

Voies de transduction

Complément Endocrino

1- Rappels

- **les (premiers) messagers :**
 - Neurotransmetteurs
 - hormones
 - cytokines (dont les facteurs de croissance)
- La molécule informative est qualifiée de premier messenger lorsqu'elle est reconnue par un récepteur (protéine de liaison) situé à la surface ou à l'intérieur de la cellule et que cette interaction induit un « signal intracellulaire » de la part de la cellule porteuse du récepteur.
- Le **ligand** est défini comme une molécule se fixant sur son récepteur de façon spécifique et saturable. Le terme ligand s'applique à un large éventail de molécules endogènes allant du simple acide aminé (et dérivés) à des protéines volumineuses. Il désigne également des substances naturelles (endogène) et synthétiques (exogènes) qui interagissent avec le même récepteur. Lorsque ses substances miment l'action du ligand endogène, elles sont appelées « agonistes ». Lorsqu'elles n'ont aucun effet (et gênent uniquement la fixation du ligand endogène) on les appelle « antagonistes »

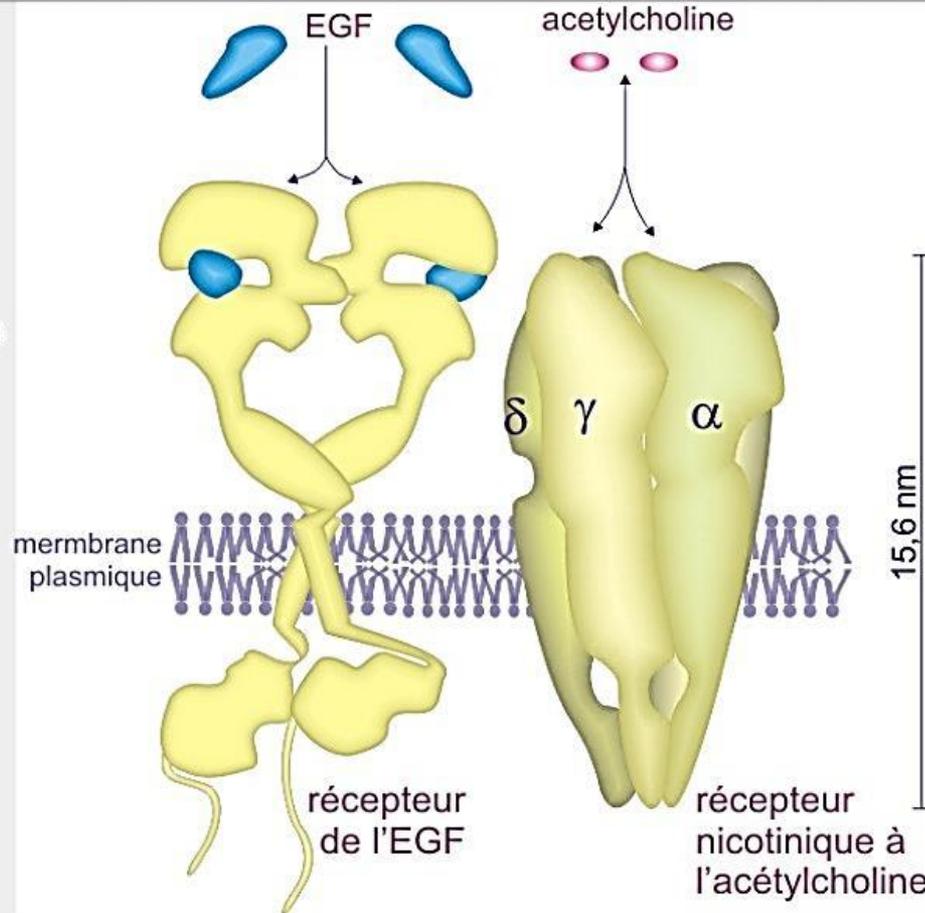
deux stratégies différentes dans l'interaction récepteur et ligand

Kd 100 nM
haute affinité
peu réversible



faible concentration
nécessaire
(économique dans
un grand volume)

réponse lente
(prolifération
cellulaire)



Kd 20-80 μ M
basse affinité
très réversible



forte concentration
nécessaire
(mais dans un
petit volume,
la fente synaptique)

réponse rapide
et transitoire
(contraction
musculaire)

- La conversion entre fixation du messager et émission du signal intracellulaire est appelée « **transduction du signal** ».
- Ces voies de signalisation ont pour but de perturber l'homéostasie cellulaire et d'imposer un changement pour ajuster l'activité de la cellule aux besoins de l'organisme entier. Les réponses cellulaires sont souvent composées d'une réponse immédiate et de courte durée, de l'ordre de quelques secondes à quelques minutes, puis d'une réponse à long terme, de l'ordre de quelques heures à quelques jours, qui passe par le noyau pour agir sur le transcriptome (plasticité cellulaire).
- **Le second messenger** : une substance chimique peut être considérée comme un second messenger hormonal si :
 - elle influence les fonctions cellulaires de la même façon que l'hormone elle-même ;
 - sa concentration cellulaire est influencée par l'hormone ;
 - la cellule peut inactiver cette substance de façon à mettre fin au signal hormonal.

