



4^e édition

Communications **et** signalisations cellulaires

Yves Combarous

TEC
& DOC

Lavoisier

Communications et signalisations cellulaires

4^e édition

Communications et signalisations cellulaires

4^e édition

Yves Combarrous

Directeur de recherche émérite au CNRS



www.editions.lavoisier.fr

Chez le même éditeur

Le technicien d'analyses biologiques (Coll. « Guide théorique et pratique »)
J. Béraud, coord., 2^e édition, 2013

Biochimie
J. Berg, J. Tymoczko, L. Stryer, 7^e édition, 2013

Immunologie (Coll. « De la biologie à la clinique »)
L. Chatenoud, J.-F. Bach, 6^e édition, 2012

L'essentiel de la biologie cellulaire
B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, 3^e édition, 2012

Biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives (Coll. « De la biologie à la clinique »)
G. Durand, J.-L. Beaudeau, 2^e édition, 2011

Atlas de poche de biochimie humaine (Coll. « Atlas de poche »)
J. Koolman, K.H. Röhm, 4^e édition, 2011

Biologie moléculaire de la cellule
B. Alberts, J. Wilson, 5^e édition, 2011

Atlas d'histologie : cytologie, histologie, anatomie microscopique
J. Sobotta, U. Welsch, 2002

Direction éditoriale : Emmanuel Leclerc

Édition : Céline Poiteaux

Fabrication : Estelle Perez

Mise en pages et couverture : Compo-Méca, 64990 Mouguerre

Table des matières

Introduction

1. Les différents types de communications intercellulaires.....	3
2. Jonctions perméables (ou communicantes)	3
3. Connexines et connexons	4
4. Interactions membranaires	5
4.1. Cadhérines	7
4.2. Protéines d'adhésion apparentées aux immunoglobulines : CAM ...	8
4.3. Sélectines.....	8
4.4. Intégrines	8
4.5. Les éphrines et leurs récepteurs.....	10
4.6. Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et TcR.....	11
5. Messagers intercellulaires	12
5.1. Neuromédiateurs.....	12
5.2. Hormones, cytokines, facteurs de croissance.....	12
5.3. Facteurs paracrines.....	13
5.4. Pheromones	13

Chapitre 1

Structure et structure-activité des médiateurs

1. Dérivés d'acides aminés	16
1.1. Acides aminés	16
1.1.1. Amines	16
1.1.2. Catécholamines.....	17
1.1.3. Indolamines.....	18
1.2. Hormones thyroïdiennes.....	19
1.3. Médiateurs peptidiques	22
1.3.1. TRH.....	22
1.3.2. Enképhalines	23
1.3.3. Ocytocine et vasopressine.....	23
1.3.4. GnRH.....	23
1.3.5. FMRFamide	25
1.3.6. Ghreline	25
1.4. Médiateurs protéiques.....	26
1.4.1. Famille de l'insuline	26
1.4.2. Famille des cytokines.....	27

1.4.3. Dérivés de la pro-opiomélanocortine	29
1.4.4. Famille de l'EGF et du TNF- α	30
1.4.5. Famille de l'hormone hyperglycémiant de crustacés	30
1.5. Hormones glycoprotéiques.....	31
1.5.1. Gonadotropines et TSH	31
1.5.2. Super-famille du TGF- β	35
1.6. Médiateurs lipoprotéiques	38
2. Dérivés lipidiques.....	40
2.1. Stéroïdes.....	40
2.1.1. Stéroïdogénèse des vertébrés.....	40
2.1.2. Stéroïdogénèse des invertébrés.....	42
2.1.3. Phytostéroïdes	43
2.1.4. Vitamines D	43
2.2. Autres médiateurs lipidiques.....	44
2.2.1. Cannabinoïdes.....	44
2.2.2. Eicosanoïdes	44
2.2.3. Sphingosine-1-phosphate.....	46
2.2.4. Phosphoglycérolipides.....	47
2.2.5. Isoprénoïdes	47
3. Autres médiateurs	49
3.1. Acétylcholine	49
3.2. Purines.....	49
3.3. Médiateurs gazeux (gasotransmetteurs).....	50
3.3.1. Éthylène.....	50
3.3.2. Monoxyde d'azote (NO).....	50
3.3.3. Hydrogène sulfureux (H ₂ S).....	50
3.4. Hormones végétales.....	51
3.4.1. Cytokinines	51
3.4.2. Acide jasmonique.....	51
3.4.3. Gibbérélines et acide abscissique	51

Chapitre 2

Les acteurs des voies de signalisation

1. Récepteurs.....	53
1.1. Récepteurs membranaires	54
1.1.1. Récepteurs à sept domaines transmembranaires (GPCR).....	55
1.1.2. Récepteurs kinases.....	56
1.1.3. Récepteurs directement ou indirectement couplés à des kinases	57
1.1.4. Récepteurs enzymes non kinases.....	58
1.1.5. Récepteurs canaux ioniques.....	58
1.2. Récepteurs nucléaires.....	58
1.2.1. Type I (ou NR3).....	59
1.2.2. Type II (ou NR1).....	59
1.2.3. Type III (ou NR2).....	59
1.2.4. NR4 et NR5	59

2. Protéines G	59
2.1. Protéines G monomériques	60
2.1.1. Famille Rab	61
2.1.2. Famille Ras	61
2.1.3. Famille Rac/Rho	61
2.1.4. Famille Ran	61
2.1.5. Famille Arf	61
2.2. Protéines G hétérotrimériques	61
2.2.1. Protéines Gs	63
2.2.2. Protéines Gi	63
2.2.3. Protéines G _{0/q}	63
2.2.4. Protéine G _{12/13}	63
2.2.5. Protéine Gt (transducine)	64
2.2.6. Protéine Golf	64
2.2.7. Protéine Gh	64
3. Protéine kinases et protéine phosphatases	64
3.1. Ser/ Thr protéine kinases	65
3.1.1. Famille AGC	65
3.1.2. Famille CMGC	66
3.1.3. Famille CamK	66
3.1.4. Famille STKR	67
3.1.5. Famille PIKK	67
3.2. Tyr protéine kinases	67
3.2.1. Famille TK	67
3.2.2. Famille TKL	67
3.3. Spécificité catalytique des protéine kinases	68
3.4. Interactome des protéine kinases (module d'interaction et site catalytique)	69
3.5. Classification des protéine phosphatases	70
3.6. Interactome des protéine phosphatases (module d'interaction et site catalytique)	70
4. Ubiquitine-ligases	70
5. O-GlcNAc-transférase	72
6. Protéines d'échafaudage	72
6.1. Organisation modulaire des protéines d'échafaudage	73
6.1.1. Bromodomaine (BRD)	75
6.1.2. Domaines de liaison à l'ubiquitine (UBD)	76
6.1.3. Domaine FERM (<i>four point one, ezrin, radixin, moesin</i>)	77
6.2. Quelques exemples de protéines d'échafaudage	78
6.2.1. AKAP	78
6.2.2. Protéines d'échafaudage des modules MAPK	79
6.2.3. 14-3-3	80
6.2.4. PELP-1	80
6.2.5. RACK1	81
6.2.6. Grb2	81
6.2.7. IRS1-4	81
6.2.8. FRS2	82

