



Signalisation Cellulaire

Pr Gilson  - ECUE 1

By Maxencéphale 

Coucouuuuu mes petits P1 d'amour, c'est avec émotion et tristesse que j'écris ces quelques lignes... En effet, voilà mon dernier cours... ça marque le début de la fin de mon mandat de tuteur de biocell (snif c'est passé trop vite). Aujourd'hui on va voir un cours que j'aimais beaucoup quand j'étais en P1. Il est assez conséquent MAIS cool et en plus vous allez avoir des supers schémas récaps que j'avais fait sous ma big P1 !!!! Alors vous me travaillez ce petit bijou pour m'honorer. JE-COMPTE-SUR-VOUS ! Trêve de blabla maintenant on commence hihihihihhi (il y a encore un plan éééééééénorme). Disclaimer : Taylor sera bien évidemment là, et mise à l'honneur dans ce cours.

PLAN DU COURS

I - Généralités

- A. Programme de la vie de la cellule
- B. Schéma général d'un phénomène de transduction du signal
- C. Différents modes d'actions des molécules de signalisation
- D. Les différents types de voies de signalisation

II - Exemple des récepteurs membranaires de type tyrosine kinase

- A. La liaison du ligand au récepteur
- B. La voie des MAP kinases
- C. La voie des phosphoinositides

III - Exemple des récepteurs couplés aux protéines G

- A. Généralités
- B. La voie en détail

IV - Transduction du signal d'un dommage à l'ADN

- A. Signalisation du dommage à l'ADN
- B. ATM et ATR
- C. Les checkpoints de l'ADN endommagé chez l'Homme
- D. Conséquences d'une réponse non fonctionnelle aux dommages

V - Transduction du signal et cancer

- A. Caractéristiques de la cellule cancéreuse
- B. 3 types d'altérations qui contribuent à l'autonomie de croissance
- C. Applications en médecine

Le tutorat est gratuit ! Toute vente ou reproduction est interdite 

I - Généralités

A. Programme de vie de la cellule

On retrouve dans les cellules, des **processus essentiels pour la communication** entre la cellule et son milieu extérieur mais aussi pour **déterminer son programme de vie**, en gros son avenir qui est extrêmement varié.

C'est l'enjeu de ce processus que d'aider la cellule à intégrer toute une série de signaux exogènes et endogènes déterminant la suite de sa vie. La cellule peut donc :

1. se diviser = **division cellulaire**
2. se différencier = **différenciation**
3. rester dans une phase d'attente (en vacances en gros) = **quiescence**
4. mourir = **apoptose** (mort cellulaire programmée, en gros elle se suicide mskn) ou **nécrose** (mort accidentelle)
5. vieillir sans mourir (à la retraite quoi) = **sénescence**
6. se déplacer = **motilité**
7. plusieurs de ces destinés conjointes

Recevoir ces signaux pour la cellule est vraiment capital. Elle va donc recueillir et interpréter les signaux pour contrôler son destin.

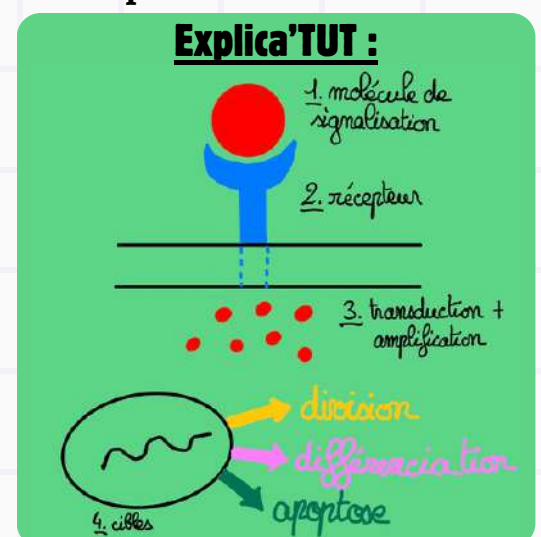
→ L'Homme possède plus de 200 types de cellules, dépendantes les unes des autres, elles ont besoin d'une communication, on parle alors de **transduction du signal**. On retrouvera des **communications inter-cellulaires** (entre deux cellules) ou **entre cellule et milieu extérieur**. Cette communication n'est pas simple car la cellule reçoit pleins de signaux en même temps qu'elle doit traiter pour prendre la bonne décision.

B. Schéma général d'un phénomène de transduction

Dans la communication, on retrouve un **système d'émission et de réception**. On retrouve :

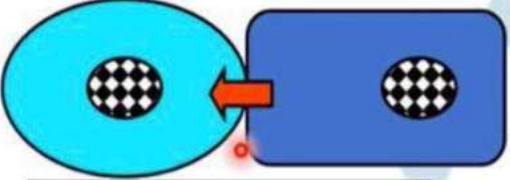
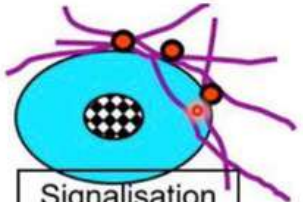
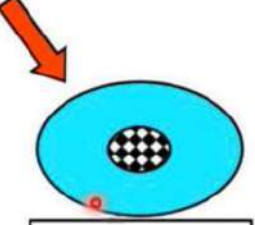
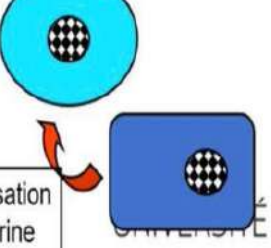
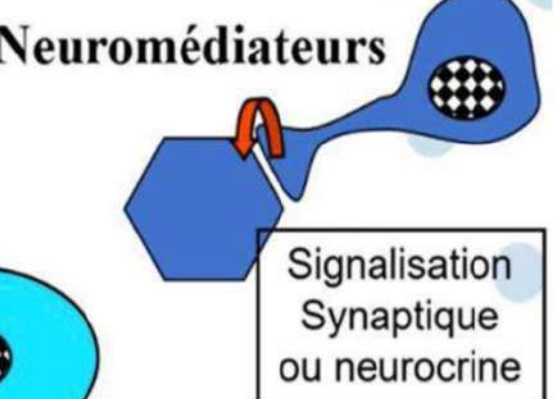
- Le **signal** (une molécule ou modification physique/chimique)
- Un **récepteur** (pour reconnaître le signal)
 - a. ce récepteur doit transduire (= propager) le signal vers les cibles effectrices et l'amplifier pour que le signal soit bien détectable

→ modifier un programme correspondant à une **modification du programme transcriptionnel** à travers un certain nombre de cibles, quelques gènes en rapport au programme que l'on veut déclencher vont dire à la cellule de se diviser, se différencier, mourir, entrer en sénescence...