Quelques chiffres pour illustrer :

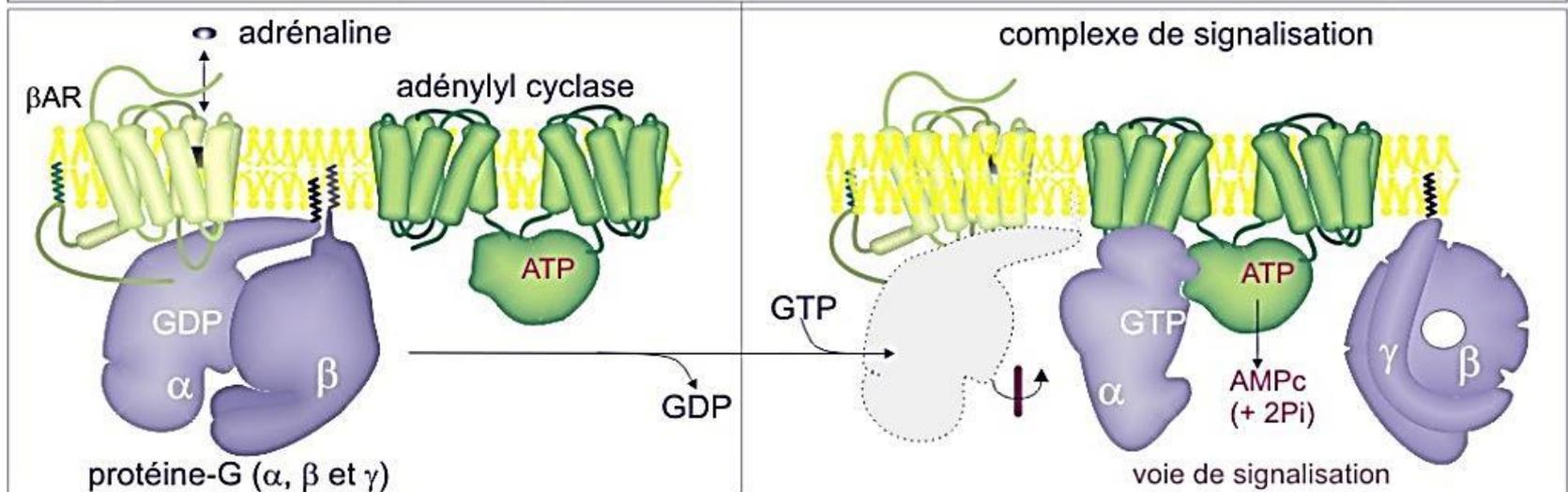
- *Dans la vie de l'espèce la transduction du signal est un processus capital, chez l'Homme on estime que 20% des gènes sont consacrés à sa réalisation,*
- L'introduction des termes « receptor Homo sapiens » dans la banque de données « Gene » de [l'Institut National d'Information Biotechnologique \(NBCI\)](#) donne la réponse de 4801 gènes susceptibles de coder des **récepteurs** (identifiés par des motifs de leur séquence). La même opération dans la banque « [Uniprot](#) » donne une réponse de 3,690 protéines exprimées dans la cellule et clairement identifiées comme récepteurs ou composants d'un complexe récepteur.
- NB : Le séquençage du génome humain a démontré (à ce jour) l'existence d'environ 20 500 gènes.
- Les premiers messagers peuvent avoir plusieurs récepteurs différents, si bien que les récepteurs sont beaucoup plus nombreux que les premiers messagers. Un bon exemple est fourni par l'amine biogène sérotonine (5-HT) pour laquelle on a identifié à ce jour 13 récepteurs.
 - On reconnaît environ 200 protéines qualifiées de facteurs de croissance,
 - une centaine de molécules possédant le statut de neurotransmetteur (ou neuromodulateur)
 - quelques dizaines d'hormones
 - et quelques dizaines de cytokines.

Formation d'un complexe de signalisation

Un des événements clé de la signalisation cellulaire est le recrutement des complexes de protéines autour des récepteurs liés à leurs ligands.

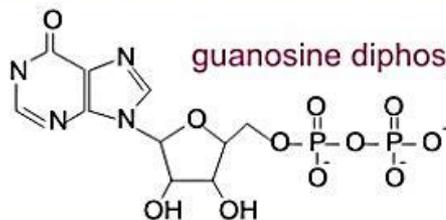
Ces complexes assurent la conduction du signal vers l'intérieur de la cellule

le signal du récepteur qui a fixé son ligand, est souvent transmis à l'intérieur par un complexe de signalisation



le récepteur fixant l'adrénaline induit l'échange de GDP contre GTP sur la sous-unité α

la sous-unité α liant le GTP fixe l'adénylyl cyclase et induit ainsi la production du second messager AMPc



2) Signaux transmis par des récepteurs intracellulaires

Dans ce cas, les récepteurs capturent leur ligand, soit près de la membrane plasmique (stéroïdes) ou dans le noyau lui-même (tous les autres) ; on parle alors de signalisation génomique.

