

PROGRAMME DE CONTRÔLE

CHAPITRE 1

Les récepteurs cellulaires

1. Définition

- La **réception cellulaire** est un phénomène de la physiologie cellulaire de base
- permet la **communication** en permanence entre les cellules vivantes pour former un tissu.
- Cette **communication** est assurée par l'activation des **récepteurs** cellulaires :
 - récepteurs membranaires.
 - récepteurs intracellulaires activés à l'intérieur du cytoplasme.

1. Définition

- L'activation de ces **récepteurs** cellulaires se fait par:
 - fixation de molécules **informatives** ou **informationnelles** =
 - **premiers messagers** (binding protein)

1. Définition

- **premiers messagers :**

- neurotransmetteurs,
- des hormones,
- des cytokines ,
- des facteurs de croissance ,
- composants de la matrice extracellulaire,
- Les acides nucléiques,

1. Définition

Importance :

- processus capital, surtout chez les métazoaires.
- Chez les mammifères, primordiale pour le :
développement embryonnaire (prolifération et différenciation cellulaire) et fœtal
contrôle des fonctions : métaboliques
transmission de l'influx nerveux, division, différenciation et mort cellulaire.

**Les R.
cellulaires
se subdivisent:**

RECEPTEURS CELLULAIRES

SUPERFAMILLES

R. MEMBRANAIRES

R. CYTOPLASMIQUES

FAMILLES

GPCR : R. couplé à la protéine G

R. CATALYTIQUES OU ENZYMES

R. CANAUX : ligands dependants

NRs ; Nuclear Receptors
RECEPTEURS DES :

hormones stéroïdes, testostérone, estradiol, progestérone, cortisone, aldostérone, l'hormone thyroïdienne, la vitamine D, et les rétinoïdes.

classes ou sous /familles

- Classe A « rhodopsin like »,

- Classe B « secretin like

-Classe C « métabotrope/ glutamate/pheromone receptor like

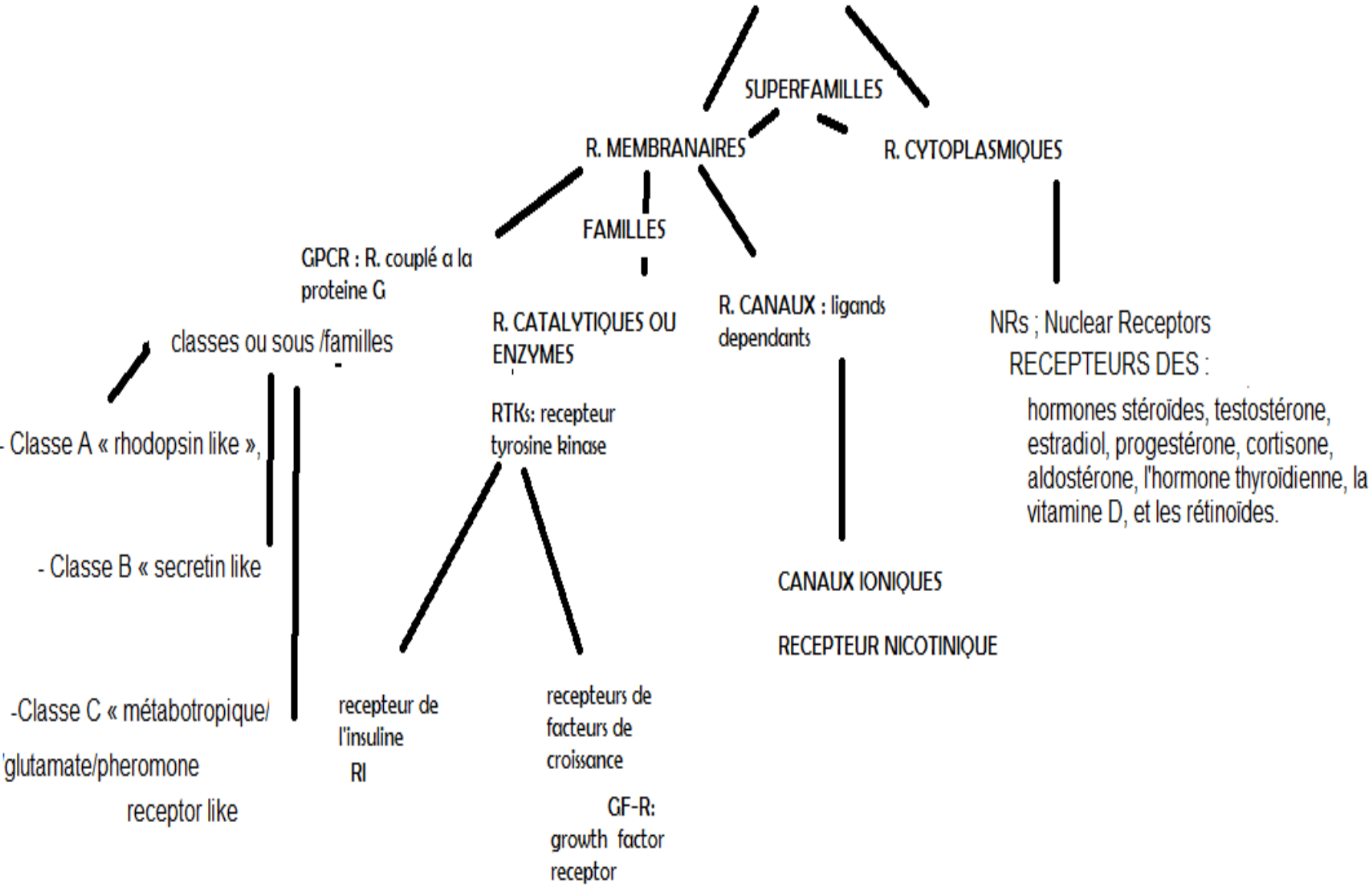
RTKs: récepteur tyrosine kinase

récepteur de l'insuline
RI

récepteurs de facteurs de croissance
GF-R: growth factor receptor

CANAUX IONIQUES

RECEPTEUR NICOTINIQUE



4. les récepteurs membranaires

• 4.1 Définition

- Les **récepteurs** membranaires sont des protéines ou glycoprotéines transmembranaires qui captent des **signaux** qui sont des molécules hydrosolubles

4. les récepteurs membranaires

Les signaux hydrosolubles sont:

- Les neurotransmetteurs : noradrénaline (NA), acétylcholine (Ach).
- Les hormones peptidiques, ou glycoprotéines : insuline , glucagon, vasopressine, FSH, LH
- Dérivés d'acides aminés : adrénaline (épinéphrine), sérotonine, mélatonine,

A l'étudiant de chercher l'origine de :

- **glucagon,**
- **vasopressine,**
- **FSH, LH**
- **adrénaline (épinéphrine),**
- **sérotonine,**
- **mélatonine,**

- **Avant de classer et de déterminer les modes d'action des récepteurs membranaires , il est important de définir :**
 - **molécules informatives**
 - **transduction du signal**

molécules informatives

molécules informatives = premiers messagers
=ligands

Ont une affinité envers leurs récepteurs
spécifiques, suite a leur fixation

—————→ un signal intracellulaire =
transduction du signal .

Le complexe récepteur-molécule informationnelle,
active des voies métaboliques ou enzymes **catalysant**
dans le cytosol la formation d'une autre

molécule informative = **second messenger**

molécules informatives

- Les seconds messagers sont :
 - les ions (Ca^{++} , H^+),
 - les alcools dérivés des phospholipides (inositol-phosphate),
 - les nucléotides (AMPc, GMPc)
 - les lipides (di glycérides et cholestérol).

Transduction du signal

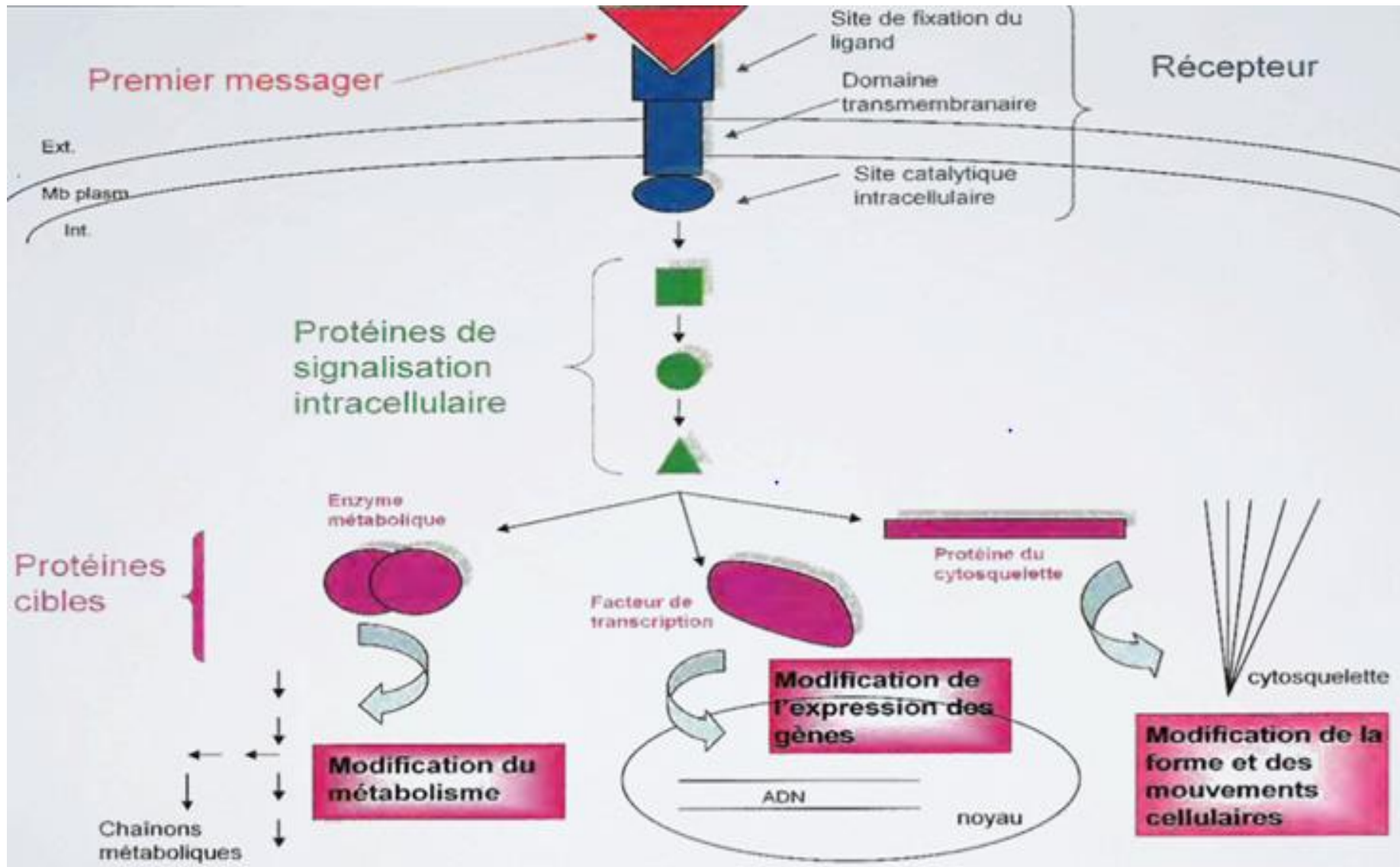


Figure 1 : Transduction du signal dans la cellule animale et les différents effets biologiques

Transduction du signal

Les réponses à la **signalisation** par les **premiers messagers** peuvent être: très rapides, comme l'acétylcholine (quelques millisecondes) ou de durées moyennes comme l'adrénaline (40 millisecondes). (Figure 2)

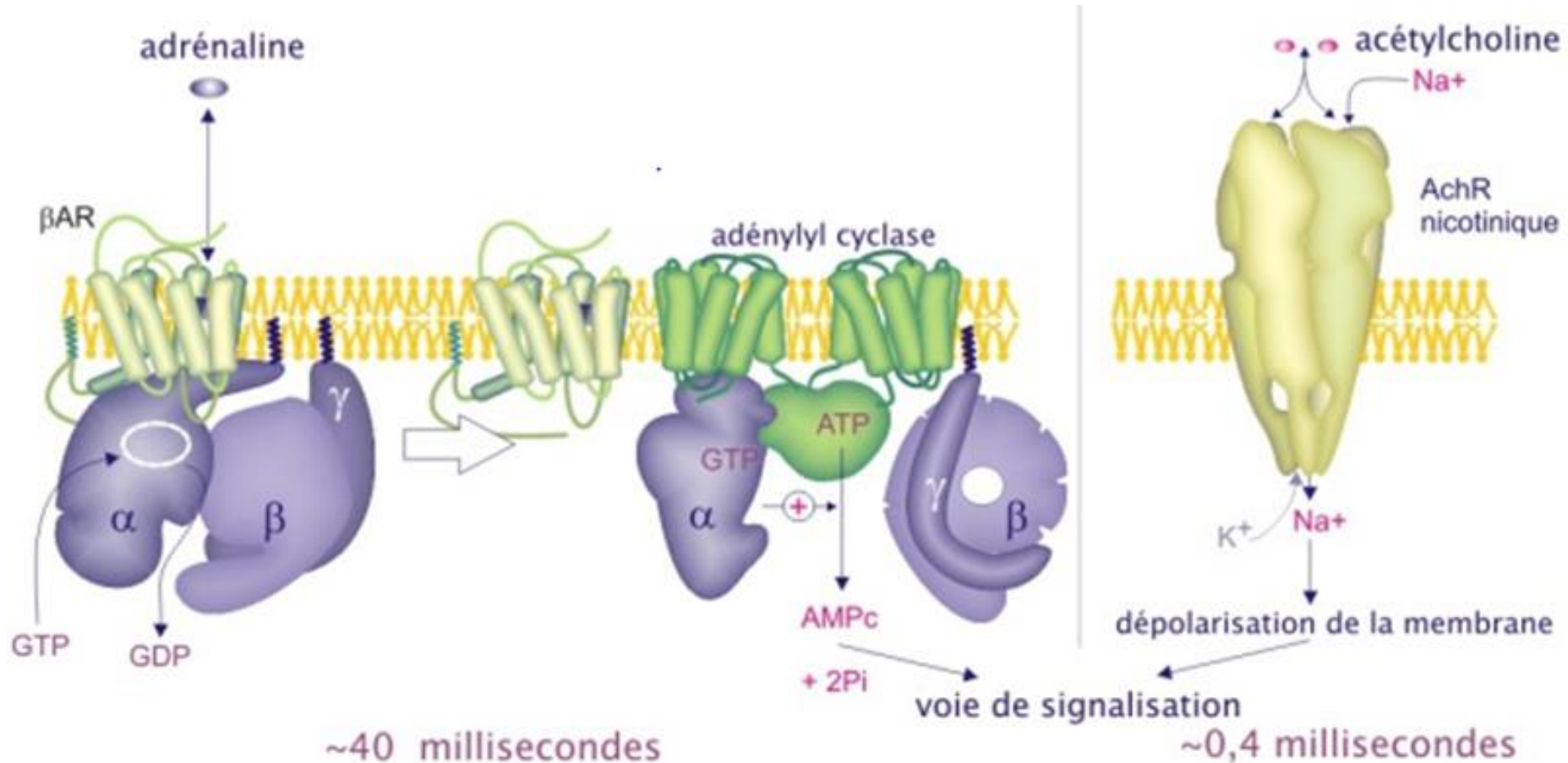


Figure 2 : Voie de signalisation courte (canal ionique) et longue (récepteur d'adrénaline)

Les différentes familles des Rs.Ms

- Selon leur organisation moléculaire on peut distinguer trois familles :
- Les récepteurs couplés aux protéines G (les GPCRs).
- Les récepteurs enzymes.
- Les récepteurs canaux.

**famille des
récepteurs couplés
aux protéines G
(les GPCRs)**

Définition

Les **GPCRs** (G-Protein Coupled Receptors) , sont des **Rs** dont l'activité nécessite la présence de guanine diphosphate (**GDP**) qui est **phosphorylée** pour donner la guanine triphosphate (**GTP**).

(a lire les détails sur le cour imprimé)

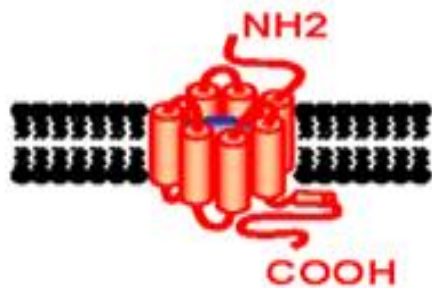
Les molécules informationnelles spécifiques aux GPCRs

(a lire les détails sur le cour imprimé)

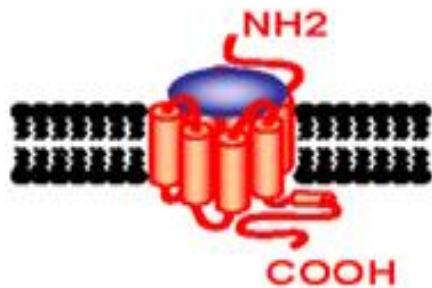
Structure d'un GPCR:

**récepteurs à sept domaines transmembranaires =
récepteurs serpentine ou 7TM.**

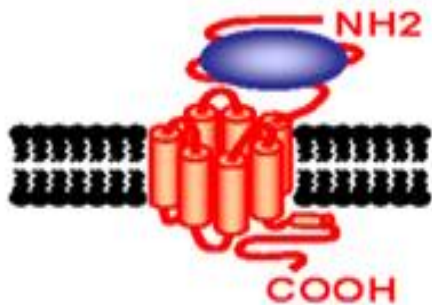
- **En fonction de leurs séquences d'acides aminés, les GPCRs sont rangés en trois classes ou sous /familles**
- **- Classe A « rhodopsin like »,**
- **- Classe B « secretin like »,**
- **-Classe C « métabotropique/glutamate/pheromone receptor like »**



Sous type 1
Rétinal, Odorants,
Opiacés...



Sous type 2
Peptides, Cytokines,
Thrombine...



Sous type 3
Hormones,
Glycoprotéiques
(LH, TSH, FSH)

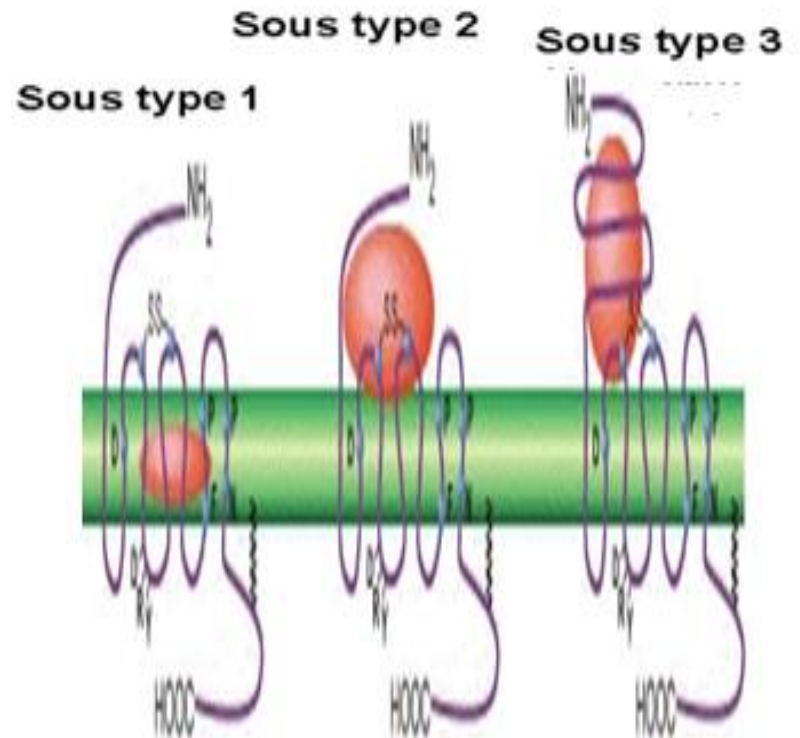
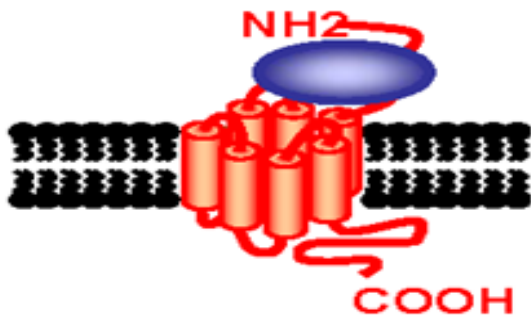


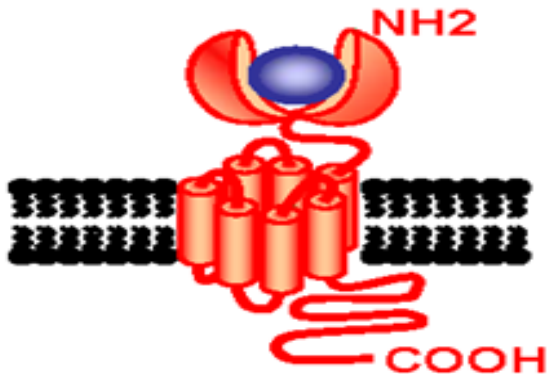
Figure 4 : Structures et modes d'insertion des différents sous types d'un GPCR de classe A.

