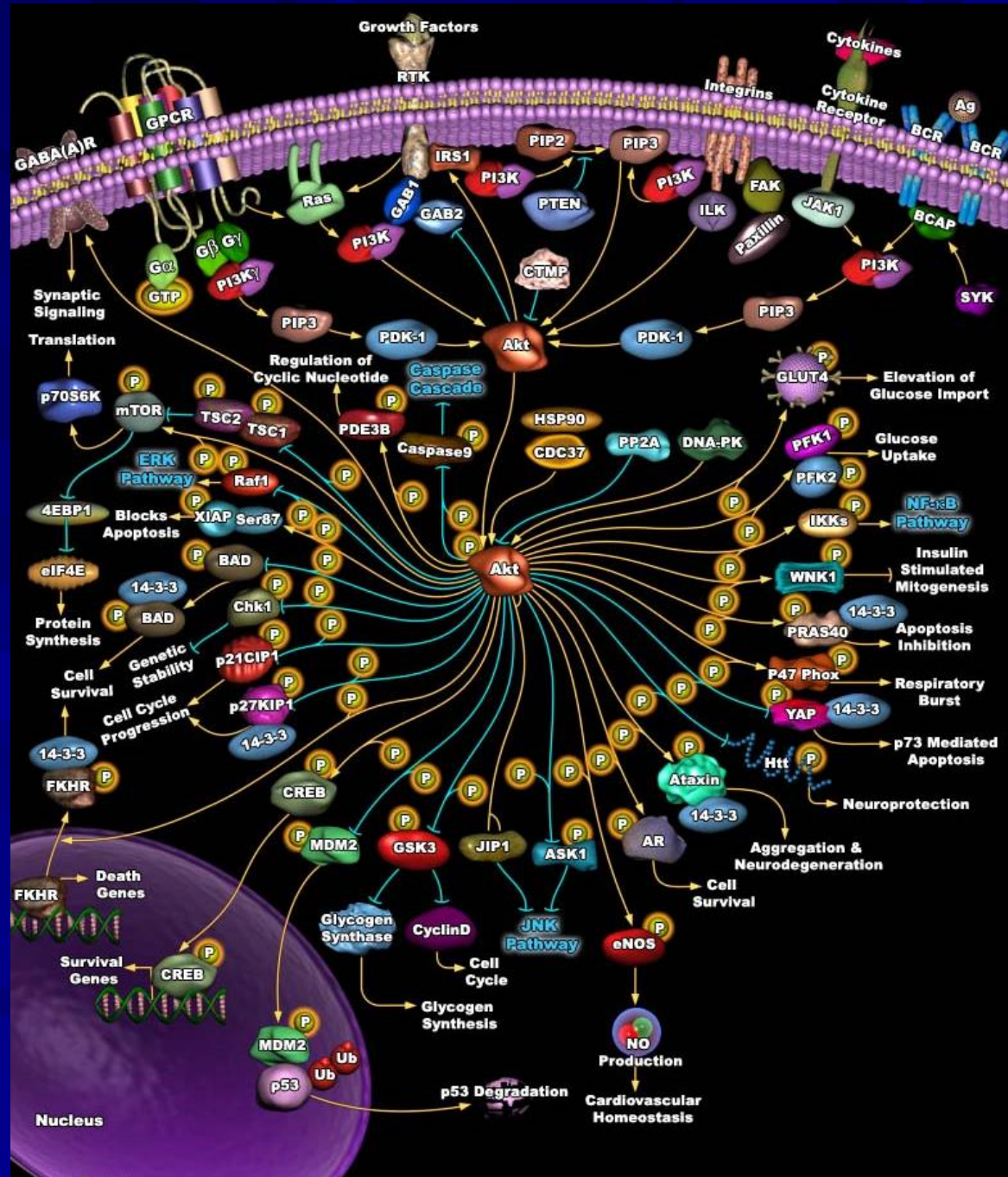


# Molécules informationnelles



# Plan du cours

- Participants: molécules informationnelles, hormones, récepteurs, protéines G, seconds messagers, effecteurs (protéine-kinases, phosphoprotéine-phosphatases, canaux), amplification des signaux
- Exemples de signalisation intracellulaire
  - Voie des nucléotides cycliques
  - Voie des diglycérides et des ions de  $\text{Ca}^{2+}$
  - Voie des protéine-tyrosine-kinases
  - Voie du monoxyde d'azote
  - Voie des récepteurs nucléaires.

# Communication cellulaire

- - 3,8-3,5 milliards d'années: premières bactéries
- - 2,1 milliards d'années: premiers organismes multicellulaires
  - Cause: bactéries capables de photosynthèse →  $\uparrow$   $[O_2]$  → changement de l'atmosphère → association, communication entre les cellules → adaptation

## ■ Défis de la multicellularité

- Reconstitution d'un organisme entier à partir des gamètes
- Différentiation cellulaire
- Contrôle de la division cellulaire (prévention de la transformation tumorale)
- Communication cellulaire → coordination des réponses.



# Principes de la communication cellulaire

- **Molécules informationnelles** (messagers)
  - Acides nucléiques: conservation, transmission de l'information génétique
  - Messagers chimiques: informations (environnement, milieu interne) → cellules-cibles
- **Cellules-cibles**: récepteurs spécifiques → reconnaissance des signaux → traitement du message → effets prédéterminés
- **Réversibilité des effets biologiques**: disparition rapide des signaux
- **Perturbation des réseaux de signalisation**: cancers, malformations, maladies endocriniennes, métaboliques (diabète, obésité...), neurologiques, auto-immunes, infections...

# Classes de molécules informationnelles

- **Acides aminés, amines biogènes et dérivés**
  - Catécholamines, histamine, sérotonine, glycine, GABA, hormones thyroïdiennes
- **Peptides et protéines**
  - Insuline, glucagon, facteurs de croissance, immunoglobulines, interférons...
- **Nucléosides, nucléotides et acides nucléiques**
  - ADN, ARN
  - Adénosine, guanosine, dérivés cycliques (AMPc / GMPc)
- **Acides gras, phospholipides et dérivés**
  - Hormones eicosanoïdes
  - Acétylcholine, phosphoinositides, céramides...
- **Stérols et stéroïdes**
  - Hormones stéroïdiennes, vitamine D, acides rétinoïques
- **Autres:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{NO}^{\cdot}$ .**



