

# Communication cellulaire et signalisation

## Principes et Applications

### Généralités

Le corps humain =  $10^{14}$  cellules

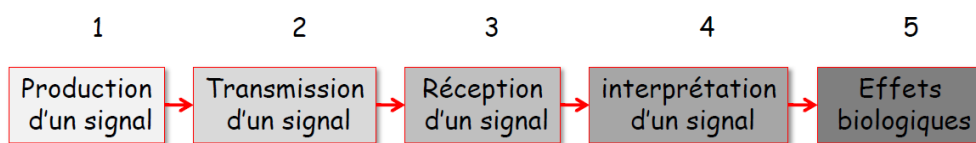
La communication est indispensable à la vie : coordination des cellules et des tissus pour les différentes fonctions vitales et l'adaptation au milieu extérieur

Présente chez les êtres unicellulaires (signaux de conjugaison)

De très nombreuses pathologies sont liées à des altérations des mécanismes de communication :

⇒ Cancer, maladies neurologiques ou neurosensorielles, maladies endocriniennes, troubles du rythme cardiaque...

### Propriétés générales



En général, le signal est **spécifique** d'un type cellulaire donné

**Récepteur** : protéine ayant un site de reconnaissance spécifique à un signal et qui va transduire le signal en une réponse biologique

**Pléiotropie** : pour un même signal, on peut avoir plusieurs effets différents

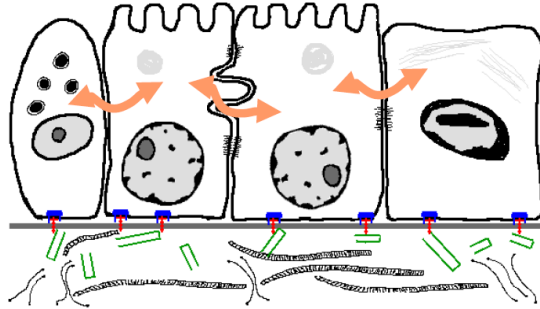
**Rétrocontrôle** : action de retour du récepteur sur l'émetteur (le plus souvent rétrocontrôle négatif)

## Deux modes de communication

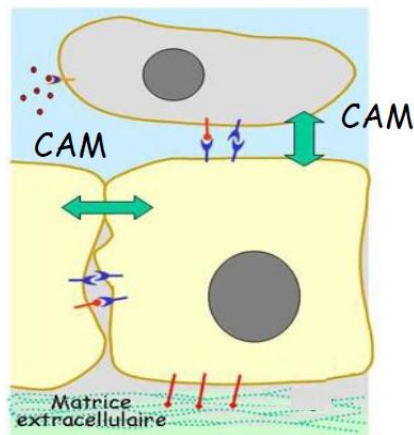
### 1. Directement de cytoplasme à cytoplasme

La signalisation passe par l'envoi de signaux à courte distance, sans sécrétion

Via les **jonctions communicantes de type gap**

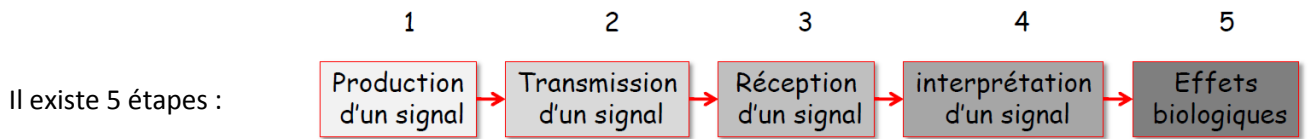


Via les structures responsables de la reconnaissance et de l'adhérence entre les cellules : **molécules d'adhérence intercellulaire** (cellular adhesion molecule : **CAM**)



### 2. Par l'intermédiaire de molécules sécrétées

# Le principe de la communication



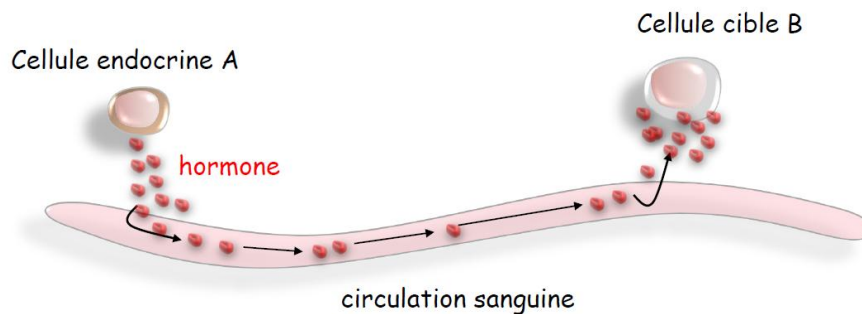
## 1. La production du signal

Une **cellule émettrice** synthétise, stocke et sécrète un message

## 2. Les différents modes de transmission de signaux chimiques

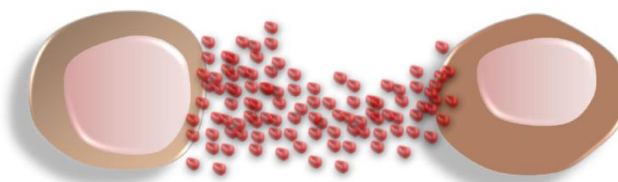
### Endocrine

Sécrétion par une cellule endocrine dans le courant sanguin (grande dispersion)  
Action sur une cellule cible à grande distance possédant un récepteur spécifique  
Exemple de médiateurs : **Hormones**



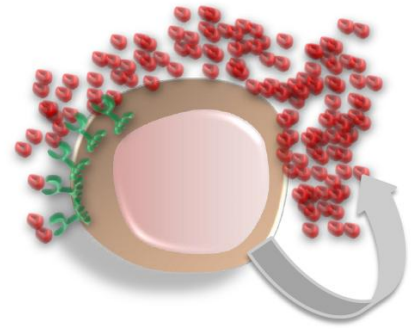
### Paracrine

Sécrétion par une cellule émettrice dans le milieu extra-cellulaire  
Action Sur une cellule cible au voisinage de la cellule émettrice  
Exemple de médiateurs : **Facteurs de croissance**



## Autocrine

Agit sur la cellule ayant produit le signal  
Médiateur local via le milieu extra-cellulaire  
Exemple de médiateurs : **Facteurs de croissance, Cytokines**



## Exemple d'autocrinie et de paracrinie dans un contexte pathologique

Modèle *in vitro* de tumorigénèse

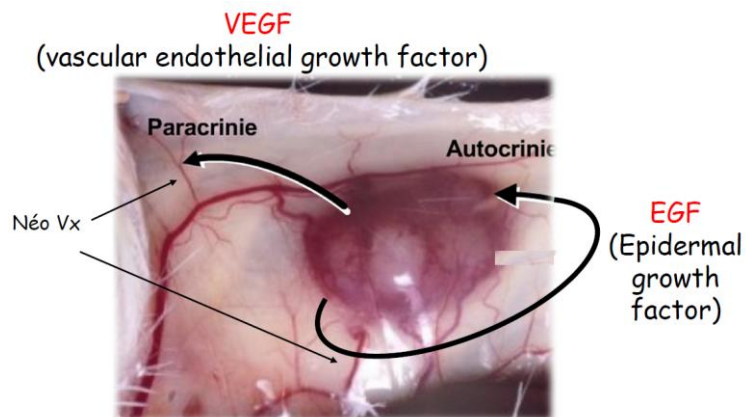
Injection de cellules tumorales en position sous-cutané à une souris « nude » (na possède pas de thymus)

La croissance des cellules tumorales est très rapide.

