

Chapitre 7:
Adaptation de la cellule cible

Dr. Marie BIDART

Plan du cours

- Introduction
- La désensibilisation :
 - Inactivation des récepteurs
 - Les kinases activées par le second messager (PKA, PKC)
 - Les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK)
 - Désensibilisation homologue et désensibilisation hétérologue
 - Régulation négative des récepteurs
 - Dégradation des récepteurs
 - Diminution de la synthèse des récepteurs
 - Modification de la transduction du signal
- L'hypersensibilisation
- L'internalisation des récepteurs
- Adaptation, prise en charge thérapeutique et physiopathologie

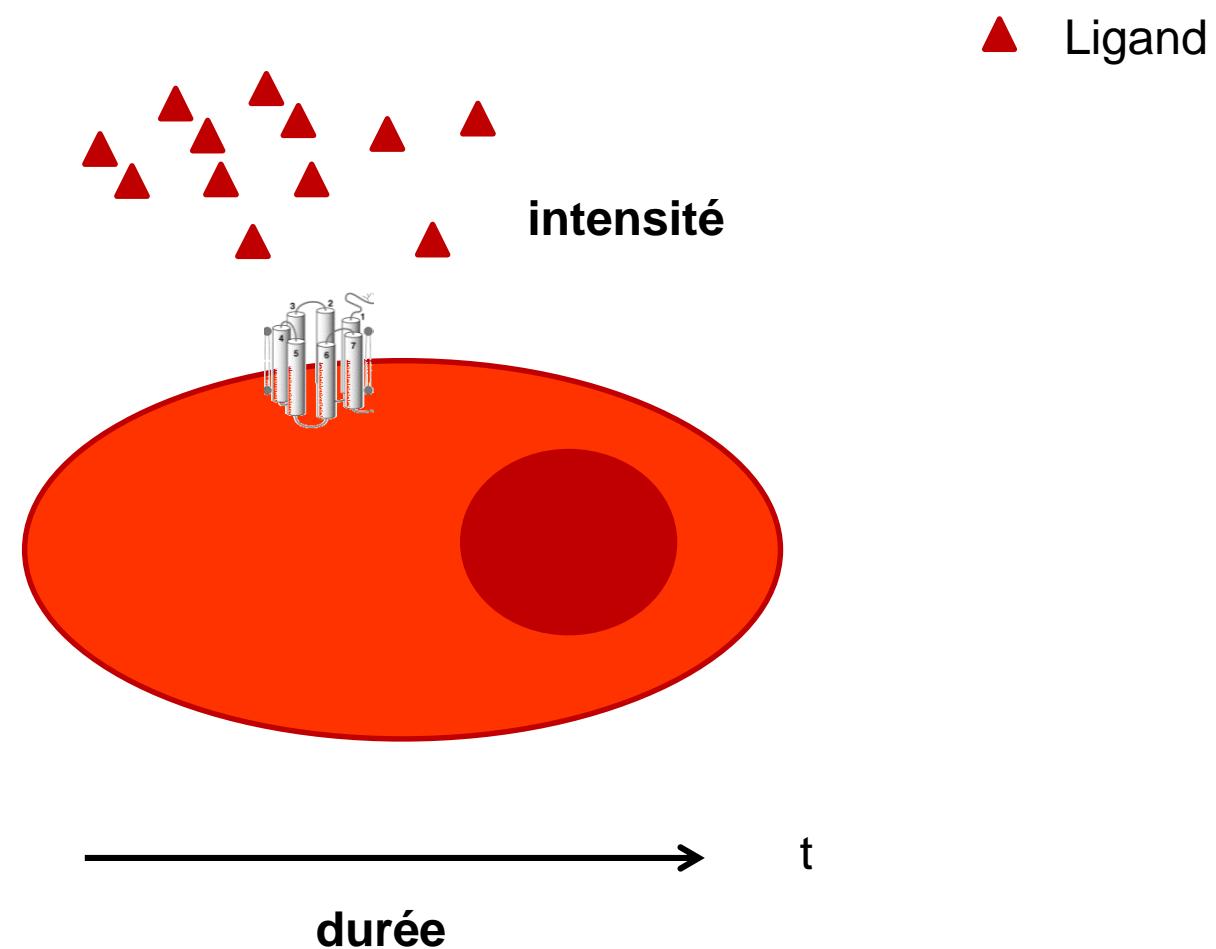
Objectifs pédagogiques du cours

Objectif 1 : Appréhender les mécanismes d'adaptation de la cellule : désensibilisation et hypersensibilisation

Objectif 2 : Comprendre quels en seront les conséquences en terme de prise en charge du patient

Introduction

Adapter sa
réceptivité de façon
réversible

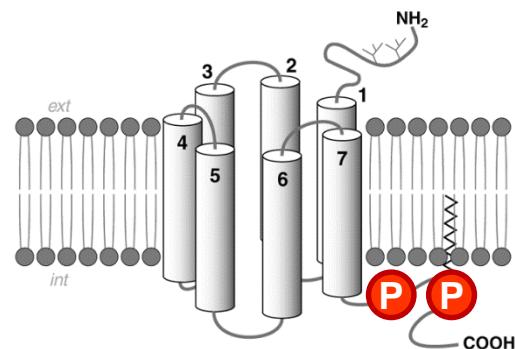


Plan du cours

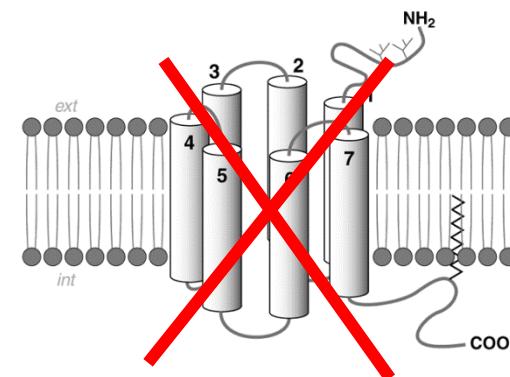
- Introduction
- La désensibilisation :
 - Inactivation des récepteurs
 - Les kinases activées par le second messager (PKA, PKC)
 - Les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK)
 - Désensibilisation homologue et désensibilisation hétérologue
 - Régulation négative des récepteurs
 - Dégradation des récepteurs
 - Diminution de la synthèse des récepteurs
 - Modification de la transduction du signal
- L'hypersensibilisation
- L'internalisation des récepteurs
- Adaptation, prise en charge thérapeutique et physiopathologie

Désensibilisation : 3 mécanismes

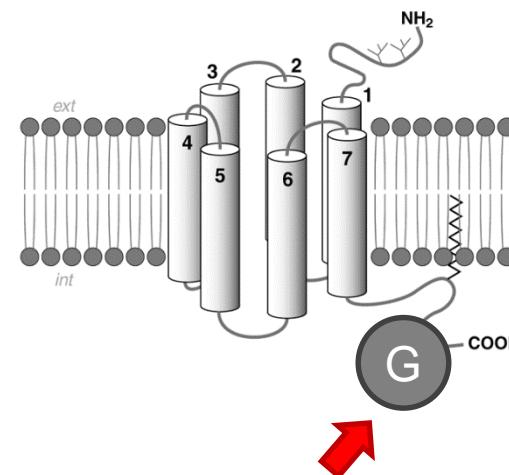
Inactivation des récepteurs



Régulation négative des récepteurs



Modification de la transduction du signal



Rapide

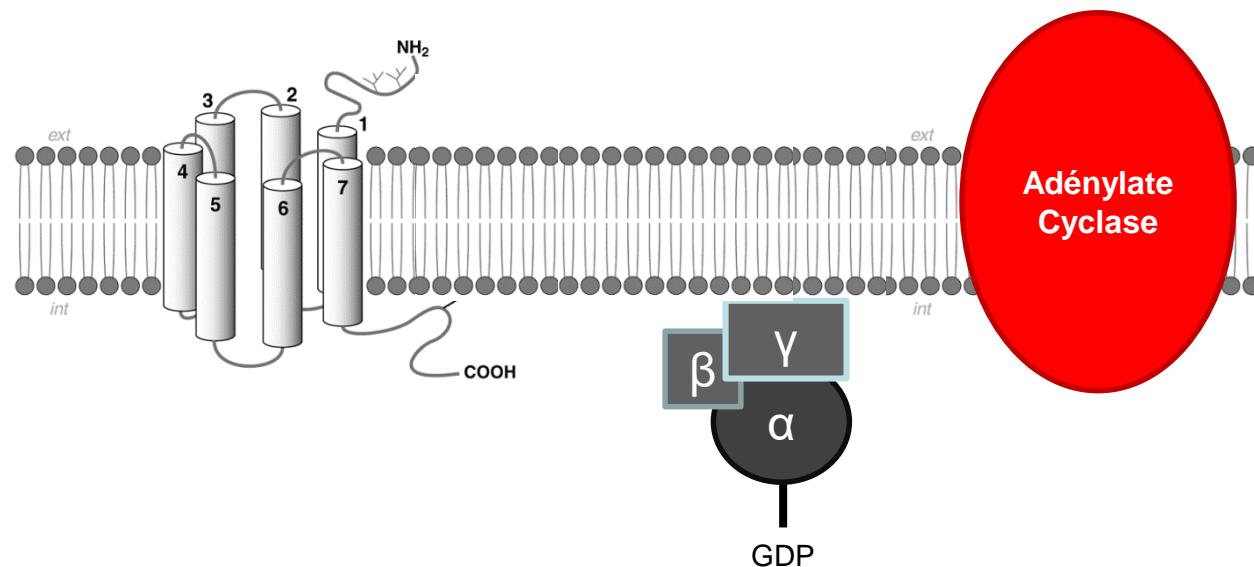
Lent

Intermédiaire

Désensibilisation, inactivation des récepteurs

- ✓ Processus **rapide**
- ✓ Induite par **l'agoniste**
- ✓ Par **phosphorylation**
- ✓ Deux grands classes de protéines kinases
 - les kinases activées par le **second messager** (PKA, PKC)
 - les kinases des récepteurs **couplés aux protéines G** (GRK)
- ✓ Valable pour tous les RCPG mais également d'autres familles de récepteurs

