

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Dr MOULAY Tahar SAIDA
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie



POLYCOPIÉ DE COURS

**Cours de biochimie de la transduction
des signaux cellulaires**

Ce fascicule est destiné aux étudiants de Maser 2

Spécialité de Biochimie

Elaboré par:

Dr. HOUAMRIA Moufida

Année universitaire

2023-2024

Table des matières

Préface	01
 Chapitre 01 : Principales modalités de transduction et propagation du signal	
1. Définition.....	02
2. Les systèmes de communication cellulaire	02
2.1. Système de communication par contact direct	02
2.1.1 Le mode endocrine	02
2.1.2. Le mode paracrine	02
2.1.3. Le mode autocrine	02
2.4 Le mode synaptique	02
2.2. Système de communication par contact direct (ou par molécules d'adhésion à la surface des cellules).....	03
2.3 Système des jonctions communicantes (ou jonction gap).....	09
 Chapitre 02: Signalisation cellulaire et moléculaire	
1. Principes généraux de la transmission.....	11
2. Cascade de signalisation.....	11
3. Les ligands	12
3.1. Définition d'un ligand	12
3.2. Les différents types de ligands.....	13
3.2.1. Molécules informatives hydrosolubles	13
3.2.2. Les molécules informatives liposolubles.....	14
3.2.3. Les radicaux libres gazeux	14
4. Les récepteurs.....	15
4.1. Définition	15
4.2. Les caractéristiques des récepteurs	15
4.3. Classification des récepteurs	16
4.3.1. Les récepteurs membranaires <u>ou</u> de surface	16
4.3.2. Les récepteurs nucléaires.....	19
 Chapitre 3 : Les mécanismes de signalisation intracellulaire via les récepteurs couplés aux protéines G.	
Généralité	17
1. Les récepteurs	22
2. Protéines G	22
3. La voie de l'adénylatecyclase (AC).....	23
4. La voie de la phospholipase C (PLC).....	24
5. Les mécanismes d'inactivation de récepteur couplé à la protéine G.....	26
5.1 Suppression de l'agoniste du milieu extracellulaire.....	26
5.2. Le découplage fonctionnel par phosphorylation.....	26
5.3. L'internalisation du complexe ligand-récepteur.....	27
 Chapitre 4 : Les mécanismes de signalisation intracellulaire via les récepteurs enzymatiques.	

1. Récepteur à Tyrosine kinase.....	29
1.1. Caractéristiques des récepteurs tyrosine kinase (RTK).....	29
1.2. Mécanisme d'action des récepteurs tyrosine kinase (RTK).....	30
1.3. Les voie de signalisation par les récepteurs tyrosine kinase	31
1.3.1. Voie de MAP Kinase: (activité mitogène).....	31
1.3.2. La voie de PI3 kinase (PhosphoInositides 3 Kinase).....	33

Chapitre 5 : Les mécanismes de signalisation intracellulaire via les récepteurs nucléaires.

1. Mécanismes d'action des récepteurs nucléaires.....	35
1.1. Les récepteurs nucléaires de type I : exemple : récepteur aux hormones stéroïdes	35
1.2. Les récepteurs nucléaires de type II : exemple : récepteur aux hormones thyroïdiennes	36

Chapitre 6 : Les récepteurs canaux ioniques

Introduction	38
1. Récepteur ionotrope	38
1.1. Définition	38
1.2. Structure	38
1.3. Classification	39
2. Le récepteur métabotrope.....	40
2.1. Définition	40
2.2. Structure.....	40
2.3. Classification	41

Chapitre 7 : Bases moléculaires de l'excitabilité cellulaire.

I. Le potentiel de repos et pompe Na⁺/K⁺

Introduction	42
I.1. Définition	42
I.2. L'origine du potentiel de repos	42
I.2.1. La distribution inégale des ions diffusibles	42
I.2.2. La Sélectivité de la membrane	43
I.3. Rôle physiologique du potentiel de repos	44

II. Le potentiel d'action

Introduction	45
II.1. Évolution du potentiel d'action en réponse à un stimulus	45
II.2. Les différentes étapes du potentiel d'action.....	46
II.2.1. Dépolarisation jusqu'au potentiel seuil	46
II.2.2. La Sélectivité de la membrane	46
II.2.3. Repolarisation vers un niveau de repos	46
II.2.4. Hyperpolarisation	46
II.2.5. La restauration du potentiel de repos	46
II.3. La conduction	47
II.4. Les facteurs qui influencent la vitesse de propagation (conduction) du message nerveux	48

Références bibliographiques.....	49
---	-----------

Table des figures

Figure 1 : Les différents modes de signalisation cellulaire.....	03
Figure 2 : Structure chimique des cadhérines	05
Figure 3 : Cadhérine zonulaires	05
Figure 4 : Cadhérines desmosomales	06
Figure 5 : Structure chimique des sélective	07
Figure 6 : Structure chimique des intégrines.....	08
Figure 7 : Structure chimique de quelques superfamilles des l'immunoglobuline...	09
Figure 8 : Les jonctions communicantes (jonctions gap).....	11
Figure 9 : Les différents types de réponses cellulaires à des signaux extracellulaires	12
Figure 10 : Schéma général de la cascade de signalisation intracellulaire	13
Figure 11 : Principaux types de ligands.....	16
Figure 12 : Récepteur membranaire couplés aux protéines G (RCPG).....	18
Figure 13 : Structure d'un récepteur enzyme.....	19
Figure 14 : Principe de fonctionnement d'un récepteur canal ionique (Exemple : récepteur nicotinique à l'acétylcholine).....	20
Figure 15 : La structure d'un récepteur nucléaire	21
Figure 16 : Structure des doigts de Zinc du domaine de liaison de l'ADN (DBD) des récepteurs nucléaires	21
Figure 17 : Régulation cellulaire suite à un signal	23
Figure 18 : Activation de la protéine kinase A (PKA) par l'AMPc	25
Figure 19 : Rôle de la PKA dans la transcription des gènes.....	26
Figure 20 : Activation de la calmoduline dépendante de calcium.....	27
Figure 21 : Activation de la voie de la phospholipase C (PLC) et l'adenylatecyclase de récepteurs couplés aux protéines G.....	27
Figure 22 : Régulation de l'agoniste (Up regulation).....	28
Figure 23 : La désensibilisation du récepteur RCPG par phosphorylation.....	29
Figure 24 : Séquestration du récepteur.....	30
Figure 25 : Régulation négative ou Down régulation.....	30
Figure 26 : Le récepteur à activité tyrosine kinase.....	32
Figure 27 : Activation du récepteur à activité tyrosine kinase.....	33
Figure 28 : L'activation de la voie de la MAPKinase.....	34
Figure 29 : L'activation de la voie de PI3 kinase (PhosphoInositides 3 Kinase).....	36
Figure 30 : Principe de fonctionnement d'un récepteur nucléaire de type I.....	38
Figure 31 : L'interaction entre ligand et récepteur de classe I (NR3) et classe II (NR1).....	39
Figure 32 : Activation de la transcription par les récepteurs nucléaires de type II.....	39
Figure 33 : Récepteur ionotrope (protéine canal).....	41
Figure 34 : Récepteur métabotrope.....	43
Figure 35 : Les différentes étapes du potentiel d'action.....	49
Figure 36 : La conduction dans les fibres non myélinisées et les fibres myélinisées.	50

Préface

L'énorme capacité structurelle et fonctionnelle des organismes multicellulaire est due à leur capacité de coordonner les réactions biochimiques de diverse cellules de l'organisme entier. La base de cette coordination est la communication intercellulaires qui permet à une cellule d'influencer le comportement d'autres cellules d'une manière spécifique. Chaque cellule reçoit une multitude de signaux extracellulaires provenant d'autres cellules et de l'environnement. De ce fait, la cellule est en permanence soumise à de très nombreuses informations. Ces informations sont transmises sous forme de signaux qui sont la plupart du temps des molécules chimiques. Ce mécanisme, appelé signalisation (ou communication) cellulaire, permet une communication de cellule à cellule qui est nécessaire à la régulation et à l'intégration fonctionnelles d'organismes pluricellulaires : Métabolisme, défense, croissance, différenciation, reproduction, transmission nerveuse, apoptose... L'objectif de cette unité d'enseignement est de présenter les divers mécanismes de signalisation cellulaire chez les êtres vivants pluricellulaires.

Ce polycopié est un support pédagogique pour une meilleure compréhension de la biochimie de transduction des signaux cellulaires. Il présente un ensemble de cours destinés aux étudiants du Master 2 spécialité de biochimie moléculaire et cellulaire. Le contenu du document est élaboré selon le programme officiel du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique.

Premièrement nous avons commencé par les principales modalités de transduction du signal ou nous expliquons les deux systèmes de communication : à distance (des messagers chimiques) et par des molécules d'adhérences. Dans le deuxième chapitre nous avons expliqué la cascade générale de signalisation cellulaire en présentant en détaille les deux éléments principaux de cette cascade : les molécules informatives et leurs récepteurs spécifiques. Dans le troisième chapitre nous avons présenté les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) et leurs mécanismes de signalisations ainsi que les deux principales voies de signalisations : la voie de l'adenylate cyclase et de la phospholypase C. Ensuite, nous avons décrit les mécanismes de désensibilisation de récepteur RCPG. Dans le quatrième chapitre nous avons expliqué la structure et le mécanisme de signalisation intracellulaire via le récepteur enzymatique dont on a pris comme exemple le récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) et on a présenté ces deux voies de signalisations; la voie de MAP Kinase et la voie de phosphoinositides 3 Kinase (PI3kinase). Le chapitre suivant expose le principe de fonctionnement des récepteurs nucléaires en prenant les hormones stéroïdiens comme molécule signal de récepteur nucléaire de type 1(cytosolique) et les hormones thyroïdiennes comme un ligand pour le récepteur nucléaire de type 2 (intranucléaire). Le dernier type de récepteur que nous avons étudié est le récepteur canal ionotrope et métabotrope. Enfin, nous avons abordé les bases moléculaires de l'excitabilité cellulaire qui permettent aux cellules nerveuses de se communiquer entre elles en expliquant le potentiel de repos et le potentiel d'action et leurs origines.

Chapitre 01

Principales modalités de transduction et propagation du signal

1. Définition

La communication cellulaire ce sont des signaux moléculaires (ou messagers) émis par une cellule (dite émettrice) et reconnus par une autre cellule (dite réceptrice, sachant que la cellule émettrice peut être également la cellule réceptrice). La réception du signal extérieur est suivie d'un relais à l'intérieur de la cellule qui va conduire à l'amplification du signal induisant des effets moléculaires variés ainsi qu'un changement d'état de la cellule réceptrice.

La communication cellulaire est assurée par différents systèmes :

- Les jonctions cellulaires (ex : Gap Junction)
- Système de communication par contact direct : par des molécules d'adhérences (ex : intégrines)
- Système de communication à distance : par des molécules chimiques ou messagers chimiques

2. Les systèmes de communication cellulaire

2. 1. Système de communication à distance

La distance émetteur- récepteur détermine différents modes de communication (Figure 1).

2.1.1 Le mode endocrine : Elle concerne les hormones (polypeptidique ou stéroïde), celles-ci sont libérées dans la circulation sanguine générale. Elles agissent à distance sur une cellule qui possède un récepteur spécifique. Le délai pour que le signal atteigne sa cible est longue (de quelques secondes à plusieurs minutes). La signalisation endocrine entraîne une dispersion du signal dans l'organisme (Ex : l'œstradiol, produit par l'ovaire et agissant sur l'endomètre).

2.1.2. Le mode paracrine : Les médiateurs sont sécrétés dans la matrice extracellulaire et agit sur les cellules voisines. Elle concerne les médiateurs locaux tels que les facteurs de

croissance et les médiateurs de l'inflammation (Ex : la somatostatine et le glucagon agissant sur des cellules des îlots de Langerhans voisines qui sécrètent l'insuline)

2.1.3. Le mode autocrine : La cellule sécrète un signal soluble qui agit sur un de ses propres récepteurs. La cellule émettrice est la cellule cible. Ex: Les prostaglandines et les interleukines, peuvent agir sur leur cellule d'origine et exercer un contrôle autocrine.

2.1.4 Le mode synaptique : Le signal est libéré par la cellule présynaptique et agit seulement sur la cellule post-synaptique d'une jonction spécialisée voisine (synapse chimique). Il n'y a pas de dispersion du signal et l'action est très rapide (de l'ordre de la milliseconde = 0,001 secondes). Elle concerne les neurotransmetteurs. Ex : L'acétylcholine, glutamate, noradrénaline, ...

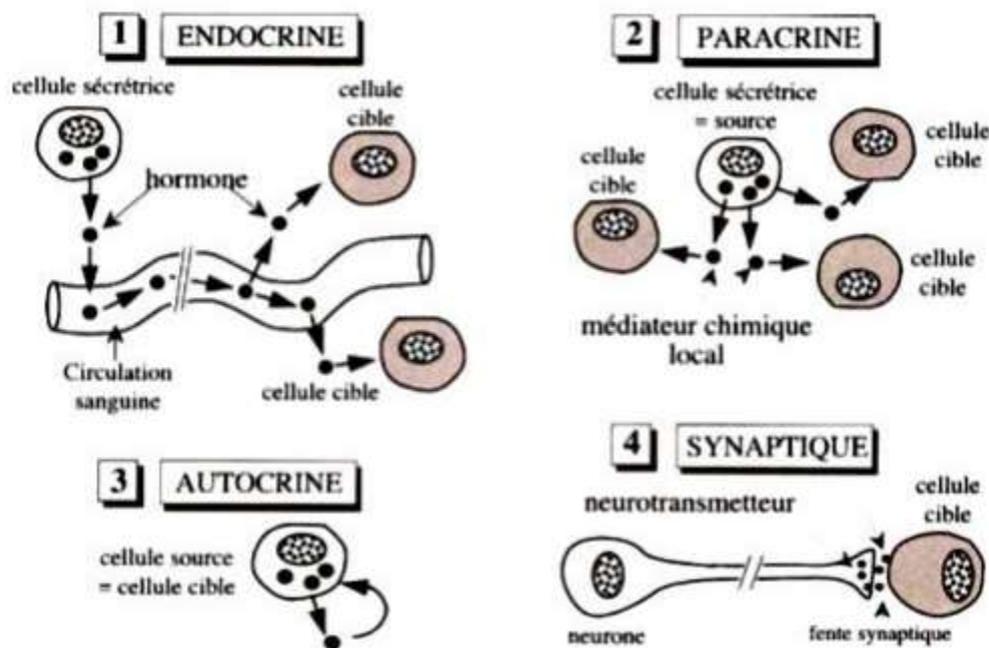


Figure 1 : Les différents modes de signalisation cellulaire

2.2. Système de communication par contact direct (ou par molécules d'adhésion à la surface des cellules)

Les Molécules d'Adhérences sont des glycoprotéines intégrales de la membrane cellulaire. Ces molécules ont un rôle qui va bien au-delà de l'adhérence cellulaire. Elles interviennent dans la reconnaissance entre deux cellules, intervenant notamment comme récepteurs cellulaires, et donc possède des rôles dans la signalisation vers l'intérieure et l'extérieur de la cellule, et également dans la migration cellulaire.

L'adhésivité met en jeu 4 superfamilles de protéines membranaires. Certaines sont spécifiques à l'adhésion cellule-cellule (cadhérines, sélectines, superfamille des immunoglobulines) et d'autres interviennent aussi dans l'adhésivité Cellule-MEC se sont les intégrines.

Tableau 01: Les molécules d'adhésion à la surface des cellules.

Cell Adhesion Molecules (CAM)	Substrat Adhesion Molecules (SAM)
Les cadhérines } Les sélectines } Ca²⁺ dépendantes Les intégrines }	Les intégrines } Ca²⁺ dépendantes
La superfamille des immunoglobulines } Ca²⁺ indépendantes	

On peut également séparer ces Molécules d'Adhérences en fonction de leur expression. Elles peuvent être constitutives ou bien inductible, et peuvent être immédiatement présente et active ou nécessiter un signal d'activation, notamment le cas pour les Intégrines. Les Cadhérine sont présentes dans la membrane, et donc constitutives, et sont directement active et disponibles. Les intégrines sont également constitutives de la membrane, mais ne sont pas immédiatement disponibles. Elles nécessitent un signal d'activation. Les Sélectines sont présentes dans la cellule et ne seront disponible qu'après une activation, qui entrainera une exocytose de ces Sélectines.

a. Les cadhérines :

Les cadhérines sont des molécules dimériques à activité dépendante de la disponibilité du Ca²⁺. Le Ca²⁺ fixé au domaine extracellulaire permet l'interaction des cadhérines portées par deux cellules contigües par des liaisons **homotypiques homophiles**. La région intracellulaire réalise des interactions avec le cytosquelette par l'intermédiaire de protéine d'association

Structure chimique

- Glycoprotéines de **720 à 740 AA**
- Domaine extracellulaire variable à 5 domaines sensible au Ca²⁺.
- Domaine intracellulaire assez homogène
- Intéraction avec le cytosquelette: **actine** (cas de **zonula** adhérence) ou **cytokératine** (cas de **desmosome**)

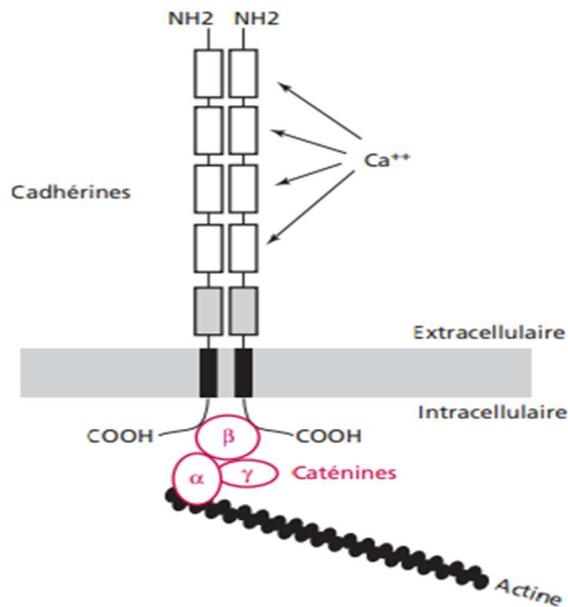


Figure 2 : Structure chimique des cadhérines

Fonction :

- Jouent un rôle important dans l'adhésion et la différenciation cellulaire.
- Situées sur la face latérale des cellules épithéliales permettant une intégrité et un maintien des couches cellulaires épithéliales.
- Le calcium permet l'attachement des cellules épithéliales entre elles et aussi la formation des jonctions stabilisantes entre les cellules épithéliales adjacentes (ou voisines).

