

La communication intercellulaire

Dr Tedjar

INTRODUCTION

- Toutes les cellules ont mis au point des mécanismes qui leur permettent de percevoir des signaux internes ou externes et d'y apporter une réponse appropriée.
- Quand les signaux sont d'origine extracellulaire, il existe des systèmes de transduction qui modifient leur nature de sorte que leurs sens biologiques soient "**compris**" à l'intérieur de la cellule.
- Cela implique l'existence de protéines particulières au niveau des membranes : **les récepteurs**.

***Récepteurs métabotropiques (couplés aux Protéines G) : Classe 1**

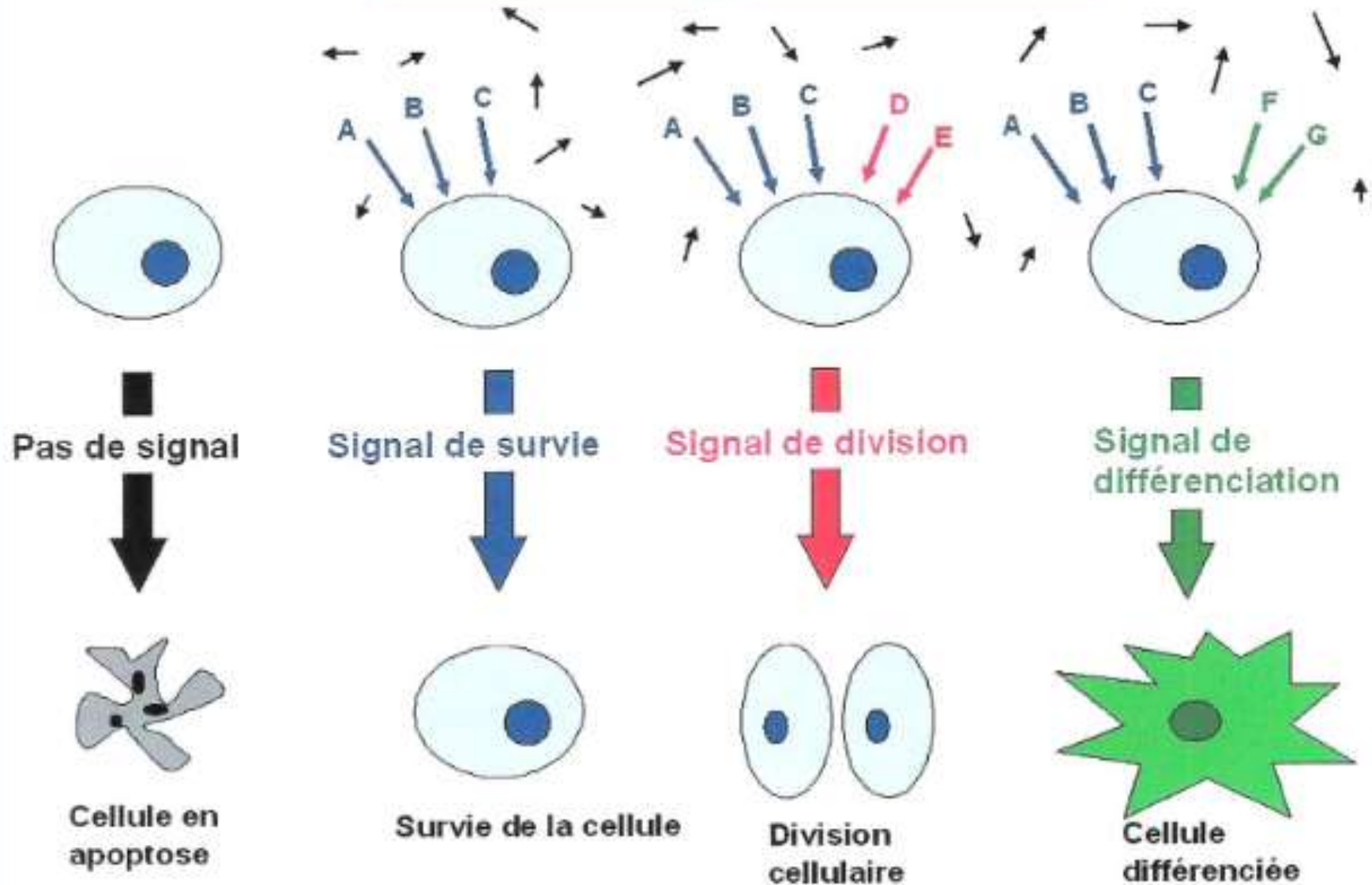
***Récepteurs enzymes catalytiques (activité tyrosine kinase) : Classe 2**

***Récepteurs ionotropiques (régulés par ligands, ions Ca^{2+}): Classe 3**

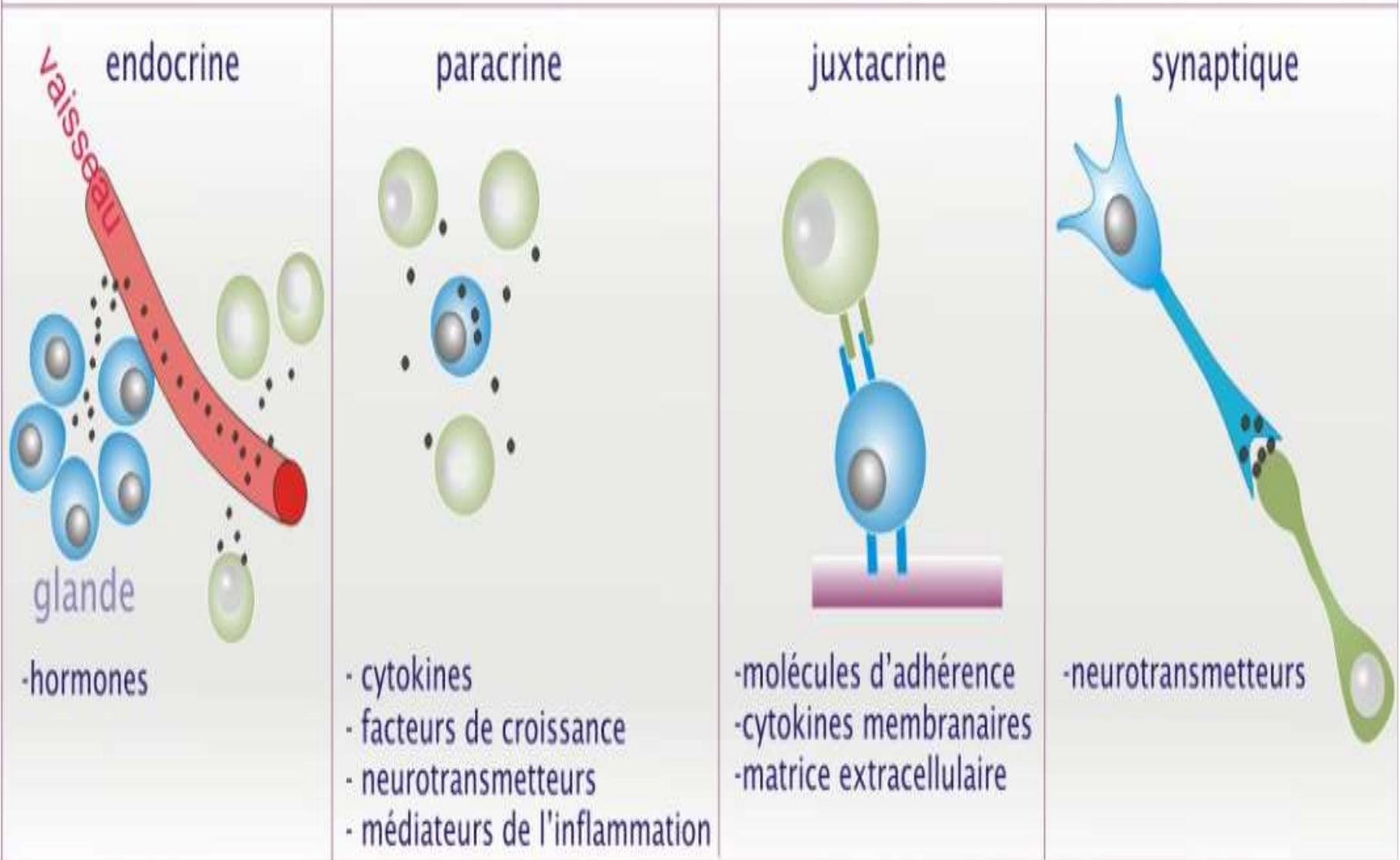
Cas particuliers :

