MECANISMES DE TRANSDUCTION DU SIGNAL

I - PRINCIPES GENERAUX DE LA COMMUNICATION CELLULAIRE

II- RECEPTEURS ENZYMES

III- RECEPTEURS COUPLES A DES PROTEINES G TRIMERIQUES

IV- ADAPTATION DE LA CELLULE CIBLE ET REGULATION

I - PRINCIPES GENERAUX DE LA COMMUNICATION CELLULAIRE

I - 1. Signalisation et fonctionnement cellulaire

I - 2. Modalités de la communication cellulaire

I - 3. Communication cellulaire par un signal chimique

I - 4. Les signaux chimiques

I - 5. Les récepteurs protéiques de surface

I - 6. Transduction d'un signal chimique hydrosoluble

I - 7. Le réseau de molécules de signalisation intracellulaire

I-7-A. Caractéristiques structurales

I-7-B. Caractéristiques fonctionnelles

I - 1 : Signalisation et fonctionnement cellulaire

Signal

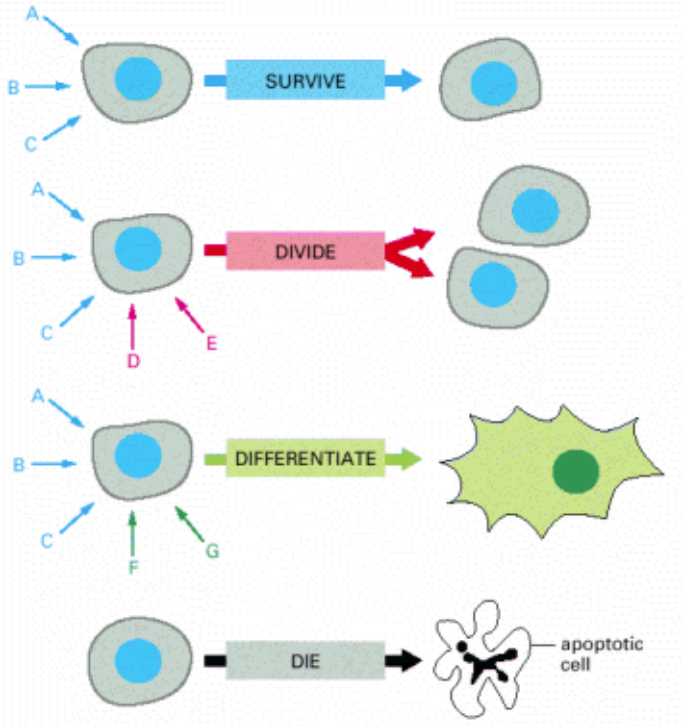
Information entrante

Signalisation Cytoplasmique

Régulation de métabolismes
Activation enzymatiques

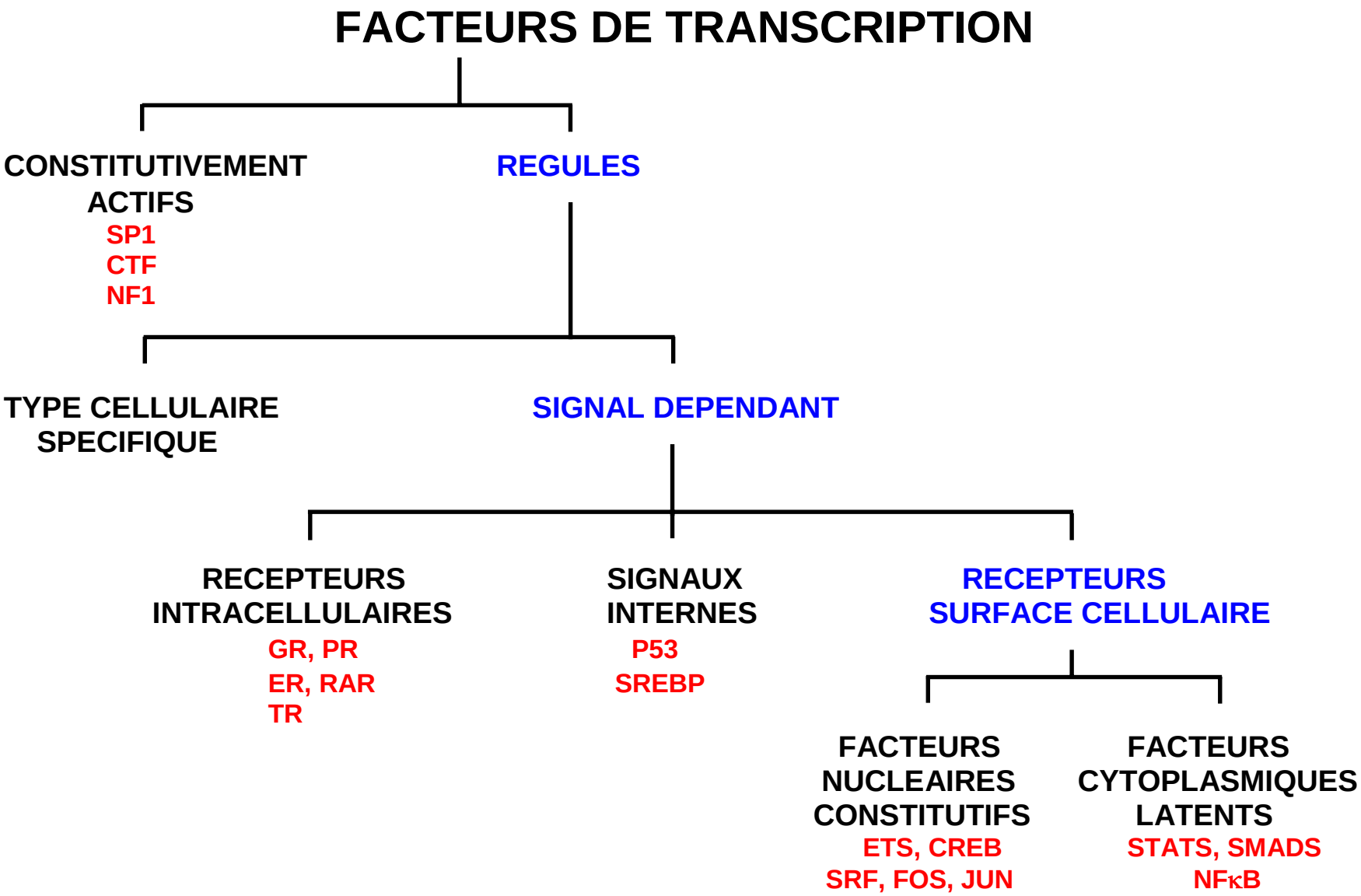
Signalisation Nucléaire

Régulation de l'expression des Gènes



Information sortante =
Réponse Cellulaire

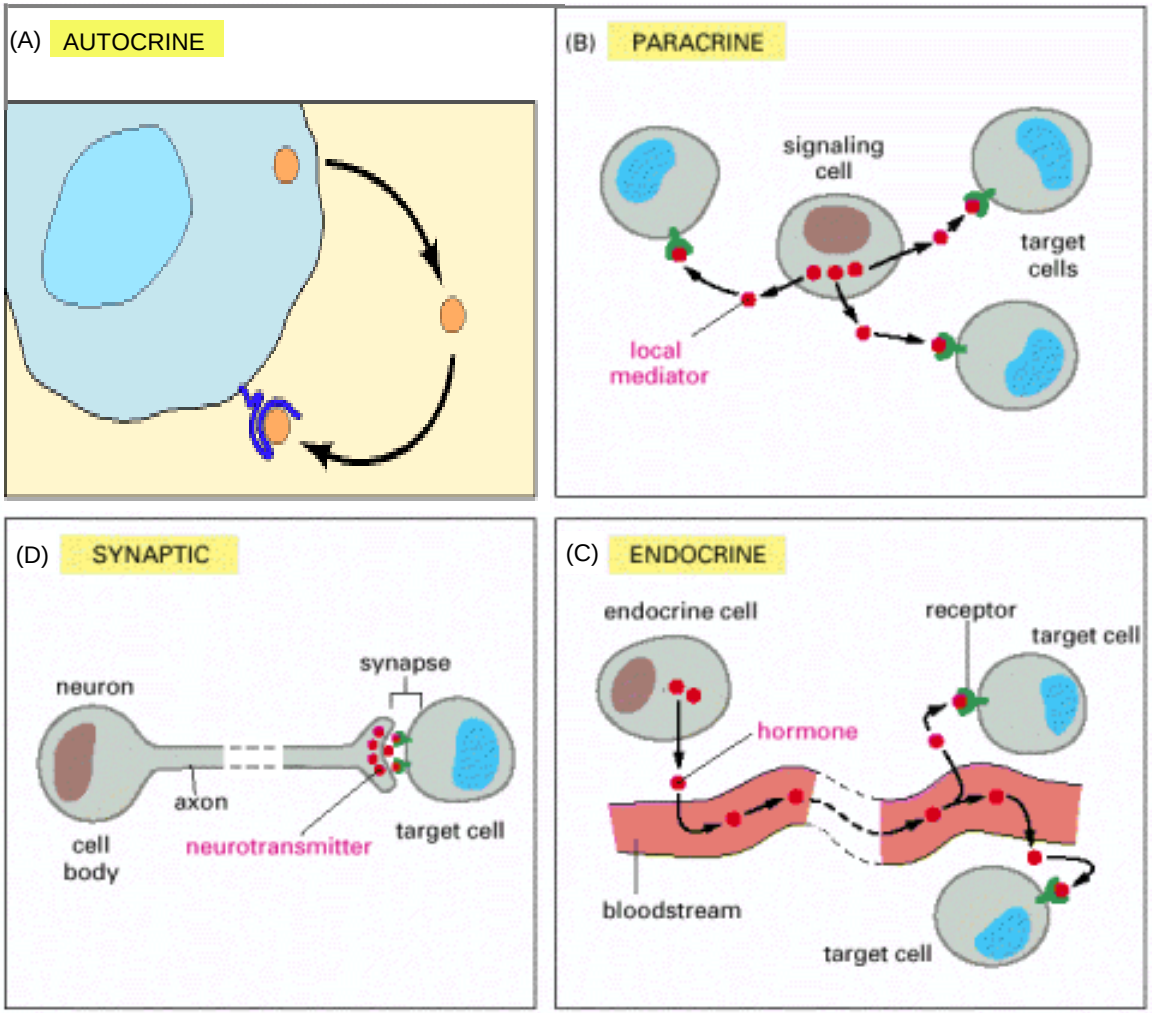
I - 1 : Signalisation et fonctionnement cellulaire



I - 2 : Modalités de la communication cellulaire

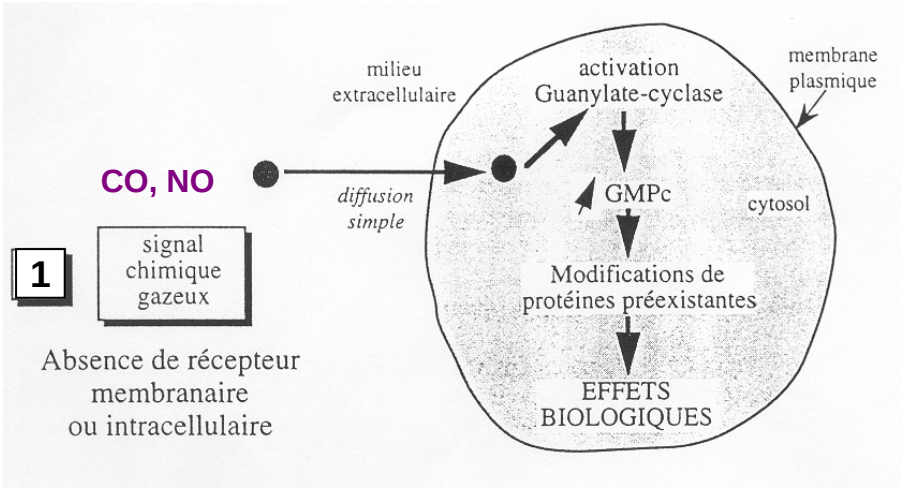
- **Jonctions intercellulaires communicantes (*de type gap*) :**
  - **échanges inter-cytoplasmiques : petites molécules et signaux électriques**
- **Molécules d'adhésion à la surface des cellules :**
  - **contact direct avec l'extérieur**
- **Sécrétion de signaux chimiques :**
  - **Communication à distance, mise en jeu de récepteurs cellulaires**

I - 3 : Stratégies de la communication cellulaire par un signal chimique

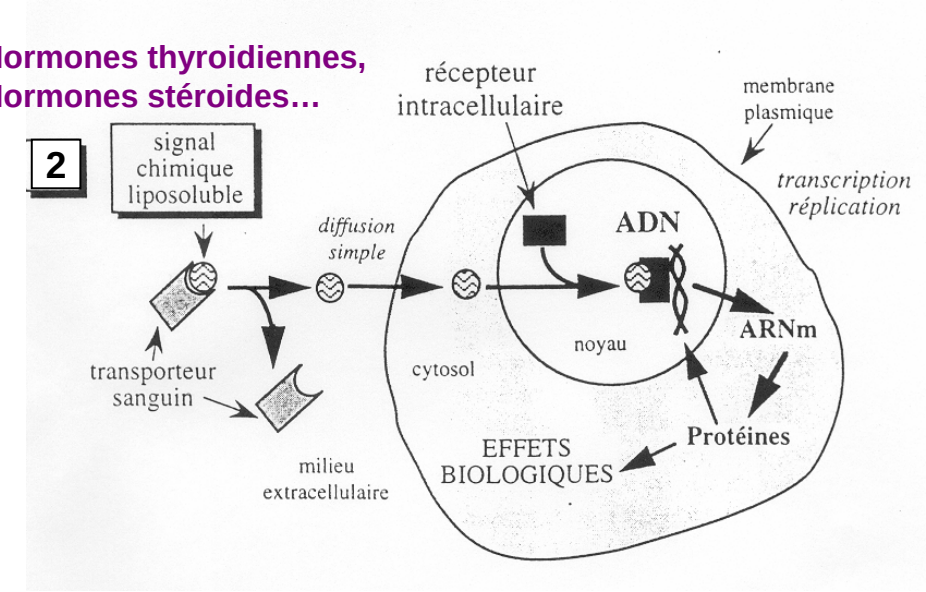


(Molecular Biology of the Cel,l, Molecular Cell Biology)

