

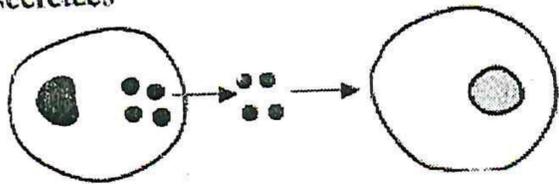
La communication intercellulaire

1. Les stratégies de la communication cellulaire

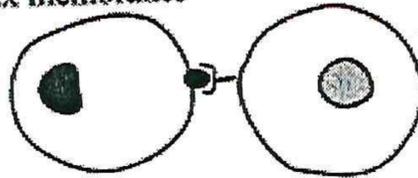
Chez les animaux, les cellules sont censées communiquer de trois façons (Fig. 7.1) :

- *Les messagers chimiques*: les cellules envoient des signaux sous forme de messagers chimiques spécifiques que la cellule cible convertit en une réaction biochimique. Les cellules signalisatrices peuvent influencer simultanément de nombreuses cellules par des messagers chimiques de sorte à permettre une réaction coordonnée dans le temps dans un organisme.
 - *Les jonctions communicantes*: La communication entre des cellules voisines est possible via le contact direct sous forme de jonctions communicantes. Les jonctions communicantes sont des canaux qui connectent deux cellules adjacentes pour autoriser l'échange direct de métabolites et de molécules de signalisation entre les cellules.
 - *Les interactions cellule-cellule via des protéines de surface*: Une autre forme de communication directe entre les cellules est réalisée à l'aide de protéines de surface. Dans ce processus, une protéine de la surface cellulaire se lie de manière spécifique à une protéine complémentaire sur l'autre cellule. Comme conséquence de la formation du complexe, une chaîne de signalisation intracellulaire est activée pour initier des réactions biochimiques dans les cellules impliquées dans ce type d'interaction.
- Un autre mécanisme de communication intercellulaire repose sur des processus électriques. La conduction des impulsions électriques par les cellules nerveuses est basée sur des variations du potentiel membranaire. La cellule nerveuse utilise ces variations pour communiquer avec d'autres cellules au niveau des synapses (terminaisons nerveuses). Il est essentiel, pour ce type de communication intercellulaire, que les signaux électriques soient transformés en signaux chimiques.

a) Transmission indirecte d'un signal par l'intermédiaire de substances chimiques sécrétées



b) Transmission directe d'un signal par l'intermédiaire de molécules liées aux membranes



c) Transmission directe d'un signal via des jonctions communicantes

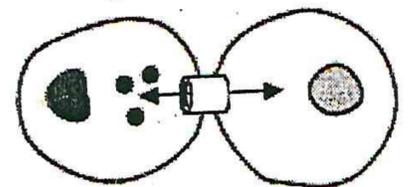


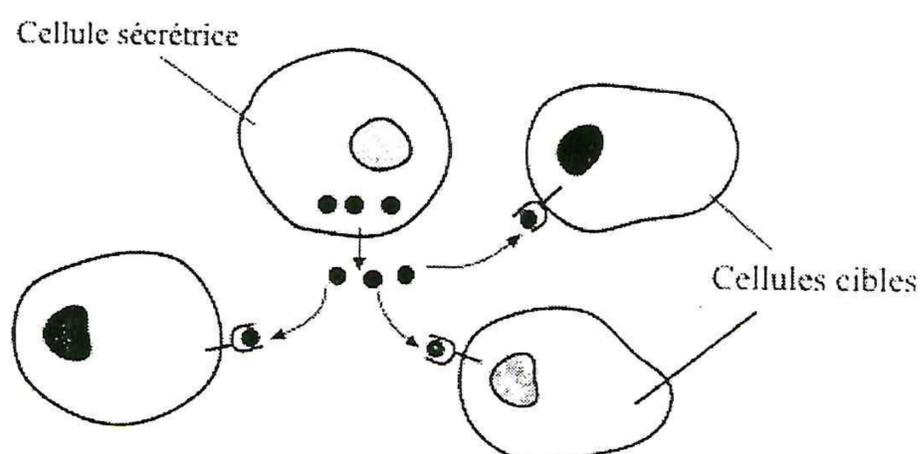
Figure 7.1

La communication par des molécules extracellulaires sécrétées peut être subdivisée en 3 types en fonction de la distance d'action du signal : endocrine, paracrine et autocrine (Fig. 7.2):

- Dans la communication paracrine, les molécules informatives libérées par une cellule n'affectent que les cellules cibles se trouvant dans l'environnement immédiat. Ces médiateurs chimiques locaux ne peuvent pas agir sur de grandes distances car ils sont rapidement captés et détruits par les cellules. Dans la communication autocrine, les cellules répondent aux substances qu'elles libèrent elles-mêmes.

- Dans la communication endocrine, des cellules endocrines spécialisées sécrètent des hormones qui circulent dans le sang pour agir sur des cellules cibles dispersées dans l'organisme.
- La conduction de l'influx électrique d'une cellule nerveuse à une autre ou d'une cellule nerveuse à une cellule musculaire (induisant ou inhibant la contraction musculaire) se fait par communication paracrine. La communication est dans ce cas réalisée grâce à des neurotransmetteurs et neurohormones

a) Médiateur chimique local

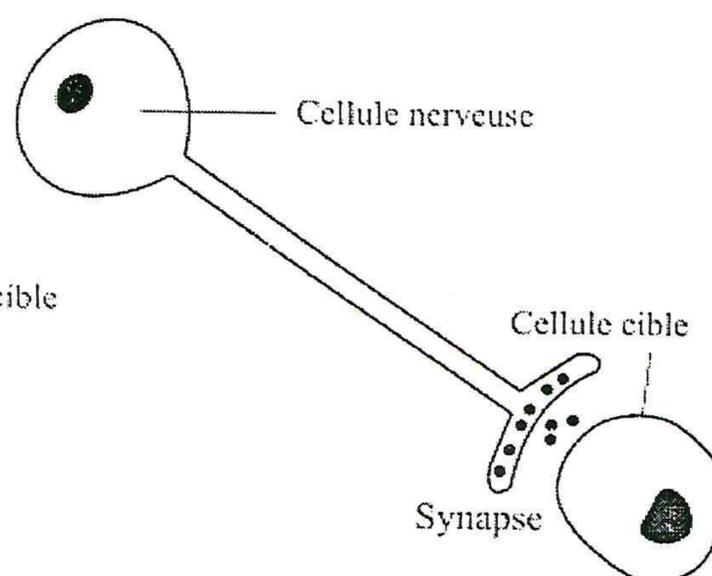
Transmission paracrine

Transmission autocrine

Cellule sécrétrice-cible



c) Neurotransmetteur: Transmission nerveuse



b) Hormone : Transmission endocrine

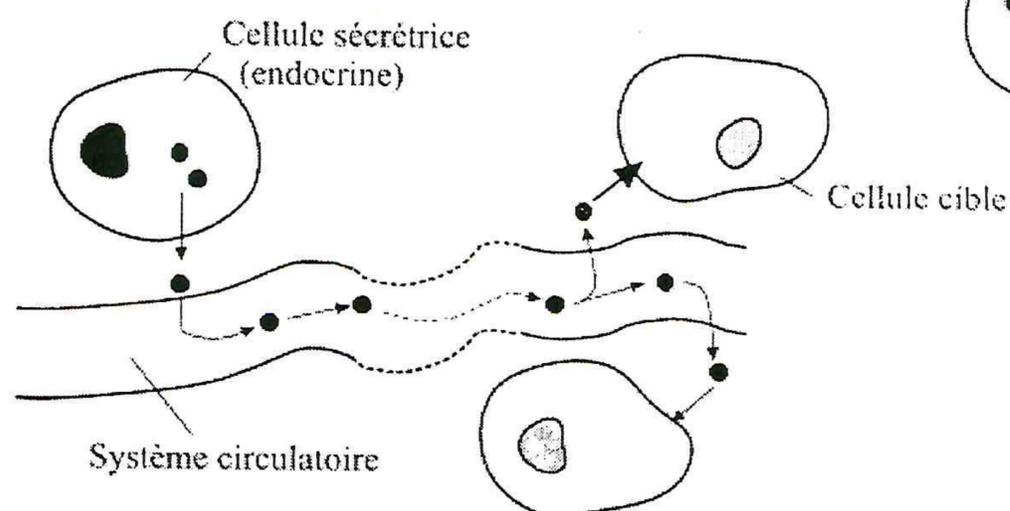


Figure 7.2

La transduction du signal intercellulaire affecte presque toutes les réactions physiologiques. Elle assure que toutes les cellules d'un type particulier reçoivent et transforment le signal. De cette manière, les cellules de même type réagissent de manière synchronisée au signal. Une autre fonction des voies de signalisation est de coordonner le **flux des métabolites** entre les cellules de divers types.

