

COMMUNICATIONS ET SIGNALISATIONS CELLULAIRES

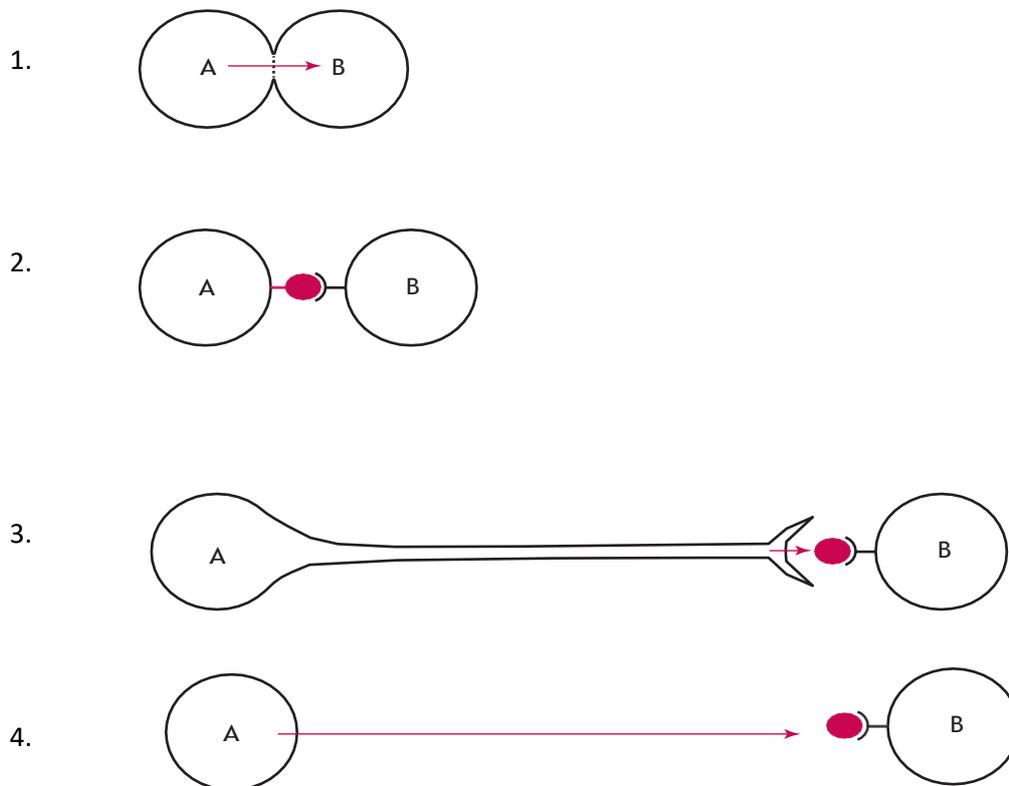
L'intégrité et la reproduction des êtres pluricellulaires sont conditionnées par la bonne coordination des activités de leurs cellules constituantes. Au cours de leur évolution, les cellules se sont en effet spécialisées et dépendent toutes du fonctionnement de chacune d'elles lors de leur activité (cette coordination est nécessaire tout au long de la période de développement jusqu'à la reproduction, sexuée ou asexuée). Ainsi, la richesse des stratégies biologiques sur les plans cellulaire et biochimique est vaste et repose sur des bases communes à savoir l'héritage de l'origine unique de toutes les formes de vie des organismes pluricellulaires afin de pouvoir assurer leurs fonctions fondamentales (nutrition, reproduction). En effet, malgré la grande diversité des récepteurs, des ligands et des cibles en aval, le nombre des voies de signalisation chez les métazoaires reste restreint par rapport à l'énorme diversité des organismes et des fonctions exercées. Ces voies peuvent différer légèrement dans les détails mais leur conservation chez tous les métazoaires, et même pour une large part chez tous les eucaryotes (chez les levures et les plantes aussi), est importante. Un tel degré de conservation démontre l'importance fondamentale de ces voies pour la survie et l'évolution des espèces. Elle suggère également un très haut degré d'intégration au niveau moléculaire, et donc de nombreuses interactions entre chacun des réacteurs de ces voies.

