

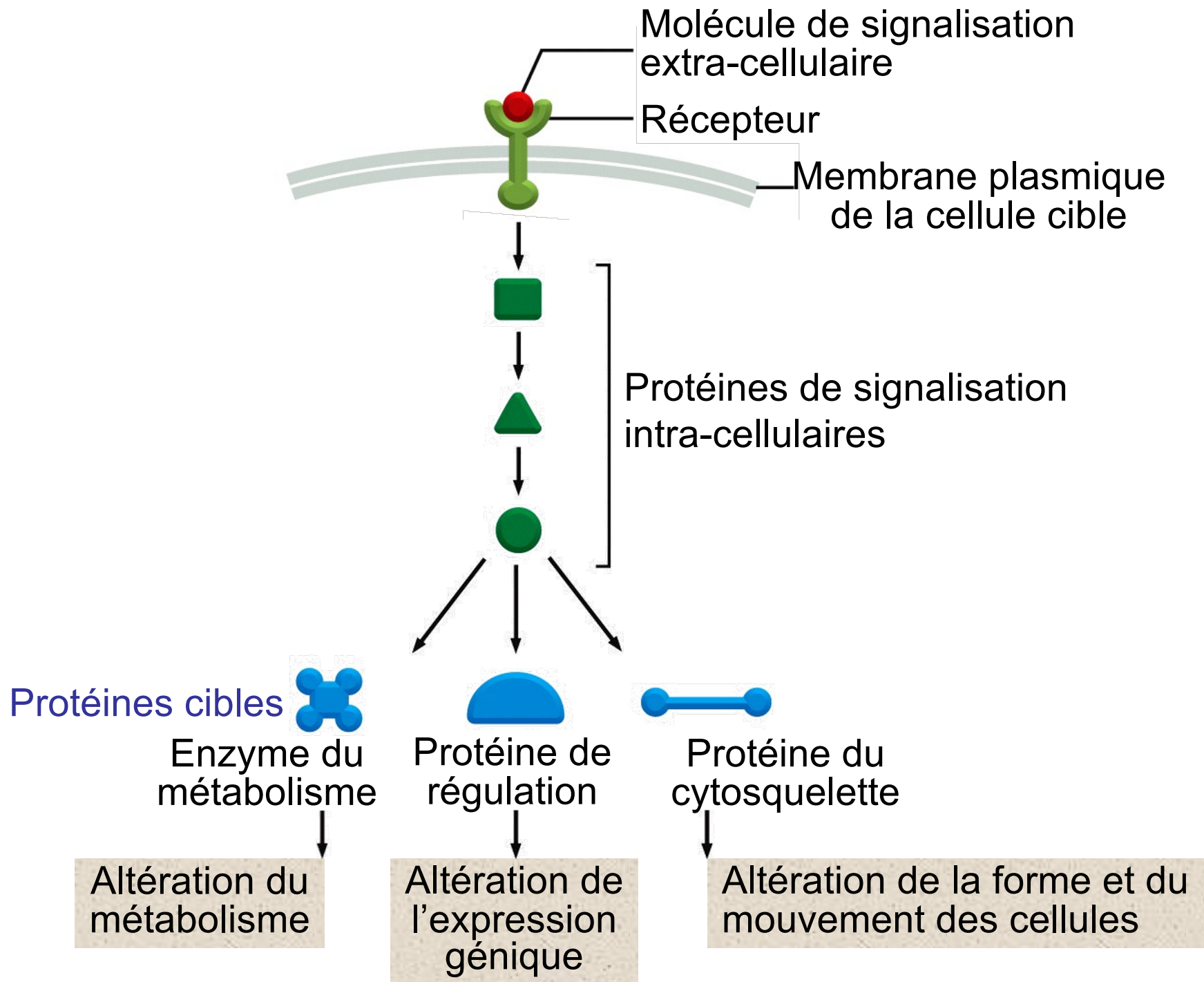
## Chapitre 10

# COMMUNICATIONS CELLULAIRES CHIMIQUES ET LEURS RÉGULATIONS

Peptide libéré par la pipette : formyl-Met-Leu-Phe



**Migration d'une cellule neutrophile attirée par chimiotactisme**



**Activation d'une voie de signalisation par une molécule extra-cellulaire**

# Communications cellulaires

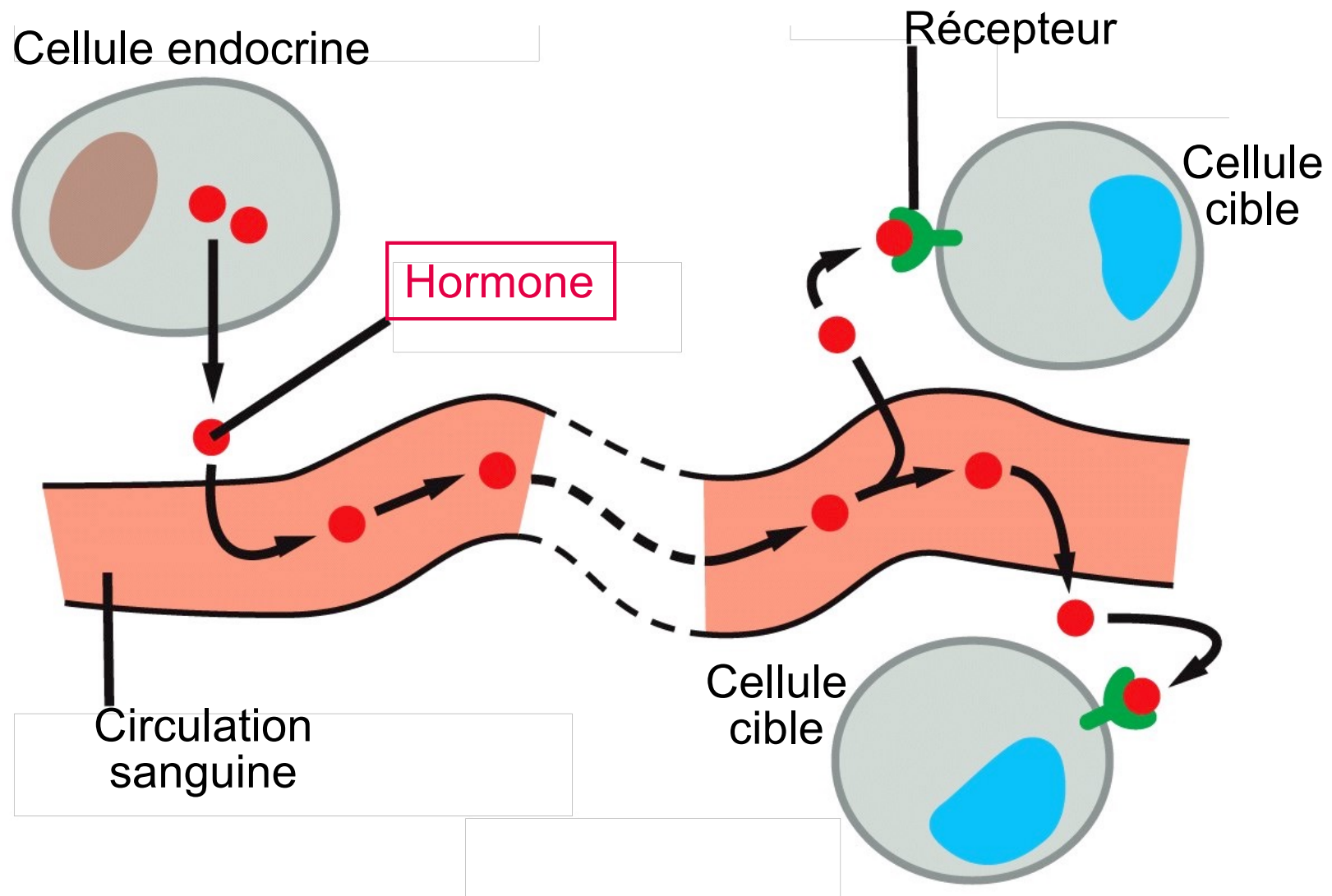
État pluricellulaire : humain de 10 000 à 100 000.10<sup>9</sup> cellules  
=> Nécessaire Coordination par communication entre cellules

Communication utilisant des **signaux diffusibles**

- Signalisation autocrine : molécule agit sur cellule émettrice
- Signalisation paracrine : molécule agit sur cellules environnantes
- Signalisation endocrine : molécule agit sur cellules distantes
- Communication neuronale synaptique

Signalisation par **contact cellulaire**



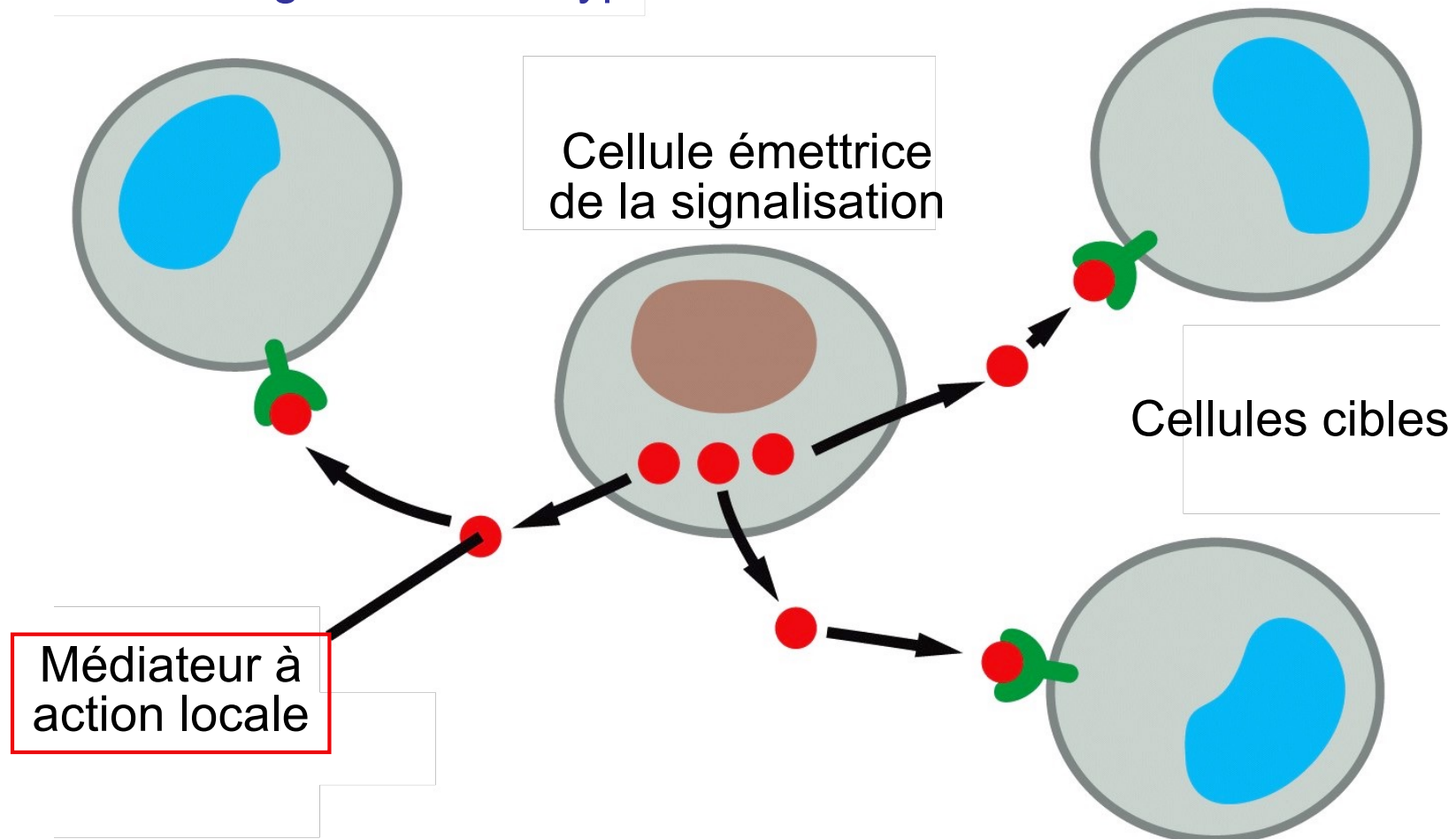


**Endocrine (signalisation)** : mode de communication qui met en jeu la sécrétion d'hormones dans le sang par des cellules spécialisées, telles que celles de la glande thyroïde ou de l'hypophyse.

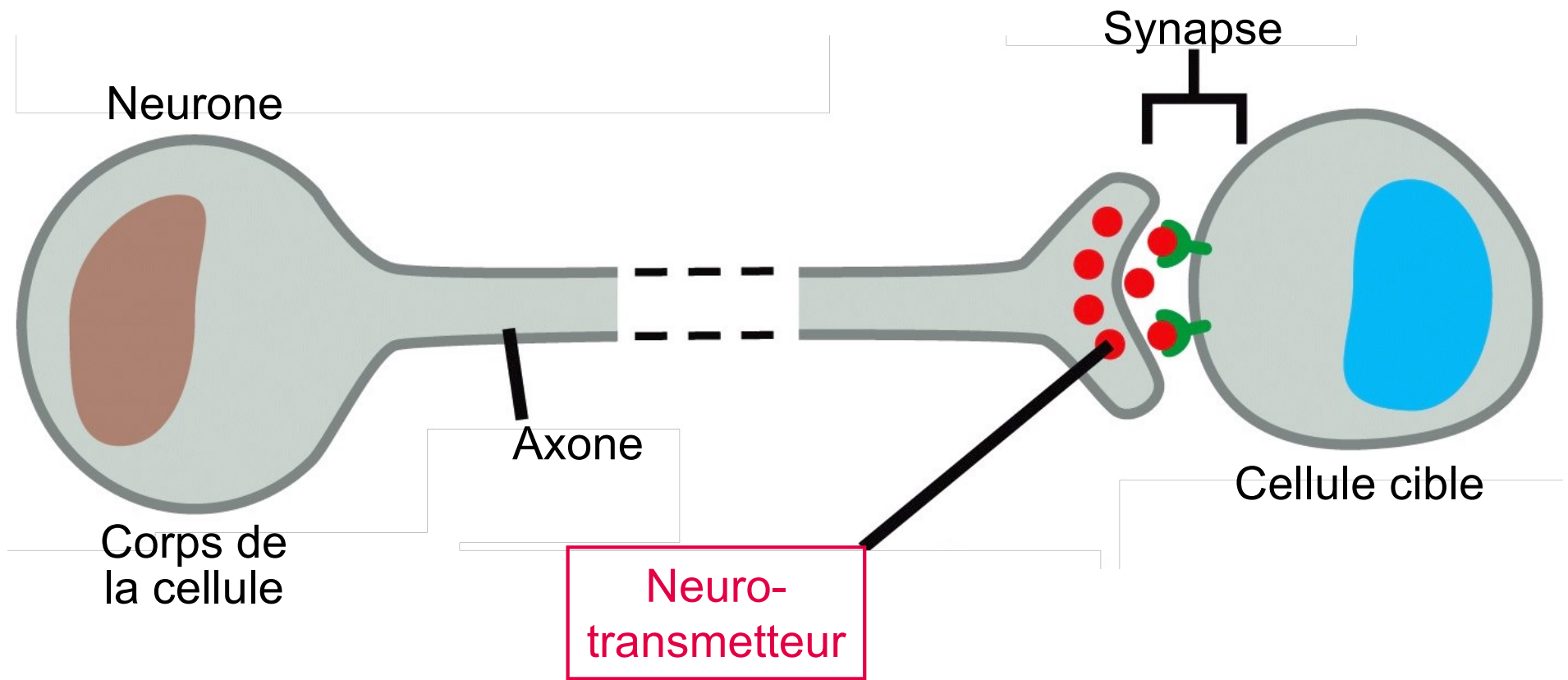
**Signalisation endocrine**

**Paracrine (signalisation)** : communication de cellule à cellule, de courte portée, exercée via des molécules de signalisation sécrétées par une cellule ou un groupe de cellules, qui agissent sur les cellules du voisinage.

**Autocrine (signalisation)** : type de communication au cours de laquelle une cellule sécrète une molécule de signalisation qui agit sur elle-même ou sur des cellules du voisinage du même type.



**Signalisation paracrine**

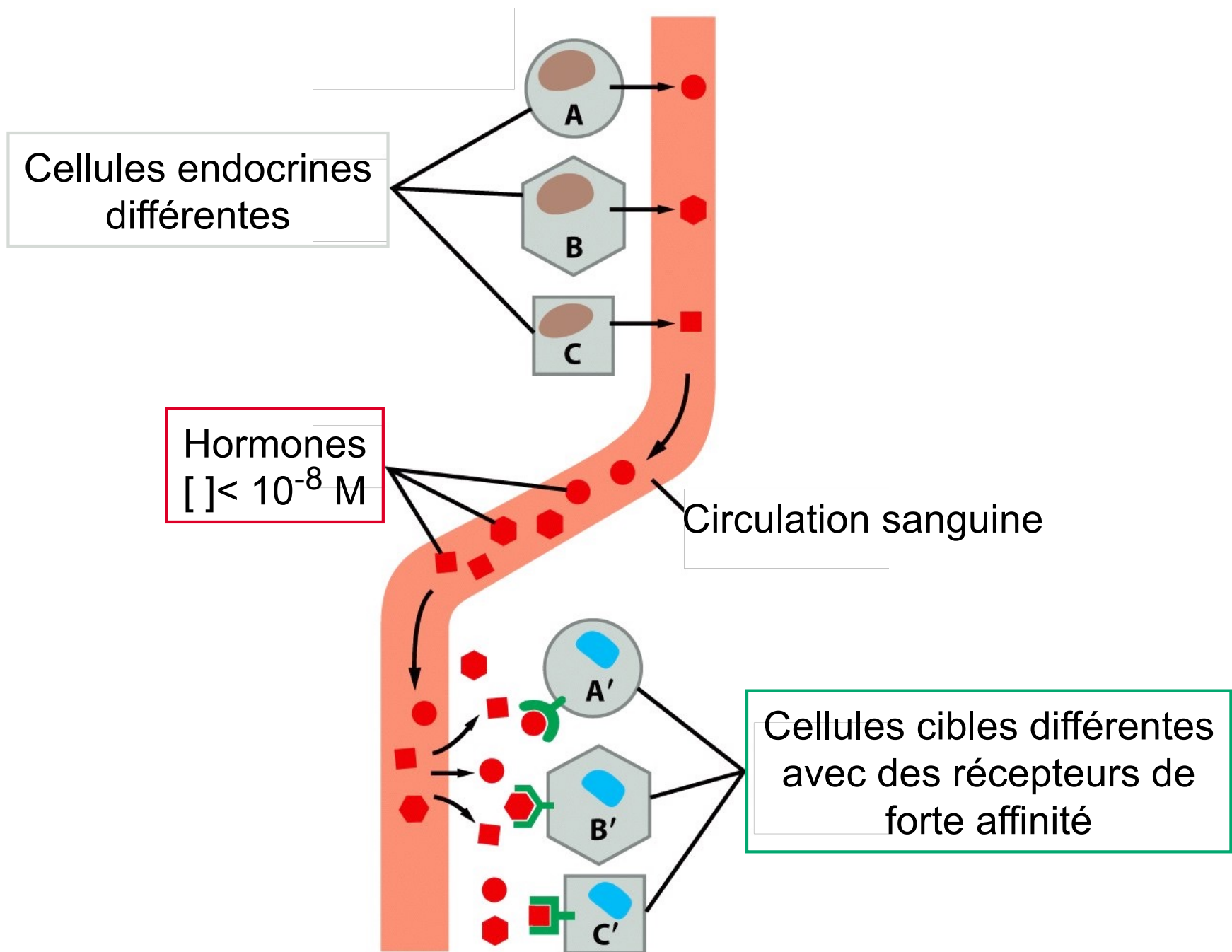


**Synapse** : jonction qui permet la communication entre une cellule nerveuse et une autre cellule.

Dans une synapse dite chimique, la communication est assurée par une molécule de neurotransmission diffusible.

Dans une synapse dite électrique, une connexion directe est assurée entre les cytoplasmes de deux cellules via des jonctions ouvertes (« gap junction »).

**Signalisation synaptique**



**Signalisation endocrine**

Trois neurones différents

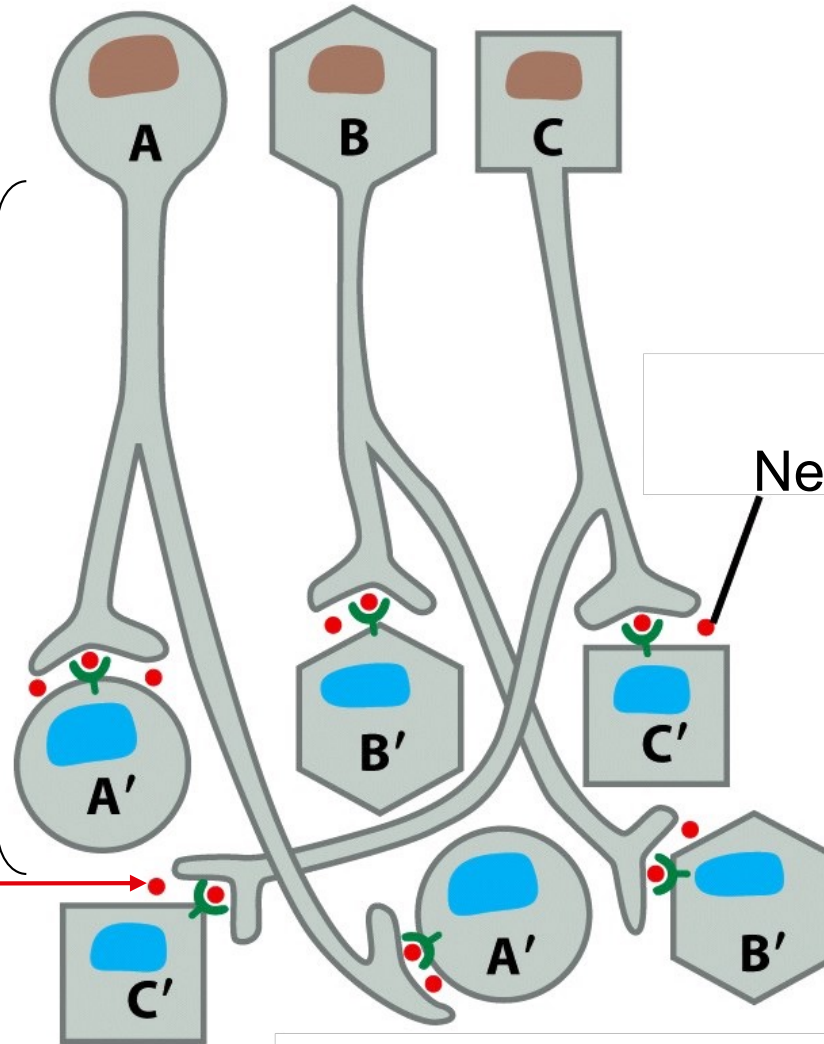
Transmission de  
l'information à la  
vitesse de 100 m/sec

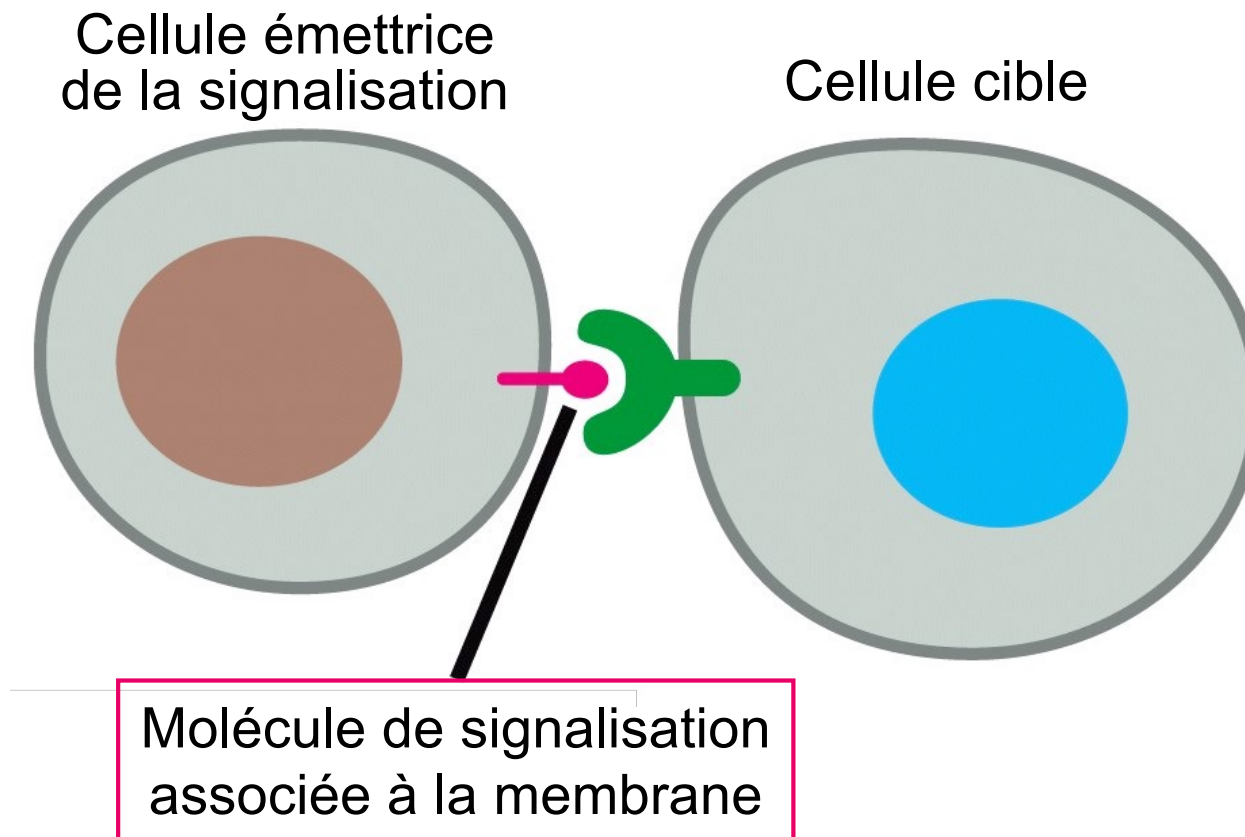
Neuro-transmetteur  
distance < 100 nm  
[ ] environ  $5 \times 10^{-4}$  M

Neuro-transmetteur

Trois cellules cibles différentes avec  
des récepteurs de faible affinité

**Signalisation synaptique en une milliseconde**

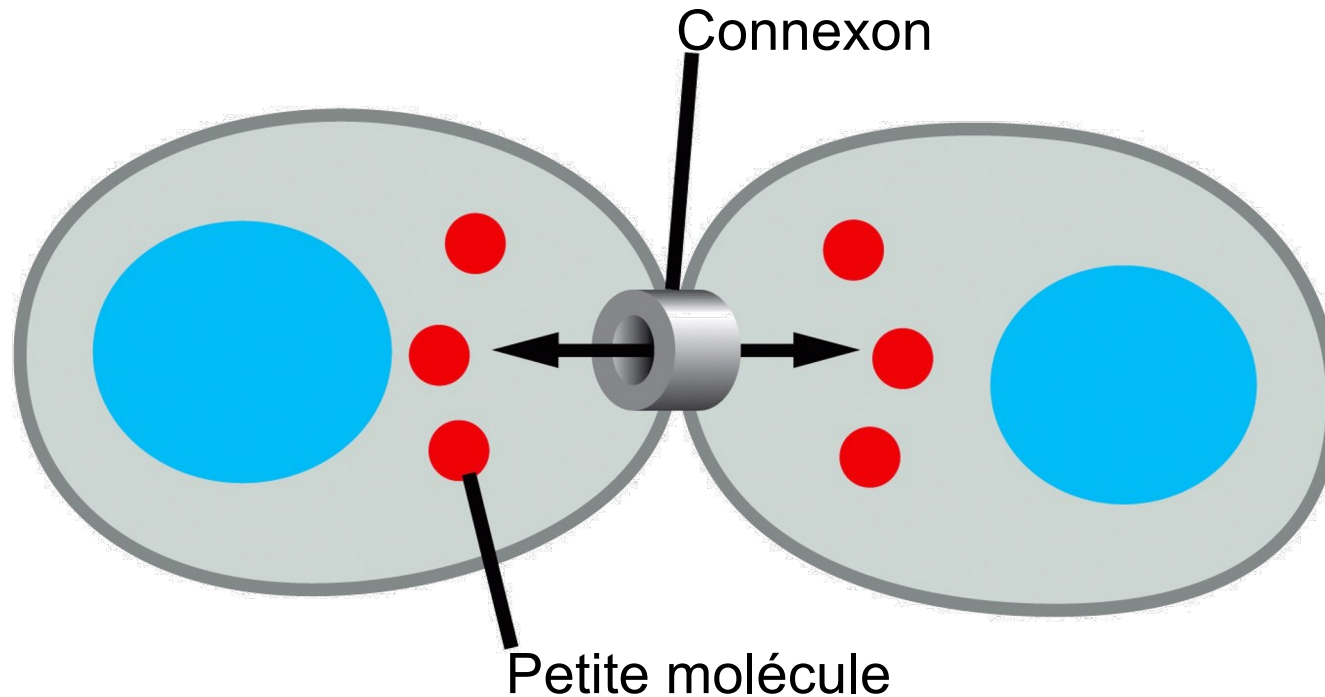




Au cours -du développement  
-de la réponse du système immunitaire

**Signalisation par contact entre cellules**





Signalisation interne de cellule à cellule via  
des molécules de masse moléculaire  $< 1.000$  Da

**Signalisation de cellule à cellule via des jonctions communicantes  
« gap junction »**

# Communications cellulaires

L'impact cellulaire du signal perçu dépend :

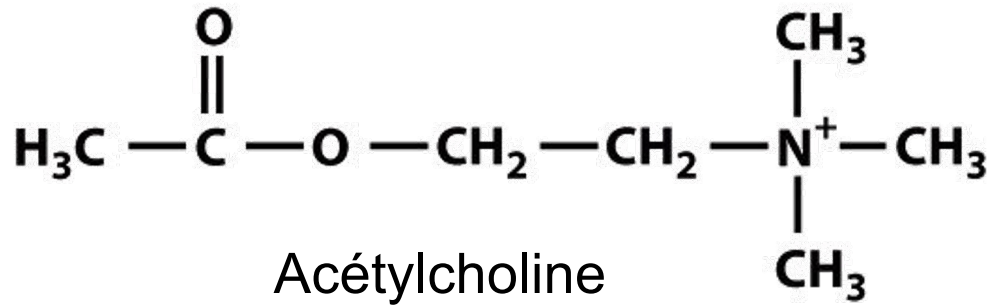
- du type de récepteur
- du contexte cellulaire



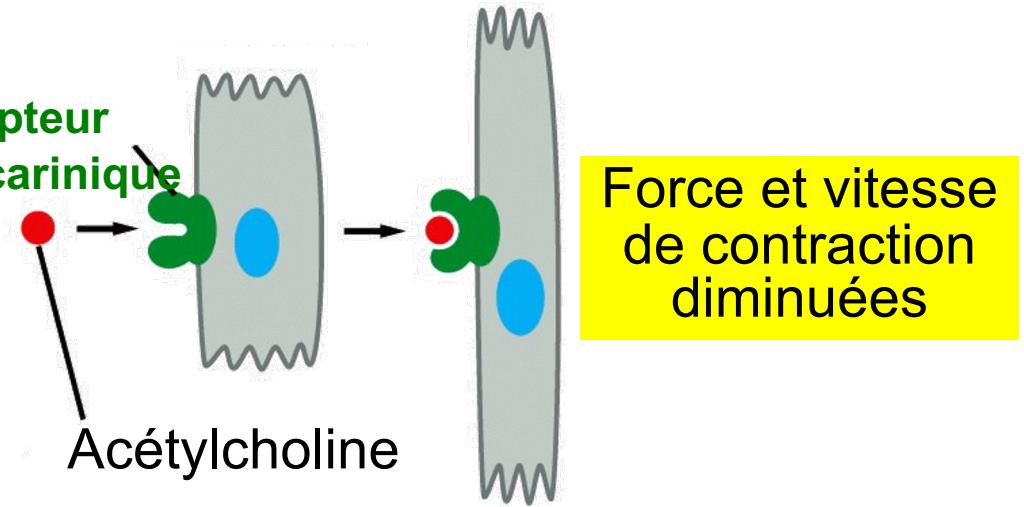
**Récepteur** : Protéine qui lie une molécule de signalisation extracellulaire (ligand) et entraîne une réponse de la cellule qui en exprime le gène.

Les récepteurs situés à la surface des cellules, tels que le récepteur de l'acétylcholine par exemple ou le récepteur de l'insuline sont localisés dans la membrane plasmique avec leur site de liaison du ligand tourné vers le milieu extracellulaire.

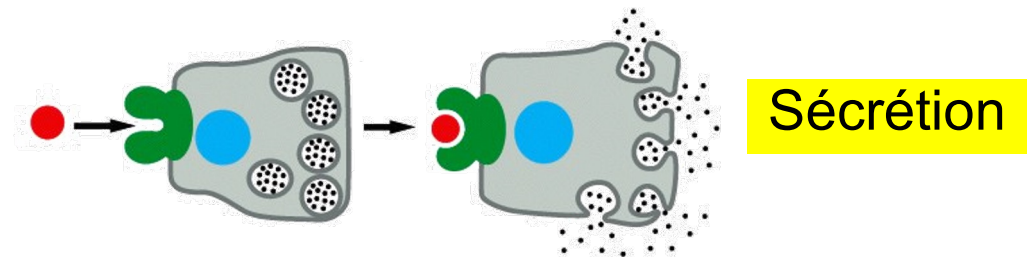
Les récepteurs intracellulaires, tels que les récepteurs des hormones stéroïdes, lient les ligands qui diffusent à l'intérieur de la cellule à travers la membrane plasmique.



