

Chapitre 3:
**Voies de signalisation des Récepteurs Couplés
aux Protéines G (RCPG)**

Dr. Marie BIDART

Plan du cours

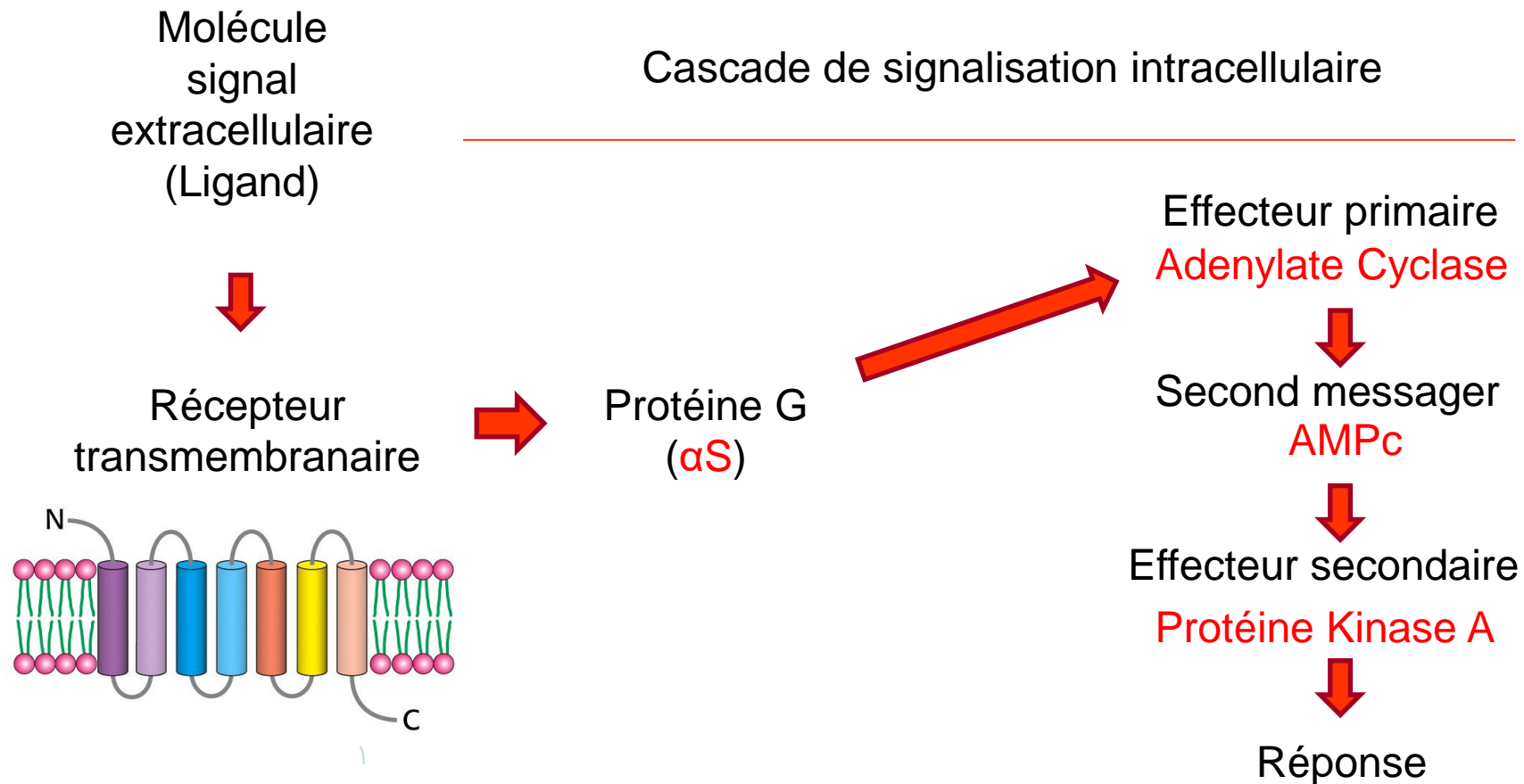
- **Les voies effectrices des protéines G**
 - ✓ Voie de l'adénylate cyclase
 - ✓ Voies des phospholipases
- **Amplification du signal**

Objectif pédagogique du cours

Connaître les deux voies de
signalisation principales des
RCPG

Les voies effectrices

a. La voie de l'adénylate cyclase



Les voies effectrices

a. La voie de l'adénylate cyclase

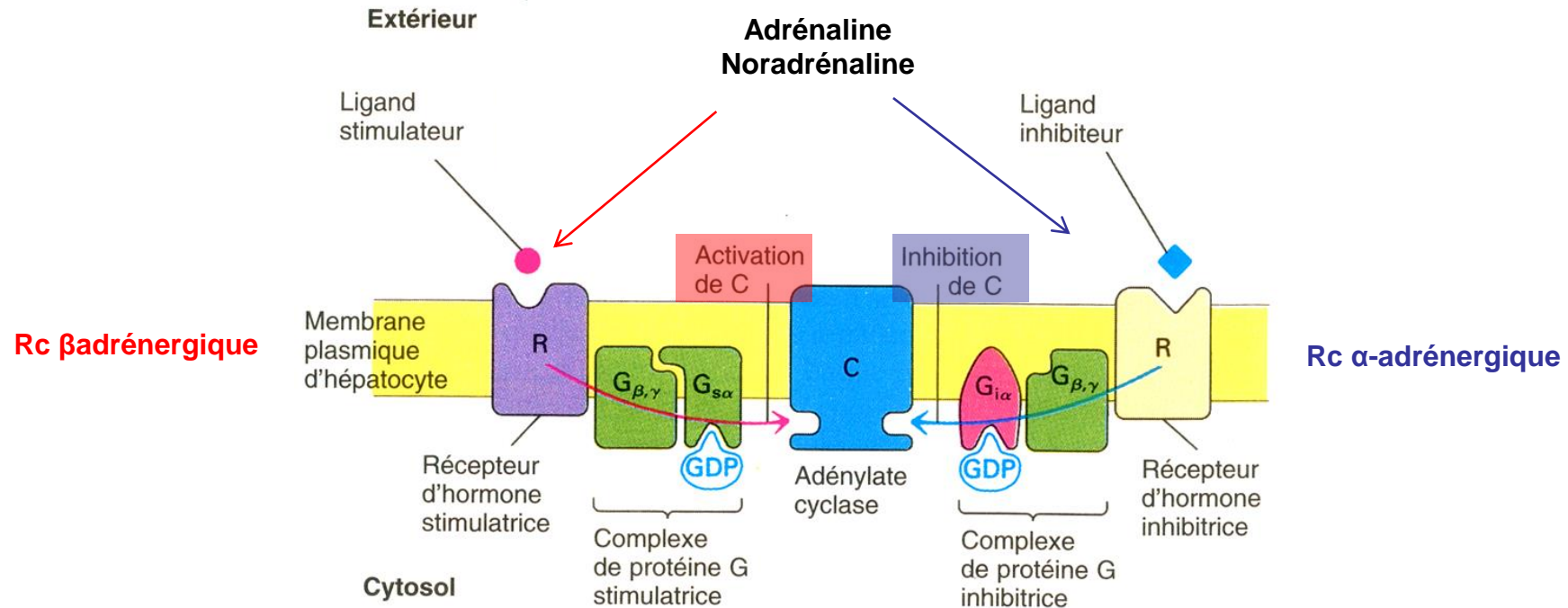
✓ L'adénylate cyclase

- Glycoprotéine transmembranaire
- 9 isoformes
- Régulation :
 - Sites de liaison Gs et Gi

