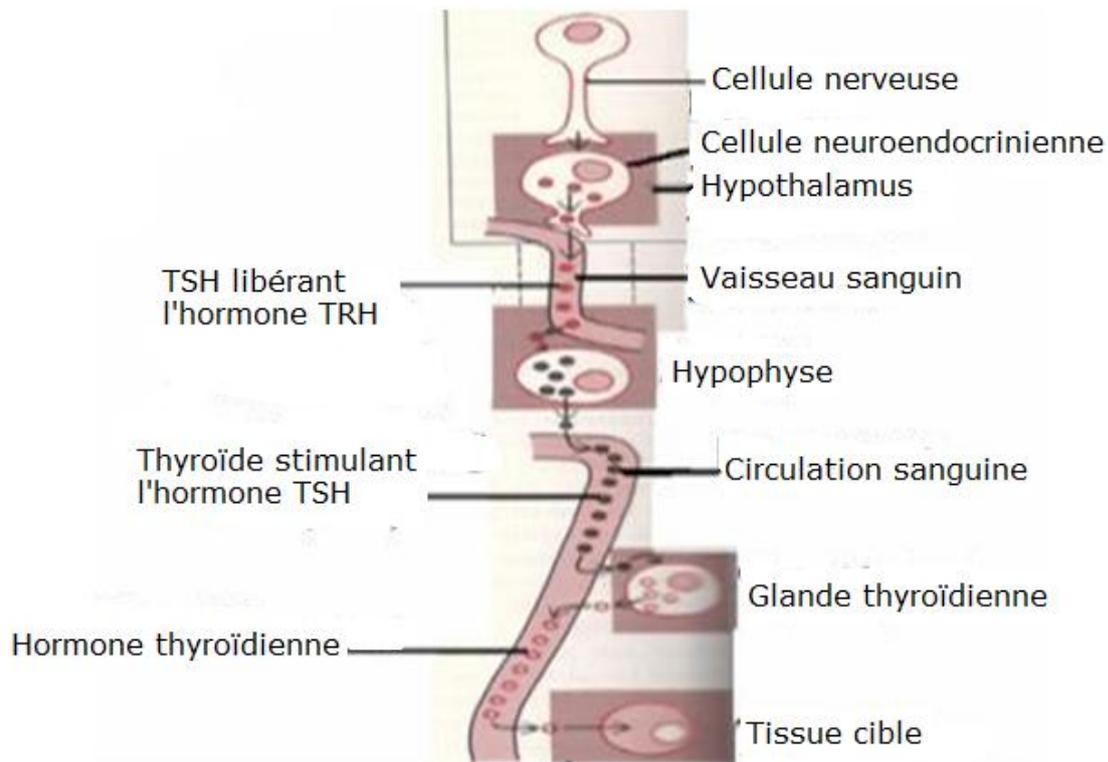


I.3 Régulation de la Signalisation

I.3.1 Régulation de la signalisation endocrinienne

Le système endocrinien et le système nerveux sont reliés physiquement et fonctionnellement au niveau de l'hypothalamus. L'hypothalamus communique directement avec l'hypophyse. Cette communication est assurée par des cellules neuroendocriniennes dont les propriétés sont communes aux cellules endocrines et aux cellules nerveuses. Quand la cellule neuroendocrinienne est stimulée, elle secrète des hormones spécifiques dans le vaisseau sanguin de l'hypophyse. Au niveau de l'hypophyse, chaque hormone stimule ou inhibe spécifiquement la sécrétion d'une deuxième hormone dans la circulation principale.

Exemple de l'hormone thyroïdienne



I.4 Les Mécanismes de signalisation cellulaire par les hormones.

En fonction de leur solubilité, les molécules de signalisation peuvent être classées en 2 types : les **liposolubles** et les **hydrosolubles**. La différence de solubilité implique des mécanismes de signalisations différents. Les molécules hydrophobes (liposolubles) peuvent facilement traverser la membrane plasmique des cellules cibles et se fixer sur les récepteurs intracellulaires. Ces molécules peuvent passer plusieurs heures ou plusieurs jours dans la circulation et entraîner des réponses de longue durée. Par contre, les molécules hydrophiles ne peuvent pas traverser la bicouche lipidique. Elles se fixent donc sur les récepteurs membranaires des cellules cibles et entraînent une **transduction des signaux**. Les molécules hydrophiles sont rapidement retirées de la circulation et ne peuvent provoquer que des réponses de courte durée.

