

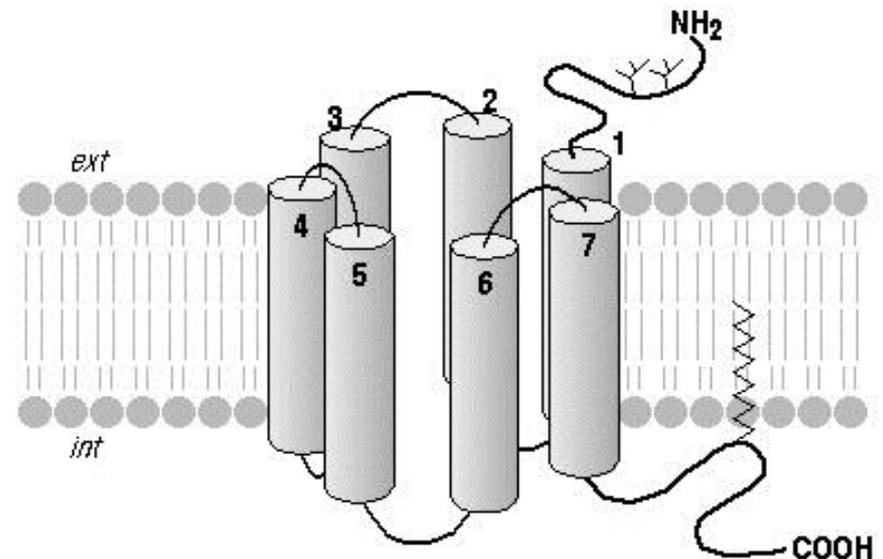
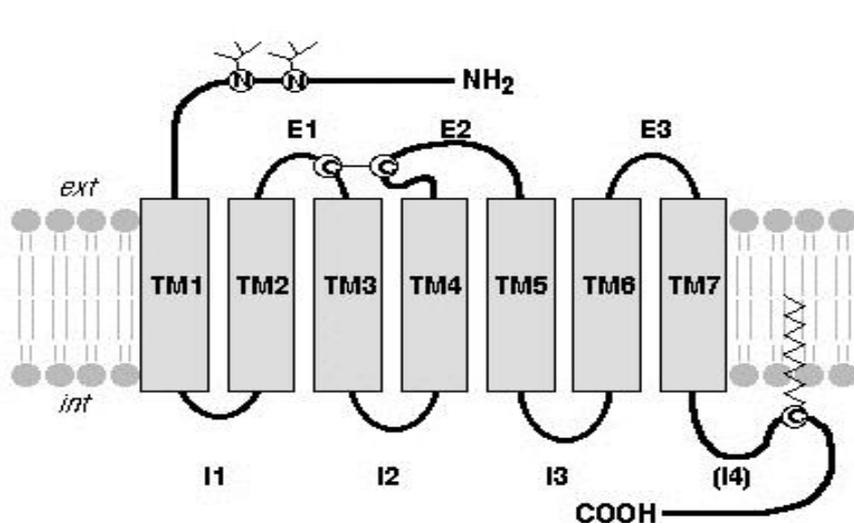
Université Mohamed Khider-Biskra
Fac. Sc. Exactes et de SNV
Dép. SNV
Module: B.C.F
3^{ème} Biochimie appliquée

SAIDI A. (2020)

RCPGs et la protéine G

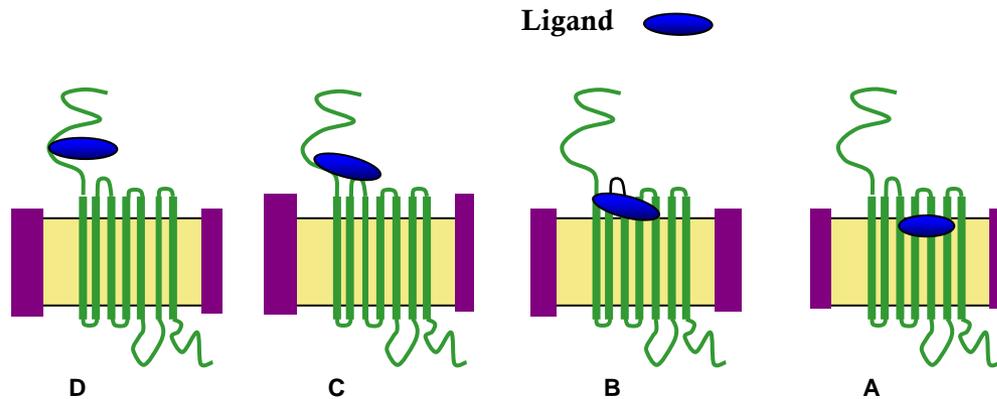
Récepteurs à 7STM couplés aux protéines G (RCPG)

- Une même cellule peut exprimer jusqu'à 500 RCPGs distincts
 - Ils sont des Glycoprotéines présentent une structure commune
-
- ✓ **N-terminale** est extracellulaire. de taille varie de 5 à ≥ 600 aa peut presenter N-glycosylation, ponts disulfures.
 - ✓ **C-terminale** est intracellulaire et varie de 12 à 350 aa avec ou sans une acylation possible
 - ✓ On peut observer **3 boucles extra et intra cellulaires** (nommées respectivement **E1, E2 et E3** et **I1, I2 et I3**) et **une 4^{ème} boucle intraC provisoire**



Les sous classes de RCPGs

- La classification se repose sur deux paramètres : la nature et la taille de ligand et le site de fixation sur le récepteur.



A) **Petites molécules** (exp:catécholamines) - poche des hélices TM **tm3-tm6**

B) **Peptide hormones** adrénocorticotrope ACTH– régions supérieures de hélices TM + boucles extracellulaires + chaîne *N*-terminal

C) **Hormones protéiques** – boucles extracellulaires + chaîne *N*-terminal

D) **Glutamate** – chaîne *N*-terminal

Les ligands ciblant les RCPGs

Des stimuli endogènes :

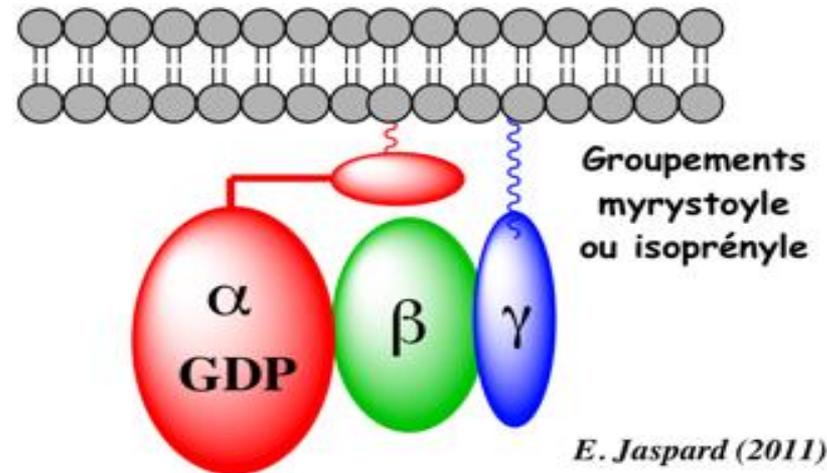
- Ca^{++} et les nucléotides
- Les Hormones peptidiques et protéiques
- Les neurotransmetteurs
- Des petites molécules dérivées d'ac. aminé ou d'ac. gras.
- Médiateurs immunitaires

Des stimuli exogènes:

- des stimuli sensoriels : photons, molécules olfactives et gustatives
- Drugs et toxines

Protéines G de couplage (transductrices)

- Ce sont des intermédiaires entre les récepteurs situés dans la membrane plasmique et les systèmes réactionnels intracellulaires (effecteurs).
- Les protéines G hétérotrimériques appartiennent à la famille des enzymes GTPases, qui hydrolysent la guanosine triphosphate (GTP).