Récepteurs des stéroïdes (des hormones) & récepteurs fonctionnant par un mécanisme spécial: récepteurs des LT & LB.

Variétés de signaux externes



quatre modes de communication par des premiers messagers sécrétés ou membranaires



un mode "autocrine" de communication s'applique à toutes cellules si elles portent le récepteur approprié

I- Récepteurs métabotropiques de la 1^{ère} classe : Les protéines G

- *Elles ont été découvertes par Alfred G. Gilman et Martin Rodbell (prix Nobel de médecine 1994).
- ***Les protéines G** (G ="Guanine nucleotide binding proteins") participent à **la transduction du signal** qui permet le transfert d'informations à l'intérieur de la cellule.
- *Les protéines G appartiennent à la famille des enzymes **GTP/phosphatases** qui hydrolysent le GTP en GDP).
- *La famille des GTP/ases contient des petites protéines G qui participent à d'autres processus cellulaires ex : la synthèse des protéines, **la division cellulaire**, **la translocation des protéines à travers de la Mb P** et le **transport des vésicules dans la cellule**.

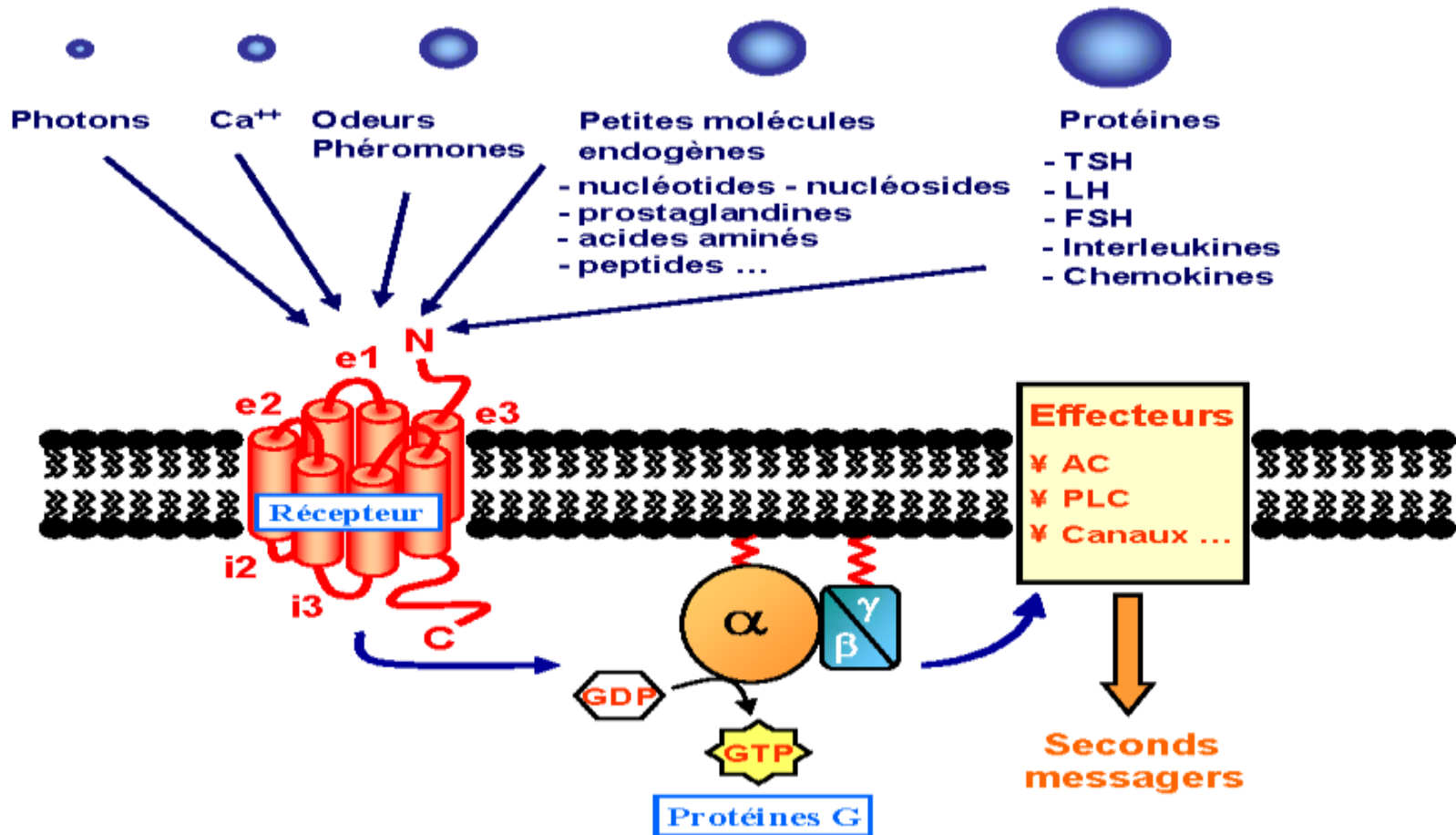
Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

- *Sont une famille de récepteurs Mbnaires qui jouent un rôle dans la communication cellulaire. Ils doivent leur nom à leur interaction avec les protéines G.
- *Ces protéines transmettent le signal provenant du récepteur à différents effecteurs intracellulaires permettant la génération d'une réponse cellulaire appropriée.
- *L'isolation puis le clonage des RCPG a permis d'identifier chez l'Homme autour de 900 gènes dont environ 500 correspondent aux récepteurs olfactifs et gustatifs et 400 à des récepteurs capables de lier des ligands endogènes .
- *Ainsi, l'hétérogénéité des récepteurs assure une reconnaissance très large de signaux tant externes (odeurs, lumière, molécules du goût) qu'internes (hormones et neurotransmetteurs).

