

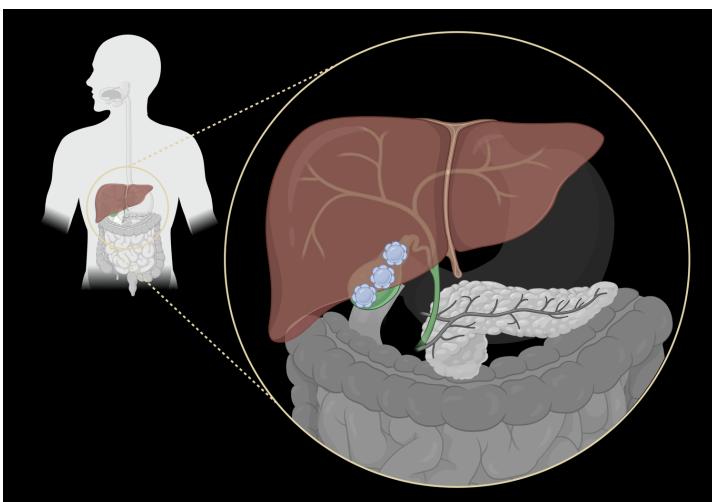


Kristina Schoonjans

Laboratory of metabolic signaling

Institute of Bioengineering
School of Life Sciences

<https://www.epfl.ch/labs/schoonjans-lab/>



Focus: la signalisation et le métabolisme

- Axe intestin-foie-cerveau
- Signalisation des acides biliaires

Chapitre 11

Communication Cellulaire

PowerPoint® Lecture Presentations for

Biology

Eighth Edition

Neil Campbell and Jane Reece

Lectures by Chris Romero, updated by Erin Barley with contributions from Joan Sharp

Introduction

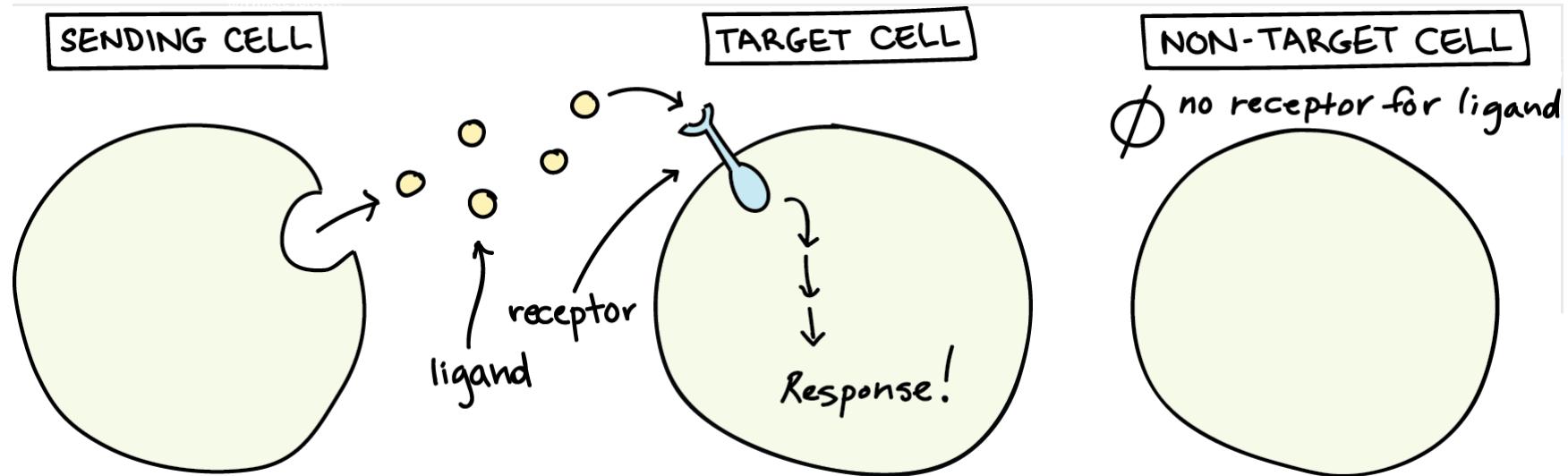


La réaction de lutte ou de fuite (fight or flight reaction)

- La communication intercellulaire est **essentielle** aux organismes multicellulaires.
- mécanismes **universelle** de régulation cellulaire.
- **Complexité**: ce sont les effets combinés de plusieurs signaux qui déterminent la réponse cellulaire.

Introduction

Concept



Concept 11.1: Les signaux externes sont convertis à l'intérieur de la cellule.

- Une **voie de transduction** est un processus par lequel un signal est converti en réponse cellulaire.
- Les voies de transduction sont **conservées** au cours de l'évolution:
 - Sucrose Non Fermenting 1 (SNF1 de la levure) ~ AMP activated Kinase (AMPK des mammifères)
 - 284 récepteurs nucléaires (*C.Elegans*) ~ 48 récepteurs nucléaires (*H.Sapiens*)
 - Les GPCRs sont déjà présentes chez *Dictyostelium* et on en trouve ~800 dans le génome humain.

Exemple 1: la communication entre bactéries

- Les bactéries secrètent de petites molécules de communication que d'autres bactéries peuvent détecter, ce qui leur permet d'évaluer la densité locale des cellules avoisinantes, un phénomène appelé la **détection du quorum** (**« quorum sensing »**)
→ La formation d'un *biofilm*, agrégation de bactéries adhérant à une surface en est un exemple (ex: le biofilm sur les dents)



Exemple 2: la communication préalable à la fusion de deux cellules de levure

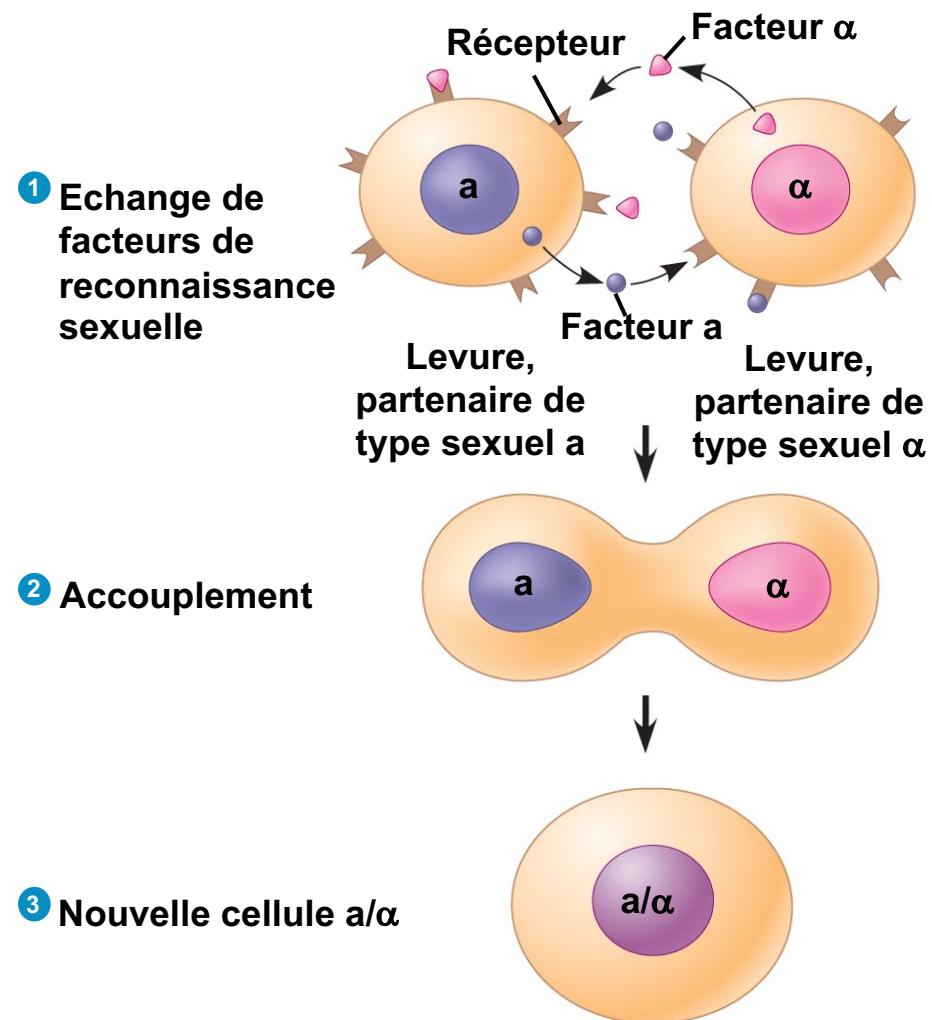


Fig. 11-2

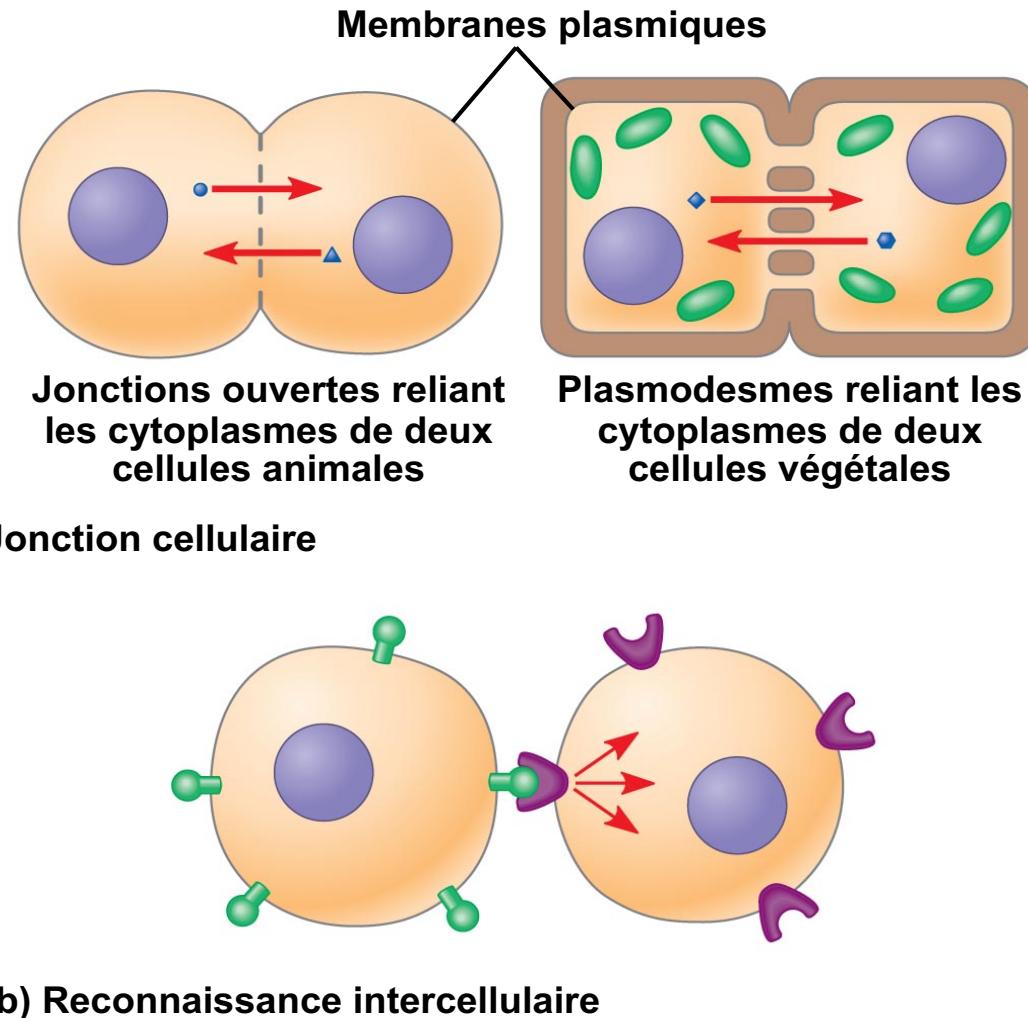
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Communication locale – communication à distance

A. Communication locale:

1. Les cellules eucaryotes peuvent communiquer par **jonctions cellulaires** par l'intermédiaire des **jonctions ouvertes** (cellules animales) ou **plasmodesmes** (cellules végétales).

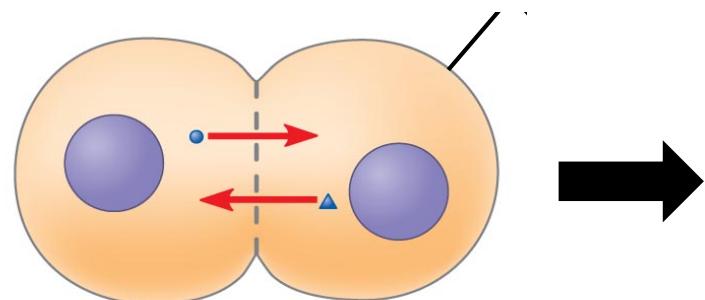
2. Deux cellules peuvent également entrer en contact. C'est la **reconnaissance intercellulaire**.



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Fig. 11-4

Communication locale – communication à distance



Jonctions ouvertes reliant les cytoplasmes de deux cellules animales

(a) Jonction cellulaire

- Aussi appelé « Gap junctions »
- Jonctions composées de Connexines (Cx)
- mutations génétiques dans gènes codants pour Cx34 engendre maladies génétiques

Ex. Maladie de Charcot-Marie-Tooth

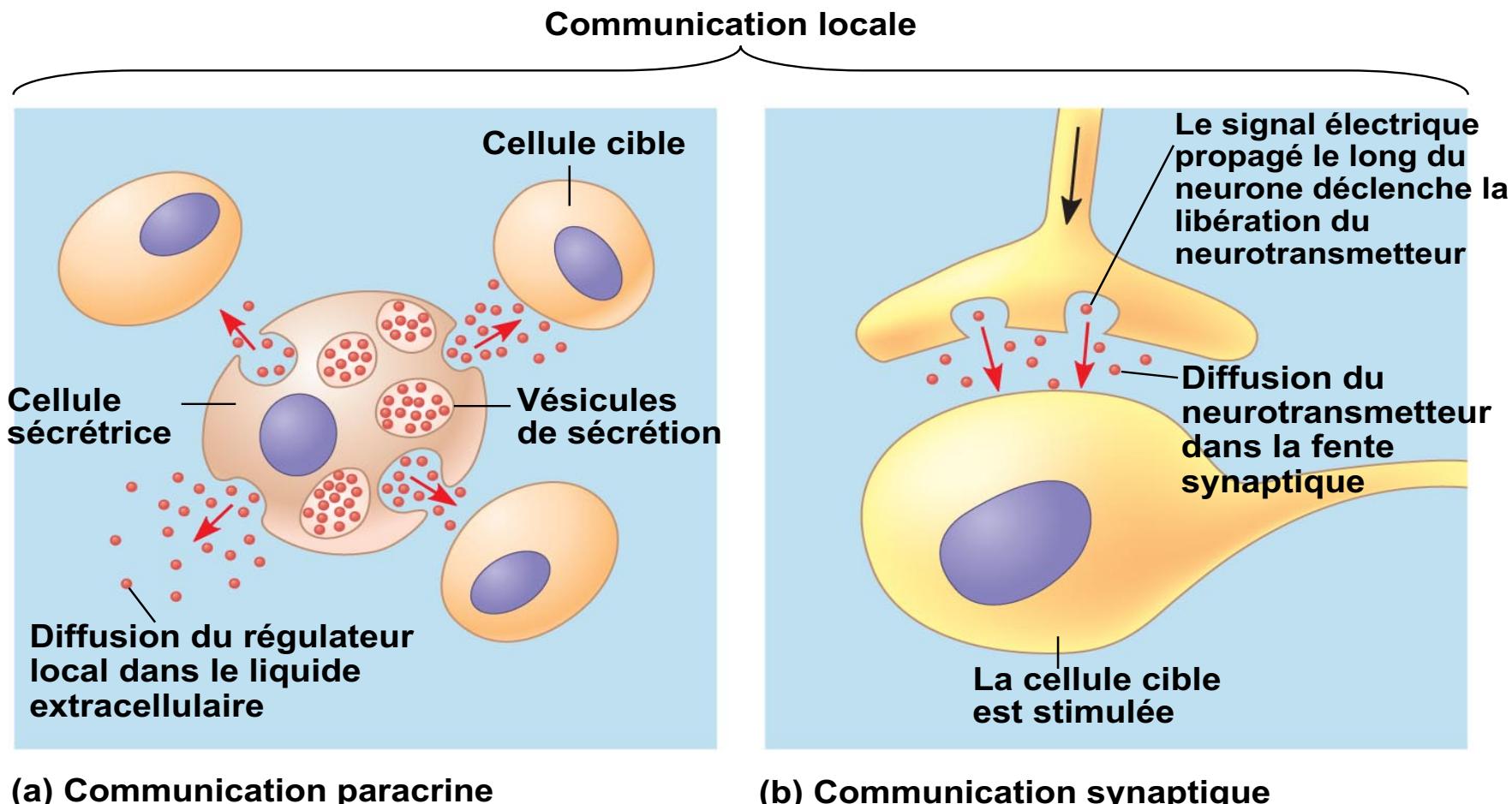


Pied creux

Neuropathie périphérique

Fig. 11-4

3. Dans de nombreux autres cas la cellule qui doit émettre un message **secrète** des signaux chimiques. Certaines de ces molécules ne parcourent que de faibles distances, ce sont des régulateurs locaux qui agissent sur les cellules avoisinantes. On parle de **communication paracrine**. Un autre exemple est la **communication synaptique**



(a) Communication paracrine

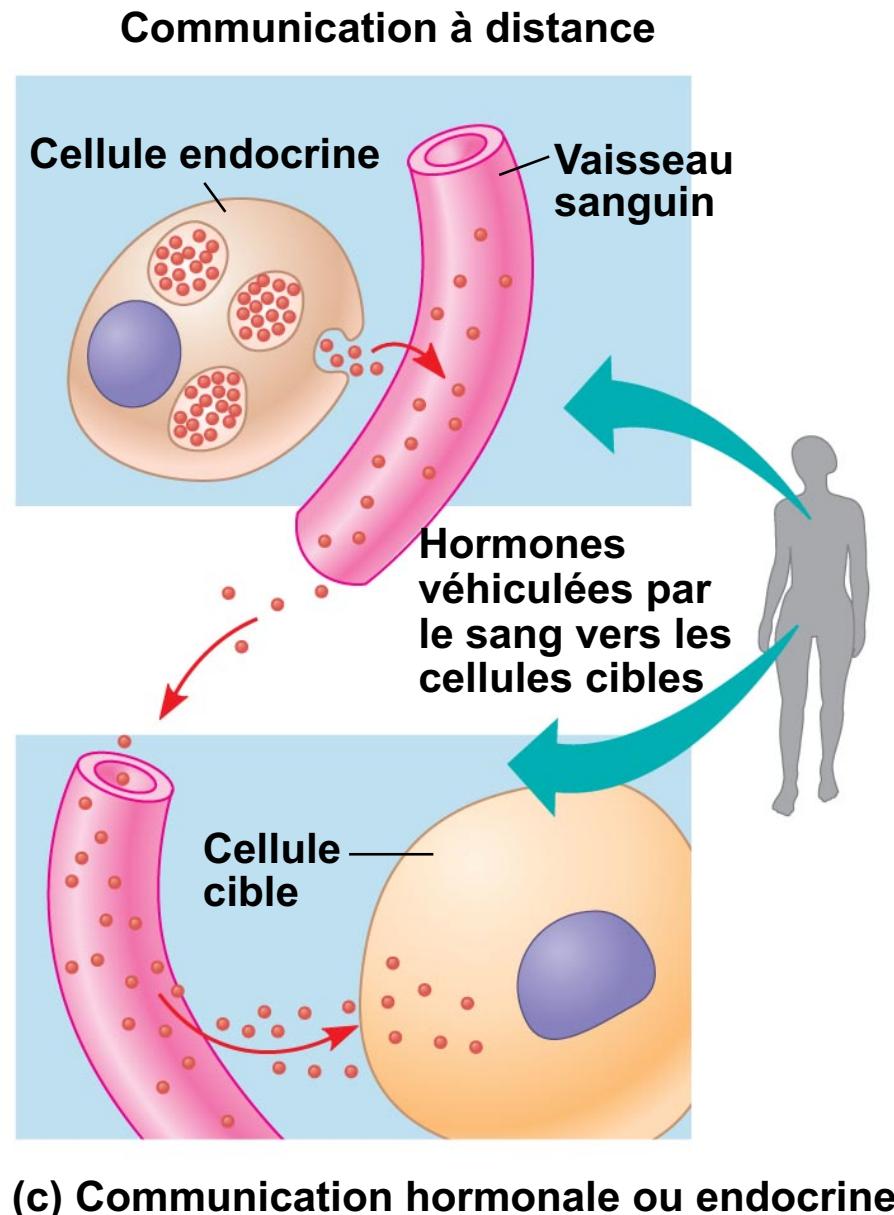
(b) Communication synaptique

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Fig. 11-5ab

B. Communication à distance:

Pour la communication à longue distance, les animaux comme les végétaux utilisent des **hormones**. On parle de **communication endocrine** ou **communication hormonale**.

