

SUJET : La notion de messenger secondaire

- Messenger secondaire : Au milieu du XX^e siècle, certains scientifiques ont pu mettre en évidence que les cellules perçoivent les signaux extérieurs (hormones, neurotransmetteurs ...) et peuvent interpréter ces informations grâce à des RELAIS ou SECONDS MESSAGES. Quels sont ces relais et quels sont leurs rôles ?

I- Le second messenger : une synthèse dépendante des messages extracellulaire.

- 1- Mise en évidence (Sutherland 1950 : Observation de l'action de l'adrénaline sur des broyats d'hépatocytes. L'action de l'adrénaline n'est pas directe sur le contenu du cytoplasme : Notion de **Récepteur** et de **RELAJ de l'information par un messenger secondaire**).
- 2- Activation des récepteurs et synthèse de seconds messagers (La notion de **RELAJ** impose la présence de **récepteurs sur la membrane plasmique ou le noyau** et de molécules « relai » dans le cytoplasme).
- 3- Le second messenger est responsable de l'effet cellulaire (Le second messenger a une action sur des cibles cellulaires et permet la **REPONSE CELLULAIRE**).

II- Le second messenger et la réponse cellulaire

- 1- La voie de l'AMPc et de l'adénylate cyclase (**L'AMPc est une molécule produite par l'adénylate cyclase à partir de l'ATP cytosolique**. L'adénylate cyclase est une **protéine membranaire à ancre GPI**. La fixation du ligand sur le récepteur active la protéine Adénylate Cyclase (AC) qui produit de l'AMPc. Cet AMPc va activer toute une famille de protéines, **les protéines kinase A (PKA)** qui sont directement responsable des effets cellulaires. La protéine G est un **hétérotrimère (α, β et γ)**. Le site d'hydrolyse du GTP est porté par la chaîne α. Il existe des **Protéines G stimulatrices Gs** et **inhibitrices Gi** : **Démarche : Exp de Ross 1970**)
- 2- La voie des phosphoinositides (IP3 et DAG) (Sous l'action de son hormone, la phospholipase C (PLC) va hydrolyser les lipides membranaires et libérer 2 seconds messenger : le **diacyl-glycérol (DAG)** et l'**inositol triphosphate (IP3)**.
 - Le DAG va activer la **protéine kinase C (PKC)**. Cette protéine migre de la membrane dans le cytoplasme et parfois vers le noyau. Cette famille de protéine va phosphoryler diverses protéines cellulaires et ainsi les activer.
 - L'IP3 va provoquer une **entrée de calcium** dans le cytoplasme en agissant sur deux réserves, le calcium extracellulaire ou le calcium stocké à l'intérieur de la cellule dans le **réticulum endoplasmique lisse** et les **mitochondries**. Le calcium est dans cette voie, le véritable second messenger. Il va activer la **calmoduline**).
- 3- La multiplicité des cibles cellulaires (Ces messagers secondaires sont peu nombreux mais ont des multiples cibles cellulaires : **Ca²⁺** : Troponine, Calmoduline ; **AMPc** : nombreuses protéines kinases et nombreuses enzymes du métabolisme : contrôle de la glycolyse, cycle de Krebs ...)

III- L'importance physiologique des messagers secondaires

- 1- La production de messagers secondaires et l'amplification du message (Les deux voies principales de transmission du message dans la cellule permettent une **amplification du message par activation de plusieurs cascades en parallèle**. Un seul récepteur peut activer de nombreuses protéines G et cette amplification se fait à toutes les étapes de la cascade.)
- 2- La production de messagers secondaires et l'intégration du message (Le faible nombre de messagers secondaires : **AMPc/GMPc** et **IP3/Ca²⁺** permettent **l'intégration du message**. Plusieurs informations extracellulaires peuvent aboutir à l'accumulation des mêmes messagers secondaires : la réponse sera d'autant plus forte. A l'inverse, l'accumulation de messagers secondaires antagonistes (protéines Gi et Gs) ne permettra pas forcément de déclencher une réponse. **SOMMATION TEMPORRELLE ET SPATIALE**)
- 3- La fin du message (Il existe des **mécanismes actifs** qui permettent l'arrêt du message pour éviter des effets de « traînées ». Par exemple : **pompage du Ca²⁺** dans la mitochondrie et le réticulum endoplasmique ainsi que vers le MEC pour arrêter la voie des phosphoinositides ; **action des phosphodiesterase PDE** pour hydrolyser l'AMPc et le GMPc **DESENSIBILISATION des récepteurs par endocytose** et par fixation de **protéines inhibitrices** (Exp de Schechter)

Conclusion : Les messagers secondaires permettent aux cellules de percevoir leur environnement et d'intégrer leur fonctionnement au sein de l'organisme, ceci principalement grâce à la **SOMMATION** et à l'**AMPLIFICATION** du message.

