

SV-I-2 : LA COMMUNICATION INTERCELLULAIRE CHEZ LES MÉTAZOAIRES

SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires	
<p>Il existe différentes modalités de communications (nerveuse, endocrine, paracrine) complémentaires et en interaction assurant la coordination des fonctions de l'organisme.</p> <p>Le mode d'action des messagers chimiques (neurotransmetteurs, hormones, facteurs paracrines) sur les cellules cibles requiert l'interaction avec un récepteur spécifique. Les réponses cellulaires sont distinctes selon la compétence de la cellule cible (récepteurs, voies de signalisations activées, contrôle de l'expression génétique). L'extinction du signal est souvent liée à la dégradation des messagers.</p> <p>Les étapes de transduction intracellulaires permettent l'amplification de la réponse cellulaire aux messagers extracellulaires.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Comparer les modalités de communication : nature des messagers, codage du message, voies de transfert de l'information, vitesse de transfert et de décodage. - Illustrer la diversité des voies de transduction et/ou de réponses possibles pour un même messager chimique. - Présenter une voie de transduction comprenant un relais intracellulaire avec un second messenger (voie des protéines G et de l'AMPc) et comparer à une voie impliquant un récepteur intracellulaire. - Illustrer à l'aide d'un exemple un mécanisme de dégradation de messenger chimique et son importance physiologique.
<p>Précisions et limites :</p> <p><i>On s'appuie sur des exemples développés dans d'autres parties du programme : différenciation de la cellule musculaire striée, contrôle de l'activité cardiaque, contrôle de la vasomotricité, interactions paracrines au cours du développement embryonnaire. On se limite à mentionner l'existence d'un récepteur intracellulaire pour les hormones stéroïdes de la reproduction, induisant une modification d'expression génétique.</i></p>	

Définitions/mots-clés :

Canal ligand-dépendant : canal ionique dont l'ouverture dépend de la fixation extracellulaire d'un ligand, par exemple un neurotransmetteur.

Canal voltage-dépendant : canal ionique dont l'ouverture dépend de la différence de potentiel électrique transmembranaire d'une cellule.

Conductance membranaire : capacité d'une membrane plasmique à laisser passer un ion selon une différence de potentiel électrochimique.

Compétence : capacité d'une cellule, dans le temps et/ou dans l'espace, à recevoir et à répondre à un signal.

Facteur paracrine ou morphogène : messenger chimique diffusible produit par une cellule émettrice inductrice qui spécifie le devenir, à partir d'une concentration seuil donnée, d'une ou plusieurs cellules cibles compétentes.

Hormone : messenger chimique émis par des cellules endocrines et véhiculées par le sang jusqu'aux cellules cibles.

Neurone : cellule excitable du système nerveux, à l'origine de la propagation d'un signal électrique.

Neurotransmetteur : messenger chimique émis par un neurone dans une fente synaptique.

Potentiel de membrane : différence de potentiel électrique transmembranaire.

Potentiel de repos : valeur de la différence de potentiel électrique transmembranaire en absence de stimulation d'une cellule.

Potentiel d'action : variation stéréotypée du potentiel de membrane d'une cellule à la suite d'une stimulation supraliminaire (supérieur à un seuil d'excitation) ou d'une dépolarisation spontanée (potentiel de pacemaker)

Potentiel post-synaptique : variation d'amplitude variable et décroissante du potentiel de membrane d'une cellule générée en aval d'un bouton synaptique à la suite de la fixation d'un neurotransmetteur.

Synapse chimique : zone de contact spécialisée entre un neurone et une cellule cible et permettant la conversion d'un signal nerveux électrique en message chimique par la sécrétion de neurotransmetteurs qui agiront sur la cellule cible.

Transduction du signal : mécanisme par lequel une cellule déclenche une réponse suite à la réception d'un signal extracellulaire

Mise en contexte et émergence de la problématique

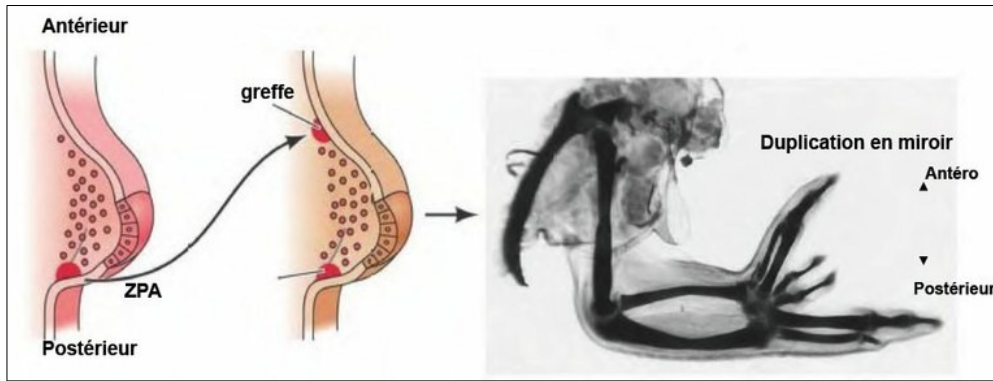
Exemple 1 : voir la régulation du débit cardiaque et de la PAM , ainsi que la contraction de la CMSS: rapide, passant par des fibres nerveuses et des neurotransmetteurs

Exemple 2 : mise en évidence d'une communication paracrine (pour rappels SVH2)

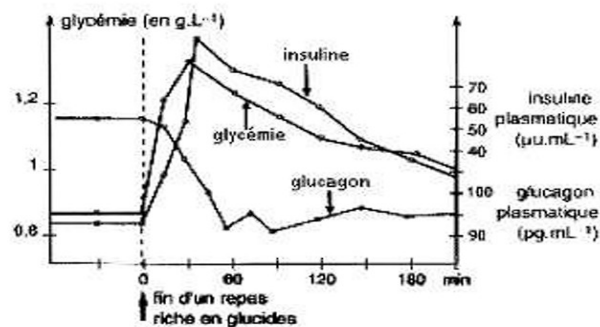
Des études expérimentales ont montré l'importance lors du développement embryonnaire des Tétrapodes, d'une zone située dans la région postérieure du bourgeon du membre, pour la polarisation antéropostérieure du membre chiridien. pour l'induction de la formation correcte des doigts. Cette zone est appelée ZPA (zone d'activité polarisante), agit par la sécrétion de la protéine Shh (sonic hedgehog)

Exemple 3 : vous connaissez tous la régulation de la glycémie qui est lente et passe par des messages sanguins hormonaux pancréatiques vers principalement le foie

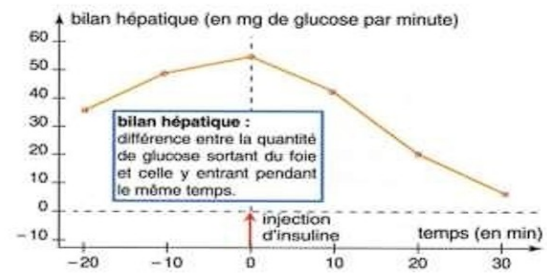
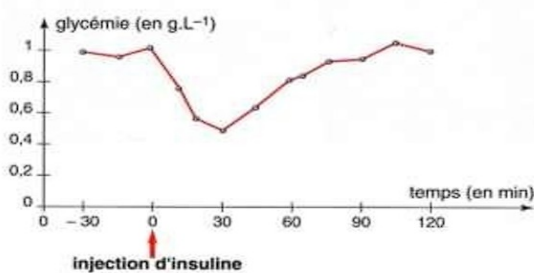
Photographie des conséquence d'une greffe de la ZPA prélevée sur un bourgeon de membre en formation sur le bourgeon d'un autre embryon de poulet avant que les doigts n'apparaissent.



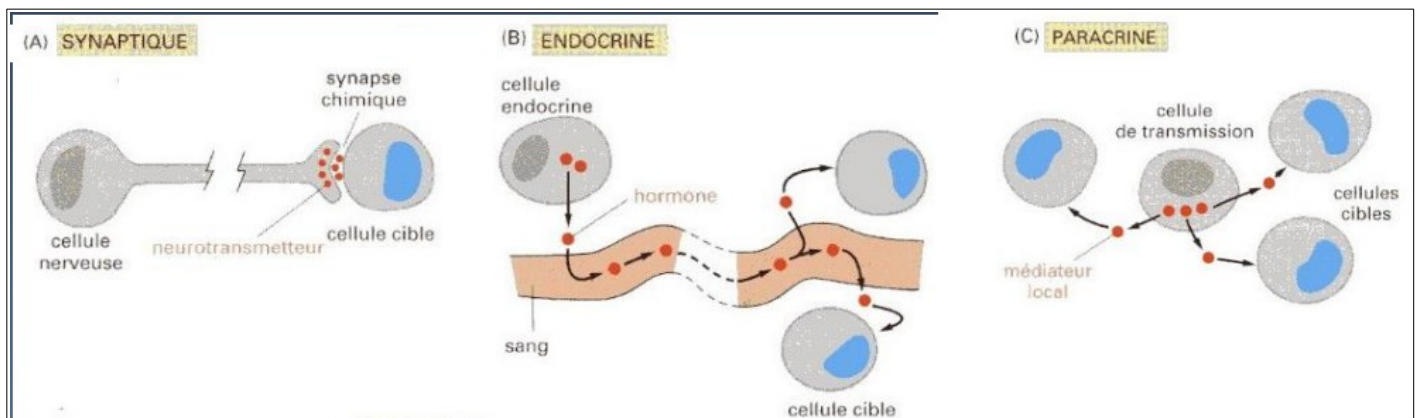
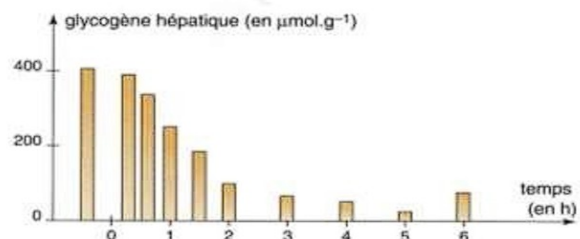
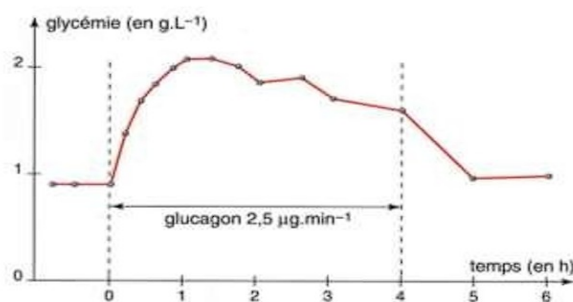
Exemple 3 : régulation de la glycémie (Spécialité SVT et remédiation de première année)



3a: variations des taux plasmatiques de l'insuline et du glucagon en état post prandial



3b : variations de la glycémie et de la teneur du foie en glycogène suite à une injection d'insuline



On retrouve donc systématiquement :

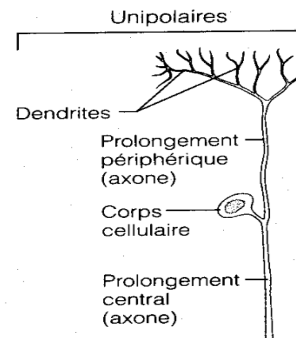
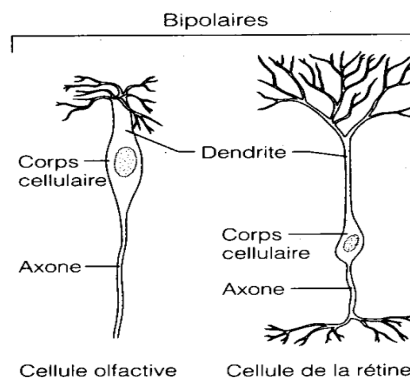
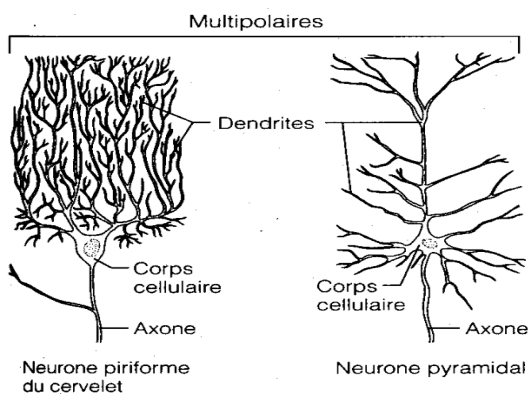
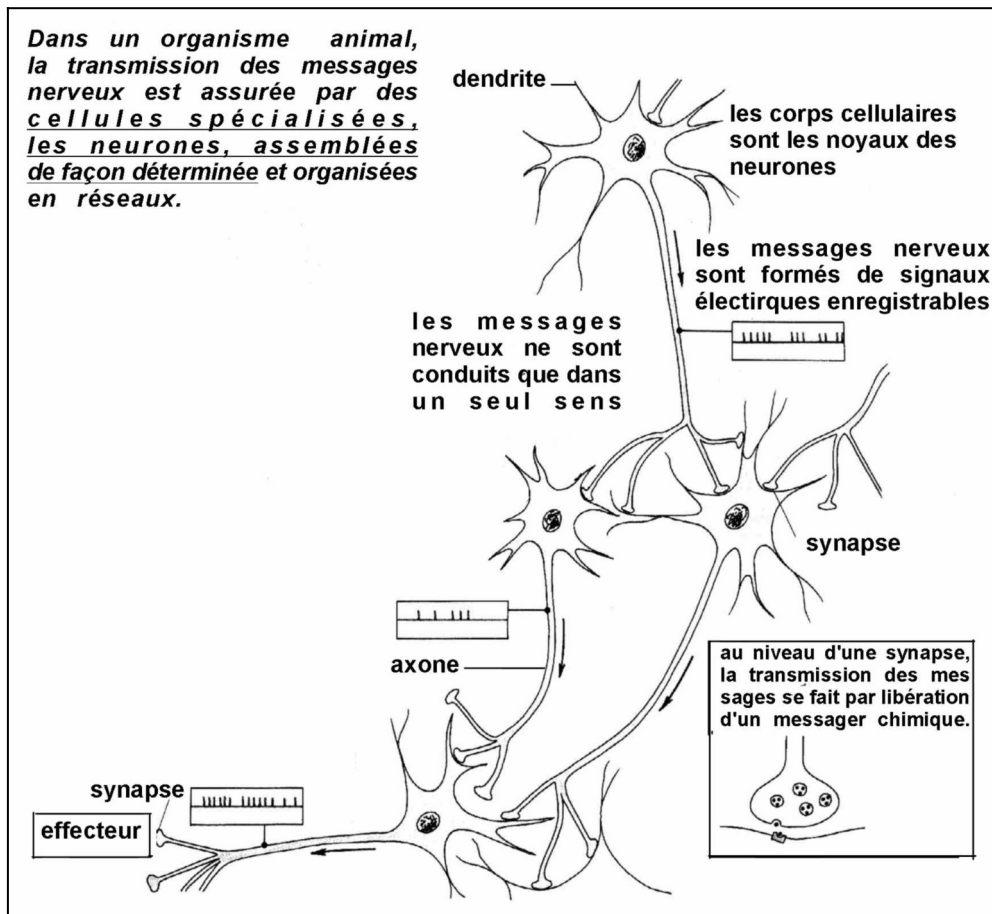
- **Une cellule émettrice d'un message chimique.** Dans une fente synaptique (neurotransmetteur depuis le neurone), dans le sang (hormone et cellule endocrine) ou dans le milieu extracellulaire environnant (facteur paracrine dans le cas de l'induction par exemple)

