

Chapitre VI :

Désensibilisation de la communication cellulaire

La désensibilisation de la réponse à ligand d'un récepteur peut être liée à une perturbation des voies de signalisation cellulaire, ou à la diminution de l'expression membranaire de ce récepteur par déséquilibre entre son endocytose, sa dégradation intracellulaire et son recyclage vers la membrane ou sa néosynthèse. La désensibilisation d'un récepteur est homologue lorsqu'elle est induite par un ligand de ce récepteur. Elle est hétérologue lorsqu'elle est induite par stimulation d'un autre récepteur, mettant en jeu une voie de signalisation

Le mécanisme d'atténuation du signal initié par les RCPG occupe une place de choix et serve de référence.

VI 1- Niveau ligand

La première étape de la désensibilisation concerne le ligand. Plusieurs processus contribuent à la suppression de l'agoniste du milieu extracellulaire. L'élimination du ligand de l'environnement extracellulaire est l'évènement le plus précoce et le plus efficace lorsque celui-ci est un neurotransmetteur. Deux mécanismes permettent son élimination:

- La recapture
- La dégradation

VI -1-1 Recapture du ligand par des transporteurs

Ces transporteurs sont responsables du recapture de neurotransmetteurs et sont localisés dans la terminaison pré-synaptique. On distingue les transporteurs des monoamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine), des acides aminés (glycine, glutamate et l'acide γ -aminobutyrique). L'importance de ces transporteurs est illustrée par les effets d'inhibiteurs. En bloquant le transport (recapture) du neurotransmetteur au niveau de la membrane plasmique de la terminaison pré-synaptique, ils prolongent leurs effets sur le récepteur post-synaptique (Figure 36)

Exemples:

- La cocaïne bloque le recapture de dopamine et de noradrénaline.
- Les antidépresseurs bloquent le recapture de sérotonine.
- La silbutramine (molécule anorexigène utilisée dans le traitement de l'obésité) bloque le recapture de sérotonine et de noradrénaline.

la silbutramine (molécule anorexigène utilisée dans le traitement de l'obésité) bloque le recapture de sérotonine et de noradrénaline.

