

# Chapitre 5

# Une communication cellulaire fluide

Dr Laurent PELLETIER

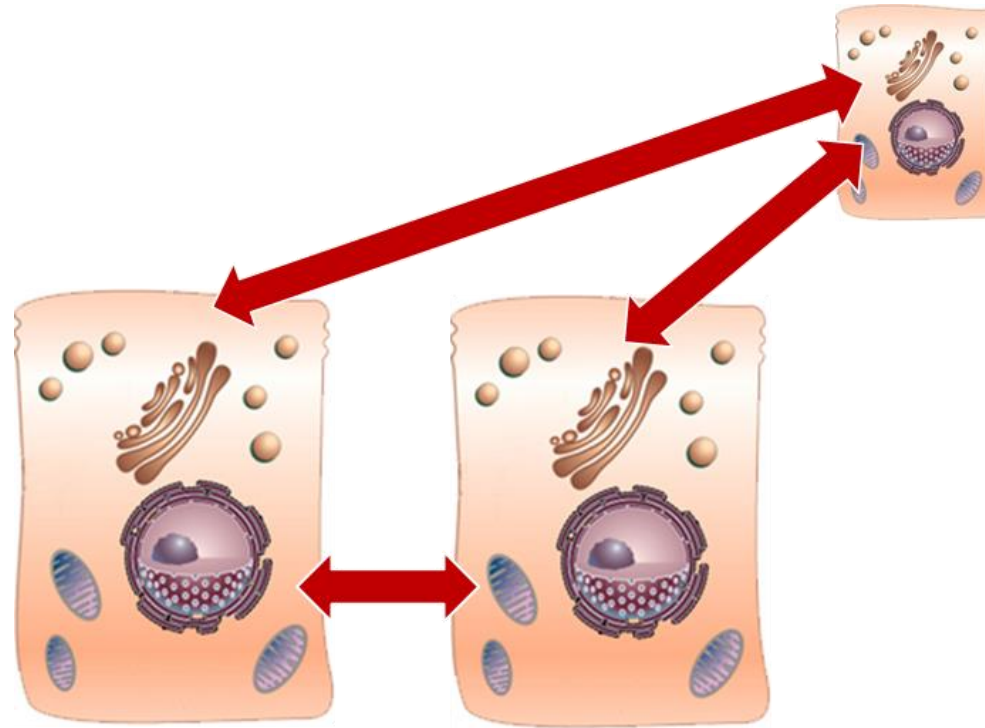
# Plan du cours

- Signaux diffusibles
  - Molécules hydrophiles, hydrophobes (Dr M. BIDART) et les gaz
  - Les différents systèmes de signalisation
- Structures de réception des signaux diffusibles
  - Généralités sur les récepteurs membranaires
  - Ligands, agonistes, antagonistes

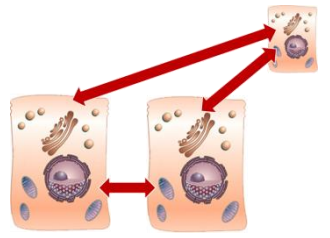
# Objectifs pédagogiques du cours

- Le bon fonctionnement d'un organisme pluricellulaire requiert une activité coordonnées des cellules qui le composent.
- La communication intercellulaire est la clé de cette coordination.
- Différentes stratégies existent permettant à des cellules plus ou moins éloignées de communiquer
- Ces systèmes impliquent l'existence de structures et mécanismes dédiés

# Signaux diffusibles



# Nature des médiateurs



## Hydrosolubles / hydrophiles

Médiateurs chimiques locaux

Protéines : IL-1, EGF, VEGF

Dérivés d'aa : histamine (mastocytes)

Neurotransmetteurs

aa : glycine

apparentés aux aa : NA, ACh, GABA

Hormones

Protéines : ACTH, LH, TSH

Peptides : TRH (3 aa)

Dérivé d'aa : Adrénaline

## Liposolubles / hydrophobes

Ho. stéroïdes : cortisol, oestradiol, testostérone, progestérone

Hormones thyroïdiennes (dérivé de la tyrosine)

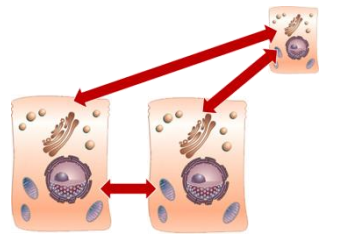
## Gaz

NO

*GABA : acide  $\gamma$ -amino butyrique*

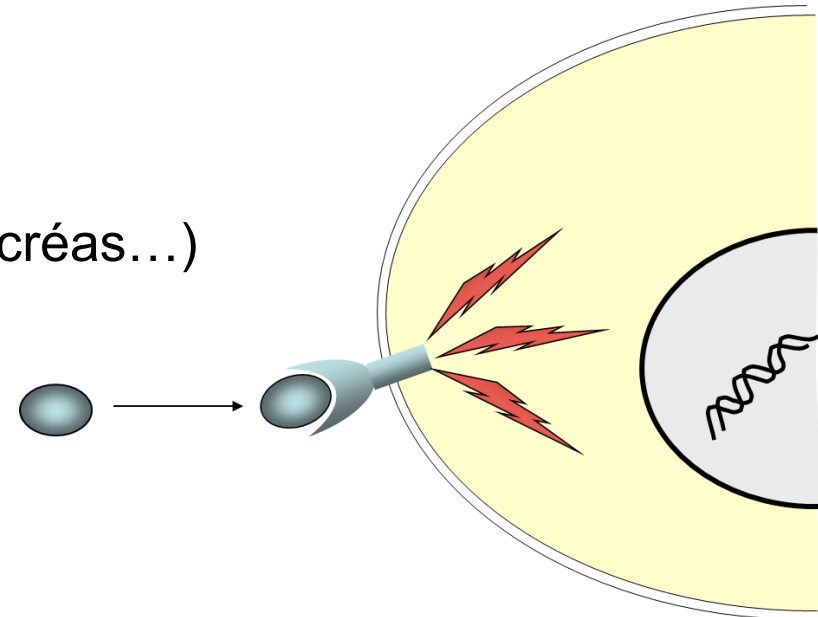


# Médiateurs hydrophiles



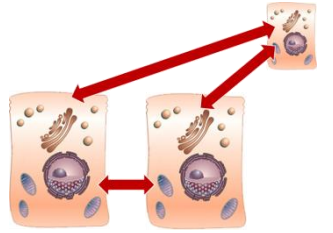
Ne passent pas les membranes → récepteur de surface  
+ transduction du signal

- Hormones peptidiques (hypophyse, pancréas...)
- Facteurs de croissance
- Neurotransmetteurs

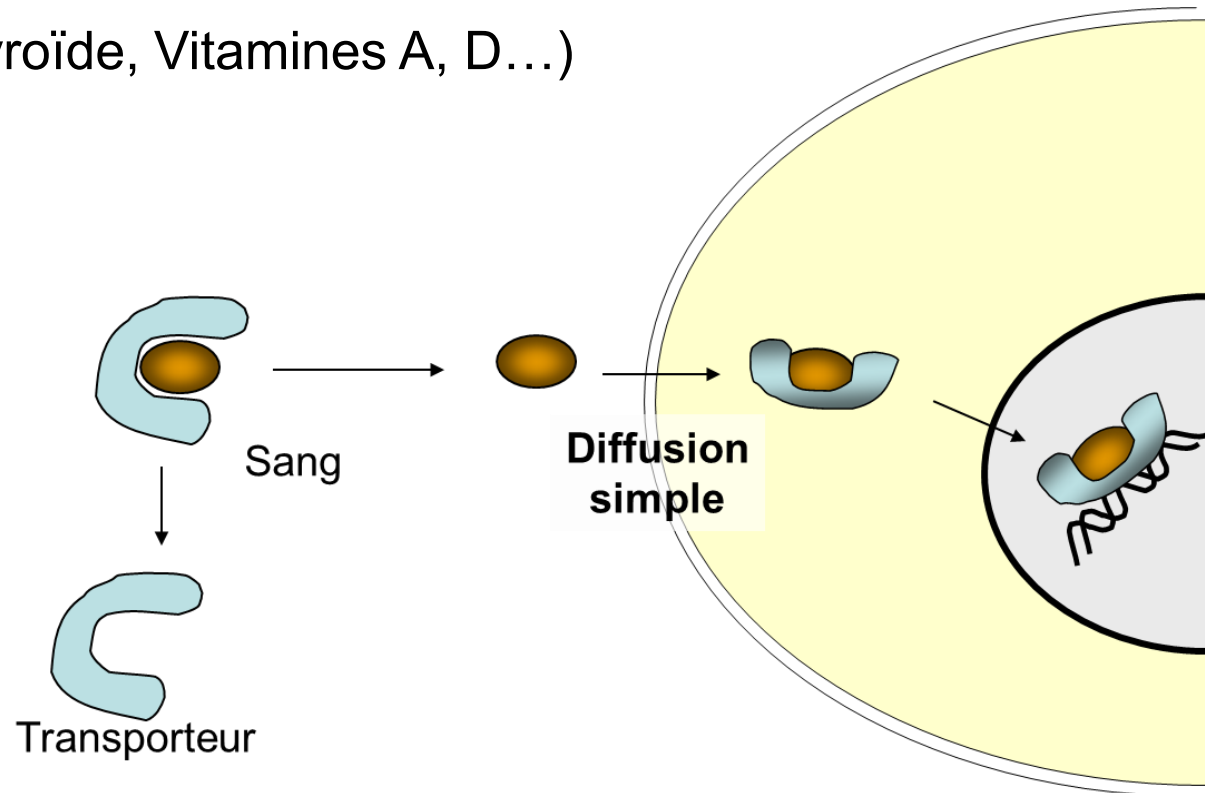




# Médiateurs hydrophobes

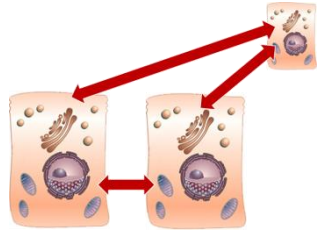


Transporteur + Récepteur intracellulaire  
(Hormones stéroïdes, thyroïde, Vitamines A, D...)