Nous allons nous demander comment le message est émis et quelle est son origine, comment il se propage, et comment il est perçu par les cellules réceptrices

I. Des cellules spécialisées dans la communication intercellulaire

1.1 sécrètent des messages chimiques, les neurotransmetteurs

Voir TP et cours sur la plaque motrice : c'est un message privé car ne s'adressant qu'à quelques cellules cibles. Le phénomène clé est l'exocytose du neurotransmetteur et la fente synaptique entre élément pré et post synaptique est très réduit (40 nm) ; Il existe une grande diversité de synapses dépendant du neurotransmetteur et du récepteur.



quelques exemples de neurotransmetteurs (pour information)

neurotransmetteur		classe fonctionnelle	site de sécrétion	remarques
acétylcholine		<ul style="list-style-type: none">✓ excitatrice pour les muscles squelettiques✓ excitatrice ou inhibitrice pour les viscères selon le type de récepteur <p>↓ action directe ou indirecte (par l'intermédiaire d'un 2nd messenger selon les cellules cibles)</p>	<ul style="list-style-type: none">✓ SNC : noyaux basaux et certains neurones du cortex moteur de l'encéphale✓ SNP : toutes les terminaisons neuromusculaires ; toutes les neurofibres préganglionnaires du SNA et toutes les neurofibres post-ganglionnaires parasympathiques	<ul style="list-style-type: none">✓ les gaz neurotoxiques et les insecticides organophosphorés prolongent ses effets✓ la toxine botulique inhibe sa libération✓ le curare et certains venins de serpents inhibe sa liaison aux récepteurs✓ la nicotine dans l'encéphale favorise sa sécrétions en augmentant les [] présynaptique de Ca²⁺✓ la maladie d'Alzheimer est due à sa diminution dans certaines aires cérébrales
amines biogènes	noradrénaline	<ul style="list-style-type: none">✓ excitatrice ou inhibitrice selon le type de récepteur <p>↓ action indirecte</p>	<ul style="list-style-type: none">✓ SNC : tronc cérébral, système limbique (siège des émotions), certaines aires du cortex cérébral✓ SNP : principal neurotransmetteur des fibres postganglionnaires du système nerveux orthosympathique	<ul style="list-style-type: none">✓ procure une sensation de bien être✓ les amphétamines favorisent sa libération✓ les antidépresseurs et la cocaïne empêche son retrait de la synapse✓ certains antihypertenseurs réduisent ses [] dans l'encéphale
	dopamine	<ul style="list-style-type: none">✓ excitatrice ou inhibitrice selon le type de récepteur <p>↓ action indirecte</p>	<ul style="list-style-type: none">✓ SNC : substance noire, hypothalamus, principal neurotransmetteur de la voie motrice secondaire✓ SNP : certains ganglions sympathiques	<ul style="list-style-type: none">✓ procure la sensation de bien être✓ les amphétamines favorisent sa libération✓ la cocaïne bloque son recaptage✓ en [] insuffisante dans le cortex moteur dans la maladie de Parkinson✓ en [] trop importante dans le système limbique dans la maladie de la schizophrénie
	sérotonine	<ul style="list-style-type: none">✓ inhibitrice en général <p>↓ action directe ou indirecte</p>	<ul style="list-style-type: none">✓ SNC : tronc cérébral, hypothalamus, système limbique, cervelet, corps pinéal, moelle épinière	<ul style="list-style-type: none">✓ pourrait intervenir dans le sommeil, l'appétit, les nausées, la migraine, la régulation de l'humeur✓ le Prozac et certains antidépresseurs bloquent son recaptage✓ le LSD bloque son activité
	histamine	<p>↓ action indirecte</p>	<ul style="list-style-type: none">✓ SNC : hypothalamus	<ul style="list-style-type: none">✓ également libérée par certaines cellules du système immunitaire✓ agit comme un puissant vasodilatateur
	acides aminées	GABA	<ul style="list-style-type: none">✓ inhibiteur en général <p>↓ action directe</p>	<ul style="list-style-type: none">✓ SNC : hypothalamus, cervelet, moelle épinière, bulbe olfactif, rétine

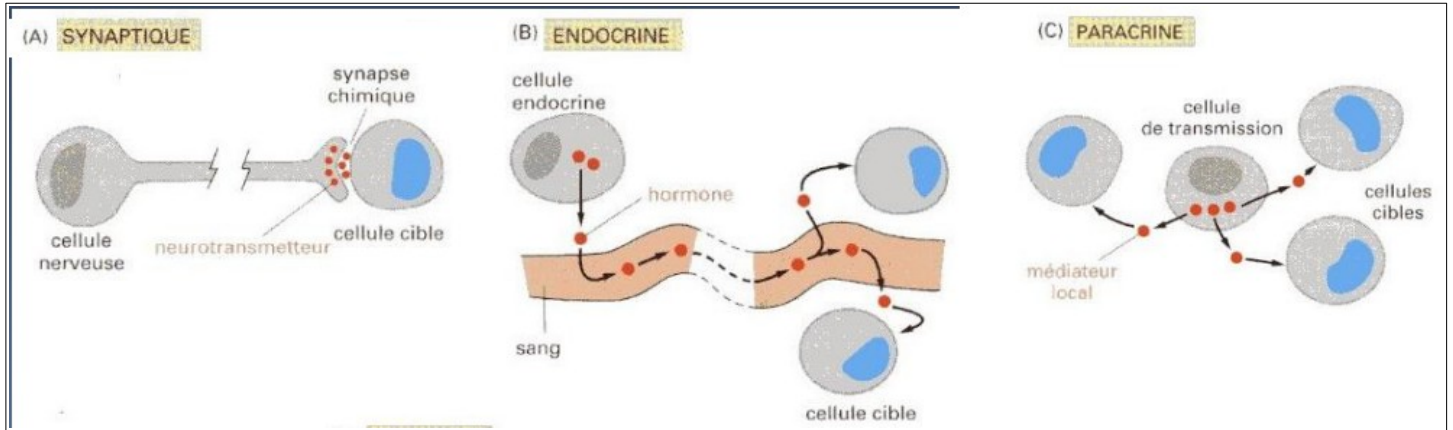
1.2 les cellules endocrines sécrètent dans le sang des messagers chimiques, les hormones

C'est connu depuis SV-A-1 et le lycée : il existe des cellules dites endocrines, regroupées en glandes ou isolées, qui exocytent des messagers vers le sang, le plus souvent par exocytose : message public car « audible que par les cellules possédant le bon récepteur mais inondant l'organisme ; Après, on peut se poser le problème des hormones hydrosolubles (protéines ou liposolubles (stéroïdes) ; de leur transport sanguin et de leur action sur les cellules cibles

1.3 certaines cellules communiquent avec des cellules voisines par des messagers chimiques, les facteurs paracrines

Ceci a été vu lors du DE et du DPE : ce sont des facteurs de croissance exocytés dans les espaces intercellulaires, dont la portée est réduite (quelques dizaines de μm et qui agissent sur des cellules compétentes (qui possèdent le bon récepteur) : le message est public, le reçoit qui peut

Bilan :



II. Les modalités de transport du message déterminent en partie la rapidité de réaction de l'organisme suite à une stimulation

Tout le problème réside dans l'urgence dont l'organisme a besoin pour préserver l'homéostasie : rapidité d'un réflexe ou lenteur d'une concentration sanguine de glucose non pathologique par exemple.

1. le signal nerveux est rapide et privé

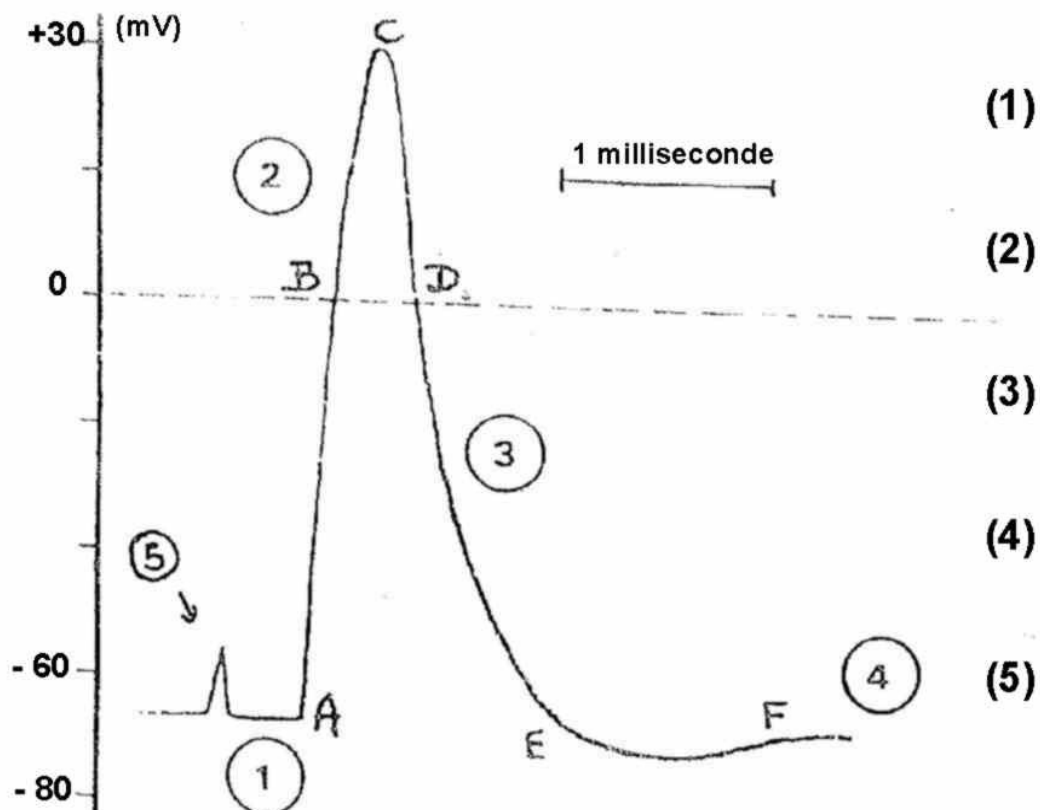
1.1 le PA est une brusque variation de la ddp membranaire : approche expérimentale

Les expériences sur l'axone géant de calmar ont montré que :

- Une stimulation insuffisante (infraliminaire) entraîne une perturbation du potentiel de repos (réviser !) faible, qui s'atténue dans l'espace et avec le temps.
- Une stimulation plus forte (supra-liminaire) entraîne un phénomène stéréotypé, identique à lui-même, qui se propage sans s'atténuer : le potentiel d'action.

A priori, sur une portion d'axone, il se propage dans les 2 sens mais nous en rediscuterons

Le potentiel d'action



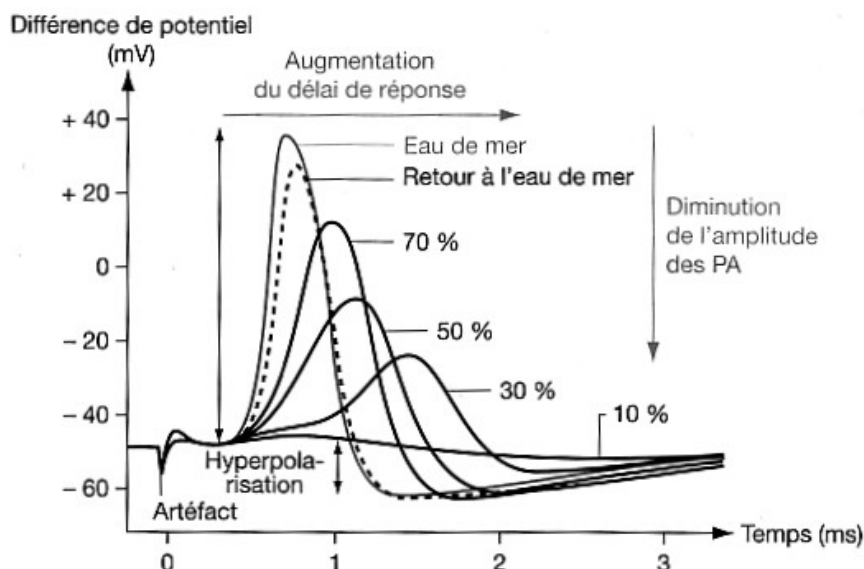
Le potentiel d'action mesuré à l'oscilloscope

1.1.1 On observe 4 phases dont l'ensemble dure environ $2.10^{-3}s$:

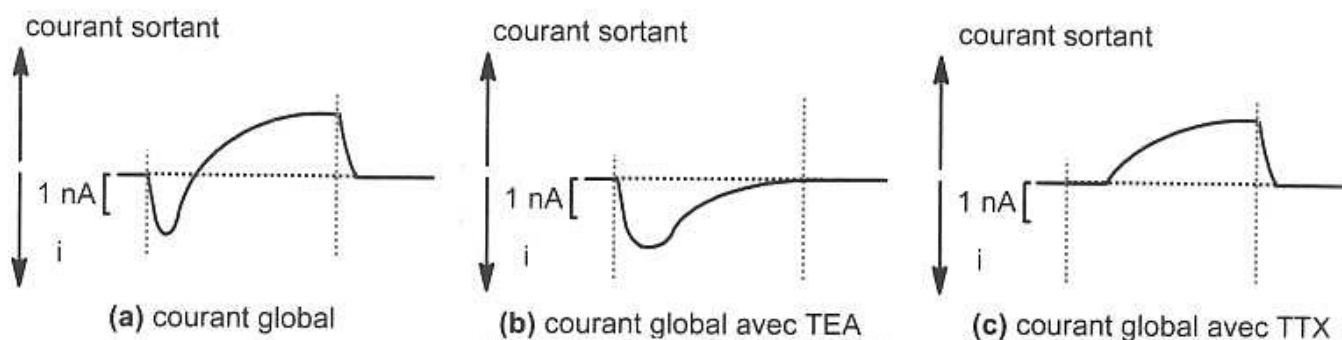
1. Une dépolarisation : de -65mV de ddp transmembranaires, on passe à +10 voire +20 mV : l'intérieur devient plus électropositif que l'extérieur
2. Une repolarisation : l'intérieur redevient électronégatif
3. Une hyperpolarisation : elle n'existe pas chez le calmar mais chez les Mammifères : on atteint transitoirement les -90mV
4. Un retour au potentiel de repos de -65mV

S'il se forme, il reste **stéréotypé** (donc requiert de l'énergie) et a lieu ou pas : **c'est le tout ou rien. Comme c'est un signal binaire (0 ou 1), il est codé en fréquence**

1.1.2 L'idée est maintenant de chercher l'origine ionique de cette variation brusque de la ddp transmembranaire



Effet de la diminution de la concentration en Na^+ du milieu extracellulaire sur les caractéristiques du potentiel d'action d'un axone géant de calmar



Expériences de voltage dépendant sur cellule entière

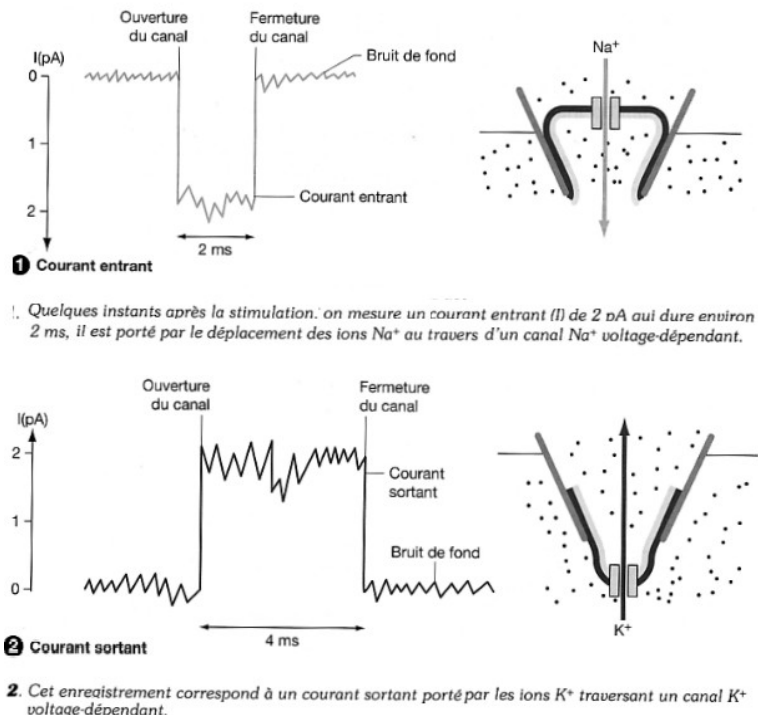
On travaille sur axone entier. On montre que, connaissant l'équation de Nernst (1ère année), imposer un voltage sur axone entier à -90mV va rendre le flux net nul de K^+ -(potentiel d'équilibre) : on observe alors un flux entrant de Na^+ précoce et rapide : il explique la dépolarisation.