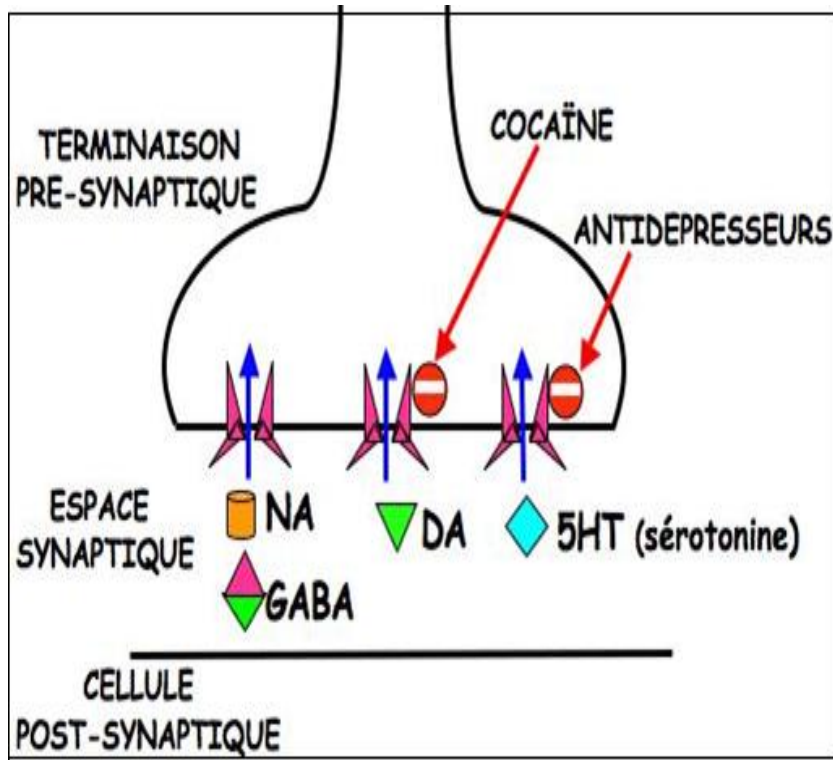


Figure 36 Atténuation du signal par recaptage du ligand

VI 1-2 Dégradation extracellulaire du ligand

La dégradation extracellulaire des hormones peptidique et des neurotransmetteurs constitue le mécanisme principal de suppression de l'agoniste. Les effets de l'acétylcholine libérée à partir de terminaison nerveuse présynaptiques sont rapidement atténués par l'activité enzymatique de l'acétylcholines localise sur la membrane de la cellule cible (formation de deux produits de dégradation l'acétate et la choline) (Figure 37).

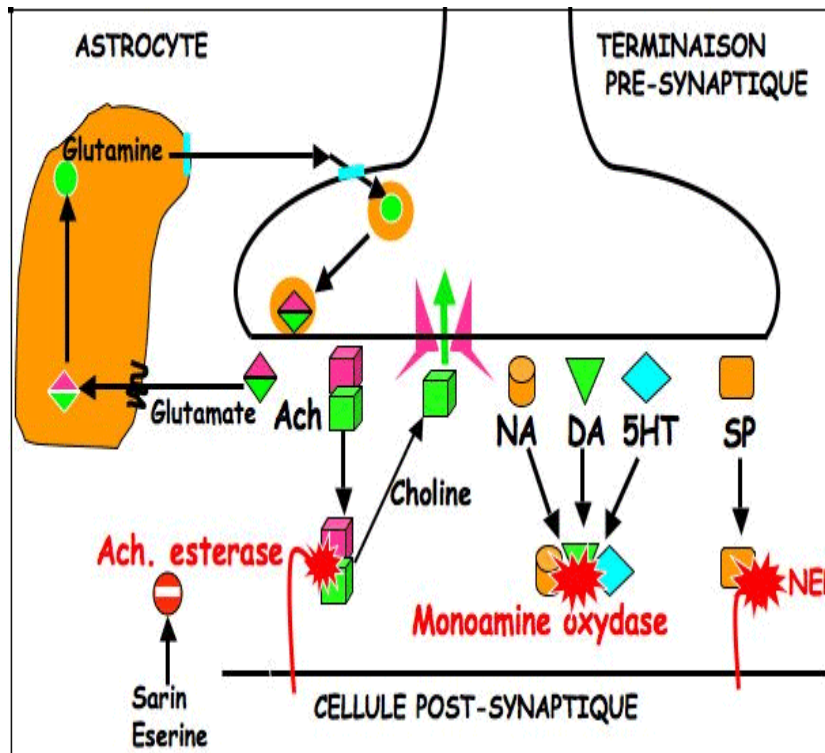


Figure 37 : Atténuation du signal par dégradation du ligand

VI -2- Niveau récepteur

Le phénomène est souvent appelé **désensibilisation du récepteur**. Il survient quelques secondes ou quelques minutes après l'activation de ce dernier. Il implique:

- Une phosphorylation du récepteur
- Une diminution temporaire du nombre de récepteurs présents au niveau de la membrane plasmique

VI- 2-1 Phosphorylation du récepteur

VI-2-1-1 Régulation par la PKA et PKC

Environ 80% des récepteurs membranaires appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires dont le mécanisme de transduction du signal fait intervenir une protéine G. Les résultats récents de la littérature montrent que ces protéines G sont carrefour stratégique de l'intégration des signaux hormonaux ainsi que la désensibilisation de la transduction à travers la phosphorylation par les PKA et PKC, ces dernières sont activées respectivement par l'AMPc et le DAG, phosphorylent le récepteur ce qui inhibe les interactions (découplage) avec les protéines G qui lui sont associées après son activation (Figure 38). C'est un mécanisme classique de régulation négative (feedback négatif): une molécule activée (kinase) de la voie de signalisation atténue la réponse cellulaire en phosphorylant le récepteur sur des sites sérine/thréonine. Cette désensibilisation est qualifiée

d'homologue et est à opposer à la désensibilisation hétérologue. Dans ce second cas ces kinases sont capables de phosphoryler un autre type de récepteur (RCPG), ce qui le désensibilise.