Classe B



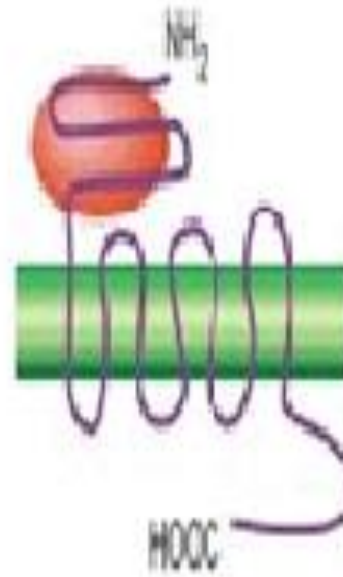
Calcitonine,
Sécrétine,
GnRH...

Classe C



Glutamate,
GABA,
Calcium...

Classe B



Classe C

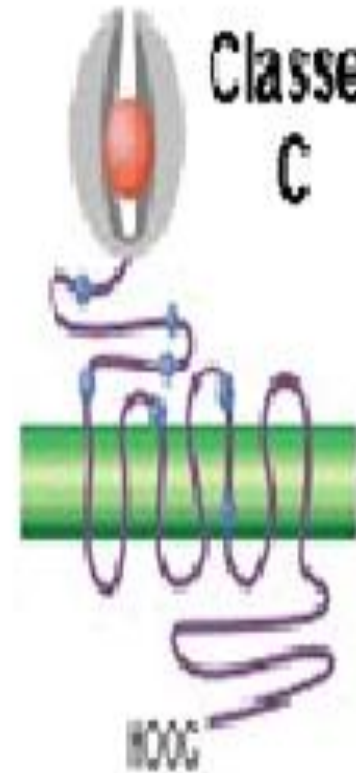
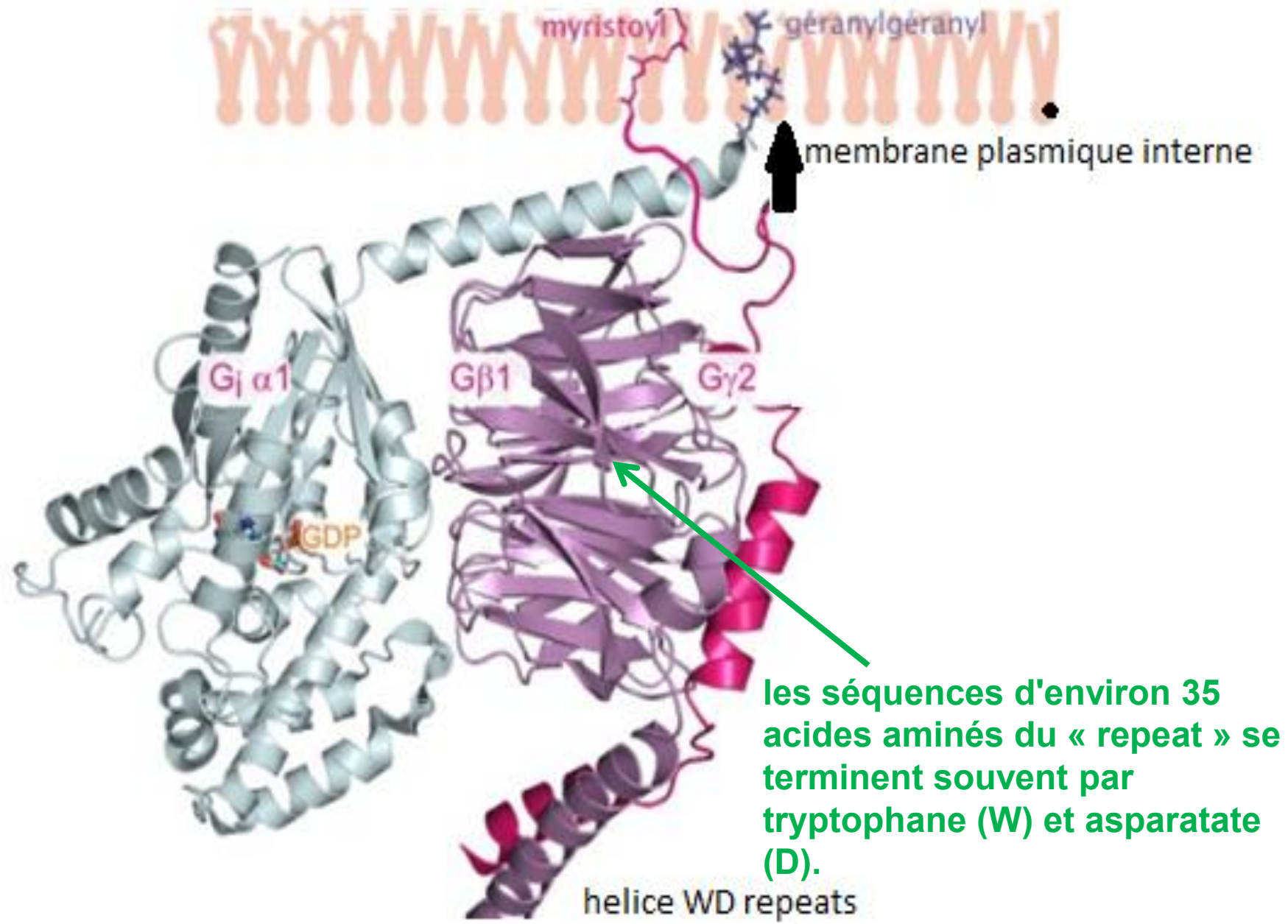


Figure 5 : Structures et modes d'insertion des différents sous types d'un GPCR de classe B et C.

Structure de La protéine G heterotrimérique

C'est une protéine **heterotrimérique** : elle est formée de trois sous unités nommées : α , β , γ .

- La sous-unité G α , fixe la guanine nucléotide (GTP)
- La sous unité β est caractérisée par sept feuillets antiparallèles, appelés WD-repeats, forment une hélice. La face dorsale de l'hélice interagit avec la sous-unité G γ (8 kDa) par une liaison quasiment indissociable, alors que sa face frontale interagit avec la sous-unité G α .



les séquences d'environ 35 acides aminés du « repeat » se terminent souvent par tryptophane (W) et asparatate (D).

= sept feuillet antiparallèles

Étapes d'activation des récepteurs couplés aux protéines G

α

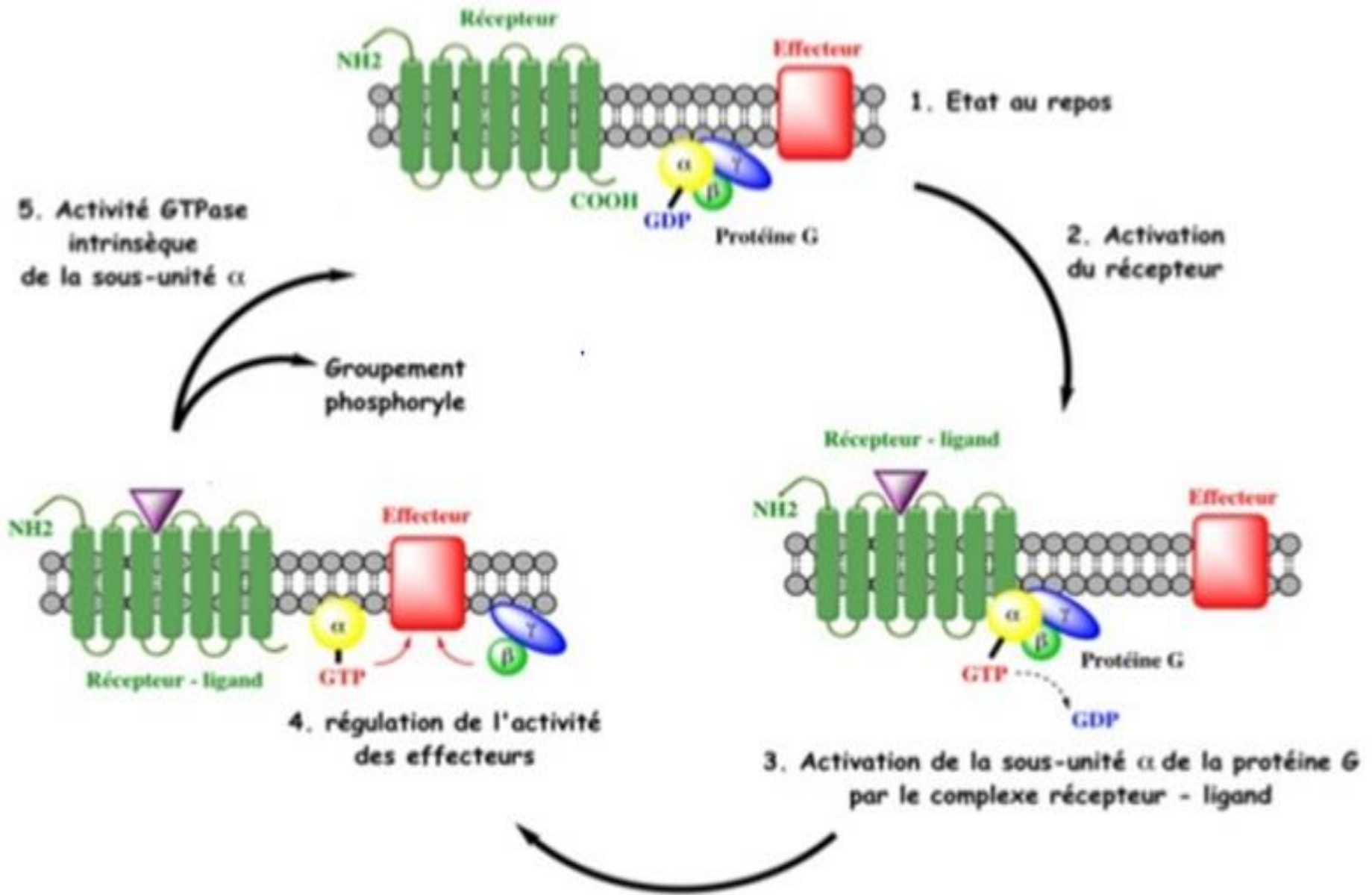
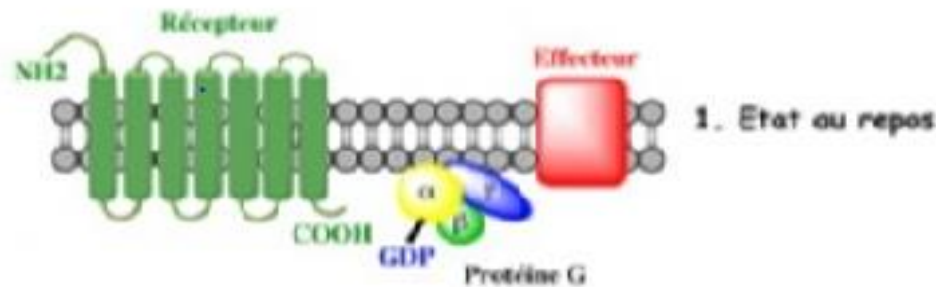


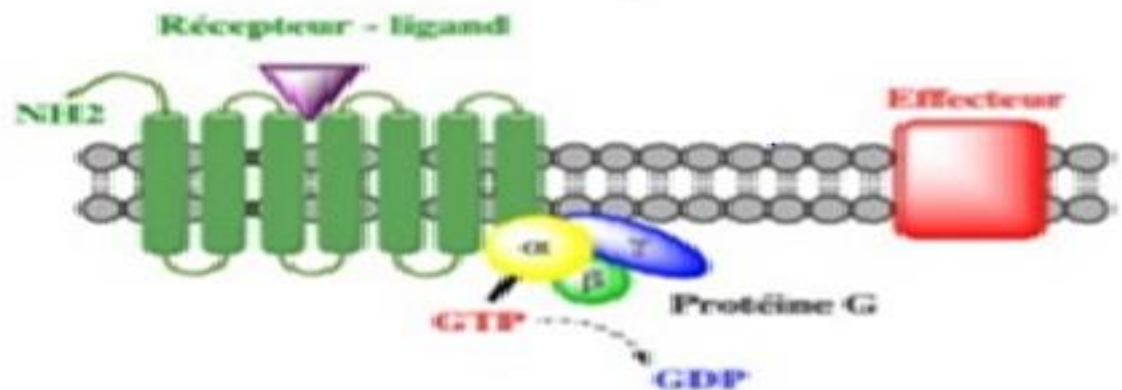
Figure7 : les étapes d'activation d'un GPCR

Étapes d'activation des récepteurs couplés aux protéines G

remémoration



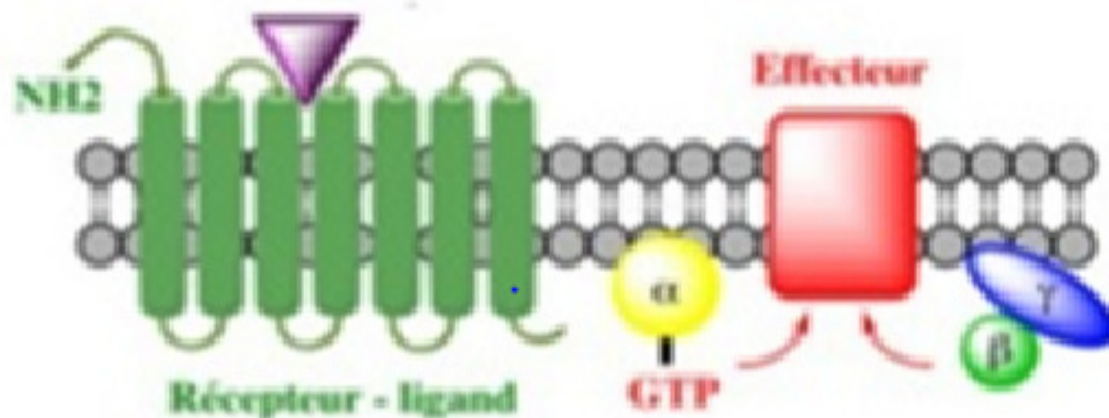
La fixation du (premier messenger) à son récepteur provoque le changement dans sa conformation, il s'unit à la protéine G α et produit un complexe récepteur – protéine G. L'interaction du récepteur avec la sous unité α de la protéine G libère le **GDP** qui lui est fixé et le remplace par un **GTP**.



G α **GTP** active un **effecteur**, qui peut être un canal, une pompe ou une enzyme qui catalyse la synthèse d'un **second messenger**.

Le **second messenger**, rapproche substrats et enzymes ou enzymes et leurs cofacteurs. Les réactions qui s'ensuivent conduisent le **signal** vers l'intérieur.

La sous unité G α possède sa propre activité catalytique : fonctionne , c'est **GTPase** , elle hydrolyse Le **GTP** et produit du **GDP** lié (protéine G inactivée). Cette neutralisation provoque son détachement de l'effecteur. |



4. régulation de l'activité des effecteurs

effets biologiques en réponse à l'activation de G α

- Les effets observés suite à l'activation de la protéine G dépendent de la nature de α ; il y a différents types de sous-unités α , notamment les α s et α i, qui sont présentes dans la quasi-totalité des cellules. (Voir tableau1).



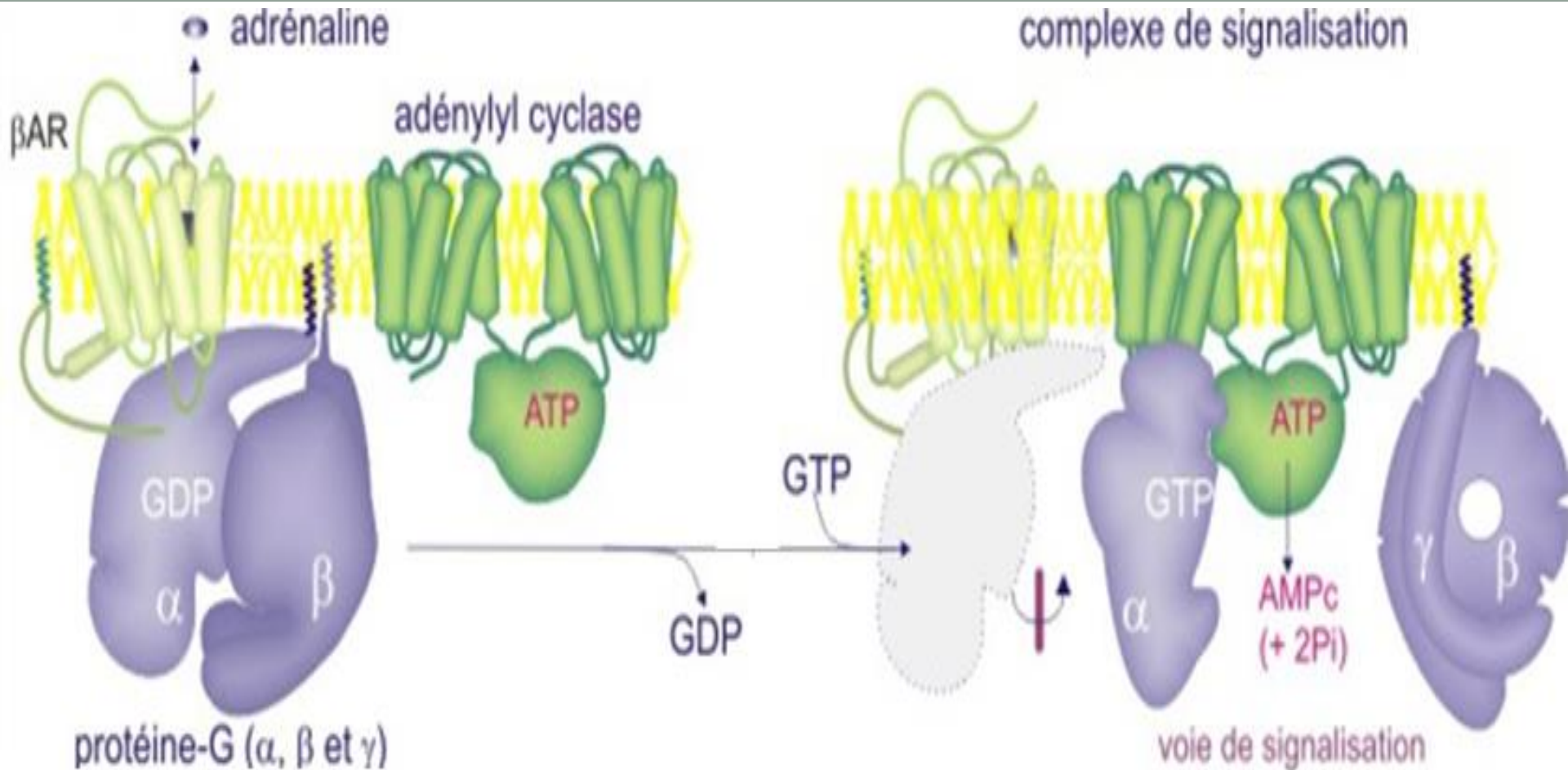
Nature de la protéine G α	Rôle stimulateur	Effet biologique
G α s (s : stimulant)	<p>-Activation de <u>l'adénylcyclase</u> (effecteur primaire) avec augmentation de la synthèse d'AMP cyclique (second messenger).</p> <p>-Module l'ouverture des canaux Ca^{+}</p>	<p>Augmentation de la</p> <p>Phosphorylation :</p> <p><u>L'AMPc</u> active la protéine kinase A (PKA) qui va phosphoryler plusieurs cibles.</p> <p>Stockage de Ca^{+} :</p> <p>activation des <u>Ca ATPases</u></p>

	(effecteur primaire)	et pompage de Ca^{2+}
$G\alpha_i$ (i pour inhibiteur)	-Inhibe l'adénylcyclase et diminue la synthèse d'AMP cyclique -Module l'ouverture des canaux K^{+} (effecteur primaire)	Phosphorylation diminuée Repolarisation

Existe également $G\alpha_t$ (voir cour imprimé)

**Modèle d'activation d'un
GPCR :
stimulation de l'effecteur
adénylate cyclase (AC) par
G α s**

L'adénylate cyclase = l'adénylyl cyclase =
Enzyme qui permet la conversion
de l'ATP en second messenger
cyclique : L'adénosine
monophosphate cyclique (AMPc),
impliqué dans la régulation de
toutes les principales fonctions
biologiques.
(voir Tableau 3, cour imprimé)



le récepteur fixant l'adrénaline induit l'échange de GDP contre GTP sur la sous-unité α

la sous-unité α liant le GTP fixe l'adénylyl cyclase et induit ainsi la production du second messenger AMPc

Figure 9 : activation de l'adenylate cyclase et production de l'AMPc

l'AMPc active la protéine kinase A (PKA ou cyclic AMP-dependent protein kinase A) .

