

# Récepteur, désensibilisation et régulation de la réponse cellulaire

# Introduction

- L'administration répétée ou prolongée de médicaments activateurs (**agonistes**) entraîne:
- une perte progressive de leur effets bénéfiques (ne sont plus efficace)

Exemple: résistance aux médicament bronchodilatateurs et aux analgésiques

# Définition de désensibilisation aux récepteurs

- C'est la diminution de la réponse cellulaire à de nombreux transmetteurs (hormones, médicaments,,,,)

L'objectif:

- Limiter dans le temps le signal (régulation)
- Éviter une surcharge de stimulation et des effets toxiques (exemple: catécholamines) et arrêter la chaîne de transduction de signal

# Processus de la désensibilisation

- On distingue deux types:
  1. désensibilisations a court terme
  2. désensibilisation a long terme

# Désensibilisations a court terme

- La stimulation par l'agoniste **dure quelques secondes à quelques minutes**
  1. Découplage du récepteur de sa protéine G
  2. Séquestration du récepteur membranaire dans le cytoplasme

# 1. Découplage du récepteur

- S'effectue par phosphorylation du récepteur par des **kinases** ce qui entraîne le découplage de la protéine G et de l'effecteur ce qui aboutit à la diminution de l'activité de l'effecteur
- Protéine kinase, PKA, PKC, GRKs

# Type de désensibilisation à court terme

## Phosphorylation homologue

- Nécessite l'interaction du récepteur avec son agoniste, phosphorylé par des kinases de la famille des GRKs

## Phosphorylation hétérologue

- Phosphorylation du récepteur se fait par la PKA et PKC et ne nécessite pas son interaction avec l'agoniste

## 2. Séquestration du récepteur

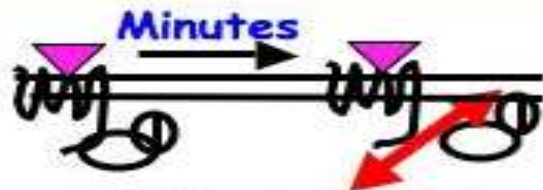
- Endocytose de récepteur, processus rapide (1 à 5 min) et réversible (dans le cas de la diminution de la stimulation)
  1. Une perte des sites récepteurs de surface suite à leur accumulation dans des compartiments vésiculaires
  2. Une internalisation des récepteurs depuis la membrane plasmique vers les compartiments intracellulaire



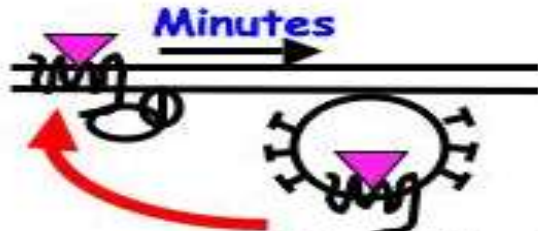
# Désensibilisations a long terme

- Diminution du nombre des récepteurs totaux des cellules accompagnées d'une réduction de l'activité de l'effecteur après une **stimulation prolongé par un agoniste (plus de 1h)**
- Résultat: dégradation des récepteurs préexistant, et la diminution de la synthèse des ARNm

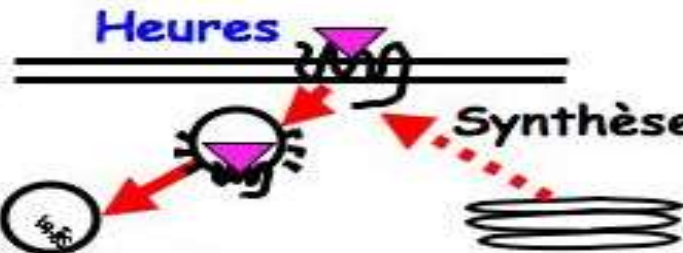
## ATTENUATION DU SIGNAL RCPG: DESENSIBILISATION



Découplage du récepteur et d'une molécule de la voie de signalisation



Internalisation, dégradation et recyclage (d'une fraction des récepteurs)



Dégradation du récepteur augmentée

Synthèse du récepteur diminuée

# Autres exemple de régulation agoniste: acétylcholine

- La régulation de la concentration de l'acétylcholine s'effectue par deux mécanisme:

1. Recapture présynaptique
2. Dégradation par une enzyme spécifique (acétylcholinestérase)

**Résultat:** diminution de la concentration du messenger (acétylcholine) au niveau de la fente synaptique, ce qui diminue la stimulation du récepteur et ce qui aboutit a la diminution de la transduction de signal.