

Pharmacologie générale:

3. Les principaux « 2d messagers »

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin

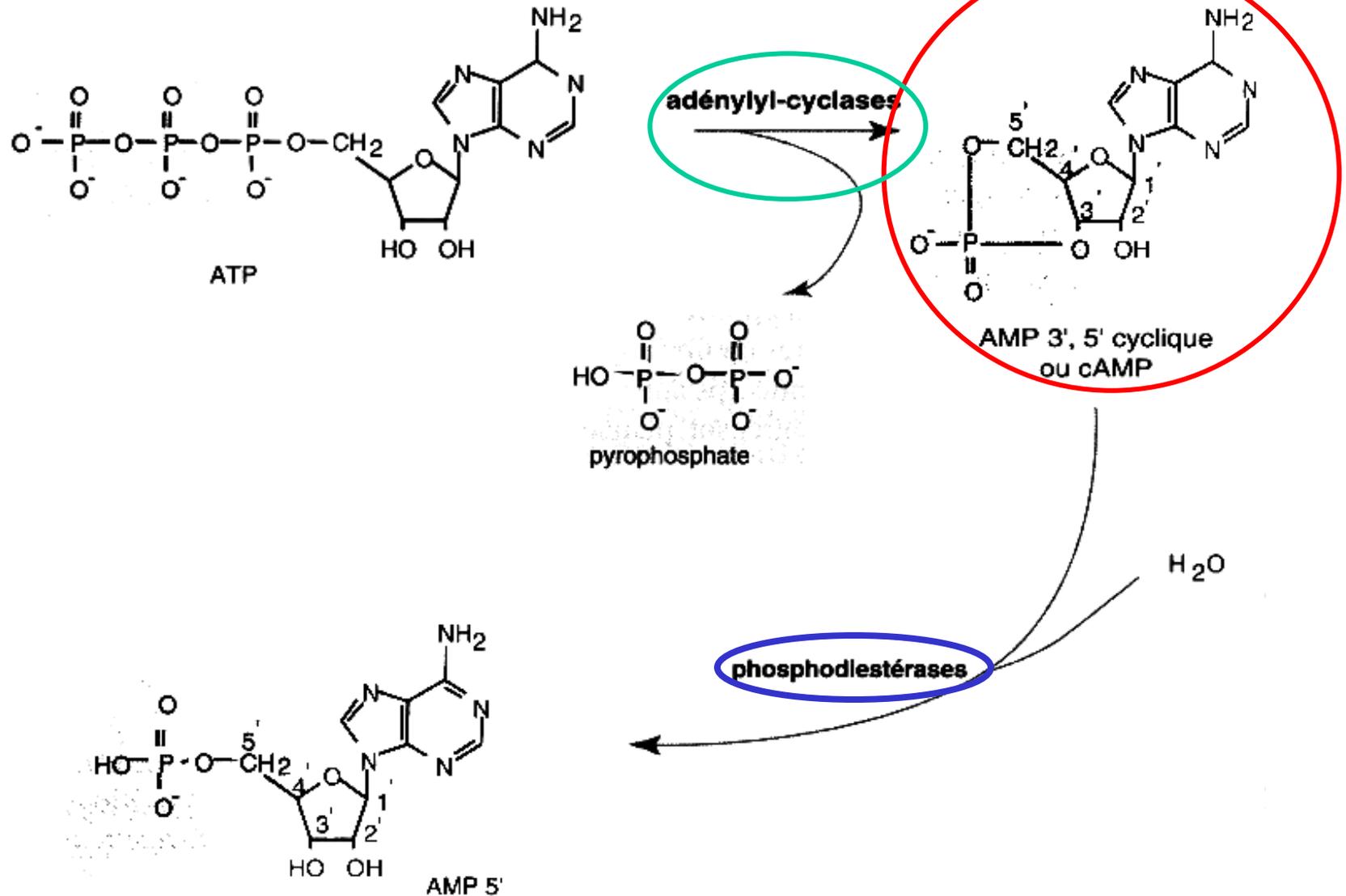


Le plan général est repris du cours de Pharmacologie générale du Professeur M.P. Mingot

Les principaux 2d messagers

Messenger	Source	Quelques Effets
AMPC	Adenylate cyclase	Active les protéines kinases Régule les canaux ioniques
GMPc	Guanylate cyclase	Active les protéines kinases Régule des canaux ioniques Régule des phosphodiesterases
Ca ²⁺	Canaux ioniques du RE et de la membrane plasmique	Active des protéines kinases Active des protéines à fonctions modulées par le calcium
IP3	Action de PLC sur PI	Active les canaux calciques
DAG	Action de PLC sur PI	Active la protéine kinase C
Acide phosphatidique	Action de PLD	Active les canaux calciques Inhibe l'adénylate cyclase
Céramide	Action de PLC sur SM	Active les protéines kinases
NO	NO synthase	Active la guanylate cyclase Stimule la relaxation des muscles lisses
ADP-ribose c	ADP-ribose synthase	Active les canaux calciques

AMP cyclique: formation-degradation



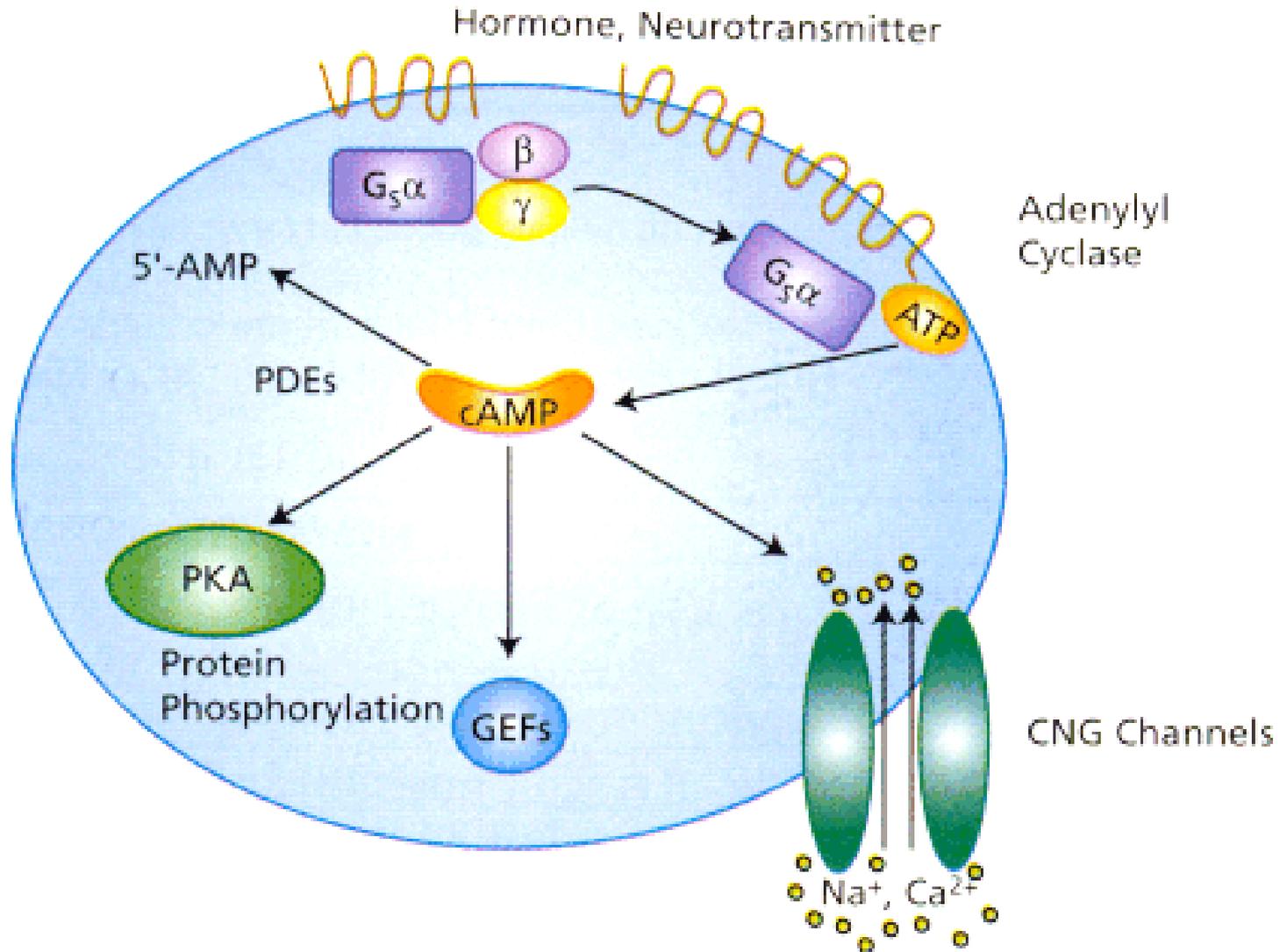
Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003)

