**I.1. Principes généraux de la signalisation cellulaire**

* **Des récepteurs aux effecteurs**

La communication cellulaire est indispensable à la vie des organismes pluricellulaires: les cellules doivent impérativement échanger les informations nécessaires à lacoordination de leurs actions. Pourtant, elle existe déjà dans les organismes unicellulairescomme les levures qui doivent, elles aussi, échanger des informations, ne seraitceque pour trouver des partenaires sexuels. Les principes de la communicationcellulaire sont universels : des molécules de signalisation sont émises par une cellule,reconnues par une autre, qui met alors en œuvre une voie de transduction du signalreçu, qui aboutit à un système effecteur qui prend en compte le signal.

 Les signaux transmis entres des cellules sont beaucoup plus simples que les messages humains : typiquement , un type particulier de molécules est produit par une cellule- la cellule de signalisation- est détecter par une autre cellule- la cellule cible-au moyen d’un récepteur protéique, qui reconnait et répond spécifiquement à la molécule signal ( appelée aussi molécule informative), le récepteur protéique effectue, à l’extrémité réceptrice de la voie de signalisation, la première étape d’une séries de processus de transduction dans la cellule cible, ou le signal extracellulaire entrant est converti en signaux intracellulaires qui dirigent le comportement de la cellule**.**

 Les premiers acteurs de la communication cellulaire sont les molécules-signal produites par des cellules-signal. Chez les animaux supérieurs, ces messagers sont nombreux et diversifiés. Ils peuvent être des protéines, des peptides, des acides aminés et leurs dérivés, des nucléotides, des stéroïdes, des rétinoïdes, des dérivés d'acides gras et même des gaz solubles comme le NO, ...

 La survie des organismes pluricellulaires dépend de cette communication intercellulaire qui coordonne le métabolisme, la croissance, la différenciation et la division de cellules dans différents tissus et organes.

La variété dessystèmes de transmission de l’information est immense, tant au niveau de la réceptiondes signaux qu’à celui de la mise en jeu des effecteurs. Pourtant, il est certainementpossible de trouver des *patterns* généraux, des structures communes ducheminement de l’information, pour peu que l’on se donne la peine de les rechercher.

Pour ce qui concerne la première étape, celle de la réception, les mécanismes sont dépendants de la nature chimique des messagers :

– Les messagers de nature hydrophile (acides aminés et leurs dérivés, peptides,protéines) ne peuvent entrer dans les cellules, faute de pouvoir traverser lesmembranes ; il existe donc nécessairement un récepteur membranaire apte à recevoirle message, à le comprendre, et à transduire l’information au-delà ;

– Les messagers de nature lipidique (dérivés stéroïdiens, acides gras et leurs dérivés,etc.) et les composés de structure très simple (oxygène, oxyde nitrique) sontcapables de diffuser à travers les membranes et d’atteindre directement leurs cibles,dans le cytoplasme ou dans le noyau (récepteurs nucléaires) ;

– Les messagers de nature ionique (Na+, K+, Cl– et Ca2+) sont capables d’induire l’ouverture

ou la fermeture transitoire de canaux ioniques permettant la génération decourants transmembranaires ; ces courants correspondent au passage de l’influxnerveux dans les neurones, mais ils sont aussi à l’origine de nombreux événementsintracellulaires.

La transduction des signaux perçus par les récepteurs fait intervenir de multiplesprocessus, mais les mécanismes généraux mis en jeu sont en petit nombre, les principauxétant :

-Le « recrutement » de protéines capables de contracter des interactions avecd’autres : il existe ainsi de très nombreuses protéines « adaptatrices » ;

-Les réactions de phosphorylation et de déphosphorylation par des kinases et desphosphatases, qui modifient la conformation tridimensionnelle des protéines, doncleur réactivité ;

-La mise en jeu de petites protéines G selon un mécanisme quasi constant d’échangeet d’hydrolyse de nucléotides guanyliques ;

-La production de « seconds messagers » intracellulaires relayant l’informationapportée au niveau de la membrane.

Enfin, les effecteurs sont également très divers, mais, là encore, il est possible deles regrouper en quelques entités :

-Les régulateurs transcriptionnels, couramment appelés « facteurs de transcription »,qui commandent la transcription de gènes cibles ; ce sont les effecteurs les plusgénéraux et les plus souvent rencontrés en aval des voies de transduction dessignaux ;

-Les régulateurs traductionnels, qui sont directement mis en jeu dans quelques voiesde signalisation et qui interviennent sur le niveau de synthèse protéique ;

-Les protéines du cytosquelette ou de la matrice extracellulaire, qui commandent lesphénomènes d’adhésion, de motilité et de dispersion cellulaires ;

-Les canaux ioniques enfin, que l’on retrouve ici en tant qu’effecteurs, mis en jeu enparticulier, mais pas seulement, dans la transmission synaptique.