Ultrastructure

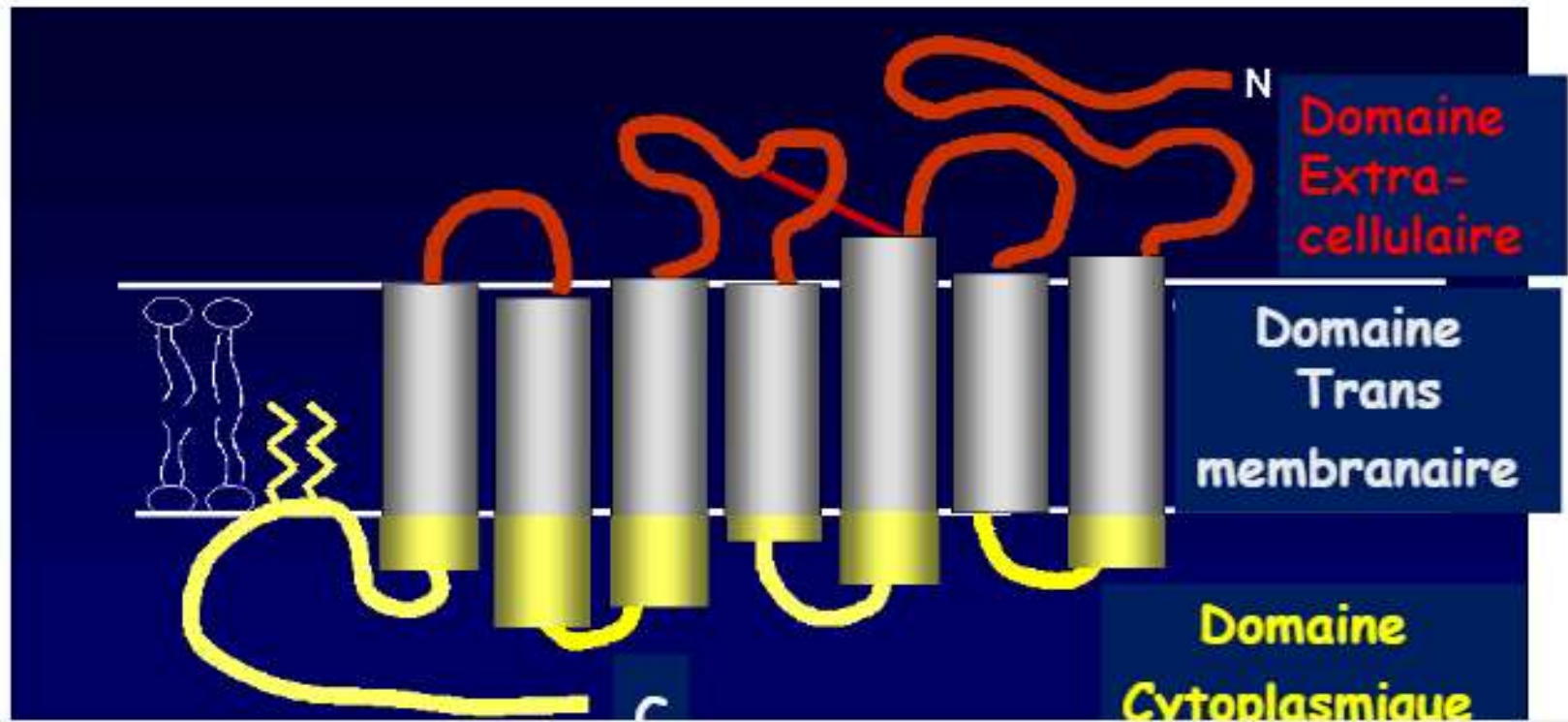
- *Ce sont des récepteurs de neurotransmetteurs ou d'hormones localisés dans le neurolemme ou la membrane de cellules viscérales.
- *Les RCPG se déterminent par une structure commune de **07 domaines transmembranaires** (07 hélices hydrophobes transmembranaires), connectées par 03 boucles extracellulaires et 03 boucles intracellulaires .
- *Le domaine N-terminal dirigé du côté extracellulaire est opposé au domaine C-terminal orienté vers la face intra cytoplasmique.

Structure des récepteurs couplés aux protéines G



Structure chimique du Récepteur couplé à la protéine G (GPCR)

GPCR= glycoprotéine transmembranaire à 7 domaines trans membranaires
Domaine à N terminal (extracell.) fixe le ligand et le domaine à C terminal (intracell.) interagit avec la protéine G



Les récepteurs métabotropes

- Ce sont des protéines transmembranaires qui, après avoir fixés un ligand, changent de conformation et activent **une cascade d'événements intracellulaires**.
- À l'état inactif, la protéine G comprend trois sous-unités $G\alpha$, $G\beta$ & $G\gamma$; codées par :
 - 16 gènes codant une sous-unité $G\alpha$
 - 5 gènes codant une sous-unité $G\beta$
 - 12 gènes codant une sous-unité $G\gamma$

Exe: de stimuli capables d'activer un récepteur couplé aux protéines G - RCPG

- *le récepteur muscarinique de l'acétylcholine
- *les récepteurs à d'autres amines : la dopamine, l'adrénaline , l'histamine ou la mélatonine ect....
- *les récepteurs de la FSH, de la LH et de la TSH
- *Les récepteurs des prostaglandines
- *Photons : la rhodopsine des cellules en **bâtonnets**, les **opsines** : rouge, verte et bleue des **cônes**.

Cascade d'évènements inhérents à la protéine G

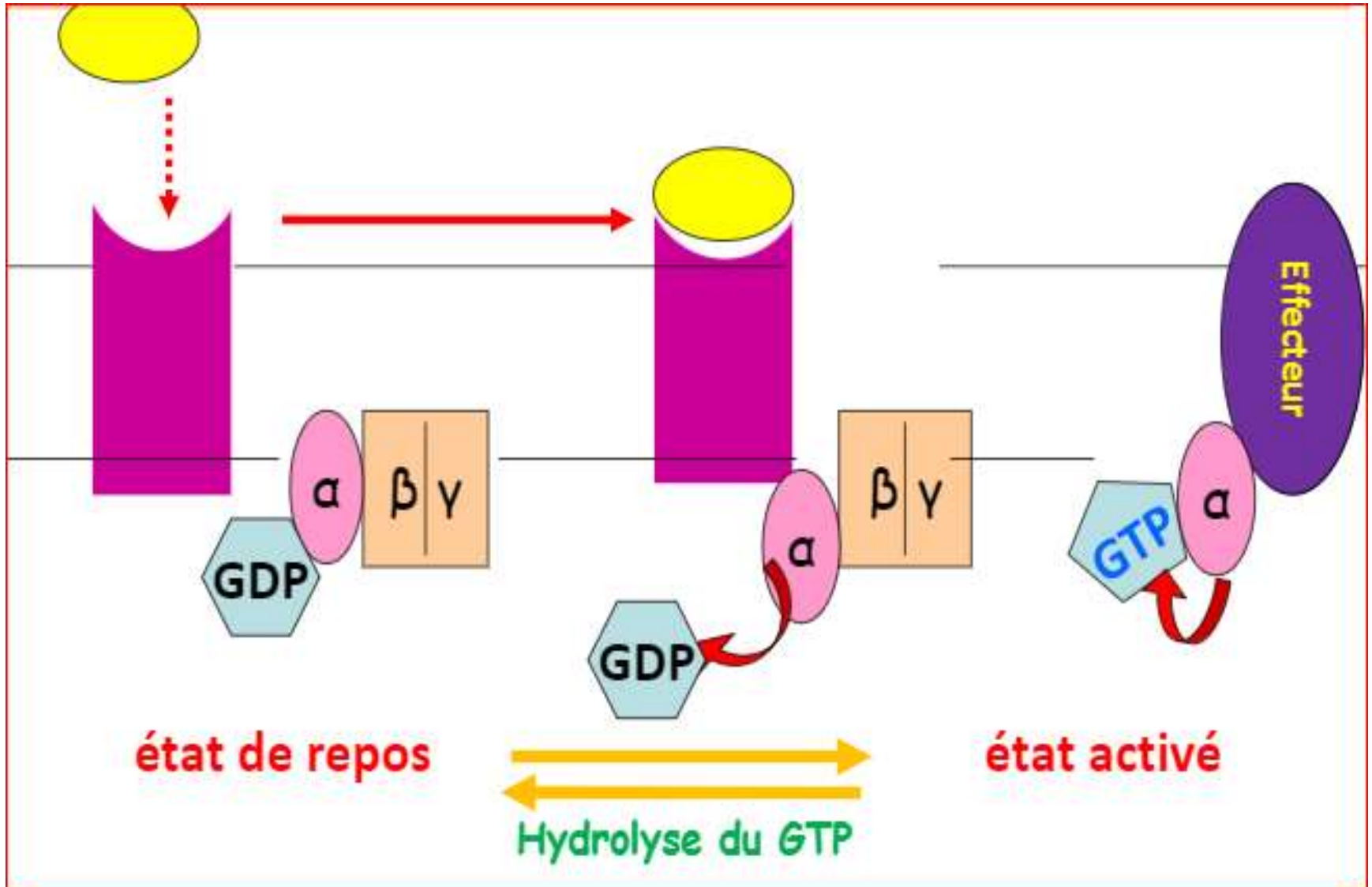
En l'absence du signal (ligand), les trois sous-unités sont liées.

