



3^e édition

L'essentiel de la biologie cellulaire

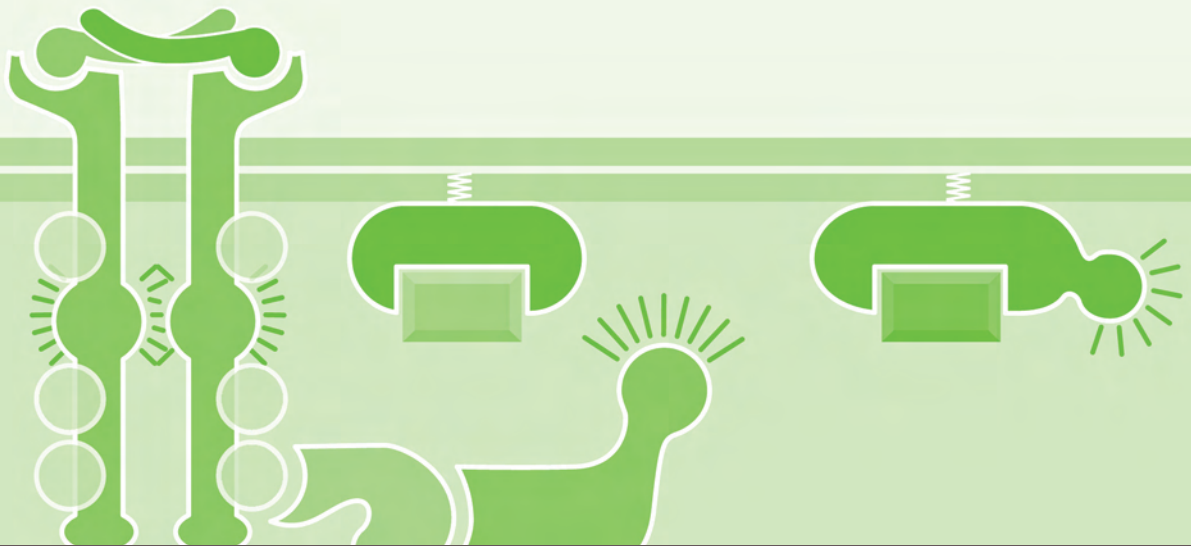


ALBERTS
BRAY
HOPKIN
JOHNSON
LEWIS
RAFF
ROBERTS
WALTER



Médecine Sciences
Publications

Lavoisier



Communication cellulaire

Les cellules individuelles, comme les organismes multicellulaires, ont besoin de sentir leur environnement et d'y répondre. Une cellule libre typique – même une bactérie primitive – doit être capable de trouver sa nourriture, de faire la différence entre la lumière et l'obscurité et d'éviter les poisons et les prédateurs. Et si cette cellule veut avoir la moindre « vie sociale » elle doit être capable de communiquer avec d'autres cellules. Quand une cellule de levure est prête à s'accoupler, par exemple, elle sécrète une petite protéine appelée « facteur d'accouplement ». Les cellules de levures de « sexe » opposé détectent cet appel chimique et répondent en bloquant leur progression dans le cycle cellulaire et en s'approchant de la cellule qui a émis le signal (Figure 16-1).

Dans un organisme multicellulaire, les choses sont plus compliquées. Les cellules doivent interpréter la multitude de signaux qu'elles reçoivent des autres cellules pour coordonner leurs comportements. Au cours du développement animal, par exemple, les cellules de l'embryon échangent des signaux pour déterminer le rôle spécialisé que chaque cellule va adopter, la position qu'elle va occuper dans l'animal, et si elle va survivre, se diviser ou mourir. Plus tard, une grande variété de signaux coordonne la croissance de l'animal, sa physiologie et son comportement au jour le jour. Chez les plantes également, les cellules sont en constante communication les unes avec les autres. Leurs interactions permettent à la plante de répondre aux conditions de lumière, d'obscurité et de température qui guident sa croissance, sa floraison et la production de fruits, et de coordonner ce qui se passe dans ses racines, sa tige ou ses feuilles.

Dans ce chapitre, nous allons étudier les principaux moyens de communication des cellules et voir comment elles envoient des signaux et interprètent ceux qu'elles reçoivent. Nous nous concentrerons sur les mécanismes de communication dans les cellules animales, mais nous présenterons aussi un bref résumé de ce qui est connu sur les voies de signalisation des plantes. Nous commencerons notre étude par un aperçu des principes généraux de

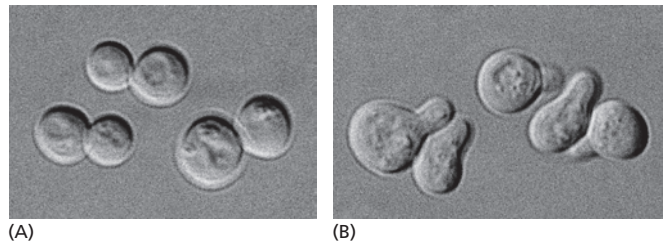
PRINCIPES GÉNÉRAUX
DE SIGNALISATION
CELLULAIRE

RÉCEPTEURS COUPLÉS
AUX PROTÉINES G

RÉCEPTEURS COUPLÉS
À UNE ENZYME

Figure 16-1 Les cellules de levure répondent à un facteur d'accouplement.

Les cellules de levure bourgeonnante (*Saccharomyces cerevisiae*) sont normalement sphériques (A) mais, quand elles sont exposées à un facteur d'accouplement produit par les cellules de levure voisines, elles s'étirent en direction des cellules productrices de ce facteur (B). Les cellules qui adoptent cette forme en réponse au signal d'accouplement sont appelées « *shmoo* » d'après un personnage de bande dessinée des années 1940 créé par Al Capp. (Dû à l'amabilité de Michael Snyder.)



signalisation cellulaire et considérerons ensuite les principaux systèmes utilisés par les cellules animales pour recevoir et interpréter ces signaux.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE SIGNALISATION CELLULAIRE

L'information peut se présenter sous différentes formes, et la communication commence souvent par la transformation des signaux d'une forme en une autre. Par exemple, quand vous recevez un appel d'un ami sur votre téléphone mobile, le téléphone convertit les signaux radio qui voyagent dans l'air en ondes sonores que vous entendez. Ce processus de conversion s'appelle **transduction du signal** (Figure 16-2).

Les signaux qui circulent entre les cellules sont plus simples que les messages échangés habituellement par les êtres humains. Généralement, la *cellule qui envoie le message* produit un type particulier de *molécule de signalisation* qui est détectée par la *cellule cible*. Comme dans la conversation humaine, la plupart des cellules animales envoient et reçoivent des signaux, et peuvent se comporter en cellules émettrices de signaux ou en cellules cibles. Les cellules cibles possèdent des *protéines réceptrices* qui reconnaissent la molécule de signalisation et y répondent de manière spécifique. La transduction du signal commence quand la cellule cible reçoit un signal extracellulaire et le convertit en signaux intracellulaires qui modifient le comportement de la cellule. La plus grande partie de ce chapitre va porter sur ces processus de réception et transduction du signal – événements que les biologistes ont à l'esprit quand ils parlent de **signalisation cellulaire**. Mais auparavant, toutefois, nous allons faire un bref rappel des différents types de signaux que les cellules s'envoient entre elles.

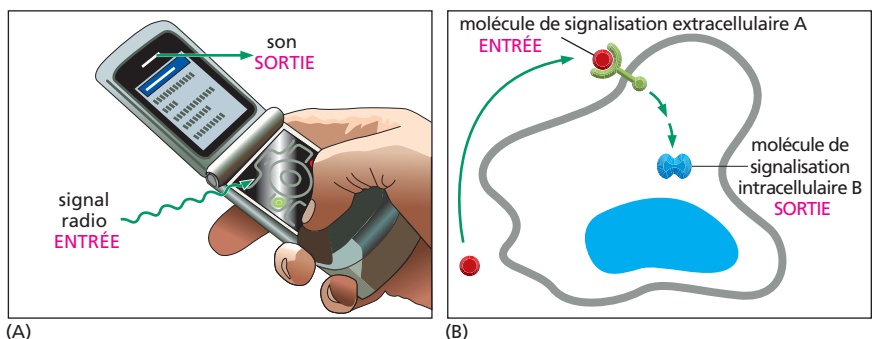
Les signaux peuvent agir de près ou de loin

Les cellules d'un organisme multicellulaire, utilisent des centaines de molécules extracellulaires différentes pour s'envoyer des signaux les unes aux autres. Les molécules de signalisation peuvent être des protéines, des peptides, des acides aminés, des nucléotides, des stéroïdes, des dérivés d'acides gras et même des gaz dissous – mais elles s'appuient seulement sur un petit nombre de mécanismes de base pour faire passer le message.

Dans les organismes multicellulaires, le système de communication le plus utilisé consiste à envoyer des signaux dans tout le corps en les sécrétant dans le courant sanguin (pour les animaux) ou la sève (pour les plantes). Les molécules de signalisation utilisées de cette manière sont appelées **hormones** et, chez les animaux, les cellules qui les produisent sont appelées *cellules endocrines* (Figure 16-3A). Par exemple, une partie du pancréas est

Figure 16-2 La transduction du signal est le processus qui permet de convertir un type de signal en un autre.

(A) Un téléphone mobile transforme un signal radio en un signal sonore en mode réception (et le contraire en mode transmission). (B) Une cellule cible convertit un signal extracellulaire (molécule A) en un signal intracellulaire (molécule B).



