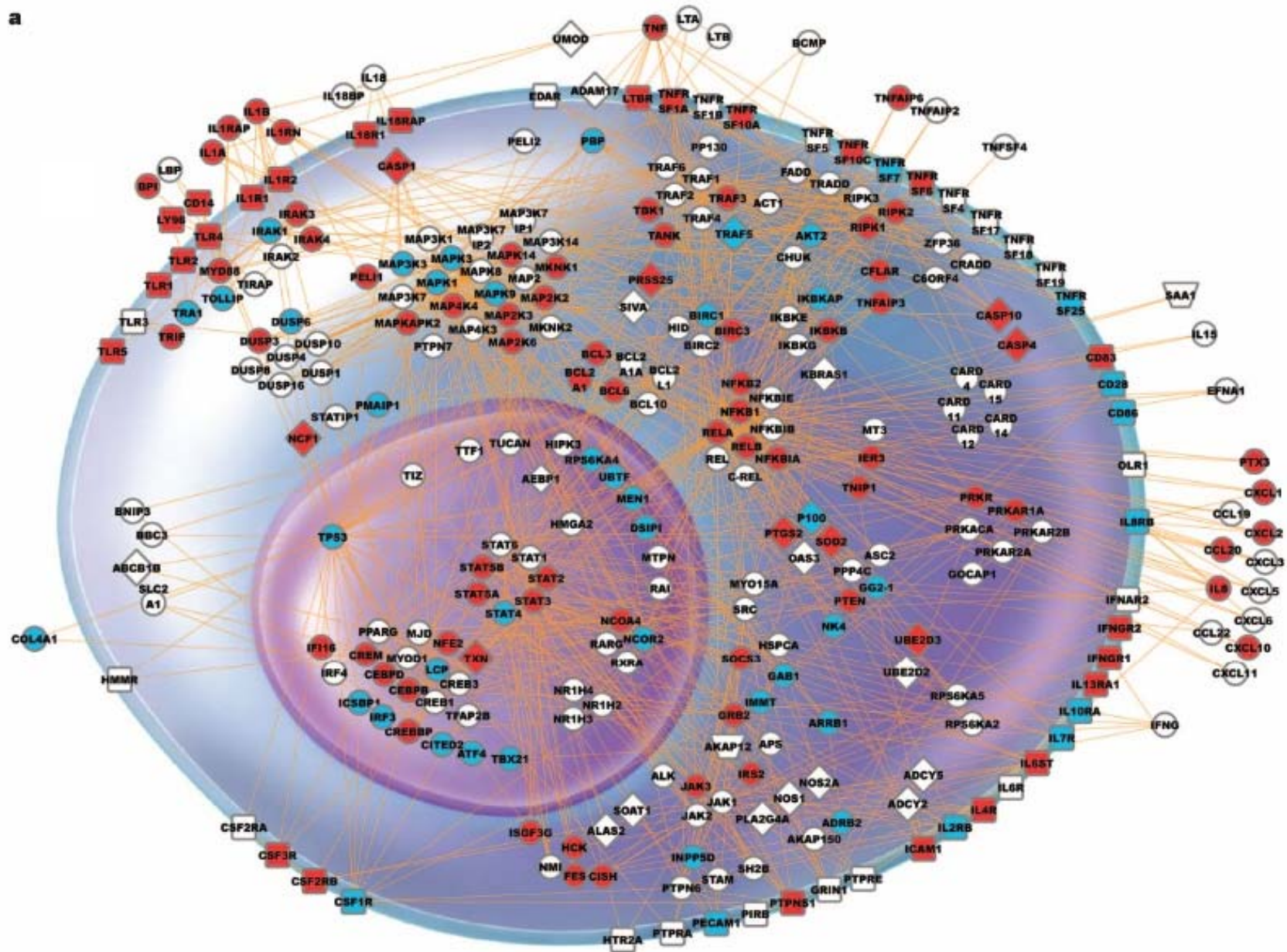


COMMUNICATION / SIGNALISATION CELLULAIRE

a



COMMUNICATION - SIGNALISATION

Plan

I- Introduction

- Pourquoi, comment
- Signal endocrine, paracrine, autocrine
- Les différentes classes d'hormones

II- Récepteurs : généralités

- Récepteurs et messagers secondaires
- Spécificité et affinité des récepteurs
- Les différentes classes de récepteurs

III- Récepteurs couplés aux protéines G

- Structure et activation des protéines Gs
- La protéine kinase A
- Les autres types de protéines G
- Les phospholipase
- Signal calcique

Plan

IV- Les récepteurs à activité tyrosine-kinase (RTK)

- Définition des RTK
- Signalisation par les facteurs de croissance

V- Les récepteurs à cytokines

- Définition
- Mécanismes d'action

VI- Les récepteurs "nucléaires"

- Notion de récepteur "nucléaire"
- Exemple des PPARs

Communication dans l'organisme : comment ?

Principes généraux de la communication cellulaire

Les cellules communiquent :

Jonctions intercellulaires communicantes (*de type gap*) →

échanges inter-cytoplasmiques (petites molécules; 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



différents types de signaux chimiques impliqués :

molécules hydrosolubles (peptides, protéines...)

molécules hydrophobes (stéroïdes,...)

radicaux libres

Communication dans l'organisme : comment ?

Principes généraux de la communication cellulaire

Les différentes formes de communications :

Autocrine

Paracrine

Endocrine

Synaptique

Le devenir d'une cellule dépend de l'intégration de différents signaux



Le réseau de traduction cellulaire

Communication dans l'organisme : comment ?

Modification de l'environnement, besoin



enregistrement



départ signal (SNC)



réponse primaire

organe 1 → sécrétion médiateur



réponse secondaire

**organe 2 → activation enzyme
(signalisation intracellulaire)**

Communication dans l'organisme : comment ?

réponse primaire

organe 1 : **sécrétion médiateur** → hormone

réponse secondaire

organe 2 : **activation / induction d'enzymes**

Activation / induction enzymatique

Activation

- augmentation de **l'activité**
- changement
- phosphorylation

Signalisation cytoplasmique

Induction

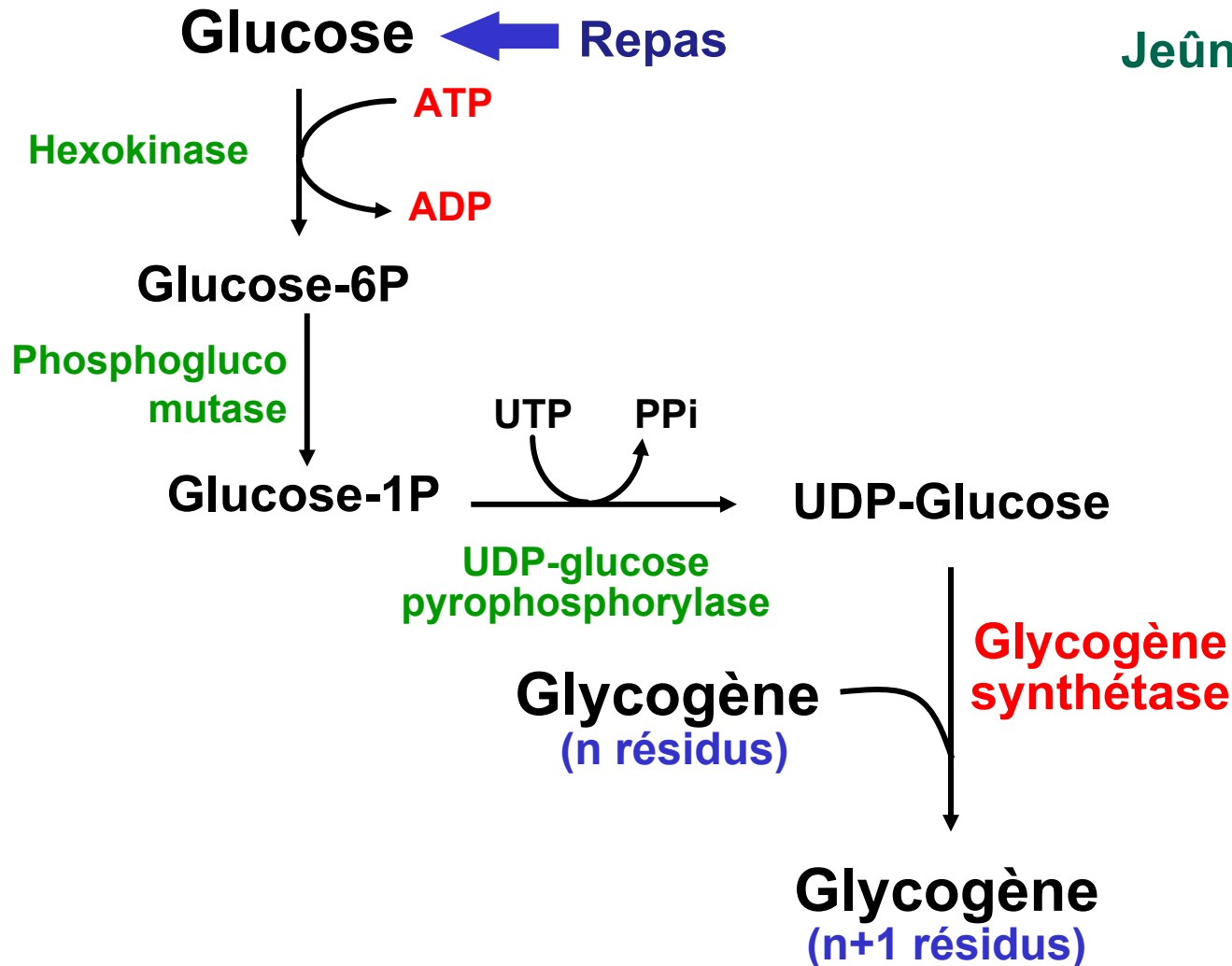
- augmentation de la **quantité** d'enzyme
- Modification de l'expression de gènes

Signalisation nucléaire

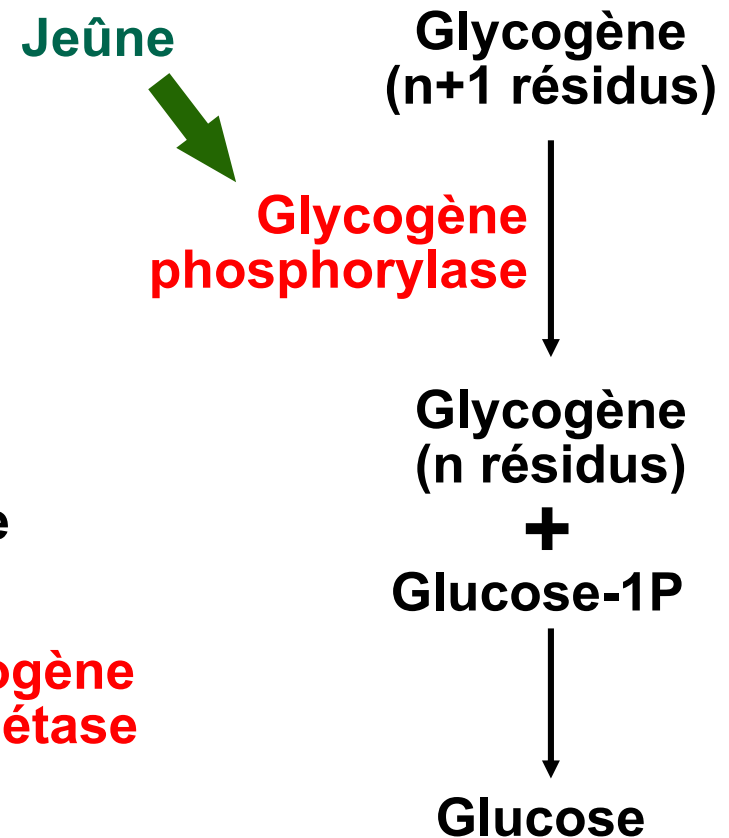
Communication dans l'organisme : pourquoi ?

Exemple synthèse / dégradation du glycogène

Synthèse du glycogène

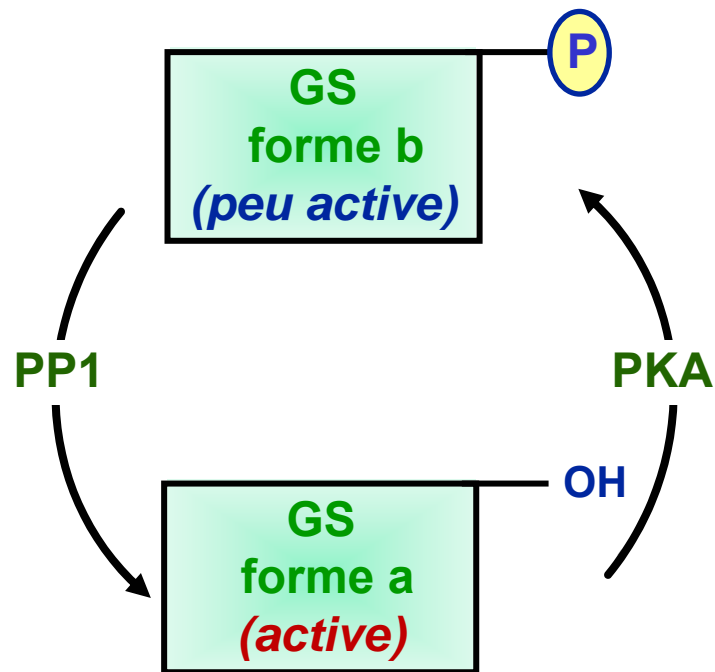
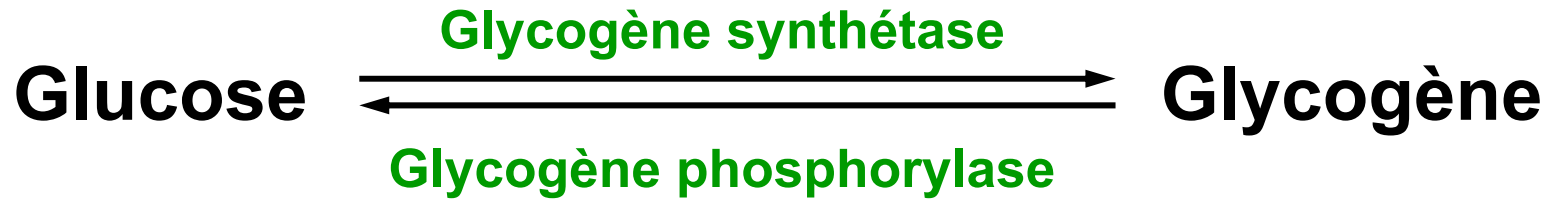


Dégradation du glycogène

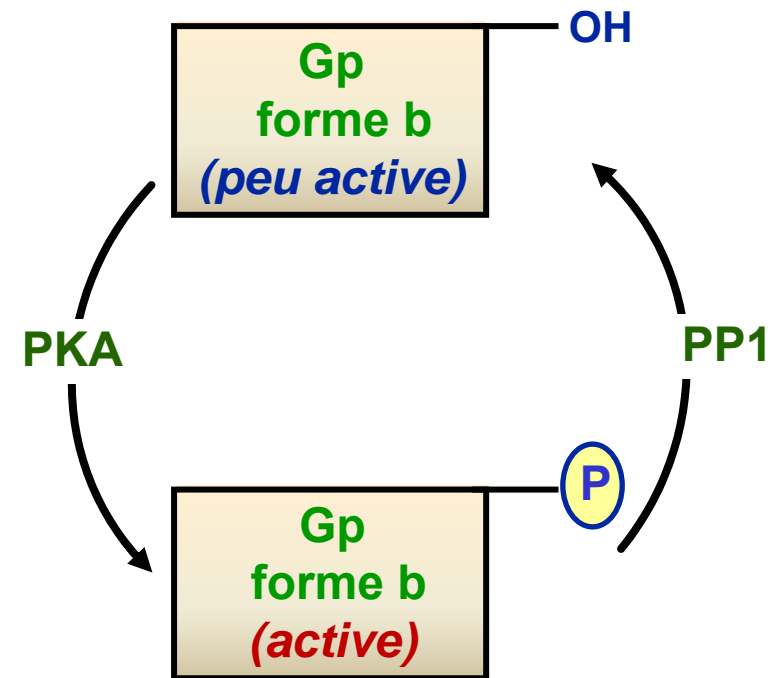


synthèse/dégradation du glycogène : comment ?

Foie



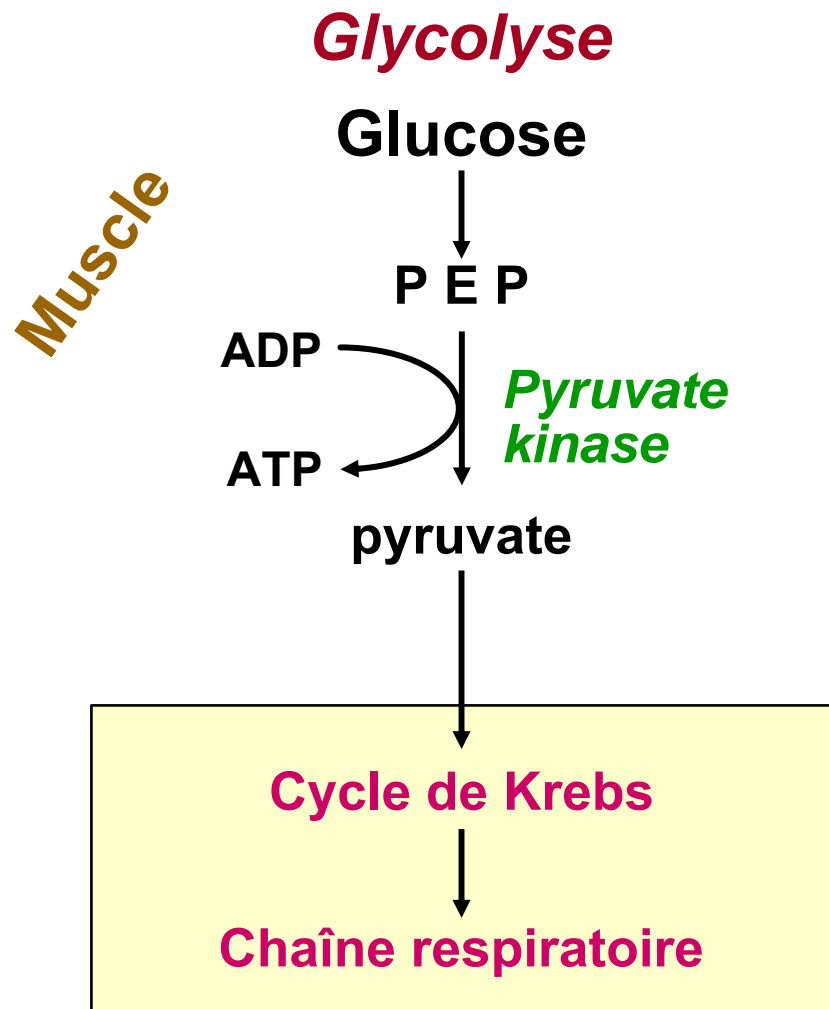
GS : Glycogène synthase



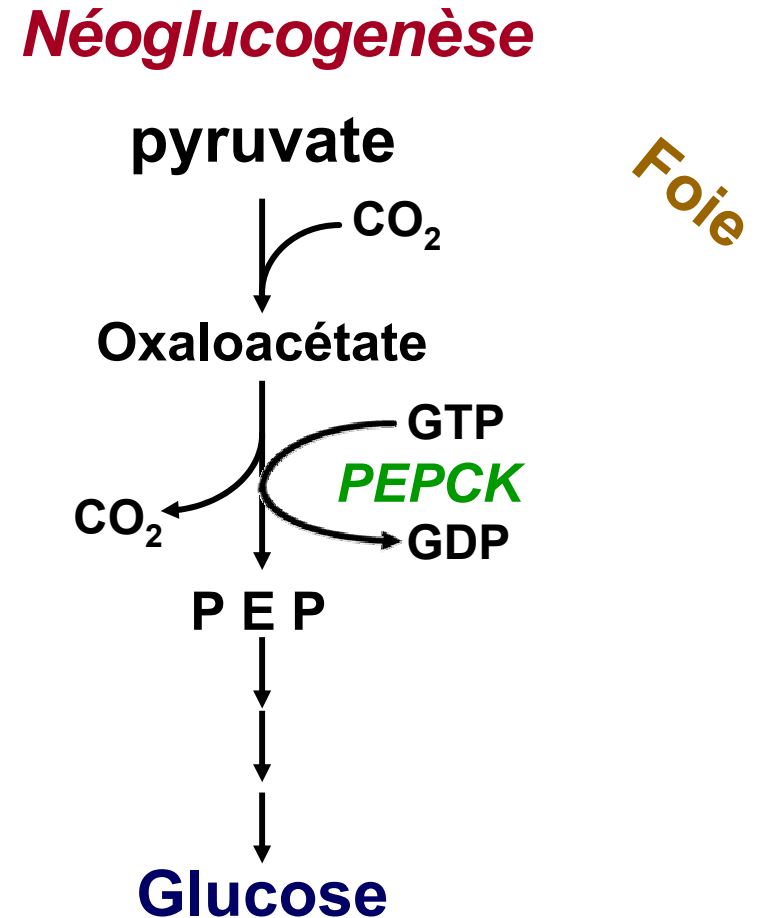
GP : Glycogène phosphorylase

Communication dans l'organisme : pourquoi ?

Exemple néoglucogénèse



Formation ATP (énergie)

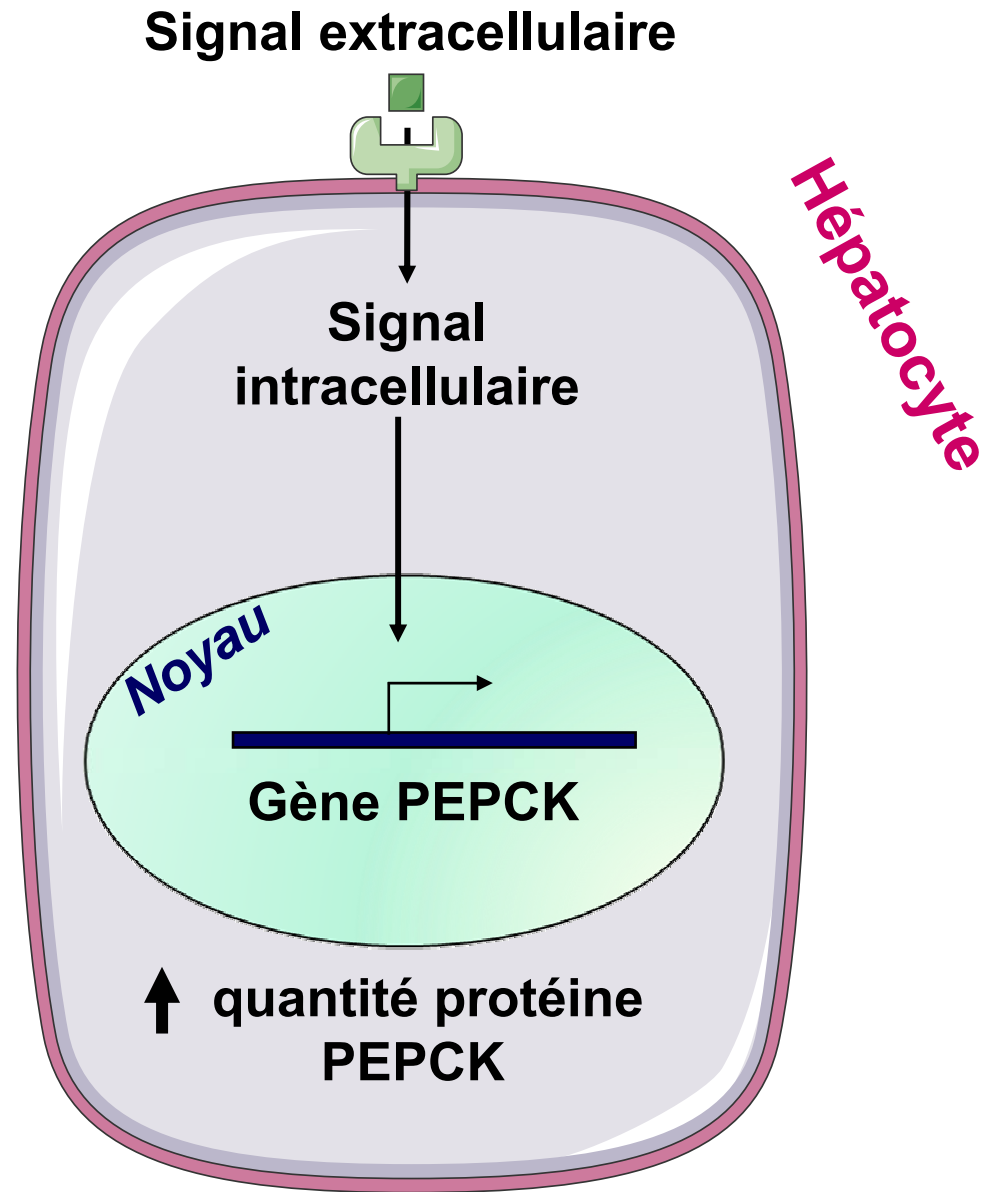
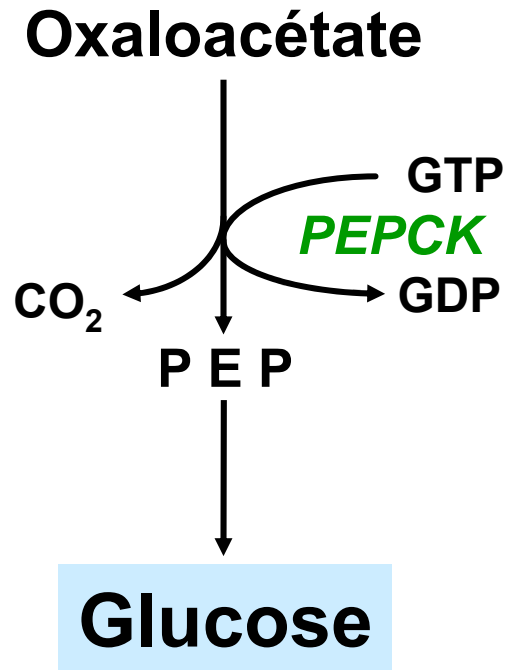


Maintien glycémie (fonction cérébrale)

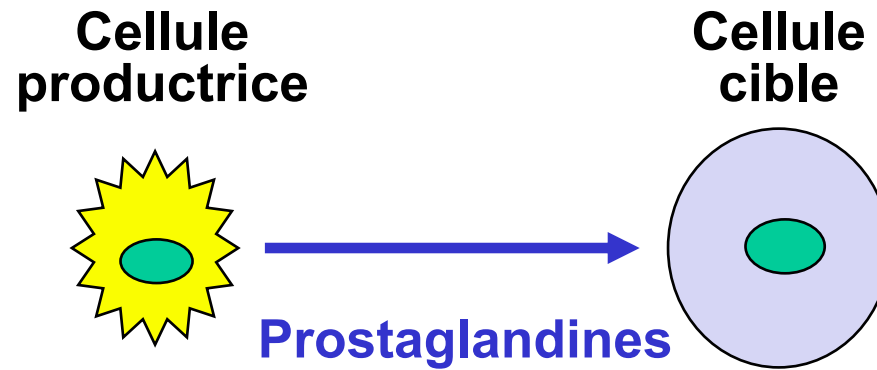
PEPCK :PEPCarboxyKinase

Induction de la néoglucogénèse : comment ?