Les molécules de transmission qui diffusent à travers la membrane plasmique se fixent dans le cytosol ou dans le noyau. La plupart de ces molécules sont hydrophobes. Transportées par le flux sanguin et par les autres fluides extracellulaires, elles se dissocient des protéines de transport avant d'entrer dans la cellule cible.

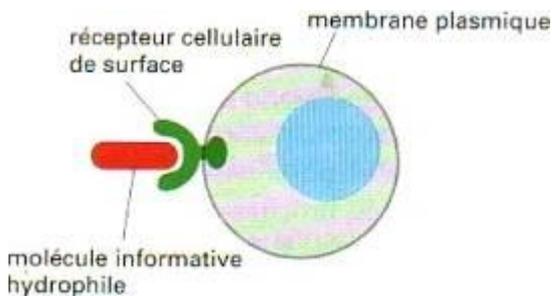


Figure 1-6A. Récepteurs cellulaires de surface.

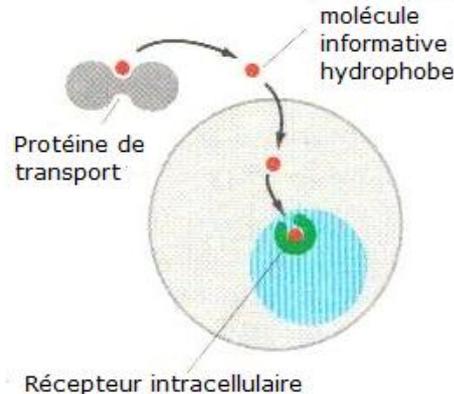


Figure 1-6B. Récepteurs cellulaires de surface.

Les molécules hydrophiles ne peuvent pas diffuser à travers la membrane plasmique. Elles se lient aux récepteurs à la surface des cellules cibles.

I.4.1 La transduction des signaux

C'est la conversion des signaux extracellulaires en signaux intracellulaires. Les molécules hydrosolubles telles que les neurotransmetteurs, les hormones protéiques, les facteurs de croissance et certaines molécules liposolubles forment des liaisons avec des protéines de surface des cellules cibles. Il y a souvent une très forte affinité entre la molécule et son récepteur. Le signal extracellulaire est ensuite convertit en signal

intracellulaire (ex. élaboration d'une deuxième molécule signalisant à l'intérieur de la cellule).

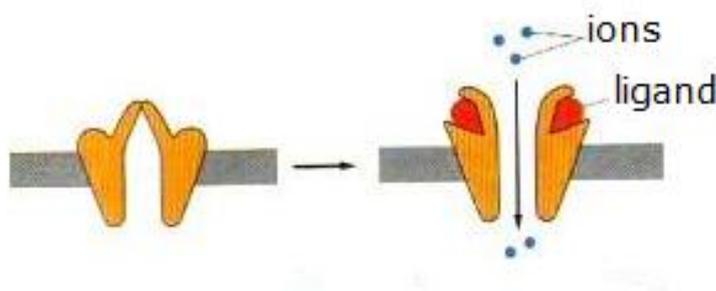
I.4.2 Les protéines réceptrices de surface.

Les protéines réceptrices de surface sont regroupées en trois classes. Chaque classe est définie par le mécanisme de transduction utilisé. Ce sont :

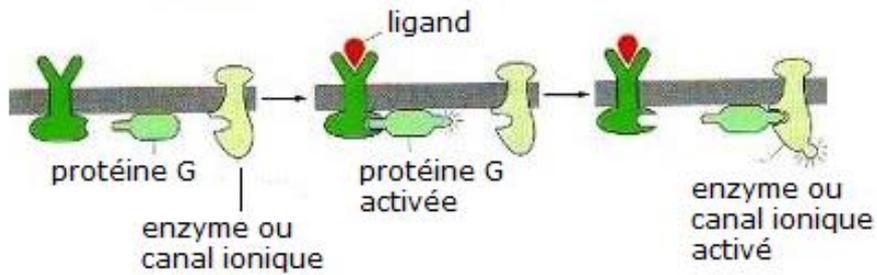
I.4.2.1 - Les récepteurs liés aux canaux ioniques : Ce sont des canaux ioniques à porte qui sont surtout impliqués dans la signalisation synaptique rapide entre deux cellules électriquement excitables.