* **La réponse d’une cellule à un signal peut être rapideou lente**

Le temps nécessaire à une cellule pour répondre à un signal extracellulairevarie beaucoup et dépend de ce qui va se produire une fois que la cellule areçu le message. Certains signaux extracellulaires agissent rapidement : l’acétylcholinepeut stimuler la contraction d’un muscle squelettique en quelquesmillisecondes, et la sécrétion d’une glande salivaire en environ une minute.De telles réponses rapides sont possibles parce que le signal affecte l’activitéde protéines ou d’autres molécules, qui sont déjà présentes dans la cellule,attendant leur ordre de marche.

D’autres réponses prennent plus de temps. La croissance et la divisioncellulaires, quand elles sont déclenchées par les molécules de signalisationappropriées, peuvent prendre des heures pour se produire. En effet, la réponse à ces signaux extracellulaires nécessite des modifications de l’expressiongénique et la production de nouvelles protéines

* **Certaines hormones traversent la membrane plasmiqueet se lient à des récepteurs intracellulaires**

Les molécules de signalisation extracellulairese répartissent en deux classes.La première, et la plus grande, est formée de molécules trop grosses ou trophydrophiles pour traverser la membrane plasmique des cellules cibles. Ellesdépendent de récepteurs situés à la surface de la cellule cible, pour relayerleur message à travers la membrane.

La deuxième classe designaux, plus petite, comporte des molécules qui sont assez petites ou assezhydrophobes, pour se glisser facilement à travers la membrane plasmique.Une fois à l’intérieur, ces molécules de signalisation activent des enzymesintracellulaires, ou se lient à des récepteurs protéiques qui contrôlent l’expressiondes gènes.

Une classe importante de molécules dépendant d’un récepteur intracellulaireest constituée par les **hormones stéroïdes** – entre autres *cortisol*,*oestradiol*, *testostérone* – et les *hormones thyroïdiennes* comme la *thyroxine*. Toutes ces molécules hydrophobes traversent la membraneplasmique des cellules cibles et se lient à des récepteurs, protéines situéessoit dans le cytosol, soit dans le noyau. Qu’ils soient dans le cytosol ou dansle noyau, ces récepteurs sont appelés *récepteurs nucléaires,* car lorsqu’ilssont activés par la liaison de l’hormone, ils agissent comme régulateurs dela transcription dans le noyau. Dans les cellules non stimulées,ces récepteurs sont habituellement présents sous une forme inactive.

Quand une hormone se lie au récepteur, celui-ci subit un changement deconformation qui l’active, lui permettant d’activer ou d’inhiber la transcriptionde gènes spécifiques. Chaque hormone se lie à unrécepteur différent, et chaque récepteur agit sur des sites différents de régulationau niveau de l’ADN. De plus, comme une hormonedonnée contrôle généralement des groupes de gènes divers dans les différentstypes cellulaires, elle entraîne des réponses physiologiques différentesdans les diverses cellules cibles.

* **Certains gaz dissous traversent les membraneset activent directement des enzymes intracellulaires**

Les hormones stéroïdes et les hormones thyroïdiennes ne sont pas les seulesmolécules de signalisation qui peuvent passer la membrane plasmique. Certainsgaz dissous peuvent se glisser à travers la membrane plasmique jusqu’àl’intérieur de la cellule et contrôler directement l’activité de protéines intracellulairesparticulières. Cette approche directe permet à ces signaux de modifierla cellule en quelques secondes ou minutes. Le **monoxyde d’azote (NO)** agitde cette manière. Le gaz dissout diffuse facilement hors de la cellule qui l’aproduit et pénètre dans les cellules voisines. NO est produit à partir de l’arginine(acide aminé) et agit comme un médiateur local dans de nombreuxtissus. Le gaz n’agit que localement car il est rapidement converti en nitrateset nitrites (avec une demi-vie de 5 à 10 secondes) en réagissant avec l’oxygèneet l’eau à l’extérieur des cellules.

Les cellules endothéliales – cellules aplaties qui bordent les vaisseauxsanguins – libèrent NO en réponse à une stimulation par des terminaisons nerveuses.Le signal NO entraîne la relaxation des muscles lisses dans les paroisvasculaires, permettant aux vaisseaux de se dilater pour que le sang circuleplus librement. C’est l’effet de NO sur les vaisseaux sanguinsqui explique l’action de la nitroglycérine, utilisée depuis plus de 100 ans pourtraiter l’angine de poitrine (une douleur due à une mauvaise vascularisationdu muscle cardiaque). Dans le corps, la nitroglycérine est convertie en NO quirelâche rapidement les vaisseaux sanguins, allégeant ainsi le travail du coeur etréduisant la demande du muscle en sang riche en oxygène. De nombreuses cellulesnerveuses utilisent également NO pour envoyer des signaux aux cellulesvoisines : NO libéré par les terminaisons nerveuses dans le pénis, par exemple,provoque la dilatation des vaisseaux sanguins, responsable de l’érection.Dans de nombreuses cellules cibles, NO se lie à l’enzyme *guanylatecyclase*, et l’active, stimulant ainsi la formation de *GMP cyclique* à partir deGTP. Le GMP cyclique est lui-même une petite moléculede signalisation intracellulaire et représente l’étape suivante de la chaîne designalisation qui conduit finalement à la réponse cellulaire. Le Viagra, médicamentcontre l’impuissance, augmente l’érection en bloquant l’enzymequi dégrade le GMP cyclique, prolongeant l’effet de NO. Le GMP cycliqueressemble beaucoup, par sa structure et son mécanisme d’action, à l’*AMPcyclique*, qui est beaucoup plus souvent utilisé comme messager intracellulaireet dont nous verrons les actions plus loin.