Communications et signalisations cellulaires

Un être humain adulte est constitué d'environ 10^{13} cellules (10 000 milliards !) toutes dérivées d'une seule, l'œuf fécondé, par divisions cellulaires successives et différenciations coordonnées, nécessaires durant le développement de l'organisme reste indispensable au cours de la vie de l'adulte. L'intégration des activités des différents types cellulaires constituant un organisme supérieur est principalement réalisée par les trois grandes fonctions de relation : le système nerveux, le système endocrinien et le système immunitaire. Cependant, aux niveaux moléculaire et cellulaire, les limites entre ces trois systèmes sont très mal élucidées car les produits et les mécanismes impliqués sont souvent communs et les interactions entre ces systèmes sont très nombreuses.

Les communications intercellulaires impliquées dans le fonctionnement de ces systèmes peuvent s'établir de trois manières différentes.

I. Les différents types de communications intercellulaires



Communications intercellulaires.

- 1.** Jonctions perméables (*gap junctions*) permettant le passage passif de molécules de faible poids moléculaire du cytoplasme d'une cellule à celui de la cellule juxtaposée (AB).
- 2.** Interactions entre protéines membranaires de cellules voisines.
- 3.** Sécrétion dans un espace intercellulaire confiné (synapse), d'une molécule (neuromédiateur) interagissant avec un récepteur membranaire spécifique situé à moins de $0,1 \mu\text{m}$ sur la cellule cible (neurone, cellule musculaire).
- 4.** Sécrétion dans la circulation d'un médiateur (hormone, facteur de croissance, cytokine) qui interagit avec un récepteur spécifique (membranaire ou intracellulaire) sur une cellule cible (B) à plusieurs mètres de distance.
- 5.** Les contacts directs entre les constituants des membranes plasmiques permettent des associations spécifiques entre types cellulaires différents et la stimulation de processus complexes d'activation, de différenciation et de routage de ces cellules.

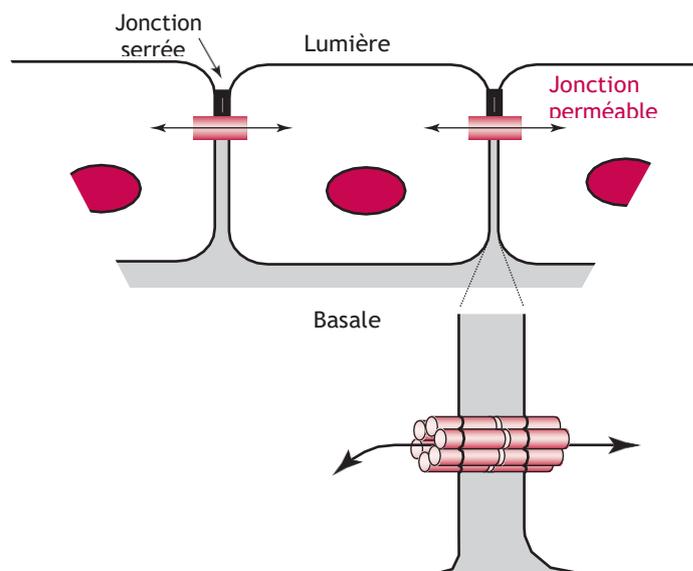
6. Par émission de molécules messagères (neuromédiateurs, hormones, cytokines, etc.) à destination de cellules cibles plus ou moins éloignées, les cellules cibles des neuromédiateurs se trouvent à proximité immédiate de leur site de libération par les cellules émettrices et la spécificité de la communication (au niveau de la synapse). Pour les hormones, les cytokines ou les facteurs de croissance, et plus encore pour les phéromones, les cellules cibles sont généralement éloignées de la cellule émettrice. La spécificité de la communication est alors entièrement due à la reconnaissance spécifique de l'hormone par la cellule cible.

II. Jonctions perméables (ou communicantes)

Les cellules voisines des multicellulaires possèdent différents types de jonctions membranaires, dont les principales sont les jonctions serrées (*tight junctions*) et les jonctions perméables (*gap junctions*). Les *tight junctions* participent à la constitution de barrières au niveau de nombreux épithéliums séparant les milieux de compositions différentes, telle la barrière testiculaire (au niveau des tubes séminifères) formée par les cellules de Sertoli contrôlent la composition du fluide séminifère dans lequel sont libérés les spermatozoïdes.

III. Connexines et connexons

Les jonctions perméables sont des structures où les membranes plasmiques de deux cellules voisines sont rapprochées (2-4 nm) et dans lesquelles des structures protéiques appelées connexons, formées de 6 connexines dans chacune des membranes plasmiques, s'associent pour constituer des demi-canaux qui se connectent pour former des pores d'environ 1,5 nm de diamètre permettant le passage passif des



molécules de petite taille ($< 1\ 500$ Da) du cytoplasme d'une cellule à celui de l'autre

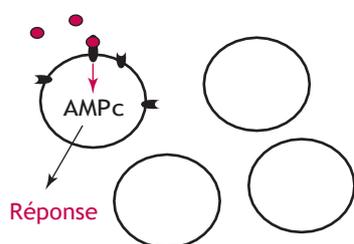
Contactos intercellulaires directs : jonctions serrées et jonctions perméables dans un épithélium.