Adenylate cyclase: plusieurs isoformes

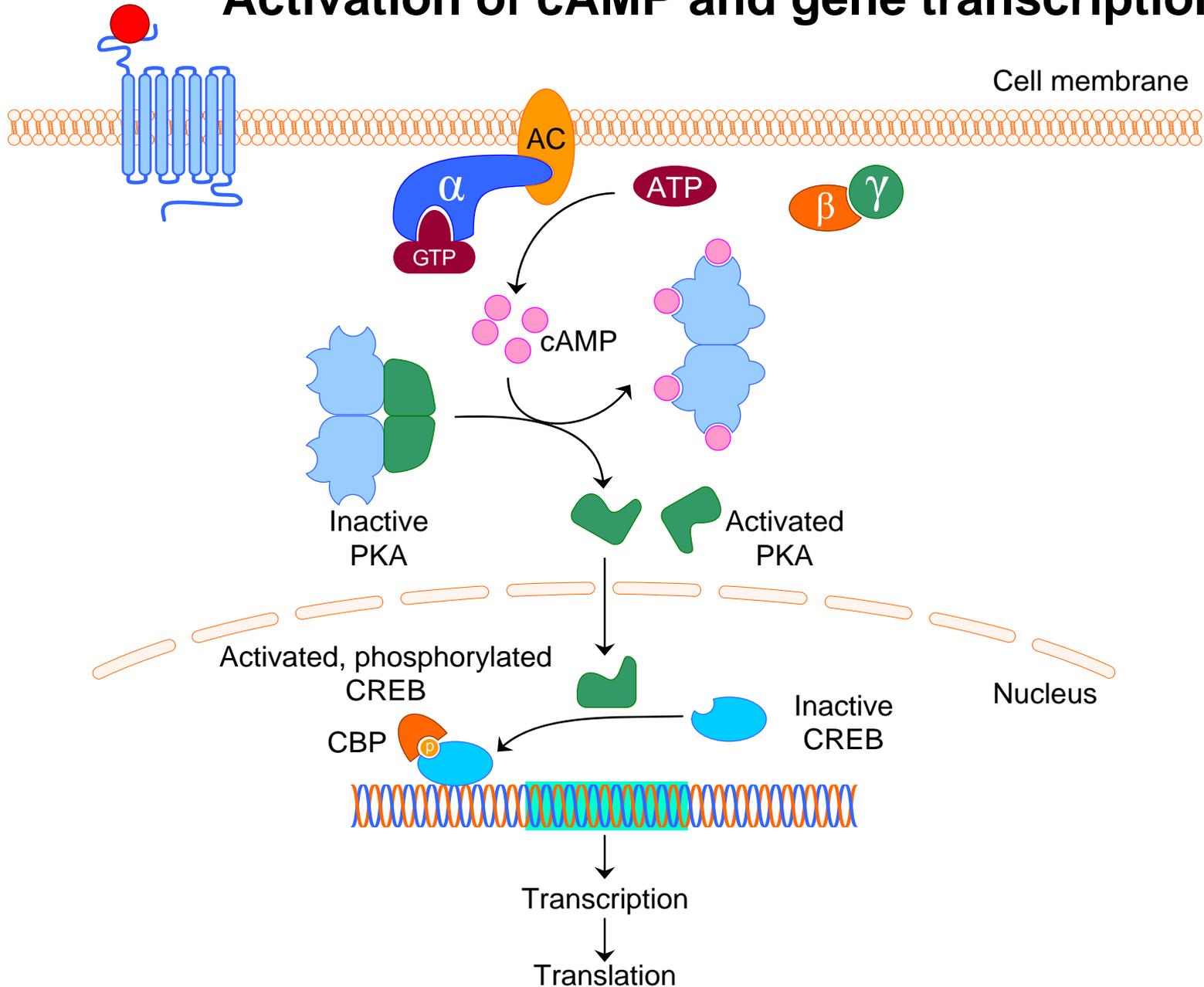
Table 1. Mammalian isoforms of adenylate cyclase

Adenylate cyclase (AC) type	Size (no. of amino acids)	mRNA expression
AC1	1134	Brain, retina, adrenal medulla
AC2	1090	Brain, olfactory bulb > lung
AC3	1144	Olfactory neurones, brain, retina, aorta, lung, testis
AC4	1064	Kidney, brain, heart, liver, lung
AC5	1184	Heart > brain > kidney
AC6	1165	Heart, brain > kidney, testis, spleen, liver
AC7	1099	Lung, heart, spleen, kidney, brain
AC8	1248	Brain ^a
AC9	1353	Skeletal muscle, brain > kidney lung, liver, heart

Effets de l'AMP cyclique



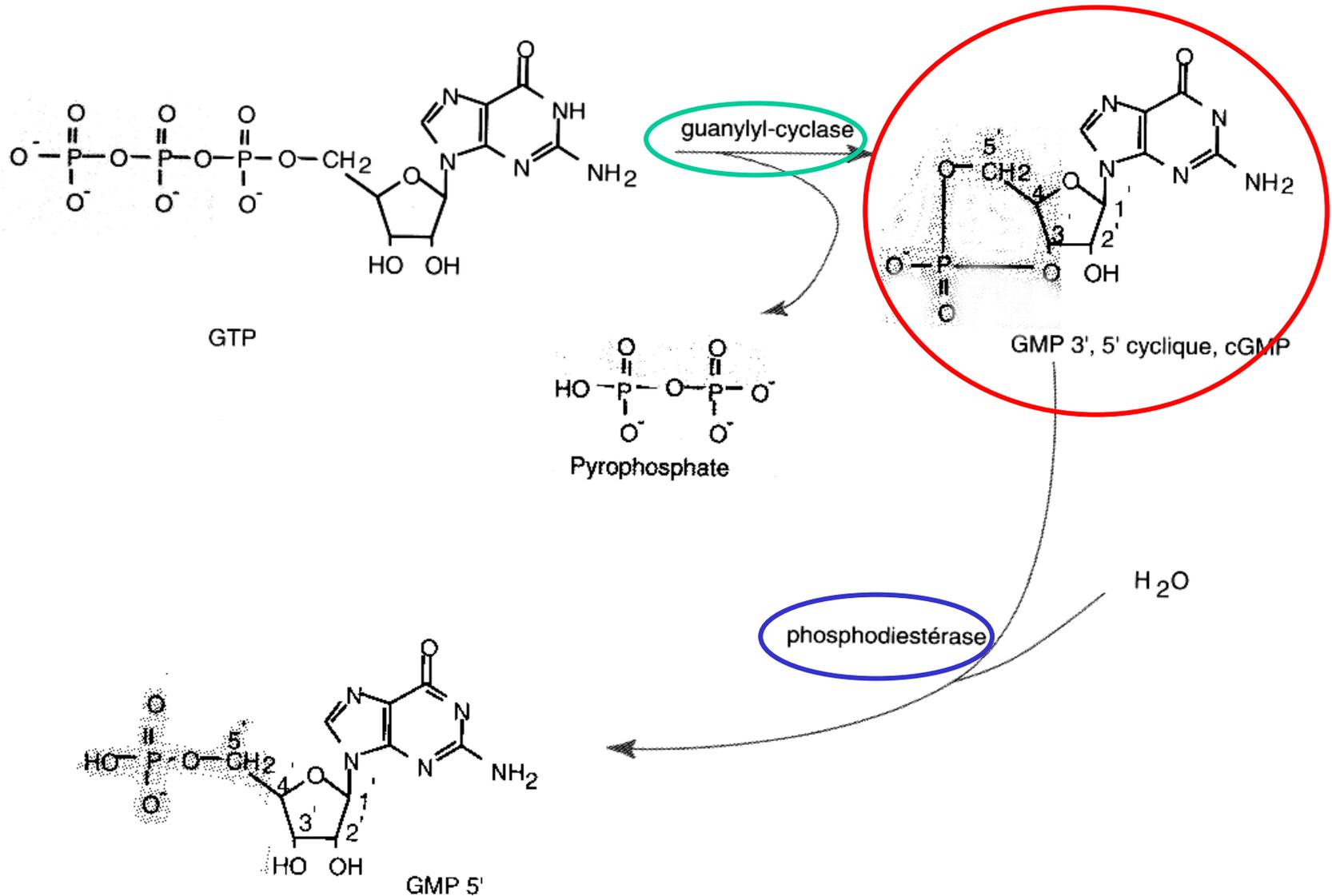
Activation of cAMP and gene transcription



