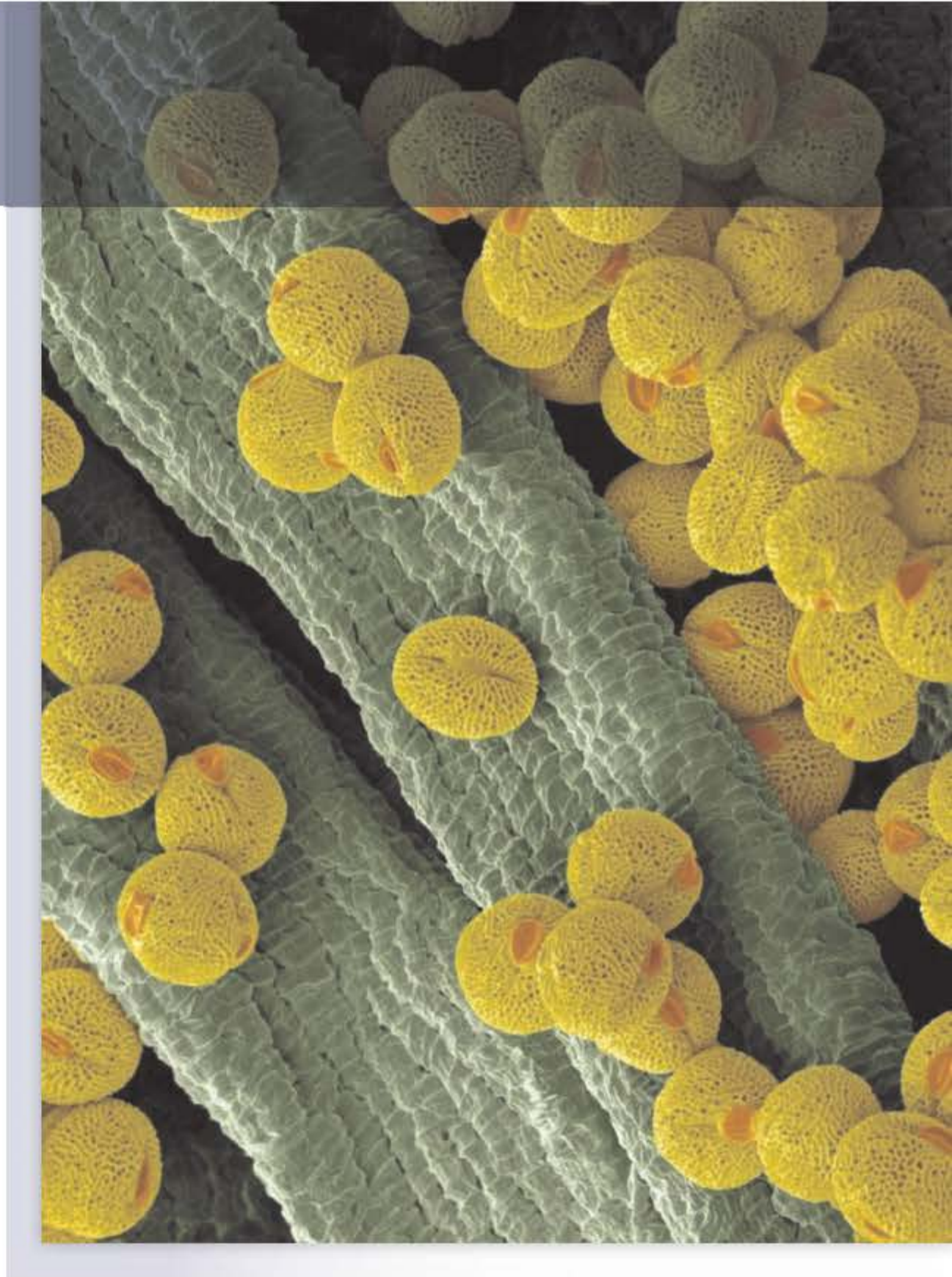


CHAPITRE 9

Communication cellulaire

Aperçu du chapitre

- 9.1 Aperçu général de la communication cellulaire
- 9.2 Types de récepteurs
- 9.3 Récepteurs intracellulaires
- 9.4 Transduction de signal par kinases réceptrices
- 9.5 Transduction de signal par récepteurs couplés à des protéines G



Introduction

Le printemps est une saison de renaissance et de renouveau. Les arbres, qui semblaient morts, produisent de nouveaux bourgeons et de nouvelles feuilles, des fleurs sortent du sol ; pour ceux qui souffrent d'allergies saisonnières ce n'est cependant pas un temps particulièrement agréable. Les pollens figurés ici, de même que d'autres allergènes, stimulent le système immunitaire, provoquant la production d'histamine et d'autres molécules fonctionnant comme signaux cellulaires. Ces signaux induisent inflammation, sécrétion de mucus, vasodilatation et autres réponses qui, ensemble, sont responsables des nez coulants, des yeux larmoyants et d'autres symptômes liés aux réactions allergiques. Ces symptômes sont traités à l'aide de médicaments antihistaminiques qui interfèrent avec les signaux cellulaires. L'antihistaminique loratidine par exemple empêche l'action de l'histamine en bloquant le récepteur de celle-ci.

Nous commencerons ce chapitre par une description générale des signaux et des divers récepteurs cellulaires utilisés pour répondre aux signaux. Nous considérerons ensuite plus en détail comment ces divers types de récepteurs provoquent une réponse de la cellule et, enfin, comment les cellules se connectent.

9.1 Aperçu des communications cellulaires

Objectifs

1. Distinguer les méthodes de signalisation basées sur la distance entre source et récepteur
2. Décrire comment la fonction d'une protéine est affectée par sa phosphorylation

La communication entre cellules est un phénomène commun dans la nature. Tous les organismes pluricellulaires disposent de mécanismes de communication intercellulaire permettant aux cellules de s'influencer mutuellement. La signalisation requiert une molécule de signalisation, appelée **ligand**, et une molécule sur laquelle le ligand se fixe, appelée **protéine réceptrice**. C'est l'interaction entre ces deux composants qui initie le processus de *transduction du signal* qui convertit en réponse de la cellule l'information contenue dans le signal (figure 9.1).

Les cellules des organismes pluricellulaires utilisent diverses molécules comme signaux, parmi lesquelles des peptides, protéines, acides aminés, nucléotides, stéroïdes et autres lipides. Certains

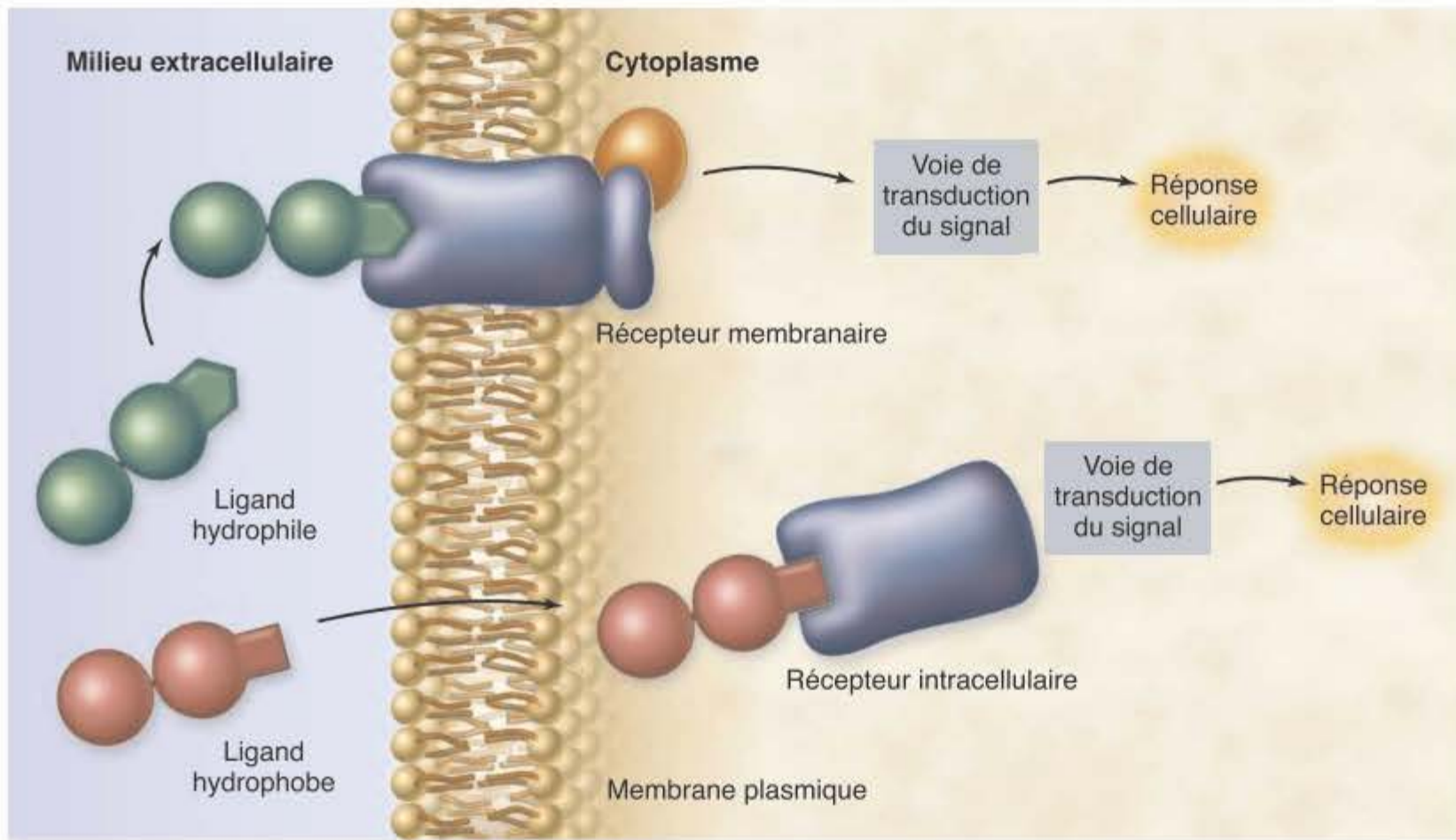


Figure 9.1 Aperçu de la signalisation cellulaire.

La signalisation cellulaire comporte une molécule de signalisation, appelée ligand, un récepteur et une voie de transduction du signal qui aboutit à une réponse de la cellule. Le récepteur est intracellulaire si le ligand, hydrophobe, est capable de traverser la membrane plasmique, ou membranaire, si le ligand, hydrophile, ne peut pas traverser la membrane.

signaux sont même des gaz en solution, comme l'oxyde nitrique (NO) par exemple.

Chaque cellule d'un organisme pluricellulaire est exposée à un flux constant de signaux. À tout moment ce sont des centaines de signaux chimiques distincts qui entourent la cellule. Celle-ci ne réagit cependant qu'à certains d'entre eux et ignore tous les autres, à la manière d'une personne qui suit une conversation avec un ou deux autres individus au milieu d'une foule bruyante.

Comment la cellule sélectionne-t-elle les signaux auxquels réagir ? Ce sont le nombre et le type de récepteur qui le déterminent. Lorsqu'un ligand entre en contact avec un récepteur protéique de forme complémentaire, les deux se lient en un complexe. La liaison entraîne un changement de conformation de la protéine réceptrice qui, à son tour, induit une réponse dans la cellule via une voie de transduction de signal. C'est de cette manière qu'une cellule donnée répond aux molécules de signalisation compatibles avec ses protéines

réceptrices et ignore celles pour lesquelles elle ne dispose pas de récepteur.

La signalisation est définie par la distance entre source et récepteur

Les cellules peuvent communiquer par quatre mécanismes, selon principalement la distance entre les cellules envoyant le signal et les cellules réceptrices (figure 9.2). On distingue (1) le contact direct, (2) la signalisation paracrine, (3) la signalisation endocrine et (4) la signalisation synaptique.

Outre ces quatre mécanismes, certaines cellules s'envoient des messages à elles-mêmes, en sécrétant des signaux qui se lient à des récepteurs spécifiques de leur propre membrane. On pense que ce processus, appelé *signalisation autocrine*, joue un rôle important lors du développement d'un organisme et est un composant de la signalisation du système immunitaire (chapitre 51).

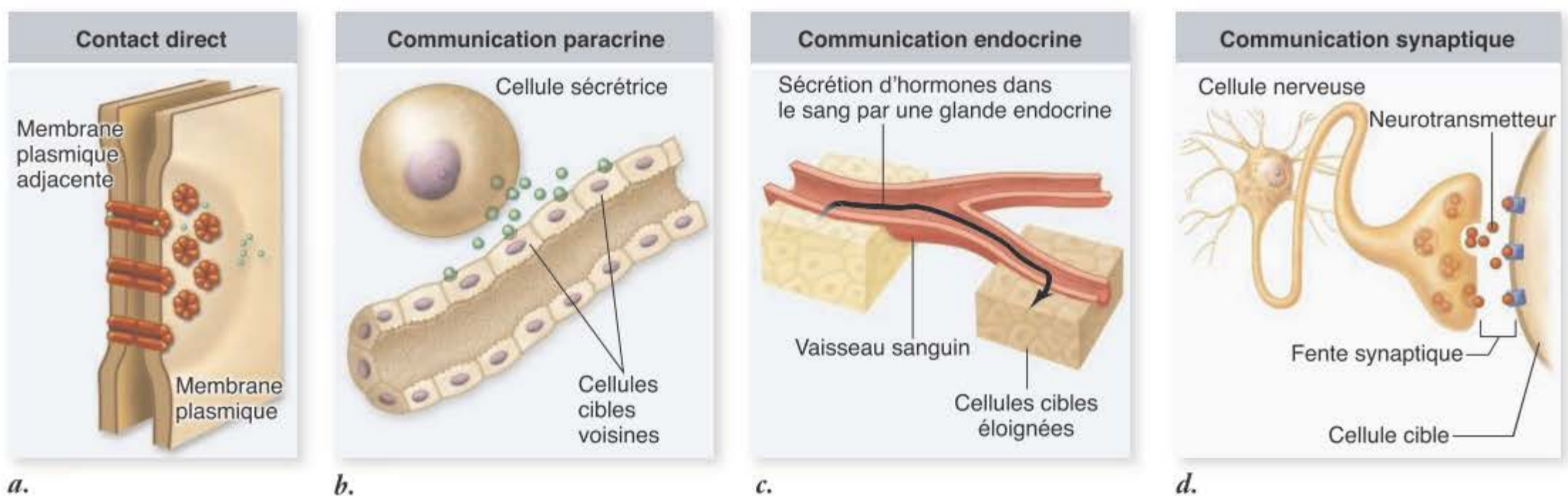


Figure 9.2 Quatre types de communication. Les cellules communiquent de diverses façons. *a.* Deux cellules en contact direct se transmettent des signaux via les jonctions communicantes. *b.* Dans la communication paracrine, des sécrétions d'une cellule affectent uniquement les cellules très proches. *c.* Dans la communication endocrine, des hormones sont libérées dans le système circulatoire, qui les transporte jusqu'à leurs cellules cibles. *d.* La communication synaptique se fait par transmission des molécules de signalisation, appelées neurotransmetteurs, du neurone vers la cellule cible en passant par la fente synaptique.

Contact direct

On a vu au chapitre 5 que la surface des cellules eucaryotes est riche en protéines, glucides et lipides fixés à la membrane plasmique et pouvant s'étendre hors de celle-ci. Lorsque des cellules sont très proches les unes des autres, certaines de ces molécules portées par une cellule peuvent être reconnues par des récepteurs appartenant à une cellule voisine. Aux premiers stades du développement d'un organisme, nombre d'interactions entre les cellules qui le composent se réalisent ainsi par contact direct entre cellules. Les cellules communiquent aussi par des jonctions communicantes (figure 9.2a). On examinera plus en détail ce type d'interactions par contact direct au chapitre 19.

Communication paracrine

Des molécules de signalisation libérées par une cellule diffusent vers d'autres cellules dans le fluide extracellulaire. Il arrive que l'influence de ces molécules se limite aux cellules très proches de la cellule émettrice parce que les molécules sont rapidement absorbées par des cellules voisines, ou détruites par des enzymes extracellulaires, ou encore retirées du milieu extracellulaire de l'une ou l'autre manière. De tels signaux, à action locale et éphémère, sont appelés signaux **paracrines** (figure 9.2b).

Comme le contact direct, la communication paracrine joue un rôle important dans le premier développement, où elle coordonne les activités de groupes de cellules voisines. Des signaux paracrines interviennent également dans la réponse immunitaire des vertébrés (chapitre 51).

Communication endocrine

Une molécule de signalisation qui circule dans le fluide extracellulaire peut atteindre le système circulatoire et être ainsi entraînée dans l'ensemble de l'organisme. Ces molécules de signalisation à durée de vie relativement longue et qui peuvent affecter des cellules très distantes de la cellule émettrice sont appelées **hormones** et le type de communication où elles interviennent est dit **endocrine** (figure 9.2c). La communication endocrine sera traitée au chapitre 45. Aussi bien les plantes que les animaux font abondamment appel à ce mécanisme de communication.

