

## SIGNALISATION CELLULAIRE

Lorsqu'un ligand s'associe à un récepteur membranaire ou nucléaire (Fig. 36), la structure de ce dernier change et transmet le signal envers les protéines de la cellule, qui sont toujours modifiées d'une façon ou d'une autre, comme les protéines des cellules musculaires changent de forme pour exercer une force, les enzymes sont activées ou inactivées, les protéines constituant des canaux ioniques s'ouvrent ou se ferment...etc.

Certains récepteurs membranaires transforment eux-mêmes le message chimique en réponse cellulaire, par exemple les récepteurs-canaux, autrement dit les récepteurs ionotropiques. D'autres récepteurs ne font pas eux-mêmes la transduction du message, s'appellent les récepteurs métabotropiques; ils sont couplés à des enzymes ou à des canaux ioniques ou par une molécule régulatrice intermédiaire appelée protéine G (Fig. 37). (Il existe de nombreux types de protéines G associés aux différents types de récepteurs).

### 1. Récepteurs

Les récepteurs sont alors des protéines réceptrices qui lient une molécule signal et initient une cascade de signalisation au sein de la cellule (Fig. 36). Il s'agit de deux types de récepteurs :

- a) Récepteurs de surface (protéines membranaires intégrales) qui lient un signal extracellulaire et provoquent une cascade de signalisation pour activer ou moduler l'activité des enzymes intracellulaires surtout:

–des enzymes modifiant des protéines : Kinases (PKA, PKC, PKG)/ phosphatases, acetylases/ deacetylases.

–des enzymes modifiant des Lipides : Phospholipases (PLA2, PLD et PLC $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  et  $\delta$ ), Phosphatidyl inositol kinase (PI3K).

–des enzymes modifiant des Nucleotides : cyclases/ phosphodiesterases.

Les récepteurs membranaires transmettent le signal vers les protéines intracellulaires à l'aide d'un couplage soit à une protéine intermédiaire G ou à une activité enzymatique intrinsèque ou à un canal (Fig.37)

- b) Récepteurs intracellulaires (récepteurs nucléaires) pour des molécules ligands de la même nature chimique des lipides membranaires tels les stéroïdes, dérivés d'Ac. gras ou les gaz.

#### 1.1. Caractéristiques du récepteur

-Spécificité      -Affinité      -Saturabilité      -Réversibilité      -couplage

#### 1.2. Désensibilisation du récepteur

3<sup>ème</sup> année Biochimie appliquée  
Biochimie cellulaire et fonctionnelle  
Chargé du module : Mme. SAIDI A.

- ✓ Arrêt de synthèse du 2<sup>nd</sup> messenger.
  - ✓ La dégradation du 2<sup>nd</sup> messenger.
  - ✓ activation des protéines inhibitrices
  - ✓ Diminution de taux extracellulaire du ligand.
  - ✓ Diminution de nombre de récepteurs activés (500 à 500 000/cellule);
1. La désensibilisation du Récepteur; via sa phosphorylation sous l'action de GRK ou PKC et PKA (Fig. 43).
  2. L'internalisation de récepteur dans des vésicules endocytaires en compléxation avec les  $\beta$ -Arrestines (Fig.44).

### 3. Les ligands signaux (1<sup>er</sup> messagers)

Le signal externe qui provoque une activité cellulaire peut se trouver sous différentes formes **exogènes** telles que les photons, les forces mécaniques et les phéromones ou les signaux du contact qui représentent le mode de reconnaissance des cellules entre elles. Ils jouent un rôle particulièrement important dans le développement et l'immunité. Certaines bactéries et d'autres agents infectieux se servent également des signaux de contact pour identifier les tissus ou organes qui sont leurs cibles «préférées».

Par ailleurs, les formes **endogènes** du signal sont :

**Signaux électriques** Certains récepteurs de la membrane plasmique sont des canaux protéiques qui réagissent aux fluctuations du voltage membranaire en ouvrant ou en fermant les «portes ioniques» qui leur sont associées. Ces récepteurs sensibles au voltage sont communs dans les tissus excitables tels que les tissus nerveux et musculaires, et ils sont essentiels à leur fonctionnement.