Régulation de la PEPCK

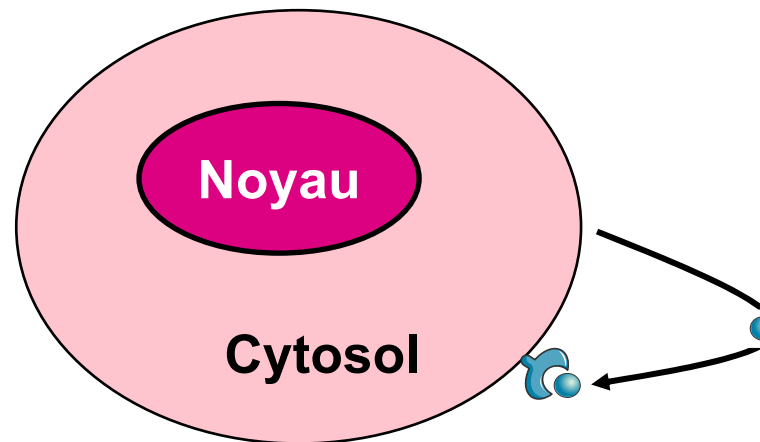


Communication entre cellules / tissus proches : Signal paracrine



(prostaglandines, cytokines...)

Retour de la molécule signal sur la cellule sécrétrice : Signal autocrine



Prostaglandines, cytokines, facteurs de croissance

LES HORMONES

Introduction

Le système endocrinien constitue un des deux grands systèmes de communication de l'organisme

Rôle essentiel lors du développement, pour la réalisation de certaines grandes fonctions physiologique et de l'homéostasie (maintien constant du milieu intérieur)

Le système endocrinien se compose :

- d'organes sécréteur : **les glandes endocrines**, qui synthétisent et libèrent des hormones dans l'organisme
- Des cellules et organes sensibles aux hormones → des **cellules ou des organes cibles**

Les hormones sont des **messagers chimiques** véhiculés par le sang jusqu'aux **cellules cibles** sur lesquelles elles agiront

LES HORMONES

Le système endocrinien fait intervenir plusieurs dizaines d'hormones différentes.

La sécrétion d'Ho peut être déclenchée par des stimulations produites par :

- **des influx nerveux**
- **des variations homéostatiques (concentration en ions, en nutriments...)**
- **des variations environnementales (stress)**
- **d'autres hormones**

Les hormones se répartissent en 3 groupes en fonction :

- **de leurs natures biochimiques**
- **de leurs mécanismes d'action**

LES HORMONES

Les hormones peptidiques

Petites protéines synthétisées par les ribosomes puis empaquetées par l'appareil de Golgi dans des vésicules sécrétoires

Ces vésicules permettent aux hormones de franchir la bicouche lipidique de la membrane plasmique

Une fois sécrétées dans le sang, les hormones peptidiques y circulent librement

Elles agissent sur les **cellules cibles** par l'intermédiaire de **récepteurs** protéiques (Re) traversant la membrane plasmique des cellules cibles

Les récepteurs sont **spécifiques** pour une hormone donnée mais une hormone peut avoir plusieurs types de récepteurs membranaires

LES HORMONES

Les hormones stéroïdiennes

Ce sont des **lipides** synthétisés dans le cytosol à partir du **cholestérol**

Ils traversent sans difficulté la bicouche lipidique puisque lipophiles

A cause de cette nature lipophile (et donc hydrophobe), les stéroïdes se complexent avec des **protéines plasmatiques** afin d'être transportés par le flux sanguin

Le complexe stéroïde-protéine est inactif, seule **l'hormone stéroïde libre** a une action endocrine

La protéine de transport ne libère l'hormone stéroïde qu'au niveau des capillaires sanguins qui irriguent les organes cibles

Une fois libérée de la protéine de transport, le stéroïde traverse la paroi du capillaire. Au contact de leurs cellules cibles, les stéroïdes franchissent la membrane plasmique et interagissent avec des **Re intracellulaires** afin de modifier **l'expression génique de la cellule cible**

LES HORMONES

Les hormones monoaminées

Dérivent presque toutes d'un acide aminé la **tyrosine**

→ Adrénaline, noradrénaline, dopamine et mélatonine (tryptophane)

Ces hormones aminées **circulent librement** dans le sang et agissent sur les cellules cibles par l'intermédiaire de **récepteurs spécifiques**

Certaines d'entre elles (NA et DA) existent aussi dans le système nerveux où elles fonctionnent comme **neurotransmetteur**

Autre sous-groupe d'hormones monoaminées :

Les hormones thyroïdiennes. La **triiodothyronine (T3)** et la **thyroxine (T4)**

- Elles contiennent des atomes d'**iode**
- Elles sont liées à des protéines plasmatiques pendant leur transport sanguin (ce qui les inactive transitoirement)
- Elles agissent sur des Re intracellulaires et modifient l'expression des gènes comme le font les stéroïdes

Signal endocrine : les différentes classes d'hormones

Les hormones peptidiques

Nom	Structure	Lieu de synthèse	Action principale
Insuline	Chaîne A 21 aa Chaîne B 30 aa	ilôts β de Langherans	Synthèse glycogène triglycérides
Glucagon	29 aa	cellules α de Langherans	hydrolyse glycogène triglycérides

Signal endocrine : les différentes classes d'hormones

Facteurs de croissance/différenciation

Nom	Structure	Lieu de synthèse	Action principale
EGF (epidermal growth factor-1)	53 aa	multiples	Croissance, différenciation
NGF (nerve growth factor)	2 chaînes 118 aa		
IGF-1 (insulin-like growth factor-1)	70 aa		
PDGF (platelet derived growth factor)	Chaîne A 125 aa Chaîne B 109 aa		

Signal endocrine : les différentes classes d'hormones

Les hormones dérivées d'acides aminés

Hormones dérivées de la tyrosine

Nom	Lieu de synthèse	Action principale
Adrénaline	médullo-surrénale	contraction, lipolyse glycogénolyse
Histamine	mastocytes	dilatation vaisseaux
Thyroxine	Thyroïde	contrôle métabolisme

Signal endocrine : les différentes classes d'hormones

Les hormones stéroïdiennes

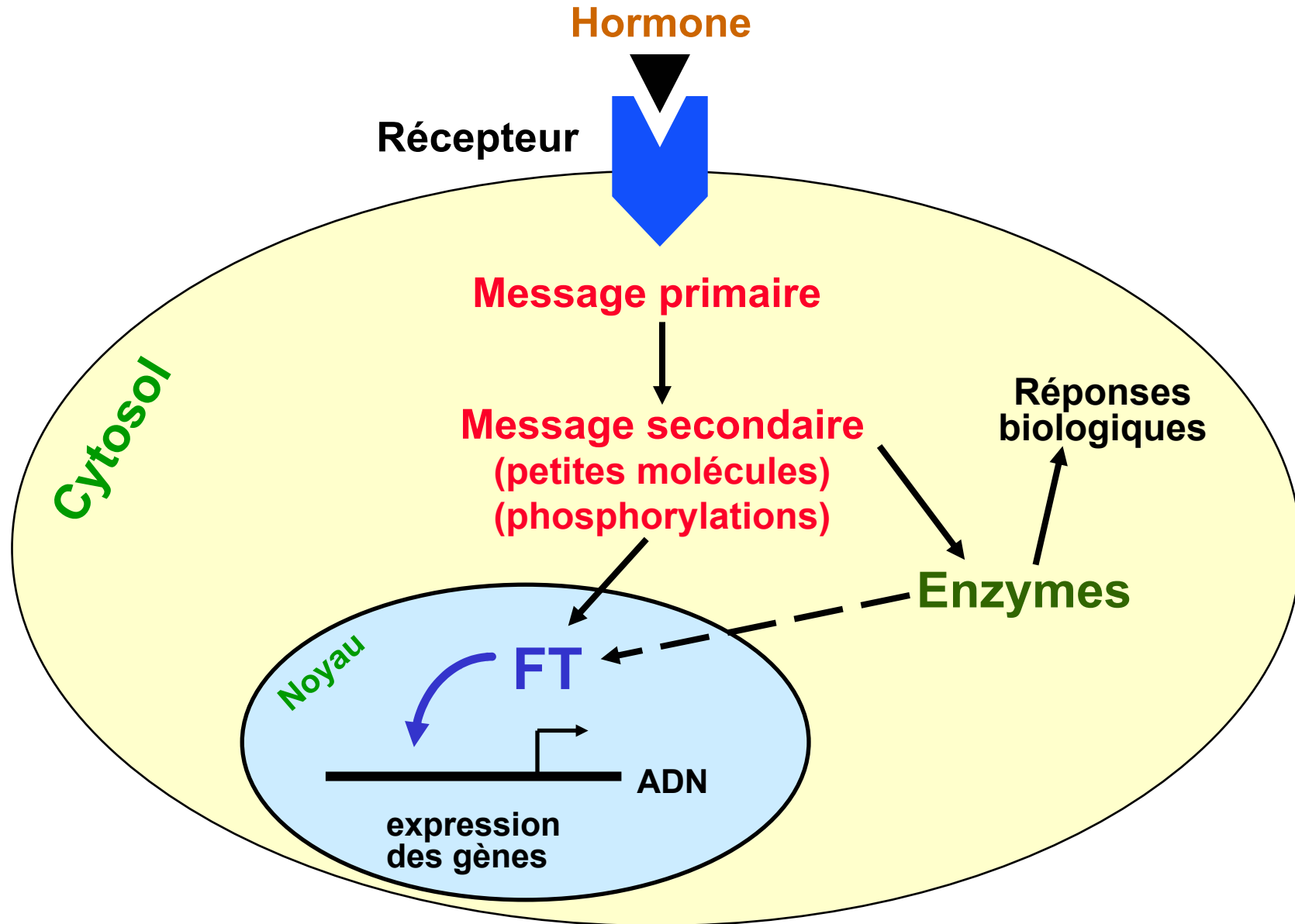
Nom	Action principale
Progesterone Oestradiol Testosterone	<i>Récepteurs nucléaires</i>
Hormones sexuelles	Dérivées du cholestérol
Cortisol Aldosterone	
Minéralo-corticoïdes	

Les prostaglandines et leucotriènes

Dérivées de l'acide arachidonique (20:4) et linoléique

LES RECEPTEURS MEMBRANAIRES

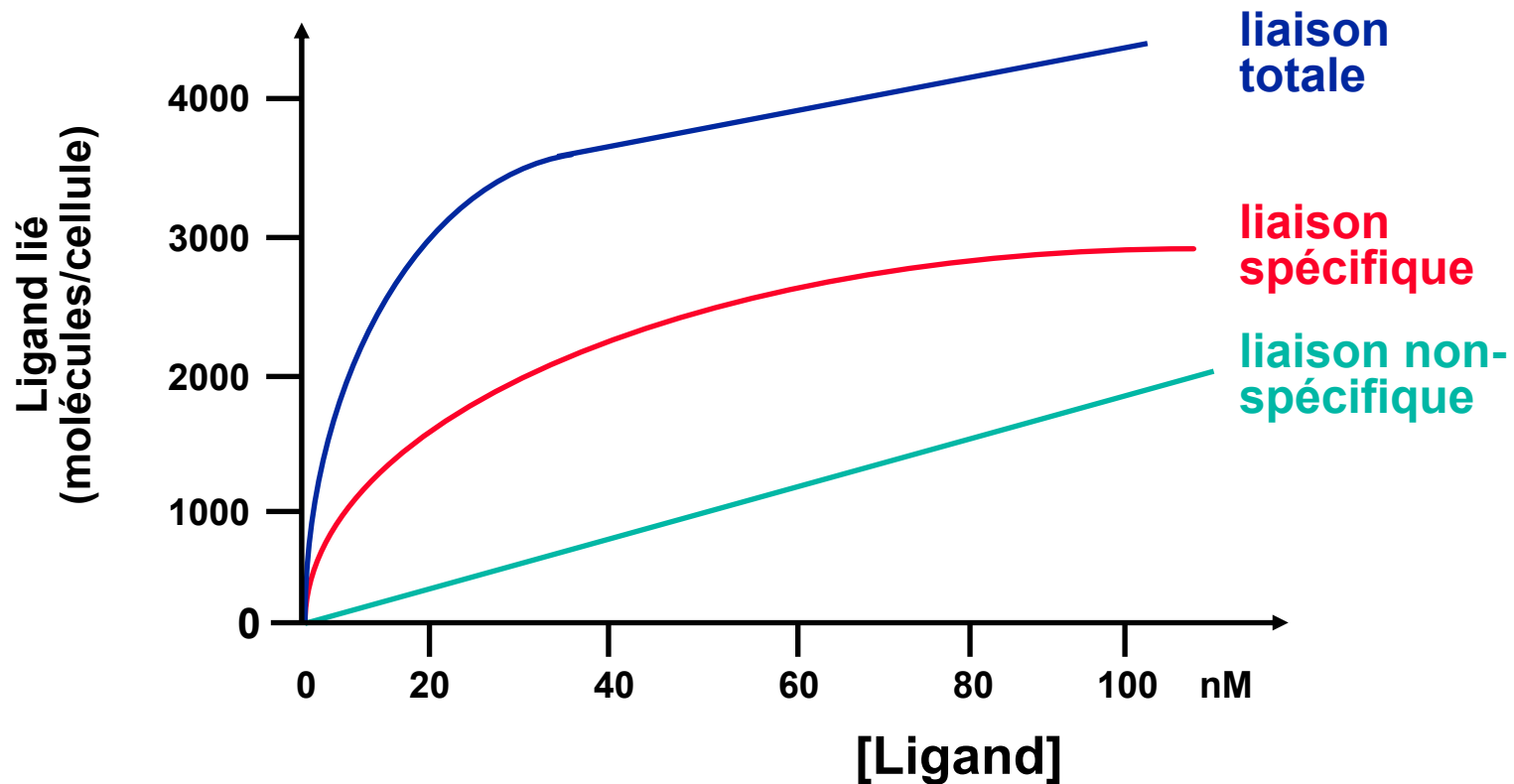
Récepteurs : généralités



Spécificité - affinité des récepteurs

Récepteurs hormonaux = protéines membranaires

Liaison non spécifique avec lipides et autres protéines de la membrane plasmique



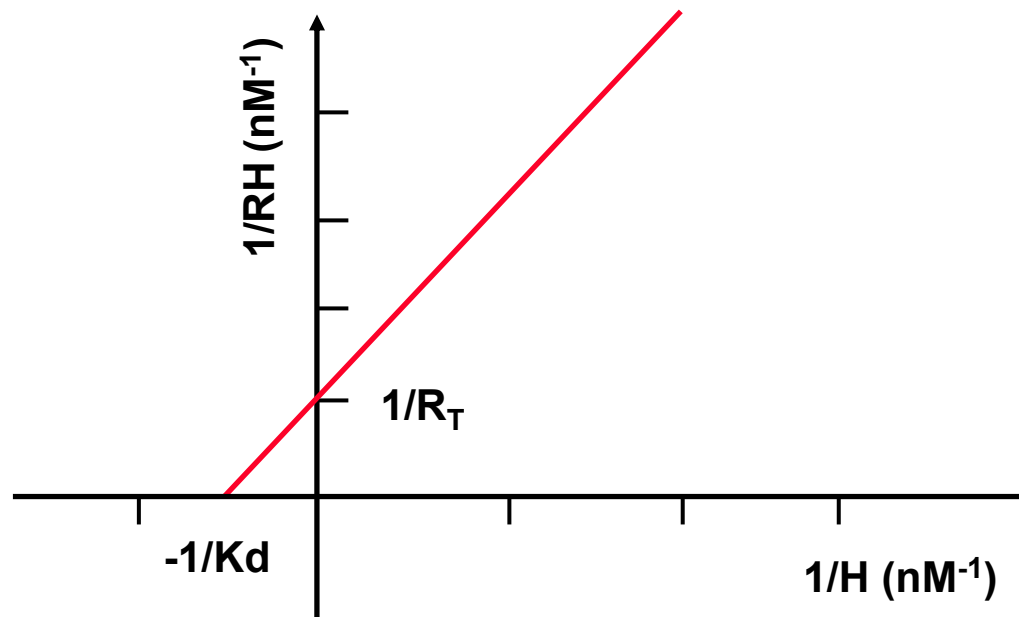
Interactions de faibles énergie réversible (ioniques, hydrophobes)

Spécificité - affinité des récepteurs

Représentation en double inverse

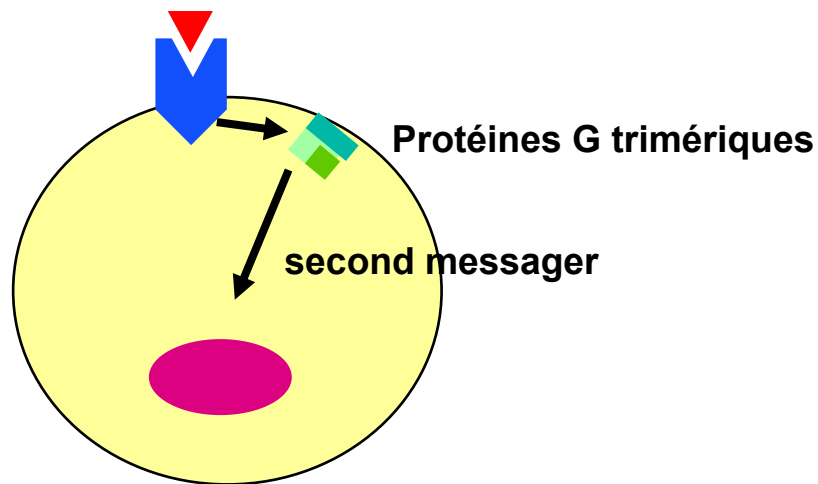


$$\left. \begin{array}{l} R_T = R + RH \\ K_d = \frac{[R][H]}{[RH]} \end{array} \right\} \Rightarrow [RH] = \frac{R_T}{1 + K_d/[H]} \Rightarrow \frac{1}{[RH]} = \frac{1}{R_T} + \frac{K_d}{R_T[H]}$$

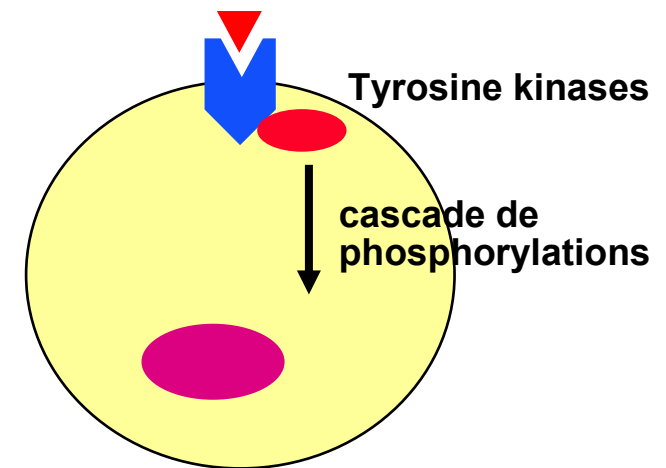


4 grands types de récepteurs

Les récepteurs couplés aux protéines G

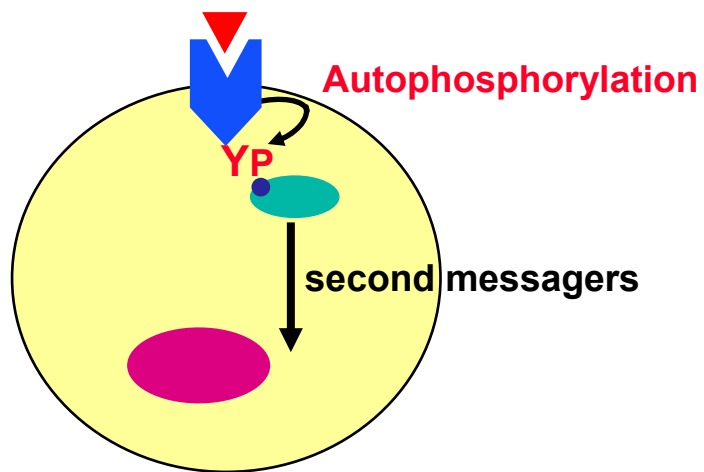


Les récepteurs couplés à des tyrosine kinases

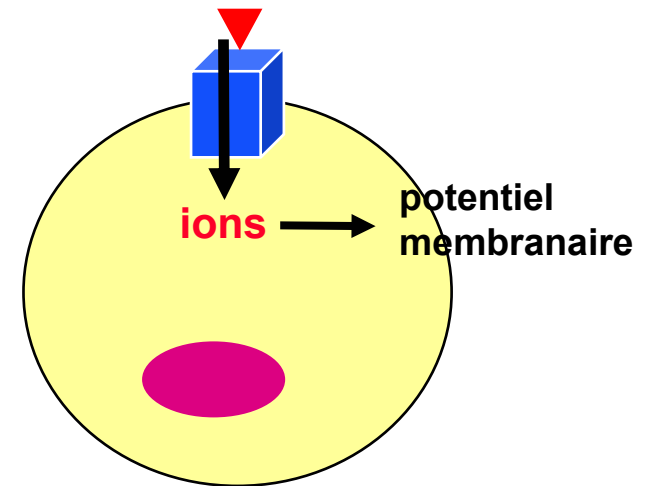


4 grands types de récepteurs

Les récepteurs à activité enzymatique intrinsèque



Les récepteurs canaux



Les autres intervenants

Les protéines G

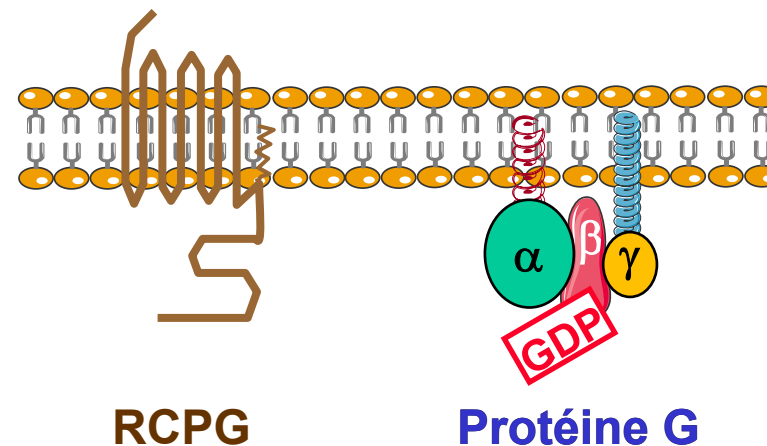
2 types de Protéines G

PG monomériques (petites pGs) : Très nombreuses ; interviennent dans la régulation du CC, du réarrangement du CS, trafic cellulaire de vésicules membranaires; contrôle synthèse protéine.

Protéines G hétérotrimériques : sous membranaires, coté cytoplasmique, impliquées dans la transduction du message hormonal.

Les trois sous unités $\alpha\beta\gamma$ sont associées entre elles de manière non covalente.

