

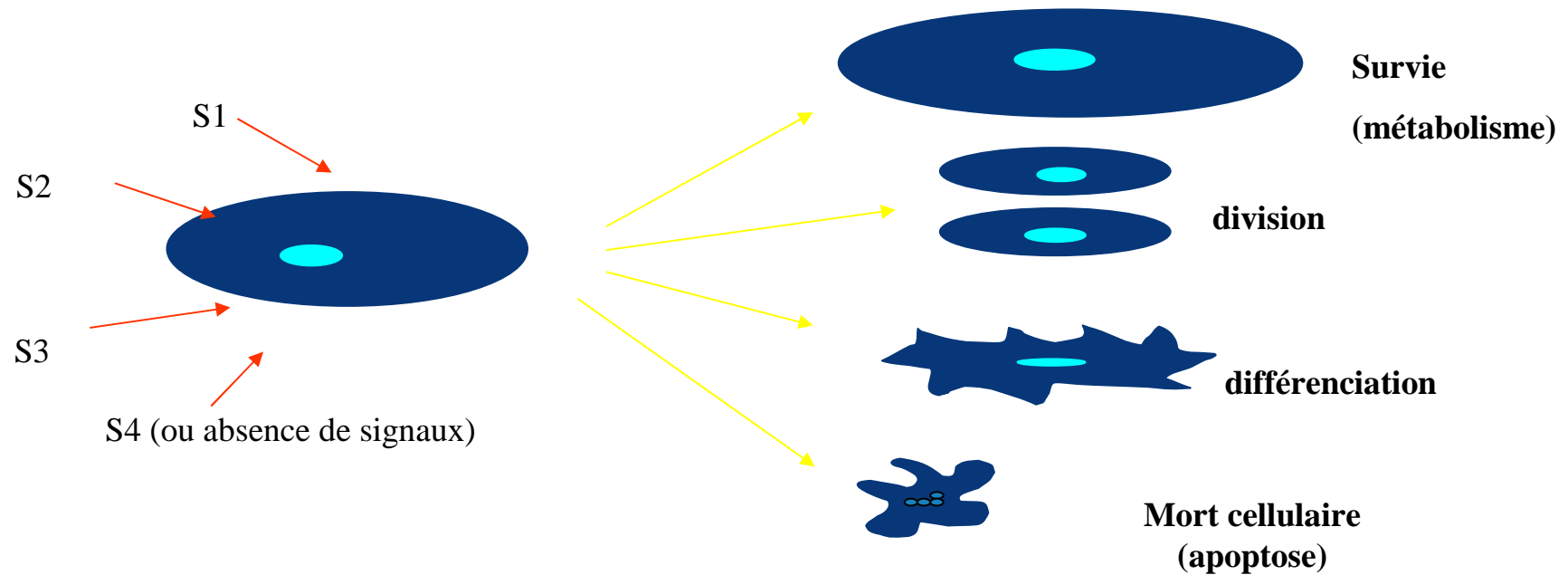


**BIOCHIMIE DES COMMUNICATIONS
CELLULAIRES : ASPECTS MOLÉCULAIRES DE
LA TRANSDUCTION DU SIGNAL ET
PRINCIPALES VOIES DE SIGNALISATION
CELLULAIRE**



I - PRICIPES GÉNÉRAUX DE LA TRANSMISSION CELLULAIRE

SIGNAUX EXTRACELLULAIRES ET RÉPONSES CELLULAIRES

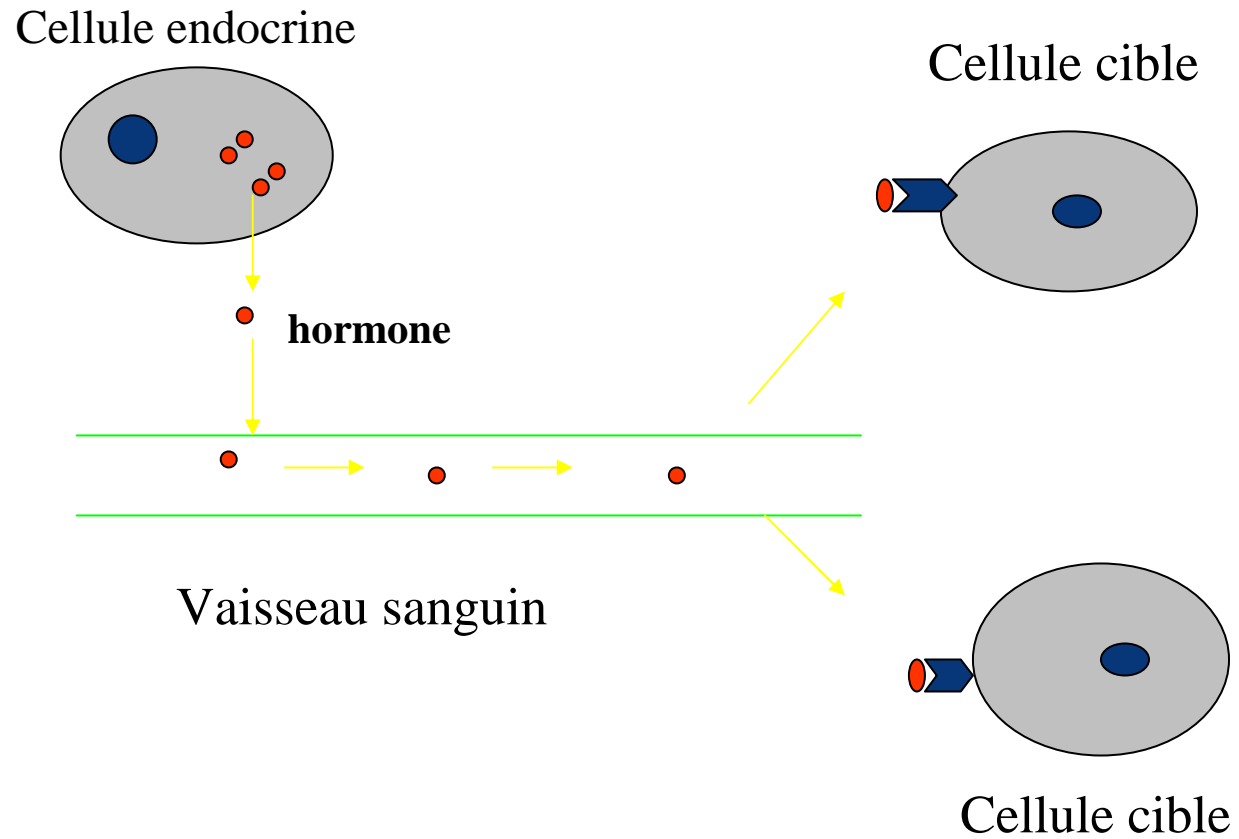


S = molécule informationnelle = corps chimique produit par une cellule vivante pour transmettre un signal à une autre cellule qui reçoit ce signal par un récepteur spécifique (hormone, facteur de croissance ...)

Récepteur = protéine cellulaire ayant pour ligand une molécule informationnelle provenant du milieu extracellulaire.

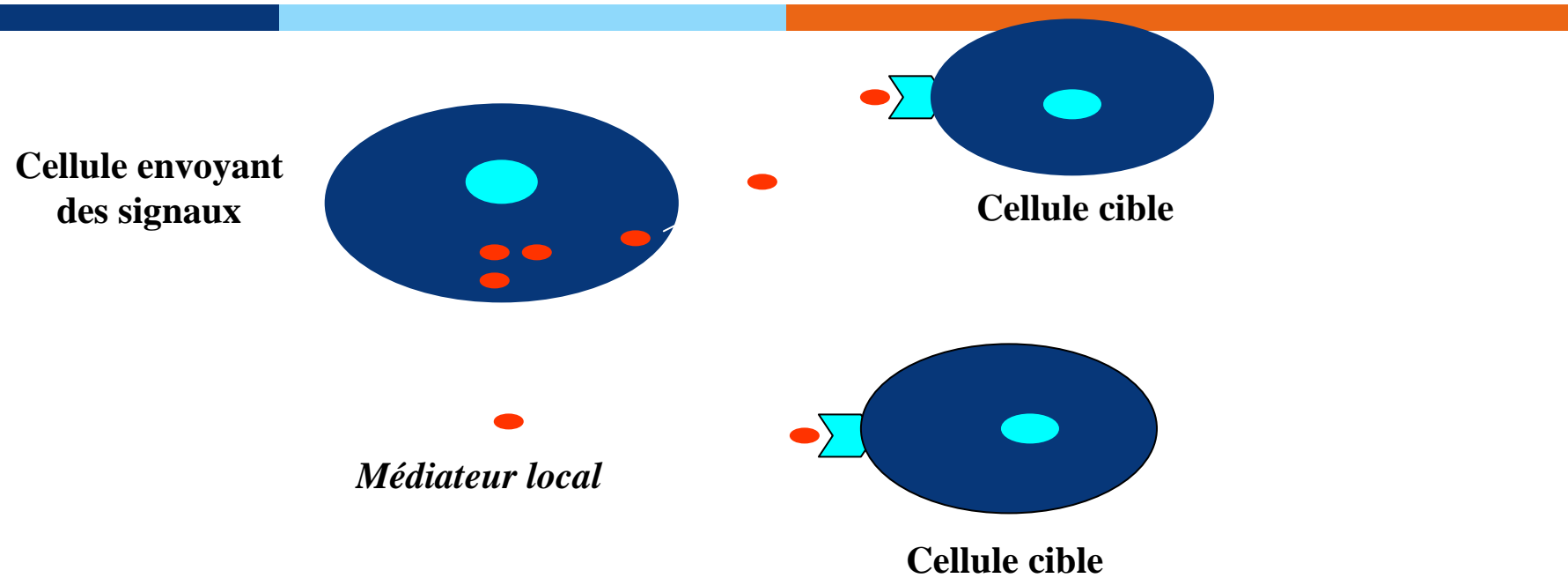
Cellule cible = cellule pourvue d'un récepteur capable de traduire le signal d'une molécule informationnelle. La spécificité du signal dépend de la cellule cible et de la molécule informationnelle.

MODE DE TRANSMISSION ENDOCRINE



Ex : Insuline, glucagon, adrénaline, FSH...

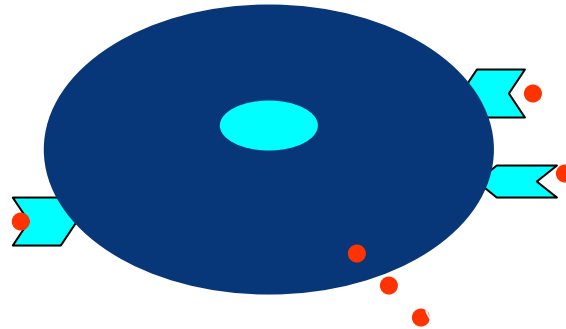
TRANSMISSION PARACRINE



Ex : neuromédiateurs, cytokines pro-inflammatoires

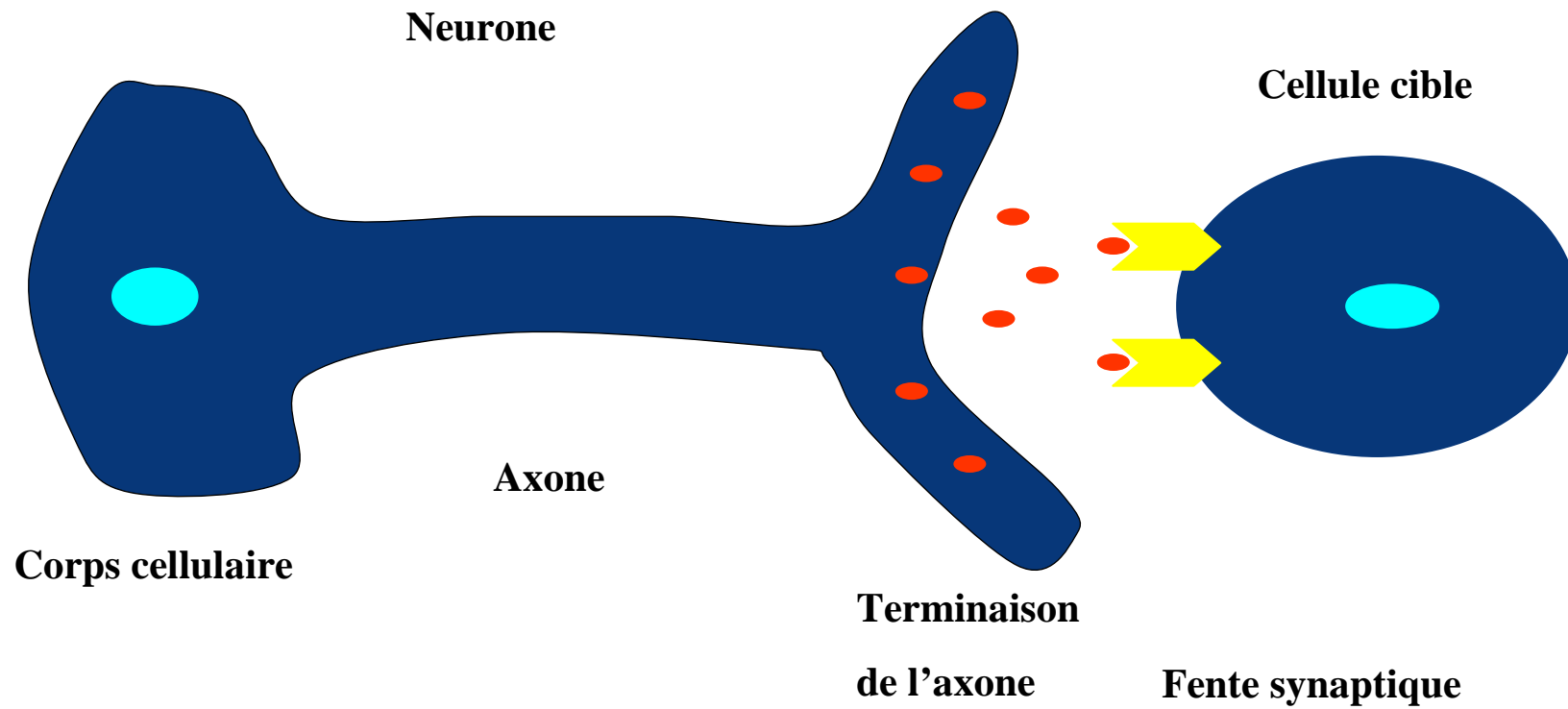
TRANSMISSION AUTOCRINE

Cellule sécrétrice

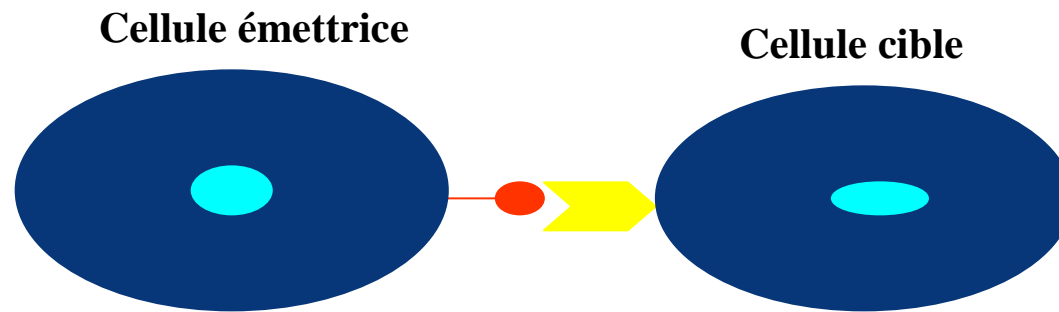


Ex : facteurs de croissance et cancer

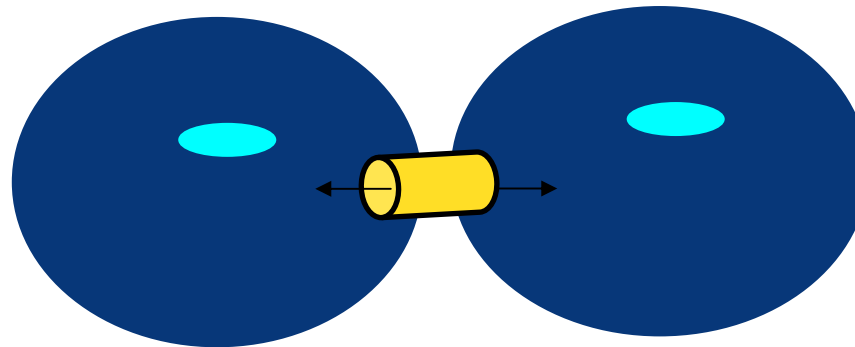
TRANSMISSION NEURONALE



TRANSMISSION DÉPENDANT DU CONTACT

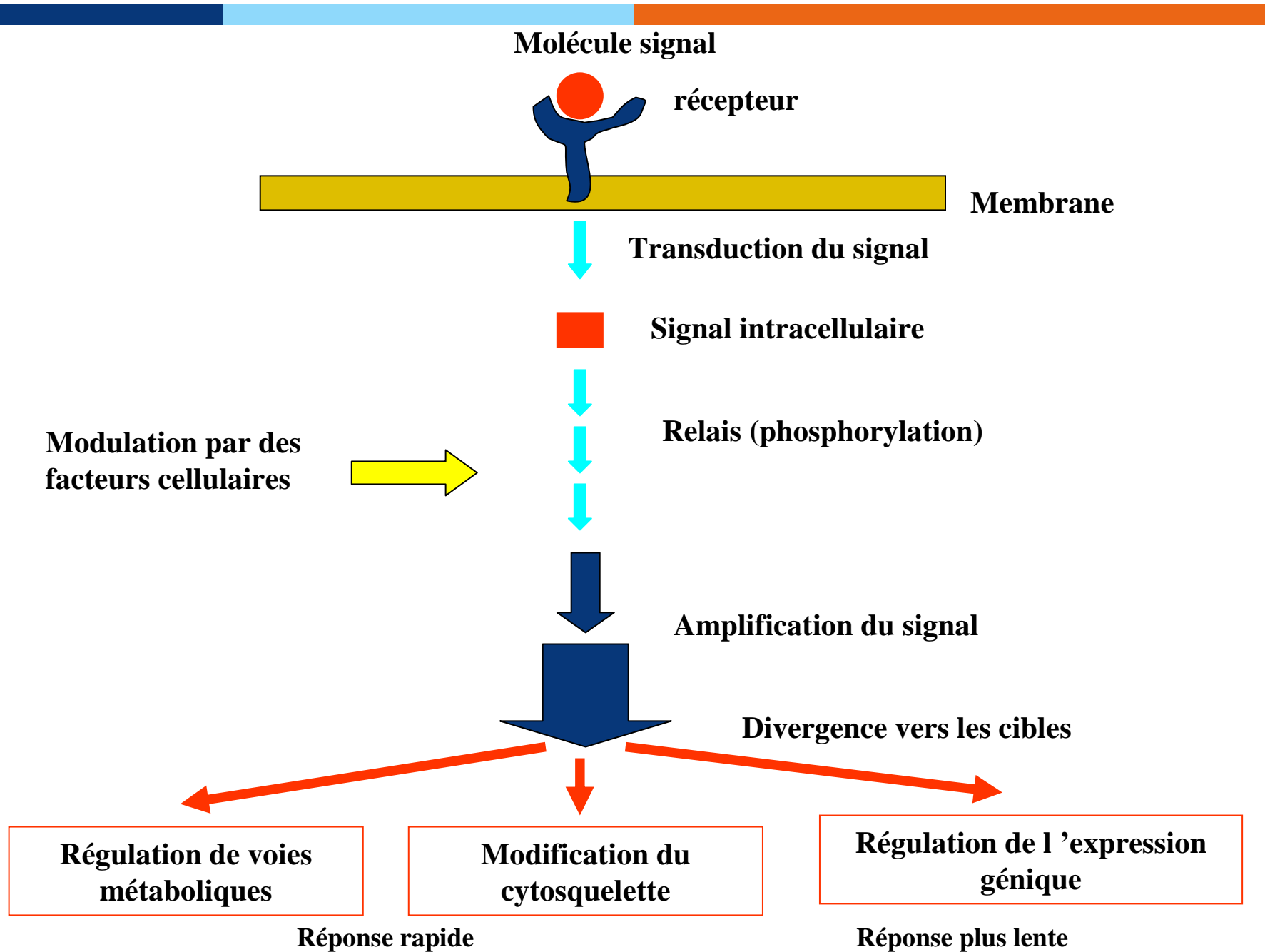


**Protéine membranaire
= molécule signal**

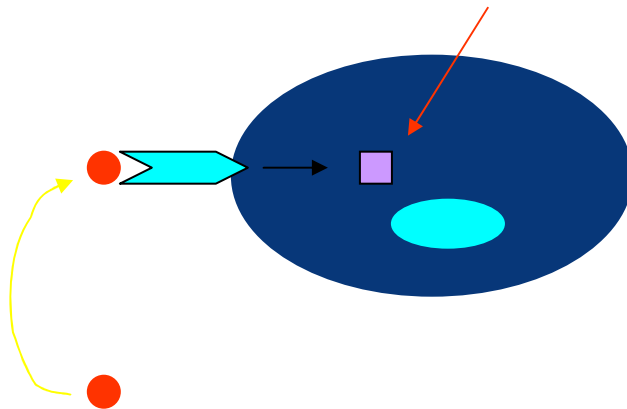


**Gap jonction ou nexus = permet
l'échange de petites molécules et la
transmission de signaux électriques**

CASCADE DE SIGNALISATION CELLULAIRE



TRANSDUCTION DU SIGNAL



SECOND MESSENGER

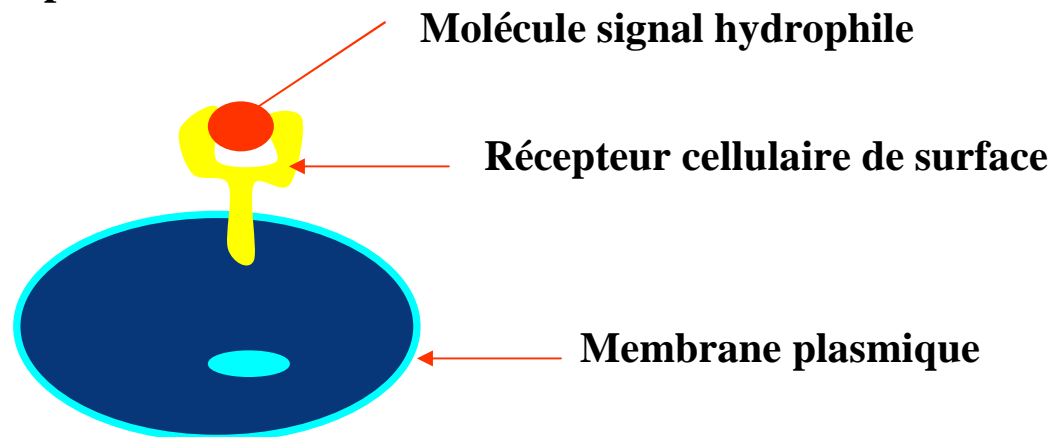
- Corps chimique produit dans une cellule-cible lors de la fixation d'une hormone sur son récepteur et qui conduit le signal à travers les compartiments de cette cellule.

