

Mlle FERREIRA Marie

Bât 24, 4^{ème} étage

Cours :
Communication et signalisation
cellulaires

I. Principes généraux de la communication cellulaire

- 1- Comment les cellules communiquent-elles ?
 - a- Par l'intermédiaire de molécules liées à la membrane plasmique
 - b- Directement de cytoplasme à cytoplasme
 - c- Par l'intermédiaire de molécules sécrétées
- 2- Les différents types de signaux chimiques et leurs récepteurs
 - a- Radicaux libres gazeux / absence de récepteurs
 - b- Molécules hydrophobes / récepteurs intracellulaires
 - c- Molécules hydrosolubles / récepteurs de surface
- 3- Les différentes formes de communications via les molécules sécrétées
 - a- Communication locale
 - 1- Autocrine
 - 2- Paracrine
 - 3- Synaptique
 - b- Communication systémique
 - 1- Endocrine
- 4- Schéma général de la transduction du signal
- 5- Intégration du signal par les cellules

II. Mode d'action des hormones

- 1- Classification des hormones
- 2- Transmission du signal par l'intermédiaire de récepteurs localisés à la surface de la cellule
 - a- Transmission du signal par l'intermédiaire des récepteurs couplés aux protéines G
 - 1- La diversité des ligands
 - 2- La structure du récepteur
 - 3- Le couplage récepteur / protéine G / effecteur
 - 4- Les protéines G hétérodimériques
 - 5- Les deux principales voies de transduction par les RCPG : voies de l'adénylate cyclase et de la phospholypase C- β /Ca²⁺
 - 6- Interaction des voies de l'AMPc et du Ca²⁺
 - 7- Les mécanismes d'arrêt du signal
 - b- Transmission du signal par l'intermédiaire des récepteurs « enzymes »
 - 1- Les récepteurs à activité guanylate cyclase (ANF)
 - 2- Les récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque (Insuline)
 - 3- Les récepteurs couplés à une tyrosine kinase (Hormone de croissance et prolactine)
 - c- Interaction des voies de signalisation
- 3- Transmission du signal par l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires
- 4- Interaction entre les récepteurs nucléaires et les récepteurs membranaires
- 5- Exemples de pathologies

III. Mode d'action des neurotransmetteurs

1- Classification des neurotransmetteurs

2- Transmission des signaux par l'intermédiaire des récepteurs canaux ioniques (récepteurs ionotropes)

a- Structure

b- Mécanisme

c- Régulation

3- Transmission des signaux par l'intermédiaire des récepteurs couplés aux protéines G (récepteurs métabotropes)

a- La protéine G module directement le canal

b- La protéine G module le canal ionique par l'intermédiaire de second messagers : canaux dépendant des nucléotides cycliques, canaux régulés par phosphorylation / déphosphorylation, modulation de l'expression génique des canaux.

4- Système endocannabinoïde et transmission synaptique dans l'hippocampe.

Abréviations

5'-AMP : Adénosine 5' monophosphate
CaM kinases : Protéines kinases dépendantes du complexe Ca²⁺-calmoduline
CIT: complexe d'initiation de la transcription
DAG : Diacylglycérol
Erk : Extracellular-signal regulated kinase
GAP : GTPase activation protein
GEF : Facteur d'échange GDP-GTP
GMPc : Guanosine monophosphate cyclique
Grb2 : Growth factor Receptor Bound protein-2
GRK : G-protein coupled receptor kinases
HRE : Hormone Responsive Element
IP₃ : Inositol triphosphate
IRS : Insulin Receptor Substrat
JaK : Janus Kinases
MAP Kinases : Mitogen activated Protein Kinase
MEK : Erk Kinase
NF-kappaB : Nuclear factor-kappa B
NSL : Nuclear Localisation Signal
PDK1 : Phosphoinositide dependent protein kinase
PH : Pleckstrin-homology
PI3K : Phosphatidyl Inositol 3 Kinase
PIP₂ : Phosphoinositol diphosphate
PKB/Akt : Protéine kinase B
PKC : Protéine kinase C
PTB : Phospho Tyrosin Binding
PTEN : phosphatase and tensin homolog
Raf : MAPKKK
Ras : Rat sarcomatogen
SH2 : Sarcomatogene-homology 2
SH3 : Sarcomatogene-homology 3
Shc : Src homologous and collagen protein
SOC : suppressor of cytokine signaling
Sos : Son of sevenless
STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

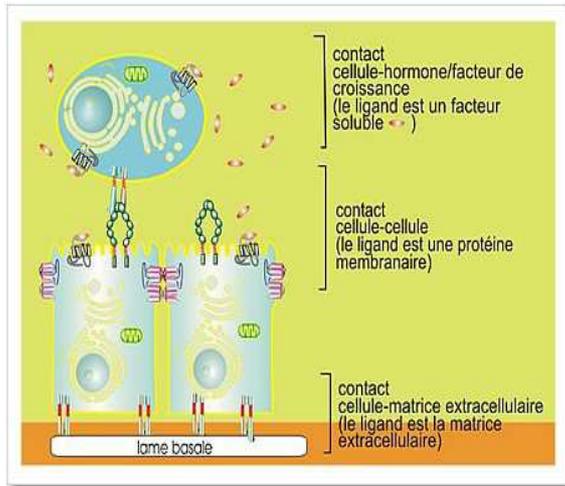


Figure 1a : Contacts multiples d'une cellule avec son environnement

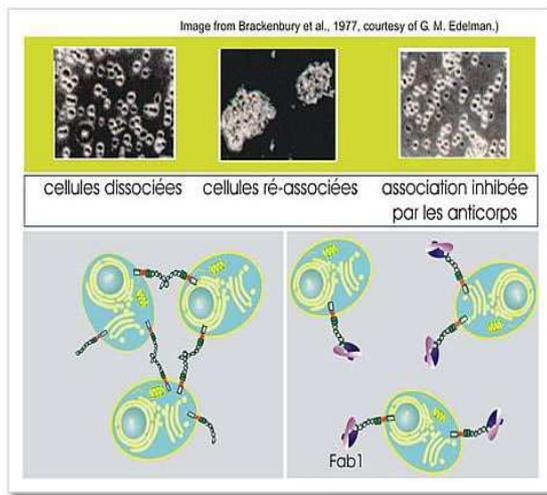


Figure 1b : Rôle des molécules d'adhérence dans l'association cellulaire.

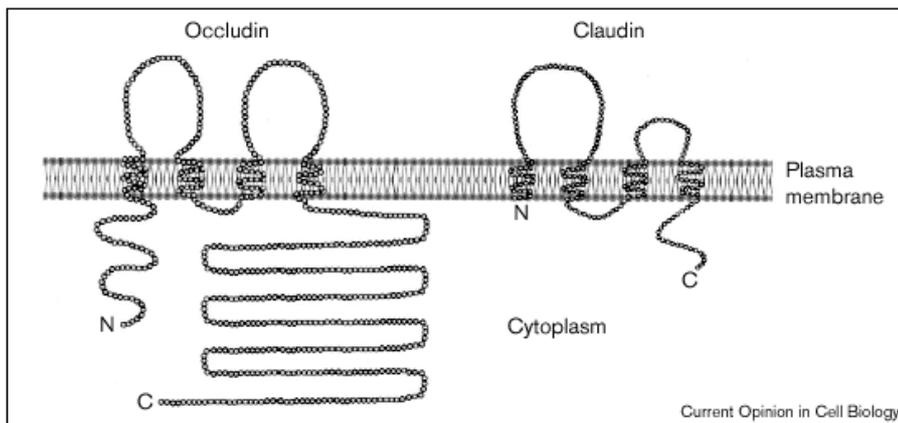


Figure 1c: Représentation structurale des occludines et Claudines.

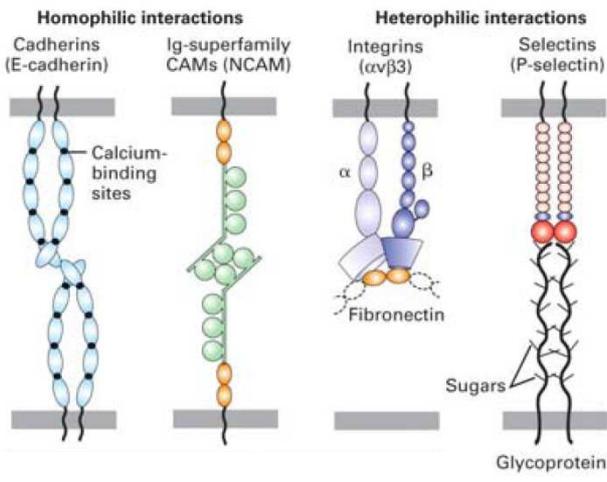


Figure 1d : Molécules d'adhérence.

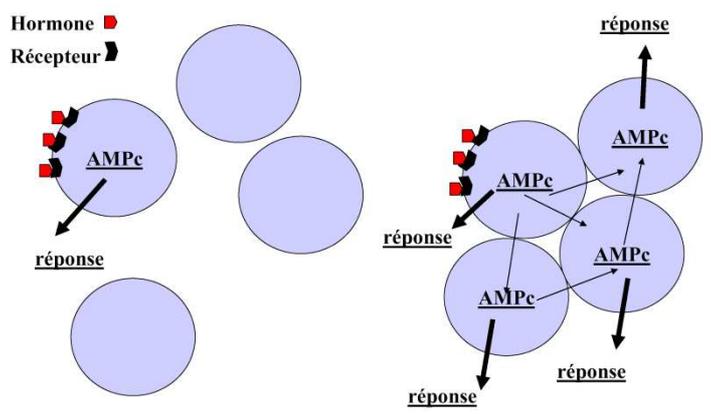


Figure 2 : Coordination et amplification de la réponse à une hormone par passage du second messager intracellulaire d'un cytoplasme à l'autre via les jonctions perméables.

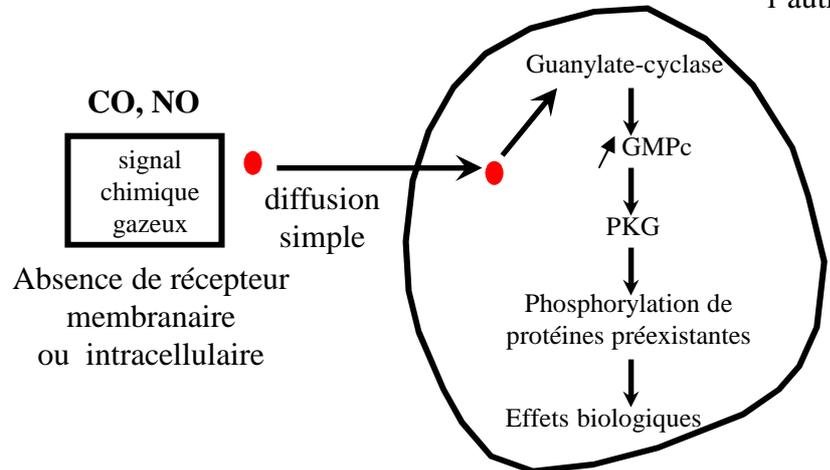
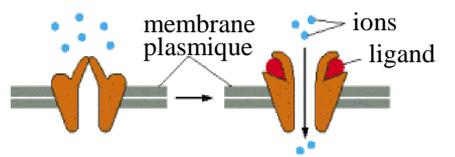
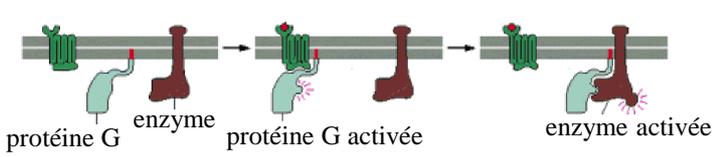


Figure 3 : Mode d'action des radicaux libres gazeux.

A. Récepteurs canaux ioniques ligand-dépendant



B. Récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques



C. Récepteurs « enzymes »

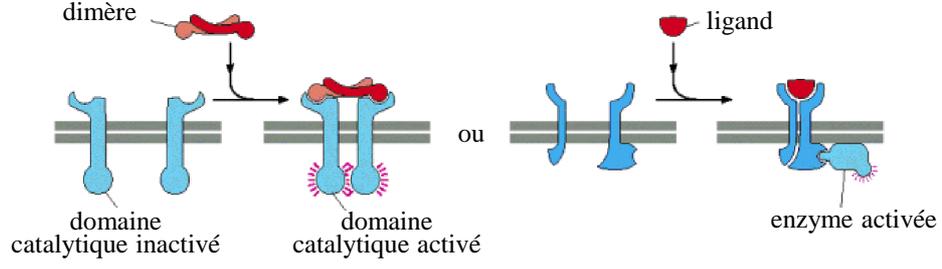


Figure 4 : Différents récepteurs de surface.

Communication locale :

- Autocrine
- Paracrine
- Synaptique

Communication systémique :

- Endocrine

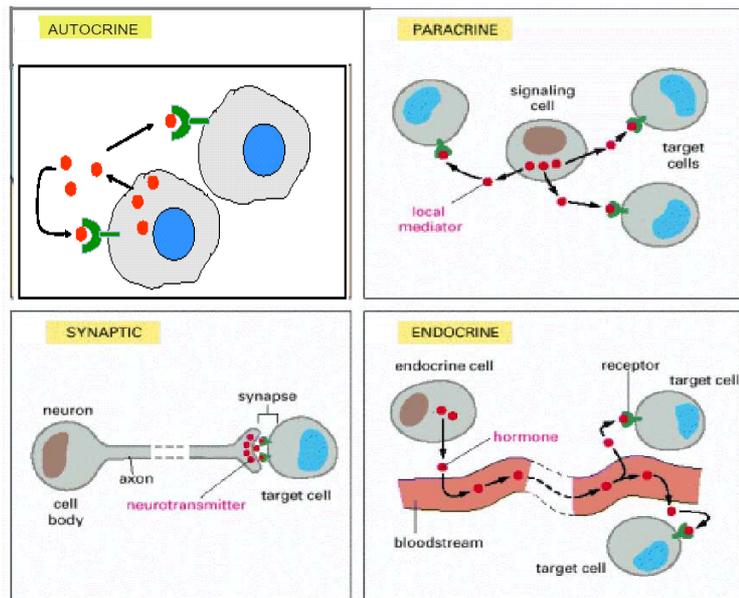


Figure 5 : Différentes formes de communication.

La communication implique généralement :

- (i) une molécule de signalisation
- (ii) un récepteur
- (iii) des transducteurs intracellulaires du signal
- (iv) des cibles (targets)

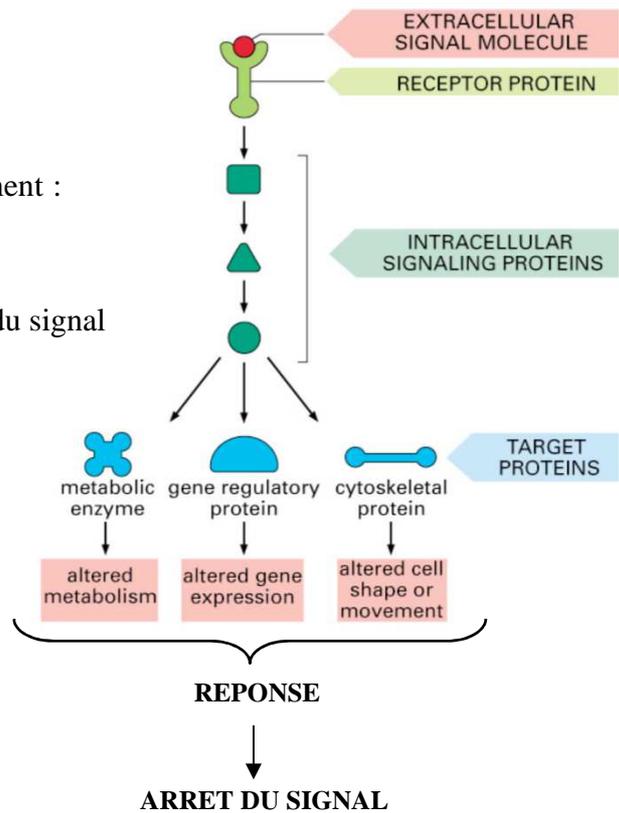


Figure 6 : Différentes étapes de la signalisation.