Les **protéines G** sont des interrupteurs moléculaires des voies de signalisation dont les états actifs/inactifs dépendent de la liaison du **GTP**



Les protéines G

Chaîne α (α s)

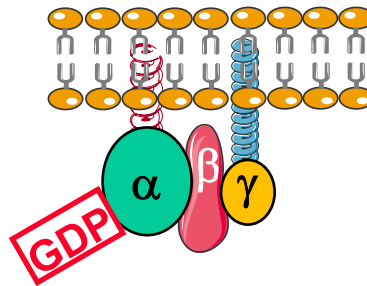
- Soluble, 39 à 46 kDa
- **Fixation et hydrolyse du GTP**
- Liaison au récepteur
- Liaison à l'adénylate cyclase
- Liaison aux chaînes β et γ

Chaîne β

37 kDa, membranaire

Chaîne γ

8 kDa, membranaire



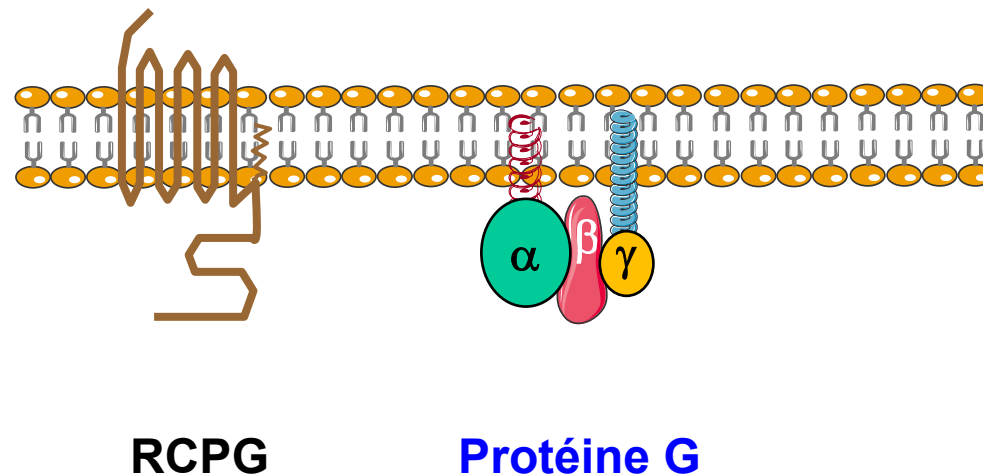
Les protéines G

grande variété de protéines G → grande diversité d'interactions avec les différents RCPG

Cette grande diversité est surtout due aux sous unités α

Les protéines G ne sont pas transmembranaires mais sont positionnées sous la membrane plasmique par l'intermédiaire de chaînes lipidiques sur la sous unité γ

Exemples : Adrénaline, TRH, **glucagon**, LH



Diversité des protéines G

PG	Effecteur primaire	Second messenger	Effecteurs secondaires	Effets biologiques
Gαs	AC (activation)	AMPc	PKA	Phosphorylations ↑
Gαi	AC (inhibition)			Phosphorylations ↓
Gαq	PLC β (activation)	IP3	Ouverture canaux Ca ⁺⁺ du RE	Activation PKC phosphorylations ↑
Gαq	PLC β (activation)	DAG	Activation PKC Ca ⁺⁺ /dépendantes	phosphorylations ↑

AC : Adénylate cyclase

PLC β : Phospholipase C β

Protéines de signalisation

Protéines G : implications médicales

CHOLERA :

Inhibition de l'activité GTPasique de α_s → augmentation [AMPc] → diarrhées
par inversion des transports d'eau et de chlore

COQUELUCHE :

Pas de fixation de α_i au récepteur → augmentation [AMPc] → sécrétion massive
de liquide responsable de la toux

MUTATIONS DES SOUS-UNITES α :

Mutations de α_s → tumeurs de l'hypophyse

Mutations de α_i → tumeurs ovariennes / tumeurs corticosurrénales

Les protéines G

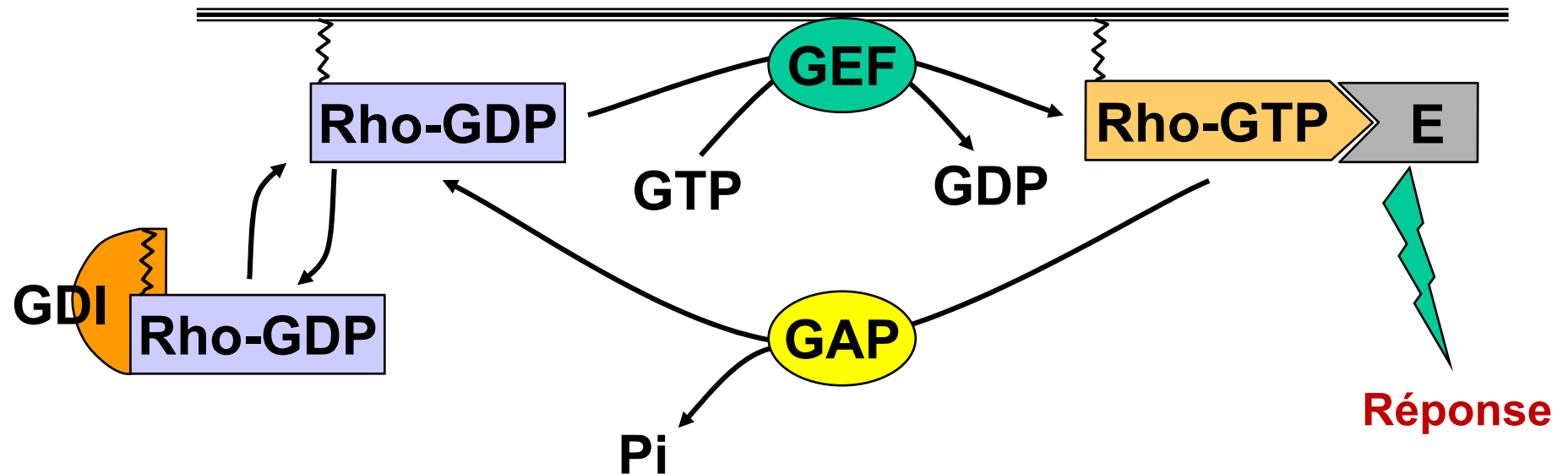
Protéines G

Activation → passe par un échange du GDP en GTP

Échange stimulé par le GEF (Guanosine nucléotide Exchange Factor)

Inactivation → passe par l'hydrolyse du GTP en GDP

Hydrolyse favorisée par le GAP (GTPase activating protein)



LES RECEPTEURS À 7 DOMAINES TRANSMEMBRANAIRES

Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Une majorité d'Ho se lient à des récepteurs protéiques complexes traversant la membrane plasmique à sept reprises → **récepteurs couplés aux protéines G**

Après liaison de Ho → Re interagissent avec divers composants membranaires conduisant ainsi à la biosynthèse de un ou plusieurs **2nds messagers intracellulaires**

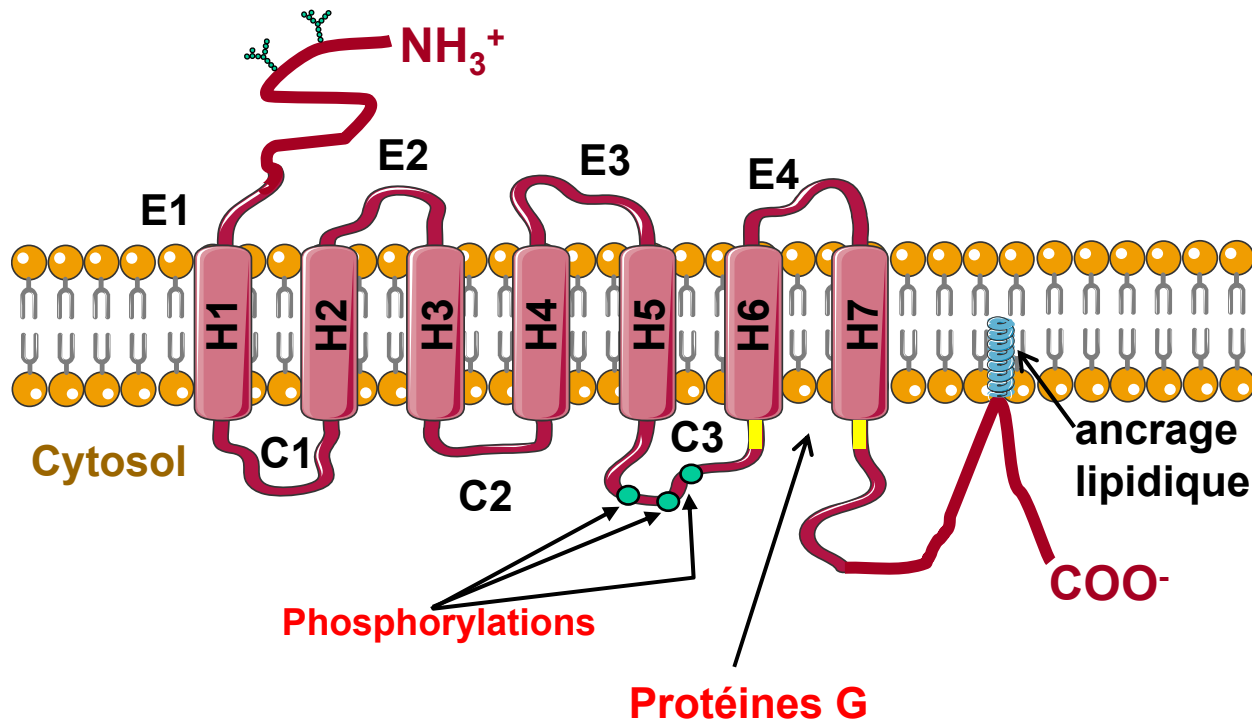
Ces **2nd messagers** activent à leur tour des **protéines kinases** spécifiques

Structure générale

Les RCPG constituent une grande famille de protéines. Ils jouent un rôle essentiel chez tous les êtres vivants :

- pour les diverses perceptions sensorielles (odeurs, lumière, goût, ions)
- pour la liaison des hormones

Structure des récepteurs couplés aux protéines G

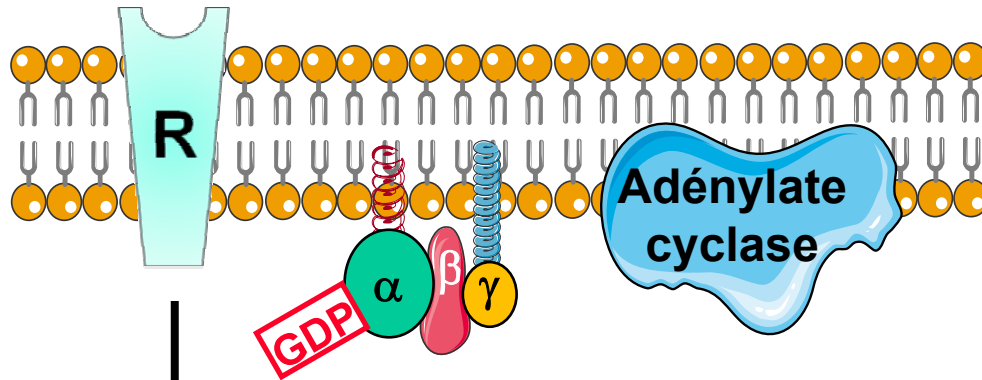


Ligands

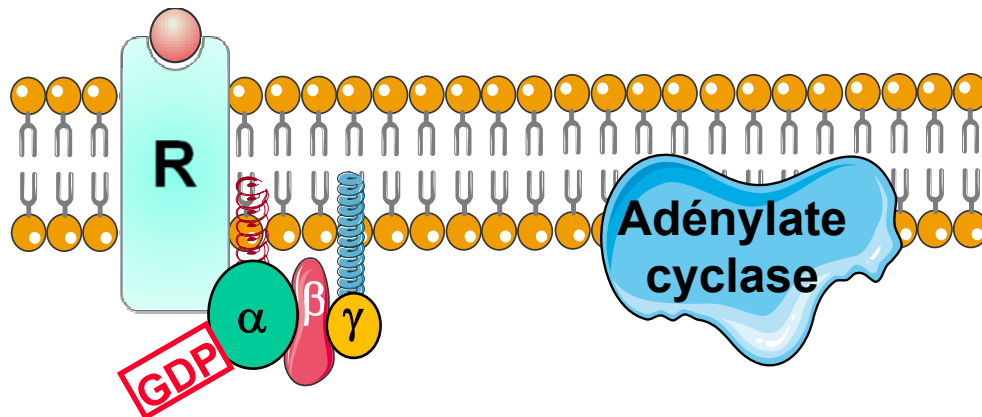
- Sérotonine
- *Catécholamines*
- Prostaglandines
- *Glucagon*
- ACTH
- PTH

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

Activation des Protéines G (Gs) : première étape



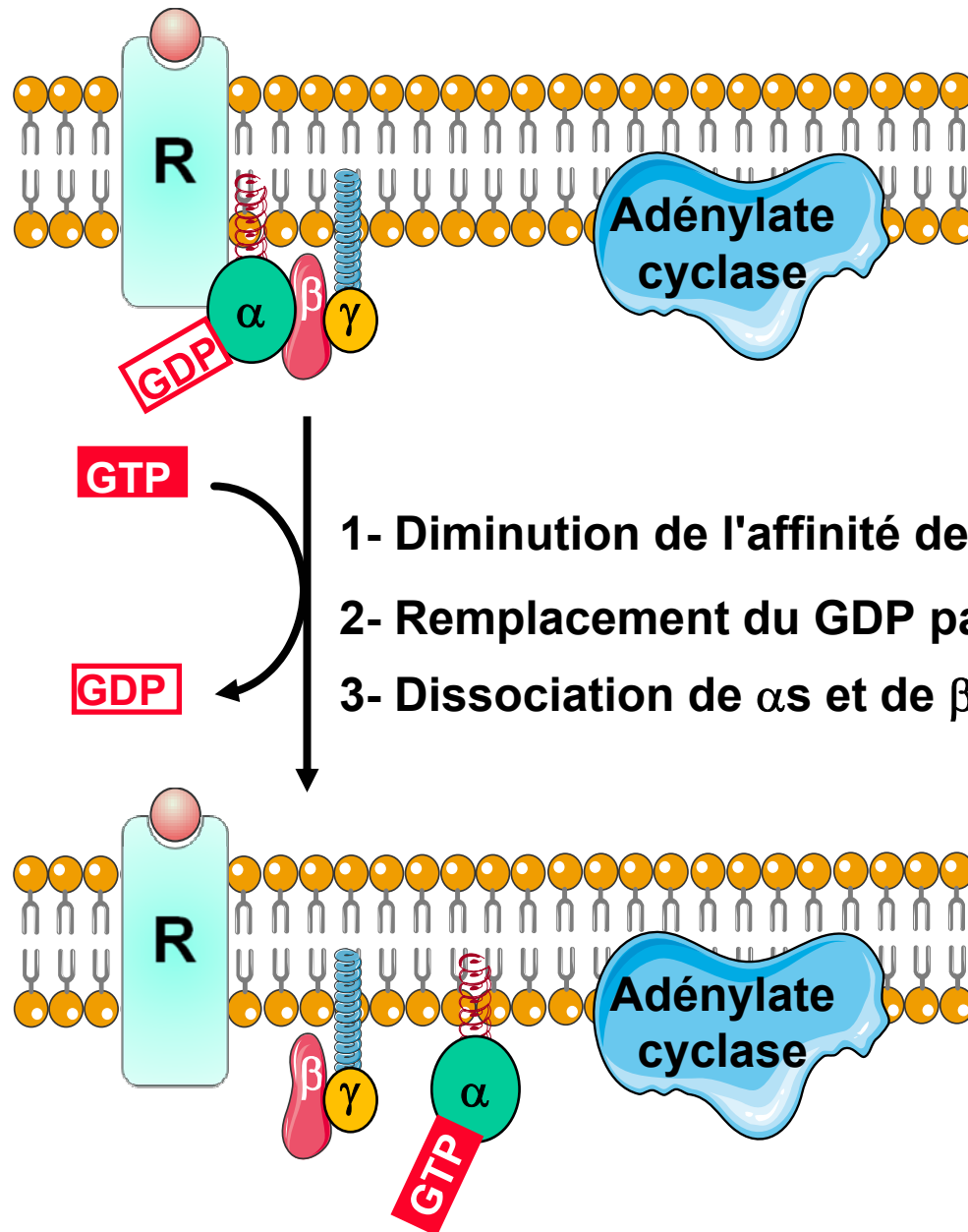
- 1- Liaison du ligand
- 2- Changement de conformation du récepteur
- 3- Diffusion protéine Gs
- 4- Association Gs au complexe récepteur-ligand
- 5- Diminution de l'affinité de α s pour le GDP



sous unité α est associée à un GDP
association Ho-Re avec protéine G :

- affaiblit considérablement K_a du GDP pour la sous unité α
- augmente la valeur de K_a du GTP pour cette même sous unité.

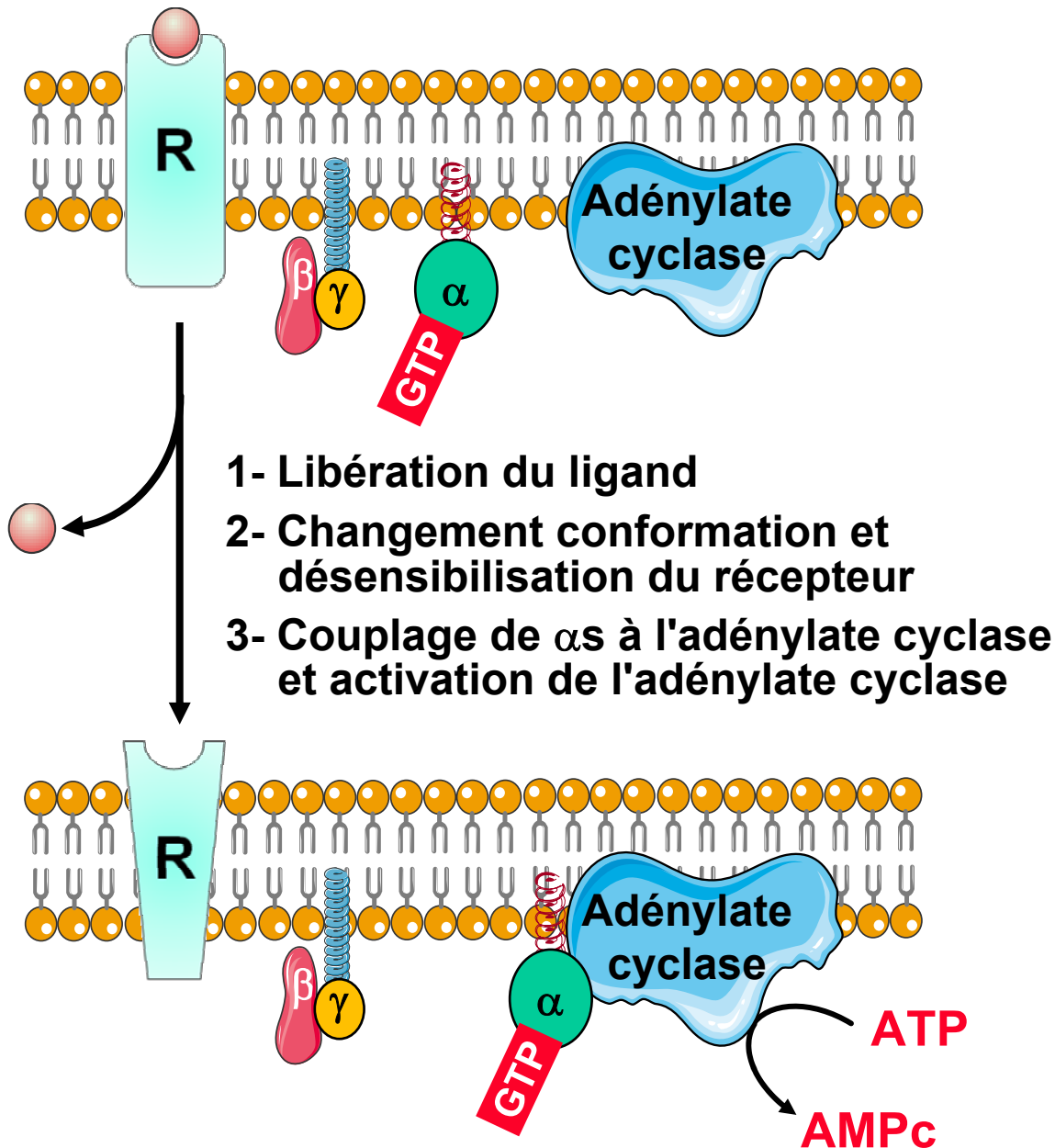
Activation des Protéines G (Gs) : deuxième étape



Echange du GDP en GTP sur le site de la sous unité α
→ entraîne la désagrégation de l'ensemble en trois entités:

- la sous-unité α ,
- l'hétérodimère $\beta\gamma$
- le complexe Ho-Re

Activation des Protéines G (Gs) : troisième étape



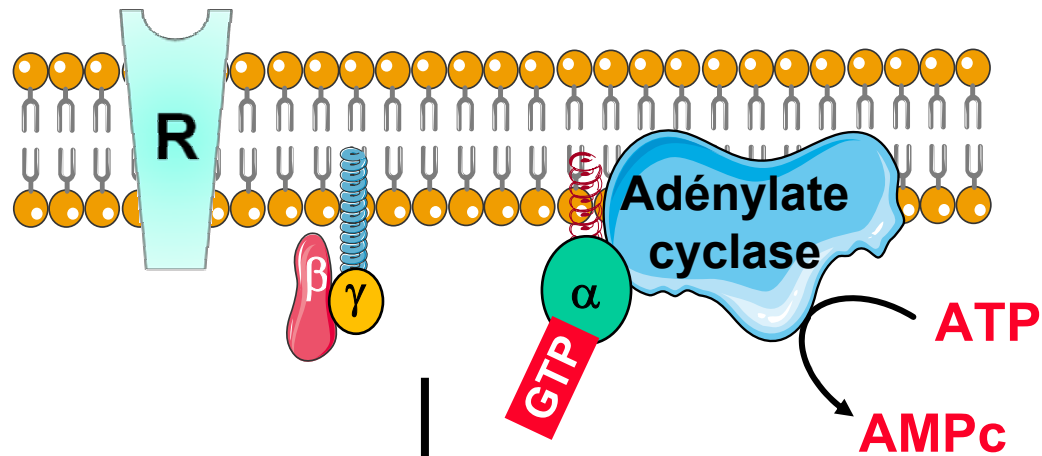
α -GTP → une **molécule-clé de la transduction**.

Elle interagit avec effecteur membranaire responsable de la synthèse du (ou des) second(s) messenger(s) intracellulaire(s).

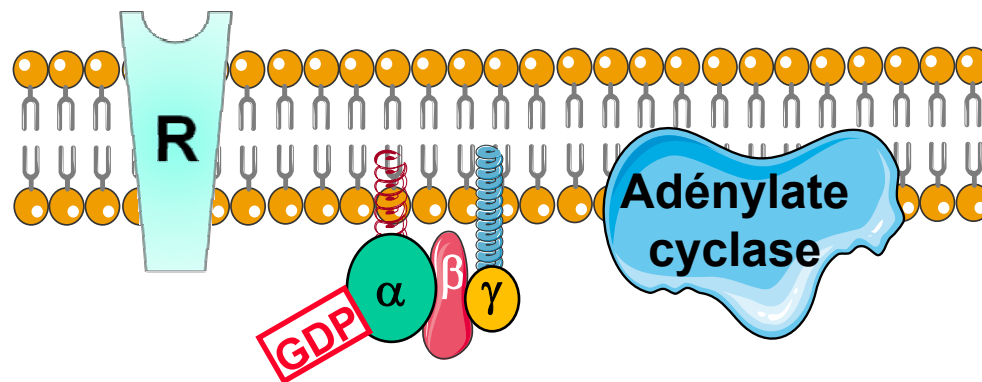
Les effecteurs sont :

adénylate cyclase
phospholipase C

Activation des Protéines G (Gs) : quatrième étape



- 1- Activation de l'activité GTPase de α s
- 2- réassociation de α s à β/γ
- 3- Retour à l'état initial



Adénylate Cyclase → APMc → PKA

AMPc → *second messenger* de l'action de très nombreuses hormones.