6.2.9. LAT.....	82
6.2.10. p62/sequestosome 1	83
6.2.11. Région non catalytiques de protéine kinases et pseudo-kinases.....	84
6.2.12. Ankyrine.....	84
6.2.13. Rafts membranaires	85
7. Seconds messagers	85
8. Micro-ARN (miR).....	86

Chapitre 3

Structures et mécanismes d'action des récepteurs membranaires

Récepteurs à sept domaines transmembranaires	94
1. Structure-activité des R7TM et de leurs effecteurs.....	94
1.1. Propriétés des R7TM.....	95
1.1.1. Structure générale des R7TM.....	95
1.1.2. Classification des R7TM	97
1.1.3. Modalités de liaison des ligands aux R7TM	98
1.1.4. Dimérisation des R7TM.....	100
1.2. Protéines G hétérotrimériques	105
1.2.1. Structure des protéines G hétérotrimériques	106
1.2.2. Interactions des protéines G hétérotrimériques avec la membrane plasmique	108
1.2.3. Voies d'activation des protéines G hétérotrimériques.....	110
1.2.4. Voies de transduction des protéines G hétérotrimériques	113
1.2.5. Pharmacologie des protéines G hétérotrimériques.....	116
1.3. Autres ligands des R7TM.....	118
1.3.1. Arrestine	118
1.3.2. GASP	119
1.3.3. Homer	119
1.3.4. Protéines 14-3-3	120
1.3.5. APPL	120
1.4. Enzymes-effecteurs sous contrôle des sous-unités α_{GTP}	121
1.4.1. Adénylate cyclases	121
1.4.2. Phospholipases C.....	129
1.4.3. Autres phospholipases.....	133
1.4.4. GMPc-phosphodiesterase rétinienne	133
1.4.5. Src.....	134
1.5. Enzymes effecteurs sous contrôle des complexes $\beta\gamma$	135
1.5.1. Phospholipases C β	135
1.5.2. GRK2 et GRK3	136
1.5.3. Adénylate cyclases II, IV et VII.....	137
1.5.4. Canaux ioniques.....	137
1.5.5. Autres.....	138
1.6. Enzymes effecteurs de la voie Rho-ROCK dépendante de G12/13 ..	139
1.7. Enzymes effectrices des R7TM à corécepteurs	140
1.7.1. Récepteurs de Wg et Wnt (Frizzled).....	140
1.7.2. Récepteur de Hedgehog/Sonic Hedgehog	140

2. Voies de signalisation intracellulaires des R7TM	144
2.1. Voies de signalisation de l'AMP cyclique	144
2.1.1. Régulation de la synthèse de l'AMPc.....	144
2.1.2. Régulation de la dégradation de l'AMPc	144
2.1.3. Phosphodiesterases des nucléotides cycliques	145
2.1.4. Mécanismes d'action de l'AMP cyclique.....	150
2.2. Voies de signalisation des phosphoinositides	166
2.2.1. Régulation de la biosynthèse de DAG et IP3	166
2.2.2. Régulation de la dégradation de DAG et IP3.....	167
2.2.3. Mécanisme d'action du 1,2-diacylglycérol (DAG).....	168
2.2.4. Mécanismes d'action de l'IP3	174
2.2.5. Voies de l'acide arachidonique et autres dérivés lipidiques	175
2.3. Voies de signalisation du calcium.....	176
2.3.1. Ca ⁺⁺ -ATPases.....	176
2.3.2. Canaux calciques de la membrane du réticulum endoplasmique	177
2.3.3. Canaux calciques de la membrane plasmique	180
2.3.4. Mécanismes d'action du Ca ⁺⁺	184
2.3.5. Cibles des signaux calciques.....	185
2.3.6. Influence du Ca ⁺⁺ sur d'autres voies de signalisation	187
2.4. Voies des R7TM <i>Frizzled</i> (voie Wnt)	187
2.4.1. Voie canonique <i>via</i> la β -caténine.....	188
2.4.2. Voies non canoniques PCP et Wnt/Ca ⁺⁺	190
2.4.3. Rôle pivot de <i>Dishevelled</i>	191
2.5. Voie Hedgehog <i>via</i> la protéine 7TM Smo.....	191
2.5.1. Mécanisme d'action de Smo sur le complexe SuFu-Gli	192
2.5.2. Polymorphisme des acteurs de la voie chez les mammifères ..	193
2.6. Actions des R7TM indépendantes des protéines G.....	194
2.6.1. <i>Via</i> des protéines d'échafaudage à domaines PDZ.....	194
2.6.2. <i>Via</i> des protéines d'échafaudage sans domaine PDZ.....	195
2.6.3. <i>Via</i> l'arrestine	196
2.6.4. <i>Via</i> la protéine SET (récepteur M3 muscarinique et récepteur de la GnRH)	197
Récepteurs à un domaine transmembranaire	198
1. Récepteurs tyrosine kinases.....	198
1.1. Structures des récepteurs tyrosine kinases.....	198
1.2. Signalisation des récepteurs de la famille de l'EGFR (ErbB).....	202
1.2.1. Liaison du ligand et dimérisation des récepteurs ErbB.....	202
1.2.2. Activation et phosphorylation des récepteurs ErbB après dimérisation	204
1.2.3. Transduction après dimérisation des récepteurs ErbB	204
1.2.4. Extinction de la réponse.....	207
1.2.5. <i>Cross-talks</i>	208
1.3. Signalisation du récepteur de l'insuline.....	209
1.3.1. Liaison de l'insuline à son récepteur	209
1.3.2. Interaction des sous-unités et autophosphorylation	209
1.3.3. Mécanisme d'action du récepteur de l'insuline.....	210

