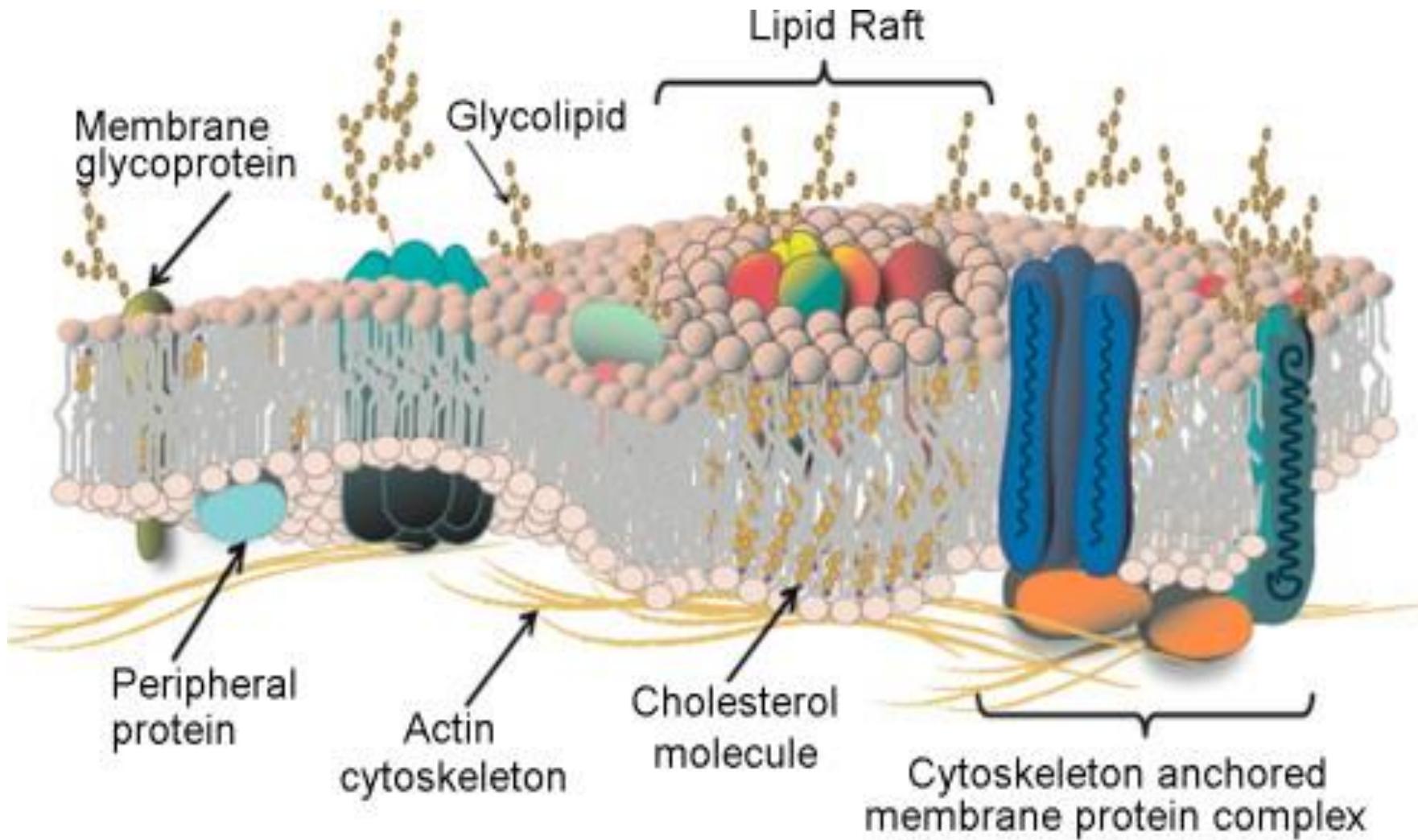


Chapitre 02: Biomembranes



Objectifs de chapitre

- La description de la structure de la membrane plasmique
- L'isolement de la membrane
- Détermination de différents fonctions

a. Composition des membranes: isolement, composition

La membrane plasmique (**plasmalemme**) c'est la membrane qui constitue autour de la cellule une enveloppe, mince et continue, séparant le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire.

Les cellules sont piéger dans une **membrane lipidique imperméable** à la plupart des molécules hydrosolubles.

Les membranes comportent cependant **des protéines** qui permettent l'entrée et la sortie sélective de molécules ainsi que l'échange d'information entre la cellule et le milieu qui l'entoure.

➤ Fonctions des membranes biologiques:

- Compartimenter et maintenir l'intégrité de la cellule
- Contrôler les mouvements cellulaire
- Déterminer et reconnaître les signaux extérieurs
- Servir de lieu pour des fonctions spécifiques.

a.1. Isolement des fractions de « membrane plasmique »

L'isolement des membranes plasmiques permet de:

- Etudier la composition chimique
- Concevoir l'architecture moléculaire.

L'isolement de membranes plasmique pures se fait facilement en utilisant les hématies (globules rouges ou érythrocytes). Ce type cellulaire est favorable pour éviter tout types de contamination par autre compartiment cellulaire.

✓ Technique d'isolement de membranes plasmiques d'hématies

Les hématies sont constituées que d'hémoglobine entourée d'une membrane plasmique (dépourvues de noyau et d'organites cytoplasmiques) qui favoriser la pureté de la séparation membranaire. Il suffit de provoquer une hémolyse par choc osmotique puis après **centrifugation** les membranes plasmiques ou « fantômes d'hématies » sont retenues à partir du culot.

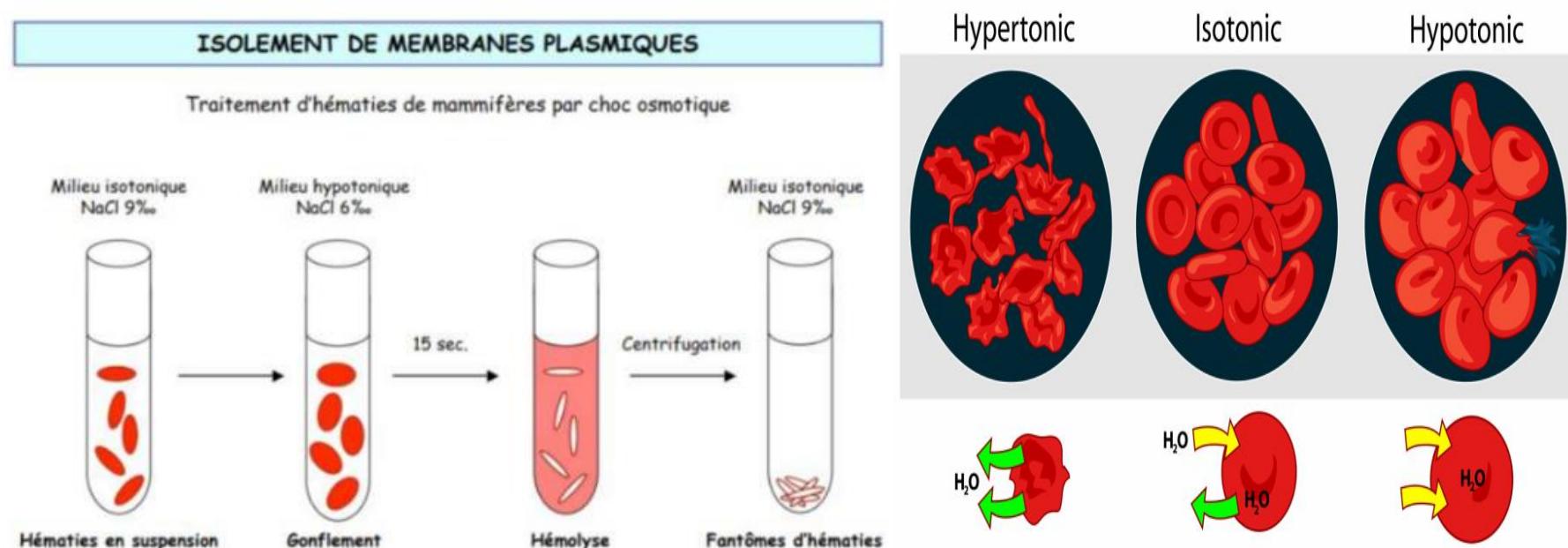


Fig 01: isolement de fantôme, culot de membranes plasmiques, à partir d'hématies de mammifère.

❖ Méthode d'isolation:

1. Les hématies sont séparées du sérum par centrifugation pour éviter une contamination par les protéines du sérum.
2. Elles sont récupérées dans un milieu physiologique le plus isotonique possible par rapport au sérum (NaCl à 0.9%).
3. Un choc osmotique est provoqué pour l'hémolyse des hématies et les placer dans une solution hypotonique pour faire gonfler et éclater ces cellules.
4. Centrifugation des hématies lysées et récupération des membranes plasmiques à partir du culot.

La constitution chimique des membranes plasmiques peut être effectuer.

a.2 Composition chimique de la membrane plasmique

L'analyse chimique de la membrane des globules rouges a permis d'établir un modèle unitaire dans lequel la membrane plasmique est constituée en moyenne de 40% de lipides et 60% de protéines, dont beaucoup sont de glycoprotéines et des glycolipides.

Les lipides constituent l'élément architectural de la membrane et on peut confirmer ça par le traitement de la membrane par des détergents ou des lipases: dans les deux cas la membrane s'effondre totalement.

Tous les lipides sont **amphipathiques**; (régions hydrophiles et hydrophobes).

❖ Les composants de la membrane plasmique

1. *Les lipides membranaires*

Il existe trois types principaux de lipides membranaires:

•Les phospholipides

- ✓ Les membranes enveloppant toute cellule sont constituées de deux couches de phospholipides d'une épaisseur d'à peine 5 à 10nm.
- ✓ Ils comportent une tête phosphorylée hydrophile et une queue formé de deux chaînes aliphatiques d'acides gras saturés ou non . (Fig.2)
- ✓ les autres composants sont encastrés dans la bicouche, qui fournit une matrice en constituant une barrière à la perméabilité.