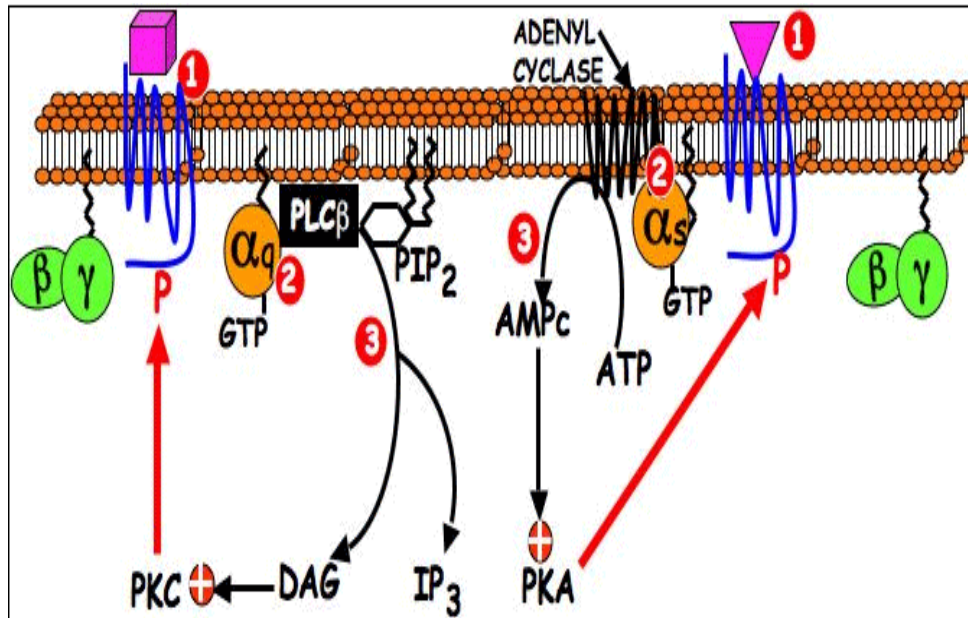


Figure 38 : Désensibilisation homologue par la PKA et PKC

VI-2-1-2 : Régulation par le système GRK (G-protein-coupled-receptor-kinase), β arrestine.

Le phénomène a été surtout décrit lors de la stimulation du récepteur β adrénergique. Le changement conformationnel du récepteur après liaison du ligand a pour conséquence d'augmenter son affinité pour une enzyme cytoplasmique: la GRK . Cette kinase phosphoryle le récepteur ce qui permet la liaison de l'arrestine au récepteur et in fine il est découplé de la protéine G qui lui est associée. Cette désensibilisation est aussi qualifiée d'homologue. On dénombre actuellement 7 gènes qui codent pour les GRK et 4 pour les arrestines. La GRK du récepteur β adrénergique est appelée β ARK (β Adrenergique Receptor Kinase).

Ces deux systèmes d'atténuation du signal qui requièrent une phosphorylation sont extrêmement rapides, de l'ordre de quelques secondes ou minutes.

VI-2-2 Diminution du nombre de récepteurs (down-regulation)

VI- 2-2 1 Internalisation, dégradation et recyclage du récepteur

Lorsque des concentrations très élevées d'hormones sont utilisées, il y a généralement une diminution du nombre de récepteurs membranaires disponibles. Cette diminution n'est pas seulement due à l'occupation des récepteurs mais également à leur internalisation qui fait suite à leur agrégation.