Chez les organismes supérieurs, les voies de signalisation intercellulaires ont une tâche importante dans la **coordination** et la **régulation de la division cellulaire**. Les voies assurent que les cellules se divisent de manière synchrone et, si nécessaire, d'arrêter la division et d'entrer dans un état de repos. La communication cellulaire est d'une grande importance dans la **différenciation** et le **développement** d'un organisme. Le développement d'un organisme est basé sur des programmes génétiques qui utilisent toujours des voies de signalisation inter- et intracellulaires. Les molécules de signalisation produites par une cellule influencent et modifient la fonction et la morphologie d'autres cellules dans l'organisme.

Les voies de signalisations sont également critiques dans les processus de **l'information sensorielle**. Les stimuli externes, comme les signaux optiques et acoustiques, le stress, les gradients de nutriment et ainsi de suite, sont captés par les cellules sensorielles et transmises à d'autres cellules de l'organisme via des voies de signalisation.

2. *Les mécanismes de la communication intercellulaire*

Dans la communication entre les cellules d'un organisme, les signaux (messagers chimiques, signaux électriques) sont produits dans des cellules spécialisées. La fonction de ces cellules de produire des signaux est elle-même régulée de sorte que le signal est uniquement produit à la suite d'un stimulus particulier. De cette manière, les voies de signalisation peuvent être couplées à d'autres voies et coordonnées. La communication intercellulaire est en jeu plusieurs étapes (Fig. 7.3):

- La formation d'un signal dans la cellule productrice du signal à la suite d'une stimulation externe
- Le transport du signal jusqu'à la cellule cible
- La réception du signal et son décodage dans la cellule cible
- La transformation du signal en une réaction biochimique ou électrique dans la cellule cible (transduction)
- L'interruption du signal

Une cellule cible reçoit le signal dans le cadre de la communication intercellulaire et le transmet à des voies intracellulaires. Les voies de signalisation intracellulaires sont caractérisées par les paramètres suivants:

- La nature du stimulus externe
- Le mécanisme de réception du signal
- Le mécanisme de transmission et d'interruption du signal
- La nature de la réaction biochimique induite dans la cellule cible
- La somme de ces réactions détermine la réponse de la cellule cible

Les constituants de la transduction du signal intracellulaire sont des protéines et de petites molécules messagères (Fig. 7.4). Un signal entrant est passé du récepteur vers des protéines placées en aval qui, elles-mêmes, ont d'autres protéines comme partenaires dans la cascade de signalisation. De cette manière, d'autres protéines de signalisation sont recrutées pour agir dans une chaîne de signalisation. Les protéines participantes peuvent être des enzymes ou bien elles agissent comme des connecteurs pour recruter d'autres protéines dans la voie de signalisation. Ce dernier type de protéines est **protéines adaptatrices**.

Figure 7.3

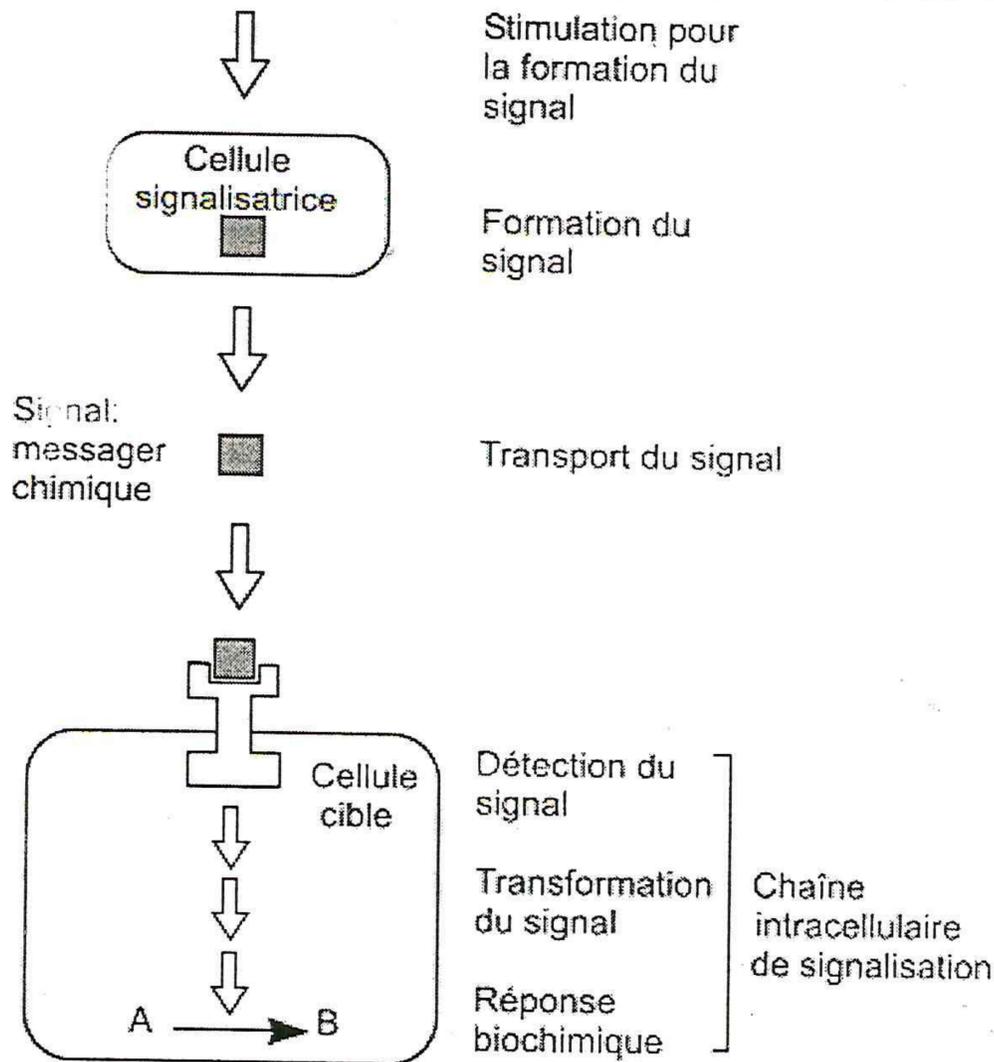
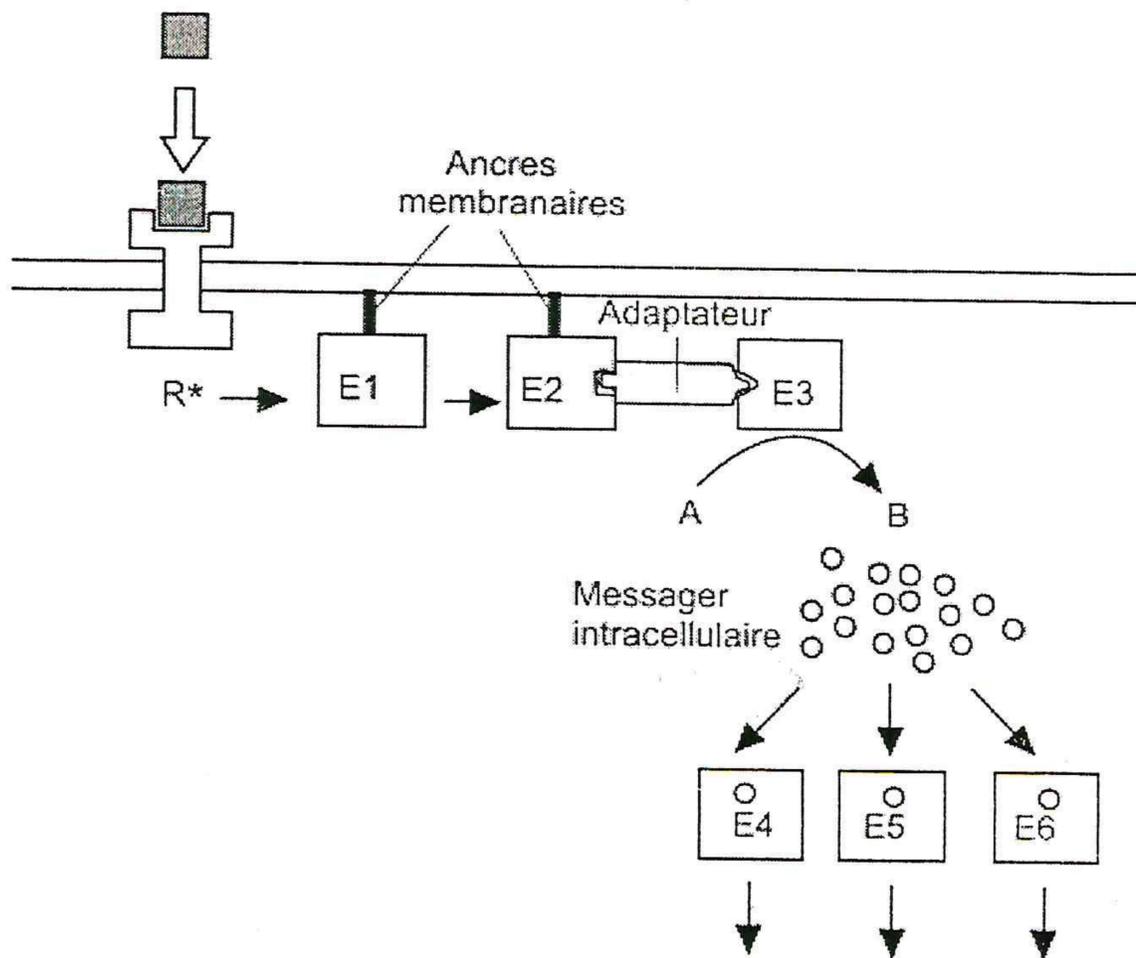


