

## Communication intercellulaire par des signaux chimiques

### 1. Introduction

La communication intercellulaire est l'une des caractéristiques des organismes pluricellulaires, assurée par des molécules chimiques (**messagers** ou **molécules informatives**) émises par une cellule (dite émettrice) et reconnues par une autre cellule (dite réceptrice). Cette communication dirige les processus fondamentaux des cellules, coordonne leur activité et permet aux différentes cellules de l'organisme à percevoir leur micro-environnement.

### 2. Les différentes stratégies de communication par des signaux chimiques

On distingue 4 types de communications intercellulaires : La communication endocrine, paracrine, autocrine et synaptique chimique (**figure 01**).

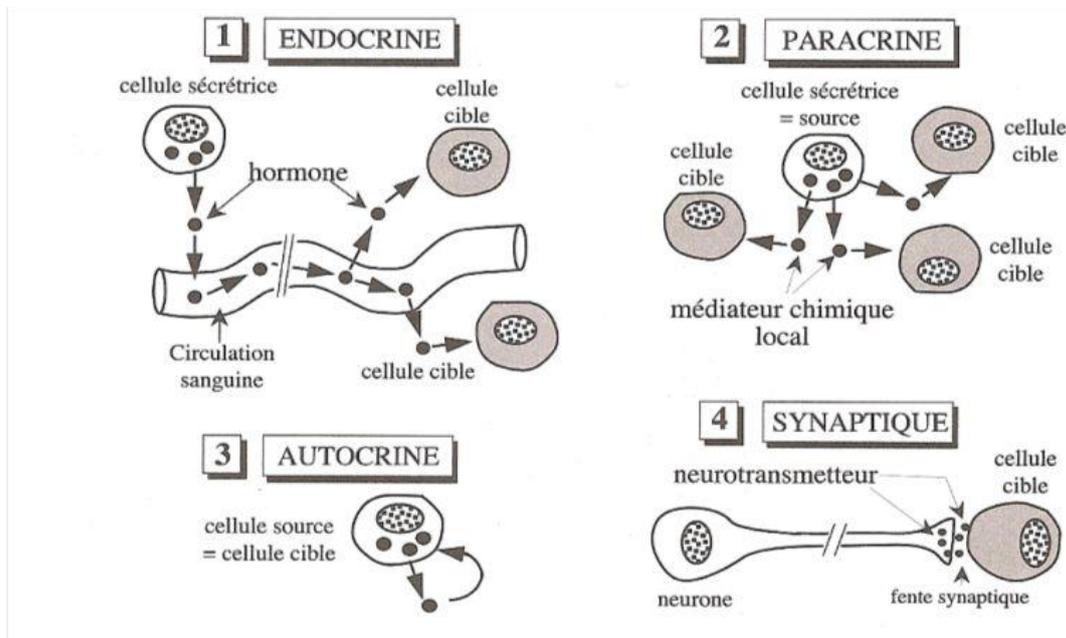
### 3. Aperçu sur les molécules informatives et leurs récepteurs

Une molécule informative est une molécule chimique synthétisée et sécrétée par une cellule dite sécrétrice et qui agit sur une autre cellule dite réceptrice (cible) en interagissant avec des molécules spécifiques. La communication intercellulaire fait intervenir 3 principaux types de signaux chimiques :

**3.1. Les molécules informatives hydrosolubles :** Elles agissent grâce à des récepteurs spécifiques situés au niveau de la membrane plasmique de la cellule cible. C'est le cas des neurotransmetteurs, des cytokines, des hormones peptidiques.

