

# SV-I Communications intercellulaires et intégration d'une fonction à l'organisme

## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires



## 2.1 Trois principales modalités de communications intercellulaires

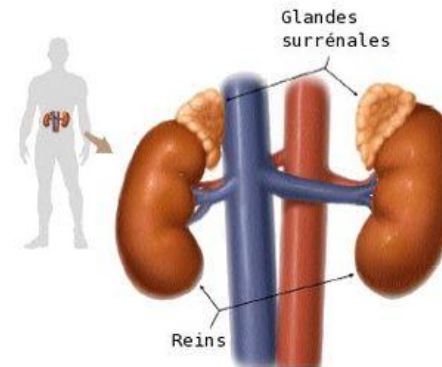
❖ Communication **hormonale** = **endocrine** :  
**communication publique**

Emission du message par une cellule endocrine :  
cellule sécrétant un messenger chimique dans le sang

Distribution à toutes les cellules

Action sur des cellules cibles (qui possèdent le récepteur)

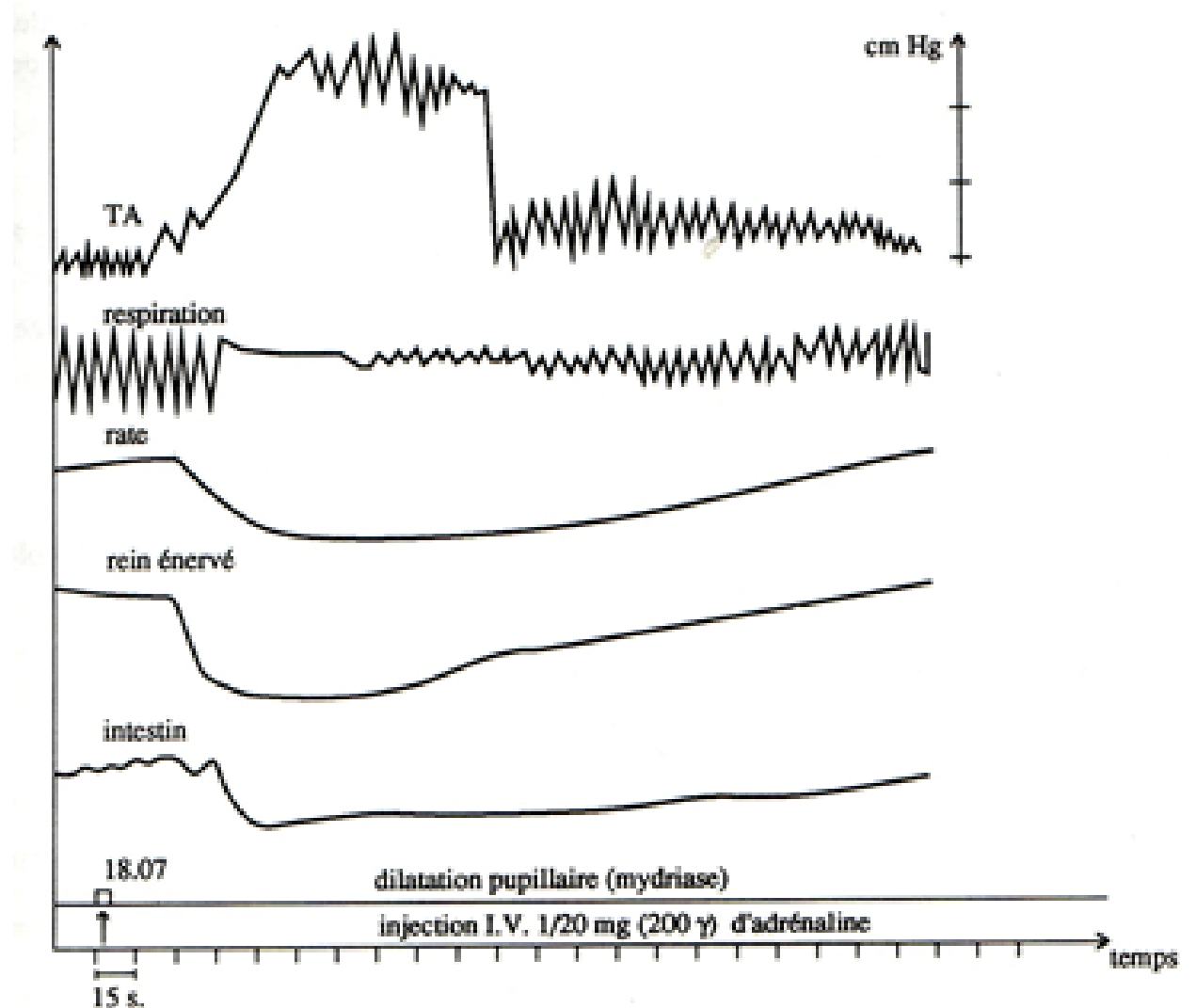
Exemple : adrénaline et glandes  
Surrénales



## 2.1 Trois principales modalités de communications intercellulaires

Injection d'adrénaline :  
différentes réponses

Effet de l'adrénaline sur  
différentes cibles



## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.1 Trois principales modalités de communications intercellulaires

# Codage en concentration

Exemple : libération d'adrénaline lors de l'exercice : plus l'intensité est grande, plus il y a d'adrénaline sécrétée

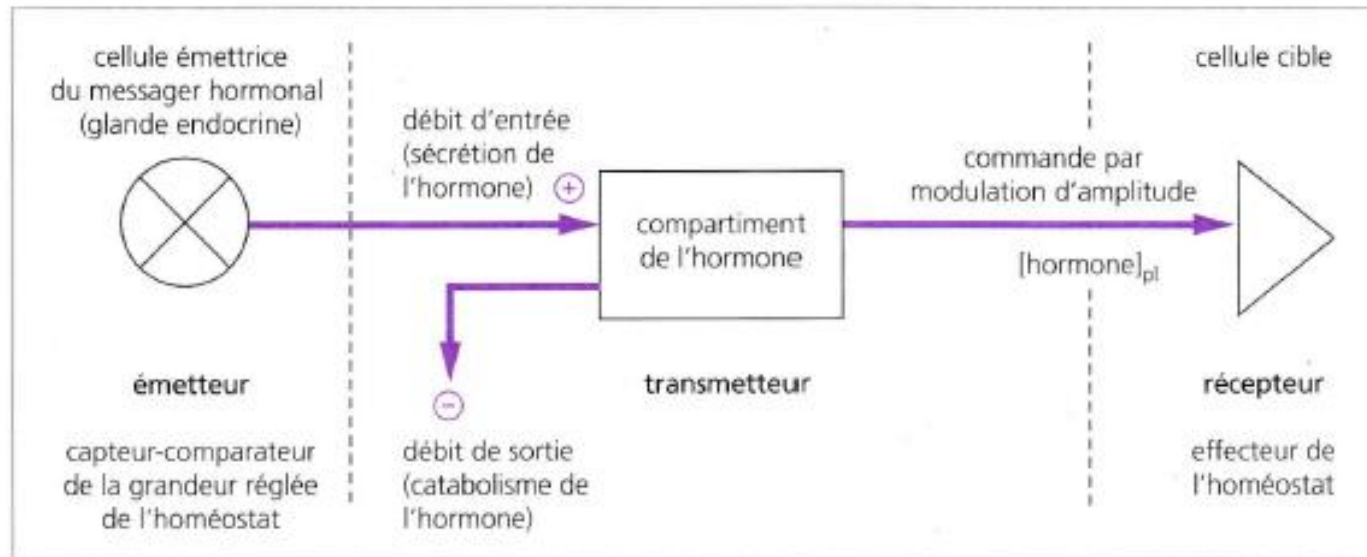
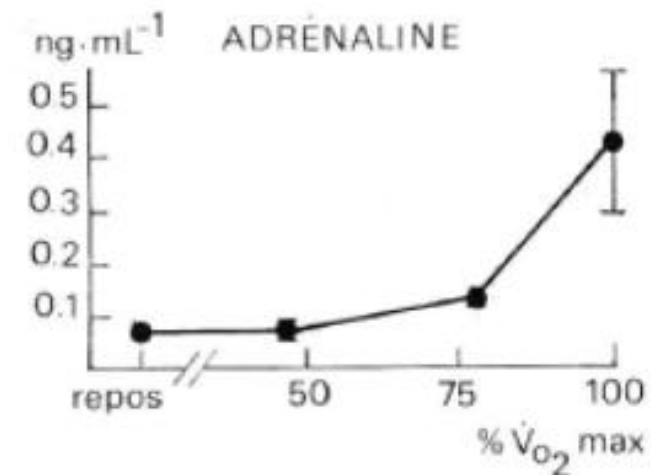


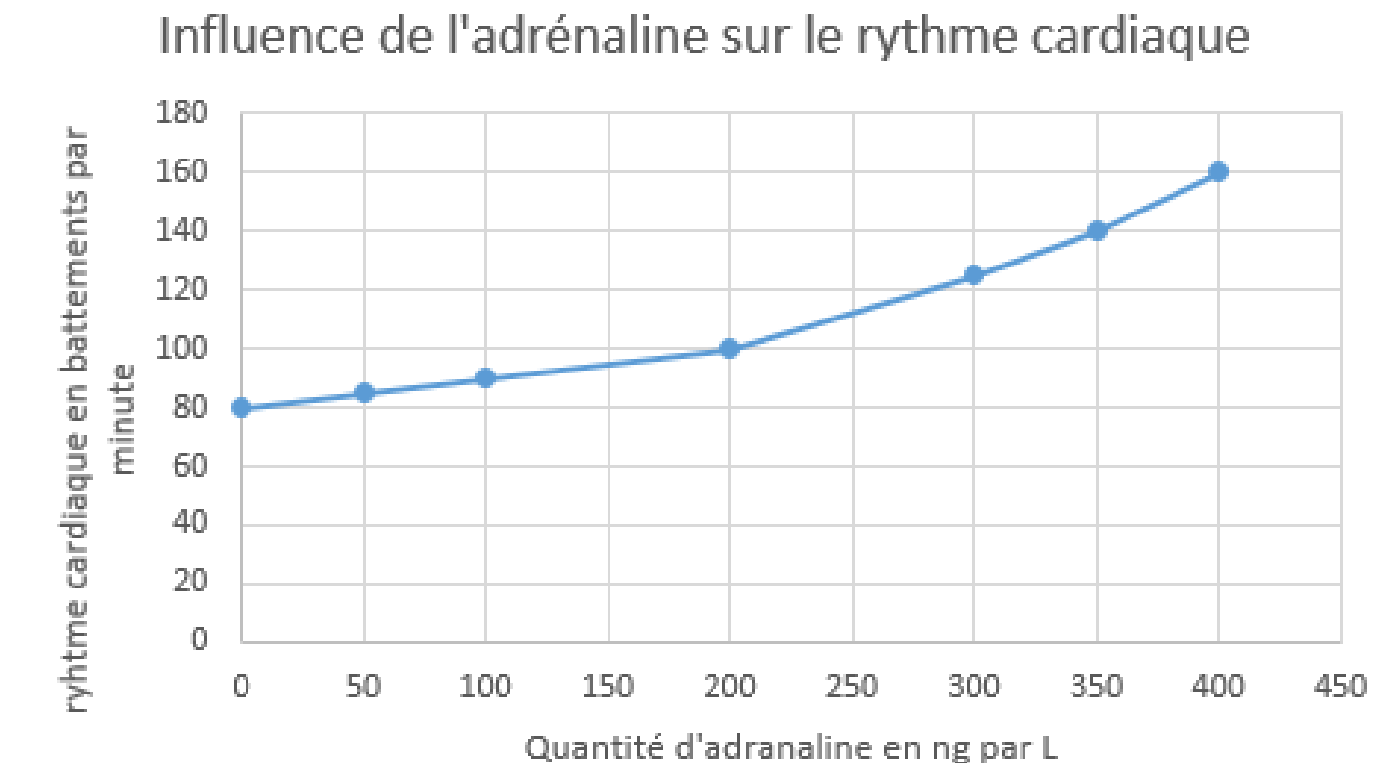
Fig. 3.1. Schéma cybernétique de la voie de communication hormonale.





# Message codé en concentration

Exemple : effet de la dose d'adrénaline sur la fréquence cardiaque



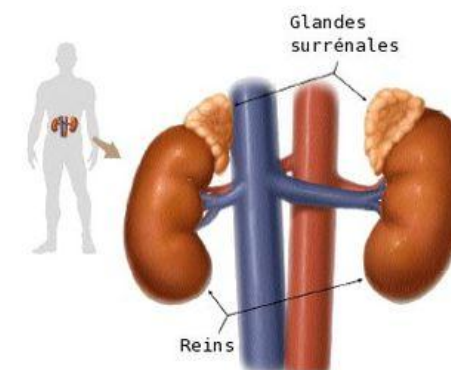
# SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

## 2.1 Trois principales modalités de communications intercellulaires

### ❖ Communication **hormonale** = **endocrine** : **communication publique**

- Emission du message par une **cellule endocrine** : cellule sécrétant un messenger chimique dans le sang
- **Distribution** à toutes les cellules **via le sang**
- Action sur des **cellules cibles** (qui possèdent le récepteur), la spécificité de la réponse dépend de la cellule cible.
- **Codage de l'information en concentration**

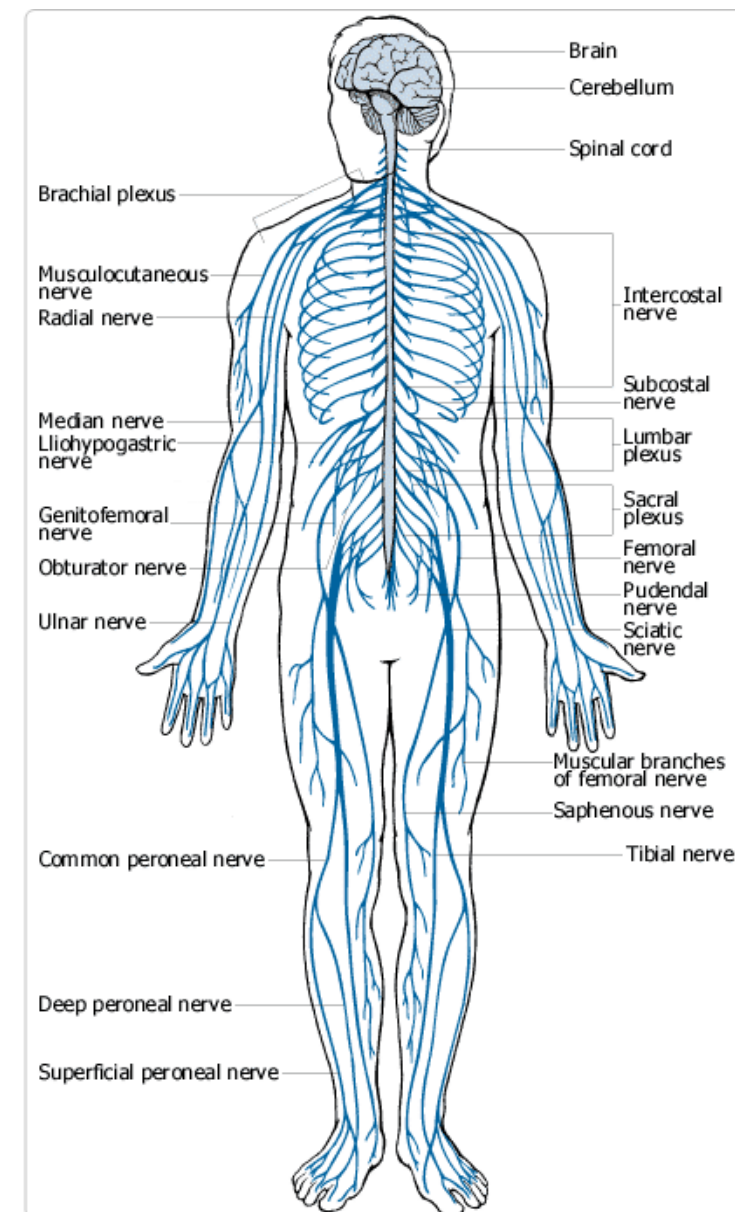
Exemple : adrénaline



# SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

## 2.1 Trois principales modalités de communications intercellulaires

❖ **La communication nerveuse :  
une communication privée**



Source <http://www.ama-assn.org/>

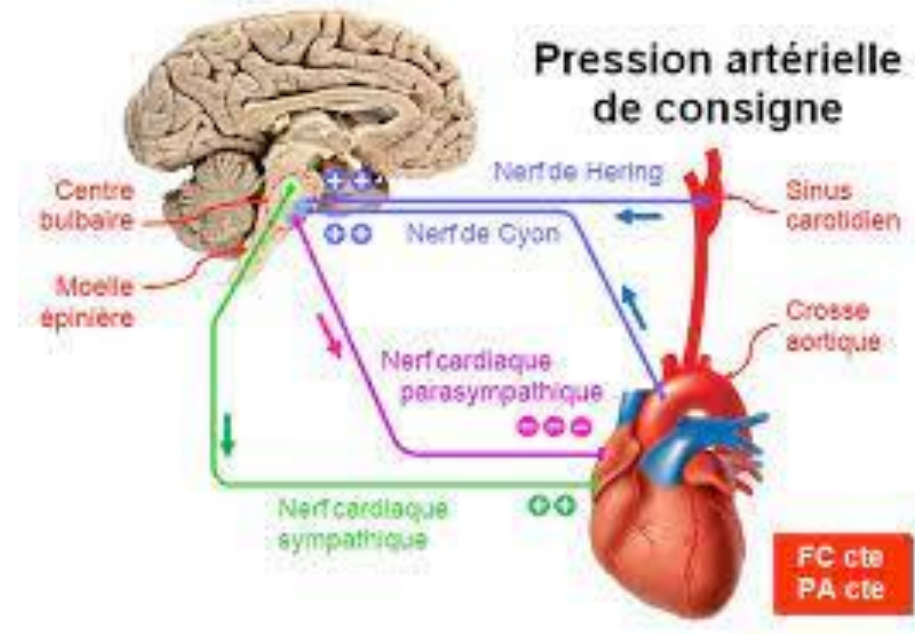
## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.1 Trois principales modalités de communications intercellulaires

# Principe général : lien SV-I-1

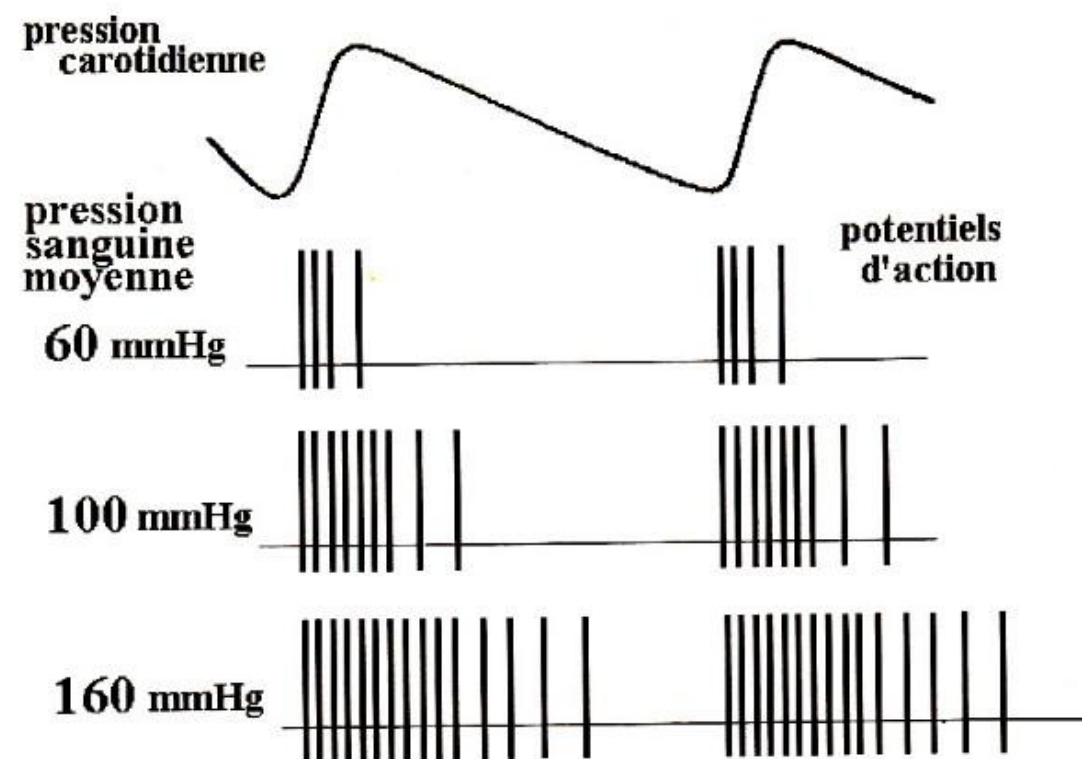
Exemple du Baroréflexe :

Récepteur sensoriel / centre intégrateur / effecteur



# Codage en fréquence de potentiel d'action

Message nerveux codé  
par la fréquence des  
potentiels d'action



**Figure 16-2** Potentiels d'action enregistrés sur le nerf sinusal (en raison de la faible vitesse de balayage de l'oscilloscope, les PA apparaissent comme de simples traits verticaux).

SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

2.1 Trois principales modalités de communications intercellulaires

Généralisation

Principe général  
somatique Vs autonome

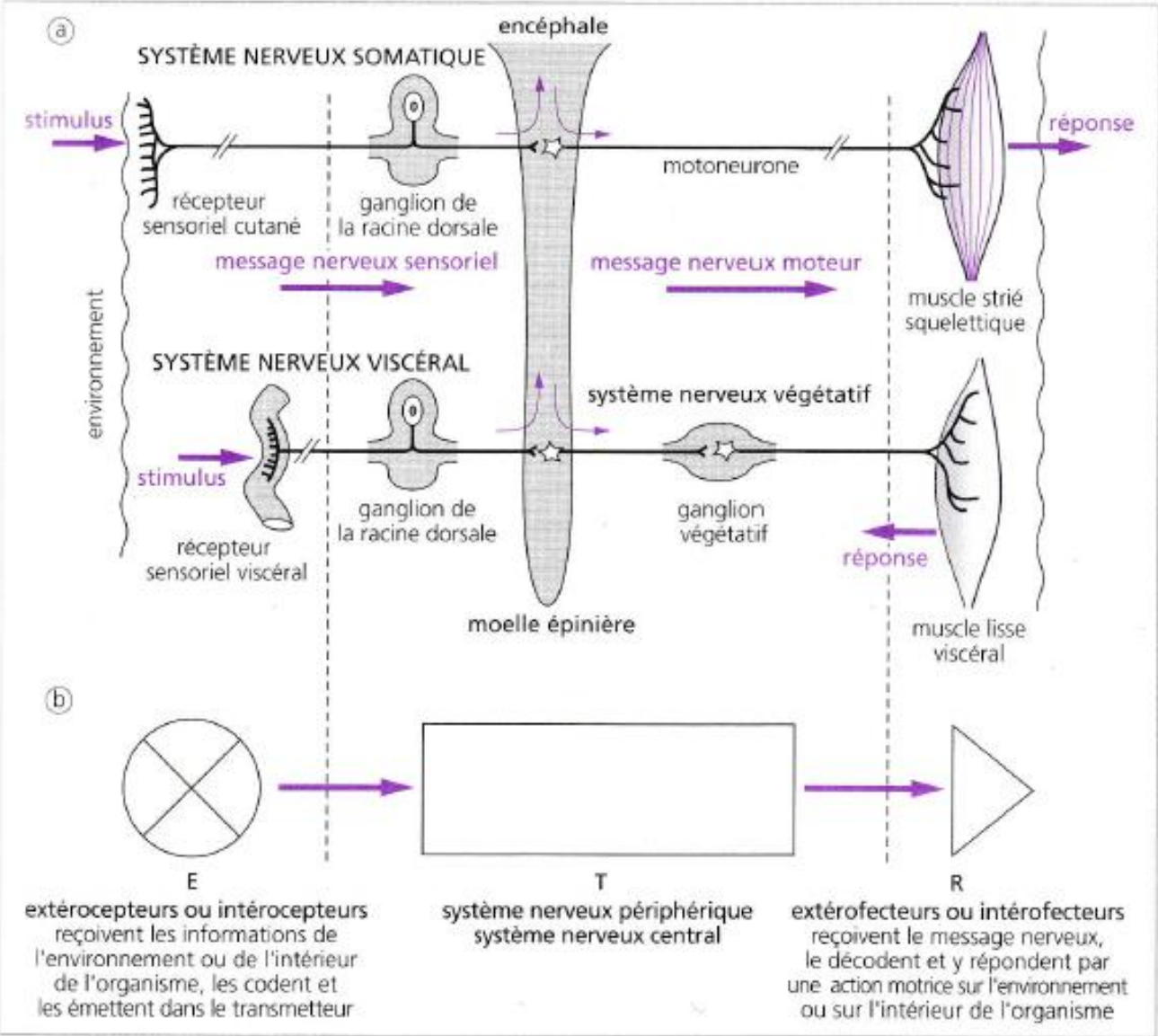


Fig. 4.1. La voie de communication du système nerveux au niveau d'organisation systémique. a. Schéma analogique et fonctionnel; b. schéma cybernétique. E: émetteur-capteur; T: transmetteur; R: récepteur-effeteur.



## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.1 Trois principales modalités de communications intercellulaires

❖ La communication **paracrine** une communication à **courte distance**

Rappel exercice musculaire :  
production NO par l'endothélium  
(intima) des artérioles du muscle et  
action sur la média de la même artériole  
Diffusion sur quelques cellules.

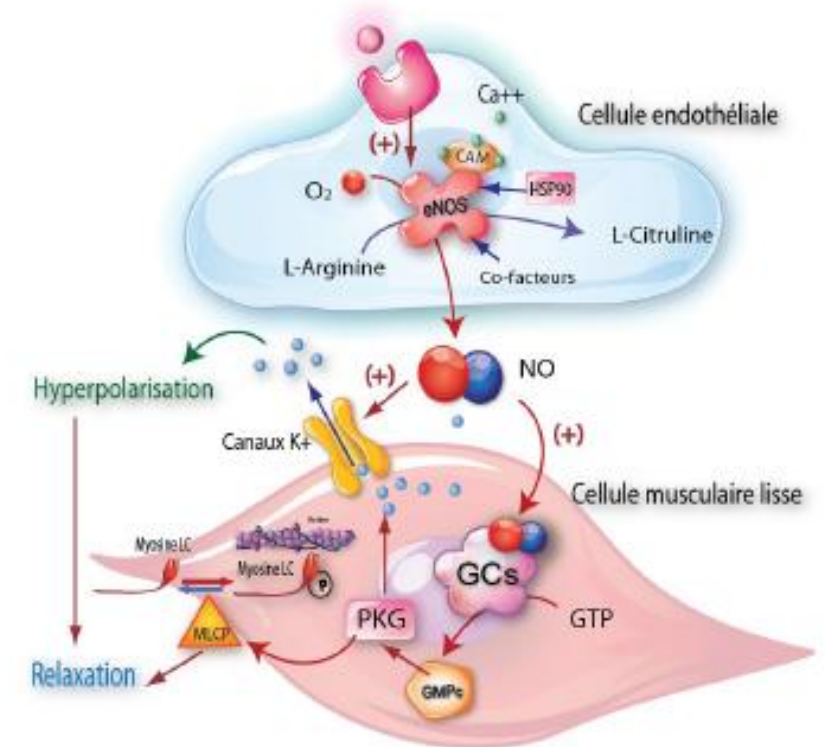


Figure 2. Effets du NO sur la cellule musculaire lisse  
L'acide aminé L-Arginine est converti par la NOSe en NO et en L-Citrulline. Le NO diffuse de la cellule endothéliale vers la cellule musculaire lisse adjacente où il active un effecteur enzymatique, la guanylate cyclase soluble (GCs). La GCs convertit le GTP en un second messenger cyclique, le GMPc, qui active la protéine kinase G (PKG). Cette dernière diminue l'interaction actine-myosine en activant la protéine phosphatase de la chaîne légère de la myosine kinase (MLCP) et en favorisant l'ouverture des canaux potassiques (K<sup>+</sup>).

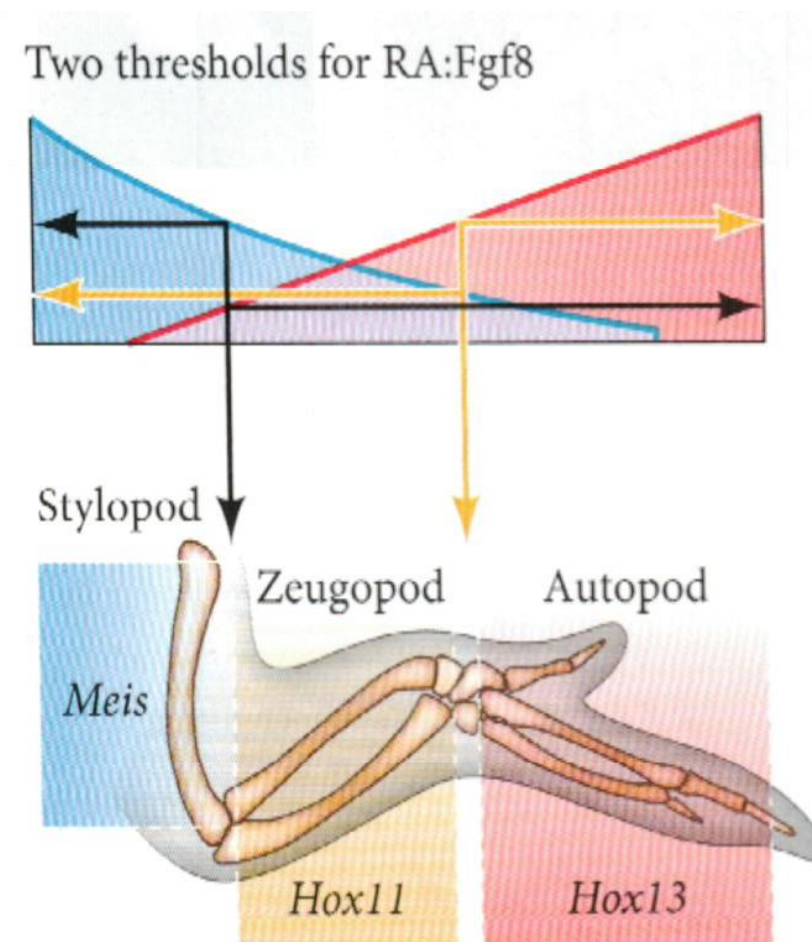
# Message paracrine : messenger chimique diffusant à courte distance

Nombreux exemples

Exemple 1 : SV-H FGF et induction du membre

Exemple 2 : acétylcholine et diffusion dans une synapse chimique (voir 2.5)

Exemple 3 : monoxyde d'azote (NO) produit par l'endothélium (intima) des artérioles et agissant sur la média de la même artériole



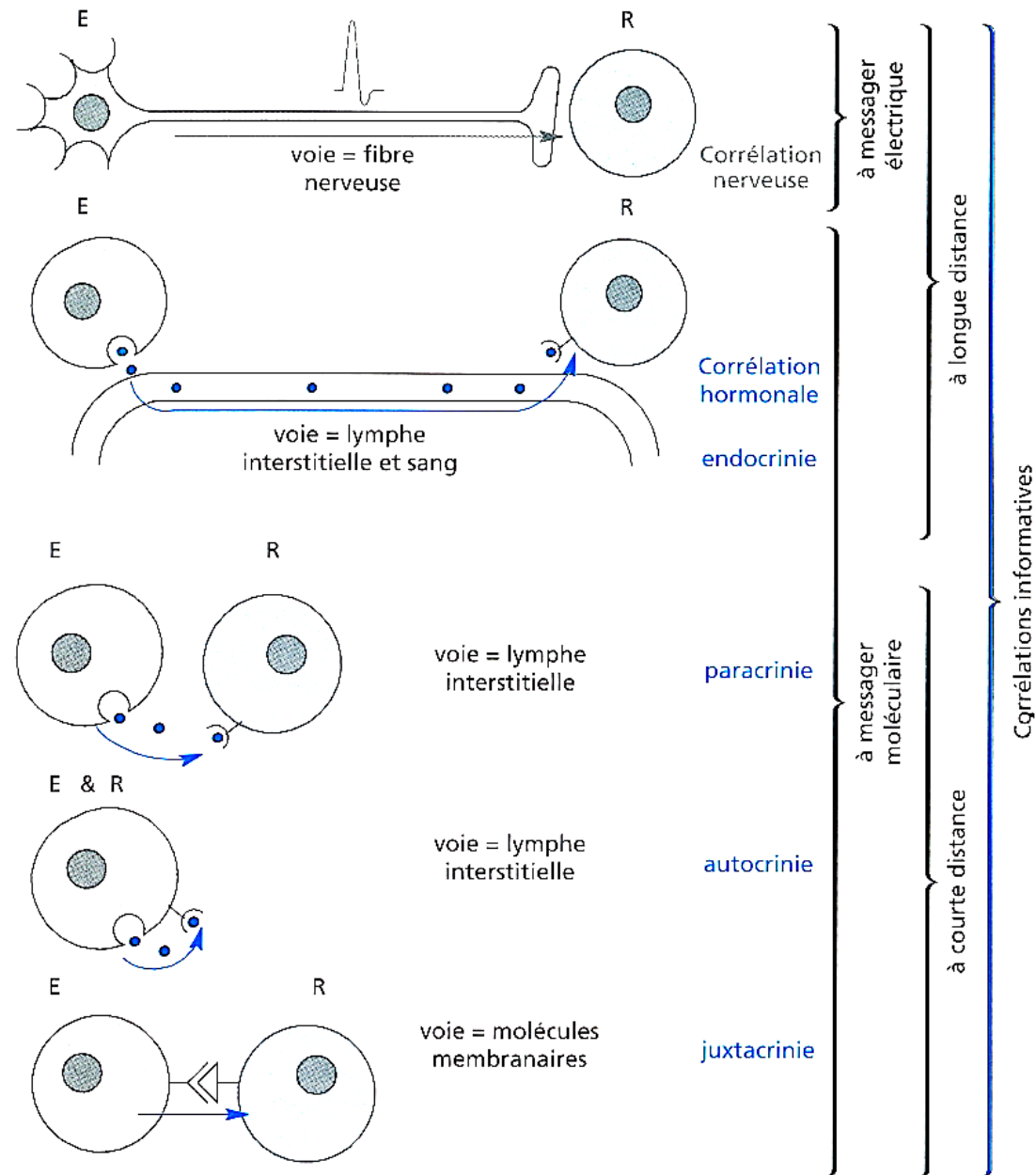


# Bilan : comparaison des 3 modes de communication

	Communication nerveuse	Communication hormonale = endocrine	Communication paracrine
Type de communication	« privée » : directe de cellule à cellule	« publique » : distribution à toutes les cellules	Semi-publique : distribution à toutes les cellules seulement sur une courte distance
Exemple du programme	Boucle baroréflexe	Adrénaline Hormones stéroïdes (hormones sexuelles)	NO, Neuromédiateurs (Ach et NA), Molécules de contrôle du développement : fgf8, shh, wnt...
Message	Potentiel d'action	Messager chimique	
Codage	Fréquence des potentiels d'action	Concentration de l'hormone	Concentration du messager
Durée de la réponse	Quelques ms	Quelques secondes à plusieurs heures	Quelques secondes
Transmission à la cellule cible	Synapses chimiques ou synapses électriques	Récepteurs (protéines) dans la membrane ou dans le cytoplasme	

Bilan :  
comparaison des 3  
modes de  
communication :

- Communication **nerveuse**
- Communication **hormonale**
- Communication **paracrine**



**Figure 10.3** Divers types de corrélations en fonction de l'éloignement de l'émetteur et du récepteur.  
E : émetteur de messages ; R : récepteur de messages.

## 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

### a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messenger

Exemple, deux types de récepteurs à l'acétylcholine

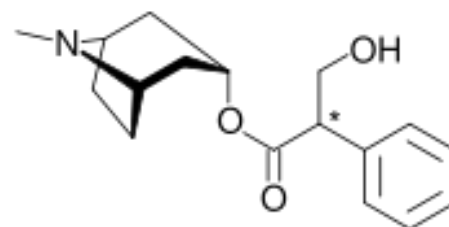
Récepteur à l'acétylcholine	Molécule agoniste	Molécule antagoniste
Muscarinique	Muscarine	Atropine
Nicotinique	Nicotine	Hexaméthonium

## 2.2. Diversité des voies de transduction du messager chimique

a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messager

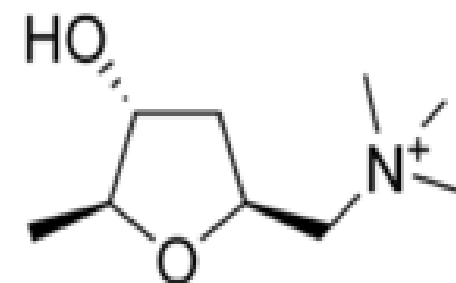
# Atropine

Alcaloïde présent dans la belladone, le datura, le jusquiame (Solanacées)



# Muscarine

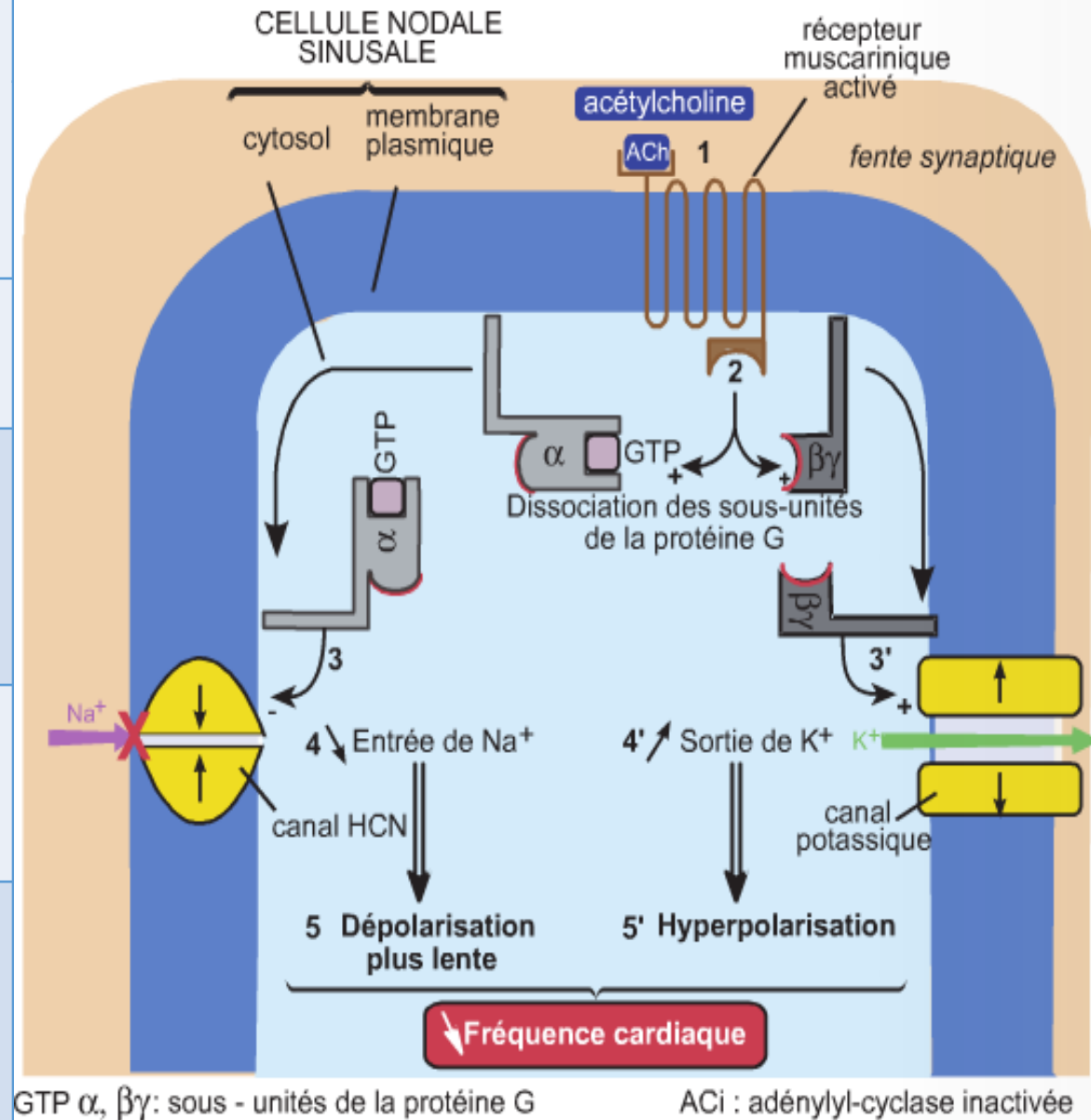
Extrait du champignon amanite tue mouche



## Rappels :



	Cellule nodale	cardiomyocyte
Récepteur(s)	<b><math>\beta_1</math> et Muscariniques</b>	<b><math>\beta_1</math></b>
Effets de l'adrénaline (hormone de la médullosurrénale)	Sur <b><math>\beta_1</math></b> effet <i>chronotrope positif</i>	Sur <b><math>\beta_1</math></b> effet <i>inotrope positif</i>
Effets de la noradrénaline	Sur <b><math>\beta_1</math></b> effet <i>chronotrope positif</i>	Sur <b><math>\beta_1</math></b> effet <i>inotrope positif</i>
Effets de l'acétylcholine	Sur récepteurs <b>muscariniques (métabotropiques)</b> effet <i>chronotrope négatif</i>	

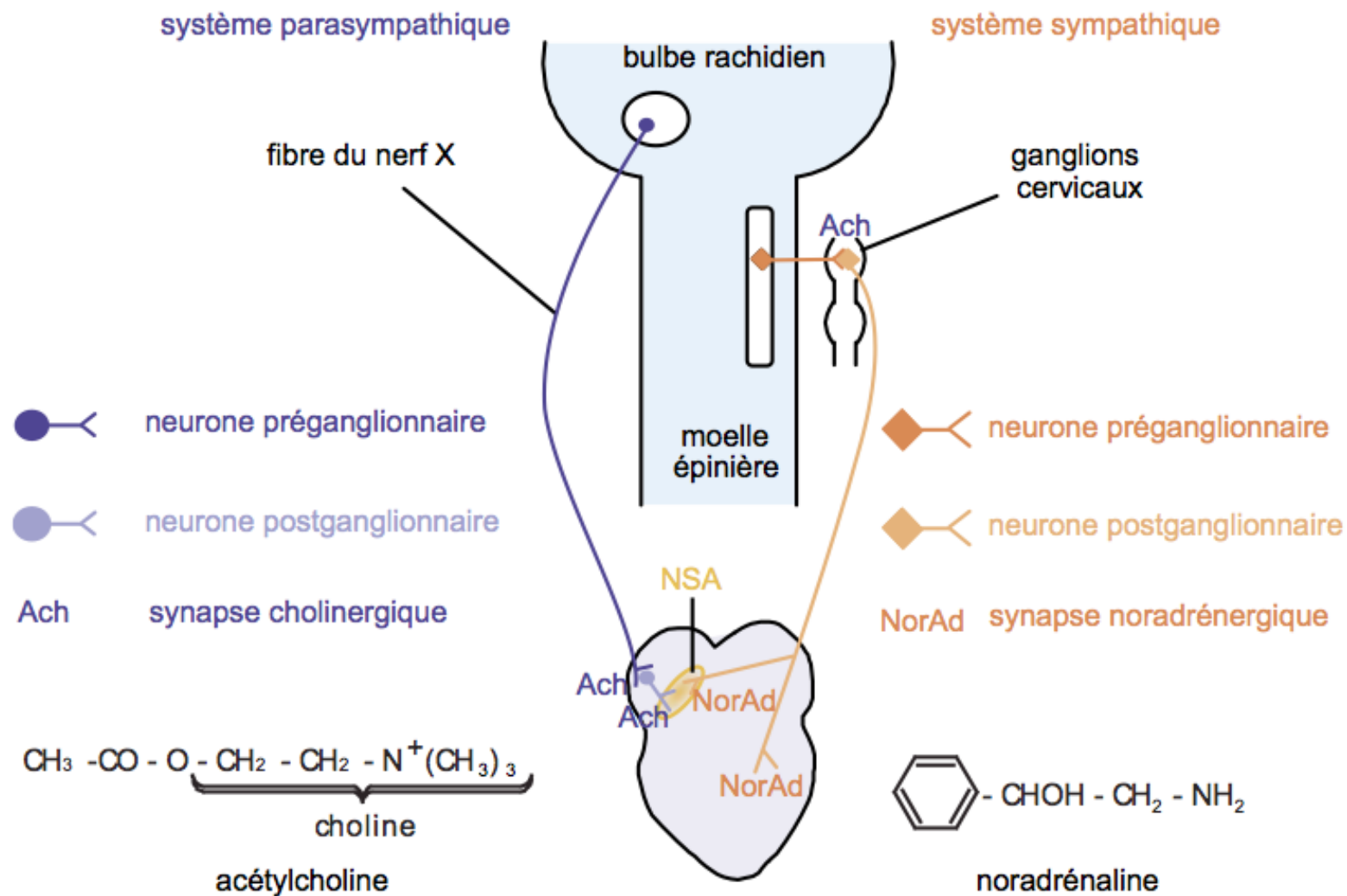


**FIGURE 3.12** Effet chronotrope négatif de l'acétylcholine sur une cellule du NSA via les récepteurs muscariniques mAChR.

SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messenger



**FIGURE 3.8** Disposition schématique de l'innervation cardiaque.

L'innervation cardiaque est paire. Le parasympathique n'est ici représenté que dans sa partie droite, le sympathique que dans sa partie gauche.