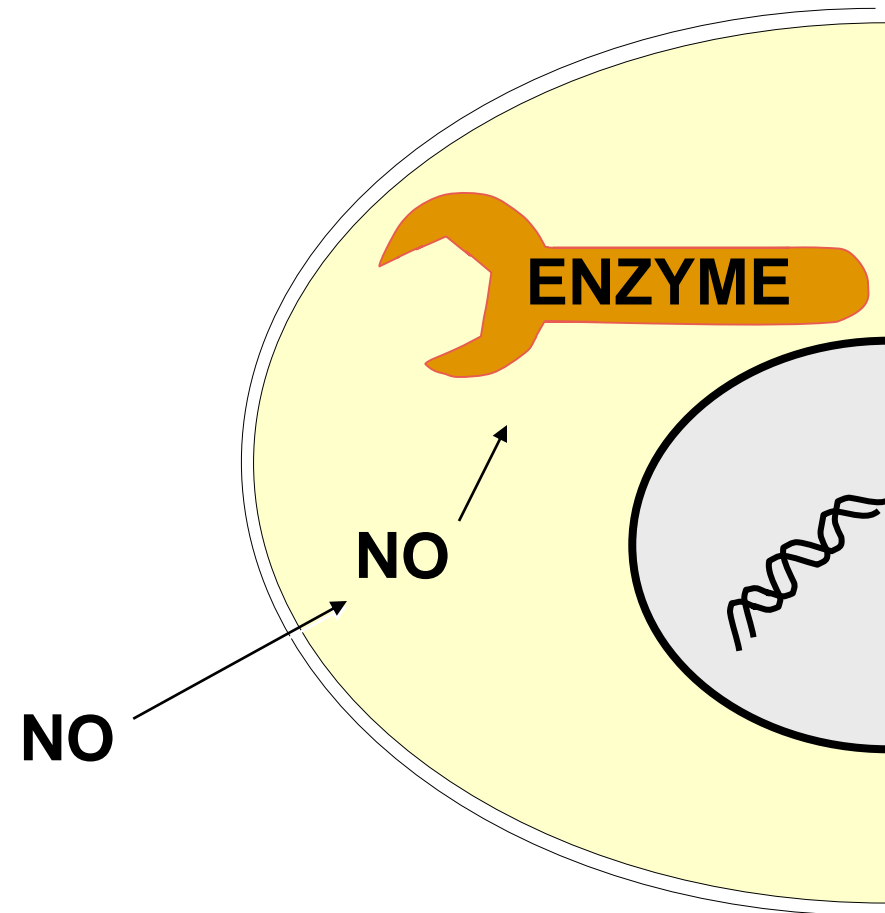


# Gaz



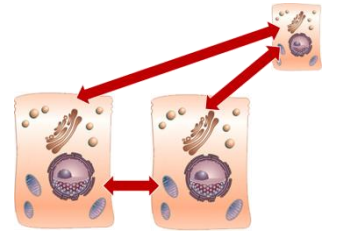
## **Monoxyde d'azote : NO**

- Vie brève
- Franchit la membrane plasmique
- Modifie l'activité d'enzymes cibles

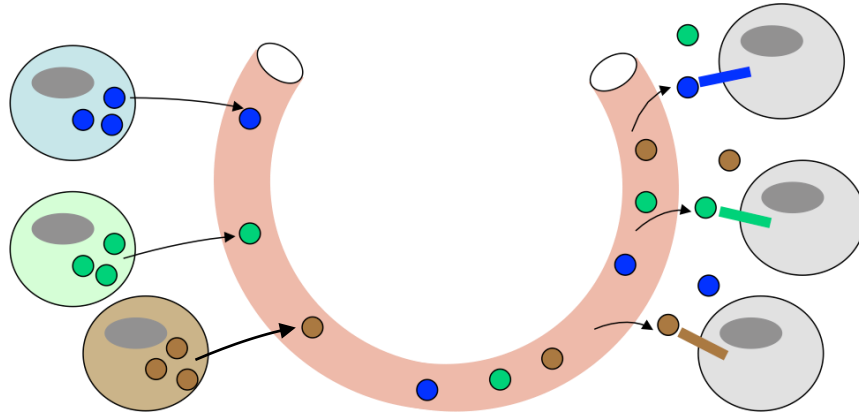


La nébuleuse de l'œil du chat ou NGC 6543 vue par le télescope spatial Hubble. L'étoile centrale est en train de mourir en projetant des nuages de poussières et de gaz concentriques autour d'elle.

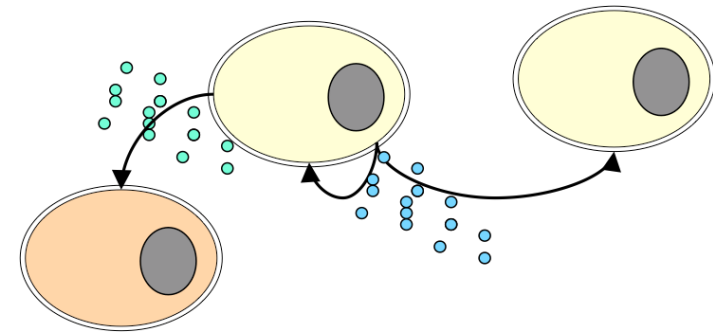
# Systèmes de signaux diffusibles



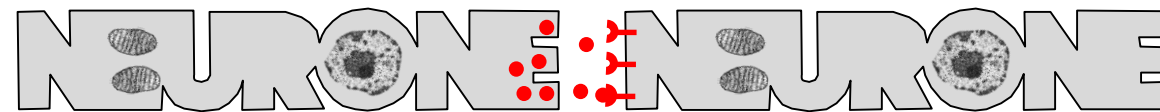
Endocrinie



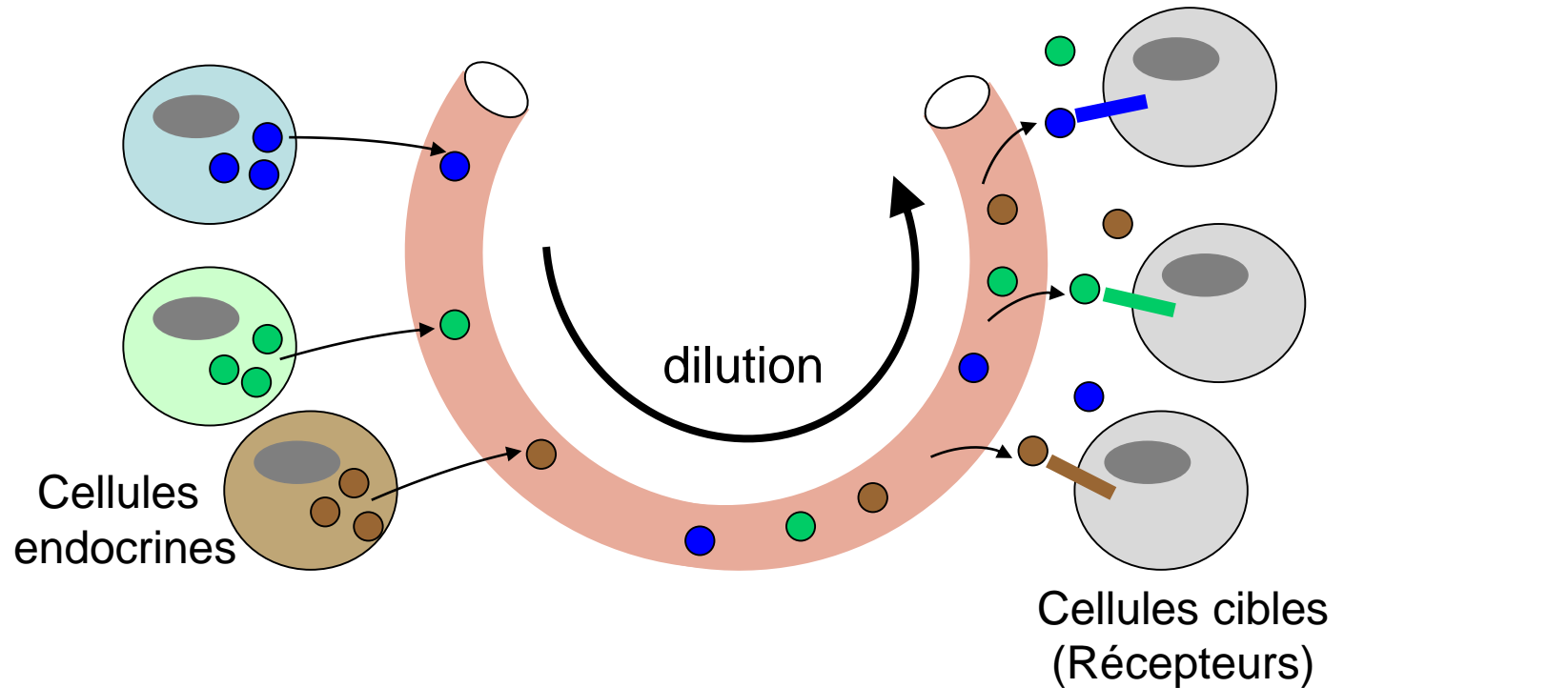
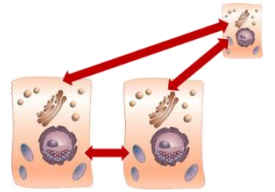
Paracrinie & autocrinie



Communication synaptique



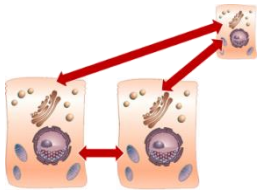
# Système endocrine



- Médiateur = Hormone  
Sécrétion dans le sang (glande endocrine)
- message à distance (mètre)
  - message lent (minutes)
  - concentrations faibles