# Signalisation intercellulaire

■ **Objectif:** communication entre les cellules

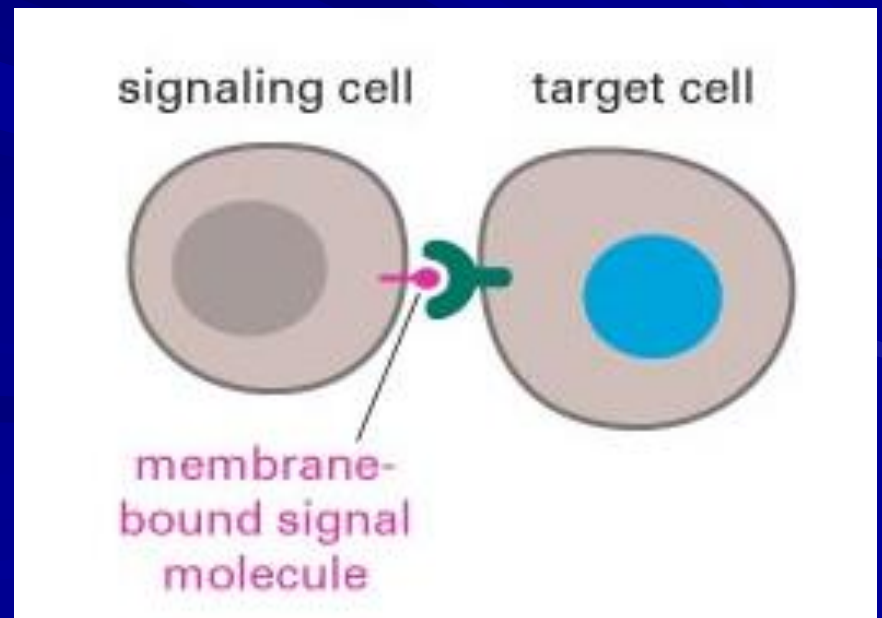
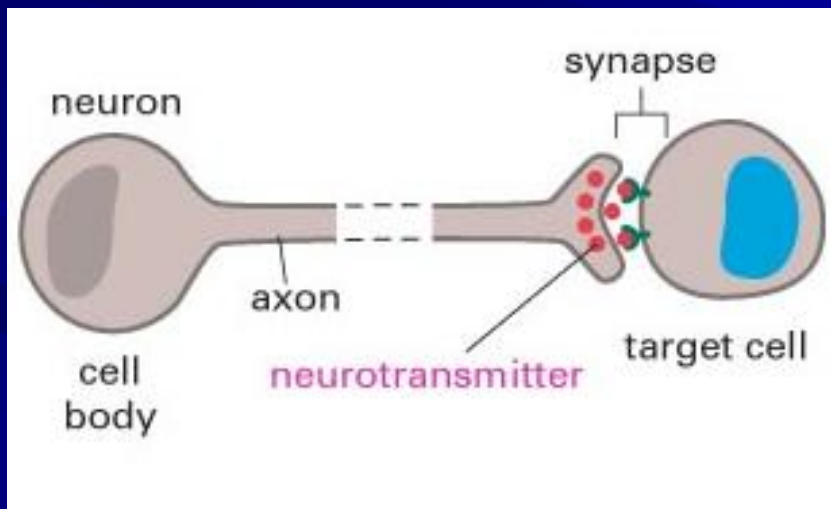
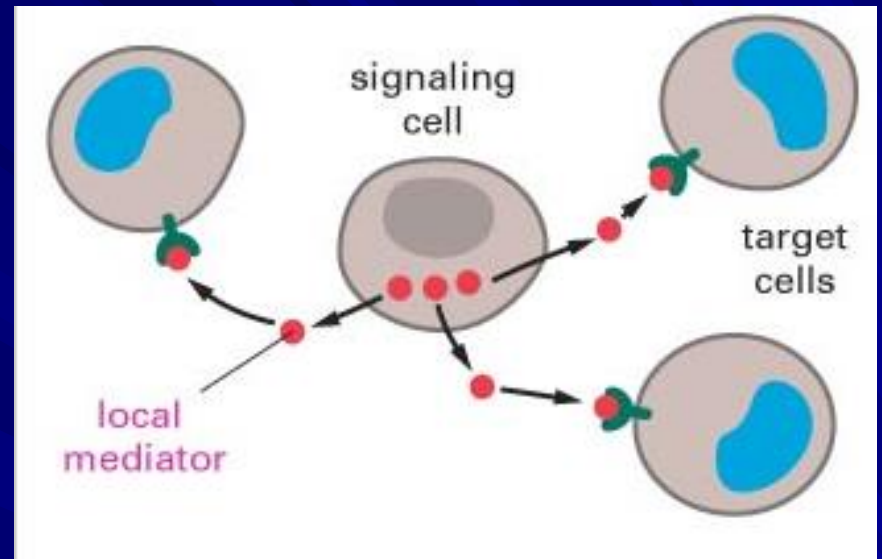
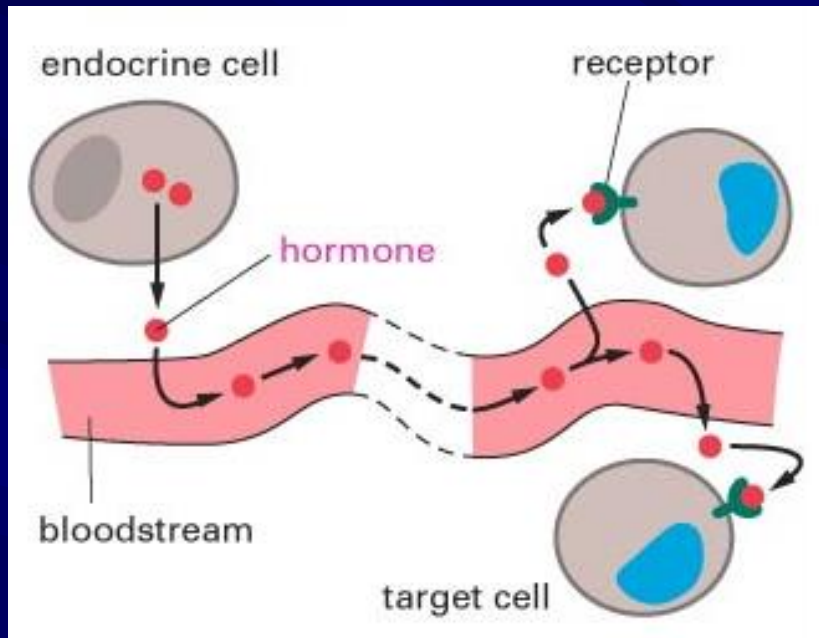
■ **Conséquences**

- Survie, adaptation cellulaire
- Prolifération, différenciation
- Apoptose

■ **Types de signalisation intercellulaire**

- **Endocrine:** hormones → sang → cellules-cibles éloignées
- **Paracrine et autocrine:** médiateurs chimiques → cellules-cibles voisines / même cellule
- **Neuronale:** neurotransmetteurs → cellules post-synaptiques
- **Contact direct:** molécules informationnelles → cellules immunocompétentes.