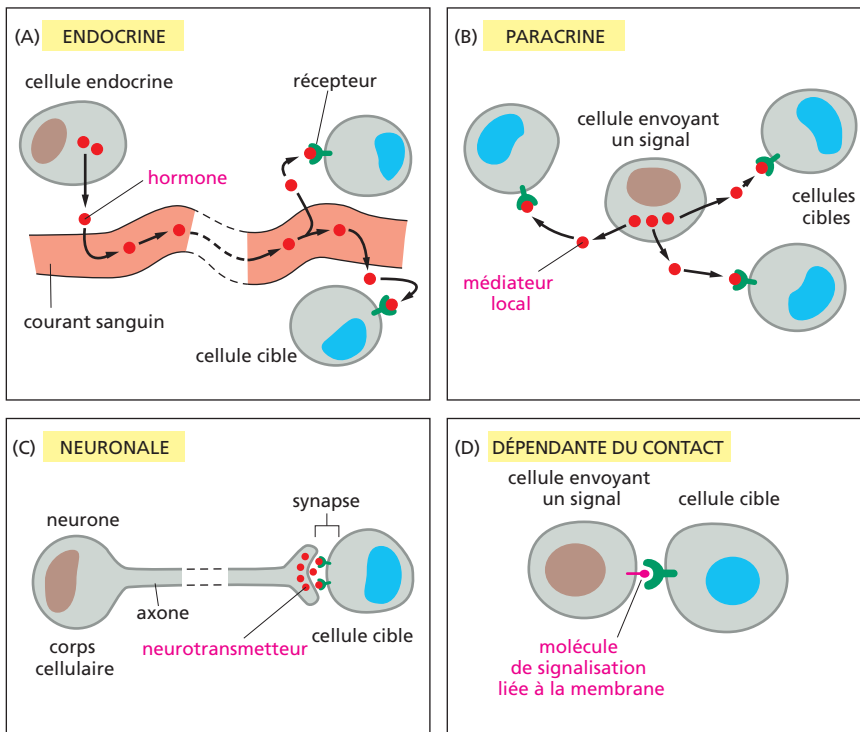


Figure 16-3 Les cellules animales peuvent s'envoyer des signaux de différentes façons. (A) Les hormones produites par les glandes endocrines sont sécrétées dans la circulation sanguine et distribuées à travers tout le corps. (B) Les signaux paracrines sont libérés par les cellules dans le liquide extracellulaire voisin et agissent localement. (C) Les signaux neuronaux sont transmis le long des axones jusqu'à des cellules cibles éloignées. (D) Dans la signalisation dépendante du contact, une molécule de signalisation à la surface d'une cellule se lie à un récepteur protéique sur la cellule adjacente. Les mêmes types de molécules de signalisation peuvent être utilisés pour la signalisation endocrine, paracrine et neuronale. Les principales différences tiennent à la vitesse et la sélectivité avec laquelle elles délivrent leur message à leurs cibles.

une glande endocrine qui sécrète l'insuline, une hormone qui assure la captation du glucose par les cellules dans tout l'organisme.

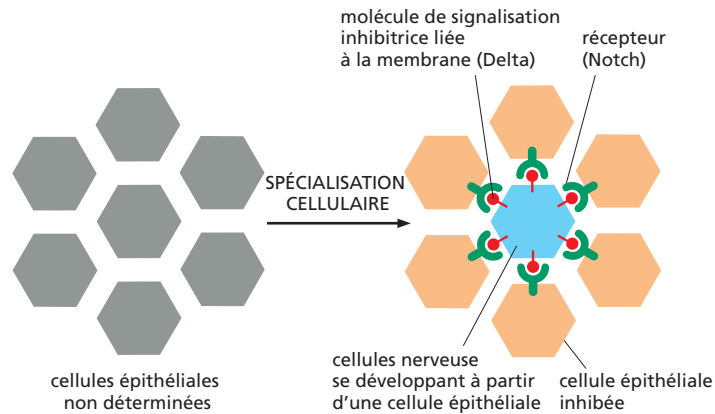
Le procédé connu sous le nom de *signalisation paracrine* est un peu moins courant. Dans ce cas, les molécules de signalisation n'entrent pas dans le courant sanguin, mais diffusent localement, à travers le milieu extracellulaire, restant au voisinage des cellules qui les ont sécrétées. Elles agissent comme des **médiateurs locaux** sur les cellules voisines (Figure 16-3B). Parmi les molécules de signalisation qui contrôlent l'inflammation sur le site d'une infection, ou contrôlent la prolifération cellulaire d'une blessure en train de cicatriser, beaucoup agissent de cette manière. Dans certains cas, les cellules peuvent répondre à des médiateurs locaux qu'elles produisent elles-mêmes, c'est une forme de communication paracrine appelée *signalisation autocrine*. De cette manière, les cellules cancéreuses favorisent parfois leur propre survie ou leur prolifération.

La *signalisation neuronale* constitue une troisième forme de communication cellulaire. Comme les cellules endocrines, les cellules nerveuses (neurones) peuvent délivrer leurs messages à de grandes distances. Cependant dans le cas de la signalisation neuronale, le message n'est pas diffusé très largement, mais délivré très rapidement et de manière spécifique par une ligne privée, à une cellule cible particulière. Comme nous l'avons décrit dans le Chapitre 12, l'axone d'un neurone se termine au niveau de jonctions spécialisées (*synapses*), sur des cellules cibles qui se trouvent loin du corps cellulaire du neurone (Figure 16-3C). Les axones qui relient la moelle épinière d'un individu et son gros orteil, par exemple, peuvent avoir plus de 1 m de long. Quand il est activé par des signaux provenant de l'environnement ou d'autres cellules nerveuses, un neurone envoie des signaux électriques qui courent le long de son axone à une vitesse qui peut atteindre 100 m/s. Quand ils atteignent l'extrémité de l'axone, ces signaux sont convertis en une forme chimique : chaque impulsion électrique stimule la libération pulsatile, par la terminaison nerveuse, d'un signal chimique extracellulaire, appelé **neurotransmetteur**. Ces neurotransmetteurs diffusent ensuite, en moins de 1 ms, à travers l'interstice étroit (< 100 nm) situé entre la membrane terminale de l'axone et la membrane de la cellule cible.

Un quatrième mode de communication intercellulaire – le plus discret et celui qui voyage le moins loin – ne nécessite pas la libération d'une molécule sécrétée. Au contraire, les cellules entrent directement en contact par l'intermédiaire de molécules de signalisation qui font partie de la membrane plasmique de la cellule émettrice et de récepteurs protéiques

Figure 16-4 Une signalisation dépendante du contact contrôle la production des cellules nerveuses chez la mouche du vinaigre *Drosophila*.

Le système nerveux de la mouche se développe chez l'embryon à partir d'un feuillet de cellules épithéliales. Des cellules isolées de ce feuillet commencent à se spécialiser en neurones, tandis que les cellules voisines restent non neuronales et maintiennent la structure épithéliale du feuillet. Les signaux qui contrôlent ce processus sont transmis par des contacts intercellulaires directs : chaque futur neurone envoie un signal inhibiteur à ses voisines, les empêchant de se spécialiser également en neurones. La molécule de signalisation (dans ce cas, appelée Delta), comme les récepteurs (appelés Notch) sont des protéines transmembranaires. Le même mécanisme, contrôlé par pratiquement les mêmes molécules, est responsable des différents schémas de différenciation cellulaire dans de nombreux autres tissus, aussi bien chez les vertébrés que chez les invertébrés. Chez les mouches mutantes où ce mécanisme ne fonctionne pas, certains types cellulaires (comme les neurones) sont produits en grand excès aux dépens des autres.



inclus dans la membrane plasmique de la cellule cible (Figure 16-3D). Au cours du développement embryonnaire, par exemple, ce type de *signalisation par contact* permet à des cellules adjacentes, initialement semblables, de se spécialiser pour donner des types cellulaires différents (Figure 16-4).

Pour relier ces différents modes de signalisation, essayez d'imaginer une publicité pour une conférence passionnante – ou un concert ou un match de football. Un signal endocrine peut être comparé à une information par radio. Une affiche sur des panneaux spécialisés serait l'équivalent d'un signal paracrine localisé. Un signal neuronal – à longue distance, mais personnel – équivaldrait à un coup de téléphone ou un e-mail, et la signalisation par contact serait comme une bonne vieille conversation en tête-à-tête. La signalisation autocrine pourrait être la note que vous écrivez pour vous souvenir de l'événement.

Le **Tableau 16-1** donne la liste de quelques hormones, médiateurs locaux, neurotransmetteurs et molécules de signalisation par contact. Nous étudierons plus en détail, au cours de ce chapitre, l'action de plusieurs d'entre eux.

Chaque cellule répond à un nombre limité de signaux en fonction de son histoire et de son état présent

Une cellule type, dans un organisme multicellulaire, est exposée, dans son environnement, à des centaines de molécules de signalisation différentes. Celles-ci peuvent être libres dans le milieu extracellulaire, faire partie de la matrice extracellulaire sur laquelle la plupart des cellules reposent, ou être liées à la surface des cellules voisines. Chaque cellule doit répondre de manière sélective à ce mélange de signaux, en ignorant certains et en réagissant à d'autres, en fonction de sa spécialisation.

Pour qu'une cellule réponde à une molécule de signalisation, la première condition est qu'elle possède une **protéine réceptrice** ou **récepteur**, pour ce signal. Chaque récepteur est généralement activé par un seul type de signal. Sans le récepteur approprié, la cellule est sourde au signal et n'y répond pas. En ne produisant qu'un petit nombre de récepteurs parmi les milliers possibles, la cellule limite le nombre de signaux qui peuvent l'atteindre.

Mais un petit nombre de molécules de signalisation extracellulaire peut affecter le comportement de la cellule cible de nombreuses façons. Elles peuvent modifier la forme, le mouvement ou le métabolisme cellulaire, et l'expression génique de la cellule ou plusieurs de ces facteurs. Comme nous le verrons, le signal reçu par un récepteur membranaire est généralement transféré à l'intérieur de la cellule par l'intermédiaire d'un ensemble de *molécules de signalisation intracellulaire*, qui agissent ensuite successivement pour finalement altérer l'activité de *protéines effectrices*, qui elles, vont modifier le comportement de la cellule. Ce système de relais intracellulaire et les protéines effectrices intracellulaires sur lesquelles il repose, varie d'un type cellulaire à l'autre, de telle sorte que des types cellulaires différents répondent différemment au même signal. Par exemple, quand une cellule de muscle cardiaque est exposée au neurotransmetteur *acétylcholine*, la vitesse et la force de ses

QUESTION 16-1

Pour constituer un stimulus local, les molécules de signalisation paracrine ne doivent pas trop s'éloigner de leur point d'origine. Suggérez différentes manières de les en empêcher. Expliquez vos réponses.