**Signaux chimiques** La plupart des récepteurs membranaires assurent la transmission de signaux chimiques qui se lient spécifiquement aux récepteurs membranaires. C'est parmi les ligands qu'on trouve la plupart des neurotransmetteurs (signaux du système nerveux), les hormones (signaux du système endocrinien) et les substances paracrines et autocrines (molécules chimiques telles les cytokines qui agissent localement sur une cellule voisine et/ou la même et sont rapidement détruites) (Fig. 38).

### 4. Réponse cellulaire

Les divers types de cellules peuvent répondre de façon différente à un même ligand. Par exemple, adrénaline stimule la contraction des muscles squelettiques et accélère le rythme cardiaque mais elle inhibe la synthèse du glycogène et de lipides au niveau hépatique et dans le tissu adipeux. La réponse de la cellule cible (c'est-à-dire la conversion du signal chimique en activité cellulaire) dépend donc du récepteur activé et de la nature du ligand qui s'y attache à lui (Fig. 39 et 40). Cela se comprend mieux

quand on sait que ces récepteurs peuvent avoir deux domaines fonctionnels : l'un qui fixe le ligand et l'autre qui fait le lien entre le message et la réponse.

Un ou plusieurs signaux chimiques intracellulaires, souvent appelés **seconds messagers** (Fig 42), peuvent ainsi apparaître; ils font le lien entre les événements qui se déroulent au niveau de la membrane plasmique et l'appareil métabolique interne de la cellule. L'**AMP cyclique**, l'**GMP cyclique** et l'ion calcium sont des seconds messagers très importants qui, normalement, activent des enzymes appelées protéines-kinases catalysant la phosphorylation d'une protéine cible et comme elles peuvent ainsi activer à leur tour toute une série d'enzymes (y compris d'autres kinases), ce qui déclenche elles-mêmes l'activité cellulaire correspondante, en amplifiant donc le signal externe (Fig. 41). Les IP3 et DAG sont également des seconds messagers qui font stimuler l'activité des protéines effectrices intracellulaires comme certains les canaux ioniques et les protéines kinases C et la calmoduline kinase (Remarque : voir les Fiches TD sur les différentes voies de signalisation).

Au sein de la cellule, les différentes voies de transduction du signal stimulées par différents ligands peut constituer un réseau de signalisation intracellulaire qui présente des points d'intersection entre ces voies au niveau de certains effecteurs, participant dans la mise en place soit de la même ou de différentes réponses cellulaire (Fig. 39). Parfois, l'évènement cellulaire est induit sous la stimulation de nombreux récepteurs lors de la fixation de différents ligands (Fig. 40).

