

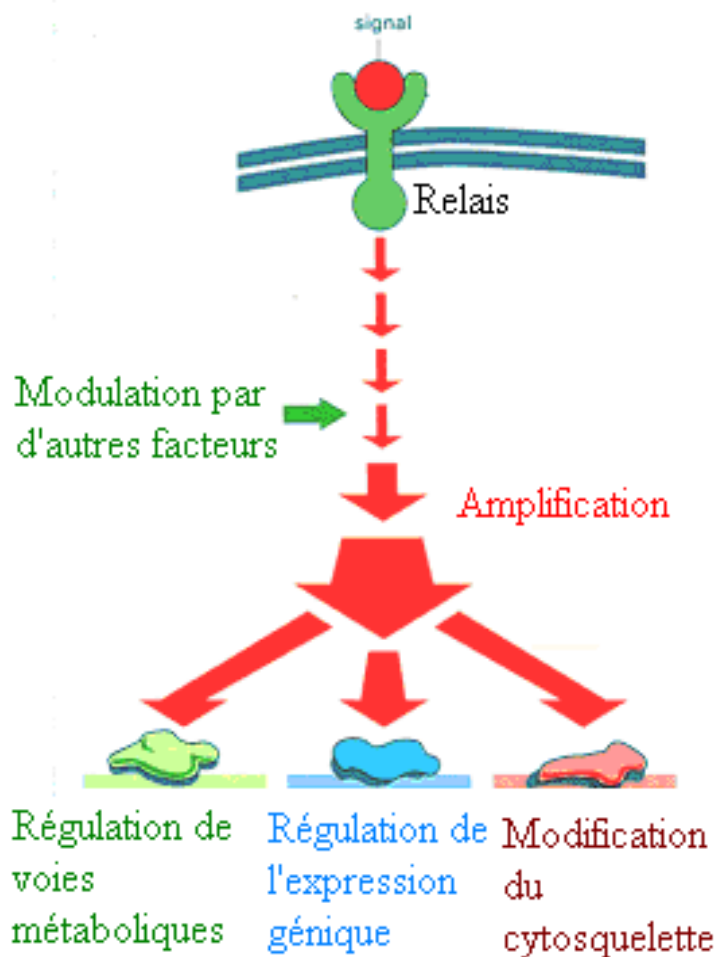
# Communication cellulaire

## I. Définition

La communication cellulaire peut être définie par des signaux moléculaires (ou messagers) émis par une cellule (dite émettrice) et reconnus par une autre cellule (dite réceptrice, sachant que la cellule émettrice peut être également la cellule réceptrice).

La réception du signal extérieur est suivie d'une liaison à l'intérieur de la cellule qui va l'amplifier par un signal induisant des effets moléculaires variés ainsi qu'un changement d'état de la cellule réceptrice.

Ce processus est organisé dans le temps et discontinu.



Régulation cellulaire suite à un signal extracellulaire

## II. Principes de la communication cellulaire

### 1) Spécificité de diffusion

Les cellules possèdent (ou non) le récepteur (noté R) ou message (noté A). Le message peut être diffusé soit :

- à toutes les cellules (ex : l'insuline)
- ou réservé à un ou plusieurs types très spécifiques de cellules (parathormones ou PTH -ostéoblastes- et les cellules rénales).

### 2) Variabilité dans les récepteurs pour un même ligand

**Effet pléiotropique** (En biologie qui concerne la **pléiotropie**, se dit d'un gène ou d'une protéine dont les rôles sont multiples, qui influence la formation ou l'apparence de multiples traits): Un **même ligand** est capable d'induire des réponses **différentes** d'une cellule ou d'un récepteur à l'autre.

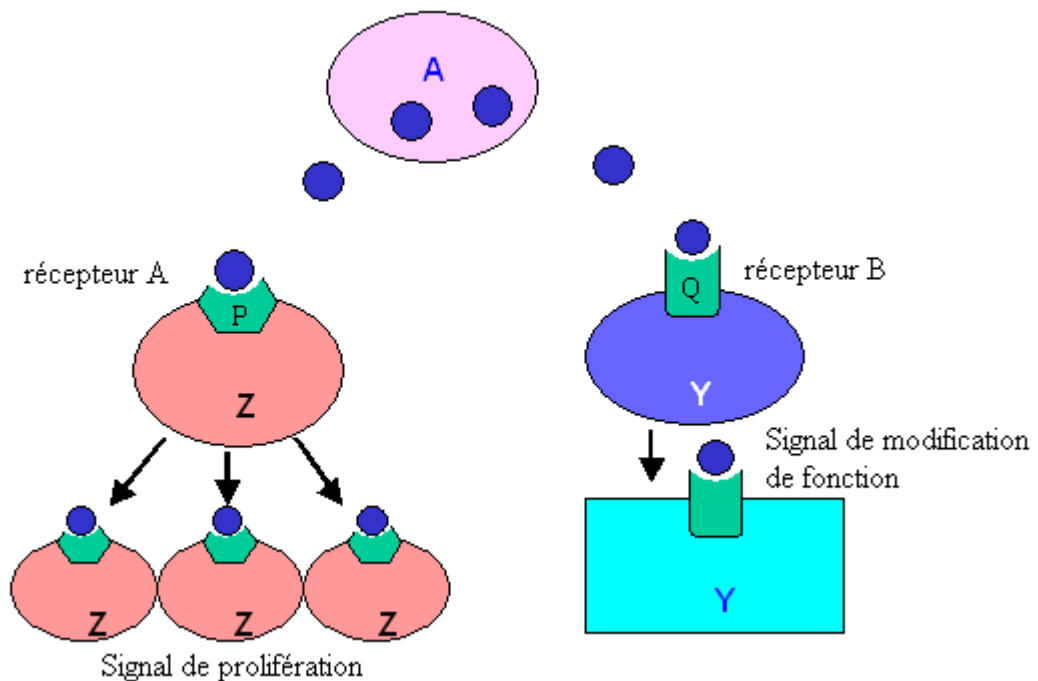


Schéma descriptif de la régulation de différentes cellules suite à la réception d'un même signal

Dans cet exemple, le messenger agit comme facteur de croissance en augmentant le taux de cycline.

## III. Interaction cellulaire

Il existe 2 types d'interaction :

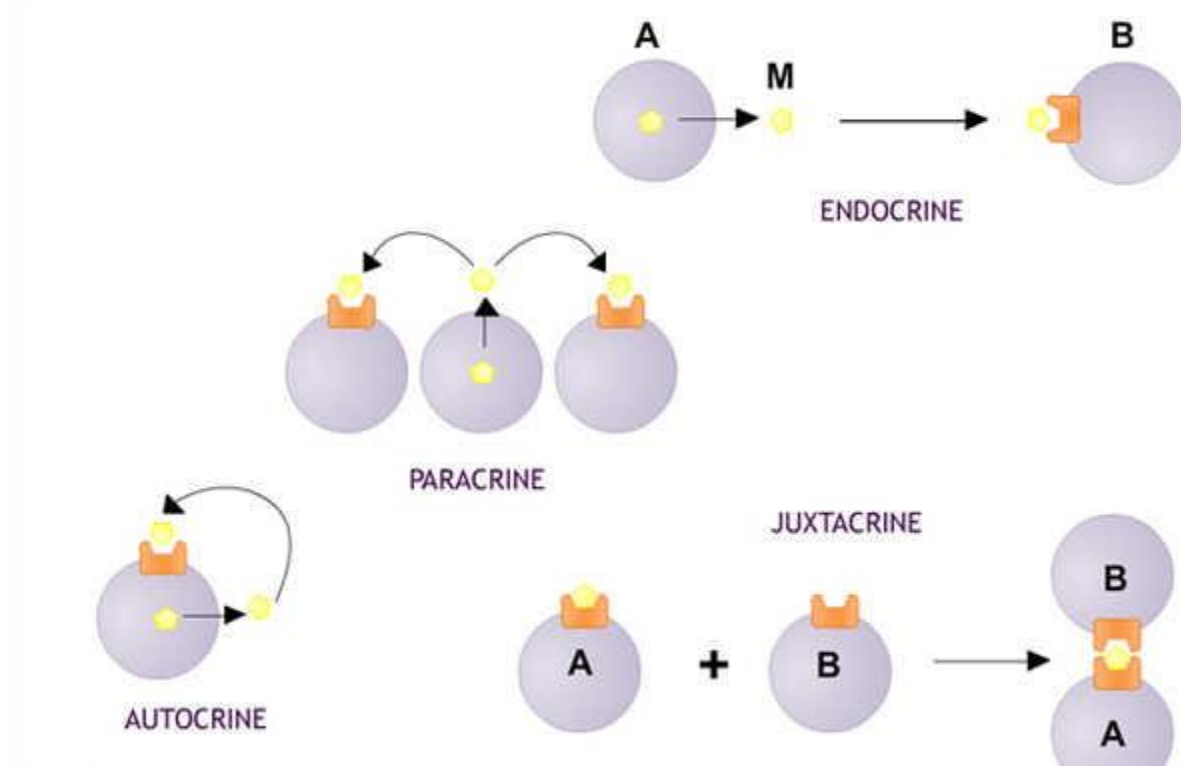
1- celle utilisant un messenger :