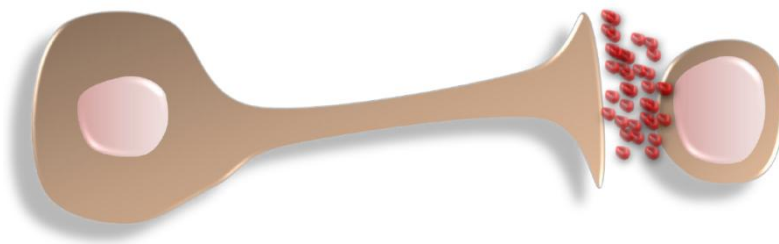
Elle s'explique par l'apparition d'une sécrétion importante par la tumeur de **facteurs de croissance**.

Sans ces facteurs, les cellules ne se divisent pas !

- ⇒ **VEGF** : facteur de croissance endothélial (**sécrétion paracrine**)
- ⇒ **EGF** : facteur de croissance épidermique (**sécrétion autocrine**)
- ⇒ Si **œstrogène** : activation de la croissance de la tumeur (**sécrétion endocrine**)



## Neuronale (synaptique)



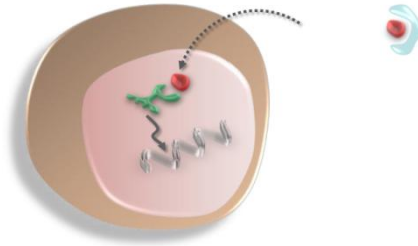
### 3. La réception du signal (dépend du type de molécule sécrétée)

#### Les molécules hydrophobes (liposolubles)

Ces molécules **ne circulent pas librement** dans le sang (besoins de transporteurs)  
Elles **peuvent franchir la membrane plasmique** et se fixer sur des **récepteurs intracellulaires** (soit cytoplasmiques, soit nucléaires)

**Durée de vie plus ou moins longue** (quelques heures à quelques jours)

*Exemples* : **Hormones à récepteur nucléaire** (cortisol, H. sexuelles, H. thyroïdienne...)



#### Les molécules hydrophiles (hydrosolubles)

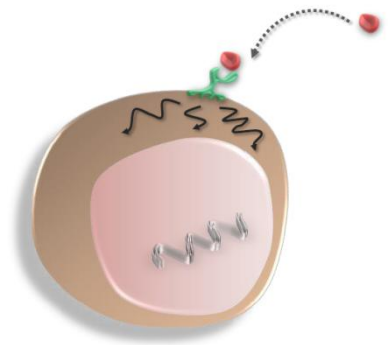
Ces molécules **circulent librement** dans le sang

Elles **ne peuvent pas franchir la membrane plasmique** et doivent se lier à des **récepteurs membranaires**

**Durée de vie courte** (ms à minute)

**Faible concentration**

*Exemples* : **Insuline, Facteurs de croissance, ...**



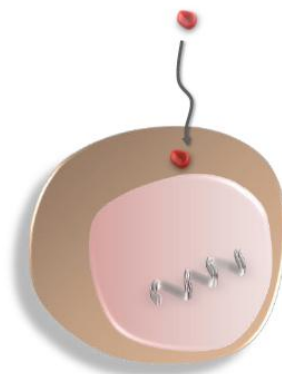
#### Les radicaux libres gazeux

Exemple du **monoxyde d'azote (NO)**

**Diffuse à travers les membranes**

*Effet* : intervient dans le métabolisme du fer...

*Conséquences biologiques* : pression artérielle, mémorisation, sommeil, angiogénèse, ...



#### 4. La transduction du signal (associée aux récepteurs membranaires)

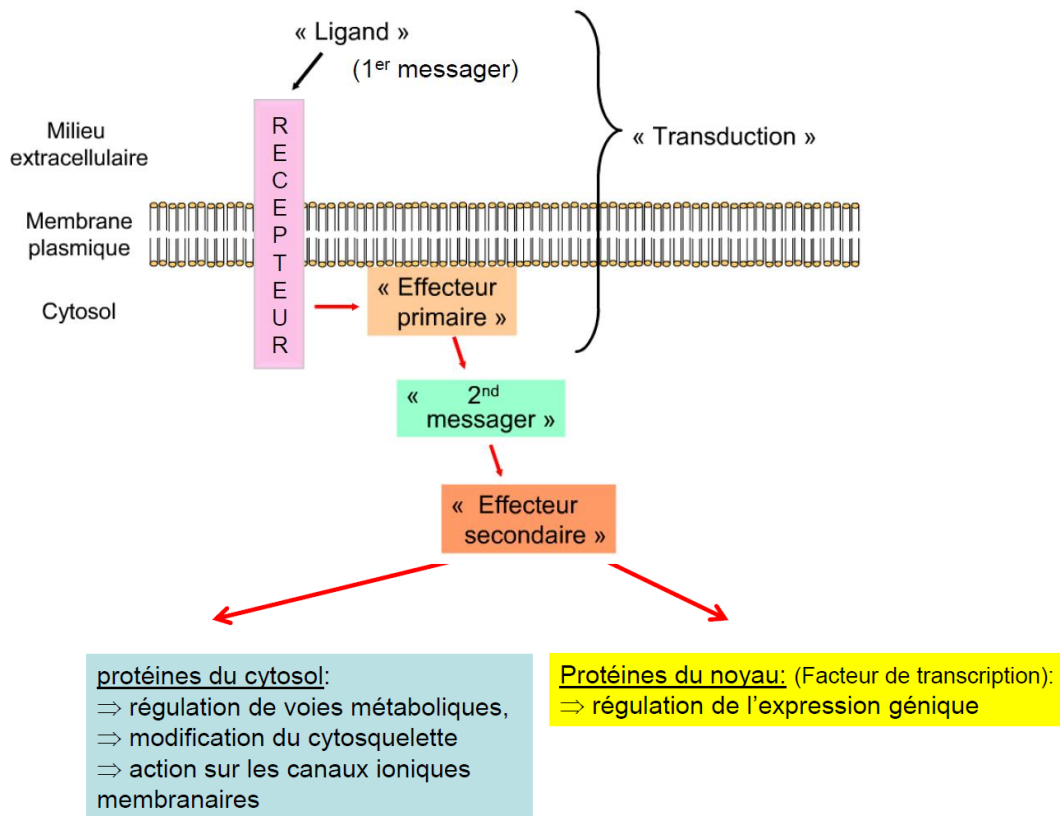
La transduction peut se faire de deux façons :

- ⇒ Soit **via des récepteurs membranaires** en modifiant des protéines pré-existantes par le biais de seconds messagers
- ⇒ Soit **via les récepteurs nucléaires** où le récepteur lui-même est l'effecteur biologique (facteur de transcription)