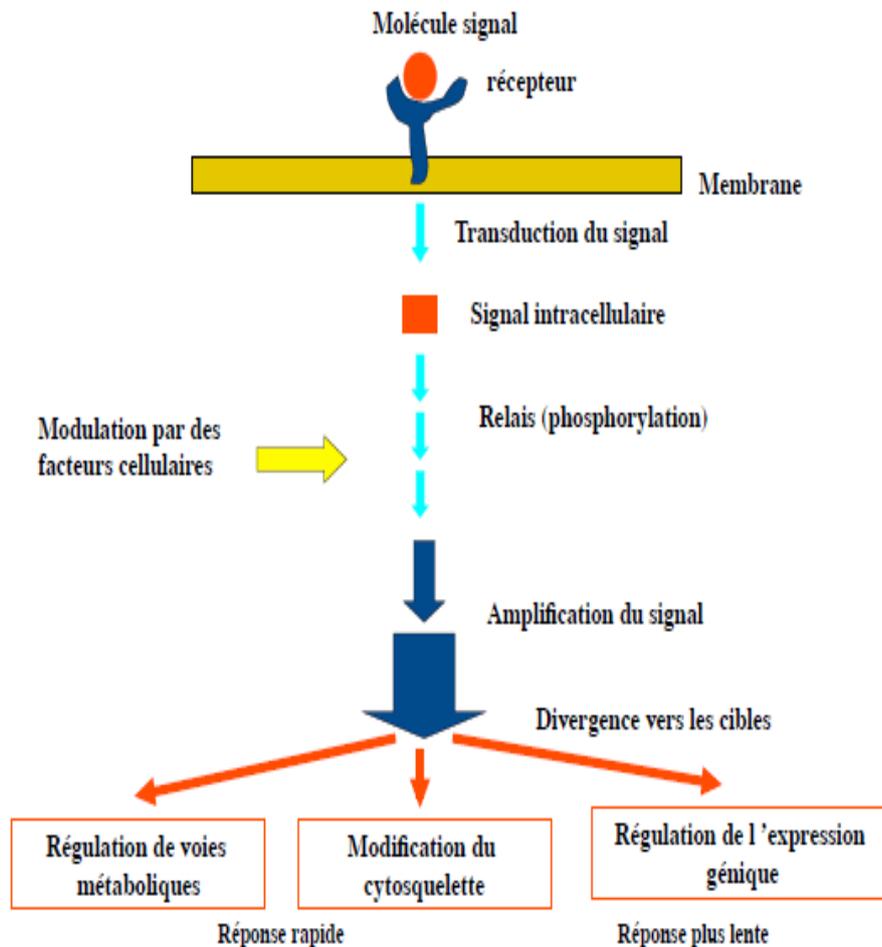
**3.2. Les molécules informatives liposolubles :** Ces molécules franchissent la bicouche lipidique de la cellule cible par diffusion simple et agissent sur des récepteurs intracellulaires. C'est le cas des hormones stéroïdiennes (le cortisol, l'aldostérone et les hormones sexuelles) et l'hormone thyroïdienne.

**3.3. Les radicaux libres gazeux :** Le mieux connu est le monoxyde d'azote (NO). Leur particularité est de diffuser librement au travers la membrane plasmique et d'agir directement sur des enzymes cytosoliques, sans intervention de récepteurs membranaires ou intracellulaires.



**Figure 01 : les 4 modes de communication intercellulaires par des signaux chimiques.**

(1). **Lors de la communication endocrine**, les hormones produites par les glandes endocrines sont secrétées dans le courant sanguin, et elles peuvent être largement distribuées dans tout le corps (exemple : insuline, glucagon...). (2). **Lors de la communication paracrine**, le signal chimique est libéré dans le milieu extracellulaire et agit seulement sur les cellules voisines : c'est un médiateur chimique local (exemple : facteurs de croissances de l'endothélium vasculaire (VEGF), cytokines). (3). **Lors de la communication autocrine**, la cellule sécrète un signal qui agit sur l'un de ses propres récepteurs. Le médiateur chimique est local (exemple : Cytokines, facteurs de croissance épidermique (EGF)). (4). **Lors de la communication synaptique chimique**, le premier messager (neurotransmetteur) est libéré par l'élément pré-synaptique et agit seulement sur l'élément post-synaptique d'une jonction spécialisée voisine (synapses interneuronales, neuro-musculaires), sans dispersion du signal, ce qui la distingue de la communication par voie endocrine (exemple : acétyl choline, noradrénaline...)



**Figure 02. Transduction du signal par des molécules hydrosolubles.**

La molécule informative s'attache sur un récepteur membranaire spécifique ce qui déclenche la transduction du signal. Le signal est transmis à l'intérieur de la cellule par un changement de conformation de la partie intracellulaire du récepteur ou par déclenchement de son activité enzymatique (parfois le récepteur est un canal ionique ligand-dépendant). Ce changement de conformation ou de fonction induit ensuite l'initialisation de diverses voies de signalisation généralement par l'intermédiaire de messagers secondaires (seconds messagers).

#### **4. Les récepteurs membranaires des molécules hydrosolubles et leur diversité**

Un récepteur membranaire peut être défini comme une structure moléculaire (protéine, souvent une glycoprotéine) qui interagit spécifiquement avec un «messenger» (hormone, facteur de croissance, neurotransmetteurs..). Cette interaction crée une modification du récepteur qui conduit à une réponse cellulaire (transduction du signal). Il comporte une partie extracellulaire (séquence hydrophile) où se trouve le site de reconnaissance et de fixation de la molécule

