

MECANISMES DE TRANSDUCTION DU SIGNAL

I- PRINCIPES GENERAUX DE LA COMMUNICATION INTERCELLULAIRE

I-1. Signalisation et fonctionnement cellulaire

I-2. Modalités de la communication cellulaire

- Jonctions de type « gap »
- molécules d'adhésion
- Signaux chimiques

I-3. Communication cellulaire par un signal chimique

- communication autocrine
- communication paracrine
- communication endocrine
- communication synaptique

I-4. Les signaux chimiques

- radicaux libres gazeux
- molécules hydrophobes
- molécules hydrosolubles

I-5. Les récepteurs protéiques de surface

- récepteurs canaux ioniques ligand-dépendants
- récepteurs « enzymes »
- récepteurs couplés aux protéines-G

I-6. Transduction d'un signal chimique hydrosoluble

I-7. Le réseau de molécules de signalisation intracellulaire

I-7-A. Caractéristiques structurales

- Domaines liant les tyrosines phosphorylées : SH2, PTB.
- Domaines liant les régions riches en proline : SH3.
- Domaines de reconnaissance des phosphoinositides membranaires : PH.

I-7-B. Caractéristiques fonctionnelles

- Protéines activées ou inactivées par phosphorylation.
- Protéines liant le GTP.

II- RECEPTEURS ENZYMES

II-1. Généralités

II-2. Récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque

II-2-A. Caractéristiques et 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 activité enzymatique

II-4-A. Récepteurs associés à une tyrosine kinase

II-4-B. Récepteurs associés à une tyrosine kinase

II-5. Implications médicales

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

II-5-B. Altération de la signalisation et autres pathologies

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-3. Implications médicales

III-3-A. Protéines G et pathologies

III-3-B. RCPG et pathologies

III-3-C. Voies thérapeutiques

IV- ADAPTATION DE LA CELLULE CIBLE ET REGULATION

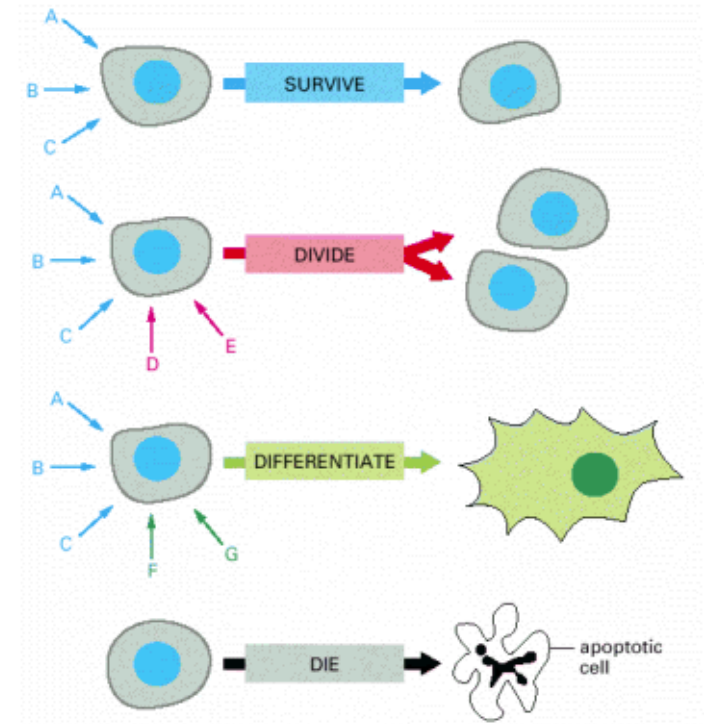
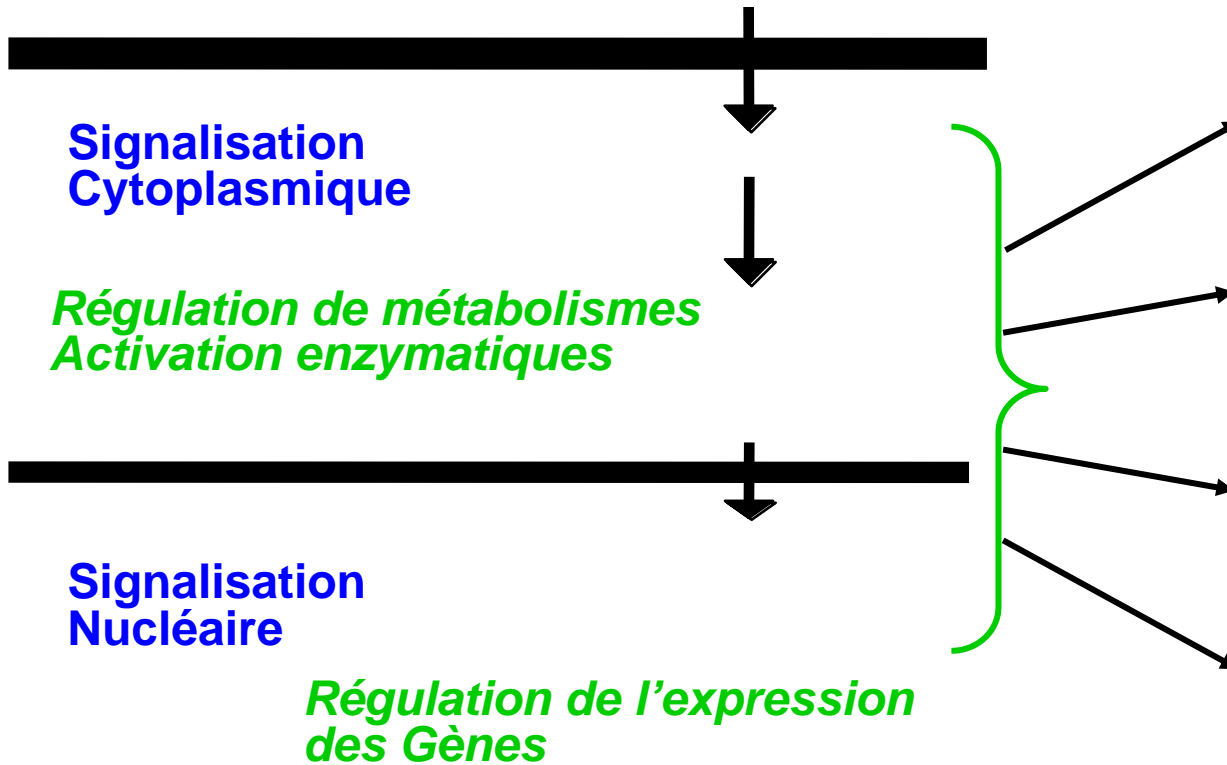
ABBREVIATIONS TRANSDUCTION DU SIGNAL

CREB :	Protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMPc.
CTX :	Toxine extraite de l'agent du Choléra.
DAG :	Di-Acyl Glycérol .
GAP :	Protéine Activatrice de GTPase
GRB2 :	Protéine 2 liant un récepteur de facteur de croissance (G rowth factor R eceptor B inding protein 2)
IκB :	Inhibiteur de NFκB.
IKK :	IκB Kinase .
IP ₃ :	Inositol tri-Phosphate.
IRS1 :	S ubstrat 1 du R écepteur de l'Insuline.
JAK :	J ANus K inase (tyrosine kinase).
MAPK :	P rotéine K inase A ctivée par des M itogènes.
NFκB :	F acteur N ucléaire K appa B
NIK :	NFκB I nducing K inase
PH :	Domaine P lekstrin (reconnaissance des phosphoinositides membranaires)
PI3K :	P hosphatidyl I nositol 3-Kinase
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 hospholipase 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 (<i>GEF</i>)
Src :	Tyrosine kinase cytoplasmique.
SMAD :	Facteur de transcription activé par le TGF-β.
STAT :	T ransducteur du S ignal et A ctivateur de la T ranscription.