C. Différents modes d'action des molécules de signalisation

Il y a plusieurs types de signalisation :

<p>Contact cellulaire : une cellule est au <u>contact d'une autre</u> et vont communiquer par des jonctions de type gap/communicantes, permettant le passage de petites molécules hydrophiles (ions, ATP...)</p>	 <p>Signalisation par contact intercellulaire</p>
<p>Matrice extracellulaire : contact de la cellule avec la <u>matrice extracellulaire</u> → rôle de nombreuses protéines sur la membrane plasmique transduisant le signal émis par la matrice vers la cellule pour qu'elle soit en accord avec son milieu</p>	 <p>Signalisation par la matrice extracellulaire</p>
<p>Endocrine : signal véhiculé par la <u>circulation sanguine</u> et agit donc à distance. Les hormones appelées premiers messagers agissent sur les cellules cibles selon leur fonction et déclenchent une série de réactions liées au programme de l'hormone</p>	<p>Hormones</p>  <p>Signalisation endocrine</p>
<p>Paracrine : signalisation locale au niveau d'un même organe/tissu. ça ne passe <u>pas</u> par la <u>circulation sanguine</u>. On appelle aussi le signal : médiateur locale, libéré par une cellule dans le milieu extracellulaire</p>	 <p>Signalisation paracrine</p>
<p>Neurocrine ou synaptique : cas des cellules neuronales s'apparentant à la signalisation paracrine, mais ici elle se fait spécifiquement <u>au niveau d'une synapse</u> et le signal est un neuromédiateur. Il est libéré au niveau de la fente synaptique par l'élément pré-synaptique, et agit sur l'élément post-synaptique. La synapse <u>évite une dispersion du signal</u></p>	<p>Neuromédiateurs</p>  <p>Signalisation Synaptique ou neurocrine</p>

Autocrine : signal que la cellule a elle-même sécrété, pouvant permettre de renforcer son phénotype cellulaire – voie de signalisation adoptée par les cellules cancéreuses



→ il existe **deux types de signalisation** selon la nature de la molécule signalétique = selon la nature chimique de la molécule, elle rentre en interaction avec deux types de structure cellulaire :

<u>molécule hydrophile</u>	<u>molécule lipophile</u>
rencontre la membrane mais <u>incapable de la traverser</u> (car lipophobe) → doit donc agir au niveau de récepteurs pour que son signal puisse être transduit	<u>capable de traverser la membrane</u> . Elle est reconnue par la cellule grâce à des récepteurs ne se trouvant pas sur la membrane mais à l'intérieur de la cellule (dans cytoplasme voir dans le noyau)
exemple : médiateurs chimiques locaux, certains neurotransmetteurs, hormones peptidiques, facteur de croissance	exemple : hormones stéroïdes (cortisone, œstradiol, testostérone, progestérone) hormones thyroïdiennes, acides gras

→ Dans les deux cas, le **produit final du signal** (qui a été reconnu, transduit et amplifié) se traduit par une modification du programme transcriptionnel et donc de l'expression des gènes

D. Les différents types de voies de signalisation

Molécules <u>hydrophiles</u> (récepteurs membranaires)	Molécules <u>lipophiles</u> (récepteurs nucléaires)
<ul style="list-style-type: none"> → voie MAP-kinase Ras → voie des PI-3-Kinases → voie des récepteurs couplés aux protéines G → voie JAK/STAT <p>→ aboutissent à des modifications de l'expression des gènes par une cascade moléculaires correspondant à la transduction et l'amplification du signal</p>	<p>→ agissent comme des facteurs de transcriptions et modifient directement l'expression des gènes (car peuvent traverser les membranes donc aller directement dans le noyau)</p>

II - Exemple des récepteurs membranaires de type tyrosine kinase

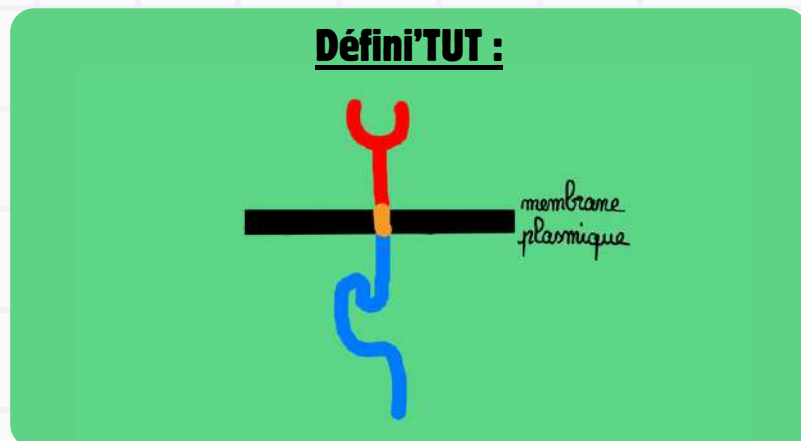
Il n'y a **pas une seul récepteur tyrosine kinase** mais une multitude codé par le génome, appartenant tous à la grande famille des récepteurs membranaires, qui sont :

- les récepteurs **enzymes** = possèdent une activité enzymatique (ex : récepteur tyrosine kinase)
- les récepteurs **couplés aux tyrosines kinases** = récepteur s'associe à une enzyme
- les récepteurs **couplés aux protéines G**
- les récepteurs **canaux**

Les récepteurs **les plus répandus sont les récepteurs tyrosines kinases (RTK)**. Il y a une cinquantaine de gènes déterminant la synthèse de ces récepteurs. Tous ont en commun :

- un **domaine extracellulaire** glycosylé reconnaissant la molécule signalétique
- un **domaine transmembranaire**
- un **domaine cytoplasmique** portant l'activité tyrosine kinase

La tyrosine kinase est une **enzyme qui phosphoryle** (ajout de phosphate) par hydrolyse de l'ATP sur une tyrosine. Chaque acide aminé pouvant être phosphorylé possède sa kinase qui lui est associé (exemple : sérine kinase). Les molécules signalétiques (=ligand) peuvent être des facteurs de croissance, de l'insuline etc.