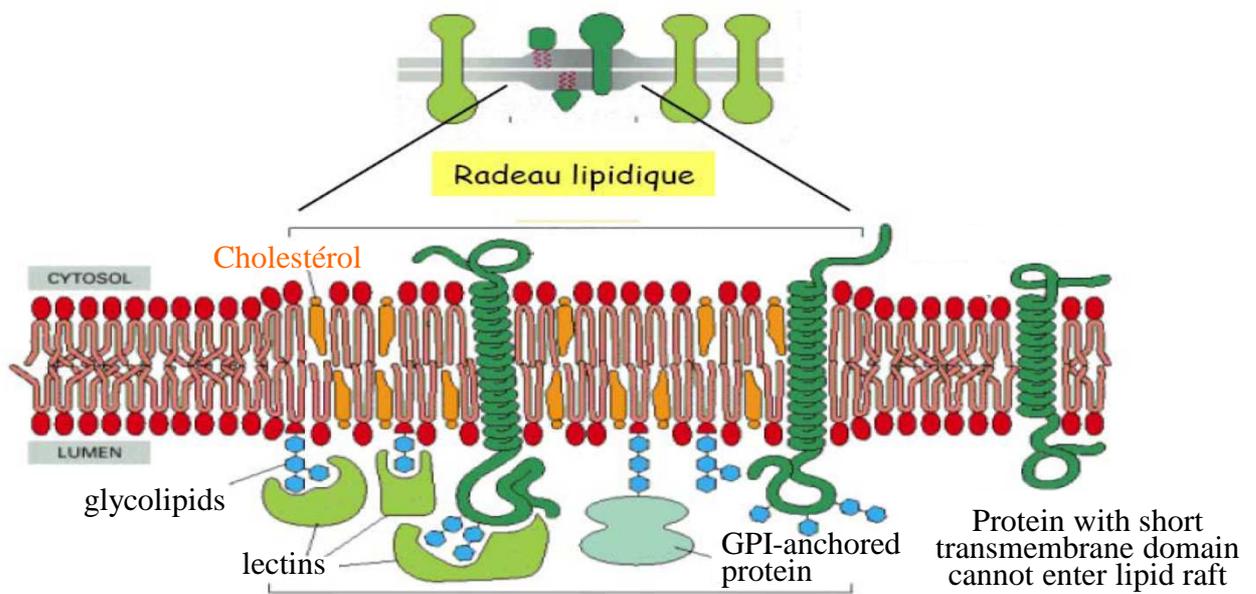


Figure 7 : Radeau lipidique : domaine riche en certains lipides (cholestérol) et protéines permettant le regroupement spatial (permanente ou temporaire) de partenaires d'une même voie de signalisation.

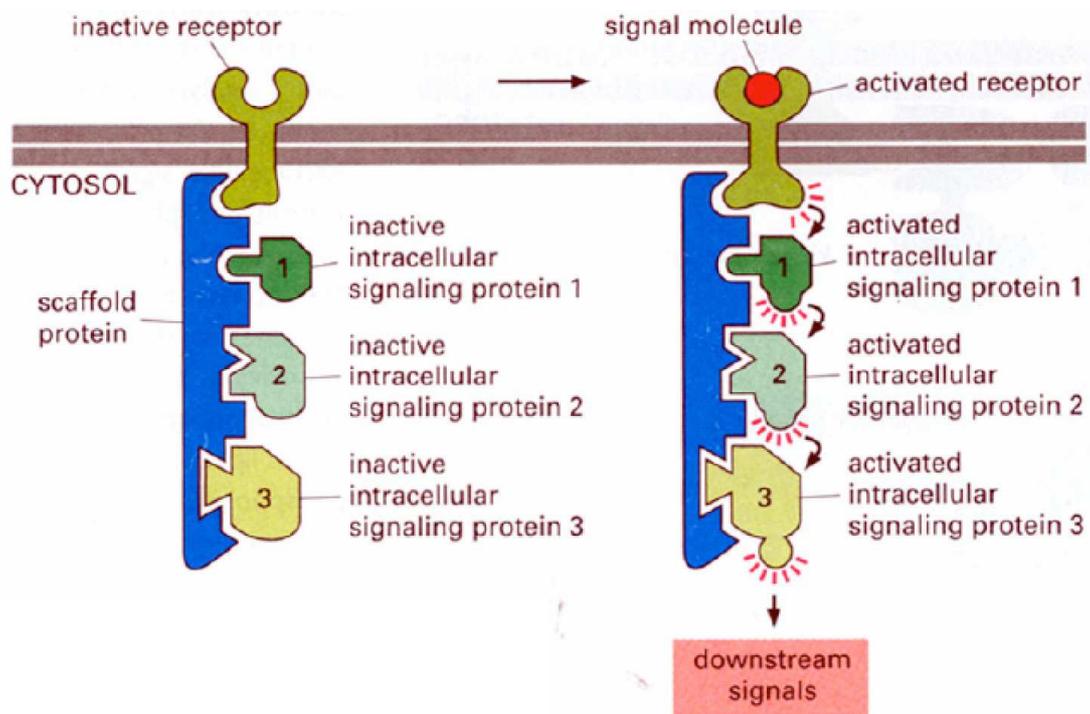


Figure 8 : Protéines d'échafaudages : regroupement physique de partenaires d'une même voie de signalisation.

- chaque récepteur protéique activé peut activer de nombreuses protéines G et chacune d'entre elles libère une sous-unité α qui peut activer une molécule d'AC

- chaque molécule d'AC activée engendre de nombreuses molécules d'AMPc

- les molécules d'AMPc activent la PKA

- chaque molécule de PKA phosphoryle et par conséquent active de nombreuses copies de l'enzyme X

- chaque copie de l'enzyme X fabrique de nombreuses molécules de produit

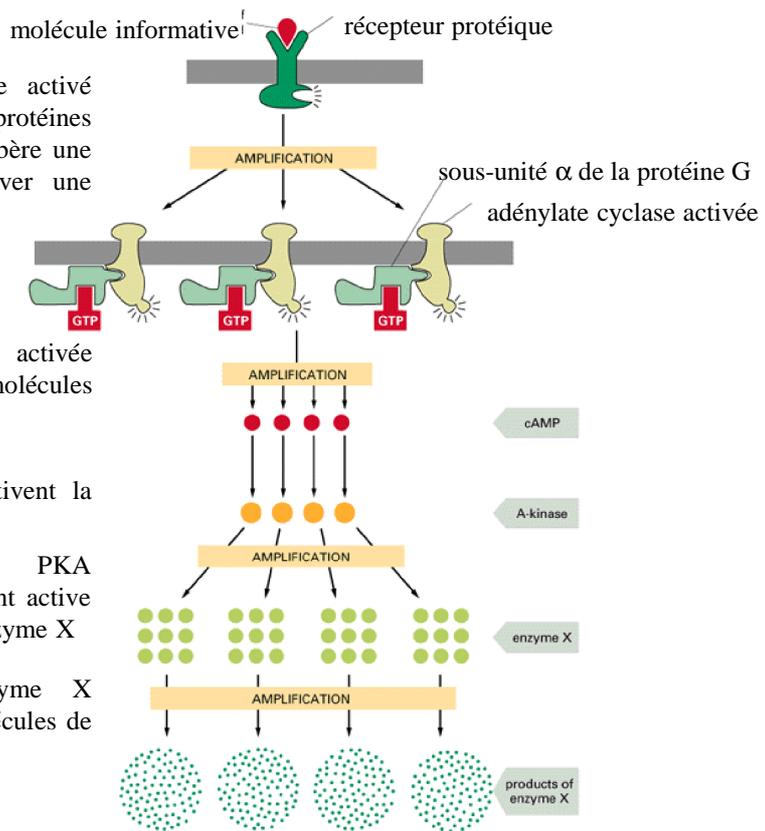


Figure 9 : Amplification du signal.

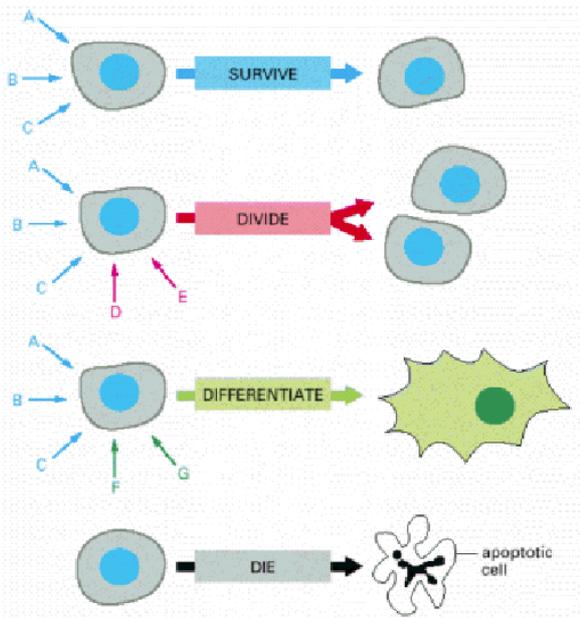


Figure 10 : L'intégration de différents signaux définit le devenir d'une cellule.

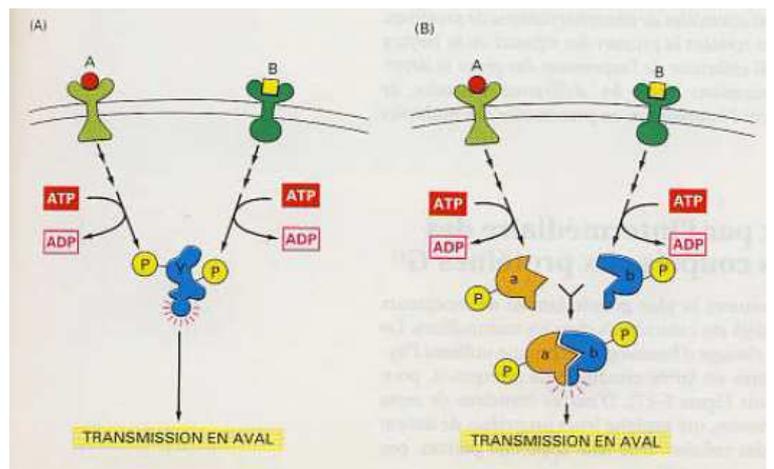


Figure 11 : Exemple d'intégration entre les différentes voies de signalisation.

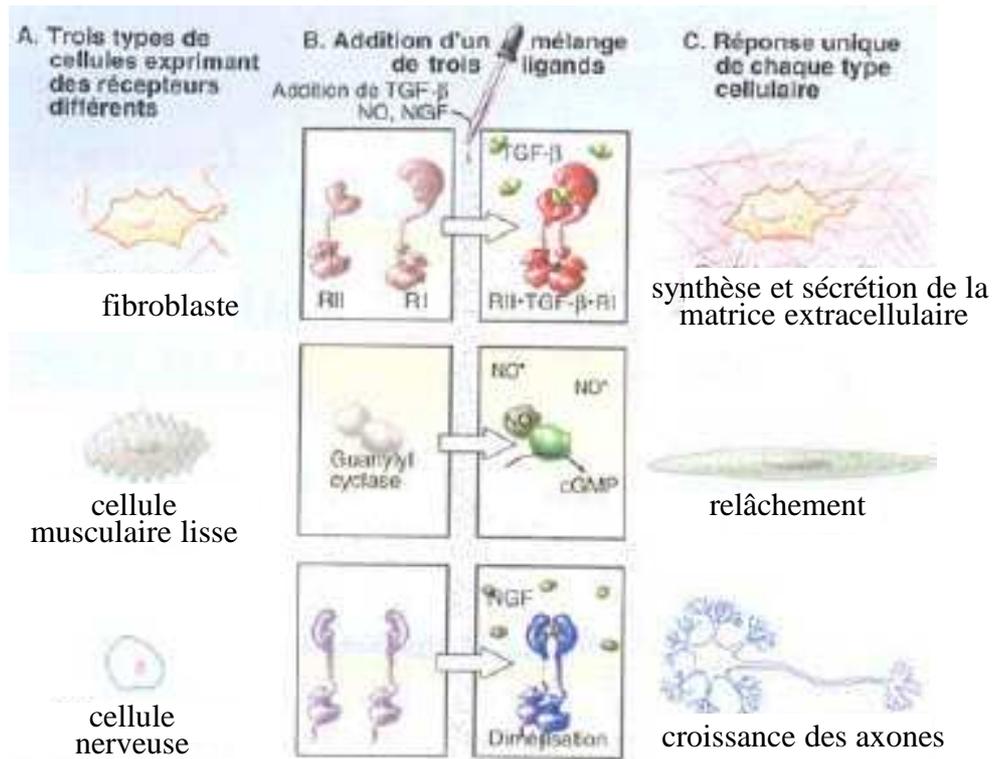
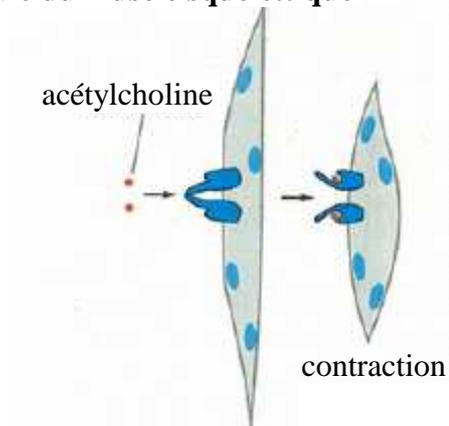
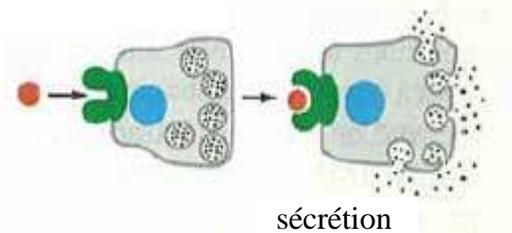


Figure 12 : Réponse sélective des cellules spécialisées.

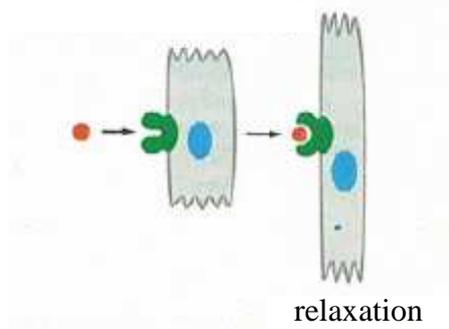
(A) Cellule du muscle squelettique



(C) Cellule sécrétrice



(B) Cellule du muscle cardiaque



(D) Acétylcholine

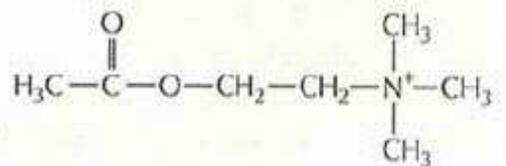


Figure 13 : Différentes réponses peuvent être induites par la même molécule selon le type cellulaire.

Hormones hydrophiles :

- les dérivés des acides aminés (adrénaline)
- les peptides (angiotensine, somatostatine, insuline...)
- les protéines (gastrine, sécrétine...)
- les glycoprotéines (FSH, LH...)

Hormones hydrophobes :

- les hormones stéroïdes
- les hormones thyroïdiennes

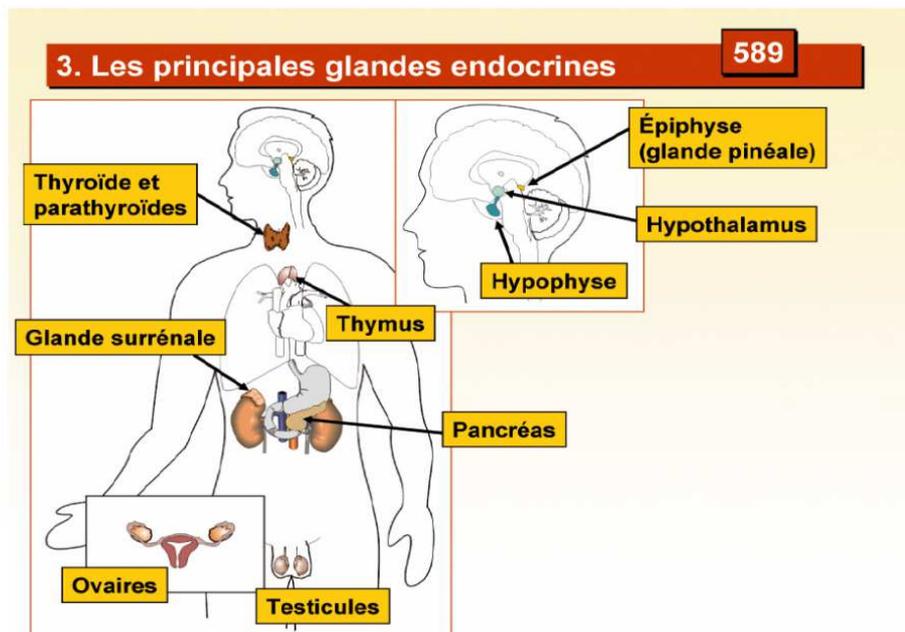


Figure 14 : Principales glandes endocrines.

