

Université Mohammed Premier
Faculté des Sciences- Département de Biologie- Oujda



Cours de Signalisation Cellulaire

1^{ère} Partie : Récepteurs Membranaires.

Pr. Nour El Houda BOUANANI

2^{ème} Partie : Récepteurs Intracellulaires.

Pr. Abderrahim ZIYYAT

SVI-S6 Option Physiologie et Santé
Année 2019-2020

Récepteurs Membranaires et Intracellulaires

Introduction

1^{ère} Partie : Récepteurs Membranaires. Pr. Nour el houda BOUANANI

- I. Introduction
- II. Classification des récepteurs
- III. Récepteurs Enzymes
- IV. Récepteurs Ionotropiques
- V. Récepteurs métabotropiques
- VI. Régulation des récepteurs
- VII. Action des drogues sur l'organisme

2^{ème} Partie : Récepteurs Intracellulaires. Pr. Abderrahim ZIYYAT

- Généralités sur les récepteurs nucléaires (facteurs transcriptionnels)
- Types de récepteurs :
 - Classe 1- Récepteurs des hormones stéroïdiennes
 - Classe 2- Récepteurs des hormones thyroïdiennes et de l'acide rétinoïque
 - Classe 3- Récepteurs orphelins
- Organisation structurelle et fonctionnelle des récepteurs nucléaires
- Eléments de réponse (RE) et Dimérisation des RN
- Mécanisme d'action des hormones à RN : Cas des récepteurs des hormones stéroïdes
- Interaction des récepteurs nucléaires avec la chromatine
- Cas des Récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR , RN de classe 2)

Références bibliographiques

2

Introduction

- Au sein d'un organisme, la communication entre cellules est assurée par de nombreuses molécules informatives (neurotransmetteurs, hormones, cytokines ou encore des composants de la matrice extracellulaire).
- La molécule informative est qualifiée de **premier messenger**
 - si elle est reconnue par un **récepteur** (protéine de liaison) situé à la surface ou à l'intérieur de la cellule
 - et si cette interaction induit un « **signal intracellulaire** »
- Les récepteurs et les signaux qu'ils transmettent, donnent à la cellule une représentation symbolique permanente de son environnement.
- La conversion entre fixation du messenger et émission du signal intracellulaire est appelée « **transduction du signal** » : processus capital, chez les métazoaires dont l'Homme (20% des gènes sont consacrés à sa réalisation).

3

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

Mars 2020
16 Mars 2020

La production des premiers messagers

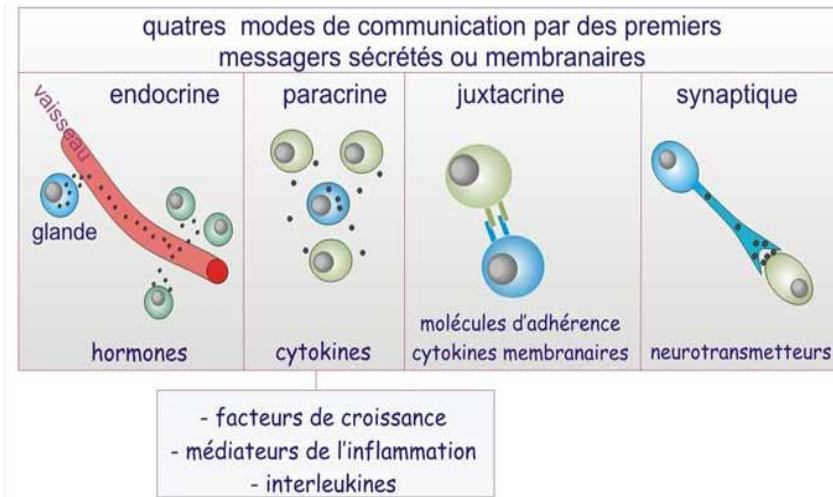
- Les cellules productrices des messagers agissent soit sur :
 - ✓ Les cellules sécrétrices elle-mêmes : **action autocrine**
 - ✓ Les cellules avoisinantes : **action paracrine**
 - ✓ Les cellules après adhésion cellulaire : **action juxtacrine**
 - ✓ Autres cellules par voie sanguine : **action endocrine**
 - ✓ Des cellules post-synaptiques : entre neurones ou entre neurone et organe effecteur (muscles, glandes) : **transmission synaptique** (critère de précision)
- La sélectivité de l'action du premier messenger dépend de sa concentration et de la présence de son récepteur sur ou dans la cellule (cible). Les cellules n'exprimant pas le récepteur de ce messenger ignorent la présence de celui ci.

4

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Modes de communications endocrine, paracrine, juxtacrine et synaptique



5

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Première Partie : Récepteurs membranaires

Pr. Nour El Houda BOUANANI

I. Introduction

- 1- les échanges intercellulaires
- 2- molécule informative
- 3- Les différents types d'interactions cellulaires
- 4- Grande diversité des molécules informatives
- 5- Les différents types de ligands
- 6- Quel est le devenir de la molécule informative

II. Classification des récepteurs

- 1- Définition
- 2- Les grandes classes de récepteurs

III. Récepteurs Enzymes

- 1- Définition
- 2- Exemples

IV- Récepteurs Ionotropiques

- 1- Définition
- 2- Structure
- 3- Mode d'action
- 4- Exemples

V- Récepteurs métabotropique

A- Caractéristiques :

- 1- Structure
- 2- Mode d'action

6

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

B- Protéine de couplage : protéine G

- 1-Structure
- 2-Activation des protéines G
- 3-Diversité des protéines G
- 4-Diversité des effecteurs cibles des protéines G

Plan (suite)

C- Exemples de récepteurs métabotropiques

- 1-Récepteur cholinergiques
- 2-Récepteur de GABA
- 3-Récepteurs des catécholamines : Récepteurs adrénergiques
 - a-R alpha adrénergiques*
 - b-R bêta adrénergiques*

VI- Régulation des récepteurs**A- Régulation des récepteurs couplés aux protéines G**

Cible de la régulation : Le récepteur

- 1-Généralités
 - 2- Processus de désensibilisation
- Autre cible de régulation : [agoniste]

B-Régulation des récepteurs enzymes

- 1-Mécanisme d'action de l'insuline
- 2-Désensibilisation du récepteur de l'insuline
- 3- Conséquences

7

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

V. Action des drogues sur l'organisme**A- Sites d'action**

- 1-Dans la terminaison nerveuse
- 2- Au niveau de la membrane présynaptique
- 3-Dans la fente synaptique
- 4- Au niveau de la membrane post synaptique

Plan (suite)

B- Neuromédiateurs et drogues**C-Drogues**

- 1- la nicotine
- 2-l'alcool
- 3-la cocaïne
- 4-les amphétamines
- 5-Les opiacés
- 6-le chanvre

8

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

I-Introduction

1- Les échanges inter cellulaires :

s'effectuent au niveau des membrane externes.

Mb externe : lieu où la cellule reçoit des informations de l'extérieur

L'information :

Signal, Molécule informative, Messenger, Ligand

Rq : Grande diversité des molécules informatives des signaux.

2- Molécule informative

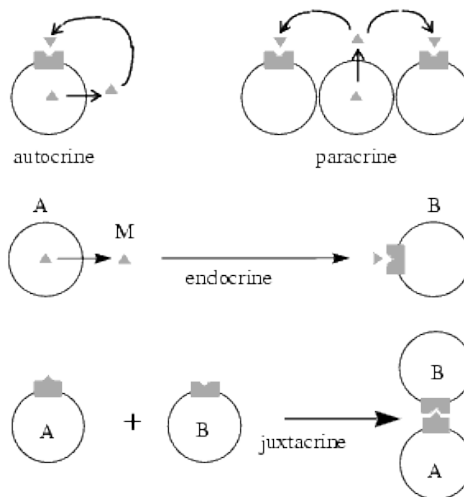
Définition Une molécule libérée par une cellule A ou fixée à sa surface, est considérée comme **molécule informative** lorsqu'elle interagit avec une structure appelée : **Récepteur** d'une cellule B pour y initier des réactions conduisant à des effets biologiques.

9

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

3-Les différents types d'interactions cellulaires



10

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

4-Grande diversité des molécules informatives

Structure chimique très variée

1-Dérivés d'acides aminés : Noradrénaline, Sérotonine

2-Polypeptides : Angiotensine, Vasopressine

3-Dérivés d'acides gras : Prostaglandines

4-Dérivés du cholestérol : Stéroïdes sexuels

11

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

5-Les différents types de ligands

a-Les agonistes

Molécules qui se lient au récepteur et qui entraînent une action Physiologique.

b-Les antagonistes

Molécules qui empêchent la molécule biologique de se lier au récepteur et qui n'entraînent pas d'action physiologique.

12

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

c-Les agonistes partiels (ou antagonistes partiels)

Molécules qui se lient au récepteur mais qui n'entraînent qu'une action physiologique partielle
Les antagonistes partiels empêchent en partie la molécule biologique de se lier au récepteur

d-Les agonistes inverses

Molécules qui se lient au récepteur mais qui entraînent une action opposée à celle de la molécule physiologique.

13

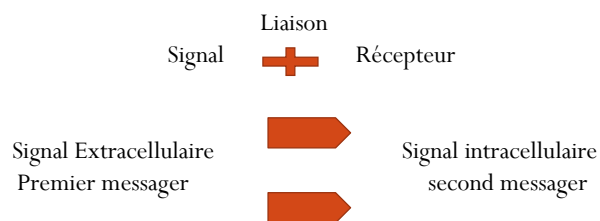
Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

6-Quel est le devenir de la molécule informative

La molécule informative interagit avec un **récepteur**

Récepteur qui reconnaît **spécifiquement** ce signal



Transduction du signal

14

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

II-Classification des récepteurs

1-Définition

Récepteur :

structure moléculaire de nature polypeptidique qui interagit spécifiquement avec un messager

Interaction crée une modification du récepteur qui :

-Conduit à l'ouverture d'un canal.

OU

-Se transmet par l'intermédiaire de réactions enzymatiques à l'effecteur distant du récepteur.

15

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

2-Les grandes classes de récepteurs

a- les récepteurs membranaires
(membranes cytoplasmiques)

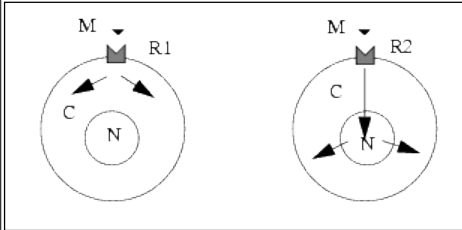
b- les récepteurs intracellulaires

16

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

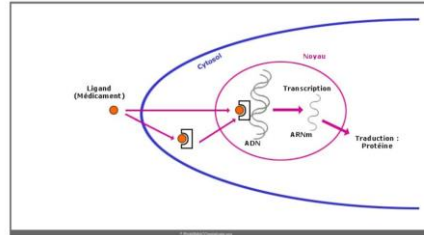
16 Mars 2020

Récepteurs Membranaires



- Les récepteurs membranaires se trouvent au niveau de la membrane plasmique

Récepteurs intracellulaires



- Les récepteurs intracellulaires se trouvent à l'intérieur de la cellule

17

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Les récepteurs membranaires

Trois grandes classes

-Récepteurs Enzymes

-Récepteurs Ionotropiques

-Récepteurs métabotropiques

18

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

III-Récepteurs Enzymes

1- Définition

Protéine transmembranaire de la membrane plasmique

Extrémité extracellulaire lie le médiateur

Extrémité intracellulaire a une activité enzymatique

3 grands types:

- activité **tyrosyl-kinase**
- activité **guanylyl-cyclase**
- activité **tyrosyl-phosphatase**

19

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

A-Récepteurs Enzymes

- activité **tyrosyl-kinase**

Ce sont tous des récepteurs transmembranaires monomériques

à l'exception de l'insuline, est un dimère associé par un pont disulfure, donc tétramérique

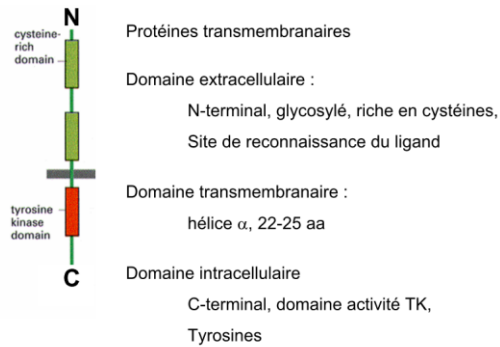
20

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteurs à activité TK

Caractères communs



21

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ TYROSYL-KINASE

Activité enzymatique intrinsèque

L'agoniste induit:

- une dimérisation du récepteur
- une autophosphorylation du récepteur
- une phosphorylation d'autres protéines cellulaires

Domaine extracellulaire = site de liaison du médiateur

Extrémité cytoplasmique = activité enzymatique

2-Exemples:

Facteurs de croissance cellulaire (EGF, PDGF, TGF, CSF)

Récepteur de l'insuline

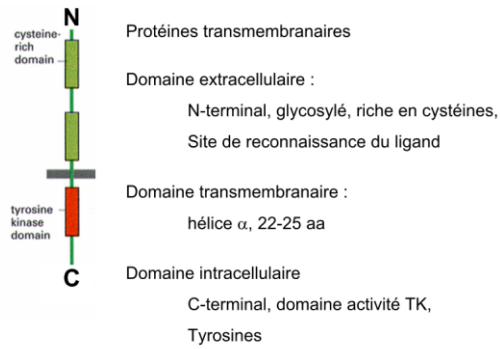
22

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteurs à activité TK

Caractères communs



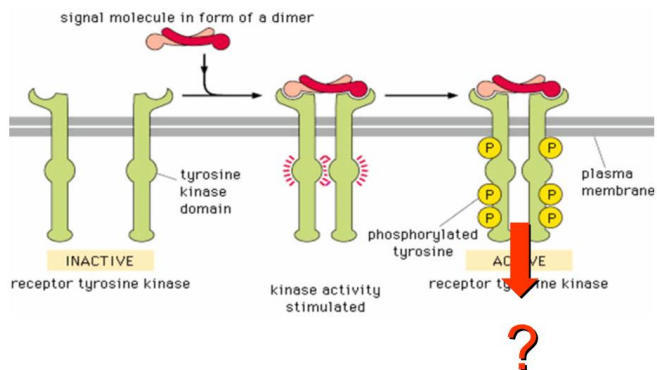
23

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteurs à activité TK

Principe d'activation



24

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

D'après Blume-Jensen et al., 2001

Figure 13. Classification des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs). EGFR: epidermal growth factor receptor. INSR Insulin receptor. PDGFR: platelet-derived growth factor receptor. FGFR: Fibroblast growth factor receptor. VEGFR: Vascular endothelial growth factor receptor. EPHR: Ephrin receptor. NGFR: Nerve growth factor receptor. TIER: Tyrosine kinase receptor in endothelial cells. RET: Rearranged during transfection. HGFR: Hepatocyte growth factor receptor. DDR: Discoidin domain receptor. KLG/CCK: Colon carcinoma kinase. AXL: Tyro3 PTK. ROS: RTK exprimé dans certaines cellules épithéliales. LTK: Leukocyte tyrosine kinase. ROR: receptor orphan. MUSK: Muscle-specific kinase. LMR: Lemur

■ Domaine à activité tyrosine kinase □ Domaine riche en cystéine ○ Domaine de type immunoglobuline ▭ Boîte acide ● Domaine riche en leucine ● Domaine type EGF ● Domaine de type cadhérine ● Domaine de type discoidine ● Domaine Kringle ● Domaine de type fibronectine III

25 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

Récepteur de l'insuline

Insuline

α NH₂ s NH₂ α

s s

NH₂ NH₂

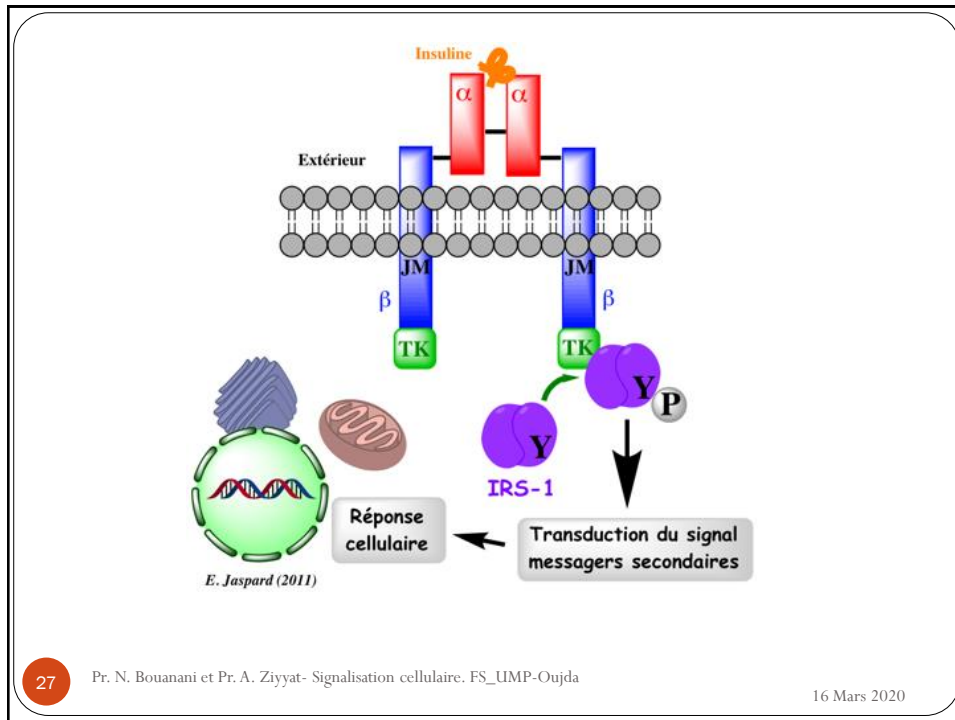
β Tyrosine kinase β

COOH COOH

Phosphorylation des résidus tyrosines

© PHARMACOMedical.org

26 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

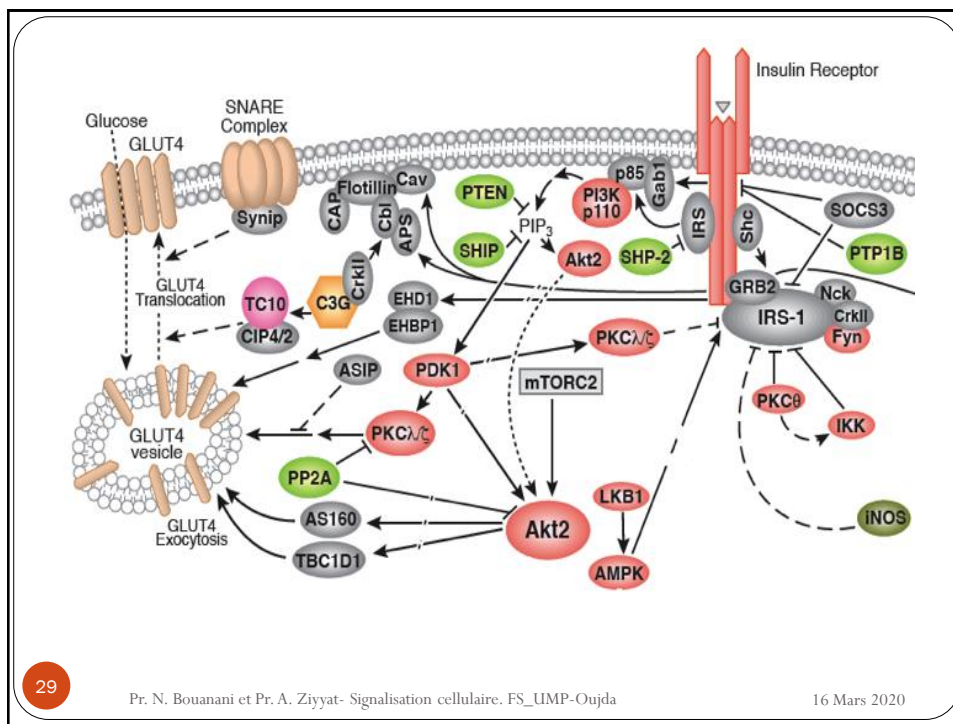


Liaison insuline +récepteur

Activation de la tyrosine kinase d'une des 2 sous unités β

Rapide phosphorylation des tyrosines des SU β
Tyr960, Tyr1146, Tyr1151, Tyr131, Tyr1322

Autophosphorylation des SU β transmembranaires.
Conduisant à la translocation du transporteur GLUT4
cytoplasmique
vers la membrane plasmique



Les transporteurs d'oses - GLUT : 12 hélices α transmembranaires.

GLUT1 : principal transporteur du glucose dans les érythrocytes

GLUT2 : exprimé dans le foie, les cellules pancréatiques β ,
l'intestin et les reins.