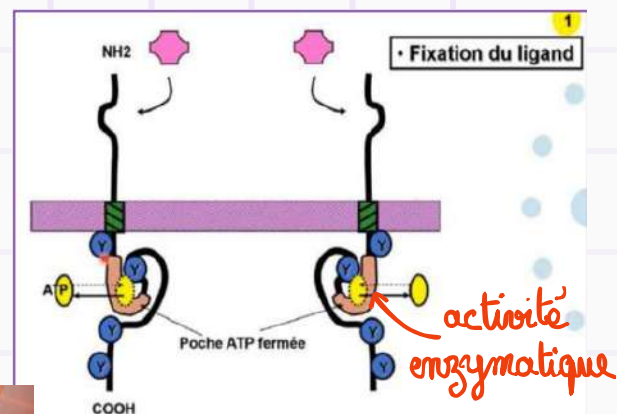


A. La liaison du ligand au récepteur

On retrouve :

- le **ligand**
- le **domaine extracellulaire = N-terminale**
- le **domaine transmembranaire**
- le **domaine cytosolique = C-terminale** enzymatique
- le **centre actif** de l'activité enzymatique

Bon comme j'ai pas la place de continuer, c'est le tayloooooooooo tiiiiime. Son nouvel album "The Life of a Showgirl" est sorti (donc allez l'écouter c'est un banger), donc on va regarder des photos de la DA de l'album

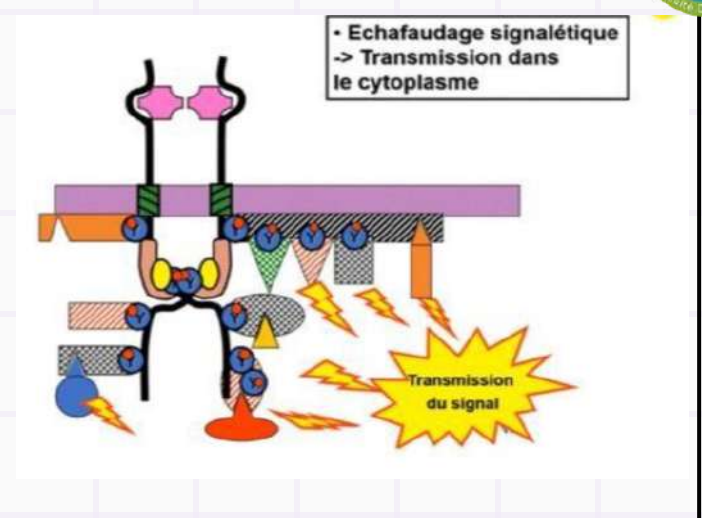


Étapes de la fixation du ligand au récepteur tyrosine kinase (RTK) :

<p>Les RTK sont <u>sous formes de monomères</u> sur la membrane plasmique. Lorsque le ligand se fixe au RTK, deux RTK s'associent pour former un dimère +++</p>	
<p>Au niveau du site actif (partie C-terminale), il va y avoir une <u>phosphorylation de la poche ATP</u> sur la tyrosine. C'est le point de départ de la signalisation</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dimérisation du récepteur • Phosphorylation de la poche ATP sur Y • Ouverture de la poche ATP
<p>On va continuer cette phosphorylation et l'augmenter. Conséquence : toutes les tyrosines présentes sur le RTK vont être phosphorylées</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trans-phosphorylation des deux chaînes sur Y
<p>Ces tyrosines phosphorylées servent de point d'attache à une série de protéines cytoplasmiques, qui sont les protéines cibles du signal. Ces protéines possèdent un <u>domaine nommé SH2</u> et c'est sur ce domaine qu'elles vont <u>se fixer aux tyrosines phosphorylées</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Récepteur phosphorylé sur Y -> permet la fixation de protéines à domaine SH2 Protéines cibles du signal
<p>→ on <u>élargit ainsi le signal</u> grâce à toutes ces protéines. En fait on attire des molécules spécifiques et donc on construit ce que l'on appelle : "l'échafaudage signalétique"</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Liaison des protéines cibles du signal sur les Y phosphorylés par des motifs SH2
<p>Les protéines fixées aux tyrosines phosphorylées, présentent un autre <u>domaine nommé SH3</u> permettant la fixation d'autres protéines signalétiques → servent de protéines adaptatrices permettant d'assembler toute une série d'autres protéines</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuite de la liaison des protéines cibles du signal : protéines à domaine SH3 protéine d'arrimage SH3 protéine adaptatrice Autre protéine de signalisation

→ SH2 = fixation tyrosines phosphorylées / SH3 = fixation aux protéines de l'échafaudage

→ on construit l'échafaudage et quand celui-ci est **suffisamment fort**, le signal peut **partir du récepteur vers l'intérieur** de la cellule. On va voir un **effet seuil** : le signal doit être suffisamment fort pour pouvoir construire l'échafaudage permettant d'éviter un brouillage du signal. Car si la cellule est réceptive à tout plein de petits signaux, ça serait n'importe quoi, donc on a l'effet seuil.



Ainsi, maintenant, notre RTK est activé !!!!! Une fois activé, le récepteur a le choix entre **2 voies de signalisation** selon le contexte et le type cellulaire, soit :

→ voies des MAP-kinases OU → voies des phosphoinositides

B. La voie des MAP-kinases

1 - Généralités

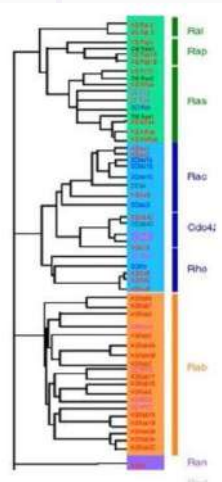
La voie des MAP-kinases est une voie très conservée chez les cellules eucaryotes, elle a un rôle très important de **contrôle de nombreux programmes cellulaires** (métabolisme, division, différenciation...), mais elle **ne contrôle pas tout** (puisque l'on a vu qu'il y a aussi la voie des phosphoinositides).

On vient de voir comment était activé notre RTK, mais une fois activé grâce à l'échafaudage signalétique, cela va **entraîner l'activation de la protéine Ras +++**

→ Ras joue de nombreux rôles notamment dans le **développement** (physiologie) et la **pathologie** (cancer). C'est donc **grâce à Ras que la voie MAP-kinase est activée** (dans le cytosol).