# Récepteurs muscariniques à l'acétylcholine : une autre protéine G : $G_i$

Association à une sous unité  
 $G_\alpha$  inhibitrice : diminution de  
la quantité d'AMPc : d'où  
l'action modératrice du  
système parasympathique,

$G_o$  via les sous-unités  $\beta\gamma$   
peuvent moduler des canaux  
potassium GIRK

(I Kach sur la figure)

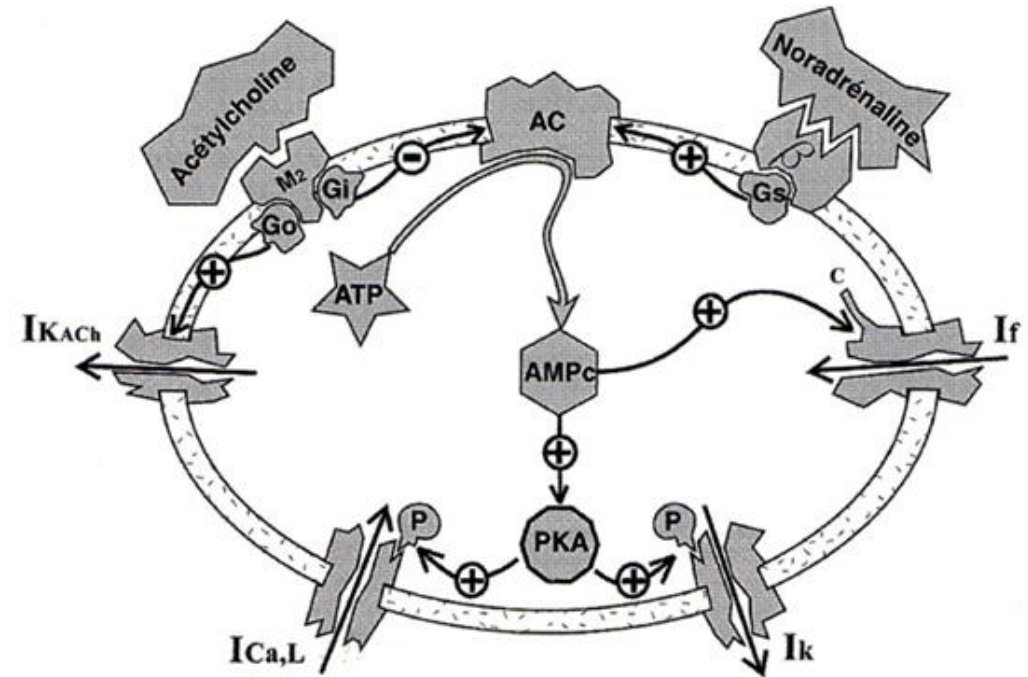


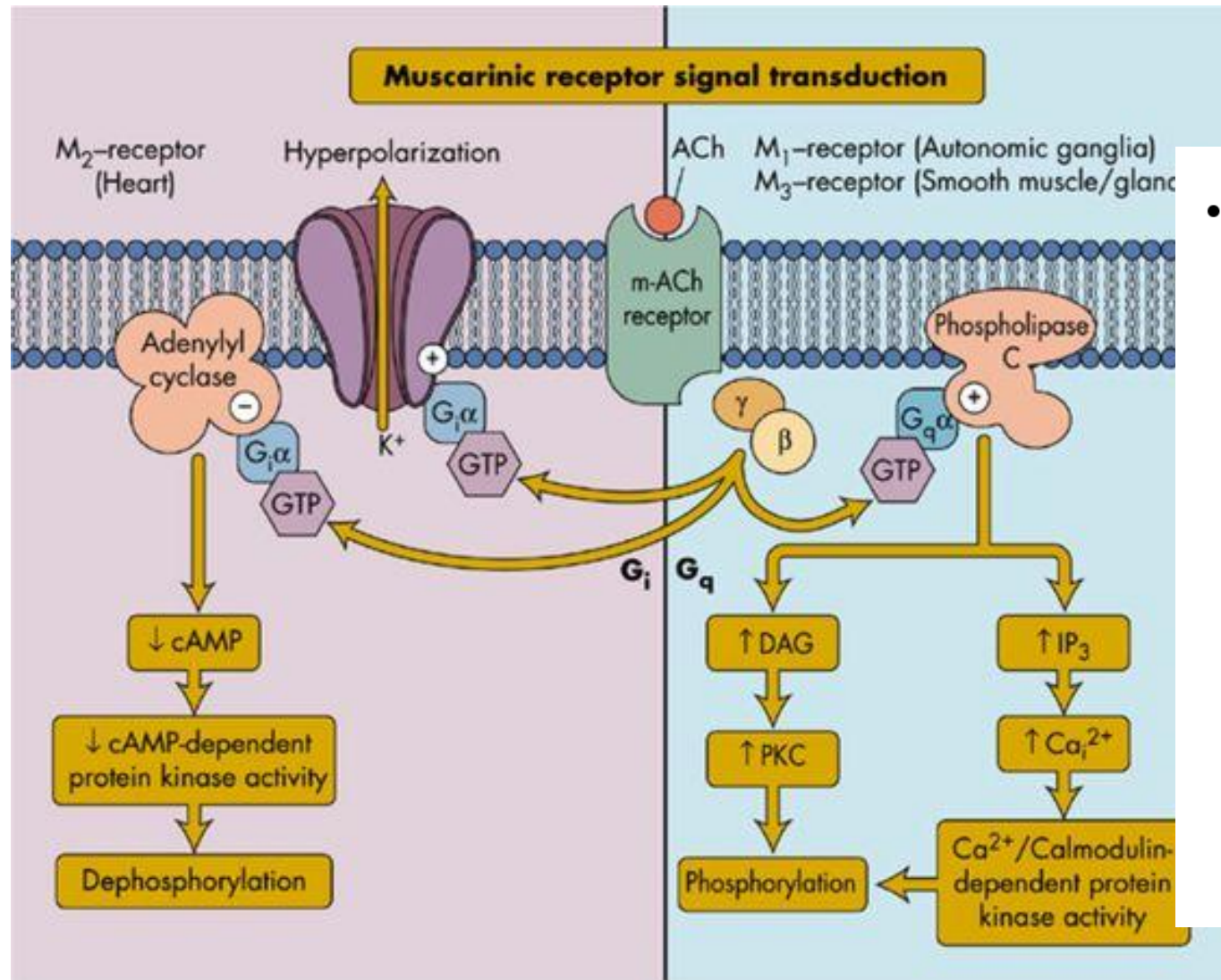
FIG. 3-3. – ILLUSTRATION SCHÉMATIQUE DU MODE D'ACTION DES NEUROTRANSMETTEURS  
SUR LES PRINCIPAUX CANAUX IONIQUES D'UNE CELLULE DU NŒUD SINO-AURICULAIRE.

AC, adénylate cyclase ; AMPc, adénosine monophosphate cyclique ; ATP, adénosine triphosphate ;  $\beta_1$ , récepteurs  $\beta_1$ - et  $\beta_2$ -adrénergiques ; C, partie carboxyterminale cytoplasmique de la protéine du canal-f contenant le site de fixation de l'AMPc ;  $G_i$ ,  $G_o$  et  $G_s$ , protéines G couplées aux récepteurs des neurotransmetteurs ;  $M_2$ , récepteurs muscariniques cholinergiques ; P, sites de phosphorylation ; PKA, protéine kinase A.

## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.2. Diversité des voies de transduction du messager chimique

#### a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messager



- 5 isoformes différentes (M1 - M5)
  - **M1 - "neural"** (dans le SNC ) et dans le système nerveux entérique et les ganglions
  - **M2 - "cardiaque"** dans les oreillettes, noeuds AV et SA ; également trouvé dans les muscles lisses
    - certains dans le cerveau comme présynaptiques
  - **M3** - glande exocrine "glandulaire" ; des muscles lisses; cellules endothéliales; Cellules pariétales



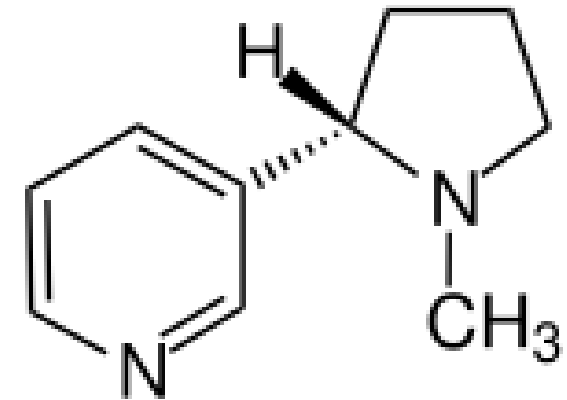
## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

#### a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messenger

Notion d'agoniste et d'antagoniste

Nicotine : alcaloïde extrait du Tabac (*Nicotiana tabacum*, Solanacées)

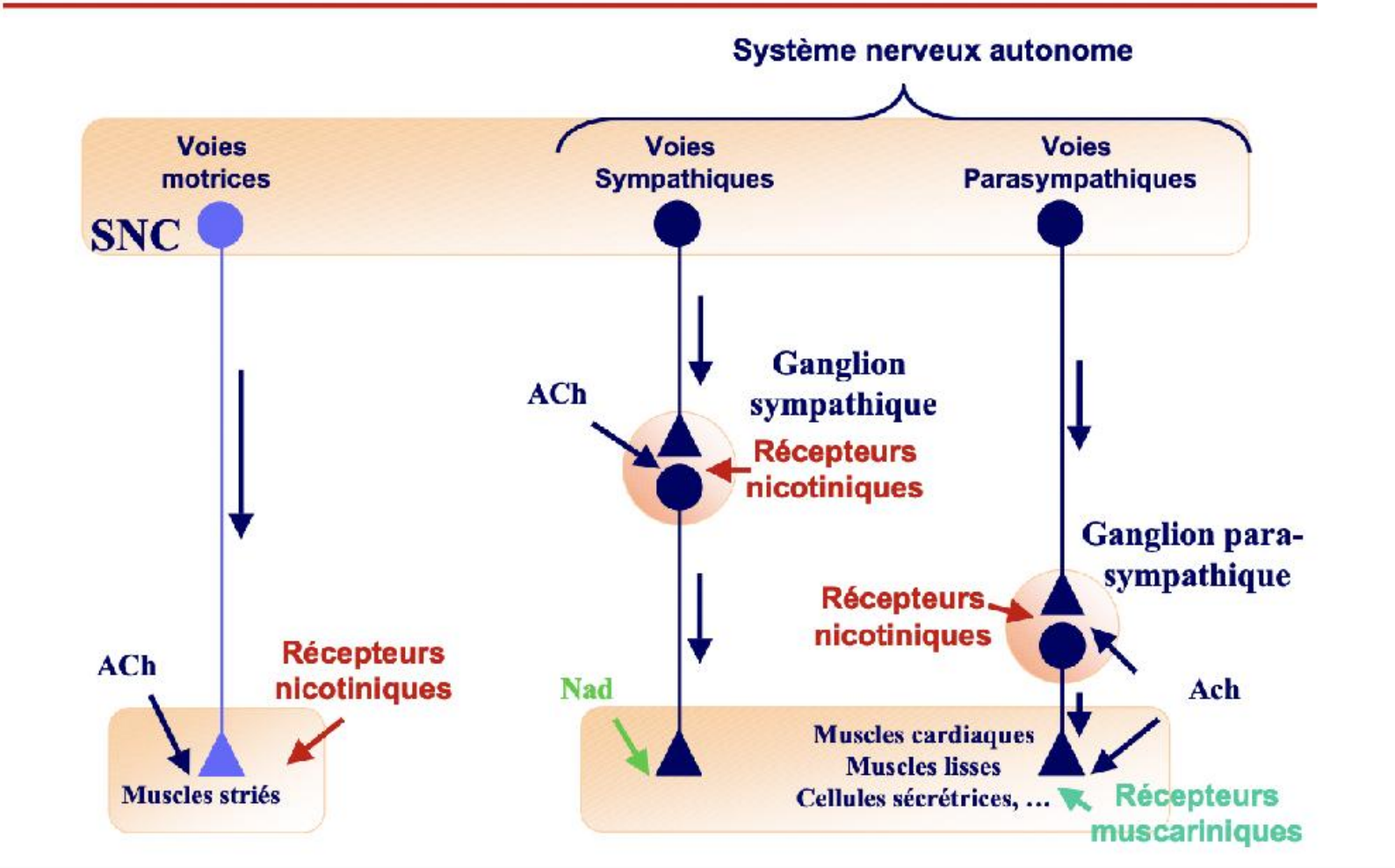


SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messenger

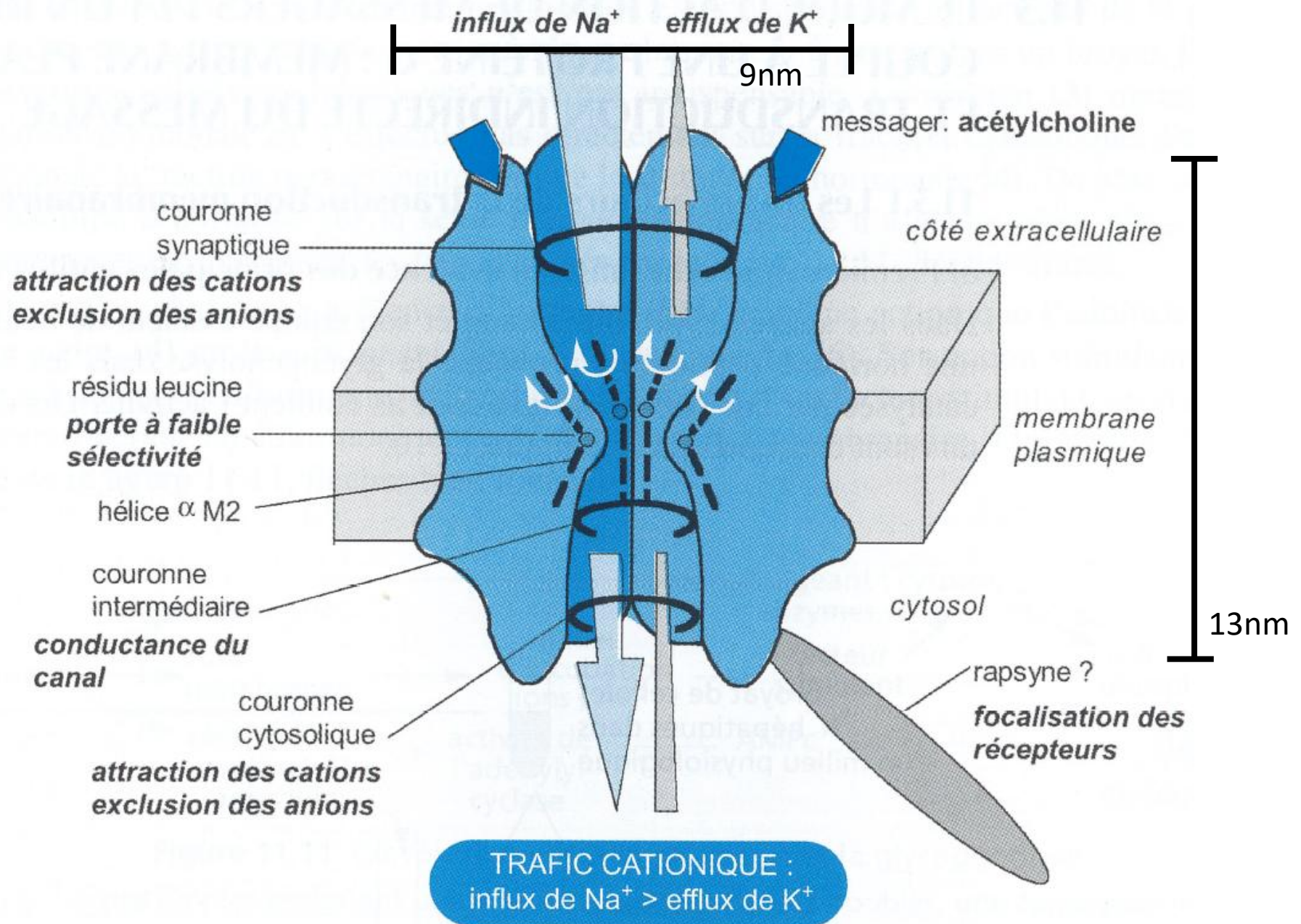
Récepteurs cholinergiques



# SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

## 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messenger



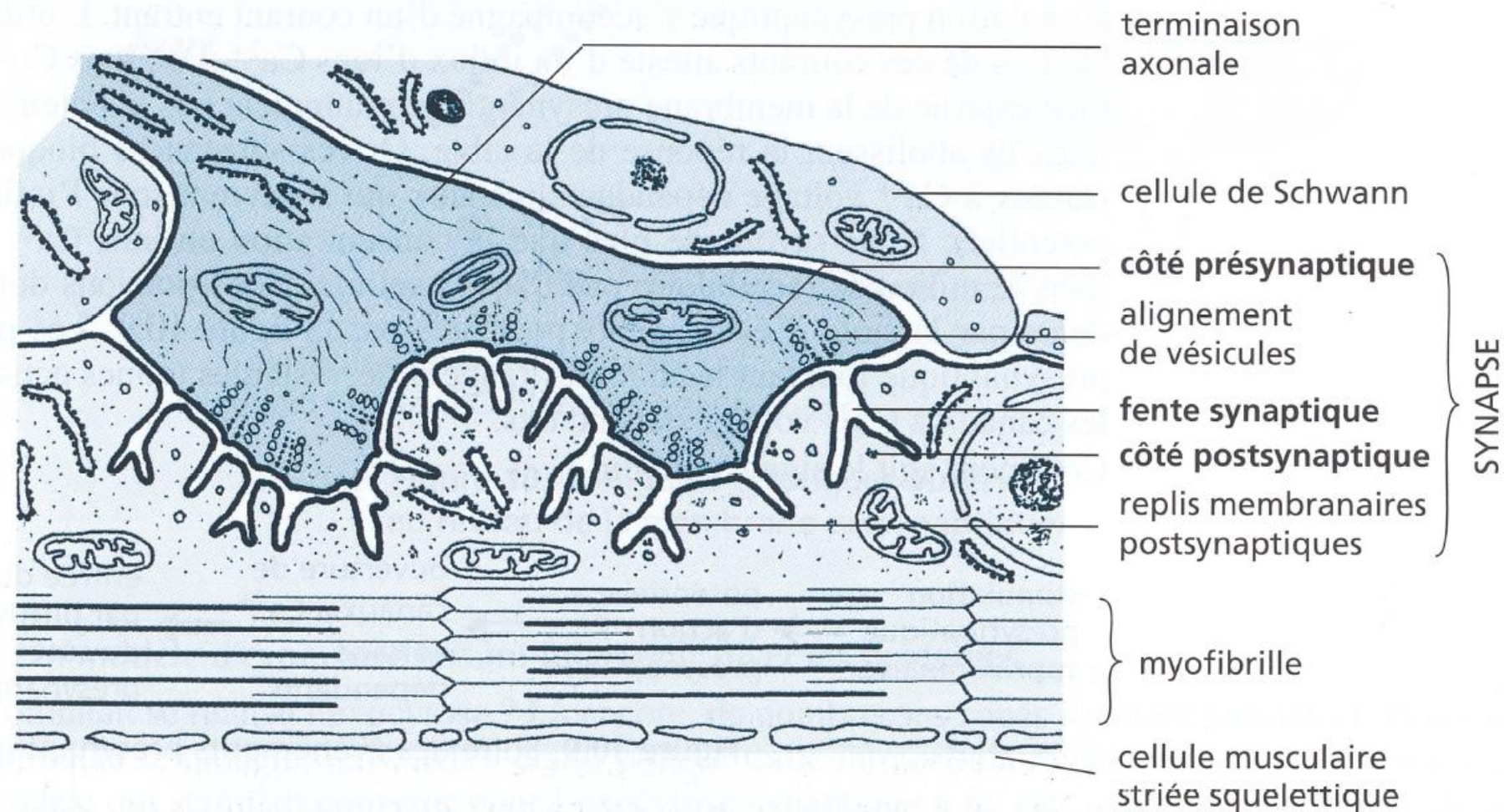
**Figure 11.9** Modèle fonctionnel simplifié de l'organisation du nAChR. La position indiquée pour la rapsyne reste hypothétique.



## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.2. Diversité des voies de transduction du message chimique

#### a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messager



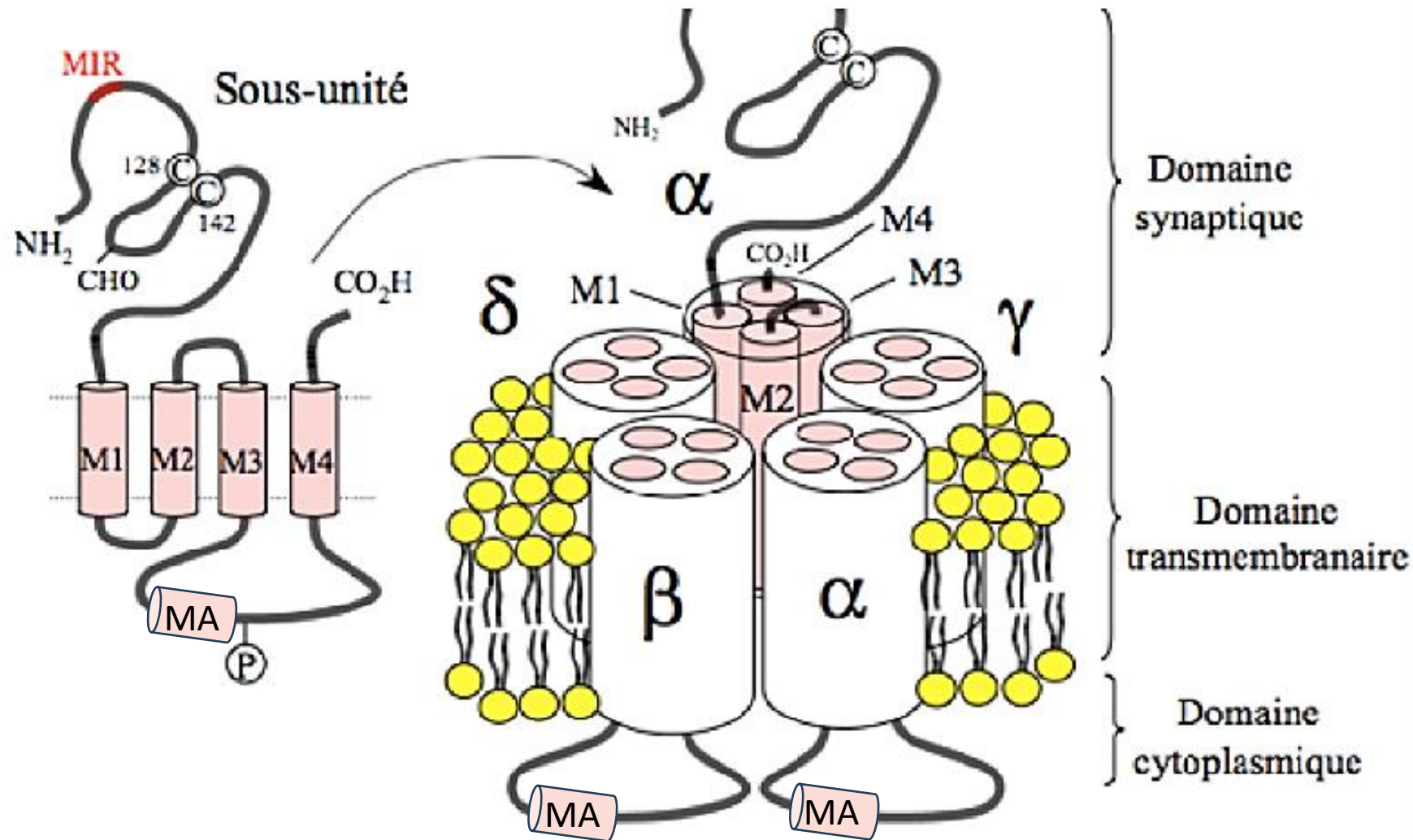
**Figure 10.8** Organisation d'une synapse neuromusculaire.

En gras, les trois composants de toute synapse chimique.

SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

2.2. Diversité des voies de transduction du messager chimique

a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messager

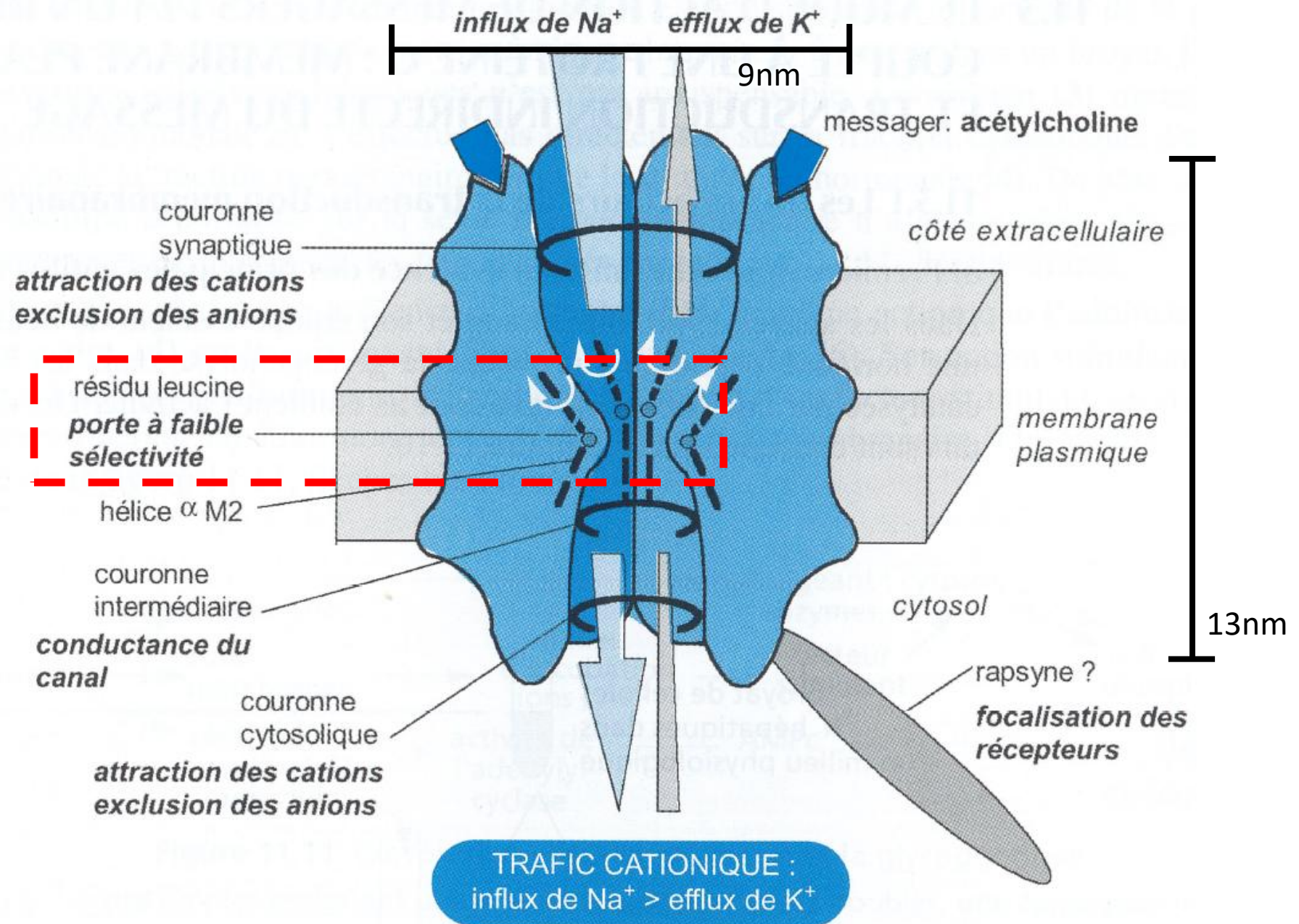




# SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

## 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messenger



**Figure 11.9** Modèle fonctionnel simplifié de l'organisation du nAChR. La position indiquée pour la rapsyne reste hypothétique.

Bilan	Cellule nodale	Muscle squelettique
Effets de l'acétylcholine	Récepteurs <b>muscariniques métabotropiques</b> effet <i>chronotrope négatif</i>	Récepteur <b>nicotinique ionotrope</b> Contraction musculaire

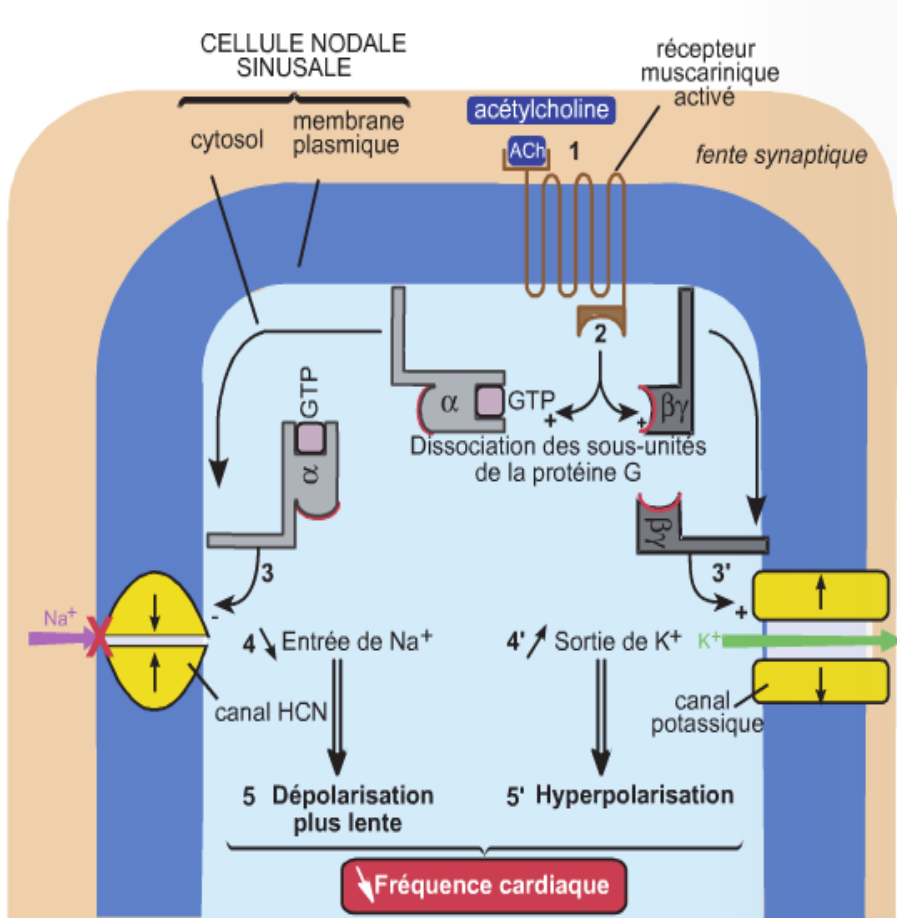


FIGURE 3.12 Effet chronotrope négatif de l'acétylcholine sur une cellule du NSA via les récepteurs muscariniques mAChR.

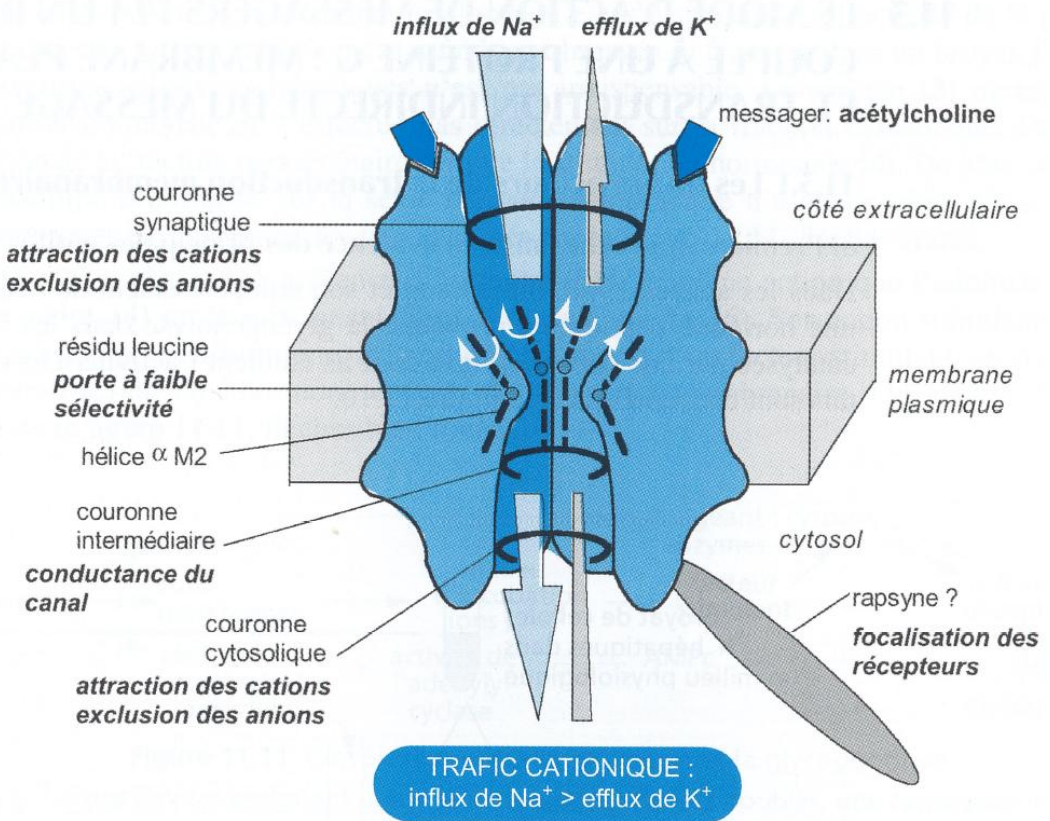


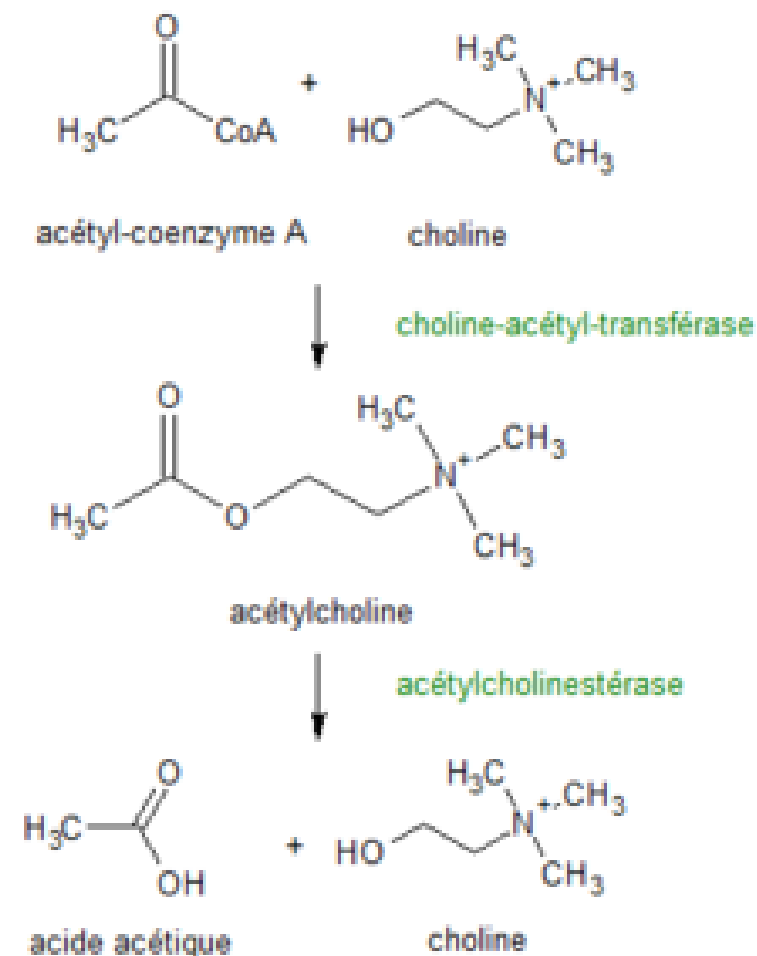
Figure 11.9 Modèle fonctionnel simplifié de l'organisation du nAChR. La position indiquée pour la rapsyne reste hypothétique.

## 2.2. Diversité des voies de transduction du messager chimique

a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messager

# Remarque : synthèse acétylcholine

Neuromédiateur = acétylcholine.





**SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires**  
**2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique**  
a. Plusieurs récepteurs possibles à un même messenger

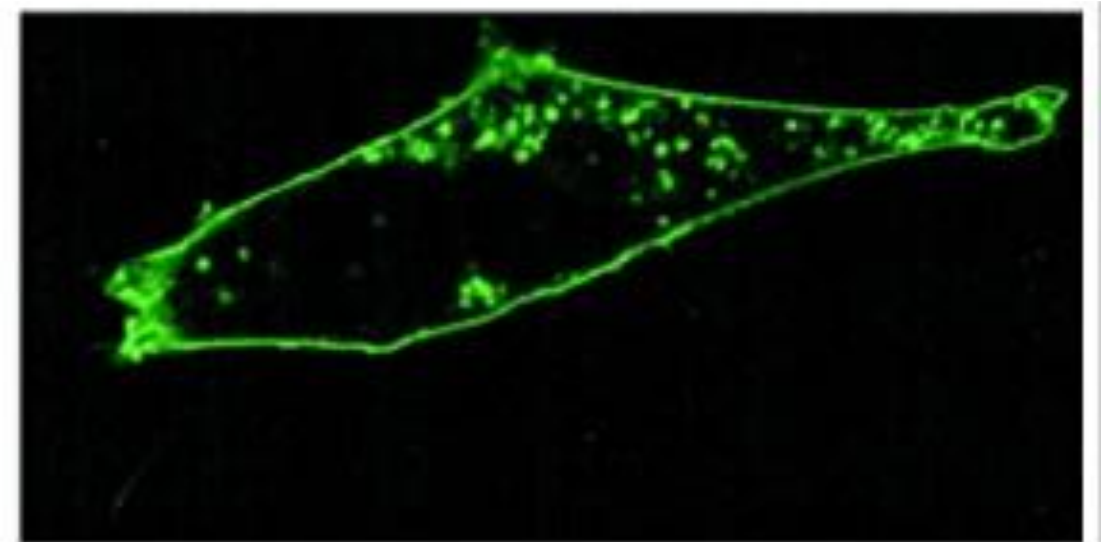
Autre exemple, deux familles de récepteurs à la noradrénaline

Récepteur à la noradrénaline	Molécule agoniste	Molécule antagoniste
$\alpha$	Phényléphrine	Yohimbine
$\beta$	Isoprénaline	Propanolol

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

Identification du récepteur : utilisation de la GFP

Une protéine extraite de la méduse *Aequorea victoria* qui peut faire de la fluorescence en vert. On associe le gène de la GFP au gène d'un récepteur, ce qui permet de localiser le récepteur. Ici : associé au récepteur de l'adrénaline

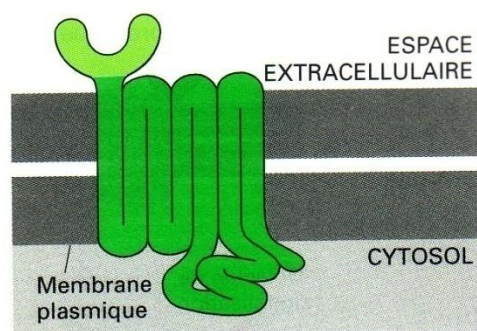


## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

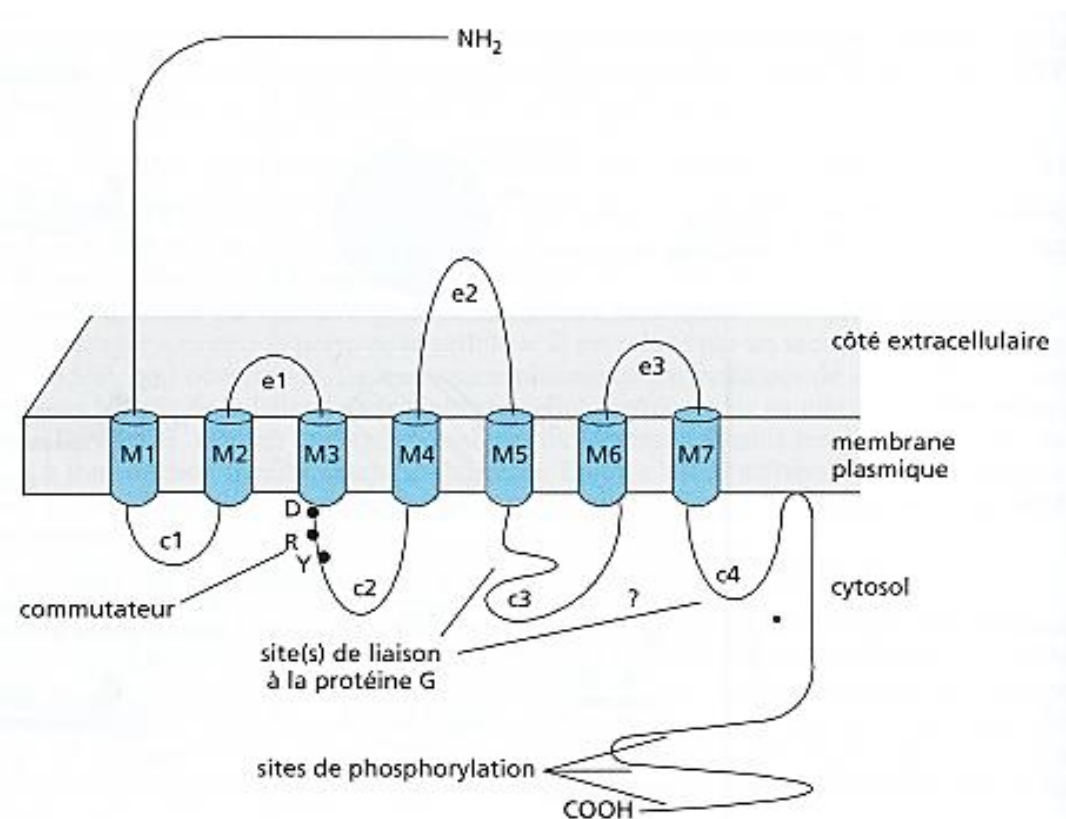
### 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

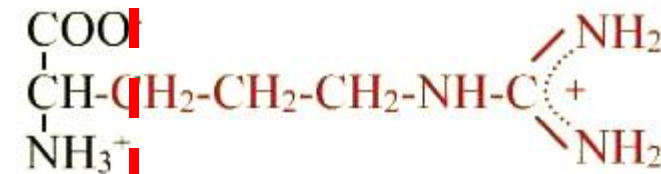
# Récepteurs adrénergiques = récepteurs membranaires couplés à une protéine G



**Figure 15-26 Un récepteur couplé aux protéines G.** Les récepteurs qui se fixent sur les ligands protéiques possèdent un grand domaine extracellulaire formé par la partie de la chaîne polypeptidique montrée en vert clair. Ce domaine associé à certains segments transmembranaires se fixe sur le ligand protéique. Les récepteurs des petits ligands comme l'adrénaline possèdent de petits domaines extracellulaires et le ligand se fixe en général en profondeur dans le plan de la membrane sur un site formé par les acides aminés issus de plusieurs segments transmembranaires.



**Figure 11.15** Structure dépliée d'un récepteur heptahélicoïdal couplé à une protéine G. séquence DRY (D : acide aspartique, R : arginine, Y : tyrosine).

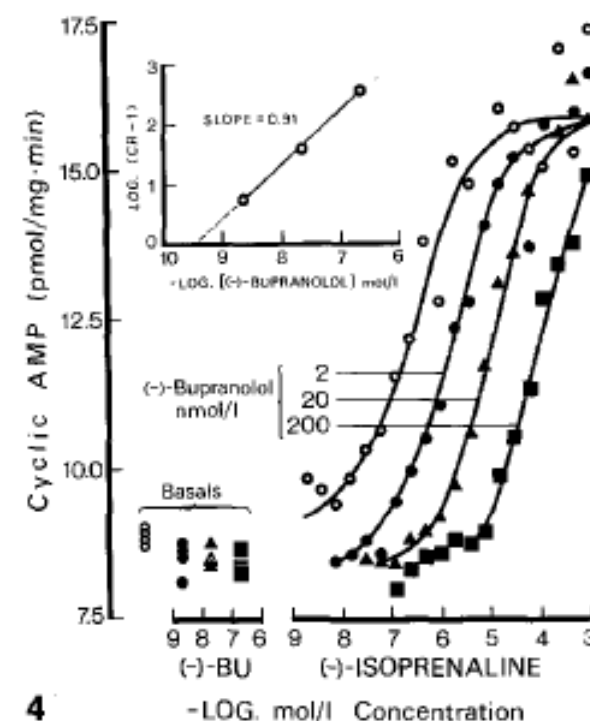
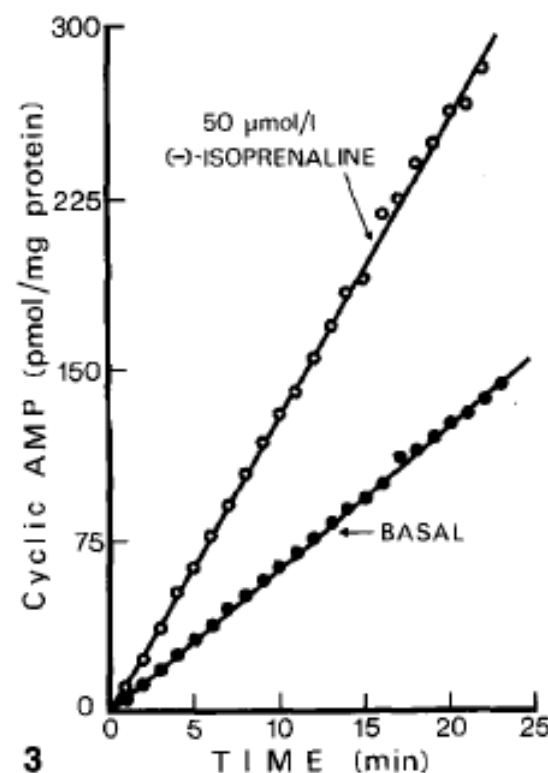


## 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

# L'AMPc : un messenger intracellulaire

Accumulation d'AMPc dans le temps dans des cellules cardiaques in vitro avec ou sans ajout d'un agoniste de la noradrénaline (isoprénaline)



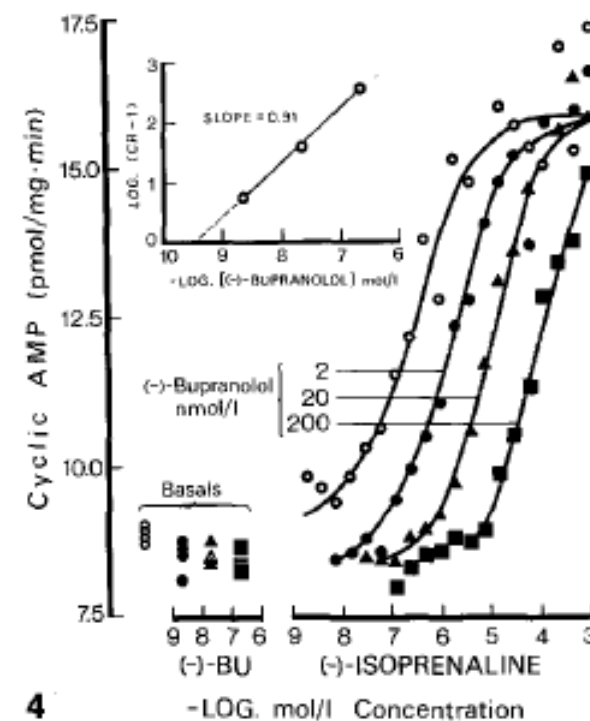
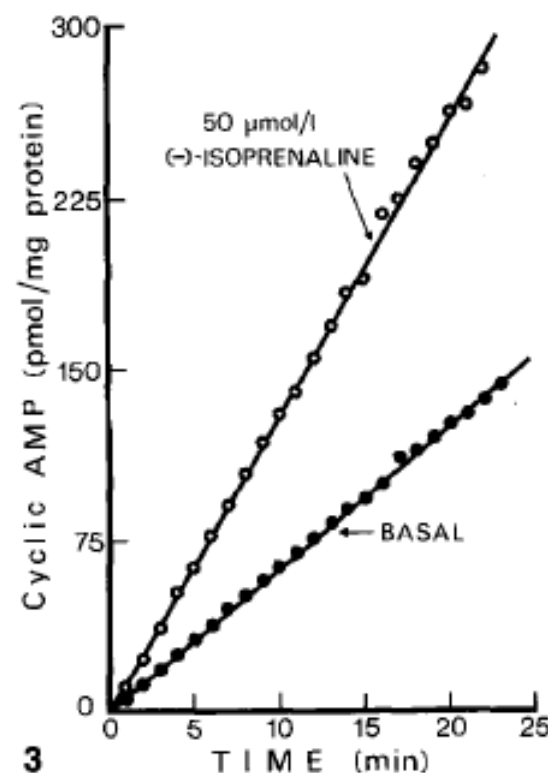
**Action du  
bupranolol ??**

## 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

# L'AMPc : un messenger intracellulaire

Accumulation d'AMPc dans le temps dans des cellules cardiaques in vitro avec ou sans ajout d'un agoniste de la noradrénaline (isoprénaline)



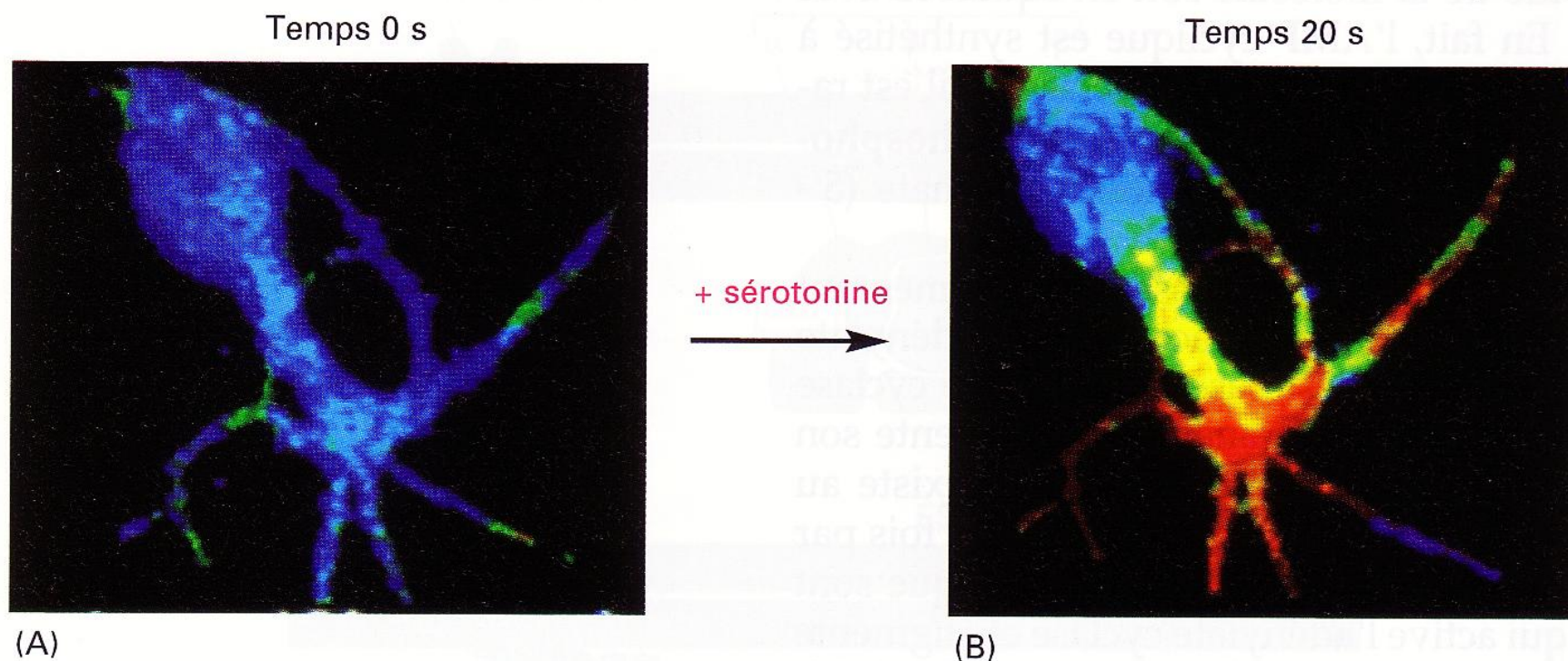
**Antagoniste  
compétitif  
pour les  
récepteurs  $\beta$**

## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.2. Diversité des voies de transduction du messager chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

Visualisation de l'augmentation de la concentration d'AMPc suite à la liaison d'un neurotransmetteur (ici la sérotonine) L'intensité de la fluorescence est proportionnelle à la quantité d'AMPc : bleu : faible, rouge : forte.