Signalisation et fonctionnement cellulaire

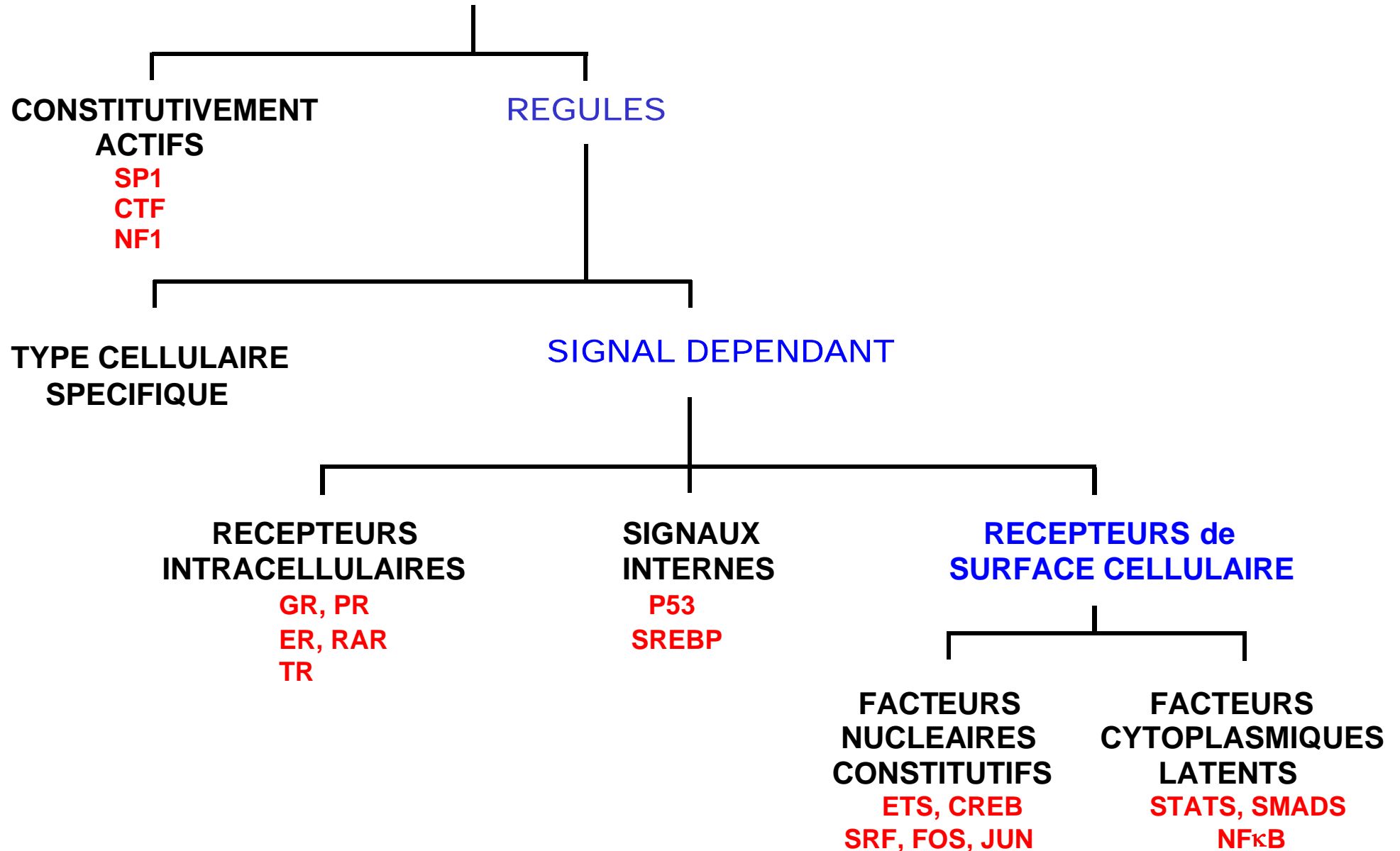
Signal

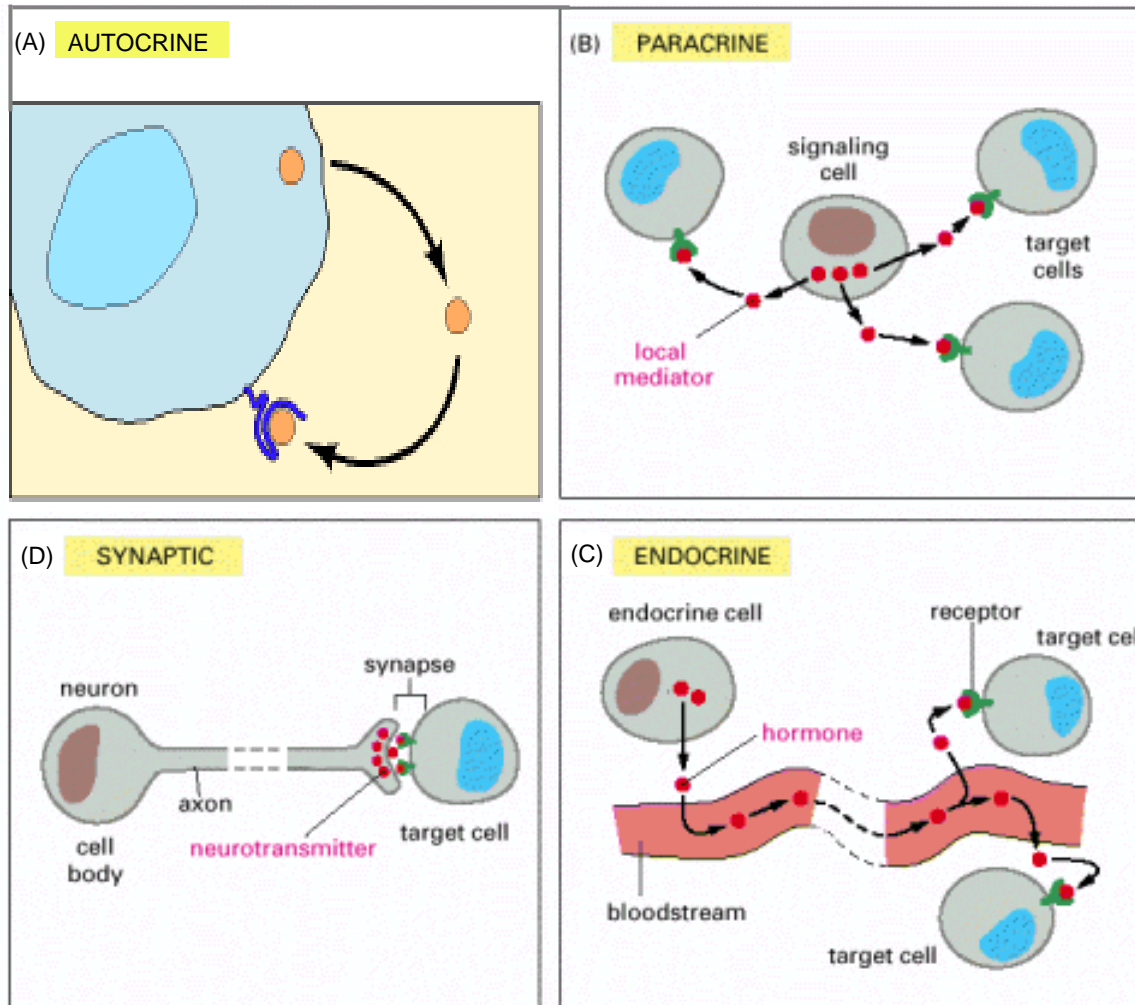
Information entrante



Information sortante =
Réponse Cellulaire

FACTEURS DE TRANSCRIPTION

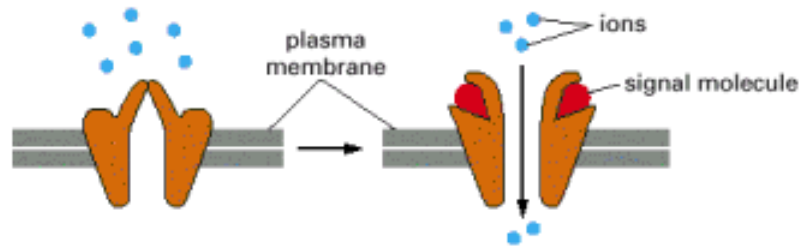




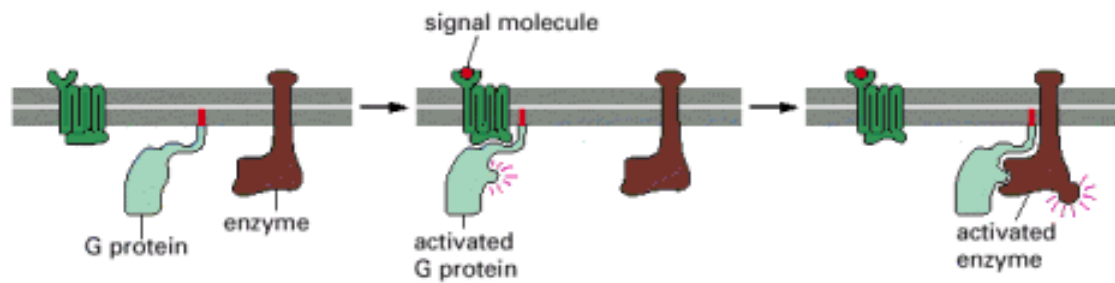
Communication cellulaire par un signal chimique

Les Récepteurs Protéiques de Surface

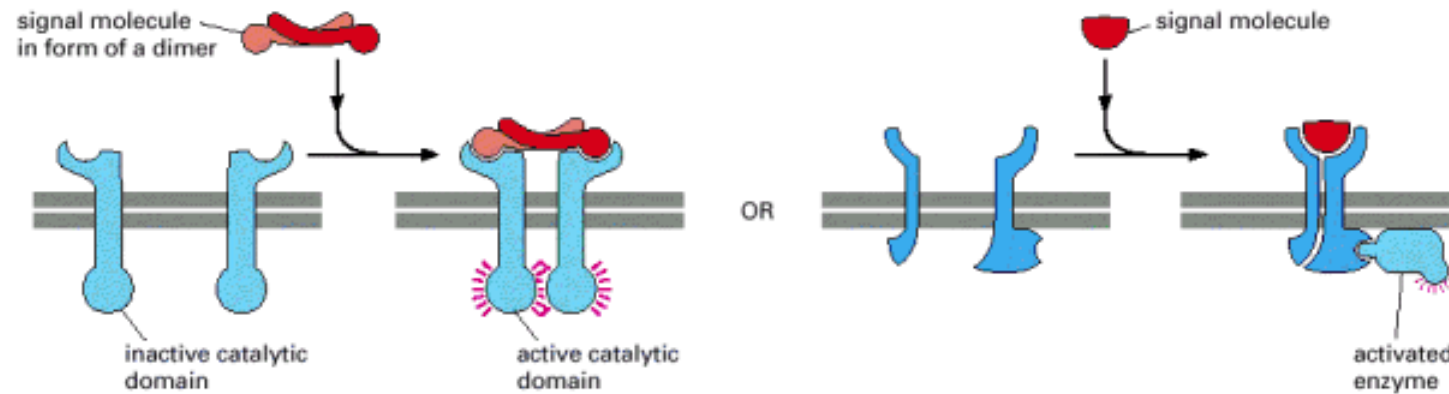
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS

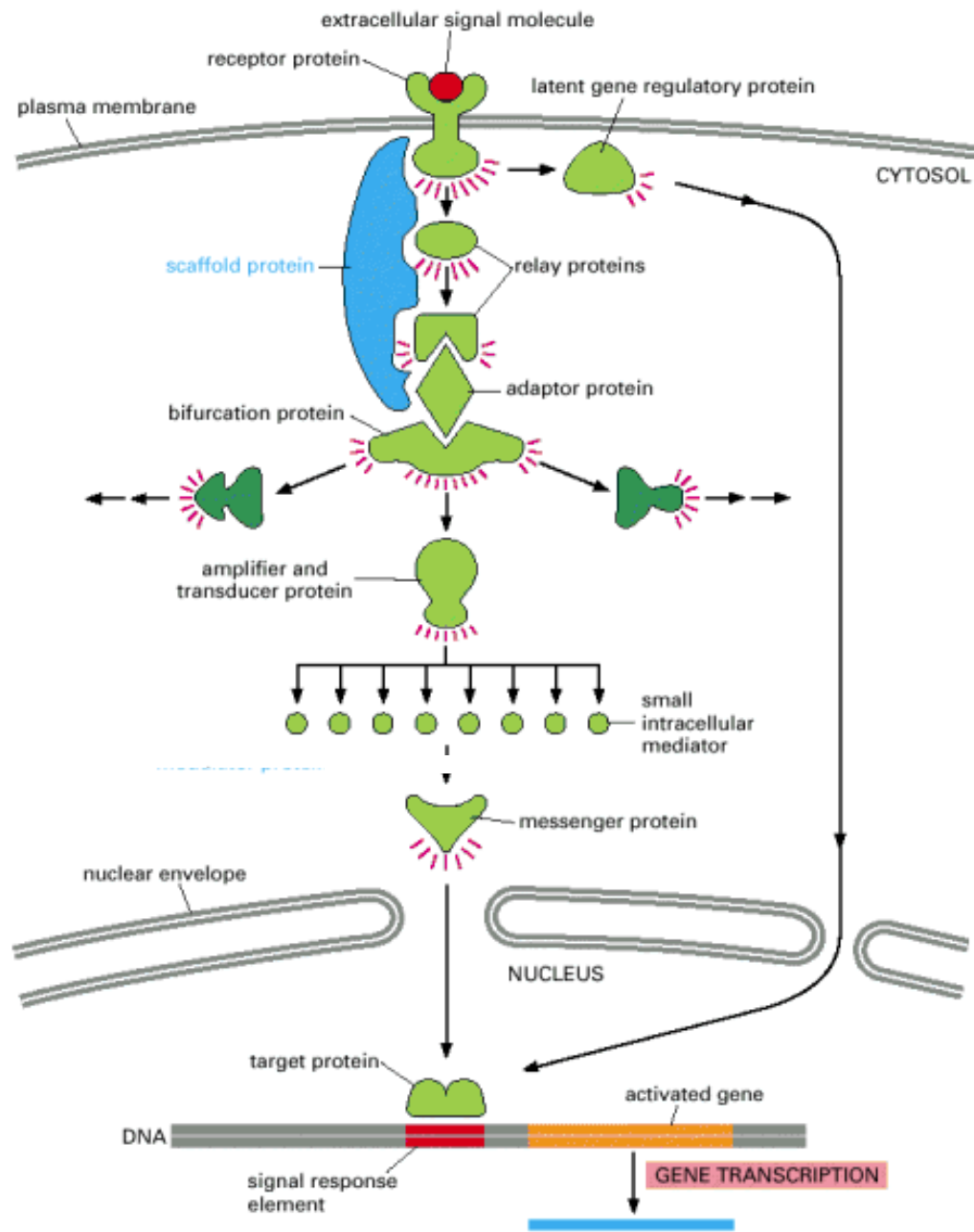


(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



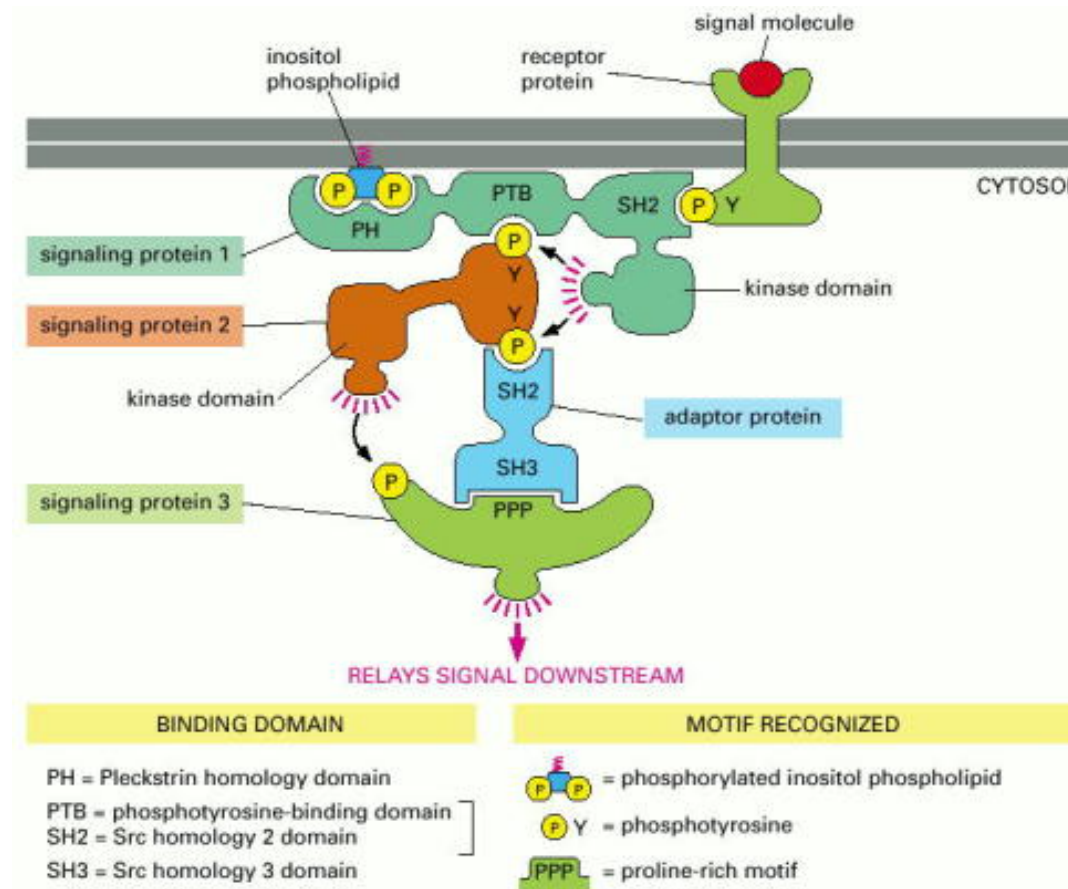
(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



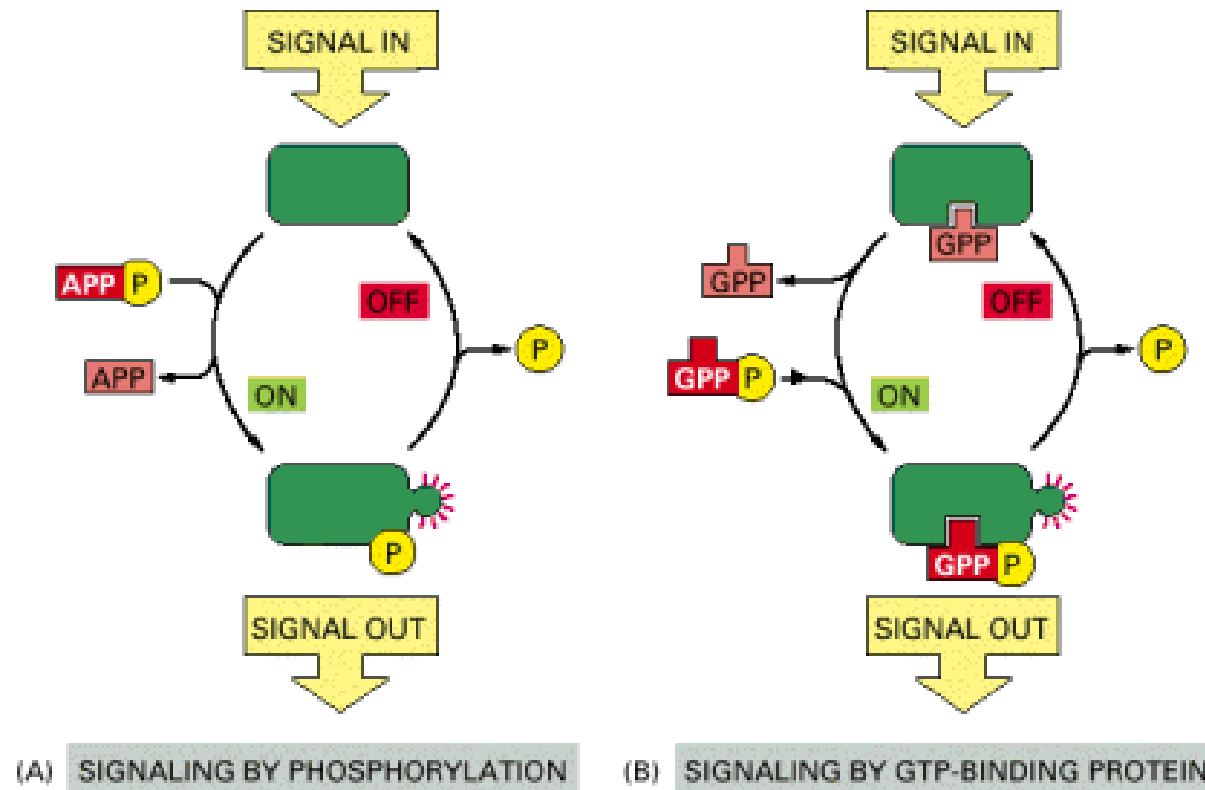


Réseau de protéines de signalisation intracellulaire

Exemple de complexe macromoléculaire permettant la transmission du signal vers l'intérieur de la cellule

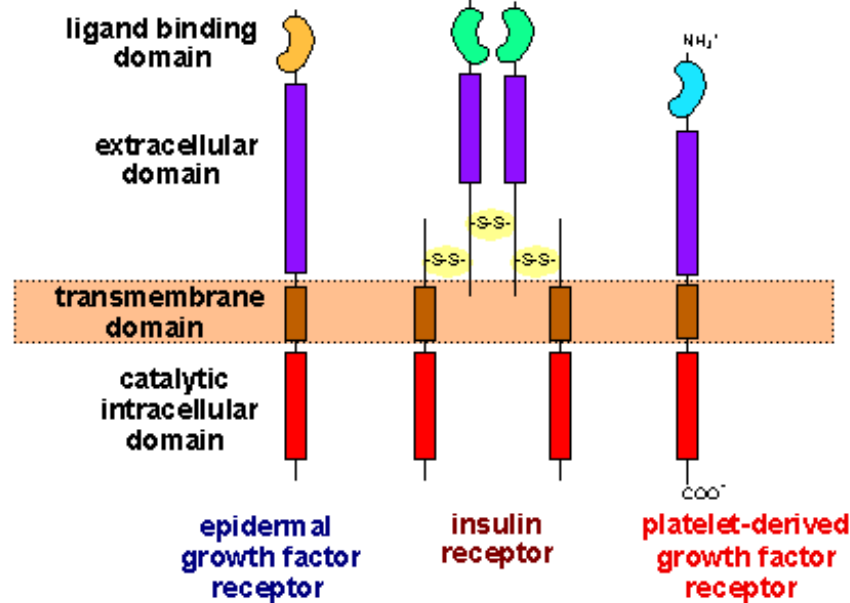


Protéine de signalisation = « commutateur » protéique

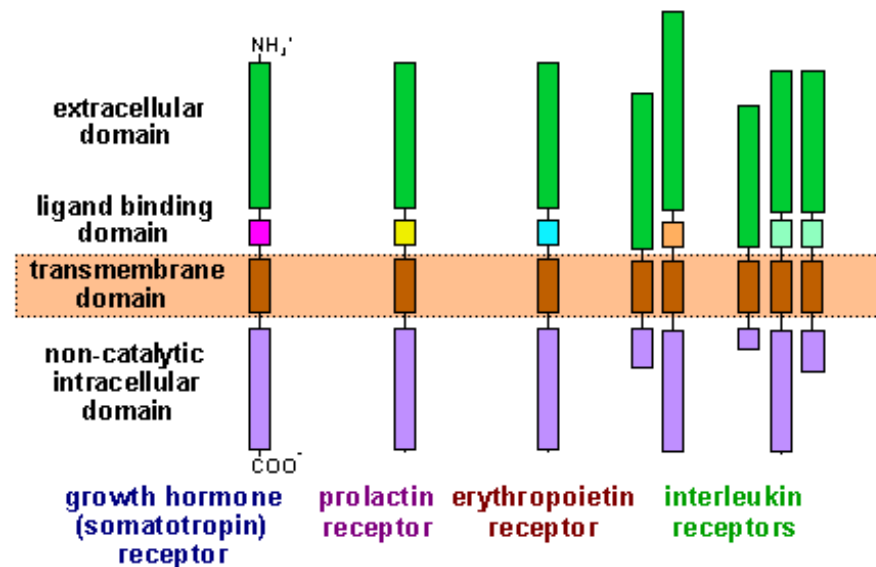


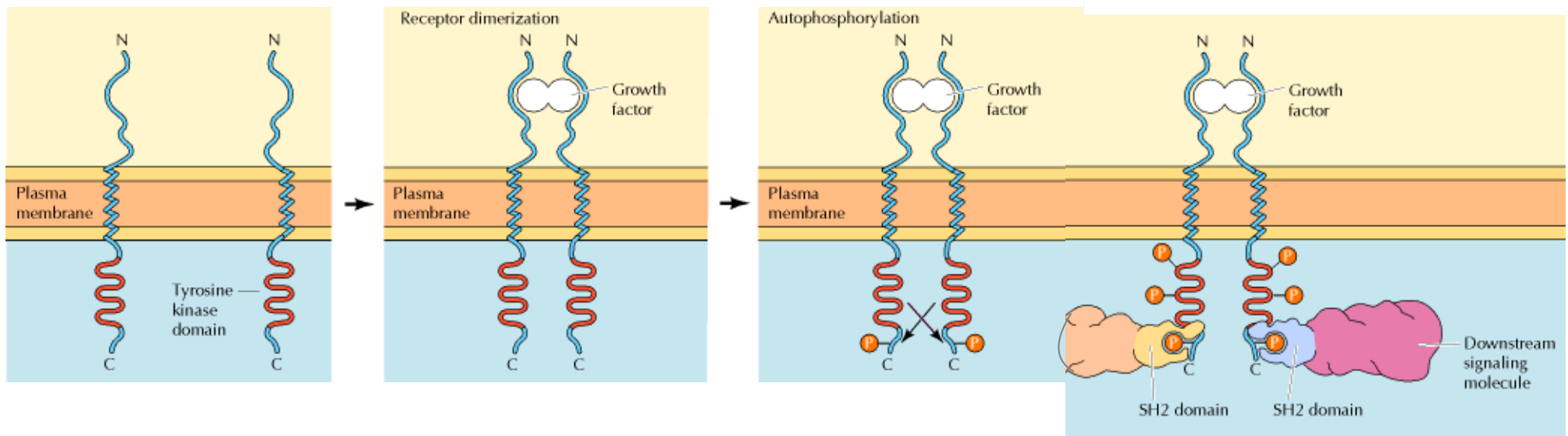
Structure des récepteurs « enzyme »

