

Chapitre 4:
**Récepteurs Couplés aux Protéines G :
pathologies et thérapeutiques**

Dr. Marie BIDART

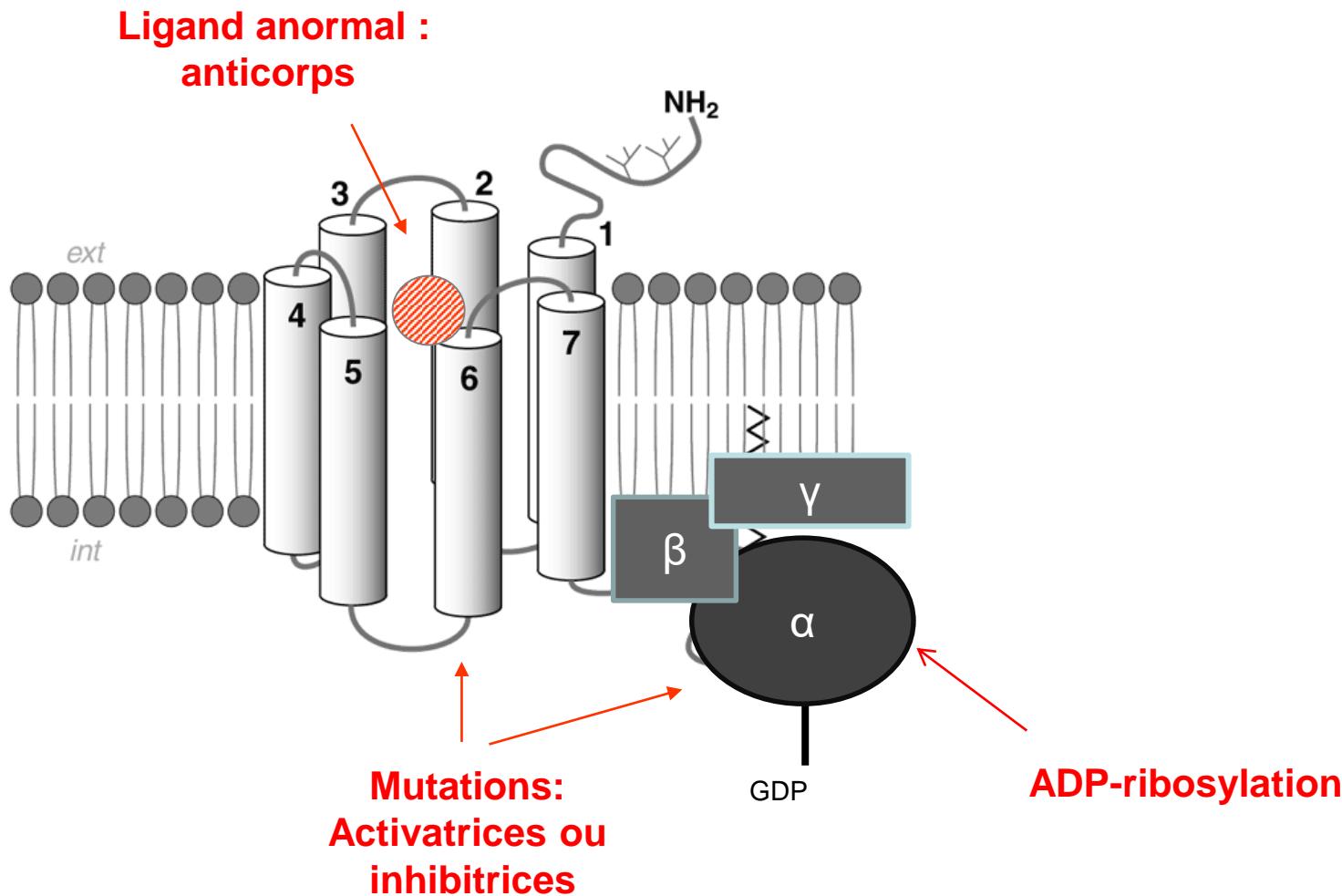
Plan du cours

- ✓ RCPG et pathologies
- ✓ RCPG et implications thérapeutiques

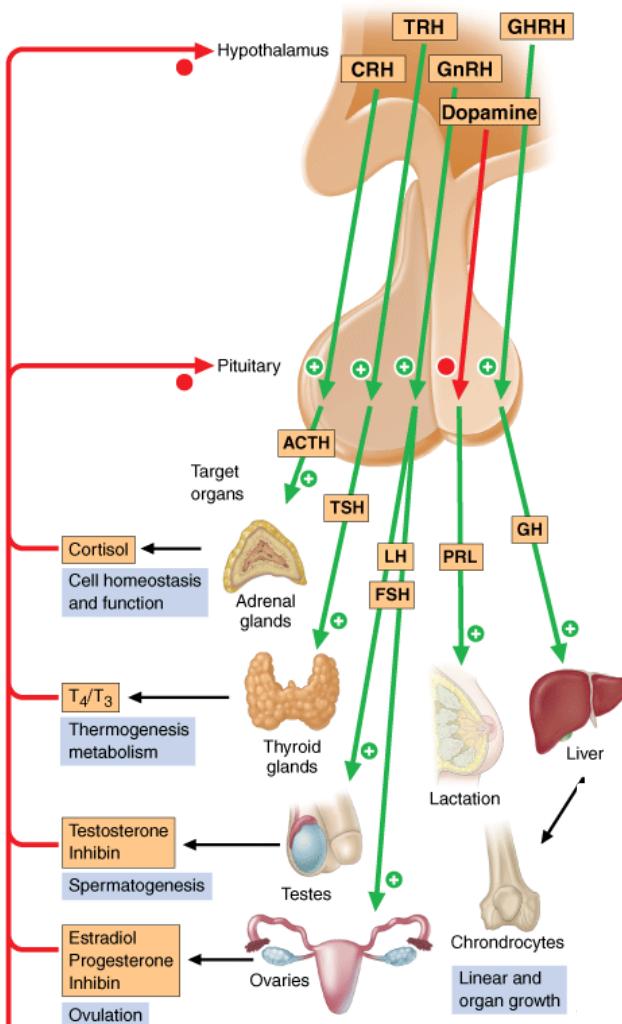
Objectif pédagogique du cours