**I. 2. Les différents types de communications intercellulaires**

Les cellules des organismes multicellulaires utilisent des centaines de variétés de molécules extra-cellulaires pour s’adresser des signaux entre elles – des protéines,des peptides, des acides aminés, des nucléotides, des stéroïdes, des dérivés d’acides gras et même des gaz dissous- mais il n’y a qu’une poignée de modalité de base pour la communication

**I.2.1. Jonctions perméables (ou communicantes) : (gap junctions)**

La communication cellulaire peut se faire par **les jonctionscommunicantes ( Jonction GAP).** Celle –ci assurent le couplage métabolique et un couplage électrique entre les cellules.

Les cellules voisines des organismes multicellulaires possèdent différents types de jonctions membranaires. Les principales sont les jonctions serrées (tight junctions) et les jonctions perméables (gap junctions). Les premières participent à la constitution de barrières au niveau de nombreux épithéliums séparant ainsi des milieux de compositions différentes. Par exemple, la barrière testiculaire au niveau des tubes séminifères est formée par les cellules de Sertoli qui contrôlent la composition du fluide séminifère dans lequel sont libérés les spermatozoïdes.

Les jonctions perméables( Connexines et connexons) sont des structures où les membranes plasmiques de deux cellules voisines sont rapprochées (2-4 nm) et dans lesquelles des structures protéiques appelées connexons, formées de 6 connexines dans chacune des membranes plasmiques, s’associent pour constituer des demi-canaux qui se connectent pour former des pores d’environ 1,5 nm de diamètre permettant le passage passif des molécules de petite taille (< 1 500 Da) du cytoplasme d’une cellule à celui de l’autre

Ce type de communication ne permet donc pas le passage de protéines mais autorise une coopération métabolique entre les cellules voisines. Ces jonctions permettent également le passage de molécules de petite taille jouant des rôles importants dans la transduction intracellulaire des messages intercellulaires et que l’on appelle « seconds messagers ». Il s’agit par exemple de l’AMPc, de l’IP3, et de l’ion Ca++. En outre, il a été montré récemment le passage de siARN au travers de ces jonctions perméables.

Chez les mammifères, il existe une vingtaine de gènes codant des connexines et les connexons sont homo- ou hétéromériques. La composition des connexons en différentes connexines affecte leurs propriétés de perméabilité ainsi que leurs interactions avec différentes autres protéines (tubuline, actine, spectrine, drebine, protéines des jonctions serrées ou des jonctions d’adhésion, cadhérines, caténines, ainsi qu’avec des récepteurs ionotropiques). En outre, les connexines subissent des modifications post-traductionnelles (phosphorylations, déphosphorylations) qui influencent leurs propriétés.

**I.2.2. Interactions membranaires**

Les membranes plasmiques de toutes les cellules portent des protéines d’adhérence permettant des interactions transitoires ou permanentes avec d’autres cellules ou la matrice extracellulaire.

 Les principales classes de protéines membranaires d’adhésion cellulaire sont les cadhérines, les immunoglobulines d’adhésion, les sélectines et les intégrines et on distinguent :

**I.2.2.1. L’adhérence cellule- cellule :** implique les molécules appelées CAM (Cell Adhesion Molecules) , il existe plusieurs famille de CAM, les deux principales sont :

-la superfamille des immunglobulines

 -la famille des cadhérine (adhésion Ca++ dépendante)

**I.2.2.1.1.Les cadhérines** :

 Assurent le contact Cellules/cellules. Ce sont des glycoprotéines portant des domaines de liaison au calcium impliquées de manière très importante dans les interactions directes entre cellules.. leur domaine terminal (α et β-caténine) peut, dans certaines situations se transloquer dans le noyau et intéragir avec des récepteurs aux facteurs de croissance.Ces protéines établissent essentiellement des interactions intercellulaires homophiles entre cadhérines du même type et semblent principalement connectées, du côté intracellulaire, aux microfilaments d’actine et aux filaments intermédiaires du cytosquelette au travers des caténines, en particulier la b-caténine.