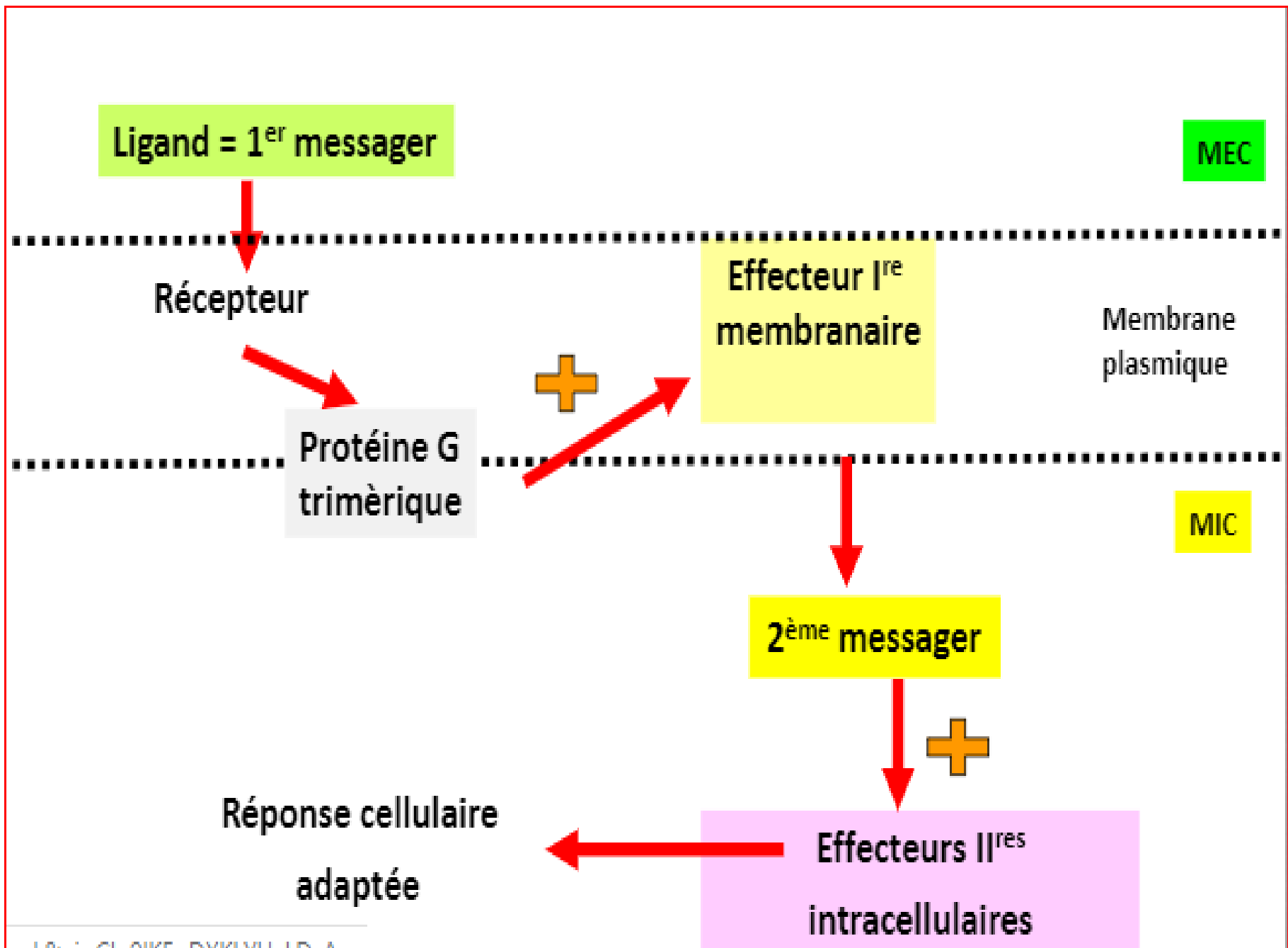
L'apparition du signal, active la libération de ce nucléotide et le remplacement du GDP par du GTP qui active la protéine G.

Cette activation permet la libération de la **S/U α** qui seule va se lier à l'**effecteur (ex Adenylate cyclase)** en l'activant .

La **S/U α** , liée à l'effecteur, hydrolyse du GTP en GDP + phosphate (extinction du signal), ce qui la détache de l'effecteur et permet la **réassociation** des trois **S/Us** de la protéine G qui **reprend sa structure initiale au contact du récepteur.**