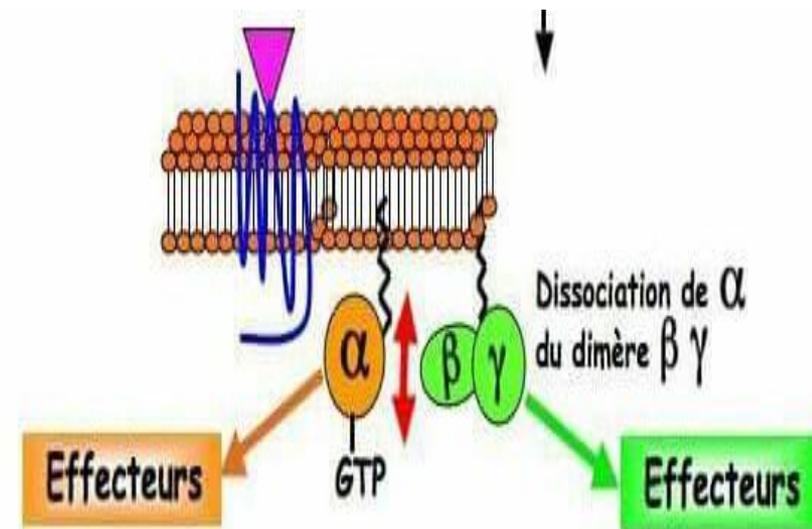
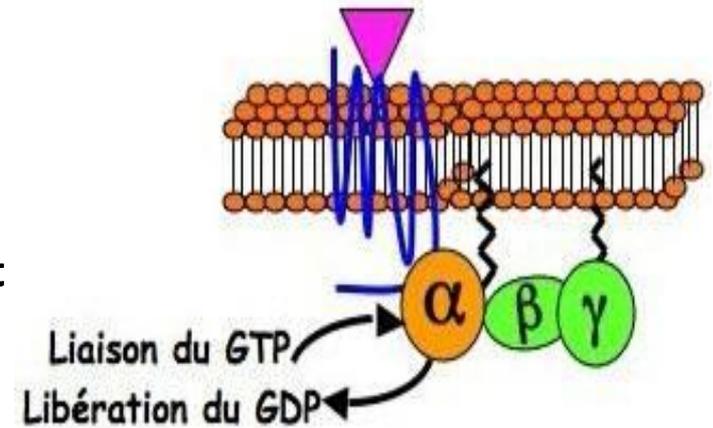


Activation de pro. G

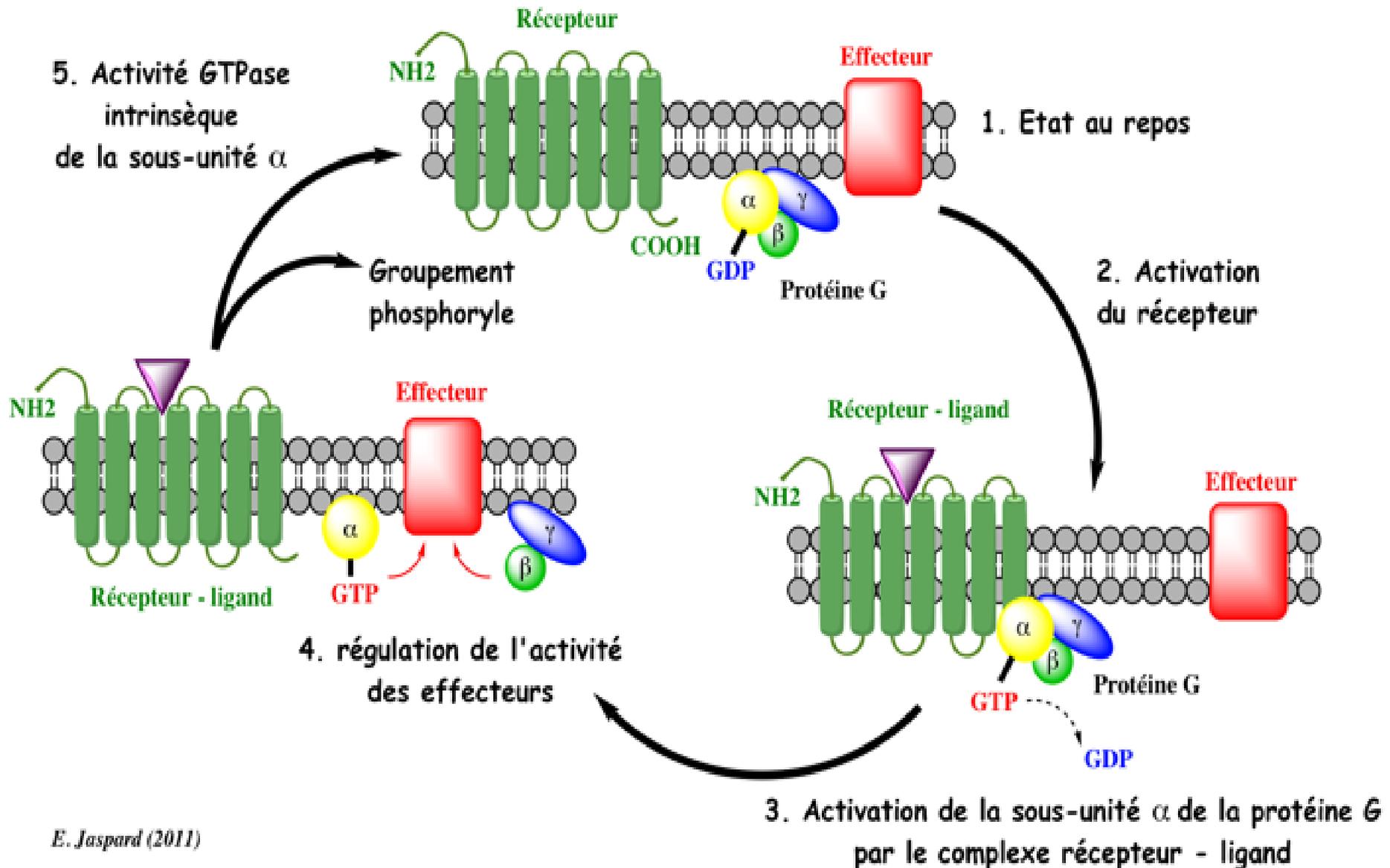
le récepteur, stimulé par ligand, subit un changement conformationnel lui permet d'interagir à la pro.

La transmission du signal à la pro. G permet de à la sous-unité α de libérer son GDP et de lier le GTP

La sous-unité α -GTP se dissocie alors du dimère $\beta\gamma$.
- La sous-unité α -GTP et le dimère $\beta\gamma$ vont interagir avec des effecteurs et moduler leur activité

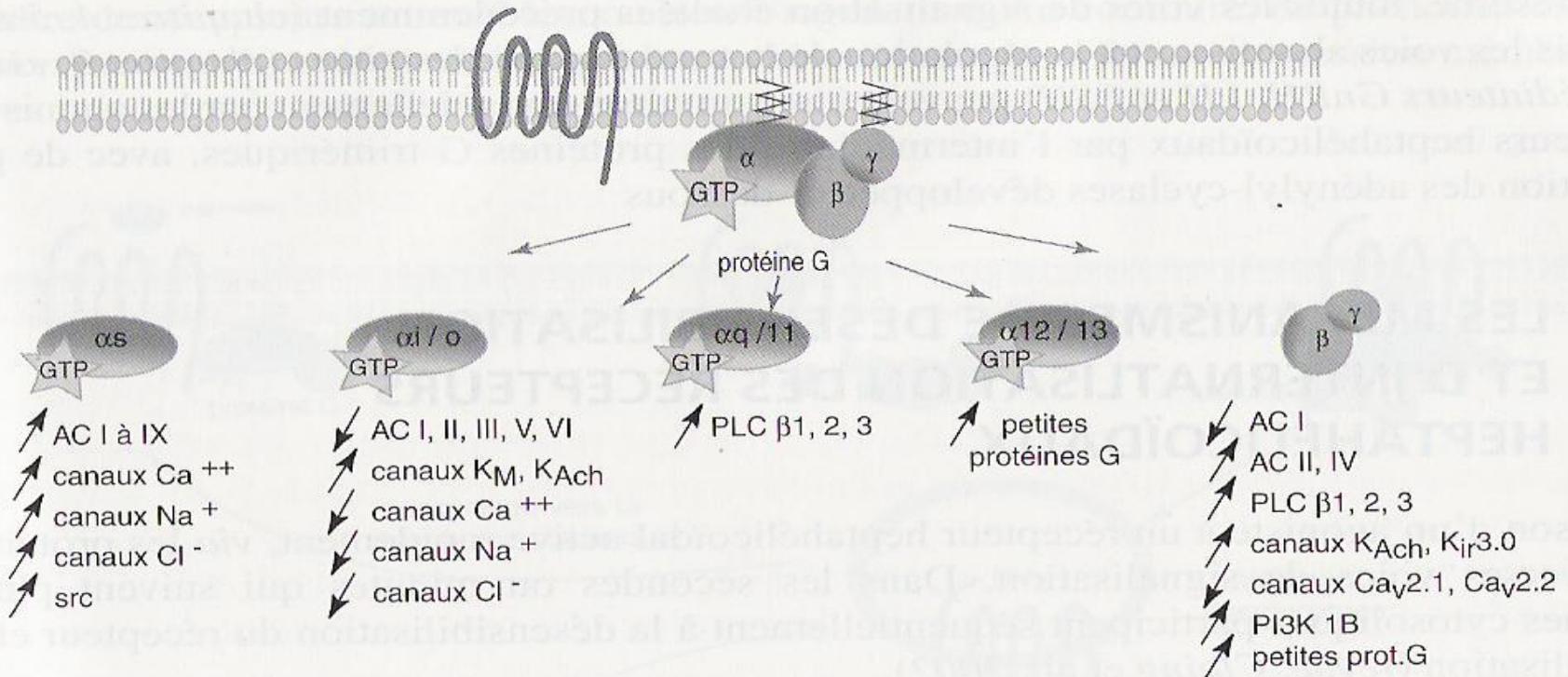


CYCLE D'ACTIVATION/DÉSACTIVATION DE PG



classes de la pro. G et les effecteurs

Il s'agit près de 30 protéines G différentes qui sont activées par différents RCPGs et qui régulent diverses protéines effectrices. La plus part de ces effecteurs font synthetiser les second messengers comme cAMP, IP₃, DAG, et cGMP.