Conversion d'un signal extra-cellulaire en un signal intracellulaire

DIFFÉRENTS TYPES DE RÉCEPTEURS

à Récepteurs membranaires ou récepteurs cellulaires de surface

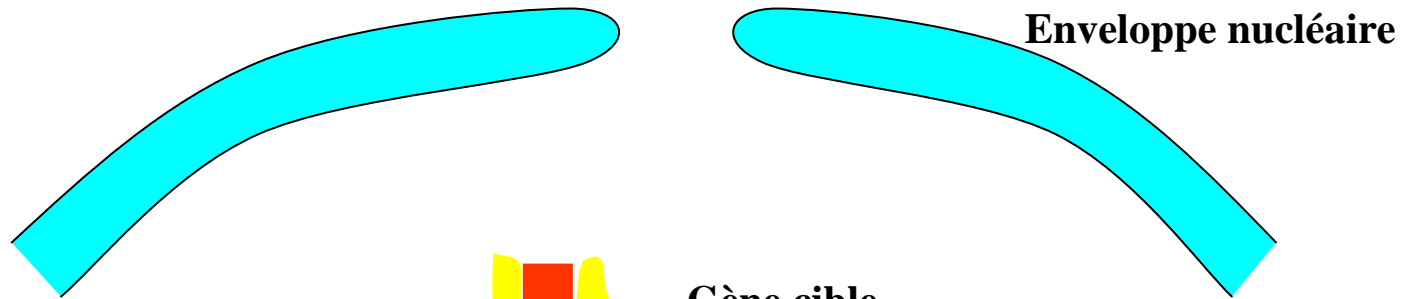
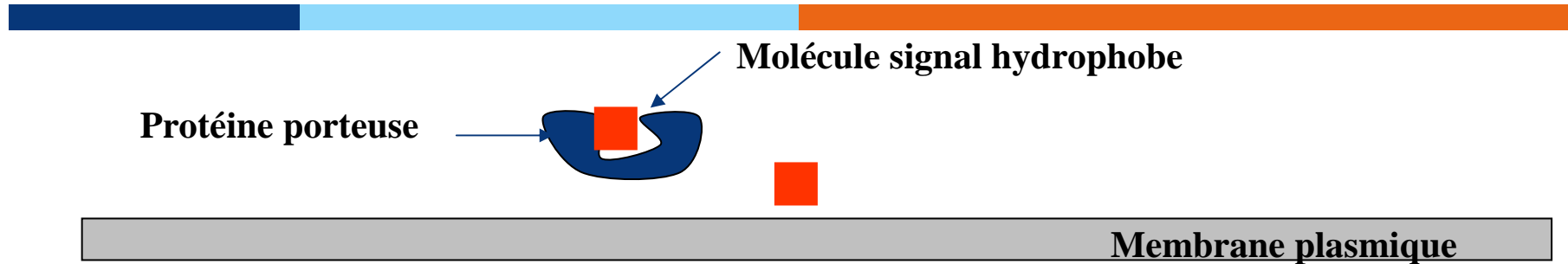
Interagit avec des molécules hydrophiles



Exemples

signal	Structure	Lieu de synthèse	Effets biologiques
Adrénaline Δ acides aminés	 <chem>CNCC(O)c1ccc(O)c(O)c1</chem>	médullosurrénale	Pouls et tension contraction muscles lisses glycogénolyse
Prostaglandines (PGE2)	 <chem>CCCCC/C=C\C(O)C1=CC(=O)C(O)C1</chem>	toutes les cellules	contraction muscles lisses
glucagon	Peptide 29 AA	cellules α pancréas	hyperglycémiante

Récepteurs nucléaires



transcription

ARN m

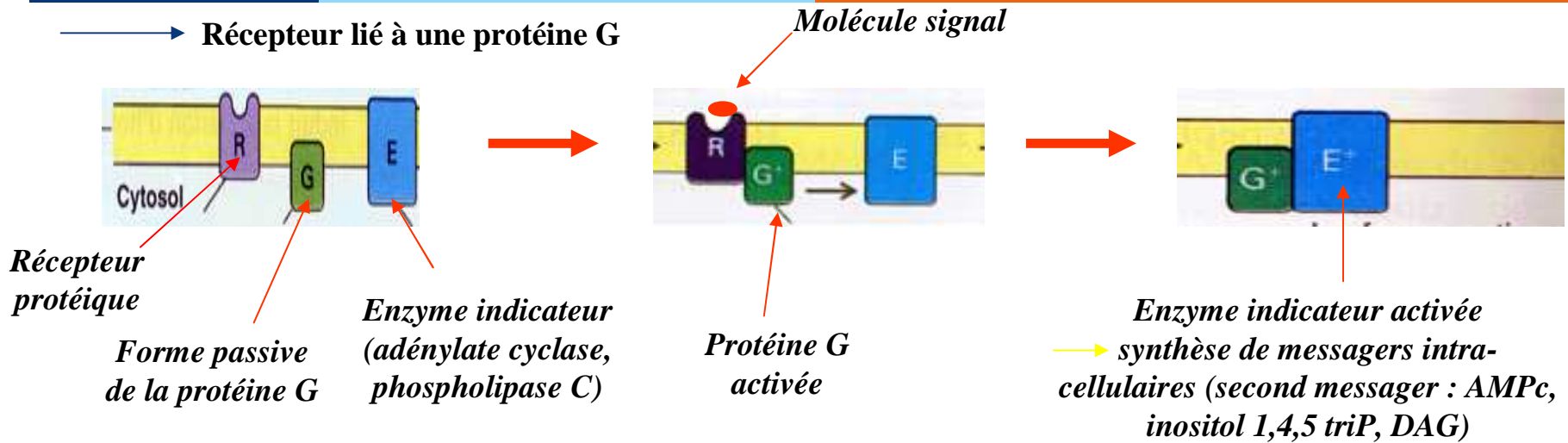
Exemples : hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes



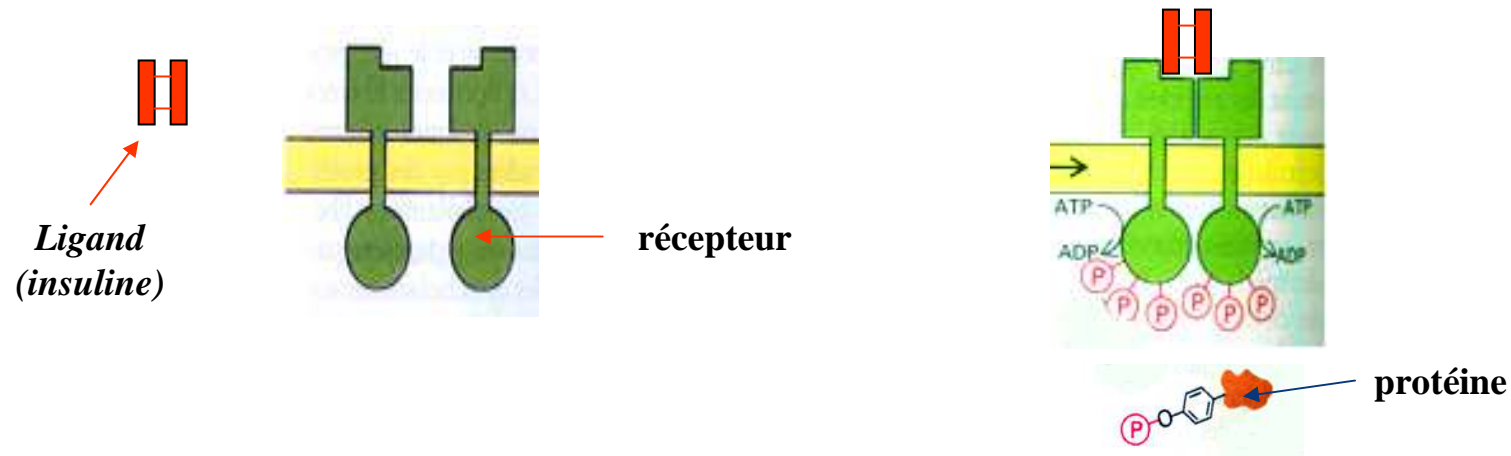
**II- RÉCEPTEURS FIXÉS À LA SURFACE
CELLULAIRE ET TRANSDUCTION DU
SIGNAL (HYDROPHILE)**

1 - Différents types de récepteurs membranaires : 3 grandes classes

→ Récepteur lié à une protéine G



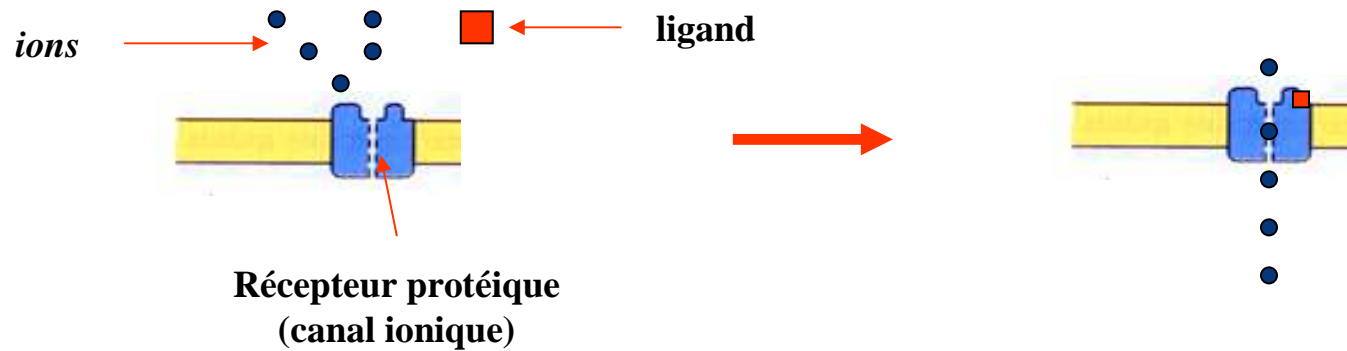
→ Récepteur à activité enzymatique propre ou couplé à une enzyme (ex : récepteur doué d'activité tyrosine kinase) (RTK)



- Autre ex. :
- récepteur à activité de sérine/thréonine kinase (facteurs de croissance TGF β)
 - récepteur à activité guanylate cyclase (GMPc et NO)
 - récepteur couplé à une tyrosine kinase (érythropoïétine)

→ Récepteur canaux ou couplé à des canaux ioniques

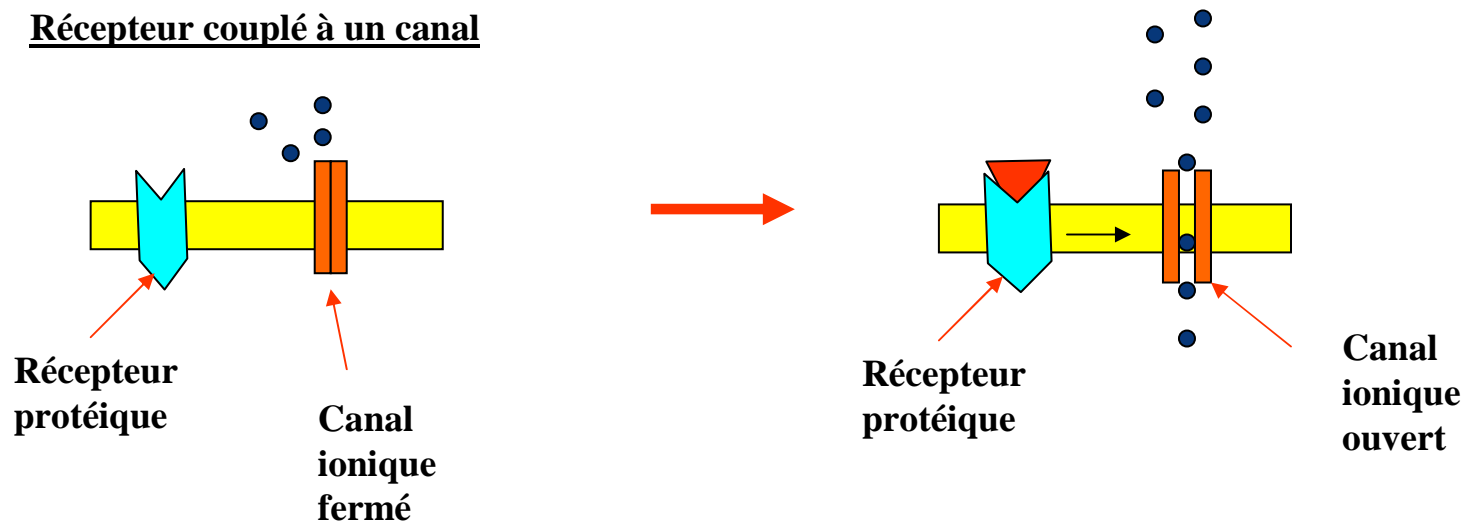
Récepteur = canal



Ex : récepteur nicotinique de l'acétylcholine = 5 sous unités protéiques (290 kDa) = tunnel à ions (Na^+)

Acétylcholine + récepteur → passage ions (Na^{+++}) → dépolarisation membranaire
→ effet cellulaire (ex : contraction musculaire)

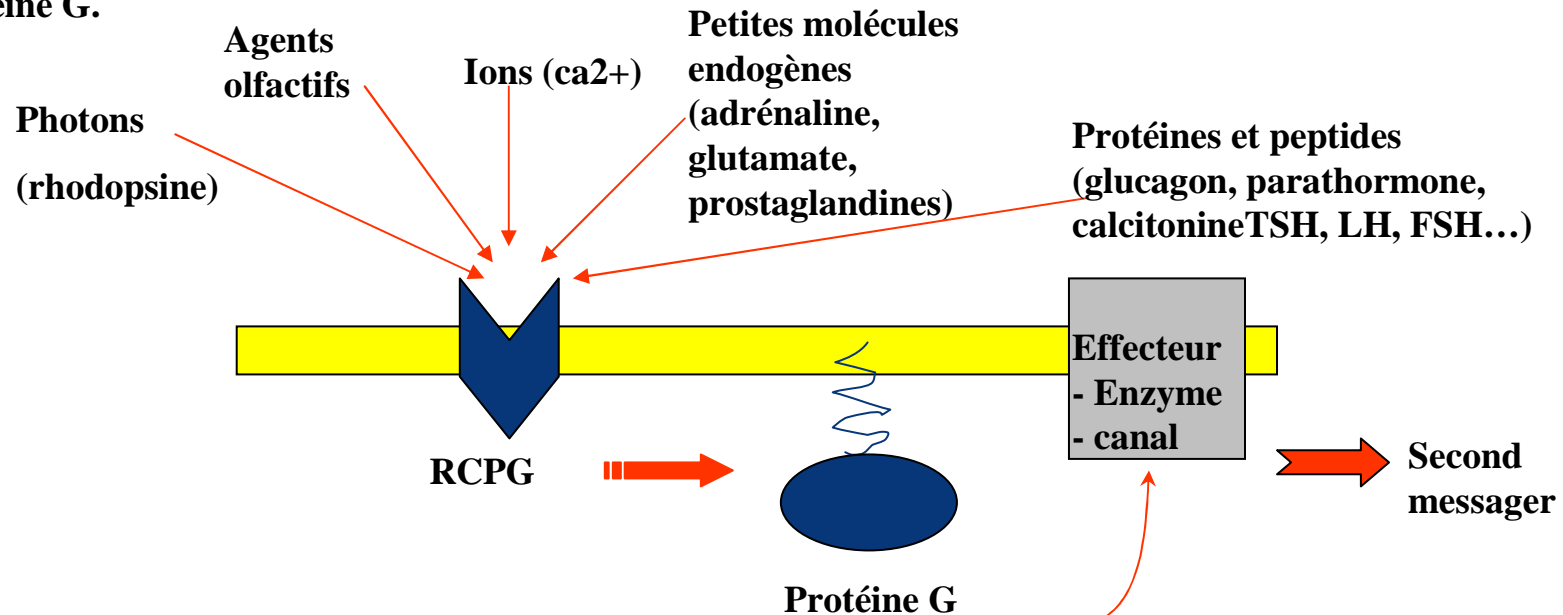
Récepteur couplé à un canal



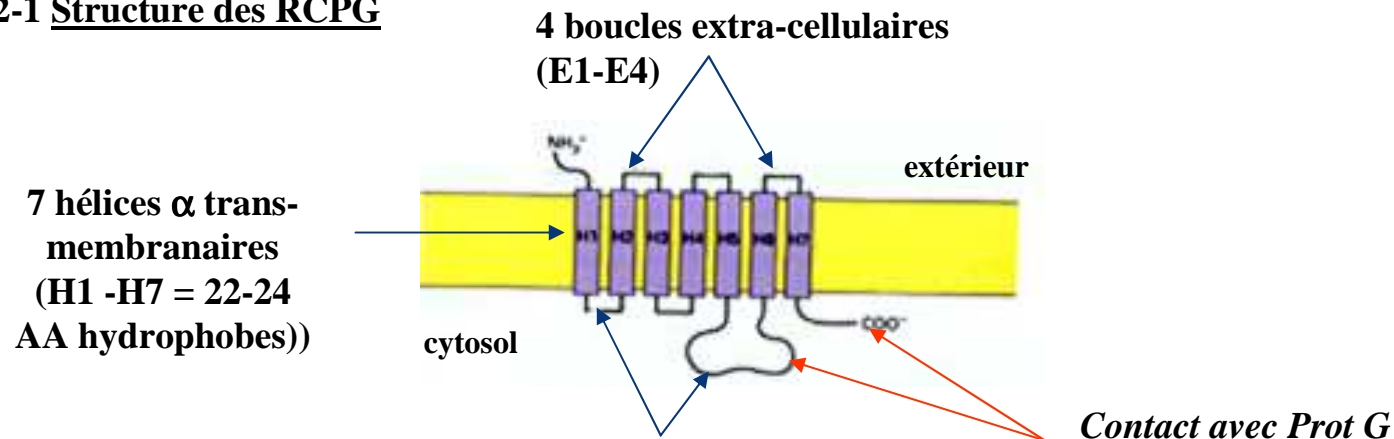
Ex : récepteur métabotropique au glutamate (passage Ca^{2+}).

2 - Les récepteurs couplés à une protéine G (RCPG)

Récepteurs = protéines monomériques à 7 passages trans-membranaires dont l'action met en jeu une protéine G.