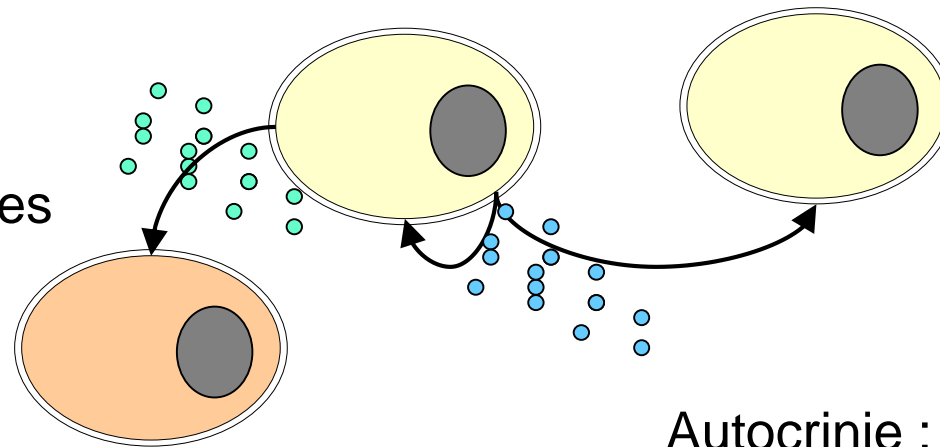


# Systèmes autocrine et paracrine

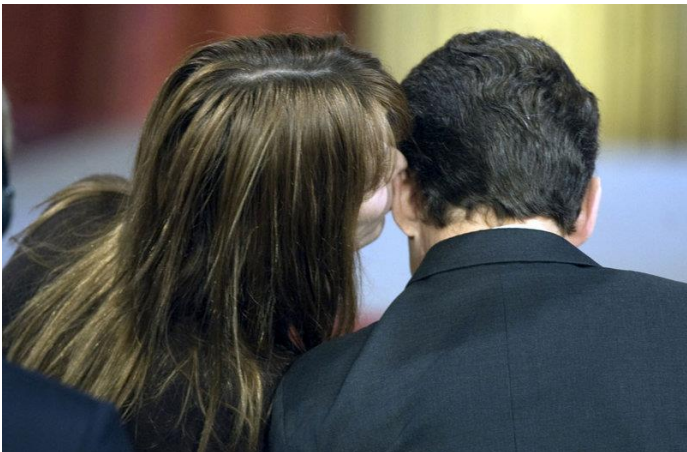


Signaux à action locale

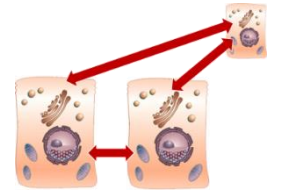
Paracrinie :  
cellules différentes



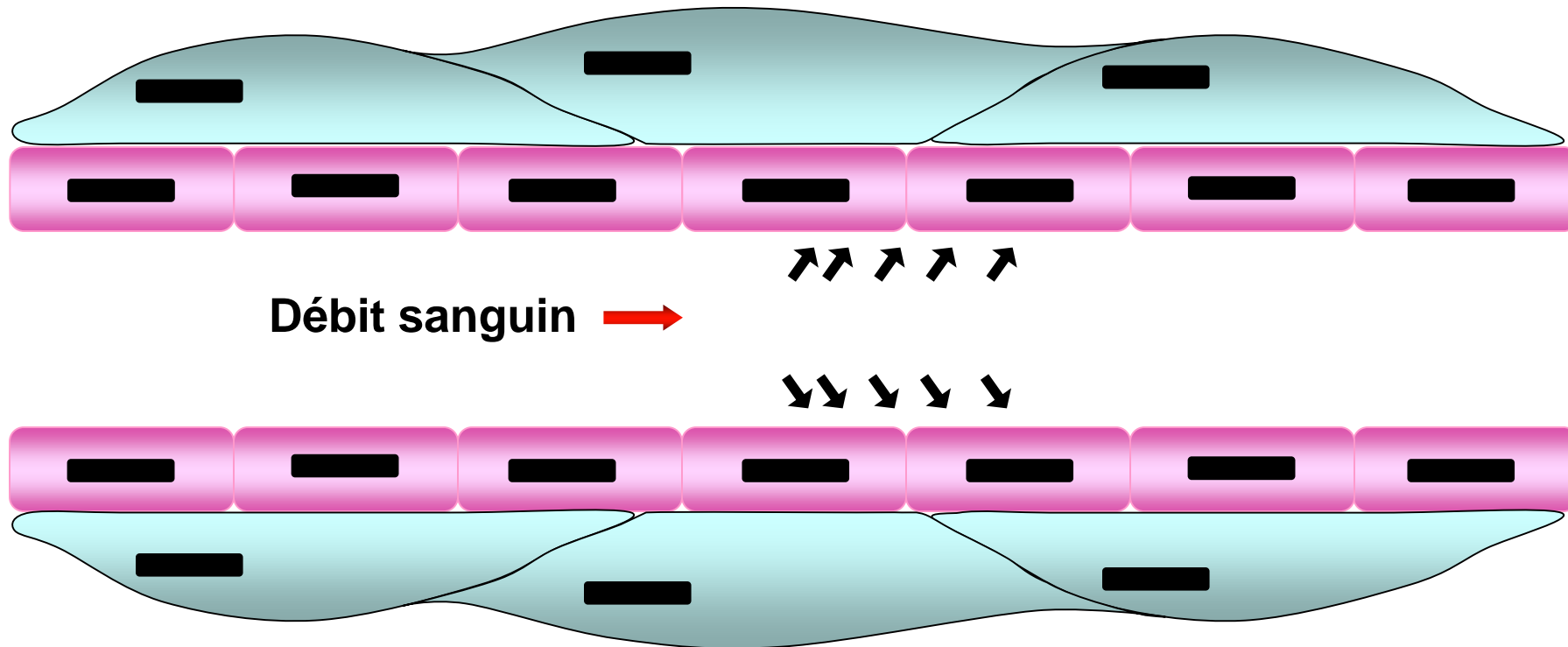
Autocrinie :  
cellules identiques



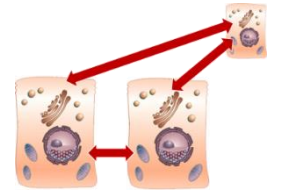
# Systèmes autocrine et paracrine



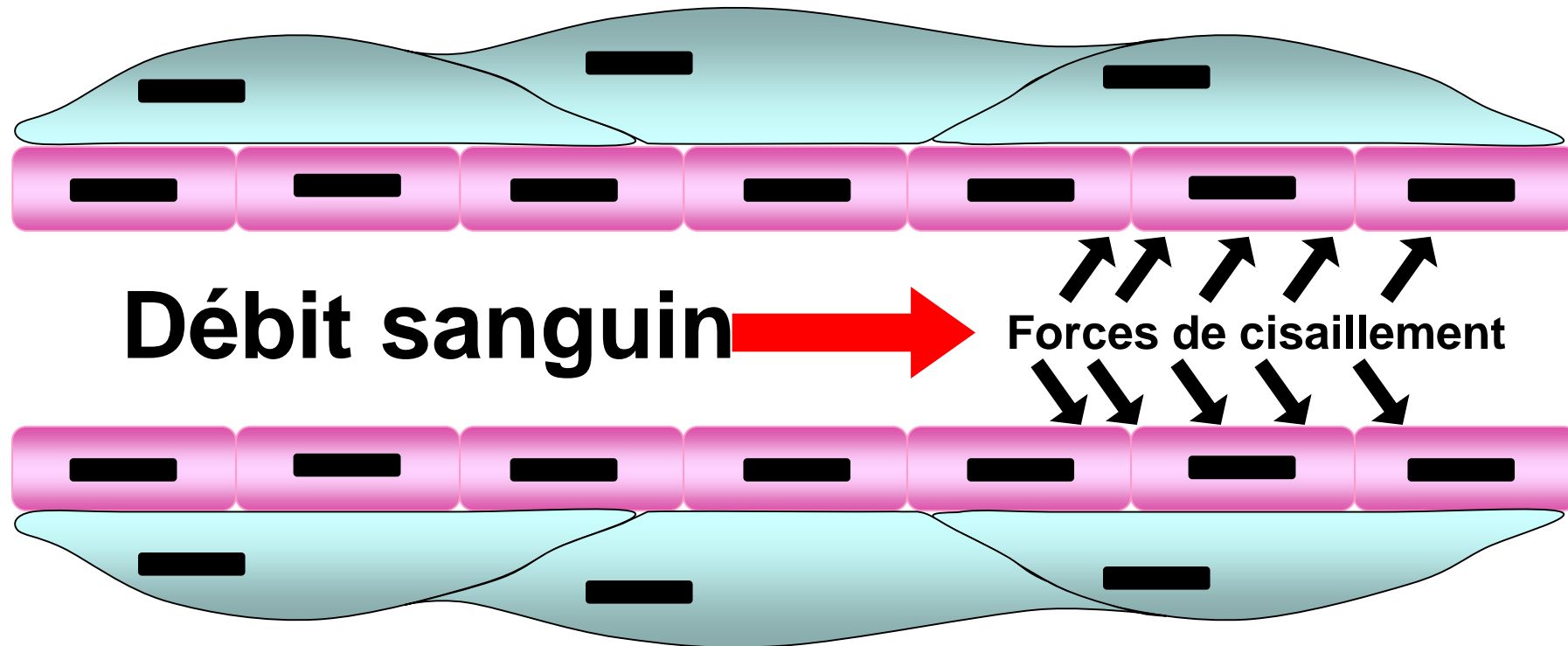
Exemple de la régulation du diamètre vasculaire



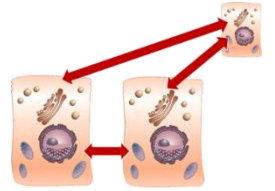
# Systèmes autocrine et paracrine



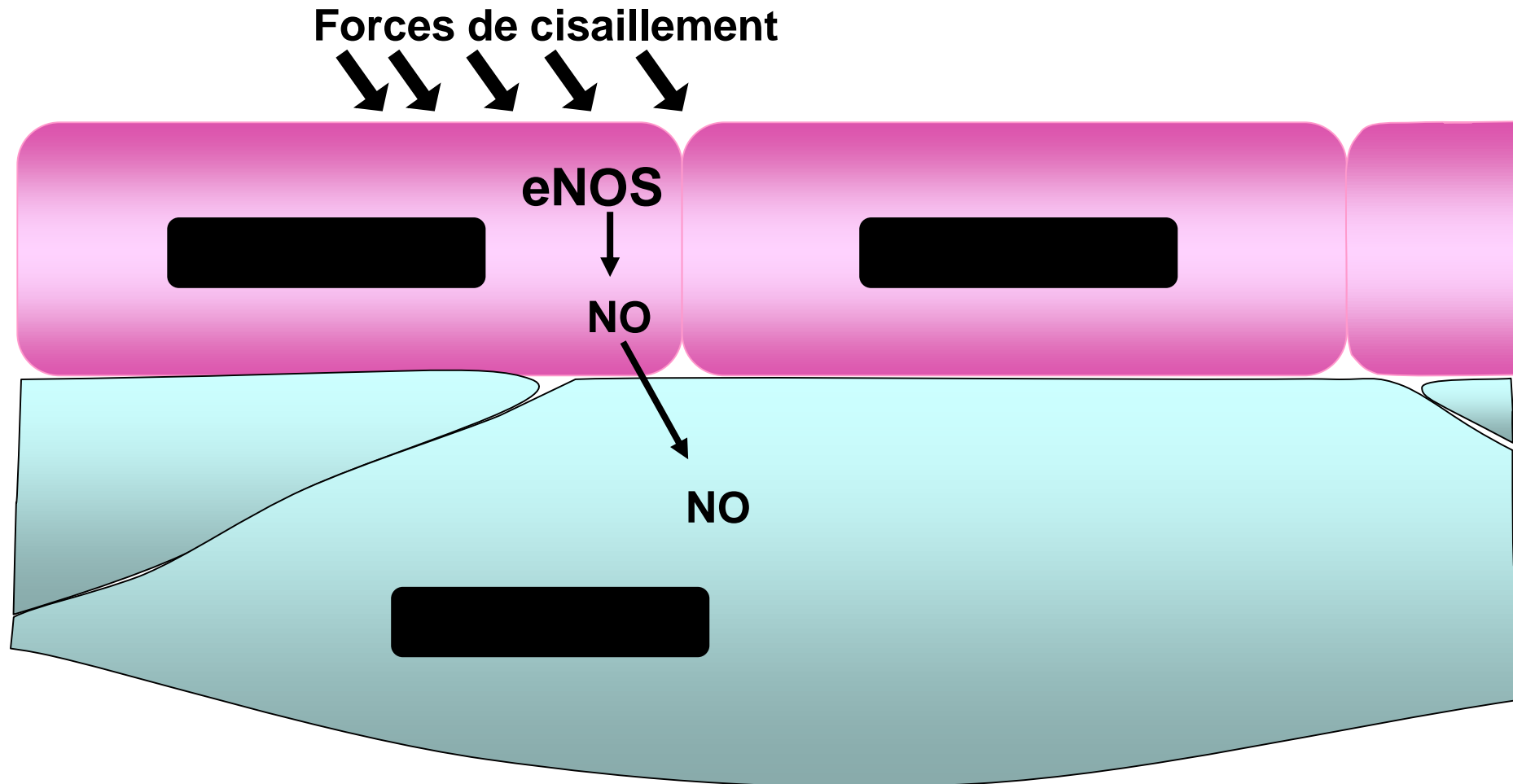
Exemple de la régulation du diamètre vasculaire