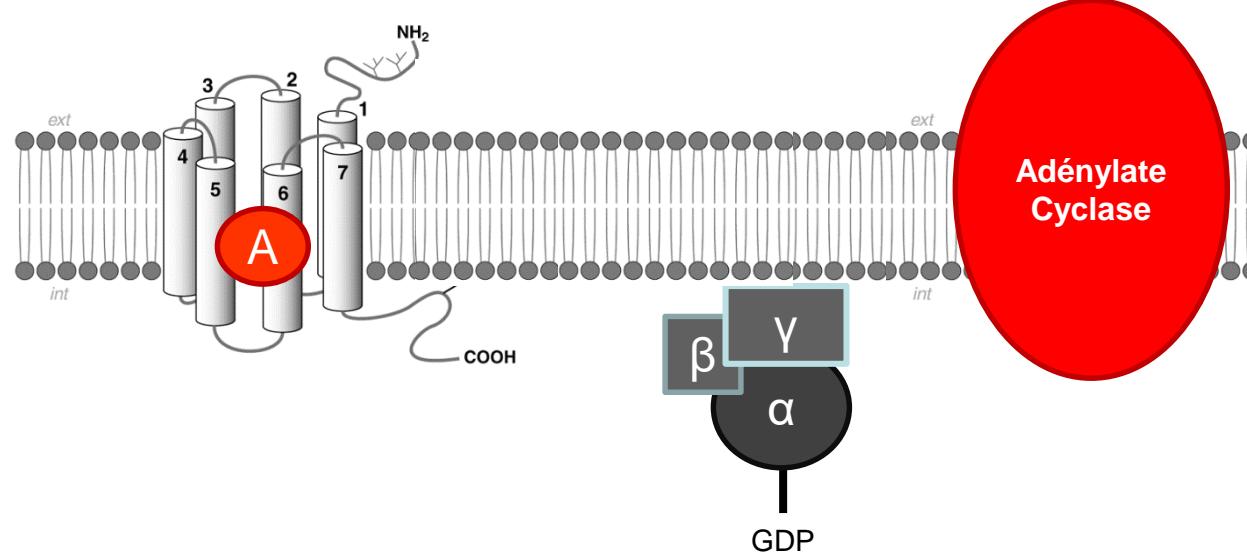
Désensibilisation, inactivation des récepteurs



Complexe Gs

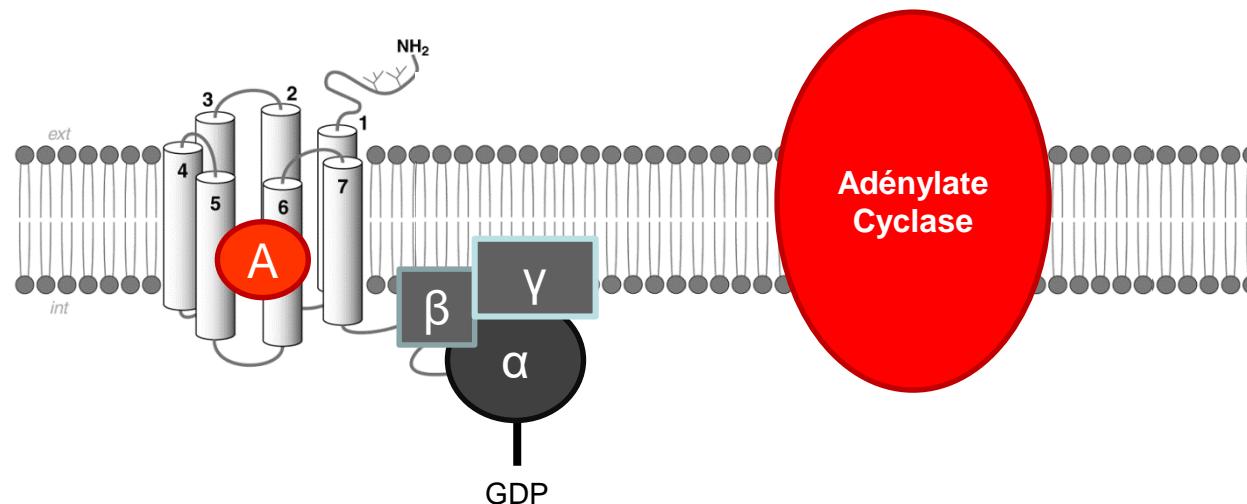
Désensibilisation, inactivation des récepteurs

Fixation de l'agoniste



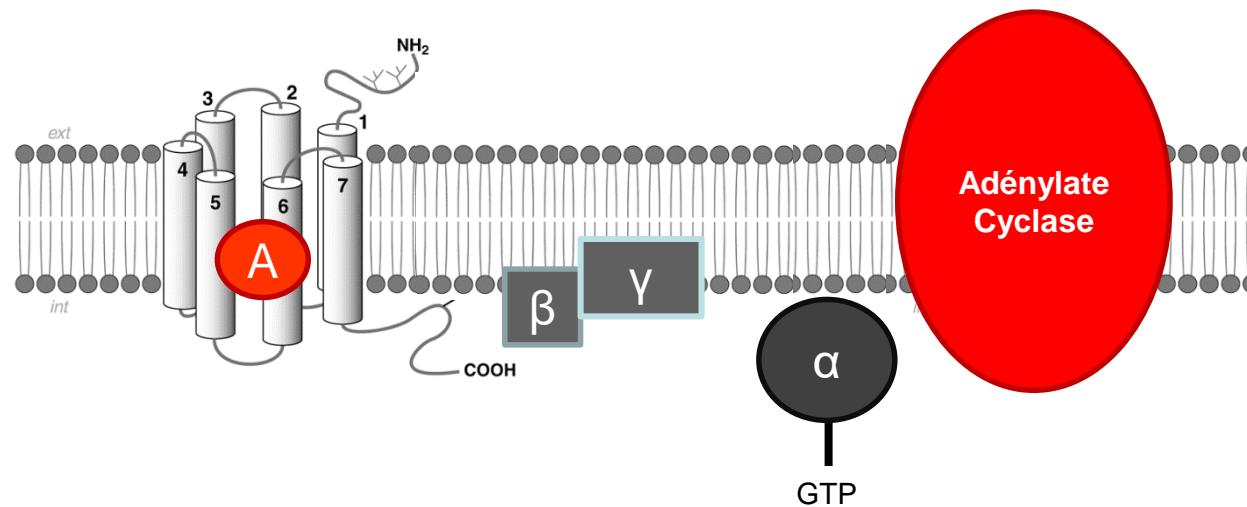
Désensibilisation, inactivation des récepteurs