- Appréhender l'importance de ces récepteurs dans les processus physiopathologiques

RCPG et pathologies humaines



RCPG et pathologies humaines



Pathologies liées au récepteur

➤ Activation des récepteurs

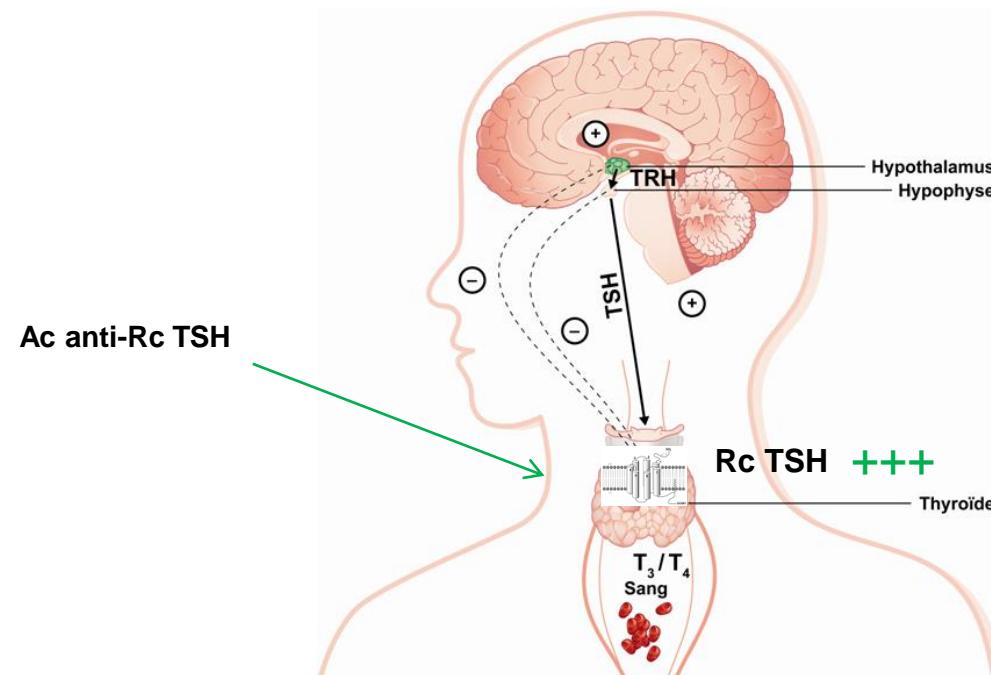
- Auto-anticorps

- Récepteur de la TSH → Hyperthyroïdie (Maladie de Basedow)