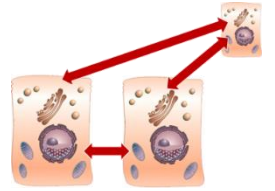
# Systèmes autocrine et paracrine



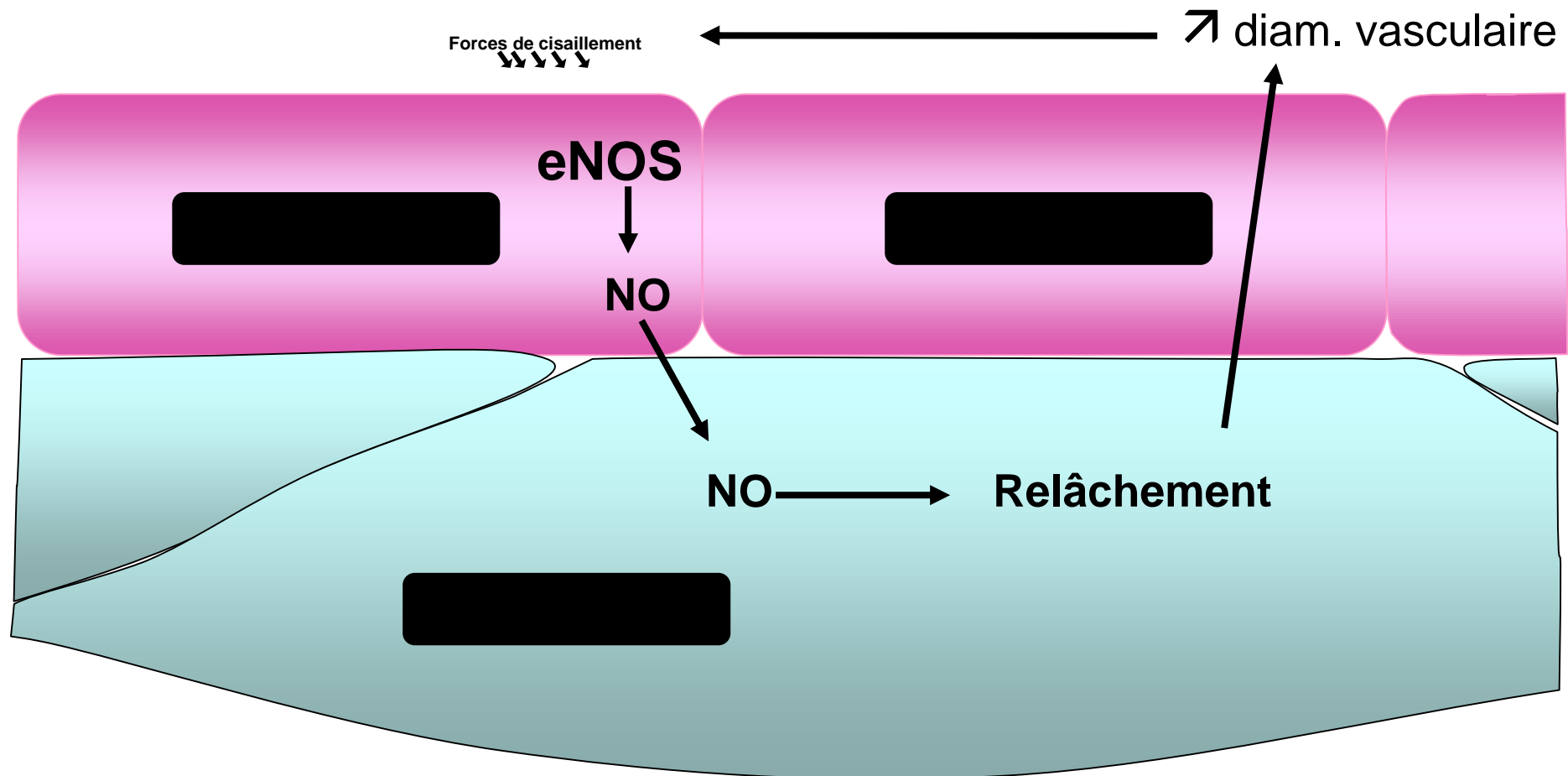
Exemple de la régulation du diamètre vasculaire



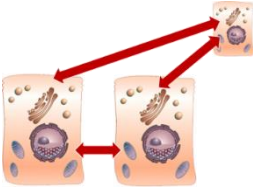
# Systèmes autocrine et paracrine



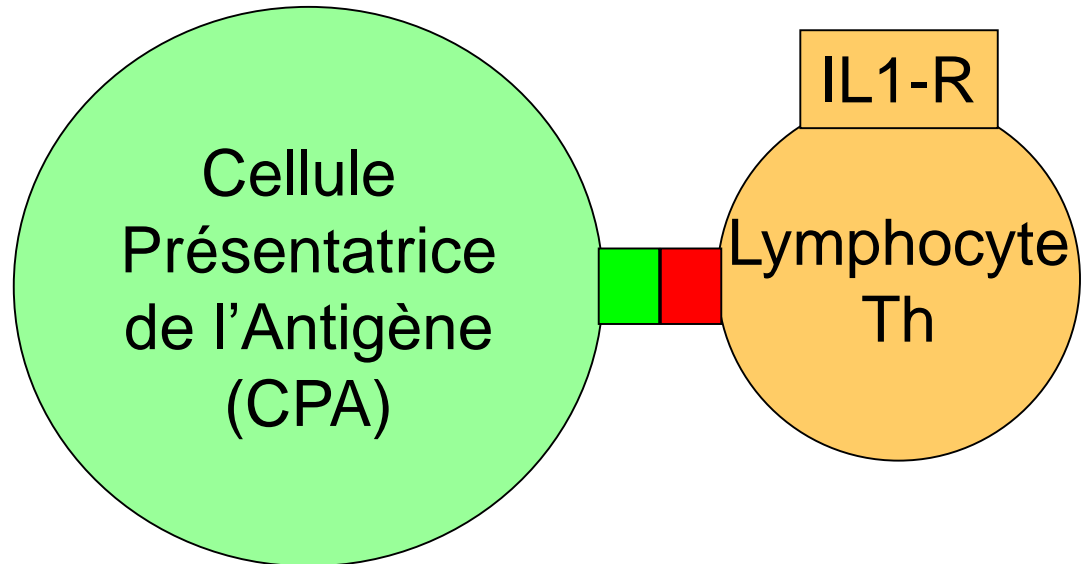
Exemple de la régulation du diamètre vasculaire



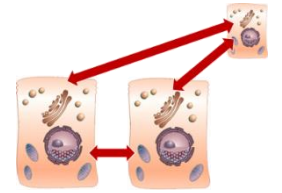
# Systèmes autocrine et paracrine



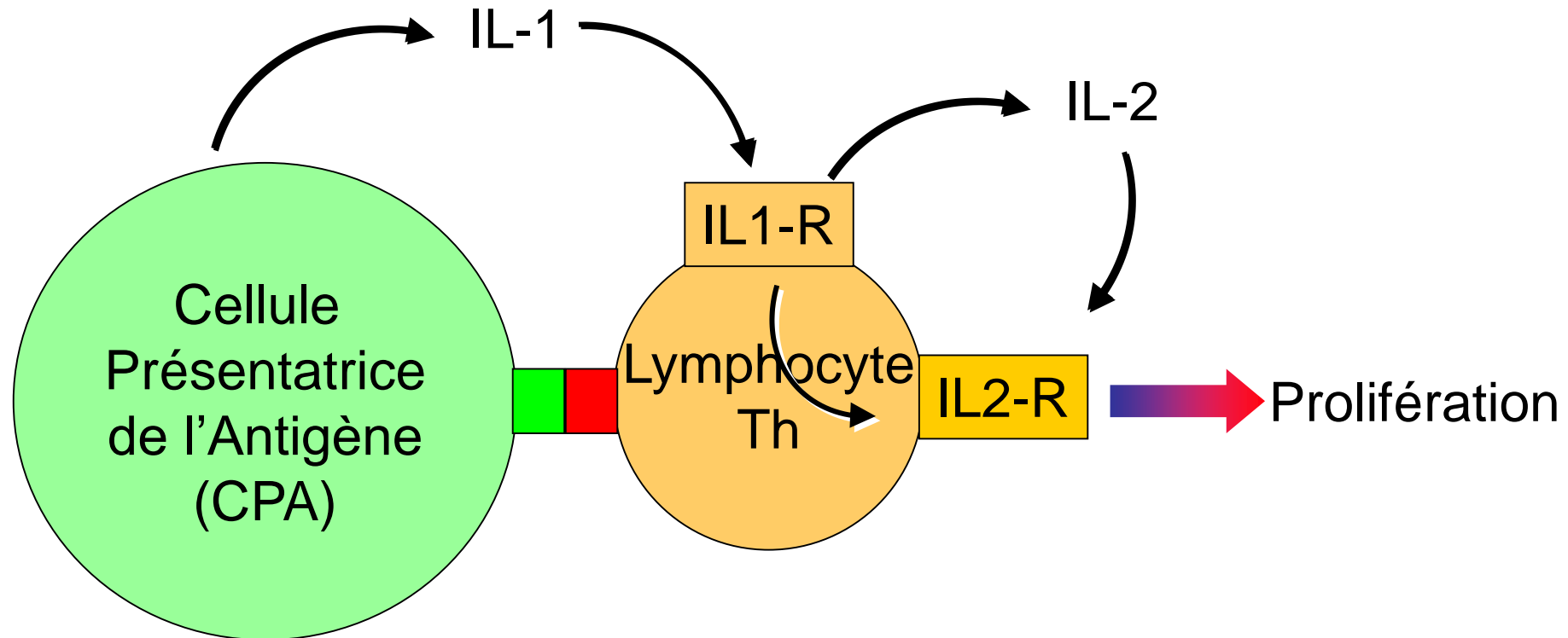
Exemple de l'activation lymphocytaire



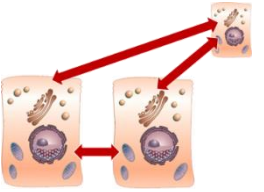
# Systèmes autocrine et paracrine



Exemple de l'activation lymphocytaire



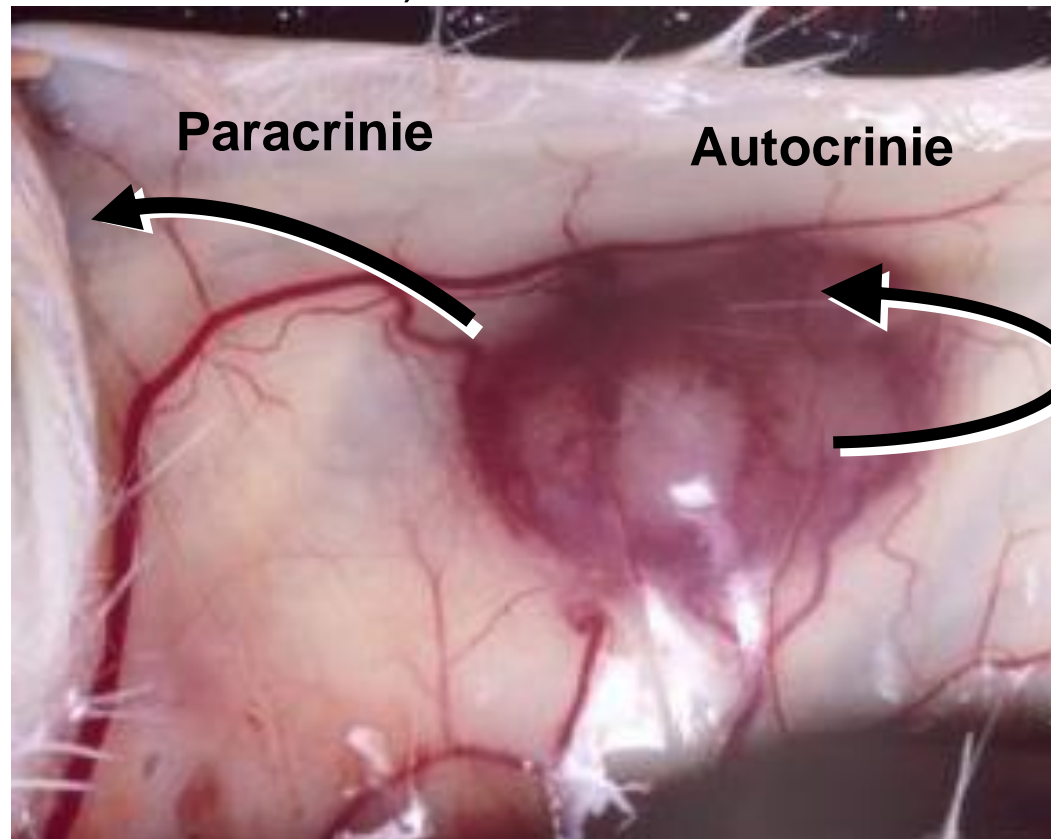
# Systèmes autocrine et paracrine



## Exemple de la croissance tumorale

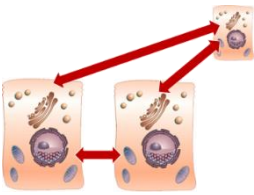
VEGF (*Vascular Endothelial  
Growth Factor*)