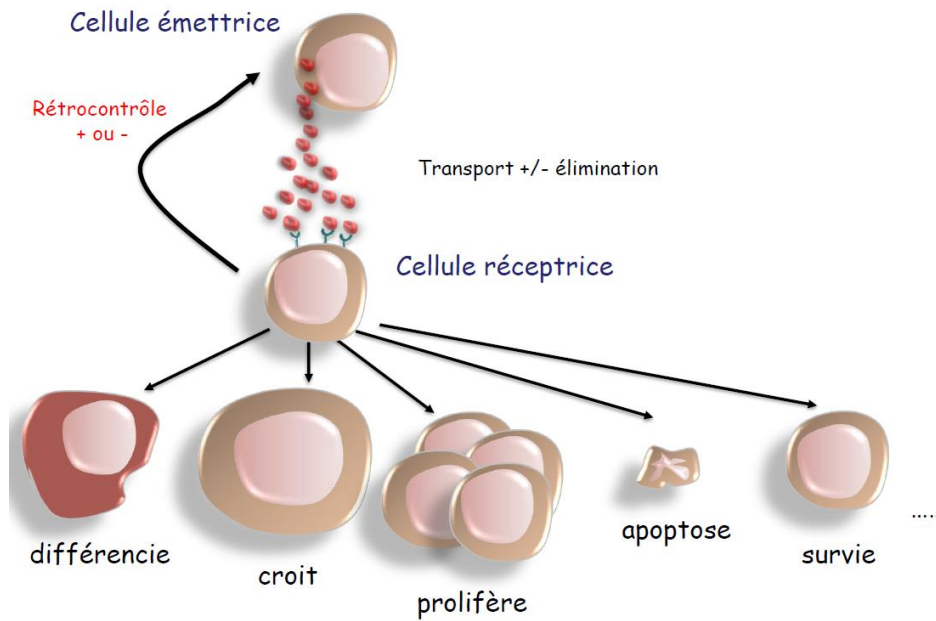
##### *Cas des récepteurs membranaires*

Le récepteur activé **transduit** le stimulus (hormone...) en un signal à l'intérieur de la cellule  
Généralement il s'agit d'un changement de concentration d'un messenger (**second messenger**) de petite taille ou un changement d'activité d'une protéine

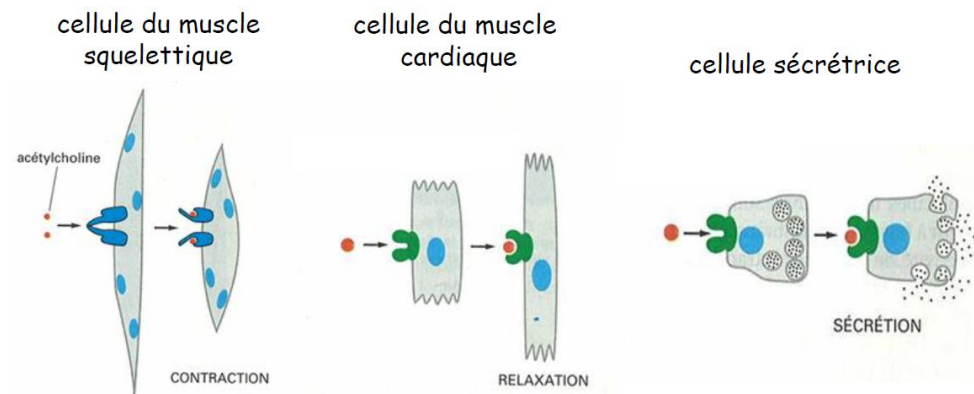
Le messenger agit sur un système d'**effecteurs secondaires** pour modifier le comportement de la cellule



## 5. Les effets biologiques



Un **même ligand** peut avoir **différents effets** selon les cellules cibles : **pléiotropie**



**Un ligand peut fixer plusieurs récepteurs**  
**Un récepteur peut fixer plusieurs ligands**

# Les différents types de récepteurs membranaires

## Structure générale

Protéines membranaires glycosylées à 3 grands domaines :

- **Extracellulaire** (site de reconnaissance et fixation spécifique du ligand)
- **Transmembranaire**
- **Intracellulaire** (domaine fonctionnel du récepteur associé à la transduction du signal)

## Classification des récepteurs membranaires

### Récepteurs à activité enzymatique

- Récepteurs tyrosine kinase (phosphorylation de protéines sur des résidus tyrosine)
- Récepteurs tyrosine phosphatase (déphosphorylation de protéines sur des résidus tyrosine)

### Récepteurs sans activité enzymatique

- Canaux ioniques
- Récepteurs couplés aux protéines G
- Récepteurs couplés aux cytokines

## Récepteurs couplés aux protéines G

Ils représentent la plus grande famille de récepteurs membranaires.

- ⇒ Chez l'homme, plus de 1% des gènes codent pour des RCPGs. Il existe donc des centaines de RCPGs.
- ⇒ 50% des agents thérapeutiques ont pour cible des RCPGs.

Ils interviennent dans la reconnaissance des hormones, des neurotransmetteurs et de la perception sensorielle.

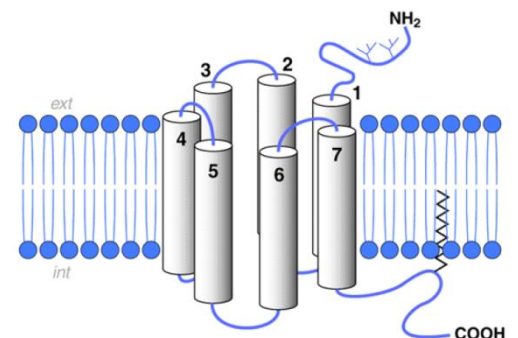
Les RCPGs activent des **protéines G** (appelées ainsi car associés à une activité GTPasique), elles-mêmes stimulant ou inhibant la production de seconds messagers (AMPC, inositol triphosphate IP3,  $Ca^{2+}$ ) ou l'activité de canaux ioniques ( $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ).

### • Structure générale

Les RCPGs ont en commun l'existence de **sept domaines transmembranaires** (élément structural central), une portion N-terminale extracellulaire, une portion C-terminale intracellulaire, trois boucles intracellulaires et trois boucles extracellulaires.

La taille de ces protéines est très variable (de 200 à 1 500 acides aminés).

Sa structure tridimensionnelle a été étudiée par cristallographie : les sept hélices adoptent une disposition particulière en barillet autour d'un axe central.





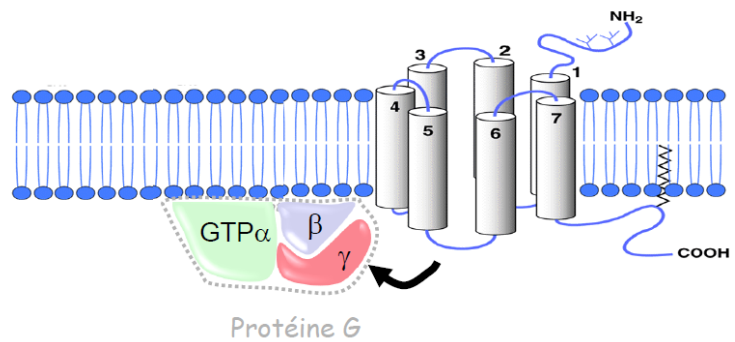
- **Les ligands**

Ils sont extrêmement nombreux et variés (photons, lipides, AA, protéine, ...)