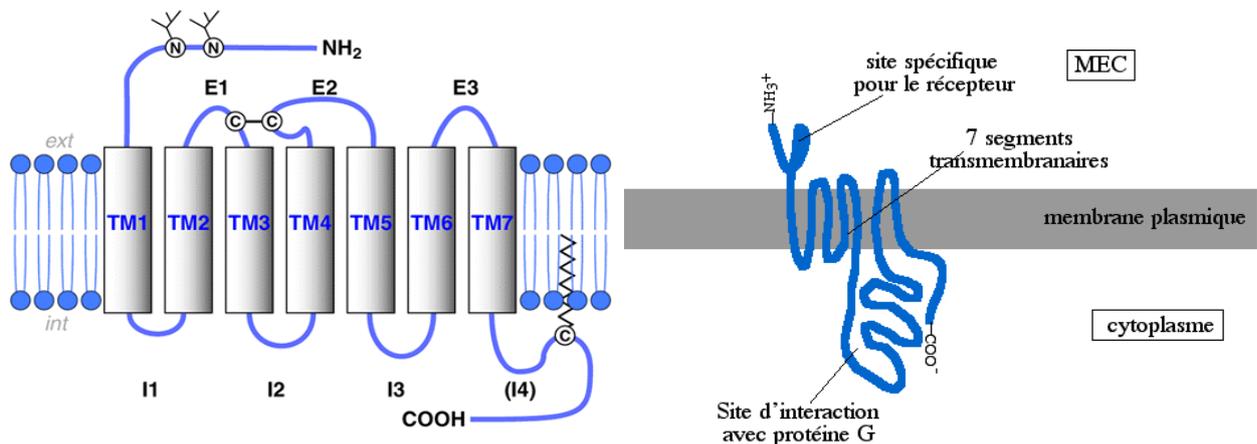
informative, une partie transmembranaire (séquence hydrophobe) et une partie intracellulaire impliquée dans la fonction effectrice (transduction du signal).

On distingue 3 grands types de récepteurs membranaires.

1. Récepteurs couplés aux protéines G.
2. Récepteurs enzymes.
3. Récepteurs canaux ioniques.

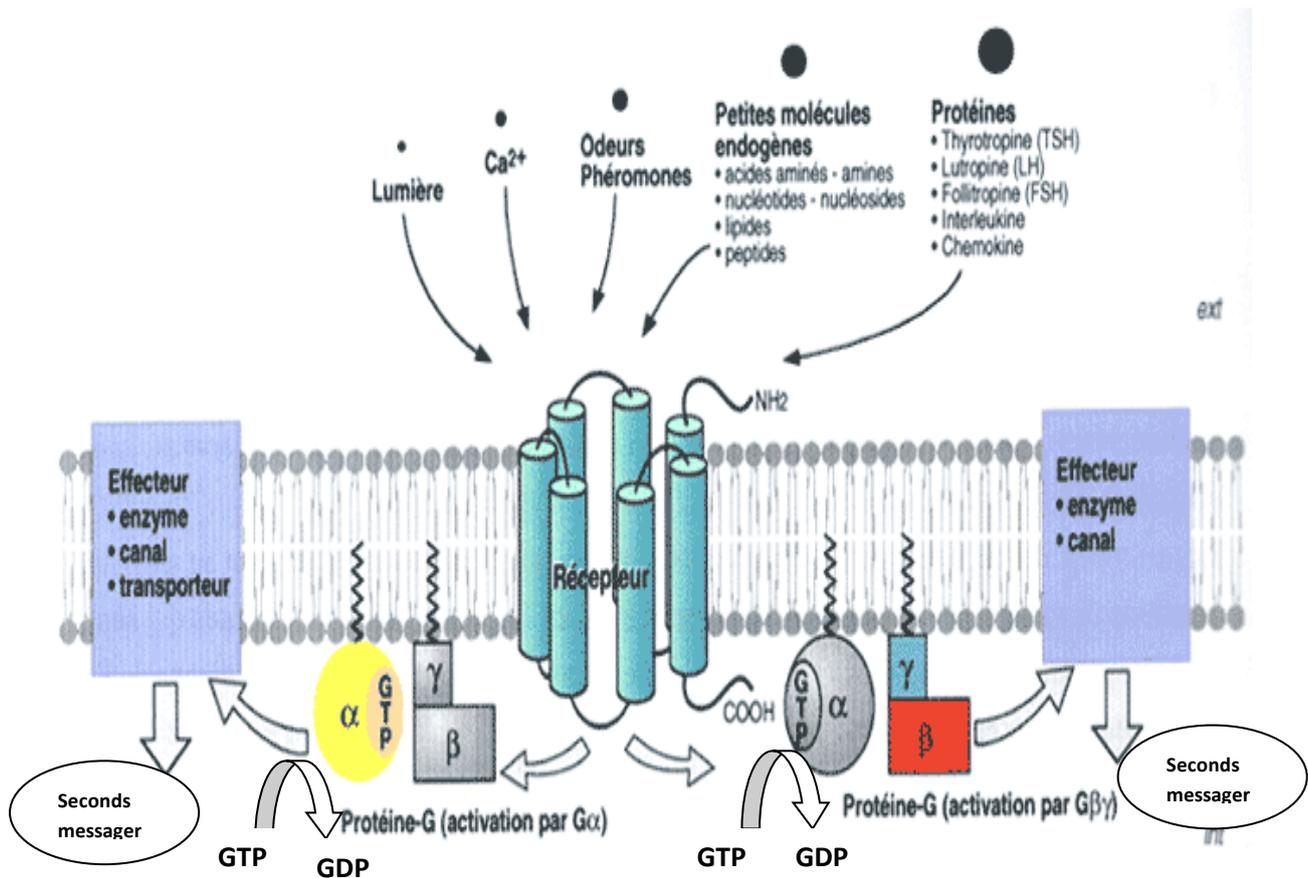
#### 4.1. Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les RCPG sont des protéines transmembranaires (glycoprotéines) contrôlent indirectement l'activité d'une protéine cible liée à la membrane plasmique (une enzyme ou un canal ionique) par l'intermédiaire d'une protéine G hétérotrimérique.