Couplage récepteur-protéine G

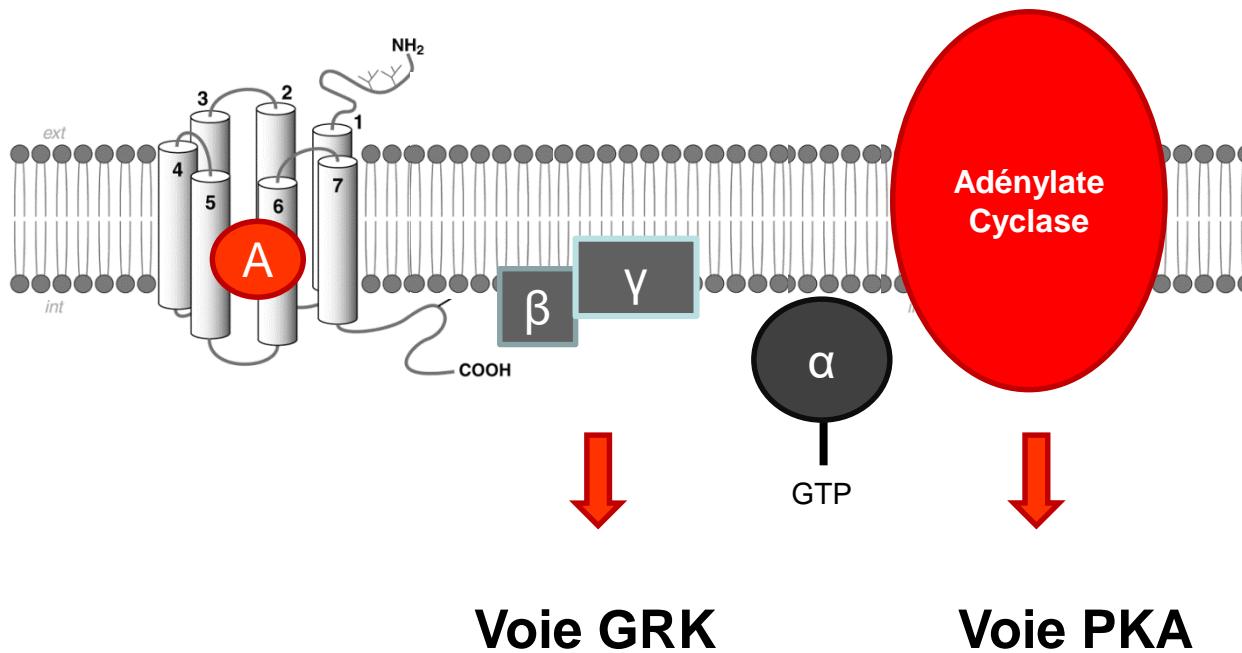


Désensibilisation, inactivation des récepteurs

Dissociation de la sous-unité α du complexe Gs

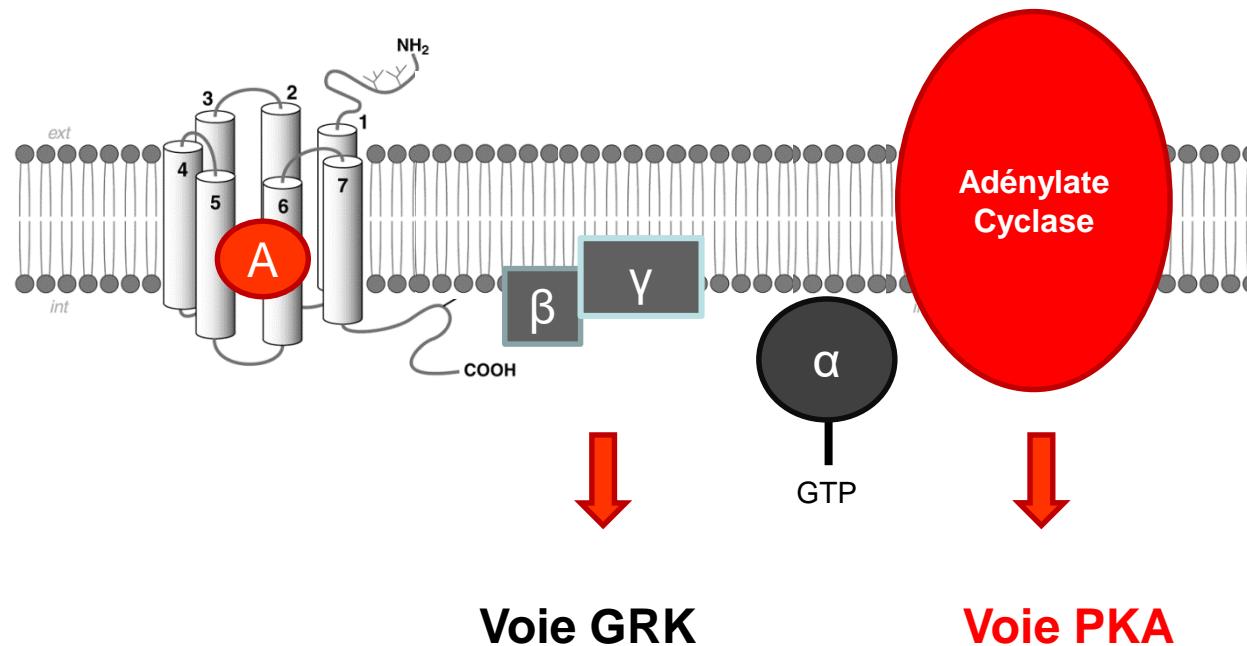


Désensibilisation, inactivation des récepteurs



Désensibilisation, inactivation des récepteurs

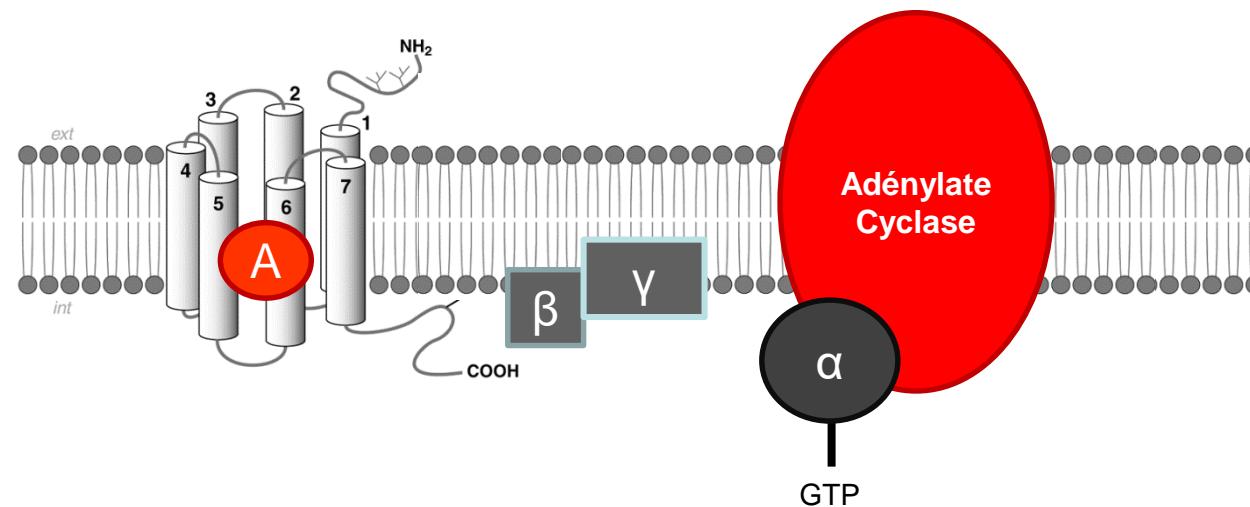
- Via les kinases activées par le second messager



Désensibilisation, inactivation des récepteurs

- Via les kinases activées par le second messager

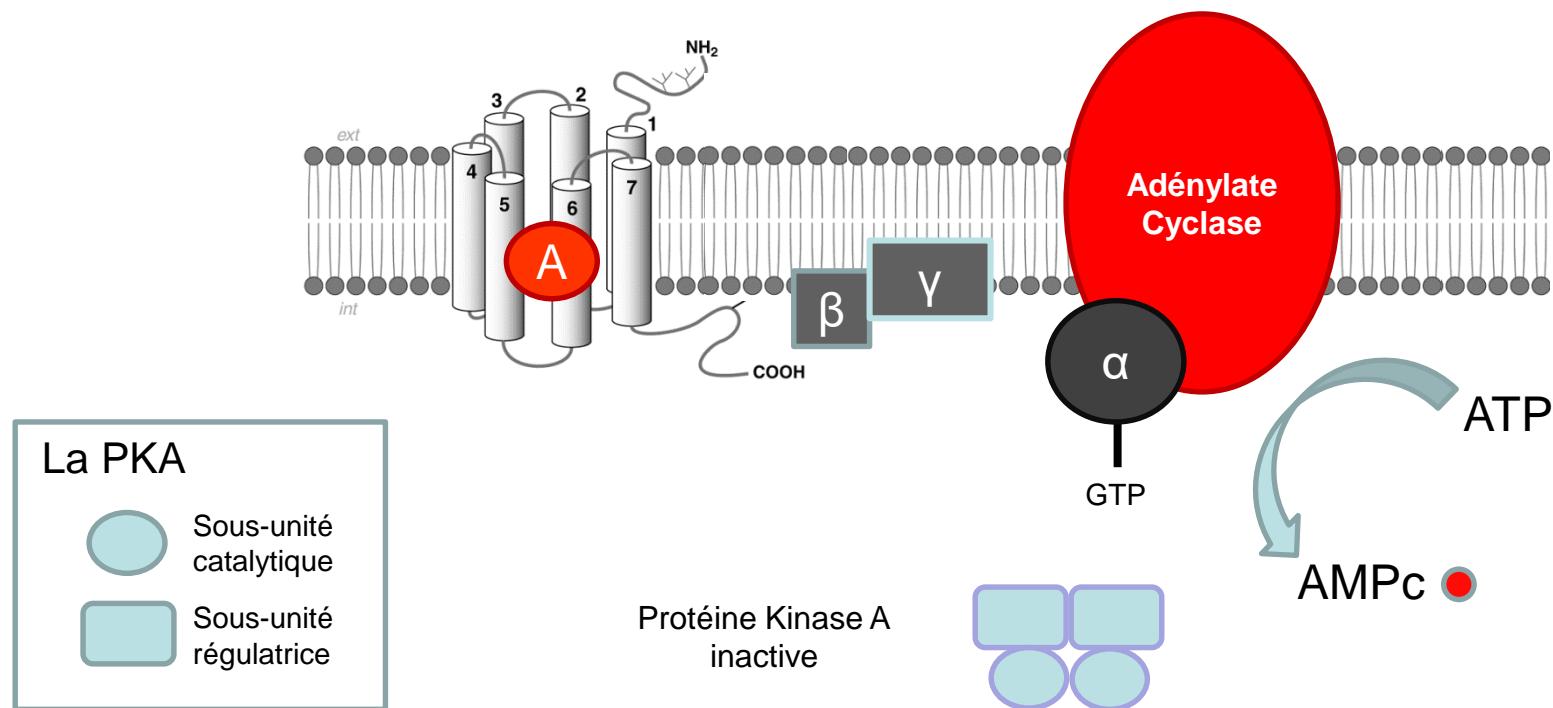
Activation de l'adénylate cyclase



Désensibilisation, inactivation des récepteurs

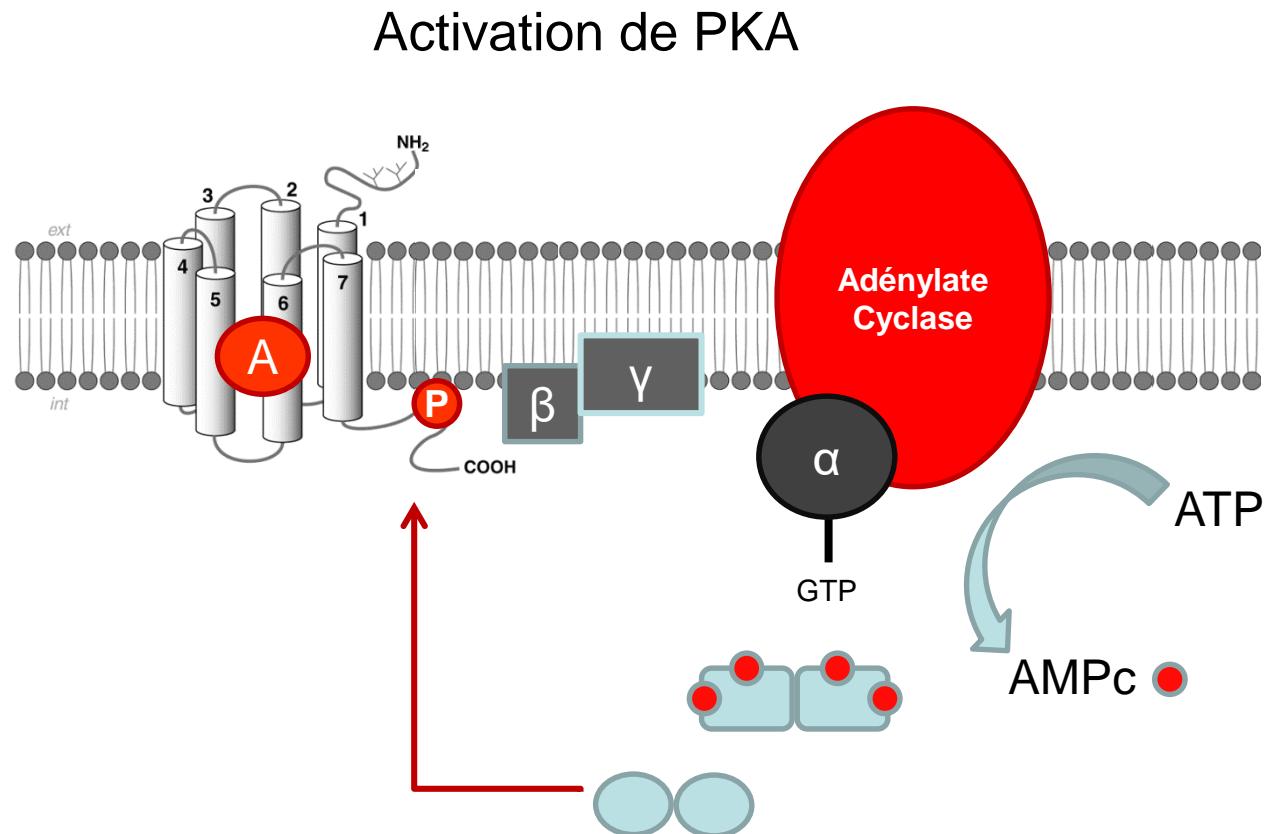
- Via les kinases activées par le second messager