GLUT3 : exprimé essentiellement ds les neurones

**GLUT4: exprimé essentiellement dans les tissus
insulinodépendants : muscle, tissu adipeux**

GLUT5 : exprimé dans les entérocytes

GLUT6 : exprimé essentiellement ds le cerveau et les leucocytes

30

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

The Insulin-sensitive Glucose Transporter GLUT4

Major Exofacial Loop: Site of Epitope Tags
Substrate Binding?
Cytochalasin B, Substrate Binding
Unique N Terminus
MPSGFQQIGSED
Major Cytoplasmic Loop
PSLLEQEVKPSLEYLGPDEND
Dileucine (489,490)
Divergent COOH Terminus
Acidic COOH

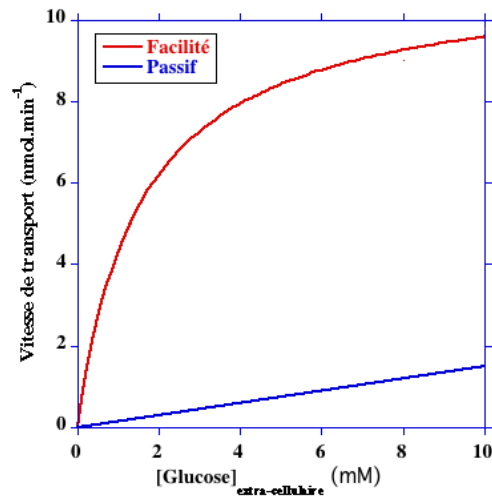
31 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
 FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

Forte concentration extracellulaire du glucose
GLUT
ATP
glucose 6-phosphate
glycogénèse
glycolyse
fermentation
La concentration intracellulaire du glucose reste faible
E. Jaspard (2013)

Insuline
Récepteur de l'insuline
Voie de signalisation
Vésicules intracellulaires GLUT4
Fusion avec la membrane plasmique
GLUT4 (pas à l'échelle)
Entrée du glucose dans la cellule
Membrane plasmique
E. Jaspard (2011)

32 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
 FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

Glucose : transport facilité à l'aide de transporteur



33

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

A-Récepteurs Enzymes

- activité **guanylyl-cyclase**

Le récepteur est une protéine transmembranaire
le ligand connu à ce jour est le facteur natriurétique atrial (ANF),
sécrété par l'atrium de l'oreillette.

le ligand active le récepteur ce qui conduit à la conversion du
GTP en GMP cyclique

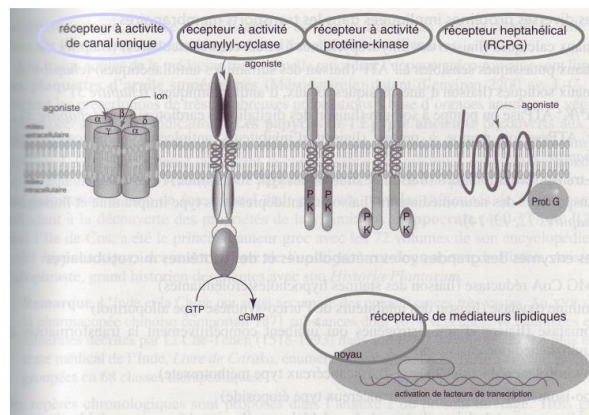
34

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

TARGETS FOR DRUG ACTION

Major types of receptors



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003)

2005-2006

35

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Le GMP c active La protéine kinase G (PKG)
La PKG a pour fonction de phosphoryler les protéines en un site de séquence homologue de celui reconnu par les PKA.

La phosphorylation des enzymes, des pompes ou des canaux par ce mécanisme permet d'activer les réactions ou les transports catalysés.

36

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

IV-Récepteurs Ionotropiques

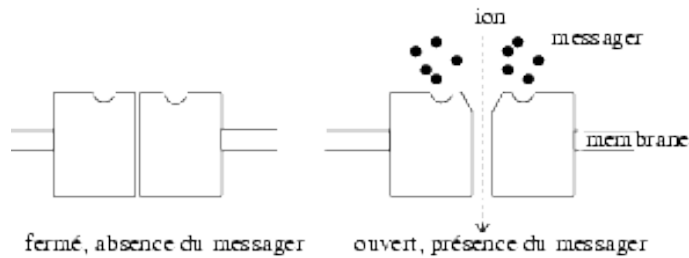
1-Définition

Le récepteur forme un **canal ionique**

2-Structure

Formé de 4 à 8 sous unités souvent différentes

Chaque sous unité possède 4 régions transmembranaires



37

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

3-Mode d'action

La fixation du messenger :

Réorganisation de l'ensemble : récepteur-messenger

Transition allostérique

Ouverture d'un canal sélectivement perméable à certains ions

Rq : La liaison R –M : **Liaison spécifique**

38

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Les récepteurs-canaux cationiques :

L'ouverture des canaux cationiques, favorisent l'entrée de Na^+ et ou du Ca^{2+} dans la cellule,



une dépolarisation et une augmentation de l'excitabilité cellulaire

Les récepteurs-canaux anioniques :

L'ouverture des canaux anioniques, favorisent l'entrée de d'anions (ex: Cl^-) dans la cellule



39

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

4-Exemples

a-Récepteur de l'acetylcholine : R cholinergique

(ACH : neurotransmetteur : NT)

Récepteur nicotinique :

Mb post synaptique

(plaque motrice : muscle squelettique).

Structure :

-Formé de 5 sous unités fixant deux molécules d'ACH.

-Chaque sous unité :

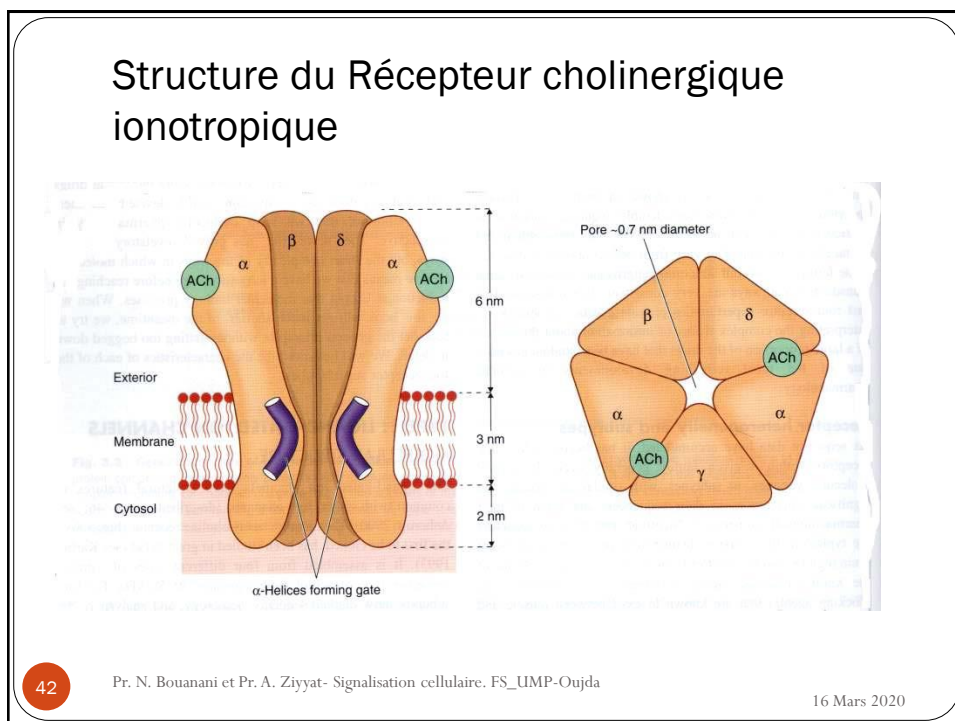
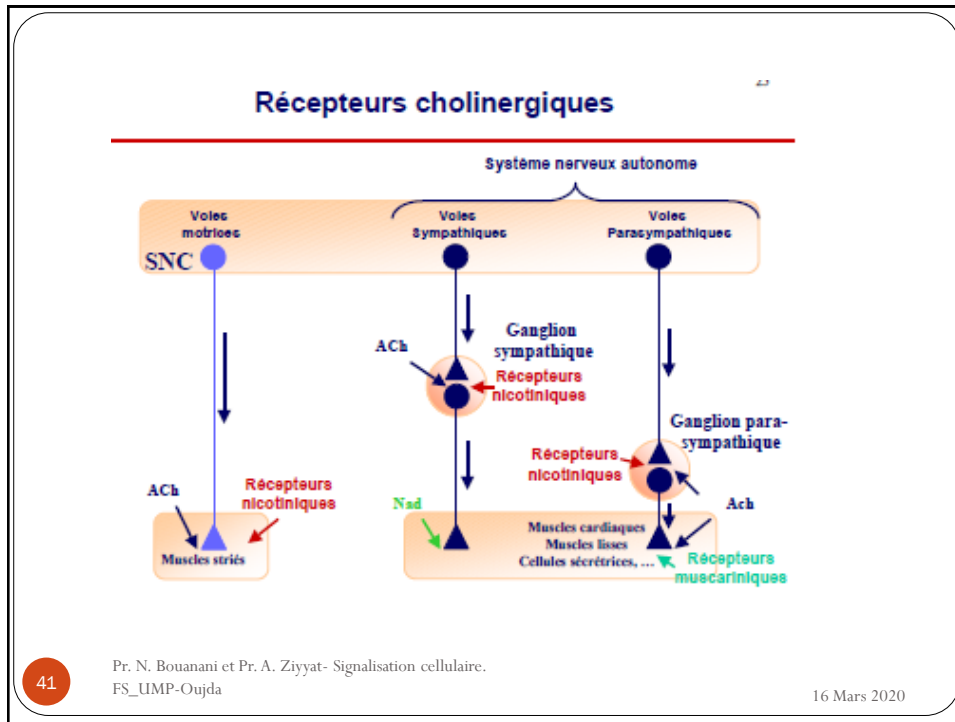
4 segments polypeptidiques transmembranaires

1 des 4 segments est hydrophile (délimite un canal).

40

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020



Mode d'action :

Après fixation du NT :

ouverture du canal, entrée du Na⁺

dépoléarisation de la Mb post synaptique,

ouverture de canaux dépendants du voltage (VOC)

Résultat : naissance d'un potentiel d'action.

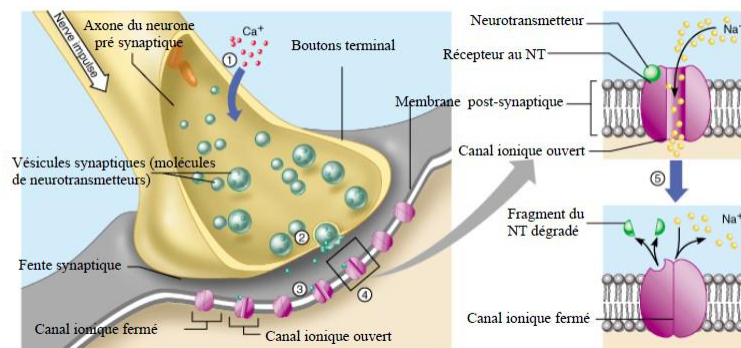
Transduction directe

43

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteur cholinergique ionotropique de la plaque motrice



44

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

b-Récepteur de GABA

GABA :

Neurotransmetteur du SN central à action inhibitrice

GABA : acide gamma aminobutyrique.

Structure

Deux grands types de récepteurs GABA :

GABA A, GABA B

GABA A : R ionotropique ;

GABA B : R métabotropique

45

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Mode d'action

GABA A + GABA :

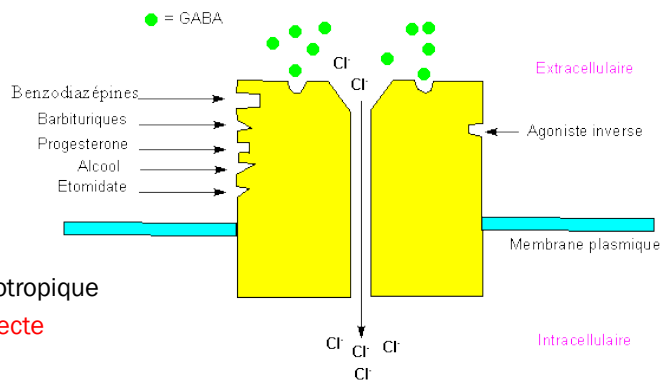
Ouverture d'un canal de type chlore

Entrée du Cl⁻

Hyperpolarisation
de la cellule cible

Récepteur GABA ionotropique

Transduction directe



46

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

V- Récepteurs métabotropique

A- Caractéristiques :

-R Liés :

à une **protéine de transduction**

Protéine de couplage

Protéine G

47

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Introduction

- Adaptation de la réponse pharmacologique:

-Plus de 40% des agents pharmacologiques ciblent les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs)
 -Environ 1 000 gènes encodent les RCPGs
 -Les RCPG sont responsable de la plus part des réponses physiologiques et leur fonction est dérégulée lors du développement de pathophysiologies.

The Nobel Prize in Chemistry



Lefkowitz and Kobilka made groundbreaking discoveries, mainly in the 1980s, on an important family of receptors, known as G-protein-coupled receptors. In 2011, Mr. Kobilka's team captured an image of the receptor for adrenaline at the moment when it is activated by a hormone and sends a signal into the cell.

16/11/2015

Dr. Bchimaï fbd@ucshab

2003/2016

wahab_eanon@univ.fr

2

48

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

1-Structure du R

- Structure en hélice α , nature polypeptidique
- 7 Domaines transmembranaires hydrophiles

Reliés par :

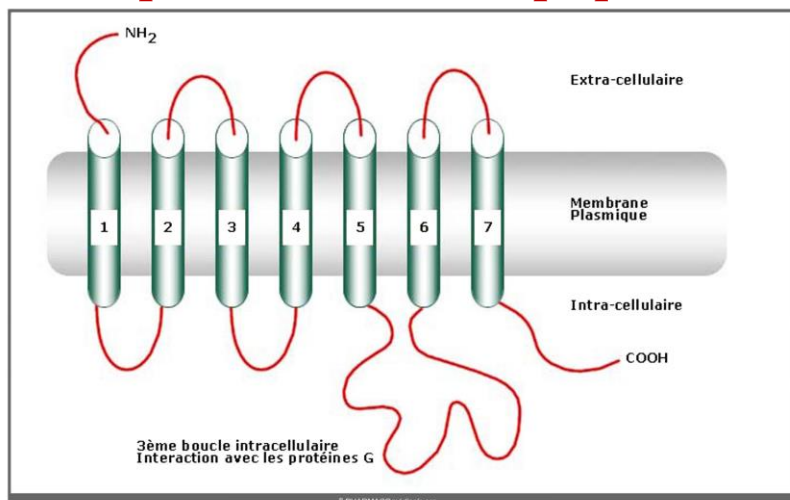
- 3 boucles externes (extracellulaires)
 - 3 boucles internes (intracellulaires)
 - 1 extrémité amino-terminale extracellulaire : portant le site de liaison avec le messager
 - 1 extrémité COOH terminale intracellulaire : en contact avec les protéines G
- Protéine G qui assure
le transfert et l'amplification du signal reçu par le récepteur

49

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteurs métabotrope



50

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

2-Mode d'action

Liaison Récepteur + Messager



Transition allostérique



Interaction du récepteur avec une protéine de couplage G
Sur la face **intracytoplasmique** de la membrane



Action sur l'effecteur

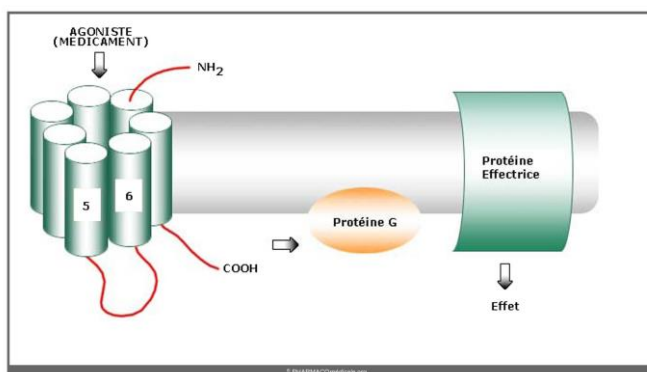
Protéine G :
protéine de transduction ou de couplage.
Récepteurs couplés aux protéines G : **RCPG**

51

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Schéma général du fonctionnement des récepteurs couplés Aux protéines G



Protéine G de couplage ou de transduction :

assure le couplage entre le récepteur et l'effecteur

52

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

B-Protéine de couplage : protéine G

Protéine G de couplage ou de transduction :

assure le couplage entre le récepteur et l'effecteur

1-structure :

Protéine hétérotrimérique :
constituée de trois sous-unités différentes:

α , β et γ ,

β et γ formant un complexe hétérodimérique.

La SU α , à l'état inactif,
comporte une guanosine diphosphate (α -GDP)
et est liée aux sous-unités β et γ .

53

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

2-Activation des protéines G

Lors de l'activation du récepteur (R + le messenger)
il y a phosphorylation du GDP fixé à la sous-unité α -GDP
qui devient α -GTP,
et, ainsi phosphorylée, se sépare des sous-unités β et γ .

La sous-unité α -GTP module :
l'activité d'enzymes différentes (effecteurs) et entraîne
les effets physiologiques correspondants.

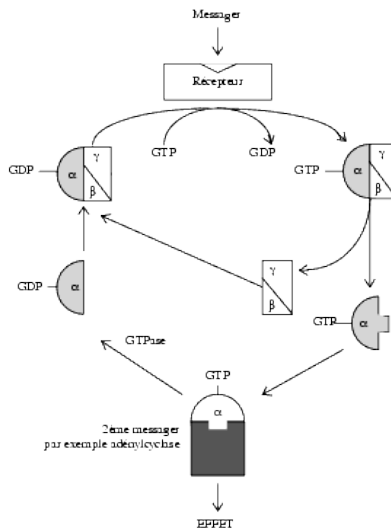
Une GTPase déphosphoryle la sous-unité α
 α -GTP devient α -GDP,
 α -GDP : s'associe aux sous-unités $\beta\gamma$
pour donner un ensemble inactif.

54

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Modèle de fonctionnement des récepteurs couplés aux protéines G



55

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Résumé de l'Activation des protéines G

Les protéines G assurent le transfert de l'information du R à des effecteurs dont elles régulent l'activité.

Modèle à trois partenaires :

Récepteur-Protéine de couplage-Effeteur

56

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

4-Diversité des effecteurs cibles des protéines G

a-l'adénylate cyclase

L'adényl cyclase assure, en présence de Mg^{2+} ,
la transformation :

de l'ATP en AMP cyclique libérée dans le cytoplasme.

Structure

C'est une enzyme à localisation trans-membranaire
à 12 régions intracytoplasmiques.

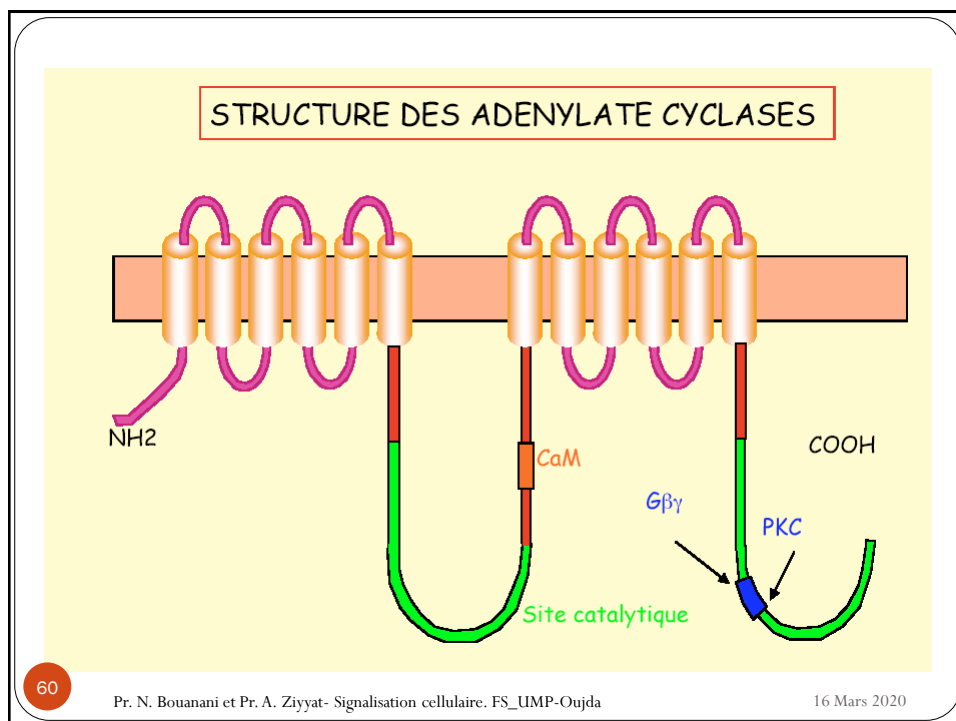
Site actif est intra cytoplasmique

9 isoformes connus.