- a- autocrine : le messager agit sur les cellules qui l'ont libéré ;
- b- paracrine : le messager agit sur les cellules voisines de celles qui l'ont libéré ;
- c- endocrine : le messager libéré par une cellule agit à distance sur une autre cellule après avoir été véhiculé par le sang

**2- celle se faisant directement par contact :**

Juxtacrine : interaction comporte un contact entre 2 cellules et s'accompagne d'adhésion intercellulaire.

**INTERACTIONS CELLULAIRES**



**IV La transmission de l'information par l'intermédiaire d'un messager**

Les cellules par le biais de l'ADN synthétisent des enzymes, des médiateurs, des hormones, des récepteurs... qui vont permettre l'émission et la réception des messages.

L'énergie est fournie sous forme ATP (Adénosine Triphosphate) par les mitochondries.

**1. Les étapes de la transmission d'une information entre 2 cellules**

- a. Synthèse et libération d'un messager, médiateur, hormone ou cytokine par la cellule A.
- b. Interaction entre le messager libéré par la cellule A et le récepteur de la cellule B ; les récepteurs peuvent être membranaires (absence de pénétration du médiateur dans la cellule) ou intranucléaires (pénétration du médiateur dans la cellule).

- c. Transmission à la cellule A du signal capté par le récepteur souvent accompagnée de réactions enzymatiques.
- d. Transformation du signal reçu par le récepteur en une ou plusieurs actions ou effets : contraction ou relâchement d'une fibre musculaire, ouverture ou fermeture d'un canal.

## **2. Les molécules informatives (messagers)**

Une molécule libérée par une cellule A ou fixée à sa surface est informative lorsqu'elle interagit spécifiquement avec une structure appelée récepteur d'une cellule B pour y initier des réactions conduisant à des effets spécifiques.

Les messagers sont de nature chimique diverse : dérivés d'acides aminés (noradrénaline, angiotensine...), des dérivés d'acides gras (prostaglandines...) ou des dérivés de cholestérol (cortisol, stéroïdes...). Leur classification repose sur la distance qui sépare leur site de libération de leur site d'action.

On retrouve alors :

- a. Les hormones : véhiculées par le sang depuis la glande qui les libère jusqu'à l'organe où elles exercent leurs effets (exemple : la corticotrophine est libérée par l'hypophyse et stimule la glande cortico-surrénale) ;
- b. Les médiateurs : libérés à l'extrémité d'un nerf transmettent une information à une structure qui peut être un nerf ou un muscle (exemple la catécholamine, l'acétylcholine) ;
- c. Les cytokines : elles peuvent agir sur la même population de cellules que celles qui les fabriquent ou sur une population différente (mode paracrine), elles peuvent agir sur les cellules qui les synthétisent (mode autocrine), elles peuvent agir à distance, transportées par le flux sanguin sur d'autres tissus comme la moelle osseuse, les os, le foie, le système nerveux central (mode endocrine) ;
- d. Les molécules d'adhésion qui agissent en établissant des liens passifs ou impliquent des réactions par mise en jeu de signalisation intracellulaire.

## **V. Codage et émission du signal**

### **1) Synthèse, transport, stockage**

#### **a. Les ligands hydrophiles (ex : insuline)**

Le ligand peut être de nature peptidique mais pas toujours (comme par exemple l'adrénaline). Il est stocké après sa synthèse dans le cytoplasme de cellules spécialisées. Sa sécrétion est déclenchée par un **signal extracellulaire**. Il est ensuite transporté sous forme

libre dans le plasma (car il ne peut pas traverser la membrane plasmique). Il se lie enfin à un récepteur spécifique membranaire sur la cellule cible.

### **b. Les ligands hydrophobes**

Le ligand est souvent de nature lipidique et sa sécrétion est déclenchée par un **signal extracellulaire**.

Ils sont transportés par des protéines porteuses (PP) plasmatiques spécialisées (binding protein). Le complexe hormone – PP se dissocie près de la cellule cible. L'hormone traverse la membrane plasmique pour se lier avec une haute affinité à un R cytosolique ou nucléaire de nature protéique.

Il y a activation du récepteur transmembranaire après qu'un facteur hydrosoluble s'y est fixé. La protéine relais va se fixer sur ce récepteur transmb et la protéine relais va changer de conformation puis va se fixer sur la région promoteur du gène cible qui active la transcription et conduisant à la synthèse de protéine. Les facteurs liposolubles se fixent sur le récepteur intracellulaire puis le couple récepteur intracellulaire-facteur liposoluble va sur le gène pour activer la transcription.

- Lorsque le récepteur change de conformation, le récepteur ouvre par exemple un nouveau domaine et ce récepteur peut alors recruter une protéine (= croix rouge sur le schéma). Cette protéine va changer de conformation et va se phosphoryler où se désphosphoryler et va changer de conformation. La protéine (=croix rouge du schéma) est un facteur de transcription qui va se fixer sur la région promoteur d'un gène et va se transloquer (= adresser au noyau) et alors on à une augmentation de la synthèse d'ARNm.
- Lorsque le facteur liposoluble se fixe à une protéine porteuse qui se fixe à un récepteur liposoluble intracellulaire, le récepteur change de conformation puis l'ensemble récepteurfacteur liposoluble va dans le noyau et peut par exemple se lié au promoteur d'un gène et permet la synthèse d'ARNm.

## **2. Communication par des médiateurs gazeux**

Ils peuvent être : monoxyde d'azote NO ; oxyde de carbone CO...Ils traversent facilement les membranes cellulaires.

Exemple : NO vasodilatation (rôle vasodilatateur de la nitroglycerine), relaxation des fibres musculaires lisses, neurotransmission.

Les NO-synthases transforme l'arginine en NO+ citruline. Ce NO active une enzyme nommé guanylate cyclase qui transforme le GMP en GMPc.

### 3. Libération du signal

#### a. Exocytose

Des ligands hydrophiles stockés dans les vésicules sont libérés par exocytose contrôlée (cf exemple thyroïde, cours lysosomes). La plupart des ligands sont hydrophiles.