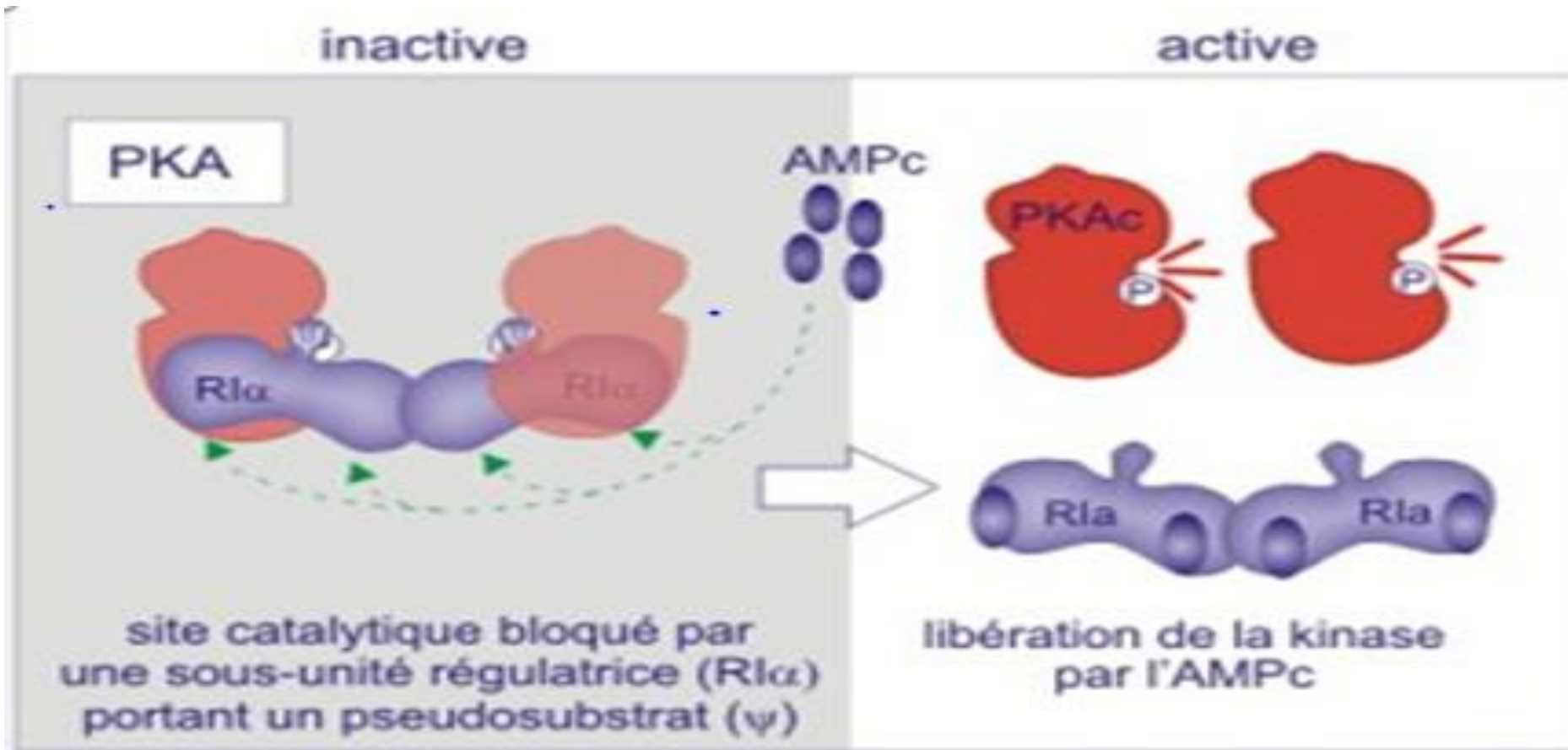


Figure 11 : activation de la PKA par l'AMPc

**Les cibles de la PKA
sont:**

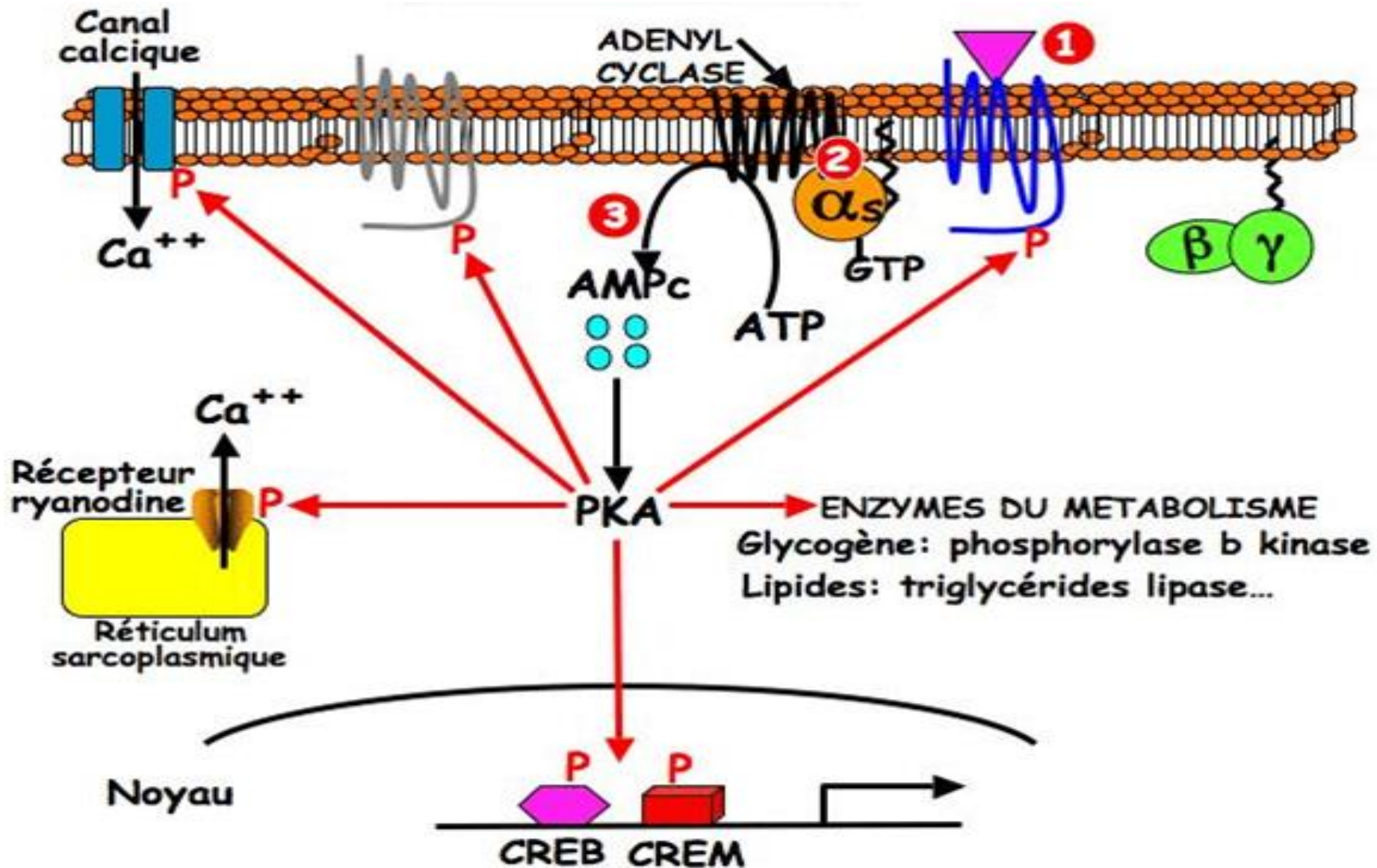


Figure 12 : les cibles de la PKA

D'après la figure Les cibles de la PKA sont:

- Au niveau du cytosol:

- La phosphorylase b kinase
- la lipase hormono sensible
- Les canaux calciques Au niveau du R. SARCOPLASMIQUE

- Au niveau de la membrane plasmique :

- Canaux calciques
- 'les récepteurs 7TM = R a 7 domaines transmembranaires

- Dans le noyau :

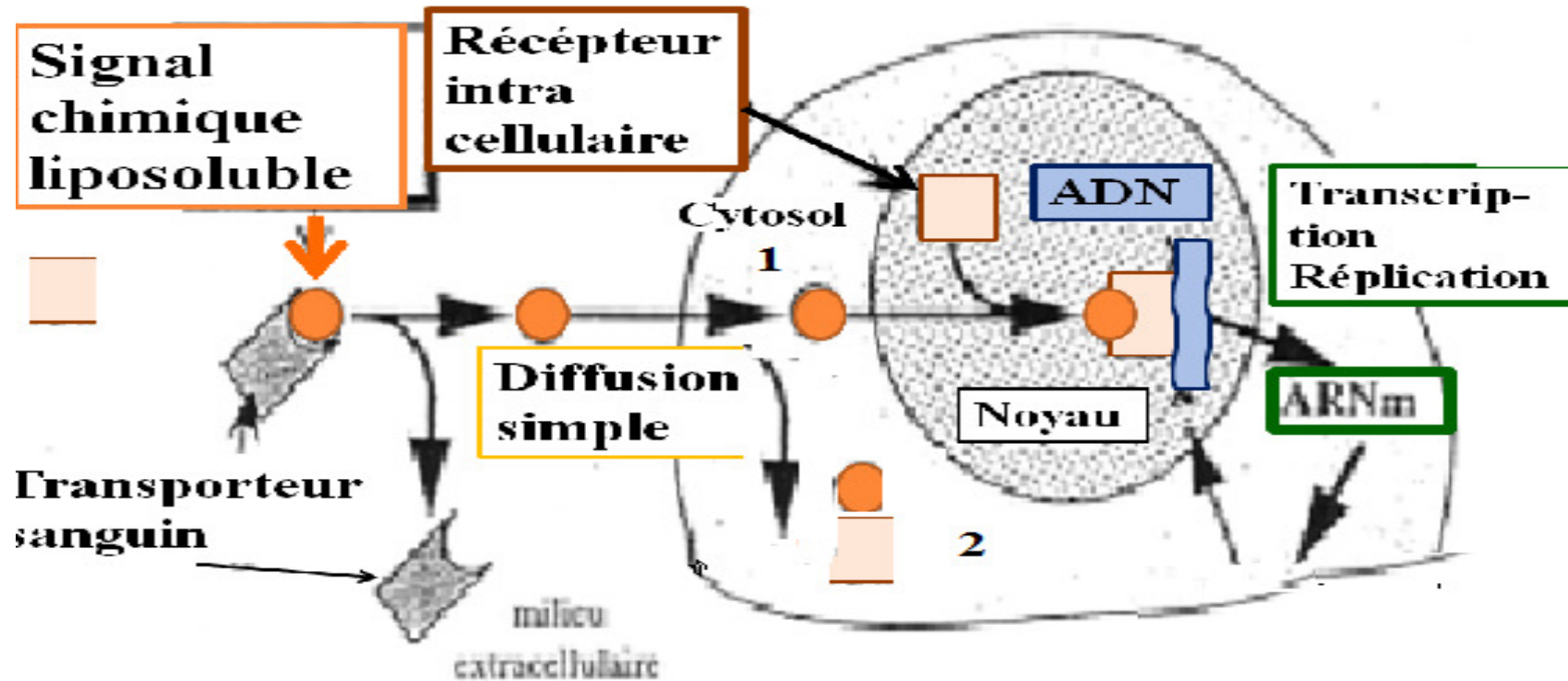
- Les facteurs transcriptionnels CREB et CREM

LES RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

Définition

- Les récepteurs **intracellulaires** logent, soit dans le cytoplasme, soit dans le noyau des cellules cibles.
- ces récepteurs sont appelés récepteurs nucléaires (NRs ; Nuclear Receptors) ; car lorsqu'ils sont activés , ils agissent comme **régulateurs** ou **facteurs** de la **transcription** dans le **noyau** .
- ils agissent dans le noyau (en relayant des signaux hormonaux) et modulent la transcription des gènes en trans : modification de la transcription du DNA en RNA) , codant des protéines qui à leur tour activent de nombreux autres gènes.

Nature des molécules de signalisation des récepteurs intracellulaires



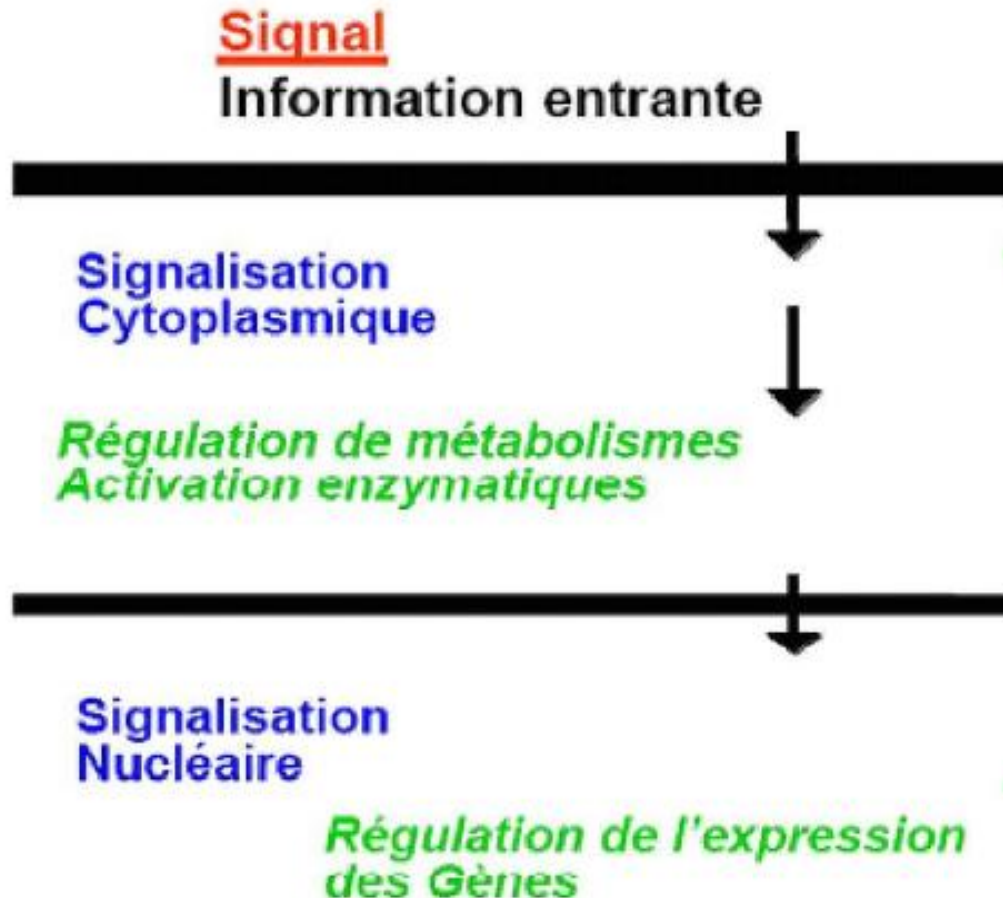
diffusion simple : penetration dans la cellule et fixation sur un recepteur :

- peut être intranucleaire 1
- peut être cytosolique 2

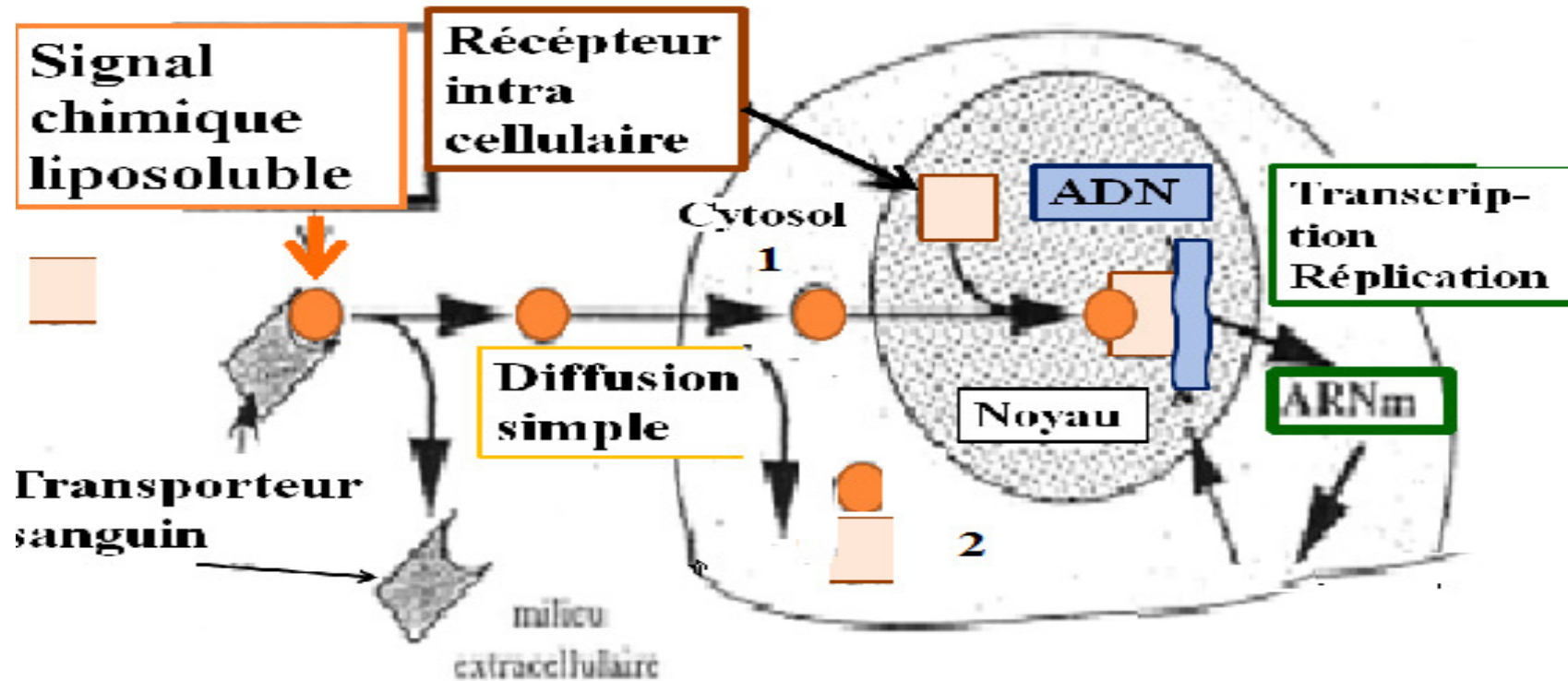
- **Nature des molécules de signalisation des récepteurs intracellulaires**