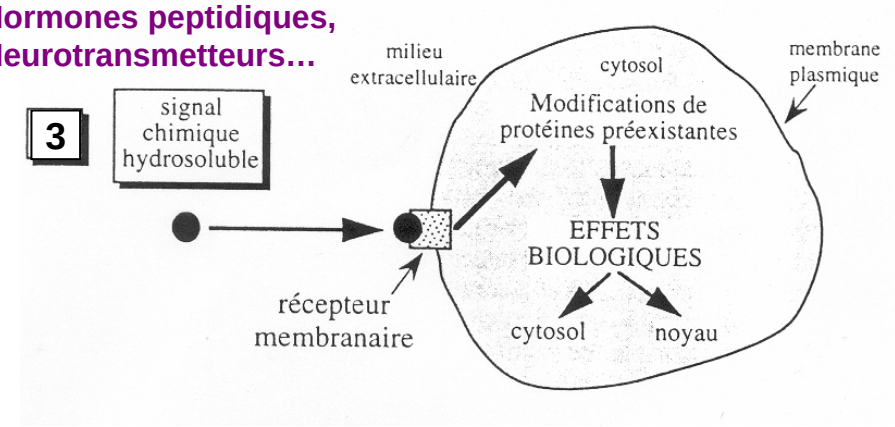
I - 4 : Les signaux chimiques



Hormones thyroidiennes,
Hormones stéroides…

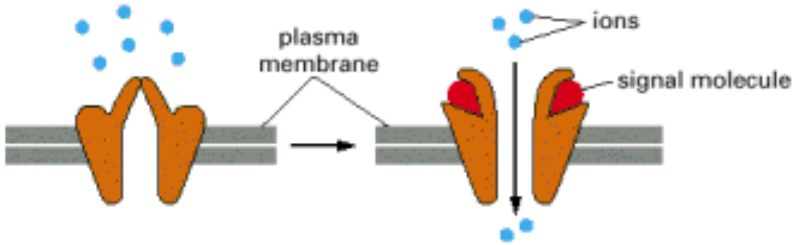


Cytokines,
Hormones peptidiques,
Neurotransmetteurs…

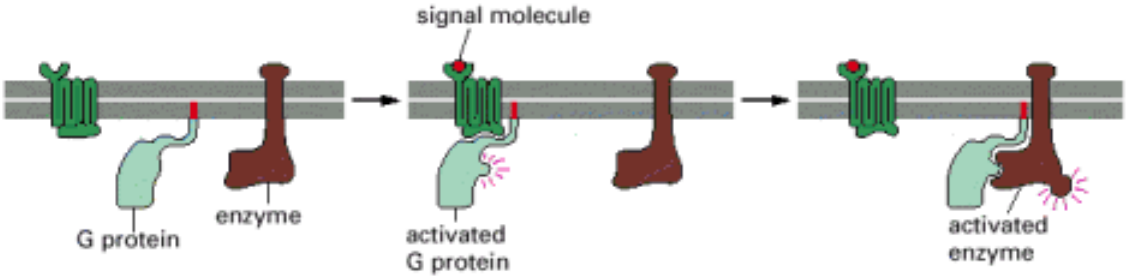


I - 5 : Les Récepteurs Protéiques de Surface

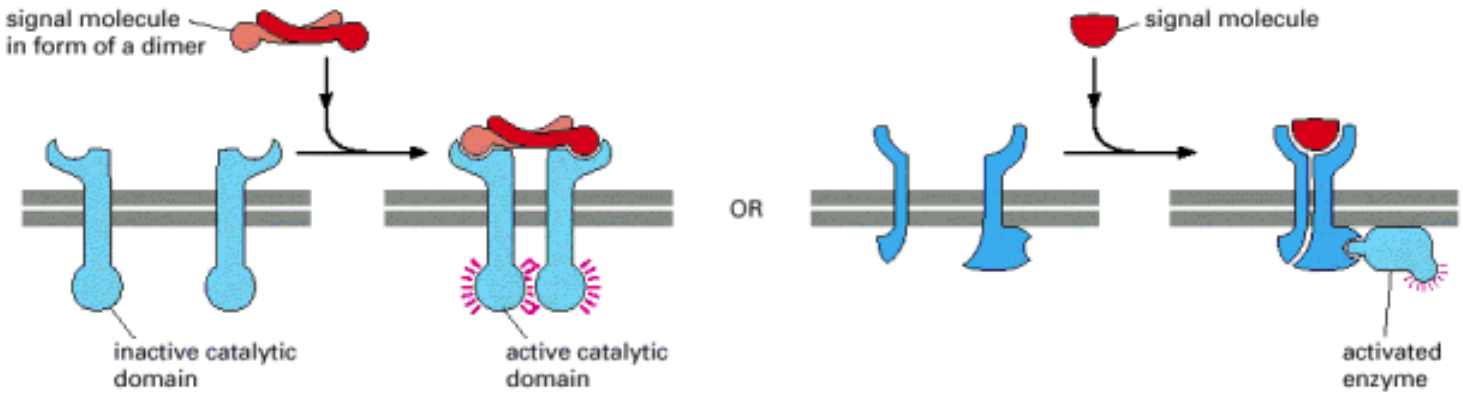
A. Récepteurs canaux ioniques ligand-dépendant



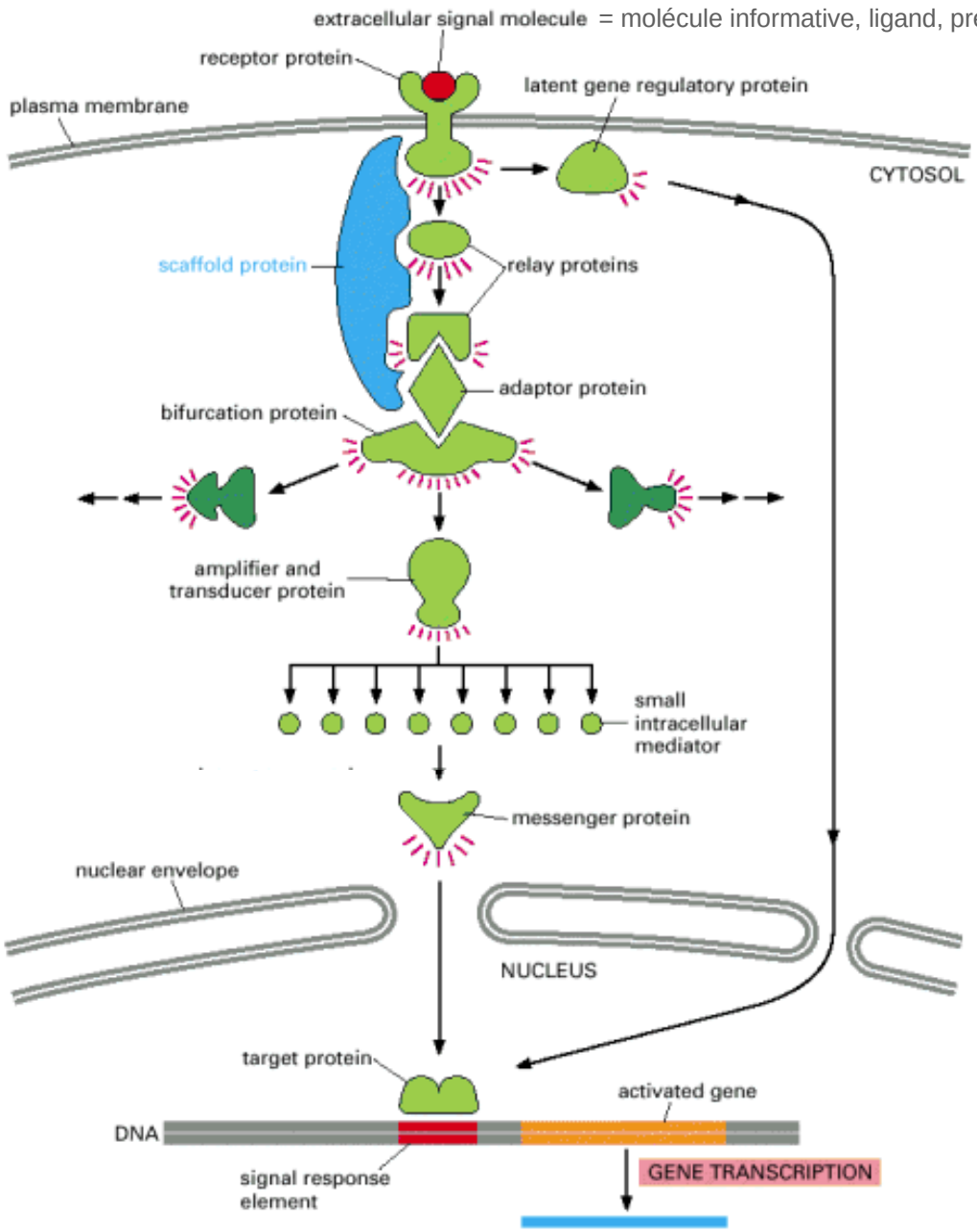
B. Récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques



C. Récepteurs « enzymes »



(Molecular Biology of the Cell)



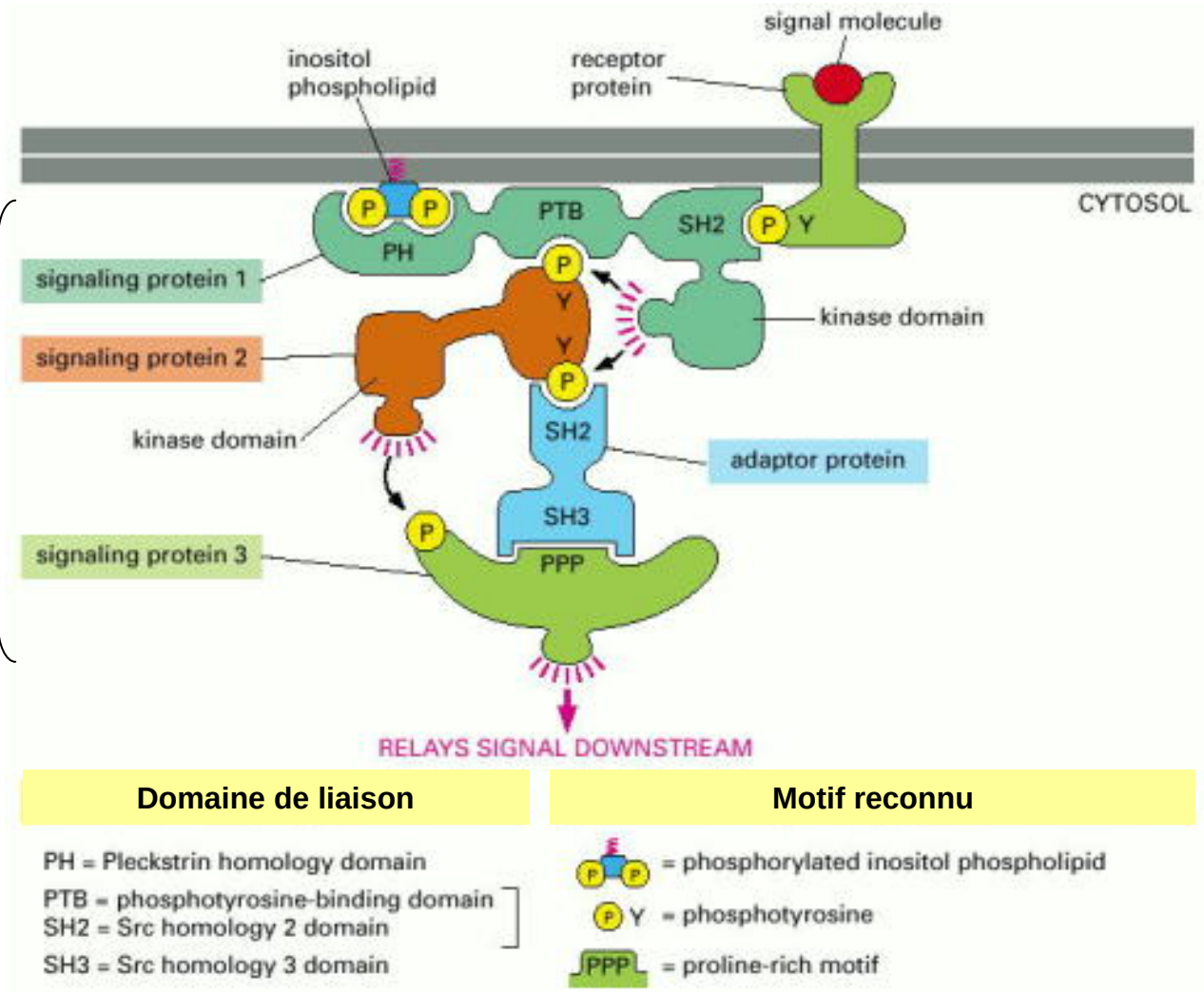
I - 6 : Transduction d'un signal chimique hydrosoluble

(Molecular Biology of the Cell)

I - 7 : Le réseau de molécules de signalisation intracellulaire

I -7-A : Caractéristiques structurales

Complexe macromoléculaire de signalisation

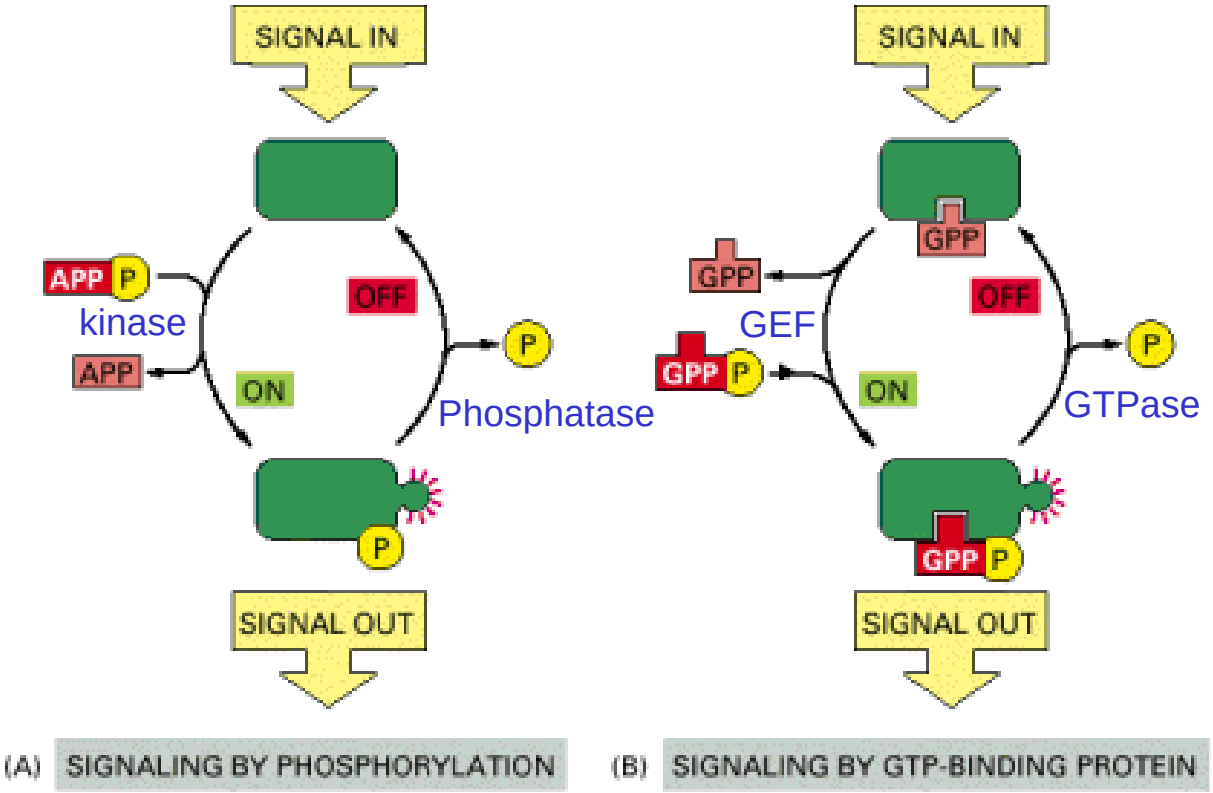


(Molecular Biology of the Cell)