2-1 Structure des RCPG

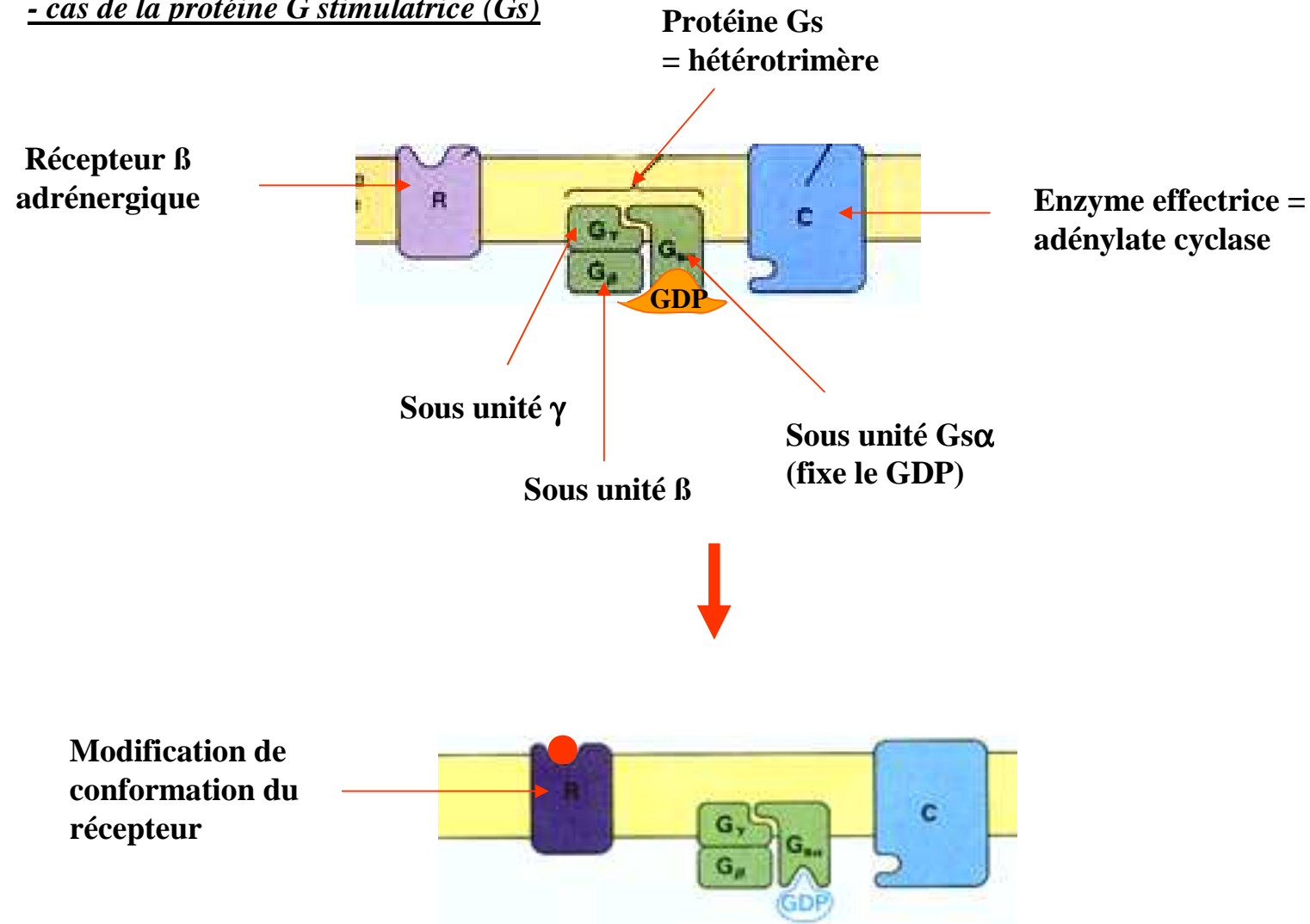


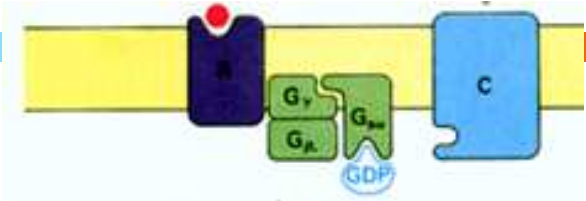
2-2 Les protéine G (fixent le GTP) = protéines transductrices : structure et fonction

A - Protéines G et voie de l'AMPc

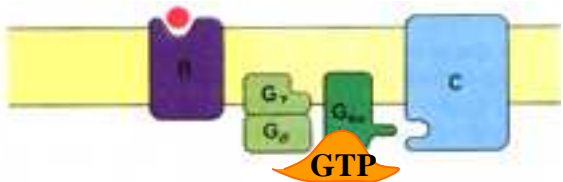
2 types différents : Gs (stimulatrice : AMPc ++) et Gi (inhibitrice AMPc --)

- cas de la protéine G stimulatrice (Gs)

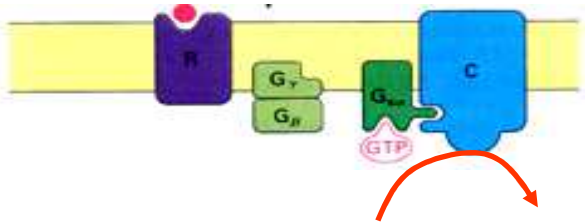




Association récepteur- prot G via $\beta\gamma$



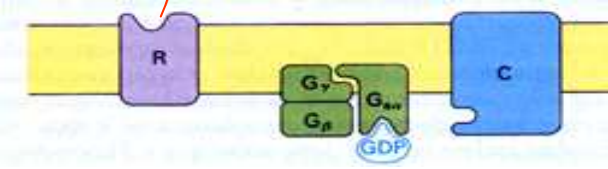
GTP se substitue à GDP sur G α qui se dissocie



G α s 'accrole à l 'adénylate cyclase

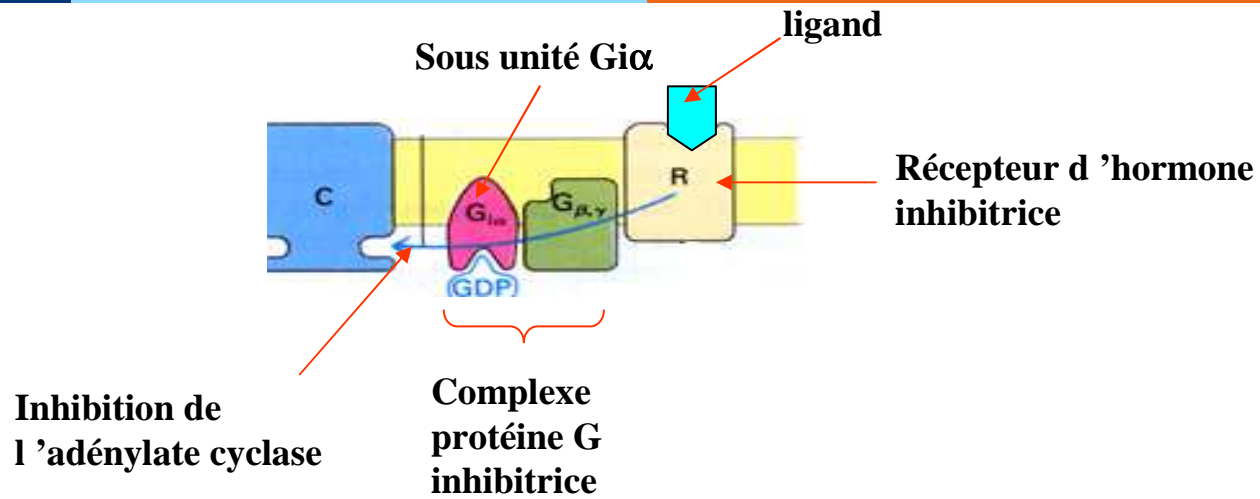


ATP AMPc + PPI

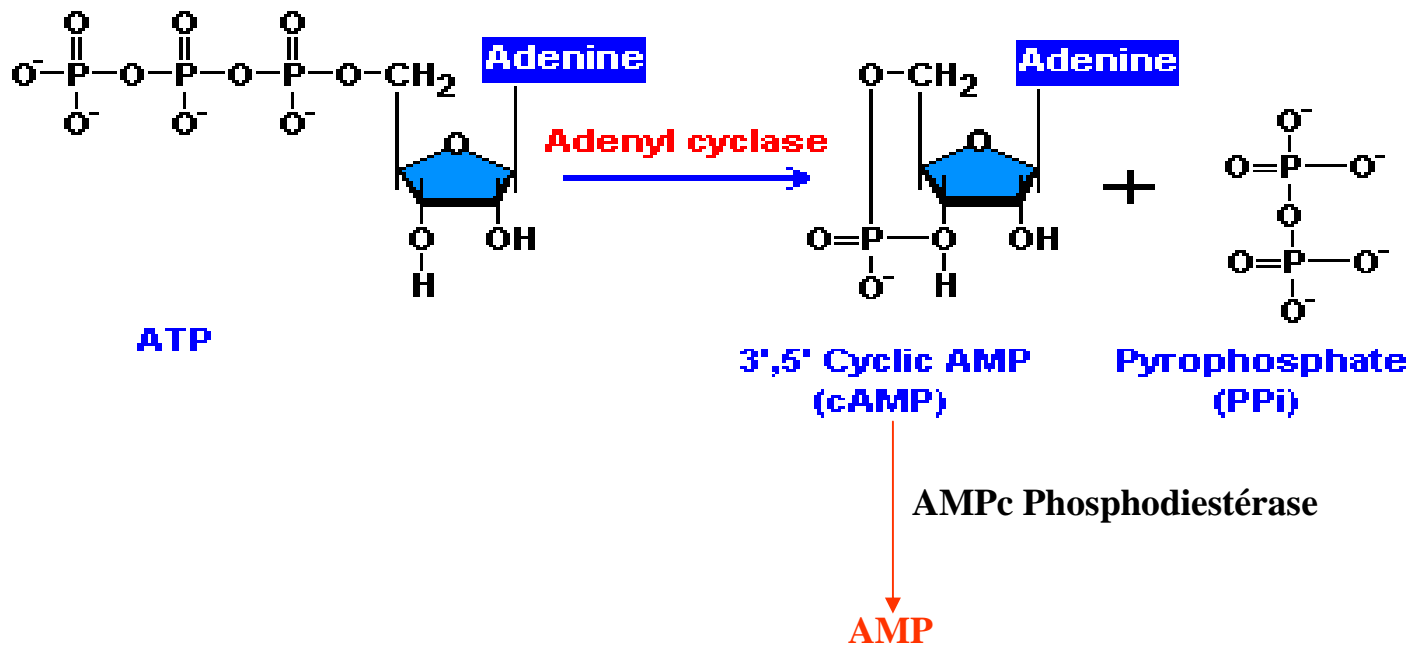


Hydrolyse du GTP (activité GTPasique) et retour à l'état inactif

Cas des protéines G inhibitrices

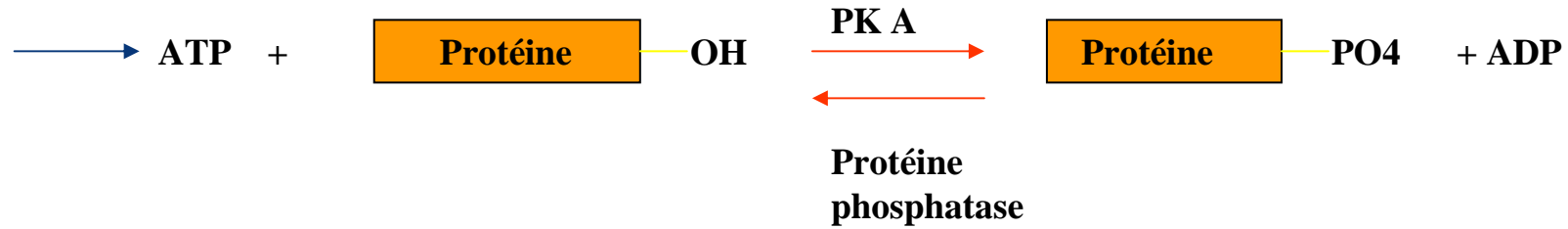


Synthèse et dégradation de l'AMPc



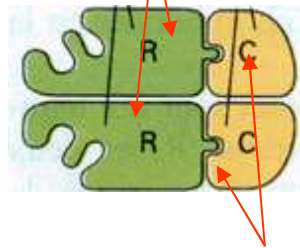
Effets cellulaires de l'AMPc

Activation de protéine kinase AMPc dépendante = PKA



PKA = tétramère

2 sous unités régulatrices
(fixent AMPc)



AMPc



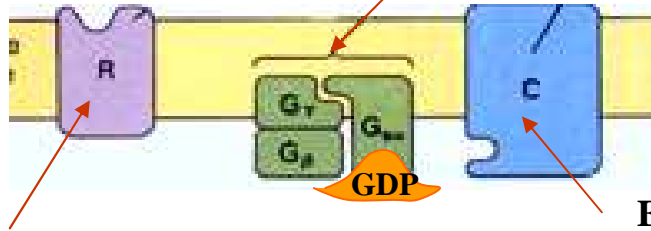
2 sous unité catalytiques
(phosphorylent)

Phosphorylation de
protéines

Réponse biologique : rapide et lente

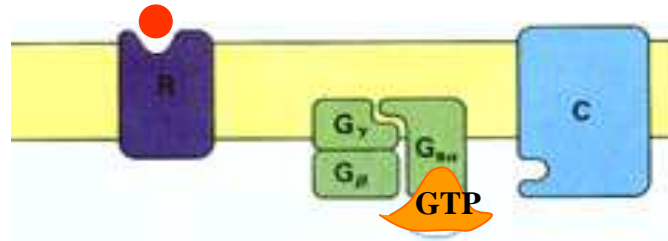
B - PROTÉINES G ET VOIE DE LA PHOSPHOLIPASE C

Protéine G hétérotrimérique
(G γ , G β et G α)



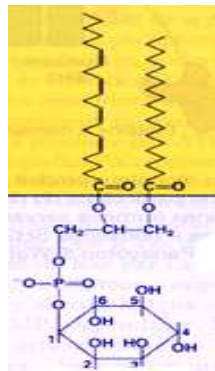
Récepteur couplé à une protéine G

Enzyme indicatrice = phospholipase C
(second messenger = IP3 et DAG)

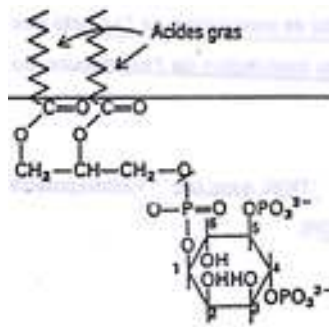


⇒ Activation de la phospholipase C

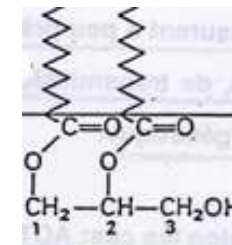
Action de la phospholipase C



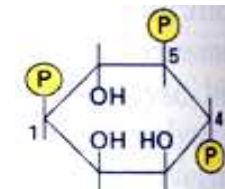
PI-3 kinase
PI-4 kinase



Phospholipase C

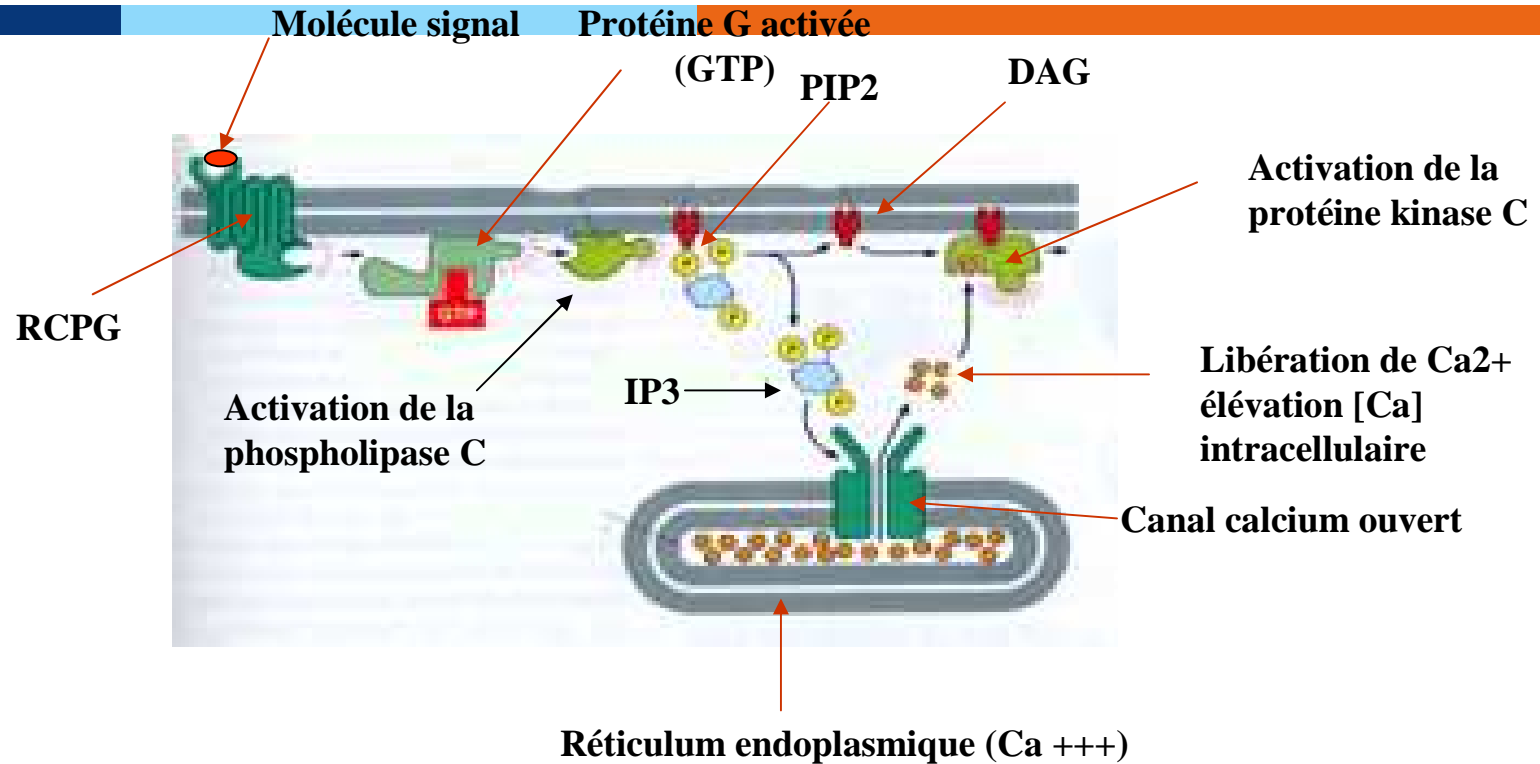


Diacylglycérol (DAG)



Inositol 1-4-5
triphosphate (IP3)

Conséquences cellulaires de la production d 'IP3 et de DAG



⇒ **[Ca] intracellulaire : multiples effets biologiques**

à **Activation de PKC** → **Phosphorylation de protéines** → **ex : régulation de la prolifération cellulaire**

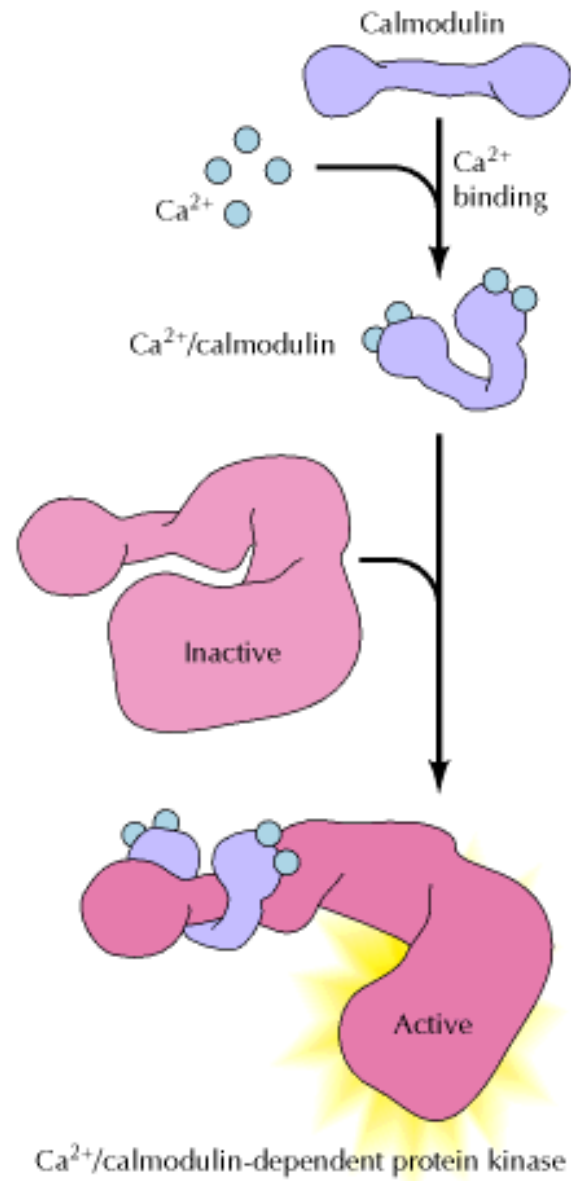
à **Ca²⁺ se fixe à la calmoduline = complexe Ca - calmoduline** → **activation d 'enzymes**

Ex1 : activation de la phosphodiesterase : AMPc

Ex2 : activation de la glycogène phosphorylase kinase : stimulation de la dégradation du glycogène

à **Ca²⁺ : effet direct ? Régulation de la prolifération, la différenciation et l 'apoptose cellulaire**

La calmoduline et les protéines kinases dépendante de la calmoduline :





Transduction du signal par les récepteurs couplés aux protéines

Pathologie due aux protéines G

☞ Choléra

Inhibition de l'activité (GTPasique) d'une unité de la protéine G qui provoque une augmentation de l'AMPc. ceci provoque des diarrhées par inversion des transports d'eau et de chlore.

☞ La coqueluche

La protéine G (unité régulatrice et inhibitrice) ne se fixe pas au récepteur, provoque une augmentation de l'AMPc dont la conséquence est une sécrétion massive de liquide responsable de la toux.

☞ Tumeurs diverses

Des mutations au niveau de la protéine G entraînent des tumeurs comme celles de l'hypophyse, de l'ovaire, des cortico-surrénales.



Pathologie due aux Récepteurs

👉 Mutations qui activent les récepteurs

- Rhodopsine et rétinite pigmentaire,
- Récepteur de l'hormone lutéinisante et puberté précoce,
- Récepteur de l'hormone thyroïdienne et hyperthyroïdie,
- Récepteur sensible aux ions calcium et hypoparathyroïdie.

👉 Mutations qui entraînent une perte d'activité des récepteurs

- Récepteur sensible aux ions Ca^{2+} et troubles du métabolisme phosphocalcique,
- Rétinite et rétinite pigmentaire,
- Récepteur du glucagon et diabète non-insulino-dépendant.



Transduction et traitements médicaux

👉 Action sur les récepteurs

- Récepteur à l'histamine : traite de l'allergie à l'histamine,
- R β -adrénergiques : traitement de l'hypertension et des troubles du rythme cardiaque par les β -bloquants.

👉 Action sur les effecteurs de la voie de transduction

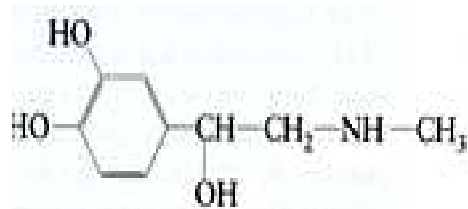
Traitement des phénomènes inflammatoires tissulaires non infectieux, par des corticostéroïdes qui inhibent la phospholipase concernée.

