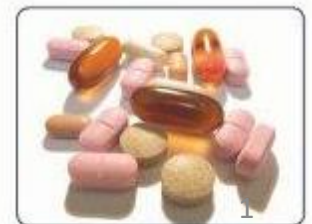


Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Pr JM Senard

Santé

1



Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

A. Généralités

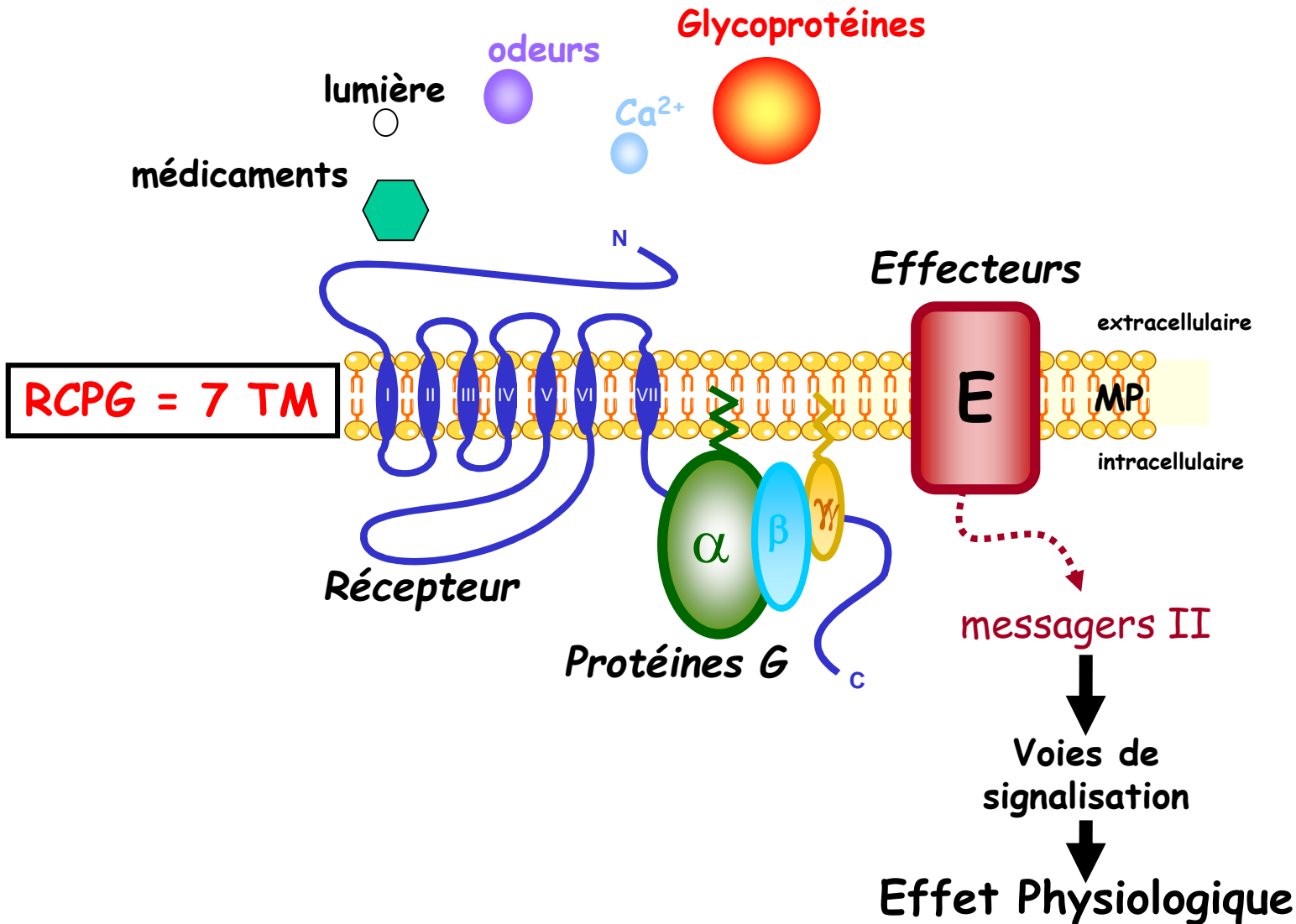
- Définitions/organisation générale
- Méthodes d'étude
- Les protéines G, la bêta-arrestine
- Classifications

B. Les RCPGs en pathologie

C. Le fonctionnement:

- La vision classique
- La vision moderne

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs): définition/organisation générale



Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs): importance en pharmacologie

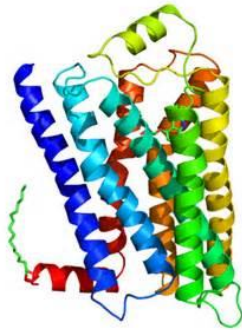
- **Séquençage du génome humain:**
 - Environ 1000 séquences codant pour RCPG
 - 1% du génome humain
 - 30% des cibles pharmacologiques connues
- **Le « marché » des RCPGs:**
 - 35-40% des médicaments commercialisés
 - Nouveaux ligands: anticorps monoclonaux
 - Nombreuses nouvelles cibles potentielles
 - Au moins 150 récepteurs sans ligand connu (récepteurs orphelins)
 - Dimères de RCPG
 - Complexes RCPG/Prot G...

Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG): Méthodes d'étude

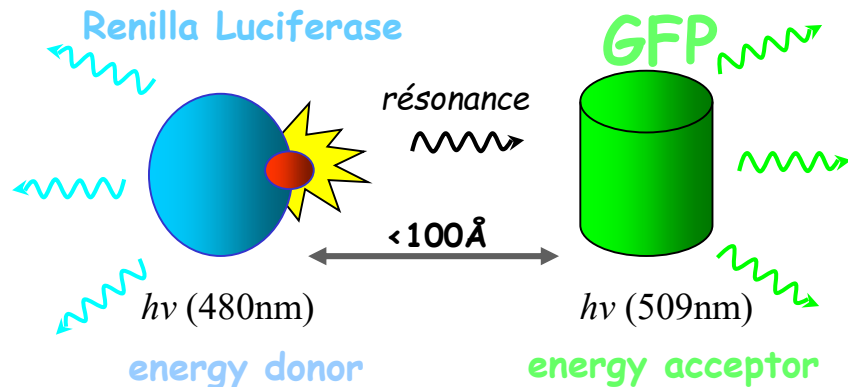
- Les méthodes d'étude (1960-2016)

- * Techniques de « binding », liaison de molécules radioactives

- * Cristallisation



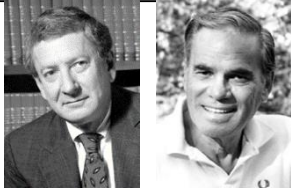
- * Techniques basées sur le transfert d'énergie par résonance



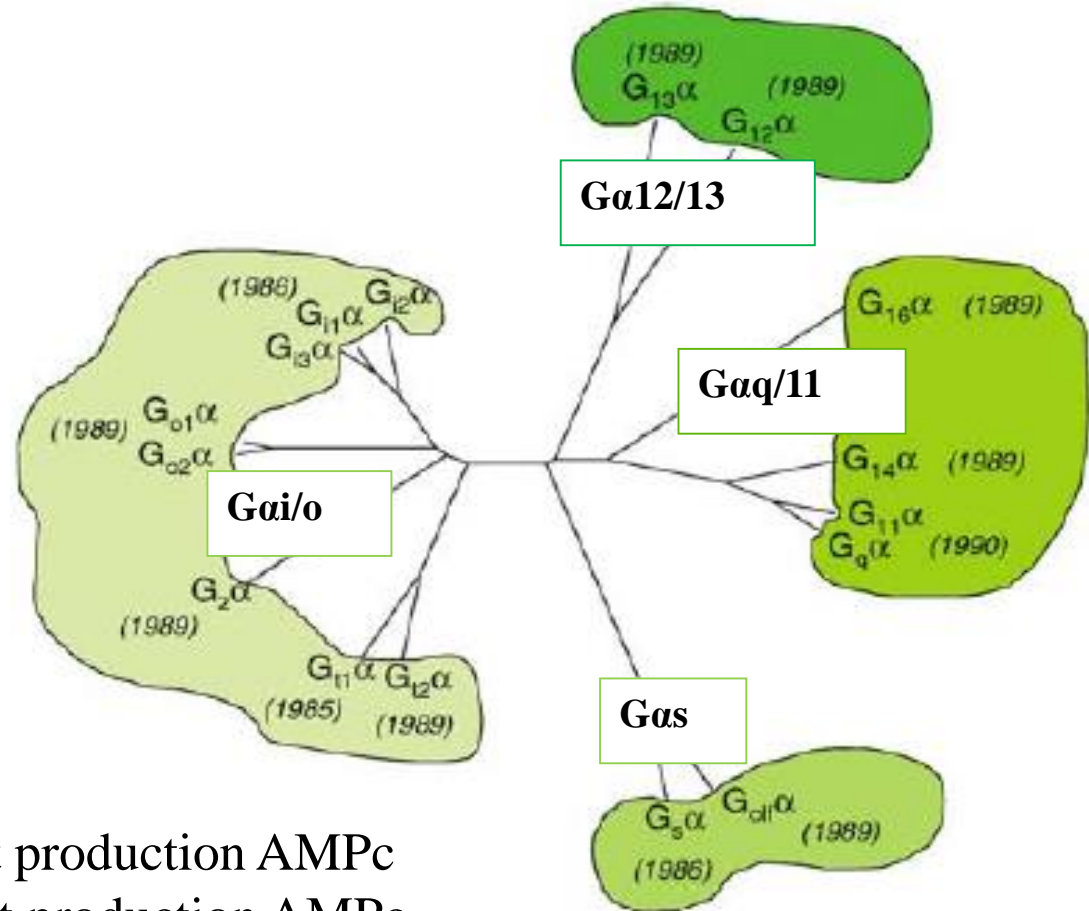
Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs): les protéines G