I - 7 : Le réseau de molécules de signalisation intracellulaire

I -7-B : Caractéristiques fonctionnelles

Protéine de signalisation = « commutateur » protéique



(Molecular Biology of the Cell)

II - RECEPTEURS ENZYMES

II - 1. Les différentes classes de « récepteurs enzymes »

II-1-A. Caractéristiques structurales

II-1-B. Spécificité

II - 2. Récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque

II-2-A. Mécanisme général d'action

II-2-B. La voie Ras/MAPK (protéine kinase activée par des mitogènes)

II-2-C. Cas du récepteur à l'insuline

II - 3. Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase

II - 4. Récepteurs couplés à une enzyme

II-4-A. Couplage à une tyrosine kinase : facteur de transcription STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription)

II-4-B. Couplage à une sérine/thréonine kinase : facteur de transcription NF-κB

II - 5. Implications médicales

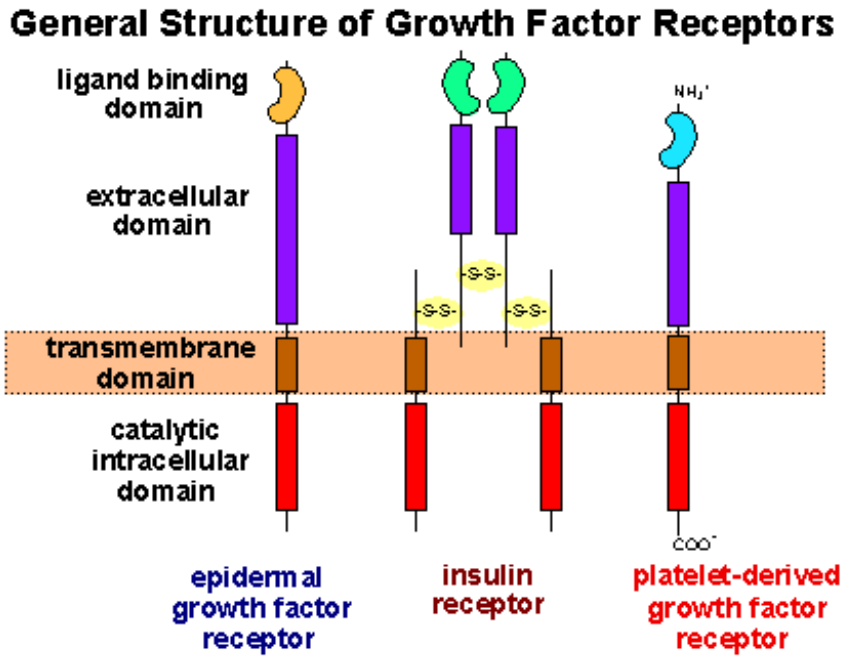
II-5-A. Altération de la signalisation et cancers

II-5-B. Altération de la signalisation et diabète

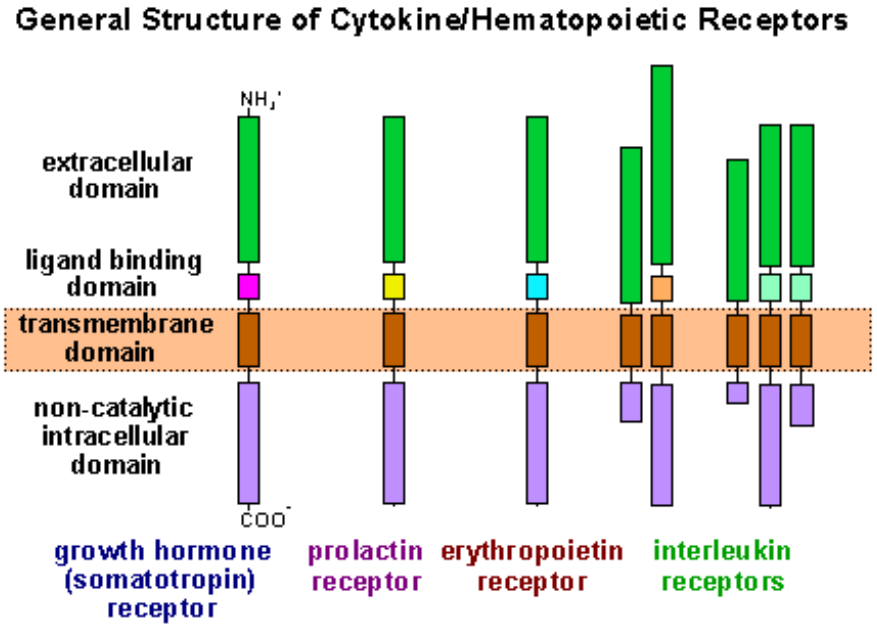
II - 1 : Les différentes classes de récepteurs « enzyme »

II -1-A : Caractéristiques structurales

A



B



1 domaine extracellulaire ⇨ **site de fixation du ligand**

1 domaine transmembranaire

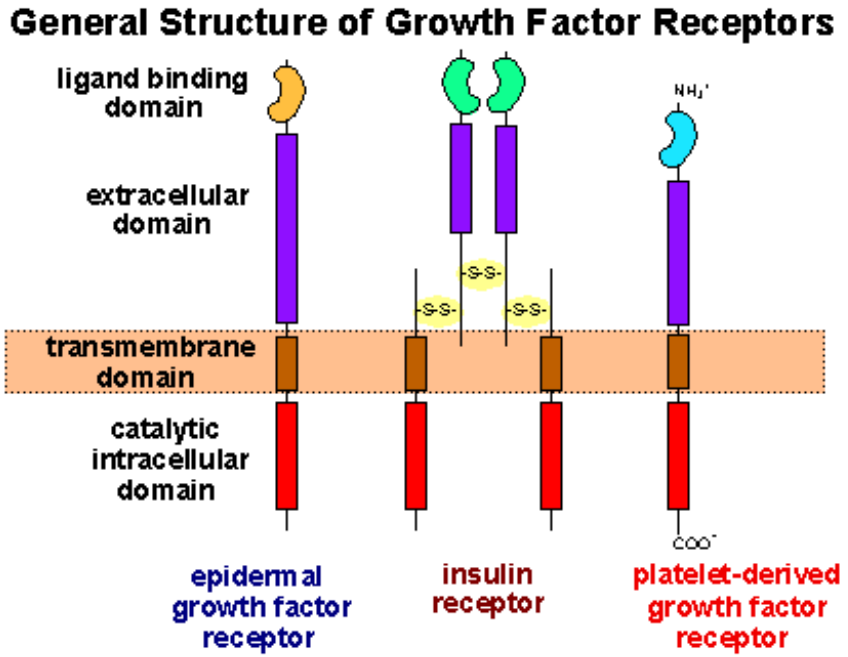
1 domaine cytoplasmique ⇨ **soit catalytique (A)**

⇨ **soit d'association à des enzymes (B)**

II - 1 : Les différentes classes de « récepteur enzyme »
II -1-B : Spécificité

- **Récepteurs à activité guanylate cyclase**
  - **Production de GMPc**
- **Récepteurs à activité tyrosine phosphatase**
  - **enlèvent groupements phosphates sur des tyrosines phosphorylées**
- **Récepteurs à activité tyrosine kinase**
  - **phosphorylent des résidus tyrosines**
- **Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase**
- **Récepteurs couplés à une enzyme :**
  - **activité tyrosine kinase ou sérine/thréonine kinase**

II - 2 : Récepteurs à activité tyrosine kinase



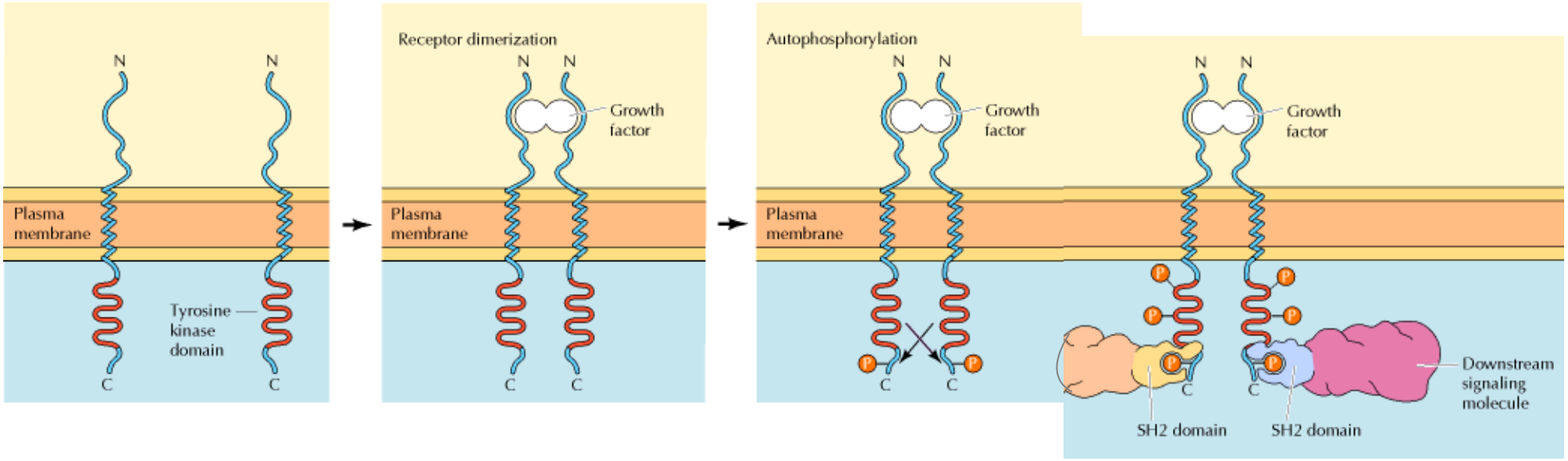
Récepteurs activés par :

l'insuline

facteurs de croissance

II - 2 : Récepteurs à activité tyrosine kinase

II -2-A : Mécanisme général d'action



Protéines de signalisation intracellulaires

Src : Tyrosine Kinase cytoplasmique

PI3-K : Phosphatidyl inositol 3-Kinase

GRB2 : Adaptateur Protéique

PLCγ : Phospholipase- Cγ

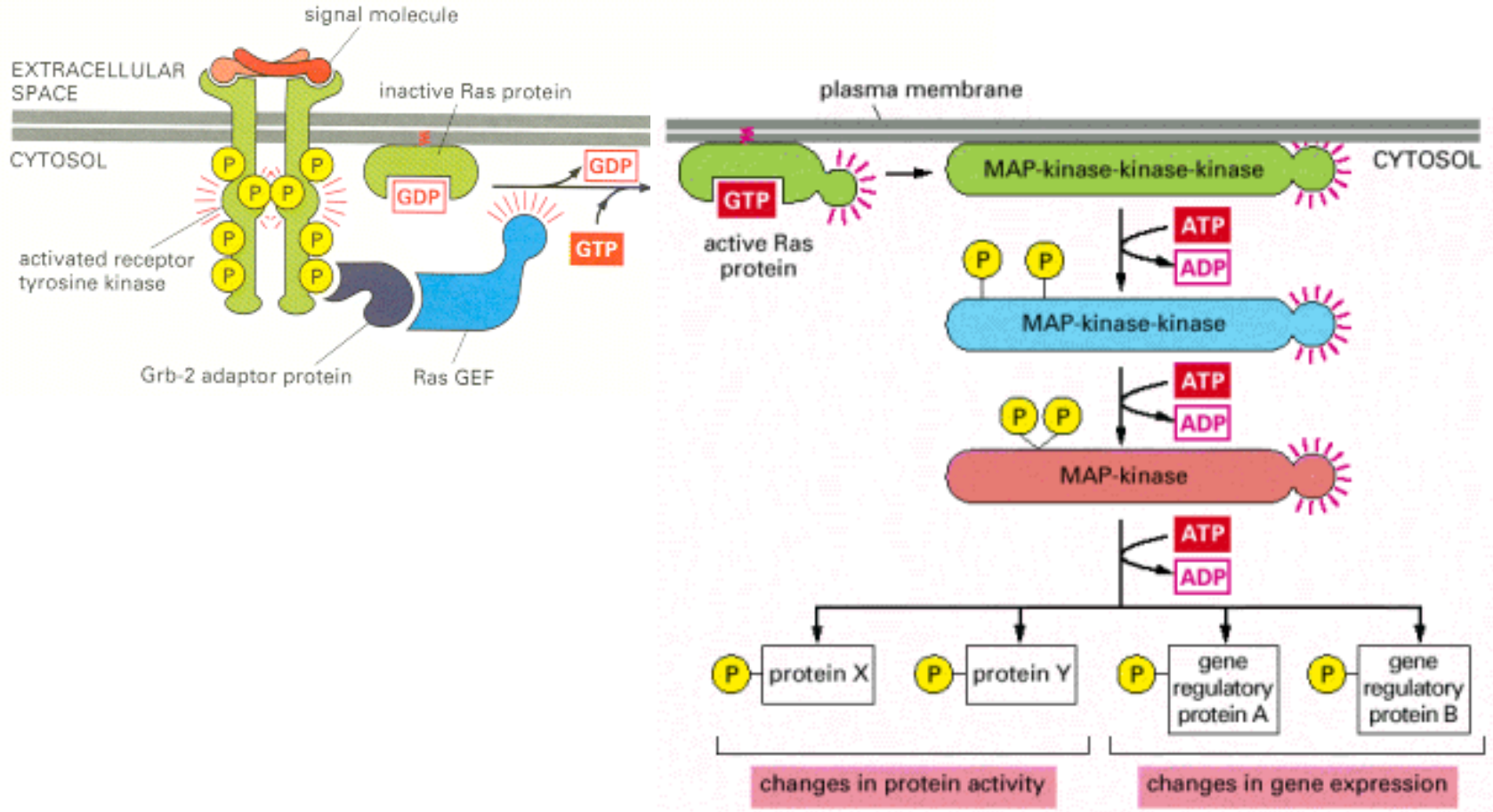
GAP : Protéine d'activation des GTPases

PTP : Phosphotyrosine phosphatase

(The Cell)