59

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

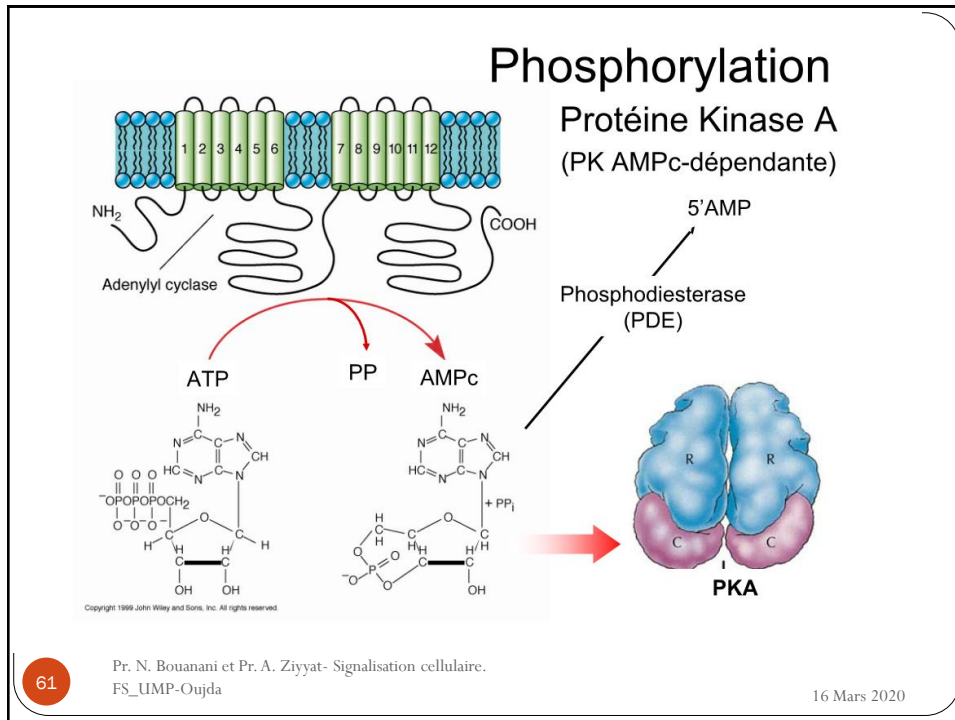
16 Mars 2020



60

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

**Activité :**

La protéine Gs

augmente l'activité de l'AC et la production d'AMPc.

La protéine Gi

inhibe l'AC donc la production d'AMPc.

L'AMPc est un activateur enzymatique.

L'AMPc active la protéine kinase A (PKA):(AMPc dépendante)

-La durée de vie de l'AMPc dans le cytoplasme est courte.

l'AMPc est inactivé:

par les phosphodiéstérases en 5-AMP inactif.

-Les inhibiteurs des phosphodiéstérases :

la théophylline et la caféine prolongent la durée de vie et l'activité de l'AMPc.

62

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Devenir de la PKA

La protéine kinase A est un tétramère composé de :

- deux unités catalytiques SUC.
- deux unités régulatrices SUR.

La fixation d'AMPc sur les SUR libère sous forme active les SUC.

Les SUC libres phosphorylent :

-Des acides aminés thréonine et sérine
(constituants de protéines souvent des enzymes).

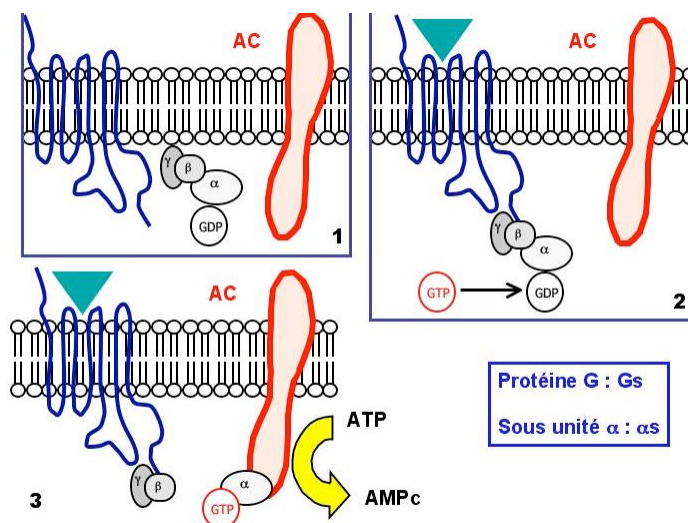
-D'autres protéines.

63

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Etapes de la transduction du signal d'un récepteur couplé à l'adénylate cyclase.



64

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

b-La phospholipase C

Messenger + Récepteur

Protéine G



DAG + IP3

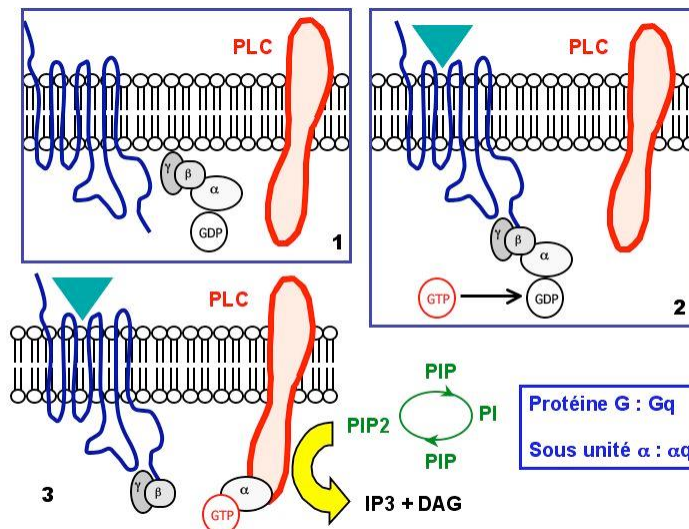
- Le DAG active la PKC (Phosphoryle des protéines).
- L'IP3 : Active un canal récepteur localisé au niveau du RS
- (libération de calcium dans le cytoplasme).

65

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat - Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Etapes de la transduction du signal d'un récepteur couplé à la phospholipase C



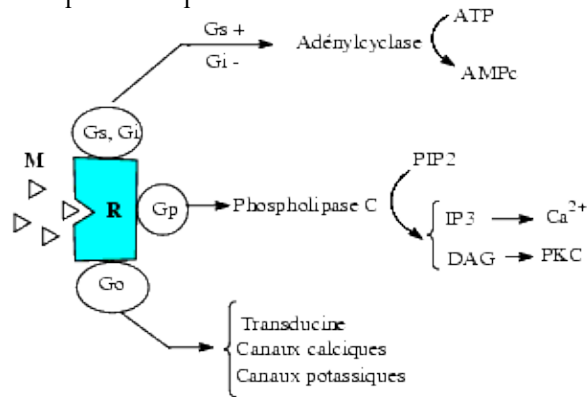
66

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat - Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

c- les canaux ioniques

Certains Récepteurs sont couplés à des canaux ioniques à conductance potassiques ou calcique via les protéines G.



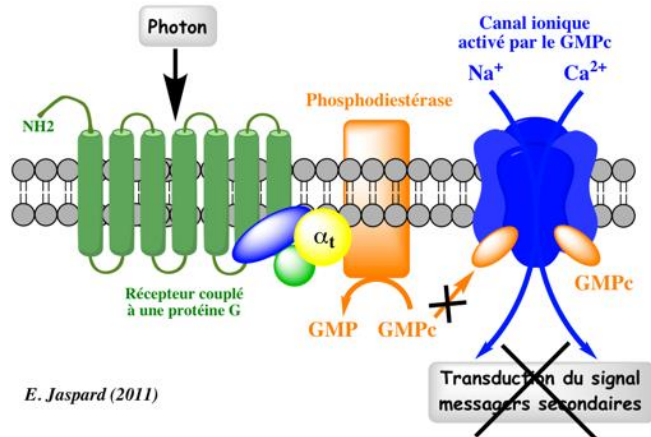
Relations possibles entre un récepteur et diverses protéines G
Gs, Gi, Gp, Go (other, autres) M = messenger, R = récepteur.

67

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

d- la phosphodiesterase



E. Jaspard (2011)

68

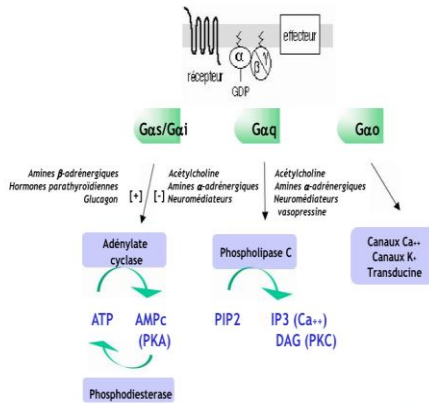
Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Résumé

EFFECTEURS DES PROTEINES G

Nombreuses isoformes de chacune des sous-unités



16/11/2015

Dr. Dchimal fbdcloushab

2015/2016

wahab_eaaron@livc.fr

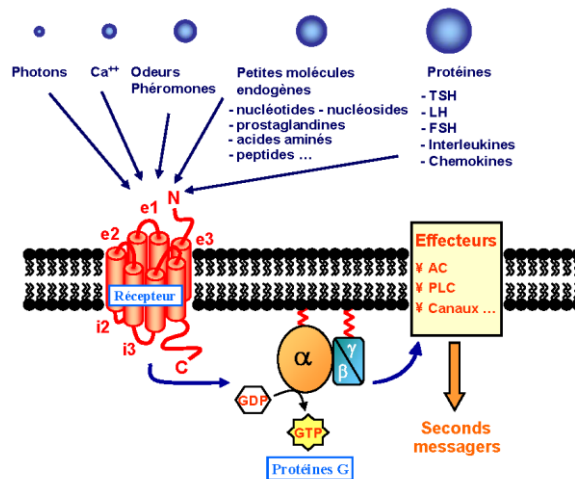
28

69

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteurs Métabotropiques protéine G et Effecteurs



70

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

C-Exemples de récepteurs métabotropiques

1-Récepteur cholinergiques

Récepteur cholinergiques de type : Muscarinique

Agoniste : muscarine : extraite d'un champignon

Plusieurs types : M1, M2, M3,

M1 et M3 sont couplés à la phospholipase C via G_p (stimulation)

M2 cardiaque couplé aux canaux K⁺ via G
(inhibition)

71

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

2-Récepteur de GABA

GABA : Neurotransmetteur du SN central à action inhibitrice

GABA : acide gamma aminobutyrique.

Structure :

Deux grands types de récepteurs GABA :

GABA A, GABA B

GABA A : R ionotropique ;

GABA B : R métabotropique

72

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

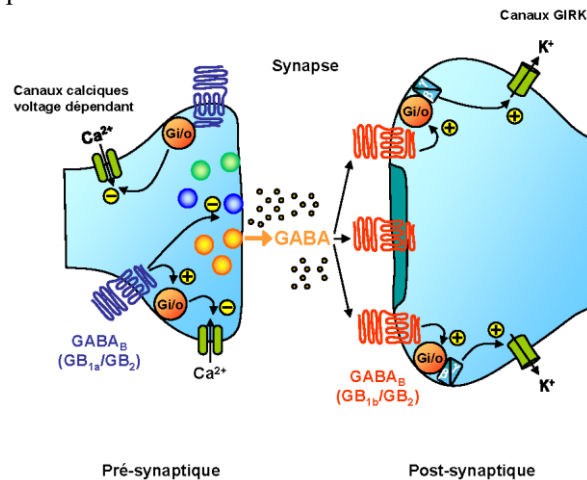
le récepteur GABA B

Deux isoformes de ce récepteur : GABA B1 ; GABA B2 :

R présynaptiques couplés à 1 canal Ca^{++} .

Inhibition du canal

R postsynaptiques
couplés à 1 canal K^+
Activation du canal



73

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

3-Récepteurs des catécholamines

Les catécholamines :

noradrénaline, **adrénaline** et **dopamine** sont des médiateurs endogènes.

Les médicaments qui ont des effets :du même type que ceux des catécholamines sont généralement appelés :

sympathomimétiques

BIOSYNTHESE

-dans les neurones du système sympathiques à partir de la tyrosine
synthèse de la Dopa, puis de la Dopamine puis de Noradrénaline (NA)

- dans la médullosurrénale,
synthèse d'Adrénaline à partir de NA

74

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

LIBERATION :

- Sous l'effet de l'influx nerveux :
- les terminaisons sympathiques libèrent la NA ;
- la médullo surrénale libère l'adrénaline
- Dans la fente synaptique :

**La NA se fixe sur des R spécifiques pour induire
des effets physiologiques**

Quel est le devenir de la NA:

**Re-captée
dégradée**

75

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteurs des cathécolamines:**R métabotropiques**

**7 domaines transmembranaires des boucles intra et extra
cytoplasmiques**

Couplés aux protéines G

-Récepteurs adrénérgiques

-Récepteurs de la dopamine

76

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

-Récepteurs adrénrgiques

Affinité identique pour l'adrénaline et la noradrénaline

Classification basée sur l'affinité pour des analogues synthétiques

R α adrénrgique :

Phentolamine(antagoniste)>adrénaline=noradrénaline
>isoprénaline

R β adrénrgique :

Isoprénaline >adrénaline=noradrénaline>phentolamine

77

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

a-R α adrénrgique :

R α 1adrénrgique

R α 2 adrénrgique

Affinité:

R α 1 adrénrgique :

La Prazosine (antagoniste)>adrénaline=noradrénaline>Yohimbine

R α 2 adrénrgique :

Yohimbine (antagoniste)>adrénaline=noradrénaline> Prazosin

78

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Localisation :

Les récepteurs α 1 adr sont majoritairement postsynaptiques

Localisation sur les cellules musculaires lisses

(vaisseaux sanguins, voies respiratoires)

R α 1 adr couplé à Gq couplé à PLC

PLC activée catalyse la formation de IP3

L'IP3 active la libération du calcium

Ca²⁺-calmoduline active MLCK : (Kinase de la chaîne légère de la myosine) qui P la myosine.

myosine P+ actine :

Contraction des muscles lisses

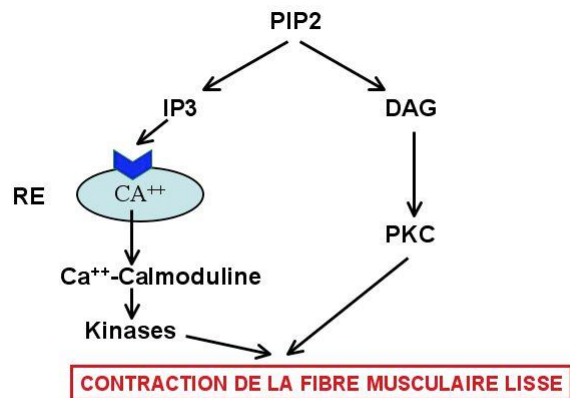
Vasoconstriction

Contrôle de la pression artérielle
et du tonus vasculaire

79

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020



Autre action si récepteur présent dans d'autres types cellulaires

80

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Les récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques:

- présynaptiques:

inhibition de la libération du neuromédiateur

R $\alpha 2$ adr couplé Gi (α) couplée à AC :

↓ AMPc ; PKA inactive : ↑ conductance K⁺ :

Hyperpolarisation

↓ AMPc ; PKA inactive : ↓ influx Ca²⁺

↓ exocytose

81

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

b-Les récepteurs β adrénergiques :

Récepteurs postsynaptiques: $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$

Affinité:

$\beta 1$: Aténolol (antg) = méthoxamine > adrénaline = noradrénaline > salbutamol (agoniste)

$\beta 2$: salbutamol (ag) > adrénaline = noradrénaline > Aténolol = méthoxamine (ag)

$\beta 3$: L748-328 > adrénaline = noradrénaline

82

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Les récepteurs β_1 adrénergiques :

- prédomine dans le coeur
- effet inotrope (force contractile du coeur)

R β_1 couplé à Gs couplé à AC :

↑ AMPc ; PKA active ; P canaux Ca^{2+} vd ;

↑ influx Ca^{2+} ; Liaison Ca^{2+} à troponine C ;

↑ interaction actine-myosine Effet inotrope +

83

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

R β_1 couplés à Gs couplé à l'AC :

↑ AMPc ; PKA active ; P phospholamban ;

activation de la Ca^{++} ATPase ; augmentation de la vitesse de recaptage du Ca^{++} par le RS,

augmentation de la vitesse de relaxation

84

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Les récepteurs adrénérgiques β_2 :

- exprimés au niveau des cellules musculaires lisses (vaisseaux sanguins, voies respiratoires, tractus digestif et urogénital)

- relaxation musculaire

↑ AMPc ; PKA active ; MLCKP peu active

Les récepteurs adrénérgiques β_3 :

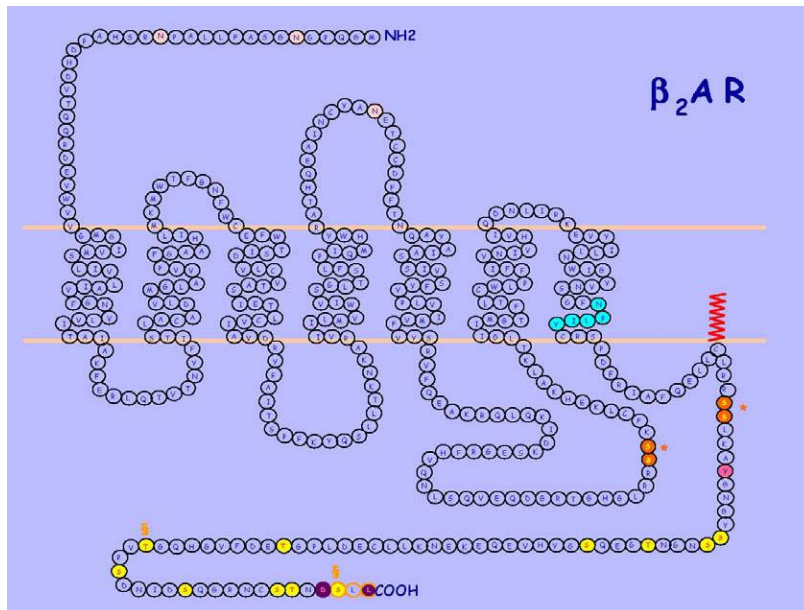
- exprimés au niveau des adipocytes-: stimulation de la lipolyse

- exprimés au niveau des cellules endothéliales : libération de NO

85

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020



86

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Deux exemples illustrent la cascade de réactions impliquant une augmentation de [l'AMPC] à la suite de la stimulation de récepteurs β -adrénergiques :

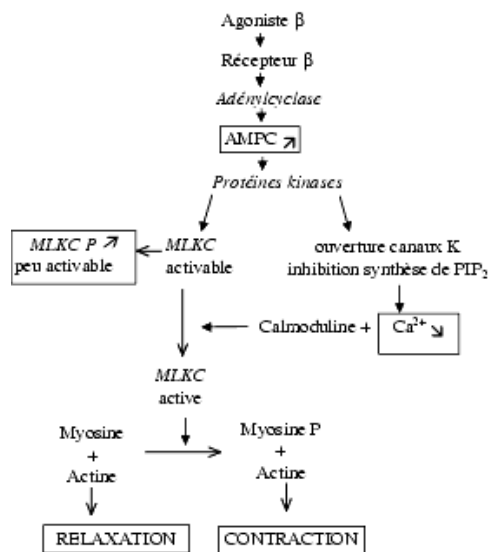
- 1-La relaxation d'un muscle lisse
- 2-La stimulation cardiaque

87

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

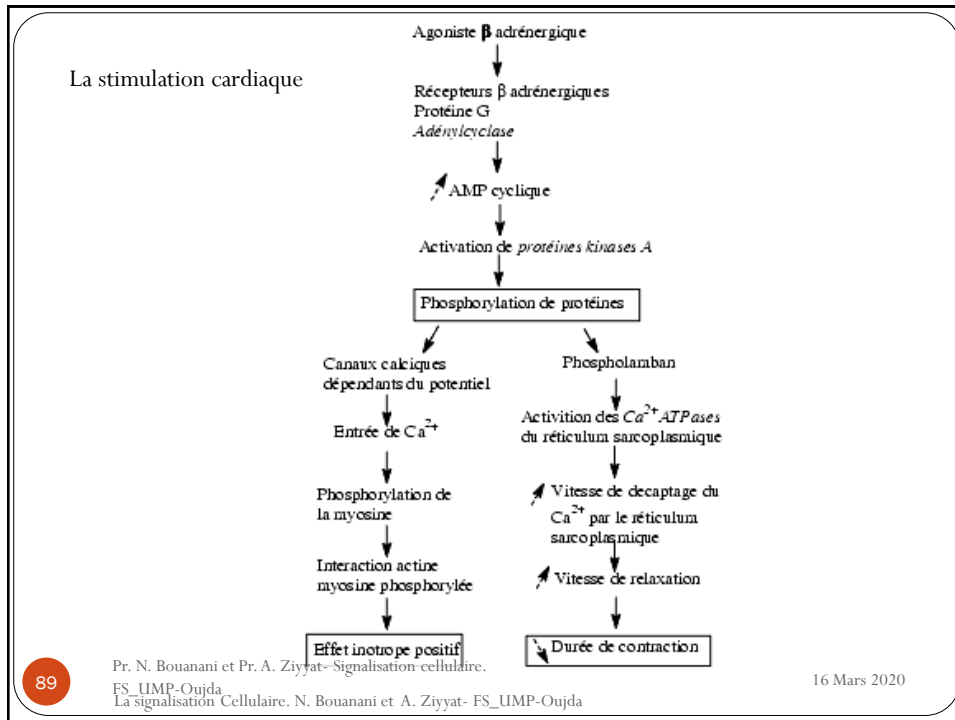
Mécanisme de la relaxation d'un muscle lisse sous l'effet d'un agoniste adrénérgique β



88

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020



VI-Régulation des récepteurs

A-Régulation des récepteurs couplés aux protéines G

Cible de la régulation : Le récepteur

1-Généralités

L'administration répétée et /ou prolongée
de médicaments activateurs des récepteurs(agonistes)
entraîne:

Une perte progressive de leur effet bénéfique
Ex : résistance aux bronchodilatateurs, aux analgésiques

DONC:

La réponse cellulaire à de nombreux transmetteurs, hormones diminue
rapidement en dépit du maintien des stimulations

Ce phénomène est appelé:

désensibilisation (des récepteurs).