I.4.2.2 - Les récepteurs liés aux protéines G : Ils activent ou inactivent indirectement une enzyme entière ou un canal ionique, lié à la membrane plasmique. L'interaction entre le récepteur et l'enzyme ou le canal ionique a pour médiateur une troisième protéine appelée **GTP binding regulatory protein (ou G-protein)**. Les protéines G sont les protéines de la surface interne de la membrane plasmique qui sont activées quand elles sont liées aux nucléotides à guanine (GTP et GDP). Les protéines G transmettent des signaux extracellulaires via des récepteurs transmembranaires (couplés à la protéine G), à l'adénylate cyclase, qui catalyse la formation du second messager, l'AMP cyclique, à l'intérieur de la cellule.

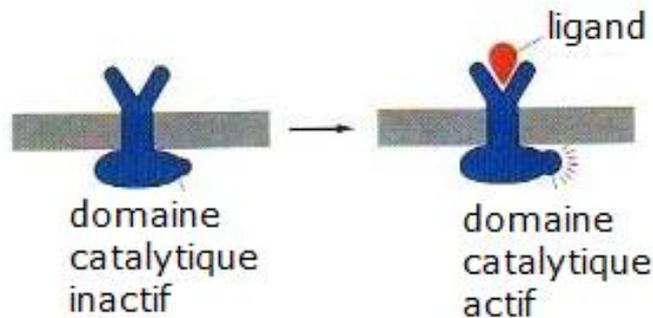
I.4.2.3 - Les récepteurs catalytiques : Ils opèrent directement comme des enzymes quand ils sont actifs par leur ligands. Ce sont des protéines transmembranaires avec un domaine intracellulaire qui fonctionne comme une protéine kinase spécifique à la tyrosine.



A) Récepteur couplé aux canaux ioniques



B) Récepteur couplé aux protéines G



C) Récepteur couplé aux enzymes

Figure 1-6. Les trois classes de récepteurs situés à la surface cellulaire.

NB : Ces récepteurs ont une activité enzymatique intrinsèque comme la plupart des récepteurs catalytiques.