2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

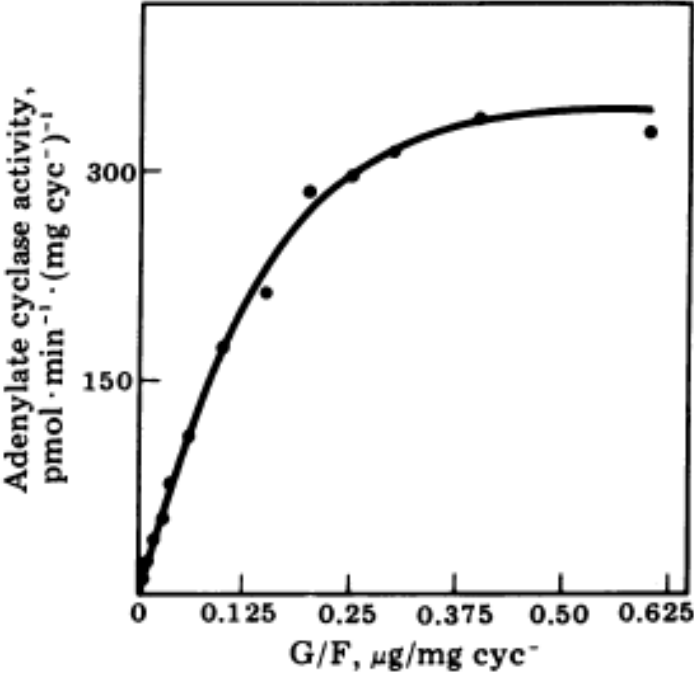
# Une activation indirecte

Nécessité d'une protéine intermédiaire : les protéines G (car se liant au GTP)

Expérience : purification de protéine  $G\alpha$  de rat et mesure de l'activité adénylate cyclase en fonction des quantités de protéines G ajoutées

Récepteur $\beta$ adrénergique	Oui	Non	Oui	Oui
Protéine Gs	Oui	Oui	Non	Oui
Adénylate cyclase	Oui	Oui	Oui	Non
Mesure : activité adénylate cyclase	Augmentation AMPc	Non	Non	Non

Construction in vitro de différents systèmes de membranes

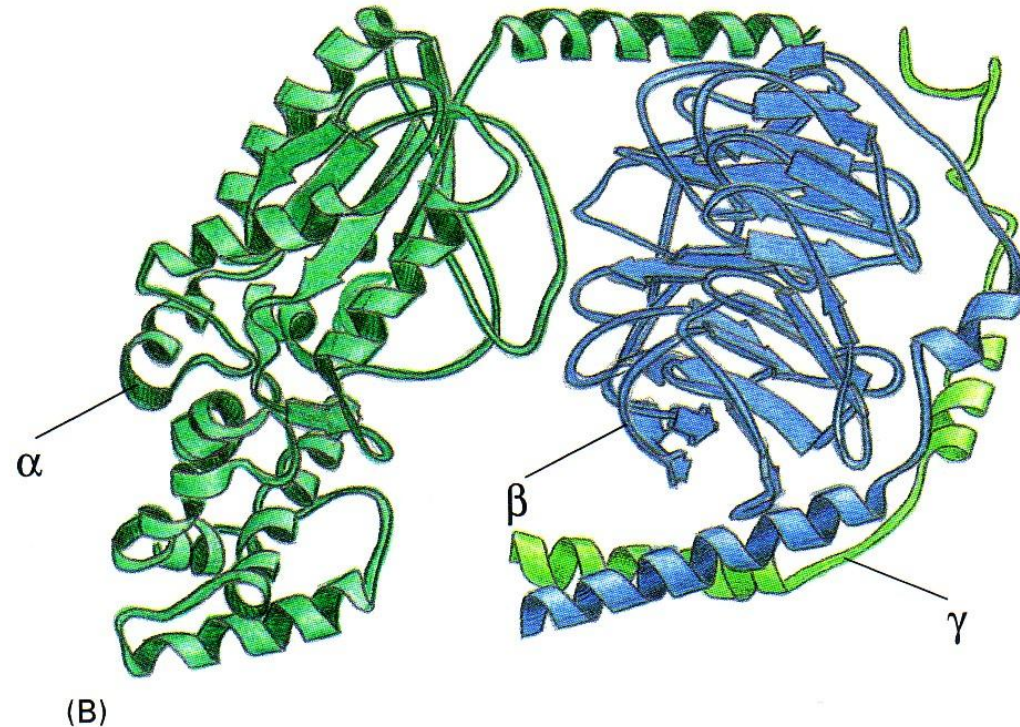
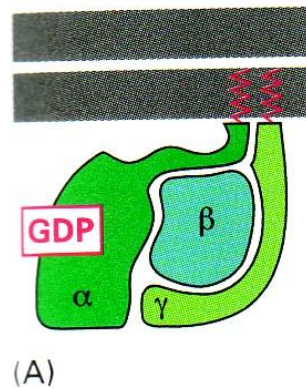


## 2.2. Diversité des voies de transduction du message chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

# Protéine G (état inactif) : 3 sous-unités

Liaison covalente avec deux molécules lipidiques (en rouge) facilitant la liaison avec la membrane plasmique





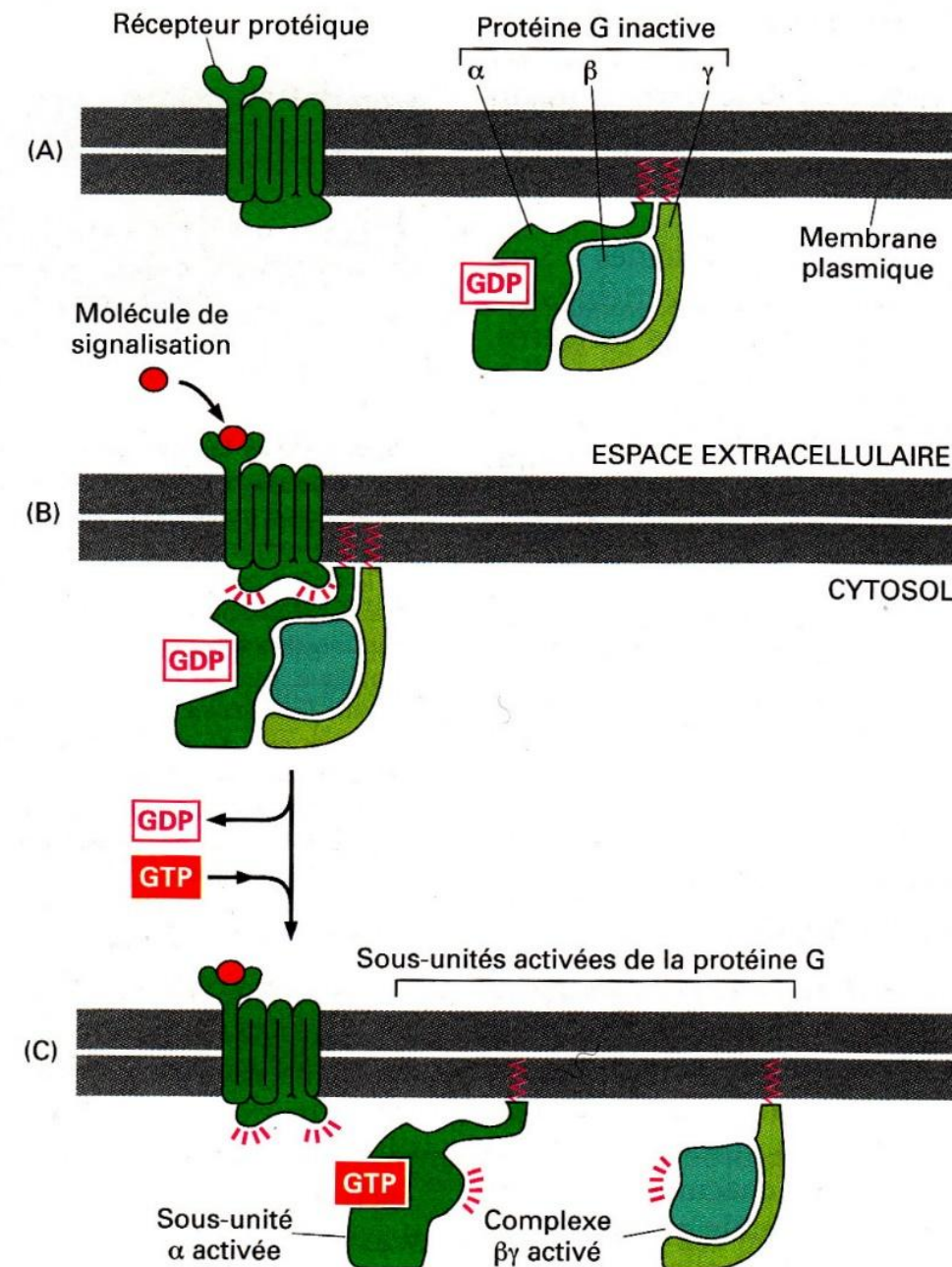
## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.2. Diversité des voies de transduction du message chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

Interaction récepteur / protéine G  
suite à l'activation du récepteur par le  
messager

Dissociation des 3 sous-unités



## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

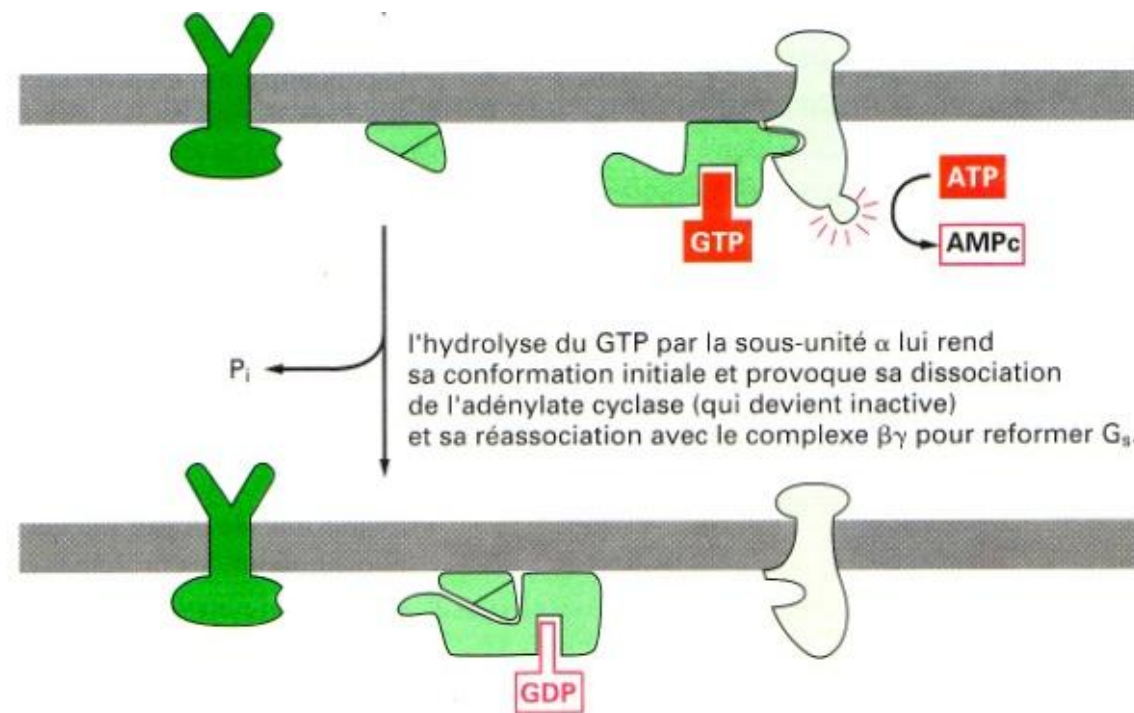
### 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

Fin de l'activation

Lors de la réassociation

Des 3 sous-unités

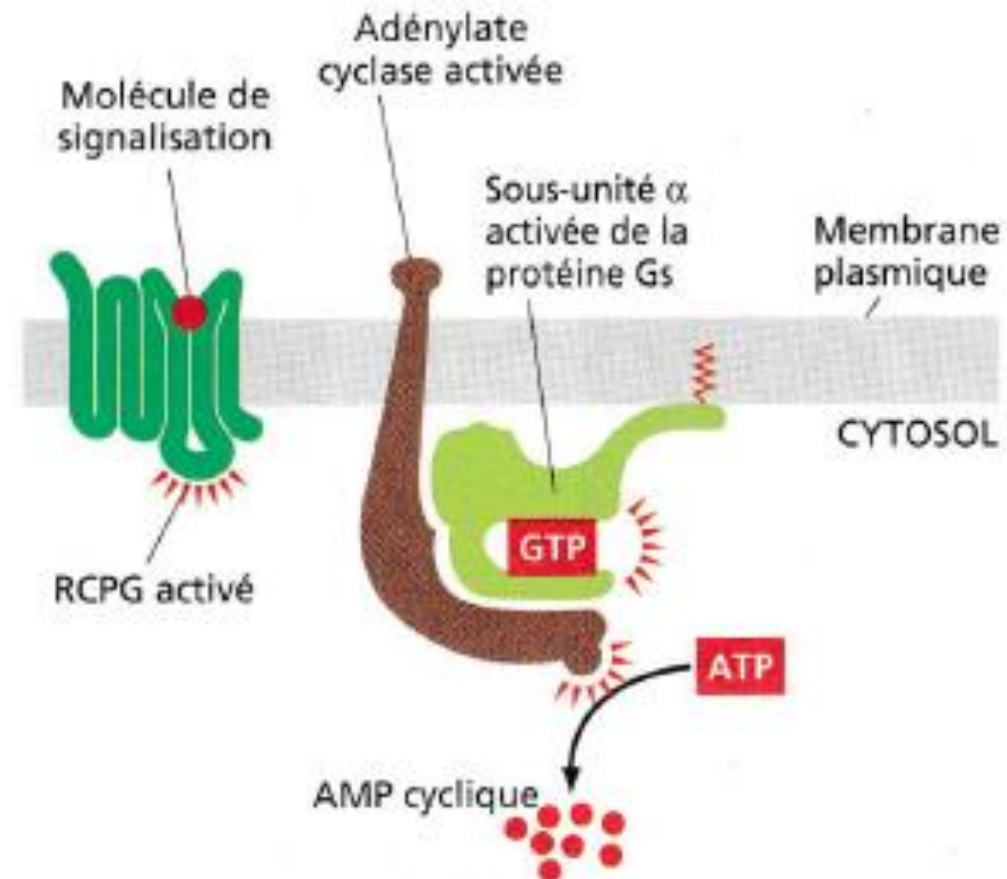


## 2.2. Diversité des voies de transduction du message chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

# La sous unité $\alpha$ peut activer l'adénylate-cyclase

La sous unité  $\alpha$  avec GTP peut activer l'adénylate-cyclase



# SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

## 2.2. Diversité des voies de transduction du message chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

Rappel :

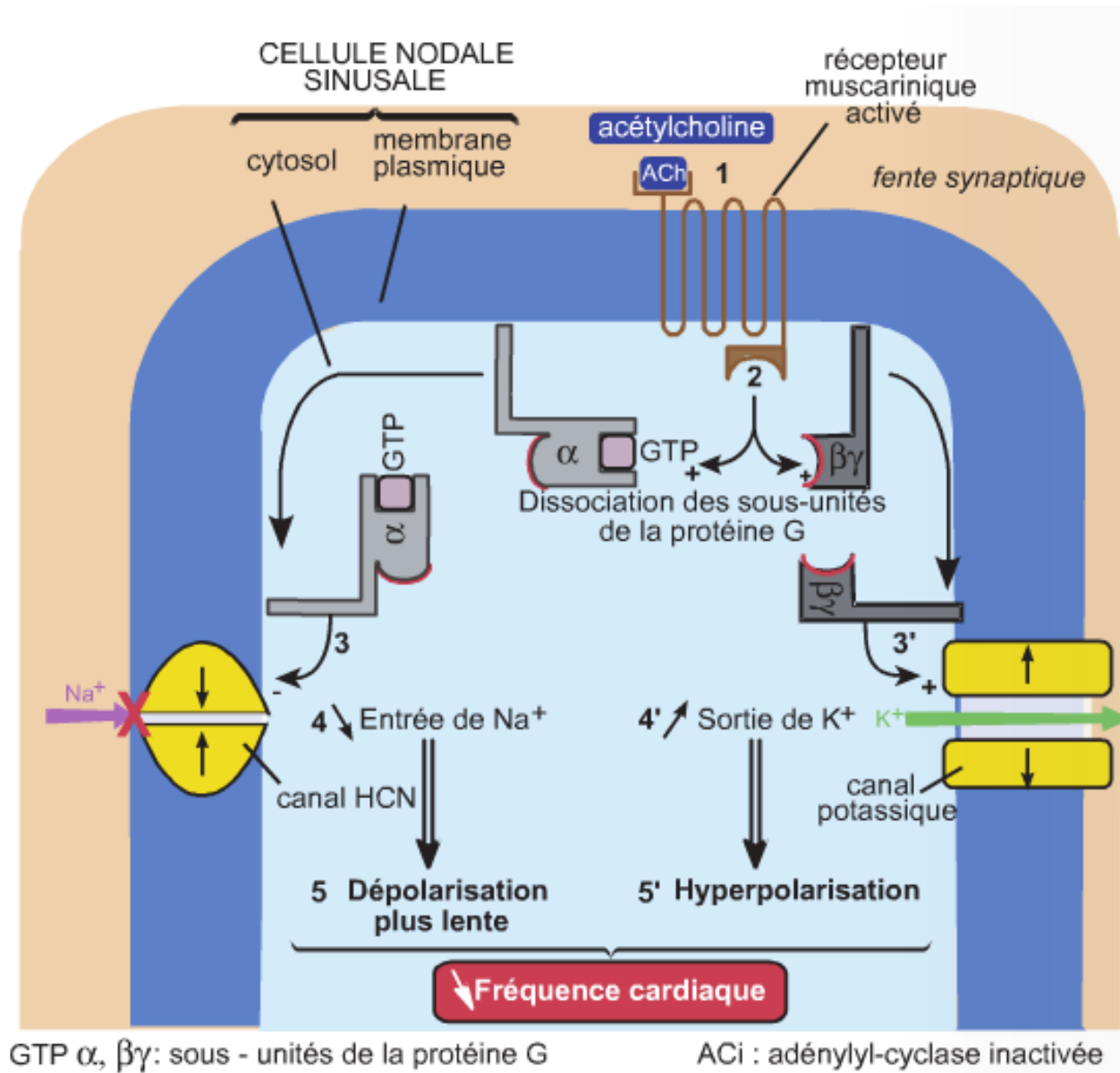


FIGURE 3.12 Effet chronotrope négatif de l'acétylcholine sur une cellule du NSA via les récepteurs muscariniques mAChR.



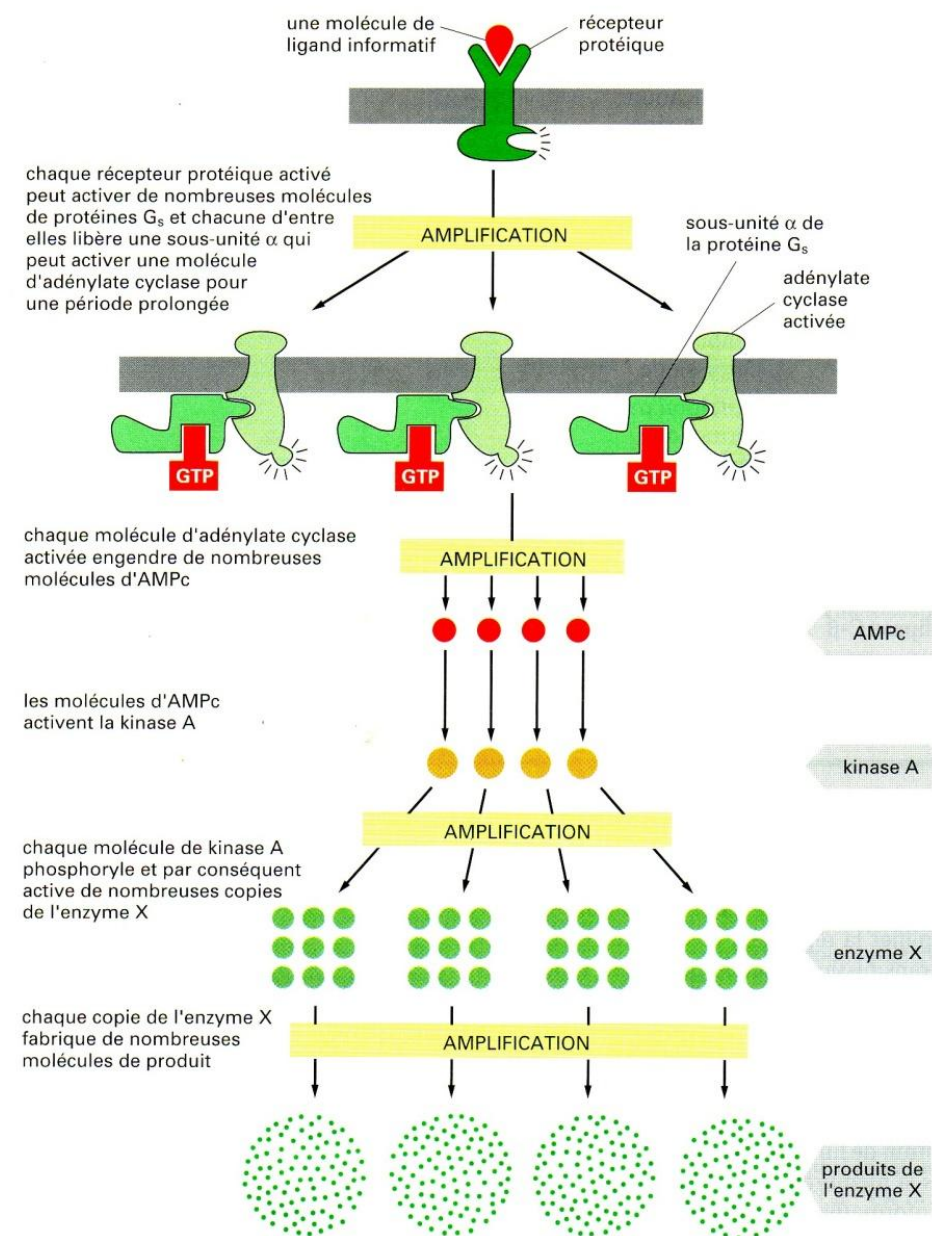
# SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

## 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

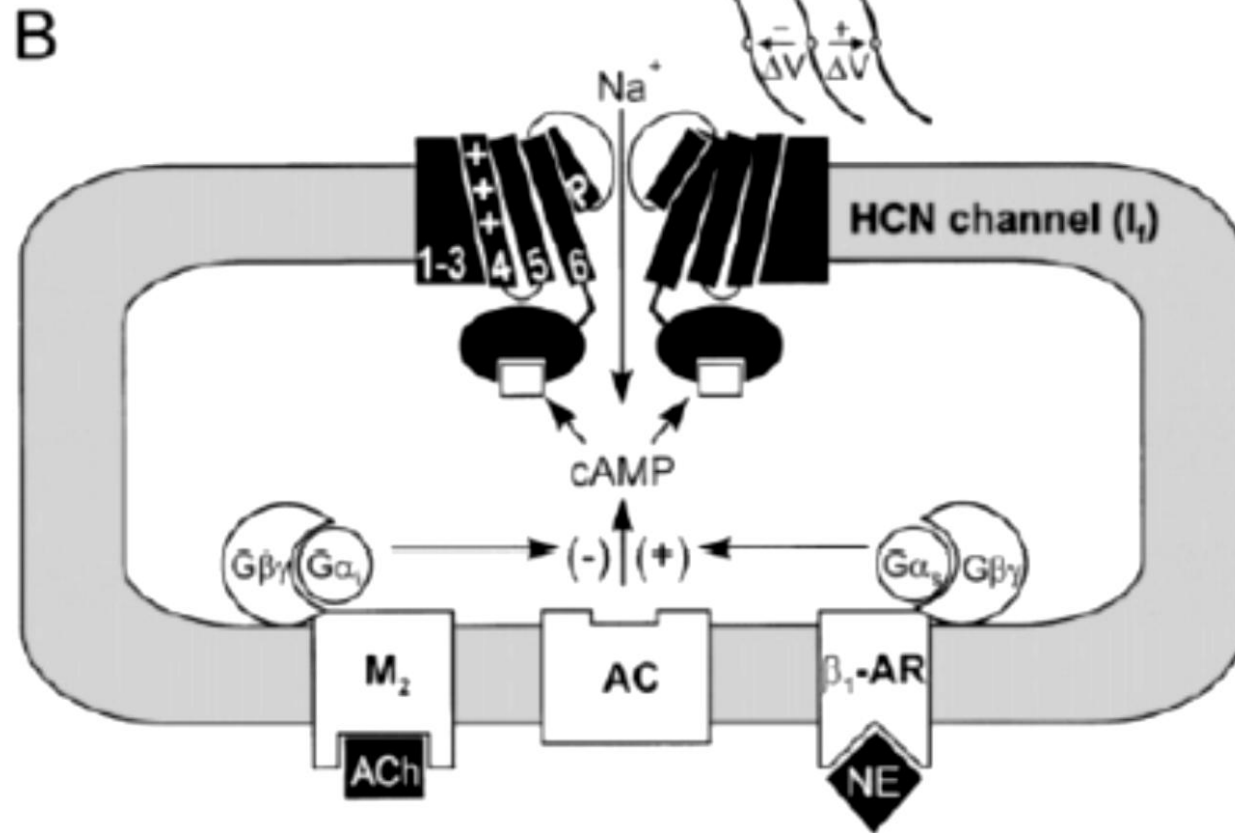
b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire :  
l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

Intérêt :

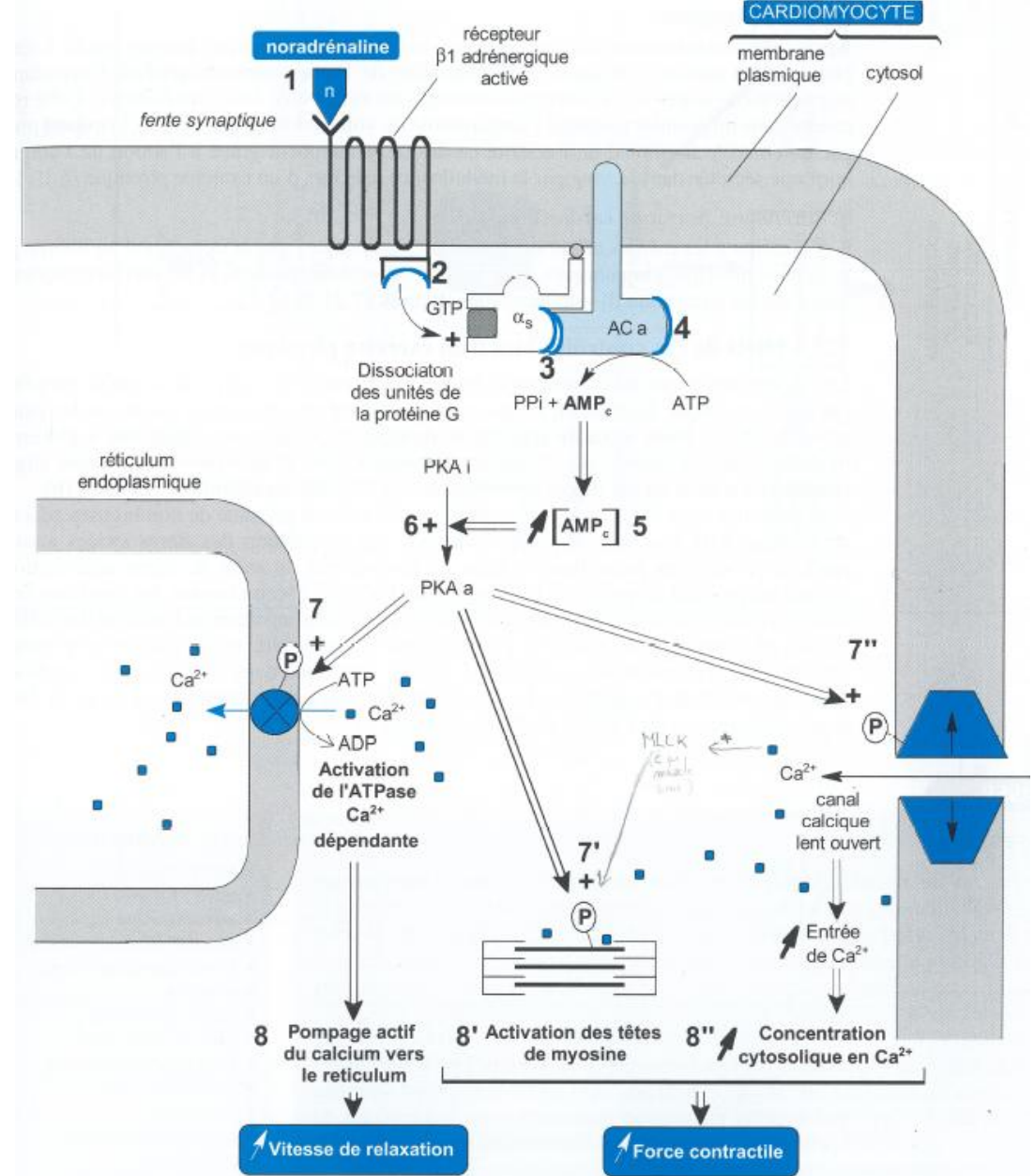
Amplification de la réponse



# Rappels



Complément 15 : l'AMPc agit sur une partie du canal HCN. Dans Biel et al. 2002.



GTP  $\alpha_s$  : sous - unité  $\alpha$  de la protéine  $G_s$

PKA i : protéine kinase A inactivée

ACa : adényl-cyclase activée

PKA a : protéine kinase A activée

**Figure 17.22** Effet inotrope positif de la noradrénaline sur un cardiomyocyte via les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques.

## 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

# Bilan : plusieurs types de protéines G

Protéine **G<sub>s</sub>** : stimule l'adénylate-cyclase (exemple récepteur  $\beta_1$  à la noradrénaline dans le cœur,  $\beta_2$  des vaisseaux des muscles squelettiques)

Protéine **G<sub>i</sub>** : inhibe l'adénylate-cyclase (exemple récepteur muscarinique à l'acétylcholine)

Protéine **G<sub>o</sub>** : via les sous-unités  $\beta\gamma$  active les canaux potassium GIRK

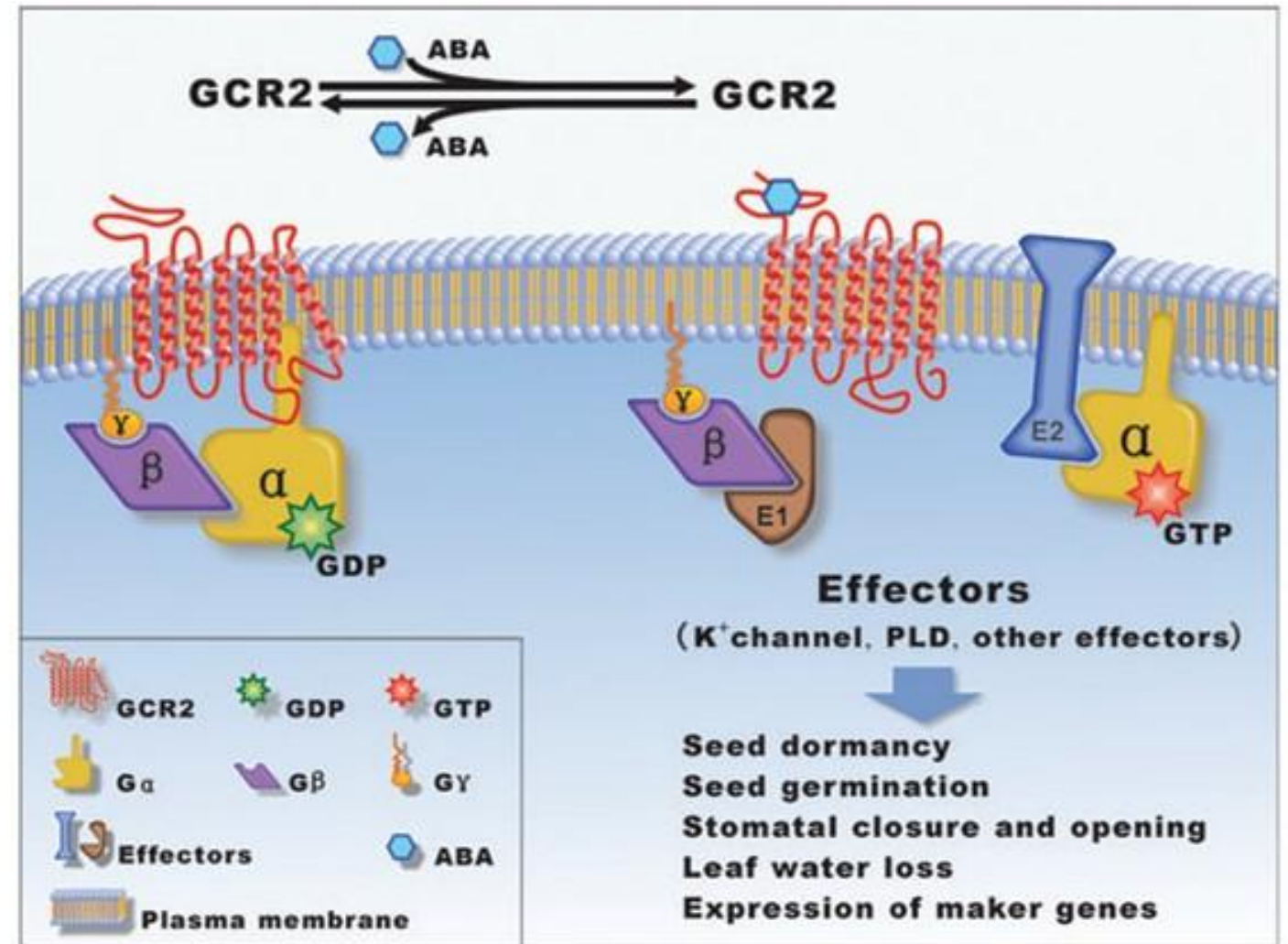
Protéine **G<sub>q</sub>** : active la phospholipase c (exemple récepteur  $\alpha_1$  des vaisseaux des organes viscéraux)

## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

b. Transduction à partir d'un récepteur membranaire : l'exemple du récepteur  $\beta$  à la noradrénaline = récepteur **métabotrope**.

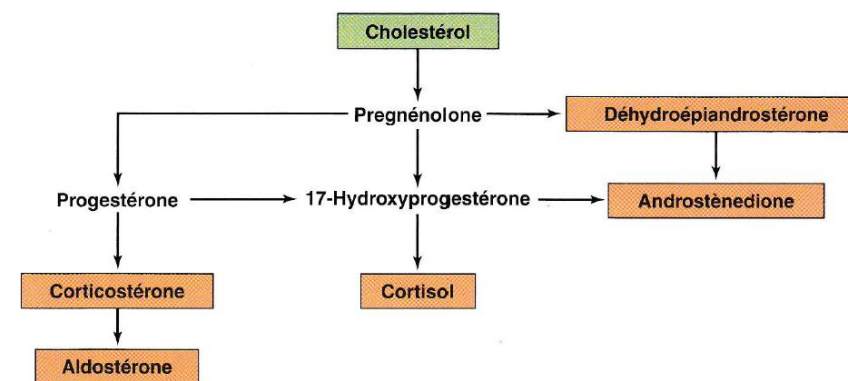
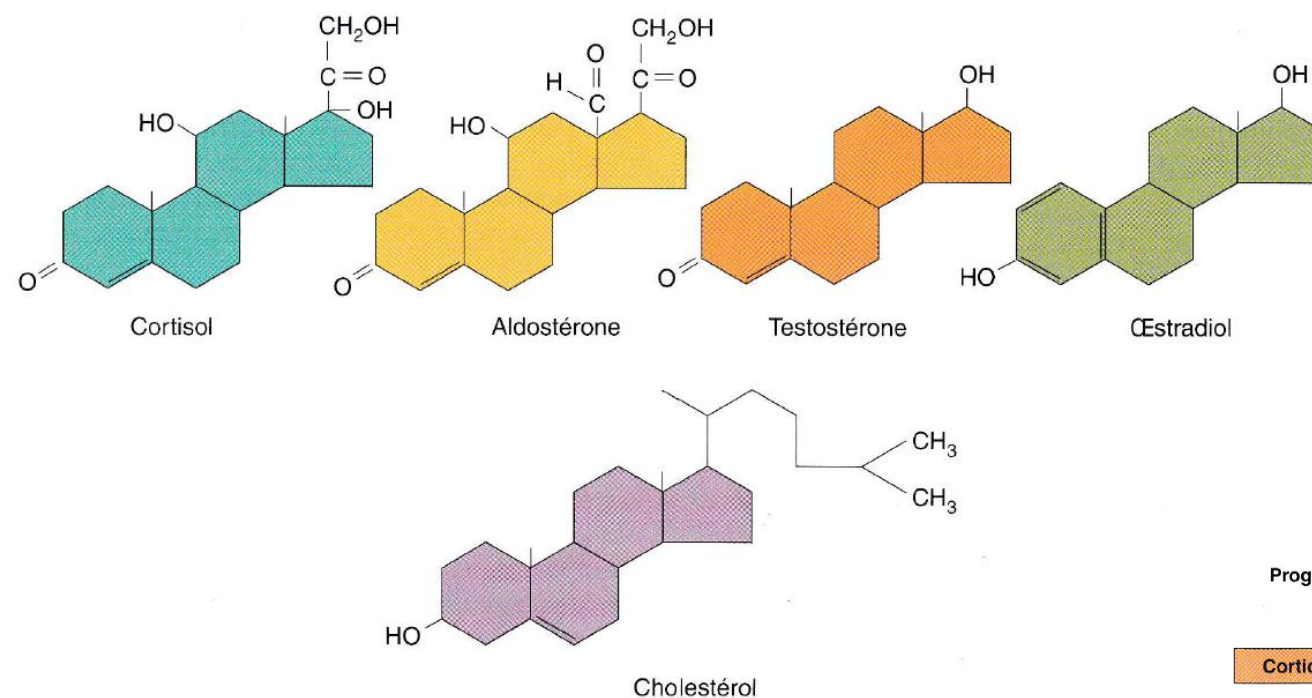
Remarque : récepteur à ABA chez les végétaux : aussi un récepteur lié aux protéines G





## c. Transduction à partir d'un récepteur intracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdes

Hormones stéroïdes : des dérivés du cholestérol

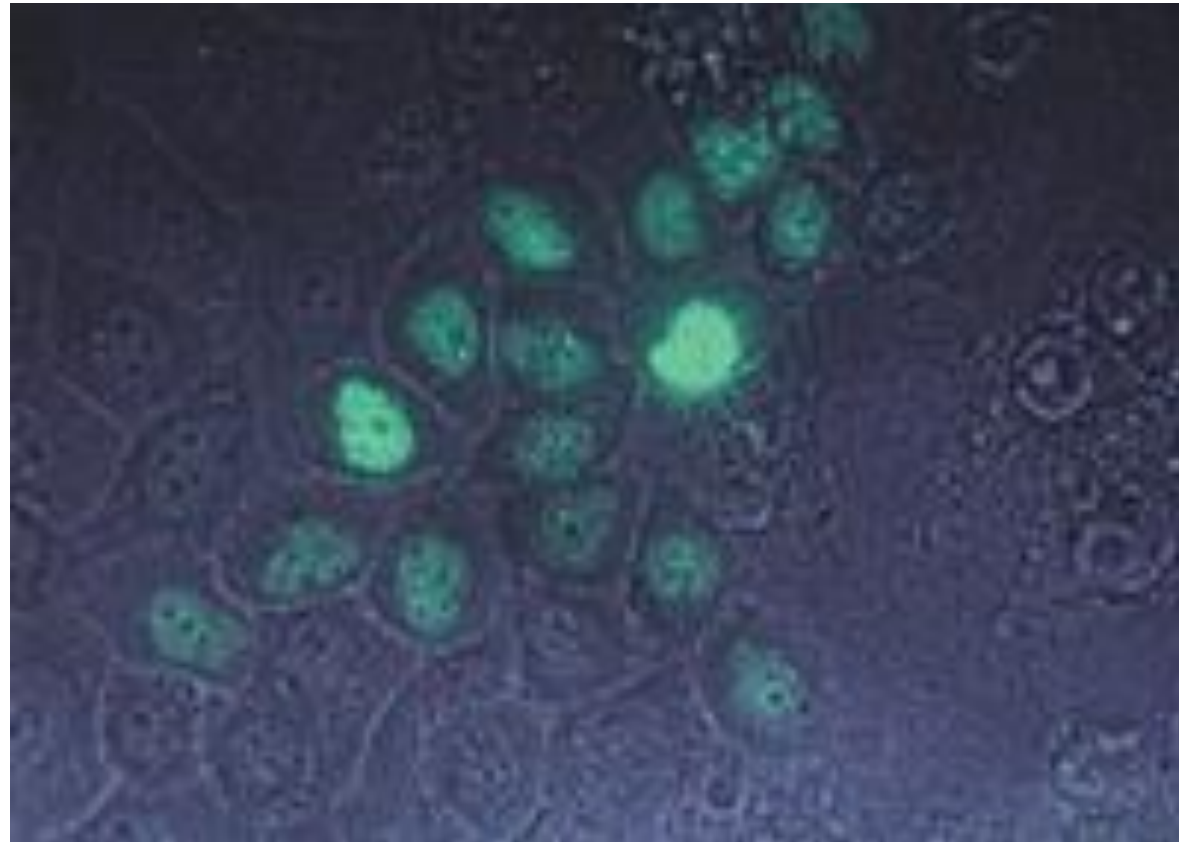


**FIGURE 11-3**

Structures des hormones stéroïdiennes représentatives et leur relation structurelle avec le cholestérol.