Communication synaptique

Dans le règne animal, les cellules du système nerveux fournissent un moyen de communication rapide entre cellules éloignées. Les molécules de signalisation qu'elles utilisent, appelées **neurotransmetteurs**, ne parcourent pas de longues distances dans le système circulatoire comme le font les hormones. Ce sont ici les longues extensions des cellules nerveuses qui libèrent leur neurotransmetteur à leur extrémité située à proximité de la cellule cible (figure 9.2d). L'association entre un neurone et sa cellule cible est appelée **synapse chimique** et ce type de communication est dit **synaptique**. Alors que les signaux paracrines circulent au sein du fluide présent entre les cellules, les neurotransmetteurs ne font que traverser la fente synaptique et ne persistent que brièvement. La communication synaptique sera examinée en détail au chapitre 43.

La transduction de signaux mène à des réponses cellulaires

Ce qui vient d'être dit sur les divers types de signaux est purement descriptif et n'explique en rien comment les cellules y répondent. Les événements qui se produisent dans une cellule à la réception d'un signal sont dénommés **transduction de signal** ; ces événements constituent des voies discrètes depuis un récepteur du signal jusqu'à la réponse de la cellule à ce signal. Nos connaissances sur ces voies de transduction se sont accumulées

ces dernières années ; elles révèlent un très haut niveau de complexité qui explique entre autres que, dans certains cas, des types différents de cellules répondent de la même façon à des signaux différents et que, dans d'autres cas, différents types de cellules répondent différemment à un même signal.

C'est ainsi par exemple que divers types cellulaires répondent à l'hormone glucagon en mobilisant du glucose pour participer au contrôle du glucose sanguin (chapitre 46). Ceci implique la dégradation du glycogène de réserve en glucose ainsi que l'expression des gènes encodant les enzymes nécessaires à la synthèse du glucose. L'hormone adrénaline par contre exerce des effets différents sur divers types cellulaires. Nous avons tous été effrayés par des événements soudains et y avons réagi : rythme cardiaque accéléré, réactivité, poils hérissés, tous événements partiellement provoqués par l'émission d'adrénaline dans le réseau sanguin et préparant l'organisme à répondre à une situation extrême.

La diversité des effets de l'adrénaline est liée aux récepteurs de cette hormone présents sur différents types cellulaires. Les cellules du foie sont stimulées à mobiliser du glucose, tandis que les cellules musculaires du cœur se contractent plus intensément, ce qui accroît le flux sanguin. De plus, le réseau sanguin réagit en élargissant certaines de ses régions et en rétrécissant d'autres, ce qui oriente le flux plus spécifiquement vers le foie, le cœur et les muscles squelettiques. Ces réactions diverses proviennent du fait que chacun de ces types cellulaires possède un récepteur de l'adrénaline, mais différentes protéines pour répondre au signal.

La phosphorylation est centrale dans le contrôle des fonctions des protéines

La fonction des voies de transduction de signaux est de modifier le comportement ou la nature d'une cellule. Cette action requiert des changements de composition des protéines de la cellule ou d'activité de celles-ci. De nombreuses protéines sont inactives ou non fonctionnelles au moment de leur synthèse et leur activation requiert des modifications ultérieures. Dans d'autres cas, les modifications servent à inactiver des protéines. Un des modes majeurs de contrôle de la fonction des protéines est l'addition ou le retrait de groupes phosphate, appelés respectivement **phosphorylation** et **déphosphorylation**.

On a vu dans les chapitres 7 et 8 que le résultat final des voies métaboliques de la respiration cellulaire et de la phase claire de la photosynthèse est la phosphorylation d'ADP en ATP. L'ATP ainsi produit peut céder des groupes phosphate à des protéines, altérant ainsi leur fonction, soit en les activant soit en les désactivant ; ceci constitue l'un des mécanismes par lesquels l'information provenant d'un signal extracellulaire modifie les activités cellulaires.

Les protéines kinases

Les enzymes qui fixent un groupe phosphate de l'ATP sur une protéine sont appelées **protéines kinases**. Les groupes phosphate peuvent être fixés sur les trois acides aminés dont le groupe R contient un OH, à savoir la sérine, la thréonine et la tyrosine. On distingue deux types de protéines kinases selon les acides aminés qu'elles modifient : sérine-thréonine kinases et tyrosine kinases (figure 9.3). La plupart des protéines kinases cytoplasmiques sont du premier type.

Les phosphatases

Une des raisons de l'universalité de la phosphorylation comme agent de modification de protéines est qu'elle est réversible. Une autre classe d'enzymes, les **phosphatases**, retirent les groupes phosphate, inversant l'action des kinases (voir figure 9.3). Une protéine activée par une kinase

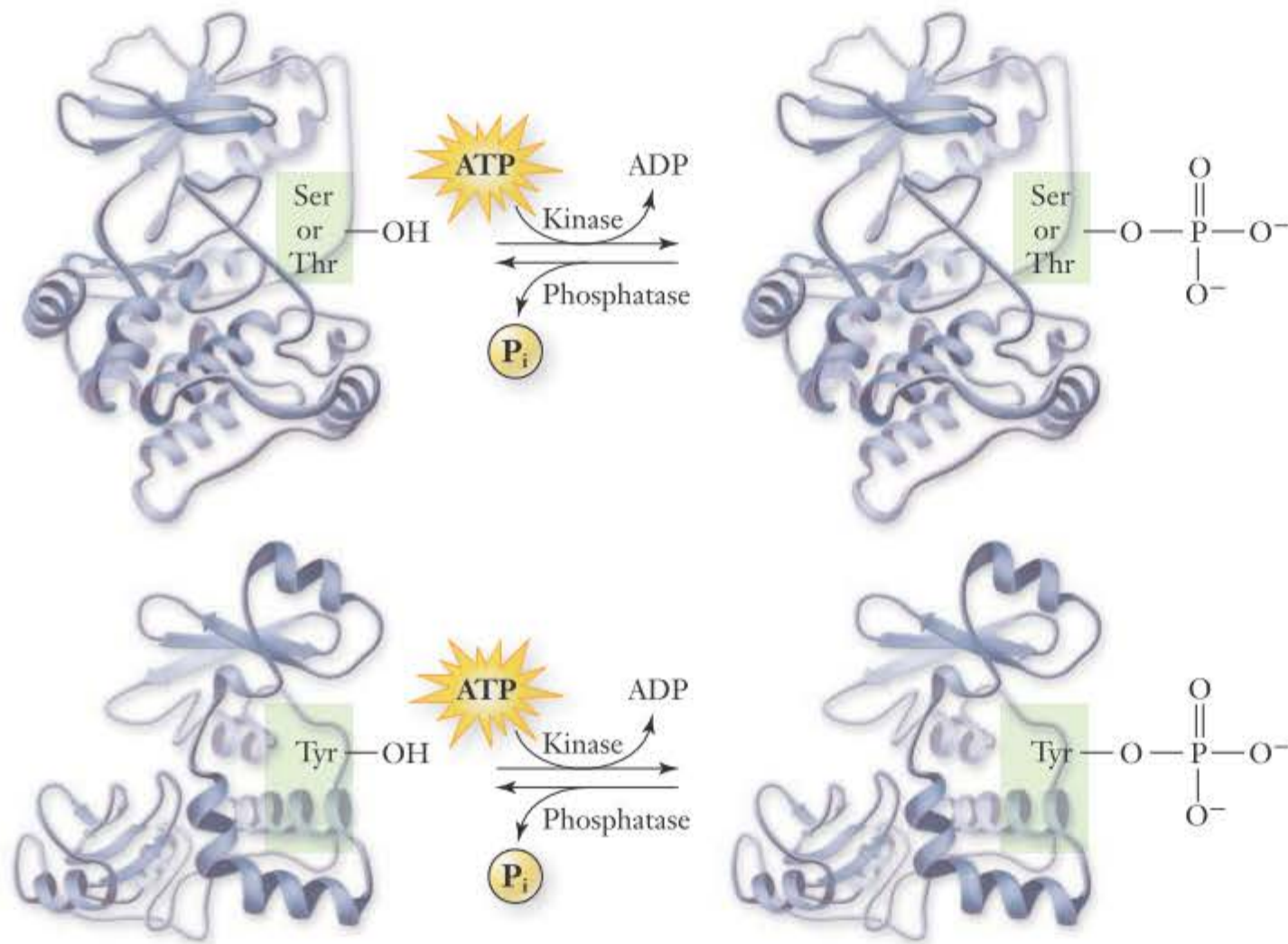


Figure 9.3 Phosphorylation de protéines. De nombreuses protéines sont contrôlées par leur état de phosphorylation : elles sont activées par phosphorylation, désactivées par déphosphorylation (ou parfois l'inverse). Les enzymes qui ajoutent un groupe phosphate sont des kinases ; il en existe deux formes, selon l'acide aminé sur lequel se fixe le phosphate : sérine/thréonine kinases et tyrosine kinases. L'action des kinases est inversée par des protéines phosphatases.

est donc désactivée par une phosphatase tandis qu'une protéine désactivée par une kinase est activée par une phosphatase.

Synthèse 9.1

La communication cellulaire fait intervenir des signaux chimiques, les ligands, qui se fixent sur des récepteurs cellulaires. La fixation du ligand au récepteur initie une voie de transduction de signal qui mènera à une réponse de la cellule. Des cellules différentes répondent de la même façon à un signal donné mais un même signal peut provoquer des réponses différentes dans des cellules différentes. La phosphorylation/déphosphorylation des protéines est un mécanisme fréquent de contrôle des protéines des voies de signalisation.

- En quoi les interactions ligand/récepteurs ressemblent-elles aux interactions enzyme/substrat ?

9.2 Types de récepteurs

Objectif

1. Comparer les divers types de récepteurs

Pour comprendre la communication cellulaire, il y a lieu de considérer d'abord les récepteurs eux-mêmes. Pour être capable de réagir à une molécule de signalisation donnée, la cellule doit posséder un récepteur spécifique pour cette molécule. Une telle interaction spécifique entre ligand et récepteur est un exemple de reconnaissance moléculaire, processus par lequel une molécule s'ajuste sur l'autre en raison de la complémentarité de leurs formes. De cette interaction résulte un changement subtil de la structure du récepteur qui induit son activation. C'est le point de départ de la voie de transduction du signal.

Les récepteurs se distinguent par leur localisation

Les récepteurs se distinguent par leur localisation et la nature chimique du ligand qu'ils fixent. Les ligands hydrophobes, capables de traverser facilement la membrane plasmique, se fixent à des récepteurs intracellulaires. Les récepteurs de surface, ou récepteurs de membrane, par contre, fixent des ligands hydrophiles, qui ne traversent pas facilement la membrane (figure 9.1).

Les récepteurs de membrane sont des protéines transmembranaires dont les domaines cytoplasmiques et extracellulaires permettent d'interagir avec des molécules situées à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule, respectivement. Le tableau 9.1 résume les types de récepteurs et les mécanismes de communication considérés dans le présent chapitre.

Les récepteurs de membrane comportent trois sous-classes

Lorsqu'un récepteur est une protéine transmembranaire, c'est au niveau de la face externe de la membrane que le ligand se fixe ; il ne traversera jamais la membrane. C'est le récepteur lui-même, et non la molécule de signalisation, qui transfère l'information à l'intérieur de la cellule. On peut classer les récepteurs en trois catégories selon leur structure et leur fonction.

Récepteurs ionotropes

Les récepteurs ionotropes sont des canaux ioniques chimiodépendants permettant le passage d'ions (figure 9.4a). Les récepteurs de nombreux neurotransmetteurs possèdent une même structure de base. Il s'agit de protéines transmembranaires à ancrages multiples, c'est-à-dire de protéines dont la chaîne d'acides aminés traverse à plusieurs reprises la membrane. La partie centrale de la protéine est occupée par un pore qui met en contact le fluide extracellulaire et le cytoplasme. Ce pore est de taille suffisante pour laisser circuler des ions et la protéine fonctionne donc comme un **canal ionique**.

Étant donné que l'ouverture du canal est conditionnée par la fixation d'un ligand (le neurotransmetteur), ce canal ionique est dit chimiodépendant. Le type d'ion autorisé à transiter par le canal lorsque celui-ci s'ouvre

TABLEAU 9.1
Récepteurs impliqués dans la communication cellulaire

Type de récepteur	Structure	Fonction	Exemple
Récepteurs intracellulaires	Absence de site de fixation au signal extracellulaire	Réception de signaux liposolubles ou constitués de petites molécules non chargées, apolaires	Récepteurs de NO, hormones stéroïdes, vitamine D et hormone thyroïdienne
Récepteurs de surface cellulaire			
Récepteurs ionotropes	Protéines transmembranaires à ancrages multiples formant un pore	Barrières moléculaires dont l'ouverture et la fermeture sont actionnées chimiquement	Neurones
Récepteurs enzymatiques	Protéines transmembranaires à ancrage unique	Fixation de signaux extracellulaire; catalyse de la réponse intracellulaire	Phosphorylation de protéines kinases
Récepteurs couplés à des protéines G	Protéine à sept segments transmembranaires, à site de fixation cytosolique de protéine G	La fixation du signal au récepteur induit la fixation d'une protéine G; la protéine G, associée au GTP, se détache pour délivrer le signal dans la cellule	Hormones peptidiques, cellules en bâtonnet de l'œil

dépend de la forme du canal et des charges qu'il porte. Les ions sodium, potassium, calcium et chlorure possèdent des canaux ioniques propres.

Le récepteur de l'acétylcholine présent dans les membranes des cellules musculaires fonctionne comme canal à Na^+ . Quand le neurotransmetteur acétylcholine (le ligand) se fixe à son récepteur, le canal s'ouvre, permettant l'entrée de Na^+ dans la cellule du muscle. Il s'agit

d'une étape critique dans la voie menant du signal provenant d'un neurone moteur jusqu'à la contraction musculaire (chapitre 46).

Récepteurs enzymatiques

De nombreux récepteurs de surface fonctionnent en tant qu'enzymes ou sont directement liés à des enzymes (figure 9.4*b*). C'est la fixation du

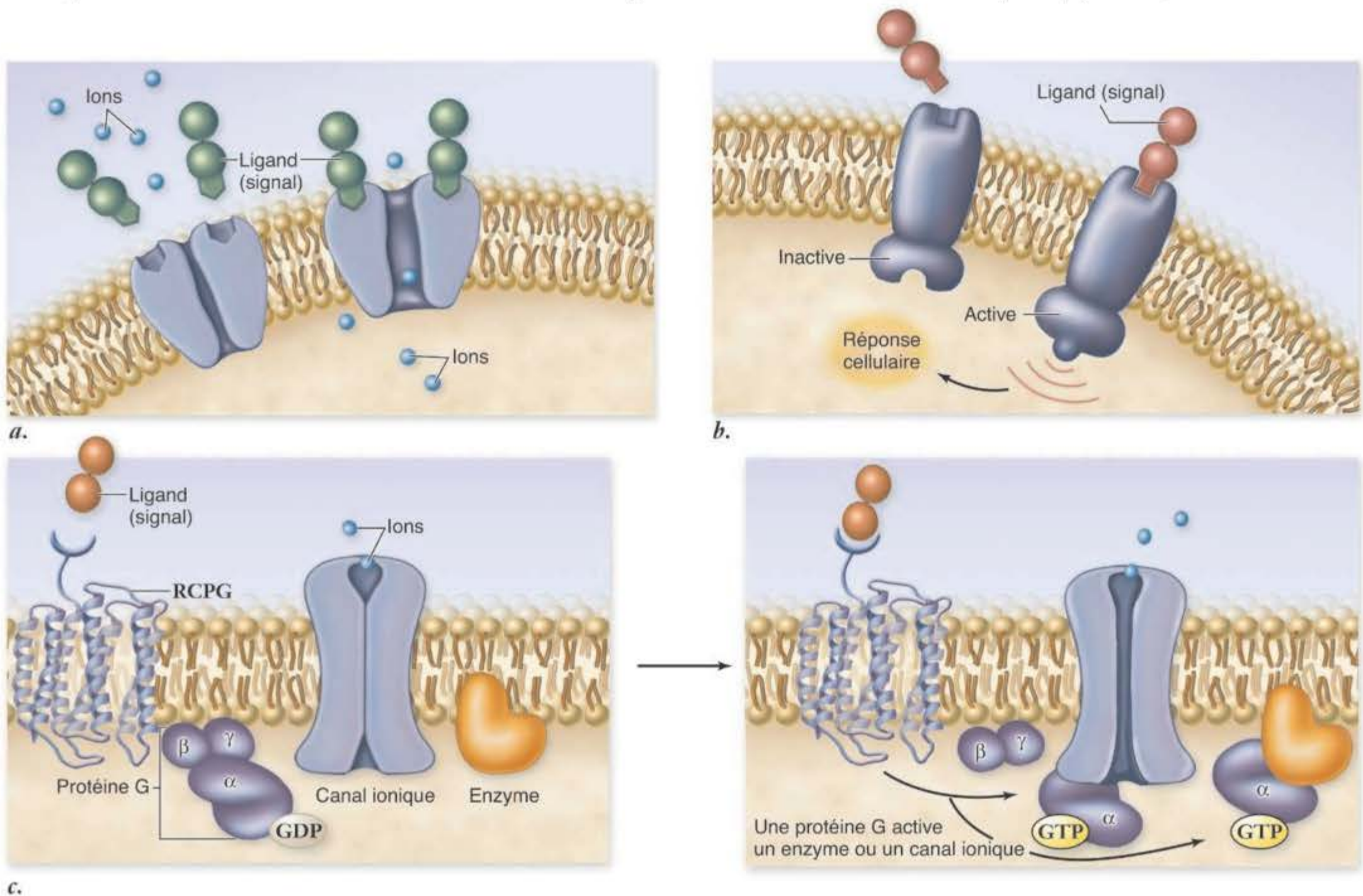


Figure 9.4 Récepteurs de surface. *a.* Les récepteurs ionotropes forment des pores dans la membrane plasmique, qui s'ouvrent et se ferment sous l'action de signaux chimiques ; ils sont généralement sélectifs, permettant le passage d'un seul type d'ion. *b.* Les récepteurs enzymatiques fixent des ligands sur la face externe de la membrane plasmique ; une région de leur portion cytoplasmique est alors activée par la fixation du signal et agit comme enzyme dans le cytoplasme. *c.* Les récepteurs couplés à une protéine G (RCPG) fixent les ligands hors de la cellule et la protéine G à l'intérieur ; cette dernière active alors une enzyme ou un canal ionique, transmettant ainsi le signal de la surface à l'intérieur de la cellule.

ligand sur le récepteur qui active l'enzyme ; dans la plupart des cas celui-ci est une **protéine kinase**. L'étude de ces récepteurs sera entreprise dans la section 9.4.