Production d'AMPc



Désensibilisation, inactivation des récepteurs

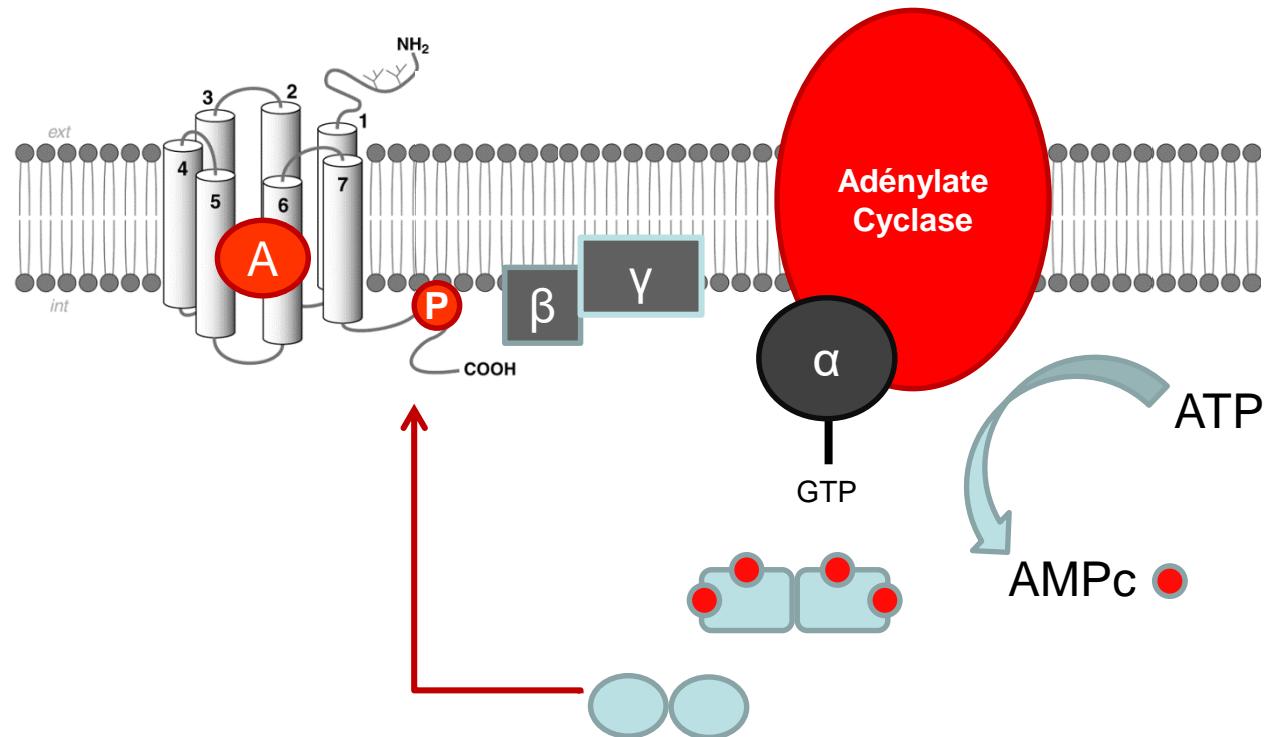
- Via les kinases activées par le second messager



Désensibilisation, inactivation des récepteurs

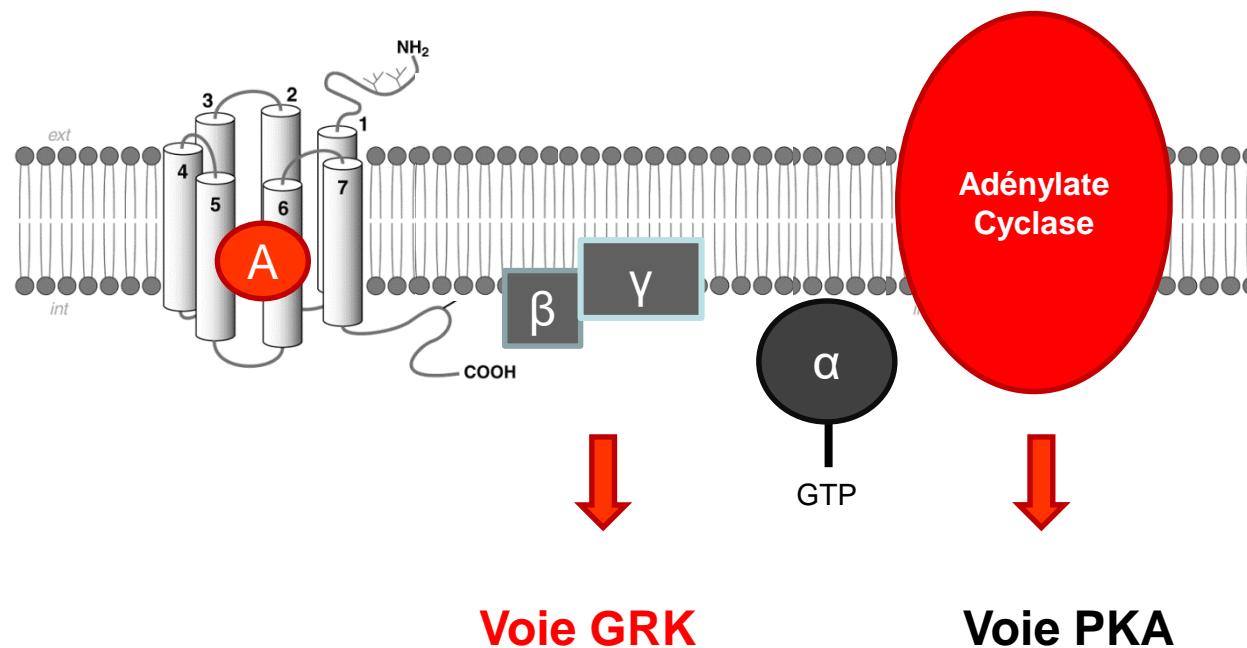
- Via les kinases activées par le second messager

Phosphorylation du RCPG → Inactivation du RCPG



Désensibilisation, inactivation des récepteurs

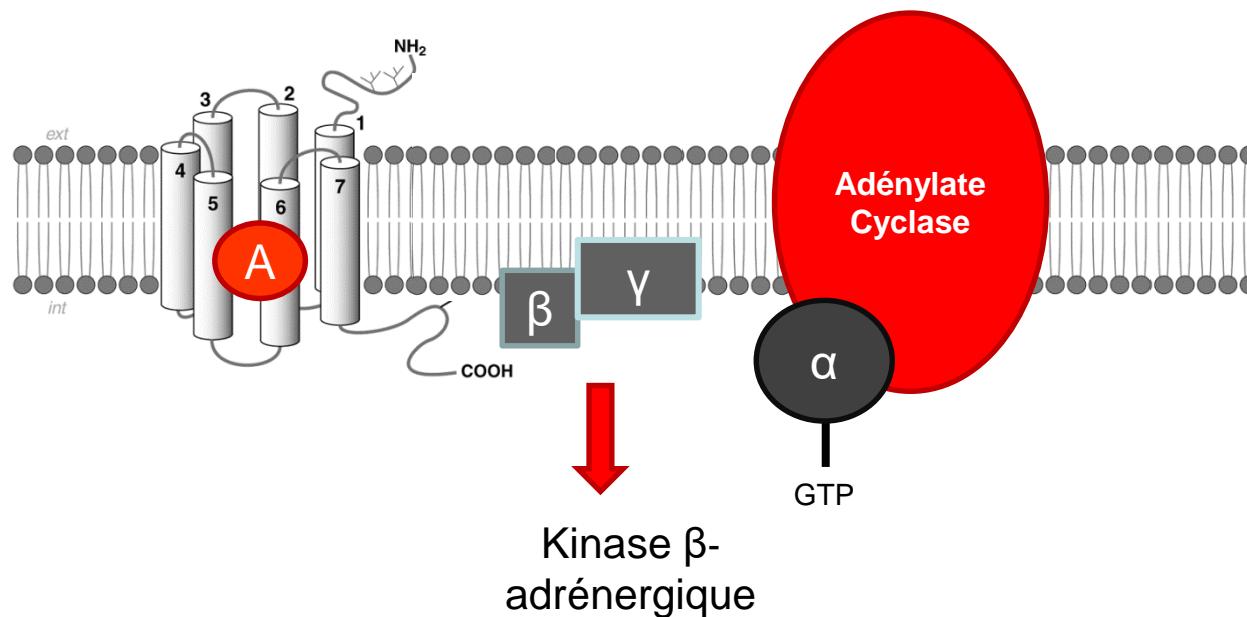
- Via les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK)



Désensibilisation, inactivation des récepteurs

- Via les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK)

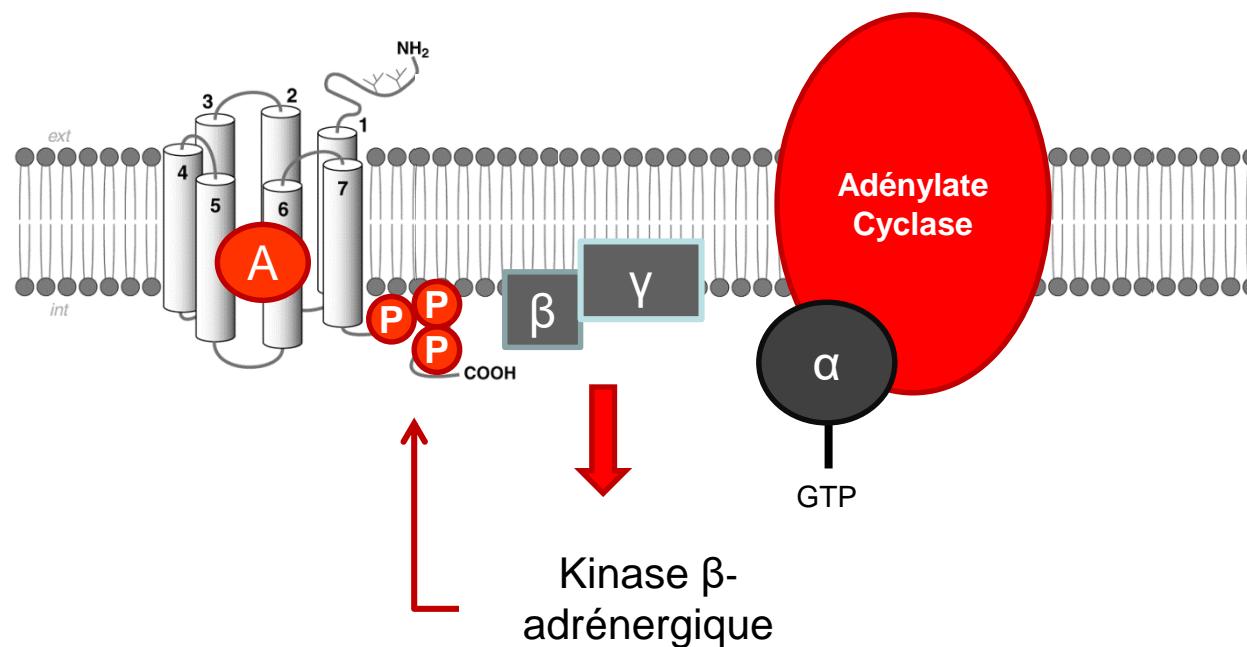
Activation de la kinase β -adrénergique



Désensibilisation, inactivation des récepteurs

- Via les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK)