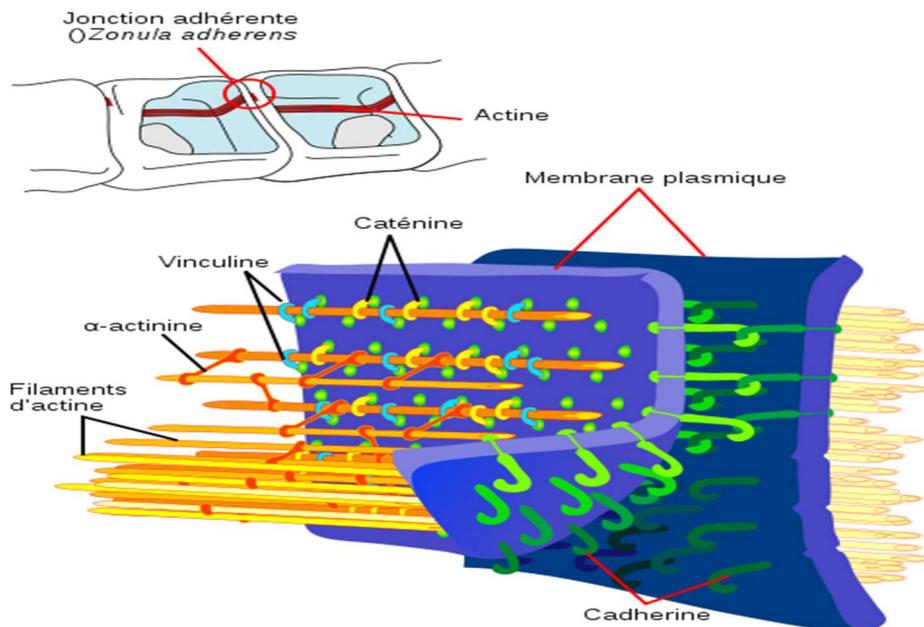


Figure 3 : Cadhérines zonulaires

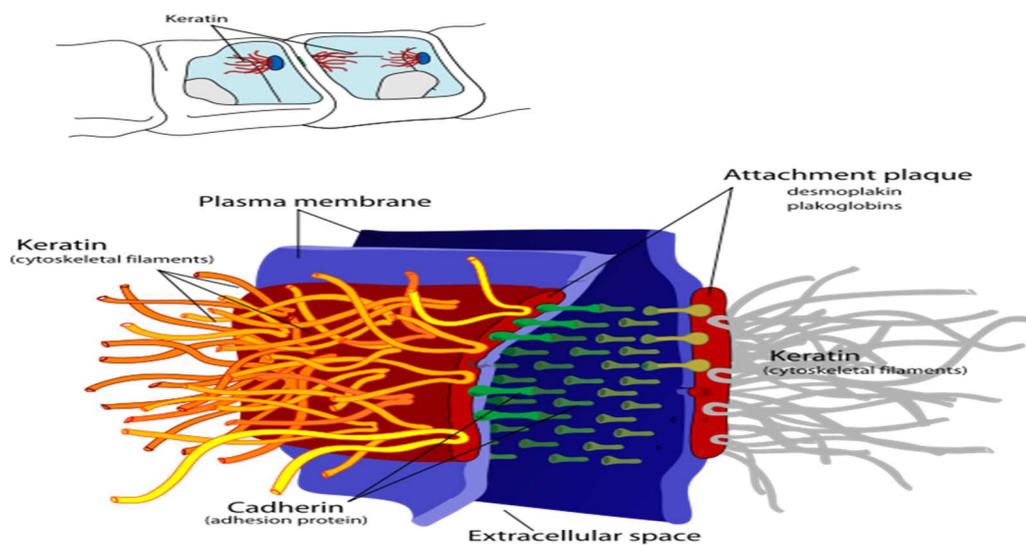


Figure 4 : Cadhérines desmosomales

b. Les sélectines

Structure biochimique

Les Sélectines appartiennent à une grande famille de protéines, les Lectines, qui ont la particularité de pouvoir se fixer à un groupement carbohydate. Les Sélectines sont des glycoprotéines transmembranaires intégrales, qui nécessitent l'interaction du calcium pour être fonctionnelles et qui ont principalement une fonction d'adhérence entre deux cellules. Ce sont des protéines qui sont intrinsèques et qui sont insérées dans la membrane après signalisation (d'expression provoquée), exprimées par les cellules impliquées dans l'inflammation : **Plaquettes, Endothélium, Leucocytes**

La partie extracellulaire comportant 3 domaines :

- **Domaine lectine C-like** (120AA) impliqué dans l'interaction (site de fixation du Ca^{2+})
- **Domaine EGF-like** (33 AA) d'homologie avec le facteur de croissance
- **Domaine Structural:** des séquences consensus répétées SCR d'environ 62AA proche de la membrane de longueur variable:
 - **P sélectine** : comporte 9 SCR
 - **E sélectine** : comporte 6 SCR

- L sélectine : comporte 2 SCR

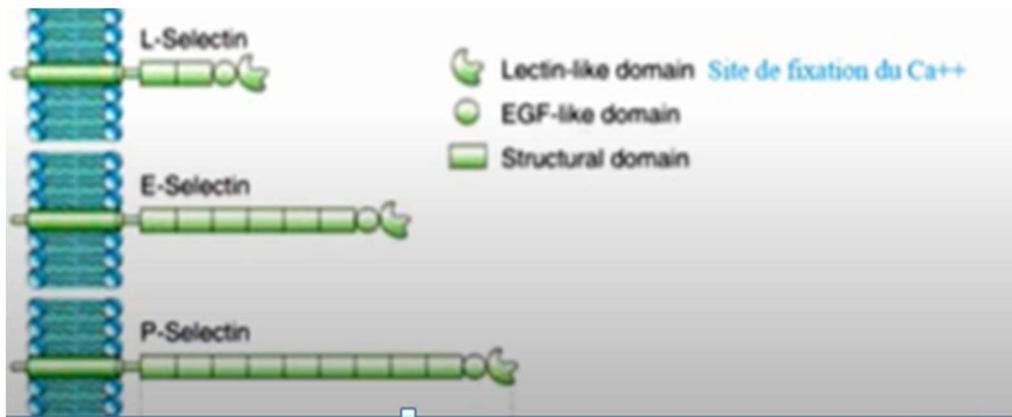


Figure 5 : Structure chimique des sélective

Interactions moléculaires

- L'interaction s'effectue avec un motif glucidique de type de **mucine** exprimé par d'autre cellules (glycolipide ex: Sialyllewis ou glycoprotéine)
- L'intéraction est : transitoires, brèves, hautement spécifiques, hétérotypiques, hétérophiles et Ca⁺⁺ dépendantes

Fonction:

Les sélectines sont des protéines d'adhésion, actuellement connues que dans le système circulatoire des vertébrés (endothélium vasculaire et cellules sanguines) et qui interagissent avec des motifs saccharidiques des protéines membranaires hyperglycosylées. Ces interactions des sélectines avec leurs ligands jouent un rôle crucial dans l'adhésion initiale des leucocytes à l'endothélium. Secondairement, leur coopération avec des intégrines et des immunoglobulines membranaires va conduire à un ciblage plus précis de l'action du leucocyte au cours de l'inflammation. Les sélectines paraissent donc spécifiques du système immunitaire acquis, spécifique des vertébrés.

c. Les intégrines.

Les intégrines sont le récepteur de la Matrice extra-cellulaire. Ce sont également des glycoprotéines transmembranaires constituées d'un hétérodimère avec une chaîne α et une chaîne β . La chaîne α est caractérisée dans son domaine extracellulaire par un pont disulfure et c'est cette chaîne essentiellement qui permettra de fixer le Ca²⁺. La chaîne β est caractérisée par une richesse en cystéine dans son domaine extracellulaire. C'est le domaine

intracellulaire de la chaîne β qui permettra le lien au cytosquelette via d'intermédiaire de protéines d'ancrage. On distingue 24 isoforme de la chaîne α , 9 de la chaîne β , mais toutes les combinaisons ne sont pas possibles.

- Au niveau des leucocytes ils sont exprimés de manière constitutive sous la forme inactive.

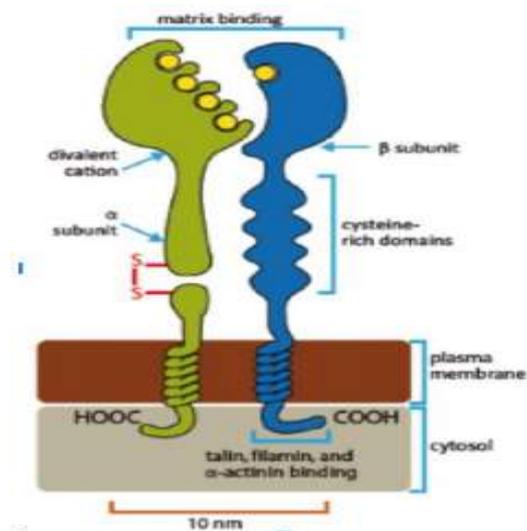


Figure 6 : Structure chimique des intégrines

Variétés:

- Cellules épithéliales
- Plaquette
- Leucocytes

Le ligand étant essentiellement une molécule de la Matrice Extra-Cellulaire (ex : collagène). Un même ligand, par exemple les laminines, peuvent s'associer à plusieurs types d'intégrines. En termes d'interaction, dans le domaine extracellulaire, les intégrines vont pouvoir reconnaître la Fibronectine, ainsi que les Laminines et le Collagène. Le domaine intracellulaire est capable d'établir deux types de relations :

- Interaction avec les **Microfilaments d'Actines**, grâce à des molécules intermédiaires, l' α -Actinine, la Taline ou la Vinculine.
- Interaction avec des **protéines enzymatiques ayant une fonction de kinase**.

Fonction:

- **La migration et l'adhérence:** au cours de l'embryogenèse, réponse immunitaire, cicatrisation, coagulation
- **Forme et polarité**

- **Survie**
- **Multiplication et différenciation (nécessite des signaux captés par les intégrines)**

d. La superfamille des immunoglobulines

Structure chimique :

Ce sont des glycoprotéines membranaires indépendantes de Ca^{2+} qui présentent une organisation en domaines Ig like. Un domaine est une séquence d'environ 100 AA riche en cystéines stabilisés par un pont disulfure.

Variété :

- **NCAM: neurones / cellule musculaire**
- **Ng CAM: cellule gliale**
- **ICAM et VCAM: endothélium vasculaire**
 - **ICAM 1:** leur expression augmente fortement dans les conditions inflammatoires sous l'effet d'IL2 et $\text{TNF}\alpha$.
 - **ICAM 2:** est d'expression constitutive sur les cellules endothéliales et intervenir dans la diapédèse des leucocytes.
 - **ICAM 3:** est exprimé sur les cellules présentatrice de l'antigène et sont absents sur les cellules endothéliales, elle intervient dans les interactions cellulaires immunes.
- **VCAM:** absente dans les cellules endothéliales au repos, son expression augmente sous l'action de la $\text{TNF}\alpha$
- **PECAM 1 (ou CD31) :** elle est exprimée sur les plaquettes, cellules endothéliales et les leucocytes

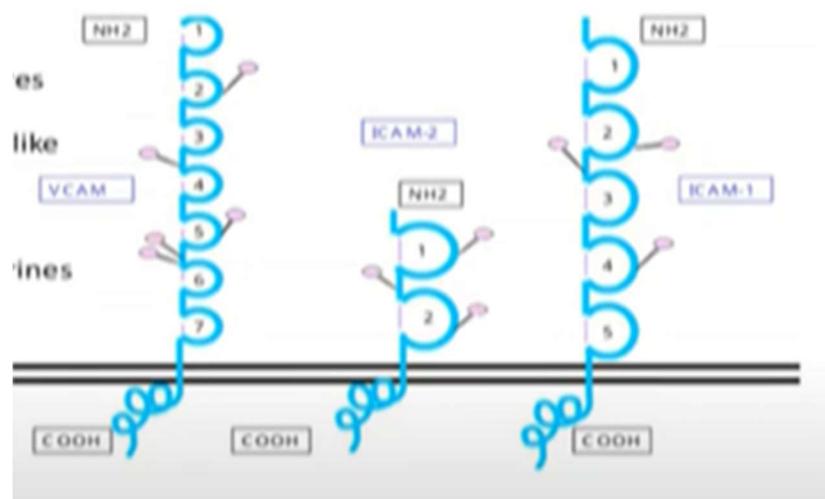


Figure 7 : Structure chimique de quelques superfamilles des l'immunoglobuline

Interaction indépendante de Ca²⁺:

- **Permanente:** Homotypiques _ Homophiles. Ex: Neurone – Neurone
- **Permanente:** Homotypiques _ Hétérophiles. Ex: Neurone – Cellule gliale
- **Permanente:** Hétérotypiques _ Homophiles. Ex: Neurone – muscle
- **Transitoire:** Hétérotypiques _ Hétérophiles. Ex: Leucocyte – C. endothéliales

Fonction:

- L'adhésion au cours de la neurogenèse (neurone – muscle, neurone – c gliale)
- L'adhésion transitoire des leucocytes au cours de la diapédèse

2.3 Système des jonctions communicantes (ou jonction gap)

Structure chimique :

C'est un complexe moléculaire de structure tubulaire : **connexon** formé de 6 protéines (**connexines**), deux connexons se juxtaposent pour former un canal complet. Le calcium à forte concentration entraîne la fermeture du canal.

Morphologie :

Plaques denses cytoplasmiques ; membranes plasmiques adjacentes presque accolées (espace de 2 à 3 nm) ; canal de 2nm de diamètre.

Localisation :

Les faces latérales de toutes cellules

Rôle :

Il permet le passage passif de molécules de faible poids moléculaire du cytoplasme d'une cellule à celui de sa voisine ex : AMPc, ions, vitamines, etc..

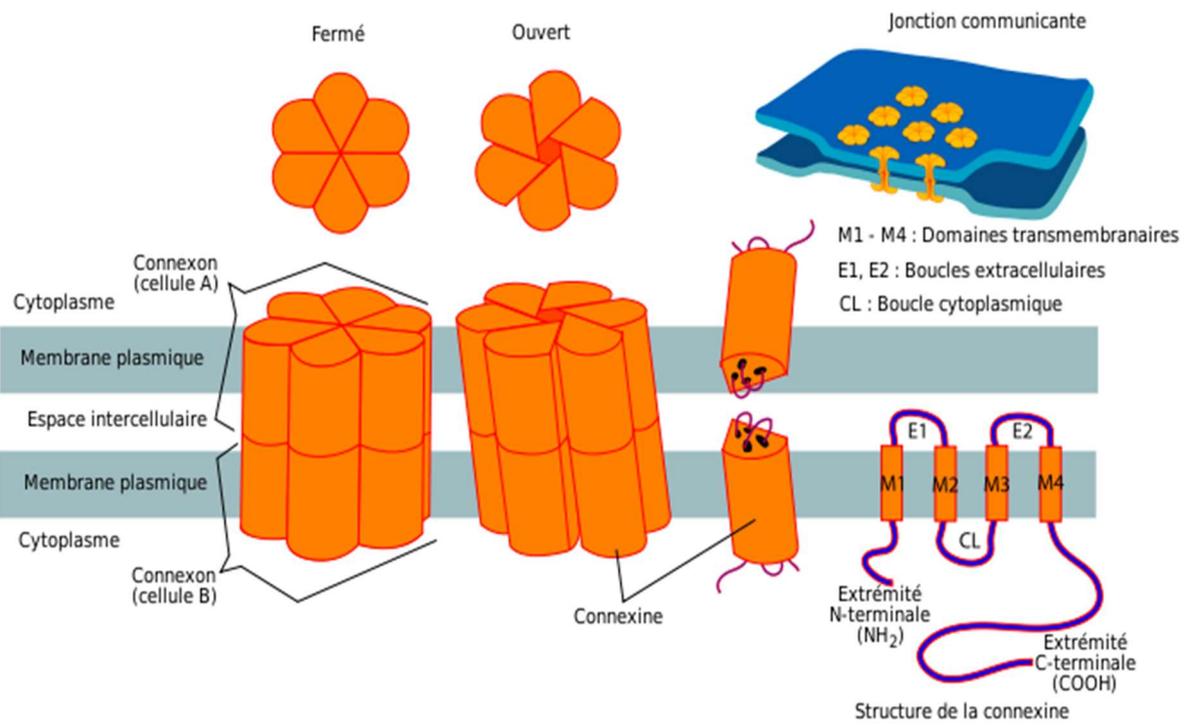


Figure 8 : Les jonctions communicantes (jonctions gap)

Chapitre 02

Signalisation cellulaire et moléculaire

1. Principes généraux de la transmission

- Les cellules vont répondre à des signaux entraînant leurs survies (métabolisme), leurs divisions, leurs différenciations ou leurs morts (apoptose).
- Les signaux sont des molécules informationnelles. Ce sont des corps chimiques produit par une cellule vivante pour transmettre un signal à une autre cellule qui reçoit ce signal par un récepteur spécifique (hormone, facteur de croissance...)
- Les récepteurs sont des protéines cellulaires ayant pour ligand une molécule informationnelle provenant du milieu extracellulaire. Il existe aussi des récepteurs nucléaires ou des récepteurs cytoplasmiques qui vont transloquer dans le noyau.
- Une cellule cible est une cellule pourvue d'un récepteur capable de traduire le signal d'une molécule informationnelle. La spécificité du signal dépend de la cellule cible et de la molécule informationnelle.