Petites molécules endogènes

- acides aminés (acide glutamique et γ -amino-butyrique)
- amines (acétylcholine, adrénaline, noradrénaline, dopamine, histamine, mélatonine, sérotonine)
- nucléosides (adénosine) et nucléotides (ADP, ATP, UTP)
- lipides (anandamide, leucotriènes, *Platelet Activating Factor*, prostaglandines, thromboxane A2)

Protéines

- hormones glycoprotéiques (thyrotropine TSH, lutropine LH, follitropine FSH, choriogonadotropine HCG)
- protéases (thrombine)

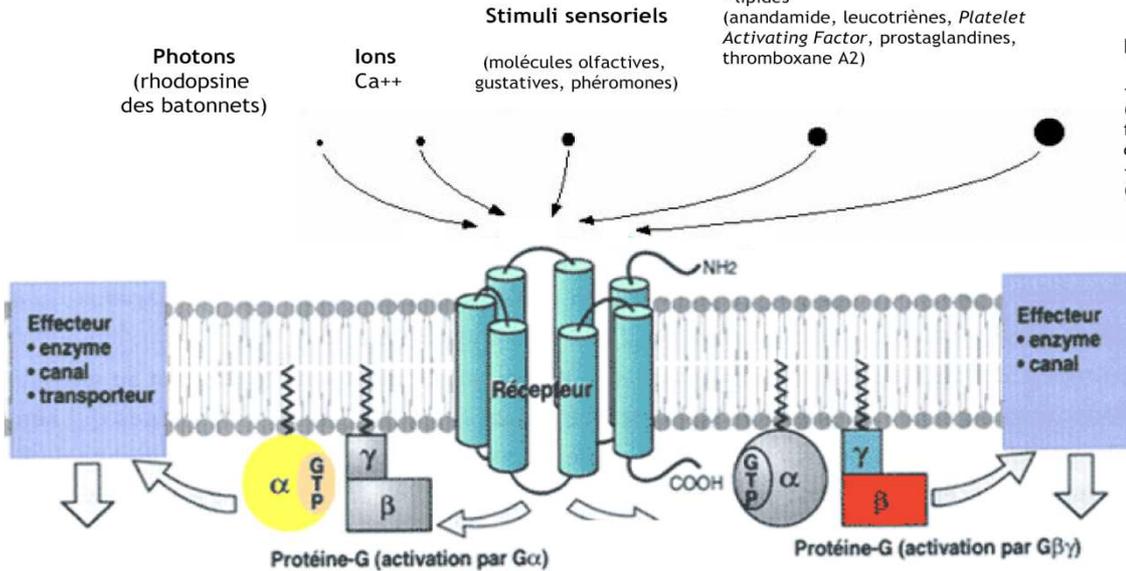
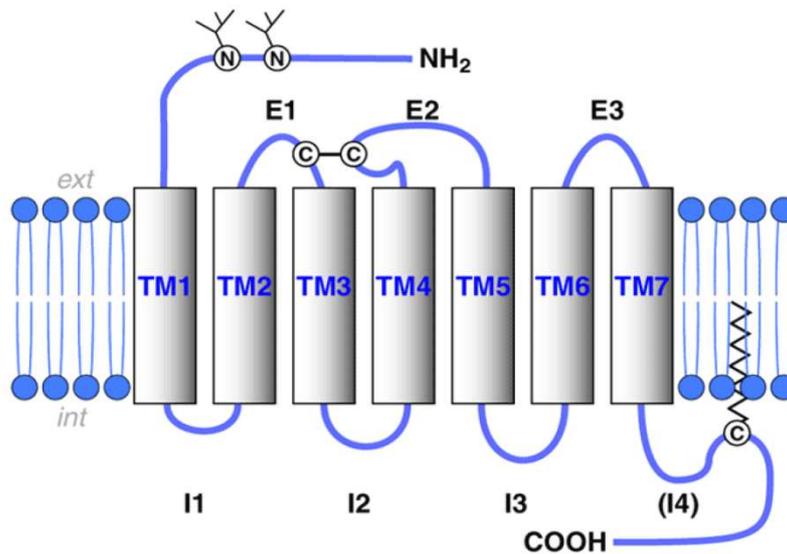
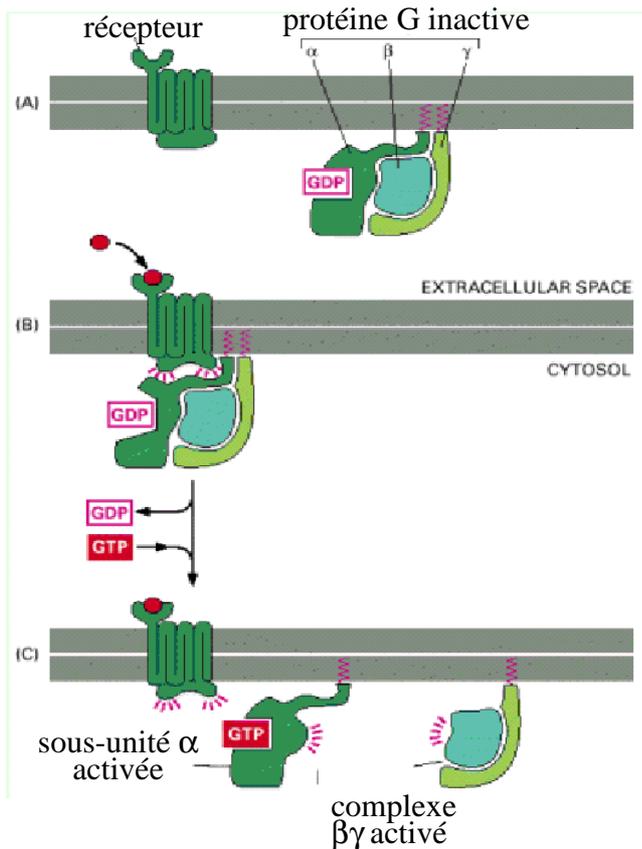


Figure 15 : Diversité des ligands des récepteurs couplés aux protéines G.



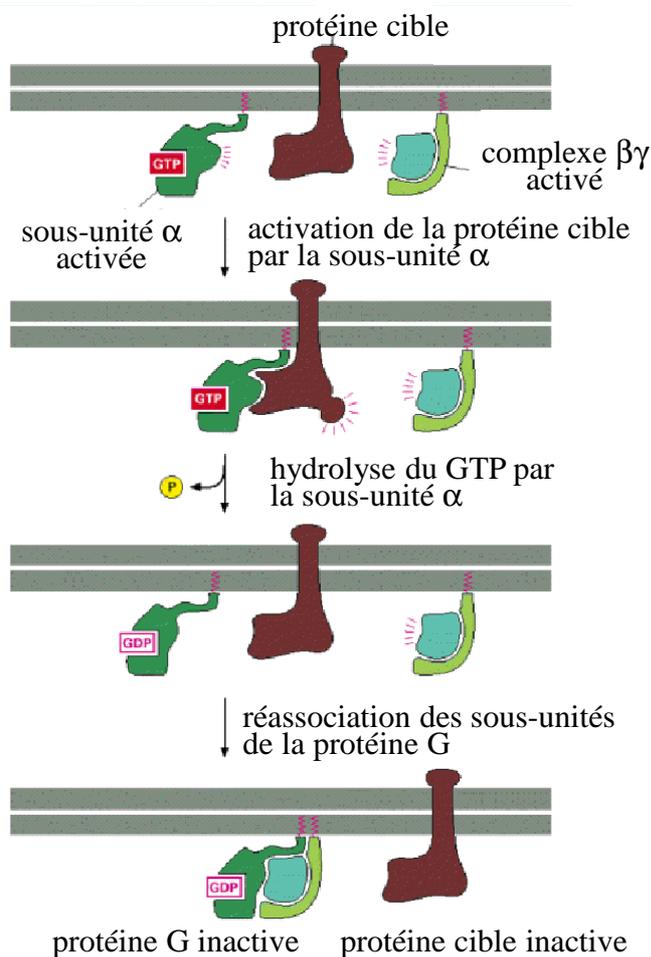
- Un seul polypeptide comportant 7 hélices α transmembranaires
- 3 boucles externes : site de liaison de l'hormone
- 3 boucles internes : site de liaison à la protéine G hétérotrimérique

Figure 16 : Structure des récepteurs 7 DTM.



- La fixation du ligand modifie la conformation du récepteur, exposant le site de fixation à la protéine G.
- L'interaction du complexe récepteur-ligand avec la protéine G-GDP diminue fortement l'affinité de la sous-unité α pour le GDP et déclenche l'échange du GDP par un GTP.
- La liaison du GTP provoque la dissociation de la sous-unité α de la protéine G des sous-unités $\beta\gamma$.

Figure 17 : Couplage Récepteur / Protéine G.



- La dissociation de la sous-unité α expose un site de fixation pour l'adénylate cyclase sur cette dernière.
- La sous-unité α se lie à l'effecteur
- La demi-vie d'un complexe sous-unité α -GTP/effecteur est très courte parce que la sous-unité α possède une activité GTPase. L'hydrolyse du GTP par la sous-unité α lui rend sa conformation initiale et provoque sa dissociation de l'effecteur.
- La sous-unité α se réassocie avec le complexe des sous-unités $\beta\gamma$.

Figure 18 : Couplage protéine G / effecteur.

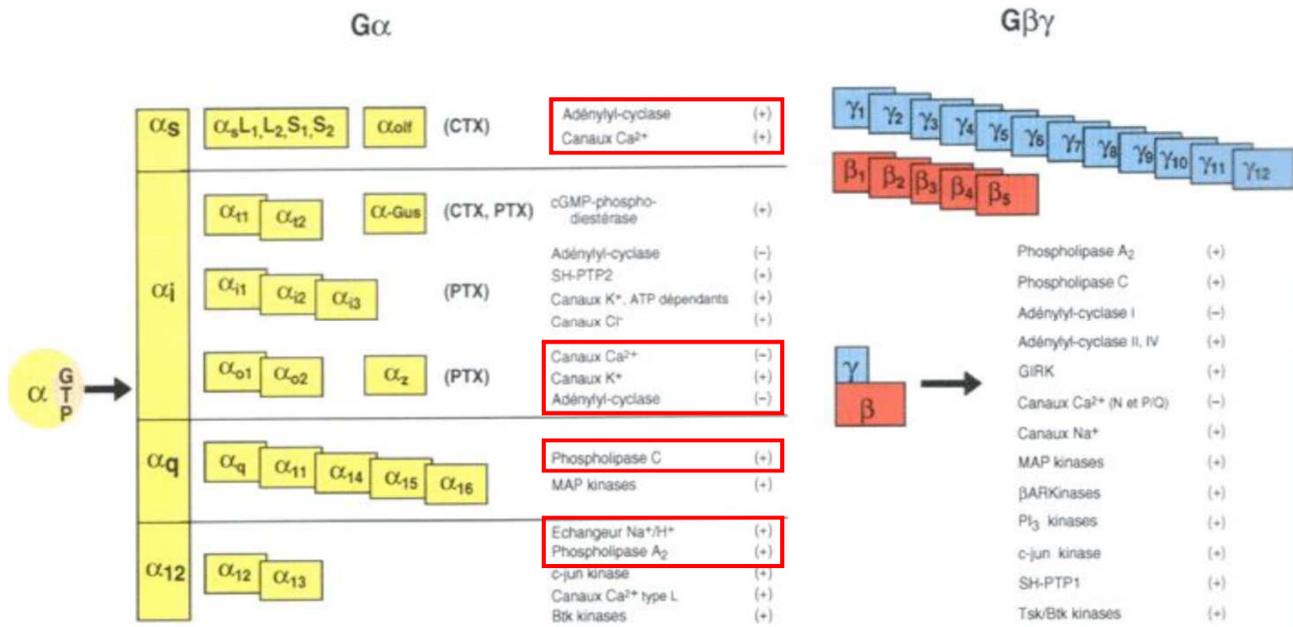


Figure 19 : Diversité des protéines G et de leur voie de transduction.

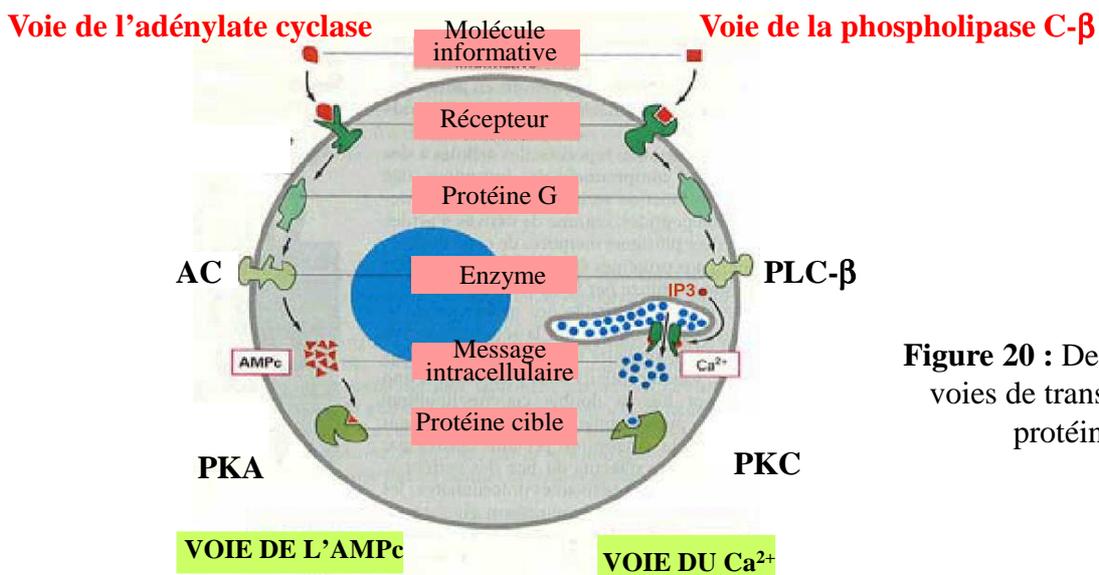


Figure 20 : Deux principales voies de transduction des protéines G.

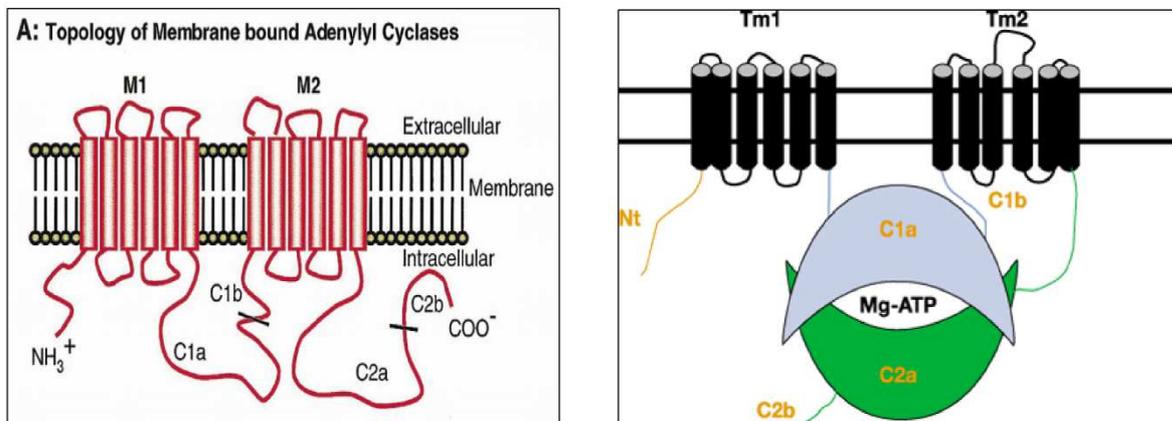


Figure 21 : Structure de l'adénylate cyclase.