Imposer un voltage de 50mV correspond à flux nul de Na^+ (potentiel d'équilibre) : on constate qu'il en résulte un flux sortant de cations retardé : c'est le K^+ qui repolarise voire hyperpolarise la membrane

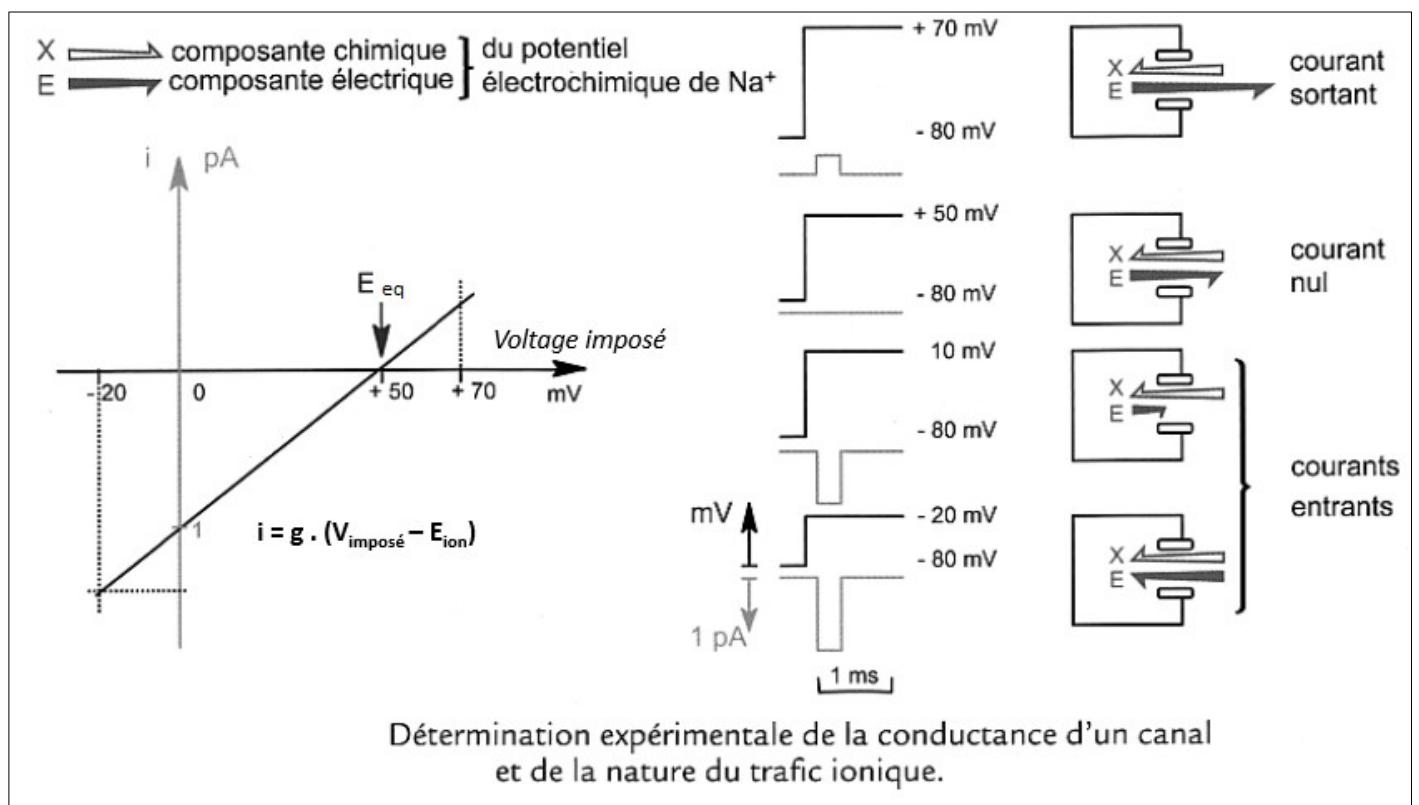
On n'atteint jamais le potentiel d'équilibre de Na^+ : +20 au lieu de +50 mV : cela signifie que les canaux Na^+ doivent avoir une ouverture fugace. Notez que les courants sont très faibles : en nA.

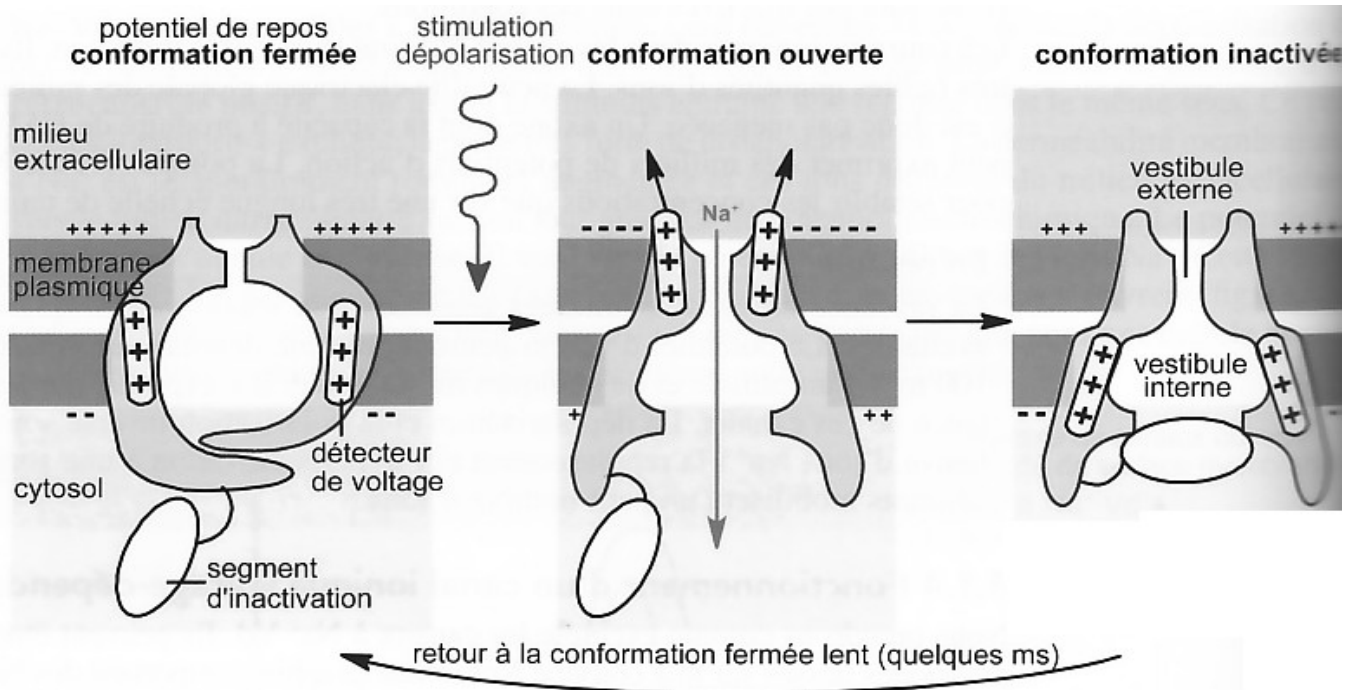
N. B. : l'utilisation de poisons métaboliques comme le TTX (bloque Na^+) ou le TEA (bloque K^+) ont les mêmes effets

L'idée est de disposer d'une nano-électrode pour **ne prélever qu'un morceau minuscule de membrane (patch)**, idéalement un seul canal, d'en contrôler les solutions de part et d'autre, d'imposer un voltage éventuellement, et de **mesurer les courants ioniques traversant**.

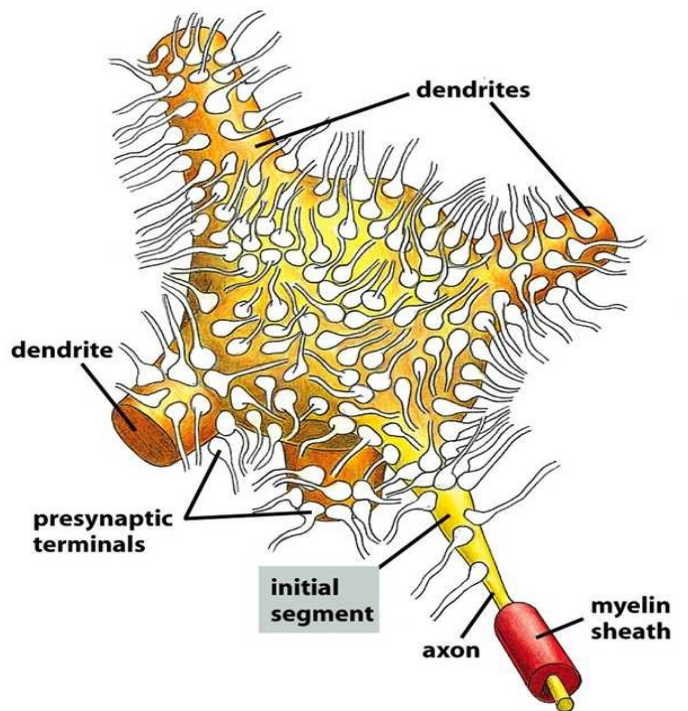
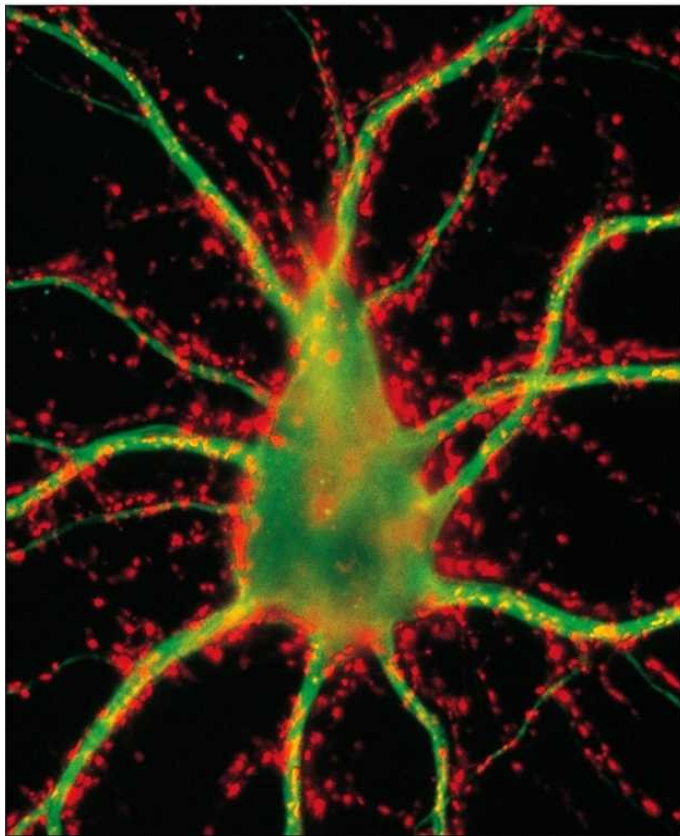


Imposer des voltages différents donne des flux entrants ou sortants de cations en picoAmpères (quelques ions). **Mais lorsque le flux est nul (courant = 0) c'est que l'ion est à l'équilibre** : on peut alors mesurer son potentiel d'équilibre et identifier le canal. De plus, la pente nous donne la conductance de la membrane pour cet ion.





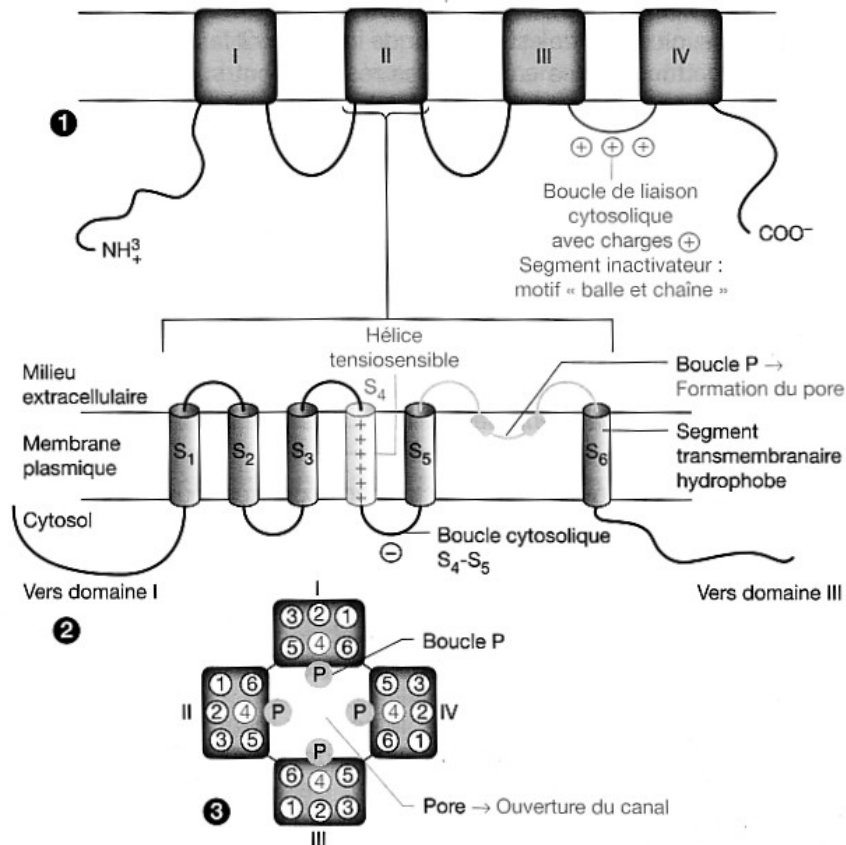
Deux raisons : **le neurone est une cellule polarisée** dont le cône axonal (zone gâchette) possède des canaux Vd, et fait une sommation spatio-temporelle de ce qu'il reçoit mais aussi car **le canal Na⁺ possède un état inactivé** pendant 1ms après sa fermeture. C'est la période réfractaire, qui empêche le PA de revenir en arrière.