Les jonctions perméables sont formées de connexons qui sont deux hexamères associés de molécules de connexines.

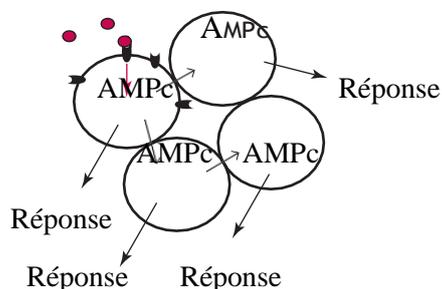
Ces jonctions paraissent importantes pour la coordination des réponses de groupes de cellules d'un même type à une hormone. Ainsi, lorsque seulement une partie des cellules de granulosa d'ovaire de rat possédaient des récepteurs à l'hormone lutéinisante (LH), toutes y répondent lorsqu'elles sont en contact mais pas lorsqu'elles sont dispersées. En outre, la LH, *via* l'AMPc, stimule l'établissement de ces jonctions et que, les cellules portant les récepteurs de LH recrutent celles qui en sont épourvues. Ce type de communication ne permet donc pas le passage de protéines mais autorise une coopération métabolique entre les cellules voisines, ainsi que le passage de molécules de petite taille jouant des rôles importants dans la transduction intracellulaire des messages intercellulaires dits « seconds messagers », comme l'AMPc, l'IP3, et l'ion Ca^{++} sans oublier le passage de ARN au travers de ces jonctions perméables.

Chez les mammifères, il existe une vingtaine de gènes codant des connexines et les connexons sont homo ou hétéromériques. La composition des connexons en différentes connexines affecte leurs propriétés de perméabilité ainsi que leurs interactions avec différentes autres protéines (tubuline, actine, spectrine, drebine, protéines des jonctions serrées ou des jonctions d'adhésion, cadhérines, caténines, ainsi qu'avec des récepteurs ionotropiques). Alors que, les connexines subissent des modifications post-traductionnelles (phosphorylations, déphosphorylations) qui influencent leurs propriétés.

Hormone



Hormone



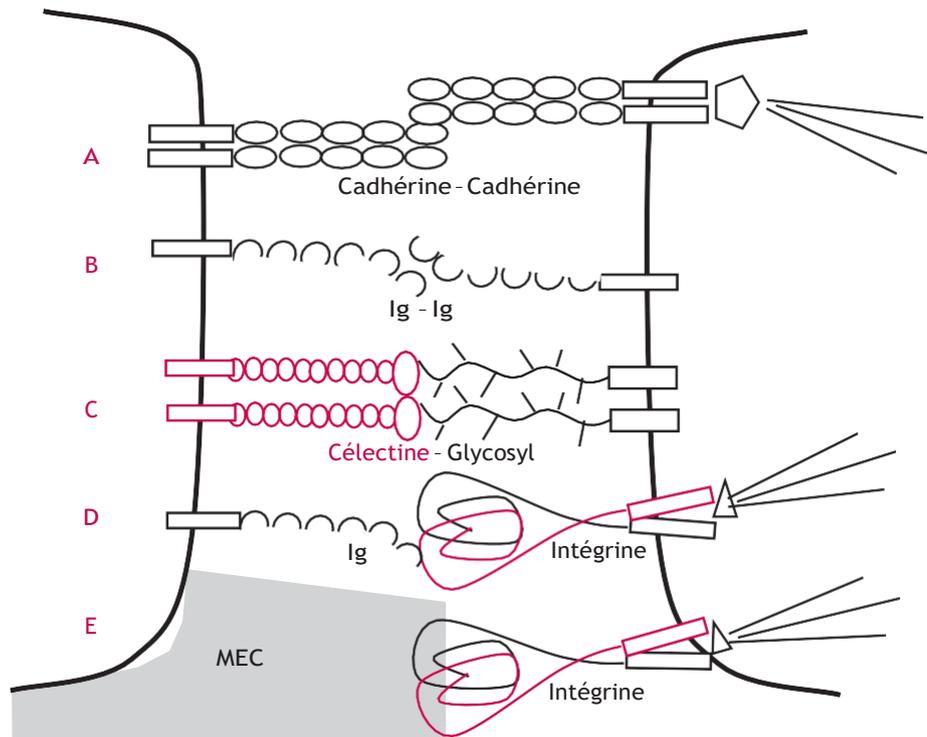
Coordination et amplification de la réponse à une hormone par passage du second messager intracellulaire d'un cytoplasme à l'autre *via* les jonctions perméables.