Université Mohamed Khider-Biskra
Fac. Sc. Exactes et de SNV
Dép. SNV
Module: B.C.F
3^{ème} Biochimie appliquée

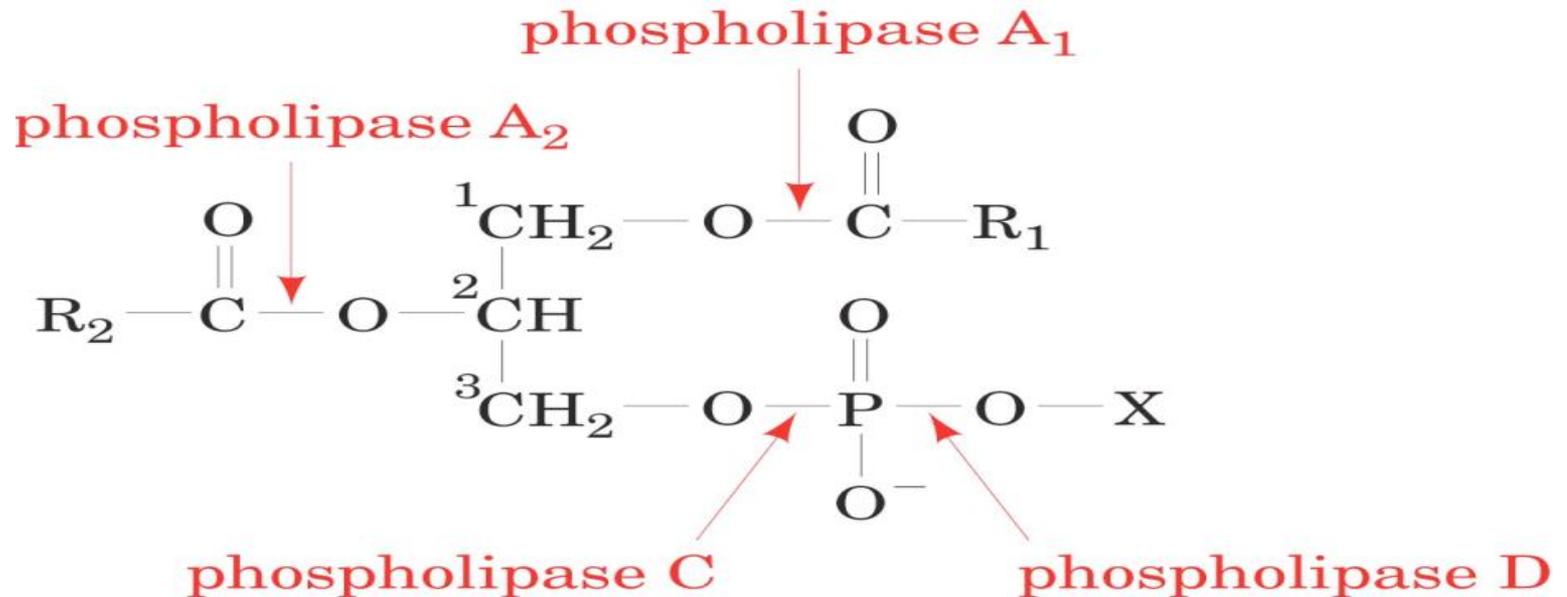
SAIDI A. (2020)

Cascades de phospholipases C et A2

Cascades de phospholipases C et A2

Les voies de signalisation interagissent les une avec les autres pour aboutir à une réponse finale qui dépend de plusieurs mécanismes de signalisation comme les **phospholipases**.

Les phospholipases : sont des enzymes hydrolysant les liaisons ester des phospholipides. Il existe 4 liaisons ester dans les phospholipides. On distingue donc plusieurs enzymes selon leur site d'action sur la molécule (les phospholipases A (A1-A2) , C , D)



Les phospholipases C: stimulation et leurs produits

RCPG **active** → PLCβ1, β2 et β3 (Gαq/11 et le dimer βγ)

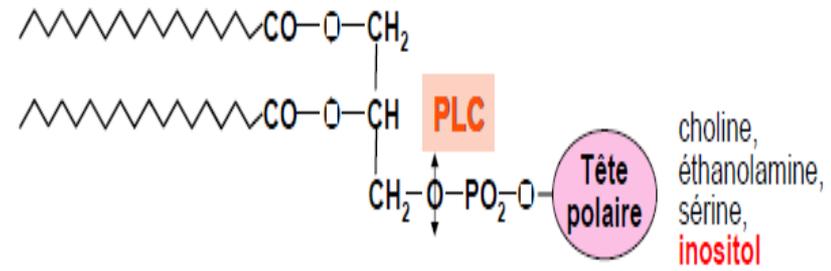
RTK → PLCγ1 et γ2

l'IP3 → LPCδ

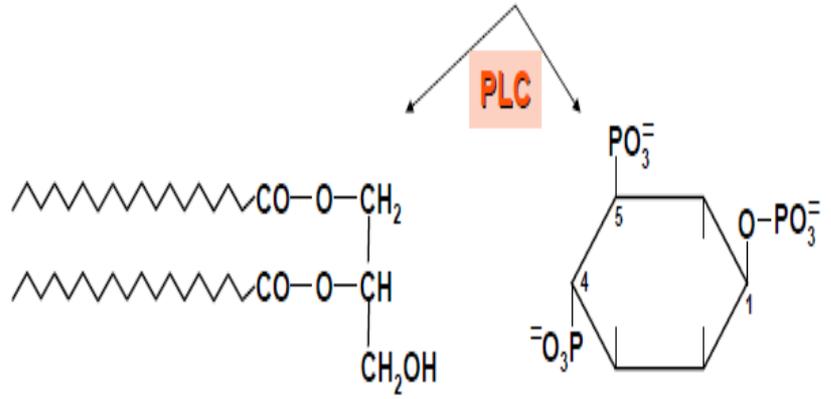
Petite G activée par les RTK → PLCε

- L' inositol triphosphate (IP3):
Produit totalement *hydrophile*.

Diacylglycerol (DAG):
deuxième produit totalement *hydrophobe* à l'exception du groupement OH.
Ancré dans la bicouche lipidique.