# Signalisation intercellulaire



# Hormones

■ **Action:** sécrétion → sang → cellules-cibles éloignées

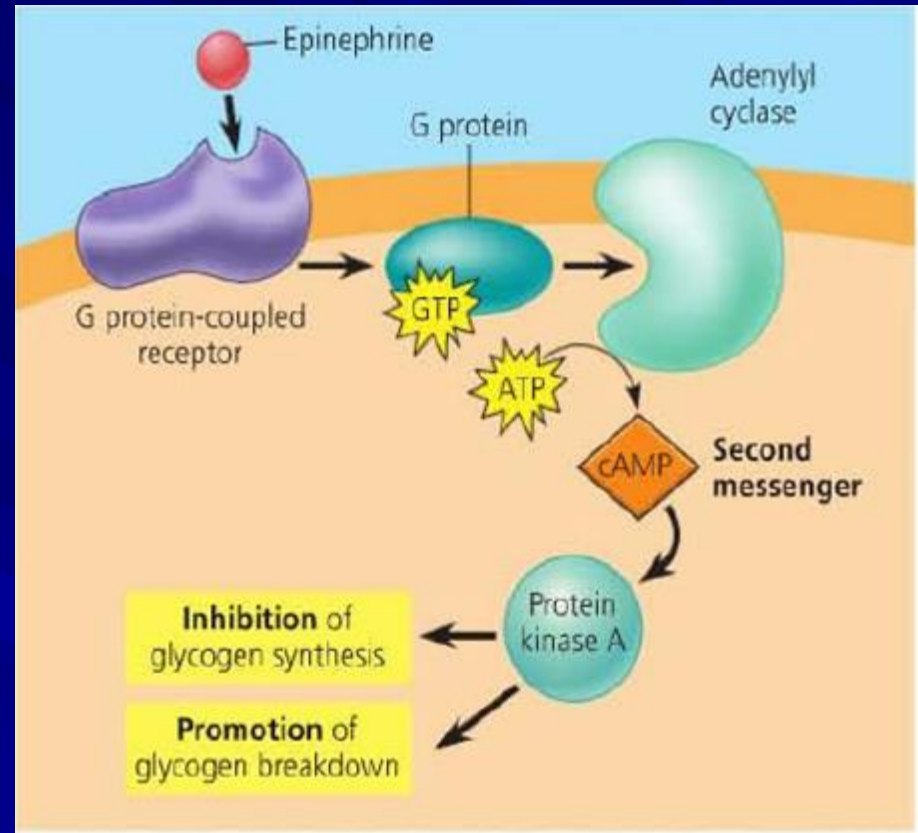
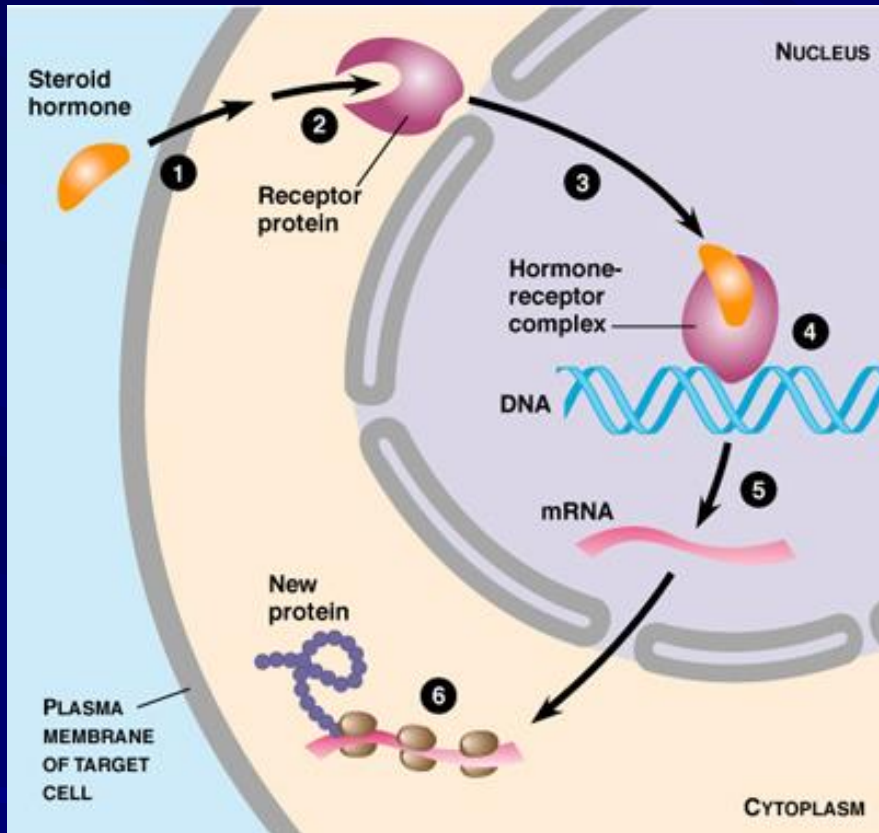
■ **Propriétés**

- Forte affinité envers les récepteurs
- Forte activité biologique à des faibles concentrations ( $10^{-6}$ - $10^{-12}$  M)
- Complexe hormone-récepteur → effets spécifiques (selon le type d'hormone, la nature du récepteur et le métabolisme de la cellule-cible)
- Réversibilité immédiate des effets biologiques (captage, inactivation, excrétion)

■ **Action différente (selon leur nature chimique)**

- **Hormones peptidiques:** récepteurs membranaires → transduction du signal (synthèse d'un second messager → effets spécifiques)
- **Hormones liposolubles:** franchissement des membranes (cellulaire, nucléaire) → complexe hormone-récepteur → liaison aux séquences HRE → contrôle de la transcription OU liaison aux récepteurs membranaires → transduction du signal.

# Action des hormones



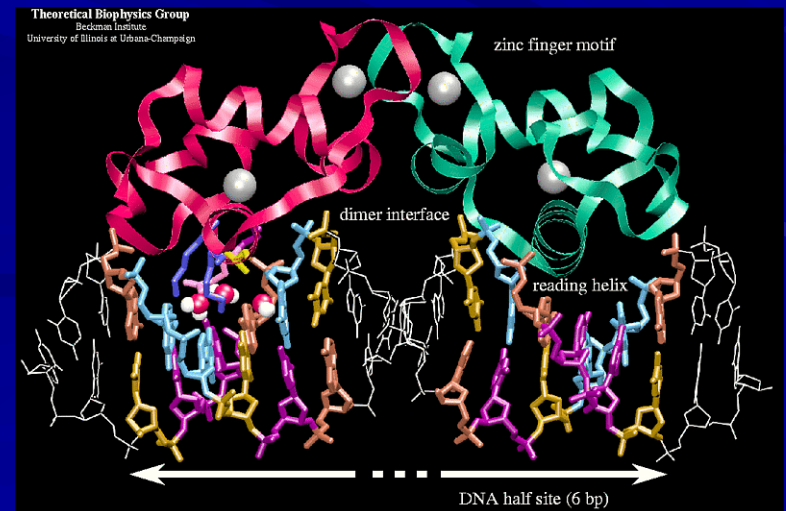
**Hormones liposolubles**

**Hormones peptidiques**

Effets des hormones: régulation de la transcription des gènes, contrôle du métabolisme cellulaire

# Récepteurs impliqués dans la signalisation

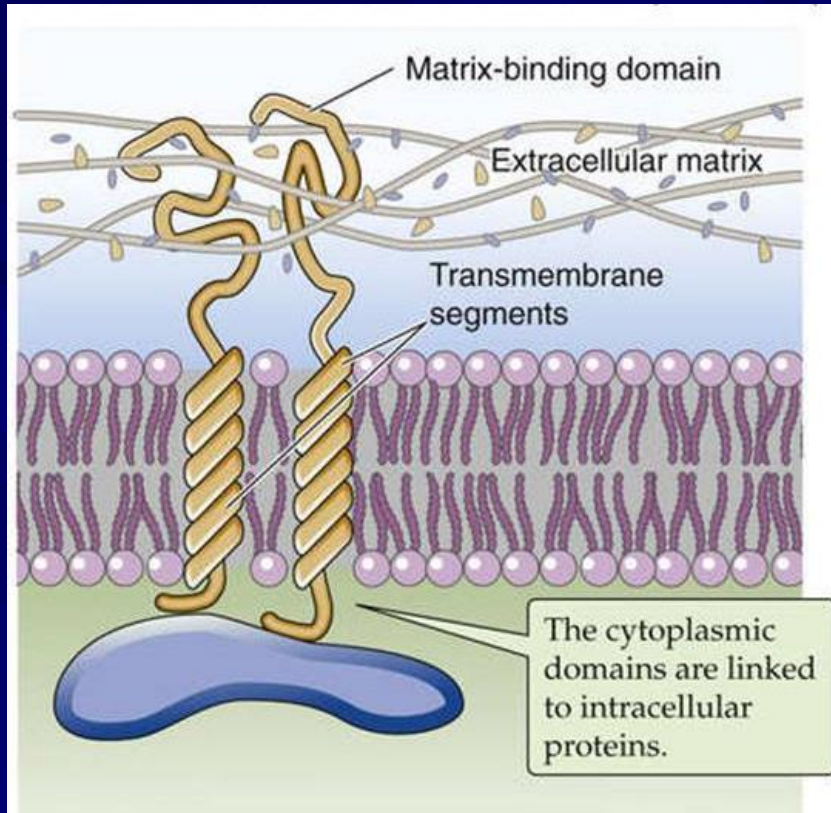
- **Récepteurs membranaires**: liaison des hormones peptidiques (récepteurs à 7 domaines transmembranaires, récepteurs à activité tyrosine-kinase...)
- **Récepteurs nucléaires**: contrôle de l'expression des gènes (dimères → domaines de liaison à l'ADN)
- **Canaux ioniques**: diffusion des ions, après la liaison du ligand (neurotransmetteur)
- **Pompes**: énergie (ATP, GTP) → passage des ligands contre un gradient de concentration.