Récepteur  
muscarinique

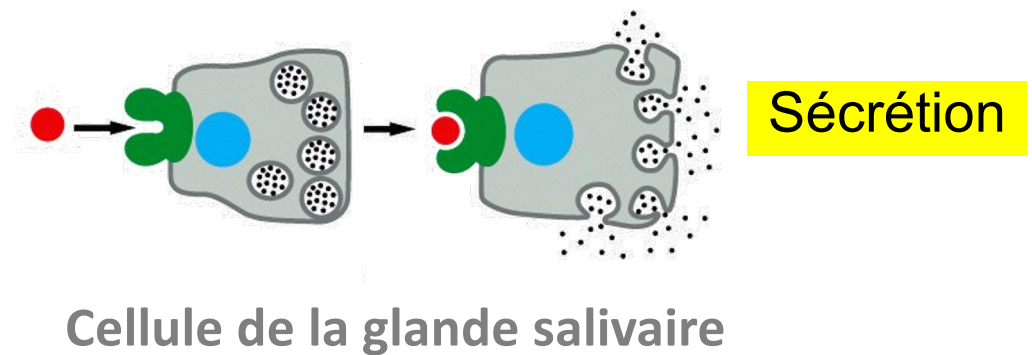
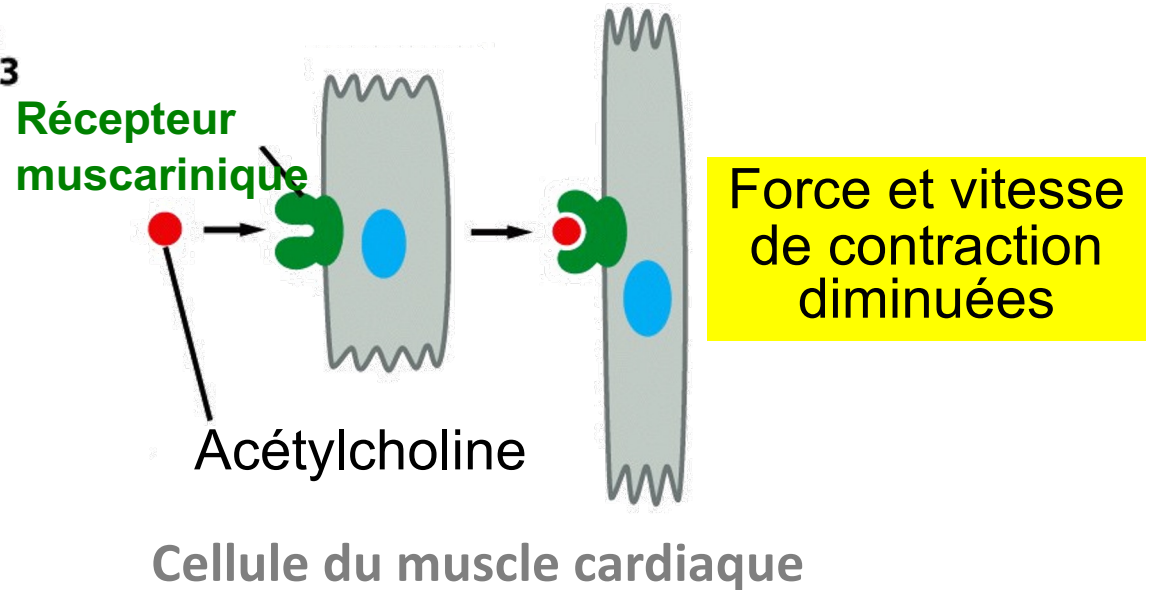
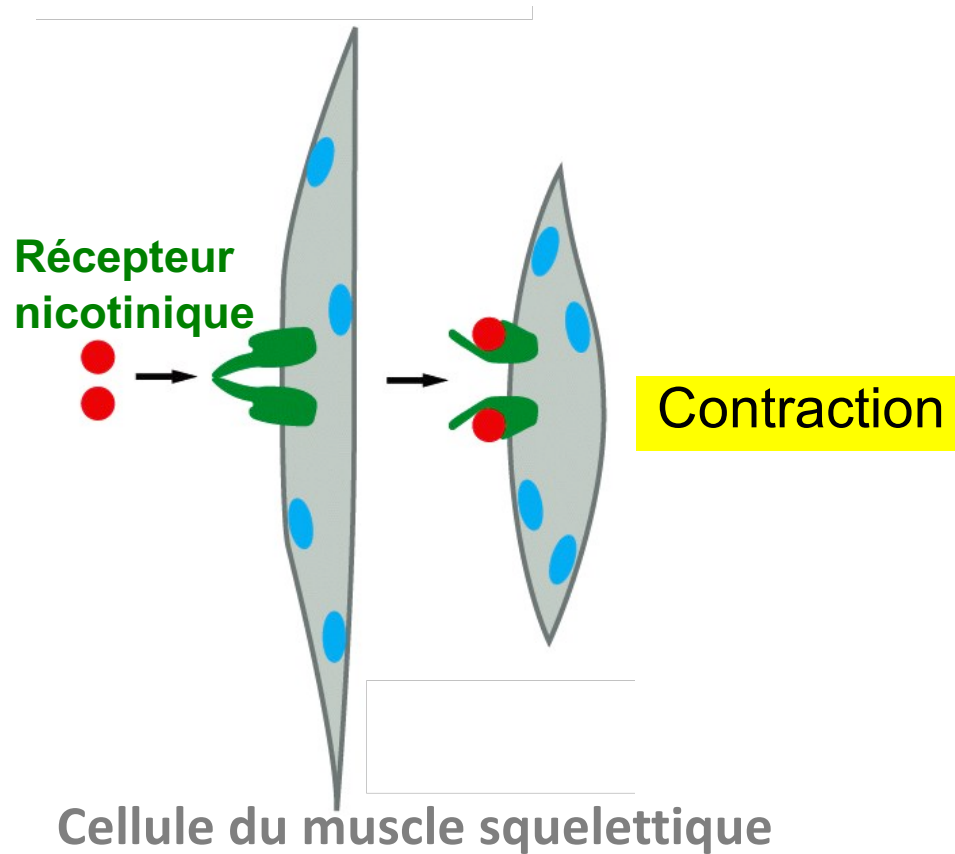
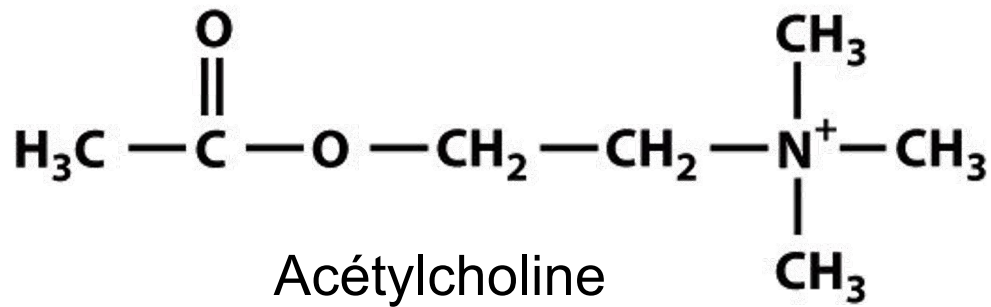


Cellule du muscle cardiaque



Cellule de la glande salivaire

**Réponses différentes à la même molécule de signalisation chimique**



**Réponses différentes à la même molécule de signalisation chimique**

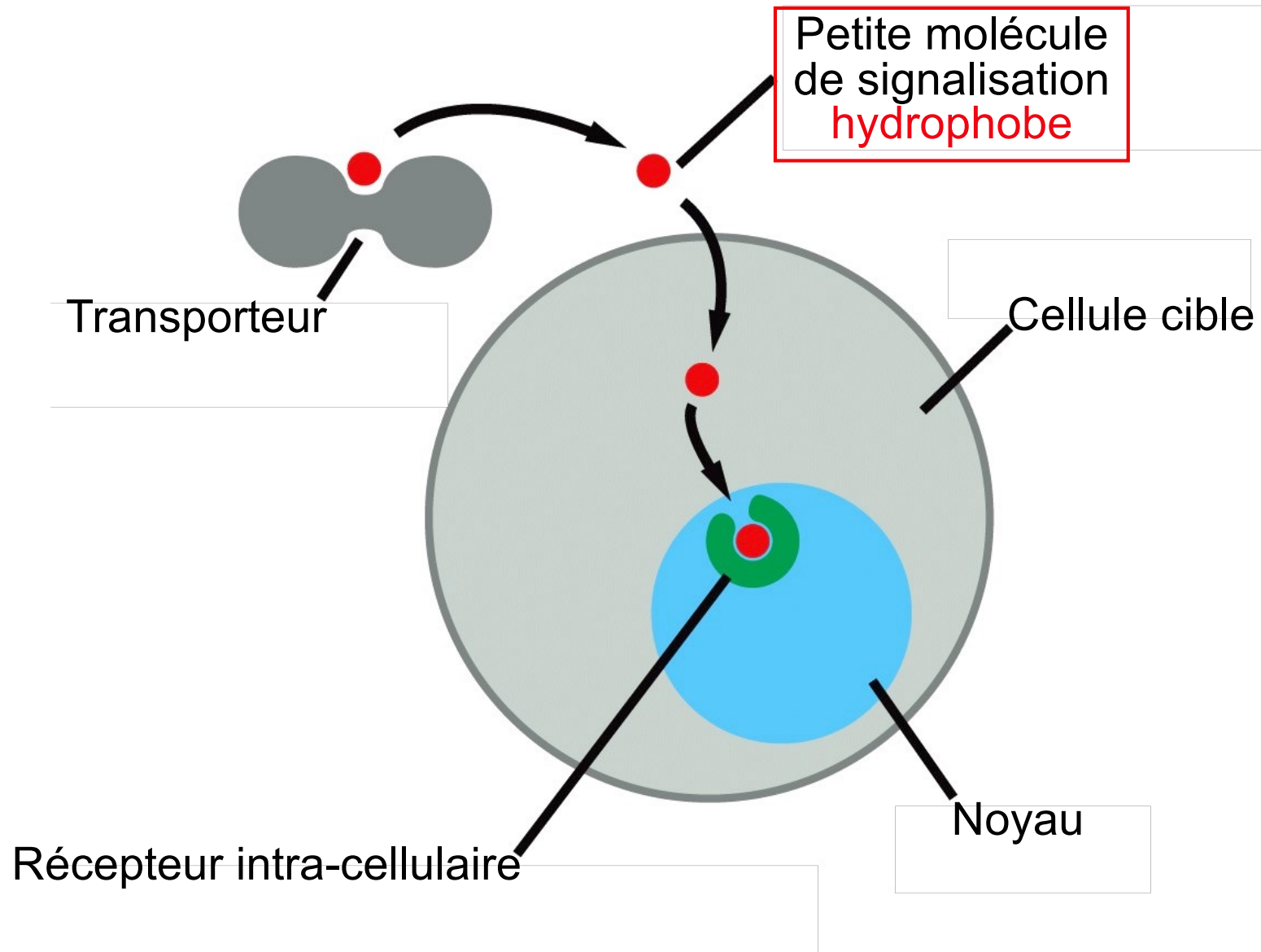
# Molécules hydrophobes : transduction directe

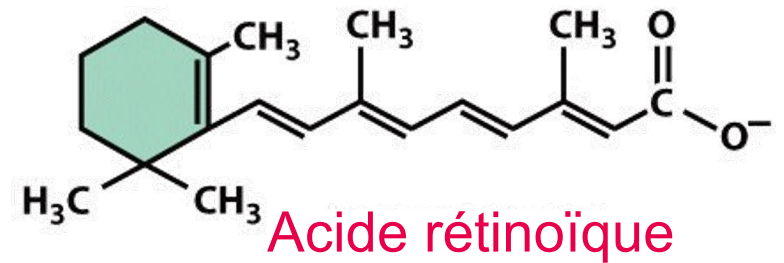
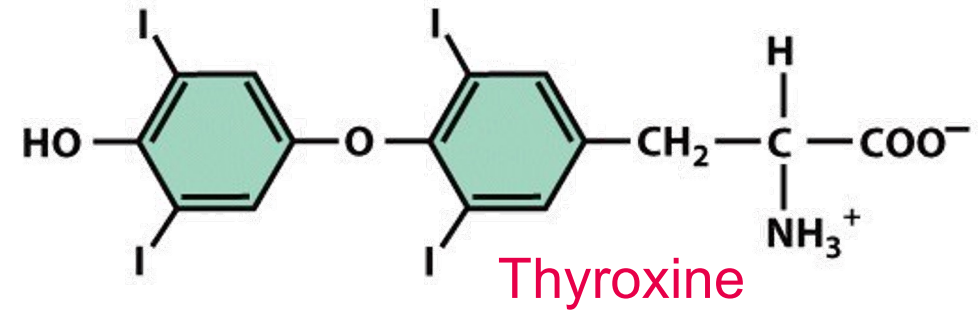
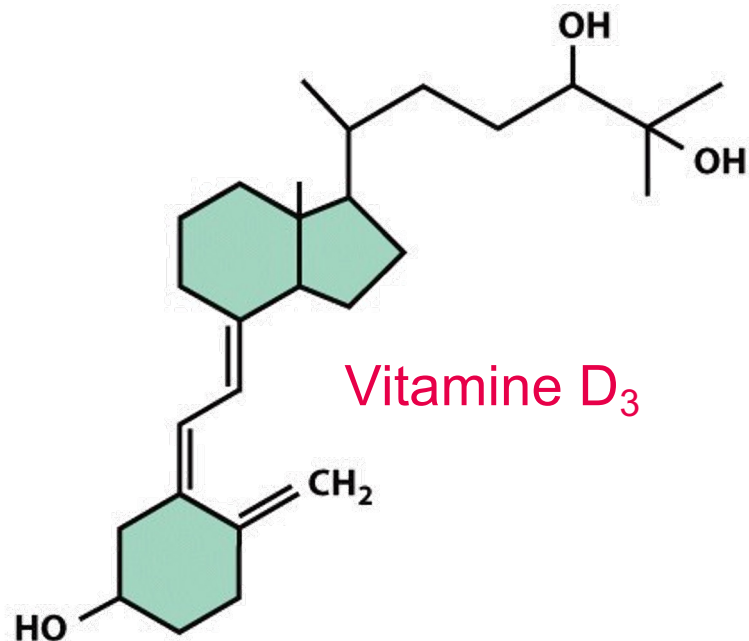
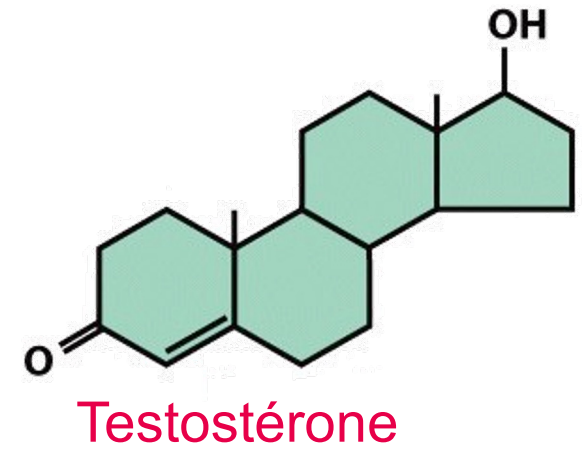
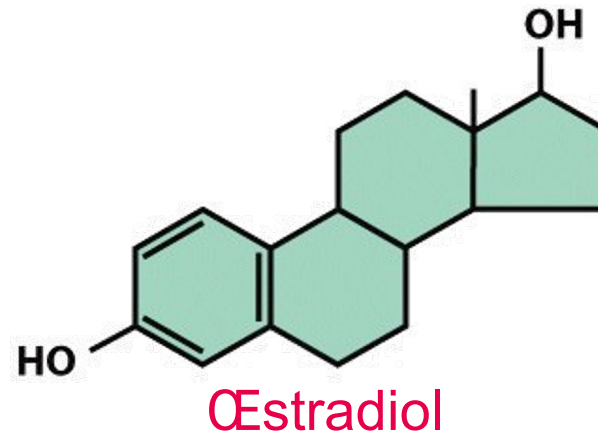
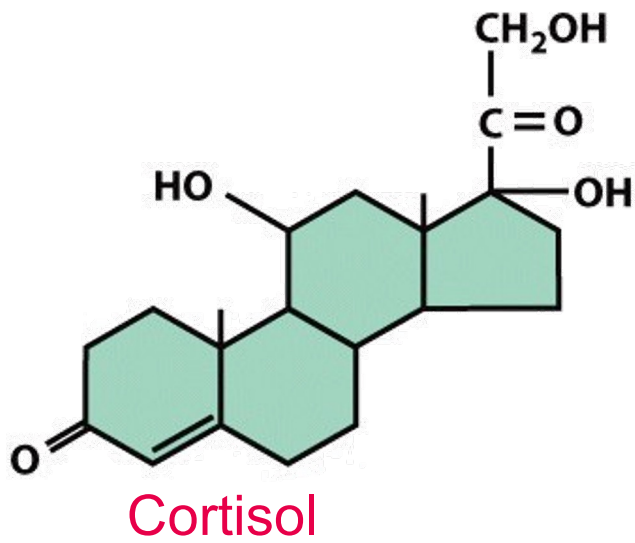
Ex:           Hormones stéroïdes (dérivées du cholestérol)  
              Hormones thyroïdiennes (dérivées de la tyrosine)

Diffusent à travers la membrane  
(nécessité d'une protéine de transport dans le sang)

Récepteurs intracellulaires  
= facteurs de transcription, dont l'activité est modulée par la fixation du ligand  
(donc récepteur est aussi l'effecteur du signal)

# Récepteurs intra-cellulaires



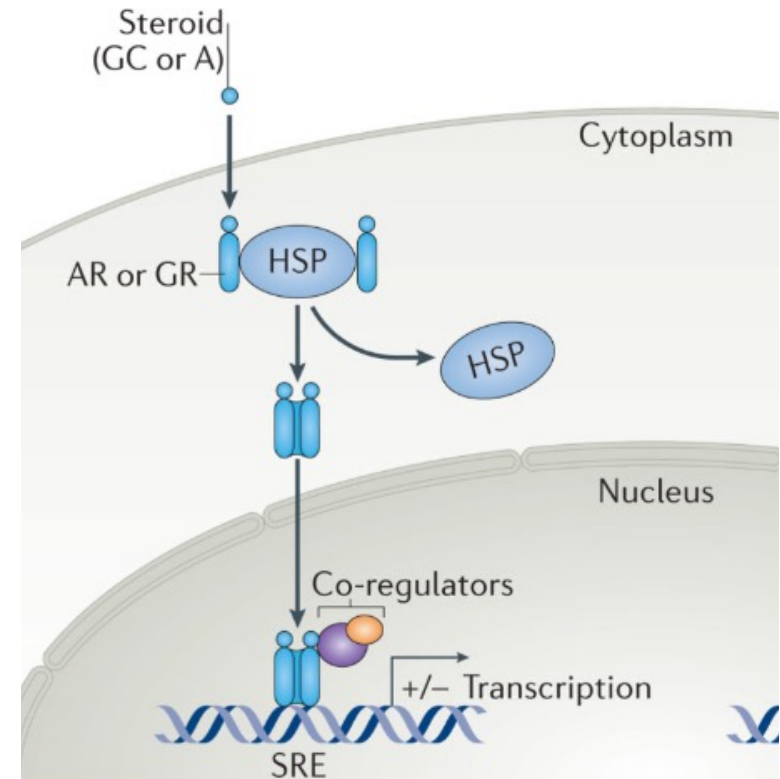


Quelques molécules de signalisation qui se lient aux récepteurs nucléaires

# Récepteurs nucléaires de type I

Ex: R aux androgènes / glucocorticoïdes (A / GC):

- Cytoplasmique
- Lié à un inhibiteur, masquant le NLS et le site d'interaction avec ADN
- Liaison hormone :
  - changement conformation
  - départ protéine inhibitrice
  - transport vers le noyau (exposition de la séquence NLS)
  - dimérisation
  - liaison à des séquences particulières ADN (élément de réponse = RE)
  - recrutement de protéines activant la transcription du gène en aval du RE

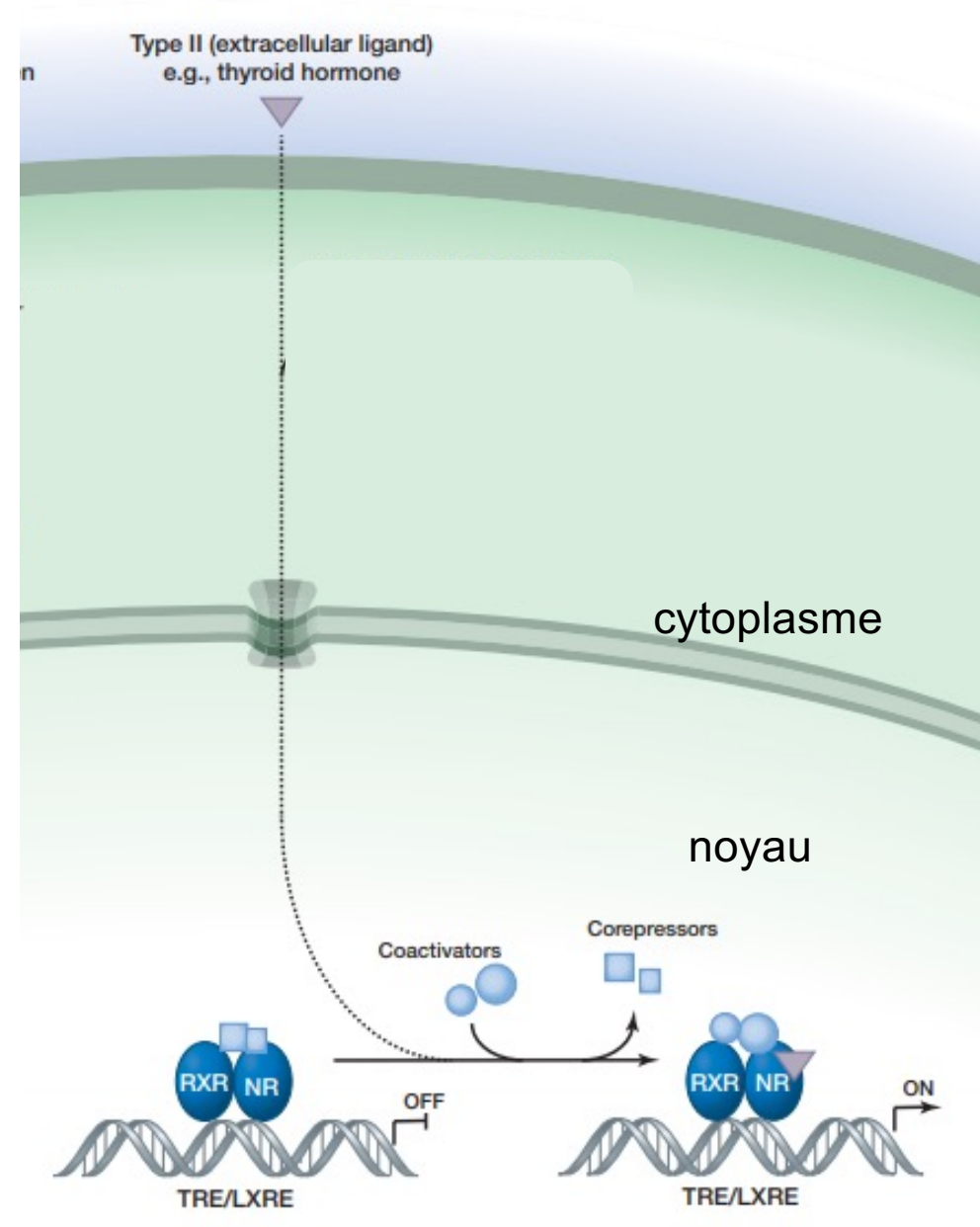


Nat Rev Mol Cell Biol. 2016;  
doi:10.1038/nrm.2016.122

# Récepteurs nucléaires de type II

R aux hormones thyroïdiennes:

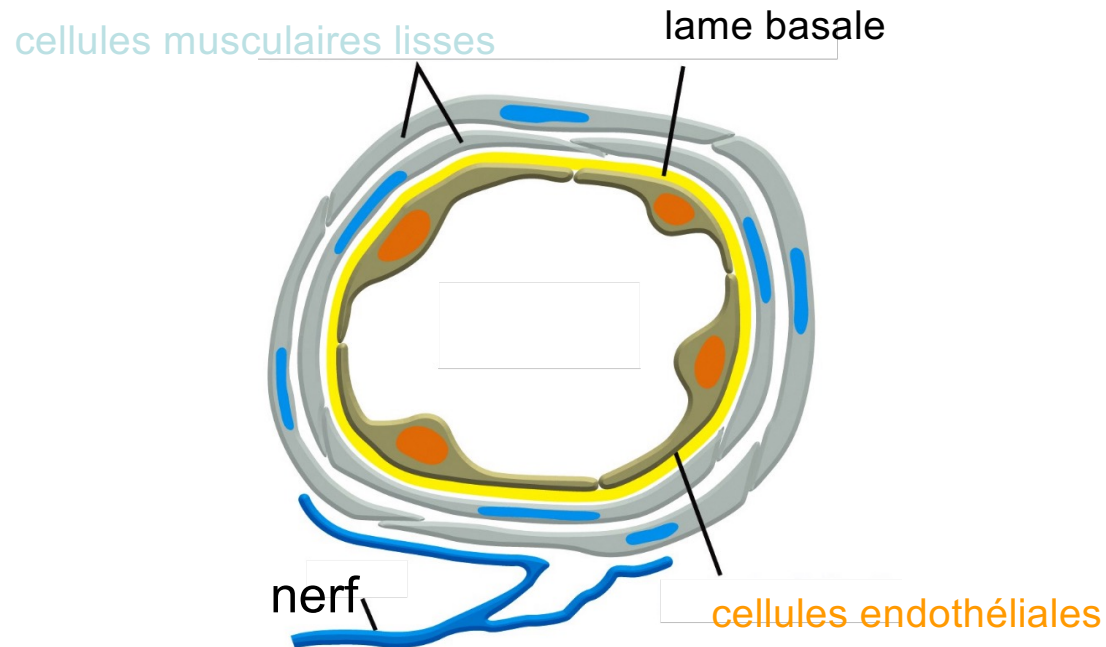
- nucléaire
- Lié aux séquences-cible de l'ADN (RE=responsive element)
- Lié à des facteurs inhibant la transcription (co-répresseurs)
- Liaison hormone :
  - changement conformation
  - départ des co-répresseurs,
  - recrutement de facteurs activant la transcription (co-activateurs)

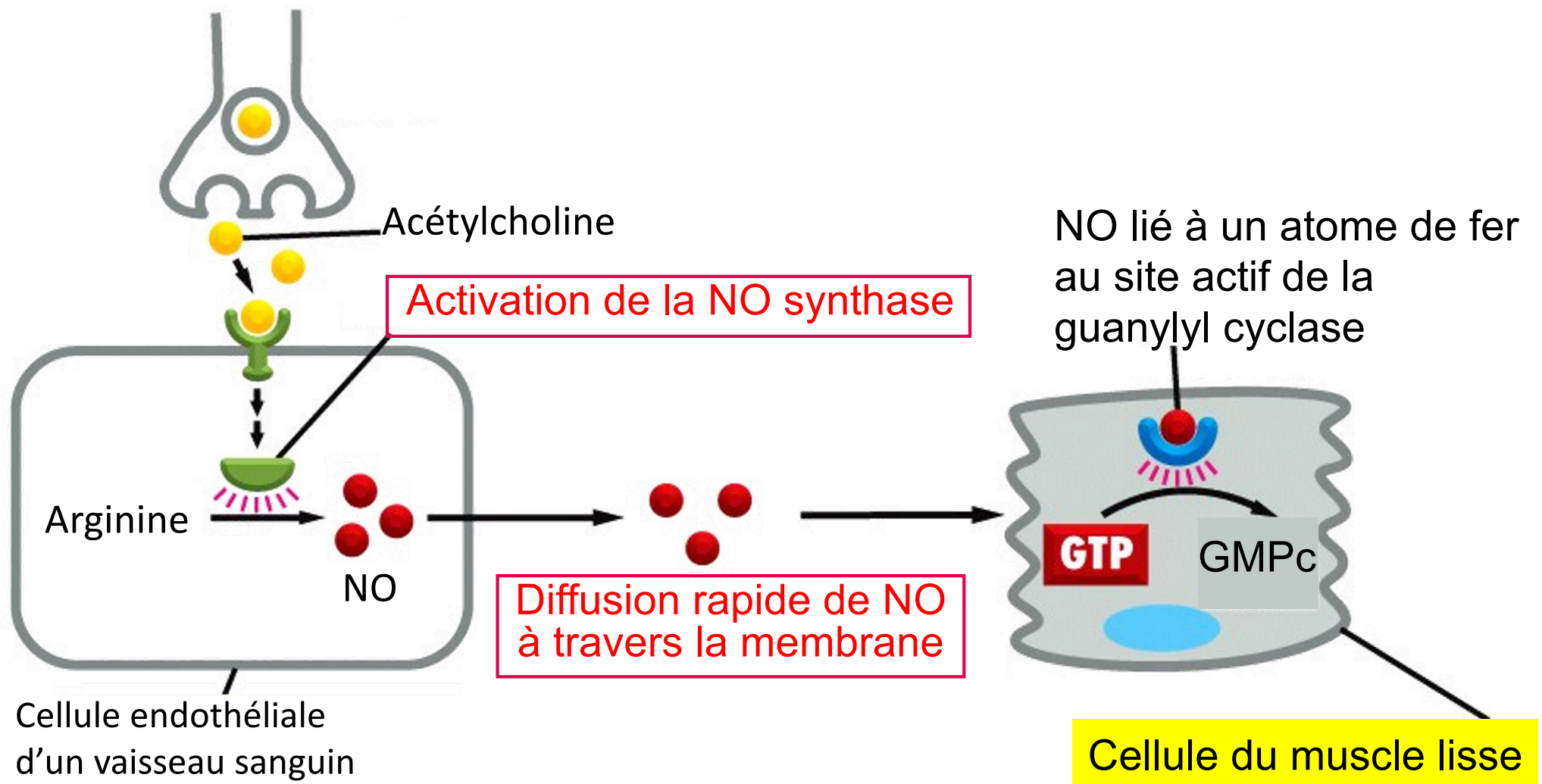




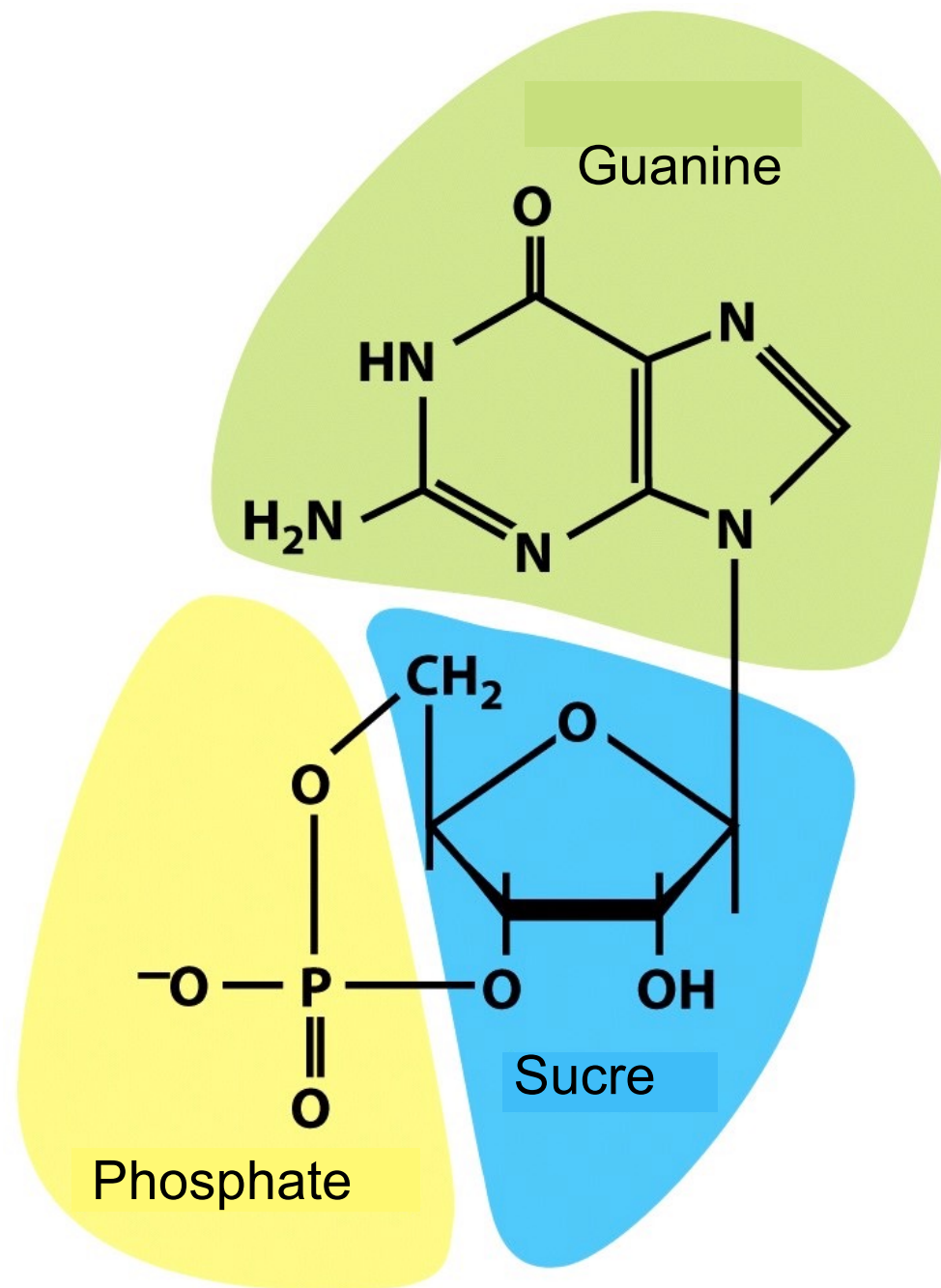
# Monoxyde d'azote NO

- NO produit par cellules endothéliales (tapissant face interne des vaisseaux)
- NO = radical libre très réactif, diffusant rapidement vers les cellules voisines, notamment musculaires lisses de la paroi vasculaire (action paracrine à cause de sa demi-vie très courte)

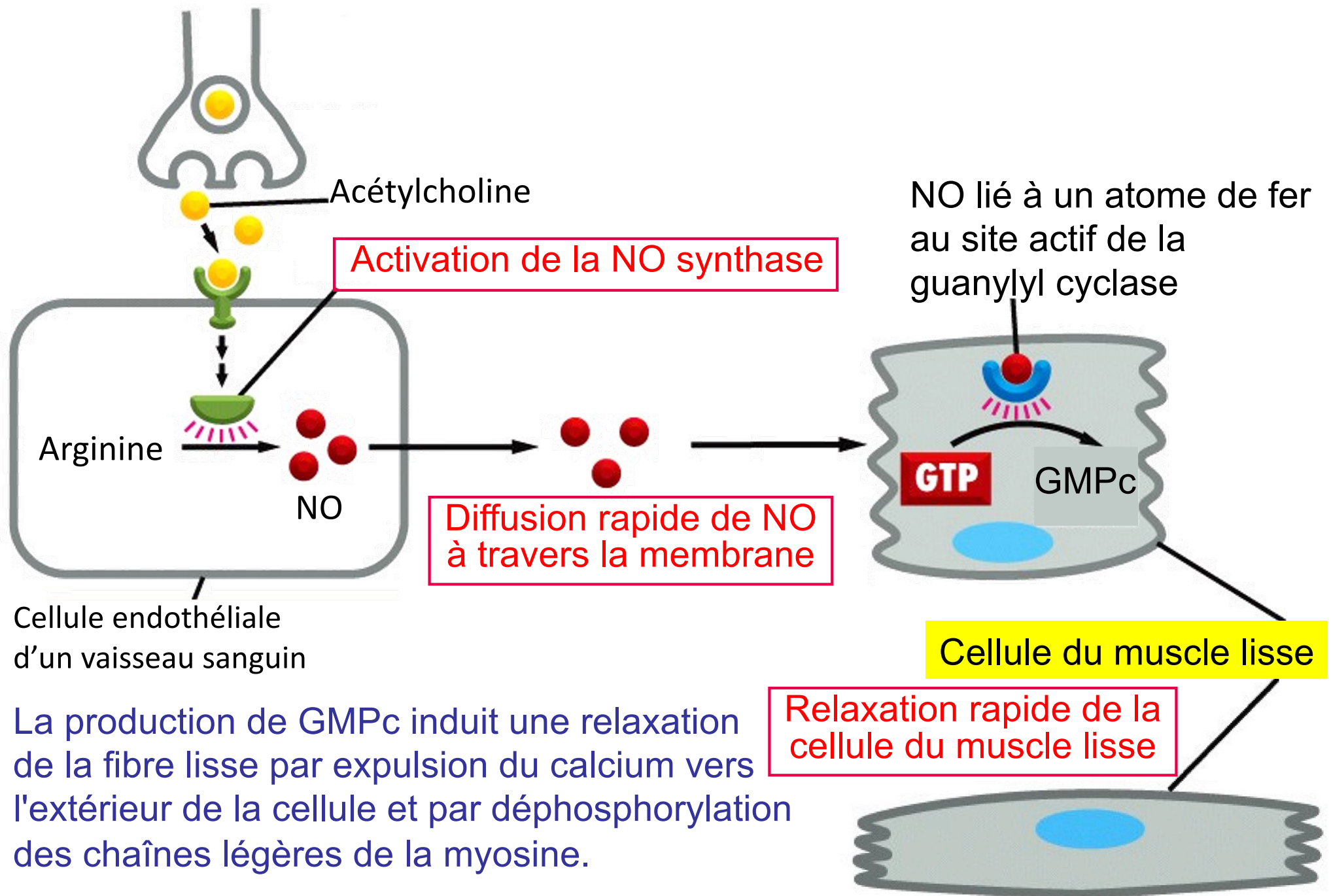




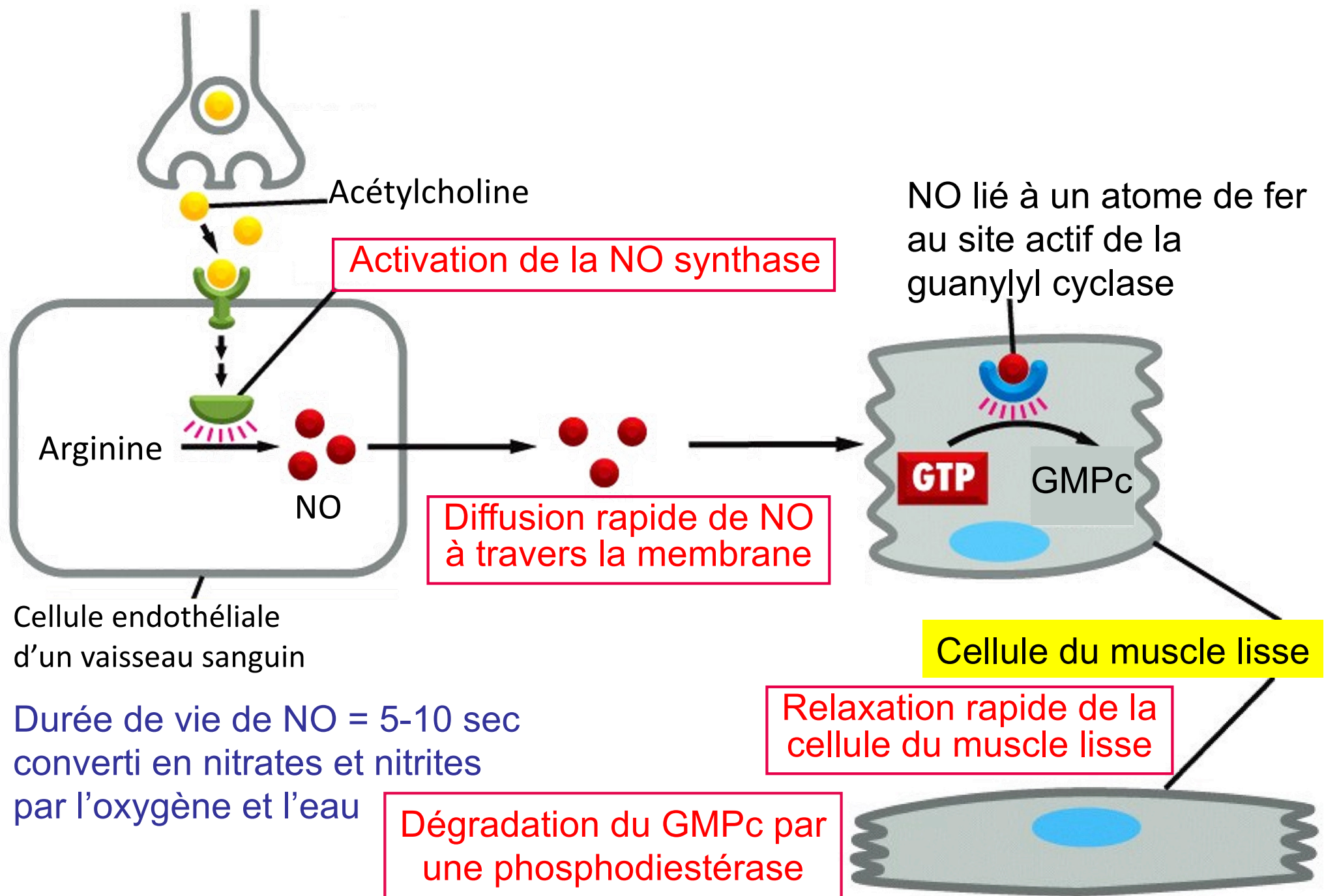
**Mécanisme d'action du monoxyde d'azote  
dans la relaxation du muscle lisse de la paroi d'un vaisseau sanguin**



**3', 5'-Guanosine monophosphate cyclique (GMPc)**



**Mécanisme d'action du monoxyde d'azote dans la relaxation du muscle lisse de la paroi d'un vaisseau sanguin**



**Mécanisme d'action du monoxyde d'azote  
dans la relaxation du muscle lisse de la paroi d'un vaisseau sanguin**

L'angor ou angine de poitrine est dû à une ischémie du myocarde, généralement secondaire à une sténose coronarienne.