II - 2 : Récepteurs à activité tyrosine kinase

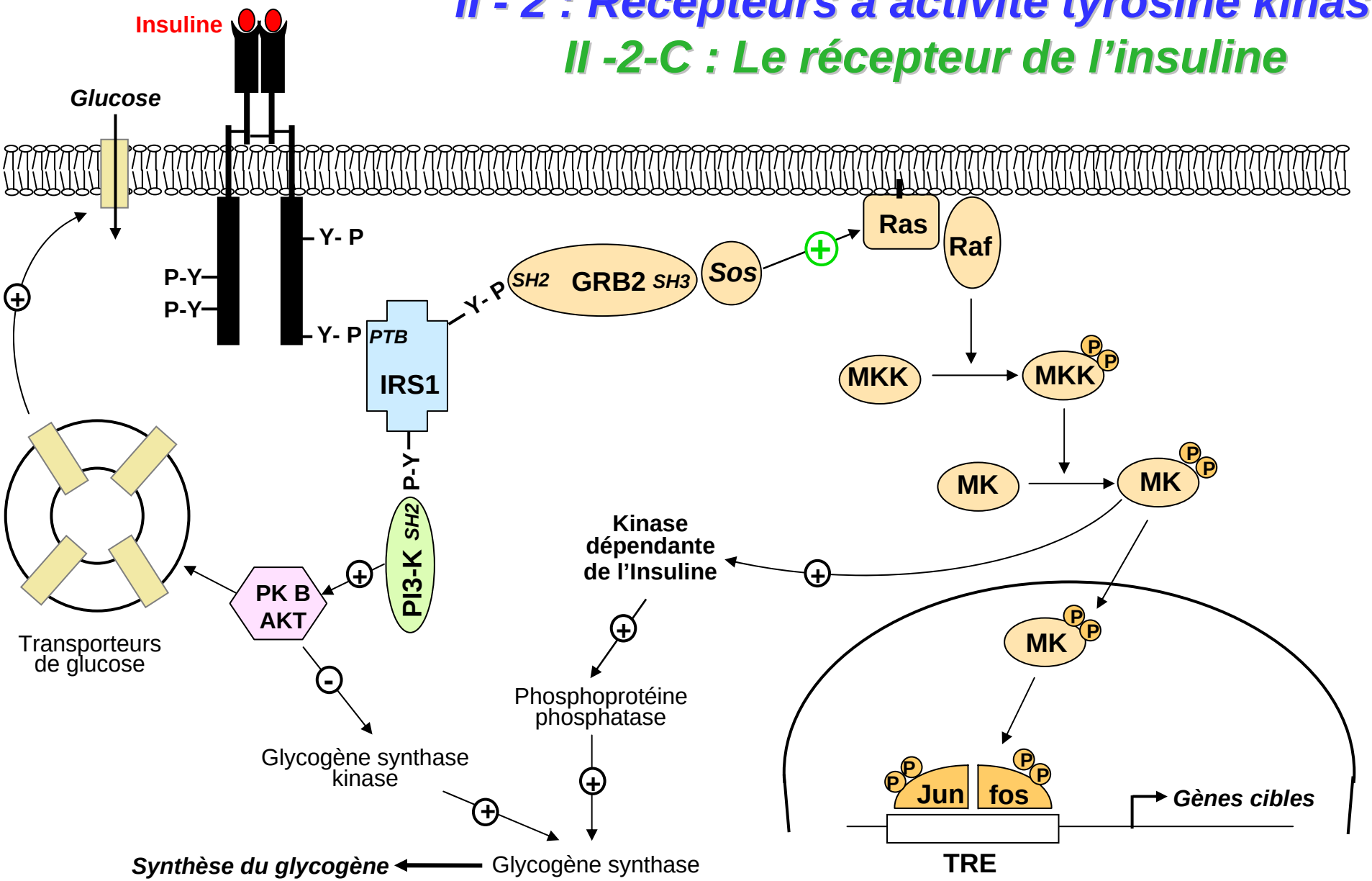
II -2-B : La voie Ras/MAPK (mitogen activated protein kinase)



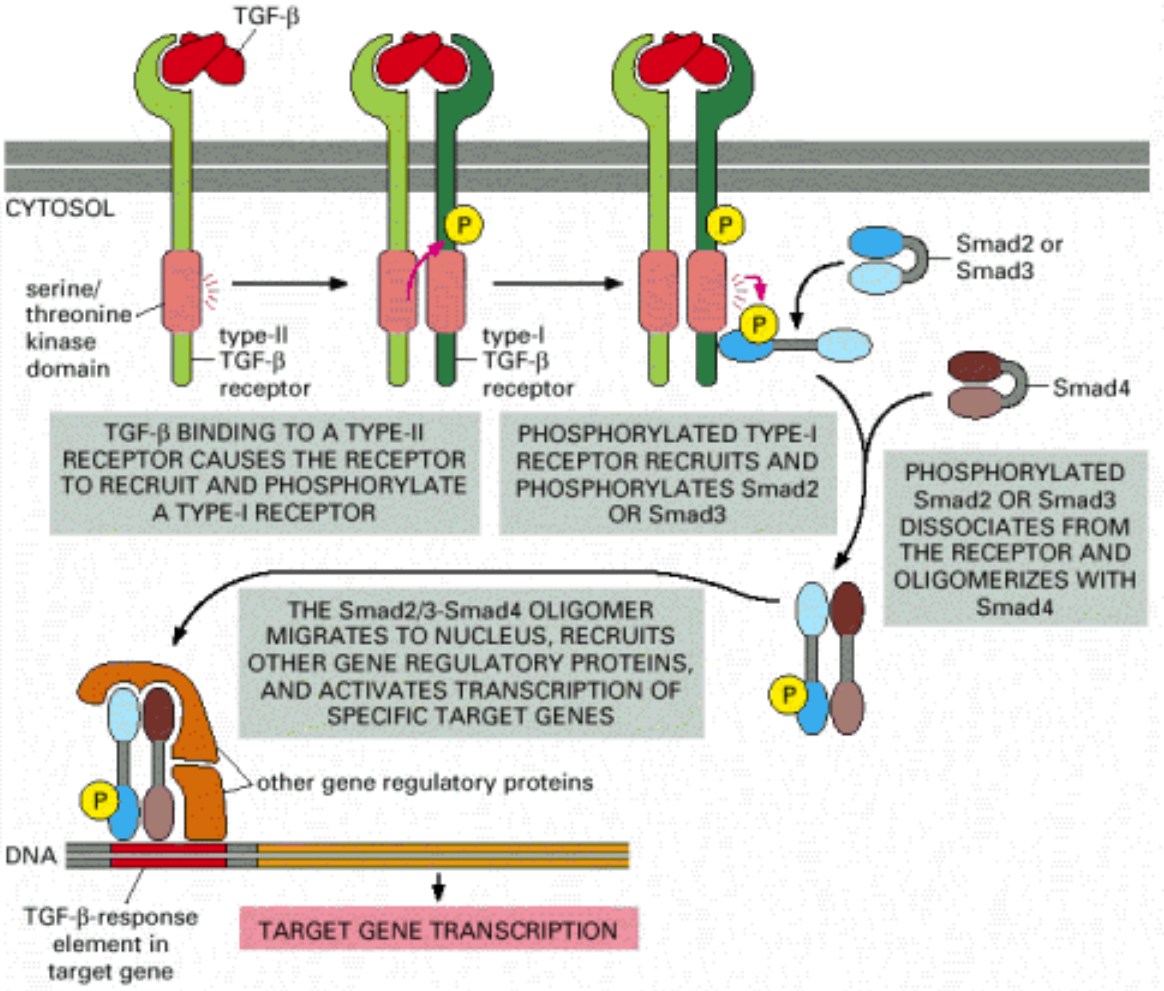
(Molecular Biology of the Cell)

II - 2 : Récepteurs à activité tyrosine kinase

II -2-C : Le récepteur de l'insuline



II - 3 : Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase

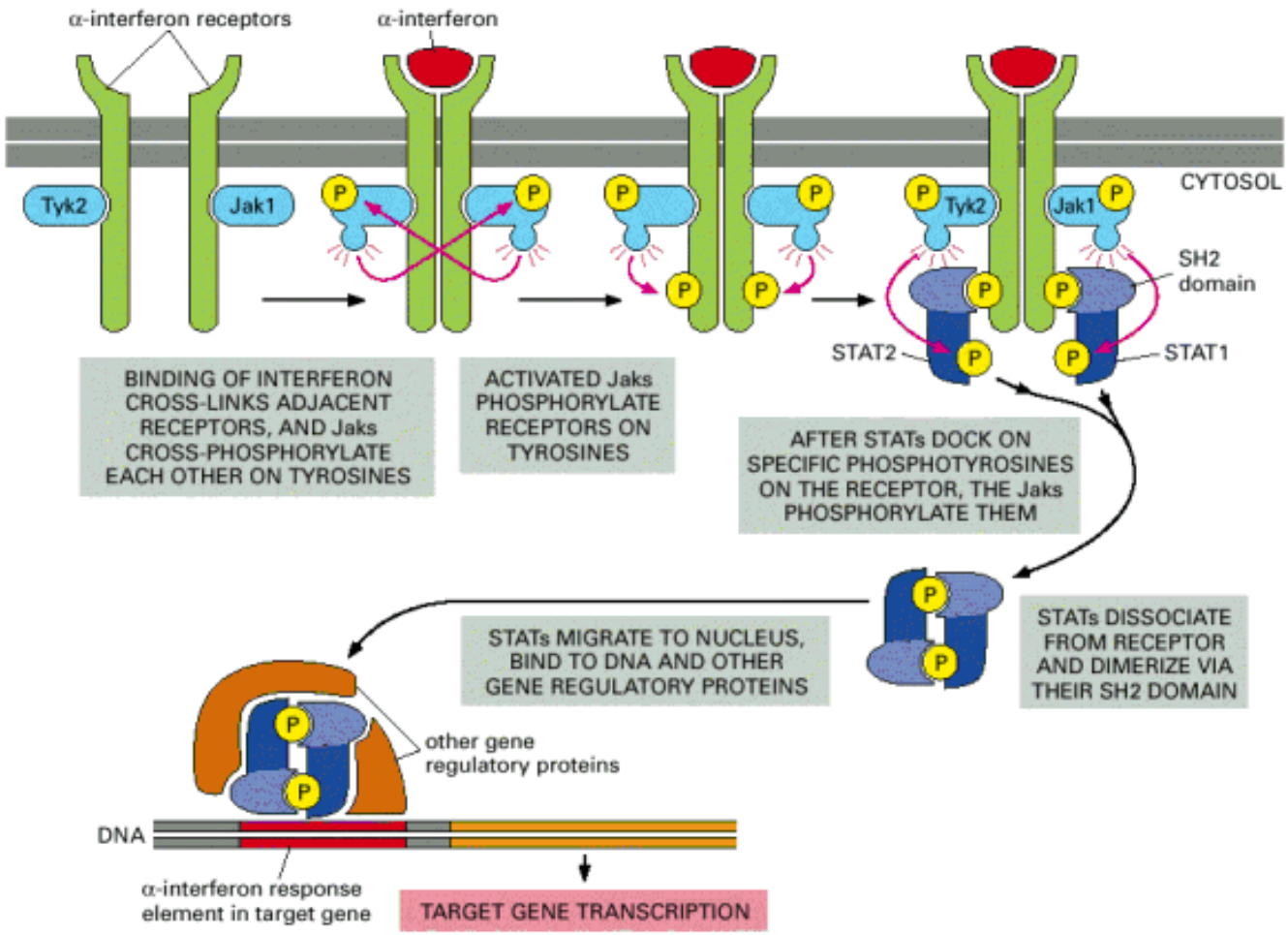


TGFβ : Facteur de croissance
⇨ ⊖ Prolifération cellulaire
⇨ ⊕ Différenciation cellulaire

Facteurs de transcription : SMADs

(Molecular Biology of the Cell)

II - 4 : Récepteurs couplés à une enzyme
II -4-A: Couplage à une tyrosine kinase

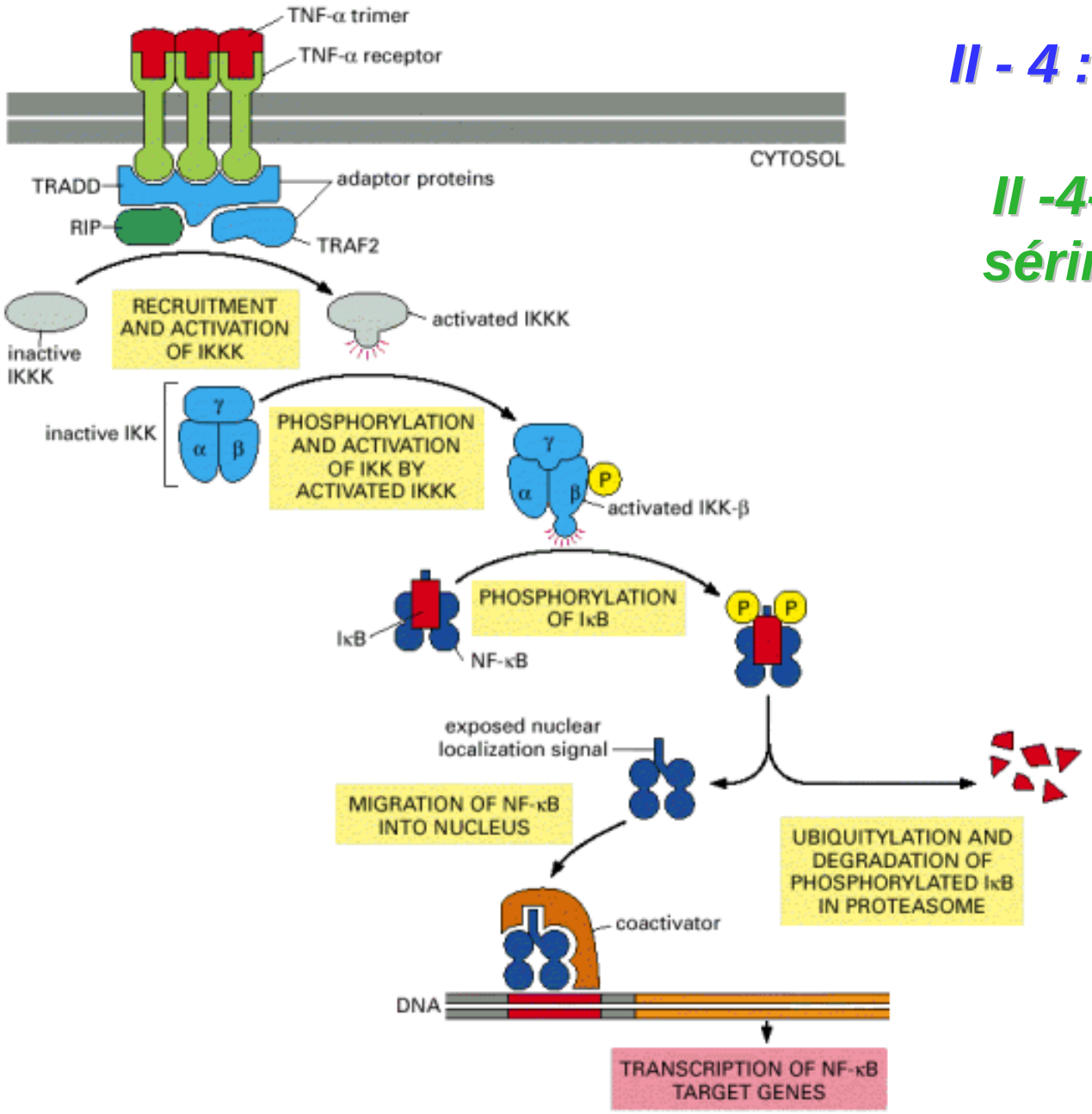


LIGANDS :
Cytokines, GH,
Prolactine, leptine…

Facteurs de transcription :
STATs

EFFETS sur :
Hématopoïèse,
Réponse immunutaire,
Réponse inflammatoire…

(Molecular Biology of the Cell)