**I.2.2.1.2.Protéines d’adhésion apparentées aux immunoglobulines : CAM**

Les CAM (cell adhesion molecule) sont apparentées aux immunoglobulines dans leur partie N-terminale extracellulaire. Elles établissent surtout des interactions homophiles mais également avec des intégrines ou avec la matrice extracellulaire (MEC). C’est essentiellement le niveau d’expression de chacune des CAM (N-CAM, I-CAM, ELAM, etc.) et de leurs isoformes respectives qui détermine la nature et la solidité de l’association entre cellules voisines sans provoquer directement de réponses cellulaires car, du côté intracellulaire, les CAM ne semblent connectées à aucune voie de signalisation.

**I.2.2.2. L’adhérence cellule-matrice extracellulaire :**est assurée par les intégrines et les sélectines et le CD44.

**I.2.2.2.1. Les sélectines :**

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

**I.2.2.2.2.Les intégrines**

 Sontdesglycoprotéines transmembranaires ; qui intéragissent avec des molécules impliquées dans la polarisation intracelullaire ( enzyme à activité tyrosine kinase,Src…) qui, dans de nombreux cas, conduisent à l’activation des MAP kinase(mitogen activated protein kinase)**,**La famille des intégrines compte une vingtaine de membres dont la fonction majeure est de connecter, physiquement et fonctionnellement, le cytosquelette des cellules aux protéines extracellulaires d’adhésion de la matrice extracellulaire.

 Les intégrines sont des hétérodimères membranaires αβ et les 24 assortiments connus des sous-unités (18 α et 8 β) dans les hétérodimères confèrent à chacune ses propriétés particulières de liaison. Du côté intracellulaire, les intégrines interagissent avec de nombreuses protéines, dont des protéine kinases, et indirectement avec le cytosquelette.

**I.2.2.2.3. Le CD 44**

 Est un protéoglycane transmembranaire relié au cytosquelette actinique qui, par sont rôle de présentation des facteurs de croissance, est impliquée dans la prolifération cellulaire

On distingue plusieurs modes :

**I.2.3.La signalisation de proximité :**

 Dans ce cas, les cellules émettrices et les cellules cibles sont proches. il y a deux types :

**I.2.3 .1. La communication paracrine :**

 Les cellules émettrices et les cellules cibles appartiennent à deux types cellulaires différents. Les cellules cibles sont à proximité des cellules émettrices.

**I.2.3.2. La communication autocrine :**

 Les cellules émettrices et cibles sont de même type cellulaire. Les cellules produisent un signal qui peut se fixer sur leurs propres récepteurs. Ce type de communication permet de coordonner l’action de groupes de cellules.

**I.2.4. La signalisation de distances :** elle se fait par l’intermédiaire de molécules sécrétées. Ces molécules sécrétées peuvent être :

* Des hormones : hormones stéroïdiennes (lipide), glycoprotéines. on parle de la signalisation endocrine
* Des neurotransmetteurs (acides aminés ou dérivés d’acide aminés)
* Des facteurs de croissances (et parfois des morphogènes)

Dans la signalisation de distance : deux types de cellules sont spécialisés dans la transmission des signaux à distances :

**I.2.4.1. La communication synaptique** :

Par les neurones : on parle de la transmission synaptique.Les cellules émettrices (neurones) rentrent on contact avec les cellules cibles (parfois très éloignées) parl’intermédiaire de leurs axones.

**I.2.4.2. La communication endocrine :**

Les cellules endocrines qui libèrent des molécules dans le sang (les hormones) et les cellules cibles qui sont situées dans tout l’organisme, on parle alors de la signalisation endocrine.

****

**Figure 01 :** cascade de signalisation intracellulaires**( Allberts *et al*,2012)**

****

 **Figure 02 :** La communication cellulaire**( Bassaglia, 2013)**

**
 Figure 03 :**La communication autocrine**Figure 04 :** La communication paracrine **(Kierszenbaum, 2006) ( Kierszenbaum, 2006)**

****

 **Figure 05 :** La communication endocrine **( Kierszenbaum, 2006)**

****

**Figure 06 :**La communication synaptique **( Kierszenbaum, 2006)**

**I.3. Mécanisme d’action des molécules de signalisation cellulaire**

Les molécules de signalisation cellulaire exercent leur action après fixation sur des récepteurs exprimés par leurs cellules cibles. Les cellules cibles, à leur tour, peuvent réguler la libération de l’hormone qui les a stimulées par un mécanisme de feed-back (rétro-contrôle) négatif ou positif.

 Les récepteurs cellulaires peuvent être exprimés à la surface des cellules –cible. Certains récepteurs sont des protéines intracellulaires du cytosol ou du noyau des cellules cibles. Les récepteurs intracellulaires requiérent la diffusion des molécules de signalisation à travers la membrane plasmique.

 Les hormones stéroïdes appartiennent à cette classe de molécules signaux. Les hormones stéroïdes sont synthétisées à partir du cholestérol et incluent la testostérone, les œstrogènes, la progestérone et les corticostéroïdes.

 La testostérone, les œstrogènes et la progestérone sont des stéroïdes sexuels, et sont produit par les gonades.