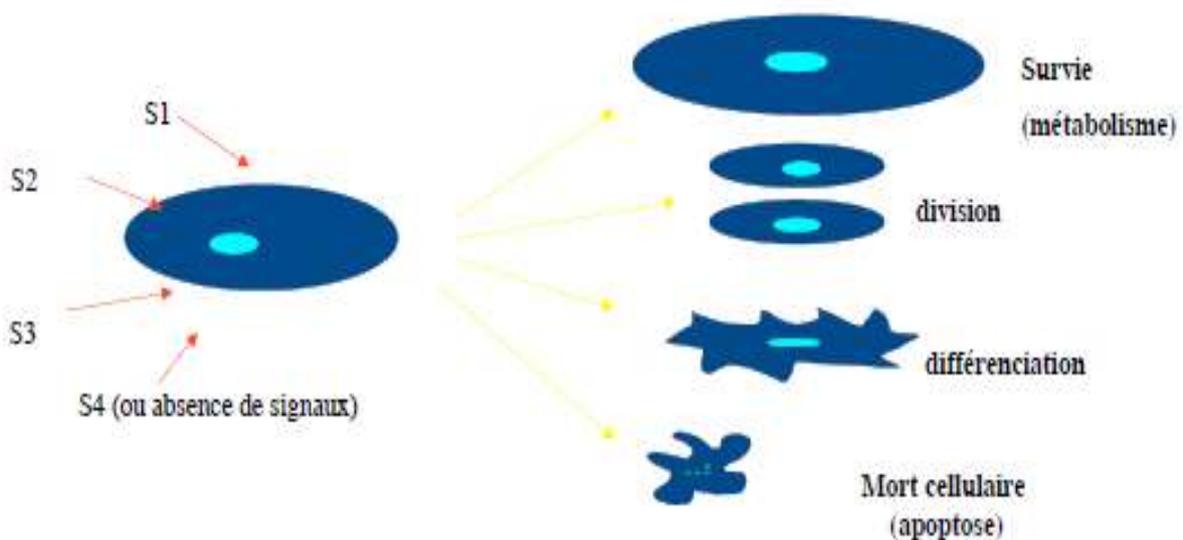


Figure 9 : Les différents types de réponses cellulaires à des signaux extracellulaires

2. Cascade de signalisation

La signalisation cellulaire transforme un élément extracellulaire en un signal intracellulaire. On a un récepteur sur lequel se lie une molécule signal. Cette liaison entraîne un changement de conformation du récepteur qui va entraîner la transduction du signal. Ceci va créer un signal intracellulaire. Ce signal intracellulaire va entraîner tout une chaîne de réactions enzymatiques, c'est-à-dire des relais sous forme de cascades de phosphorylations. Toutes ces phosphorylations ont pour but d'amplifier le signal. Ces signaux vont diverger vers les différentes cibles. On peut avoir des réponses :

- _ **Rapides** : Régulation des **voies métaboliques** et **modifications du cytosquelette** (de 30min à 5H).
- _ **Lentes** : Régulation de **l'expression génique** (48h à 72h).

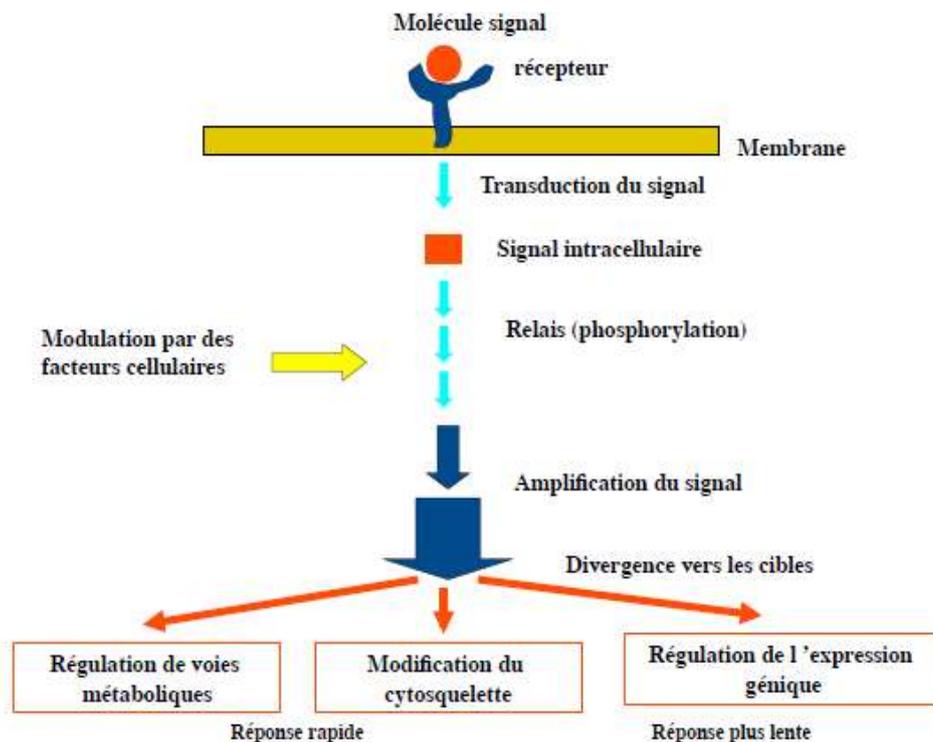


Figure 10 : Schéma général de la cascade de signalisation intracellulaire

3. Les ligands

3.1. Définition d'un ligand

Un ligand (du latin ligandum : liant) est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée, protéine ou acide nucléique, jouant en général un rôle fonctionnel : catalyse, modulation d'une activité enzymatique, transmission d'un signal.

- La liaison se réalise grâce aux forces entre molécules, telles que les liaisons ioniques, les liaisons d'hydrogène et les forces van der Waals.
- La liaison d'un agoniste à un récepteur peut se caractériser par l'importance de la réponse physiologique provoquée et par la concentration nécessaire de l'agoniste pour produire cette réponse :
 - ✓ Une liaison de haute affinité suppose qu'une concentration relativement basse d'un ligand suffit pour activer un site de liaison et déclencher la réponse physiologique.
 - ✓ Un même ligand peut avoir différents effets selon les cellules cibles: pluralité.
 - ✓ Un ligand peut fixer plusieurs récepteurs.
 - ✓ Un récepteur peut fixer plusieurs ligands.
- **Un ligand agoniste** : C'est une substance qui se lie à un récepteur spécifique en induisant son activation
- **Un ligand antagoniste (compétitif ou non compétitif)** : C'est une substance qui se lie à un récepteur sans provoquer son activation mais qui peut bloquer l'action d'un médiateur agoniste.

3. 2. Les différents types de ligands

Les ligands sont divisés selon leurs natures chimiques en :

3.2.1. Molécules informatives hydrosolubles

Caractéristiques

- Elles **ne peuvent pas traverser la bicouche lipidique** de la membrane plasmique.
- Elles agissent grâce à des récepteurs spécifiques situés **sur la membrane plasmique** de la cellule cible.
- Leur durée de vie très courte (ms, s pour les neurotransmetteurs ou quelques min pour les hormones).
- Elles induisent des réponses rapides et de courte durée.
- Ces réponses correspondent à une régulation et activent de protéines préexistantes dans la cellule cible (enzymes, canaux ioniques, facteurs de régulation de la transcription)

Ces molécules sont:

- **Les facteurs de croissance (GF)**: ce sont des protéines ou des polypeptides qui jouent un rôle dans la prolifération et la survie des cellules.
- **Les neurotransmetteurs**: ce sont le plus souvent des dérivés d'acides aminés (noradrénaline, sérotonine, GABA...etc) ou des polypeptides qui jouent un rôle dans l'excitation ou l'inhibition des neurones au niveau des synapses.

- **Les hormones:** ce sont des molécules :
 - ✓ Peptidiques (2-100 acides aminés) ex: vasopressine, ocytocine, insuline...etc
 - ✓ Protéiques (> 100 acides aminés) ex: hormone de croissance (GH) ;
 - ✓ Glycoprotéiques ex: LH, FSH.
- **Les cytokines :** Ce sont des protéines ou des polypeptides qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire et l'inflammation ex: interleukines (IL).

3.2.2. Les molécules informatives liposolubles

Caractéristiques

- Elles **franchissent la membrane plasmique** par diffusion simple.
- Elles activent ensuite un **récepteur intracellulaire** qui se fixe sur des régions cibles de l'ADN et régulent la transcription des gènes.
- Elles induisent des réponses plus tardives et de plus longue durée.
- Elles n'agissent pas sur des protéines préexistantes.
- Ces molécules sont transportées dans le sang (cas des hormones liposolubles) grâce à des transporteurs protéiques spécifiques avant d'être libérées au contact de la membrane plasmique des cellules cibles

Ces molécules sont :

- **Les hormones thyroïdiennes** (Triiodothyronine « T3 » et thyroxine « T4 »), dérivées d'un acide aminé: la tyrosine ;
- **Les hormones stéroïdes**, dérivées du cholestérol ex: cortisol, œstradiol, testostérone, progestérone...etc ;
- **Les prostaglandines**, dérivées de l'acide arachidonique (acide gras à 20 C).

3.2.3. Les radicaux libres gazeux

Caractéristiques

- Ils **diffusent librement** à travers la membrane plasmique.
- Ils **agissent directement** sur des enzymes cytosoliques sans intervention d'un récepteur membranaire ou intracellulaire ex: NO agit sur un guanylate cyclase cytosolique.
- Ils sont toxiques à forte concentration.
- Les mieux connus sont CO (monoxyde de carbone) et NO (monoxyde d'azote)

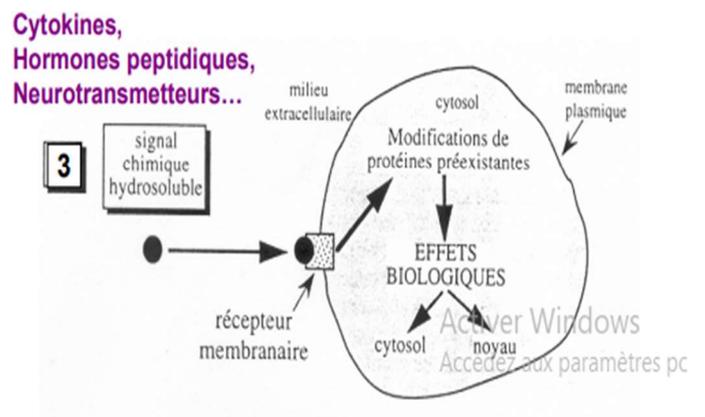
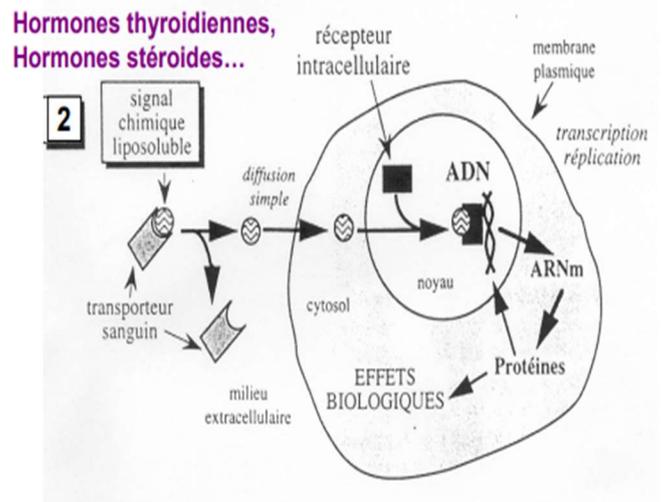
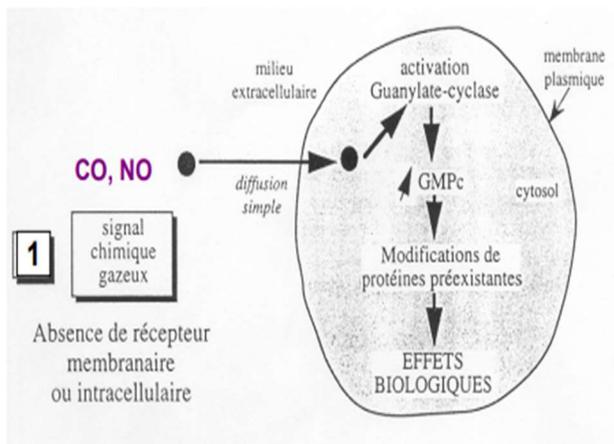


Figure 11: Principaux types de ligands

4. Les récepteurs

4.1. Définition

Macromolécule protéique qui interagit avec un médiateur chimique pour transmettre le signal soit à un système enzymatique intracytoplasmique, soit à un génome de la cellule. Les récepteurs sont des **transducteurs d'information**.

4.2. Les caractéristiques des récepteurs

Spécificité: il fixe un type de ligand donné.

Saturabilité: le nombre des molécules de récepteur dans une cellule étant fini le nombre de molécules de ligand pouvant se fixer est limité.

Réversibilité: la liaison entre récepteur et ligand est non covalente, le complexe ligand – récepteur se dissocie lorsque la concentration du ligand diminue.

Couplage: la fixation du ligand au récepteur transmet un signal à la cellule, c'est la caractéristique la plus importante.

4.3. Classification des récepteurs

Sur la base de leur localisation dans la cellule, on distingue deux grands types de récepteurs :

- Les récepteurs nucléaires.
- Les récepteurs membranaires : récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), récepteurs canaux ioniques et récepteurs enzymes.

4.3.1. Les récepteurs membranaires ou de surface

Ces récepteurs membranaires sont des protéines ancrées dans la membrane avec une partie intracellulaire et une partie extracellulaire. La particularité de ces récepteurs est qu'ils réagissent avec des **molécules hydrophiles**. Il y a trois familles principales de récepteurs membranaires :

a) Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) :

- Les RCPGs sont des glycoprotéines transmembranaires à **7 domaines hydrophobes**
- La région N-terminale extracellulaire de longueur variable est glycosylée présente le **site de fixation du signal**
- La région COOH intracellulaire **interagit avec la protéine G** (Fig.12)
- La taille du domaine extracellulaire NH₂ est adaptée à la taille du ligand (court : Adrénaline, NA, Ach... et long : LH, FSH...)
- Constituent la plus grande famille de récepteurs membranaires (1000 types de R. couplés à la protéine G) et sont impliqués dans tout un spectre de voies :
 - ✓ Métaboliques : réponses à certaines hormones et neurotransmetteurs
 - ✓ Sensorielles : puisque les CRPG comprend des récepteurs:

Olfactif dans le nez

Gustatif dans la langue

Rhodopsine dans la rétine.

- ✓ Régulation de l'expression d'un gène.

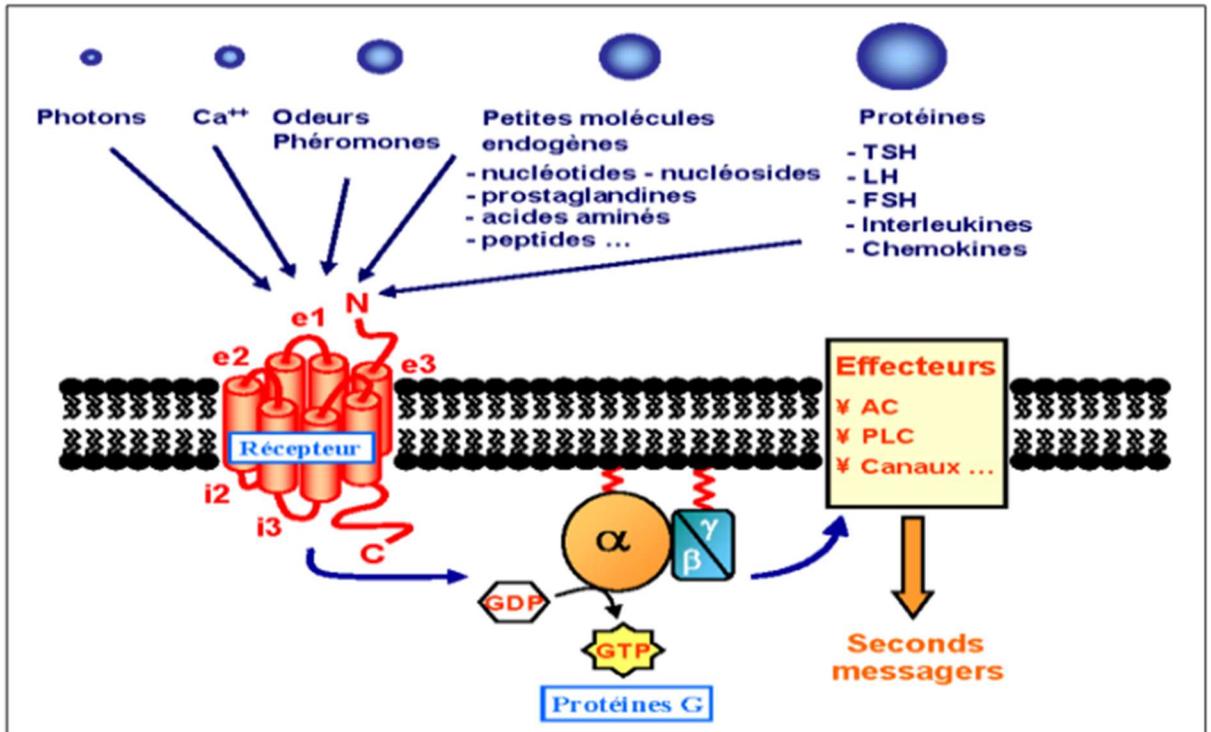


Figure 12 : Récepteur membranaire couplés aux protéines G (RCPG)

La voie de signalisation par les RCPG fait intervenir 6 partenaires :

- ✓ **Le premier messenger** qui est un ligand extracellulaire ex: noradrénaline, glucagon.
- ✓ **Les RCPG.**
- ✓ **Les protéines G hétérotrimériques** « G = Guanine nucléotide binding proteins » (= transducteurs).
- ✓ **Des effecteurs primaires** qui sont des canaux ioniques ou des enzymes ex: adénylate cyclase, phospholipide C...etc.
 - ✓ **Des seconds messagers** dont la concentration intracellulaire est contrôlée par les effecteurs primaires. Ex: AMPc, Ca²⁺...etc.
 - ✓ **Des effecteurs secondaires** activés par les seconds messagers ex: protéine kinase A activée par AMPc.

b) Récepteurs enzymes :

Ils possèdent :

- ✓ Un seul domaine transmembranaire ;
- ✓ Un domaine extracellulaire N-terminal glycosylé qui fixe le ligand ;
- ✓ Une extrémité cytoplasmique C-terminale qui porte l'activité enzymatique intrinsèque ou est directement associée à une enzyme (Fig. 13).