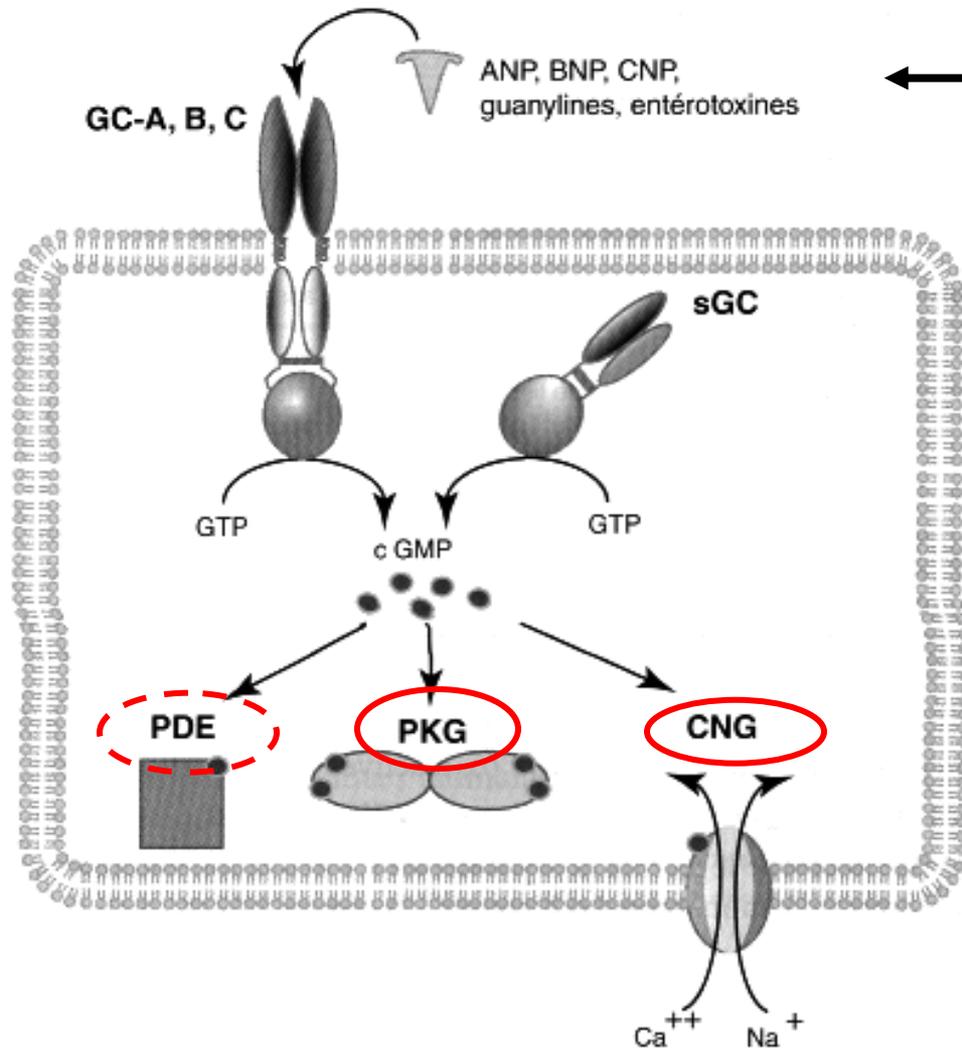
Les principaux 2d messagers

Messenger	Source	Quelques Effets
AMPc	Adenylate cyclase	Active les protéines kinases Régule les canaux ioniques
GMPc	Guanylate cyclase	Active les protéines kinases Régule des canaux ioniques Régule des phosphodiesterases
Ca ²⁺	Canaux ioniques du RE et de la membrane plasmique	Active des protéines kinases Active des protéines à fonctions modulées par le calcium
IP3	Action de PLC sur PI	Active les canaux calciques
DAG	Action de PLC sur PI	Active la protéine kinase C
Acide phosphatidique	Action de PLD	Active les canaux calciques Inhibe l'adénylate cyclase
Céramide	Action de PLC sur SM	Active les protéines kinases
NO	NO synthase	Active la guanylate cyclase Stimule la relaxation des muscles lisses
ADP-ribose c	ADP-ribose synthase	Active les canaux calciques