- Protéines hétérotrimériques: sous-unités α , β et γ

Prix Nobel Médecine 1994 :
Alfred Gilman et Martin Rodbell



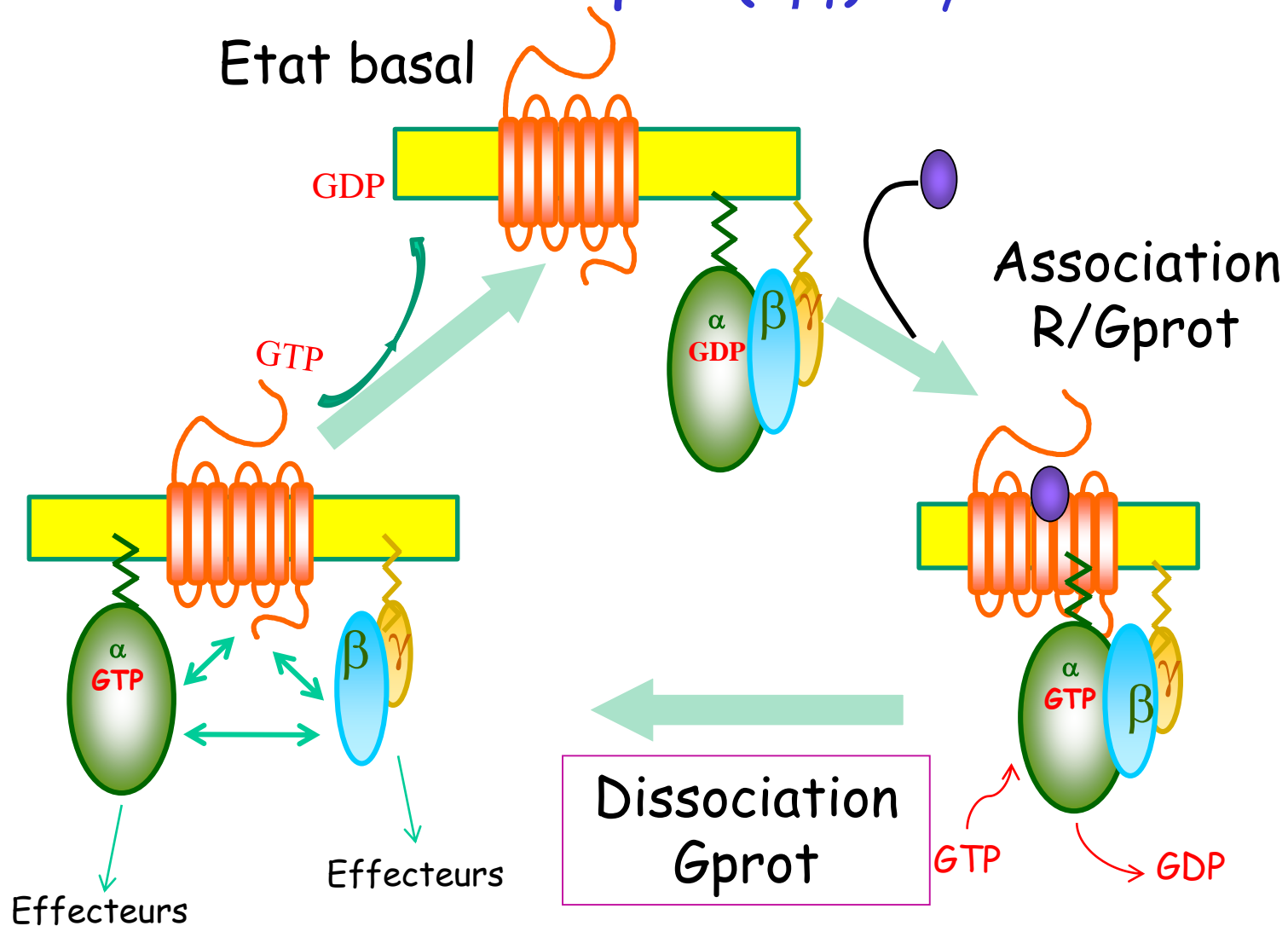
16 $G\alpha$
5 $G\beta$
12 $G\gamma$



Gs: stimule adénylyl cyclase et production AMPc
Gi/o: inhibe adénylyl cyclase et production AMPc
Gq/G11: stimule l'accumulation de calcium dans cellule
G12/13 : divers effecteurs intracellulaires

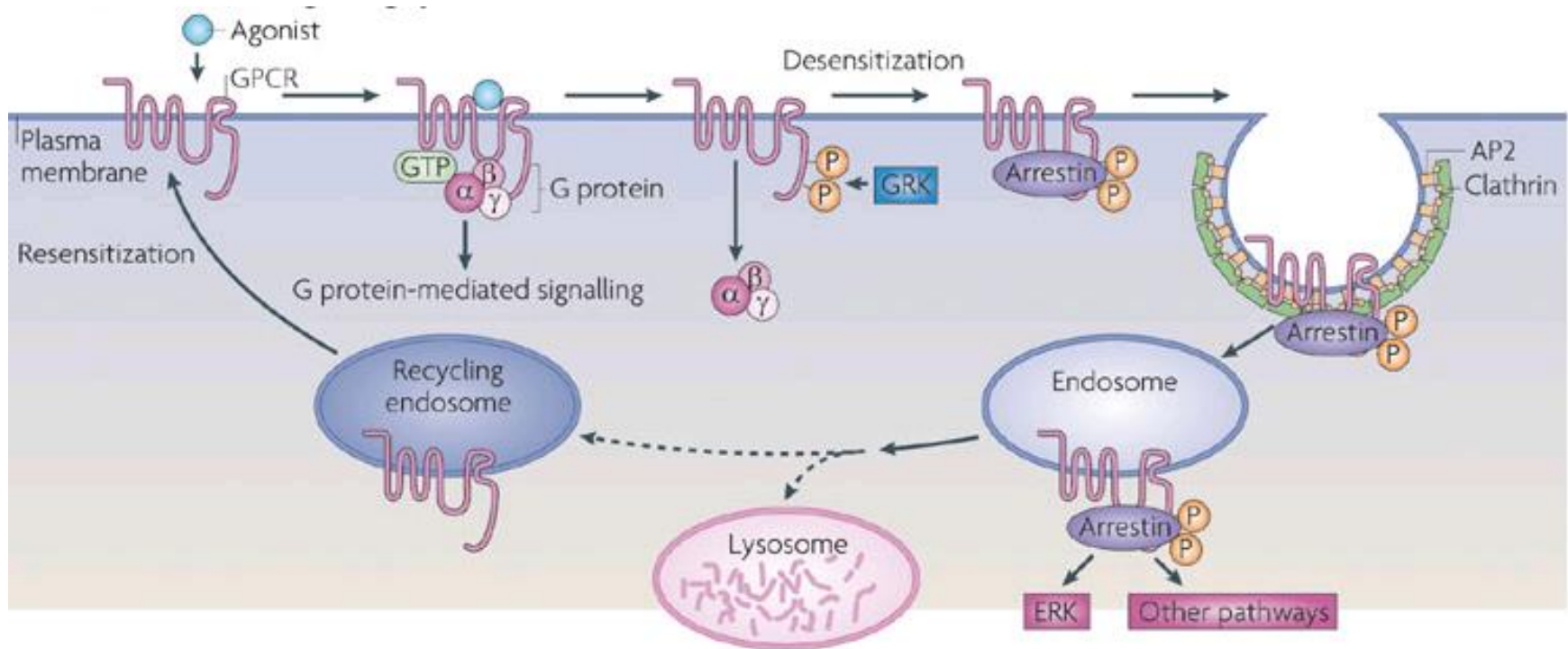
Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs): les protéines G

- Protéines G hétérotrimériques ($\alpha\beta\gamma$): cycle d'activation



Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs): la bêta-arrestine

- internalisation des RCPGs et signalisation

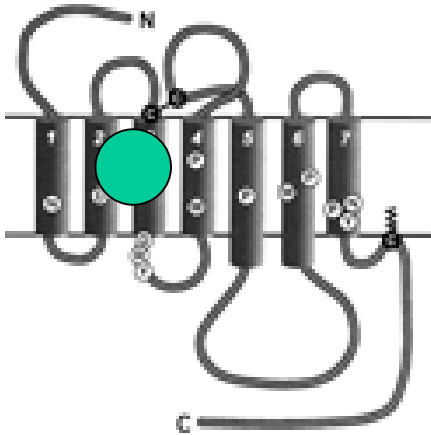


Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs): classifications

- 1/ en fonction des homologies de séquence
(et du site de liaison des ligands)

Classe A

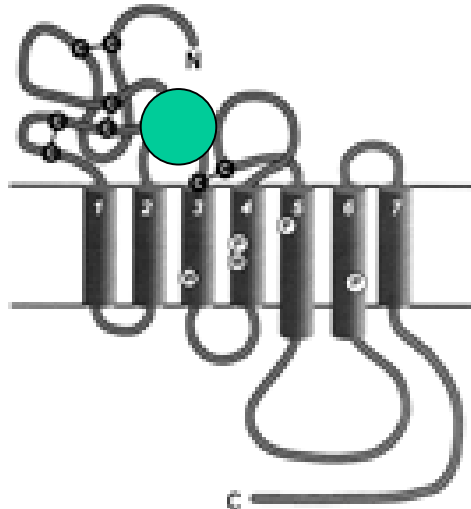
(Rhodopsine, $\beta 2AR$)



R adrénergiques
CCK, endothéline, opsine
Angiotensine II,
chemokines, **opioïdes**...