91

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Désensibilisation des récepteurs: signification fonctionnelle :

- Limiter dans le temps le signal, régulation fine du signal
- Éviter une « surcharge » de stimulation
et
ses effets toxiques potentiels (catécholamines)

L'activation prolongée d'un RCPG par un agoniste induit :

- le déclenchement de voies de signalisation
- une régulation de l'activité du récepteur.

Cette régulation dite « négative » permet un contrôle de la durée
d'activation pour éviter :
les effets néfastes d'une stimulation prolongée du R

92

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

2- Processus de désensibilisation

On distingue deux types de désensibilisation :

Désensibilisation à court terme

Désensibilisation à long terme

a-Désensibilisation à court terme

La stimulation par l'agoniste dure quelques secondes à qlq min

Deux mécanismes sont impliqués :

❖-Découplage du récepteur

❖-Séquestration du récepteur

93

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

❖-Découplage du récepteur

Phosphorylation du récepteur par trois kinases

La protéine kinase dépendante de l'AMPc : PKA

La protéine kinase C

Une kinase de la famille des GRKs : G proteins coupled receptor

La phosphorylation du R par ces kinases entraîne :

La diminution de l'activité de l'effecteur

ex activité ATP asique de l'AC.

Diminution de la production de l'AMPc

94

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Le récepteur phosphorylé
 Découplé de la protéine G
 Découplage de l'effecteur

On distingue :

2 types de phosphorylation ou de désensibilisation à court terme

-Phosphorylation homologue (D homologue)

-Phosphorylation hétérologue (D hétérologue)

95

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

-Phosphorylation homologue (D homologue)

La désensibilisation homologue nécessite l'interaction du récepteur avec l'agoniste

Récepteur + agoniste

Phosphorylation du récepteur par une kinase de la famille des GRKs

Ex le récepteur β adrénergique:

Phosphorylé par une GRK : β ARK : **R—P— β ARK**

complexe reconnu par une protéine cytosolique β arrestine

R—P— β AR— β arrestine :

complexe diminue l'affinité du récepteur pour l'agoniste

Dans ces conditions:

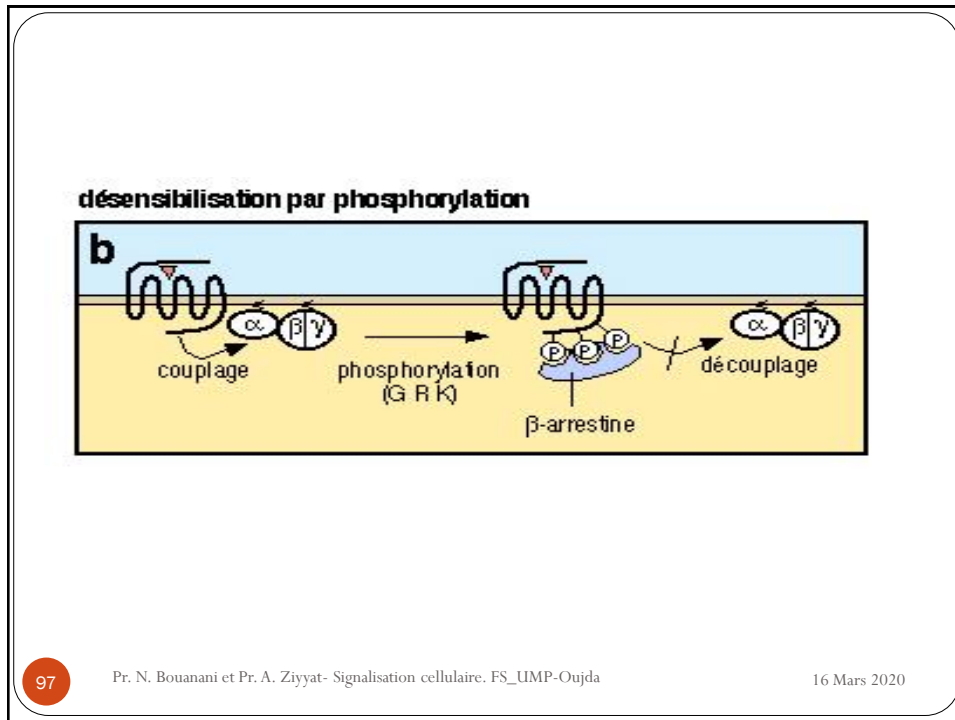
le R devient incapable de se lier à la sous unité α de la protéine G :

Découplage du récepteur

96

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020



-Phosphorylation hétérologue (D hétérologue)

Phosphorylation du récepteur par la PKA et par la PKC

Phosphoryl du R ne nécessite pas son interaction avec l'agoniste

Ex : le récepteur β 2adrénergique

Les sites de phosphorylation situés

au niveau des R β A1, R β A2 et absents au niveau des R β A3.

❖ -Séquestration du récepteur :

Endocytose du récepteur

Processus rapide (1 à 5 min) et réversible

Endocytose du récepteur :

-Une perte des sites récepteurs de surface au profit de leur accumulation dans des compartiments vésiculaires de faible densité

-Une internalisation ou endocytose des R

depuis la membrane cellulaire vers des compartiments intracellulaires

Résultat :

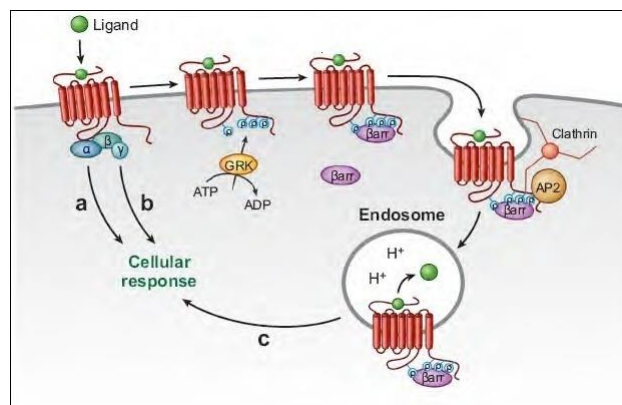
Diminution du nombre de récepteurs au niveau de la membrane plasmique sans altérer leur nombre total

99

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Désensibilisation à court terme



100

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

b-Désensibilisation à long terme:

Down regulation ou régulation négative

Définition :

C'est une diminution du nombre des RT totaux des cellules accompagnée d'une réduction de l'activité de l'effecteur après une stimulation prolongée par un agoniste (>à 1h).

Processus à long terme :

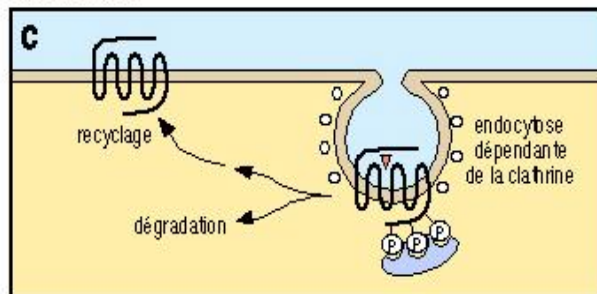
Résultat de la dégradation des R préexistants et de la diminution de la synthèse de leur ARNm.

101

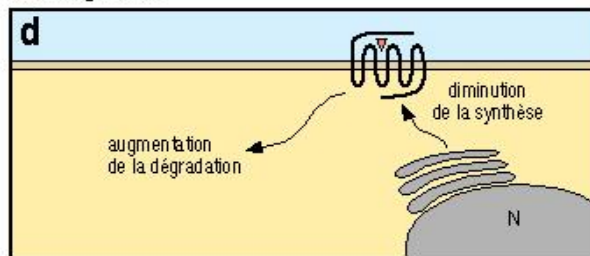
Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

internalisation



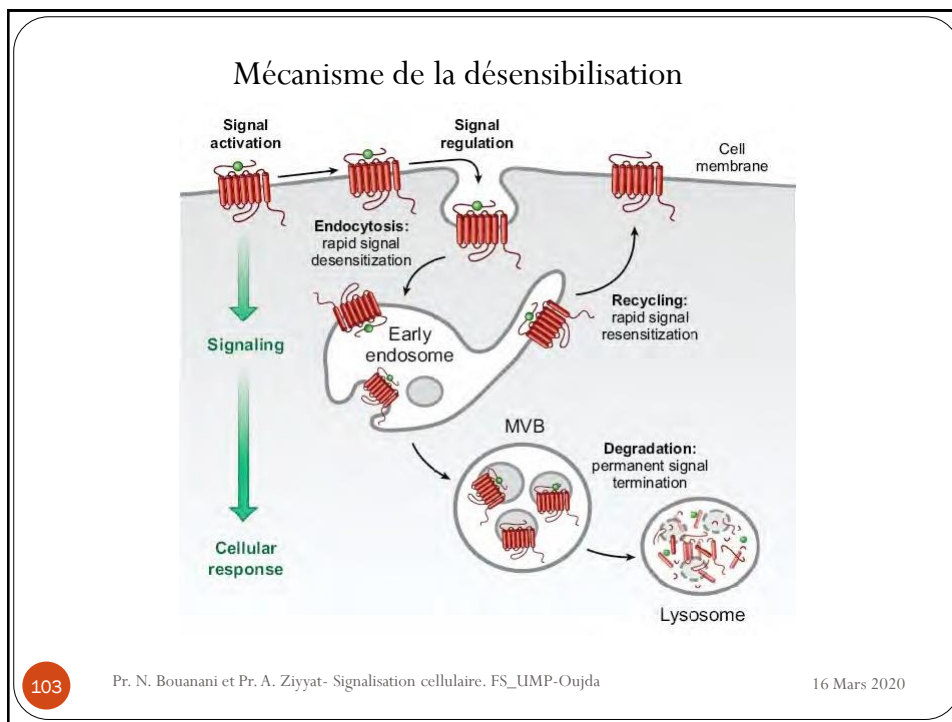
down regulation



102

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020



Autre cible de régulation : [agoniste]

❖-La régulation de la concentration en agoniste

Lorsque le ligand est libéré dans une fente synaptique : deux mécanismes entraînent une diminution de la concentration synaptique en agoniste :

1-re-capture présynaptique

2-dégradation de l'agoniste

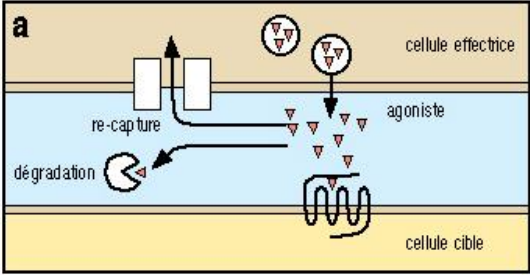
par des enzymes spécifiques
(ex : acétylcholine et acétylcholinestérase)

104

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

diminution de la concentration en agoniste



105 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

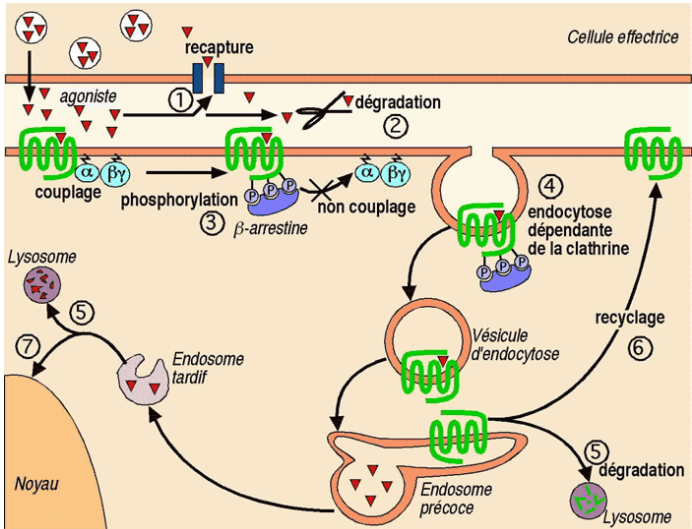


Figure 6 : atténuation du signal ligand-RCPG.

A/ diminution de la concentration extracellulaire en agoniste par recapture (1) et dégradation (2).

B/ Diminution du nombre de sites récepteurs activables :

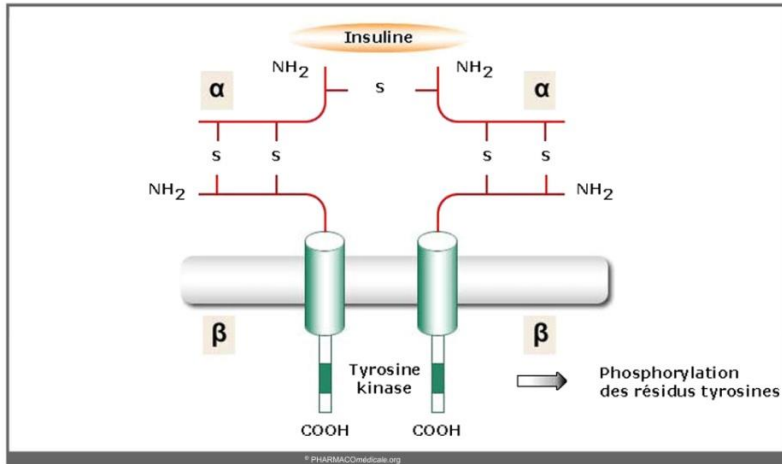
- par « désensibilisation » (3) - la phosphorylation du récepteur permet la liaison de la β -arrestine empêchant le recouplage avec les protéines-G.
- par endocytose (4) faisant intervenir des puits tapissés de clathrine ou de cavéoline. Selon les cellules et le type de récepteur, le contenu des vésicules d'endocytose peut-être dégradé (5), recyclé (6) ou dirigé vers le noyau (7).

106 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda La signalisation Cellulaire. N. Bouanani et A. Ziyat- FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

B-Régulation des récepteurs enzymes

1-Mécanisme d'action de l'insuline

❖-Récepteur de l'insuline



107

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

❖-Mécanisme d'action de l'insuline

Liaison insuline +récepteur

Activation de la tyrosine kinase d'une des 2 sous unités β

Rapide phosphorylation des tyrosines des SU β
Tyr960, Tyr1146, Tyr1151, Tyr131, Tyr1322

Autophosphorylation des SU β transmembranaires.

108

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteur de l'insuline phosphorylé

Ph des substrats intracellulaires IRS

Insuline receptor substrate 1 / 2

Ph sur des tyrosines

IRS 1 / 2 ph : point d'ancrage pr la SU régulatrice de la PI (3) Kinase
La phosphatidyl inositol 3-kinase

Enzyme qui ph les phosphatidylinositol en position 3
PI(4,5)P2.....PI(3,4,5)triP

Le PI(3,4,5)P3 active 1 enzyme : PDK(1/2)
3'phosphoinositide-dependant protein kinase
La PDK ph : l'AKT, La PKC

AKT : sérine/thréonine kinase ; PKC : protéine kinase C
Protéines responsables de la translocation du transporteur du glucose
GLUT4 du cytoplasme vers la Mb plasmique

109

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

❖ Mécanisme d'action de l'insuline

Cascade de réactions intracellulaires qui entraîne :

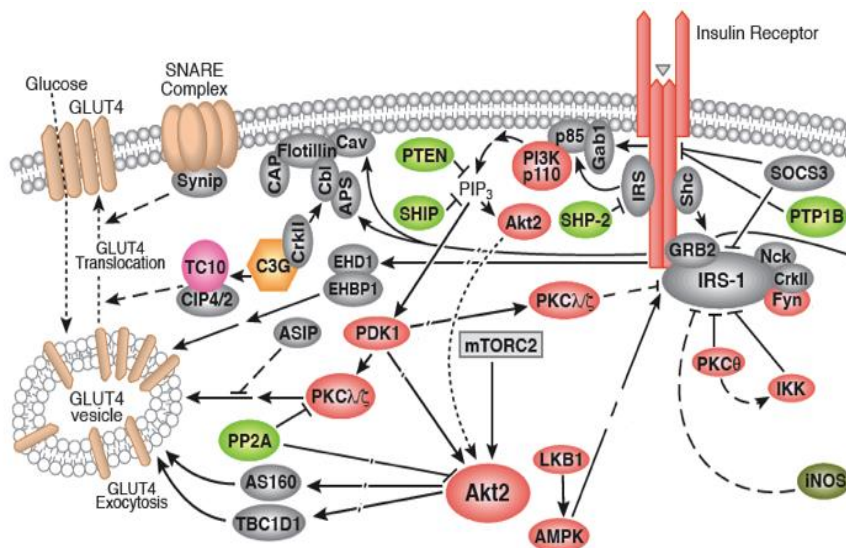
- ✓ Une Augmentation de la captation du glucose par le muscle squelettique et par le tissu adipeux.
- ✓ Inhibition de la production du glucose par le foie
- ✓ Stimulation du stockage du glucose sous forme de glycogène et de triglycérides
- ✓ Stimulation l'oxydation du glucose via la glycolyse

110

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

❖ Mécanisme d'action de l'insuline



111

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

2-Désensibilisation du récepteur de l'insuline

❖ I-Définition:

Diminution d'une ou de plusieurs réponses biologiques induites par l'insuline. Cette diminution de la réponse est appelée :

Résistance à l'insuline

Cette désensibilisation est due :

A une **Diminution de la translocation de GLUT4** à la surface cellulaire qui entraîne:

- une **diminution du transport du glucose**
- et
- Une **augmentation du glucose sanguin**

112

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

❖-Mécanismes de désensibilisation :

✓-Phosphorylation de IRS1 sur des résidus sérine/thréonine

✓-L'Augmentation de [AG libres] plasmatiques est associée à la résistance à l'insuline

Les AG libres stimulent la phosphorylation de IRS1 sur les résidus sérine/thréonine

✓-L'hyperinsulinémie

La [insuline] élevée entraîne :
une augmentation de la phosphorylation de IRS1 sur les résidus sérine/thréonine

113

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

❖Mécanismes de désensibilisation :

✓-Déphosphorylation du récepteur de l'insuline et de IRS1 sur des résidus tyrosine

Les sujets insulino-résistants et diabétiques ont une expression anormalement élevée de 2 phosphatases :

Protein tyrosin phosphatase 1-B : PTP1B

Tyrosine phosphatase LAR (Leukocytes antigen related)

3- Conséquences:

Diabète de type 2 :Se manifeste à l'âge adulte.

Le pancréas ne sécrète plus suffisamment d'insuline pour maintenir une glycémie normale

Carence relative en insuline

114

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

V-ACTION DES DROGUES SUR L'ORGANISME

A-Sites d'action

1-Dans la terminaison nerveuse :

a- Une drogue peut inhiber une des enzymes responsables de la formation d'un neuromédiateur (D)

Ex : Certains médicaments utilisés dans le traitement de l'HPA bloquent la synthèse de la noradrénaline

115

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

V-ACTION DES DROGUES SUR L'ORGANISME

A-Sites d'action

1-Dans la terminaison nerveuse :

b- Une drogue peut aussi permettre au neuromédiateur de sortir de sa vésicule synaptique.

