

Résumé – Communications cellulaires chimiques et leur régulation

I. Principes généraux de la communication chimique

A. Classification selon la distance parcourue par la molécule

- Signaux **endocrines** : longue distance par hormone = molécules libérées dans la circulation (faible concentration) → liaison sur des récepteurs spécifiques sur cellules cibles, grande affinité ;
- Signalisation **synaptique** : longue distance, communication entre 1 neurone et 1 autre cellule (synapse) par libération de neurotransmetteurs (forte concentration) → liaison sur des récepteurs spécifiques de la cellule post-synaptique, faible affinité ;
- Signalisation **paracrine** (entre cellules proches) et **autocrine** (sur la cellule libératrice elle-même ou une voisine de même type cellulaire).

B. Caractéristiques de la signalisation chimique

Communication :

- À distance par sécrétion ;
- Signalisation de contact :
 - par des molécules associées à la **membrane** ;
 - via des **jonctions ouvertes** « gap junction ».

Réponses différentes au même signal chimique avec :

- Des récepteurs **identiques** qui activent des modes de **réponse différents** (selon le type cellulaire) ;
- Des récepteurs **différents** sur des cellules **différentes**.

Activité des récepteurs relayée par des petites molécules et un réseau de protéines de signalisation intracellulaire = **transduction** du signal.

Molécules	Type de récepteurs	Signalisation
Hydrophile	Membranaires : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Canaux = ionotropes ; ▪ Récepteurs couplés à la protéine G ; ▪ Récepteurs à activité catalytique (kinase). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synaptique ; ▪ Endocrine ; ▪ Paracrine ; ▪ Autocrine.
Hydrophobe (diffusion à travers la membrane)	Nucléaires : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Coincés dans le cytoplasme. Ex : hormones stéroïdiennes : <ul style="list-style-type: none"> – dimérisation du Rc ; – fixation sur l'ADN ; – modulation de la transcription ; Ex : hormones thyroïdiennes : <ul style="list-style-type: none"> – changement de l'interaction du Rc avec ses cofacteurs. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endocrine ; ▪ Paracrine ; ▪ Autocrine.
Gazeux (diffusion à travers la membrane)	Ex : NO (produit après fixation de l'acétylcholine sur cellule endothéliale) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Activation guanylyl-cyclase ; ▪ Production GMPc ; ▪ Relaxation cellule musculaire ; ▪ Vasodilatation. 	Paracrine

II. Signalisation via récepteurs transmembranaires

Agoniste (active récepteur) / **antagoniste** (inhibe récepteur)

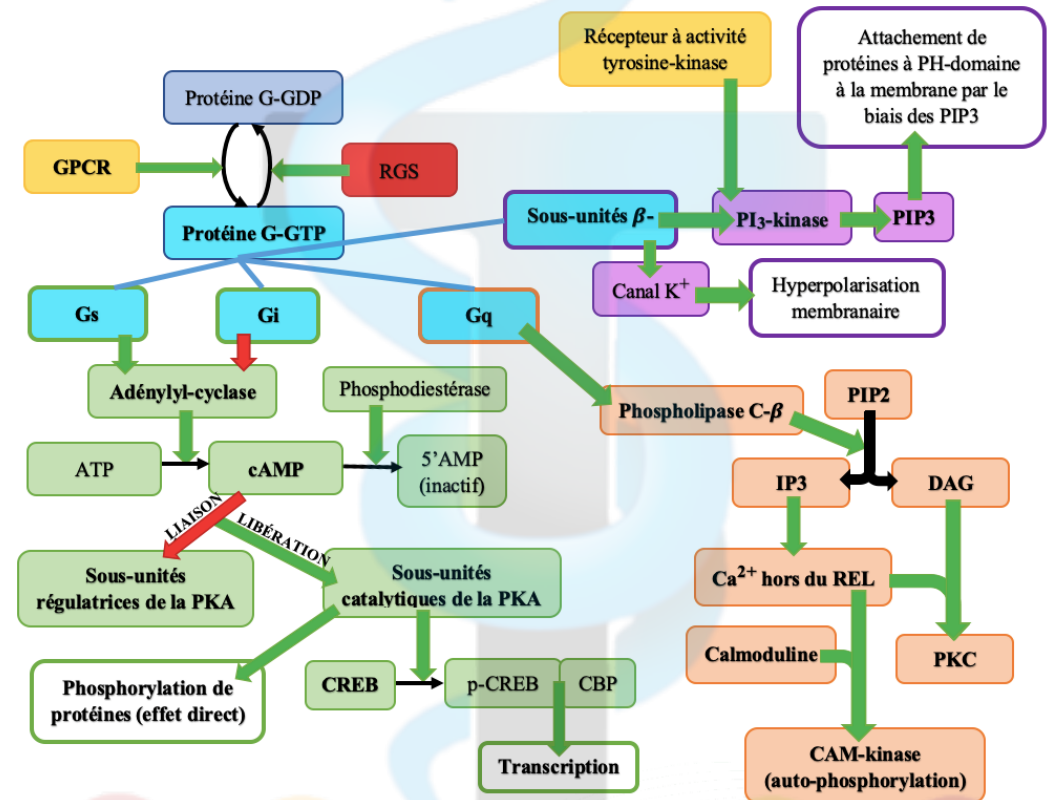
A. Signalisation via récepteurs couplés aux protéines G

Diversité de ligands et de leurs structures, ≠ récepteurs pour 1 ligand.