(Molecular Biology of the Cell)

II - 4 : Récepteurs couplés à une enzyme

II -4-A: Couplage à une sérine/thréonine kinase

LIGANDS :
Cytokines (TNFα, IL1, IL2..)
molécules de stress…

Facteur de transcription :
NFκB

II - 5 : Implications médicales

II -5-A: Altération de la signalisation et cancers

NIVEAUX D'ALTERATION DANS LES VOIES DE TRANDUCTION	MOYENS THERAPEUTIQUES DEVELOPPES POUR PALIER AUX DEREGLEMENTS DES VOIES DE SIGNALISATION
FACTEURS DE CROISSANCE **RECEPTEURS DE FACTEURS DE CROISSANCE** ➢ Constitutivement actifs ➢ Expression trop importante ➢ Inactivation **PROTEINES G MONOMERIQUES** ➢ Constitutivement active **PROTEINES KINASES CYTOPLASMIQUES** ➢ Activation constitutive (MAPKKK, Src) **FACTEURS DE TRANSCRIPTION** ➢ Mutation gène codant NFκB, SMAD	**INHIBITION DE L'ACTIVITE TYROSINE KINASE** ➢ Des récepteurs TK : Ac monoclonaux ou composés chimiques. ➢ Kinases intracellulaires : composés chimiques. **MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES DES PROTEINES** ➢ Protéines G monomériques : inhibiteur de la farnélysation. **ACTION AU NIVEAU DE LA TRANSCRIPTION** ➢ Répression de la machinerie transcriptionnelle.

II - 5 : Implications médicales
II -5-B: Altération de la signalisation et diabète

- **Diabète de type II, non-insulinodépendant**
  - **Résistance à l'insuline ± importante.**
  - **Synthèse d'insuline ± altérée.**

- **Altérations mise en évidence**
  - **Nombreuses mutations du gène codant le récepteur**
  - **Protéines IRS et à domaine SH2**
  - **Défaut de translocation à la membrane du transporteur de glucose**
  - **Glycogène synthase**

III- RECEPTEURS COUPLES A DES PROTEINES G TRIMERIQUES

III-1. Les différents éléments du couplage

III-1-A. Les ligands

III-1-B. Les récepteurs

III-1-C. Les protéines G

III-1-D. Les effecteurs primaires

III-1-E. Le mode de couplage

III-2. Voies de transduction par l'intermédiaire des protéines G

III-2-A. Voie de l'adénylate cyclase

III-2-B. Voie de la phospholipase C-β

III-2-C. Diversité des voies de transduction par l'intermédiaire des protéines G

III-3. Implications médicales

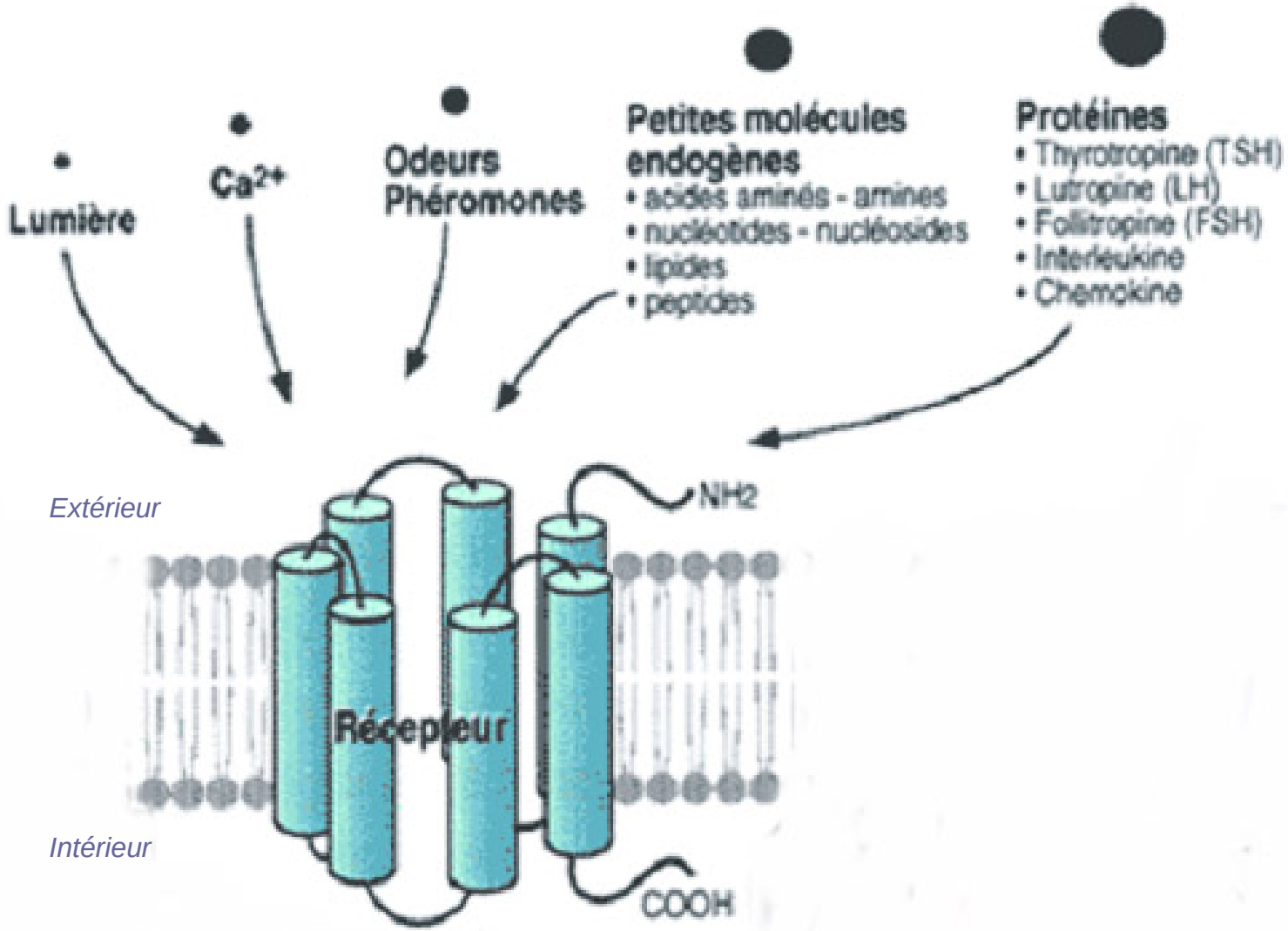
III-3-A. Protéines G et pathologies

III-3-B. RCPG et pathologies

III-3-C. Voies thérapeutiques

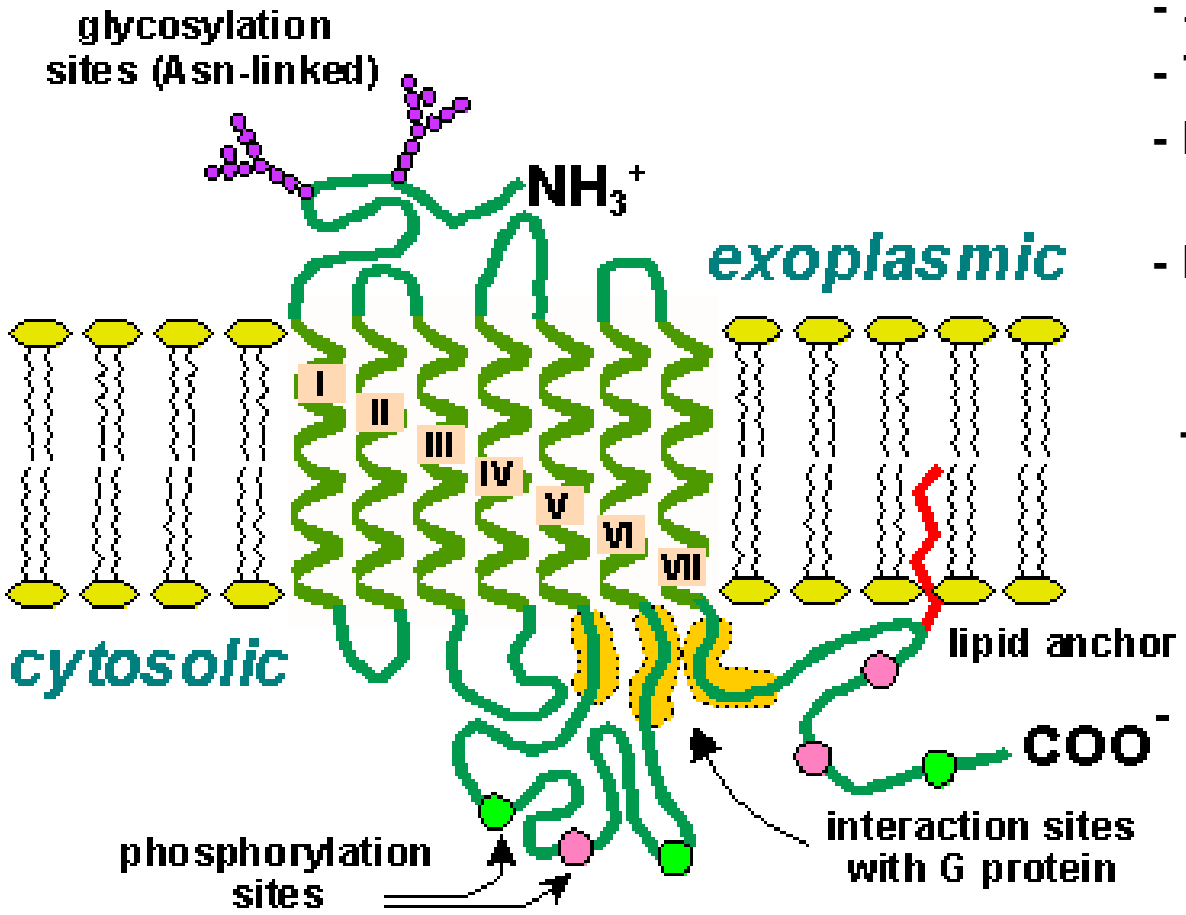
III - 1 : Les différents éléments du couplage

III -1-A : Les ligands

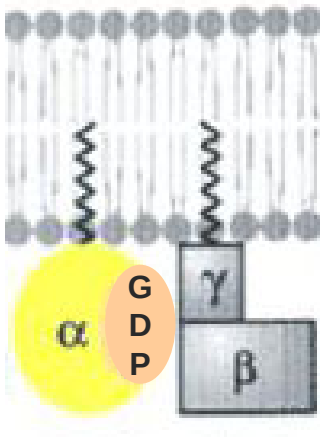


III - 1 : Les différents éléments du couplage

III -1-B : Les récepteurs



- 1 seule chaîne polypeptidique
- 7 segments transmembranaires
- Ext. N-terminale extracellulaire
  site de fixation du ligand
- Ext. C-terminale intracellulaire
  sites de phosphorylation
  ancrage à la membrane
  + 3ème boucle intracellulaire
  couplage avec protéine G

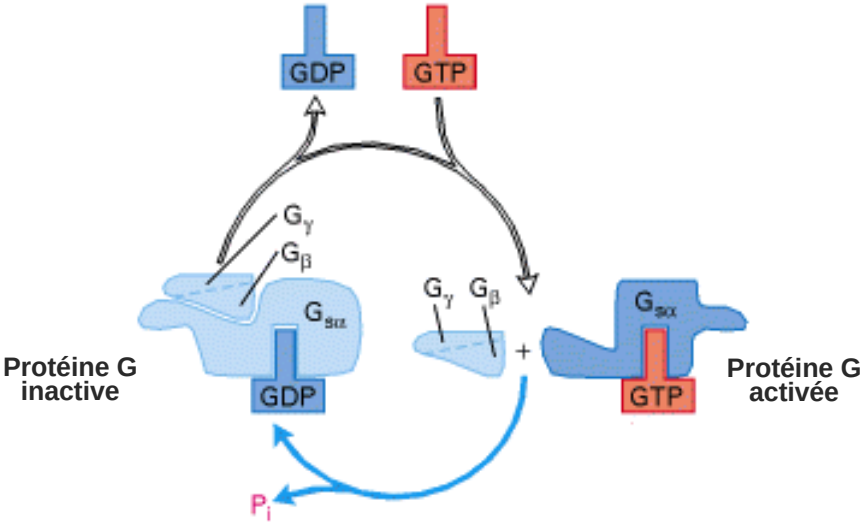


Structure schématique

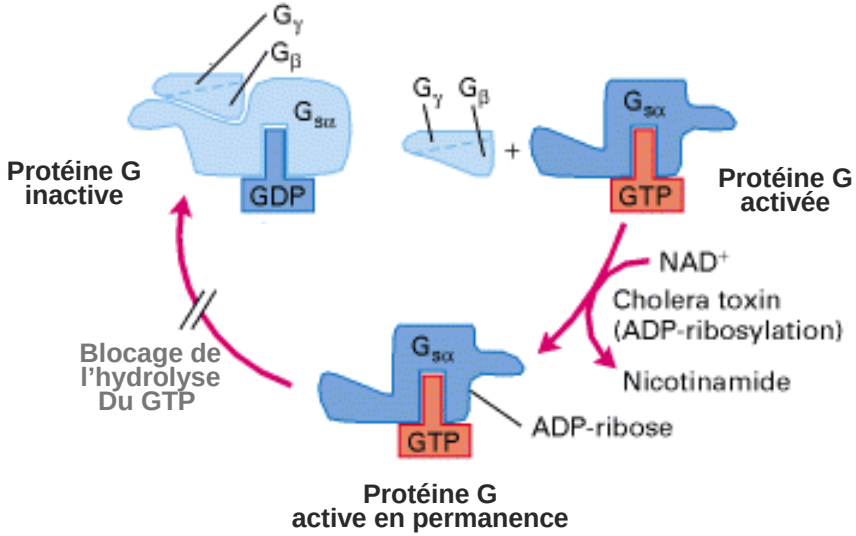
III - 1 : Les différents éléments du couplage