Classe B

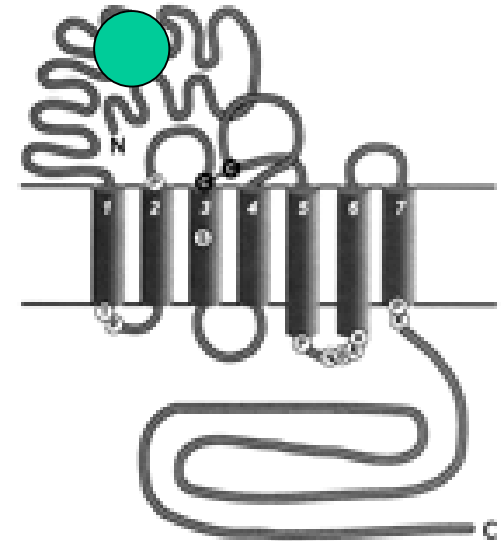
(Glucagon, calcitonine)



R calcitonine, CGRP
Glucagon, GLP-1, VIP,
Sécrétine...

Classe C

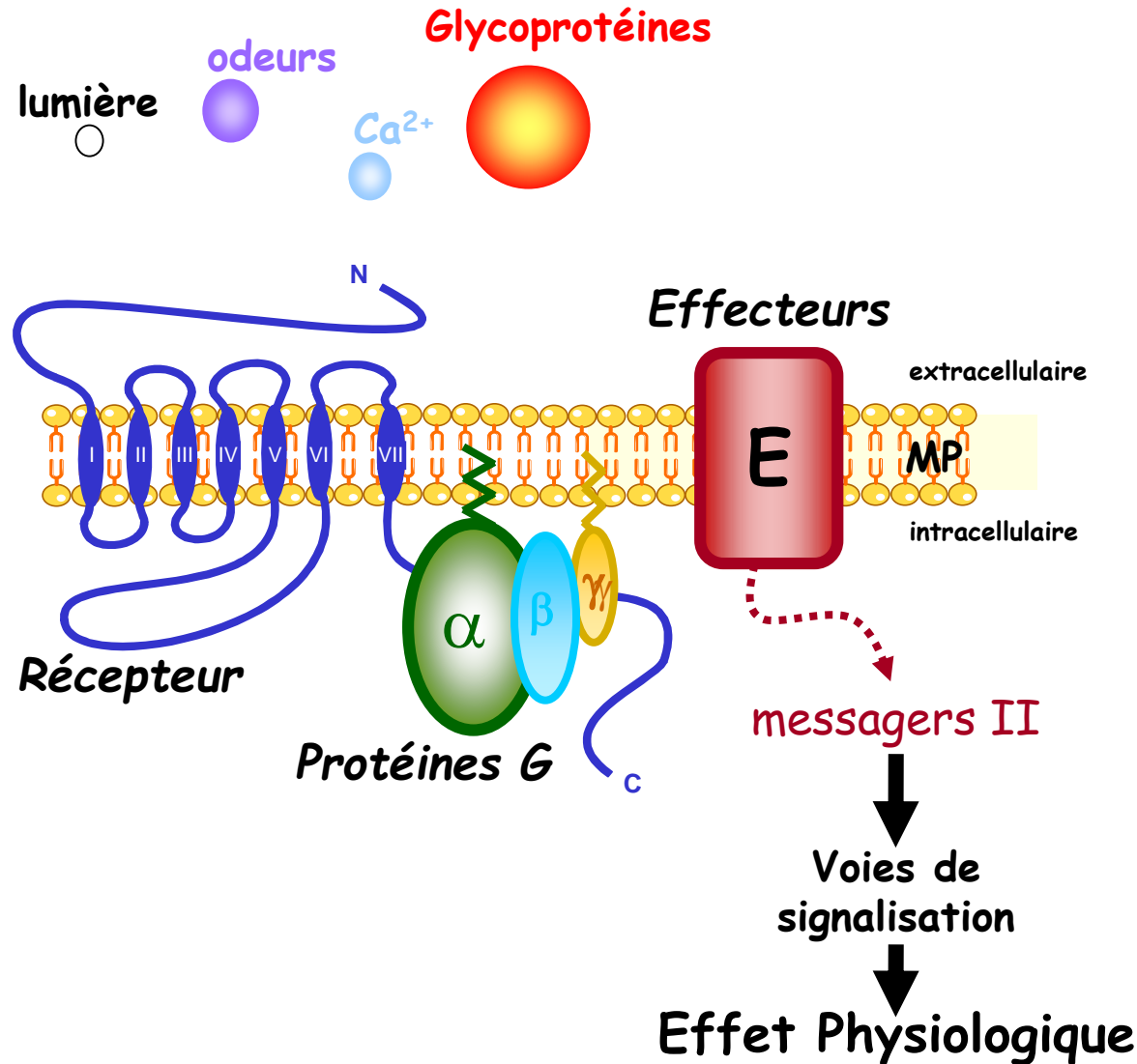
(R métabotropiques, Ca^{2+})



R Glutamate
GABA, Ca^{2+} ,
Adénosine,
Cannabinoïde,
Pheromones, Goût...

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs): classifications

- 2/ en fonction de la protéine G associée



Gs

β -adrénergiques
Histamine (H2)
GLP1-R...

Gi

Muscariniques M2
 α 2-adrénergiques
Opiacés...

Gq

α 1-adrénergiques
H1 histaminergique
5HT2 sérotoninergique

Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

A. Généralités

- Définitions/organisation générale
- Méthodes d'étude
- Les protéines G, la bêta-arrestine
- Classifications

B. Les RCPGs en pathologie

C. Le fonctionnement:

- La vision classique
- La vision moderne

Les RCPGs en pathologie:

1/ Les maladies des RCPGs

1. Les mutations inactivantes



- Récepteur Vasopressine V2 / Diabète
nephrogène insipide
-

Les RCPGs en pathologie:

1/ Les maladies des RCPGs

2. Mutations RCPG activantes

(récepteurs constitutivement actifs)

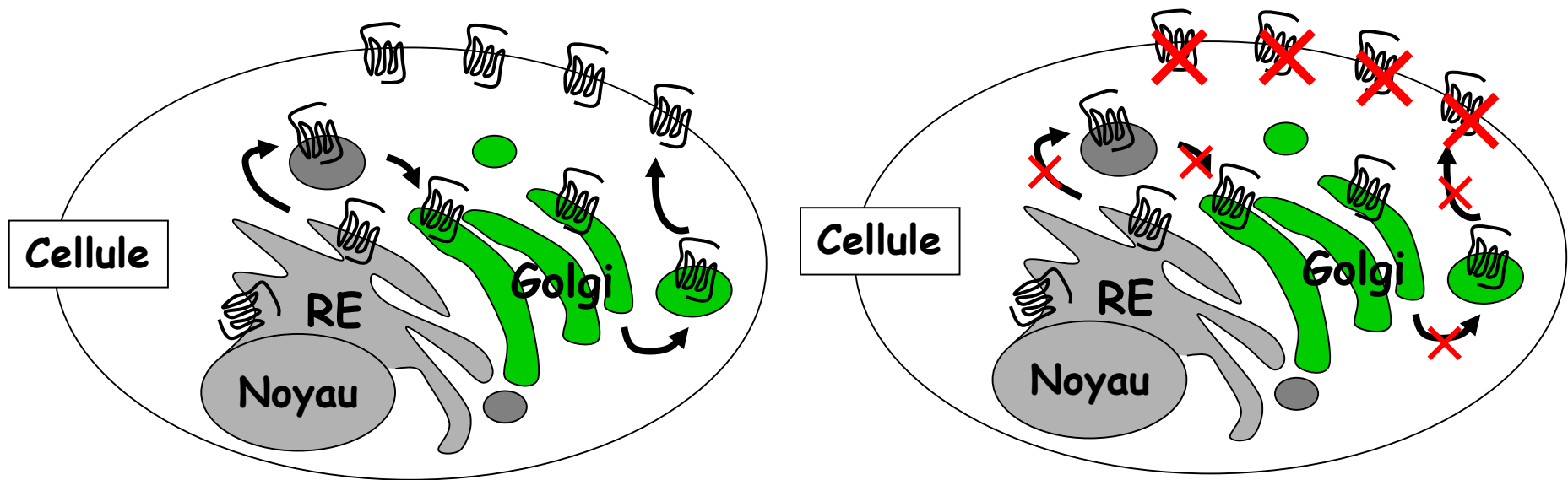


- Récepteur thyrotropine / Adénome thyroïdien, hyperthyroïdie
- Récepteur Hormone lutéinisante / puberté précoce

Les RCPGs en pathologie:

1/ Les maladies des RCPGs

3. Mutations RCPG / expression récepteur



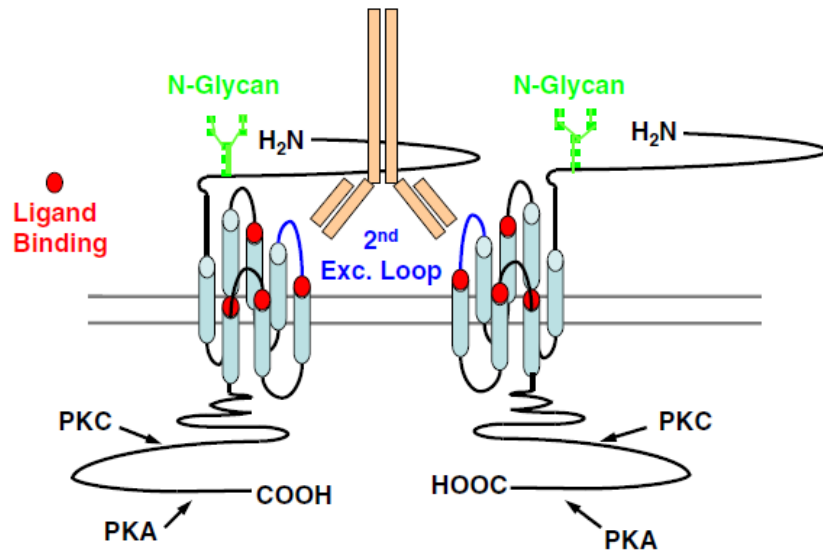
- Récepteur *CCR5** / Résistance infection HIV