Souris : Tumeur sous cutanée

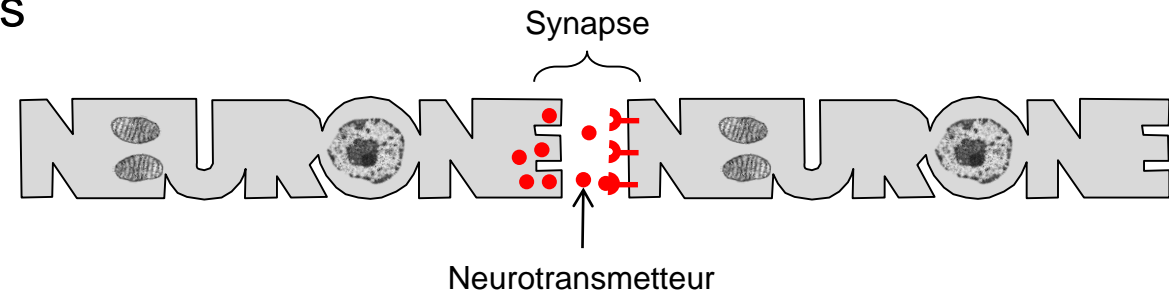


EGF (*Epidermal  
Growth Factor*)

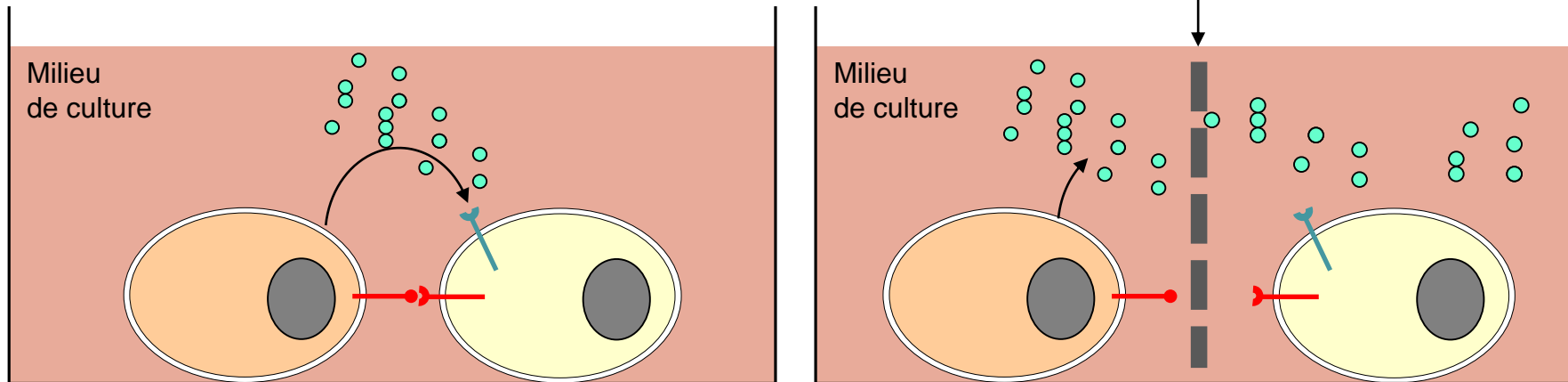
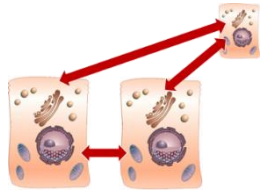
# Système synaptique



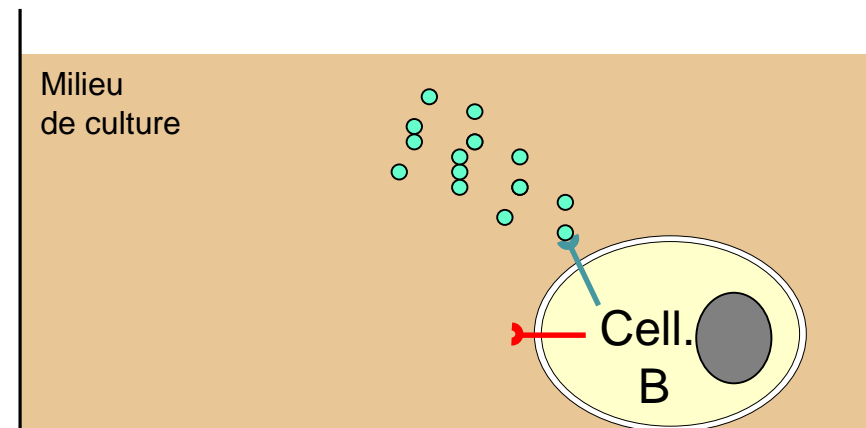
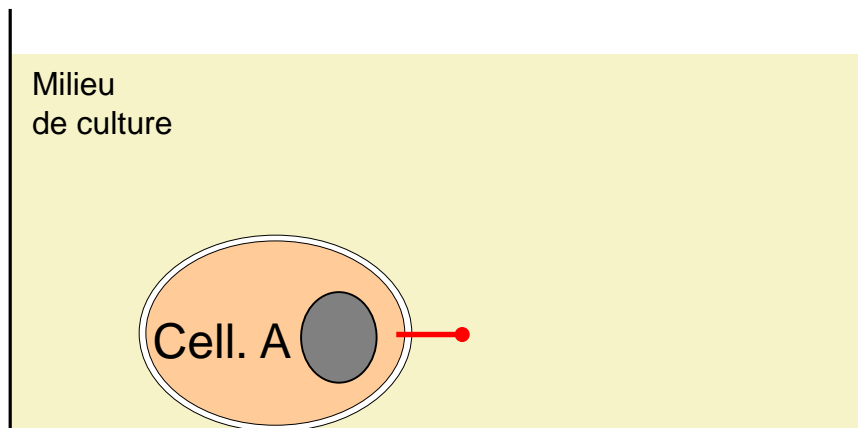
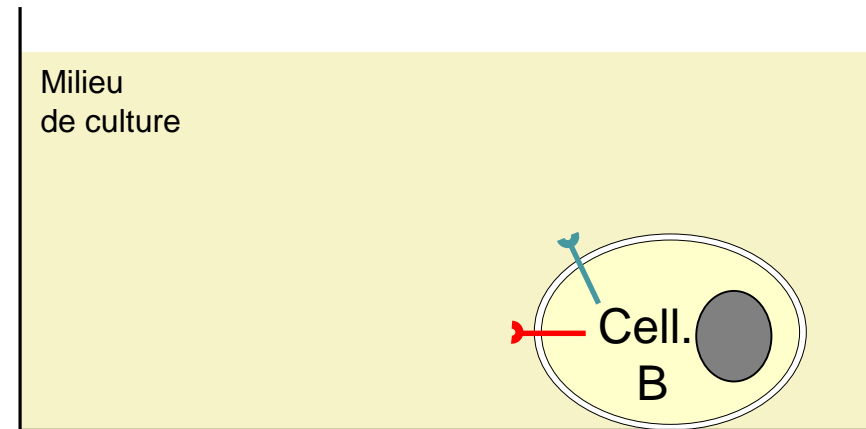
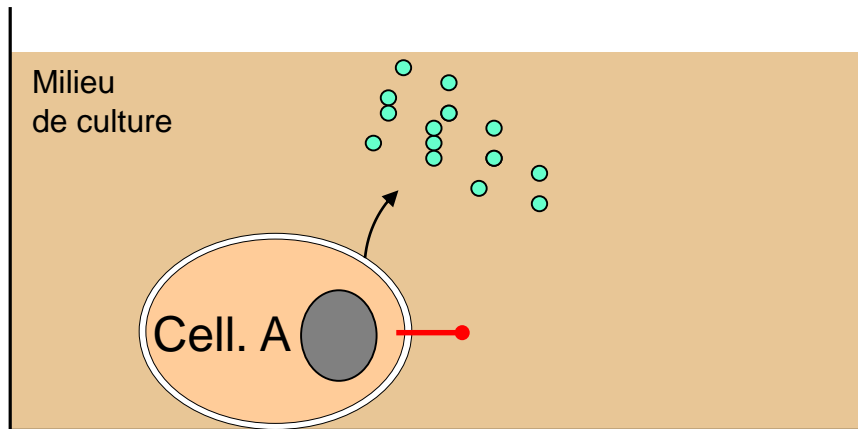
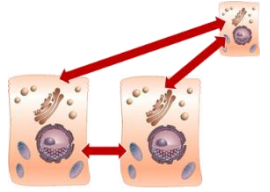
- Conduction rapide (100 m/s)
- Sécrétion brutale
- Concentration locale élevée
- Diffusion limitée (fente synaptique 50 nm)
- Signal rapidement détruit (neurotransmetteur)
- Récepteurs spécifiques