#### b. Shedding = Clivage.

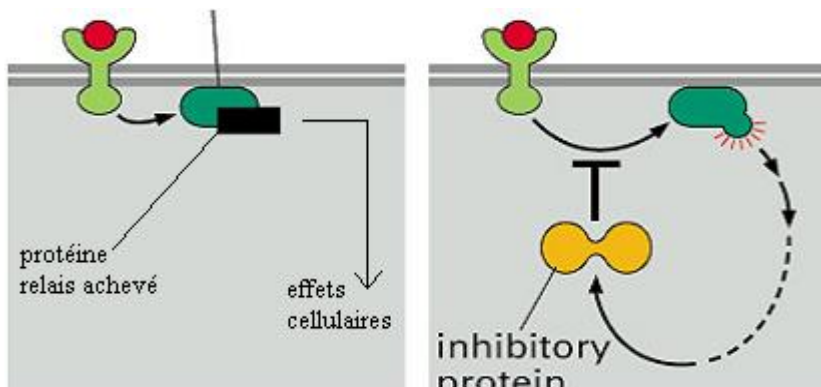
Le clivage se fait par une protéase de la partie extracellulaire d'une protéine transmembranaire, qui libère un ligand actif.

On a dit que le stimulus était limité dans le temps, il existe donc des mécanismes chargés d'inactiver le ligand.

#### c. Processus d'inactivation

\*\*\* Dégradation par des phénomènes enzymatiques.

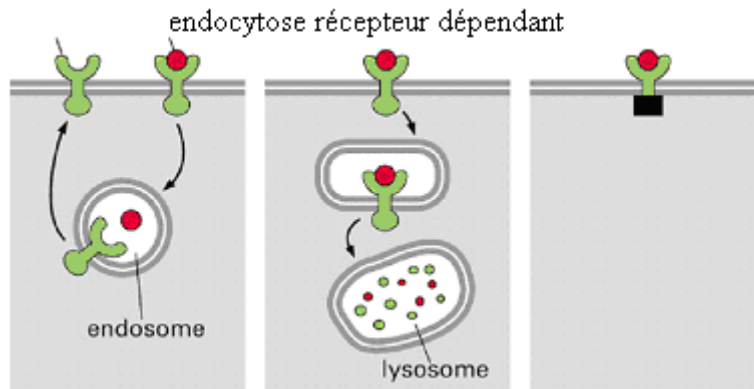
--- Recapture



Protéine relais

--- Shedding

Des protéines clivent le domaine extracellulaire du récepteur, ce qui entraine la libération d'un récepteur soluble qui peut lier le ligand dans le milieu extracellulaire sans effets sur la cellule, le R ne lui étant plus attaché.



--- Activation d'une protéine inhibitrice

\*\*\*. Endocytose récepteur dépendant

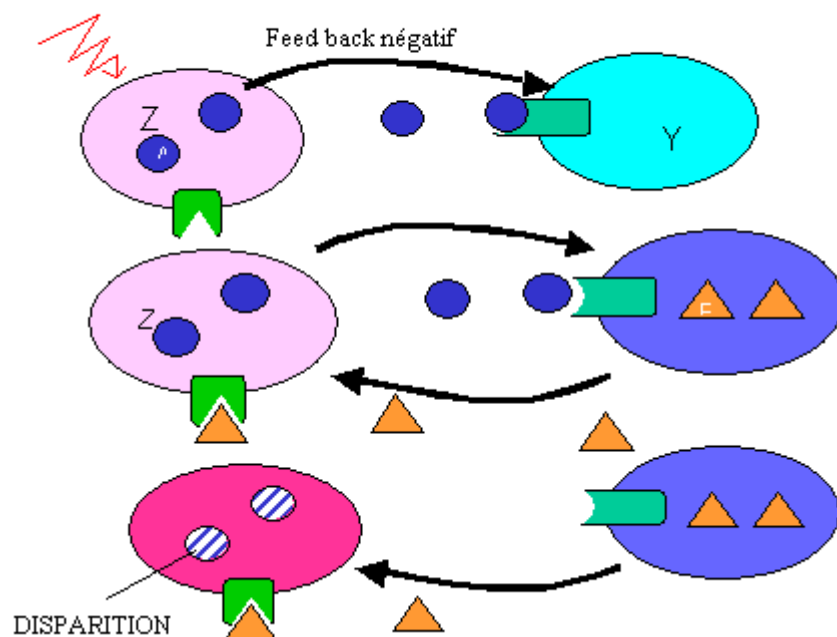
Tous ces mécanismes contribuent à rendre le signal transitoire.

\*\*\* **Rétro-contrôle (feed-back)**

De manière directe ou indirecte, le changement de l'état cellulaire induit par la réception d'un signal affecte en retour l'émission du signal.

Feed back négatif : inhibition du signal de départ

- Feed back positif : amplification du signal de départ



#### 4. Rôles

Les cellules d'un organisme pluricellulaire doivent communiquer les uns avec les autres pour le développement et l'organisation des tissus

- contrôler leur croissance
- réguler leur fonction

Ces facteurs de communication extérieurs :  
influencent sur la survie

- induisent la mort ou la prolifération des cellules
- modifient leur fonction

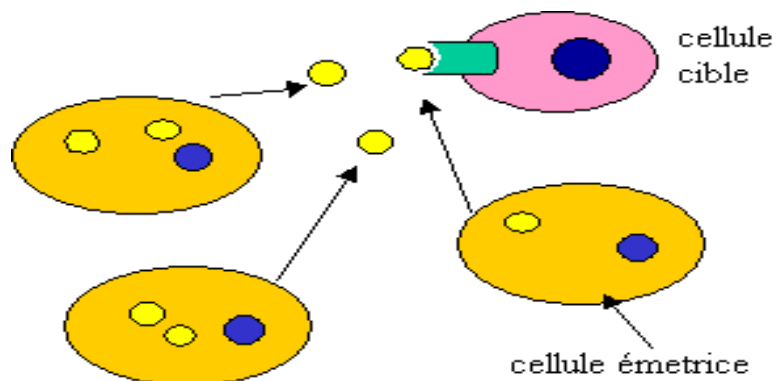
#### 5. Transport du signal

\*\*\* A proximité

--- Le type paracrine

Les médiateurs sont :

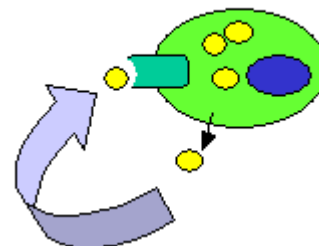
- **sécrétés** à proximité de la cellule cible par les cellules voisines
- très rapidement détruits



Cellule émettrice-cellule cible

--- Le type autocrine

La cellule sécrète un signal soluble qui agit sur un de ses propres récepteurs. La cellule émettrice est la cellule cible.





--**intracrine**, relative à la réception de signaux à l'intérieur même des cellules, par exemple au niveau du noyau de cellules eucaryotes.

Il est important de noter que la capacité d'une cellule à répondre à ces différents types de signaux va dépendre de la présence ou de l'absence de récepteurs spécifiques qui auront la capacité de se lier à la molécule de signalisation aussi appelée ligand.

### --- Communication de cellule à cellule

échange de molécules par le biais des jonctions communicantes.

- Transmission de signaux par le biais des cadhérines.

Ligand attaché à la membrane de la cellule Y se lie au récepteur membranaire de la cellule X.

Exemple : le système Notch/Delta. Delta = prot transmembranaire= ligand de Notch. Notch= Récepteur = prot transmembranaire. Tous deux portés par les cellules. La liaison Notch-Delta induit le clivage d'une partie intracellulaire de Notch qui migre au noyau et induisant des modifications transcriptionnelles puis inhibition de la différenciation des cellules

Exemple : La neurogenèse chez l'embryon (à partir de la région ventrale de l'ectoderme), avec le phénomène d'inhibition latérale.

--- Le type matricrine

La matrice sécrétée par la cellule ou les cellules avoisinantes influent sur le comportement de la cellule/récepteur de la matrice extra cellulaire (les intégrines).