*Jumeaux OGM Lulu et Nana: ablation de *CCR5* par Crisp/Cas9

Les RCPGs en pathologie:

1/ Les maladies des RCPGs

4. Les auto-anticorps anti-RPGs (souvent agonistes)



NB: le site de liaison des AA diffère de celui des ligands du récepteur

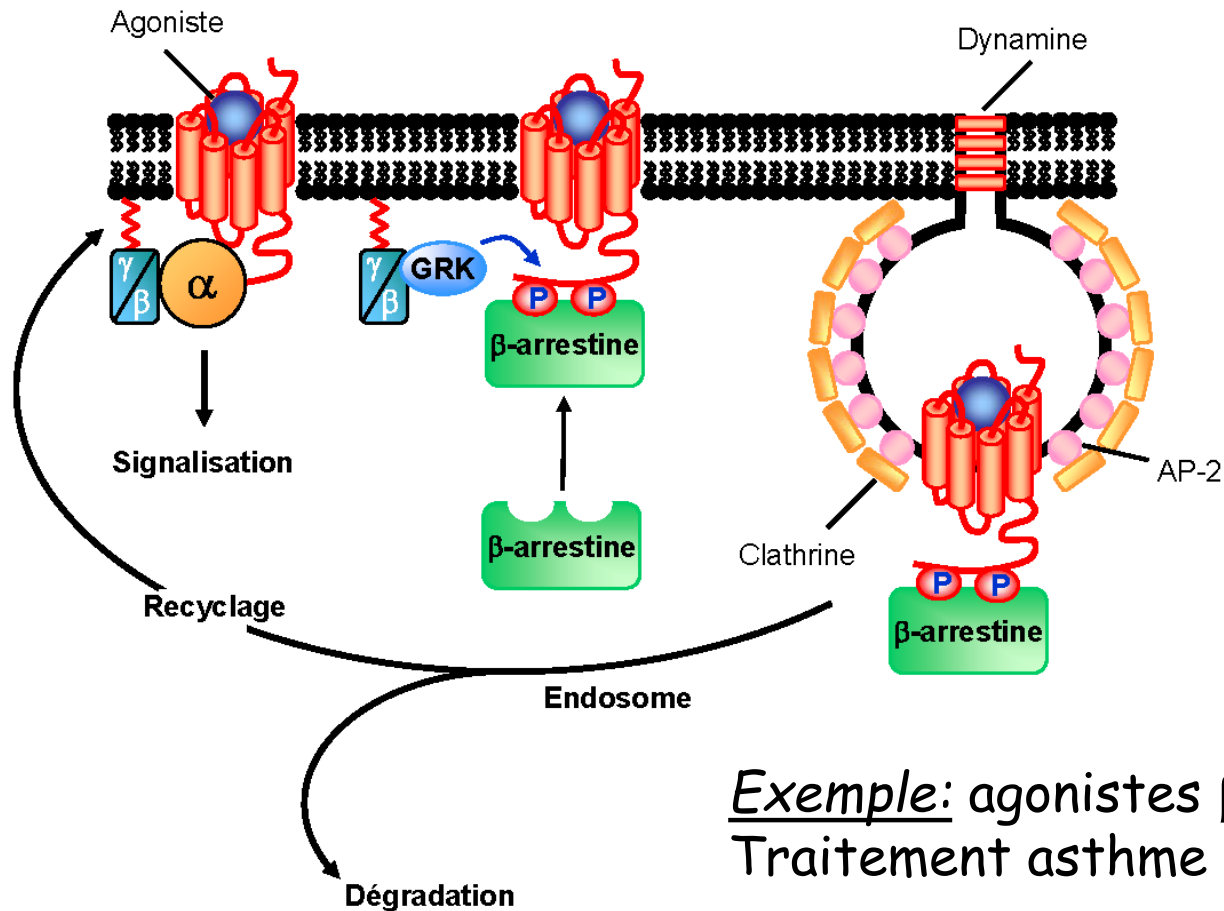
- **Maladies cardiovasculaires:**
 - Anti- β 1AR: insuffisance cardiaque, troubles du rythme
 - Anti- α 1AR: HTA maligne
 - Anti-AT1: HTA maligne
 - Anti-ETA: HT pulmonaire
 - Anti-M3: hypotension orthostatique
- **Maladies neurologiques:**
 - Encéphalites auto-immunes: Anti-mGlu5, Anti-GABA_B
 - Démences: anti α 1AR
- **Autres maladies :**
 - Asthme
 - Sclérodermie
 - Diabète sucré...

Les RCPGs en pathologie:

2/ Les RCPGs au cours des maladies

Désensibilisation (temps-dépendant)

a) Couplage Récepteur/protéines G **b) Désensibilisation** Découplage des protéines G **c) Internalisation** des récepteurs



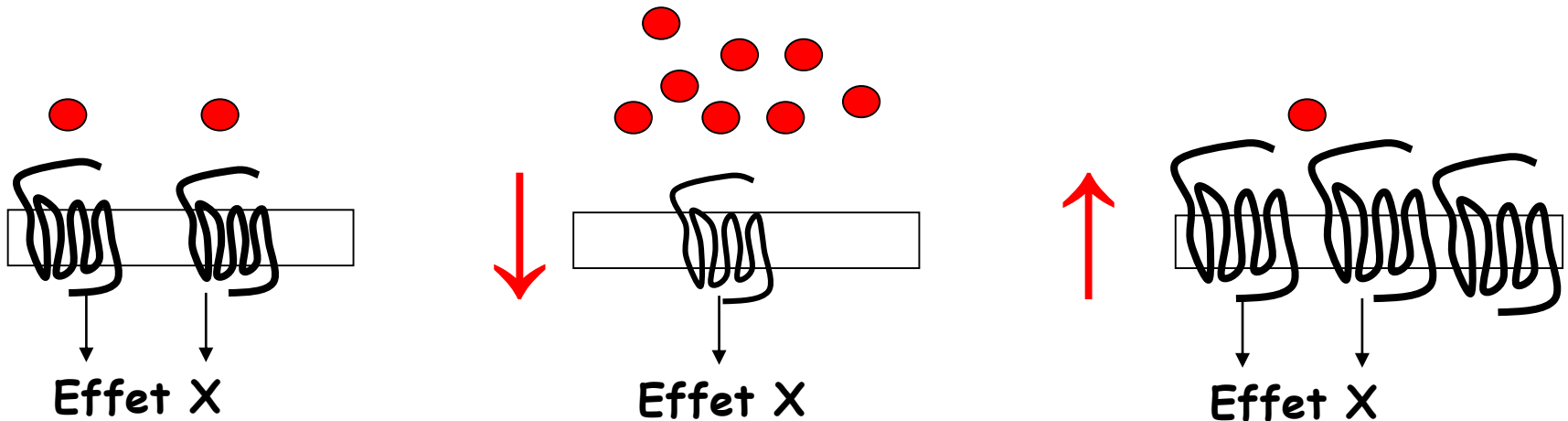
Exemple: agonistes β AR
Traitement asthme (salbutamol)

Les RCPGs en pathologie:

2/ Les RCPGs au cours des maladies

"receptor Downregulation / Upregulation"

→ Mécanisme de régulation concentration ligand-dépendant
(exemple: récepteurs β -adrénergiques)



Situation physiologique

Insuffisance cardiaque
(Dowregulation β 1AR)

Carence en catecholamines

Antagonistes bêta-adrénergiques (β -bloquants)

Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

A. Généralités

- Définitions/organisation générale
- Historique / Importance en pharmacologie
- Les protéines G, la bêta-arrestine
- Classifications