# Nature physique et/ou diffusible d'une communication ?



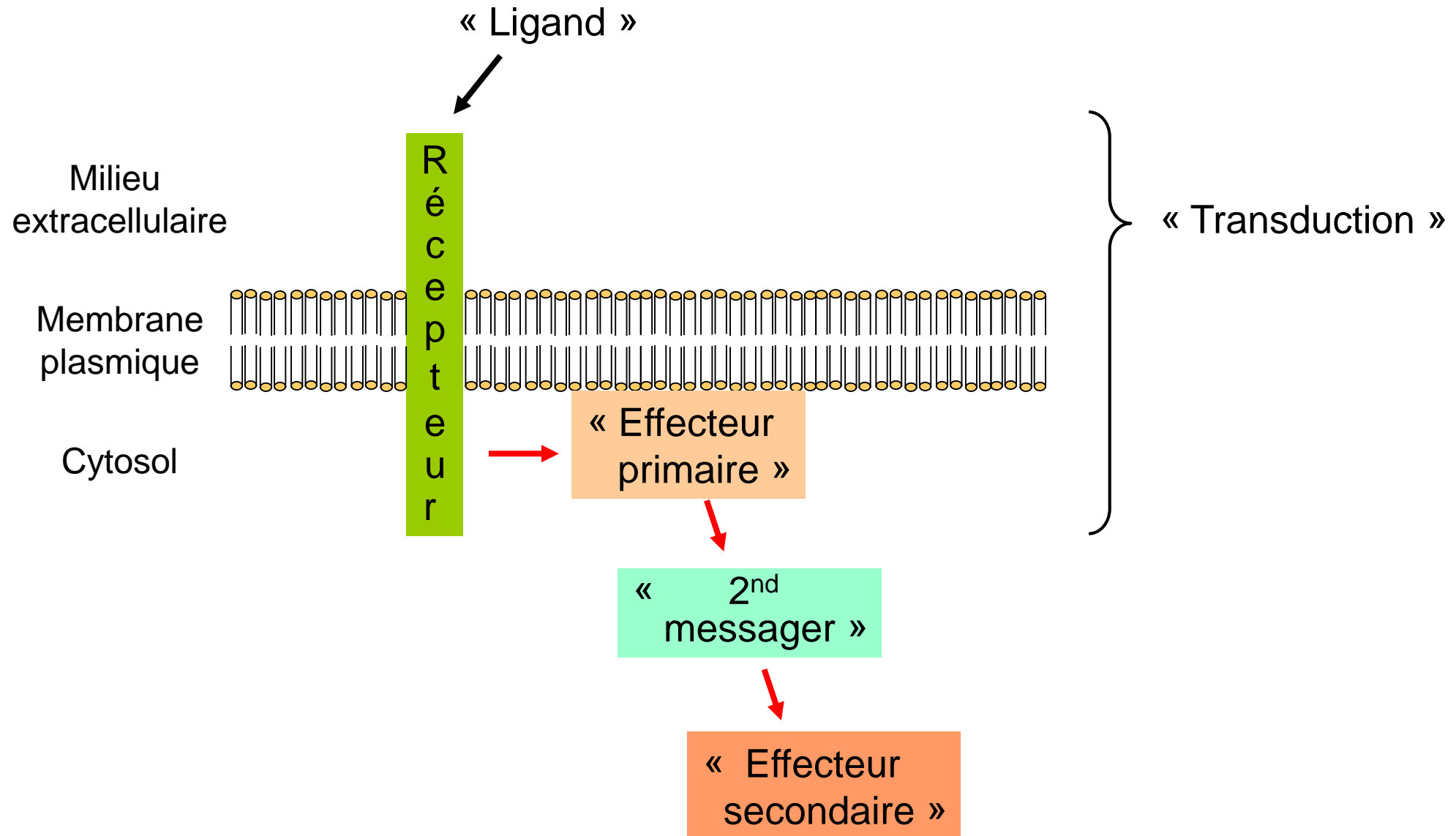
# Nature physique et/ou diffusible d'une communication ?



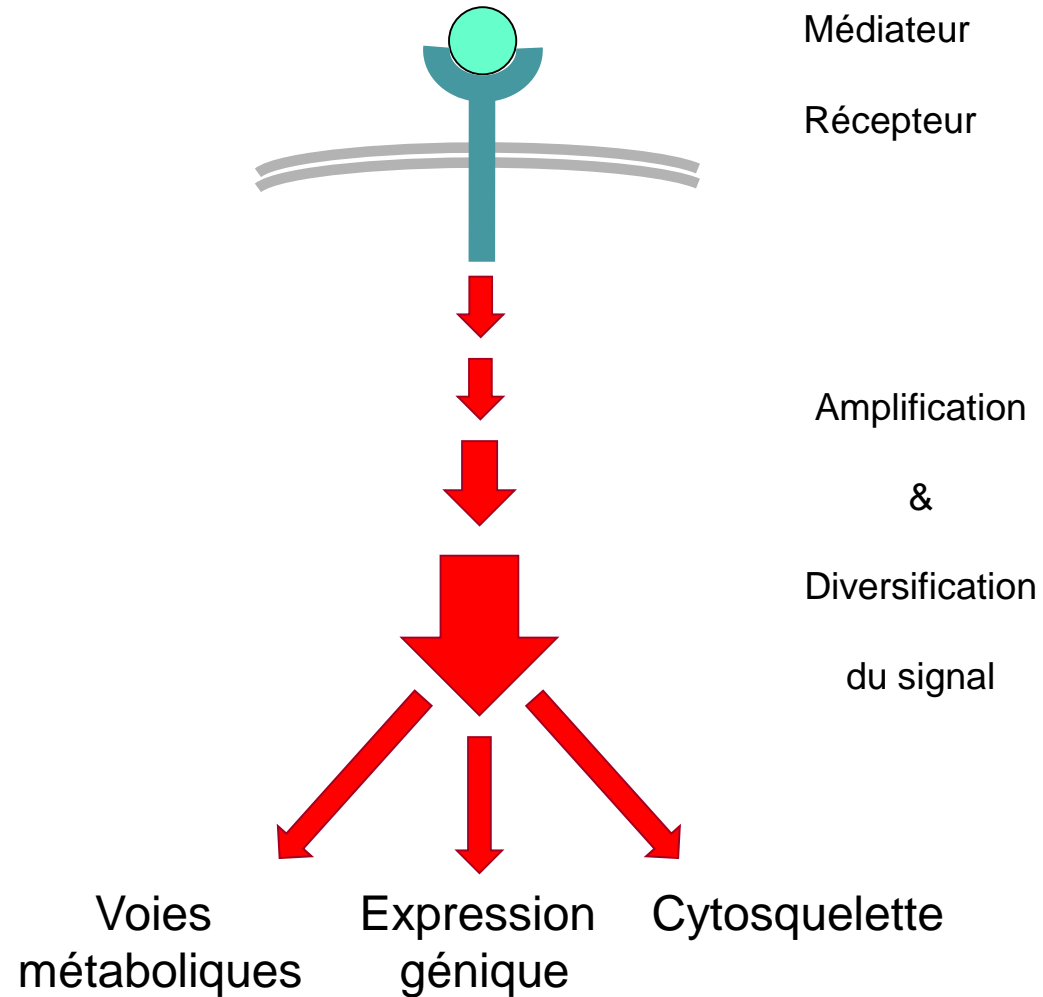
# Les structures de réception des signaux diffusibles



# Généralités sur les récepteurs membranaires



# Généralités sur les récepteurs membranaires



# Généralités sur les récepteurs membranaires



Ehrlich, 1910 : « Pour qu'une substance puisse agir, elle doit se fixer »

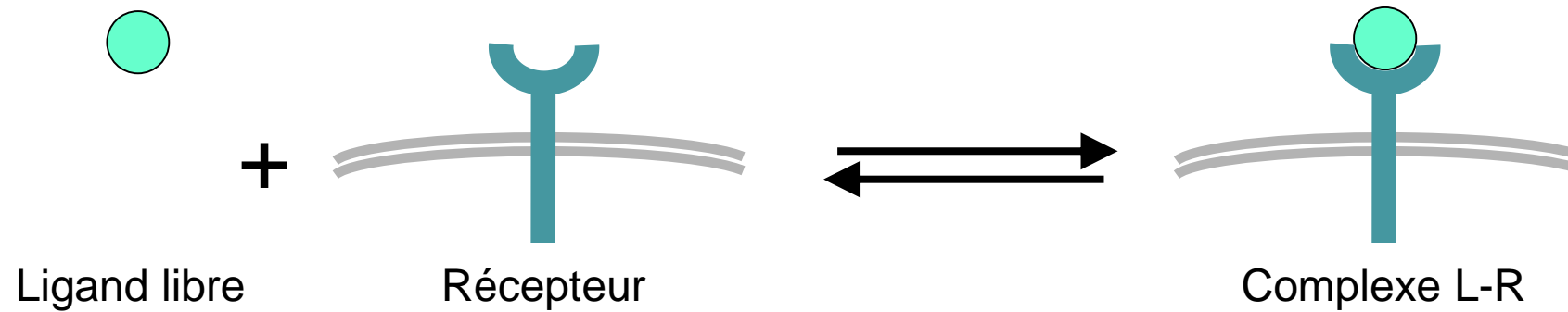
R membranaires : protéines membranaires intrinsèques  
reconnaissant des molécules hydrophiles  
(peptides, protéines...)

3 Domaines :

- Extracellulaire
  - hydrophile (glycosylé)
  - site de reconnaissance & fixation spécifique du ligand
- Transmembranaire
  - Séquence(s) hydrophobe(s)
- Intracellulaire
  - Domaine fonctionnel (Transduction)

Mono / multimère

# Interaction ligand-récepteur



Liaison de faible énergie

L. hydrogène

L. Van der Waals

L. ioniques

L. hydrophobes

Grand nombre

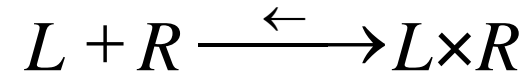
Sensibles l'environnement (pH, ions...)