**Figure 03: Structure schématique générale des récepteurs couplés aux protéines-G.**

Le RCPG est une chaîne polypeptidique à sept segments transmembranaires hydrophobes (TM1 à TM7), reliés par trois boucles intracellulaires (I1, I2, I3) et trois boucles extracellulaires (E1, E2, E3). Un pont disulfure relie E1 à E2. L'extrémité amino-terminale (NH<sub>2</sub>) est extracellulaire, l'extrémité carboxy-terminale (COOH) est intracellulaire. Cette dernière peut présenter un ancrage lipidique dans la membrane, ce qui crée une quatrième boucle, I4. Notant également que le domaine extracellulaire est toujours glycosylé.



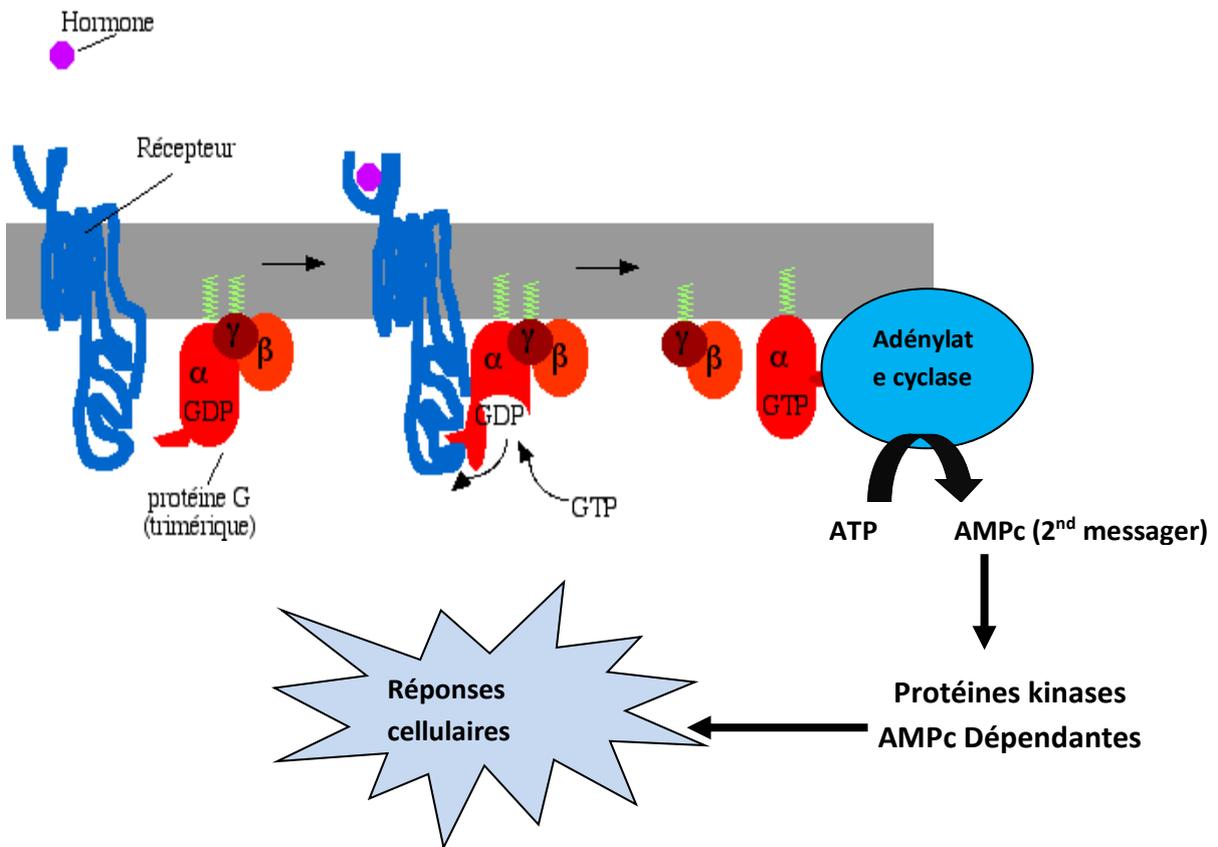
**Figure 04.** Les RCPG sont capables de reconnaître des ligands extrêmement variés (photons, ions, molécules odorantes, peptides, lipides, protéines...).