 Les corticostéroïdes sont produits par le cortex de la glande surrénale et se répartissent en deux classe essentielles : les glucocorticoïdes, qui stimulent la production du glucose, et les minéralocorticoïdes, qui adissent sur le rein pour contrôler l’équilibre entre l’eau et le sodium.

 Il existe trois molécules de signalisation structurellement et fonctionnellement distinctes des stéroïdes mais qui agissent sur des cellules cibles par fixation sur des récepteurs intracellulairesaprès avoir pénétré dans la cellule par diffusion à travers la membrane plasmique. Il s’agit de **l’hormone thyroidienne**(produite dans la thyroïde pour réguler le développement et le métabolisme), **la vitamine D** ( qui contrôle le métabolisme du calcium et la croissance osseuse) et des **rétinoides** (synthétisés à partir de la vitamine A pour contrôler le développement)

**I.3.1. L’oxyde nitrique :**

 **L’oxyde nitrique** est une molécule signal. C’est un gaz simple synthétisé à partir d’un acide aminé, l’arginine, par une enzyme appelé **oxyde nitrique sythase**. Elle agit comme une molécule de signalisation paracrine dans le systéme nerveux, immunitaire et circulatoire. Comme les hormones stéroides, l’oxyde nitrique peut diffuser à travers la membrane plasmique de ses cellules cibles. Mais contrairement aux hormones stéroides, l’oxyde nitrique ne se fixe pas sur un récepteur intracellulaire pour réguler la transcription. En réalité, il régule l’activité d’enzyme intracellulaires cibles.

 L’oxyde nitrique posséde les caractéristiques suivantes :

1-C’est une molécule instable à demi-vie limitée (seconde)

2-Il provoque des effets locaux

3- Une fonction bien connue de l’oxyde nitrique est la dilatation des vaisseaux sanguins. Par exemple, la libération d’acétylcholine, un neurotransmetteurs, par les terminaison des cellules nerveuses dans la paroi musculaires du vaisseau sanguin stimule la liberation d’oxyde nitrique par les cellules endothéliales.

 L’oxyde nitrique augmente l’activité du second messager guanosine monophosphate cyclique (GMPc) dans les cellules musculaires lisses, provoquant un relachement de la cellule musculaire et une dilatation du vaisseau sanguin. La nitroglycérine, un agent pharmacologique utilisée dans le traitement des cardiopathies, est transformée en oxyde nitrique, qui augmente le débit sanguin cardiaque par dilatation des vaisseaux coronariens.

**I.4. Les variétés des molécules de signalisation**

Une grande variété de molécules-signaux se fixent sur des récepteurs de la surface cellulaire. On en reconnait plusieurs groupes :

**I.4.1. Les peptides :**

Ce groupe inclue des **hormones peptidiques** ( insuline, glucagon et hormone sécrétées par l’hypophyse), des neuropeptides sécrétés par les neurones ( **enképhaline et endorphine**, qui atténuent les réponses douloureuses dans le système nerveux centrale), et **des facteurs de croissances** qui contrôlent la croissance et la différenciation cellulaires (**facteur de croissance nerveux, nerve growth factor,NGF ; facteur de croissance épidermique, epidermal growth factor,EGF ; facteur de croissance d’origine plaquettaire, plated-detived growth factor, PDGF, et cytokine)**

Le NGF est un membre de la famille des peptides appalés neurotrophine qui régule le dévellopement et la viabilité des neurones . L’EGF stimule la prolifération cellulaire et joue un role essentiel au cours du développement embryonnaire et chez l’adulte. Le PDGF est stocké dans les plaquettes sanguines et libéré au cours de la formation du caillot.

**I.4.2. Les neurotransmetteurs :**

Ces molécules de signalisation celulaires sont libérées par les neurones et agissent sur des récepteurs cellulaires de surface présents sur les neurones et d’autres types de cellules cibles (comme les cellules musculaires). Ce groupe inclue **l’acétylcholine, la dopamine, l’adrénaline (épinéphrine), la sérotonine, l’histamine, le glutamate et l’acide γ-aminobutyrique (GABA)** . La libération des neurotransmetteurs par les neurones est déclenchée par un potentiel d’action. Les neurotransmetteurs libérés diffusent à travers la fente synaptique et se fixe sur des récepteurs de surface des cellules cibles.

 Tous les neurotransmetteurs n’ont pas le meme mécanisme d’action. Par exemple, l’acétylcholine est un canal ionique ligand-dépendant. Elle induit un changement de conformation des canaux ioniques pour controler le flux des ions à travers la membrane plasmique des cellules cibles.

**I.4.3. Les eicosanoides et les leucotriènes :**

 Ce sont des molécules de signalisation cellulaire contenant des lipides qui, contrairement aux stéroïdes, se fixent sur des récepteurs cellulaires de surface.