Leurs caractéristiques :

- ✓ Ils sont inactifs à l'état de monomère et agissent pour la plupart sous forme de dimère.
- ✓ Il existe plusieurs classes de récepteurs enzymes.
- ✓ Les plus répandus sont les récepteurs à **activité tyrosine-kinase**.
- ✓ Ils jouent un rôle déterminant dans l'action **des facteurs de croissance** (**PDGF**:Platelet-DerivedGrowth Factor, **EGF**: EpidermalGrowth Factor...etc) et de **l'insuline**

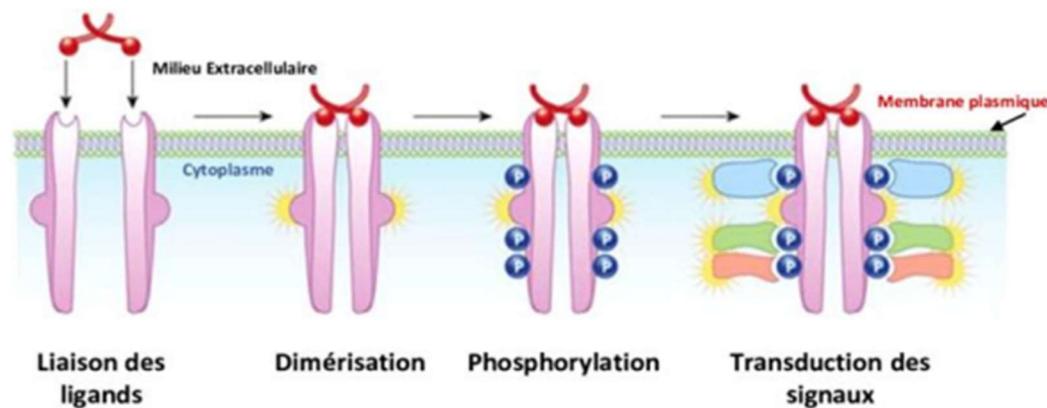


Figure 13. Structure d'un récepteur enzyme.

c) Les récepteurs canaux ioniques

C'est une superfamille de récepteurs multimériques dont chaque monomère possède 4 domaines transmembranaires. Leur ouverture est déclenchée par la fixation de leur ligand spécifique.

Exemple : Le récepteur nicotinique musculaire de l'acétylcholine est un pentamère de 300 kDa formé de 5 sous-unités :

- ✓ 2 sous-unités α portant les sites de fixation du ligand;
- ✓ 1 sous-unité β ;
- ✓ 1 sous-unité γ ou ϵ ;
- ✓ 1 sous-unité δ .

Ces 5 sous-unités délimitent le canal ionique. La fixation de l'acétylcholine sur chaque sous-unité α provoque une réorganisation de la structure des 5 sous-unités qui déclenche l'ouverture du canal ionique.

Conséquences : entrée de Na^+ à l'origine d'une dépolarisation de la cellule musculaire. C'est ainsi que le récepteur nicotinique joue un rôle important dans **la transmission neuromusculaire et le couplage excitation-contraction** (Fig.14).

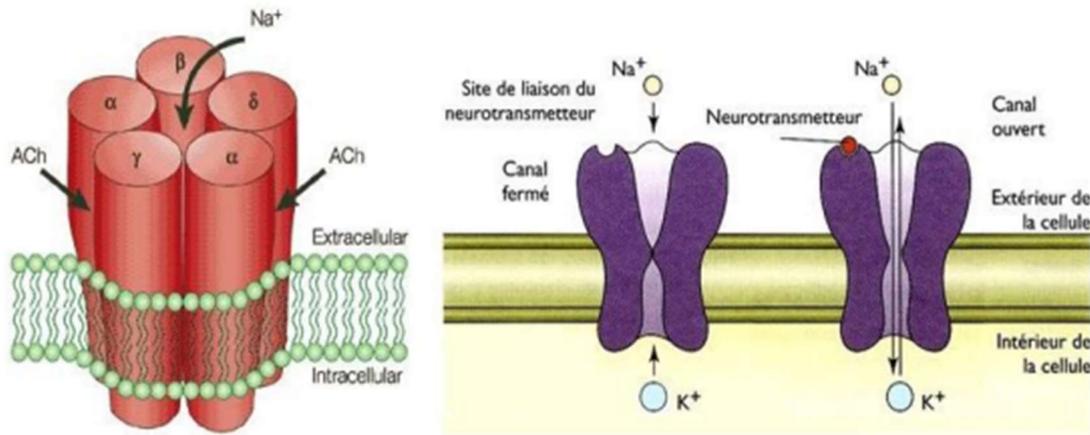


Figure 14 : Principe de fonctionnement d'un récepteur canal ionique
(Exemple : récepteur nicotinique à l'acétylcholine)

4.3.2. Les récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires, au nombre d'une cinquantaine, se rangent en trois classes principales:

- ✓ **NR3 (Nuclear receptor 3)**: contient en particulier les récepteurs des hormones stéroïdes
- ✓ **NR1**: rassemble les récepteurs des hormones thyroïdiennes, de la vitamine D, de l'acide rétinoïque, des xénobiotiques (PXR pour Pregnane X receptore)
- ✓ **NR2**: contient des récepteurs accessoires de l'acide rétinoïque (RXR, pour Retinoid X receptors).

Les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription:

- Activés par des ligands lipophiles
- Activés par phosphorylation

Les ligands

Hormones circulantes ou des médiateurs synthétisés par la cellule ou les métabolites cytosoliques d'un médiateur extracellulaire

Structure chimique

Les récepteurs nucléaires constituent une superfamille de protéines qui présentent de fortes similitudes de séquences. Ils comportent 5 domaines (Fig.15) :

- Le **domaine A/B** (extrémité N-terminal): domaine variable qui agit comme un **facteur de régulation de la transcription = domaine de transactivation**.
- Le **domaine C**: domaine de **fixation à l'ADN** qui présente une architecture à deux doigts de zinc. Un doigt de Zn = 4 Cys liés à un atome de zinc (Fig.16). Il est responsable de la liaison du récepteur à la région **ERH (Élément de Réponse à l'Hormone ou HRE)** des gènes cibles.
- Le **domaine D**: domaine charnière permet le repliement du R
- Le **domaine E (LBD, Ligand binding domain)** (extrémité C-terminal): comporte le site **AF2** de liaison du ligand et une séquence de localisation nucléaire (**NLS**) qui peut être **masqué par les PAR (Protéines Associées aux Récepteurs)** et **démasqué par la fixation du ligand**

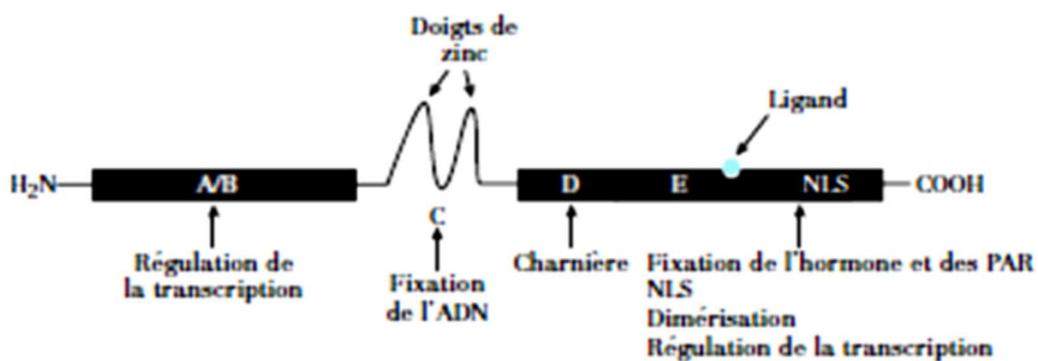


Figure 15 : La structure d'un récepteur nucléaire

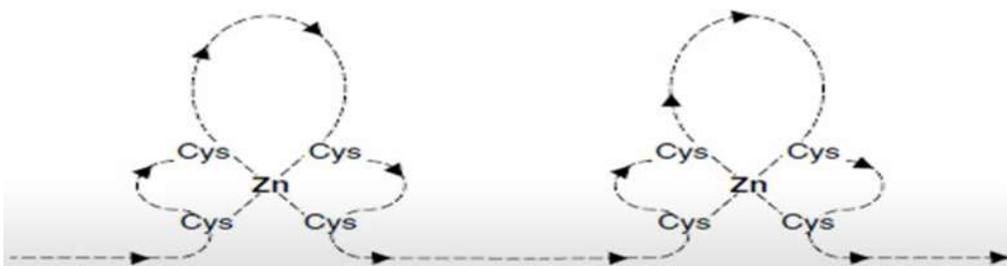


Figure 16 : Structure des doigts de Zinc du domaine de liaison de l'ADN (DBD) des récepteurs nucléaires

Chapitre 03

Les mécanismes de signalisation intracellulaire via les récepteurs couplés aux protéines G

Généralité :

L'effet physiologique possible d'une signalisation par les récepteurs membranaires (Fig. 17) :

- 1- Une molécule de signalisation extracellulaire se lie à un récepteur et l'active
- 2- Activation du récepteur et des protéines associées qui vont pouvoir:
 - activer des protéines kinases
 - activer des enzymes d'amplification créant des seconds messagers intracellulaires ;
- 3- Les seconds messagers vont ensuite:
 - Modifier l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques en créant des signaux électriques et modifiant le potentiel de membrane de la cellule
 - Augmenter le calcium intracellulaire
 - Changer l'activité enzymatique des protéines kinases ou phosphatases ;
- 4- Les protéines modifiées par la liaison du calcium et par phosphorylation contrôlent séparément ou en même temps;
 - **Des enzymes métaboliques**
 - **Des protéines motrices pour la contraction musculaire et le mouvement du cytosquelette**
 - **Des protéines impliquées dans l'activité des gènes et synthèse protéiques**
 - **Des transports membranaires et des récepteurs protéiques**

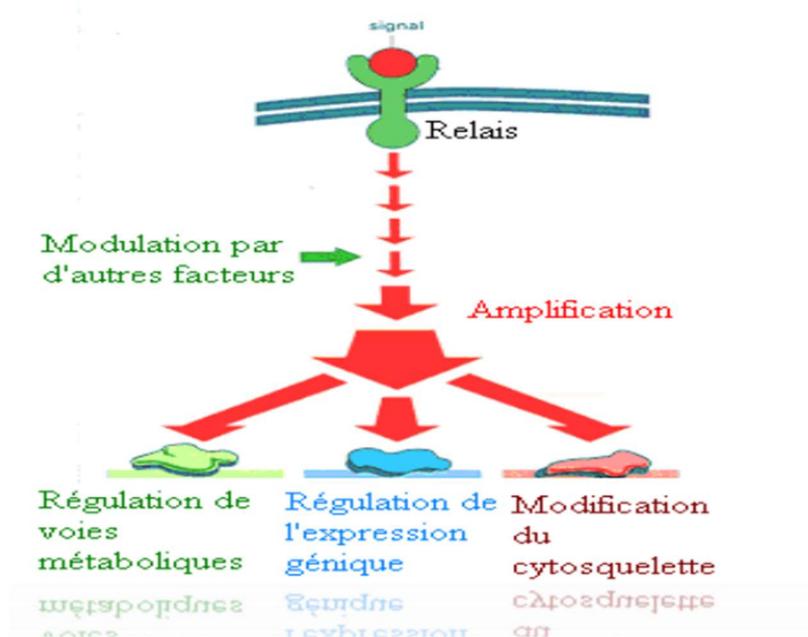


Figure 17 : Régulation cellulaire suite à un signal

1. Les récepteurs

Les récepteurs couplés aux protéines G sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. Lorsqu'ils sont activés, ils subissent une modification de conformation et activent les protéines G. Les protéines G sont composées de trois sous-unités protéiques (α , β , et γ). Lorsque le récepteur est activé, la sous-unité α libère son GDP pour se lier au GTP. Cette liaison avec le GTP provoque la dissociation des trois sous-unités en deux composants actifs (la sous-unité α et un complexe $\beta\gamma$) qui vont stimuler soit des enzymes soit des canaux ioniques de la membrane plasmique. La sous-unité α possède une activité GTPasique. Lorsqu'elle hydrolyse son GTP en GDP, elle se réassocie à un complexe $\beta\gamma$ pour réformer un trimère inactif. Les récepteurs couplés aux protéines G activent de nombreuses voies intracellulaires.

2. Protéines G

Les protéines G sont attachées à la face cytoplasmique de la membrane plasmique. Elles servent de relais entre le récepteur activé et l'effecteur. Les protéines G se présentent toutes comme des hétérotrimères comportant 3 sous-unités : α , β et γ . Il y a de nombreuses protéines G ; on les distingue essentiellement par la nature de leurs sous-unités α . On distingue divers types de protéine G : Gs, Gi/o, Gq/11 et G12/13.

Tableau 1 : Divers classes de protéines G

Classe de protéine G	Effecteurs associés
Gs	Stimule l'adényl cyclase
Gi	Inhibe l'adényl cyclase Ouverture du canaux K ⁺
Go	Stimule la PLC- β Ouverture du canaux K ⁺
Golf	Stimule l'adényl cyclase dans les neurones sensoriels olfactifs
Gq/11	Stimule la PLC- β
G12/13	Stimule Rho-GEF pour réguler l'actine de cytosquelette
Gt	Stimule GMPc dans les batonnets photorecepteurs

3. La voie de l'adénylate cyclase (AC)

La liaison du signal extracellulaire au récepteur couplé aux protéines *G_{as}* active celles-ci. L'activation de la protéine G stimule l'adénylate cyclase qui produit une augmentation de l'AMP (adénosine monophosphate) cyclique induisant l'activation de la protéine-kinase A (PKA) (Fig.18).

L'effet principal de l'AMPc est l'activation de la PKA (Protéine Kinase AMPc-dépendante). Cette PKA peut alors phosphoryler de nombreux substrats, ce qui amplifie considérablement les effets des signaux extracellulaires.

Exemples:

- ✓ Dans les adipocytes: une PKA (activée par l'AMPc) stimule la production d'acide gras.
- ✓ Dans les cellules ovariennes: une PKA (activée par l'AMPc) induit une augmentation de la synthèse des œstrogènes.

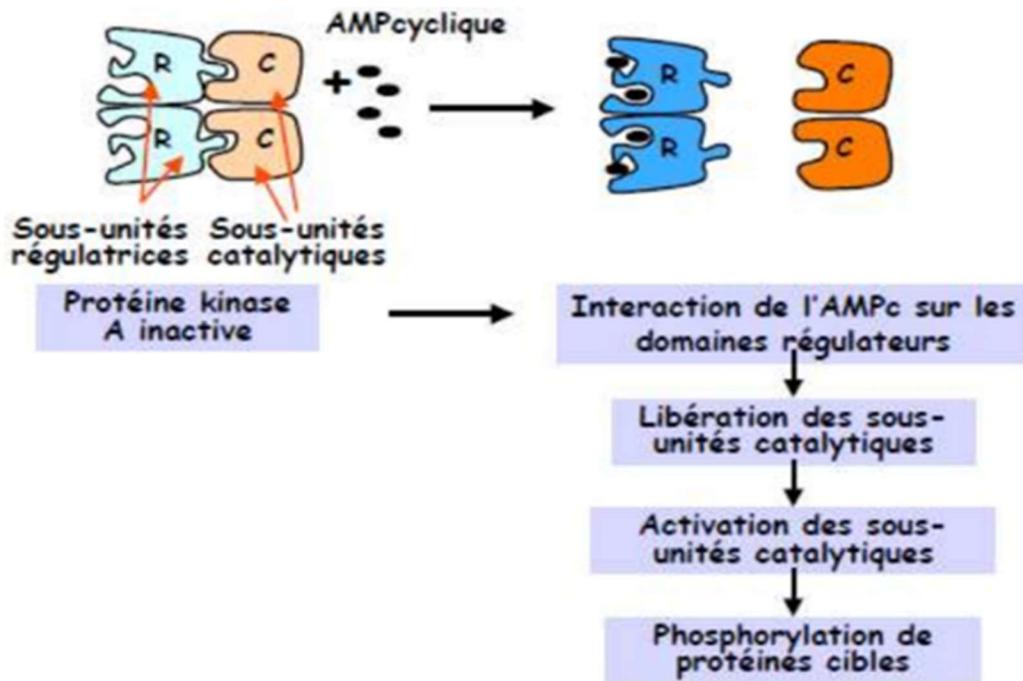


Figure 18 : Activation de la protéine kinase A (PKA) par l'AMPc

Les gènes cibles de la PKA contiennent, au niveau de leur région régulatrice, une séquence d'ADN appelée CRE (Cyclic AMP Response Element). Dans ce cas, les sous-unités catalytiques C de la PKA activée, entrent dans le noyau où elles phosphorylent un facteur de transcription appelé CREB (CRE-Binding protein). Le CREB phosphorylé reconnaît et se fixe sur la séquence CRE, puis recrute un coactivateur de transcription CBP (CREB-Binding Protein); ce qui permet de moduler la transcription de ces gènes (Fig.19).