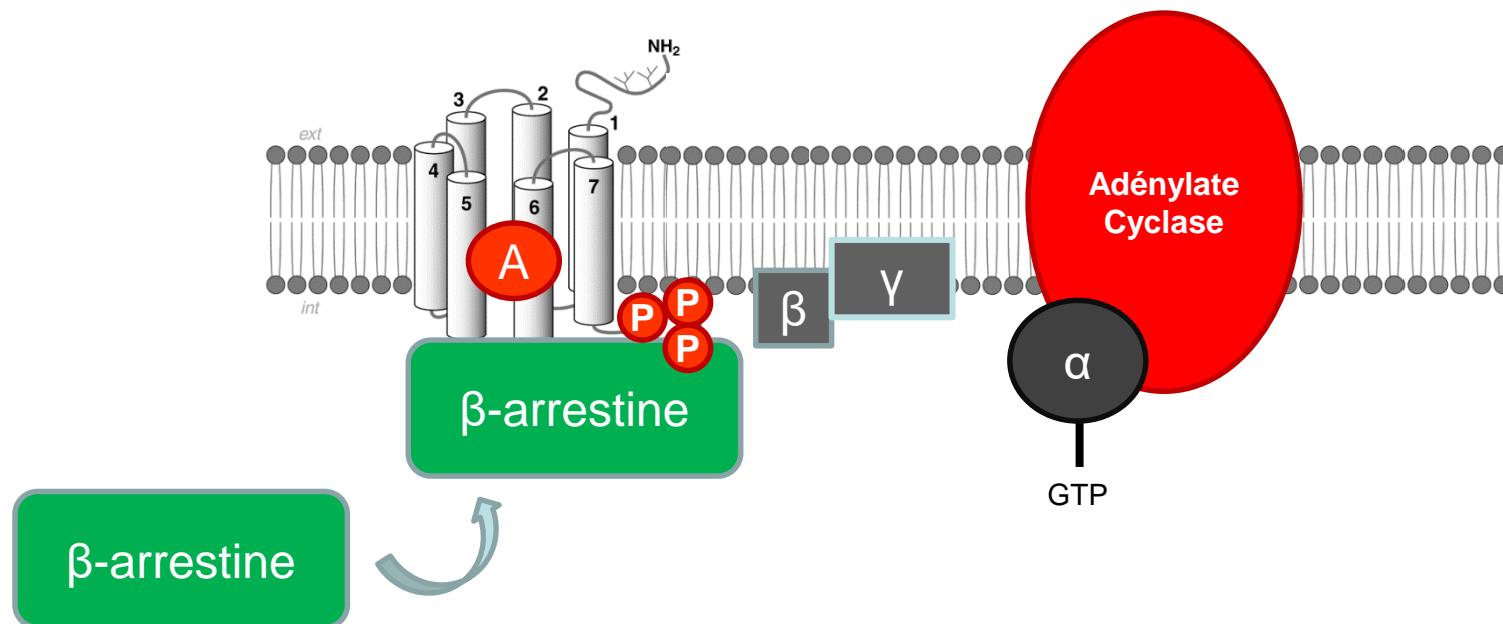
Phosphorylation du récepteur



Désensibilisation, inactivation des récepteurs

- Via les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK)

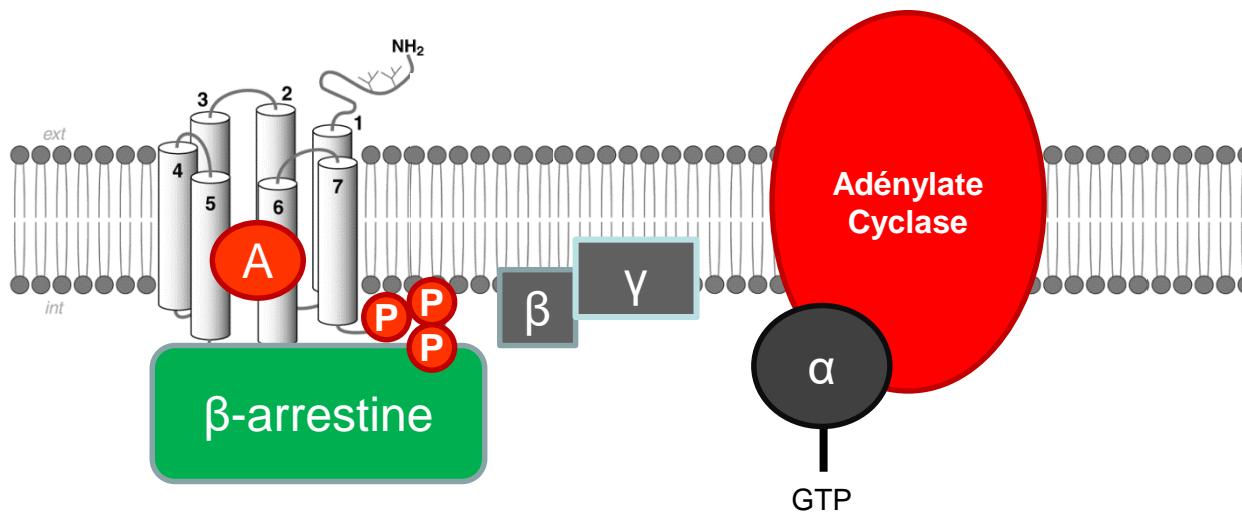
Fixation de la β -Arrestine



Désensibilisation, inactivation des récepteurs

- Via les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK)

Inactivation du récepteur



- Découplage du récepteur avec la protéine G
- Internalisation du récepteur

Désensibilisation, inactivation des récepteurs

Désensibilisation homologue et hétérologue

- ✓ Désensibilisation **homologue**
 - la désensibilisation est initiée **uniquement après liaison spécifique** du ligand à son récepteur

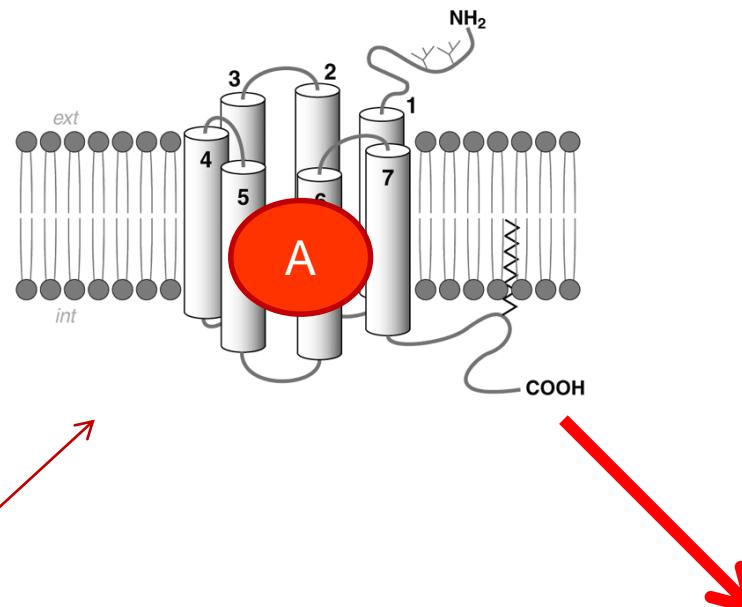
- ✓ Désensibilisation **hétérologue**
 - le récepteur est désensibilisé par **des agonistes agissant par l'intermédiaire d'autres récepteurs**, d'une famille identique ou différente

Désensibilisation, régulation négative

- ✓ *Down regulation* des récepteurs
- ✓ Diminution du nombre de récepteurs total à la surface cellulaire
- ✓ En réponse à une exposition prolongée ou répétée
- ✓ Mécanisme adaptatif rare
- ✓ Le recouvrement est très long, il requiert une nouvelle synthèse protéique du récepteur dégradé