Récepteurs couplés à une protéine G

Une troisième classe de récepteurs de surface agit sur des enzymes ou des canaux ioniques de la membrane plasmique, mais indirectement, avec l'assistance d'une protéine appelée **protéine G**. La protéine G, ainsi dénommée car elle se lie au nucléotide *guanosine triphosphate* (GTP), est insérée entre le récepteur et l'enzyme (l'effecteur). En se fixant sur lui, le ligand active le récepteur, qui active la protéine G, qui active l'effecteur protéique (figure 9.4c). On étudiera plus ces récepteurs dans la section 9.5.

Les récepteurs de membrane peuvent générer des seconds messagers

Certains récepteurs enzymatiques et la plupart des récepteurs couplés à une protéine G font appel à d'autres substances pour relayer le message au sein du cytoplasme. Ces substances, petites molécules ou ions appelés **seconds messagers**, altèrent le comportement de protéines en s'y fixant et en changeant ainsi leur forme (la molécule de signalisation de départ est alors considérée comme le premier messenger). Les seconds messagers les plus utilisés sont l'**adénosine monophosphate cyclique** (AMP cyclique ou AMPc) et l'ion calcium. On considérera le rôle des seconds messagers dans la section 9.5.

Synthèse 9.2

Il existe des récepteurs externes (récepteurs membranaires) et internes. Ces premiers incluent les récepteurs ionotropes, les récepteurs enzymatiques et les récepteurs couplés à une protéine G. La transduction de signal par les récepteurs de membrane fait souvent intervenir une seconde molécule de signalisation, appelée second messenger, à l'intérieur de la cellule.

- Peut-on s'attendre à ce qu'une molécule hydrophobe fasse appel à un récepteur interne ou à un récepteur membranaire ?

9.3 Récepteurs intracellulaires

Objectifs

1. Décrire la nature chimique des ligands pour récepteurs intracellulaires
2. Schématiser la voie de transduction du signal par récepteurs intracellulaires

De nombreux signaux cellulaires, liposolubles ou de très petite taille, peuvent traverser facilement la membrane plasmique de la cellule cible à l'intérieur de laquelle elles réagissent avec un *récepteur intracellulaire*. Certains de ceux-ci sont situés dans le cytoplasme mais d'autres se trouvent dans le noyau et le signal doit donc traverser l'enveloppe nucléaire pour les rejoindre.

Les récepteurs des hormones stéroïdes affectent l'expression des gènes

De tous les types de récepteurs traités dans ce chapitre, ceux qui accueillent des hormones stéroïdes agissent de la manière la plus simple et la plus directe.

Les hormones stéroïdes forment une vaste classe de composés, incluant cortisol, oestrogène, progestérone et testostérone, qui ont en commun une même structure apolaire. Oestrogène, progestérone et testostérone sont impliqués dans le développement sexuel et le comportement (voir chapitre 52). D'autres hormones stéroïdes, comme le cortisol, ont des effets variés selon le tissu ciblé, effets qui peuvent porter sur la mobilisation du glucose par exemple ou sur celle des globules blancs du sang pour contrôler les inflammations. Leur activité anti-inflammatoire est à la base de leur utilisation en médecine.

La structure apolaire de ces hormones leur permet de traverser la membrane plasmique et de se lier à des récepteurs intracellulaires. Avant que l'hormone ne s'y fixe, le récepteur se trouve dans le cytoplasme, mais

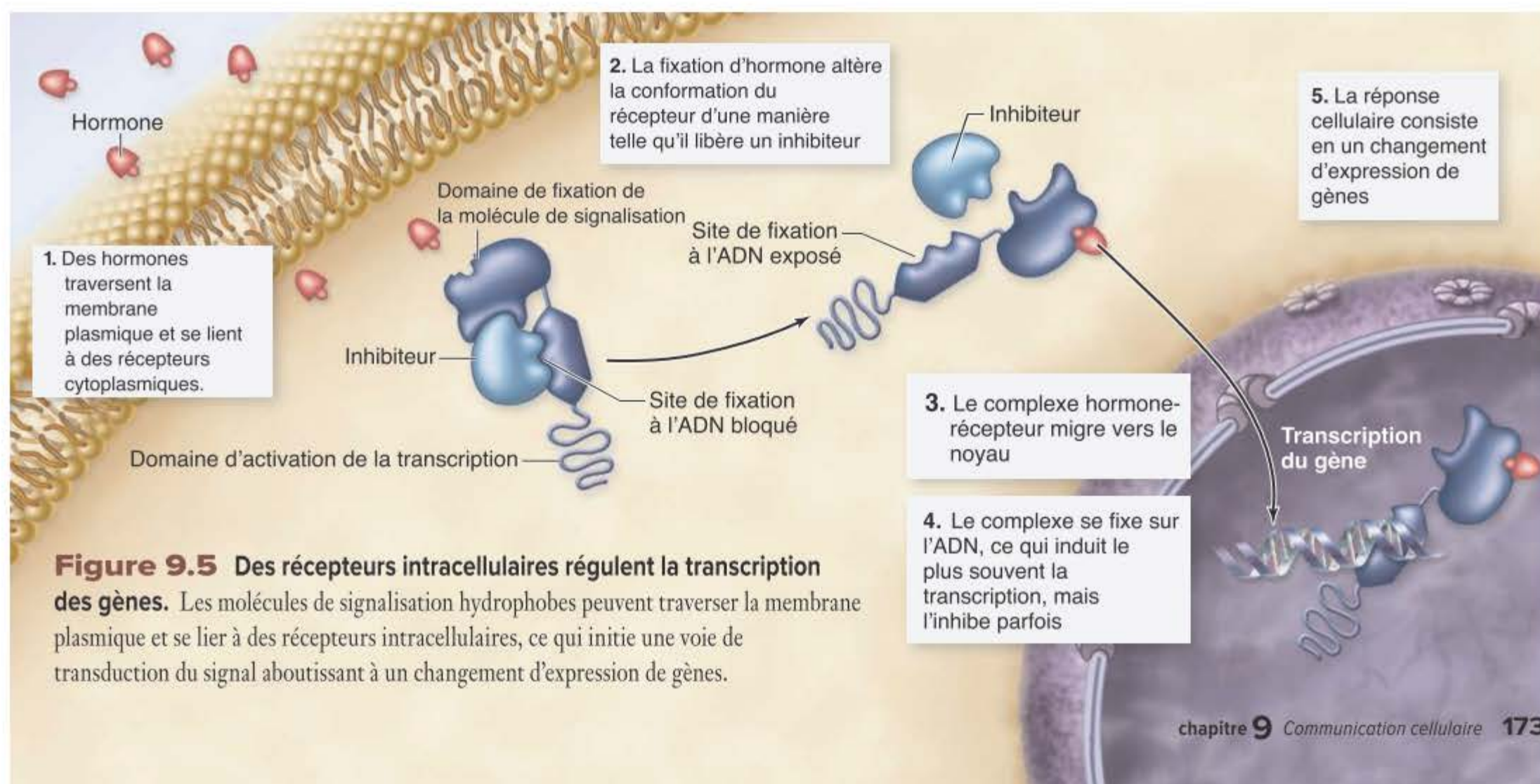


Figure 9.5 Des récepteurs intracellulaires régulent la transcription des gènes. Les molécules de signalisation hydrophobes peuvent traverser la membrane plasmique et se lier à des récepteurs intracellulaires, ce qui initie une voie de transduction du signal aboutissant à un changement d'expression de gènes.

la liaison entre l'hormone et le récepteur provoque le déplacement du complexe jusque dans le noyau (figure 9.5) ; c'est la raison pour laquelle ces récepteurs sont souvent appelés **récepteurs nucléaires**.

Action des récepteurs de stéroïdes

L'action primordiale des récepteurs de stéroïdes ainsi que d'autres récepteurs de petites molécules liposolubles, comme la vitamine D et l'hormone thyroïdienne, est de réguler l'expression de gènes (voir chapitre 16).

Tous ces récepteurs ont des structures similaires, et les gènes qui les codent semblent descendre d'un gène ancestral unique ; on les classe tous dans une *superfamille de récepteurs nucléaires*.

Chacun de ces récepteurs possède trois domaines fonctionnels :

1. un domaine de fixation de l'hormone
2. un domaine de fixation de l'ADN
3. un domaine qui interagit avec des co-activateurs pour influencer le niveau de transcription de gènes.

À l'état inactif, le récepteur est incapable de se lier à l'ADN à cause d'une protéine inhibitrice qui se fixe sur le site de fixation de celui-ci. Lorsque la molécule de signalisation se fixe sur le site de fixation de l'hormone, la conformation du récepteur change, provoquant la libération de l'inhibiteur et exposant ainsi le site de fixation de l'ADN ; le récepteur peut dès lors se fixer sur une séquence spécifique de nucléotides de l'ADN (figure 9.5). Cette liaison active (ou, dans quelques cas, inactive) des gènes spécifiques, habituellement adjacents aux séquences fixant le récepteur. Dans le cas du cortisol, hormone glucocorticoïde qui augmente le taux de glucose dans le sang, plusieurs gènes différents impliqués dans la synthèse du glucose présentent des sites de fixation du complexe récepteur/hormone.

Les ligands liposolubles reconnus par des récepteurs intracellulaires tendent à persister dans le sang bien plus longtemps que les signaux hydrosolubles. La plupart des hormones hydrosolubles sont dégradées au bout de quelques minutes, et les neurotransmetteurs en quelques secondes ou même millisecondes. Des hormones stéroïdes, comme le cortisol ou l'oestrogène, persistent plusieurs heures.

Spécificité et fonction des co-activateurs

La réponse des cellules cibles à un signal liposoluble est très variable selon la nature de la cellule ; ceci est vrai même pour des cellules cibles possédant le même récepteur intracellulaire. Sachant que les récepteurs se lient à des séquences spécifiques de l'ADN, qui est identique dans toutes les cellules de l'organisme, cette observation est surprenante. Elle s'explique partiellement par le fait que les récepteurs collaborent avec des **co-activateurs**, dont le nombre et la nature diffèrent d'une cellule à l'autre. La réponse de la cellule ne dépend donc pas uniquement du récepteur mais encore des co-activateurs.

L'hormone oestrogène exerce des effets différents dans les tissus mammaires et dans ceux de l'utérus. Cette réponse différentielle est conditionnée par les co-activateurs et non par la présence ou l'absence d'un récepteur dans ces deux tissus. Dans le tissu mammaire, un co-activateur critique est absent et le complexe hormone-récepteur interagit par contre avec une autre protéine, dont l'action réduit l'expression du gène. Dans le tissu de l'utérus, le co-activateur est présent et les gènes qui codent les protéines impliquées dans la préparation à la gestation sont exprimés.

D'autres récepteurs intracellulaires agissent comme enzymes

Le récepteur de monoxyde d'azote (NO) est un exemple intéressant de récepteur agissant en tant qu'enzyme. Cette petite molécule gazeuse

diffuse facilement hors de la cellule où elle est produite et est facilement transmise aux cellules voisines, où elle se fixe sur l'enzyme guanilate cyclase. La fixation de NO active l'enzyme, lui permettant de catalyser la synthèse de la *guanosine monophosphate cyclique (GMPc)*, messenger intracellulaire qui induit des réponses spécifiques telles que la relaxation des cellules musculaires lisses.

Les parois des vaisseaux sanguins des vertébrés sont enrobées par des cellules musculaires lisses.

Lorsque le cerveau envoie un message nerveux destiné à relaxer celles-ci, l'acétylcholine libérée par les cellules nerveuses se lie à des récepteurs des cellules épithéliales. L'augmentation de concentration en Ca^{2+} dans la cellule épithéliale qui en résulte stimule la NO synthase à produire du monoxyde d'azote. Celui-ci diffuse dans le muscle lisse, où il accroît la concentration en GMPc, induisant la relaxation. Celle-ci amène le vaisseau à se dilater et augmente donc le débit sanguin. Cette information explique l'utilisation de la nitroglycérine comme traitement de l'angine de poitrine, provoquée par un rétrécissement des vaisseaux menant au cœur. La nitroglycérine est convertie en NO, qui relaxe les vaisseaux sanguins.

Le viagra agit également sur cette voie de transduction de signal, en se fixant sur la GMPc phosphodiesterase, enzyme dégradant la GMPc, ce qui l'inhibe. Il en résulte le maintien d'une concentration élevée en GMPc et stimule donc la production de NO. L'effet sélectif du viagra est dû au fait qu'il se lie à une forme de GMPc phosphodiesterase présente dans les cellules du pénis. Cette propriété permet la relaxation du muscle lisse du tissu érectile, ce qui accroît le flux sanguin.

Synthèse 9.3

Les molécules de signalisation hydrophobes traversent la membrane plasmique et se fixent sur des récepteurs intracellulaires. Les récepteurs d'hormones stéroïdes agissent en influençant directement l'expression de gènes. Lorsqu'il a fixé l'hormone, le complexe hormone-récepteur entre dans le noyau pour permettre (ou parfois empêcher) l'expression de certains gènes. Cette opération requiert parfois en plus l'intervention d'une autre protéine, appelée co-activateur, qui fonctionne avec le complexe hormone-récepteur. La réponse de la cellule à l'hormone dépend donc de la présence d'un récepteur et de co-activateurs.

- Ces récepteurs intracellulaires ont-ils une action de courte ou de longue durée ?

9.4 Transduction de signal par récepteurs kinases

Objectifs

1. Comparer la fonction des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) aux récepteurs de stéroïdes
2. Décrire comment l'information traverse la membrane dans le cas des RTK
3. Expliquer le rôle des cascades de kinases dans la transduction de signal

On a vu précédemment (section 9.1) que des protéines kinases phosphorylent des protéines pour modifier leur fonction et que les kinases les plus fréquentes agissent sur les acides aminés sérine, thréonine et tyrosine. Les **récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK)** influencent le cycle, les migrations, le métabolisme et la prolifération des cellules, en bref pratiquement tous les aspects de la vie des cellules. L'altération de la fonction de ces récepteurs et de leurs voies de signalisation peut induire des cancers chez l'homme et d'autres animaux.

Certains des gènes inducteurs de cancer (ou oncogènes) les plus anciennement découverts impliquent la fonction de RTK (voir discussion au chapitre 10). Le virus du sarcome simiesque, responsable de cancer, est porteur d'un gène codant un facteur de croissance dérivé de plaquettes. Lorsque le virus infecte une cellule, celle-ci produit et sécrète un excès du facteur de croissance dérivé des plaquettes, avec pour conséquence une croissance excessive des cellules voisines. Un autre virus, le virus de l'érythroblastose aviaire, porte une forme altérée du gène codant le récepteur du facteur de croissance de l'épiderme : la majeure partie du domaine extracellulaire du récepteur est absente. Lorsque le virus infecte une cellule, les récepteurs défectueux produits se trouvent à l'état actif ; le signal ininterrompu de ce récepteur a pour conséquence des cellules ayant perdu le contrôle de leur croissance.