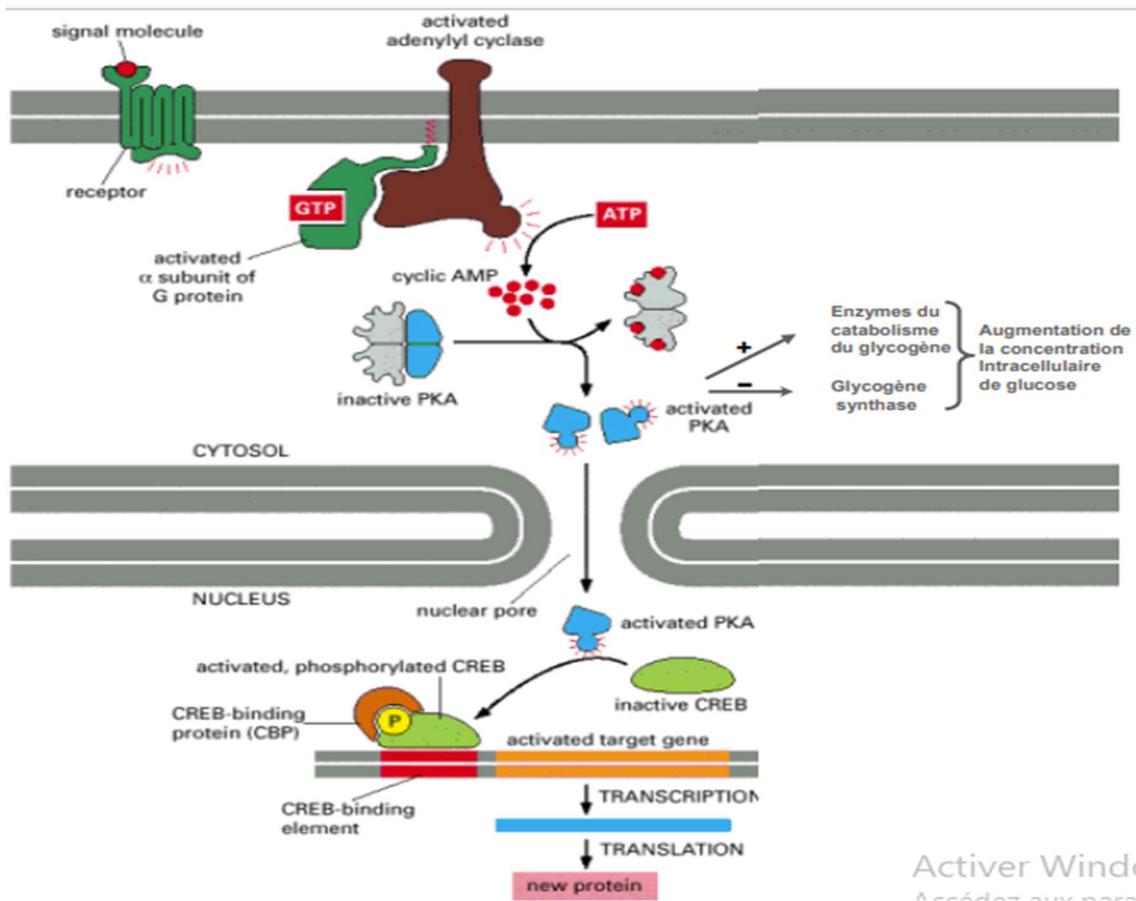


Figure 19 : Rôle de la PKA dans la transcription des gènes

4. La voie de la phospholypase C (PLC)

La PLC est une enzyme cytosolique située à proximité de la membrane plasmique. Lorsque la PLC est activée par la s-u α_q , elle hydrolyse le PIP₂ (Phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate). L'hydrolyse produit de l'IP₃ (Inositol triphosphate) qui est une molécule soluble, et du DAG (diacylglycérol) qui reste dans la membrane.

- L'IP₃ se fixe sur son récepteur situé sur la membrane du REL. Ce récepteur est un canal Ca²⁺ qui s'ouvre et permet la libération de Ca²⁺ dans le cytoplasme.
- Les ions Ca²⁺ se fixent et activent la calmoduline. Celle-ci devient alors capable d'activer de nombreuses enzymes dont des protéines kinases Ca²⁺/calmoduline dépendantes (CaM Kinase) (Fig.20).
- Le DAG active une PKC (Protéine Kinase Calcium-dépendante). Elle phosphoryle de nombreux substrats qui relaient le message, en particulier des facteurs de transcription.

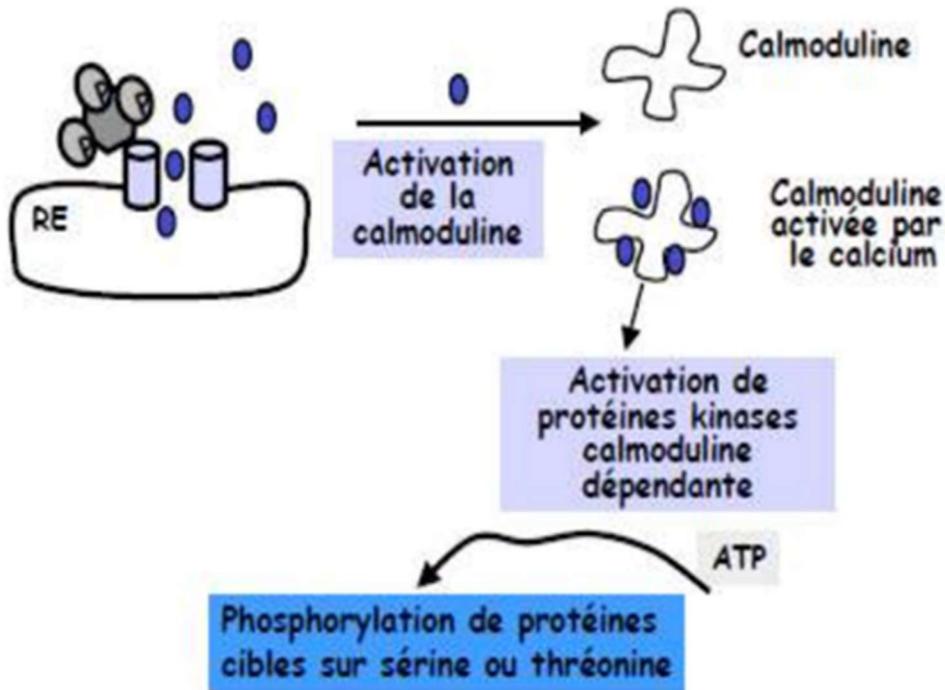


Figure 20 : Activation de la calmoduline dépendante de calcium

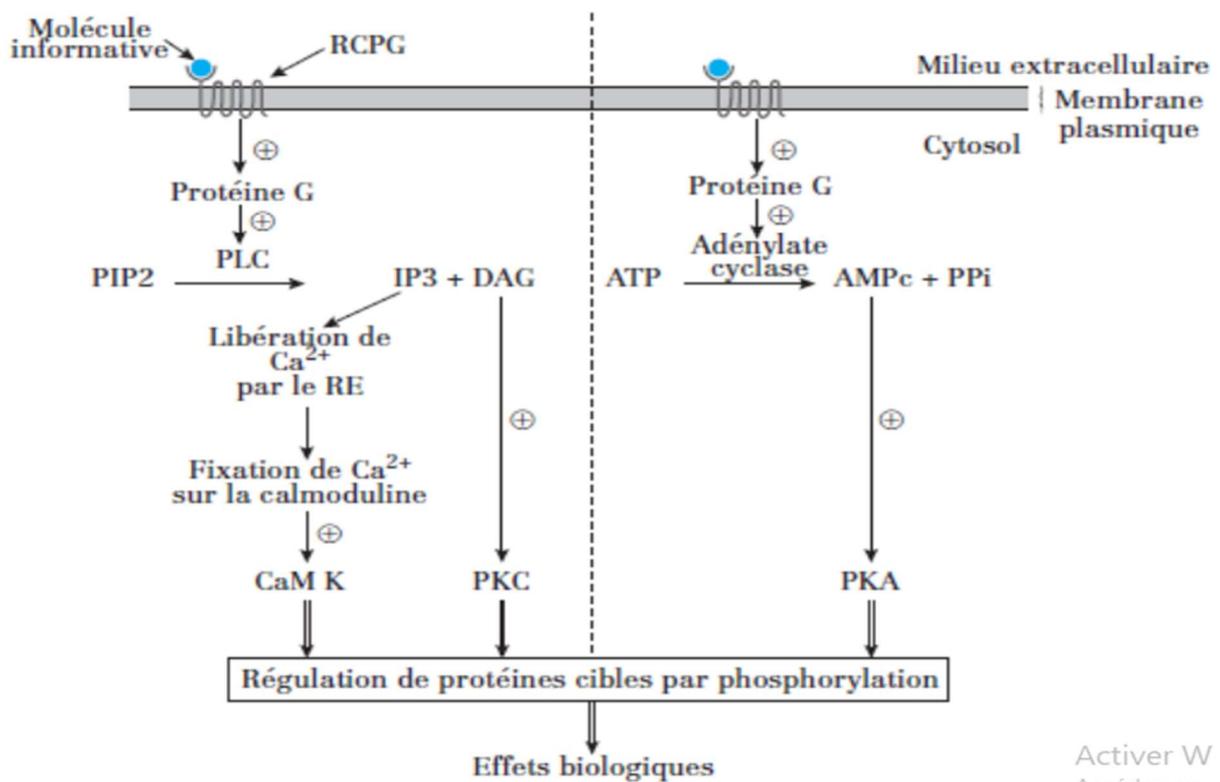


Figure 21 : Activation de la voie de la phospholipase C (PLC) et l'adénylatecyclase de récepteurs couplés aux protéines G

5. Les mécanismes d'inactivation de récepteur couplé à la protéine G

On remarque que la réponse cellulaire à de nombreux transmetteurs (hormones) diminue rapidement malgré le maintien des stimulations ce phénomène est appelé la **désensibilisation** c.-à-d. le récepteur n'est plus sensible à son message. Le but de ce phénomène est de : limiter dans le temps le signal et éviter une surcharge de stimulation et ses effets toxiques potentiel, par exemple s'il y'a une concentration élevée des catécholamines, le récepteur va se désensibiliser pour arrêter la chaîne de transduction du signal. Cet arrêt du signal résulte de la mise en place de mécanismes régulateurs qui agissent à différents niveaux de la cascade de signalisation.

5.1. Suppression de l'agoniste du milieu extracellulaire

La première étape de l'inactivation concerne le ligand. Il y a d'abord le rétrocontrôle négatif observé pour certains ligands comme les hormones ; c'est un message qui permet d'arrêter leur sécrétion.

Deux autres mécanismes entraînent une diminution de la concentration de l'agoniste du milieu extracellulaire : il s'agit de la recapture et de la dégradation extracellulaire de l'agoniste par des enzymes (exemple : acétylcholine et acétylcholinestérase) (Fig. 22).

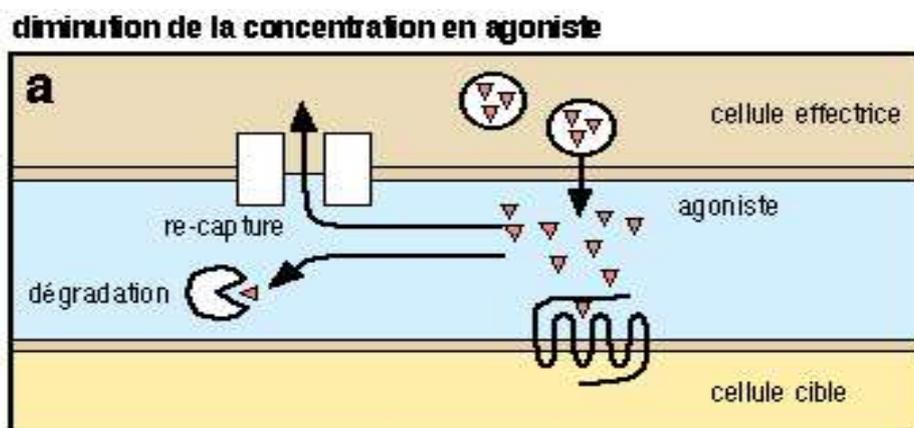


Figure 22 : Régulation de l'agoniste (Up regulation)

5.2. Le découplage fonctionnel par phosphorylation

L'activation d'un RCPG active les protéines G intracellulaires. Ce couplage est peu à peu inhibé par une phosphorylation de la région intracellulaire du récepteur qui est responsable de l'activation des protéines G. Les enzymes responsables de cette phosphorylation sont des GRK (G-protein coupled Receptor Kinases). Le récepteur

phosphorylé est reconnu par des protéines de type arrestine qui se lient au récepteur et le rendent incapable de faire le couplage avec la protéine G. Celle-ci devient donc incapable d'effectuer l'échange GDP/GTP (Fig. 23).

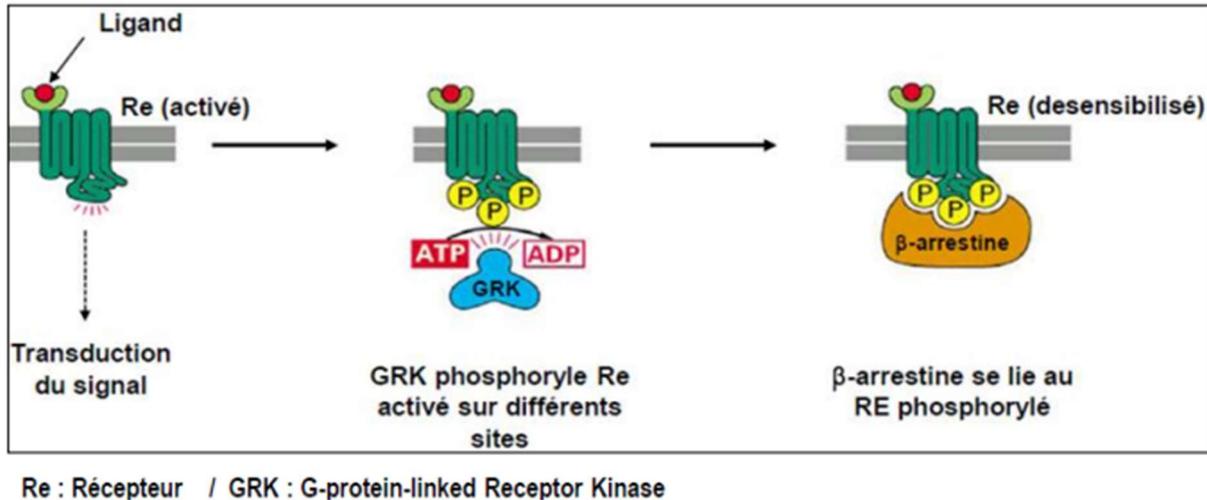


Figure 23 : La désensibilisation du récepteur RCPG par phosphorylation

5. 3. L'internalisation du complexe ligand-récepteur

Les mécanismes de phosphorylation des RCPG et de liaison de l'arrestine sont suivis par une internalisation du complexe ligand-récepteur phosphorylé, à l'intérieur de vésicules recouvertes de clathrine. Les récepteurs ainsi endocytés peuvent alors :

- Soit subir un recyclage à la membrane plasmique (ce qui nécessite une déphosphorylation du récepteur et une élimination du ligand),
- Soit subir une dégradation, suite à la fusion des vésicules d'endocytose avec les lysosomes.

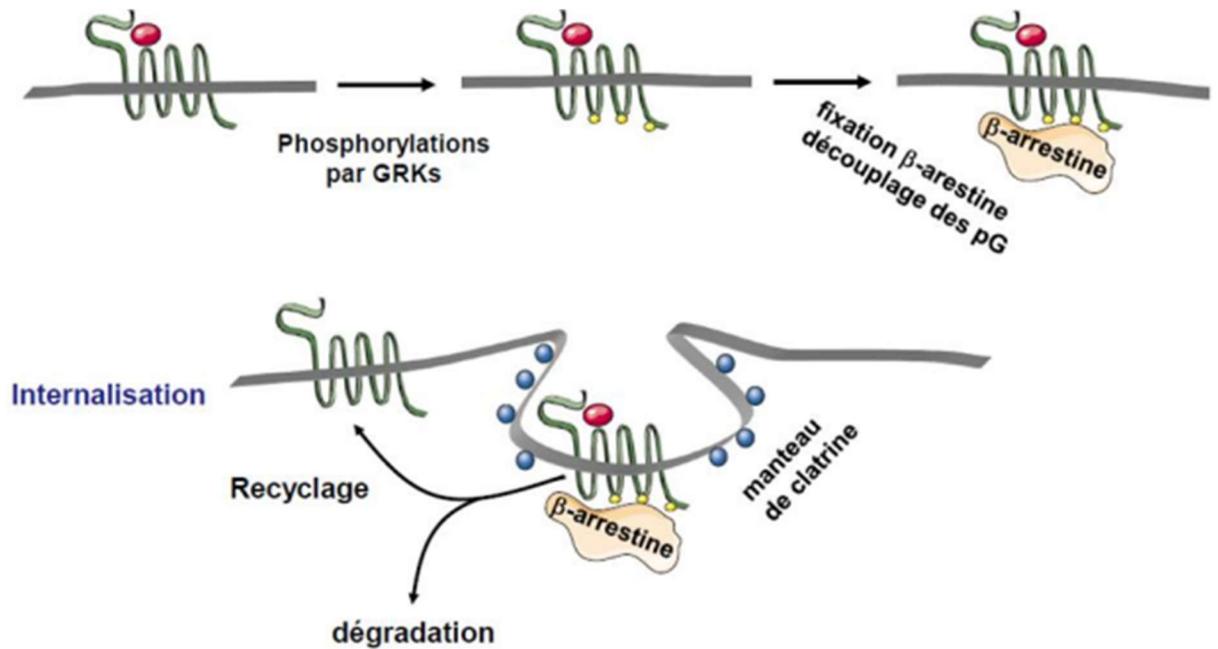


Figure 24 : Séquestration du récepteur

- **La régulation négative : Down-régulation**

Lors d'une exposition longue à un ligand agoniste (plus d'une heure), on peut observer une diminution du nombre total de récepteurs à la surface cellulaire. Deux phénomènes sont impliqués dans cette down régulation : une diminution de la synthèse de récepteurs et une augmentation de sa dégradation (Fig. 25).

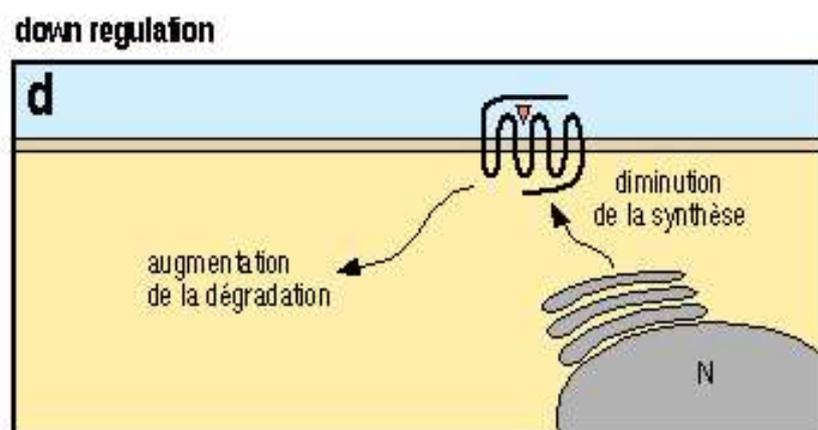


Figure 25 : Régulation négative ou Down régulation

Chapitre 04

Les mécanismes de signalisation intracellulaire via les récepteurs enzymatiques

Introduction

Il existe plusieurs classes de récepteurs enzymatiques :

1. Récepteur à Tyrosine kinase
2. Récepteur à Sérine/Thréonine kinase
3. Récepteur couplé à une kinase cytosolique

1. Récepteur à Tyrosine kinase

Les récepteurs à activité tyrosine-kinase sont les plus nombreux, regroupés en 20 sous-familles. Ils ont de multiples ligands dont divers facteurs de croissance et hormones comme les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF), des cellules endothéliales (VEGF), des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF), des cellules épithéliales (EGF), l'insuline ou encore les facteurs de croissance de type insuline-like (IGF-1 et IGF-2). La liaison du ligand à son récepteur à activité tyrosine-kinase déclenche une autophosphorylation du récepteur sur de multiples tyrosines. Cette autophosphorylation active des kinases et recrute de nombreuses protéines de signalisation intracellulaire qui s'interagissent par des domaines spécifiques et hautement conservés (domaines SH2 ou régions d'homologie avec Src) pour transmettre le signal par de multiples voies de signalisation.