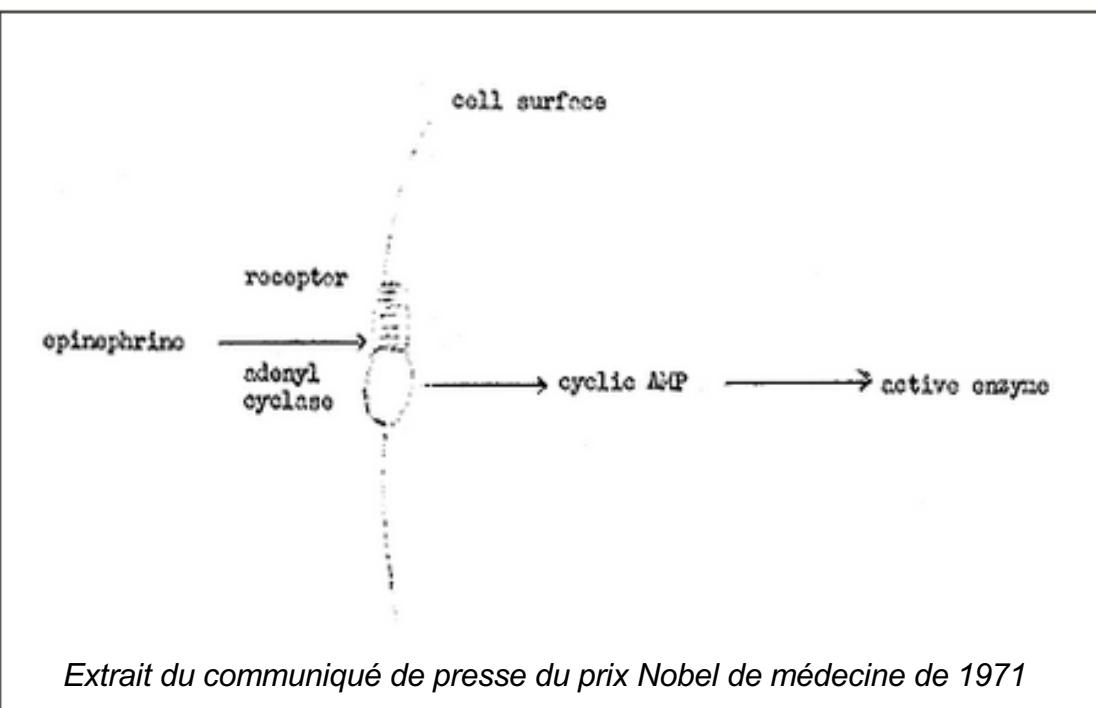
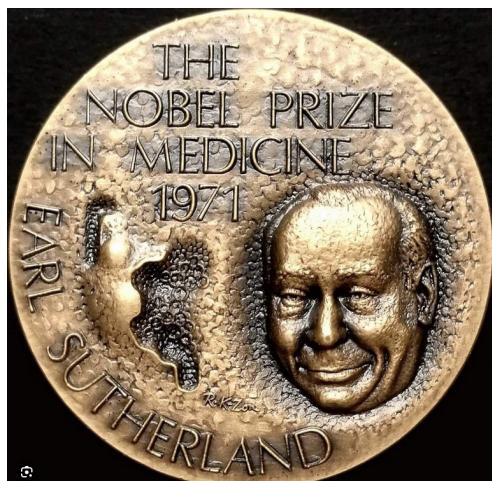


Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Fig. 11-5c

Les trois phases de la communication cellulaire: aperçu

- Earl W. Sutherland a découvert comment l'hormone **adrénaline** agit sur le foie et le muscle en stimulant l'activité de l'enzyme *glycogène phosphorylase* ce qui entraîne l'hydrolyse du glycogène stocké dans les cellules



Les travaux de Sutherland indiquent que la communication cellulaire comporte trois phases:

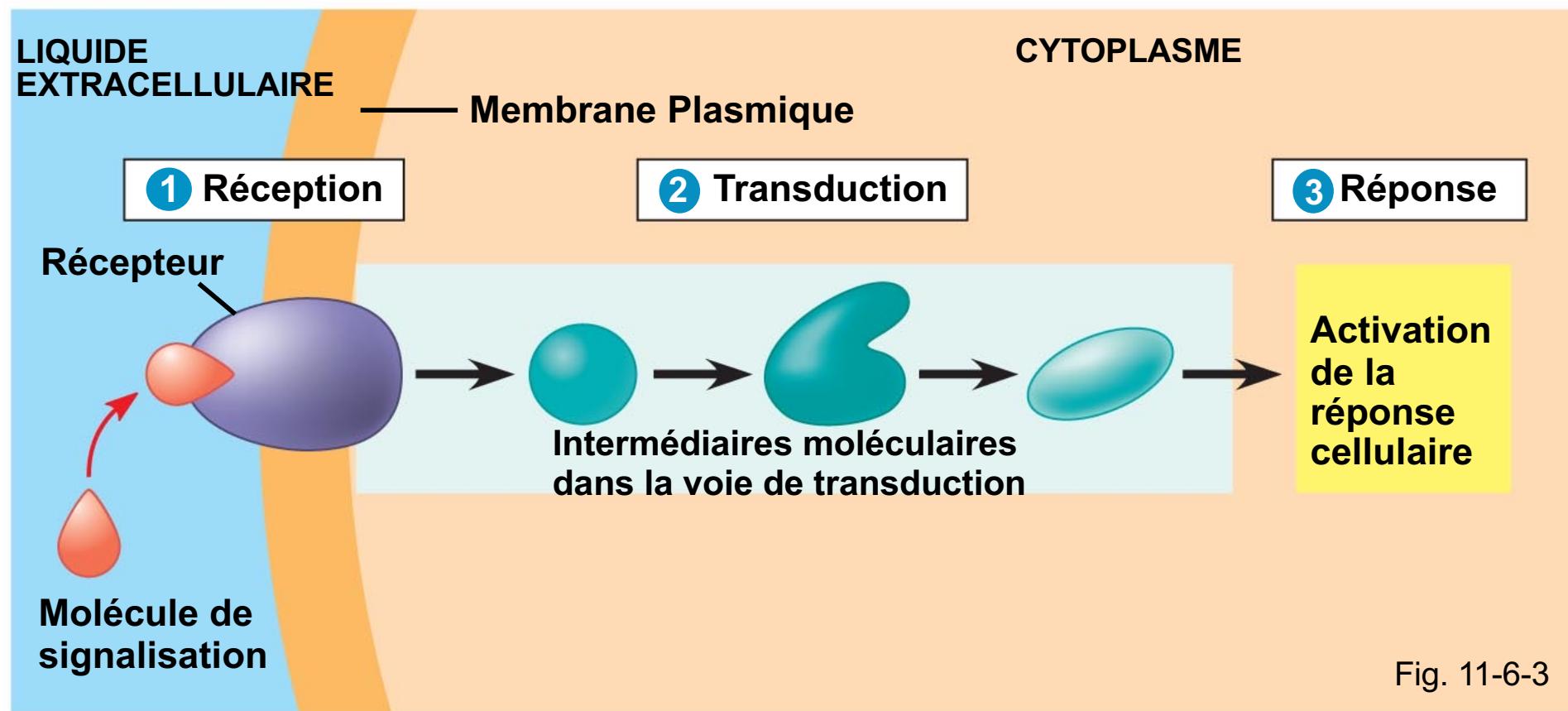


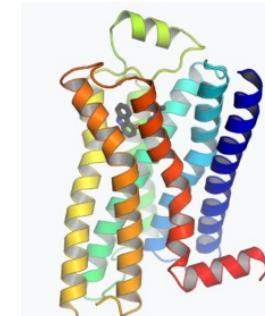
Fig. 11-6-3

Concept 11.2: La réception: une molécule de signalisation se lie à un récepteur protéique et en modifie la forme

- La liaison entre une molécule de signalisation (**ligand**) et un récepteur est extrêmement **spécifique**.

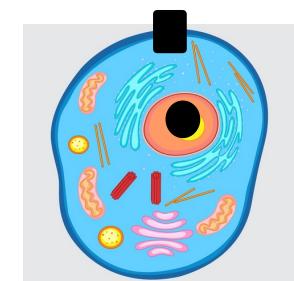


- Après liaison du ligand, le récepteur subit un **changement de conformation** qui initie la transduction du signal



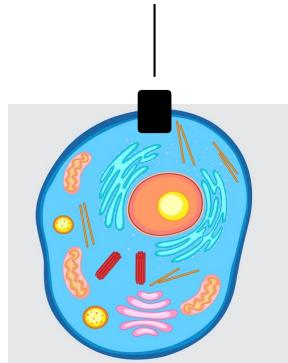
The human beta-2 adrenergic receptor

- La plupart des récepteurs se situent à la membrane plasmique mais il existe également des récepteurs nucléaires (dans le noyau).



Les récepteurs situées dans la membrane plasmique

Récepteurs membranaires



- La plupart des **molécules de signalisation hydrosoluble** se lient à des sites particuliers sur des récepteurs membranaires qui sont incorporés dans la membrane plasmique.
- Il existe trois types principaux de récepteurs transmembranaires:
 - Les récepteurs couplés à une protéine G (GPCRs)
 - Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs)
 - Les récepteurs couplés à un canal ionique (LGICs)

GPCRs

- Les GPCRs sont des récepteurs à 7 segments transmembranaires

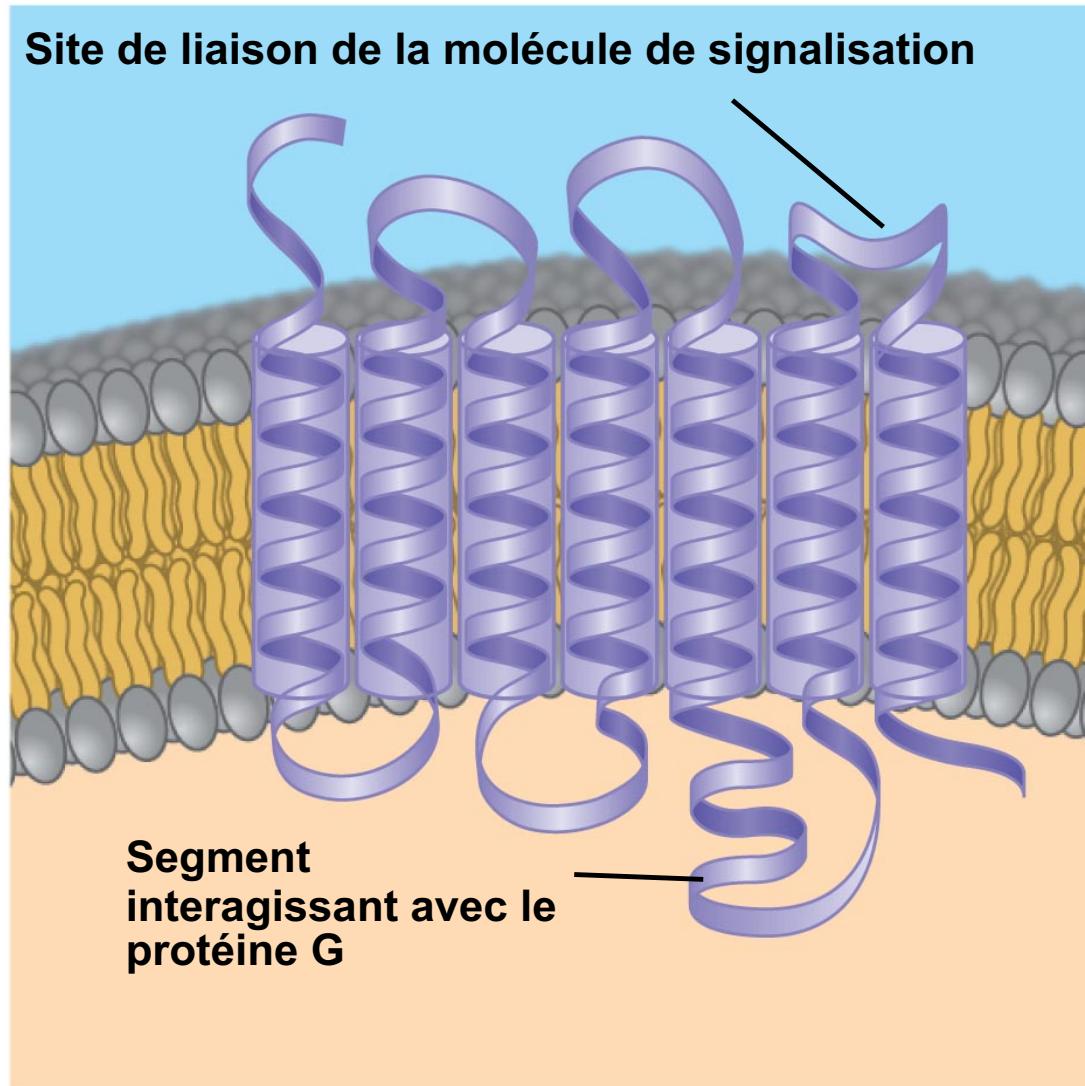
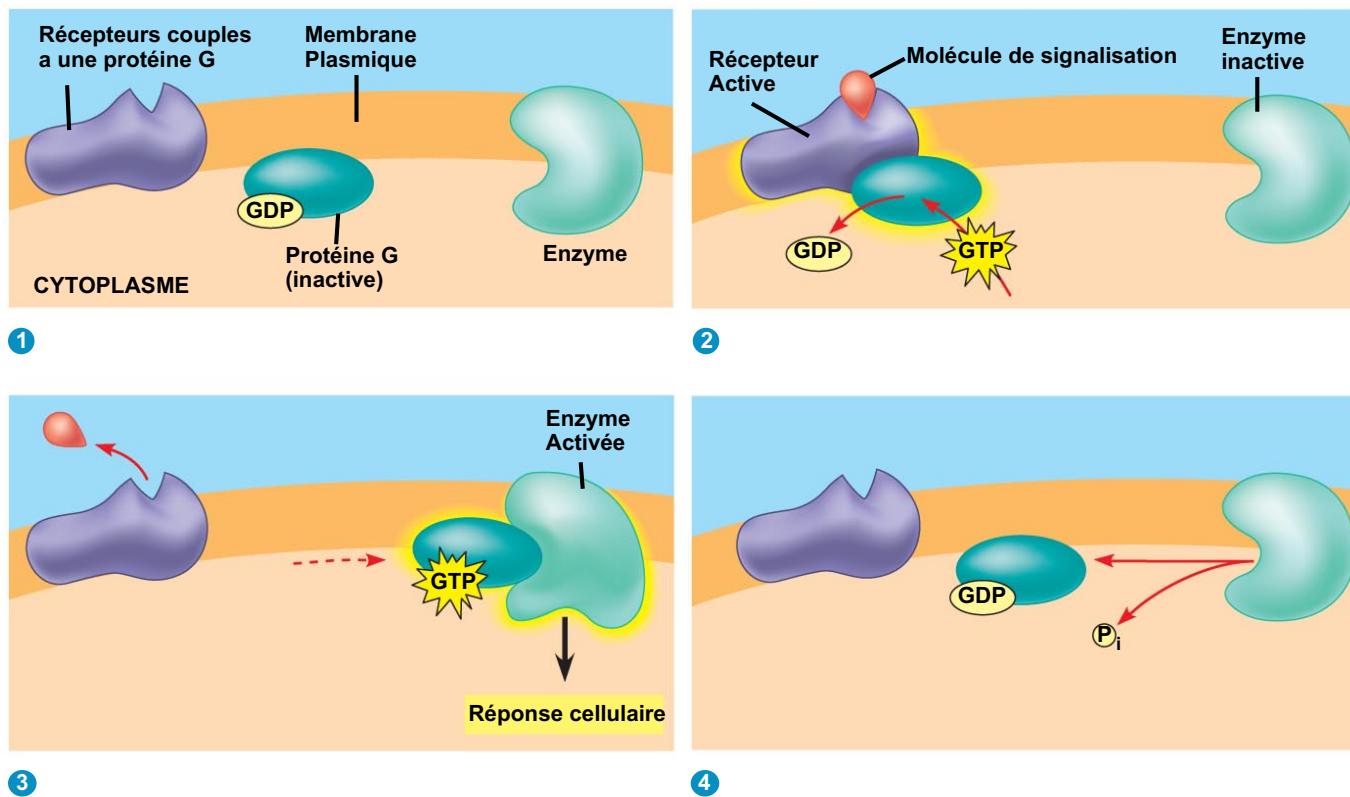