Synapses afférentes d'un neurone moteur et sommation spatio-temporelle des PPSE ET PPSI

1.2 la propagation des PA le long de l'axone

Elle est le fait de canaux voltage-dépendant dont la structure est rappelée sur l'annexe 6 . Le principe étant une hélice $\alpha 2$ tensio-sensible qui fait reculer un fragment protéique nommé P, ceci ouvrant le canal. ATTENTION, EN LIMITE DU PROGRAMME



Organisation structurale et moléculaire du canal Na⁺ voltage-dépendant

- 1.** Déroulement du canal montrant les 4 domaines et la structure « balle et chaîne » responsable de la boucle III-IV.
- 2.** Détail d'un des 4 domaines. On remarque le segment S4 tensiosensible, la boucle cytosolique S4-S5 chargée négativement et la boucle P participant à la formation du pore.
- 3.** Organisation structurale du canal montrant les 4 boucles P se faisant face

Il existe toutefois deux types d'axones : ceux amyéliniques (« nus ») et ceux myélinisés. Les propagations des trains de PA n'y ont pas la même vitesse ni le même mécanisme d'échanges. Les deux types peuvent coexister dans un même nerf.

VOIR DESSIN DE COURS ET DOCUMENT PAGE SUIVANTE

- La propagation de proche en proche pour les axones amyéliniques

La dépolarisation locale due à l'entrée de Na⁺ déclenche une électropositivité locale. Celle-ci peut permettre de dépolariser la zone voisine et ouvrir de nouveaux canaux activables. La propagation se fait donc d'un canal au suivant (de proche en proche. Vitesse maxi 1m/s, variable selon le diamètre de l'axone

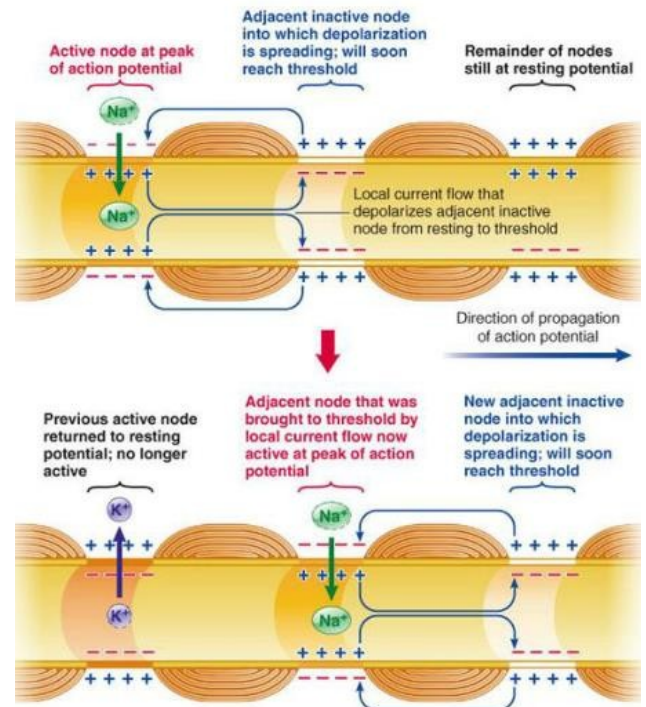
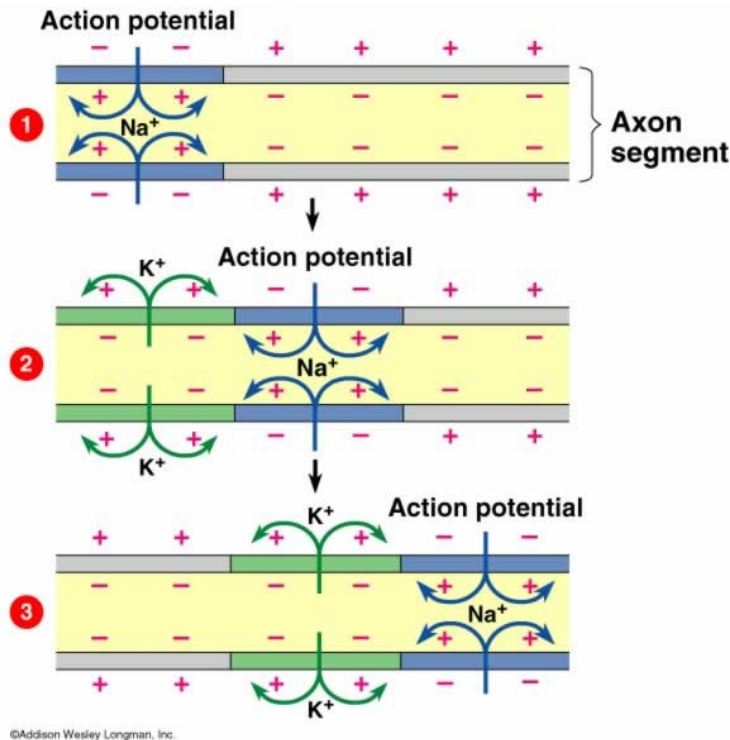
- La propagation saltatoire des axones myélinisés

Les axones myélinisés sont entourés d'une **gaine isolante formée d'un enroulement de membrane**. Cette dernière provient de cellules dites gliales, comme les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique ou d'oligodendrocytes dans le système nerveux central. Cette gaine de membrane est **isolante** et présente des interruptions tous les **1mm maximum**. Ce sont les nœuds de Ranvier, **localisation unique des canaux Vd à Na et K**

Dans un même nerf de Vertébré, on peut trouver les deux types d'axones

Au niveau d'un nœud de Ranvier, s'il y a dépolarisation à cause de l'entrée de Na⁺, la zone locale intracellulaire devient **électropositive**. **MAIS au nœud de Ranvier n+1, on est au potentiel de repos = intérieur électronégatif**. Il se crée ainsi un champ électrostatique, comme les 2 bornes d'un condensateur, qui font **déplacer les cations de la zone dépolarisée n vers le nœud n+1 non dépolarisé**. Ce mouvement dit **saltatoire** (par sauts) permet de dépolariser le nœud n+1, mais pas le n-1 qui est fermé et inactivé.

Vitesse de ce type d'axone : environ 100 m/s photo suivante vous montre un axone myélinisé d'un motoneurone et ses nœuds de Ranvier :



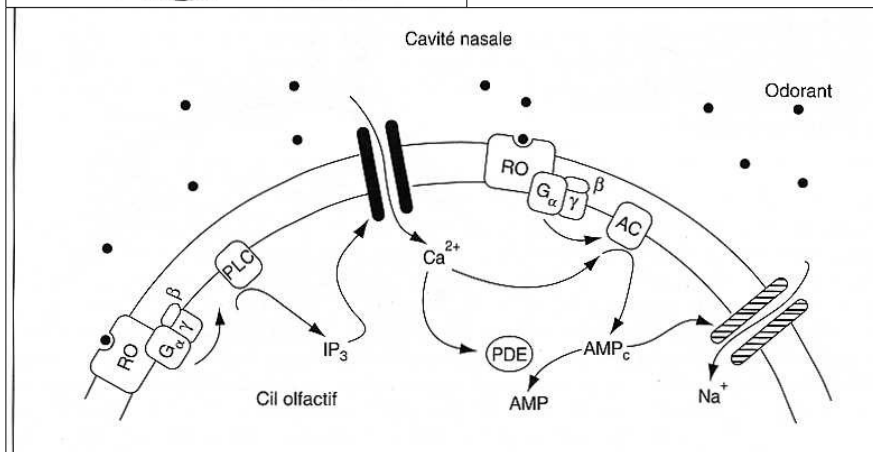
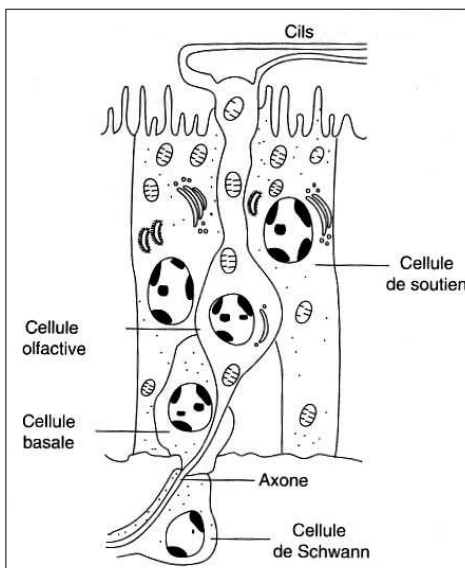
Propagation de proche en proche (à gauche) et propagation saltatoire (à droite)

1.3 le codage de l'intensité de la stimulation pour un neurone sensoriel

L'annexe 7 montre un neurone sensitif olfactif. Le stimulus consiste en une certaine concentration d'une molécule détectable (« odorante »). On se demande comment un tel signal est perçu et intégré ?

Les cellules sensorielles olfactives sont des neurones sensitifs. Ces neurones récepteurs présentent un pôle dendritique apical orienté vers la cavité nasale, et un pôle axonal basal orienté vers la partie profonde de l'épithélium. Au pôle apical, la ramification dendritique est prolongée par un certain nombre de microvillosités appelées cils olfactifs. **Les cils possèdent au niveau de leur membrane plasmique des récepteurs à certaines molécules « odorantes »** associés à un système de transduction.

Dans la muqueuse nasale, ceci conduit à une entrée de Na⁺ (grâce à l'AMPC) ou de Ca²⁺ (grâce à l'IP3) qui génèrent dans les deux cas une dépolarisation de la membrane plasmique, ou **potentiel de récepteur**. Ce potentiel récepteur présente **une amplitude plus ou moins grande en fonction de l'intensité du stimulus**, le potentiel récepteur est donc **codé en intensité**. Au niveau du corps cellulaire inséré dans la muqueuse olfactive, plusieurs potentiels récepteurs peuvent s'additionner et **générer ou non un potentiel d'action ou PA au départ de l'axone, la zone gâchette**.

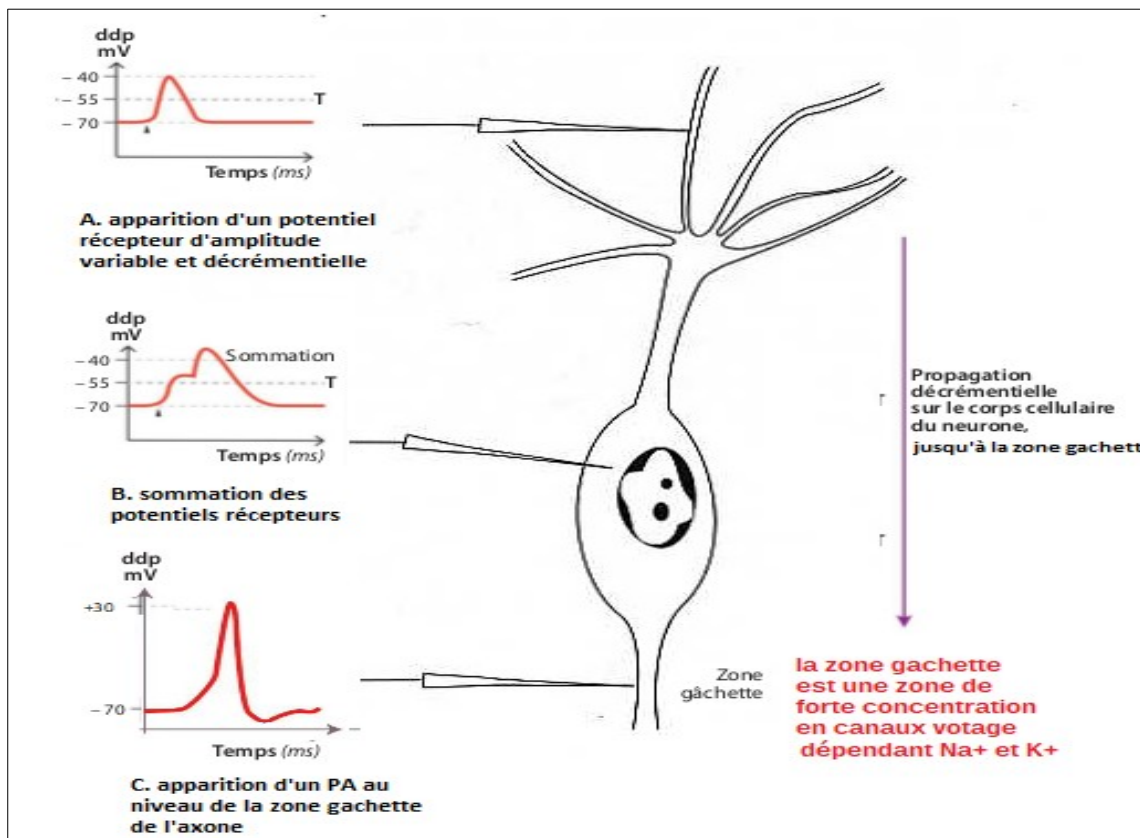


Transduction des signaux odorants par la membrane des cils des cellules sensorielles.

Contrairement au schéma classique, l' IP_3 (phospho-inositol-3-phosphate) favorise ici l'ouverture de canaux calciques membranaires. AC : adényl cyclase ; AMP_c : adénosine monophosphate cyclique ; G : protéines G ; PDE : phosphodiesterase ; PLC : phospholipase C ; RO : récepteur olfactif.

Les cellules sensorielles olfactives sont des neurones sensitifs dont l'axone remonte jusqu'au bulbe olfactif. Ces neurones récepteurs présentent un **pôle dendritique apical orienté vers la cavité nasale**, et un **pôle axonal basal orienté vers la partie profonde** de l'épithélium.

Au pôle apical, la ramification dendritique est prolongée par un certain nombre de microvillosités appelées **cils olfactifs**. Les cils possèdent au niveau de leur membrane plasmique des **récepteurs** aux molécules détectables par l'odorat : **le stimulus est donc codé en intensité**, c'est à dire la quantité de molécules dans l'environnement



Dans la muqueuse nasale, les deux systèmes coexistent et conduisent à une **entrée de Na^+** (grâce à l'AMPC) ou de **Ca^{2+}** (grâce à l' IP_3) qui **génère dans les deux cas une dépolarisation de la membrane plasmique, ou potentiel de récepteur**.

Ce potentiel récepteur présente une **amplitude plus ou moins grande en fonction de l'intensité du stimulus, le potentiel récepteur est donc codé en intensité**.

Au niveau du corps cellulaire inséré dans la muqueuse olfactive, **plusieurs potentiels récepteurs peuvent s'additionner et générer ou non un potentiel d'action ou PA** au départ de l'axone, la zone gâchette : le codage en intensité est devenu codé en fréquence de potentiels d'action

1.4 la conversion du signal électrique en message chimique au niveau des synapses

Cf la plaque motrice, qui a déjà été vue dans les cours précédents : il s'agit ici du **signal nerveux codé en fréquence présynaptique converti en concentration de Ca^{2+} intracellulaire**.