Lorsque les cellules sont dispersées (à gauche), seule la cellule possédant des récepteurs répond à l'hormone. Lorsque les cellules sont contiguës et communiquent *via* des jonctions perméables, les cellules sans récepteurs répondent également grâce au passage du second messager (AMPc) dans leurs cytoplasmes.

L'établissement de jonctions communicantes autorisant le passage de messagers cytoplasmiques entre les cellules d'un tissu permet une coordination plus précise de leurs réponses, ainsi qu'une amplification plus importante de la réponse au signal. Ce type de couplage est particulièrement important pour les types cellulaires dont les réponses doivent être synchrones pour exercer leurs actions physiologiques (contractions des cellules musculaires cardiaques, péristaltisme des cellules intestinales, etc.).

IV. Interactions membranaires

Les membranes plasmiques de toutes les cellules portent des protéines d'adhérence permettant des interactions transitoires ou permanentes avec d'autres cellules ou la matrice extracellulaire. qui constituent des éléments importants de régulation des réponses cellulaires des organismes pluricellulaires en particulier au cours du développement. Les cellules ayant commencé leur différenciation en neurone sensitif inhibent cette même différenciation chez leurs voisines. Les interactions à courte distance peuvent néanmoins être indirectes. Ainsi, les cellules de Sertoli et les cellules myoïdes péricubulaires du testicule produisent différents éléments de la matrice extracellulaire de la membrane basale qui les sépare. Les propriétés biologiques de la cellule de Sertoli sont très sensibles à la composition et à la structure de cette membrane basale. L'action des cellules myoïdes sur les cellules de Sertoli s'exerce donc au travers de leur production de protéines constitutives de la matrice extracellulaire. Les interactions entre protéines membranaires des cellules jouent également un rôle considérable dans la fonction immunitaire et les régulations des activités des diverses cellules de ce système. Des points communs existent, cependant, entre ces protéines membranaires et les récepteurs hormonaux et des facteurs de croissance ou des neuromédiateurs.

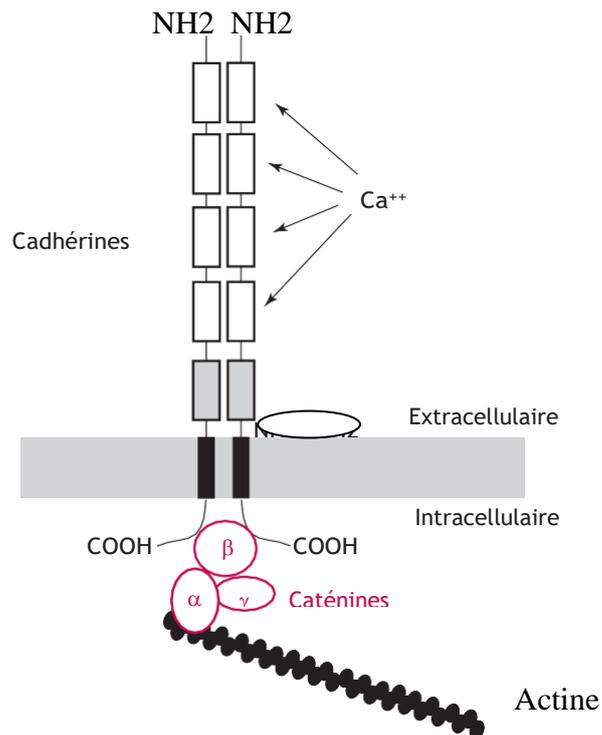


Classes majeures de protéines membranaires d'adhésion cellulaire.

A : interaction cadhérine-cadhérine ; **B :** interaction Ig-Ig ; **C :** interaction sélectine- protéine hyperglycosylée ; **D :** interaction Ig-intégrine ; **E :** interaction MEC-intégrine.

Cadhérines

Les cadhérines sont des protéines transmembranaires impliquées de manière très importante dans les interactions directes entre cellules. Ces protéines établissent essentiellement des interactions intercellulaires homophiles entre cadhérines du même type et semblent principalement connectées, du côté intracellulaire, aux microfilaments d'actine et aux filaments intermédiaires du cytosquelette au travers des caténines, en particulier la β -caténine.