Récepteur couplé à une protéine G et pathologie

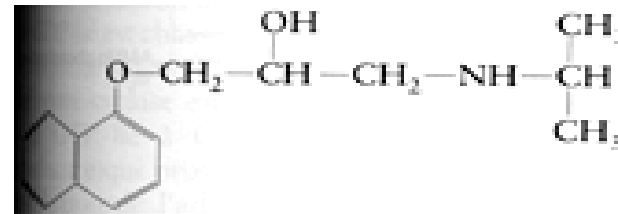
- Application pharmacologique

Action de l'adrénaline sur les cellules cardiaques

Adrénaline + récepteurs β_1 adrénergique \implies accélération du rythme




Adrénaline



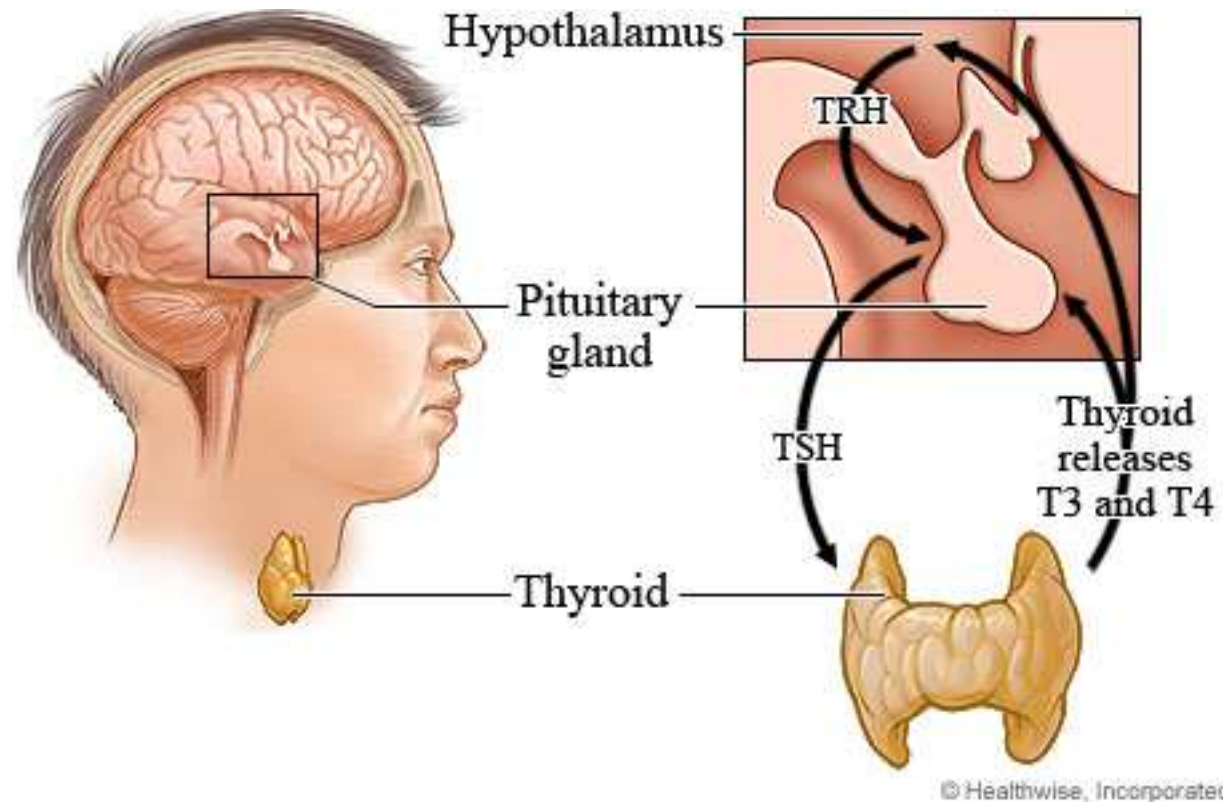
**Propranolol = antagoniste =
 β blocants**

\longrightarrow β bloquants : ralentissent le rythme cardiaque (traitement des arythmies)



Hyperthyroïdie non auto-immune Familiale : FNAT

- Mutation du récepteur de la TSH (thyroïdostimuline hormone)
- Hyperthyroïdie avec un goitre diffus sans preuve d'une origine auto-immune.
- Chez les enfants ou à l'âge adulte.
- Hyperthyroïdie non auto-immune héréditaire à transmission autosomique dominante.
- Les mutations germinales surviennent de préférence dans la partie transmembranaire du récepteur de la TSH, générant une hyperthyroïdie non auto-immune familiale.
- Thérapie ablative drastique (chirurgie ou iode radioactif)



TRH : hormone thyroïdope

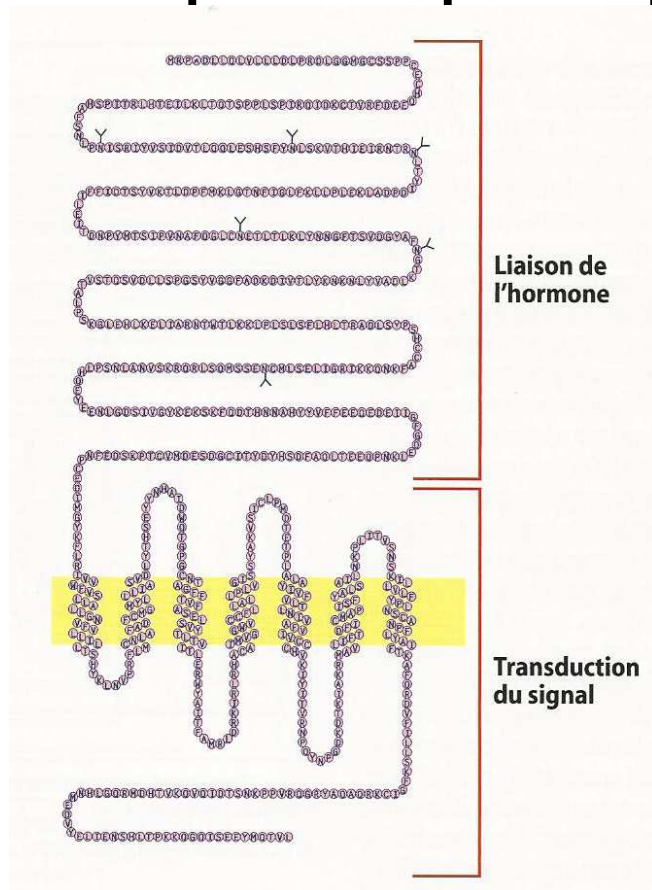
TSH : thyroïstimuline

T3 : triiodothyronine

T4 : thyroxine

LE RÉCEPTEUR DE LA TSH (TSHR)

- ⇒ Rôle central dans l'homéostasie thyroïdienne
- ⇒ Face basale des thyrocytes
- ⇒ **Récepteur couplé aux protéines G**

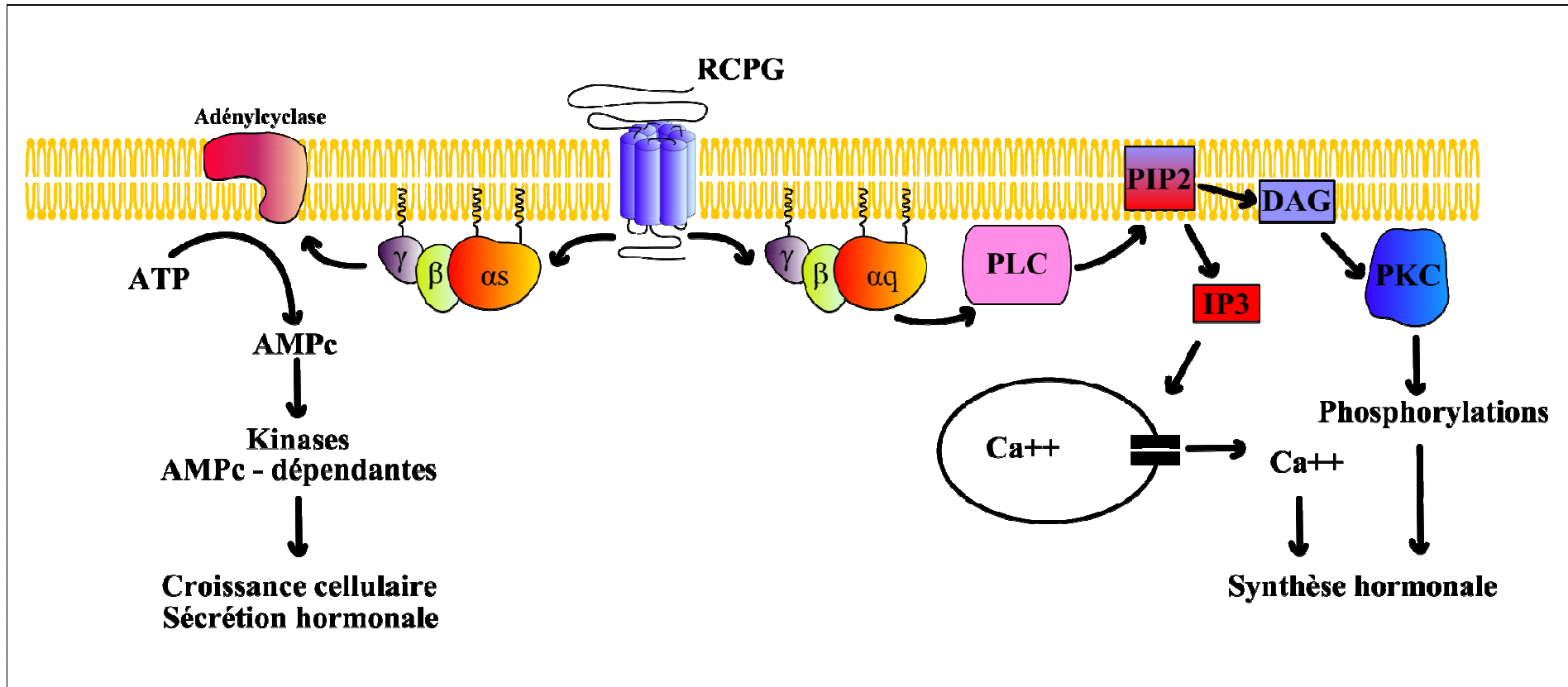


Long segment N-terminal extracellulaire

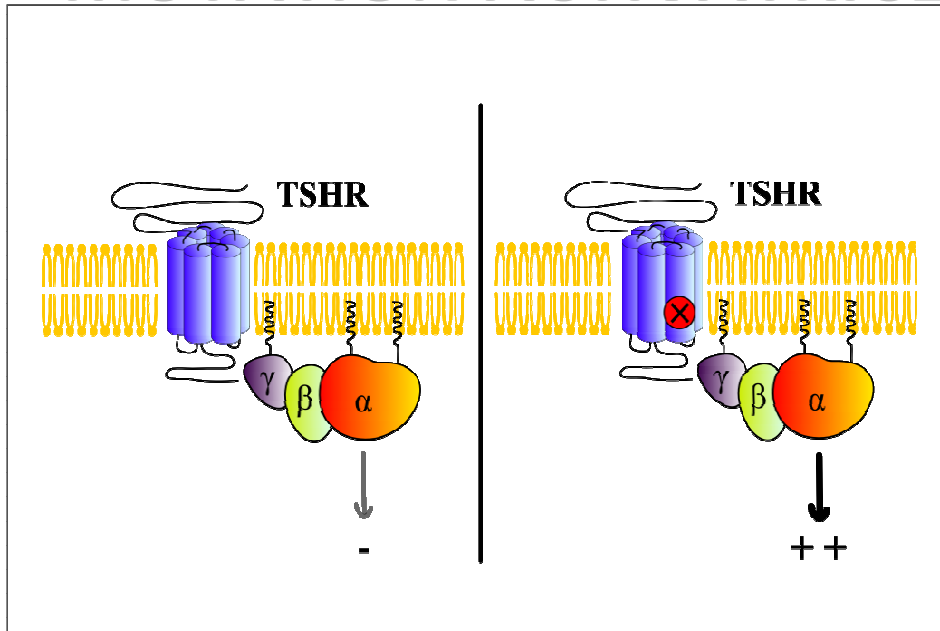
Domaine serpentin – 7 hélices α transmembranaires

Domaine intra cytoplasmique C-terminal

PHYSIOLOGIE DU TSHR



MUTATION ACTIVATRICE DU TSHR



Récepteur constitutif
Autonome
En l'absence de son ligand

MUTATION SOMATIQUE
1 cellule thyroïdienne
folliculaire

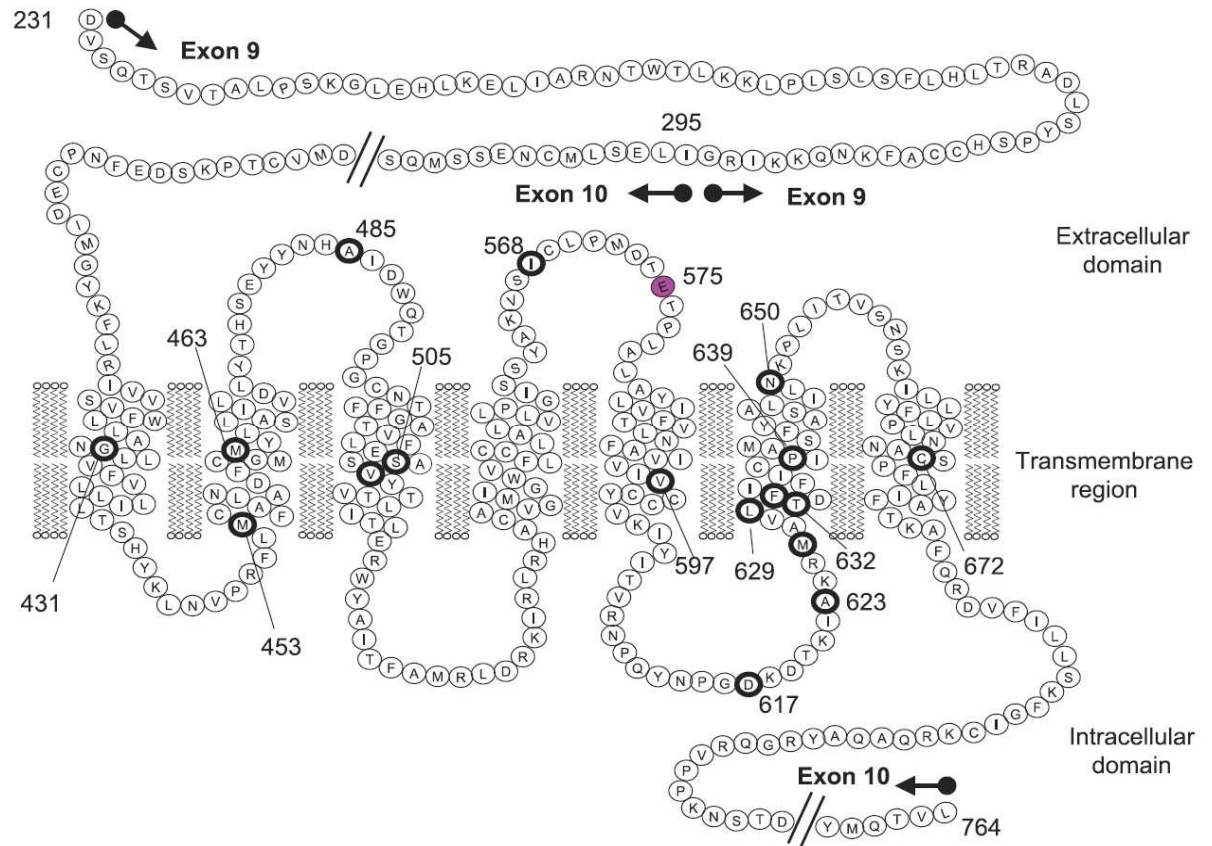
Adénome toxique

MUTATION GERMINALE
Tous les thyrocytes

FNAH
(forme sporadique en cas de
néomutation)

25 MUTATIONS RESPONSABLES DE FNAH

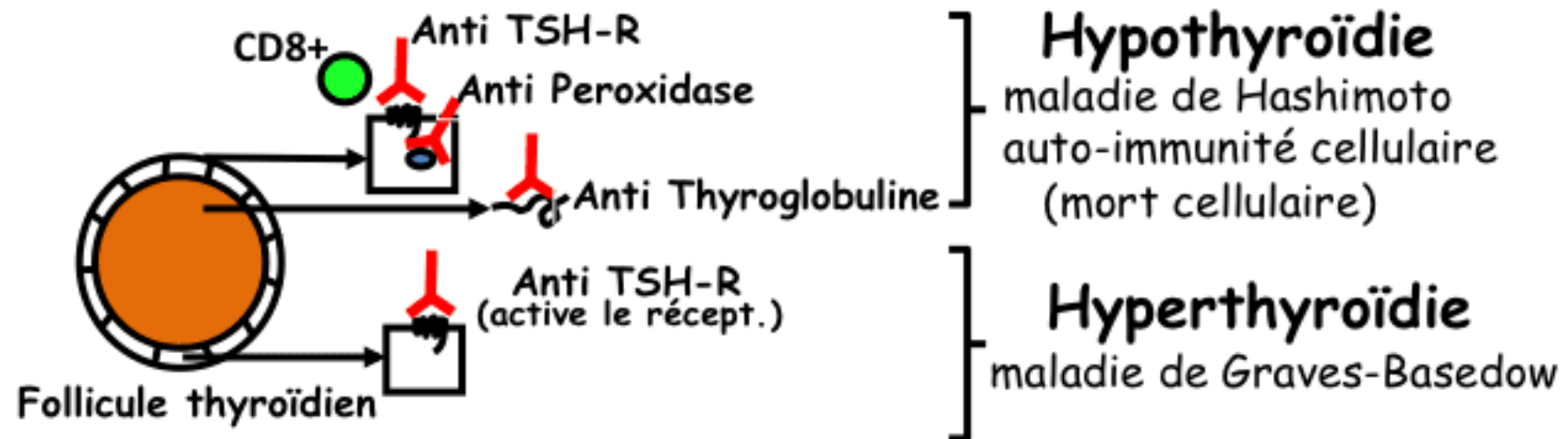
- Mutation ponctuelle
- Substitution d'1 nucléotide
- Modification de la séquence peptidique
- Remplacement d'1 AA
- Tous les domaines peuvent être atteints



NISHIHARA E. et al. Thyroid 2010

Autres pathologies liées au TSHR

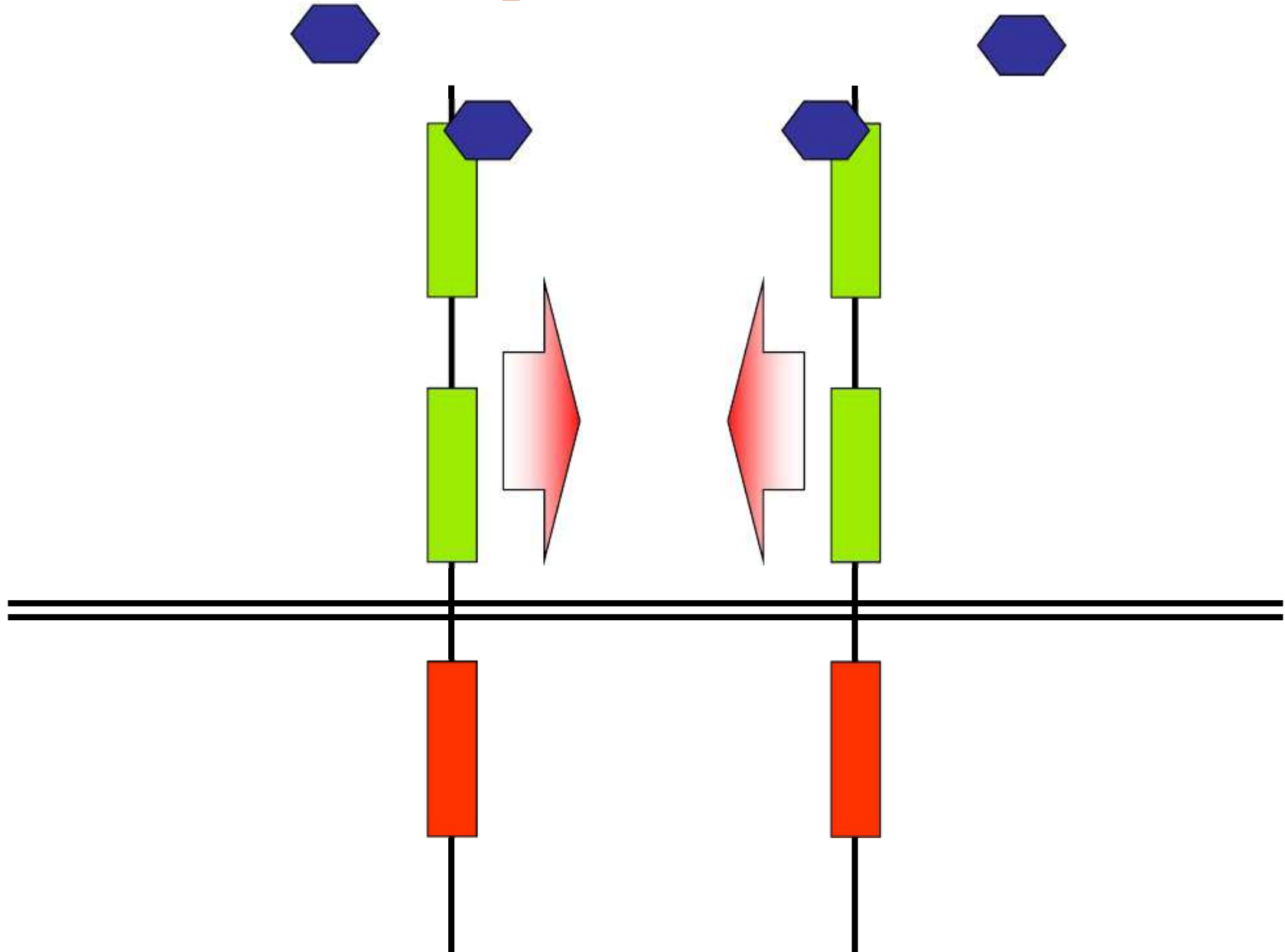
- Maladies endocriniennes auto-immunes



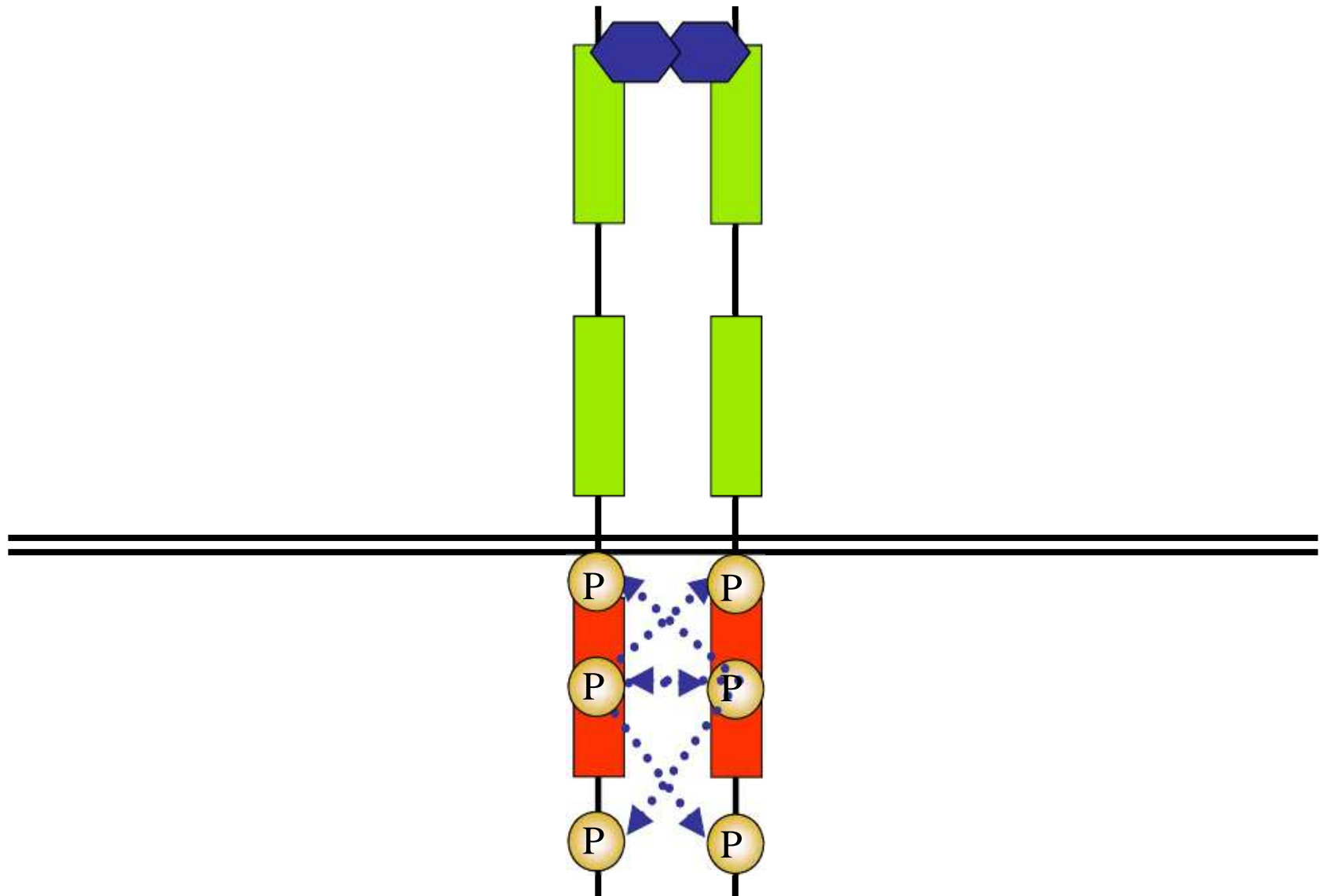


3 – Récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK)