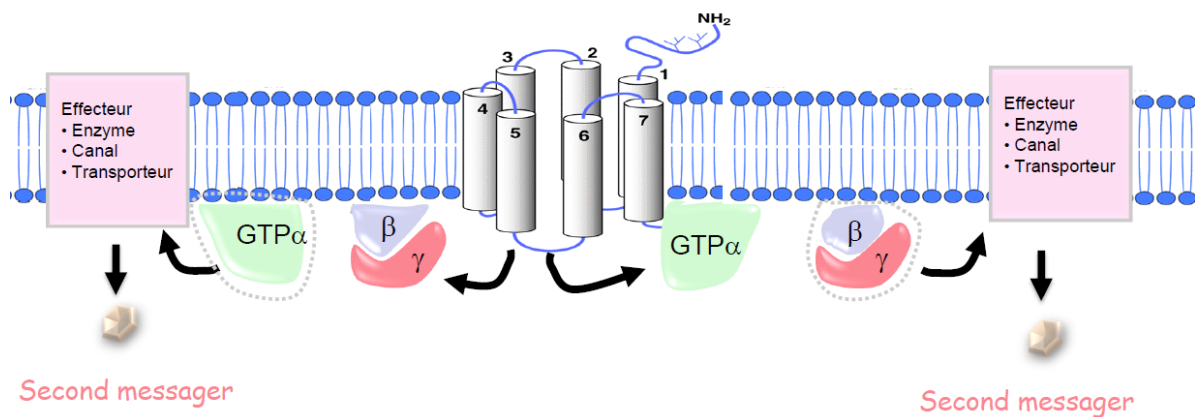
- **Les protéines G**

C'est un hétérodimère composé de 3 sous-unités:

- Une  $GTP\alpha$  (porte l'activité GTPasique)
- Une sous-unité  $\beta$
- Une sous-unité  $\gamma$

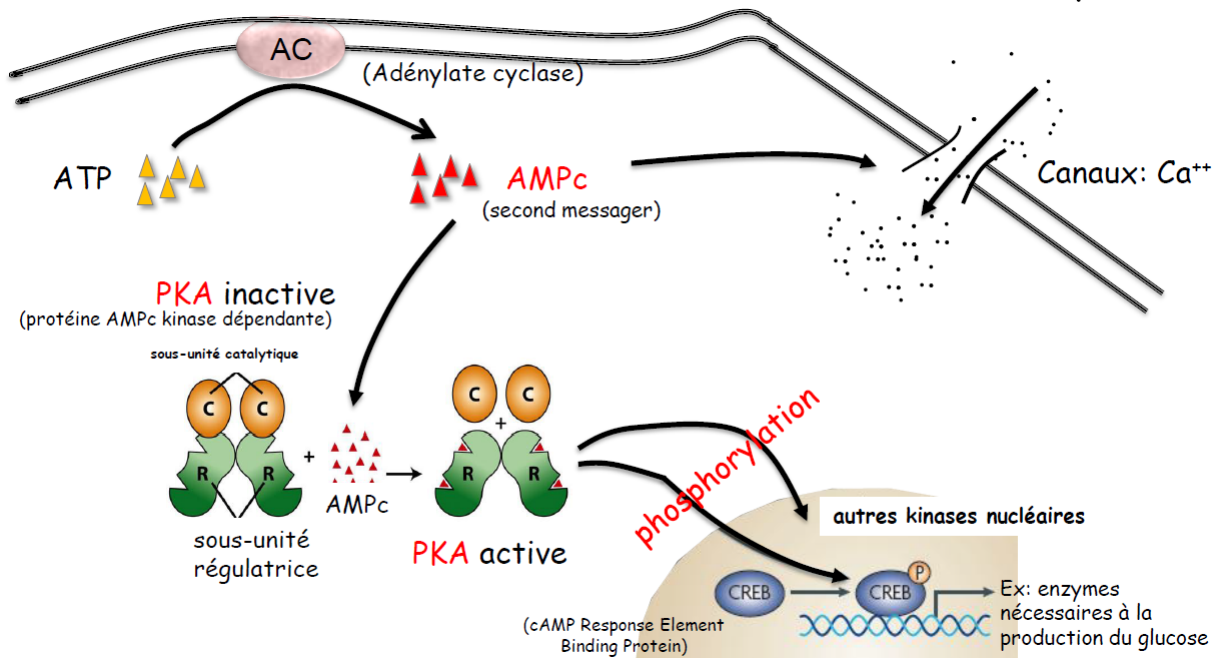


Lors de l'activation de cette protéine G, on a une dissociation de la  $GTP\alpha$  et des sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$ .