 Les prostaglandines, la prostacycline, les thromboxanes et les leucotriénes font partie de ce groupe de molécules. Ile stimulent l’agrégation des plaquettes, les réponses inflammatoires et la contraction musculaires lisse.

 Les eicosanoides sont synthétisés à partir de l’acide arachidonique. Au cours de la synthèse des prostaglandines, l’acide arachidonique est converti en prostaglandine H2 par une enzyme, la prostaglandine synthase. Cette enzyme est inhibée par l’aspirine et par les anti-inflammatoires. L’inhibition de la prostaglandine –synthase par l’aspirine diminue la douleur, l’inflammation, l’agrégation plaquettaire et la formation du caillot sanguin.

**I.5. Les récepteurs et leurs ligands :**

**I.5.1. Définition :**

Un récepteur peut être défini comme une structure moléculaire de nature polypeptidique qui interagit spécifiquement avec un messager, hormone, médiateur, cytokine, ou à un contact intercellulaire spécifique.

Les récepteurs sont situés soit au niveau de la membrane cytoplasmique, soit à l’intérieur de la cellule, dans le noyau notamment. La même cellule comporte en général plusieurs types de récepteurs différents.

En biologie, un ligand (du latin ligandum, liant) est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée, protéine ou acide nucléique, jouant en général un rôle fonctionnel : catalyse, modulation d'une activité enzymatique, transmission d'un signal. La liaison se réalise grâce aux forces entre molécules, telles que les liaisons ioniques, les liaisons d'hydrogène et les forces van der Waals.

L'association avec un récepteur spécifique est la première étape du transfert de l'information du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire.

Une sémiomolécule agit uniquement sur des cellules-cibles car elles seules possèdent des récepteurs qui lui sont spécifiques.

 Les récepteurs sont de nature protéique, ils sont génétiquement déterminés pour reconnaître et lier de façon stéréospécifique une sémiomolécule du milieu extracellulaire. Chaque récepteur ne reconnaît en général qu'une seule molécule-signal avec laquelle il a une affinité élevée.

On peut considérer que le rôle du récepteur est triple :

**1°) Reconnaissance et fixation du messager :** La molécule-signal agit comme un ligand qui se lie à un site du récepteur (site de liaison du ligand).

**2°) Transduction du message :** L'interaction ligand-récepteur entraîne un changement de conformation du récepteur au niveau du site exécutif

**3°) Sollicitation du système effecteur :** Le récepteur possède également au niveau de son site exécutif, une spécificité pour l’effecteur ou pour son relais. Ceci permet le déclenchement d’une série d'événements intracellulaires qui aboutissent à un changement d'activité cellulaire et/ou dans le programme de transcription de gènes dans les cellules cibles.

Il est à noter cependant, que :

 • Différents types de cellules peuvent présenter différents types de récepteurs pour le même ligand, chacun induisant une réponse cellulaire différente. Ainsi par exemple, les cellules du muscle cardiaque ont des récepteurs muscariniques à l’acétylcholine alors que les cellules du muscle squelettique possèdent des récepteurs nicotiniques. Les deux types cellulaires répondent différemment au même ligand.

• Le même récepteur peut exister sur des cellules différentes, et la liaison du même ligand sur le même récepteur dans ces cellules induit des réponses différentes. C’est le cas des cellules du muscle cardiaque et des cellules de la glande salivaire



**Figure 07:** Schéma descriptif de la régulation de différentes cellules suite à la réception d'un même signal**(Alberts *et al*, 2012)**

**I.5.2. Les caractéristiques des récepteurs :**

**• Spécificité :** il fixe un type de ligand donné

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

• **Réversibilité :** la liaison en récepteur et ligand étant de nature non covalente, le complexe ligand –récepteur se dissocie lorsque la concentration du ligand diminue.

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

**I.5.3. Classification des récepteurs selon leur localisation**

Sur la base de leur localisation dans la cellule, on distingue deux grands types de récepteurs: les récepteurs membranaires et les récepteurs intracellulaires.

**• Les récepteurs sont membranaires** lorsque les molécules ne traversent pas, ou passent difficilement, la membrane plasmique (hormones et parahormones peptidiques, cytokines, catécholamines, eicosanoïdes, …).

• **Ils sont intracellulaires** pour les molécules plus lipophiles dont la perméabilité membranaire est plus élevée comme les hormones stéroïdes et thyroïdiennes. Selon leur type, les récepteurs libres (sans ligand) peuvent être localisés dans le cytoplasme ou dans le noyau.

**I.5.3.1. Récepteurs membranaires**

**I.5.3.1.1. Définition**

Les récepteurs membranaires sont des glycoprotéines transmembranaires complexes fichées dans la membrane plasmique.Leurs fonctions principales est de reconnaitre le message chimique, de le traduire et de l’amplifier, on distingue 3 régions :

• une extracellulaire glycosylée reconnaissant et fixant la molécule,

• une transmembranaire (hydrophobe) ancrée dans la membrane,

• une intracellulaire responsable des événements biochimiques.