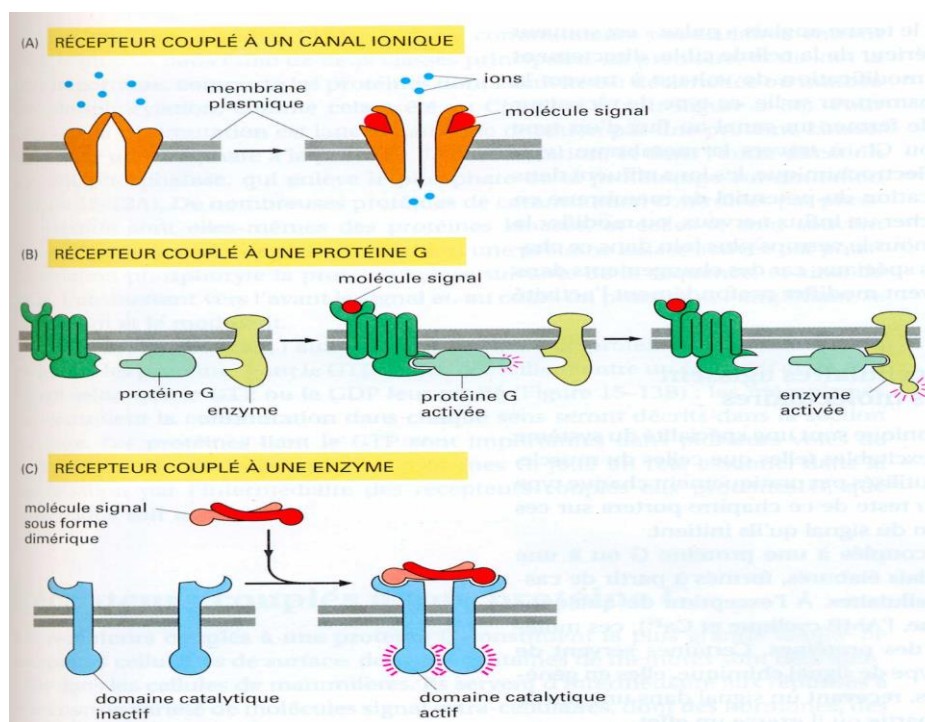


Figure 37. Différents types de couplage d'un récepteur membranaire.

3<sup>ème</sup> année Biochimie appliquée  
Biochimie cellulaire et fonctionnelle  
Chargé du module : Mme. SAIDI A.

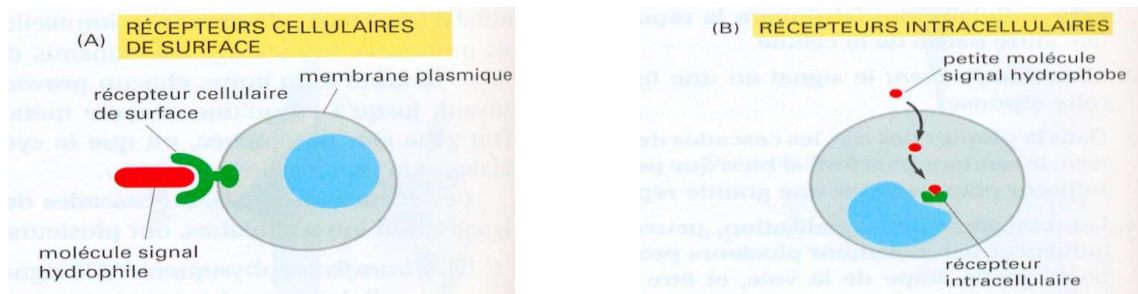


Figure 36. Récepteurs membranaires et a translocation nucléaires.