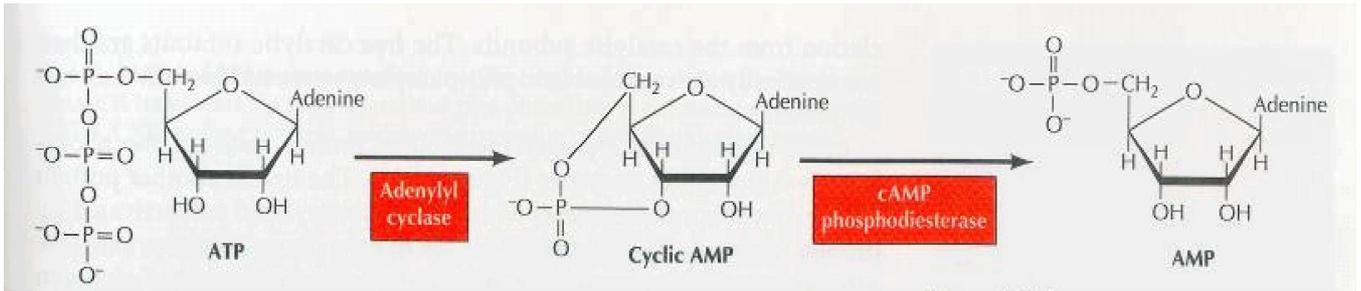


Figure 22 : Production et dégradation de l'AMP cyclique

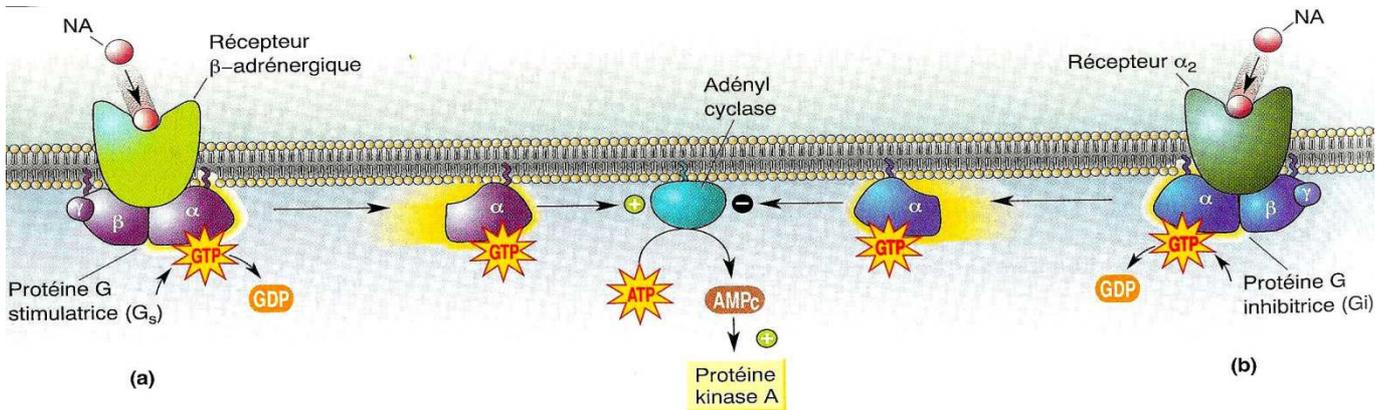


Figure 23 : Mode d'action de l'adrénaline via les récepteurs α_2 et β -adrénergiques.

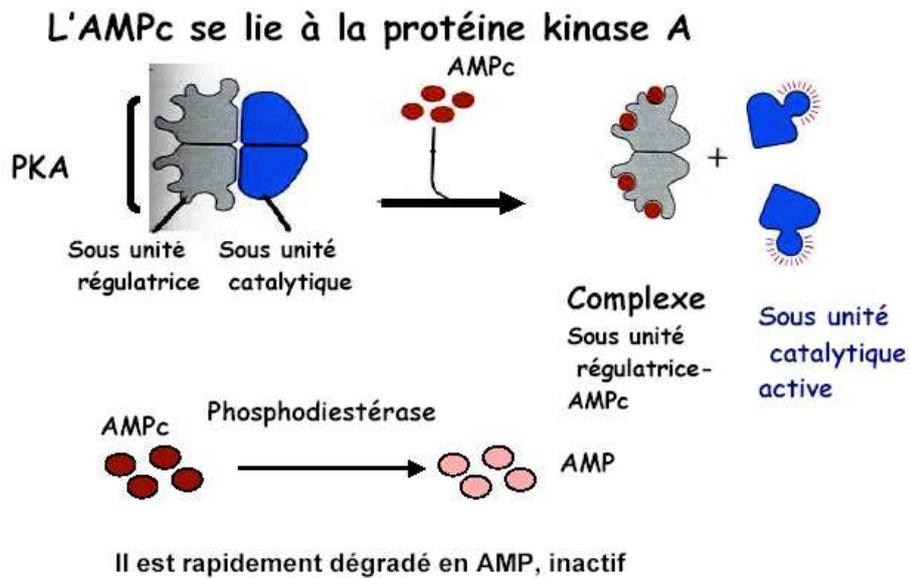


Figure 24 : Activation d'une protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique.

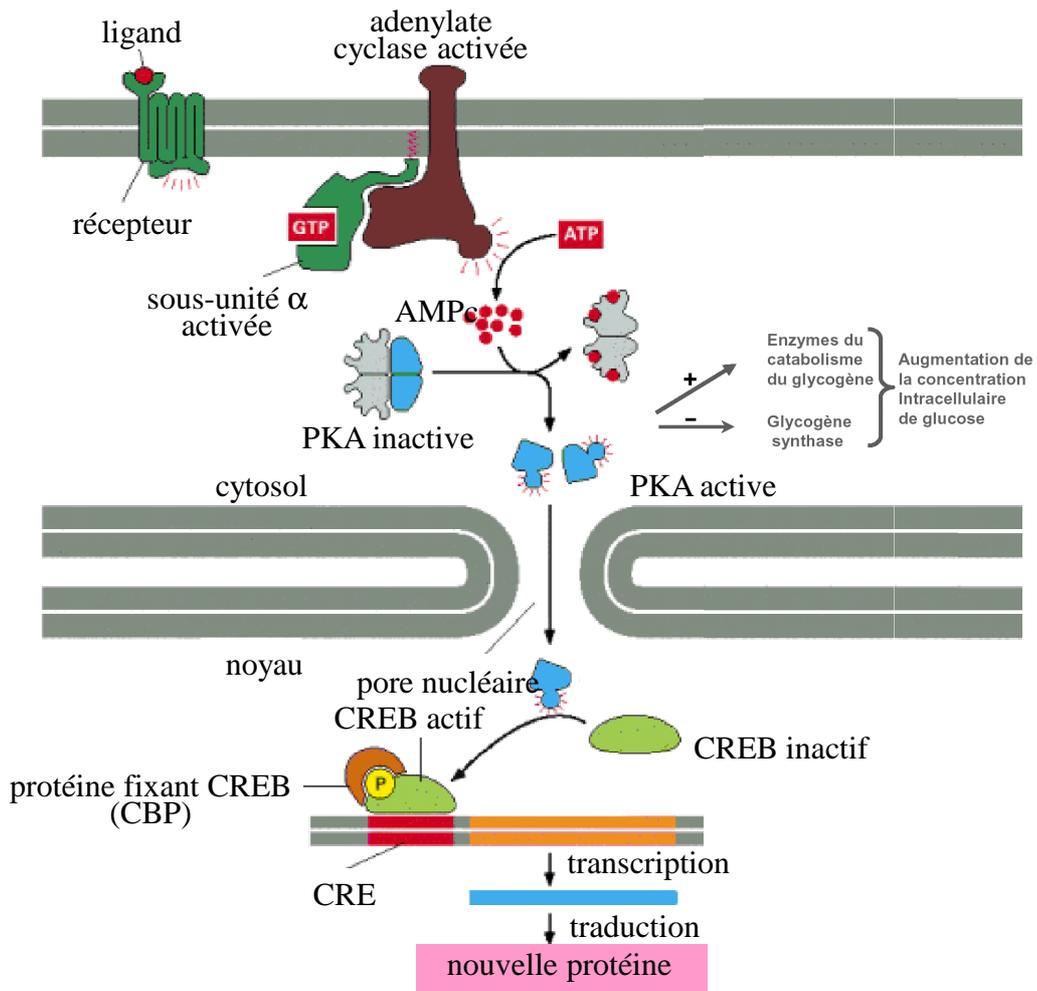


Figure 25 : Récapitulatif de la voie de transduction de l'adénylate cyclase.

- | | | |
|--|-------------|-------------------------|
| • Récepteur des gonadotropines (LH; FSH) | • Gonades → | Hormones sexuelles |
| • Récepteur du Glucagon | • Foie → | glycogénolyse |
| • Récepteur β des catécholamines adrénérgiques | • Cœur → | effet ionotrope positif |
| • Récepteur de l'hormone anti-diurétique ou vasopressine | • Rein → | réabsorption d'eau |

Tableau 1 : Exemples de RCPG couplés à Gs.

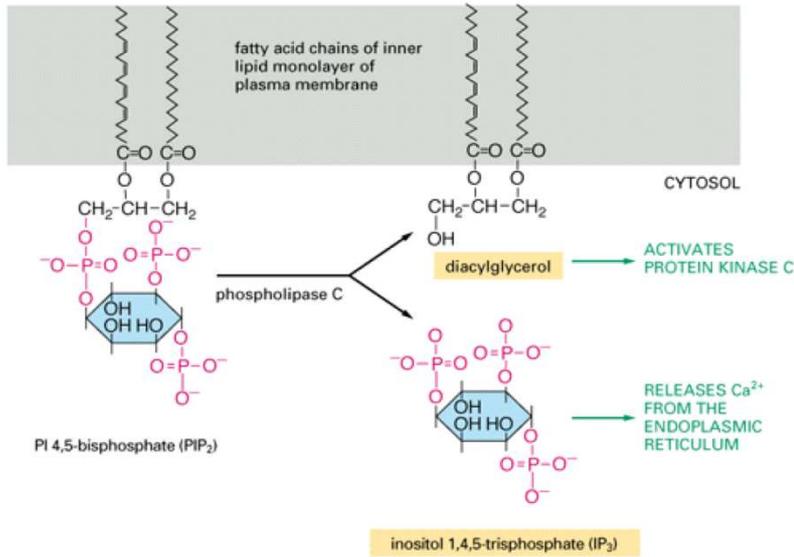


Figure 26 :
Hydrolyse du PIP₂.

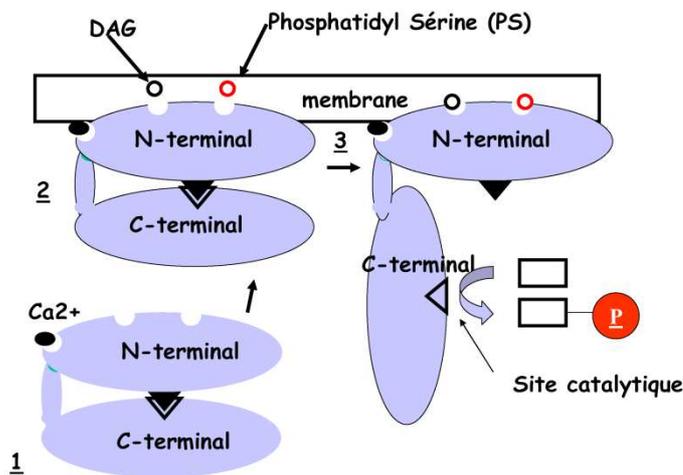


Figure 27 : Mécanismes d'activation de la PKC.

| | Isoformes | Ca ²⁺ | Phospholipides |
|-----------------------|--|------------------|--|
| PKC classiques | 4 isoformes : α (ubiquitaire), βI, βII, et γ | + | Le diacylglycérol (DAG) et la phosphatidylsérine (cofacteur) |
| PKC nouvelles | 4 isoformes : θ, η, δ et ε | - | Le DAG et la phosphatidylsérine (cofacteur) |
| PKC atypiques | 2 isoformes : ξ et λ | - | La phosphatidylsérine avec addition d'un ligand inconnu |

Tableau 2 : 3 sous-classes de PKC.

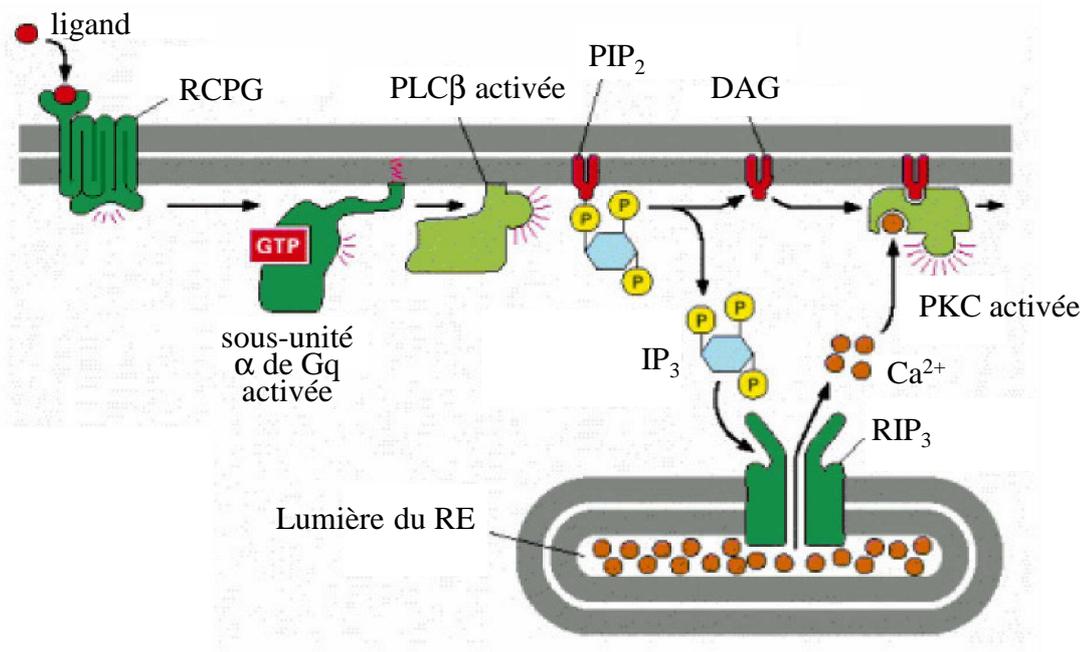


Figure 28 : Activation de la PKC via l'activation de la voie de la phospholipase C.

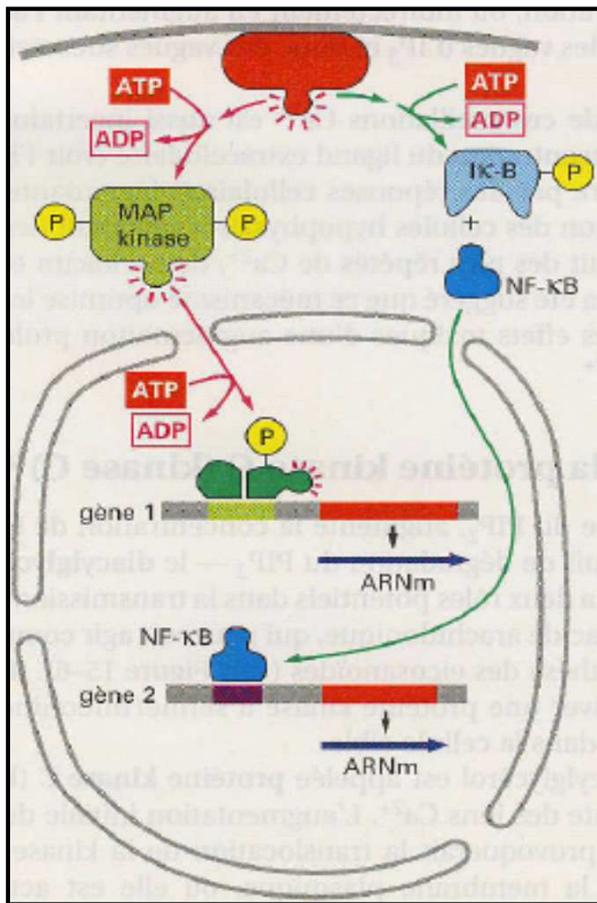


Figure 29 : Deux voies intracellulaires par lesquelles la kinase C stimulée peut activer la transcription de gènes spécifiques : dans l'une, la PKC active une cascade de phosphorylations qui conduit à la phosphorylation d'une MAP kinase, qui à son tour phosphoryle et active la protéine régulatrice de gènes, Elk1. Elk1 se fixe sur une séquence courte de l'ADN en association avec d'autres protéines. Dans l'autre voie, l'activation de la PKC conduit à la phosphorylation de Iκ-B, qui libère la protéine régulatrice de gène NF-κB, de telle façon qu'elle migre dans le noyau et active la transcription de gènes spécifiques.