Ce Ca^{2+} va activer le déblocage des vésicules et leur cheminement vers la membrane puis leur **exocytose**. La concentration de Ca^{2+} est à son tour codée en **nombre de vésicules exocytées** qui sera ensuite codée en **potentiels locaux de plaque motrice (pps ou ppm ici)** puis une fois sommés, **codés en fréquence de potentiels d'action** qui sera ensuite codée en **force et durée de contraction**

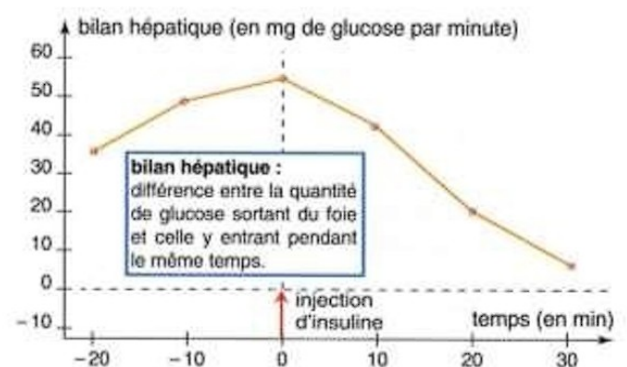
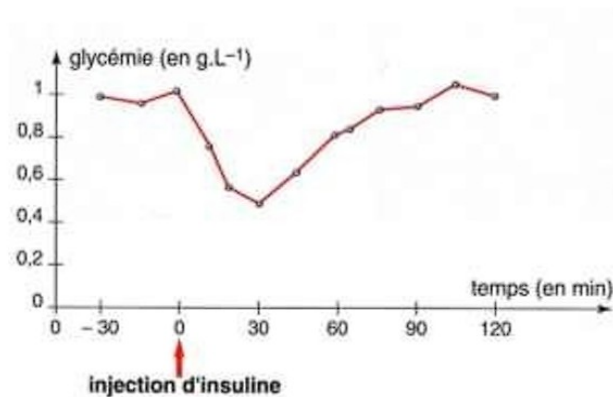
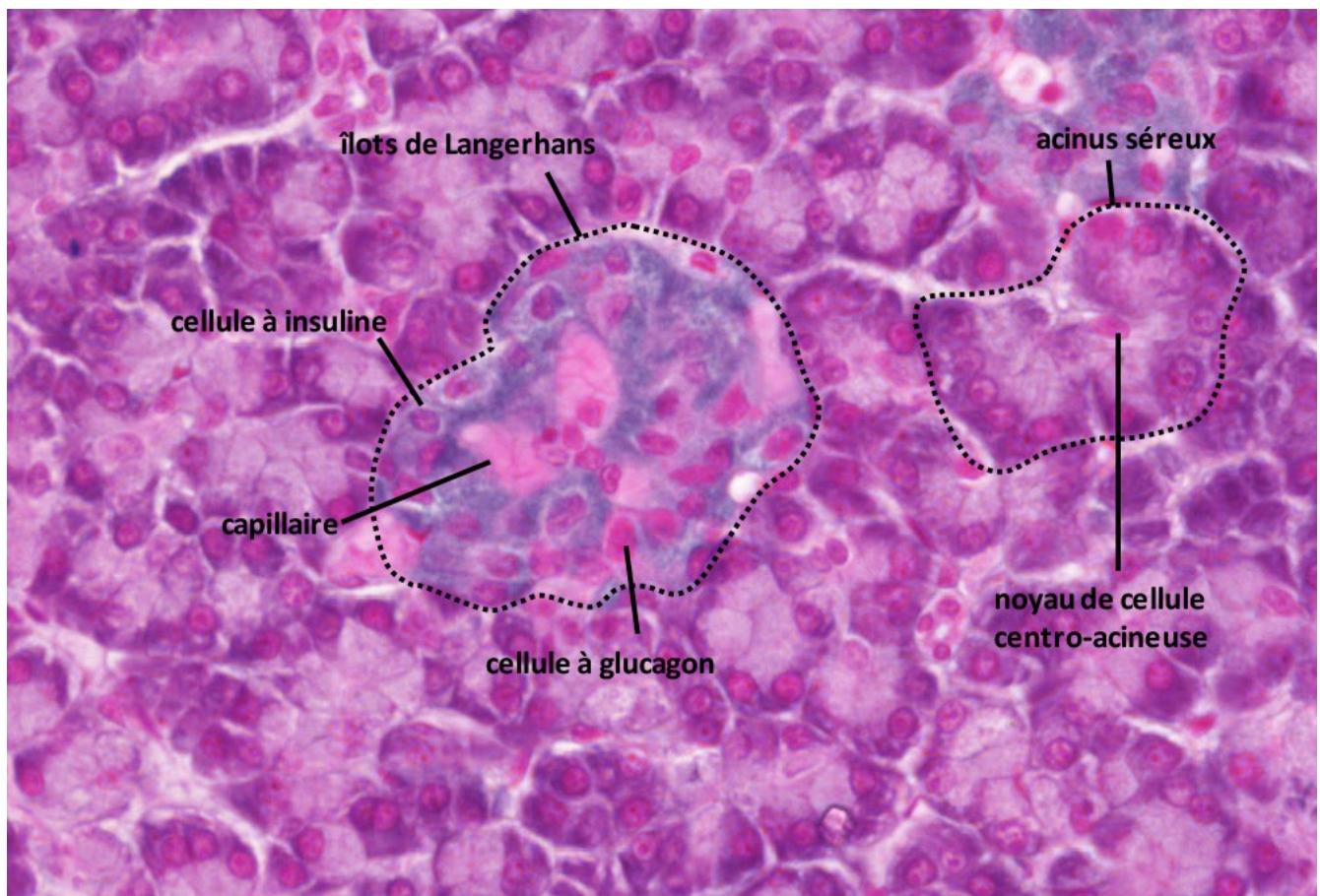
Tout ceci passe, pour l'élément présynaptique, par le trafic vésiculaire et les protéines SNARE connues depuis la première année.

2. le message hormonal est plus ou moins lent et public

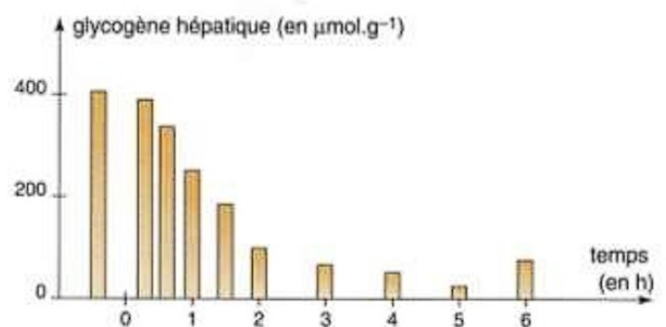
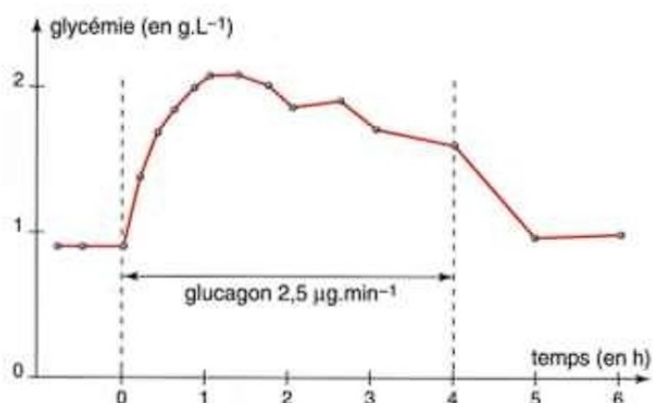
Exemple du pancréas (glande mixte) :

La majorité du volume de cet organe est exocrine via des acini séreux : il sécrète des enzymes en direction de l'intestin pour la digestion.

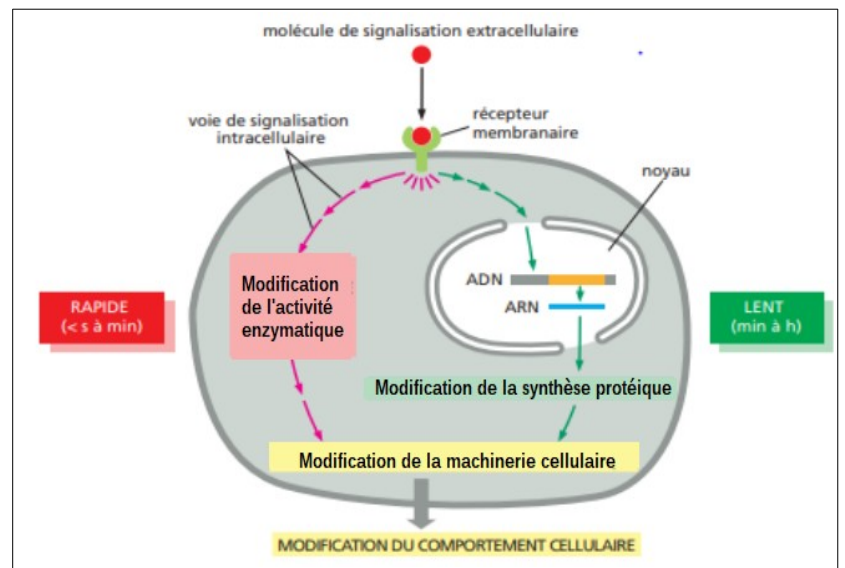
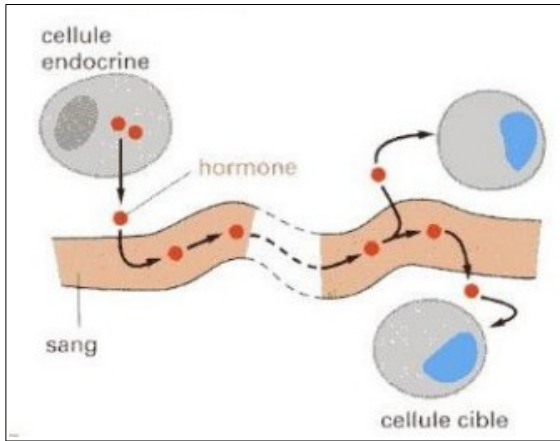
Certaines zones, fortement irriguées et de coloration différente sont endocrines : ce sont des massifs de cellules sécrétrices d'hormones dans le plasma : ce sont les îlots de Langerhans qui ont une fonction endocrine. Certaines (β) sécrètent de l'insuline hypoglycémiante, d'autre le glucagon (α) qui sont hyperglycémiantes. **La cible est le foie, donc la distance est grande et l'action lente (quelques dizaines de minutes)**.



3b : variations de la glycémie et de la teneur du foie en glycogène suite à une injection d'insuline

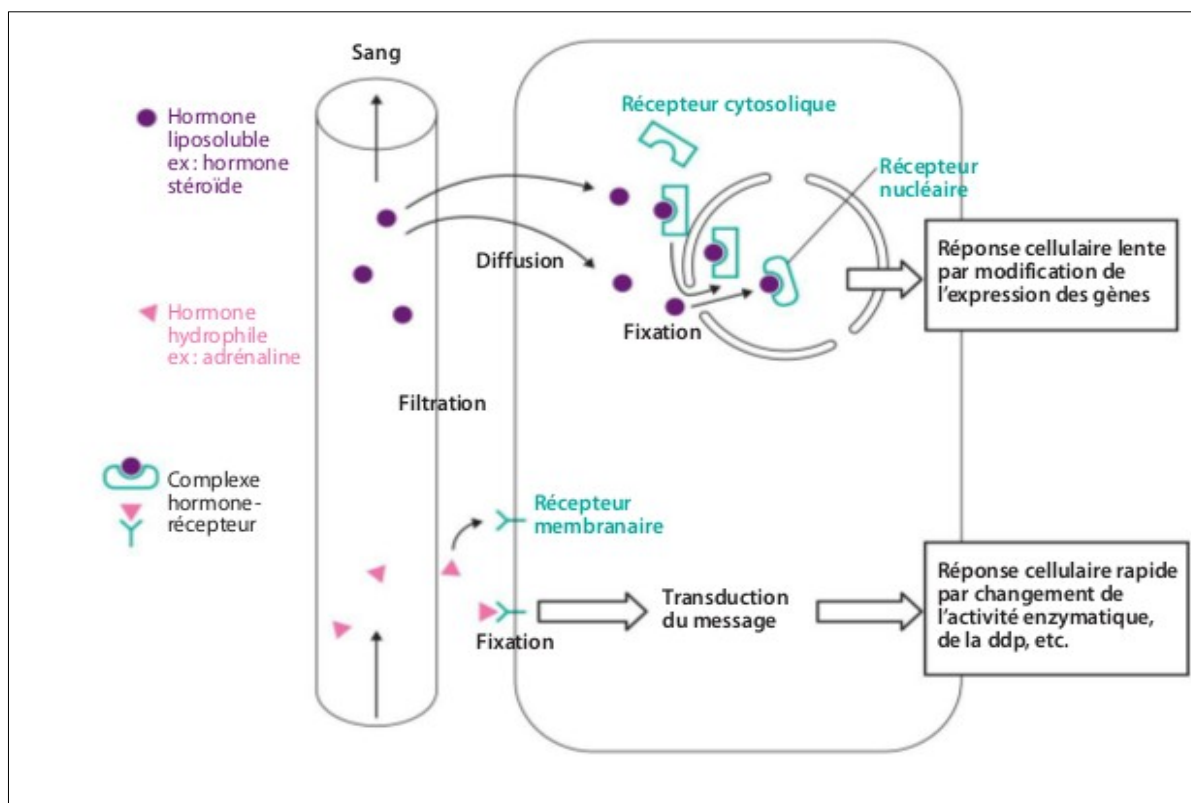


L'action de ces hormones est lente, comme vu ici : quelques dizaines de minutes. Elle est toutefois durable, et la principale **cible est distante** : le foie qui sécrète ou stocke le glucose: encore un **exemple d'homéostasie**



A gauche : **nature publique du signal hormonal** déversé dans le plasma (ordre de grandeur : le nanogramme par litre). Une cellule endocrine est donc **fortement irriguée et possède de nombreuses vésicules d'exocytose**

A droite : **variabilité des effets sur les cibles** : modifications du métabolisme, de la **ddp membranaire** (action sur des canaux ou de l'expression des gènes

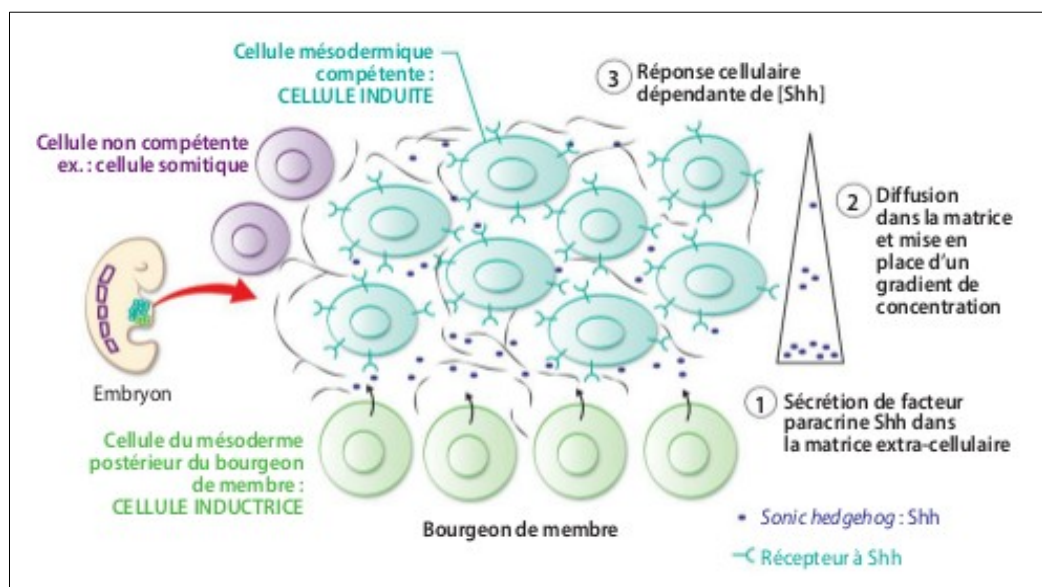


Rappel des différents types d'hormones et de leur mode de liaison aux cellules cible