GMP cyclique: formation - dégradation



GMP cyclique: cibles

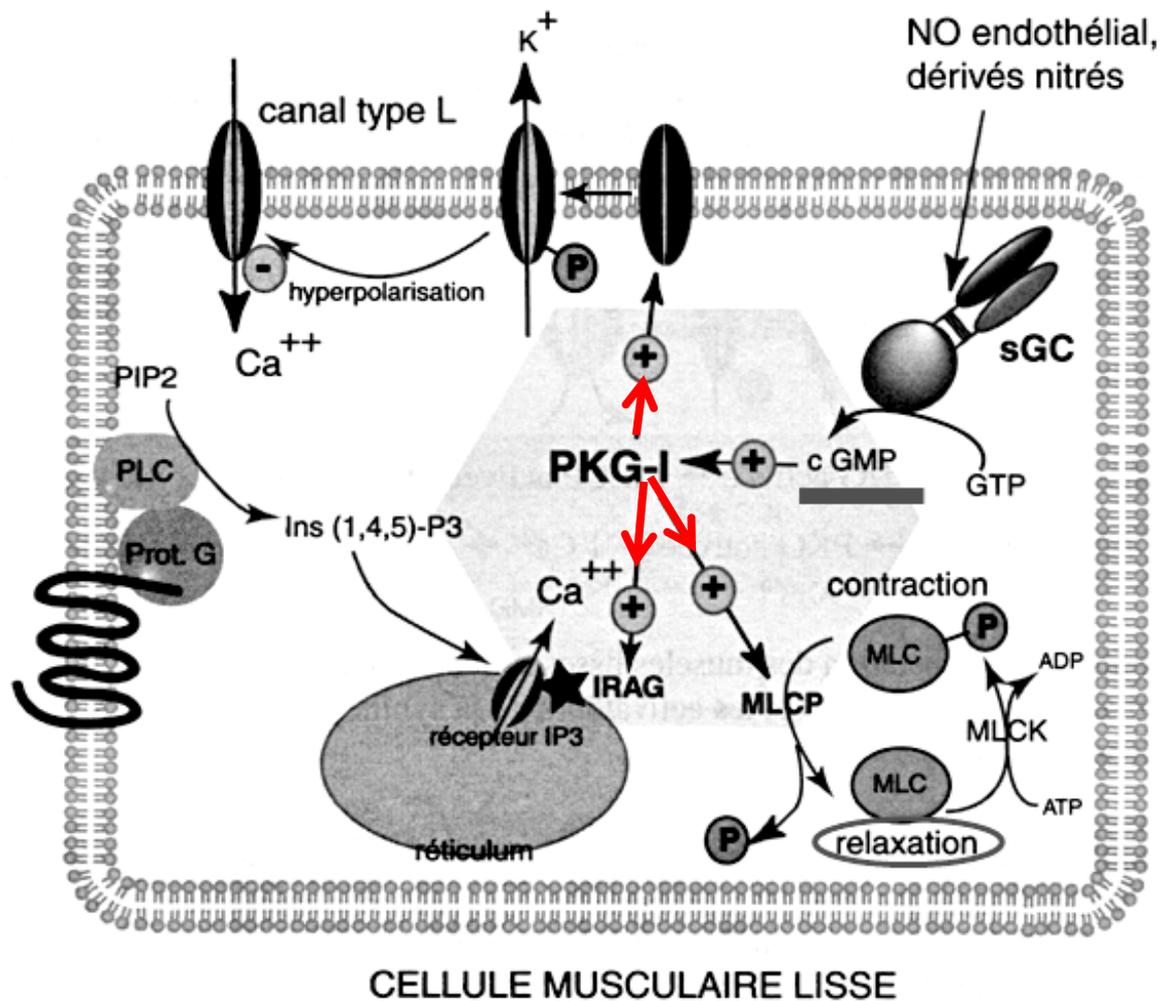


ANP, BNP et CNP:
peptides natriurétiques

Guanylines:
peptides endogènes

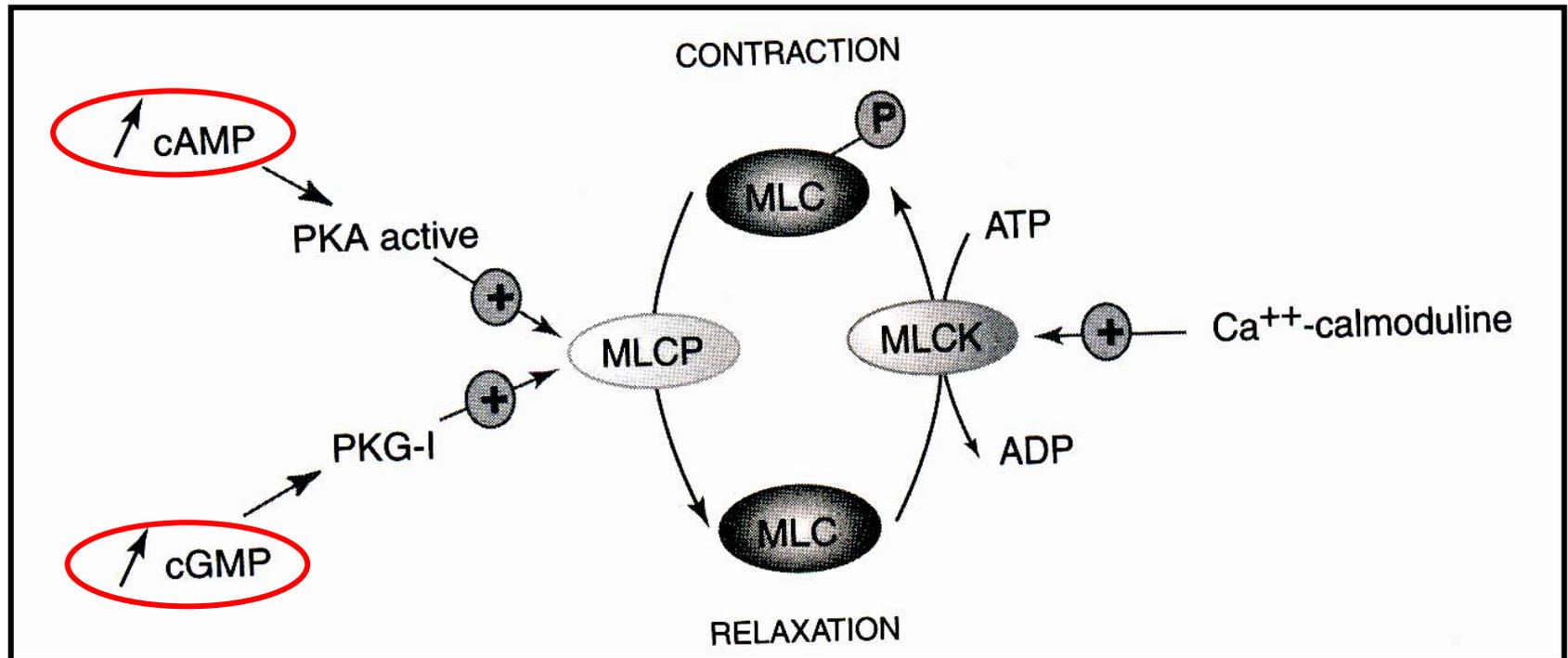
- **PDE:**
phosphodiesterases
- **PKG:** protéines kinases dépendantes du GMPcyclique
- **CNG:** cyclic nucleotide-gated channels

GMP cyclique: induction d'une relaxation dans les cellules musculaires lisses



AMP cyclique et GMP cyclique

Action de concert pour la régulation de l'état contractile des muscles lisses



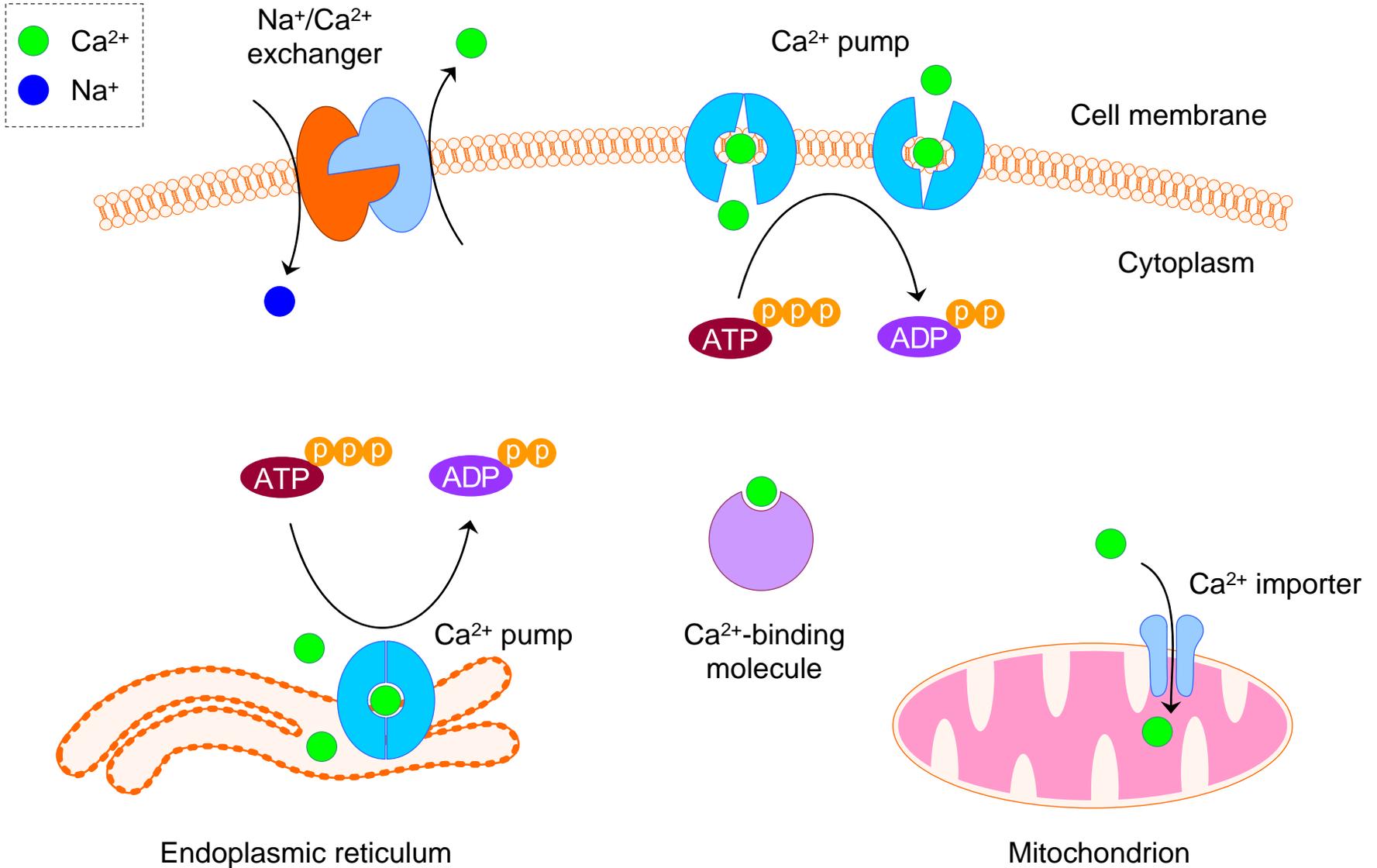
MLCP: phosphatases des chaînes légères de la myosine
MLCK: kinases des chaînes légères de la myosine

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2009; pg 136)

Les principaux 2d messagers

Messenger	Source	Quelques Effets
AMPc	Adenylate cyclase	Active les protéines kinases Régule les canaux ioniques
GMPc	Guanylate cyclase	Active les protéines kinases Régule des canaux ioniques Régule des phosphodiesterases
Ca²⁺	Canaux ioniques du RE et de la membrane plasmique	Active des protéines kinases Active des protéines à fonctions modulées par le calcium
IP3	Action de PLC sur PI	Active les canaux calciques
DAG	Action de PLC sur PI	Active la protéine kinase C
Acide phosphatidique	Action de PLD	Active les canaux calciques Inhibe l'adénylate cyclase
Céramide	Action de PLC sur SM	Active les protéines kinases
NO	NO synthase	Active la guanylate cyclase Stimule la relaxation des muscles lisses
ADP-ribose c	ADP-ribose synthase	Active les canaux calciques