TABEAU 16-1 QUELQUES EXEMPLES DE MOLÉCULES DE SIGNALISATION

MOLÉCULE DE SIGNALISATION	SITE D'ORIGINE	NATURE CHIMIQUE	QUELQUES ACTIONS
Hormones			
<i>Adrénaline</i>	glande surrénale	dérivé de la tyrosine (acide aminé)	augmente la tension artérielle, le rythme cardiaque, le métabolisme
<i>Cortisol</i>	glande surrénale	stéroïde (dérivé du cholestérol)	affecte les métabolismes des protéines, glucides et lipides dans la plupart des tissus
<i>Œstradiol</i>	ovaire	stéroïde (dérivé du cholestérol)	induit et maintient les caractères sexuels secondaires féminins
<i>Glucagon</i>	cellules α du pancréas	peptide	stimule la synthèse du glucose, la dégradation du glycogène et des lipides dans le foie et la graisse
<i>Insuline</i>	cellules β du pancréas	protéine	stimule la captation du glucose, la synthèse des protéines et des lipides dans le foie
<i>Testostérone</i>	testicule	stéroïde (dérivé du cholestérol)	induit et maintient les caractères sexuels secondaires masculins
<i>Hormone thyroïde (thyroxine)</i>	glande thyroïde	dérivé de la tyrosine (acide aminé)	stimule le métabolisme de nombreux types cellulaires
Médiateurs locaux			
<i>Facteur de croissance épidermique (EGF)</i>	différentes cellules	protéine	stimule la prolifération de différentes cellules
<i>Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF)</i>	différentes cellules, dont les plaquettes sanguines	protéine	stimule la prolifération cellulaire
<i>Facteur de croissance des nerfs (NGF)</i>	différents tissus innervés	protéine	promeut la survie de certaines classes de neurones et la croissance de leurs axones
<i>Facteur de croissance transformant β (TGF-β)</i>	nombreux types cellulaires	protéine	inhibe la croissance cellulaire ; stimule la prolifération de la matrice extracellulaire
<i>Histamine</i>	mastocytes	dérivé de l'histidine (acide aminé)	entraîne la dilatation des vaisseaux sanguins ; cause l'inflammation
<i>Monoxyde d'azote (NO)</i>	cellules nerveuses ; cellules endothéliales	gaz dissous	relaxation des muscles lisses ; régulation de l'activité neuronale
Neurotransmetteurs			
<i>Acétylcholine</i>	terminaisons nerveuses	dérivé de la choline	neurotransmetteur excitant de nombreuses synapses nerveuses des muscles et du système nerveux central
<i>Acide γ-aminobutyrique (GABA)</i>	terminaisons nerveuses	dérivé de l'acide glutamique (acide aminé)	inhibiteur du système nerveux central
Molécules de signalisation dépendantes du contact			
<i>Delta</i>	futurs neurones ; différents types de cellules en développement	protéine transmembranaire	empêche les cellules voisines de se spécialiser dans la même voie que la cellule émettrice

contractions diminuent. Quand une glande salivaire est exposée au même signal, elle sécrète les composants de la salive, bien que les récepteurs soient les mêmes dans les deux types cellulaires. Dans le muscle squelettique, l'acétylcholine provoque la contraction en se liant à un récepteur différent (Figure 16-5). Ainsi, la molécule de signalisation extracellulaire n'est pas, à elle seule, le message : l'information apportée par le signal dépend aussi de la manière dont la cellule le reçoit et l'interprète.

Une cellule typique contient généralement plusieurs récepteurs différents – chacun présent en quelques dizaines ou centaines de milliers de copies. Une telle variété rend la cellule sensible simultanément à de nombreux signaux extracellulaires et permet à un nombre de molécules de signalisation relativement petit, utilisé en combinaisons différentes, d'exercer un contrôle complexe et subtil sur le comportement cellulaire. Ces signaux, en agissant ensemble, peuvent provoquer des réponses différentes de somme des effets obtenus par chaque signal séparément. Ceci est en partie dû au fait que les systèmes de relais intracellulaires activés par les différents signaux,

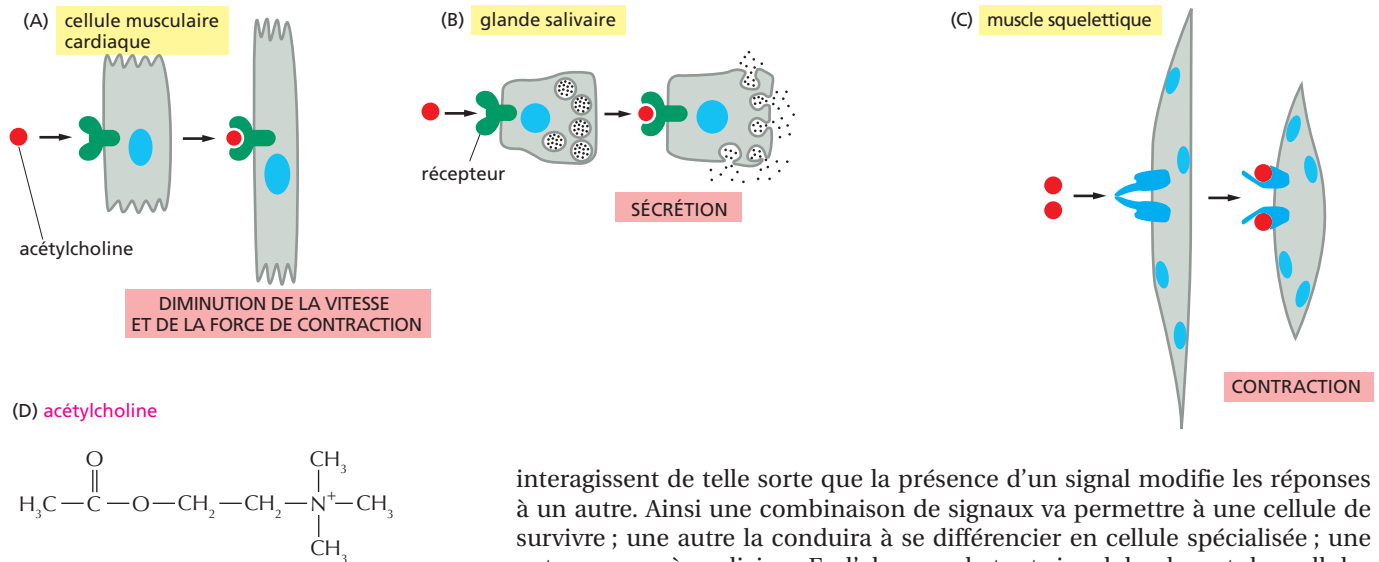


Figure 16-5 La même molécule de signalisation peut induire des réponses différentes dans des cellules cibles différentes.

Les différents types cellulaires sont programmés pour répondre à l'acétylcholine de différentes façons. L'acétylcholine se lie au même type de récepteur sur les cellules du muscle cardiaque (A) et les cellules des glandes salivaires (B), mais y induit des réponses différentes. Les cellules du muscle squelettique (C) ont un récepteur différent pour le même signal ; Ce récepteur induit des signaux intracellulaires différents de ceux produits par le récepteur des cellules musculaires cardiaques. (D). Cette molécule qui a des actions si diverses a une structure très simple.

interagissent de telle sorte que la présence d'un signal modifie les réponses à un autre. Ainsi une combinaison de signaux va permettre à une cellule de survivre ; une autre la conduira à se différencier en cellule spécialisée ; une autre encore, à se diviser. En l'absence de tout signal, la plupart des cellules animales sont programmées pour se suicider (Figure 16-6).

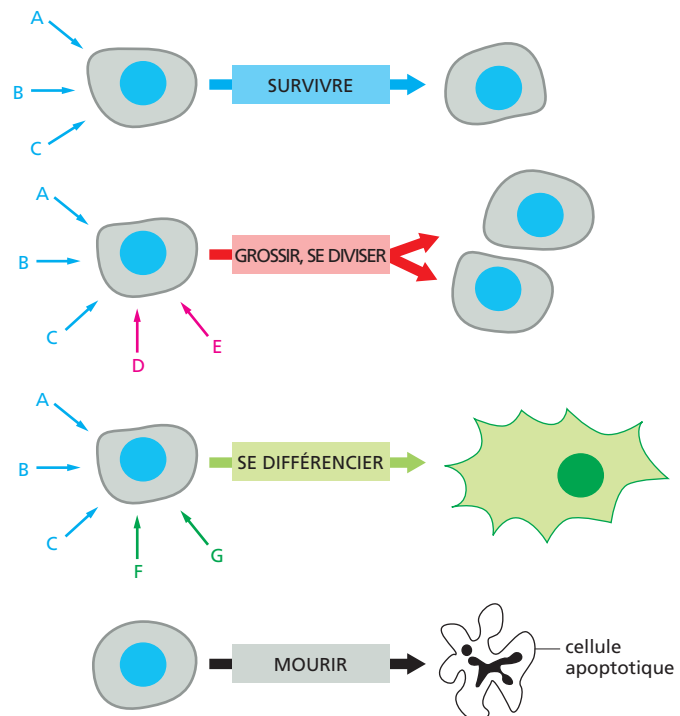
La réponse d'une cellule à un signal peut être rapide ou lente

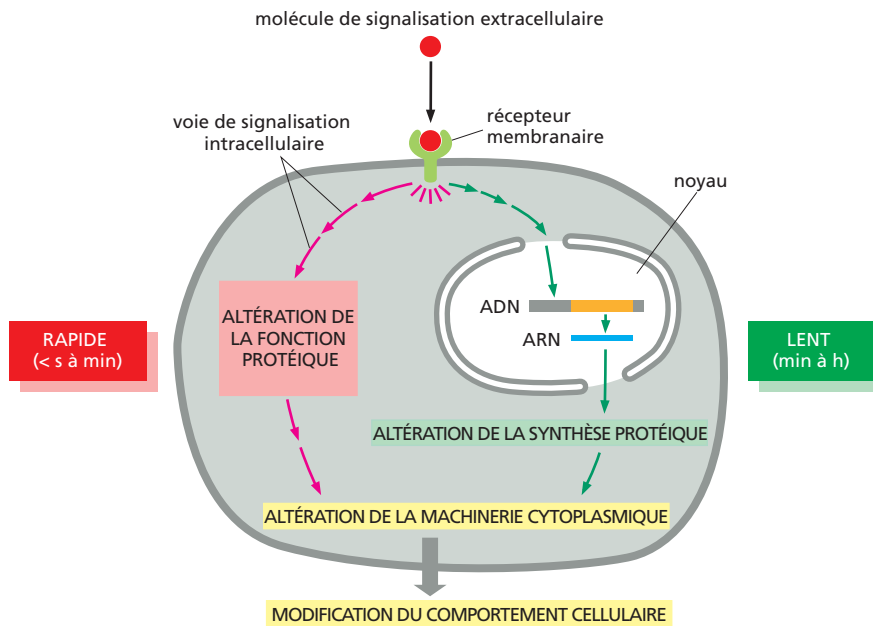
Le temps nécessaire à une cellule pour répondre à un signal extracellulaire varie beaucoup et dépend de ce qui va se produire une fois que la cellule a reçu le message. Certains signaux extracellulaires agissent rapidement : l'acétylcholine peut stimuler la contraction d'un muscle squelettique en quelques millisecondes, et la sécrétion d'une glande salivaire en environ une minute. De telles réponses rapides sont possibles parce que le signal affecte l'activité de 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 division cellulaires, quand elles sont déclenchées par les molécules de signalisation appropriées, peuvent prendre des heures pour se produire. En effet, la réponse à ces signaux extracellulaires nécessite des modifications de l'expression génique et la production de nouvelles protéines (Figure 16-7). Nous

Figure 16-6 Une cellule animale dépend de multiples signaux extracellulaires.