III -1-C : Les protéines G

Activation/désactivation d'une protéine G



Action de la toxine cholérique sur une protéine Gα



(Molecular and Cellular Biology)

III - 1 : Les différents éléments du couplage

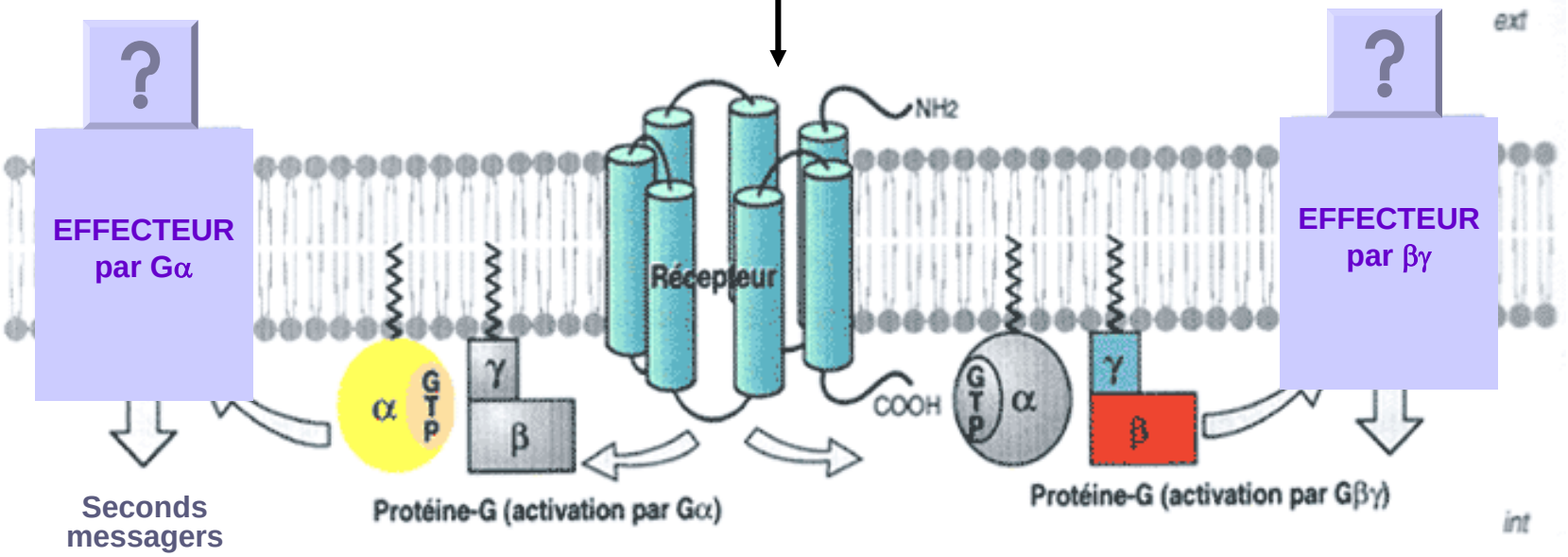
III -1-D : Les effecteurs

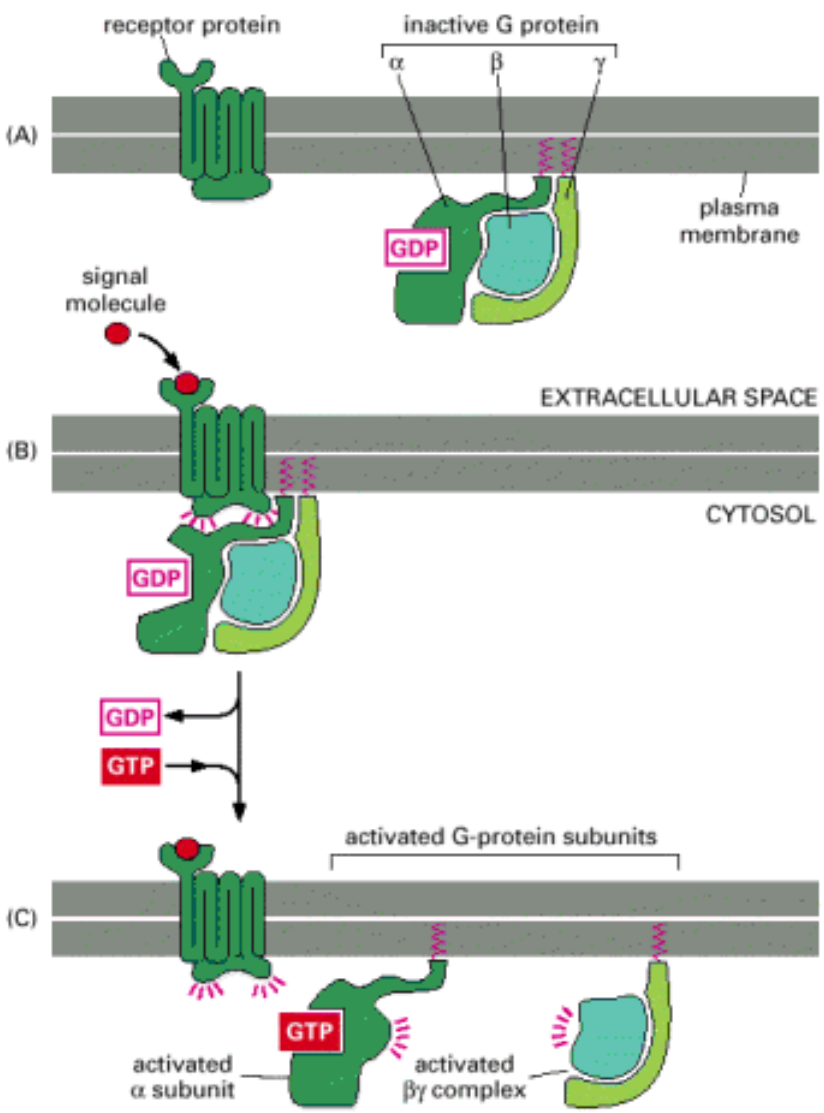
ENZYMES
- Adénylate cyclase
- Phospholipase C-β
- Phospholipase A2
- Phosphodiestérase GMPc

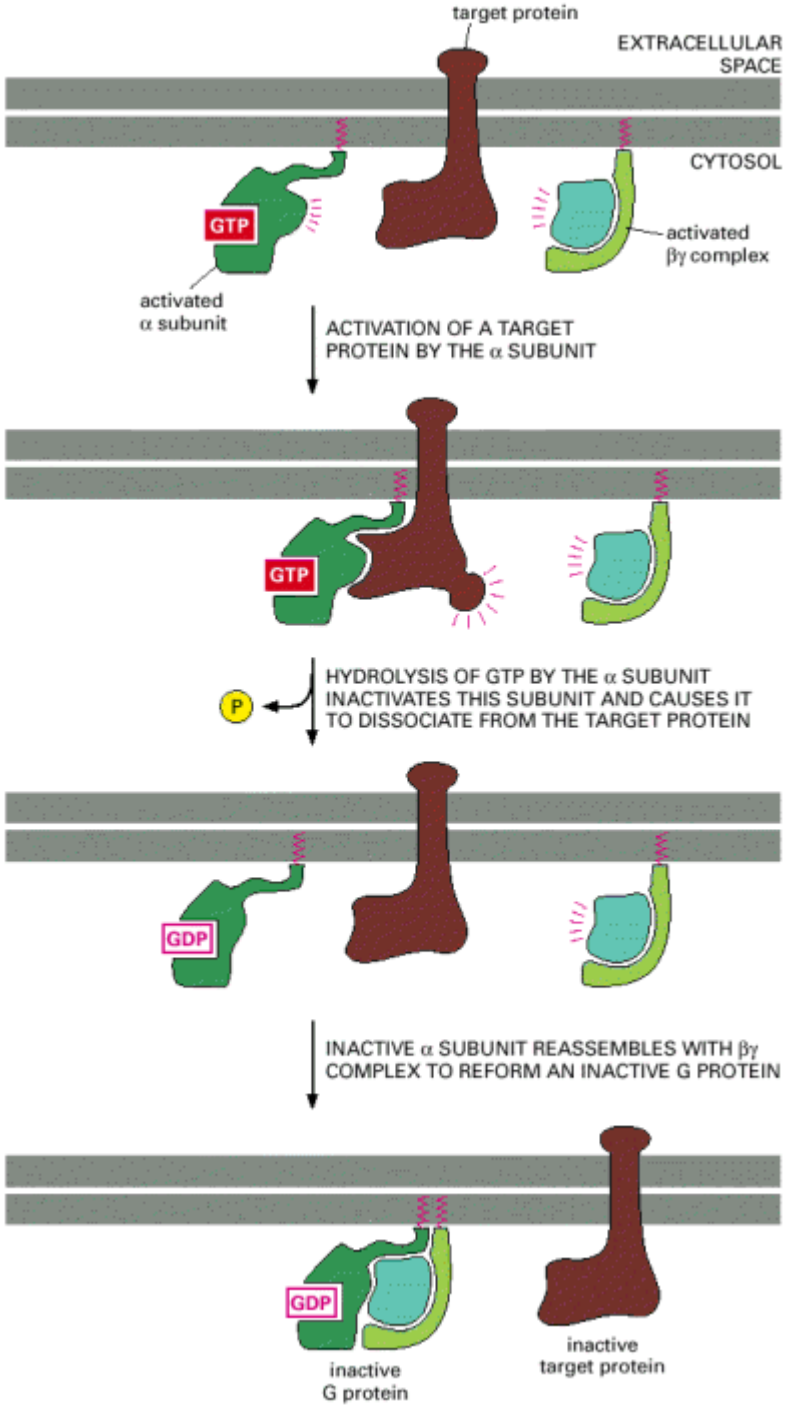
CANAUX IONIQUES
TRANSPORTEURS

ENZYMES
- Adénylate cyclase
- Phospholipase C-β
- Phospholipase A2
- Tyrosine phosphatases
- Tyrosine kinases

CANAUX IONIQUES







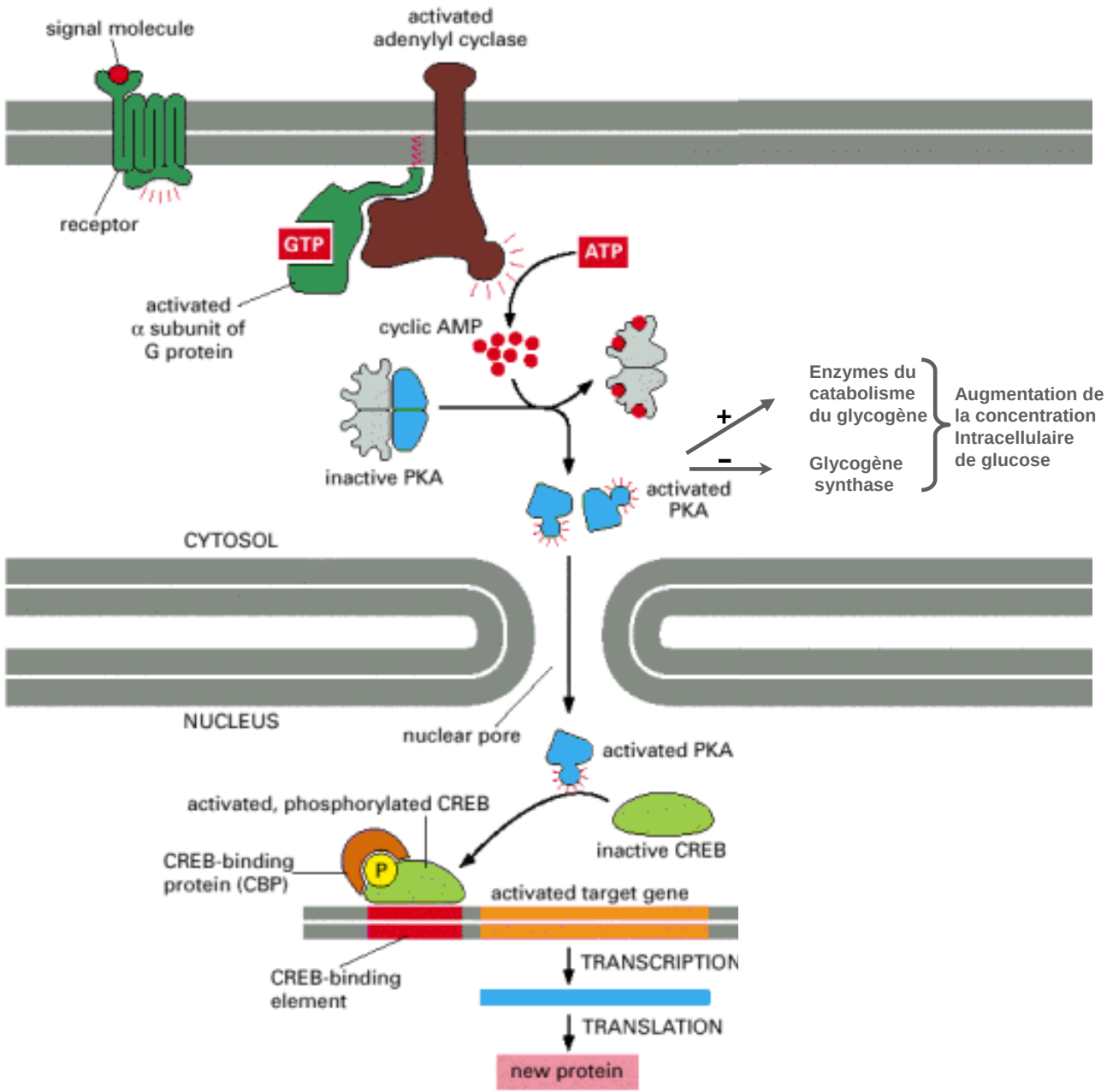
III - 1 : Les différents éléments du couplage