Phosphatidyl Inositol = Lipide membranaire

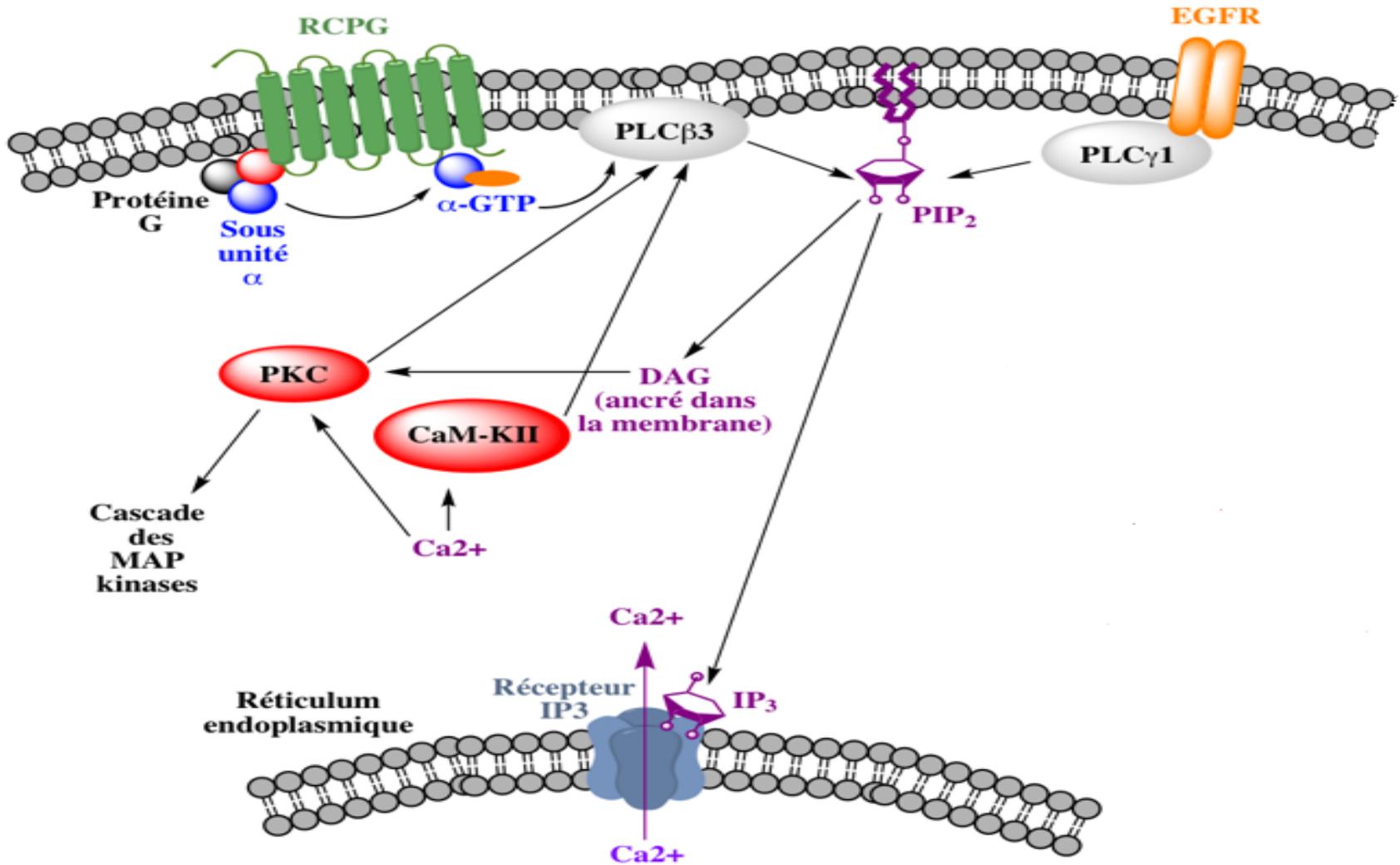


Diacylglycérol : DAG

Inositol triphosphate : IP3

} 2nd messagers lipidiques

Voies de signalisation impliquant les phospholipases C



Phospholipases A₂

Hydrolyse sur sn2

phospholipides

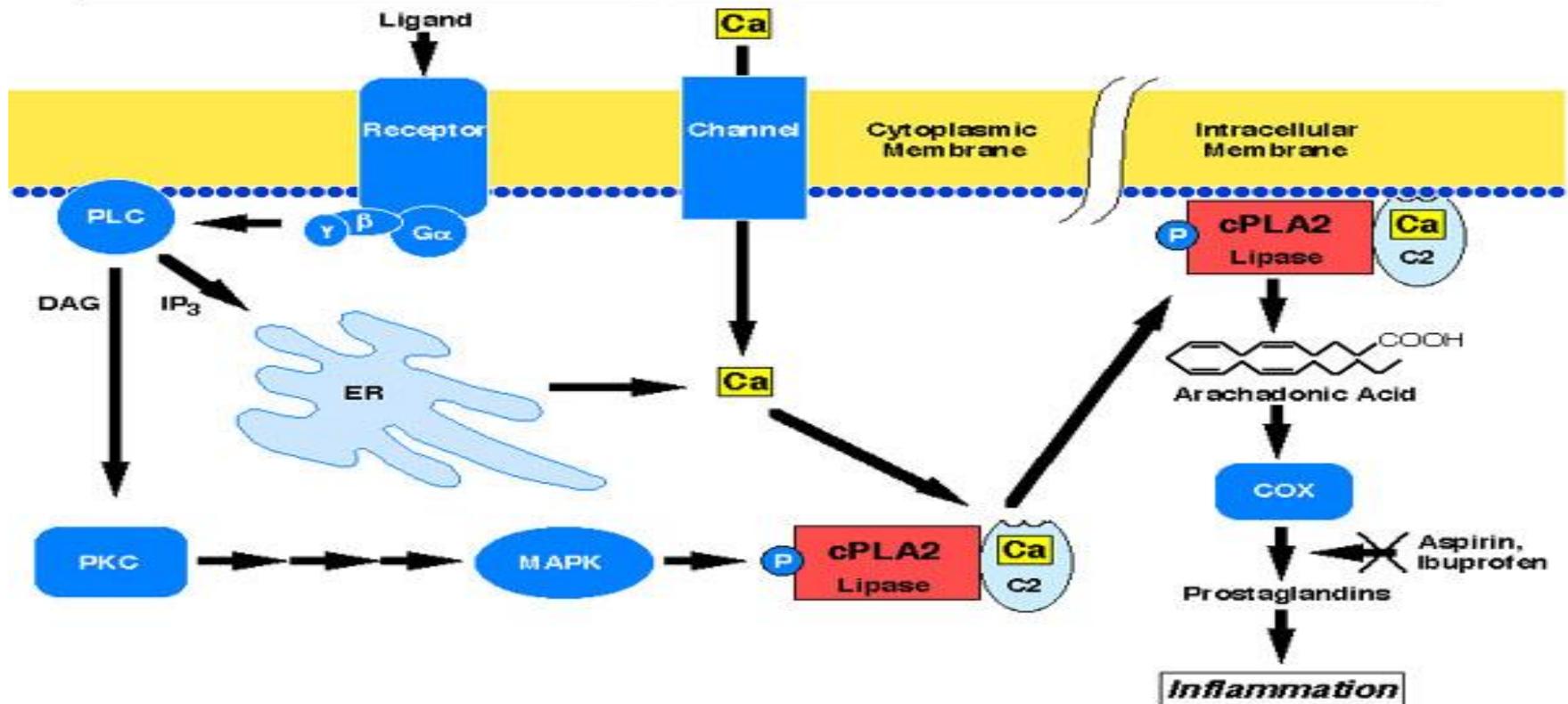
AG : Acide Arachidonique

2Lysophosphatidylcholine

PLA2 déclenche le Métabolisme de l'Acide Arachidonique

- ✓ plusieurs isoformes qui peuvent être cytosoliques, membranaires et sécrétoires.
- ✓ l'activation de la PLA2 se fait par l'intermédiaire d'un récepteur couplé à une protéine G.
- ✓ libère l'ac. arachidonique (C20:4) : le précurseur des leucotriènes par la lipooxygénase et des prostaglandines par la cyclooxygénase.

Role of Cytosolic Phospholipase A₂ (cPLA₂) in the Inflammation Signaling Pathway



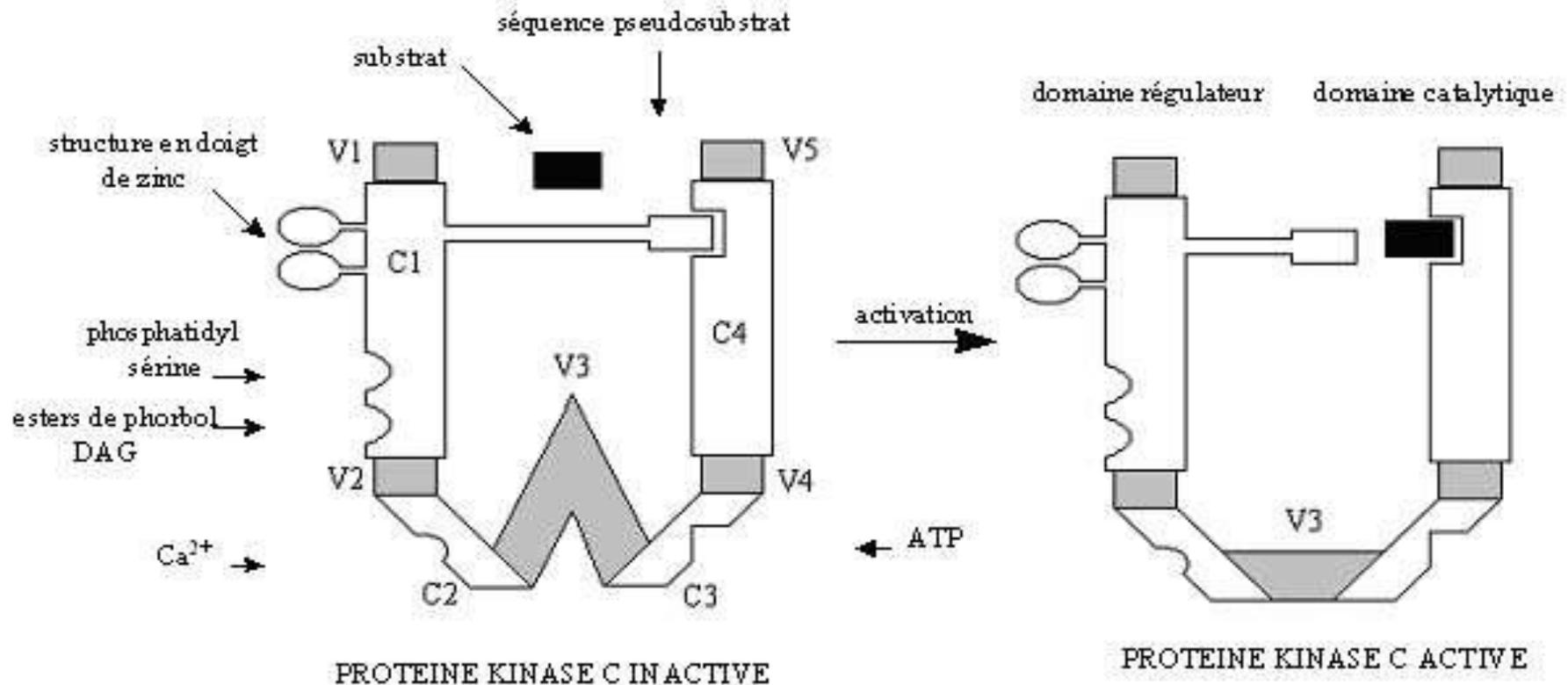
Université Mohamed Khider-Biskra
Fac. Sc. Exactes et de SNV
Dép. SNV
Module: B.C.F
3^{ème} Biochimie appliquée