Chaque type cellulaire dispose d'un ensemble de récepteurs qui lui permet de répondre à un ensemble spécifique de molécules de signalisation produites par d'autres cellules. Ces molécules de signalisation fonctionnent de façon coordonnée pour contrôler le comportement de la cellule. Comme le montre la figure, les cellules peuvent avoir besoin de plusieurs signaux pour survivre (flèches bleues), d'autres signaux pour grossir et se diviser (flèches rouges), et d'autres encore pour se différencier (flèches vertes). En l'absence de signaux de survie, la plupart des cellules subissent une forme de suicide cellulaire connue sous le nom de mort cellulaire programmée, ou apoptose (voir Chapitre 18).





rencontrerons, plus loin dans ce chapitre, d'autres exemples de réponses, soit lentes, soit rapides, et les molécules de signalisation qui les stimulent.

Certaines hormones traversent la membrane plasmique et se lient à des récepteurs intracellulaires

Les **molécules de signalisation extracellulaire** se répartissent en deux classes. La première, et la plus grande, est formée de molécules trop grosses ou trop hydrophiles pour traverser la membrane plasmique des cellules cibles. Elles dépendent de récepteurs situés à la surface de la cellule cible, pour relayer leur message à travers la membrane (Figure 16-8A). La deuxième classe de signaux, plus petite, comporte des molécules qui sont assez petites ou assez hydrophobes, pour se glisser facilement à travers la membrane plasmique. Une fois à l'intérieur, ces molécules de signalisation activent des enzymes intracellulaires, ou se lient à des récepteurs protéiques qui contrôlent l'expression des gènes (Figure 16-8B).

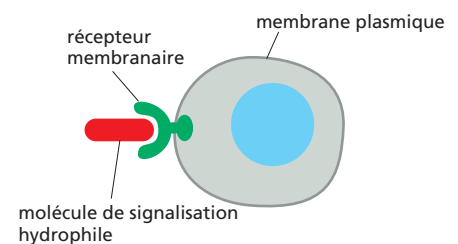
Une classe importante de molécules dépendant d'un récepteur intracellulaire est constituée par les **hormones stéroïdes** – entre autres *cortisol*, *œstradiol*, *testostérone* – et les **hormones thyroïdiennes** comme la *thyroxine* (Figure 16-9). Toutes ces molécules hydrophobes traversent la membrane plasmique des cellules cibles et se lient à des récepteurs, protéines situées soit dans le cytosol, soit dans le noyau. Qu'ils soient dans le cytosol ou dans le noyau, ces récepteurs sont appelés **récepteurs nucléaires**, car lorsqu'ils sont activés par la liaison de l'hormone, ils agissent comme régulateurs de la transcription dans le noyau (voir Chapitre 8). 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 de conformation qui l'active, lui permettant d'activer ou d'inhiber la transcription de gènes spécifiques (Figure 16-10). Chaque hormone se lie à un récepteur différent, et chaque récepteur agit sur des sites différents de régulation au niveau de l'ADN (voir Chapitre 8). De plus, comme une hormone donnée contrôle généralement des groupes de gènes divers dans les différents types cellulaires, elle entraîne des réponses physiologiques différentes dans les diverses cellules cibles.

Les récepteurs nucléaires et les hormones qui les activent jouent un rôle essentiel en physiologie humaine (voir Tableau 16-1, p. 535). La perte de ces systèmes de signalisation peut avoir des conséquences spectaculaires, comme le montre chez l'homme, l'absence de récepteur de l'hormone sexuelle masculine, la testostérone. La testostérone, contrôle la formation des organes génitaux externes et influence le développement

Figure 16-7 Les signaux extracellulaires peuvent agir lentement ou rapidement.

Certains types de réponses cellulaires, comme l'accélération de la croissance ou de la division cellulaire, impliquent des changements de l'expression des gènes et la synthèse de nouvelles protéines ; elles sont donc relativement lentes. D'autres réponses – comme les changements de mouvements cellulaires, de sécrétion ou de métabolisme – n'ont pas besoin d'impliquer la machinerie nucléaire et peuvent donc se produire plus rapidement (voir Figure 16-5).

(A) RÉCEPTEURS MEMBRANAIRES



(B) RÉCEPTEURS INTRACELLULAIRES

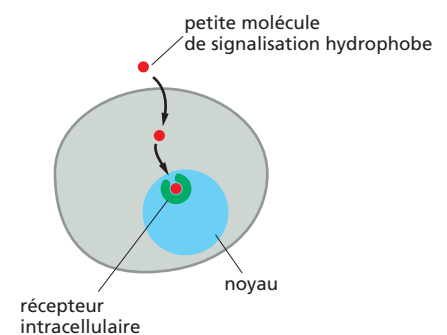
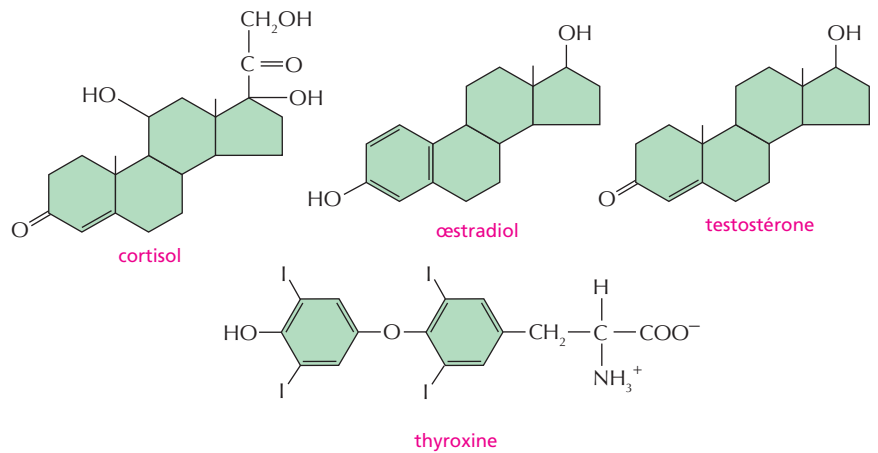


Figure 16-8 Les molécules de signalisation extracellulaire se lient soit à des récepteurs membranaires, soit à des enzymes ou des récepteurs intracellulaires.

(A) La plupart des molécules de signalisation extracellulaire sont grandes et hydrophiles et ne peuvent donc pas traverser la membrane plasmique directement ; elles se lient à des récepteurs membranaires qui engendrent un ou plusieurs signaux à l'intérieur de la cellule cible. (B) En revanche, quelques petites molécules de signalisation hydrophobes diffusent à travers la membrane plasmique de la cellule cible et activent des enzymes ou se lient à des récepteurs intracellulaires – soit dans le cytosol, soit dans le noyau (comme indiqué).

Figure 16-9 Certaines hormones sont de petites molécules hydrophobes qui se lient à des récepteurs intracellulaires qui agissent comme des régulateurs de la transcription.

Bien que ces molécules diffèrent par leur structure et leur fonction, elles agissent toutes en se liant à des récepteurs protéiques intracellulaires. Leurs récepteurs ne sont pas identiques, mais ont évolué à partir d'un ancêtre commun, et ils appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires des régulateurs de la transcription. L'origine et la fonction de ces hormones sont indiquées sur le Tableau 16-1 (p. 535).



QUESTION 16-2

Considérez la structure du cholestérol, une petite molécule hydrophobe, avec un squelette de stérol très semblable à celui des trois hormones représentées sur la Figure 16-9, mais comportant moins de groupements polaires du type -OH, =O et -COO⁻. Si le cholestérol ne faisait pas normalement partie des membranes cellulaires, pourrait-il être efficacement utilisé comme hormone, si il apparaissait un récepteur approprié dans la cellule ?

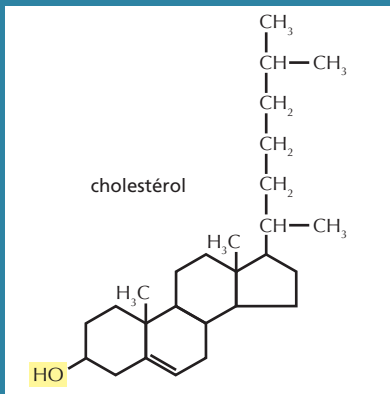


Figure 16-10 Le cortisol, une hormone stéroïde, agit en activant un régulateur de la transcription. Le cortisol est l'une des hormones produites par les glandes surrénales en réponse au stress. Il diffuse directement à travers la membrane plasmique et se lie à son récepteur, une protéine localisée dans le cytosol. Le complexe hormone-récepteur passe dans le noyau par les pores nucléaires. La liaison du cortisol active le récepteur qui peut alors se lier à des séquences régulatrices spécifiques d'ADN, et activer (ou réprimer, non montré) la transcription de gènes cibles spécifiques. Les récepteurs du cortisol et d'autres hormones stéroïdes sont situés dans le cytosol ; ceux d'autres molécules de signalisation de la même famille sont déjà liés à l'ADN dans le noyau, même en l'absence d'hormone.

du cerveau chez le fœtus ; à la puberté, elle déclenche le développement des caractères sexuels secondaires masculins. Quelques individus, très rares, sont des mâles génétiques (ils ont à la fois un chromosome X et un chromosome Y), mais n'ont pas de récepteur de la testostérone en raison d'une mutation du gène correspondant ; ils synthétisent l'hormone, mais leurs cellules ne peuvent pas y répondre. En conséquence, ces individus se développent comme des femmes, ce qui est la voie de développement normal en l'absence d'hormone mâle ou femelle. Cela démontre le rôle essentiel du récepteur de la testostérone dans le développement sexuel, et montre aussi que ce récepteur est nécessaire, non pas dans un seul type cellulaire, pour permettre l'action de la testostérone, mais dans de nombreux types cellulaires pour permettre le développement de l'éventail de caractères qui font la différence entre un homme et une femme.