# Recherche du récepteur aux œstrogènes (ER)

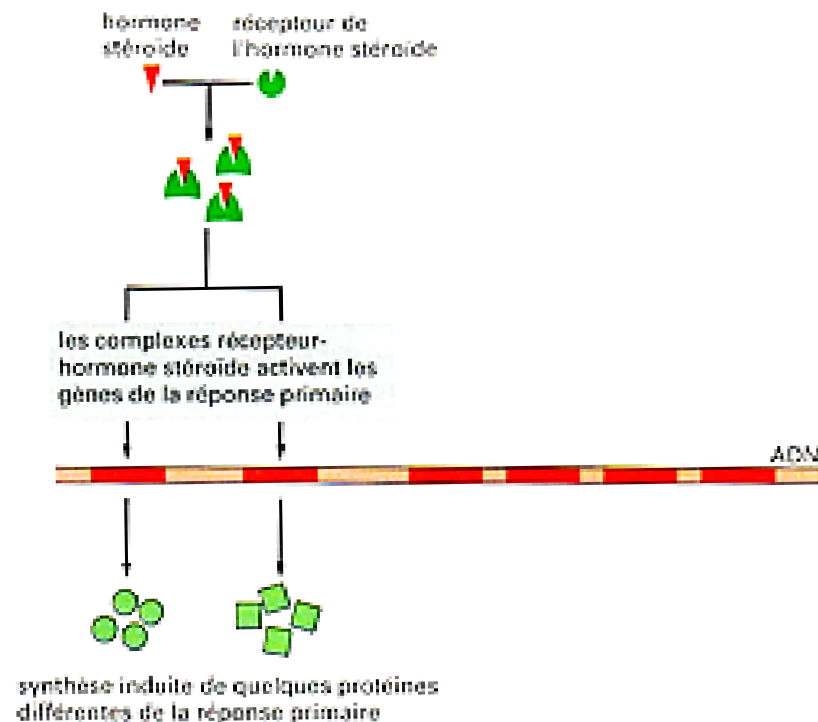
Localisation intracellulaire et intranucléaire



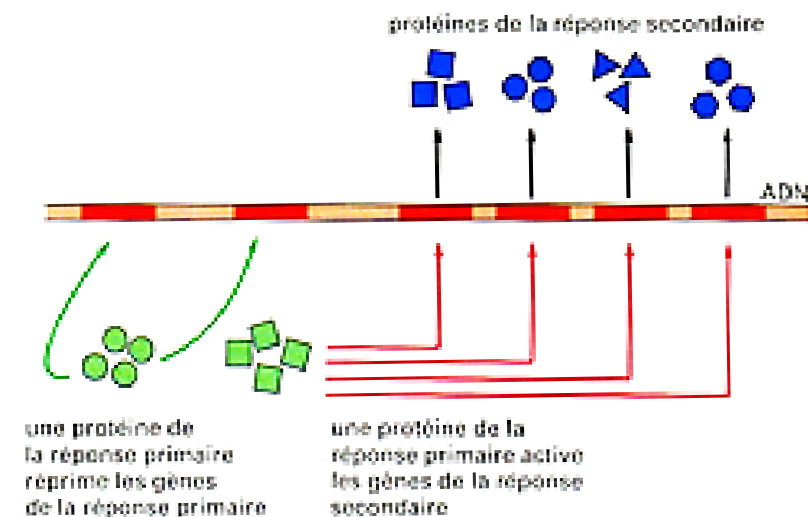
# Différentes phases de réponses

## Réponse primaire puis secondaire

(A) RÉPONSE PRIMAIRE PRÉCOCE À L'HORMONE STÉROÏDE



(B) RÉPONSE SECONDAIRE RETARDÉE À L'HORMONE STÉROÏDE



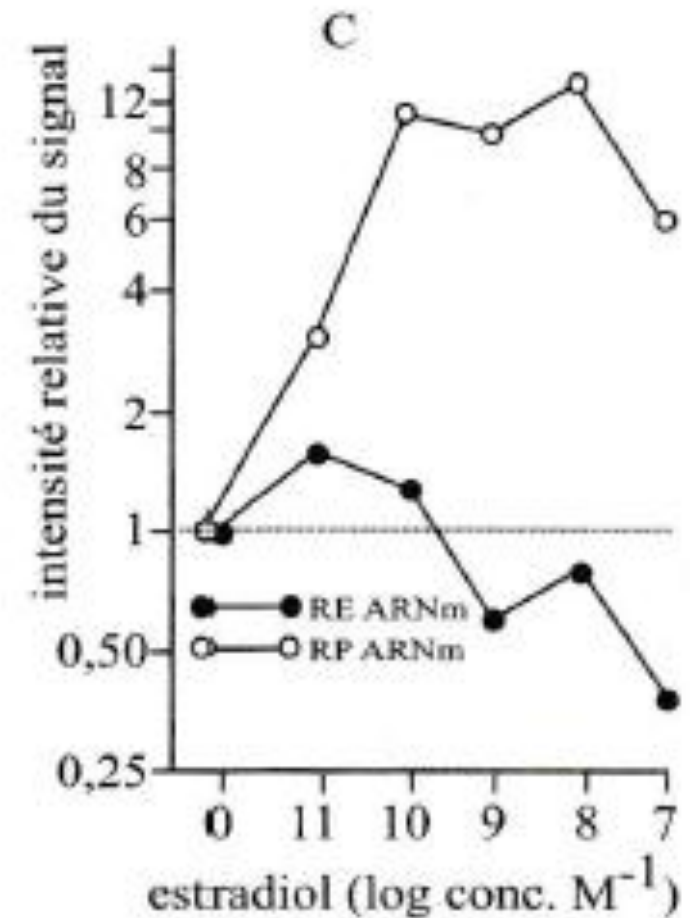
## 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

c. Transduction à partir d'un récepteur intracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdes

# Modification de la transcription liée à l'activation du récepteur

Stéroïdes et modification de la transcription :

Incubation avec des quantités croissantes d'oestradiol et mesure de la quantité d'ARNm du récepteur au œstrogènes (RE) ou à la progestérone (RP)





## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

#### c. Transduction à partir d'un récepteur intracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdes

Modifications de la transcription suite à l'action des stéroïdes

Récepteurs intracytoplasmiques

Le complexe hormone récepteur agit comme un facteur de transcription dans le noyau

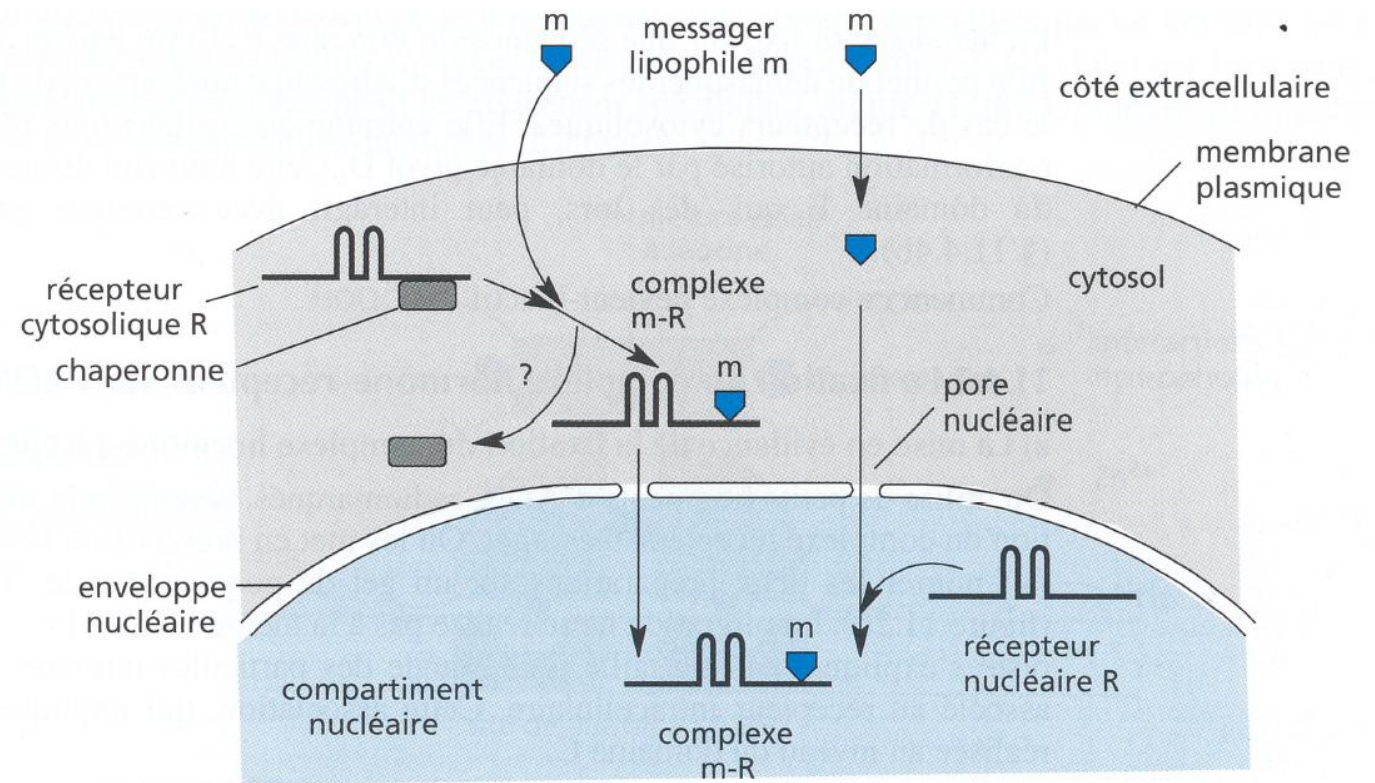


Figure 11.24 Dynamique de la localisation intracellulaire des récepteurs intranucléaires.

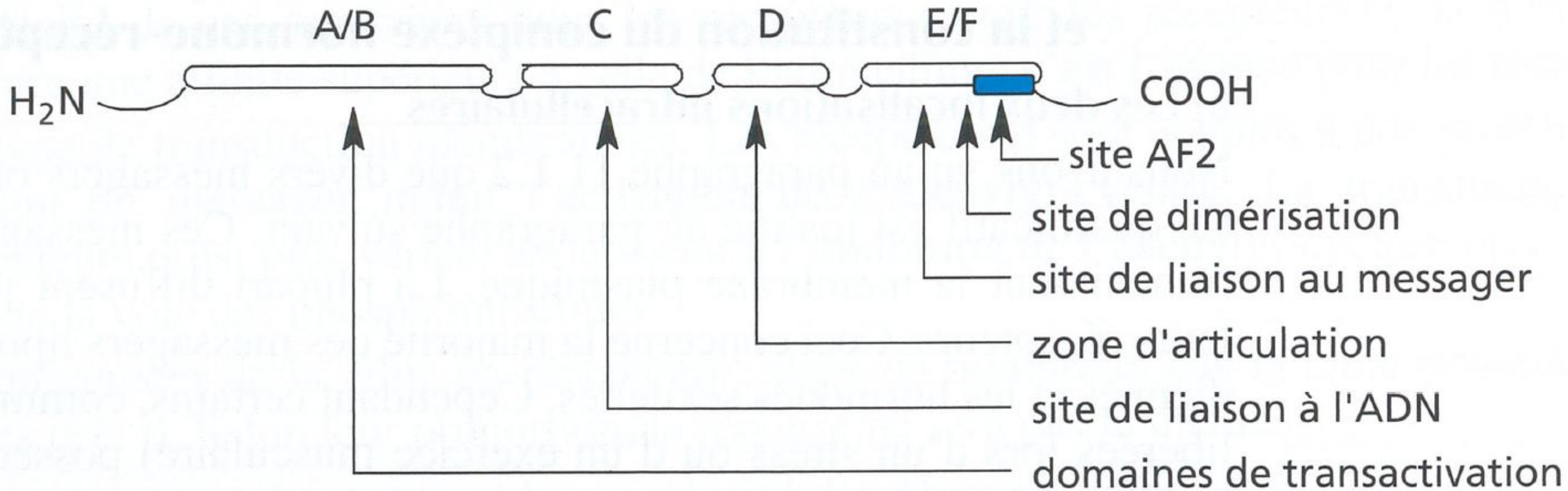
#### Remarques :

- Le rôle des chaperonnes n'est pas clairement élucidé. Elles pourraient ne pas se détacher et avoir également un rôle dans le noyau.
- Certains récepteurs nucléaires sont, en absence de ligand, déjà fixés à l'ADN où ils répriment la transcription.

**SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires**

**2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique**

c. Transduction à partir d'un récepteur intracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdes

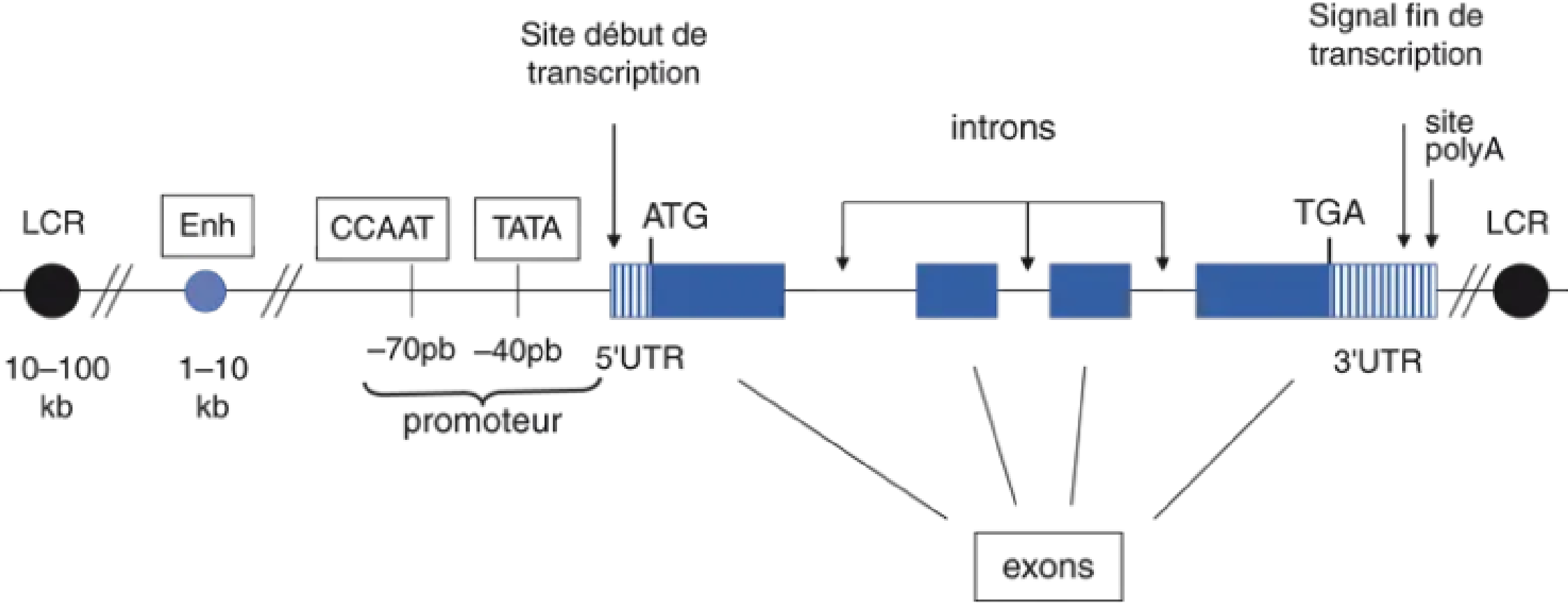


**Figure 11.25** Les grands domaines des récepteurs intracellulaires.

**SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires**

**2.2. Diversité des voies de transduction du messager chimique**

c. Transduction à partir d'un récepteur intracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdes



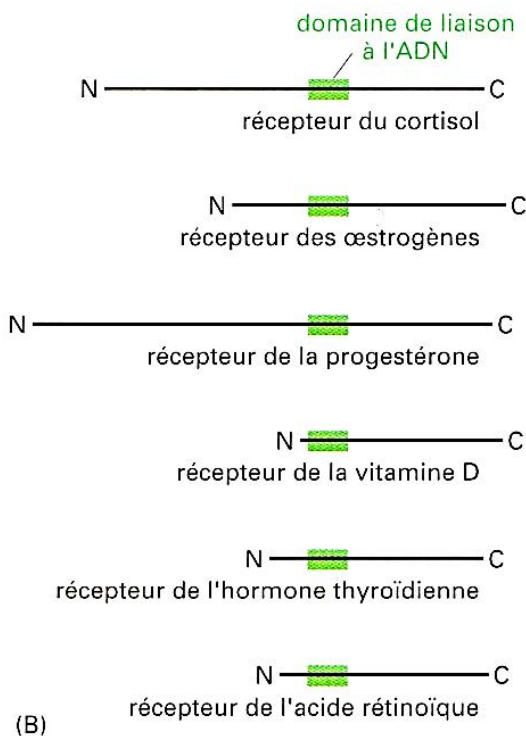
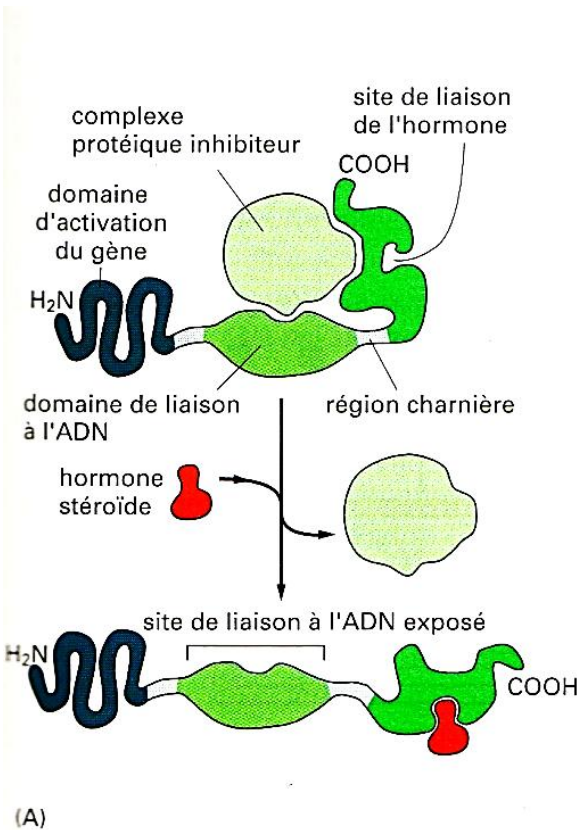
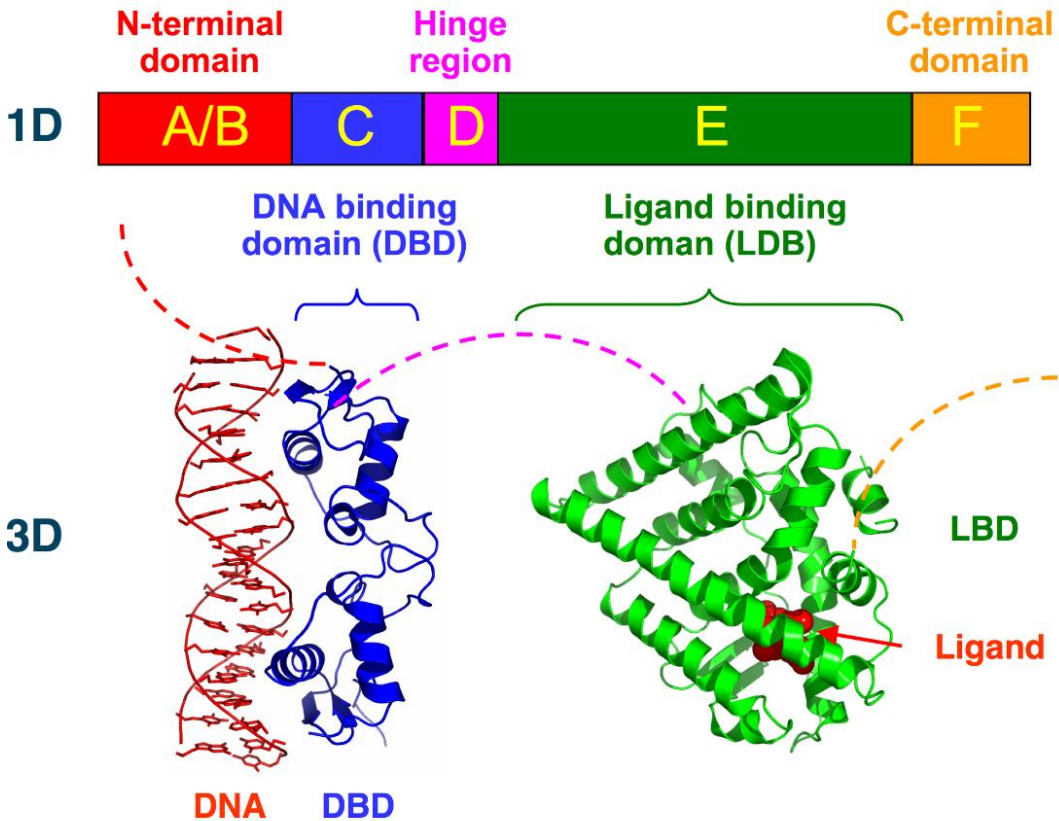
Organisation d'un gène procaryote pour rappel

SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

c. Transduction à partir d'un récepteur intracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdes

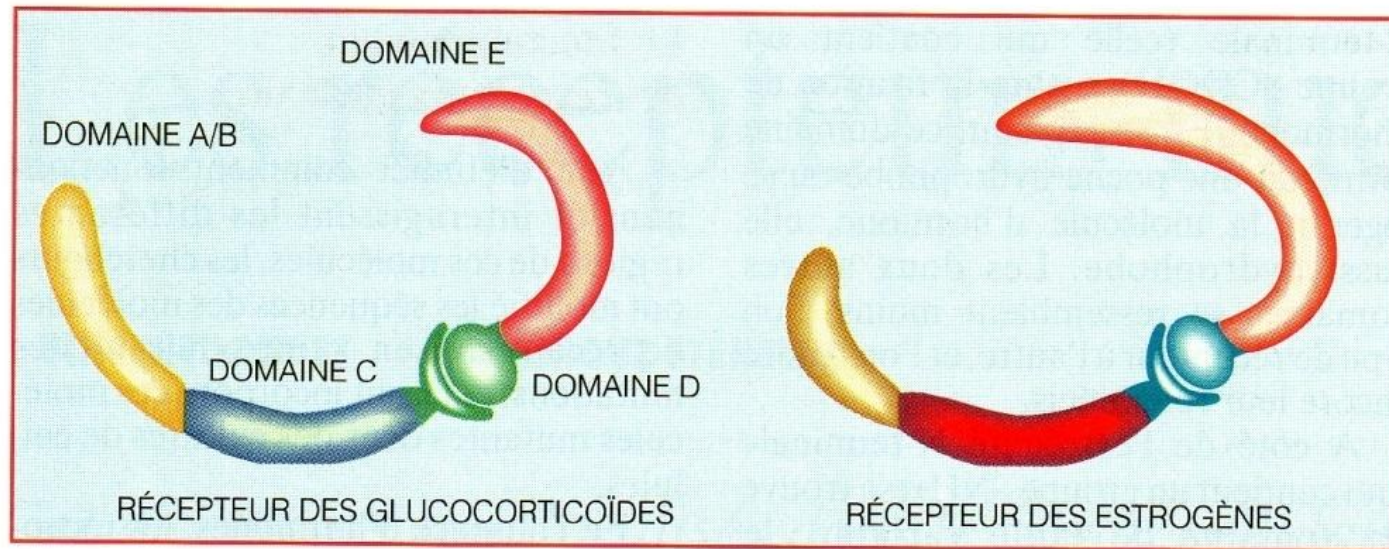
Structural Organization of Nuclear Receptors





# Structure des récepteurs

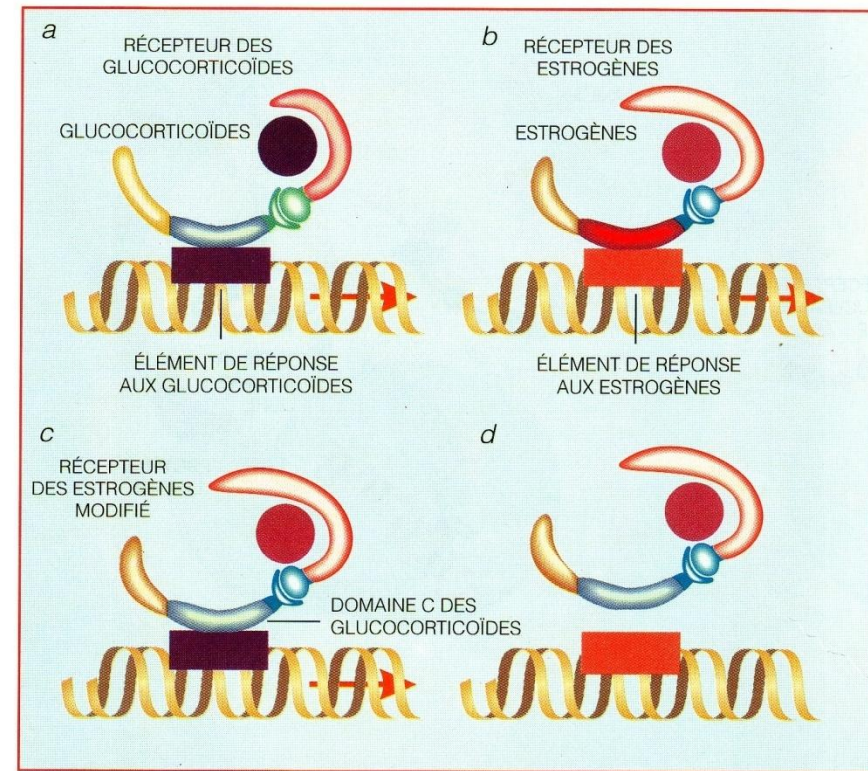
Des protéines comparables pour les différentes hormones stéroïdes



**2. LA STRUCTURE DES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES** est conservée d'un type de récepteur à l'autre. Le récepteur des glucocorticoïdes (à gauche) et celui des estrogènes (à droite) sont subdivisés en quatre domaines : le domaine *E* assure la fixation de l'hormone ; le domaine *D* sert de charnière, lorsque les récepteurs doivent adopter leur configuration efficace ; le domaine *C* est très conservé, puisque les deux séquences sont identiques à 90 pour cent ; le domaine *A/B* assure l'activation des gènes cibles.

# Réalisation de protéines chimères

Permet de savoir les fonctions  
des différentes parties



5. LES RÉCEPTEURS CHIMÈRES permettent d'étudier le mode d'action des molécules normales. On a ainsi montré que, lorsque les récepteurs des glucocorticoïdes se fixent sur leur élément de réponse (a), les gènes cibles sont activés ; de même pour les récepteurs des estrogènes (b). En revanche, un récepteur hybride, constitué d'une région de fixation des estrogènes (en rose) et d'une région de reconnaissance des éléments de réponse aux glucocorticoïdes (en bleu), se lie aux éléments de réponse aux glucocorticoïdes, tout en fixant les estrogènes. Le même récepteur chimère ne se fixe plus sur les éléments de réponse aux estrogènes (d). Le domaine de fixation de l'hormone et le domaine de reconnaissance des éléments de réponse sont essentiels pour le bon fonctionnement des récepteurs nucléaires.



SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

c. Transduction à partir d'un récepteur intracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdes

Fixation du complexe ligan  
récepteur sur le HRE

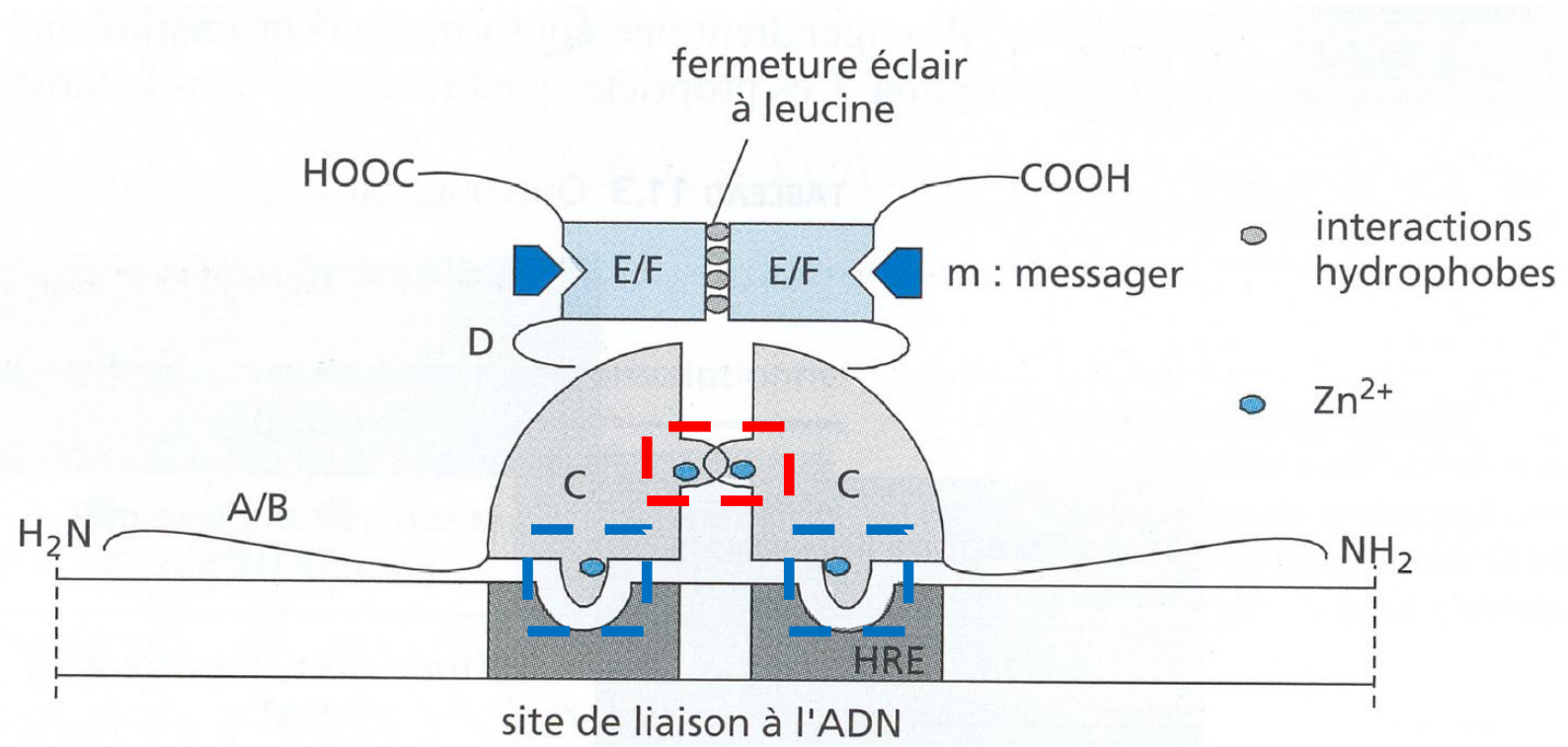
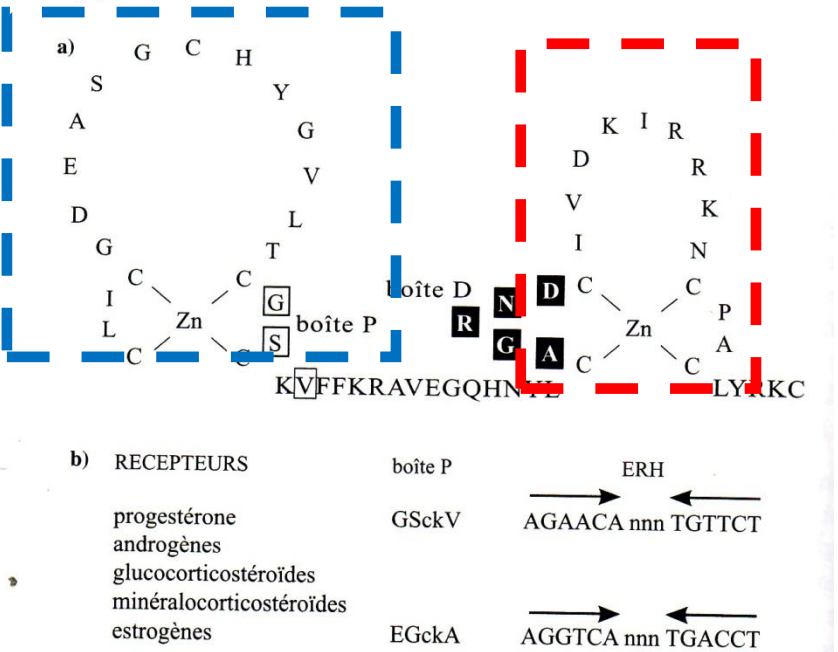


Figure 11.28 Liaison récepteur-ADN, schématisation d'un dimère fonctionnel.

Figure 08-08. Domaine de liaison à l'ADN (a) et éléments de réponse à l'hormone (b).

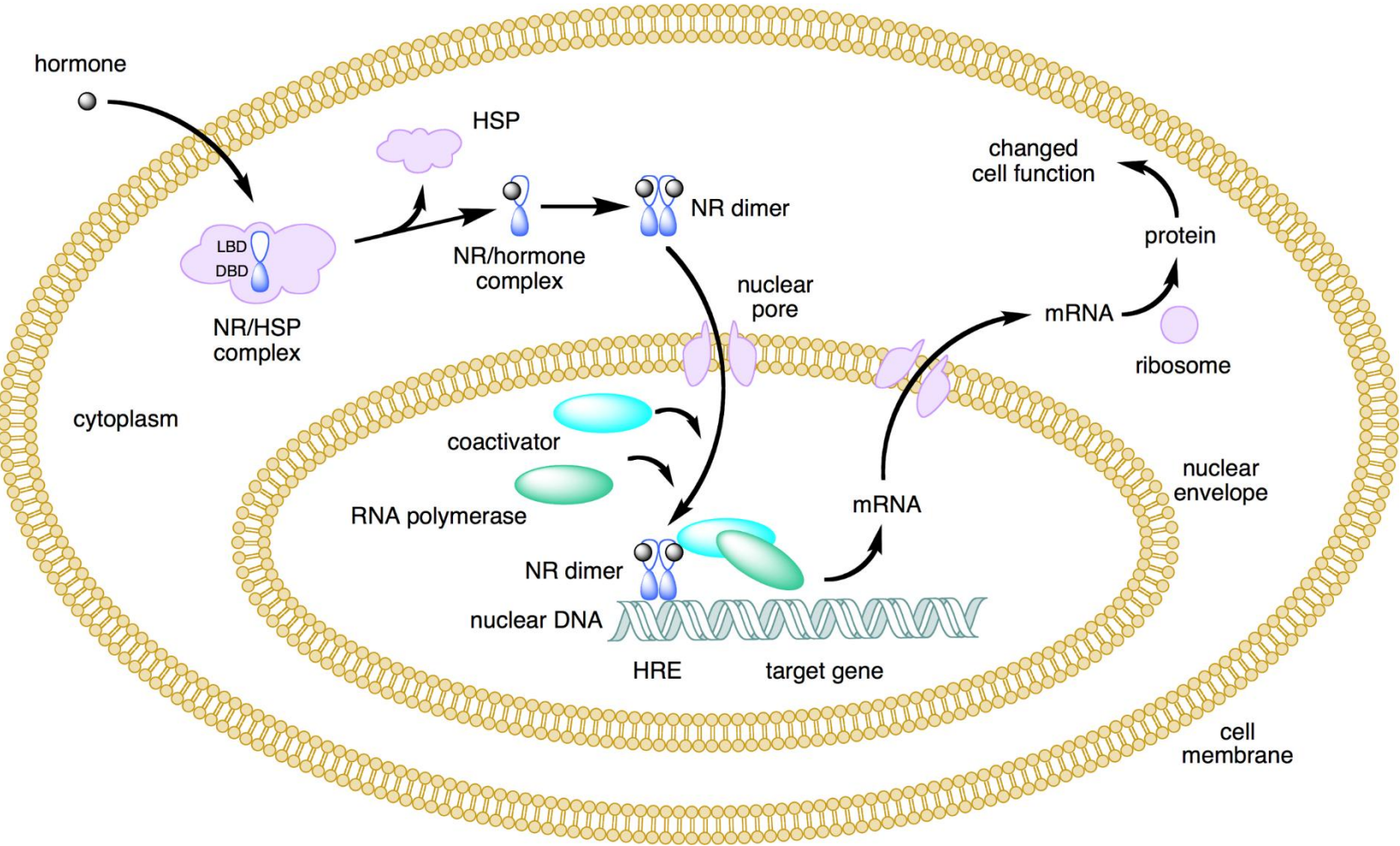


La boîte P est impliquée dans la reconnaissance de l'ERH. La boîte D est impliquée dans la dimérisation du récepteur.

**SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires**

**2.2. Diversité des voies de transduction du messager chimique**

**c. Transduction à partir d'un récepteur intracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdes**

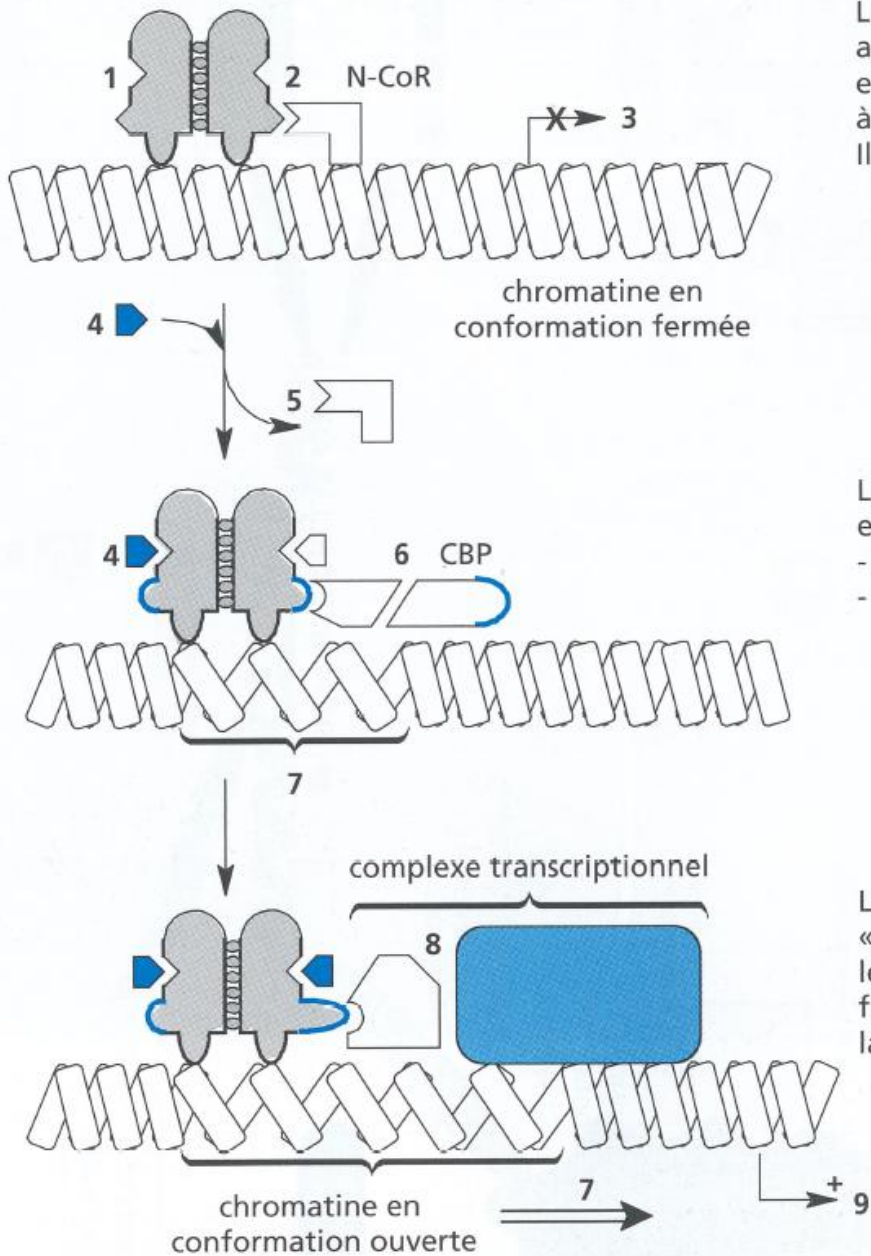




**SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires**

**2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique**

c. Transduction à partir d'un récepteur intracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdes



Le messenger n'est pas lié au récepteur (1). Ce dernier est associé constitutivement à un corépresseur N-CoR (2). Il y a répression (3).

La liaison messenger récepteur (4) entraîne :

- le départ de N-CoR (5)
- la liaison par un autre facteur (6) d'une protéine à activité acétylase CBP.

L'acétylation provoque « l'ouverture » de la chromatine (7) ; les facteurs de transcription se fixent sur le promoteur (8) et la transcription peut s'initier (9).

**Figure 11.29** Modèle faisant intervenir des corégulateurs et une activité enzymatique (HAT et HDAC) catalysant les changements de conformation de la chromatine.

2.2. Diversité des voies de transduction du messenger chimique

c. Transduction à partir d'un récepteur intracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdes

BILAN

Deux modes très différents

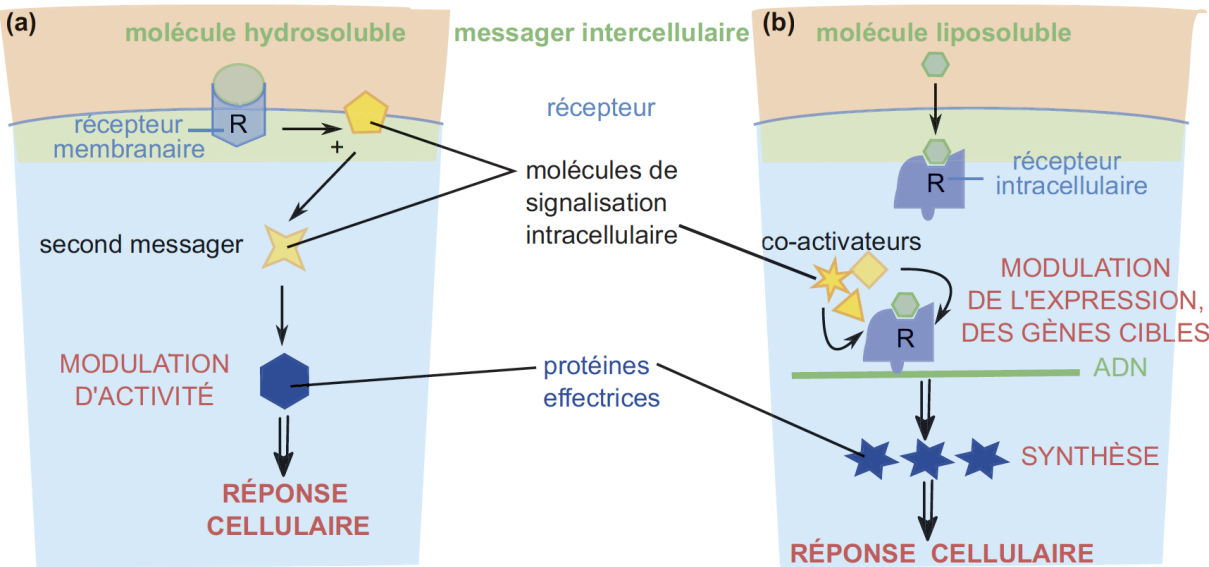


Figure 11.4 Les effets de l'activation des récepteurs membranaire (a) et intracellulaire (b).

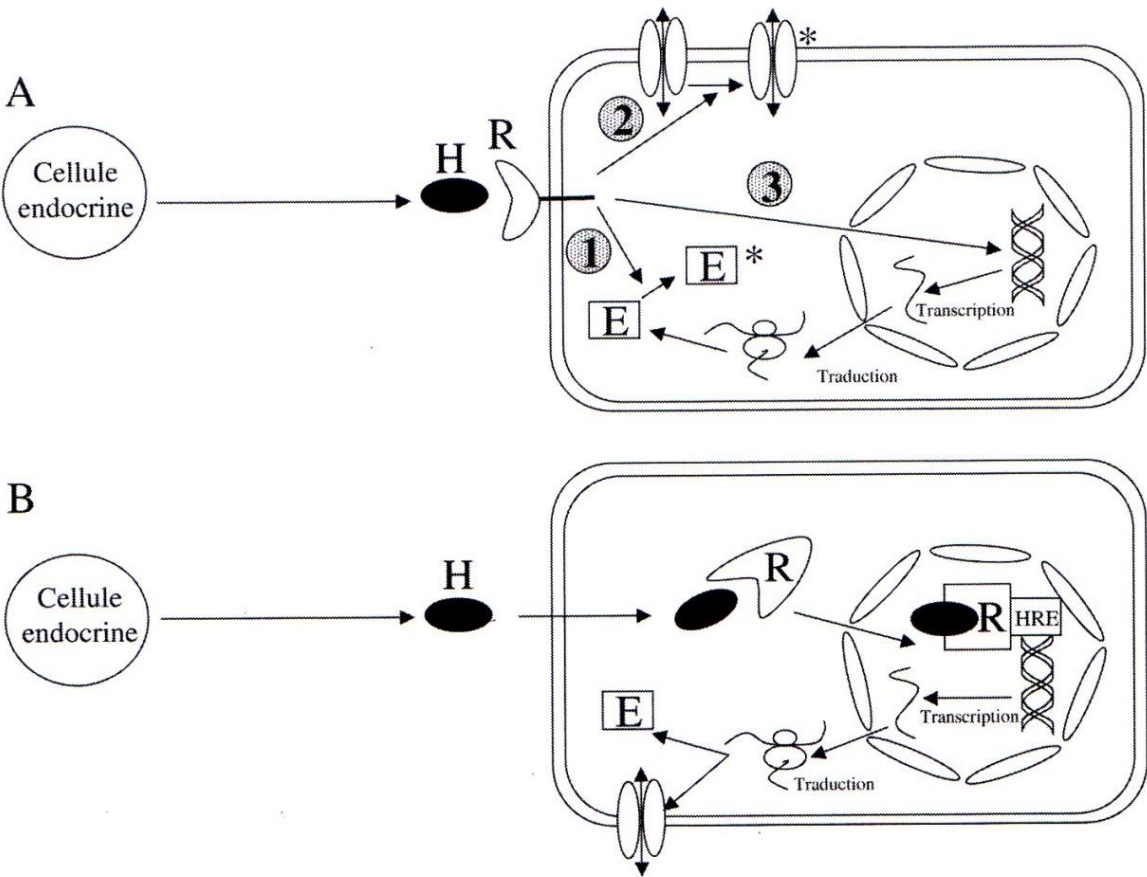
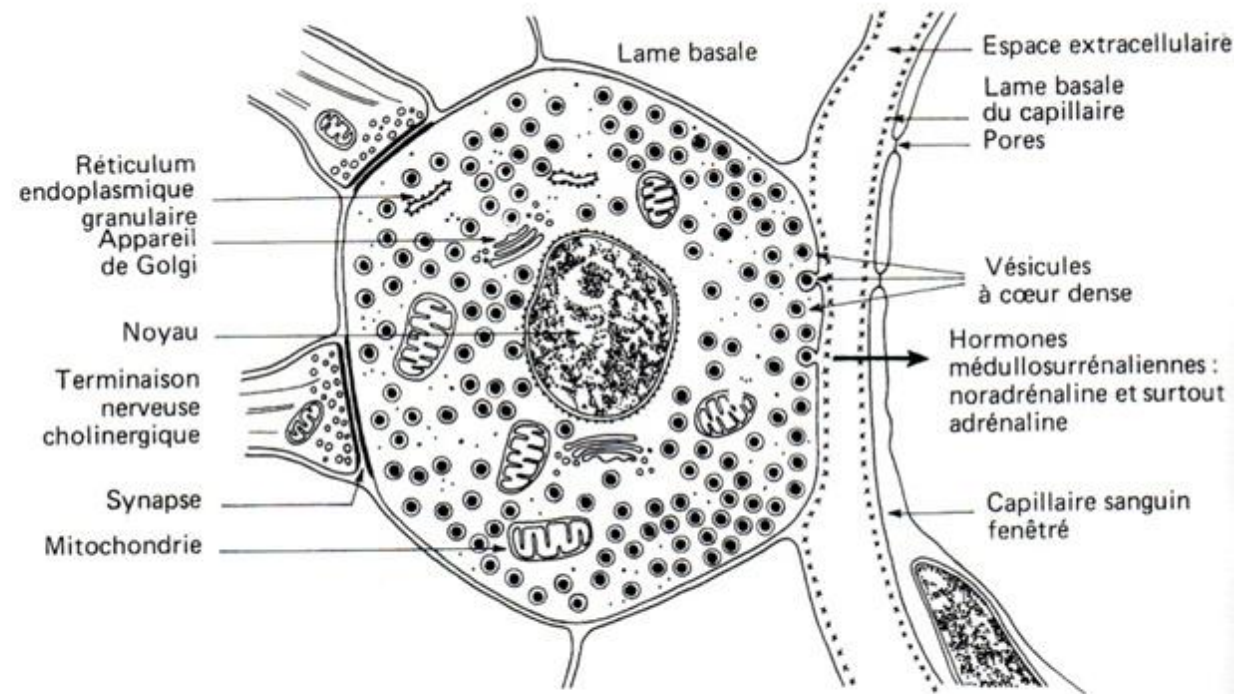


Figure 10.2. Modes de fonctionnement des hormones.

A : la fixation d'une hormone (H) sur un récepteur membranaire provoque l'activation (symbolisée par un astérisque) d'enzymes (1), de transporteurs (2), et une augmentation du nombre d'enzymes par activation de la transcription et de la traduction (3). B : hormone (H) se fixant à un récepteur cytoplasmique (R) aboutissant à une augmentation du nombre d'enzymes et de transporteurs par activation de la transcription.