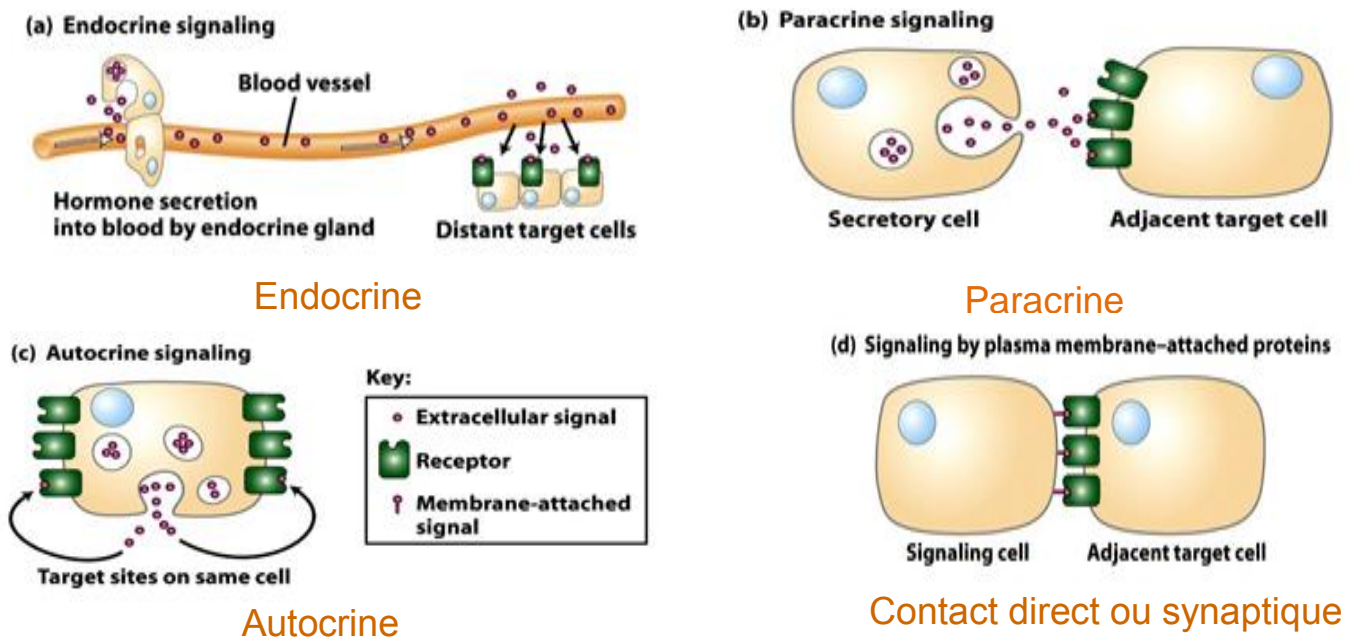


Figure 38. Modes d'action de molécules du signal (1<sup>ers</sup> messagers).

