

# Introduction à la communication et à la signalisation cellulaire

## I. Introduction

### A. La signalisation cellulaire : Pourquoi et Comment ?

#### a. Généralités

Les cellules ne peuvent pas vivre de façon indépendante, elles doivent communiquer entre elles.

Cette communication leur permet de proliférer, de migrer, de se différencier, en **totale harmonie avec les cellules environnantes**.

Donc toutes les cellules de l'organisme doivent communiquer entre elles pour que l'organisme soit en harmonie. Une dysfonction de cette harmonie entraîne des pathologies.

Cette communication cellule-cellule s'appelle différemment en fonction de la distance entre les 2 cellules : paracrine pour des cellules proches, endocrine pour des cellules éloignées.

L'objectif de la signalisation est **d'informer les cellules ce qu'elles sont** (sa fonction lui est apportée par l'extérieur) où elles sont, ce qu'elles doivent faire.

#### b. La communication cellulaire

Les cellules communiquent par :

- **Les Jonctions intercellulaires communicantes** (*de type gap*) : échanges inter-cytoplasmiques (petites molécules; signaux électriques). Communication au niveau de cellules confluentes : **Un épithélium** qui est **une entité** grâce à la communication des cellules entre elles pour s'harmoniser à la fonction de l'épithélium.
- **Molécules d'adhésion à la surface des cellules** : **contact direct** avec l'extérieur.
  - Exemple : Communication **entre la membrane basale et la cellule** : les cellules rétinienne seules ne pourraient pas fonctionner, mais associées aux cellules RPE de la membrane basale, elles peuvent exercer leurs fonctions, car la MB apporte les nutriments, les signaux ... tous les éléments et les informations nécessaires à leurs fonctions.
- **Communication à distance** : par différents types de **signaux chimiques**. Ces médiateurs chimiques apportent l'information au niveau des tissus cibles. Ils peuvent être :
  - **Des molécules hydrosolubles** : (peptides (comme l'insuline qui a 52 acides aminés), protéines...). Leur degré d'hydrophilie fait qu'elles ne **traversent pas la membrane plasmique** de la cellule qui doit recevoir l'information. Elles exercent leur fonction au travers d'un **récepteur localisé sur la membrane plasmique**.
  - **Des molécules hydrophobes** (stéroïdes...): Non solubles dans l'eau mais **solubles dans des membranes lipidiques**. Comme les hormones stéroïdiennes dérivant du cortisol. Elles se déplacent dans la circulation sanguine associées à des protéines porteuses. Elles se détachent et diffusent au travers de la membrane plasmique, pour s'associer à un récepteur dans le cytosol ou dans le noyau. La fonction du récepteur pour une molécule hydrophobe ou hydrophile sera radicalement différente
  - **Des radicaux libres**. Les espèces réactives de l'oxygène sont bénéfiques pour la cellule. Par exemple le NO est un élément de transduction des signaux essentiel

#### c. 2 types de récepteurs

- **Membranaires** : spécifique des molécules **hydrophiles extracellulaires** : transduction d'un signal d'un effecteur protéique/ polypeptidique (donc hydrophile) comme l'insuline ou le glucagon. Ils sont :
  - Associés à un canal ionique : très spécialisés
  - Récepteurs à protéines G
  - Récepteurs associés à une activité enzymatique intrinsèque
- **Nucléaires** (ou plutôt intracellulaire). Ces récepteurs ont une fonction de **facteur de transcription**, c'est l'élément régulateur de l'expression ou de la régulation d'un gène. Quand ils reçoivent leur ligand (une molécule hydrophobe), ils sont **activés** et **jouent le rôle de facteur de transcription en s'associant à l'ADN au niveau d'une séquence consensus pour effectuer son action biologique = action de régulation génique**. Ces récepteurs peuvent très bien être en dehors du noyau associée à des protéines tampons qui les empêche d'aller activer les gènes sans qu'on leur demande.

### d. De l'effecteur primaire à l'effecteur secondaire : la transduction du signal

L'effecteur primaire : C'est l'effecteur chimique qui porte l'information qui doit être transmise à la cellule.