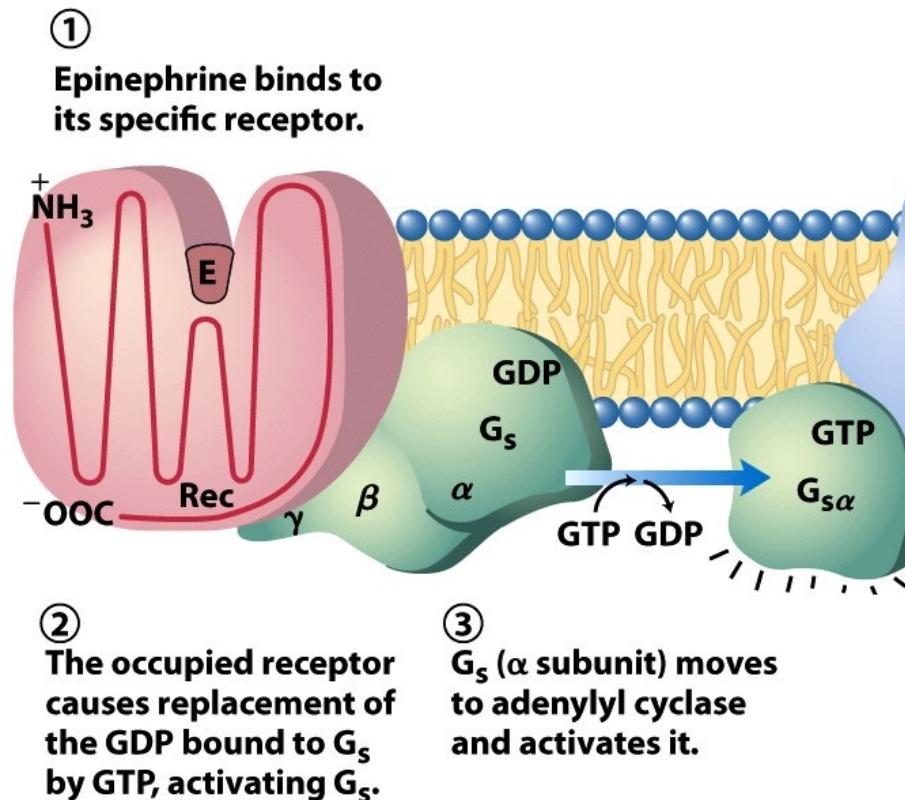
Fig. 11-7a

GPCRs

- Les GPCRs travaillant en concert avec une protéine G
- La **protéine G** fonctionne comme un interrupteur on/off:
 - Protéine G est liée à une molécule de **GDP** → *inactive*
 - Protéine G est liée à une molécule de **GTP** → *active*



- Les GPCRs sont reliés à une protéine G héterotrimérique



≠ des protéines G monomériques!

examples:

- Ras
- GTP binding elongation factors



> la grande famille des «small GTP-binding proteins»

Maladies liées aux GPCRs

- ± 800 GPCRs – la plus grande famille de récepteurs membranaires humains
- Les GPCRs sont impliquées dans de nombreuses maladies, ex: asthme, hypertension
- Les bactéries peuvent interférer avec le bon fonctionnement des GPCRs : ex: les toxines du choléra et de la coqueluche modifient l'activité de certaines GPCRs en interferant avec les protéines G

Exemples

- **La coqueluche:** provoquée par la bactérie *Bordetella pertussis*
La toxine pertussis interfère avec le couplage récepteur-protéine G
- **Le choléra :** provoquée par le *vibron cholérique*
La toxine du choléra inhibe l'activité GTPase -> La protéine G reste toujours en état actif

Applications thérapeutiques des médicaments basés sur les GPCRs

- ~50% des cibles de l'ensemble des médicaments sont des GPCRs
- La plupart des nouveaux médicaments ont des mécanismes d'action différents

Exemples



μ opioid receptor (MOR) :

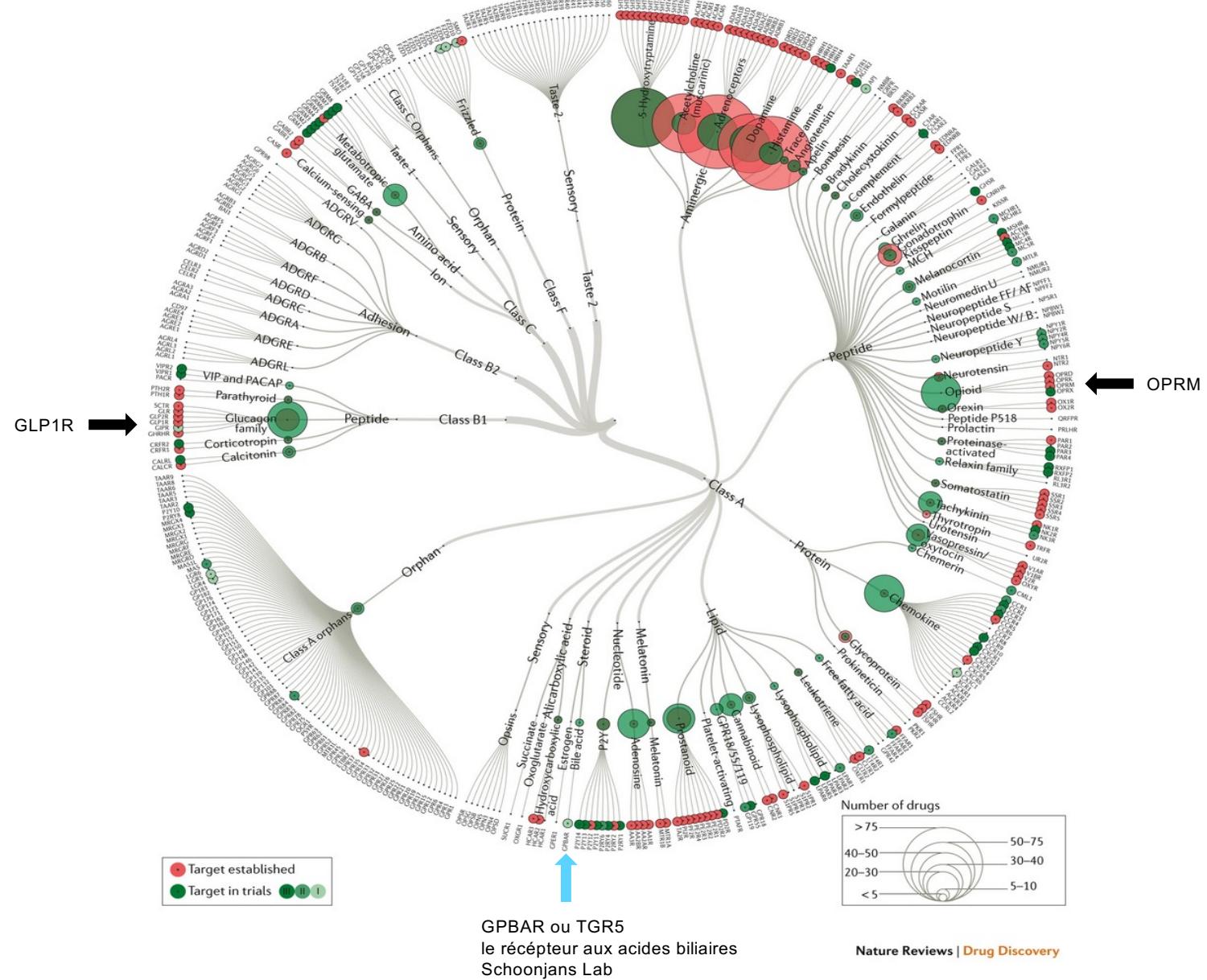
- ➔ médicaments : morphine, fentanyl
- ➔ analgésique



GLP-1 receptor :

- ➔ médicaments : Semaglutide (Ozempic®, Wegovy®)
- ➔ traitements de l'obésité et du diabète type 2

Illustration: Les GPCRs et ses cibles pharmaceutiques



GPBAR ou TGR5
le récepteur aux acides biliaires
Schoonjans Lab

Nature Reviews | Drug Discovery

Nature Reviews Drug Discovery volume 16, pages 829–842 (2017)

RTKs

- **Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs)** sont des récepteurs membranaires catalysant la phosphorylation des résidus tyrosines. Ils ont une activité enzymatique.
 - ± 500 protéine kinases > 90 tyrosine kinases > 58 RTKs
- Un récepteur à activité tyrosine kinase peut activer plusieurs voies de signalisation simultanément (contrairement aux GPCRs)
- Des mutations dans les RTKs peuvent les rendre opérationnels (actif) en l'absence de ligand – de telles mutations sont fréquentes dans les cancers

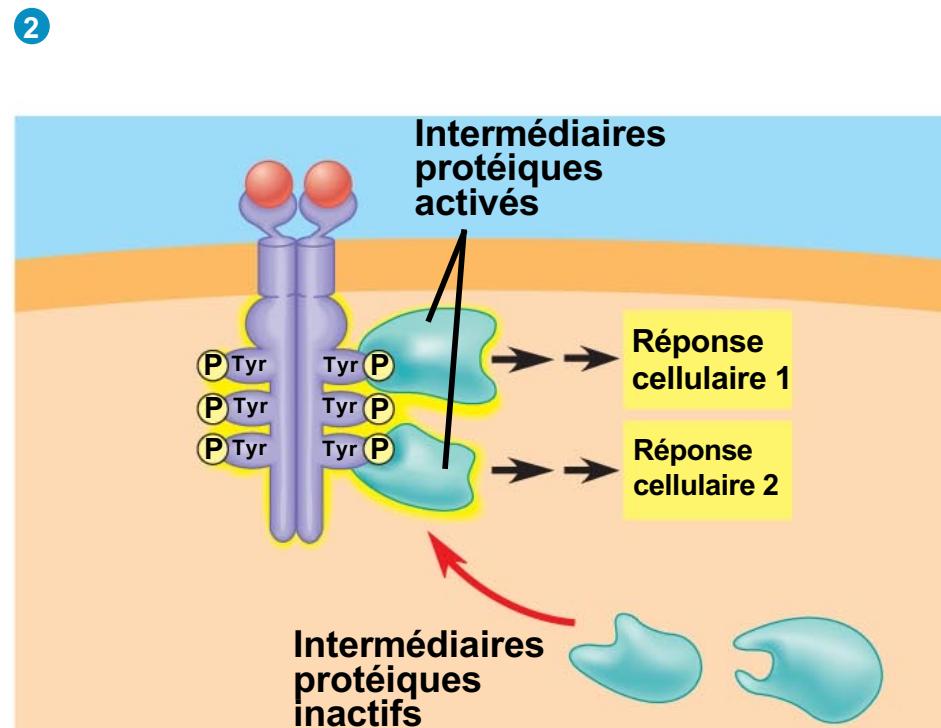
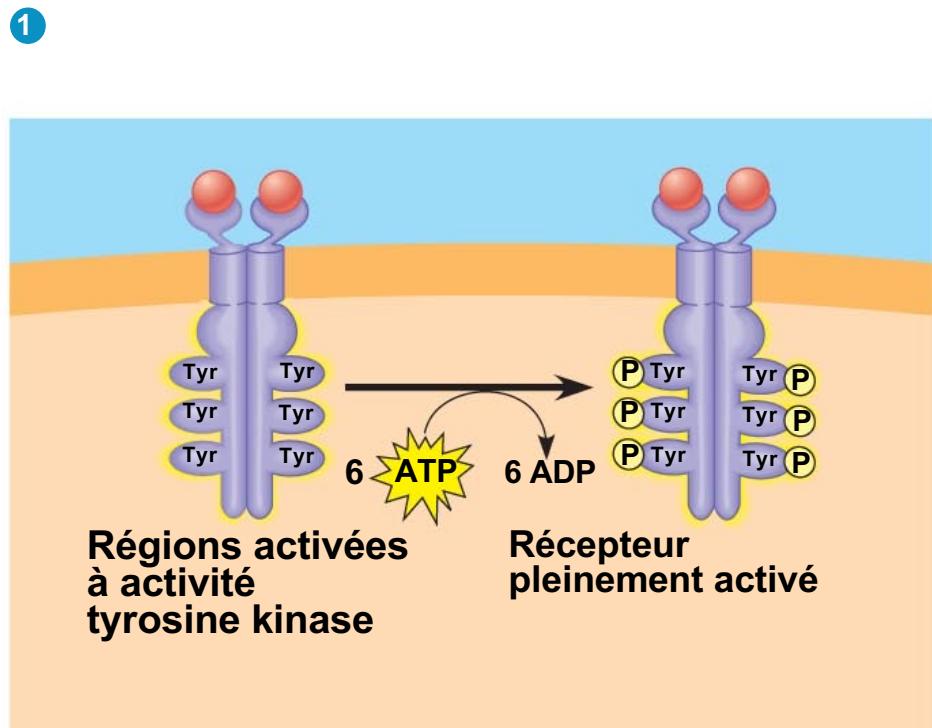
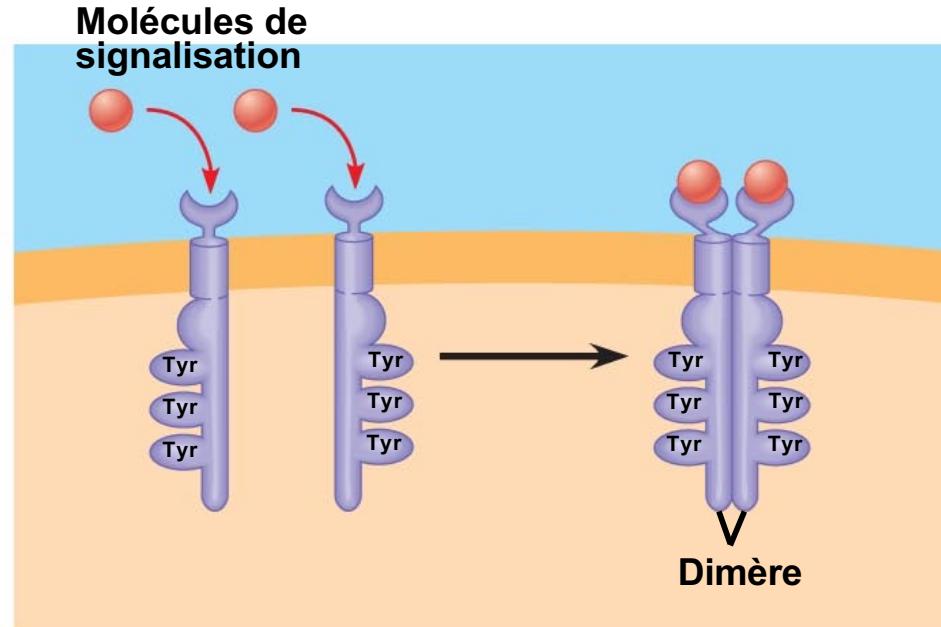
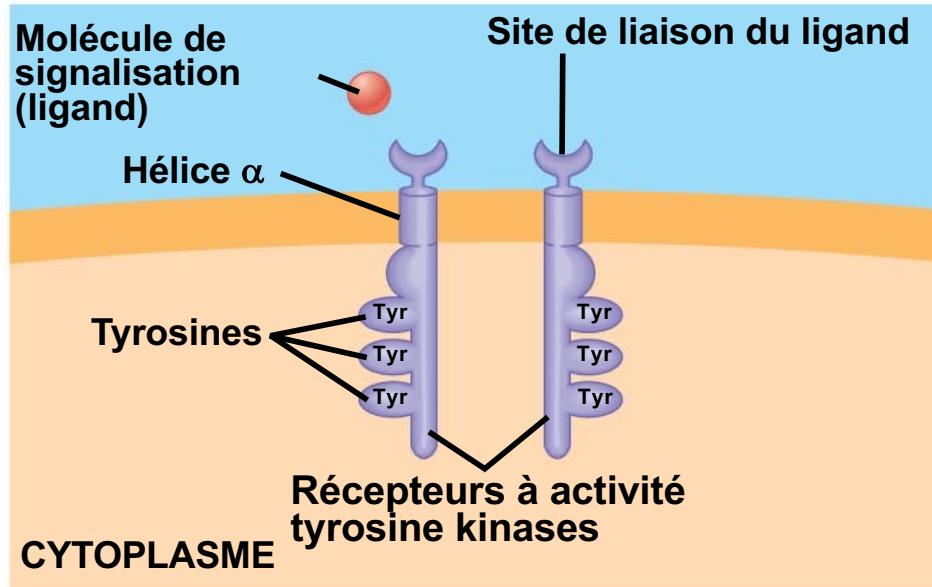
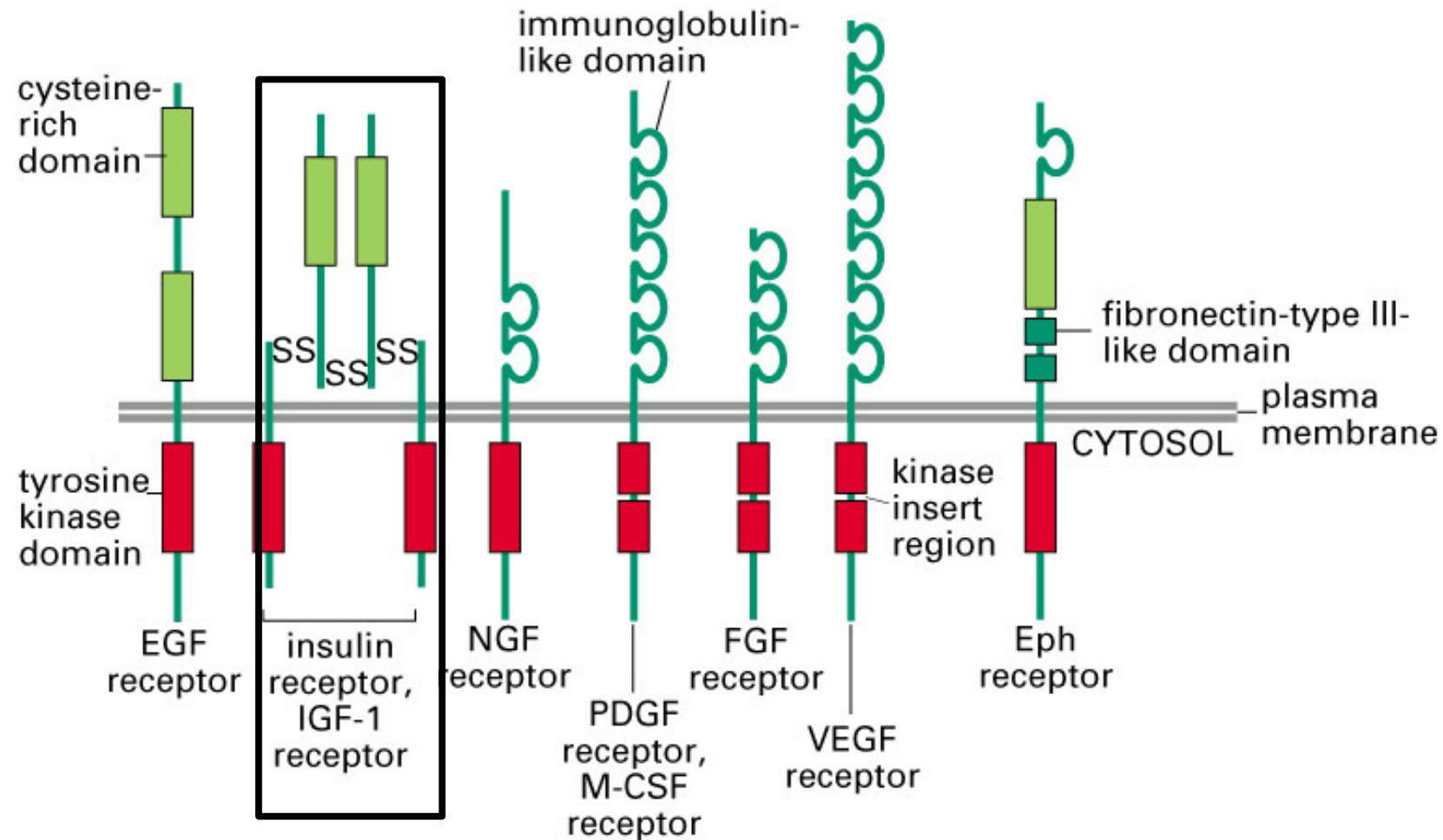