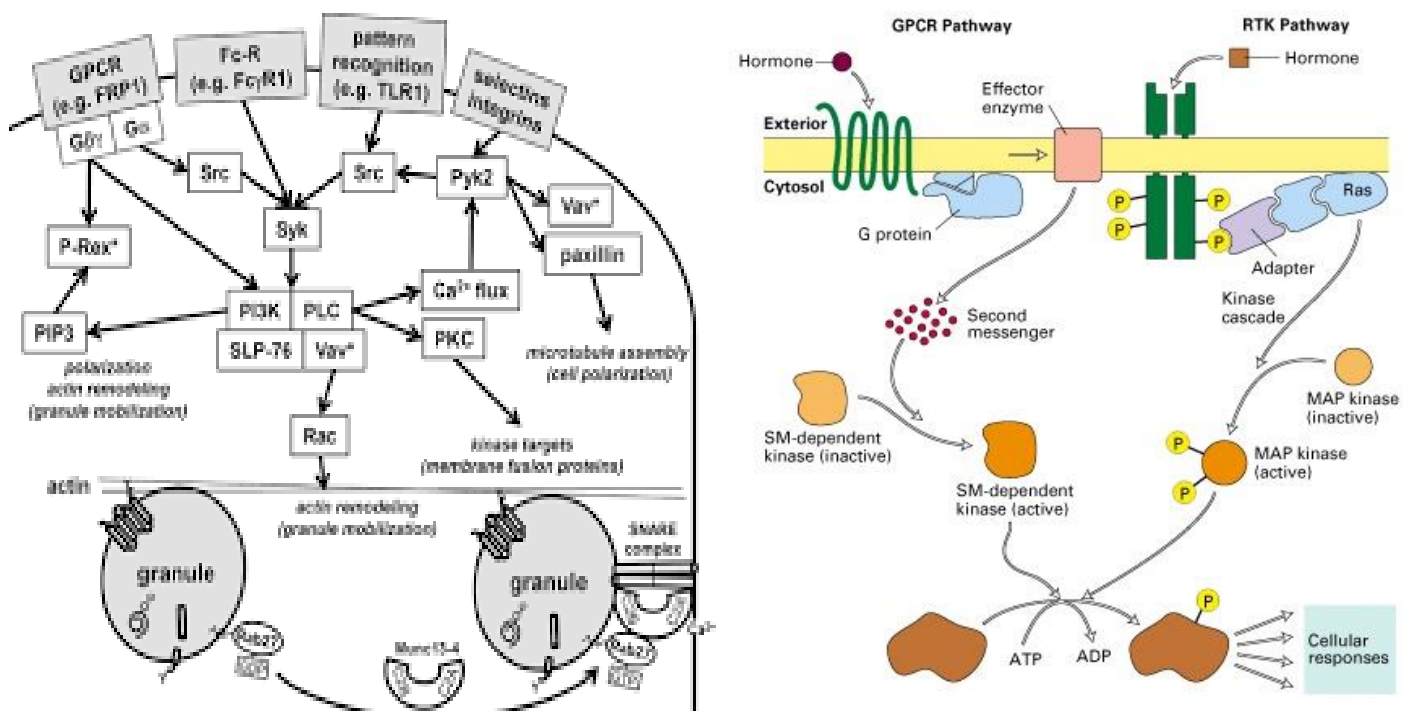


Figure 39. Connexions possibles entre des voies de signalisation différentes au sein de la même cellule.



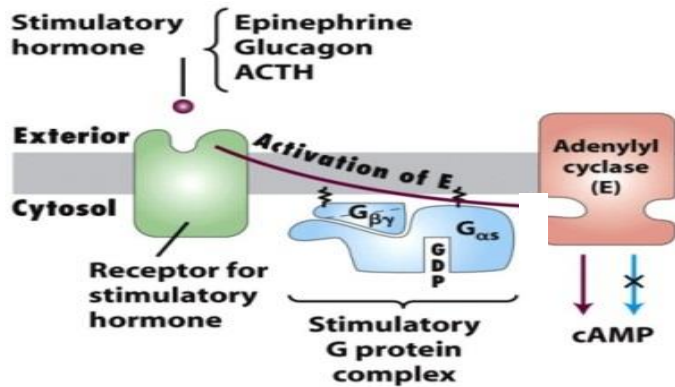


Figure 40. Un effet cellulaire peut être produit en réponse aux différents stimuli dans la même cellule.