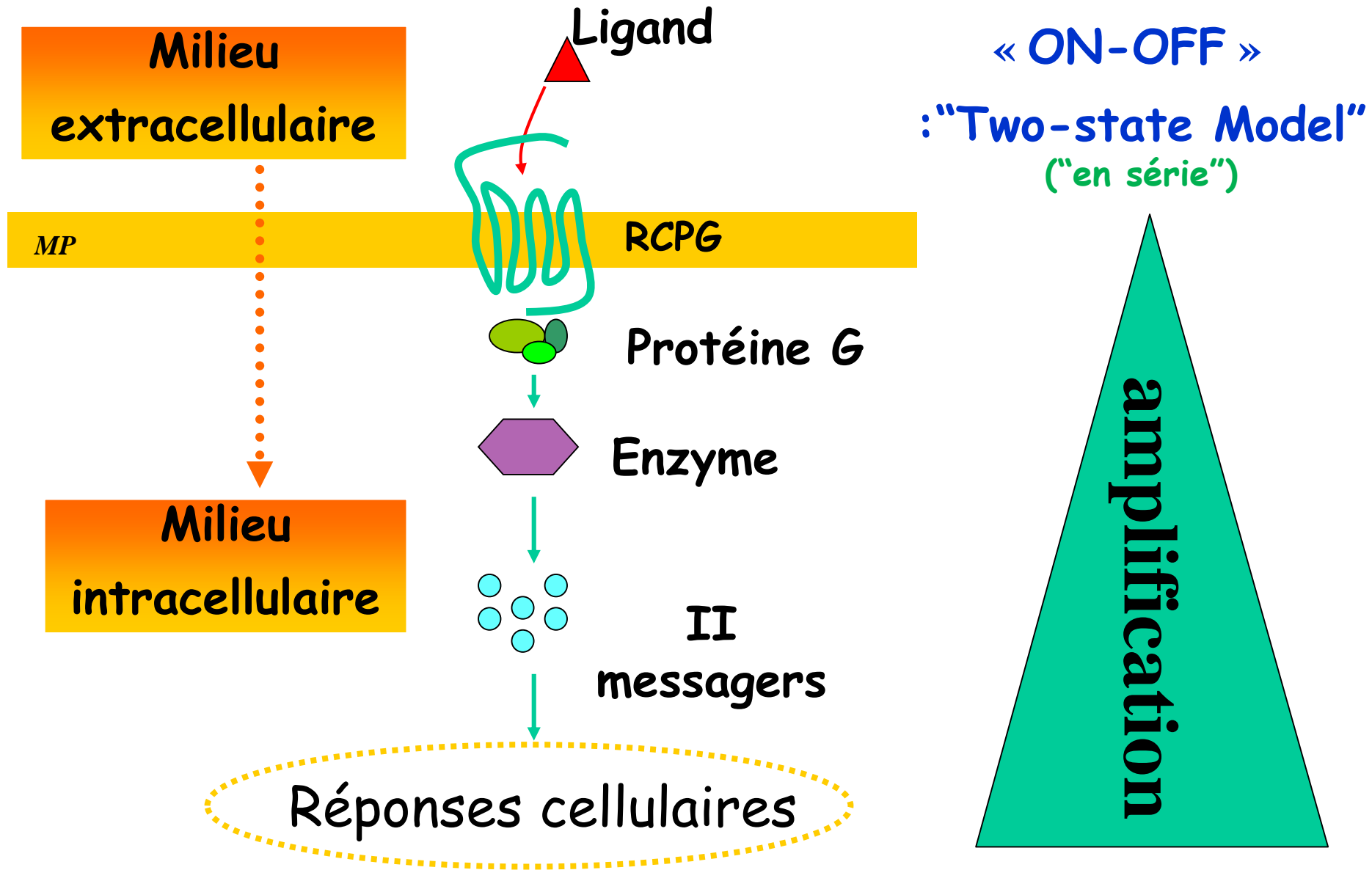
B. Les RCPGs en pathologie

C. Le fonctionnement:

- La vision classique
- La vision moderne

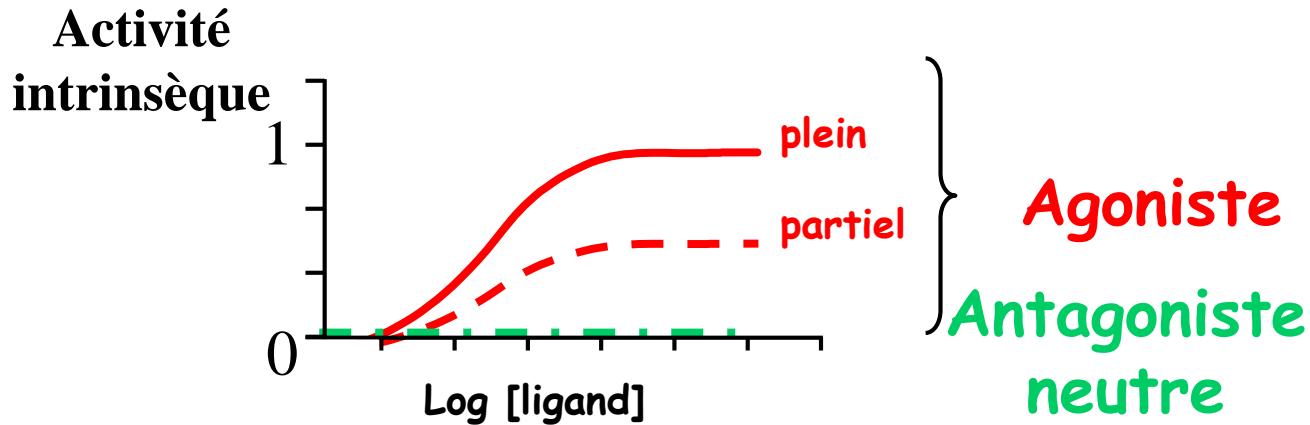
Les Récepteurs Couplés aux Protéines G

« vision classique des mécanismes d'activation »



Les Récepteurs Couplés aux Protéines G

« vision classique des mécanismes d'activation »



Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

A. Généralités


- Définitions/organisation générale
- Méthodes d'étude
- Les protéines G, la bêta-arrestine
- Classifications

B. Les RCPGs en pathologie

C. Le fonctionnement:

- La vision classique
- **La vision moderne**

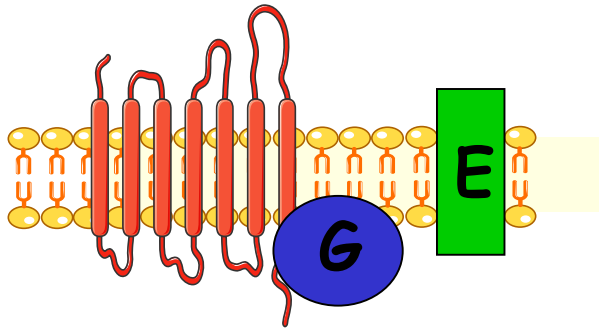
Lefkowitz & Kobilka
(Nobel de Chimie 2012)

- 
1. *Dimérisation, oligomérisation*
 2. *Complexes préformés G prot*
 3. *Interactions avec les protéines non réceptrices*
 4. *Agonisme biaisé*

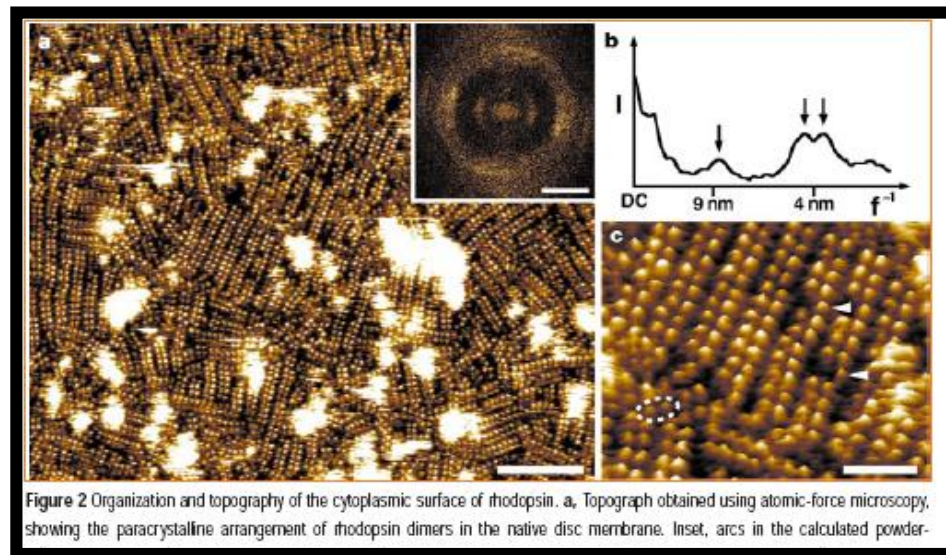
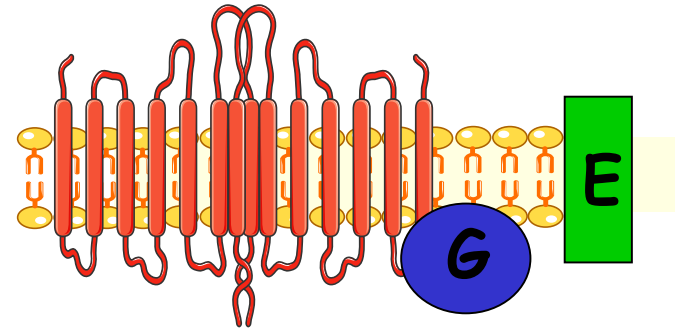
Récepteurs couplés aux protéines G: "La vision moderne"

1. Dimérisation, oligomérisation

Ancienne Vision
Monomère R



Nouvelle vision
Homodimère R

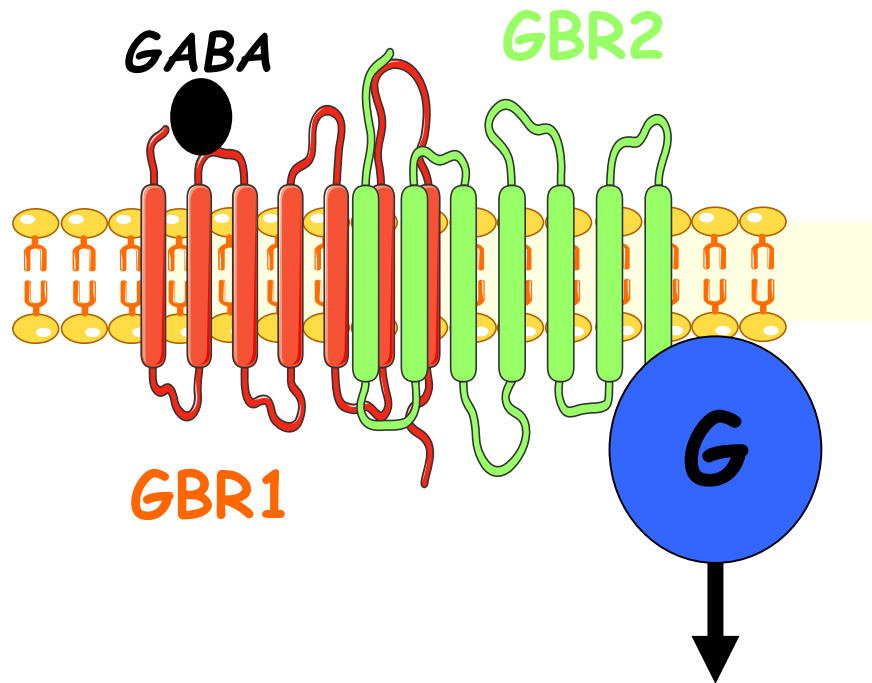


Rhodopsine

Récepteurs couplés aux protéines G: "La vision moderne"