Les récepteurs à activité tyrosine kinase reconnaissent les ligands hydrophiles et forment une vaste classe de récepteurs de membrane dans les cellules animales. Les plantes possèdent des récepteurs dont la struc-

ture de base et la fonction sont très semblables, mais il s'agit de kinases à sérine et à thréonine ; on les nomme **récepteurs kinases végétaux**.

Comme ces récepteurs exercent les mêmes fonctions chez les animaux et chez les plantes mais qu'ils diffèrent par leur substrat, on suppose que leur divergence est apparue après la divergence animal-végétal. La prolifération de ces types de molécules de signalisation a, semble-t-il, coïncidé avec l'évolution indépendante de la pluricellularité dans chacun des deux règnes.

Nous nous concentrerons dans la suite de la section sur la famille de récepteurs RTK, qui a été amplement étudiée dans diverses cellules animales.

Les RTK sont activés par auto-phosphorylation

Les récepteurs à activité tyrosine kinase ont une structure relativement simple, consistant en un domaine transmembranaire unique, un domaine extracellulaire de fixation du ligand et un domaine kinase intracellulaire. Ce dernier contient le site catalytique du récepteur, qui fonctionne, en tant que protéine kinase, en ajoutant des groupes phosphate aux tyrosines qu'il porte. Lorsque deux ligands se lient à deux récepteurs, deux complexes ligand-récepteur s'associent (on parle souvent de dimérisation) et se phosphorylent mutuellement, processus dénommé *autophosphorylation* (figure 9.6).

C'est l'autophosphorylation qui transmet le signal, initié lors de la fixation du ligand, à travers la membrane. L'étape suivante, la

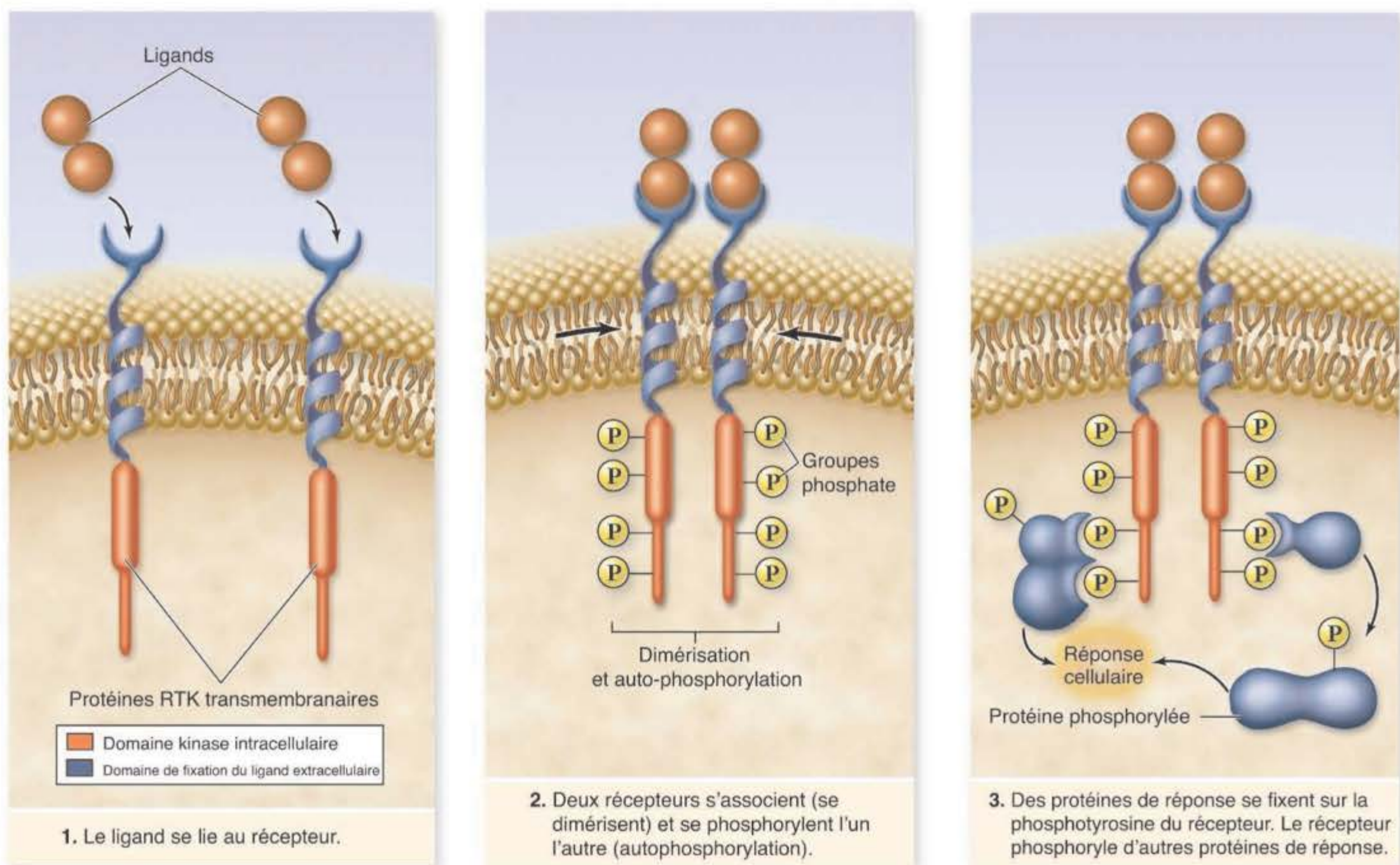


Figure 9.6 Activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase (RTK). Ces récepteurs de membrane fixent des hormones ou des facteurs de croissance hydrophiles, incapables de traverser la membrane plasmique. Le récepteur est une protéine transmembranaire possédant un domaine extra-cellulaire de liaison du ligand et un domaine kinase intracellulaire. Les voies de transduction du signal débutent par la fixation de protéines de réponse à la phosphotyrosine sur le récepteur, et par la phosphorylation, par le récepteur, des protéines de réponse.

propagation du signal dans le cytoplasme, peut prendre diverses formes ; l'une de ces formes est l'activation du domaine de la tyrosine kinase pour phosphoryler d'autres cibles intracellulaires ; une autre forme est l'interaction d'autres protéines avec le récepteur phosphorylé.

La réponse de la cellule à l'activation dépend des protéines de réponse présentes. C'est ainsi que le même facteur de croissance stimule la division cellulaire des fibroblastes mais la différenciation des cellules nerveuses.

Les domaines de la phosphotyrosine interviennent dans les interactions entre protéines

Un mode de propagation du signal depuis le récepteur jusqu'au cytoplasme fait intervenir des protéines qui se lient spécifiquement aux tyrosines phosphorylées du récepteur. Lorsque le récepteur est activé, des régions de la protéine distinctes du site catalytique sont phosphorylées, ce qui crée des sites d'amarrage pour des protéines se liant spécifiquement à la phosphotyrosine. Ces protéines une fois liées initient des événements intracellulaires pour convertir en réponse le signal provenant du ligand (figure 9.6).

Le récepteur de l'insuline

L'emploi de protéines d'amarrage est illustré par le récepteur de l'insuline. L'insuline est une enzyme faisant partie du système de contrôle du taux de glucose dans le sang. Son rôle consiste à abaisser ce taux, par liaison à un RTK. Une autre protéine, la *protéine de réponse à l'insuline*, se lie à un récepteur phosphorylé et est elle-même phosphorylée. Elle transmet le signal en se fixant sur d'autres protéines qui induisent l'activation de la glycogène synthase, responsable de la conversion du glucose en glycogène et donc de la diminution du taux de glucose sanguin (figure 9.7). D'autres protéines activées par le récepteur de l'insuline inhibent la synthèse d'enzymes impliquées dans la synthèse du glucose et accroissent le nombre de protéines de transport du glucose dans la membrane plasmique.

Protéines d'adaptation

Une autre classe de protéines, les **protéines d'adaptation**, se fixent également aux phosphotyrosines. Elles ne participent pas directement à la transduction de signal mais agissent comme liens entre le récepteur et les protéines qui initient la transmission du signal vers l'aval. La protéine Ras par exemple (dont il sera question ci-dessous) est activée par la fixation d'une protéine d'adaptation à un récepteur.

Des cascades de protéines kinases amplifient le signal

Une classe importante de kinases cytoplasmiques est celle des **protéines kinases activées par le mitogène (MAPK)**. Un *mitogène* est un composé qui stimule la division cellulaire en activant les voies de contrôle normales de la division. Les MAPKs sont activées par un module de signal appelé *cascade de phosphorylations* ou **cascade de kinases** ; ce module consiste en une série de protéines kinases se phosphorylant successivement. L'étape finale de la cascade est l'activation par phosphorylation de la MAPK elle-même (figure 9.8).

Une fonction de la cascade de kinases est d'amplifier le signal de départ. Chaque étape de la cascade étant de nature enzymatique,

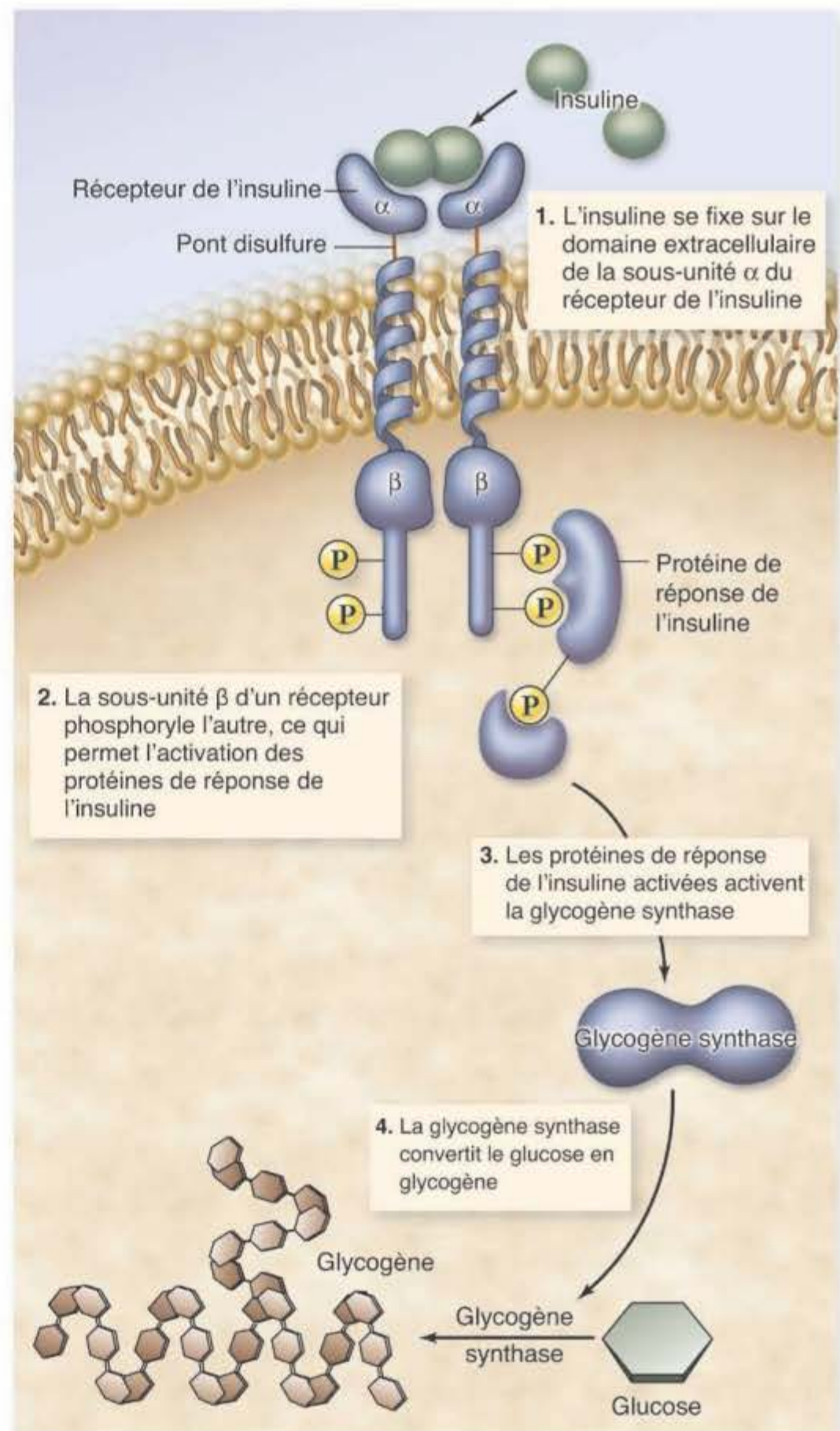
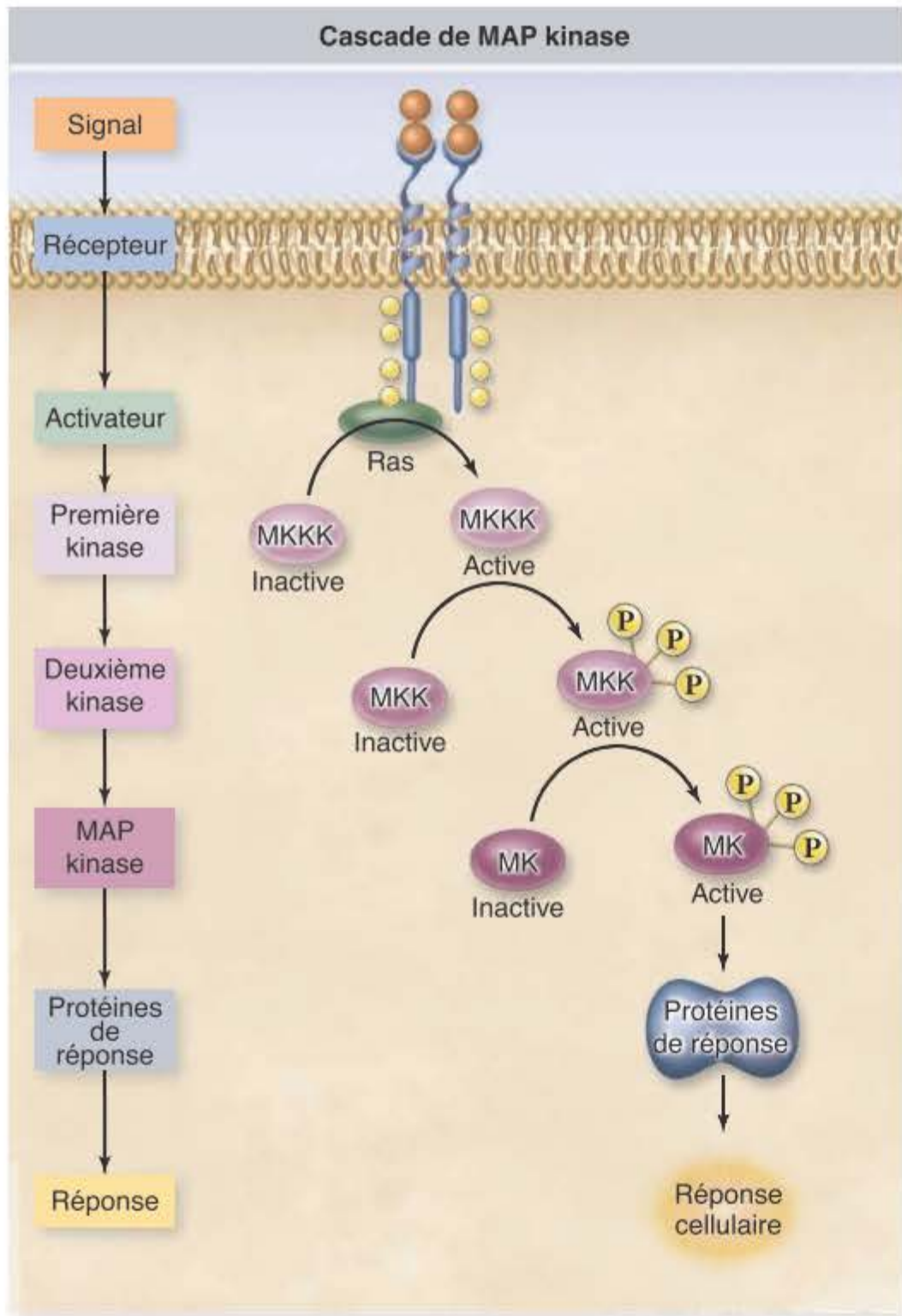