TUT'Information :

- Ras appartient à la **superfamille des petites protéines G** = protéines monomériques de 20 à 30 kDa,
- découvertes sur la base de leur homologue aux oncogènes portés par des virus du sarcome de Harvey (H-Ras) et de Kirstein (K-Ras).
- protéines extrêmement **importantes pour notre physiologie** mais peuvent se retrouver **mutées dans les cancers** comme les carcinomes ou des lignées hématopoïétiques
- comme toutes superfamilles, on retrouve des liens de parentés, on a ce que l'on appelle un arbre phylogénétique donnant une idée de leur lien de parenté structural et de leur origine évolutive.
- sur l'arbre on retrouve 4 grandes familles ayant une origine commune



On retrouve comme famille :

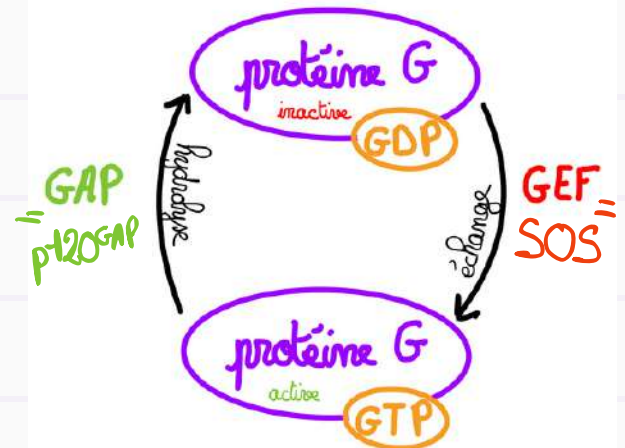
	Famille Ras	Famille Rho	Famille Rab	Famille Ran
Rôle dans	prolifération + différenciation	remodelage cytosquelette + migration et réponse au stress	le trafic vésiculaire	Le contrôle du transport nucléocytoplasmique

2 - Régulation

Toutes ces familles ont en commun d'être des **petites protéines G monomériques** ayant les mêmes modalités d'activation :

→ soit elles sont sous forme active ou sous forme inactive.

Protéine G active	Protéine G inactive
associée au GTP	associée au GDP



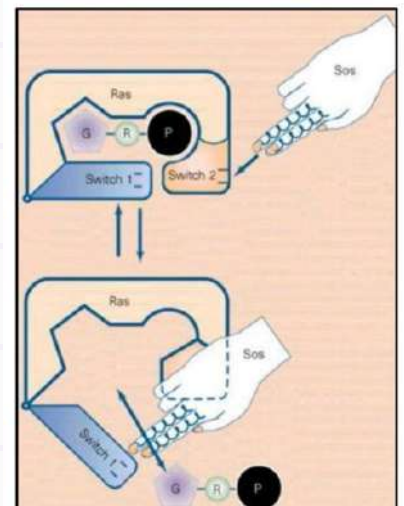
Le **passage du GDP au GTP se fait grâce à GEF** qui va remplacer le GDP par du GTP (ici on a pas de réaction chimique à proprement parlé, c'est un échange). Alors que pour **passer du GTP au GDP**, cela se fait **grâce à GAP** (une famille protéique) qui hydrolyse le GTP en GDP pour rendre la protéine G inactive (là c'est une réaction chimique)

Mais comment s'effectue l'échange entre GDP et GTP ???

→ Cela se fait **grâce à GEF** qui est un facteur. On appelle le **facteur GEF : SOS** (donc GEF = SOS)

Voici comment on peut représenter grâce à SOS=GEF :

- SOS ou GEF est représenté comme une main avec deux doigts (qui en réalité sont deux hélices alpha) tendus pour permettre l'échange.
- on voit que le **GDP est bloqué dans Ras** (donc inactive) dans une poche de sa structure 3D **grâce à deux battants = Switch 1 et Switch 2**
- SOS arrive, ses doigts permettent d'ouvrir Switch 1 et Switch 2 libérant le GDP et ainsi, le **GTP peut rentrer dans Ras** (donc active)



3 - Fonction des Ras

→ possède de **nombreuses fonctions** quand elle est activée (de manière physiologique ou pathologique) comme une **modification du cytoplasmique** (comme les protéines Rho)

→ Ras joue aussi un **rôle dans la prolifération normale et anormale** (physiologique/pathologique). Quand Ras est mutée par une mutation gain de fonction, elle devient oncogénique (nommée H-RasV12) et donc est tout le temps activée. Vous avez donc compris :

gène oncogénique (gène qui engendre des tumeurs) → sur-activation du gène → transcription trop excessive → sur-production protéine Ras → sur-prolifération cellulaire (car rôle de Ras) → cancer

→ Ras peut **induire l'apoptose**

→ Ras peut **modifier l'interaction avec la matrice extracellulaire** (MEC). Une cellule normale interagit avec la MEC qui contrôle sa division car elle lui envoie des signaux (facteur de croissance), si elle perd ce contact avec la MEC elle arrête de se diviser.

En laboratoire, quand la cellule perd contact avec la MEC mais qu'on active Ras, elle se met à se diviser ! C'est ce qui se passe avec les cancers car Ras est anormalement activée et la cellule peut se diviser en 3D (donc perdre contact avec la MEC)

→ Dans des cellules primaires (cellules prélevées d'un organisme vivant et que l'on divise en labo), Ras peut **induire la sénescence**. On a découvert qu'un oncogène pouvait induire un vieillissement prématuré pouvant ainsi protéger des cancers

TUT'Récap :

rôle de Ras :

différenciation, modification du cytosquelette, prolifération, induction apoptose, modification interaction cellule/matrice extracellulaire, induction sénescence

4 - Voie Ras MAP-kinases (MAP = Mitogen Activated Protein)

Pour l'activation de la voie MAP-kinase on a donc : (Rappel)

fixation ligand partie N-terminale du RTK → phosphorylation tyrosines → fixation protéine d'arrimage sur tyrosines phosphorylées au niveau du site SH2 → protéine Grb2 se fixe sur la protéine d'arrimage au niveau de son site SH3 (ou directement sur tyrosines phosphorylées) → protéine SOS se fixe à Grb2 → échange GDP avec GTP dans Ras → activation Ras → activation voie MAP-kinase (existe d'autres échafaudages)

Cette voie a une **organisation en 3 étages** appelée : la **cascade de phosphorylation ++**

1. étage MAP-KKK (kinase-kinase-kinase) : dans cet étage on retrouve une **kinase nommé Raf** qui est en interaction avec la protéine 1433. Ras activée va modifier la fonction de Raf car elle inhibe (supprime) l'interaction de Raf avec 1433. Conséquence : Raf change de conformation et s'active.