Cependant, des travaux récents ont montré que la signalisation par les hormones et métabolites lipophiles n'est pas exclusivement génomique. En effet, les réponses cytosoliques très rapides qu'ils déclenchent, telles que l'augmentation du niveau de Ca^{2+} ou d'AMPC, l'activation de la MAPkinase ou encore la libération de NO, suggèrent l'existence de récepteurs membranaires.

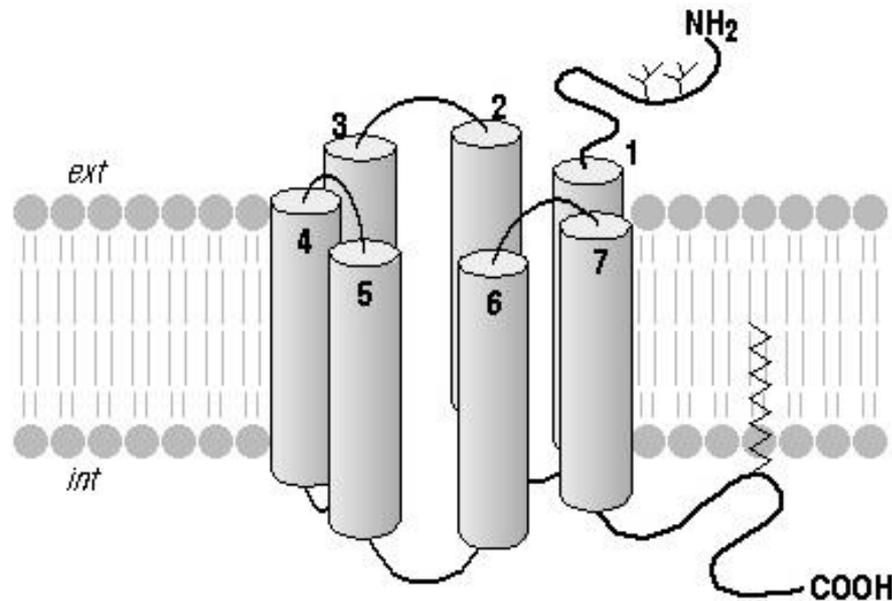
Les hormones thyroïdiennes font une exception. Elles sont hydrophiles mais leurs récepteurs se trouvent néanmoins à l'intérieur de la cellule. Elles traversent la membrane par une protéine transporteur type « porine »

3) signaux transmis par des récepteurs membranaires

- R couplés aux canaux ioniques (nicotinique AChol,)
- R couplés aux prot G (GPCR)
- R couplés à une enzyme « intrinsèque » (dimères, Tyr kinase facteurs de croissance)
- R couplés à enzyme « extrinsèque » (cytokines)

3.1. Les protéines G

- Il existe environ 200 types de RCPGs, sans compter les récepteurs olfactifs couplé aux protéines-G, dont le nombre est à lui seul estimé à 400-1000 récepteurs différents.
- **Structure des RCPGs** : Ces protéines présentent une structure commune à **sept hélices alpha transmembranaires** :