Cadhérines et caténines sont des protéines qui assurent un continuum entre les cytosquelettes de cellules voisines en interaction.

Protéines d'adhésion apparentées aux immunoglobulines : CAM ou *cell adhesion molecule*.

Les CAM (*cell adhesion molecule*) sont apparentées aux immunoglobulines dans leur partie N-terminale extracellulaire. Elles établissent surtout des interactions homophiles mais également avec des intégrines ou avec la matrice extracellulaire (MEC).

Sélectines

Les sélectines sont des protéines d'adhésion, dans le système circulatoire des vertébrés (endothélium vasculaire et cellules sanguines) et qui interagissent avec des motifs saccharidiques des protéines membranaires hyperglycosylées. Ces interactions des sélectines avec leurs ligands jouent un rôle crucial dans l'adhésion initiale des leucocytes à l'endothélium. Secondairement, leur coopération avec des intégrines et des immunoglobulines membranaires va conduire à un ciblage plus précis de l'action du leucocyte au cours de l'inflammation. Les sélectines paraissent donc spécifiques du système immunitaire acquis, spécifique des vertébrés.

Intégrines

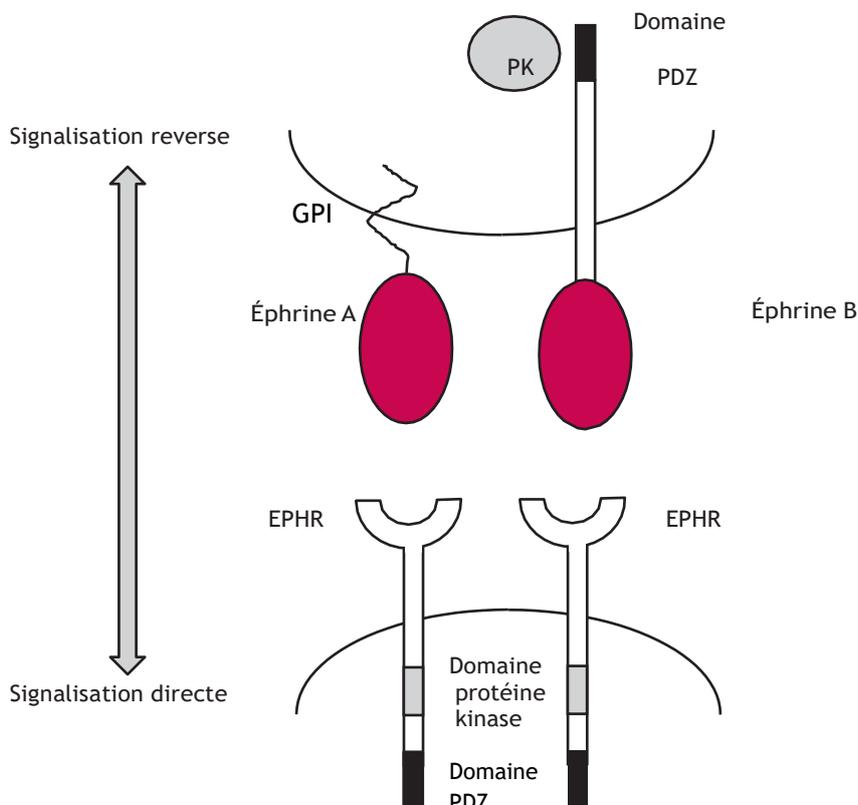
La famille des intégrines compte une vingtaine de membres dont la fonction majeure est de connecter, physiquement et fonctionnellement, le cytosquelette des cellules aux protéines extracellulaires d'adhésion de la matrice extracellulaire.

Une très courte séquence Arg-Gly-Asp (RGD dans le code à une lettre) constitue un motif

fonctionnellement important dans les protéines de la MEC (fibronectines, laminines, collagènes...) pour leur liaison aux intégrines.

Les éphrines et leurs récepteurs

La famille des récepteurs des éphrines (EPHR) ont pour ligands non pas des molécules solubles mais des protéines transmembranaires, les éphrines (figure 7). De ce fait, les signalisations par ces voies concernent des interactions directes cellule-cellule et les mieux connues sont celles impliquées dans le développement du système nerveux et la plasticité neuronale mais également dans l'angiogénèse. On compte 14 EPHR et 8 éphrines chez les mammifères



Éphrines et récepteurs des éphrines. Les interactions intercellulaires via ces molécules conduisent à des signalisations dans les deux sens, direct et reverse.