→ Cet étage est associé à une sérine et thréonine, donc quand Raf est activée, il y a une **phosphorylation sur la sérine et thréonine** provoquant le passage au 2e étage

2. étage MAP-KK : dans cet étage on retrouve une autre **kinase nommée MEK**, celle-ci va **phosphoryler une thréonine et tyrosine** activant le dernier étage

3. Étage MAP-K : dans cet étage on retrouve une **kinase ERK** qui **phosphoryle des sérines et thréonines** permettant l'activation de facteurs de transcription, permettant eux-mêmes d'activer la division cellulaire grâce à l'activation de gènes impliqués dans la prolifération (comme AP1 ou Myc).



Aparté : AP1 va augmenter l'expression de la cycline-D (coucouuuuu Sandrinsuliiiiiiiine)

Je vous met le schéma récap à la fin mes amours

C. La voie des phosphoinositides

Cette voie est tout aussi importante et **impliquée dans de nombreuses réponses**, même si moins utilisée que MAP-kinase. Cependant le point de départ est le même avec nos tyrosines phosphorylées mais plusieurs acteurs :

→ DAG = diacylglycérol

→ IP3 = inositol triphosphate

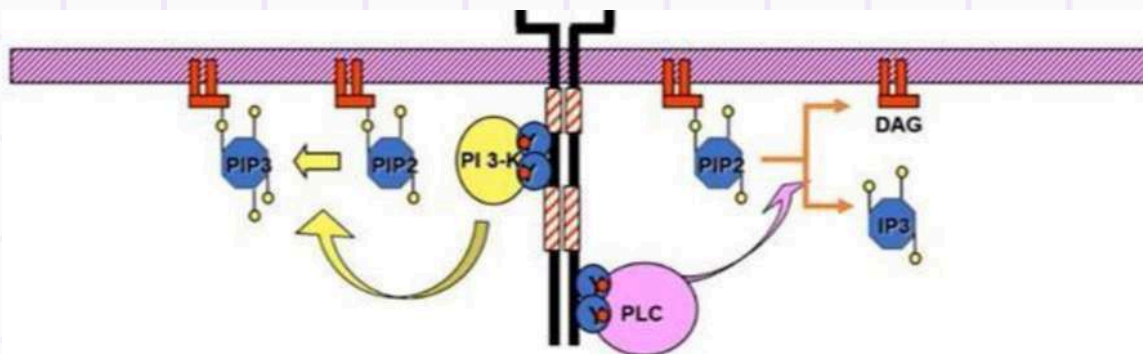
→ PIP2 = phosphatidylinositol diphosphate

→ PIP3 = phosphatidylinositol triphosphate

→ PLC = phospholipase C

→ PI 3-K = phosphatidylinositol 3'-kinase

Donc le point de départ après la phosphorylation de nos tyrosines, est la **fixation de PI 3-K** qui va lui-même **phosphoryler PIP2, devenant PIP3** ($PIP2 \rightarrow PIP3$). Il est aussi possible que **PLC se fixe** sur une tyrosine **phosphorylée et libère IP3 et DAG à partir de PIP2** ($PIP2 \rightarrow DAG + IP3$)



encore un taylor tiiiiiiiime
(parce qu'il n'y en a jamais assez) :
cette fois dédié aux Grammys



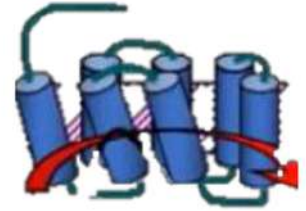
Étapes de la voie des phosphoinositides :

<p>PI3K est associé aux tyrosines phosphorylées du RTK et phosphoryle PIP2 devenant PIP3</p>	
<p>PIP3 reconnaît et interagit avec une protéine : AKT, sur son domaine PH (non c'est pas ce que tu crois 🟡🟩). L'interaction entre PIP3 et AKT provoque un changement de conformation d'AKT et lui permet d'être <u>phosphorylée et activée</u></p>	<p>PH = Pleckstrin homologie</p>
<p>Une fois AKT activée, elle va avoir un rôle pour : prolifération/activation cycle cellulaire + télomérase/bloquage apoptose. Elle va aussi pouvoir grâce à la protéine mTOR augmenter traduction protéique + angiogénèse (formation vaisseaux sanguins). mTOR agit sur la phosphorylation des protéines régulatrices modulant la traduction → voie détournée par les cellules cancéreuses pour une sur-activation. Mais PTEN (phosphatase) <u>inverse la phosphorylation de PIP3</u> et redevient PIP2. PTEN est donc un gène <u>suppresseur de tumeur</u> et a une <u>action anticancéreuse</u></p>	
<p>BTK peut aussi réguler l'activation en remplaçant AKT ayant pour conséquence d'activer PLC</p>	
<p>PLC provoque : PIP2 → DAG + IP3 (DAG est hydrophobe donc reste dans la membrane). IP3 libre dans cytosol se fixe à un récepteur du Golgi, <u>libérant des ions Ca²⁺</u>, qui vont eux-mêmes <u>se lier à la calmoduline</u> activant de nombreuses enzymes (NO synthase → signal chimique agissant sur tonus musculaire). DAG interagit avec PKC (elle aussi activée par Ca²⁺) entraînant <u>phosphorylation de protéines cytoplasmiques</u> et inhibe RTK</p>	

III - Exemple des récepteurs couplés aux protéines G

A. Généralités

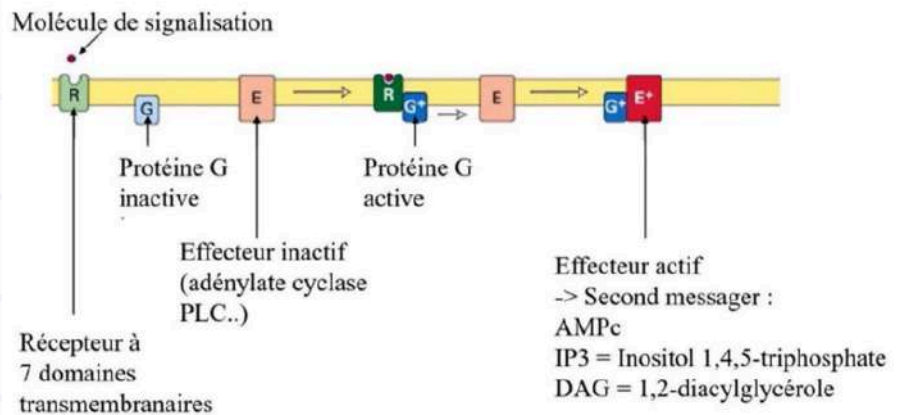
Ce sont des molécules très importantes appelés RCPG.
 Les RCPG **contrôlent indirectement l'activité des protéines G hétérotrimériques** (pas les petites protéines G de Ras).
 → On retrouve différents acteurs dans cette voie de signalisation :