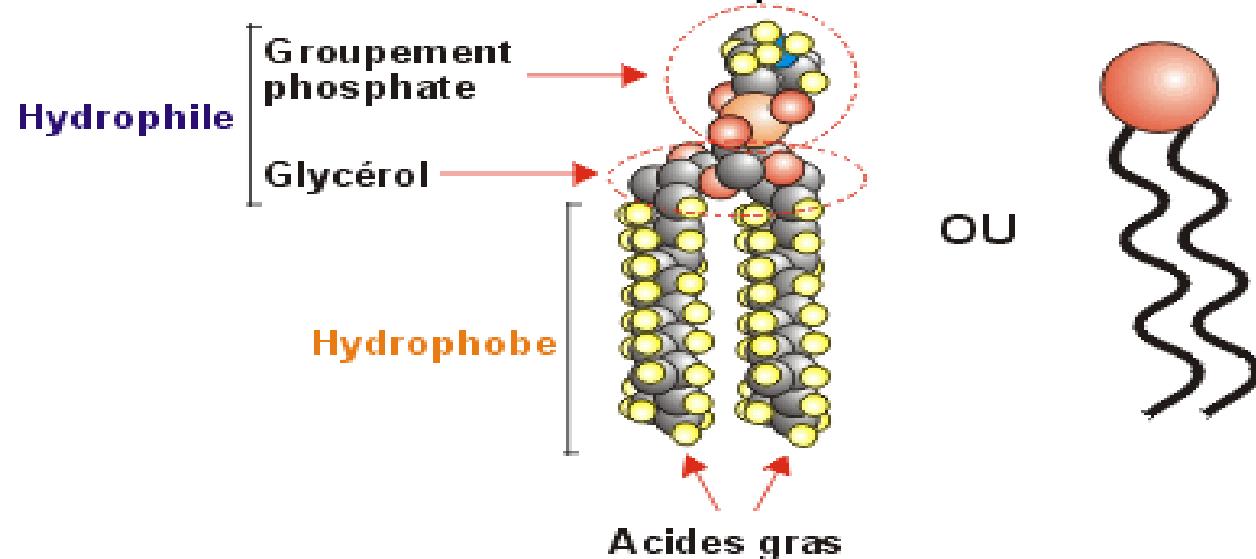


Fig 02:Représentation schématique d'un phospholipide à l'intérieur d'une bicouche lipidique.

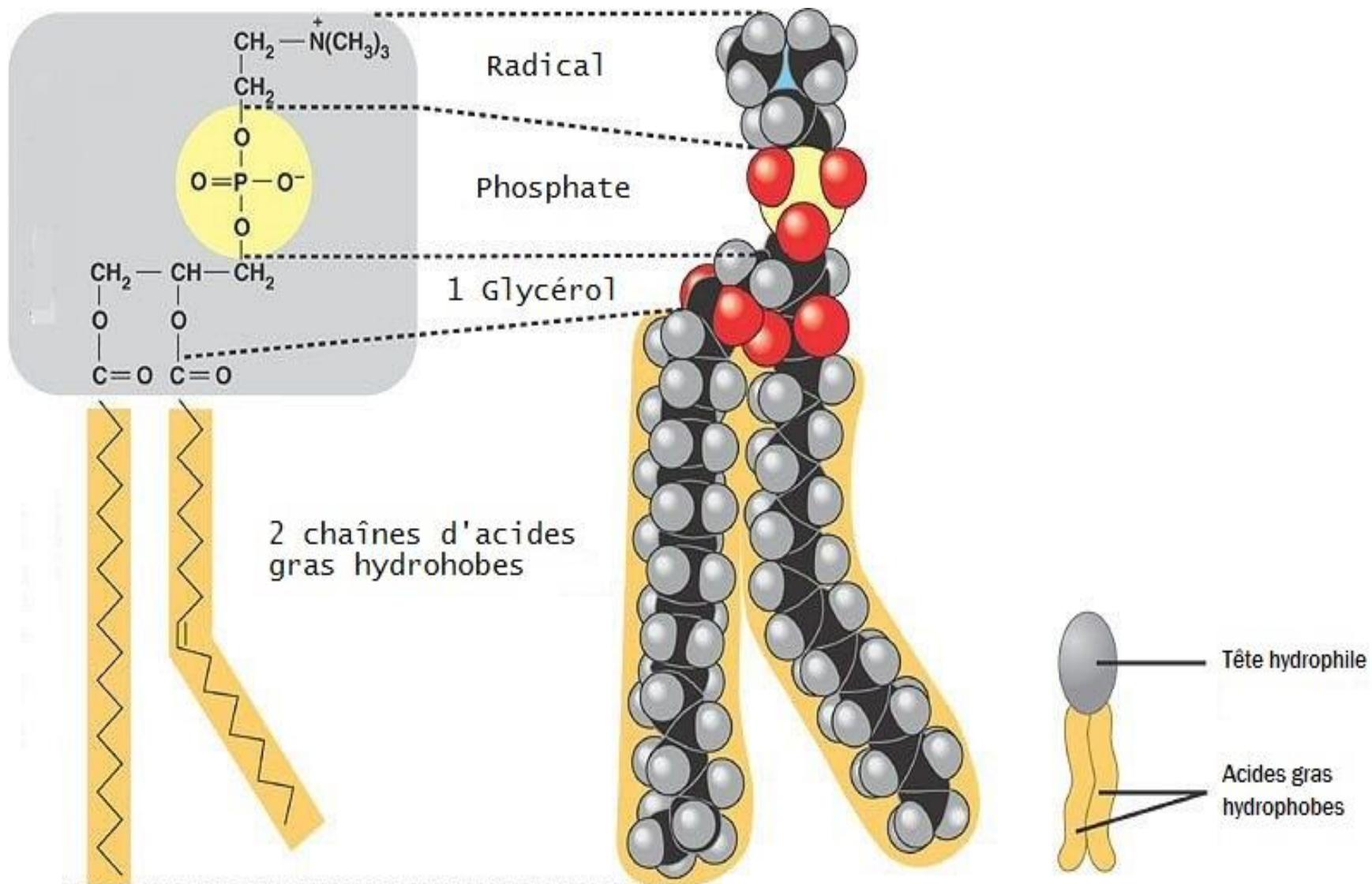


Fig 03:Différentes représentation de la structure des phospholipides

Les phospholipides sont composés d'un glycérol lié à deux acides gras et à un groupe phosphate. Le phosphate peut fixer une autre molécule par exemple la choline, chargée positivement, la phosphatidylcholine est fréquente dans les membranes.

- **Les cholestérol**

Les membranes des cellules animales contiennent également du cholestérol, un lipide de type stéroïde possédant un groupe hydroxyle (-OH), présent en beaucoup plus faible quantité dans les plantes.

Sa quantité a une influence sur la rigidité des membranes et leur stabilité mécanique; en comparaison avec les autres membranes biologique le cholestérol est particulièrement abondant dans la membrane plasmiques (30 % à 50 % des lipides) mais est absent chez la plupart des procaryotes.

- **Les glycolipides**

Lipides dont l'antenne oligosaccharidique est orientée vers le milieu extracellulaire.

2. *Les protéines membranaires*

Les protéines de la membrane plasmique sont nombreuses et très diversifiées selon le type de l'organite et la cellule.

Les membranes des organites plus riches en protéines(enzymes) en relation avec leurs fonctions.

Les protéines de la Mp possèdent un ou plusieurs domaines hydrophobes et de plusieurs domaine hydrophiles. Alors sont des protéines Amphiphiles (**Fig 04**).

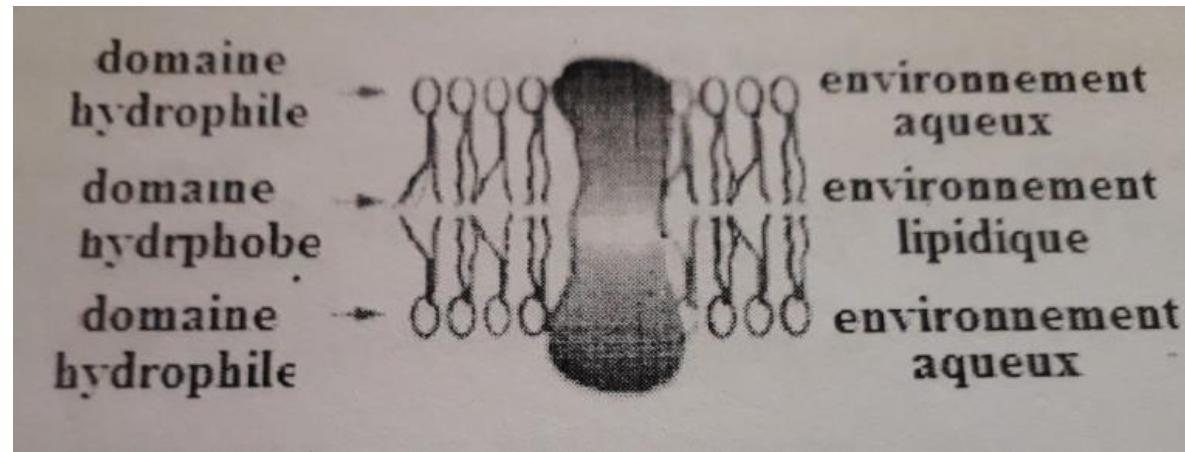


Fig 05: représentation schématique d'une protéine membranaire amphiphile

Ces protéines ont des fonctions variées:

- ✓ Peuvent être des enzymes
- ✓ Des transporteurs (pour ions par ex)
- ✓ Des perméases
- ✓ Des récepteurs pour les hormones
- ✓ Des antigènes (groupes sanguins)

□ Classes des protéines membranaires

On peut grouper les protéines membranaires en trois classes différentes:

1. Les protéines intrinsèques

De nombreuses protéines flottent dans la bicouche lipidique, elles possèdent donc des domaines sortant des faces extracellulaires et cytoplasmiques de la membrane. ses fonctions sont; **le transport** et la **communication** à travers la membrane, elles peuvent circuler au sein

de la bicouche, comme les phospholipides eux-mêmes.

2. *Les protéines périphériques*

Elles sont entièrement situées à l'extérieur de la bicouche lipidique, soit à la face cytoplasmique, soit à la face extracellulaire, mais qui sont associées à la membrane par des liaisons non covalentes.

3. *Les protéines ancrées aux lipides*

Situées à l'extérieur de la bicouche lipidique, soit à la face cytoplasmique, mais unies par covalence à une molécule de lipide située au sein de la bicouche.