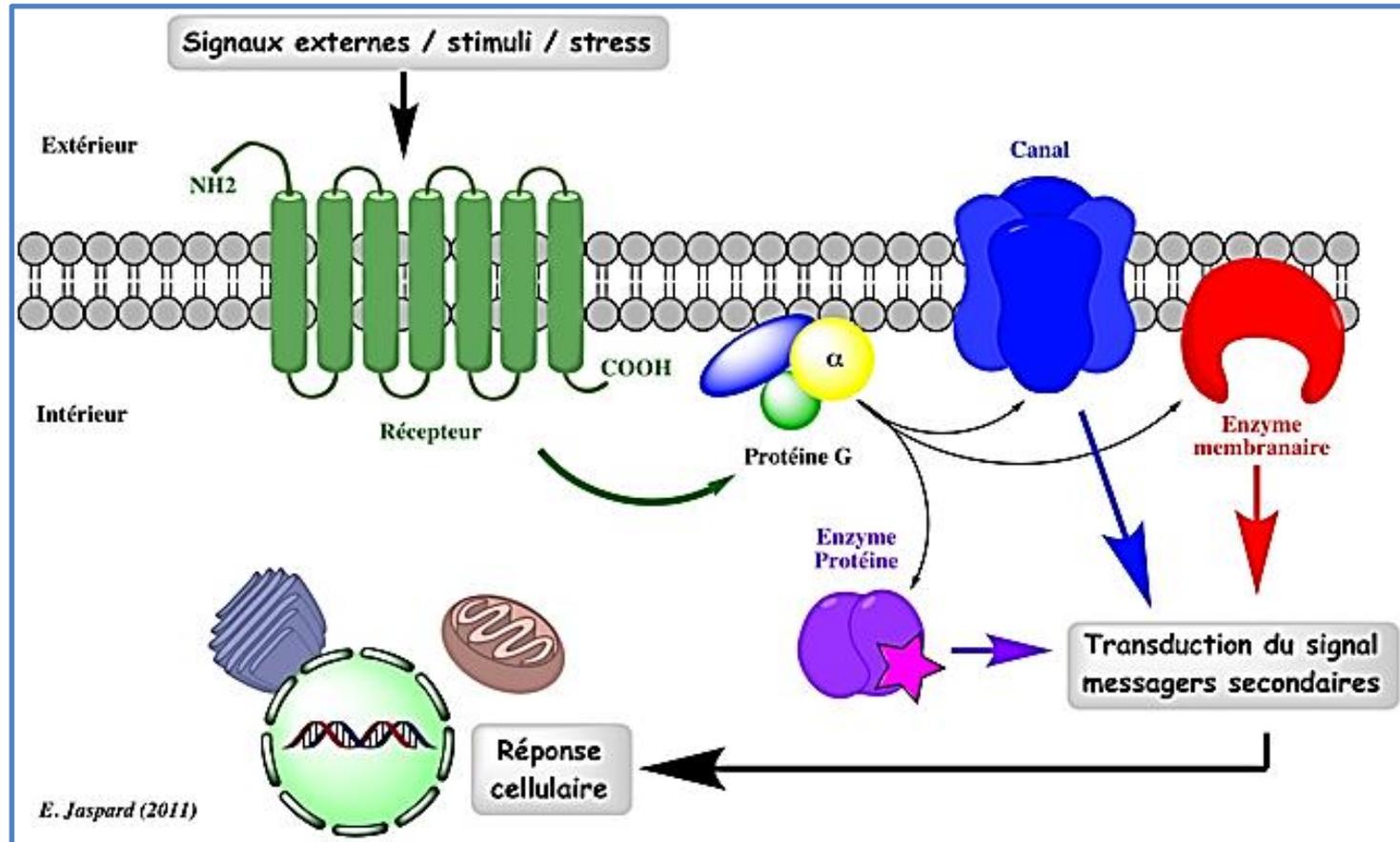
Diversité des protéines G

- Protéines G monomériques (Ras, Rho), impliquées dans la prolifération cellulaire. Les mutations de Ras sont associées à des cancers. Les protéines Ras et Rho sont de petites GTPases,
- Protéines G hétérotrimériques, associées aux membranes, qui possèdent trois sous-unités appelées $G\alpha$, $G\beta$ et $G\gamma$.
 - La sous-unité $G\alpha$ fixe le GTP grâce à une poche de liaison.
 - Les sous-unités $G\beta$ et $G\gamma$ interagissent avec des molécules effectrices.
 - Les protéines G trimériques sont couplées à des récepteurs possédant sept domaines transmembranaires : les récepteurs couplés aux protéines G = RCPG

Par exemple, les protéines G interviennent dans :

- la voie de l'adénylate cyclase, une protéine membranaire qui fabrique de l'AMPc et qui est activée par la fixation de la sous-unité α de la protéine G,
- la voie de la phospholipase C, une voie d'activation de la protéine kinase C (PKC)