Certains gaz dissous traversent les membranes et activent directement des enzymes intracellulaires

Les hormones stéroïdes et les hormones thyroïdiennes ne sont pas les seules molécules de signalisation qui peuvent passer la membrane plasmique. Certains gaz dissous peuvent se glisser à travers la membrane plasmique jusqu'à l'intérieur de la cellule et contrôler directement l'activité de protéines intracellulaires particulières. Cette approche directe permet à ces signaux de modifier la cellule en quelques secondes ou minutes. Le **monoxyde d'azote (NO)** agit

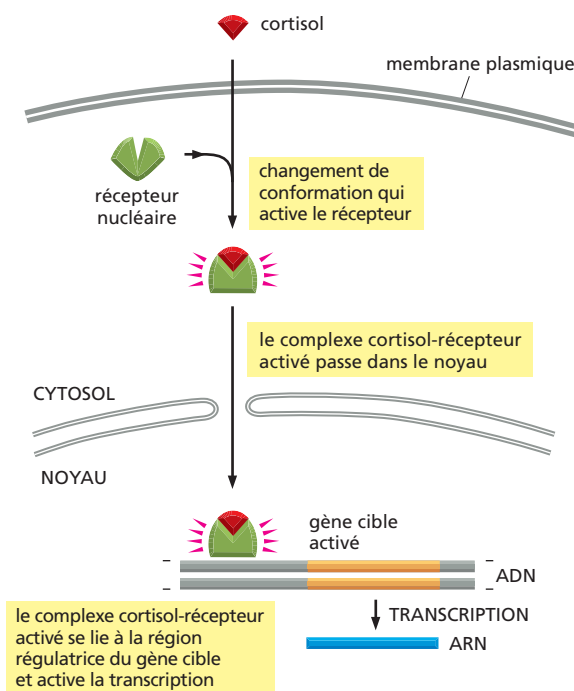
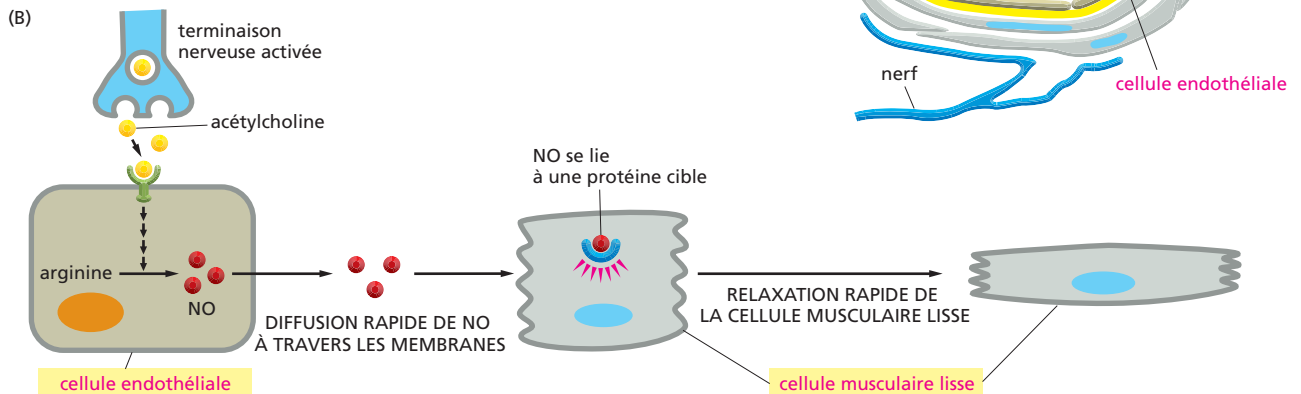


Figure 16-11 Le monoxyde d'azote (NO) stimule la relaxation des muscles lisses dans la paroi vasculaire.

(A) Schéma montrant un nerf au contact d'un vaisseau sanguin. (B) Séquence d'événements conduisant à la dilatation du vaisseau sanguin. L'acétylcholine est libérée par les terminaisons nerveuses dans la paroi vasculaire. Elle diffuse alors au-delà des cellules musculaires lisses et à travers la membrane basale (non montrée) pour atteindre les récepteurs de l'acétylcholine à la surface des cellules endothéliales qui bordent le vaisseau sanguin. Là, elle stimule la production et la libération de NO par les cellules endothéliales. NO diffuse hors des cellules endothéliales vers les cellules musculaires lisses adjacentes, ce qui entraîne la relaxation de ces cellules. (C) Une des protéines cibles qui peut être activée par NO est la guanylate cyclase. La cyclase activée catalyse la production de GMPc à partir de GTP. Notez que le gaz NO est très toxique si on le respire et ne doit pas être confondu avec le dioxyde d'azote (N₂O) ou gaz hilarant.



de cette manière. Le gaz dissout diffuse facilement hors de la cellule qui l'a produit et pénètre dans les cellules voisines. NO est produit à partir de l'arginine (acide aminé) et agit comme un médiateur local dans de nombreux tissus. Le gaz n'agit que localement car il est rapidement converti en nitrates et nitrites (avec une demi-vie de 5 à 10 secondes) en réagissant avec l'oxygène et l'eau à l'extérieur des cellules.

Les cellules endothéliales – cellules aplaties qui bordent les vaisseaux sanguins – libèrent NO en réponse à une stimulation par des terminaisons nerveuses. Le signal NO entraîne la relaxation des muscles lisses dans les parois vasculaires, permettant aux vaisseaux de se dilater pour que le sang circule plus librement (Figure 16-11). C'est l'effet de NO sur les vaisseaux sanguins qui explique l'action de la nitroglycérine, utilisée depuis plus de 100 ans pour traiter l'angine de poitrine (une douleur due à une mauvaise vascularisation du muscle cardiaque). Dans le corps, la nitroglycérine est convertie en NO qui relâche rapidement les vaisseaux sanguins, allégeant ainsi le travail du cœur et réduisant la demande du muscle en sang riche en oxygène. De nombreuses cellules nerveuses utilisent également NO pour envoyer des signaux aux cellules voisines : 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 *guanylate cyclase*, et l'active, stimulant ainsi la formation de *GMP cyclique* à partir de GTP (voir Figure 16-11C). Le GMP cyclique est lui-même une petite molécule de signalisation intracellulaire et représente l'étape suivante de la chaîne de signalisation qui conduit finalement à la réponse cellulaire. Le Viagra, médicament contre l'impuissance, augmente l'érection en bloquant l'enzyme qui dégrade le GMP cyclique, prolongeant l'effet de NO. Le GMP cyclique ressemble beaucoup, par sa structure et son mécanisme d'action, à l'*AMP cyclique*, qui est beaucoup plus souvent utilisé comme messenger intracellulaire et dont nous verrons les actions plus loin.

Les récepteurs membranaires transmettent les signaux extracellulaires par l'intermédiaire des voies de signalisation intracellulaire

Contrairement à NO et aux hormones stéroïdes et thyroïdiennes, la grande majorité des molécules de signalisation sont trop grandes ou trop hydrophiles pour traverser la membrane plasmique des cellules cibles.

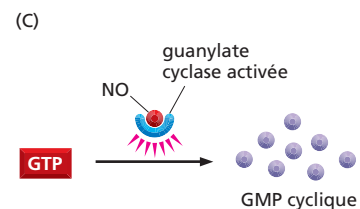
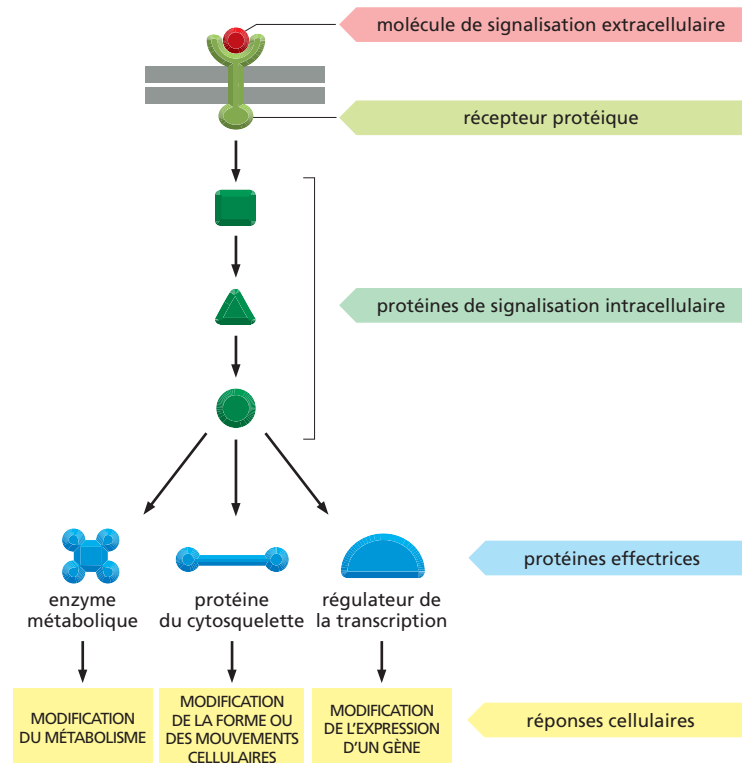


Figure 16-12 Beaucoup de signaux extracellulaires agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires à la surface de la cellule, ce qui aboutit à un changement de comportement cellulaire. Le récepteur active une ou plusieurs voie de signalisation intracellulaire, chacune par l'intermédiaire d'une série de molécules de signalisation intracellulaire qui peuvent être des protéines ou des molécules de petits messagers ; une seule voie est montrée sur la figure. Certaines de ces molécules de signalisation interagissent avec des protéines effectrices et les modifient, pour aboutir au changement de comportement cellulaire.



QUESTION 16-3

Comment une protéine de signalisation intracellulaire pourrait-elle, en principe, amplifier un signal en même temps que le relayer ?

Ces protéines, peptides et petites molécules très hydrosolubles, se lient, à la surface de la cellule, à des récepteurs membranaires qui traversent la membrane plasmique (voir Figure 16-8A). Ces récepteurs transmembranaires détectent un signal à l'extérieur de la cellule, et le relaient, sous une forme nouvelle, à l'intérieur de la cellule.