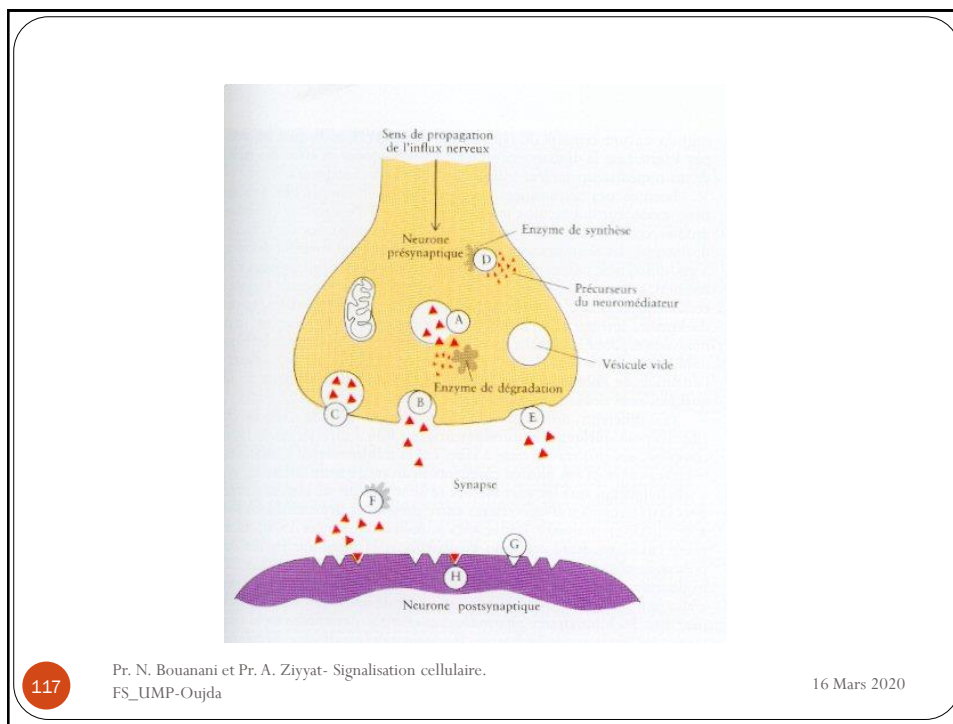
Une fois hors de cette vésicule, le médiateur est dégradé par des enzymes spécifiques (A)

Ex : La réserpsine abaisse la pression artérielle en empêchant le stockage de la noradrénaline

116

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020



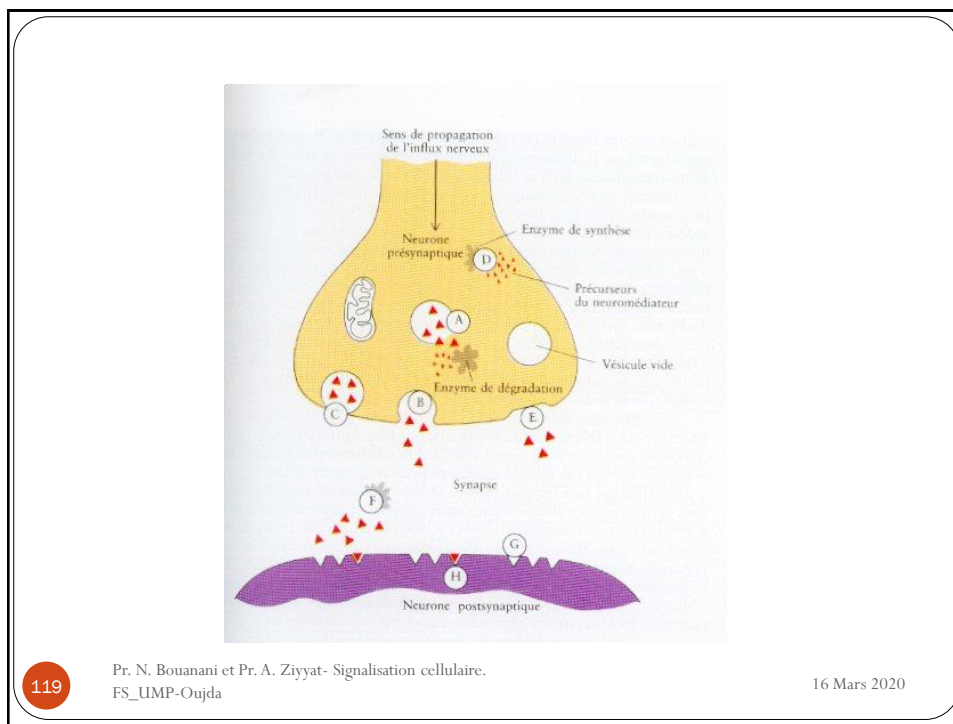
2- Au niveau de la membrane présynaptique

a- Certaines drogues ont 1 structure chimique proche de celle du NM et peuvent s'introduire dans les vésicules à la place du NM, qui est expulsé dans la fente synaptique. (B)

Ex : Les amphétamines agissent de cette manière et provoquent la libération de la noradrénaline et la dopamine.

b- Une drogue peut bloquer l'exocytose. (C)

Ex : Brétylium (bloque la NA)



3-Dans la fente synaptique :

a- La drogue :

peut inhiber les enzymes chargées de la dégradation du NM
ce qui augmente sa concentration
modifie (en augmentant) la transmission du message. (F)
Ex : Certains antidépresseurs inhibent l'enzyme de dégradation
de la monoamine oxydase
(qui dégrade les médiateurs responsables de la régulation de
l'humeur)

b- D'autres drogues bloquent l'endocytose qui assure
l'inactivation du médiateur (E).

Ex : Antidépresseurs

121 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

4- Au niveau de la membrane post synaptique
Action la plus courante des drogues psychotropes par leurs effets sur le récepteur du neurotransmetteur

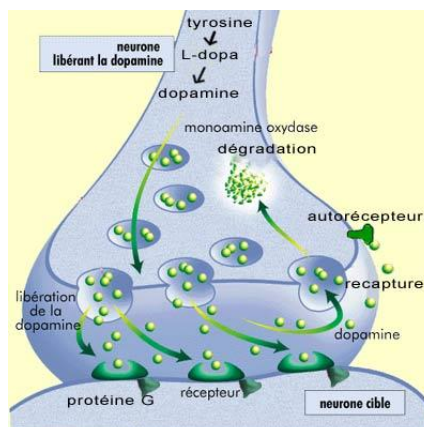
a- Une drogue qui ressemble au NM peut se fixer sur le récepteur et reproduire les effets du NM. (G)

b- Une autre substance peut se fixer sur le récepteur Elle interdit ainsi la fixation du médiateur sur le récepteur. (H)

122 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

B-Neuromédiateurs et drogues

Il existe une étroite relation entre la dopamine et la sensation de plaisir
 Dopamine : se fixe sur des R spécifiques couplés aux protéines G



123

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

C-Drogues

1-Nicotine:

Droque licite la plus utilisée dans le monde

Produit 1 dépendance psychologique et physique puissante

Aux Etats Unis:

Les morts imputables au tabagisme représentent :

20% de tous les décès, 30% des morts par cancer

se fixe sur des R cholinergiques de type nicotiques

Changement de conformation

ouverture du canal

entrée du Na dépolariation

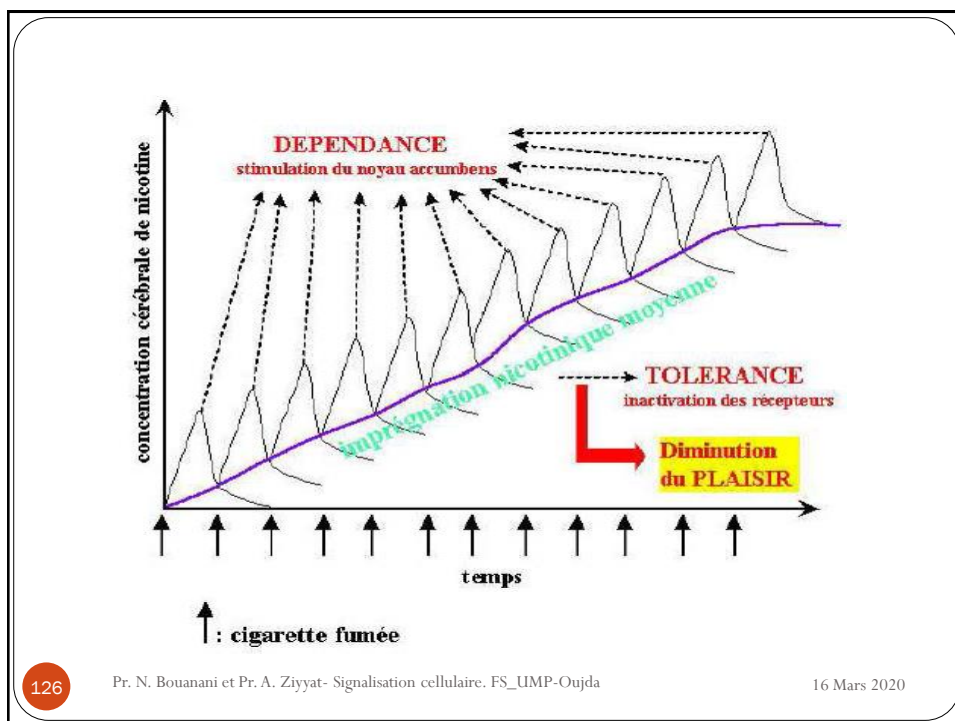
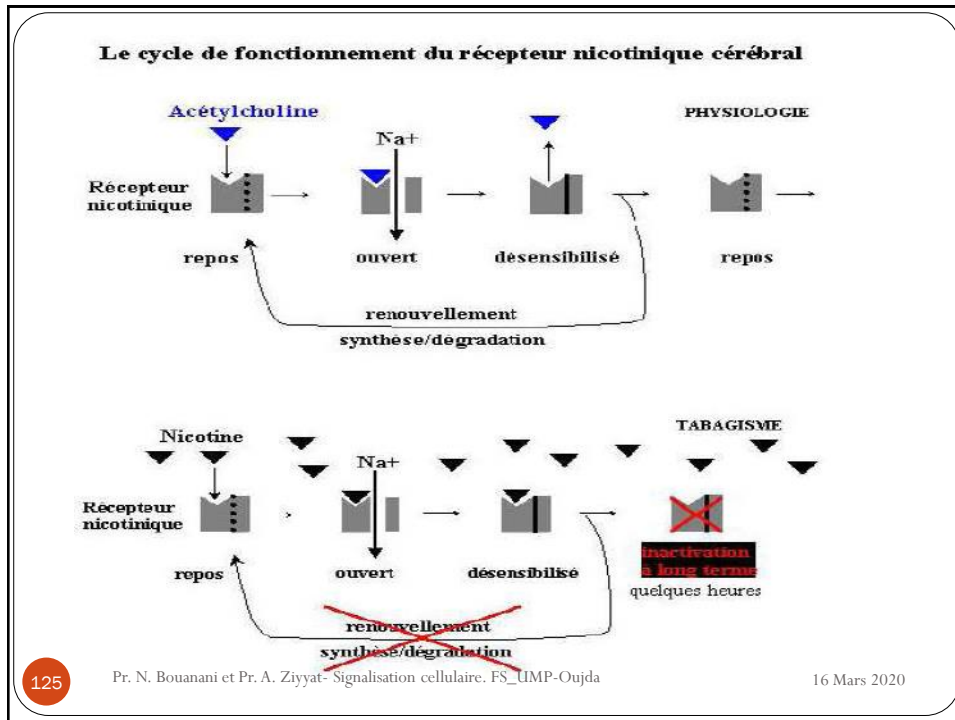
stimulation du N Dopaminergique

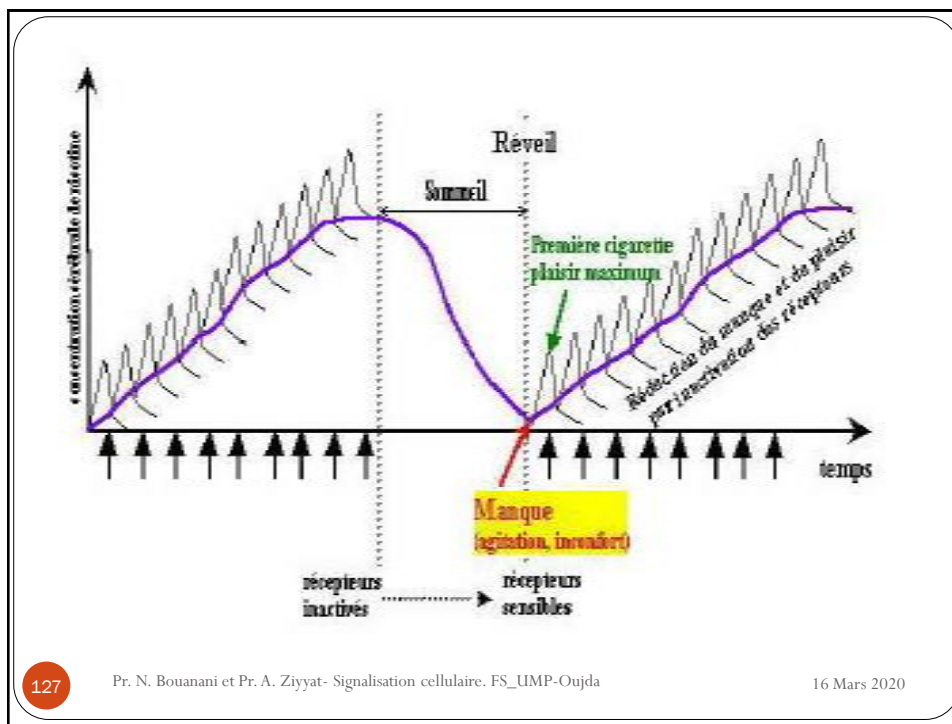
libération de la dopamine : Sensation de plaisir

124

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020





2-L'alcool : alcool éthylique (éthanol : C_2H_5OH)

-Petite molécule hydrosoluble absorbée rapidement dans le tractus gastro-intestinal.

Après ingestion à jeun, les pics de [plasmatique] 30min après

Au niveau de SN central :

La [éthanol] Augmente rapidement

+ de 90% de l'éthanol est oxydé au niveau du foie

Le reste est excrété par les poumons et dans les urines.

Alcoolémie g/l

Effets cliniques

0,5 -1 :Sédation, euphorie, augmentation des temps de réaction

1-2 : Altération de la motricité, troubles de l'élocution, Ataxie(trouble de la coordination des mouvements)

2-3 : Vomissements, somnolence

3-4 : Coma

> à 5 : Dépression respiratoire, mort

128

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

L'alcool :

- L'alcool produit des effets sédatifs et anxiolytiques analogues à ceux des tranquillisants.

1-Il agit sur les récepteurs sensibles au neurotransmetteur GABA

R ionotropique : Chlore

Rôle : diminution de l'activité neuronale par hyperpolarisation

L'alcool amplifie cet effet : effet sédatif

Il provoque un effet quasi immédiat : inhibition proportionnelle aux doses absorbées

2- l'alcool accroît

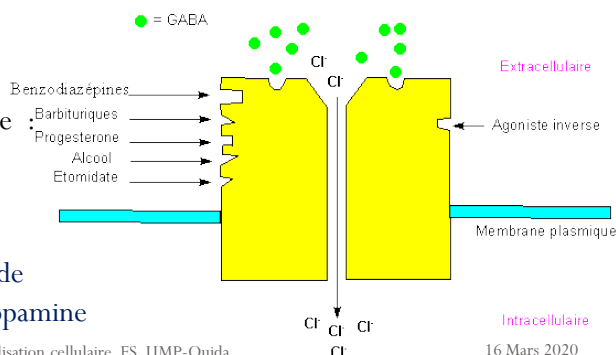
la libération de dopamine :

**Augmentation
de la sensation de plaisir**

Mécanisme:

Diminution de l'activité de

l'enzyme dégradant la dopamine



129

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

3-La cocaïne.**-Les drogues stimulantes :**

-Substance alcaloïde toxique extraite des feuilles du coca

-Plante utilisée pendant au moins 1200 ans par les indigènes du continent Américain. (habitude de mâcher les feuilles du coca)

-Puissant stimulateur du SNC.

-bloque la recapture des NT (se fixe sur les transporteurs):

Dopamine, Noradrénaline, Sérotonine

-Excès de dopamine: une sensation d'euphorie

-Excès de sérotonine : sentiment de confiance

-Excès de noradrénaline : Energie

Excitation généralisée de courte durée, faisant rapidement place à l'anxiété et à un état dépressif.

A long terme, elle peut provoquer l'installation de troubles graves du comportement (délire, angoisse, panique, paranoïa...) et une grande fragilité psychologique.

Le crack est un dérivé extrêmement dangereux de la cocaïne.

130

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Système de recapture de la dopamine

Neuromédiateur (dopamine)

Récepteur spécifique à dopamine

- Les surdoses en cocaïne sont svt fatales.
- Les victimes meurent en qq min
- Causes: arythmies, convulsions, dépression respiratoire

amphétamine

dopamine

neurone présynaptique

dopamine

cocaïne

Les amphétamines et la cocaïne facilitent certaines transmissions synaptiques (à dopamine) en augmentant la libération (amphétamines) du médiateur ou en prolongeant son action (cocaïne).

131 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

4- Les amphétamines :

- Ces produits de synthèse à propriétés psychostimulantes et anorexiques proches de celles de la cocaïne.
- provoquent la libération de sérotonine et de dopamine,.
- stimulent l'activité cérébrale, diminuent le sommeil et la faim et donnent l'illusion de supprimer la fatigue.
- peuvent entraîner une dégradation de l'état mental (dépression, paranoïa, angoisse, idées suicidaires...).
- L'ecstasy, dérivé des amphétamines présente les mêmes effets

**-Un alcaloïde naturel très proche des amphétamines:
La cathinone se trouve dans les feuilles de Catha edulis (Khat)**

132

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

4- Les amphétamines :

Mode d'action:

structure proche de celle de la dopamine:

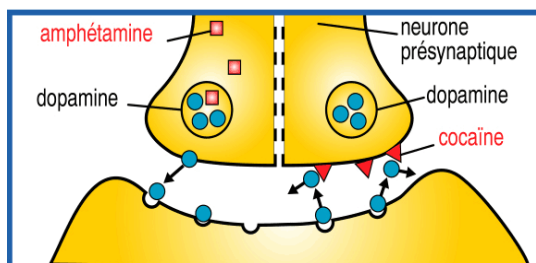
Entrent dans le neurone (m présynaptique) via le transporteur de la dopamine

provoquent la Libération de la dopamine

Conséquences :

augmentation de [la dopamine] dans la fente synaptique

sensation de plaisir



Les amphétamines et la cocaïne facilitent certaines transmissions synaptiques (à dopamine) en augmentant la libération (amphétamines) du médiateur ou en prolongeant son action (cocaïne).

133

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisati

5- Les opiacés (Opium, Morphine, Héroïne).

L'opium est extrait d'une substance naturelle (le latex) contenue dans les feuilles du pavot.

La morphine est un dérivé de l'opium utilisé en médecine pour combattre la douleur.

L'héroïne, dérivée de la morphine et 3x plus puissante, est un des stupéfiants les plus dangereux.

analgésiques et sédatifs, anxiolytiques.

La consommation prolongée présente un réel danger pour l'organisme, entraîne une dépendance et une dégradation rapide des comportements.

134

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

5- Les opiacés (Opium, Morphine, Héroïne).