Maintien de la concentration de Calcium dans la cellule



Protéines de liaison au Ca^{2+} - Cibles

1. Protéines de la superfamille de la calmoduline

- **Protéines à domaine C2**

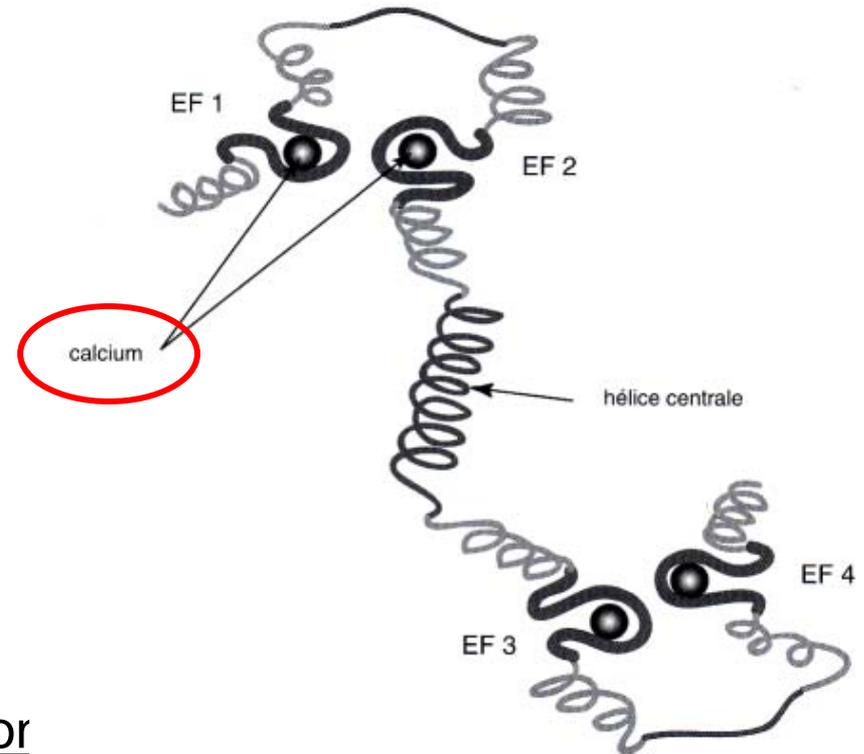
- Domaines comportant environ 130 aa avec des séquences parallèles en feuillet β , séparés par des boucles flexibles riches en résidus aspartyls.
- La liaison du Ca^{2+}
 - modifie la conformation de la protéine
 - module l'activité enzymatique de la protéine
 - influence l'affinité de la protéine pour les lipides membranaires
- Exemples:
 - Protéines Kinases C
 - Phospholipases C
 - Phospholipases A2 cytosoliques
 - PI3-Kinases
 - Synaptotagmines

- **Annexines***

Effet sur les protéines de la famille de la calmoduline

Lorsque le Ca^{2+} se lie à la calmoduline, un léger changement de conformation expose les sites hydrophobes des hélices adjacentes vers la surface de la protéine, permettant l'interaction avec de nombreuses protéines membranaires

La calmoduline joue un rôle dans la contraction et la relaxation des muscles lisses ainsi que dans la phototransduction

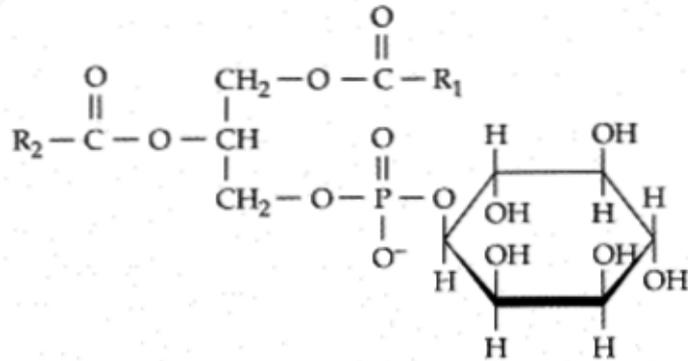


From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2009)

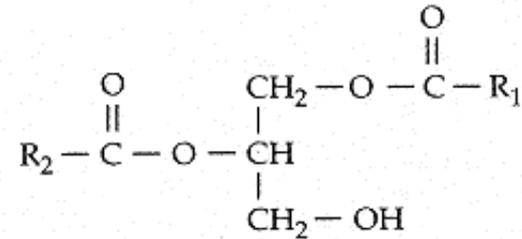
Les principaux 2d messagers

Messageur	Source	Quelques effets
AMPc	Adenylate cyclase	Active les protéines kinases Régule les canaux ioniques
GMPc	Guanylate cyclase	Active les protéines kinases G Régule des canaux ioniques Régule des phosphodiesterases
Ca ²⁺	Canaux ioniques du RE et de la membrane plasmique	Active des protéines kinases Active des protéines à fonctions modulées par le calcium
IP3	Action de PLC sur PI	Active les canaux calciques
DAG	Action de PLC sur PI	Active la protéine kinase C
Acide phosphatidique	Action de PLD	Active les canaux calciques Inhibe l'adénylate cyclase
PIP3	Action PI3-Kinases sur PIP2	Recrutement des proteines à domaine PH (plekstrin homology domain) ou FYVE
Céramide	Action de PLC sur SM	Active les protéines kinases
NO	NO synthase	Active la guanylate cyclase Stimule la relaxation muscles lisses
ADP-ribose c	ADP-ribose synthase	Active les canaux calciques

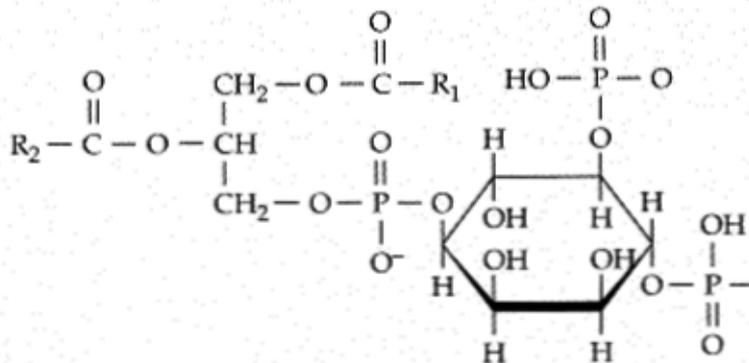
Diacylglycérol (DAG) et Inositol triphosphate (IP3)



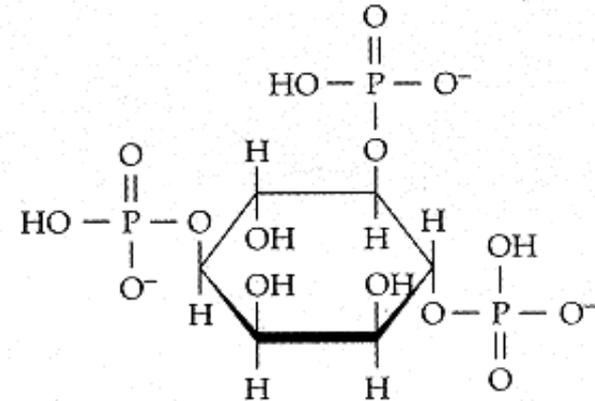
Phosphatidylinositol (PI)



Diacylglycerol (DAG)