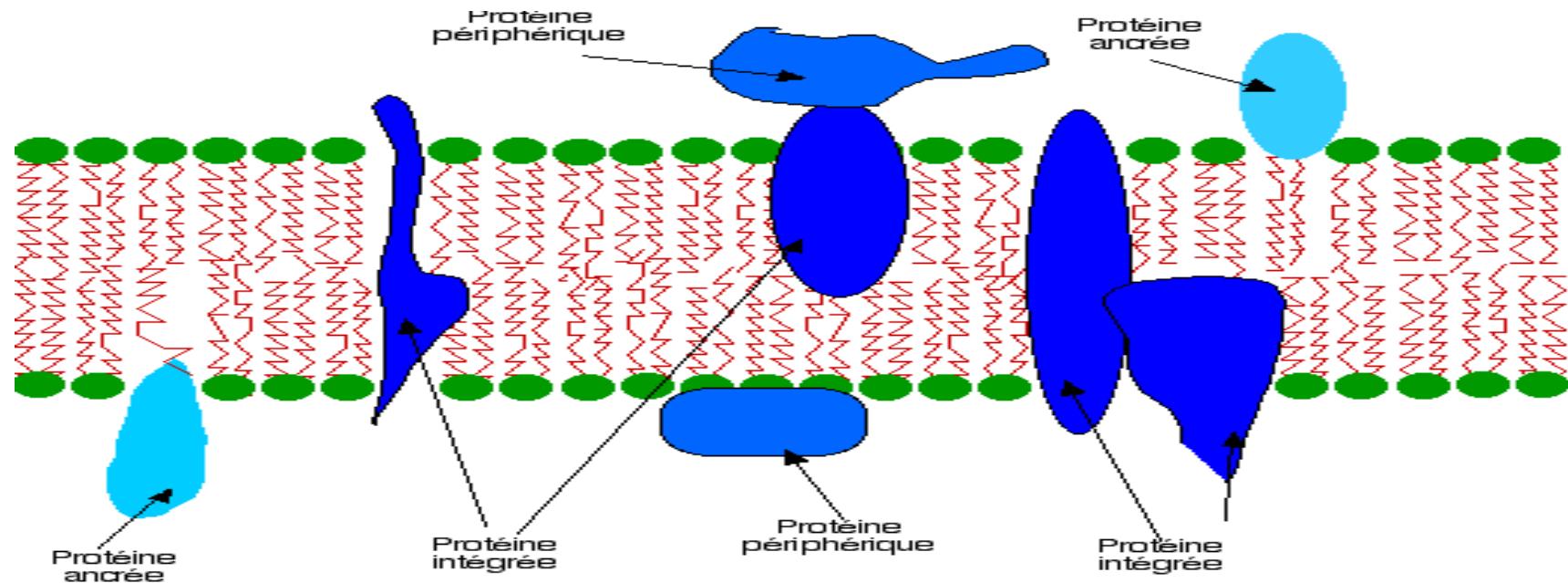


Fig 06: représentation schématique des différents protéines membranaire

Tableau 01: composition de la membrane plasmique et rôle des constituants

Composition moléculaire	Lipides 49,5 %		Protides 49,5 %	Glucides < 1 %
Rôles	Phospholipides	Cholestérol		
	<ul style="list-style-type: none"> - Structural - Protection de la cellule, confère la fluidité membranaire - Échanges des gaz (O_2 et CO_2) et des éléments lipophiles 	<ul style="list-style-type: none"> - Structural - Modifie la fluidité de la membrane 	<ul style="list-style-type: none"> - Protéines transmembranaires « canaux » : échanges entre les milieux extra et intracellulaires, peuvent être spécifiques - Récepteurs = transmission de message intracellulaire et modulation de l'activité cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Présents exclusivement sur la face extracellulaire, toujours associés à un phospholipide ou à une protéine - Responsables de la reconnaissance entre cellules (groupe sanguin sur les globules rouges)

b. Architecture des membranes

b.1 La bicouche lipidique

Toutes les biomembranes forment des **structures fermées**, séparant l'intérieur (la lumière), de l'extérieur ; elles ont une structure similaire de **bicouche**. Elles contrôlent le déplacement des molécules entre l'intérieur et l'extérieur d'une cellule, et entre l'intérieur et l'extérieur des organites des cellules eucaryotes.

L'étude par microscopie électronique de coupes membranaires fines marquées à l'aide de tétr oxyde d'osmium, qui se fixe fortement aux groupements polaires de tête des phospholipides, révèle la structure en **bicouche** (Fig. 07).

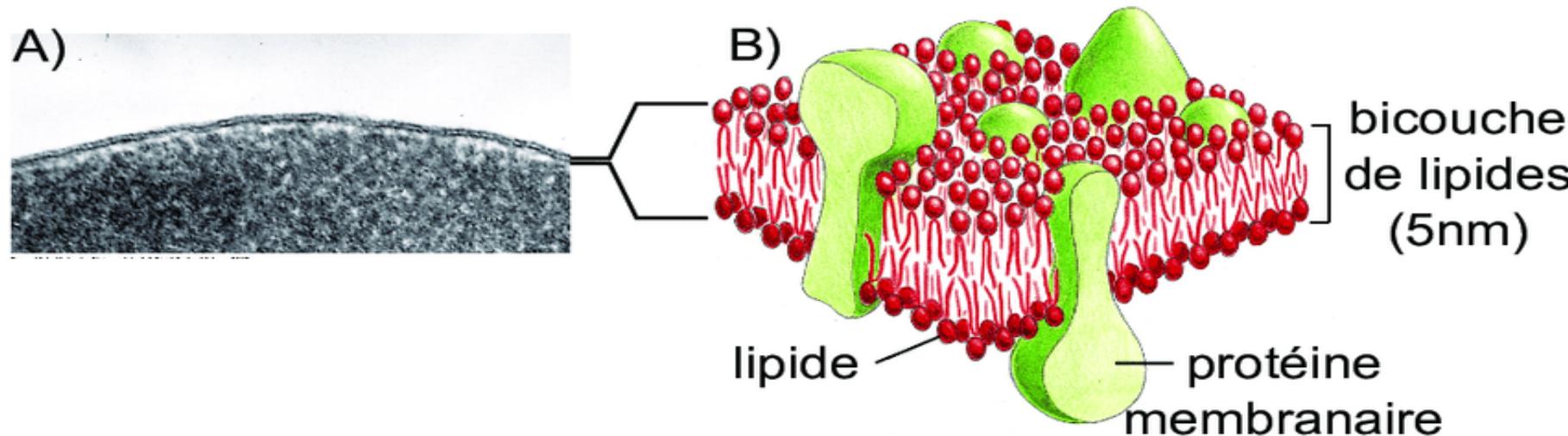


Fig. 07. La structure en bicouche des biomembranes.

La figure (A) correspond à une micrographie électronique d'une coupe fine d'une membrane d'érythrocyte marquée à l'aide de tétr oxyde d'osmium. L'aspect caractéristique indique la présence de deux couches polaires, qui correspondent à la structure en bicouche des membranes phospholipidiques.

La figure (B) Schéma en trois dimensions de la membrane cellulaire avec en rouge les lipides, dont la disposition queue à queue permet de former deux couches. En vert sont représentées des protéines membranaires.

● **Les caractéristiques de la bicouche lipidique :**

La bicouche lipidique possède deux propriétés importantes :

1) **barrière imperméable** : qui empêche la diffusion des solutés hydrosolubles (hydrophiles) à travers la membrane. Il est important de noter que cette fonction de barrière simple est modulée par la présence de protéines membranaires permettant le passage de molécules spécifiques à travers cette bicouche.

2) **La stabilité** : elle est capable de conserver son architecture grâce à des interactions hydrophobes et de van der Waals entre les chaînes lipidiques.

b. 2 Le modèle membranaire « *en mosaïque fluide* »

Le modèle en mosaïque fluide a été proposé en 1972 par Singer et Nicolson. Il repose sur différents types d'expériences dont le but était de localiser les protéines dans l'édifice membranaire.

(**Fig. 8**) fondés sur des approches très variées et complémentaires.

La figure (9) résume les principaux aspects de ce modèle membranaire. Les lipides sont organisés en une bicouche faite de phospholipides et de cholestérol, dans laquelle il existe plusieurs protéines (transmembranaire, périphériques, etc.).