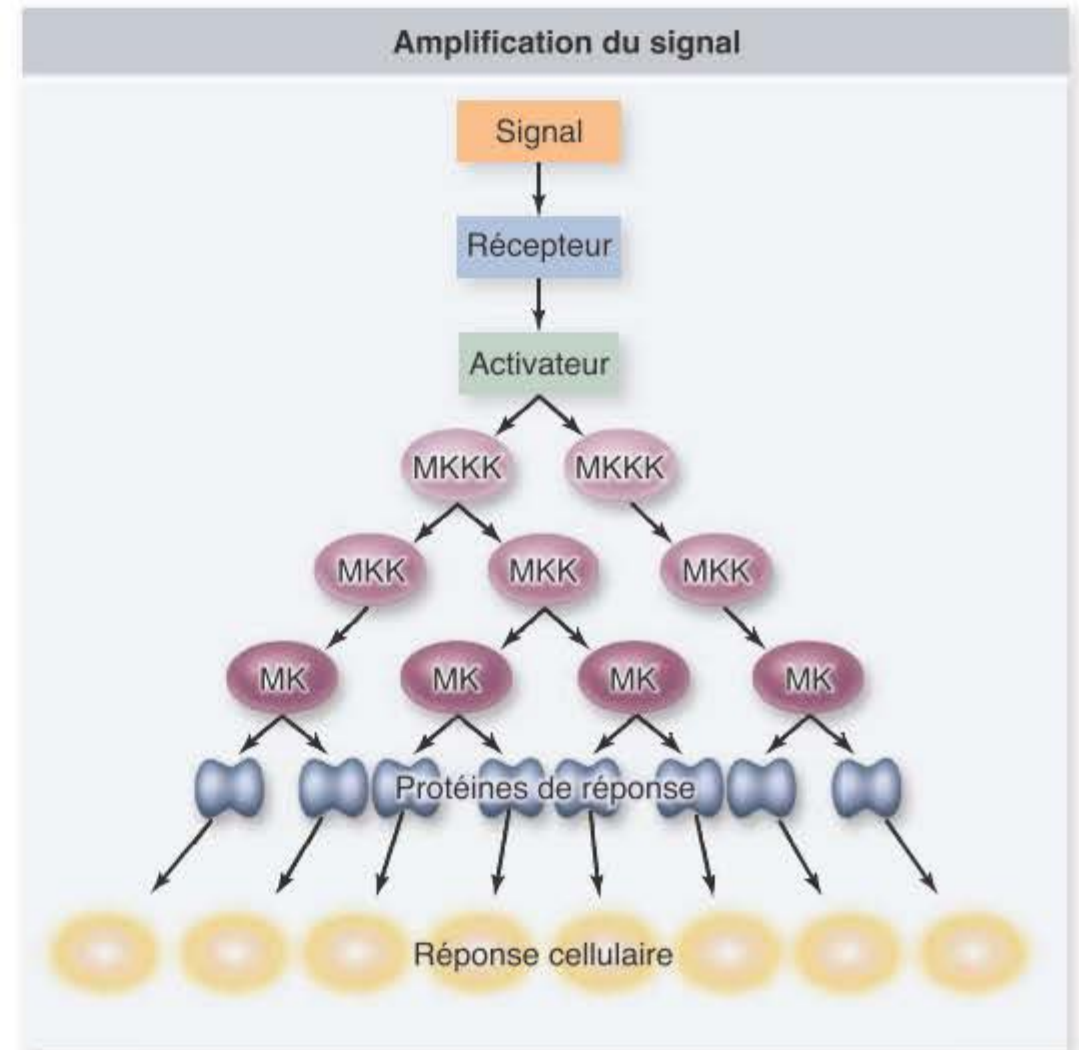
Figure 9.7 Le récepteur de l'insuline. Le récepteur de l'insuline est un récepteur à activité tyrosine kinase qui initie une variété de réponses cellulaires concernant le métabolisme du glucose. Une des voies de transduction dépendant de ce récepteur mène à l'activation de la glycogène synthase, responsable de la conversion du glucose en glycogène.

de nombreuses molécules de substrat peuvent être transformées à chacune d'elles, ce qui permet la production d'un grand nombre de produits finals (figure 9.8). En d'autres mots, un petit nombre de molécules de signalisation initiales produisent une réponse importante.

La réponse à la cascade dans un type cellulaire donné dépend des cibles de la MAPK, mais implique généralement la phosphorylation de facteurs de transcription qui activent alors l'expression de gènes (voir chapitre 16). Un exemple de ce type de signalisation par des récepteurs de facteurs de croissance est présenté au chapitre 10 ; il illustre la manière dont une transduction de signal initiée par un facteur de croissance contrôle le processus de division par une cascade de kinases.



a.



b.

Figure 9.8 La cascade des MAP kinases amplifie le signal. *a.* Une cascade de phosphorylation est figurée à gauche. Les événements cellulaires correspondants sont présentés à droite, en commençant par le récepteur membranaire. Chaque kinase est nommée à partir de la dernière d'entre elles, la MAP kinase (MK), qui est phosphorylée par une MAP kinase kinase (MKK), elle-même phosphorylée par une MAP kinase kinase kinase (MKKK). La cascade est reliée au récepteur protéique par un activateur protéique. *b.* À chaque étape l'action enzymatique de la kinase sur plusieurs molécules de substrat amplifie le signal.

Des protéines d'échafaudage organisent les cascades de kinases

Pour être efficaces, les protéines d'une cascade de kinases doivent intervenir de manière séquentielle. Un moyen pour y arriver est d'organiser ces protéines au sein du cytoplasme. Ce sont des protéines appelées *protéines d'échafaudage* qui organisent les composants d'une cascade en un complexe protéique, nec plus ultra d'un module de signalisation. La protéine d'échafaudage fixe chacune des kinases individuelles d'une façon telle que leur disposition spatiale soit optimale pour leur fonctionnement (figure 9.9).

Les avantages de ce type d'organisation sont multiples. Il est clair qu'une séquence structurée physiquement est plus efficace qu'une séquence dont l'ordre des événements dépendrait uniquement de la diffusion. Cette organisation permet de plus la ségrégation de modules de signalisation en divers sites du cytoplasme.

Le désavantage de cette organisation est qu'elle réduit l'effet d'amplification de la cascade de kinases. Des enzymes maintenues en un site ne sont pas libres de trouver des nouvelles molécules de substrat, elles dépendent entièrement des substrats qui s'approchent d'elles.

La mieux étudiée des protéines d'échafaudage est celle intervenant dans le comportement reproducteur des levures. Les cellules de levure

répondent à des phéromones en modifiant leur morphologie et l'expression de leurs gènes, à l'intervention d'une cascade de kinases. La protéine Ste5 fut initialement identifiée comme protéine nécessaire au comportement reproducteur de la levure, mais aucune activité enzymatique ne lui fut reconnue. On a actuellement montré qu'elle interagit avec tous les membres de la cascade de kinases et fonctionne comme protéine d'échafaudage organisant la cascade et la mettant à l'abri d'autres voies de signalisation.

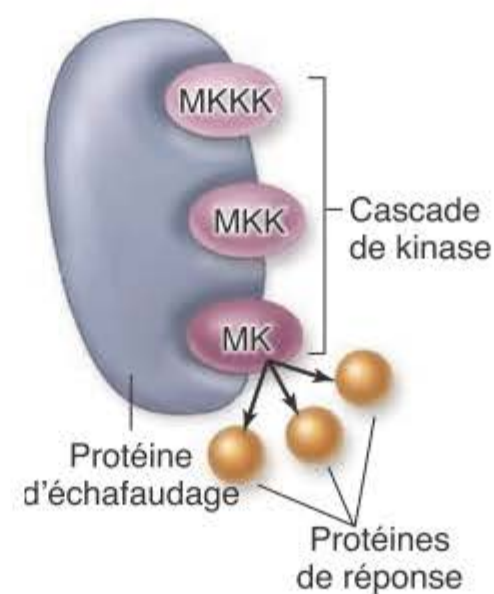


Figure 9.9 Les cascades de kinases sont organisées par des protéines d'échafaudage. La protéine d'échafaudage fixe chaque kinase de la cascade, les organisant de manière à ce que chaque substrat soit proche de son enzyme. Cette organisation met également les kinases à l'abri d'autres voies de signalisation dans le cytoplasme.

La protéine Ras est une petite protéine fonctionnant comme un interrupteur moléculaire

Le lien entre RTK et cascade de MAPK est une petite protéine liant la GTP (protéine G) dénommée **Ras**. Comme toutes les protéines G, Ras est active lorsqu'elle est liée à la GTP, inactive lorsqu'elle est liée à la GDP. Cette protéine est présente sous forme mutée dans de nombreuses tumeurs humaines, ce qui suggère son rôle central dans la relation entre récepteurs de facteur de croissance et réponse de la cellule.

Ras fut la première protéine identifiée de la grande superfamille de petites protéines G. Le génome humain comprend plus de 150 membres de cette superfamille répartis en cinq familles, parmi lesquelles celle des Ras. Des petites protéines G sont présentes chez les eucaryotes depuis les levures jusqu'aux vertébrés, ce qui indique une origine ancienne.

Les petites protéines G ont des rôles variés : elles interviennent dans la prolifération cellulaire, l'organisation du cytosquelette, le transport membranaire et le trafic nucléo-cytoplasmique. Elles constituent un excellent exemple de la manière dont la duplication et la diversification d'un gène permettent à l'évolution de créer des unités modulaires aux fonctions diverses. Ce que tous les membres de cette famille ont en commun est le fait qu'ils agissent comme interrupteurs moléculaires entre des signaux externes et des voies de transduction de signaux internes (figure 9.10).

L'interrupteur Ras est activé en échangeant son GDP contre un GTP et inactivé par hydrolyse de GTP en GDP. L'interrupteur est sensible à des signaux externes qui régulent l'activation et la désactivation de Ras : des facteurs d'échange de nucléotides guanyliques (GEF) activent Ras en stimulant le remplacement de la GDP par la GTP. Lorsqu'un récepteur de facteur de croissance est activé, il se fixe à une protéine adaptatrice qui agit en tant que facteur d'échange de nucléotides

guanyliques. La protéine Ras ainsi activée active à son tour la première kinase de la cascade MAP kinase (voir figure 9.8 et chapitre 10).

L'activité de Ras prend fin par son pouvoir GTPasique intrinsèque, qui peut être stimulé par une protéine d'activation de la GTPase (GAP) ; celle-ci permet d'ajuster la signalisation sur base de la durée d'activité de Ras. L'importance de ces protéines est montrée par des mutations de protéines GAP qui entraînent une prédestination à certains types de cancer, tels que la neurofibromatose.

Les RTK sont inactivées par internalisation

Il est important pour les cellules que les voies de signalisation ne soient activées que transitoirement, faute de quoi elles seraient incapables de répondre à d'autres signaux, ou elles risqueraient de répondre de manière inappropriée à un signal qui n'est plus pertinent. L'inactivation est donc aussi importante que l'activation. Il existe deux mécanismes d'inactivation des récepteurs à activité tyrosine kinase : la déphosphorylation et l'internalisation. Dans l'internalisation, le récepteur est introduit dans le cytoplasme par une vésicule d'endocytose, où il est dégradé ou recyclé.

Les enzymes des cascades de kinase sont toutes contrôlées par déphosphorylation par des phosphatases. Ceci met fin à la réponse à la fois au niveau du récepteur et à celui des protéines de réponse.

Synthèse 9.4

Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) sont des récepteurs de membrane capables de phosphoryler la tyrosine. Lorsqu'ils sont activés, les RTK s'autophosphorylent, créant ainsi des domaines de fixation pour d'autres protéines. Ces protéines transmettent le signal dans la cellule. Une des voies de signalisation implique une cascade de MAP kinases, chaque kinase en activant d'autres ; la cascade se termine par une MAPK qui active des facteurs de transcription altérant l'expression de gènes.

- La protéine Ras se trouve sous forme mutée dans de nombreux cancers humains. Quelles pourraient en être les raisons ?

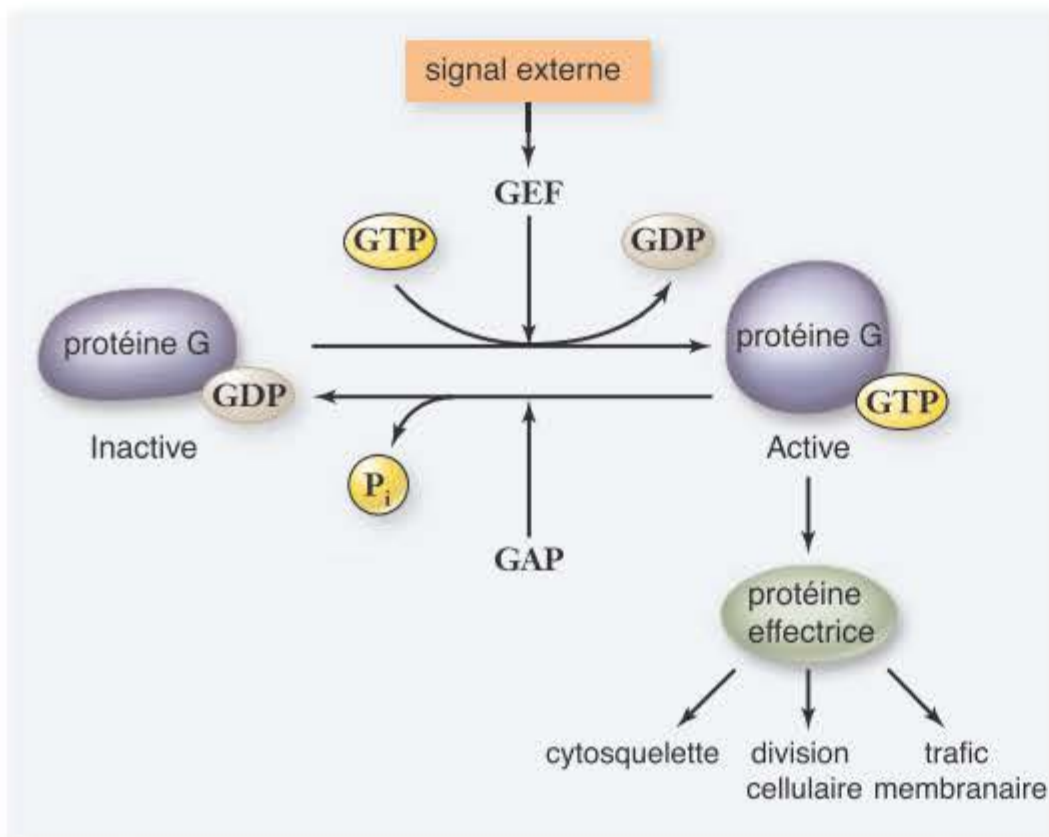


Figure 9.10 Des petites protéines G agissent comme des interrupteurs moléculaires. Les petites protéines G, telles Ras, lient des signaux externes à des voies internes de transduction de signaux. Les signaux externes activent une protéine d'échange de nucléotides guanyliques (GEF) qui elle-même active la protéine G. L'inactivation de la protéine G est réalisée par sa propre activité GTPase, faible, mais qui peut être stimulée par des protéines d'activation (GAP).

9.5 Transduction de signal par récepteur couplé à une protéine G

Objectifs

1. Comparer les signalisations par récepteurs couplés à une protéine G et à un RTK
2. Lier la fonction des seconds messagers aux voies de transduction de signaux

La famille de récepteurs la plus importante dans les cellules animales est celle des **récepteurs couplés à une protéine G (RCPG)**. Ces récepteurs fixent une grande diversité de ligands, parmi lesquels des ions, des molécules odorantes, des peptides, des protéines et des lipides ; cette famille comporte aussi des récepteurs sensibles à la lumière et on peut dès lors considérer les photons comme des ligands.

Cette superfamille de protéines a une structure caractéristique présentant sept domaines transmembranaires qui enchâssent le récepteur dans la membrane ; cette structure est hautement conservée et on l'utilise pour chercher de nouveaux membres de la superfamille dans des génomes nouvellement séquencés. L'analyse de nombreux génomes animaux indique que les RCPG constituent la plus grande famille de gènes chez la plupart d'entre eux. On en a trouvé dans pratiquement tous les types d'organismes eucaryotes, ce qui indique une origine très ancienne suivie de duplications et de divergences ayant mené à un large éventail de voies de signalisation.

Aux dernières nouvelles le nombre de gènes humains codant pour des RCPG est 865, dont une moitié interviennent dans le goût et l'odorat. Chez la souris, on a dénombré plus de 1000 récepteurs de l'odorat. On divise la famille des RCPG en cinq groupes, sur la base de leur structure et de leur fonction : rhodopsine, sécrétine, adhésion, glutamate et Frizzled/taste. Ces désignations se réfèrent au premier membre découvert de chaque groupe ; on se concentrera ici sur le mécanisme de base d'activation et sur quelques voies possibles de transduction de signal.

Les protéines G lient récepteur et protéine effectrice

La fonction de la protéine G dans la signalisation par les RCPG est d'assurer un lien entre un récepteur de signal et une protéine effectrice responsable de la réponse de la cellule. La protéine G fonctionne comme un interrupteur manipulé par le récepteur. En position de marche, la protéine G active la protéine effectrice pour provoquer une réponse de la part de la cellule.