Après la fixation du ligand sur le domaine extracellulaire du RCPG, le domaine intracellulaire change de conformation et active une protéine **G** hétérotrimérique ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) qui hydrolyse le **GTP** (Guanosine triphosphate) suivie d'une dissociation des sous unités  $\alpha$  et  $\beta\gamma$ . La protéine **G** transmet le signal à des enzymes membranaires (adénylcyclase, phospholipase C, phosphodiesterase...), ou à des canaux ioniques qui jouent le rôle d'effecteurs primaires. L'activation d'effecteurs primaires conduit à la production de seconds messagers (AMPc, Inositol triphosphat, Diacylglycerol,  $Ca^{++}$ ...) responsables de la transmission du signal à l'intérieur de la cellule.

Notant également que l'activation de l'effecteur primaire par la protéine **G** se fait soit par la sous unité  $\alpha$  ou par le complexe de sous unités  $\beta, \gamma$ .

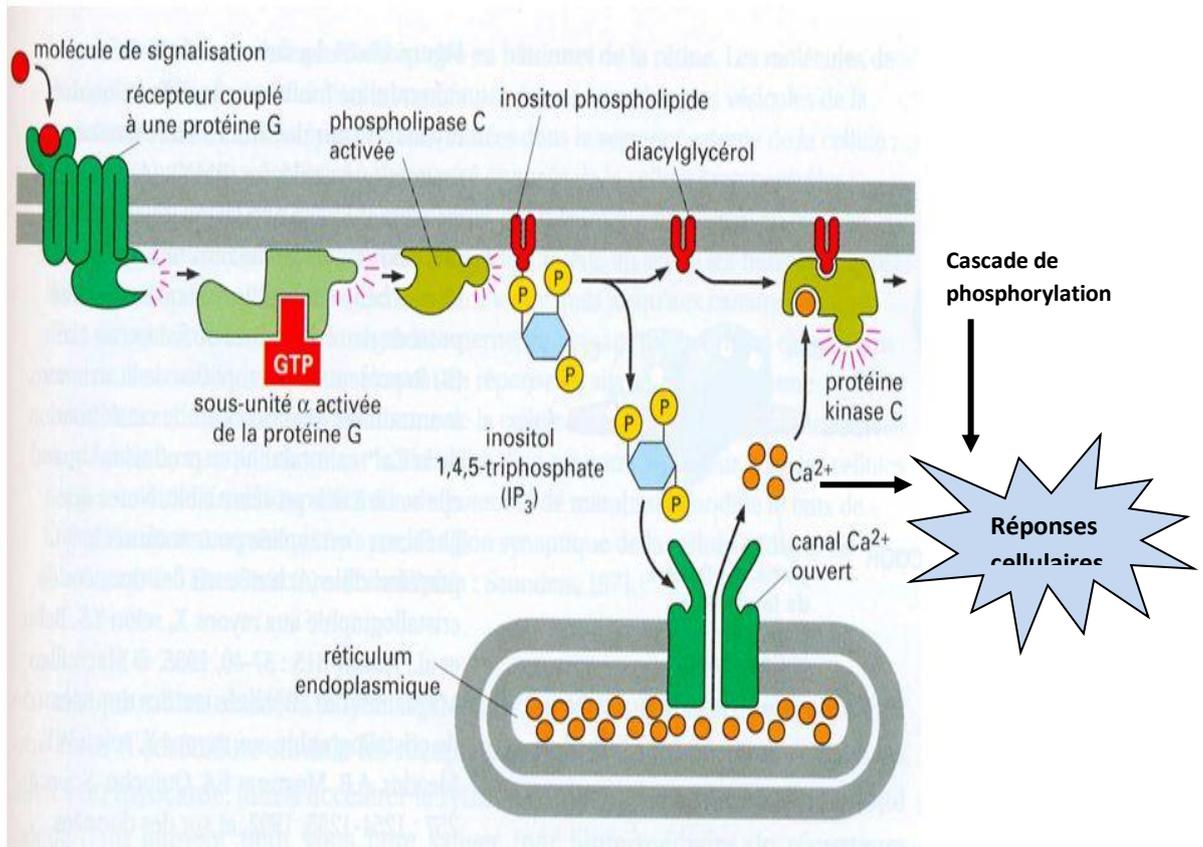
**La protéine G** est une protéine hétérotrimérique ancrée dans le feuillet interne de la membrane plasmique. Elle existe sous 3 grandes classes : **Gs** : stimule l'adénylate cyclase. **Gi** : Inhibe l'adénylate cyclase. **Gq** : stimule la phospholipase C.