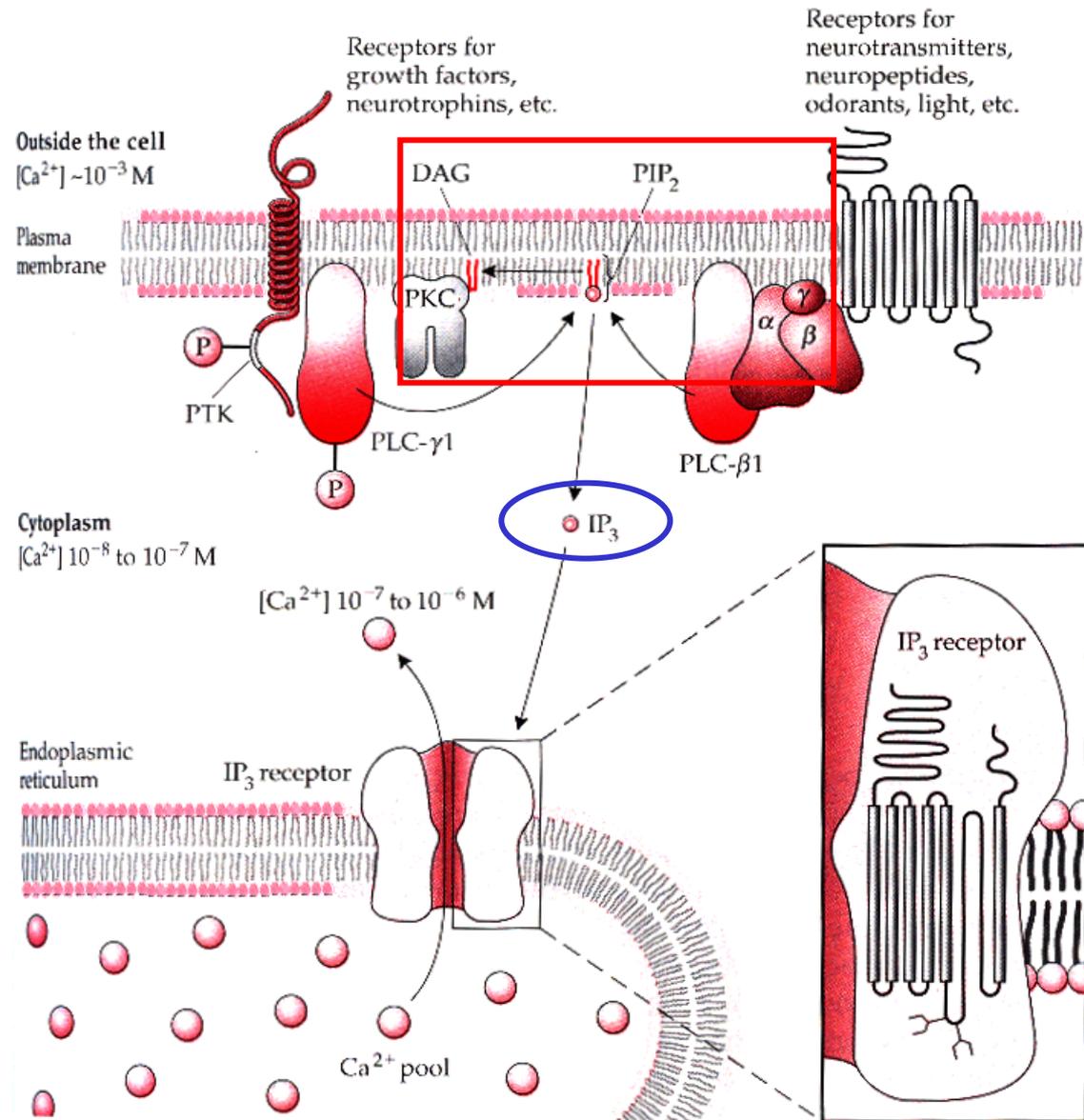


Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂)

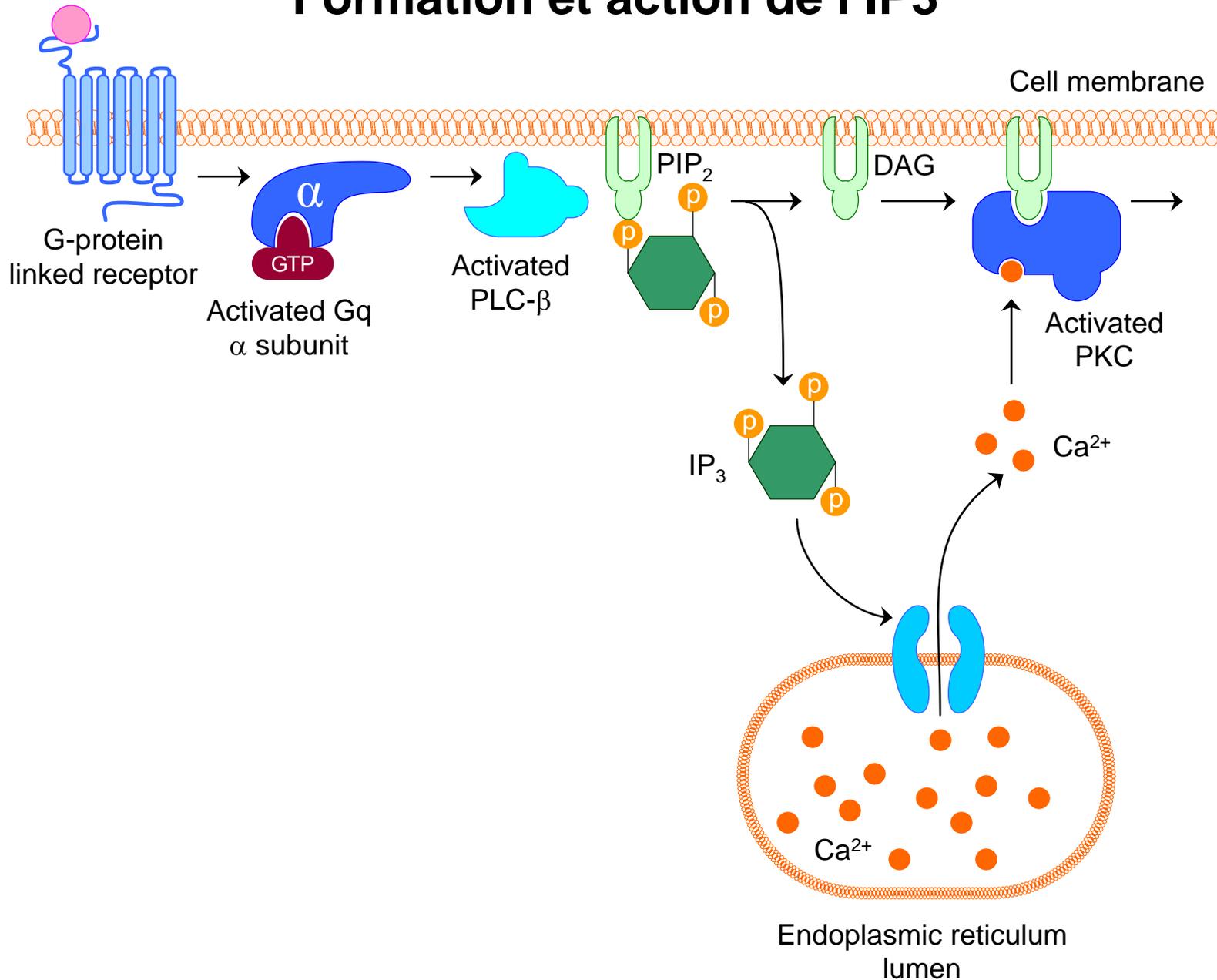


Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃)