3. le message paracrine est assez rapide et public

Page suivante : un exemple de facteur paracrine. Il est libéré dans la MEC et son rayon d'action est réduit (quelques μm) C'est le cas notamment des facteurs de croissance au cours du développement comme ici shh

Un autre cas déjà vu est le NO dans le cas de la vasodilatation locale (chapitre précédent) qui agit sur lesq muscles lisses des artérioles

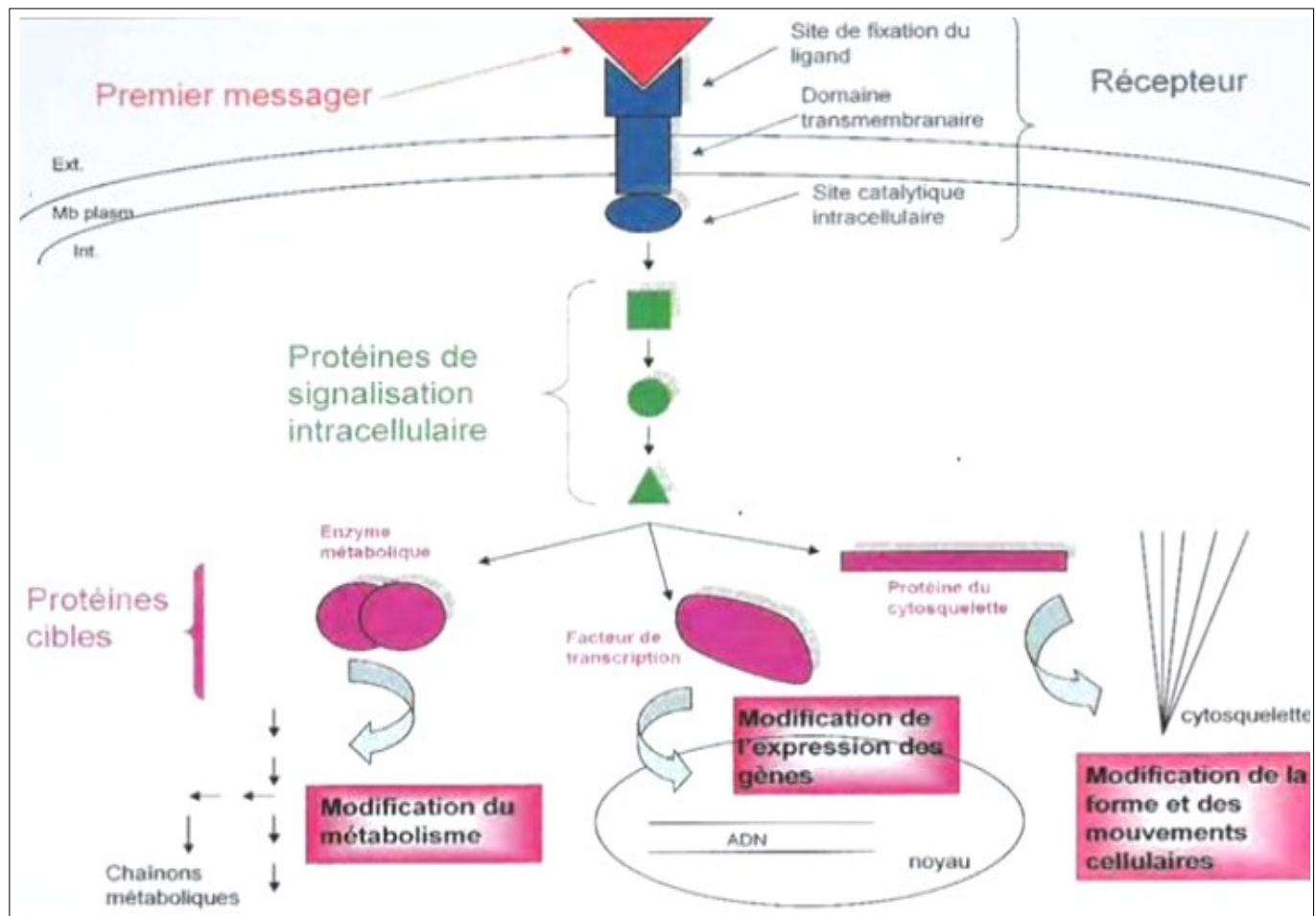


Conclusion partielle : résumé des points vus précédemment

Communication	Hormonale	Nerveuse		Paracrine
Cellule émettrice Système de transmission Cellule cible → récepteurs spécifiques				
Signal ou Messenger	Hormone (H)	Axone Potentiel d'action	Synapse Neuro-transmetteur	Facteur paracrine
Nature	Chimique	Électrique	Chimique	Chimique
Message	Concentration [H]	Fréquence f(PA)	Concentration [NeuroT]	Concentration [FP]
Exemples	Adrénaline Insuline Noradrénaline		Acétyl-choline Noradrénaline	Monoxyde d'azote Sonic Hedgehog (shh)

III. Les cellules cibles sont équipées de récepteurs spécifiques dont dépendent leurs réponses

1. notion de transduction du message

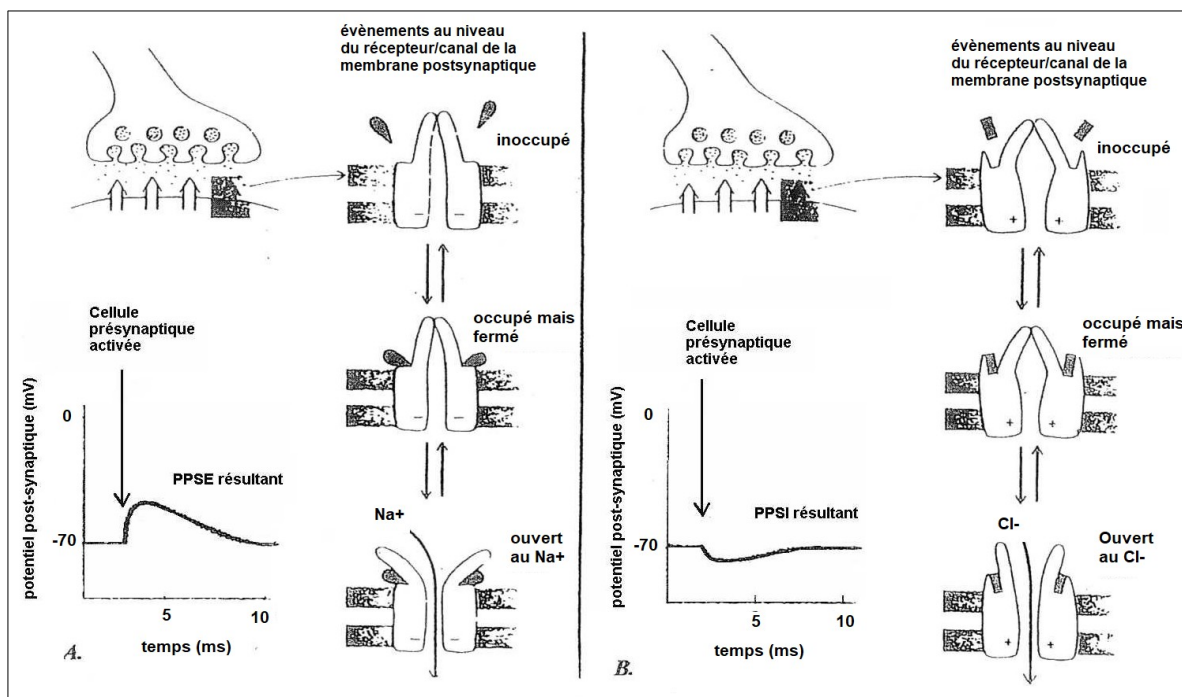


Les messagers chimiques hydrosolubles, dans la plupart des cas sont extracellulaires : hormones hydrophiles, neurotransmetteurs, facteurs paracrines. Il s'agit de comprendre comment la fixation du messageur sur son récepteur entraîne un effet intracellulaire : c'est la transduction, qui peut revêtir plusieurs formes et effets intracellulaires

2. cas des récepteurs canaux ioniques ligand-dépendant provoquant l'apparition de potentiels post synaptiques sur les neurones et les cellules musculaires post synaptiques*

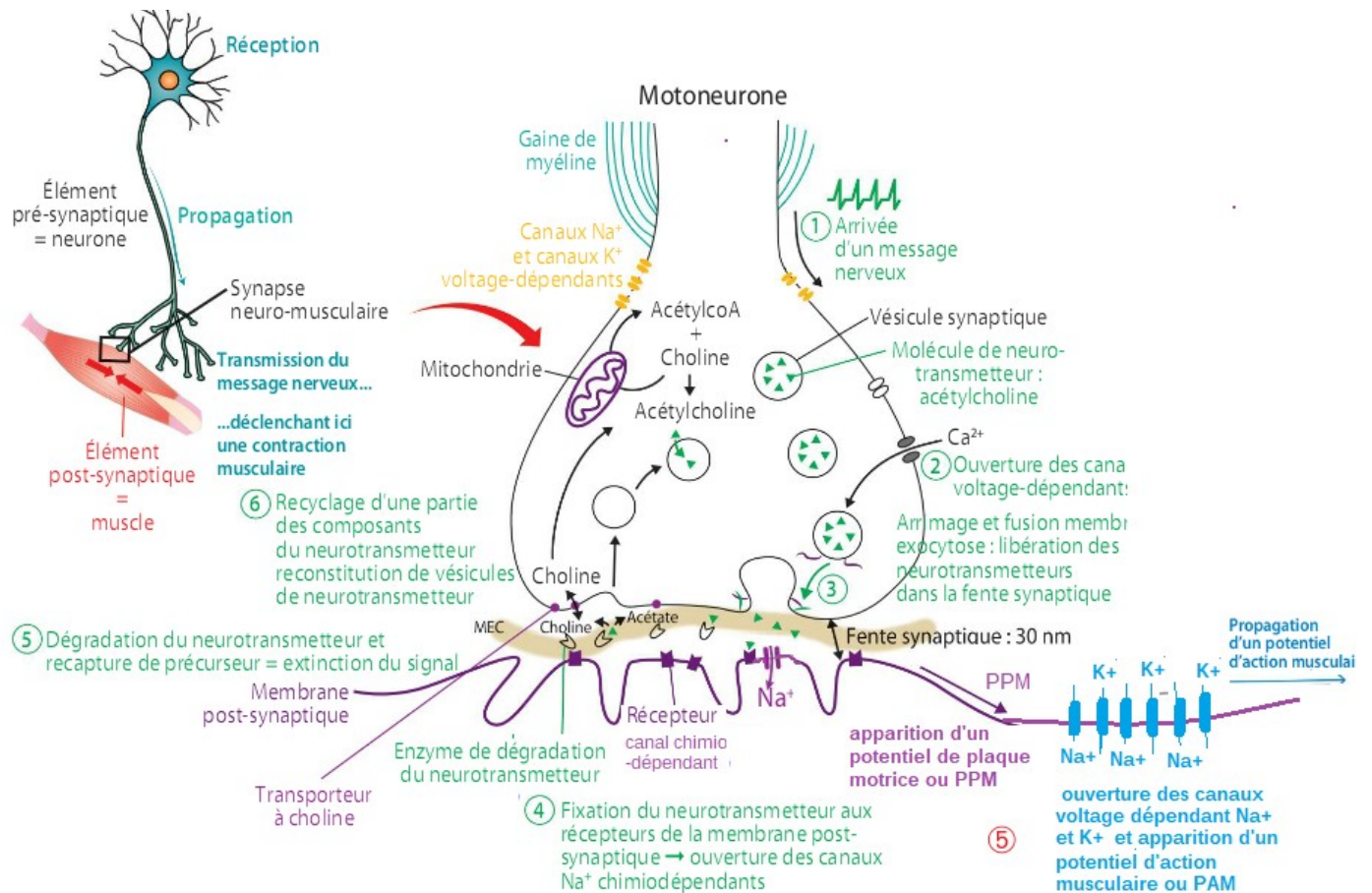
2.1 cas d'une synapse neuro-neuronale

Un exemple moins classique que ceux vus précédemment : le GABA, dans le système nerveux central, se fixe sur un canal à Cl^- . Ceci entraîne une hyperpolarisation membranaire locale : on parle de PPSInhibiteur



Par contre, dans le cas de la plaque motrice ou d'autres jonctions neuro-neurales, l'acétylcholine sur le récepteur nicotinique entraîne l'entrée de Na^+ qui est dépolarisant : c'est donc un PPSExcitateur

2.2 cas d'une synapse neuro-musculaire



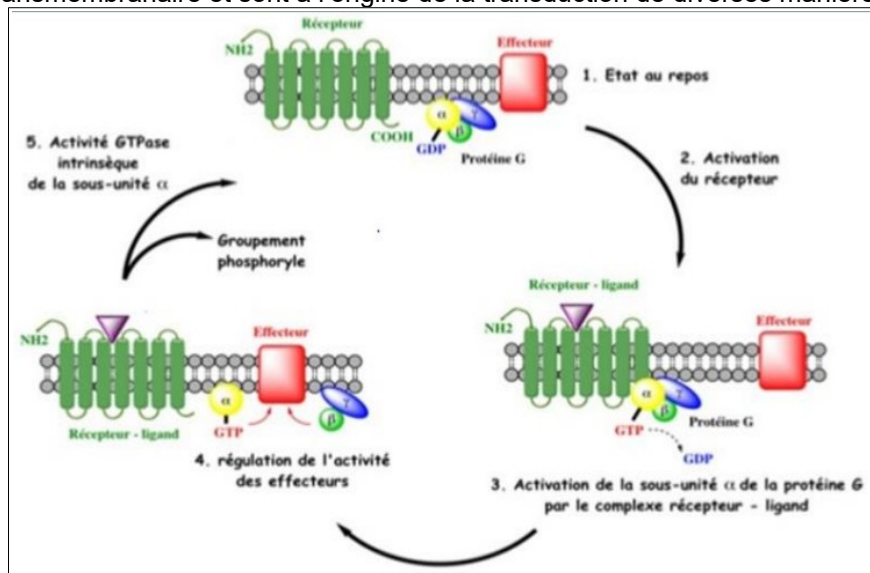
Voir cours sur le couplage excitation-contraction de la CMSS

3. cas des récepteurs membranaires couplés à des protéines G, les RCPG

Préambule : qu'est-ce qu'une protéine G ? Un RCPG, appelé autrefois R7Tm ?