Effecteur impliqué → **adénylate cyclase** :

12 segments transmembranaires

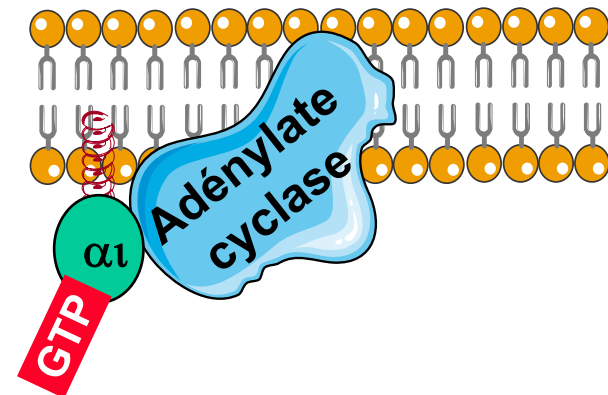
2 domaines cytoplasmiques catalytiques

L'adénylate cyclase catalyse la réaction $ATP \longrightarrow AMPc + PPI$

L'adénylate cyclase est stimulée par la sous unité α_s -GTP provenant de l'activation d'un RCPG par son Ho spécifique

Dans certains cas, fixation ligand entraîne une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase

Dans ces cas, la pG impliquée est alors une **protéine Gi** dont la sous unité α_i liée au GTP (α_i -GTP) **inhibe l'activité de l'adénylate cyclase**



Adénylate Cyclase → **AMPc** → PKA

La concentration intracellulaire de l'AMPc est contrôlée :

- au niveau de sa synthèse par l'adénylate cyclase (AC)
- niveau de sa dégradation en 5'AMP par une **phosphodiesterase** (PDE)

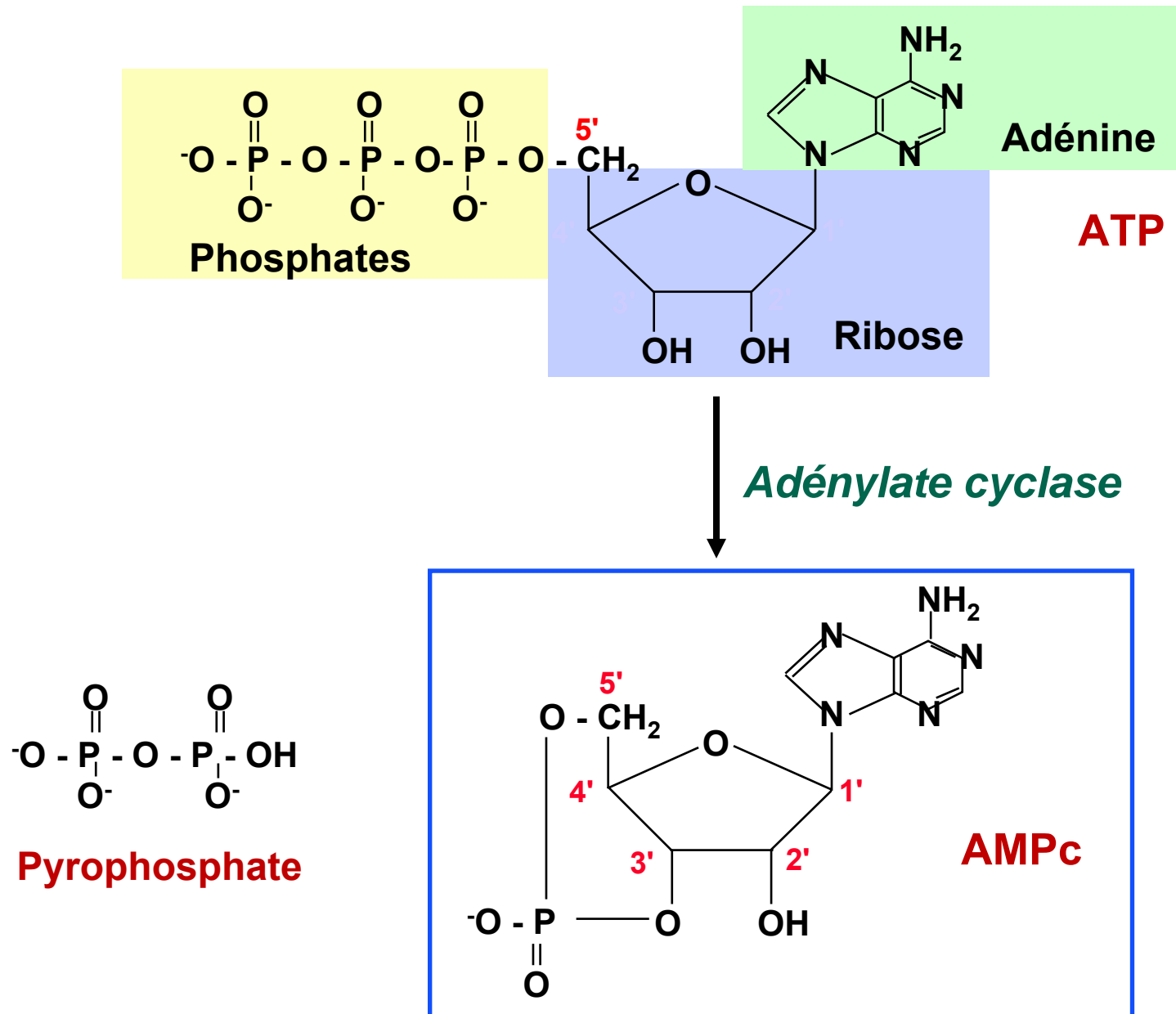
PDE sont extrêmement actives → la [AMPc] n'augmente que si :

vitesse de synthèse par AC >> vitesse de dégradation par PDE

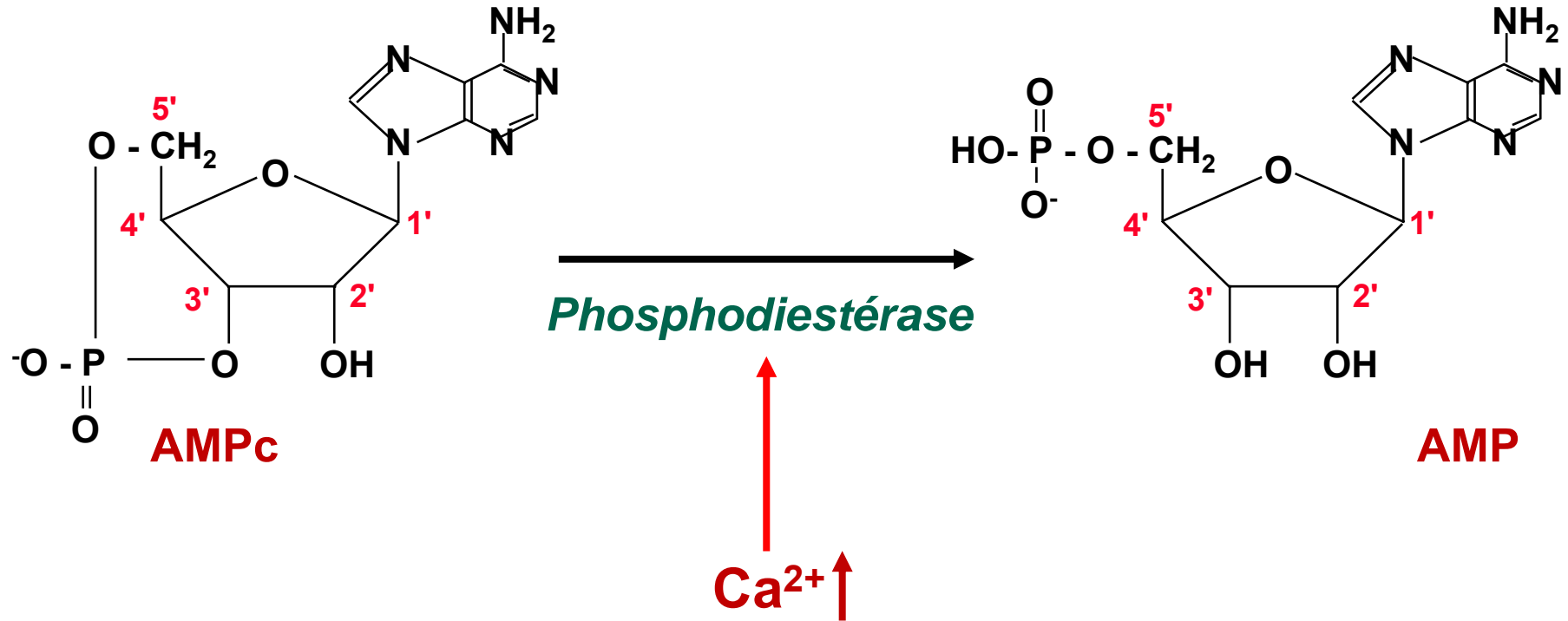
La [AMPc] intracellulaire est corrélée aux variations de [Ho] extracellulaire. L'AMPc disparaît lorsque Ho ne stimule plus l'activité de l'adénylate cyclase

Des inhibiteurs des PDE (caféine) et potentialisent l'action des Ho via le ralentissement de la dégradation de l'AMPc

L'AMP cycliste



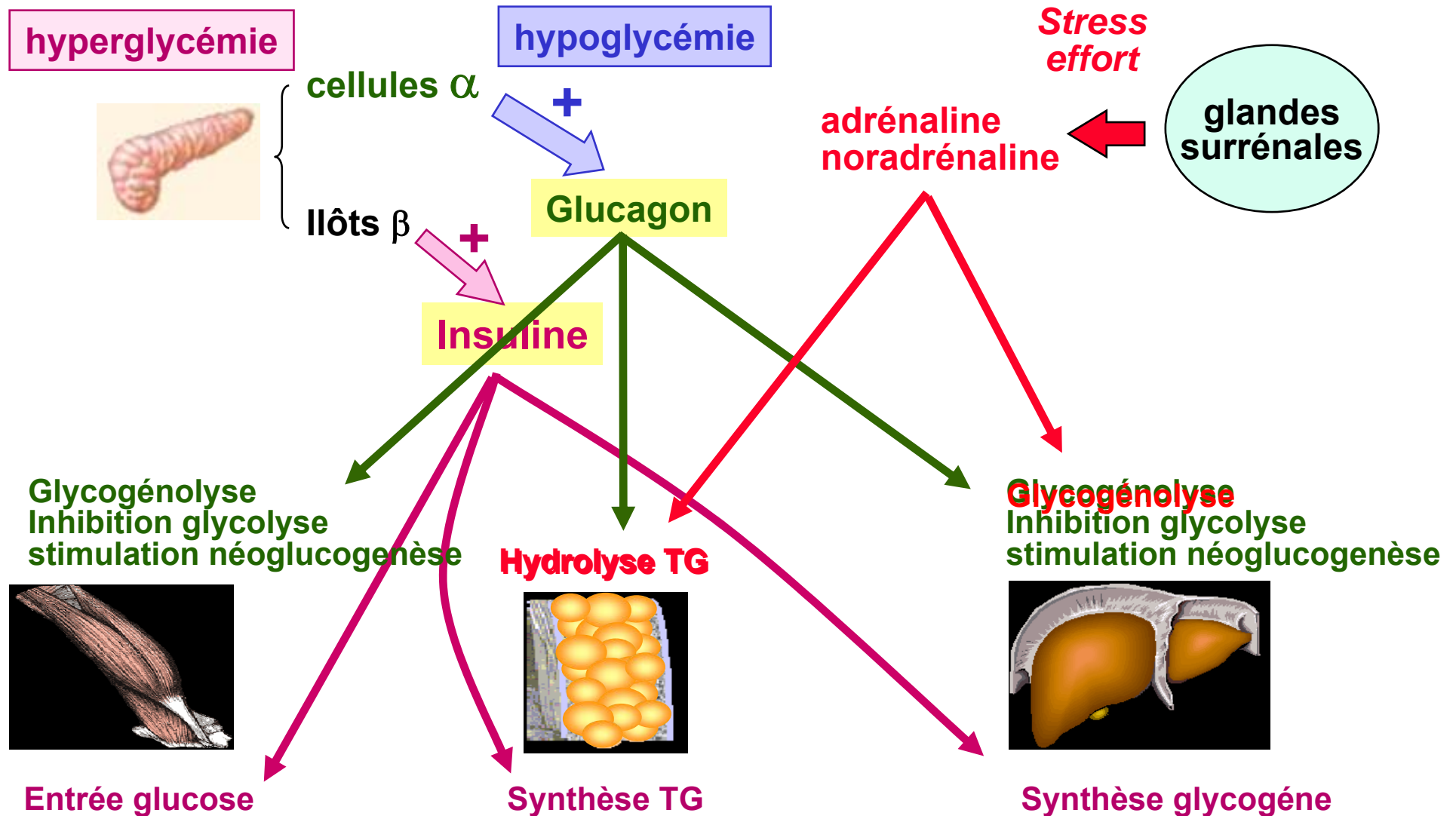
Dégradation de l'AMP cyclique



Hormones et récepteurs couplés aux protéines G

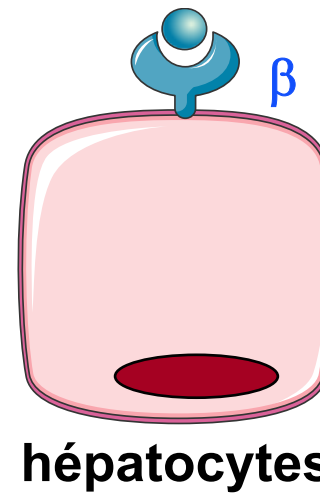
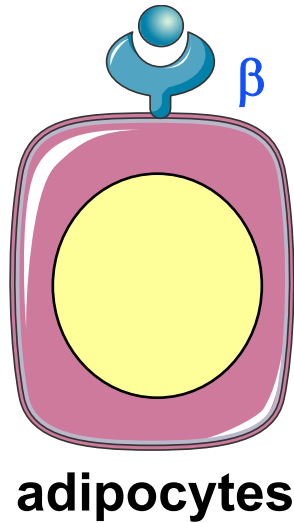
Exemple des effets et relations insuline/glucagon/catécholamines

Sur le métabolisme glucidique

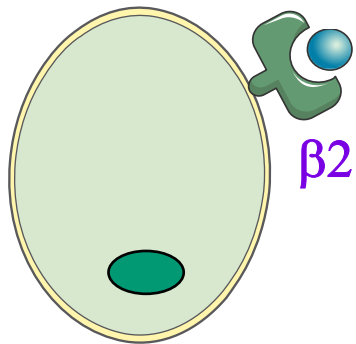


Les catécholamines ont différents types de récepteurs

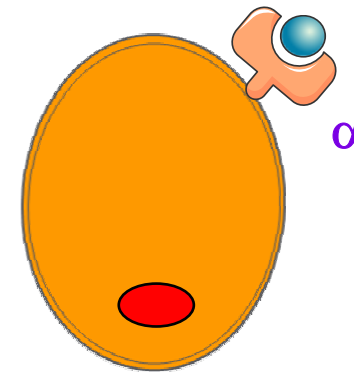
Adrénaline / Noradrénaline



Libération : - Glucose - Acides gras



**contractilité
rythme** ↑



constriction ↑

Adénylate Cyclase → APMc → PKA

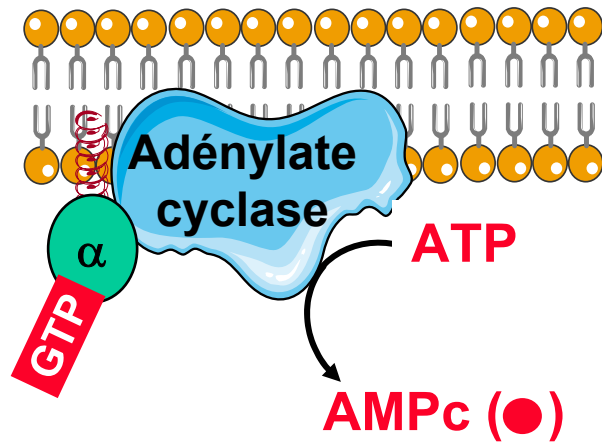
Le site d'action de l'AMP cyclique est une enzyme, la **PKA** qui catalyse la phosphorylation de protéines spécifiques sur certains de leurs résidus Ser ou thr

Diverses protéines (enzymes, protéines du cytosquelette, facteurs de transcription etc...) sont phosphorylées sur Ser/thr par PKA

Ces phosphorylations entraînent des changements de propriétés de ces protéines qui vont produire la réponse à Ho dans la cellule

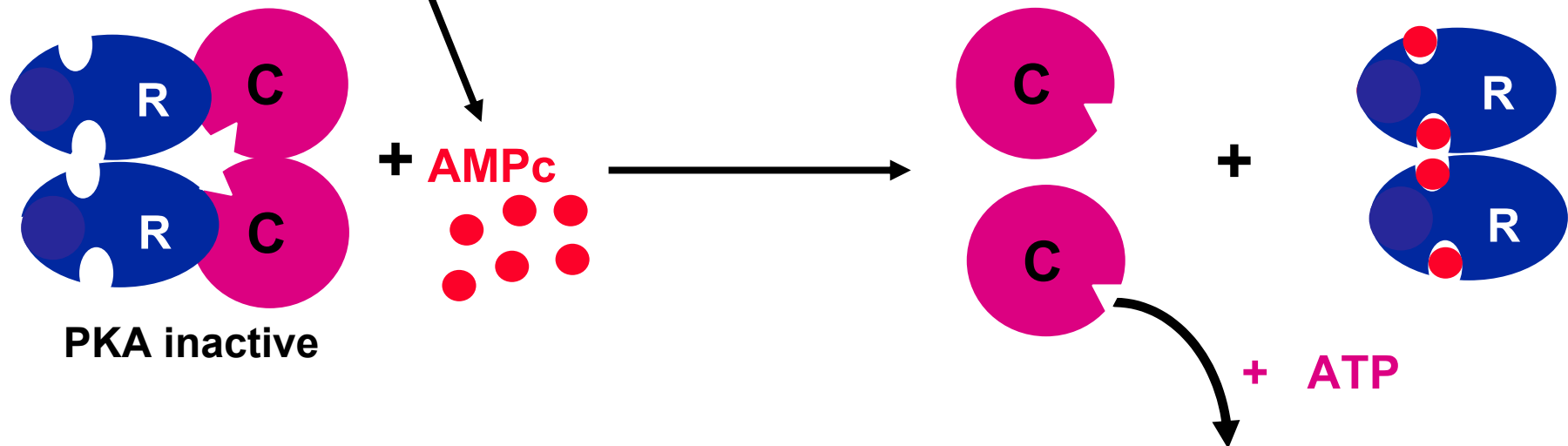
PKA : Protéine Kinase AMPc dépendante

Activation de la protéine kinase A (PKA) par l'AMPc



Protéine kinase A

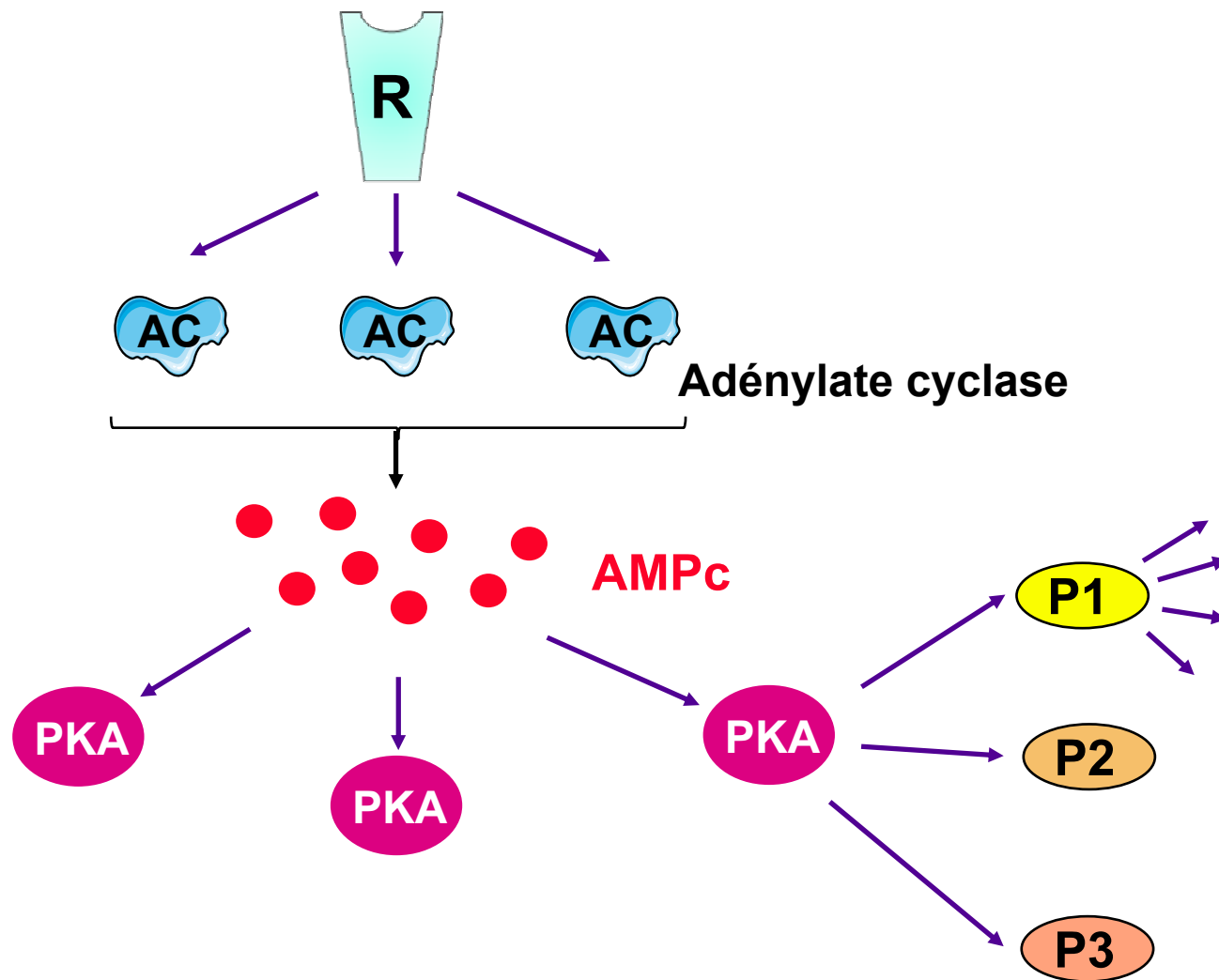
- 2 sous unité catalytique (C)
- 2 sous unités régulatrice (R)



Motif consensus de la PKA : Arg - Arg - X- Ser

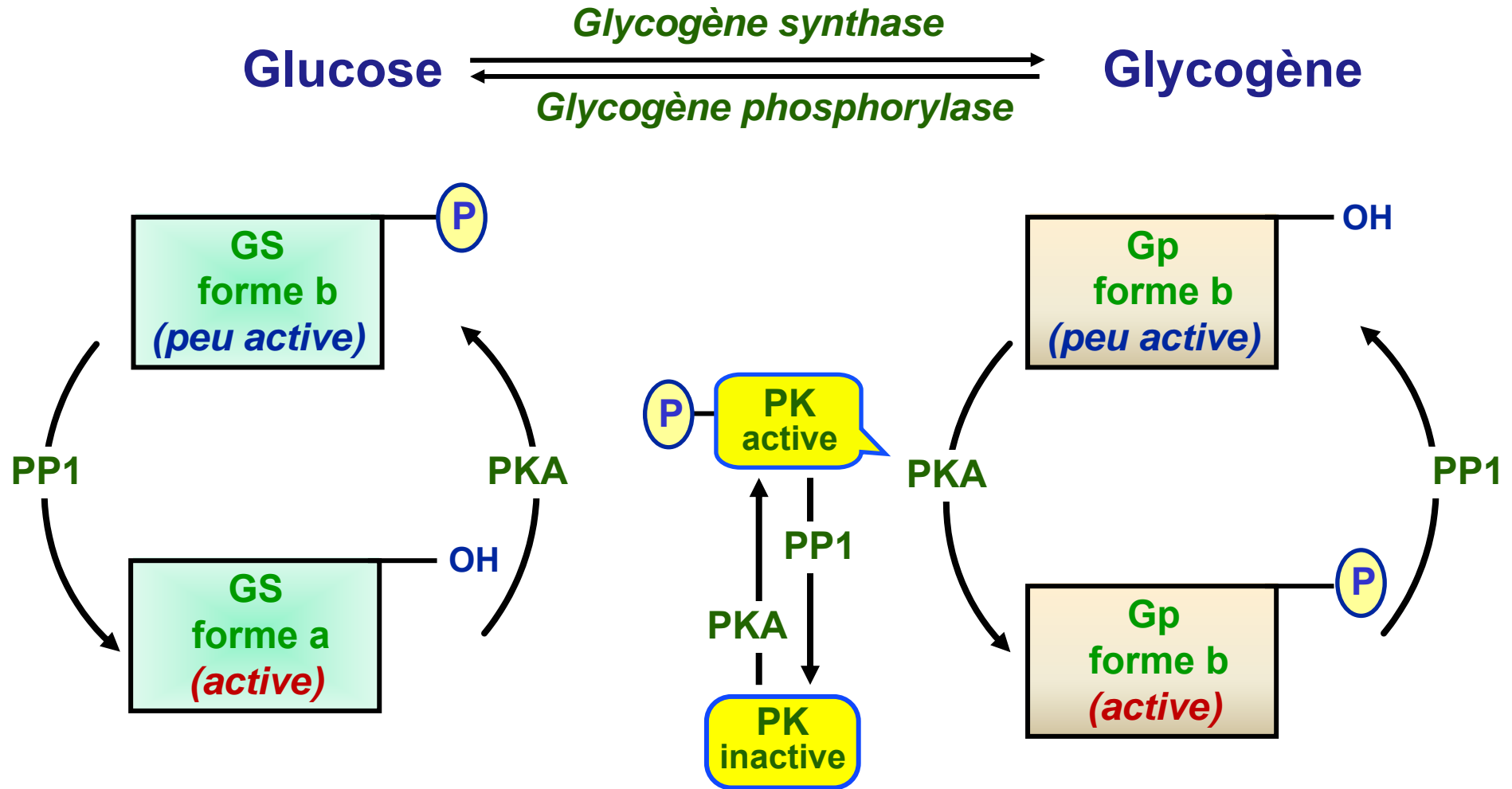
Protéine kinase A = Sérine/thréonine kinase (X = T ou S)

Amplification du signal à partir d'un récepteur couplé aux protéines Gs



Nature des cibles P1, P2, P3 ?