SAIDI A. (2020)

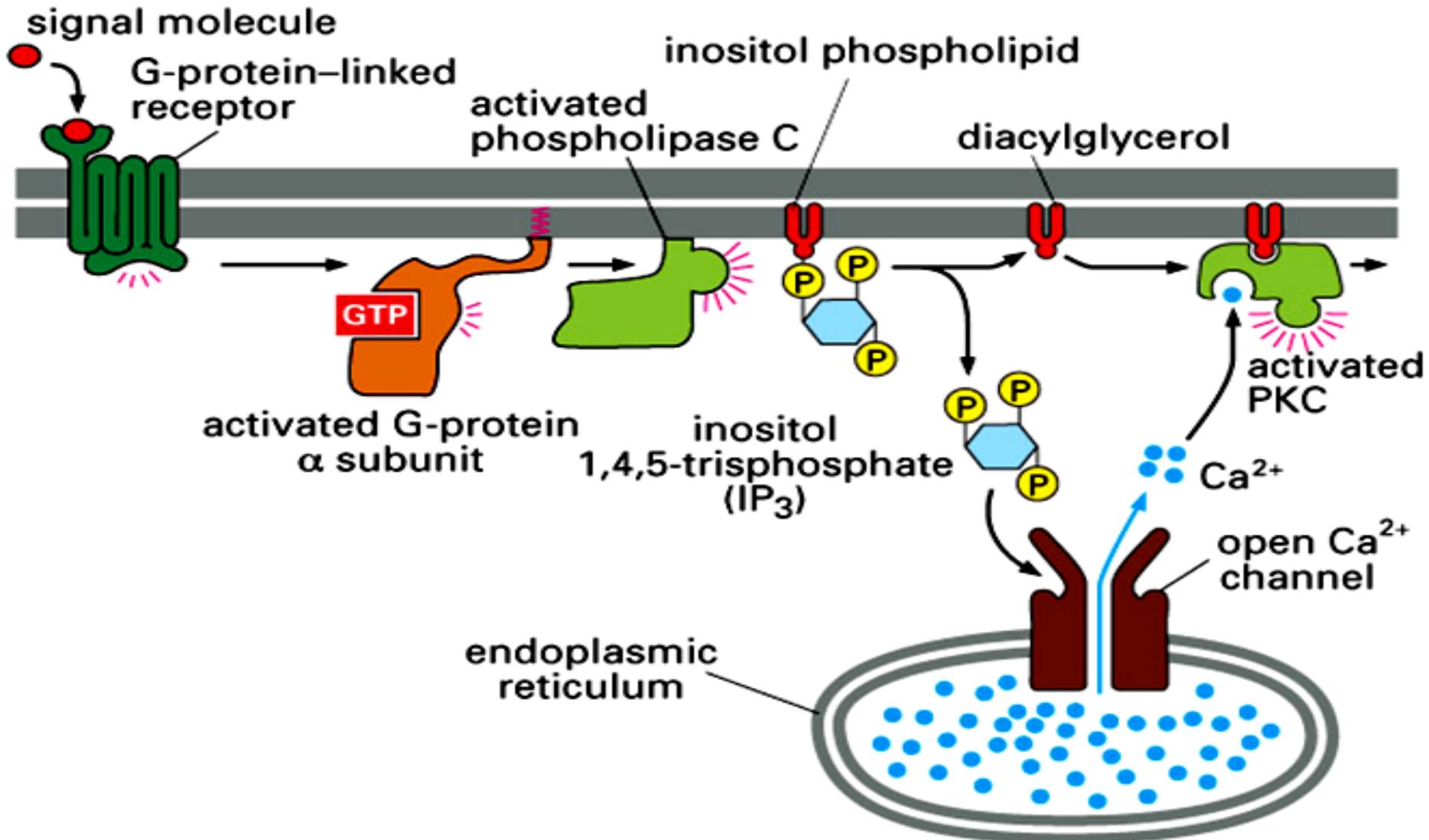
Cascades des Kinases A, C

Les protéines kinases dépendantes du Ca^{2+} (PKC)

PKC est une sérine /thréonine kinase, ce qui signifie qu'elle est capable de phosphoryler d'autres protéines sur sérine /thréonine . Les différentes iso-enzymes sont : classique ou conventionnelle (c[PKC]), nouvelle (n[PKC]) et atypique (a[PKC]) sont constituées d'une seule chaîne protéique composée de régions conservées (C1 à C4) et de régions variables (V1 à V5)



Voies de signalisation impliquant PKC



Les Protéines ser/thr Kinases

➤ Il existe un grand nombre de kinases mobilisées par les récepteurs membranaires et intervenant dans la transduction du signal, on peut citer les PKA (activés par AMP cyclique), les PKC (activés par du Calcium et des Di glycérides) et les AKT ou PKB.

Les protéines kinases dépendantes du AMPc (PKA)

Protein Kinase A (cAMP-Dependent Protein Kinase)

transfère P_i de ATP sur OH de Ser ou Thr sur une

➤ séquence particulière de 5-résidus d'acides aminés Arg-Arg-X-Ser/Thr.

Protein Kinase A: au repos (f. inactive) =

complexe **R2C2**:

- 2 sous-unités catalytiques (**C**)
- 2 sous-unités régulatrices (**R**)