<u>récepteur</u>	<u>protéine G</u>	<u>effecteur inactif membranaire</u>
de nature différente, c'est un récepteur à 7 domaines transmembranaires (traversent la membrane 7 fois)	associée à la membrane	enzyme (adénylate cyclase ou PLC)

Activation de la voie :

1. RCPG et protéine G inactive
2. fixation du ligand sur RCPG
3. association RCPG et protéine G → protéine G active
4. activation de l'effecteur avec un second messenger : AMPc



Informa'TUT : RCPG

- **grand nombre de récepteurs différents** : + de 1000 gènes codant pour les RCPG
- **un seul et même ligand peut activer plusieurs membres de la famille** (ex : l'adrénaline peut activer 9 récepteurs, l'acétylcholine 5)
- le **premier messenger est un ligand extracellulaire** pouvant être : ion calcium / photon / acide aminé ou dérivé (noradrénaline, dopamine, histamine) / glycoprotéine ou peptide (FSH, TSH, LH) / lipide hydrosoluble (prostaglandine...)
- **spectre de fonctions trèèèèèèèèèèè large** → les RCPG sont la cible de 50% des agents thérapeutiques pharmaceutiques

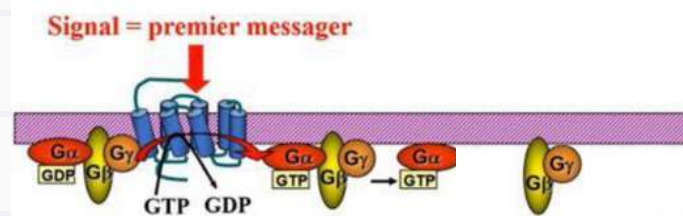
B. La voie en détail

- On retrouve :
- le récepteur à 7 domaines transmembranaires
 - le signal activateur de la voie = premier messenger
 - la protéine G hétérotrimérique : trois sous unités **α, β, γ** (α associée au GDP sous forme inactive)



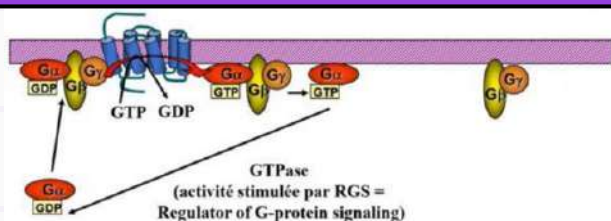
Activation/Inhibition de la voie :

Activation



→ interaction entre 1er messenger et le récepteur à 7 domaines transmembranaires provoque l'activation de la sous-unité α et être associée au GTP, provoquant la séparation de l'hétérotrimère. On aura alors la sous-unité **$G\alpha$ -GTP** et l'**hétérodimère $\beta\gamma$**

Inhibition



$G\alpha$ -GTP est associé à des signaux de régulation RGS. Ces signaux ont une **action GTPase** (lyse du GTP en GDP) → on retourne donc dans une forme inactive

Signal = premier messenger



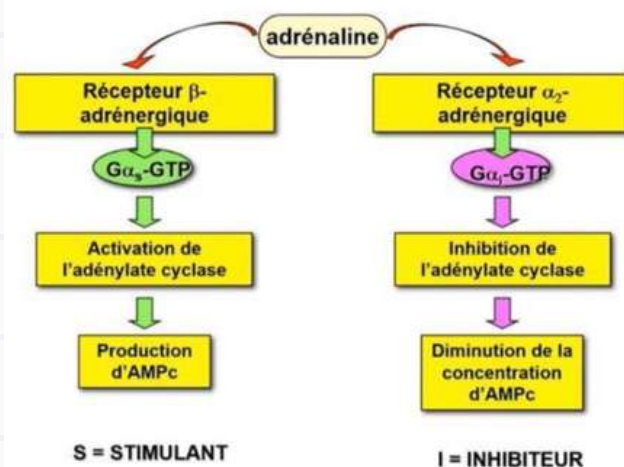
On peut aussi **inhiber le 1er messenger** grâce à l'arrestine (protéine) bloquant l'accès du 1er messenger au cytosol. Une simulation prolongée désensibilise le récepteur

Rôles des sous-unités :

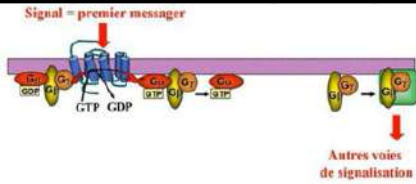
Rôle de sous-unité α

Le même RCPG peut interagir avec plusieurs protéines G différentes. α donne son identité à la protéine G. On retrouve 2 types de récepteurs adrénergiques :

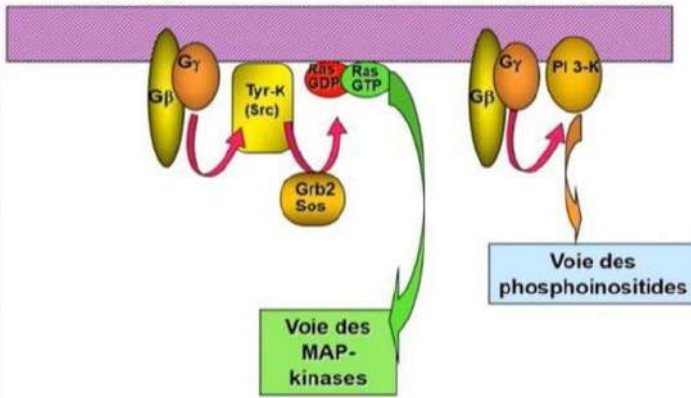
- récepteurs β -adrénergiques** des cellules du tissu nodal du cœur sont **stimulants cardiaques**. Ils sont associés aux $G\alpha_S$ pour activer l'adénylate cyclase pour produire de l'AMPc
- récepteurs α** qui sont **inhibiteurs**, associés à $G\alpha_I$ pour inhiber adénylate cyclase donc diminuer AMPc
→ en fonction du contexte cellulaire, l'adrénaline peut être stimulante ou inhibitrice