Les enzymes de la production et dégradation du glycogène : cibles de la PKA

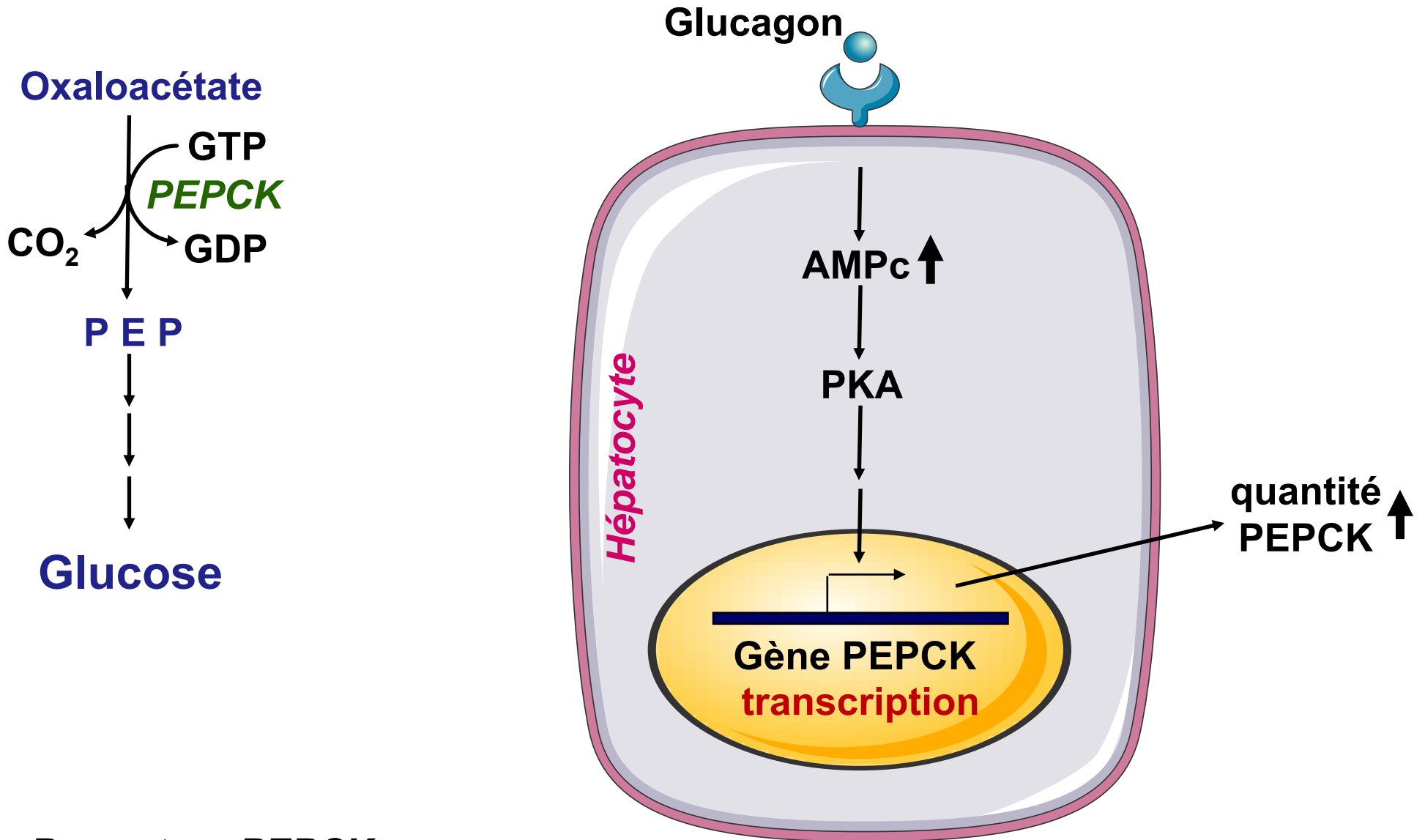


GS : Glycogène synthase

PK : Phosphorylase Kinase

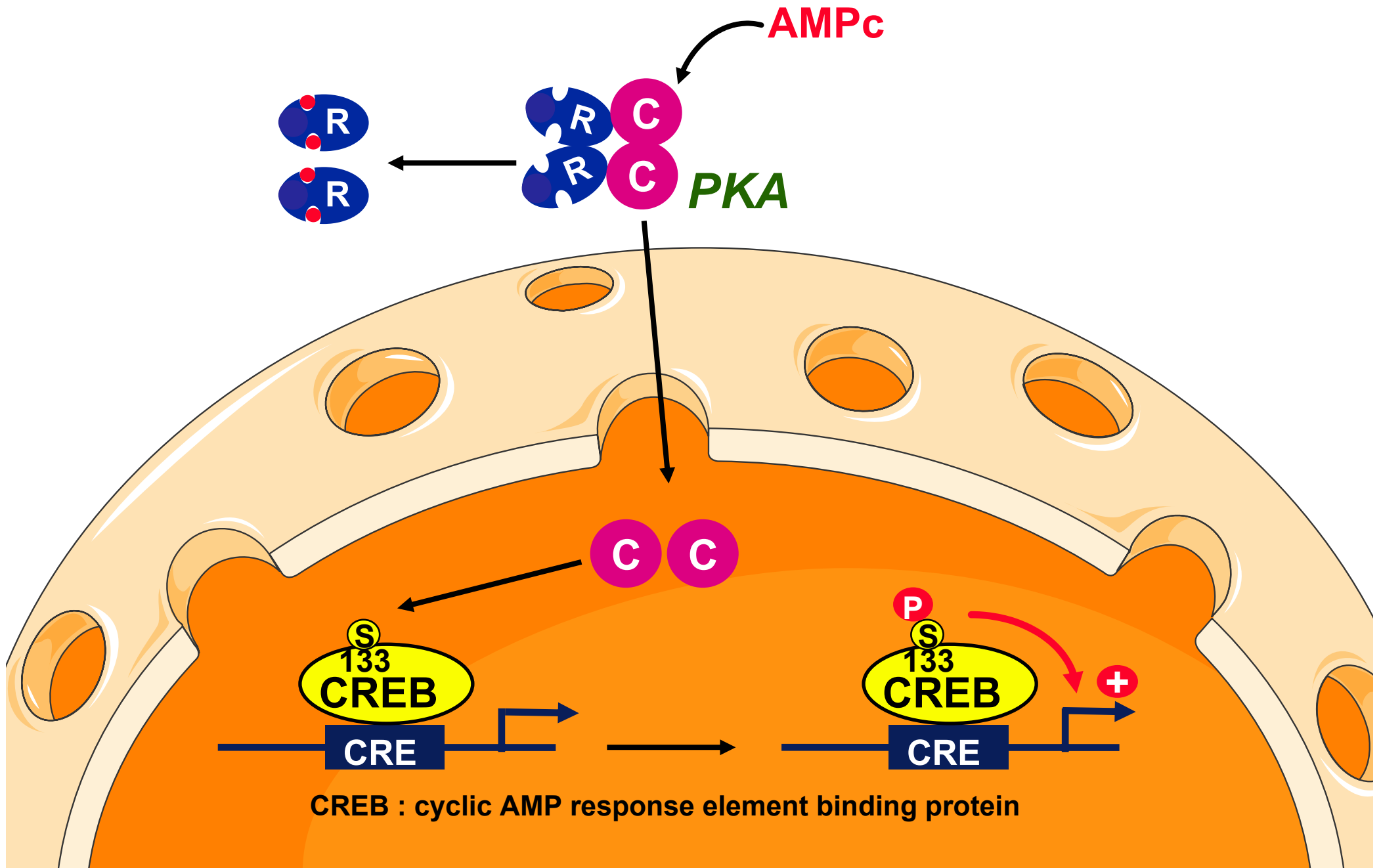
GP : Glycogène phosphorylase

Augmentation de la transcription du gène PEPCK par la PKA



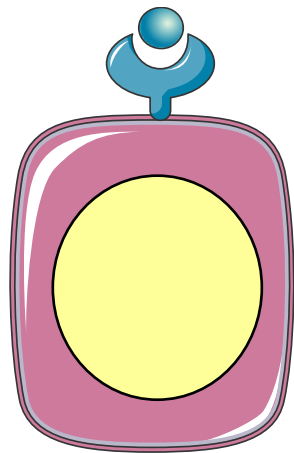
CRE : Cyclic AMP Response Element

Transcription AMPc- dépendante

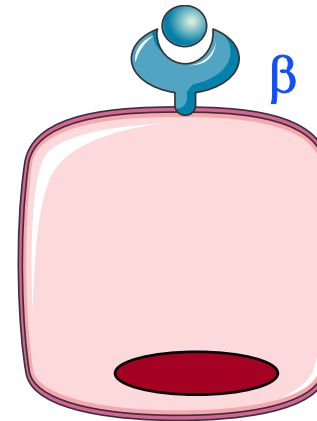


Les catécholamines ont différents types de récepteurs

Adrénaline / Noradrénaline

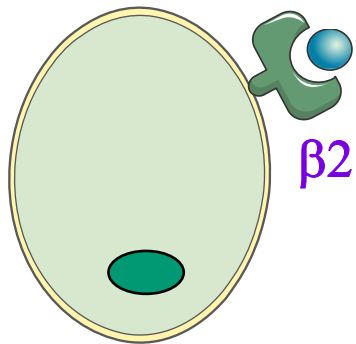


adipocytes



hépatocytes

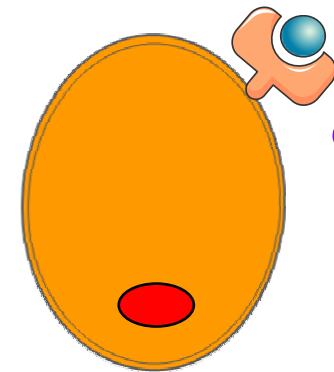
Libération : Glucose et Acides gras



β_2

**contractilité
rythme** ↑

Cardiomyocyte



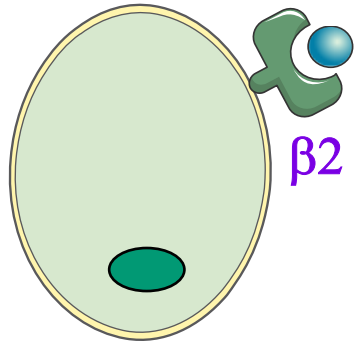
α

constriction ↑

Cellules musculaires lisses vaisseaux

Effets antagonistes des catécholamines

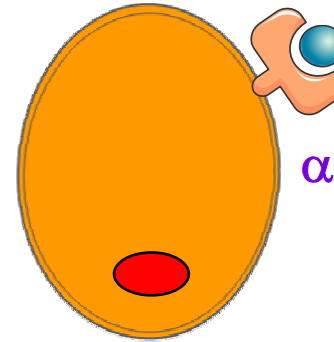
Cardiomyocyte



contractilité ↑
rythme ↑

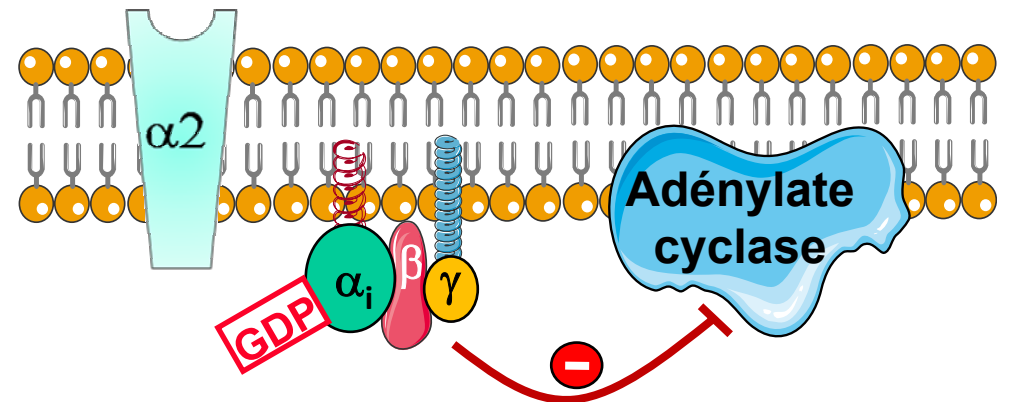
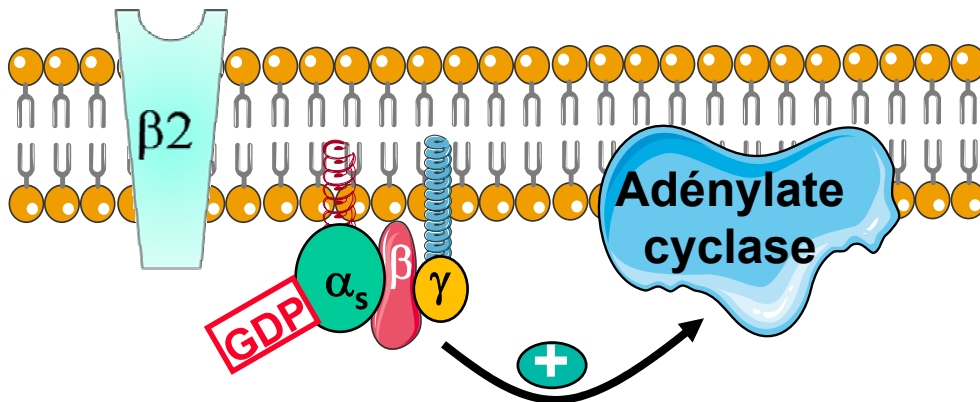
↑ AMPc

Cellules musculaires lisses vaisseaux

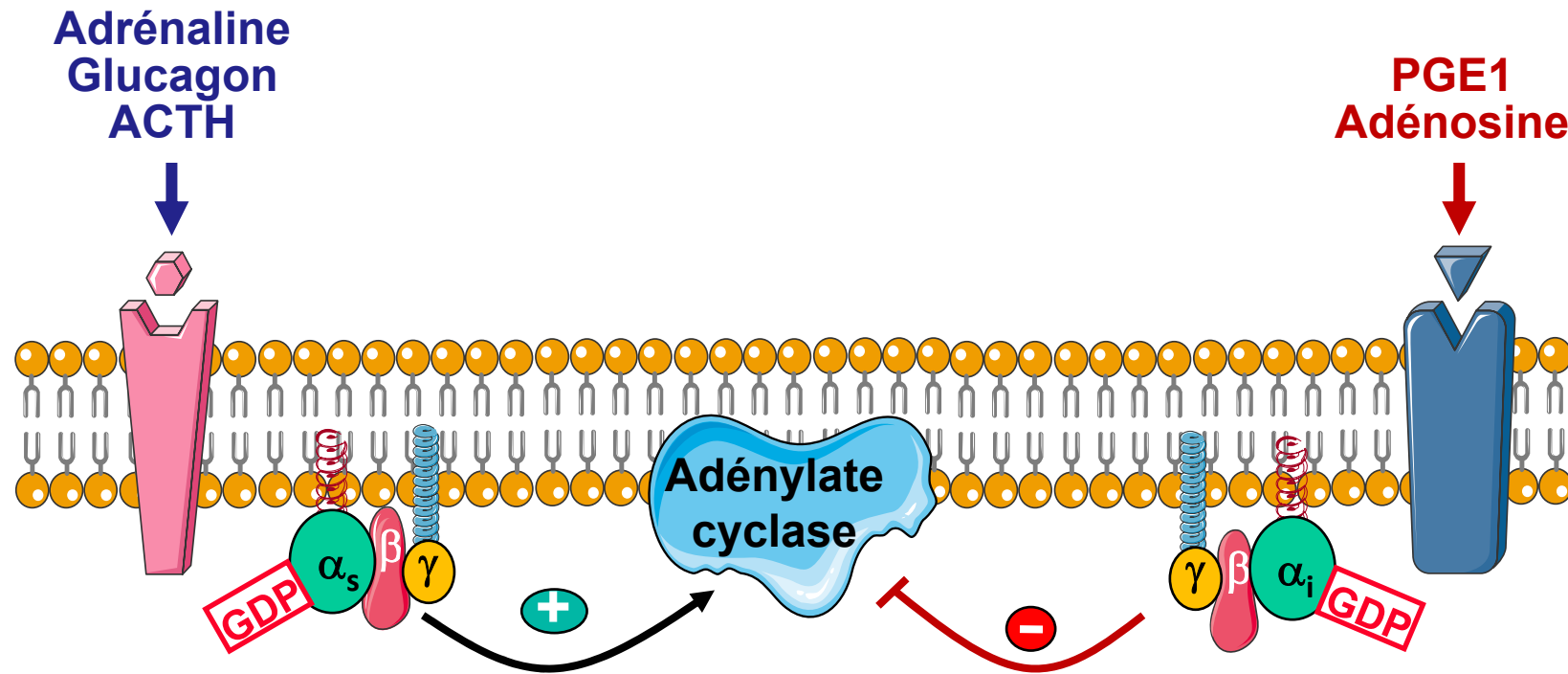


constriction ↑

↓ AMPc



Inhibition de l'adénylate cyclase par des récepteurs couplés aux protéines Gi

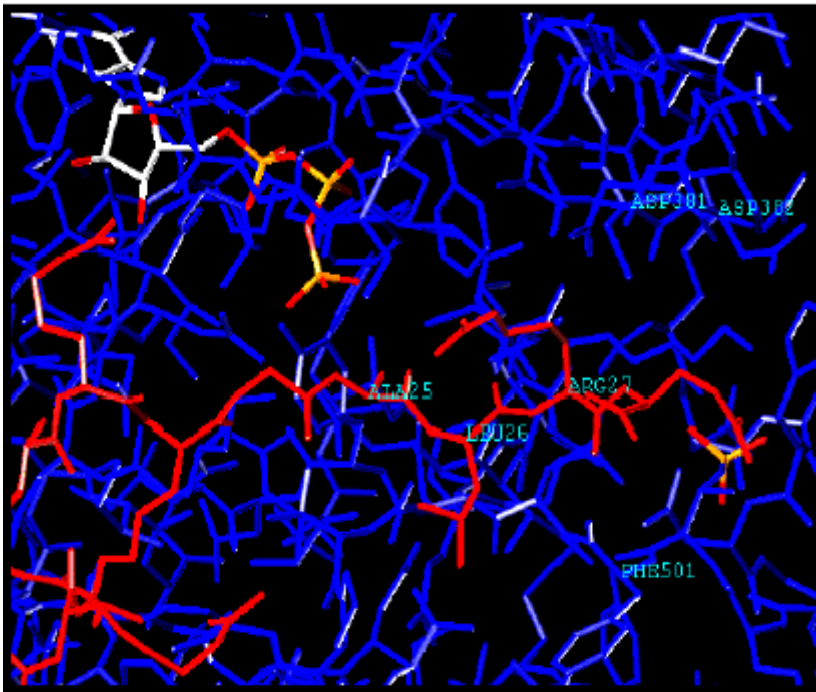


Adipocyte

Phospholipase C → IP3 + DAG → PKC

PKC → enzymes monocaténares (600 à 740 acides aminés).

PKC catalyse la phosphorylation de Ser et de Thr spécifiques de diverses protéines (enzymes, facteurs de transcription, protéines du cytosquelette, récepteurs) qui activées ou inhibées, produiront les réponses cellulaires à Ho.

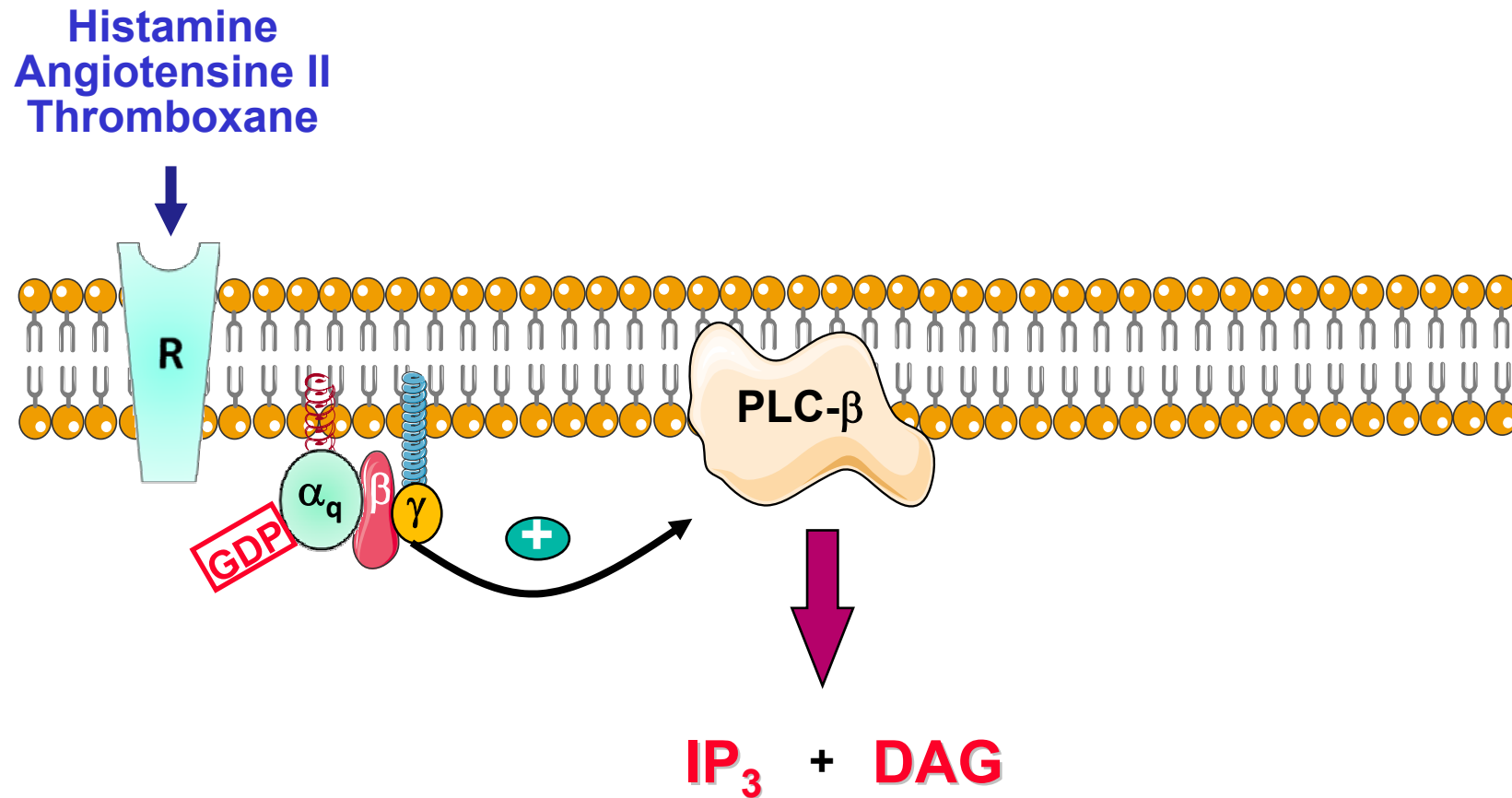


PKC est constituée :

- d'un domaine régulateur N-terminal qui inhibe l'activité
- d'un domaine catalytique C-terminal.

La liaison du DAG à PKC provoque un changement de conformation qui libère le site catalytique → provoque son activation.