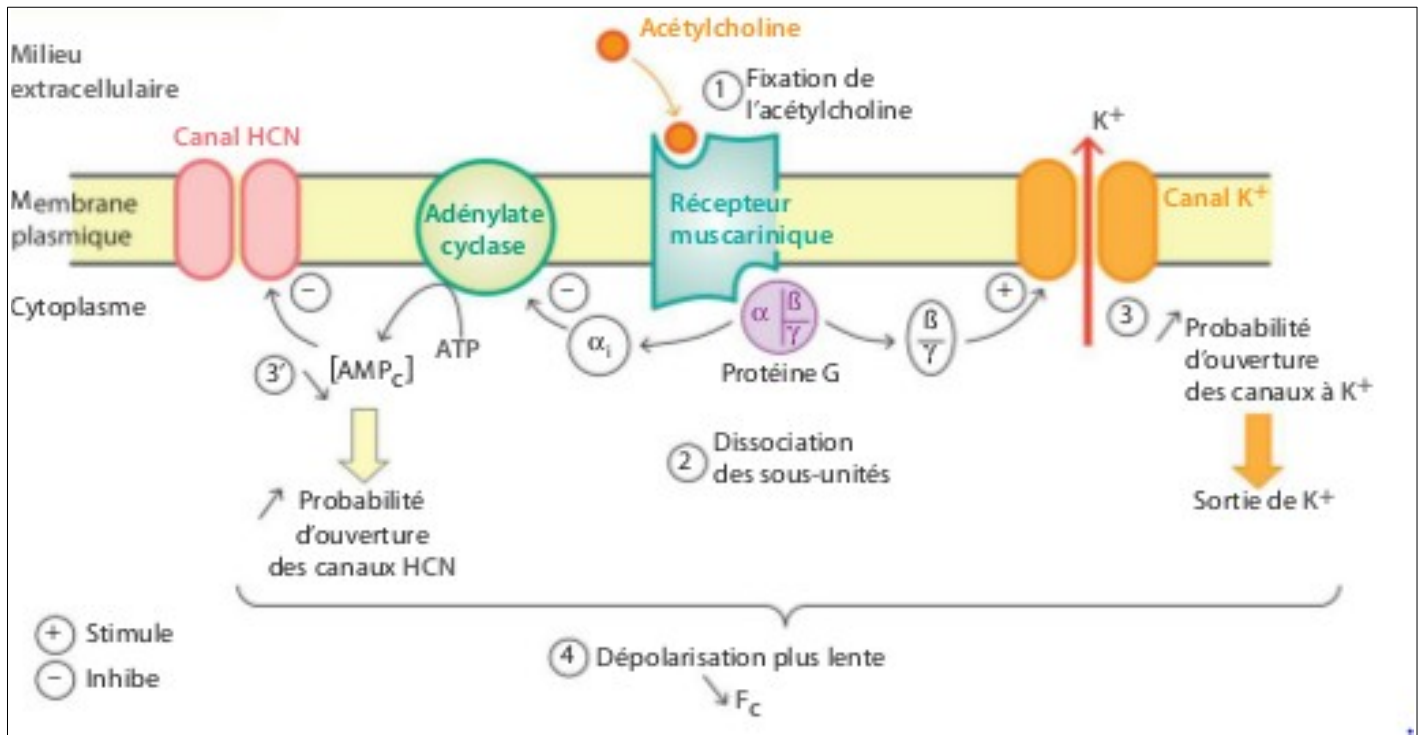
C'est une protéine membranaire couplée à un récepteur appelé RCPG (Récepteur Couplé à une Protéine G) qui en général possède 7 hélices α transmembranaires.

Elle possède 3 sous unités, α , β et γ . La sous unité α peut fixer le GDP (protéine G inactive). Si un messager arrive, elle remplace le GDP par le GTP, la sous unité α se détache alors du complexe $\beta\gamma$. Ces deux protéines deviennent libres et profitent de la fluidité transmembranaire et sont à l'origine de la transduction de diverses manières



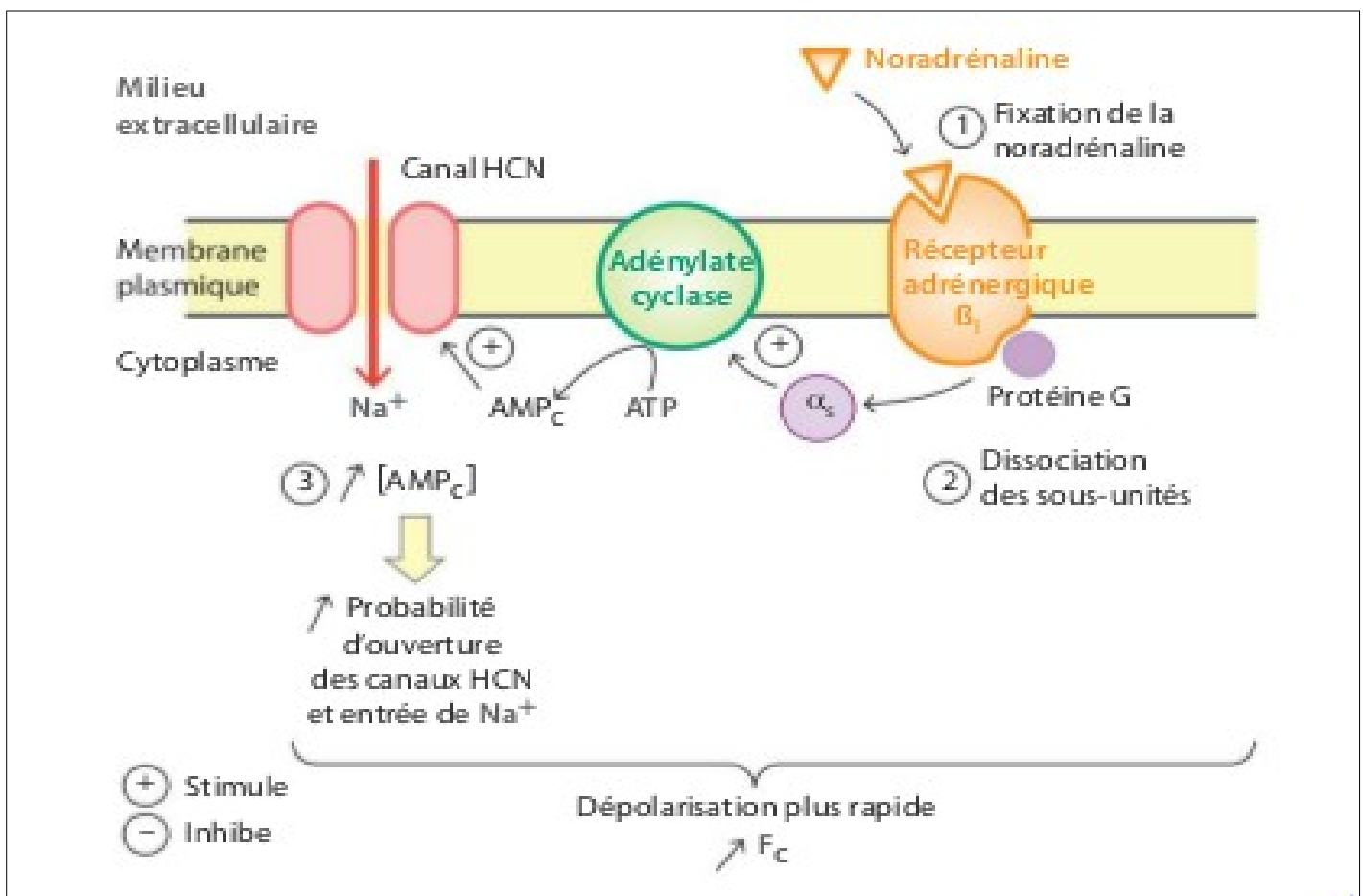
Cascade de signalisation déclenchée par un RCPG : cas général

3.1 cas d'un RCPG couplé à un canal ionique, exemple de l'action des neurotransmetteurs sur les cellules nodales



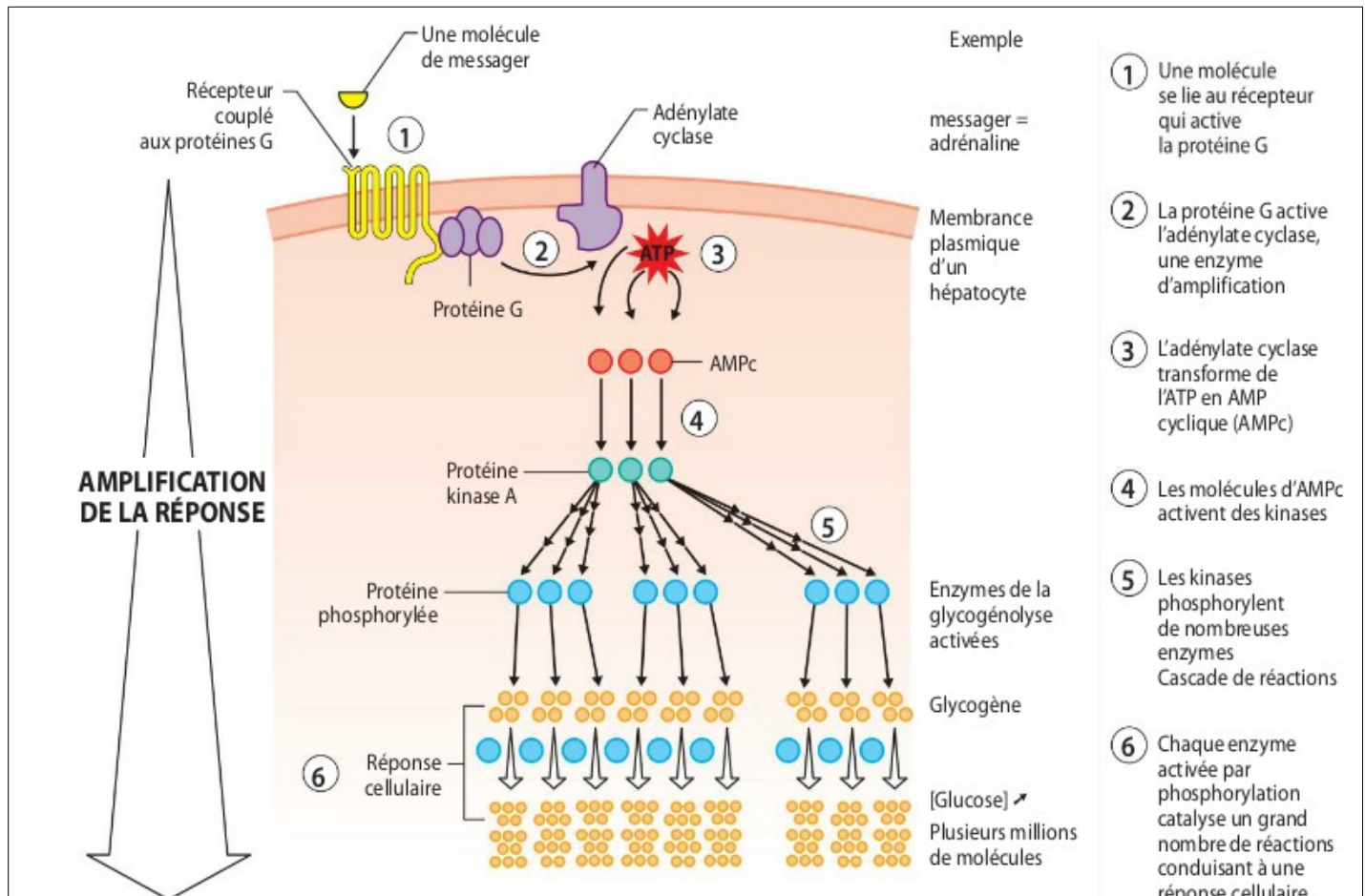
Mode d'action du récepteur muscarinique à Ach sur les cellules nodales Protéine G inhibitrice d'enzyme (à gauche) et $\beta\gamma$ activatrice de canal (à droite)

Ceci était le cas d'une protéine G inhibitrice, mais il existe des protéine G activatrices comme pour le récepteur β_1 à la noradrénaline



Mode d'action du récepteur β_1 à Noradrénaline sur les cellules nodales : protéine G activatrice de canal

3.2 cas d'un RCPG couplé à une protéine kinase A et amplification de la réponse cellulaire, exemple de l'action des hormones hydrophiles (ex : le glucagon)



Mode d'action des hormones hydrophiles et exemple de l'action d'une hormone (glucagon) sur un hépatocyte

Un messenger peut provoquer une réponse métabolique, le glucagon sur le foie par exemple. Le RCPG est activateur de l'adényl-cyclase via sa protéine G et fait augmenter le taux d'AMPc intracellulaire

La hausse de cet AMPc active la voie des kinases A : elles phosphorylent en cascade de nombreuses enzymes, **modifiant leur vitesse de catalyse**. Quelques résultats :

- Glycogène synthase ralentie : arrêt du stockage du glucose
- Glycogène phosphatase accélérée : déstockage du glucose
- Pyruvate kinase ralentie : baisse de consommation de glucose par glycolyse

Résultat : davantage de glucose disponible, le **glucagon est hyperglycémiant**

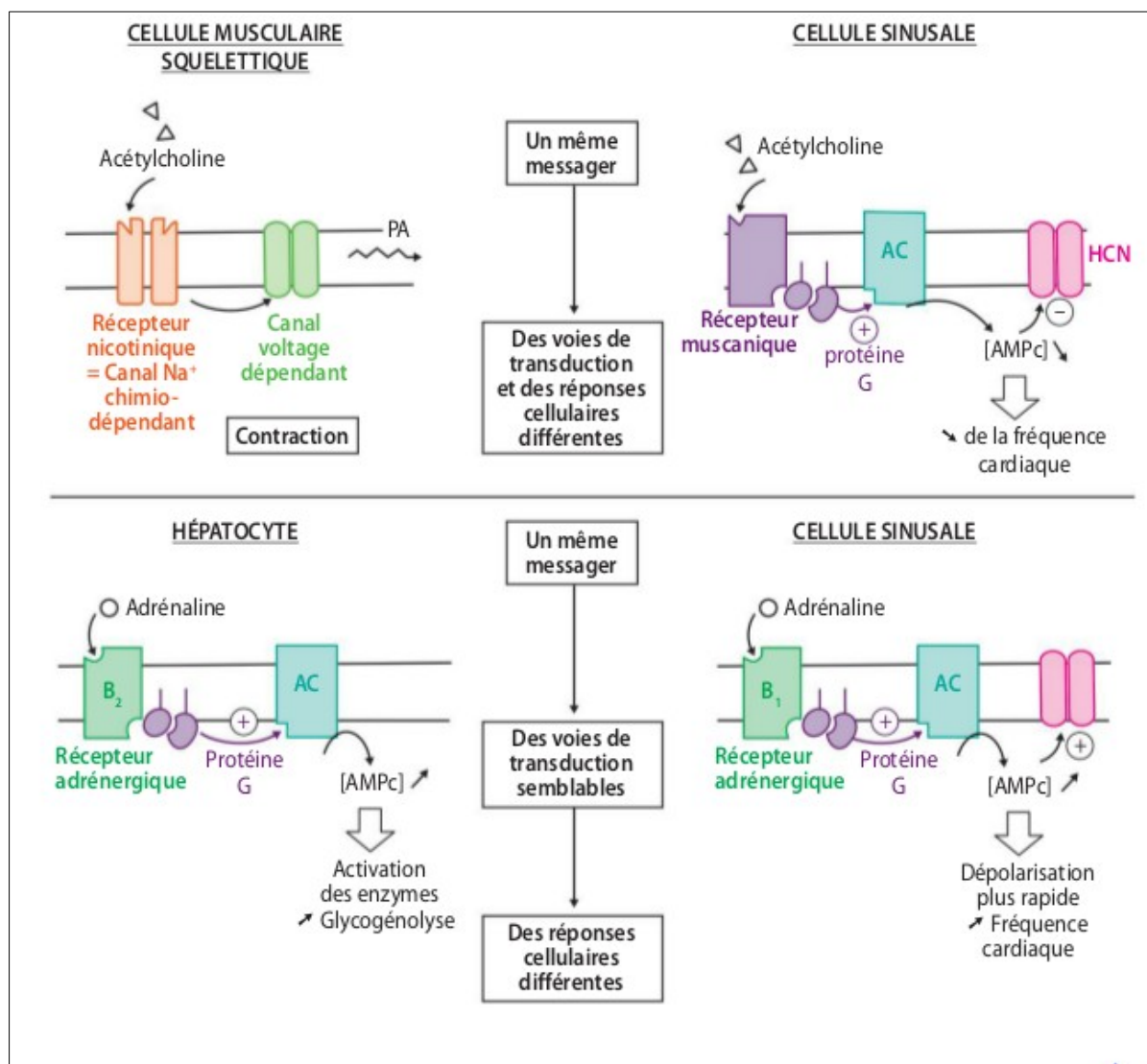
Notons de plus qu'une kinase peut phosphoryler de nombreuses enzymes à chaque seconde : **cette cascade a donc un effet amplificateur** de la réponse métabolique