- **Exemple 1 : Voie adénylate cyclase-AMPCyclique.**



**Figure 05:** La fixation du ligand sur son récepteur spécifique (RCPG) active la protéine G (Gs) qui fixe une molécule de GTP par la sous unité  $\alpha$ , ce qui conduit à la dissociation du complexe  $\alpha\beta\gamma$ . La sous unité  $\alpha$  activée stimule l'adénylate cyclase, enzyme capable de transformer l'ATP en AMPc. Les molécules d'AMPc produites en quantités importantes jouent le rôle de seconds messagers responsables d'amplification du signal et de la transmission du message à l'intérieur de la cellule. (Exemple : Adrénaline, glucagon, ACTH...).

## Exemple 2 : Voie de signalisation par la phospholipase C



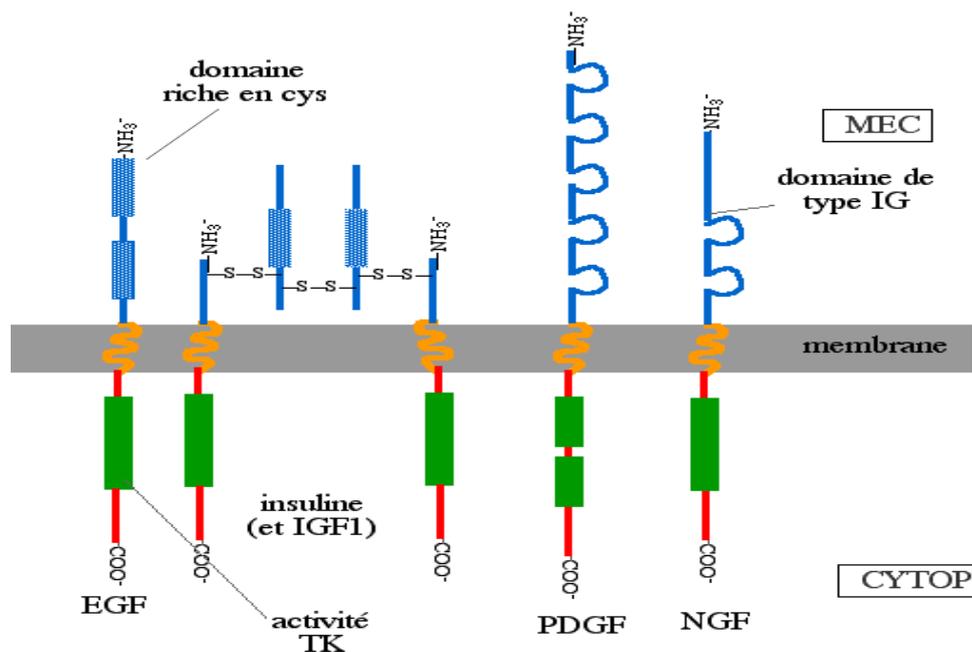
**Figure 06:** La fixation du ligand (Acétyl choline) sur son récepteur spécifique (muscarinique) engendre l'activation de la phospholipase C par l'intermédiaire de la protéine G ( $G_q$ , sous unité  $\alpha$ ), ce qui conduit à la formation de deux seconds messagers, l'inositol 1,4,5 triphosphate ( $IP_3$ ) et le diacyl glycérol (DAG). L' $IP_3$  migre à l'intérieur de la cellule et s'attache sur ces récepteurs spécifiques (canaux  $Ca^{++}$  ligands dépendant) situés sur la membrane de RE ce qui entraîne la libération de  $Ca^{++}$  dans le cytosol (troisième second messager). Quant au DAG, il reste lié à la membrane plasmique et active la protéine kinase C qui est responsable d'une cascade de phosphorylation. Exemple de ligands (Acétylcholine sur son récepteur muscarinique, Histamine.....).

#### 4.2. Les récepteurs enzymes (à activité enzymatique)

Les récepteurs enzyme possèdent un seul domaine transmembranaire, un domaine extracellulaire glycosylé et un domaine intracellulaire à activité enzymatique (ou associé à une enzyme).