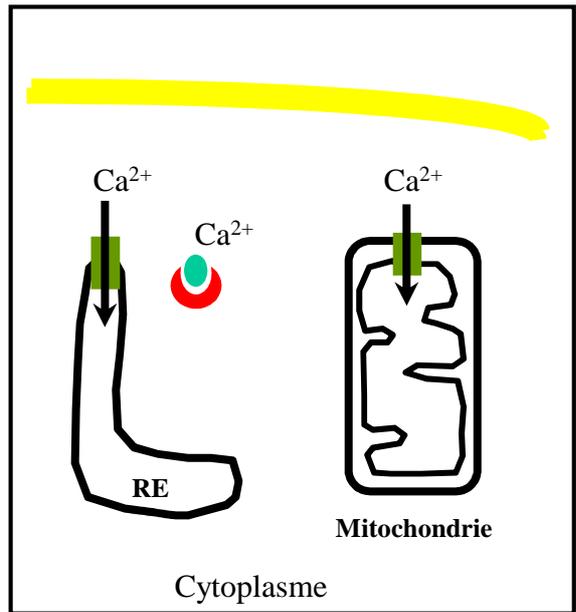
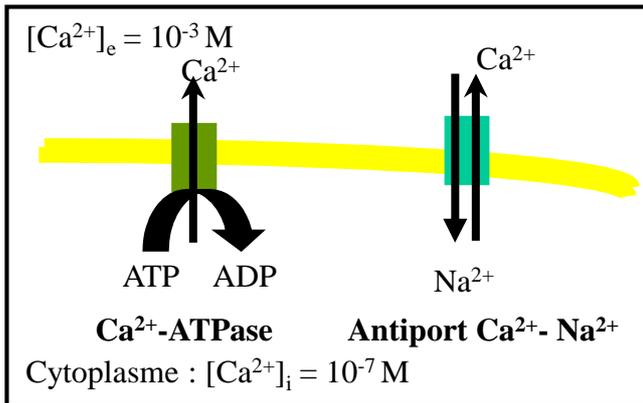
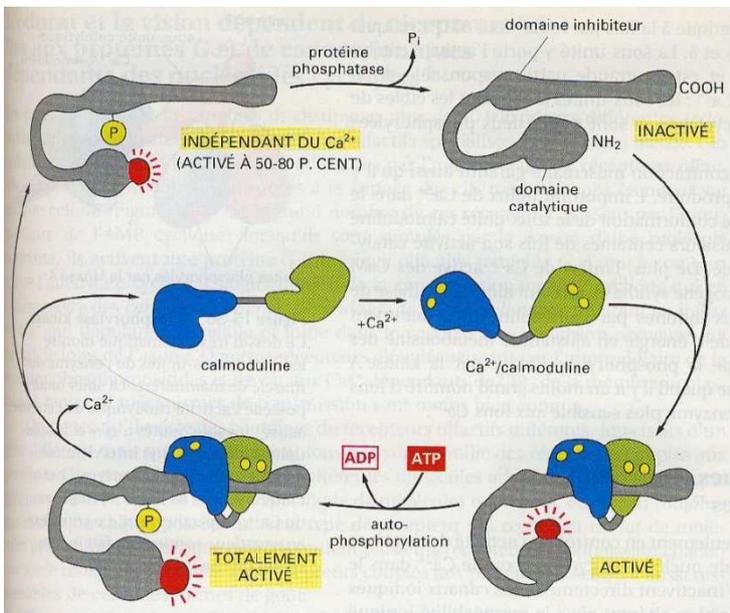


Figure 30 : Contrôle du Ca^{2+} cytosolique : la représentation montre les principaux mécanismes grâce auxquels les cellules maintiennent une très faible concentration d'ions Ca^{2+} libre dans le cytosol face aux fortes

concentrations de Ca^{2+} dans le liquide extracellulaire. Les ions Ca^{2+} sont activement pompés hors de la cytosol vers l'extérieur de la cellule et dans le réticulum endoplasmique. De plus, diverses molécules dans la cellule fixent fortement les ions Ca^{2+} libres. Les mitochondries peuvent également pomper les ions Ca^{2+} hors du cytosol, mais elles ne le font efficacement qu'en présence de concentrations extrêmement élevées en Ca^{2+} - généralement à la suite d'une lésion cellulaire.



Lorsque la CaM kinase II est activée par le complexe Ca^{2+} -calmoduline, elle se phosphoryle elle-même en même temps que d'autres protéines cellulaires. Dans son état autophosphorylé, la kinase reste active même en absence de Ca^{2+} , ce qui prolonge l'activité de la kinase bien au-delà de la durée du signal initial de Ca^{2+} . Cette activité est maintenue jusqu'à action d'une protéine phosphatase. Grâce à ses propriétés, l'activation de la CaM kinase peut servir de mémoire du pulse de Ca^{2+} . Cela semble jouer un rôle important dans certains types de mémoire et d'apprentissage.

Figure 31 : Activation de la CaM kinase II.

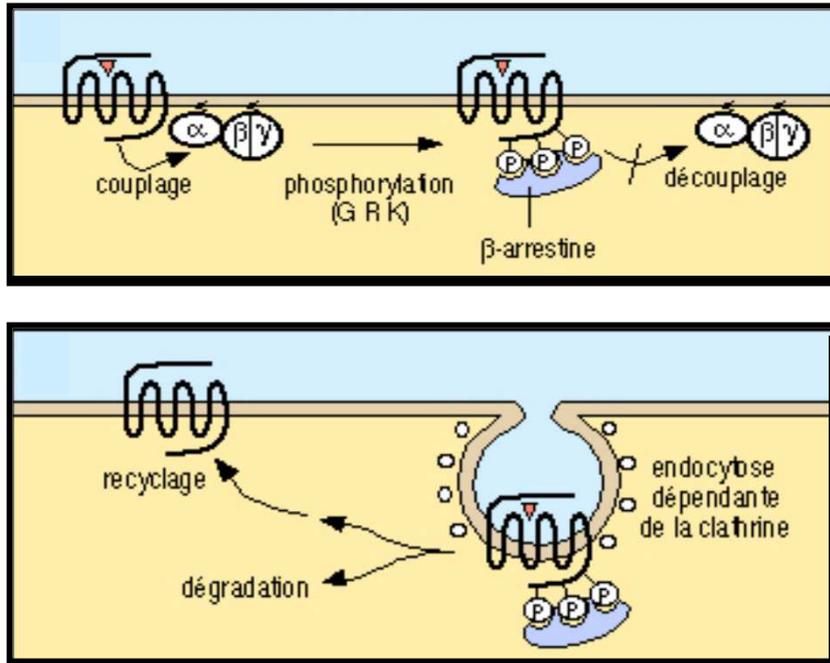


Figure 32 : Découplage fonctionnel du complexe récepteur-protéine G par phosphorylation et internalisation du complexe ligand-récepteur.

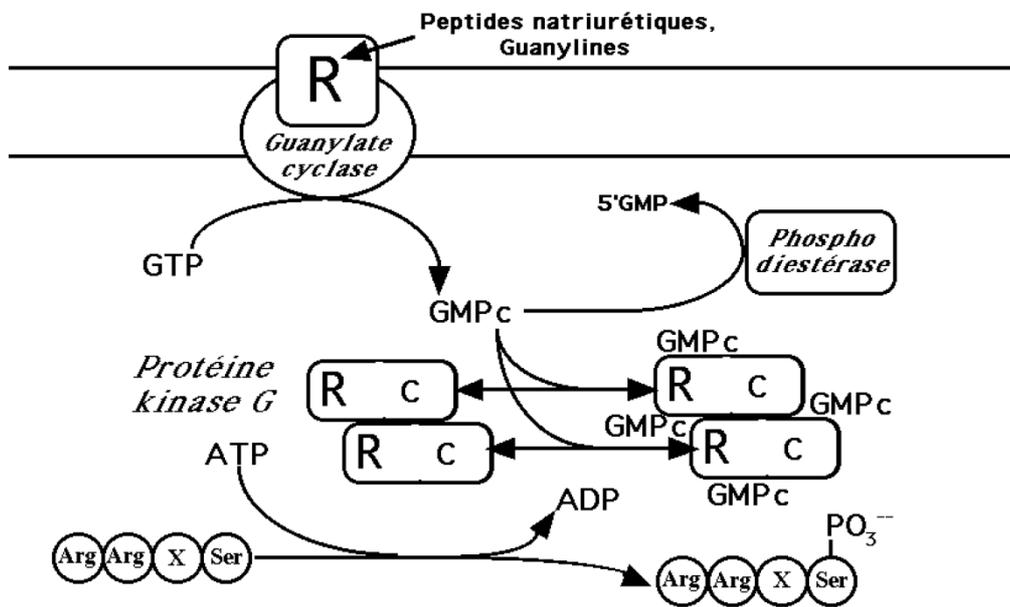


Figure 33 : Liaison de l'ANP sur les récepteurs à activité guanylate cyclase, production de GMPc et activation de la PKG par le GMPc.

Les récepteurs de l'insuline sont présents à la surface de toutes les cellules de l'organisme, mais sont surtout exprimés dans les 3 tissus cibles : foie, muscle et tissus adipeux.

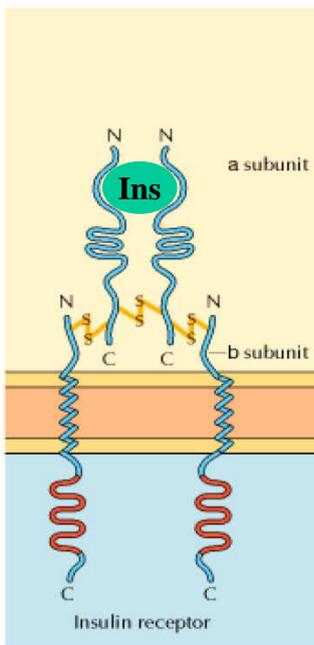
L'insuline joue un rôle majeur dans la mise en réserve des substrats glucidiques et lipidiques (stimulant métabolique) :

- elle augmente le stockage de glucose sous forme de glycogène dans les muscles et le foie
- elle augmente la lipogenèse dans les adipocytes

L'insuline joue un rôle de facteur de croissance dans toutes les cellules :

- elle augmente la synthèse d'ADN
- elle augmente ou diminue la transcription des gènes
- elle augmente la synthèse protéique
- elle diminue l'apoptose

Figure 34 : Effets pléiotropes de l'insuline.



Le récepteur à l'insuline est un hétérodimère préassocié dans la membrane.

- Il est constitué de 4 peptides glycosylés (2 sous-unités α et 2 sous-unités β) reliés par des ponts disulfures (glycoprotéines de 400 Kda).
- Les sous-unités α possèdent le site de fixation de l'insuline. La fixation de l'insuline sur son récepteur se produit au niveau de ses 2 sous-unités α .
- Les sous-unités β possèdent l'activité tyrosine kinase.
- Les sous-unités α exercent un fort effet inhibiteur sur l'activité tyrosine kinase des sous-unités β . La fixation de l'insuline modifie la conformation des chaînes α , ce qui lève l'inhibition qu'elles exercent sur les sous-unités β , ce qui permet une autophosphorylation du récepteurs. Le récepteur ainsi activé va phosphoryler des résidus tyrosine sur des protéines substrats.

Figure 35 : Récepteur de l'insuline.

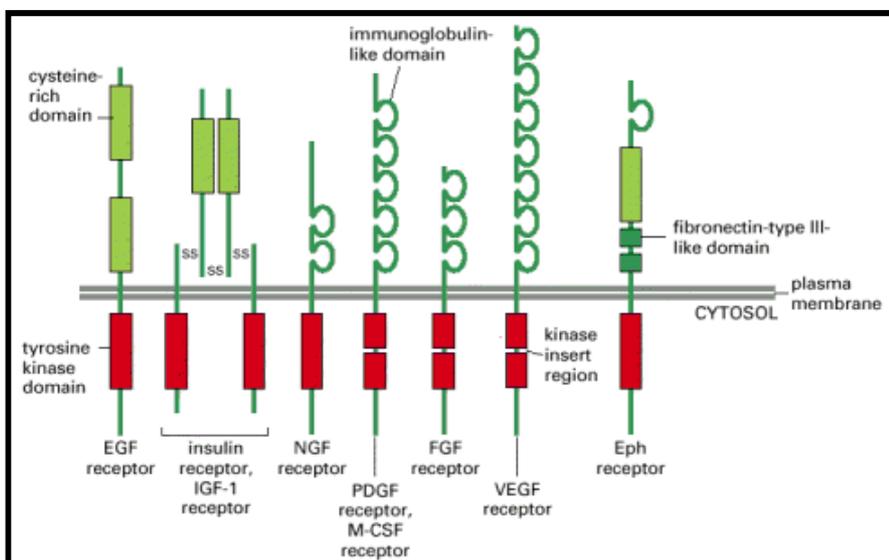


Figure 36 : Les récepteurs à activité tyrosine kinase.

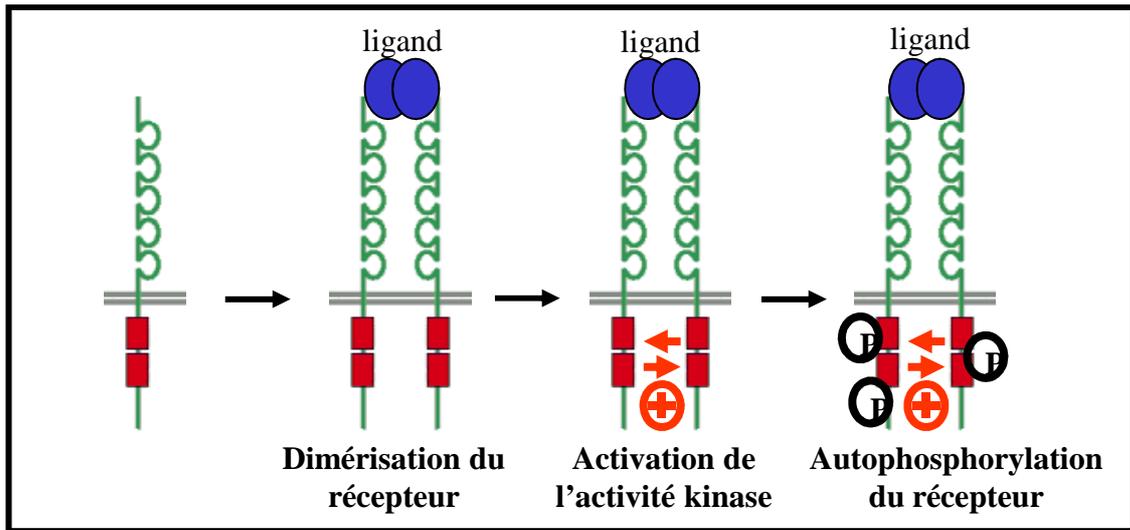


Figure 37 : Mécanisme général d'action des récepteurs à tyrosine kinase.

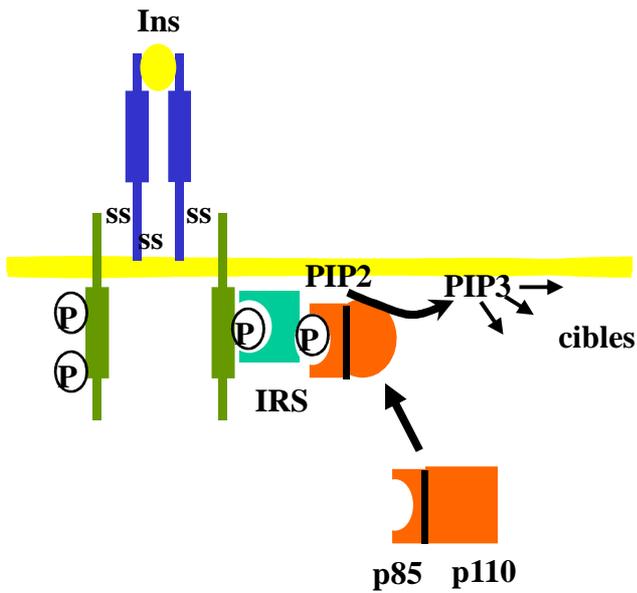


Figure 38 : Activation de la PI3-kinase. La PI3-kinase phosphoryle les lipides membranaires.