- Mutation

- Récepteur de la TSH → Hyperthyroïdie
- Récepteur à la LH → Puberté précoce

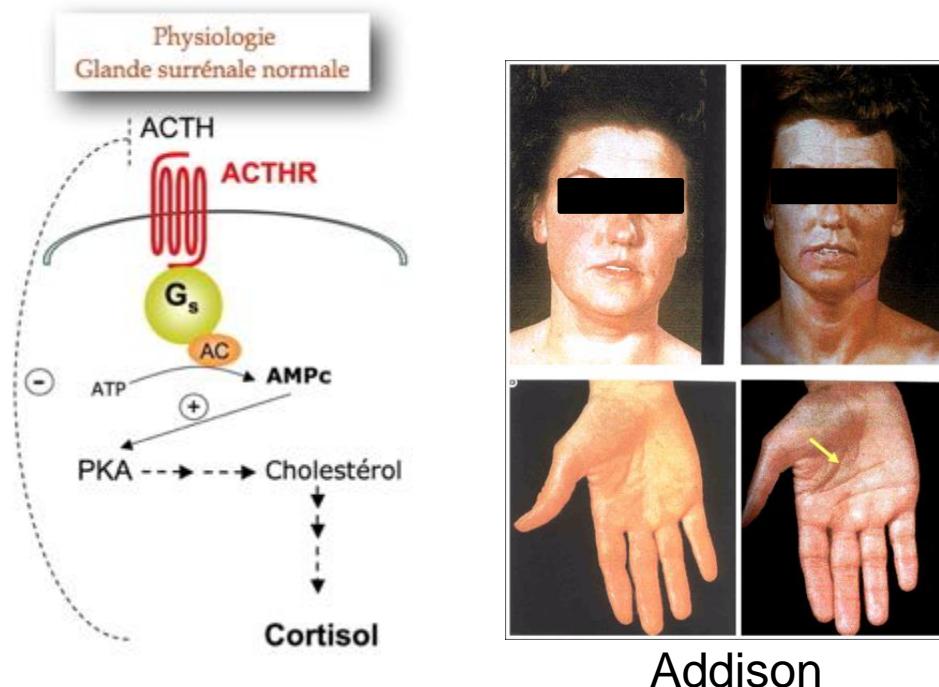
Basedow



Pathologies liées au récepteur

➤ Inactivation des récepteurs

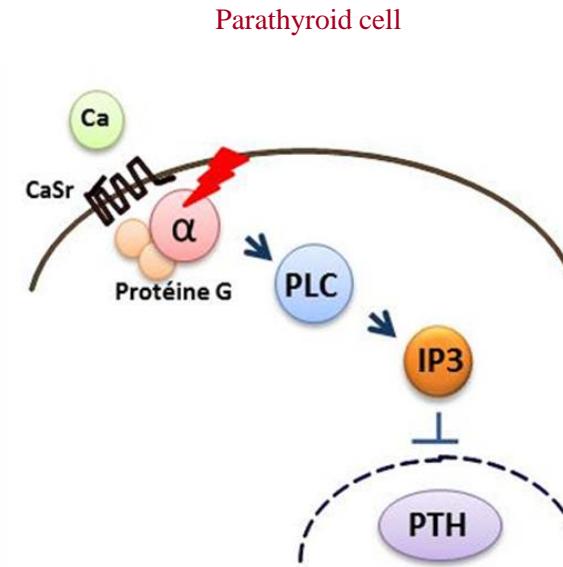
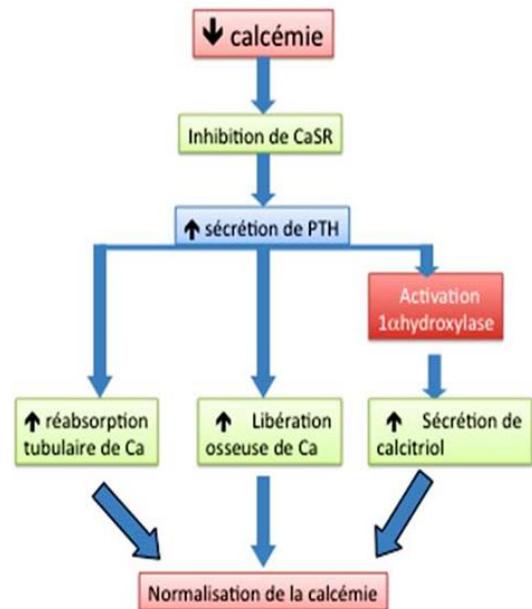
- Mutation
 - Récepteur de l'ACTH → Déficit en glucocorticoïdes