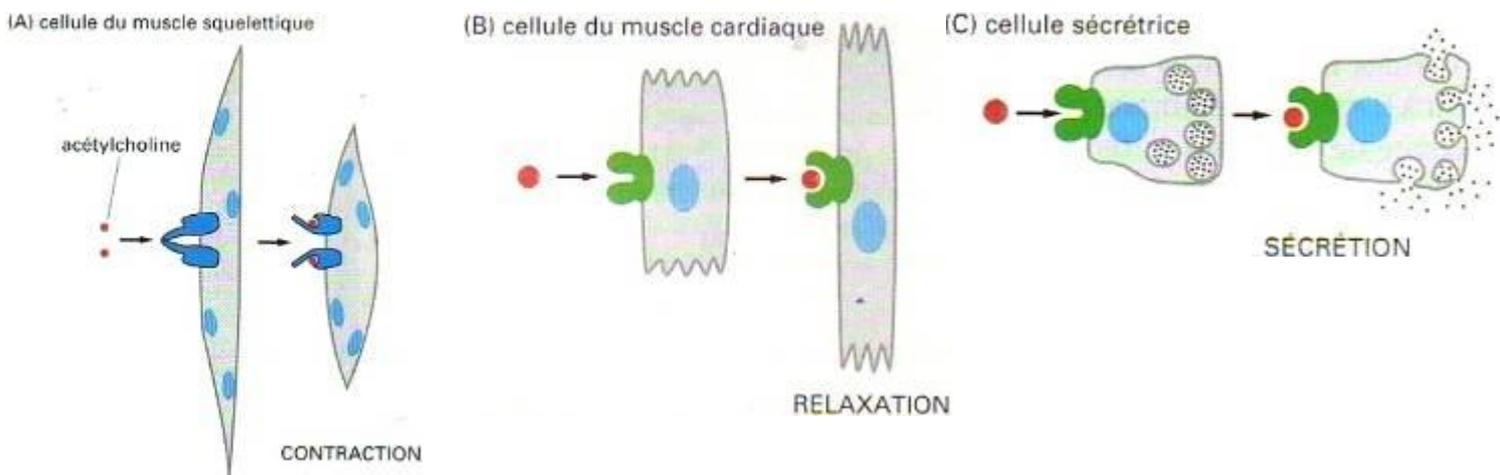
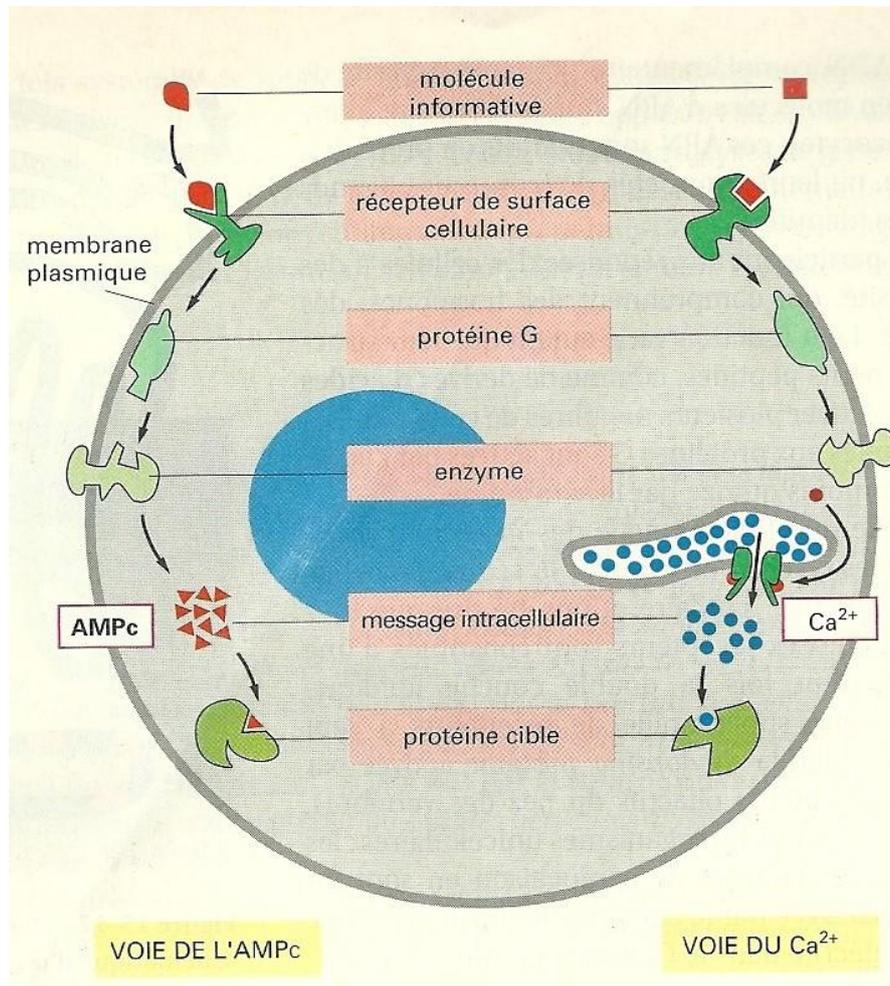


Figure 1-7. Réponses des cellules cibles différentes induite par une molécule informative (acétylcholine). Ces réponses différentes sont dans certains cas, liées à une fixation sur des récepteurs protéiques différents (A et B). Dans d'autres cas, la fixation se fait sur des récepteurs protéiques identiques qui activent des voies de réponse différents dans des cellules différentes (B et C).

I.4.3 Elaboration des messagers intracellulaires par les récepteurs liés aux protéines G

Deux voies principales existent : La voie de l'AMP cyclique et la voie calcique.



1) Voie de l'AMPc

2) Voie calcique

Figure 1-8. Les deux principales voies de production de petits messagers intracellulaires par les récepteurs cellulaires liés aux protéines G. Dans les deux cas, la liaison du ligand extracellulaire modifie la conformation du domaine cytoplasmique du récepteur, de telle façon qu'il se lie à une protéine G qui, à son tour, active (ou inactive) une enzyme de la membrane plasmique. Dans la voie l'AMP cyclique (AMPc) l'enzyme produit directement de l'AMPc. Dans la voie du Ca²⁺, l'enzyme produit un médiateur soluble (Inositol triphosphate), qui libère des ions Ca²⁺ à partir du réticulum endoplasmique. L'AMPc et les ions Ca²⁺ transmettent l'information en agissant comme des effecteurs allostériques : ils se fixent tous deux à d'autres protéines cellulaires spécifiques.

NB : LES DEUX VOIES D'ACTION DES PROTEINES G: Notez (1) La synthèse de l'AMP cyclique, par l'enzyme (voie de l'AMP cyclique); (2) La synthèse d'un médiateur soluble qui libère les ions calciques intracellulaires (voie calcique)