Désensibilisation, régulation négative

- Deux mécanismes



Diminution de la
synthèse
des récepteurs

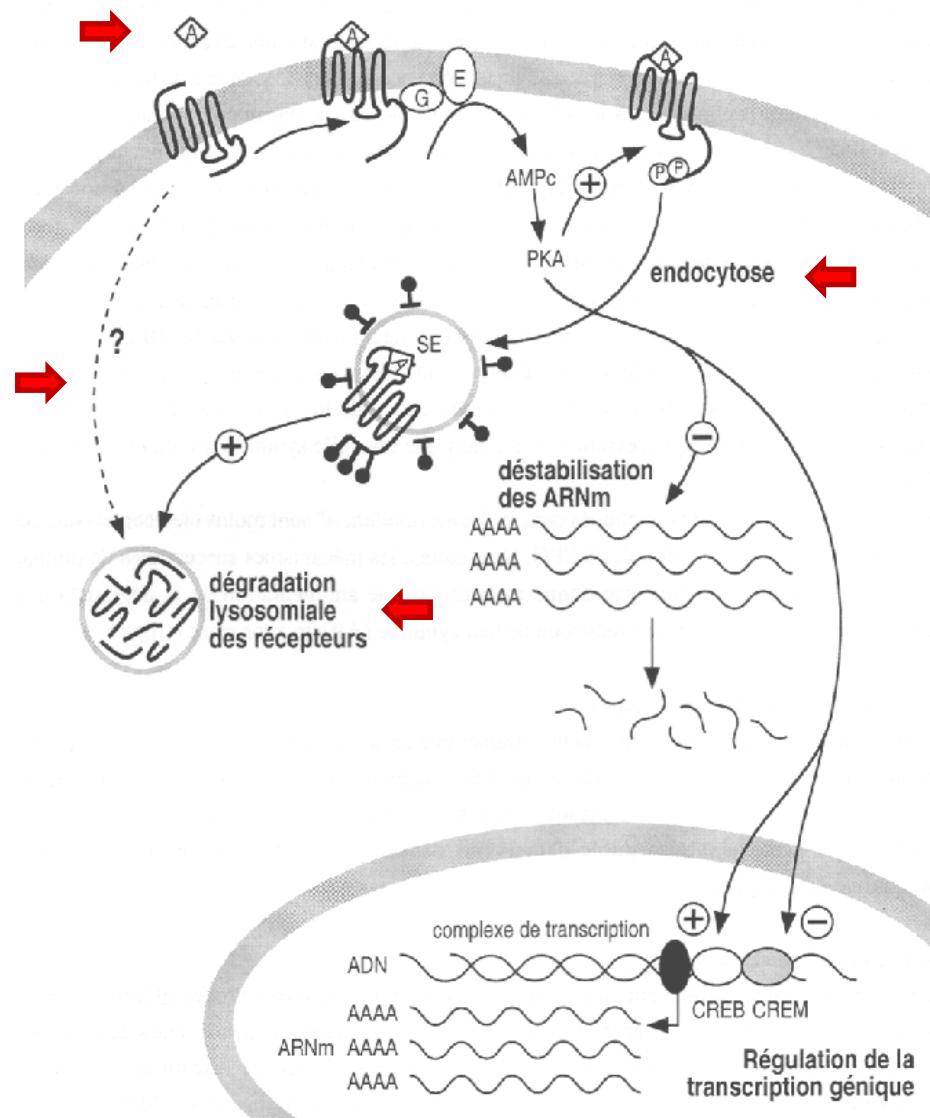
Dégradation
des récepteurs

Désensibilisation, régulation négative

➤ Dégradation des récepteurs

- ✓ Résulte de la dégradation des récepteurs **pré-existants** dans les lysosomes
- ✓ D'abord démontré pour les récepteurs à un seul domaine transmembranaire tels que les récepteurs des facteurs de croissance
- ✓ Nécessite l'**activation par l'agoniste**
- ✓ L'**endocytose** constitue l'étape initiale de cette *down-regulation*

Désensibilisation, régulation négative

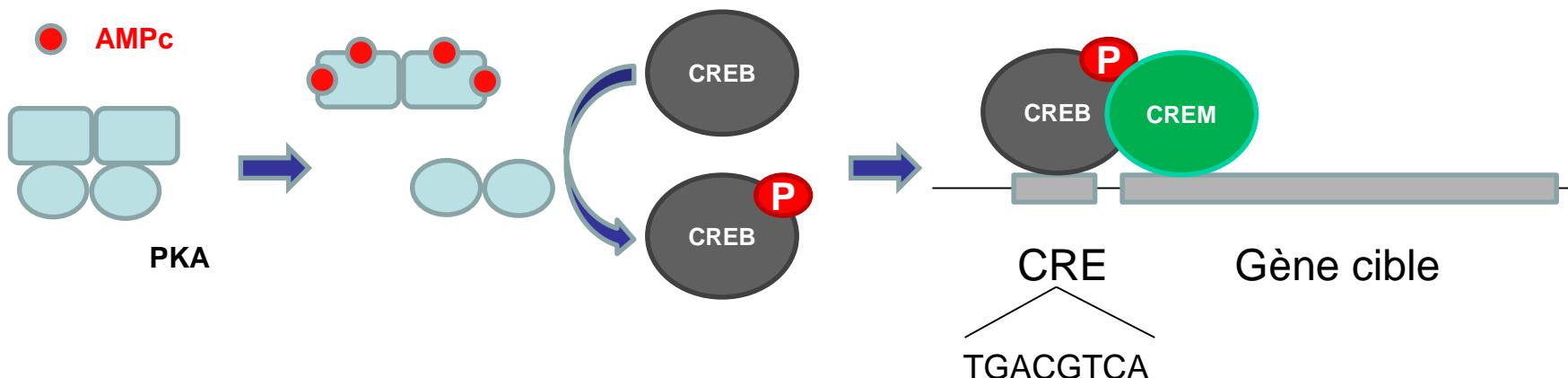


Désensibilisation, régulation négative

➤ Diminution de la synthèse des récepteurs

✓ diminution de l'expression génique

- régulation de l'expression génique par les seconds messagers



CRE : *cAMP responsive element*

CREB : *cAMP responsive element binding protein*

CREM : *cAMP responsive element modulator*

Désensibilisation, régulation négative

➤ Diminution de la synthèse des récepteurs

✓ diminution de l'expression génique

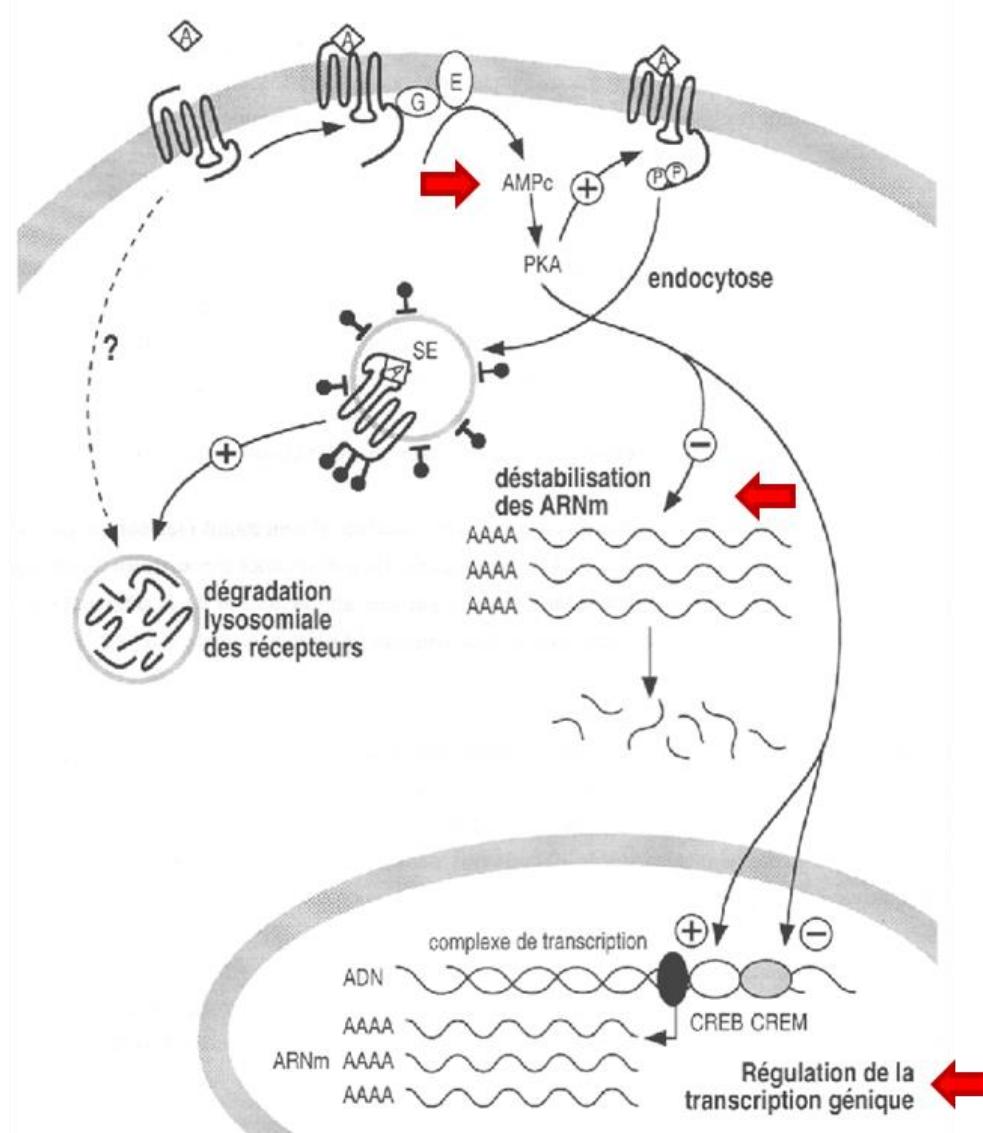
- régulation de l'expression génique par les seconds messagers