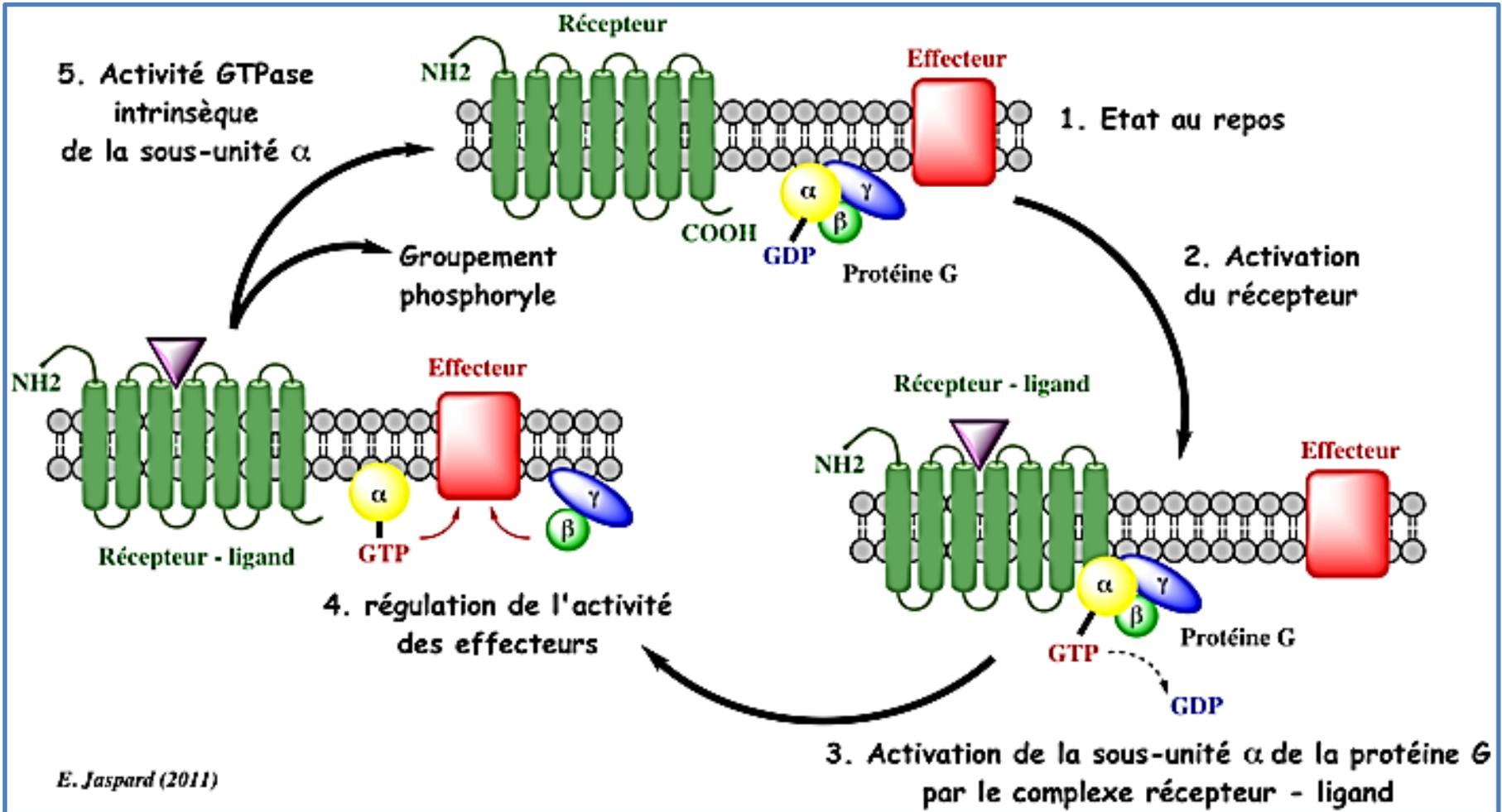
La protéine G est une protéine régulatrice qui active des enzymes qui elles-mêmes mobilisent des molécules « seconds messagers » pour activer d'autres enzymes ou canaux.



La protéine G est une GTPase ;

Lorsque le GDP est remplacé par un GTP, la protéine change de conformation, ce qui lui permet d'interagir avec les protéines effectrices de la cascade de transduction du signal.

Puis le GTP est hydrolysé en GDP + phosphate inorganique (Pi) pour réversibilité



3.2. Les protéines G inhibitrice (ou G_i)

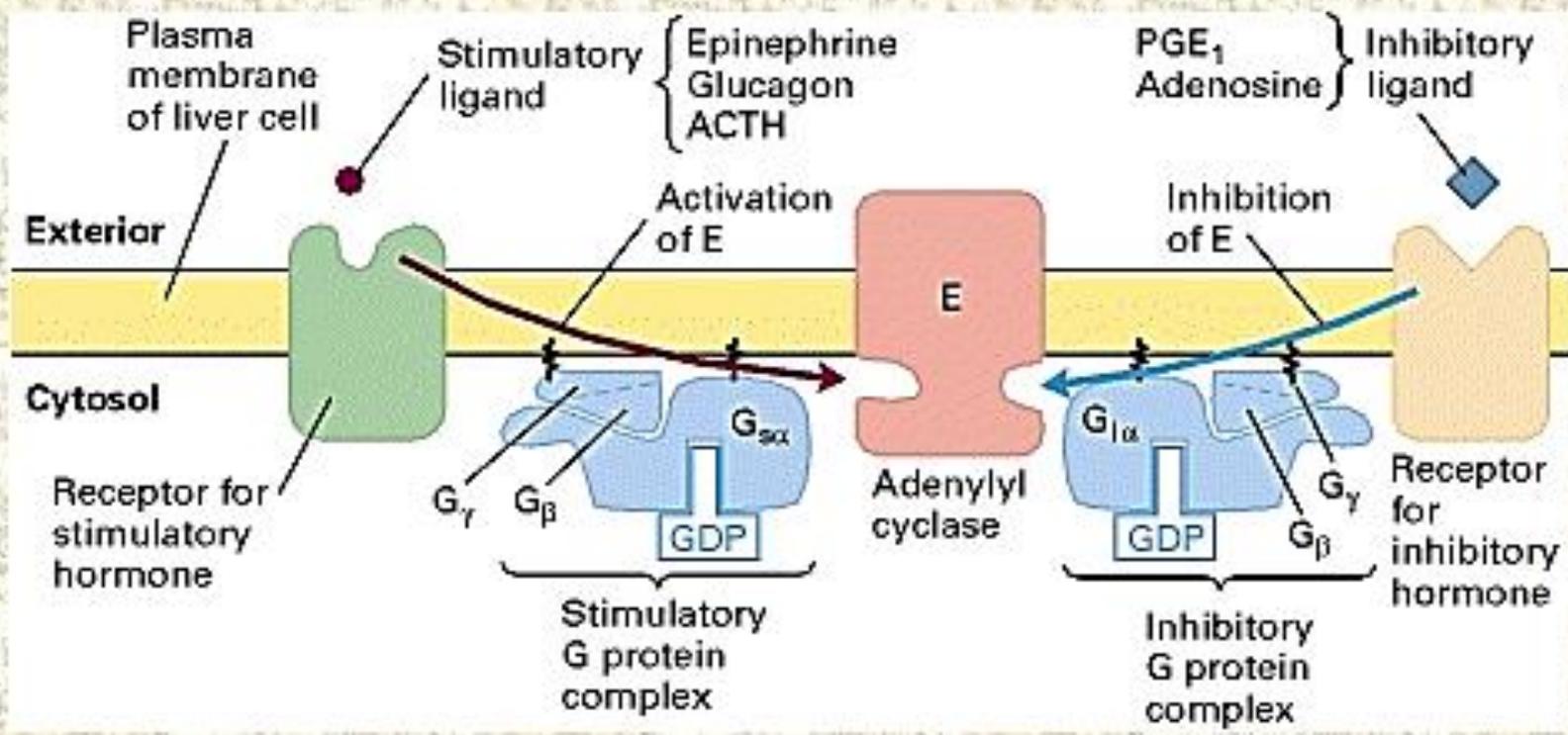
Ex : récepteur muscarinique à l'acétylcholine, situé au niveau des muscles cardiaques.