Les signaux sont des **molécules lipophiles** :

Récepteurs intracellulaires



Nature des molécules de signalisation des récepteurs intracellulaires



diffusion simple : pénétration dans la cellule et fixation sur un récepteur :

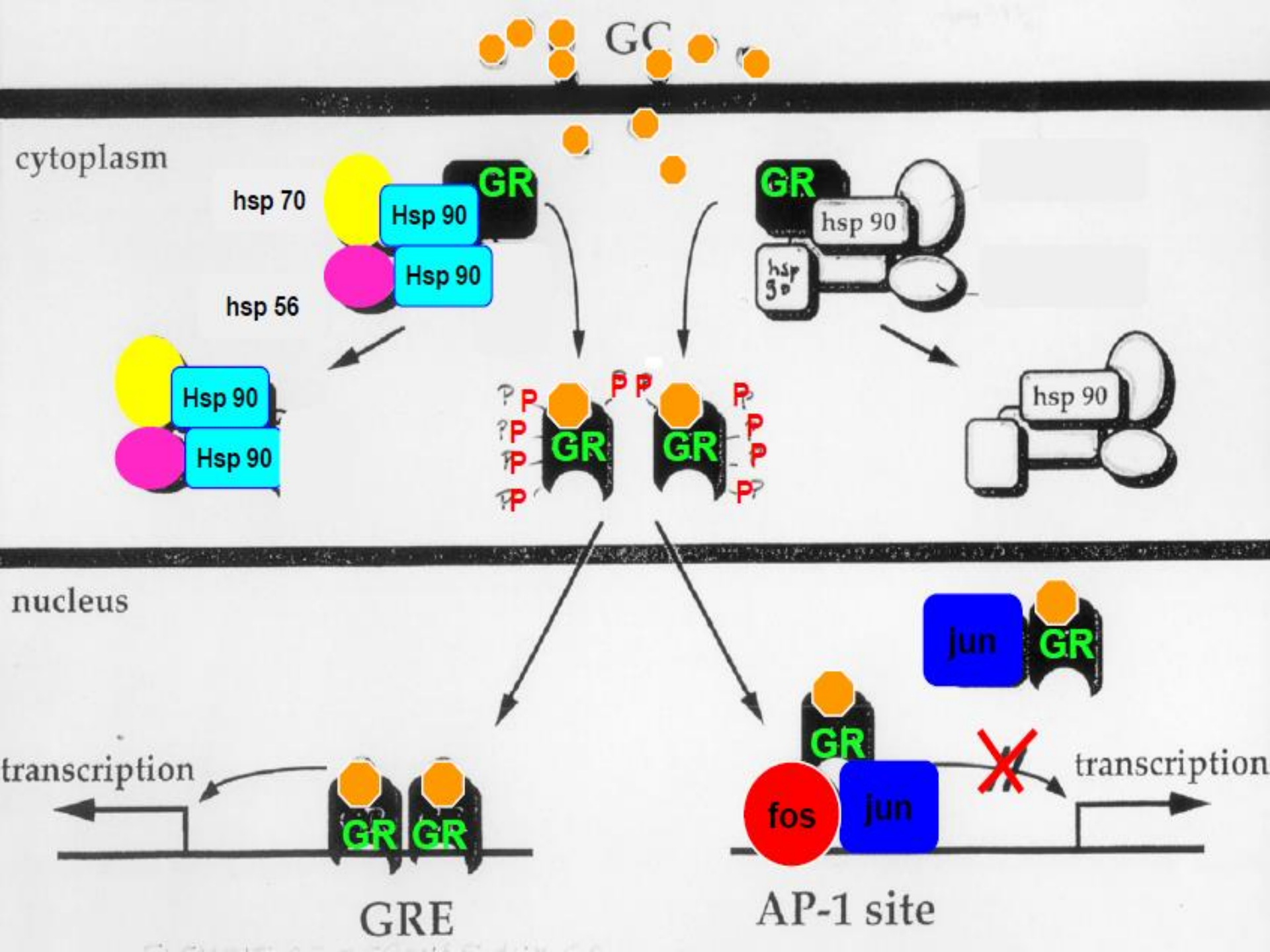
- peut être intranucléaire 1
- peut être cytosolique 2

Mécanisme d'activation

- Selon leur localisation initiale (à l'état inactivé), on classe la superfamille de récepteurs nucléaires en deux grandes familles :
 - - Récepteurs dits de **type I** situés dans le cytosol , puis délocalisés dans le noyau
 - - Récepteurs dits de **type II**, situés et activés exclusivement dans le noyau.

Un exemple : Mécanisme d'activation

- Les récepteurs nucléaires **de type I** :
- Regroupent les récepteurs:
 - - des androgènes : hormones stéroïdes sexuelles , testostérone chez le mâle et progestérone chez la femelle .
 - - des oestrogènes:
 - - des glucocorticoïdes
 - - de la progestérone.

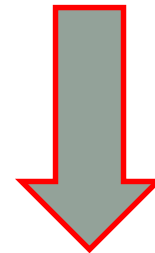


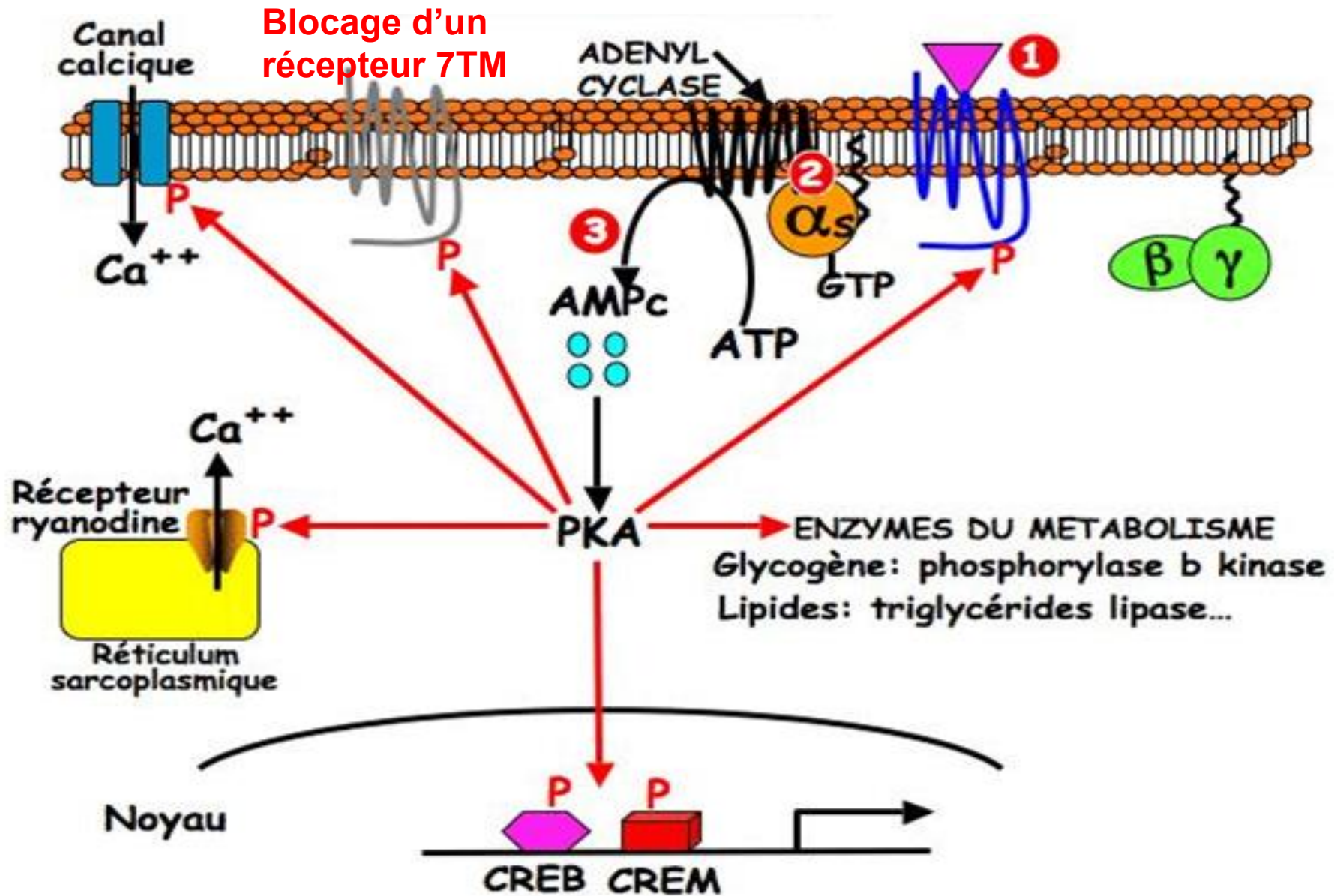
Corrigé du Test 1 = first test

- **Les premiers messagers sont :**
- - des bindings proteins v
- - des hormones v
- - des interleukines v
- - des facteurs de transcription v
- - des enzymes f
- - molécules informatives v
- - des motifs de l'ADN f
- - des signaux v

Un signal chimique intracellulaire

- Peut activer :
 - -une enzyme v
 - - induire un catabolisme v
 - - bloquer un métabolisme v
 - - activer la synthèse protéique v
 - - bloquer un récepteur membranaire v
 - - stimuler un canal v





- Pourquoi des signalisations prennent plus de temps pour induire un effet que d'autres qui sont très rapides
- **REPONSE**
- **Certaines réponses à un signal prennent des heures: car, la réponse à ces signaux extracellulaires nécessite des modifications de l'expression génique et la production de nouvelles protéines.**
- d'autres sont très rapides:
- Parmi ces figures : identifiez les réponses rapides

CHAPITRE 2

**Partie : croissance
cellulaire**

1. les facteurs de croissance cellulaire

- 1.1 Définition de la croissance cellulaire

Q1: Comment définir la croissance cellulaire ?

Réponse :

La **croissance** ou prolifération cellulaire est la résultante de **3** phénomènes biologiques :

1-de la **multiplication** (division cellulaire)

2-de l'augmentation de la **taille** des cellules,

3- et de l'augmentation des **tissus interstitiels**

1. les facteurs de croissance cellulaire

Q2: quel est l'intérêt de la croissance cellulaire ?

Réponse :

le **développement** des cellules dans un organisme **vivant**:

1-chez le **foetus**

2- ou dans le processus de **cicatrisation**

1. les facteurs de croissance cellulaire

Q3: par quel phénomène se fait la croissance cellulaire ?

• **Réponse :**

par mitoses , régulières , contrôlée par un **cycle cellulaire**, génétiquement programmée



En absence de contrôle : signifie que division n'est pas programmée par un **cycle cellulaire** normal



*c'est le phénomène de **cancérisation***

1. les facteurs de croissance cellulaire

Q4: quels sont les paramètres primordiaux ou facteurs de la croissance cellulaire ?

Réponse :

Se sont des **signaux** extracellulaires (une cellule peut recevoir différents types de **signaux**) provenant d'autres cellules qui activent sa prolifération , c'est la **communication intercellulaire** , permet une entente entre les cellules et participe à l'équilibre des tissus ou **homéostasie**.

Les **signaux** sont portés par les facteurs de croissance .

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.2 Présentation

- Q5: quelle est la nature biochimique des facteurs de croissance, est quelle est leur source principale ?
- Q6: quelle est la différence entre les facteurs de croissance est les hormones ?
- **Je vous laisse le soin de répondre dans la séance suivante , en vous basant sur le cour imprimé**
- **(paragraphe 1.2 Présentation)**

1. les facteurs de croissance cellulaire

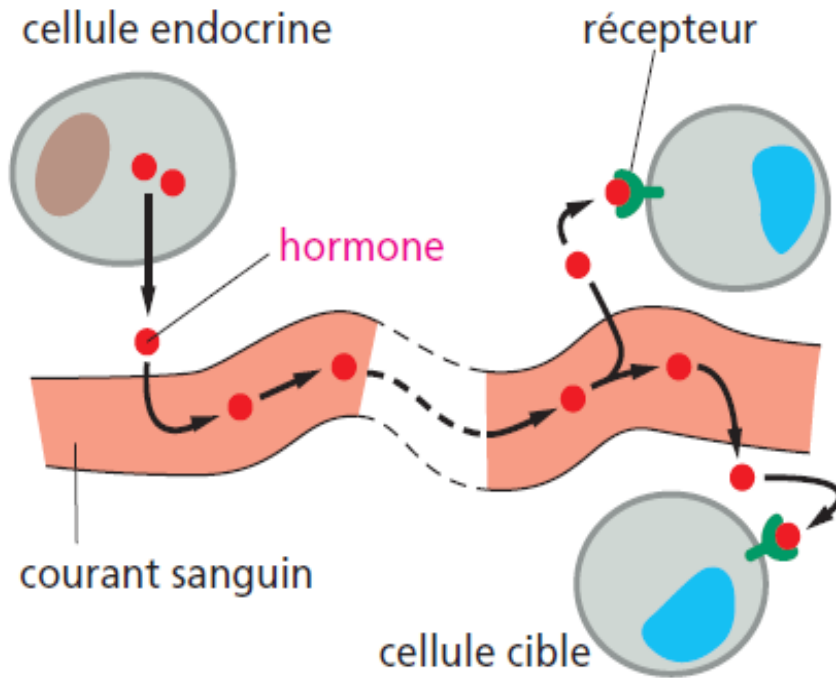
1.2 Présentation

- Parmi la superfamille des **facteurs de croissance cellulaire**, nous avons cinq grandes familles:
- Famille des **PDGF** (platelet derived growth factors)
- Famille des **EGF** (epidermal growth factor)
- Famille des **FGF** (fibroblast growth factor)
- Famille des **IGF** (insulin growth factor)
- Famille des **TGF** (transforming growth factors)

Reponse

- Les facteurs de croissance sont **des polypeptides naturels** ,
- Le **sérum** est la source principale de facteurs de croissance,
- A la différence des hormones **sécrétées à distance** du tissu effecteur (sécrétion endocrine), la plupart des facteurs de croissance agissent sur les cellules toutes **voisines** (sécrétion paracrine) et leur concentration plasmatique est très faible,

(A) ENDOCRINE



(B) PARACRINE

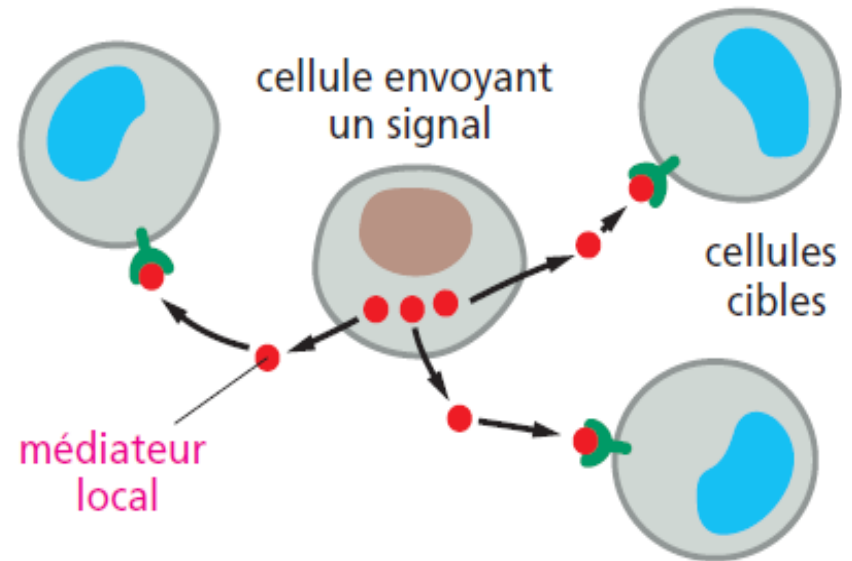


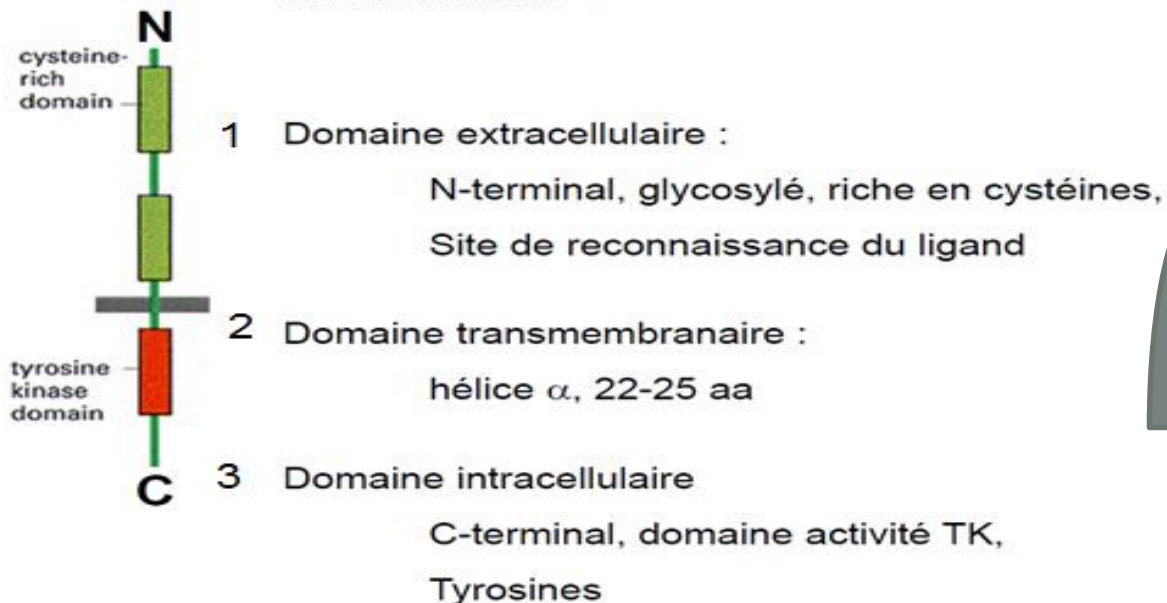
Figure 2 : mode de sécrétion des hormones et celui des facteurs de croissance. (A) Les hormones produites par les glandes endocrines sont sécrétées dans la circulation sanguine et distribuées à travers tout le corps. (B) Les signaux paracrines sont libérés par les cellules dans le liquide extracellulaire voisin et agissent localement

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.3 Structures

- Q7: décrire avec un schéma simplifié , la structure globale du récepteur du facteur de croissance PDGF ?
- **Réponse :** Figure 4 : Récepteur a activité tyrosine Kinase

le recepteur est une Protéine transmembranaire
a 3 domaines :



1. les facteurs de croissance cellulaire

1.3 Structures

Domaine extracellulaire :

N-terminal, glycosylé, riche en cystéines,
Site de reconnaissance du ligand



ces **résidus cystéines** permettent de classer la structure des récepteurs de **facteurs de croissance** en deux catégories :