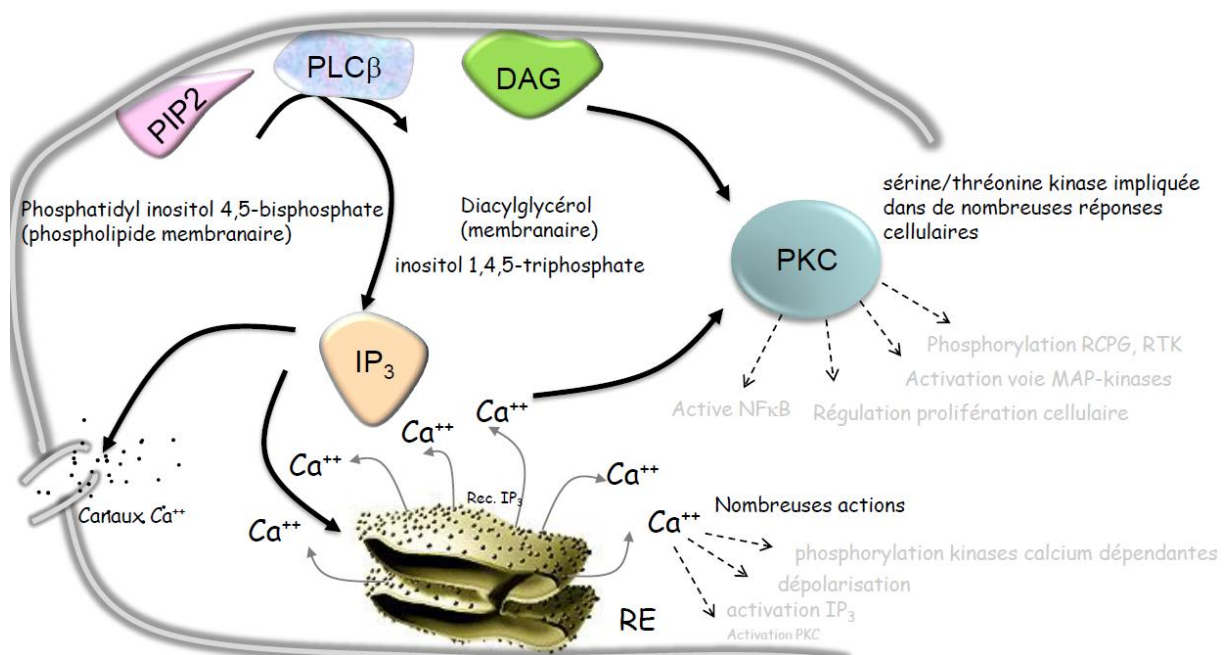


- Les voies de signalisation activées

### Voie de l'adénoside monophosphate cyclique

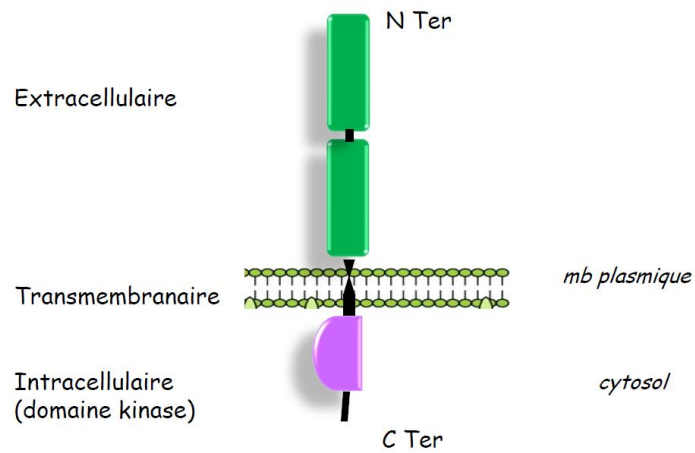


### Voie de la phospholipase C

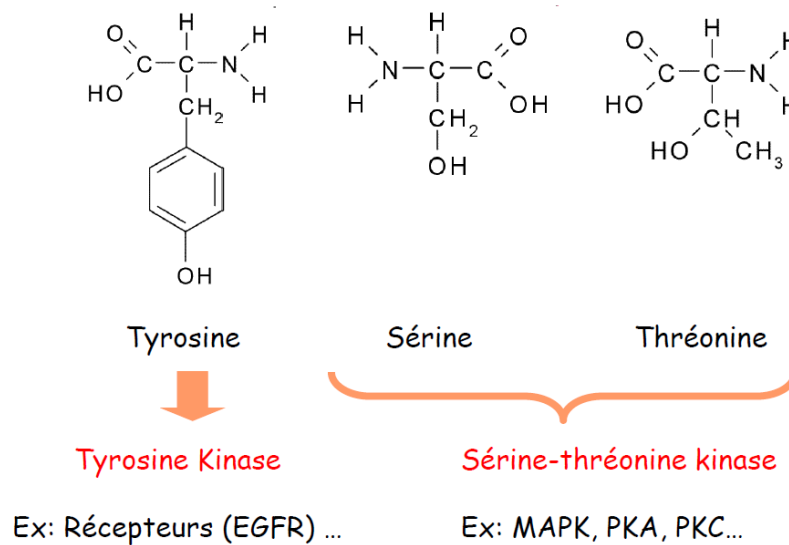


## Récepteurs tyrosine kinase

- **Structure générale**



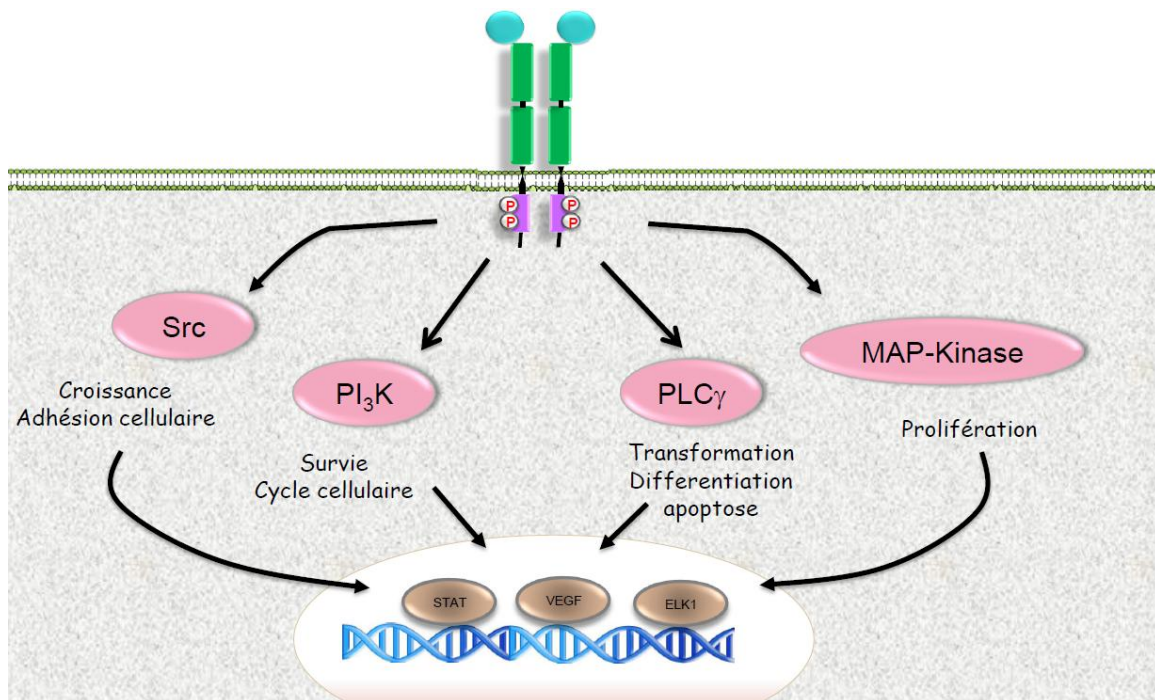
- **Notion de phosphorylation des protéines**



- **Notion de phosphorylation des protéines**

Joue le rôle d'**interrupteur biochimique**.

- Les voies de signalisation activées



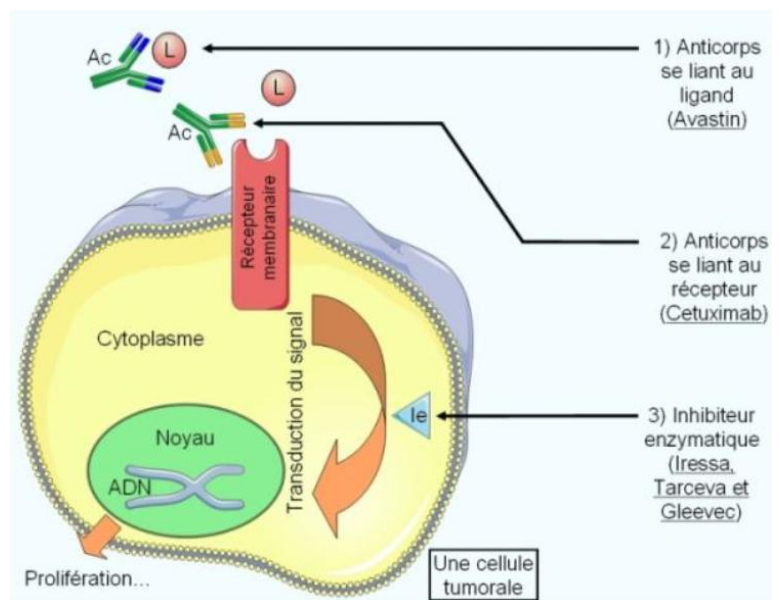
- Application à la pathologie humaine

### Les principaux traitements en cancérologie

Cellule cancéreuse : perte du contrôle de sa prolifération car perte de sa capacité à communiquer

- **Chirurgie** : ablation de la tumeur
- **Chimiothérapie** : blocage de la prolifération de toutes les cellules de l'organisme
- **Immunothérapie** : amélioration des défenses immunitaires
- **Hormonothérapie** : blocage des récepteurs de cellules cancéreuses avec une sensibilité hormonale particulière (cancer de la prostate : anti-androgènes, cancer du sein : anti-œstrogènes)
- **Thérapies ciblées**

### Principes des thérapies ciblées en cancérologie



## Récepteurs des cytokines

Les cytokines sont des hormones polypeptidiques et des facteurs de croissances

Exemples :

- L'**hormone de croissance hypophysaire** : permet la croissance
- L'**érythropoïétine** : permet la prolifération et la différenciation des précurseurs des hématies
- Les **interleukines** (IL) : modulent les cellules du système immunitaire

Ils sont constitués de 2 sous-unités identiques ou de deux ou trois sous unités différentes

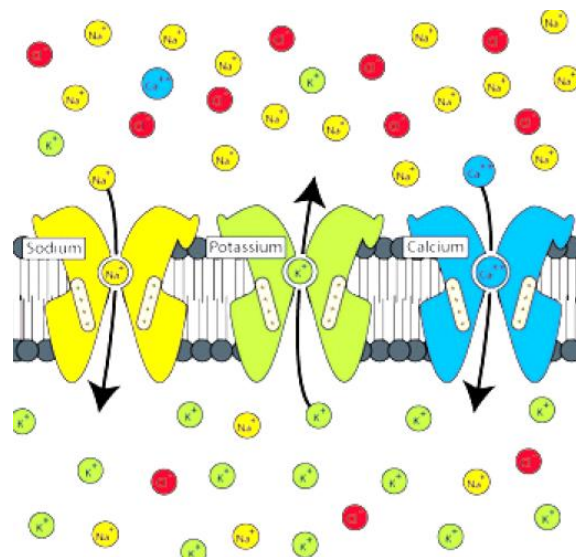
## Canaux ioniques

Protéines membranaires perméables à un ou plusieurs ions.