La fixation du ligand entraîne une modification de la structure du récepteur qui stimule la séparation du GDP de $G\alpha$, qui à son tour se détache des deux autres sous-unités.

Étant donné la prédominance du GTP sur le GDP dans le cytosol, $G\alpha$ se lie à celui-ci, entraînant l'inactivation d'une adénylate cyclase.

Cette dernière catalysant la réaction $ATP \rightarrow AMPc$, la **concentration en AMPC chute** dans la cellule et par là aussi l'activité de la PKA (Protéine kinase AMPC dépendante). Comme PKA ne phosphoryle plus le canal ionique à calcium afférent, ceci empêche la rentrée de Ca^{2+} et diminue la fréquence des contractions cardiaques.

De plus, les sous-unités β et γ stimulent le canal à potassium efférent, ce qui crée un effet cumulatif sur la diminution de la contraction musculaire.



Source : "Molecular Cell Biology" (NCBI)

3.3. les effecteurs des RCPG :

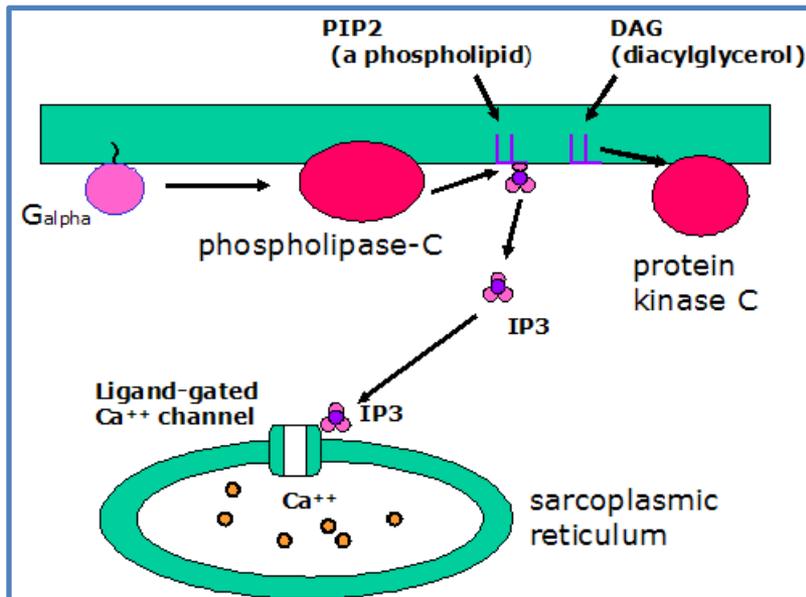
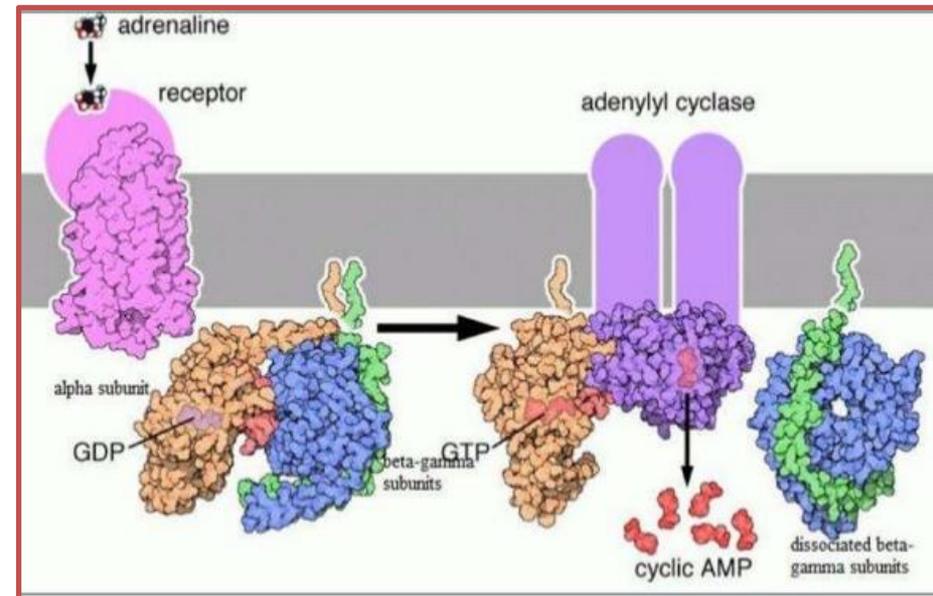
2 principaux :