Après liaison de la β arrestine au récepteur ce dernier est dirigé vers des domaines de la membrane plasmique appelés cavéoles. Ce sont des invaginations de la membrane plasmique de 50 à 100 nm riches en cavéolines (protéines) et en cholestérol. Ces dépressions de la membrane sont impliquées dans le phénomène d'endocytose, de trafic vésiculaire et de transduction du signal. Elles recrutent des protéines adaptatrices cytosoliques: clathrines. Celles-ci favorisent la formation de vésicules endocytosiques qui vont conduire à l'internalisation du récepteur. Il est ensuite dirigé vers les endosomes et au cours de cette étape une fraction des récepteurs est dirigée vers les lysosomes où ils sont dégradés et l'autre fraction est recyclée vers la membrane plasmique. Ce qui conduit à la resensibilisation de la cellule. Au cours de ce processus le récepteur est déphosphorylé par des phosphatases spécifiques (Figure 39).

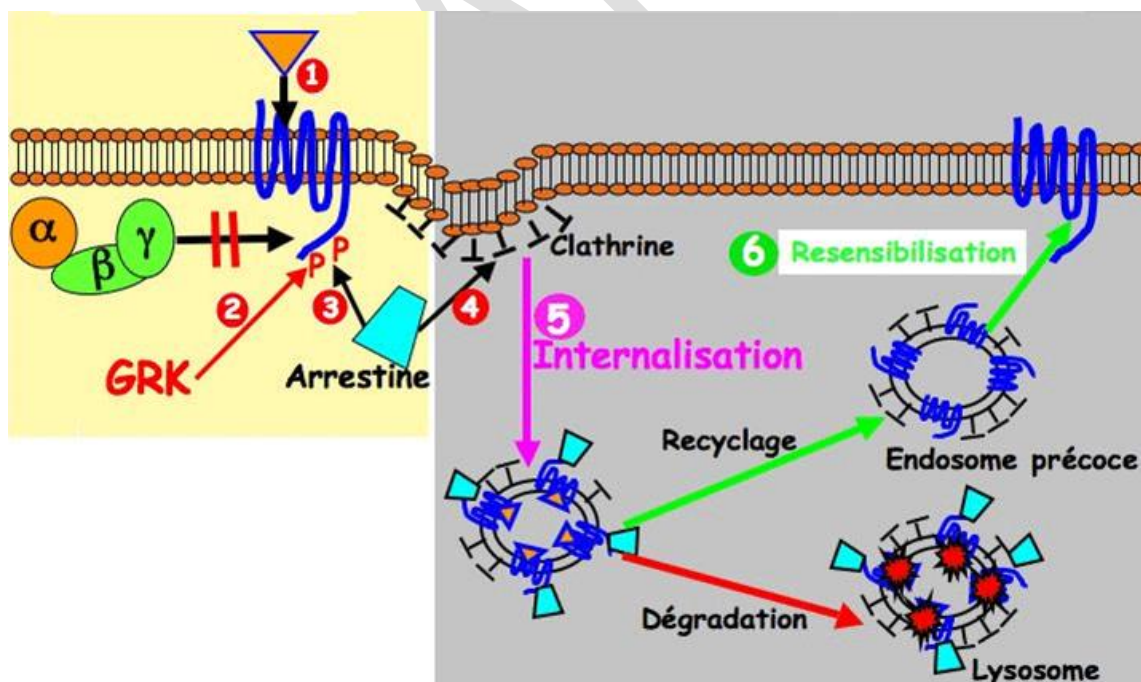


Figure 39 : Mécanisme d'éttanuation du signal par internalisation

Certains récepteurs sont recyclés rapidement (récepteur $\beta 2$ adrénergique), d'autres plus lentement (récepteur V2 de la vasopressine) et enfin certains ne sont pas recyclés. Le phénomène d'endocytose du récepteur (type RCPG) induit par le ligand est à opposer à l'endocytose constitutive (phénomène continu) de certains récepteurs qui ne requiert pas de ligand. Exemples: récepteur aux LDL (Low Density Lipoproteins) , récepteur de la transferrine , du mannose 6-P.(Figure 40) ..