Il existe de nombreux types de canaux ioniques. Ils peuvent être sélectivement perméables à un ion tel que le sodium, le calcium, le potassium ou le chlore, ou bien à plusieurs ions à la fois.

De façon générale, un canal est sélectivement perméable à une espèce ionique. Les canaux ioniques sont présents dans la membrane de toutes les cellules. Ils ont en particulier un rôle central dans la physiologie des cellules excitables comme les neurones.

Les canaux sont des facilitateurs de diffusion, différent de la pompe sodium/potassium (utilise de l'énergie).



# Les récepteurs nucléaires

## Introduction

Une **structure toujours identique** (superstructure des RN très conservée chez les mammifères)



AF1 : domaine de transactivation indépendant du ligand

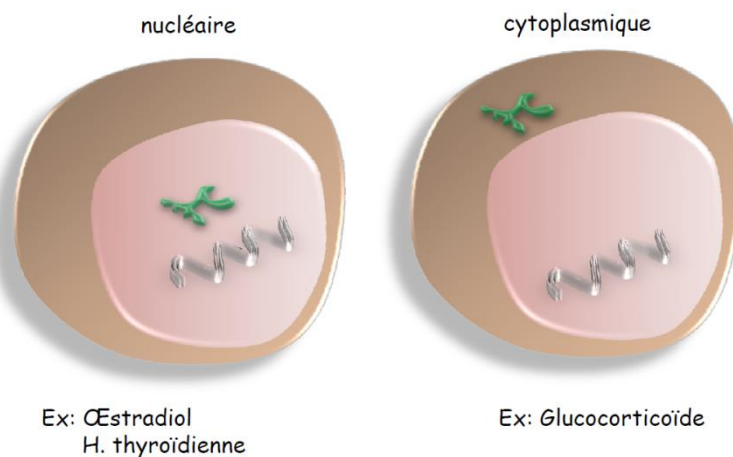
AF2 : domaine de transactivation dépendant du ligand

Leurs ligands sont soit des stéroïdes (hormones sexuelles, glucocorticoïdes, ...), soit des ligands non-stéroïdes, soit des ligands encore inconnus (récepteurs orphelins).

## Localisation

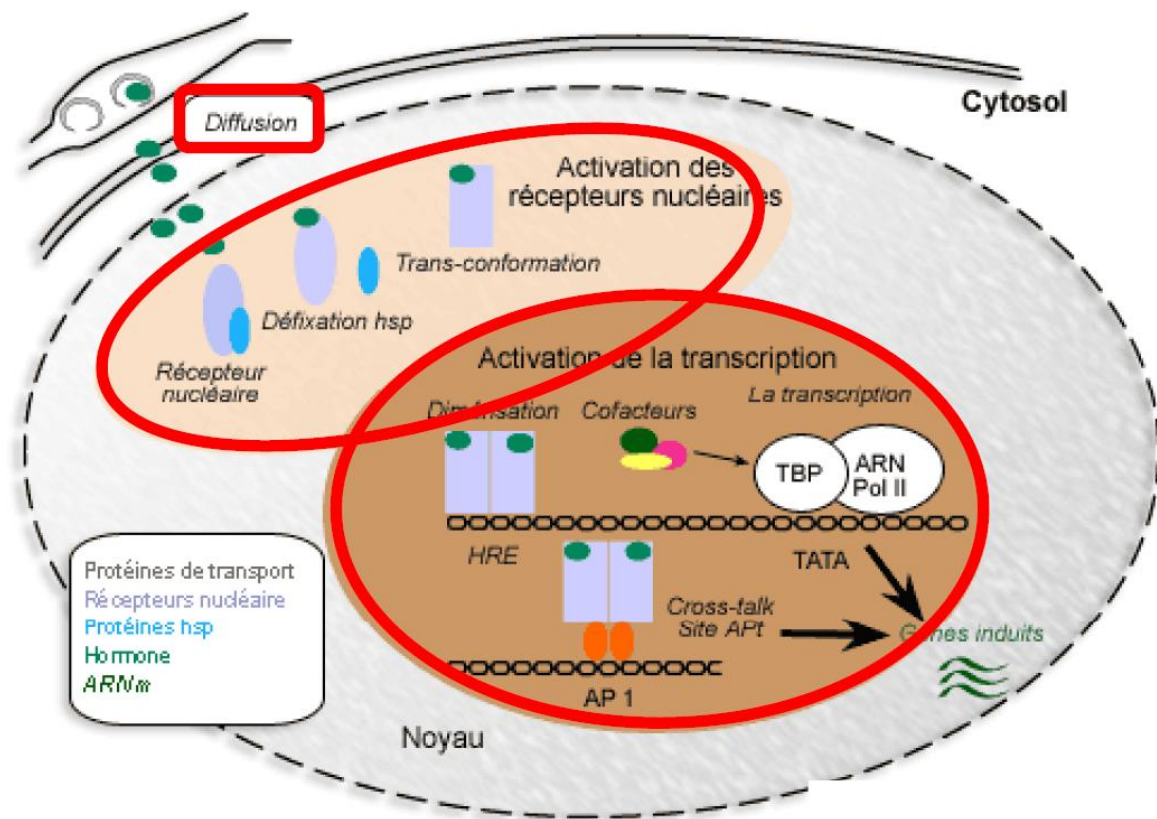
Les RN ne sont pas toujours dans le noyau mais leur cible d'action reste le noyau et l'ADN

RN = facteur de transcription activé par le ligand



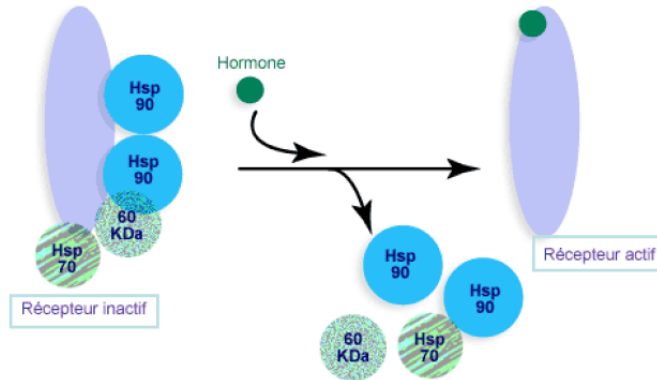
## Schéma général du mécanisme d'action des RN

Le RN est sous forme inactive car il est couplé à une protéine chaperonne Hsp  
Quand le ligand se fixe au RN, la protéine Hsp se détache et on a une trans-conformation du RN (phénomène allostérique : changement de structure du RN qui permet une interaction avec l'ADN)  
Ces RN agissent sur l'ADN sous forme de dimère : complexe hormone récepteur (×2) qui interagit avec l'ADN au niveau d'une région particulière appelée HRE (Elément de Réponse aux Hormones)  
Activation de la transcription