Cycle de la protéine G

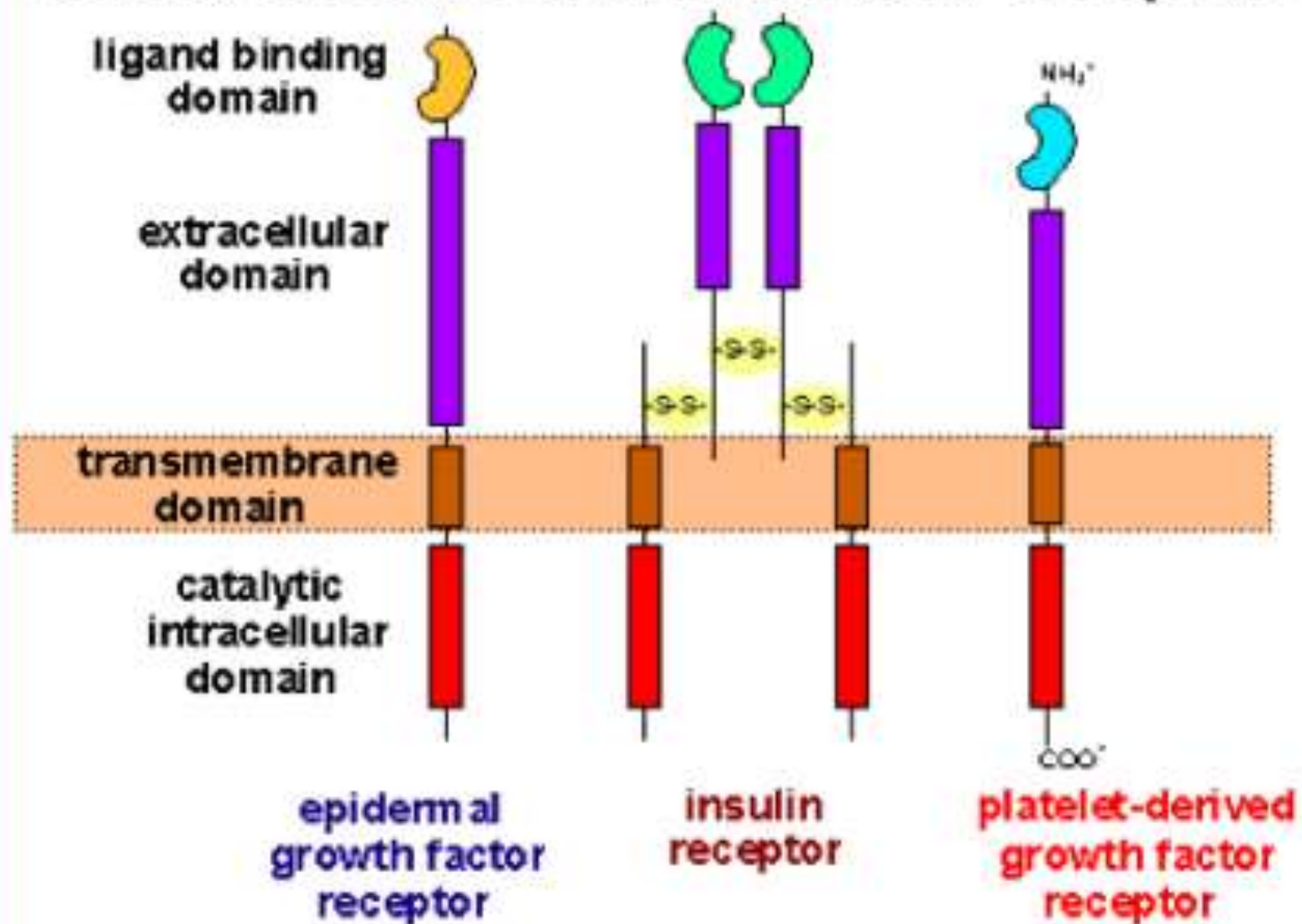




II- Les récepteurs enzymes catalytiques (REC) : classe 2

Ce sont des récepteurs qui lorsqu'ils sont activés par la fixation d'un ligand, par exemple un **facteur de croissance** (PDGF: Platelet-Derived Growth Factor, facteur de croissance dérivé des plaquettes), **EGF** (Epidermal Growth Factor, facteur de croissance épidermique) & insuline **développent une activité enzymatique.**

General Structure of Growth Factor Receptors



suite

Ce sont des récepteurs d'hormones. Tous les types cellulaires en possèdent.

Chaque monomère d'un récepteur-enzyme possède un seul segment intra membranaire sous la forme ex: **d'une hélice α .**

Leur domaine intracellulaire est porteur d'une activité enzymatique qui apparaît consécutivement à la fixation de l'hormone sur son site de fixation extracellulaire.

Le type d'activité enzymatique permet de distinguer 02 sous familles :

Récepteurs à activité tyrosine-kinase: Ce sont les récepteurs de l'insuline et des facteurs de croissance

Récepteur à activité de cyclase : sont localisés dans les cellules musculaires lisses vasculaires et la paroi du néphron.

Les REC possèdent une extrémité extracellulaire réceptrice du ligand et une extrémité intracellulaire qui possède l'activité catalytique: 02 possibilités,

*Soit le récepteur agit comme une enzyme (ex: le récepteur est lui même une protéine kinase)

*Soit le récepteur est couplé à une enzyme (ex: à une protéine kinase).

En fonction de l'activité enzymatique on distingue:

-récepteurs à activité tyrosine kinase

-récepteurs sérine / thréonine kinase

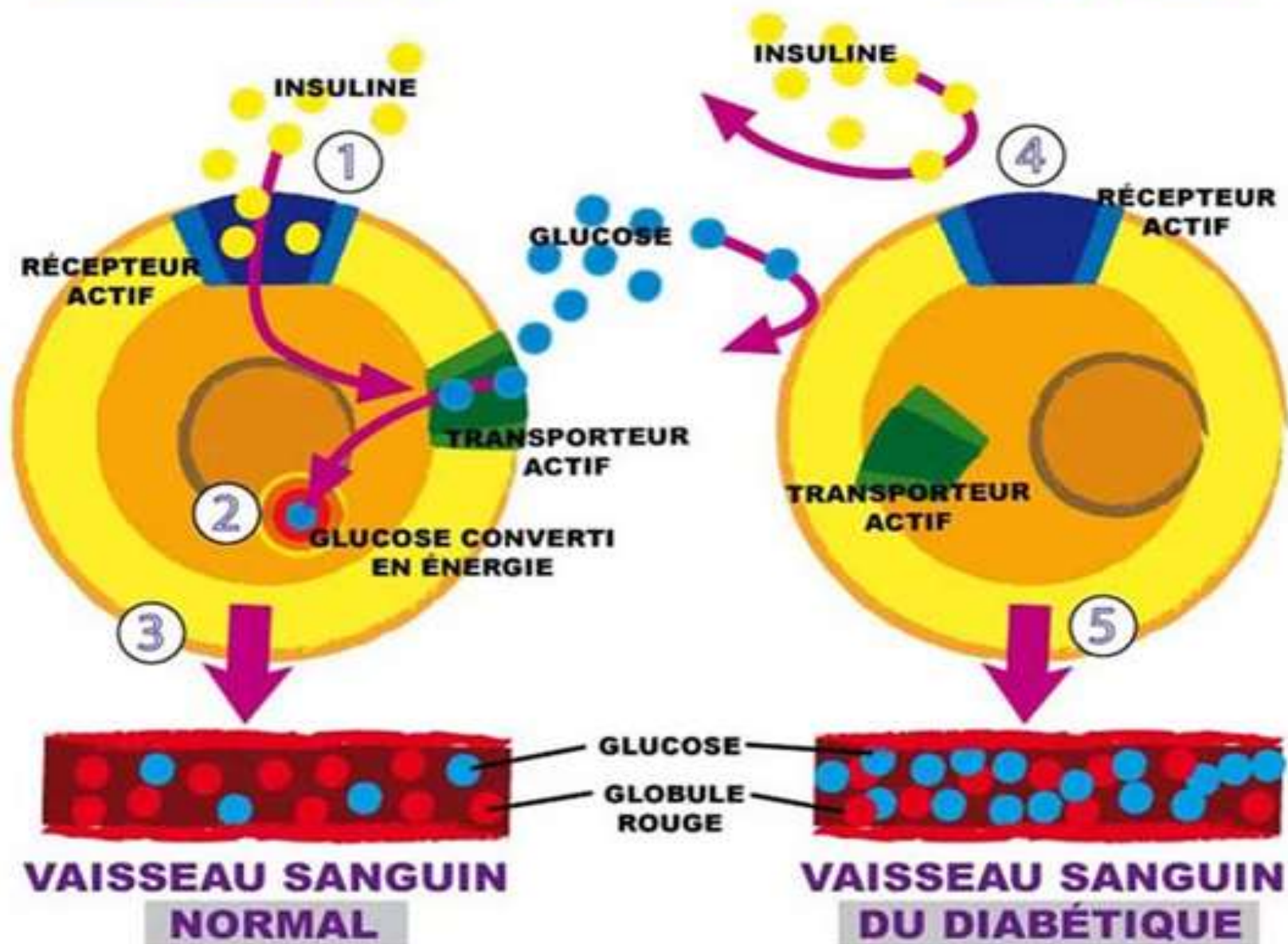
-récepteurs guanylate cyclase

Rappel (Voir biochimie)