1.3.4. Impact de l'insuline sur les transporteurs du glucose	219
1.4. Analyse génétique de la voie Sevenless chez la drosophile	222
1.5. Récepteurs des éphrines	223
2. Récepteurs sérine/thréonine-kinases	225
2.1. Récepteurs des ligands de la famille du TGF- β	225
2.1.1. Expression des récepteurs	225
2.1.2. Constitution des récepteurs	226
2.1.3. Mécanismes de dimérisation des récepteurs	227
2.1.4. Régulations de la liaison des ligands de la famille TGF- β	228
2.2. Protéines Smad	230
2.2.1. Phosphorylation et activation des protéines Smad.....	230
2.2.2. Activité des Smad.....	232
2.3. Sérine/thréonine kinases transmembranaires végétales.....	235
3. Récepteurs histidine kinases.....	236
3.1. Bactéries.....	236
3.2. Levures.....	236
3.3. Plantes	237
4. Récepteurs catalytiques non kinases	238
4.1. Récepteurs guanylate cyclase	238
4.1.1. Guanylate cyclase.....	238
4.1.2. Mécanismes d'action du GMP cyclique	240
4.2. Récepteurs protéine phosphatases	243
5. Récepteurs couplés directement à des kinases	243
5.1. Récepteurs des cytokines, interférons et interleukines.....	244
5.1.1. Structures des récepteurs.....	244
5.1.2. Voie canonique JAK-STAT.....	247
5.1.3. Voies JAK-STAT non canoniques	251
5.2. Récepteurs des antigènes	252
5.2.1. Récepteurs BcR.....	253
5.2.2. Récepteurs des lymphocytes T (TcR).....	254
5.2.3. Récepteurs FcR	256
5.3. Intégrines	256
5.4. Éphrines B.....	257
6. Récepteurs couplés indirectement à des kinases	258
6.1. Récepteurs de la famille du récepteur du TNF (TNFR).....	259
6.1.1. TNFR.....	260
6.1.2. Fas	261
6.2. Récepteurs TIR (Toll/TLR-IL-1R)	262
6.2.1. Toll TLR.....	262
6.2.2. Récepteur de l'interleukine 1 (IL-1R)	266
6.3. Récepteurs de la voie Imd	266
7. Récepteurs canaux et canaux ioniques.....	268
7.1. Récepteurs canaux ligand-dépendants.....	268
7.1.1. Récepteurs à boucle Cys	268
7.1.2. Récepteurs ionotropiques du glutamate (iGluR).....	271
7.1.3. Récepteurs canaux dépendants de l'ATP extracellulaire (P2X).....	274

7.2. Canaux voltage-dépendants	274
7.2.1. Canaux potassiques voltage-dépendants (K_v)	275
7.2.2. Canaux potassiques « <i>inward rectifier</i> » (K_{ir})	275
7.2.3. Canaux sodiques voltage-dépendants (Na_v)	275
7.2.4. Canaux calciques voltage-dépendants (Ca_v)	275
7.2.5. Interactions entre canaux voltage-dépendants	276
7.3. Récepteurs canaux activés par des médiateurs intracellulaires	277
7.3.1. Récepteur de l'IP3 (IP3R)	277
7.3.2. Récepteur de la ryanodine (RyR)	278
7.3.3. Canaux chlorure calcium-dépendants (CaCC).....	279
7.3.4. Canaux chlorure AMPc/PKA-dépendants	279
7.3.5. Canaux dépendant indirectement de GPCR (via leurs seconds messagers)	280
8. Récepteurs couplés à des protéases	281
8.1. Récepteurs apoptogènes	281
8.2. Récepteurs activés par protéolyse.....	282
8.2.1. Récepteurs Notch	282
8.2.2. ErbB4.....	284
8.2.3. Récepteur de la thrombine	284
9. Récepteurs membranaires des stéroïdes.....	284
9.1. Récepteurs membranaires de la progestérone	285
9.2. Récepteurs membranaires œstrogéniques	286
9.2.1. ER nucléaires (nER)	286
9.2.2. ER spécifiques de la membrane plasmique (pmER).....	286
9.3. Récepteurs membranaires androgéniques	287
9.4. Récepteurs PPAR- γ membranaires	288

Chapitre 4

Structures et mécanismes d'action des récepteurs nucléaires

1. Structure générale des récepteurs nucléaires	290
1.1. Organisation en domaines des récepteurs nucléaires	291
1.1.1. Approches expérimentales des relations structure-fonction ...	291
1.1.2. Parentés structurales et classification des récepteurs nucléaires	293
1.1.3. Dimérisations homologues ou hétérologues des récepteurs nucléaires	295
1.2. Domaines structuraux des récepteurs nucléaires.....	295
1.2.1. Domaine de liaison des ligands : domaine E.....	296
1.2.2. Fonction chaperone des protéines de choc thermique (HSP) .	298
1.2.3. Récepteurs orphelins	299
1.2.4. Transformation et localisation des récepteurs	300
1.2.5. Dimérisation des récepteurs	304
2. Liaison des récepteurs à l'ADN et activation transcriptionnelle	308
2.1. Identification des domaines de liaison et d'activation	308
2.1.1. Identification du domaine C	308
2.1.2. Structure en doigts de zinc du domaine C.....	309
2.1.3. Domaines d'activation transcriptionnelle	312

2.2. Structuration des interactions fonctionnelles par l'ADN.....	314
2.2.1. Éléments géniques de réponse à l'hormone (HRE).....	314
2.2.2. Interactions fonctionnelles des domaines de liaison (régions C et E).....	318
2.2.3. Coopérativités d'association	318
3. Mécanismes de régulations transcriptionnelles.....	329
3.1. Assemblage du complexe d'initiation de la transcription.....	329
3.2. Interactions des récepteurs nucléaires et du complexe d'initiation de la transcription	330
3.2.1. Interactions directes	330
3.2.2. Interactions indirectes	330
3.3. Mécanismes moléculaires des activations et répressions	332
3.3.1. Rôle des ligands	332
3.3.2. Rôles des isoformes.....	332
3.3.3. Dynamique des actions des cofacteurs	333
3.4. Modifications post-traductionnelles des récepteurs nucléaires.....	333
3.4.1. Phosphorylation des récepteurs nucléaires	333
3.4.2. Ubiquitinylation, sumoylation des récepteurs nucléaires.....	335
4. Cas particulier du récepteur du florigène	336
5. Conclusion.....	337