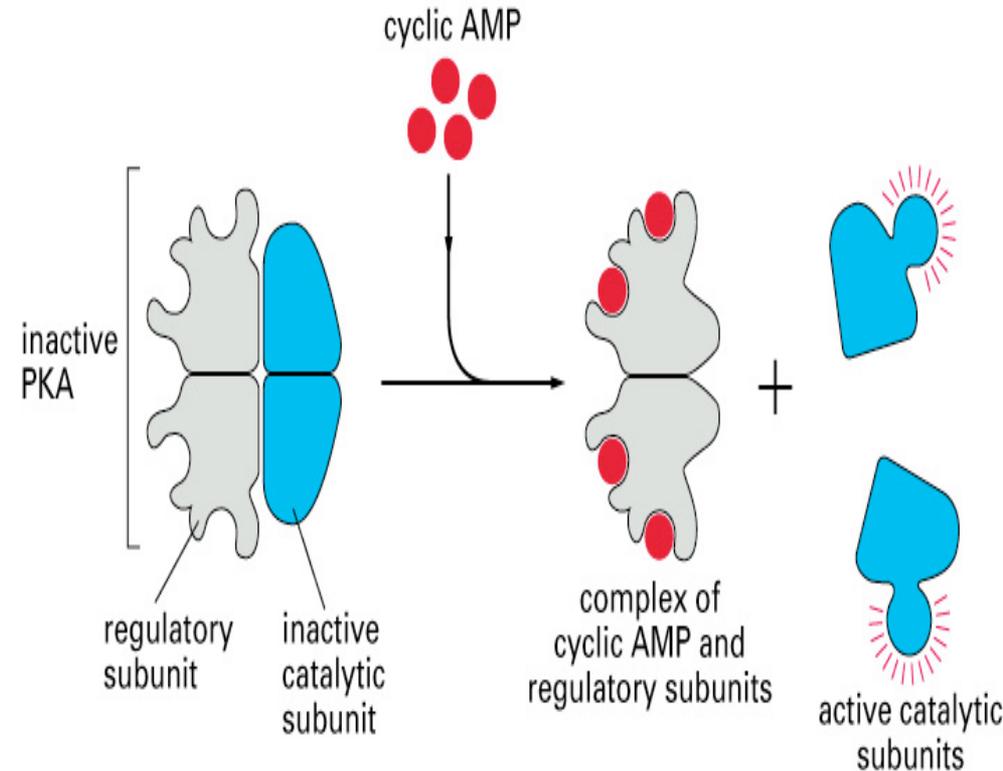
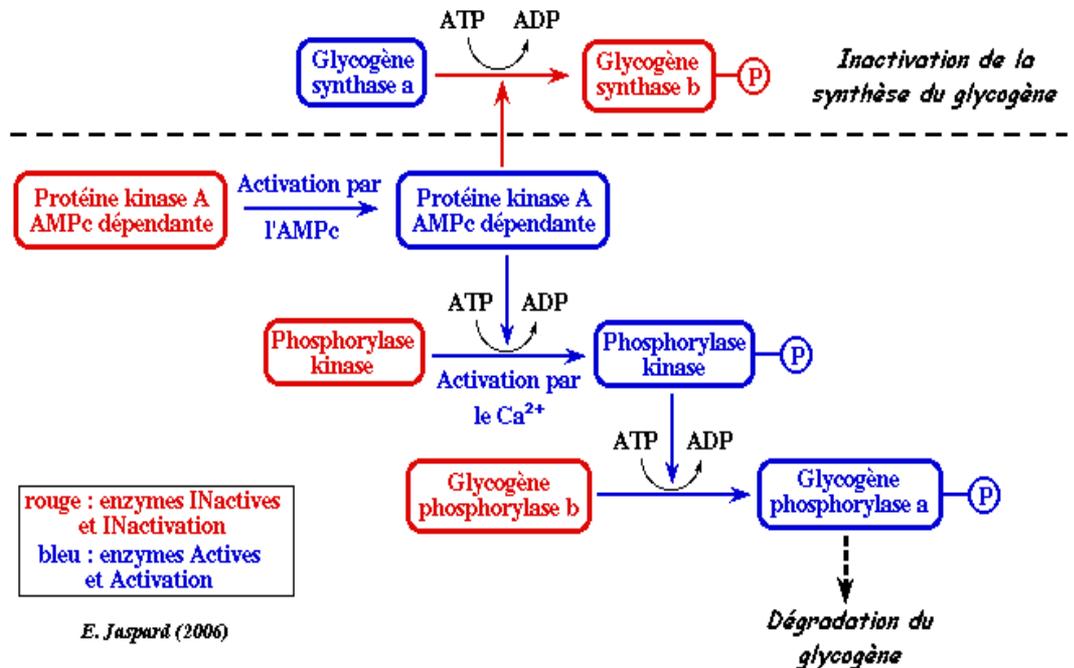
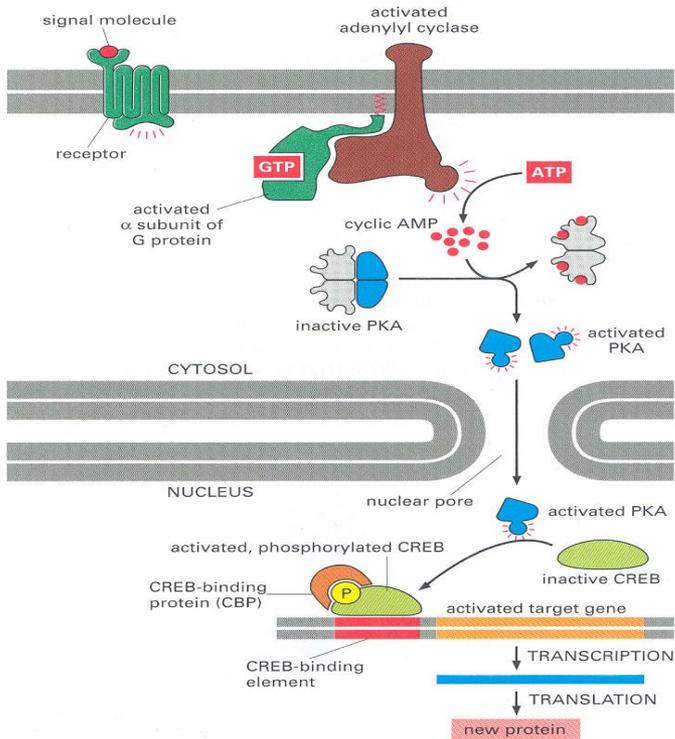
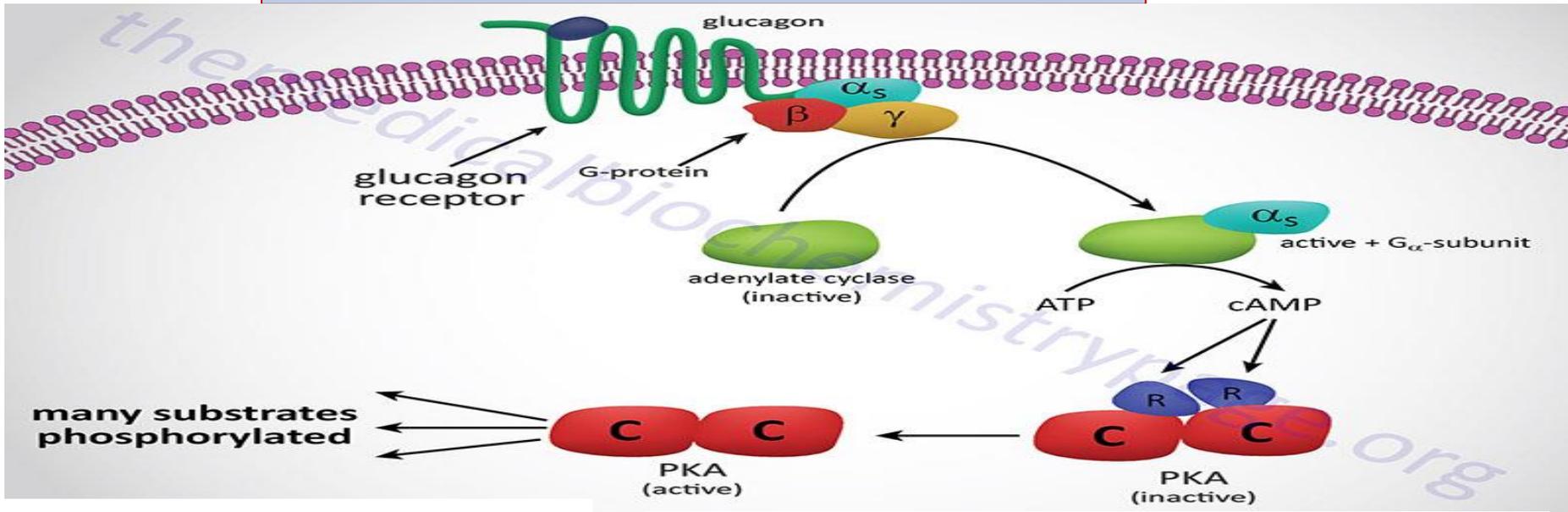


Figure 15-32. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Voies de signalisation impliquant PKA