III -1-E : Le mode de couplage

(Molecular Biology of the Cell)

III - 2: Voies de transduction par les Protéines G

III -2-A: Voie de l'adénylate cyclase

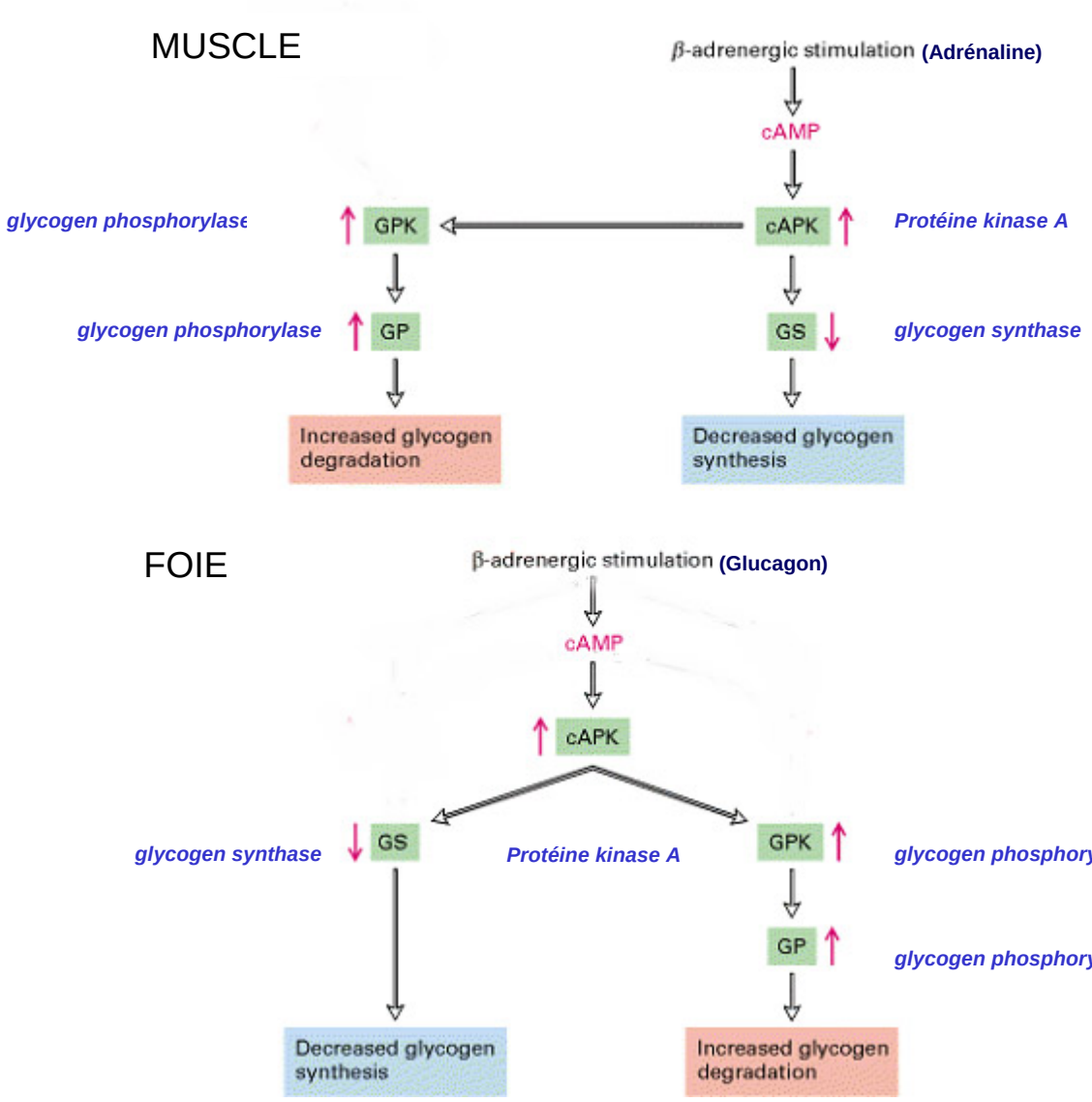


(Molecular Biology of the Cell)

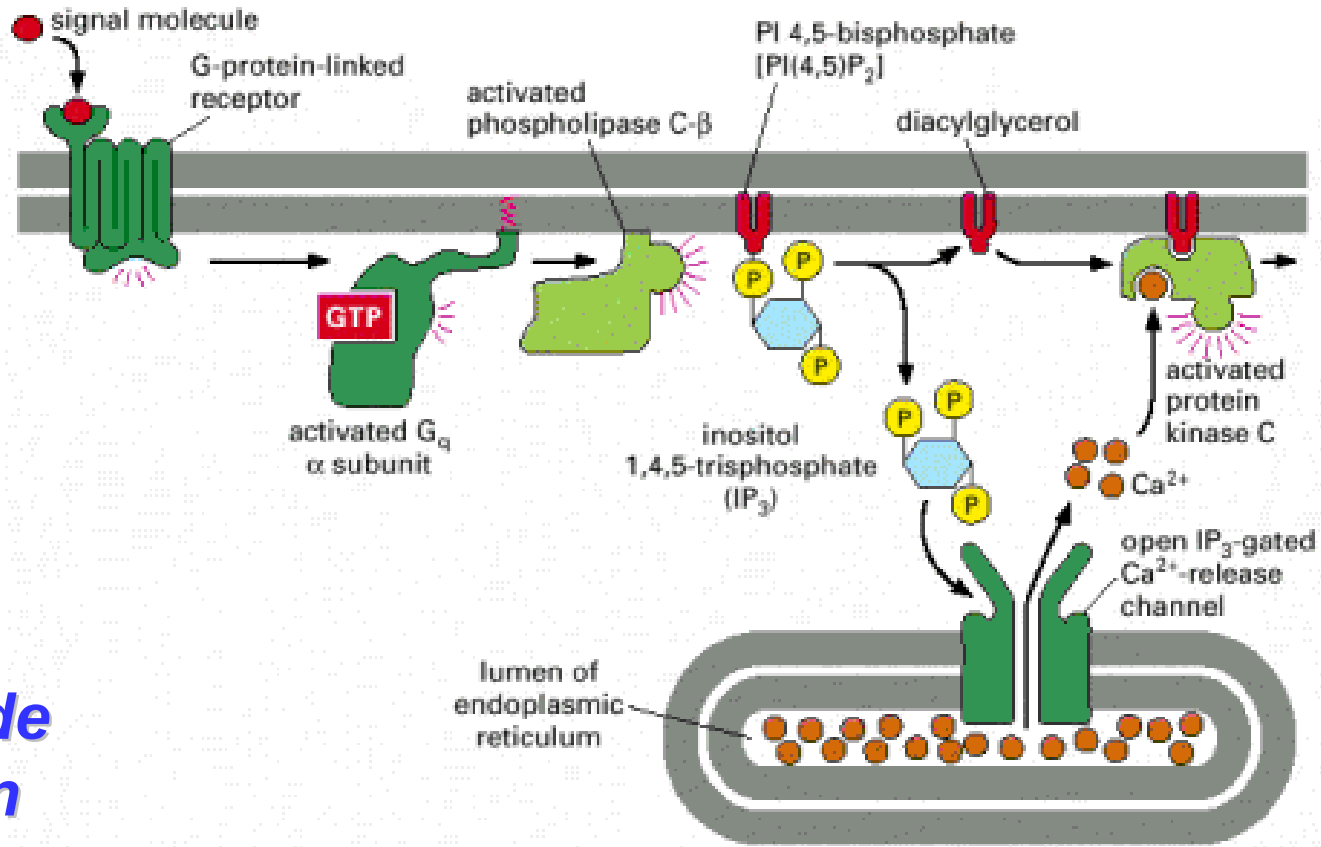
III - 2: Voies de transduction par les Protéines G

III -2-A: Voie de l'adénylate cyclase

Phosphorylation d'enzymes du métabolisme du glycogène



(Molecular Biology of the Cell)



III - 2: Voies de transduction par les protéines G

III -2-A: Voie de la Phospholipase C-β

(Molecular Biology of the Cell)

III - 2 : Voies de transduction par les Protéines G

III -2-C : Diversité des voies de transduction par les protéines G

Protéine G	Effecteur primaire	Second messager	Effecteurs secondaires	Effets biologiques
$G\alpha_s$	Adénylate cyclase :AC (activation)	AMPc	PKA (protéines kinases AMPc dépendantes)	↗ phosphorylations
	Canaux Ca++ (activation)	Ca++	Activation NO synthase Activation Ca++-ATPase	Synthèse de NO Stockage de Ca++
$G\alpha_i$	Adénylate cyclase (inhibition)	AMPc	PKA (protéines kinases AMPc dépendantes)	↘ phosphorylations
	Canaux K+ (ouverture)	Sortie de K+		Hyperpolarisation cellules musculaires coeur
$G\alpha_q$	Phospholipase Cβ : PLCβ (activation)	IP3	Ouverture de canaux Ca++ du RE	Activation PKC ↗ phosphorylations
		DAG	Activation PKC (protéine kinase dépendante du Ca++)	↗ phosphorylations
$G\alpha_{12}$	Phospholipase A2 : PLA2 (activation)	Acide arachidonique	Cyclo-oxygénase	Prostaglandines Thromboxanes
			Lipo-oxygénase	Leucotriènes
G_t (Transducine) activée par photons	Phosphodiestérase du GMPc (activation)	GMPc	Fermeture canaux Na+	Hyperpolarisation du bâtonnet
G_{olf}	Adénylate cyclase (activation)	AMPc	Ouverture canaux Na+ et K+	Dépolarisation de la cellule sensorielle
$G\beta\gamma$	AC,PLCβ, PLA2, PK, PTP, Canaux			

III - 3 : Implications médicales
III -3-A : Implications des protéines G

CHOLERA :

- **Inhibition de l'activité GTPasique de α_s : ↗ AMPc.provoquant des diarrhées par inversion des transports d'eau et de chlore**

COQUELUCHE :

- **Pas de fixation de α_i au récepteur : ↗ AMPc.provoquant une sécrétion massive de liquide responsable de la toux**

MUTATIONS DES SOUS-UNITES α :

- **Mutations de α_s : tumeurs de l'hypophyse**
  pseudo-hypoparathyroïdisme.
- **Mutations de α_i : tumeurs ovariennes**
  tumeurs corticosurrénaliennes

III - 3 : Implications médicales
III -3-B : Implications des RCPG

MUTATIONS ACTIVANTES :

- **Rhodopsine et rétinite pigmentaire**
- **Récepteur de l'hormone lutéinisante et puberté précoce mâle**
- **Récepteur de la TSH et hyperthyroïdie**
- **Récepteur sensible au ions Ca^{2+} et hypoparathyroïdie familliale**

MUTATIONS ENTRAINANT UNE PERTE D'ACTIVITE :

- **Récepteur sensible au ions Ca^{2+} et troubles du métabolisme calcique**
- **Récepteur de l'endothéline et maladie de Hircshsprung**
- **Rhodopsine et rétinite pigmentaire**
- **Récepteur du glucagon et diabète non-insulinodépendant**

III - 3 : Implications médicales
III -3-C : Voies thérapeutiques

ACTION SUR LES RECEPTEURS :

- **R à l'histamine : traitement de l'allergie par les antihistaminiques**

- **R β-adrénergiques : traitement de l'hypertension et des troubles du rythme cardiaque par les β-bloquants**

ACTION SUR DES EFFECTEURS DE LA VOIE DE TRANSDUCTION :

- **traitement des phénomènes inflammatoires tissulaires non infectieux, par des corticostéroïdes qui inhibent la phospholipase A2**

IV- ADAPTATION DE LA CELLULE CIBLE ET REGULATION

IV-1. Amplification du signal

IV-2. Interaction des voies de signalisation

IV-2-A. Voies « récepteurs enzymes » et RCPG

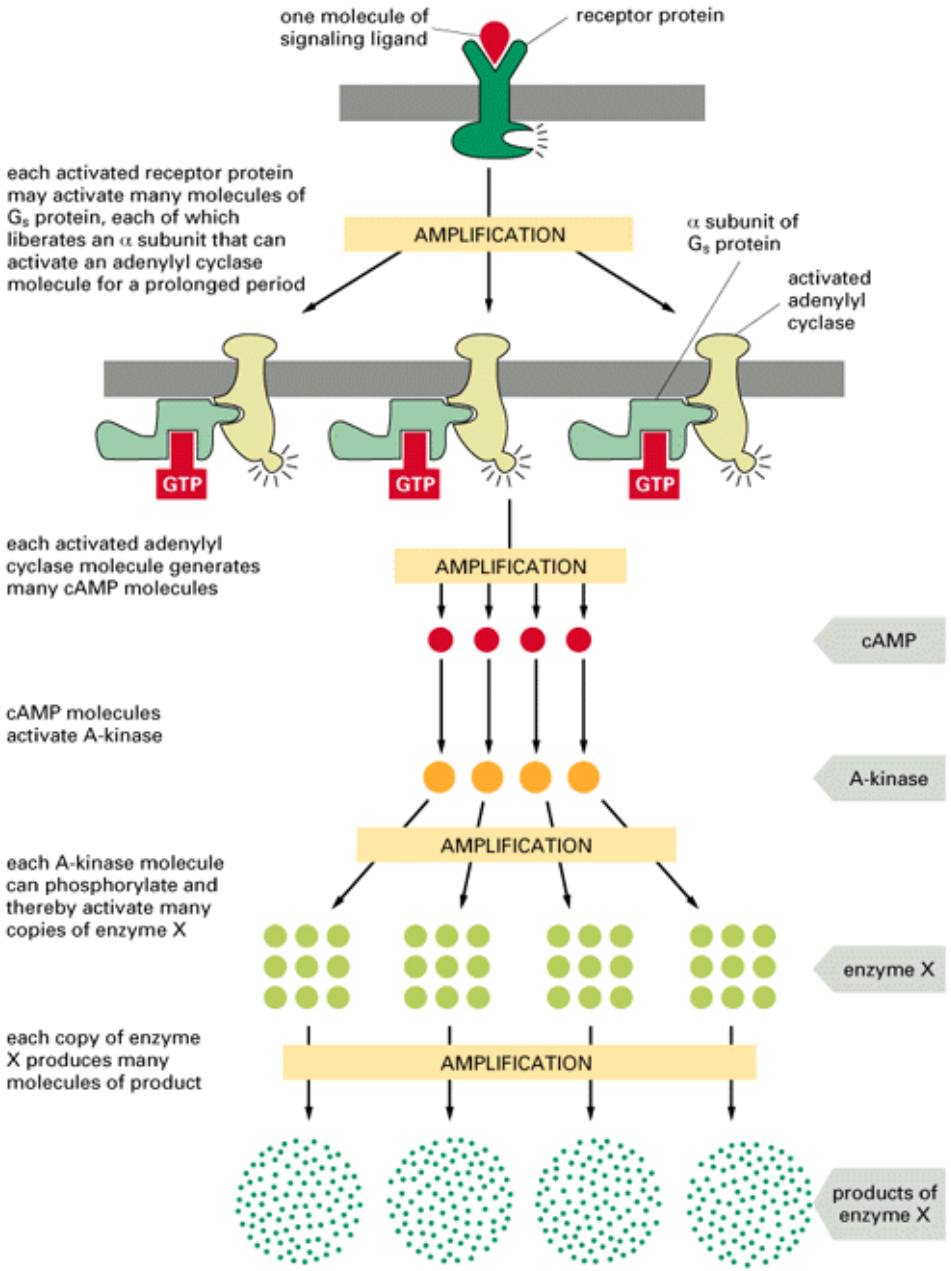
IV-2-B. Coopérativité des voies adénylate cyclase et phospholipase Cβ