A distance

--Le type endocrine

La transmission endocrine

**6.** Les **hormones** agissent à distance des cellules qui les synthétisent. Ces cellules sont généralement constitutives des **tissus glandulaires**. Leurs hormones partent donc dans le milieu extracellulaire et vont entrer dans la circulation sanguine les transportant vers divers **tissus cibles**. Elles quitteront ensuite les capillaires pour se lier à leurs cellules cibles en passant par le **liquide interstitiel**.

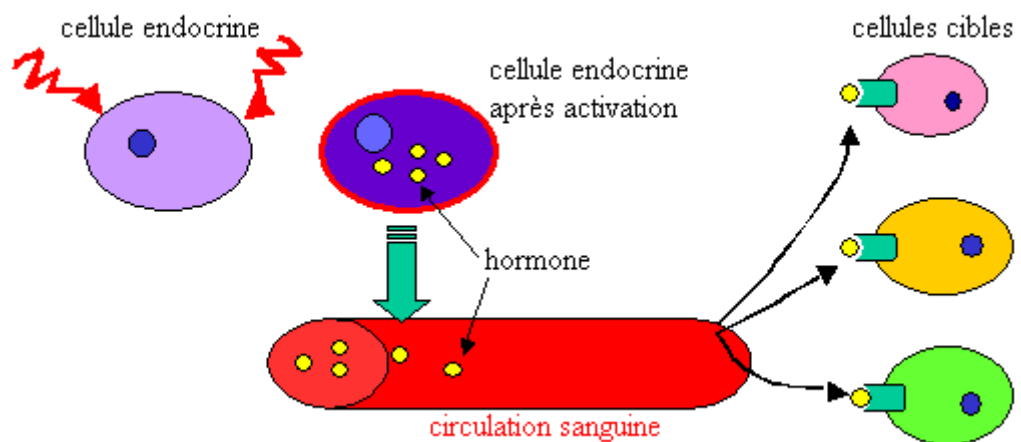
Comparé aux autres moyens de communication, ce transport confère une action lente à *la transmission endocrine*. Par ailleurs, les hormones se retrouvent dans une très grande quantité de sang donc leur concentration sera très faible due à une importante dilution. Ceci explique que leurs récepteurs doivent avoir une très grande affinité pour elles.

**L'hypothalamus** régule le **système endocrinien**. Il répond à des sollicitations sensorielles et

est donc responsable de la transmission de ces informations à l'**hypophyse**, transmission réalisée via la **tige pituitaire** et des hormones hypothalamiques type **libérines**.

L'hypophyse va continuer la transmission de l'information en visant une seconde cellule cible, par exemple une glande. Cette glande transmettra à son tour l'information aux cibles finales.

Exemple la **glande thyroïde** reçoit une information de l'hypophyse antérieure par la **thyroïdostimuline (TSH)** va envoyer cette information aux muscles et foie via la **thyroxine (T4)** et le **triiodothyronine (T3)**.



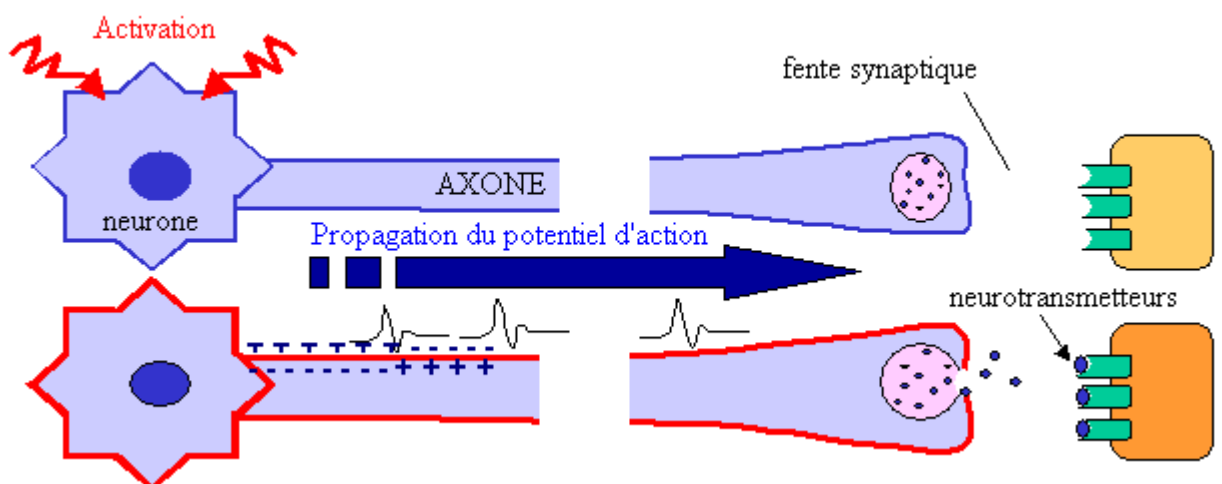
•

•

### 7.. Transport synaptique

Le corps du neurone est parfois situé très à distance de la cellule cible.

Le neurone émetteur transmet le signal, par le biais d'un long prolongement cellulaire (l'axone), à la cellule cible.



## 8-- Transmission membranaire

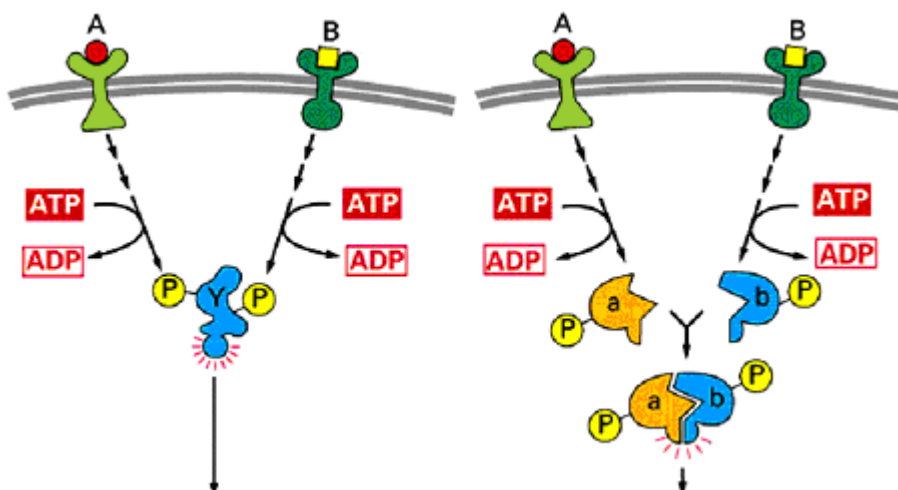
- Généralités sur les récepteurs membranaires

- Glycoprotéine transmembranaire (un ou plusieurs domaines).
- Monomère ou dimère (fixation du ligand => dimérisation). La fixation du ligand (hydrosoluble) induit la modification de forme sur le récepteur.
  - se transmet à travers les portions transmembranaires
  - démasque les fonctions biochimiques au niveau du domaine intracellulaire (activité enzymatique de type kinase, ouverture d'un canal ionique, liaison à une protéine G)

a. La liaison d'un récepteur et de son ligand est :

- hyperaffine (reconnaissance du ligand parmi des millions de molécules de l'environnement)
- spécifique (liaison très préférentielle pour un ligand)
- réversible (ce qui permet la désactivation du R) Il peut y avoir X récepteurs ayant des actions ou des spécificités tissulaires différentes pour une même hormone.

b--- Type de récepteur membranaire



Couplés à :

- Un canal ionique
- Une protéine G

- Une enzyme

Ex: R tyrosine kinase (TK) qui sont comme dans le cas 3 de l'image précédente. 6 familles. Tous ont un domaine TK dans leur portion C-Terminale intra cytoplasmique. 1 seul domaine transmembranaire.