1. Dimérisation, oligomérisation

Hétérodimère obligatoire: **GABA-B (GBR)**

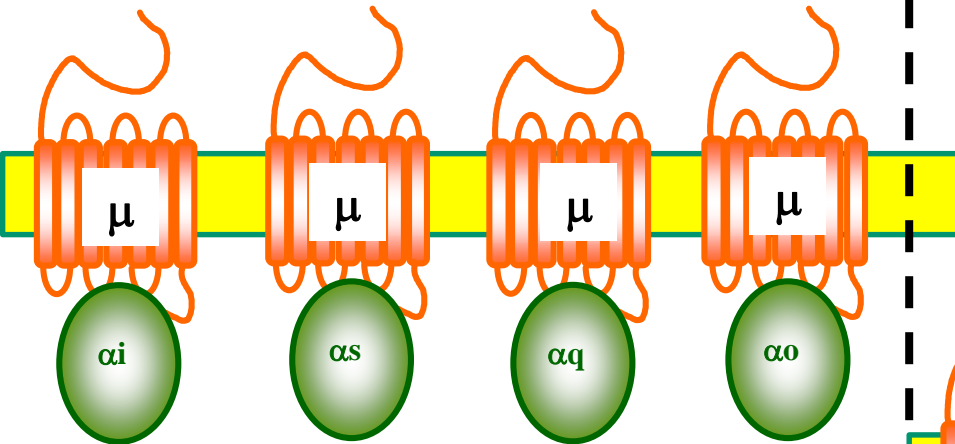


Effet intracellulaire
Effet physiologique (inhibition neuronale)
Physiopathologie (épilepsie)

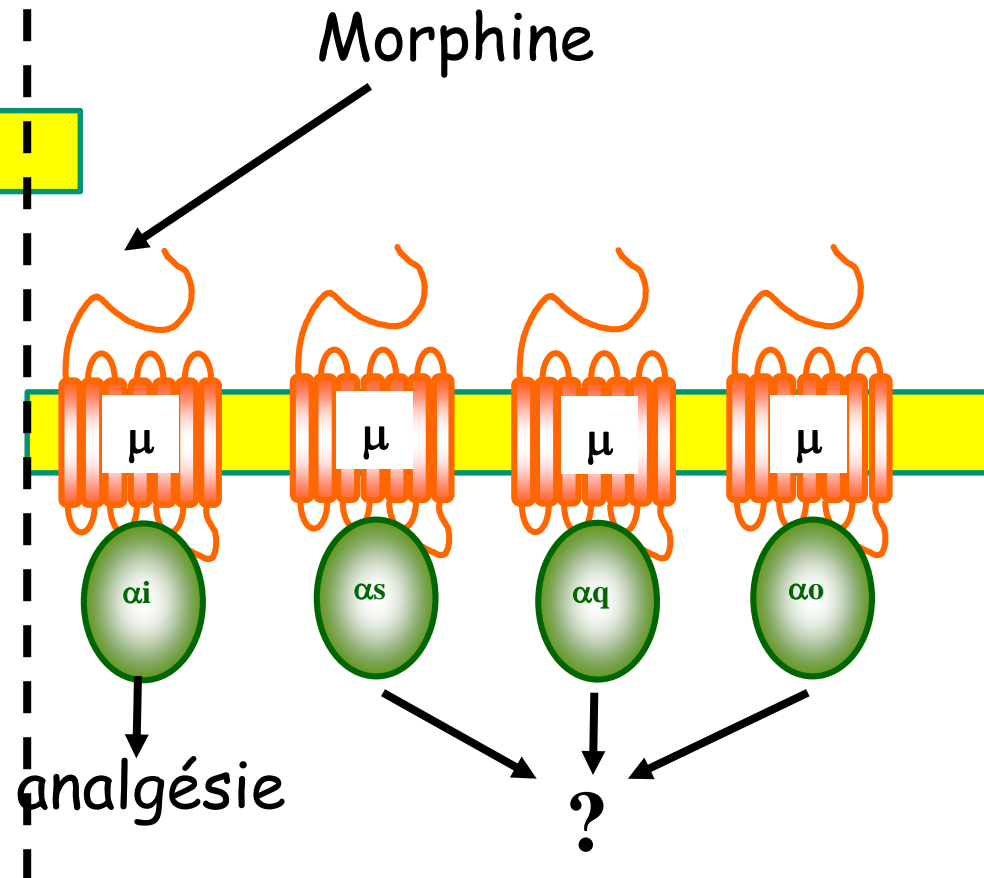
Récepteurs couplés aux protéines G: "La vision moderne"

2. Précouplage aux protéines G

En absence de ligand



En présence d'un ligand

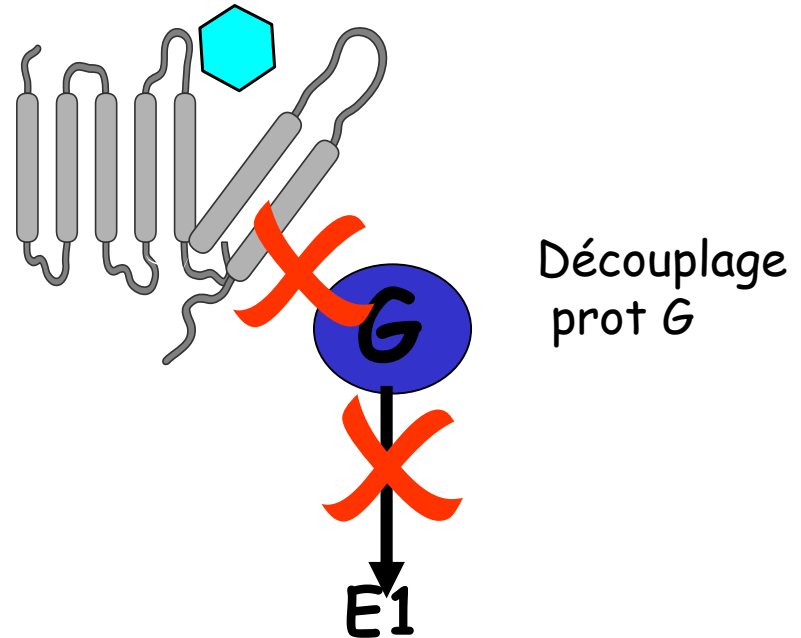
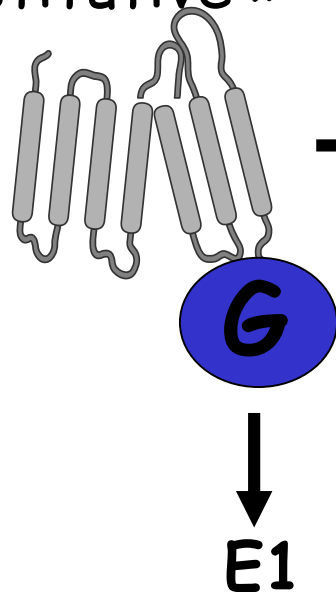


Récepteurs couplés aux protéines G: "La vision moderne"

2. Précouplage aux protéines G

Conséquence pharmacologique du « précouplage »:

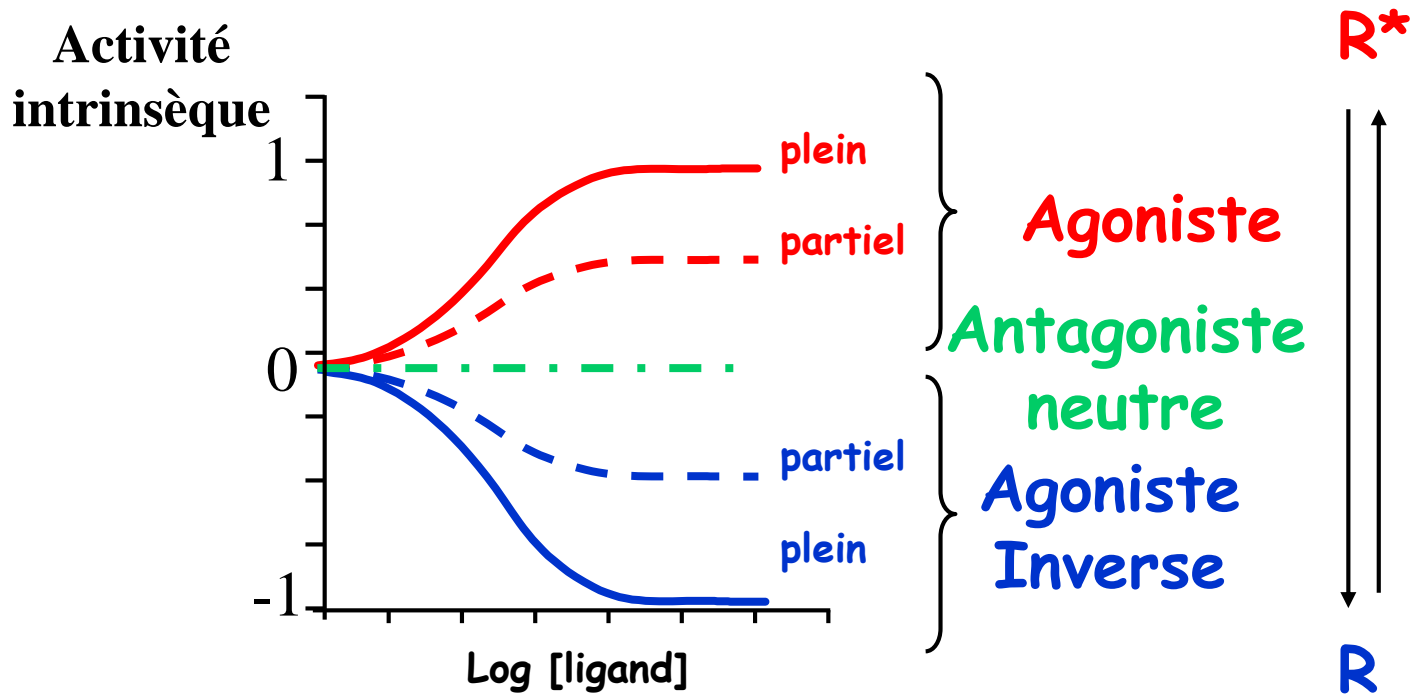
Absence de ligand
« activité constitutive »