Formation du DAG et de l'IP3 et action de l'IP3

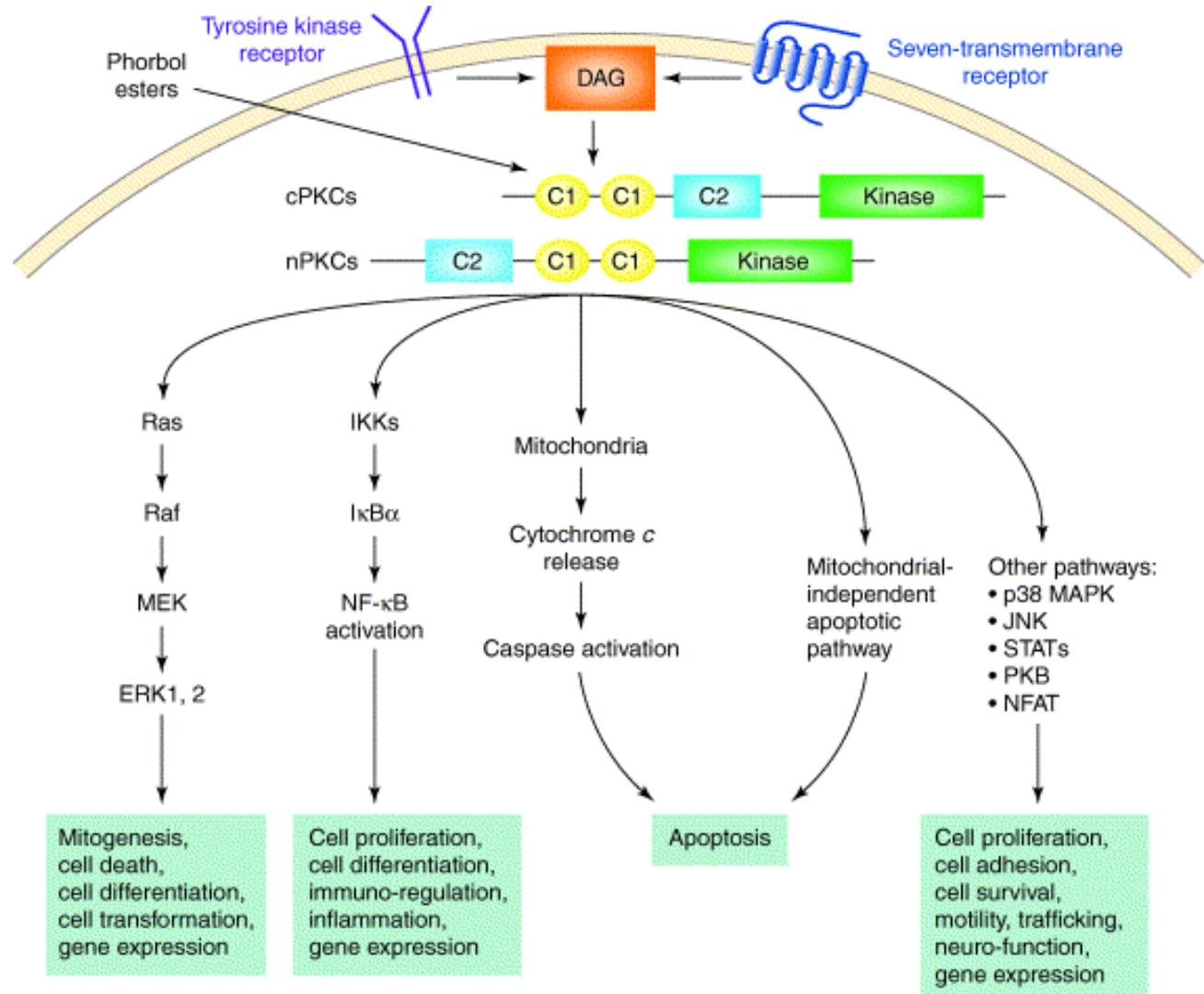


Formation et action de l'IP3



Actions du DAG

c et n PKC: isoenzymes



Yang and Kazanietz
Trends Pharmacol. Sci,
24: 602-608

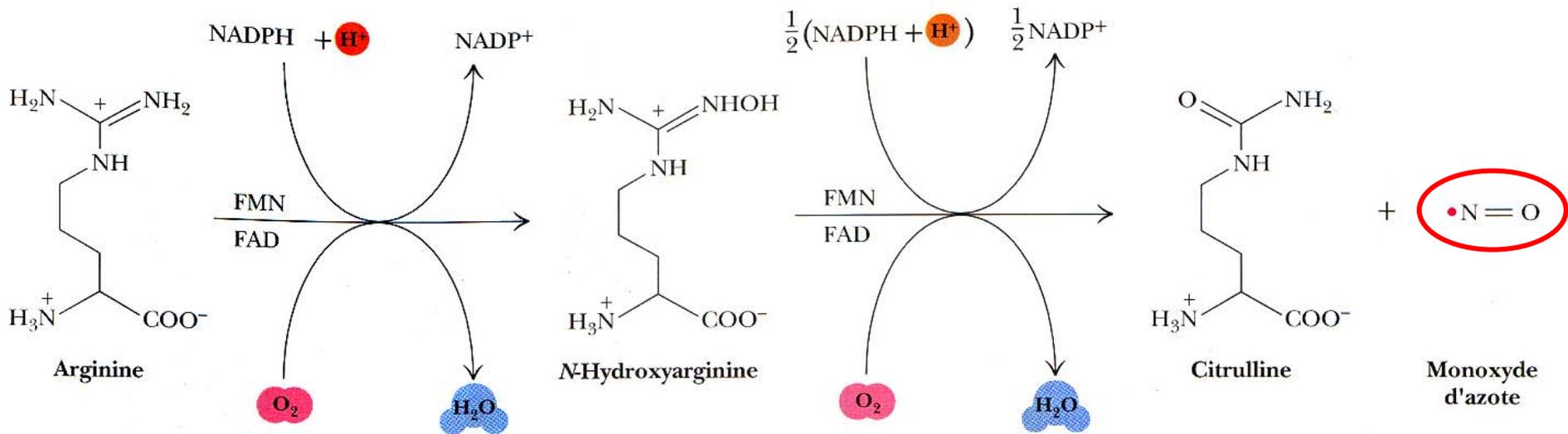
TRENDS in Pharmacological Sciences

Les principaux 2d messagers

Messageur	Source	Quelques Effets
AMPc	Adenylate cyclase	Active les protéines kinases Régule les canaux ioniques
GMPc	Guanylate cyclase	Active les protéines kinases Régule des canaux ioniques Régule des phosphodiesterases
Ca ²⁺	Canaux ioniques du RE et de la membrane plasmique	Active des protéines kinases Active des protéines à fonctions modulées par le calcium
IP3	Action de PLC sur PI	Active les canaux calciques
DAG	Action de PLC sur PI	Active la protéine kinase C
Acide phosphatidique	Action de PLD	Active les canaux calciques Inhibe l'adénylate cyclase
Céramide	Action de PLC sur SM	Active les protéines kinases
NO	NO synthase	Active la guanylate cyclase Stimule la relaxation des muscles lisses
<i>ADP-ribose c</i>	<i>ADP-ribose synthase</i>	<i>Active les canaux calciques</i>