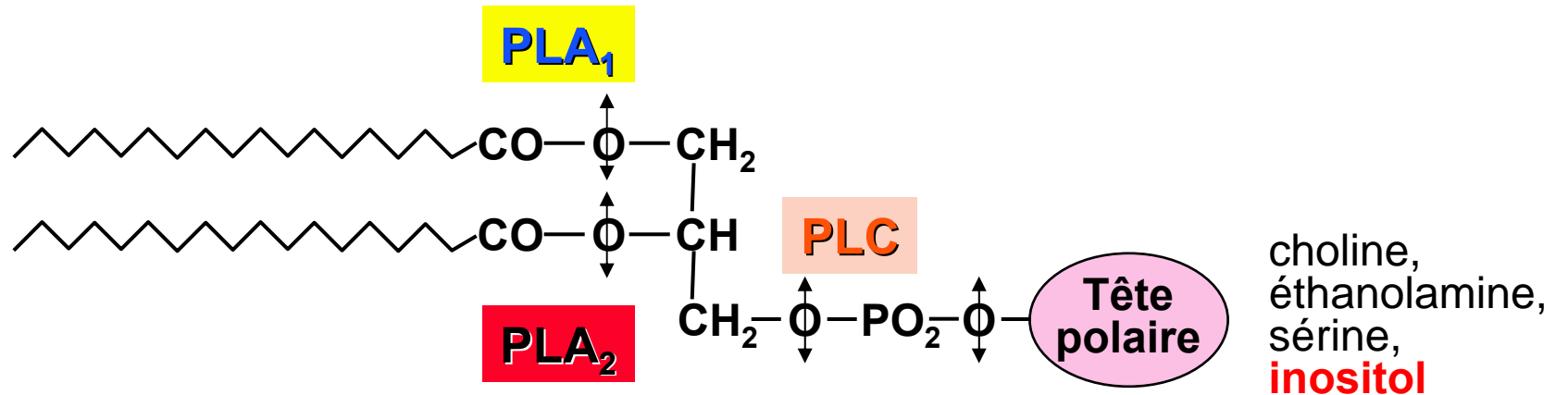
Activation de la phospholipase C- β spécifique des phosphatidylinositol par les protéines Gq



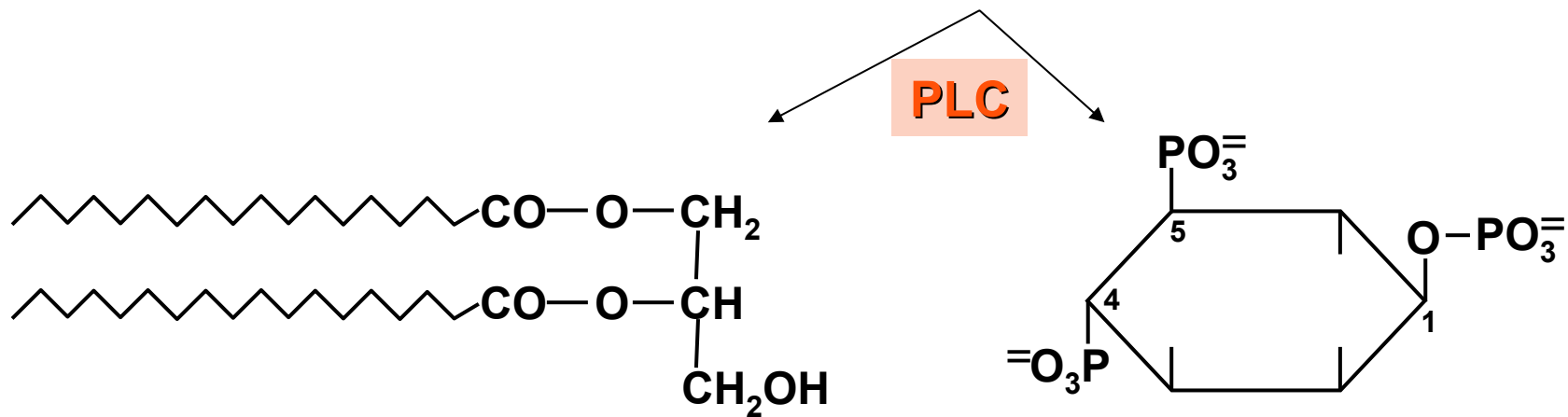
Production de deux messagers lipidiques

PLC- β : Phospholipase spécifique des phosphatidyl inositol (PI)

Les différents types de phospholipases



Phosphatidyl Inositol = Lipide membranaire



Diacylglycérol : **DAG**

Inositol triphosphate : **IP3**

2nd messagers lipidiques

Phospholipase C → IP3 + DAG → PKC

Les actions de DAG et IP3 sont complémentaires

La molécule cible du DAG est PKC dont la localisation membranaire fait suite à l'action préalable de l'IP3

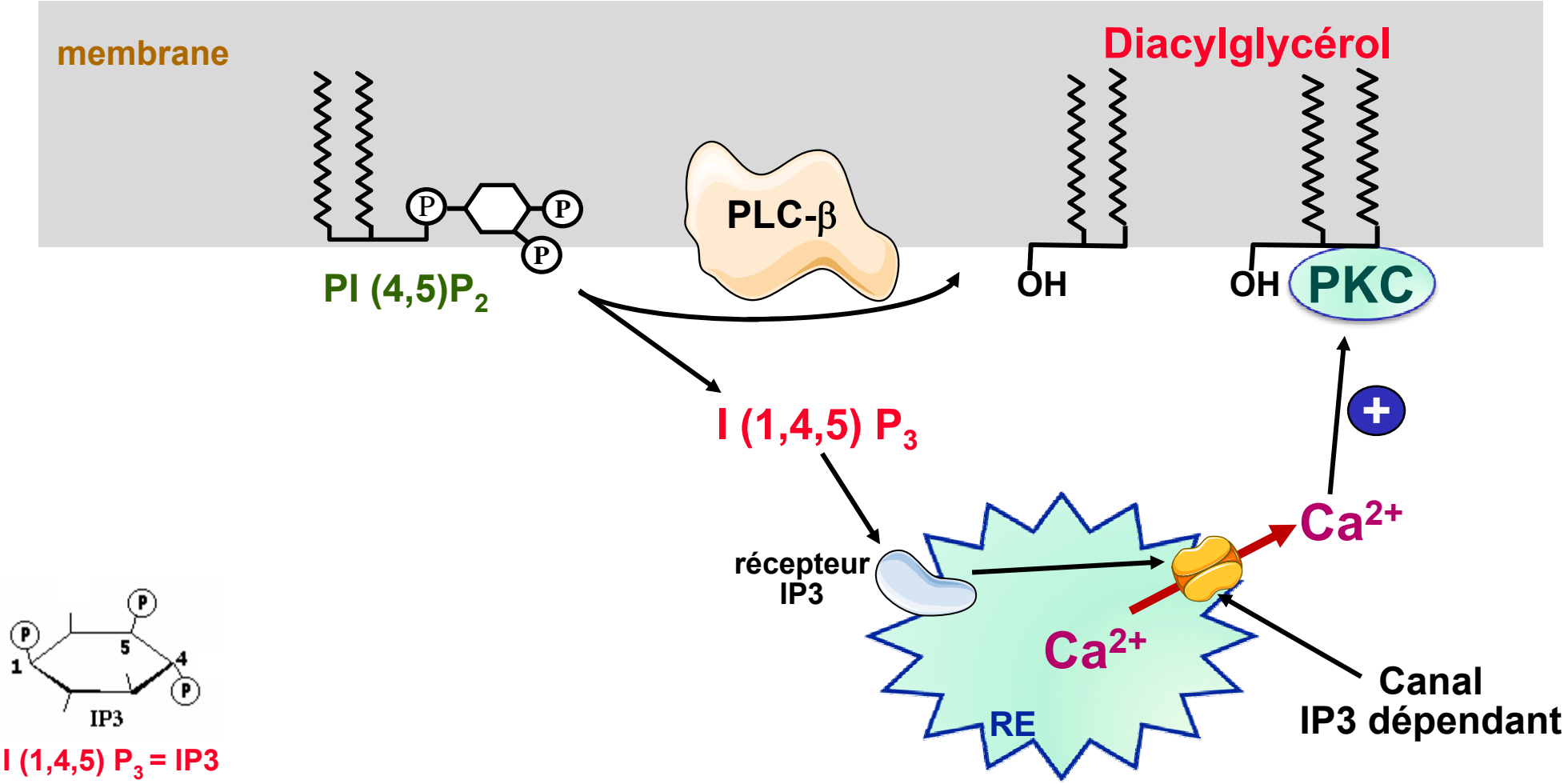
Des récepteurs spécifiques d'IP3 sont présents dans les membranes des organelles cellulaires stockant le Ca⁺⁺ (réticulum endoplasmique ...)

Ces récepteurs sont également des canaux calciques qui, lors de la liaison d'IP3, s'ouvrent et libèrent Ca⁺⁺ dans le cytoplasme

**L'action de l'IP3 provoque donc une élévation de la [Ca⁺⁺] cytoplasmique
→ peut se lier à PKC**

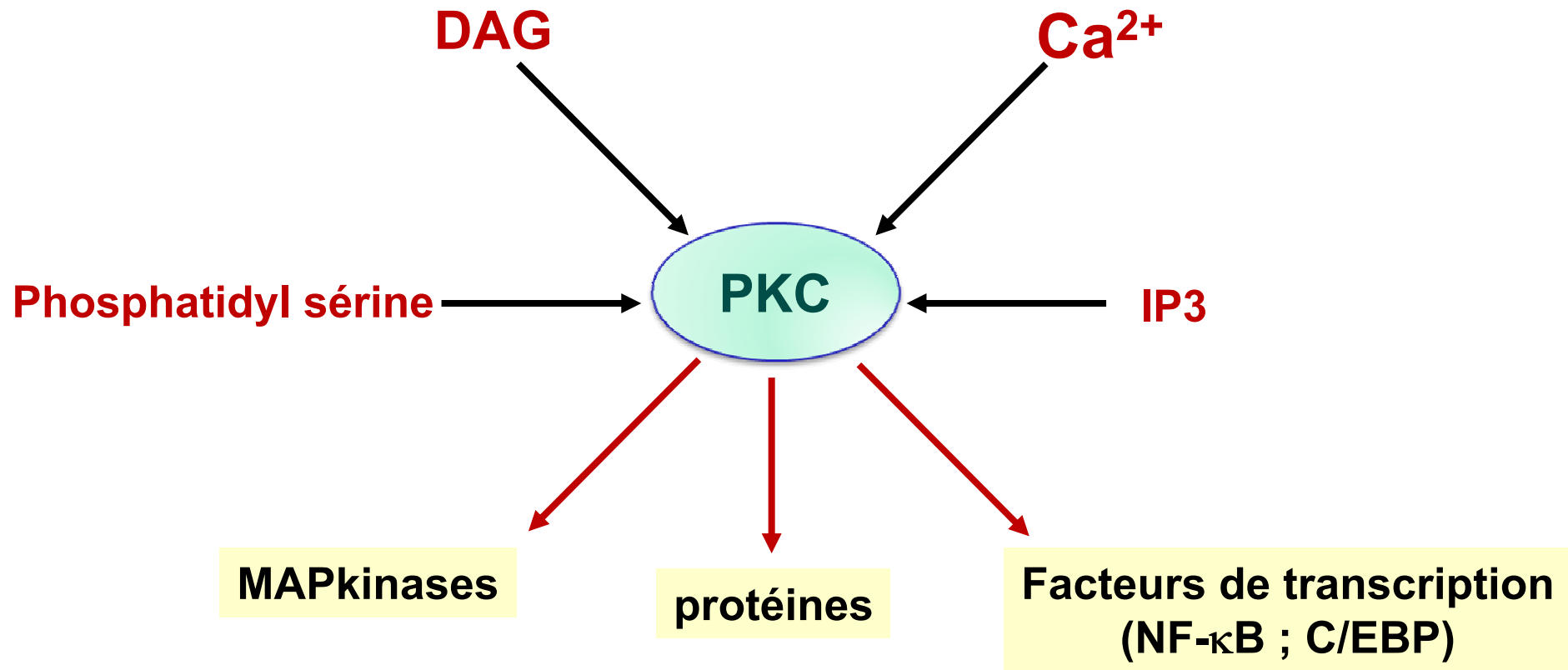
Cette association provoque la translocation de PKC vers la membrane où elle devient accessible au DAG qui est son ligand activateur limitant

IP3 ouvre les canaux calciques du RE



PI (4,5)P₂ = Phosphatidyl Inositol 4,5 di phosphate

Activation et cibles des PKC par DAG et Ca²⁺



Séquence consensus : X R X X S/T X R X

Arg

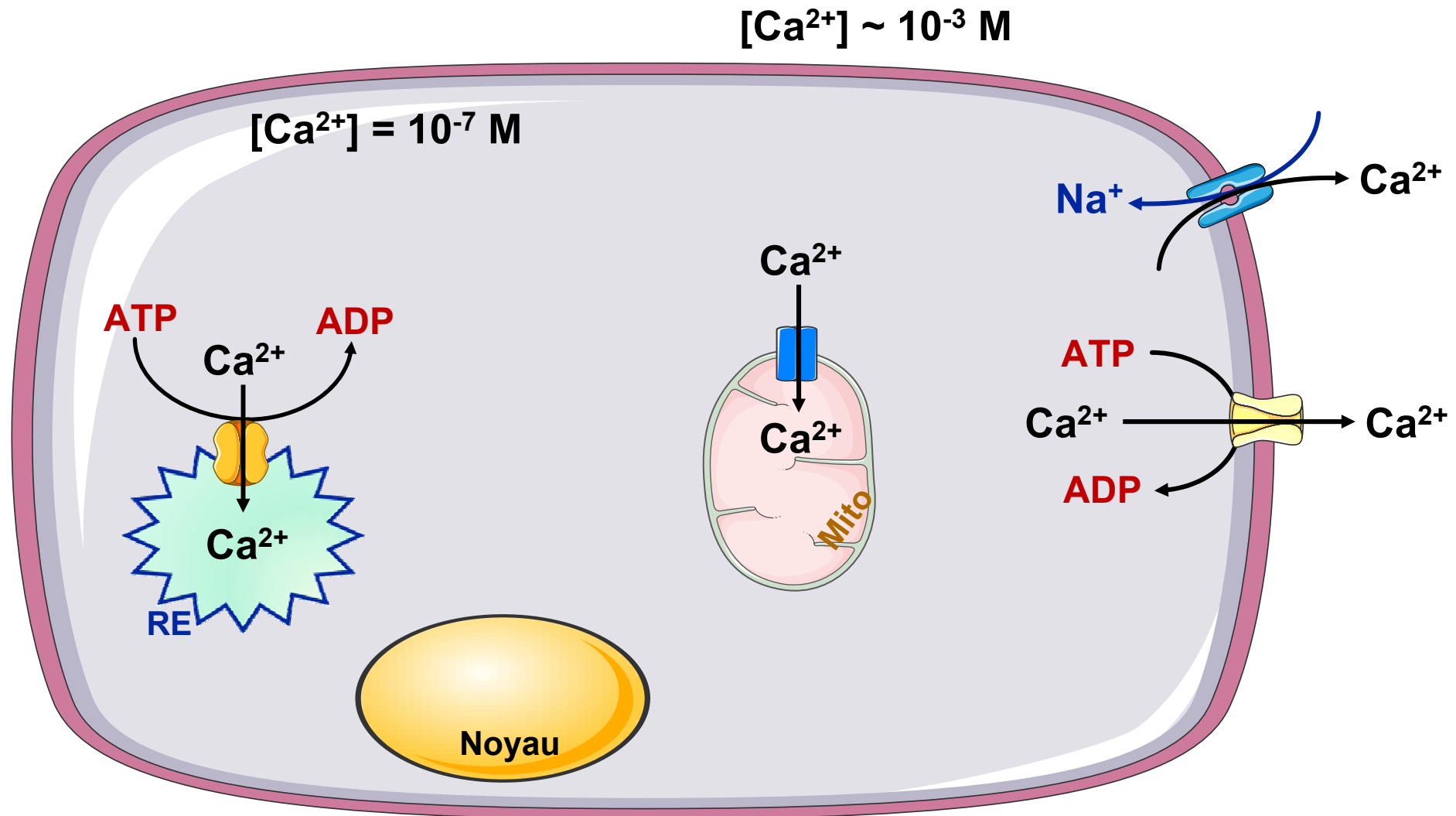
Ser

Arg

Thr

Ca²⁺ : l'autre second messenger intracellulaire

[Ca²⁺] cytosolique est maintenue basse à l'état basal

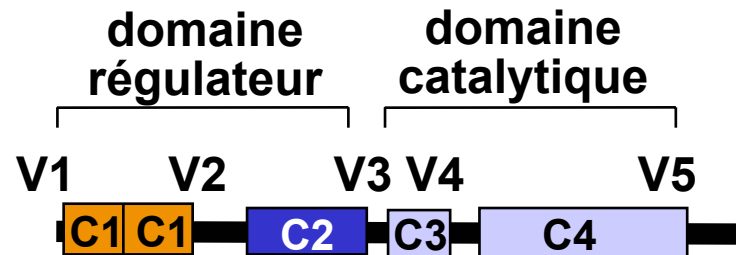


Les différentes classes de Protéines Kinases C

activateurs → **PKC** $\alpha, \beta I, \beta II, \gamma$
Ca²⁺, DG, PS

activateurs → **PKC** $\delta, \epsilon, \eta, \theta$
DG, PS

activateurs → **PKC** ζ, λ
PS, PIP3



«conventionnelles»



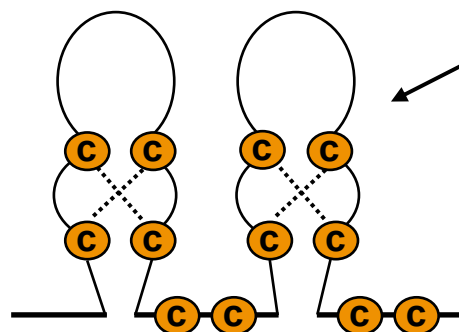
«nouvelles»



«atypiques»

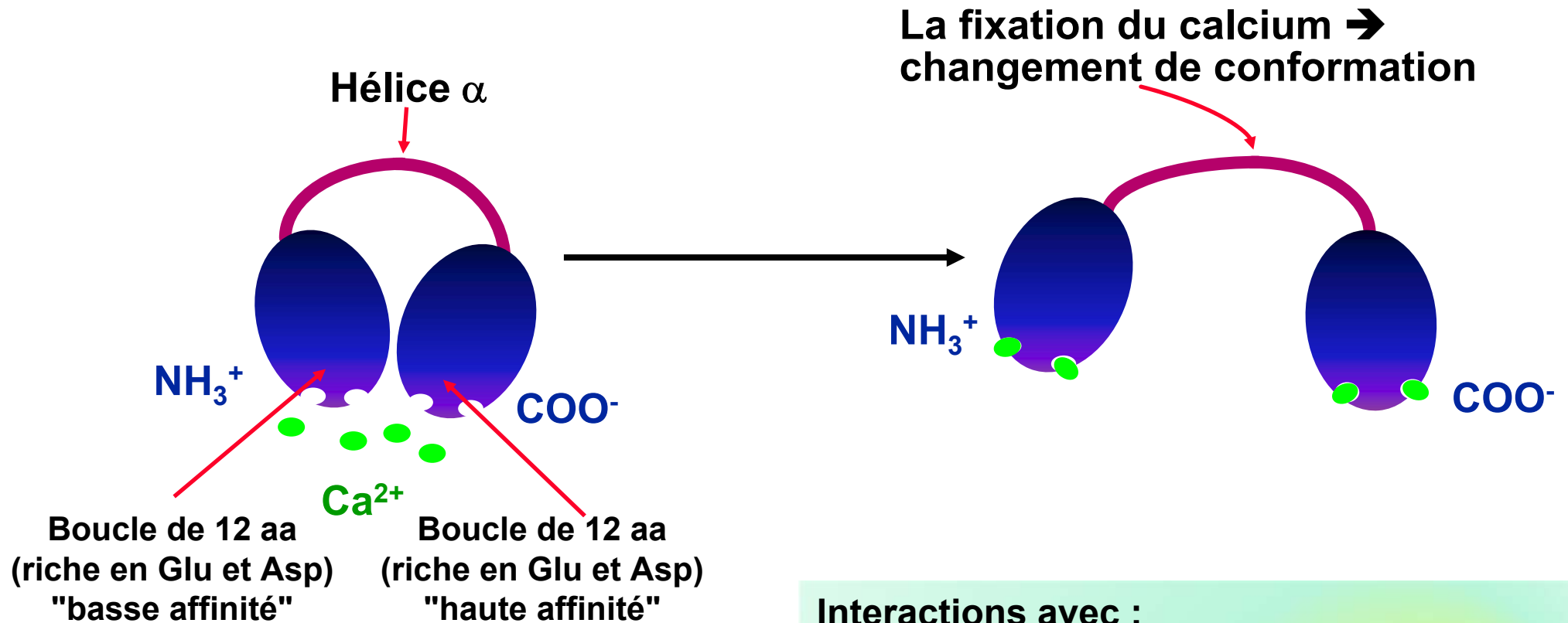
séquences riches en cystéine

liaison de l'ATP



La calmoduline : un récepteur calcique intracellulaire

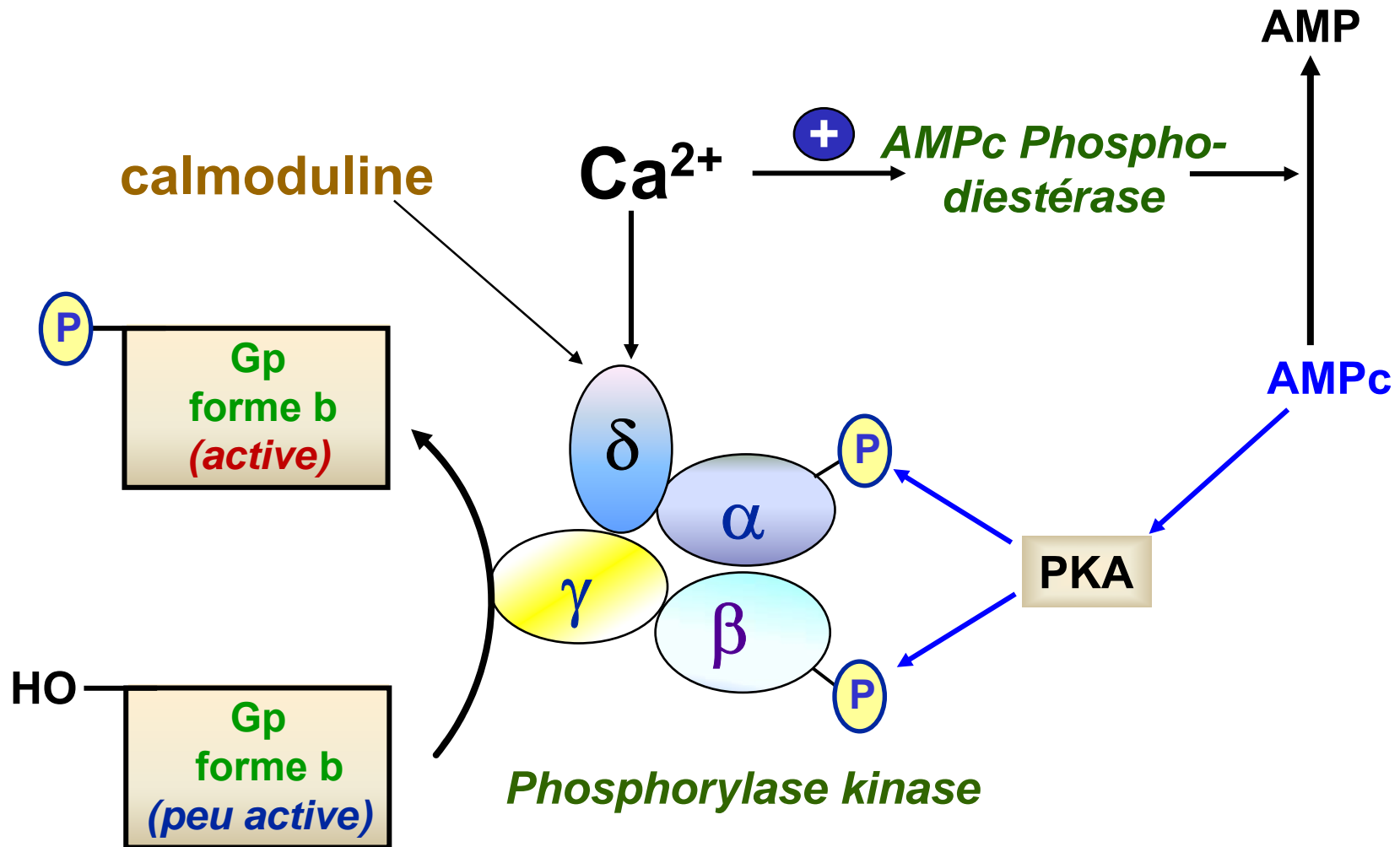
Calmoduline : ubiquitaire (10^7 molécules/cellules = 1% des protéines)



Interactions avec :

Ser/Thr kinases {
- Phosphorylase kinase
- AMPc phosphodiesterase

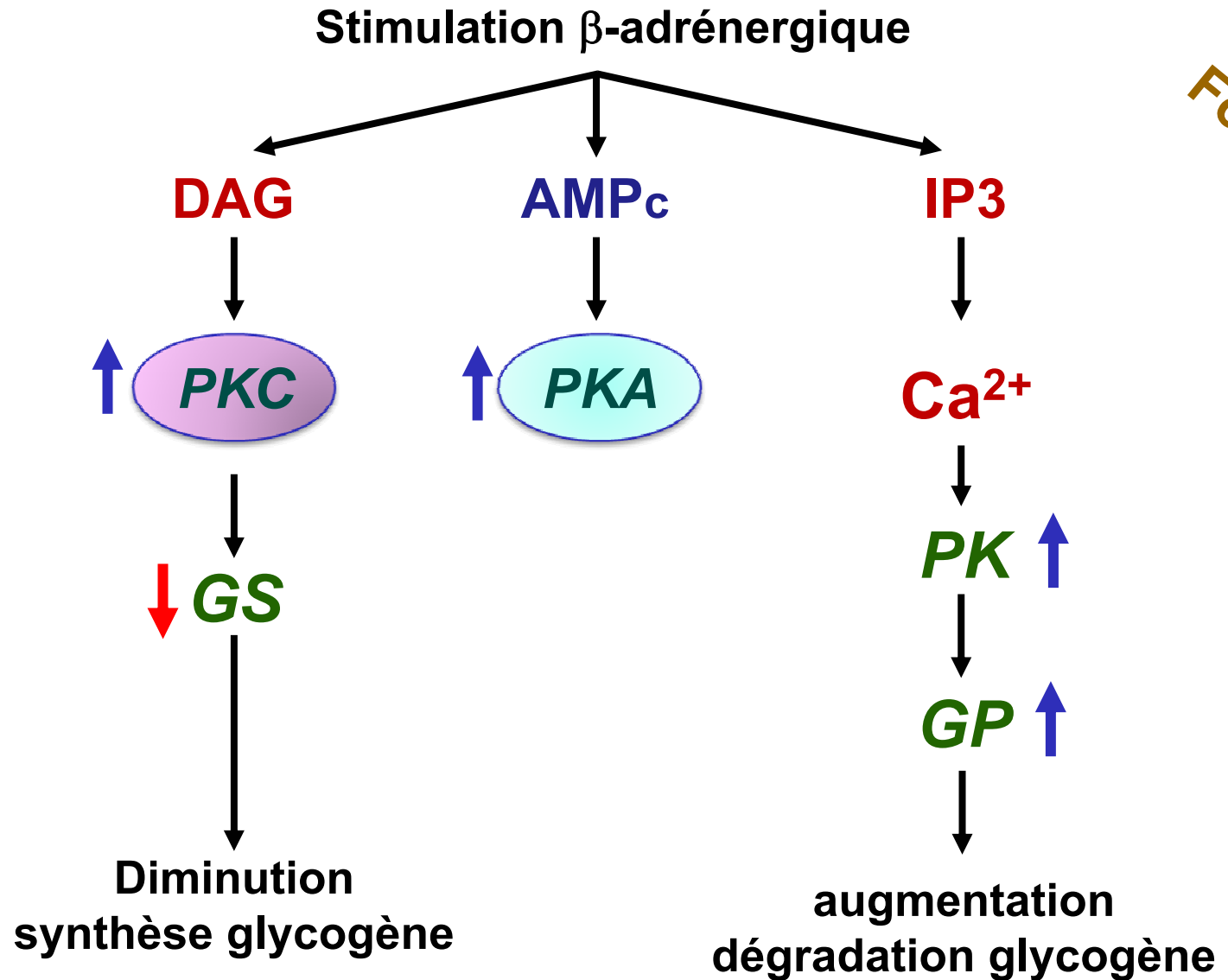
Intersections des voies de l'AMPc et du Ca²⁺