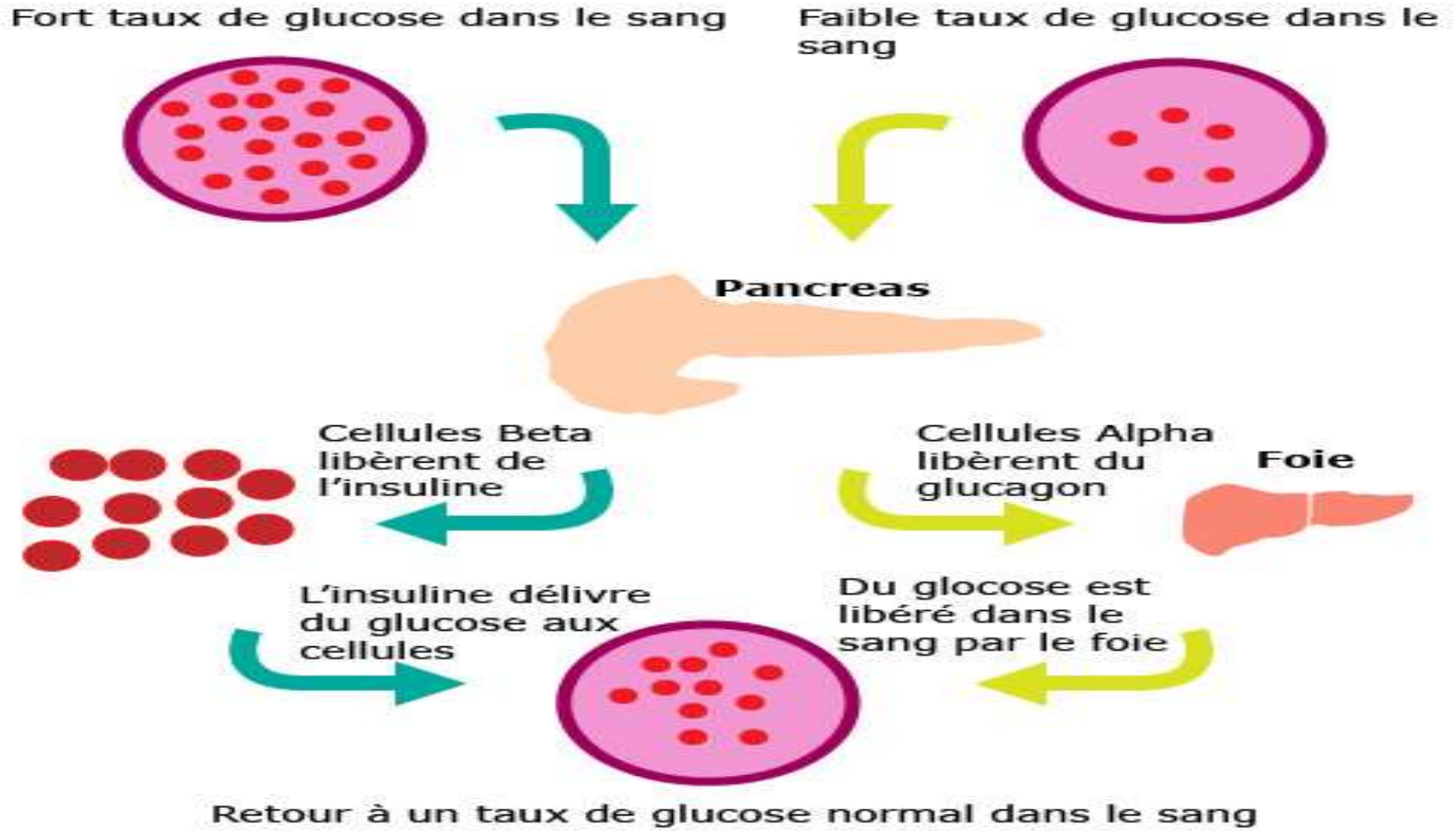
- *Les **protéines kinases** sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un groupe phosphate de l'ATP sur le groupe $-OH$, des chaînes latérales des AA ayant une fonction alcool : sérine, thréonine et tyrosine.
- *Les kinases occupent donc une place centrale dans les mécanismes de signalisation cellulaire, la cascade de réponses avant un signal chimique qui atteint la cellule:
Elles servent de pont entre un second messenger (généralement l'AMPc)