Suppression
Activité constitutive

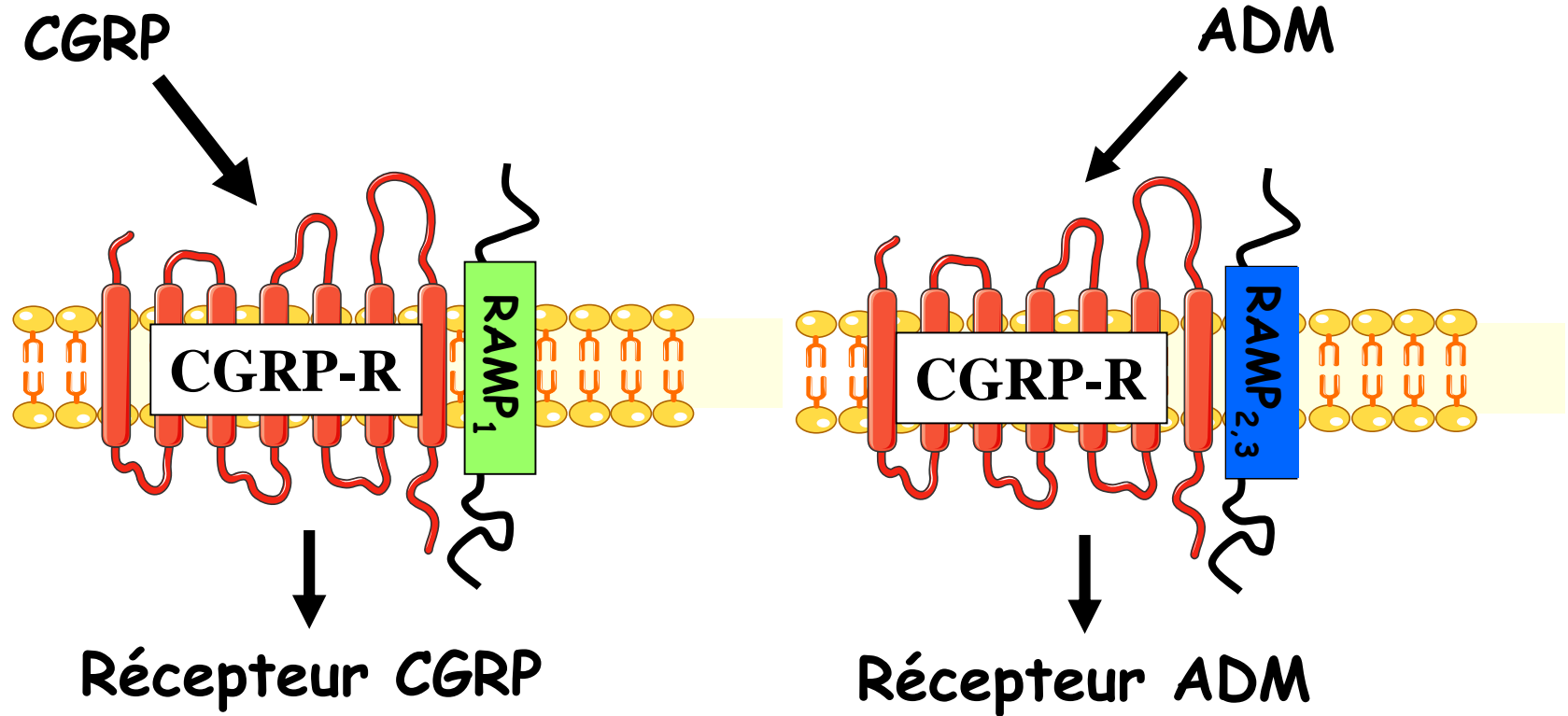
Récepteurs couplés aux protéines G: "La vision moderne"

2. Précouplage aux protéines G



Récepteurs couplés aux protéines G: "La vision moderne"

3. Partenaires non récepteurs



CGRP: calcitonine gene related peptide

ADM: adrénomedulline

CGRP-R: calcitonin gene related peptide receptor

RAMP: Receptor Activity-Modifying Protein

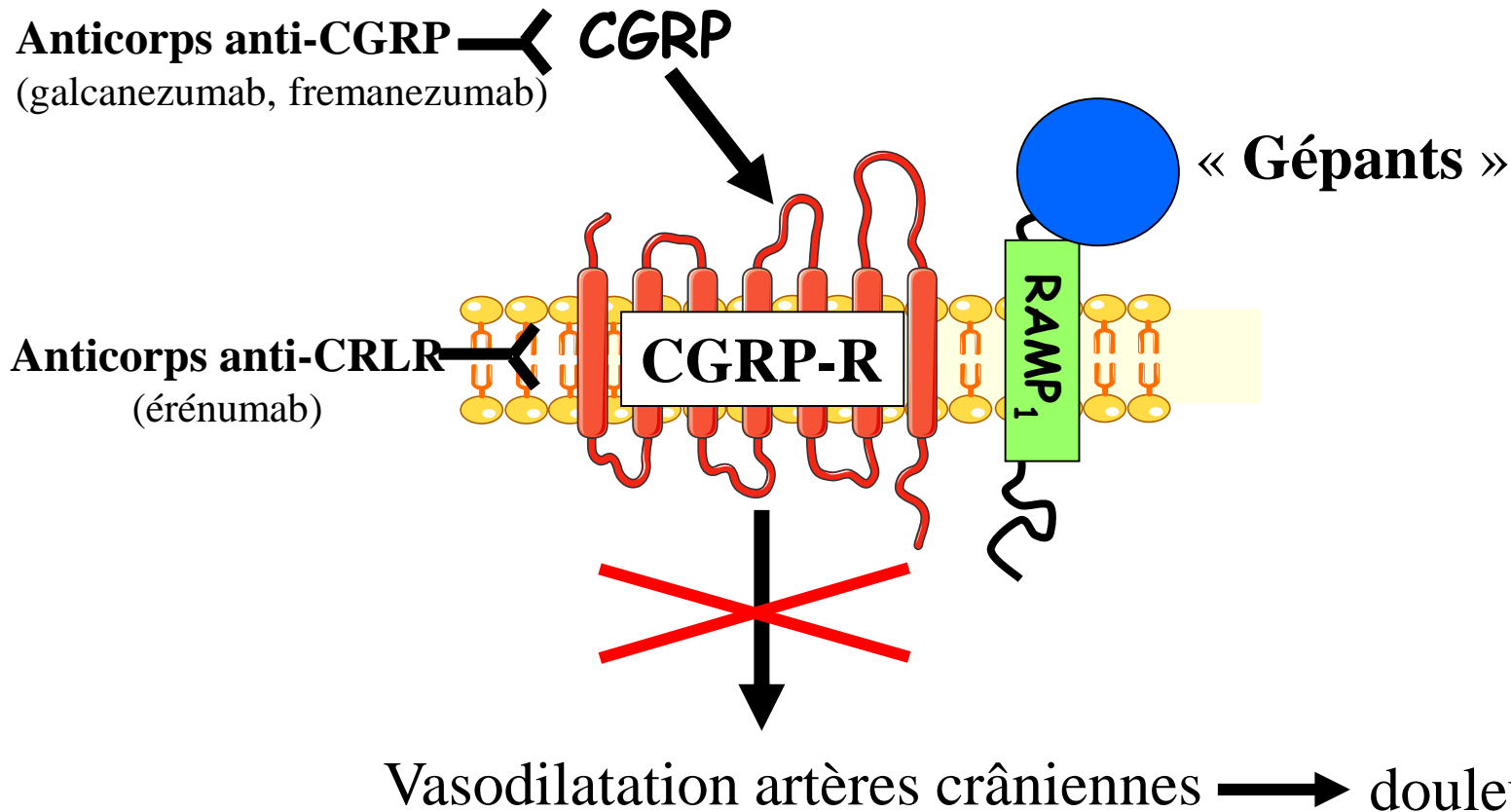
Récepteurs couplés aux protéines G: "La vision moderne"