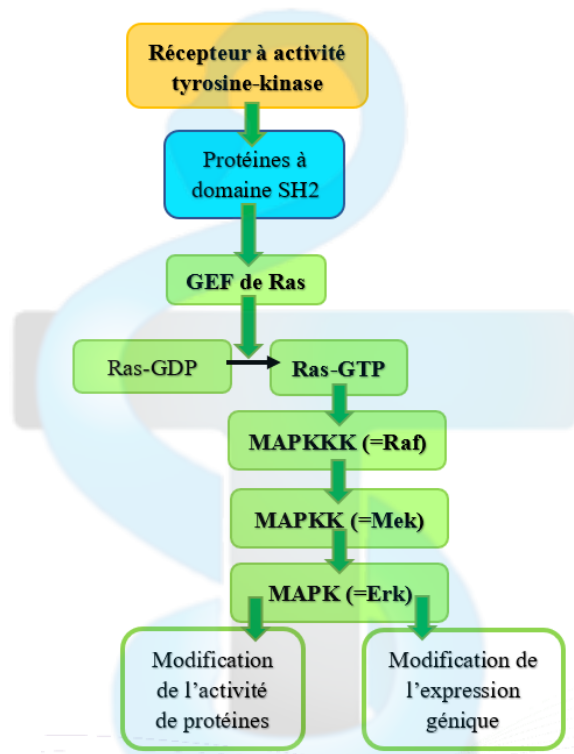
- **GPCR** :
 - structure : 7 passages transmembranaires ;
 - agit comme un **GEF** pour une **protéine G** (lie le GTP), formée de **3 sous-unités** (α et γ couplées de façon covalente et β), inactivation par activité GTPase de la SU α et favorisée par une GAP ;
 - module l'activité de l'**adénylyl-cyclase** ;
- **Adénylyl-cyclase** = protéine transmembranaire :
 - synthèse AMPc ;
 - activation PKA ;
 - activation CREB ;
 - recrutement CBP ;
 - transcription ;
- **Phospholipase C- β** :
 - hydrolyse PIP2 : IP3 = libération Ca^{2+} du RE et diacylglycérol + Ca^{2+} = activation PKC ;
 - arrêt d'élévation calcique après libération d'IP3 ;
 - déphosphorylation d'IP3 en IP2 ;
 - phosphorylation d'IP3 en IP4 ;
 - pompage du Ca^{2+} à l'extérieur de la cellule et dans certains compartiments ;
- **Calmoduline** = forme d'haltères, 2 têtes et 2 Ca^{2+} par tête :
 - activation d'une **CAM-kinase** qui se désactive très rapidement ;
 - modulation de cette activation par la **fréquence** des cycles calciques.

B. Signalisation via récepteurs à activité tyrosine-kinase

- Association en **homodimère** après liaison du ligand et **auto-phosphorylation** qui permet son activation → arrimage de protéines de signalisation dans sa partie intracellulaire ;



- Si mutation sur un monomère → inactivation du récepteur = effet **dominant négatif** ;
- Active la **famille Ras** : inactive liée au GDP et active liée au GTP, contrôlée par une **GEF** et une **GAP** → active des Ser/Thr et Thr/Tyr-kinases.



Voie des MAP kinases.

C. Signalisation via récepteurs sans activité Tyr-kinase associés à des Tyr-kinases

Tyrosines-kinases cytoplasmiques de la famille **Src** → domaines SH2-SH3 qui permettent d'accrocher ces protéines à des récepteurs membranaires.

Tyrosines-kinases associées aux intégrines → **Fak** qui active la croissance cellulaire.

D. Signalisation via récepteurs à activité Ser-Thr-kinase

TGF-β = dimère qui se lie sur son récepteur à **activité sérine-thréonine kinase** :

- Activation de **Smad** ;
- Transcription de gènes cibles.

E. Signalisation via récepteurs à activité guanylyl-cyclase

Récepteurs à 1 seul passage transmembranaire.

1 domaine intracellulaire avec activité **guanylyl-cyclase** :

- Production de **GMPC** ;
- Activation de la protéine kinase dépendante du GMPC (=PKG) ;
- Phosphorylation de protéines cibles.