GP : Glycogène phosphorylase

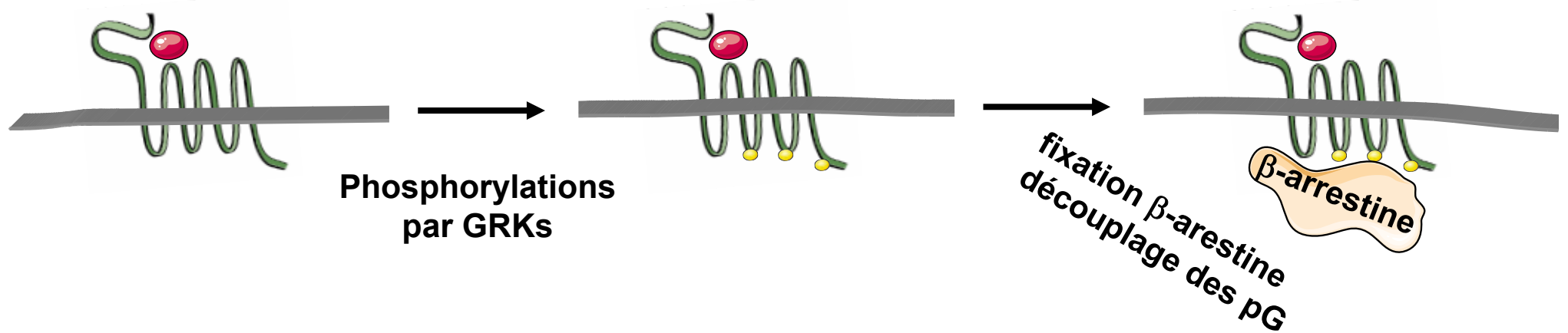
Interactions des voies de signalisation

Coopérativité entre AC et PLC β

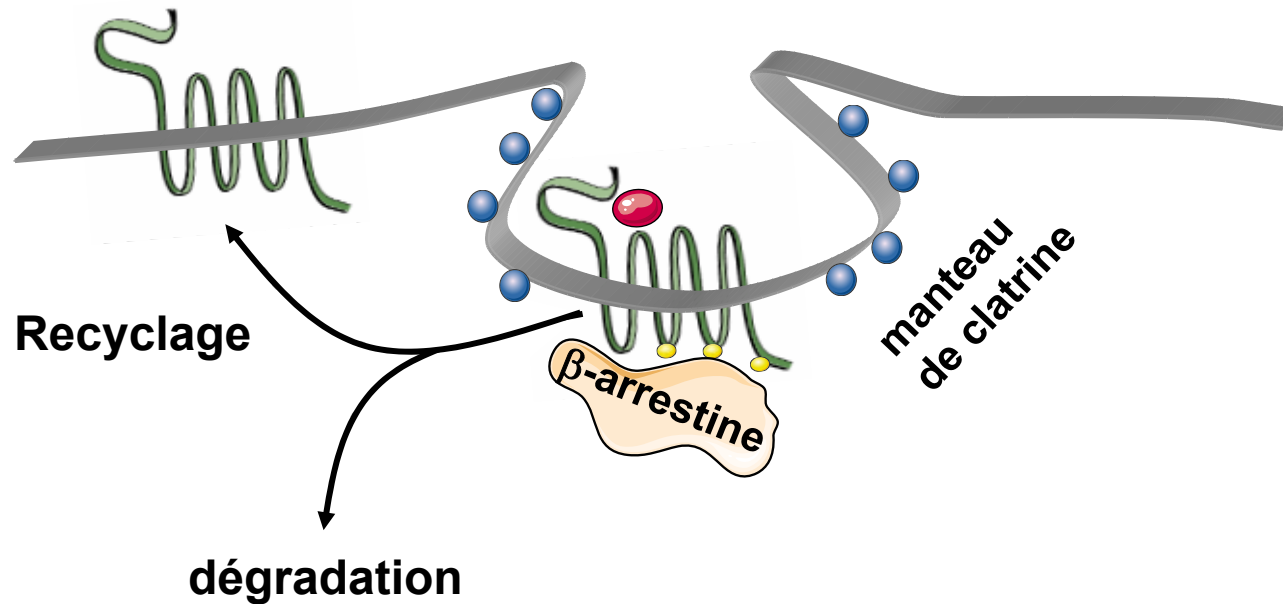


Processus de désensibilisation

Désensibilisation par phosphorylations



Internalisation



GRK : protéine G-kinases couplées au(x) récepteur(s) → S/T Kinases

LES RECEPTEURS AUX CYTOKINES

LES RECEPTEURS AUX CYTOKINES

Un certain nombre d'Ho (GH), (PRL), (EPO), la leptine... utilisent une voie de signalisation semblable à celle des *cytokines* (interleukines, interférons).

Structure des récepteurs

protéines monocaténaires → un seul segment transmembranaire

le domaine extracellulaire → le site de liaison spécifique à l'hormone.

Le domaine intracellulaire

- ne présente pas activité catalytique
- peut interagir directement avec des Protéines Kinases cytoplasmiques
- active ces Protéines Kinases



pas intervention de second messenger intracellulaire

LES RECEPTEURS AUX CYTOKINES

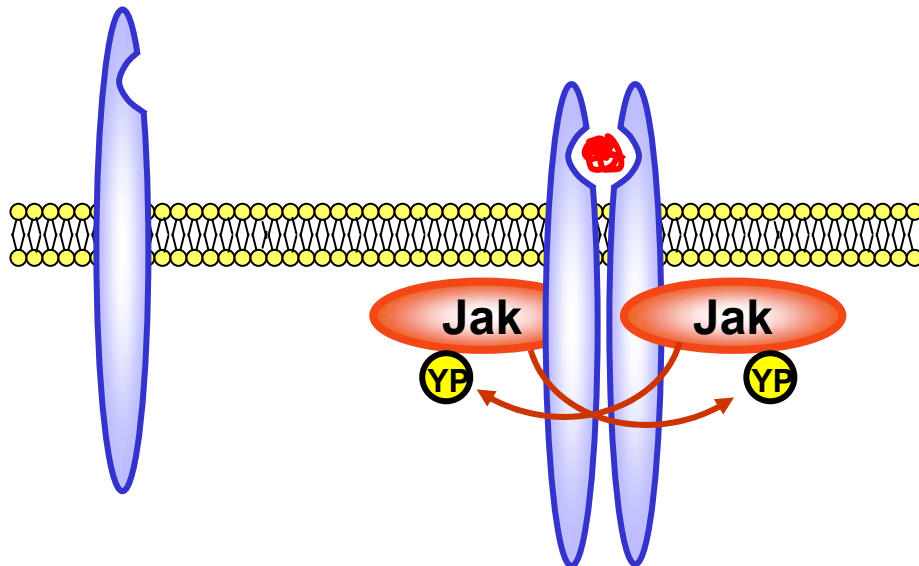
STRUCTURE AU REPOS

protéines monocaténaire → un seul segment transmembranaire
le domaine extracellulaire → le site de liaison spécifique à l'hormone

FIXATION / ACTIVATION

la liaison de Ho → **homodimérisation du Re**

Homodimérisation → changement de conformation du Re → Fixation de **JAK**, protéine tyrosine-kinase, sur chacun des deux domaines intracellulaires de l'homodimère.



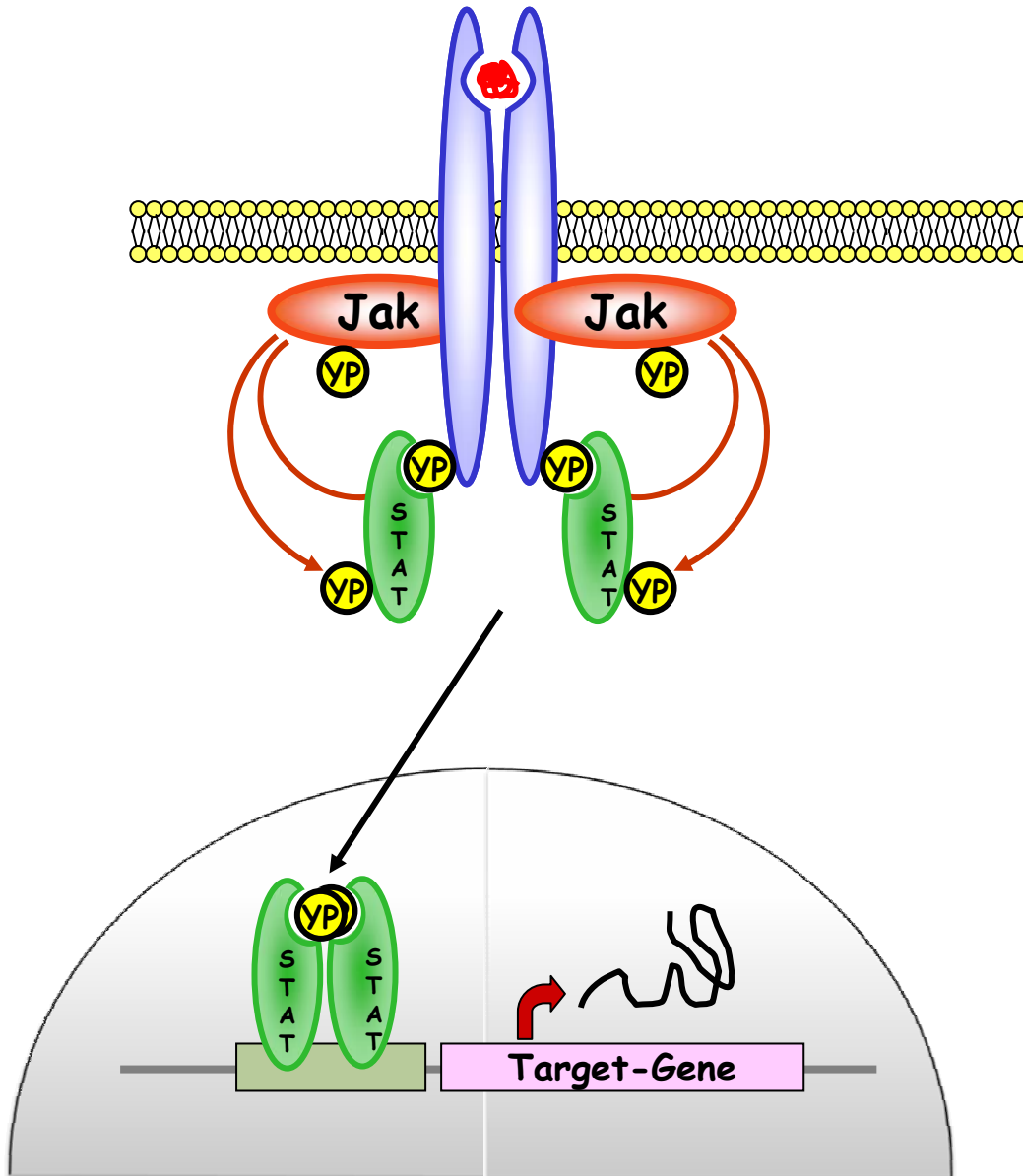
PHOSPHORYLATION

phosphorylation réciproque des deux molécules de JAK → JAK-P activées

JAK: Janus kinase

LES RECEPTEURS AUX CYTOKINES

ACTIVATION / PHOSPHORYLATION



JAK-P va phosphoryler sur Y :

- sur la région C_t du domaine intracellulaire du récepteur
- le facteur de transcription STAT

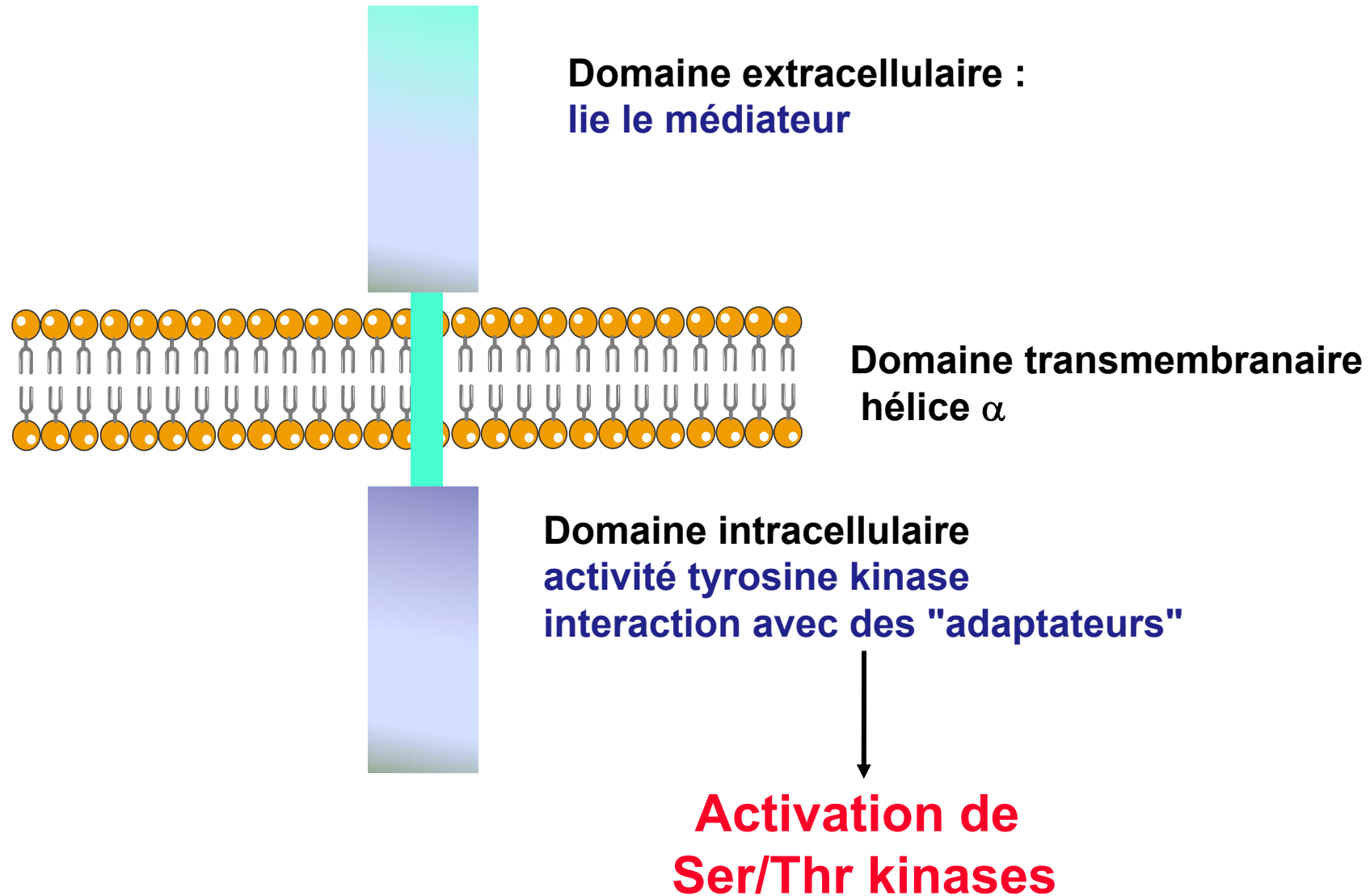
STAT, se lie au Re au niveau de YP par JAK-P, sera lui-même phosphorylé et activé par JAK-P.

STAT phosphorylé sur certaines Y va se dimériser et pénétrer dans le noyau pour stimuler spécifiquement la transcription de gènes.

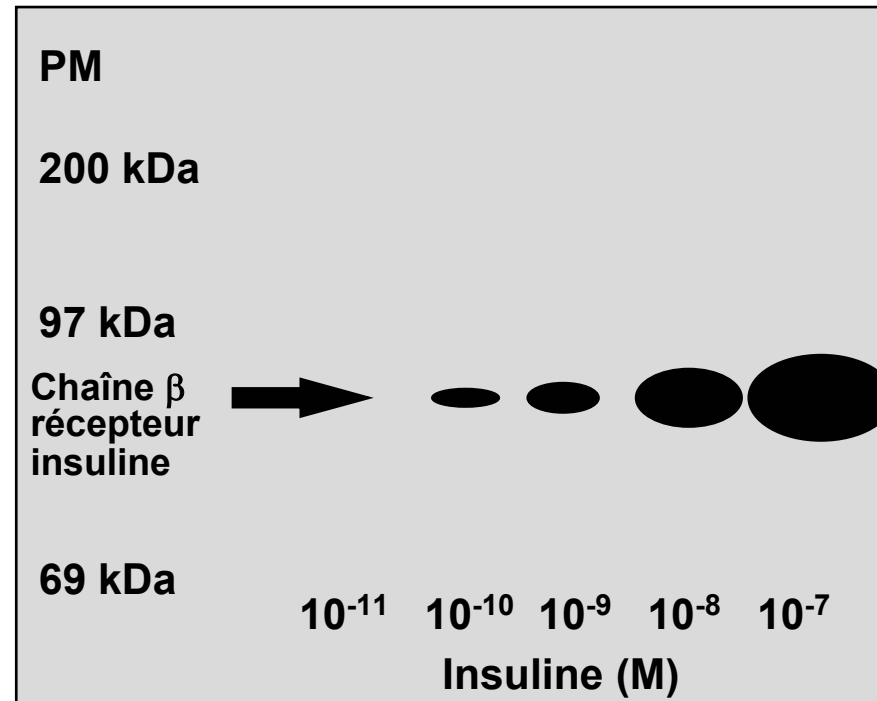
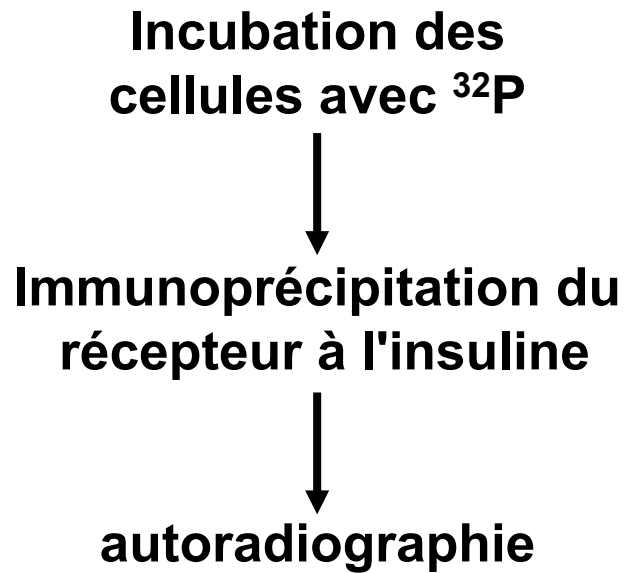
STAT: Signal Transducer and Activator of Transduction

LES RECEPTEURS A ACTIVITE KINASE

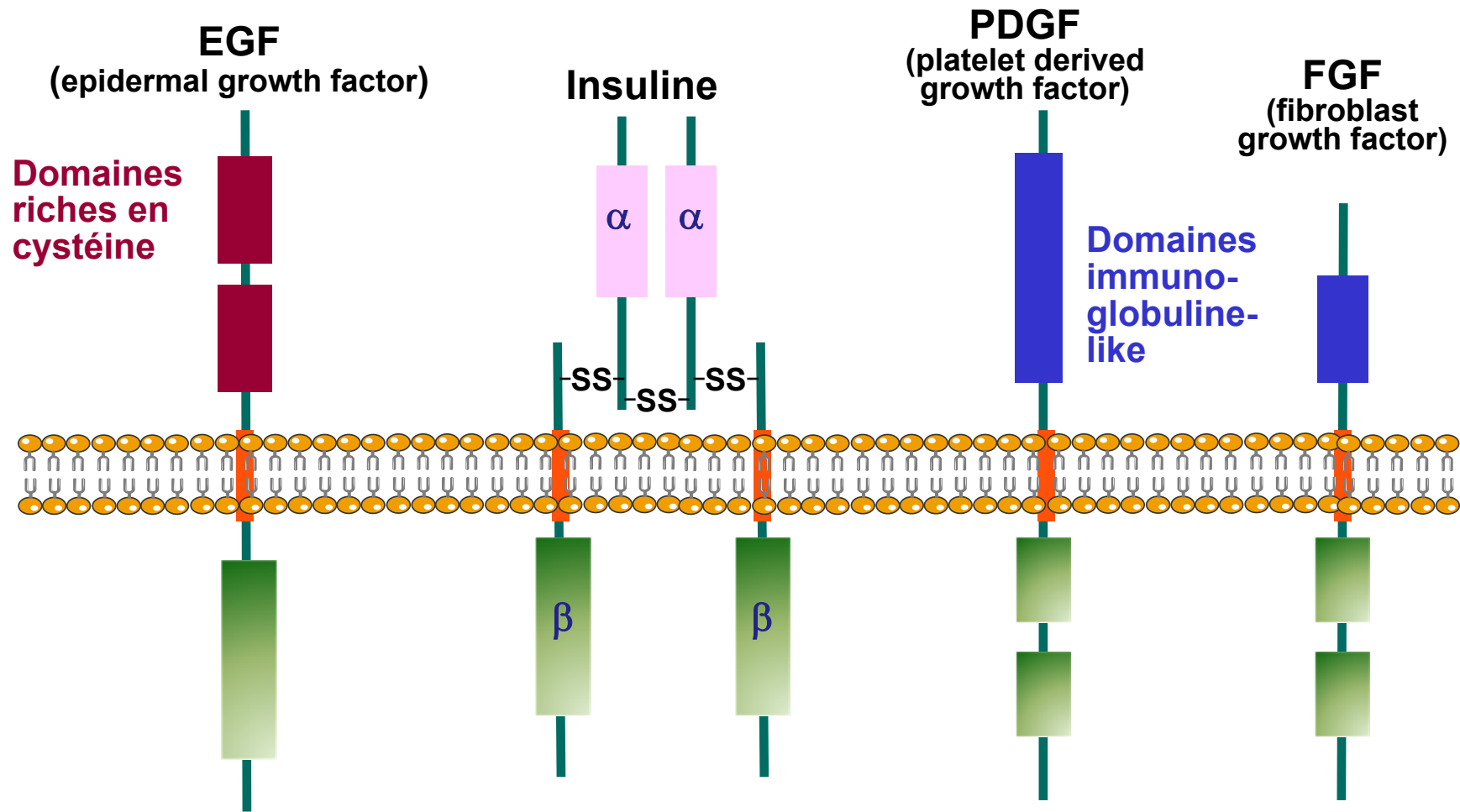
Les récepteurs à activité tyrosine-kinase



Mise en évidence de l'activité d'un récepteur à activité tyrosine kinase



Exemples de récepteurs à activité tyrosine-kinase



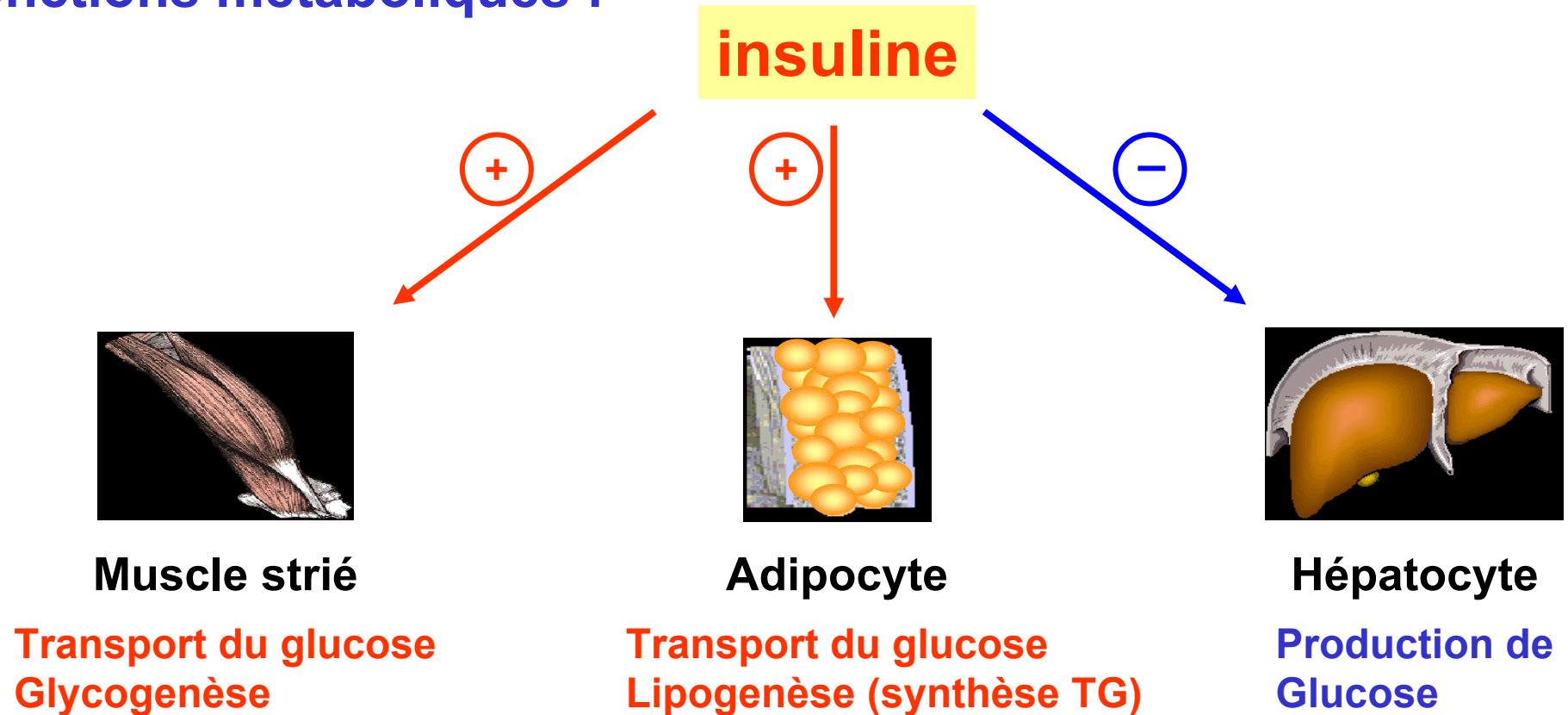
liaison du ligand \longrightarrow dimérisation (sauf récepteur à l'insuline)

dimérisation \longrightarrow transphosphorylation (coté cytoplasmique)