LA MEMBRANE PLASMIQUE

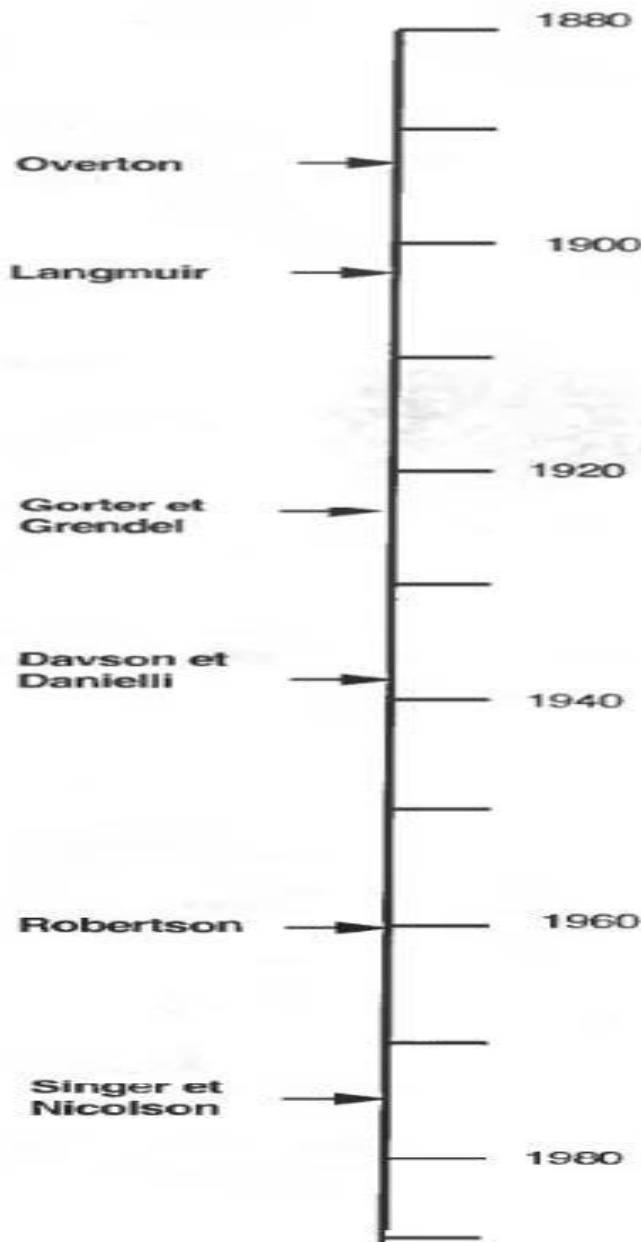
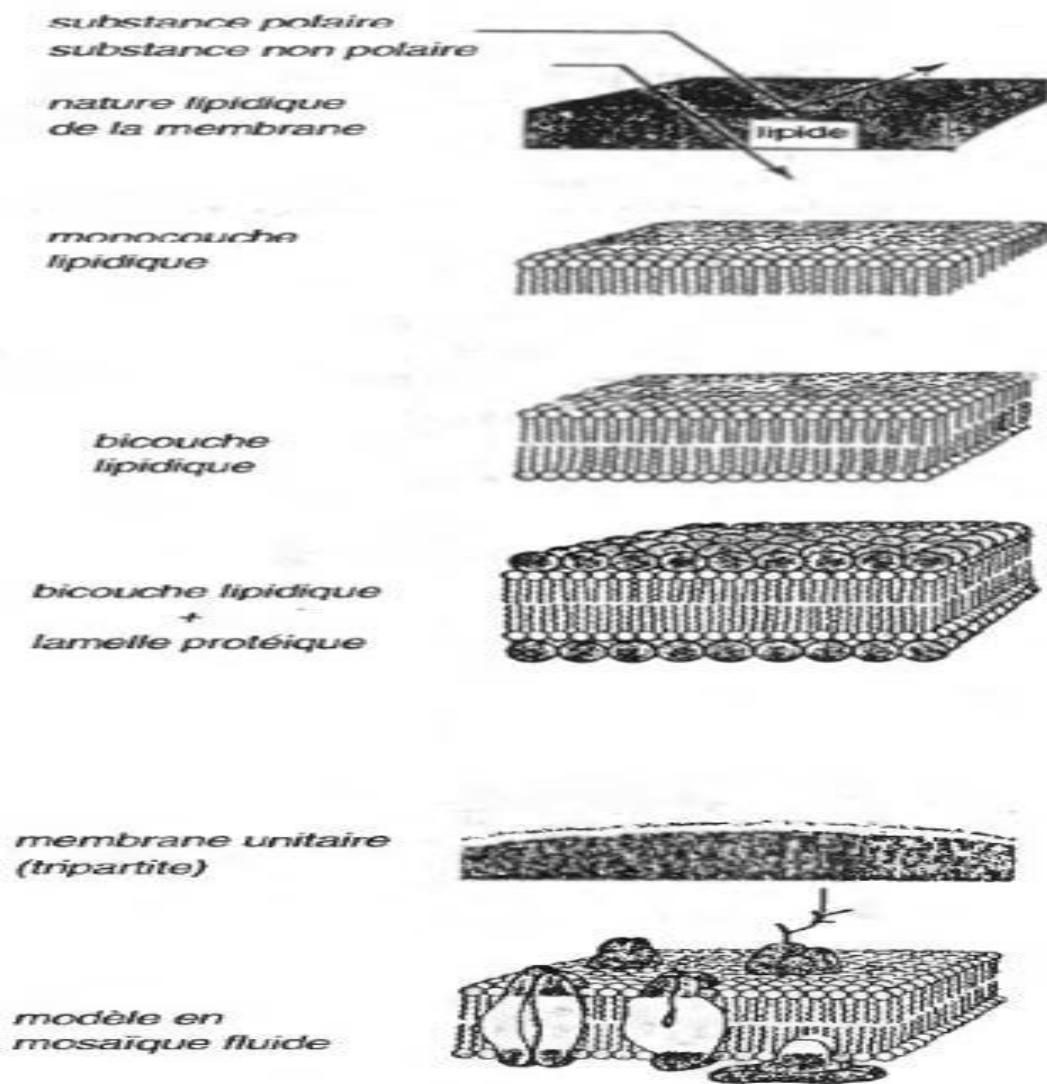


Fig. 8. Chronologie de la découverte des différents modèles de membranes. (D'après W.M. Becker. The word of the cell. 1986)

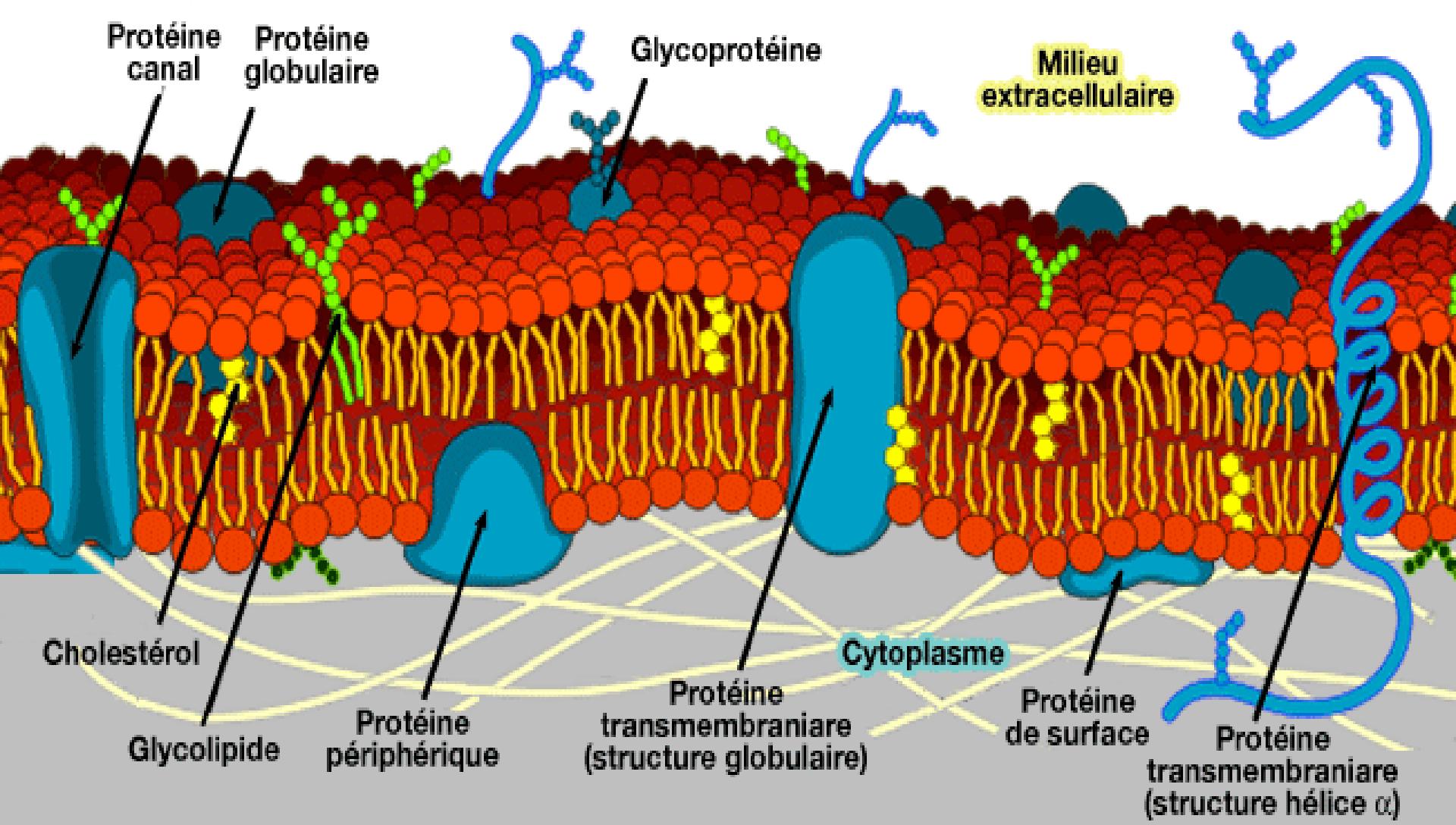


Fig. 9. Modèle de membrane plasmique en mosaïque fluide.

● **Les caractéristiques du modèle en mosaïque**

✓ **La membrane est mosaïque**

C'est une mosaïque car elle est constituée de la juxtaposition d'éléments différents : deux couches de lipides dans lesquelles s'insèrent des protéines globulaires.

✓ **La membrane est fluide**

Ce sont des structures quasi fluides dans lesquelles les lipides et les protéines intégrées sont capables de **mouvements de translation** à l'intérieur de la couche bilamellaire entière.

✓ **La membrane est asymétrique**

Elle est asymétrique car les deux couches lipidiques n'ont pas exactement la même composition. En ce qui concerne les protéines, l'asymétrie joue à la fois pour les protéines périphériques et les protéines intégrées. Les chaînes oligosaccharidiques ne se trouvent que sur la face extracellulaire de la membrane.

C. Les échanges membranaires : transport passif, transport actif, transport vésiculaire

Les membranes biologiques sont perméables à certaines molécules polaires. Elles laissent ainsi passer des ions, des oses, des acides aminés, des nucléotides. La membrane plasmique est donc une **barrière sélective**.

C.1 Le transport des ions et de petites molécules

On distingue deux types de transport : le transport **passif** qui ne nécessite pas d'énergie et le transport **actif** qui est nécessairement couplé à une consommation d'énergie (Fig.10).