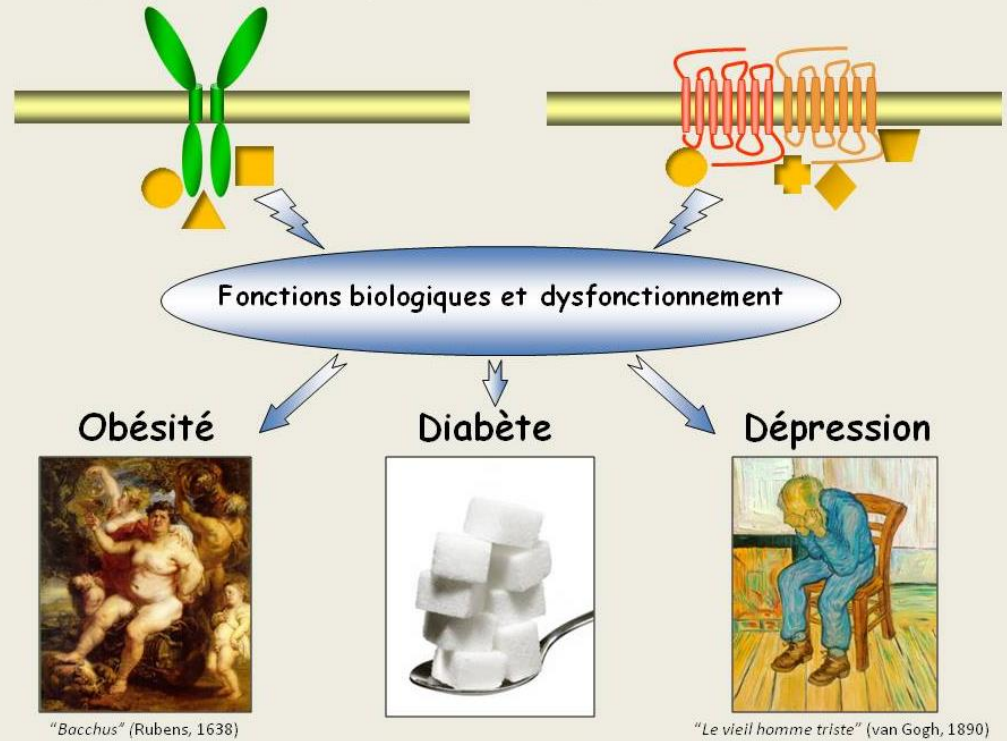
# Récepteurs membranaires

- **Fonction:** reconnaissance → liaison des ligands extracellulaires
  - Ligands: molécules informationnelles / nutriments (fer, cholestérol...)
- **Interaction ligand-récepteur:** liaisons non-covalentes, réversibles, facilitées par la complémentarité spatiale
- **Structure**
  - **Domaine de liaison du ligand:** extracellulaire, acides aminés polaires
  - **Domaine glycosylé** (résidus SER, THR, ASN): liaison des oligosaccharides
  - **Domaine transmembranaire:** acides aminés hydrophobes
  - **Domaine cytoplasmique:** acides aminés polaires → lien avec le cytosquelette, les enzymes intracellulaires.

# Récepteurs membranaires



## Récepteurs de la leptine Récepteurs de la mélatonine

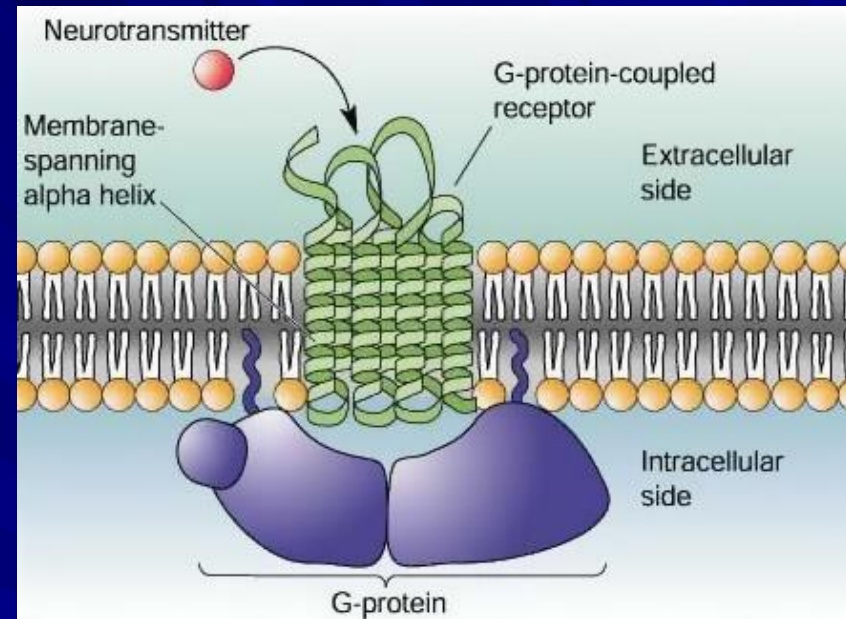


Séquence d'évènements: liaison des messagers aux récepteurs → transduction du signal → activation des effecteurs cellulaires (enzymes, canaux, protéines contractiles...)

# Récepteurs à 7 domaines transmembranaires

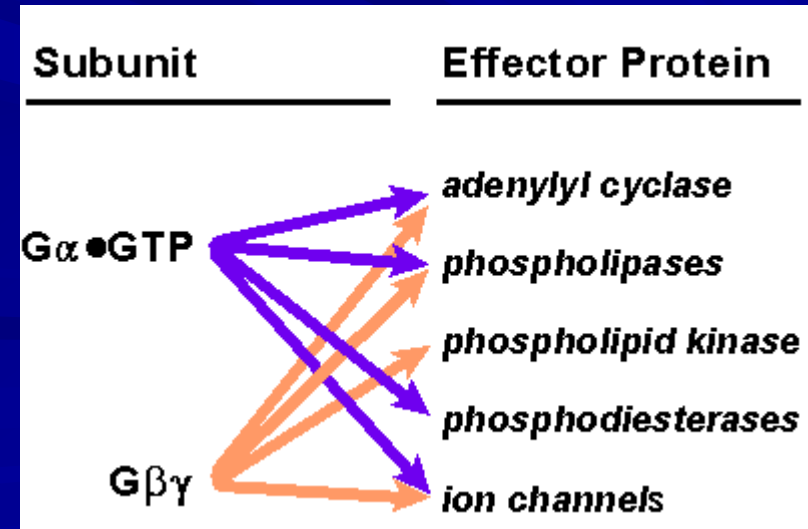
## ■ Structure

- 7 domaines transmembranaires (hydrophobes): hélices  $\alpha$
- Extrémité N-terminale (extracellulaire): liaison du ligand
- Extrémité C-terminale (cytoplasmique): lien avec le cytosquelette, les protéines G