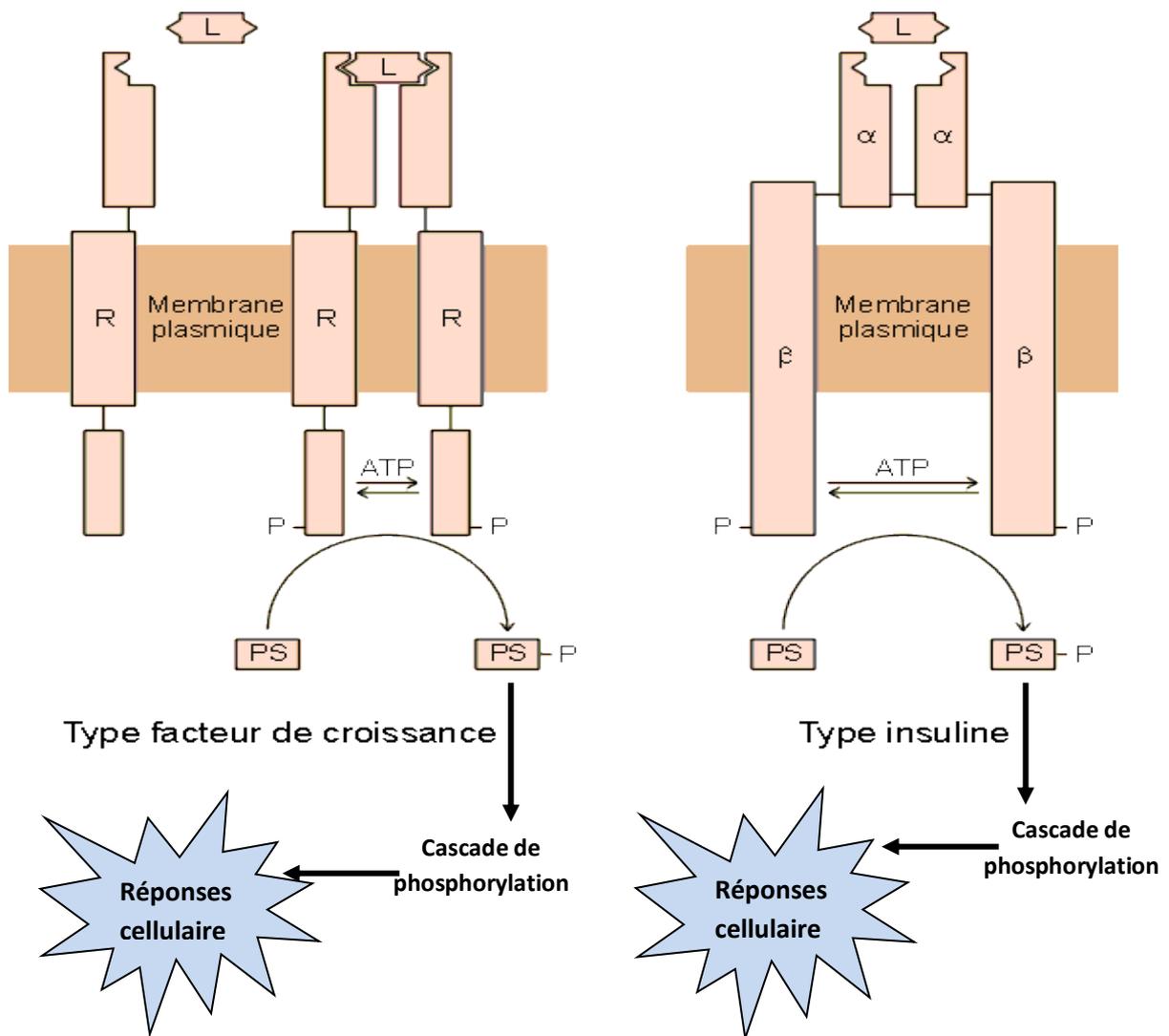
Ces récepteurs existent sous 4 grandes classes:

- les récepteurs à activité kinase (**Tyrosine, sérine/thréonine**)
- les récepteurs à activité phosphatase (**Tyrosine, sérine/thréonine**).
- Les récepteurs couplés aux kinases (**Tyrosine, histidine**)
- les guanylates cyclases transmembranaires (**synthèse de GMPc**).