1.1. Caractéristiques des récepteurs tyrosine kinase (RTK)

- Ils possèdent un seul domaine transmembranaire ; un domaine extracellulaire N-terminal glycosylé qui fixe le ligand et Le domaine intracellulaire avec 2 régions: région régulatrice (site d'autophosphorylation) et région catalytique qui porte l'activation kinase (Fig. 26).
- Ils sont responsables à eux seuls du mécanisme de transduction
- Possèdent 2 niveaux d'activation:

Réponse cytosolique avec effets métaboliques

Réponse nucléaire (activité mitotique de croissance cellulaire)

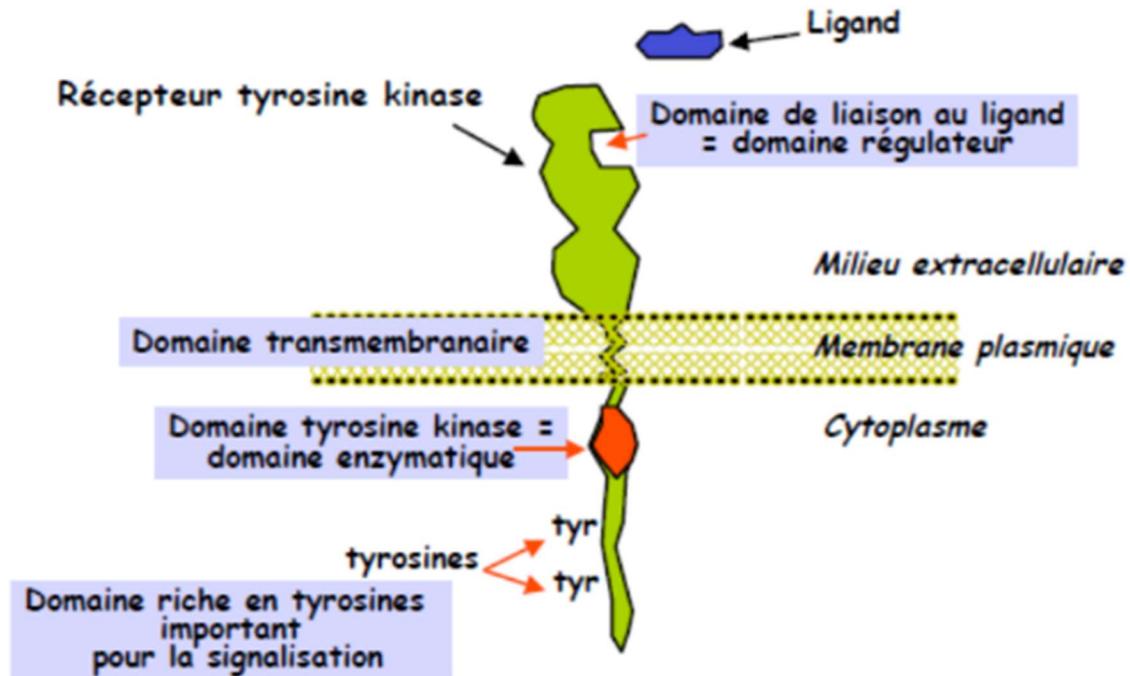


Figure 26 : Le récepteur à activité tyrosine kinase

1.2. Mécanisme d'action des récepteurs tyrosine kinase (RTK)

- Fixation du ligand sur le domaine extracellulaire du récepteur
- **Transconformation** du domaine extracellulaire du R qui se rapproche d'un récepteur voisin
- **Dimérisation** des récepteurs, cette dimérisation provoque l'interaction des domaines cytosoliques du récepteur
- Déclenchement d'une **autophosphorylation** dans la région régulatrice et activation de l'activité tyrosine kinase
- **Recrutement** de protéines cytosoliques spécifiques dans des sites de phosphorylation et de l'activité enzymatique (Fig. 27).
 - Ces protéines portent des motifs structuraux particuliers (qui permettent la reconnaissance et l'interaction), ce sont des domaines:
 - **SH** (soit SH2 soit SH3) permettent l'interaction avec des phosphotyrosine d'autres protéines
 - **PTB** (Phospho Tyrosine Binding) qui va se lier aux tyrosines phosphorylées
 - **PH** s'associent à des lipides membranaires et permettent l'incorporation de protéines particulières dans la membrane

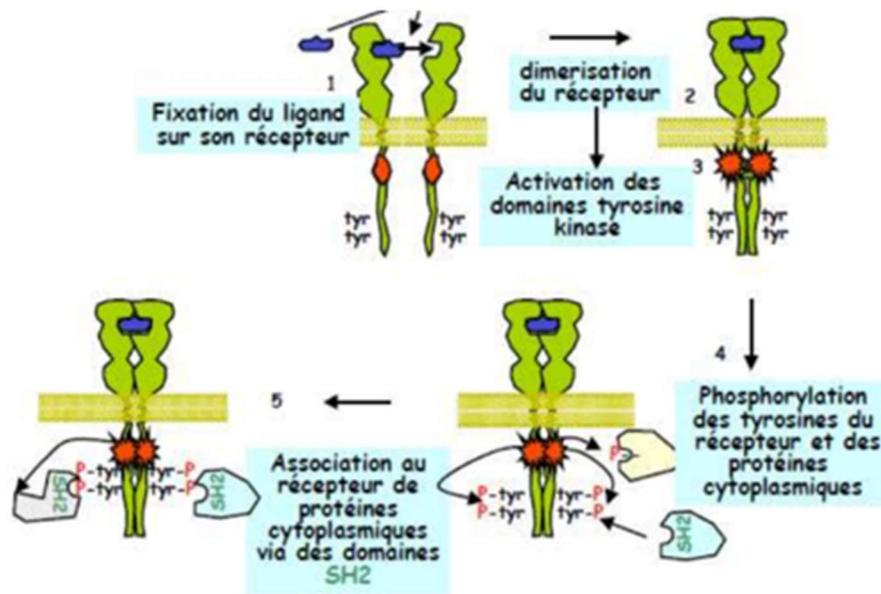


Figure 27 : Activation du récepteur à activité tyrosine kinase

- Lorsque ces protéines sont **phosphorylées**, il y'aura des modifications dans la cellule, qui engage l'activation de 3 voies qui sont:
 - Voies des **MAP kinase** (mitogen-activated protein kinases)
 - Voie de **phosphatidyl inositol 3 kinases (PI3K)**
 - Voies de **PLC8 (identique à la PLCβ avec sortie du Ca²⁺)**

1.3. Les voies de signalisation par les récepteurs tyrosine kinase

1.3.1. Voie de MAP Kinase: (activité mitogène)

Les MAP Kinases (Mitogen Activated Protein kinase) C'est la voie de signalisation la plus fréquente activée par les récepteurs de type RTK et qui permet la transduction des signaux de **prolifération et de différenciation**.

- La protéine cytosolique spécifique la plus importante de cette voie est la **Grb2 (Growth Factor Receptor Binding 2)**
- La Grb2 est une protéine adaptatrice possède un domaine **SH2** qui lui permet d'interagir avec les phospho-tyrosines du récepteur. Elle possède également un domaine **SH3** qui lui permet d'interagir avec une autre protéine cytosolique spécifique appelée **SOS** (son of sevenless), cette interaction permet à la protéine SOS d'activer son rôle de **GEF** (guanine nucleotide exchange factor)

- SOS exerce son action GEF (un facteur d'échange des nucléotides guanyliques) sur la protéine RAS qui devient active.
- La RAS inactive fixe le GDP
- La RAS s'active après interaction avec SOS >> elle fixe le GTP

La voie des MAPK est organisée en 3 niveaux de phosphorylation:

1- RAS active >> phosphoryle la RAF, Pendant ce temps, RAS hydrolyse son GTP et passe à l'état inactif Ras-GDP qui se dissocie de RAF.

2- RAF active >> phosphoryle la MAK (MitogèneActivating kinase) appelée aussi MEK (Mitogène Extra-nucleairekinase)

3- La MAK phosphoryle la MAPK (Mitogène Activation Protéine Kinase)

La MAPK active **pénètre dans le noyau** et aura 2 fonctions:

1- Activer la transcription d'un facteur de transcription: **Cfos** qui va provoquer la transcription de gènes intervenant dans le cycle cellulaire.

2- Phosphoryler 2 facteurs de transcription: TCF et SRF, qui vont activer la transcription des gènes des protéines impliquées dans la prolifération cellulaire.

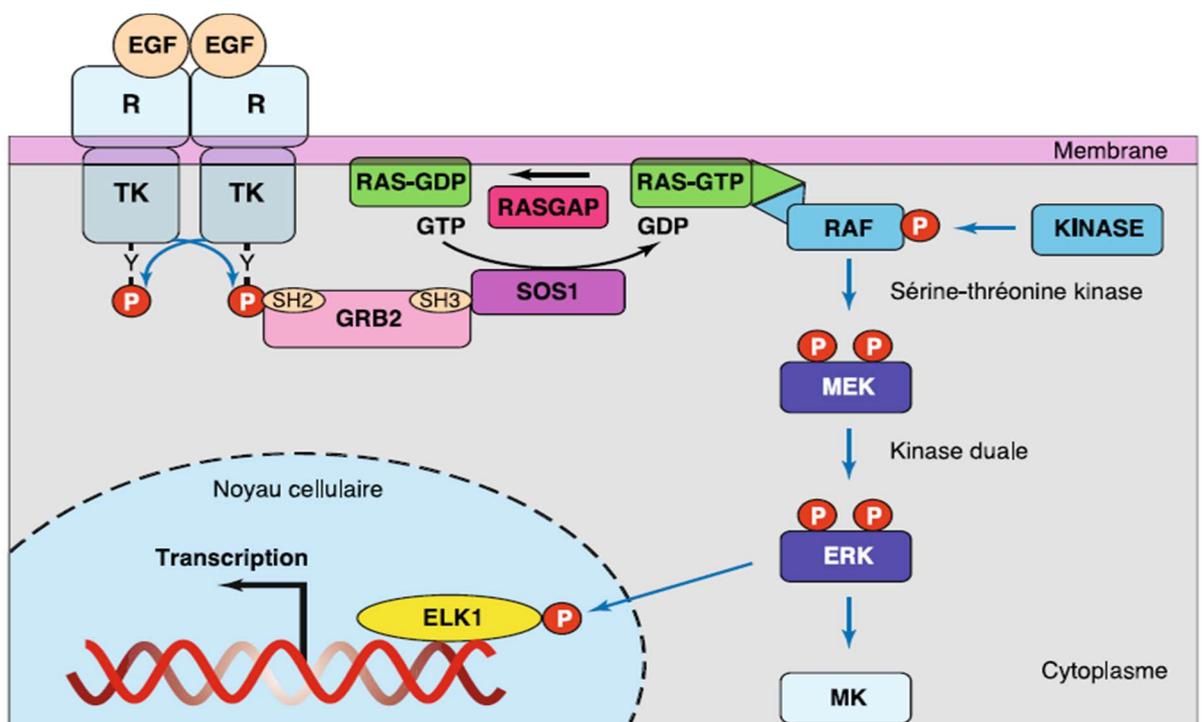


Figure 28 : L'activation de la voie de la MAPKinase

1.3.2. La voie de PI3 kinase (PhosphoInositides 3 Kinase)

Peut être activée par les **récepteurs à activité tyrosine kinase** mais aussi par d'autres types de récepteurs comme les **récepteurs couplés aux protéines G**. Elle est impliquée dans la **croissance et la prolifération cellulaires**.

- La **PI3-K** est une kinase qui phosphoryle des phosphoinositides au niveau de l'hydroxyle du carbone 3 de leur inositol. Elle est constituée de deux sous-unités :
- Une sous-unité régulatrice **p85** contenant deux domaines SH2, et une sous-unité catalytique **p110** à activité kinasique.
- Quand un récepteur RTK est activé en présence d'un ligand (fig. ?), la PI3-K s'ancre au niveau des tyrosines phosphorylées du récepteur par sa sous-unité p85 lui permettant de s'approcher de la membrane plasmique. La sous-unité p110 transforme alors le **PIP2** membranaire en **PIP3** (phosphatidyl inositol triphosphate). Grâce à sa structure, le PIP3 sert de site d'ancrage à des protéines ayant des domaines de liaison de type **PH** (PleckstrinHomology).
- Deux enzymes intervenant dans la voie de signalisation PI3-K possèdent un domaine PH. Elles se lient alors au PIP3 qui les recrute vers la membrane plasmique tout en les rapprochant l'une de l'autre. Il s'agit de la **PDK** (Phosphoinositide-Dependent Kinase) et de la **protéine kinase B** (PKB, appelée également **Akt**) qui sont des serine/thréonine kinases.
- La **PDK** phosphoryle alors la PKB (**Akt**) qui, ainsi activée, se détache du PIP3 pour aller phosphoryler à son tour ses protéines cibles et moduler leurs activités.

Généralement, cette voie favorise la survie cellulaire **en inhibant des protéines pro-apoptotiques** et/ou la transcription des gènes qui les codent (Fig. 29).

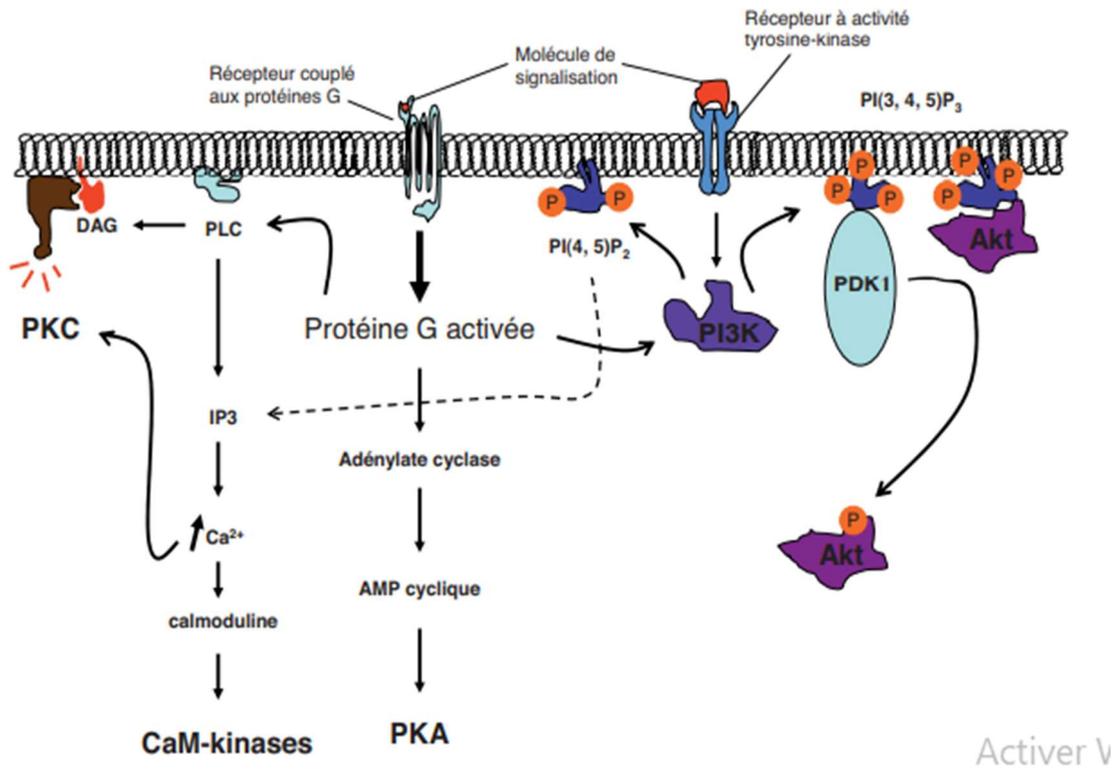


Figure 29 : L'activation de la voie de PI3 kinase (PhosphoInositides 3 Kinase)

Chapitre 05

Les mécanismes de signalisation intracellulaire via les récepteurs nucléaires

1. Mécanismes d'action des récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires peuvent être classés en deux principales catégories selon leur localisation subcellulaire en récepteur de type I situé dans le cytosol et récepteur nucléaire de type II situé dans le noyau en absence du ligand. Une fois activés, ces récepteurs se fixent sur l'ADN sous forme d'homo ou d'hétérodimères.

1.1. Les récepteurs nucléaires de type I : exemple : récepteur aux hormones stéroïdes

La fixation du ligand sur un récepteur nucléaire de type I initialement situé dans le cytosol induit :

- 1- La dissociation d'une protéine de choc thermique HSP
- 2- L'homo-dimérisation du récepteur
- 3- La translocation du récepteur nucléaire (via un transport actif) du cytoplasme dans le noyau (Fig. 30).
- 4- La fixation du récepteur nucléaire activé et reconnaissance d'une **séquence palindromique** spécifique de l'ADN appelée **élément de réponse à l'hormone (ERH)** (Fig. 31 récepteur à gauche).