Récepteurs TK se lient au ligand (noté L). Soit les récepteurs existent sous forme de dimères, soit ils se dimérisent au moment de la liaison au L.

- Modification de conformation qui se transmet au domaine intra cellulaire activation du domaine catalytique et chaque récepteur phosphoryle une tyrosine de son partenaire
- Recrutement de mol de signalisation qui se lient aux tyrosines phosphorylées
- activation d'autres molécules puis signal de dimérisation du ligand

Exemple : angiogénèse, multiplication des vaisseaux en réponse à l'hypoxie (= diminution d'O<sub>2</sub>)

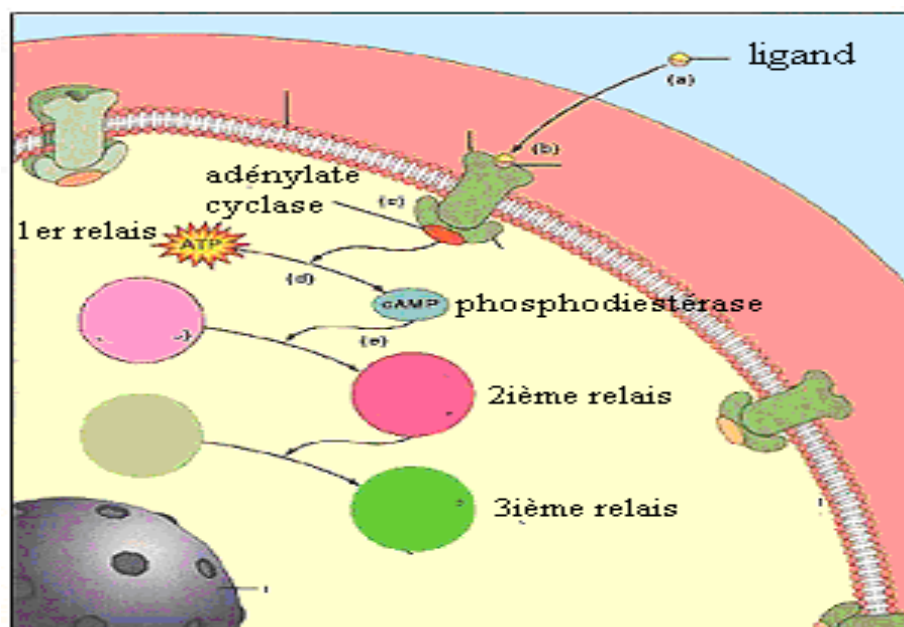
L'hypoxie favorise la production de VEGF qui sera libéré dans le cytosol le VEGF va dimériser le récepteur et activer une phosphorylation.

### c. Les seconds messagers

Ce sont des molécules intracellulaires activées par l'activation d'un récepteur suite à la liaison avec son ligand qui activent d'autre molécules à leur tour (cascade d'activation) => effet final du ligand sur comportement cellulaire.

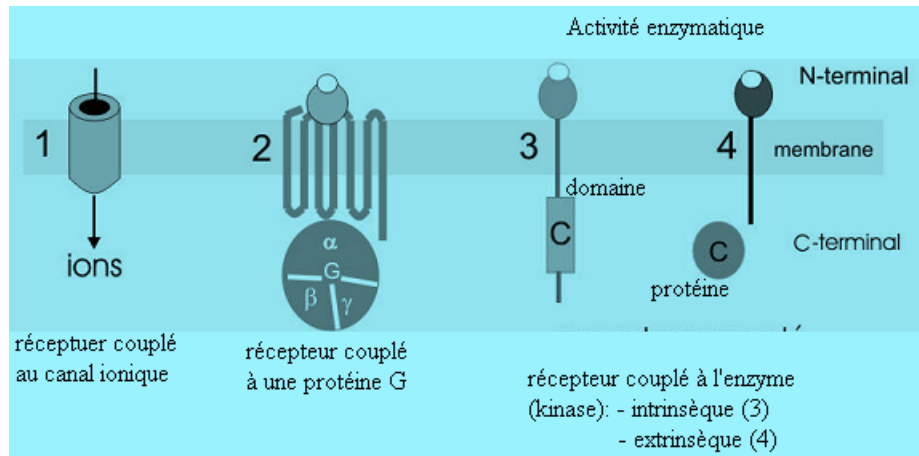
Elles participent à l'amplification du signal.

Plusieurs types, Ex : IP<sub>3</sub>, AMPc (AMP cyclique).



Peuvent être activés en même temps ou non par deux récepteurs et deux ligands différents.

Peuvent se combiner par activation de deux R et conduire à un effet cellulaire.



## 9. Transmission par les récepteurs intracellulaires (récepteurs intracytosoliques ou intranucléaires)

Ex : les récepteurs des hormones stéroïdes. A l'état de repos (L non fixé sur le R) une protéine inhibitrice est fixée à l'endroit du site de liaison récepteur – ADN (Heat Shock Protein 90 ou HSP90). Lors de l'activation (L lié au site de liaison) la P inhibitrice HSP90 se détache du R.

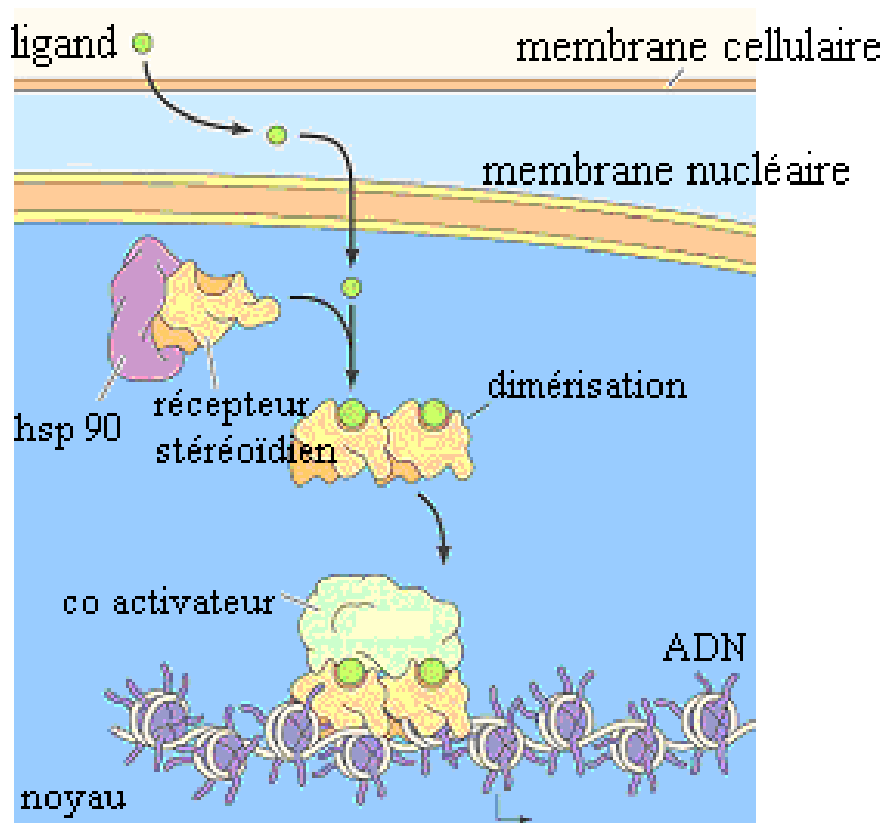
Le complexe L – R est transféré dans le noyau (translocation). Il se dimérise avec une molécule homologue. Et se fixe à l'ADN sur une séquence de reconnaissance de P nucléotides (ERH : élément de réponse à l'hormone).

Le site régulateur est situé en amont des gènes (facteurs de transcription).

Des médicaments anti-hormonaux prennent la place des hormones naturelles sur les récepteurs (ex : anti-oestrogènes, cancer du sein...).