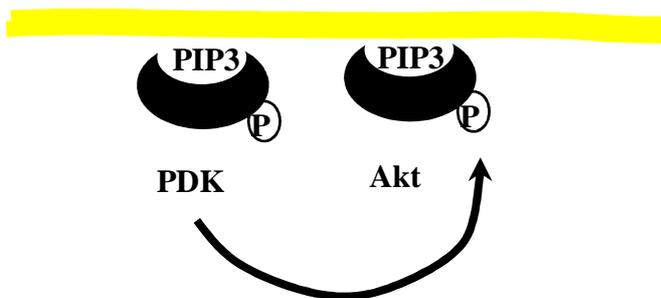


Figure 39 : Activation par phosphorylation de la protéine Akt (PKB) par PDK1.

Voie de la PI3K : La voie de la PI3K/Akt est impliquée dans l'ensemble des effets métaboliques de l'hormone, mais aussi : module l'expression de gènes en phosphorylant des facteurs de transcription et exerce un effet anti-apoptotique dans toutes les cellules.

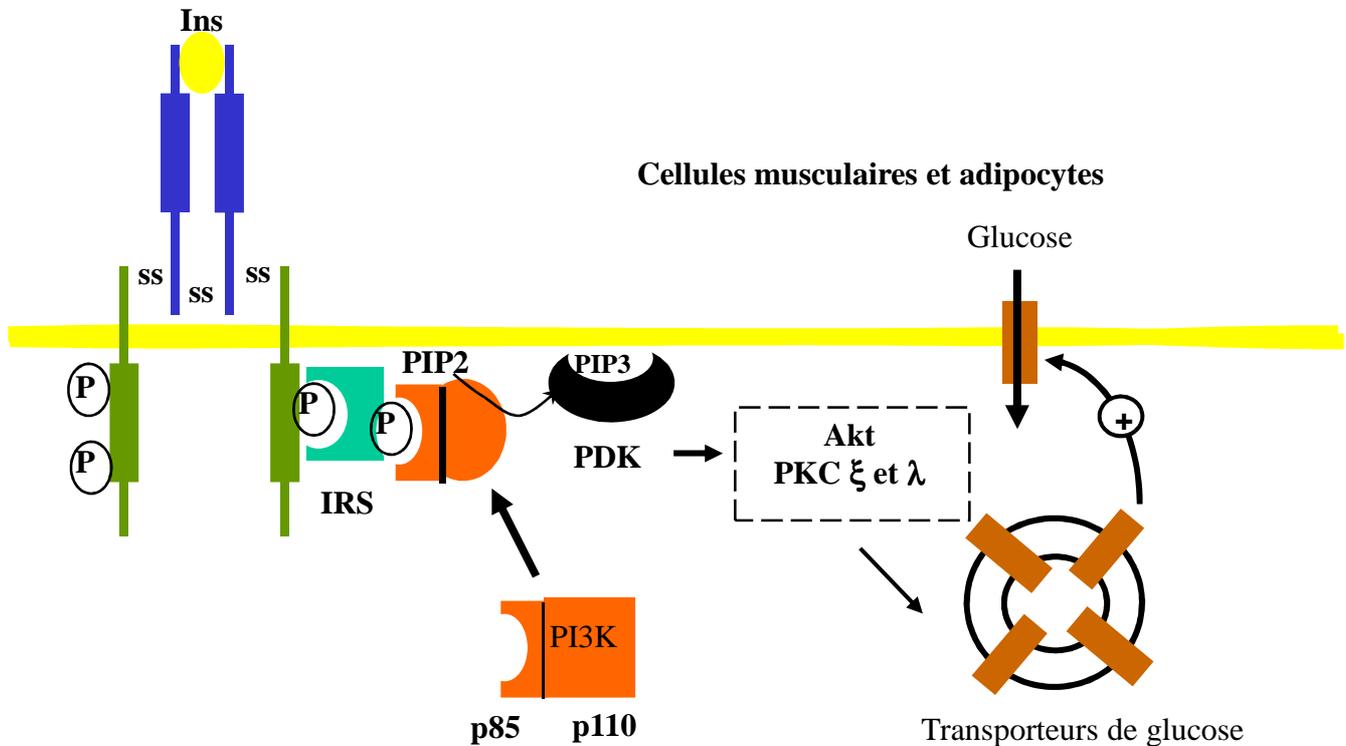


Figure 40 : Translocation des transporteurs GLUT4 à la surface des cellules musculaires et des adipocytes suite à l'activation du récepteurs de l'insuline.

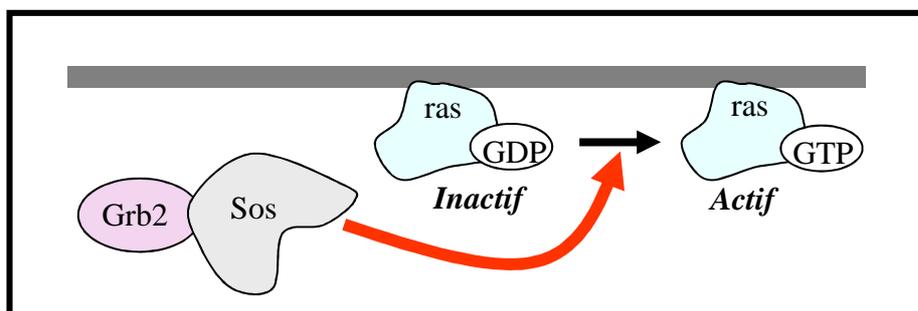


Figure 41 : Activation de la protéine G monomérique Ras par le facteur d'échange de nucléotides guanine (GEF) Sos.

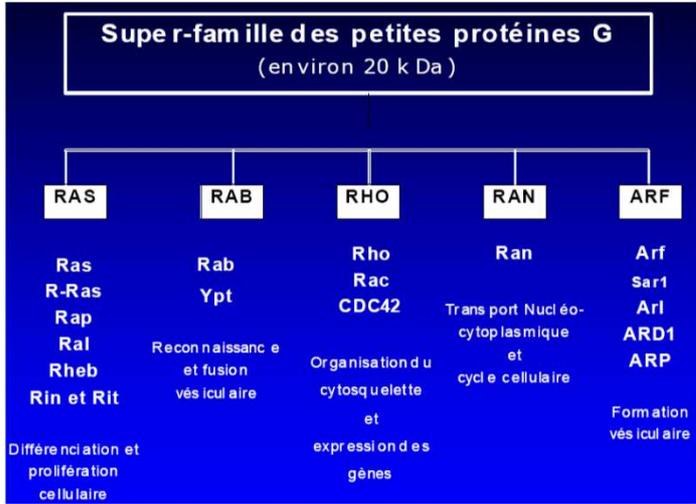
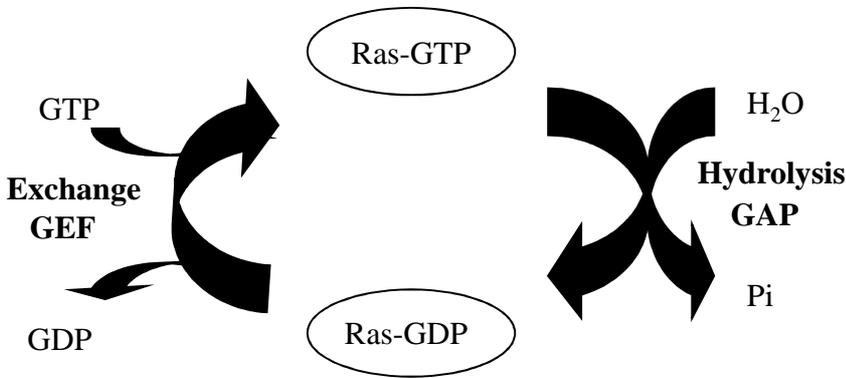


Figure 42 : Différentes protéines G monomériques.



GEF : facteur d'échange GDP-GTP
GAP : GTPase activation protein

Figure 43 : Cycles d'échange GTP/GDP de Ras.

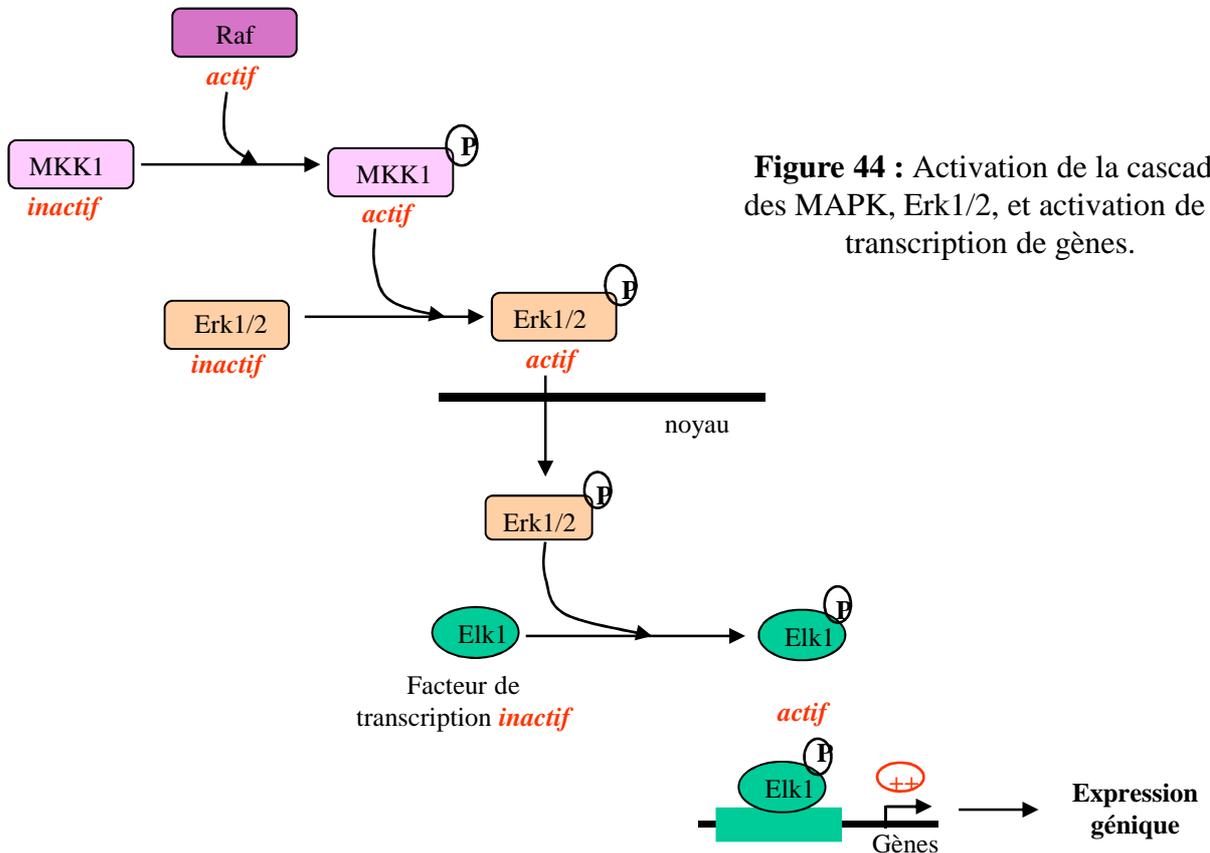


Figure 44 : Activation de la cascade des MAPK, Erk1/2, et activation de la transcription de gènes.

Voie des MAP kinases : cette voie médie les effets de l'insuline sur la transcription ou l'inhibition de certains gènes dans toutes les cellules.

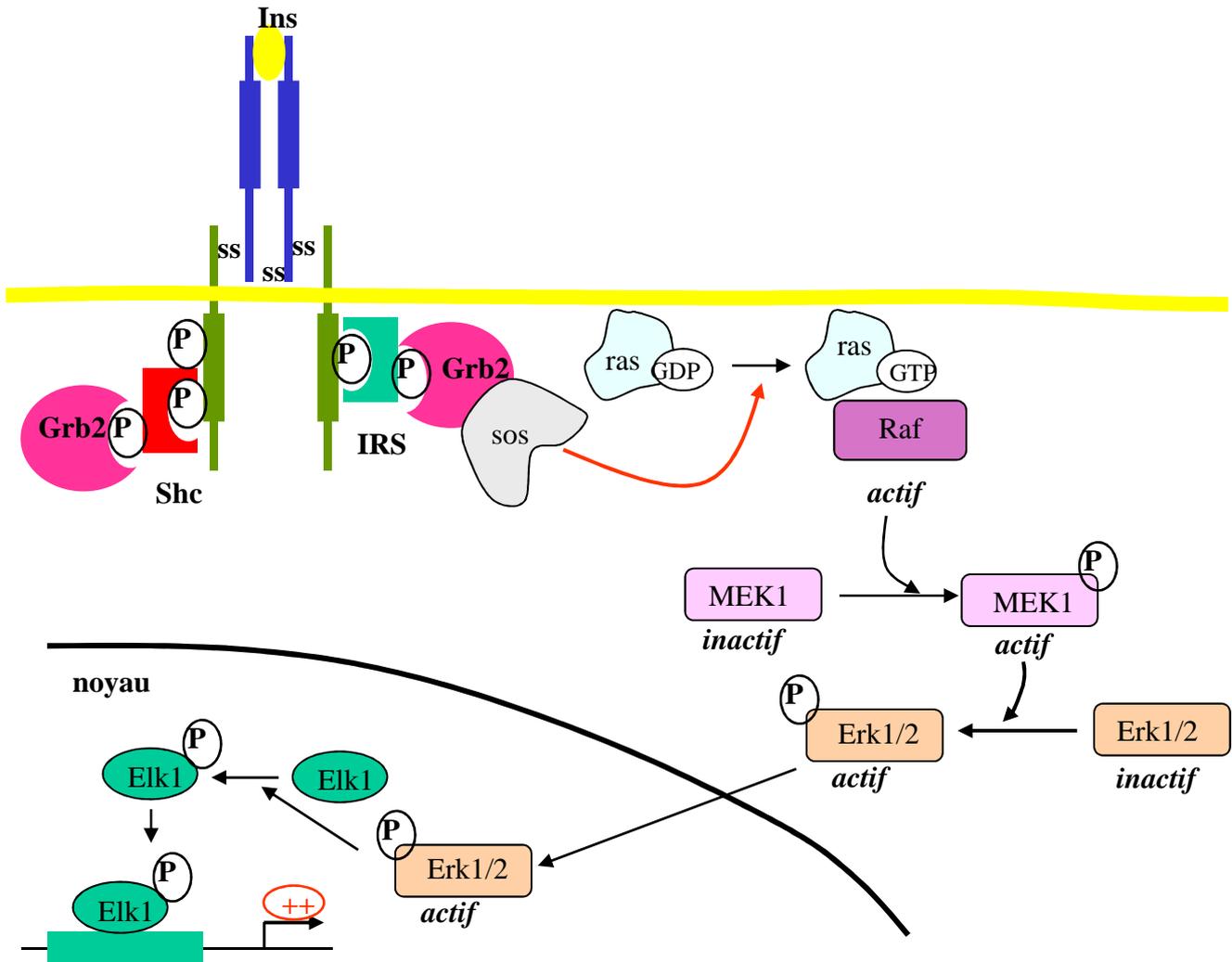


Figure 45 : Cascades des MAPK.