Le récepteur accomplit la première étape de la transduction du signal : il lie un signal externe et, en réponse, le transforme en un signal interne (voir Figure 16-2B). Dans ce jeu de marquage moléculaire, le message passe d'une **molécule de signalisation intracellulaire** à une autre, chacune activant ou engendrant la molécule de signalisation suivante, jusqu'à ce qu'une enzyme du métabolisme soit mise en action, le cytosquelette tordu en une autre configuration ou un gène activé. Le résultat final est appelé *réponse* de la cellule (Figure 16-12).

Les composants de ces **voies de signalisation intracellulaire** ont plusieurs fonctions cruciales (Figure 16-13) :

1. Elles peuvent simplement *relayer* le signal, et donc participer à sa diffusion à travers la cellule.
2. Elles peuvent *amplifier* le signal reçu, le rendant plus fort, de sorte que quelques molécules de signalisation extracellulaires suffisent pour faire naître une forte réponse intracellulaire.
3. Elles peuvent recevoir des signaux de plusieurs voies de signalisation intracellulaire et les *intégrer* avant de relayer le signal plus loin.
4. Elles peuvent aussi *distribuer* le signal à plus d'une voie de signalisation ou protéine effectrice, créant des ramifications dans le diagramme du flux d'information et faisant naître des réponses complexes.

Comme elles font partie de cette fonction d'intégration, de nombreuses étapes d'une voie de signalisation peuvent être *modulées* par d'autres facteurs, intracellulaires ou extracellulaires, pour que les effets du signal soient adaptés aux conditions prévalant à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule.

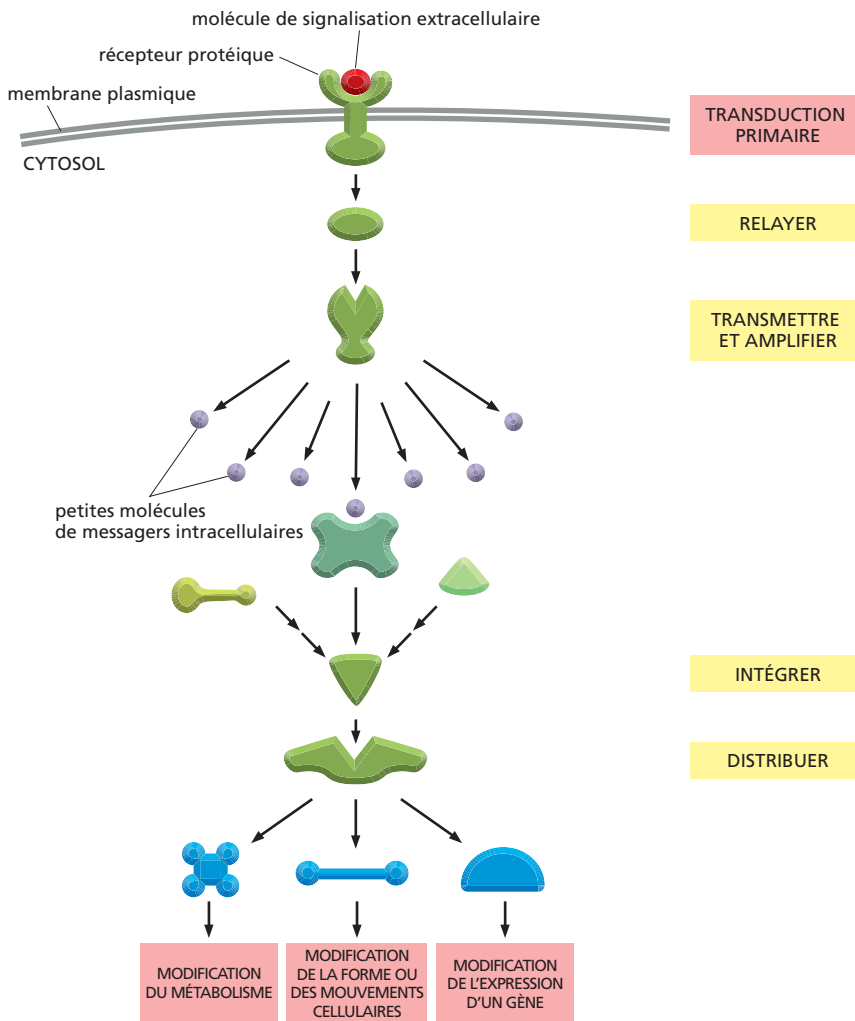


Figure 16-13 Les protéines de signalisation intracellulaire peuvent relayer, amplifier, intégrer et distribuer les signaux qui leur parviennent.

Un récepteur, situé à la surface de la cellule transforme un signal extracellulaire en signal intracellulaire qui initie une ou plusieurs voies de signalisation qui relaient le signal à l'intérieur de la cellule. Chaque voie comporte des protéines intracellulaires de signalisation qui peuvent fonctionner selon l'une des différentes voies indiquées ; par exemple, certaines d'entre elles intègrent les signaux venant des autres voies, comme indiqué. De nombreuses étapes de ce processus peuvent être modulées par d'autres molécules ou événements de la cellule (non montré). Nous parlerons de la production et de la fonction des petites molécules de messagers intracellulaires plus loin dans ce chapitre.

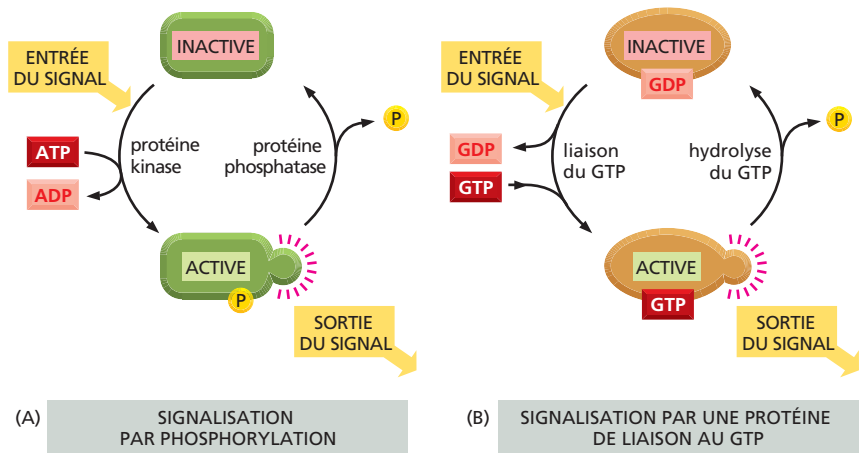
Certaines protéines de signalisation intracellulaire jouent un rôle de commutateurs moléculaires

De nombreuses molécules de signalisation intracellulaire fonctionnent comme des **commutateurs moléculaires** : la réception d'un signal les fait passer d'un état inactif à un état actif. Une fois activées, ces protéines peuvent en activer d'autres sur la voie de signalisation. Elles restent alors sous forme active jusqu'à ce qu'un autre processus les inactive. On sous-estime souvent l'importance de ce processus d'inactivation. Pour qu'une voie de signalisation puisse récupérer après avoir transmis un signal et être prête à en transmettre un autre, chaque commutateur moléculaire doit être ramené à son état initial, non stimulé. Ainsi, à chaque étape, pour chaque mécanisme d'activation, il doit y avoir un mécanisme d'inactivation. Les deux sont également importants pour le fonctionnement du système.

Les protéines qui agissent comme commutateurs moléculaires se répartissent en deux classes principales. La première, et de loin la plus importante, est constituée de protéines dont l'activité est activée ou inhibée par phosphorylation, une modification chimique que nous avons vu dans le Chapitre 4 (voir Figure 4-38). Le commutateur, pour ces protéines, est activé dans un sens par une **protéine kinase**, qui y attache un groupement phosphate, et dans l'autre sens, par une **protéine phosphatase**, qui en détache le groupement phosphate (Figure 16-14A). L'activité de toute protéine contrôlée par phosphorylation, dépend – à chaque moment – de l'équilibre entre l'activité des kinases, qui la phosphorylent, et des phosphatases qui la déphosphorylent.

Figure 16-14 De nombreuses protéines de signalisation intracellulaire fonctionnent comme des commutateurs moléculaires.

(A) Certaines protéines de signalisation intracellulaire sont activées par l'addition d'un groupement phosphate et inactivées par son élimination. Dans certains cas, le phosphate est ajouté de façon covalente par une protéine kinase qui transfère le groupement phosphate terminal d'un ATP à la protéine de signalisation ; le phosphate est ensuite éliminé par une phosphatase (B). Dans d'autres cas, une protéine de liaison au GTP échange le GDP qui lui est lié contre un GTP (ce qui en un sens ajoute un groupement phosphate à la protéine). Ceci active la protéine ; l'hydrolyse du GTP lié en GDP inactive à nouveau la protéine.



Parmi les commutateurs protéiques contrôlés par phosphorylation, beaucoup sont eux-mêmes des protéine kinases et ils sont souvent organisés en *cascades de phosphorylation* : une protéine kinase activée par phosphorylation phosphoryle la protéine kinase suivante dans la séquence, et ainsi de suite, tandis que la transmission du signal progresse et qu'il est amplifié, distribué et modulé. On trouve deux types principaux de protéine kinases dans les voies de signalisation intracellulaire : les plus fréquentes sont les **sérine/thréonine kinases**, qui – comme leur nom l'indique – phosphorylent les protéines sur des sérines et des thréonines ; les autres sont des **tyrosine kinases**, qui phosphorylent les protéines sur des tyrosines.

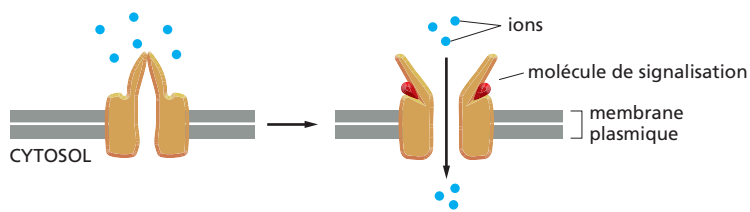
L'autre classe principale de commutateurs protéiques impliqués dans la signalisation est représentée par les protéines de liaison au GTP. Ces commutateurs passent d'un état actif à un état inactif selon qu'une molécule de GTP ou de GDP leur est liée (Figure 16-14B). Une fois activées par la liaison du GTP, ces protéines ont une activité intrinsèque d'hydrolyse du GTP (*GTPase*), et elles s'inactivent d'elles-mêmes, en hydrolysant le GTP qui leur est lié en GDP. Une des classes de commutateurs activés par le GTP comporte les grosses protéines de liaison au GTP trimériques (appelées aussi *protéines G*) qui relaient le message des *récepteurs couplés à une protéine G* dont nous allons parler plus loin.