Rôle sous unité $\beta\gamma$



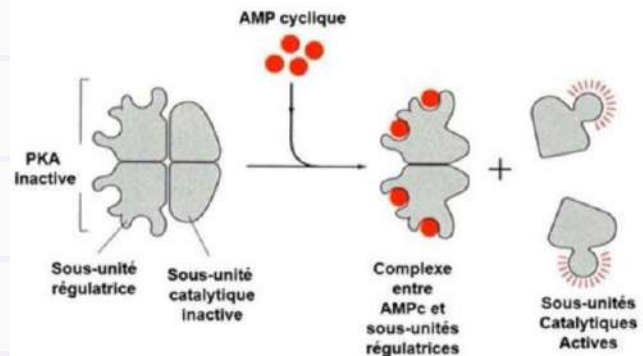
$\beta\gamma$ active la voie de signalisation des phosphoinositides par PI3K ou encore d'autres voies



Les RTK peuvent à travers les récepteurs à 7 domaines transmembranaires, activer une autre tyrosine kinase qui est Src → associée à la membrane côté cytosolique permettant d'activer Ras. Ras activée, active la cascade MAP-kinase. On peut ainsi avoir à la fois **MAP-kinase et les phosphoinositide**.
(car imaginons on a un RTK activé → MAP-kinase, et RCPG activé → phosphoinositide)

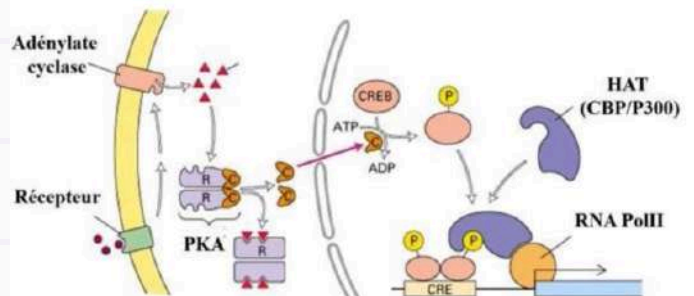
Rôle de l'AMP cyclique (AMPC)

Quand on active l'adénylate cyclase, on libère des molécules d'AMPC dans le cytosol. Ces molécules servent de signal et interagit avec la protéine kinase A (PKA) → PKA est tétramérique (2 sous-unités régulatrices + 2 sous-unités catalytiques). PKA est inactive sous forme tétramérique dans le cytosol, mais quand il y a des molécules d'AMPC, celles-ci se fixent sur les sous-unités régulatrices et permet la **libération des sous-unités catalytiques** et s'activent par la suite.



Les sous-unités catalytiques sont transférées dans le noyau et vont aller phosphoryler la protéine CREB (facteur de transcription). CREB va alors s'activer et avoir un **effet sur l'expression des gènes cibles** portant des sites CREB sur leur promoteur.

Il y a aussi une modification de la chromatine car CREB active permet la fixation des HAT permettant la stabilisation de l'ARN polymérase et donc la transcription des gènes cibles



IV - Transduction du signal d'un dommage à l'ADN

Un autre type de signalisation est la **réponse à un dommage de l'ADN**.

Quand il y a un dommage de l'ADN c'est très grave et il faut vite le reconnaître et le réparer. On a donc un signal endogène, une molécule signalétique qui interagit avec un récepteur qui transduit le signal (= ADN endommagé)

A. Signalisation du dommage de l'ADN

→ dans cette situation, on a pas de vrais récepteurs membranaires, mais plus des **protéines senseurs capables de reconnaître le signal de l'ADN endommagé**. On retrouve alors les mêmes mécanismes : reconnaissance → réception du signal → transduction → amplification → effet
 → **Chk1 et Chk2 sont des kinases qui permettent de transduire le signal** des dommages, agissant sur le cycle cellulaire et donc sur les Cyclines-CDK et les gènes de réparation.

Pourquoi on a plein de kinases au niveau de nos récepteurs ? Parce que phosphoryler et déphosphoryler est quelque chose de **très rapide** nécessaires pour une **communication rapide**. On ne peut pas se permettre d'attendre la transcription des gènes.

B. ATM et ATR

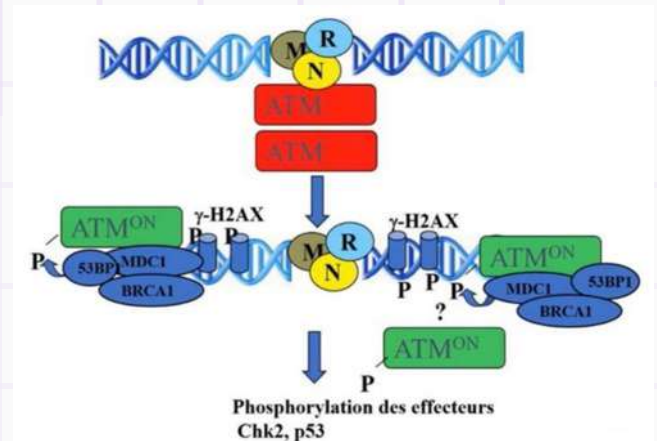
Les **protéines senseurs sont capables d'activer des kinases**. Donc quand elles reconnaissent des dommages de l'ADN, elles activent un premier étage de kinases telles qu'ATM et ATR (les + importantes). ATM et ATR sont de la même famille que les PI3-K et ont le même domaine kinase (domaine PI3-K)

→ On a un lien de parenté entre la voie de réparation de l'ADN et celle des PI3-K. On retrouve ces mêmes domaines dans d'autres kinases intervenant dans la transduction du signal de dommage à l'ADN (tels que DNA-PKcs et ATX/SMG1) ou des protéines de régulation comme mTOR.

Étapes de réparation de l'ADN :

S'il y a une cassure, celle-ci est **prise en charge par le complexe MRN** formé de Mre11, Rad50 et Nbs (retenez juste qu'il y a 3 protéines). Ce complexe **apporte ATM** (kinase) qui va s'autophosphoryler en plus de l'histone H2AX devenant γ -H2AX.

γ -H2AX sert de **point de départ pour l'échaudage signalétique** comprenant de nombreuses protéines permettant la transduction du signal + réparation de l'ADN



Les protéines vont ensuite **se propager le long de l'ADN**. Ainsi suite à une cassure, le mécanisme va s'amplifier le long de l'ADN créant un échafaudage signalétique. On phosphoryle alors les effecteurs Chk1 (pour ATR) et Chk2 (pour ATM), cette dernière **active p53 ++**

On peut très bien utiliser ATR ici, le mécanisme est le même, seules protéines changent.