Mode d'action :

L'organisme produit des substances similaires aux opiacés:

Neurotransmetteur (NT): Endorphines, Enképhalines

NT:

modulent les réactions aux stimulations douloureuses

régulent les fonctions vitales (faim, soif)

contrôlent l'humeur

Ces NT se fixent sur des R opioïdes

135

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteurs opioïdes :R métabotropiques

Trois types : Mu, Delta, Kappa

R couplés à Gi/Go, Activation du R:

Activation d'un canal K^+ , Inhibition de l'AC

Inhibition des canaux calciques dépendant du voltage

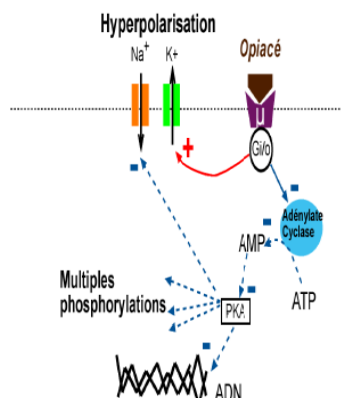
Résultat:

Inhibition du neurone GAE

NT GABA

Activation du neurone

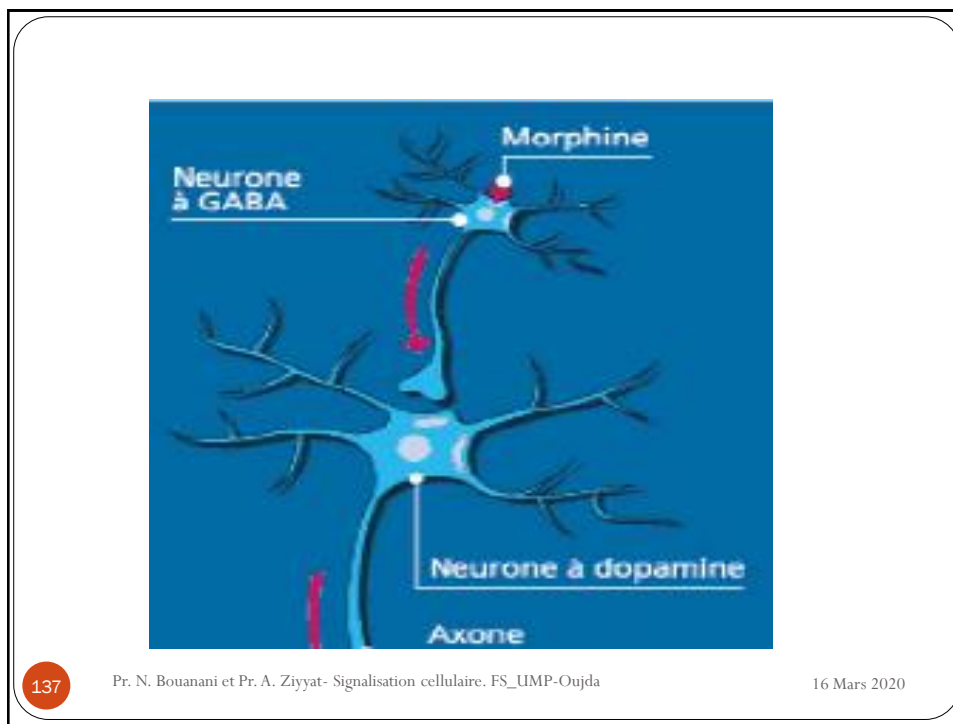
dopaminergique



136

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020



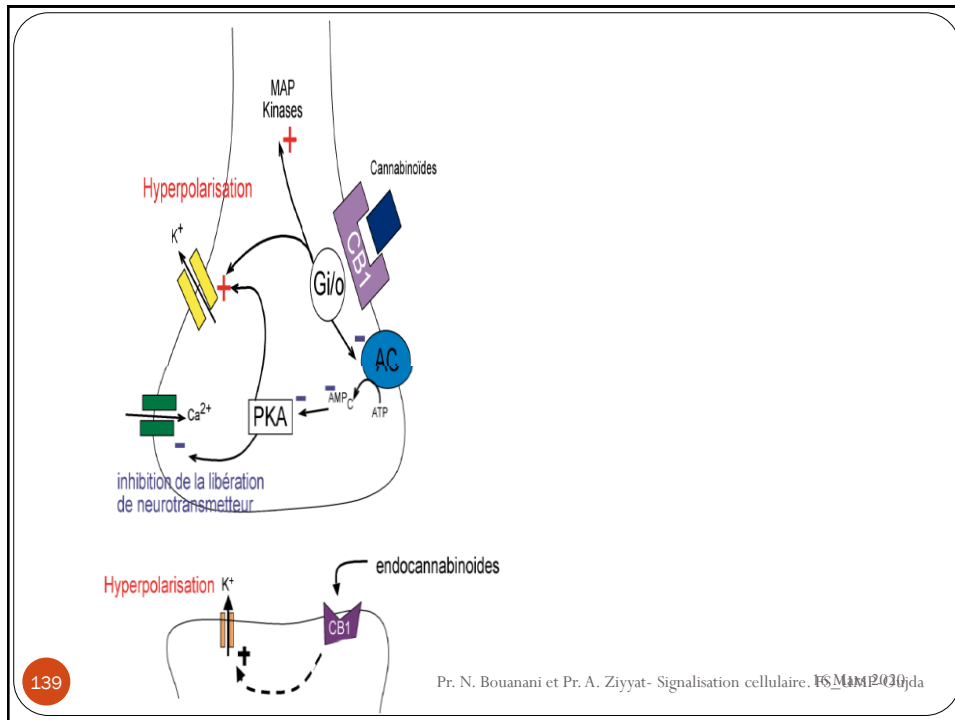
6-Le chanvre indien ou cannabis

- consommé sous différentes formes (marijuana, haschisch, shit...).
- Le principe actif, le tétrahydrocannabinol (THC):
- Delta 9 tetrahydrocannabinol
- procure :
- un état de légère euphorie,
- un sentiment d'apaisement et une légère somnolence.
- Perceptions auditives et visuelles amplifiées
- La consommation abusive de ces produits peut entraîner des troubles organiques et psychiques non négligeables (baisse de l'efficacité mentale, hallucinations, anxiété...).

Mode d'action : Le THC se fixe sur des R cannabinoïdes (R métabotropiques)
le messager naturel est anandamine

Rôles: régulation de l'humeur , de la mémoire, de l'appétit et de la douleur

138 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda 16 Mars 2020



STIMULANTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Stimulants majeurs	Stimulants mineurs	Modificateurs de l'humeur
Cocaïne		Réserpine
Coke		Inhibiteurs de la monoamine oxydase
Freebase	Caféine	Antidépresseurs tricycliques
Crack	Chocolat	Antidépresseurs de seconde génération :
Bazuka	Cola	Fluoxétine
Speedball	<i>Substances qui ne sont pas considérés comme des drogues en raison de leurs effets qui ne modifient que très faiblement l'état de la conscience.</i>	Citalopram
Amphétamines		Zimélidine
Speed		Bupropion et Nomifensine
Benzédrine		Lithium
Méthédrine		
Tenuate		
Méthylphénidate		
Phenmétrazine		
Diéthylpropion		
Phendimétrazine		
Benzphétamine		
Mazindol		
Fenfluramine		

140

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

SEDATIFS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Analgésiques	Somnifères et Tranquillisants	Alcool
	<i>Somnifères :</i>	
	Barbituriques :	
Opiacés :	Downers	
Opium	Tuinal	
Morphine	Seconal	
Héroïne	Nembutal	Bière
Codéine	Non barbituriques :	Vin
Méthadone	Bleus	Spiritueux
Synthétiques :	Membrax	
Percodants	Noludar	
Talwin	Dalmane	
Lomotile	<i>Tranquillisants :</i>	
	Anxiolytiques	
	Neuroleptiques	

141

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Deuxième Partie : Récepteurs Intracellulaires

Pr. Abderrahim ZIYYAT

Généralités sur les récepteurs nucléaires

Récepteurs nucléaires : Super-famille de facteurs transcriptionnels

Types de récepteurs :

Classe 1- Récepteurs des hormones stéroïdiennes

Classe 2- Récepteurs des hormones thyroïdiennes et de l'acide rétinoïque

Classe 3- Récepteurs orphelins

Organisation structurelle et fonctionnelle des récepteurs nucléaires

Domaine de liaison à l'ADN (DBD)

Autres domaines fonctionnels : LBD, AF1 et AF2

Éléments de réponse (RE)

Dimérisation des RN et RE

Mécanisme d'action des hormones à RN

Pénétration des hormones dans les cellules

Mode d'activation des récepteurs nucléaires

Cas des récepteurs des hormones stéroïdes

Interaction des récepteurs nucléaires avec la chromatine

Cas des Récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR , RN classe 2)

Coactivation et Corépression

Thyroïde et hormones thyroïdiennes

Rôle des hormones thyroïdiennes

Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes

Autres défauts génétiques des RN impliqués en pathologie

Références bibliographiques

142

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Généralités sur les récepteurs nucléaires

- Plus de 150 RN répertoriés, 48 connus chez l'homme ("The Nuclear Receptor Signaling Atlas" [NURSA](#))
- Protéines de grande taille : PM compris entre 45 000 et 120 000 d)
- Longueur variable de 427 AA pour le R de la vitamine D3 à 984 pour celui des minéralocorticoïdes.
- Protéines qui agissent dans le noyau (en relayant des signaux hormonaux) et modulent l'expression des gènes.
- Ces molécules se trouvent dans le noyau des cellules cibles avant toute interaction avec l'hormone, sauf dans le cas des récepteurs des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, qui semblent localisés à la fois dans le noyau et le cytoplasme.

143

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

RN : Super-famille de facteurs transcriptionnels

Les **récepteurs nucléaires** : super-famille de **facteurs transcriptionnels** activés par un ligand.

Ils contrôlent l'expression d'un réseau complexe de gènes dont les protéines sont impliquées dans la régulation de processus fondamentaux tels que:

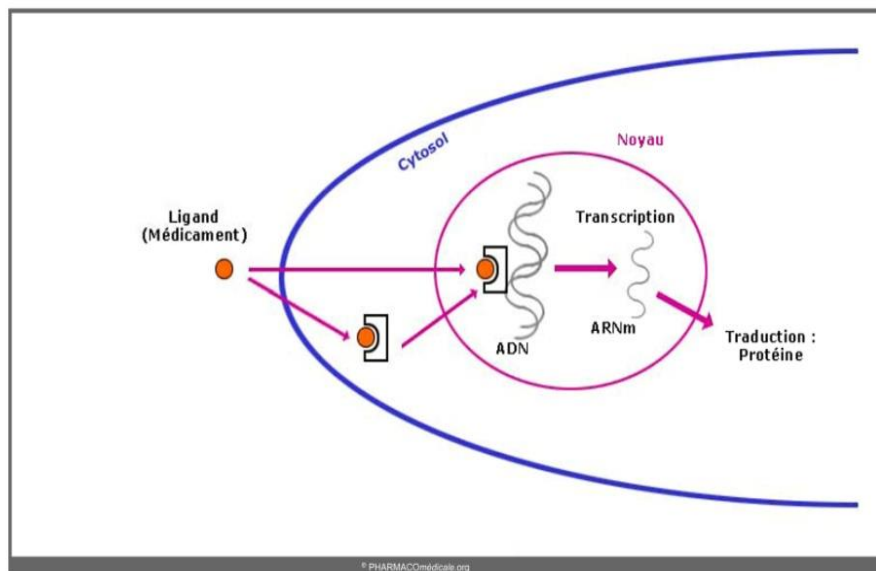
- le développement
- la différenciation cellulaire
- l'homéostasie métabolique
- la reproduction
- la fonction immunitaire

144

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteurs intracellulaires : Localisation cytosol ou noyau



145

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Types de récepteurs

- 48 RN identifiés dans le génome humain
- Peuvent être regroupés en 3 familles ou classes :

Classe 1- les récepteurs des hormones stéroïdiennes

Classe 2- les récepteurs des hormones thyroïdiennes et de l'acide rétinoïque

Classe 3- les récepteurs orphelins

146

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Classe 1- Récepteurs des hormones stéroïdiennes

Récepteurs	Abréviation	Ligands naturels
Récepteurs des Glucocorticoïdes	GR	Cortisol
Récepteurs des Minéralo-corticoïdes	MR	Aldostérone
Récepteurs des Androgènes	AR	Testostérone, Dihydrotestostérone
Récepteurs de Progestérone	PR	Progestérone
Récepteurs des Œstrogènes	ER	17 β -Oestradiol

147

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Classe 2- Récepteurs des hormones thyroïdiennes et de l'acide rétinoïque

Récepteurs	Abréviation	Ligands naturels
Récepteurs de l'hormone thyroïdienne	TR	Hormone thyroïdienne
Récepteurs de l'Acide rétinoïque	RAR	Acide rétinoïque
Récepteurs de la Vitamine D	VDR	1,25-dihydroxy Vitamine D3
Récepteurs des Activateurs de la prolifération des peroxysomes	PPAR	Acides gras, Leucotriènes B4, Prostaglandines

148

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Classe 3- Récepteurs orphelins

- Analogie structurale avec les RN connus mais ligands respectifs inconnus (R orphelins). Les ligands de certains d'entre eux sont maintenant connus mais on les classe toujours parmi les récepteurs orphelins.
- Les plus étudiés sont:

Récepteurs	Abréviation	Ligands
Liver X Receptor	LXR	Oxystérols
Farnesol X Receptor	FXR	Acides biliaires
Pregnane X Receptor	PXR	Xénobiotiques
Retinoid related Orphan Receptors	RORs	Cholestérol, Acide rétinoïque
Estrogen Receptor related Receptors	ERR	Orphelin

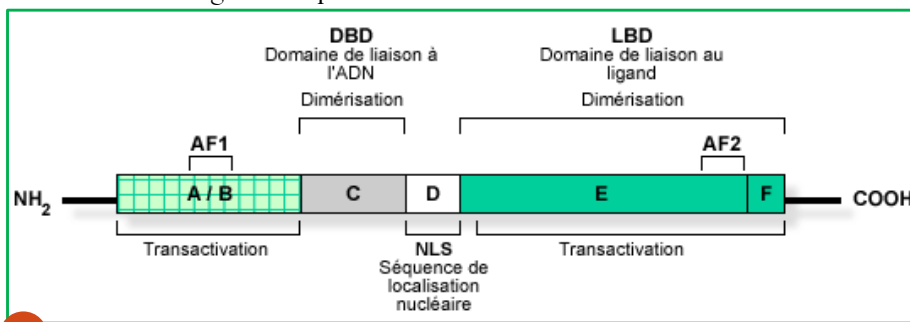
149

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Organisation structurale et fonctionnelle

- Organisation très conservée chez tous les récepteurs nucléaires.
- Protéines structurées par 5 régions communes à tous les récepteurs nucléaires : A/B, C, D, E, F
- 4 domaines fonctionnels: *AF1*, *domaine DBD*, *domaine LBD* et *AF2*
- La région N-terminale (domaine A / B) est la plus variable (taille et séquence en AA).
- Forte homologie de séquence au sein des domaines DBD et LBD



150

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Domaine de liaison à l'ADN (DBD)

Le **domaine DBD** (DNA-binding domain) intervient dans la **liaison à l'ADN** et se trouve dans la région C du récepteur .

Composée de 2 doigts de zinc avec 2 sous-domaines, différents par leurs structures et leurs fonctions :

Le 1^{er} contient une boîte dite proximale (**P-box**) impliquée dans la fixation à l'ADN grâce à son interaction directe avec l'ADN au niveau de certaines séquences de l'ADN dites « Eléments de réponse à l'hormone (**Hormone Responsive Element: HRE ou RE**), situés à proximité des gènes qu'ils régulent.

Le 2^{ème} sous-domaine contient une boîte distale (**D-box**) impliquée dans la dimérisation des récepteurs.

151

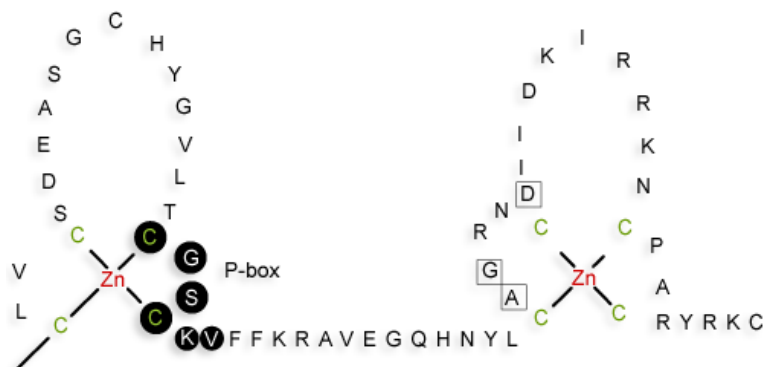
Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Domaines DBD : séquences de 66 à 68 AA, dont 9 cystéines conservées, qui adoptent une structure en doigt de zinc de type C4 (4 cystéines).

Les AA de la "**P-box**" (cercles noirs) déterminent la **spécificité** de reconnaissance de la séquence d'ADN.

Les AA de la "**D-box**" entourés d'un carré sont impliqués dans la **dimérisation** du récepteur, et sont importants dans les **interactions** avec les groupements phosphates de l'ADN.



152

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Acides aminés, Abréviations et Codons

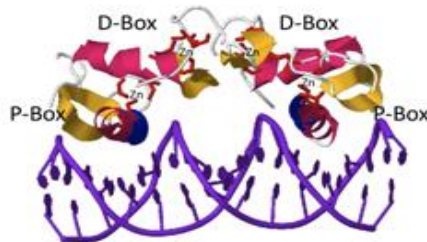
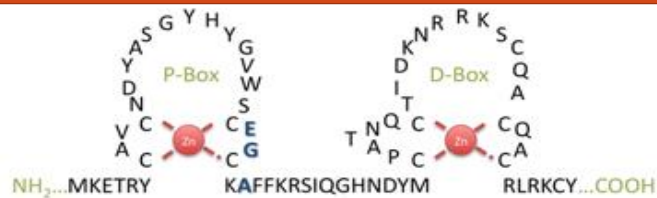
Abbreviation	Amino Acid Name	Codons	Nucleotides
A	Alanine	GCT, GCC, GCA, GCG	T
R	Arginine	CGT, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG	C
N	Asparagine	AAT, AAC	A
D	Aspartic Acid	GAT, GAC	G
C	Cysteine	TGT, TGC	
E	Glutamic Acid	GAA, GAG	
Q	Glutamine	CAA, CAG	
G	Glycine	GGT, GGC, GGA, GGG	
H	Histidine	CAT, CAC	
I	Isoleucine	ATT, ATC, ATA	
L	Leucine	TTA, TTG, CTT, CTC, CTA, CTG	
K	Lysine	AAA, AAG	
M	Methionine (start codon)	ATG	
F	Phenylalanine	TTF, TTC	
P	Proline	CCT, CCC, CCA, CCG	
S	Serine	TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC	
T	Threonine	ACT, ACC, ACA, ACG	
W	Tryptophan	TGG	
Y	Tyrosine	TAT, TAC	
V	Valine	GTT, GTC, GTA, GTG	
	(stop codon)	TAA, TAG, TGA	

153

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

La structure hélicoïdale de la "P-box" permet des **contacts** avec le grand sillon de l'hélice d'ADN.



RECEPTORS	P-BOX	HALF-SITE	RESPONSE ELEMENT
ER	cEGckA	AGGTCA	AGGTCA _{nnn} TGACCT
GR, MR, PR, AR	cGSckV	TGTTCT	AGGAC _{nnn} TGTCCT
PPAR, RAR, VDR, PPAR	cEGckG	AGGTCA	AGGTCA _{nn} AGGTCA

154

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire.
FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Les autres domaines fonctionnels

- **le domaine de liaison du ligand LBD** (ligand-binding domain) (région E/F) : permet la liaison du ligand, l'homo ou l'hétérodimérisation des récepteurs, la répression de la transcription en absence de ligand, l'activation de la transcription en présence d'un agoniste.
- **le domaine AF1** (Activation Function 1) situé en N-terminal (région A/B): intervient dans la stabilisation des co-régulateurs transcriptionnels (co-activateurs et co-répresseurs) interagissant avec le récepteur nucléaire.
- le domaine AF2** (Activation Function 2) situé en C terminal : intervient aussi dans la stabilisation de co-régulateurs transcriptionnels.

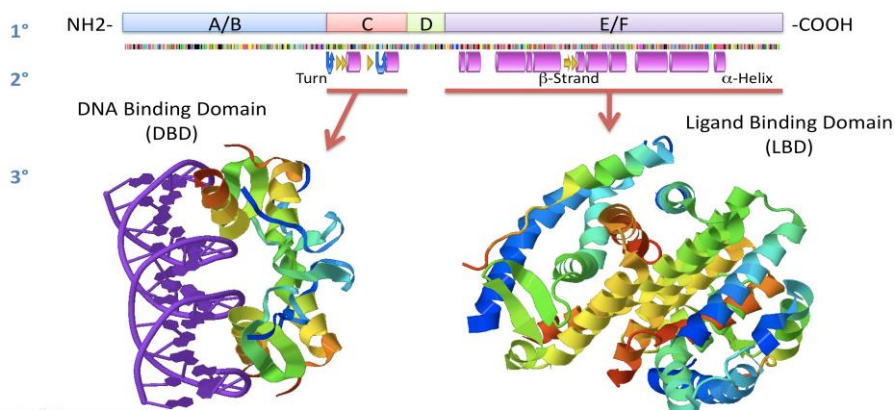
Bien que les régions AF1 et AF2 puissent fonctionner de façon autonome l'interaction entre ces deux régions est indispensable à une activité transcriptionnelle maximale des récepteurs.

155

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Structure of NRs



NRR
Nuclear Receptor Resource

© 2009 Jack Va

Structure primaire, secondaire et tertiaire des récepteurs nucléaires

156

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Dimérisation du récepteur

Lorsqu'ils se lient à l'ADN (par le domaine DBD) la grande majorité des **RN se dimérisent** sous forme d'**homodimère** ou **hétérodimère**:

* **Récepteurs de classe 1** (R horm stéroïdiennes): **Homodimères**

* **Récepteurs de classe 2** (R hor thyroïd/ac rétino): **Hétérodimères**
hétérodimère avec le récepteur **RXR** (partenaire commun)

* **Récepteurs de classe 3** (récepteurs orphelins): **Hétérodimères**
RXR (partenaire commun); la liaison du ligand à l'un ou l'autre des récepteurs permet de stabiliser l'hétérodimère. Cette classe de RN peut être activée soit par la liaison du ligand à RXR (action permissive) soit par la liaison du ligand à chacun des partenaires (action synergique).

D'autres RN peuvent agir en **Monomère**

157

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Éléments de réponse (RE)

- Les RN régulent l'expression de gènes cibles en se liant à l'ADN au niveau de séquences spécifiques dites éléments de réponse aux hormones (**HRE** - hormone response elements)
- **HRE** : courtes séquences d'ADN situées dans la région promotrice de gènes cibles ou dans la séquence «enhancer» à plusieurs kilobases en amont du site d'initiation de la transcription.
- **HRE** : éléments bipartites composés de deux séquences hexamériques appelées demi-sites.
- L'identité des éléments de réponse peut être déterminée par :
 - la séquence des demi-sites
 - le nombre de paires de bases qui séparent les demi-sites
 - l'orientation relative des motifs.