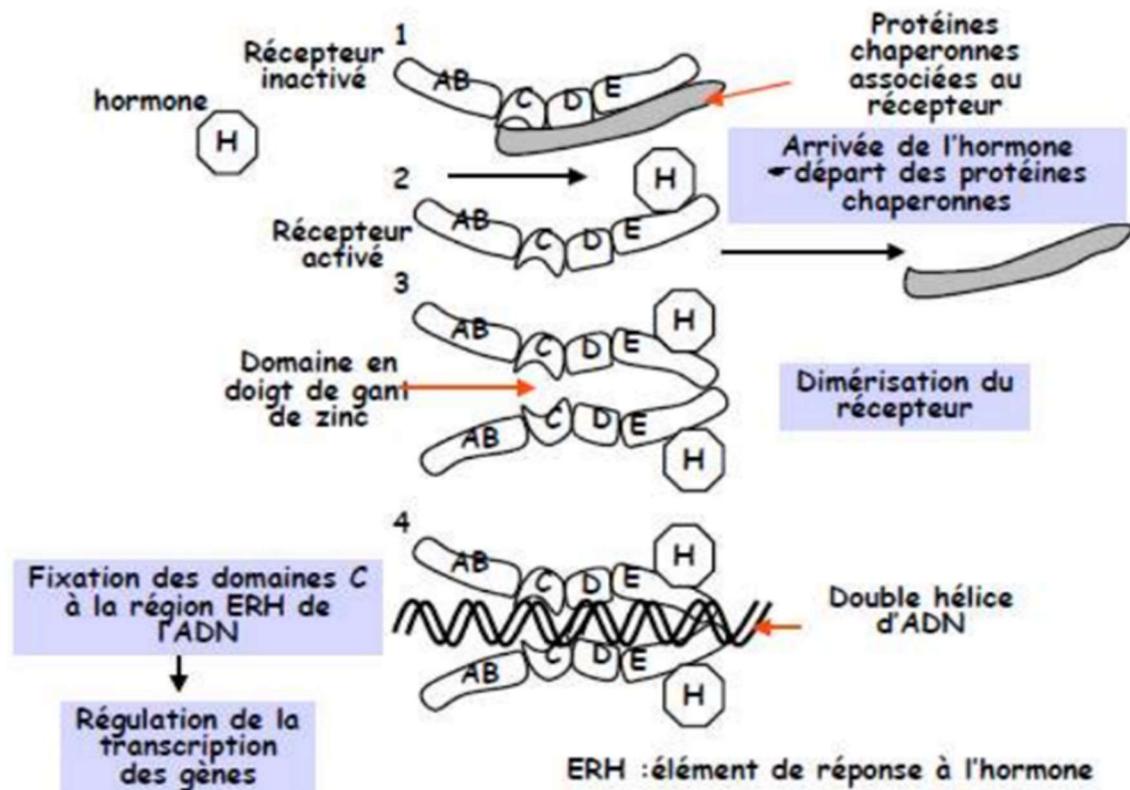


Figure 30 : Principe de fonctionnement d'un récepteur nucléaire de type I

La réponse globale à une hormone stéroïdienne se déroule en deux étapes:

- 1) **L'induction de quelques gènes spécifiques est dite primaire**: les gènes sont transcrits en ARNm qui est exporté dans le cytosol et traduit en protéines
- 2) Certaines de ces protéines (de réponse primaire) peuvent agir à leur tour comme des facteurs de régulation de transcription de gènes. **C'est la réponse secondaire**. Elles peuvent avoir un effet :

- Inhibiteur sur les gènes de la réponse primaire (**rétrocontrôle négatif**) ;
- Stimulateur sur d'autres gènes, caractéristiques de **la réponse secondaire**

1.2. Les récepteurs nucléaires de type II : exemple : récepteur aux hormones thyroïdiennes

Quelque soit leur état (ligand fixé ou non fixé), les récepteurs de type II sont toujours maintenus dans le noyau et ils sont fixés sous forme d'hétéro-dimères à l'ADN (ex : Récepteur de la vitamine D activé par son ligand D et le récepteur RXR ayant fixé l'acide 9-cis-rétinoïque R) avec **reconnaissance d'une séquence en tandem** (figure 2 récepteur à droite).

a) **En absence de ligand**, l'activité transcriptionnelle du récepteur nucléaire est inhibée par des **corépresseurs NRCOR** associés à une activité histone désacétylase **HDAC**. La chromatine est **compacte** et ne permet pas la transcription.

b) **Après avoir fixé leurs ligands**, les récepteurs s'associent à un **coactivateur NRCOA** qui recrute une **activité histone acétyltransférase HAT**; la chromatine est **relaxée** et la **transcription des gènes cibles peut avoir lieu** (Fig. 32).

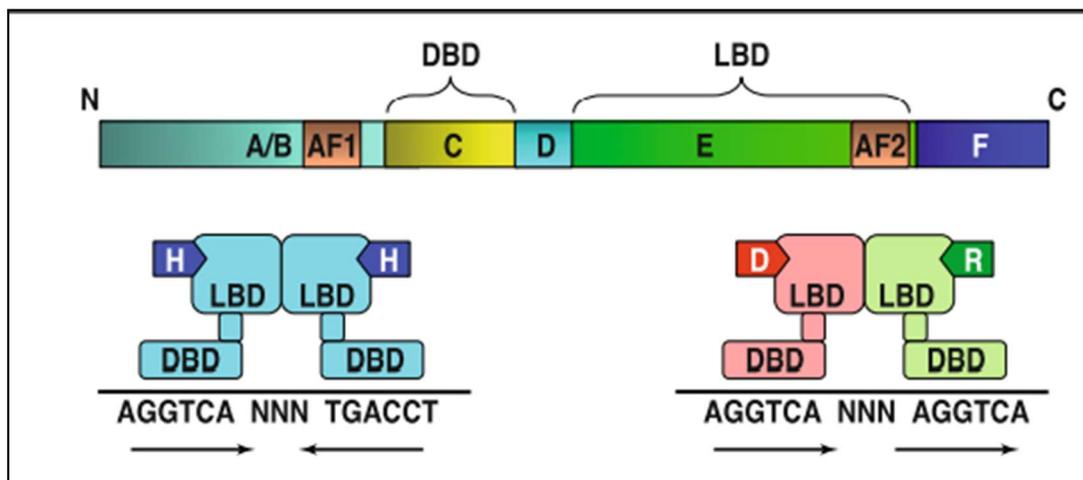


Figure 31 : L'interaction entre ligand et récepteur de classe I (NR3) et classe II (NR1)

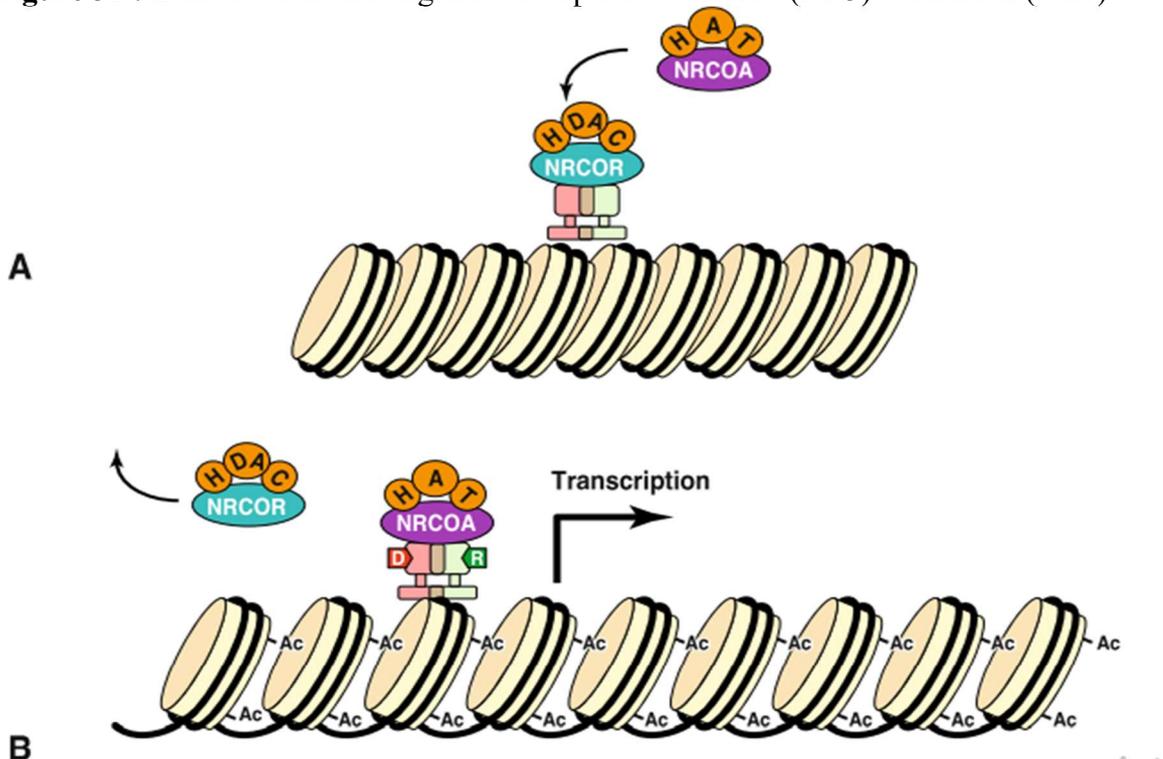


Figure 32 : Activation de la transcription par les récepteurs nucléaires de type II

Chapitre 06

Les récepteurs canaux ioniques

Introduction

Les récepteurs de neurotransmetteurs peuvent être distingués en deux catégories: ionotropes et métabotropes. Tous deux mettent en jeu l'ouverture de canaux ioniques sous l'action d'un neurotransmetteur, c'est-à-dire la conversion d'un signal chimique pré-synaptique (neurotransmetteur) en signal électrique post-synaptique (grâce à un flux d'ions).

1. Récepteur ionotrope

1.1. Définition

C'est une protéine membranaire qui ouvre un canal ionique grâce à la liaison d'un messager chimique ou neurotransmetteur. Ils sont généralement sélectifs à un type d'ions tels que Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Cl^- . Ils sont localisés au niveau des synapses, où ils convertissent de manière extrêmement rapide un message pré-synaptique chimique (neurotransmetteur) en message post-synaptique électrique.

1.2. Structure

Ce sont des récepteurs polymériques, généralement pentamériques, formés de 5 sous protéiques distinctes (α , β , γ , δ) qui entourent un canal ionique, présentent une ou plusieurs unités des sites pouvant fixer le ligand, généralement la sous unité α . La fixation de la molécule d'un médiateur sur son site provoque une modification de la conformation de la protéine canal, et l'ouverture du canal ionique et par la suite diffusion des ions de part et d'autre de la membrane (Fig. 33). Les récepteurs ionotropes sont impliqués aussi bien dans les synapses excitatrices que dans les synapses inhibitrices.

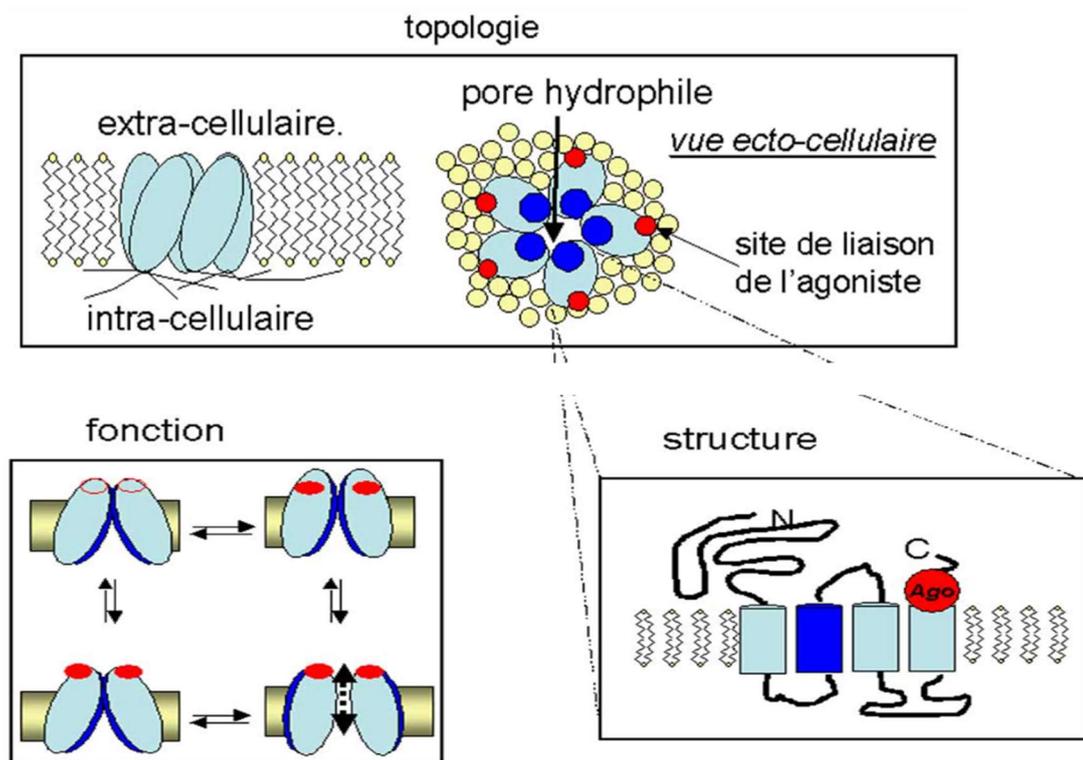


Figure 33 : Récepteur ionotrope (protéine canal)

1.3. Classification

a) Les récepteurs pentamériques (ou Cys-loop)

Ils sont constitués de 5 sous-unités. On y distingue les canaux cationiques (récepteur nicotinique ou nAChR, récepteur sérotoninergique 5HT3) et les canaux anioniques (récepteur GABAA, GABAB et GABAC, récepteur Glycine).

b) Les récepteurs tetramériques (ou récepteur glutamate)

Ils sont constitués de 4 sous-unités, sont activés par le glutamate et sont sélectifs pour les cations. On y distingue les récepteurs NMDA, récepteurs kaïnate et récepteurs AMPA en fonction de leur pharmacologie respective.

c) Les récepteurs trimériques (ou P2X)

Ils sont constitués de 3 sous-unités, sont activés par l'ATP et sont sélectifs pour les cations.

Exemple : Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (ACh)

Il tient son nom de l'un de ses agonistes, la nicotine. Il présente une structure pentamérique, formé de 5 sous unités : 2α , 1β , 1γ , 1δ , qui entoure un canal ionique perméable aux ions sodium ainsi qu'aux ions K^+ ou calcium (canal cationique non spécifique). La fixation de

l'Ach entraîne un changement de conformation de ce complexe protéique, qui augmente la taille du canal permettant l'entrée d'ions chargés positivement. Cette entrée de cations entraînera une **dépolarisation**, donc une excitation de la cellule conduisant ainsi à une contraction musculaire ou à une dépolarisation propagée aboutissant à la libération d'un neurotransmetteur.

2. Le récepteur métabotrope

2.1. Définition

Contrairement aux récepteurs ionotropes, les récepteurs métabotropes ne contiennent pas de canaux ioniques, mais entraînent l'ouverture de ces canaux situés à la membrane de la cellule par une cascade traductionnelle.

En général, les récepteurs métabotropes sont couplés à des molécules associées à la membrane appelées protéines G trimériques. L'activation du récepteur entraîne la dissociation de la protéine G qui va alors interagir directement avec un canal ionique ou bien déclencher une cascade de signalisation intracellulaire impliquant différentes protéines effectrices.

2.2. Structure

Les récepteurs sont composés d'une chaîne protéique à sept domaines transmembranaires. L'extrémité aminoterminal est extracellulaire et constitue avec les boucles extracellulaires le domaine de liaison au ligand. L'extrémité carboxyterminale est cytosolique et est souvent impliquée dans la régulation du trafic post-traductionnelles : phosphorylation,... etc.

La fixation du ligand sur un récepteur métabotrope déclenche une série de réaction, Le ligand active le récepteur qui active par la suite la protéine G, dans certaines cellules postsynaptiques, la protéine G active directement un canal ionique, provoquant le passage d'ions.

Dans d'autres cellules postsynaptiques, la protéine G activée, active une enzyme membranaire, comme l'adénylate cyclase à l'origine de la formation de petites molécules « AMPc » (adénosine mono phosphate cyclique), qui jouent un rôle de second messenger, l'AMPc active un deuxième enzyme intracellulaire de type protéine kinase A, et par la suite la protéine kinase active un canal ionique par une phosphorylation des protéines, provoquant le passage d'ions.

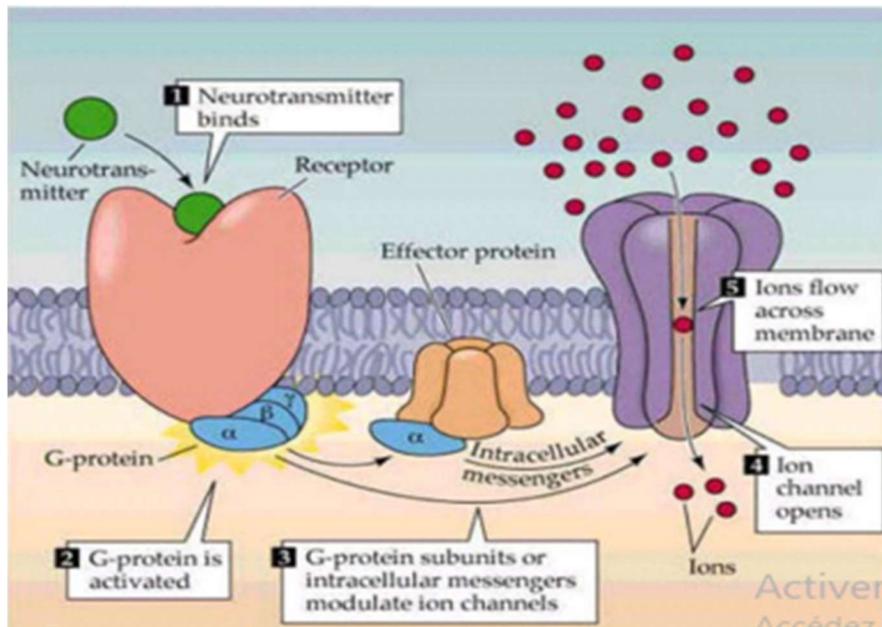


Figure 34 : Récepteur métabotrope

2.3. Classification

On connaît de nombreuses familles de récepteurs métabotropes. Elles sont classées en fonction du ligand qui active le récepteur mais aussi en fonction de la taille du domaine extracellulaire. On distingue entre autres :

- Des récepteurs métabotropes au glutamate ;
- Des récepteurs muscariniques ;
- Des récepteurs métabotropes à la noradrénaline ;
- Des récepteurs métabotropes à la sérotonine ;
- Des récepteurs métabotropes à l'acide γ -aminobutyrique (les récepteurs GABAB).

Exemple. Le récepteur muscarinique

Un récepteur muscarinique est un récepteur métabotrope qui lie l'acétylcholine libérée dans le milieu extracellulaire. Les récepteurs muscariniques présentent 5 sous-types : M1, M2, M3, M4 et M5. Cette liaison entraîne soit une inhibition (M2 et M4) de l'adénylate cyclase, ce qui diminue la concentration intracellulaire en AMPc, soit une activation (M1, M3 et M5) de la phospholipase C (PLC), provoquant une augmentation de la concentration intracellulaire de diacylglycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (IP3). Ces deux seconds messagers activent ou inhibent plusieurs voies métaboliques, qui peuvent activer des canaux ioniques et influencer le potentiel de membrane. Il tient son nom de son agoniste, la muscarine. Les récepteurs muscariniques ouvrent aussi les canaux potassiques K⁺.