Les voies effectrices

a. La voie de l'adénylate cyclase

✓ L'adénylate cyclase, régulation



Les voies effectrices

a. La voie de l'adénylate cyclase

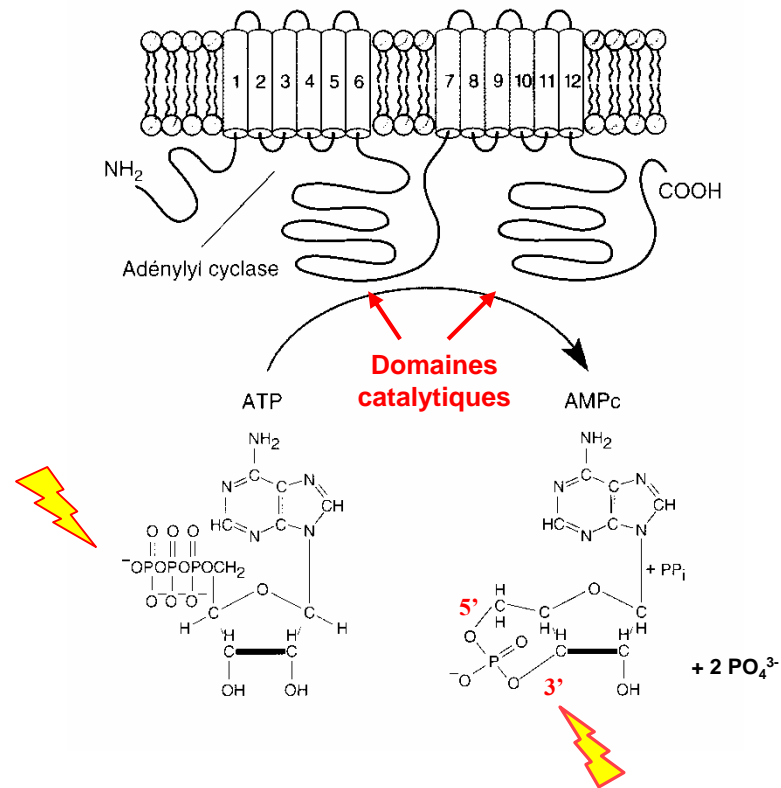
✓ L'adénylate cyclase

- Glycoprotéine transmembranaire
- 9 isoformes
- Régulation :
 - Sites de liaison Gs et Gi
 - Possède des sites de régulation de l'activité enzymatique qui peuvent être phosphorylés par les protéines kinases A et C (PKA et PKC) ou les kinases calcium calmoduline dépendantes → rétrocontrôle
- 2 sites catalytiques intracellulaire
- Rôle : Hydrolyser l'ATP en AMP cyclique

Les voies effectrices

a. La voie de l'adénylate cyclase

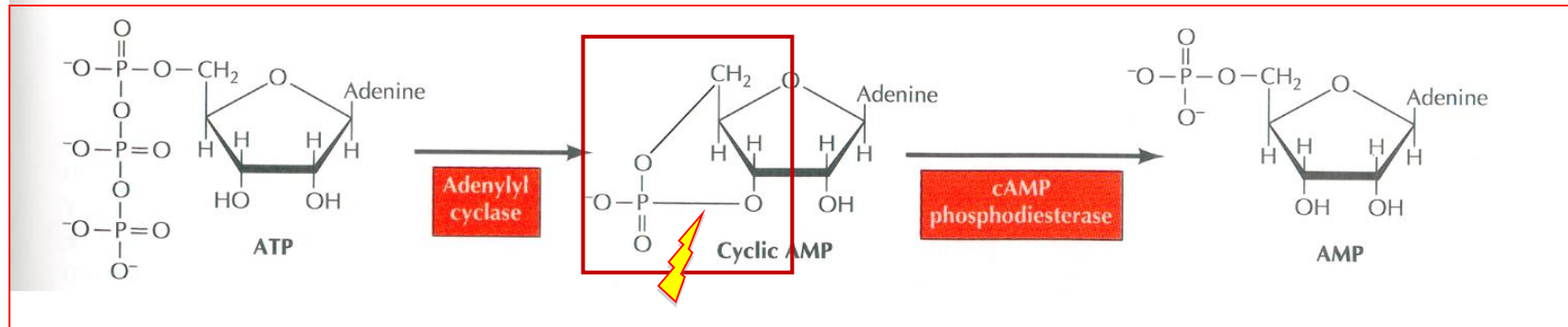
✓ L'adénylate cyclase



Les voies effectrices

a. La voie de l'adénylate cyclase

✓ L'AMPc



Le 3', 5'AMP cyclique

Les voies effectrices

a. La voie de l'adénylate cyclase

✓ L'AMPc

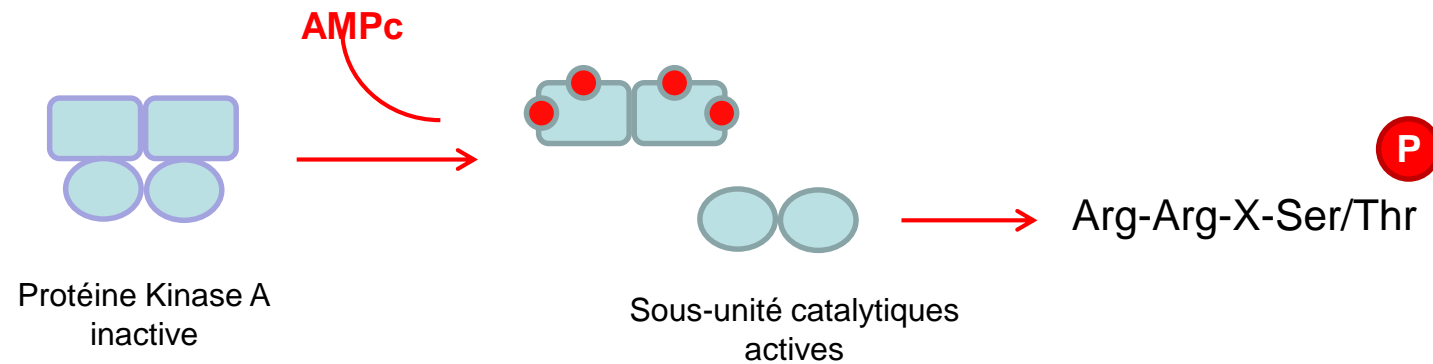
- Active des protéines kinases dites AMPc-dépendante (PKA)
- Active également les canaux cationiques non sélectifs présents dans les cellules cardiaques du nœud sinusal
- Demi-vie courte
- Dégradé par des phosphodiesterases (PDE) en 5' AMP inactif

Les voies effectrices

a. La voie de l'adénylate cyclase

✓ La protéine Kinase A

- Protéine-Kinase AMPc dépendante
- Hétérotétramère cytosolique
- Répartition ubiquitaire