Le but du récepteur est de **transduire** l'information de **l'extérieur de la cellule vers l'intérieur de la cellule**. Ce récepteur est forcément **transmembranaire**. Il traverse au moins une fois la membrane plasmique. Il sera caractérisé par :

- **son extrémité extracellulaire** : C'est la zone de réception du ligand qui porte la **spécificité** de l'information et durée de la maintenance de l'information dans la cellule. La transduction se fait par des modifications structurales du récepteur induites par le ligand. Elles se propagent tout le long de la partie intra-membranaire jusqu'à arriver à :
- **son extrémité intracellulaire**: Elle réquisitionne des entités moléculaires qui vont aboutir à la production de petites molécules : **les messagers secondaires** (ex glucagon = messenger primaire, et aboutit à la formation **d'AMPc qui est le messenger secondaire**. Le messenger secondaire porte l'information de l'extérieur de la cellule à l'intérieur de la cellule. La cellule utilise une stratégie d'optimisation : Formation de **complexes** qui regroupent tous les intervenants de la transduction du signal, ils sont formés grâce à des **protéines d'ancrage**, ce qui permet une **accélération**, une **spécificité** et une **efficacité** de la réponse biologique. La formation du complexe constitue un **réseau**, l'activation d'un réseau plutôt qu'un autre permet **la spécificité de la réponse induite**. Par exemple l'adrénaline aura une réponse différente à la fixation sur son récepteur sur différentes cellules, car les complexes/ réseaux protéiques activés ne seront pas les mêmes.

Ces mécanismes doivent être extrêmement rapides, et la cellule ne doit pas se tromper : vitesse et spécificité.

La spécificité est portée par la mise en place des réseaux. mais ce n'est pas suffisant.

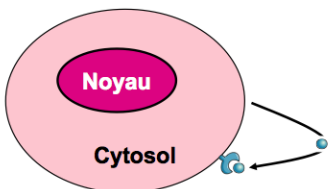
Toutes ces interactions nécessitent des **domaines de liaisons**. Seules les protéines qui possèdent les domaines complémentaires des sites d'action pourront intervenir. La mise en place de ces complexes et de ces domaines crée la spécificité de la réponse. La cellule sera ainsi capable de moduler les réponses aux signaux.

## B. Les différents signaux

Il y a plusieurs formes de communications : autocrine, paracrine, endocrine et juxtacrine. Toutes ces voies se **complètent et s'associent**. Ces voies constituent le **réseau de traduction cellulaire**.

*NB : Quand une voie est défaillante, se met en voie une voie complémentaire pour la suppléer. Par exemple cancers du sein hormono-dépendants soumis à l'altération de l'action de l'EGF. Pour traiter le cancer, on bloque la voie de l'EGF, mais au bout d'un certain temps, tout repart, car une voie complémentaire se mise en place, contournant l'obstacle et continuant à porter l'information de l'EGF à la cellule cancéreuse.*

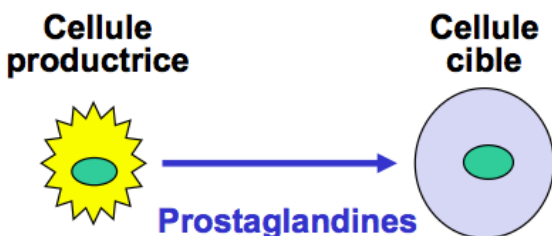
### a. Communication Autocrine



Une cellule en réponse à un environnement va sécréter des molécules qui viennent se fixer sur le récepteur spécifique porté par la cellule elle-même pour **s'auto-réguler**.

Le plus bel exemple : l'insuline est sécrétée par les **cellules  $\beta$ -pancréatiques qui possèdent les récepteurs à l'insuline**. L'insuline agit alors directement pour réguler sa synthèse et sa sécrétion de l'hormone. Si on invalide le récepteur au niveau des cellules  $\beta$  pancréatique, on induit une résistance à l'insuline et un diabète.