Fig. 11-7c

La famille des RTKs

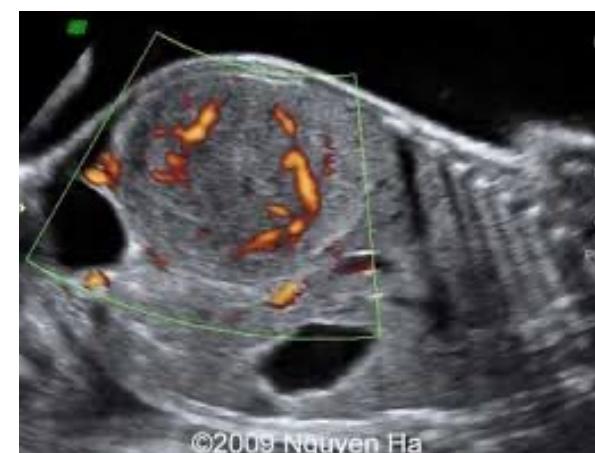
Récepteur de l'insuline = Récepteurs à activité tyrosine kinases



Applications thérapeutiques des médicaments basées sur les RTKs

Traitements des cancers:

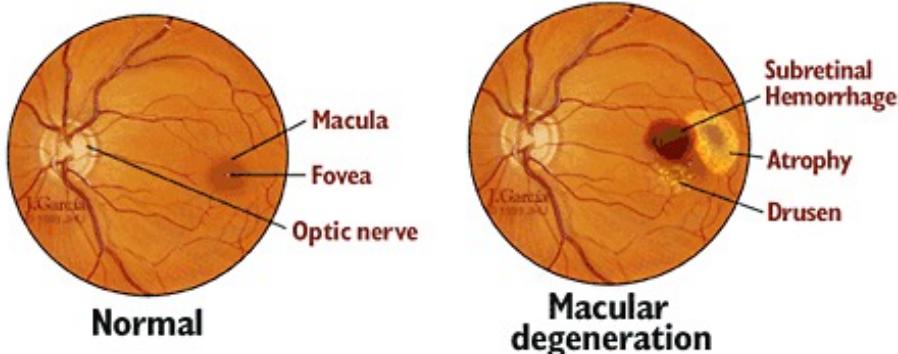
- EGFR2 (HER2) est activé ou surexprimé dans 30% dans cancers du sein – Trastuzumab (*Herceptin*), un anticorps bloquant la signalisation HER2, est utilisé dans le traitement des cancers du sein.
- Bevacizumab (*Avastin*), un anticorps bloquant la signalisation VEGF, est utilisé dans le traitement des cancers colorectaux et cancers du sein (metastatique) **Thérapie anti-tumorale et anti-angiogénique**



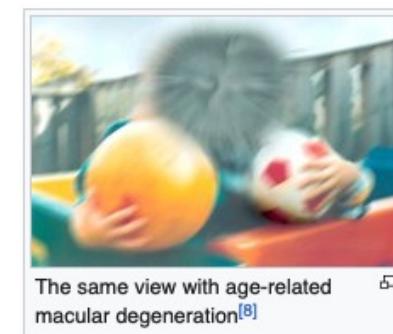
Applications thérapeutiques des médicaments basées sur les RTKs

Traitement de AMD (age-related macular degeneration):

- Des anticorps bloquant la signalisation VEGF, sont également utilisés dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (AMD). **Thérapie anti-angiogénique**



AMD (DMLA français)



Vaisseaux sanguins anormaux se développent.
→ laissent écouler du liquide et du sang
→ -> crée une large tache aveugle au centre du champ visuel

LGICs (ligand-gated ion channels)

Système nerveux, cœur

- Les récepteurs couplés à un canal ionique (LGICs) forment un canal qui s'ouvre lorsque le récepteur **change de conformation**
- Lorsqu'une molécule de signalisation se lie au récepteur, le changement de conformation permet à un ion spécifique, tels que Na^+ , K^+ , ou Ca^{2+} , de passer à travers la membrane plasmique., et de déclencher une réponse cellulaire.
- Quand le ligand se dissocie du récepteur, le canal protéique se referme et bloque le passage aux ions.

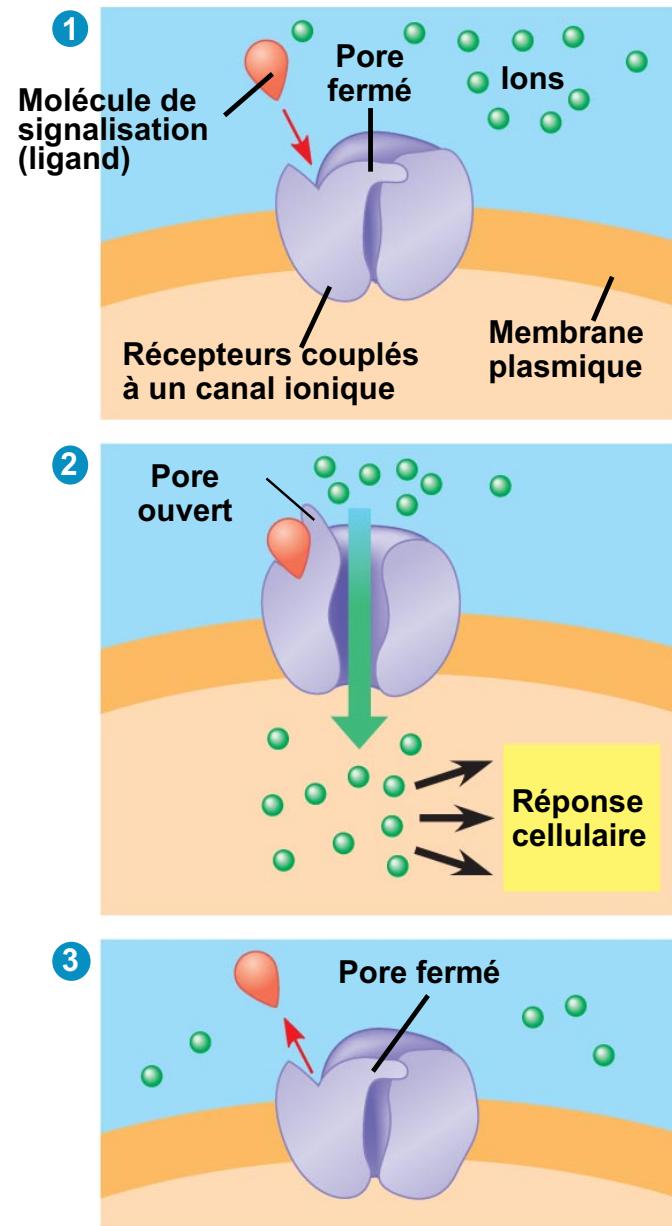


Fig. 11-7d

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

LGICs

- La plupart des récepteurs pour neurotransmetteurs sont des LGICs, ex: acétylcholine, sérotonine, glutamate

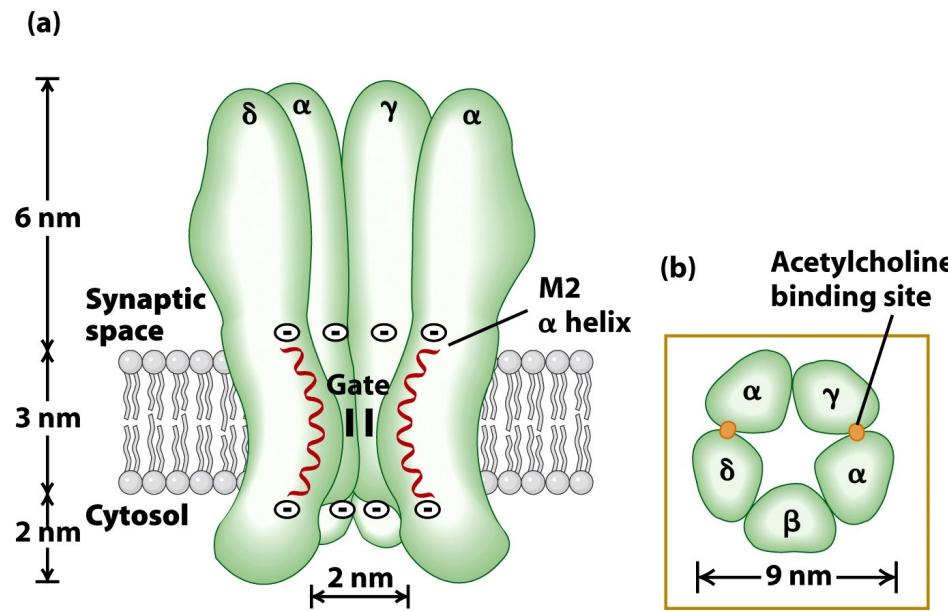


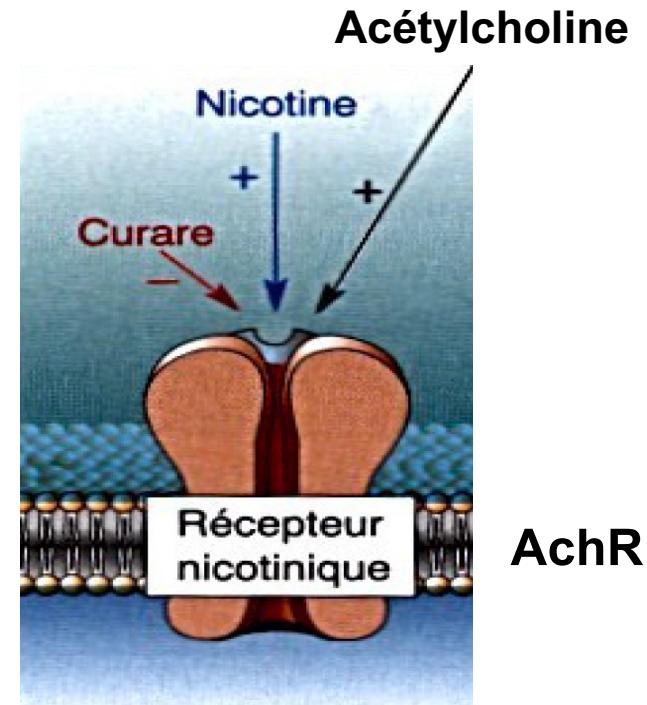
Figure 23-22
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

- Certains LGICs sont activés par un potentiel électrique plutôt que par un ligand, on parle de **canaux tensiodépendants**.

(in English: voltage-gated ion channels)

Les LGIC sont aussi la cible de médicaments (1)

- **Le curare** bloque le **récepteur à l'acétylcholine** (AchR), aussi appelé récepteur nicotinique. Il est exprimé à la jonction neuromusculaire des cellules musculaires.
- Il fut utilisé par les chasseurs d'Amérique du Sud pour entraîner la relaxation musculaire et la paralysie de leurs proies.
- De nos jours, des curares (derivées) sont utilisé comme relaxant musculaire par les anesthésistes.



Mode d'action: La liaison de l'acétylcholine à son récepteur AchR entraîne l'activation et l'ouverture du pore Na^+ de ce dernier. L'entrée de Na^+ déclenche un changement de potentiel de membrane et la contraction de la cellule musculaire.

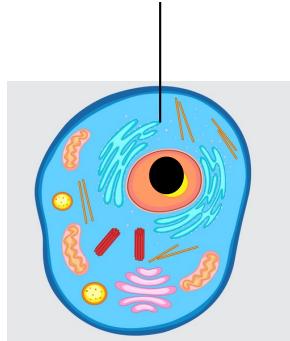
Les LGIC sont aussi la cible de médicaments (2)

Table 1. Current Ion Channel Drugs

Drug	Commercial Name	Target Channel	Disease Indication
Verapamil	Verelan	L-type CaV	Angina, hypertension, arrhythmia
Diltiazem	Cardizem	L-type CaV	Angina, hypertension, arrhythmia
Amlodipine	Norvasc	L-type CaV	Angina, hypertension, arrhythmia
Nimodipine	Nimotop	L-type CaV	Angina, hypertension, arrhythmia
Nifedipine	Procardia	L-type CaV	Angina, hypertension, arrhythmia
Sotalol	Betapace	hERG	Arrhythmia
Amiodarone	Cordorone	hERG	Arrhythmia
Flecainide	Tambocor	NaV1.5	Arrhythmia
Gabapentin	Neurontin	CaV a2d	Pain
Ziconotide	Prialt	CaV2.2	Severe chronic pain
Lidocaine	Lidocaine	NaV	Local anesthesia
Phenytoin	Dilantin	Brain NaV	Epilepsy
Carbamazepine	Tegretol	Brain NaV	Epilepsy
Lamotrigine	Lamictal	Brain NaV	Epilepsy, bipolar disorder
Topiramate	Topamax	Brain NaV	Epilepsy
Flupirtine	Flupirtine	KCNQ2/3	Epilepsy
Benzodiazepine	Diazepam	GABA	Depression
Glibenclimide	Glimepiride	K _{ATP}	Diabetes
Lubiprostone	Amitzia	CLC2	Constipation

Les récepteurs intracellulaires ou récepteurs nucléaires (NRs)

Récepteurs nucléaires



- Les récepteurs nucléaires (48 chez l'homme) sont présents dans le cytosol et/ou le noyau des cellules.
- Ces molécules **hydrophobes** peuvent traverser les membranes plasmiques et activer ces récepteurs (→ ligands).
- Exemples de **ligands hydrophobiques**, les stéroïdes et les hormones thyroïdiennes ; ~15 % des médicaments disponibles agissent sur les NRs.
- Un NR activé peut fonctionner comme un **facteur de transcription** pouvant induire la transcription de gènes cibles

Fig. 11-8-1

Récepteur aux androgènes
(membre de la famille
des récepteurs des stéroïdes)