- Diversité des substrats

Les voies effectrices

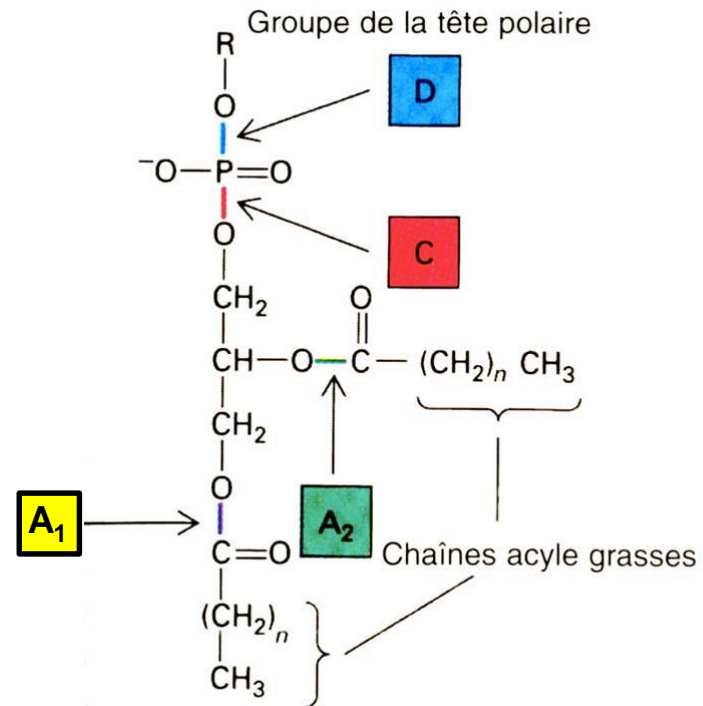
a. La voie de l'adénylate cyclase

- ✓ **La réponse** : Diversité des substrats → **action multiple de l'AMPc**
 - Métabolisme énergétique (glycogénolyse, lipolyse)
 - Activation de la contraction et du rythme cardiaque (inotropisme positif et chronotropisme positif)
 - Transcription du génome via CREB ...

Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases

- ✓ Enzymes hydrolysant les liaisons esters des phospholipides



Les voies effectrices

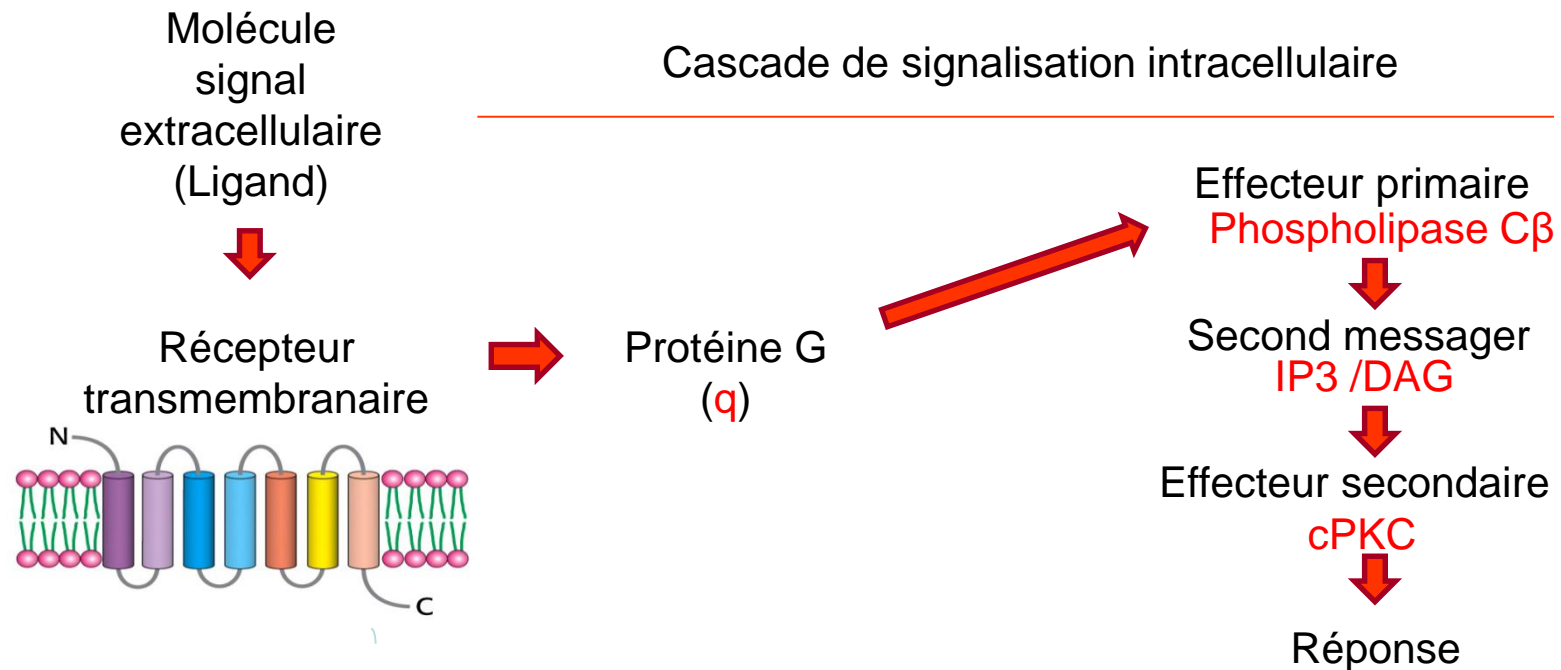
b. Voies des phospholipases

- ✓ Enzymes hydrolysant les liaisons esters des phospholipides
- ✓ Multiplicité des seconds messagers
 - Inositol triphosphate (IP3)
 - Diacylglycérol (DAG)
 - Acide arachidonique (AA)
 - Thromboxanes
 - Leukotriènes
- ✓ Activées par RCPG ou influx de calcium dans la cellule

Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases

✓ La phospholipase C



Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases, la phospholipase $c\beta$