✓ déstabilisation des ARNm

- activation de modifications post-transcriptionnelles

- composante principale de la diminution des RCPG

Désensibilisation, régulation négative

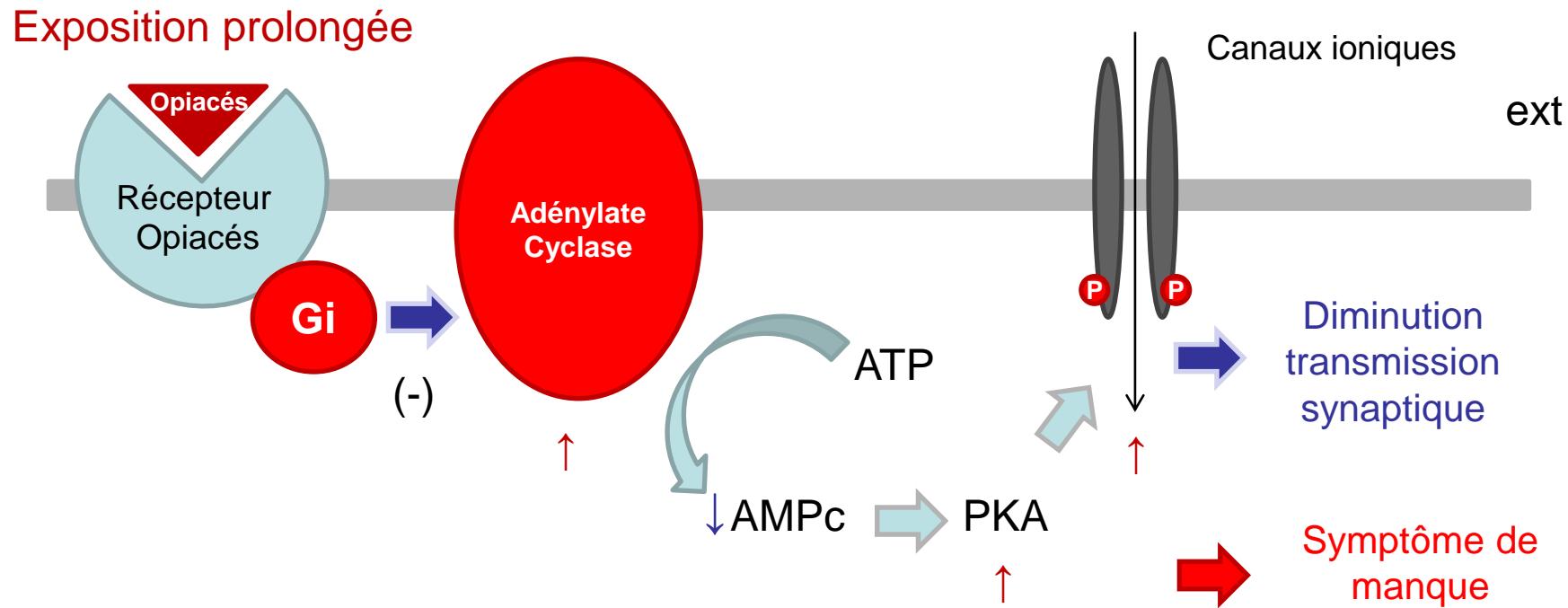


Désensibilisation, modification de la transduction du signal

- ✓ modification de **n'importe quel composant** de la voie de transduction du signal
- ✓ cellules désensibilisées avec une **concentration normale de récepteurs fonctionnels** à la surface cellulaire
- ✓ l'exemple de la morphinomanie

Désensibilisation, modification de la transduction du signal

➤ L'exemple de la morphinomanie



Plan du cours

- Introduction
- La désensibilisation :
 - Inactivation des récepteurs
 - Les kinases activées par le second messager (PKA, PKC)
 - Les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK)
 - Désensibilisation homologue et désensibilisation hétérologue
 - Régulation négative des récepteurs
 - Dégradation des récepteurs
 - Diminution de la synthèse des récepteurs
 - Modification de la transduction du signal
- L'hypersensibilisation
- L'internalisation des récepteurs
- Adaptation, prise en charge thérapeutique et physiopathologie

Hypersensibilisation

- ✓ L'administration prolongée d'**antagonistes** entraîne la **surexpression des récepteurs** → en cas d'arrêt brutal du traitement, on provoque un **effet « rebond »**
 - L'exemple des β -bloquants
 - antagonistes compétitifs des récepteurs β -adrénergiques
 - arrêt brutal des β -bloquants
 - → effet « rebond », crise hypertensive

Plan du cours

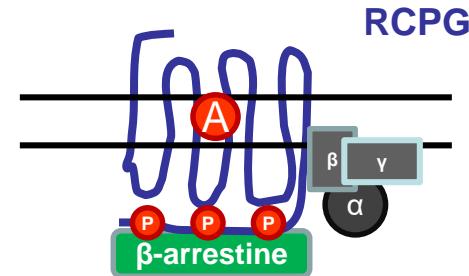
- Introduction
- La désensibilisation :
 - Inactivation des récepteurs
 - Les kinases activées par le second messager (PKA, PKC)
 - Les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK)
 - Désensibilisation homologue et désensibilisation hétérologue
 - Régulation négative des récepteurs
 - Dégradation des récepteurs
 - Diminution de la synthèse des récepteurs
 - Modification de la transduction du signal
- L'hypersensibilisation
- L'internalisation des récepteurs
- Adaptation, prise en charge thérapeutique et physiopathologie

Internalisation

- ✓ **Interdépendance** des mécanismes d'internalisation et de désensibilisation
- ✓ En privant le ligand de son récepteur, l'internalisation **participe** à la désensibilisation des récepteurs mais également à leur **resensibilisation**
- ✓ L'internalisation des complexes ligands récepteurs peut également induire une **nouvelle activité transductionnelle** (délivrance d'une information à l'intérieur de la cellule).

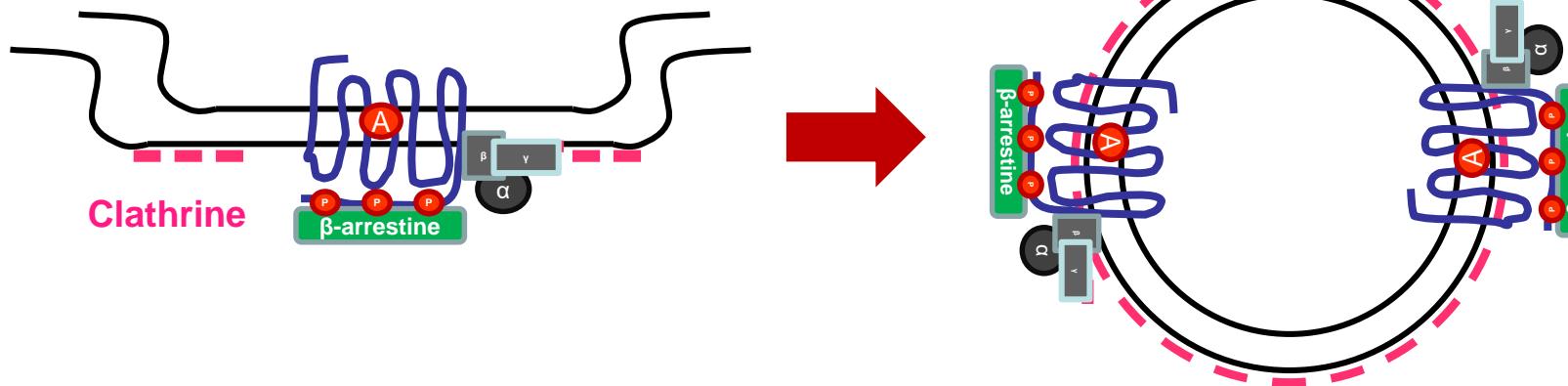
Interdépendance des mécanismes de désensibilisation et d'internalisation

✓ Première phase :
désensibilisation rapide (aiguë)