Chapitre 5

Physiologie et pathologies des voies de signalisation

1. Intégrations et impacts sur les grandes fonctions cellulaires	339
1.1. Cycle cellulaire.....	341
1.1.1. Mitose	342
1.1.2. Méiose	345
1.2. Métabolisme cellulaire	348
1.2.1. Catabolisme et anabolisme.....	348
1.3. Mort cellulaire	350
1.3.1. Nécrose	350
1.3.2. Nécroptose	350
1.3.3. Apoptose	351
1.4. Horloge moléculaire de la cellule.....	352
2. Dérèglements et pathologies.....	353
2.1. Maladies auto-immunes.....	353
2.2. Oncogènes, proto-oncogènes et suppresseurs de tumeurs.....	355
2.2.1. Oncogènes.....	355
2.2.2. Suppresseurs de tumeurs	359
2.2.3. Implication de coactivateurs	360
2.3. Perturbateurs endocriniens	360
2.3.1. DES	361
2.3.2. BPA.....	362

Lexique	363
----------------------	-----

Index	379
--------------------	-----

Introduction

Les premiers organismes monocellulaires procaryotes (c'est-à-dire sans noyau) sont apparus sur terre il y a environ 3,5 milliards d'années, soit environ 1 milliard d'années après la formation de notre planète. Les plus anciens fossiles d'organismes unicellulaires eucaryotes (possédant un noyau) datent d'environ 1,5 milliard d'années. Les êtres pluricellulaires tous eucaryotes, les métazoaires (animaux) et les plantes ne sont apparus qu'il y a 900 millions d'années environ. Depuis lors, leur énorme diversification et leur adaptation à de nombreux biotopes indiquent bien que l'association des cellules pour constituer des êtres plus complexes est une voie performante d'évolution. Il serait néanmoins faux d'écrire qu'il s'agit obligatoirement de la meilleure voie car les êtres monocellulaires ont continué d'évoluer et à se diversifier et pourraient sans doute, dans quelques millions ou milliards d'années, survivre aux êtres pluricellulaires.

L'intégrité et la reproduction des êtres pluricellulaires sont conditionnées par la bonne coordination des activités de leurs cellules constituantes. Au cours de l'évolution, les cellules de ces organismes se sont en effet spécialisées et dépendent toutes du fonctionnement de chacune d'elles au bon niveau d'activité et au bon moment. Cette coordination est évidemment nécessaire tout au long de la période de développement de l'organisme jusqu'à sa reproduction, sexuée ou asexuée. La richesse des stratégies biologiques mises en œuvre par les organismes pluricellulaires pour assurer leurs fonctions fondamentales (nutrition, reproduction) est immense. Sur les plans cellulaire et biochimique, ces stratégies reposent néanmoins sur des schémas de base communs qui sont l'héritage de l'origine unique de toutes les formes de vie sur notre planète. En effet, malgré la grande diversité des récepteurs, des ligands et des cibles en aval, le nombre des voies de signalisation chez les métazoaires est 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 (c'est-à-dire aussi chez les levures et les plantes), est extraordinaire. 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 acteurs de ces voies, ce qui interdit de trop grandes fantaisies évolutives à ces acteurs.

Dans cet ouvrage, la majorité des données mentionnées provient de l'étude des vertébrés, et plus particulièrement des mammifères et de l'espèce humaine. Néanmoins, à des variantes près, elles sont également valides pour les invertébrés et dans de nombreux cas, pour les végétaux. 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. Cette coordination nécessaire 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. Aux niveaux moléculaire et cellulaire, les frontières entre ces trois systèmes sont très floues 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 (figure 1).

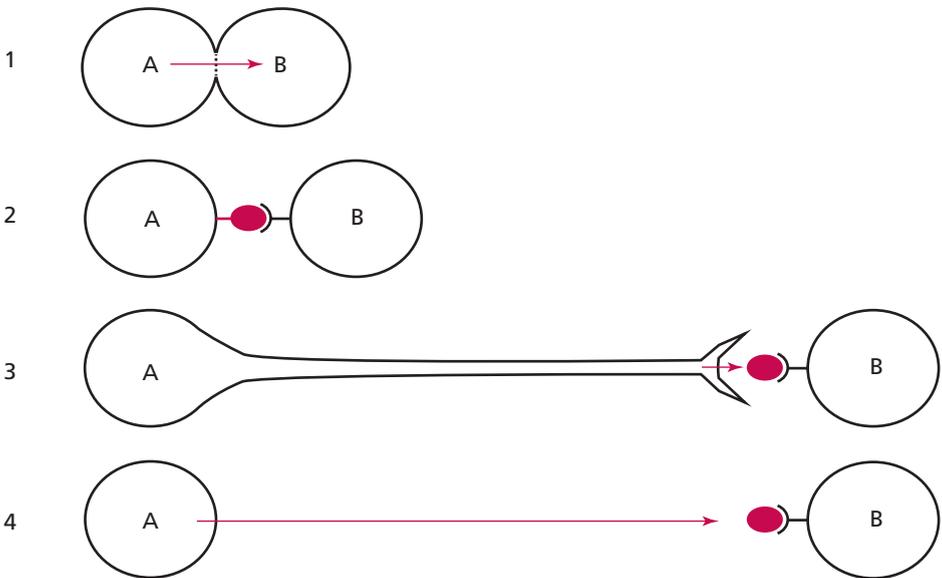


Figure 1. Communications intercellulaires.

1. Jonctions perméables (*gap junctions*) permettant le passage passif de molécules de faible poids moléculaire (tels le calcium ou l'AMPC) du cytoplasme d'une cellule à celui de sa voisine (A > B).
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 générale d'un médiateur (hormone, facteur de croissance, cytokine) interagissant avec un récepteur spécifique (membranaire ou intracellulaire) sur une cellule cible (B) pouvant être située jusqu'à plusieurs mètres de distance.