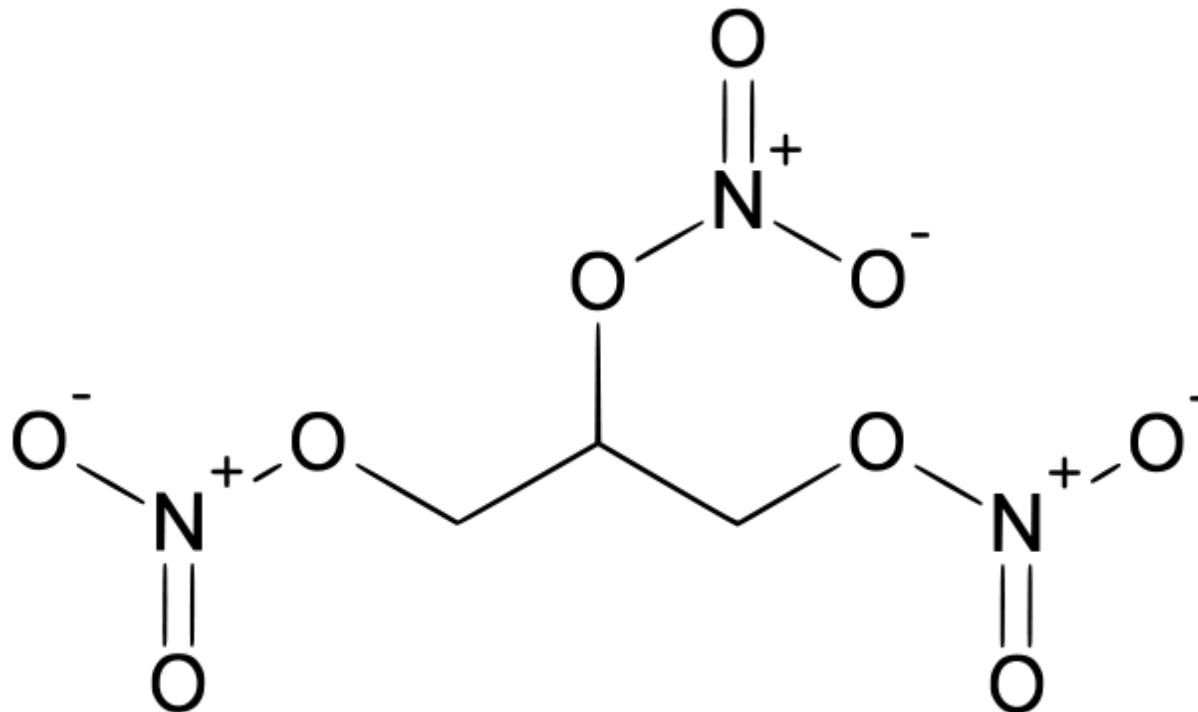
Ce rétrécissement des artères nourricières du cœur est provoqué par la formation d'une plaque d'athérome entraînant une inadéquation entre les besoins en oxygène du myocarde et les apports par la circulation coronarienne.



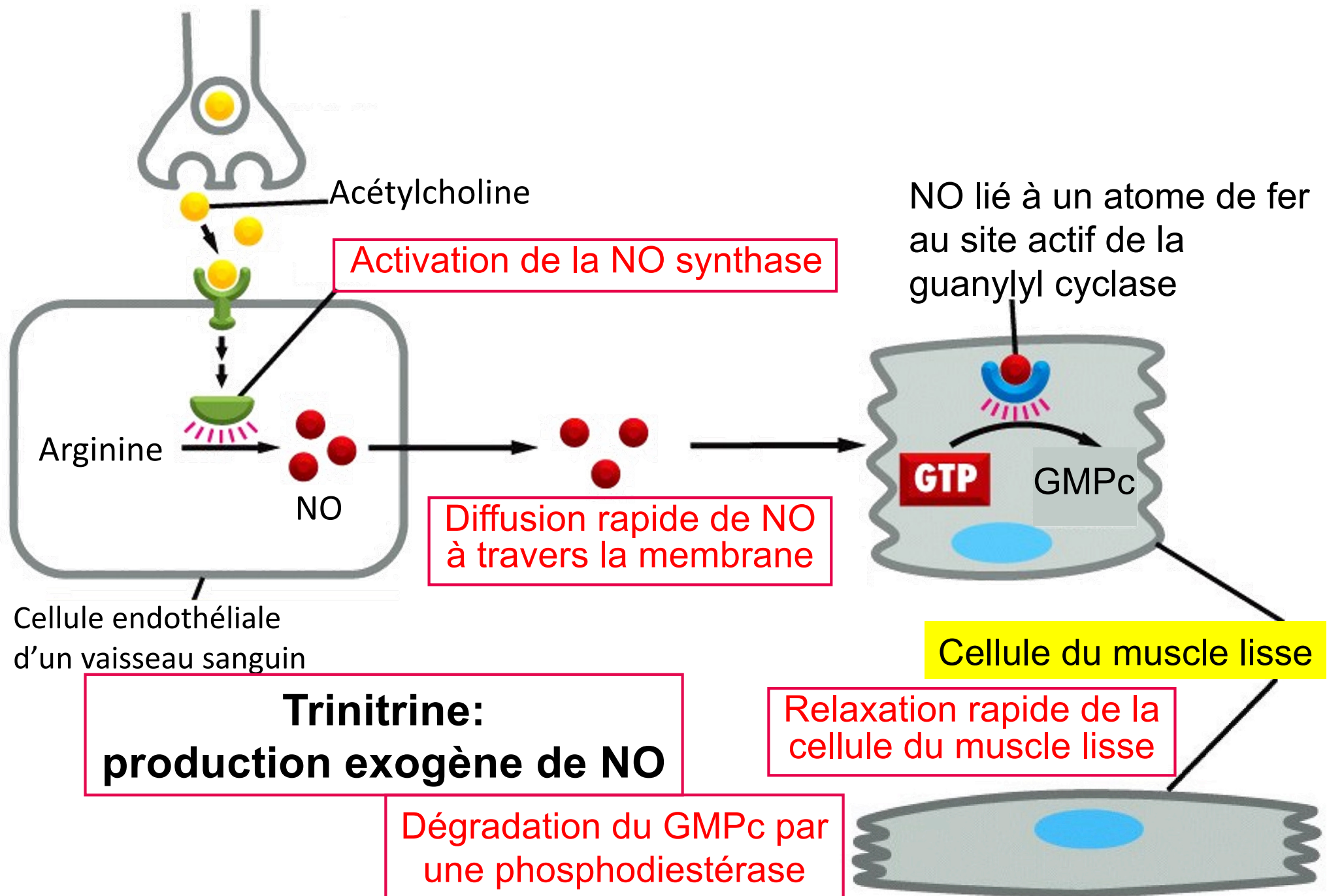
Trinitrine ou trinitrate de glycérine

Nom UICPA : 1,2,3-Tris-nitrooxy-propane

Dégradée en NO par l'aldéhyde déshydrogénase des mitochondries

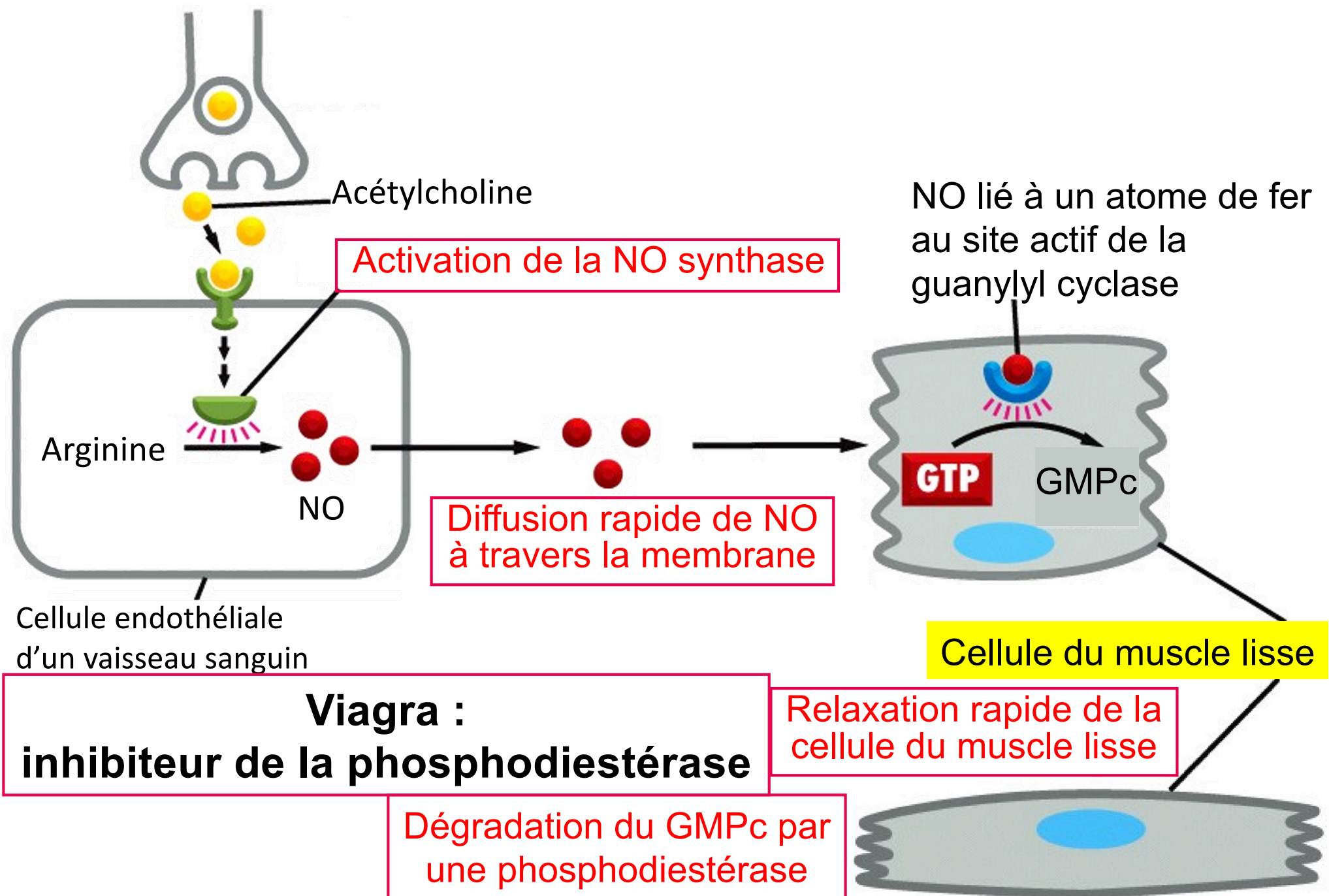






**Mécanisme d'action du monoxyde d'azote dans la relaxation du muscle lisse de la paroi d'un vaisseau sanguin**





**Mécanisme d'action du monoxyde d'azote dans la relaxation du muscle lisse de la paroi d'un vaisseau sanguin**

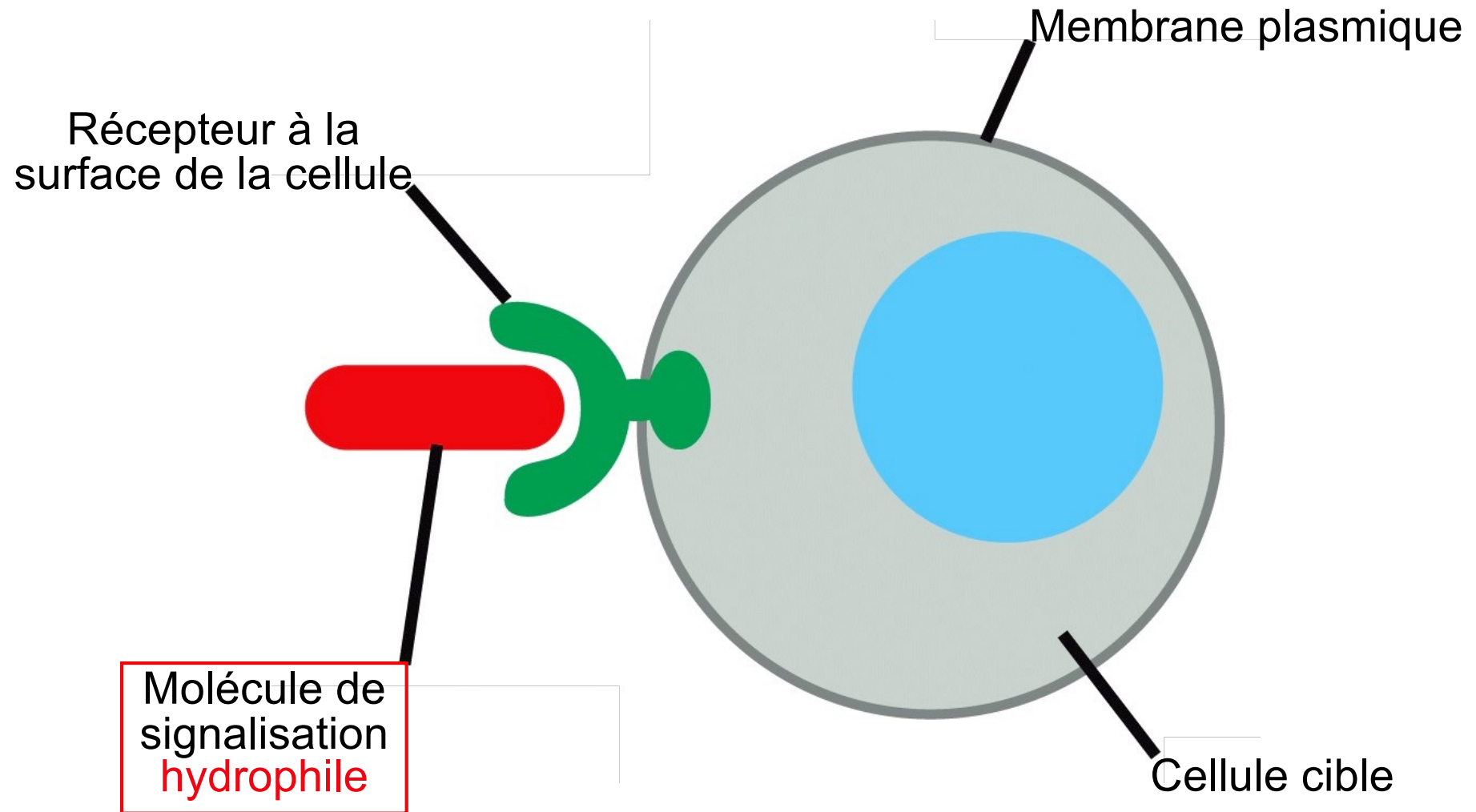
## **Molécules hydrophiles : transduction membranaire et second messenger**

Reconnaissance de la molécule signal à la surface cellulaire par un récepteur  
Transmission de l'information dans le cytosol, sous forme d'un « second messenger »

3 catégories:

- Récepteurs couplés aux canaux ioniques
- Récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques
- Récepteurs à activité enzymatique

# Récepteurs à la surface de la cellule



## 1-Récepteurs canaux ou ionotropes

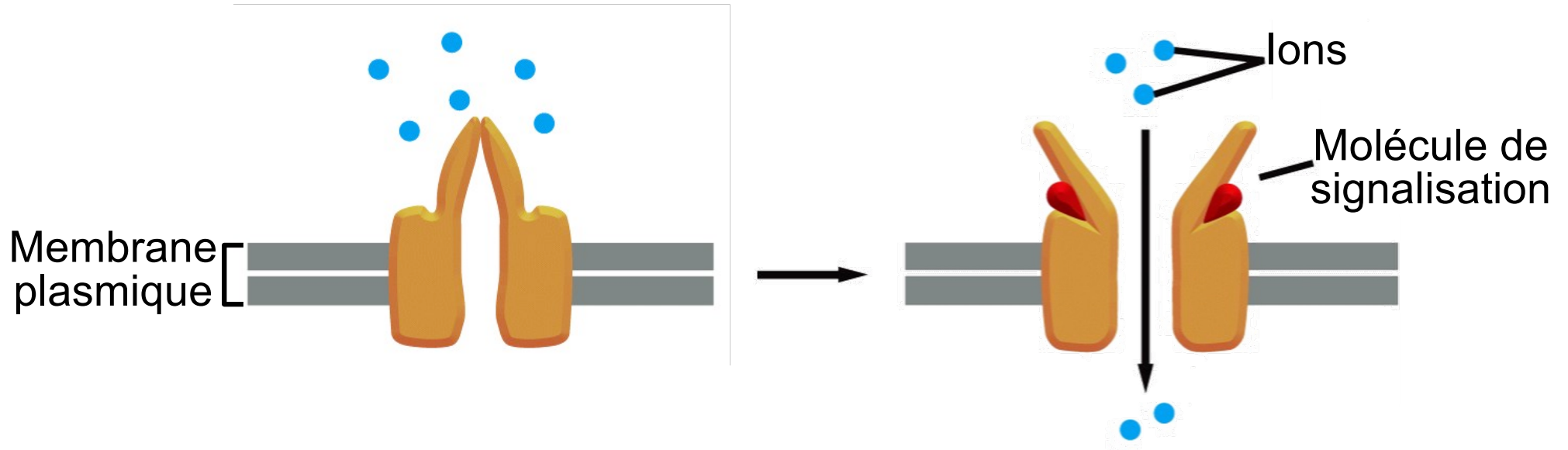
Récepteur = canal ionique membranaire

Ex: neurotransmission

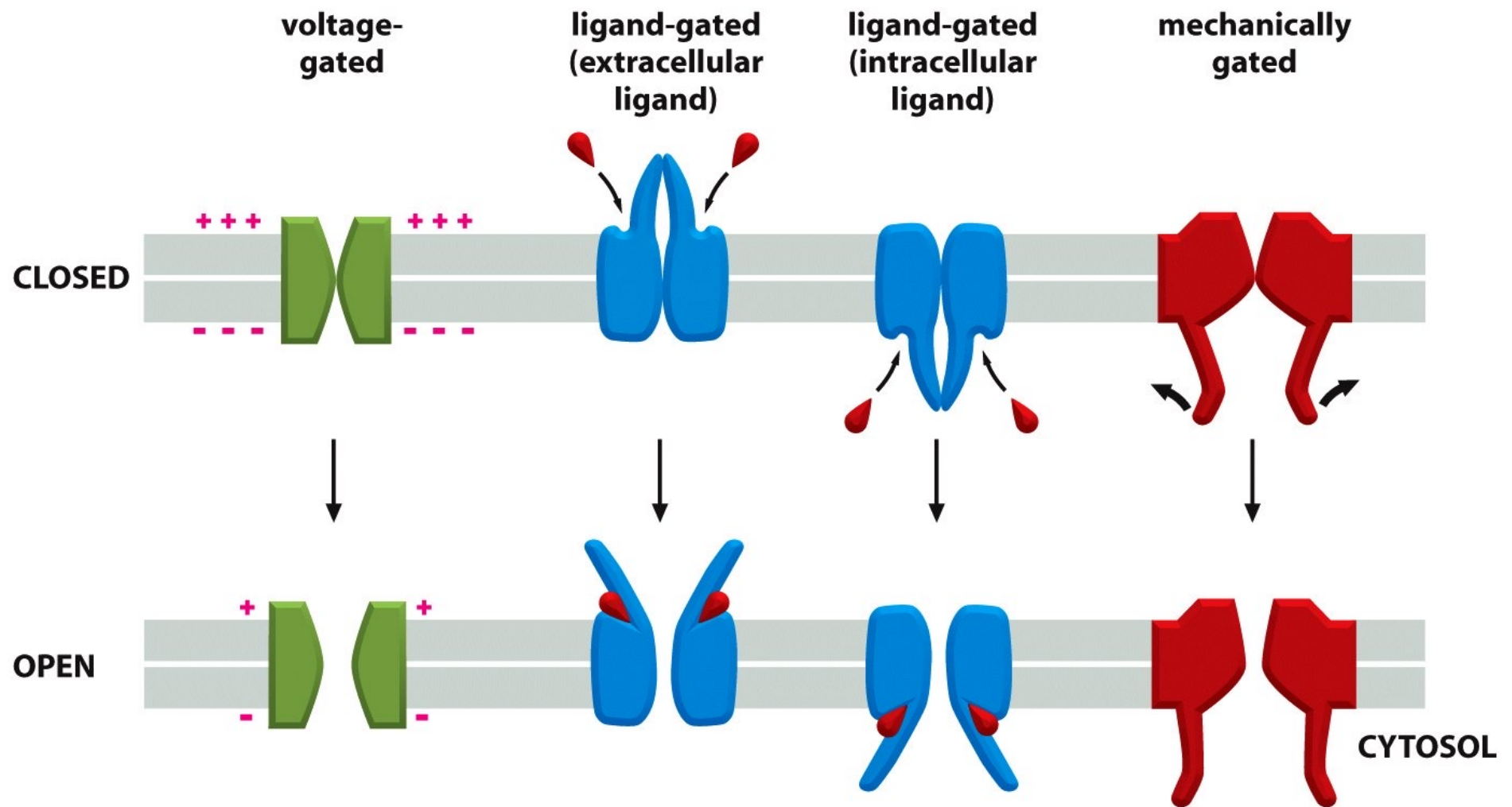
Liaison de la molécule (neurotransmetteur)

→ changement de conformation

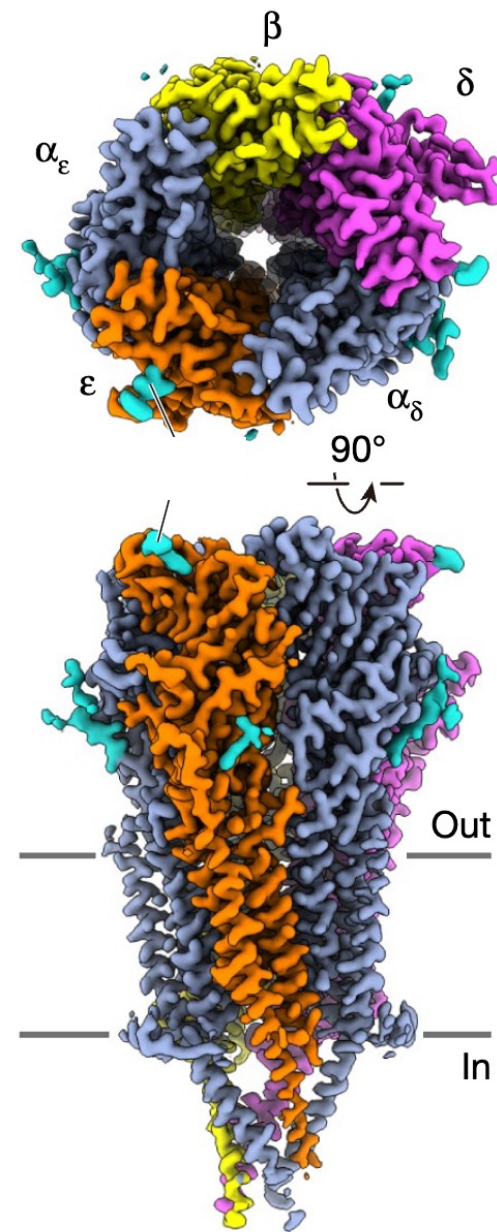
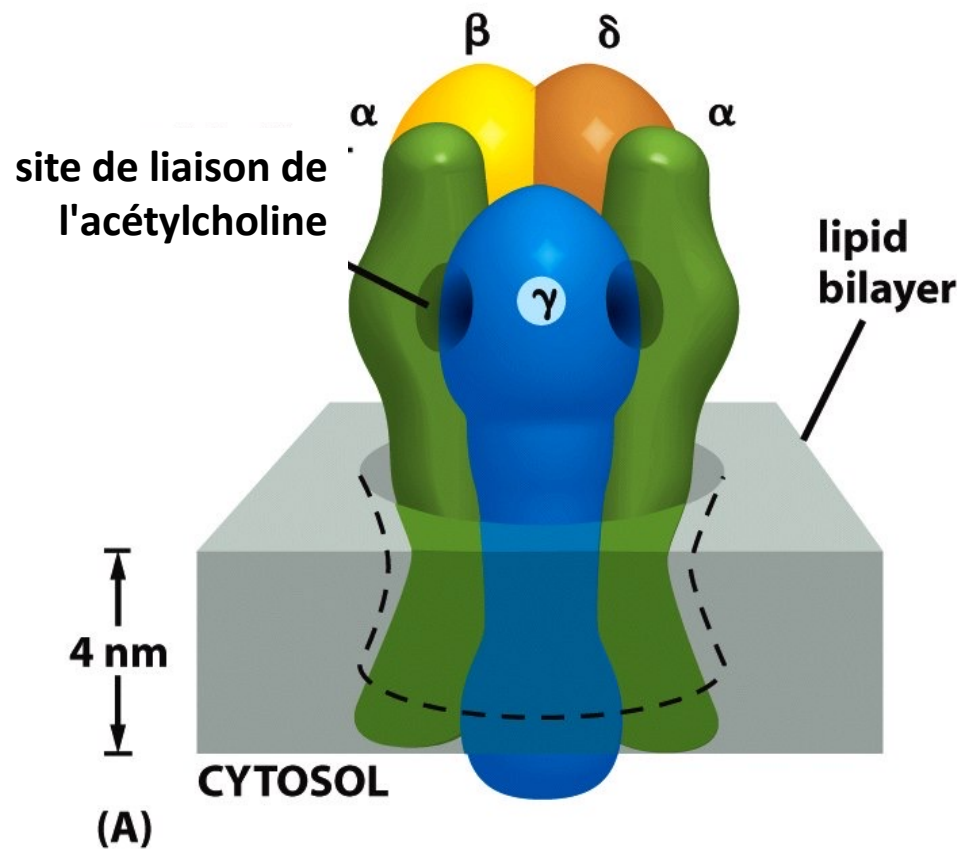
→ ouverture du canal : passage de l'ion selon gradient de concentration  
(ion ↔ second messenger)



**Trois classes de récepteurs à la surface de la cellule**

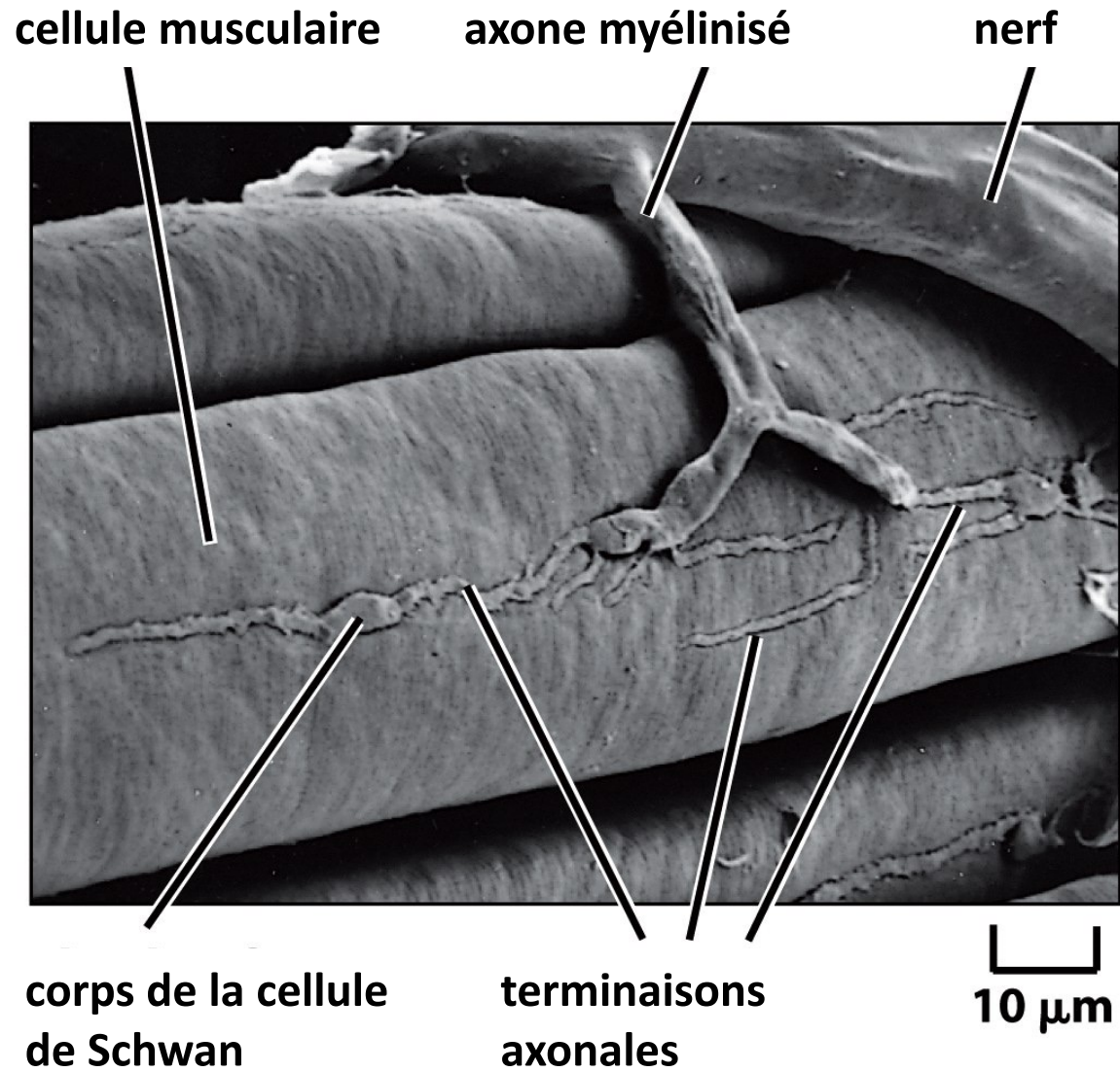


Les vannes des canaux ioniques



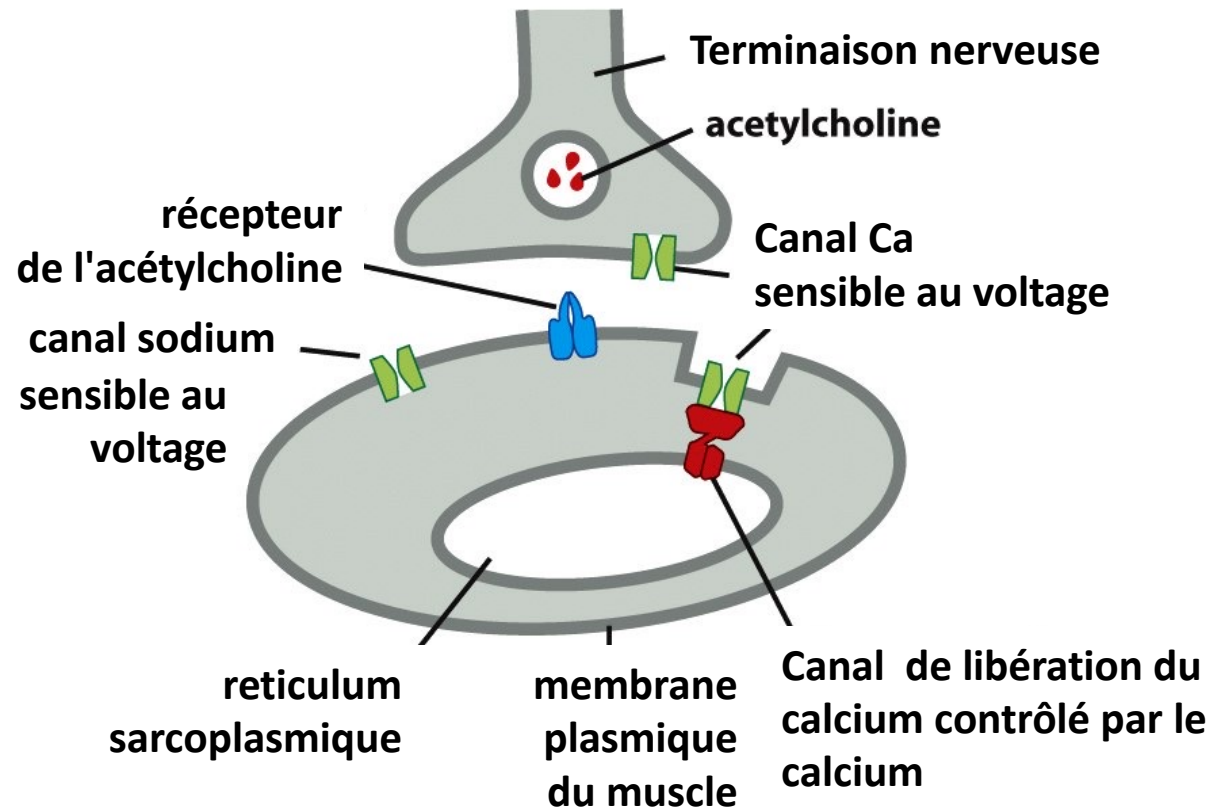
**Modèle du récepteur nicotinique (ou ionotrope) de l'acétylcholine**





**Jonction neuromusculaire de grenouille en ME à balayage**

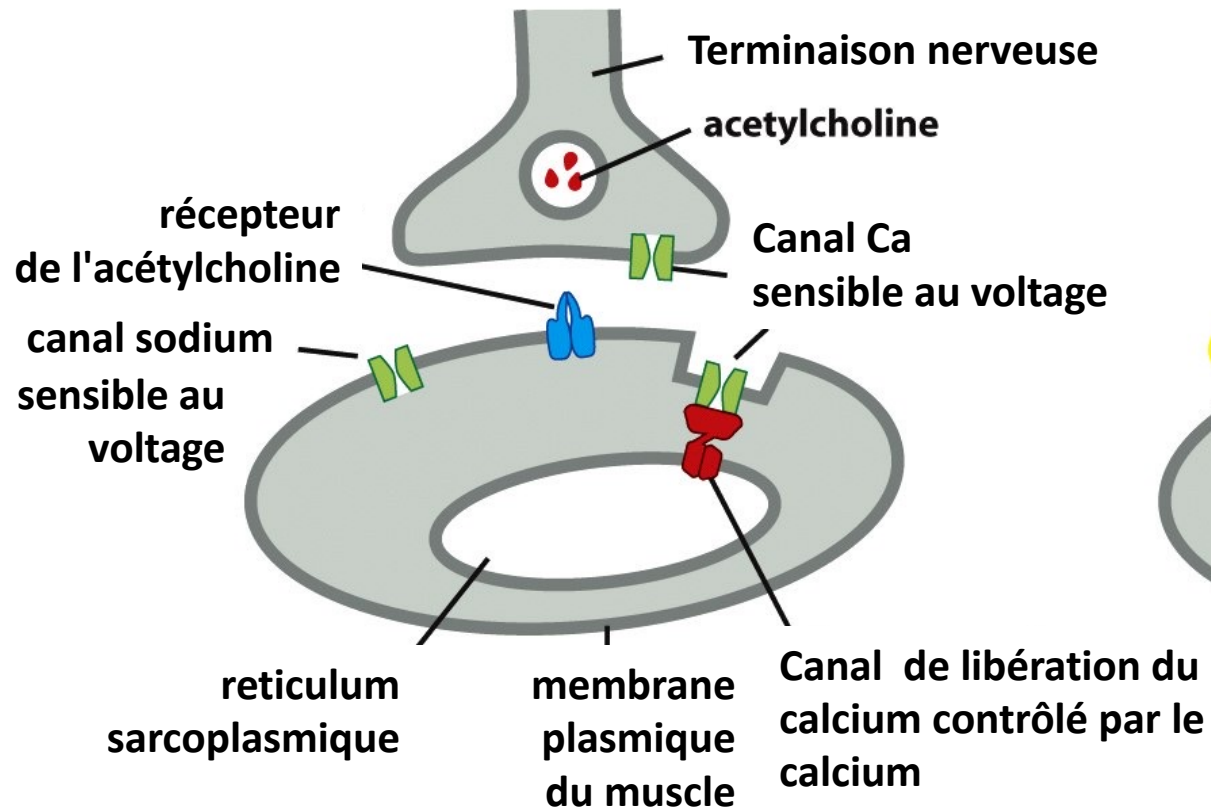
## JONCTION NEUROMUSCULAIRE AU REPOS



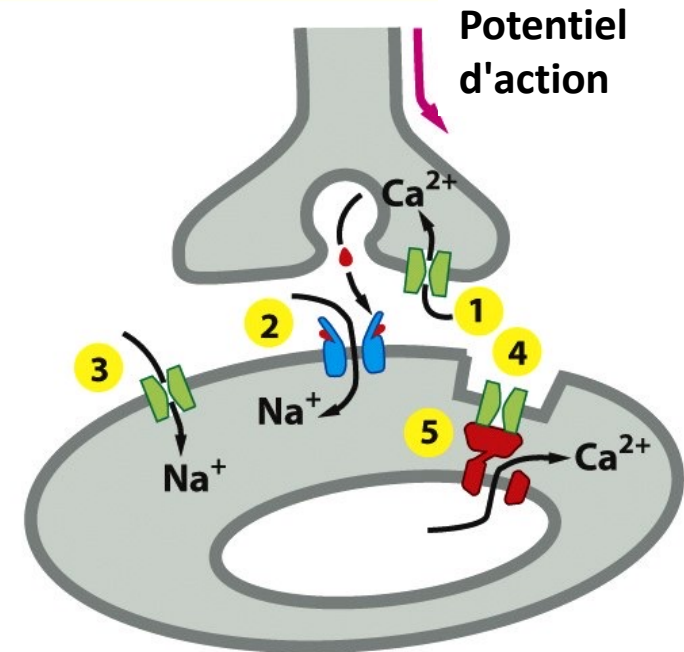
**Système des canaux ioniques d'une jonction neuromusculaire**