Chapitre 07

Bases moléculaires de l'excitabilité cellulaire

I. Le potentiel de repos et pompe Na^+/K^+

Introduction

En dehors de toute stimulation, toutes les cellules vivantes de l'organisme présentent un potentiel de repos de la membrane stable et constant. La face externe de la membrane est positive tandis que la face interne est négative. Ce potentiel est la base de toute activité électrique cellulaire.

I.1. Définition

Le potentiel de membrane est une différence de potentiel entre les compartiments extracellulaires et intracellulaires, car la distribution des électrolytes n'étant pas homogène de part et d'autre de la membrane. Le potentiel de repos est donc l'état d'électronégativité présente à la face interne de la membrane quand elle est électriquement au repos.

Typiquement, le potentiel de repos est situé entre -30 et -100 mV, cette valeur dépend du type de cellule et de l'environnement ionique. Par exemple, le potentiel de membrane des cellules musculaires lisses varie entre -45 et -70 mV.

I.2. L'origine du potentiel de repos

I.2.1. La distribution inégale des ions diffusibles

On note que la composition ionique de part et d'autre de la membrane plasmique est différente du point de vue des concentrations. Ces différences sont à l'origine de l'existence d'un potentiel de repos.

- Le potassium est caractéristique du milieu intracellulaire, le sodium est spécifique du milieu extracellulaire.
- Cette richesse en Na^+ est maintenue grâce aux mécanismes de régulation physiologique de l'équilibre hydrosodé, sous l'action de plusieurs hormones, notamment l'ADH et l'aldostérone.

Tableau 1: Ionogramme normal de la cellule.

	Milieu intracellulaire (mmol/L)	Milieu extracellulaire (mmol/L)
Na+	5 à 15	145
K+	140	5
Cl-	4 à 30	110
Ca ²⁺	1 à 2	5
Mg ²⁺	58	3

I.2.2. La Sélectivité de la membrane

Les membranes biologiques constituent une barrière sélective entre l'intérieur et l'extérieur d'une cellule. Elles présentent donc la propriété de perméabilité sélective, qui permet de contrôler l'entrée et la sortie des différentes molécules et ions entre le milieu extérieur et celui intérieur. Cela permet à la cellule d'avoir une composition propre différente de celle extérieure.

Tableau 2: La perméabilité membranaire.

Mobilité ionique	Transport passif (sans dépense d'énergie)		Transport actif (avec dépense d'énergie)
	Force de diffusion (gradient de concentration)	Force électrostatique (gradient électrique)	Pompe ionique (contre gradient de concentration)
K+	MIC → MEC	Retient à l'intérieur	MEC → MIC
Na+	MEC → MIC	MEC → MIC	MIC → MEC
Cl-	MEC → MIC	Retient à l'extérieur	

La distribution des ions de part et d'autre de la membrane plasmique est inégale. Les molécules sont transportées selon deux forces: **force de gradient de concentration** et la **force électrique**.

➤ Ces gradients de concentration qui existent pour chaque espèce ionique entraînent des transports passifs par diffusion simple du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Les ions étant des particules chargées, leur déplacement sera fortement influencé par la présence d'un champ électrique transmembranaire. Ainsi, pour chaque espèce ionique, la condition d'équilibre ne sera pas nécessairement obtenue par l'égalisation des concentrations comme dans le cas des solutés électriquement neutres.

➤ Une différence de concentration de part et d'autre de la membrane peut exister dans des conditions d'équilibre pour un électrolyte. Cette différence de potentiel est appelée potentiel d'équilibre pour un ion donné

- La membrane est perméable aux ions qui la traversent librement par des canaux de fuite. L'état de repos est principalement dû à la perméabilité de la membrane au K^+ , qui sort par diffusion. Alors que peu de Na^+ , tend à entrer par diffusion à travers les canaux Na^+ de fuite. Ces mouvements passifs d'ions devraient tendre à équilibrer les concentrations de part et d'autre de la membrane ce qui annulerait la valeur du potentiel de repos.
- Ce phénomène est contrebalancé par le fonctionnement d'une pompe Na^+ /K^+ qui utilise l'énergie pour s'opposer aux fuites des ions par diffusion. Le potentiel de repos peut ainsi se maintenir stable en fonction du temps.

a) Pompe ionique

La $Na^+/K^+ATPase$ est une enzyme intégrée à la membrane de très nombreuses cellules, dont l'activité ATPasique dépend étroitement des concentrations de Na^+ et K^+ mais aussi de la présence de Mg^{2+} . La pompe $Na^+/K^+ATPase$ maintient les concentrations ioniques en K^+ et Na^+ intracellulaire et extracellulaire constantes. Le mécanisme repose sur un système de transports nécessitant l'énergie fournie par l'ATP. Il permet la sortie de $3Na^+$ et l'entrée de $2K^+$. La pompe échangeuse Na^+ /K^+ permet au K^+ d'être le cation intracellulaire dominant. De plus, une petite partie du potentiel de repos provient directement du pompage d'une quantité nette de charge positive Na^+ hors de la cellule. **Il est donc à l'origine d'un excès de charges positives à l'extérieur et ainsi d'une différence de potentiel.**

b) Les canaux de fuite

Ce sont des canaux qui permettent aux ions de traverser la membrane librement selon leur gradient de concentration. Au repos ; la membrane n'est perméable qu'aux ions potassium (K^+), sa perméabilité aux ions sodium (Na^+) et chlore (Cl^-) est tellement faible qu'on peut, dans un premier temps considérer que la membrane est imperméable à ces ions. La majeure partie du potentiel de repos à travers la membrane cellulaire provient directement de la concentration élevée de K^+ , combinée avec une perméabilité de K^+ élevée. Il résulte que K^+ tend à sortir de la cellule à travers les canaux K^+ qui sont ouverts au repos, laissant une charge négative nette derrière. Étant donné que la membrane au repos a peu de canaux sodium ouverts, le Na^+ contribue peu au potentiel de repos.

I.3. Rôle physiologique du potentiel de repos

Le potentiel de repos joue un rôle important pour les cellules excitables, comme les neurones et les myocytes. Le franchissement par le potentiel de repos d'un certain seuil de

dépolarisation déclenche chez ces cellules un potentiel d'action (l'excitabilité) par l'activation de canaux dépendant du potentiel (canaux voltage-dépendant).

II. Le potentiel d'action

Introduction

La membrane plasmique présente une perméabilité sélective à l'égard de différents ions (en particulier : Na^+ , K^+ , Cl^- et Ca^{2+}). La différence de concentration ionique résultante détermine la valeur locale du potentiel transmembranaire. Ce potentiel de repos est une caractéristique de la cellule nerveuse en absence de toute stimulation. L'intérieur de la cellule est électronégatif, l'extérieur électropositif. Suite à une stimulation supérieure ou égale au seuil on observe de fortes variations de potentiels. Par dépolarisation le potentiel atteint + 30mV (l'intérieur devient électropositif, il y a donc inversion des charges) puis revient à -70 mV par repolarisation suivie d'une phase d'hyperpolarisation avant de retrouver sa valeur de repos. Ce phénomène appelé aussi influx nerveux, c'est un événement très bref entre 1 et 2 millisecondes. Le potentiel d'action est une modification provoquée et passagère (transitoire) de la valeur du potentiel de repos en un point de la fibre nerveuse. C'est le signal élémentaire du message nerveux.

II.1. Évolution du potentiel d'action en réponse à un stimulus

La genèse du potentiel d'action a lieu au niveau du cône d'émergence, à la base du corps cellulaire du neurone (zone gachette ou le péricaryon) qui fait la sommation des potentiels gradués provenant des synapses situées le long des dendrites et sur le corps cellulaire :

- Si cette somme ne dépasse pas le seuil d'excitabilité du neurone (-55 mV en général), le message nerveux n'est pas relayé par l'axone ;
- Si ce seuil est atteint, un potentiel d'action émerge: l'ouverture des canaux de la membrane dépend du courant membranaire, ainsi ce seuil correspond à l'ouverture des canaux, ces canaux laissent passer des ions qui dépolarisent la membrane et engendrent le potentiel d'action ce qui transmet une plus forte dépolarisation sur une portion membranaire voisine induisant l'ouverture des canaux de cette portion voisine donc **la propagation du potentiel d'action** ;
- Même si l'intensité de stimulation augmente au-delà de l'intensité seuil, le neurone répond toujours par le maximum, qui est un PA d'amplitude et de durée constante →

Loi du tout ou rien

➤ **S'ensuit la période réfractaire :**

1- Tout d'abord **la période réfractaire absolue** : durant cette période le seuil est infini, il est impossible de développer un autre potentiel d'action au même endroit que précédemment. Cette absence d'excitabilité est due au grand nombre de canaux sodium encore inactivés : même si un stimulus provoquait leur ouverture, ils sont encore bloqués.

2- Puis **la période réfractaire relative** : C'est la période qui se produit juste après la période absolue. Toutefois, une stimulation d'une intensité extrêmement grande (supérieur au seuil d'excitabilité) serait capable de forcer les canaux Na^+ à se rouvrir et ainsi produire un second PA.

II.2. Les différentes étapes du potentiel d'action

II.2.1. Dépolarisation jusqu'au potentiel seuil

La stimulation entraîne une ouverture d'un nombre croissant de canaux sodiques voltage-dépendants, qui laissent entrer selon le gradient électrochimique un nombre croissant d'ions Na^+ dans le milieu intracellulaire ; puisque des charges positives s'ajoutent du côté interne de la membrane, V augmente. La dépolarisation est alors suffisante pour ouvrir un maximum de canaux sodium.

II.2.2. Maximum de potentiel ($V = V_{\text{max}} \sim V_{\text{d'équilibre du Na}^+}$)

Le gradient électrochimique, n'a pas tout à fait le temps de s'annuler, puisque les canaux sodium s'inactivent (bien qu'ouverts, ils deviennent bloqués). La dépolarisation cesse quand V a une valeur proche de $V_{\text{d'équilibre du Na}^+}$. Il est à noter qu'un très faible influx de Na^+ est suffisant pour faire croître V par environ 100 mV ; la concentration interne de Na^+ augmente donc de moins de 0,01 %.

II.2.3. Repolarisation vers un niveau de repos

Ouverture des canaux de potassium voltage-dépendant qui laissent sortir selon le gradient électrochimique le potassium intracellulaire, tandis-que les canaux Na^+ demeurent inactivés ; cette perte de charge positive compense l'entrée antérieure des charges positives sodiques conduisant à une repolarisation progressive du neurone.

II.2.4. Hyperpolarisation

Après l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, trop de canaux potassiques restent momentanément ouverts laissant sortir plus de potassium au lieu de revenir à sa valeur de repos, V décroît jusqu'à la valeur d'équilibre pour K^+ (-85 mV).

II.2.5. La restauration du potentiel de repos

Le retour des concentrations ioniques à leur valeur initiale s'effectue par la pompe ionique sodium-potassium ATP dépendante qui fait rentrer activement le potassium et fait sortir l'excédent de sodium afin de restaurer les conditions de départ (Fig. 35).

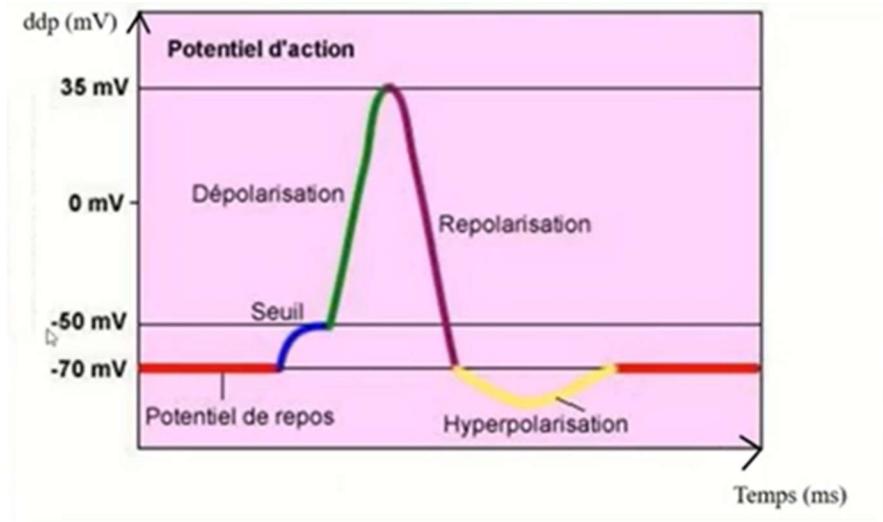


Figure 35 : Les différentes étapes du potentiel d'action

II.3. La conduction

- Lorsqu'un potentiel d'action apparaît à un endroit donné de l'axone, la portion voisine qui lui a donné naissance entre en période réfractaire, ce qui l'empêche d'être excitée à son tour. Cette période réfractaire est expliquée par la désensibilisation des canaux sodiques dépendant du voltage.
- En revanche la portion voisine qui n'a pas encore présenté de potentiel d'action commence à être excitée. Cette excitation provient de petits courants électriques très locaux qui s'établissent entre portion excitée et portion non encore excitée. De proche en proche, se créent donc les conditions de naissance d'un potentiel d'action à côté de la portion qui est en train de réaliser un potentiel d'action (propagation régénérative).
- Ainsi, la période réfractaire explique l'unidirectionnalité de l'influx nerveux, depuis le cône d'émergence jusqu'à ses extrémités, les terminaisons synaptiques.
 - L'influx nerveux conserve toutes ses caractéristiques (amplitude, fréquence) durant sa progression : il est conservatif.
- La conduction peut se faire soit **de proche en proche** le long de l'axone lorsque ce dernier est non myélinisé, soit de manière **saltatoire** lorsque l'axone possède une gaine de

myéline (Fig. 36). La myéline est maintenue autour de l'axone par les cellules de Schwann pour les neurones du système nerveux périphérique (ensemble des nerfs) et par les oligodendrocytes pour les neurones du système nerveux central (encéphale + moelle épinière), et chacune de ces cellules est séparée de ses deux voisines par un petit espace appelé **nœud de Ranvier** : l'influx nerveux saute alors de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier, car la myéline joue le rôle d'isolant électrique ce qui permet une conduction beaucoup plus rapide (jusqu'à plus de 100 m/s, au lieu d'environ 1 m/s).

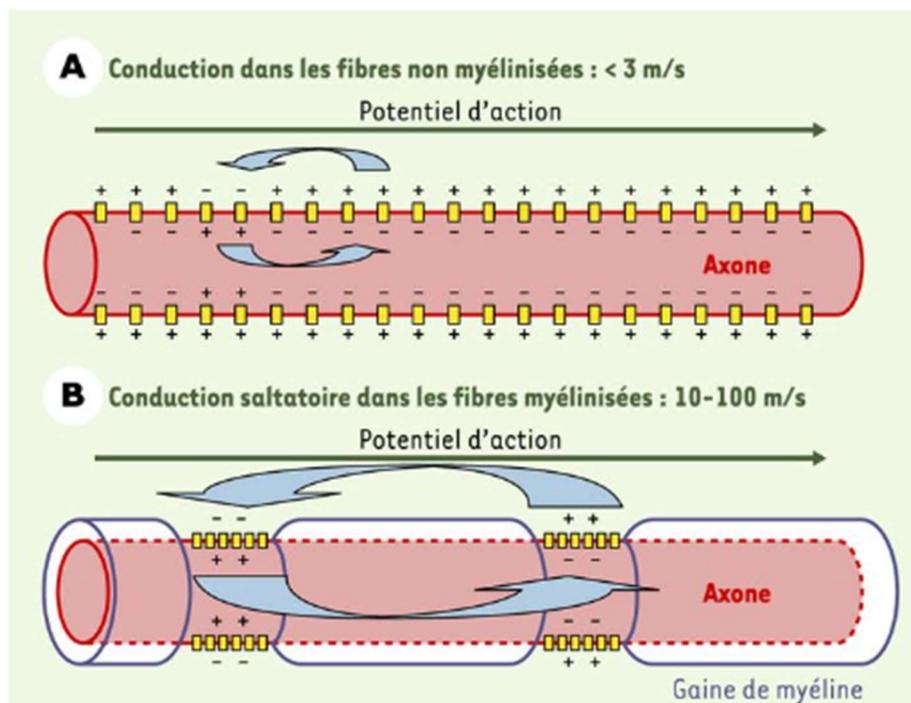


Figure 36 : La conduction dans les fibres non myélinisées et les fibres myélinisées

II.4. Les facteurs qui influencent la vitesse de propagation (conduction) du message nerveux

- **La myélinisation** : La vitesse est plus grande dans un axone avec myéline (**propagation saltatoire**) que dans un axone sans myéline (**propagation de proche en proche**)
- **Le diamètre** : La vitesse du message nerveux est plus grande lorsque le diamètre de la fibre est plus grand.
- **La température** : La vitesse augmente lorsque la température augmente.

Références bibliographiques

Bockaert J & Pin J P (1999). Molecular tinkering of G protein coupled receptors: an evolutionary success. The EMBO journal, 18(7), 1723-1729.

Idelman S & Verdetti J (2000). Endocrinologie et communications cellulaires. Grenoble Sciences ISBN 2-86883-484-1.

Gomperts B D., Kramer I & Tatham P E (2003). Signal Transduction. Elsevier, Academic Press.

Lodish H., Berk A., Matsudaira P., Kaiser C. A., Krieger M., Scott M. P., Zipursky L & Darnell J (2005). Biologie Moléculaire de la Cellule (3^{ème}éd.). (Traduit par P.L. Masson et C. Sanlaville). Bruxelles, Belgique. De boeck.

Garrett R H & Grisham C M (2010). Biochemistry, Brooks. Cole, Cengage learning, 321-323.

Yves Combarous (2013). Communication et signalisation cellulaire (4^{ème} éd.). Lavoisier, Paris.

Berridge M J (2014). Cell Signaling Biology; doi:10.1042/csb0001002.Portland Press Limited.

Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K & Walter P. (2015). Molecular Biology of the Cell (6thed). New York, USA: Garland Science.

Hang Korng Ea & Lioté F. Les communications intercellulaires par les voies de signalisation. Univ Denis Diderot, Paris VII, Centre viggo Petersen, Hôpital Lariboisière.