1. ■ Les différents types de communications intercellulaires

- Jonctions perméables (*gap junctions*) permettant le passage passif de molécules de faible poids moléculaire du cytoplasme d'une cellule à celui de sa voisine (AB).
 - Interactions entre protéines membranaires de cellules voisines.
 - Sécrétion dans un espace intercellulaire confiné (synapse), d'une molécule (neuromédiateur) interagissant avec un récepteur membranaire spécifique situé à moins de 0,1 μm sur la cellule cible (neurone, cellule musculaire).
 - Sécrétion dans la circulation générale d'un médiateur (hormone, facteur de croissance, cytokine) interagissant avec un récepteur spécifique (membranaire ou intracellulaire) sur une cellule cible (B) pouvant être située jusqu'à plusieurs mètres de distance.
- Par des contacts directs entre les constituants des membranes plasmiques qui permettent des associations spécifiques entre types cellulaires différents et la stimulation de processus complexes d'activation, de différenciation et de routage de ces cellules.
- Par l'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 est donc largement topographique (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.

2. ■ Jonctions perméables (ou communicantes)

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

3. ■ 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 (figure 2).

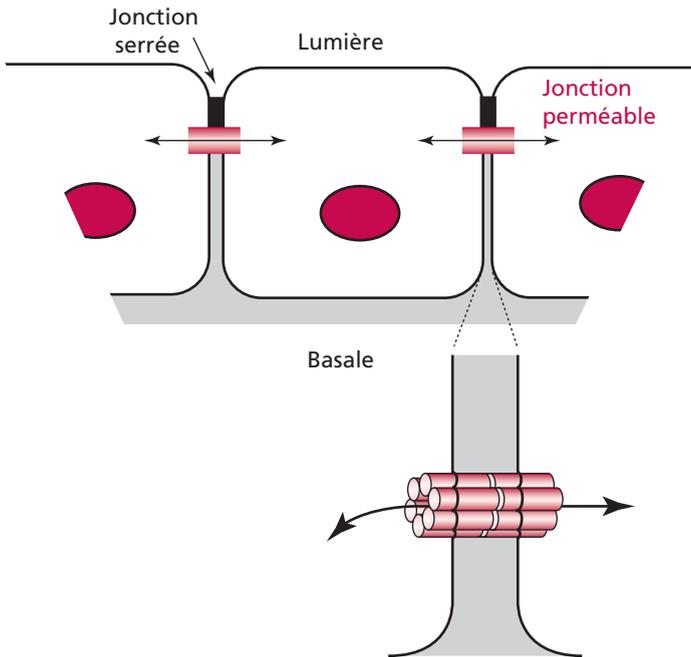


Figure 2. Contacts intercellulaires directs : jonctions serrées et jonctions perméables dans un épithélium.

Les jonctions perméables (en rouge) 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, des expériences *in vitro* ont montré que, 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, il a été montré que la LH, via l'AMPC, stimule l'établissement de ces jonctions et que, en quelque sorte, les cellules portant les récepteurs LH recrutent celles qui en sont dépourvues (figure 3).

Ce type de communication ne permet donc pas le passage de protéines mais autorise une coopération métabolique entre les cellules voisines. Ces jonctions permettent également le passage de molécules de petite taille jouant des rôles importants dans la transduction intracellulaire des messages intercellulaires et

que l'on appelle « seconds messagers ». Il s'agit par exemple de l'AMPc, de l'IP3, et de l'ion Ca^{++} . En outre, il a été montré récemment le passage de siARN 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). En outre, les connexines subissent des modifications post-traductionnelles (phosphorylations, déphosphorylations) qui influencent leurs propriétés.

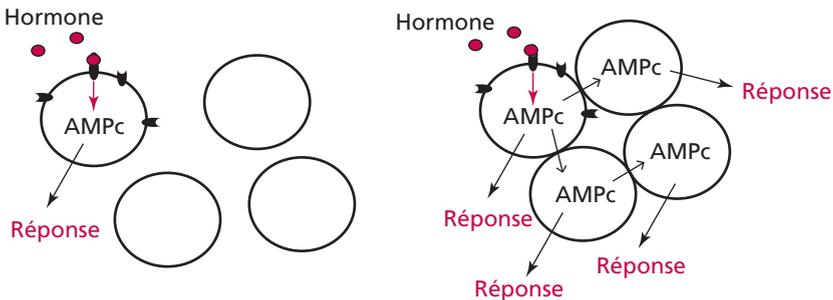


Figure 3. Coordination et amplification de la réponse à une hormone par passage du second messager intracellulaire d'un cytoplasme à l'autre *via* les jonctions perméables.

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.).

4. ■ 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.

Ces interactions constituent des éléments importants de régulation des réponses cellulaires des organismes pluricellulaires en particulier au cours du développement. Ainsi, les interactions entre les protéines membranaires Delta et Notch de cellules neuroectodermiques voisines chez la drosophile conduisent à l'activation de Notch chez un petit nombre d'entre elles à leur différenciation en

cil sensitif, tandis que l'ensemble des cellules voisines se différencie en cellules épidermiques (figure 4). 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. En outre, de nombreux facteurs de croissance s'associent à la matrice extracellulaire avant de pouvoir exercer leur action. Les interactions entre protéines membranaires des cellules jouent également un rôle considérable dans la fonction immunitaire (BcR, TcR, TLR) et les régulations fines 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.