## 2.3. La communication hormonale

### a. La cellule endocrine : une cellule sécrétrice d'hormone



**Fig. 9-10.** Schéma de l'aspect ultrastructural d'une cellule chromaffine de la médullo-surrénale.



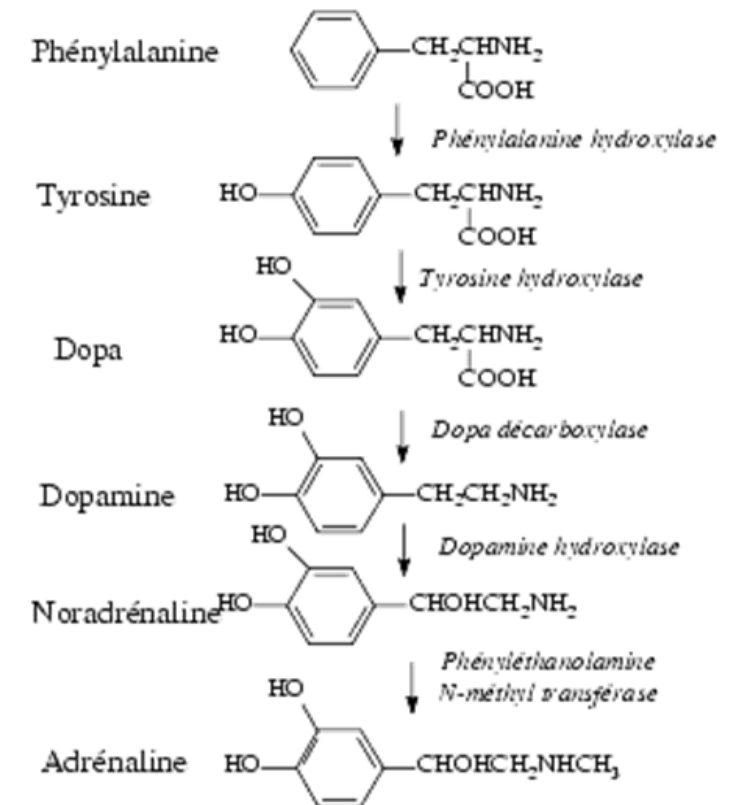
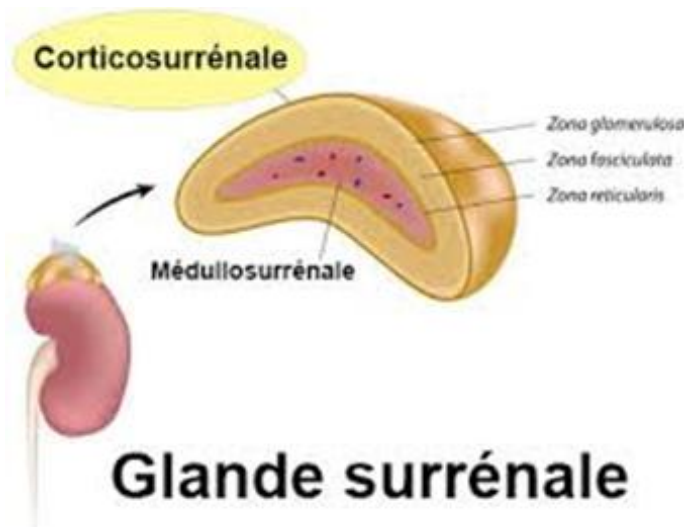
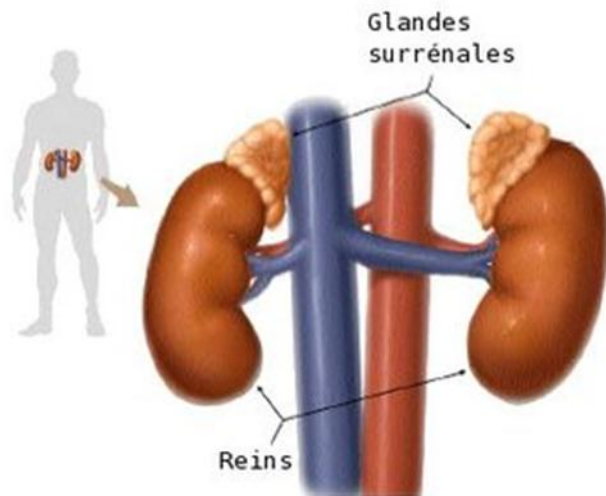
## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.3. La communication hormonale

a. La cellule endocrine : une cellule sécrétrice d'hormone

# Exemple de la production d'une hormone hydrosoluble

Exemple de l'adrénaline produite par la médullo-surrénale





# SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

## 2.3. La communication hormonale

### a. La cellule endocrine : une cellule sécrétrice d'hormone

# Cellule productrice d'Adrénaline

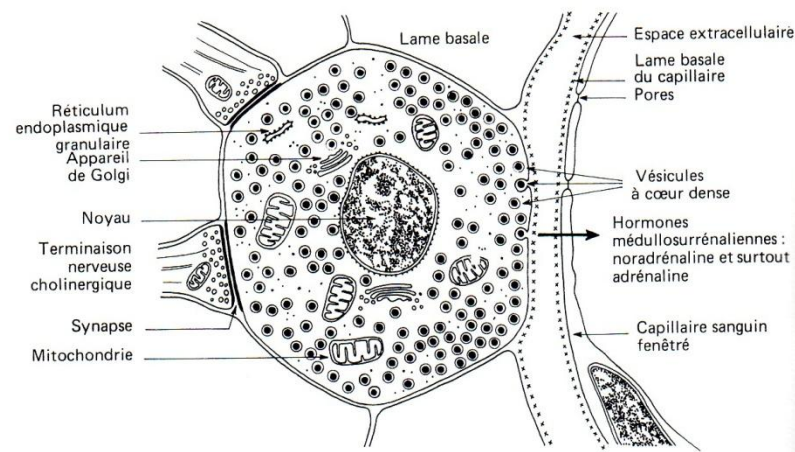
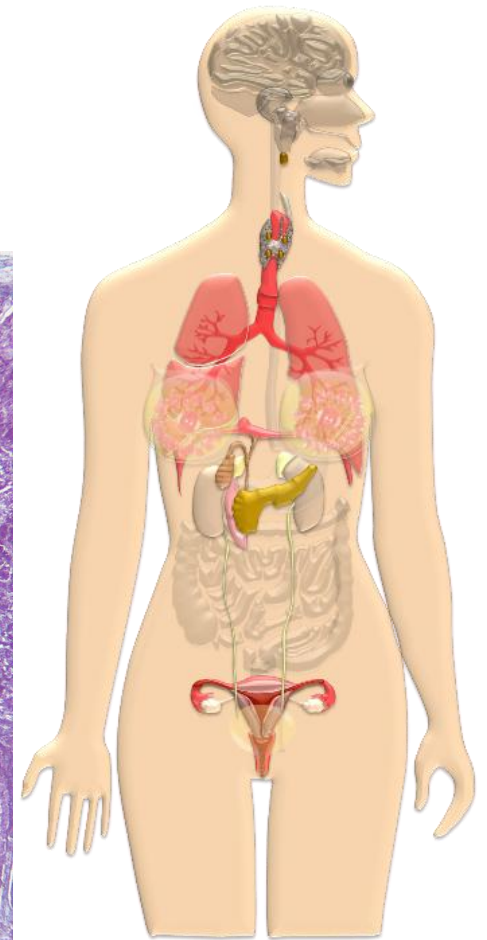
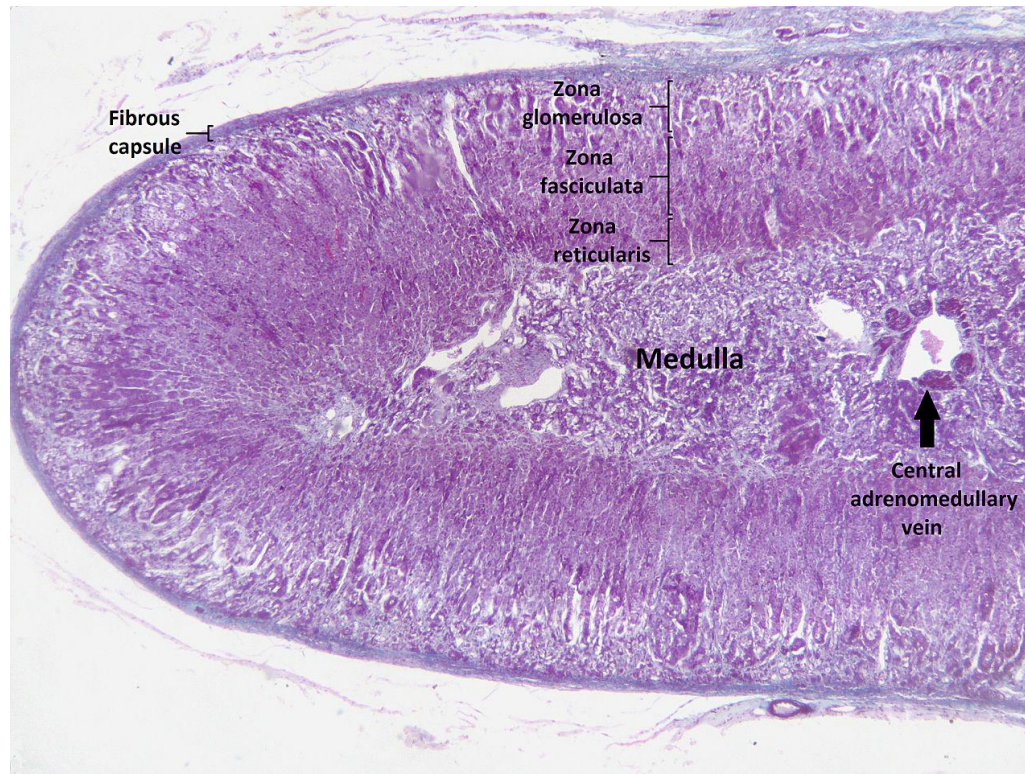


Fig. 9-10. Schéma de l'aspect ultrastructural d'une cellule chromaffine de la médullo-surrénale.

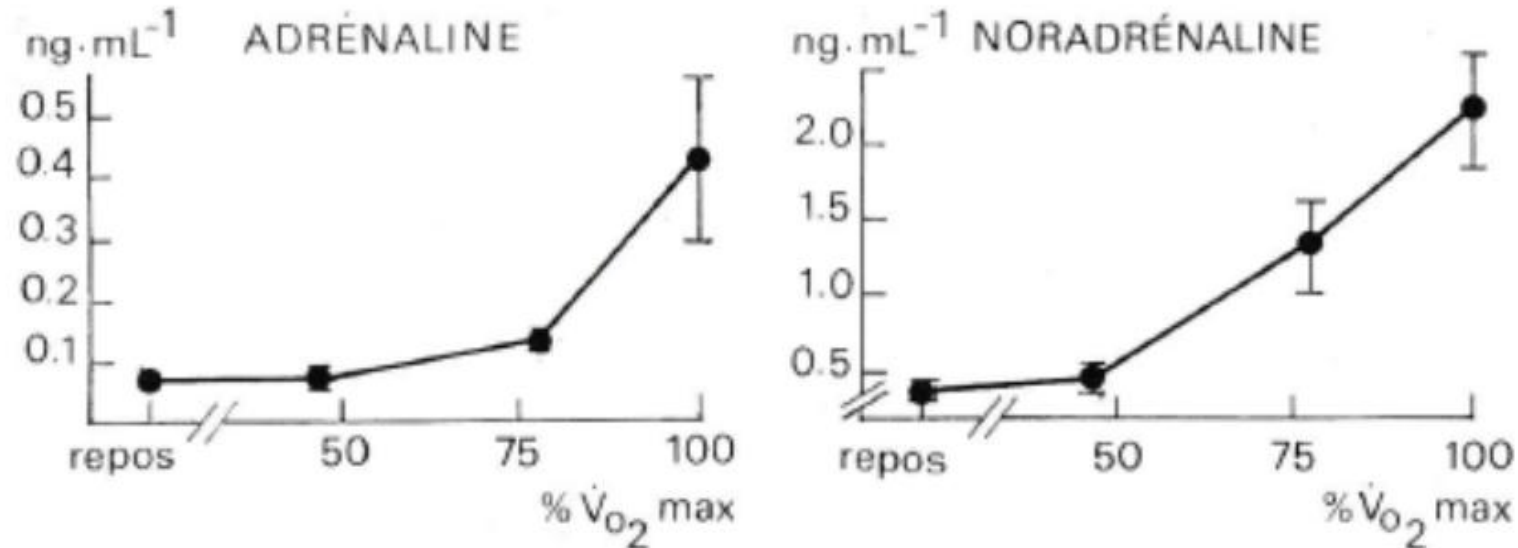


## 2.3. La communication hormonale

a. La cellule endocrine : une cellule sécrétrice d'hormone

# Rappel SV-I-1 : production d'adrénaline pendant l'exercice

Adrénaline : hormone de « stress »



**Fig. 76.** Concentrations plasmatiques moyennes des catécholamines. Moyennes et écarts-types pour 8 sujets au repos et lors d'exercices d'intensité croissante (modifié d'après Galbo et coll., *J. appl. Physiol.*, 1975, 58, 70-76).



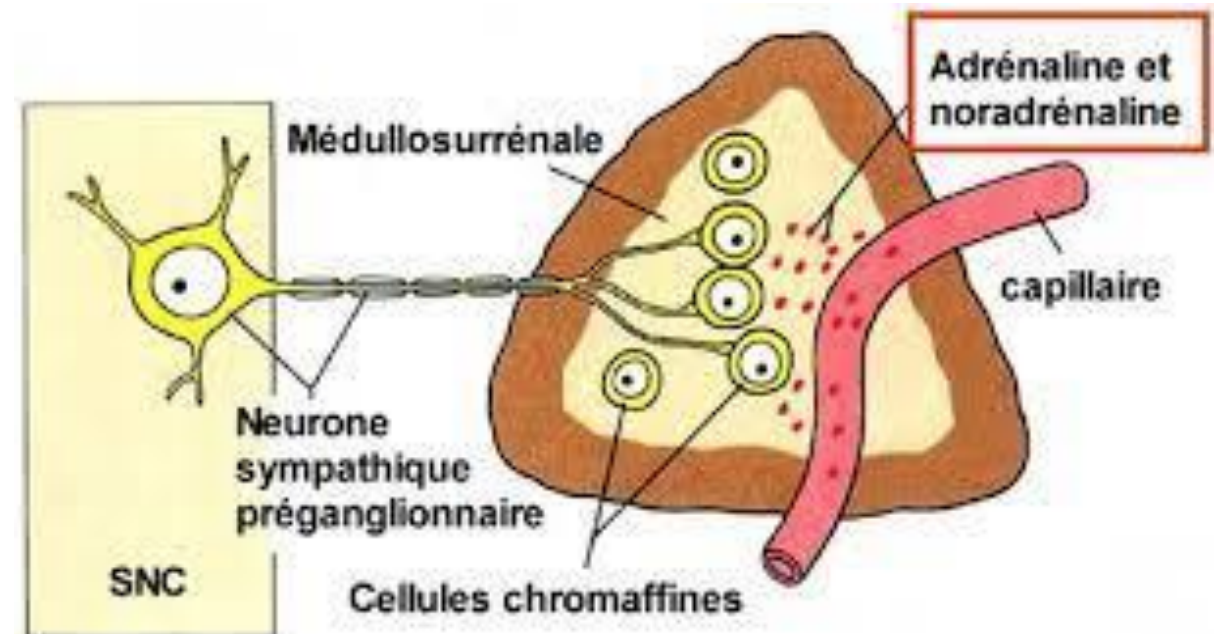
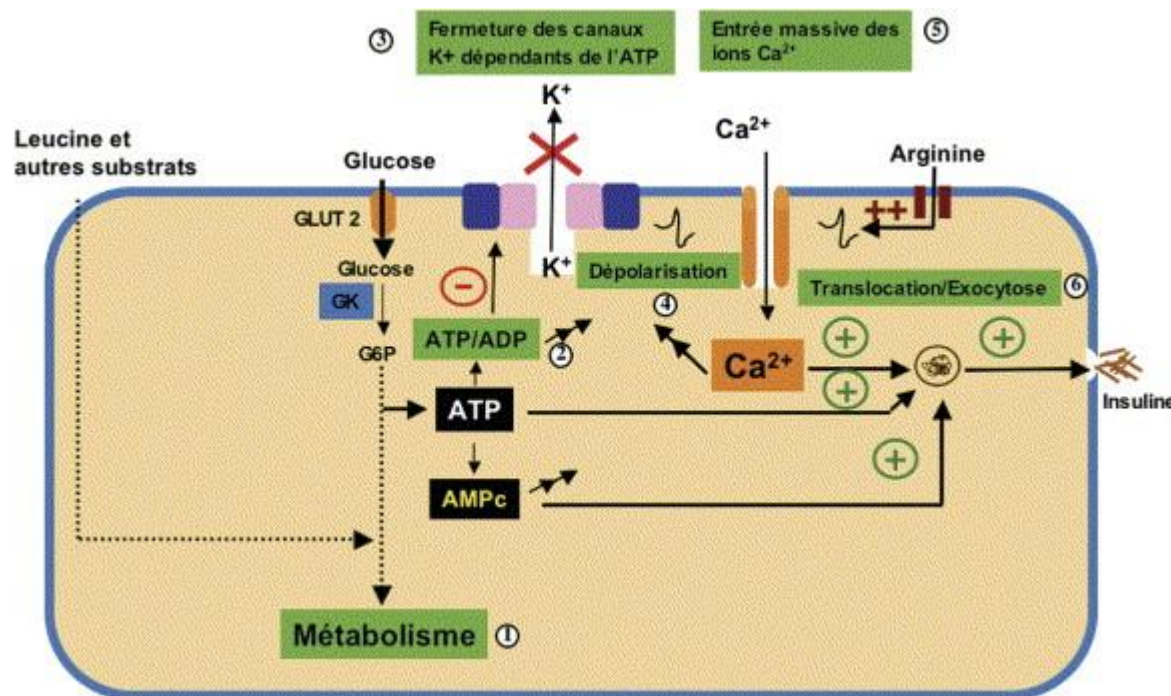
## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.3. La communication hormonale

a. La cellule endocrine : une cellule sécrétrice d'hormone

Liaison communication nerveuse / communication hormonale  
dans le cas de la médullosurrénale :

Insuline (pancréas) : liaison directe avec la concentration en glucose



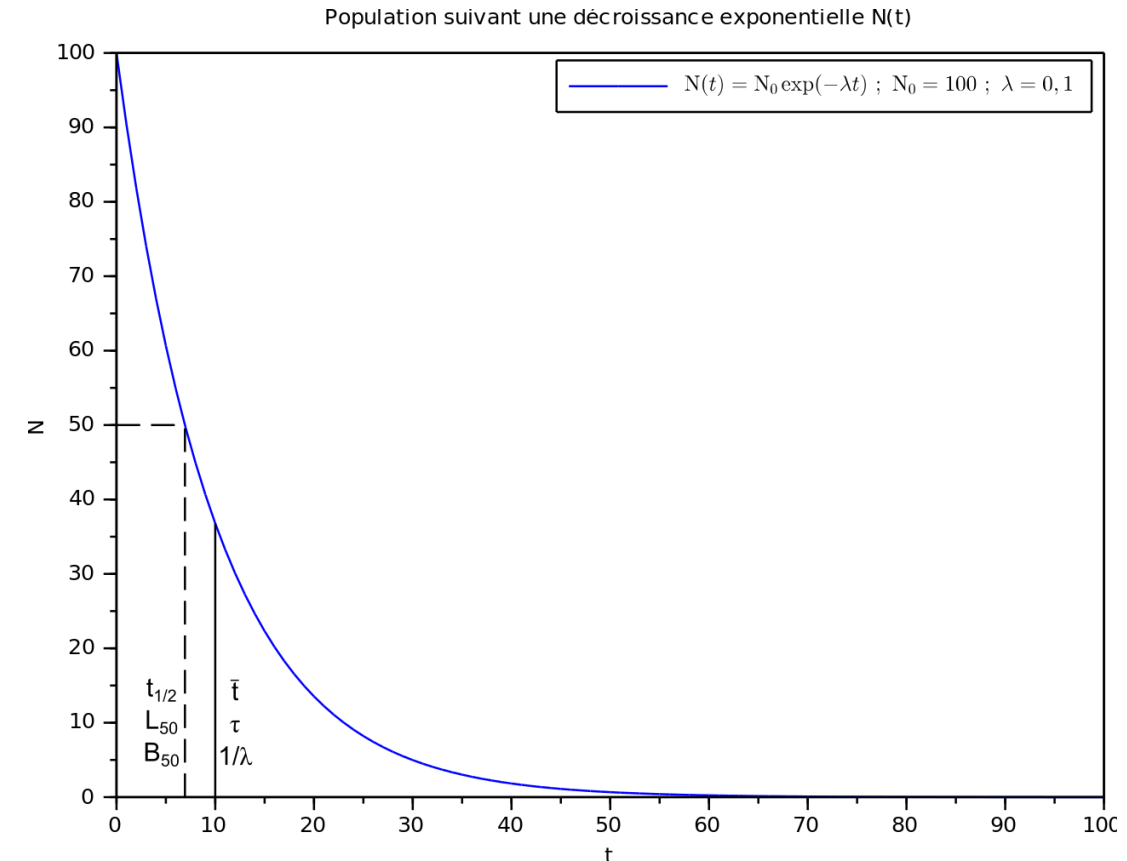
## b. Importance de la convection sanguine

Dilution dans le compartiment plasmique : des concentrations très faibles

Importance de la demi-vie :

Adrénaline : environ 2,5 minutes

Testostérone : 7,8 jours





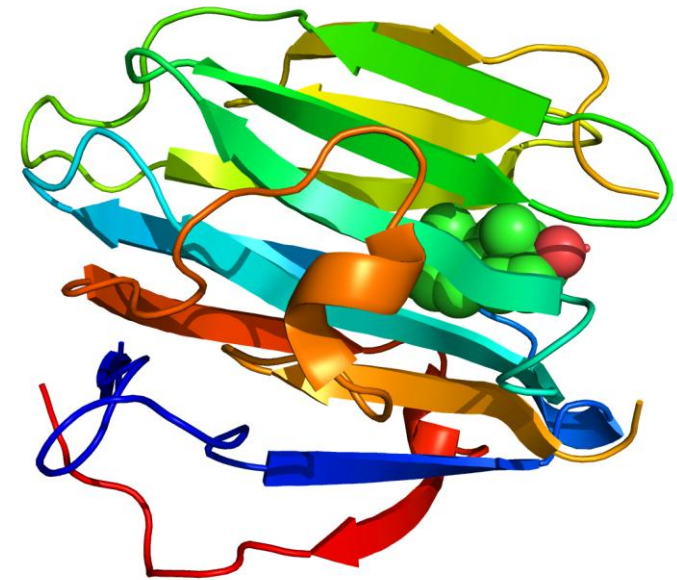
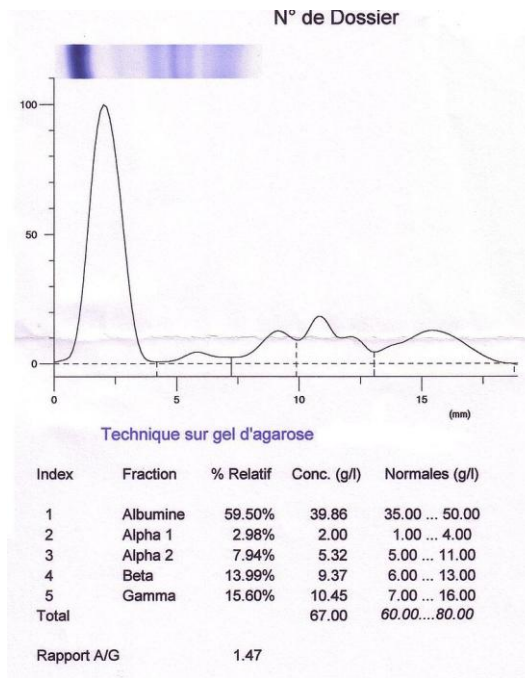
## 2.3. La communication hormonale

### b. Importance de la convection sanguine

Hormones stéroïdes : transport lié à des protéines = transporteurs plasmatiques

Non spécifique : globuline plasmatique

Spécifique : exemple de la Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) : spécifique à la testostérone et aux œstrogènes



## c. Dégradation des messagers : voir 2.5

Deux exemples à connaître :

Acétylcholine estérase

Rôle du foie et des reins

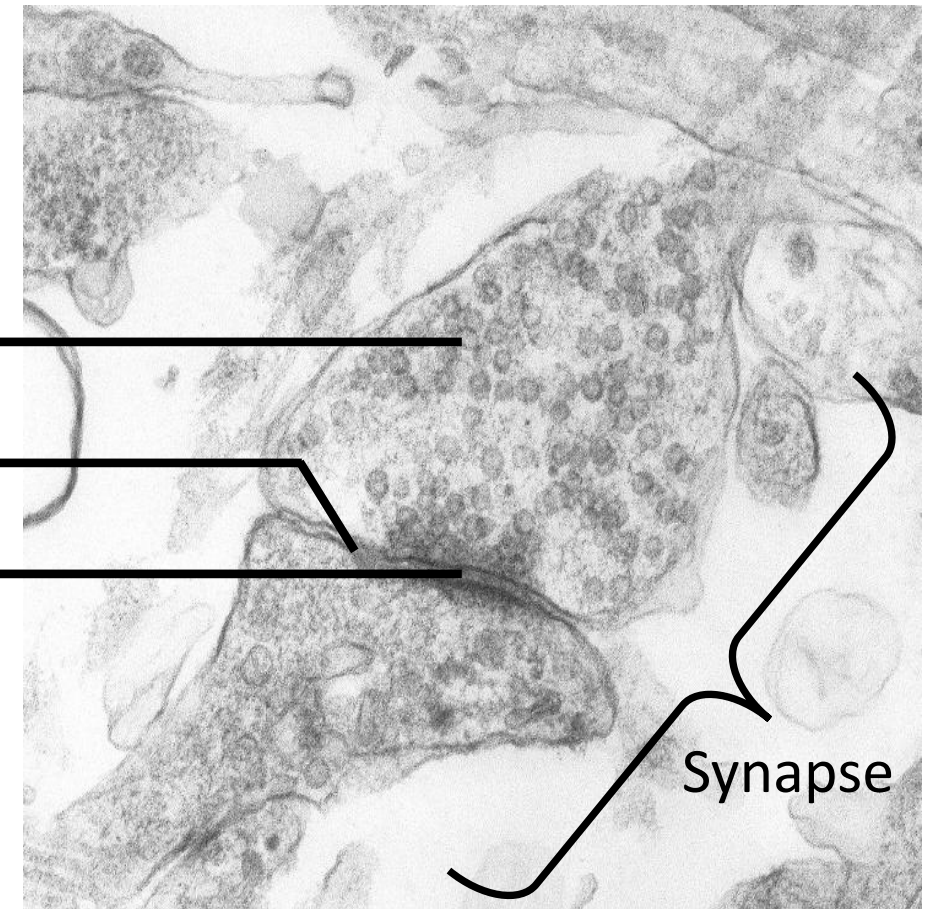
## 2.4. La transmission synaptique

### Organisation d'une synapse

Vésicules renfermant les neurotransmetteurs

Membrane post synaptique épaissie

Fente synaptique



SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires  
2.4. La transmission synaptique

Le cas de la synapse neuromusculaire ou plaque motrice

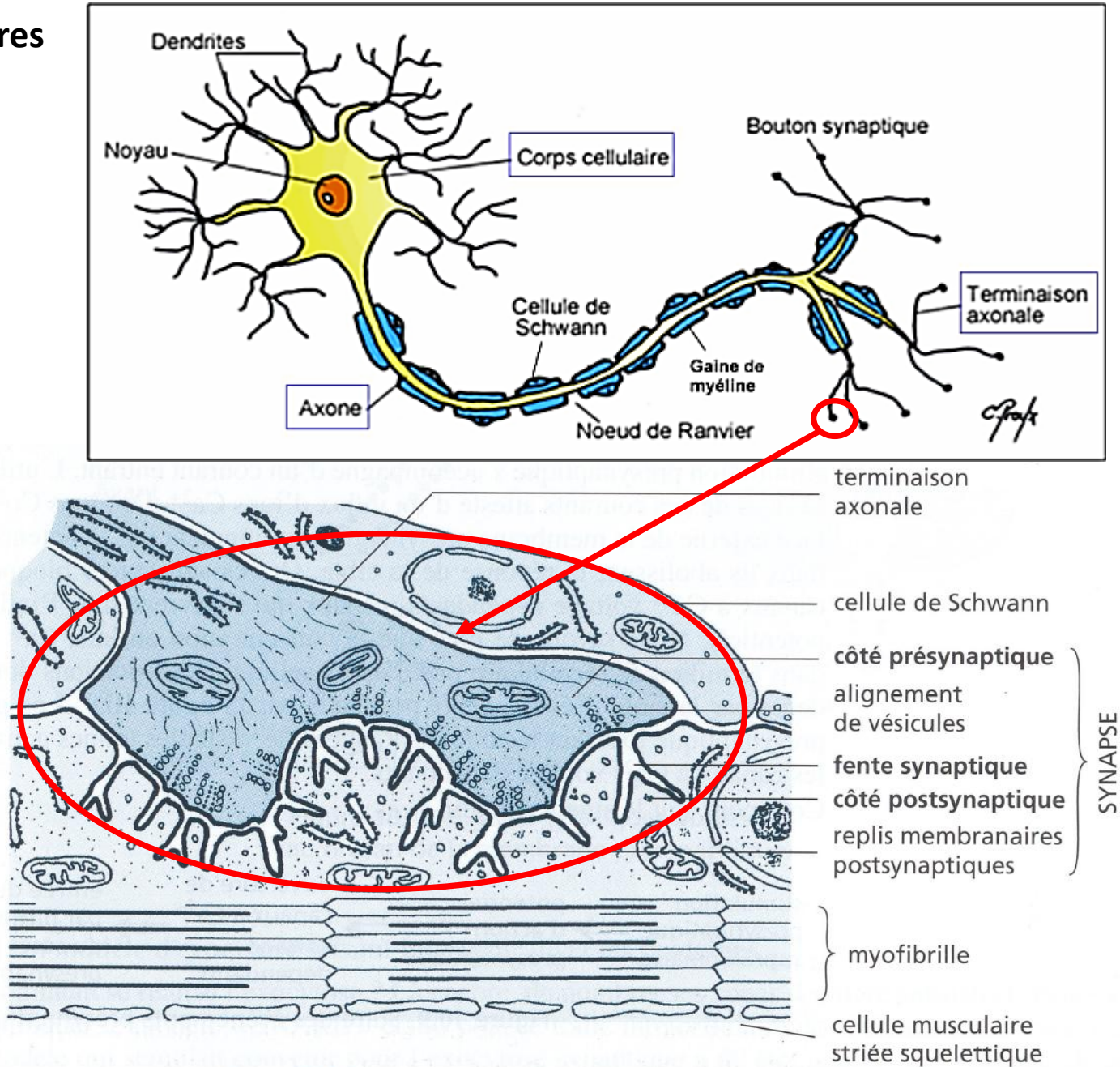
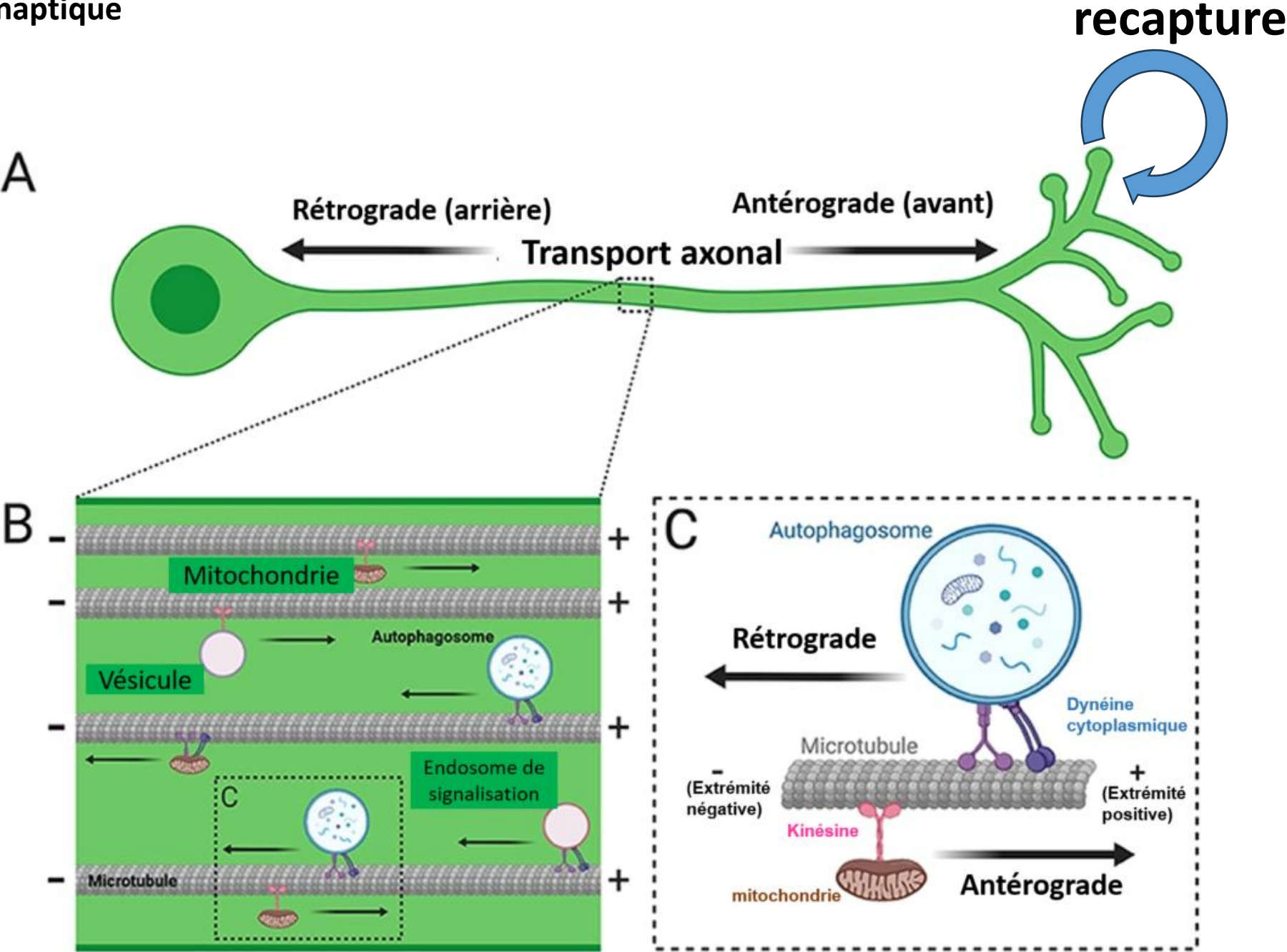


Figure 10.8 Organisation d’une synapse neuromusculaire.

En gras, les trois composants de toute synapse chimique.



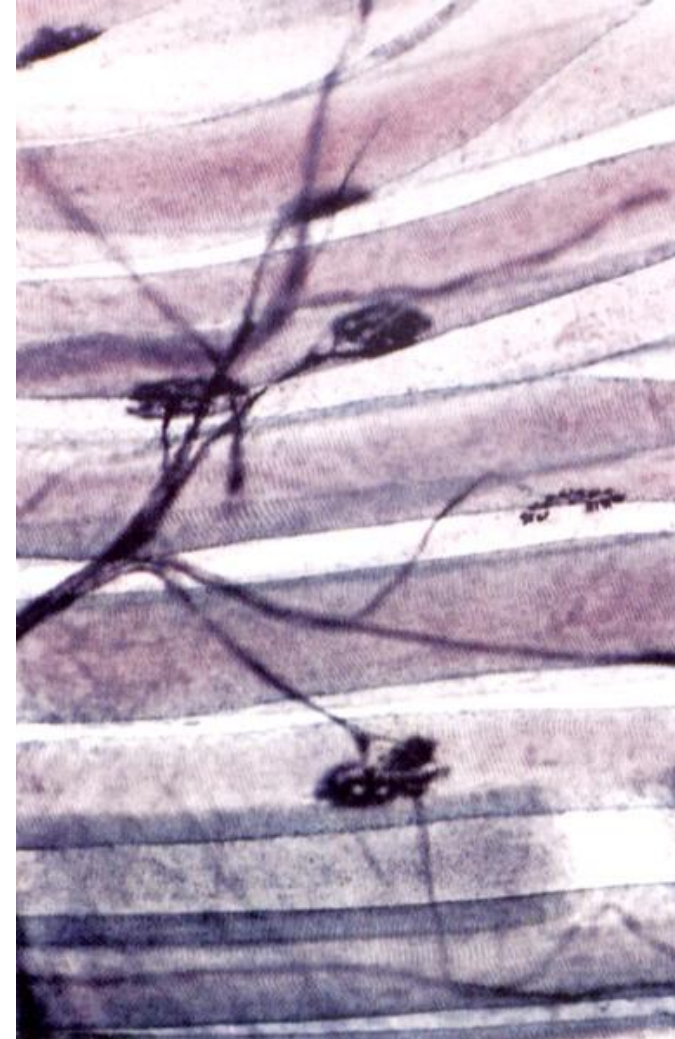
2.4. La transmission synaptique



## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.4. La transmission synaptique

Synapse neuro-musculaire : lien  
SV-H-3 Muscles



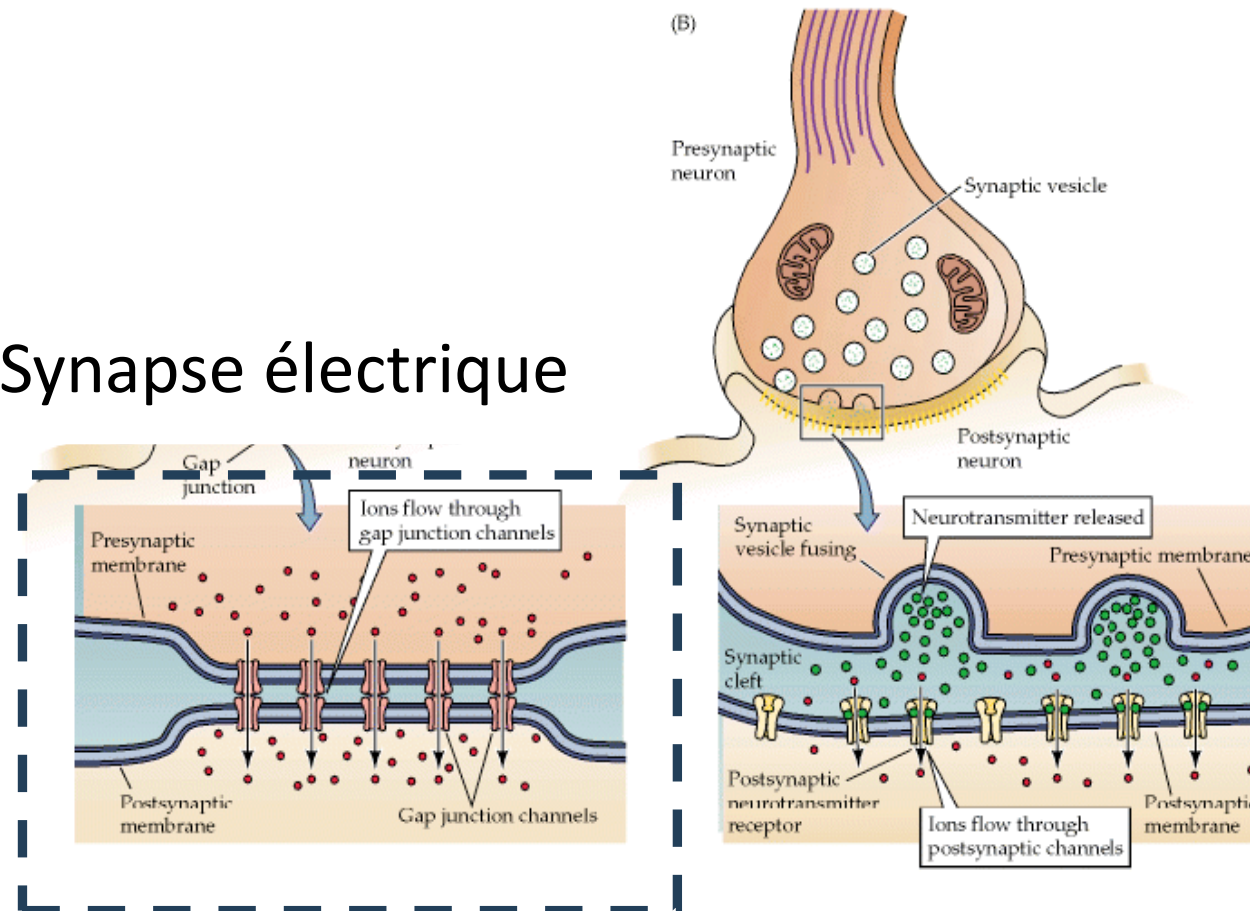
# Synapses chimiques, synapses électriques.

Deux types de synapses :

Synapse chimique

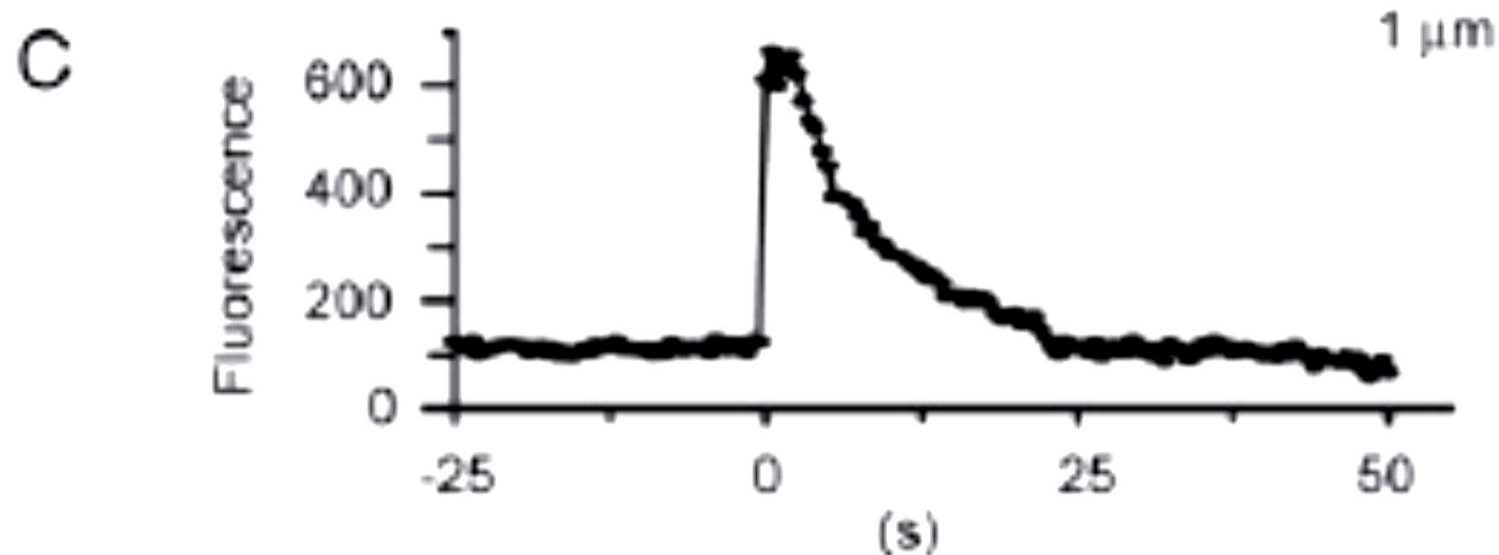
Synapse électrique

Exemple des  
cardiomyocytes



## Exocytose **calcium dépendante**

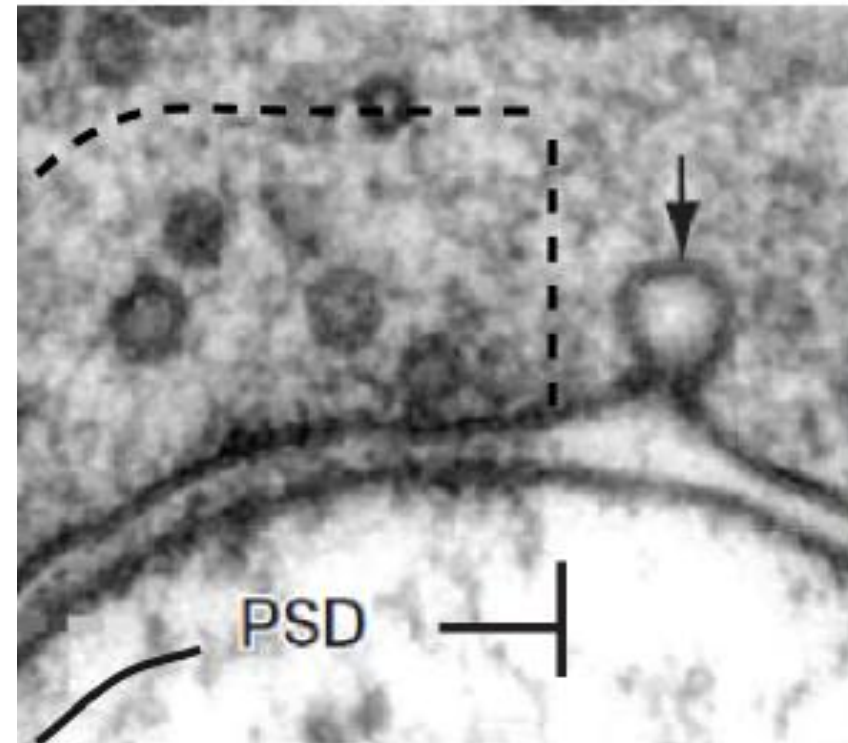
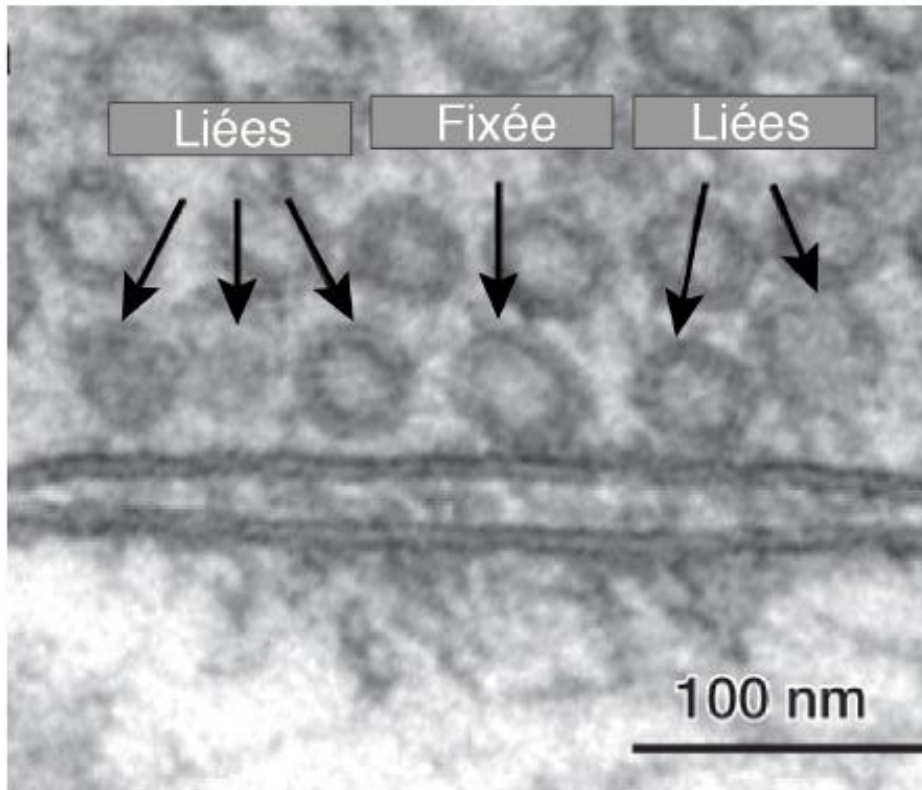
Utilisation d'**Aequorine** : augmentation fluorescence (bleue) lors de l'arrivée d'un potentiel d'action





2.4. La transmission synaptique

Arrivée d'un potentiel d'action → influx de calcium → libération d'une quantité fixe d'acétylcholine



# Un modèle d'exocytose

Le calcium permet l'exocytose (rappel sup) :

Nombreuses protéines :

Notamment SNAP / SNARE

Synaptotagmine sensible au  $\text{Ca}^{2+}$

Mais aussi :

Energie (hydrolyse ATP)

Cytosquelette

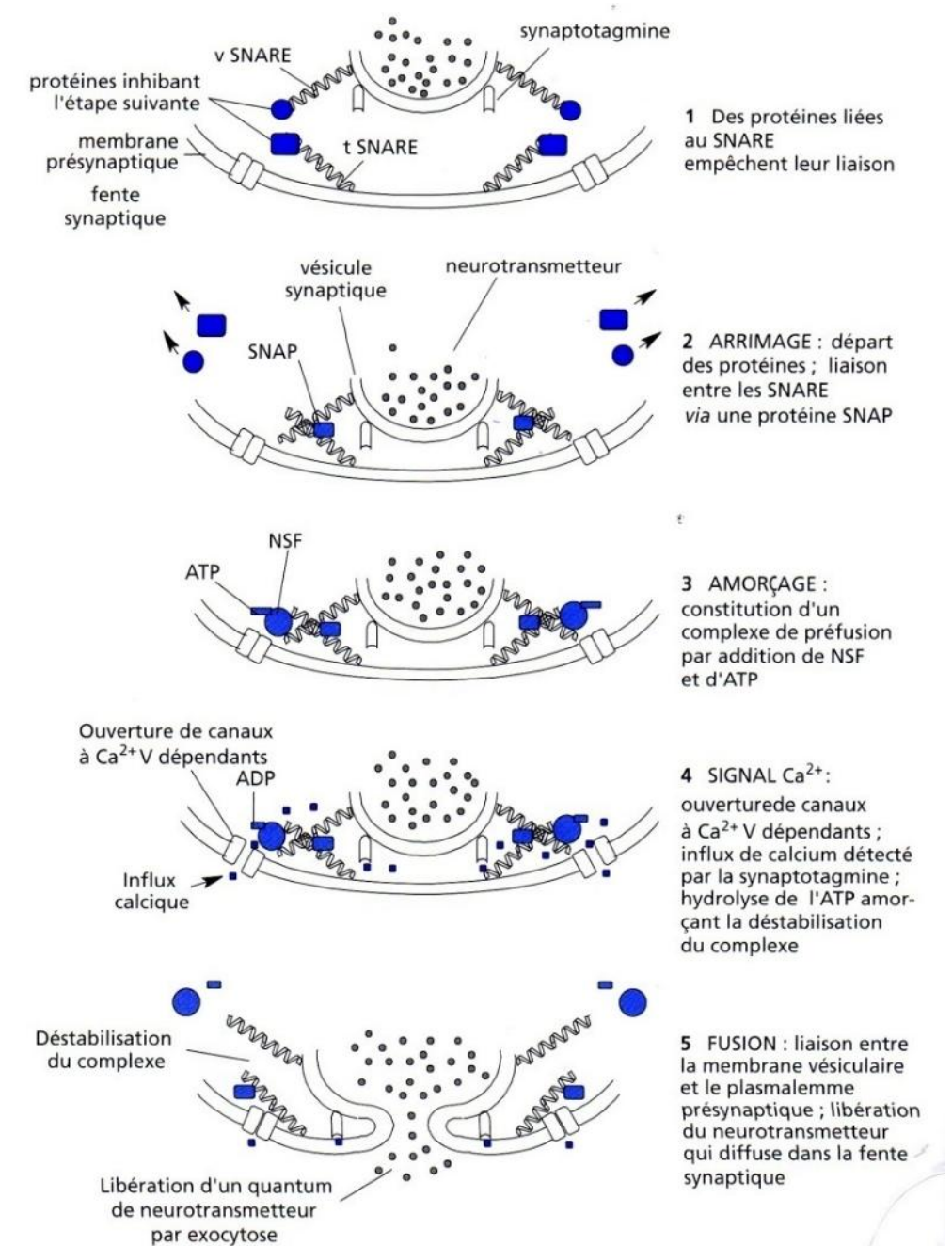


Figure 10.11 Étapes conduisant du recrutement des vésicules à leur exocytose.