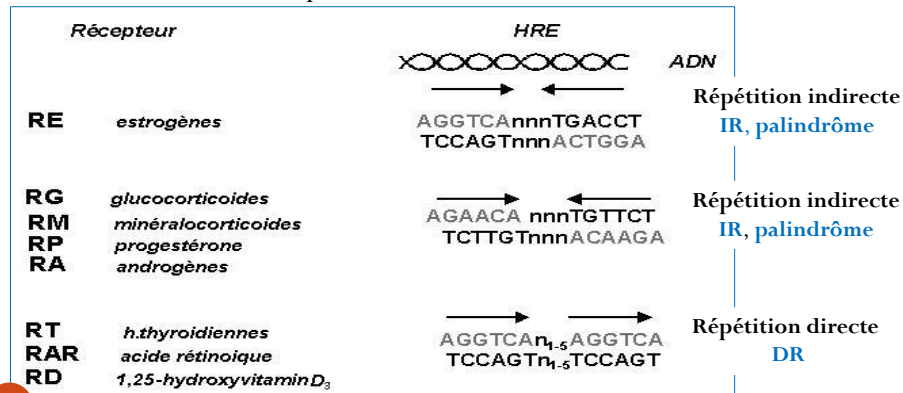
158

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Les différents éléments de réponse (suite)

- Ces séquences nucléotidiques forment des :
 - Répétitions directes (**DR**)
 - Répétitions indirectes (**IR**, palindrômes)
 - Répétitions inversées (**ER**, palindrômes inversés)
- 2 motifs consensus de 6 paires de bases identifiés : **AGAACA** et **AGGTCA**



159

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

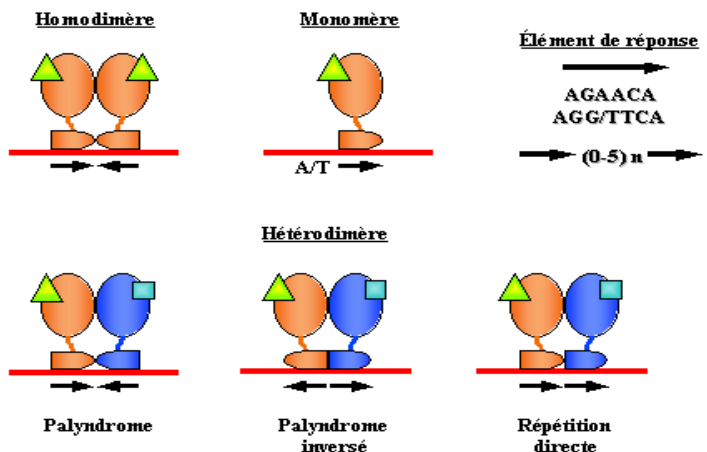


Illustration des différents modes de liaison des récepteurs nucléaires à l'ADN.

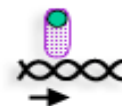
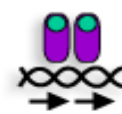
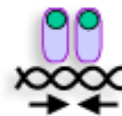
160

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Dimérisation des RN et HRE

- **RN Classe 1 :** (**RE, RP, RG, RM, RA**) **homodimères**
HRE : **répétition indirecte** de courtes séquences d'ADN inversées (**palindromes**) séparées par 3 nucléotides.
- **RN Classe 2 :** (**RT, RAR, RVD**) **hétérodimères** avec **RXR**
HRE : **répétition directe** de la séquence **A/GGTCA** séparé par un nombre variable de nucléotides (jusqu'à 5), déterminant en partie la spécificité de reconnaissance de ces récepteurs.
- **RN Classe 3 :** **RXR** et certains RN orphelins **homodimères**
HRE : **répétition directe** de séquences d'ADN.
- **Récepteurs orphelins :** Rec **NGFI-B** : **monomère**
HRE : séquence simple (**TCAAGGTCA**).

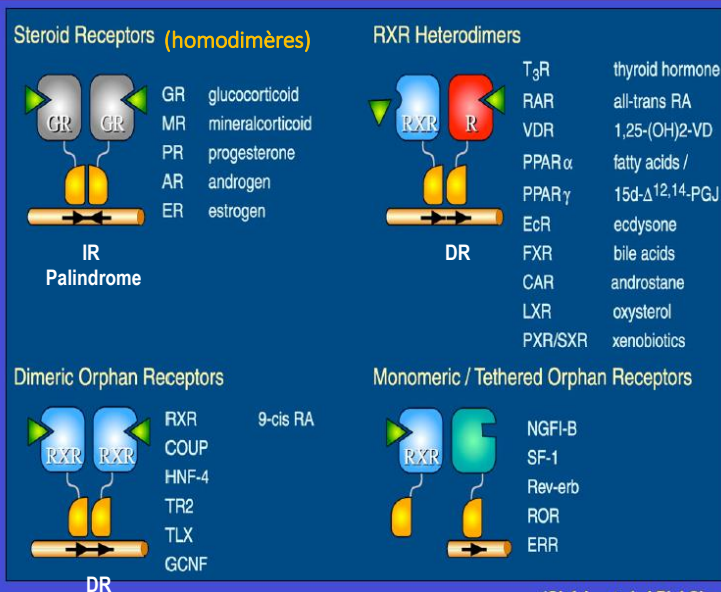


161

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

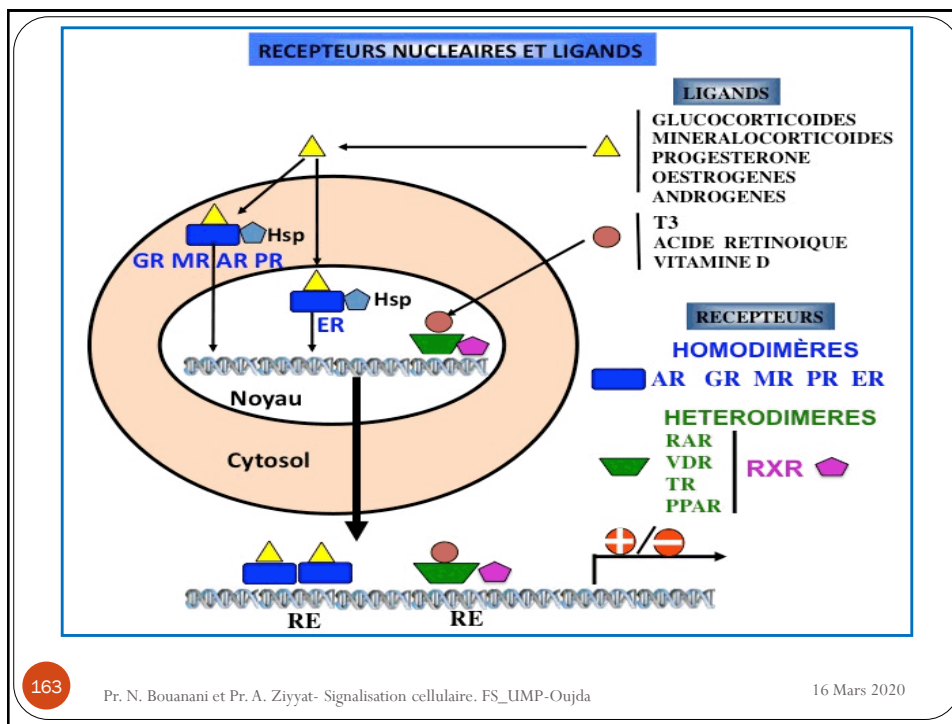
16 Mars 2020

Classification des récepteurs nucléaires



162

(Olefsky et al, J Biol Chem, 2001)



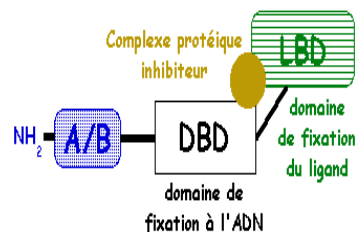
Mécanisme d'action des hormones à RN

Pénétration des hormones dans les cellules:

- Les stéroïdes, les hormones thyroïdiennes ainsi que la vitamine D3 pénètrent dans les cellules par diffusion passive ou facilitée.
- Dans les cellules cibles, ces ligands s'accumulent dans le noyau où ils seront reconnus par des récepteurs spécifiques.
- Dans certains tissus cibles, l'hormone est transformée en un composé plus actif, ce qui a comme conséquence une amplification du message :
 - la testostérone est métabolisée en dihydrotestostérone
 - la thyroxine (T_4) est métabolisée en triiodothyronine (T_3)

Mode d'activation des récepteurs nucléaires

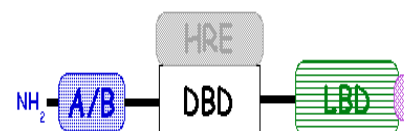
Absence de ligand : Conformation inactive du récepteur (**domaine DBD bloquée** par un complexe protéique inhibiteur).



Fixation du ligand sur **LBD** : changement de conformation et complexe inhibiteur relargué

fixation du ligand

Le domaine DBD libre : se fixe sur la séquence d'ADN spécifique **HRE** et **activation de la transcription** des gènes.



E. Jaspard (2009)

165

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Mode d'activation des récepteurs des hormones stéroïdes

- À l'état inactif (absence d'hormone), les R des hormones stéroïdes sont sous forme de complexes oligomériques associés à des protéines chaperonnes :
 - Protéines de choc thermique "heat shock protein" Hsp 90, Hsp 70
 - la cyclophilin-40
 - la protéine p23 ou la protéine p60.
- Aucune liaison de haute affinité à des sites spécifiques d'ADN n'est possible dans cet état
- Le rôle de Hsp90 et des autres protéines chaperonnes serait de maintenir le récepteur dans une conformation adéquate lui permettant de répondre rapidement à un signal hormonal.

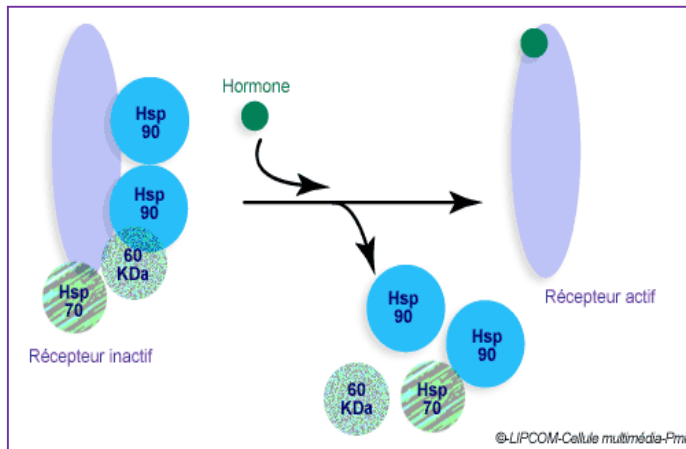
166

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Défixation des "Heat shock proteins" (Hsp)

La liaison de l'hormone au récepteur entraîne la dissociation de ce complexe et permet l'activation du récepteur et sa liaison à l'ADN



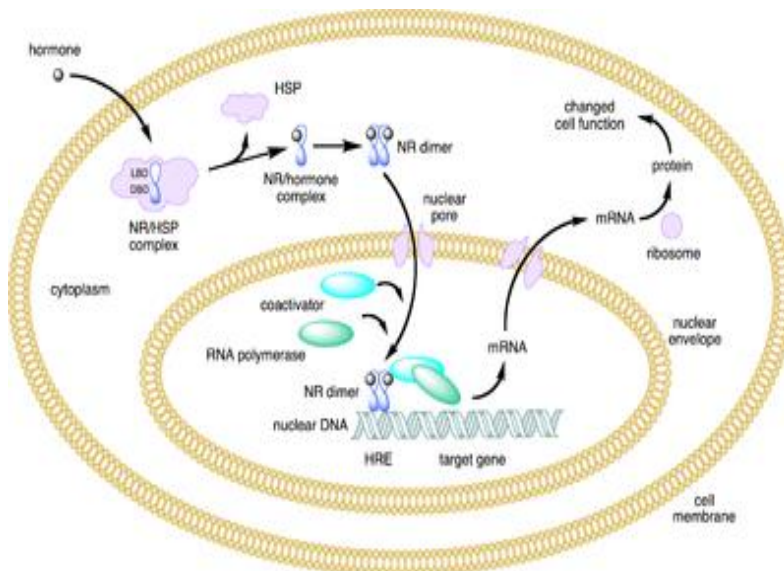
Pratt WB and Toft DO, 1997, *Endocrine Rev*, 18: 306-360

167

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Récepteurs Nucléaires : Mécanisme d'action



168

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

La dissociation du complexe protéique Hsp (**Défixation Hsp**) rend possible l'interaction entre le domaine **DBD** (de liaison de l'ADN) du RN et les éléments de réponse de l'ADN (**HRE**) de la cellule cible .

La liaison à l'hormone stabilise le récepteur sous une forme active nécessaire à la transduction du signal.

Des modifications structurales (**Transconformation**) permettent l'activation du récepteur, sa **dimérisation** et sa **fixation** à des séquences spécifiques d'ADN (**HRE**).

169

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

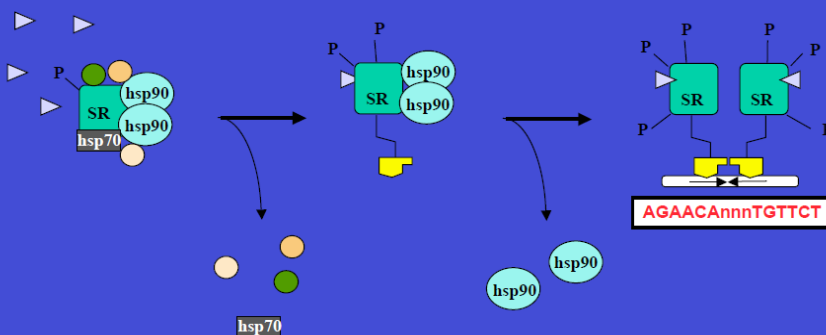
16 Mars 2020

Activation des récepteurs stéroïdiens et Phosphorylation

1-Phosphorylation
Basale

2-Phosphorylation
Ligand-dépendant

3-Phosphorylation
DNA-dépendant



Phosphorylation: modification des propriétés fonctionnelles des récepteurs
Dialogue avec d'autres voies de signalisation

170

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

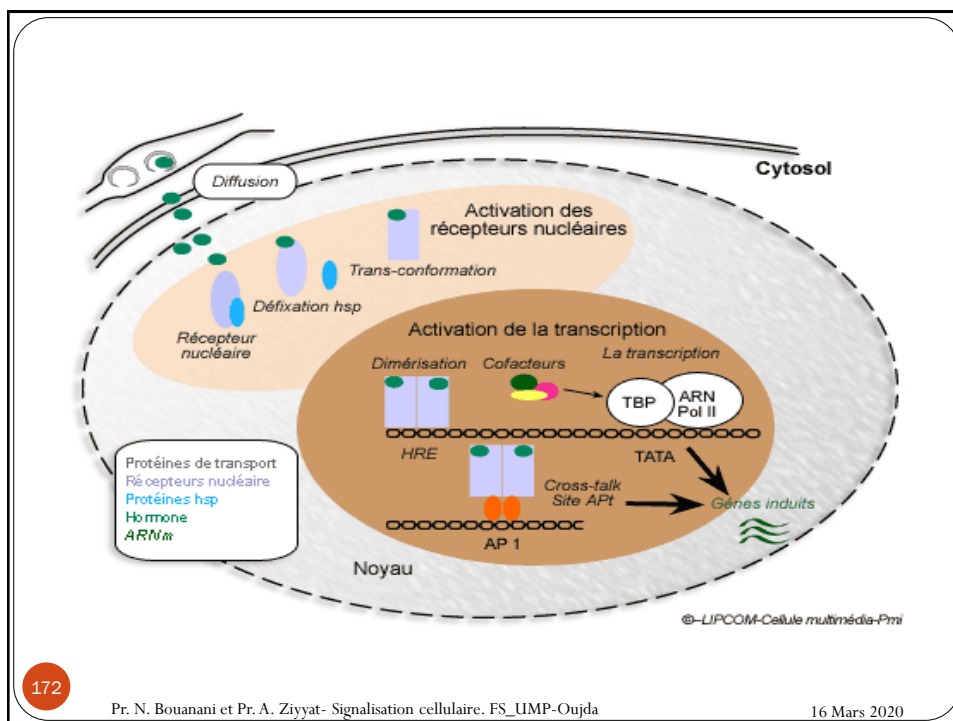
16 Mars 2020

- Le récepteur dimérisé interagit avec le complexe d'initiation de la transcription soit directement, soit par l'intermédiaire de **Cofacteurs** permettant **l'activation de la transcription**.
- Les RN sont également capables de se lier à d'autres facteurs de transcription tels que ceux de la famille AP1 (**Cross-talk : site AP1**).
- Les gènes induits sont à l'origine de la réponse cellulaire induite par le ligand.

171

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020



172

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Transconformation

- **La transconformation** : modifications structurales du RN aboutissant à son activation en tant que facteur **transcriptionnel**.
- Deux régions du récepteur sont particulièrement importantes pour ce processus : la région **AF1** située en N-terminal et la région **AF-2** située en C-terminal.
 - Ces 2 régions peuvent fonctionner indépendamment l'une de l'autre mais l'interaction entre les 2 domaines est indispensable à une activité transcriptionnelle maximale des RN.

173

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Transconformation

- **AF1** : Activation dépendante ou indépendante du ligand.
 - L'activation du domaine **AF1** peut se faire notamment par phosphorylation, et ce indépendamment de la liaison du récepteur au ligand.
 - Exemple : domaine **AF1** du R aux estrogènes **phosphorylé** par des kinases de la famille des MAP kinases, elles-mêmes activées par des facteurs de croissance tels que l'EGF. Il existe donc des interconnexions entre la voie de signalisation médiée par les RN et celle médiée par les facteurs de croissance.
- **AF2** : cette région située dans l'hélice **H12** du domaine **LBD** nécessite la liaison préalable du ligand pour être activée. Elle joue un rôle important dans l'activité transcriptionnelle du RN par sa capacité à interagir avec les **cofacteurs**.

174

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Modifications structurales du domaine de liaison au ligand (LBD) après fixation du ligand : récepteur aux estrogènes

Verts : hélices α

Jaunes : feuillets β

Domaine LBD En absence du Ligand **En présence du Ligand (E2)**

D'après Brzozowski AM et al. Nature 389: 753-756, 1997

Les hélices α **H3** et **H12** : très importantes pour l'activation du domaine **AF2**
 Après liaison du ligand au niveau d'une poche hydrophobe, le domaine LBD subit des modifications structurales : L'hélice **H12** change de position pour former un **covercle** fermant cette poche. Ceci entraîne la mise en relief de régions particulières de l'**hélice 12** (ronds bleus) permettant l'interaction de **H12** avec les **cofacteurs** nécessaires à l'activation de la **transcription**.

175
Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda
16 Mars 2020

Structure tridimensionnelle du domaine de liaison à l'hormone

Domaine de liaison de l'hormone en l'absence de ligand

Domaine de liaison de l'hormone en présence d'un agoniste

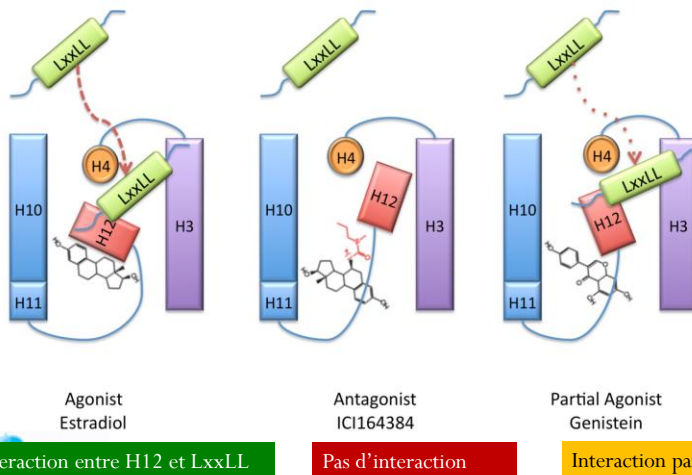
Domaine de liaison de l'hormone en présence d'un antagoniste

Création d'une interphase de Liaison aux cofacteurs

176
Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

La fixation du ligand sur le RN induit un changement conformationnel de la protéine

Certains antagonistes agissent en empêchant un positionnement correct de l'hélice H12, gênant ainsi l'accès des cofacteurs.



177

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Interaction des récepteurs nucléaires avec la chromatine.

- Eucaryotes : ADN localisé dans le noyau sous forme d'un complexe nucléoprotéique à des niveaux d'organisation, appelé **chromatine**.
- L'accessibilité des séquences régulatrices des gènes cibles aux RN peut être modulée par la **structure chromatinienne**, et notamment par la présence des nucléosomes.
- L'interaction du complexe hormone-récepteur à des HRE accessibles pourrait modifier la structure chromatinienne par un déplacement des nucléosomes.