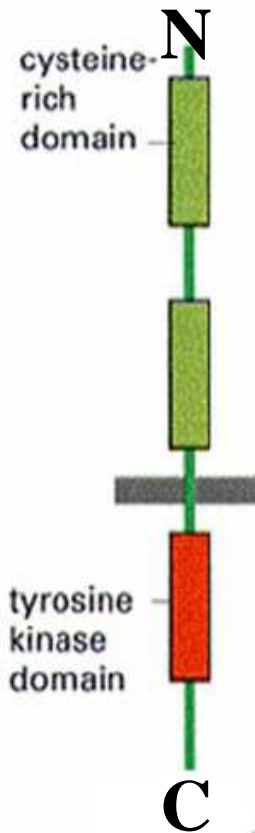
Principe d'activation



Principe d'activation



Récepteurs à activité TK



Protéines transmembranaires

Domaine extracellulaire :

N-terminal, glycosylé, riche en cystéines,

Site de reconnaissance du ligand

Domaine transmembranaire :

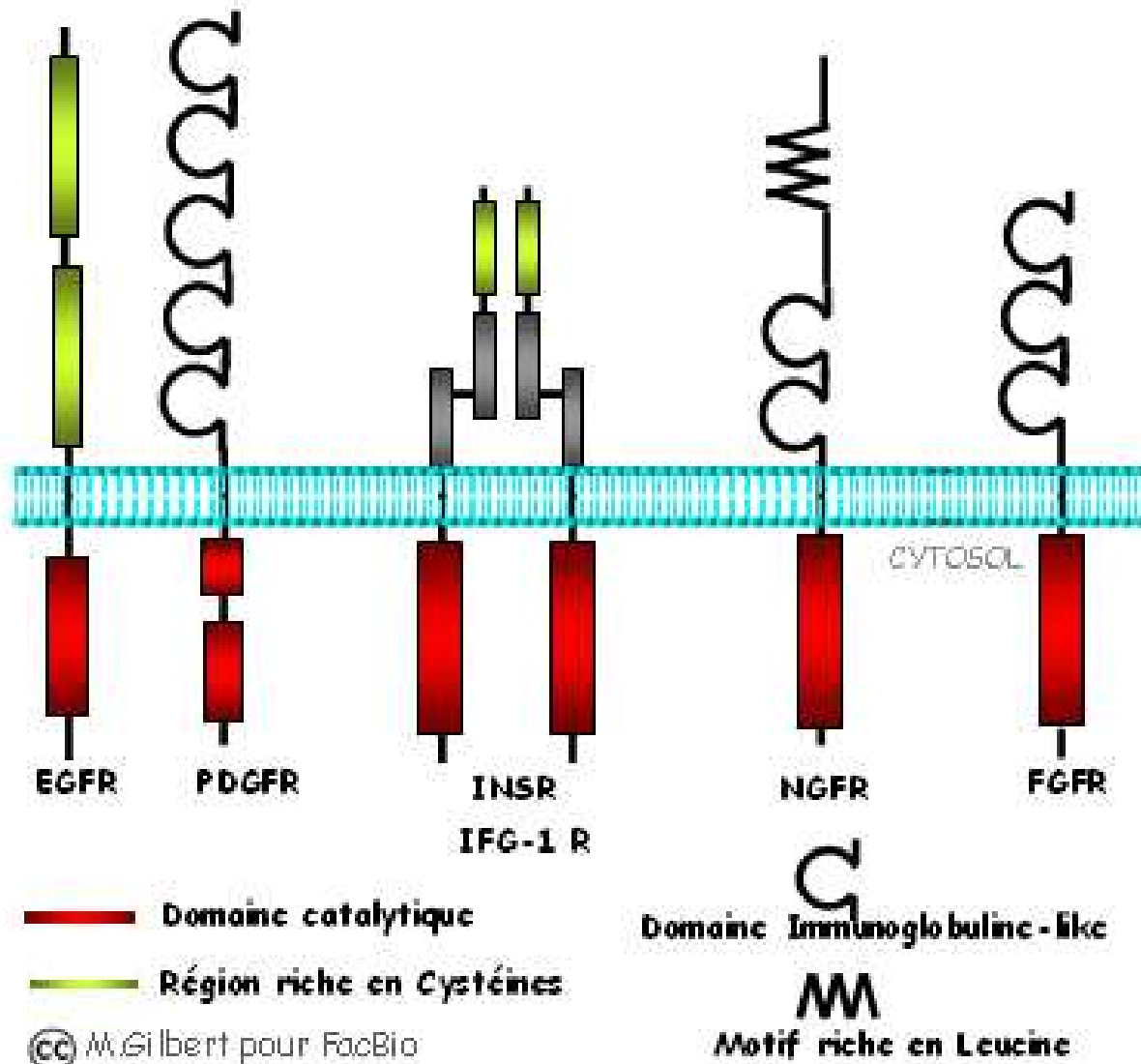
hélice α , 22-25 aa

Domaine intracellulaire

C-terminal, domaine activité TK,

Tyrosines

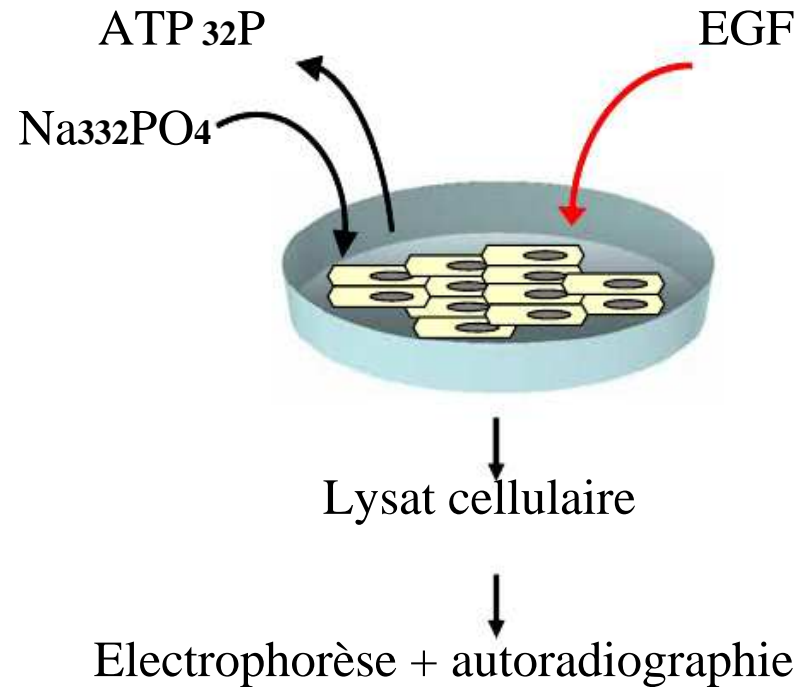
Récepteurs à activité TK



Récepteurs à activité TK

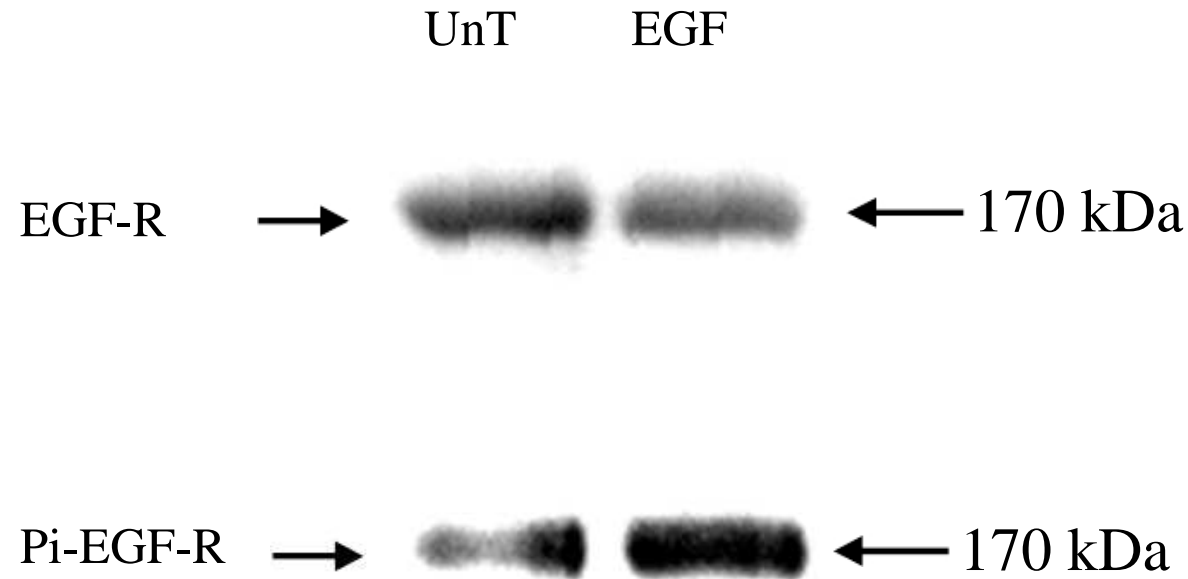
Mise en évidence de l'autophosphorylation

Méthode historique :



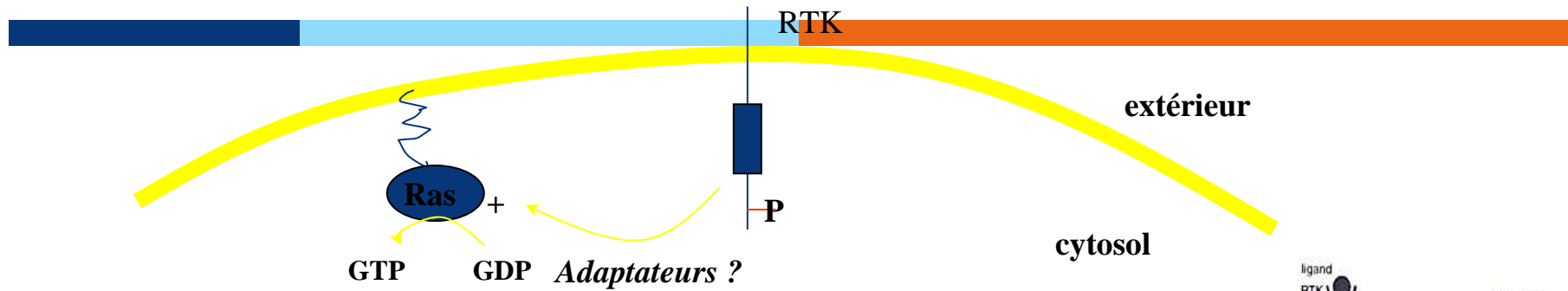
Récepteurs à activité TK

Mise en évidence de l'autophosphorylation

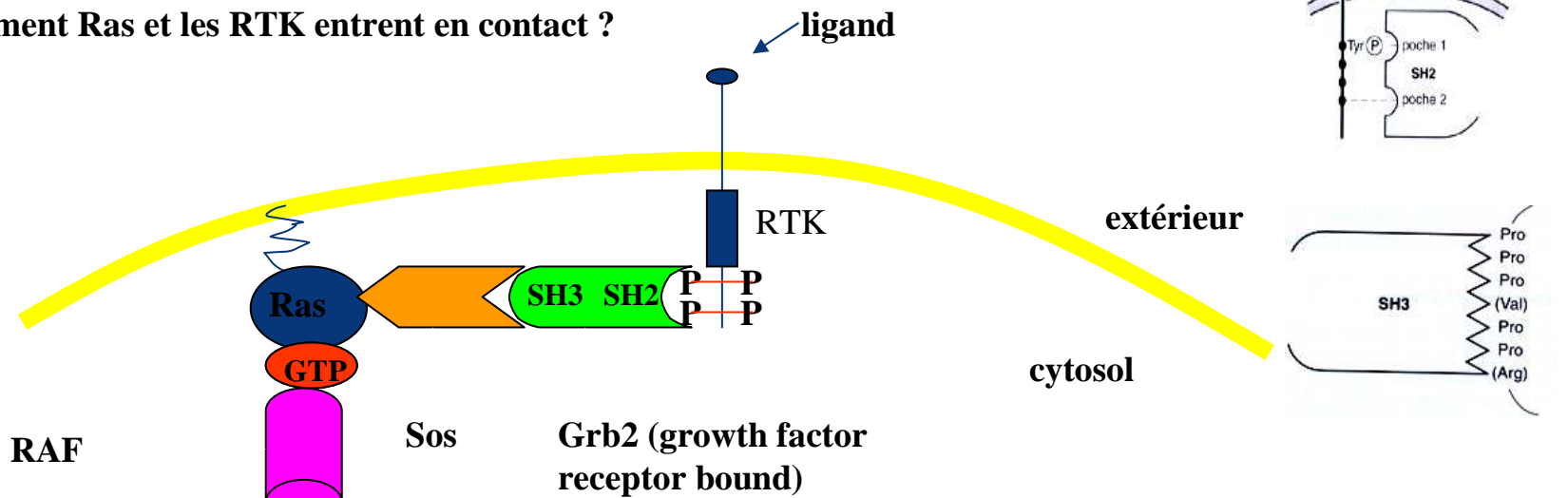


UnT : Non traité (Témoin)

EGF : cellules stimulées avec l'EGF



Comment Ras et les RTK entrent en contact ?

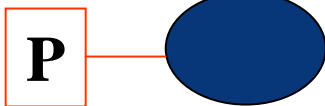


RAF

Sos

Grb2 (growth factor receptor bound)

Cascade de kinase

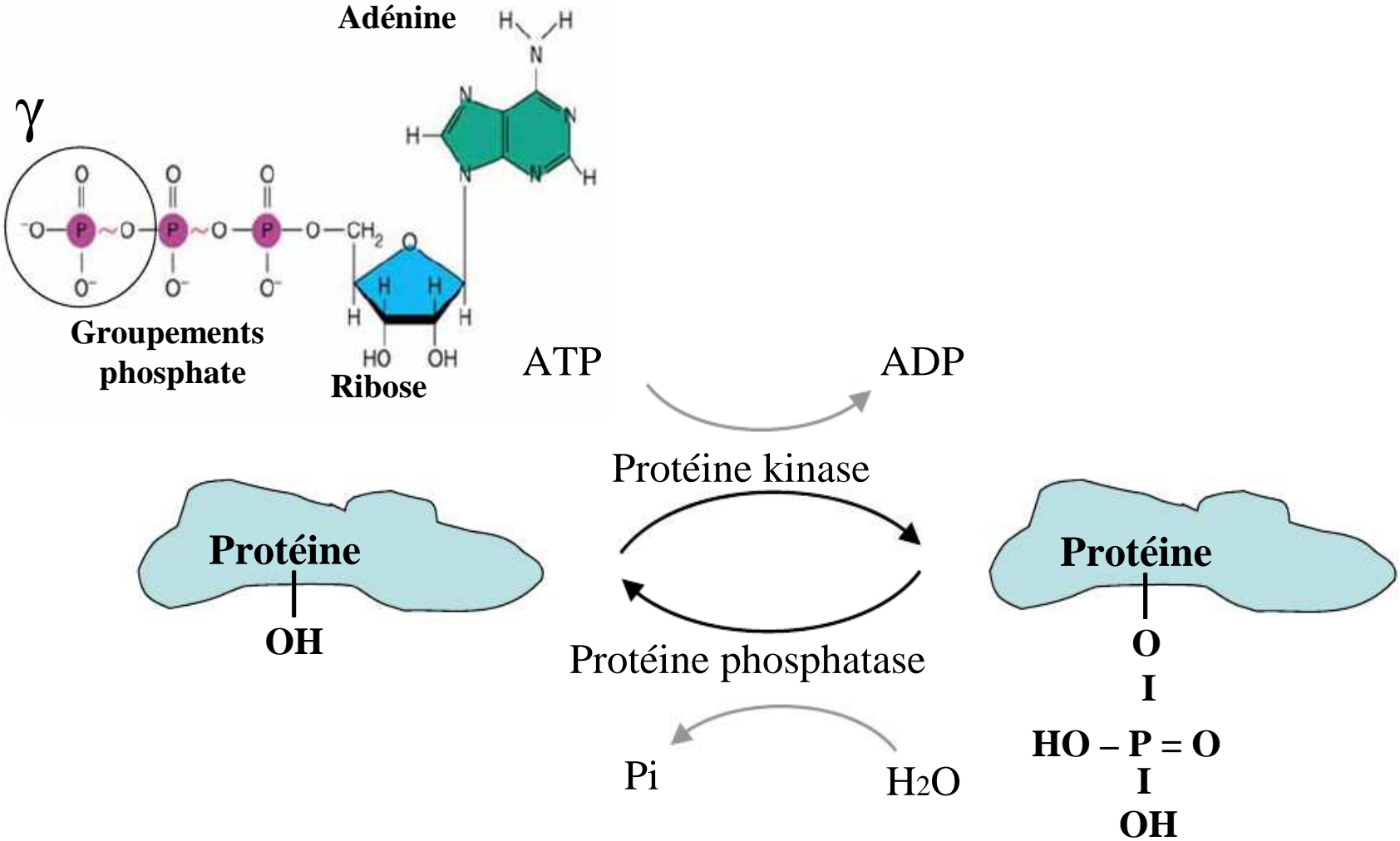


MAPKinase
(Mitogen Activated Protein Kinase)

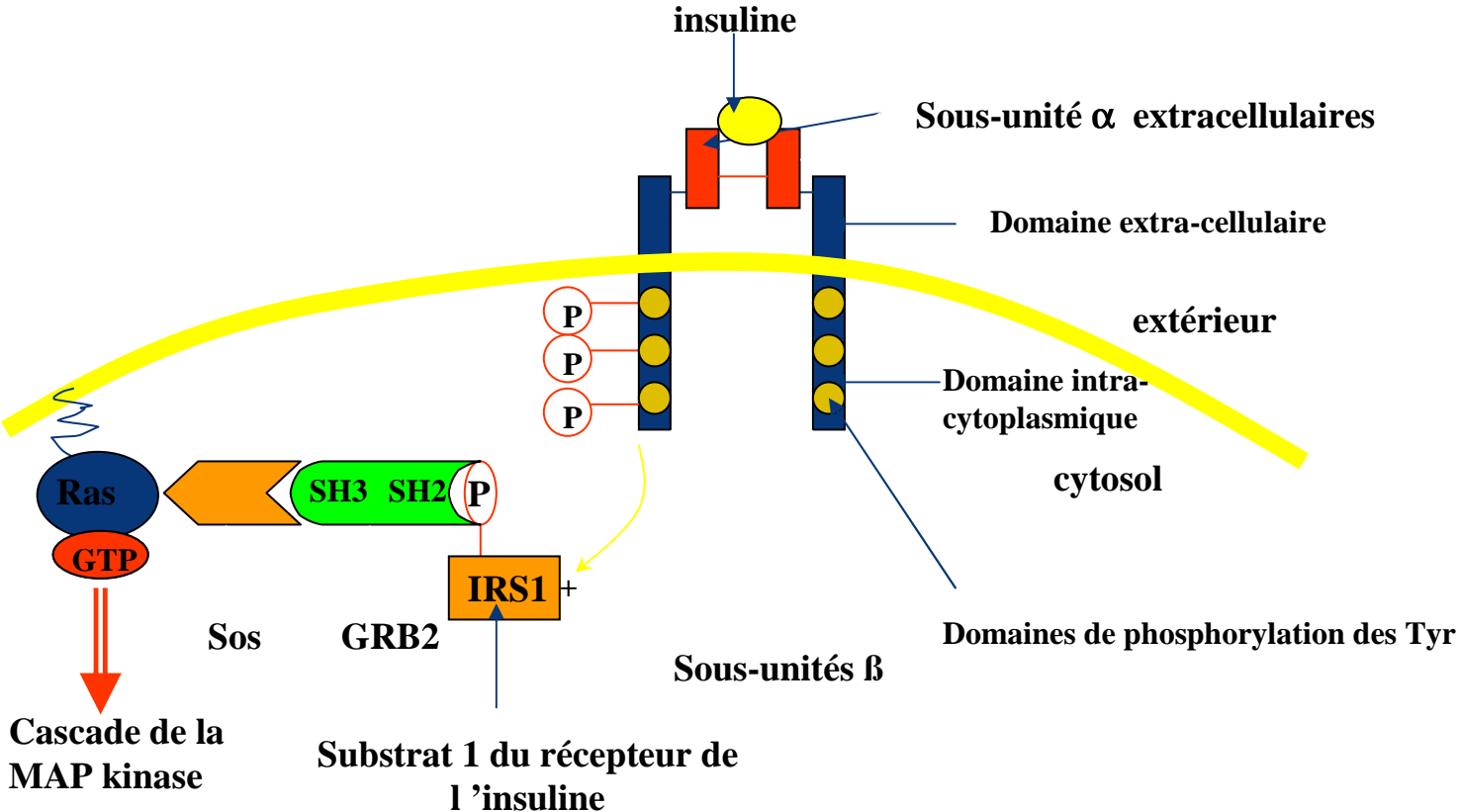
Phosphorylation de protéines du cytosol

Translocation dans le noyau et activation de facteurs de transcription (gènes impliqués dans la division cellulaire)

Phosphorylation



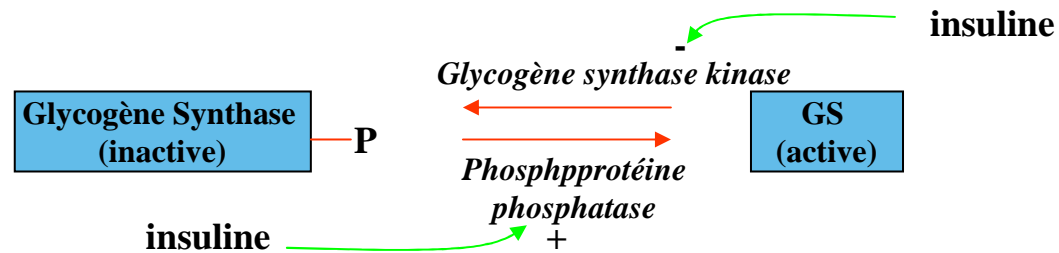
Cas particulier du récepteur de l'insuline



Effets biologiques de l'insuline

À court terme : métabolisme glucidique

- favorise la pénétration cellulaire du glucose (↑ Glut 4 adipocytes et cellules musculaires)
- Stimule la synthèse de glycogène



À long terme : effets mitogènes

Insulino-résistance

Pathologie Diabète de type 2

Conséquences du défaut dans la voie de signalisation de l'insuline

- Hyperglycémie,
- Glycosurie,...