General Structure of Growth Factor Receptors



General Structure of Cytokine/Hematopoietic Receptors





Activation d'un récepteur Tyrosine-kinase

Protéines de signalisation intracellulaires

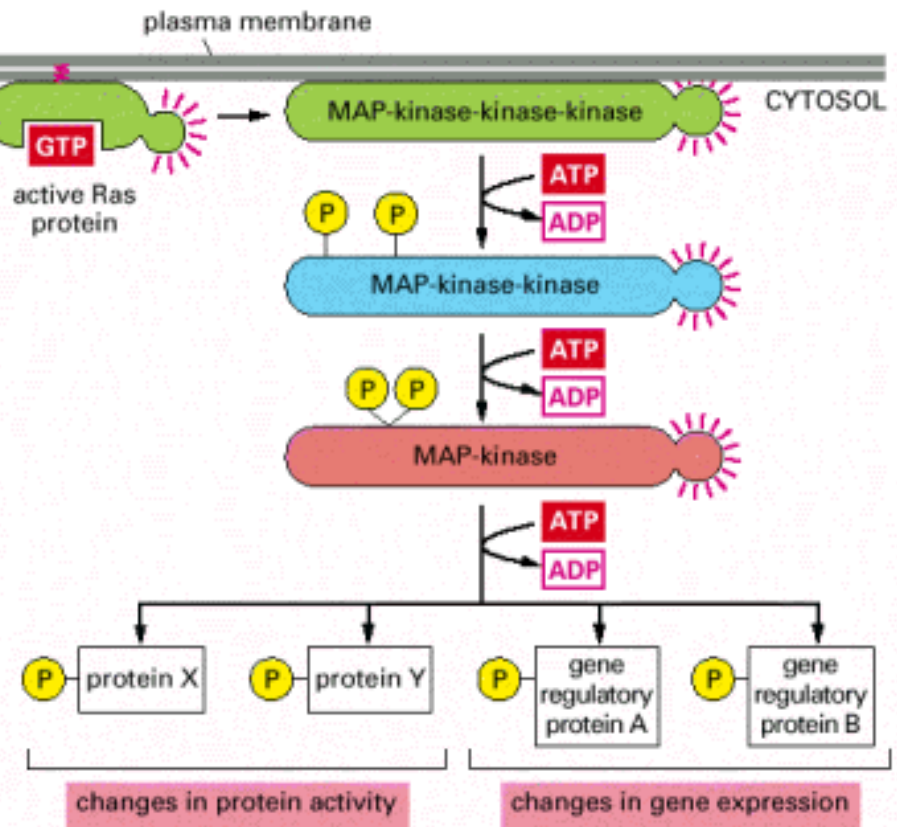
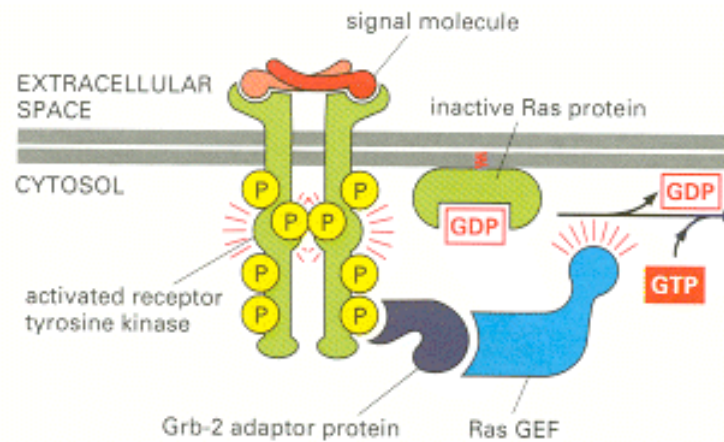
Src : Tyrosine Kinase cytoplasmique

PLC γ : Phospholipase- C γ

PI3-K : Phosphatidyl inositol 3-Kinase

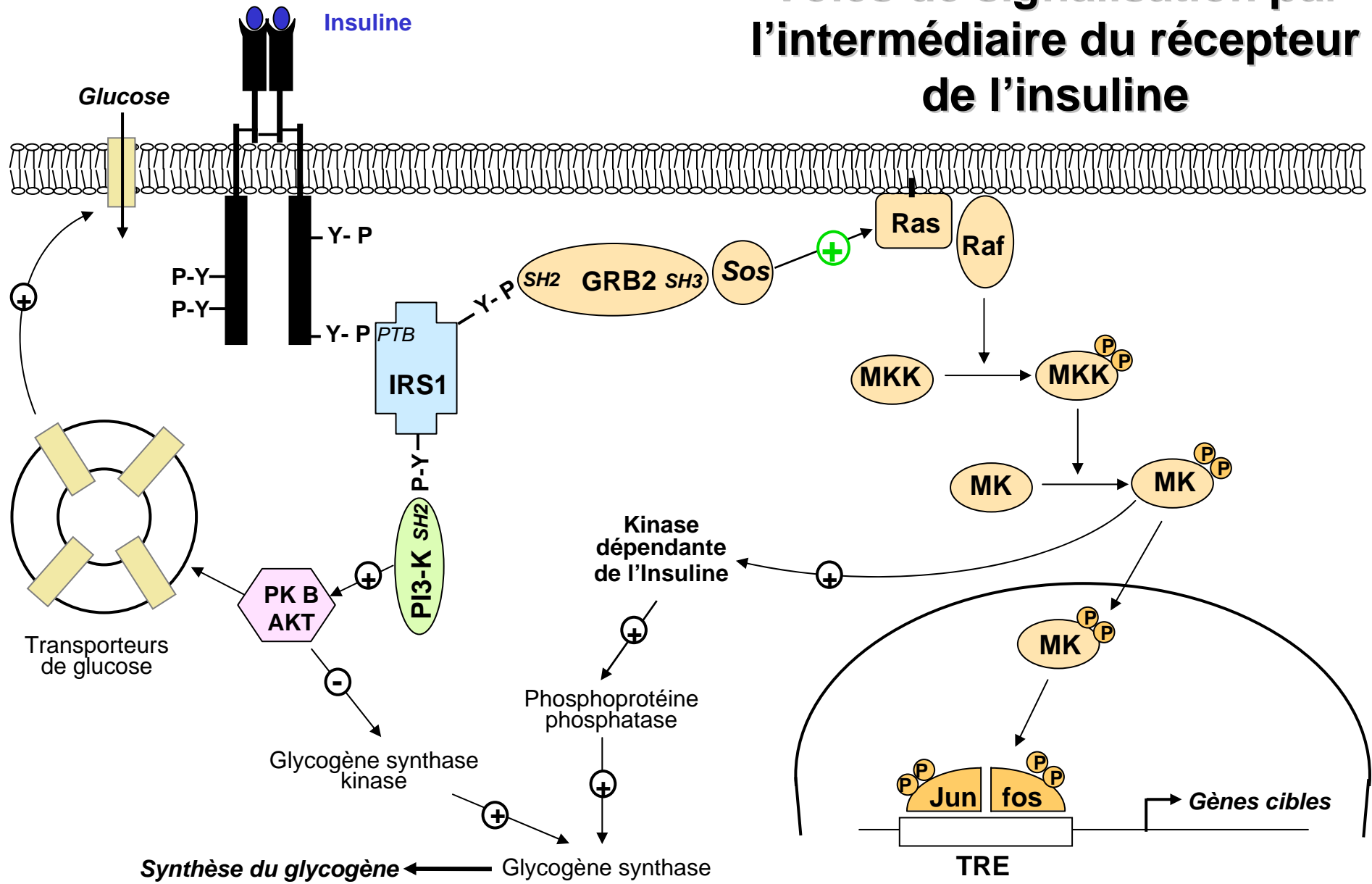
GAP : Protéine d'activation des GTPases

Grb2 : Adaptateur Protéique

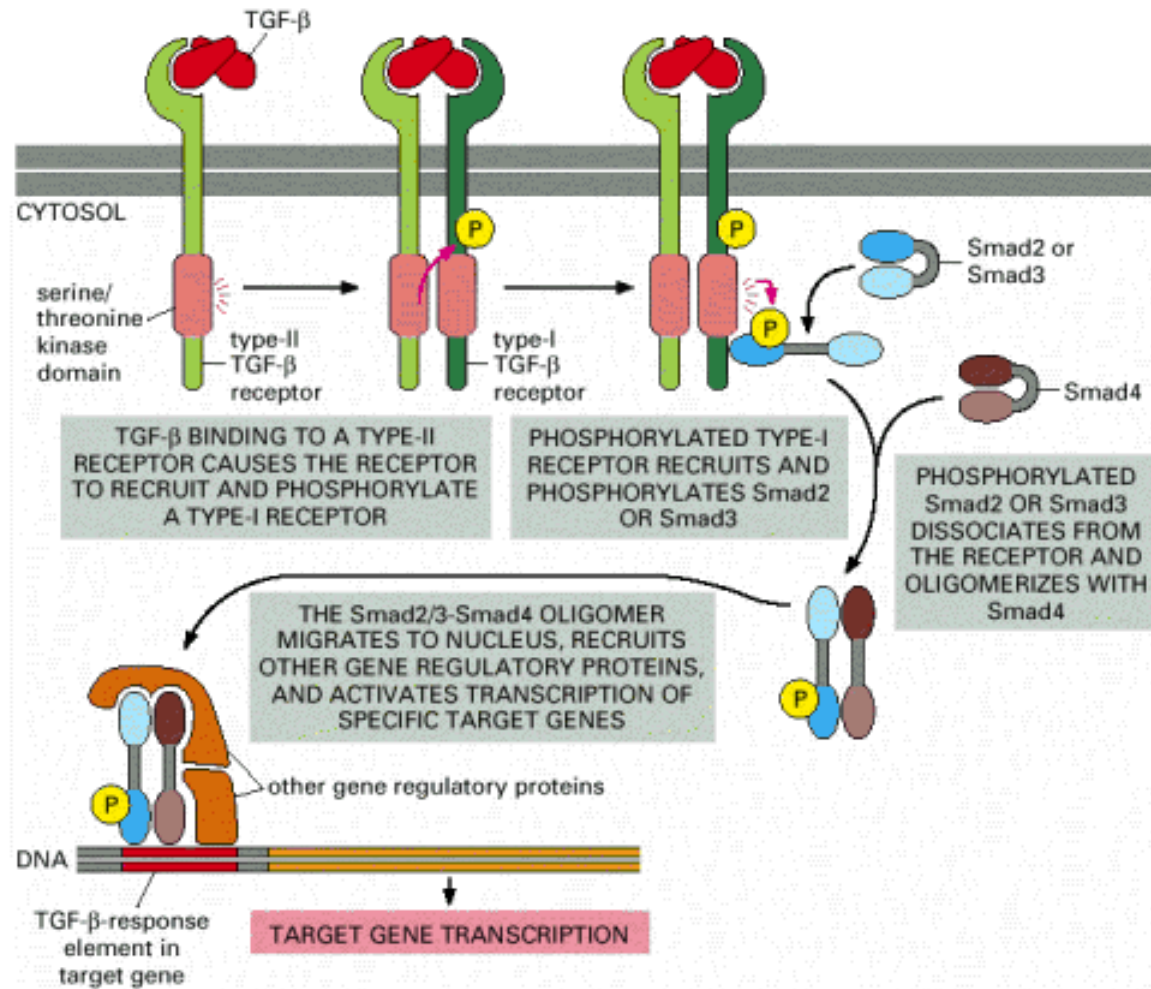


La voie « MAP-kinases » par l'intermédiaire de récepteurs à activité tyrosine kinase