# Activation des récepteurs nucléaires

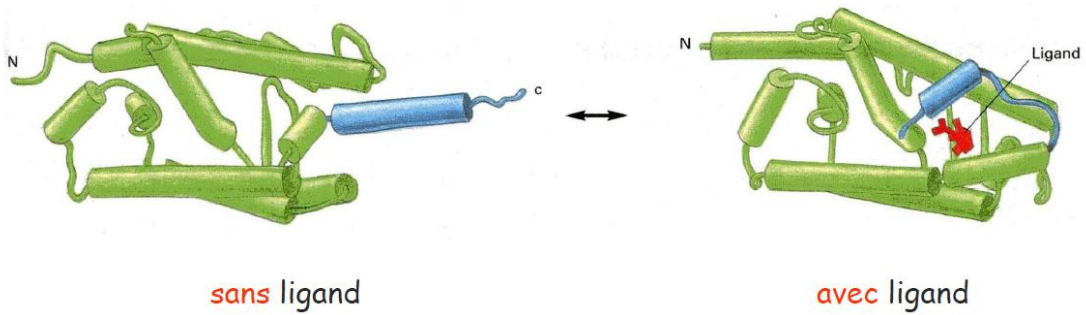
## 1. Défixation des Hsp (Heat shock proteins)



## 2. Transconformation

C'est la modification structurale du RN aboutissant à son activation en tant que **facteur transcriptionnel**.

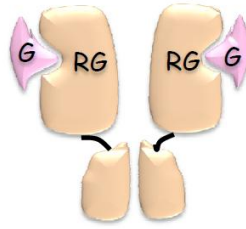
La différence de conformation va rendre les domaines de liaison à l'ADN accessibles.





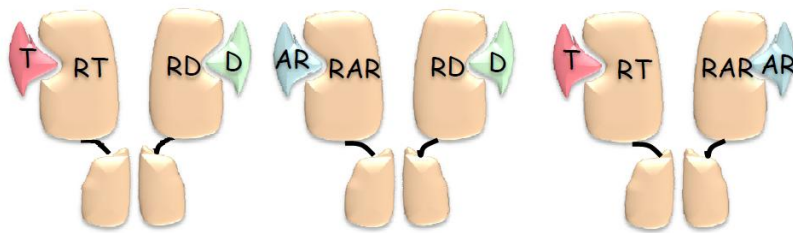
### 3. Dimérisation des RN

#### Homodimérisation



#### Hétérodimérisation

Permet d'augmenter la diversité d'action sur l'ADN



### 4. Fixation à l'ADN

La fixation du RN sur l'ADN se fait sur le **domaine HRE** (Elément de Réponse aux Hormones)

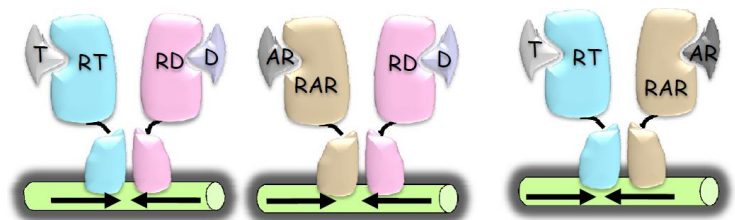
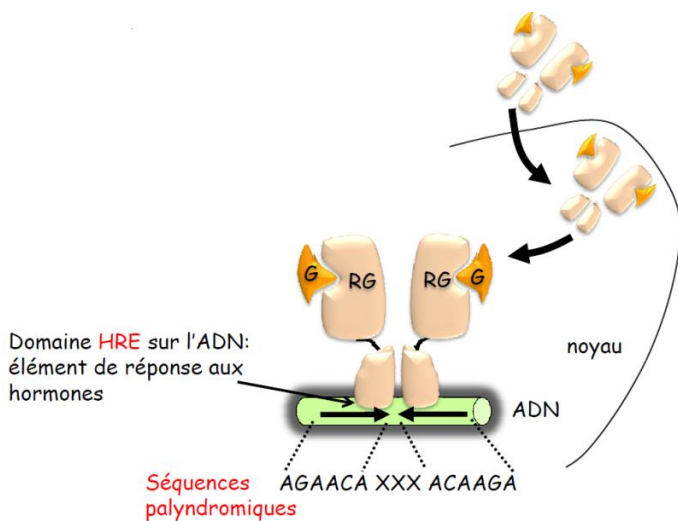
Il est constitué d'une courte séquence nucléotidique (en général 6 nucléotides)

Ces séquences sont des **palindromes** : séquence d'ADN pouvant se lire de la même façon dans les deux sens par rapport à un point central sur le même brin.

Elles sont spécifiques de chaque récepteur.

#### Récepteurs homodimériques

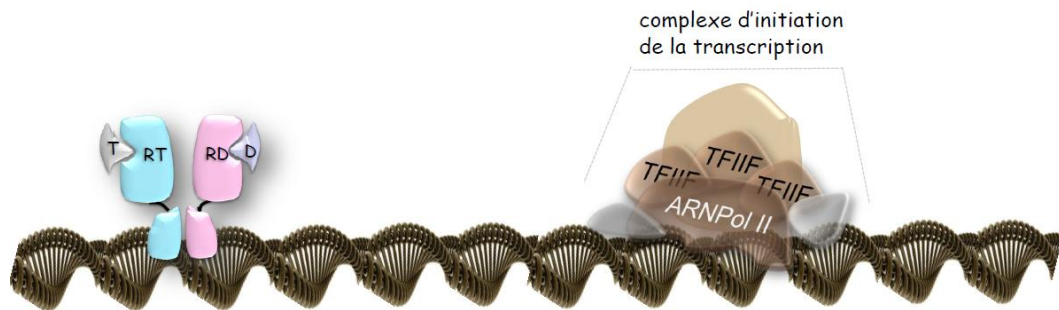
#### Récepteurs hétérodimériques



## Activation de la transcription

Les RN sont trop à distance de la machinerie transcriptionnelle pour agir sur la transcription des gènes cibles.

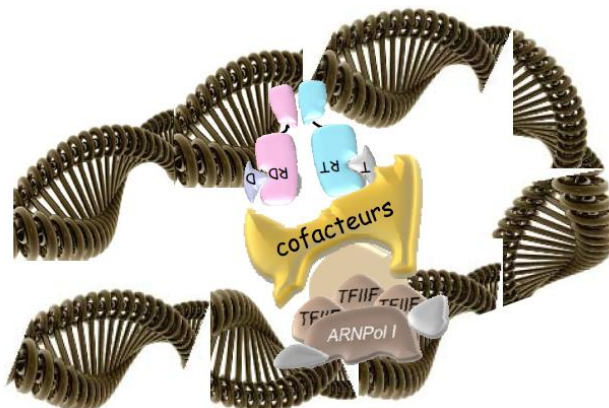
⇒ **Courbure de l'ADN** : favorise l'interaction des RN avec le complexe d'initiation de la transcription



Soit la courbure met en **liaison directe** le complexe hormone / récepteur avec la polymérase



Soit la courbure met en **liaison indirecte** le complexe hormone / récepteur avec la polymérase via un cofacteur qui peut avoir un effet actif ou répressif sur la transcription des gènes cibles



## Acétylation des histones

Lorsque l'acétylation touche des lysines localisées dans la partie N-terminale des histones, elle empêche l'interaction des histones avec l'ADN.