### b. Communication Paracrine



#### **Exemple : Insuline et Glucagon.**

Lorsqu'une hormone est sécrétée, il y a une inhibition de son antagonisme. C'est ce qui se passe dans les îlots de Langerhans. Les cellules alpha synthétisent le glucagon. L'insuline des cellules  $\beta$  vient se fixer sur les récepteurs des cellules alpha pour bloquer la synthèse et la sécrétion de glucagon

### c. Communication Endocrine

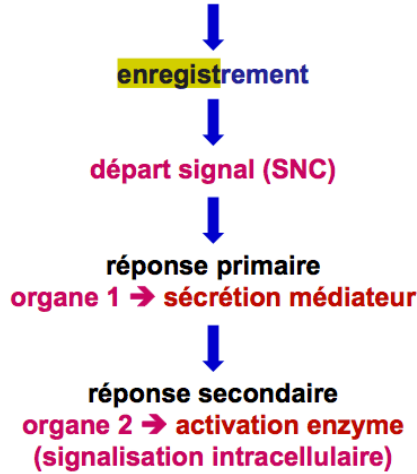
Portée par les **hormones** comme l'insuline. L'insuline se déplace jusqu'à reconnaître la cellule cible, se fixe sur le récepteur et induit une transduction du signal qui a pour conséquence une adaptation métabolique de la cellule. Les cellules qui sécrètent les messagers primaires sont **très éloignés**. Les effecteurs primaires (les hormones) se déplacent **grâce à la circulation sanguine**.

d. Communication Juxtacrine

Spécifique des **systèmes neuronaux** par l'intermédiaire des **synapses**. Les neurotransmetteurs se fixent sur des récepteurs spécifiques qui induisent l'information qui se propage par des messagers dans les dendrites. **Les neurotransmetteurs sont libérés uniquement au niveau de la zone de la synapse et le déplacement se fait tout le long de l'axone.**

**C. Réponse primaire, Réponse secondaire**

**Modification de l'environnement, besoin**



a. Réponse primaire

Au niveau du **SNC** on **enregistre et on intègre la modification de l'environnement**, on traduit par un influx neuronal et on arrive à l'organe qui répond en premier : en réponse à l'influx nerveux, il génère le médiateur chimique : premier niveau de spécificité (nature, quantité et durée de production de l'effecteur primaire).

Au niveau des **cellules cibles** c'est la **réponse secondaire** : adaptation métabolique de la cellule à la modification de l'environnement.

b. Réponse secondaire

La réponse secondaire s'effectue en 3 étapes :

**1. Réception** : La cellule cible **exprime le récepteur** (c'est le seul élément qui permet de dire qu'une cellule est une cellule cible).

L'effecteur primaire se fixe au niveau du récepteur de la cellule cible

2. **Transduction** : modification structurale du récepteur et **association d'un réseau de molécule** qui constitue la voie de réponse à l'effecteur primaire. Ces entités de signalisation intracellulaire sont souvent des protéines kinases. En amont de ces kinases on rencontre des **protéines d'ancrage**.

3. **Réponse**

Elle sera différente en fonction de la voie empreintée lors de la transduction du signal, elle peut conduire à :

- Une activation/inhibition enzyme du métabolisme -> Une dysrégulation donnera un métabolisme altéré.
- Une modification des protéines du cytosquelette -> Une dysrégulation donnera une altération de la forme ou des mouvements des cellules (maladies neuro-dégénératives)
- Une activation/inhibition des facteurs de transcription -> Une dysrégulation donnera des défauts d'induction génique

*NB : Dans une cellule, la réponse biologique générée par la cellule sera non pas le résultat d'un effecteur primaire, mais le résultat de l'association de différents effecteurs qui se fixent sur leur ligand récepteur. On a souvent un faisceau de ligands qui convergent vers une même réponse.*

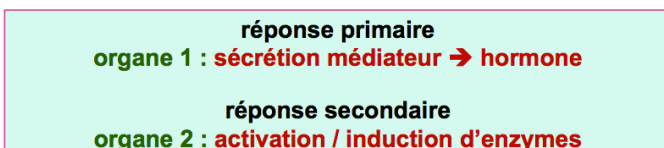
*ABC agissent sur la cellule -> Induit une réponse*