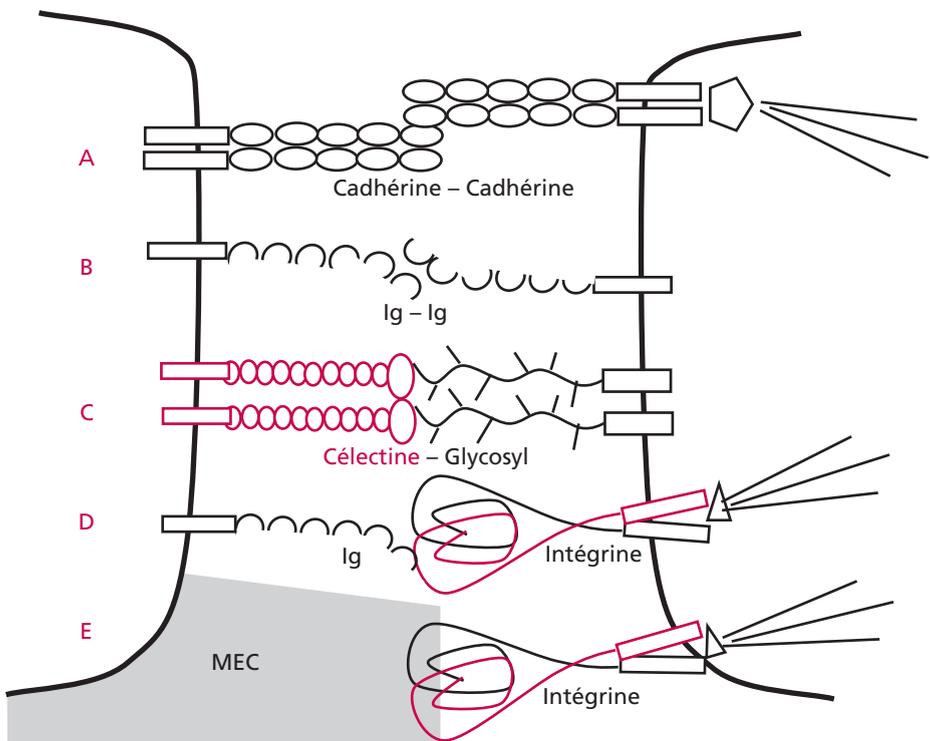


Figure 4. Classes majeures de protéines membranaires d'adhésion cellulaire. **A :** interaction cadhérine-cadhérine ; **B :** interaction Ig-Ig ; **C :** interaction sélectine-protéine hyperglycosylée ; **D :** interaction Ig-intégrine ; **E :** interaction MEC-intégrine.

Les principales classes de protéines membranaires d'adhésion cellulaire sont les cadhérines, les immunoglobulines d'adhésion, les sélectines et les intégrines.

4.1. 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 (figure 5) 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.

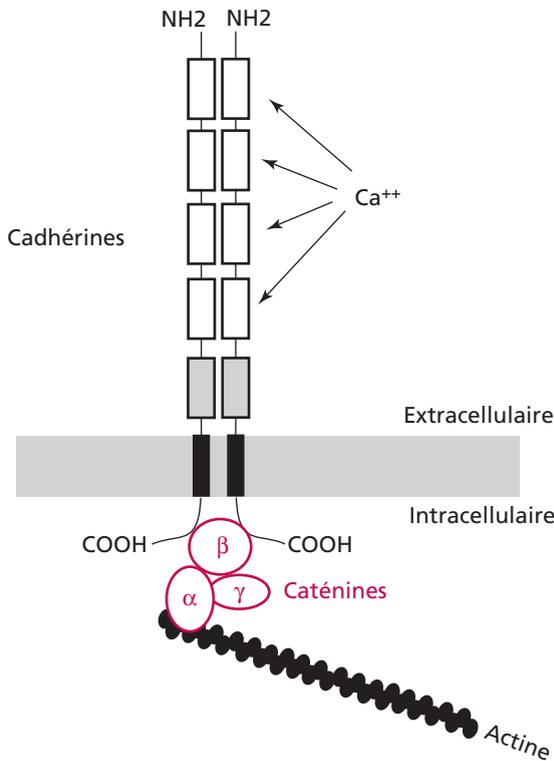


Figure 5. Cadhérines et caténines. Ensemble, ces protéines assurent un continuum entre les cytosquelettes de cellules voisines en interaction.

Plus de 70 cadhérines sont déjà connues chez les mammifères pour seulement 18 chez le nématode *C. elegans*. Une hypothèse est qu'un grand nombre de cadhérines serait nécessaire à la complexité des interactions cellule-cellule du système nerveux des mammifères. Par ailleurs, on observe une expression réduite de certaines cadhérines dans les cellules néoplasiques qui pourrait être responsable de leur faible adhésion et de leur dissémination conduisant à des métastases. Le

mécanisme impliquerait la β -caténine. En effet, cette dernière est à la fois un coactivateur transcriptionnel de la voie Wnt et un composant du pontage entre les cadhérines et les filaments d'actine. Ainsi, la séquestration de la β -caténine par les cadhérines l'alpha-caténine au niveau des jonctions intercellulaire lors des contacts entre cellules diminue la concentration de β -caténine disponible pour la voie Wnt et donc la prolifération cellulaire. Cette balance des deux rôles de la β -caténine explique, au moins en partie, l'inhibition de contact de la prolifération cellulaire.

4.2. Protéines d'adhésion apparentées aux immunoglobulines : CAM

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). C'est essentiellement le niveau d'expression de chacune des CAM (N-CAM, I-CAM, ELAM, etc.) et de leurs isoformes respectives qui détermine la nature et la solidité de l'association entre cellules voisines sans provoquer directement de réponses cellulaires car, du côté intracellulaire, les CAM ne semblent connectées à aucune voie de signalisation.

4.3. Sélectines

Les sélectines sont des protéines d'adhésion, actuellement connues que 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.

4.4. 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 intégrines

interagissent également avec diverses protéines membranaires de leurs voisines. Parmi celles-ci, les désintégrines, qui appartiennent à la famille ADAM (*A disintegrin A metalloprotease*), sont particulièrement intéressantes. L'une d'elles, la fertiline β des spermatozoïdes, joue un rôle majeur lors de la fécondation en interagissant avec des intégrines de l'ovocyte. L'interaction directe fertiline-intégrine conduit au déclenchement des signaux intracellulaires conduisant, en résumé, à l'entrée d'un seul spermatozoïde, la fusion des pronuclei, puis au démarrage du premier cycle de division de l'œuf constituant l'étape initiale du développement de l'embryon (figure 6).