## JONCTION NEUROMUSCULAIRE AU REPOS

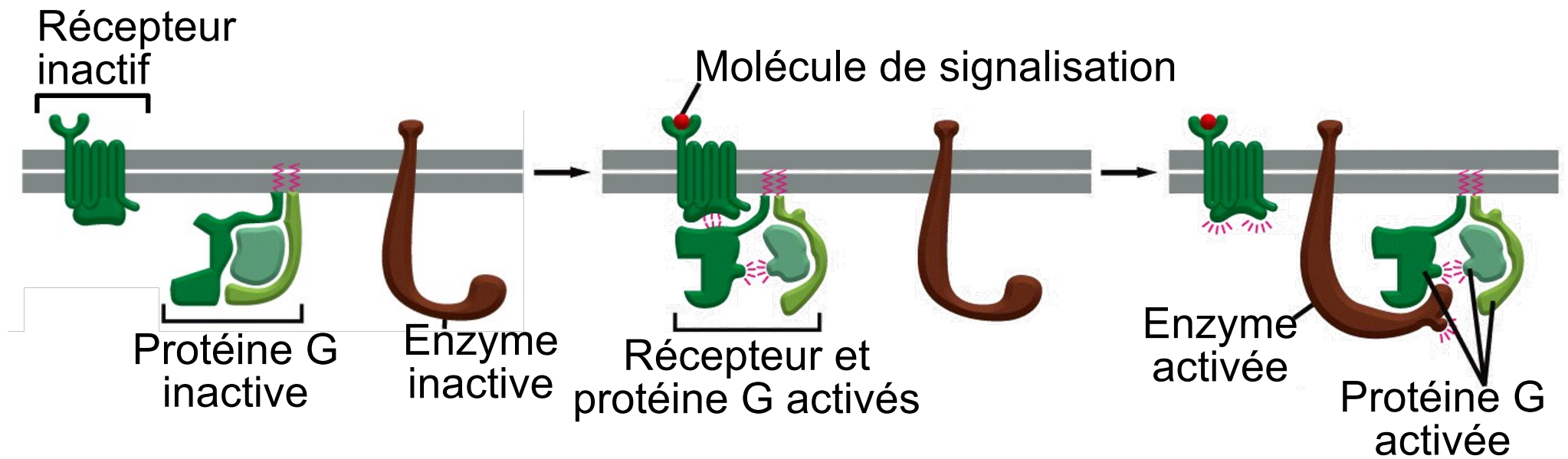


## JONCTION NEUROMUSCULAIRE ACTIVÉE

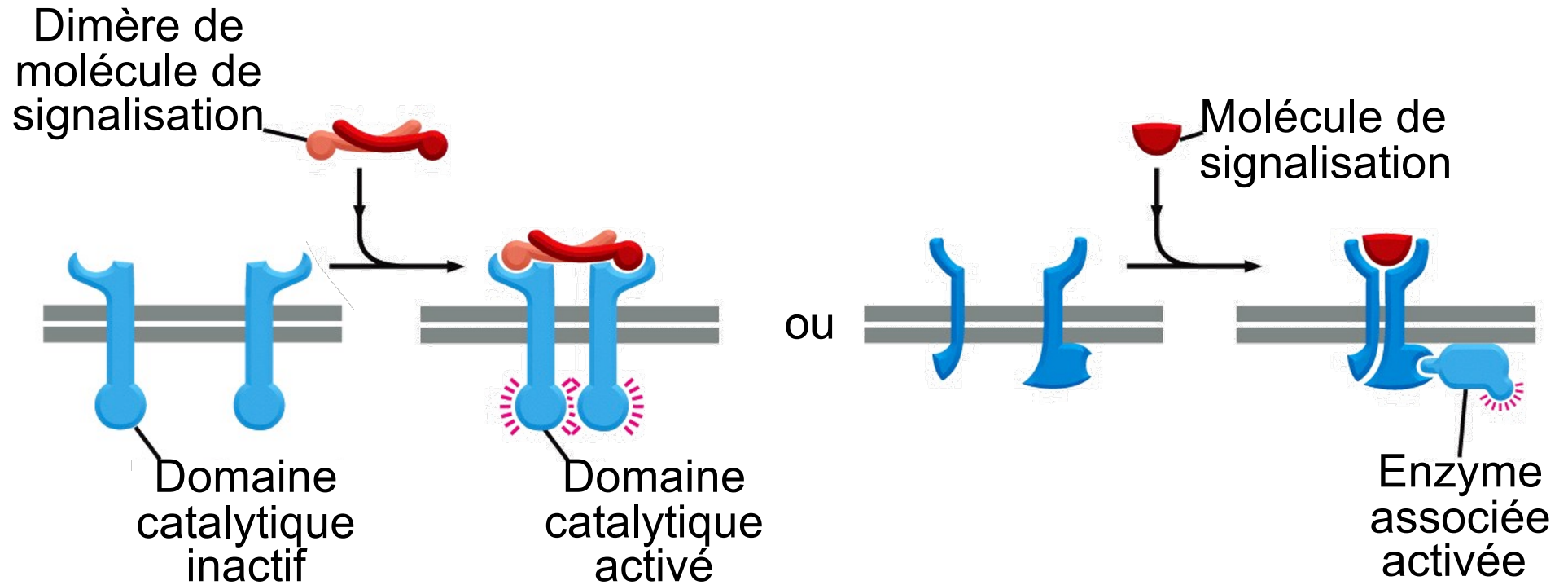


**Système des canaux ioniques d'une jonction neuromusculaire**

## 2-Récepteurs couplés aux protéines G



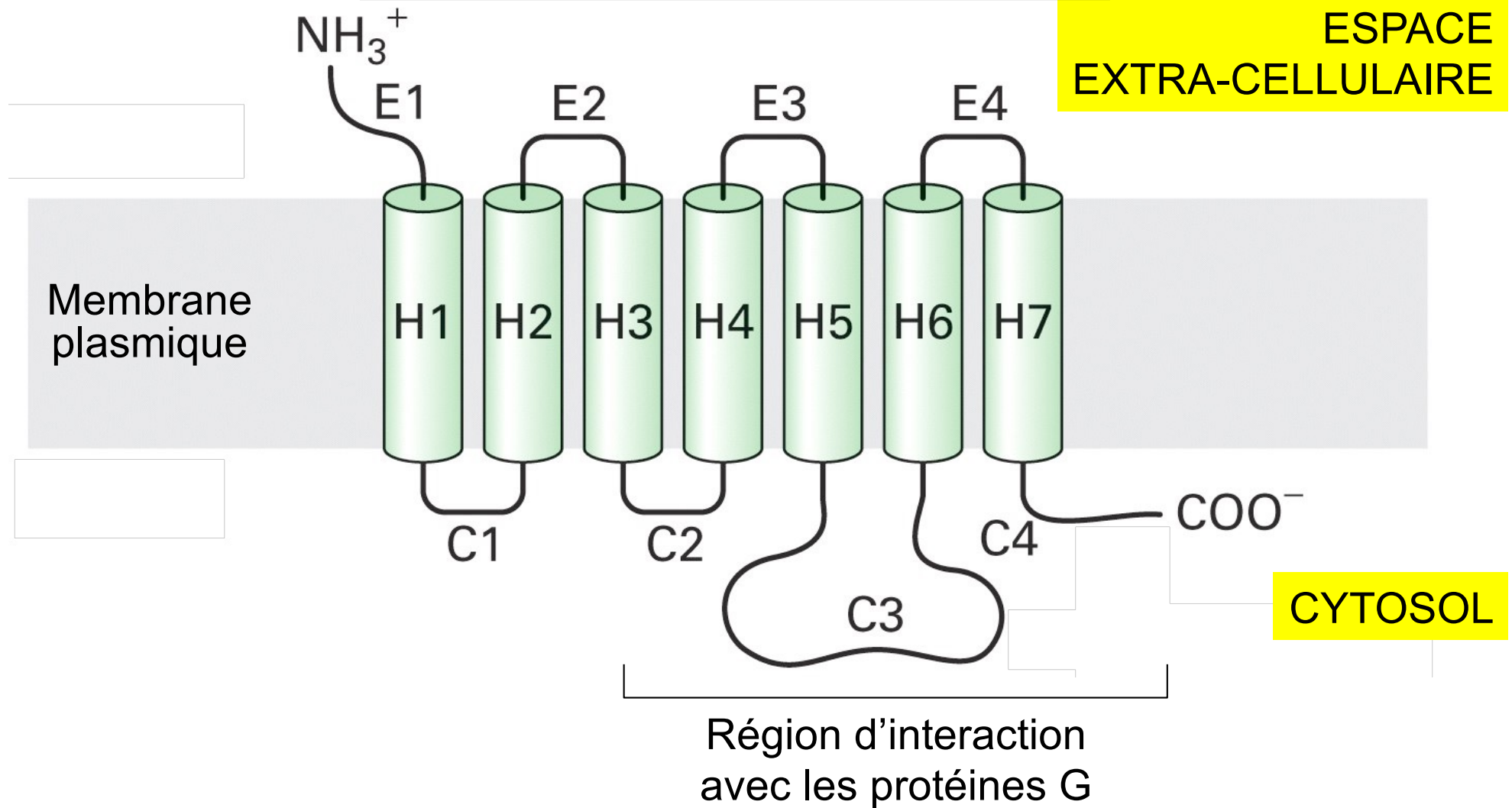
### 3-Récepteurs à activité catalytique ou liés à une enzyme



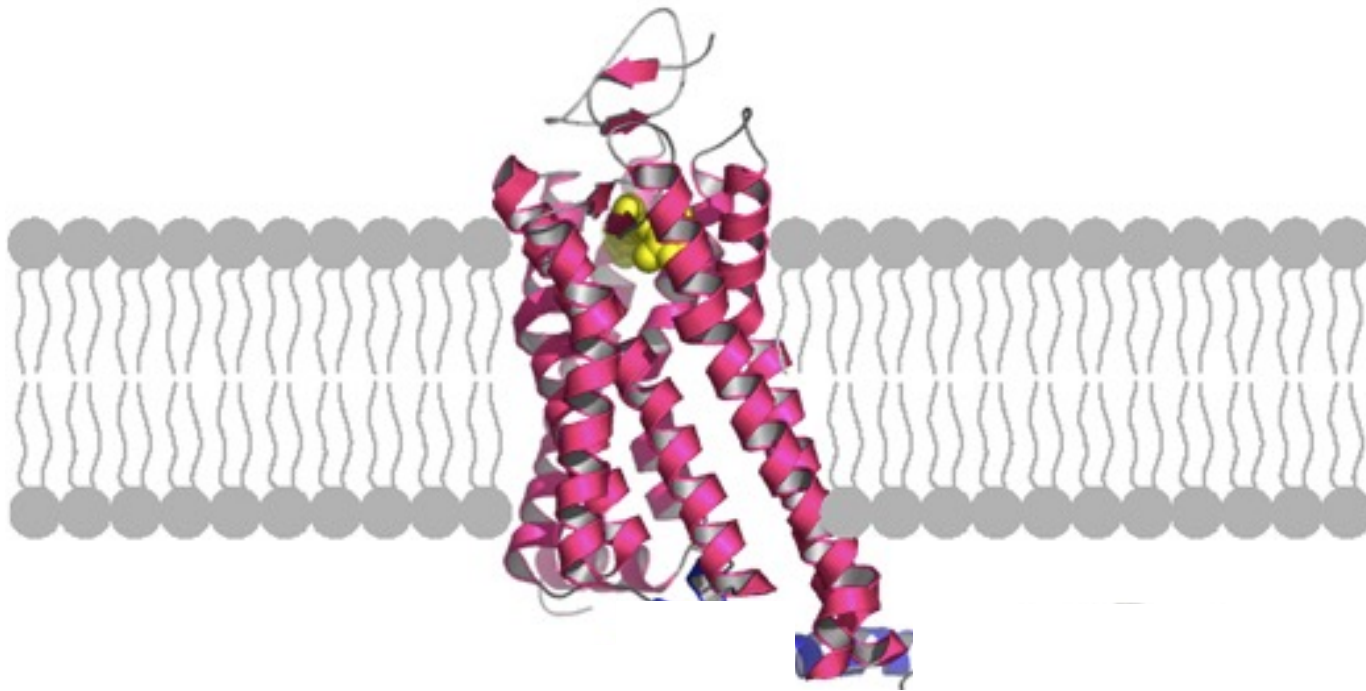
# IV-SIGNALISATION VIA DES RÉCEPTEURS TRANSMEMBRANAIRES

## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

GPCR = **G**-**p**rotein-**c**oupled **r**eceptor  
(ou récepteur 7-TM ou serpentine)



**Récepteur couplé aux protéines G**



**Récepteur couplé aux protéines G**

## Récepteurs couplés aux protéines G

Considérable diversité des ligands :

- Hormones
- Neuro-transmetteurs
- Médiateurs chimiques à action locale

Considérable variété de structure de ces ligands:

- Protéines
- Petits peptides
- Amino-acides
- Dérivés d'acides gras

Plusieurs récepteurs pour un même ligand :

- 9 pour l'adrénaline
- 5 pour l'acétylcholine
- 15 pour la sérotonine
- etc... ..

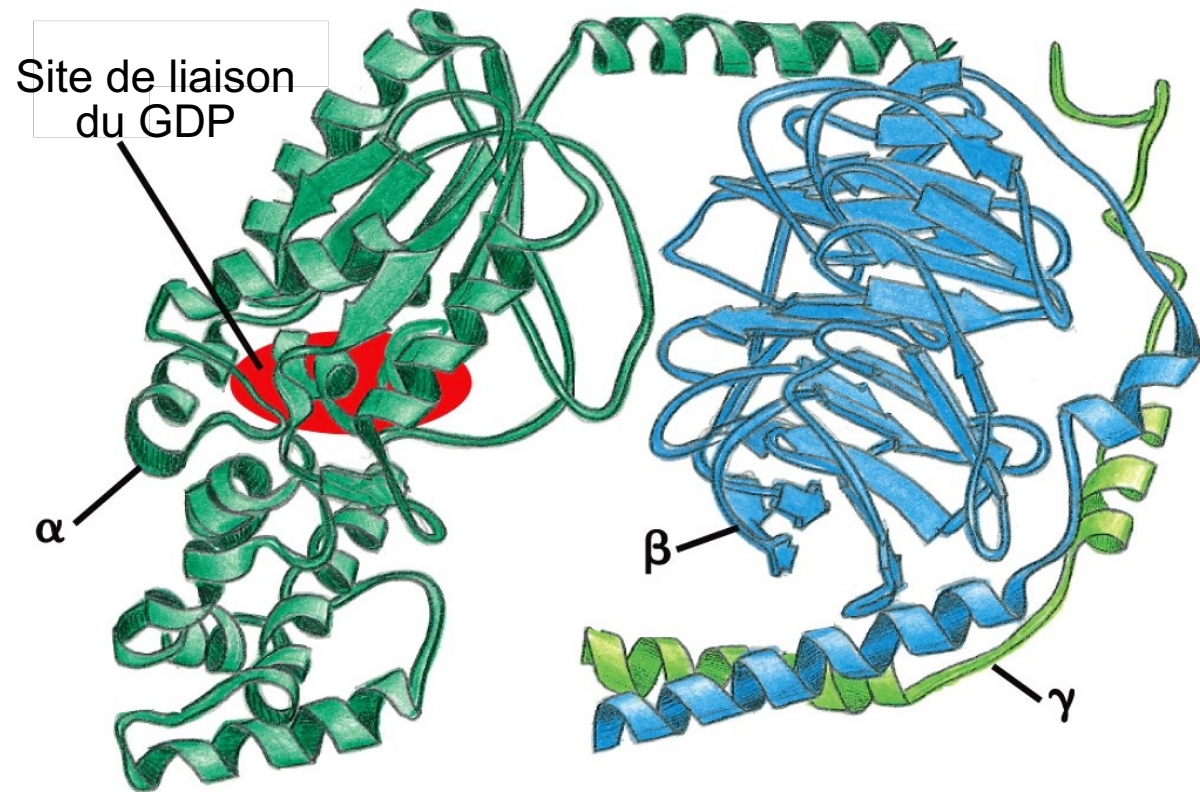
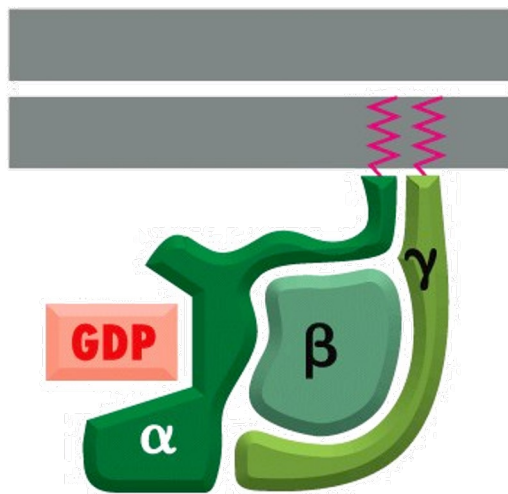
Conclusion : la plus grande famille de récepteurs (>700 chez l'homme)

**Parfaitement stupide d'essayer de les mémoriser**

## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

### 1-Structure et localisation des protéines G sous forme de trimère





Protéine G : protéine trimérique de liaison au nucléotides guanine

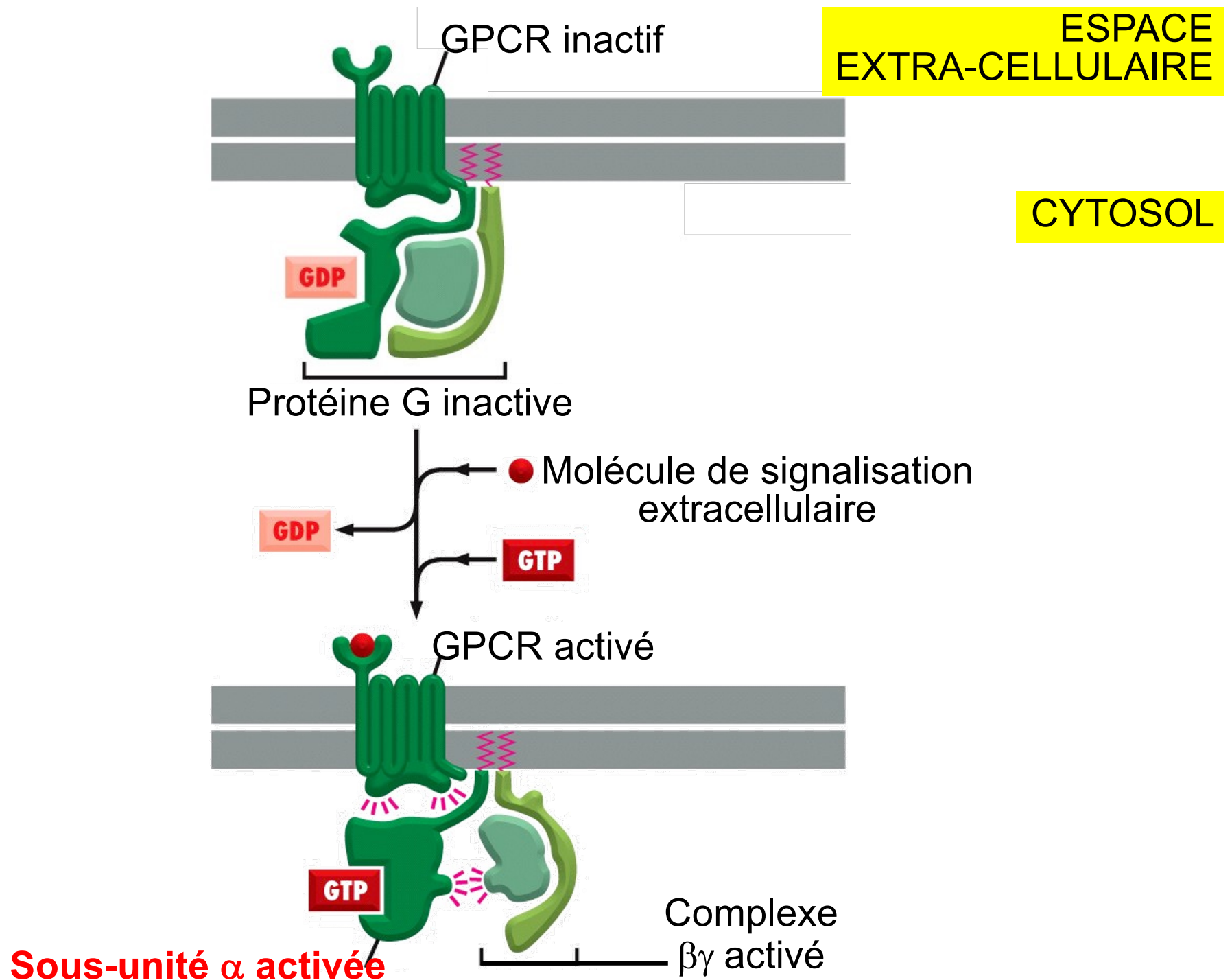
Sous-unité  $\alpha$  : GTPase, capable d'hydrolyser le GTP en GDP

**Structure d'une protéine G inactive sous forme de trimère**

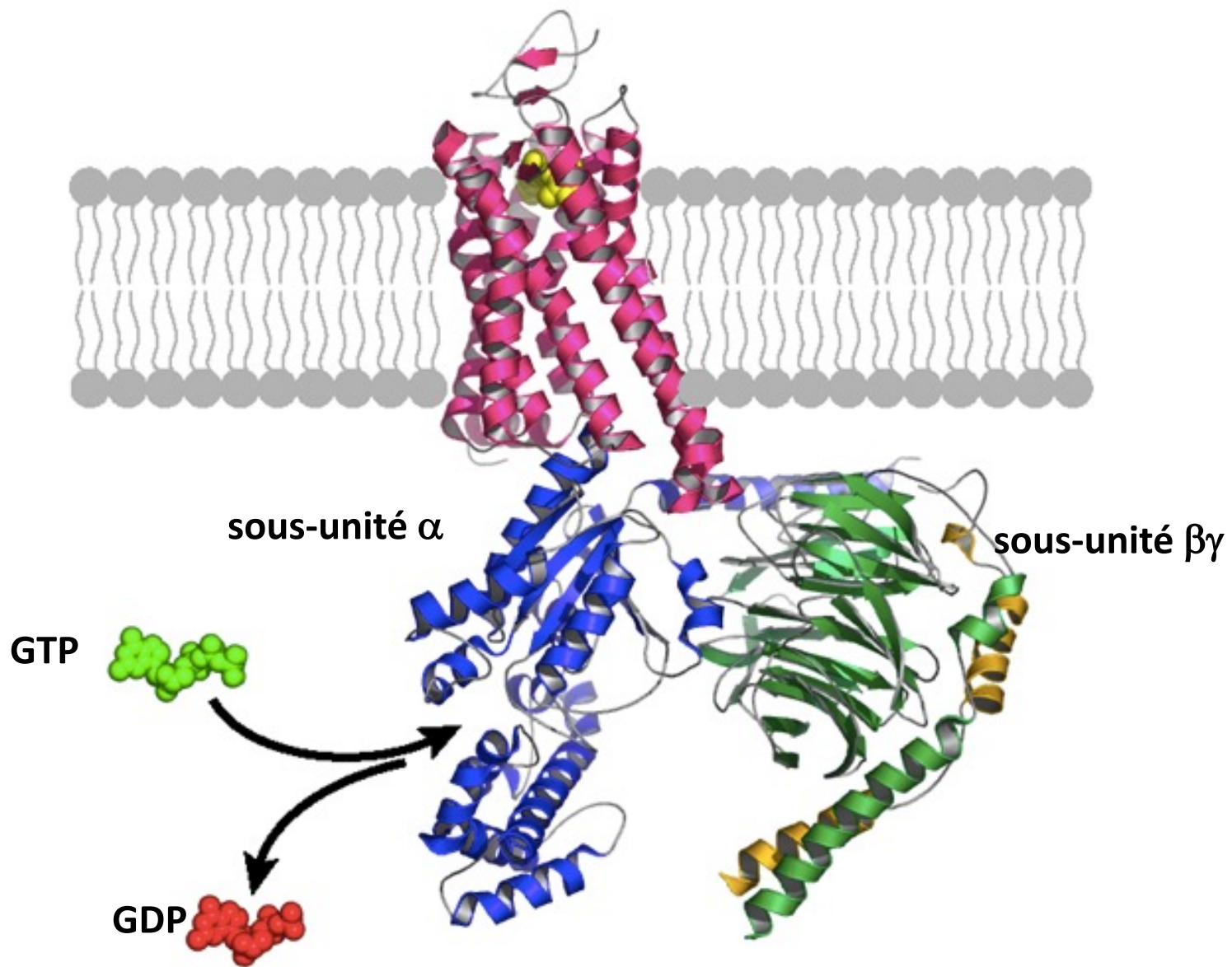
## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

1-Structure et localisation des protéines G sous forme de trimère

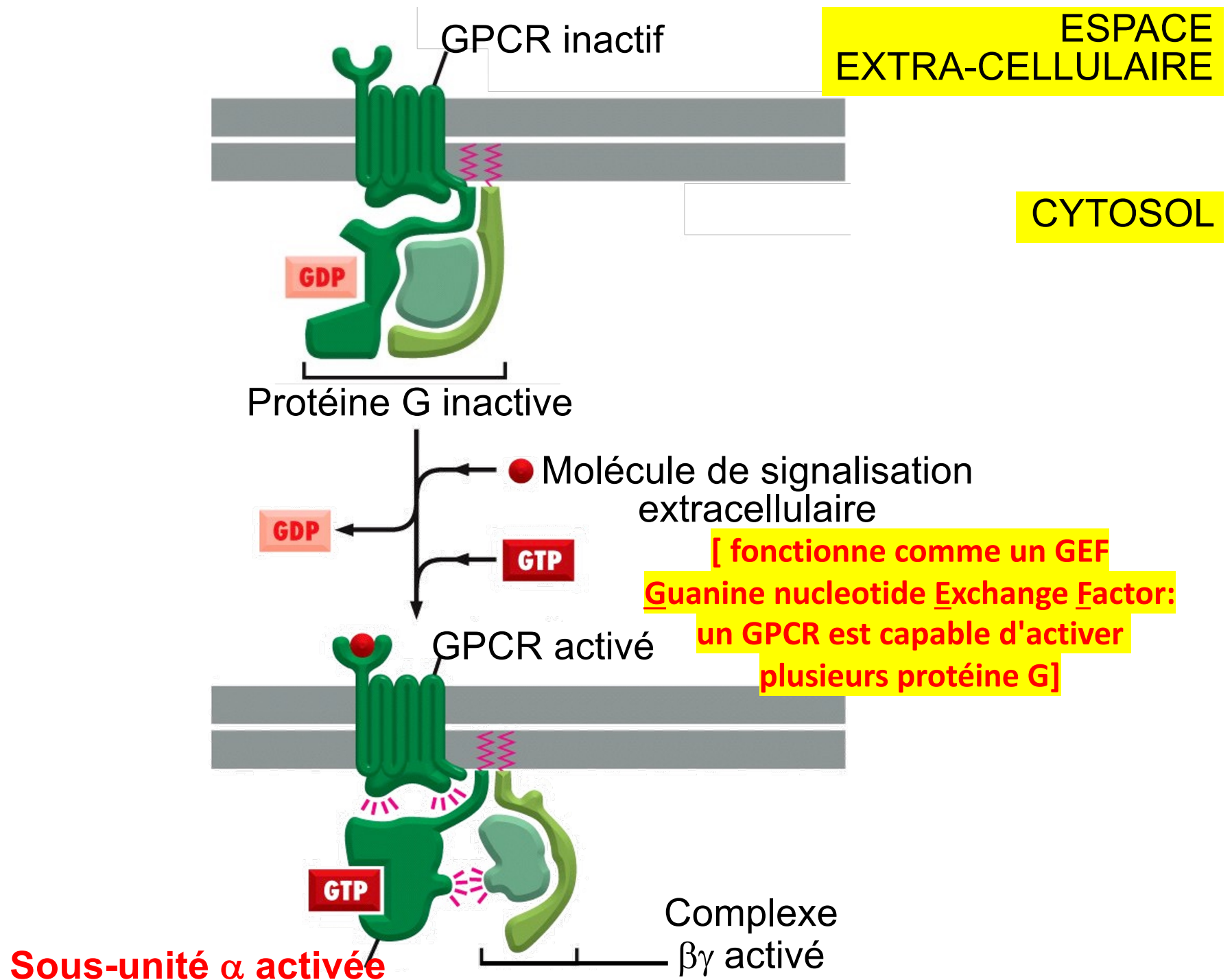
2-Relais de la signalisation du GPCR activé par le trimère de protéines G



**Activation d'une protéine G par un GPCR activé**



**Activation d'une protéine G par un GPCR activé**



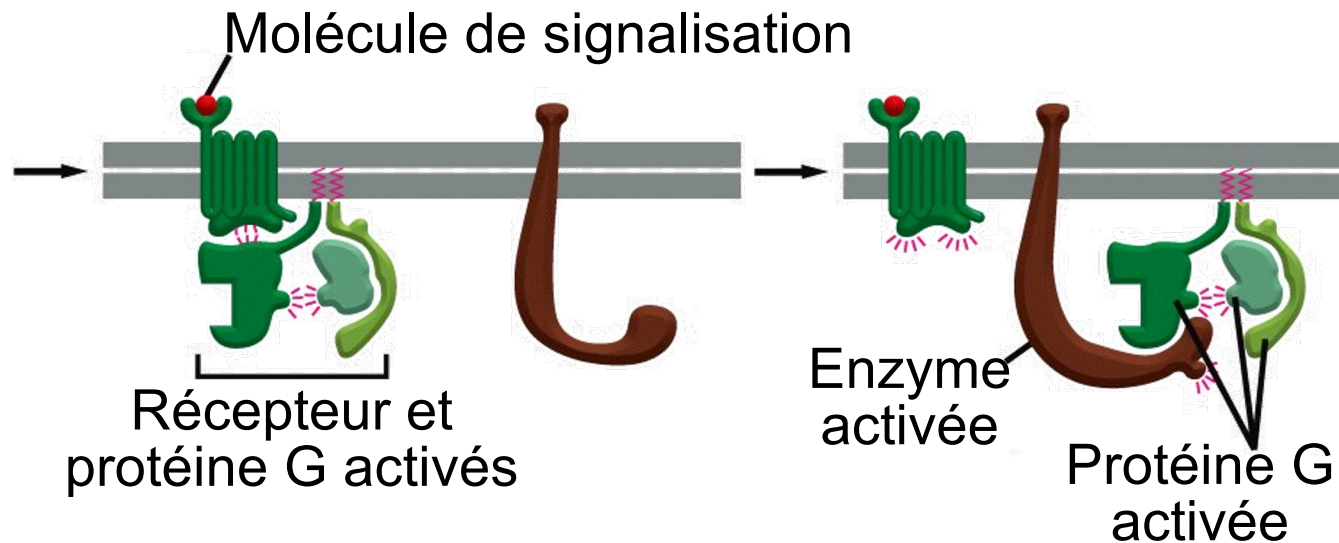
Activation d'une protéine G par un GPCR activé

## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

1-Structure et localisation des protéines G sous forme de trimère

2-Relais de la signalisation du GPCR activé par le trimère de protéines G

-Activation des protéines cibles par la sous-unité  $\alpha$  activée





## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

1-Structure et localisation des protéines G sous forme de trimère

2-Relais de la signalisation du GPCR activé par le trimère de protéines G

- Activation des protéines cibles par la sous-unité  $\alpha$  activée

- Hydrolyse du GTP et inactivation du trimère de protéines G

Hydrolyse du GTP grâce à l'intervention d'une « RGS » membre des « GAP »

RGS (« **R**egulator of **G** protein **S**ignaling »)  
membre des GAP (« **G**TPase **A**ctivating **P**rotein »)

Environ 25 gènes différents de RGS dans le génome de l'être humain



## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

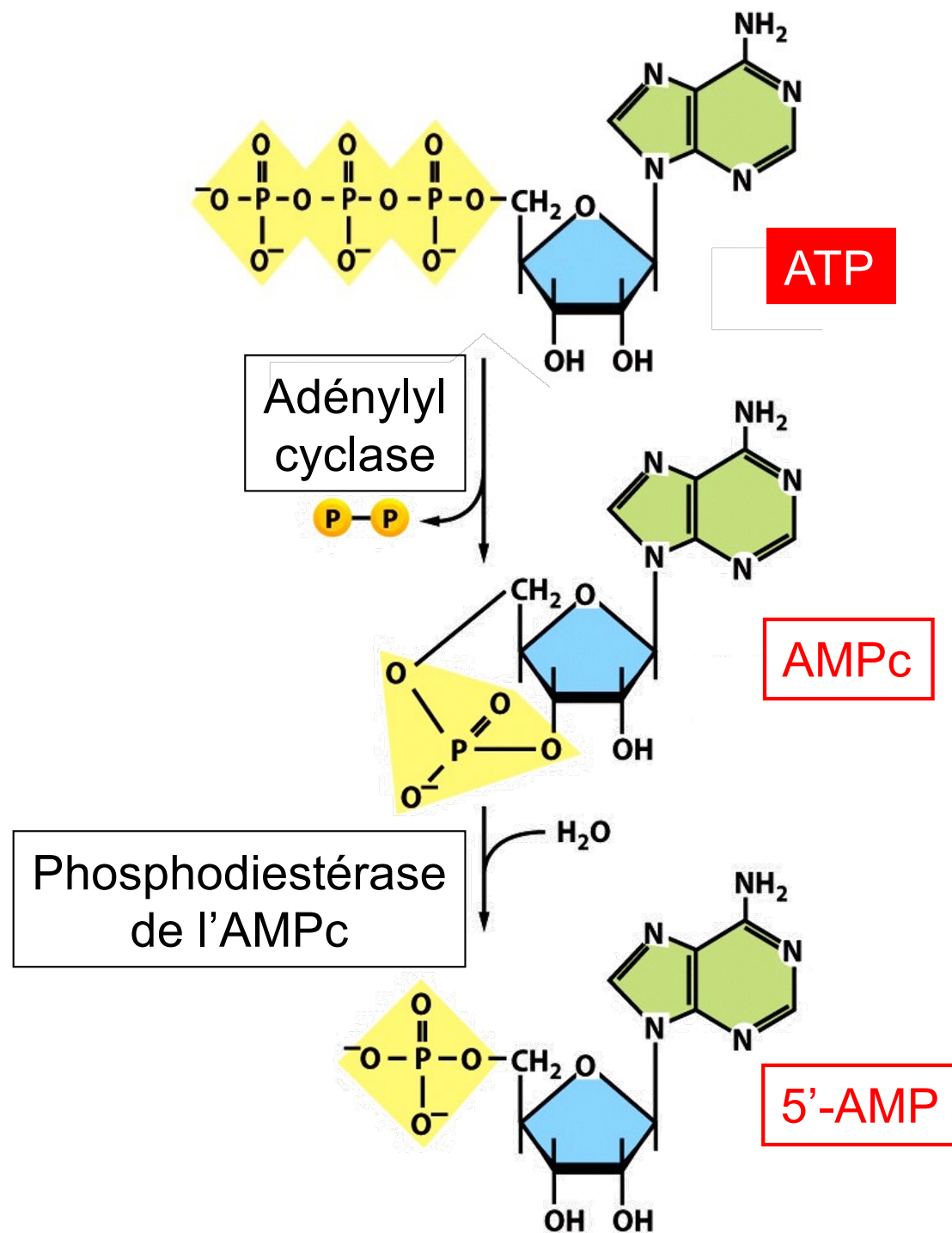
1-Structure et localisation des protéines G sous forme de trimère

2-Relais de la signalisation du GPCR activé par le trimère de protéines G

- Activation des protéines cibles par la sous-unité  $\alpha$  activée

- Hydrolyse du GTP et inactivation du trimère de protéines G

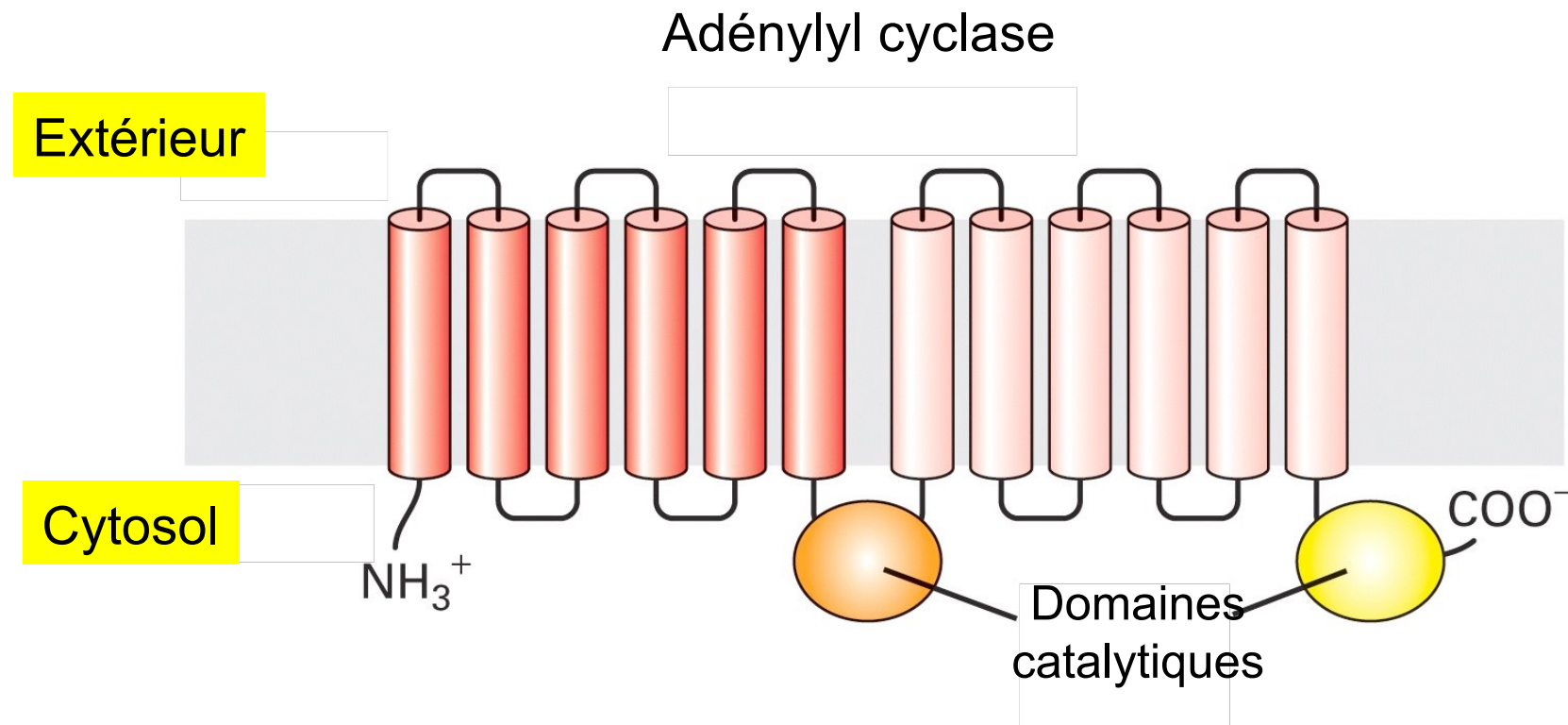
B-Production de l'AMPc par régulation de l'activité de l'adénylyl cyclase



**Synthèse et dégradation de l'AMPc**

## Adénylyl cyclase

Protéine plusieurs fois trans-membranaire au domaine catalytique dans le cytosol, dont il existe au moins 8 isoformes chez les mammifères et dont l'activité est régulée à la fois par les sous-unités  $\alpha$  des protéines G sous forme de trimères et la concentration en ions  $\text{Ca}^{2+}$ .