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.3 Structures

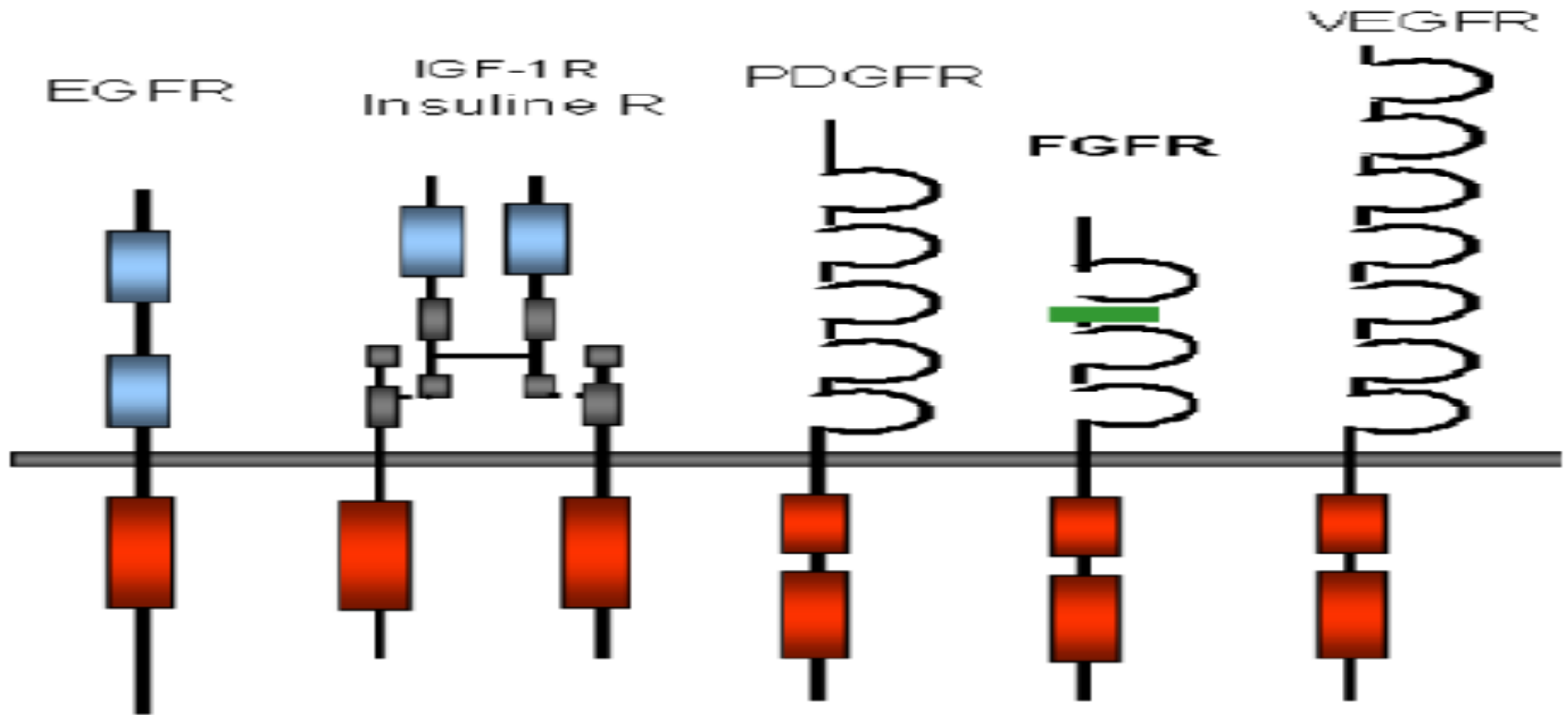


Figure 5 : Structure des différents facteurs de croissance. structure en poche (EGF, IGF) et structure en boucle (PDGF, FGF, EGF). (d'après Blume Jenssen et al., 2001)

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.3 Structures

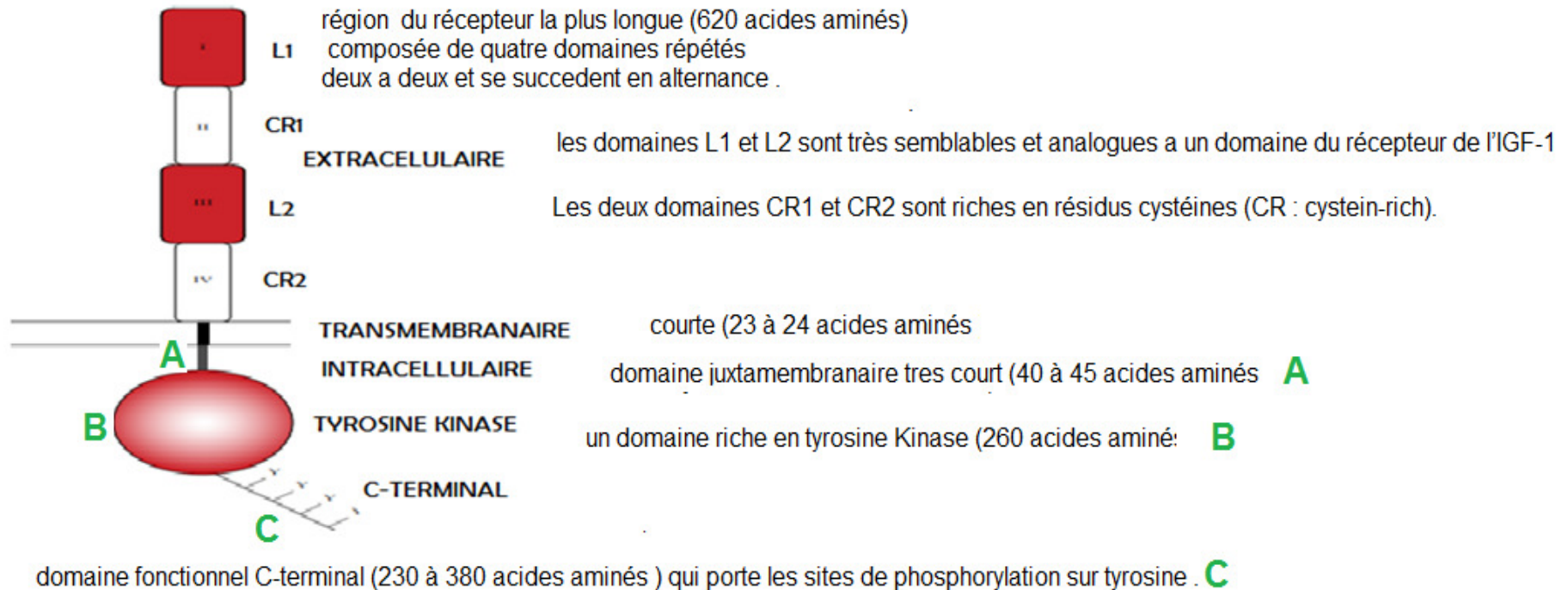
- Les EGFs

- L'**EGF** est un polypeptide d'un poids moléculaire de 6 kDa . Il a pour **origine** :
- -les glandes salivaires sous maxillaires,
- - les plaquettes ,
- - les macrophages,
- -thrombocytes activés

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.3 Structures

• Le récepteur de l'EGF (EGF-R)



NOTE / EGF partage le même récepteur que TGF α

),

Figure7 : Structure schématique du EGF-R

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.4 Implication des facteurs de croissance dans le développement cellulaire

- Q/ Quel est le rôle des PDGF s ?
- **Réponse :**
- induction mésodermique et interactions épithélio-mésenchymateuses durant l'organogenèse
- effet mitogène et effet chimiotactique sur les cellules :
 - -souches mésenchymateuses,
 - - les ostéoblastes
 - - les fibroblastes

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.4 Implication des facteurs de croissance dans le développement cellulaire

- Q/ Quel est le rôle des EGF s ?

- **Réponse :**

- facteur mitogène pour les cellules en culture d'origine ectodermique et mésodermique (**in vitro**)
- différenciation et le développement des cellules épithéliales , (**in vivo**)
- favorise l'angiogenèse, (**in vivo**)
- Au cours de l'embryogenèse:
 - -fusion,
 - - kératinisation,
 - - la prolifération épidermique,
 - - cicatrisation ,
- action sur les tissus dentaires

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.4 Implication des facteurs de croissance dans le développement cellulaire

- Q/ Quel est le rôle des IGF s ?

- **Réponse :**

1- prolifération des ostéoblastes et synthétise la matrice osseuse , accroissement de la masse osseuse en augmentant la production de collagène.

2- métabolisme et croissance cellulaire , (active les mêmes effets intracellulaires que l'insuline)

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.4 Implication des facteurs de croissance dans le développement cellulaire

- Q/ Quel est le rôle des FGF s ?
- **Réponse :**
- **FGF-1: action angiogénique en stimulant la migration et la prolifération des cellules endothéliales durant la cicatrisation, protégeant ainsi la néo-vascularisation d'une thrombogénèse.**
- **FGF -2 : action mitogéniques, et angiogénique:**
 - développement des membres,
 - angiogénèse,
 - cicatrisation : puissant facteur de cicatrisation osseuse, peut être utilisé en clinique.
 - accroissement des tumeurs.

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.5 Activation des récepteurs de facteurs de croissance

- Comme pour les récepteurs (chapitre précédent) La stimulation des récepteurs **de facteurs de croissance** aboutit à la transmission d'un **signal** vers le noyau, par l'intermédiaire de cascades de **phosphorylation** (transduction du signal)

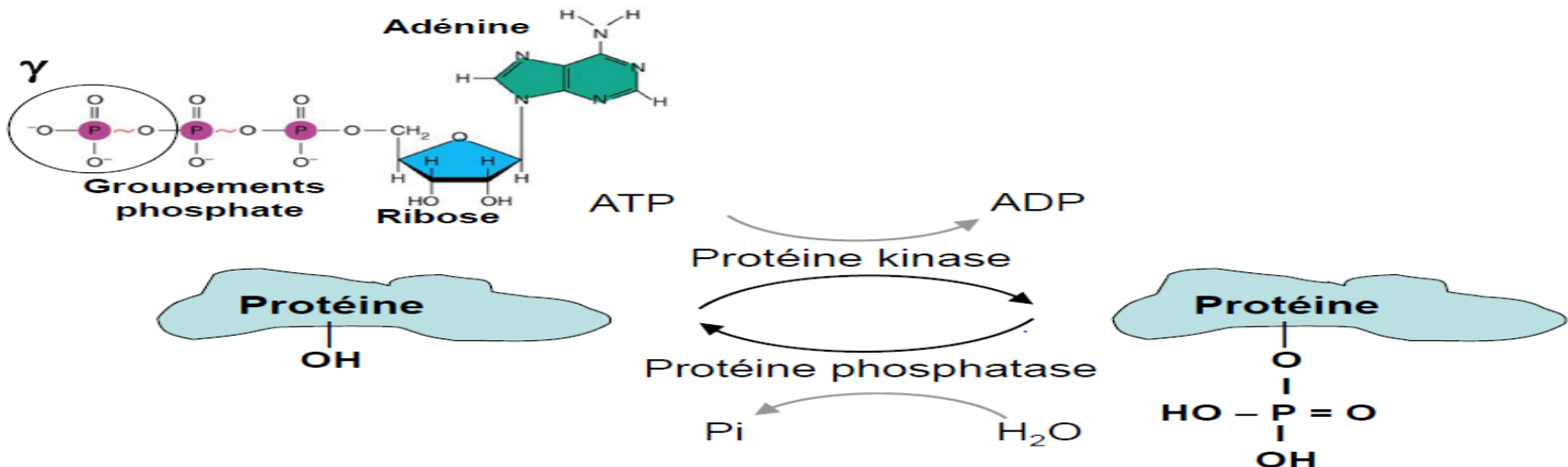


Figure 11 : phosphorylation d'une protéine. (Laurent pelletier , 2012)

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.5 Activation des récepteurs de facteurs de croissance

- L'aboutissement ou produit final est l'activation des :
- -**MAP kinase** (mitogen activating protein) : qui vont phosphoryler les gènes de **transcription d'ADN**,
- Deux voies aboutissent à l'activation des **MAP kinase** :
- - La voie d'activation de la **protéine Ras**
- - la voie d'activation **par les phospholipases**

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.5 Activation des récepteurs de facteurs de croissance

- **La voie d'activation de la protéine Ras**

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.5 Activation des récepteurs de facteurs de croissance

- **Après** transduction du signal , **Ras** est activée par l'intermédiaire des facteurs d'échange **Grb2** (growth receptor binding protein) et **SOS** (Son of Sevenless liés aux récepteur).

1. les facteurs de croissance cellulaire

1.5 Activation des récepteurs de facteurs de croissance

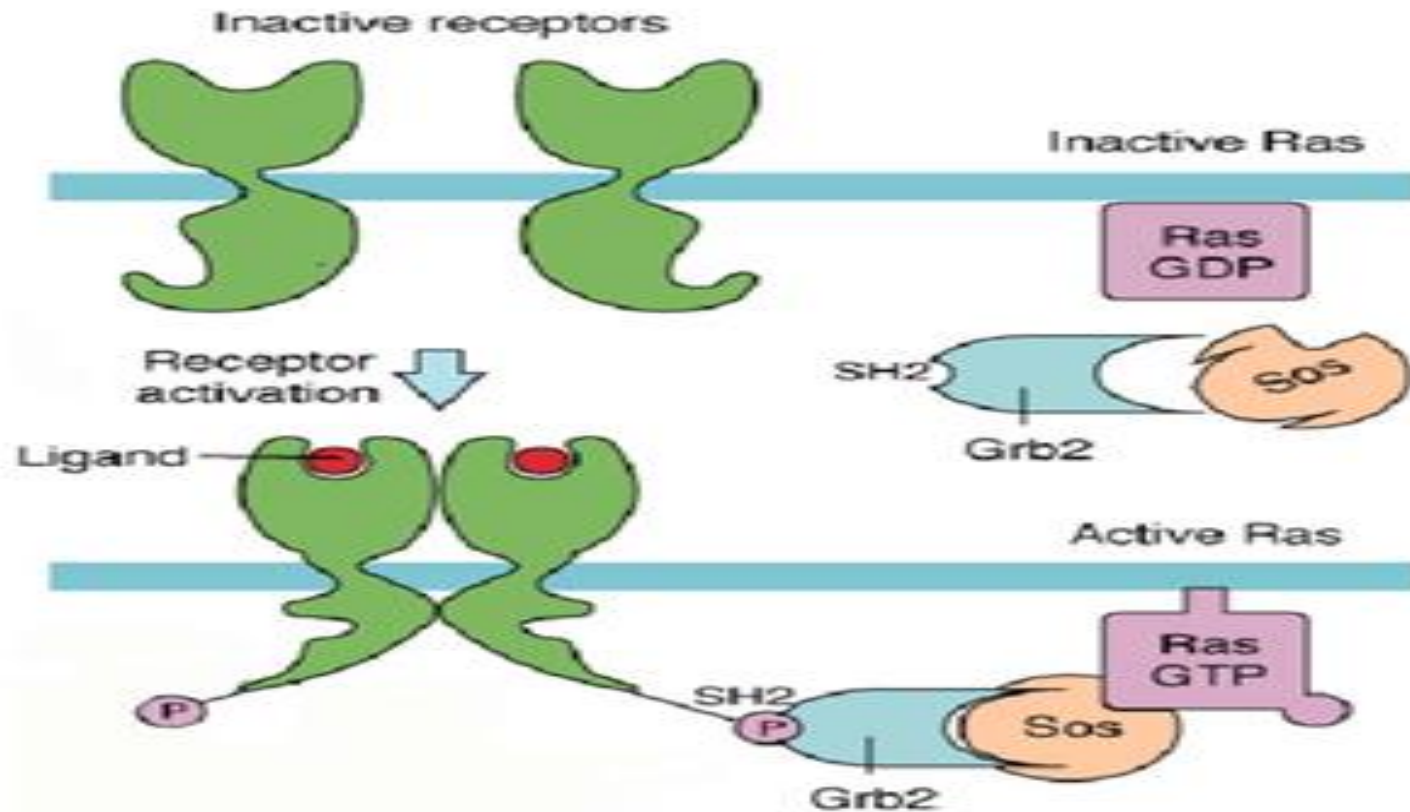


Figure 12 : stimulation de la protéine Ras par le récepteur tyrosine Kinase activé

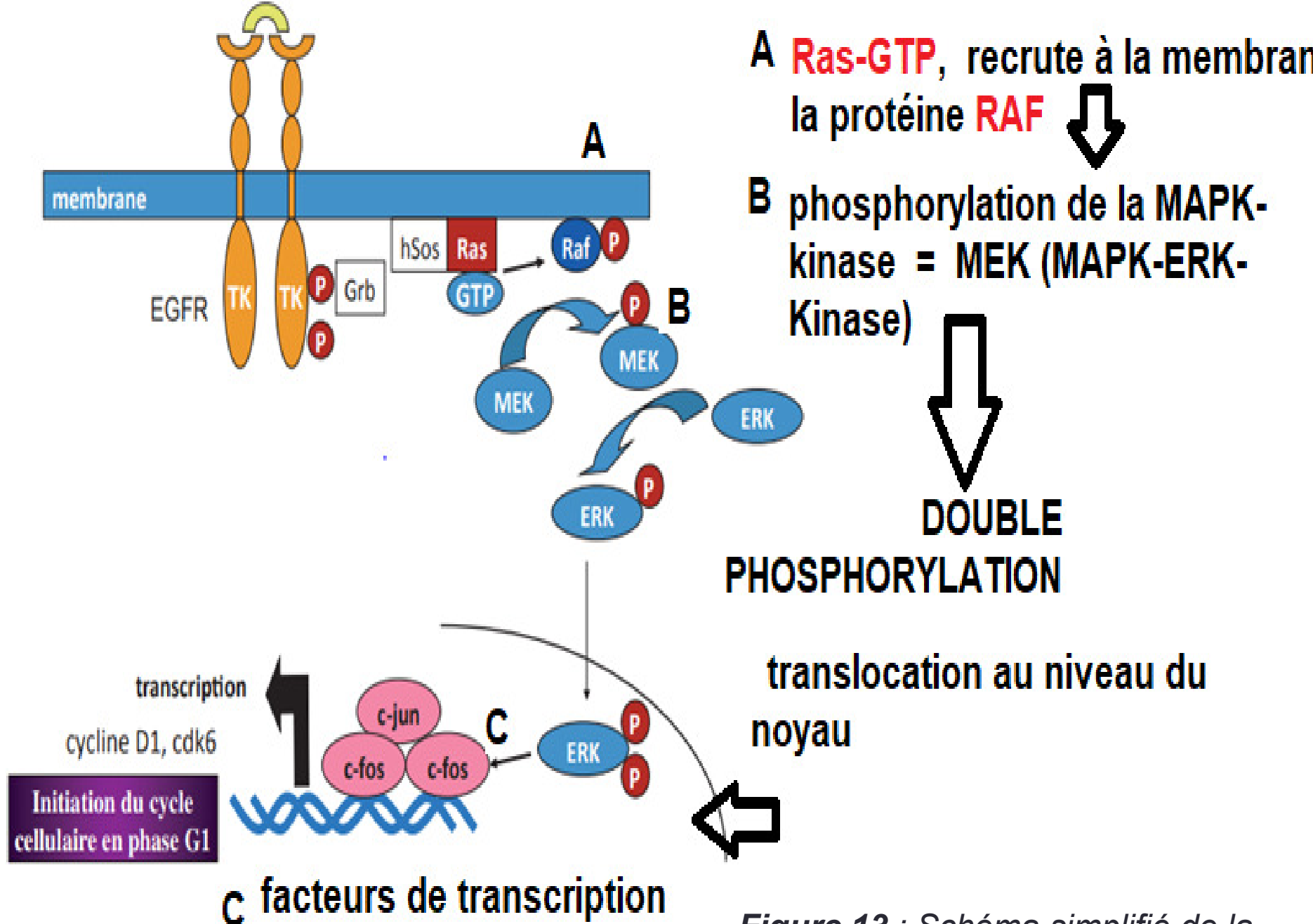


Figure 13 : Schéma simplifié de la voie RAS/MAPK.