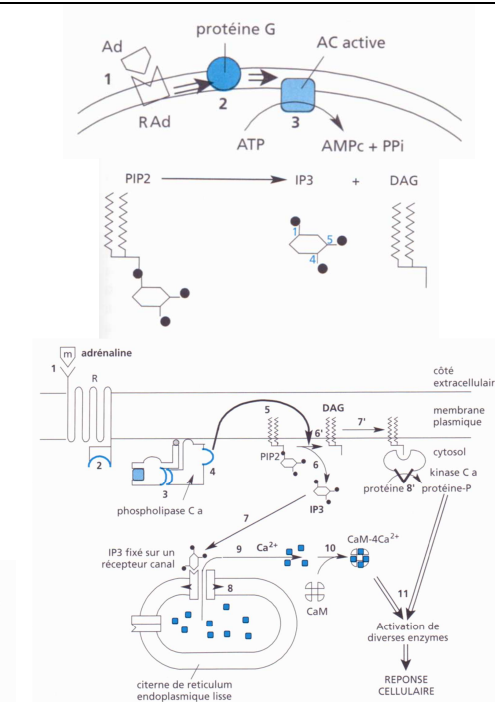
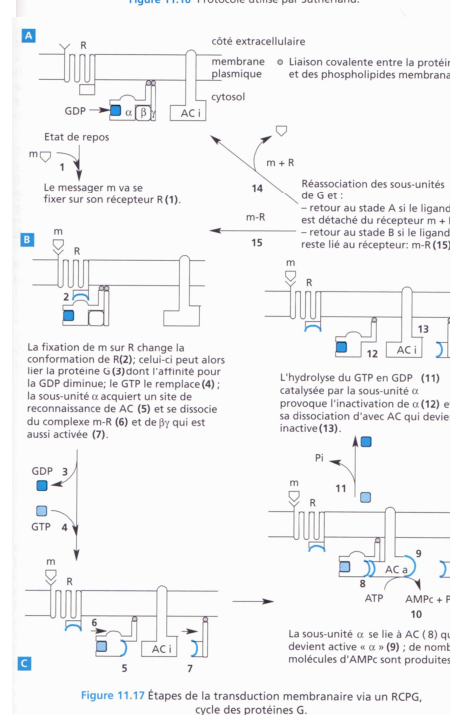
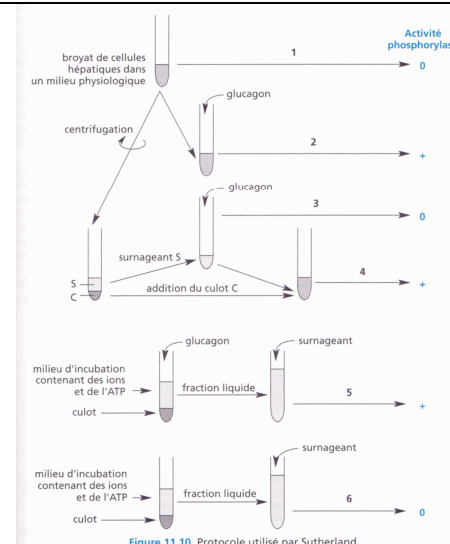


Figure 11.18 La voie des phospho-inositides et ses deux cibles (phospholipase C et kinase C). Les premiers deuxième et troisième messagers mis en jeu sont écrits en gras ; les diverses étapes (de 1 à 11) et les abréviations sont précises dans le texte.

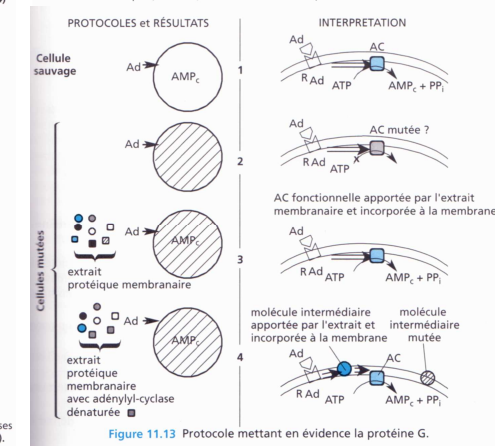


Figure 11.13 Protocole mettant en évidence la protéine G.