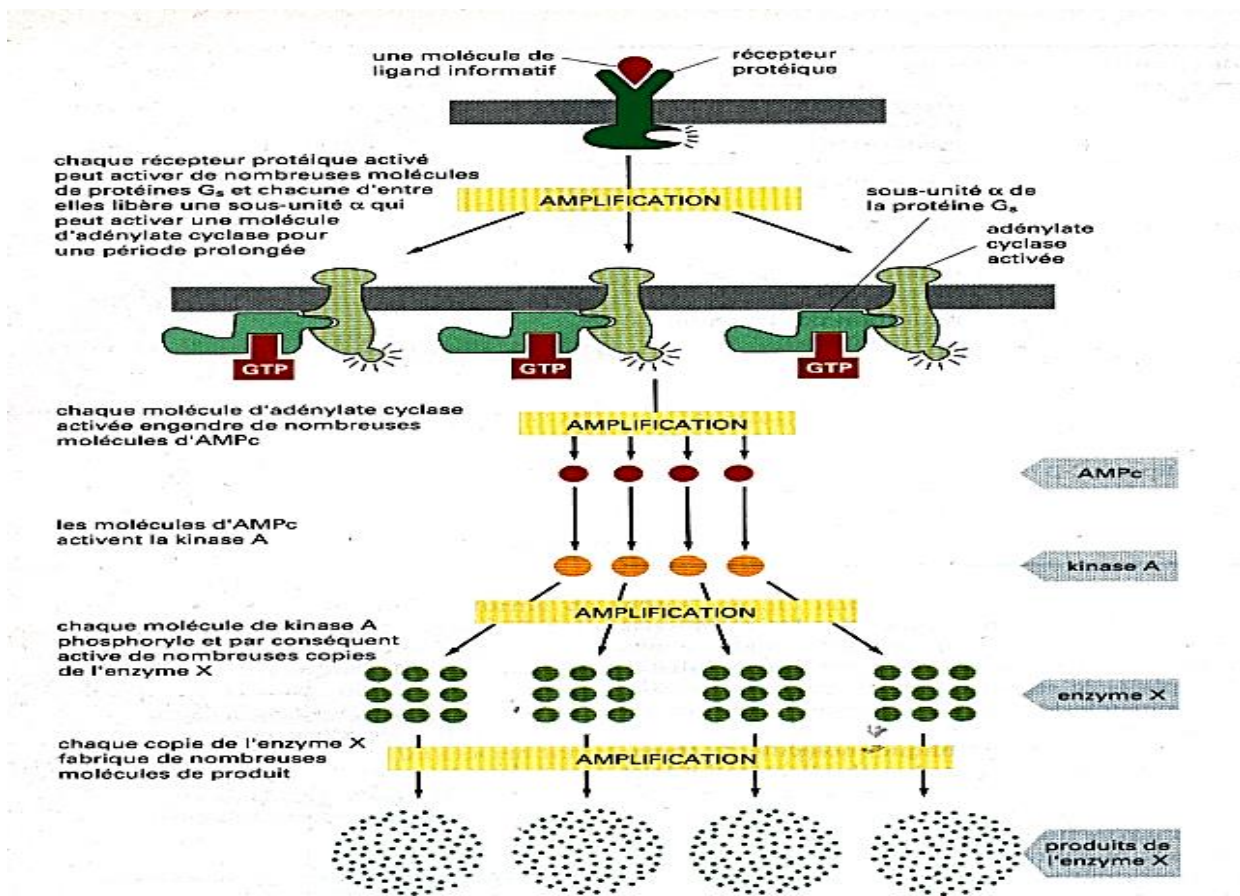


Figure 41. Les caractéristiques d'une cascade de signalisation. L'amplification, distribution et organisation, et modulation ou adaptation de la réponse en fonction de la cellule.

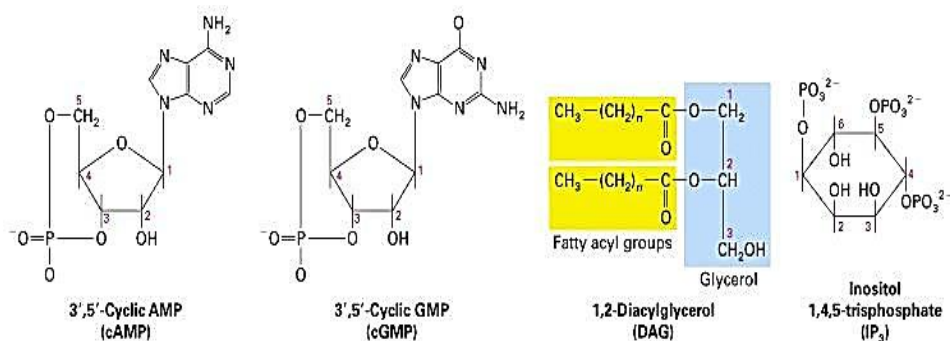


Figure 42. Différents 2<sup>nd</sup> messagers.

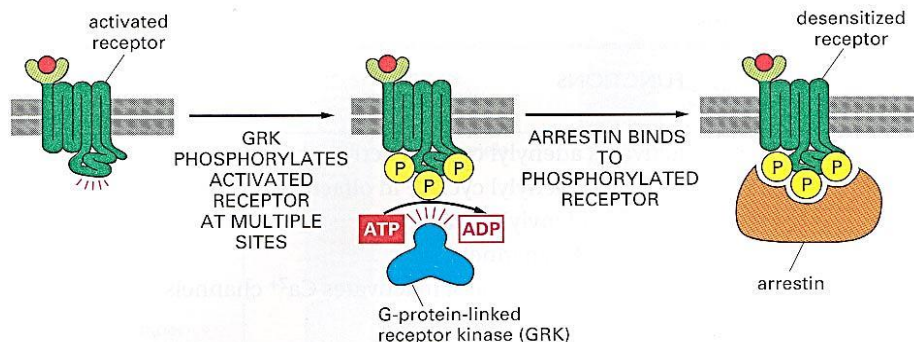


Figure 43. Désensibilisation homologue du récepteur RCPG.