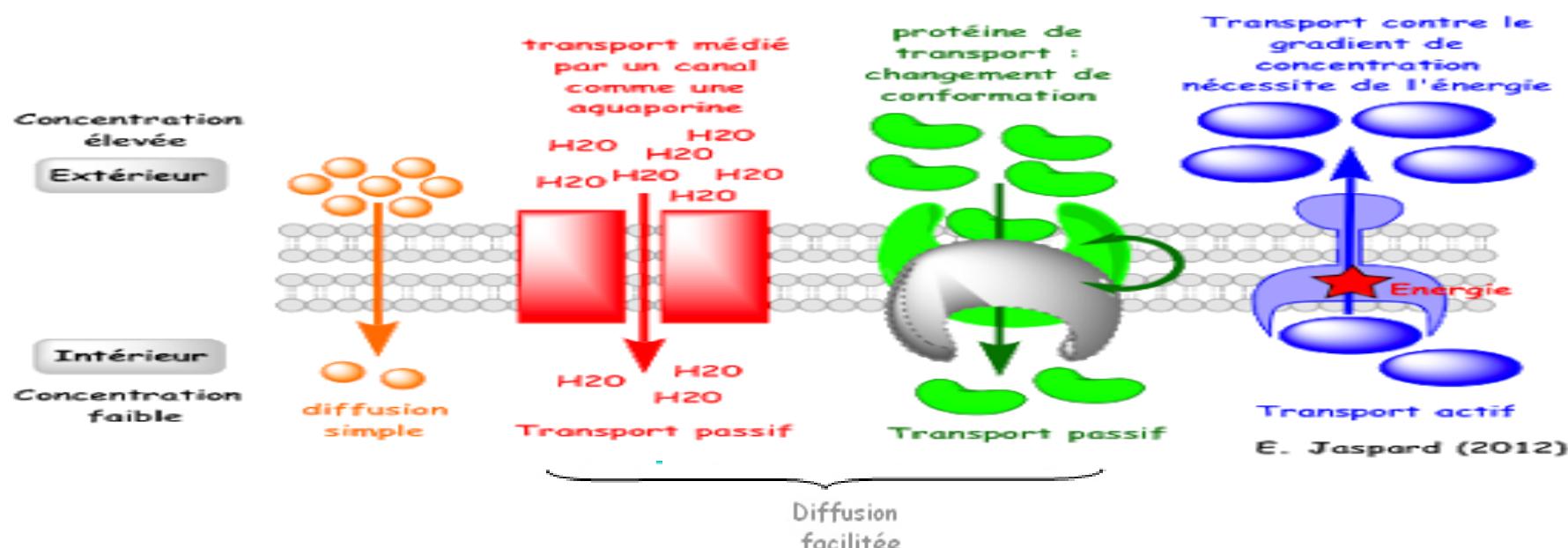


Fig. 10. Transport passif et actif à travers les membranes biologiques.

1- Transport passif

C'est le transport qui s'effectue dans le sens normal des forces de diffusion, c'est à dire dans le sens du gradient de concentration. On peut distinguer **trois** modalités de transport passif.

➤ Le transport par simple diffusion physique

C'est le cas le plus simple. Il concerne les substances liposolubles et peut-être en partie l'eau.

➤ Le transport par diffusion accélérée

Ce transport fait intervenir des protéines spécifiques intégrées dans la membrane. Elles forment souvent un conduit continu à travers cette membrane. Lorsque ce conduit transmembranaire permet le passage d'ions on parle de **canal ionique**. C'est aussi le mode de transport de **petites molécules polaires**.

➤ Le transport par diffusion facilitée

Une substance diffuse toujours à travers une membrane en partant d'une région à **forte concentration d'un côté vers une région à faible concentration** de l'autre côté sans passer nécessairement par la bicoche lipidique ou un canal.

Très souvent, la substance diffuse après s'être unie sélectivement à une protéine porteuses transmembranaire, ou protéine de transport, qui facilite la diffusion, ex (oses et acides aminés).

On pense que l'association du soluté au transporteur d'un côté de la membrane déclenche une modification de conformation de la protéine qui expose le soluté de l'autre côté de la membrane, d'où il peut diffuser suivant le gradient de concentration (**Fig. 11**).

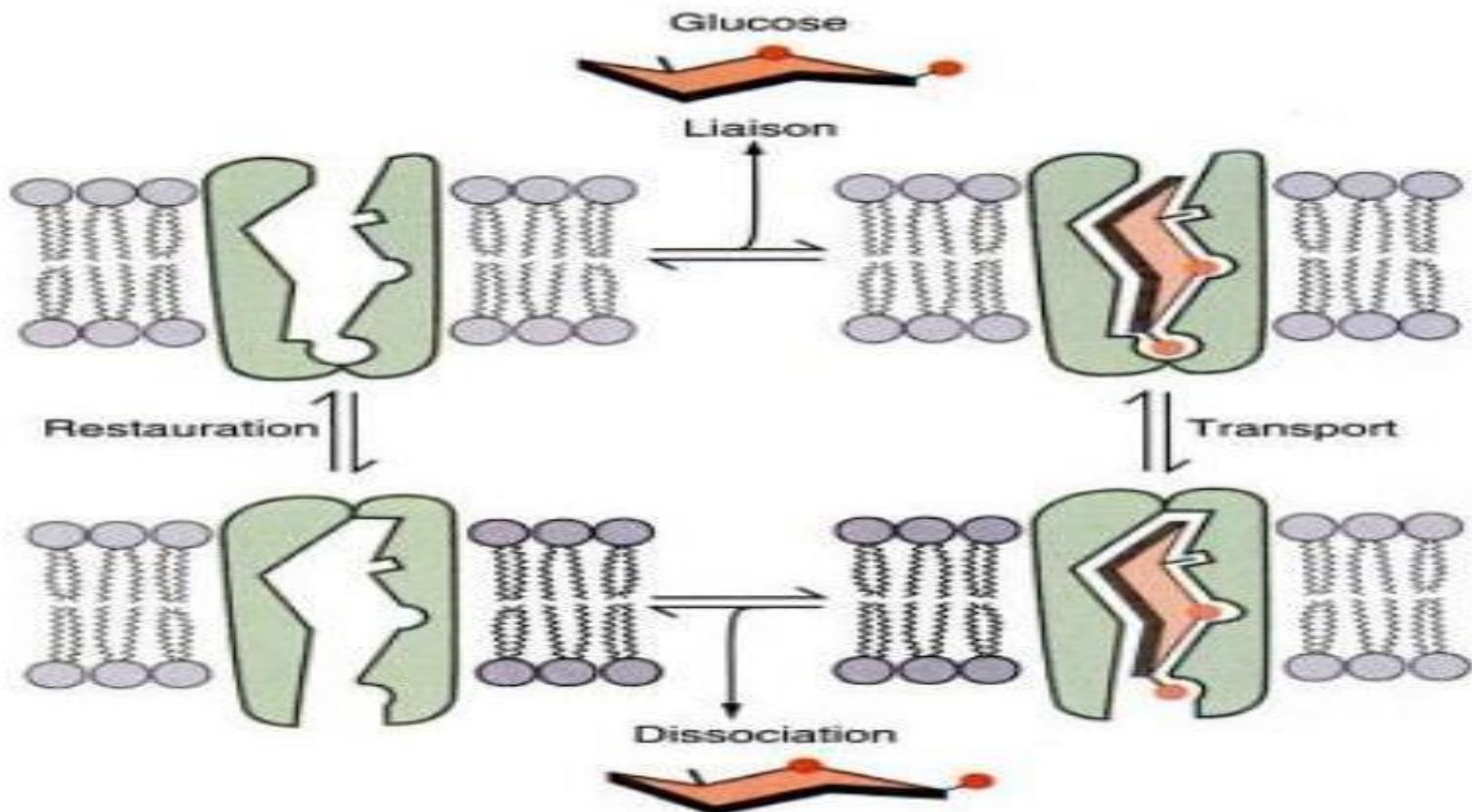


Fig. 11: Diffusion facilitée. Modèle schématique de la diffusion facilitée du glucose représentant la conformation d'un transporteur exposant le site de liaison au glucose soit à l'intérieur, soit à l'extérieur de la membrane.

2- Transport actif

C'est le transport qui s'effectue à l'opposé du gradient de concentration (**Fig. 12**). Ce transport doit être couplé à une source d'énergie métabolique. On parle alors de pompe moléculaire. Un modèle de pompe moléculaire dont le fonctionnement est bien connu est la **pompe à sodium/potassium**.

l'hématie dans son milieu environnant, c'est-à-dire le plasma sanguin. Les cellules sont fortement **enrichies en potassium** et **pauvres en sodium** alors que le plasma est fortement enrichi en sodium et pauvre en potassium.

Il y a donc un transport actif qui contrebalance le transport passif.

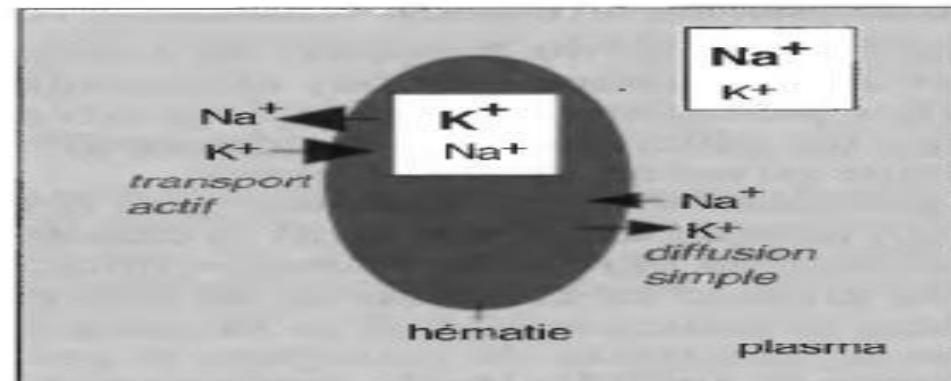


Fig. 12: Mouvement du sodium et du potassium dans les hématies.

C.2 Le transport de macromolécules et de particules (transport vésiculaire)

La membrane plasmique est le véhicule d'entrée (**endocytose**) et de sortie (**exocytose**) de nombreuses grosses molécules,

1) Endocytose

L'endocytose est un phénomène propre aux cellules eucaryotes sans paroi. Des substances extracellulaires pénètrent dans la cellule par invagination de la membrane plasmique avec formation d'une vésicule entourée d'une membrane.