3.3 la transduction cellulaire du message varie donc pour un même messenger en fonction du type de récepteur

L'exemple est connu et à reprendre dans les anciens cours :

- L'acétylcholine a des effets différents selon que le récepteur est muscarinique (tissu nodal) ou nicotinique (CMSS)
- De même, la noradrénaline a des effets différents selon que le récepteur est β_1 ou α_1 ou α_2

Ceci est résumé sur la figure suivante à l'aide d'exemples connus

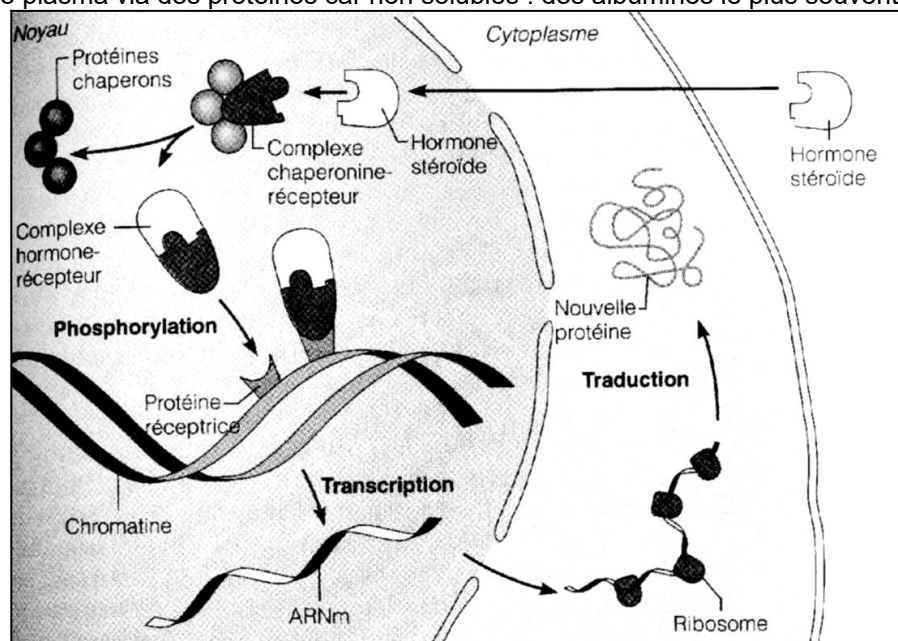


Résumé : La transduction cellulaire du message varie donc en fonction du type de récepteur

4. cas des récepteurs intracellulaires des hormones lipophiles entraînant la modification de l'expression génétique

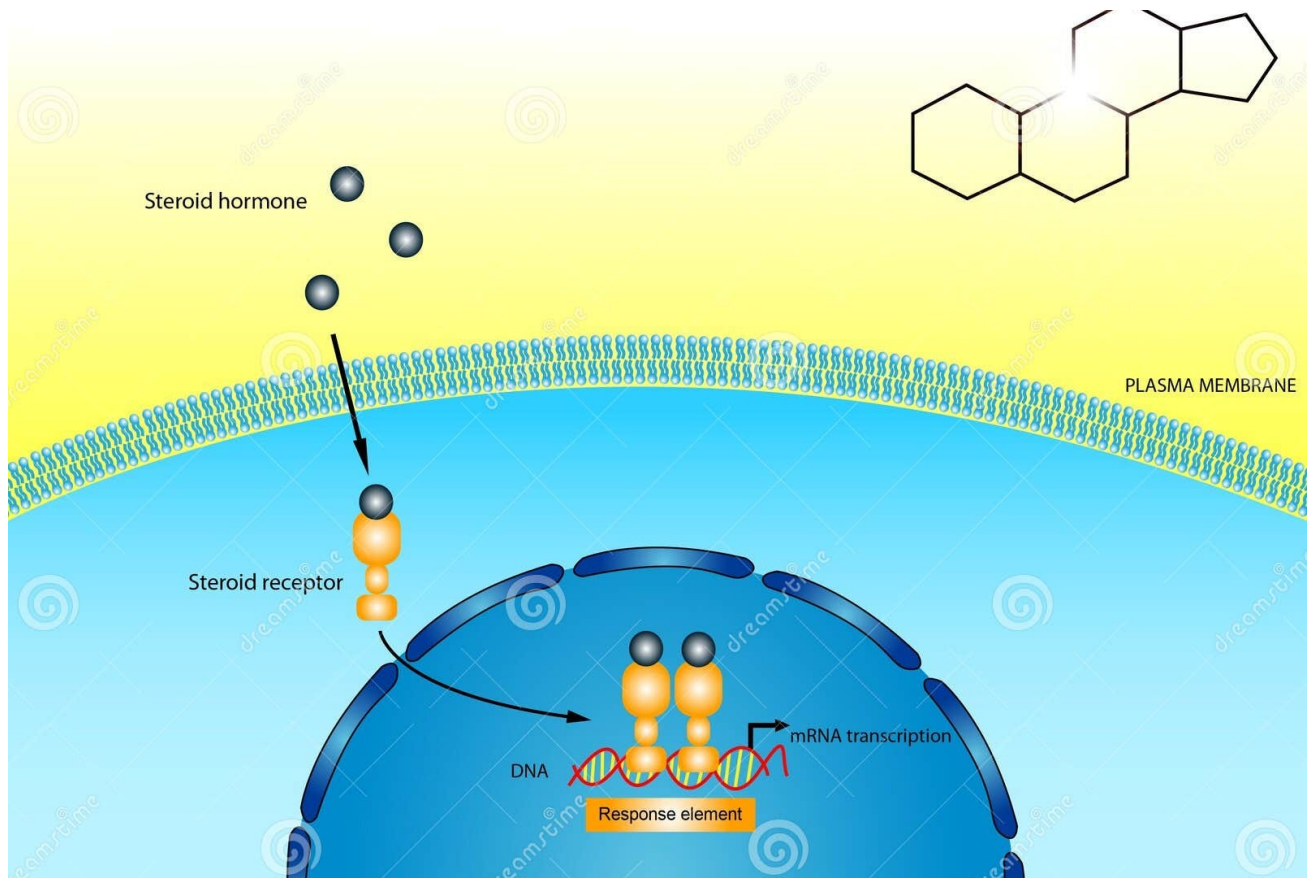
Ce sont le plus souvent des récepteurs aux stéroïdes, dérivés du cholestérol ou des récepteurs aux signaux inducteurs ; ils modifient l'activité de transcription de la cellule cible

Ils sont transportés par le plasma via des protéines car non solubles : des albumines le plus souvent

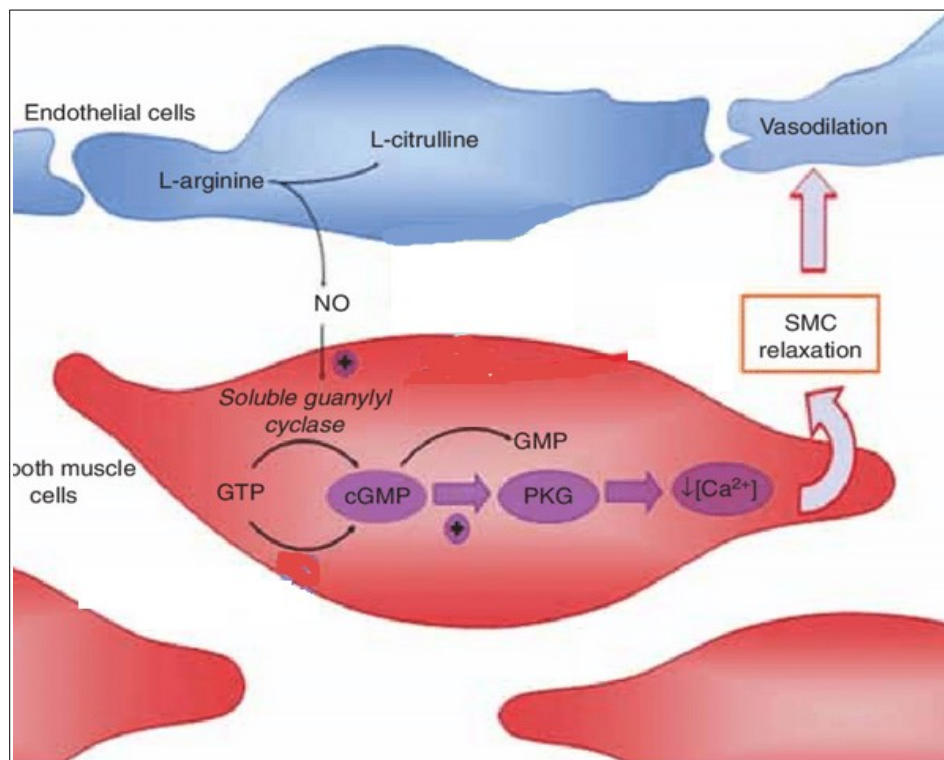


Ils peuvent passer la barrière des cellules-cibles car liposolubles, mais nécessitent un récepteur cytosolique : voir exemple ci-dessus

Encart ENS : mode d'action précis des stéroïdes : les récepteurs aux stéroïdes se dimérisent, changent de conformation et agissent comme des **doigts de zinc** : ils jouent le rôle de facteurs de transcription par cette voie sur les séquences enhancer ou silencer.

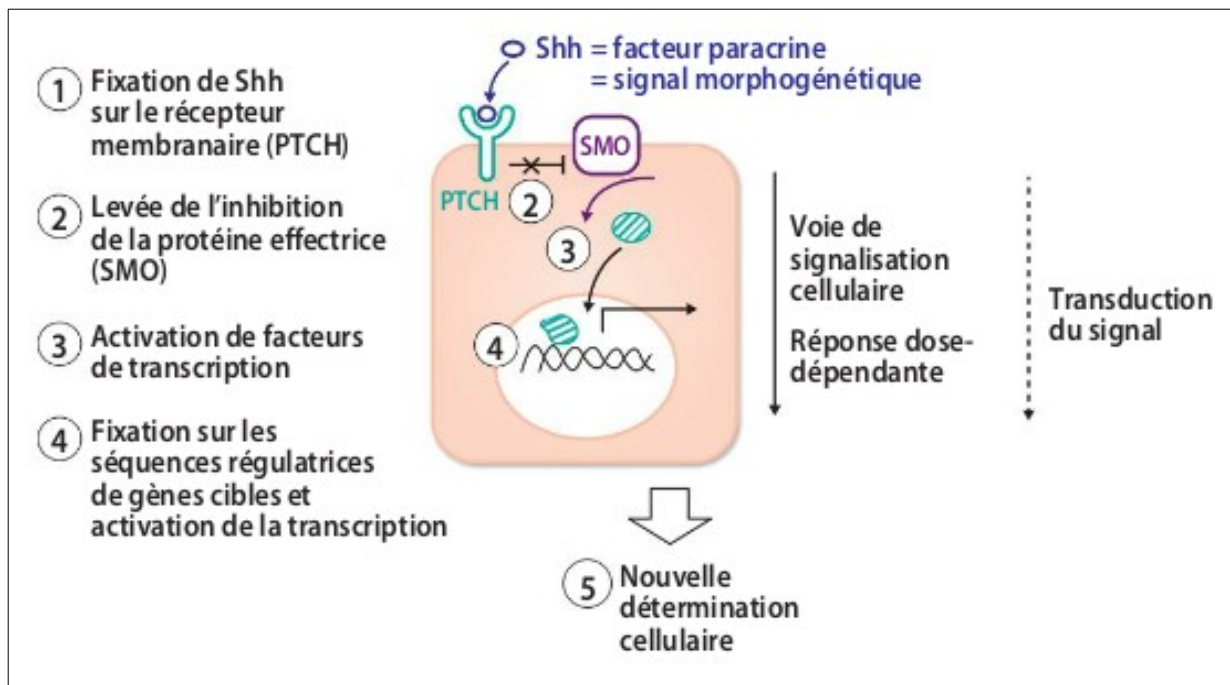


5. cas de deux récepteurs aux facteurs paracrines entraînant deux types de réponses différentes



Effet du NO sur les cellules musculaires lisses des artérioles

Le monoxyde d'azote est sécrété lors de l'effort physique (voir) par l'endothélium vers la media. La voie de transduction est particulière : il active une Guanylate-cyclase, faisant augmenter le taux de GMPc. Ce dernier active une Kinase G (PKG) qui **abaisse le taux de calcium intracellulaire**. Cette baisse entraîne une décontraction des muscles lisses et donc une **vasodilatation**



Effet du facteur paracrine embryonnaire sur le devenir des cellules, exemple de du facteur Shh (cf SVH

Lorsque le facteur Shh (protéine sonic hedgehog) se lie à son récepteur PTCH (patched), la protéine effectrice SMO (Smoothened) est déshinibée et active des facteurs de transcription (GLI) qui entrent dans le noyau et contrôlent la transcription de gènes cibles qui déterminent l'avenir de la cellule cible.

IV. Une fois le message délivré, le signal doit s'éteindre.

Plusieurs voies d'arrêt de la réponse sont possibles : destruction du messager, endocytose du récepteur ou blocage de la transduction sont les principales

1. la dégradation et/ou le recyclage du messager

Exemple classique : au niveau de la plaque motrice, le bouton synaptique sécrète de l'Acétylcholine estérase qui coupe l'acétylcholine en choline + acétylCoA. Ces deux derniers composés sont endocytés et recyclés par l'élément présynaptique

VOIR DESSIN AU TABLEAU

2. Le blocage rapide de la voie de transduction

Très rapidement, la voie de transduction va être désactivée, notamment du fait du nombre limité de molécules disponibles dans la cellule, et des propriétés des canaux ioniques s'ils sont impliqués.

- Concernant la disponibilité des molécules, Une fois que l'ATP disponible a été transformé en AMPc, il faut en resynthétiser. Une fois que les ions Ca^{2+} stockés dans le réticulum nt été libérés, il faut les recapter dans le réticulum.

Le couplage excitation contraction au niveau de la CMSS (pour rappel SVH2) : Les molécules et ions consommés par la transduction ne sont pas inépuisables, et la variation des gradients de concentration peut bloquer les réactions.

- Concernant les propriétés des canaux ioniques ligand-dépendants, Les canaux présentent généralement une configuration inactivée (comme les canaux Na^{+} voltage dépendant) suite à leur ouverture qui empêche le canal de se rouvrir trop rapidement, même si le ligand est toujours fixé dessus. Par exemple, pour le récepteur nicotinique de l'Ach, une des hélices forme un coude qui vient boucher le canal à cations.

A plus long terme, suite à une forte période de stimulation, on peut également assister à un mécanisme de désensibilisation, les récepteurs membranaires peuvent être internalisés par endocytose, ou inactivés par phosphorylation.

Conclusion

Voir poster de synthèse A3