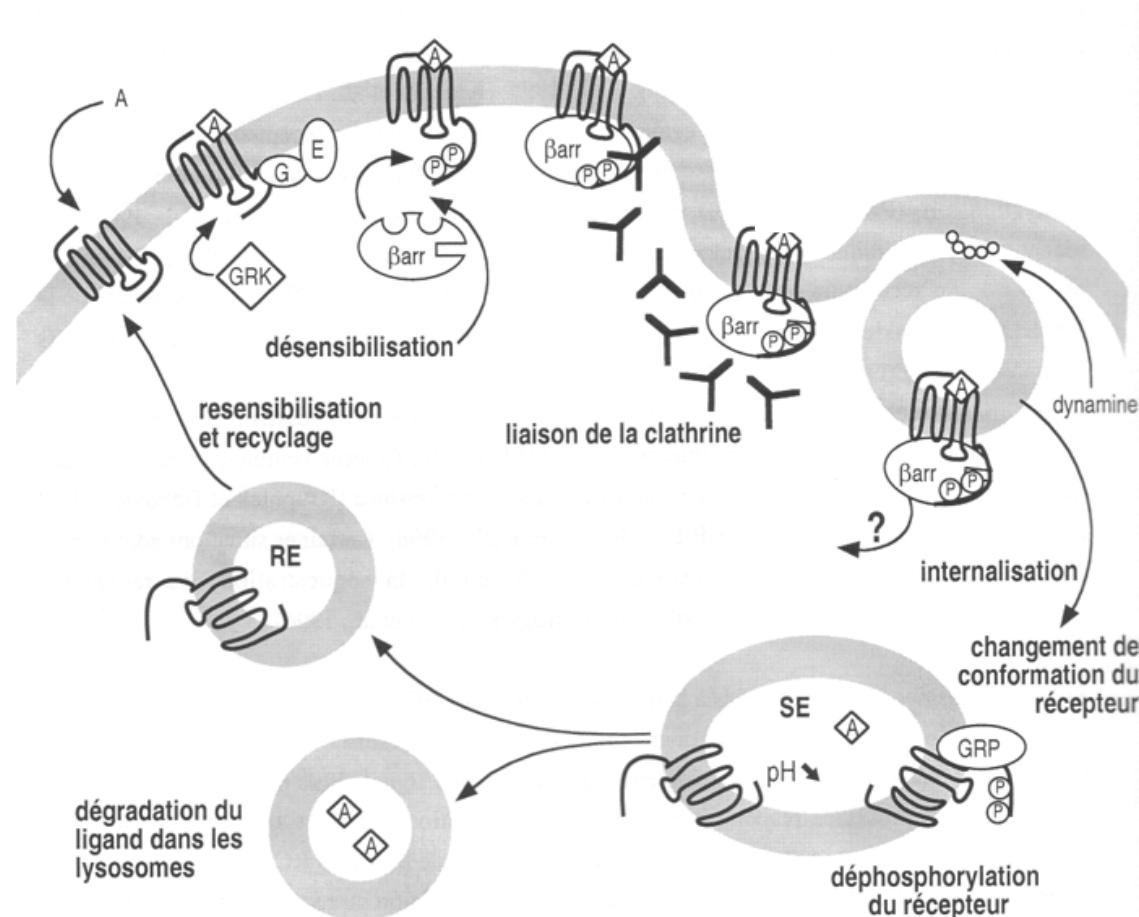


✓ Deuxième phase : internalisation

Endocytose dépendante
de la clathrine

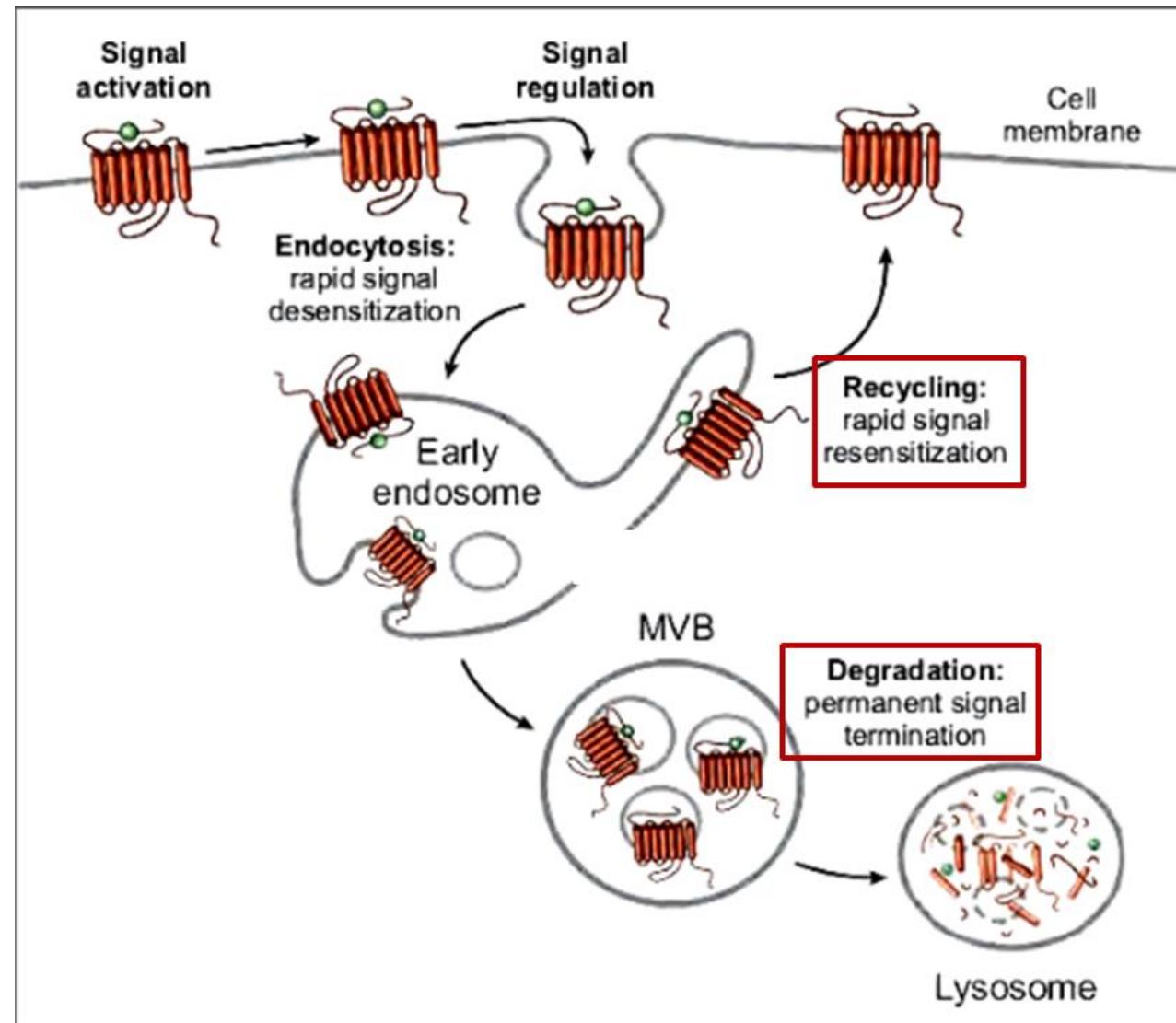


L'internalisation participe au processus de désensibilisation / resensibilisation

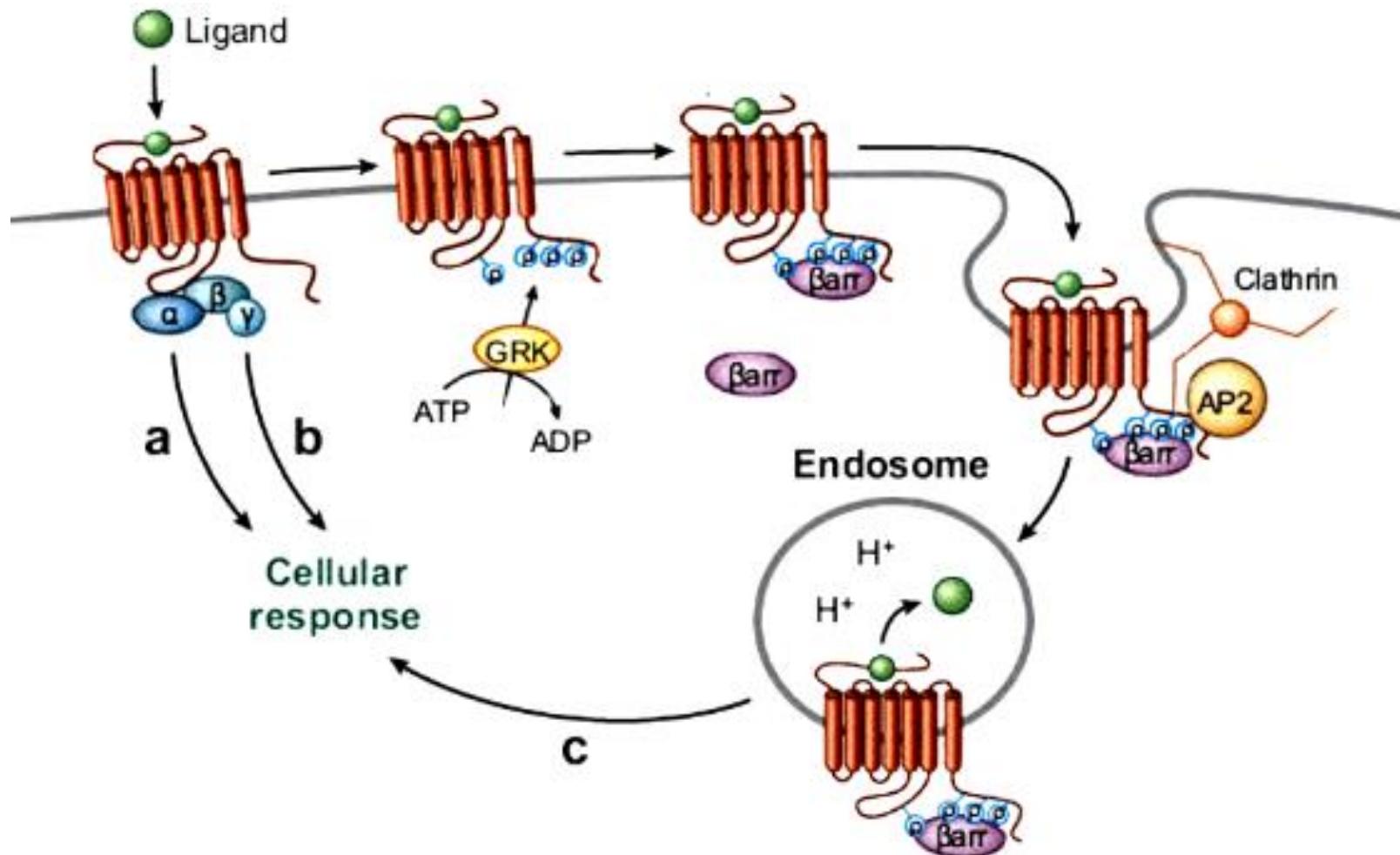


Représentation schématique de la désensibilisation et de la resensibilisation d'un RCPG après activation par l'agoniste.
Exemple du récepteur β_2 -adrénergique.

L'internalisation participe au processus de *down-regulation*



Activation de voies de signalisation par les récepteurs internalisés



Plan du cours

- Introduction
- La désensibilisation :
 - Inactivation des récepteurs
 - Les kinases activées par le second messager (PKA, PKC)
 - Les kinases des récepteurs couplés aux protéines G (GRK)
 - Désensibilisation homologue et désensibilisation hétérologue
 - Régulation négative des récepteurs
 - Dégradation des récepteurs
 - Diminution de la synthèse des récepteurs
 - Modification de la transduction du signal
- L'hypersensibilisation
- L'internalisation des récepteurs
- Adaptation, prise en charge thérapeutique et physiopathologie

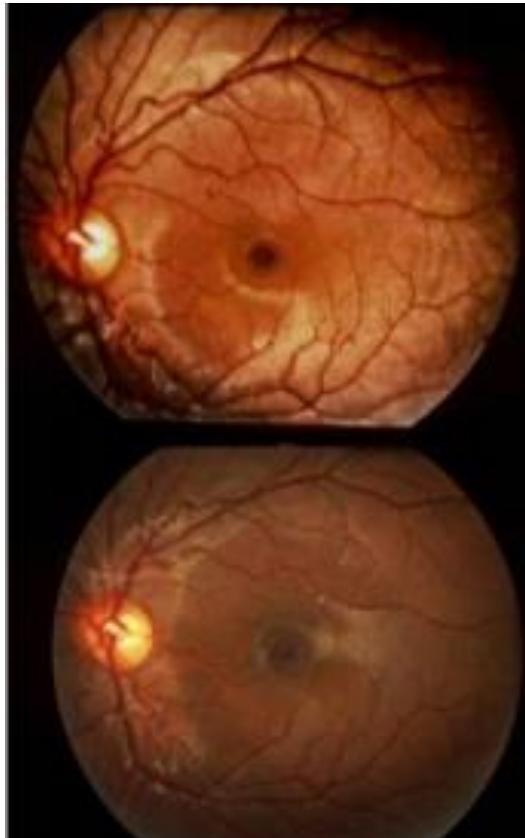
Un cas pratique, les β_2 -mimétiques

- ✓ β_2 -mimétiques : agoniste β_2 adrenergique

	Désensibilisation aiguë	Désensibilisation subaiguë ou chronique
Exposition	après une exposition prolongée (≥ 10 min.) ou fréquemment répétée à un agoniste	suit la phase aiguë en cas de poursuite de l'exposition
Réversibilité	après ± 1 heure	après ≥ 24 heures
Exemple	Traitement de l'asthme Effet bronchodilatateur Inhalations répétées de β_2 -mimétiques ➔ perte d'efficacité	Traitement des menaces d'accouchement prématuré Effet tocolytique (myorelaxant) Perfusion de β_2 -mimétiques ➔ perte d'efficacité

Adaptation et pathologies

- ✓ Mutation GRK ou arrestine : Maladie d'Oguchi



Adapté à la lumière : coloration anormale typique du fond d'oeil

Fond d'oeil

Après adaptation de longue durée à l'obscurité : coloration redevenue normale

Messages essentiels du cours

- ✓ Désensibilisation = agoniste / Hypersensibilisation = antagoniste
- ✓ Trois grands mécanismes de désensibilisation
 - ✓ L'inactivation des récepteurs par phosphorylation
 - ✓ Régulation négative des récepteurs (↓)
 - ✓ Modification de la transduction du signal
- ✓ Interdépendance des mécanismes d'internalisation et de désensibilisation
- ✓ Régulation d'un type de récepteur n'est pas attachée à un seul type de récepteur

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.