Il existe trois grandes classes de récepteurs membranaires

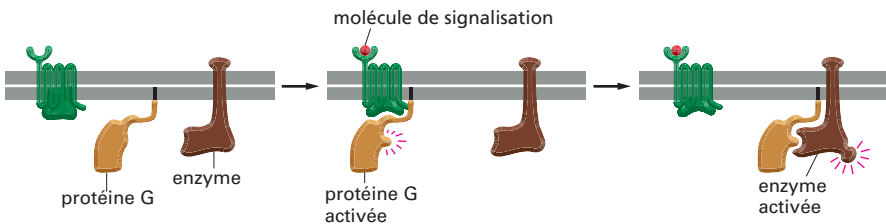
Tous les récepteurs membranaires, à la surface des cellules, lient une molécule de signalisation extracellulaire et transmettent le message sous forme d'une ou plusieurs molécules de signalisation intracellulaire qui modifient le comportement de la cellule. La plupart de ces récepteurs membranaires appartiennent à l'une des trois grandes familles suivantes, qui diffèrent par le mécanisme de transduction du signal qu'elles utilisent. (1) Les *récepteurs couplés à un canal ionique*, laissent passer à travers la membrane, un flux d'ions qui produit un courant électrique (Figure 16-15A). (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 (Figure 16-15B). (3) Les récepteurs liés à une enzyme agissent comme des enzymes ou s'associent à une enzyme à l'intérieur de la cellule (Figure 16-15C) ; quand ils sont activés, les enzymes activent tout une série de voies de signalisation intracellulaire.

Le nombre de récepteurs différents dans ces trois classes est encore supérieur au nombre de signaux extracellulaires qu'ils reconnaissent, car beaucoup de molécules de signalisation extracellulaire agissent sur plus d'un type de récepteur. De plus, certaines molécules de signalisation se lient à des récepteurs de plusieurs classes différentes. Par exemple, l'acétylcholine agit sur les muscles squelettiques par l'intermédiaire d'un récepteur lié à un canal ionique, alors que sur le muscle cardiaque, elle agit par l'intermédiaire d'un récepteur lié à une protéine G. Ces deux types de récepteurs engendrent des signaux intracellulaires différents, et permettent ainsi aux deux types de muscles de réagir différemment à l'acétylcholine, augmentant

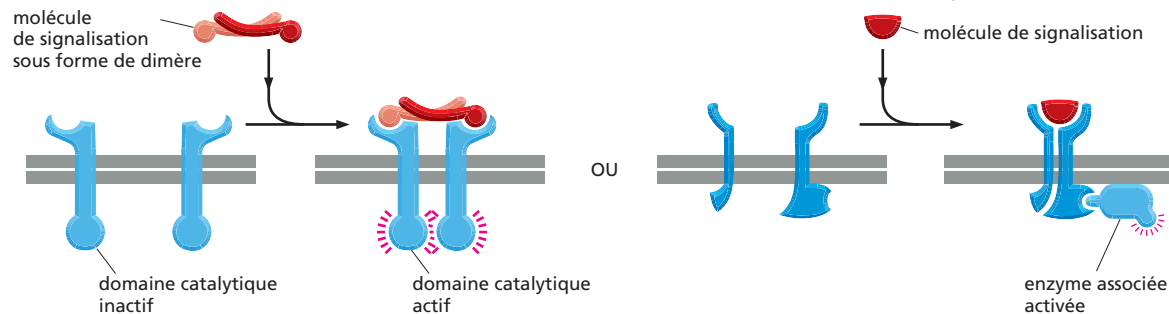
(A) RÉCEPTEUR COUPLÉ À UN CANAL IONIQUE



(B) RÉCEPTEUR COUPLÉ À UNE PROTÉINE G



(C) RÉCEPTEUR COUPLÉ À UNE ENZYME

**Figure 16-15 Il existe trois classes principales de récepteurs membranaires.**

(A) Un récepteur couplé à un canal ionique l'ouvre (ou le ferme, non montré) en réponse à la liaison de sa molécule de signalisation extracellulaire. Ces canaux sont aussi appelés canaux ioniques à ouverture contrôlée par un transmetteur. (B) Quand un récepteur couplé à une protéine G lie la molécule de signalisation extracellulaire qui lui est spécifique, le signal est d'abord transmis à protéine G sur l'autre face de la membrane. La protéine G activée quitte alors le récepteur et active (ou inhibe) une enzyme cible (ou un canal ionique, non montré) dans la même membrane. Pour simplifier, la protéine G est représentée ici comme une seule molécule ; comme nous le verrons plus loin, c'est en fait un complexe de trois sous-unités protéiques. (C) La liaison d'une molécule de signalisation à un récepteur couplé à une enzyme déclenche l'activité de l'enzyme située à l'autre extrémité du récepteur, à l'intérieur de la cellule. De nombreux récepteurs couplés à une enzyme ont une activité enzymatique propre (à gauche), mais d'autres fonctionnent avec des enzymes qui leur sont associées (à droite).

la contraction dans le muscle squelettique, et diminuant la fréquence et la force des contractions dans le cœur (voir Figure 16-5A et C).

Les nombreux récepteurs membranaires nécessaires au fonctionnement de notre corps sont aussi des cibles pour de nombreuses substances étrangères interférant avec notre physiologie ou nos sensations, depuis l'héroïne et la nicotine jusqu'aux tranquillisants et aux piments forts. Ces substances soit imitent le ligand naturel du récepteur, occupant le site de liaison normal, soit se lient à d'autres sites, bloquant l'activité naturelle du récepteur ou au contraire entraînant une hyperstimulation. De nombreux médicaments ou poisons agissent de cette manière (Tableau 16-2), et une grande partie de l'industrie pharmaceutique se consacre à la recherche de substances qui exerceraient un effet très précis en se liant à un récepteur membranaire spécifique.

TABLEAU 16-2 QUELQUES SUBSTANCES ÉTRANGÈRES QUI AGISSENT SUR LES RÉCEPTEURS DE SURFACE CELLULAIRE

SUBSTANCE	MOLÉCULE DE SIGNALISATION	ACTION DU RÉCEPTEUR	EFFET
Valium et barbituriques	acide γ -aminobutyrique (GABA)	stimule les récepteurs liés aux canaux ioniques activés par le GABA	levée de l'anxiété ; sédation
Nicotine	acétylcholine	stimule les récepteurs liés aux canaux ioniques activés par l'acétylcholine	constriction des vaisseaux ; élévation de la pression artérielle
Morphine et héroïne	endorphines et enképhalines	stimule les récepteurs opiacés liés à une protéine G	analgésie (suppression de la douleur) ; euphorie
Curare	acétylcholine	inhibe les récepteurs liés aux canaux ioniques activés par l'acétylcholine	blocage de la transmission neuromusculaire, d'où paralysie
Strychnine	glycocolle	Inhibe les récepteurs canaux ioniques activés par le glycocolle	blocage des synapses inhibitrices de la moelle épinière, d'où convulsions et spasmes musculaires

QUESTION 16-4

Les mécanismes de signalisation utilisés par un récepteur nucléaire d'hormone stéroïde ou un récepteur couplé à un canal ionique sont relativement simples et présentent peu d'intermédiaires. Peuvent-ils conduire à une amplification du signal initial et, si oui, comment ?

Les récepteurs couplés à un canal ionique transforment les signaux chimiques en signaux électriques

Parmi les différents types de récepteurs membranaires, les **récepteurs couplés à un canal ionique** (récepteurs canaux ioniques aussi appelés canaux ioniques à ouverture contrôlée par un transmetteur) ont le mode de fonctionnement le plus simple et le plus direct. Ces récepteurs sont responsables de la transmission rapide du signal à travers les synapses du système nerveux. Ils transforment directement un signal chimique, délivré à l'extérieur de la cellule, sous forme d'une sécrétion pulsatile de neurotransmetteur en un signal électrique, sous forme d'un changement de voltage à travers la membrane plasmique de la cellule cible (voir Figure 12-42). Quand le neurotransmetteur se lie à ce type de récepteur, celui-ci subit un changement de conformation qui le conduit à ouvrir ou à fermer un canal qui laisse passer spécifiquement certains ions – Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Cl^- – à travers la membrane plasmique (voir Figure 16-15A). Tirés par leur gradient électrochimique, les ions se précipitent dans ou hors de la cellule, créant une modification du potentiel de membrane en quelques millisecondes. Ce changement de potentiel peut déclencher un influx nerveux, ou modifier la capacité à le faire d'autres neurotransmetteurs. Comme nous le verrons plus loin, l'ouverture de canaux Ca^{2+} a d'autres effets importants, car les changements de concentration intracellulaire de Ca^{2+} peuvent modifier profondément l'activité de nombreuses protéines sensibles au Ca^{2+} dans la cellule. La fonction des récepteurs liés à un canal ionique est étudiée en détail dans le Chapitre 12.

Alors que les récepteurs couplés à un canal ionique sont une spécialité du système nerveux et des autres cellules excitables par l'électricité, comme les cellules musculaires, les récepteurs couplés à une protéine G ou à une enzyme sont utilisés par presque toutes les autres cellules du corps. La plus grande partie du reste de ce chapitre va traiter de ces familles de récepteurs et des processus de transmission du signal qu'elles initient.

RÉCEPTEURS LIÉS AUX PROTÉINES G

Les **récepteurs liés aux protéines G** forment la plus grande famille de récepteurs membranaires. Il existe plus de 700 récepteurs liés à des protéines G chez l'homme, et chez la souris, il en existe environ 1 000, rien que pour le sens de l'odorat. Ils transmettent les réponses à une énorme diversité de molécules de signalisation extracellulaires comprenant des hormones, des médiateurs locaux et des neurotransmetteurs. Ces molécules de signalisation sont aussi variées en structure qu'en fonction : elles peuvent être des protéines, des petits peptides, des dérivés d'acides aminés ou des acides gras, et pour chacune d'entre elles il y a un récepteur ou un groupe de récepteurs différents. Comme ces récepteurs sont impliqués dans une si grande variété de processus cellulaires, ils représentent une cible attractive pour le développement de médicaments permettant de traiter de nombreuses maladies. Environ la moitié des médicaments connus agissent par l'intermédiaire des récepteurs liés à des protéines G.