Figure 7.4



3. Spécificité des récepteurs et des effecteurs

La réponse cellulaire à une molécule informative (molécule de signalisation) extracellulaire dépend de sa fixation à un récepteur de nature protéique localisé sur la surface de la cellule cible ou dans son noyau ou cytosol. Les récepteurs sont capables de reconnaître et de fixer spécifiquement les molécules informatives

sur la base de leur structure chimique. La reconnaissance et la fixation sont gouvernées par les mêmes principes et les mêmes interactions non covalentes lors de la fixation d'un substrat par une enzyme, principalement les liaisons hydrogène, les interactions électrostatiques, les interactions de van der Waals et les interactions hydrophobes. Les molécules informatives se fixent à leurs récepteurs avec une affinité plus grande que celle observée entre une enzyme et son substrat.

La plupart des signaux chimiques agissent finalement sur les cellules cibles soit en altérant la propriété ou la vitesse de synthèse des protéines existantes, soit en déclenchant la synthèse de nouvelles protéines. Dans les différentes cellules cibles, la même molécule informative affecte souvent différents récepteurs et a, de ce fait, des effets différents.

Dans d'autres cas, différents complexes récepteur-ligand peuvent induire la même réponse cellulaire dans certains types de cellules. Dans beaucoup de cas, les mêmes molécules informatives se fixent à des récepteurs protéiques identiques et produisent des réponses très différentes au niveau des cellules cibles différentes.

Si un récepteur donné ne reconnaît qu'une seule molécule informative naturelle, il peut exister en revanche, dans un organisme, plusieurs types de récepteurs pour une même molécule informative. (Tab. 1).

Tab. 1. Exemples de récepteurs classiques.

Type	Sous-type	Transmetteur endogène	Canal ionique	Second messenger
Cholinergique	Nicotinique,	Acétylcholine	+	-
	Muscarinique (M1-M5)	Acétylcholine	+	+
Adrénargique	α 1, α 2,	Adrénaline et	+	+
	β 1- β 4	noradrénaline	-	+
GABA	A	GABA	+	-
	B	GABA	?	+
Acides aminés	NMDA, kainate,	Glutamate ou aspartate	+	?
Opiode	μ , μ 1, κ , δ , ϵ , τ	Enképhalines	+	+
Sérotinine	5-HT1-5-HT7	Sérotinine	-	+
Dopamine	D1-D4	Dopamine	-	+
Purinergique	A1-A3	Adénosine	-	+
Glycine	-	Glycine	+	-
Histamine	H1-H4	Histamine	-	+
Insuline	-	Insuline	-	+
Glucagon	-	Glucagon	-	+
ACTH	-	ACTH	-	+
Stéroïdes	-	plusieurs	-	spécial

GABA : acide γ -aminobutyrique ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate ; 5-HT : 5-hydroxytryptamine

4. Classification des molécules informatives

Les molécules informatives peuvent être réparties en trois grandes catégories :

1. Les petites molécules lipophiles qui diffusent à travers la membrane plasmique et interagissent avec des récepteurs intracellulaires. Les hormones de ce type incluent les hormones stéroïdes (cortisol, aldostérone, œstrogènes, progestagènes et androgènes), la vitamine D, la thyroxine et les rétinoïdes (l'acide rétinoïque *tout-trans*, vitamine A).
2. Les molécules hydrophiles. Cette grande classe est composée de deux groupes: (a) Des hormones peptidiques dont la taille varie de quelques acides aminés à des composés de la taille des protéines

(insuline, hormone de croissance,...); (b) De petites molécules chargées dérivées des acides aminés et qui fonctionnent comme des hormones et des neurotransmetteurs (adrénaline, histamine,...).

3. Les molécules lipophiles qui se fixent à des récepteurs de surface. Les principales hormones liposolubles qui se fixent à des récepteurs de surface sont les prostaglandines (PGs). Les PGs dérivent de l'acide arachidonique et sont au nombre de 16 molécules différentes réparties en 9 classes chimiques, désignées PGA-PGI. Elles modulent les réponses aux autres hormones et peuvent avoir de profonds effets sur les processus cellulaires.

Une quatrième catégorie comprend de petites molécules inorganiques comme NO, CO et H₂S. Ces molécules ne possèdent pas de récepteurs spécifiques, mais agissent directement à travers des voies de signalisation intracellulaires.

Le tableau 2 résume les principales caractéristiques des hormones stéroïdes, de la thyroxine et des hormones (poly)peptidiques.

Tab. 2. Propriétés caractéristiques des principaux types d'hormones.

Propriété	Stéroïdes	Thyroxine	Peptides et protéines
Régulation de la synthèse par feedback	Oui	Oui	Oui
Stockage de l'hormone préformée	Très peu	Plusieurs semaines	1 jour
Mécanisme de libération	Diffusion à travers la membrane plasmique	Protéolyse de la thyroglobuline	Exocytose des vésicules de stockage
Fixation à des protéines plasmatiques	Oui	Oui	Rarement
Durée de vie dans le sang	Heures	Jours	Minutes
Durée d'action	Heures – Jours	Jours	Minutes à heures
Récepteurs	Cytosoliques ou nucléaires	Nucléaires	Membrane plasmique
Mécanismes d'action	Complexe récepteur-hormone contrôle la transcription et la stabilité des ARNm		Fixation de l'hormone initie la synthèse des seconds messagers cytosoliques et l'activation des protéines kinases

5. Classification des récepteurs de surface

Les différents types de récepteurs de surface (Tab. 7.3) qui interagissent avec des ligands hydrosolubles sont schématiquement représentés sur la figure 7.5. La fixation du ligand à certains récepteurs induit la formation d'un second messenger, tandis que la fixation du ligand à d'autres récepteurs n'a pas cet effet. Les récepteurs de surface peuvent être répartis en 4 classes :

- Les **récepteurs couplés à la protéine G** : la fixation du ligand active une protéine G qui à son tour active ou inhibe une enzyme générant un second messenger, ou bien active ou inhibe un canal ionique entraînant un changement de potentiel.
- Les **récepteurs canaux ioniques ligands-dépendants**: la fixation du ligand modifie la conformation du récepteur de sorte que des ions spécifiques puissent le traverser ; le mouvement ionique résultant altère le potentiel électrique à travers la membrane cellulaire et initie la réponse cellulaire.
- Les **récepteurs "enzymes"**: plusieurs types de récepteurs se placent dans cette catégorie. La fixation du ligand à certains récepteurs active une guanyl cyclase ou une protéine phosphatase. Dans la plupart des cas, la fixation du ligand entraîne la dimérisation et l'activation soit d'une sérine-thréonine kinase soit d'une tyrosine kinase. Ces

récepteurs -souvent appelés récepteurs sérine/thréonine kinase et récepteurs tyrosine kinase sont activés par autophosphorylation créant ainsi des sites de fixation pour plusieurs enzymes cytosoliques.