Pathologies liées au récepteur

➤ Inactivation des récepteurs

- **Mutation**
 - Récepteur du Ca^{++} → Hypercalcémie, hyperparathyroïdie



Pathologies liées au récepteur

✓ **Inactivation des récepteurs**

- **Mutation**

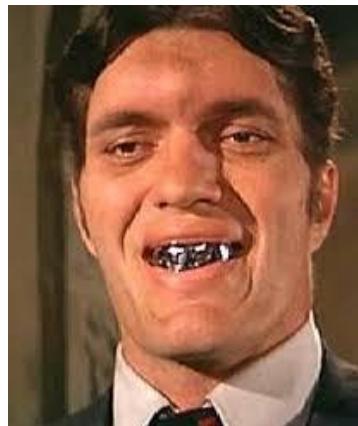
- Récepteur de l'ACTH → Déficit en glucocorticoïdes
- Récepteur du Ca⁺⁺ → Hypercalcémie, hyperparathyroïdie
- Récepteur de la TSH → Hypothyroïdie congénitale



Pathologies liées au protéine G

➤ Mutations activatrices / inhibitrices :

- Acromégalie
- L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright (Pseudohypoparathyroidie)



Acromégalie

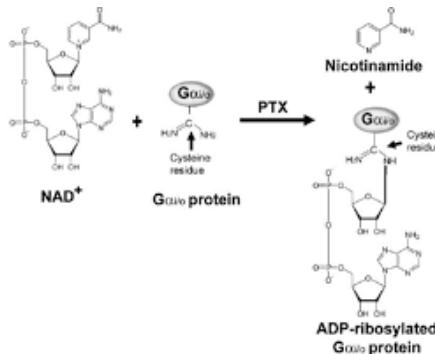


Pseudohypoparathyroidie



Pathologies liées au protéine G

➤ **ADP-ribosylation:** Substrat, NAD (nicotinamide adénine dinucléotide)



Choléra



Vibrio cholerae

Toxine
cholérique

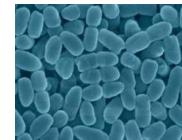
Gas
(Activation
irréversible)

AMPc ↑↑

Sécrétion
intestinale de Na⁺

Diarrée
sécrétoire,
déshydratation

Coqueluche



Bordetella pertussis

Toxine
pertussique

Gai
(Inactivation
irréversible)

AMPc ↑↑

Toux
Complications infectieuses,
hémorragiques et
neurologiques

Plan du cours

- ✓ RCPG et pathologies
- ✓ RCPG et implications thérapeutiques

RCPG et implications thérapeutiques

✓ L'exemple des récepteurs adrénergiques :

- Ligands endogènes : **cathécholamines** (adrénaline et noradrénaline)
- **Classification en α et β** basée sur les \neq d'affinité pour des analogues synthétiques
- Effets biologiques différents :
 - α : vasoconstricteurs
 - β : vasodilatateurs
- Sous-classification des α et β basée sur les \neq d'affinité pour d'autres analogues synthétiques

RCPG et implications thérapeutiques

- L'exemple des récepteurs adrénergiques :
 - Les β -bloquants sont utilisés comme antihypertenseurs
 - Inconvénients : ils bloquent les effets ino- et chronotropes de l'adrénaline mais aussi les effets vaso- et bronchodilatateurs
➔ contre-indiqué chez les asthmatiques.
 - Avantage des β_1 -bloquants sélectifs: n'agissent qu'au niveau cardiaque sauf à trop fortes doses \leftrightarrow perte de sélectivité car se lient alors aussi aux récepteurs β_2 !!!.