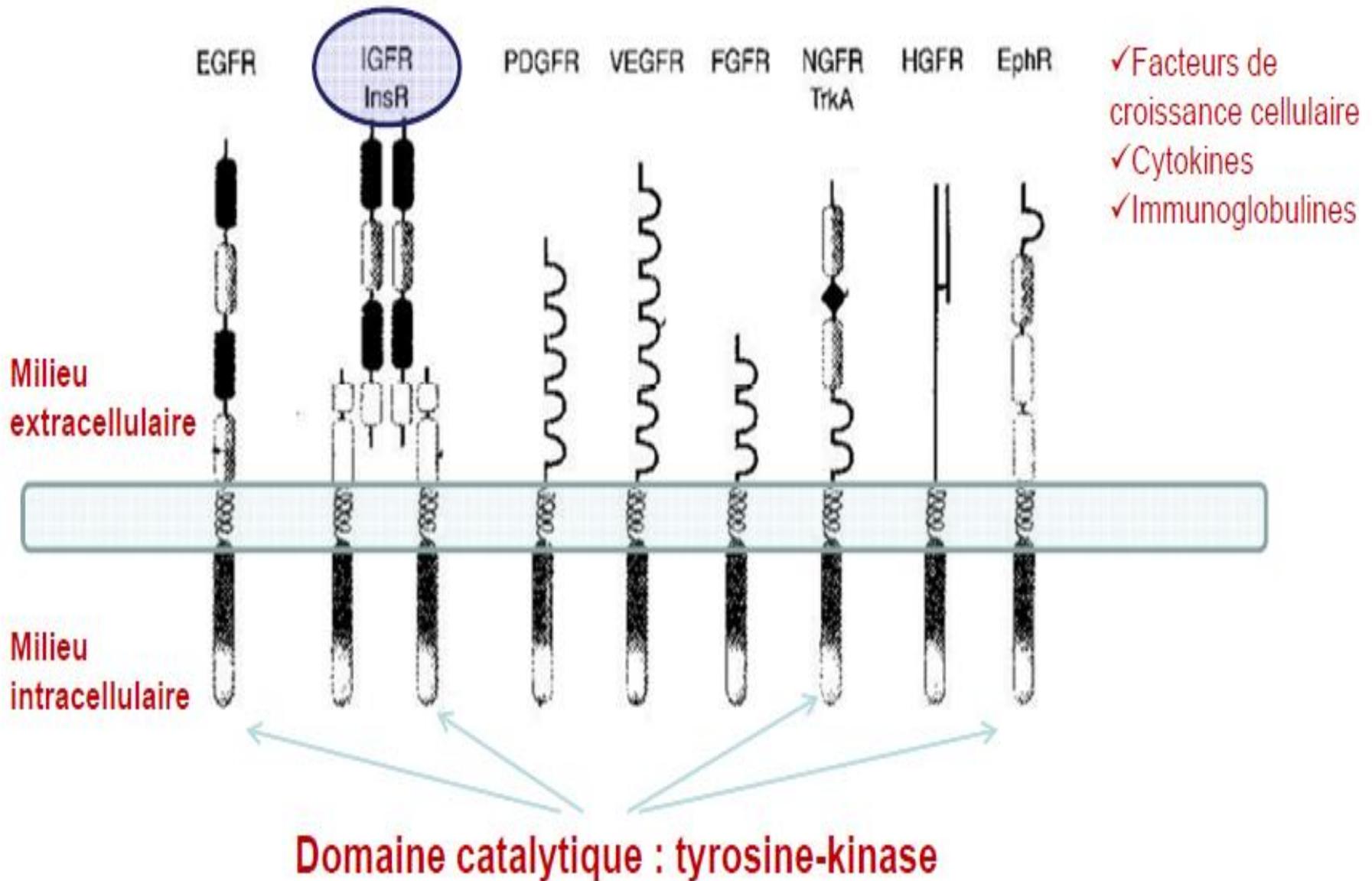


Université Mohamed Khider-Biskra
Fac. Sc. Exactes et de SNV
Dép. SNV
Module: B.C.F
3^{ème} Biochimie appliquée

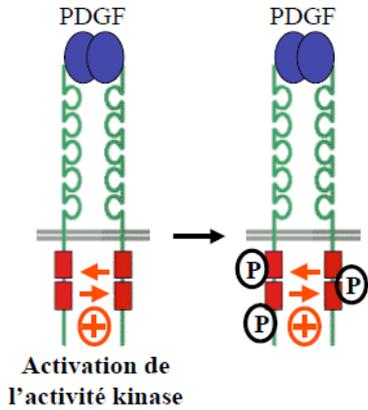
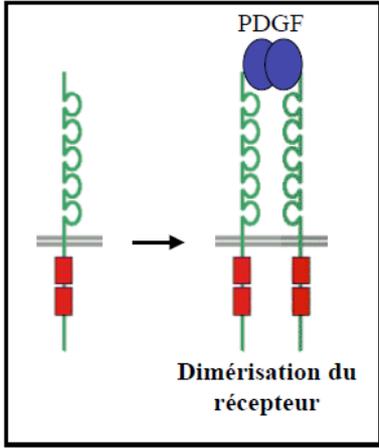
SAIDI A. (2020)

**Récepteurs à activités tyrosine kinase
(RTK)**

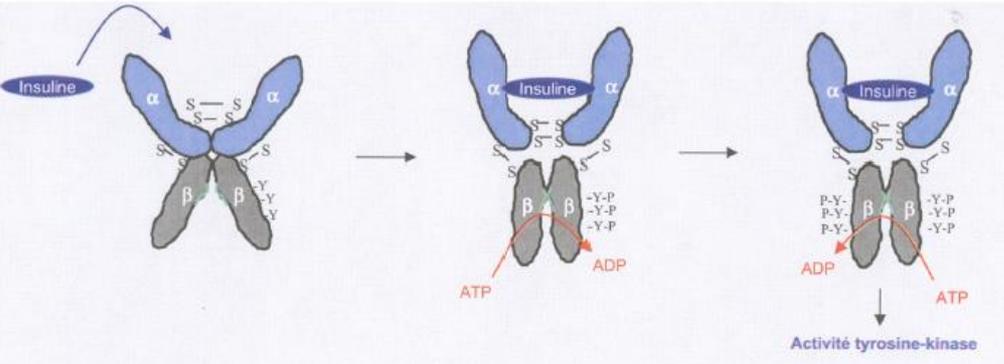
Les familles de récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK)



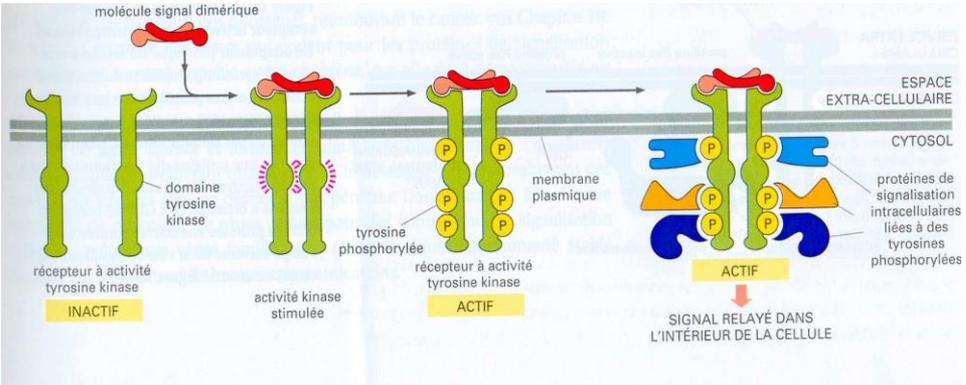
Modèle de la dimérisation du récepteur PDGF et FG



Soit en entraînant **la formation de dimères** de récepteurs à partir d'une population de sous unités diffusant dans le plan de la membrane