2. Activation du cycle cellulaire

2.1 Rappels sur le cycle cellulaire

- A RETENIR
- Q/1 COMMENT DEFINIR LE CYCLE CELLULAIRE ?
- **REPONSE**
- Ensembles d'événements qui assurent la **division** d'une cellule en deux cellules filles identiques.
- Le **cycle** est régulé par des complexes protéiniques spécifiques: se sont les **cyclines** associées aux **kinases cycline-dépendantes** ou **CDKs** (cyclin dependent Kinase). Il comprend 4 phases : (G1, S, G2, M)
- - phases (G1, S, G2) constituent l'interphase
- - le passage de G2 a M est la prophase,
- - la mitose qui regroupe l'ensemble des événements (métaphase, anaphase et télophase)

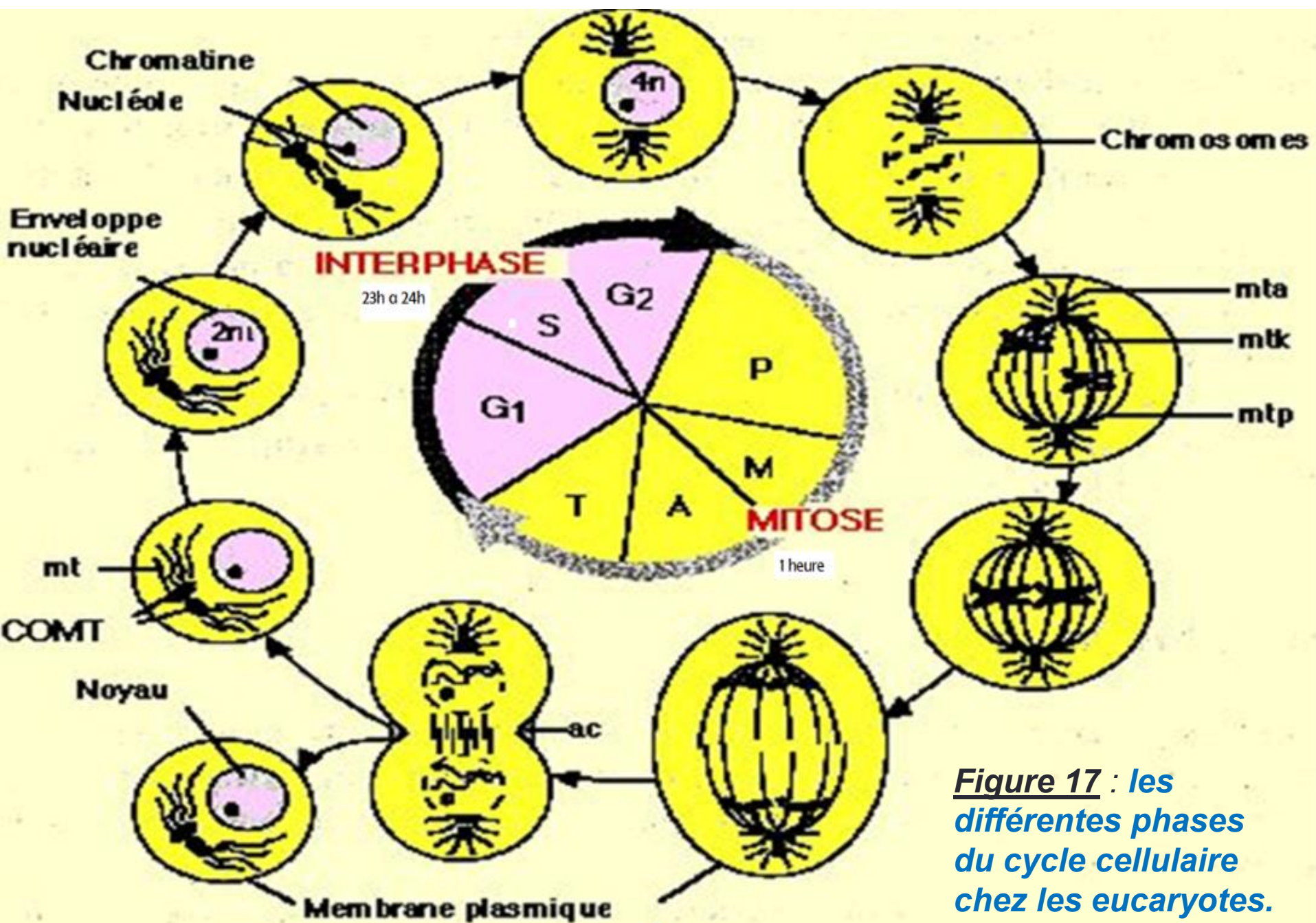


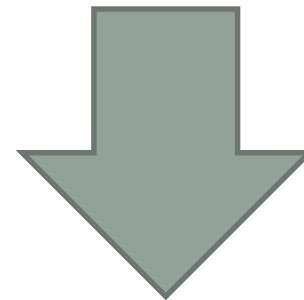
Figure 17 : les différentes phases du cycle cellulaire chez les eucaryotes.

Les complexes cyclines-CDKs

- **A RETENIR**

- Les cyclines ont une apparition **périodique**

- Pour qu'elles soient actives , elles doivent être **exclusivement** associées aux **CDKs**



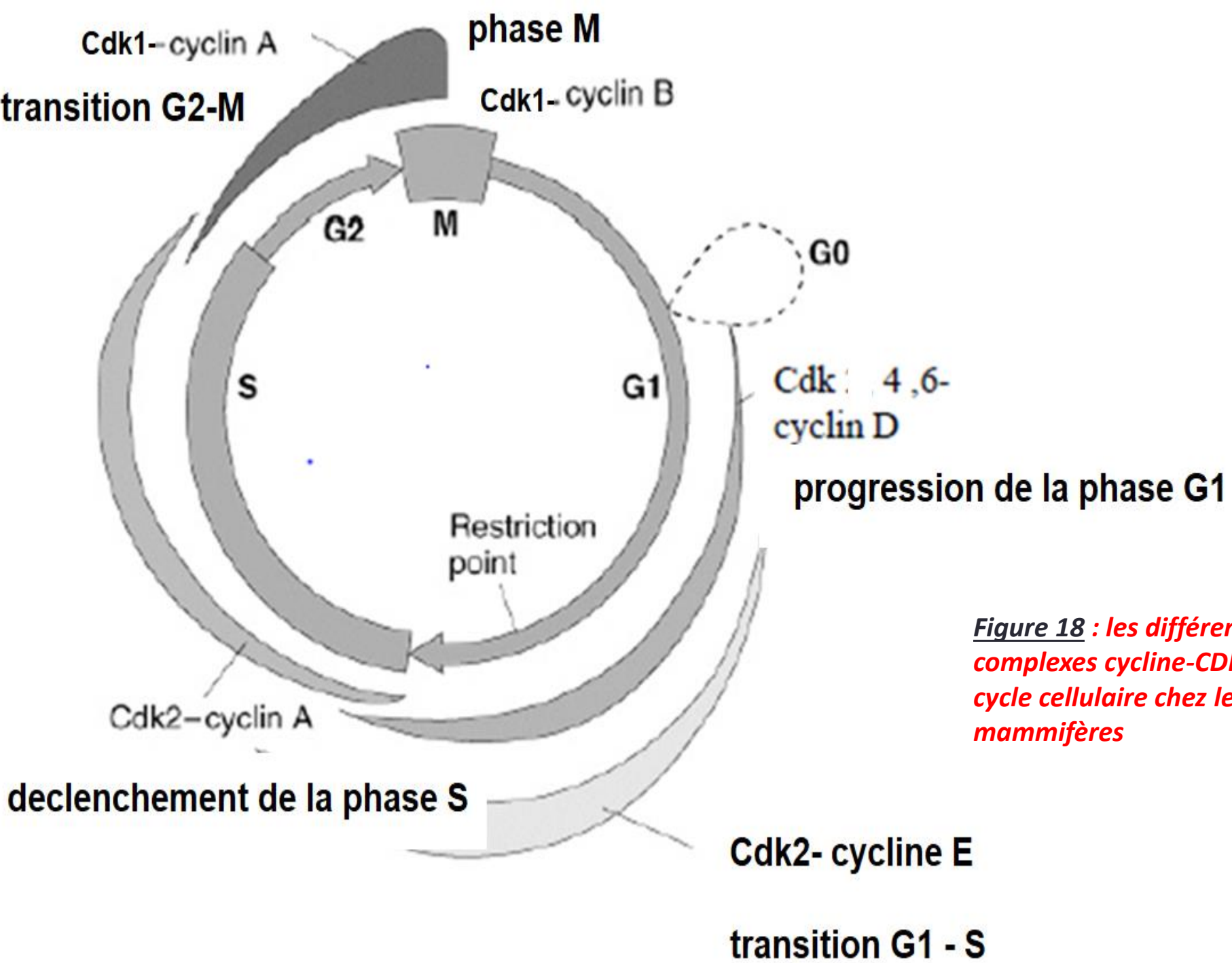


Figure 18 : les différents complexes cycline-CDK du cycle cellulaire chez les mammifères

Régulation du cycle cellulaire par les complexes cyclines /CDKs

- Q/ quel est le mode d'action des CDKs ?
- **Reponse :**
- Les **Cdk** sont des sérine-thréonine **kinases**, catalysent la phosphorylation de protéines cibles, jouant un rôle dans les événements du cycle cellulaire (fragmentation de l'enveloppe nucléaire, compaction des chromosomes, réplication de l'ADN).
- Elles catalysent le transfert du groupement γ -phosphate de **l'ATP** sur une sérine ou une thréonine, présente dans la structure de la protéine cible, ce qui provoque un changement de sa conformation.

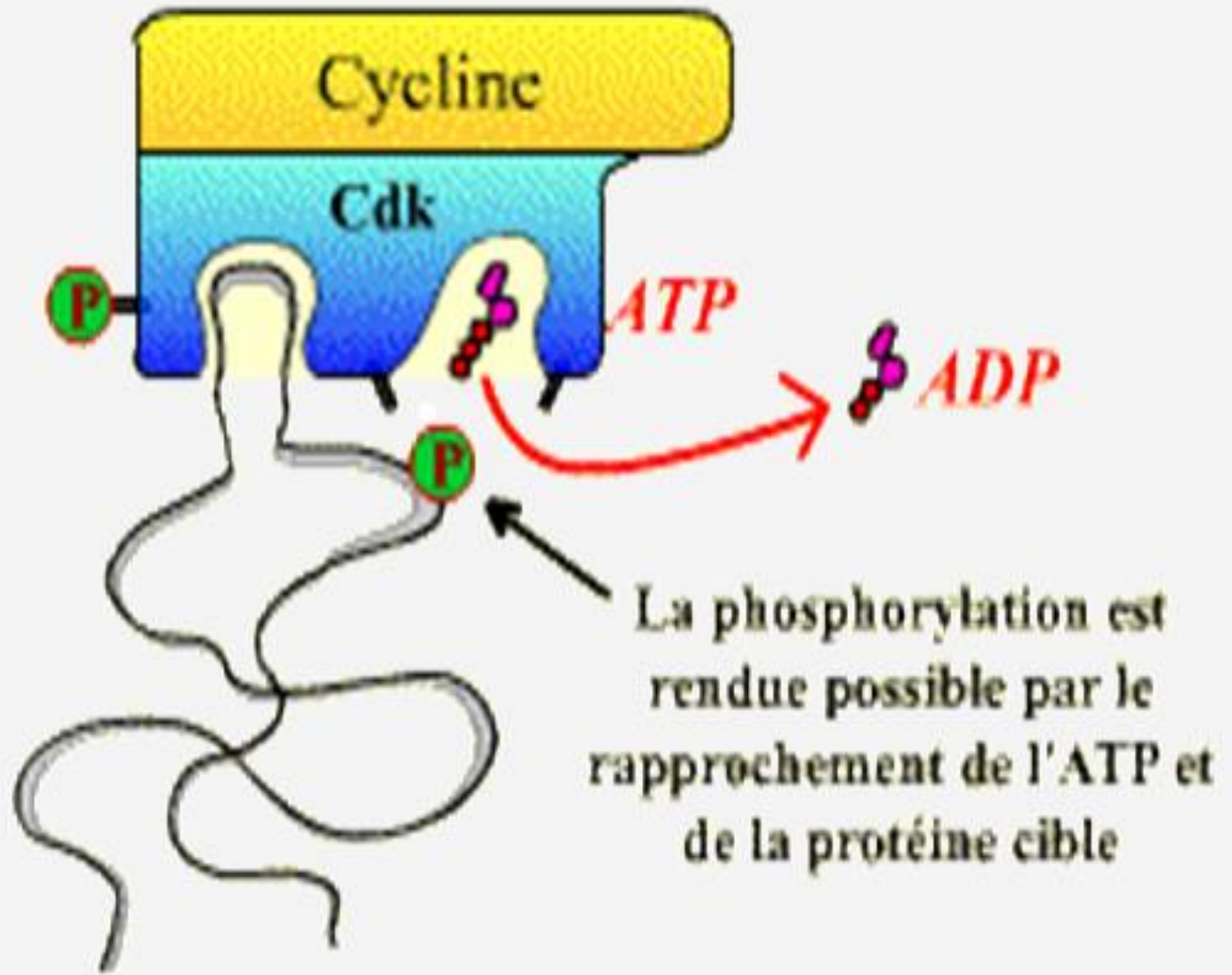
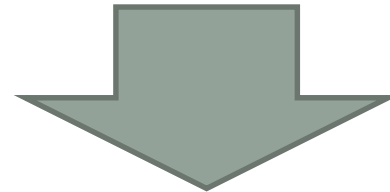


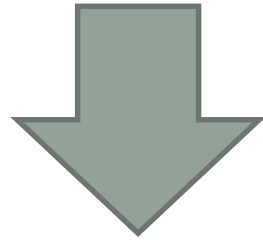
Figure 19 : mode d'action simplifié des complexes cycline /CDK. Les deux sites de reconnaissance de la protéine et de l'ATP

- Action des complexes cycline /CDK en fonction des phases du cycle

1- En phase G1

- Les **cyclines** en phase **G1** accélèrent le passage pour G1, c'est-à-dire , **ente G1 et S** .
- Les complexes **Cycline D / Cdk4** et **Cycline D / Cdk 6** qui régulent la progression de la phase G1 , Phosphorylent et **inactivent** la protéine **Rb** ("Rétinoblastoma protein"), donc c'est une phosphorylation **inhibitrice** .
- **EN EFFET** , quand la protéine RB est activée , elle empêche le cycle de démarrer , donc le maintien , en phase G0.





- La protéine RB **inactivée** (phosphorylée) a pour effet de libérer les facteurs de transcription **E2F** qui contrôlent l'expression de gènes nécessaires pour la transition **G1/S** et pour la progression de **S**.

2-Transition G1/S et déclenchement de S

- La **Cycline E / Cdk 2** responsable de la transition **G1/S** : Phosphoryle aussi la protéine Rb, elle induit la duplication du centrosome .
- La **cycline A / Cdk 2** : de la phase S
 - - Phosphoryle des substrats qui déclenchent la réplication de l'**ADN** et inactivent les facteurs de transcription de la phase **G1**.
 - - Induit la duplication du centrosome
 - -Arrête la dégradation de la cycline B qui s'accumule.

3-Transition G2/M

- La phase **M** est induite par la synthèse des cyclines mitotiques A et B.
- Le complexe **cycline B -Cdk1** constitue le facteur MPF de mitose (maturation mitosis promoting factor) capable de déterminer la transition **G2/M**. L'activation du **MPF** initie les événements successifs de la mitose

3-Transition G2/M

- La phase **M** est induite par la synthèse des cyclines mitotiques A et B.
- Le complexe **cycline B -Cdk1** constitue le facteur MPF de mitose (maturation mitosis promoting factor) capable de déterminer la transition **G2/M**.
L'activation du **MPF** initie les événements successifs de la mitose

CHAPITRE 3: L'APOPTOSE OU MORT CELLULAIRE PROGRAMMÉE

CREE PAR / Me Choudar.

**Maitre de Conférence à l'ISV – Khroub –
Univ1 de Constantine**

Spécialiste en Aviculture et Pathologie de la volaille

1. définition

- mort programmée de la cellule par activation d'étapes programmées, déclenchées par des gènes spécialisés. Kerr et son équipe ont précisé que cette mort était précédée par:
 - - une condensation chromatiniennne (**pycnose**)
 - - fragmentation nucléaire (**caryorrhexis**)
 - une fragmentation du contenu cellulaire en **corps apoptotiques** (structure membranaire contenant des débris cytoplasmiques et nucléaires)
 - - **élimination des corps apoptotiques par phagocytose, sans réponse inflammatoire.**

2. ROLE

- **L'apoptose élimine les cellules endommagées ou néfastes et maintient ainsi l'intégrité de l'organisme ou l'homéostasie.**
- **Homéostasie tissulaire** : contrôle de la croissance cellulaire et tissulaire, par l'établissement d'un équilibre entre les cellules en divisions et mort cellulaire.

2. ROLE

- **2.1 Régulation de la Morphogenèse :**

- - **sculpture des organes,**
- - **remodelage des os et du cartilage,**
 - **élimination des structures inutiles par l'ajustement du nombre de cellules et éliminations des cellules mal localisées.**
- - **différenciation sexuelle.**

- vous avez dans le cour imprime trois exemples du rôle de l'apoptose dans la Régulation de la Morphogenèse :
- **Formation des doigts de l'embryon**
- **Synaptogénese**
- **Formation du tube digestif**
- **Lisez cette partie , et prenez notes . Vous m'expliquerez la prochaine séance**

2. 3. Mécanisme de l'apoptose

- 3.1 Les signaux de mort

- Q/quels sont les signaux qui déclenchent la phase initiale (initiation = induction) de l'apoptose ?
- **REPONSE :**
- **Se sont les signaux de mort :**
- - Les facteurs externes,
- -Les facteurs endogènes
-

3.1.1 Les facteurs externes

- - **chimiothérapie**: traitement chimique qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'organisme vivant .
- - **hypoxie**: diminution de l'apport en oxygène dans les tissus d'un organisme animal vivant .
- - **la chaleur** : traitement thermique
- - **les radiations ionisantes** :
 - - les rayons ultraviolet (UV) : rayonnement (lumière) produits par des sources artificielles comme les lasers, les lampes à bronzage. 5 % des rayons de soleil au niveau de la mer sont des UV : UVA (98 %), et UVB (2 %).
- - Rayons X (RX) = photons X : utilisés en radiologie (imagerie médicale) et radiothérapie (traitement des cancers)
- - **Agents pathogènes microbiens** : virus , bactéries ,

3.1.2 Les facteurs endogènes

- Nous avons :
- - Le signal (ligand) du récepteur de mort Fas :
- Ce récepteur appartient a la superfamille des récepteurs **TNF** , tels que Fas, TNF-R1 ou TRAIL.

(vous retenez les initiaux , si vous voulez voir la signification , revenez au cour imprimé)

- Le récepteur Fas peut induire l'apoptose après sa liaison avec :
- - Fas ligand
- - des anticorps anti-fas.