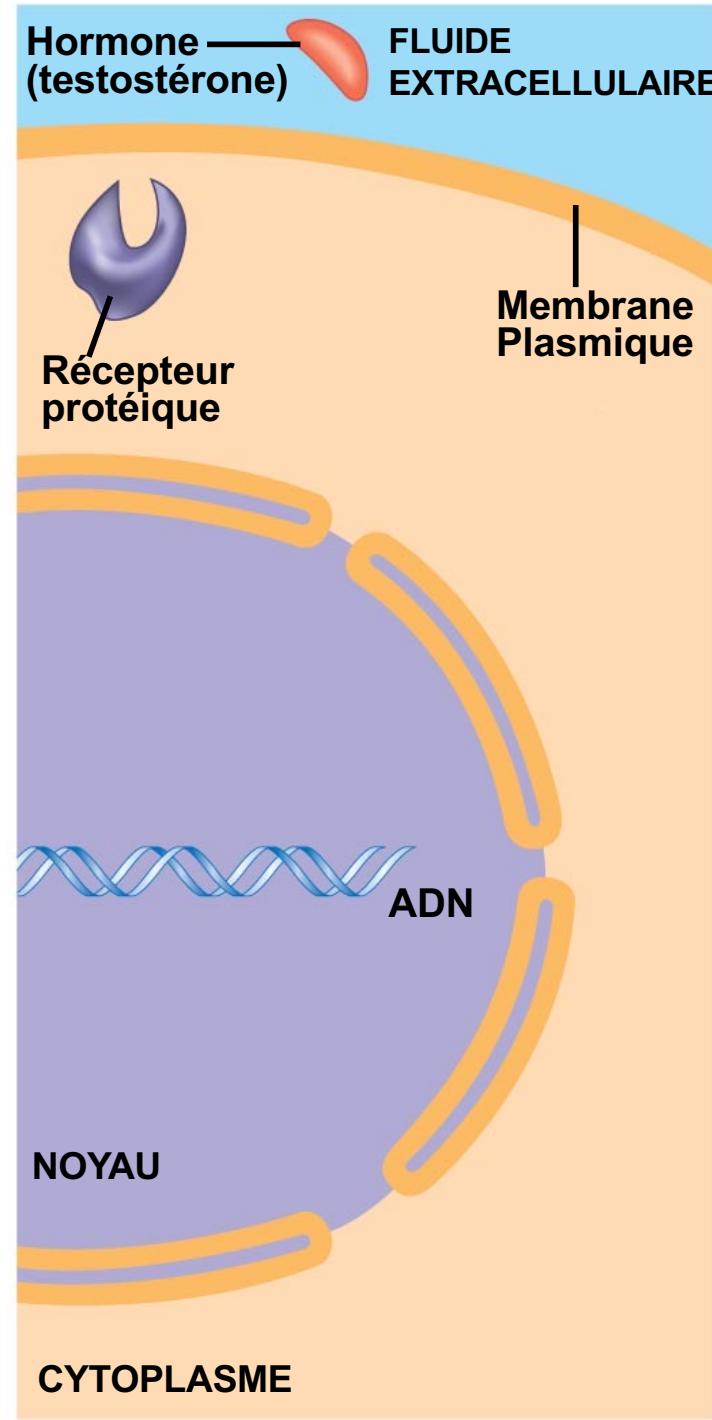


Fig. 11-8-2

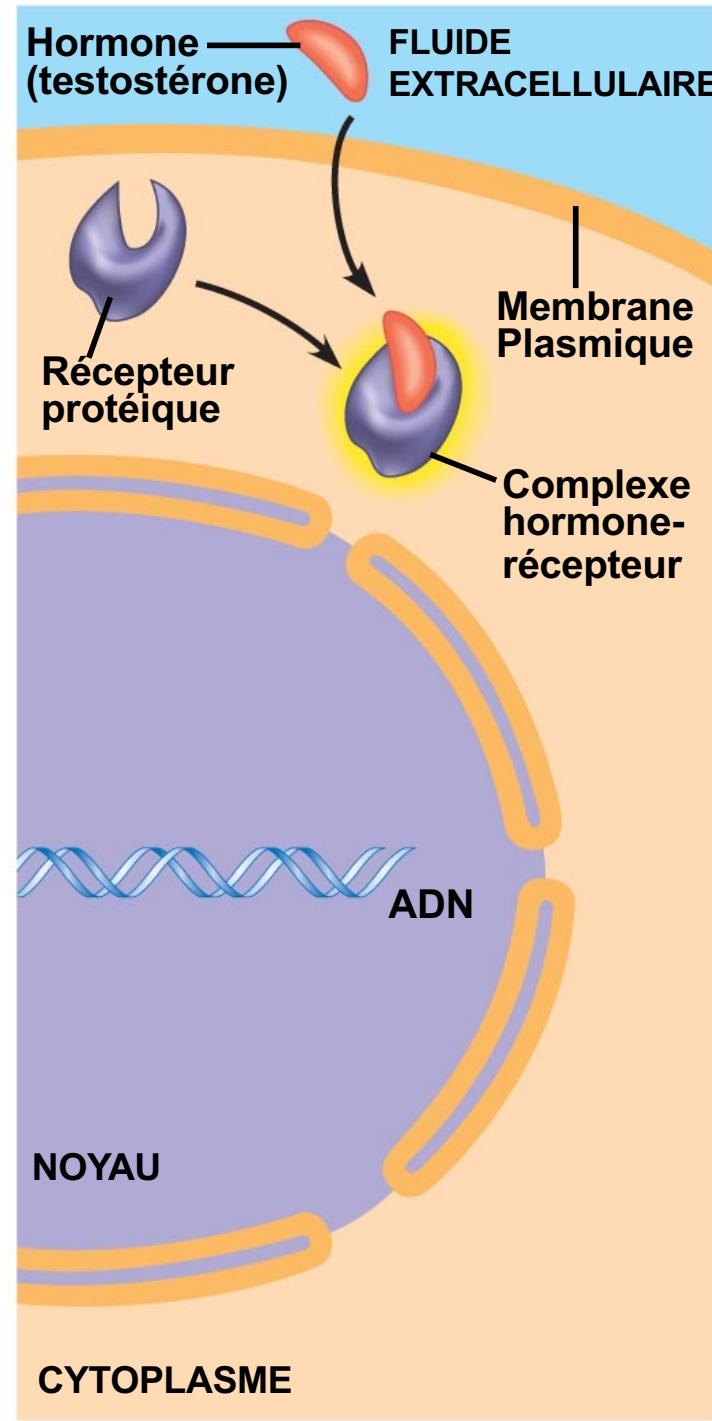


Fig. 11-8-3

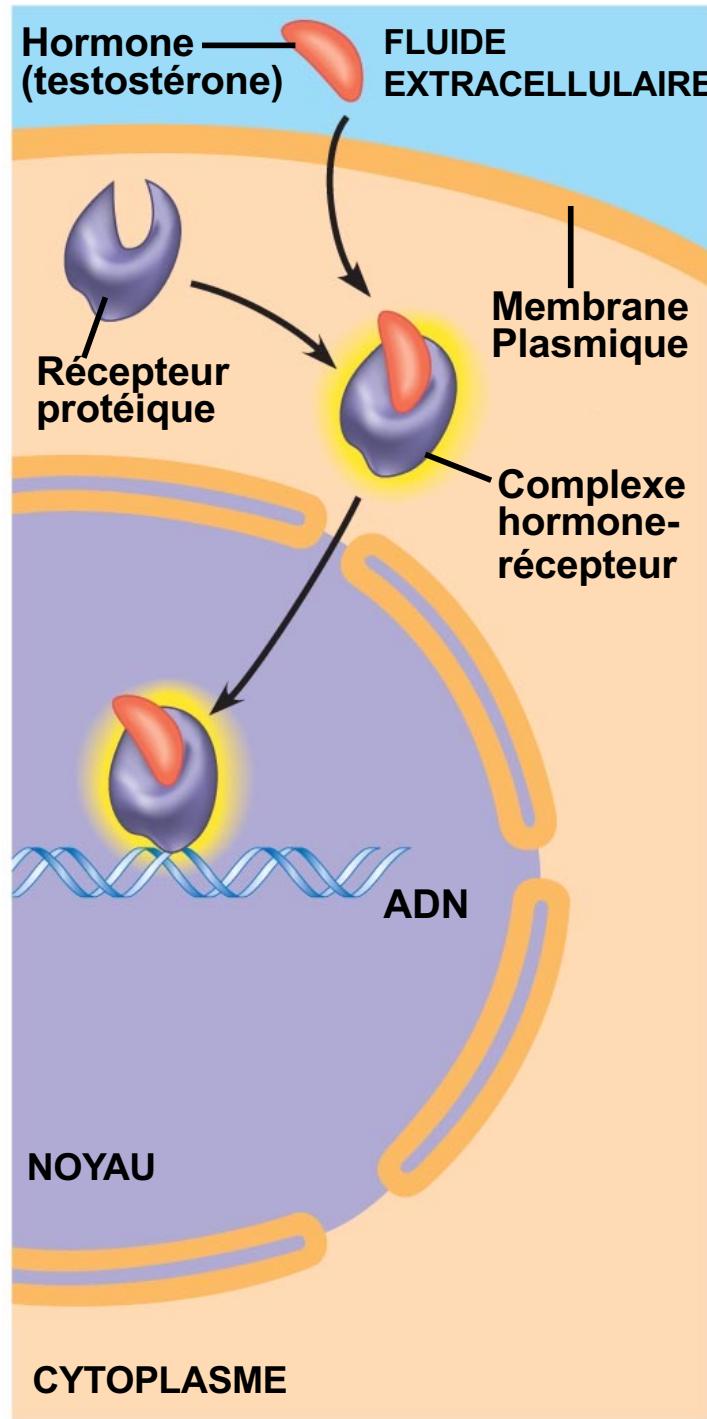


Fig. 11-8-4

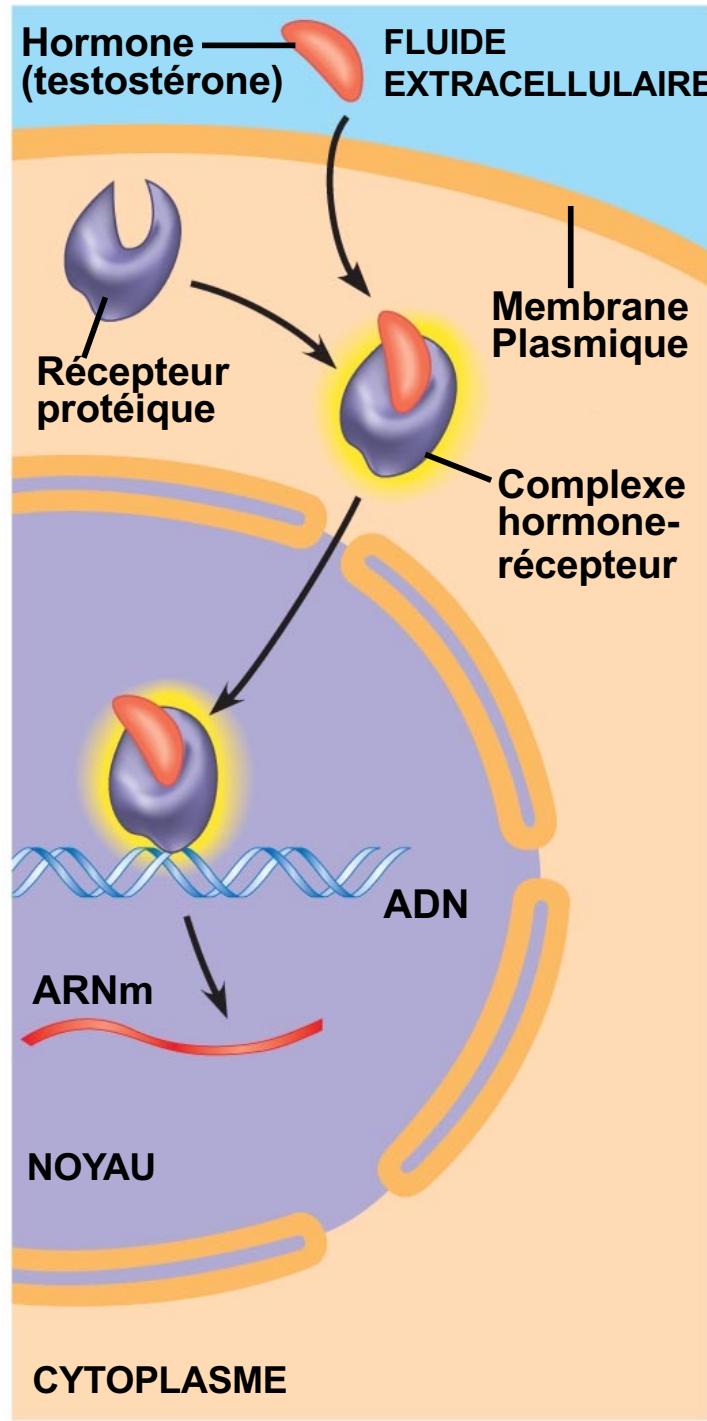
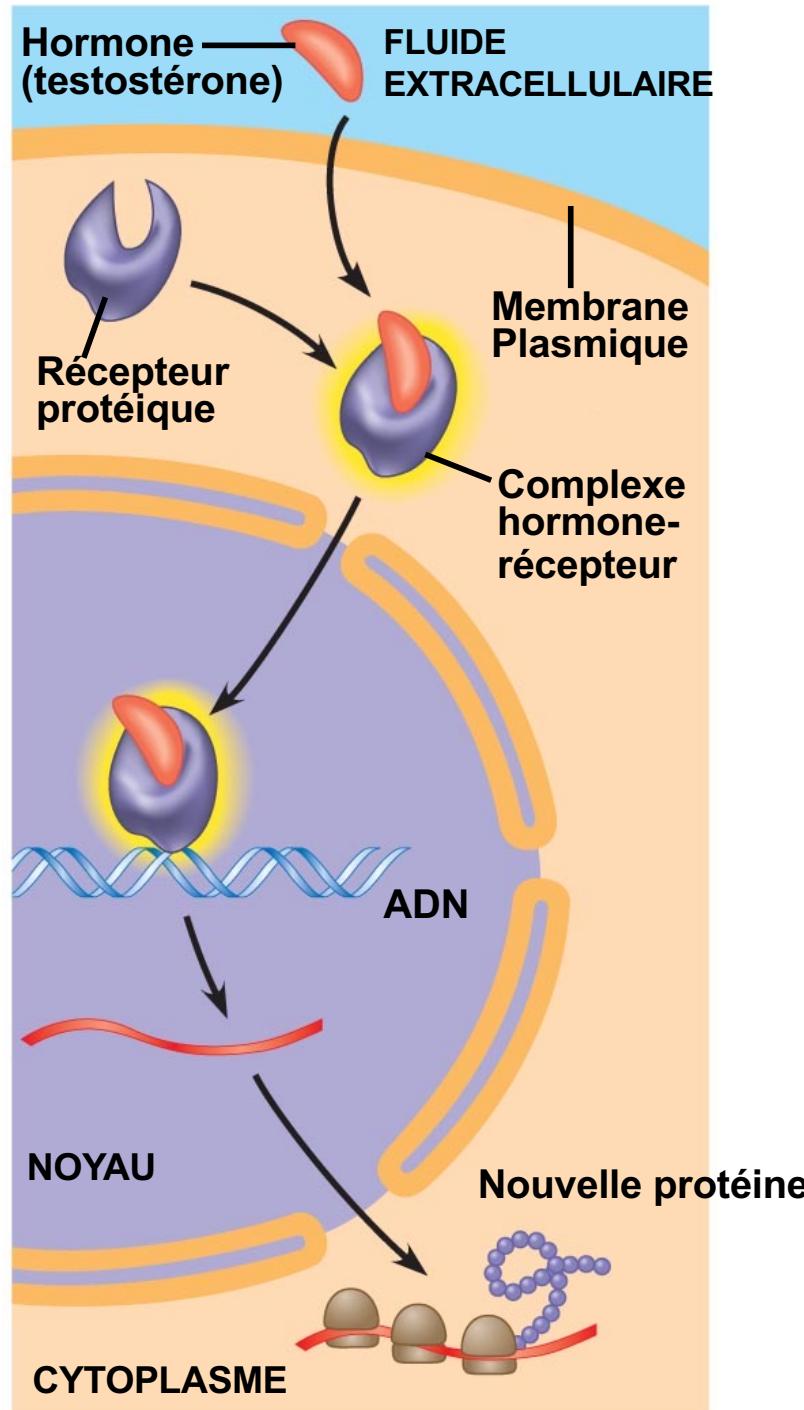


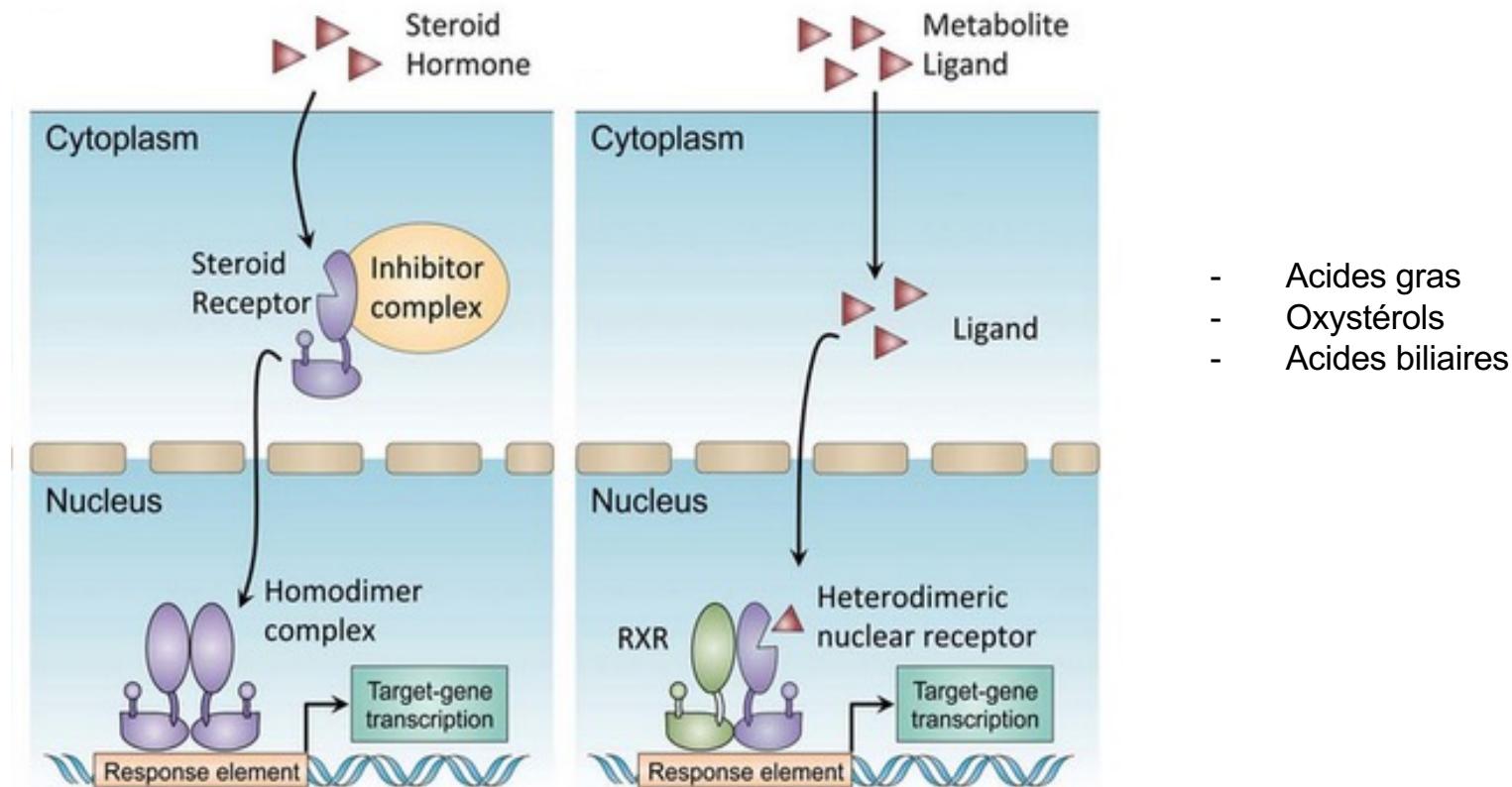
Fig. 11-8-5



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Certains RNs peuvent agir comme “metabolic sensors”

- De fortes concentrations de ligand sont requis pour l'activation des NRs
- Ligands = métabolites
- Forment un hétérodimère avec le RN, RXR
- Contrôlent de nombreuses voies métaboliques



Concept 11.3: **La transduction**: des cascades d'interactions moléculaires transmettent les signaux des récepteurs aux molécules cibles intracellulaires

- La transduction du signal se fait en **plusieurs étapes**.
- La multiplication des étapes permet **l'amplification** du signal.
- La multiplication des étapes permet une meilleure **coordination** et un meilleur **contrôle** de la réponse cellulaire.

Les voies de transduction du signal

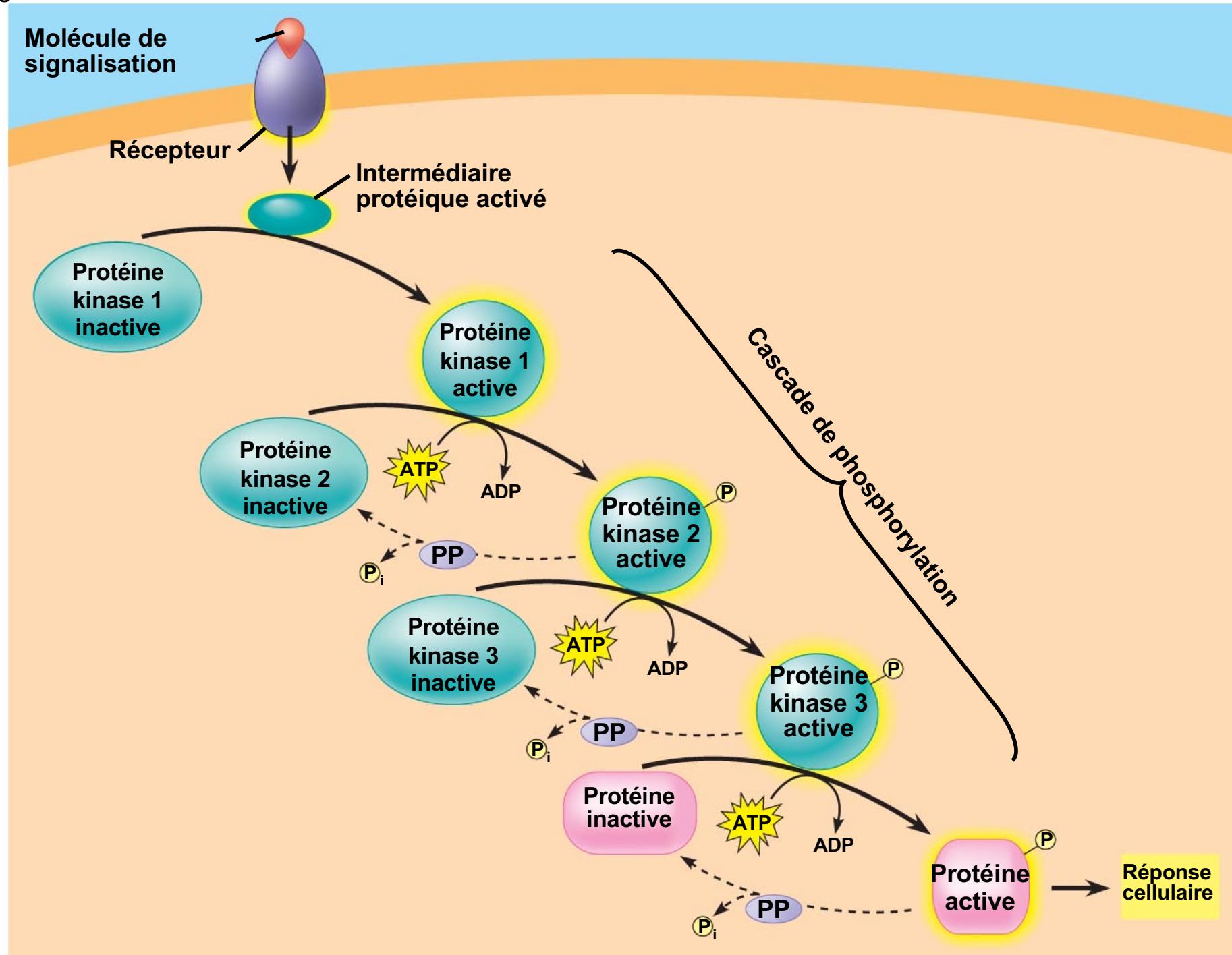
- **Composants** ? Les molécules qui transmettent le signal du récepteur sont généralement des protéines. La régulation cellulaire se repose sur des interactions protéiques.
- **Fonctionnement** ? La transduction du signal ressemble à une chaîne de dominos, le récepteur active une protéine, qui en active une autre et ainsi de suite jusqu'à ce que la protéine responsable de la réponse cellulaire se trouve finalement elle-même activée.
- A chaque étape, le signal se transmet sous une forme différente, en général un **changement de conformation** de la protéine.

