

7-2-Les effecteurs et les seconds messagers :

Adénylate cyclase :

L'adénylate cyclase est une enzyme de la membrane plasmique qui transforme l'ATP en AMP_C (une molécule considérée comme un messager secondaire) dans le cytoplasme. Les variations de la concentration de l'AMP_C dans la cellule peuvent contrôler de nombreux processus. L'adénylate cyclase est activée par la sous unité α s.

L'**adénylate cyclase** (AC), encore appelée **adényl-cyclase** ou **adénylyl-cyclase**, est une [famille de protéines](#) jouant le rôle d'[enzyme](#) intégrale [membranaire](#) qui produit de l'[AMP cyclique](#) à partir d'[ATP](#). Cette enzyme est très finement régulée car l'AMP_C est un messager cellulaire convoyant une information depuis l'extérieur vers la cellule après activation de l'une des voies impliquant des [récepteurs](#) couplés aux [protéines G](#) (plusieurs dizaines de milliers de récepteurs).

L'AMP_C produit est capable d'activer d'autres protéines telles que les protéine kinases, pour enclencher les cascades de phosphorylation, et de poursuivre la transduction du signal de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. L'AMP_C est alors appelé [second messenger](#)

Récepteurs couplé : β -adrénergique, glucagon, sécrétine,...

Mécanisme d'activation

L'AMP_C provoque une réponse en déclenchant une série de réactions dont plusieurs impliquent la modification covalente d'une enzyme par une autre.

L'AMP_C active **PKA (Protéine AMP_C Kinase dépendante)**. L'AMP_C se fixe sur une sous unité régulatrice de protéine kinase AMP_C dépendante (kinase A ou PKA). La fixation entraîne la séparation des sous unités catalytiques sous forme active, celles-ci peuvent alors pénétrer dans le noyau. En effet, les conséquences de l'augmentation de l'AMP_C s'observent dans le cytoplasme mais aussi dans le noyau, les sous unités catalytique de la PKA activées rentrent dans le noyau ou elles phosphorylent des protéines kinases nucléaires ainsi que la protéine CREB. Tous les gènes régulés par l'AMP_C possèdent une région régulatrice appelée CRE (cAMP Response Element) qui se lie à la forme phosphorylée de la protéine CREB (cAMP Response Element Binding protein) ; La forme phosphorylée de CREB se fixe sur l'ADN avec un co-activateur pour la transcription de gènes cibles. Ces gènes cible peuvent coder par exemple pour

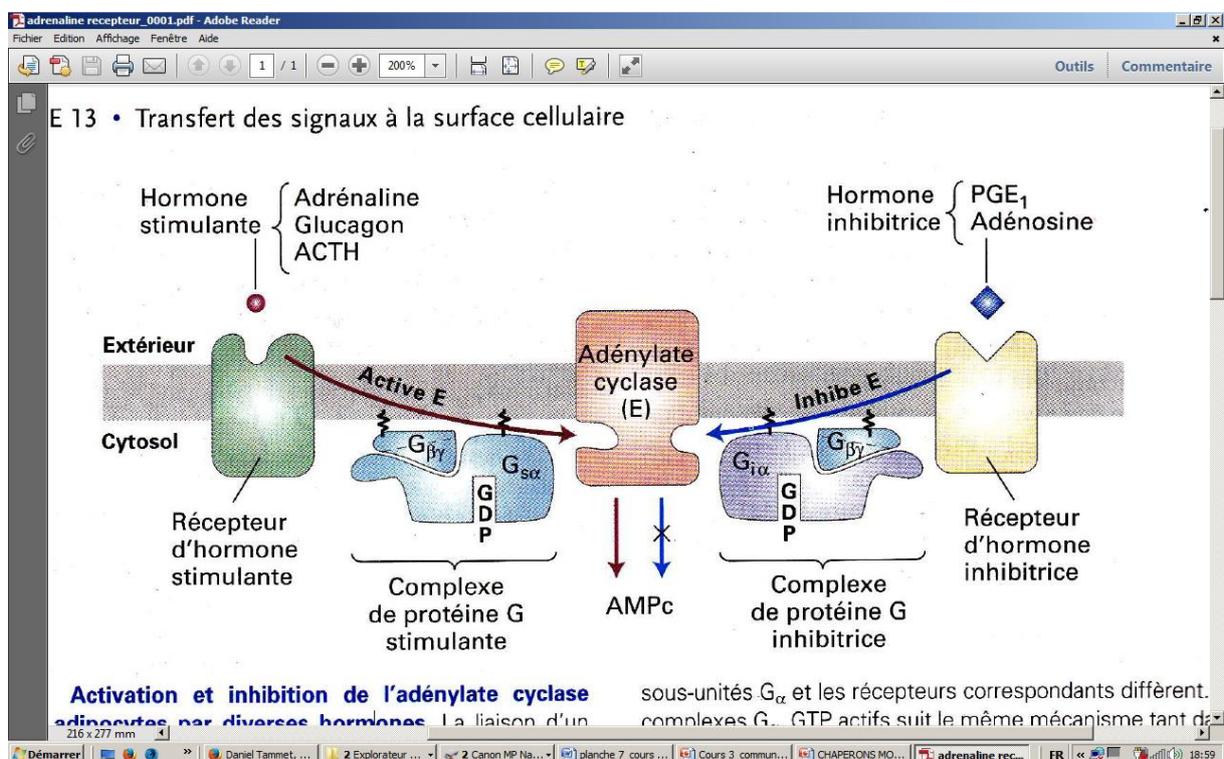
certaines enzymes métaboliques nécessaires à la production de glucose (gluconéogenèse).