178

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Interaction des récepteurs nucléaires avec la chromatine.

- Cette modification rend possible l'interaction de facteurs de transcription, ubiquitaires ou spécifiques de tissus, avec l'ADN.
- Existence de cofacteurs capables de décondenser la chromatine :
 - soit en la déstabilisant (activité ATPase ADN dépendantes)
 - soit en modifiant les histones et la structure des nucléosomes (activité histone acétylases).

179

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Remarques :

- Les gènes hormonorégulés sont présents dans toutes les cellules de l'organisme mais ne s'expriment que dans certaines d'entre elles car **l'existence de récepteur est la première condition à une réponse hormonale.**
- Une hormone donnée pourra induire **l'expression de gènes cibles différents dans des cellules cibles différentes** bien que possédant les mêmes récepteurs : les structures régulatrices des gènes régulés par une même hormone sont accessibles au complexe hormone-récepteur activé dans certaines cellules cibles mais sont inaccessibles dans d'autres cellules cibles.

180

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

TR : Récepteurs des hormones thyroïdiennes

RN classe 2

- Deux gènes (chromosomes 17 et 3) codent pour trois isoformes de récepteurs : TR α 1, TR β 1 et TR β 2
- Les isoformes TR α 1, TR β 1 sont exprimées dans presque tous les tissus (expression ubiquitaire) mais leur niveau d'expression varie selon le tissu et le stade de développement.
- L'isoforme TR β 2 est spécifiquement exprimée dans le cerveau (hypothalamus et hypophyse), la rétine et l'oreille interne

181

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

TR : Récepteurs des hormones thyroïdiennes

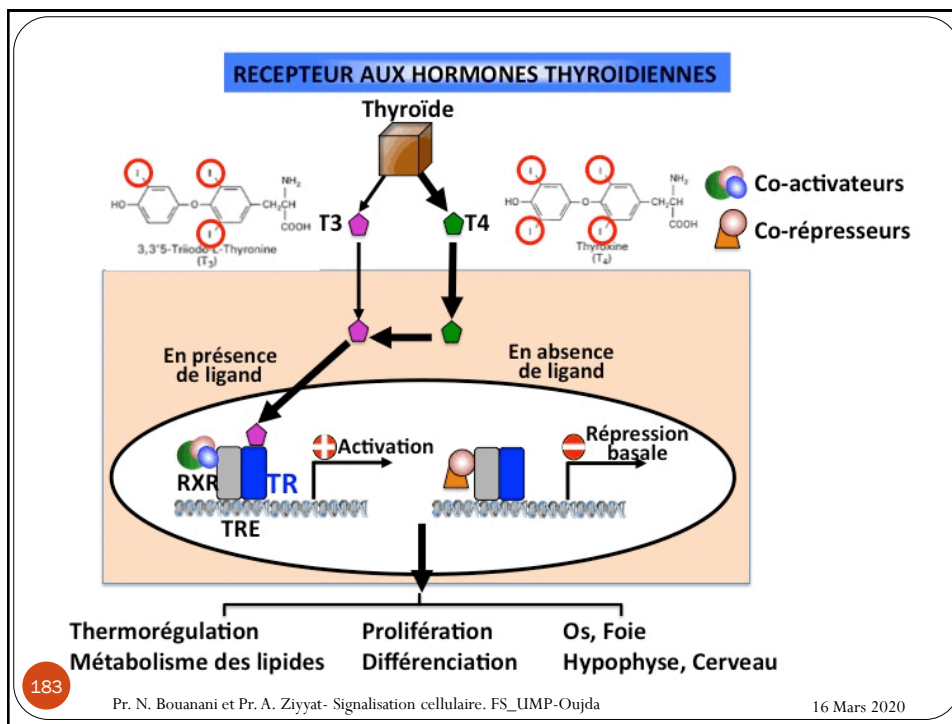
RN classe 2

- Les TR forment des hétérodimères avec le récepteur RXR
- les TRs sont localisés dans le noyau, même en l'absence de T3
- Les TR régulent la transcription des gènes en absence et en présence du ligand :
 - les TRs vides activent les gènes régulés négativement (par exemple, ceux codant pour les sous-unités alpha et beta de la TSH ou pour la TRH)
 - tandis que la liaison de la T3 au récepteur inhibe l'expression de ces gènes.

182

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020



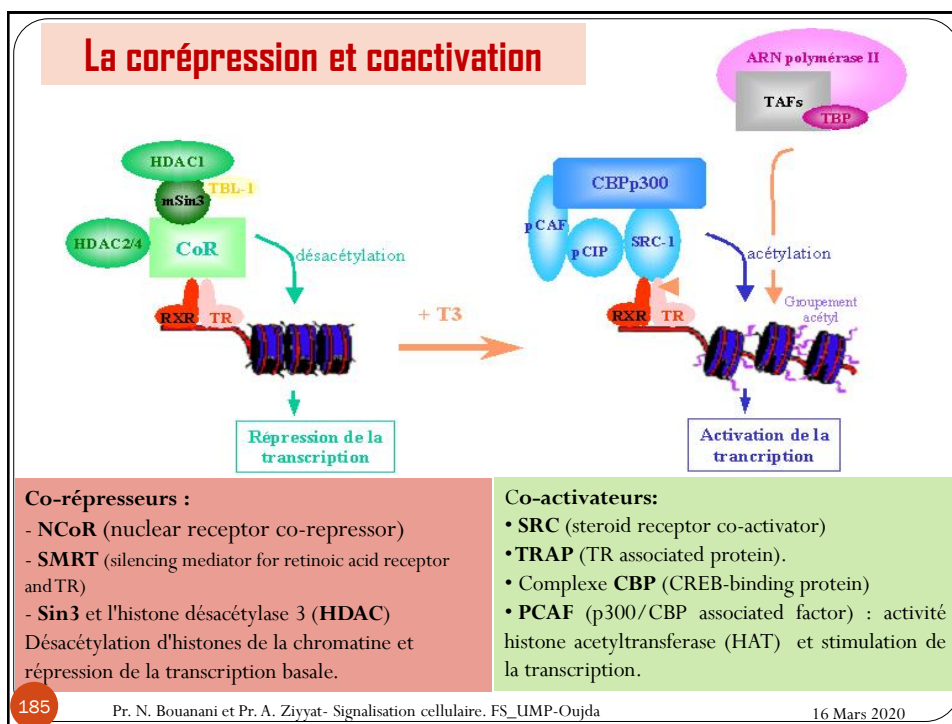
Les protéines corégulatrices des TRs TR

- Les protéines corégulatrices des TRs appartiennent à deux catégories : corépresseurs et coactivateurs :
- L'acétylation des résidus lysine terminaux des histones par les histone acétyl-transférase (HATs) fragilise les interactions entre les noyaux histones au sein du nucléosome et l'ADN ; ainsi, la matrice ADN devient plus accessible à la polymérase II et aux autres protéines de transcription, améliorant l'efficacité du processus transcriptionnel.
- La déacétylation des histones par les histone acétyl-déacétylase (HDACs) rend la chromatine plus compacte, limitant ainsi l'accès des facteurs de transcription à la matrice ADN, avec pour conséquence une répression de la transcription.

184

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020



Thyroïde et hormones thyroïdiennes

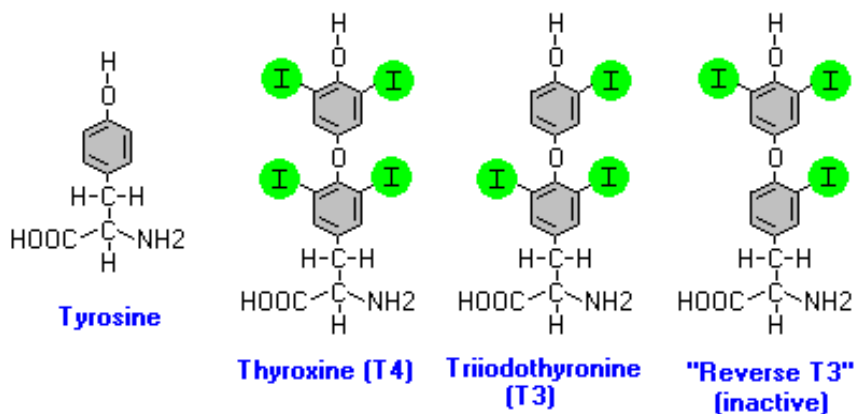
* **La glande thyroïde** : La thyroïde sécrète la **Thyroxine T4** et la **tri-iodotyronine T3** (40 fois moins concentrée dans le sang que la **T4**)

* Les **T4** et **T3** sont les ligands naturels des TR :

- Dans la cellule, la **T4** est convertie en **T3** par une désiodinase
- **T3** est la principale hormone à exercer son effet car son affinité pour le TR est 10 fois supérieure à celle de la **T4**.

186 Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda 16 Mars 2020

Structure des hormones thyroïdiennes



187

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

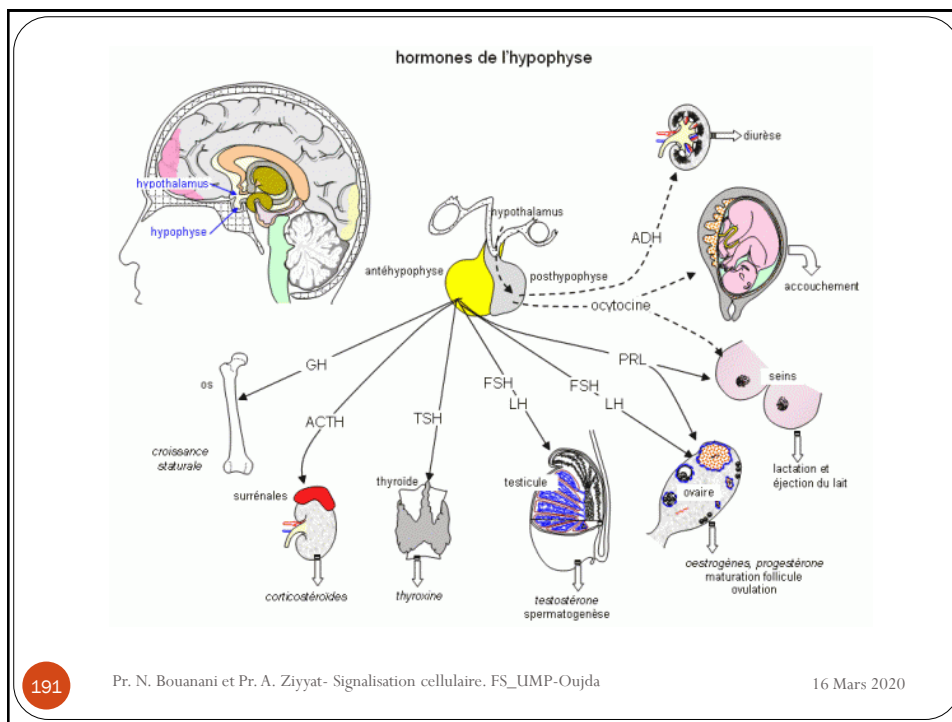
* **La glande thyroïde** est régie par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien : La TRH (Thyrotropin-releasing hormone) libérée par l'hypothalamus active la synthèse de la TSH (Thyroid-stimulating hormone) par l'hypophyse qui à son tour stimule la production et la libération des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde .

- les HT exercent un effet feed-back négatif sur TRH et TSH

188

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020



Rôle des hormones thyroïdiennes

Action génomique des hormones thyroïdiennes

Répertoire extrêmement large de gènes régulés par les hormones thyroïdiennes : rôle vital dans le fonctionnement cellulaire.

- Stimulent la synthèse d'enzymes, par exemple la Na/K-ATPase, la carbamyl-phosphate-synthase et des protéines intervenant dans le transport des acides aminés et des glucides.

Leur rôle est essentiel dans:

- le métabolisme des macronutriments (lipides)
- l'homéostasie énergétique (effet thermogénique = thermorégulation)
- la régulation de certaines fonctions dans certains tissus (os, cœur, cerveau, .
- prolifération et différenciation cellulaire

192

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Effets des hormones thyroïdiennes sur certains tissus

* **Os** : rôle critique dans la croissance et le développement de l'os. L'enfant hypothyroïdien est de petite taille (conséquence d'un défaut de croissance)

* **Cœur** :

- diminuent la résistance vasculaire périphérique et augmentent le volume sanguin
- Effets inotropes et chronotropes positifs : augmentent le débit cardiaque.
- Les patients hyperthyroïdiens ont un débit cardiaque élevé et c'est la situation inverse qui prévaut chez l'hypothyroïdien.

* **Tissu adipeux** : Rôle dans le développement et la fonction du tissu adipeux brun et blanc (différenciation d'adipocytes à partir de préadipocytes du tissu adipeux blanc)

193

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

* **Foie** : stimulation de la transcription des enzymes de la lipogenèse et lipolyse; rôle dans les processus oxydatifs.

* **Hypophyse** :

- Les HT régulent la synthèse et la sécrétion de plusieurs hormones hypophysaires.
- L'hypothyroïdisme du jeune rat conduit à une absence de GH (growth hormone ou hormone de croissance).
- Régulent négativement la transcription de la TSH (Thyreo-Stimulating Hormone/thyrotropin) qui stimule la sécrétion des hormones thyroïdiennes (feedback négatif de la régulation de leur sécrétion; récepteurs TR β 2 et TR β 1).

194

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

* Cerveau :

- Effet majeur dans le développement du cerveau *in utero* et pendant la période néonatale.
- L'hypothyroïdisme néonatal d'origine génétique, ou dû à des déficiences en iode, cause un retard mental et des déficits neurologiques.
- Chez le rat nouveau-né, l'hypothyroïdisme entraîne une diminution de la croissance axonale et de l'arborisation dendritique, dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le cervelet (les cellules de Purkinje).
- Chez l'enfant hypothyroïdien, on peut prévenir les déficits intellectuels par administration d'HT juste après la naissance.

195

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Action non-génomique des hormones thyroïdiennes

- Les actions sont initiées à plusieurs niveaux, tels que la **membrane plasmique**, le **cytosol** et la **mitochondrie**.
- La réponse est rapide (quelques minutes) et n'est pas affectée par des inhibiteurs de la transcription et de la synthèse protéique.
- modulations de la pompe calcium ($\text{Ca}^{++}/\text{ATPase}$) de la membrane plasmique et de l'antiport Na^+/H^+
- activation de la PKA, PKC et ERK (Extracellular signal-regulated kinase ou MAP Kinase)
- régulation du métabolisme des phospholipides par les Phospholipases C et D

196

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

Défauts génétiques des RN TR des hormones thyroïdiennes : Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes

- Le syndrome RTH : maladie endocrinienne relativement rare caractérisé par :
 - un goitre
 - un taux élevé d'hormones thyroïdiennes libres circulantes
 - un taux relativement élevé de TSH.
 - une hyposensibilité de l'hypothalamus et l'hypophyse aux effets du taux élevé des hormones thyroïdiennes circulantes
- Mutations du gène $c\text{-}erbA\ \beta$ du R des hormones thyroïdiennes (**TR**) localisé sur le chromosome 3.
- Deux formes : Résistance généralisée (GRTH) et hypophysaire (PRTH) aux hormones thyroïdiennes

197

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Autres défauts génétiques des RN impliqués en pathologie

Syndrome de féminisation testiculaire ou syndrome d'insensibilité aux androgènes

- la plus spectaculaire des maladies génétiques liées à l'anomalie d'un RN
- Patients génétiquement mâles (caryotype XY) mais aspect féminin (après la puberté : absence de règles et de pilosité) : la masculinisation du sinus urogénital est sous la dépendance des hormones mâles qui ne peuvent agir qu'en présence d'un R fonctionnellement intact

198

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020

Défauts génétiques des RN impliqués en pathologie

Syndrome de féminisation testiculaire ou syndrome d'insensibilité aux androgènes (suite)

- Taux plasmatiques de testostérone élevées et testicules palpables dans les canaux inguinaux ou intra-abdominaux.
- Altérations du gène codant pour R des androgènes (**AR**) :
 - délétions importantes ou mutations ponctuelles affectant le domaine **LBD** (empêche la testostérone de se lier au **AR**).
 - Autres anomalies du domaine **DBD** et des domaines **AF1** et **AF2**

199

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020

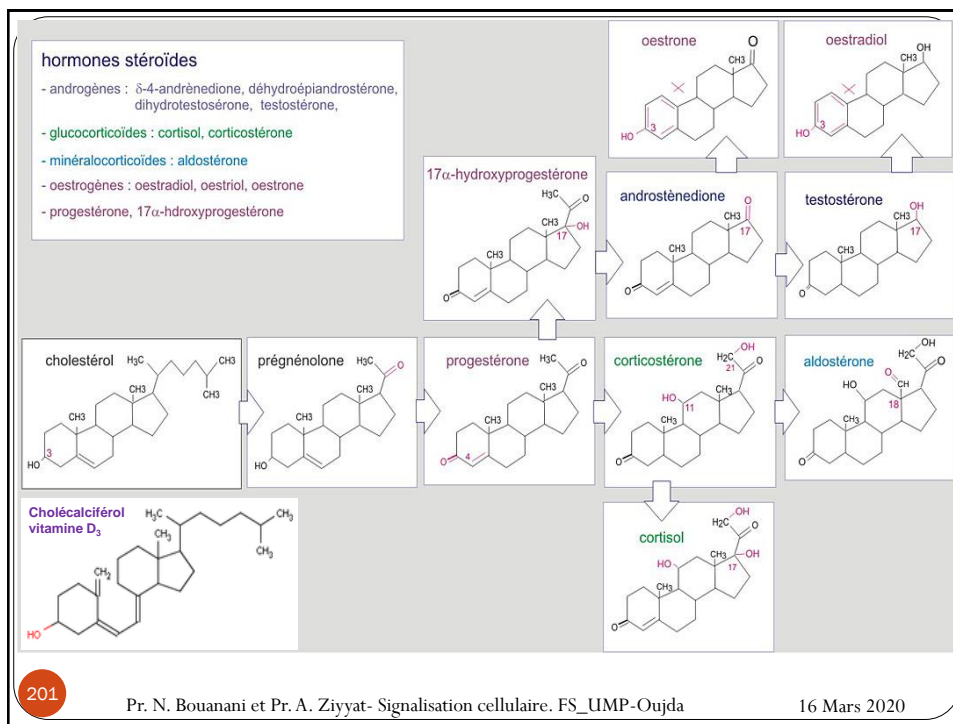
Autres Défauts génétiques des RN impliqués en pathologie (suite)

- **Rachitismes vitamino-résistants :**
 - signes de rachitisme avec des taux normaux de vitamine D
 - ne répond pas à l'administration de vitamine D
 - anomalies du récepteur de la vitamine D3 (**VDR**).
- **Syndromes de perte de sel avec hyperkaliémie** chez des nouveau-nés :
 - Concentrations élevées d'aldostérone
 - Anomalies génétiques du R des minéralocorticoïdes (**MR**) fortement suspectées mais non confirmées jusqu'à présent.
- Aucun syndrome de résistance aux **estrogènes** ou aux progestatifs n'a été décrit jusqu'à maintenant.

200

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UIMP-Oujda

16 Mars 2020



Références bibliographiques

- CHANDRAV et al. Multi-Domain Integration in the Structure of the HNF4 α Nuclear Receptor Complex. *Nature*. 2013 Mar 21; 495(7441): 394–398
- CHIN WW. « Nuclear Thyroid Hormone Receptors », in M. G. Parker dir., *Nuclear Hormone Receptors*, Academic, Londres, 1991
- Cours de biologie cellulaire - Régulation hormonale
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/bio-cell/biocell_cours1.htm
- DECOURT J et al. Universalis, Jacques Young, « Hormones », *Encyclopædia Universalis* [En Ligne], Consulté Le 4 Mai 2015. URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/hormones/>
- Gronemeyer H. « Control of transcription activation by steroid hormone receptors », in *Faseb Journal*, n°6, 1992
- Hormones thyroïdiennes T4 et T3
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Hormones_TRH_TSHa3.php
- LOMBES M. Cours Récepteurs Nucléaires et Signalisation. UE Signalisation M1. Université Paris V-Paris VII. Biologie Cellulaire, Physiologie et Pathologie. 2004
- MALTAISA. La superfamille des récepteurs nucléaires. Collection Mémoires et thèses électroniques. Université Laval 2006
- MOUZAT K et Jean-Marc A. LOBACCARO. Mécanisme d'action des Récepteurs Nucléaires « adoptés » : comment les lipides alimentaires modulent-ils la transcription des gènes ?. *Revue Algérie des Sciences Biologiques*. 2014. <http://revuedz.50webs.com/Biologieanimale.htm>
- Récepteurs nucléaires. <http://www.fachio.com>
- VANDEN HEUVEL JP, INDIGO Biosciences Inc., State College PA. Nuclear Hormone Receptors: A Brief Overview . Nuclear Receptor Resource

202

Pr. N. Bouanani et Pr. A. Ziyat- Signalisation cellulaire. FS_UMP-Oujda

16 Mars 2020