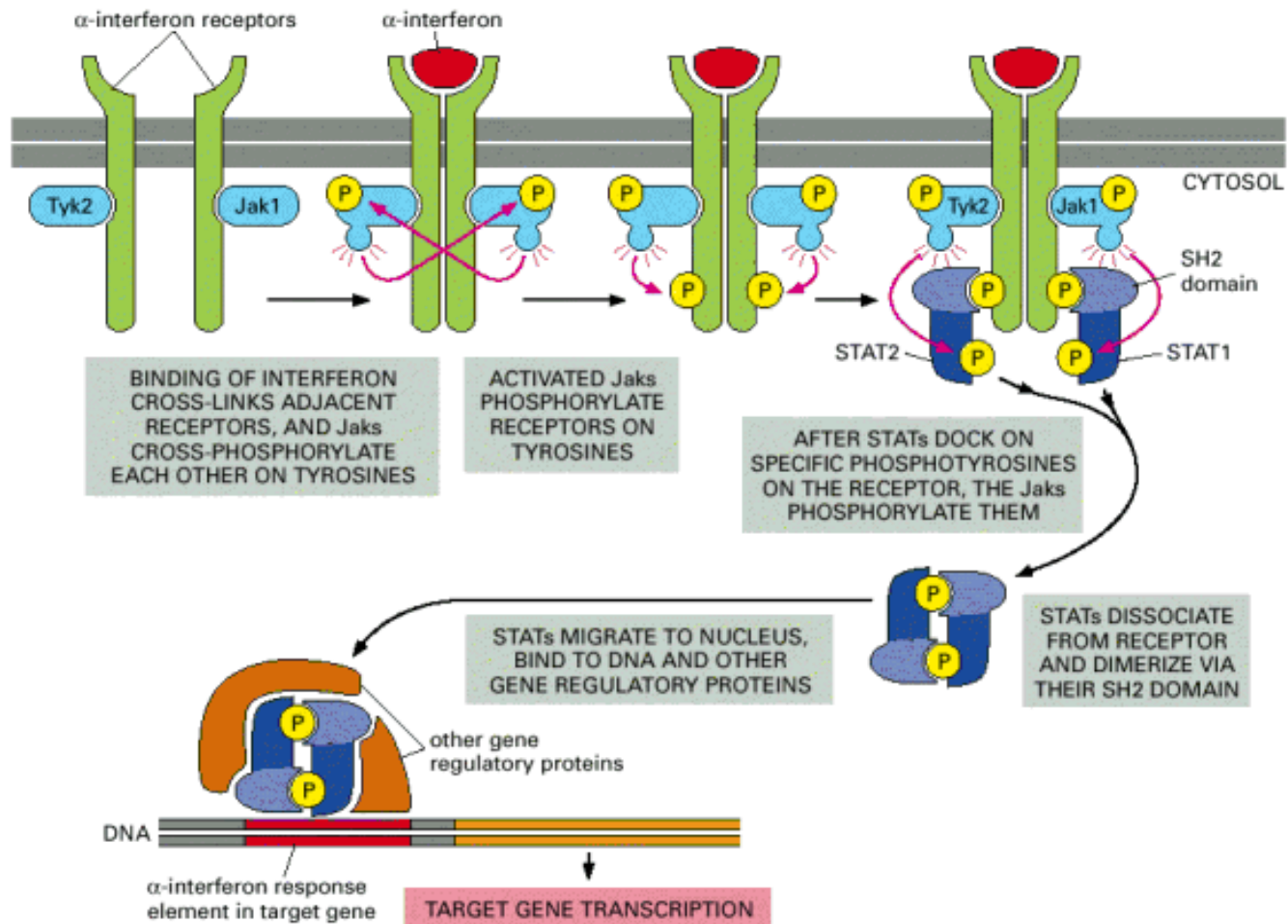
Voies de signalisation par l'intermédiaire du récepteur de l'insuline

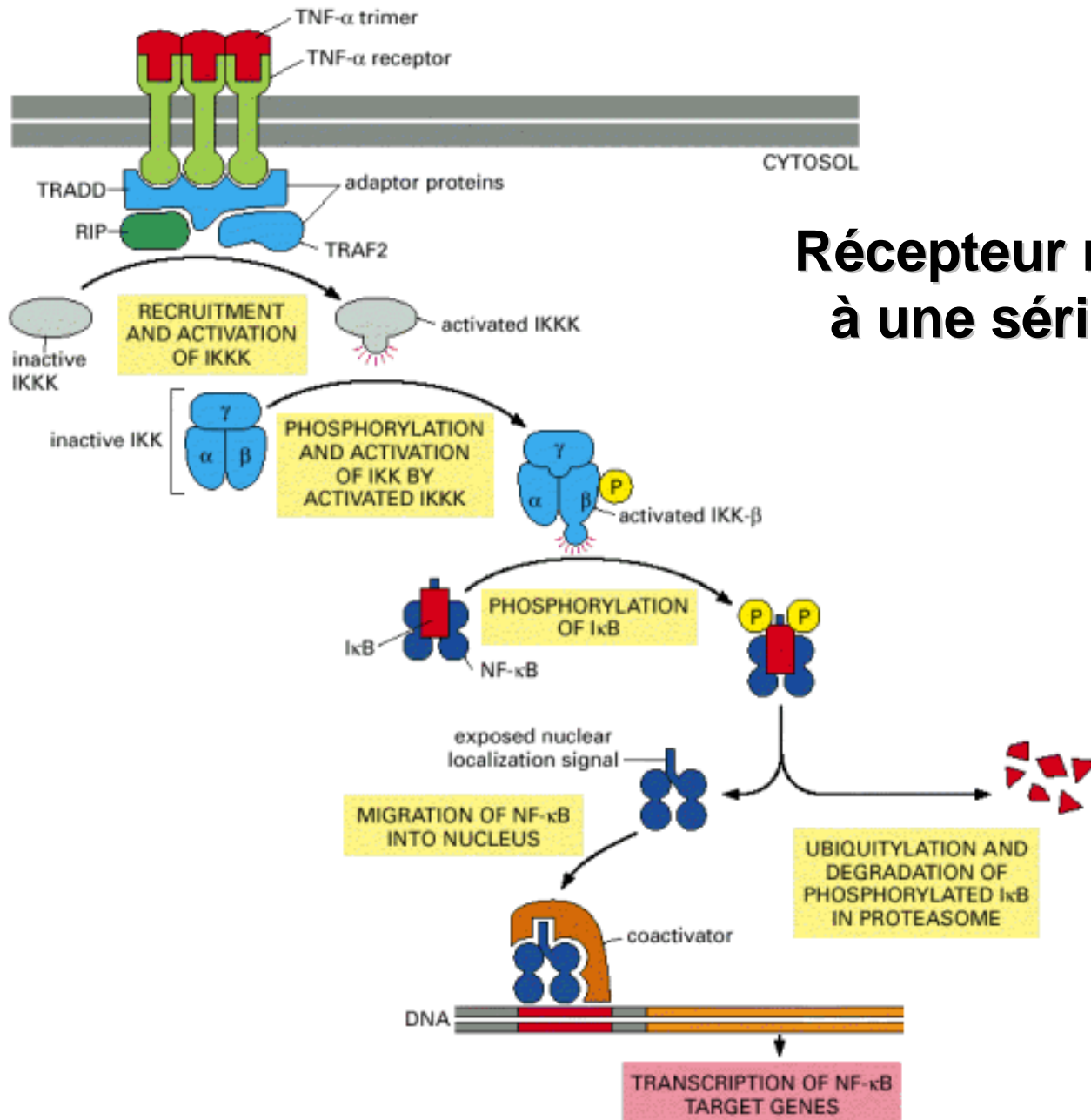


Récepteur membranaire sérine-thréonine kinase



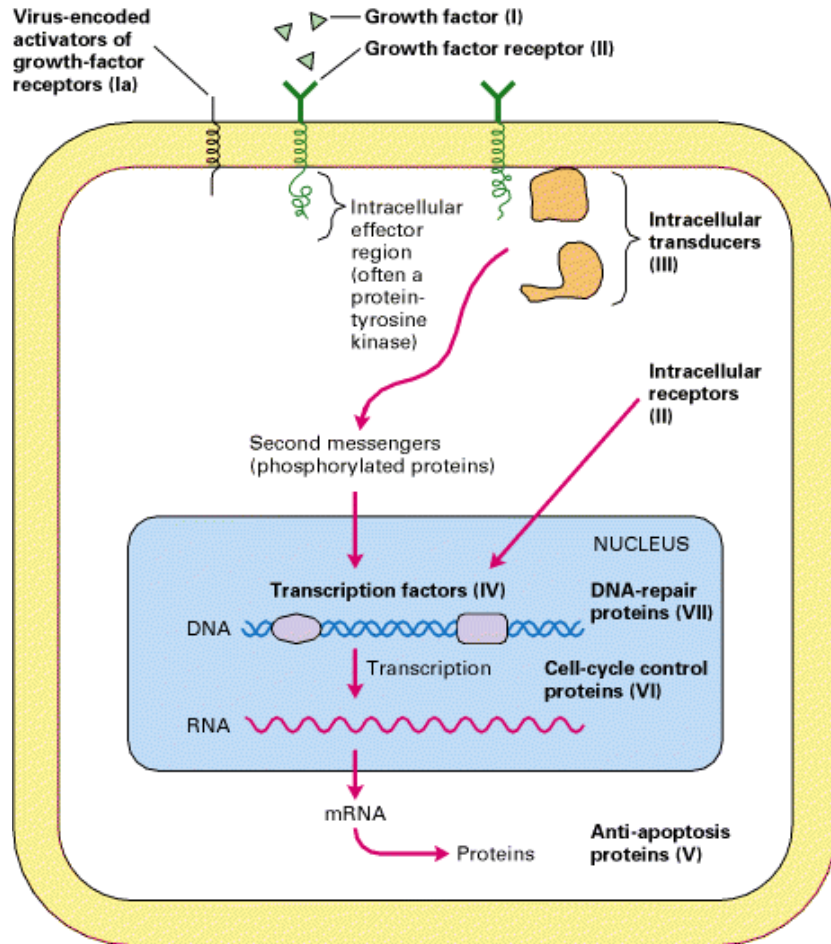
Récepteur membranaire associé à une tyrosine kinase





Récepteur membranaire associé à une sérine-thréonine kinase

Récepteurs « Enzyme » et Pathologies



MOYENS THERAPEUTIQUES DEVELOPPES POUR PALIER AUX DEREGLEMENTS DES VOIES DE SIGNALISATION

INHIBITION DE L'ACTIVITE TYROSINE KINASE

- Des récepteurs TK : Ac monoclonaux ou composés chimiques.
- Kinases intracellulaires : composés chimiques.

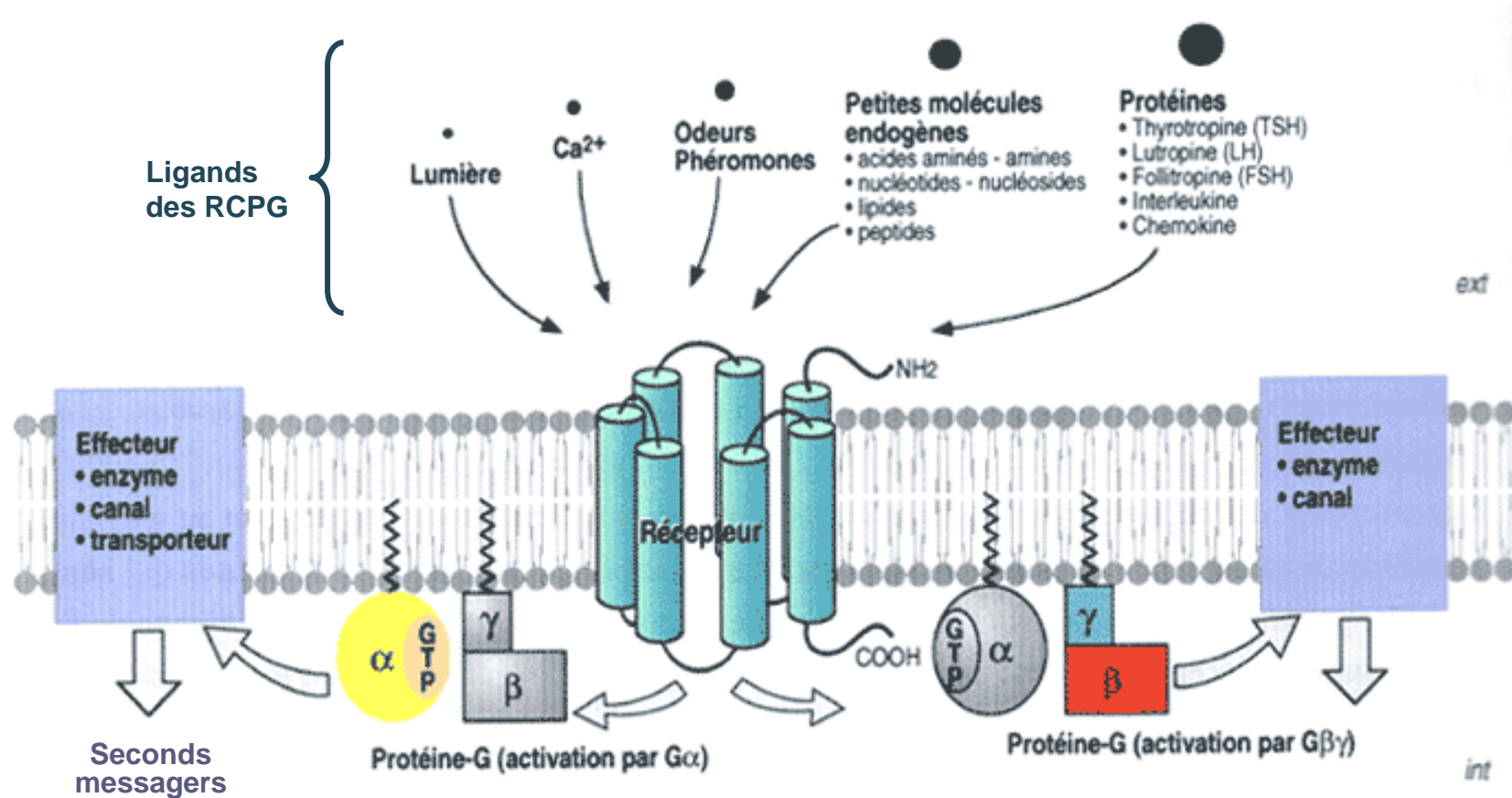
MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES DES PROTEINES