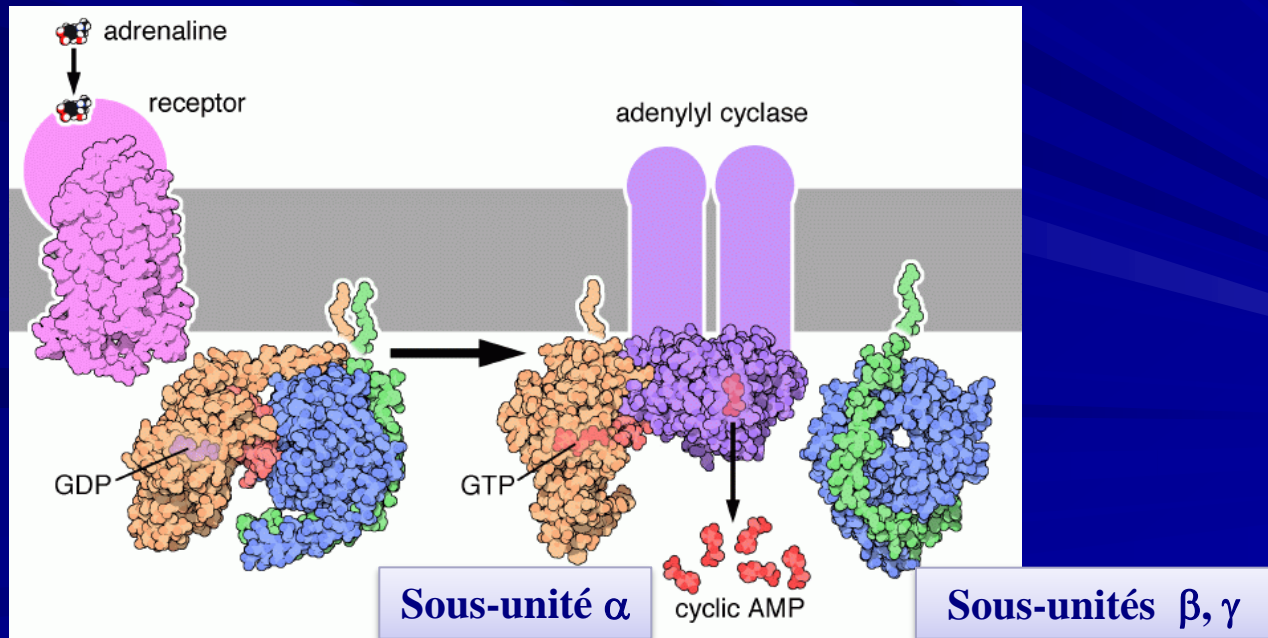
## ■ Fonction: activation des protéines G

- Ouverture / fermeture d'un canal ionique
- Activation / inhibition d'une enzyme (adénylate-cyclase, phospholipase C- $\beta$ , phosphodiesterase...)



# Protéines G trimériques

- **Enzymes membranaires:**  $GTP \rightarrow GDP + P_i$ 
  - Activation: échange  $GDP \rightarrow GTP$
  - Sous-unité  $\alpha$ : liaison au récepteur, hydrolyse du GTP, liaison à une enzyme effectrice
  - Sous-unités  $\beta, \gamma$ : interaction avec d'autres effecteurs (canaux, enzymes)
- **Complexe messenger-récepteur:** activation + dissociation des protéines G  $\rightarrow$  complexe  $\alpha/GTP \rightarrow$  activation / inhibition d'une enzyme (sous-unité  $\alpha_s/\alpha_i$ )  $\rightarrow$  synthèse / arrêt de la synthèse d'un second messenger
- **Inactivation:** hydrolyse du GTP  $\rightarrow$  réassociation des sous-unités.



# Contrôle des protéines G

- **Protéines régulatrices:** activation / inhibition → liaison du GTP, dissociation du GDP
- **Signalisation excessive (permanente):** persistance du signal
  - Cancers (mutations → inactivation des sous-unités  $\alpha_i$ )
  - Syndrome McCune-Albright (mutations → activation irréversible des sous-unités  $\alpha_s$ ) → anomalies de l'embryogenèse
  - Exotoxines bactériennes cholérique, pertussique → blocage irréversible des sous-unités  $\alpha_s$  à l'état actif
- **Signalisation déficitaire:** déficit / absence d'une sous-unité (mutations des sous-unités  $\alpha_s$  des bâtonnets → cécité nocturne).

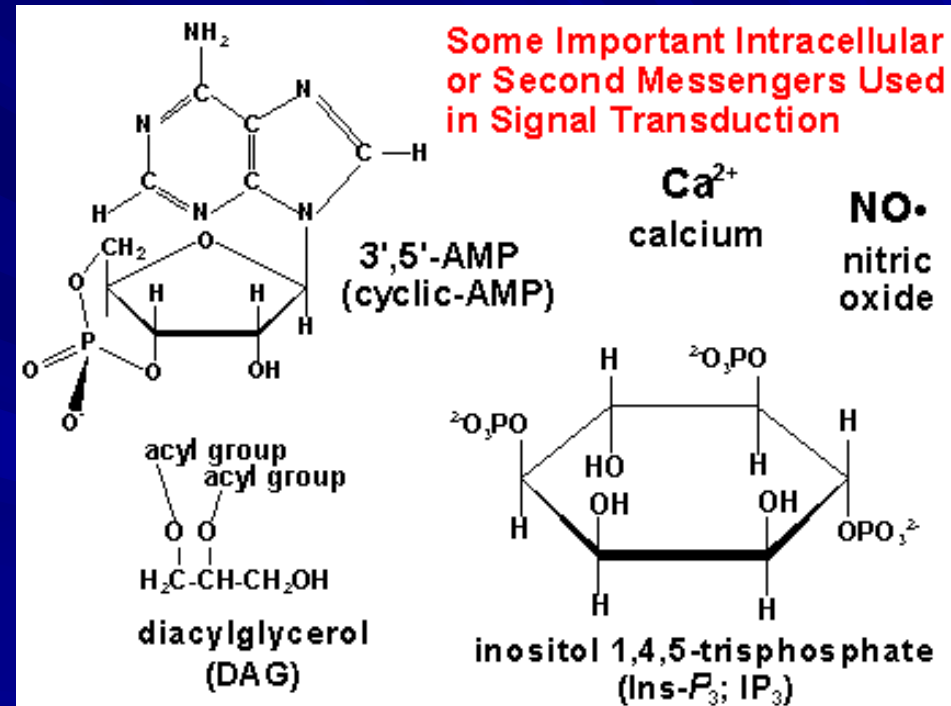
# Seconds messagers

■ **Synthèse:** déclenchée par le complexe hormone ↔ récepteur membranaire

■ **Action:** transmission du signal → effecteurs (enzymes-clé, canaux, facteurs de transcription...) → régulation métabolisme + transcription

## ■ Classes

- AMP / GMP cyclique
- DAG, céramides, cholestérol
- Inositol-phosphates (IP<sub>3</sub>)
- Ions (Ca<sup>2+</sup>, H<sup>+</sup>), radicaux (NO·).