Antagonistes : même affinité ou affinité supérieure au ligand naturel mais la liaison n'est pas suivie d'activation du récepteur.

On a des séquences consensus dans tous les gènes sensibles à la testostérone.



## VI. Voies de signalisation ou Modalités de transmission du signal

Dans certains cas, l'activation du récepteur provoquée par la liaison du ligand à un récepteur est directement couplée à la réponse de la cellule au ligand. Ainsi, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur, peut activer à la surface de la cellule un récepteur faisant partie d'un canal ionique. Lorsqu'il se lie aux récepteurs GABA<sub>A</sub>, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ouvre un canal ionique spécifique aux ions chlorure Cl<sup>-</sup> au sein de ce récepteur, ce qui permet à ces ions de pénétrer à l'intérieur du neurone et bloque sa capacité à générer un potentiel d'action.

Cependant, pour de nombreux récepteurs situés à la surface de la cellule, les interactions ligand-récepteur ne sont pas directement couplées à la réponse de la cellule. Le récepteur activé doit tout d'abord interagir avec d'autres protéines au sein de la cellule avant que l'effet physiologique du ligand sur le comportement de la cellule ne se manifeste. Il arrive fréquemment que le fonctionnement d'une chaîne de plusieurs protéines cellulaires en interaction soit modifié à la suite de l'activation du récepteur. L'ensemble des modifications cellulaires induites par l'activation du récepteur est appelé voie ou mécanisme de transduction du signal.

Dans le cas de la voie de signalisation Notch, le mécanisme de transduction du signal peut être relativement simple. L'activation du récepteur Notch peut provoquer son altération par une peptidase : un fragment du récepteur se détache alors de la membrane cellulaire et intervient dans la régulation de l'expression de certains gènes.

Dans le cas de la voie de signalisation ERK/MAP kinase, c'est l'interaction entre protéines à l'intérieur de la cellule qui est modifiée sous l'effet d'un signal extérieur. De nombreux facteurs de croissance se lient à des récepteurs de la membrane cellulaire et poussent les cellules à progresser le long du cycle cellulaire et à se diviser. Plusieurs de ces récepteurs sont des kinases dont l'activité de phosphorylation dépend de leur liaison à un ligand. Cette phosphorylation peut former un site de liaison pour une autre protéine et ainsi permettre une interaction de protéine à protéine. Dans la voie de signalisation ERK/MAP kinase, un ligand, appelé facteur de croissance épidermique (EGF), se lie au récepteur à l'EGF, ce qui conduit ce dernier à se phosphoryler lui-même et à se lier à la protéine Grb2, une protéine adaptatrice qui couple ce signal à d'autres processus de signalisation en aval. L'une des voies de transduction du signal ainsi activées est la voie de signalisation dite *ERK/MAP kinase*, ainsi appelée en référence aux protéines kinases activées par mitogène (MAP kinases, autrefois appelées ERK). Ces protéines kinases sont des kinases phosphorylant spécifiquement certaines protéines telles que le facteur de transcription Myc, altérant ainsi la transcription génétique et, en fin de compte, la progression du cycle cellulaire.

Certaines voies de transduction de signal répondent différemment selon l'intensité du message reçu par la cellule. C'est le cas de la protéine Hedgehog, qui active différents gènes en fonction de sa concentration.

## **VII. Les molécules informatives**

Elles peuvent être classées selon leur fonctionnalité et selon leur structure. Elles peuvent être : **hormones, neurotransmetteurs, cytokines, anticorps, facteurs de croissance, médiateurs de l'inflammation.**

Structuralement, on les distingue selon la nature de leur précurseur :

- **issues de synthèses protéiques** : ce sont donc des protéines (et dérivés) et peptides résultants de la protéolyse de précurseurs de poids supérieurs,
- issues de la **transformation d'un acide aminé** ou d'un **acide aminé**,

- issues de **composants lipidiques**,
- issues de **composants stéroïdiens**.

La plupart de ces composés sont donc **hydrophiles** et restent externes à la cellule, se liant sur des **récepteurs** membranaires. Cependant certains sont **hydrophobes** et vont donc pénétrer dans la cellule pour se fixer à un récepteur intracellulaire cytosolique ou nucléaire.

## 1. Les médiateurs chimiques locaux

Ils illustrent la **paracrinie** en agissant dans leur environnement direct. Étudions l'**histamine**, molécule hydrophile. Elle résulte de la **décarboxylation** par l'**His-décarboxylase**, de l'**histidine**.

Cette réaction s'effectue au sein des **mastocytes** et **polynucléaires basophiles** qui la stockent également. Elle est libérée quand des réactions allergiques se produisent et va se lier à des cellules endothéliales dans le but d'induire une vasodilatation locale.

Ceci justifie son appellation de "médiateur de la réaction d'hypersensibilité immédiate" mais justifie également une durée de vie courte, inactivée par désamination oxydative (catalysée par l'histaminase).

## 2. Les hormones

### a. Hormones hydrophiles

\*\*\*. Dérivés d'acides aminés : l'adrénaline

Sécrétée par la **médullosurrénale**, l'**adrénaline** provient d'une chaîne de transformations débutant avec la **tyrosine**. Cet acide aminé est *hydroxylé en L-DOPA, lui-même décarboxylé en dopamine*.

Cette dernière sera **hydroxylée en noradrénaline**. Contenant un **noyau catéchol** (ortho-diphénol) et une fonction amine, elles font parties des **catécholamines**.

*L'adrénaline vient donc de la méthylation de la noradrénaline.*

Possédant de nombreux récepteurs, *elle agit selon un mécanisme d'action endocrine*. Elle est l'**hormone du stress**, augmentant la pression sanguine et la fréquence cardiaque.



\*\*\*. Peptides

---. Peptide possédant un récepteur à activité tyrosine-kinase : l'insuline

L'**insuline**, petit peptide à 51 acides aminés est d'origine pancréatique, sécrétée par les cellules  $\beta$  des **îlots de Langerhans**. Ses deux chaînes A et B sont liées par deux ponts disulfures ( entre les cys 7-7 et 20-19) et un pont disulfure intrachaîne dans la chaîne A.

**Hypoglycémiant**, elle favorise la consommation du glucose et son intégration dans le métabolisme énergétique (anabolique).

Elle est donc sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie.

----. Peptides possédant des récepteurs de type RCPG

Ces récepteurs n'ont aucune activité enzymatique mais sont couplés à des **protéines G** permettant le transfert du message.

- le **glucagon**

- Cette hormone est d'origine pancréatique, sécrétée par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans. Structuralement ce petit peptide de 29 acides aminés est purement linéaire, sans proline ni pont disulfure. Par son action **hyperglycémiant** son tissu cible est le foie (catabolique).

- la **parathormone**

- 84 acides aminés constituent cette **hormone hypercalcémiant**. Ses tissus cibles sont : le tissu osseux où elle augmente la résorption osseuse, le rein où elle augmente la réabsorption du calcium et diminue la réabsorption de phosphate. Donc suite à son action on observe *une augmentation de la calcémie et une diminution de la phosphorémie*.

- la **calcitonine**

- Ce peptide 32 acides aminés est sécrété par la thyroïde. Elle cible également les reins favorisant la diminution de la réabsorption du calcium et le tissu osseux induisant une inhibition de la résorption osseuse. Elle est donc **hypocalcémiant**.

- Les **hormones hypophysaires**

- La **vasopressine** est une **hormone antidiurétique** permettant l'augmentation de la pression artérielle. C'est un peptide à 9 acides aminés contenant un pont

disulfure intra chaîne entre les cystéines 1 et 6.

L'**ocytocine** est responsable de la contraction du muscle utérin et possède elle aussi 9 acides aminés avec un pont disulfure intra chaîne entre les cystéines 1 et 6.