# Interaction ligand-récepteur



Réversible

- Haute affinité



- Spécificité

$$K_d = \frac{[L][R]}{[L \times R]} \leq 10^{-8} M$$

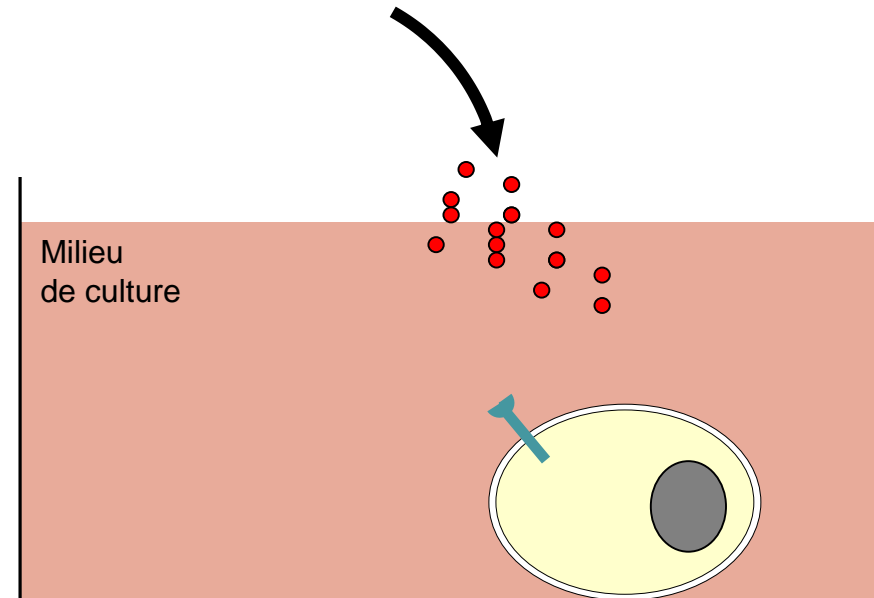
- Capacité limitée

# Interaction ligand-récepteur



## Méthode d'étude

1. Liaison du ligand radio-marqué
2. Lavage
3. Quantification du ligand fixé



# Purification des récepteurs

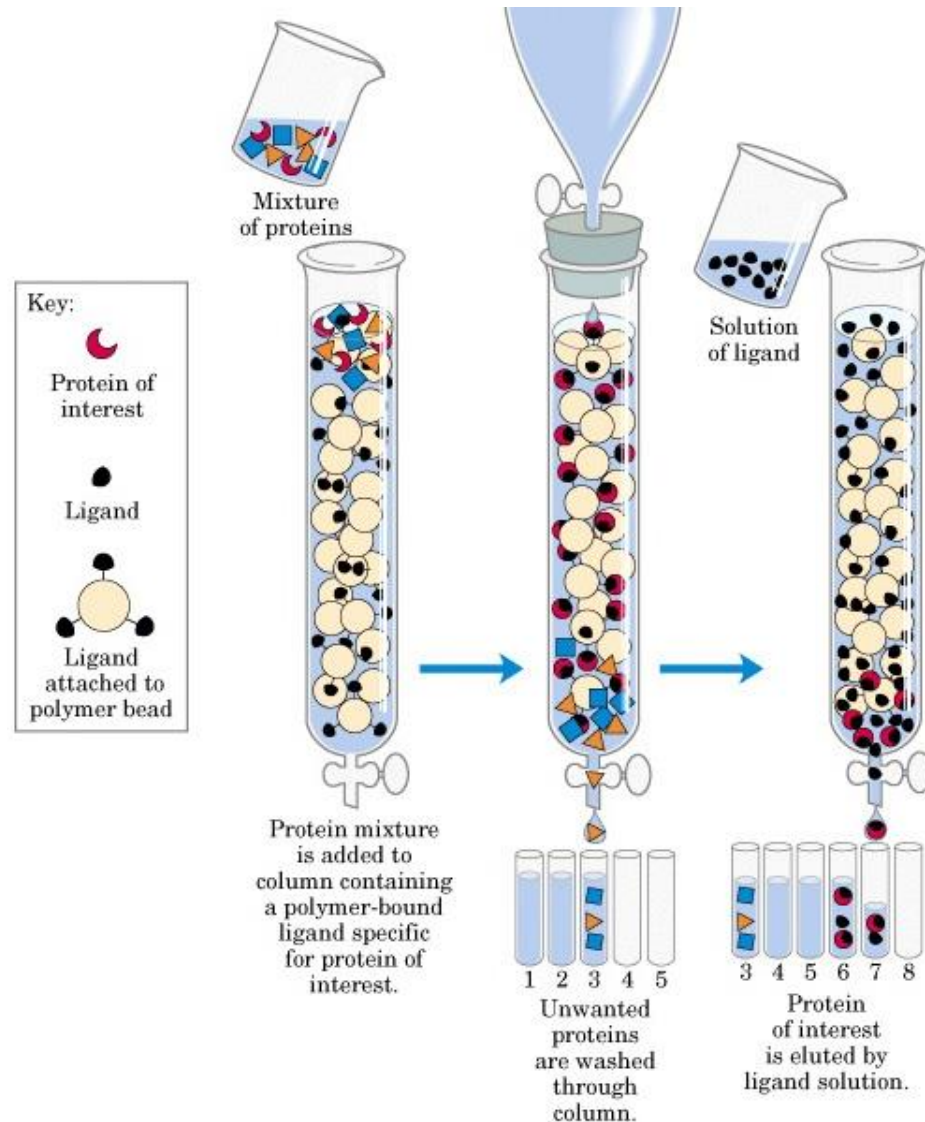


Purification difficile car

- concentration basse
- protéines membranaires



# Purification des récepteurs



## Chromatographie d'affinité

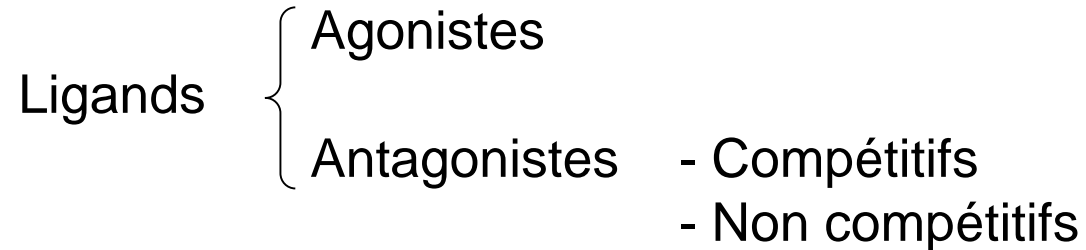
- Support solide  
+ ligand spécifique  
(agoniste / antagoniste)
- R retenu par liaison au ligand
- R élué par ligand en excès  
(ou pH, force ionique)

# Ligands, agonistes, antagonistes



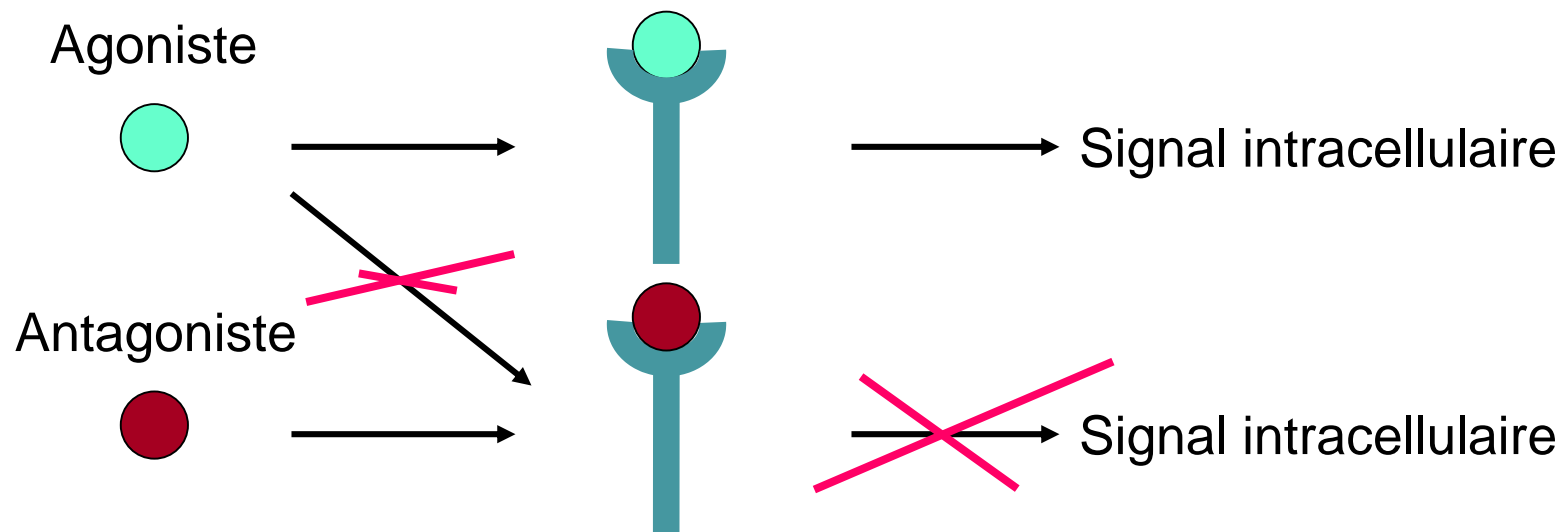
Le Penseur, Auguste Rodin,

# Ligands, agonistes, antagonistes

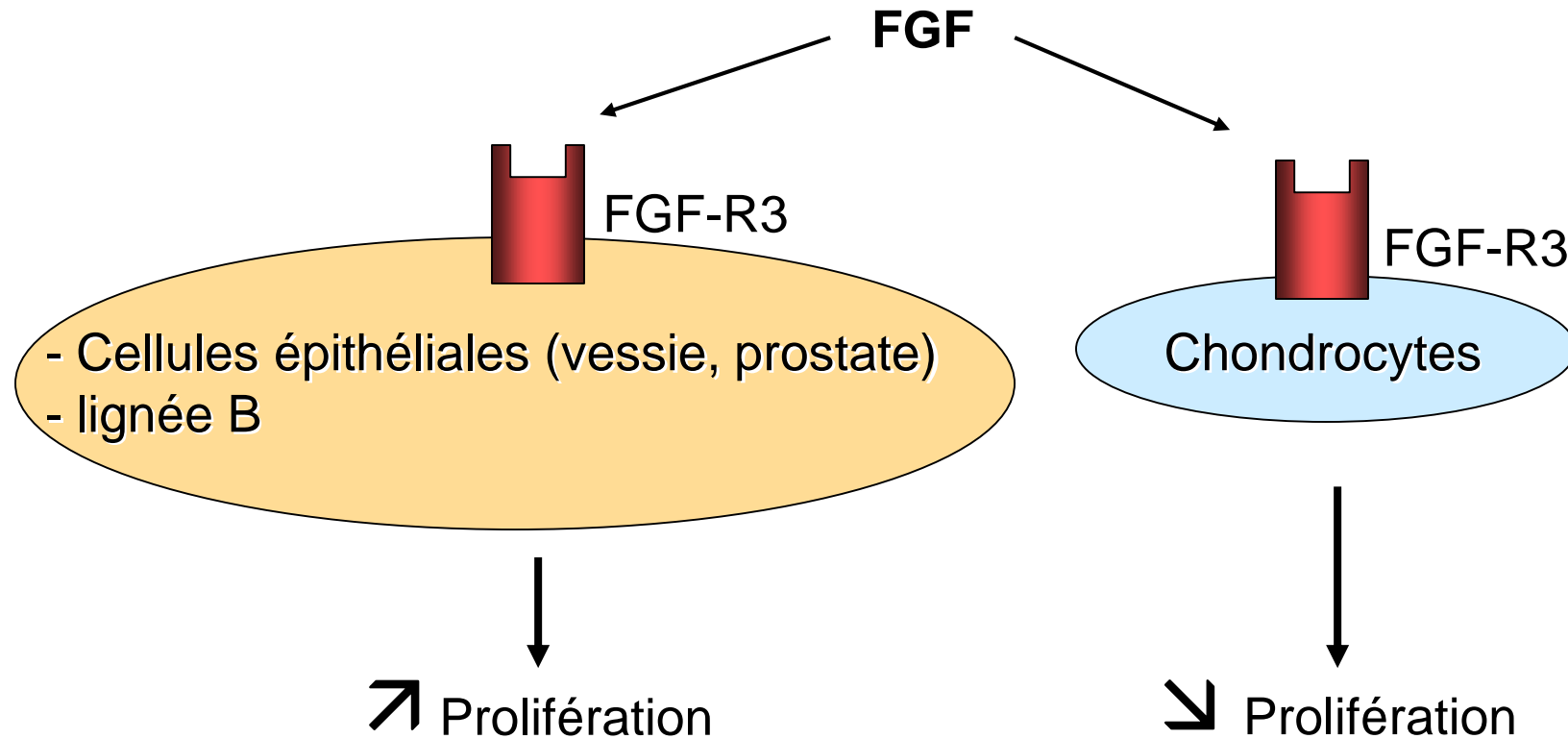


« Agent qui se lie à un récepteur spécifique en induisant son activation »