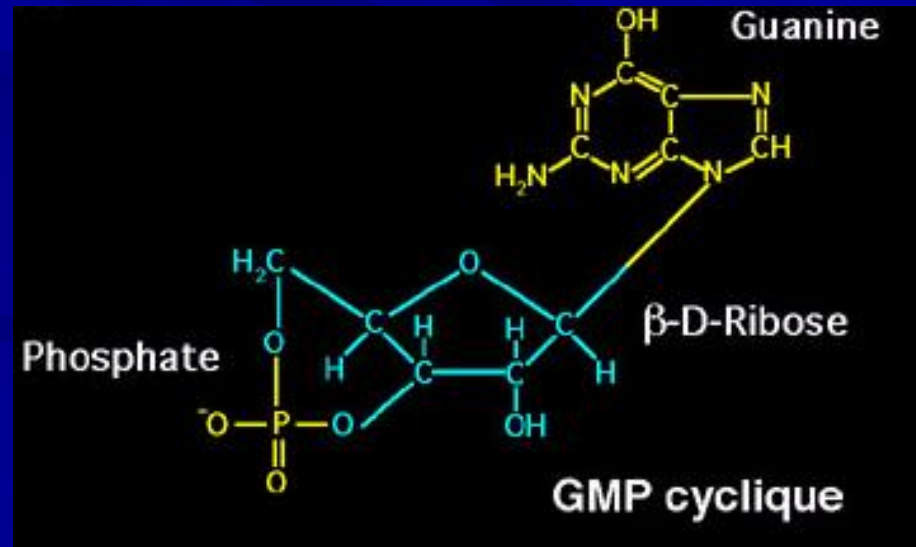
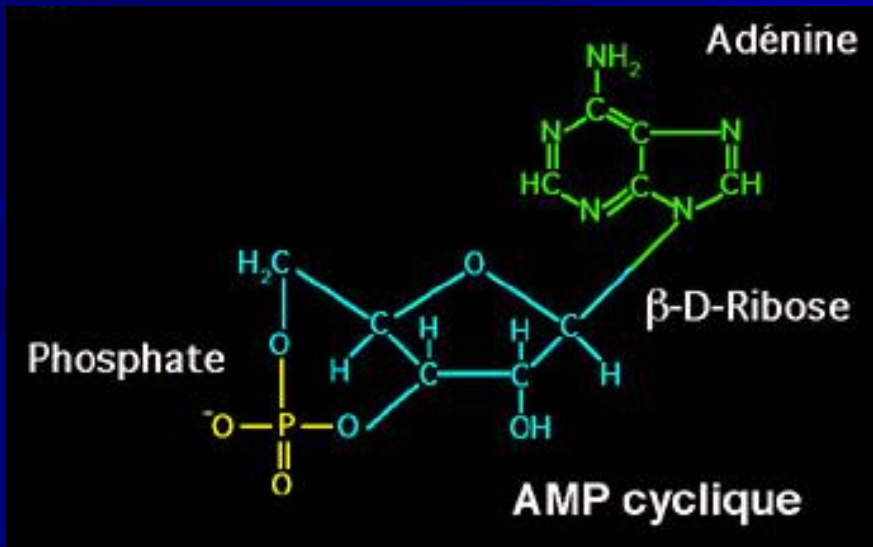
# AMP et GMP cyclique

## ■ Adénylate-cyclase: ATP $\rightarrow$ AMPc

- Effet: activation des protéine-kinases A  $\rightarrow$  phosphorylation des substrats

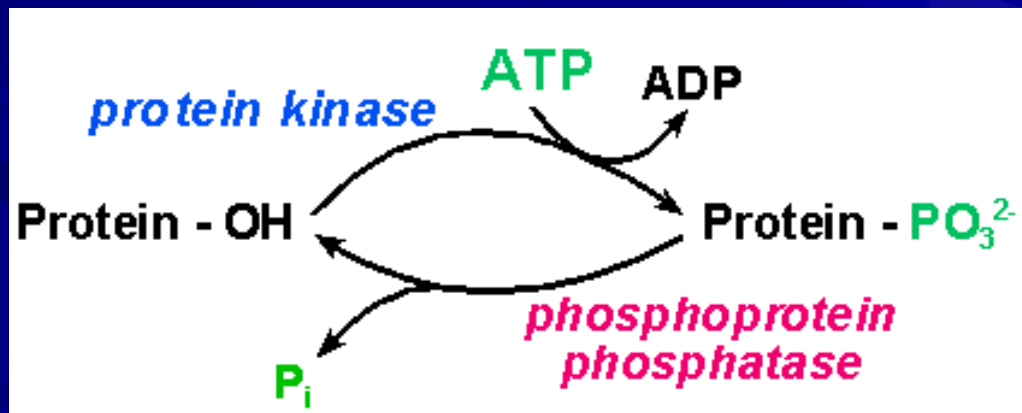
## ■ Guanylate-cyclase: GTP $\rightarrow$ GMPc

- Effet: antagoniste de l'AMPc.