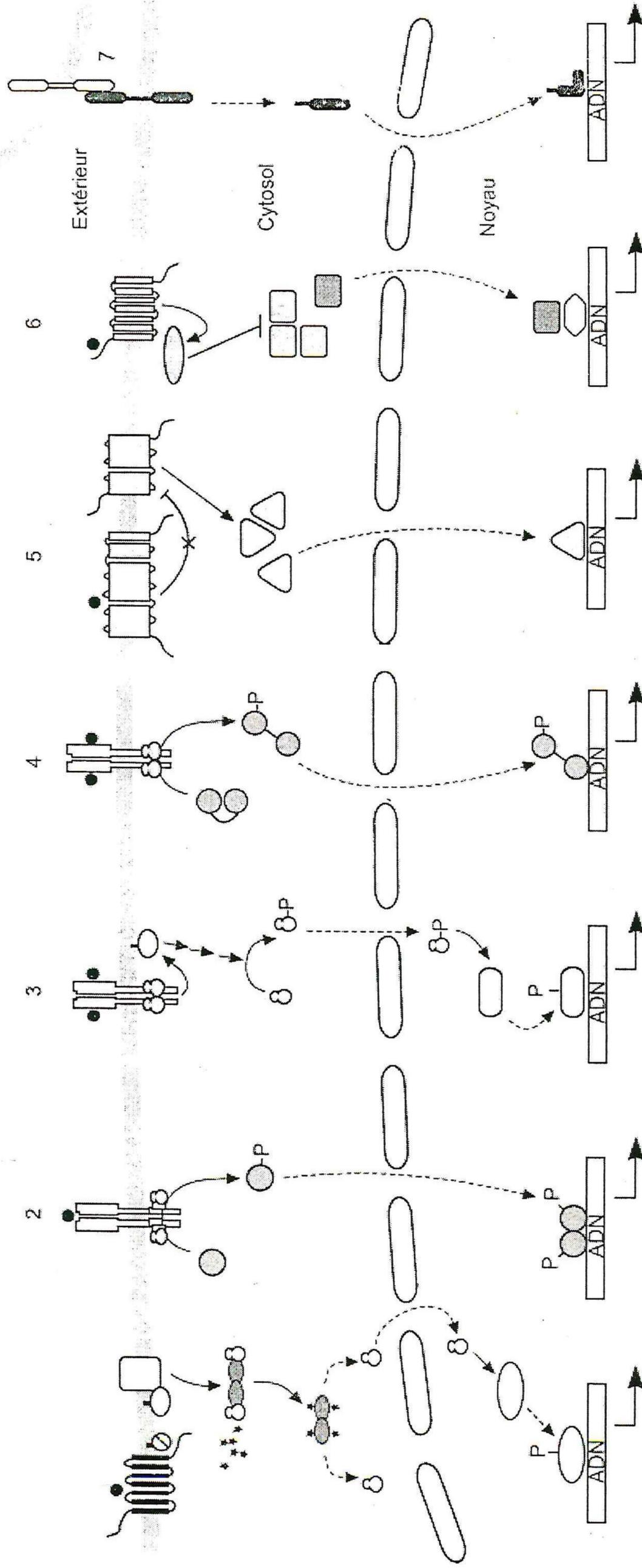
- Les récepteurs associées à une enzyme: ils ne possèdent pas d'activité catalytique mais sont directement associés à des protéines tyrosine kinases cytosoliques. la fixation du ligand entraîne une dimérisation des monomères de récepteur; le récepteur dimérique interagit alors et active une ou plusieurs protéines tyrosine kinases cytosoliques.

Tableau 7.3. Types de récepteurs

Type de récepteur	Structure	Exemples de ligands	Mode d'activation	Exemples de réponses
Intégrines	Chaînes α et β	Molécules de ECM	Changement de conformation	Survie et prolifération des cellules
Molécules d'adhésion cellulaire	Domaines extracellulaire intervenant dans les interactions homo- or hétérophiles	Molécules d'adhésion des cellules	?	Migration, différenciation et prolifération des cellules
Récepteurs tyrosine kinase	Domaines extracellulaires Ig-like, FNIII-like, EGF-like etc., domaine extracellulaire tyrosine kinase	Facteurs de croissance: PDGF, EGF, IGF, FGF, VEGF	Dimérisation	Survie, prolifération et motilité des cellules
Récepteurs des cytokines	Motifs extracellulaires caractéristiques WSXWS; motifs intracellulaires box1, box2, qui interagissent avec les Jak kinases	Interleukines, hormone de croissance, érythropoïétine	Dimérisation	Survie et prolifération des cellules
Récepteurs des antigènes	Plusieurs composants différents transmembranaires avec des domaines Ig-like domaines extracellulaires et des motifs ARAM intracellulaires	Antigènes	Agrégation	Prolifération des cellules
Récepteurs Sérine/thréonine kinase	Domaines extracellulaires riches en cystéine; domaine intracellulaire sérine/thréonine kinase	TGF- β , BMP, activines	Hétérotétramérisation	inhibition de la croissance, différenciation cellulaire, apoptose
Récepteurs couplés à la protéine G	7 domaines transmembranaires	LPA, petits peptides, substances odorantes	Changement de conformation	Prolifération et motilité des cellules
Frizzled-like	7 domaines transmembranaires	Membres de la famille Wnt	?	Détermination cellulaire, prolifération
Patched	12 domaines transmembranaires	Hedgehog	?	Morphogenèse

ECM, matrice extracellulaire; PDGF, facteur de croissance dérivé des plaquettes; EGF, facteur de croissance épidermique; IGF, facteur de croissance insuline-like; FGF, facteur de croissance des fibroblastes; VEGF, facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires; TGF, facteur de croissance transformant; BMP, protéine morphogène de l'os; TNF, facteur nécrosant des tumeurs; LPA, acide lysophosphatidique; Wnt, Wingless- and Int-1-related

Fig. 7.5



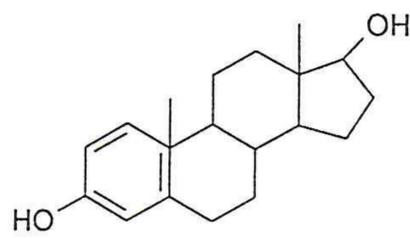
RCPG	Récepteurs des cytokines	Récepteurs tyrosine kinases	Récepteurs TGFβ	Récepteurs Hedgehog (Hh)	Récepteurs Wnt	Récepteurs Notch
Liés à une protéine G qui contrôle l'activité d'une protéine effectrice (ici, adényl cyclase)	Associés avec des JAK kinases cytosoliques	Domaine cytosolique avec une activité tyrosine kinase	Domaine cytosolique avec une activité sérine/thréonine kinase	Ligand Hh relié à la membrane de la cellule signalisatrice par une ancre de cholestérol	Le ligand Wnt palmitylé se lie à un complexe de récepteur à 7 segments transmembranaires	Ligand , Delta, est une protéine transmembranaire sur la cellule signalisatrice
Activent des facteurs cytosoliques ou nucléaire de transcription via plusieurs voies (ici, une voie impliquant la PKA)	Activent les facteurs de transcription cytosolique <u>STAT</u> par phosphorylation	Activent des kinases cytosoliques (ici, MAP kinase) qui se dirigent vers le noyau à l'activer des facteurs de transcription nucléaires par phosphorylation	Activent les facteurs de transcription Smad dans le cytosol par phosphorylation	Contrôle la transformation du facteur de transcription par protéolyse; la fixation de Hh induit la libération à partir de complexes cytosoliques	La libération du facteur de transcription à partir d'un complexe multiprotéique dans le cytosol	Domaine cytosolique de Notch libéré par protéolyse agit en association avec des facteurs de transcription

6. Mécanisme d'action des hormones ayant des récepteurs intracellulaires

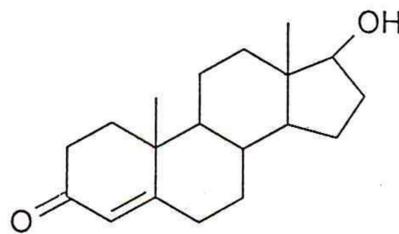
6.1. Les récepteurs intracellulaires

Leur similitude dans la structure et le mode d'action sur la transcription permettent de regrouper ces récepteurs dans la catégorie des facteurs de transcription appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. action sur la transcription. Dans tous les cas, les récepteurs fixent des ligands hydrophobes, parmi lesquels sont les hormones stéroïdes, l'hormone thyroïdienne T3 et les dérivés de la vitamine D et de la vitamine A qui sont connus depuis longtemps comme des régulateurs centraux. Ces hormones jouent un rôle important dans la régulation métabolique, la fonction des organes et les processus de développement et de différenciation.