L'AMP_C est détruite dans le cytoplasme par une enzyme : la phosphodiesterase ce qui met un terme à la réponse cellulaire.

La fixation d'une seule hormone peut activer plusieurs adénylates cyclases et chacune d'elle peut produire un grand nombre de molécules d'AMP_C en peu de temps. La production d'un second messager présente une étape importante d'amplification.

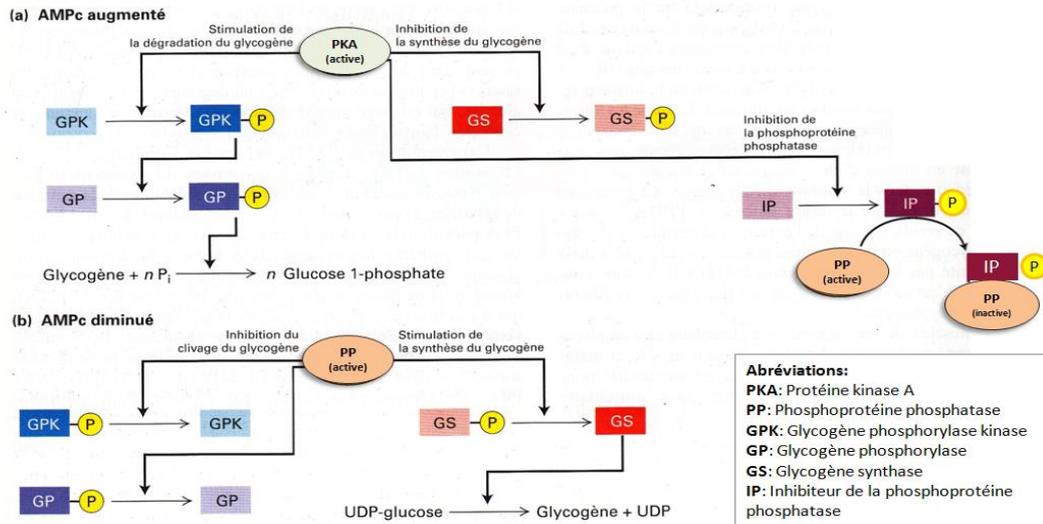
Une seule molécule de PKA est capable de phosphoryler un grand nombre de protéines cibles (exemple : phosphorylase kinase)

Comme on le verra il existe plusieurs sous unités G α , certaines activent l'adénylate cyclase d'autres la répriment .Ex : les protéines alpha off (G α off) spécifiques des épithéliums olfactifs activent l'adénylate cyclase et provoquent l'ouverture des canaux (dépoléarisation membranaire) .G α i activée par les récepteurs α -adrénergiques inhibe l'adénylate cyclase