Un potentiel = une libération d'acétylcholine brève

Une synapse : environ 300 000 vésicules

Une vésicule contient environ 1000 molécules d'acétylcholine

Un potentiel arrivant à la synapse : environ 300 vésicules libérées (1 pour mille)

Fréquence maximale des potentiels d'action : 100 Hertz soit 100 potentiels d'action par seconde

1 molécule d'acétylcholine a une durée de vie  $< 1/100 \text{ s} = 1 \text{ ms}$

- BCPST PPSE p 285- 287



Rappel de ce que l'on sait sur l'acétylcholine et son récepteur

Fente synaptique : 20 à 30 nm donc message paracrine

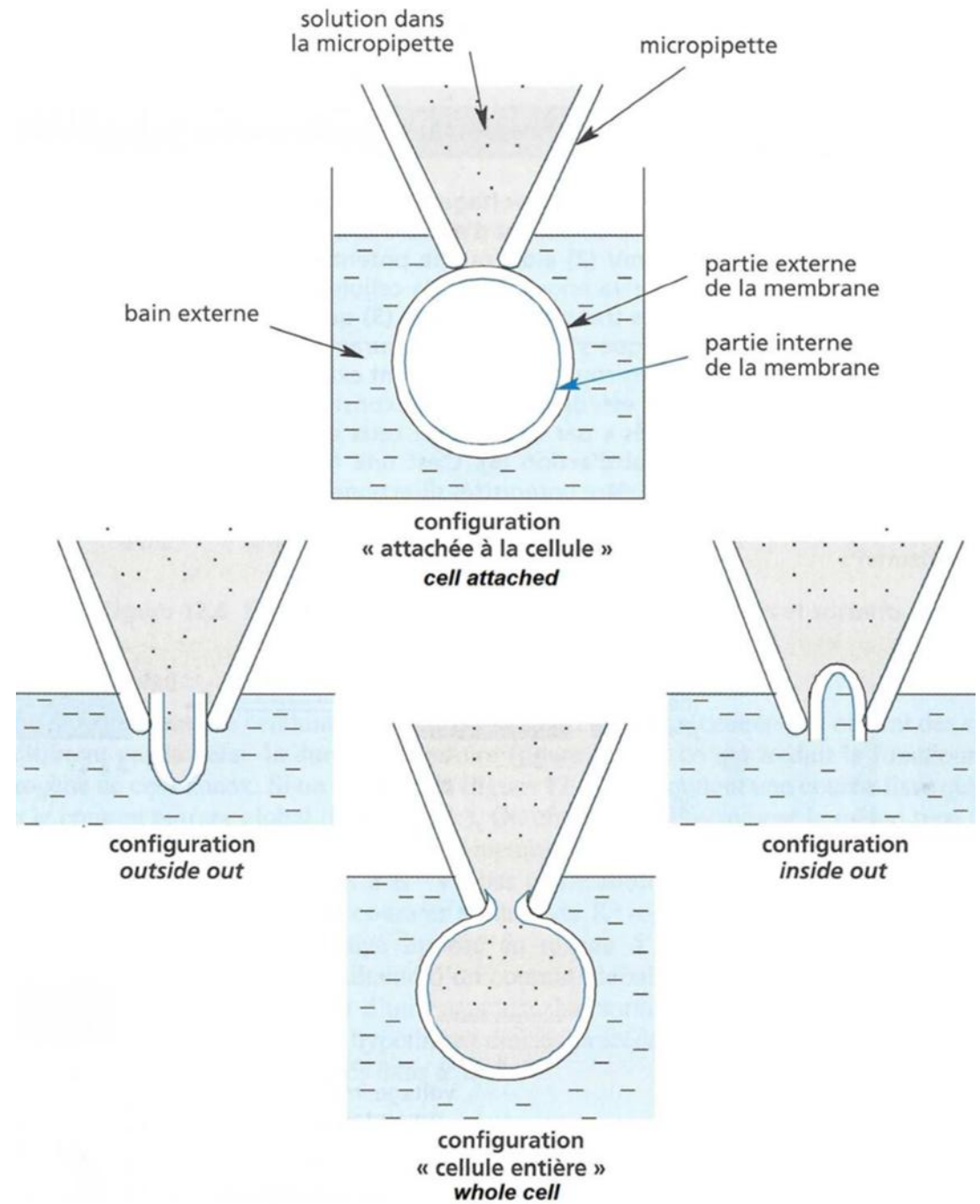
Fixation **de l'acétylcholine** sur un **récepteur nicotinique**

**Nicotine = molécule qui active aussi le canal = molécule agoniste,**

Analyse par technique biochimique classique : protéine transmembranaire formé de plusieurs sous-unités (2 sous unités  $\alpha$  puis une  $\beta$  une  $\delta$  une  $\gamma$ )

## 2.4. La transmission synaptique

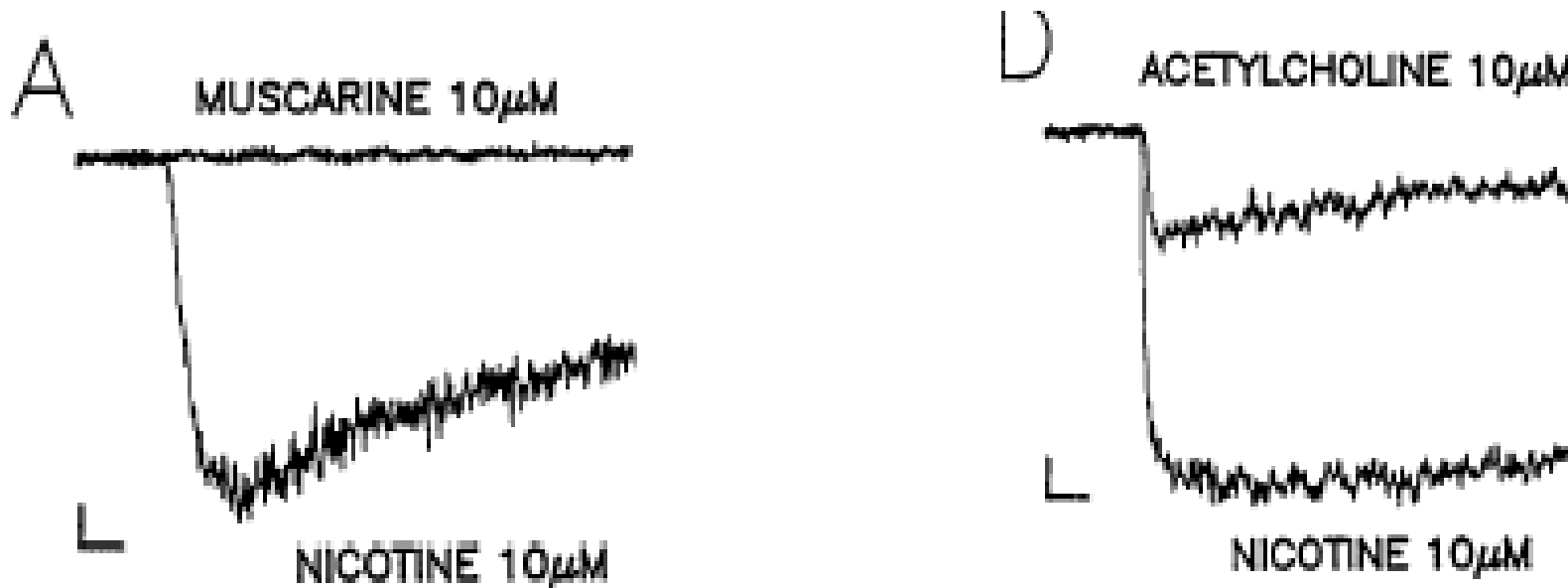
- Rappel patch clamp



# Etude par patch clamp : un canal **ligand dépendant** ou chimio-dépendant

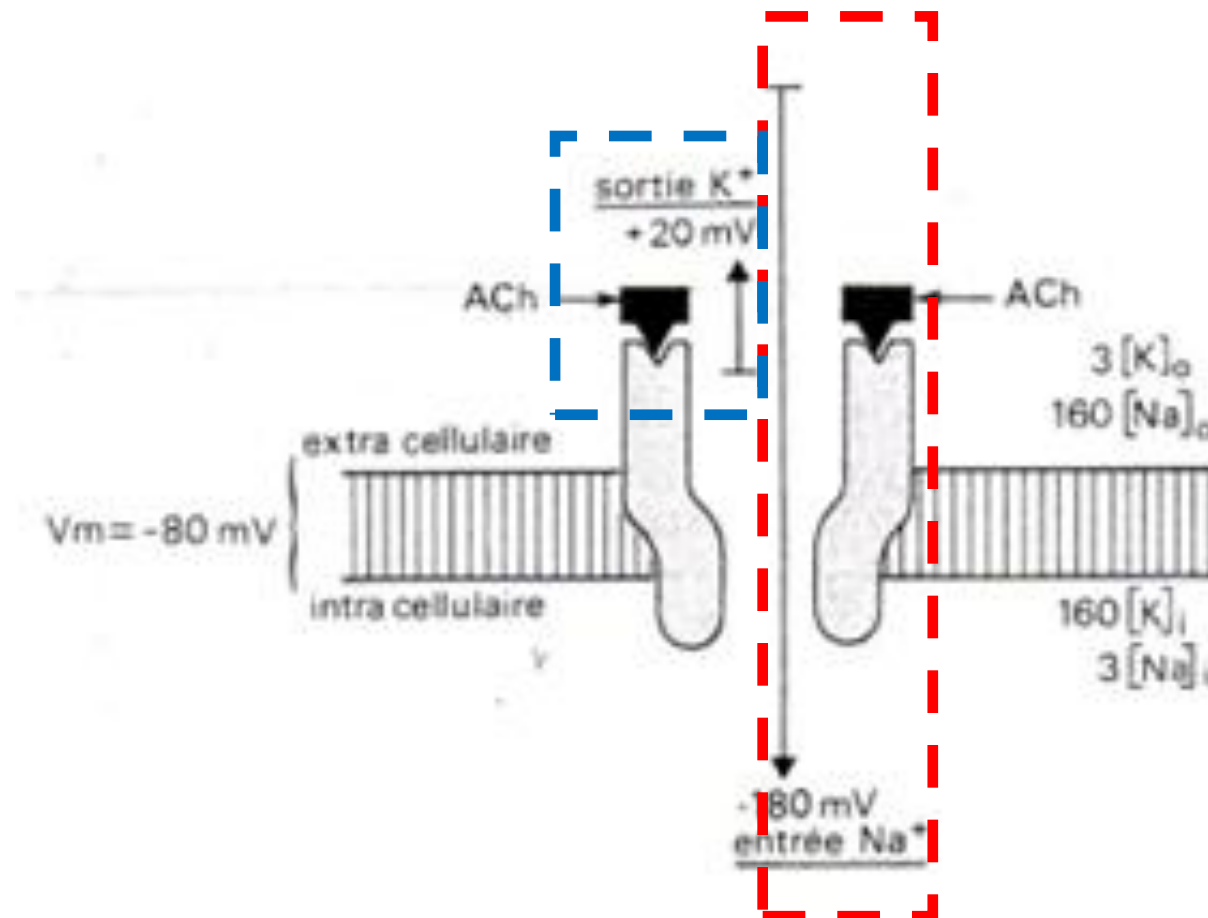
S'ouvre en présence d'acétylcholine ou de nicotine mais pas de muscarine : **spécificité** (complémentarité protéine / ligand)

Axe vertical : 25 pA



# Canal ouvert :

Entrée de sodium = dépolarisation (qq mV) : potentiel post synpatique



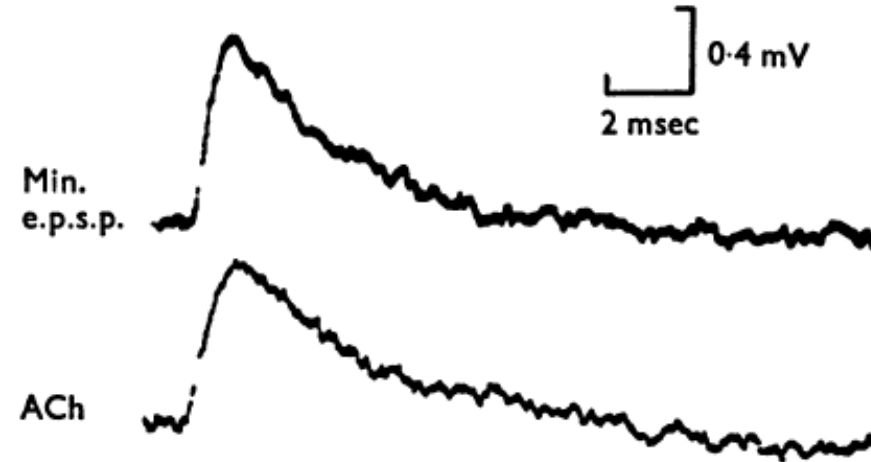


## 2.4. La transmission synaptique

Conséquence de l'ouverture : une petite **dépolarisation post synaptique = PPS**, réponse de la cellule musculaire à la libération d'acétylcholine

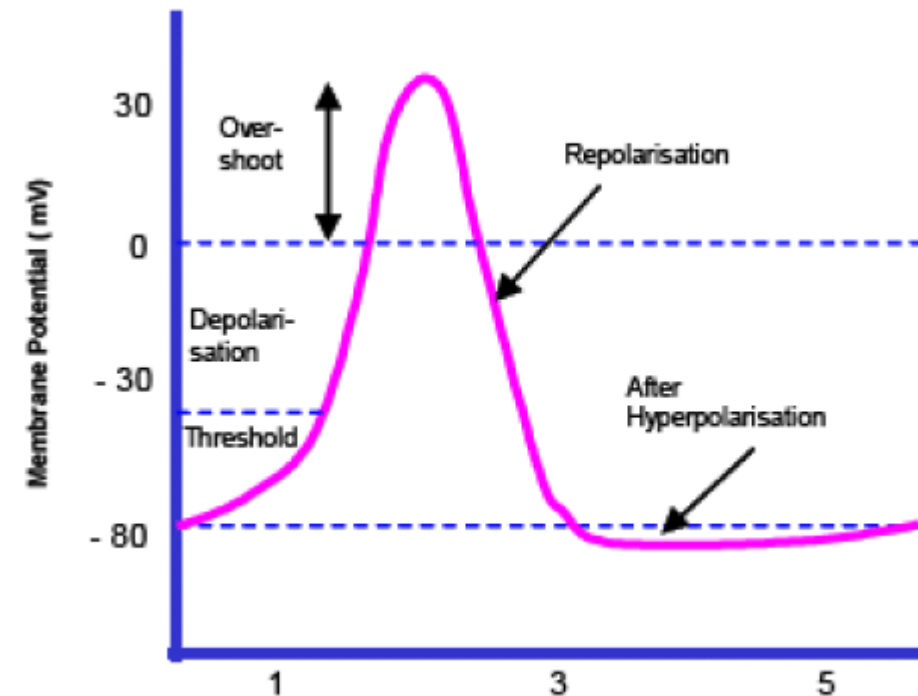
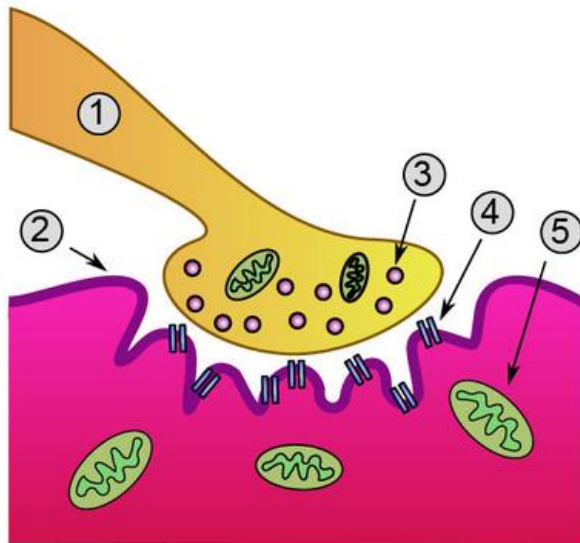
Enregistrement sur la membrane post synaptique

Ajout d'acétylcholine

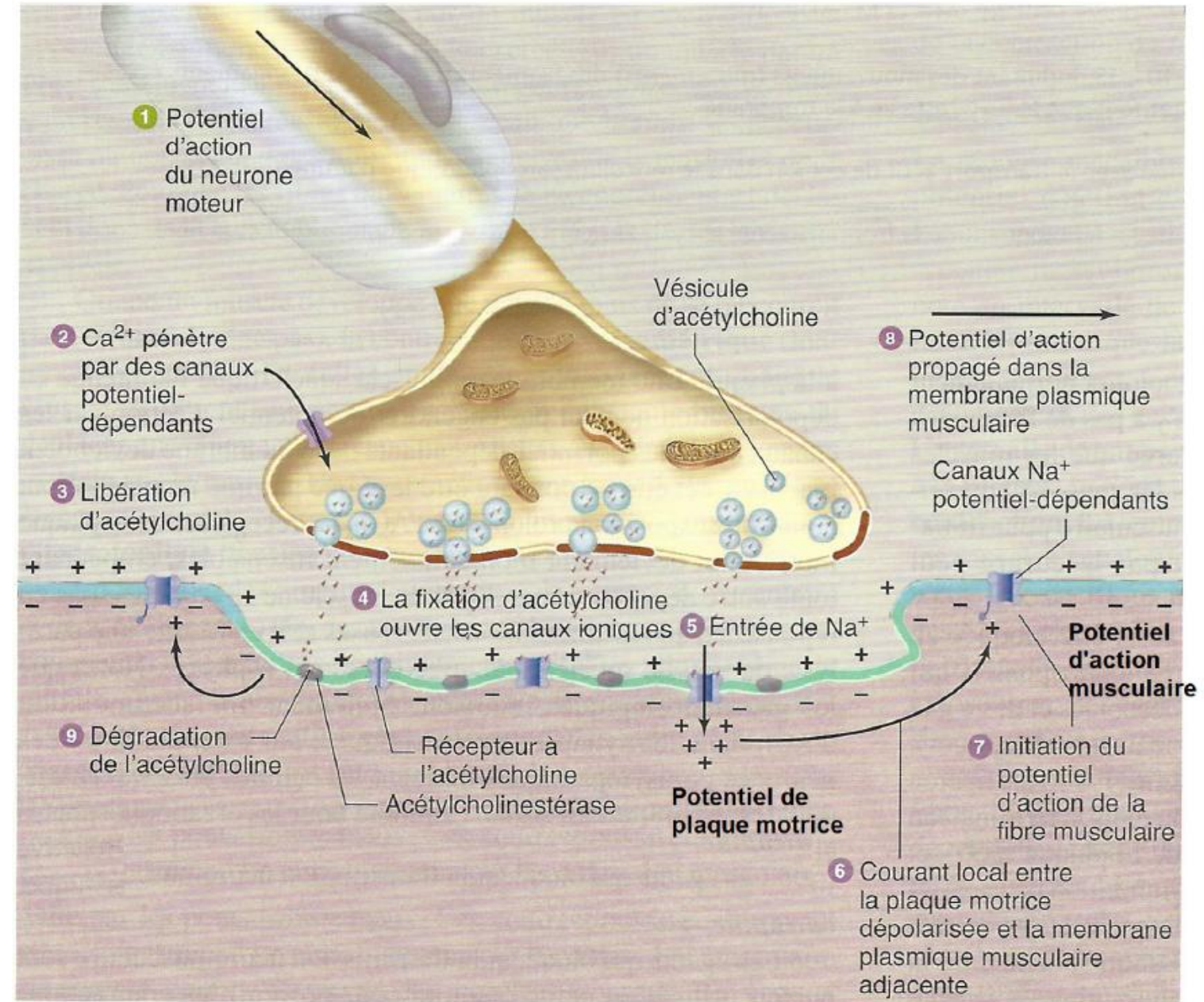


## 2.4. La transmission synaptique

Cas du récepteur à l'acétylcholine : dépolarisation par entrée de sodium = potentiel post-synaptique excitateur ou potentiel de plaque motrice. Dans le cas du muscle ce potentiel provoque le potentiel d'action du muscle : lien SV-H-3



• P 287



## 2.5. L'importance de la dégradation des messagers

### a. Notion de demie vie

Hormone et messagers paracrine : codage en concentration.

2 points / quantité de messagers :

1.- Quantité libérée et dilution

2.- Elimination

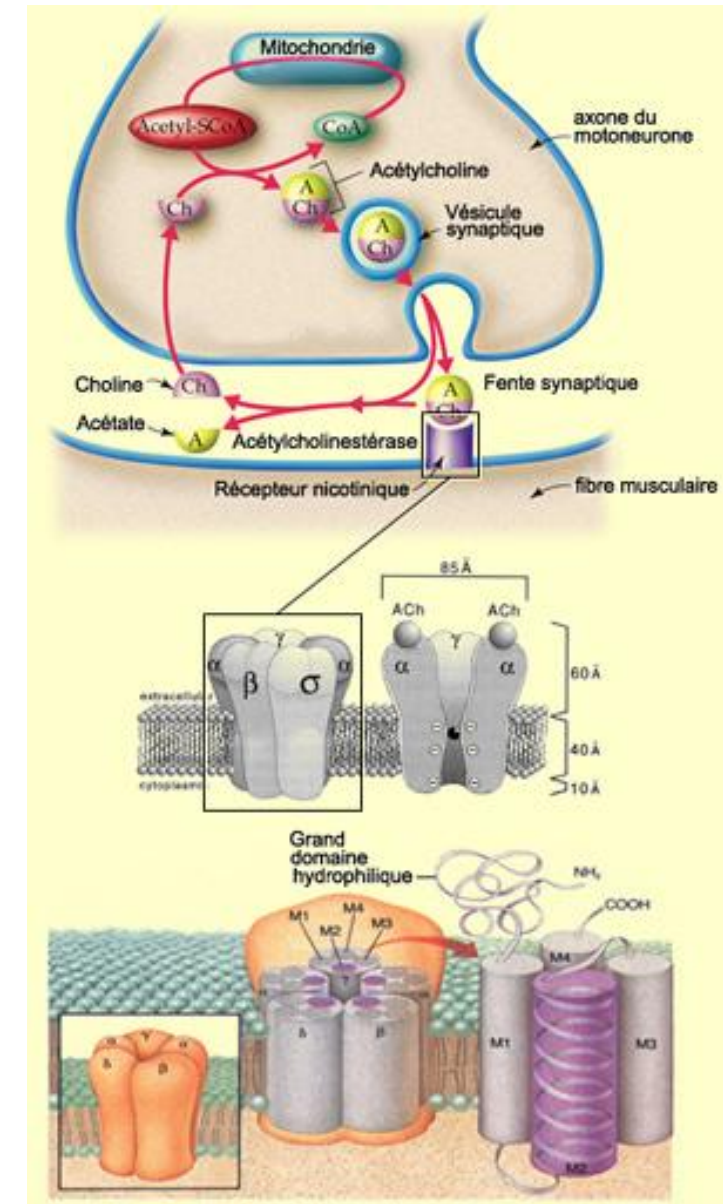


## SV-I-2 Communications intercellulaires chez les Métazoaires

### 2.5. L'importance de la dégradation des messagers

#### a. Notion de demie vie

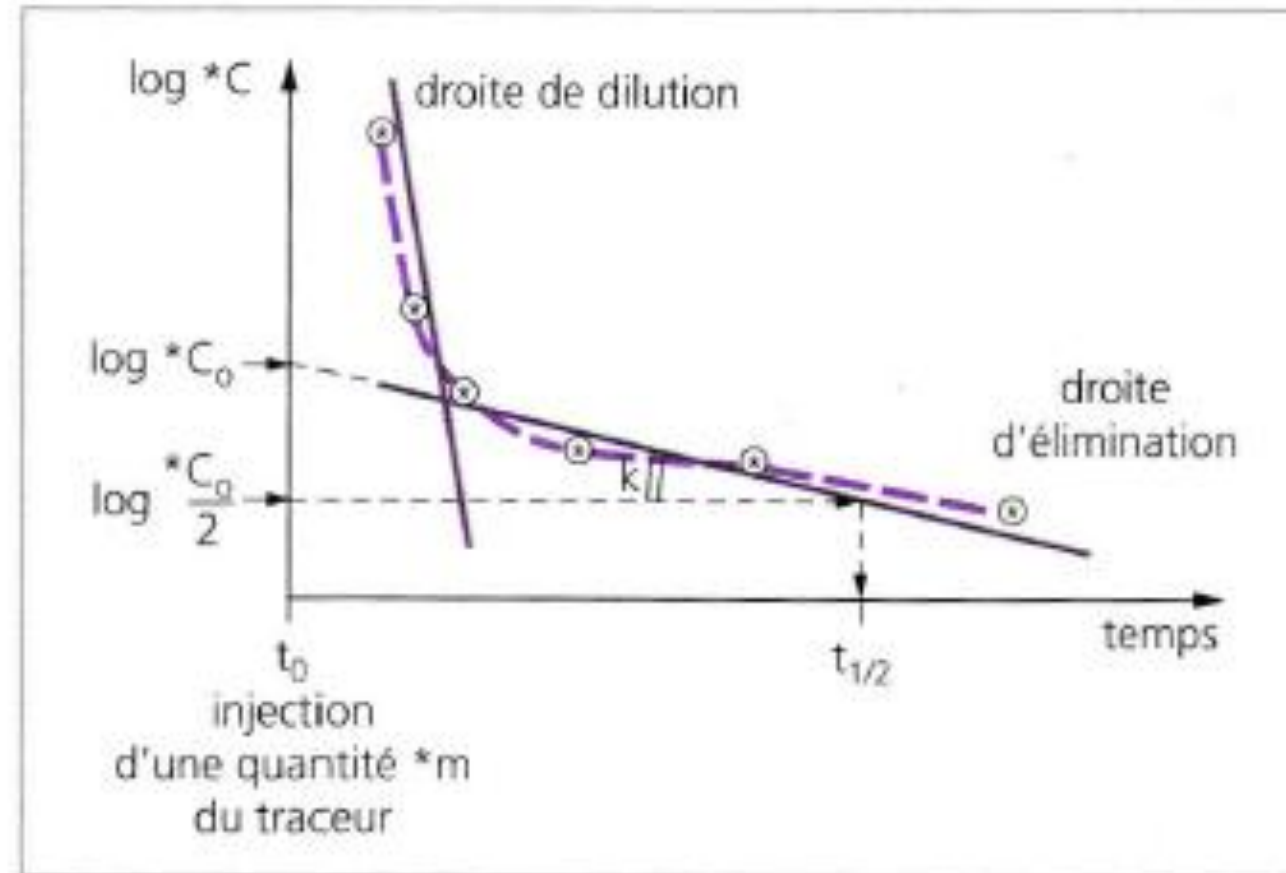
Demi-vie **très courte** de l'acétylcholine : 1 ou 2 ms, l'acétylcholinestérase étant capable d'hydrolyser 4000 molécules d'ACH par site et par seconde



## 2.5. L'importance de la dégradation des messagers

### a. Notion de demie vie

## Dilution / élimination : exemple d'une hormone



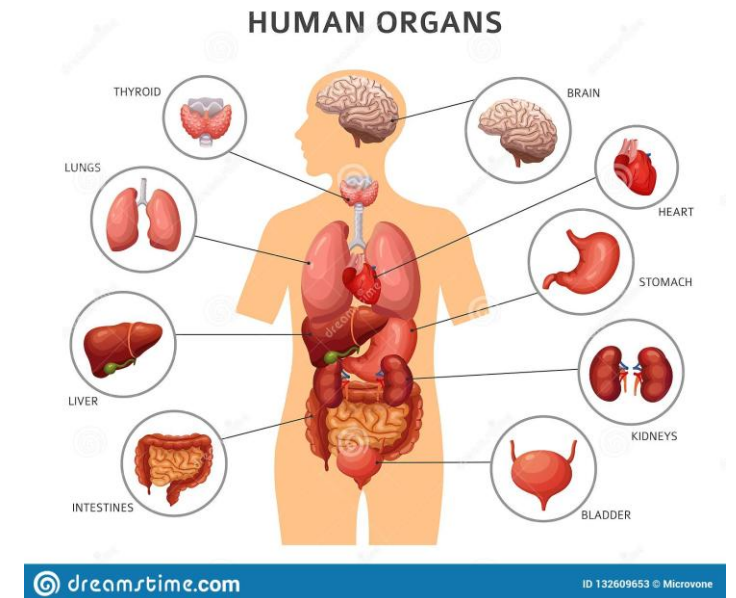
**Fig. 3.9.** Courbe de dilution plasmatique d'un traceur hormonal au cours du temps.

## b. Différentes modalités d'élimination des hormones

Via le rein et élimination par les urines

Via la dégradation par le foie

Remarque : différence génotypique : médecine du futur prenant en compte l'élimination

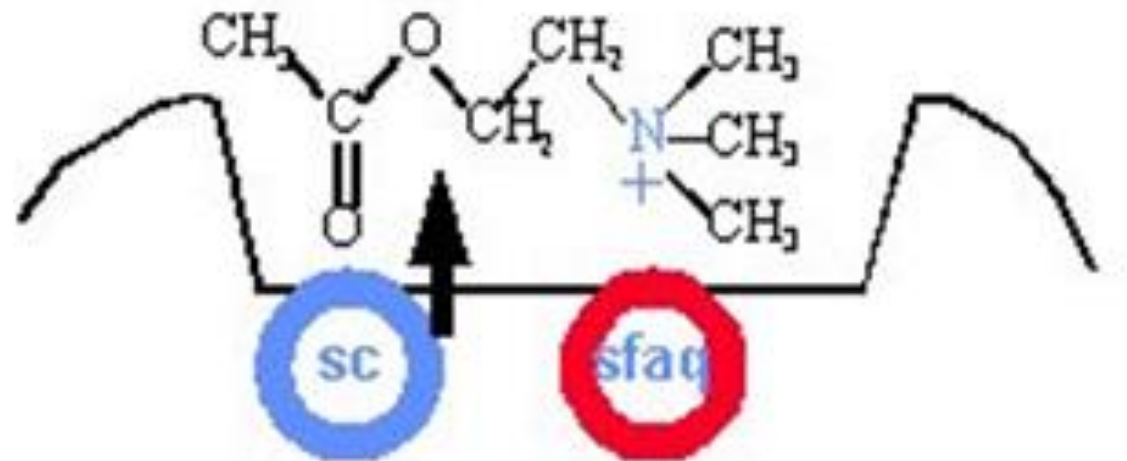
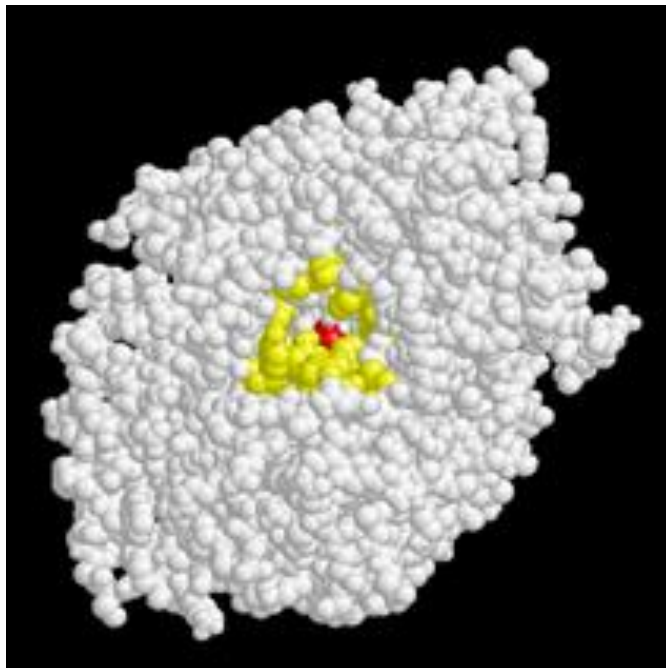


## 2.5. L'importance de la dégradation des messagers

b. Différentes modalités d'élimination des hormones

# Exemple de l'acétylcholine

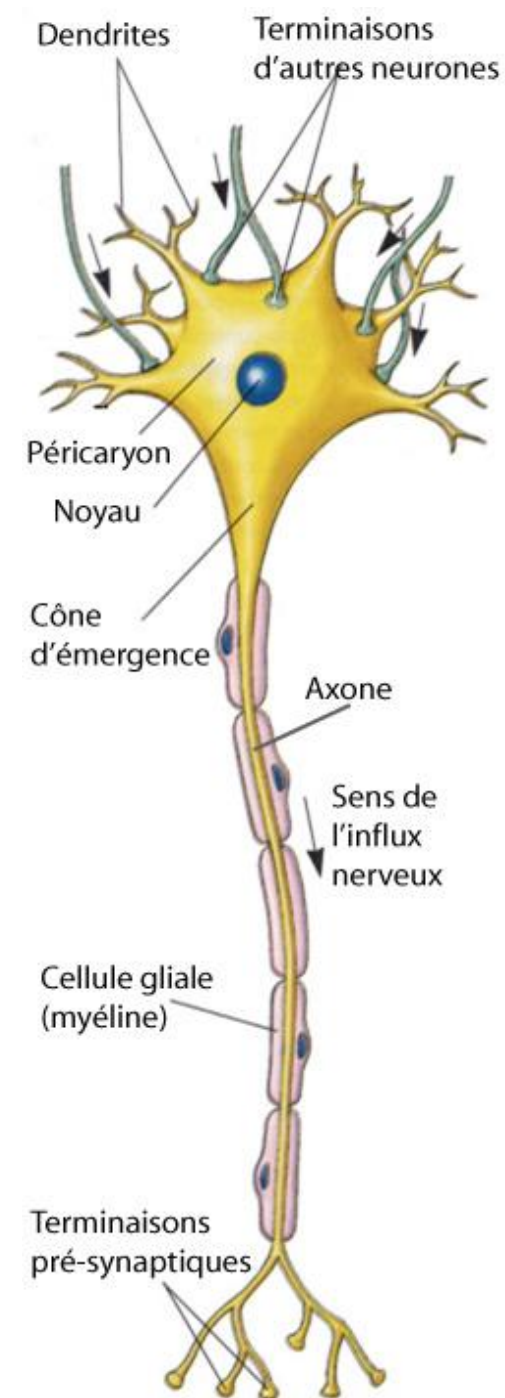
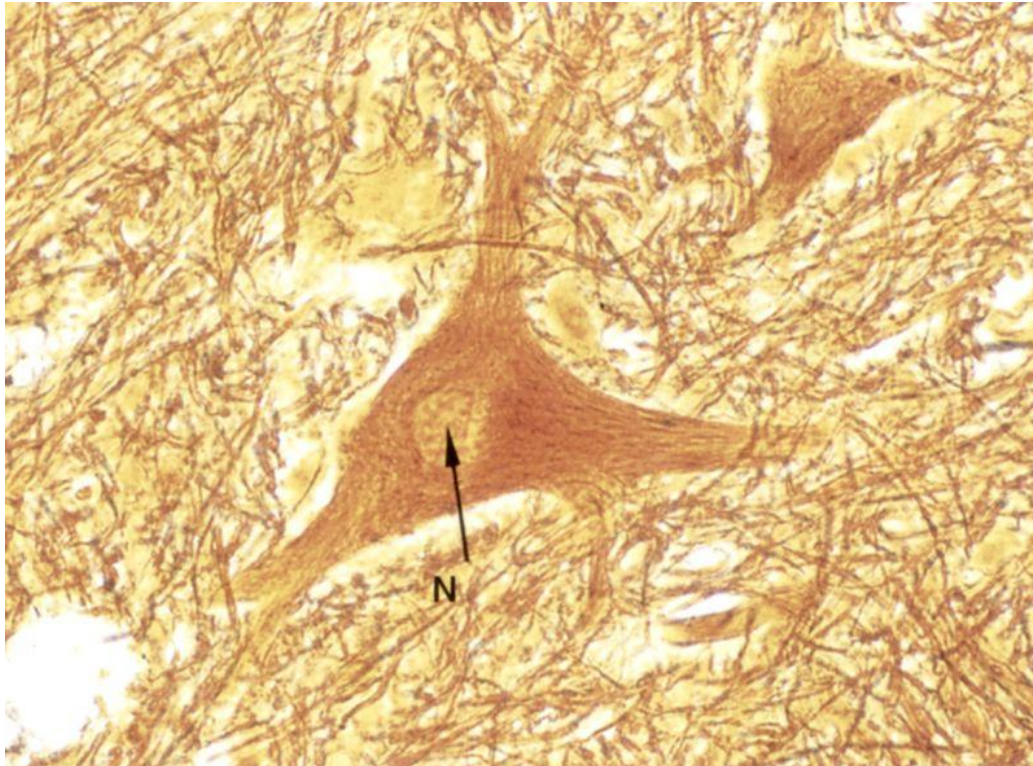
Messenger paracrine : dégradation dans la fente synaptique par l'acétylcholine estérase, une enzyme de dégradation





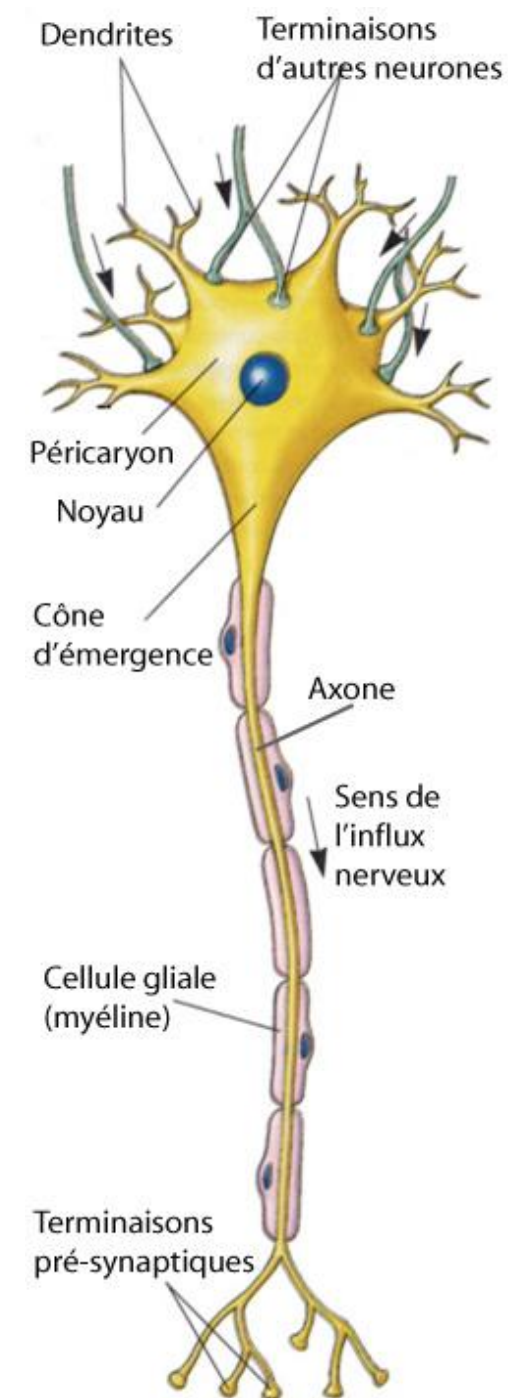
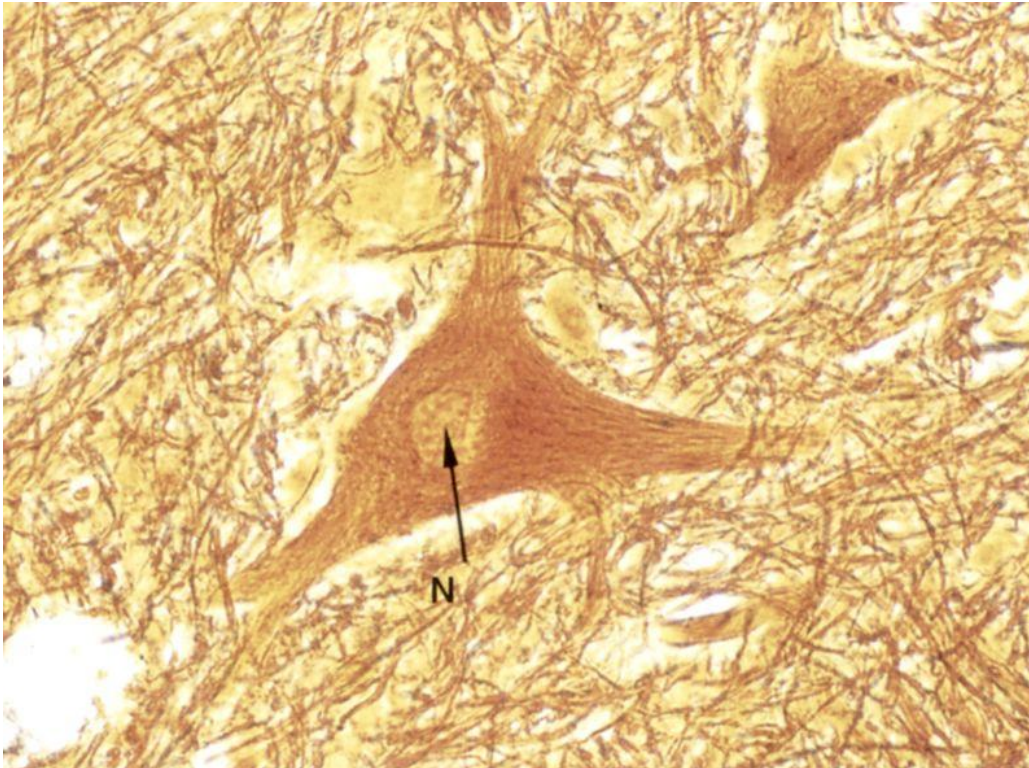
## 2.6. Le potentiel d'action du neurone

Le neurone : une cellule différenciée



# Structure et fonction particulières

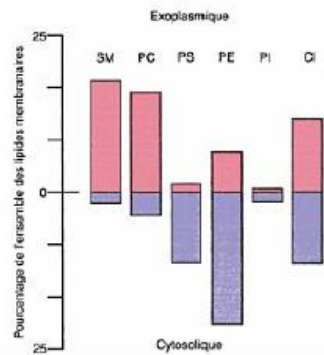
Le neurone : une cellule différenciée



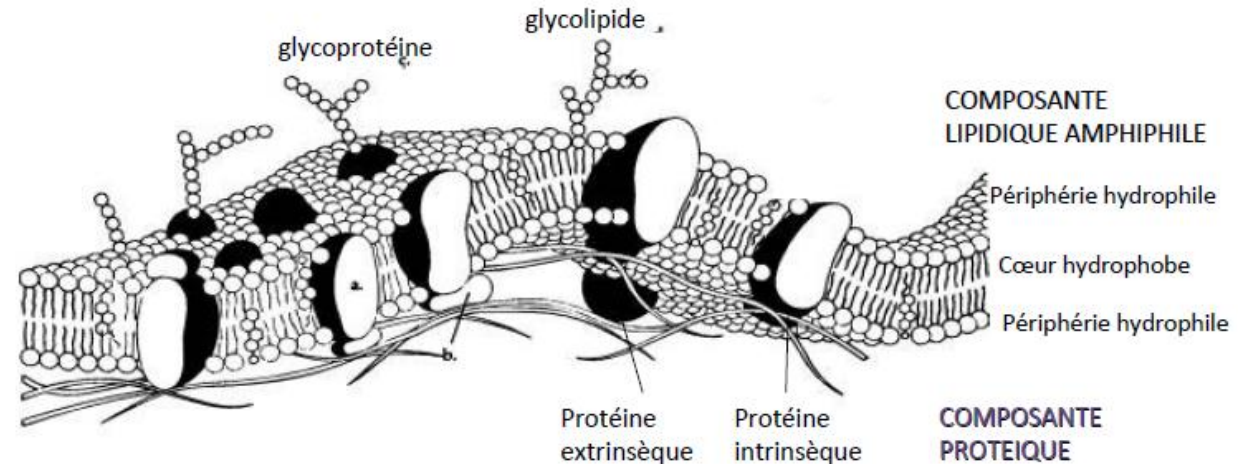


# Rappel sup

Membranes : bicouche asymétrique de phospholipides avec protéines enchâssées

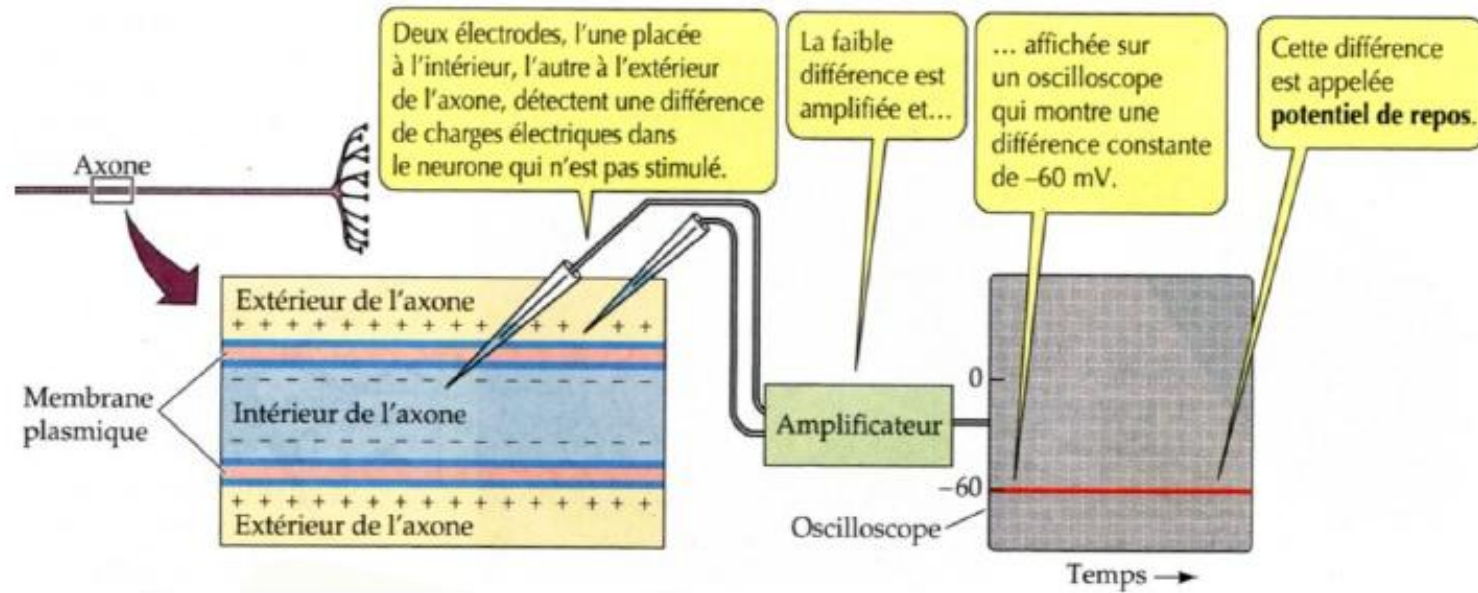


SM : sphingomyéline  
PC : phosphatidylcholine  
PS : phosphatidylsérine  
PE : phosphatidyléthanolamine  
PI : phosphatidylinositol  
Cl : cholestérol



# Rappel sup

## Potentiel de membrane



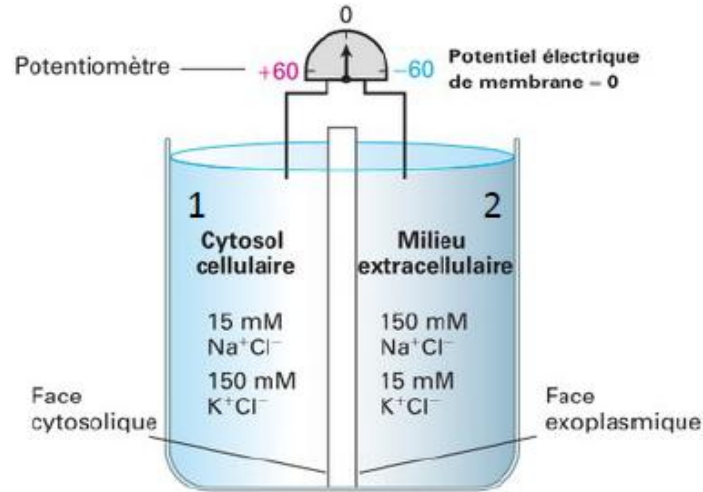


# Rappel sup

## Potentiel d'équilibre

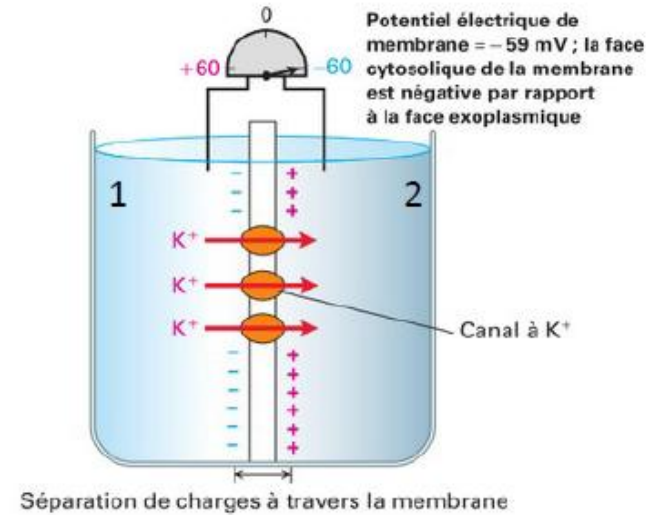
Composant	Concentration intracellulaire	Concentration extracellulaire
Cations		
Na <sup>+</sup>	15mM	140mM
K <sup>+</sup>	140mM	5mM
Anions*		
Cl <sup>-</sup>	5-15mM	110mM

(a) Membrane imperméable à Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, et Cl<sup>-</sup>



Une différence de concentration...