Toutes les protéines G sont actives lorsqu'elles sont liées à la GTP, inactives lorsqu'elles sont liées à la GDP. La principale différence

entre les protéines G dans les RCPG et les petites protéines G décrites sous la section 9.4 est que les premières sont composées de trois sous-unités, α , β et γ ; elles sont d'ailleurs souvent désignées *protéines G hétérotrimériques*. Lorsqu'un ligand se lie à une RCPG et active sa protéine G associée, la protéine G remplace la GDP par la GTP et se dissocie en deux parties, une sous-unité G_α liée à la GTP et la sous-unité $G_{\beta\gamma}$. Le signal est alors transmis soit par l'unité G_α soit par l'unité $G_{\beta\gamma}$ activant la protéine effectrice. L'hydrolyse de la GTP liée en GDP par G_α provoque la réassociation de l'hétérodimère et ramène le système en position d'arrêt (figure 9.11).

Les protéines effectrices sont généralement des enzymes. Une protéine effectrice peut être une kinase qui propage directement le signal en phosphorylant des protéines, ou elle peut produire un second messager pour initier une voie de transduction de signal.

Les protéines effectrices produisent de nombreux seconds messagers

Les protéines effectrices activées par une protéine G produisent souvent un second messager. Deux des plus fréquentes protéines effectrices sont l'*adénylate cyclase* et la *phospholipase C*, respectivement productrices d'AMPc et d'IP₃ (inositol phosphate) plus DAG (diacylglycérol).

L'AMPc

Toutes les cellules animales analysées jusqu'à présent utilisent l'AMPc comme second messager (voir chapitre 45). Lorsqu'une molécule de signalisation se lie à un RCPG faisant appel à l'*adénylate cyclase* comme effecteur, une quantité importante d'AMPc est produite dans la cellule (figure 9.12a). L'AMPc se lie à la protéine kinase A (PKA) qu'il active, permettant à celle-ci de transmettre un phosphate à des protéines déterminées (figure 9.13).

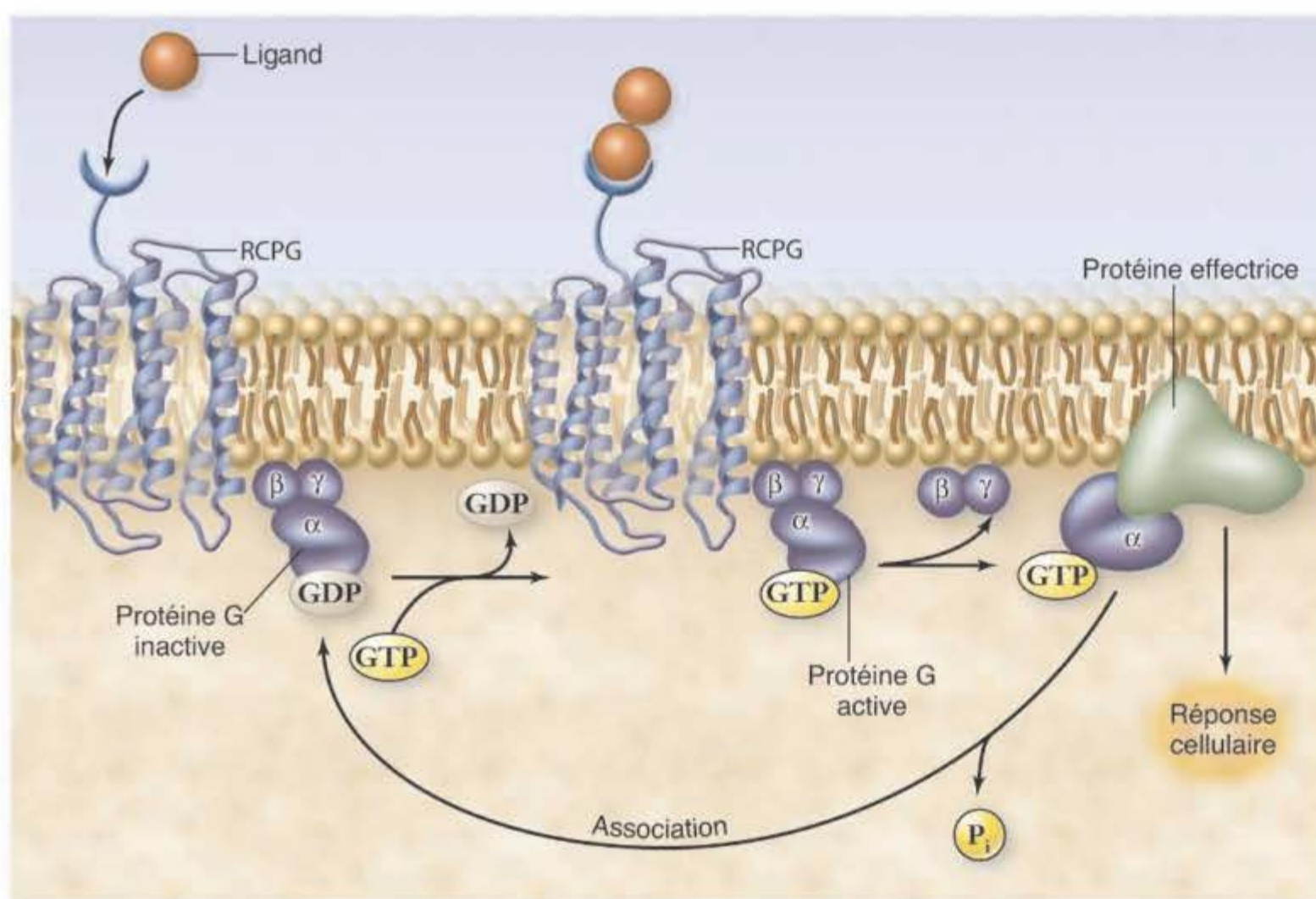
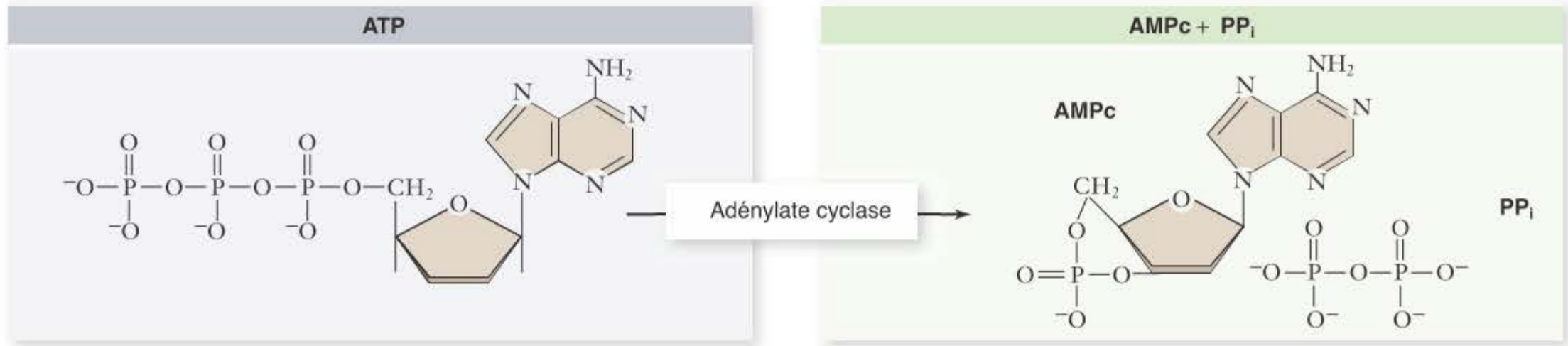


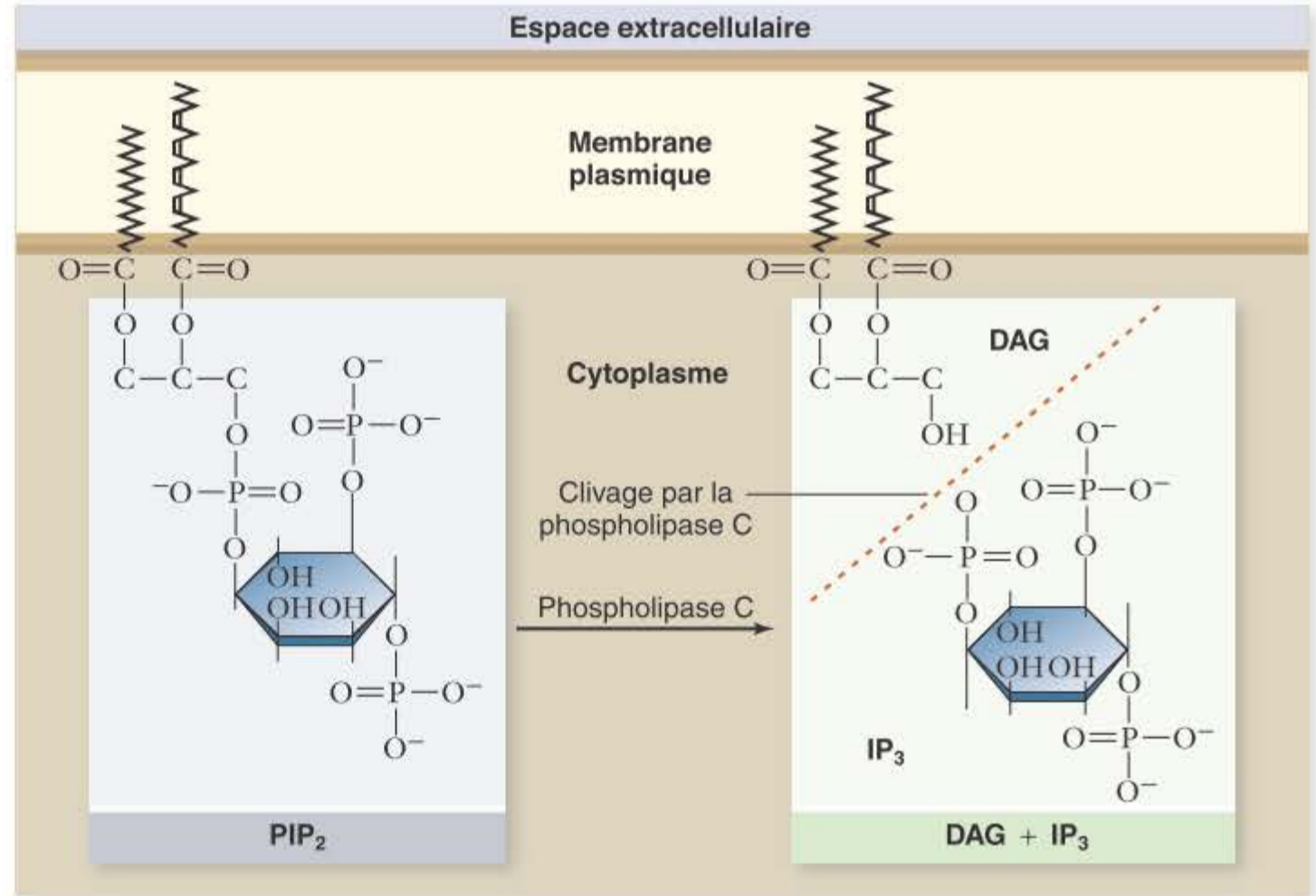
Figure 9.11 L'action des récepteurs couplés à une protéine G. Les récepteurs couplés à une protéine G agissent par une protéine trimère qui lie le récepteur à une protéine effectrice. Lorsque le ligand se fixe sur le récepteur, il active une protéine G qui y est associée en y remplaçant la GDP par la GTP. Le complexe de la protéine G activé se dissocie en G_α et $G_{\beta\gamma}$. La sous-unité G_α (liée à GTP) active une protéine effectrice. Cette dernière agit directement sur des protéines de la cellule ou produit un second messager qui provoque une réponse cellulaire. G_α peut inactiver le système en hydrolysant GTP avant de s'associer de nouveau à $G_{\beta\gamma}$.



a.

Figure 9.12 Production de seconds messagers.

Les seconds messagers sont des molécules de signalisation produites dans la cellule. a. L'ATP est converti par l'adénylate kinase en AMP cyclique (AMPc) et pyrophosphate (PP_i). b. Le phosphatidyl inositol bisphosphate (PIP₂) est composé de deux acides gras et d'un phosphate fixés sur un glycérol, lui-même portant une molécule d'inositol bisphosphate. PIP₂ est clivé par la phospholipase C en deux seconds messagers : DAG (le glycérol plus les deux acides gras) et IP₃ (l'inositol triphosphate)



b.

L'effet de cette phosphorylation sur la cellule dépend de l'identité de cette cellule et des protéines qui ont été phosphorylées. Dans les cellules du muscle par exemple, la PKA active une enzyme responsable de la dégradation du glycogène et inhibe une enzyme nécessaire à sa synthèse ; il en résulte une augmentation du glucose disponible pour le muscle. Dans le rein par contre, l'action de la PKA mène à la production d'aquaporines augmentant la perméabilité des cellules tubulaires à l'eau.

L'arrêt de signalisation de l'AMPc a divers effets. Les symptômes du choléra sont dus à une altération du niveau d'AMPc dans les cellules intestinales. La bactérie *Vibrio cholerae* produit une toxine qui se lie à un RCPG de l'épithélium de l'intestin, provoquant son activation. Il en résulte une augmentation importante d'AMPc intracellulaire ; celle-ci provoque un transport d'ions Cl⁻ hors de la cellule. L'eau suit le Cl⁻, entraînant la diarrhée et la déshydratation caractéristiques de cette maladie.

L'AMPc sert aussi de signal extracellulaire. Dans l'amibe *Dictyostelium discoideum*, la sécrétion d'AMPc sert de signal pour l'agrégation lors de conditions de disette. On a démontré expérimentalement que le récepteur de ce signal est également un RCPG (figure 9.14).

Les inositols phosphate

Un autre second messenger fréquent est produit par des inositolphosphatides, molécules qui sont insérées dans la membrane par leurs

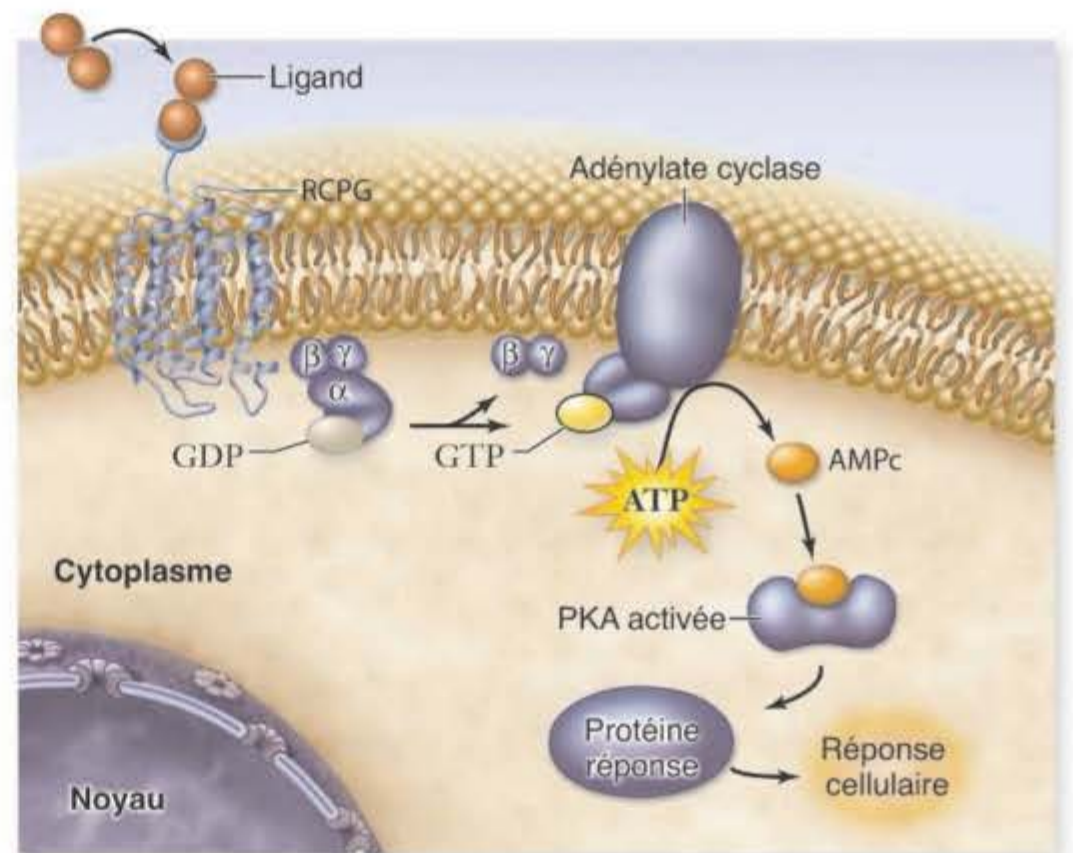


Figure 9.13 Voie de signalisation de l'AMPc. Un signal extracellulaire se fixe à un RCPG, activant une protéine G. Celle-ci active la protéine effectrice adénylate kinase, qui catalyse la conversion d'ATP en AMPc. L'AMPc active la protéine kinase A (PKA), qui phosphoryle des protéines cibles pour provoquer une réponse cellulaire.