➤ **Adénylate cyclase**

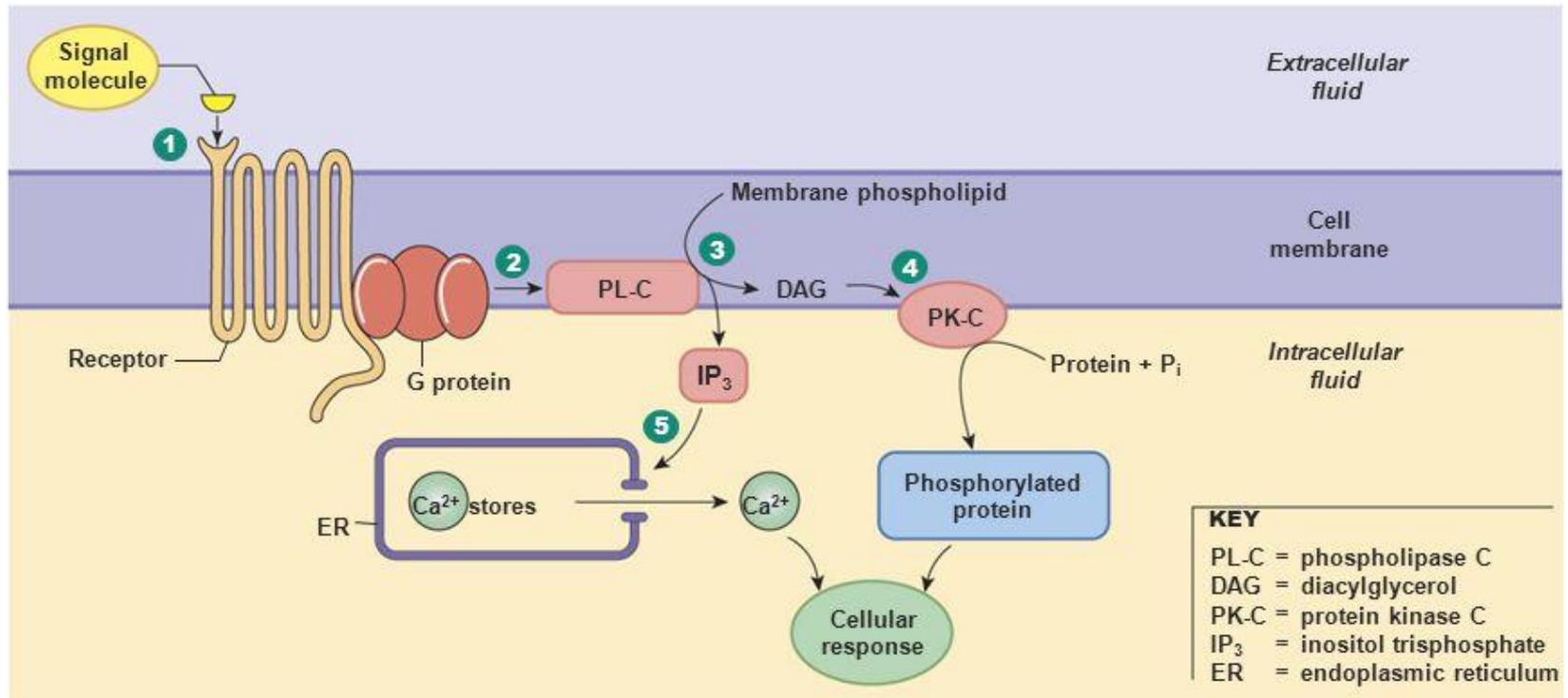
✓ avec 2^d messenger AMPc

➤ **Phospholipase C**

✓ avec 2^d messagers DAG et IP3



GPCR: The Phospholipase C System



1 Signal molecule activates receptor and associated G protein.

2 G protein activates phospholipase C (PL-C), an amplifier enzyme.

3 PL-C converts membrane phospholipids into diacylglycerol (DAG) which remains in the membrane, and IP₃, which diffuses into the cytoplasm.