Pourquoi?

Vieillesse de l'organisme qui peut se traduire par une efficacité diminuée du récepteur activé (phosphorylations sur Ser et Thr).

l'hyperglycémie souvent associée à l'hyper insulinémie qui exacerbe la régulation négative du nombre de récepteur. Ceux-ci n'étant quasiment plus recyclés, la cellule ne répond plus à l'insuline.

EGF-R

Récepteurs à activité TK

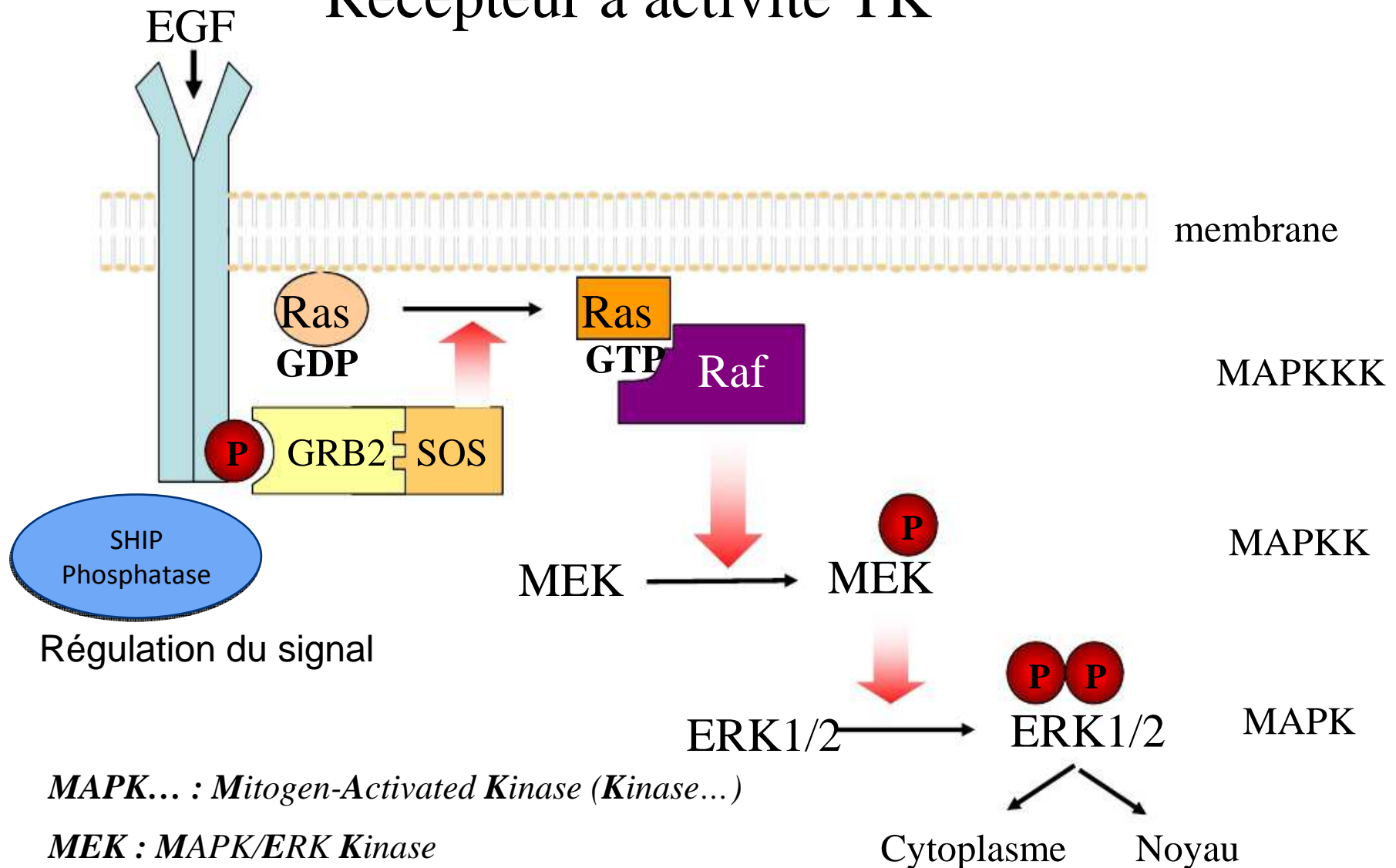
Domaines SH = Src homology domains



- SH1 : Tyrosine Kinase activity
- SH2 : **pTyr**-Met/Val-X-Met
- SH3 : R-X-X-**P**-X-X-**P**
- SH4 : myristylation

Récepteurs membranaires

Récepteur à activité TK



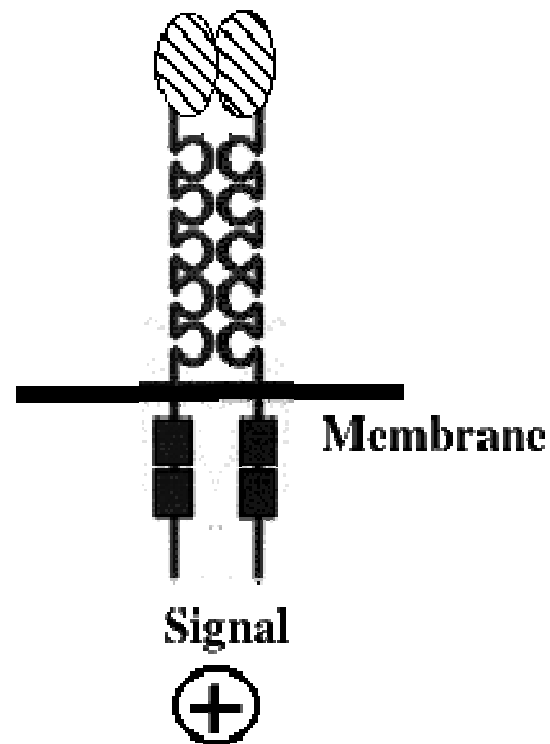
MAPK... : Mitogen-Activated Kinase (Kinase...)

MEK : MAPK/ERK Kinase

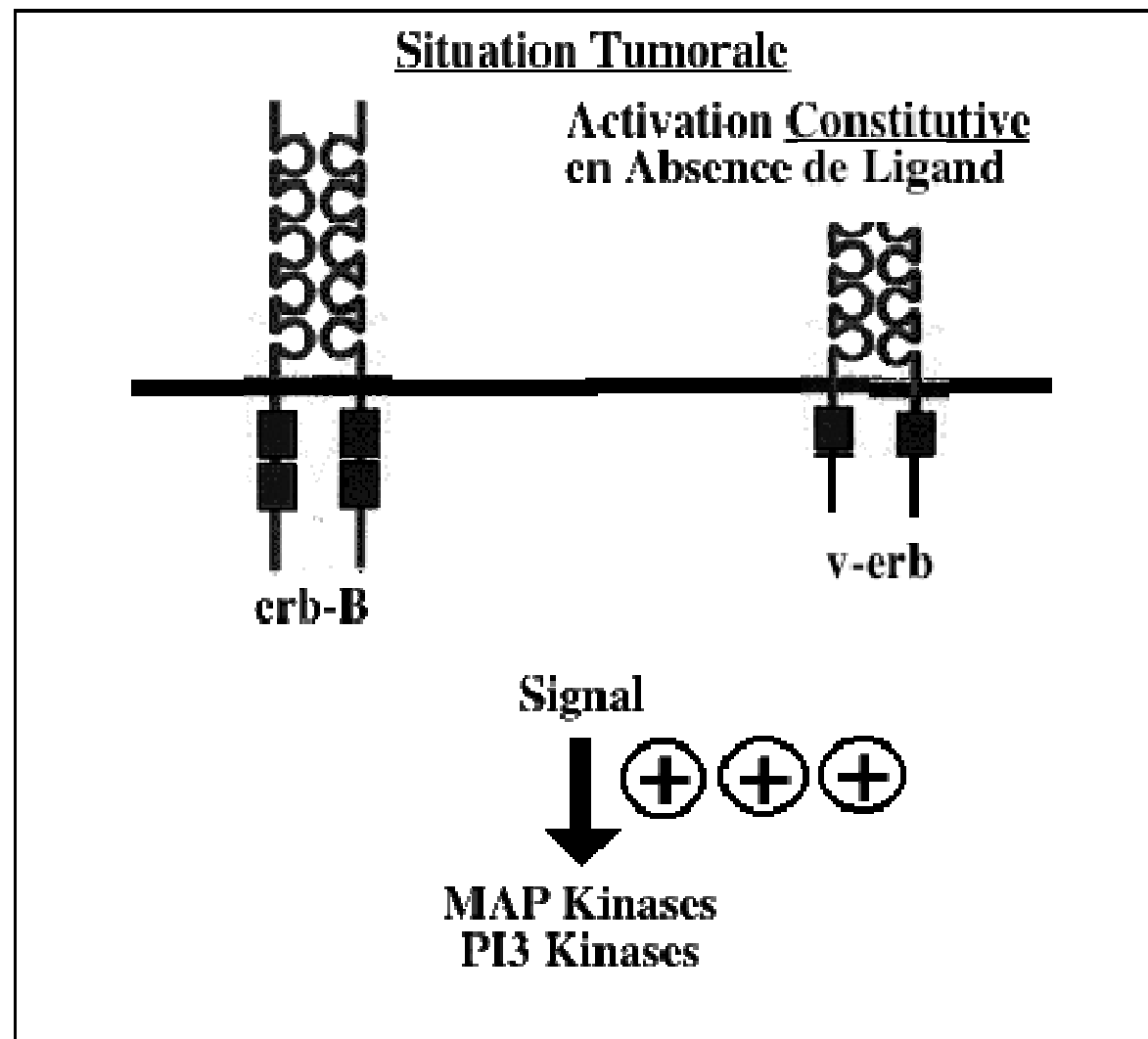
ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase

Les Oncogènes v-erb et erb-B2 et le Récepteur à l'EGF

Situation Normale

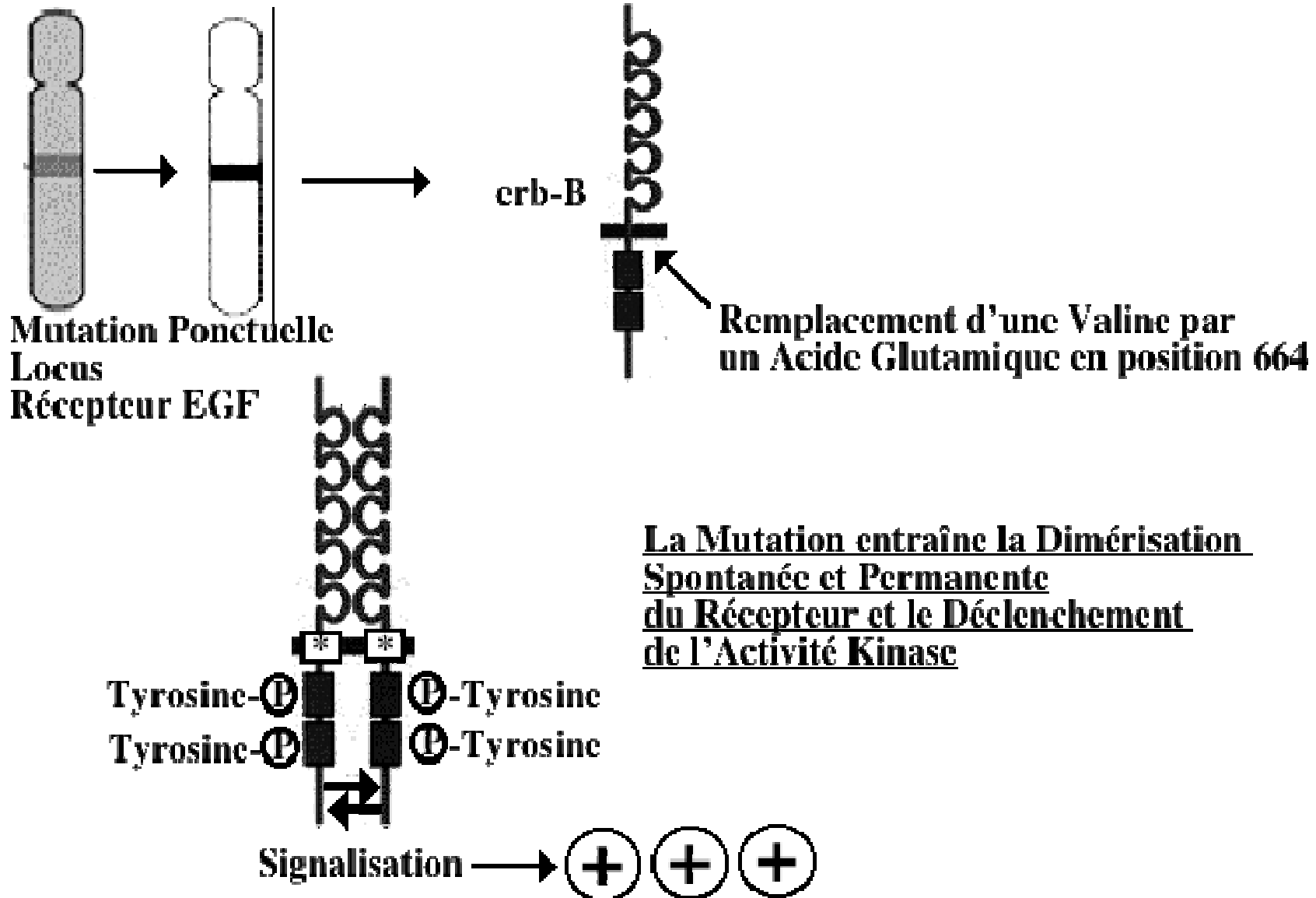


Situation Tumorale



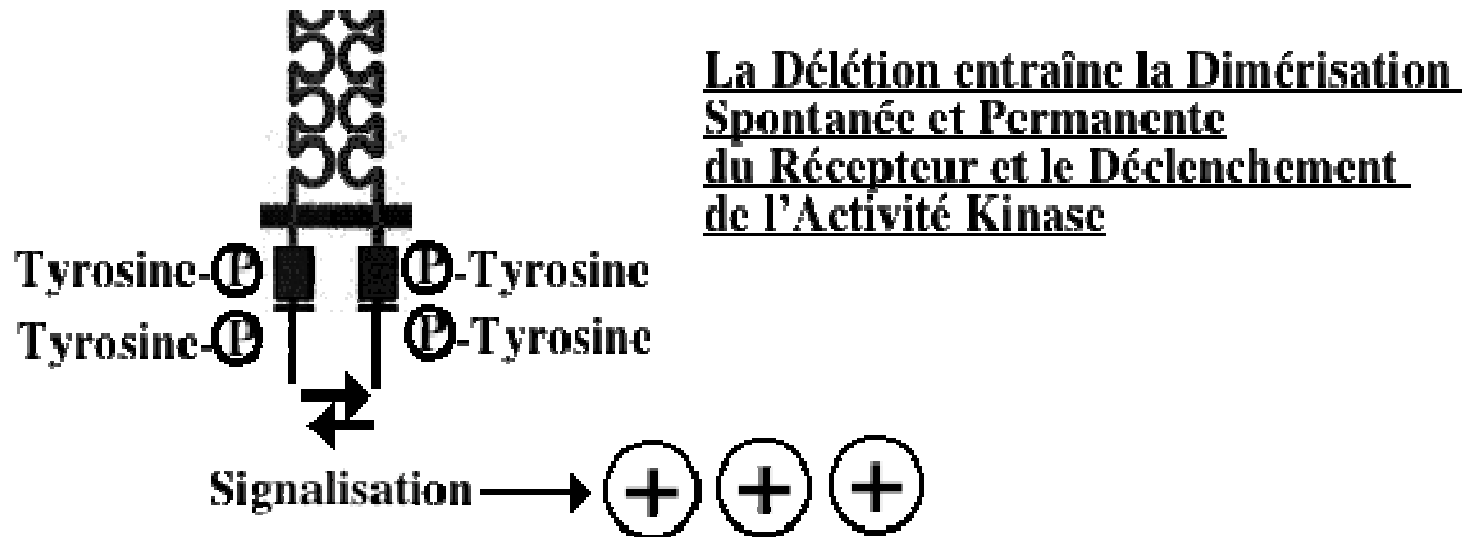
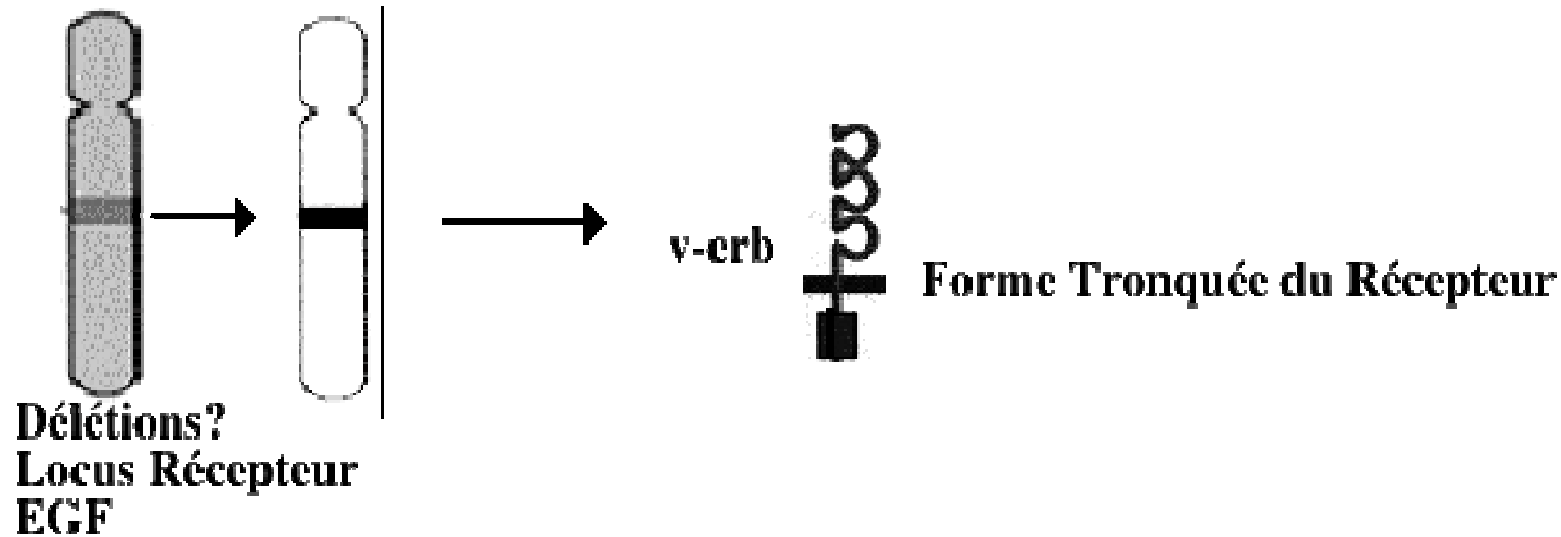
L' Oncogène erb-B2