La phosphorylation et la déphosphorylation des protéines

- Pour plusieurs voies de transduction, le signal se transmet par une cascade de **phosphorylation**
- Les phosphorylations sont catalysée par les **protéines kinases (PKs)**, qui transfèrent un groupement phosphate d'une molécule d'ATP à une autre protéine.
- 2% de notre génome (entre 1000 et 3000 gènes) code pour des PKs.
- A la différence des RTKs, les PKs phosphorylent le plus souvent des résidus sérine ou thréonine d'autres protéines

-
- **Les protéines phosphatases (Pase)** retirent les groupements phosphates ajoutés par phosphorylation, on parle de **déphosphorylation**
 - **Example:** Phosphatase and tensin homolog (PTEN)
 - est une Phosphatidylinositol-triphosphate (PIP3)-Pase
 - régule négativement la voie de signalisation AKT (PKB)
 - Elle est mutée dans 70 % des cancers de la prostate
 - Phosphorylation/déphosphorylation agissent comme des interrupteurs moléculaires pour activer ou désactiver les protéines.

Fig. 11-9

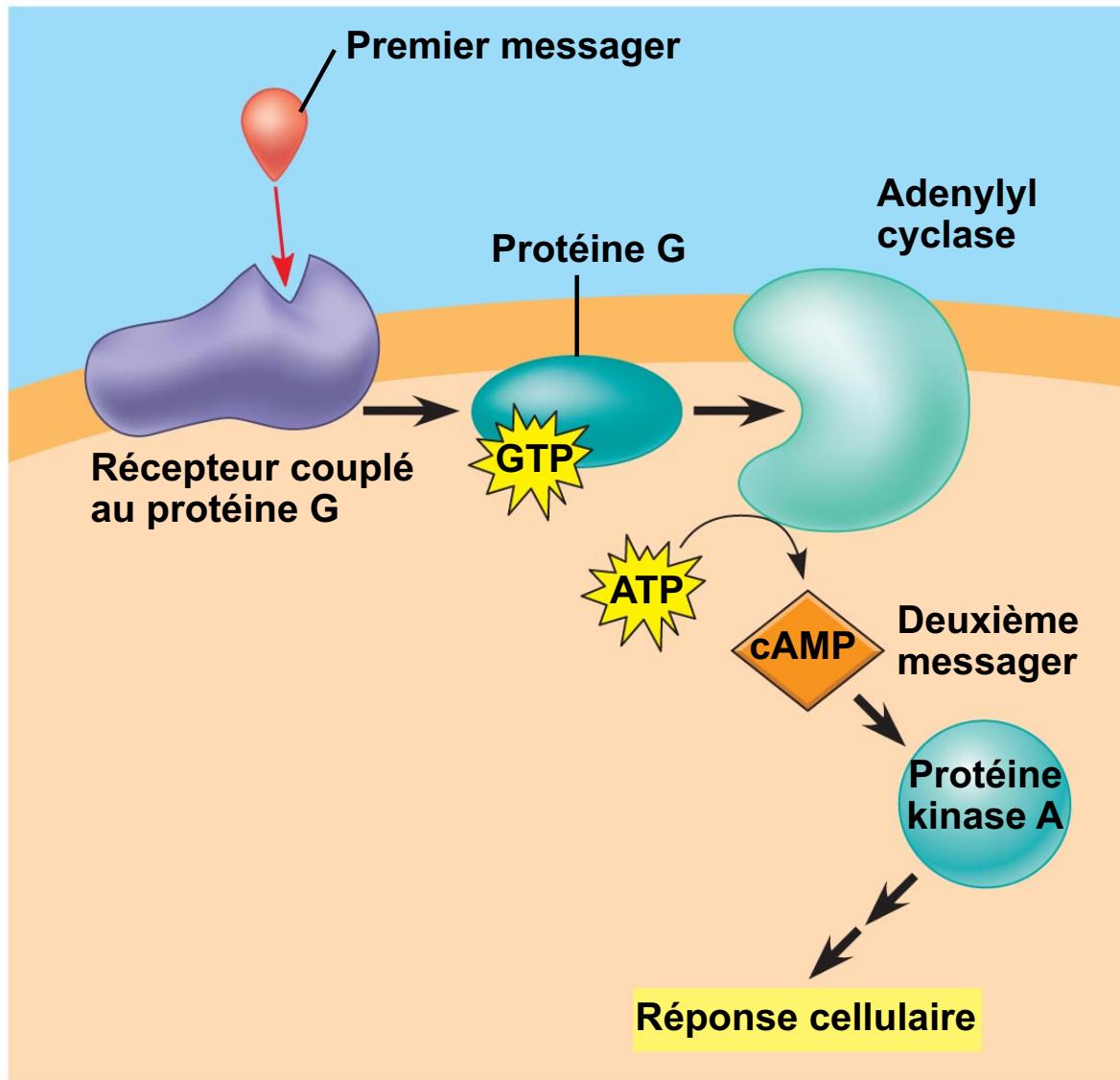


Les petites molécules et les ions servant de second messagers

- La molécule de signalisation extracellulaire se liant au récepteur membranaire est le « premier messager »
- **Les seconds messagers** peuvent être de petites molécules solubles, non protéiques ou des ions diffusant dans le cytoplasme de la cellule.
- Les second messagers participent à la transduction des signaux des GPCRs et RTKs
- Les seconds messagers les plus utilisés par les cellules sont l'AMP cyclique et les ions calcium.

L'AMP cyclique

- L'AMP cyclique (cAMP) est l'un des seconds messagers fréquemment utilisés

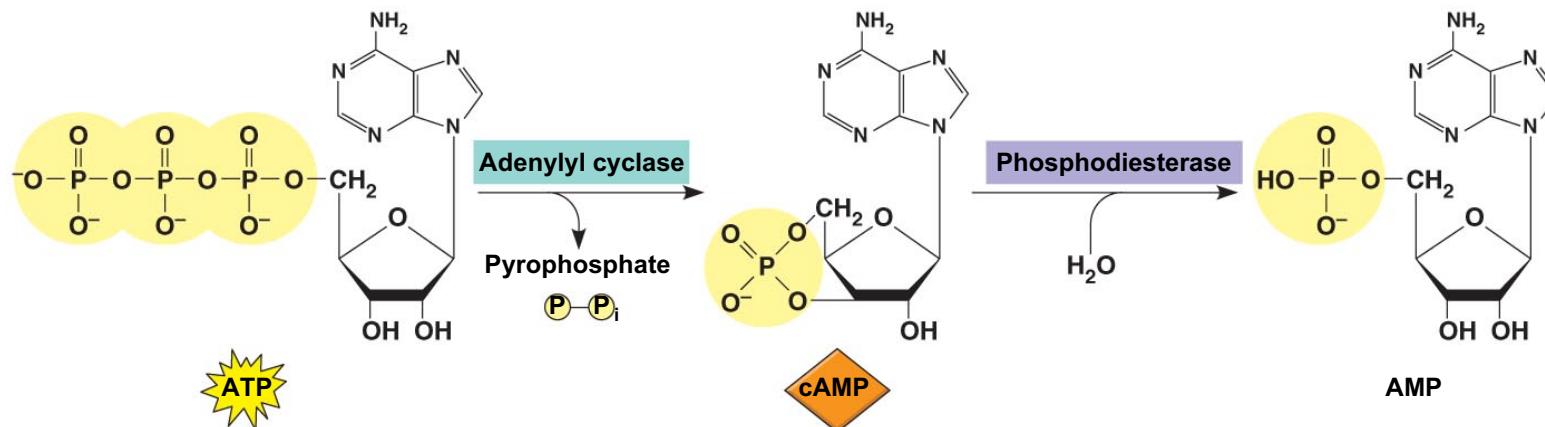


Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Fig. 11-11

- L'**adenylyl cyclase**, est une enzyme de la membrane cytoplasmique capable de convertir l'ATP en cAMP en réponse à un signal extracellulaire.
- La **phosphodiesterase** dégrade le cAMP et est la cible de plusieurs substances et médicaments:

Exemple 1: Caféine inhibe la phosphodiesterase spécifique au cAMP

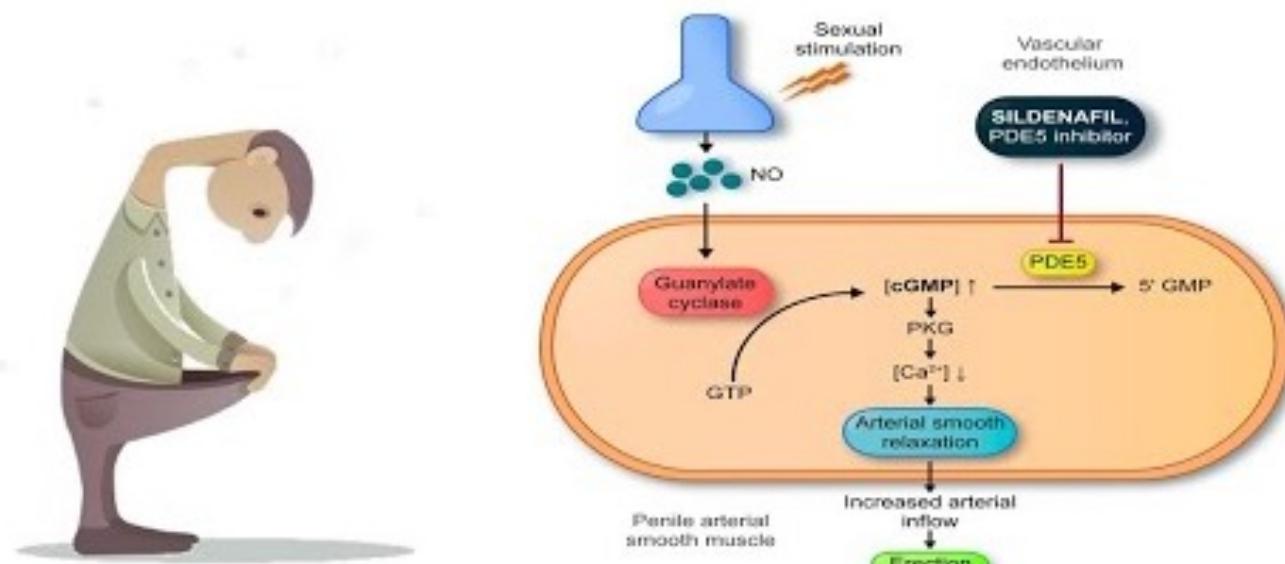


Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Fig. 11-10

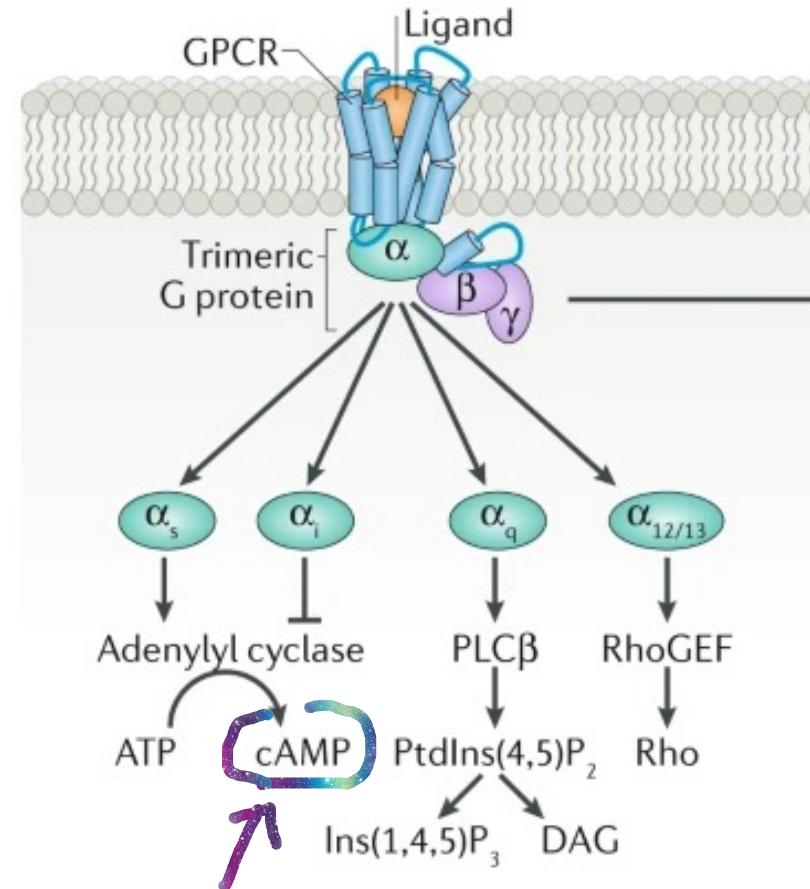
- Certaines phosphodiesterases dégradent le cGMP et est la cible de plusieurs médicaments: Exemple : Sildénafil (Viagra)
inhibe la phosphodiesterase spécifique au cGMP

Mechanism of Action of Sildenafil in Erectile Dysfunction



<https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=FaPmbpK8Nfc>

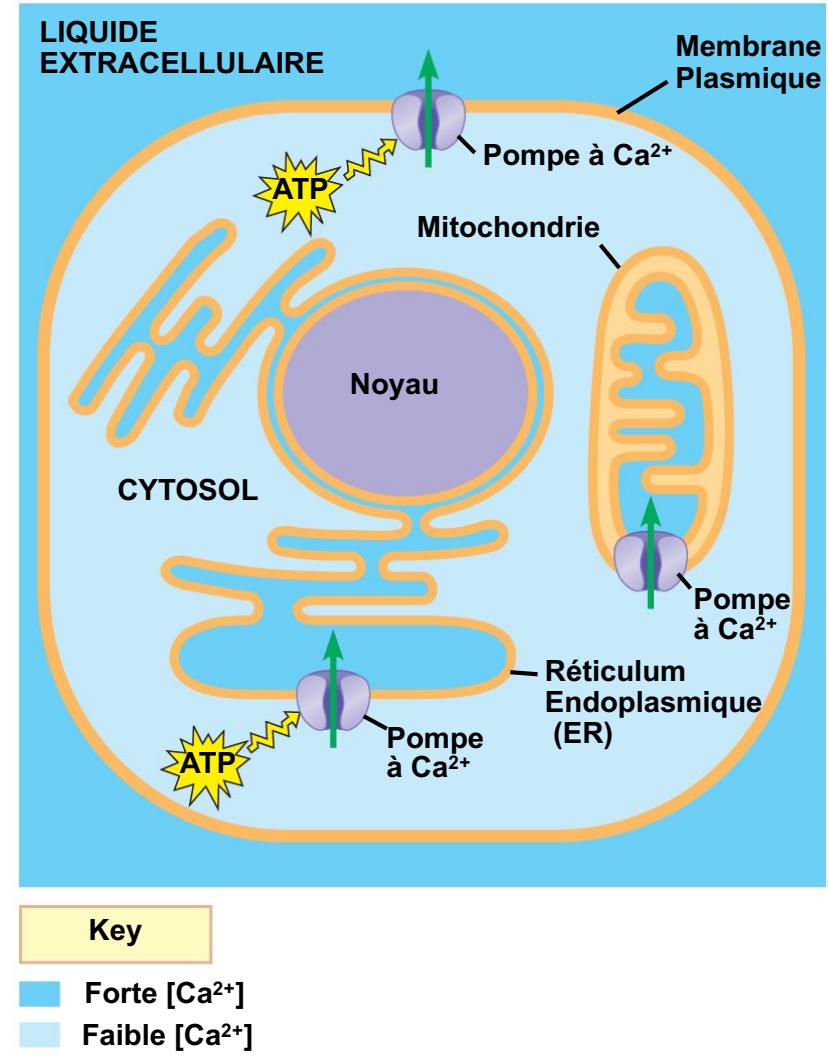
- De nombreux signaux (ligand) convergent vers la formation de cAMP
- Plusieurs voies de transduction régulées par des GPCRs utilisent le cAMP comme second messager. Certaines protéines G activent l'adenylyl cyclase, d'autres l'inhibent (**G_s** stimulatrice versus **G_i** inhibitrice)
- Le cAMP active la *protéine kinase A*, qui, une fois activée, peut phosphoryler d'autres protéines



Taken from
[Nature Reviews Cardiology](#) volume 16, pages 612–622 (2019)

Les ions Calcium et l'Inositol Triphosphate (IP_3)

- Les ions Calcium (Ca^{2+}) sont également utilisés comme seconds messagers dans de nombreuses voies de transduction.
- Le Ca^{2+} est un second messager important car les cellules peuvent réguler précisément sa concentration.
- Une voie de transduction activée par un signal peut entraîner une forte augmentation de la concentration calcique à l'intérieur du cytosol.



- Les voies de transduction utilisant le calcium comme second messager utilisent également l'**inositol triphosphate (IP₃)** et le **diacylglycerol (DAG)**.