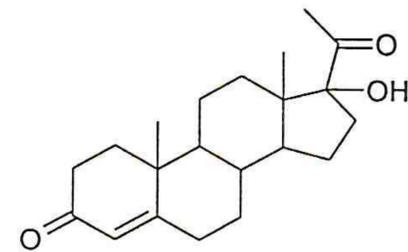
Il a été récemment reconnu que des métabolites lipophiles formés à l'intérieur de la cellule peuvent servir comme ligands aux récepteurs nucléaires. Ces composés incluent les prostaglandines, les leucotriènes, les acides gras, les dérivés du cholestérol, les acides biliaires et les benzoates. Les ligands naturels des récepteurs nucléaires les plus importants sont présentés dans la figure 7.6.



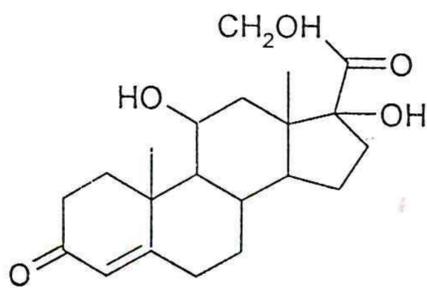
Estradiol



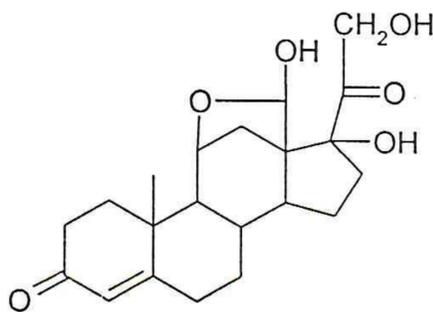
Testostérone



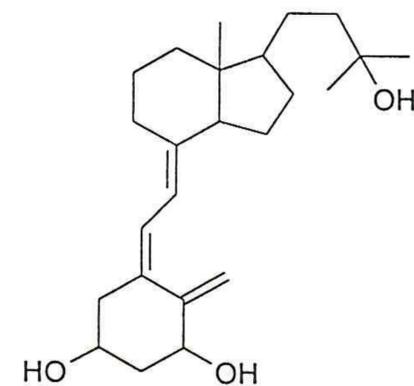
Progesterone



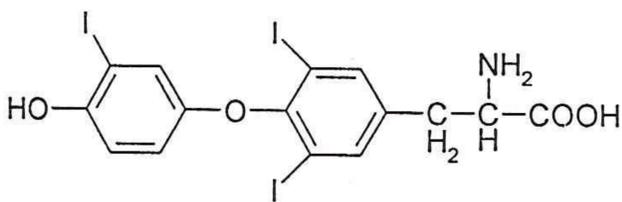
Cortisol



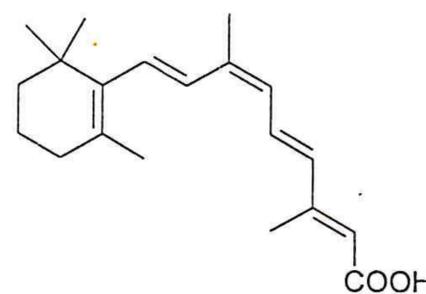
Aldostérone



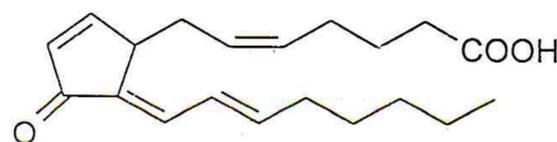
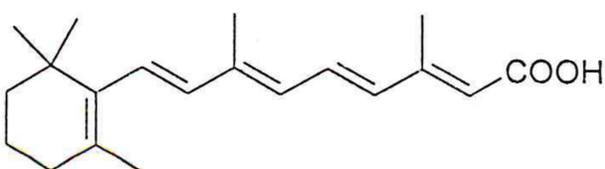
1,25-dihydrocholécalférol (Vit. D3)



3,5,3'-triiodothyronine (T3)



Acide 9-cis-rétinoïque



Acide *tout-trans*-rétinoïque

Fig. 7.6

15-déoxy- Δ 12,14-prostaglandine J₂

Environ 48 récepteurs nucléaires ont été identifiés jusque là, ils sont répartis en trois sous-classes selon leurs ligands correspondants:

- **Récepteurs type I** pour les hormones stéroïdes incluant les progestagènes (récepteur des progestagènes, PR), les oestrogènes (ER), les androgènes (AR), les glucocorticoïdes (GR) et les minéralocorticoïdes (MR). Ces récepteurs sont présents dans le cytosol à l'état libre.
- **Récepteurs type II**: récepteur de l'hormone thyroïde (T₃R), récepteur de la vitamine D₃ (VDR), récepteur des rétinoïdes (RXR) et de l'acide *tout-trans* rétinoïque (RAR), le récepteur des farnésoloïdes (FXR), le récepteur proliférateur du peroxyosome (peroxyosome proliferator activated receptor, PPAR) et le récepteur des chaînes aryles hydrocarbonées (AhR). Ces récepteurs ont plutôt une localisation nucléaire et peuvent être fixés à l'ADN en absence du ligand.
- **Récepteurs type III**: récepteurs orphelins en attente de l'identification de ligands spécifiques. Ces récepteurs ont été identifiés grâce à l'homologie de leurs séquences avec les domaines conservés DBD (DNA-binding domain) et LBD (ligand-binding domain).

Les récepteurs des hormones stéroïdes sexuelles ont une structure d'ensemble très semblable et d'ailleurs également apparentée à celle des autres hormones stéroïdes (corticostéroïdes), de la vitamine D, de l'acide rétinoïque (dérivé métabolique de la vitamine A) et des hormones thyroïdiennes (Fig. 7.7a). La chaîne polypeptidique est structurellement et fonctionnellement subdivisée en 6 domaines:

- Les **domaines A/B** (N-terminal) sont variables en séquence et en longueur.
- Le **domaine C** (C-terminal) de 70-80 acides aminés sert à la fixation de l'ADN et est hautement conservé; il se caractérise par 2 motifs en doigt de zinc.
- Le **domaine D** est supposé représenter une région charnière.
- Le **domaine E** représente le domaine de fixation du ligand. Les autres fonctions de ce domaine sont l'homodimérisation et l'hétérodimerisation, la fixation des agonistes et des antagonistes, la transactivation et la transrépression par la fixation des co-activateurs et co-répresseurs.
- Le **domaine F** sur le C-terminal est variable. C'est à ce niveau que se fixent les protéines hsp et a lieu la dimérisation du récepteur.

Chaque récepteur possède deux régions d'activité transcriptionnelle (AF1, AF2, Fig. 7.7).

Les doigts de zinc C₄ contiennent 3 régions en hélices (I, II, III) (Fig. 7.7b, d). L'hélice I contient la boîte P (proximal box) qui détermine la spécificité de la fixation de l'ADN (moitié de l'élément de réponse). Les hélices II et III forment la boîte D (distal box) et déterminent l'espacement entre les deux moitiés de l'élément de réponse. Quatre résidus cystéines forment une sorte de cage enfermant un atome de zinc.