Analogue du Récepteur à l'EGF

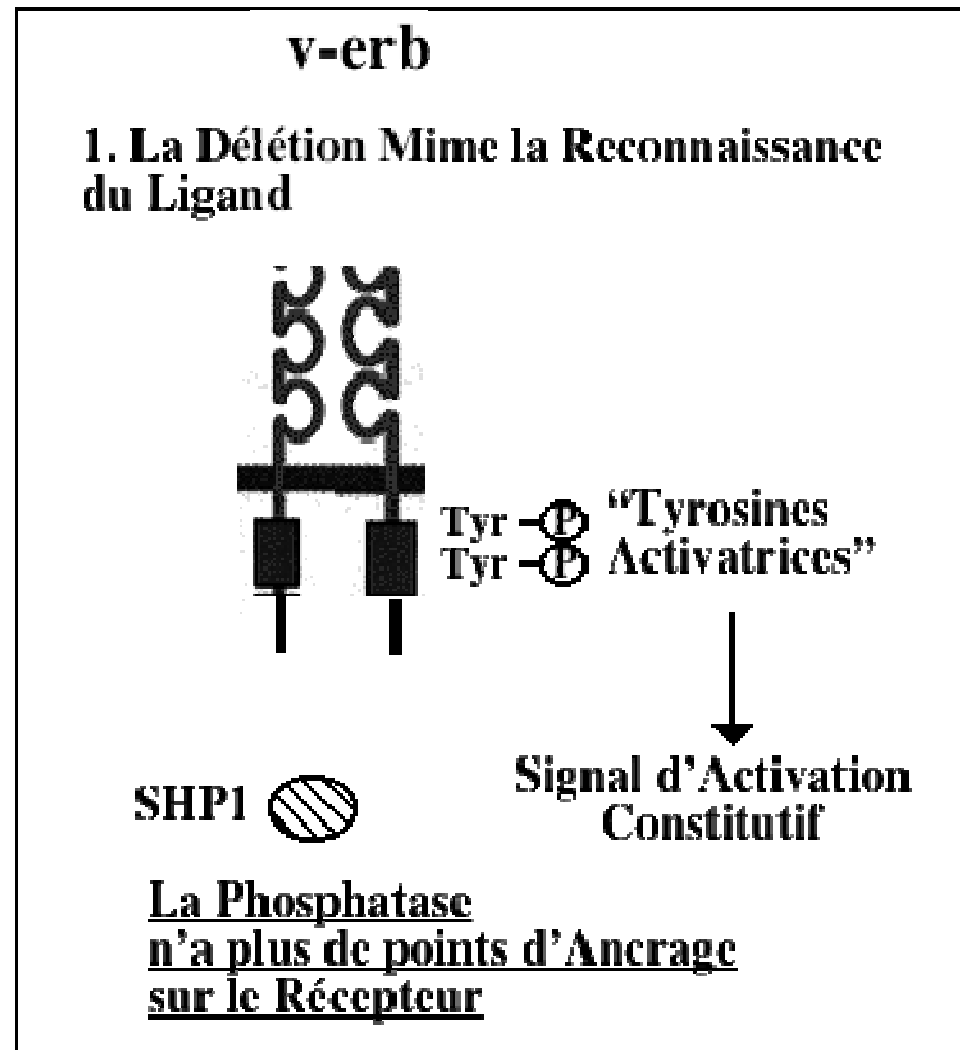
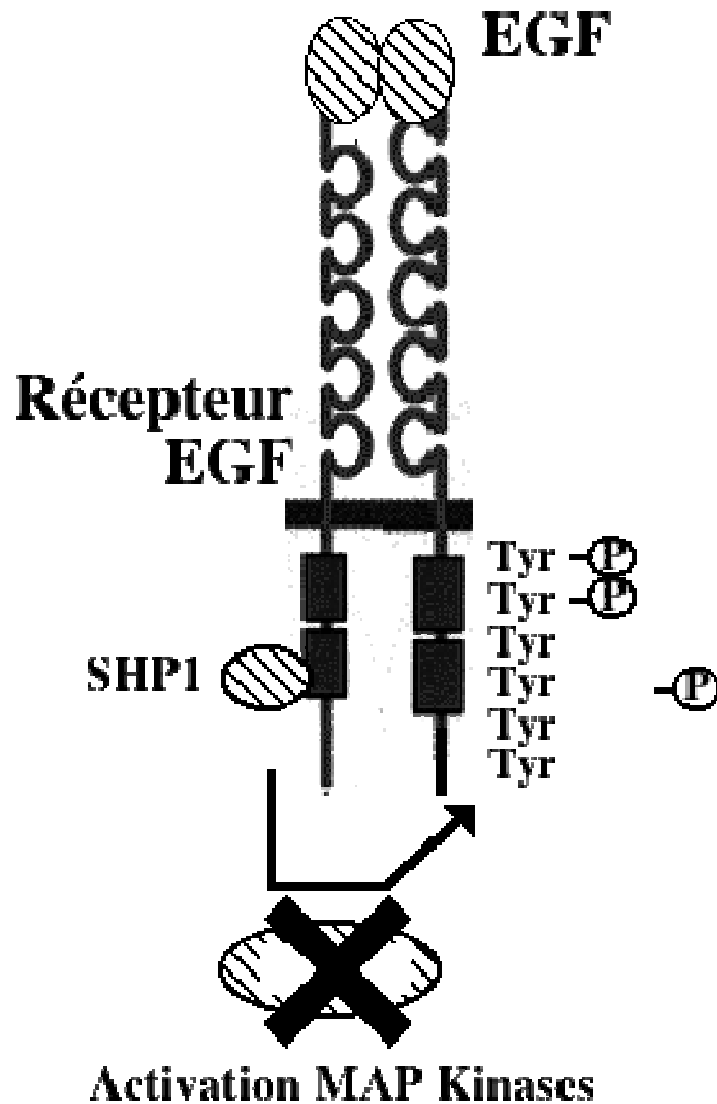


L' Oncogène v-erb

Analogue du Récepteur à l'EGF



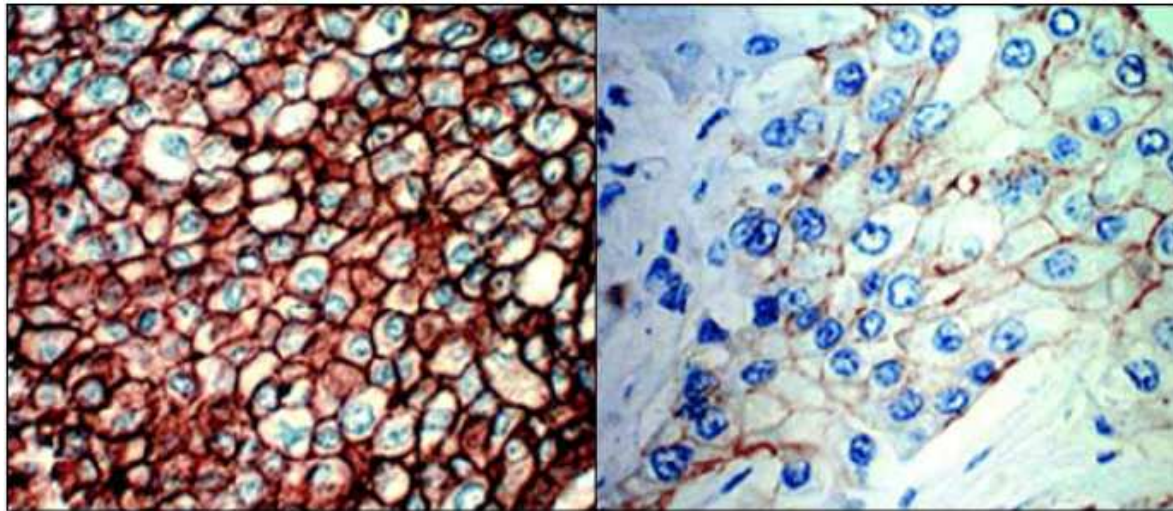
L' Oncogène v-erb, Analogue du Récepteur à l'EGF



Récepteurs à activité TK

EGR, ErbB, Herceptine et Cie...

Surexpression de ErbB-2 : Immunohistochimie



Tumeur du poumon

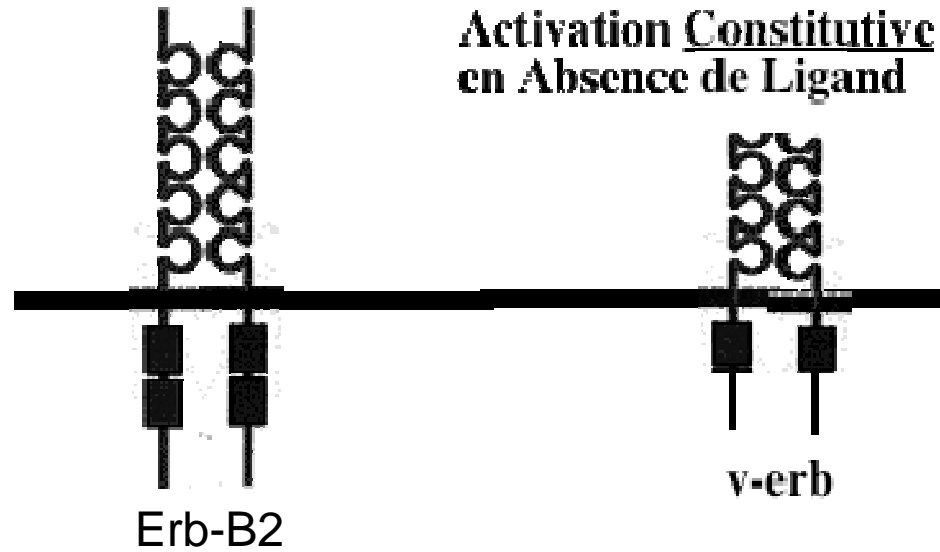
ErbB-2 + ++

Tumeur du poumon

ErbB-2 +

Situation Tumorale

**Activation Constitutive
en Absence de Ligand**



Signal



**MAP Kinases
PI3 Kinases**

Prolifération +++

Apoptose ----

Angiogenèse +++

Récepteurs à activité TK

EGR, ErbB, Herceptine et Cie...

Herceptin® (*Trastuzumab*)

- Anticorps monoclonal
- Humanisé
- IV
- ErbB-2
- Inhibiteur





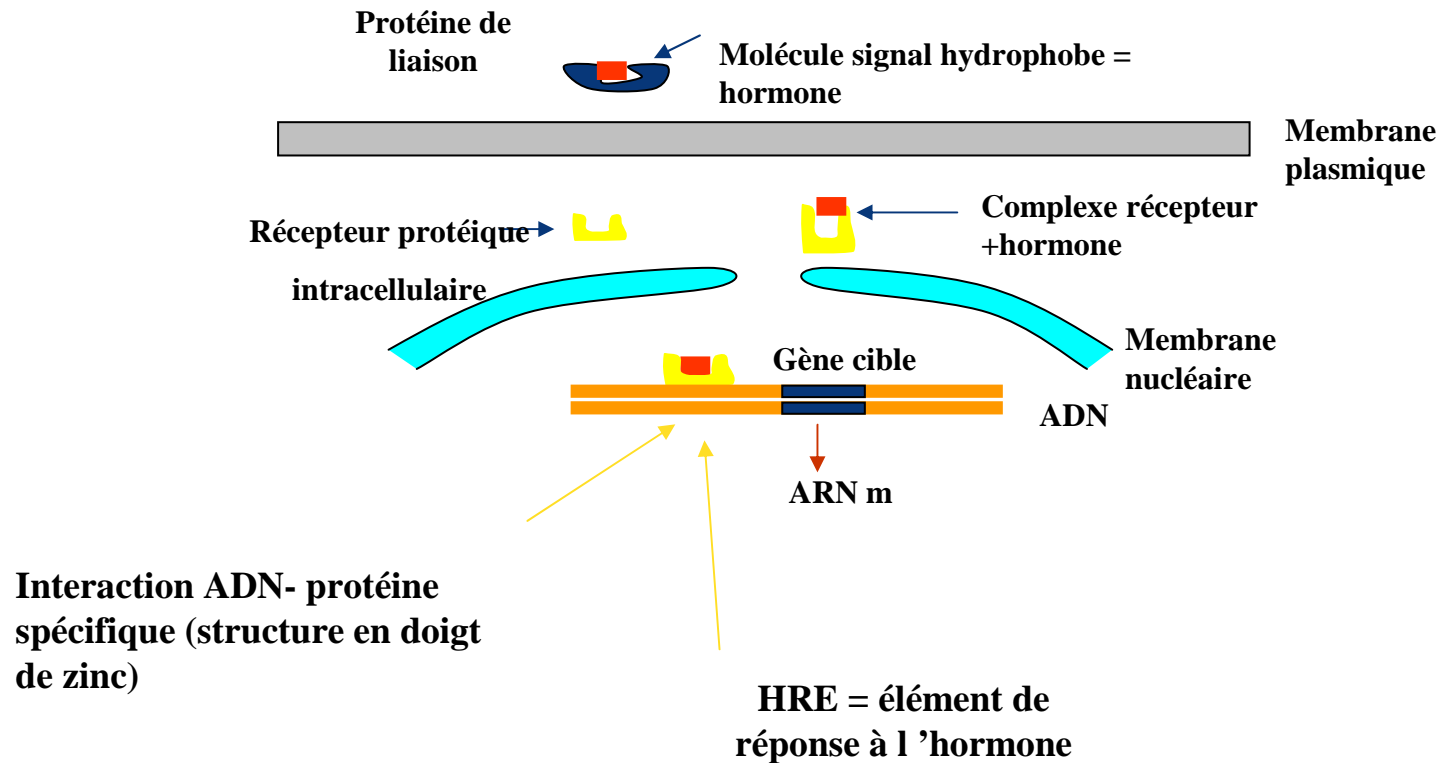
**VOIES DE SIGNALISATION DES HORMONES
HYDROPHOBES : LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES**

I - Généralités

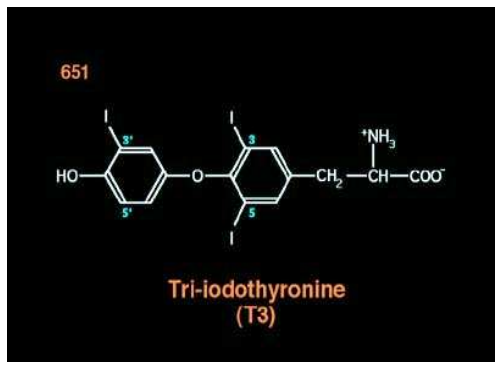
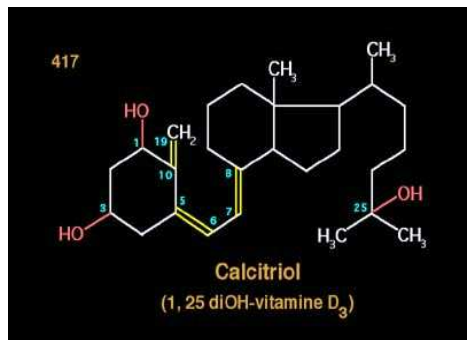
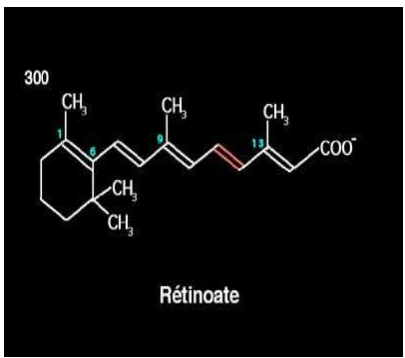
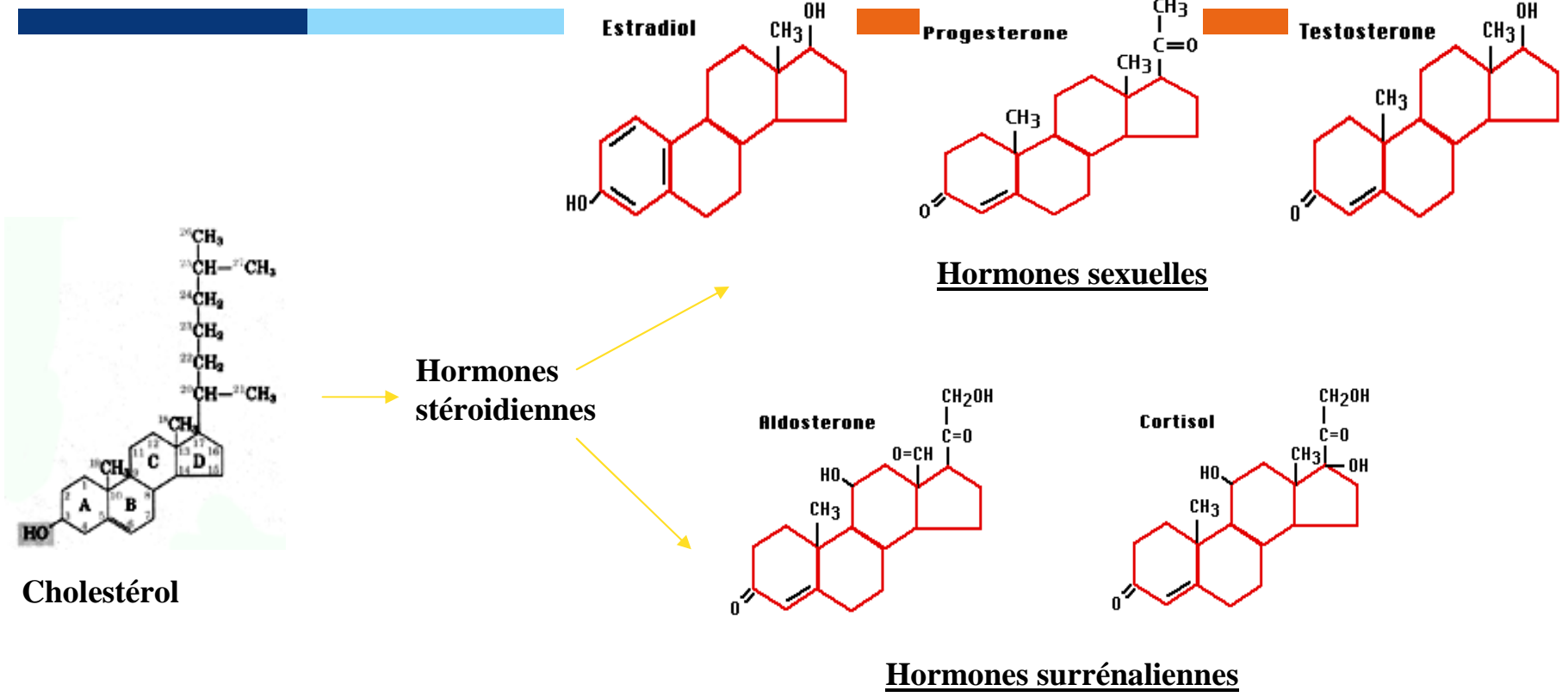
Ligand = hormone lipophile (molécule hydrophobe)

Récepteur = protéine intracellulaire cytoplasmique ou nucléaire

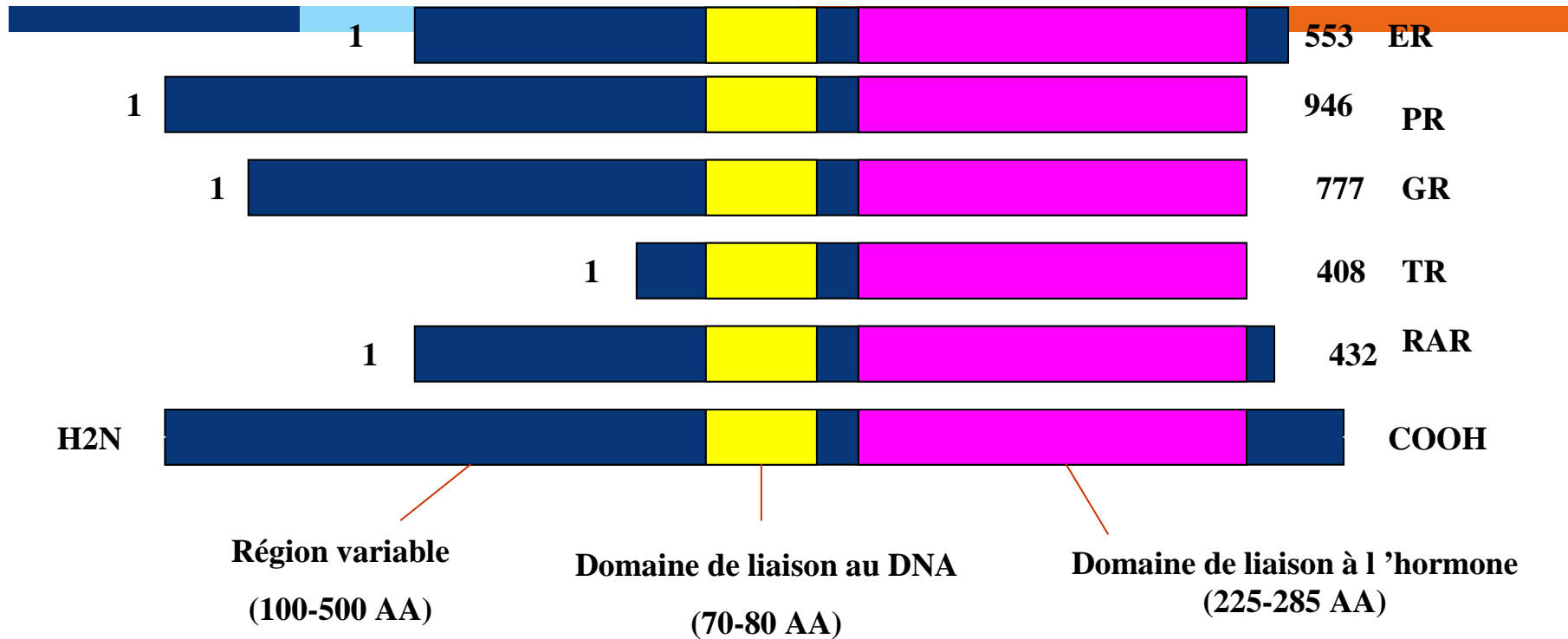
Mode d'action : complexe hormone-récepteur = facteur de transcription



Exemples d 'hormones hydrophobes

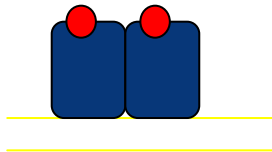


Structures des récepteurs nucléaires



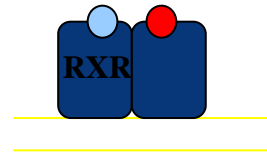
classe I (ex R stéroïdes)