 Ils peuvent produire trois types de réponse cellulaire :

• une réponse électrophysiologique, elle correspond aux récepteurs canaux-ioniques et permet une réponse très rapide : moins d'une seconde;

• une réponse métabolique responsable de modifications post-traductionnelles des protéines, donc réponse enzymatique rapide de l'ordre de la minute;

• une réponse transcriptionnelle activant ou inhibant l'expression de certains gènes, réponse donc plus lente se comptant en heures.

Généralement ces types de réponses se traduisent par la production d'un second messager ou de cascade de phosphorylation. A chaque molécule informative correspond un récepteur mais une molécule informative peut avoir plusieurs récepteurs. On défini donc des familles de récepteurs.

**5.3.1.2. Types de récepteurs membranaires**

Il existe trois grandes classes de récepteurs membranaires

**1)-Les récepteurs couplés à un canal ionique :**

Laissent passer à travers la membrane, un flux d’ions qui produit un courant électrique sont impliqués essentiellement dans la signalisationsynaptique rapide entre les cellules électriquement excitables.Ce type de signalisation s’effectue par l’intermédiaire de neurotransmetteurs qui ouvrent et fermenttransitoirement le canal ionique formé par des protéines à plusieurs domaines transmembranaires.

**2)- Les récepteurs couplés à une protéine G :**

Activent une classe spéciale de protéines liées à la membrane (une protéine trimérique de liaison au GTP ou protéine G), qui activent ensuite soit une enzyme soit un canal ionique dans la membrane plasmique, déclenchant une cascade d’autres effets.

**3)- Les récepteurs liés à une enzyme :**

Agissent comme des enzymes ou s’associent à une enzyme à l’intérieur de la cellule quand ils sont activés, les enzymes activent tout une série de voies de signalisation intracellulaire. Ils sont formés de protéines à un seul domaine transmembranaire qui ont leur site de liaison au ligand situé à l’extérieur de la cellule et leur site catalytique ou de liaison enzymatique situé à l’intérieur. La grande majorité de ces récepteurs sont des protéine-kinases, ou sont associés à des protéine-kinases et les ligands qui s’y fixent provoquent la phosphorylation de groupes spécifiques de protéines dans la cellule cible.

Il existe 5 classes de récepteurs couplés aux enzymes :

a) les récepteurs à activité tyrosine-kinase ;

b) les récepteurs associés aux tyrosine-kinases ;

c) les récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase ;

d) les récepteurs associés aux histidine-kinases et

e) les guanylates cyclases transmembranaires.



**Figure 08 :** Les différents types de récepteurs**( Alberts *et al*,2012)**

**I.6. Le réseau de molécules de signalisation intracellulaire :**

Avant d'arriver à la molécule-cible finale, le signal reçu au niveau du récepteur est relayé à l'intérieur de la cellule par une combinaison de molécules de signalisation intracellulaire de nature protéique ou non.

**I.6.1. Les seconds messagers**

Généralement, on appelle "seconds messagers" des molécules non protéiques, de petite taille (faible poids moléculaire) qui sont produites en grand nombre en réponse à l'activation du récepteur par certaines sémiomolécules (premiers messagers).

Les seconds messagers diffusent rapidement dans les différentes parties de la cellule-cible pour y propager le signal. Ils font passer le6. signal en se liant à des protéines de signalisation spécifiques ou directement à la protéine-cible, modifiant ainsi leur activité. Les seconds messagers les plus connus sont les nucléotides cycliques (AMPc et GMPc), le calcium (Ca++) et certains dérivés du phosphatidyl inositol biphosphate (PIP2) notamment le diacylglycérol (DAG) et l'inositol triphosphate (IP3).

* **L’AMPC (Adénosine Monophosphate Cyclique)**

A été le premier second messager découvert en 1967, il agit dans un très grand nombre d types cellulaires pour participer à la régulation d’une très grande variétes de processus physiologiques, un grand nombre de messager chimique stimule la synthése d’AMPc via l’activation d’une protéine GS , Il intervient dans la régulation de nombreuses enzymes, en particulier dans le cadre du métabolisme intermédiaire. La cible du cAMP est la protéine kinase A (PKA), une sérine/thréoninekinase tétramérique, faite de deux sous-unités catalytiques et de deux sous-unités régulatrices,elle phosphoryle un grand nombre de protéines, ce qui a pour conséquences majeurs :

1- d’induire la l’activation de la phosphorylase b (impliquée dans le métabolisme énérgétique)

2- de stimuler la calcium ATP ase du réticulum (stimulation du repompage du calcium)

3- d’induire l’ouverture de canaux ioniques membranaires sensible au voltage( K+ , Ca++)

4-de moduler la synthése protéique via son action sur la MAPK (mirogen activated protein kinase)

5-La PKA exerce également un effet majeur sur la transcription des gènes, en phosphorylant et en activant un facteur de transcription (voir Annexe B) nommé CREB (*cAMP responsive elementbinding protein*) qui migre dans le noyau et reconnaît des séquences nucléotidiques dans le promoteur de gènes cibles, séquences appelées CRE (*cAMP responsiveelement*).