On différencie trois modalités d'endocytose où les éléments transportés sont de nature et de taille différentes (Fig. 13)

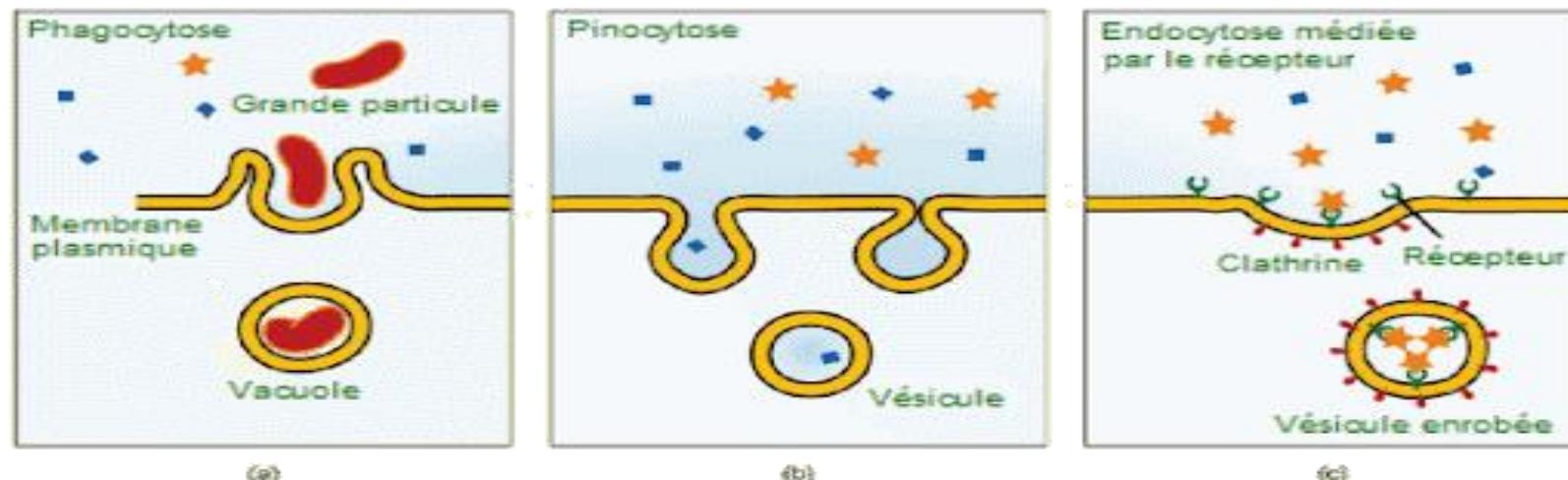


Fig. 13: Les différentes modalités d'endocytose.

a)- La phagocytose

Est une ingestion par la cellule de particules de grande taille (bactéries ou virus) par l'intermédiaire de grosses vésicules appelées **phagosome** (diamètre supérieur à 250 nm). La phagocytose est réalisée essentiellement par des cellules spécialisées (**macrophage, polynucléaires**) qui possèdent des **récepteurs spécifiques**.

b)- La pinocytose

Est l'ingestion de fluides et de solutés à l'aide de vésicules de petite taille (diamètre inférieur à 150 nm). Ces vésicules sont appelées **endosomes**. C'est un processus non spécifique qui concerne la plupart des types cellulaires.

c)- L'endocytose par récepteur interposé

un processus très spécifique. Des récepteurs transmembranaires groupés en une région particulière de la membrane plasmique reconnaissent spécifiquement un **ligand**. La liaison du ligand au récepteur conduit à la formation sur la face cytoplasmique de la membrane d'un réseau de **clathrine**. L'invagination de la membrane plasmique forme une vésicule tapissée de clathrine (coated vesicle) qui perd progressivement son revêtement pour fusionner avec des vésicules intercellulaires et devenir un endosome. Entre-temps, les récepteurs s'isolent et se recyclent.

2) L'exocytose

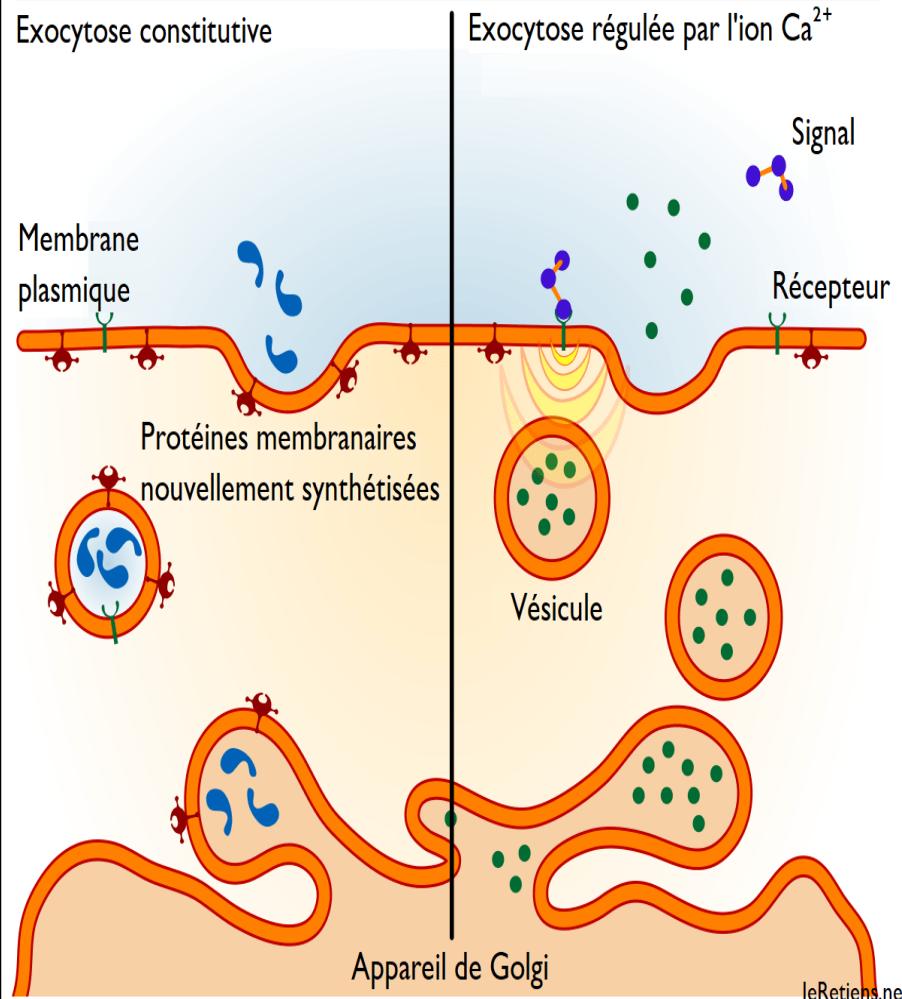
C'est le mécanisme selon lequel des substances sont exportées à l'extérieur de la cellule (*exo* : à l'extérieur).

Très souvent déclenchée par un signal provenant de la surface de la cellule, tel que la liaison d'une hormone à un récepteur membranaire, le mécanisme de l'exocytose permet la sécrétion d'hormones, dans certains cas l'élimination des déchets.

La substance devant être libérée est d'abord enfermée dans un sac membraneux appelée vésicule de sécrétion. La vésicule migre en direction de la membrane plasmique, elle fusionne avec elle et déverse son contenu à l'extérieur de la cellule.

Fig. 14 Schéma de l'exocytose

Exocytose constitutive



d. Les protéines d'adhésion et de reconnaissance cellulaire (protéines récepteurs, translocons, etc.)

L'adhésion cellulaire est un processus fondamental qui est à la base de la reconnaissance cellulaire nécessaire à la formation des différents tissus.

L'adhésion cellulaire peut s'effectuer à différents niveaux :

- ❖ adhésion intercellulaire spécifique entre cellules adjacentes
- ❖ adhésion entre cellule et environnement matriciel

- Comment les cellules se reconnaissent-elles ?
- Comment les cellules se lient-elles à la matrice extracellulaire qui constitue leur environnement le plus proche ?
- Comment les organismes pluricellulaires restent-ils cohérents et organisés ?

une simple expérience a été menée : elle est effectuée à partir de cellules embryonnaires de vertébrés qui sont expérimentalement dissociées et réassociées (Fig. 15) :

Les étapes de l'expérience :

- ➔ Des massifs embryonnaires de cellules rénales sont dissociés par action de la **trypsine** (une enzyme protéolytique) et d'EDTA (éthylène-diamine acide tétra-acétique), un chélateur du **calcium** dont on connaît le rôle dans l'adhésion cellulaire (Fig. 15, a).
- ➔ Les cellules dissociées sont ensuite réincubées en l'absence de trypsine : on obtient des **agrégats cellulaires**, ce qui indique que les cellules ont en surface des systèmes qui permettent cette réassociation. La même expérience est effectuée en parallèle avec des cellules embryonnaires de foie (Fig. 1, b).

- ➔ Ré-incubation des deux types cellulaires, (rein et foie) en absence de la trypsine : obtention des agrégats séparés de cellules de rein et de cellules de foie, : **la reconnaissance cellulaire est donc spécifique (Fig. 15, c).**
- ➔ Des cellules dissociées de rein sont mélangées à des cellules **transformées (des cellules cancéreuses)** et réincubées en l'absence de trypsine : on obtient des agrégats cellulaires avec mélange des deux types cellulaires, les cellules cancéreuses étant reparties au hasard dans les agrégats (Fig. 1, d).
- ➔ Ceci indique que les cellules cancéreuses ont perdu la capacité de reconnaissance et la spécificité de l'adhésion.