Ces deux peptides se différencient en fait par un acide aminé : l'arginine de la vasopressine est remplacée par une leucine dans l'ocytocine. Leurs récepteurs sont différents, ceci illustre l'importance et la prégnance de la **stéréospécificité**.

- Une hormone anté-hypophysaire : l'**ACTH**
  - L'**adrénocorticotropique hormone** est un peptide de 39 acides aminés. La séquence comportant l'activité biologique est la séquence 1-24. L'ACTH cible la **lacorticosurrénale** où elle favorise la sécrétion de **glucocorticoïdes**.
- L'**angiotensine**
  - Elle est tout d'abord synthétisée dans le foie en peptide inactif, l'**angiotensinogène**. Dans la circulation sanguine il est *hydrolysé par la rénine* (synthétisée par les cellules juxtaglomérulaires du rein) en angiotensine I (10 acides aminés).  
C'est l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui donnera le peptide actif à 8 acides aminés, l'angiotensine II.  
C'est un vasoconstricteur très puissant qui stimule la sécrétion d'aldostérone par la surrénale, favorisant la réabsorption du sodium au niveau rénal (augmentation de la tension).

\*\*\*. Glycoprotéines

Seront étudiées ici des hormones anté-hypophysaires.

---. Glycoprotéine possédant un récepteur couplé à un tyrosine kinase : l'hormone de croissance

La **GH (growth hormone)** contient 191 acides aminés pour un poids de 22 kDa. Elle agit sur le foie où elle stimule la synthèse des **somatomédines**. Elles stimuleront la croissance des os longs et muscles.

---Glycoprotéines possédant des récepteurs de type RCPG

Ce sont trois hormones formées de deux sous-unités glycosylées : une  $\alpha$  commune à toutes trois et une  $\beta$  les différenciant.

Ce sont donc :

- la TSH : ou **thyroestimuline**, ciblant la thyroïde,
- la FSH : ou **hormone folliculo-stimulante**, ciblant ovaires (croissance des follicules ovariens) et testicules (spermatogenèse),
- la LH : ou **hormone lutéinisante**, ciblant ovaires (ovulation et stimulation de la sécrétion de progestérone) et testicules (sécrétion de testostérone).

### ***b. Hormones hydrophobes***

Elles peuvent franchir la bicouche lipidique et, via des récepteurs intracellulaires, transduire un message au noyau. Ce sont les hormones stéroïdes et thyroïdiennes (transportées par une protéine plasmique : la **TBG thyroxine binding protein**).

## **3. Les neurotransmetteurs**

Ces molécules hydrophiles possèdent deux types de récepteurs : des canaux ioniques ligand- dépendants et des RCPG.

### ***a. Acides aminés***

La **glycine** est un **neurotransmetteur inhibiteur du SNC**.

L'**acide glutamique** est un **neurotransmetteur activateur du SNC** agissant sur des canaux cationiques  $\text{Na}^{++}$  ou  $\text{Ca}^{++}$ . *Cela entraîne donc une dépolarisation de la membrane* (cf cours sur la neuro-physiologie).

Le **GABA** (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) est un **neurotransmetteur inhibiteur** du SNC agissant sur un canal anionique  $\text{Cl}^-$  entraînant une polarisation de la membrane.

### *b. Dérivés d'acides aminés*

L'**acétylcholine** est un **neurotransmetteur excitateur** donc à **canal cationique**  $Ca^{2+}$  et dépolarisation membranaire, agissant sur la plaque motrice des jonctions neuro-musculaires.

**Dopamine, noradrénaline, adrénaline** agissent par liaison avec des RCPG.

### *c. Peptides*

Les **enképhalines** forment une *famille de pentapeptides ne différent entre eux que par leur acide C-terminal* : **leu-enképhaline** et **met-enképhaline**. Ils agissent par des liaisons à des RCPG.

Les **endorphines** forment une *famille de peptides comportant un nombre d'acides aminés supérieurs aux enképhalines*. Ils jouent un rôle dans la **nociception** et les **mécanismes régulateurs de la douleur**. Leur origine végétale pour certaines n'est pas un obstacle à leur fixation sur les récepteurs, citons par exemple : **la morphine, l'héroïne, l'opium**.

## **VIII. Les récepteurs**

On distingue donc les récepteurs membranaires des récepteurs nucléaires. Ils ont pour points communs :

- une haute affinité pour la molécule informative,
- une stéréospécificité pour cette molécule,
- la liaison récepteur-molécule informative est réversible,
- il y a modification de la configuration spatiale du récepteur lors de la fixation de la molécule, ce qui induira la transduction du message.

### **1. Les récepteurs membranaires**

Ils peuvent produire trois types de réponse cellulaire :

- une réponse **électrophysiologique**, elle correspond aux récepteurs canaux-ioniques et permet une réponse très rapide : moins d'une seconde;
- une réponse **métabolique** responsable de modifications post-traductionnelles des protéines, donc réponse enzymatique rapide de l'ordre de la minute;

- une réponse **transcriptionnelle** activant ou inhibant l'expression de certains gènes, réponse donc plus lente se comptant en heures.

Généralement ces types de réponses se traduisent par la production d'un second messager ou de cascade de phosphorylation. Les récepteurs membranaires sont des glycoprotéines transmembranaires donc à 3 régions :

- une **extracellulaire glycosylée** reconnaissant et fixant la molécule,
- une **transmembranaire (hydrophobe)** ancrée dans la membrane,
- une **intracellulaire** responsable des événements biochimiques.

A chaque molécule informative correspond un récepteur mais une molécule informative peut avoir plusieurs récepteurs. On définit donc des familles de récepteurs liées aux trois types de réponses nous permettant de distinguer trois grands types de récepteurs :

- **récepteurs canaux-ioniques**, transduisant eux-mêmes le signal ;
- **récepteurs enzymes**, transduisant eux-mêmes le signal ;
- **récepteurs couplés** à des effecteurs distincts, nécessitant l'intervention d'autres protéines pour la transduction du signal.

#### *a. Les récepteurs canaux-ioniques*

Ce sont des protéines **transmembranaires hétéro-oligomériques** avec une région d'ancrage hydrophobe dans la membrane. Cette région forme le pore central, délimité par les sous-unités. Y passent les ions quand le récepteur est activé, ouvert. Cela confère donc aux récepteurs *canaux ioniques* une double fonction de reconnaissance du signal et d'effecteurs. Les molécules informatives des récepteurs canaux-ioniques sont des neurotransmetteurs et leurs récepteurs sont donc localisés dans les réseaux nerveux : synapses et plaques motrices. Si ce sont des cations qui passent, il y aura dépolarisation et donc activation. Si ce sont des anions qui passent, il y aura polarisation et donc inhibition.

\*\*\*. Un récepteur activateur : le récepteur nicotinique de l'acétylcholine

Il fonctionne par un **canal cationique non sélectif** faisant entrer  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  et laissant sortir  $\text{K}^+$  (avec un passage de 10.000  $\text{Na}^+$ /sec).

Il est localisé sur les plaques motrices des jonctions neuromusculaires. Son agoniste est la

nicotine, son antagoniste est le curare.

Il comporte 5 sous-unités protéiques différentes possédant chacune 4 segments transmembranaires (M1 à M4). ce sont les segments M2 qui délimitent le canal. Ces sous-unités sont : 2  $\alpha$ , une  $\beta$ , une  $\delta$ , une  $\epsilon$ . Les parties COOH et NH<sub>2</sub> des sous-unités  $\alpha$  sont extracellulaires. Ce sont les sous-unités  $\alpha$  qui comportent les sites de liaison de l'acétylcholine.