- Protéines G monomériques : inhibiteur de la farnélylation.

ACTION AU NIVEAU DE LA TRANSCRIPTION

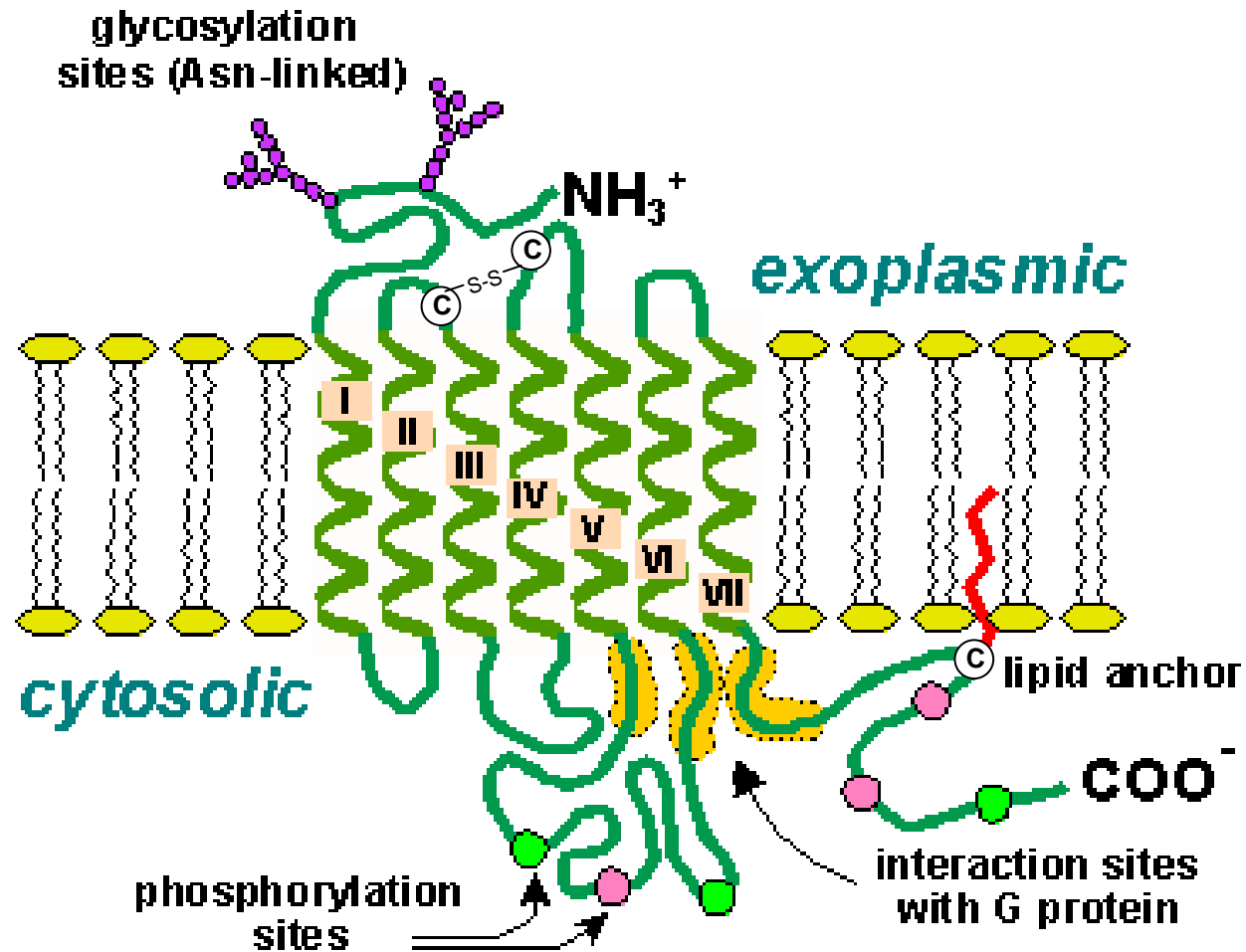
- Répression de la machinerie transcriptionnelle.

Différents types de proto-oncogènes dans la transduction du signal

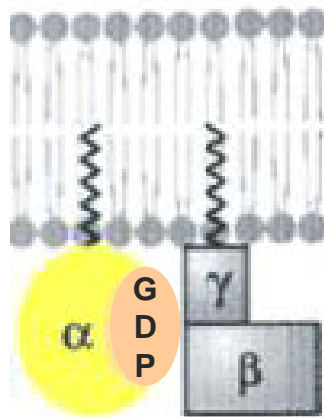


Transduction par l'intermédiaire des récepteurs couplés aux protéines G trimériques

Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

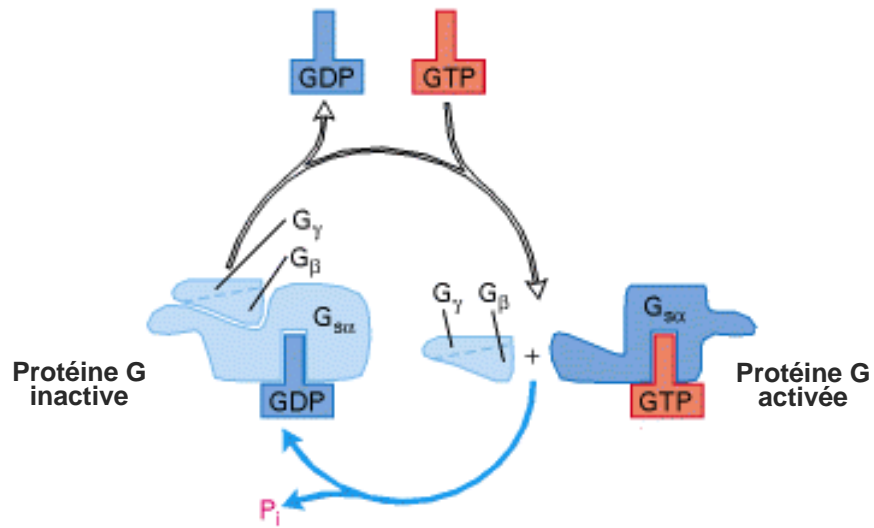


Les protéines G trimériques

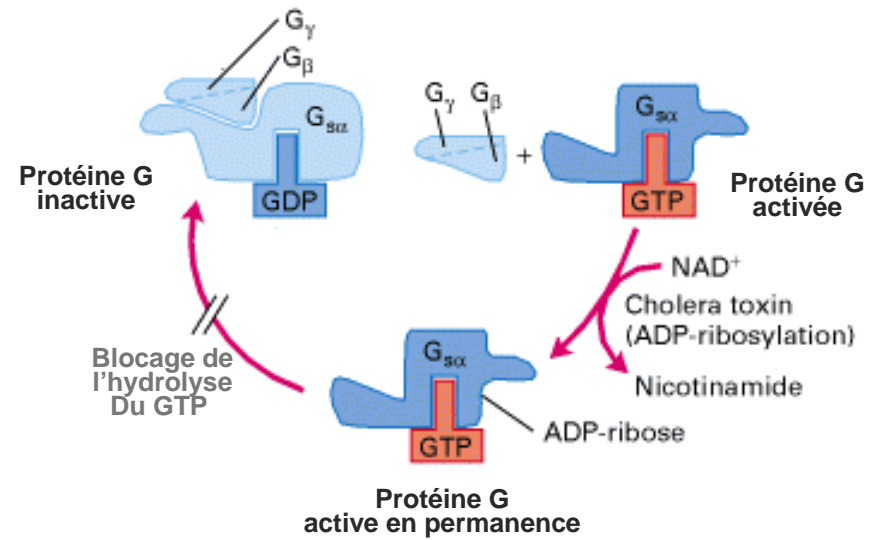


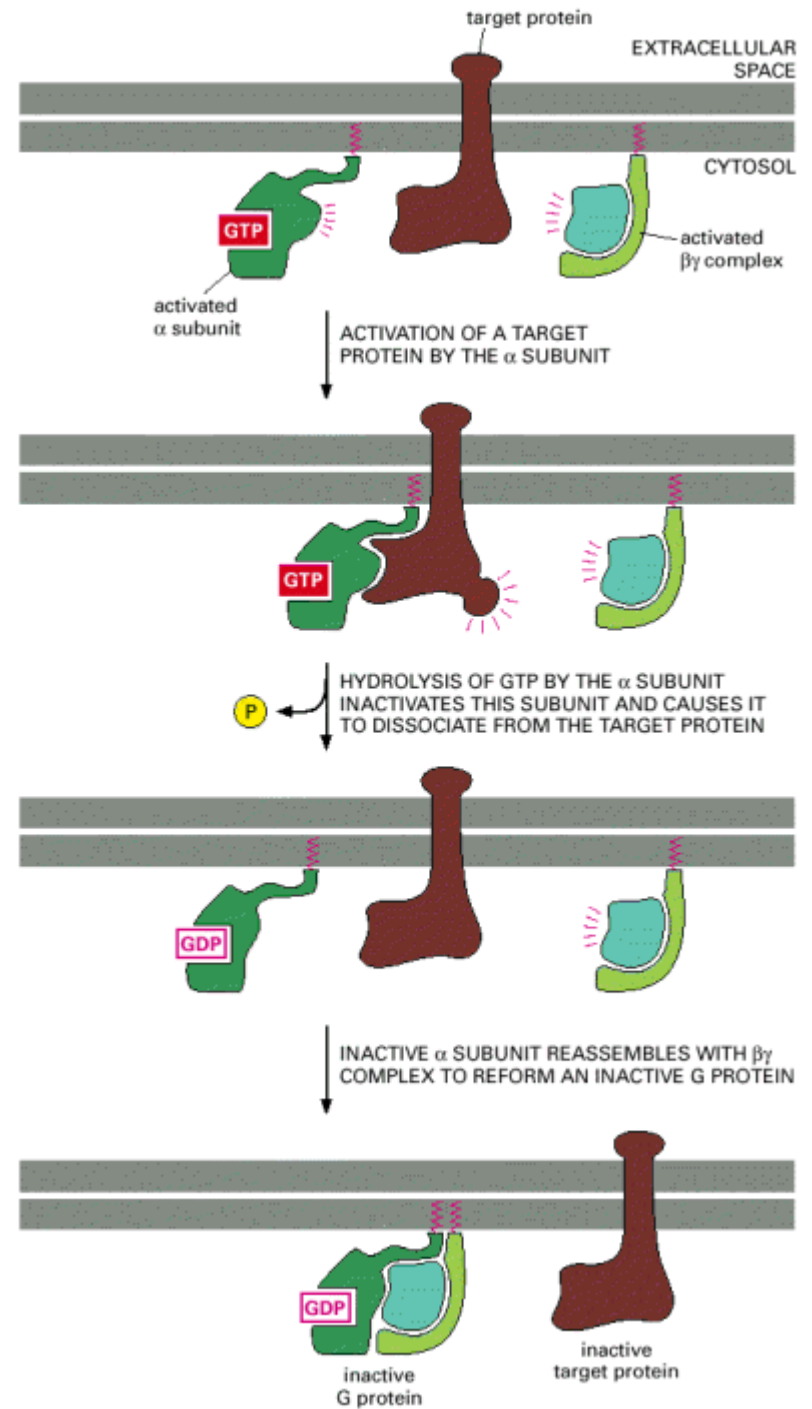
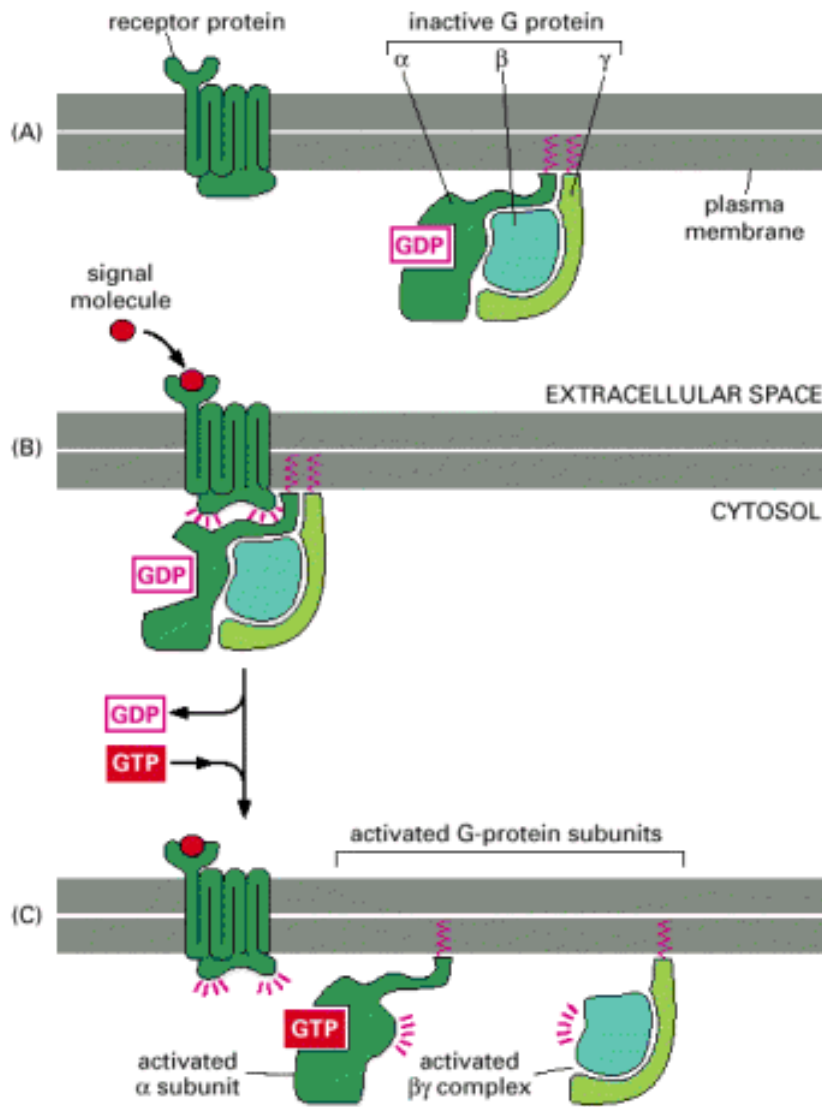
Structure schématique

Activation/désactivation d'une protéine G



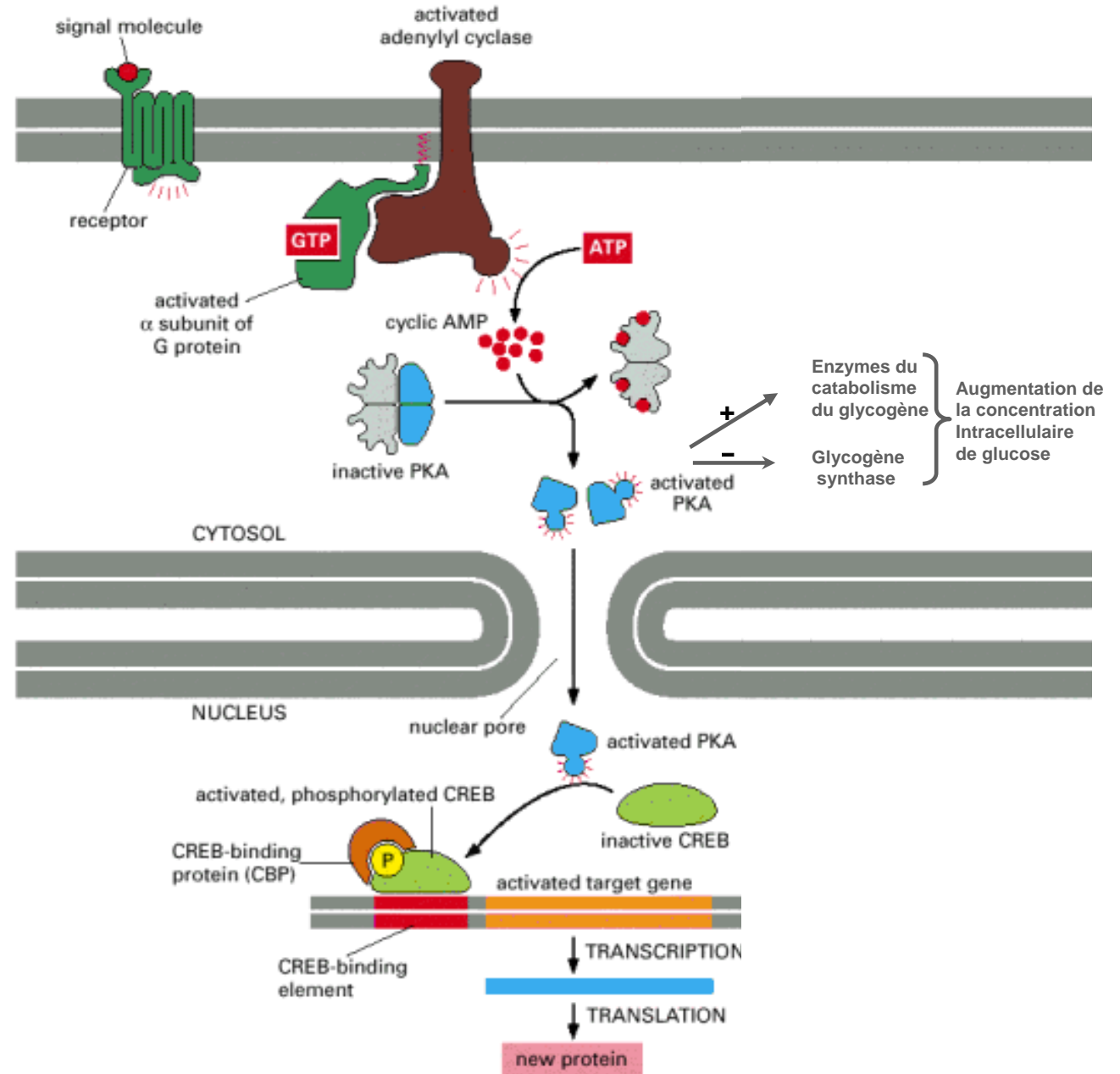
Action de la toxine cholérique sur une protéine G α



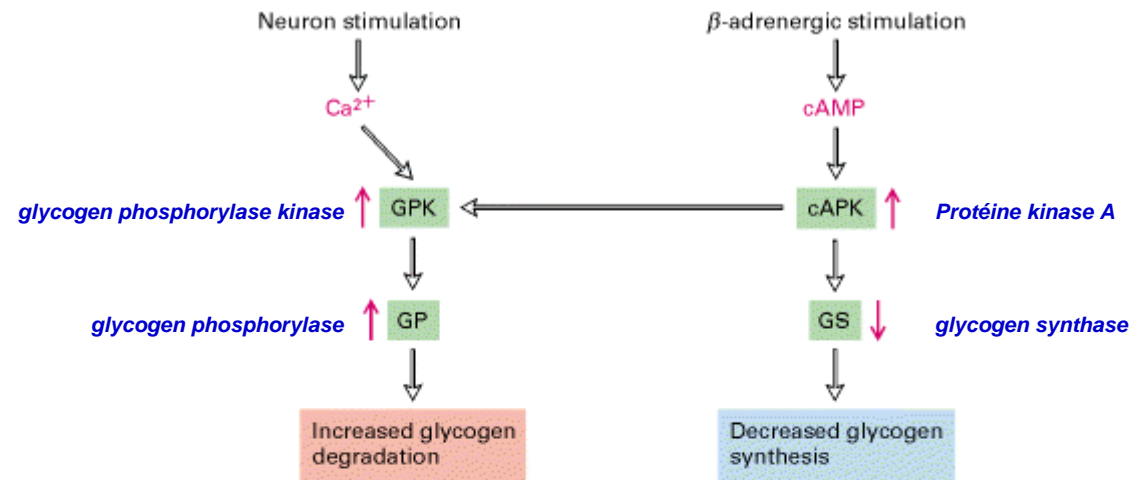


Couplage Récepteur/ProtéineG/Effecteur

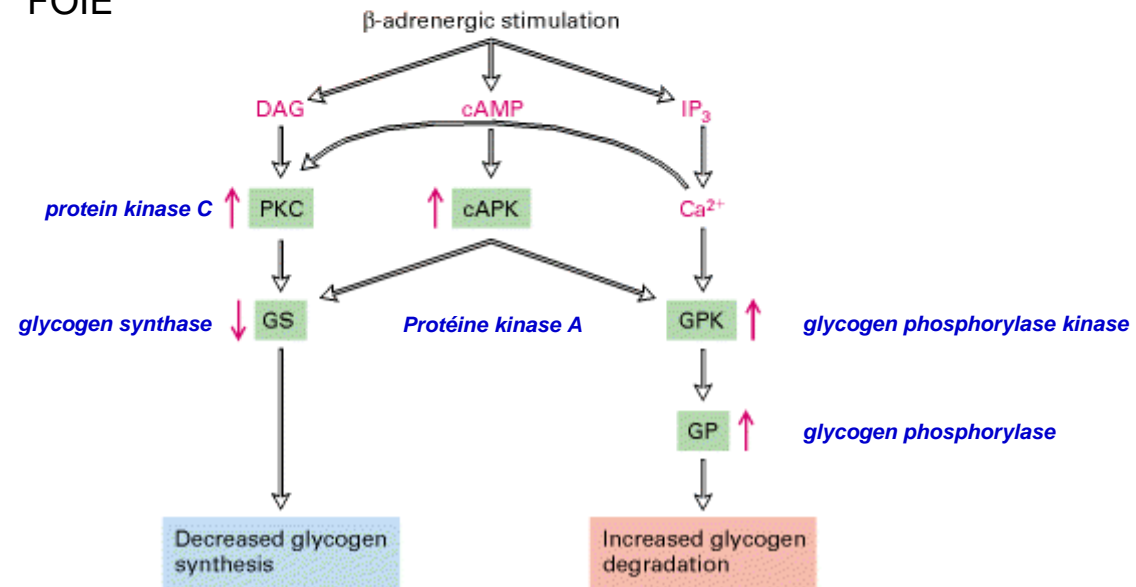
Activation de l'AMP cyclique par la protéine $G\alpha_s$