D'autres facteurs endogènes :

- déplétion (déficit = manque) en **facteurs de croissance cellulaire**,
- les **hormones** (déficit ou surexpression)
- - Le **facteur P53** modifié par mutation: (vu dans le chapitre croissance et différenciation cellulaire) : il est suppresseur de tumeur en induisant l'arrêt de la croissance cellulaire ou l'apoptose en réponse à un grand nombre de stress cellulaires (exposition aux agents endommageant **l'ADN**, hypoxie, déficit en nucléotides).
- les Carences en glucose (**hypoglycémie importante**) ,
- Pour les cellules T cytotoxiques de l'immunité spécifique , le signal de mort (Granzyme/Perforine). (**Figure 1 voir figure du cour imprimé**)

3.2 voies d'activation de l'apoptose

- Q/quels sont les deux voies d'activation du mécanisme de l'apoptose ? :
- **Réponse :**
- **3.2.1-*La voie extrinsèque***
(voir cour imprimé)
- **3.2.2 -*La voie intrinsèque,***
-

3.2.2 - *La voie intrinsèque*

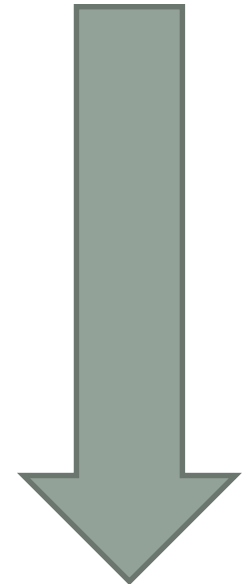
- Q/ quels sont les éléments déclencheurs de la voie intrinsèque réversible de l'apoptose :
- Réponse /
- Se sont les des agressions intracellulaires:
 - **Augmentation des ROS** (produits réactifs de l'oxygène) = stress oxydant cytotoxique : Les sources de ROS sont exogènes (les rayons X, UV) et endogènes (systèmes enzymatiques cytoplasmiques et mitochondriaux qui permettent la réduction de l'oxygène en superoxyde (O_2^-) hydroxyl (HO)
 - **Dommmages à l'ADN** ,
 - **Stress du réticulum endoplasmique**,
 - **Activation d'oncogènes** (gènes du cancer , a l'état inactivés sont appelés proto- oncogènes)

La voie intrinsèque

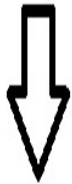
- **comprend trois phases :**
 - *Phase intrinsèque réversible*
 - *Phase de perméabilité mitochondriale*
 - *Phase d'exécution*

Phase intrinsèque réversible

- Les récepteurs impliqués dans cette phase ,sont des protéines intracellulaires de la famille **Bcl-2** , se sont des protéines **régulatrices de l'apoptose** , elle regroupent : (figure 5)
- - protéines **pro-apoptotiques** : Bax et Bak
- -**anti- apoptotique** : Bcl-2 et Bcl-Xl.

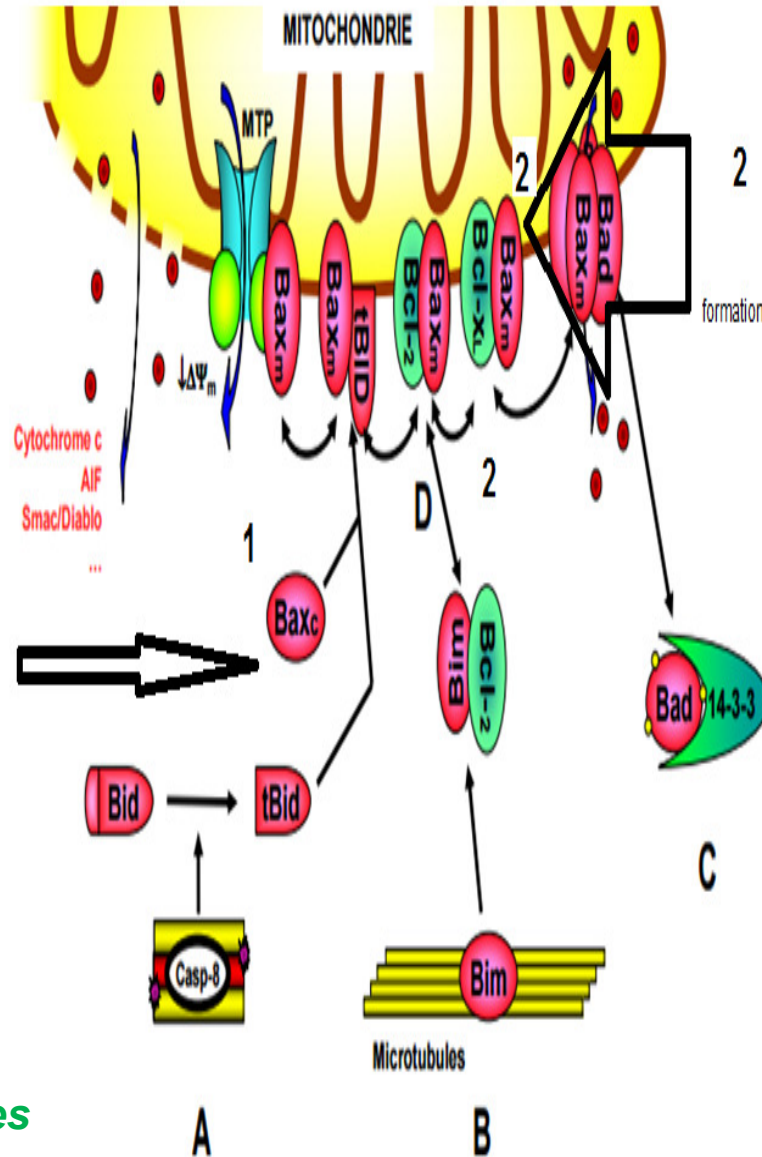


voie extrinsèque :
caspase intracytoplasmique
activée par le récepteur de mort
: activation de Bid



1 La protéine Bax qui est localisée dans le cytosol

stress apoptotique, l'extrémité C-terminale de la protéine Bax change de conformation afin de s'accrocher à la membrane externe des mitochondries.



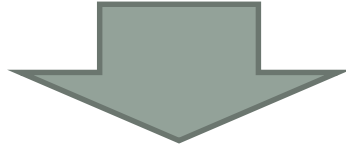
2 les protéines, anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-X_l peuvent
intervenir par

formation de pores, soit en stabilisant la couche lipidique de la membrane externe.

Figure 6 : Perméabilité de la mitochondrie par activation des protéines proapoptotiques (Bax et Bid).

Phase de perméabilité mitochondriale

- **La signalisation Bax entraîne l'augmentation de la perméabilisation mitochondriale irréversible** (Figure 7 cour imprimé)



- - Relâchement du **cytochrome c** en formant des pores dans la membrane.
- - Interaction avec le pore de transition de perméabilité connu sous l'abréviation **PTP** pour « Permeability Transition Pore » et permettre le relâchement des protéines mitochondriales dans le cytosol.
- - Formation de **canaux avec VDAC** « Voltage-Dependent Anion Channel » dans la membrane externe.
- - Formation des **pores** lipidiques.

Perméabilisation par Bax entraîne le relâchement :

- du **cytochrome c** = l'étape irréversible du processus, constitue le début de la phase d'exécution.
- du facteur induisant l'apoptose (**AIF**)
- de l'endonucléase G (**Endo G**).

Phase d'exécution

1/ Formation de l'apoptosome :

dans le cytoplasme, le **cytochrome c** se lie avec la protéine Apaf-1 pour former l'apoptosome en présence d'**ATP**. L'apoptosome se lie à la **procaspase-9** par son domaine **CARD** afin d'activer la **caspase-9**. cette activation mène à l'activation des caspases effectrices : **3, 6 et 7**. (**Figure 8**)

2/ Clivage de l'ADN :

le clivage internucléosomique en fragments par des endonucléases dépendantes du Ca^{++} et du Mg^{++} , ce clivage précède l'apparition des anomalies morphologiques.

3/ Clivage protéique :

le cytochrome c agit sur la production de ROS. Les ROS sont des produits réactifs de l'oxygène tels que l'oxygène singulet (O_2), le radical superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (OH).

Ces produits peuvent endommager les composantes cellulaires comme les protéines, les lipides et l'ADN.

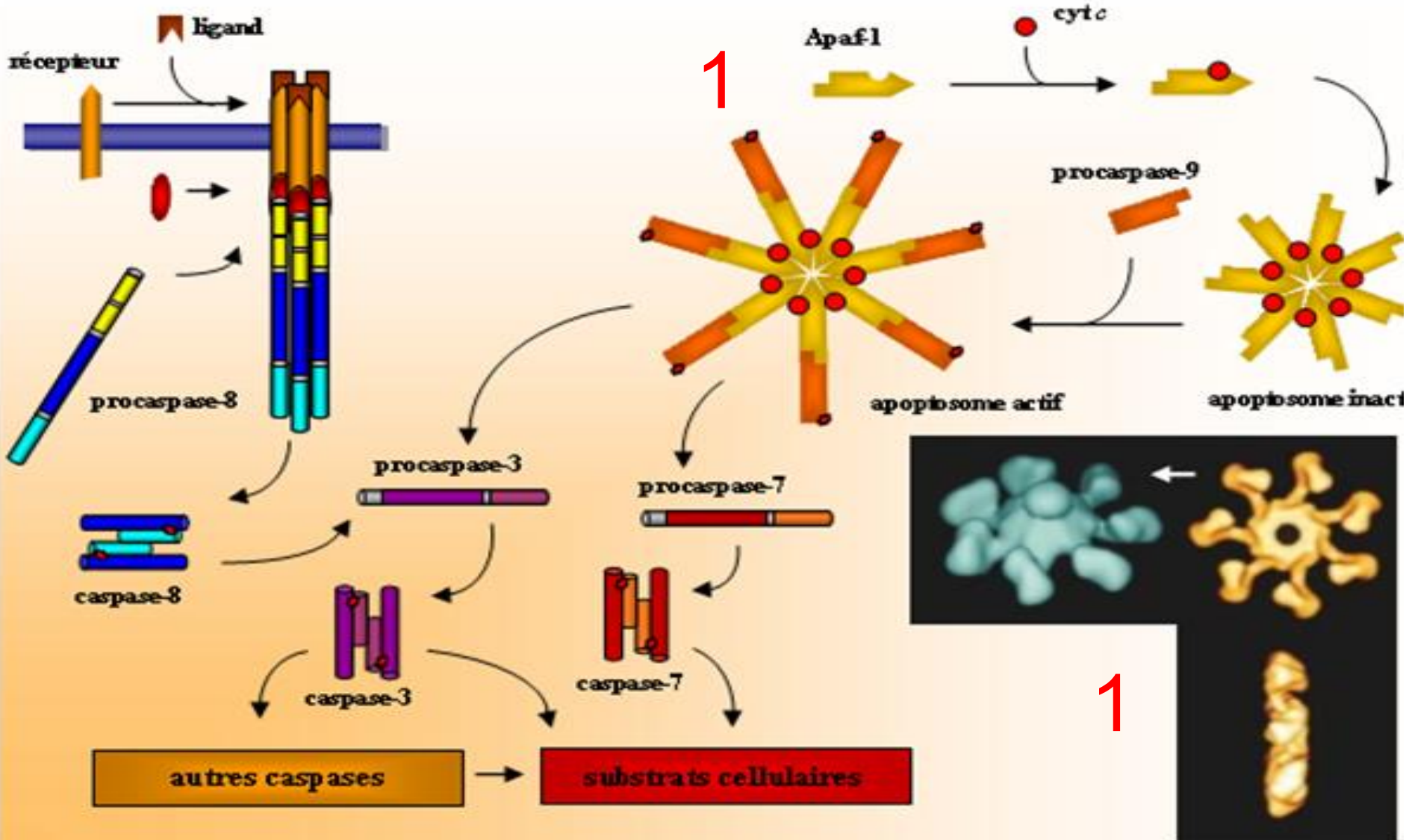


Figure 8 : Formation de l'apoptosome (1) lors de la phase d'exécution de mort cellulaire programmée

Le résultat du clivage protéique par les caspases effectrices est :

- - dissociation de l'enveloppe nucléaire et des protéines du cytosquelette.
- - Formation des corps apoptotiques , qui sont phagocytés par les macrophages tissulaires (figure 9 sur pdf nest pas inclus dans le contrôle).

4/ Modifications cytologiques au cours de l'apoptose

- Voir cour imprimé
- **Tableau 1** : les caractères de différenciation entre l'apoptose et la nécrose

CHAPITRE 4: PHYSIOLOGIE DE LA CELLULE NERVEUSE : TRANSMISSION NERVEUSE

CREE PAR / Me Choudar.

**Maitre de Conférence à l'ISV – Khroub –
Univ1 de Constantine**

Spécialiste en Aviculture et Pathologie de la volaille

Tous contre la pandémie : **2ème Séance , le 13 /04/2020**

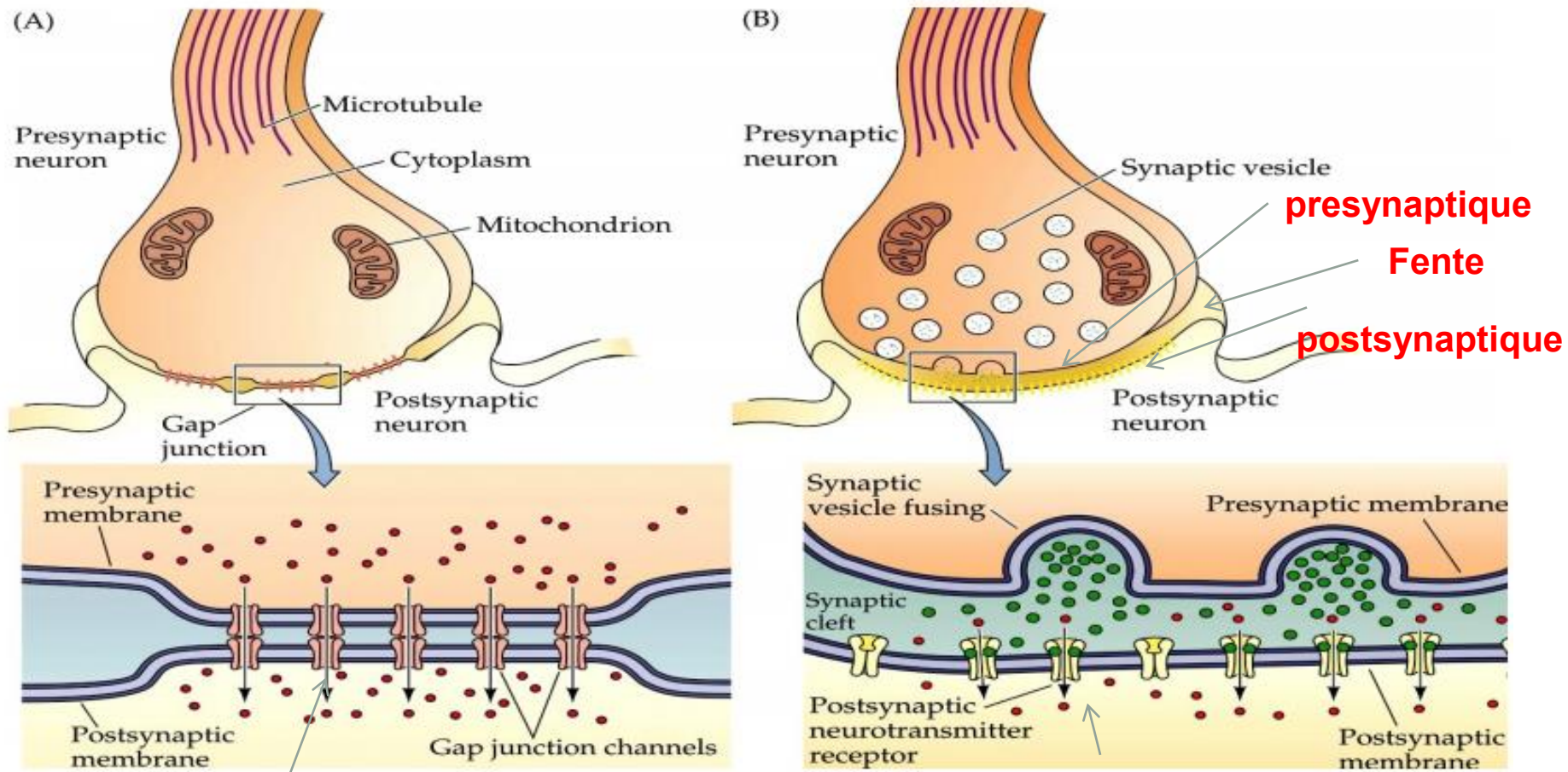
restons chez nous

Quels sont les éléments d'une synapse ?

Voir (cour – pdf imprimable)

- 2.2.2 Ultrastructure
- 2.2.2.1 Élément presynaptique
- 2.2.2.2 Élément post synaptique
- 2.2.2.3 La fente synaptique

Il existe deux catégories de synapses : les synapses électriques qui sont des jonctions communicantes de type GAP et les synapses chimiques (figure 13).



Jonctions communicantes

Récepteurs post-synaptiques

Figure 13 : représentation schématique de la synapse chimique (B) et la synapse électrique (A).

Q/2.3 LE ROLE DES CANAUX ?

- **2.3.1 Rôle des canaux dans la création de l'influx nerveux - à lire (pdf)**
- **2.3.2 Les différents types de canaux ioniques**

deux types de canaux :

- **voltage dépendants (voir 2.3.2.1 sur pdf)**
- **Dépendants de la fixation d'un neuromédiateur (voir 2.3.2.2 sur pdf)**

2.3.3 Répartition des canaux en fonction de la présence ou absence de gaine de myéline

- Dans les neurones **non myélinisés**, les canaux de Na^+ sont plus nombreux que ceux de K^+ , et leur distribution est uniforme sur toute la surface de l'axone. Le nombre de canaux Na^+ varie entre 100 et 200 canaux / mm^2 .
- Dans les neurones **myélinisés**, On ne trouve les canaux Na^+ qu'au niveau du segment initial du neurone, ainsi que les nœuds de Ranvier ou leur densité est élevée 10. 000 / mm^2 soit 100 fois plus que les neurones non myélinisés. Les canaux K^+ se répartissent au niveau de la gaine de myéline.

3. transmission de l'influx nerveux

- **3.1 Le potentiel d'action**

Les pompes ioniques à Na^+/K^+ ATP dépendantes, maintiennent Na^+ à l'extérieur de la cellule nerveuse et K^+ à l'intérieur, ces gradients ioniques créent une différence de potentiel de part et d'autre de la MP, dite **potentiel de repos** (de l'ordre de -60 mV). La MP est électropositive à l'extérieur et électronégative à l'intérieur, elle est dite polarisée.