*Si on ajoute DE et qu'on garde ABC : on peut avoir une réponse différente.*

*La réponse biologique n'est pas spécifique à un messenger mais la réponse à plusieurs effets qui s'exercent en même temps.*

*Sans aucune information (sans signal), la cellule va vers l'apoptose : la mort programmée*

**D. 2 grandes voies de réponse secondaire**



Organe 2 : Tissu cible qui adapte son métabolisme aux nouvelles conditions environnementales. La réponse à ces ligands hydrophiles peut être **une activation ou une induction**.

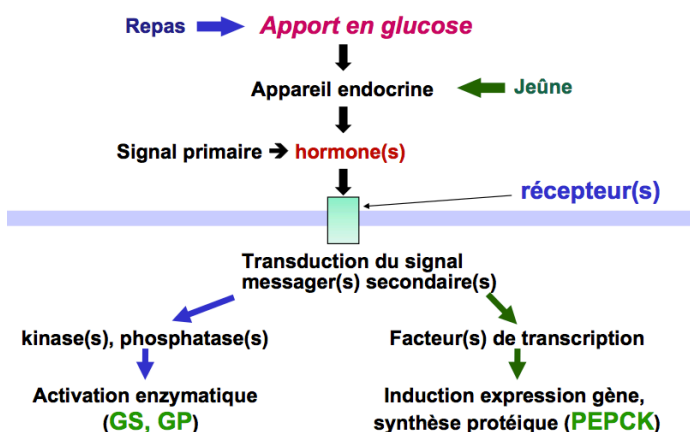
Activation : Activation de certaines activités enzymatiques via des **modifications de phosphorylation**. Cette activation qui active une voie métabolique nécessaire à l'adaptation est **essentiellement cytoplasmique (PK + GP et - GS)**.  
**Réponse très rapide et très efficace**

Induction : On joue sur la modulation de la quantité de protéines enzymatiques présentes dans la cellule. C'est une signalisation au départ cytosolique et **à la fin nucléaire** qui se fait par la **modification des facteurs de transcription**. C'est un mécanisme **lent**, d'au minimum 6 heures.

Le même messenger primaire peut induire soit l'activation soit l'induction soit les 2 !

Activation / induction enzymatique	
Activation	Induction
<ul style="list-style-type: none"> <li>• augmentation de l'<b>activité</b></li> <li>• changement</li> <li>• phosphorylation</li> </ul> <p>Signalisation cytoplasmique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• augmentation de la <b>quantité</b> d'enzyme</li> <li>• Modification de l'expression de gènes</li> </ul> <p>Signalisation nucléaire</p>

### Exemple de voies d'activation/Induction



Après le repas, l'insuline aboutit à l'**activation de la GS** et à une **inhibition de la GP**.

En période de jeûne, on active la NGG et donc la **PEPCK**.

Le glucagon, dans la voie d'activation active la GP et inhibe la GS. Dans la **voie d'induction** il active la PEPCK.

On aura d'abord l'**activation** de la GP : glucogénolyse (car les voies d'activation sont **rapides**) et plus tardivement activation de la PEPCK et de la NGG par la voie **d'induction** (car les voies d'induction sont lentes)

Dans la cascade **d'activation**, on aura 2 familles de protéines essentielles :

- Les kinases
  - Tyrosine kinase
  - Thréonine kinase
  - Sérine kinase
- Les phosphatases
  - Qui dephosphorylent sur des sérines, des thréonines et des tyrosines
  - Les lipides phosphatases

### C. Les différentes classes d'hormones

Le système endocrinien constitue un des deux grands systèmes de communication de l'organisme, il a un rôle essentiel lors du développement, pour la réalisation de certaines grandes fonctions physiologique et de l'homéostasie (maintien constant du milieu intérieur)

Le système endocrinien se compose :

- d'organes sécréteur : **les glandes endocrines**, qui synthétisent et libèrent des hormones dans l'organisme
- Des **cellules et organes sensibles aux hormones** : des **cellules ou des organes cibles**

Les hormones sont des **messagers chimiques** véhiculés par le sang jusqu'aux **cellules cibles** sur lesquelles elles agiront. Parmi les effecteurs primaires, des signaux peuvent être synthétisés loin de leur lieu d'action : comme les hormones.