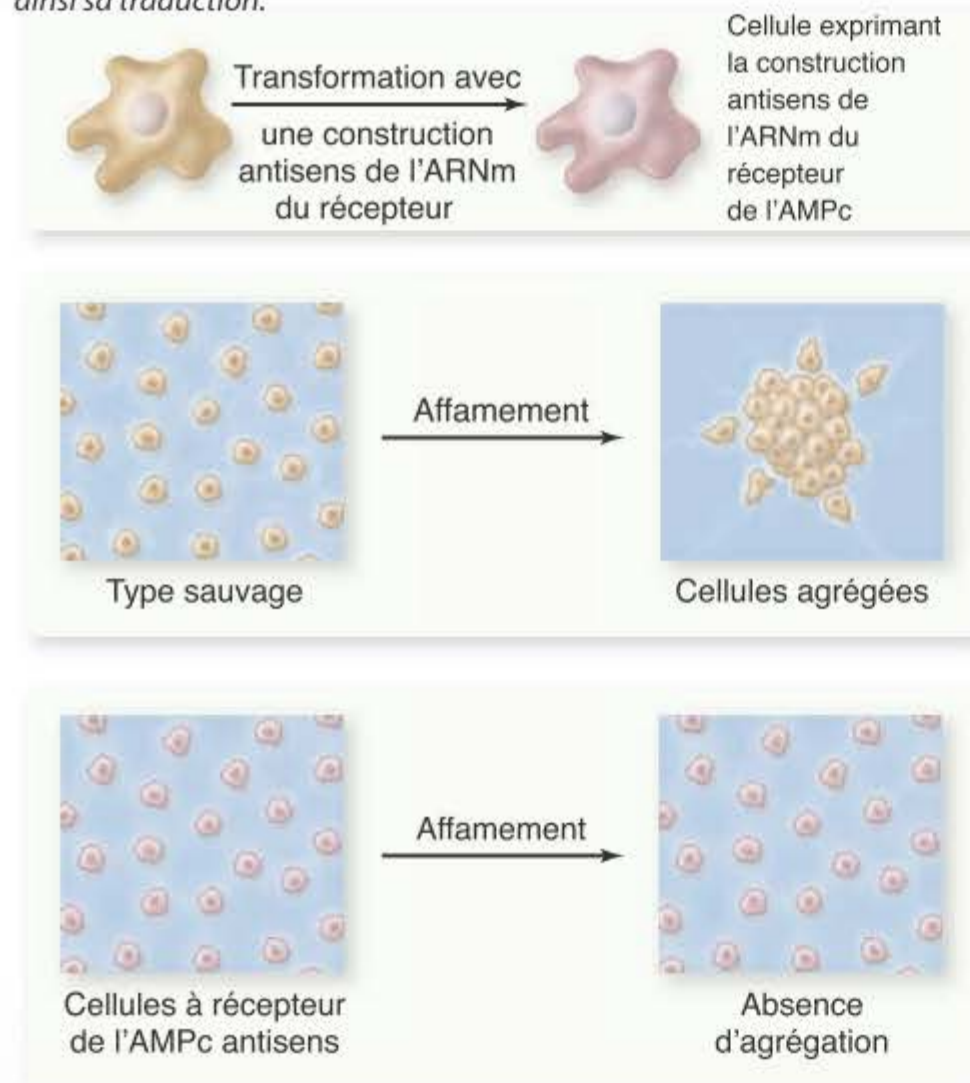
DÉMARCHE SCIENTIFIQUE

Question: Quel est le récepteur de l'AMPc ?

Hypothèse: c'est un récepteur couplé à une protéine G, identifié antérieurement, qui est le récepteur.

Prédiction: si la fonction du récepteur de l'AMPc est supprimée, le manque de nourriture n'entraînera pas l'agrégation des cellules.

Expérience: on utilise le gène du récepteur couplé à une protéine G pour synthétiser un ARN antisens complémentaire de l'ARNm qui code le récepteur. Cet ARN antisens s'hybridera à l'ARNm du récepteur, bloquant ainsi sa traduction.



Résultat: les cellules transformées par la construction antisens ne s'agrègent pas normalement.

Conclusion: le récepteur de l'AMPc qui contrôle l'agrégation est le récepteur identifié antérieurement.

Expérience complémentaire: Comment ce type d'expérience peut-il servir à éclairer d'autres aspects du système de signalisation ?

Figure 9.14 Le récepteur d'AMPc de *Dictyostelium discoideum* est un RCPG.

extrémités lipidiques tandis que la portion *inositol phosphate* fait saillie dans le cytoplasme. Le plus abondant de ces inositolphosphatides est le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂). Cette molécule est un substrat de la phospholipase C, protéine effectrice qui clive le PIP₂ en **diacylglycérol (DAG)** et **inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃)** (voir figure 9.12b).

Ces deux composés agissent comme seconds messagers dans divers événements cellulaires. Comme l'AMPc, le DAG active une protéine kinase, en l'occurrence la protéine kinase C (PKC).

Le calcium

L'ion calcium (Ca²⁺) sert abondamment de second messenger. La concentration en Ca²⁺ du cytosol est normalement très faible (inférieure à 10⁻⁷M) alors qu'en dehors de la cellule et à l'intérieur du

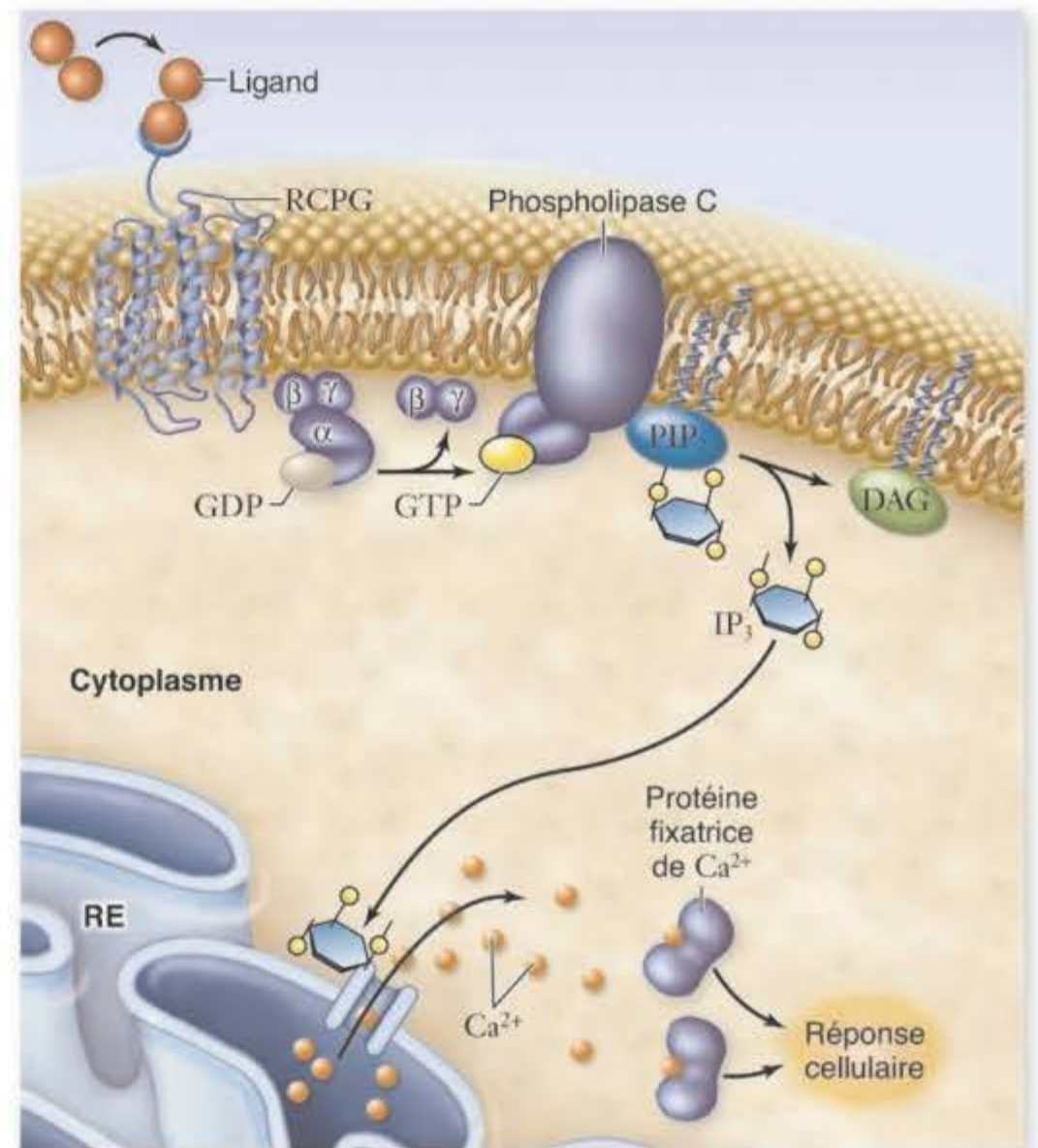


Figure 9.15 Signalisation par phosphatidylinositol et Ca²⁺. Un signal extra-cellulaire active une protéine G en se fixant sur un RCPG. La protéine G active la protéine effectrice phospholipase C, qui convertit PIP₂ en DAG et IP₃. IP₃ se lie à un récepteur canal du réticulum endoplasmique (RE), provoquant la libération dans le cytosol d'ions Ca²⁺ stockés dans le RE. Les ions Ca²⁺ enfin se lient à des protéines fixatrices de Ca²⁺ comme la calmoduline et la protéine kinase C (PKC) pour induire une réponse cellulaire.

réticulum endoplasmique sa concentration est assez élevée (environ 10⁻³M). Le RE possède des récepteurs qui agissent comme canaux ioniques permettant la sortie de Ca²⁺. Un de ces récepteurs les plus communs s'ouvre sous l'action du second messenger IP₃, qui libère donc le Ca²⁺ ; ce dernier sert alors de second (ou plus exactement de troisième) messenger en se fixant sur une protéine de réponse. La signalisation par inositol phosphate et la signalisation par Ca²⁺ sont donc liées dans ce cas (figure 9.15).

L'efflux de Ca²⁺ à partir du RE a des conséquences qui dépendent du type de cellule concernée : dans les cellules musculaires squelettiques par exemple, il provoque la contraction des cellules musculaires, alors qu'il entraîne la sécrétion d'hormones par les cellules endocrines.

Le Ca²⁺ initie certaines réponses cellulaires en se fixant sur la *calmoduline*, protéine cytoplasmique constituée de 148 acides aminés et comprenant quatre sites de fixation du Ca²⁺ (figure 9.16). Quand les quatre sont chargés, le complexe calmoduline/Ca²⁺ active d'autres protéines en s'y fixant. Parmi ces protéines on trouve des protéine kinases, des canaux ioniques, des protéines réceptrices et des phosphodiésterases de nucléotides cycliques. Ces utilisations multiples de l'ion Ca²⁺ en font un des seconds messagers les plus universels.

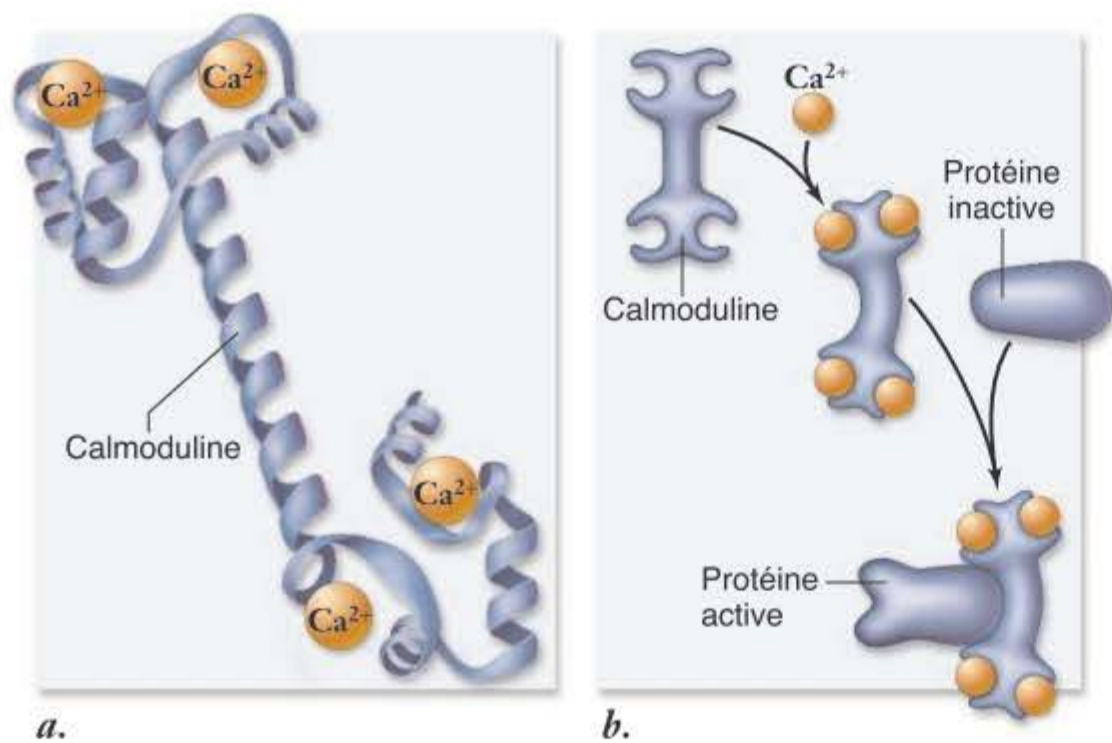


Figure 9.16 La calmoduline. *a.* La calmoduline est une protéine constituée de 148 résidus d'acides aminés et impliquée dans le fonctionnement de Ca^{2+} . *b.* Lorsque la calmoduline est chargée de quatre Ca^{2+} , sa conformation se modifie, ce qui lui permet de se lier à d'autres protéines cytoplasmiques et d'induire des réponses cellulaires.

Un même messager peut être produit par des récepteurs différents

On a vu (section 9.1) que les hormones glucagon et adrénaline stimulent toutes deux la mobilisation du glucose dans les cellules du foie. La raison en est que les deux hormones agissent par la même voie de transduction de signal pour stimuler la dégradation et inhiber la synthèse du glycogène.

La fixation de l'une ou de l'autre de ces hormones à son récepteur active une protéine G stimulant l'adénylate cyclase. La production d'AMPc entraîne l'activation de PKA, qui à son tour active une autre protéine kinase, appelée phosphorylase kinase. Activée, cette dernière active la glycogène phosphorylase, qui détache le glucose 1-phosphate du glycogène (figure 9.17). Ici encore l'action de kinases multiples provoque une amplification permettant à un petit nombre de molécules de signalisation de libérer de grandes quantités de glucose.

Simultanément, la PKA phosphoryle la glycogène synthase, mais dans ce cas elle l'inhibe, empêchant donc la synthèse de glycogène. La PKA phosphoryle par ailleurs d'autres protéines qui stimulent l'expression de gènes codant les enzymes nécessaires à la synthèse de glucose. Cette convergence de voies de transduction de signaux provenant de divers récepteurs conduit au même résultat, la mobilisation de glucose.

Des sous-types de récepteurs exercent des effets différents dans des cellules différentes

On a aussi vu comment une simple molécule de signalisation, l'adrénaline, a des effets différents selon la cellule cible impliquée. Une des raisons de ces différences est l'existence de formes multiples d'un même récepteur. Le récepteur de l'adrénaline par exemple comporte neuf sous-types, ou isoformes, codés par des gènes différents et constituant en fait des récepteurs différents. Les séquences de ces isoformes sont très semblables, en particulier au niveau du domaine de fixation permettant la

fixation de l'adrénaline. C'est surtout au niveau des domaines cytoplasmiques, qui interagissent avec des protéines G, que les isoformes diffèrent. Il en résulte que diverses isoformes activent des protéines G différentes, menant à des voies de transduction différentes.

C'est ainsi que les cellules musculaires du cœur possèdent une isoforme du récepteur qui, en présence d'adrénaline, active une protéine G qui active l'adénylate cyclase, qui mène à une production accrue d'AMPc, qui accroît la vitesse et la force des contractions. Les cellules de muscles lisses de l'intestin possèdent une autre isoforme du récepteur qui, en présence d'adrénaline, active une autre protéine G, qui inhibe l'adénylate cyclase, qui diminue la teneur en AMPc, ce qui a pour effet de relâcher le muscle.