(c) Membrane perméable uniquement à K<sup>+</sup>



... qui crée une ddp transmembranaire de part et d'autre d'une mb semi-perméable

$$E_K = RT/zF \ln (C_e / C_i) \text{ (équation de Nernst)}$$

# Rappels échanges ioniques

# Potentiel électrochimique

$$\mu = \mu_0 + RT \ln [a] + Z F E.$$

Loi de Nerst :  $E = - \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[K]_{int}}{[K]_{ext}}$

Potentiel d'équilibre :  $E_K$  autour de  $-80$  mV  
 $E_{Na}$  autour de  $+50$  mV

# Rappel sup : potentiel de membrane

## Un déséquilibre ionique entretenu

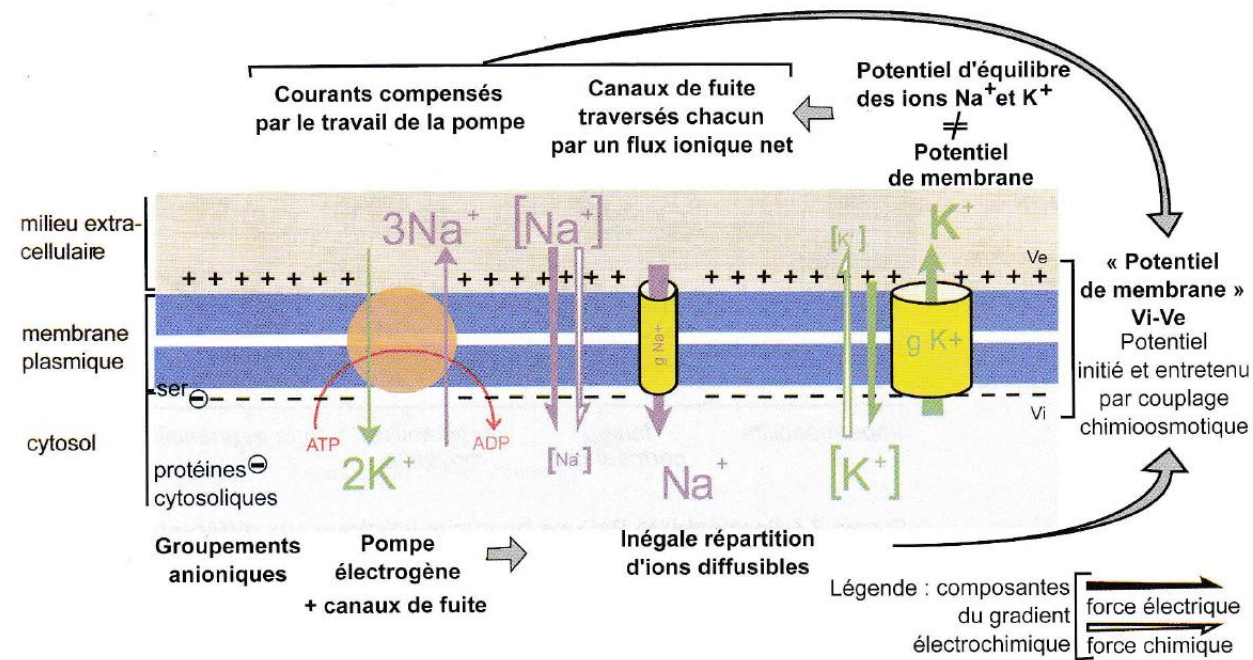


Figure 7.3. Le potentiel de membrane : origine et entretien par couplage chimioosmotique.

Cas d'une cellule eucaryote animale, type entérocyte de mammifère.

# Rappel sup

Un potentiel de membrane entretenu :

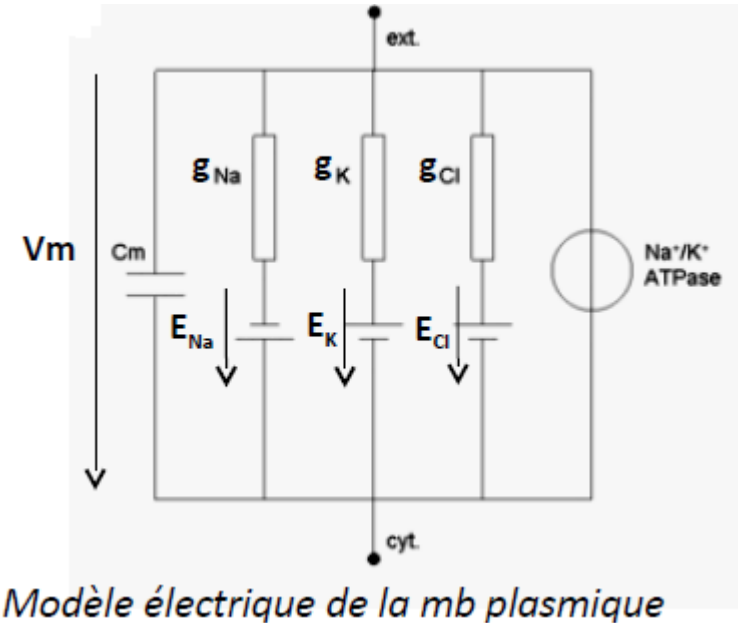
Transport actif

Retour passif ions :

Influx sodium

Efflux potassium

Et d'autres ions



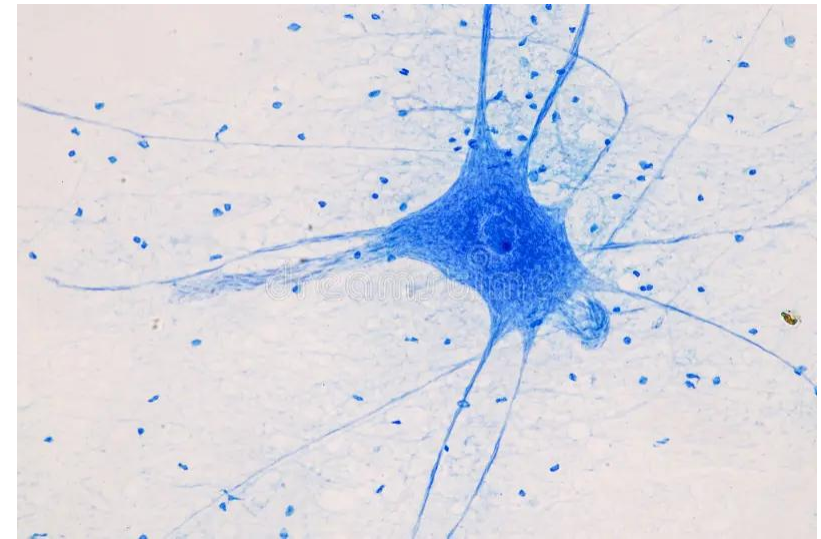
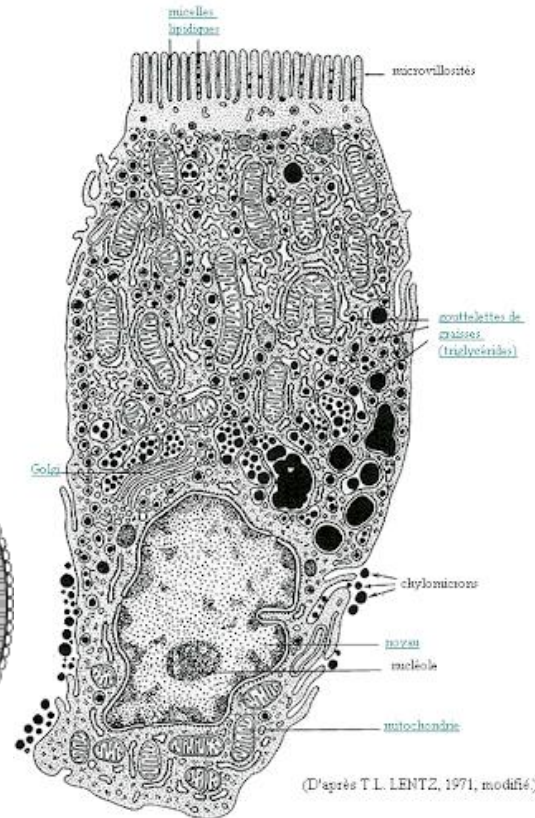
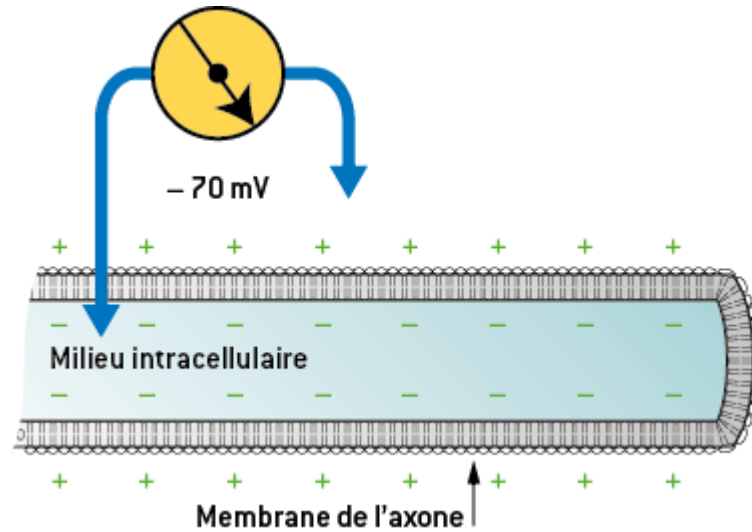
$$\Rightarrow V_m = (\sum g_{ion} E_{ion}) / \sum g_{ion}$$

(équation de Goldman)



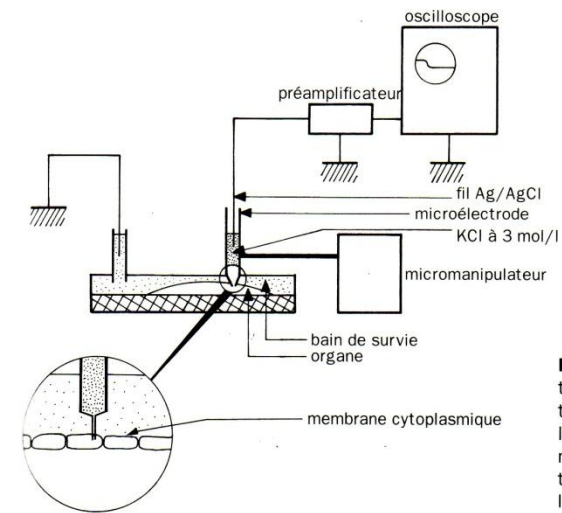
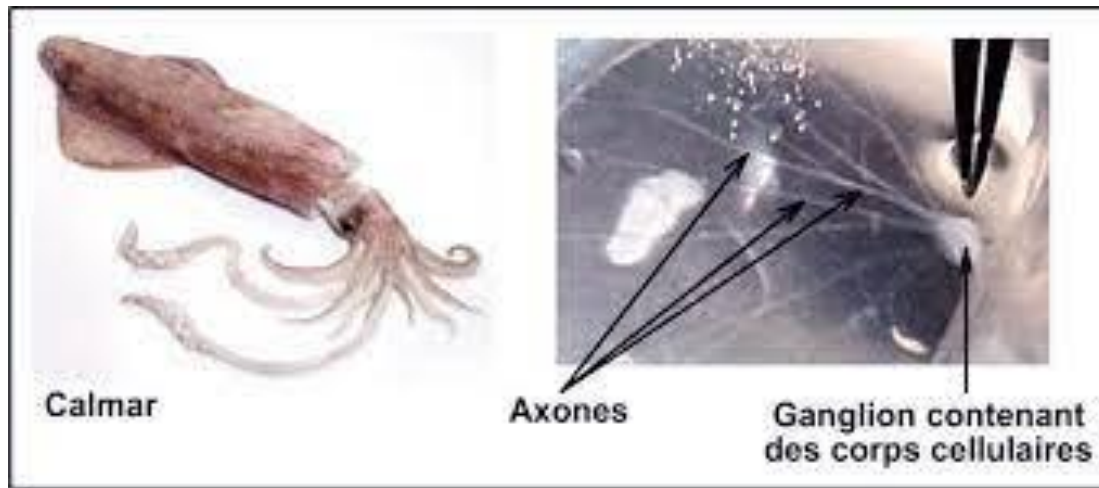
# Cellule non excitable / cellule excitable

## Test de stimulation



# Enregistrement

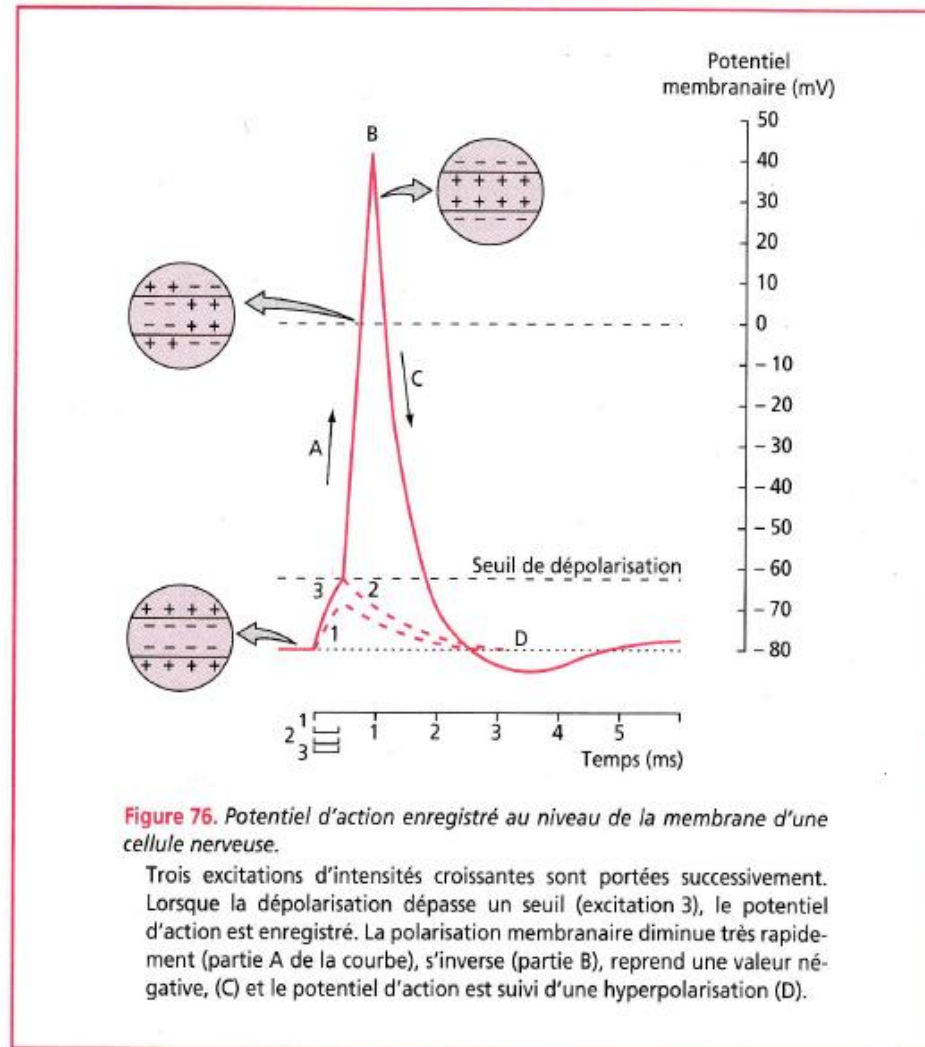
Un modèle : axone géant de Calmar



**Figure 3.1.** Mesure du potentiel transmembranaire : une microélectrode de verre est introduite à l'intérieur d'une cellule grâce à un micromanipulateur. Le potentiel transmembranaire est mesuré sur l'écran de l'oscilloscope.

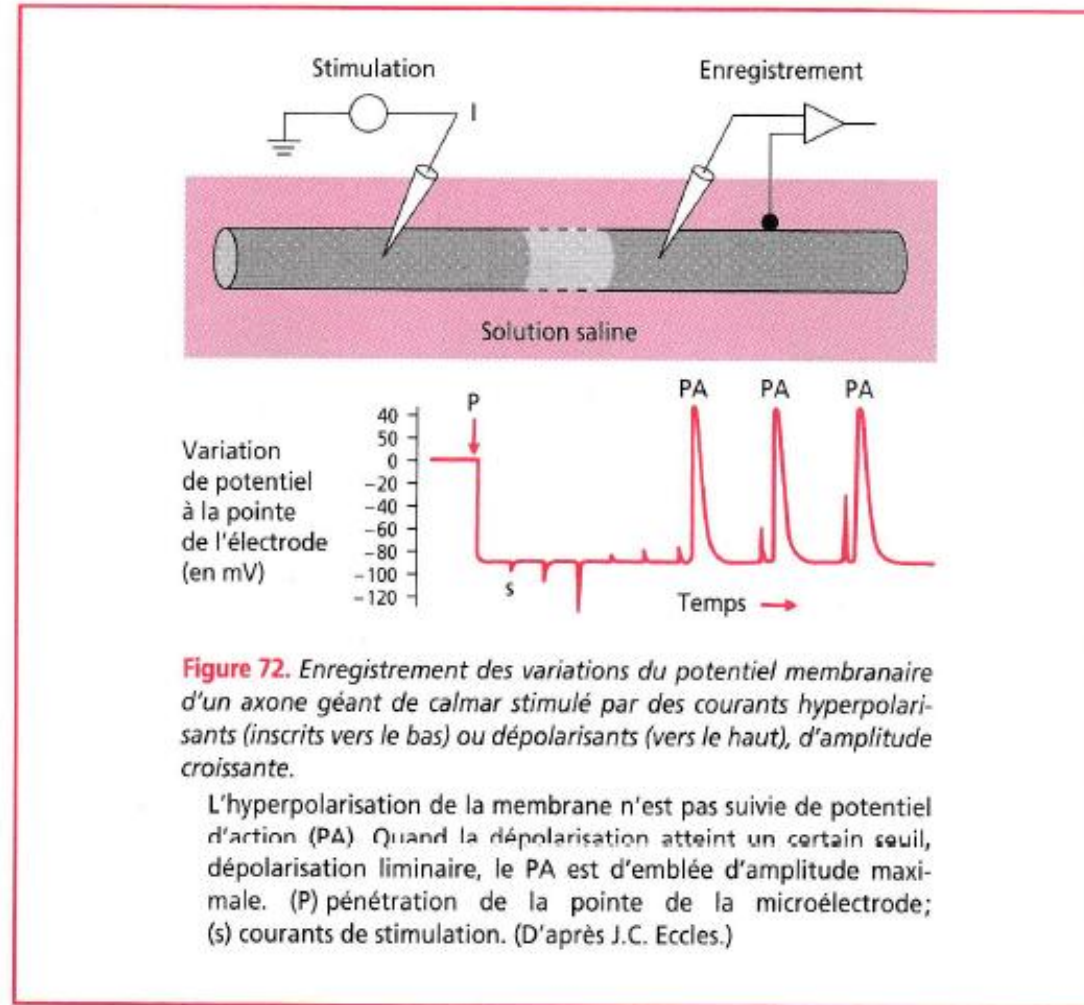
# Potentiel d'action du neurone

Dépolarisation  
puis repolarisation



# Stimulation et enregistrement d'un potentiel d'action

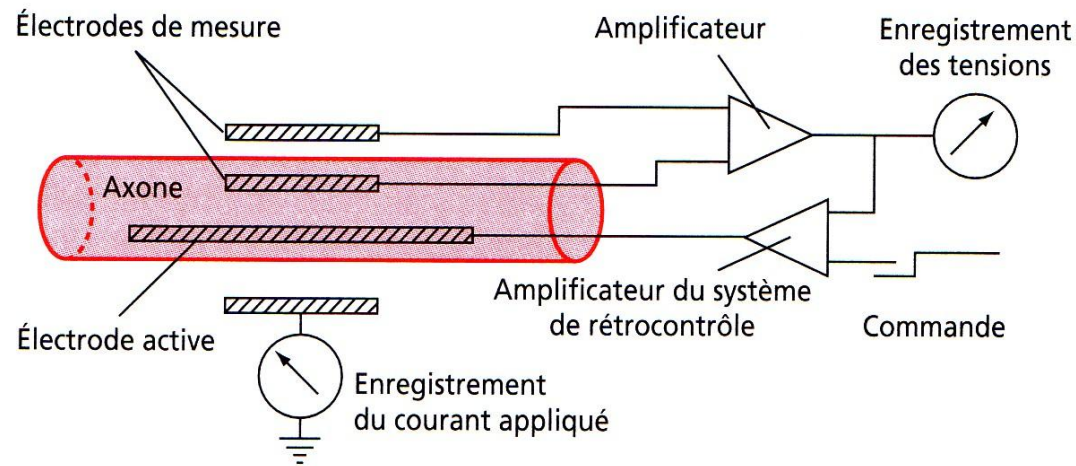
La loi  
du tout  
ou rien





# Etude par voltage clamp puis patch clamp

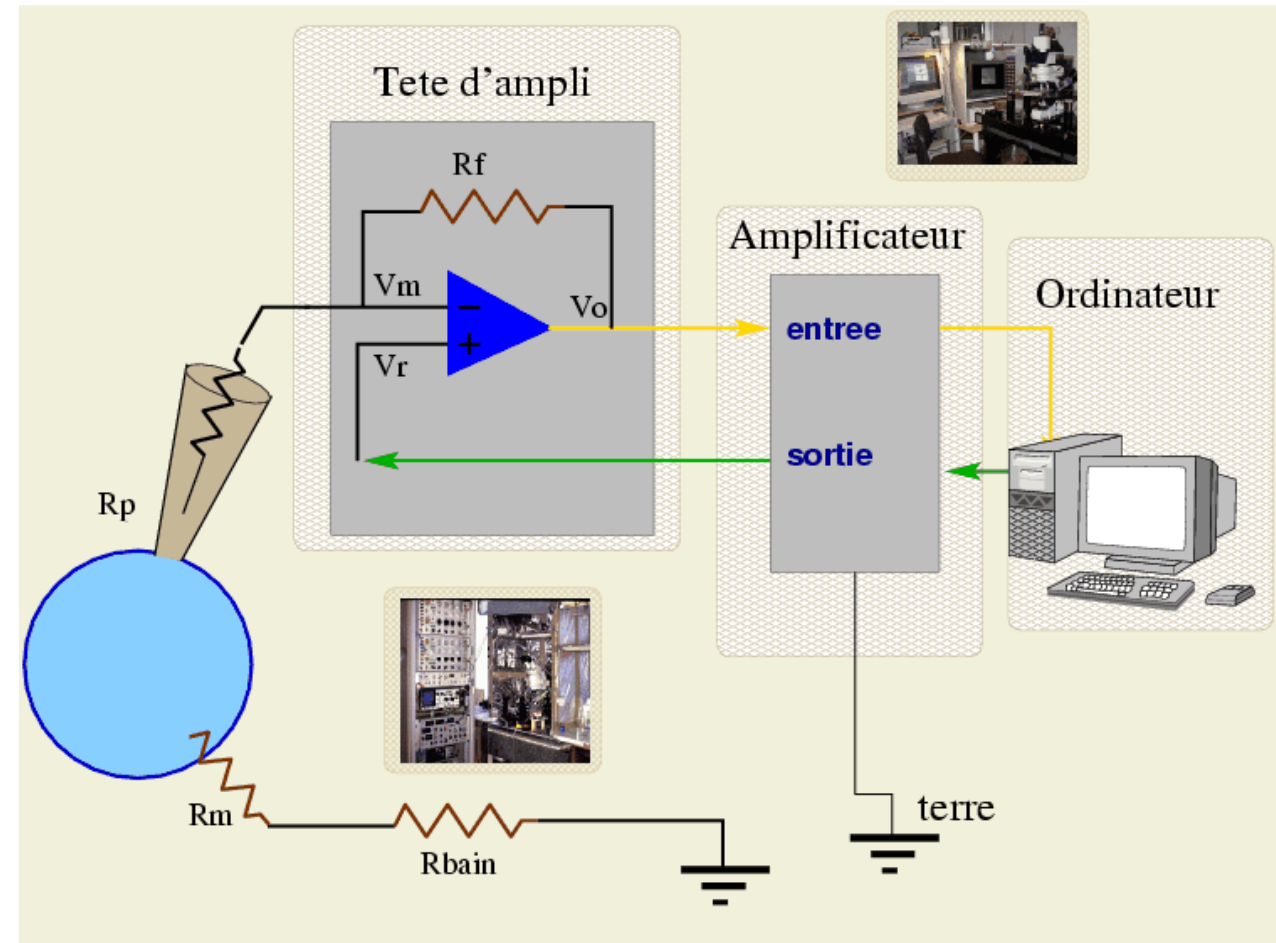
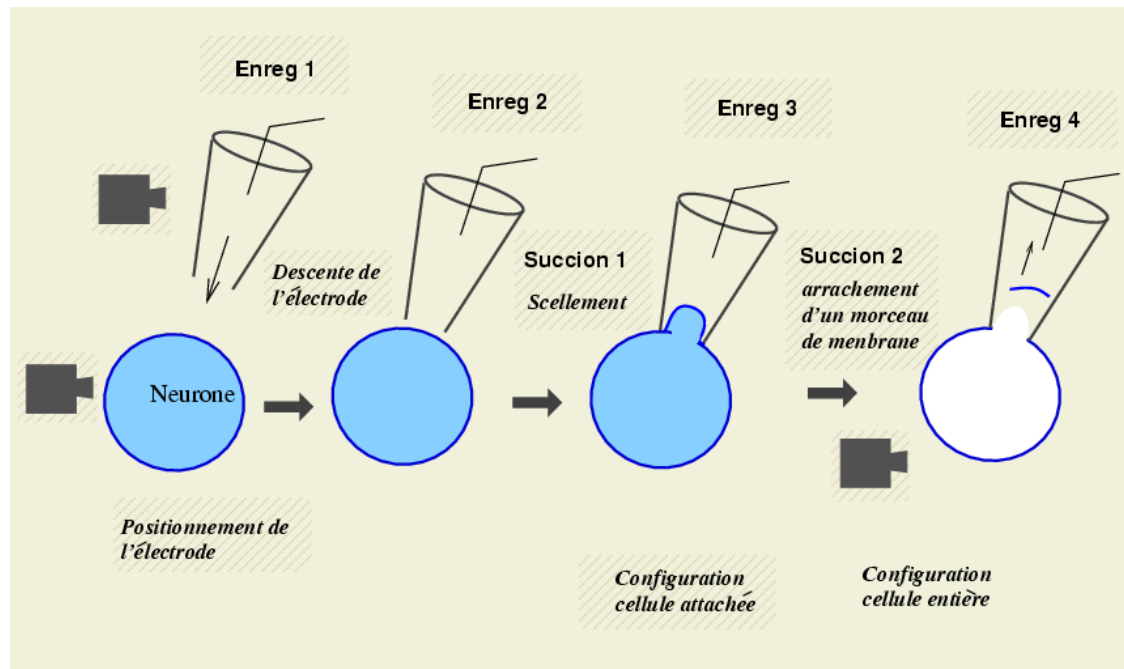
## Voltage clamp



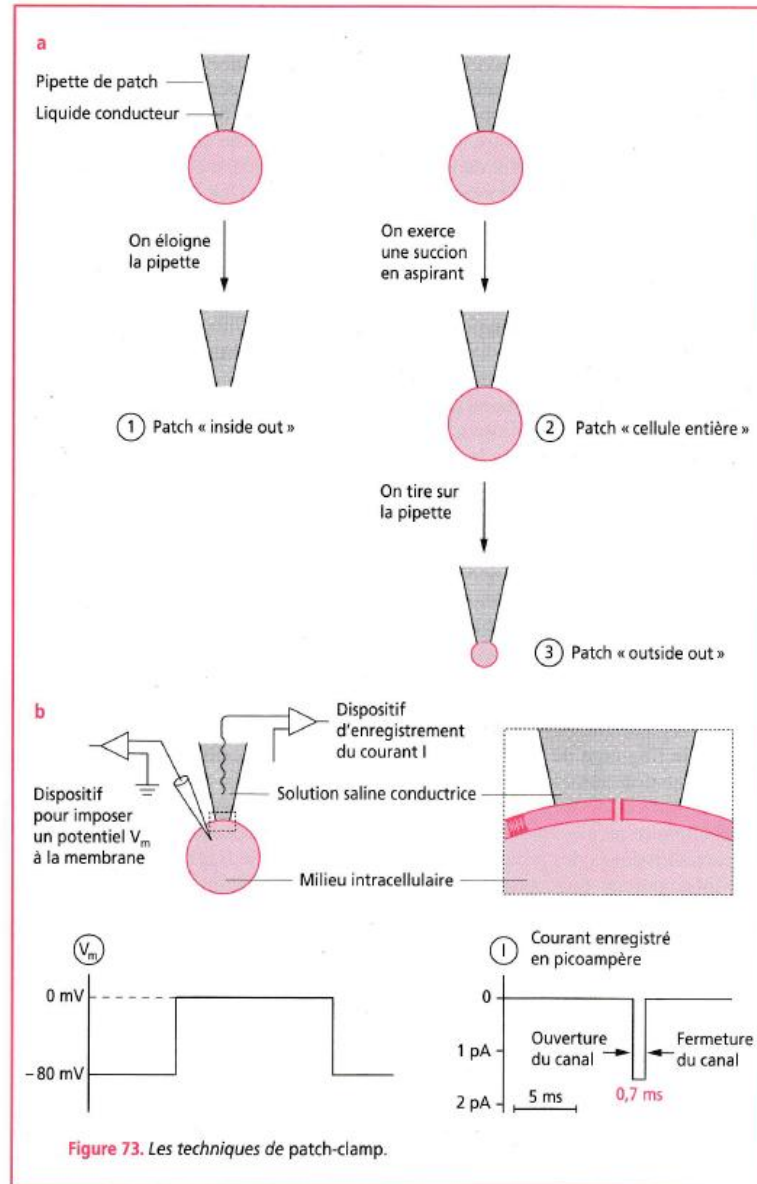
**Figure 78.** Technique de la tension imposée.

# Patch clamp

## Micropipette

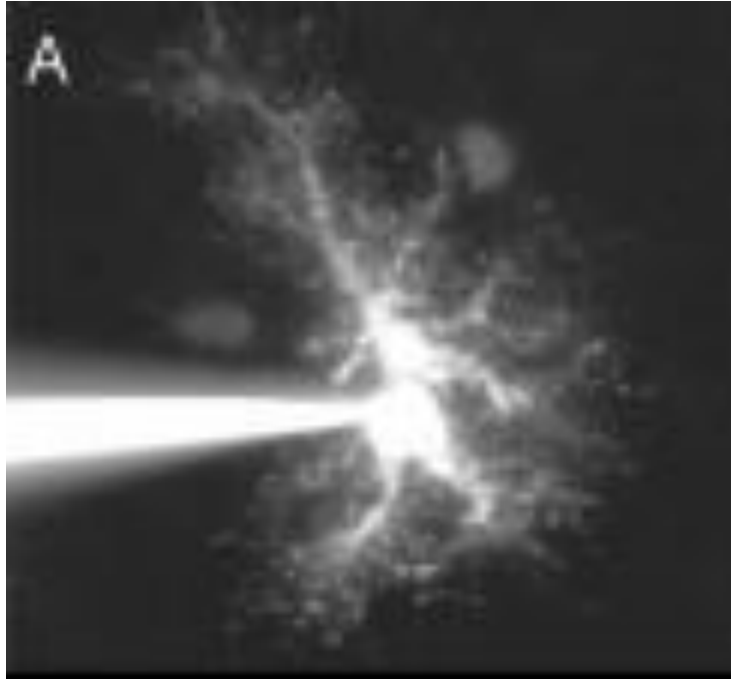


# Principe



# Patch clamp

## Micropipette

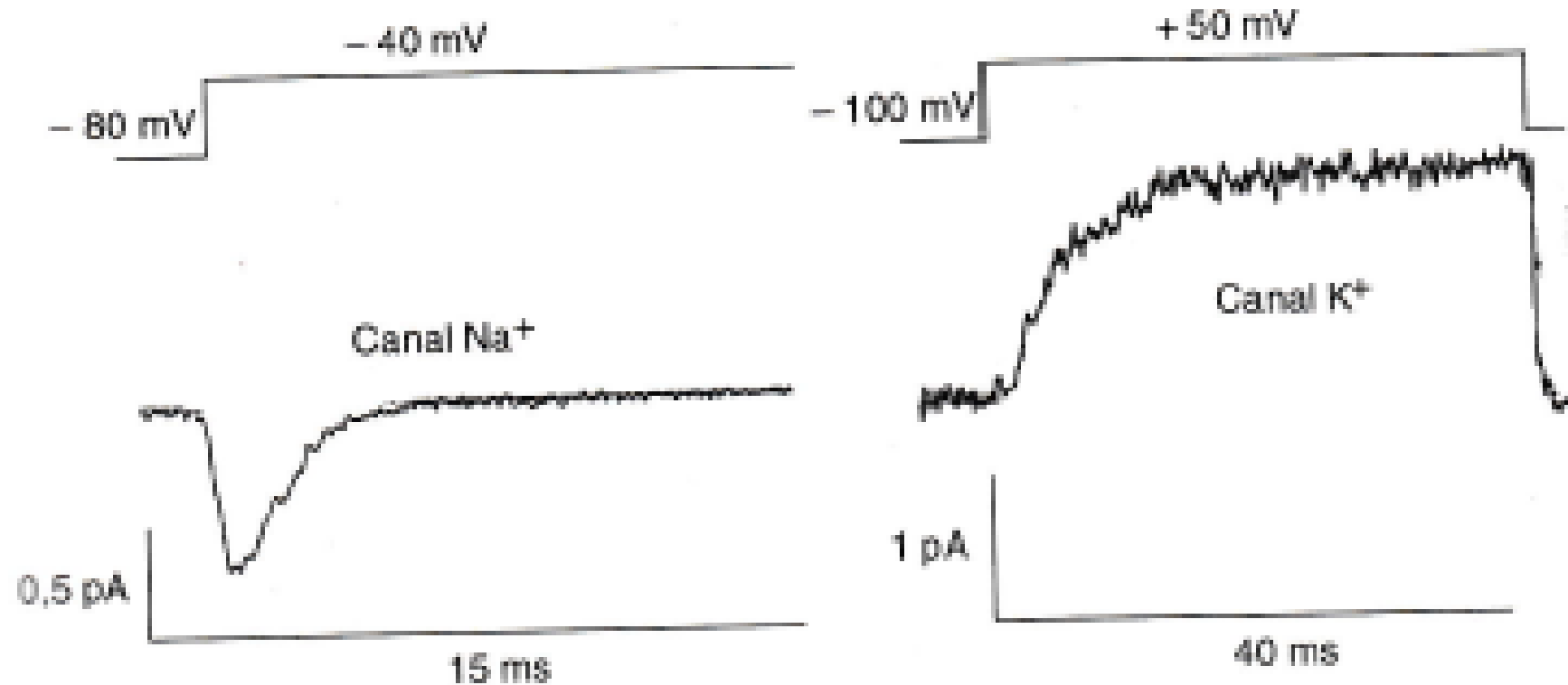


1. EN POSANT UNE PIPETTE à la surface d'un neurone, on étudie les canaux ioniques de la face externe de la membrane plasmique. La pipette, de diamètre égal à un micromètre, isole physiquement et électriquement quelques canaux ioniques. Grâce à cette technique de patch-clamp, on étudie l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques. Des biologistes du monde entier l'utilisent aujourd'hui pour élucider le fonctionnement des réseaux de signalisation cellulaire, notamment dans les tissus cérébraux.



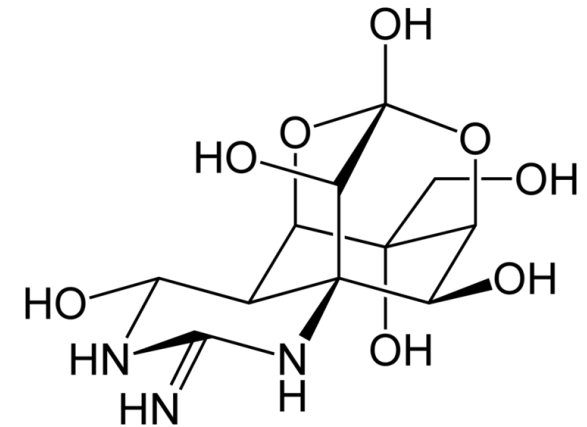
# Patch-Clamp Canal isolé

Deux canaux différents : canal pour le sodium et pour le potassium



# Utilisation de bloquant des canaux Vd sodium ou potassium

Poisson Tétraodon : tétrodotoxine = TTX : bloque les canaux Vd sodium



Ion tétra-éthyl-ammonium = TEA : bloque les canaux Vd potassium

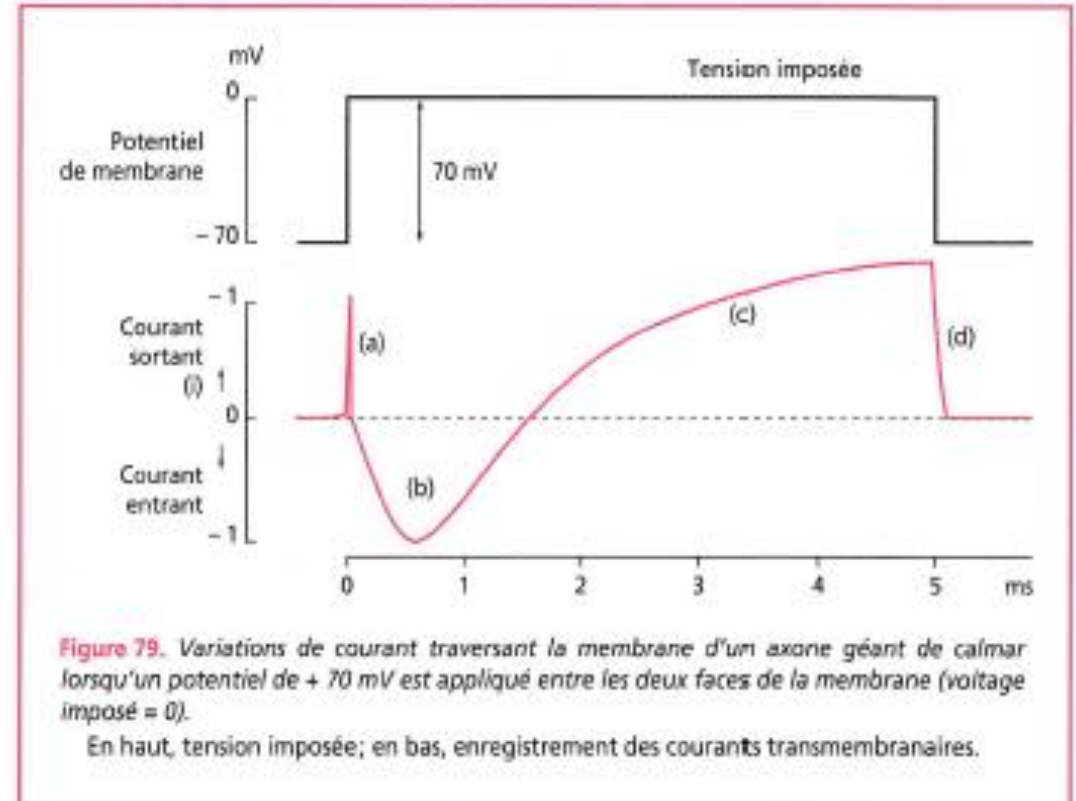
# Voltage clamp sur axone de Calmar

Enregistrement

a : décharge capacité membrane

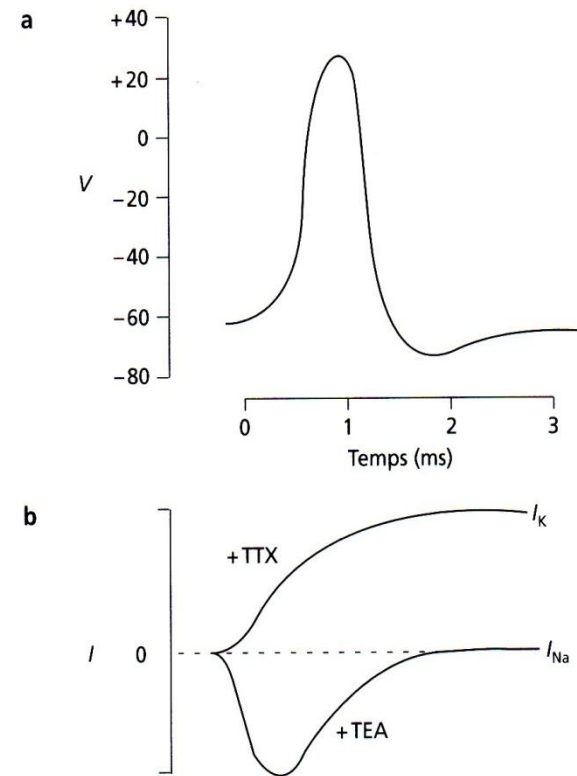
b : courant entrant

c: courant sortant



# Expérience sur axone de Calmar

Si utilisation de bloquant :



**Figure 4.1**

(a) Potentiel d'action. (b) Manipulation en voltage-clamp démontrant l'existence de deux composantes à l'aide de TTX et TEA.