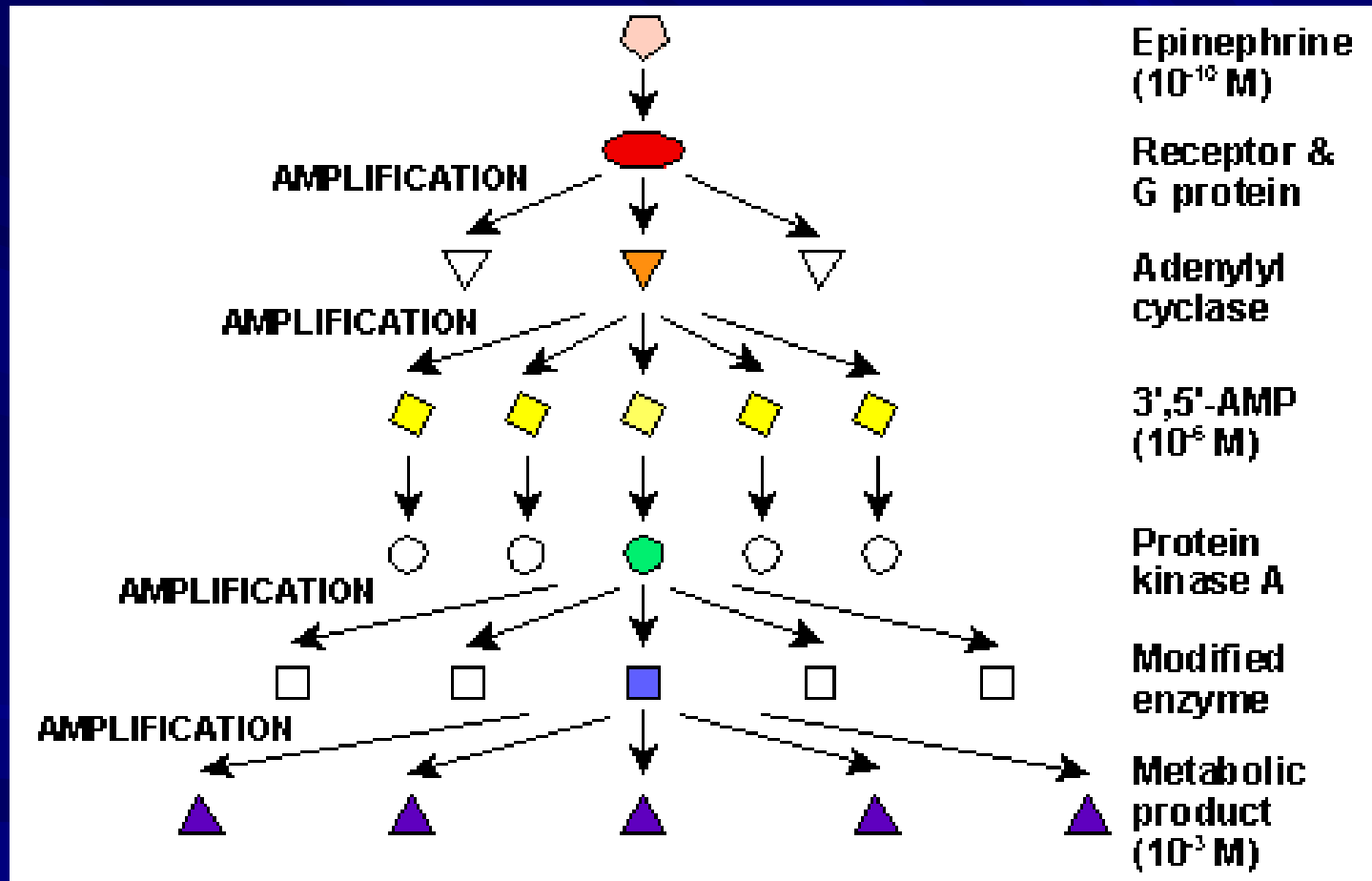


# Protéine-kinases et protéine-phosphatases

- **Protéine-kinases**: phosphorylation ( $\text{ATP} \rightarrow \text{P}_i$ , énergie)  $\rightarrow$  activation / inactivation des protéines
  - Résidus Ser/Thr (Ser/Thr-protéine-kinases) ou Tyr (Tyr-protéine-kinases)
- **Cascades de phosphorylations**: protéine-kinases  $\rightarrow$  activation d'autres protéine-kinases  $\rightarrow$  amplification du signal ( $\geq 10^4$  fois)
- **Phosphoprotéine-phosphatases**: hydrolyse de la liaison ester (protéine- $\text{P}_i$ )  $\rightarrow$  déphosphorylation (régulation rapide) des protéines.



# Cascades d'amplification du signal

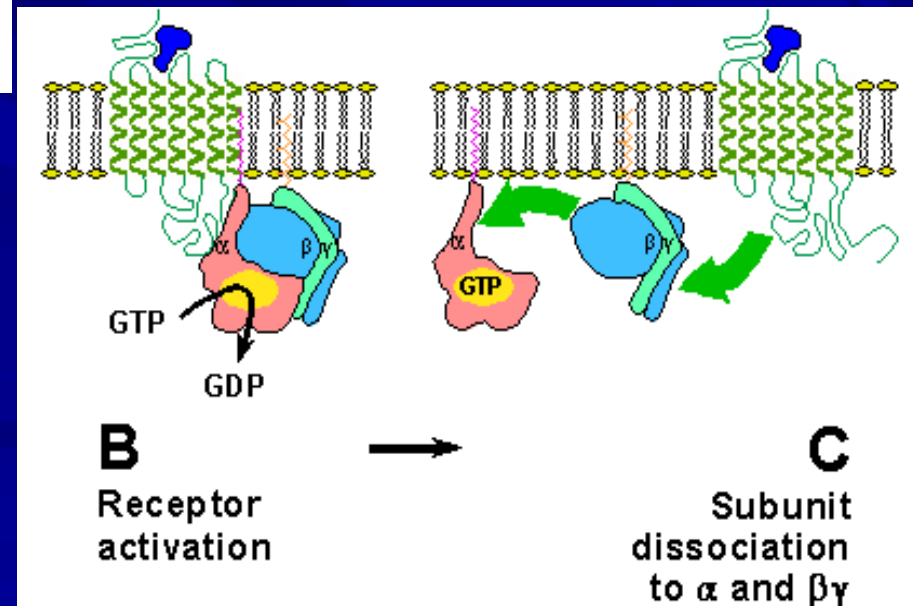
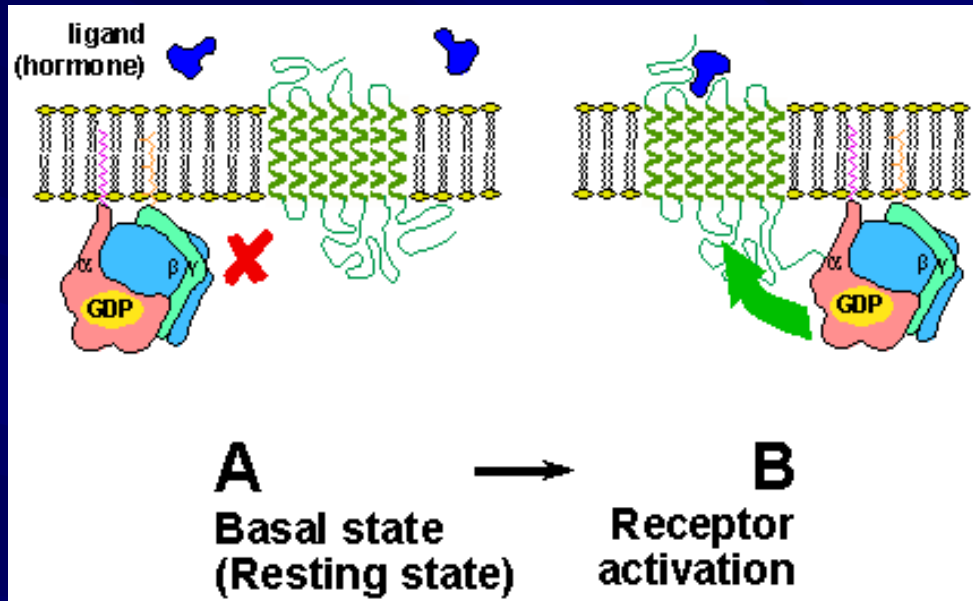


Réseaux d'enzymes: ↑ vitesse, spécificité

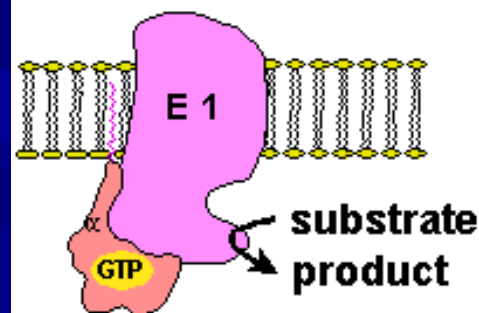
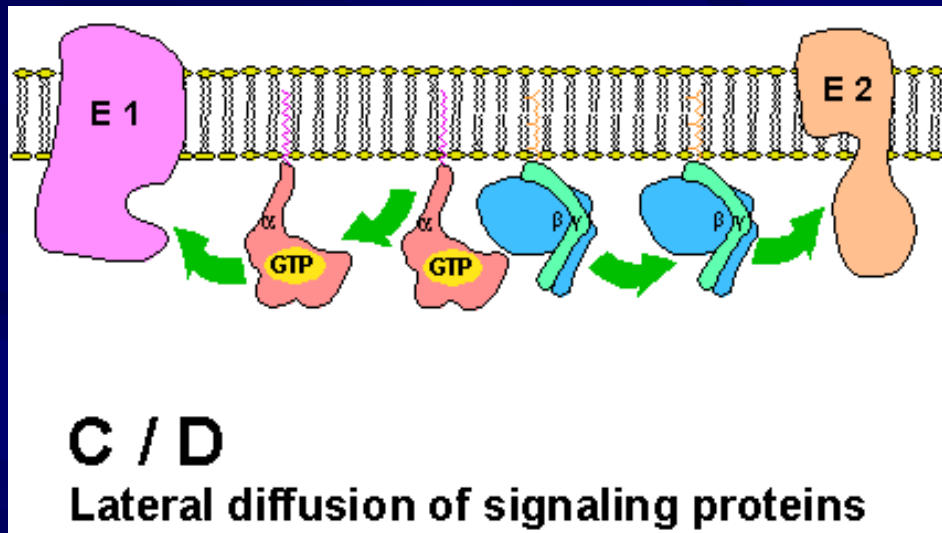
# Voie des nucléotides cycliques

- **Hormones**: catécholamines, glucagon...
- **Récepteurs membranaires**: activation des protéines G ( $\alpha_s$ ) → activation de l'adénylate-cyclase → AMPc
- **AMPc (second messenger)**: activation des protéine-kinases A
- **Protéine-kinases A**
  - Tétramère: 2 sous-unités catalytiques (C) + 2 régulatrices (R)
  - Complexe AMPc ↔ sous-unités R → libération, activation des sous-unités C → phosphorylation des substrats (enzymes-clé, facteurs de transcription) → contrôle du métabolisme et de l'expression des gènes
- **Arrêt du signal**
  - Insuline → phosphodiesterase: AMPc → 5'-AMP
  - Extinction intrinsèque: sous-unité  $\alpha$  → hydrolyse du GTP.