En dépit de la diversité des molécules de signalisation qui se lient à eux, tous les récepteurs liés à des protéines G analysés à ce jour ont une structure semblable : ils sont formés d'une seule chaîne polypeptidique qui traverse sept fois la bicouche lipidique dans les deux sens (Figure 16-16). La rhodopsine (le photorécepteur de l'œil des vertébrés, activé par la lumière), les récepteurs olfactifs (responsables de l'odorat) du nez des vertébrés, et le récepteur qui participe au rituel d'accouplement des levures unicellulaires (voir Figure 16-1), font partie de cette superfamille de *récepteurs à sept passages transmembranaires*. Du point de vue de l'évolution, les récepteurs liés à une protéine G sont anciens : même les bactéries possèdent des protéines de membrane qui ont une structure similaire – comme la bactériorhodopsine qui fonctionne comme une pompe à H^+ activée par la lumière (voir Figure 11-28). Bien que ressemblant aux récepteurs liés à une protéine G des eucaryotes, ces récepteurs bactériens ne fonctionnent pas à l'aide de protéines G mais sont couplés à d'autres systèmes de transduction du signal.

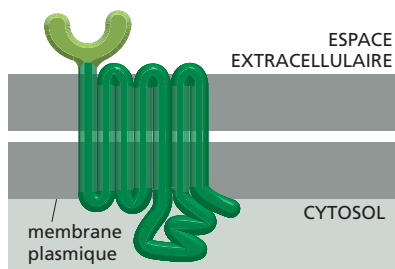
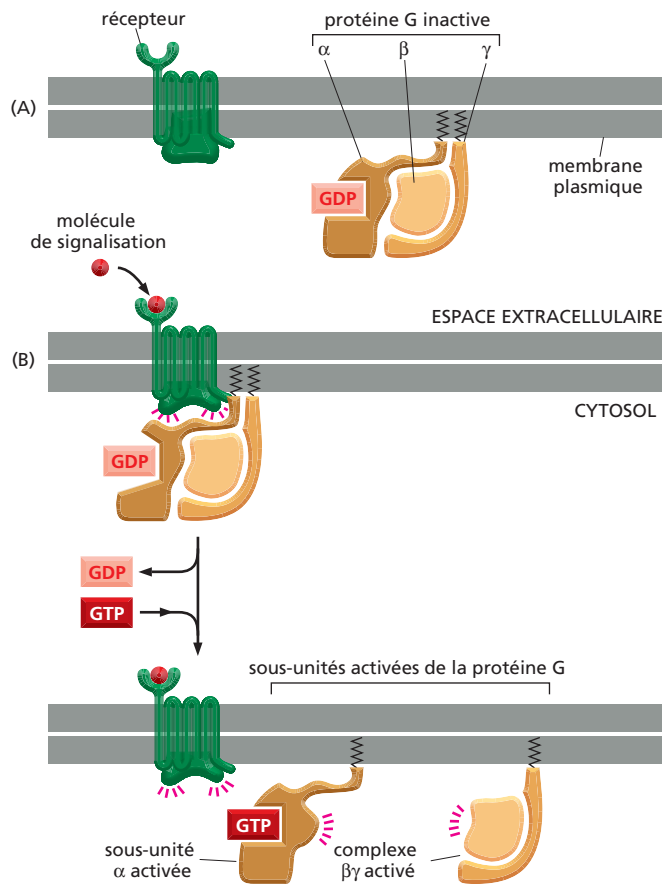


Figure 16-16 Tous les récepteurs liés à une protéine G ont la même structure.

La portion cytoplasmique du récepteur est responsable de la liaison à la protéine G à l'intérieur de la cellule. Les récepteurs qui lient des molécules de signalisation protéiques ont en général un grand domaine extracellulaire pour la liaison du ligand (*en vert clair*). Le ligand se lie à ce domaine et à une partie des segments transmembranaires. Les récepteurs qui reconnaissent des petites molécules de signalisation, comme l'adrénaline ou l'acétylcholine, ont un petit domaine extracellulaire, et généralement le ligand se lie assez profondément dans le plan de la membrane à un site formé par les acides aminés provenant de plusieurs segments transmembranaires (non montré).



La stimulation des récepteurs liés aux protéines G active les sous-unités des protéines G

Quand une molécule de signalisation extracellulaire se lie à un récepteur à sept passages transmembranaires, le récepteur subit un changement de conformation qui lui permet d'activer une **protéine G** située à la face inférieure de la membrane plasmique. Avant d'expliquer comment cette activation conduit à la transmission d'un signal, nous devons d'abord connaître la structure d'une protéine G et son mode de fonctionnement.

Il y a plusieurs catégories de protéines G. Chacune est spécifique d'un ensemble particulier de récepteurs et d'un ensemble particulier d'enzymes cibles ou de canaux ioniques dans la membrane plasmique. Toutefois, toutes ces protéines G ont une structure générale semblable et fonctionnent de la même manière. Elles sont composées de trois sous-unités protéiques – α, β et γ – dont deux sont attachées à la membrane plasmique par de petites queues lipidiques. À l'état non stimulé, une molécule de GDP est liée à la sous-unité α, et la protéine G est au repos (Figure 16-17A). Quand un ligand extracellulaire se lie au récepteur, le changement de conformation du récepteur active la protéine G en diminuant l'affinité de la sous-unité α pour le GDP, qui est alors échangé pour une molécule de GTP. Dans certains cas, on pense que cette activation sépare les sous-unités de la protéine G de telle sorte que la sous-unité α activée, avec son GTP, se détache du complexe βγ, qui est aussi activé (Figure 16-17B). Qu'elles soient dissociées ou non, les deux parties activées de la protéine G – la sous-unité α et le complexe βγ – peuvent toutes les deux réagir avec des protéines cibles situées dans la membrane plasmique, et qui à leur tour vont relayer le signal vers d'autres destinations dans la cellule. Le signal relayé sera d'autant plus fort et prolongé que les protéines cibles seront liées plus longtemps à une sous-unité α ou à un complexe βγ.

Le temps pendant lequel les sous-unités α et βγ sont activées – et donc disponibles pour relayer un signal – est limité par le comportement de la sous-unité α. La sous-unité α a une activité intrinsèque d'hydrolyse du GTP (*GTPase*) et elle finit par hydrolyser le GTP lié en GDP, ce qui renvoie toute la protéine G

Figure 16-17 Après activation, un récepteur couplé à une protéine G active les protéines G en poussant la sous-unité α à éliminer le GDP qui lui est lié et à le remplacer par un GTP.

(A) En l'absence de stimulation, le récepteur et la protéine G sont tous les deux inactifs. Ils sont montrés séparés dans la membrane plasmique, mais, dans certains cas, ils sont associés en un complexe préformé. (B) La liaison d'un signal extracellulaire au récepteur change sa conformation, ce qui va aussi modifier la conformation de la protéine G qui lui est liée. La modification de la sous-unité α de la protéine G lui permet d'échanger son GDP contre un GTP. Cet échange déclenche un changement de conformation qui active la sous-unité α et un complexe βγ, qui peuvent tous les deux interagir avec leurs protéines cibles préférées dans la membrane plasmique. Le récepteur reste actif tant que le signal externe lui est lié, et il peut donc activer de nombreuses molécules de protéine G. On pensait que l'activation d'une protéine G provoquait toujours sa dissociation physique en sous-unité α et complexe βγ, mais en fait, dans certains cas, le trimère peut simplement s'ouvrir, pour permettre l'interaction des sous-unités α et des complexes βγ activés avec leurs protéines cibles. Notez que les sous-unités α et γ de la protéine G sont toutes les deux porteuses de lipides (*en noir*) qui leur permettent de s'ancrer dans la membrane plasmique.



La biologie cellulaire est un grand sujet et elle a des liens avec presque toutes les autres branches de la science. L'étude de la biologie cellulaire représente donc une bonne entrée à la connaissance du monde du vivant. Cependant elle apporte une foule d'informations dans lesquelles il est facile de s'égarer. Ce livre propose un abord simple des principes essentiels de la biologie cellulaire : il a été conçu dans le but d'expliquer, d'une manière compréhensible, même pour un lecteur qui approche la biologie moderne pour la première fois, le fonctionnement de la cellule vivante, sans pour autant sacrifier la rigueur scientifique des données.

Divisé en 20 chapitres, l'ouvrage présente l'organisation interne des cellules, la structure et la fonction des protéines, l'ADN et les chromosomes, les gènes et le génome, les membranes cellulaires, la production et l'utilisation de l'énergie, les compartiments cellulaires, le transport et la communication, le cytosquelette, la division cellulaire, la génétique et les bases moléculaires de l'hérédité, et enfin la communauté cellulaire avec les cellules tissulaires, les cellules souches et les cellules cancéreuses.

Les chapitres sont émaillés de questions brèves, permettant une révision instantanée des principales notions qui viennent d'être présentées. Des planches réunissent les données concernant le thème étudié, et des encadrés (« Comment le savons-nous ») décrivent les expériences menées par les biologistes sur les cellules et leurs résultats. Chaque chapitre se termine par un récapitulatif des concepts essentiels, à retenir, une brève liste de mots clés pour faciliter la mémorisation, et une série de questions permettant l'autoévaluation.

Les réponses aux questions sont situées en fin de livre, suivies d'un important glossaire qui aidera le lecteur à maîtriser le vocabulaire spécialisé.

Les nombreuses illustrations en couleurs apportent un complément d'information clair et didactique et contribuent à la valeur pédagogique de l'ouvrage.

Cette troisième édition inclut les connaissances nouvelles sur la structure des chromosomes, l'épigénétique, les micro-ARN et les ARN interférents, le contrôle de la qualité des protéines, la reconnaissance de cellule à cellule, les variations génétiques, les cellules souches et leur potentiel médical, les traitements rationnels des cancers, l'évolution du génome, etc.

L'Essentiel de la biologie cellulaire est le livre idéal pour acquérir les bases fondamentales de cette discipline et comprendre les grands problèmes biomédicaux et biologiques. Il s'adresse aux étudiants en biologie, chimie, biochimie, médecine, pharmacie, ainsi qu'aux enseignants.



www.medecine.lavoisier.fr



978-2-257-20402-8