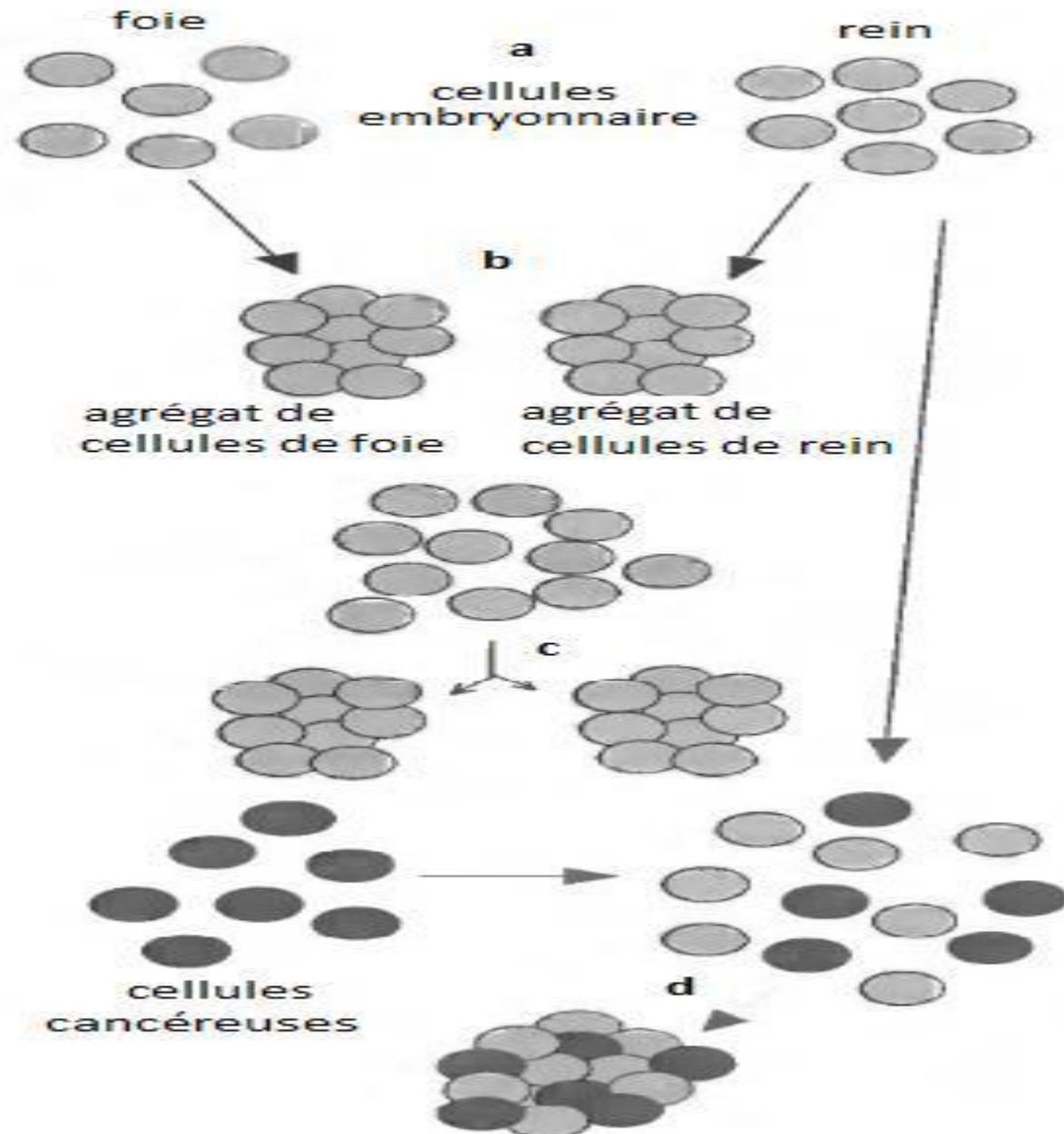


Fig. 15: Expérience mettant en évidence la spécificité de l'agrégation cellulaire.

Quelle est la base moléculaire de l'adhérence intercellulaire sélective observée au début de l'expérience ?

Les diverses cellules sont unies grâce à ;

- ✓ un **espace intercellulaire** rempli de substances qui jouent le rôle de ciment
- ✓ la présence d'ions divalents, et notamment d'ions calcium, est **indispensable**.

L'adhésion entre cellule/cellule ou cellule/matrice extracellulaire se fait par l'intermédiaire de « **protéines adhésives** » disposées dans les membranes plasmiques. Les protéines adhésives sont généralement analogues.

● *Les protéines adhésives*

Il a été montré qu'il existe **deux classes** de molécules contrôlant la reconnaissance et l'adhérence des cellules animales (**Fig. 16**).

1. *Les cadhérines*

Les cadhérines (nom fabriqué à partir de **Ca** et **adhésion**) sont des **glycoprotéines** transmembranaires qui nécessitent la présence de l'ion calcium pour se fixer. Par leur domaine cytoplasmique les cadhérines sont le plus souvent associées au cytosquelette terminal via d'autres protéines de liaison, ce qui renforce les accrochages cellules/cellules.

Une autre classe est constituée par les glycoprotéines **CAM** (**Cell Adhesion Molecule**, **indépendantes du calcium**, qui sont membres de la superfamille des immunoglobulines. Elles sont très représentées dans le tissu nerveux.

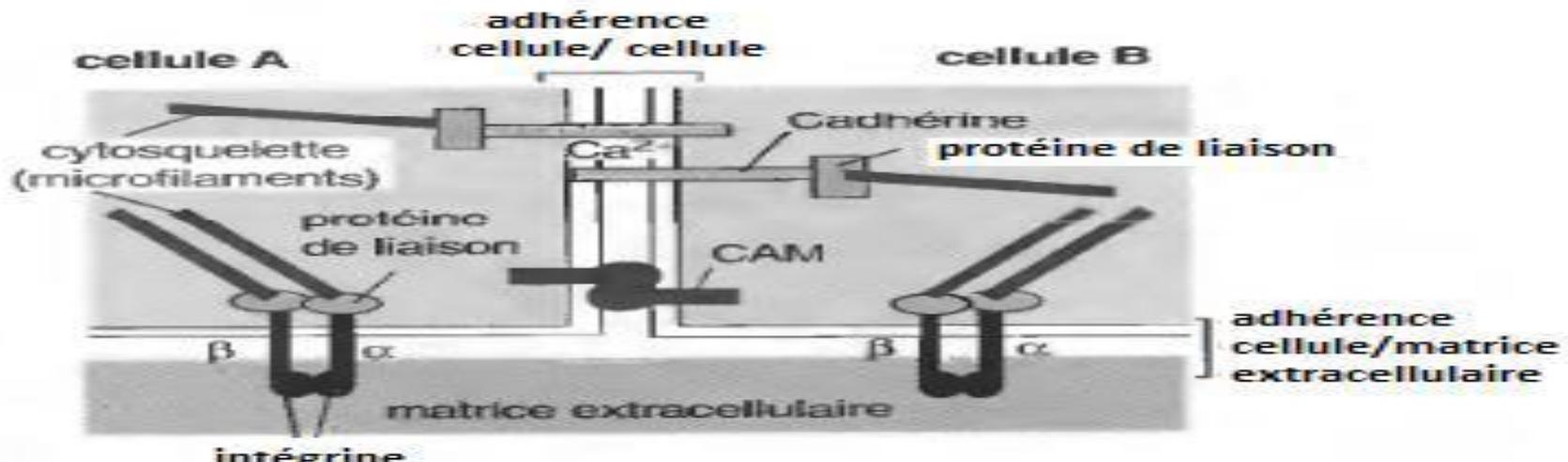


Fig. 16 Quelques mécanismes d'adhérence cellule/cellule et cellule/matrice extracellulaire dans les organismes animaux.

2. Les intégrines

En ce qui concerne l'adhérence cellule/milieu, une autre catégorie de molécules adhésives est constituée par les **intégrines, qui sont les récepteurs permettant aux cellules animales de se lier à la matrice extracellulaire.** Elles sont composées de deux sous-unités glycoprotéiques transmembranaires, les sous-unités α et β . Elles agissent comme des liens **dépendants de cations bivalents.**

sont très abondantes en surface et, bien que leur affinité avec le ligand soit faible, cette abondance assure au système une adhérence de type **Vel-cro**, facile à accrocher mais aussi à décrocher.

Les intégrines sont aussi souvent liées au cytosquelette par des protéines de liaison : Elles assurent ainsi une certaine transduction de signaux et sont souvent à l'origine de l'activation de cascades de réactions intracellulaires.

e. Expression d'antigènes, marqueurs de virulence et de récepteurs cellulaires.

● Expression d'antigènes

L'espèce humaine possède plusieurs systèmes de **marqueurs antigéniques** :

- ✓ Le système ABO
- ✓ Le système rhésus
- ✓ Le système **CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) ou HLA (Human Leucocytes Antigens** : car il a d'abord été découvert à la surface des leucocytes).

L'identité du soi est donc assurée par un ensemble de molécules, appelées encore **antigènes, dont les principales sont ABO et CMH**.

Chaque cellule synthétise ces molécules caractéristiques du soi à partir de gènes précis situés sur le chromosome 6. Ces antigènes du soi **CMH** permettent à certaines cellules immunitaires de distinguer le soi du non soi, et ainsi d'éviter d'attaquer le soi dans une autodestruction de l'organisme.

On distingue deux grands types selon leurs propriétés biochimiques, leur expression phénotypique et leur fonction (Fig. 17) :

- **CMH de classe I**, exprimées par la quasi-totalité des cellules nucléées des espèces vertébrées ;
- **CMH de classe II**, exprimées uniquement par quelques cellules spécialisées dans la présentation antigénique (lymphocytes, macrophages).

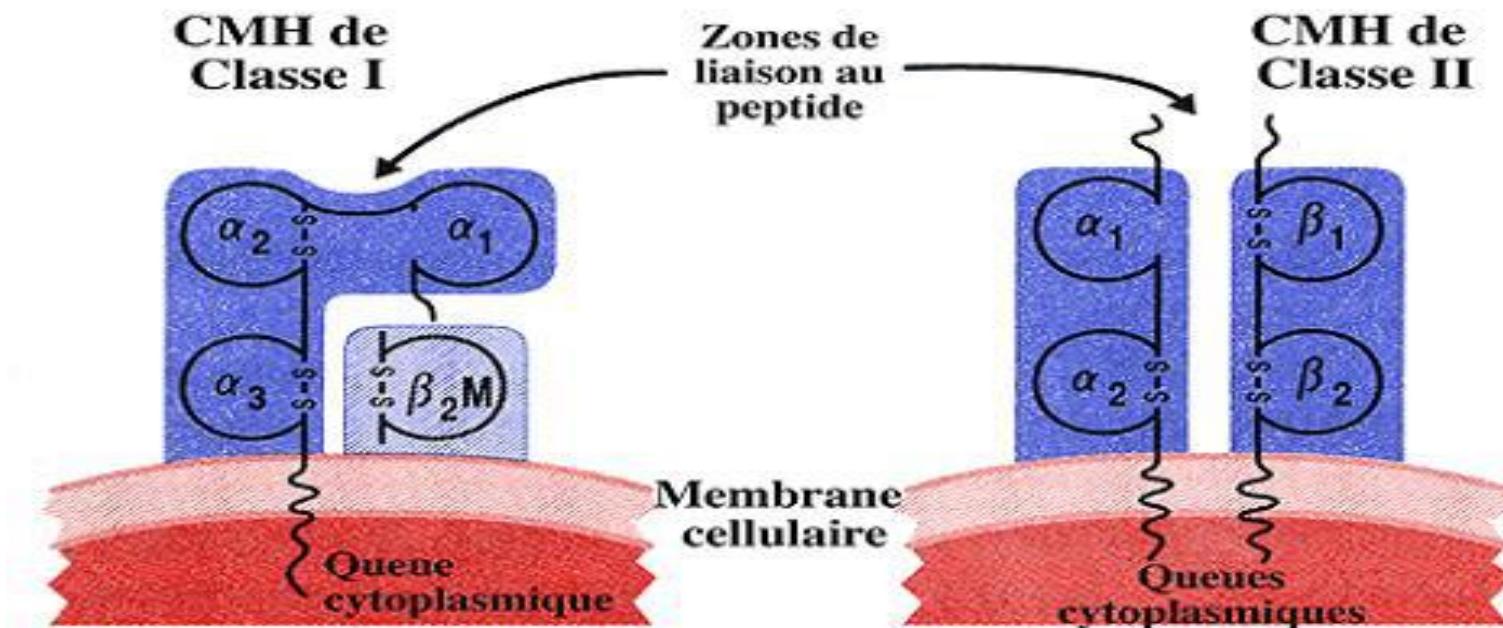


Fig.17. Structure des molécules CMH de classe I et de classe II.