VI-2-2 1 Diminution de la transcription du gène du récepteur et de la traduction.

Elle intervient après plusieurs heures d'exposition de la cellule à l'agoniste .

Schéma récapitulatif de l'atténuation du signal des RCPG:

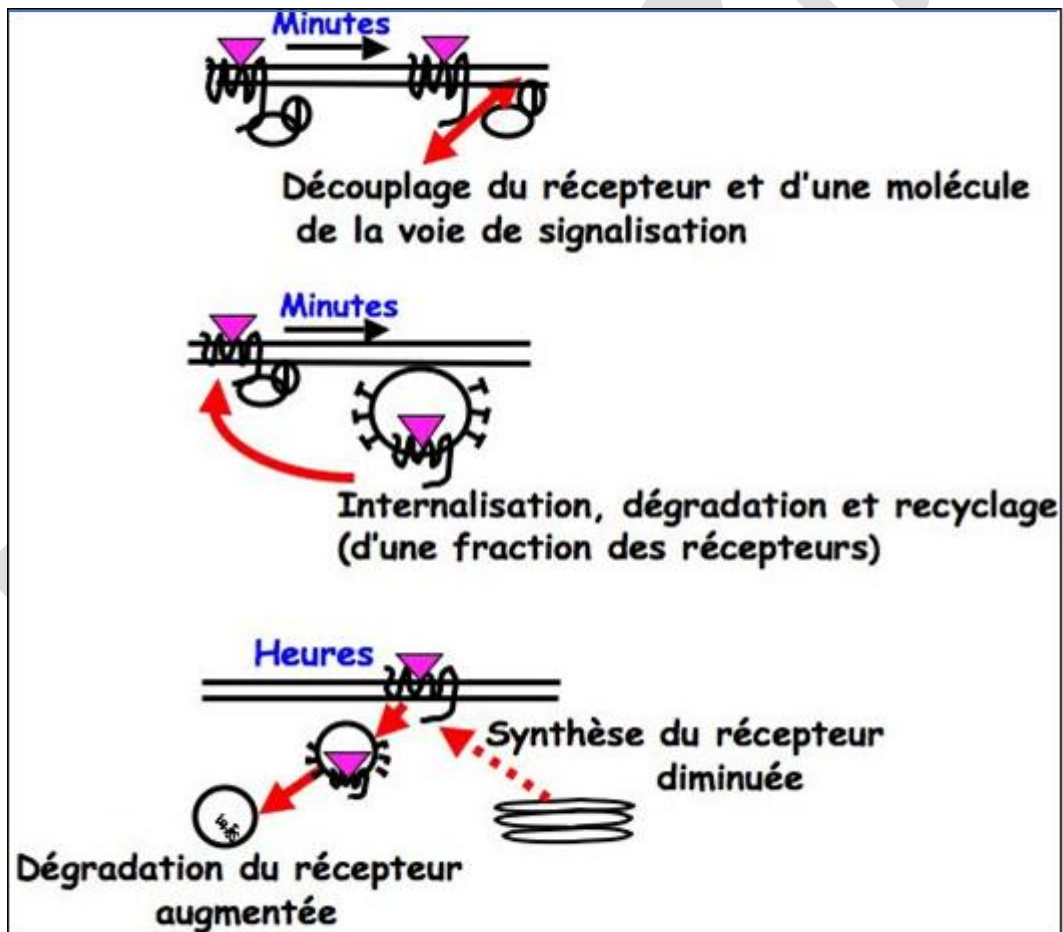


Figure 40 : Schéma récapitulatif de l'atténuation du signal des RCPG

Dr. Alem.K