3. Partenaires non récepteurs

Application: traitement de la migraine

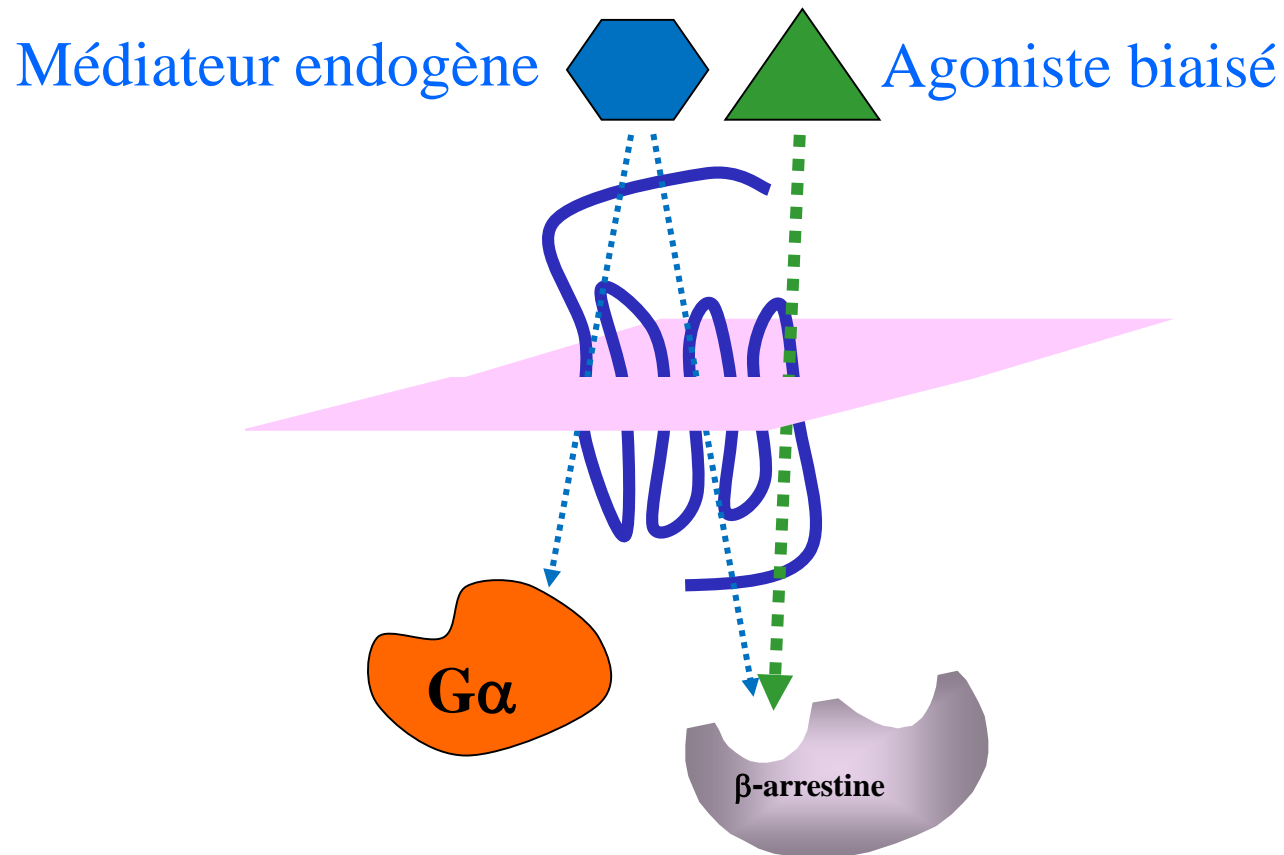
« Biomédicaments »

« Petites molécules »



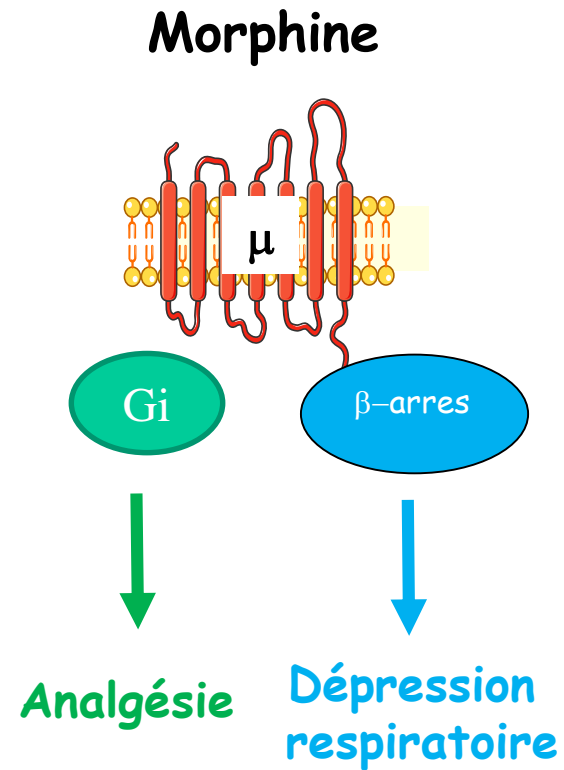
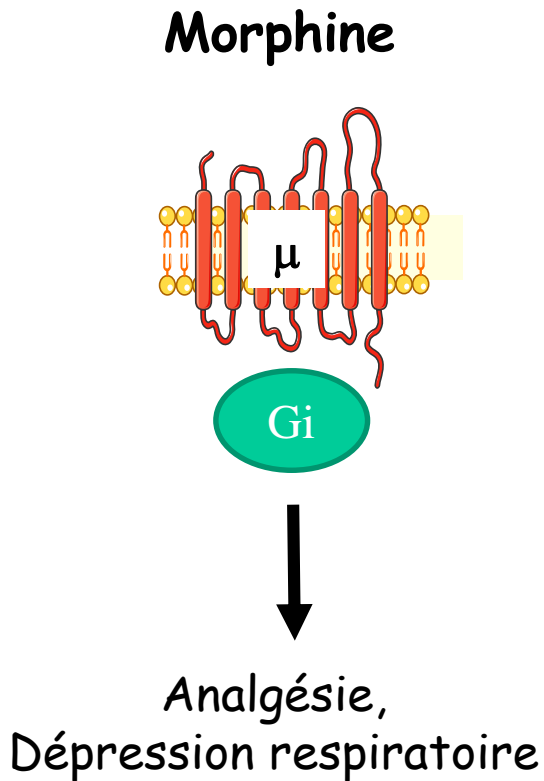
Récepteurs couplés aux protéines G: "La vision moderne"

4. Sélectivité fonctionnelle des ligands (agonisme "biaisé") (en parallèle)



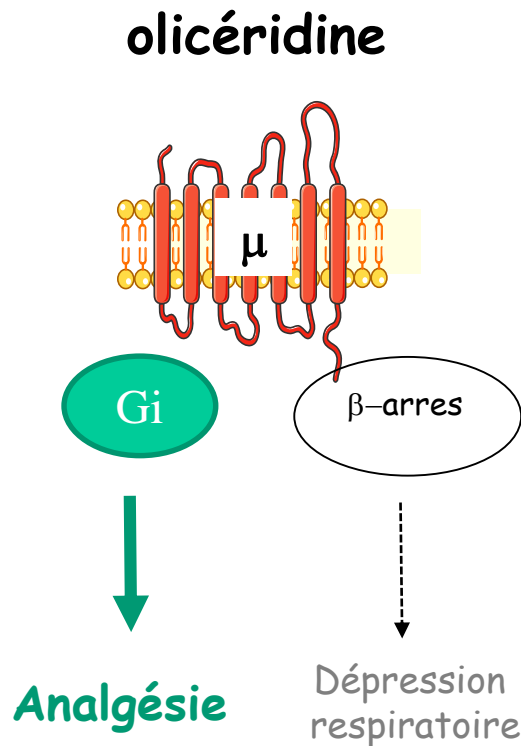
Récepteurs couplés aux protéines G: "La vision moderne"

4. Sélectivité fonctionnelle des ligands (agonisme "biaisé") (en parallèle)

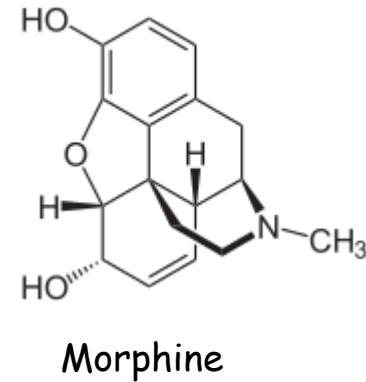
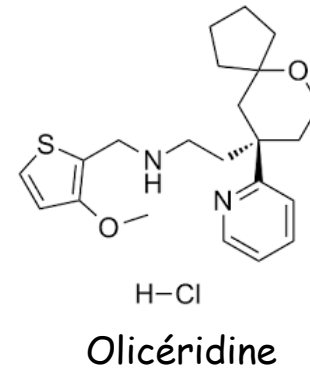


Récepteurs couplés aux protéines G: "La vision moderne"

4. Sélectivité fonctionnelle des ligands (agonisme "biaisé") (en parallèle)



$$\frac{Gi}{\beta\text{-arrestine}} > 10$$



AMM FDA (Août 2020)
« médicament de pointe »
Olinvyk^o

Classification RCPG website IUPHAR

(International Union of Basic and Clinical Pharmacology)

<http://www.iuphar-db.org/GPCR/ReceptorListForward>

CLASS A

| 5 | A | B | C | D | E | F | G | H | K | L | M | N | O | P | R | S | T | U | V | Orphans |

Family name	Receptor code	Ligand	Official IUPHAR receptor name	Human gene name	Rat gene name	Mouse gene name	Comment
5-Hydroxytryptamine receptors	2.1:5HT:1:5HT1A	5-hydroxytryptamine	5-HT _{1A}	HTR1A	Htr1a	Htr1a	
5-Hydroxytryptamine receptors	2.1:5HT:2:5HT1B	5-hydroxytryptamine	5-HT _{1B}	HTR1B	Htr1b	Htr1b	
5-Hydroxytryptamine receptors	2.1:5HT:3:5HT1D	5-hydroxytryptamine	5-HT _{1D}	HTR1D	Htr1d	Htr1d	

5-HT_{1A}

Database Links

Entrez Gene	3350
HomoloGene	20148
UniGene Hs.	247940
GeneCards	HTR1A
OMIM	109760

Structural Information

class A G protein-coupled receptor

Species	TM	AA	Accession Number	Chromosomal Location	Gene Name	References
Human	7	422	NP_000515	5q11.2-q13	HTR1A	54, 57
Rat	7	422	NP_036717	2q16	Htr1a	52, 53
Mouse	7	421	NP_032334	13 D2.1	Htr1a	60

Functional Assays

Measurement of cAMP levels in COS-7 cells transfected with the 5-HT_{1A} receptor.

Species:	Human
Tissue:	COS-7
Response measured:	Inhibition of cAMP accumulation.
References:	54, 88