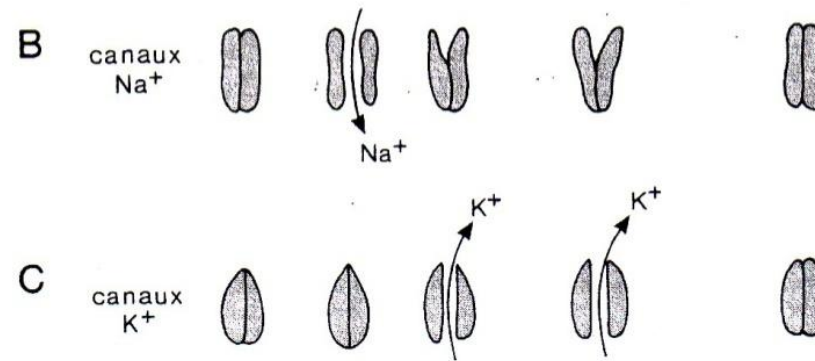
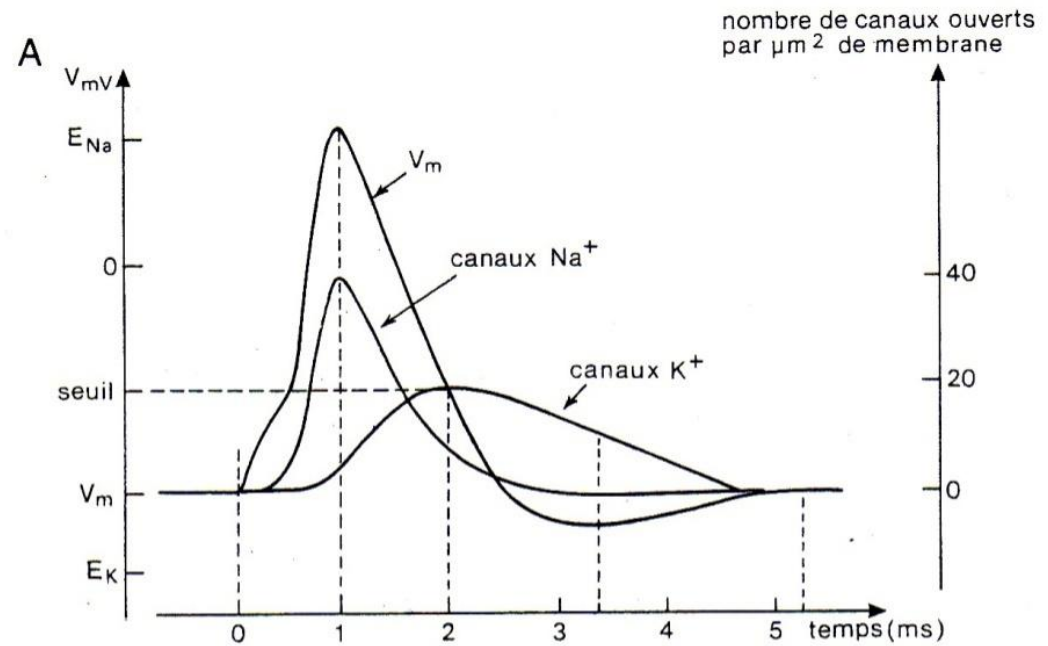
# Figure 14

Ouverture  
des canaux voltage  
dépendant sodium : flux  
entrant sodium

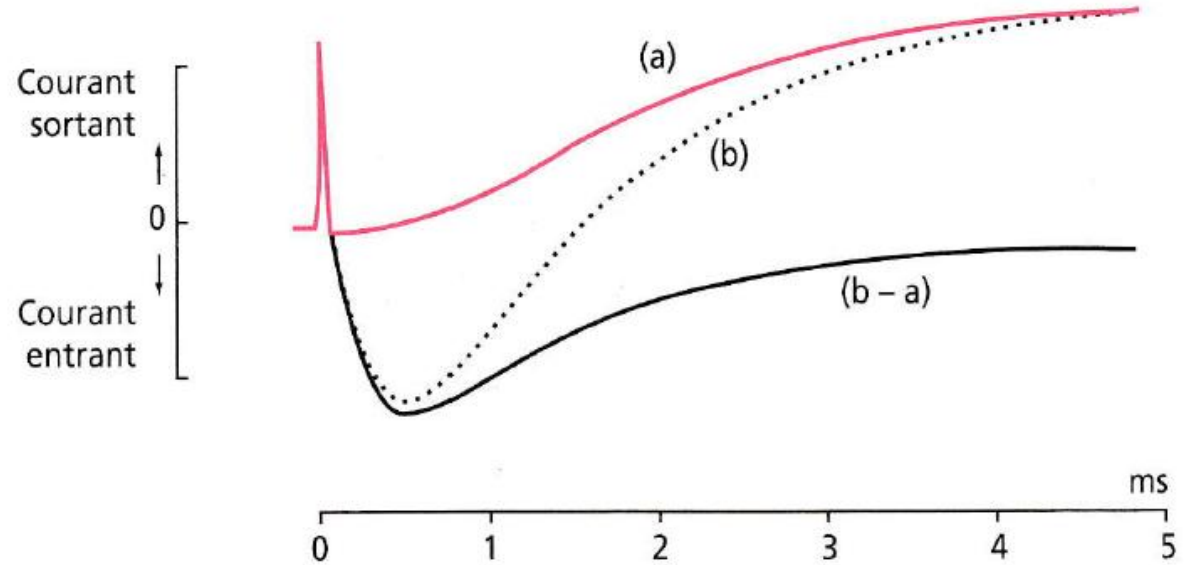
→ dépolarisation

Puis voltage dépendant  
potassium : flux sortant

Potassium → repolarisation



Autre  
Expérience  
Absence de  $\text{Na}^+$



**Figure 80.** Mesures réalisées lorsque l'axone géant est placé dans un milieu dans lequel le  $\text{Na}^+$  a été remplacé par de la choline pour une tension imposée de 0 mV : il ne peut y avoir de courant de  $\text{Na}^+$  dans ces conditions.

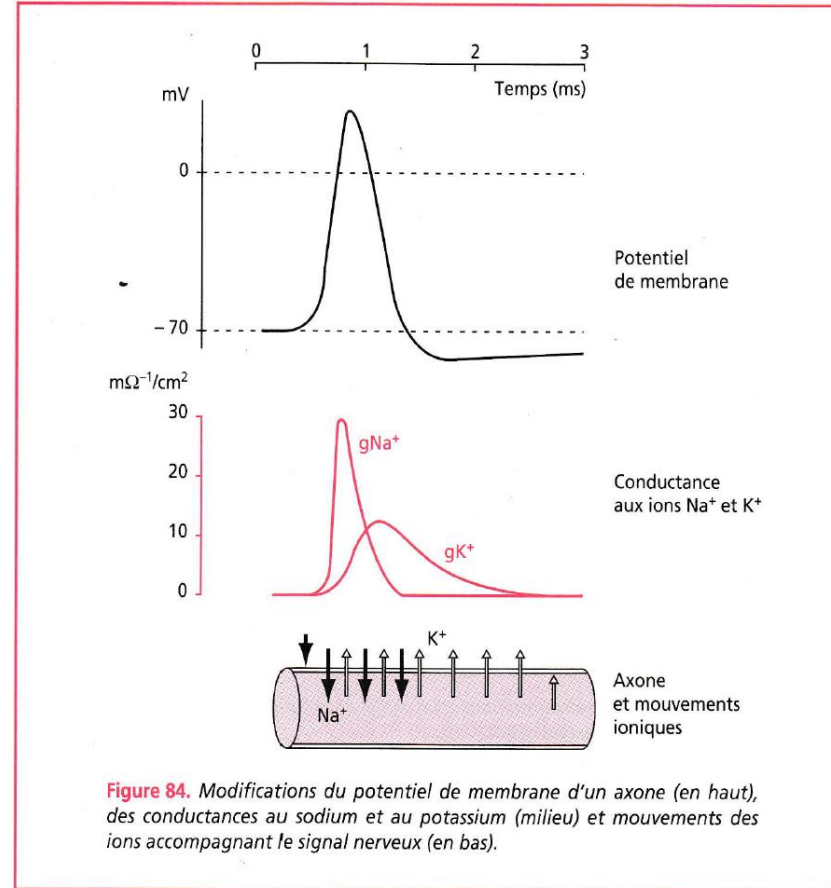
Courbe pointillée : obtenue en conditions normales. Courbe du haut : en absence de flux de  $\text{Na}^+$ . En bas : courbe calculée à partir des deux courbes précédentes ; elle représente la variation de courant associée au flux de  $\text{Na}^+$  (composante  $\text{Na}^+$ ).

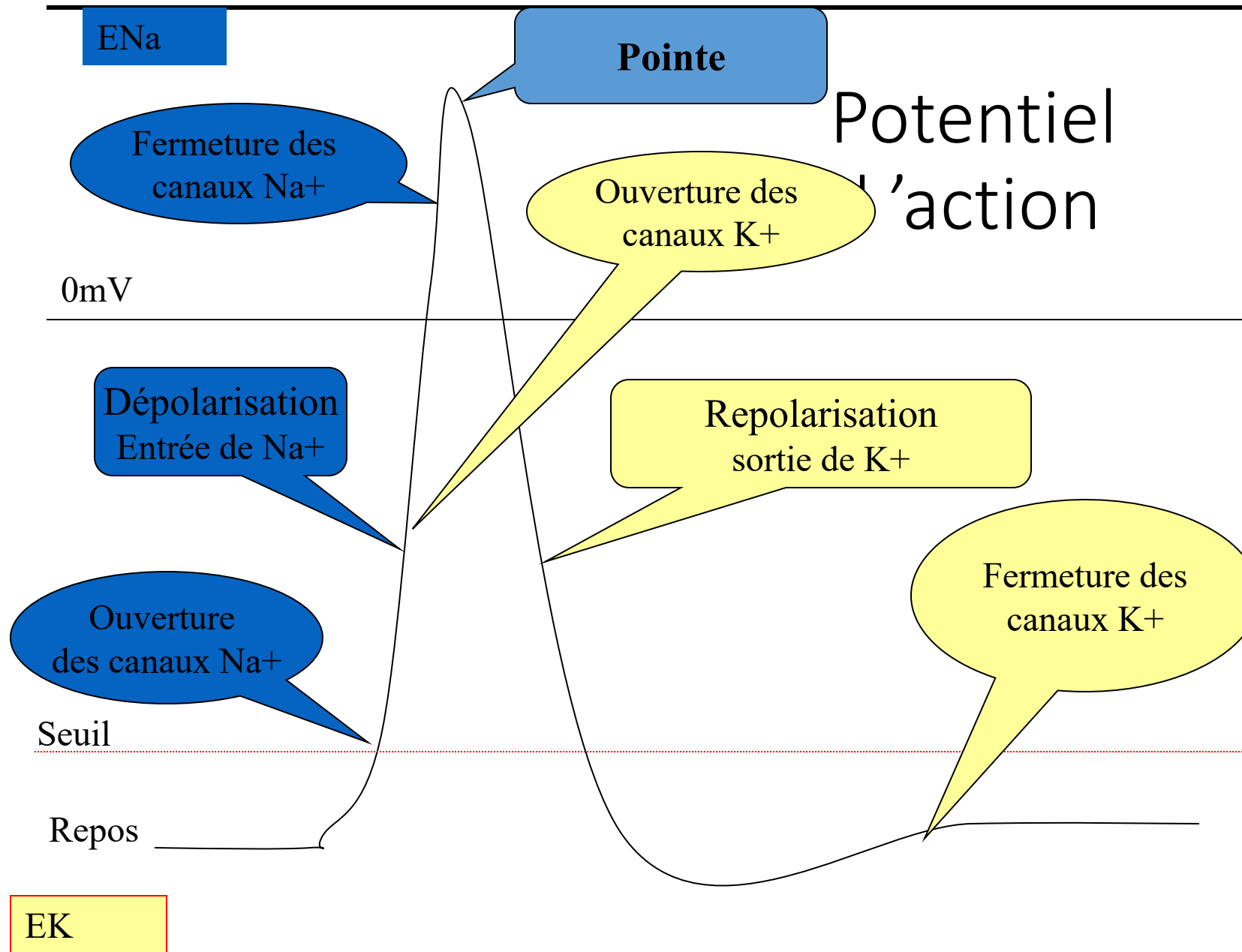
# Conductances ioniques lors d'un potentiel d'action

Conductance au sodium  
puis au potassium

Conductance :

$$g = 1/R$$

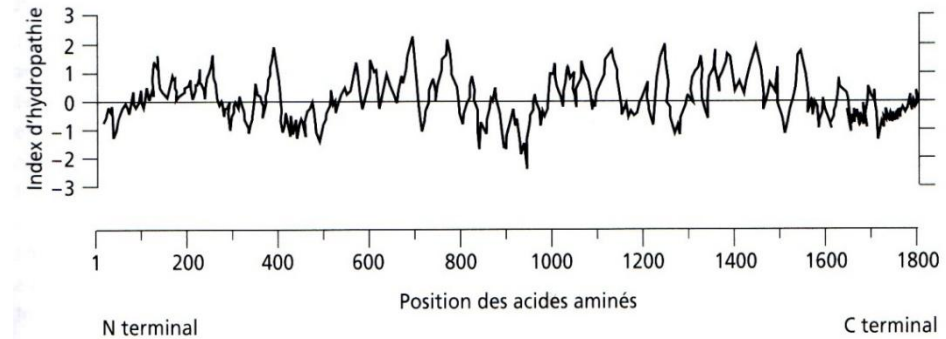






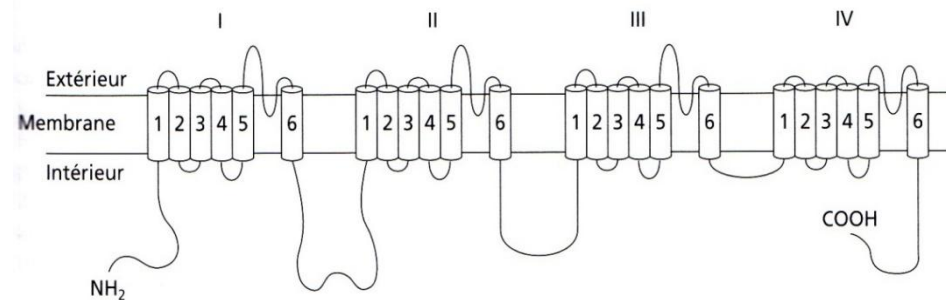
# Etude biochimique des canaux voltage dépendant sodium

## Profil hydropathie Complément 2



**Figure 4.3** Profil hydropathique du canal sodique chez *Torpedo*.  
(D'après Noda et al. (1984), Primary structure of *Electrophorus electricus*, *Nature*, 312, pp. 121-127. © 1984, Macmillan Magazines Limited.)

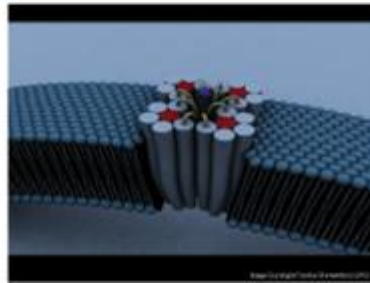
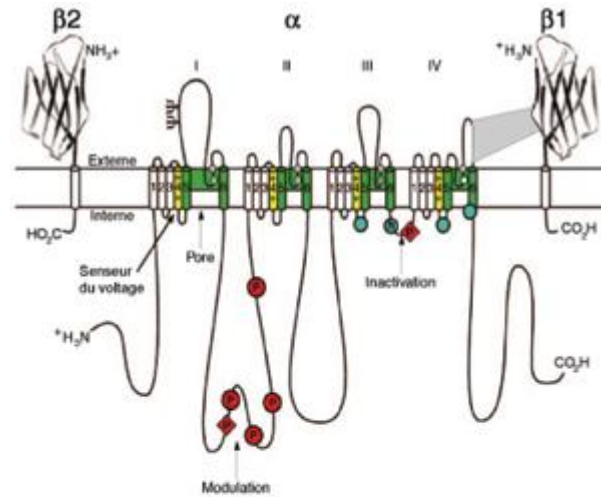
## Bilan : un modèle



**Figure 4.4** Modèle du canal sodique.

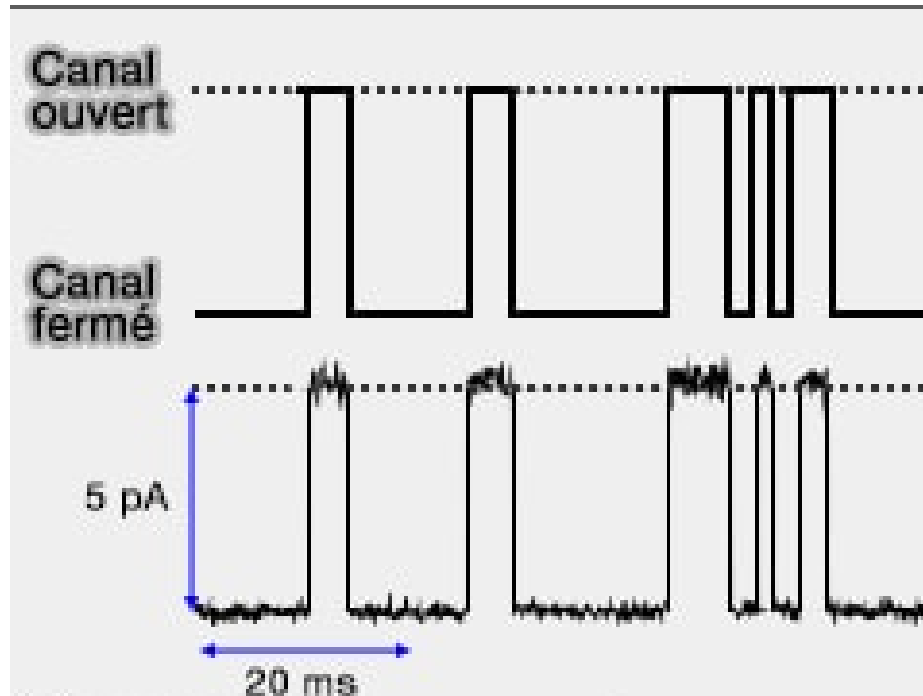
# Structure du canal sodium voltage dépendant

Vue dans la membrane  
Complément 3

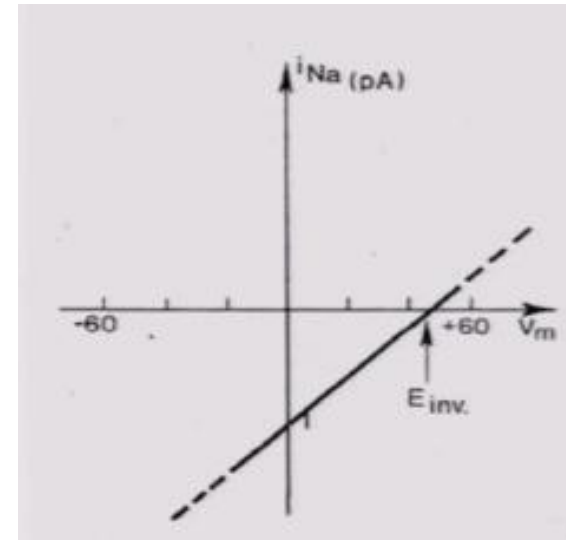


# Electrophysiologie par patch clamp complément 3

Ouvert ou fermé



Potentiel d'inversion : flux  
ionique net = 0



# 3 états : figure 15

Fermé / Ouvert / Fermé inactivé

Importance des AA chargés  
positivement  
(arginine et lysine)

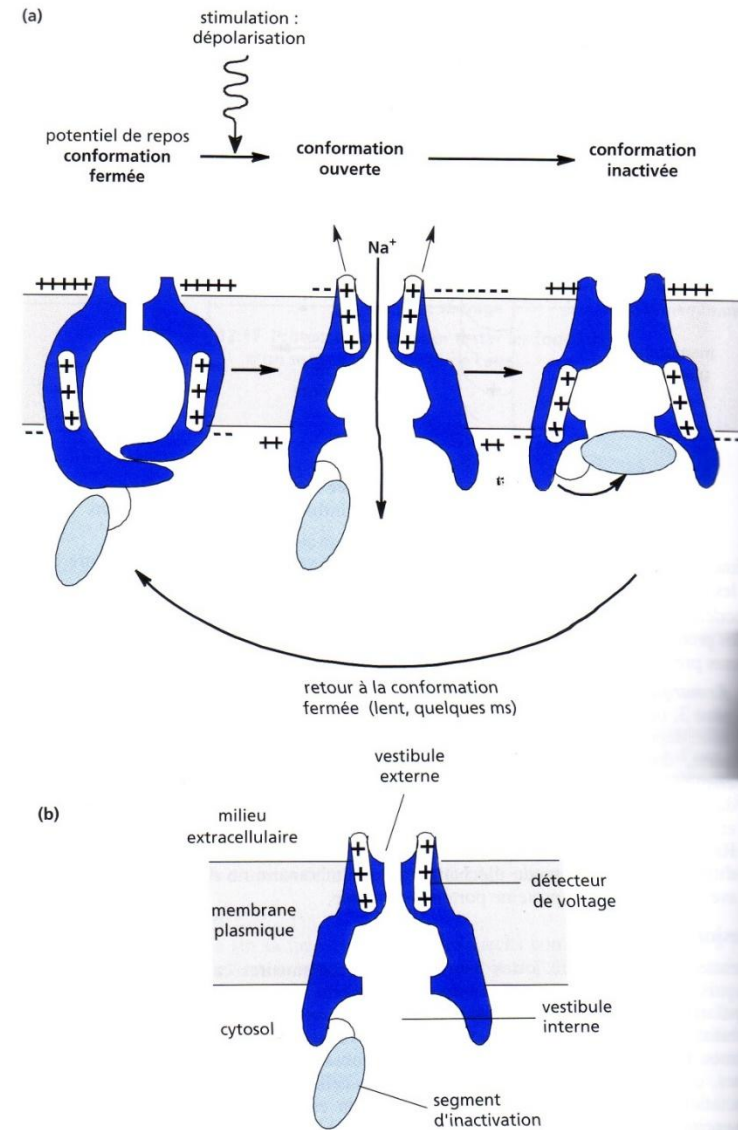
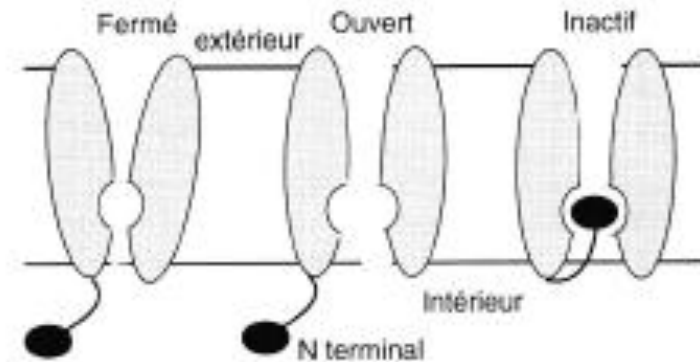
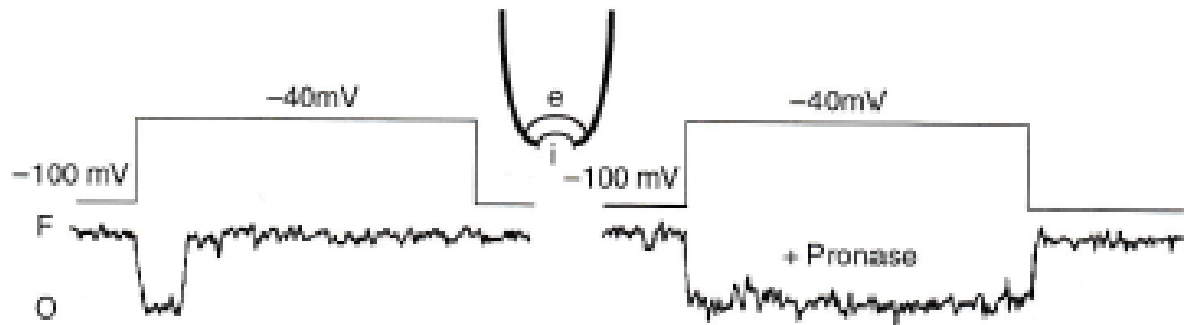


Figure 12.20 Modèle de fonctionnement d'un canal à Na<sup>+</sup> voltage dépendant.  
(a) succession des trois états du canal (fermé, ouvert et inactivé) ; (b) les diverses parties du canal.

Mise en évidence de l'importance de la partie protéique cytoplasmique dans l'inactivation du canal

Utilisation de protéase (Pronase)



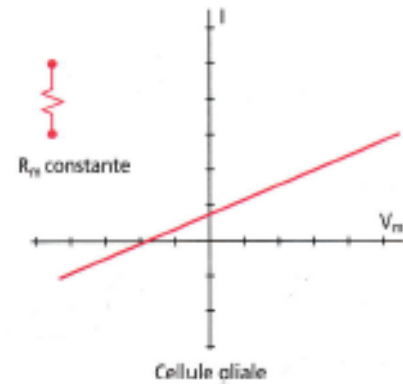


# Remarque : modélisation électrique

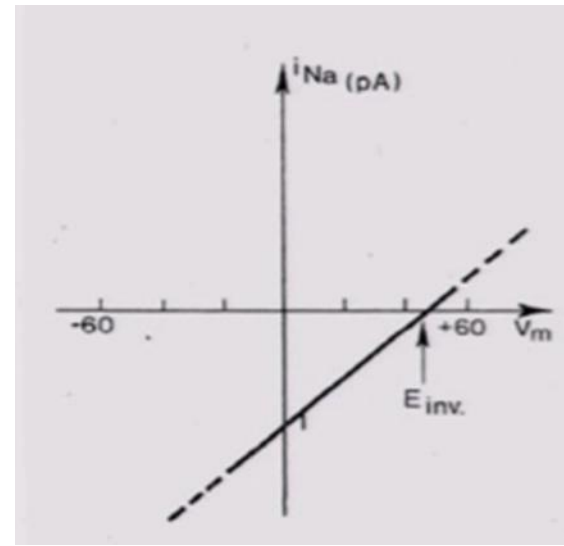
Loi d'Ohm :  $U = R I$

La conductance est l'inverse de la résistance  $G = 1/R$

Cellule non excitable (ou canal isolé) : conductance membranaire constante

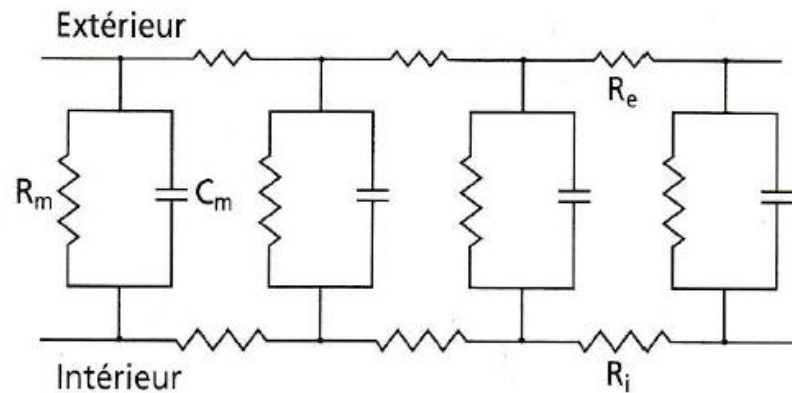


**Cellule non excitable**



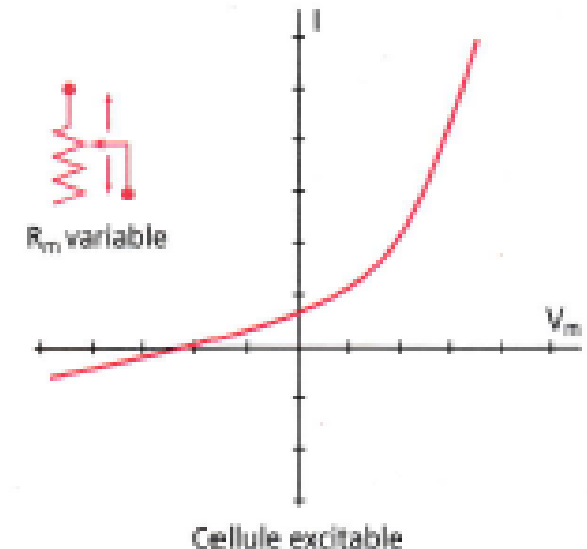
# Cellule excitable : résistance variable

Car ouverture ou fermeture de canaux voltage dépendant



**Figure 75.** Modèle électrique équivalent à la membrane d'un axone non myélinisé.

La résistance spécifique du cytoplasme ( $R_i$ ) est de  $200 \Omega \cdot \text{cm}^{-2}$ . La résistivité membranaire ( $R_m$ ) est d'environ  $200 \Omega \cdot \text{cm}^{-2}$ . La capacité membranaire ( $C_m$ ) est de  $1 \mu\text{F} \cdot \text{cm}^{-2}$ . La résistance extérieure,  $R_e$  est très faible dans les solutions salines (très conductrices) et souvent négligée.

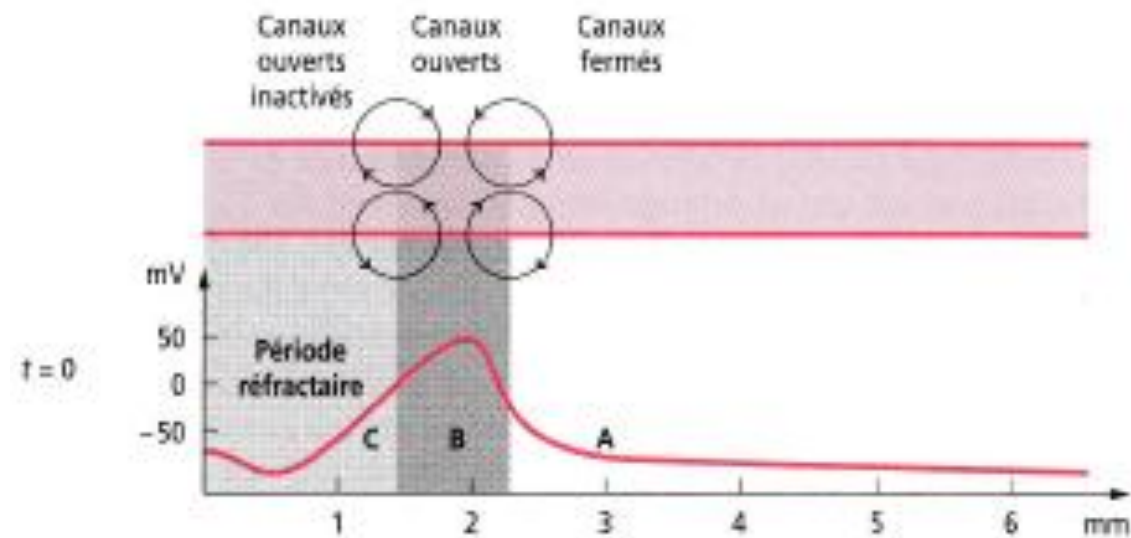


## b. Transmission des potentiels d'action

Au niveau des **canaux ouverts** : dépolarisation

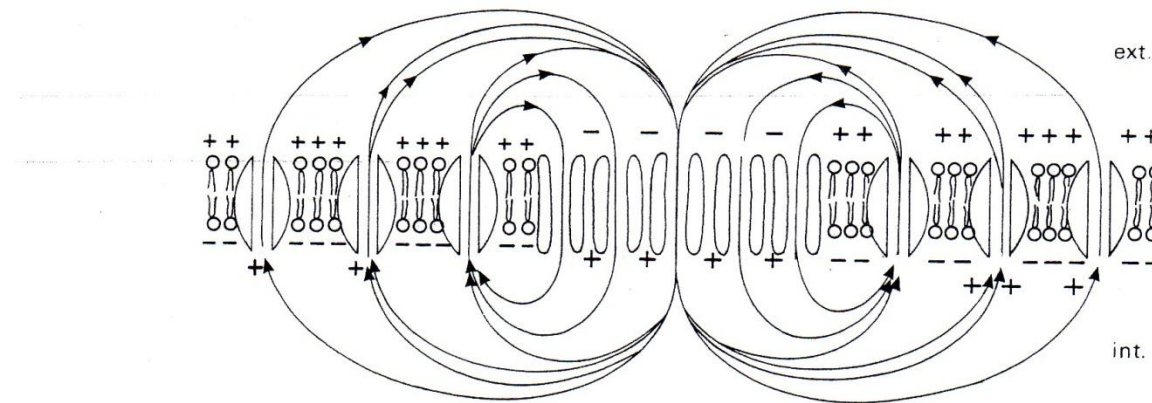
En arrière : **canaux inactivés**

En avant : **canaux fermés**



# A l'endroit du potentiel d'action : inversion des charges

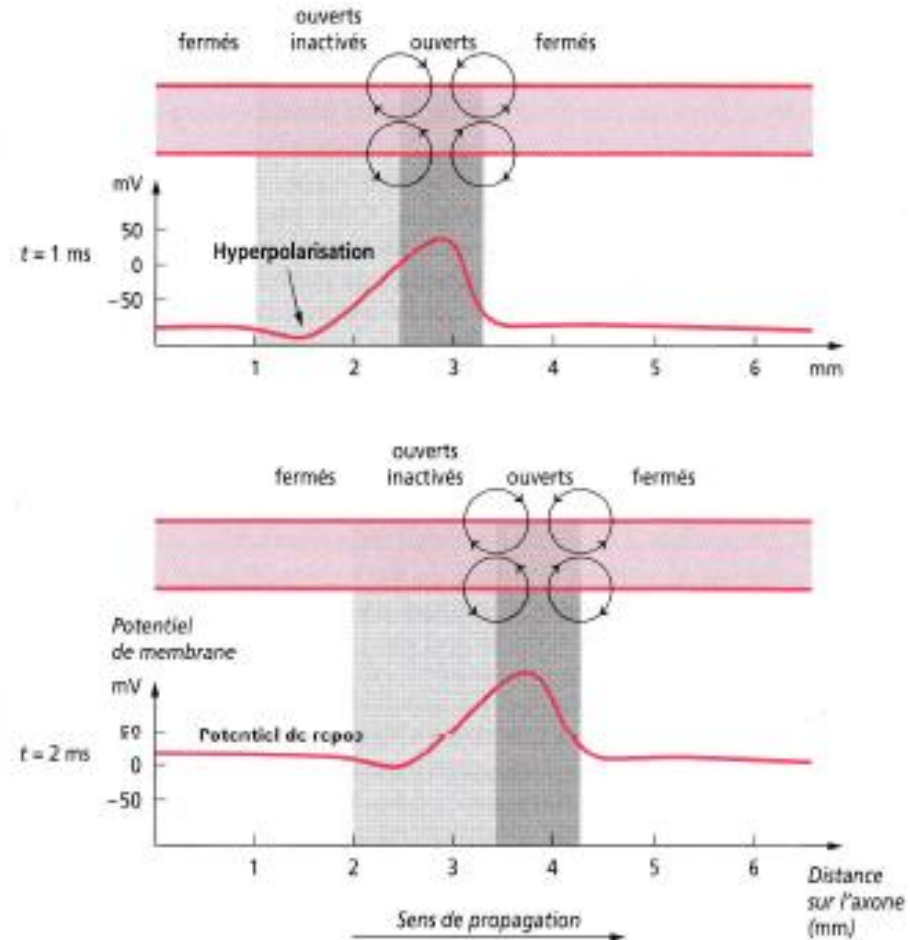
Notion de courants locaux : figure 16



**Figure 10-18** *Courants locaux.* Lors du potentiel d'action, l'intérieur de la fibre est devenu localement positif. Ce courant entrant au site actif de la membrane (endroit de la membrane où la densité des canaux  $\text{Na}^+$  est forte) est porté par les ions  $\text{Na}^+$ . Les charges positives (ce sont essentiellement les ions  $\text{K}^+$ , majoritaires dans le cytoplasme) vont se déplacer à l'intérieur de l'axone vers des endroits qui peuvent être non excitable, c'est-à-dire ne contenant pas ou peu de canaux  $\text{Na}^+$  sensibles au voltage, mais contenant d'autres canaux ouverts, essentiellement des canaux  $\text{K}^+$ . Dans ces régions, la membrane est alors traversée par un courant sortant qui se reboucle au point d'émission du potentiel d'action. C'est ce que l'on appelle les « courants locaux ».

# Activation possible si canal VdNa au repos

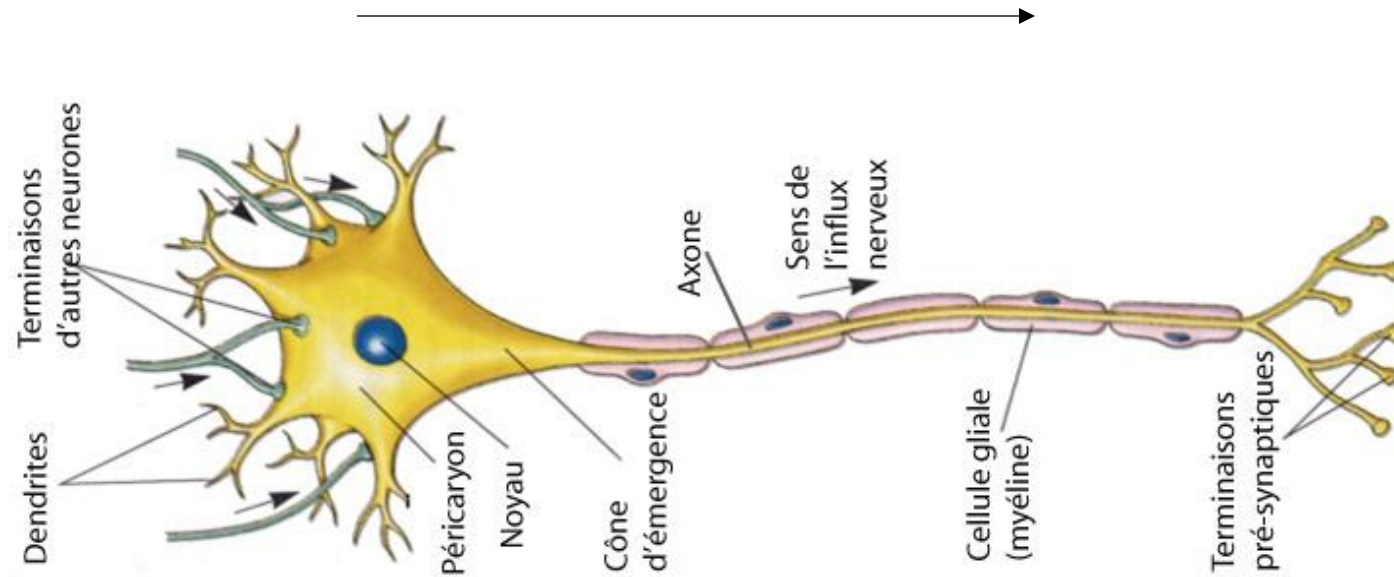
Donc pas possible  
en arrière car inactivé





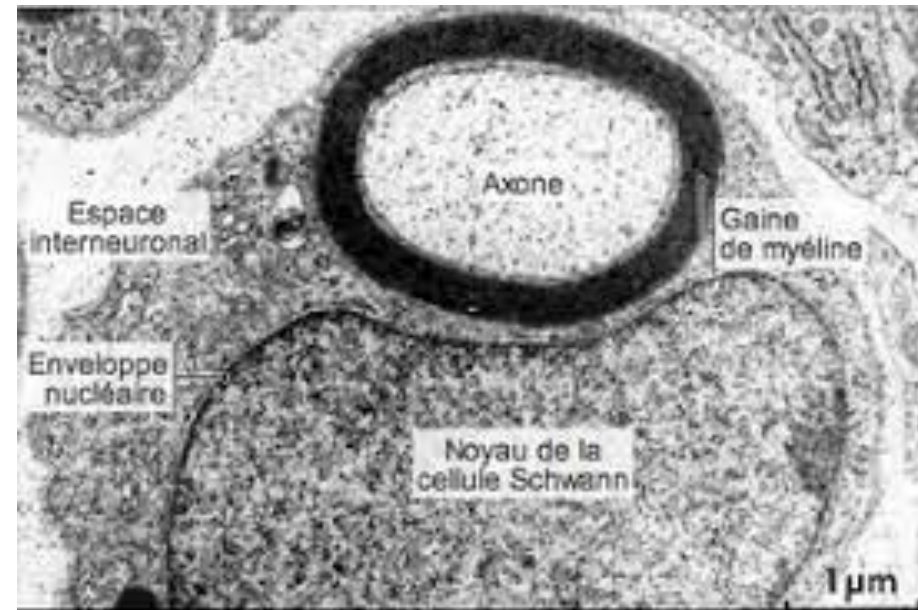
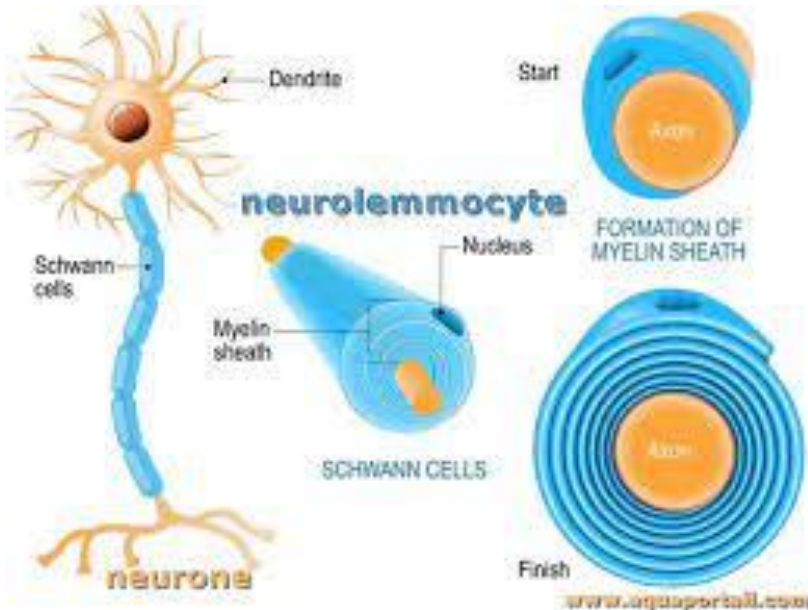
# Bilan : régénération unidirectionnelle

Bilan : propagation régénérative et unidirectionnelle



**Cellule de Schwann** : une catégorie de cellules gliales, dont les membranes s'entourent autour des axones.

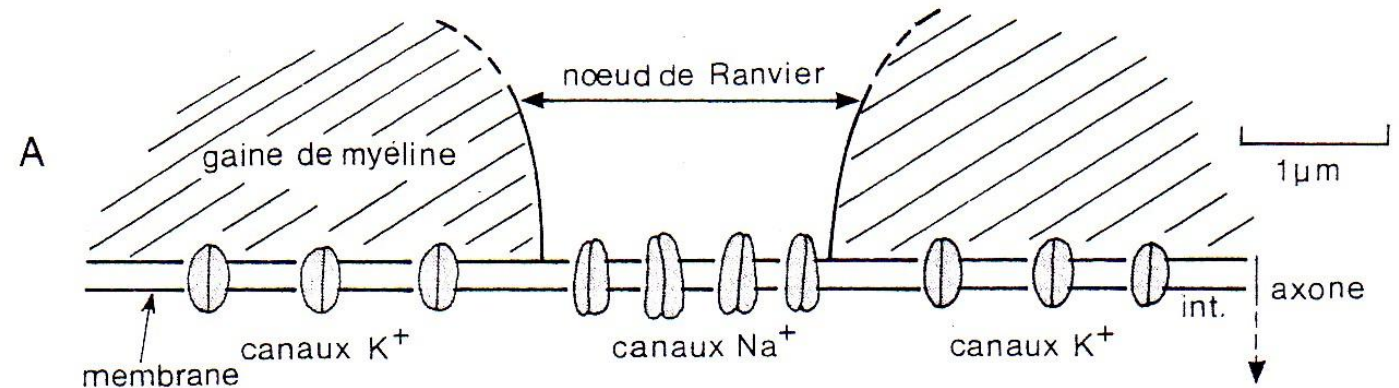
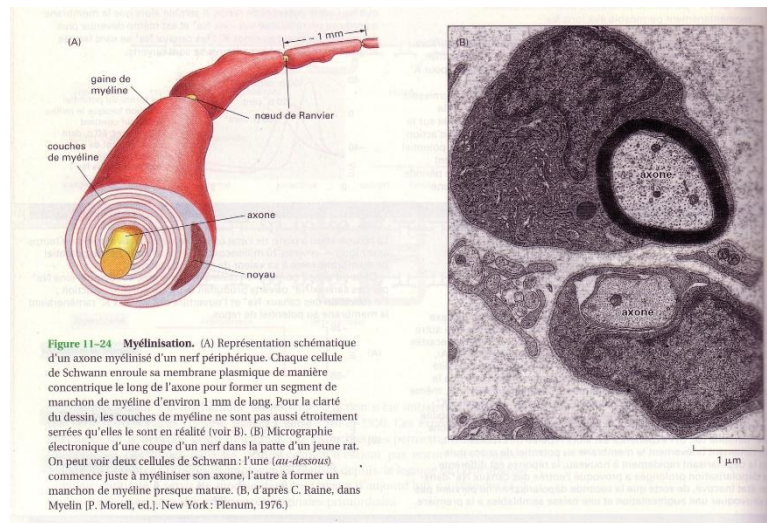
Gaine de myéline : membrane beaucoup plus riche en lipides (jusqu'à 80 % contre 40 % pour une membrane classique)



# Localisation des canaux voltage dépendant le long des axones myélinisés.

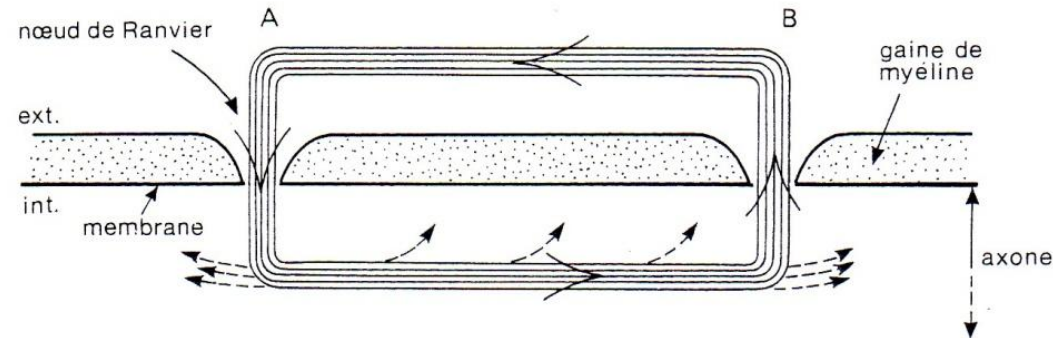
Canaux Sodium Vd uniquement au niveau des nœuds de Ranvier :

## Complément 4



# Bilan : conduction saltatoire

## Conduction saltatoire



**Figure 10-20** Dans les axones myélinisés, la conduction est dite saltatoire.

La densité du courant ionique est plus grande au niveau des noeuds de Ranvier qu'aux internodes. La densité de courant (courant membranaire par unité de surface) est représentée par les lignes de courant. A cause de la faible conductance de la myéline, le potentiel d'action saute rapidement d'un noeud à un autre. La conduction est dite saltatoire. En **A**, le courant entre par les canaux  $\text{Na}^+$ . En **B**, il sort par les canaux ouverts au potentiel de repos. Cependant, le courant de charges positives entrées en **A** dépolarise aussi la membrane en **B**, ce qui entraîne donc une ouverture des canaux  $\text{Na}^+$  à ce niveau, d'où l'émission d'un potentiel d'action.



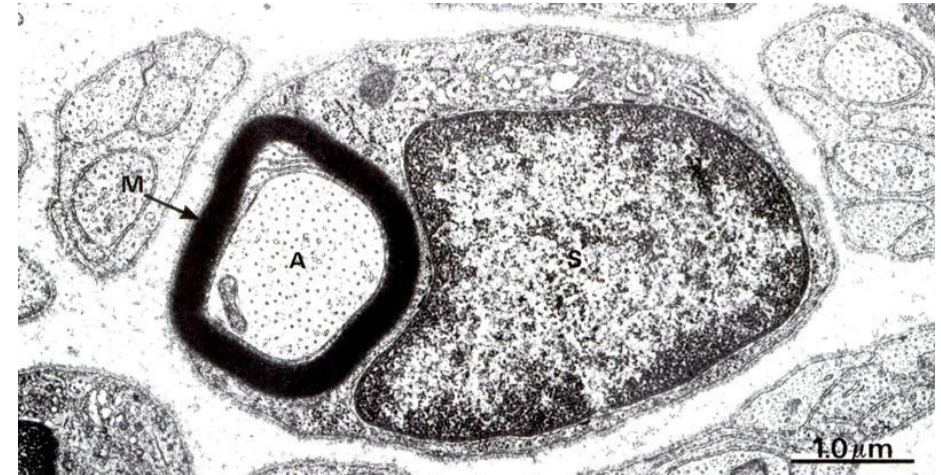
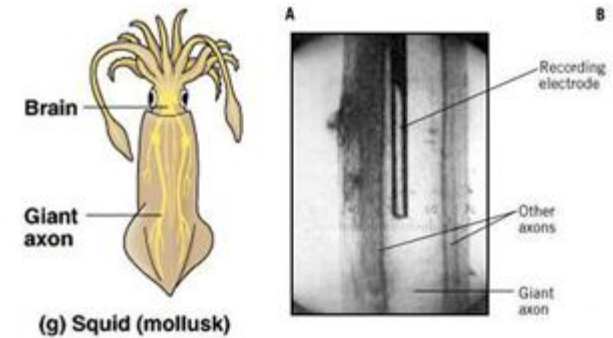
# Conséquence : des vitesses de conduction différentes

Axones non myélinisés : 1 à 2 m.s<sup>-1</sup>  
(diamètre < 1,5 µm)

Axones géants de Calmar : 25 m.s<sup>-1</sup>  
(diamètre : 0,5 mm)

Axones myélinisés : 120 m.s<sup>-1</sup>  
(diamètre > 1,5 µm)

Sur l'image : M = myéline, A = axone  
S = cellule de Schwann





# Conclusion

Trois types de communications complémentaires

Complexité et finesse de la réponse

Nombreuses applications médicales