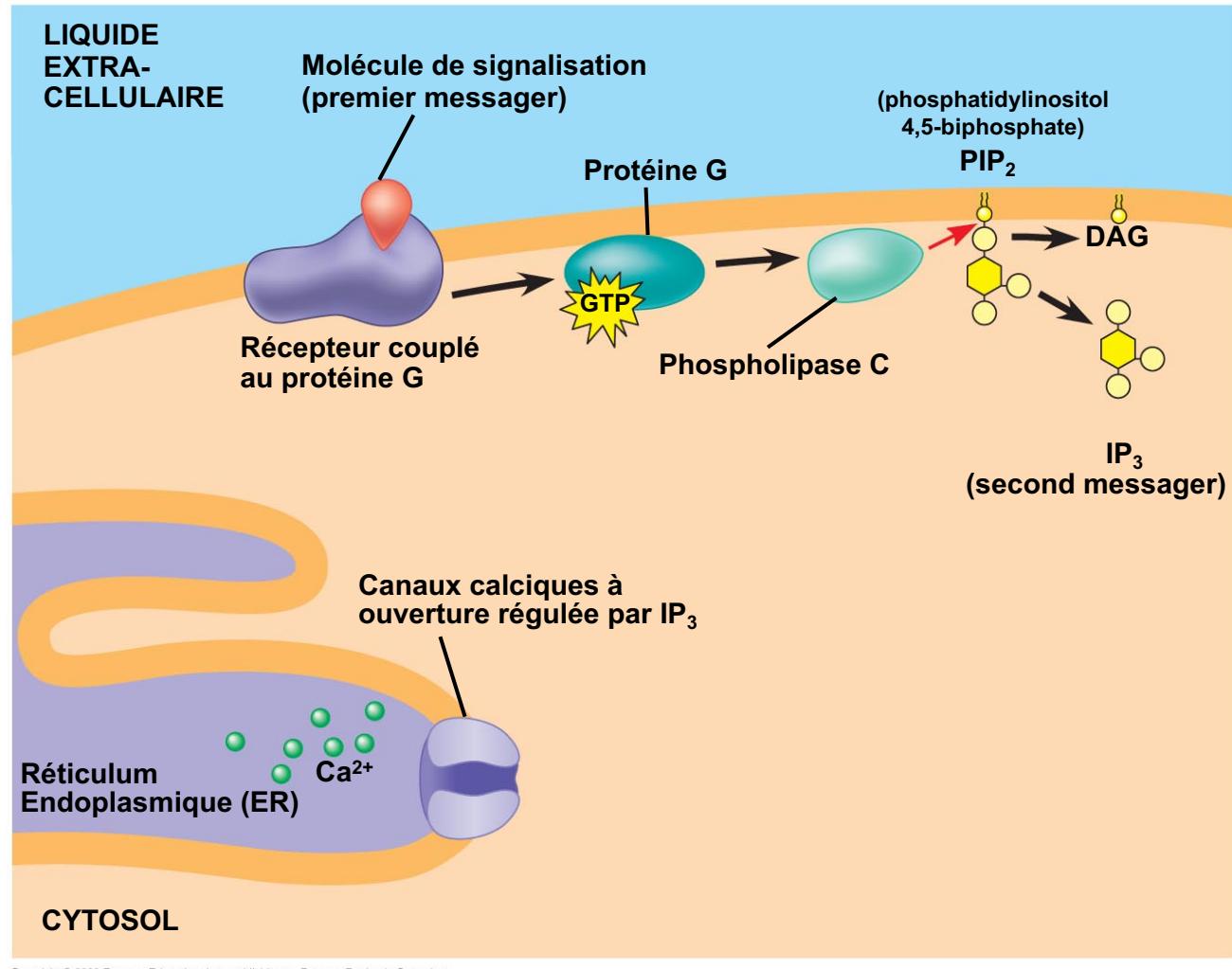


Fig. 11-13-1

Fig. 11-13-2

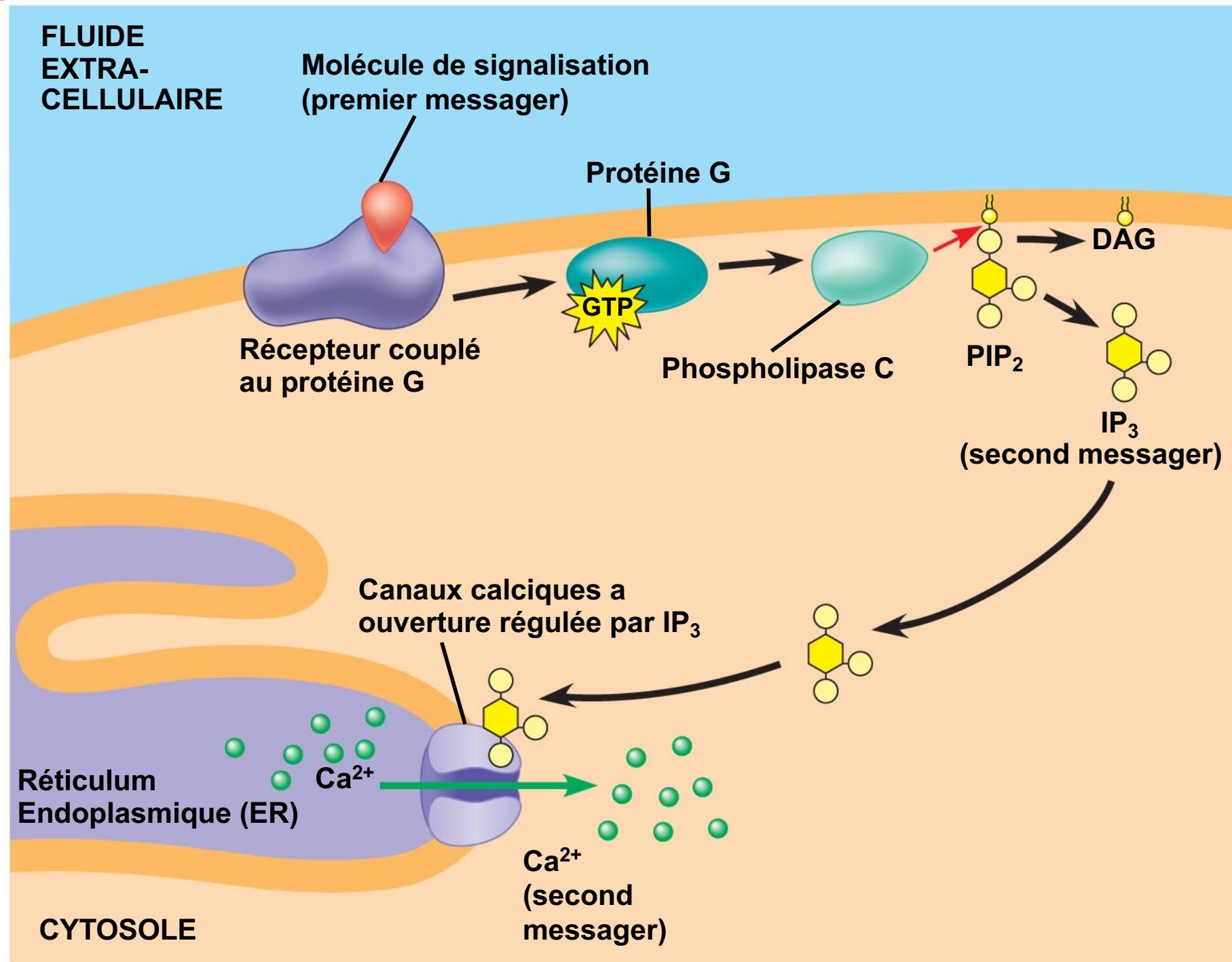
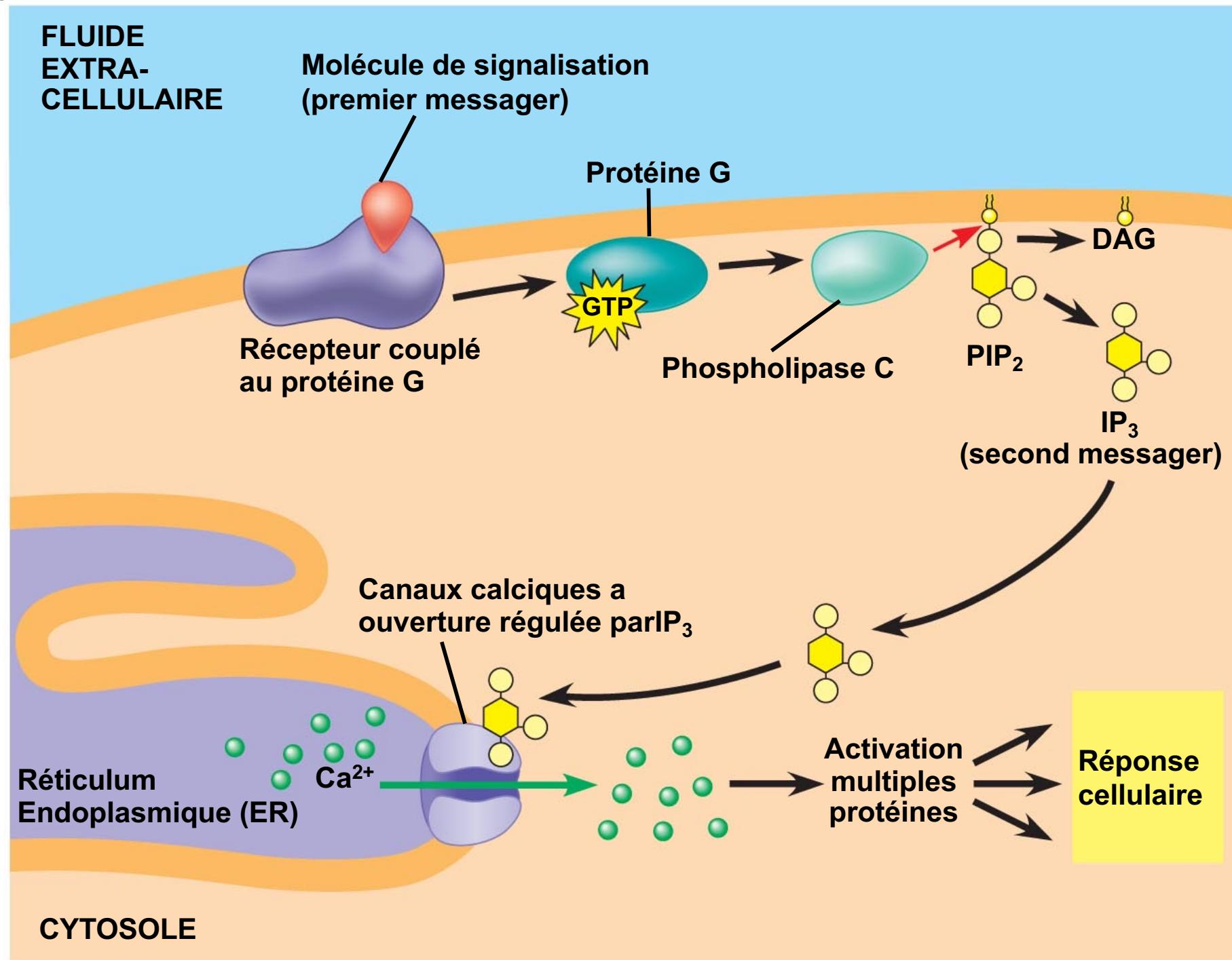
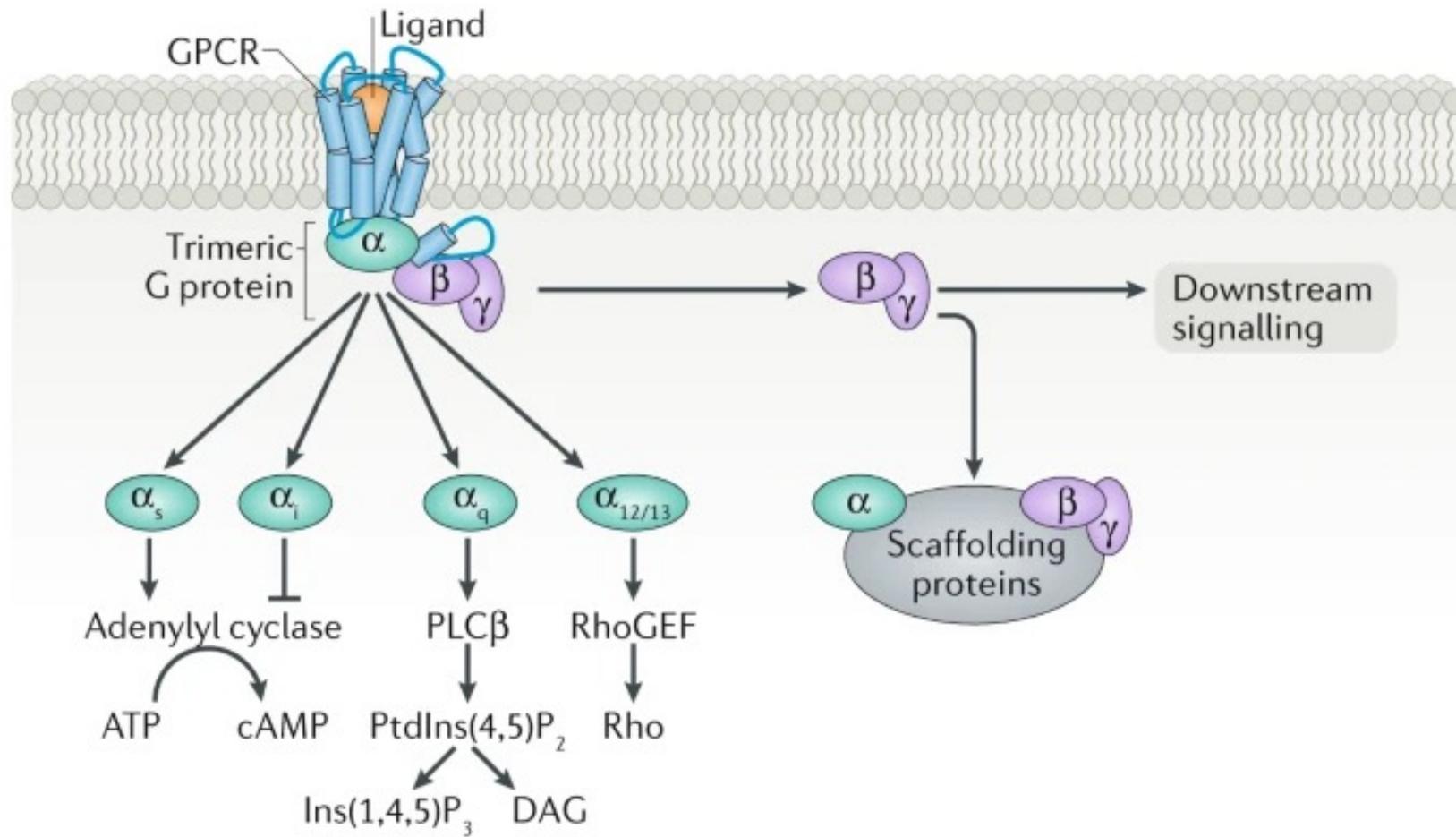


Fig. 11-13-3



La sous-unités α des protéines G déterminent la voie de signalisation

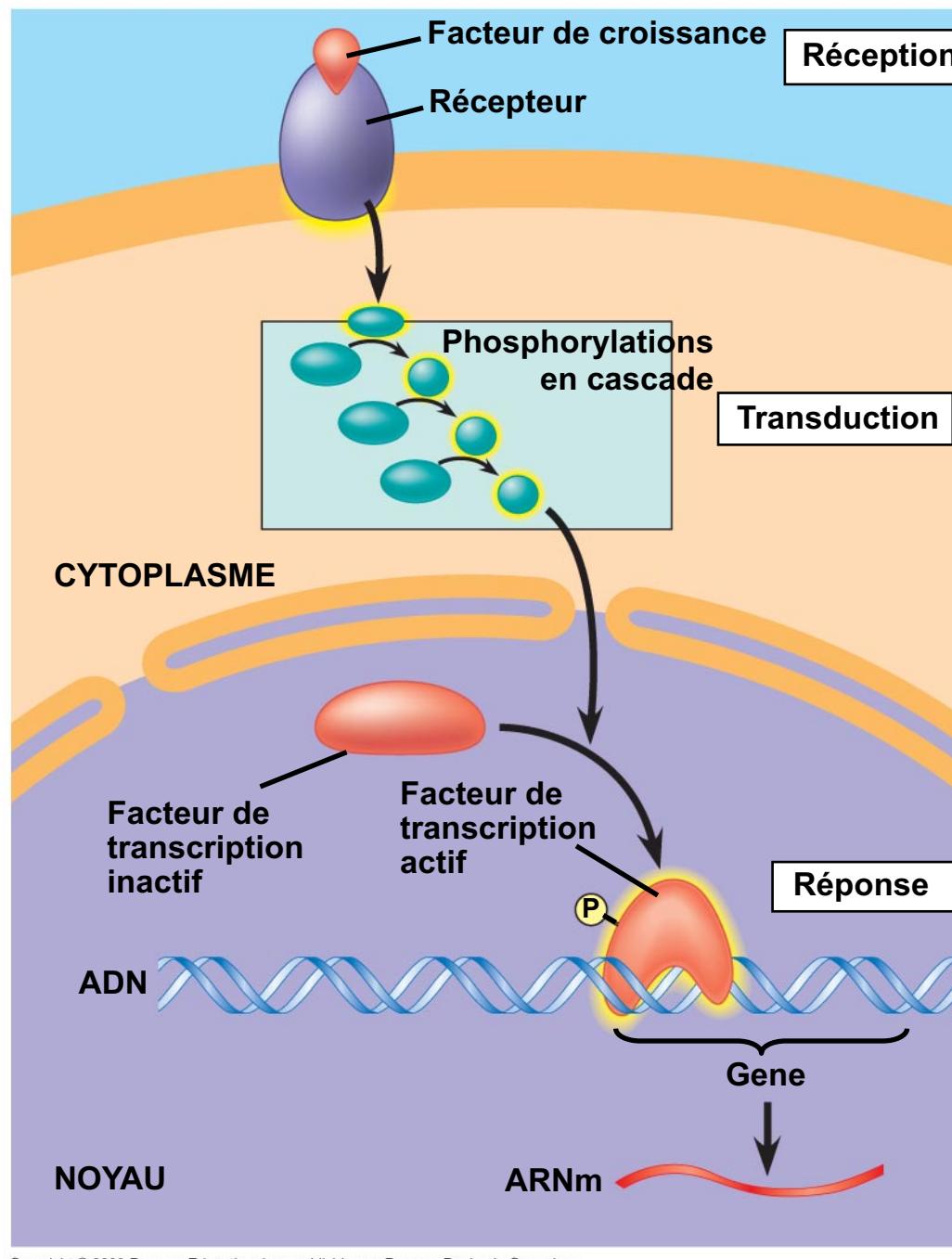
Fig. 1: Signalling pathways associated with G protein activation.



Taken from [Nature Reviews Cardiology](#) volume 16, pages 612–622 (2019)

Concept 11.4: La réponse: la communication cellulaire aboutit à la régulation des fonctions cytoplasmiques ou de la transcription

- La réponse cellulaire peut avoir lieu dans le noyau ou dans le cytoplasme de la cellule
- **Noyau:** Plusieurs voies de transduction régulent la synthèse d'enzymes/protéines particulières. Ceci passe par le noyau en activant ou inhibant la transcription des gènes codant pour ces protéines. Souvent la dernière protéine activée par la voie de transduction est un facteur de transcription
- **Cytoplasme:** modifications de l'activité enzymatique; ou des transformations structurelles (par exemple, la formation des microfilaments; Campbell; Figure 11.17).