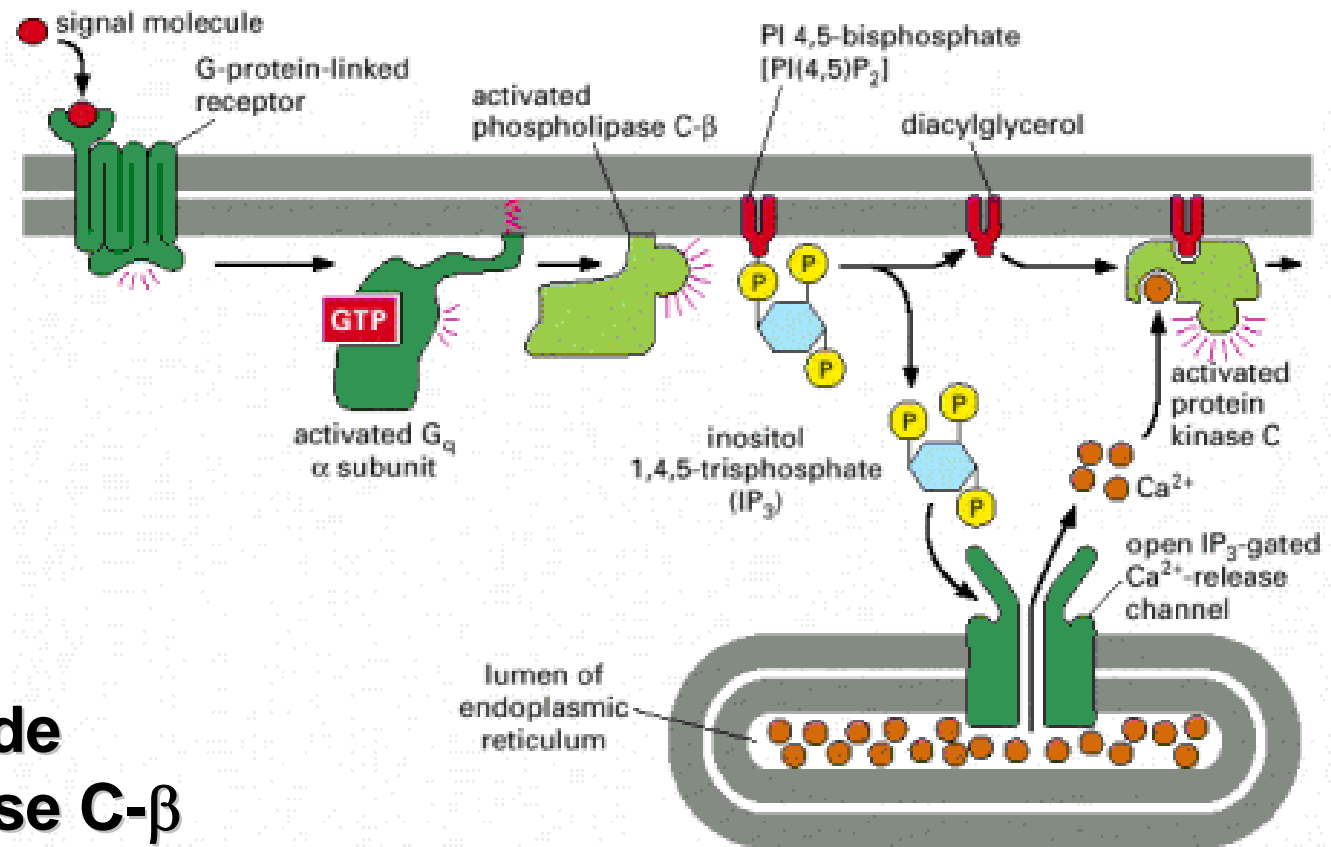
MUSCLE



FOIE



Activation de la phospholipase C- β par la protéine G α_q



TRANSDUCTION DU SIGNAL PAR LES RECEPTEURS COUPLES AUX PROTEINES G ET PATHOLOGIE (1)

IMPLICATION DES PROTEINES 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 corticosurrénales

TRANSDUCTION DU SIGNAL PAR LES RECEPTEURS COUPLES AUX PROTEINES G ET PATHOLOGIE (2)

IMPLICATION DES RECEPTEURS

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 familiale

MUTATIONS ENTRAINANT UNE PERTE D'ACTIVITE :

- Récepteur sensible au ions Ca^{2+} et troubles du métabolisme calcique
- Rhodopsine et rétinite pigmentaire
- Récepteur du glucagon et diabète non-insulinodépendant

VOIES DE TRANSDUCTION ET TRAITEMENTS MEDICAUX

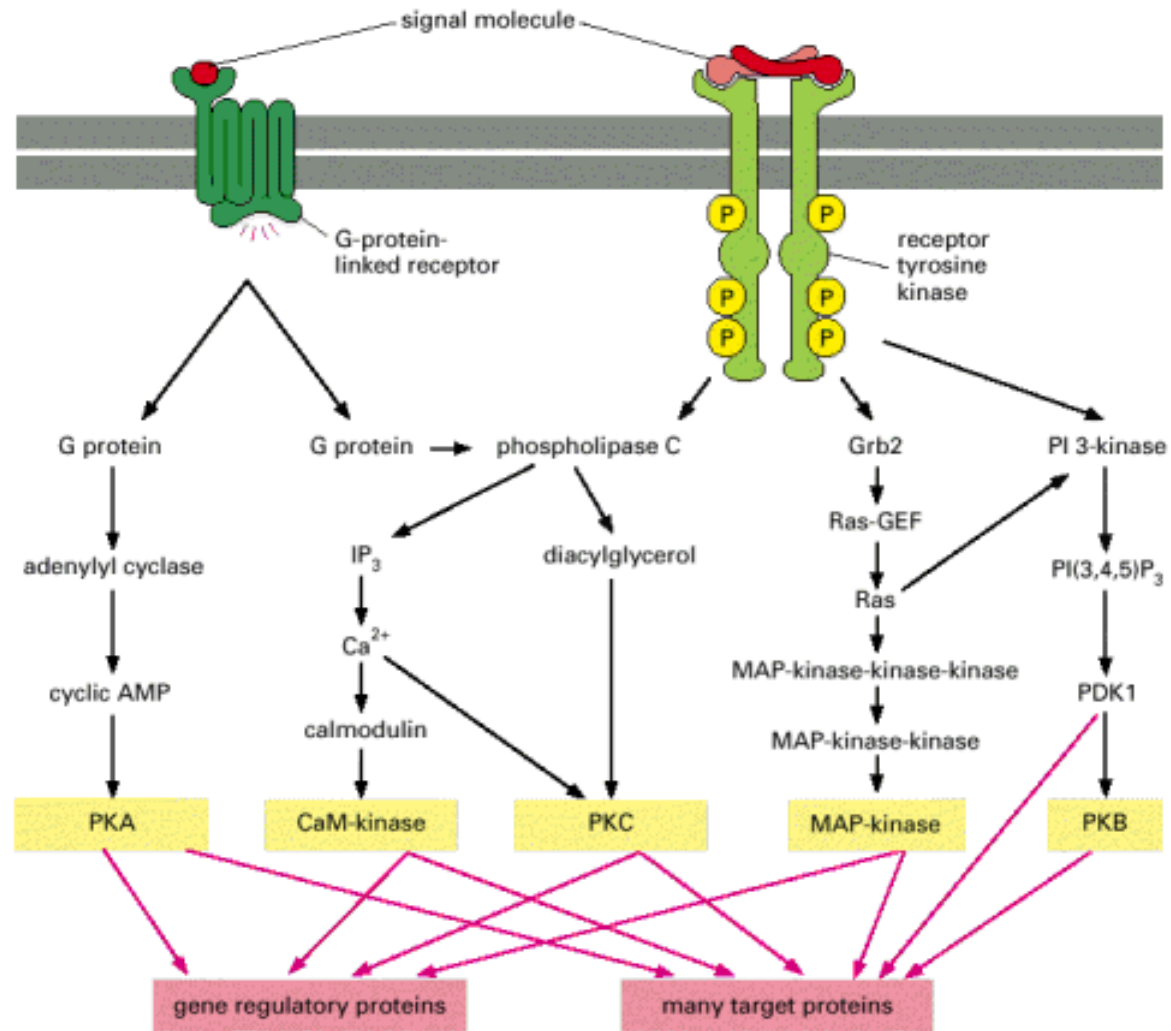
ACTION SUR LES RECEPTEURS :

- 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 :

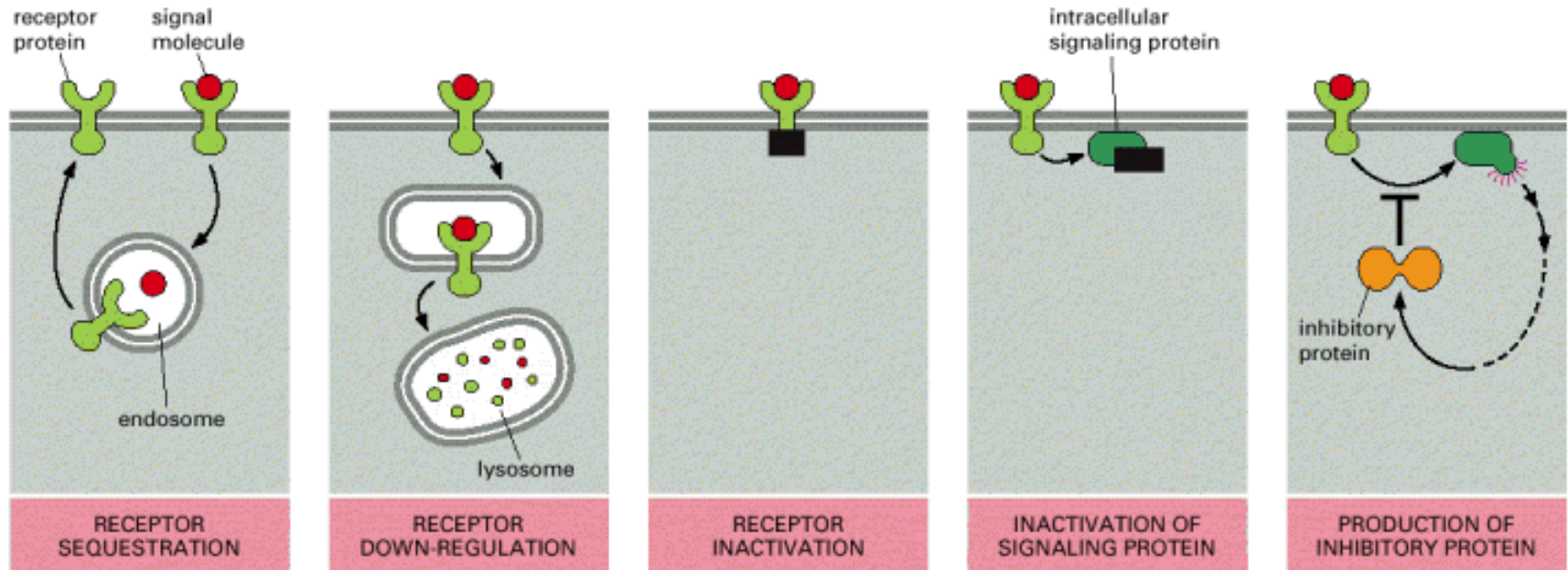
- Traitement des phénomènes inflammatoires tissulaires non infectieux, par des corticostéroïdes qui inhibent la phospholipase A2

Inter-connexion des voies de signalisation RTK et 7TMR



Régulation des récepteurs membranaires « Enzyme »

RTK



RCPG