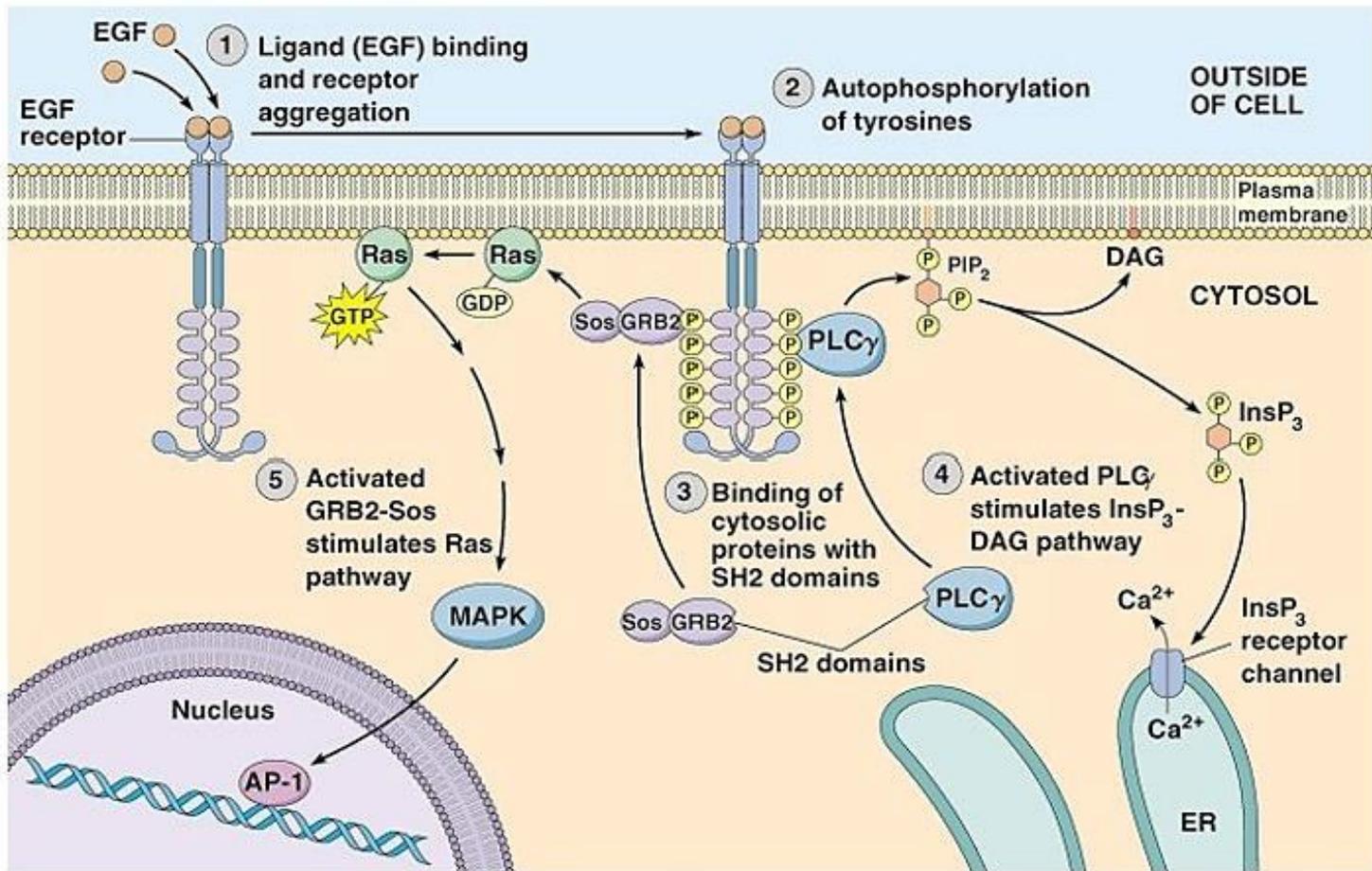
4 DAG activates protein kinase C (PK-C), which phosphorylates proteins.

5 IP₃ causes release of Ca²⁺ from organelles, creating a Ca²⁺ signal.

Ex : oxytocine

Tout est lié !

RTK Signal Transduction



Liens sources cours en ligne sur signalisation cellulaire :

[Uniciel](#)

[autre cours](#) : rcpg.chez.com

[autre](#) : biochimej.univ-angers.f