L'hélice du doigt, stabilisée par l'atome de zinc, s'ajuste dans le sillon de la molécule d'ADN par la boîte P (hélice I) (Fig. 7.7b, d).

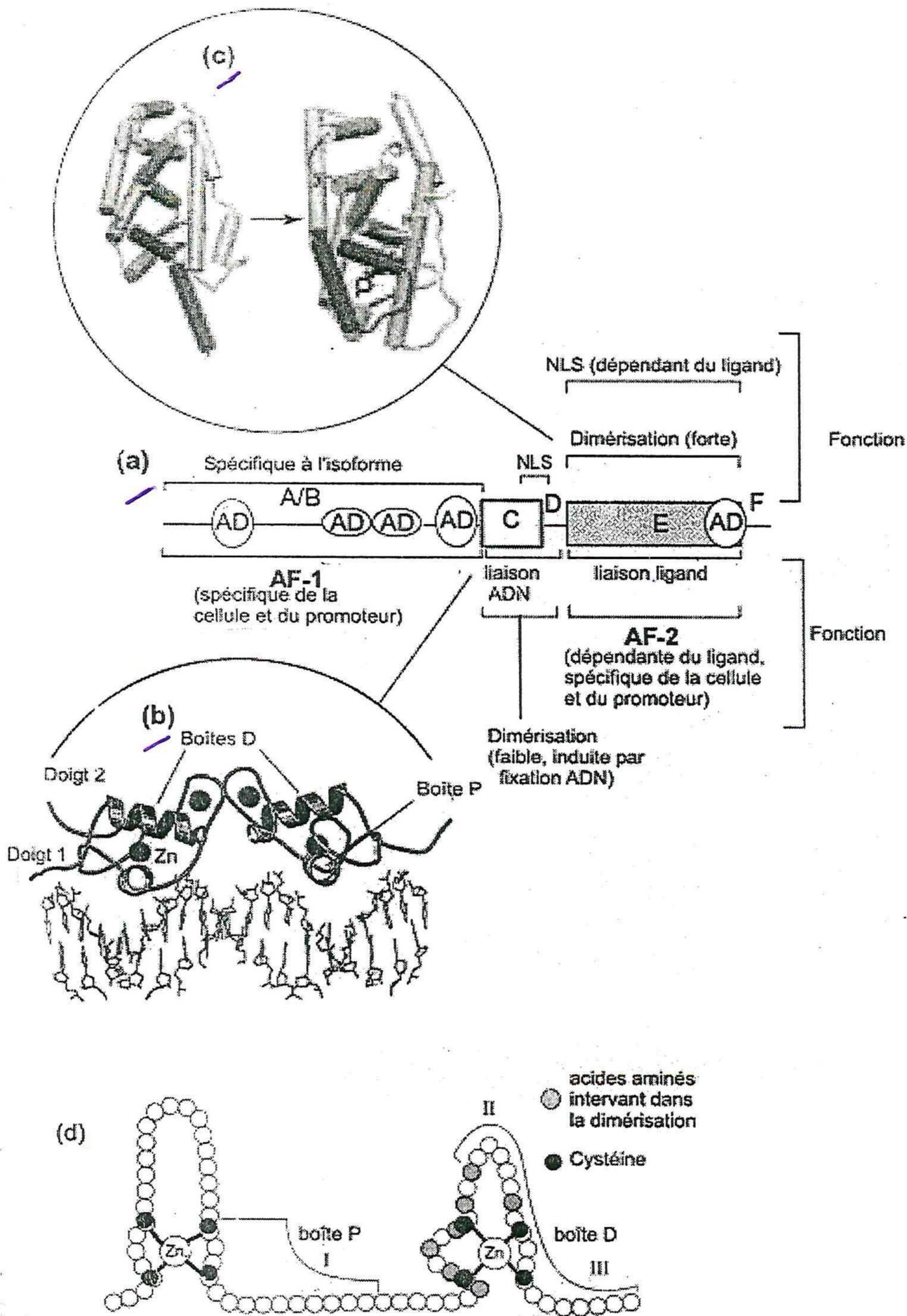


Fig. 7.7. (a) Schéma de l'organisation structurelle et fonctionnelle des récepteurs nucléaires (NRs). Les domaines conservés C (domaine de liaison de l'ADN, DBD) et E (domaine de liaison du ligand, LBD) sont indiqués sous forme de rectangles. Le trait représente les régions divergentes A/B, D et F parmi les NRs. Deux fonctions de transactivation (AF-1 ligand-indépendant, AF-2 ligand-dépendant) sont décrites dans plusieurs NRs. Des domaines d'activation (AD) ont été identifiés. Un domaine de localisation nucléaire (NLS) est présent entre C et E. (b) Dimère DBD du récepteur des œstrogènes en complexe avec l'ADN. (c) Changements de conformation de LBD induits par l'agoniste qui vont permettre la fixation des co-activateurs. (d) Configuration du doigt de zinc C4

6.2. Les éléments de réponse nucléaires

Le domaine DBD des récepteurs reconnaît et se fixe à des séquences spécifiques de l'ADN, appelées **éléments de réponses des hormones (HRE)**. Une caractéristique principale des HREs est leur grande similitude dans leur séquence, les différences résident principalement dans la polarité et l'espacement des séquences. Les HREs sont principalement formés de deux copies d'une séquence hexamère.

La séquence caractéristique des nucléotides des sites de l'ADN formant les éléments de réponse qui fixent les récepteurs des glucocorticoïdes (GRE), des oestrogènes (ERE), de la vitamine D (VDRE) et de l'acide rétinoïque (RARE) a été déterminée pour plusieurs hormones majeures. Les récepteurs des hormones stéroïdes (GR, MR, PR, ER et AR) se lient à l'ADN sous forme d'homodimères et reconnaissent des éléments de réponse palindromiques (Fig. 7.8a). La séquence consensus de GRE, MRE, PRE et ARE est un motif palindromique de 15 bp AGAACA-N₃-TGTTCT. Alors que les récepteurs TR, RAR, VDR, PPAR se fixent à l'ADN sous forme d'hétérodimères liés à RXR (RXR toujours en amont ou côté 5' de HRE). Les éléments de réponse peuvent être des répétitions directes (DR, AGGTCA-N₁₋₅-AGGTCA; Fig. 7.7b), des répétitions éversées (ACTGGA-N₆₋₈-AGGTCA) ou des palindromes inverses (IP, AGGTCA- N_{0,1}-ACTGGA).