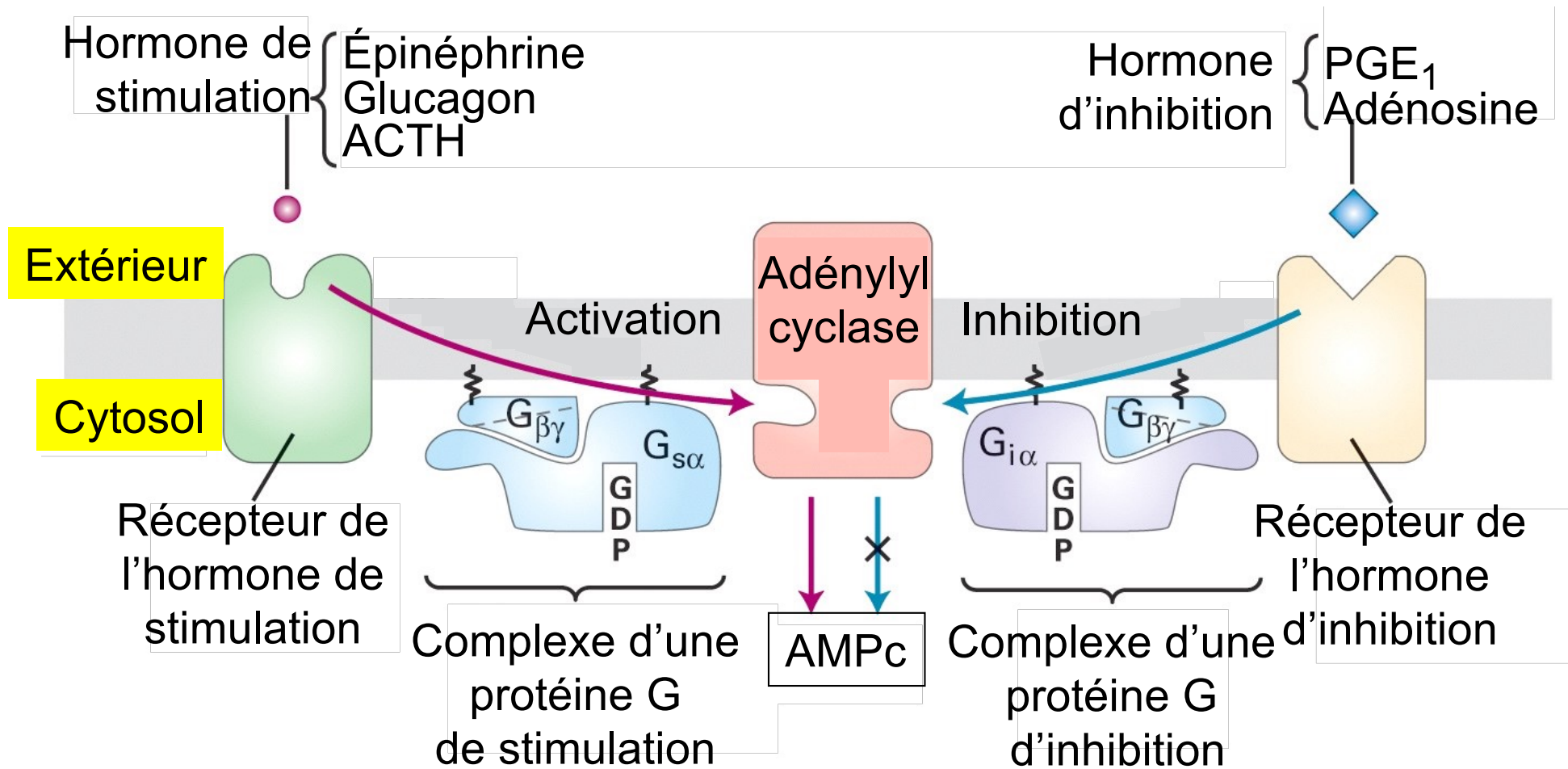


**Structure schématique des adénylyl cyclases de mammifère**

## Protéines Gs de stimulation et Gi d'inhibition

Récepteurs  $\beta$  adrénergiques : activent l'adénylyl cyclase via une protéine Gs  
( $\alpha_s$ )

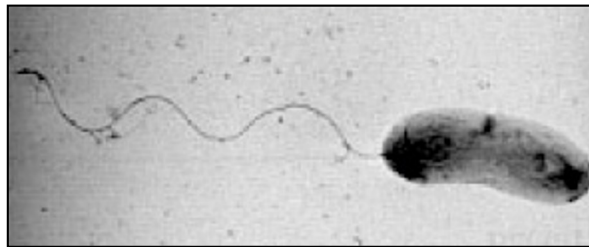
Récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques : inhibent l'adénylyl cyclase via une protéine Gi  
( $\alpha_i$ )



**Activation et inhibition de l'adénylyl cyclase dans les adipocytes**

## Les protéines G peuvent être la cible de toxines bactériennes

La **toxine du cholera** est une enzyme qui catalyse le transfert de l'ADP ribose sur la sous-unité  $\alpha_s$  de  $G_s$  à partir du  $NAD^+$  intra-cellulaire. Ainsi modifiée,  $\alpha_s$  **ne peut plus hydrolyser le GTP et reste constamment activée**. L'élévation prolongée du taux d'AMPc dans les cellules de l'épithélium intestinal entraîne une fuite de  $Na^+$  et d'eau, cause de la diarrhée sévère qui caractérise le choléra, conséquence d'une infection par le vibron cholérique (identifié par Koch en 1883).



Vibron cholérique *Vibrio cholerae*  
agent causal du choléra responsable d'épidémies

## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

1-Structure et localisation des protéines G sous forme de trimère

2-Relais de la signalisation du GPCR activé par le trimère de protéines G

- Activation des protéines cibles par la sous-unité  $\alpha$  activée

- Hydrolyse du GTP et inactivation du trimère de protéines G

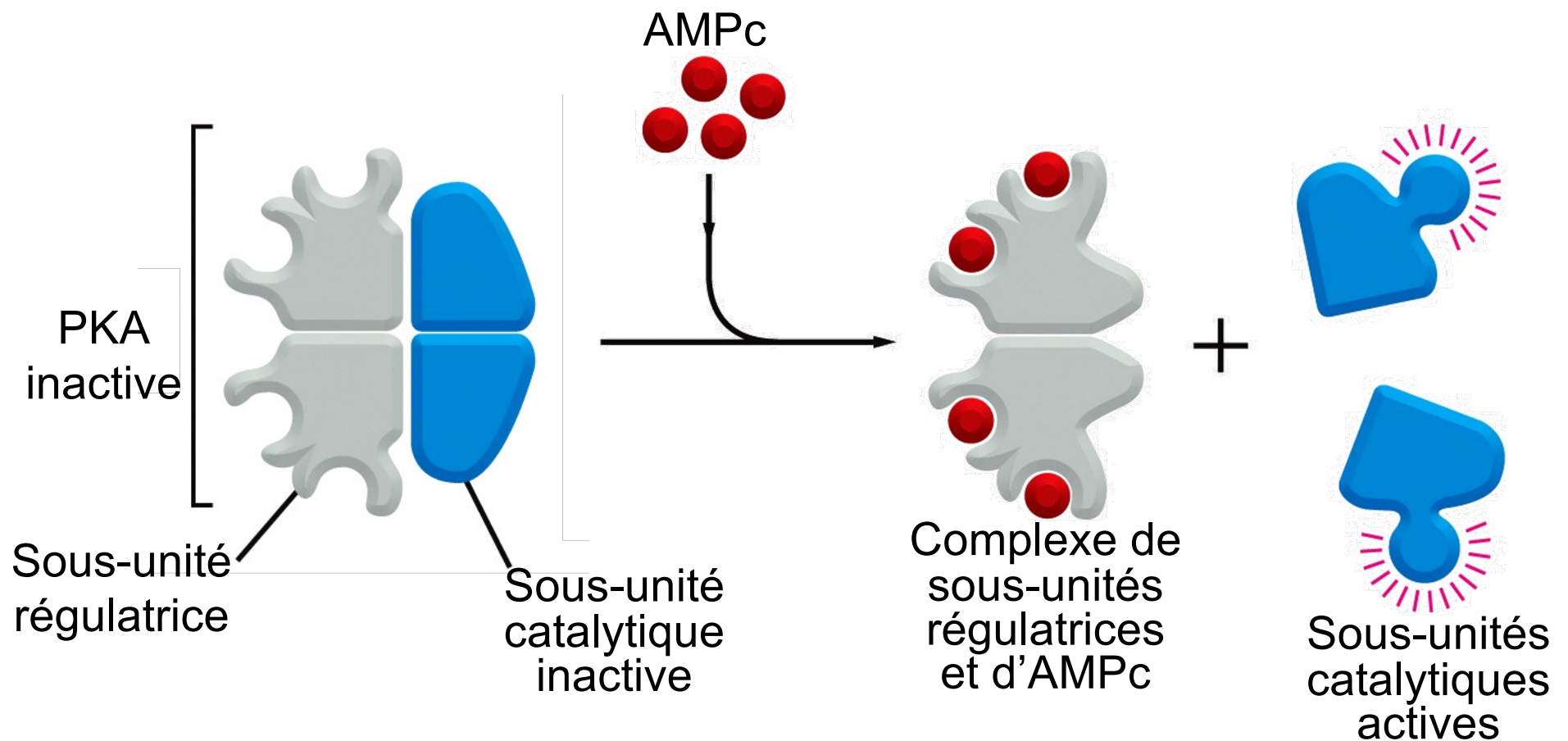
## B-Production de l'AMPc par régulation de l'activité de l'adénylyl cyclase

1-Synthèse et dégradation de l'AMPc

2-Protéines Gs de stimulation et Gi d'inhibition

3-Activation de la protéine kinase A (PKA) par l'AMPc





**Activation de la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA)**

## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

1-Structure et localisation des protéines G sous forme de trimère

2-Relais de la signalisation du GPCR activé par le trimère de protéines G

- Activation des protéines cibles par la sous-unité  $\alpha$  activée

- Hydrolyse du GTP et inactivation du trimère de protéines G

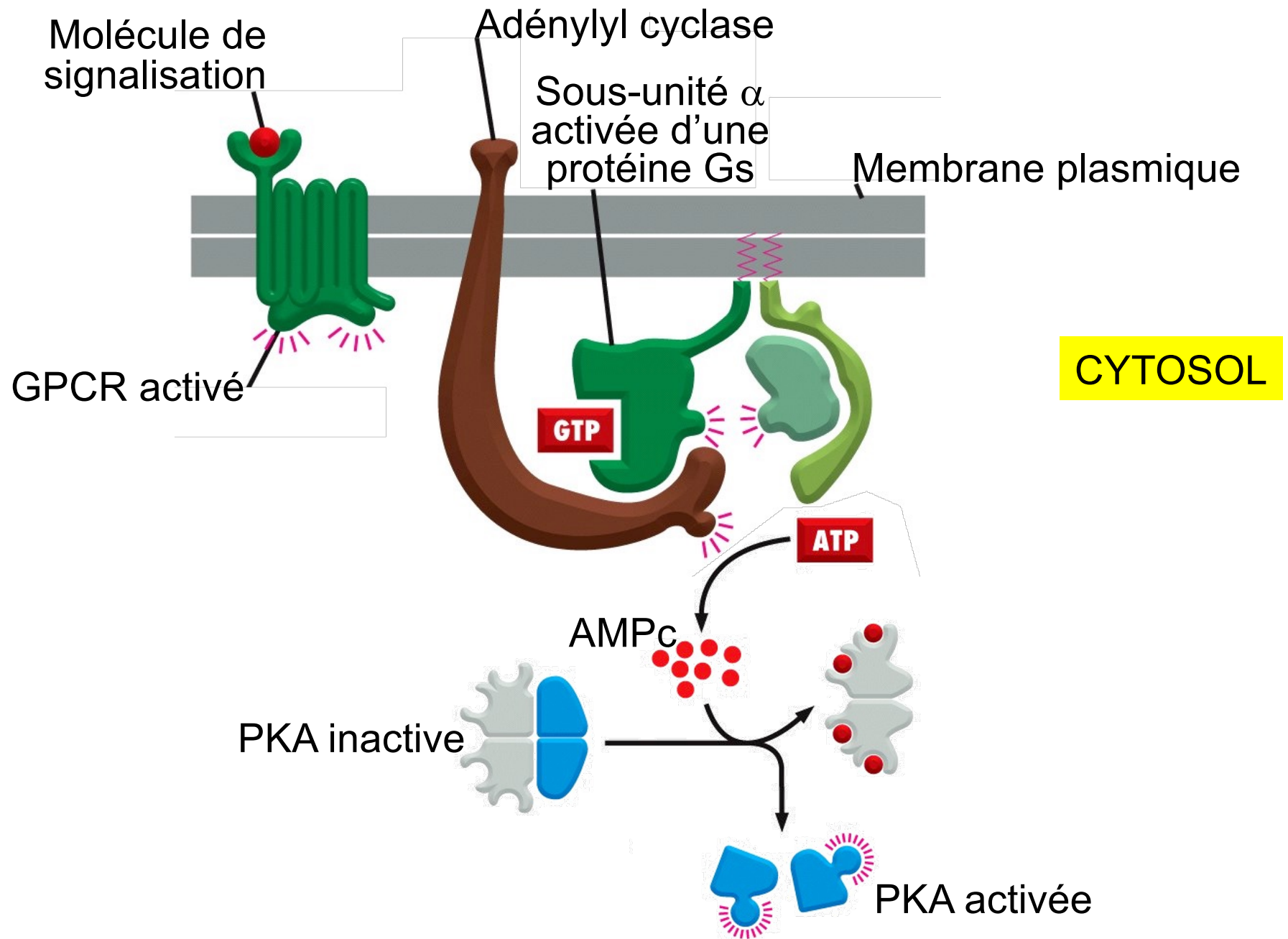
## B-Production de l'AMPc par régulation de l'activité de l'adénylyl cyclase

1-Synthèse et dégradation de l'AMPc

2-Protéines Gs de stimulation et Gi d'inhibition

3-Activation de la protéine kinase A (PKA) par l'AMPc

- Effets immédiats de l'élévation de la concentration de l'AMPc



**La PKA activée peut phosphoryler des résidus sérines et thréonines**

## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

1-Structure et localisation des protéines G sous forme de trimère

2-Relais de la signalisation du GPCR activé par le trimère de protéines G

- Activation des protéines cibles par la sous-unité  $\alpha$  activée

- Hydrolyse du GTP et inactivation du trimère de protéines G

## B-Production de l'AMPc par régulation de l'activité de l'adénylyl cyclase

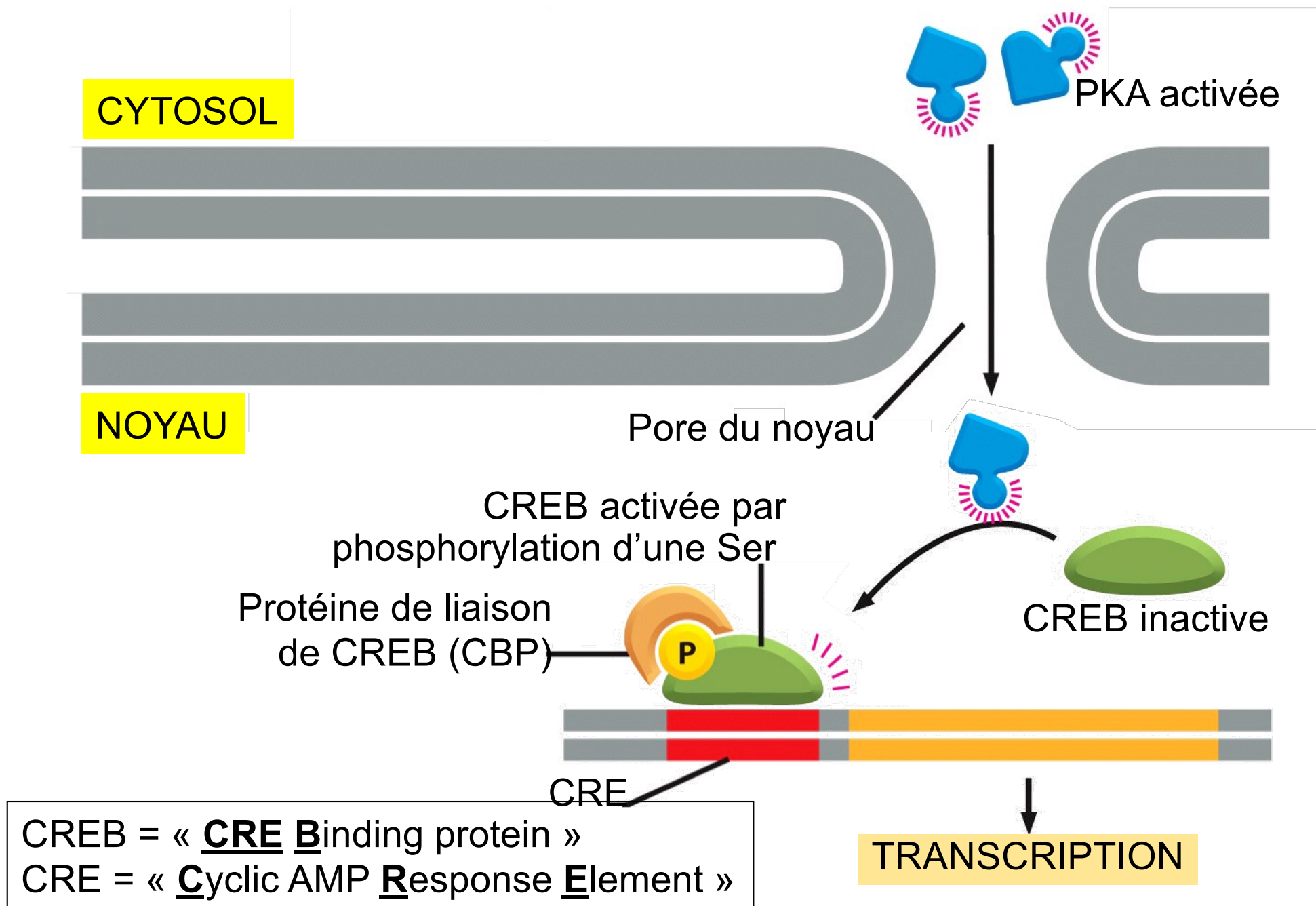
1-Synthèse et dégradation de l'AMPc

2-Protéines Gs de stimulation et Gi d'inhibition

3-Activation de la protéine kinase A (PKA) par l'AMPc

- Effets immédiats de l'élévation de la concentration de l'AMPc

- Effets à plus long terme sur l'expression génique



**Activation de la transcription génique à la suite de l'élévation de la concentration d'AMPc**

<b>Tissu cible</b>	<b>Hormone</b>	<b>Réponses principales</b>
Glande thyroïde	TSH	Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes
Cortico-surrénale	ACTH	Sécrétion du cortisol
Ovaire	LH	Sécrétion de progestérone
Muscle	Adrénaline	Dégradation du glycogène
Os	Parathormone	Résorption de l'os
Cœur	Adrénaline	Augmentation du rythme cardiaque et de la force de contraction
Foie	Glucagon	Dégradation du glycogène
Rein	Vasopressine	Réabsorption de l'eau
Adipocytes	Adrénaline, ACTH, Glucagon	Dégradation des triglycérides

**Réponse de quelques cellules dans lesquelles les récepteurs couplés aux protéines G activent la production de l'AMPc**

## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

1-Structure et localisation des protéines G sous forme de trimère

2-Relais de la signalisation du GPCR activé par le trimère de protéines G

- Activation des protéines cibles par la sous-unité  $\alpha$  activée

- Hydrolyse du GTP et inactivation du trimère de protéines G

B-Production de l'AMPc par régulation de l'activité de l'adénylyl cyclase

1-Synthèse et dégradation de l'AMPc

2-Protéines Gs de stimulation et Gi d'inhibition

3-Activation de la protéine kinase A (PKA) par l'AMPc

- Effets immédiats de l'élévation de la concentration de l'AMPc

- Effets à plus long terme sur l'expression génique

C-Voie d'activation des inositol-phospholipides via une phospholipase C- $\beta$

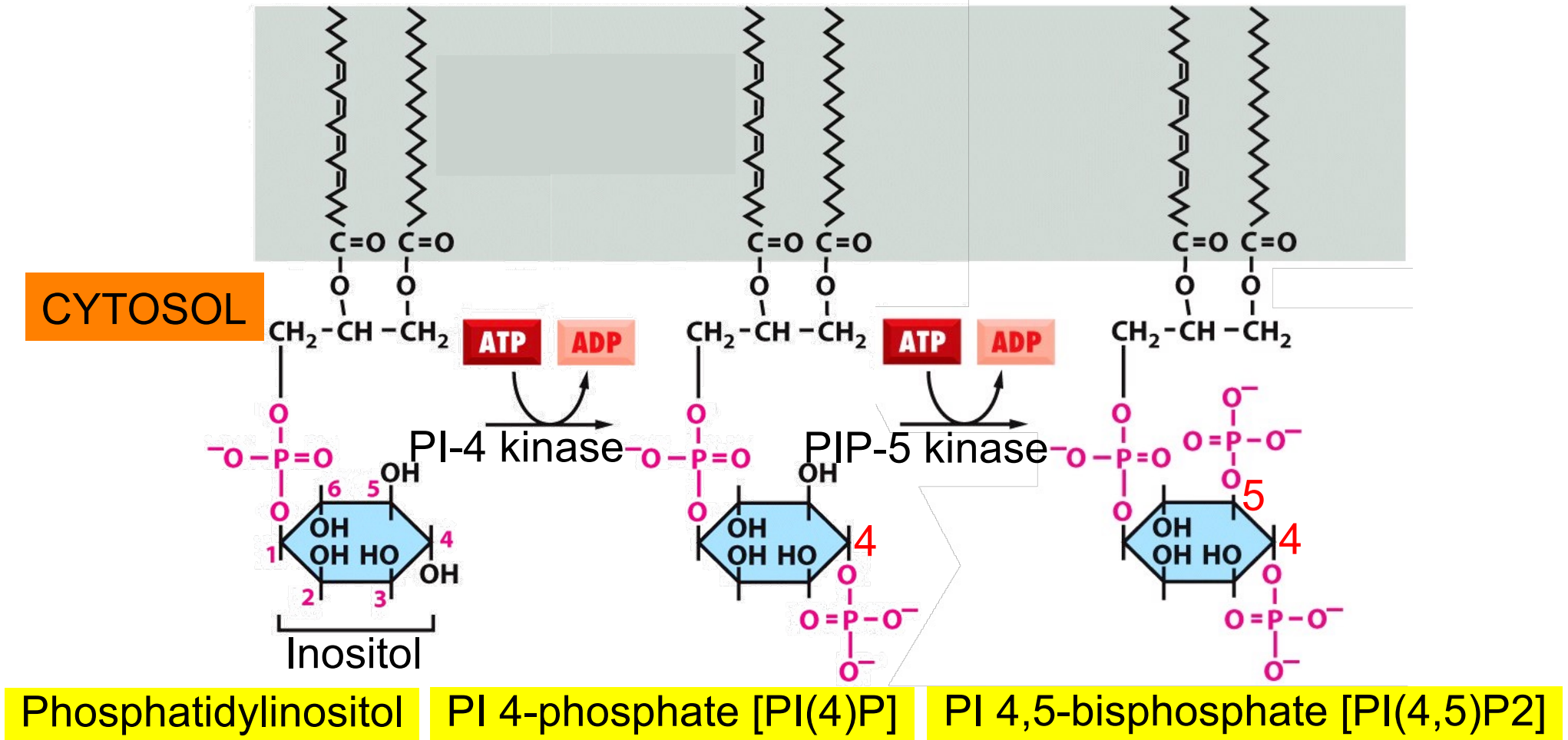


Les protéines Gq activent la PLC  
(Phospholipase C- $\beta$ )

<b>Tissu cible</b>	<b>Molécule de signalisation</b>	<b>Réponse principale</b>
Foie Plaquettes Pancréas Muscle lisse	Vasopressine Thrombine Acétylcholine Acétylcholine	Dégradation du glycogène Agrégation des plaquettes Sécrétion d'amylase Contraction du muscle

**Réponse de quelques cellules dans lesquelles les récepteurs couplés aux protéines G activent la voie des inositol-phospholipides**

# Chaînes d'acides gras de la mono-couche lipidique externe de la membrane plasmique



**Synthèse du PI 4,5-bisphosphate [PI(4,5)P2] à partir du phosphatidylinositol**

## A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

1-Structure et localisation des protéines G sous forme de trimère

2-Relais de la signalisation du GPCR activé par le trimère de protéines G

- Activation des protéines cibles par la sous-unité  $\alpha$  activée

- Hydrolyse du GTP et inactivation du trimère de protéines G

B-Production de l'AMPc par régulation de l'activité de l'adénylyl cyclase

1-Synthèse et dégradation de l'AMPc

2-Protéines Gs de stimulation et Gi d'inhibition

3-Activation de la protéine kinase A (PKA) par l'AMPc

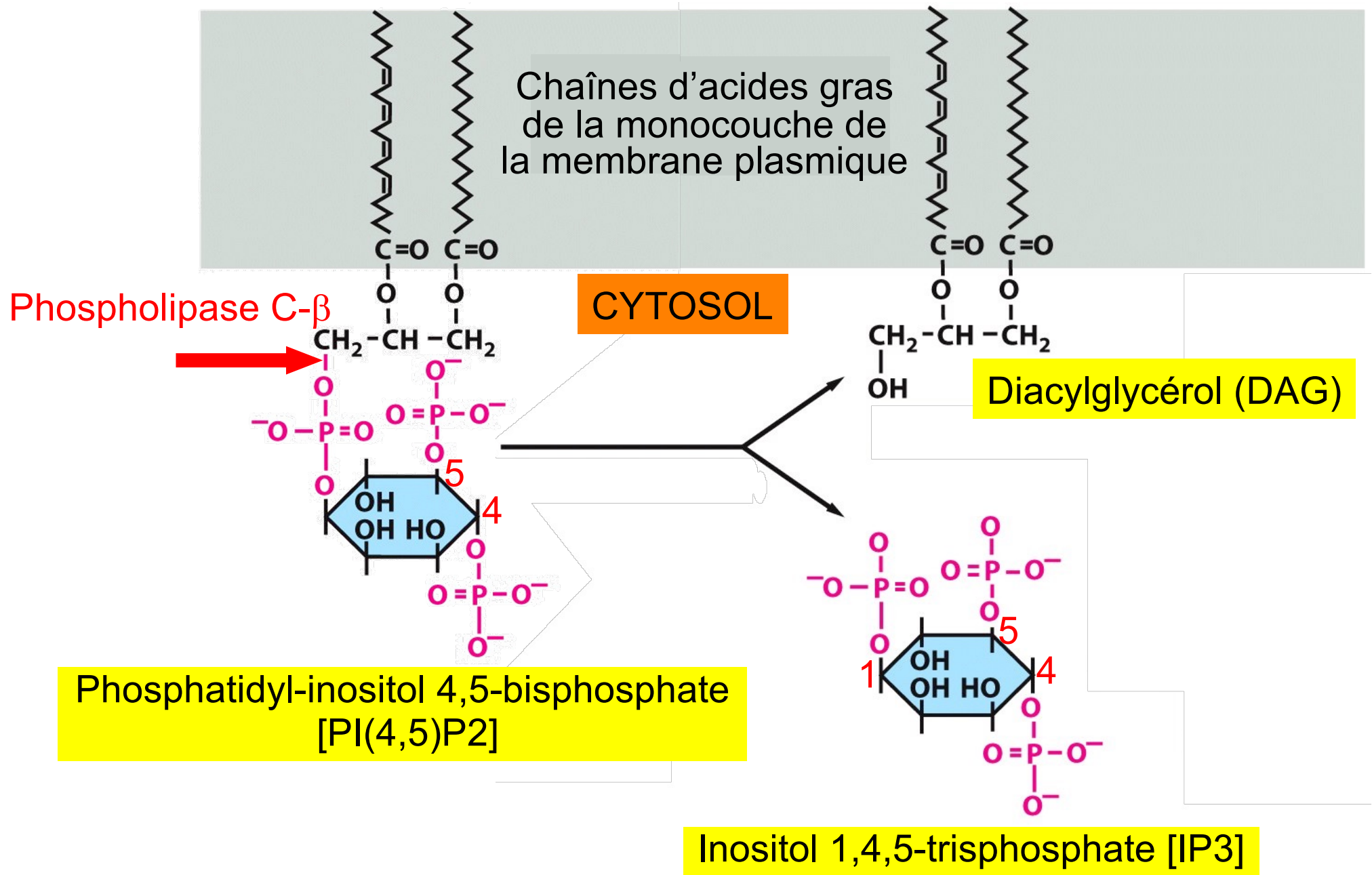
- Effets immédiats de l'élévation de la concentration de l'AMPc

- Effets à plus long terme sur l'expression génique

C-Voie d'activation des inositol-phospholipides via une phospholipase C- $\beta$

1-Origine des inositol-phospholipides

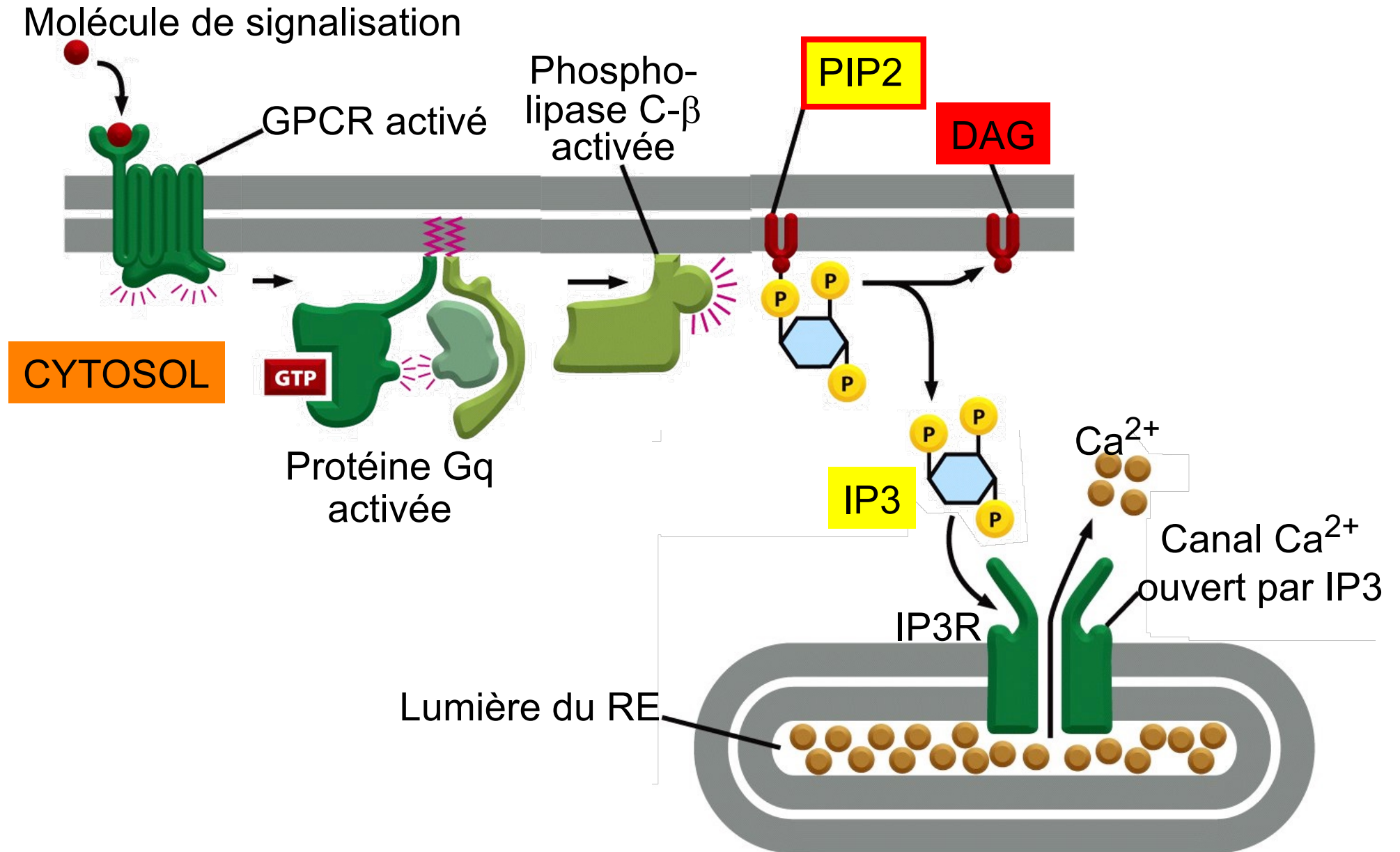
2-Activation de la phospholipase C- $\beta$  par des protéines Gq



**Hydrolyse du PIP<sub>2</sub> en IP<sub>3</sub> + DAG par la phospholipase C- $\beta$**

### 3-Deux branches sur la voie des inositol phospholipides, IP3 et DAG

-Augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  à la suite de la libération d'IP3