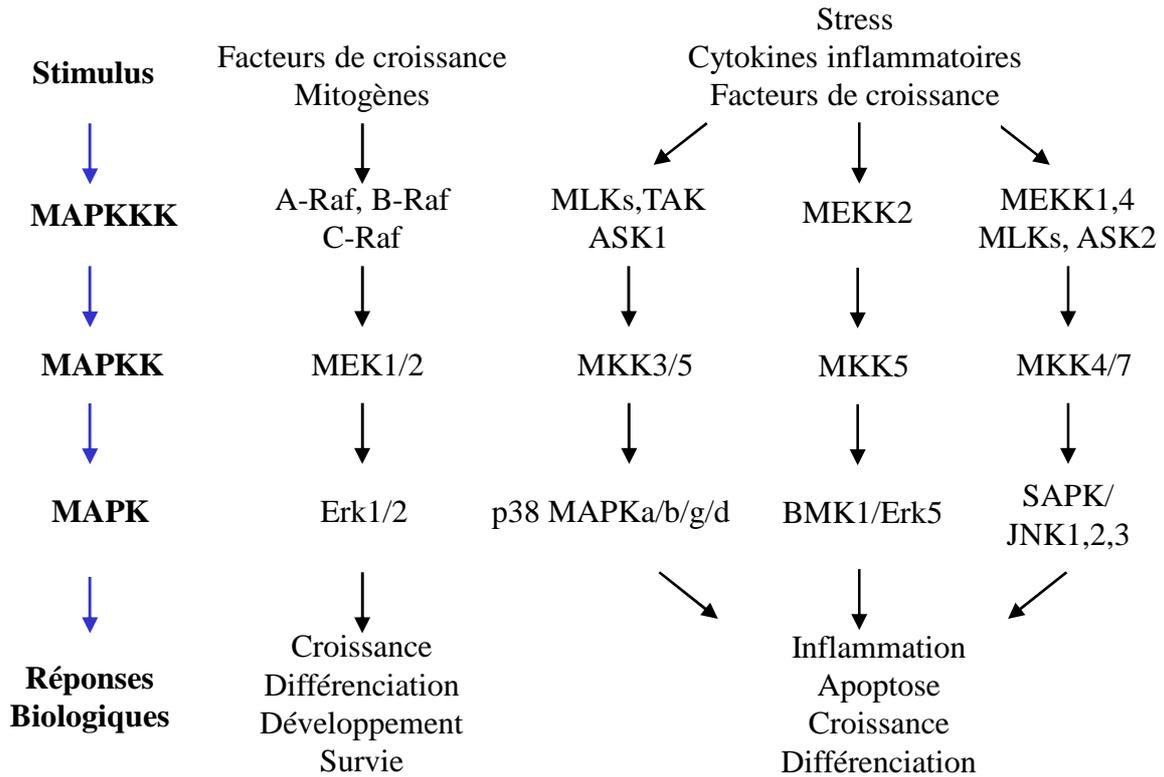


Figure 46 : Cascades des MAPK.

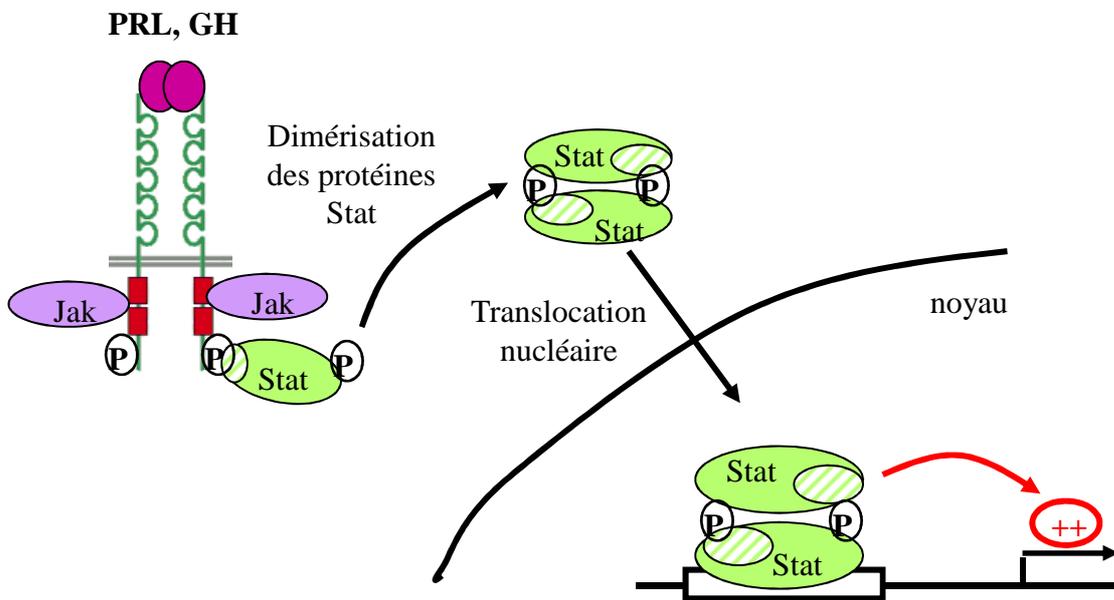


Figure 47 : Transmission du signal des récepteurs à activité tyrosine kinase de l'hormone de croissance et de la prolactine.

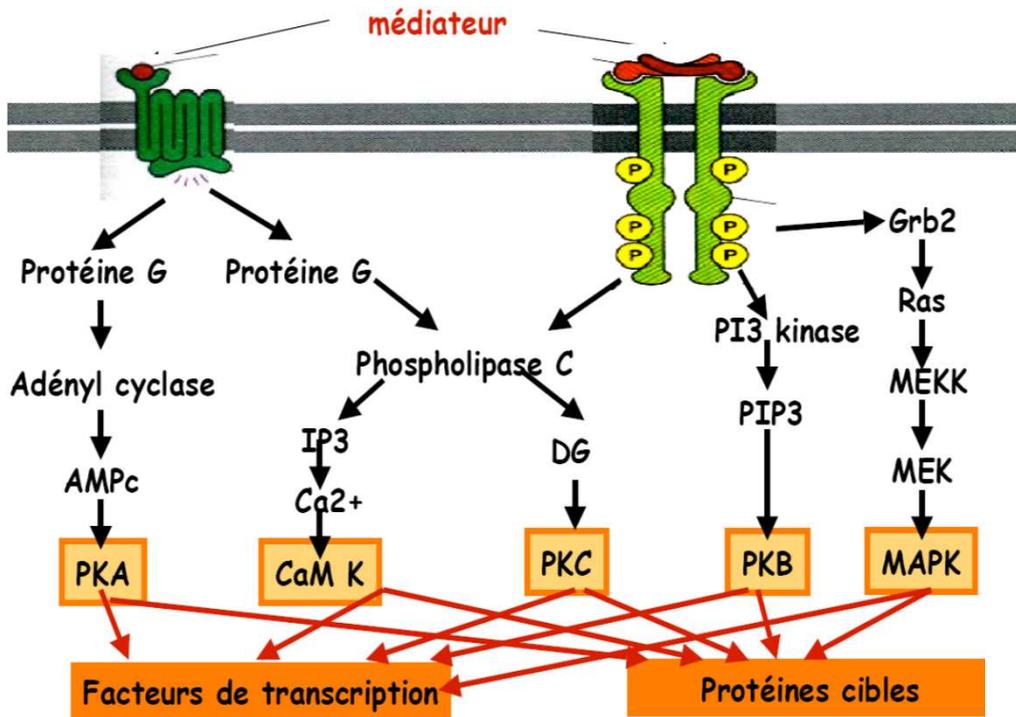


Figure 48 : Interaction des voies de signalisation des RCPG et des récepteurs « enzymes ».

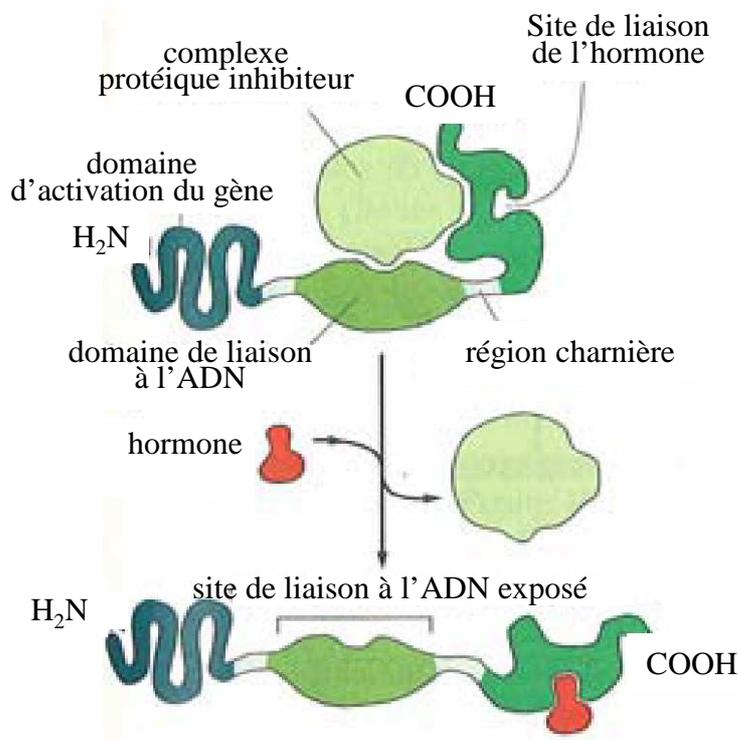


Figure 49 : Modèle d'un récepteur protéique intracellulaire.

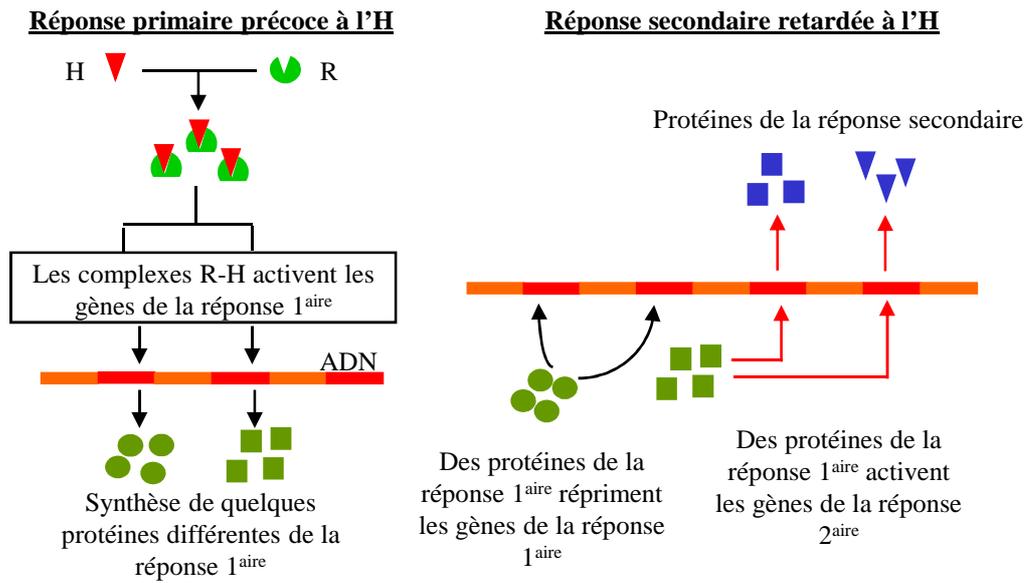


Figure 52 : Réponse précoce primaire (A) et réponse secondaire tardive (B) résultant de l'activation d'un récepteur intracellulaire : certaines protéines de la réponse primaire activent des gènes de la réponse secondaire, alors que d'autres inactivent les gènes de la réponse primaire.

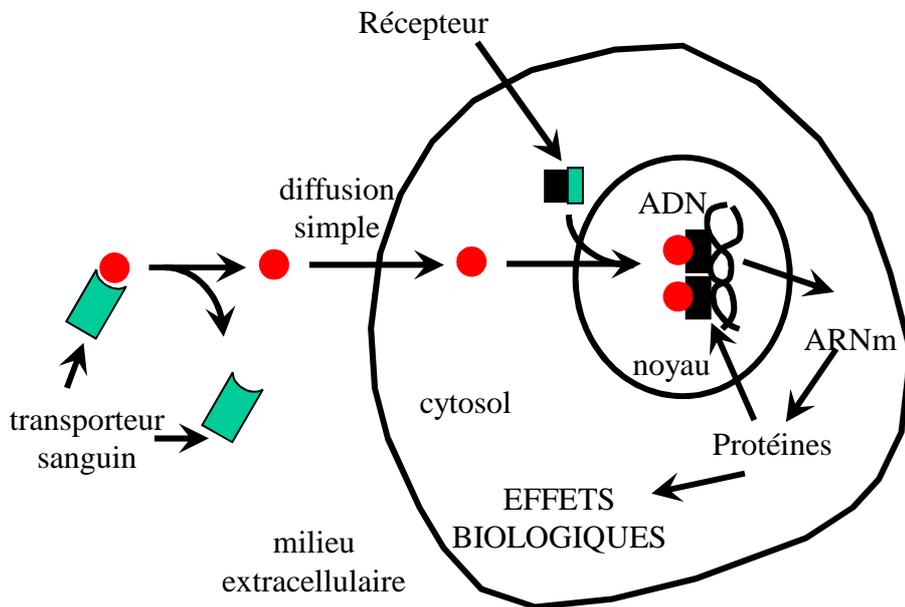


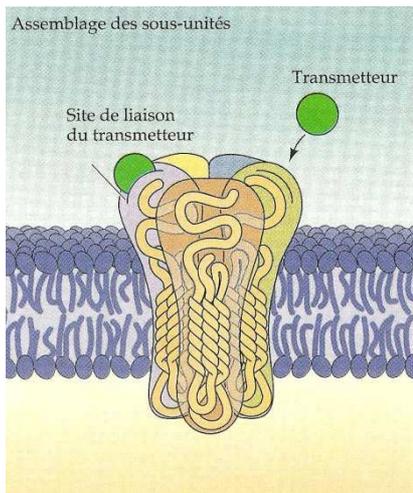
Figure 53 : Transmission du signal par l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires aux hormones stéroïdiennes.

- **Acétylcholine**
- **Acides aminés**
glutamate, aspartate, GABA et glycine
- **Monoamines**
dopamine, noradrénaline, adrénaline, histamine et sérotonine
- **Neurotransmetteurs purinergiques**
adénosine, ATP
- **Neuropeptides**
endorphines, ocytocine, vasopressine, somatostatine,...
- **Neurotransmetteurs atypiques**
endocannabinoïdes (lipide), NO et CO (gaz)

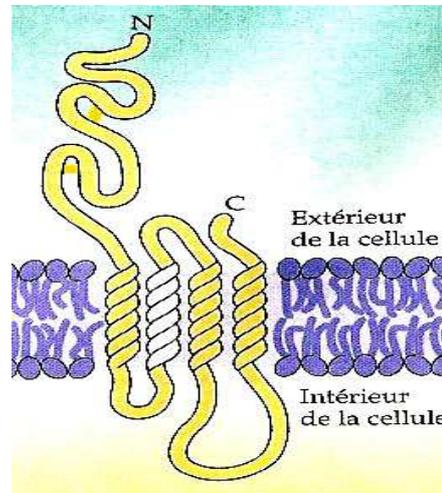
Tableau 3 : Classification de substances chimiques libérées par les neurones.

| | Ligands | Récepteurs |
|--|--|---------------------------------|
| Récepteurs pentamériques | Acétylcholine Sérotonine GABA Glycine | nAChR 5-HT GABA-A GlyR |
| Récepteurs tétramériques | glutamate | AMPAR NMDAR Kainate R |
| Récepteurs trimériques (ou P2X) | ATP | P2X |

Tableau 4 : 3 groupes de récepteurs canaux ioniques.



Récepteur canal



Sous-unité

Figure 55 : Les récepteurs pentamériques et leur sous-unités

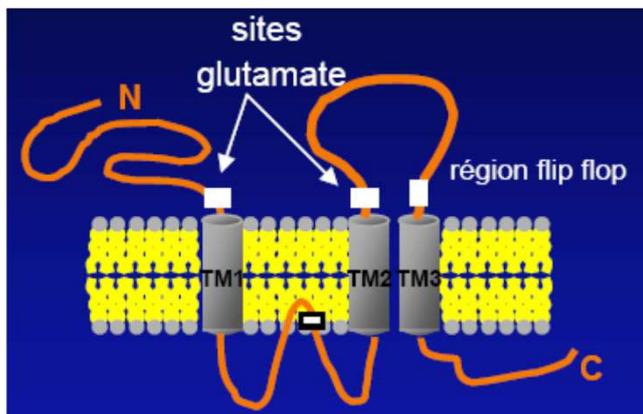
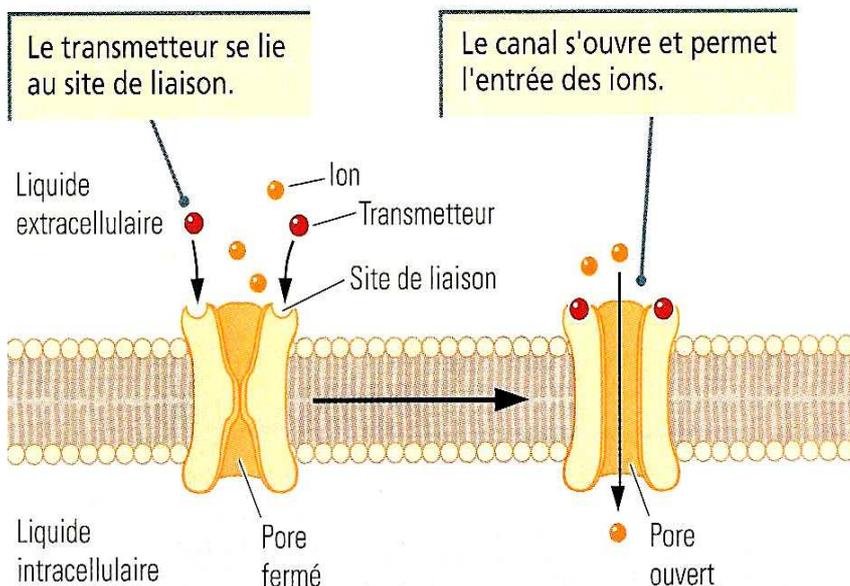


Figure 56 : Sous-unités des récepteurs tétramériques.