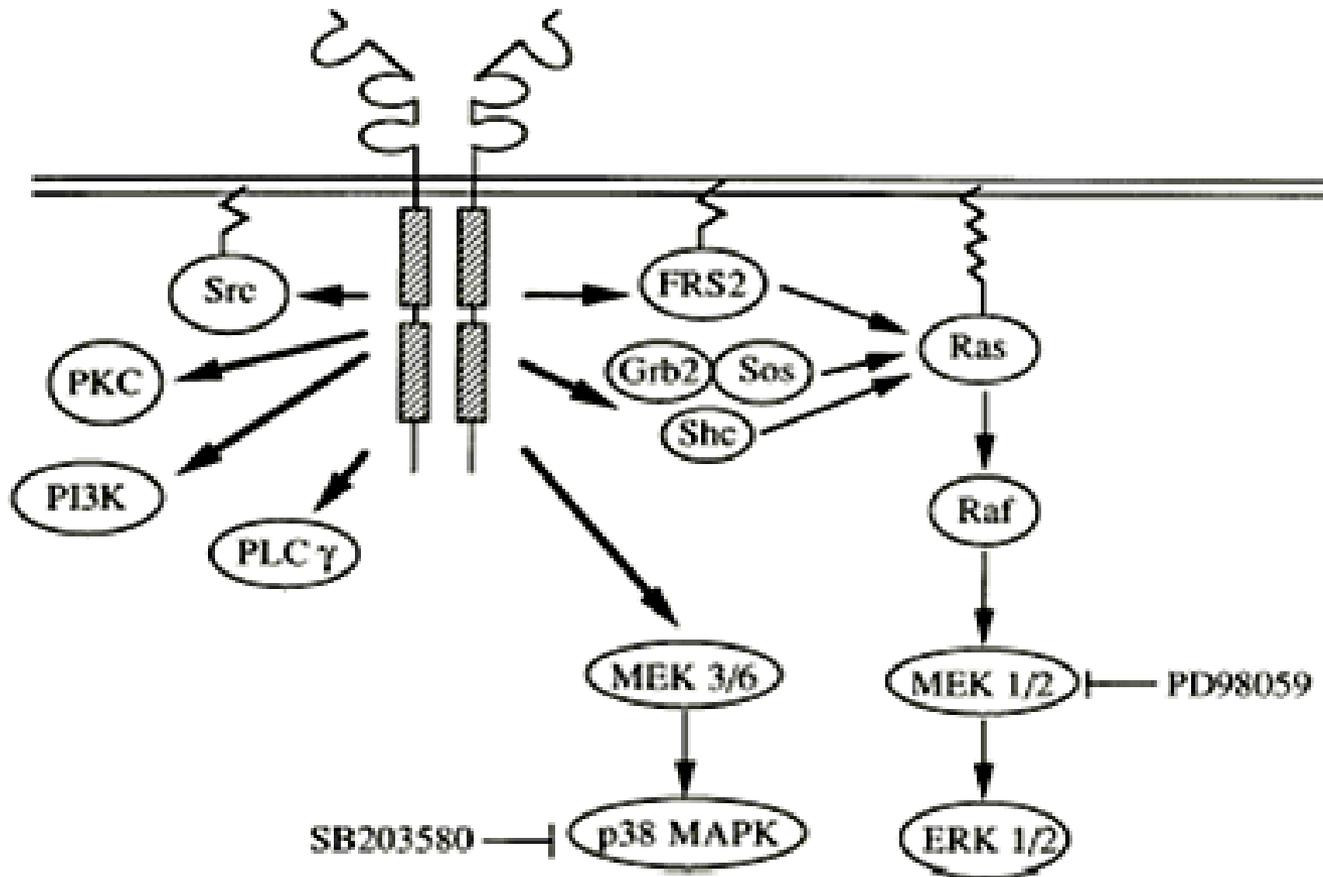


Soit en **modifiant la conformation d'un dimère préformé** induit un rapprochement des domaines kinases cytoplasmiques qui chacun phosphoryle son voisin sur des tyrosines spécifiques

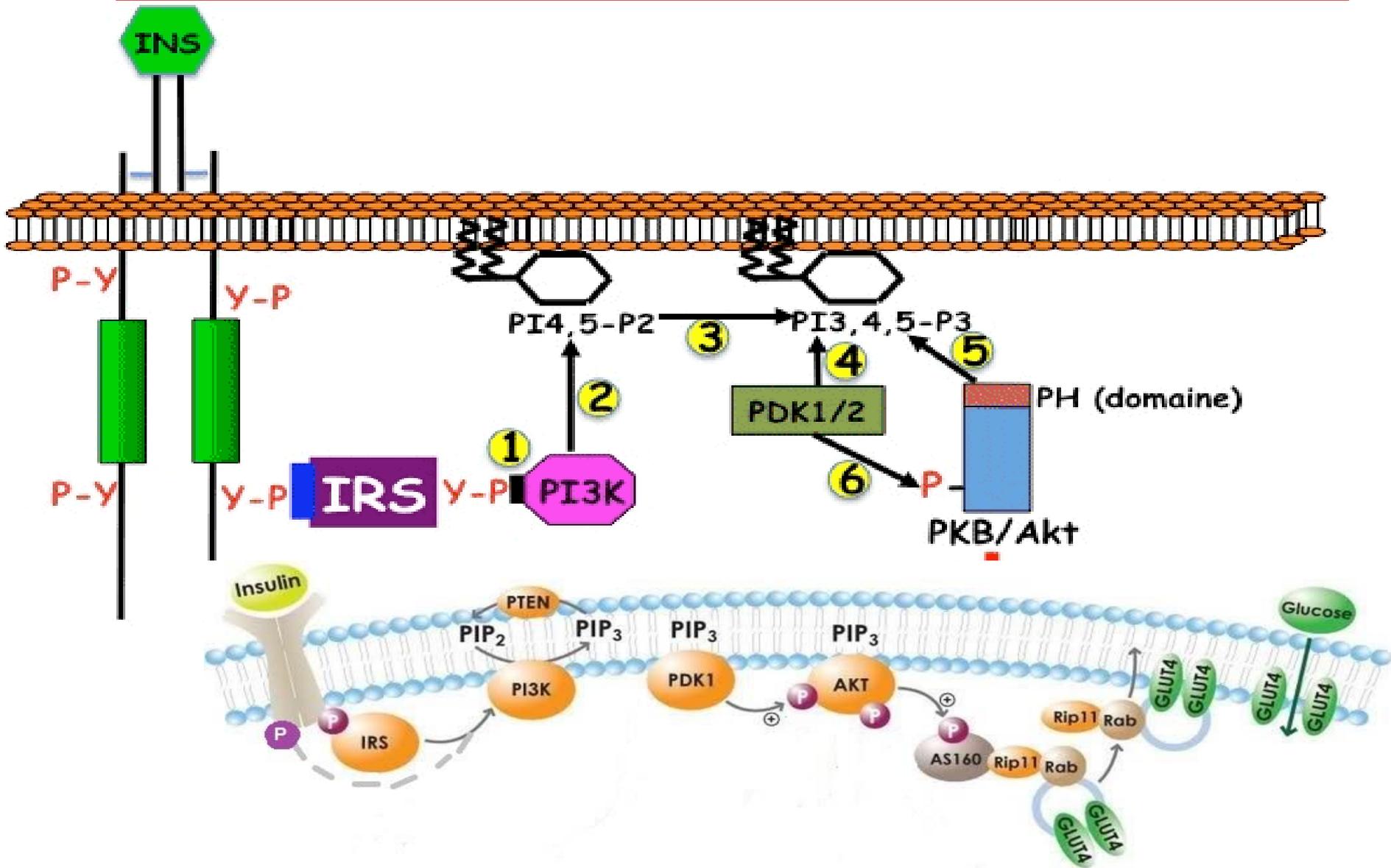


Phosphorylation de tyrosines dans des zones non catalytiques : Sites d'des domaines **SH2** ou **PTB** présents au sein de nombreuses **protéines effectrices**

les effecteurs intracellulaires activés par les récepteurs RTK



Activation du récepteur RTK impliquant les PI3K



Les cascades impliquent les MAP kinases

Les **Mitogen-activated protein kinases (MAPK)**, sont un ensemble de protéines ser/thr kinases

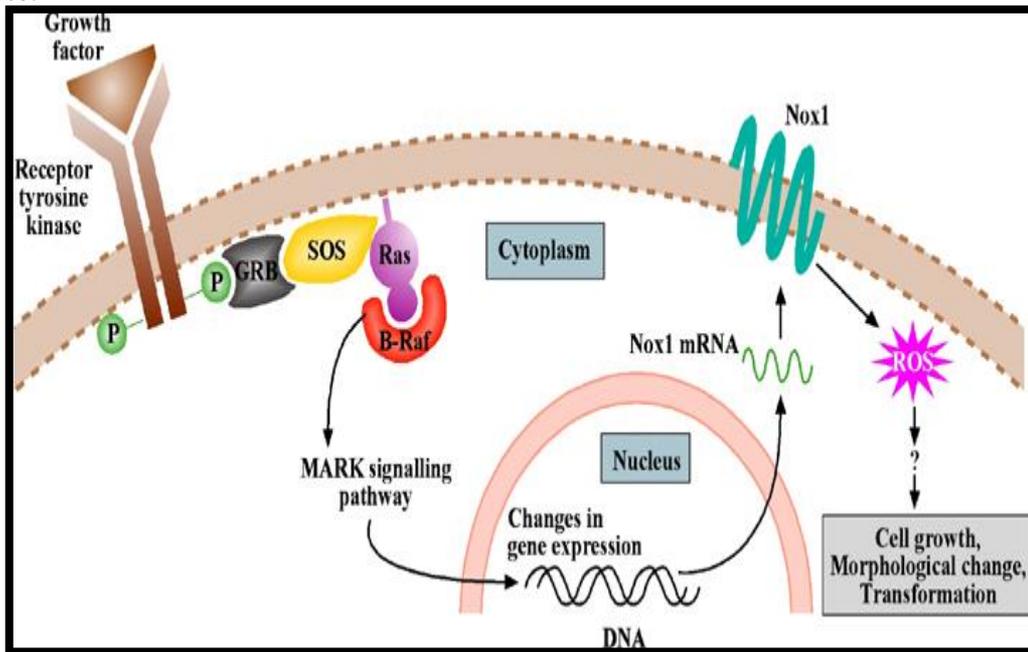
Chez les Mammifères, la voie des MAPK constitue de 4 sous familles d'enzymes qui s'organisent en

3ème niveau de Kinases :

1. la voie Erk1/2 (extracellular signal-regulated kinase)
2. la voie JNK (Jun kinase)
3. la voie p38
4. la voie Erk3-5

La voie impliquant les MAP-K

Participent dans +++ réponses cellulaire; différenciation, division, transcription ...etc.



Les MAPK sont activées par une cascade de protéines kinases