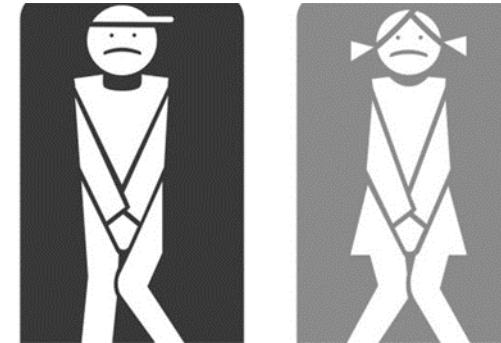
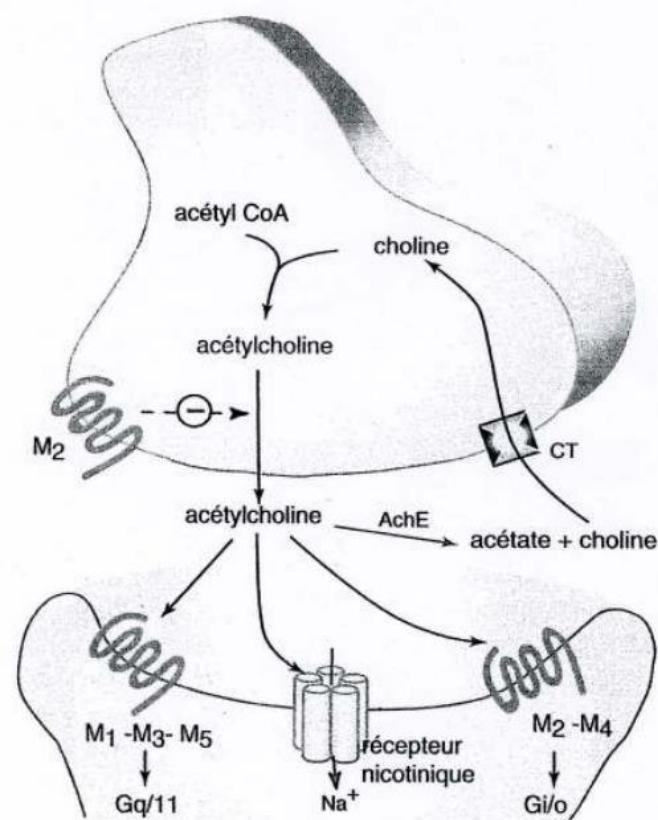
RCPG et implications thérapeutiques

- L'exemple des récepteurs adrénergiques :
 - Les β -mimétiques sont utilisés comme broncho-dilatateurs dans l'asthme et comme myorelaxants dans les menaces d'accouchement prématuré.
 - Inconvénients : Ils mimétisent les effets myorelaxants de l'adrénaline mais stimulent aussi les effets cardiaques : palpitations, hypertension.
 - Avantages des β_2 -mimétiques : n'agissent que sur le muscle lisse, sauf à trop fortes doses $\leftarrow \rightarrow$ perte de sélectivité car se lient alors aussi aux récepteurs β_1 !!!



RCPG et implications thérapeutiques

✓ L'exemple des récepteurs cholinergiques :



M3

RCPG et implications thérapeutiques

✓ L'exemple des récepteurs histaminiques :

Type	Proteine G	Localisation	fonction
H1	Gq/11	Muscles lisses	contraction des muscles lisses, bronchoconstriction, tachycardie
		Endothélium	vasodilatation
		SNC	maintien de l'état de veille
H2	Gs	Muscle lisse (intestin)	Régulation de l'acide gastrique



Messages essentiels du cours

- ✓ Implication pathologique
 - Génétique
 - Auto-immune
 - Infectieux

- ✓ Cibles thérapeutiques +++
 - Ex : Rc β -adrenergique
 - Sélectivité dose dépendante

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.