Les produits de **classe I (CMH 1)** sont des glycoprotéines composées d'une chaîne lourde (α) associée à la β -2-microglobuline, exprimées à la membrane de la presque totalité des cellules nucléées de l'organisme. Ils présentent un peptide endo-cellulaire aux lymphocytes T CD4+.

Les produits de **classe II (CMH 2)** sont des glycoprotéines composées de deux chaînes α et β exprimées à la membrane des lymphocytes B, des monocytes-macrophages et de certaines cellules épithéliales après activation. Ils présentent un peptide, provenant d'une protéine extra-cellulaire ou membranaire endocytosée, aux lymphocytes T CD4+ (Fig. 18).

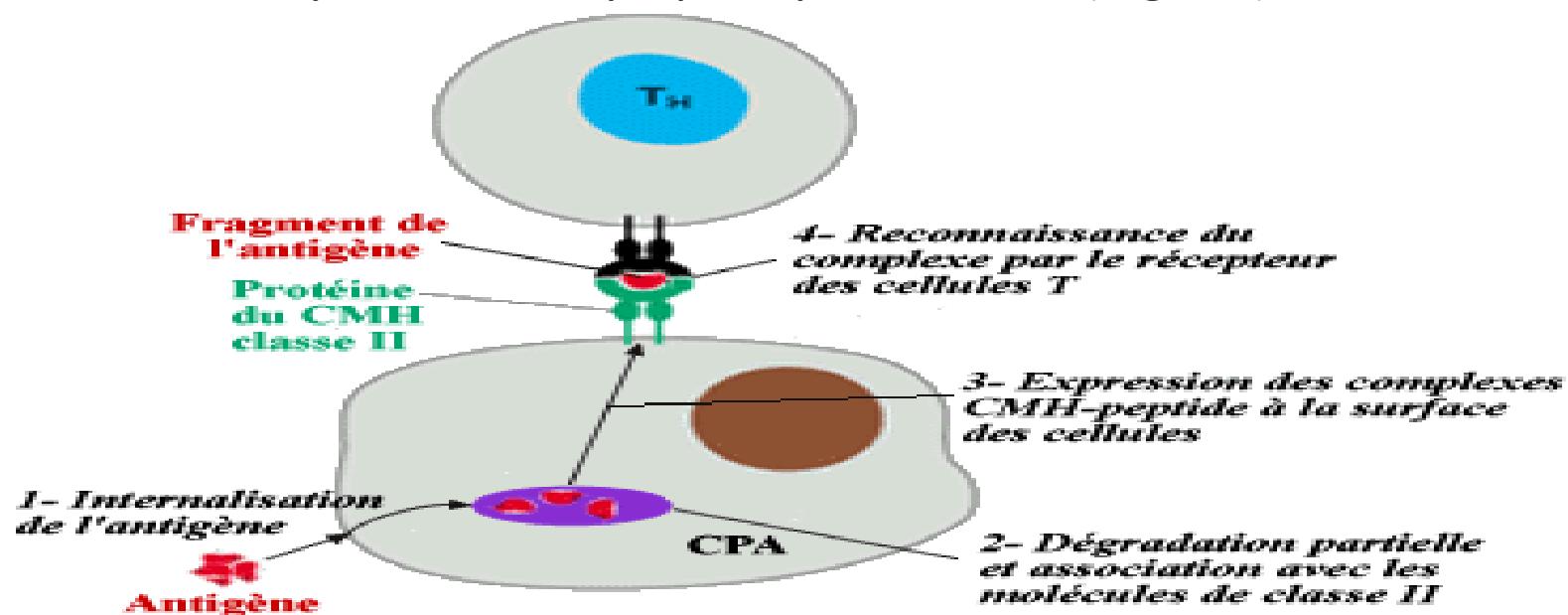


Fig. 18: Présentation d'un peptide exogène par la protéine CMH II.

✿ **Marqueur CD** : Les lymphocytes et les leucocytes expriment à leur surface des molécules marqueurs « antigènes » qui permettent une classification des populations de cellules. Pour ces marqueurs, une nomenclature systématique et unique a été développée, le système CD (cluster of differentiation ou classes de différenciation).

• *Marqueurs de virulence*

La pathogénicité de certaines bactéries repose sur de nombreux facteurs de virulence. Parmi eux **les adhésines**, qui sont ancrées dans le peptidoglycane. Ces facteurs sont des complexes multiprotéiques, ils s'insèrent de façon permanente dans les membranes plasmiques formant ainsi des pores transmembranaires qui permettent le passage des exotoxines dans le cytoplasme de la cellule cible.

Exemple de marqueurs de virulence « les colicines »

Les colicines forment une famille d'antibiotiques naturels produits par des bactéries gram-négatives

Le mode d'action de toutes les colicines peut être divisé en trois étapes;

- La colicine se lie d'abord à un récepteur sur la membrane externe de la bactérie cible,
- traverse ensuite l'enveloppe bactérienne
- finalement rejoindre la cible cellulaire où elle va exercer son activité létale.

Le groupe le plus important, est celui des **colicines A qui forment des pores ioniques dans la membrane cytoplasmique des bactéries, induisant une dépolarisation de la cellule.**

L'addition de ces colicines à des bactéries provoque un flux sortant massif du K+ intracellulaire.

• Récepteurs cellulaires

L'interaction entre **ligand** et **récepteur** est un exemple de reconnaissance moléculaire qui induit une réponse dans la cellule.

* Les récepteurs membranaires sont des protéines transmembranaires ayant la double capacité :

- De reconnaître spécifiquement une molécule de signalisation (ligand) ;
- D'induire des modifications (à la surface ou à l'intérieur) de la cellule suite à l'occupation du récepteur par le ligand.

➤ Les récepteurs de membrane

Ce sont des protéines transmembranaires qui transmettent l'information, mais pas la molécule de signalisation, à travers la membrane.

On distingue trois catégories de récepteurs de membrane :

- I. **Les récepteurs ionotropes** : ce sont des canaux ioniques chimio-dépendants qui permettent le passage d'ions spécifiques par un pore central.
- II. **Les récepteurs enzymatiques** : ce sont des enzymes activées par fixation d'un ligand ; il s'agit en général de protéines Kinases.
- III. **Les récepteurs couplés à une protéine G** : ils interagissent avec une protéine G qui contrôle la fonction de protéines effectrices représentées par des enzymes ou par canaux ioniques.

➤ Les récepteurs intracellulaires

De nombreux signaux sont liposolubles et traversent facilement la membrane plasmique avant de se lier à des récepteurs situés dans le cytoplasme ou le noyau (récepteurs de NO, hormones stéroïdes, vitamine D).

f. Récepteurs, désensibilisation et régulation de la réponse cellulaire

La régulation de la réponse cellulaire aux différentes signalisations (un ligand, tel une hormone) est étroitement liée à la régulation des récepteurs postés à la surface de cette cellule.

La réponse d'une cellule-cible à une concentration donnée d'un ligand, par exemple une hormone dans le plasma, peut être adaptée avec précision grâce à l'augmentation ou à la diminution du nombre de ses récepteurs.

En effet, **la quantité d'un récepteur hormonal fonctionnel à la surface cellulaire n'est pas fixe, mais augmente (sensibilisation) ou diminue (désensibilisation)**, de sorte que la cellule peut répondre de façon optimale aux faibles variations du taux d'une hormone.

D'habitude, quand une cellule est exposée à une hormone pendant une période prolongée, les récepteurs fonctionnels se raréfient à sa surface ce qui désensibilise la cellule envers l'hormone.

● *Mécanismes d'atténuation du signal : désensibilisation*

La liaison de l'hormone à son récepteur membranaire déclenche aussi des événements qui ont comme conséquence de réduire l'intensité de la réponse cellulaire à une simulation hormonale continue ou répétée.

Cette diminution de la réponse cellulaire à toute simulation ultérieure est appelée **désensibilisation**. Elle dépend de la **concentration hormonale et de la durée d'exposition** des cellules à l'hormone.

Elle est en fait le résultat d'une combinaison de processus régulateurs qui se mettent en place tant au niveau du récepteur qu'aux différentes étapes intracellulaires de la transduction du signal hormonal impliquant : les protéines G, les phosphodiesterases, les phosphatases et les mécanismes de transcription des gènes.

□ Niveau récepteur

Pour réduire la densité des récepteurs membranaires superficiels actifs, la cellule utilise plusieurs moyens :

- ✓ les récepteurs sont endocytés, puis détruits, puis mis en réserve dans des vésicules intracellulaires (les complexes récepteur*hormone de plusieurs hormones peptidiques comme l'insuline, le glucagon quittent généralement la surface de la cellule par un mécanisme d'endocytose particulier, l'endocytose par récepteur interposé).
- ✓ les récepteurs restent à la surface cellulaire et sont modifiés de telle façon qu'ils ne fixent plus le ligand et cela par un mécanisme de phosphorylation, ou qu'ils le fixent encore, mais sans que le complexe « récepteur*ligand » enclenche encore la réponse normale à l'hormone.