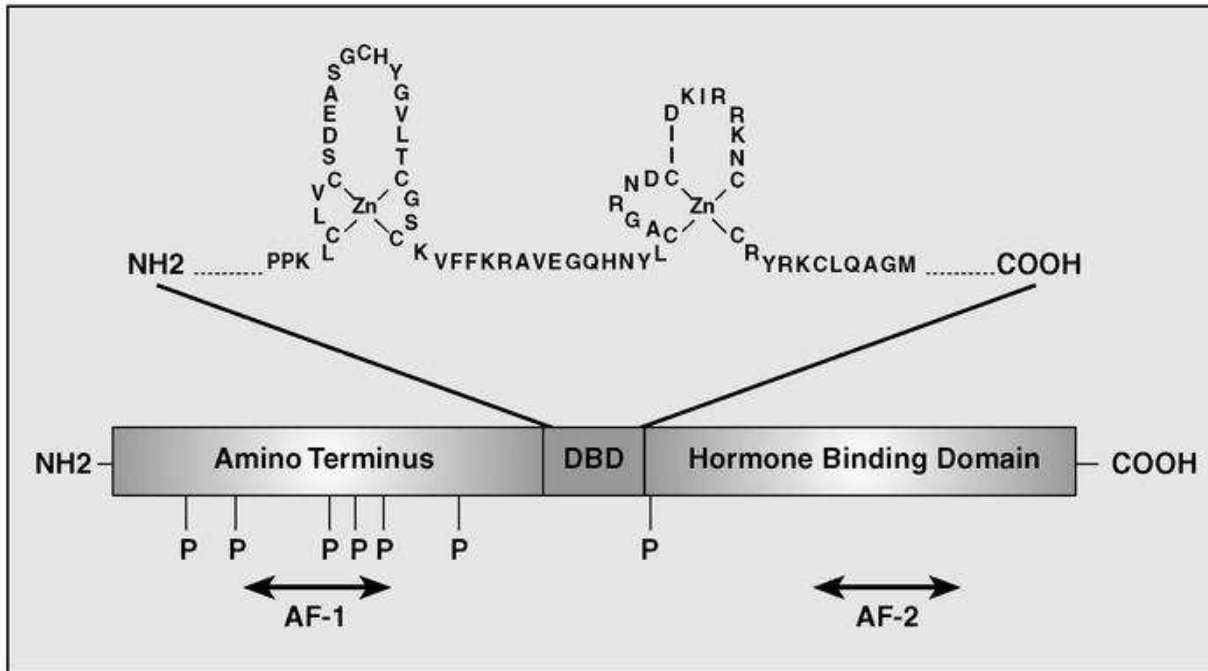
- Cytoplasmiques ou nucléaires
- associés à une protéine (HSP) = inactif
- ne se lient pas à l'ADN quand inactif
- forment des homodimères



Classe II (ex VDR)

- nucléaire
- non associés aux HSP
- se lie à l'ADN
- liaisons sous forme d'hétérodimères





Doigts de Zinc

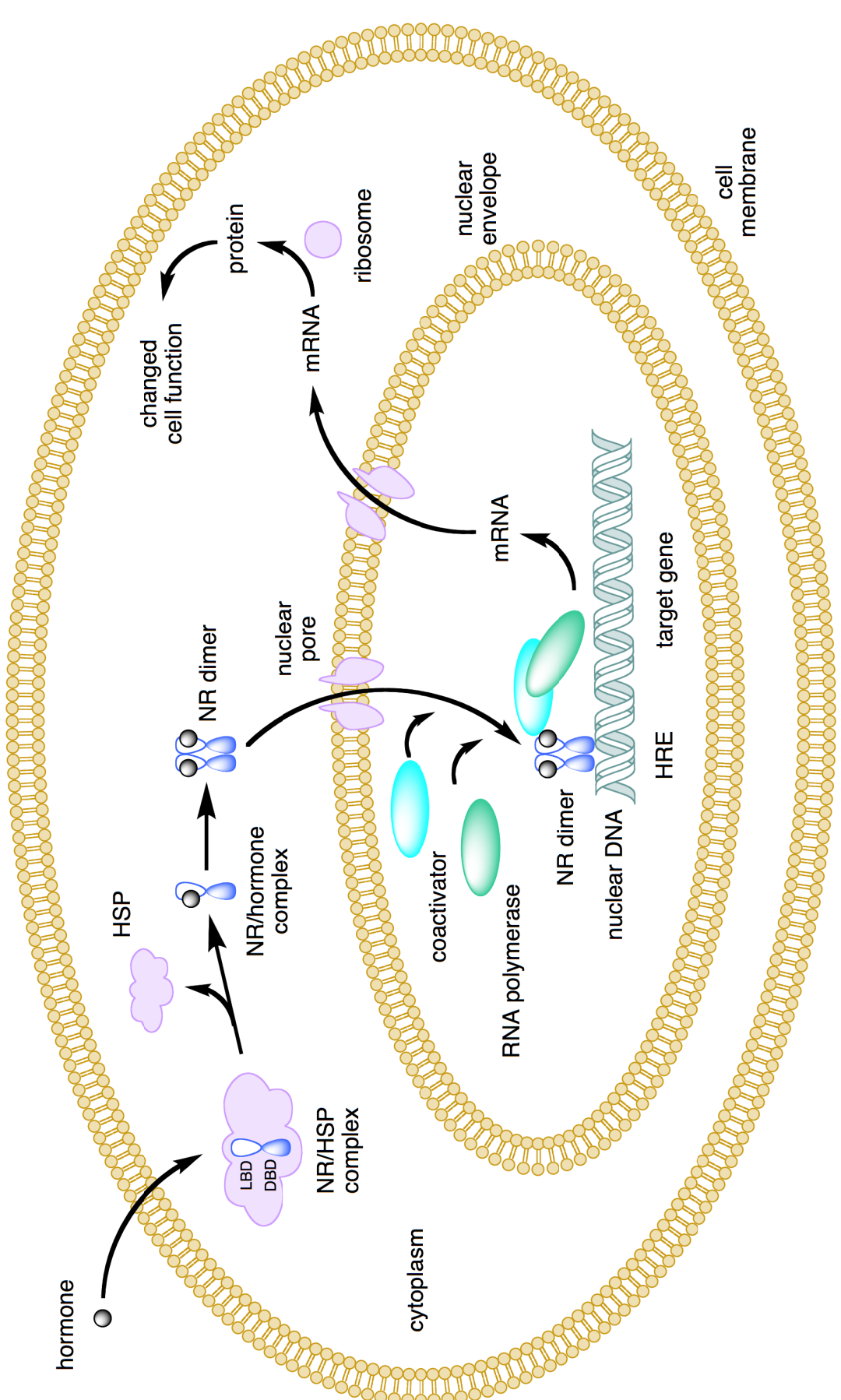
Séquences régulatrices et complexes récepteur - hormones = ERH

= séquences consensus

GRE - PRE - ARE - MRE : 5' A G A A C A N N N T G T A C C 3'

ERE : 5' N G G T C A N N N T G A C C N 3' (Palindrome)

TRE 5' G G G T C A T G A C A G





Ostéoporose

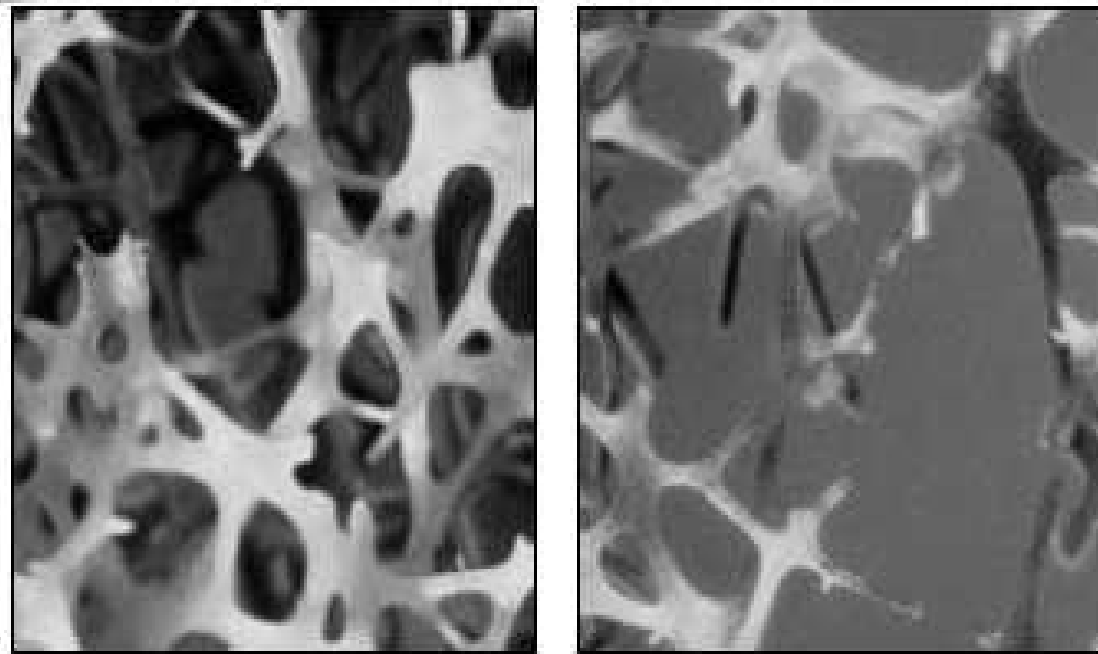
A disease characterized by:

- low bone mass
- microarchitectural deterioration of the bone tissue

Leading to:

- enhanced bone fragility
- increase in fracture risk

Os Normal et Os Osteoporotique



Osteoporose





Traitements

- Bisphosphonates
- Traitement hormonal de substitution
- SERMs : Selective Estrogen Receptor Modulateur

Traitement Hormonal Substitutif

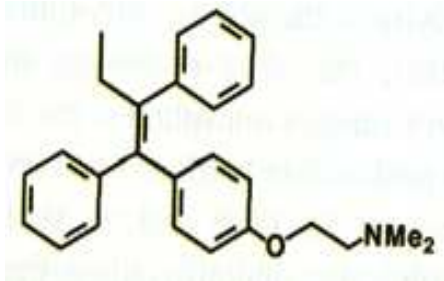
- L'estrogène se présente sous forme orale (comprimé), cutanée (gel, patch) et nasale (pulvérisateur).
- Les progestatifs seuls se présentent uniquement sous forme orale (comprimé).
- Il existe des associations estrogène + progestatif qui se présentent sous forme orale ou sous forme de patch.

27% risk reduction in
nonvertebral fracture

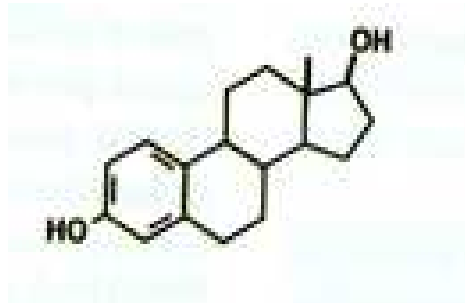
33% risk reduction in
vertebral fracture

Mais autres risques ...

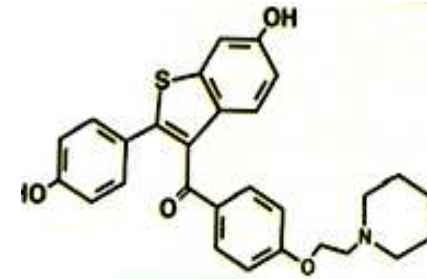
SERM



Tamoxifène
(triphényléthylène)



17 β estradiol

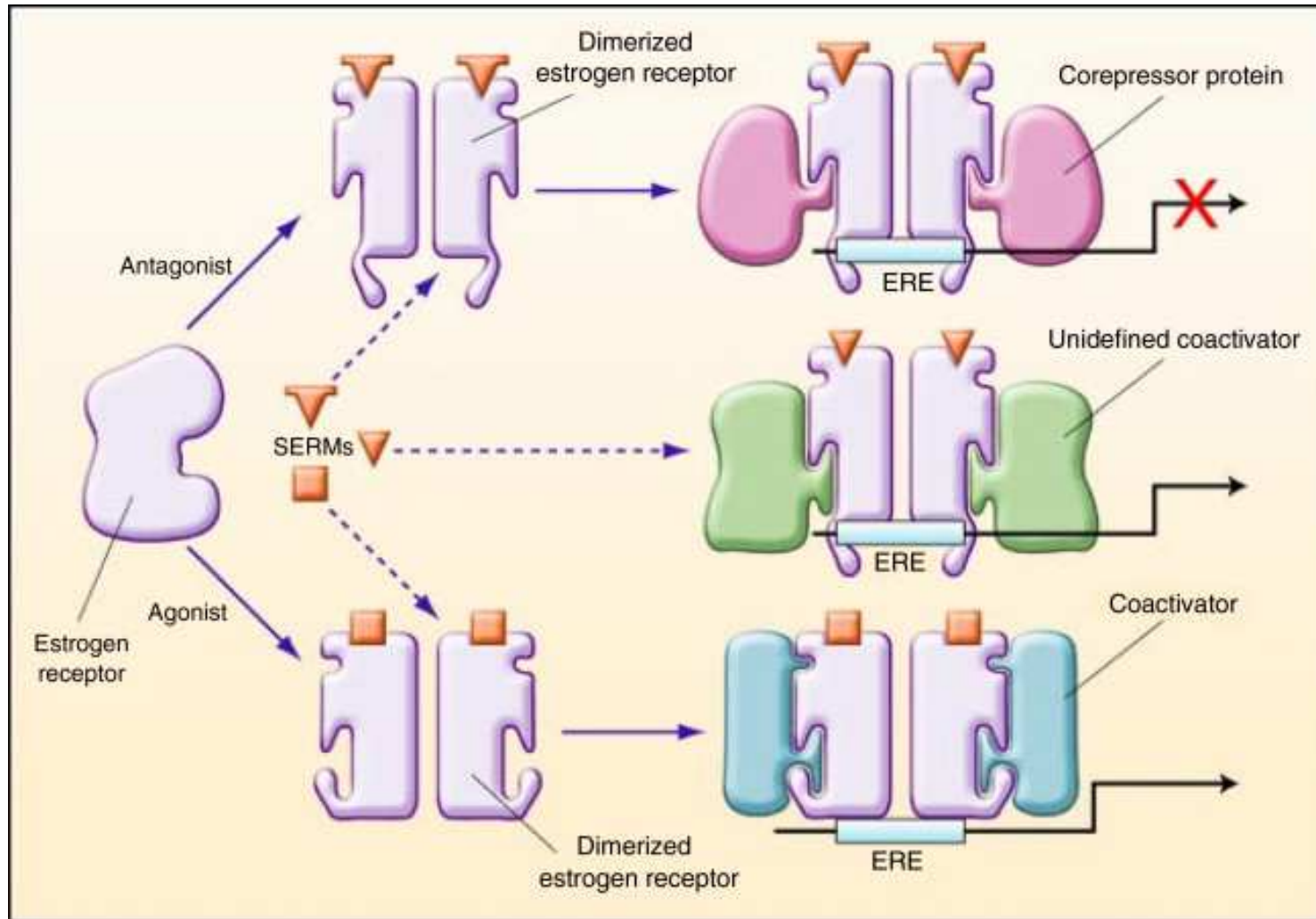


Raloxifène (Evista)®
(benzothiophène)

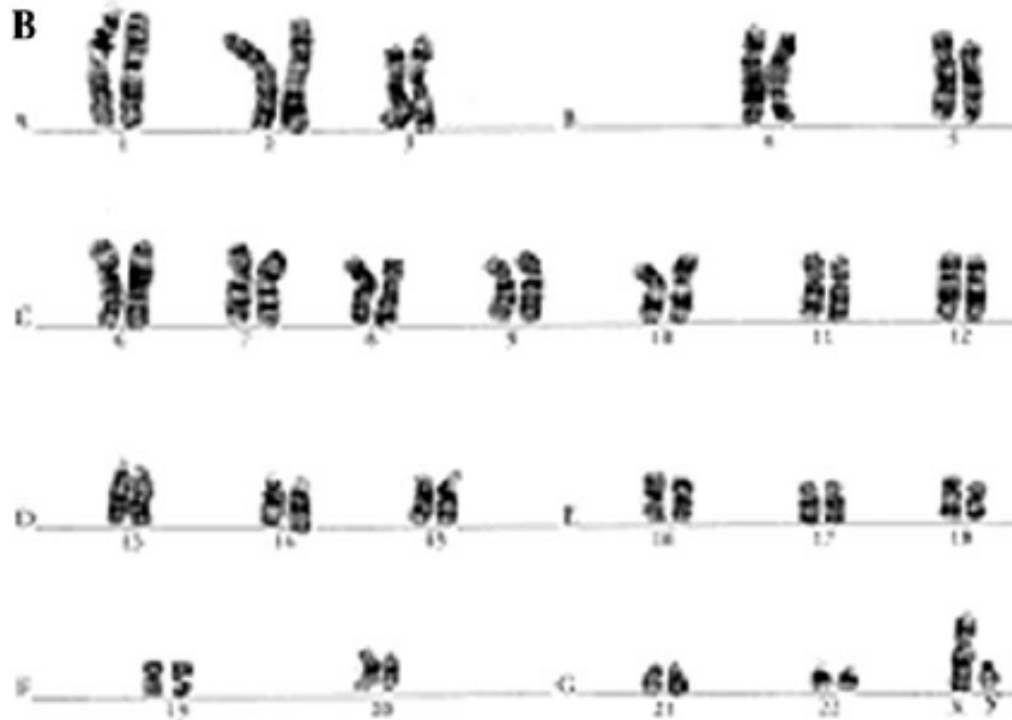
Structures chimiques du 17 β estradiol et de plusieurs SERMs

Prévention de la perte osseuse
Prévention du risque fracturaire
Mais autres risques ...

Mécanisme d'action des SERM



Syndrome d'insensibilité complète aux androgènes



Femme/Fille 46,XY

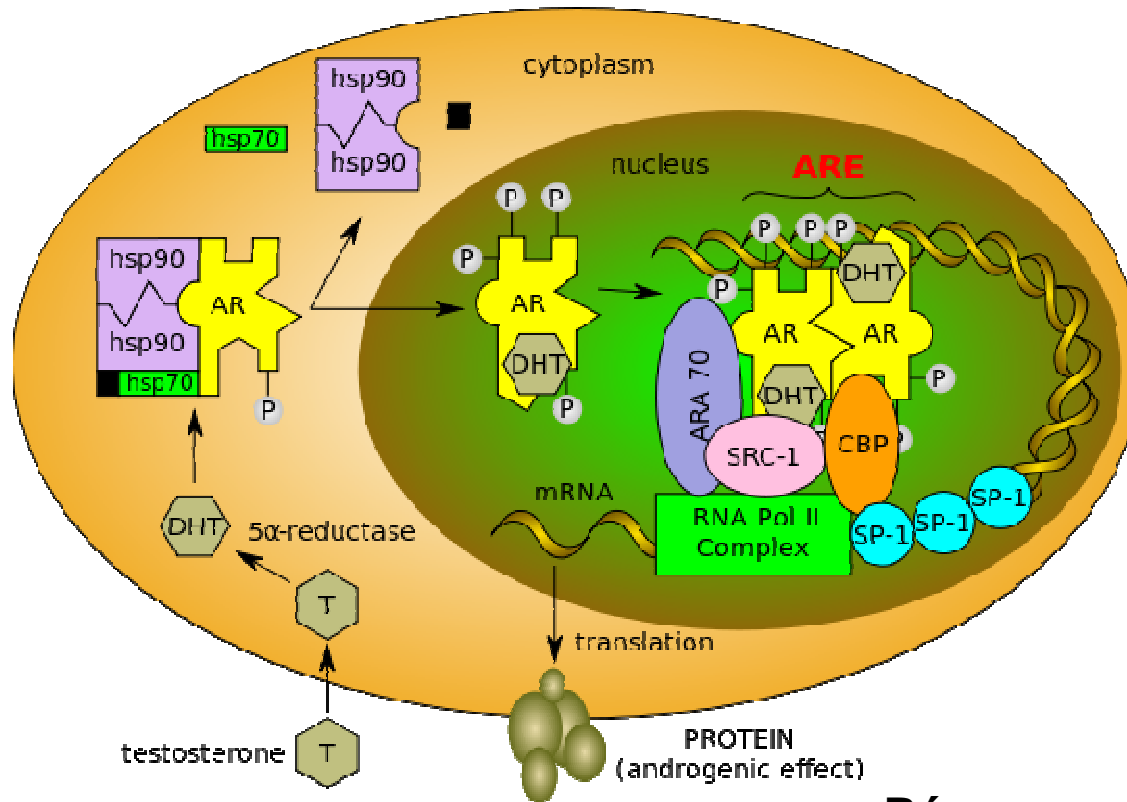
Développement mammaire normal

Pas de menstruations

Agénésie de l'utérus, des ovaires

Pendant enfance: hernie inguinale, gonflement des lèvres avec présence de testicules chez individu de phénotype féminin

Mécanisme d'action des récepteurs aux androgènes

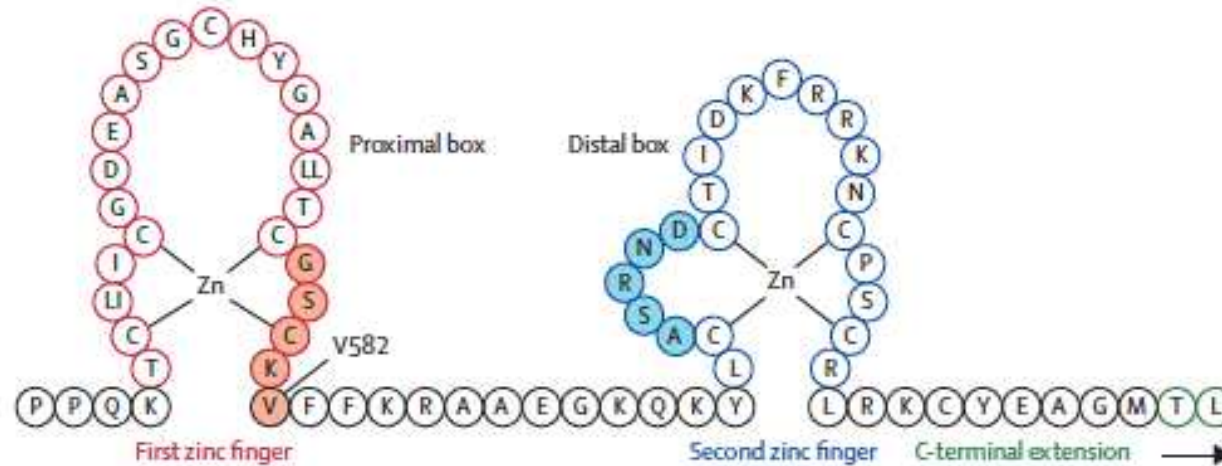


Réponses biologiques

Développement du tractus génital masculin

Spermatogenèse

- Mutations des Récepteurs aux androgènes



- Prise en charge

Gonadectomie

Traitement hormonal

Creation d'un vagin fonctionnel

Psychothérapie