Régulation du métabolisme du glycogène par l'AMPc dans le

foie et les cellules musculaires



Au repos la [protéine kinase A](#) (AMPc dépendante ou PKA) est constituée de quatre sous-unités : deux sous-unités régulatrices (R2), une sous-unité catalytique (C2) et une sous-unité calmoduline, qui fixe le Ca^{2+} . Il existe une très forte affinité de R2 pour C2. Lors de la fixation d'une hormone sur le récepteur et formation du complexe hormone-récepteur, il y a activation d'une protéine de type Gs (stimulatrice) ou Gi (inhibitrice). Cette protéine G active ou inhibe à son tour l'adénylate cyclase qui catalyse la conversion d'ATP en AMPc.

Lorsque quatre molécules d'AMPc se fixent sur les sous-unités régulatrices de la PKA, il y a dissociation du complexe R2-C2 par diminution de l'affinité de R2 pour C2. Les sous-unités catalytiques ainsi libérées ont deux devenir :

- un effet cytosolique ou membranaire : phosphorylation de canaux ioniques, récepteurs membranaires ou protéines cytoplasmiques,
- un effet nucléaire : les sous-unités catalytiques pénètrent dans le noyau et agissent sur des complexes protéiques ([CREB](#), pour l'anglais *cAMP response element-binding*). Les sous-unités vont transformer CREB en CREB-phosphate, cette phosphorylation permet l'activation ou la répression d'un gène.

Les phosphodiesterases : PDE

Elles coupent les ponts phosphodiester de l'AMP_C ou du GMP_C (dans le cas de la transduction visuelle). Elle transforme GMP_C en GMP et conduit à une diminution de la concentration intracellulaire en GMP_C. Cette baisse provoque la fermeture de canaux et une dépolarisation membranaire. Le PDE est activée par G α t (transducine) qui est elle-même couplée au récepteur des photons (dans la rétine) : la rhodopsine.

Des canaux ioniques sont directement couplés aux protéines G

Ce peut être des canaux Ca⁺⁺, K⁺, Na⁺. Ex : récepteur de la somatostatine, récepteur muscarinique de l'acétylcholine, de la sérotonine,....

Les phospholipases

Ces enzymes produisent des messagers secondaires à la suite du clivage d'acides phosphatidiques (phosphatidyl inositol, phosphatidyl serine, phosphatidyl choline,...) dans la bicouche membranaire.

Phospholipases C β (PLC β). Ces enzymes sont situés à la surface interne de la membrane plasmique. Ils transforment le **PIP₂** (Phosphatidyl inositol bisphosphate) en **DAG** (Diacylglycérol) et **IP₃** (inositol triphosphate)

Le **DAG** qui reste dans la bicouche lipidique active la **protéine kinase C (PKC : calcium dépendante)**. C'est une sérine / thréonine kinase qui phosphoryle des protéines cibles. La PKC est impliquée dans de nombreuses réponses cellulaires, l'IP₃ se fixe à son récepteur (récepteur canal Ca²⁺) dans la membrane du réticulum endoplasmique lisse et provoque la sortie du Ca⁺⁺ du RE et une activation de la PKC. Le Ca⁺⁺ est un second messager. La PLC est activée par G α q et G α 11.

Les récepteurs de la sérotonine sont couplés à la PLC

Phospholipase D : Cet enzyme est spécifique de phosphatidyl choline qui est clivé en acide phosphatidique et en choline, elle peut être activée à la fois par G α i et les sous-unités $\beta\gamma$

Phospholipase A2(PLA2). Le phosphatidyl choline est clivé en acide arachidonique et lysophosphatidylcholine. Cette phospholipase intervient dans la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, molécules impliquées dans la régulation du tonus des muscles lisses et dans le processus d'agrégation plaquettaire au moment de la cicatrisation. Elle peut aussi être activée par α_i et $\beta\gamma$. Elle est couplée aux récepteurs de la thrombine et de l'ACTH.

Phosphatidylcholine phospholipaseC. Elle clive le phosphatidylcholine en DAG et phosphocholine. Ex : elle intervient dans la réponse à l'interleukine I.