Les récepteurs couplés aux protéines G et les récepteurs à tyrosine kinase peuvent activer les mêmes voies

Différents types de récepteurs peuvent affecter le même module de signalisation. On a par exemple montré que des RTK activent la cascade de MAP kinase activée aussi par le RCPG. De même, l'activation de la phospholipase C, déjà mentionnée dans cette section dans le contexte de la signalisation GPCR, peut être assurée non seulement par le RCPG mais aussi par des RTK.

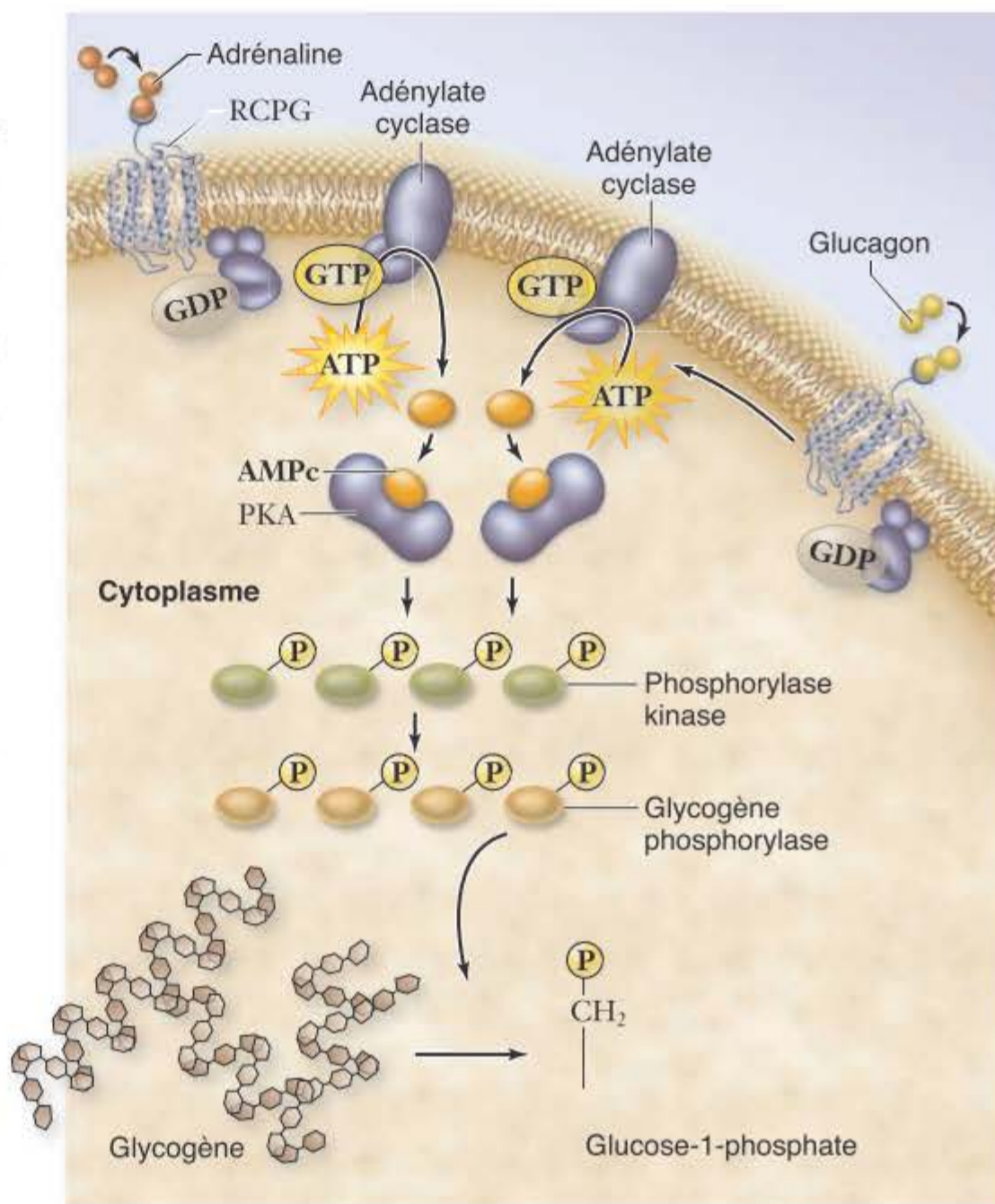


Figure 9.17 Une voie de signalisation peut être activée par des récepteurs différents. Les hormones glucagon et adrénaline agissent toutes deux par l'intermédiaire d'un RCPG. Chacun d'eux agit via une protéine G qui active l'adénylate cyclase, produisant de l'AMPc. L'activation de PKA initie une cascade de kinases menant à l'hydrolyse du glycogène.

Cette réactivité croisée pourrait paraître compliquer le fonctionnement cellulaire ; elle confère au contraire à la cellule une incroyable flexibilité. Les cellules possèdent un nombre important, mais limité, de modules de signalisation intracellulaire, qui peuvent être activés ou désactivés par divers récepteurs membranaires. Ceci aboutit à des réseaux de signalisation qui relient des effecteurs cellulaires à des signaux multiples.

Internet est un exemple de réseau dans lequel différentes sortes d'ordinateurs sont connectés. Il est possible de subdiviser ce réseau en sous-réseaux connectés au réseau général. Compte tenu de la nature des connexions, lorsqu'on envoie un courriel par internet, il peut arriver à destination par différentes voies. De même, la cellule possède des réseaux interconnectés de voies de signalisation par lesquels de nombreux signaux différents, récepteurs et protéines de réponse sont interconnectés. Des voies spécifiques, comme la cascade de MAP kinase, ou la signalisation via des seconds messagers de type AMPc ou Ca^{2+} , représentent des sous-réseaux du réseau global de signalisation. Un signal spécifique peut activer différentes voies dans

différentes cellules, de même qu'une voie donnée peut être activée par des signaux différents. On ne comprend pas encore bien la cellule à ce niveau, mais la biologie des systèmes progresse vers cette compréhension globale.

Synthèse 9.5

La signalisation par RCPG utilise un système en trois parties : un récepteur, une protéine G et une protéine effectrice. Les protéines G sont actives lorsqu'elles sont liées à la GTP, inactives lorsqu'elles sont liées à la GDP. La fixation d'un ligand sur le récepteur active la protéine G, qui active la protéine effectrice. L'adénylate cyclase est une protéine effectrice qui produit le second messenger AMPc. Une autre protéine effectrice, la phospholipase C, scinde les inositol phosphates, avec pour résultat la libération de Ca^{2+} du RE.

- Les RCPG sont de loin plus nombreux que les autres types de récepteurs. Comment l'expliquer ?



Résumé

9.1 Aperçu général de la communication cellulaire

La communication entre cellules requiert des molécules de signalisation, appelées ligands, qui se fixent sur des récepteurs protéiques ; ceux-ci induisent une réponse dans la cellule.

La signalisation varie selon la distance entre la source et le récepteur (figure 9.2)

Le contact direct : des molécules de la membrane plasmique d'une cellule entrent en contact avec des récepteurs d'une cellule adjacente.

La communication paracrine : des molécules de signalisation à vie courte libérées dans le fluide extracellulaire influencent des cellules voisines.

La communication endocrine : des hormones à vie longue entrent dans le système circulatoire où elles sont transportées vers des cellules cibles relativement éloignées.

La communication synaptique : des neurotransmetteurs à vie courte sont libérés par les neurones au niveau des synapses, situés entre un nerf et sa cellule cible.

Les voies de transduction de signaux induisent des réponses cellulaires

Les événements intracellulaires initiés par un signal sont appelés transduction de signal.

La phosphorylation est essentielle pour le contrôle des fonctions des protéines

L'activité des protéines est contrôlée par l'addition ou l'élimination de phosphate respectivement par une kinase et par une phosphatase.

9.2 Types de récepteurs (figure 9.4)

Les récepteurs sont classés selon leur localisation

On distingue des récepteurs intracellulaires et des récepteurs de membrane.

Les récepteurs de membrane sont des protéines transmembranaires qui transmettent l'information, mais pas la molécule de signalisation, à travers la membrane.

On distingue trois catégories de récepteurs de membrane

Les récepteurs ionotropes sont des canaux ioniques chimio-dépendants qui permettent le passage d'ions spécifiques par un pore central.

Les récepteurs enzymatiques sont des enzymes activées par fixation d'un ligand ; il s'agit en général de protéines kinases.

Les récepteurs couplés à une protéine G interagissent avec une protéine G qui contrôle la fonction de protéines effectrices représentées par des enzymes ou par des canaux ioniques.

Des récepteurs de membrane génèrent des seconds messagers

Certains récepteurs enzymatiques et la plupart des récepteurs couplés à une protéine G produisent des seconds messagers qui relaient le message dans le cytoplasme.

9.3 Les récepteurs intracellulaires (figure 9.5)

De nombreux signaux sont liposolubles et traversent facilement la membrane plasmique avant de se lier à des récepteurs situés dans le cytoplasme ou le noyau.

Les récepteurs d'hormones stéroïdes affectent l'expression de gènes

Les hormones stéroïdes se lient à des récepteurs cytoplasmiques (souvent appelés récepteurs nucléaires) avant d'être transférés dans le noyau. Elles agissent directement sur l'expression des gènes qu'elles contrôlent, généralement en activant leur transcription.

Les récepteurs nucléaires possèdent trois domaines fonctionnels, destinés à la fixation de l'hormone, à la fixation sur l'ADN et à l'activation de la transcription.

La liaison au ligand modifie la forme du récepteur, ce qui libère un inhibiteur qui occupait le site de fixation à l'ADN.

La réponse de la cellule à un signal liposoluble dépend du complexe hormone-récepteur ainsi que de co-activateurs protéiques.

D'autres récepteurs intracellulaires agissent en tant qu'enzymes

9.4 Transduction de signal par récepteur protéine kinase

Les récepteurs kinases des plantes et des animaux reconnaissent les ligands hydrophiles et influencent le cycle, les migrations, le métabolisme et la prolifération cellulaire.

Puisque les récepteurs kinases sont impliqués dans la croissance cellulaire, leur altération et celle de leurs voies de signalisation sont susceptibles d'induire des cancers.

Les RTK sont activés par auto-phosphorylation

Le récepteur activé peut phosphoryler d'autres protéines intracellulaires.

Les domaines de la phosphotyrosine interviennent dans des interactions entre protéines

Des protéines d'adaptation se lient à la phosphotyrosine et assurent la liaison entre les récepteurs et les protéines qui initient la transmission du signal vers l'aval.

Les cascades de protéines kinases amplifient un signal

Les protéines d'échafaudage organisent les cascades de kinases

Protéines d'échafaudage et protéines kinases forment un complexe unique où les enzymes fonctionnent séquentiellement et de manière optimale.

Les récepteurs internalisés sont dégradés ou recyclés.

Ras est une petite protéine G agissant comme un interrupteur moléculaire

Les RTK sont inactivés par internalisation

9.5 Transduction de signal par récepteur couplé à une protéine G (figure 9.11)

Les récepteurs couplés à une protéine G fonctionnent par activation de la protéine G.

Les protéines G lient récepteur de signal et protéine effectrice

Les protéines G liées à la GTP sont actives ; elles sont inactives lorsqu'elles sont liées à la GDP ; les récepteurs promeuvent le remplacement de la GDP par la GTP.

La protéine G activée se dissocie en G_α et $G_{\beta\gamma}$, les deux pouvant agir sur les protéines effectrices.

G_α inactive aussi la protéine G en hydrolysant la GTP en GDP.

Les protéines effectrices produisent de nombreux seconds messagers

L'adénylate cyclase et la phospholipase C, protéines effectrices abondantes, produisent des seconds messagers : AMPc pour la première, DAG et IP_3 pour la seconde.

Le Ca^{2+} est également un second messenger ; sa libération du RE est déclenchée par la fixation d' IP_3 sur des récepteurs agissant comme canaux ioniques sur le RE.

Le Ca^{2+} se fixe à la calmoduline, une protéine cytosolique ; celle-ci active alors d'autres protéines, donnant lieu à diverses réponses.

Différents récepteurs produisent le même second messenger

Divers RCPG peuvent participer à l'activation d'un même effecteur et donc produire le même second messenger.

Des sous-types de récepteurs exercent des effets différents dans des cellules différentes

L'adrénaline stimule la contraction du muscle cardiaque mais relâche les muscles lisses.

Les récepteurs couplés aux protéines G et les récepteurs à tyrosine kinase peuvent activer les mêmes voies

RTK et RCPG activent les mêmes cascades de MAP kinases.

Questions

COMPRÉHENSION

- La signalisation paracrine se caractérise par des ligands
 - produits par la cellule
 - sécrétés par les cellules voisines
 - présents sur la membrane plasmique de cellules voisines
 - sécrétés par des cellules éloignées
- Les voies de transduction de signaux
 - sont nécessaires pour le passage des signaux à travers la membrane plasmique
 - incluent les événements intracellulaires stimulés par un signal extérieur
 - incluent les événements extracellulaires stimulés par un signal intracellulaire
 - ne se trouvent que dans les cas où le signal est capable de traverser la membrane
- La fonction de _____ est d'ajouter du phosphate à des protéines, alors que _____ fonctionne en retirant du phosphate
 - la tyrosine ; la sérine
 - la protéine phosphatase ; la protéine déphosphatase
 - la protéine kinase ; la protéine phosphatase
 - du récepteur ; le ligand
- Lequel des types de récepteurs n'est-il PAS un récepteur de membrane ?
 - un récepteur ionotrope
 - un récepteur enzymatique
 - un récepteur couplé à une protéine G
 - un récepteur d'hormone stéroïde
- En quoi les fonctions d'un récepteur intracellulaire et d'un récepteur de membrane diffèrent-elles ?
 - le récepteur intracellulaire fixe un ligand
 - le récepteur intracellulaire fixe de l'ADN
 - le récepteur intracellulaire active une kinase
 - le récepteur intracellulaire fonctionne comme second messenger
- Souvent la signalisation par récepteur à tyrosine kinase
 - induit la production du second messenger AMPc
 - induit la production du second messenger IP_3
 - stimule directement l'expression de gènes
 - induit l'activation d'une cascade de kinases

7. Quelle est la fonction de la protéine Ras durant la signalisation par la tyrosine kinase ?
 - a. elle active l'ouverture des récepteurs ionotropes
 - b. elle est une enzyme qui synthétise des seconds messagers
 - c. elle lie la protéine réceptrice à la voie de la MAP kinase
 - d. elle phosphoryle d'autres enzymes au cours d'une voie
8. Laquelle des propositions suivantes décrit-elle le mieux l'effet immédiat de la fixation du ligand sur un récepteur couplé à une protéine G ?
 - a. le trimère de la protéine G libère une GDP et fixe une GTP
 - b. le trimère de la protéine G se dissocie du récepteur
 - c. le trimère de la protéine G interagit avec une protéine effectrice
 - d. la sous-unité α de la protéine G est phosphorylée

APPLICATIONS

1. Les hormones stéroïdes agissent souvent de façon plus durable que les hormones peptidiques parce qu'elles
 - a. entrent dans la cellule et fonctionnent comme des enzymes pendant une durée plus longue
 - b. activent l'expression de gènes pour produire des protéines qui persistent dans la cellule
 - c. produisent des seconds messagers qui agissent directement sur des processus cellulaires
 - d. stimulent des protéines G qui agissent directement sur des processus cellulaires
2. L'ion Ca^{2+} peut agir comme second messenger parce qu'il est
 - a. produit par la calcium synthase
 - b. normalement présent en forte concentration dans le cytosol
 - c. normalement présent en faible concentration dans le cytosol
 - d. stocké dans le cytosol
3. Divers récepteurs ont le même effet sur une cellule ; une raison en est que
 - a. la plupart des récepteurs produisent le même second messenger
 - b. diverses isoformes d'un récepteur se lient à différents ligands mais stimulent la même voie de signalisation
 - c. des voies de transduction de signal s'intersectent : une même voie est stimulée par différents récepteurs
 - d. tous les récepteurs convergent vers les mêmes voies de transduction de signal

RÉVISION

1. Décrivez les points communs entre tous les modes de signalisation présentés dans ce chapitre. Fournissez des exemples illustrant vos propos.
2. L'assise cellulaire constituant l'épithélium de l'intestin présente des replis formant des villosités et des cryptes. Les cellules des cryptes sécrètent la nétrine-1, une protéine qui se concentre dans les cryptes et constitue le ligand d'un récepteur présent à la surface de toutes les cellules épithéliales de l'intestin. La fixation de la nétrine-1 initie une voie de signalisation qui promeut la croissance cellulaire. En absence de fixation de la nétrine-1, les cellules épithéliales de l'intestin effectuent l'apoptose (mort cellulaire).