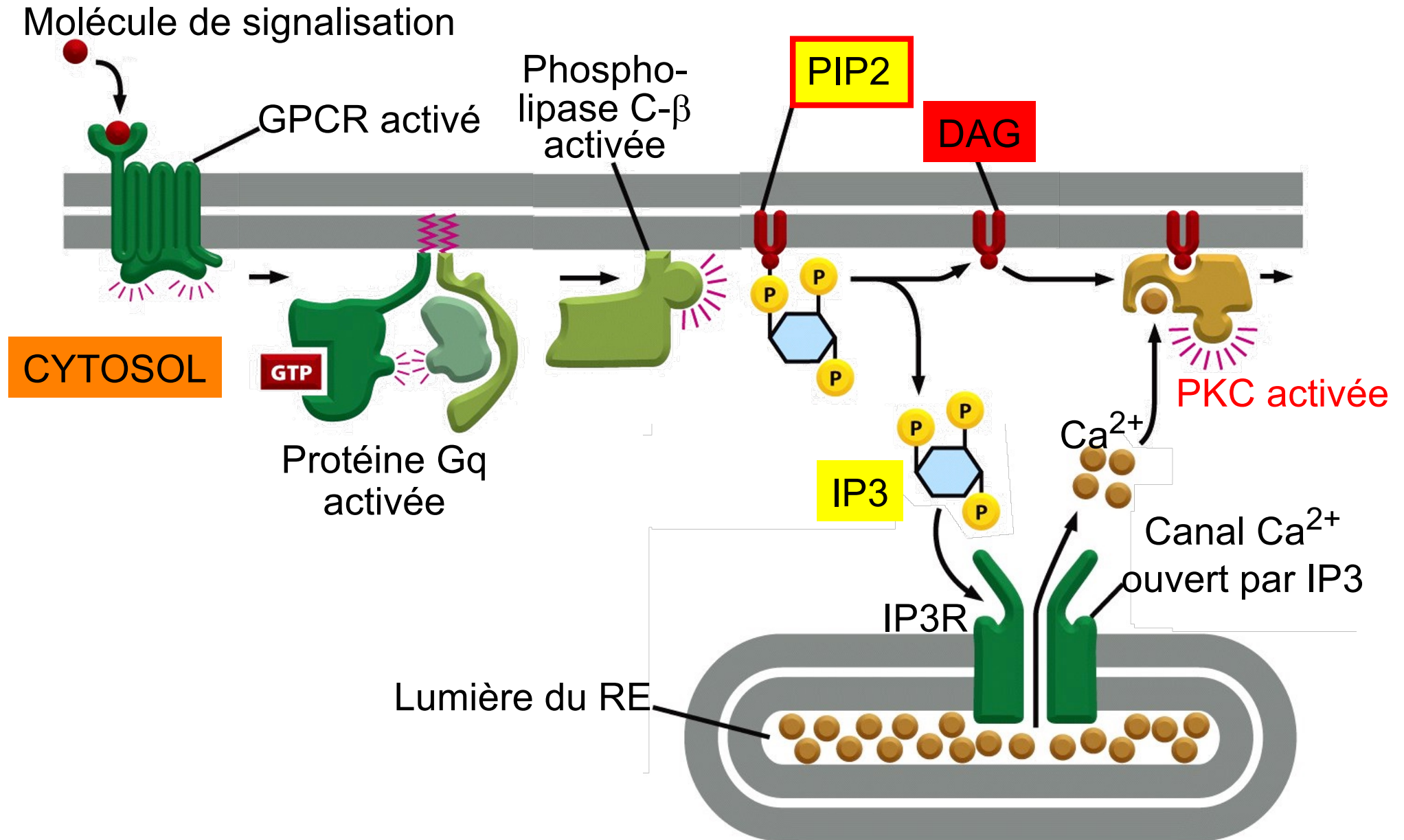
**L'IP3 provoque la libération de calcium à partir du RE**

### 3-Deux branches sur la voie des inositol phospholipides, IP3 et DAG

- Augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  à la suite de la libération d'IP3
- Activation de la PKC par le DAG et le  $\text{Ca}^{2+}$



PKC = « Protéine kinase C »



Activation de la PKC par le DAG et le Ca<sup>2+</sup>

### 3-Deux branches sur la voie des inositol phospholipides, IP3 et DAG

- Augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  à la suite de la libération d'IP3
- Activation de la PKC par le DAG et  $\text{Ca}^{2+}$

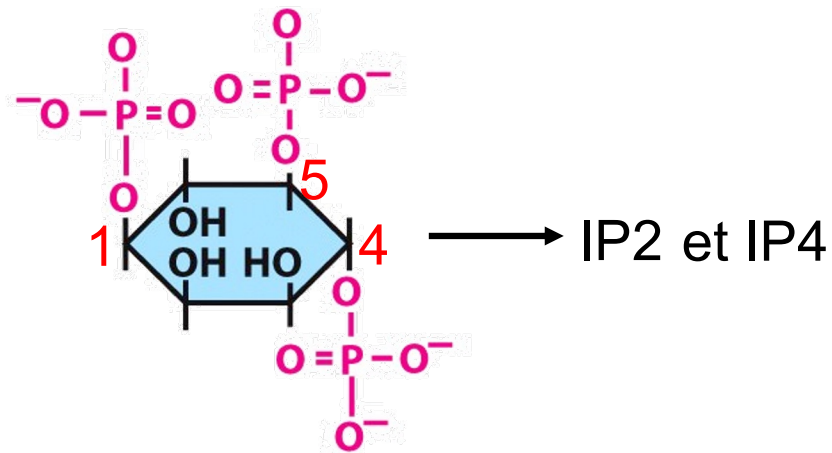
### 4-Mécanismes d'arrêt de l'élévation du calcique après libération d'IP3

## Mécanismes d'arrêt de l'élévation du calcique après libération d'IP3

1-Déphosphorylation rapide de IP3 par des phosphatases pour former IP2

2-Phosphorylation de IP3 en IP4

3-Pompage du  $\text{Ca}^{2+}$ , principalement à l'extérieur de la cellule mais aussi à l'intérieur de compartiments spécialisés



Inositol 1,4,5-tris phosphate ou IP3

$[\text{Na}^+] = 145 \text{ mM}$

Antipport du  $\text{Ca}^{2+}$   
actionné par le  $\text{Na}^+$

Transport du  $\text{Ca}^{2+}$   
par la pompe

$[\text{Ca}^{2+}] \approx 10^{-3} \text{ M}$

$[\text{Ca}^{2+}] \approx 10^{-7} \text{ M}$

Membrane plasmique

$\text{Na}^+$

P

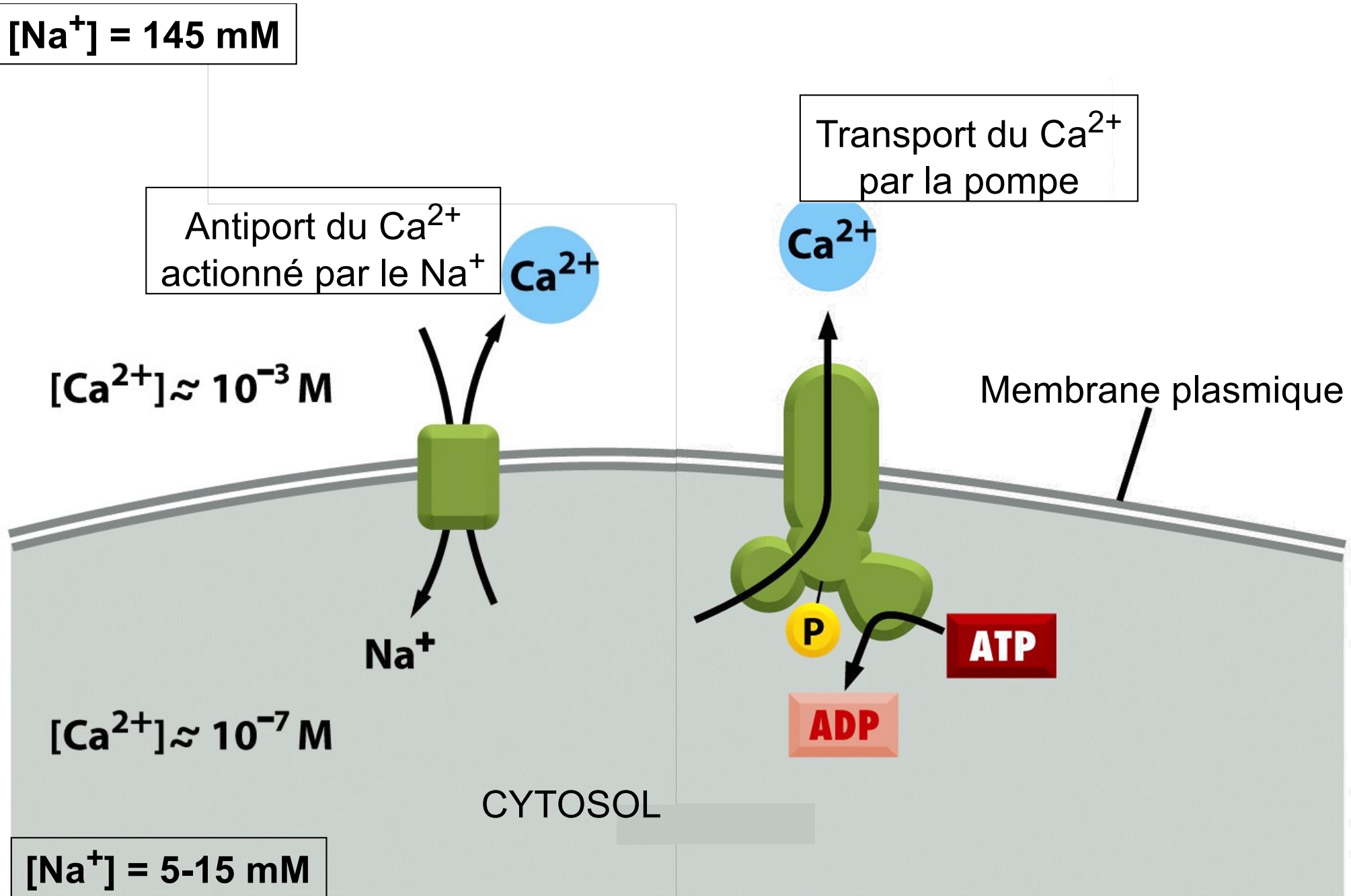
ATP

ADP

CYTOSOL

$[\text{Na}^+] = 5-15 \text{ mM}$

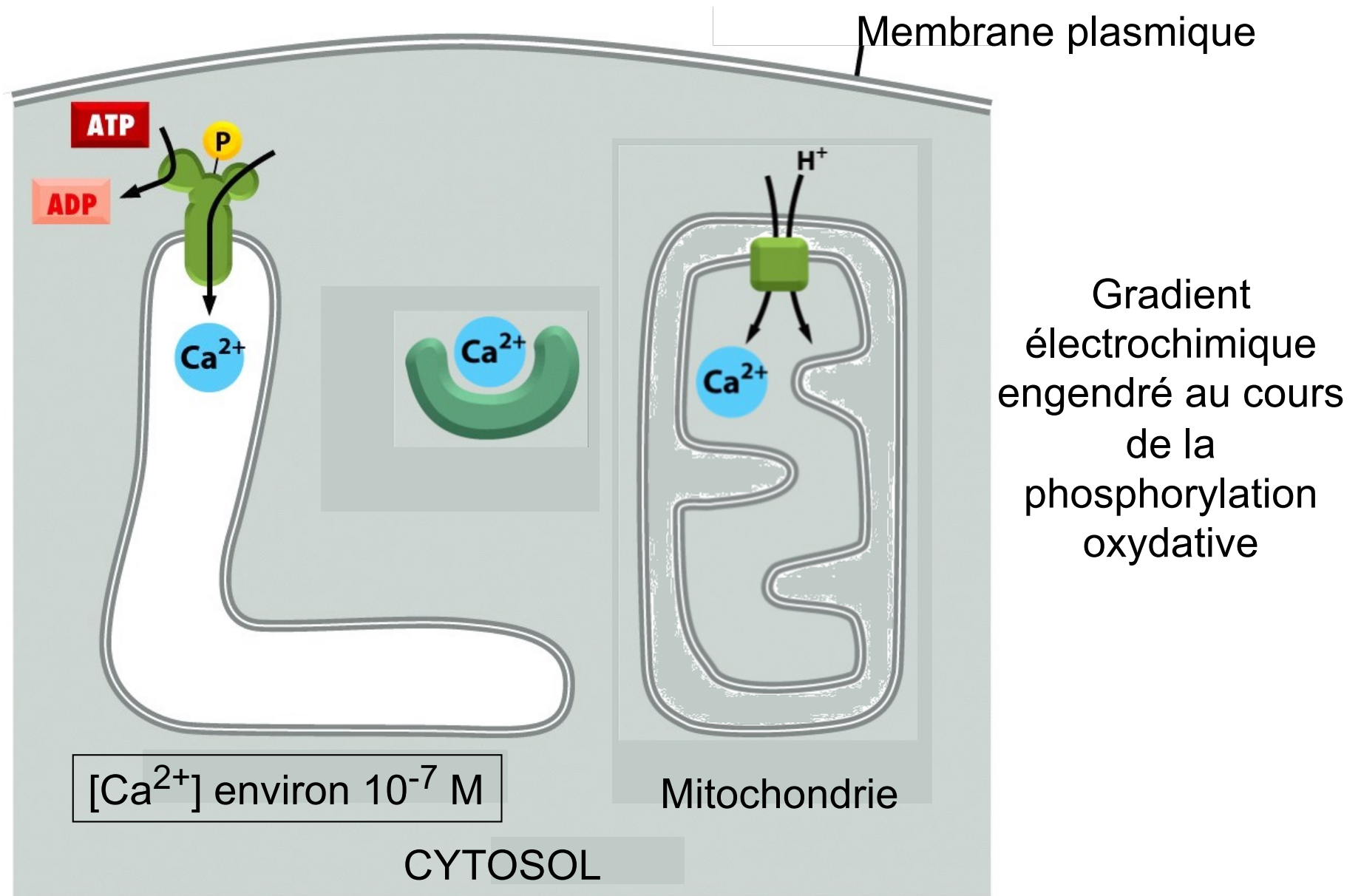
Pompage du calcium à l'extérieur de la cellule



Pompe à  $\text{Ca}^{2+}$  dans la membrane du RE

Molécule qui lie le  $\text{Ca}^{2+}$  libre dans le cytoplasme

Transport actif du  $\text{Ca}^{2+}$  dans la mitochondrie



**Pompage du calcium à l'intérieur de la cellule**

3-Deux branches sur la voie des inositol phospholipides, IP3 et DAG

- Augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  à la suite de la libération d'IP3
- Activation de la PKC par le DAG et  $\text{Ca}^{2+}$

4-Mécanismes d'arrêt de l'élévation du calcique après libération d'IP3

5-Élévation de la  $[\text{Ca}^{2+}]$  relayée par des CaM-kinases intracellulaires

### 3-Deux branches sur la voie des inositol phospholipides, IP3 et DAG

- Augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  à la suite de la libération d'IP3
- Activation de la PKC par le DAG et  $\text{Ca}^{2+}$

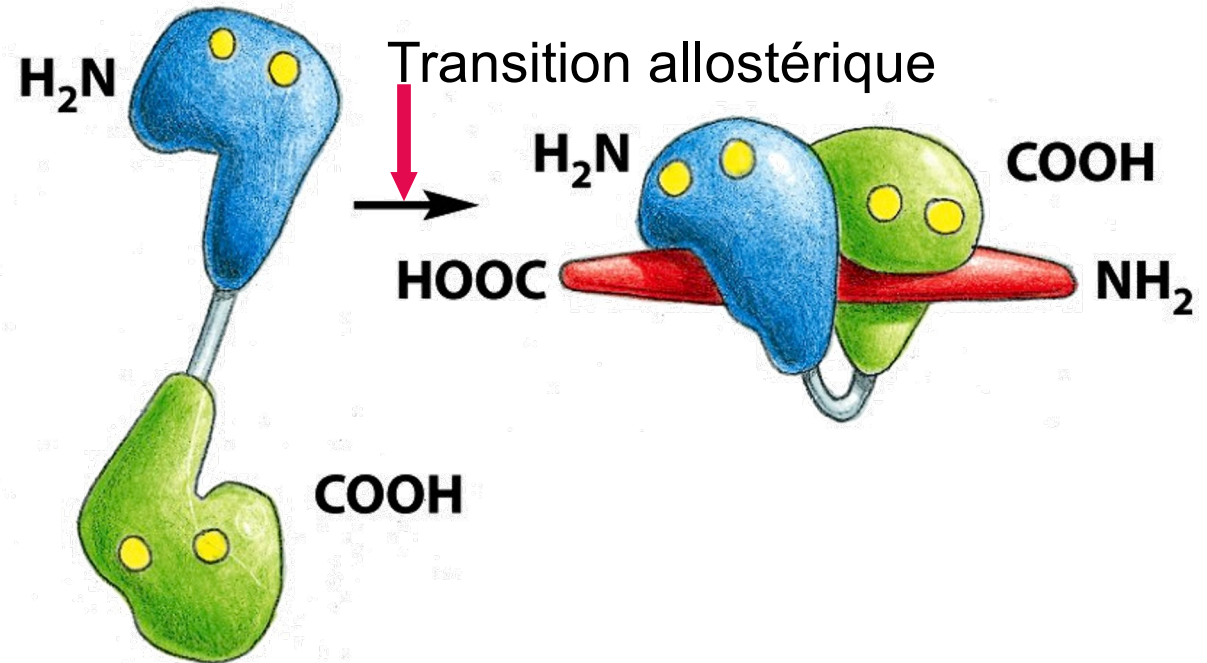
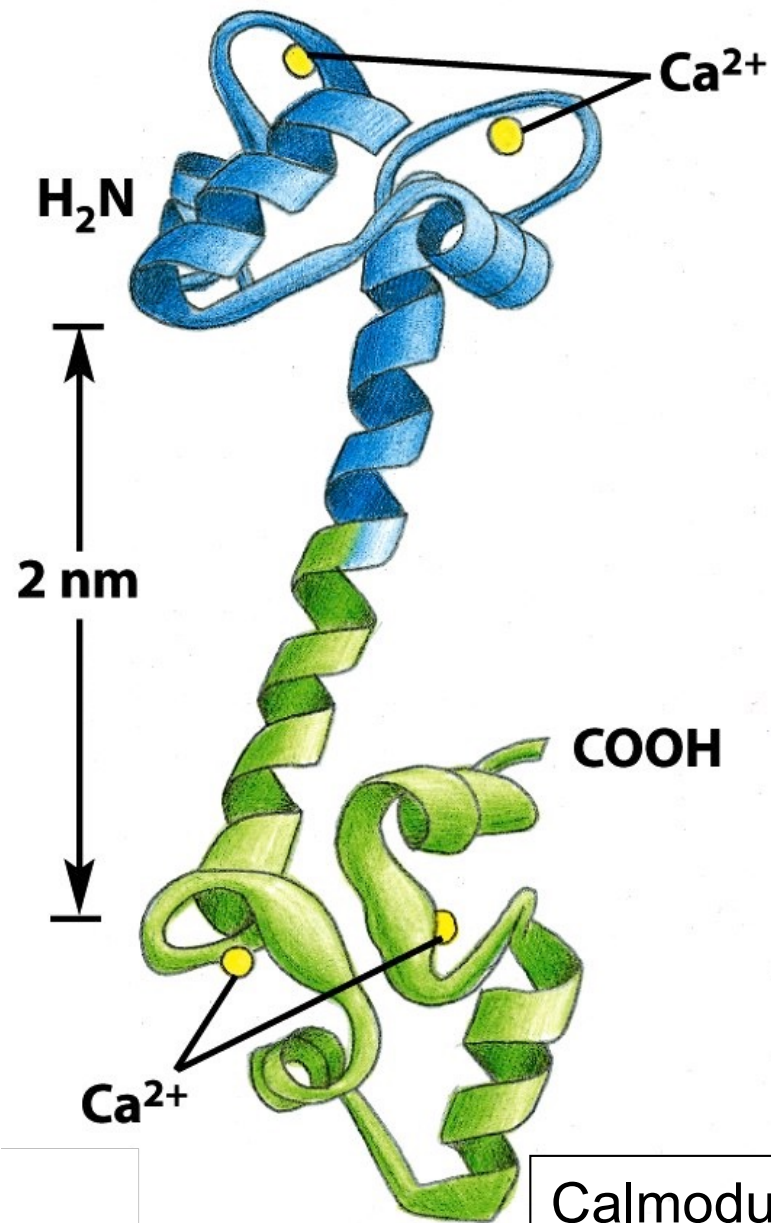
### 4-Mécanismes d'arrêt de l'élévation du calcique après libération d'IP3

### 5-Élévation de la $[\text{Ca}^{2+}]$ relayée par des CaM-kinases intracellulaires

- Calmoduline protéine de liaison du  $\text{Ca}^{2+}$



Deux domaines de liaison du  $\text{Ca}^{2+}$ ,  
chacun constitué d'une boucle de  
12 aminoacides dans laquelle les  
chaînes latérales de Asp et Glu  
forment des liaisons ioniques avec le  $\text{Ca}^{2+}$



Calmoduline = 1% de la masse des protéines de la cellule

**Structure et changement de conformation de la  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline  
d'après les données de diffraction des rayons X et de RMN**



### 3-Deux branches sur la voie des inositol phospholipides, IP3 et DAG

- Augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  à la suite de la libération d'IP3
- Activation de la PKC par le DAG et  $\text{Ca}^{2+}$

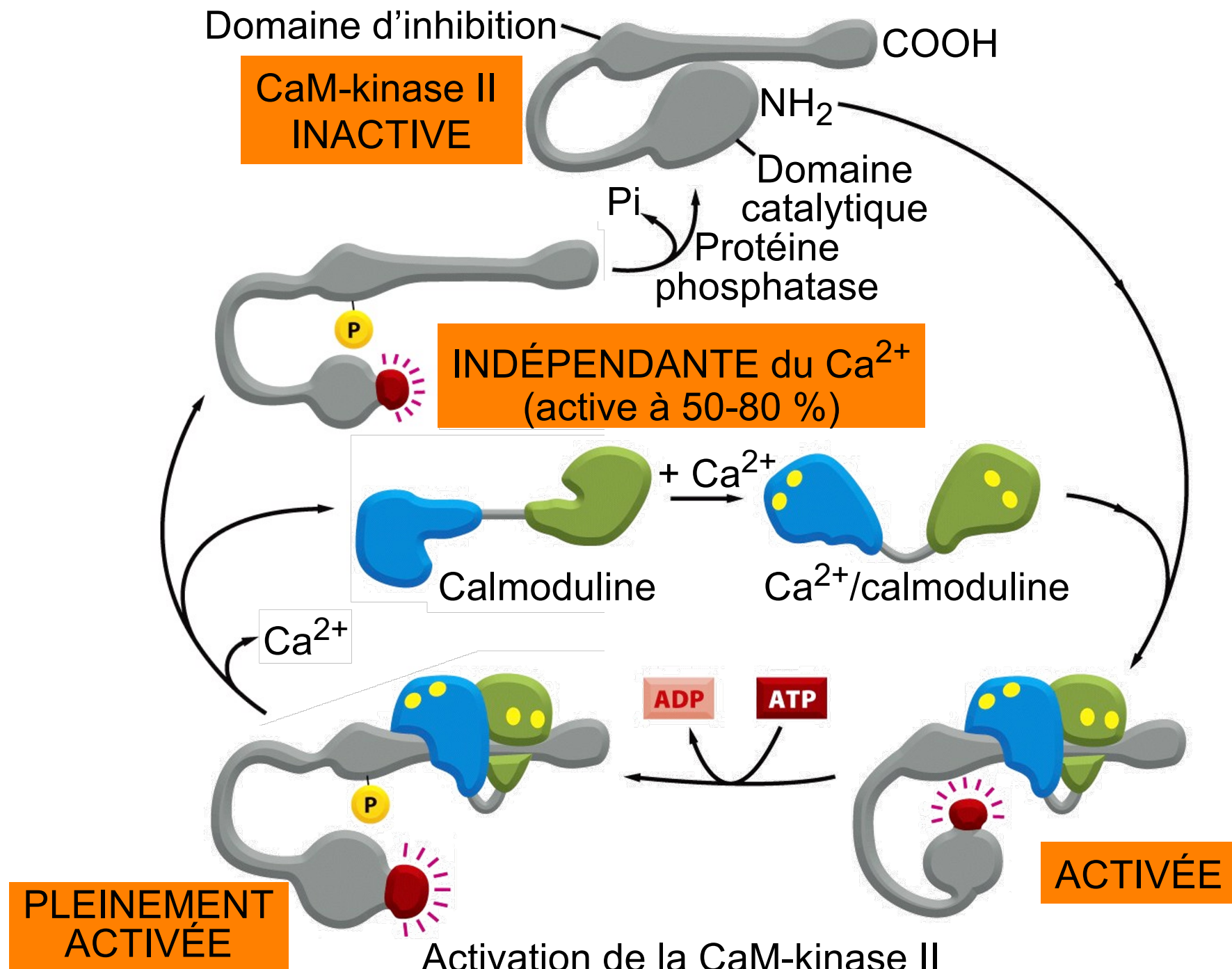
### 4-Mécanismes d'arrêt de l'élévation du calcique après libération d'IP3

### 5-Élévation de la $[\text{Ca}^{2+}]$ relayée par des CaM-kinases intracellulaires

- Calmoduline protéine de liaison du  $\text{Ca}^{2+}$
- Activation de la CaM-kinase II par la  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline

CaM-kinase = «  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline dependent protein kinase »

Protéine-kinase dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$  et de la calmoduline



Activation de la CaM-kinase II  
(complexe formé de 12 sous-unités  
qui représentent jusqu'à 2% de la masse de certaines cellules du cerveau)

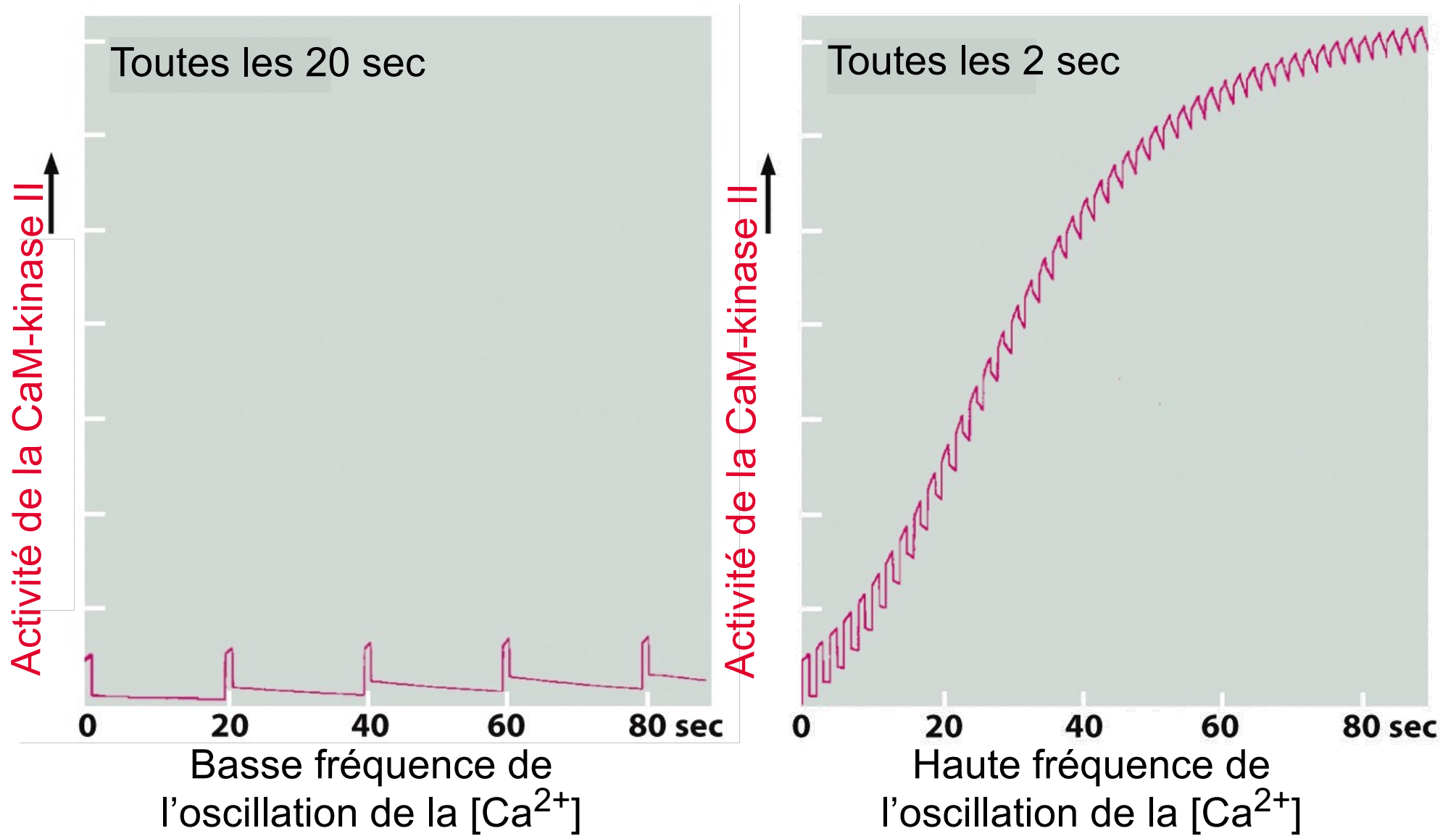
### 3-Deux branches sur la voie des inositol phospholipides, IP3 et DAG

- Augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  à la suite de la libération d'IP3
- Activation de la PKC par le DAG et  $\text{Ca}^{2+}$

### 4-Mécanismes d'arrêt de l'élévation du calcique après libération d'IP3

### 5-Élévation de la $[\text{Ca}^{2+}]$ relayée par des CaM-kinases intracellulaires

- Calmoduline protéine de liaison du  $\text{Ca}^{2+}$
- Activation de la CaM-kinase II par la  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline
- CaM-kinase II décodeur des oscillations de  $[\text{Ca}^{2+}]$



CaM-kinase II en tant que décodeur  
des oscillations de la concentration en  $Ca^{2+}$

Cellules épithéliales  
pigmentées

Cellule en cône

Cellule en bâtonnet

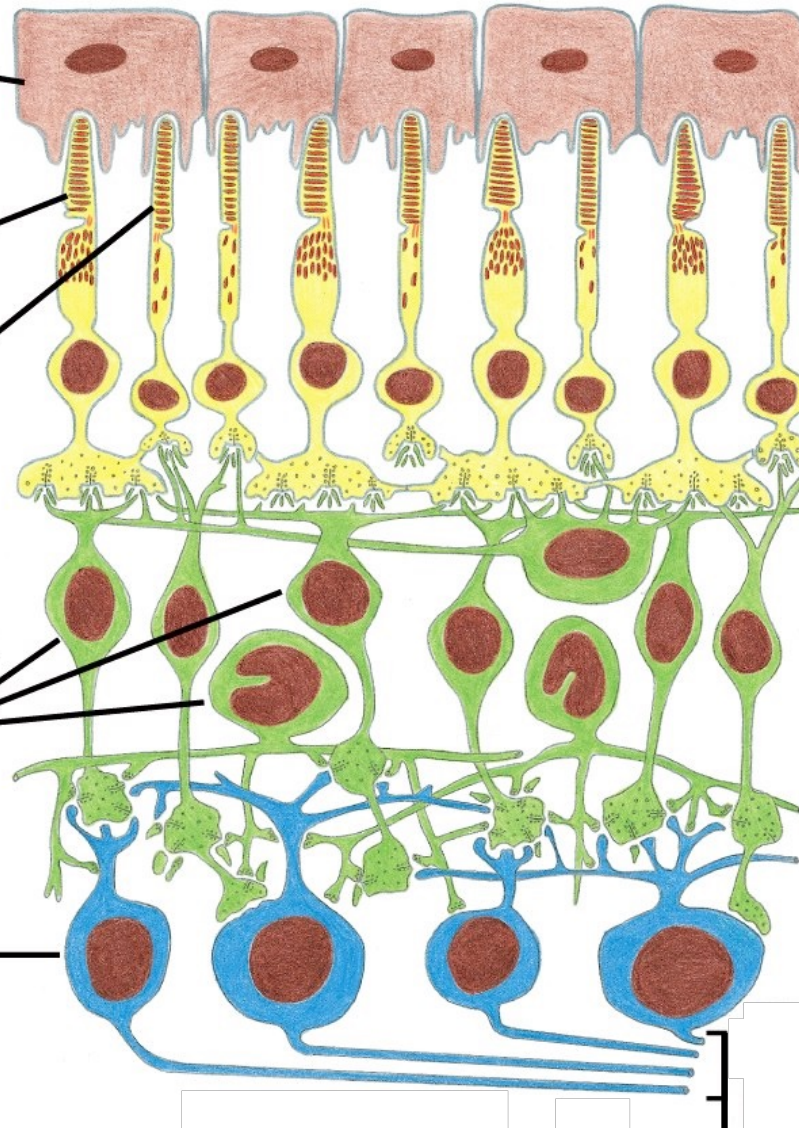
Neurones  
intermédiaires  
bipolaires

Cellule ganglionnaire  
(neurone)

Couche  
nerveuse  
de la rétine

Projection des axones  
dans le cerveau

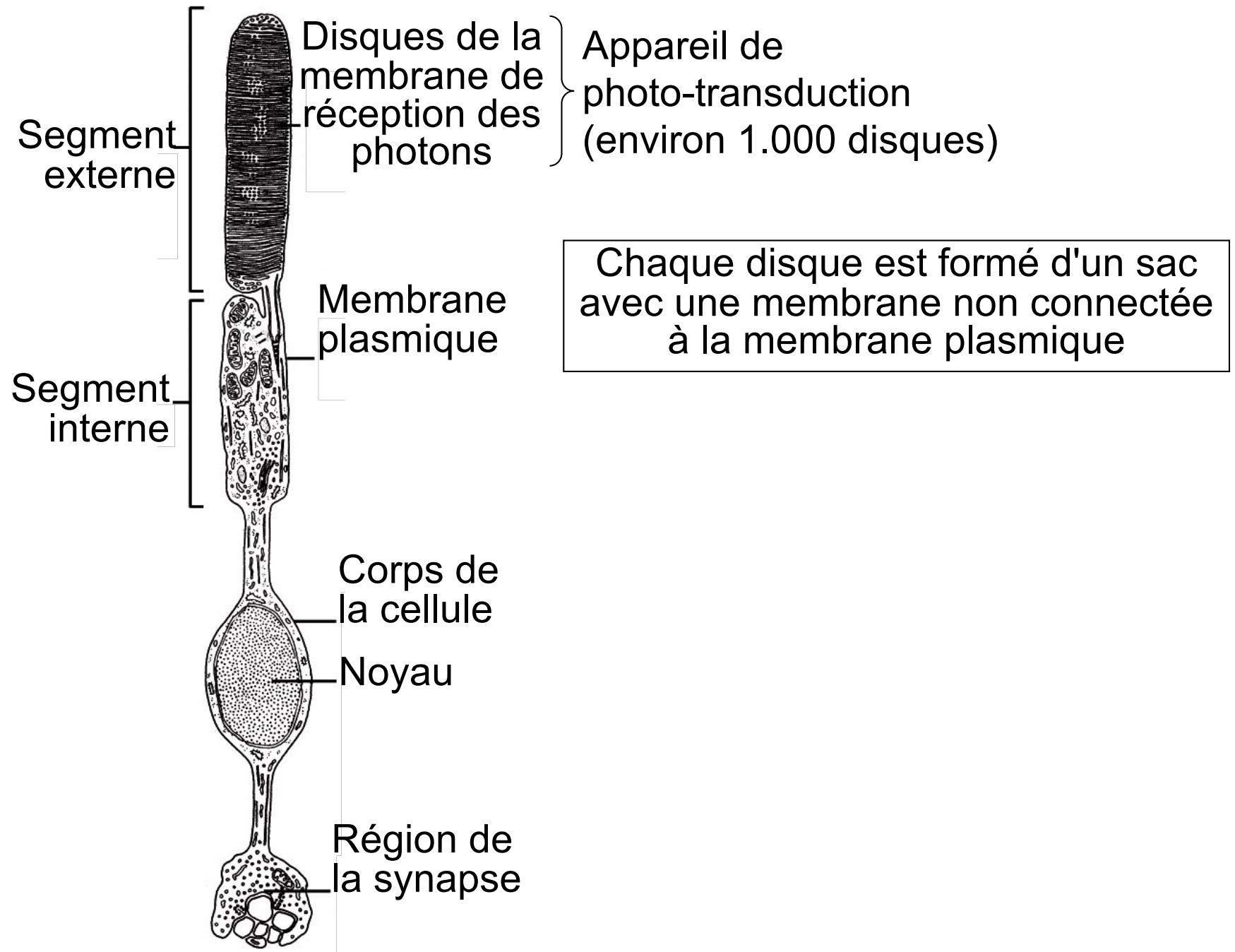
## Structure de la rétine



## Deux types de cellules qui portent les photorécepteurs

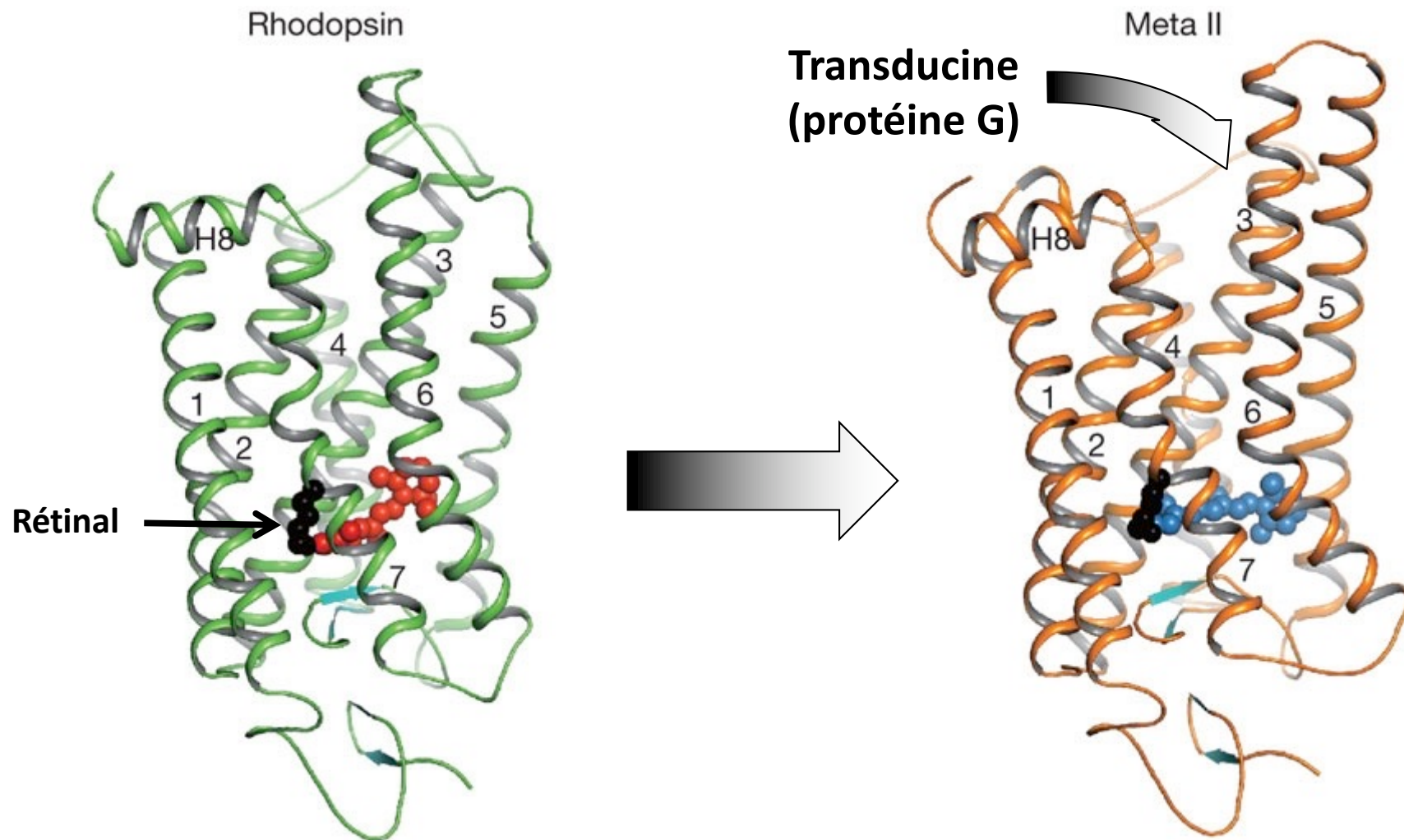
Cellules en bâtonnet responsables de la vision nocturne  
(vision monochromatique)