* **Phospholipases C, diacylglycérol et inositol triphosphate :**

**La phospholipase C** spécifique des phosphoinositides (phospholipase C β) qui hydrolyse le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphonate pour former deux médiateurs intracellulaires : l’inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP3) et le DAG.

-**L’IP3** provoque une augmentation du Ca2+ intracellulaire (iCa2+) par relargage du Ca2+ situé dans le réticulum endoplasmique (RE). L’augmentation du iCa2+ peut activer directement de nombreuses voies de signalisation et/ou indirectement après sa liaison avec la calmoduline activant alors des sérines/thréonine-kinases Ca2+/calmoduline dépendantes (CaM-kinases).La CaM-kinase II est une des plus importantes CaM-kinases.

- **Le DAG**, molécule liposoluble qui reste dans la membrane plasmique, va activer la protéine-kinase C (PKC) qui est aussi dépendante du Ca2+. L’activation des protéine-kinases PKA, PKC et CaM-kinases induit la phosphorylation de protéines cibles qui vont modifier le comportement de la cellule.

* **Le calcium :**

La teneur en calcium cytoplasmique Ca ++  est un paramètre fortement régulé. La concentration cytplasmique, de l’ordre de 5.10-10 M, est très faible, si on la compare au teneur du calcium extracellulaire u au calcium contenue dans les sites de stockage (de l’ordre de 10-3), la varaition de la [Ca++] constituent un message pout un grand nombres d’actions enzymatiques. Le calcium peut agir directement ou via la calmoduline, une protéine qui lie le calcium

**I.6.2. Les molécules protéiques**

Les molécules protéiques de signalisation intracellulaire appartiennent à plusieurs catégories et interviennent selon le type de récepteurs et de la cellule-cible. Nous en citons ici les principales classes:

➢**Les protéines G** qui agissent comme des commutateurs moléculaires dans les voies de signalisation. En absence de signal, elles lient le GDP et sont inactives ("Off"). Le signal entraîne le remplacement du GDP par le GTP au niveau de la protéine G qui devient alors active ("On"). Les protéines G manifestent une activité GTPasique qui leur permet de retourner à l'état inactif en hydrolysant le GTP en GDP et phosphate inorganique (Pi).

➢**Les protéines qui jouent le rôle d'amplificateurs**. Elles peuvent être des enzymes ou des canaux ioniques qui augmentent largement le signal qu'elles reçoivent, soit en produisant des taux élevés en seconds messagers, soit en activant un grand nombre de protéines de signalisation intracellulaire en aval de la cascade.

**➢ Les protéine-kinases**: Ce sont des enzymes qui phosphorylent des molécules protéiques de la voie de signalisation au niveau de certains acides aminés, modulant ainsi leur activité. Il existe deux principales protéine-kinases de la signalisation intracellulaire dans les cellules animales. Les tyrosine-kinases qui phosphorylent certaines tyrosines (Tyr ou Y) et les serine/thréonine-kinases, plus nombreuses, qui phosphorylent certaines serines (Ser ou S) et/ou thréonines (Thr ou T). À noter que certaines protéine-kinases ont une double spécificité ; elles phosphorylent à la fois les résidus tyrosine et serine/thréonine.

* **Les protéine-phosphatases :** leur activité s'oppose à celle des protéine-kinases. Ce sont des enzymes qui déphosphorylent les protéines au niveau des acides aminés Tyr ou Ser/Thr.

**➢ Les protéines adaptatrices**: Elles n'ont pas d'activité catalytique. Elles consistent seulement en deux ou plusieurs domaines de liaison (voir ci-dessous). Leur rôle se limite à lier entre elles, d'autres protéines de signalisation.

**➢ Les protéines « scaffold » ou d’agrégation temporaire :** Ce sont des protéines possédant plusieurs domaines leur permettant de lier plusieurs molécules intervenant dans une même voie de signalisation. Le rapprochement de ces molécules facilite la propagation du signal, tout en évitant sa déviation vers d’autres voies de signalisation inappropriées. Certaines protéines scaffold peuvent avoir également une activité enzymatique qui intervient dans la propagation du signal.

**I.6.3. LES MOLECULES CIBLES**

À la fin de chaque voie de signalisation, le message arrive au niveau de protéines cibles dont la modulation va entraîner un changement dans le comportement de la cellule. En fonction du signal, ces molécules peuvent être des protéines régulatrices de gènes, des composants d'une voie métabolique, des canaux ioniques, des transporteurs, une partie du cytosquelette, …etc. Ceci peut se traduire par une ou plusieurs actions ou effets : synthèse protéique, modification d'une sécrétion, ouverture ou fermeture d'un canal, contraction ou relâchement d'une fibre musculaire, …etc.