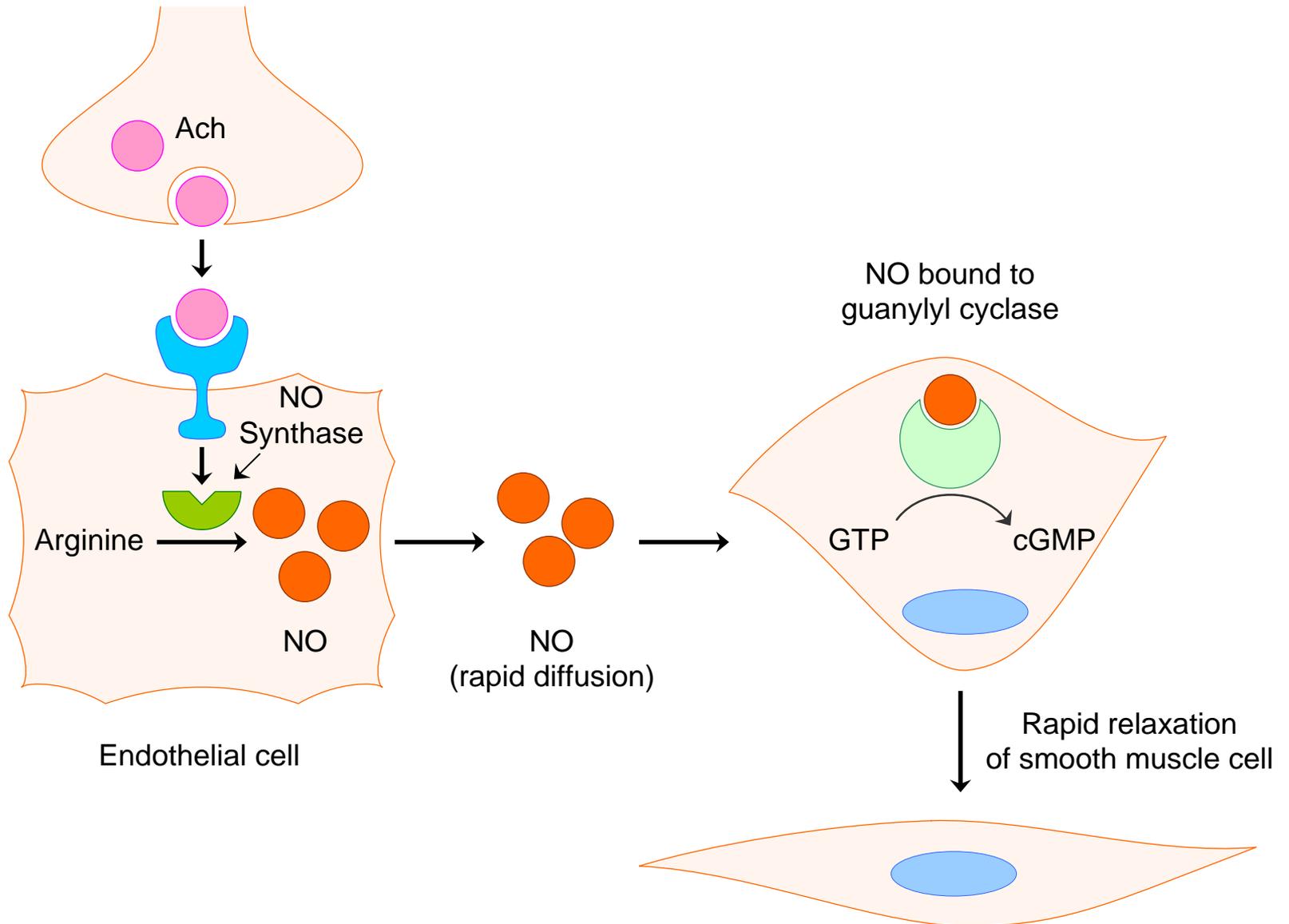
Formation du NO

Production du NO

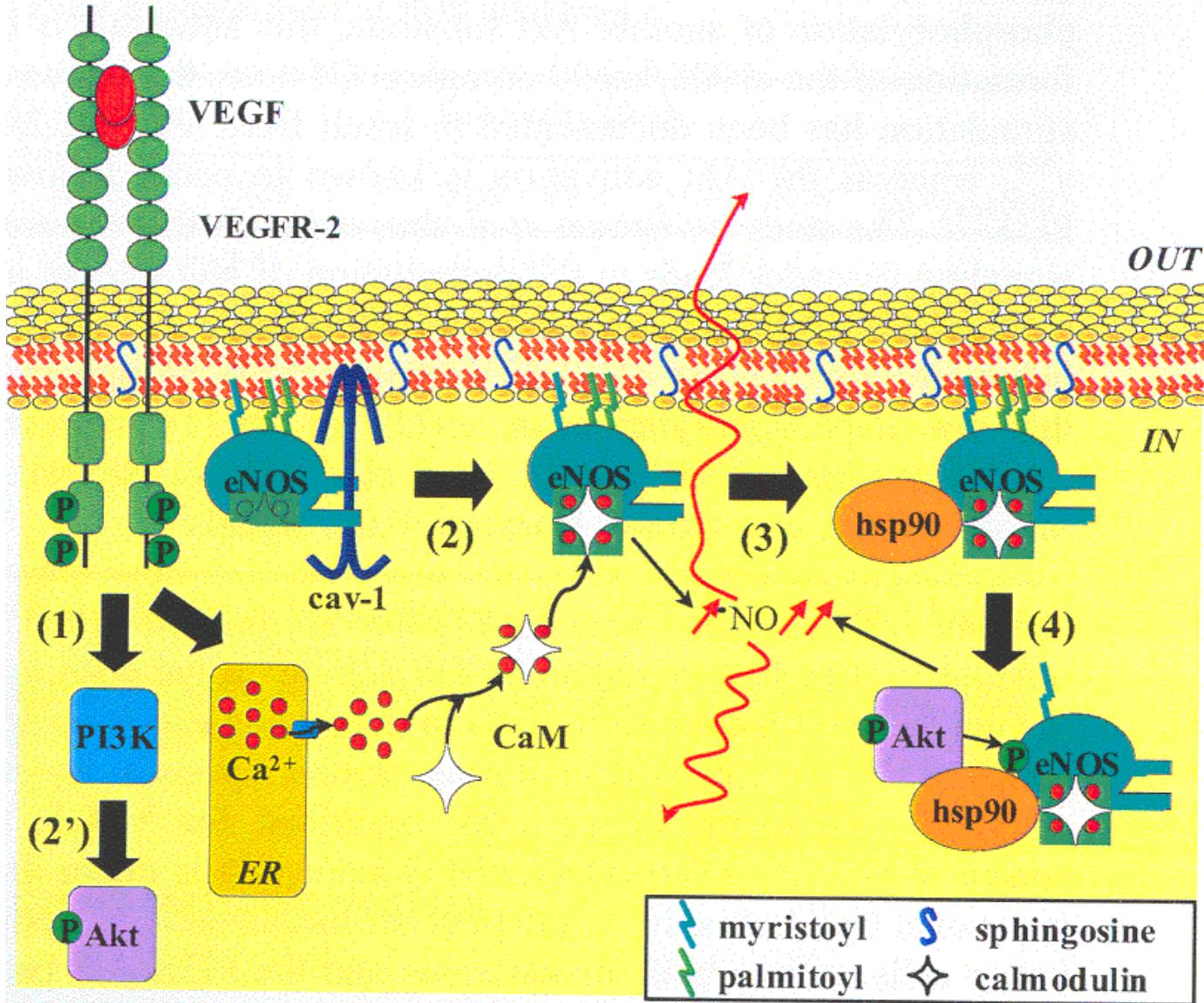


Garrett and Grisham, Biochimie, De Boeck, 2000, pg 1160

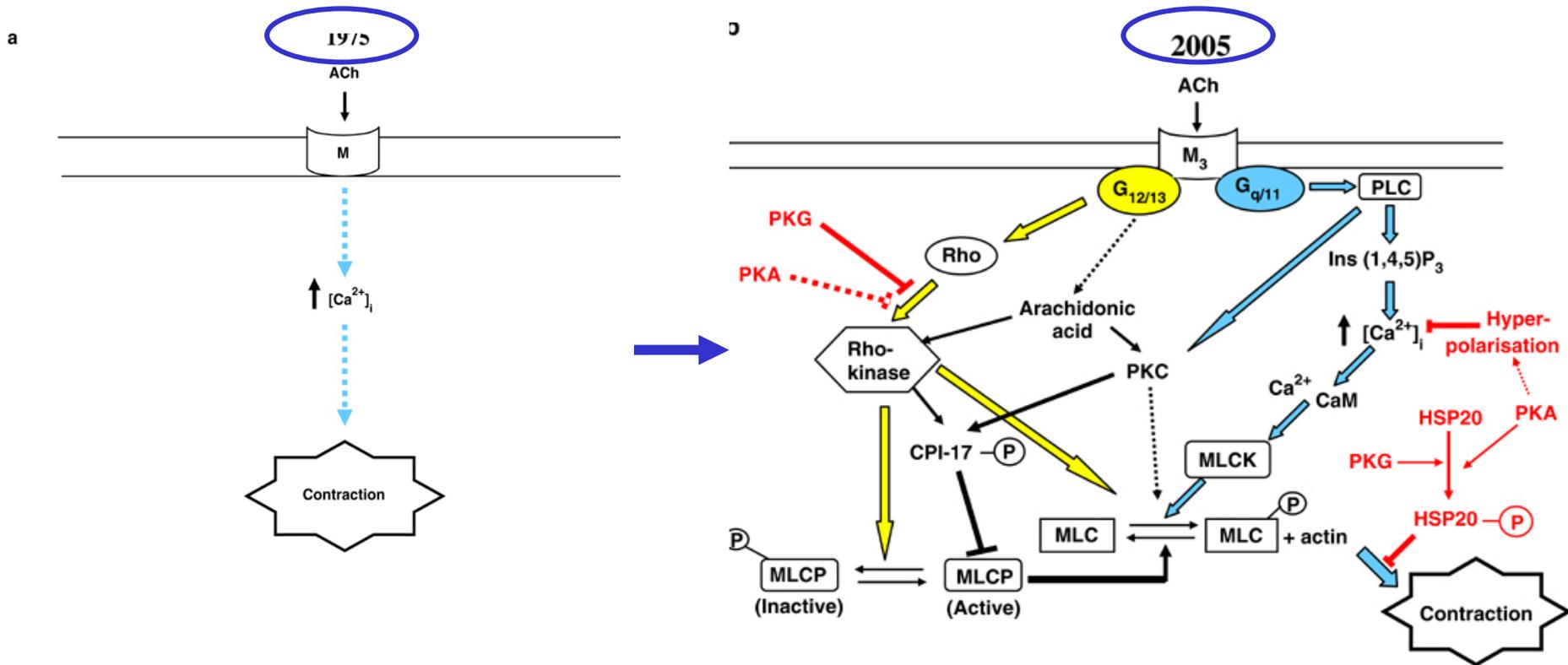
NO et relaxation musculaire des vaisseaux



Transmission du signal et NO



Tout devient compliqué



M3, M3 muscarinic acetylcholine receptor; PLC, phospholipase C; PKC, protein kinase C; PKA, protein kinase A; PKG, protein kinase G; $Ins(1,4,5)P_3$, inositol (1,4,5) trisphosphate; CaM, calmodulin; CPI-17, smooth muscle-specific phosphopeptide; MLC, myosin light chain; MLCK, myosin light chain kinase; MLCP, myosin light chain phosphatase; HSP-20, heat shock protein 20

Nahorski (2006), *Br.J.Pharmacol.* 147: S38-S45