L'ADN est donc **empaqueté de façon moins serrée** par les histones.

Ceci crée des sites de fixation pour le complexe d'activation de la transcription.

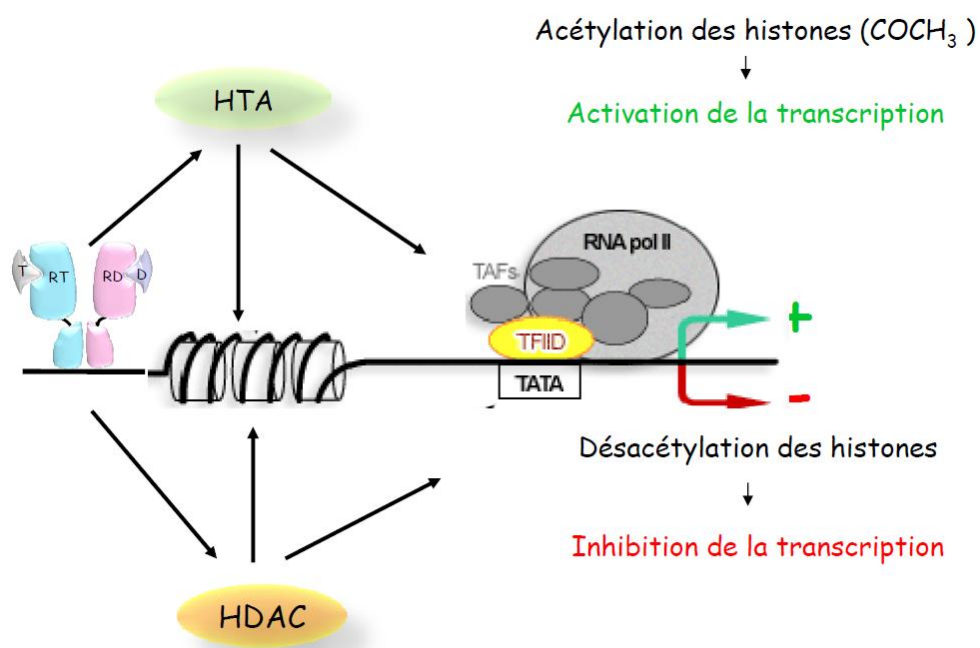
L'acétylation et la désacétylation ont une incidence sur la **structure de la chromatine** et donc jouent un rôle capital dans la **régulation de la transcription des gènes**.

L'**hyper-acétylation** des histones par les histones acétyltransferases (HAT) est associée à l'activation de la transcription.

La **désacétylation** par les histones désacétylases (HDAC) est associée à la répression de la transcription.

Les **co-activateurs** sont responsables de l'acétylation des histones

Les **co-répresseurs** sont responsables de la désacétylation des histones

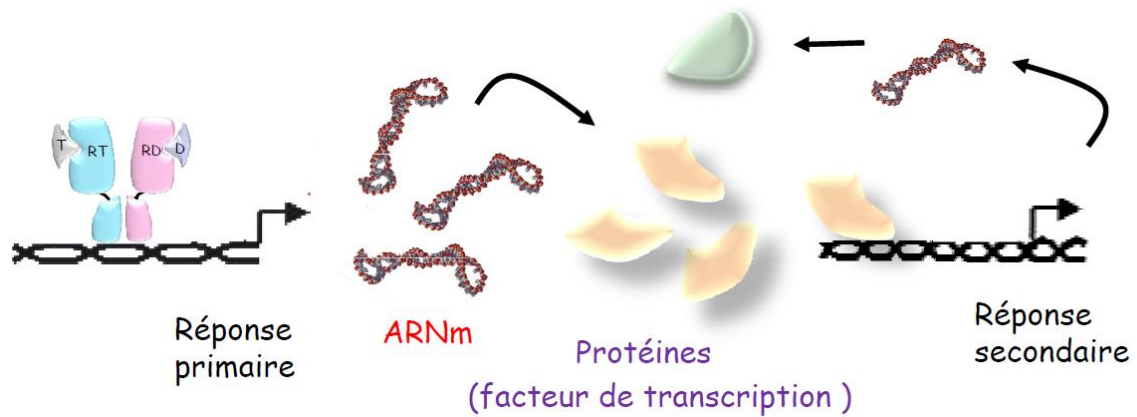


## La réponse cellulaire

Il existe 2 types de réponse

- ⇒ La **réponse « primaire »** : rapide (≈30 min)
- ⇒ La **réponse « secondaire »** : tardive (12 à 48h), réponse induite par les protéines synthétisées à partir des gènes de la réponse primaire

(La durée de réponse chez les récepteurs membranaires est de quelques minutes)



## Récepteurs nucléaires et pathologies

Certaines pathologies sont associées à des **mutations des récepteurs**

Exemple : **mutation sur le récepteur des androgènes**

Résistance aux androgènes : responsable du pseudo-hermaphrodisme mâle (syndrome du testicule féminisant).

⇒ Phénotype féminin mais caryotype XY

**Utilisation en cancérologie** de médicaments qui agissent sur les RN

Les hormones **androgènes** et leurs récepteurs sont impliqués dans le cancer de la prostate.

Les hormones **estrogènes** et leurs récepteurs sont impliqués dans le cancer du sein, de l'ovaire, de l'endomètre.

Dans les cancers **hormono-dépendants**, l'hormone peut être responsable d'une activation excessive des RN

⇒ Activation excessive de la transcription des gènes hormono-régulés

⇒ Prolifération excessive des cellules ce qui favorise la croissance tumorale

Il existe une **stratégie thérapeutique** en cancérologie qui consiste à utiliser la compréhension des mécanismes d'action des récepteurs nucléaires. L'objectif thérapeutique est de moduler, voire bloquer l'activation et le fonctionnement des RN pour freiner la croissance tumorale.

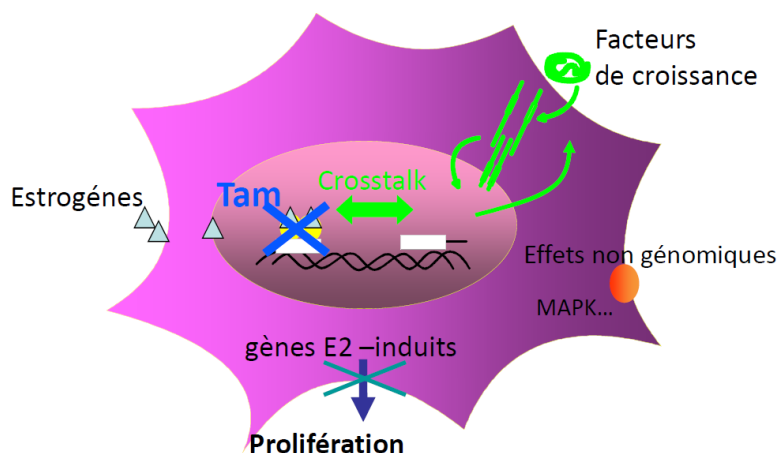
⇒ Il s'agit de l'**hormonothérapie**

*Exemple du cancer du sein*

On peut bloquer directement le récepteur avec des molécules antagonistes (analogues structuraux) de l'estrogène : famille des tamoxifènes (TAM)

⇒ Bloque la transmission

On peut aussi couper les estrogènes à la base par castration chimique avant la ménopause



## **Conclusion**

Il existe des interconnexions entre les différentes voies de signalisation (possible aussi entre voies de signalisation des récepteurs nucléaires et membranaires).