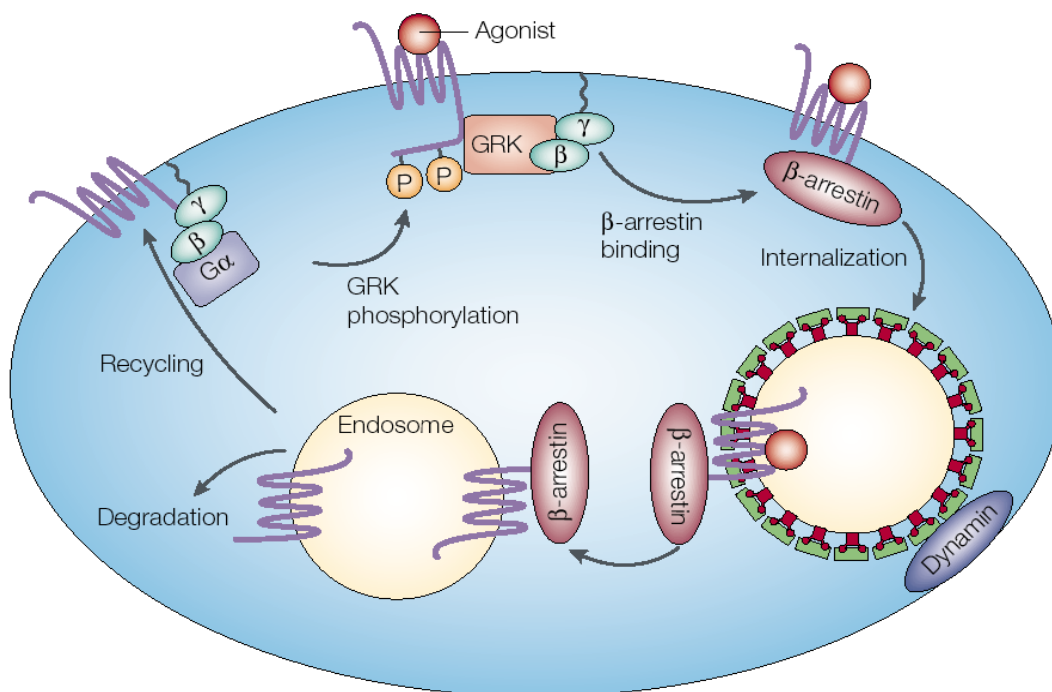


Figure 44. La fixation de β-arrestine sur les site phosphoryles sur le récepteur désensibilisé.

Tableau 1. Facteurs de croissance et leurs recepteurs a activite tyrosine kinase.

Facteur de croissance	Recepteur	Réponse cellulaire
Epidermal Growth factor (EGF)	Récepteur à l'EGF (EGFR)	Stimule la prolifération de nombreux types cellulaires
Insulin Growth factor (IGF 1 et 2)	Récepteur à l'IGF1 (IGF1 R)	Stimule la croissance cellulaire et la survie
Nerve Growth factor (NGF)	Récepteur au NGF (NGFR)	Stimule la croissance cellulaire et la survie de nombreux neurones
Platelet-derived Growth factor (PDGF)	Récepteur au PDGF (PDGFR)	Stimule la croissance, la survie et la prolifération de nombreux types cellulaires
Macrophage-colony stimulating factor M-CSF)	Récepteur au M-CSF (M-CSFR)	Stimule la prolifération des monocytes/ macrophages et la différenciation
Fibroblast Growth factor (FGF)	Récepteur au FGF (FGFR)	Stimule la prolifération de nombreux types cellulaires et inhibe la différenciation de certains précurseurs cellulaires
TGFb	Hétéromère TβR-I=TβR-II	L'activation des facteurs de transcription