Cellules en cône responsables de la vision de jour et des couleurs

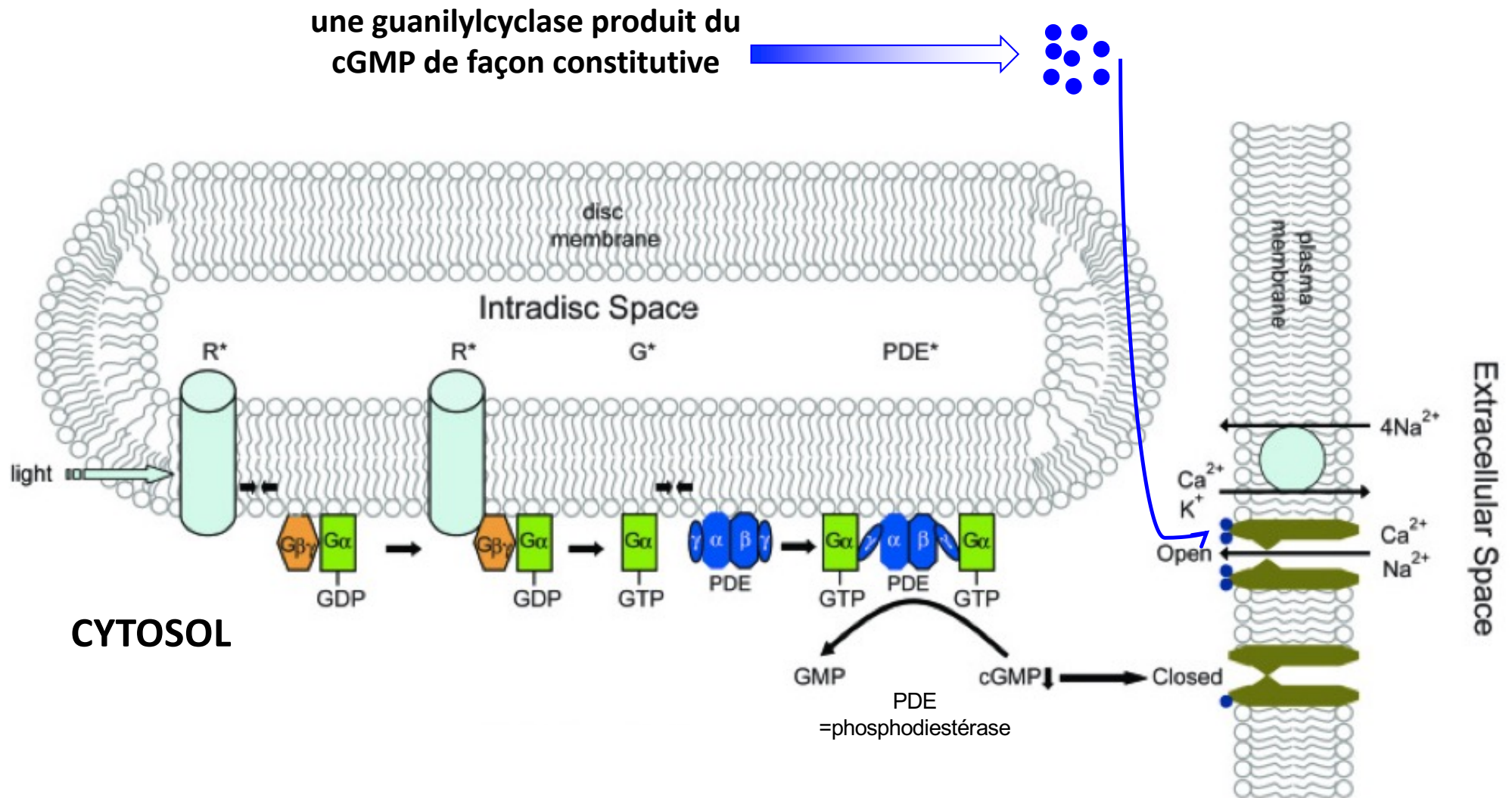


**Cellule en bâtonnet de la réception de la lumière**





**Un photon provoque l'isomérisation du rétinal et le changement de conformation de la rhodopsine qui permet son interaction avec la transducine**



**Couplage de l'absorption de la lumière par la rhodopsine à l'activation de la phosphodiesterase du GMPc dans les cellules en bâtonnet**

Une molécule de rhodopsine  
absorbe un photon



500 molécules de transducine  
sont activées



500 molécules de phosphodiesterase  
sont activées



$10^5$  molécules de GMPc  
sont hydrolysées



250 canaux  $\text{Na}^+$   
se ferment



$10^6$ - $10^7$  ions  $\text{Na}^+$  par seconde  
n'entrent plus dans la cellule  
pendant une durée de 1 seconde environ



La membrane des cellules en bâtonnets  
est hyper-polarisée (1mV)

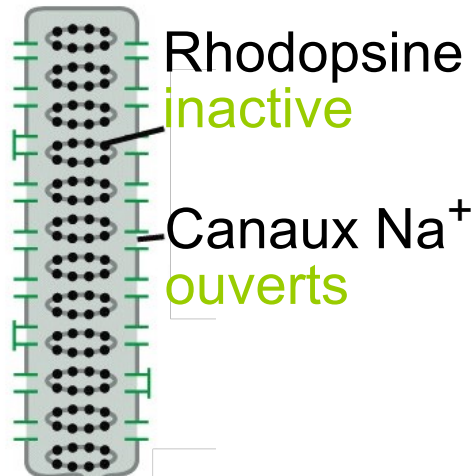
**OBSCURITÉ**

Segment externe  
(sensible à la lumière)

Segment interne

Région du noyau

Région de la synapse  
(signalisation aux neurones de la rétine)



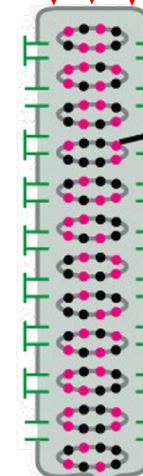
Rhodopsine  
**inactive**

Canaux  $\text{Na}^+$   
**ouverts**

**Cellule  
dépolarisée**

Libération élevée  
de neuro-médiateur

**LUMIÈRE**



Rhodopsine  
**activée**

Canaux  $\text{Na}^+$   
**fermés**

**Cellule  
hyper-polarisée**

Faible libération  
de neuro-médiateur

**Réponse à la stimulation par la lumière d'une cellule en bâtonnet**

# COMMUNICATIONS CELLULAIRES CHIMIQUES ET LEURS RÉGULATIONS

## I-INTRODUCTION

## II-PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA COMMUNICATION CHIMIQUE

## III-TRANSPORT DES PETITES MOLÉCULES À TRAVERS LA MEMBRANE

## IV-SIGNALISATION VIA DES RÉCEPTEURS TRANSMEMBRANAIRES

A-Signalisation via des récepteurs couplés aux protéines G

B-Voie de production de l'AMPc par régulation de l'adénylyl cyclase

C-Voie d'activation des inositol-phospholipides via une phospholipase C- $\beta$

D-Odor et vision dépendants de récepteurs couplés aux protéines G

E-Signalisation par l'intermédiaire de récepteurs associés à une enzyme

# Principales classes de récepteurs associés à une enzyme

- 1-**Récepteurs à activité tyrosine-kinase** : phosphorylent des Tyr sur eux-mêmes et sur à un petit groupe de protéines de signalisation intra-cellulaires.
- 2-**Récepteurs associés à des tyrosine-kinases** : s'associent à des protéines intra-cellulaires qui possèdent une activité tyrosine-kinase.
- 3-**Tyrosine-phosphatases ressemblant à des récepteurs** : hydrolysent des phosphate sur des Tyr de protéines de signalisation intra-cellulaires.
- 4-**Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase** : phosphorylent des Ser ou des Thr sur des protéines associées de régulation latente de l'expression génique.
- 5-**Récepteurs à activité guanylyl cyclase** : catalysent directement la production de GMPc dans le cytosol.

# E-Signalisation par l'intermédiaire de récepteurs associés à une enzyme

## 1-Les récepteurs à activité tyrosine-kinase

RTKs: la majorité sont des récepteurs de facteurs de croissance  
(→ action sur le cycle cellulaire)

> 60 chez l'homme

Ex:

- R à l'insuline
- R à l'EGF (epidermal growth factor)
- R au NGF (nerve growth factor)
- R au FGF (fibroblast growth factor)
- R au VEGF (vascular endothelial growth factor)



# E-Signalisation par l'intermédiaire de récepteurs associés à une enzyme

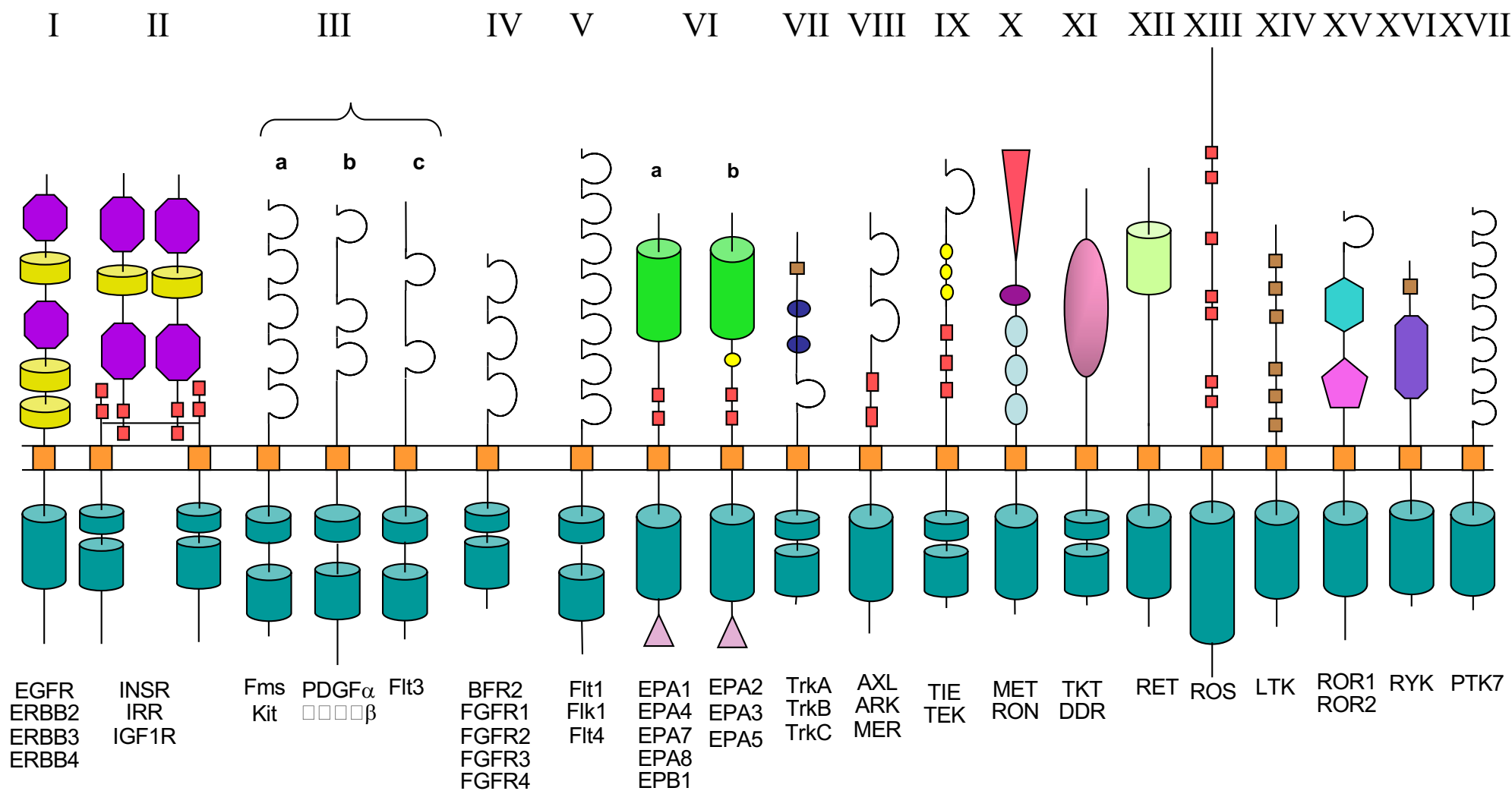
## 1-Les récepteurs à activité tyrosine-kinase

### -Structure des récepteurs à activité tyrosine-kinase

Récepteurs à 1 seul domaine transmembranaire

Activité enzymatique, localisée dans le domaine cytosolique, activée par la liaison du ligand au domaine extra-cellulaire





Domaine sémaphorine

Domaine du récepteur à insuline type I

Domaine Furine like

Domaine Immunoglobuline

Domaine Tyrosine kinase

Région de faible complexité

Domaine Fibronectine type III

Région EGF

Région riche en leucine

Motif a stérile

Domaine plexine

Domaine FZ

Domaine Kringle

Domaine cadhérine

Site de liaison à l'éphrine

Domaine Immunoglobuline like sur plexine et facteur de transcription

Domaine Wnt-inhibitory factor-1

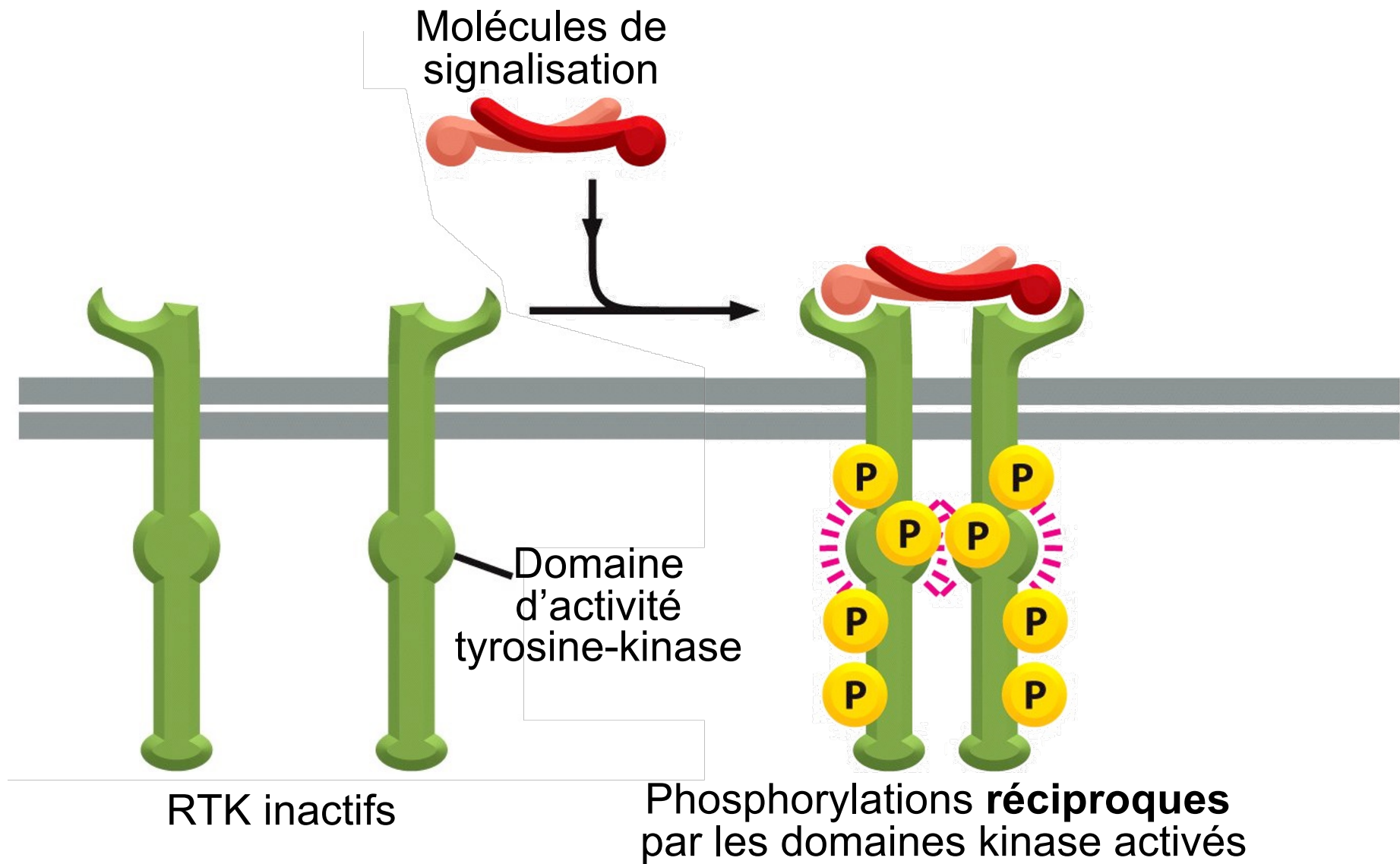
Domaine à facteur V/VIII et à discoïdine

## F-Signalisation par l'intermédiaire de récepteurs associés à une enzyme

### 1- Les récepteurs à activité tyrosine-kinase

- Structure des récepteurs à activité tyrosine-kinase

- Association des récepteurs en dimères pour la phosphorylation réciproque



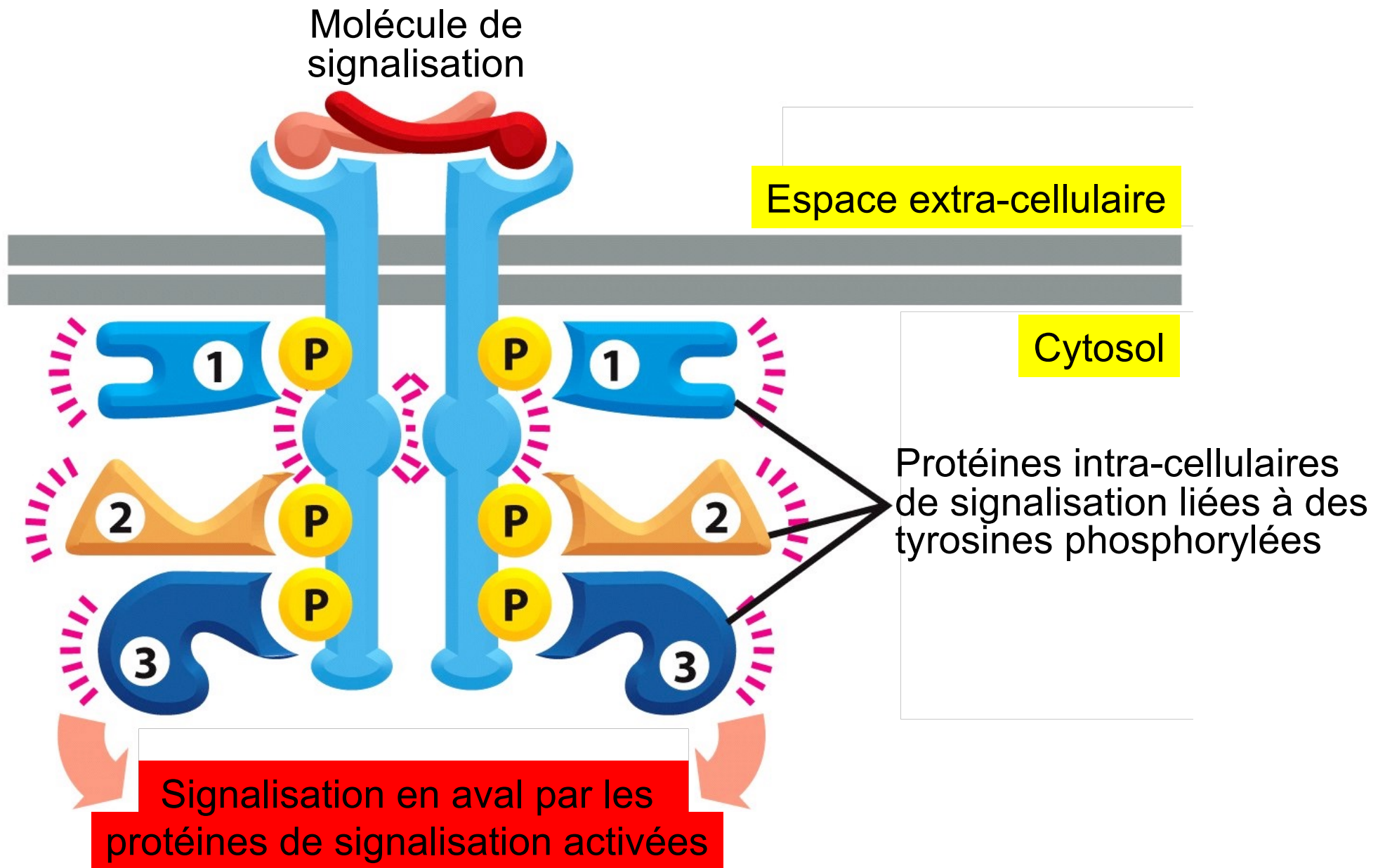
RTK = Récepteur à activité Tyrosine Kinase

**Activation des RTK par formation de dimère**

## F-Signalisation par l'intermédiaire de récepteurs associés à une enzyme

### 1- Les récepteurs à activité tyrosine-kinase

- Structure des récepteurs à activité tyrosine-kinase
- Association des récepteurs en dimères pour la phosphorylation réciproque
- Inhibition de la transduction par des récepteurs dominant négatifs
- Arrimage au récepteur activé de protéines intracellulaires de signalisation



**Arrimage des protéines de signalisation intra-cellulaires  
sur le récepteur à activité tyrosine kinase activé**

## F-Signalisation par l'intermédiaire de récepteurs associés à une enzyme

### 1-Phosphorylation des récepteurs à activité tyrosine-kinase

- Structure des récepteurs à activité tyrosine-kinase
- Nature des molécules de signalisation et de la réponse induite
- Association des récepteurs en dimères pour la phosphorylation réciproque
- Inhibition de la transduction par des récepteurs dominant négatifs
- Arrimage au récepteur activé de protéines intracellulaires de signalisation

### 2-Ras activée par le récepteur phosphorylé

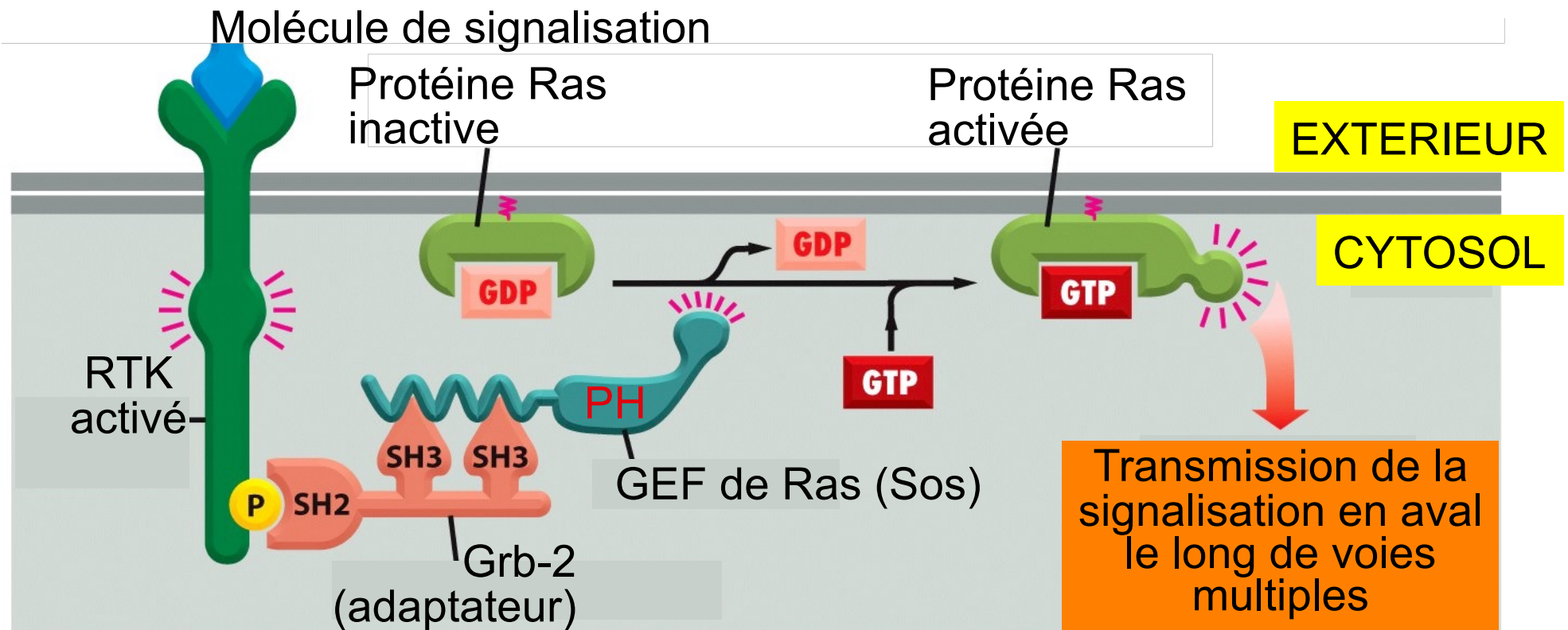
Protéines Ras : appartiennent à la super-famille des petites GTPases monomériques

associées à la membrane par un groupement myristyl

Chez l'être humain, trois sortes de Ras : H-, K- et N-Ras qui fonctionnent de la même façon

Elles font partie d'une super-famille qui contient aussi :

- la famille **Rab** qui régule le trafic des vésicules de transport intra-cellulaire ;
- la famille **Ran** qui régule le transport de l'ARN et des protéines à travers les pores du noyau.



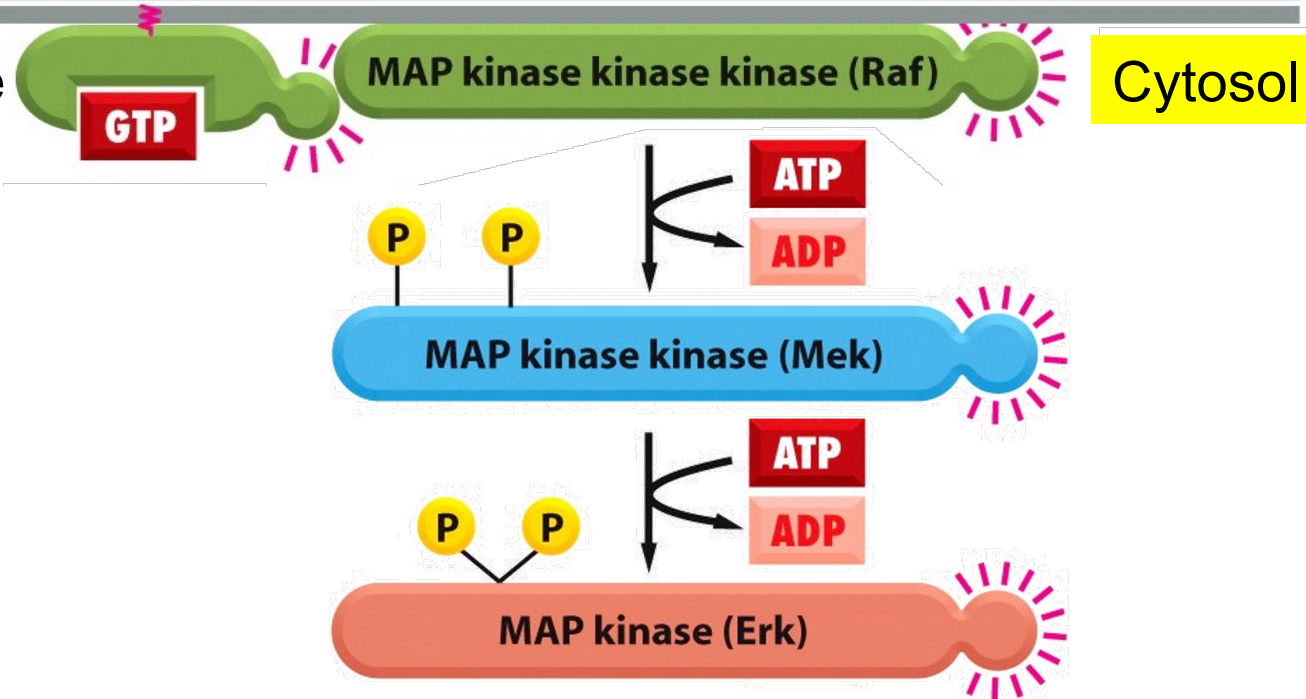
**Activation de Ras par un récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) via Grb2/Sos cette dernière possédant aussi un domaine PH**



### 3-Activation par Ras de Ser/Thr- et de Thr/Tyr-kinases en cascades

Membrane plasmique

Ras activée



MAP-kinase = « Mitogen-Activated Protein-kinase »  
Protéine kinase activée par un agent mitogène

**Mitogène (agent mitogène) :** Toute molécule extracellulaire, telle qu'un facteur de croissance, qui promeut la prolifération cellulaire.