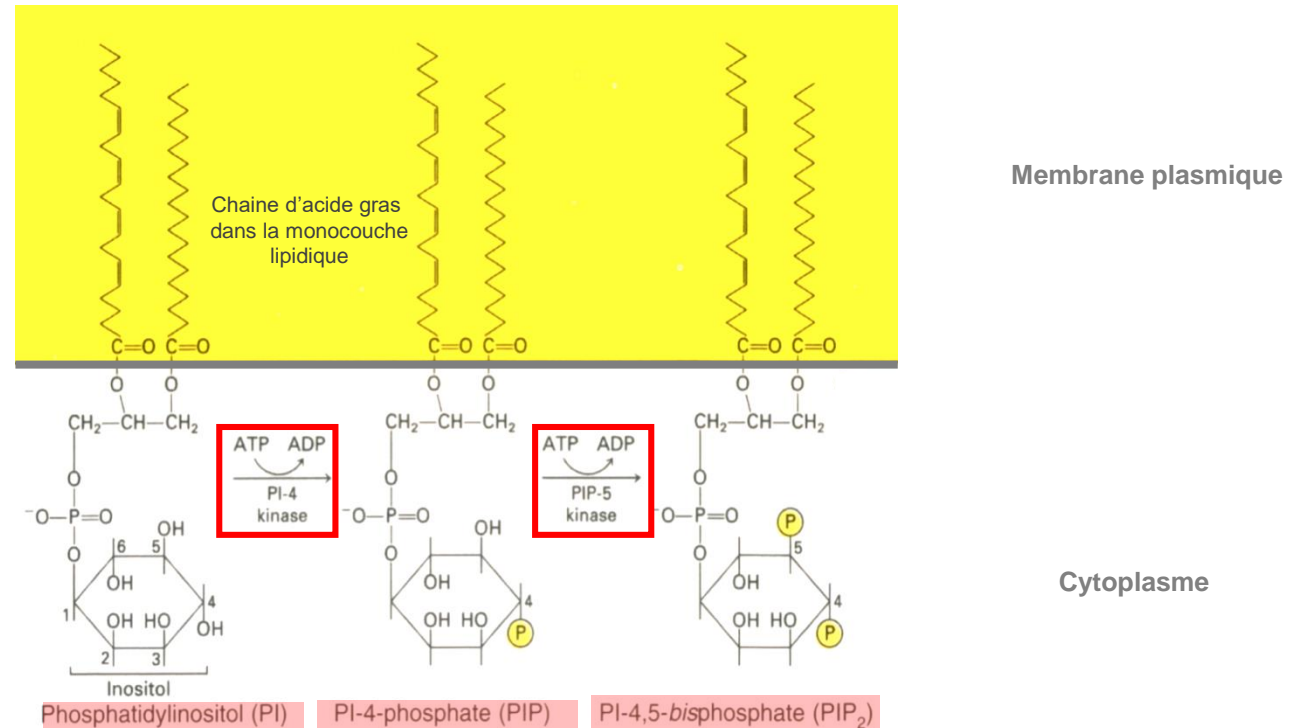
✓ La phospholipase $C\beta$

- Enzyme transmembranaire
- **Activée par Gq**
- 4 domaines caractéristiques
 - EF HAND - site de reconnaissance du calcium
 - C2 – site reconnaissance Gq
 - *Plekstrin Homology* (PH) - spécificité de la phospholipase
 - Domaine catalytique
- Production second messenger IP3 et DAG
- Hydrolyse spécifiquement les phosphatidylinositol monophosphate et diphosphate (PIP et PIP2)

Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases, la phospholipase $c\beta$

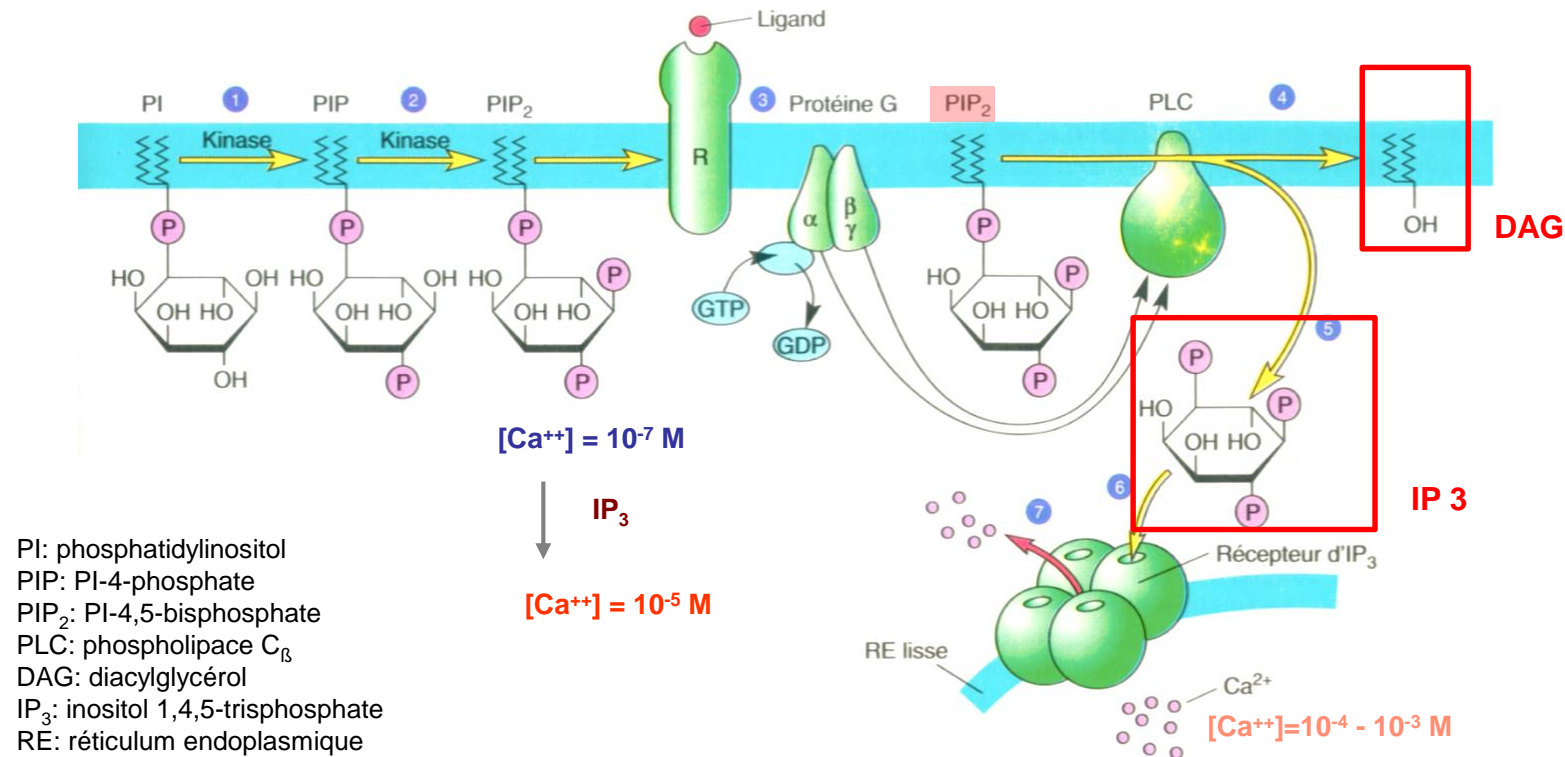
✓ La phospholipase $C\beta$, synthèse de PIP₂



Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases , la phospholipase $c\beta$