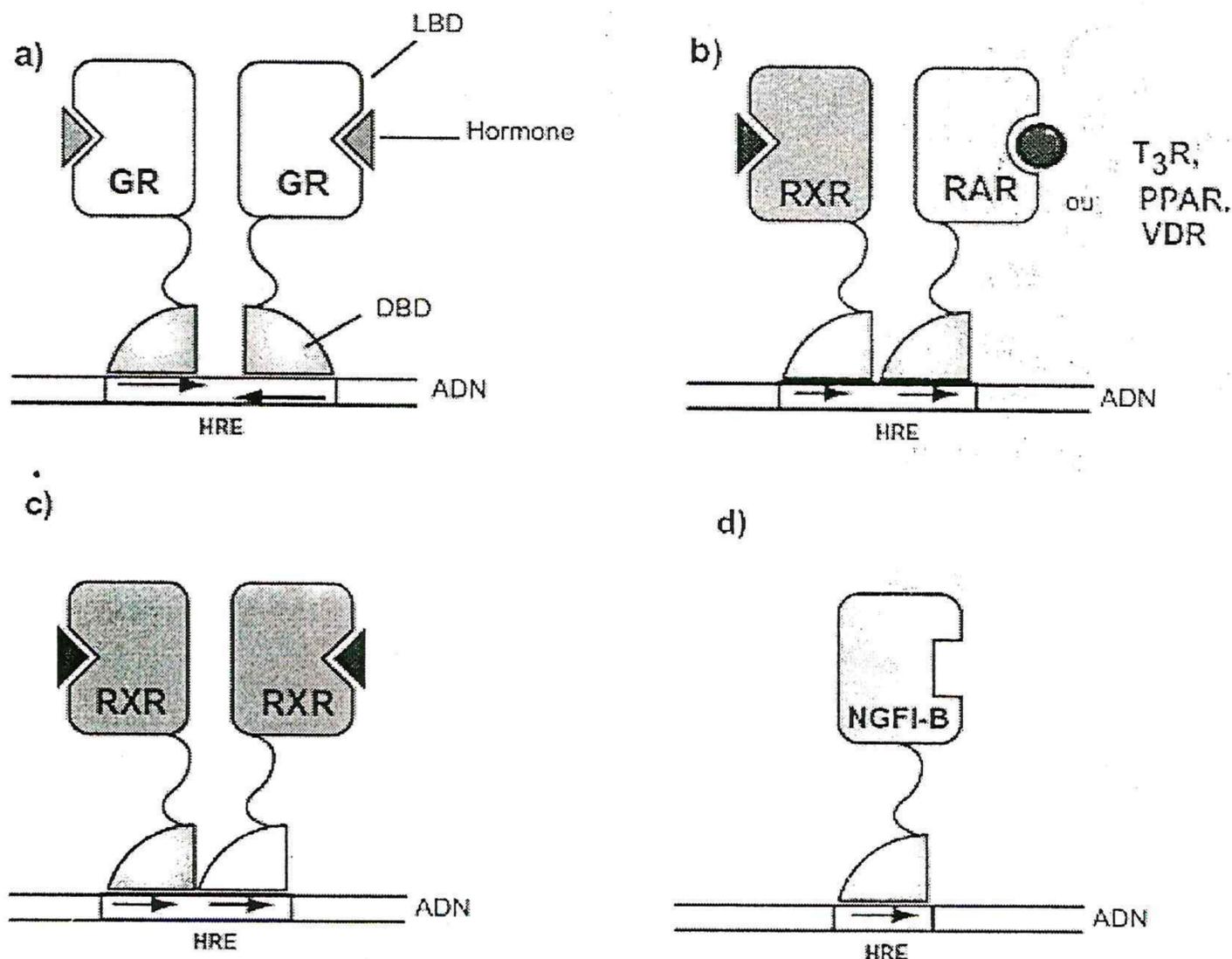


Figure 7.8. Structure oligomérique des récepteurs nucléaires et structure des HREs. Les récepteurs nucléaires peuvent être regroupés en 4 groupes basés sur la structure des récepteurs et des HREs. (a) Fixation d'un récepteur homodimère à un HRE palindromique symétrique. (b) Fixation d'un récepteur hétérodimère à un HRE avec une répétition directe, le côté 5' de HRE est occupé par RXR. (c) Fixation de RXR, comme homodimère à un HRE avec répétition directe. (d) Fixation d'un récepteur monomère à une séquence de reconnaissance asymétrique, NGFI-B ("nerve growth factor induced récepteur") est impliqué dans la régulation des enzymes de biosynthèse des stéroïdes.

6.3. Mécanisme du contrôle hormonal de l'activité cellulaire

La plupart des fonctions des récepteurs nucléaires peuvent être décrites en termes d'activation et de répression. L'activation de la transcription fait intervenir des HREs "positifs"; mais il est maintenant reconnu que les récepteurs nucléaires peuvent réprimer la transcription d'une manière dépendante du ligand. Les HREs "négatifs" fixent le récepteur (GR et T3R) et induisent une régulation négative par le ligand. En plus de l'activation et de la répression dépendantes du ligand, un ensemble de récepteurs nucléaires réprime la transcription basale en absence de ligands lorsqu'ils se fixent à des HREs positifs, rendant ainsi le gène cible silencieux (Fig. 7.9).

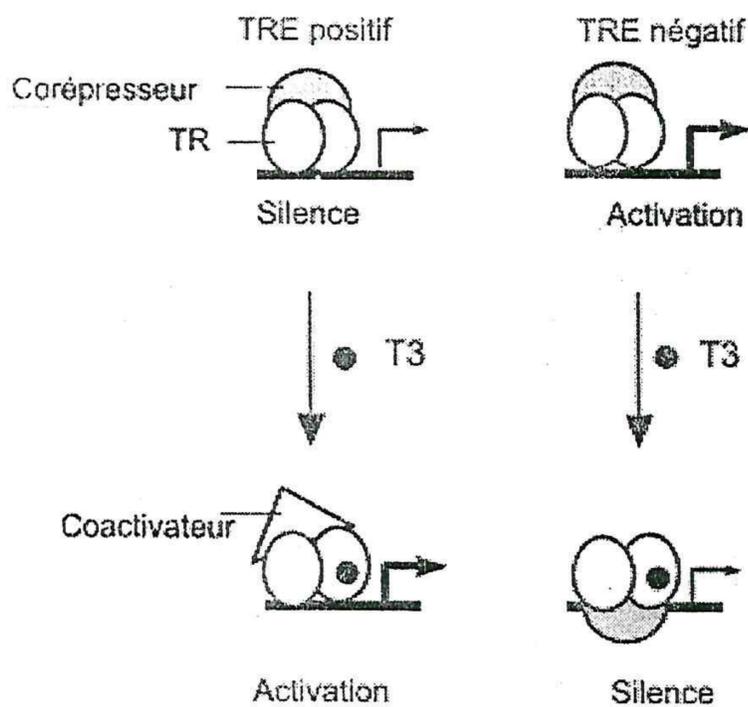


Figure 7.9. Comparaison entre les éléments de réponse de TR (TREs positifs et négatifs). Sur les TREs positifs, la fixation de l'hormone à TR conduit à la dissociation du corépresseur et au recrutement du coactivateur et ainsi à l'activation de l'expression du gène. Alors que sur les TREs négatifs, TR active l'expression du gène en absence du ligand et c'est la fixation de l'hormone qui entraîne la répression du gène.

De multiples interactions protéine-protéine sont impliquées dans la régulation de la transcription par les récepteurs nucléaires. Ces derniers interagissent directement avec :

- Des composants de la machinerie basale de transcription, exemples: TFIIB (facteur de transcription) et TAF (TBP-associated protéine)
- Des co-activateurs et des co-répresseurs de la transcription
- D'autres facteurs de transcription spécifiques

Pour acquérir leur capacité de fixer l'hormone, les récepteurs nucléaires subissent une série de transformations dans lesquelles ils sont amenés dans leur conformation correcte par des chaperones et cochaperones moléculaires. Dans un processus de maturation séquentiel, Hsp70 est supposée être la première à se fixer au récepteur. L'activité de Hsp70 est augmentée par la cochaperone Hsp40 et Hip (Hsp70 interacting protein). Les deux protéines se lient au domaine ATPase de Hsp70 et augmentent l'activité ATPase et l'affinité du substrat pour Hsp70. Hop (Hsp70/Hsp90 organizing protein), une autre cochaperone de Hsp70, BAG-1, fonctionne comme une protéine adaptatrice pour amener un dimère de Hsp90 vers le complexe (Fig. 7.10). Hsp90 procure au récepteur la configuration optimale pour fixer le ligand.