Les EPHR sont des récepteurs à activité tyrosine kinase

Les éphrines sont des protéines membranaires et les éphrines B sont même transmembranaires et interagissent directement *via* leur domaine PDZ intracellulaire avec des tyrosine kinases cytoplasmiques et les stimulent. Les éphrines B sont également présentées dans le chapitre concernant les récepteurs directement couplés à des tyrosine kinases. En effet, les interactions cellulaires *via* les couples éphrine-EPHR conduisent à des phénomènes d'attraction puis de répulsion cellulaire qui permettent l'établissement des

contacts synaptiques spécifiques entre neurones ou entre neurones et astrocytes *via* le phénomène de guidage axonal.

Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et TcR

Les protéines du CMH jouent un rôle essentiel dans les interactions cellulaires permettant les réponses immunitaires spécifiques chez les vertébrés.

5. Messagers intercellulaires

Ces molécules sont secrétées par une cellule émettrice (A) et vont se lier à un récepteur de la cellule cible (B) située à une distance très variable de la cellule A.

Neuromédiateurs

Dans le cas du système nerveux, la communication entre la cellule émettrice et la cellule réceptrice se réalise au niveau de structures spécialisées, les synapses. Les neurones sont des cellules hautement différenciées formées d'un corps cellulaire, de dendrites et d'un axone. Les synapses sont établies entre les axones des cellules émettrices (A) et les corps cellulaires ou les dendrites des cellules réceptrices (B). Les neurones excités transmettent un signal électrique le long de leur axone. Ce signal provoque, au niveau de la synapse, la libération d'un médiateur (neuromédiateur ou neurotransmetteur). Celui-ci, en se liant à un récepteur de la cellule réceptrice (sur le corps cellulaire ou une dendrite d'un neurone ou sur la plaque neuromusculaire d'une cellule musculaire), provoquera l'excitation de cette dernière. La cellule réceptrice conduira à son tour le signal électrique (neurone) ou se contractera (muscle).

Hormones, cytokines, facteurs de croissance

À l'inverse des neuromédiateurs, ces messagers intercellulaires sont secrétés dans la circulation générale. Ils subissent ainsi une dilution énorme et sont mélangés à un très grand nombre d'autres molécules présentes à des concentrations considérablement supérieures. La spécificité du message de la cellule A vers la cellule B ne repose donc sur aucun câblage pré-établi mais uniquement sur la spécificité de l'interaction du messenger avec la cellule cible.

Ces médiateurs « long courrier » ont de très nombreux points communs au niveau biochimique. Beaucoup d'entre eux appartiennent à plusieurs catégories (hormone, neuromédiateur, cytokine) car la distinction entre elles repose essentiellement sur le type d'action du médiateur. De ce fait, l'appartenance à l'une ou l'autre, dépend surtout de la cellule réceptrice (neurone, lymphocyte, glande.) et de la nature de sa réponse (sécrétion, division.).

Facteurs paracrines

L'action paracrine ne se distingue de l'action des messagers « long courrier » que par leur rayon d'action. Les facteurs paracrines sont secrétés dans le milieu intercellulaire et n'agissent que sur les cellules voisines de la cellule émettrice ou situées à proximité. Si les cellules cibles sont du même type que la cellule émettrice, on parle alors de facteurs autocrines. De nombreux facteurs paracrines étaient déjà connus comme messagers circulants et leur action peut être aussi bien de type hormonal que de type facteur de croissance. Néanmoins, on observe un certain nombre de molécules paracrines dont on n'a jamais décrit d'action à longue distance *via* la circulation générale.

Phéromones

Dans le cas des phéromones, les cellules émettrices (A) et réceptrices (B) n'appartiennent plus au même individu mais à des individus distincts. Les cellules A et B peuvent être éloignées, dans les cas les plus spectaculaires, de plusieurs kilomètres. Les phéromones sont excrétées directement dans l'air ou dans un fluide émis par l'organisme (urine, sueur, liquide amniotique, sécrétions occipitales). La réception de ces messages chimiques olfactifs s'effectue au niveau des fosses nasales chez les mammifères ou des antennes chez les insectes. De nombreuses phéromones sont très volatiles et présentent donc des structures très différentes de celles des autres messagers. Les mécanismes de réception des messages et de transduction membranaire des signaux paraissent néanmoins assez similaires à ceux des autres médiateurs.