- ✓ La phospholipase $C\beta$, Hydrolyse PIP_2 et synthèse de IP_3 et DAG

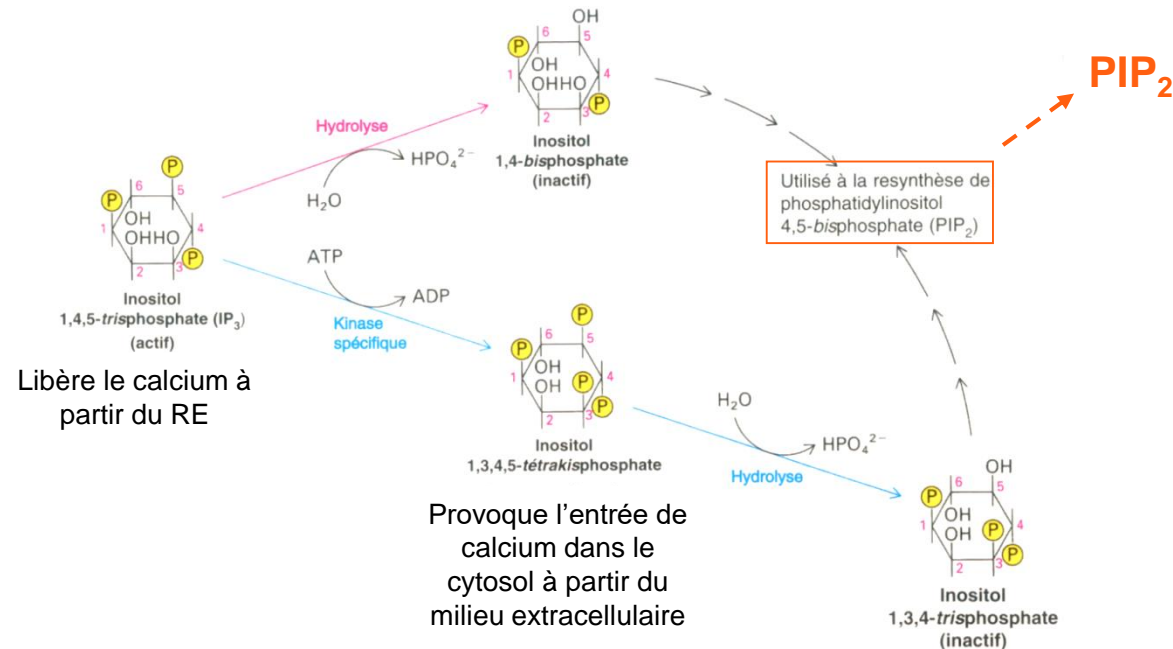


Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases , la phospholipase $c\beta$

✓ L'inositol tri-phosphate (IP3)

- Produit par hydrolyse de PIP2
- Active les récepteurs canaux calciques de le membrane du RE
- Durée de vie brève, recyclé

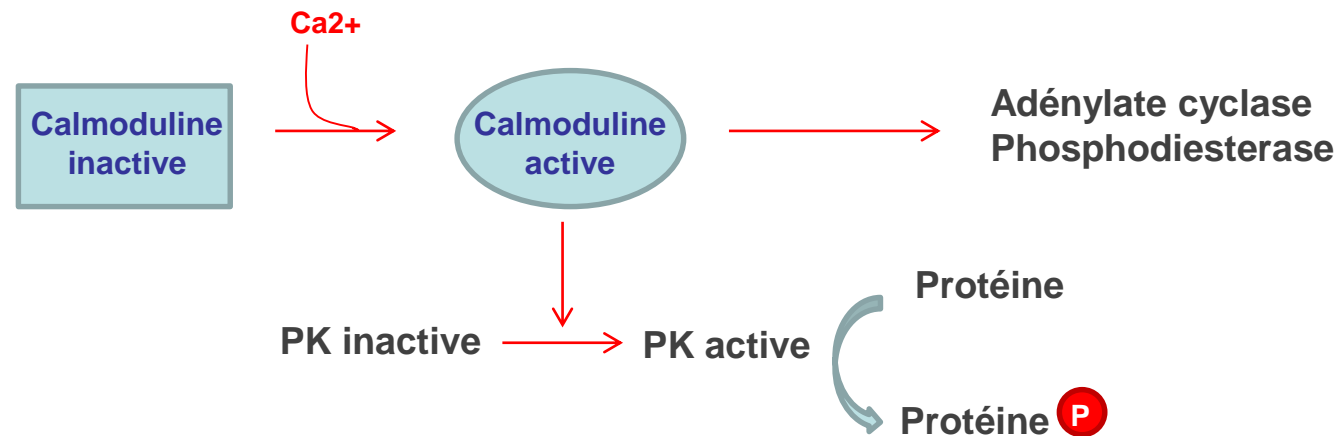


Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases , la phospholipase $c\beta$

✓ L'inositol tri-phosphate (IP3)

- Augmentation de la concentration cytosolique en Ca^{2+}
- Effets multiples

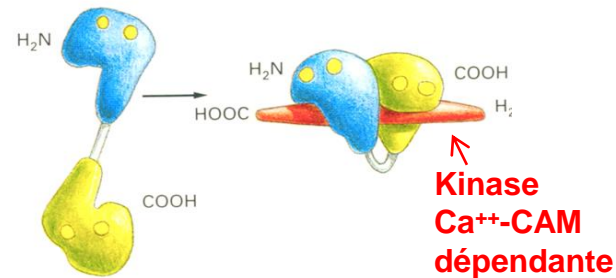


Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases , la phospholipase $c\beta$

✓ L'inositol tri-phosphate (IP3)

- Augmentation de la concentration cytosolique en Ca^{2+}
- Effets multiples
 - Exemple : Activation des protéines kinases dépendantes de la calmoduline



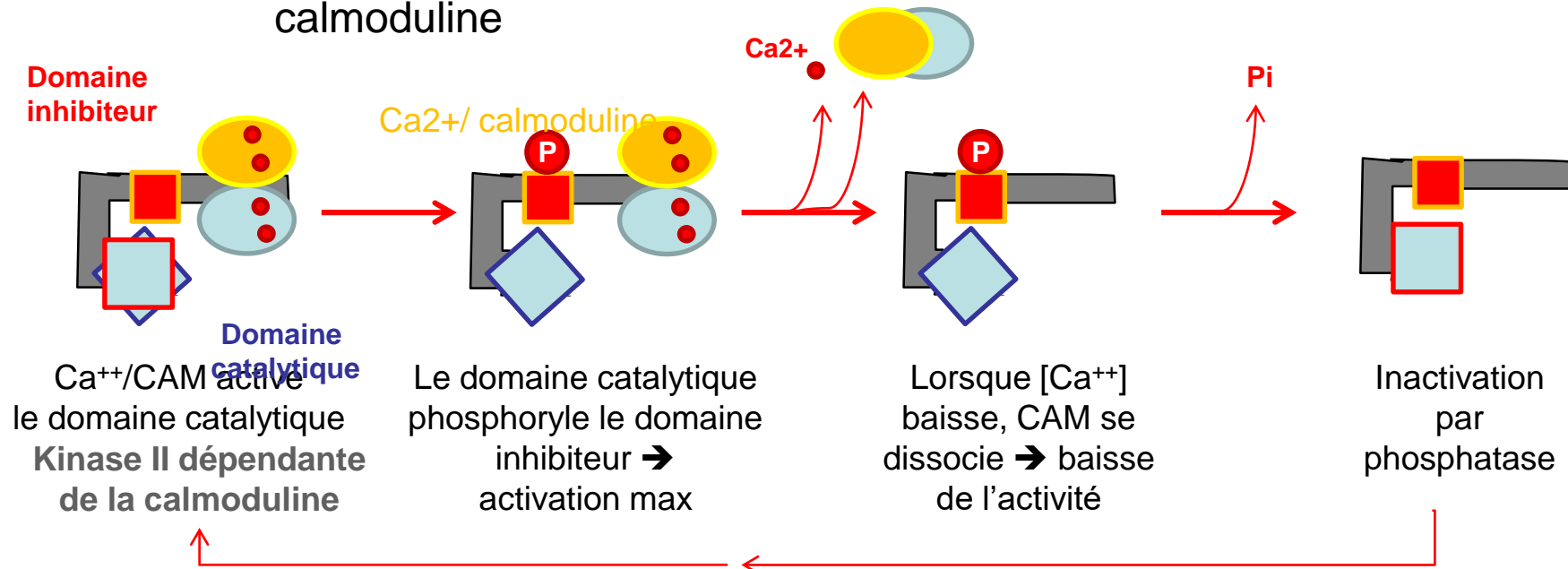
La calmoduline (CAM) lie 4 ions Ca^{++} , ce qui induit un changement de conformation

Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases , la phospholipase $c\beta$

✓ L'inositol tri-phosphate (IP3)

- Augmentation de la concentration cytosolique en Ca^{2+}
- Effets multiples
 - Exemple : Activation des protéines kinases dépendantes de la calmoduline



Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases , la phospholipase $c\beta$

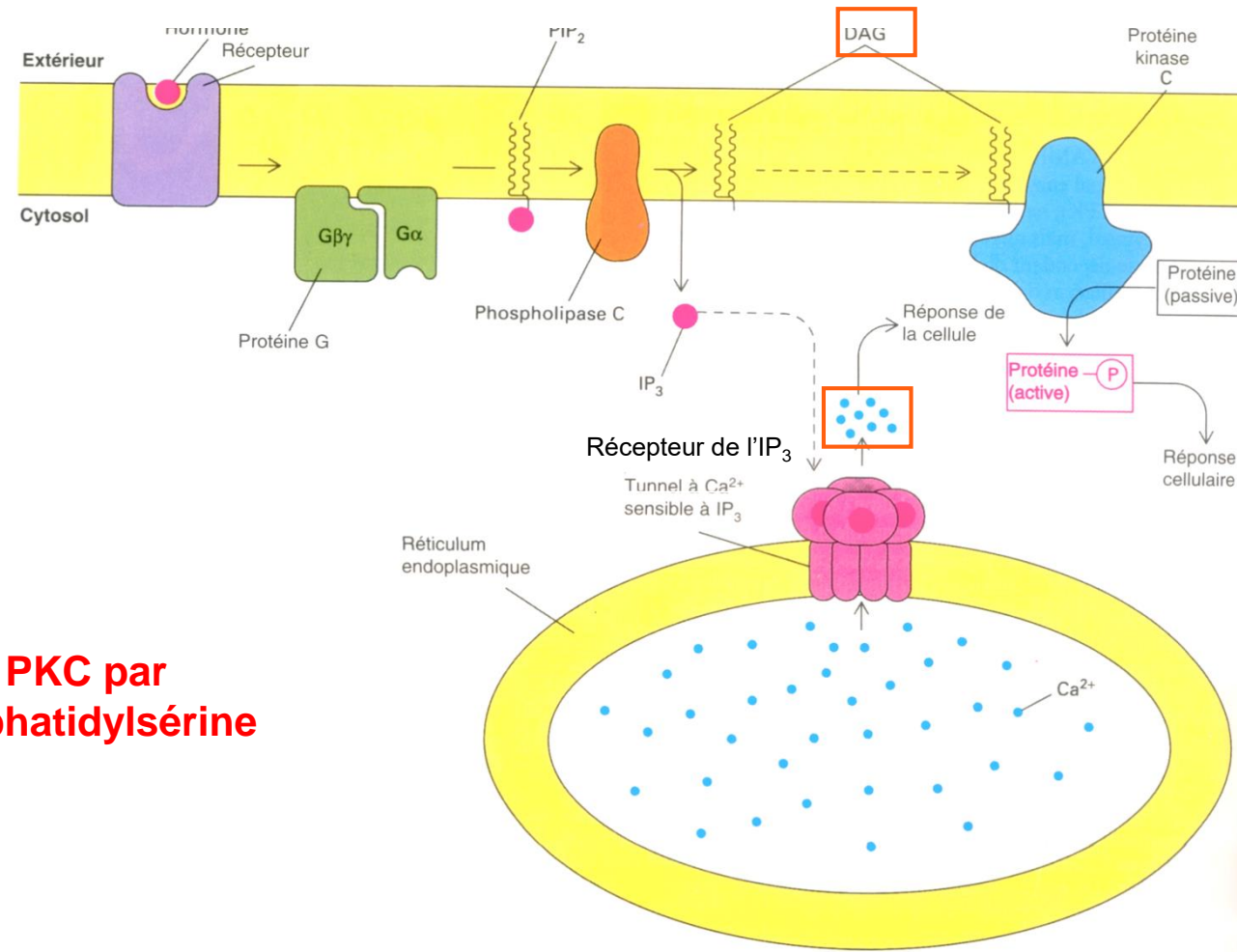
✓ Le diacylglycérol (DAG)

- Produit par l'hydrolyse de phospholipides
- Reste ancré à la membrane plasmique
- Deux rôles potentiels dans la transmission des signaux
 - Active PKC
 - Clivé, il libère de l'acide arachidonique
 - second messenger
 - synthèse éicosanoïdes

Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases , la phospholipase c β

✓ La PKC



**Activation de la PKC par
DAG + Ca $^{++}$ + phosphatidylsérine**

Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases , la phospholipase $c\beta$

✓ La PKC

- enzyme cytosolique ou membranaire
- Un domaine régulateur en N-terminal
- Un domaine catalytique en C-terminal à **activité sérine/thréonine kinase**
- 4 domaines fonctionnels
 - C1 : DAG
 - C2 : Calcium
 - C3 : ATP
 - C4 : substrat
- Fonctions multiple

régulateur

catalytique

Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases , la phospholipase $c\beta$