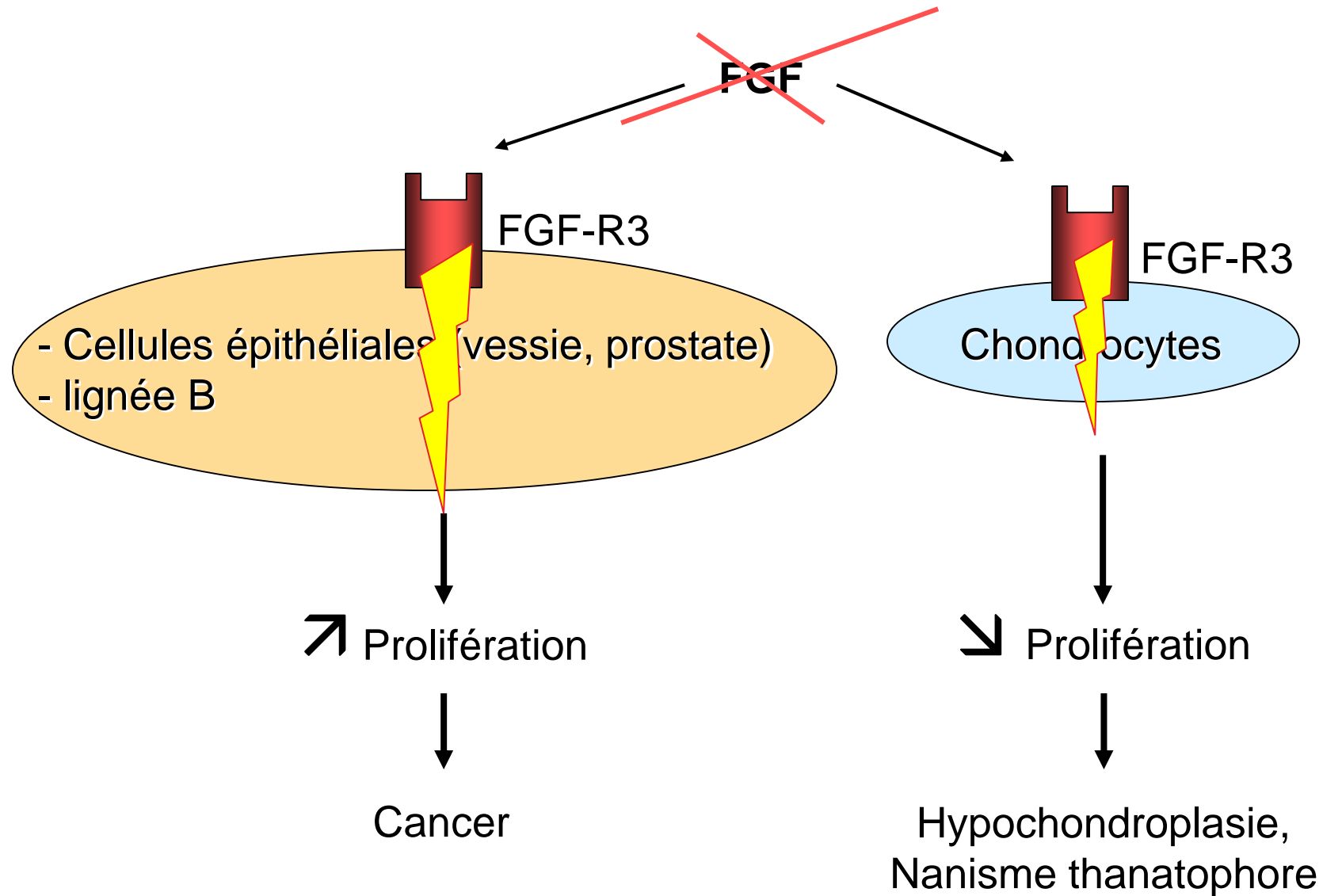
« Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer son activation mais qui peut bloquer l'action d'un médiateur agoniste »



# Ligands, agonistes, antagonistes



# Ligands, agonistes, antagonistes



FGF: *Fibroblast Growth Factor* / Facteur de croissance des fibroblastes

# Ligands, agonistes, antagonistes

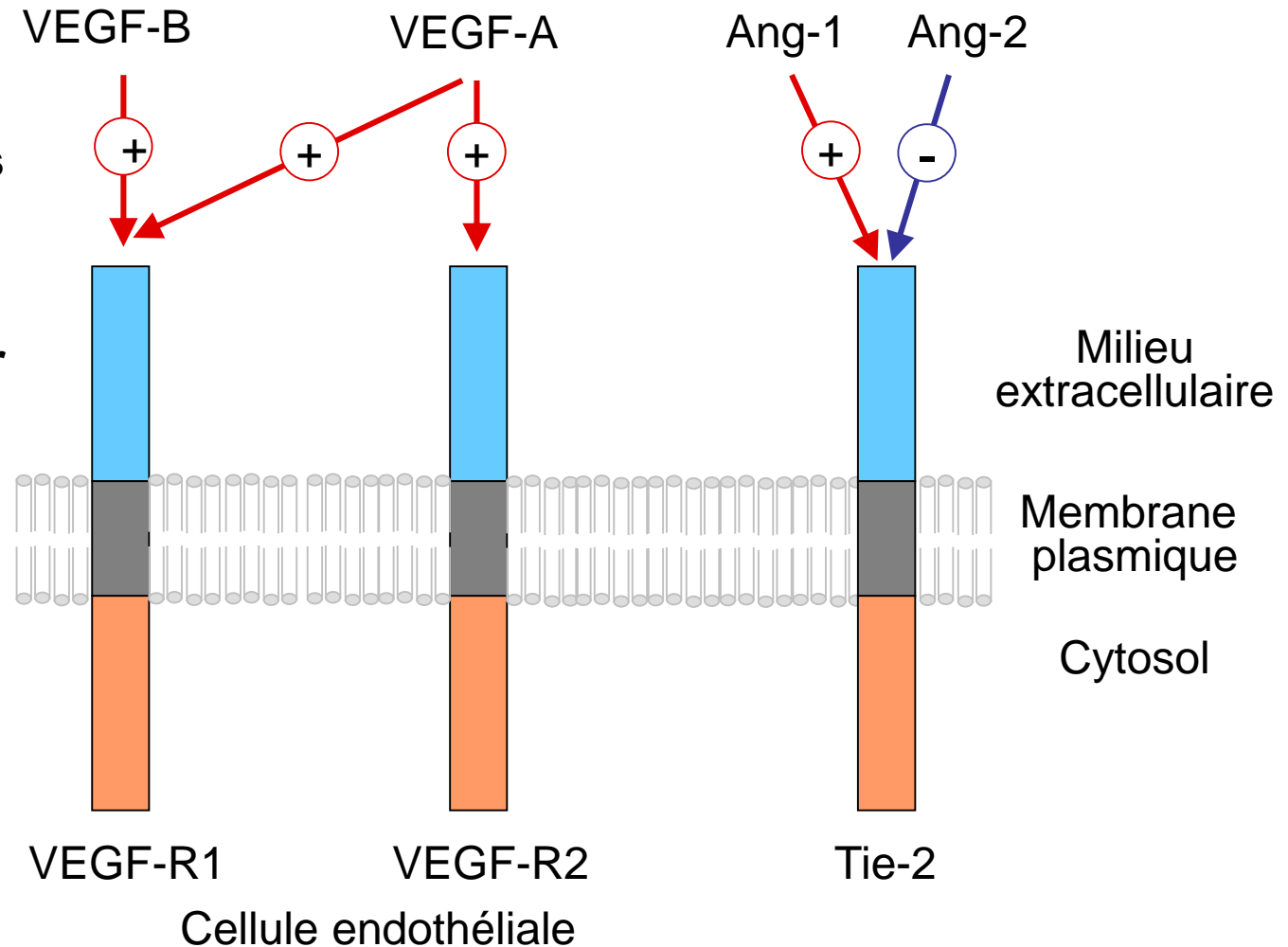


## Exemples

1 ligand  $\rightarrow$  x récepteurs

&

x ligands  $\rightarrow$  1 récepteur



# Ligands, agonistes, antagonistes

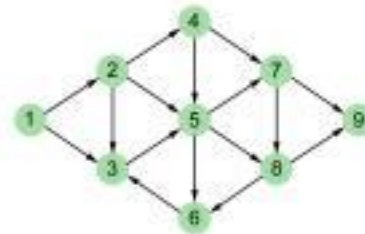


1 récepteur  $\rightarrow$  plusieurs ligands

1 ligand  $\rightarrow$  plusieurs récepteurs

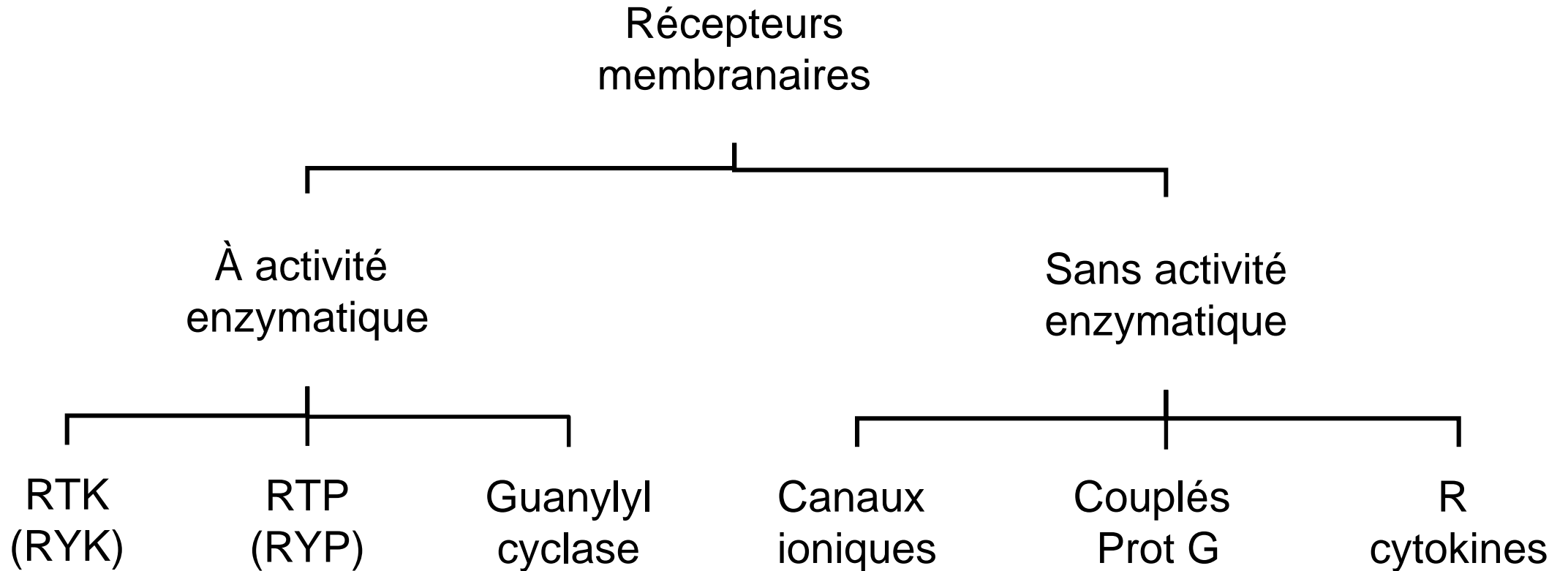
1 ligand + 1 récepteur  $\rightarrow$  plusieurs effets (cellules)

Effet cellulaire =  $F$  (récepteur, ligand, type cellulaire)



Sans oublier les interactions entre les voies de signalisation !!!

# Récepteurs membranaires



# Messages essentiels du cours

- Les cellules émettent des molécules de signalisation.
- Ces molécules contribuent différents modes de communication.
- Les cellules cibles sont sensibles à ces signaux, grâce à des récepteurs.

# Mentions légales

---

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.