Seules certaines tyrosines entourées de résidus acides sont phosphorylées

Récepteur à activité tyrosine kinase : Récepteur insuline

Fonctions métaboliques :



Autres fonctions :

Croissance cellulaire, apoptose, expression de gènes, synthèse protéique

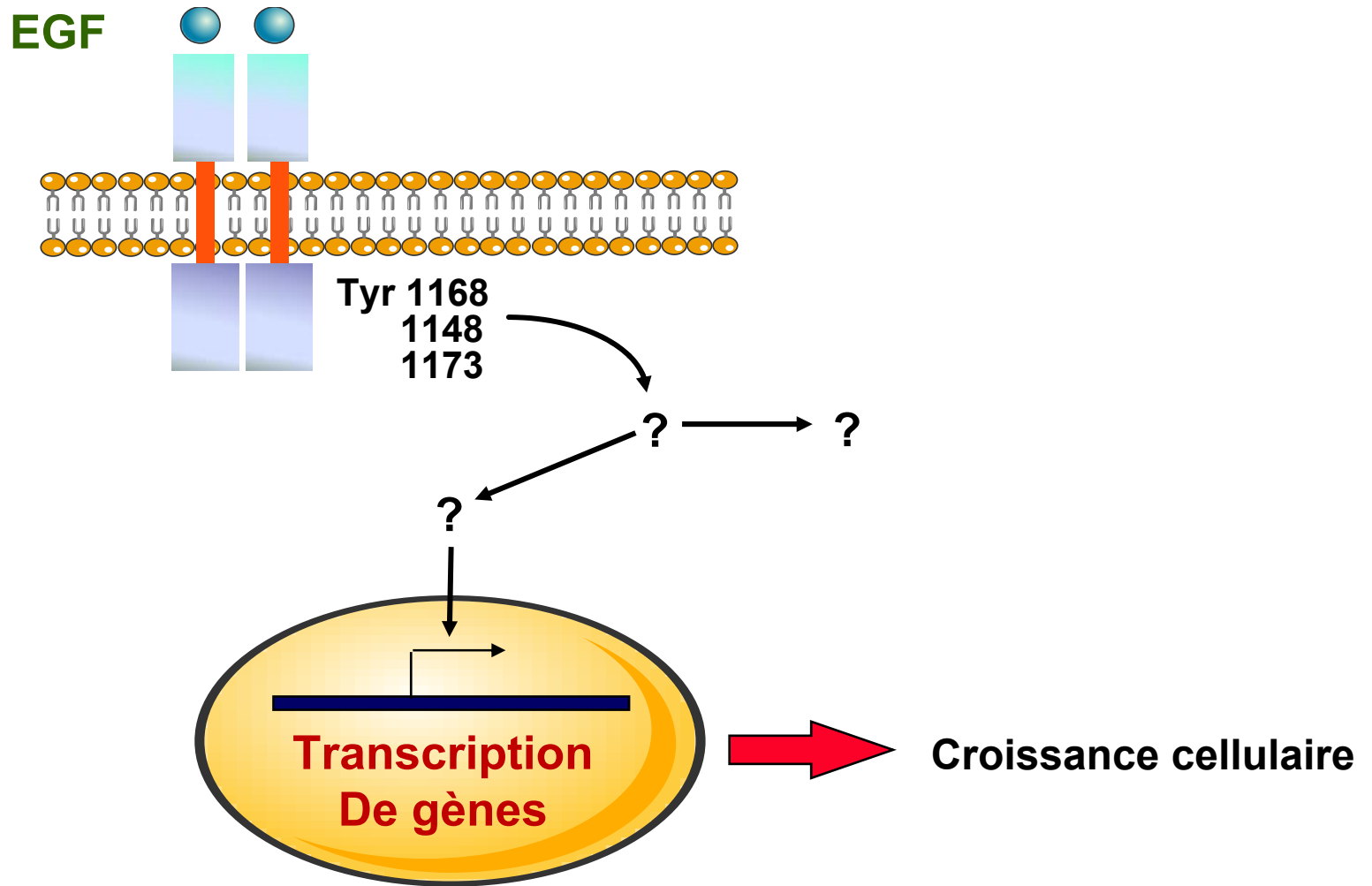
Récepteur à activité tyrosine kinase : Récepteur insuline

Voir module :

**Voies de signalisation médiées par l'insuline
Résistance à l'insuline**

La transduction du signal des facteurs de croissance

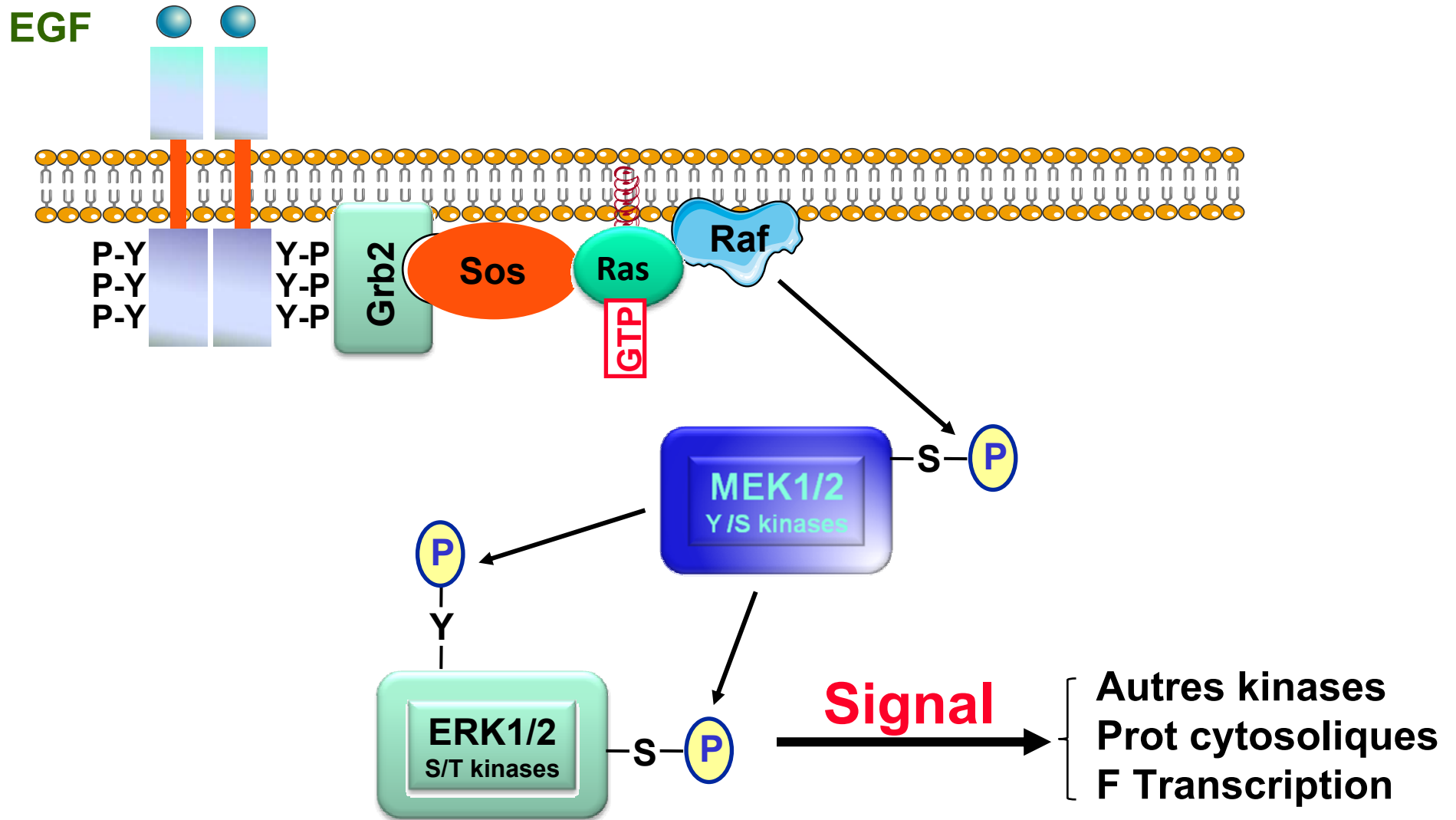
Exemple des récepteurs à l'EGF



Survie et croissance cellulaire : quel signal ?

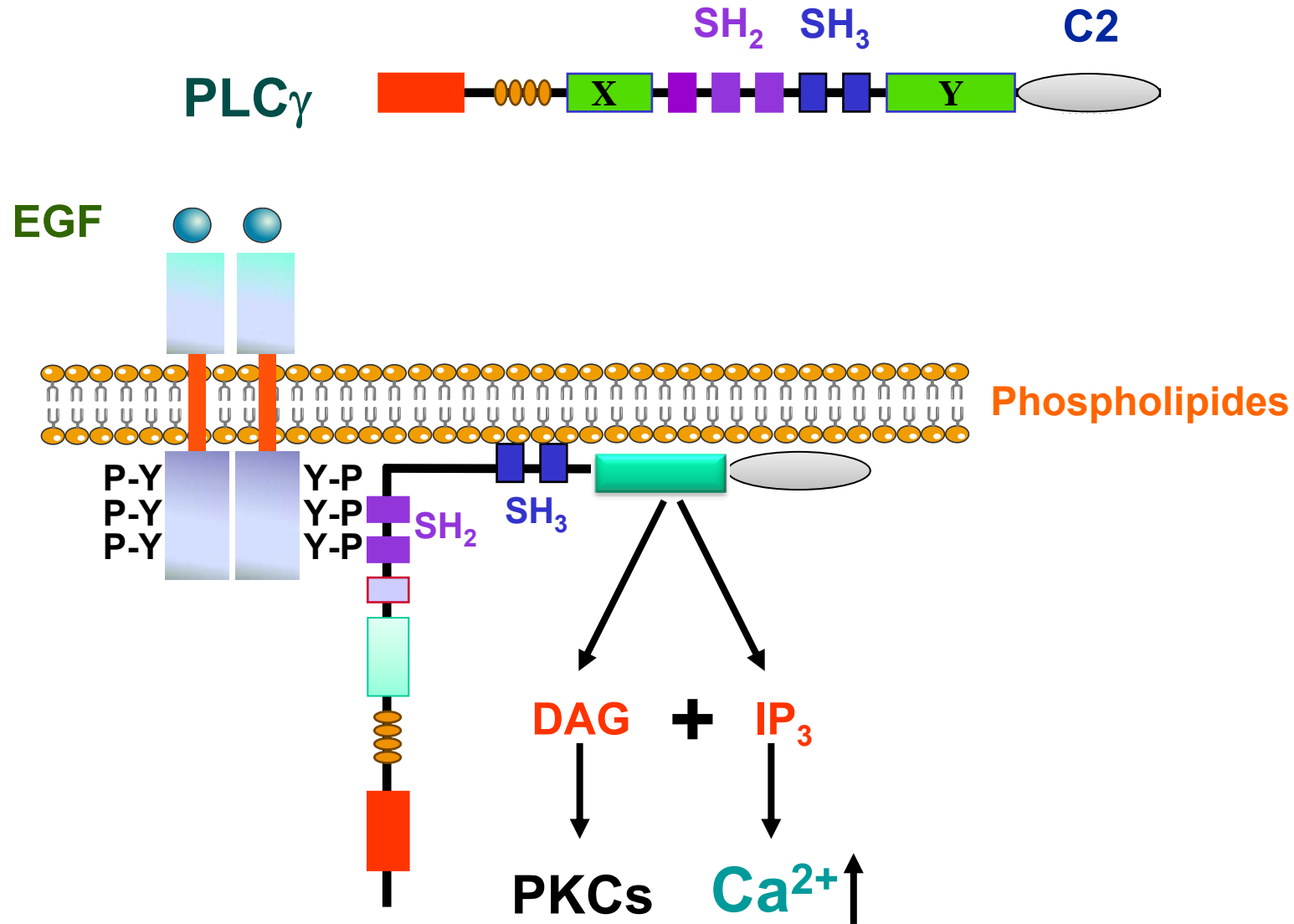
La transduction du signal des facteurs de croissance

Exemple des récepteurs à l'EGF



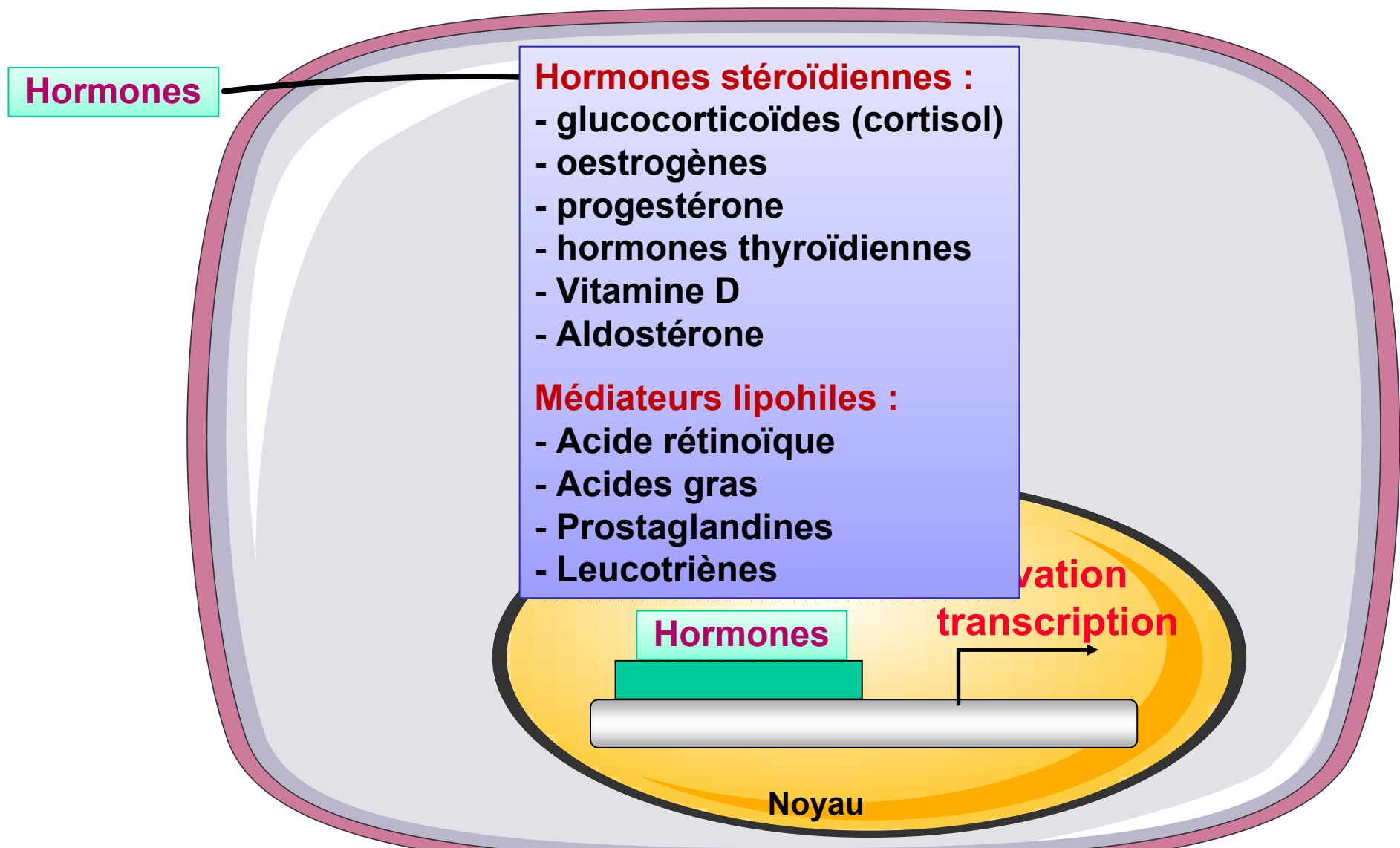
ERK ½ = MAPK: microtubules associated proteins kinases

Les récepteurs des facteurs de croissance recrutent la phospholipase C- γ



Les récepteurs "nucléaires"

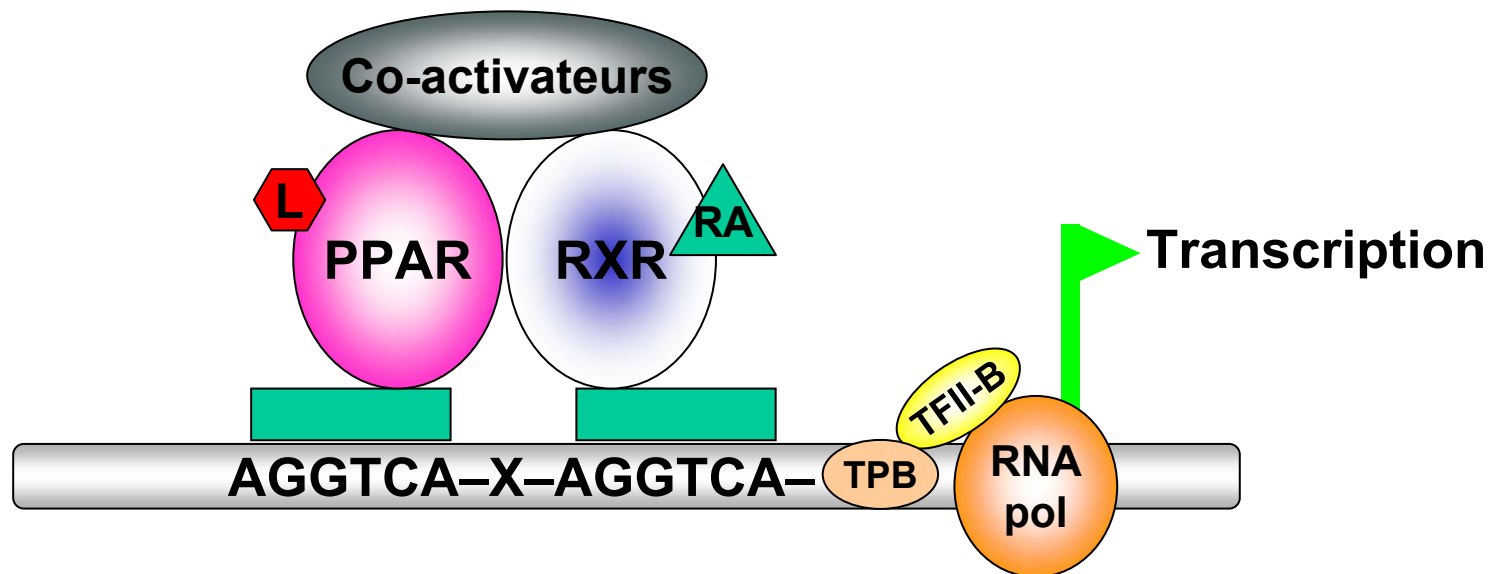
Les hormones ou médiateurs lipophiles traversent la membrane et se fixent sur des récepteurs intracellulaires



Exemples des PPARs

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

- Ces récepteurs sont des facteurs de transcription
- Leur activité est modulée par l'interaction avec un ligand spécifique
- Interviennent dans l'homéostasie lipidique et glucidique
- Interviennent dans le contrôle et la différenciation cellulaire



L = ligand; RA = 9-cis-retinoic acid.

Conclusion I

Messagers secondaires communs à toutes les cellules :
Ca²⁺, AMPc, DAG, IP3 etc..

Grandes voies de transduction communes :
PKA, PKC, MAP kinases...

Diversité des composantes de chacune de ces voies

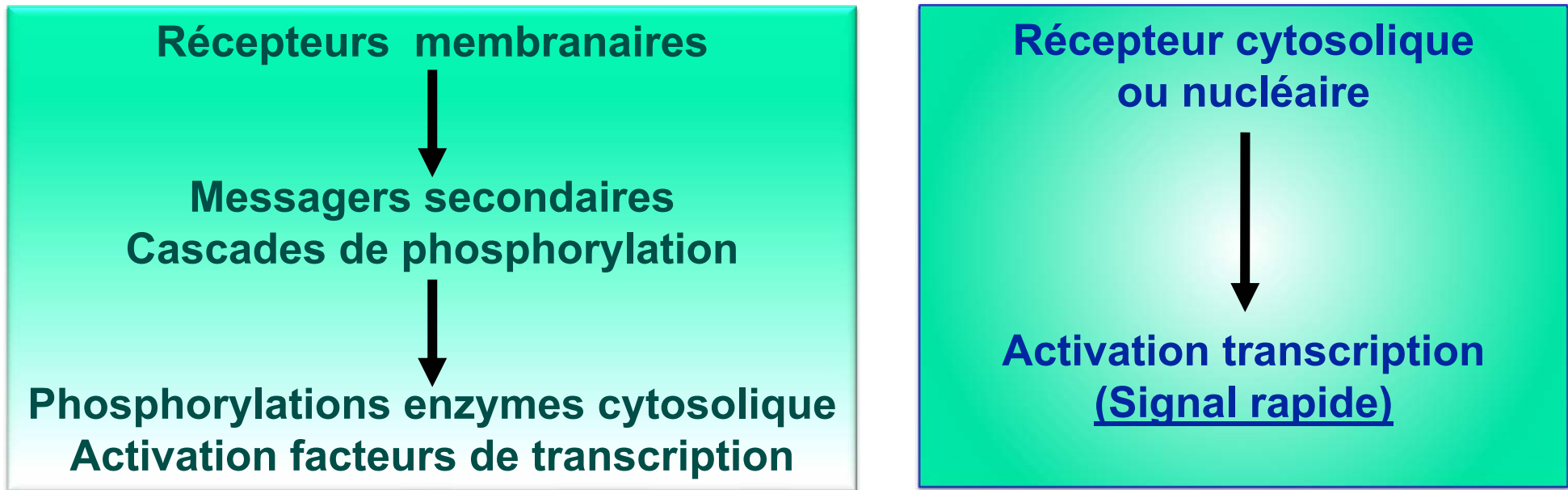
Régulations entrecroisées entre les voies



Spécificité de la réponse à un effecteur donné

Conclusion II

Hormone



Identification

- des récepteurs
- des protéines couplées aux récepteurs
- des protéine kinases

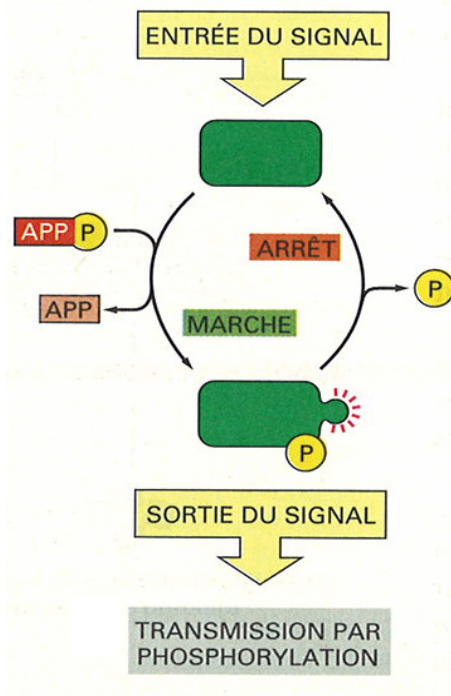


Détermination de cibles thérapeutiques

Protéines de signalisation

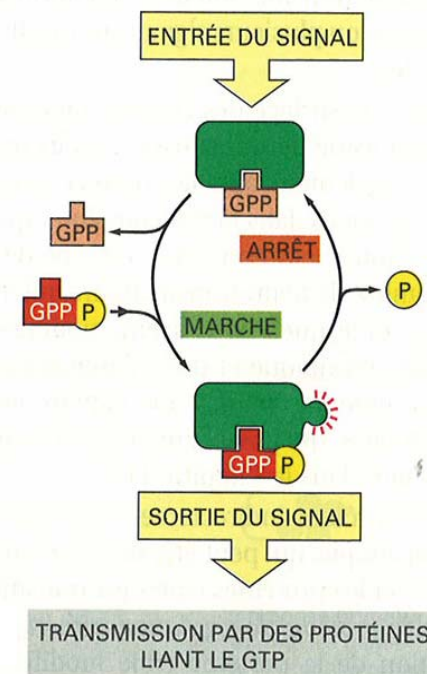
Protéines kinases/Ptases

Ajoutent / enlèvent un Phosphate (Tyr; Ser; Thr) sur des protéines cibles spécifique de la voie



Guanosines triphosphatases = GTPases = Protéines G

lient au GTP (forme active) et l'hydrolyse en GDP (inactive)



La plupart des voies de signalisation font intervenir à la fois des GTPases et des kinases