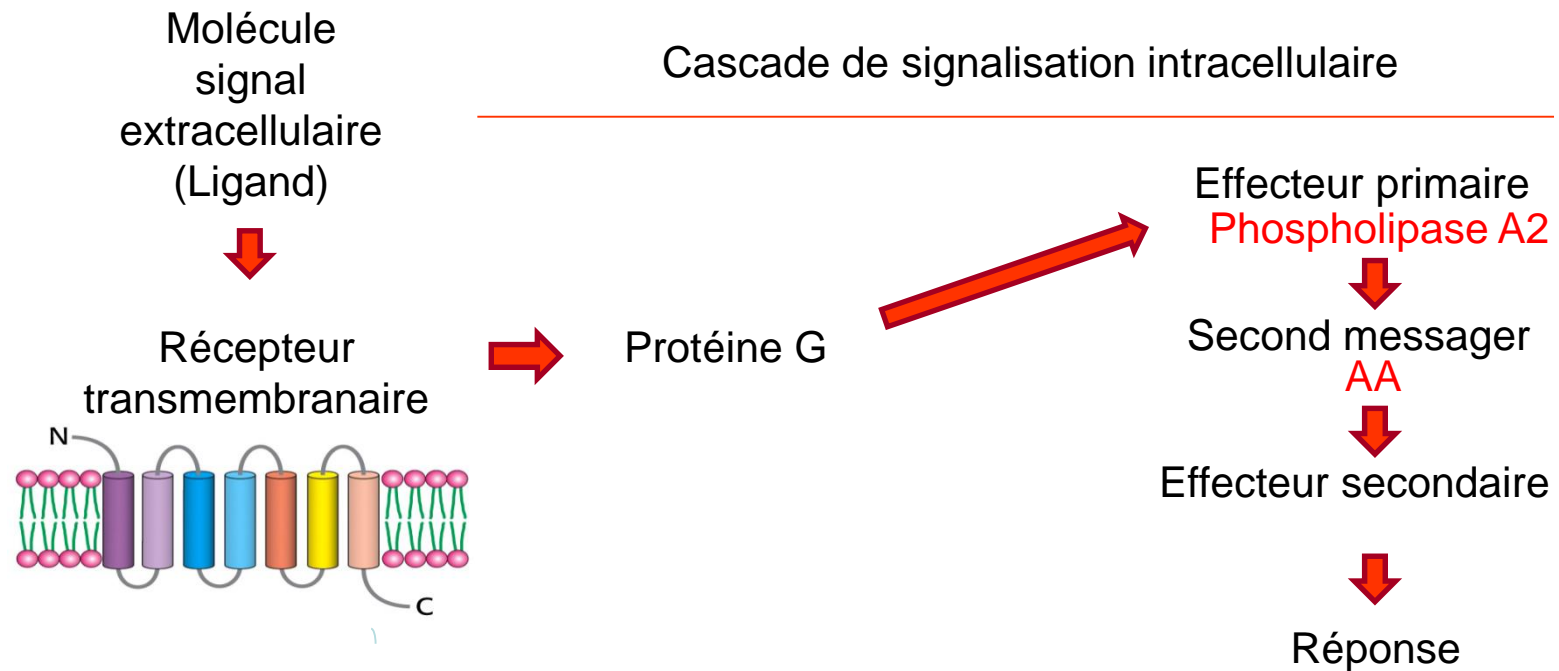
✓ La réponse

- Contrôle de l'expression génique (processus prolifération cellulaire)
- Construction du cytosquelette
- Excitabilité cellulaire et transduction membranaire

Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases

✓ La phospholipase A2

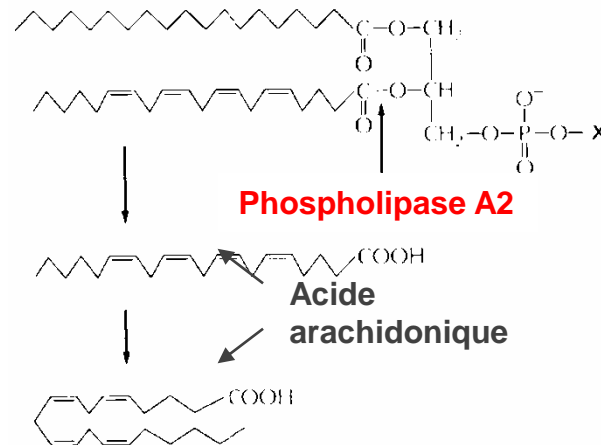


Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases

✓ La phospholipase A2

- Enzyme cytosolique à translocation membranaire en présence de Calcium
- Activé par certains RCPG couplés à protéine $G\alpha_{12}$
- **Hydrolyse une fonction ester des phospholipides membranaires (phosphatidylcholine) pour libérer l'acide arachidonique**