Après stimulation électrique de la cellule nerveuse, le potentiel de repos se transforme en **potentiel d'action**. Il dure 3 millisecondes. Il se déroule en 4 temps successifs : (figure 21)

- 3.1.1 Dépolarisation (pdf)
- 3.1.2 Repolarisation (pdf)
- 3.1.3 Hyperpolarisation (pdf)
- 3.1.4 Potentiel de repos (pdf)

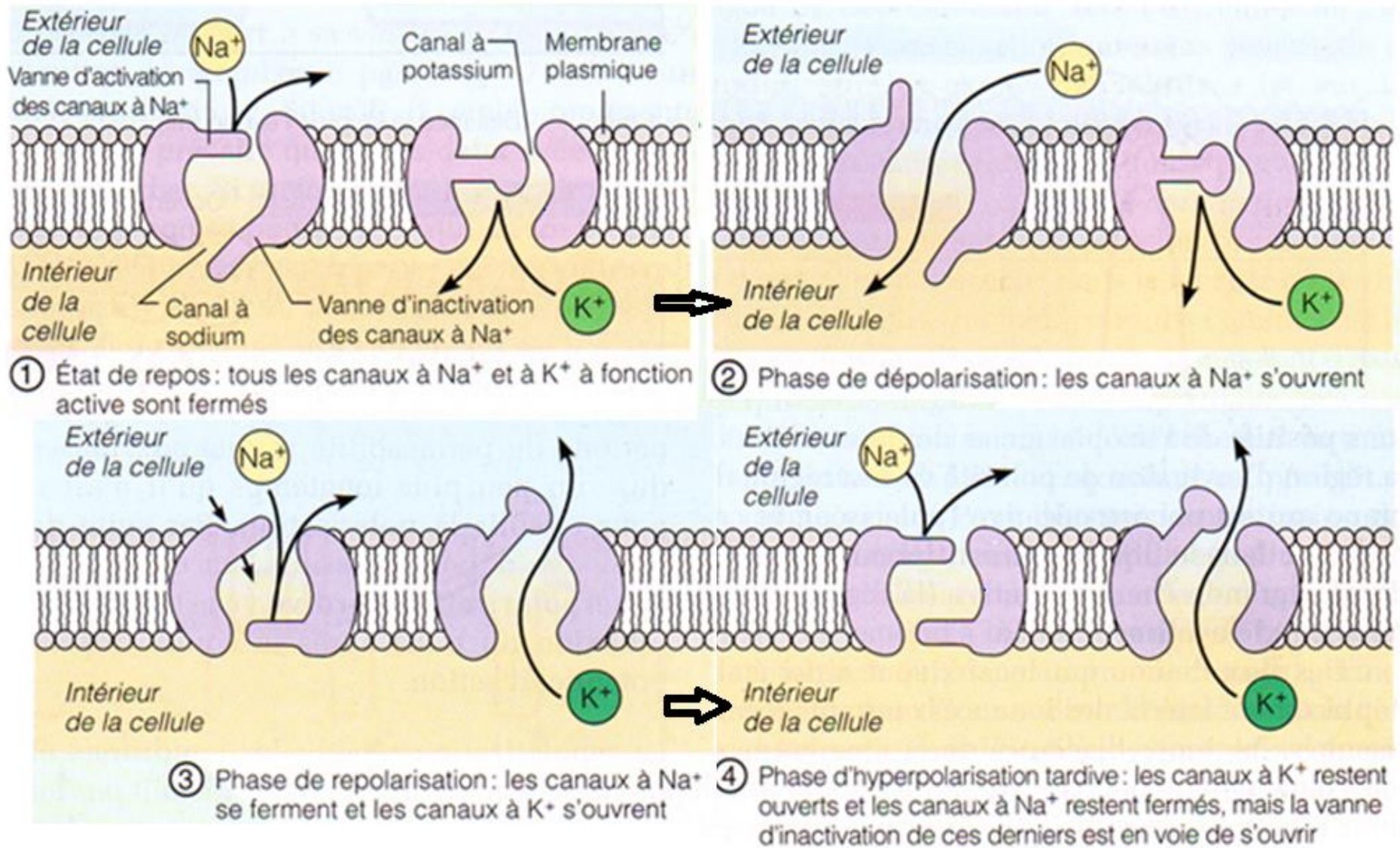


Figure 21: les quatre étapes du potentiel d'action

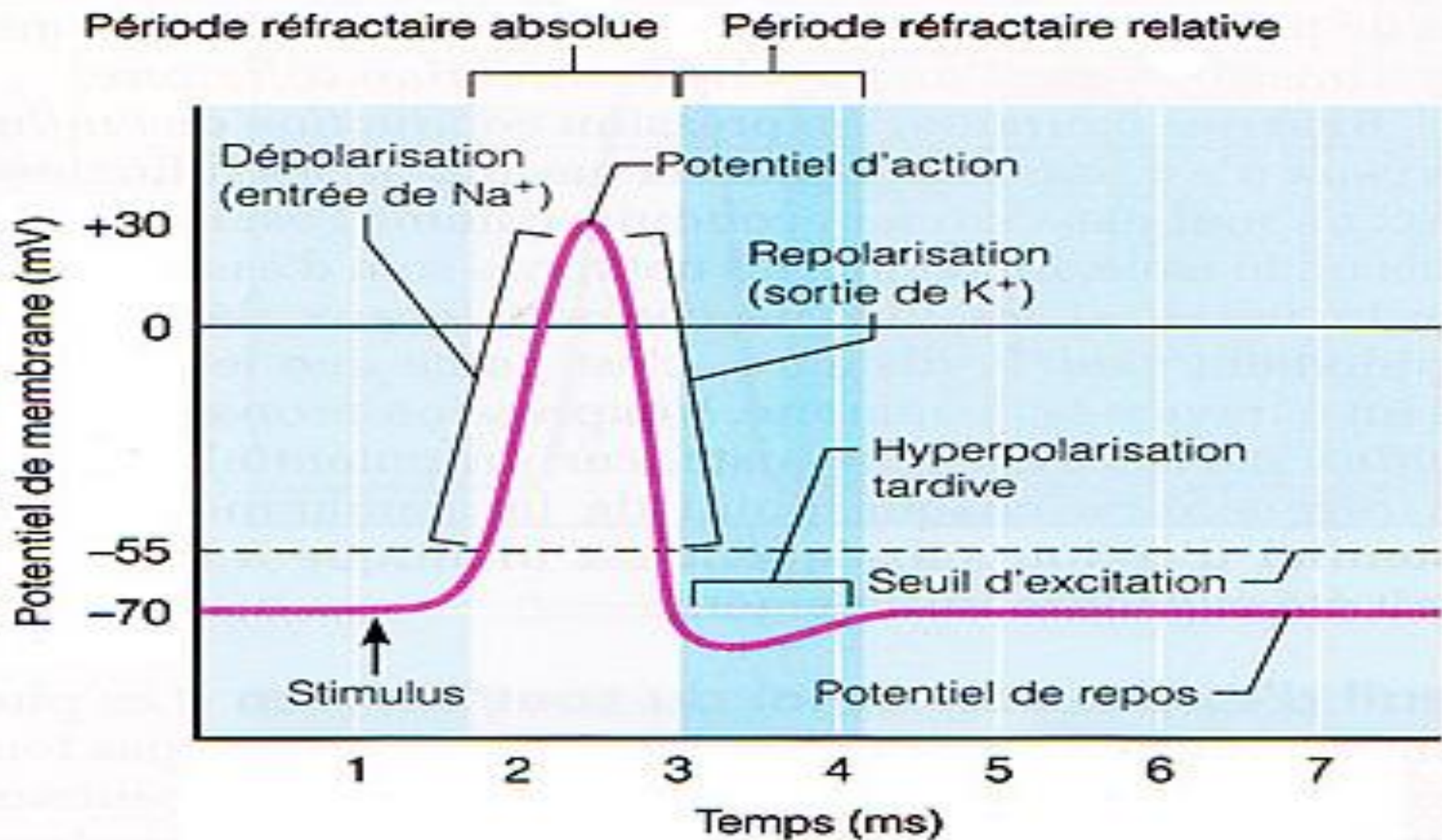


Figure 20 : tracé illustrant les étapes du potentiel d'action au niveau du neurone. Indication de la période réfractaire (absolue et relative).

3.3 Transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses

- **3.3.1 Ouverture des canaux calciques**

Les canaux calcium transforment le signal électrique en signal chimique:

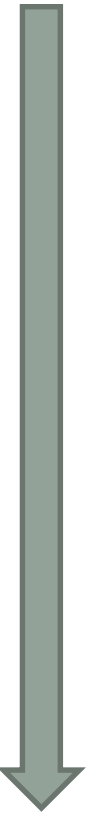
l'influx nerveux atteint la région présynaptique, les canaux de calcium voltages –dépendants situés sur la MP (région du bouton terminal) s'ouvrent, les ions calcium pénètrent brusquement provoquant la stimulation du système contractile (cytosquelette) et l'expulsion du contenu des vésicules dans la fente synaptique. (figure 24 pdf)

- **3.3.2 Remplissage des vésicules synaptiques**
- **Les vésicules synaptiques** proviennent de l'appareil de Golgi, elles sont chargés de **neurotransmetteurs**.
- Au niveau de leur membrane plasmique , se trouve une protéine, **La synaptophysine** qui s'assemble en hexamères et forme un pore-canal, ce dernier permet leur remplissage (pompage) des vésicules par ces neurotransmetteurs.

3.3.3 Exocytose du neuromédiateur

- Pour que l'exocytose se réalise , il y a intervention de 3 types de protéines , chacune intervient d'une façon spécifique :
- La synapsine
- Les complexes SNAPs/SNARs
- La synaptotagmine

a lire sur le pdf , le rôle spécifique de chaque type de protéine , ainsi que sa localisation .



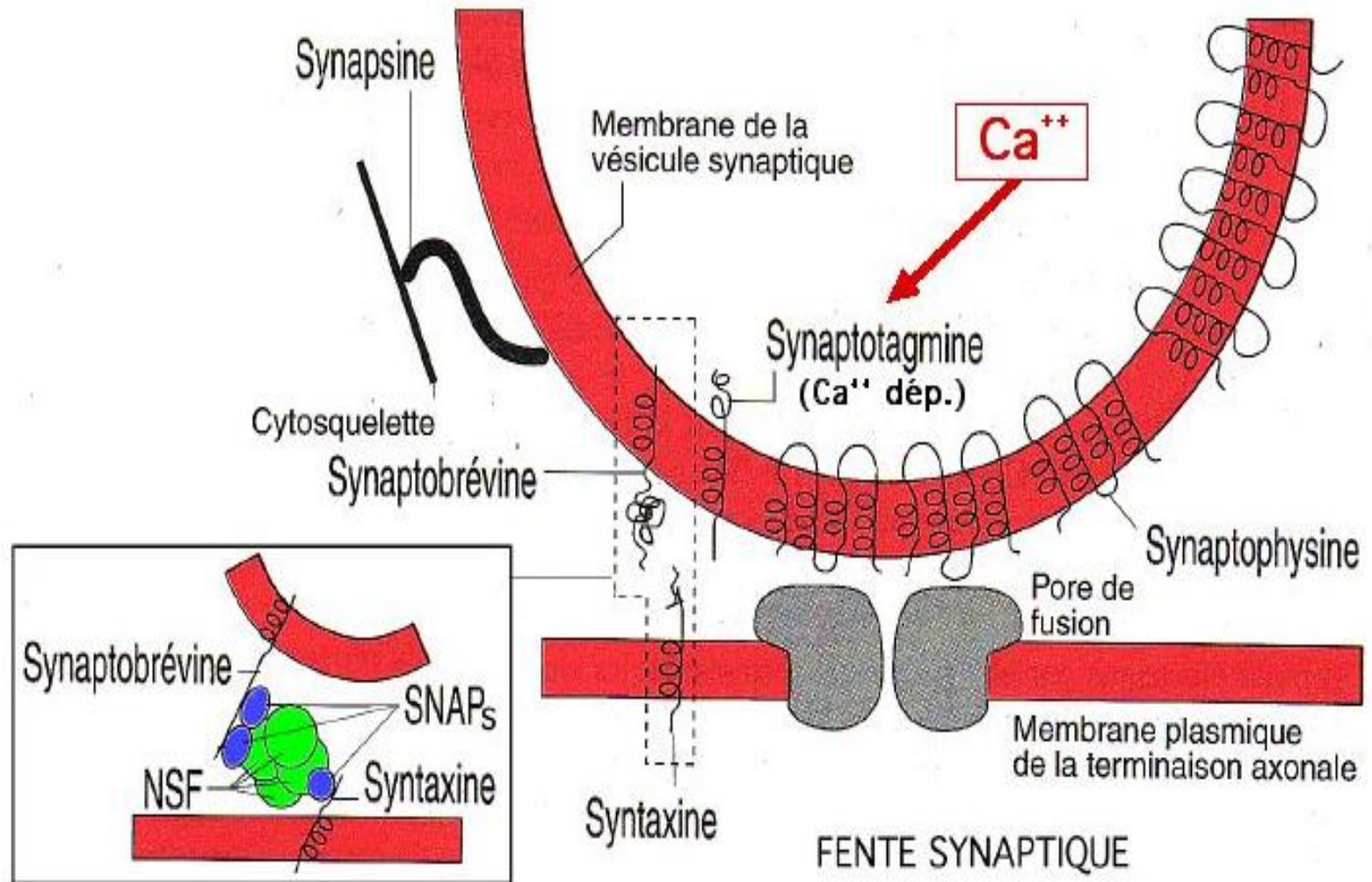
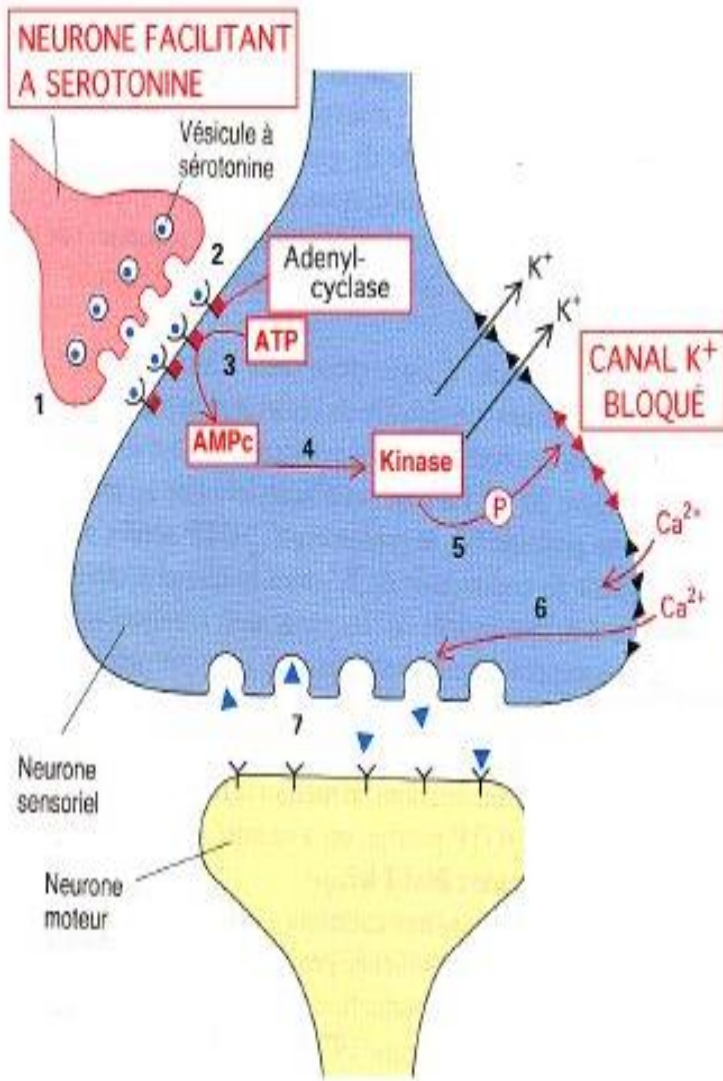


Figure 24 : les protéines impliquées dans le processus d'exocytose au niveau des synapses .

3.4 Transmission du signal dans la région post synaptique

- **3.4.1 Le délai synaptique**
- **C'est le temps de transmission au niveau de la synapse directement lié au temps que met le neurotransmetteur à traverser la fente synaptique, à son "recyclage" et à la conversion du signal chimique en signal électrique par les récepteurs post-synaptiques.**

- **3.4.2 Spécificité de la transmission post synaptique**
- Au niveau de la synapse , chaque bouton post-synaptique possède un seul type de récepteur canal (ionotrope ou bien métabotrope) par conséquent, il est seulement inhibiteur ou excitateur :
- Leur ouverture permet à l'ion spécifique de rentrer dans le bouton post-synaptique ou bien d'en sortir, ces déplacements d'ions engendrent des différences locales de potentiels électrochimiques qui provoquent soit une dépolarisation (synapse excitatrice) soit une hyperpolarisation (synapse inhibitrice) de la membrane post-synaptique. (figure 25 et 26)



dépolarisation:
*potentiel post-synaptique
 excitateur (EPSP)*



neurotransmetteurs :

**Glutamate , Acetylcholine , Catecholamine
 Serotonine , Histamine**

Figure 25 : Synapse excitatrice à Sérotonine .dépolarisation, entrée du calcium entrainant l'exocytose du neurotransmetteur.

neurotransmetteurs



GABA, Glycine

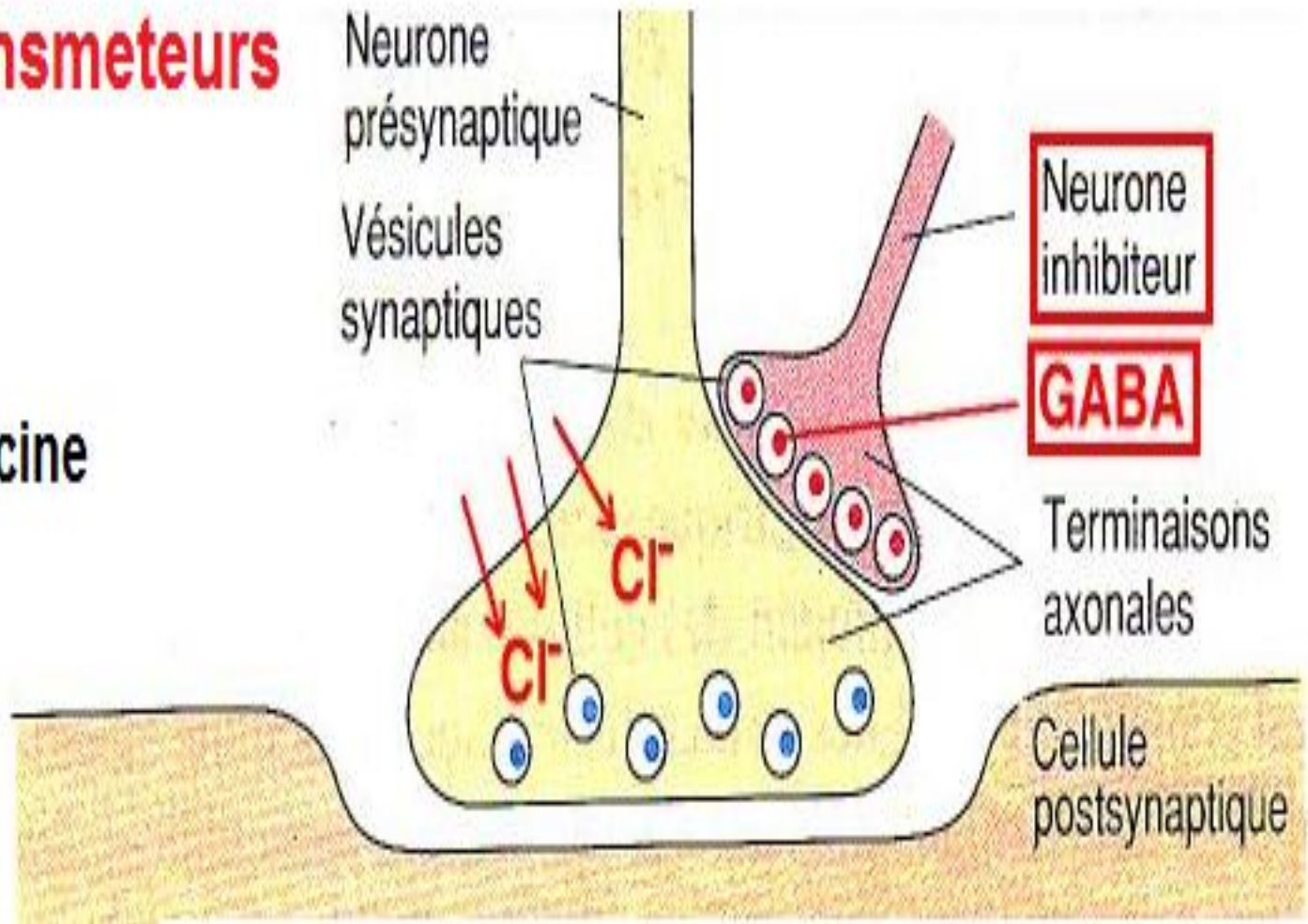


Figure 26 : Synapse inhibitrice à GABA. Ouverture des canaux chlore et hyperpolarisation, réponse lente et inhibée du neurone post synaptique.