\*\*\*Un récepteur inhibiteur : le récepteur du GABA

C'est un **canal anionique sélectif** faisant entrer du Cl<sup>-</sup>. Il est exprimé au niveau du SNC. Ses agonistes sont les benzodiazépines dont le valium. La structure de base est proche de celle du récepteur nicotinique : cinq sous-unités protéiques, chacune présentant 4 segments transmembranaires (M1 à M4). Mais contrairement aux récepteurs nicotiniques, elle possède sept types de sous-unités possibles :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\pi$ ,  $\rho$ ,  $\epsilon$  ; d'où la très grande variété de récepteurs. Le GABA se fixera sur les sous-unités  $\alpha$ .

### ***b. Les récepteurs enzymes***

Ces protéines transmembranaires existent sous forme de **monomères, dimères, tétramères**. Ils possèdent une double fonction de reconnaissance du signal et d'effecteur. Selon l'activité enzymatique de leur région cellulaire, trois familles se distinguent :

- récepteurs à activité **tyrosine kinase**,
- récepteurs à activité **sérine-thréonine kinase**,
- récepteurs à activité **guanylate cyclase**.

Le NH<sub>2</sub> sera dans la partie récepteur extracellulaire et le COOH sera dans la partie intracellulaire, conduction du message.

\*\*\*. Récepteurs à activité tyrosine kinase

Deux exemples sont à connaître : le **récepteur de plusieurs facteurs de croissance** et le **récepteur de l'insuline** (et donc également ceux de l'IGF : **insulin-like growth factor**). Ces récepteurs n'ont pas de double fonction, *ils n'entraînent pas de réponse électrophysiologique*.

Le récepteur de l'insuline est un tétramère composé de deux hétérodimères  $\alpha\beta$  liés par deux

ponts disulfures, *les deux sous-unités différentes  $\alpha$  et  $\beta$  étant elles mêmes liées par un pont disulfure.*

Les deux hétéro-dimères sont liés sur les sous-unités  $\alpha$ , sous-unités extra membranaires permettant la liaison de l'insuline. La sous-unité  $\beta$  transmembranaire contient un domaine à activité tyrosine kinase dans son domaine intracellulaire responsable de la transduction du message.

Lorsque l'insuline se fixe sur les sous-unités  $\alpha$  il y a changement de **conformation spatiale**, ceci activant le domaine kinasique des deux sous-unités  $\beta$ . Les tyrosines des sous-unités  $\beta$  sont alors phosphorylées par l'influence de la sous-unité  $\beta$  opposée (autophosphorylation). Le récepteur phosphorylé va alors recruter vers la membrane une protéine substrat du récepteur pour la phosphoryler à son tour et ainsi déclencher une cascade d'événements biochimiques conduisant à la réponse adaptative. *C'est une réponse rapide, post-transcriptionnelle.*

\*\*\* Récepteurs à activité sérine-thréonine kinase

Ces récepteurs n'entraînent pas de réponse électrophysiologique. *Les récepteurs du TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) en sont un exemple.* Là aussi le tétramère est formé de quatre sous-unités transmembranaires (deux types : RI et RII) chacune ayant une activité sérine-thréonine kinase. On observe le même phénomène d'autophosphorylation des régions intracellulaires suivi de la phosphorylation des facteurs protéiques de transcription.

\*\*\* Récepteurs à activité guanylate cyclase

Les **récepteurs à activité guanylate cyclase** sont les récepteurs des **peptides natriurétiques**. Il s'agit d'un homo-dimère transmembranaire. L'activation de la guanylate cyclase en intracellulaire par la fixation du peptide en extracellulaire induit la synthèse d'un second messenger, le **GMP cyclique** (guanosine-3',5'-monophosphate) à partir de **GTP**.

*c. Les récepteurs couplés à des effecteurs distincts*

Ils n'exercent que la fonction de réception du signal et vont nécessiter l'action d'autres protéines pour la transduction du signal.

### \*\*\* Récepteurs couplés à des protéines G

Ils correspondent à des liaisons indirectes récepteur-lien-enzyme et sont également nommés **récepteurs serpentins**. C'est une protéine G, molécule de couplage, qui va faire ce lien entre le récepteur et la protéine effectrice. On distingue deux protéines effectrices principales : l'**adénylate kinase** et la **phospholipase C**. Ces nombreux récepteurs permettent la transmission de l'information. Ils sont composés de sept segments transmembranaires, région de liaison de la ou les protéines G.

Une protéine G est un hétérodimère pouvant fixer du GTP. Elle est constituée de trois sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$  et  $\beta$  étant ancrées à la membrane. La sous-unité  $\alpha$  possède une activité GTPasique lente. La protéine G est activée par fixation d'un GTP sur sa sous-unité  $\alpha$  ( $G\alpha$ -GTP) et s'inactive par hydrolyse du GTP en GDP ( $G\alpha$ -GDP). Quand il y a fixation de la molécule informative le changement de conformation spatiale se transmet à la sous-unité  $G\alpha$ . Celle-ci échange GDP contre GTP et simultanément elle se dissocie du dimère  $G\beta\gamma$ . Elle va alors activer la protéine enzymatique effectrice. Après phosphorylation et retour à la forme inactive le complexe hétérodimérique  $G\alpha$ -GDP/ $G\beta\gamma$  se reforme, la transduction s'arrête. *Ils existent plusieurs protéines G. Les  $G_{\alpha s}$  activent l'adénylate cyclase, les  $G_{\alpha i}$  l'inhibent, les  $G_{\alpha q}$  activent la phospholipase C.*

**L'adénylate cyclase** est une *protéine intégrale de la membrane à 12 segments transmembranaires. L'activité enzymatique s'effectue sur deux importants domaines intracellulaires. A partir d'ATP elle synthétise un second messenger, l'AMP cyclique. Elle va activer la protéine **kinase A** qui est également une sérine-thréonine kinase. La PKA phosphorylera des protéines cytosoliques et des protéines nucléaires.*

La **phospholipase C** est ancrée à la face interne de la membrane. Elle permet l'hydrolyse de la liaison phosphodiester du **phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate**(PIP<sub>2</sub>) produisant deux seconds messagers : l'**inositol-1,4,5-triphosphate** (IP<sub>3</sub>) libéré dans le cytosol et le diacylglycérol restant ancré dans la membrane. L'IP<sub>3</sub> est responsable de l'activation d'un canal calcique situé sur la membrane du réticulum endoplasmique, induisant la libération de Ca<sup>2+</sup> dans le cytosol. Le **diacyl-glycérol** (DAG) active la protéine kinase C (PKC), sérine-thréonine aussi nécessitant un apport de Ca<sup>2+</sup> pour s'ancrer à la membrane cellulaire.



L'adrénaline par exemple possède plusieurs récepteurs différents dont les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques couplé à une protéine *G<sub>s</sub>* et  $\beta$ -adrénergiques couplé à une protéine *G<sub>aq</sub>*.

\*\*\* Récepteurs couplés à des tyrosines kinases

Le récepteur est un monomère lié en intracellulaire à une protéine enzymatique à activité tyrosine kinase. Quand la molécule informative se fixe, le récepteur se dimérise et permet alors la phosphorylation croisée des domaines intracellulaires. Le récepteur phosphorylé va alors recruter vers la membrane des protéines substrats pour les phosphoryler à leur tour par la tyrosine kinase. Ces protéines sont des facteurs de transcription.

### **IX. Les récepteurs nucléaires**

Ils interviennent dans la modulation de la transcription des gènes. Ce sont des protéines solubles activées par la liaison de la molécule informative. Ils sont normalement localisés dans le noyau sauf le récepteur des glucocorticoïdes situé dans le cytosol. Ce sont des facteurs de transcription qui ne s'activent et donc se lient à l'ADN qu'en présence de la molécule informative.

Ils ont trois domaines principaux. Le domaine de la régulation de la transcription est dans la région N-terminale. La région C-terminale renferme le domaine de liaison de l'hormone et une région contigüe à la région N-terminale contient le domaine de liaison à l'ADN.