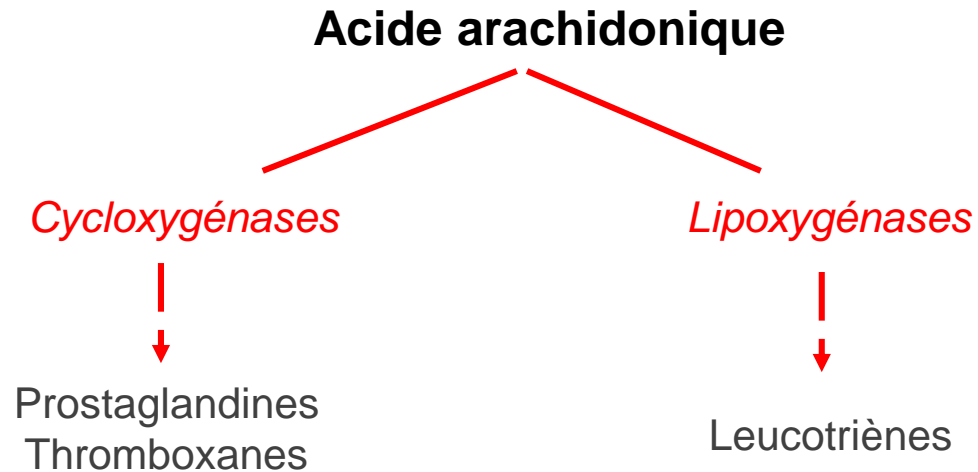


Les voies effectrices

b. Voies des phospholipases , la phospholipase A2

✓ L'acide arachidonique

- ✓ Précurseur de la synthèse des **eicosanoides**



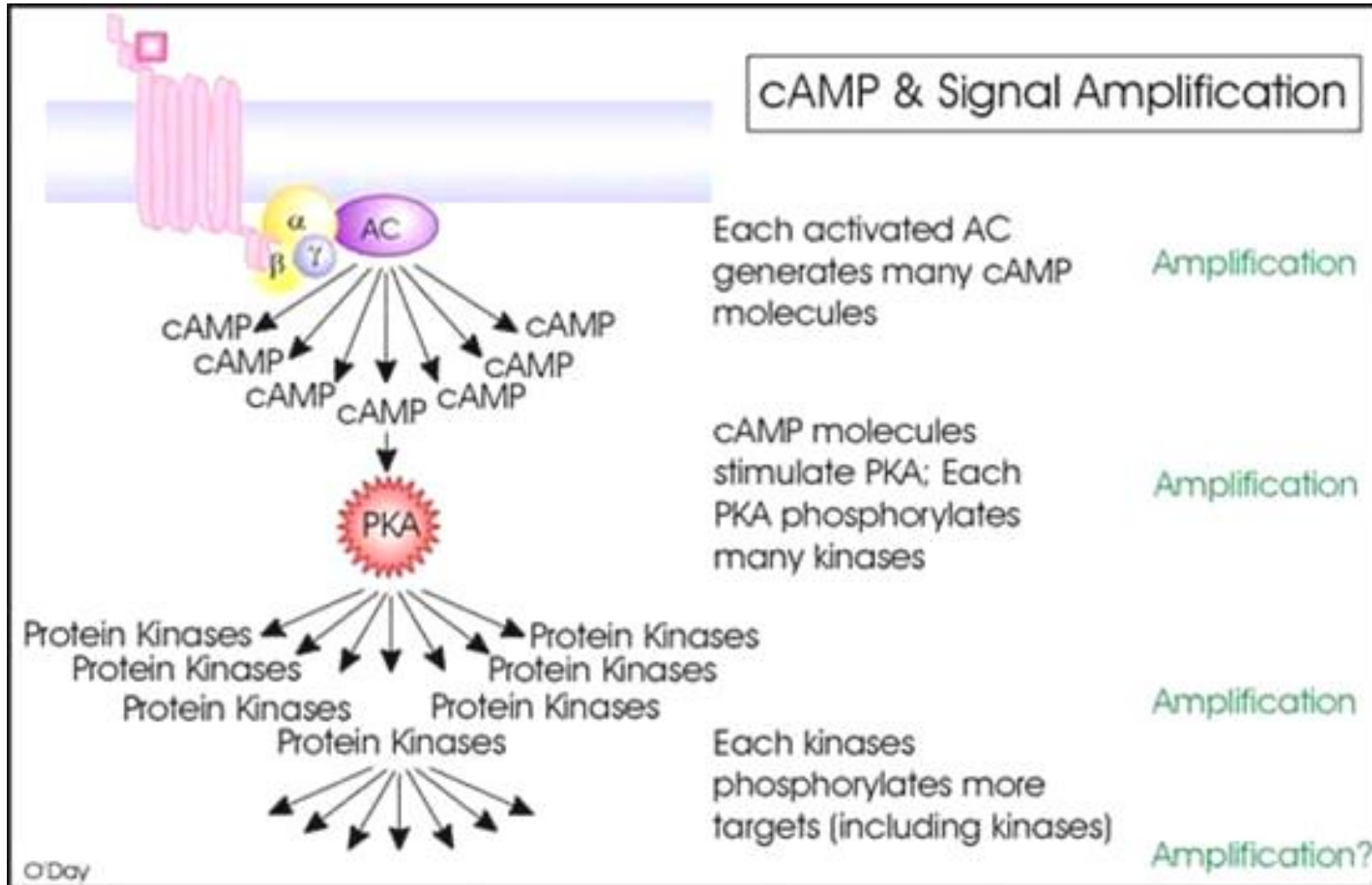
- ✓ Rôle de messenger

Les voies effectrices

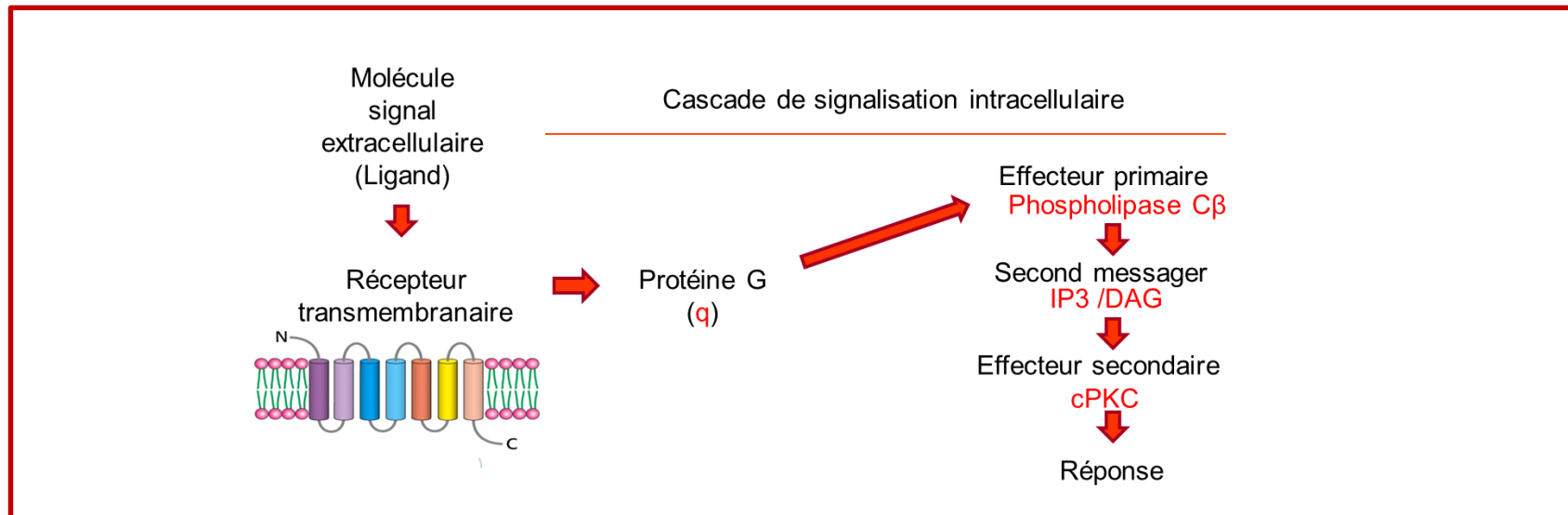
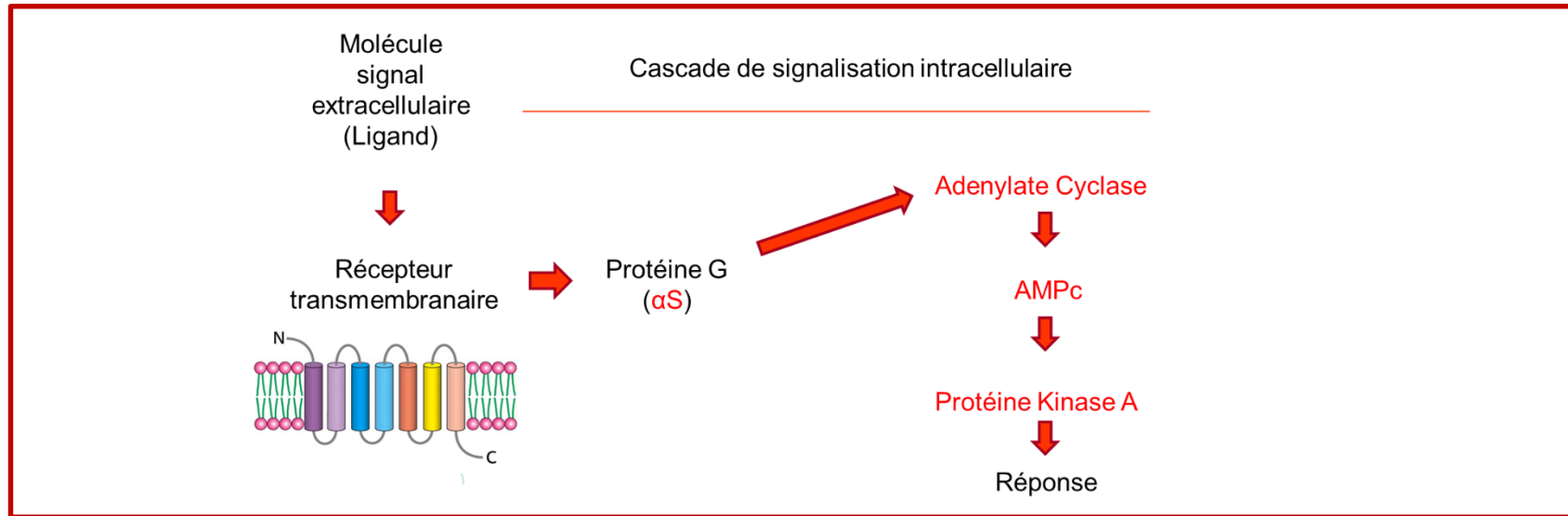
b. Voies des phospholipases , la phospholipase A2

- ✓ **La réponse : l'action des eicosanoides**
 - Prostaglandines (PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$)
 - Contraction du muscle lisse : artères, myomètre, ...
 - Réponse inflammatoire
 - Thromboxanes (TXA_2) :
 - Coagulation: agrégation plaquettaire
 - Leucotriènes :
 - Réponse inflammatoire
 - Contraction du muscle lisse: bronches, ...
 - Par l'intermédiaire de RCPG

Amplification du signal



Messages essentiels du cours



Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.