IV-3. Processus de désensibilisation

IV-3-A. Régulation de la concentration en ligand

IV-3-B. Modulation de l'activité des récepteurs

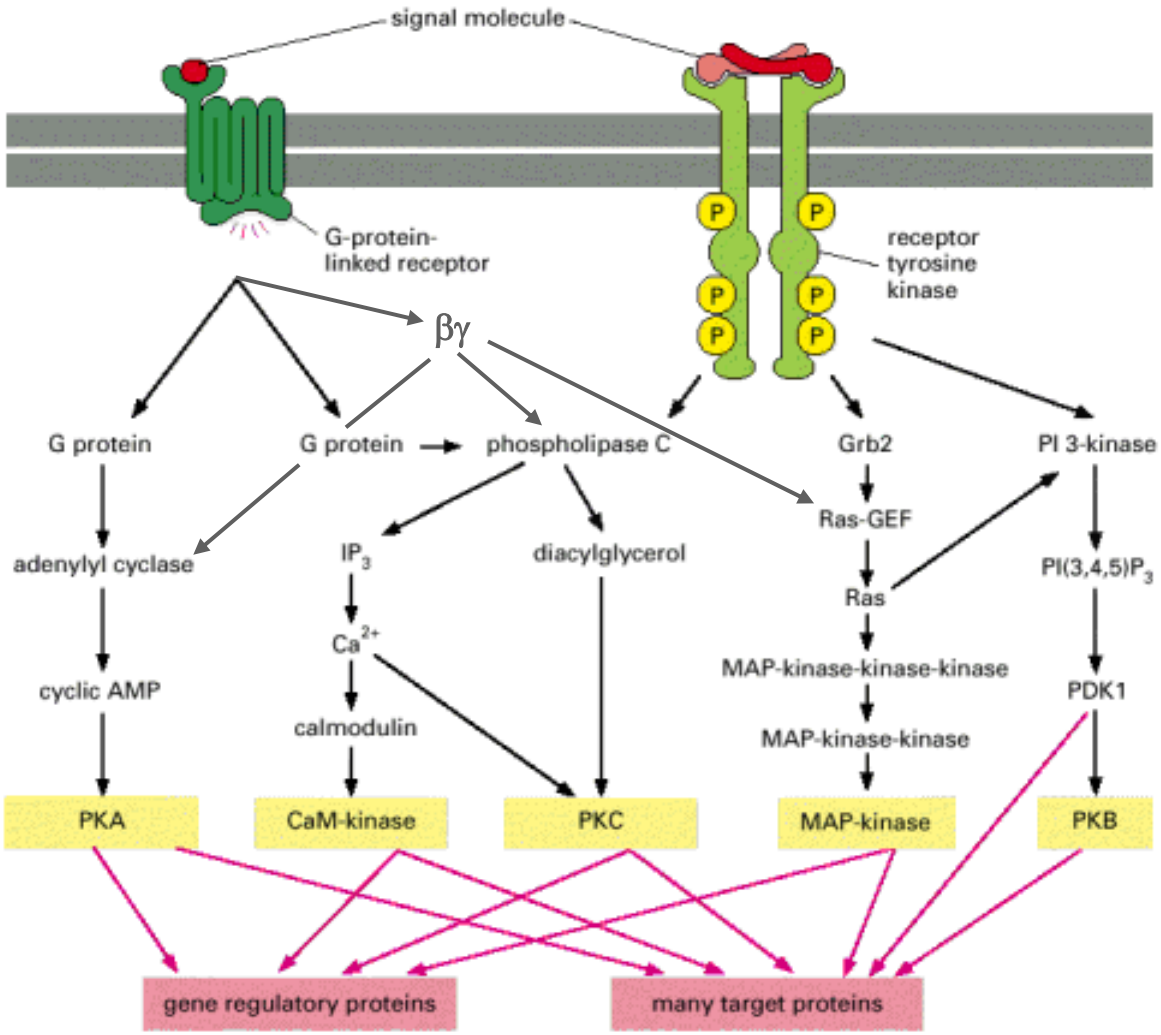
IV-3-C. Régulation négative du nombre total de récepteurs



IV - 1 : Amplification du signal

(Molecular Biology of the Cell)

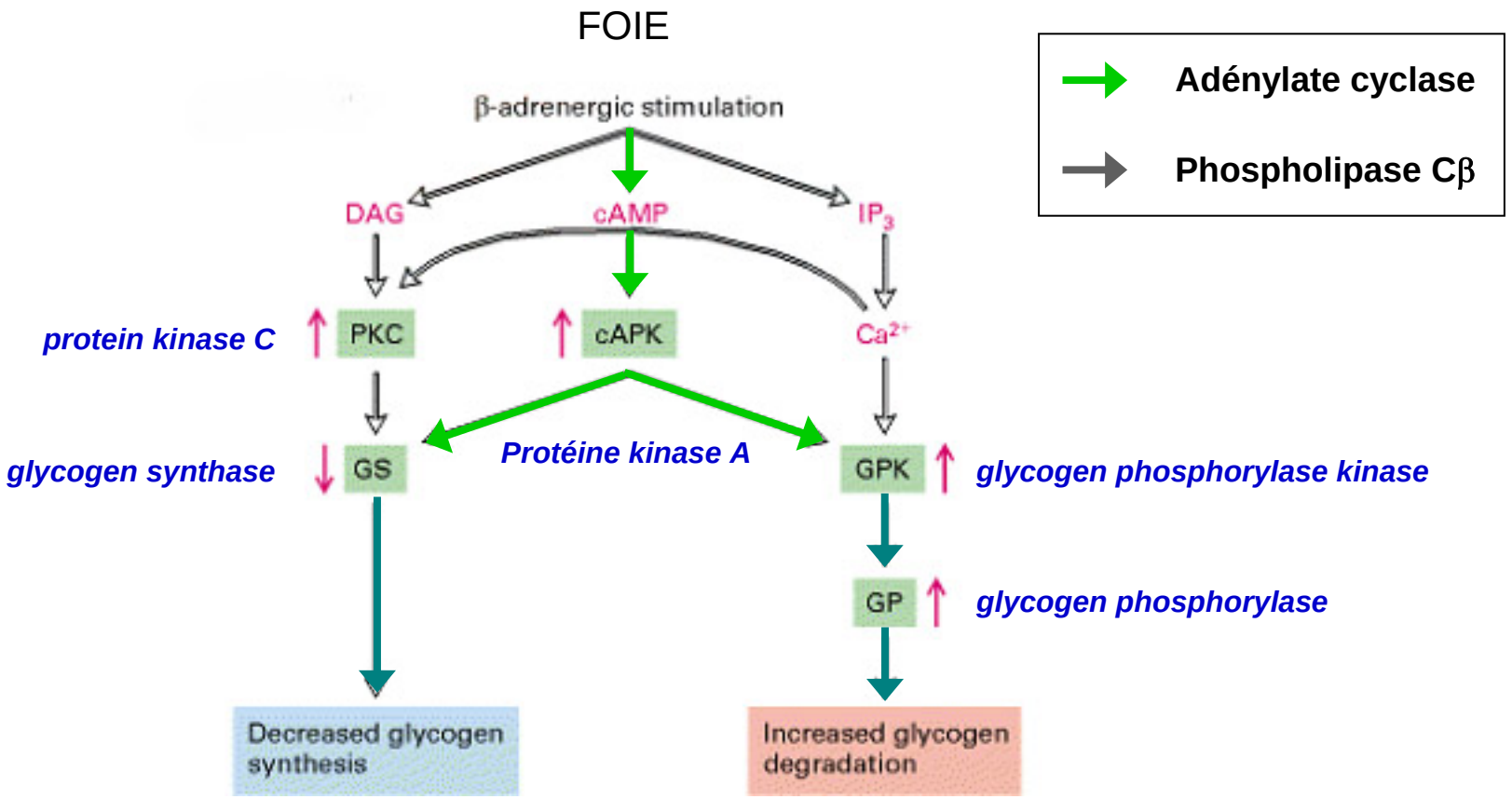
IV- 2 : Interaction des voies de signalisation
IV -2-B : voies « récepteurs enzymes » et RCPG



(Molecular Biology of the Cell)

IV- 2 : Interaction des voies de signalisation

IV -2-B : Coopérativité des voies AC et PLCβ

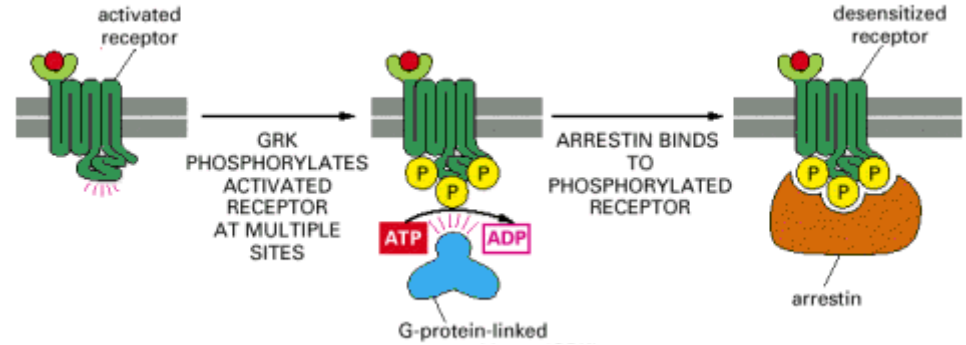


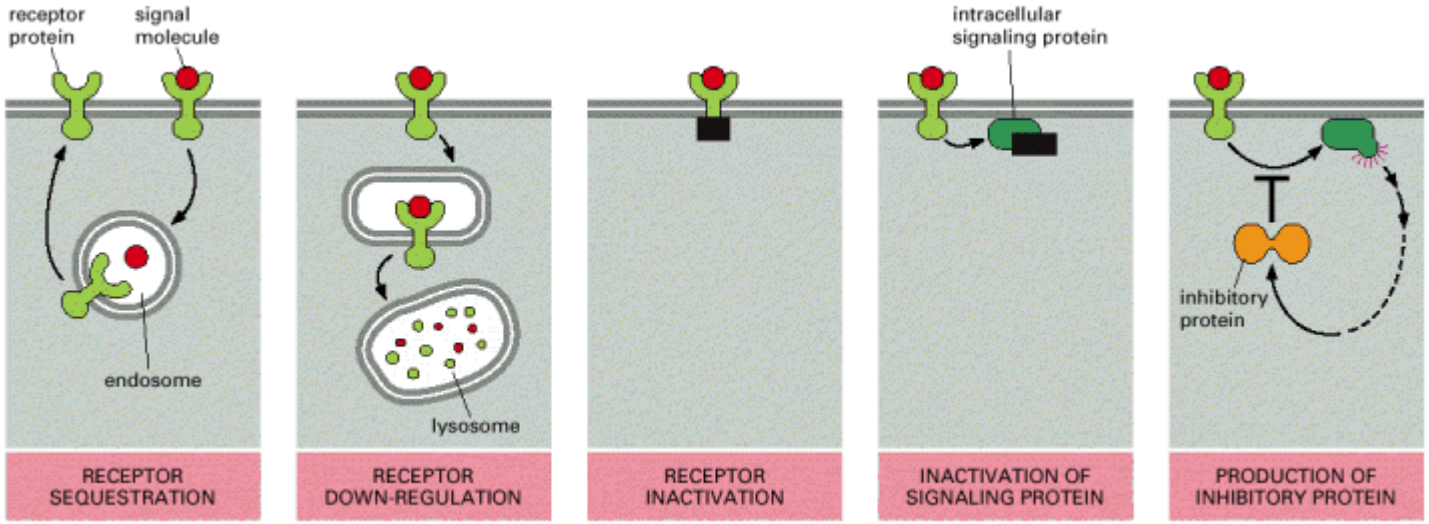
(Molecular and Cellular Biology)

IV- 3 : Processus de désensibilisation

IV -3-A : Régulation de la concentration en ligand

IV -3-B : Modulation de l'activité des récepteurs





IV -3-B : Régulation négative du nombre total de récepteurs

(Molecular Biology of the Cell)

ABBREVIATIONS TRANSDUCTION DU SIGNAL

CREB :	Protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMPc.
CTX :	Toxine extraite de l'agent du Choléra.
DAG:	**D**i**A**cyl **G**lycérol.
GAP :	**P**rotéine **A**ctivatrice de **G**TPase
GRB2 :	Protéine 2 liant un récepteur de facteur de croissance
IκB :	**I**nhibiteur de NFκB.
IP_3 :	Inositol tri-Phosphate.
IRS1 :	**S**ubstrat **1** du **R**écepteur de l'**I**nsuline.
JAK :	**JA**nus **K**inase.
MAPK :	**P**rotéine **K**inase **A**ctivée par des **M**itogènes.
NFκB :	**F**acteur **N**ucléaire Kappa B
PI3K :	**P**hosphatidyl **I**nositol 3-**K**inase
PKA :	**P**rotéine **K**inase **A** (A pour AMPc dépendante).
PKB :	**P**rotéine **K**inase **B** (= AKT).
PKC :	**P**rotéine **K**inase **C** (C pour calcium dépendante).
PLC-γ ou -β :	**P**hospho**l**ipase **C**-γ ou -β
PTX :	Toxine extraite de l'agent de la Coqueluche.
Ras :	Protéine G monomérique ou petite protéine G.
RCPG :	**R**écepteur **C**ouplé aux **P**rotéines **G** trimériques
RTK :	**R**écepteur **T**yrosine **K**inase
SH2 :	Domaine liant une tyrosine phosphorylée
SH3 :	Domaine liant une région riche en prolines
Sos :	un Facteur d'échange des nucleotides guanyliques (*GEF*)
Src :	Tyrosine kinase cytoplasmique.
STAT :	**T**ransducteur du **S**ignal et **A**ctivateur de la **T**ranscription.