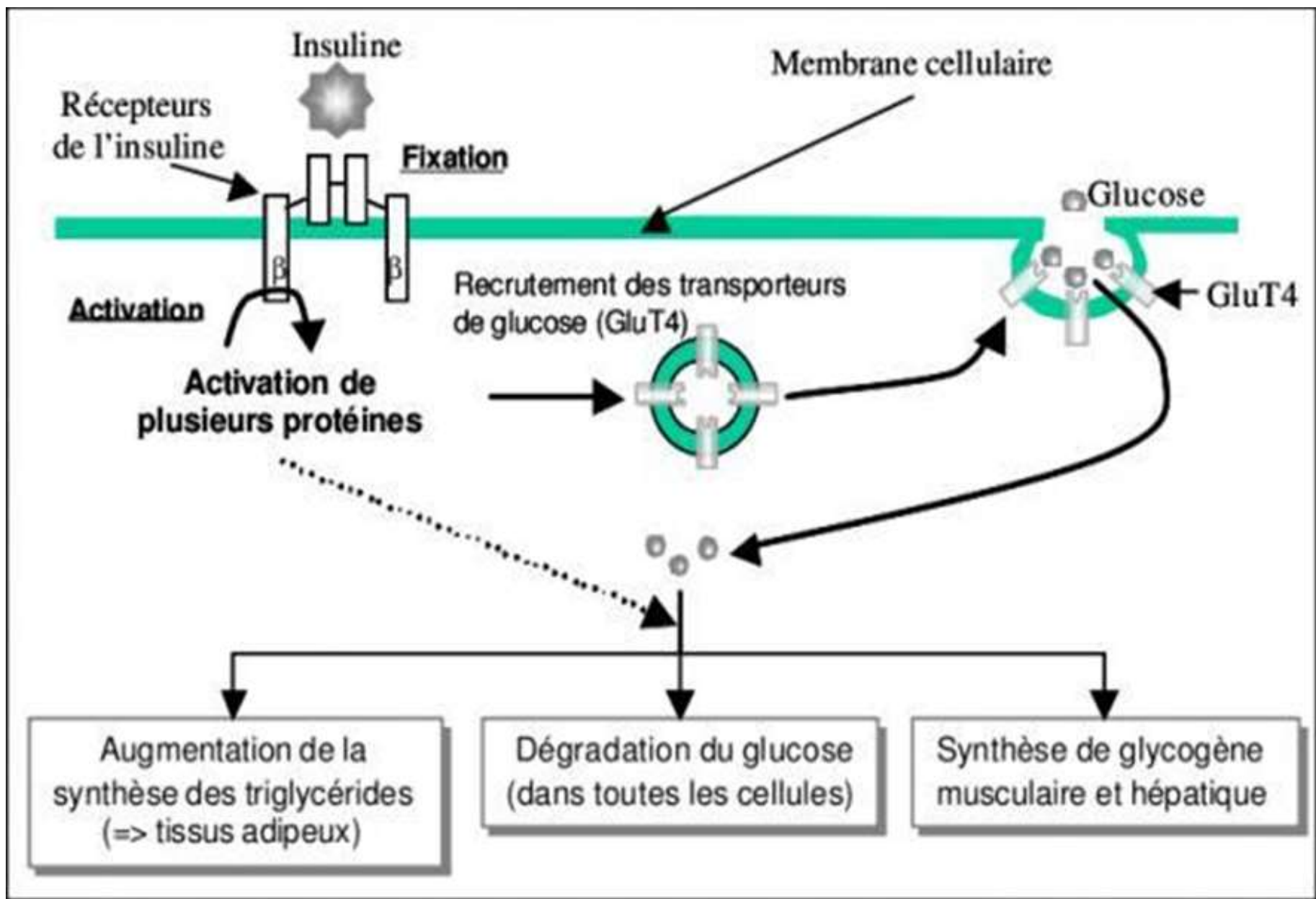
CELLULE DE PERSONNE NON DIABÉTIQUE

CELLULE DE PERSONNE DIABÉTIQUE



Ex: insuline/hépatocyte





Mécanismes d'action hypoglycémiant de l'insuline.

III-Récepteurs ionotropiques : Classe 3

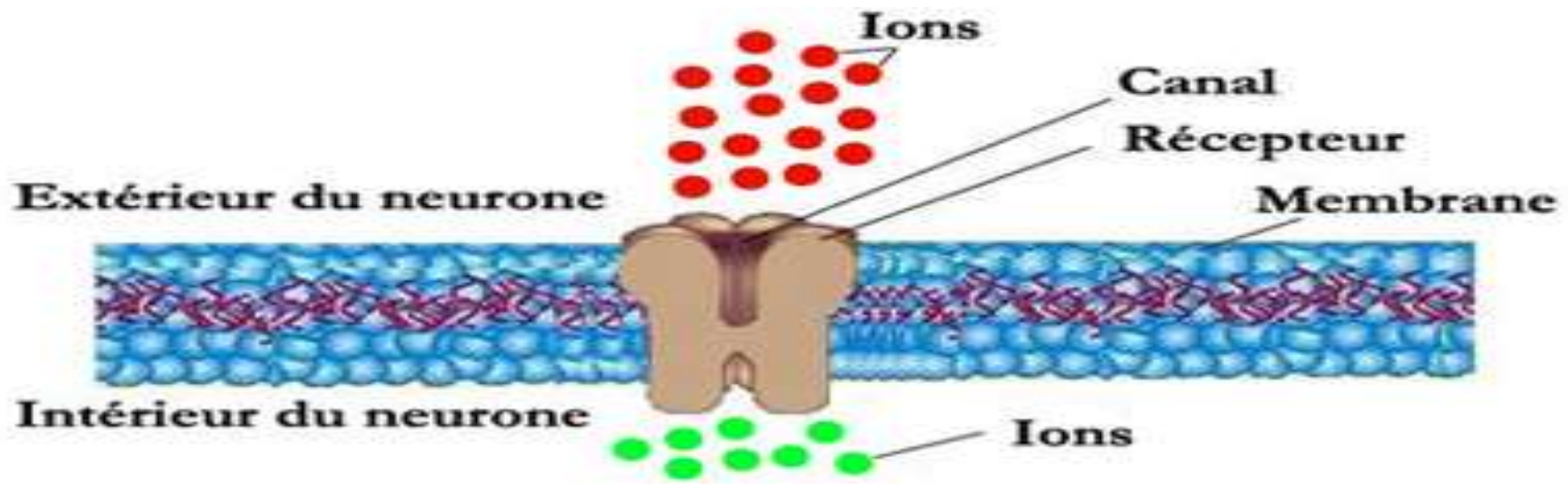
- Un **récepteur** ionotrope sensible à un ligand est une protéine membranaire qui ouvre un canal ionique grâce à la liaison d'un messenger chimique ou neurotransmetteur.
- Ils sont généralement sélectifs à un type d'ions tels que Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Cl^- .

Rappel 1

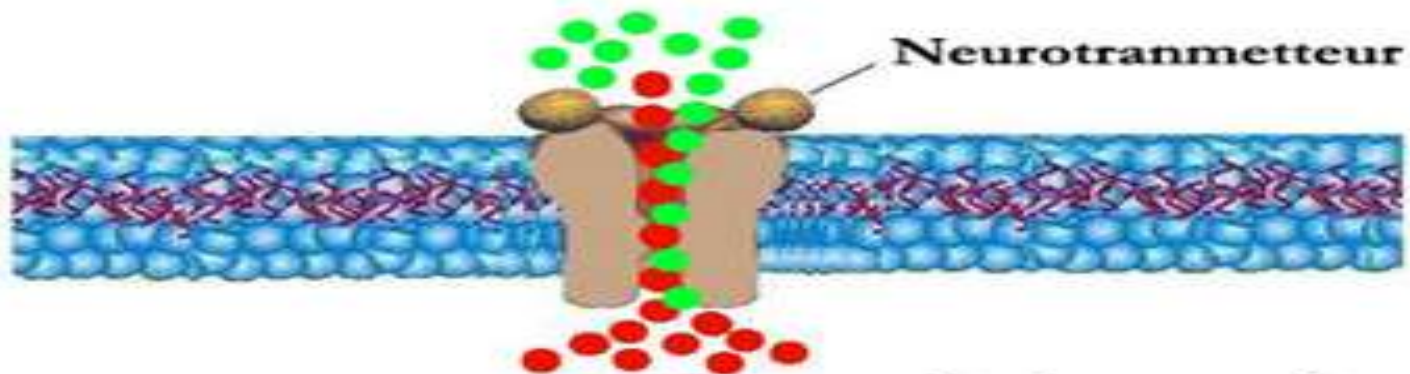
- * L'intérieur d'un neurone (cytoplasme) est à un Potentiel électrique Négatif (-60 mV) par rapport au milieu (potentiel de repos).
- * L'origine de ce potentiel se trouve dans une répartition dissymétrique des ions (Na^+ , K^+ , Cl^-) et dans la présence de pores (canaux ioniques) dans la MP.
- * L'arrivée du neurotransmetteur sur un récepteur-canal de la MP post-synaptique modifie ce potentiel (dépoliarise ou hyperpolarise).
- * Une dépoliarisation au delà d'un seuil critique engendre un potentiel d'action (vague électrique) qui se propage vers la terminaison de l'axone

Rappel 2

- Le potentiel d'action ouvre les canaux Ca^{2+} situés à la terminaison synaptique.
- Le neurotransmetteur est accumulé dans des vésicules (vésicules synaptiques).
- L'entrée des ions Ca^{2+} dans le cytoplasme déclenche la fusion des membranes cellulaires et vésiculaires et la sortie du neurotransmetteur (exocytose).
- La fixation du neurotransmetteur sur la Memb post-synaptique permet la transmission du phénomène électrique.
- Le nettoyage de la fente synaptique et la récupération de la membrane vésiculaire terminent la transmission.