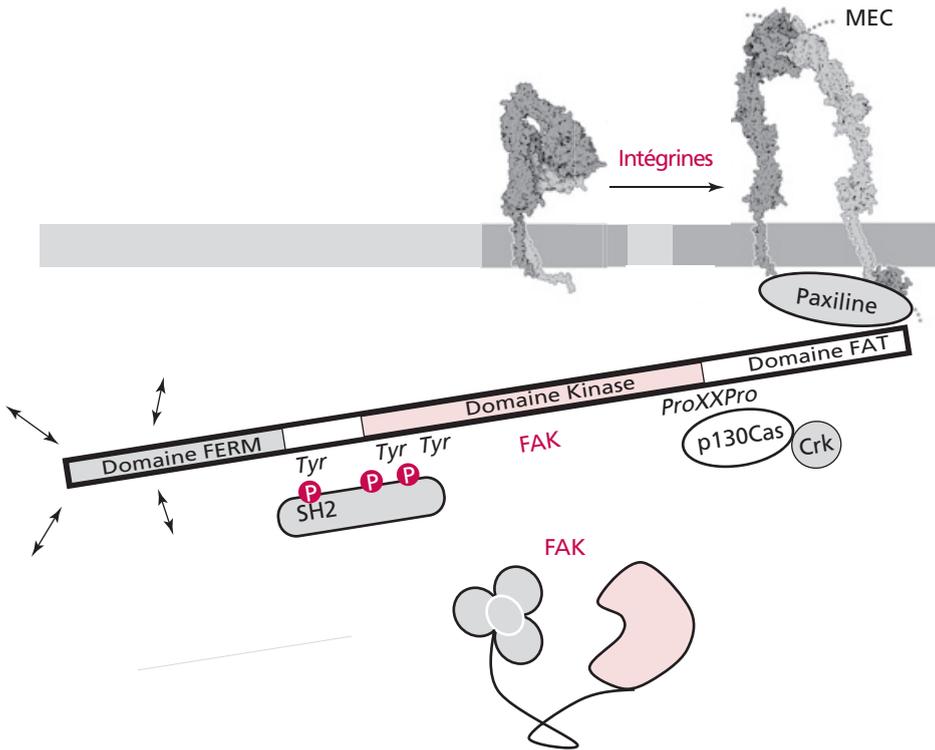


Figure 6. Structure schématique des intégrines et mécanisme d'activation. Les intégrines interagissant avec la MEC exercent de nombreuses actions intracellulaires par l'intermédiaire de la paxiline et de la FAK.

Les intégrines sont des hétérodimères membranaires $\alpha\beta$ et les 24 assortiments connus des sous-unités (18 α et 8 β) dans les hétérodimères confèrent à chacune ses propriétés particulières de liaison. Comme la constitution de la MEC dépend des cellules présentes dans le tissu, des influences mutuelles des cytosquelettes de chacune d'elles s'exercent *via* les intégrines. Ceci conduit par exemple à l'organisation baso-latérale ou à des mouvements des cellules. Du côté intracellulaire, les intégrines interagissent avec de nombreuses protéines, dont des protéine kinases, et indirectement avec le cytosquelette.

Les effets intracellulaires des intégrines, suite à leurs interactions extracellulaires, sont médiés *via* le recrutement de diverses protéines formant un complexe d'adhésion focale et parmi lesquelles principalement la tyrosine kinase FAK (*focal adhesion kinase*) ainsi que la talline et les kindlines jouent des rôles centraux. C'est *via* le domaine FERM que la FAK recrute ses partenaires et stimule la voie de signalisation en aval.

4.5. 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'angiogenèse. On compte 14 EPHR et 8 éphrines chez les mammifères.

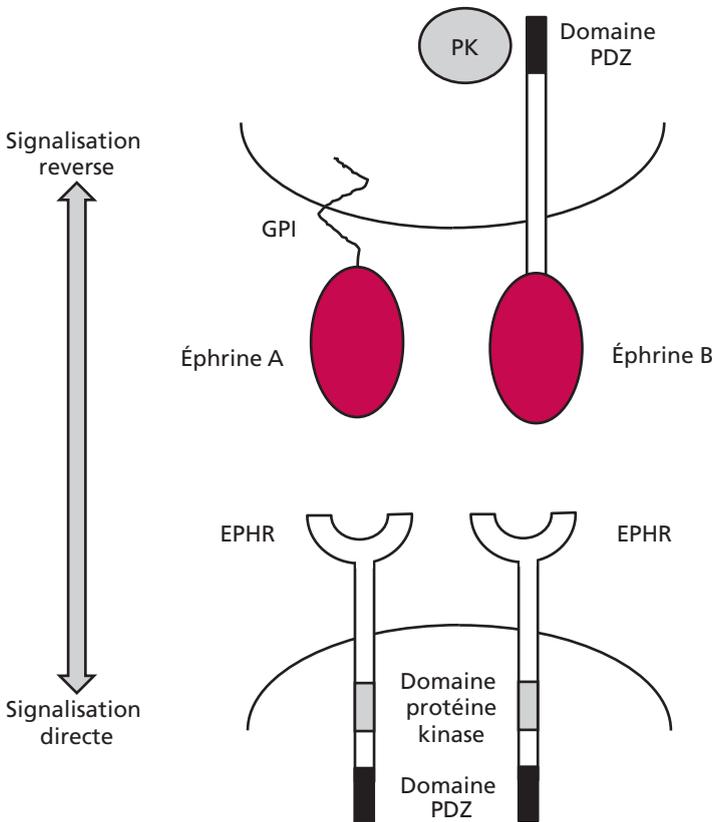


Figure 7. Éphrines et récepteurs des éphrines. Les interactions intercellulaires via ces molécules conduisent à des signalisations dans les deux sens, direct et reverse.

Les EPHR sont des récepteurs à activité tyrosine kinase et sont donc traités dans le chapitre concernant les récepteurs de ce type.

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.

La signalisation éphrine-EPHR engage donc deux récepteurs membranaires et est, par conséquent, bidirectionnelle. Cet aspect est particulièrement important dans le développement du système nerveux central et dans les phénomènes de plasticité neuronale. 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.

4.6. 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. Il existe deux classes de ces protéines membranaires, CMH I et CMH II, qui « présentent » aux lymphocytes T les peptides antigéniques auxquels ils vont répondre spécifiquement. Les protéines de la classe CMH I, ubiquistes, présentent les antigènes aux lymphocytes T cytotoxiques tandis que les protéines de la classe CMH II, spécifiques des cellules du système immunitaire, présentent les antigènes aux lymphocytes T auxiliaires (*helper*). Les lymphocytes T doivent donc reconnaître à la fois l'antigène dont ils sont spécifiques et le type cellulaire qui le leur présente.