**Le système endocrinien fait intervenir plusieurs dizaines d'hormones différentes.**

La sécrétion d'Ho peut être déclenchée par des stimulations produites par :

- des influx nerveux
- des variations homéostatiques (concentration en ions, en nutriments...)
- des variations environnementales (stress)
- d'autres hormones (l'hormone initiale est une neuro-hormone)

#### a. Les hormones peptidiques

**Petites protéines synthétisées par les ribosomes puis empaquetées par l'appareil de Golgi dans des vésicules sécrétoires**

Ces vésicules permettent aux hormones de franchir la bicouche lipidique de la membrane plasmique. Une fois sécrétées dans le sang, les hormones peptidiques y circulent librement. Elles agissent sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs protéiques (Re) traversant la membrane plasmique des cellules cibles. Les récepteurs sont spécifiques pour une hormone donnée mais une hormone peut avoir plusieurs types de récepteurs membranaires.

#### b. Les hormones stéroïdiennes :

Ce sont des lipides synthétisés dans le cytosol à partir du cholestérol. Ils traversent (diffusent) sans difficulté la bicouche lipidique puisque **lipophiles**. A cause de cette nature lipophile (et donc hydrophobe), les stéroïdes se **complexent avec des protéines plasmatiques** afin d'être transportés par le flux sanguin. Le complexe stéroïde-protéine est inactif, seule l'hormone stéroïde libre a une action endocrine. La protéine de transport ne libère l'hormone stéroïde qu'au niveau des capillaires sanguins qui irriguent les organes cibles.

Une fois libérée de la protéine de transport, le stéroïde traverse la paroi du capillaire. Au contact de leurs cellules cibles, les stéroïdes franchissent la membrane plasmique et interagissent avec des Re intracellulaires afin de modifier l'expression génique de la cellule cible (rôle de facteur de transcription).

**Les hormones qui fonctionnent avec un Rc intracellulaire : on a qu'une réponse retardée d'induction génique et pas une voie d'activation d'enzyme rapide par des mécanismes de phosphorylation comme avec les hormones polypeptidiques.**

Dans la reconnaissance de la cellule cible par l'hormone tout est lié **au hasard**. Elle peut rencontrer des cellules sensibles comme insensibles et fait des va-et-viens avec la circulation sanguine. Les hormones hydrophobes se déplacent associées à leur protéines porteuses, elle se dissocie pour aller vers les cellules cibles, rentre dans la cellule pour chercher son récepteur et induire les gènes.

La réponse d'une cellule donnée à **un signal dépend de la nature et du type des protéines qu'elle possède.**

- Une réponse unique est rare
- Une cellule qui reçoit via son Rc l'effecteur primaire, il y a activation d'une **docking protéine : protéine d'ancrage** qui permet l'activation de 2 enzymes différentes associées à des propriétés biologiques différentes (ex insuline : activation de la GS et activation de la translocation de GLUT-4 à la membrane plasmique) Au départ l'activateur était commun.
- Souvent l'effet est sous la dépendance de **plusieurs effecteurs primaires**, 2 effecteurs avec leurs récepteurs spécifiques. Ils sont **indispensables pour arriver à une réponse biologique**. Un mécanisme de rétro-contrôle peut se mettre en place, donc les effets peuvent être additifs indispensable pour une réponse, mais également un effet de rétro-contrôle.
- **L'effecteur peut se fixer sur un isoforme** typique d'un type de cellule, et le même effecteur donc, sur 2 cellules différentes, donnera des effets différents. En fonction de la nature de la cellule caractérisée par le type d'isoforme, on aura des effets différents et même complètement opposés.