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Fig. 11-14

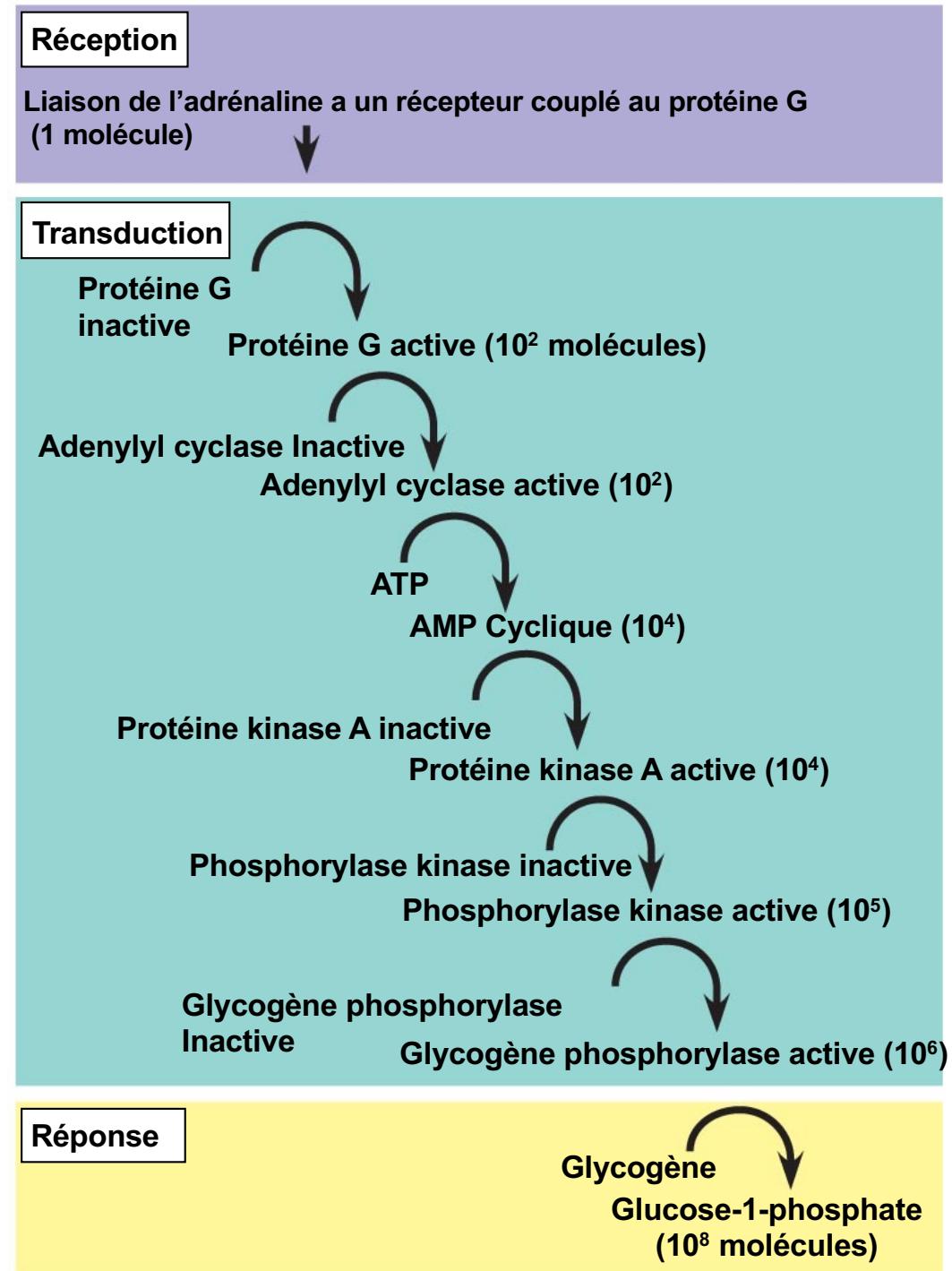
Quelques caractéristiques de la communication cellulaire

Une voie de transduction à plusieurs étapes présente plusieurs avantages:

- **L'amplification** du signal (et donc de la réponse: le nombre de molécules activées augmente à chaque étape)
- **L'efficacité**: les protéines adaptatrices
- La multiplication des étapes permet de régler la réponse cellulaire en diverses points ce qui la rend plus **spécifique**
- **la cessation** du signal

L'amplification du signal

- La cascade d'enzymes activées **amplifie** le signal de départ
- A chaque étape, le nombre de molécules activées est bien plus important qu'à l'étape précédente
- ex: adrénaline – récepteur β -adrénergique (GPCR)
→ **Glycogénolyse**: augmente la disponibilité de glucose comme source d'énergie



L'efficacité de la communication cellulaire: les protéines adaptatrices et les complexes de communication

- Les protéines adaptatrices facilitent la transduction du signal. Il s'agit d'intermédiaires de grande taille qui rassemblent plusieurs autres intermédiaires protéiques.
- Ces protéines augmentent l'efficacité de la transduction du signal en regroupant ensembles plusieurs protéines participant à une même voie de transduction.
- Important pour RTK
- (Ex: signalisation de l'insuline, voir cour « Integration du métabolisme »)

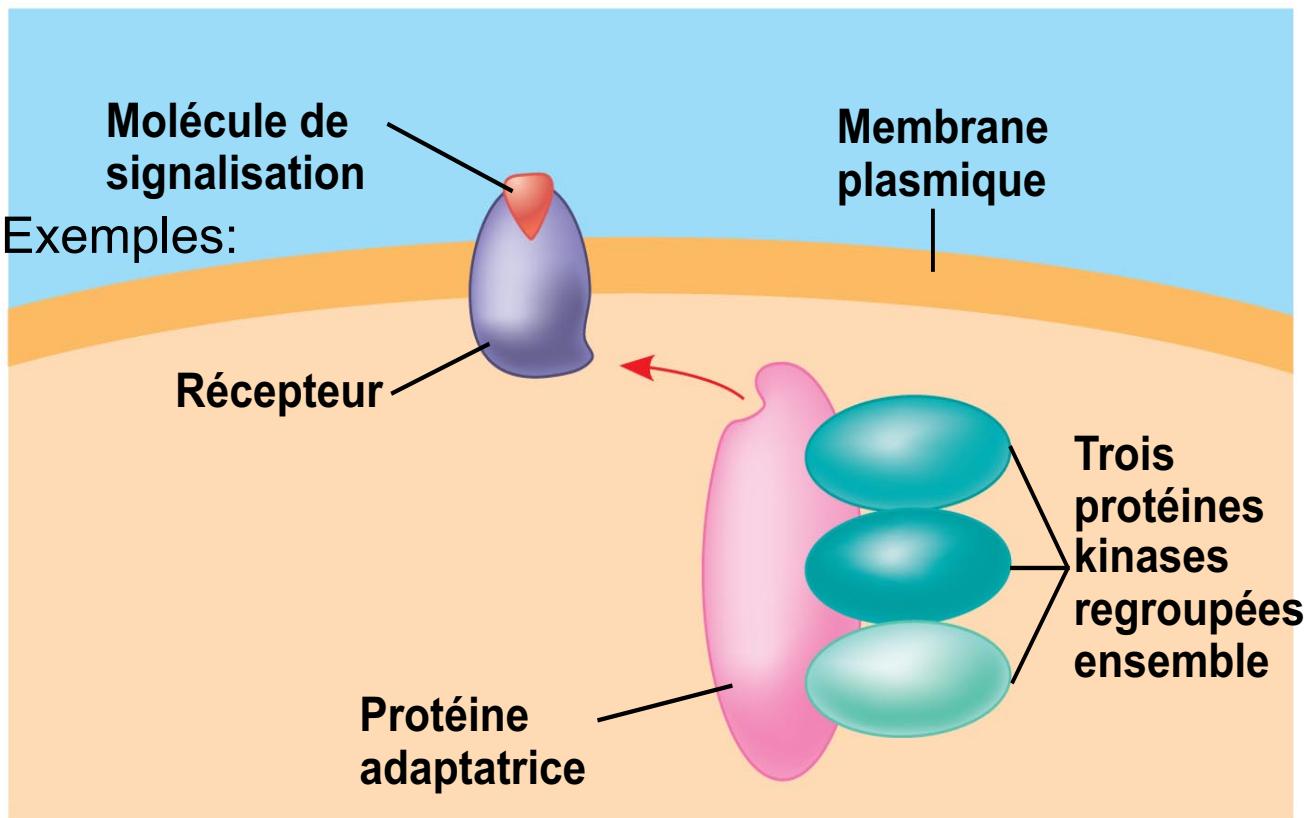
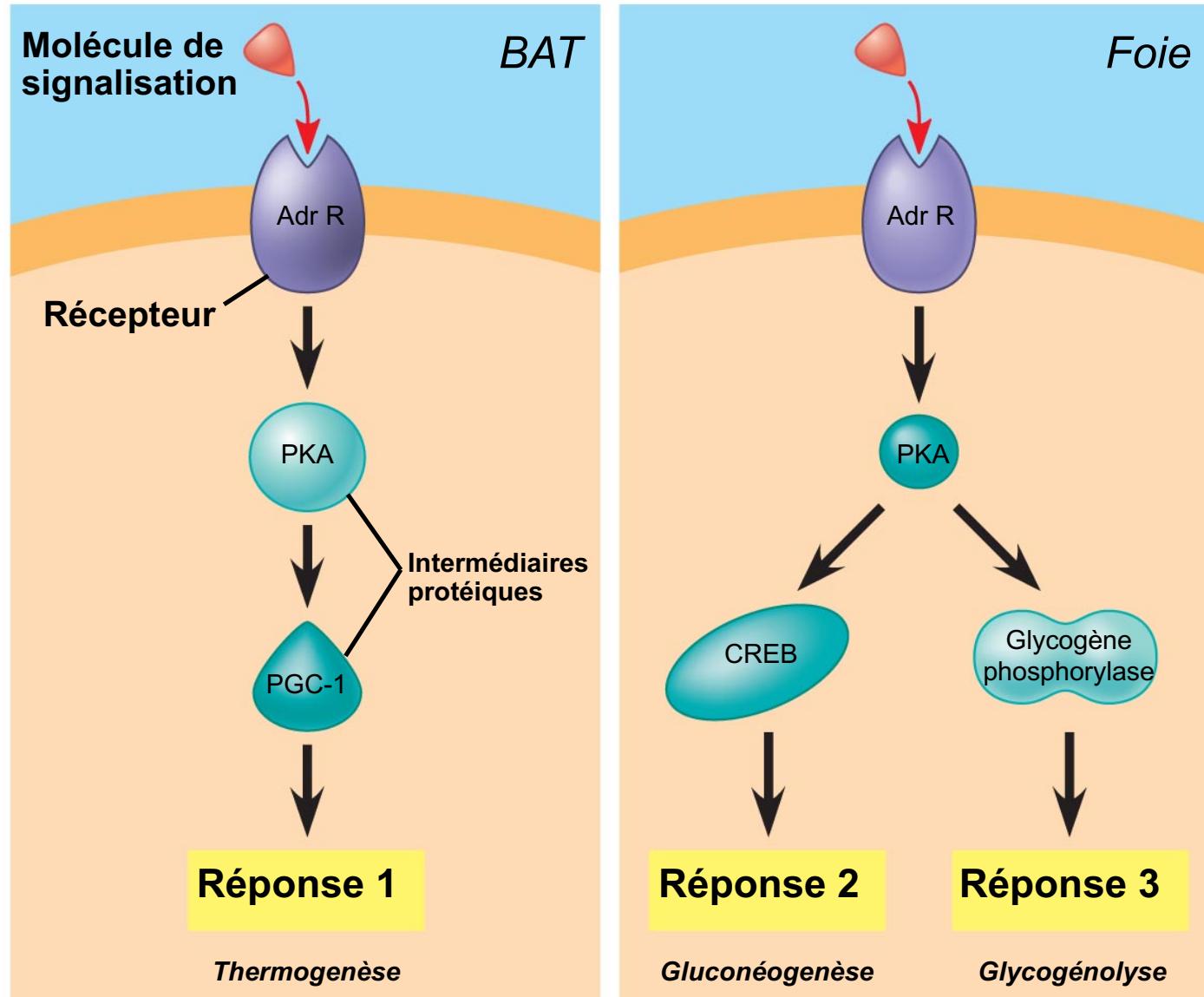


Fig. 11-18

La spécificité de la communication cellulaire et la coordination de la réponse

- Chaque cellule possède un ensemble unique de protéines. Ces différentes protéines permettent à la cellule de répondre différemment à un signal donné.
- **Le même signal peut déclencher des réponses différentes** dans différents types de cellule. Exemple: **l'adrénaline** déclenche la thermogénèse dans les cellules du tissu adipeux brun; dans le foie elle stimule la dégradation du glycogène et la gluconéogénèse (voir image suivante).
- Les **voies de transduction** peuvent **bifurquer ou converger**. Ce type de processus joue un rôle important la régulation et la coordination de la réponse cellulaire.

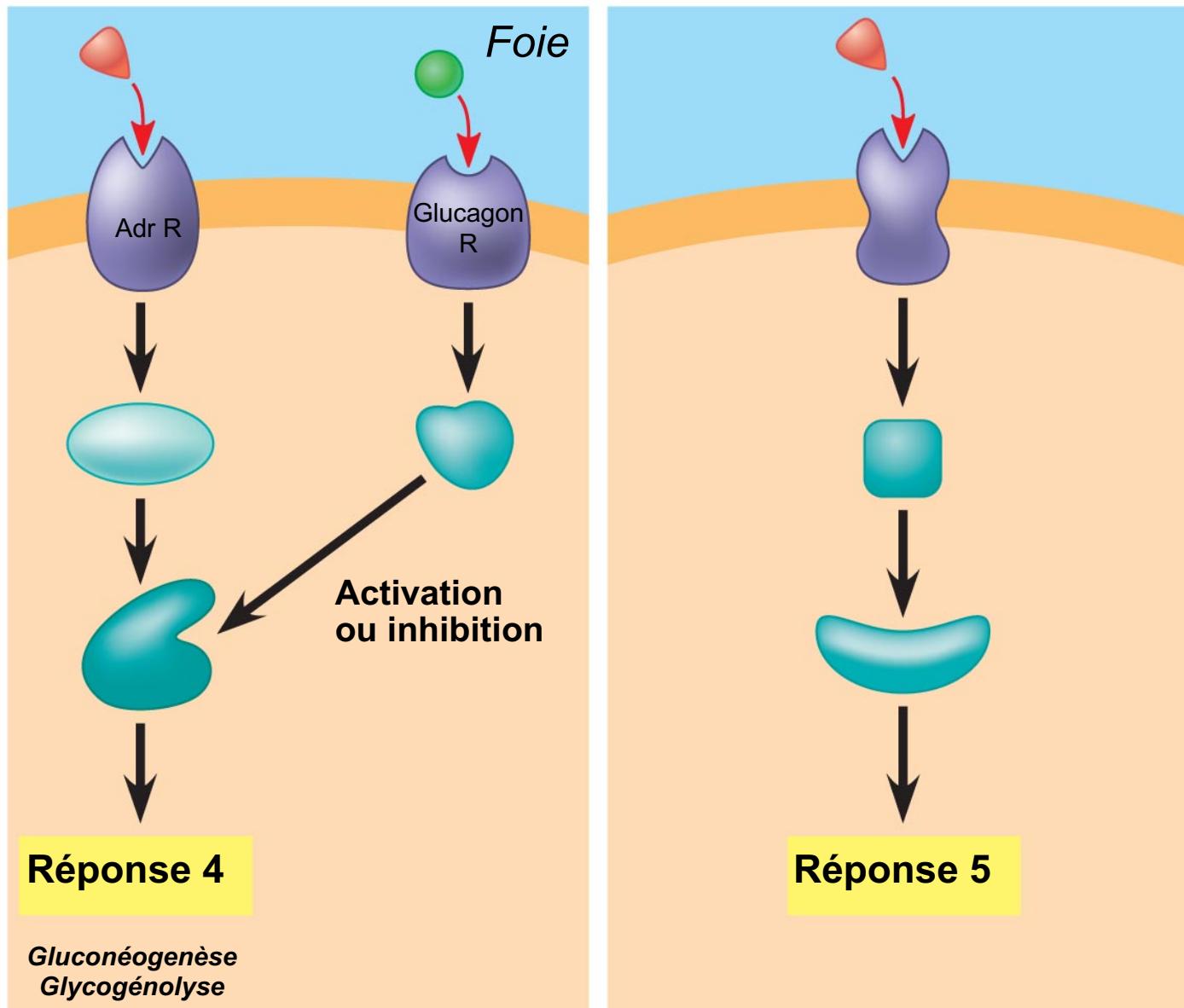
Fig. 11-17a



Cellule A. La voie de transduction aboutit à une réponse cellulaire.

Cellule B. La voie de transduction bifurque donnant lieu à deux réponses cellulaires distinctes.

Fig. 11-17b



Cellule C. Une convergence a lieu entre deux voies de transduction.

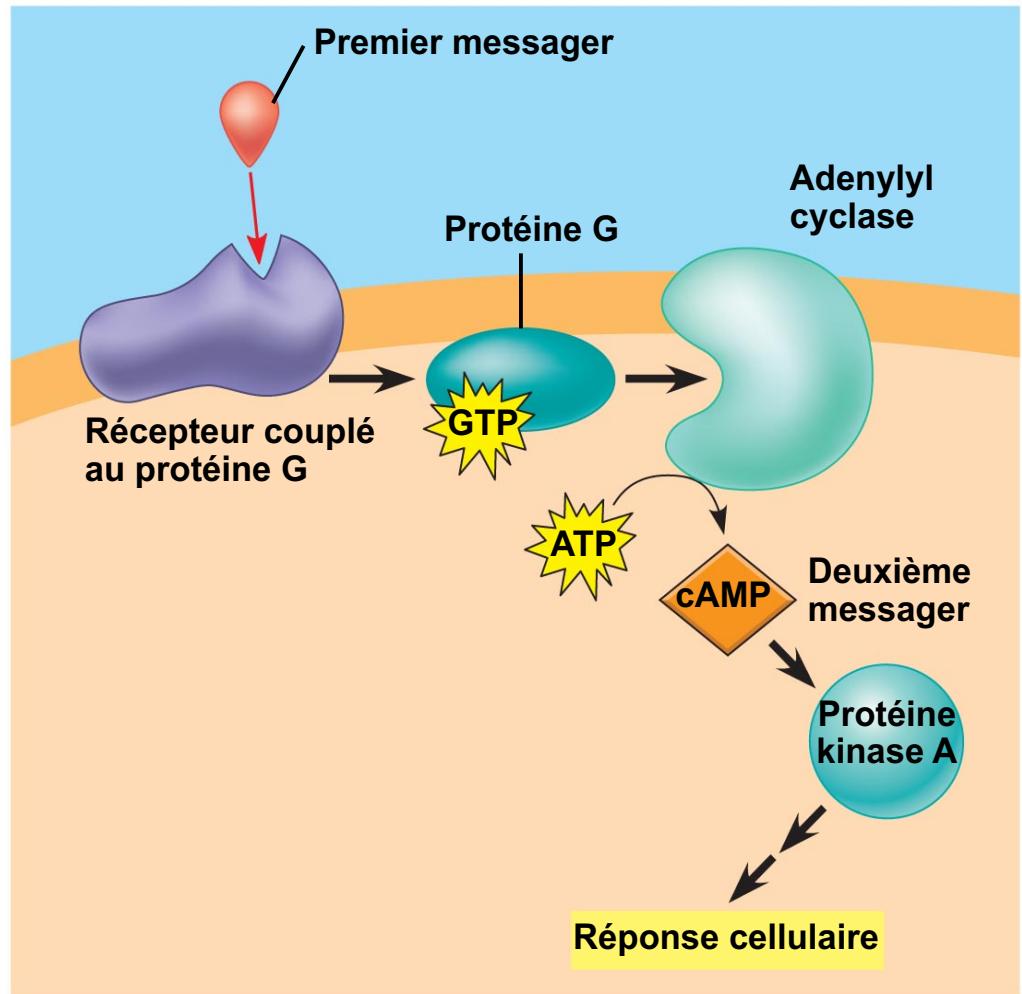
Cellule D. Un récepteur différent produit une réponse différente.

La cessation du signal / de la transduction

Les mécanismes d'inactivation joue un rôle essentiel dans la communication cellulaire:
chaque modification doit être brève!

On inactive à plusieurs niveaux:

- **Le détachement du ligand:** le récepteur retourne dans sa configuration inactive
- L'activité **GTPase** (protéines G)
- Les **enzymes neutralisant** les second messagers et les protéines activées:
 - diphosphoesterase
 - phosphatases



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

La cessation du signal

- L'interférence avec la cessation du signal est à l'origine de nombreuses maladies. Ex: le choléra