**Le récepteur est inactivé en l'absence de neurotransmetteur
Le canal est alors fermé et les ions restent à l'extérieur et à l'intérieur du neurone.**

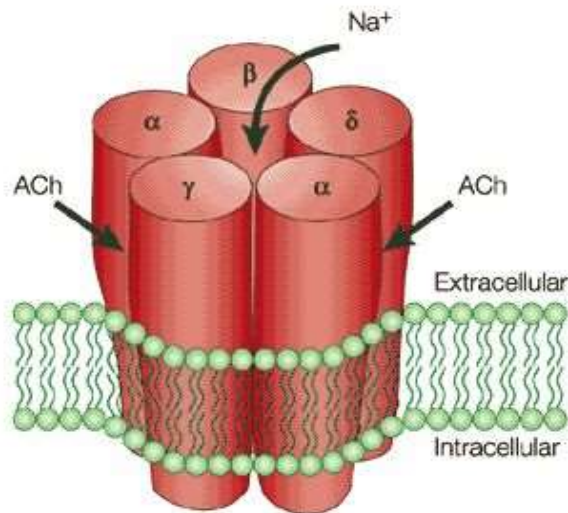


**Les neurotransmetteurs se fixent sur le récepteur. Le canal devient perméable, laissant entrer et sortir des ions.
Un effet physiologique est produit**

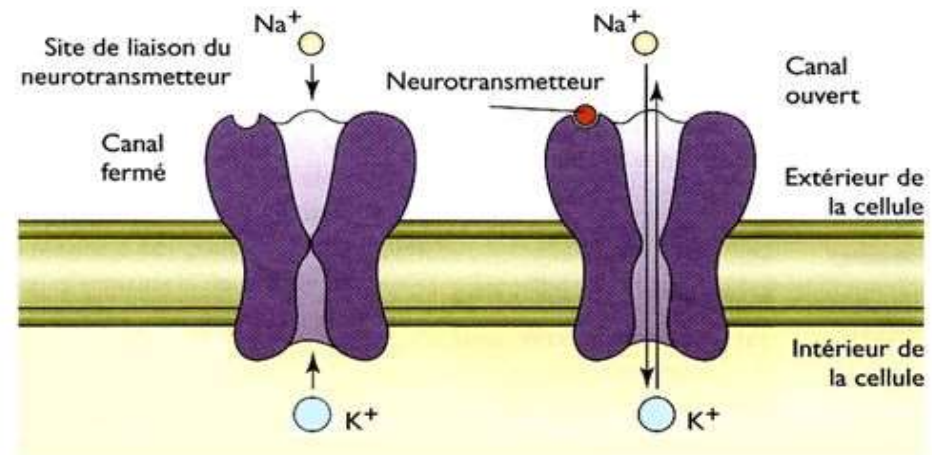
MODELE DE RECEPTEUR IONOTROPE

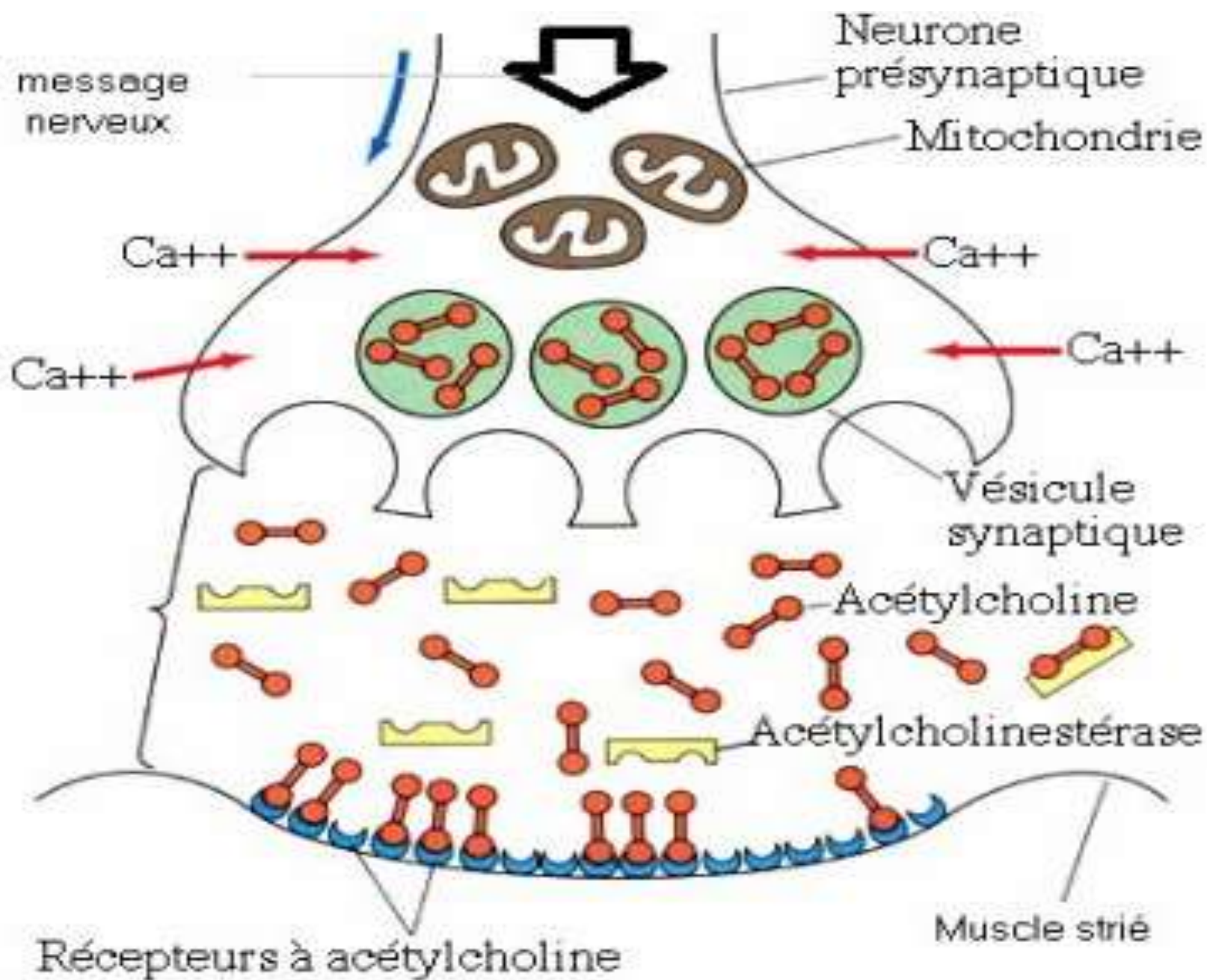
ii) Canaux activés par des ligands (récepteurs canaux)

Exp: le canal du récepteur nicotinique de l'acétylcholine



RÉCEPTEUR IONOTROPIQUE





Systemic and Intra-Habenular Activation of the Orphan G Protein-Coupled Receptor GPR139 Decreases Compulsive-Like Alcohol Drinking and Hyperalgesia in Alcohol-Dependent Rats

- Plus d'un tiers des médicaments pharmaceutiques approuvés ciblent **les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)** dans le cerveau. Un récepteur appartenant à cette famille, **le GPR139**, est fortement exprimé dans l'habenula, une région du cerveau qui joue un rôle critique dans le « craving » (**un désir puissant d'utiliser une substance psychoactive**).
- Ces résultats, publiés par Jenni Kononoff, et al dans
- **eNeuro 25 June 2018, 5** (3) portent l'espoir de développer une nouvelle approche dans le traitement des troubles liés à la consommation d'alcool.