- Fixation du neurotransmetteur
- Modification de la conformation des protéines
- Ouverture du pore
- Entrée ou sortie d'ions
- Potentiel post-synaptique excitateur ou inhibiteur
- Mécanisme rapide et de brève durée

Figure 57 : Mécanismes d'action des récepteurs ionotropes.

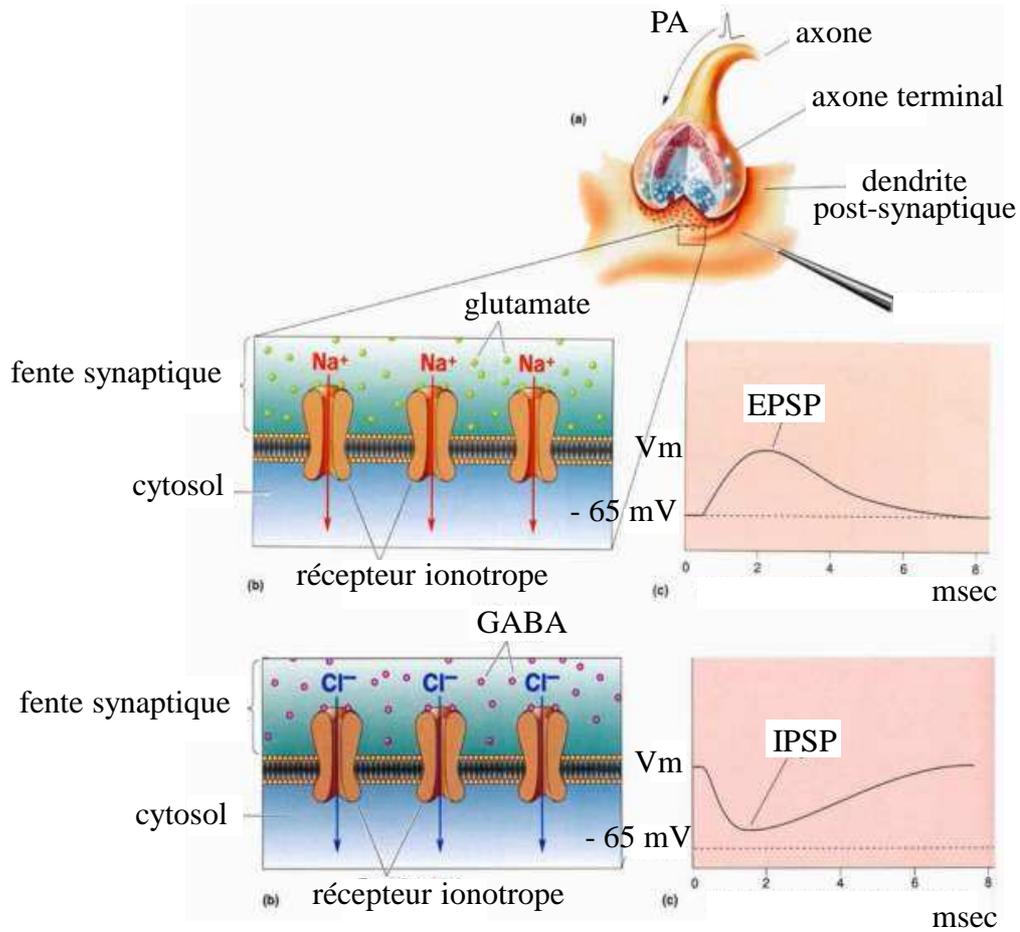


Figure 58 : Mécanisme d'action des récepteurs excitateurs (acétylcholine, sérotonine et glutamate) et inhibiteurs (glycine et GABA).

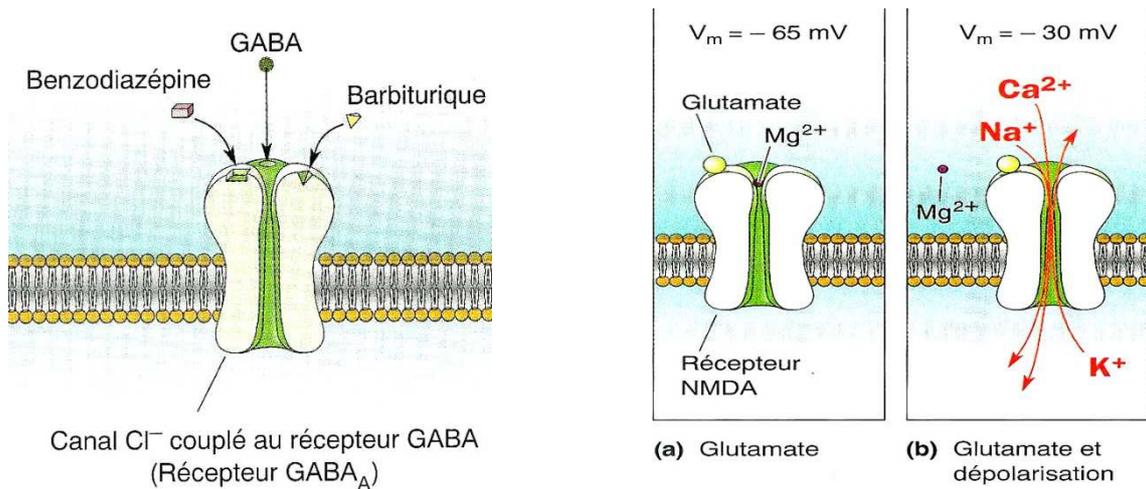


Figure 59 : Régulation des récepteurs GABA et NMDA du glutamate.

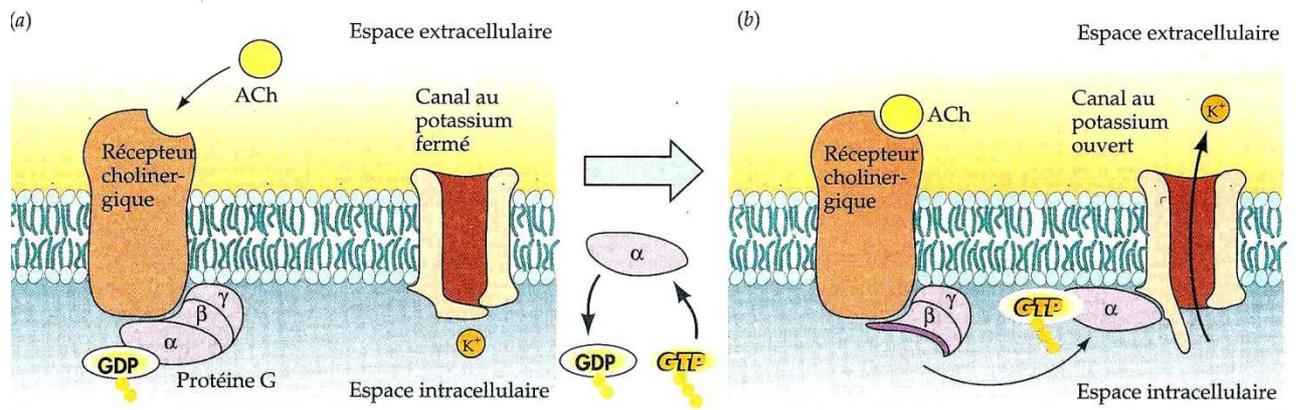


Figure 60 : La protéine G module directement le canal.

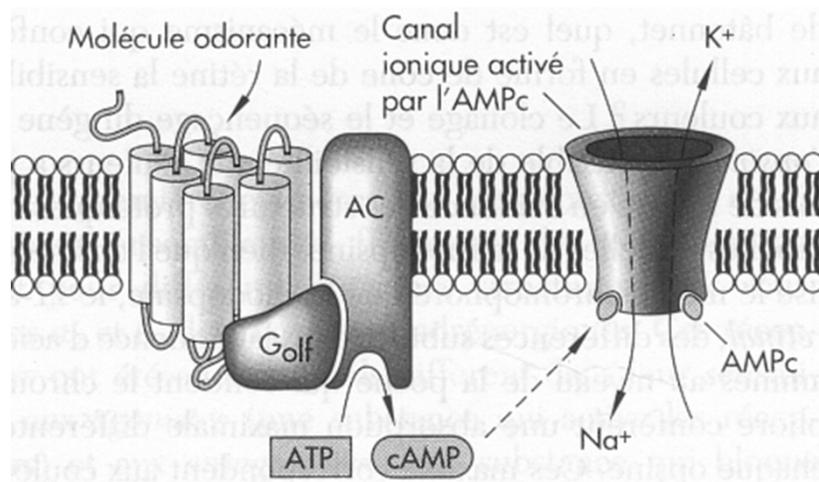


Figure 61 : L'odorat dépend de récepteurs liés aux protéines G et de canaux ioniques dépendants de l'AMPc (GMPc pour la vision).

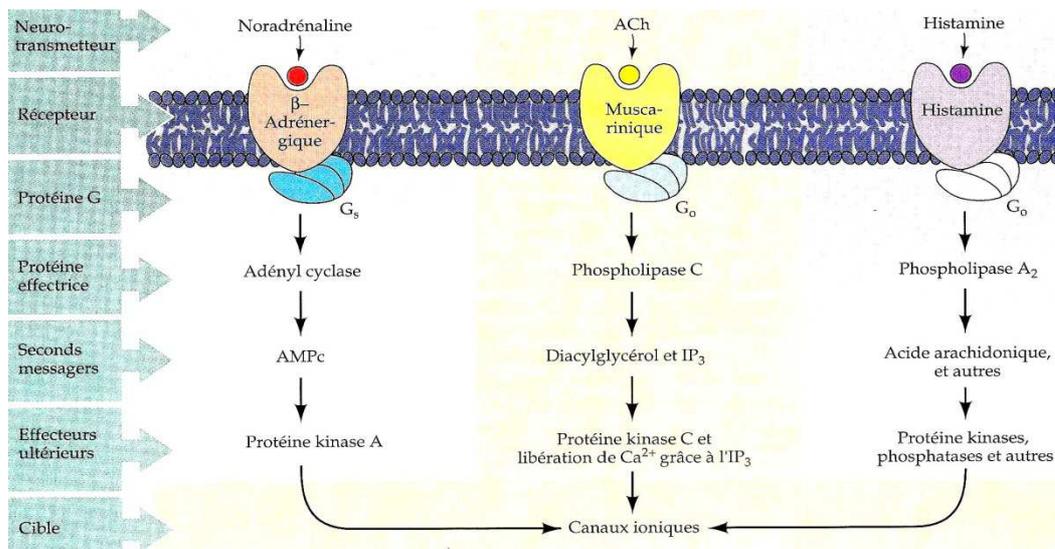


Figure 62 : Transmission des signaux par l'intermédiaire des récepteurs couplés aux protéines G : les seconds messagers agissent sur des canaux ioniques (phosphorylation ou déphosphorylation). il en existe d'autres comme la Gi qui inhibe l'activité de l'adényl cyclase.

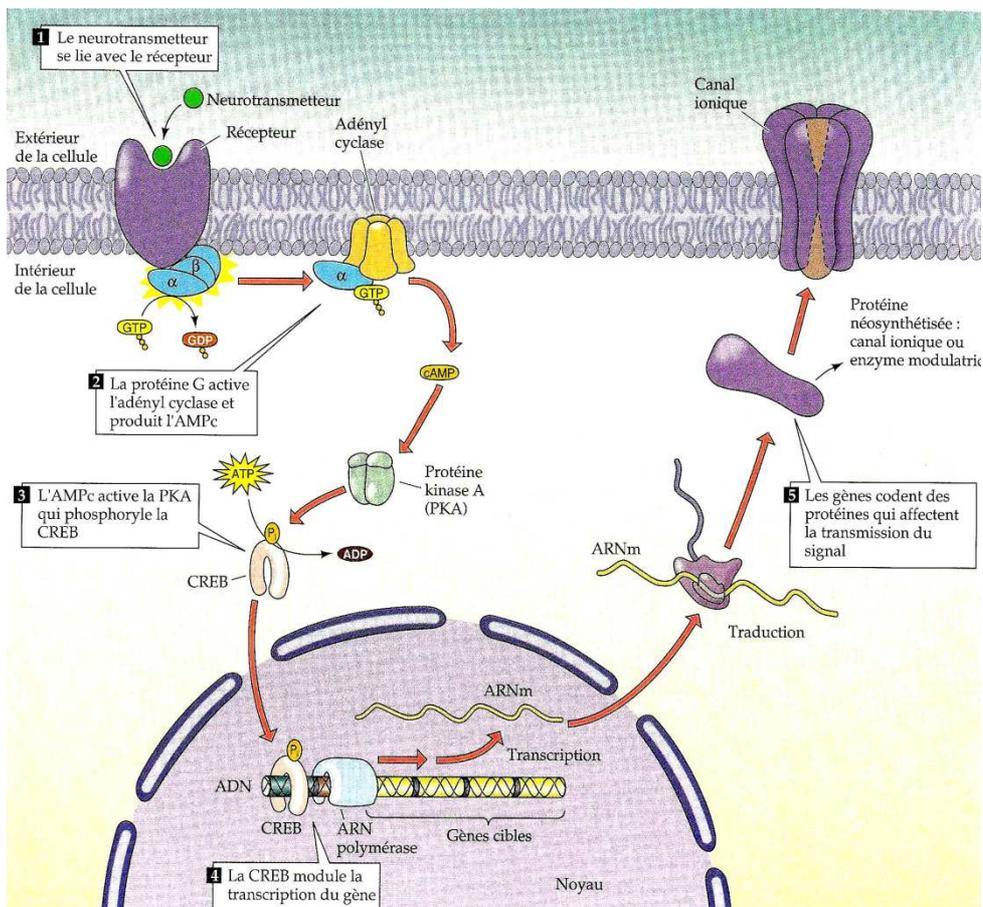


Figure 63 : Transmission des signaux par l'intermédiaire des récepteurs couplés aux protéines G : les seconds messagers modulent l'expression génique.

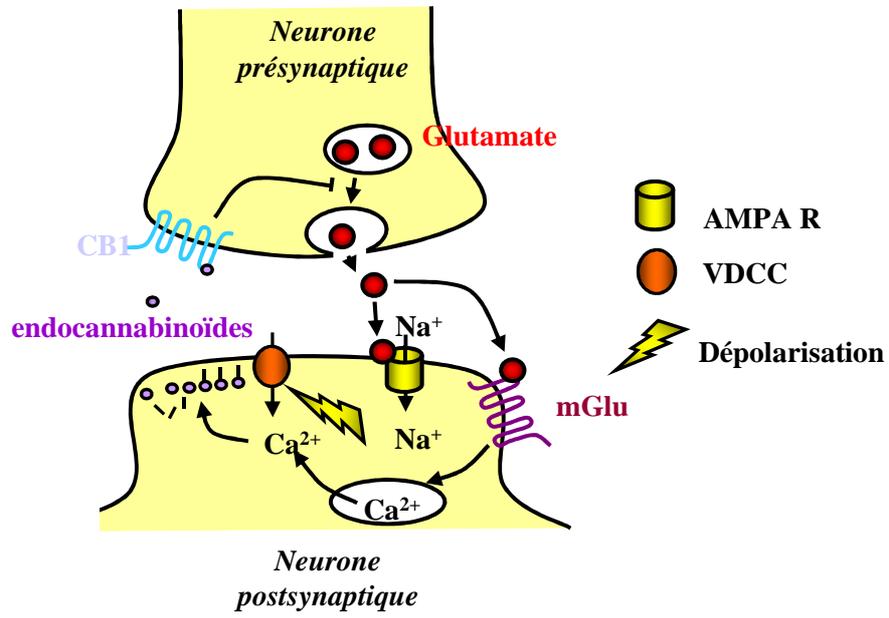


Figure 64 : Action rétrograde des endocannabinoïdes.

Evaluation du cours à rendre à la fin :
/ 5

Points positifs :

Points négatifs :