Les protéines du CMH I sont constituées d'une sous-unité glycoprotéique α transmembranaire associée à une sous-unité β extracellulaire, également dénommée microglobuline. Les protéines du CMH II sont constituées de deux sous-unités glycoprotéiques transmembranaires α et β différentes de celles du CMH I. Les récepteurs des lymphocytes, appelés TcR, ont des structures multimériques transmembranaires complexes associés à des protéines permettant la spécificité d'interaction des lymphocytes avec les cellules présentatrices correctes. Ces protéines spécifiques sont CD8 pour les lymphocytes T cytotoxiques (reconnaissance de CMH I) et CD4 pour les lymphocytes T auxiliaires (reconnaissance de CMH II). Ces interactions directes entre lymphocytes et cellules présentatrices conduisent à la mise en route, dans les lymphocytes, de voies de signalisation complexes.

5. ■ Messagers intercellulaires

Comme nous l'avons rapidement décrit plus haut, 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. La description des structures de ces molécules fait l'objet de la partie suivante mais une définition plus fine des classes de médiateurs intercellulaires solubles est nécessaire.

5.1. 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).

Les corps cellulaires des cellules A et B peuvent être éloignés de quelques microns ou de un à plusieurs mètres (chez l'homme ou la baleine par exemple), mais le neuromédiateur ne parcourt, dans tous les cas, qu'une fraction de micron à l'intérieur de la synapse. C'est donc le « câblage » des neurones entre eux et avec les cellules musculaires qui est essentiellement responsable de la spécificité des interactions cellulaires. Bien évidemment, la cellule B n'est réceptrice que si elle possède, au niveau synaptique, le récepteur du neuromédiateur produit par la cellule A.

5.2. 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 essen-

tiellement 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...).

Ainsi, les messagers intercellulaires du système immunitaire ont été dénommés cytokines (parmi lesquelles les interleukines, les interférons, etc.), mais un grand nombre de ces molécules est produit par d'autres types cellulaires et/ou agissent sur d'autres types cellulaires. Dans ces conditions, on peut donc les considérer comme des hormones ou des facteurs paracrines.

De même, on a dénommé « facteurs de croissance », les messagers provoquant la multiplication et/ou la différenciation de leurs cellules cibles. Ces molécules peuvent exercer ce type d'activité sur certaines catégories de cellules et avoir une action de type hormonal sur d'autres cellules ou dans des circonstances différentes. L'appartenance d'une molécule à la famille des facteurs de croissance dépendra donc moins de sa nature biochimique que du type de réponse de sa cellule cible.

En outre, bien que nous ayons pu aisément distinguer ci-dessus les neuromédiateurs des messagers « long courrier », il apparaît que de très nombreux neuromédiateurs sont des hormones dans d'autres circonstances et pour d'autres types cellulaires (adrénaline par exemple).

5.3. 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 sécrétés 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.

5.4. 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.

Ainsi, le classement des messagers intercellulaires, établi au niveau de leurs propriétés physiologiques ne se justifie pas aux niveaux structural et biochimique. Il existe un nombre considérable de molécules messagères intercellulaires mais un très grand nombre de points communs peuvent être dégagés. Nous nous attacherons à les mettre en avant dans cet ouvrage. En effet, ces différents types de messagers présentent de grandes similitudes tant sur le plan structural que dans leurs mécanismes moléculaires d'action. Les différences entre les classes de médiateurs concernent les niveaux supérieurs d'organisation et d'intégration (aux niveaux de la cellule, du tissu, de l'organisme, voire du groupe d'animaux) et sont du ressort de la physiologie, de l'endocrinologie, de l'immunologie, de la neurobiologie, de l'embryologie ou de l'éthologie.

Afin de mieux définir les bases biochimiques de l'action des messagers intercellulaires, nous nous attacherons à décrire les structures chimiques des médiateurs, puis les mécanismes moléculaires et cellulaires de leurs actions. Nous survolerons d'abord les principales familles d'hormones et de médiateurs. Du point de vue de leur structure, les molécules messagères intercellulaires sont extrêmement diverses : acides aminés, dérivés d'acides aminés (catécholamines, indolamines, iodothyronines), stéroïdes (progestérone, testostérone, cortisol, etc.), dérivés lipidiques (prostaglandines, leucotriènes, etc.), peptides (TRH, GnRH, etc.), protéines monocaténares (ACTH, glucagon, hormone de croissance, prolactine, etc.), protéines bicaténares (insuline, IGF, inhibine, hormone antimüllérienne, etc.), glycoprotéines (LH, FSH, TSH, érythropoïétine), lipoprotéines (Hedgehog).

Bien que les régulations intercellulaires (endocrines, immunitaires, neuroendocrines) d'un organisme soient extrêmement nombreuses, complexes et diversifiées, les mécanismes d'action des médiateurs intercellulaires sont, aux niveaux moléculaire et cellulaire, en nombre limité.

Communications et signalisations cellulaires

Les activités des cellules d'un organisme complexe doivent être coordonnées *via* des régulations intégratives d'ordre supérieur (endocrines, nerveuses, immunitaires). Ces coordinations mettent en jeu des communications intercellulaires grâce à des messagers (hormones, neuromédiateurs, cytokines, phéromones) qui, en se liant à des récepteurs spécifiques de leurs cellules cibles, déclenchent, en aval, l'activation de voies de signalisation intracellulaires. Celles-ci sont largement conservées chez tous les eucaryotes multicellulaires, y compris l'espèce humaine.

Cette nouvelle édition de *Communications et signalisations cellulaires*, entièrement remise à jour et remaniée, dresse un état des lieux des connaissances dans ce vaste domaine avec pour principal objectif non pas d'accumuler de trop nombreuses données, mais d'offrir au lecteur des éléments simples et pertinents lui permettant de situer ses molécules d'intérêt dans un cadre plus général.

Pratique, didactique et toujours agrémenté d'un lexique franco-anglais des sigles, cet ouvrage s'adresse aux enseignants, chercheurs et étudiants en biologie, biochimie et médecine pour lesquels il constitue une véritable référence et un guide indispensable.

Yves Combarrous est directeur de recherche émérite au CNRS et est spécialiste des relations structure-activité des gonadotropines. Il poursuit ses recherches au sein de l'unité INRA-CNRS de Tours-Nouzilly et enseigne dans différents masters à Paris et à Tours.

www.editions.lavoisier.fr



978-2-7430-1508-4