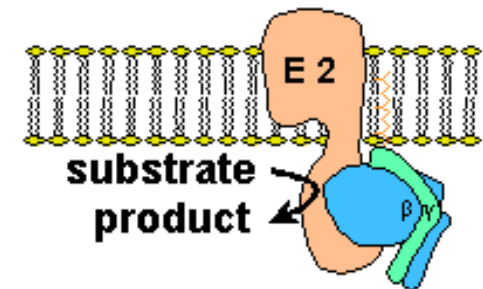
# Voie des nucléotides cycliques



# Voie des nucléotides cycliques



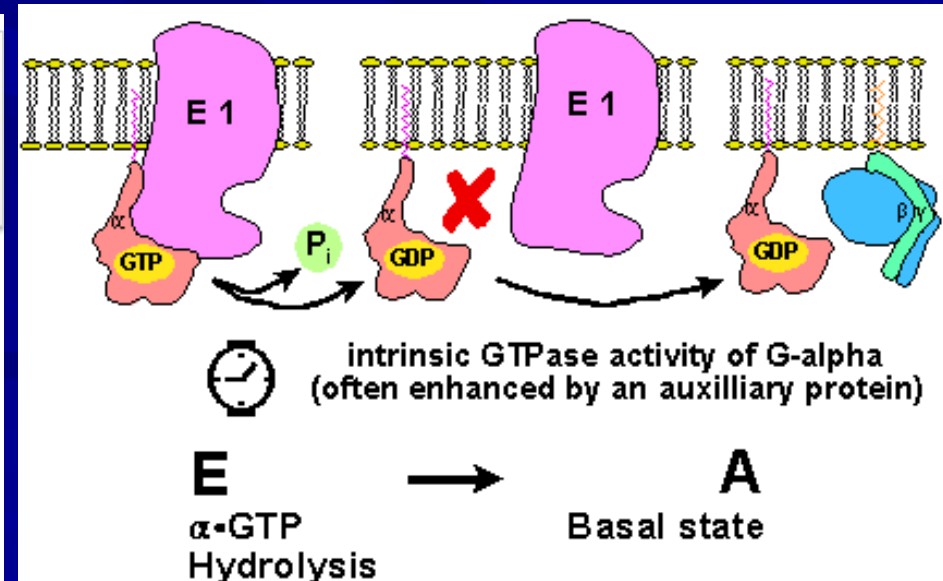
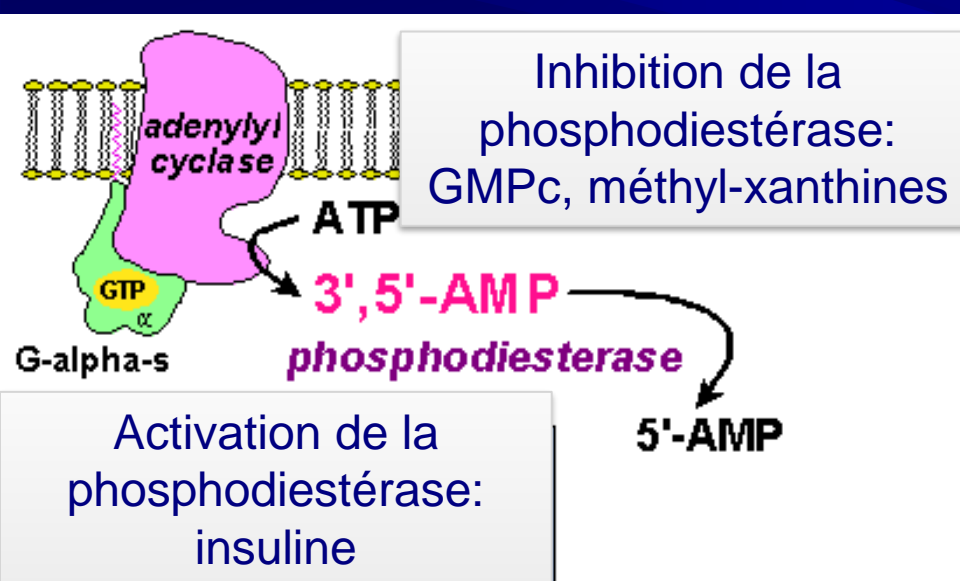
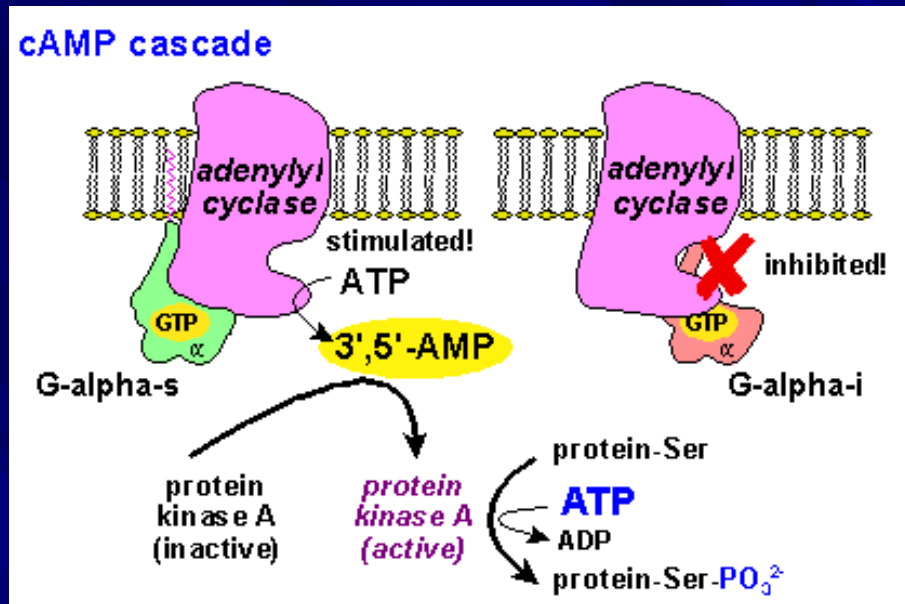
ATP hydrolysis to 3',5'-AMP is catalyzed by an adenylyl cyclase that has been activated or inhibited by  $\alpha$ -GTP.



Phosphatidylinositol 4,5- $P_2$  hydrolysis to diacylglycerol and inositol- $P_3$  is catalyzed by a phospholipase C that has been activated by  $\beta\gamma$  dimer.

**D** Effector regulation

# Voie des nucléotides cycliques



# Action de l'adrénaline et du glucagon

- **Adrénaline**: hormone de réponse au stress (médullosurrénales)
  - **Second messenger**: AMPc
  - **Hormone sympathomimétique**: ↑ fréquence cardiaque, TA → oxygénation des mitochondries
  - **Régulation du métabolisme**: dégradation du glycogène, des triglycérides...
- **Glucagon**: hormone hyperglycémiante (pancréas)
  - **Second messenger**: AMPc
- **Arrêt du signal**: phosphodiesterase (AMPc → 5'AMP).