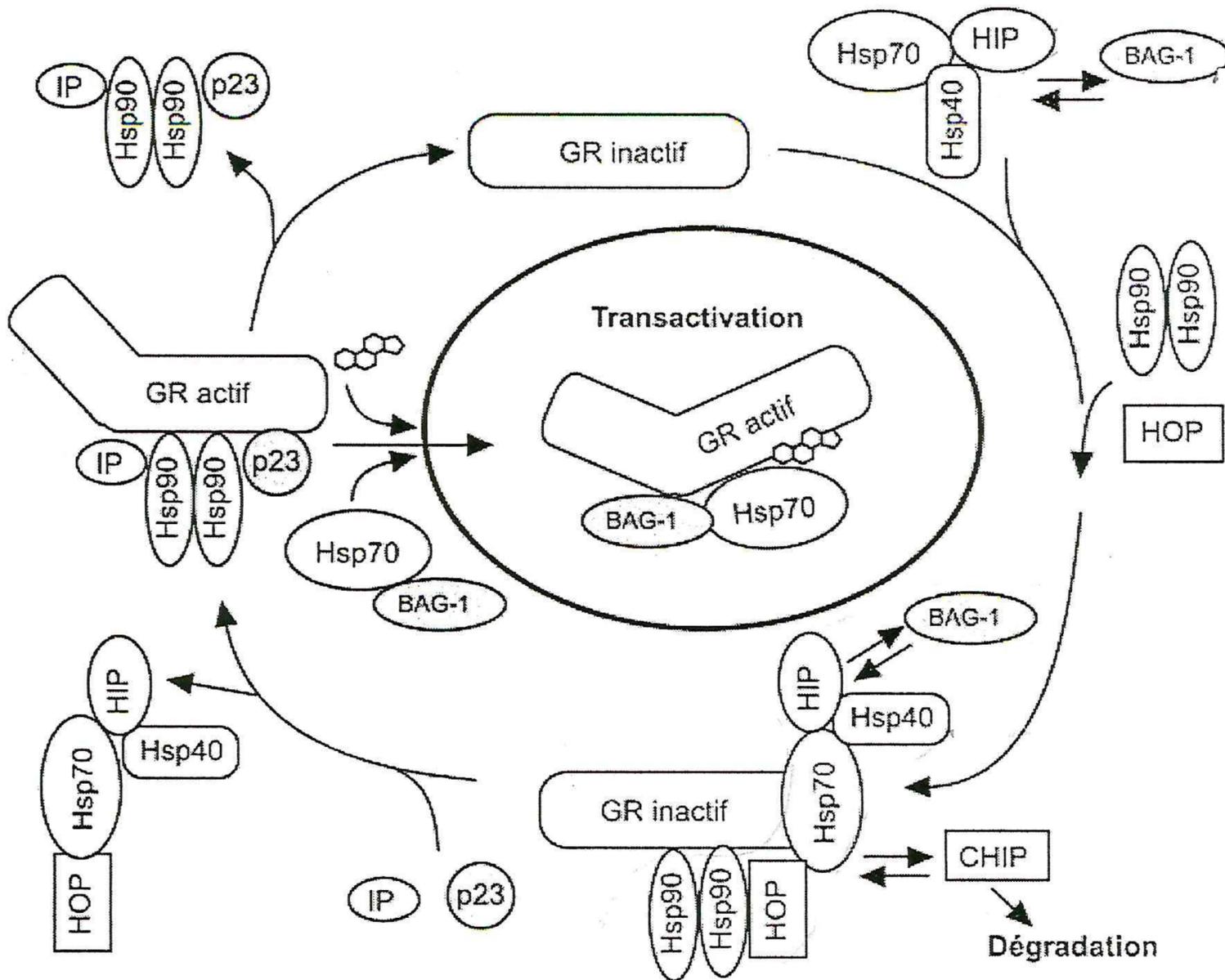


Figure 7.10. Modèle schématique du cycle de maturation de GR (et PR). IP: Immunophilines. Hop (Hsp Organizing Protein) CHIP (C-terminus of Hsc70 Interacting Protein) HIP Hsp70 cochaperone

La régulation d'une unité de transcription se fait classiquement en 3 étapes: répression, levée de la répression ("dépression") et activation de la transcription. La répression est caractéristique des apo-récepteurs nucléaires qui recrutent un complexe corépresseur avec une activité histone déacétylase (HDAC). La dépression a lieu à la suite de la fixation du ligand qui dissocie ce complexe et recrute un premier complexe coactivateur avec une activité histone acétyltransférase (HAT). Il s'ensuit une dé-condensation de la chromatine, une étape supposée nécessaire mais pas suffisante pour l'activation des gènes cibles. Dans la troisième étape, le complexe HAT se dissocie et un second complexe coactivateur TRAP/DRIP/ARC est assemblé. Ce dernier complexe est capable d'établir un contact avec la machinerie de base de la transcription pour activer la transcription des gènes cibles.

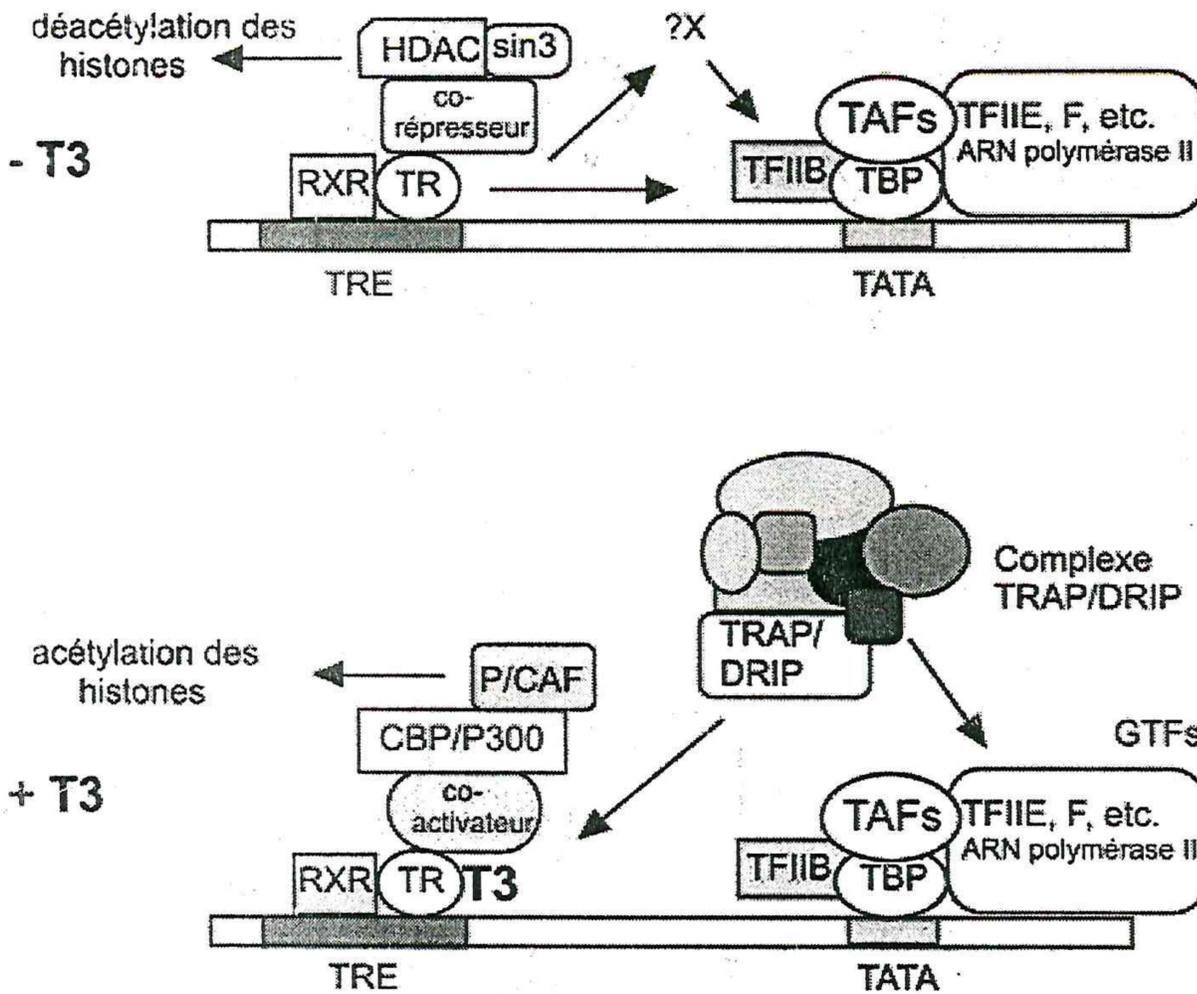


Figure 7.11. Modèle de répression et d'activation de T3R. En absence de l'hormone T3, un récepteur hétérodimère RXR-T3R est fixé au TRE positif, établissant un état réprimé basal. L'état réprimé est maintenu par le recrutement de complexes corépresseurs (NCoR: nucléaire corepressor; SMRT: silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptors) contenant une activité histone déacétylase. X fait référence à un cofacteur potentiel non identifié (peut-être le complexe de remodelage de la chromatine) qui aide à maintenir la machinerie de base de transcription lié au promoteur dans un état inactif. En présence de T3, le corépresseur est enlevé et des coactivateurs (exemple, complexe SRC/p160) se lient au récepteur hétérodimère. L'activité histone acétylase des protéines associées aide à aider les nucléosomes à la transcription. Un autre complexe, DRIP/TRAP (D receptor interacting protein/thyroid hormone receptor-associated proteins) est recruté par le promoteur, il est supposé stabiliser le fixation de l'ARN polymérase.