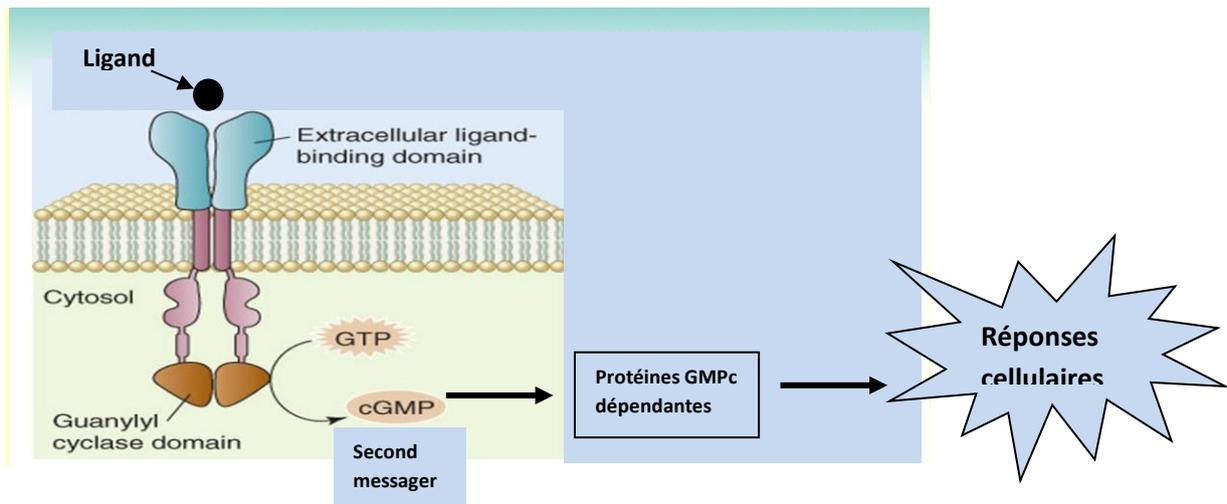


**Figure 07. Structure des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase.**

À l'état inactif, ces récepteurs se trouvent sous forme de monomères au niveau de la membrane plasmique, à l'exception de certains récepteurs tels que le récepteur de l'insuline et de l'IGF1. La liaison du ligand induit la dimérisation du récepteur (formation d'un dimère). (**EGF**: Le facteur de croissance épidermique. **PDGF** : Le facteur de croissance dérivé des plaquettes. **NGF** : Le Facteur de croissance des nerfs : **Insulin-like GF1** : facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline).



**Figure 08 :** La liaison du ligand (L) au récepteur (R) conduit à une dimérisation dans le cas des récepteurs monomériques (celui du facteur de croissance par exemple). Certains récepteurs sont au départ dimériques ; celui de l'insuline comporte deux sous-unités  $\alpha$  extracellulaires, liées à deux sous-unités  $\beta$  transmembranaires par des ponts disulfures. L'autophosphorylation croisée des domaines catalytiques intracellulaires permet l'activation par phosphorylation de protéines substrats (PS) ayant différentes activités biologiques, et ce qui déclenche habituellement une cascade de phosphorylation.

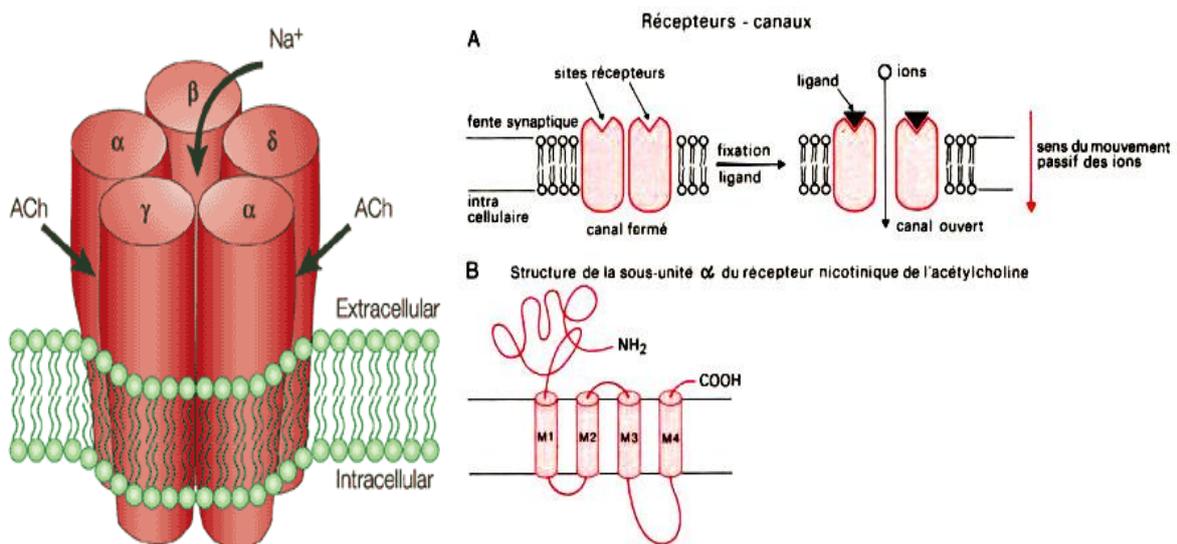


**Figure 09 : Récepteur membranaire à activité guanylate cyclase.** La liaison du ligand sur le récepteur déclenche l'activité guanylate cyclase du domaine intracellulaire ce qui conduit à la synthèse de GMPcyclique qui joue le rôle de second messenger. Exemple de ligands : Peptide natriurétique auriculaire (ANP).

#### 4.3. Récepteurs canaux ioniques

Ce sont des canaux ioniques ligand-dépendant, qui constituent une superfamille de récepteurs multimériques, dont chaque monomère possède 4 domaines transmembranaires.

Exemple : récepteur nicotinique de l'acétylcholine (**figure 10**).



**Figure 10.** A gauche, structure du récepteur de l'acétylcholine (5 sous unités). A droite, fonctionnement du récepteur canal (A), et structure de chaque sous-unité (B). Notant également que deux molécules d'acétylcholine s'attachent sur les sous unités  $\alpha$ .