**Voie de phosphorylation par des MAP-kinases activées par Ras**  
**(très conservée au cours de l'évolution de la levure à l'être humain)**

Membrane plasmique

Ras activée

GTP

MAP kinase kinase kinase (Raf)

Cytosol

ATP

ADP

P

P

MAP kinase kinase (Mek)

ATP

ADP

P

P

MAP kinase (Erk)

ATP

ADP

P

Protéine X

P

Protéine Y

P

Protéine A de  
régulation de  
l'expression  
génique

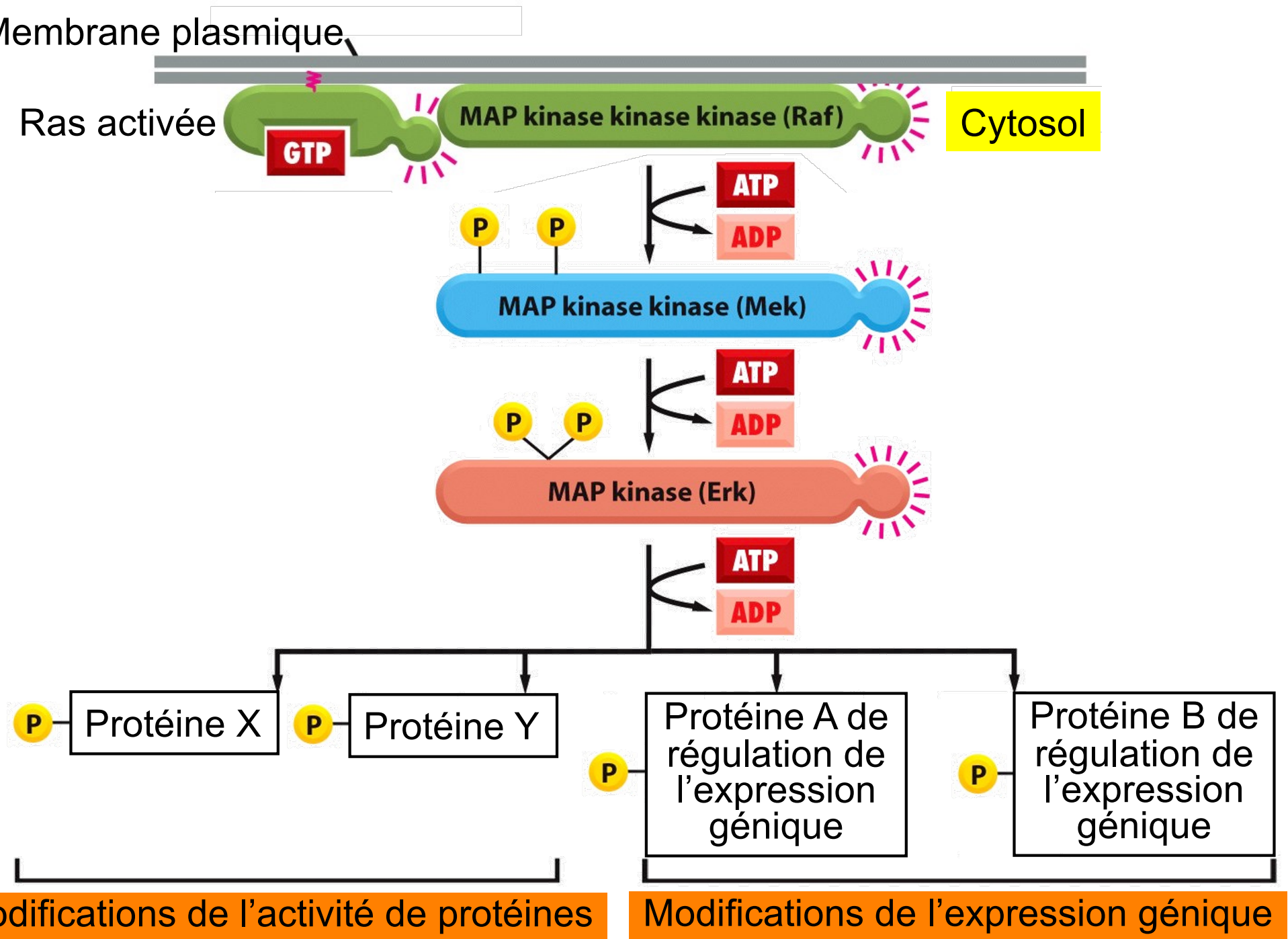
P

Protéine B de  
régulation de  
l'expression  
génique

Modifications de l'activité de protéines

Modifications de l'expression génique

Voie de phosphorylation par des MAP-kinases activées par Ras



Dans les cellules de mammifère, il existe au moins cinq modules formés de trois composants, à partir de :

12 MAP-kinases

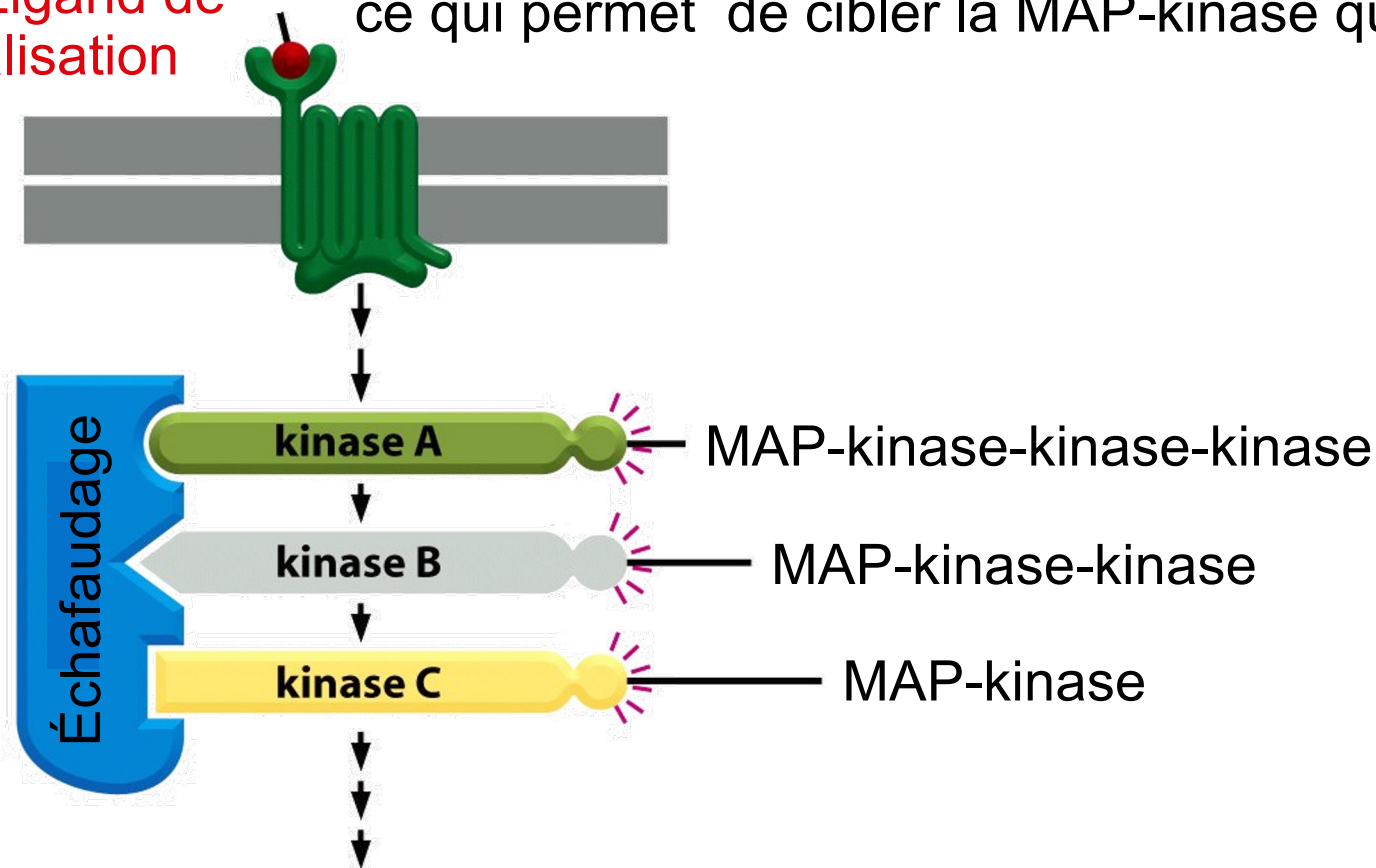
7 MAP-kinase-kinases

7 MAP-kinase-kinase-kinases

Modules formés de trois éléments maintenus ensemble par des **échafaudages**

Ligand de  
signalisation

ce qui permet de cibler la MAP-kinase qui doit être activée



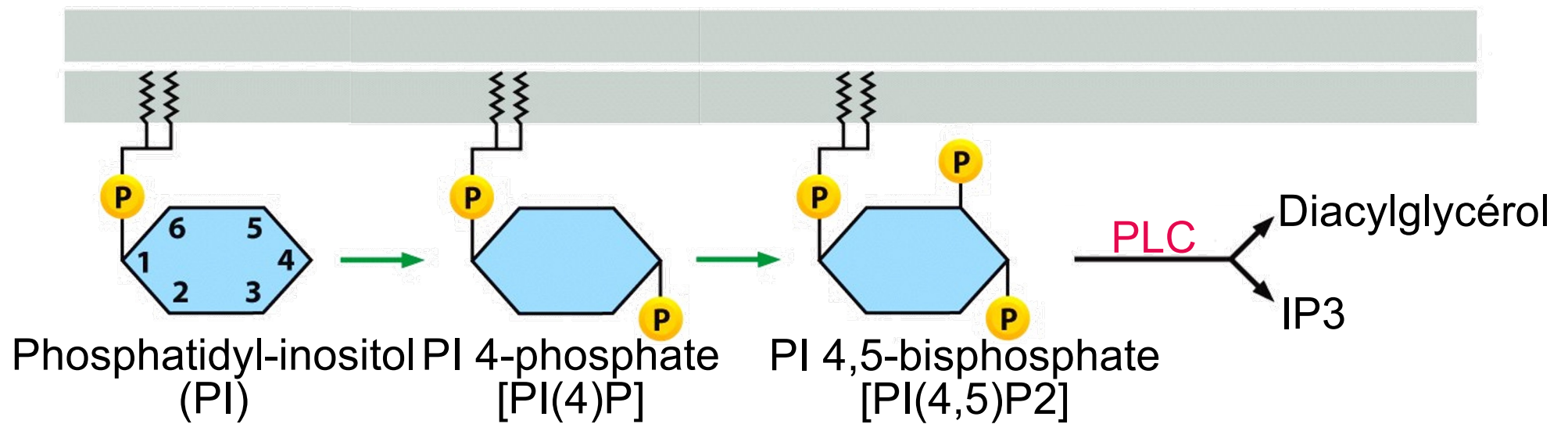
Cette voie peut également être activée par certains récepteurs à sept passages transmembranaires couplés aux protéines G associées en trimères

### 3-Activation par Ras de Ser/Thr- et de Thr/Tyr-kinases en cascades

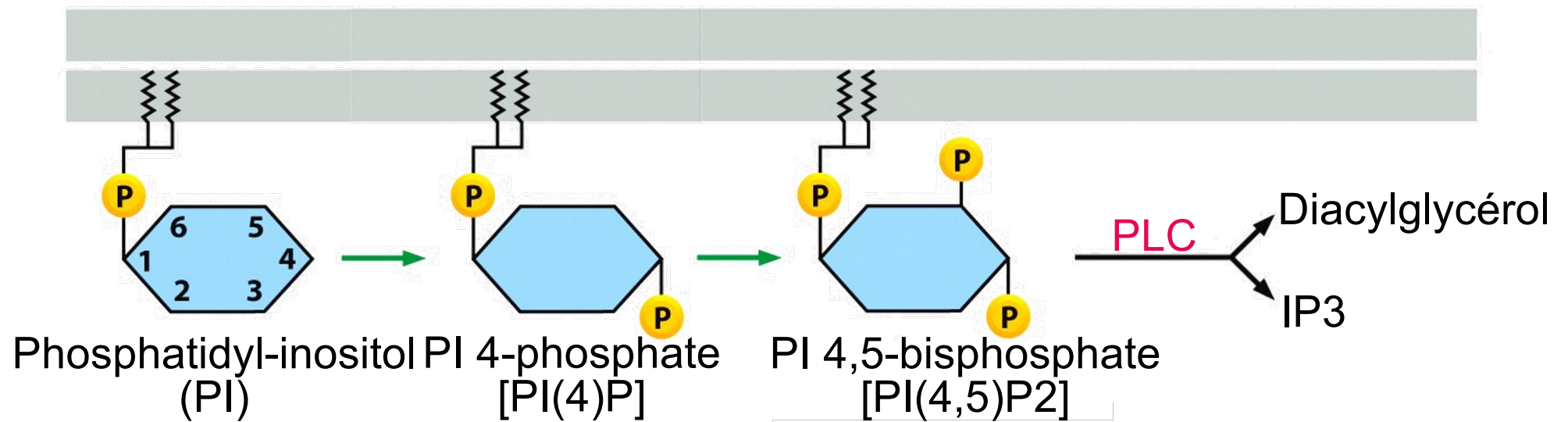
- Activation d'une MAP-kinase via deux autres kinases
- Deux groupes de substrats phosphorylés par la MAP-kinase
- Au moins cinq modules à trois composants dans les cellules de mammifère

### 4-Fabrication de sites d'arrimage à la membrane plasmique par la PI 3-kinase

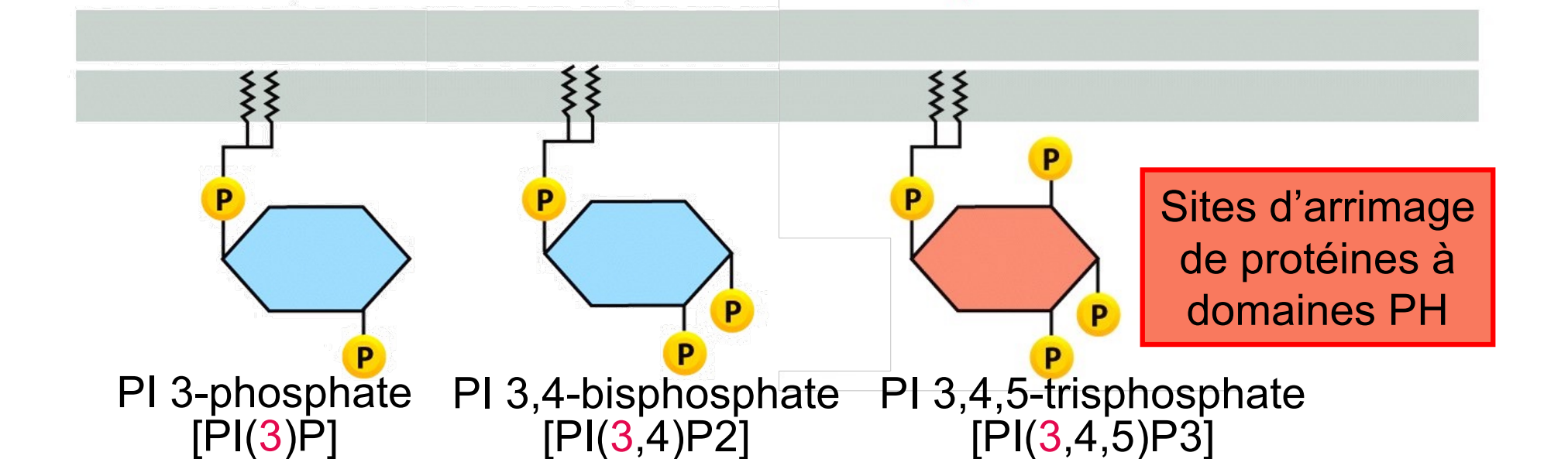
**PI 3-kinase** : phosphatidyl inositol 3-kinase (nombreuses PI 3-kinases)  
phosphoryle les inositol-phospholipides



**Synthèse de PIP et de PIP2 à partir du phosphatidyl-inositol (PI)  
(puis coupure du PIP2 en DAG et IP3)**



## PHOSPHORYLATIONS CATALYSÉES PAR LA PI 3-KINASE



**Synthèse par la PI 3-kinase des inositol-phospholipides servant d'ancrage aux protéines de signalisation intra-cellulaires**



**PI 3-kinase** : phosphatidyl inositol 3-kinase

phosphoryle les inositol-phospholipides

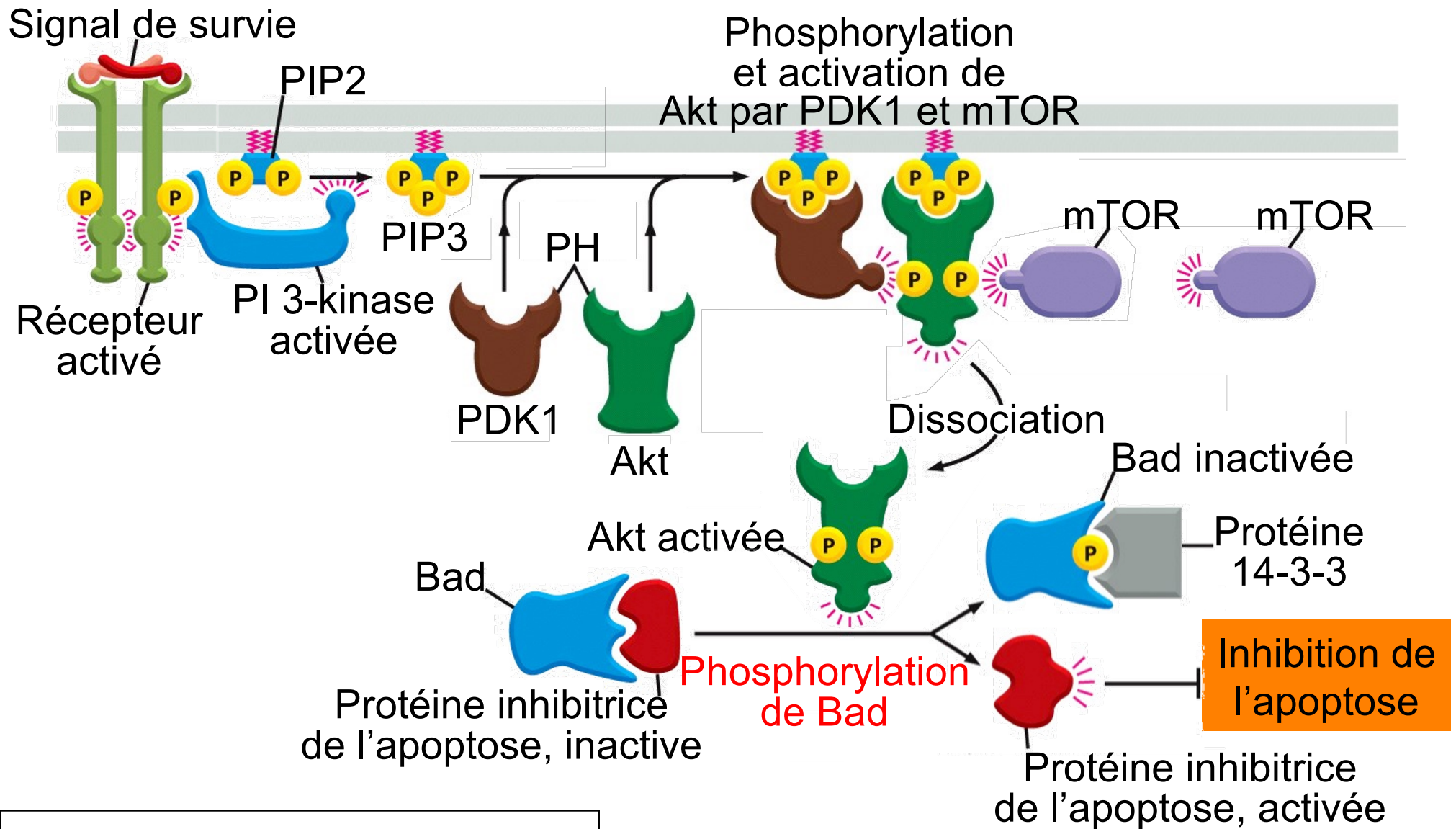
Activée par les récepteurs à activité tyrosine-kinase

et par de nombreux autres récepteurs

y compris ceux couplés aux protéines G via le complexe  $\beta\gamma$

et ceux qui activent Ras qui active directement la PI 3-kinase

PDK1 = « **P**hosphatidylinositol-**D**ependent protein-**K**inase 1 »  
Akt aussi appelée PKB = « **P**rotein-**K**inase **B** »



Bad = « **B**cl-**a**ssociated **d**eath »

**Promotion de la survie des cellules par la PI 3-kinase**

#### 4-Activation par Ras de Ser/Thr- et de Thr/Tyr-kinases en cascades

- Activation d'une MAP-kinase via deux autres kinases
- Deux groupes de substrats phosphorylés par la MAP-kinase
- Au moins cinq modules à trois composants dans les cellules de mammifère
- Inactivation des MAP-kinases par des protéines-phosphatases

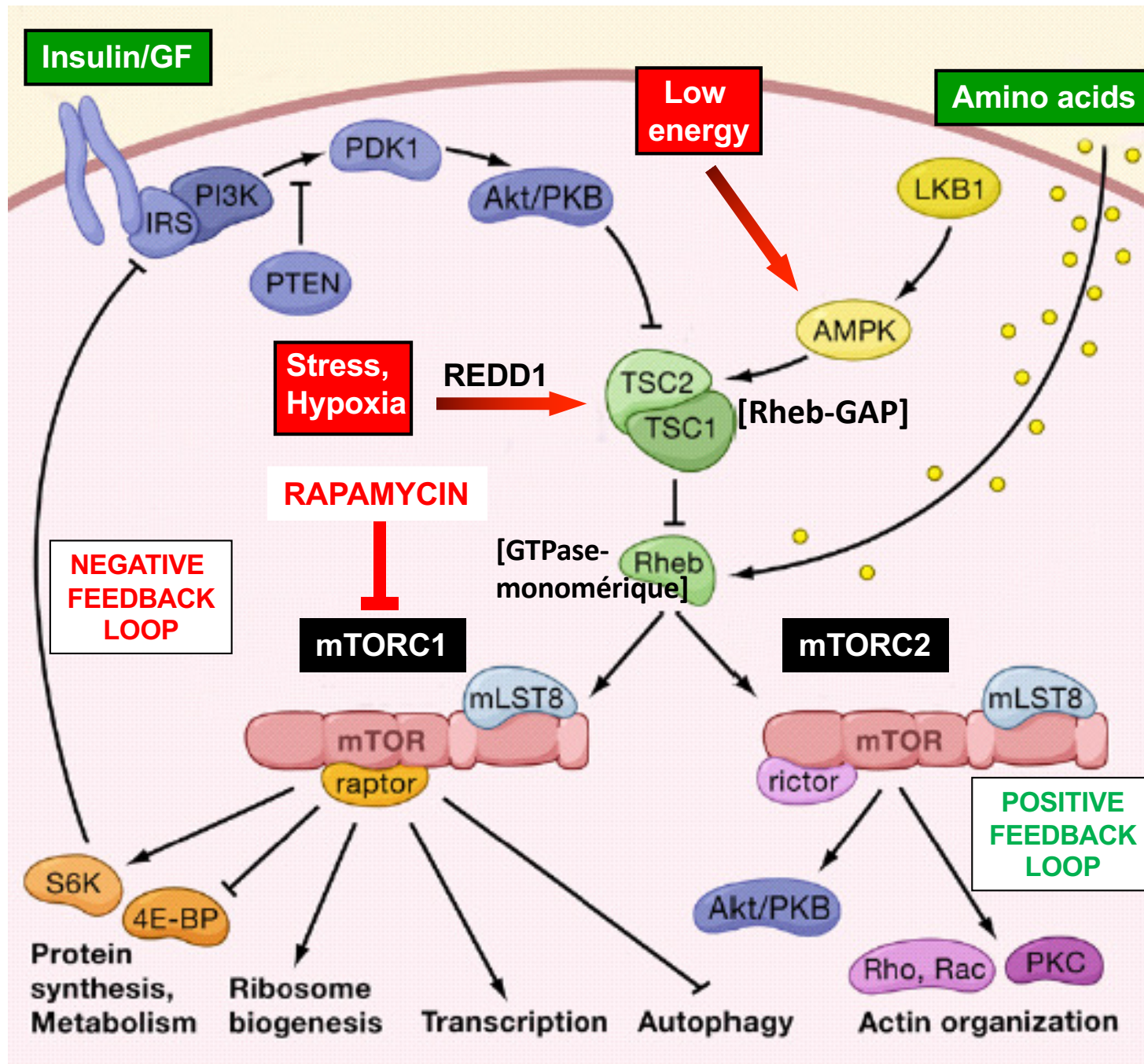
#### 5-Fabrication de sites d'arrimage à la membrane plasmique par la PI 3-kinase

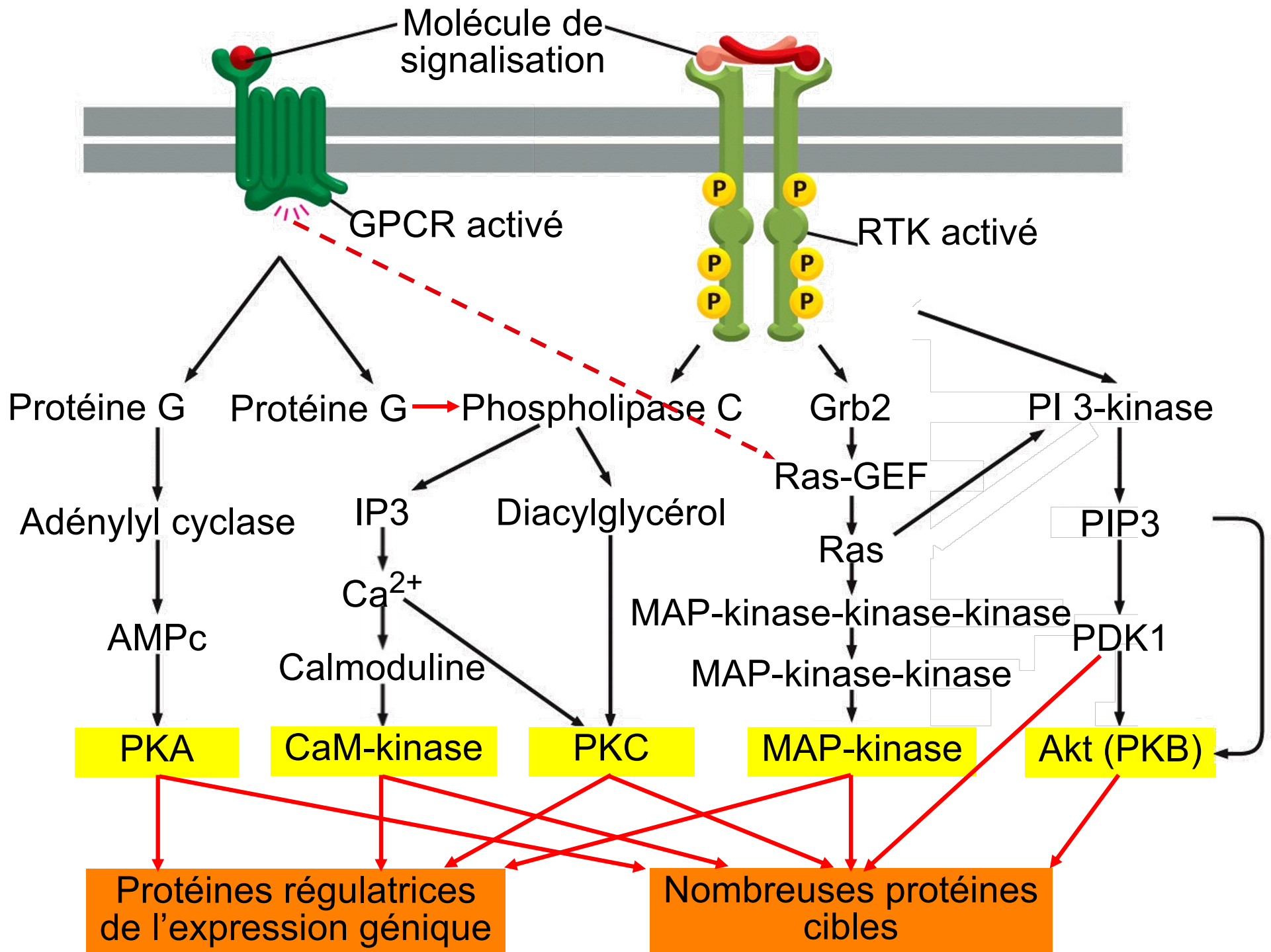
- Origine des substrats de la PI 3-kinase
- Phosphorylation des PI, PIP et PIP2 par la PI 3-kinase
- Activation de la PI 3-kinase par des récepteurs de plusieurs types
- Élimination du 3-phosphate par des inositol phospholipides phosphatases

#### 6-Croissance et survie des cellules stimulées par la voie des PI 3-kinase/Akt

- Survie des cellules sous la dépendance de systèmes qui inhibent l'apoptose
- Rôle de la PI 3-kinase dans la survie des cellules
- Croissance simultanée induite par la PI 3-kinase et la kinase de S6

# Le réseau de signalisation mTOR



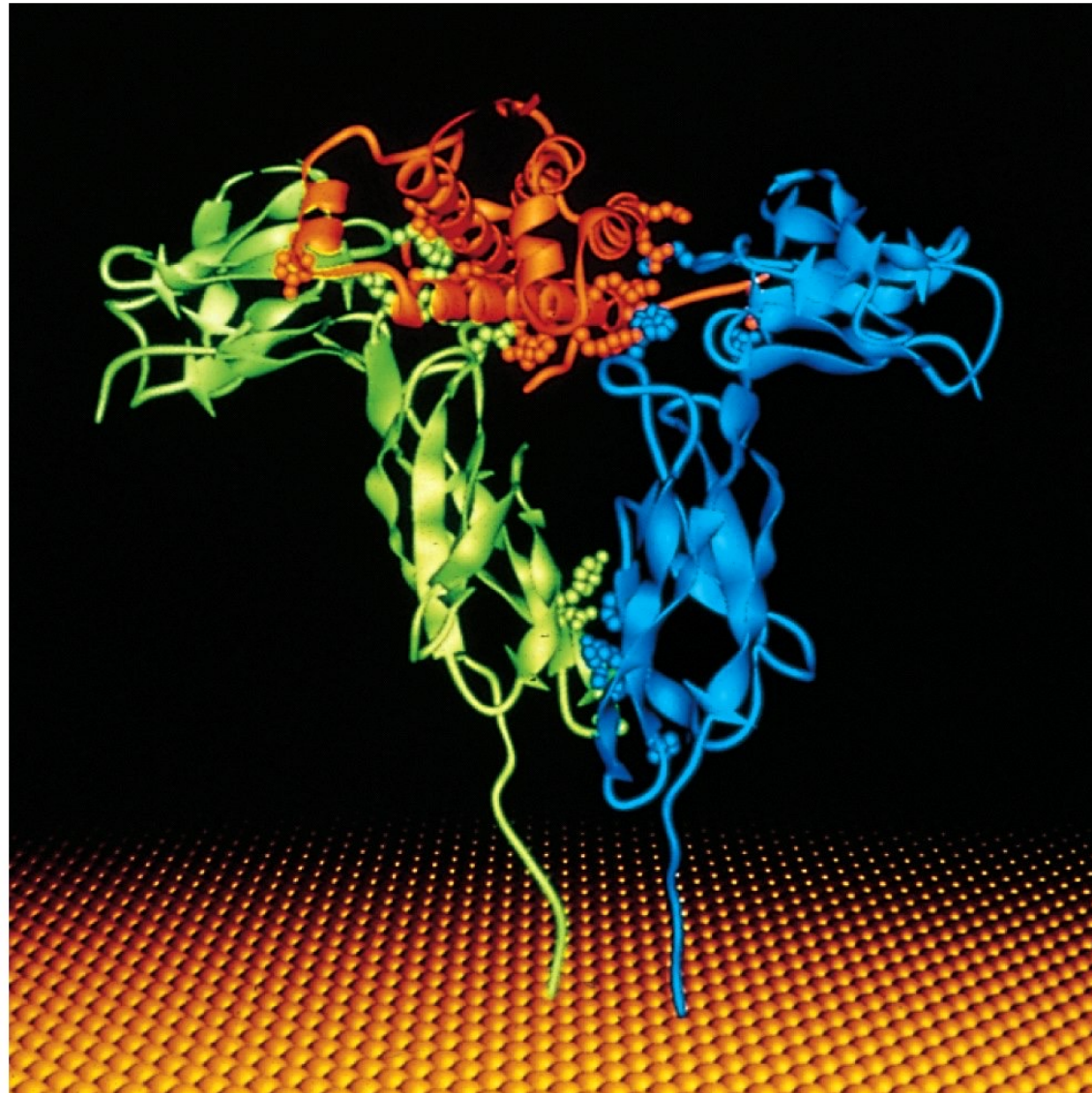


**Les voies de signalisation intra-cellulaire sont inter-connectées**

## 8-Récepteurs sans activité tyrosine-kinase associés à des tyrosine-kinases



GH = « Growth Hormone »



Structure tri-dimensionnelle de hGH (monomère) liée à son récepteur obtenue par diffraction des rayons X (partie extra-cellulaire uniquement)

**Le récepteur n'a pas d'activité tyrosine kinase propre**

## 8-Récepteurs sans activité tyrosine-kinase associés à des tyrosine-kinases

- Tyrosines kinases cytoplasmiques de la famille Src



Src appartient à la plus grande famille des protéines à activité tyrosine-kinase localisées dans le cytoplasme.

Cette famille comprend Src, Yes, Fgr, Fyn, Lck, Lyn, Hck et Blk.

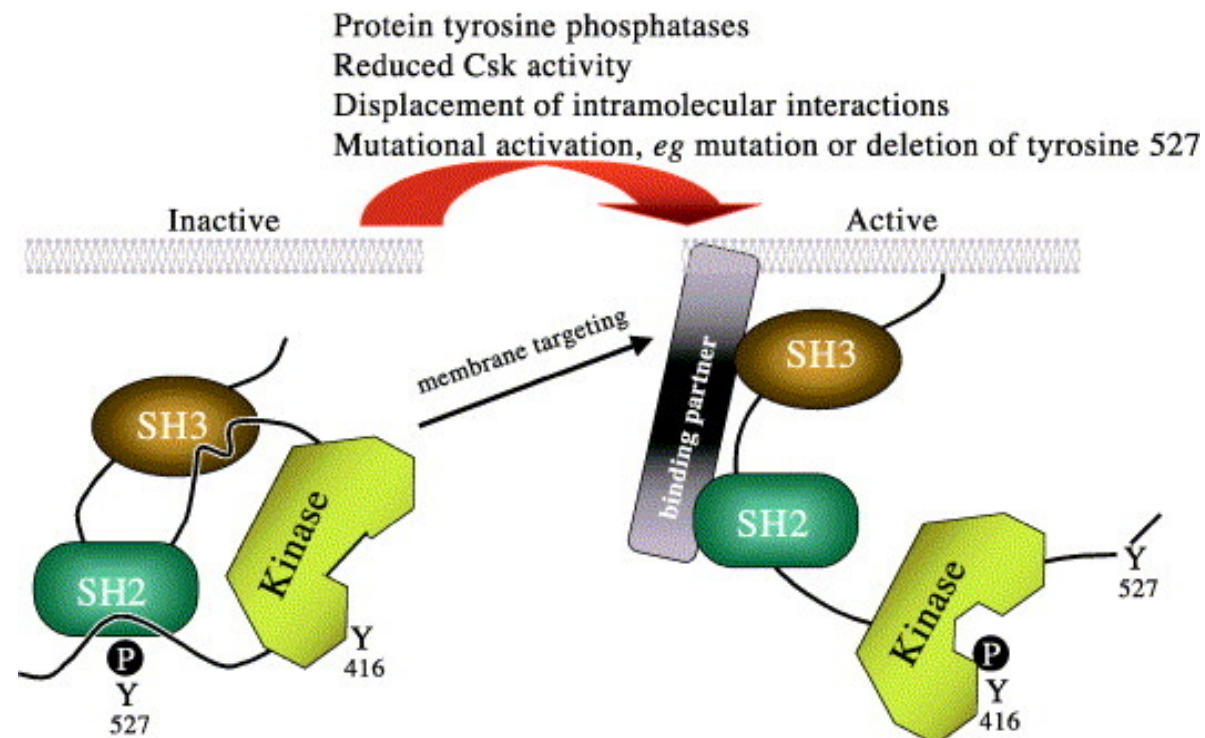
Toutes ces protéines présentent des domaines SH2 et SH3:

- SH2 (Src Homology domain 2) lie les phosphotyrosines

- SH3 (Src Homology domain 3) lie des séquences riches en Proline.

Les protéines Src sont localisées contre la membrane plasmique, maintenues là par les récepteurs avec lesquels elles interagissent et par des chaînes d'acides gras auxquels elles sont liées de façon covalente.

# Src structural domains



## 8-Récepteurs sans activité tyrosine-kinase associés à des tyrosine-kinases

- Tyrosines kinases cytoplasmiques de la famille Src
- Tyrosines kinases cytoplasmiques associées aux intégrines

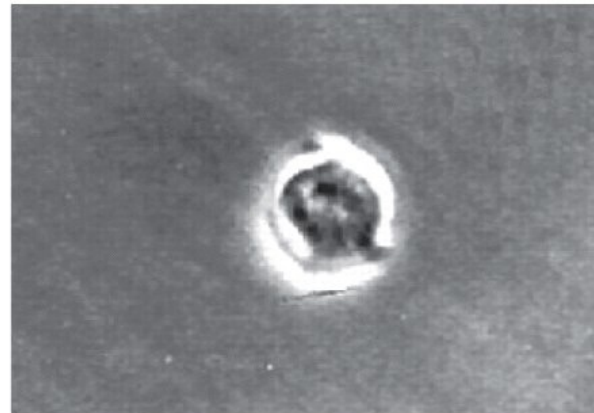
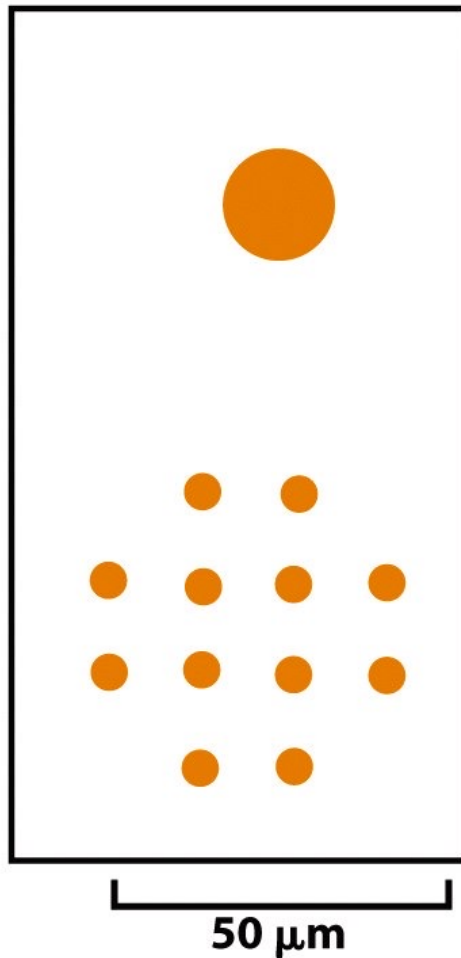
Les intégrines sont des récepteurs une fois transmembranaires qui s'associent avec la matrice extra-cellulaire. L'interaction des intégrines avec des composants de cette matrice peut entraîner une activation de différentes voies de signalisation intra-cellulaire ce qui influence le devenir de la cellule.

Lorsque des intégrines se rassemblent à des sites de contact avec la matrice extra-cellulaire, elles contribuent à former des points d'adhérence focalisée.

**Fak (« Focal Adhesion Kinase »)** est l'une des protéines du cytosol qui interagit avec ces intégrines par leur queue intra-cytosolique. Elle informe ainsi la cellule, en association avec d'autres protéines à activité tyrosine-kinase dont Src, qu'une surface sur laquelle elle peut poursuivre sa croissance est maintenant disponible.

Une quantité  
définie de  
fibronectine  
déposée en un  
seul point

La même  
quantité de  
fibronectine  
répartie en de  
nombreux  
petits points



**La cellule meurt  
par apoptose**



**La cellule s'étale,  
survit et pousse**

**Rôle critique de l'adhésion pour la survie cellulaire**



8-Récepteurs sans activité tyrosine-kinase associés à des tyrosine-kinases  
Tyrosines kinases cytoplasmiques associées aux intégrines

9-Protéines transmembranaires et cytoplasmiques à activité Tyr-phosphatase

10-Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase

11-Récepteurs à activité guanylyl-cyclase

Fin du chapitre 10



## Points importants du chapitre 10 :

- médiateurs hydrophiles-récepteurs membranaires/ hydrophobes-intracellulaires
- signalisation endocrine /paracrine/autocrine – signalisation synaptique
- NO: diffusion à travers membranes, activation guanylyl cyclase
- modalités schématiques du fonctionnement des récepteurs nucléaires
- GPCR, mode de couplage à une protéine G trimérique, activité GEF et RGS
- Gs et Gi modulent l'activité de l'adénylate cyclase (prot. mbranaire). cAMP, production et dégradation
- activation de PKA par dissociation des sous-unités régulatrices, S/T kinase, activation CREB
- Gq, PLC, PIP2 => IP3 + DAG; régulation de [Ca] cytoplasmique; activation PKC
- calmoduline; CaM-kinase
- récepteurs tyrosine kinase, dimérisation et phosphorylation réciproque,
- domaines d'interaction aux phospho-Tyr
- ras est une petite GTPase
- MAPKKK=>MAPKK=>MAPK
- PI3 Kinase
- complexité et intégration des voies de signalisation ;
- (-) x (-) = +; (+) x (-) = - (dans les schémas: → =activation; ⊣ =inhibition)
- tyrosines kinases cytoplasmiques; Src et FAK
- récepteurs à activité S/T kinase (connaitre l'existence)
- récepteurs à activité guanylyl-cyclase (connaitre l'existence)