Aparté : des études protéomiques montrent qu'une fois ATM et ATR activées, elles ont + de 700 protéines phosphorylées impliquées dans la reconnaissance de l'ADN endommagé, métabolisme des acides nucléiques, métabolisme, cycle cellulaire. Ce qui est important c'est de comprendre que quelques mécanismes et molécules permettent la réalisation d'une multitude d'évènements.

C. Les checkpoints de l'ADN endommagé chez l'Homme

Il y a différents types de dommages à l'ADN pris en charge ou pas par ATM et ATR :

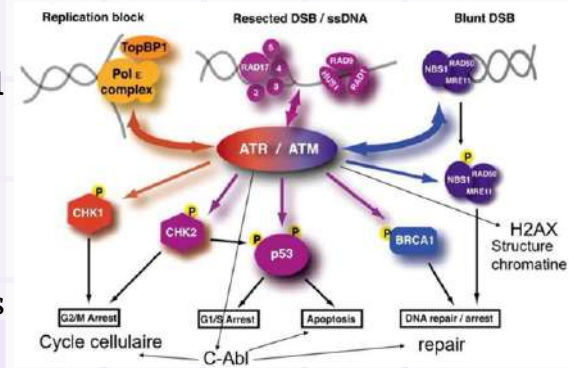
réplication défectueuse par blocage de la fourche	excès de simple brin quand réplication est défectueuse	cassure double brin
ATR	ATR ou ATM	ATM

→ ATM et ATR se ressemblent donc possible d'avoir des échanges (si ATM muté, ATR le remplace)

Sous ATM/ATR on retrouve de nombreuses protéines comme Chk1 et Chk2. On a dit que **Chk2 permet d'activer p53**, mais **Chk1 permet d'arrêter le cycle cellulaire**.

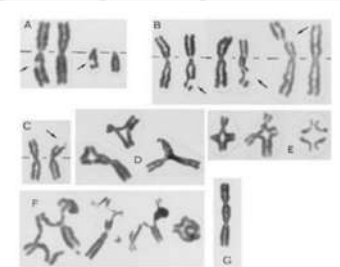
On retrouve aussi BRCA1 qui permet de réparer les cassures double brin par recombinaison homologue et γ -H2AX modifie la structure de la chromatine.

→ On voit le tout début des réseaux importants pour les cellules + le maintien de l'intégrité du génome



D. Conséquences d'une réponse non fonctionnelle aux dommages

→ C'est la **traduction de pathologies**. Si on n'arrive pas à réparer l'ADN, le génome est mal maintenu entraînant des instabilités chromosomiques + maladies liées à des mutations congénitales (= dès la naissance) des gènes déterminant la synthèse de certaines protéines (Ataxia telangiectasia ou Li-Fraumeni). Ça peut aussi être un des **mécanismes qui fait que nos cellules entrent en sénescence** et que nos organismes vieillissent.



Taylorrrrr Time !!! tu connais la chanson bg cette fois ça sera une dédicace du Eras Tour



V - Transduction du signal et cancer

A. Caractéristiques de la cellule cancéreuse

Le développement d'un cancer s'appuie sur le **gain de nombreuses caractéristiques complexes** par les cellules. Ce gain doit être positif pour que la cellule passe de normale → cancéreuse. Des altérations cellulaires permettent d'obtenir plusieurs de ces caractéristiques. On retrouve chez une cellule cancéreuse :

- **échappement aux suppresseurs de croissance**
- **échappement à l'immunosurveillance**
- **immortalité** : elle n'est plus gênée par la taille des télomère car elles expriment la télomérase
- induction de l'**inflammation** : permet de détruire plus facilement les tissus → ++ **prolifération**
- activation des mécanismes d'**invasion loco-régionale** (région locale = ne s'étend pas, reste à proximité) + **métastase** (= passage dans la circulation sanguine pour envahir tout l'organisme → prolifération énorme)
- induction **angiogénèse** : permet d'avoir plus d'oxygène pour une prolifération plus importante
- favorise l'**instabilité génétique** + **apparition de mutations** renforçant son pouvoir oncogénique
- **échappement à l'apoptose**
- **détournement** de tout le **métabolisme énergétique** pour elle
- avoir des **facteurs agissant sur la transduction du signal** aboutissant à une autonomie de croissance, sans avoir à dépendre de signaux exogènes qui réguleraient sa division

!/ IL FAUT AVOIR TOUTES CES CARACTÉRISTIQUES POUR QUE LE CANCER SOIT CLINIQUEMENT VISIBLE !/

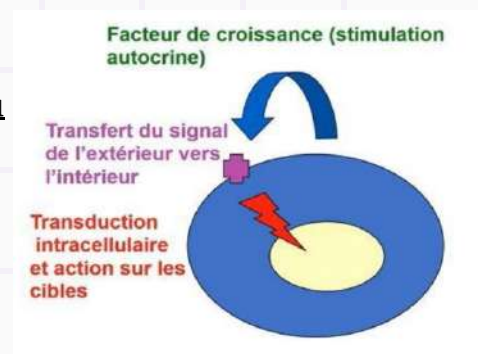
Les 6 caractéristiques acquises par la cellule cancéreuse sont :

1. perte de la sénescence
 2. autonomie de croissance
 3. contrôle anormale du cycle
 4. résistance à l'apoptose
 5. néo-angiogénèse
 6. invasion et métastase
- + instabilité génétique favorisant leur acquisition

B. 3 types d'altérations contribuant à l'autonomie de croissance

Les altérations peuvent agir à tout moment dans la transduction du signal, pouvant :

- **favoriser les facteurs de croissance** par stimulation autocrine (voir schéma)
- **favoriser transfert du signal** de l'extérieur vers intérieur
- **augmenter transduction du signal** intracellulaire et son action sur les cibles.



JAMAIS NÉGATIFS, ce sont des **gains de fonction** = propriété génétique des oncogènes par mutation dominante !

Le tutorat est gratuit ! Toute vente ou reproduction est interdite 😡

La stimulation autocrine est permise grâce à une **surexpression des facteurs de croissance + cytokine**

Exemple expérimental :

On rend une cellule humaine cancéreuse. Pour qu'une cellule devienne cancéreuse, il faut :

1. **modifier plusieurs gènes** (très important, pas qu'un seul).
2. Lui faire **acquérir l'immortalité répllicative**, donc exprimer la télomérase (grâce au gène hTERT)
3. **bloquer les checkpoints** des voies de contrôle de l'ADN endommagé, c'est le cas de l'antigène T d'un virus oncogénique qui s'appelle SV40

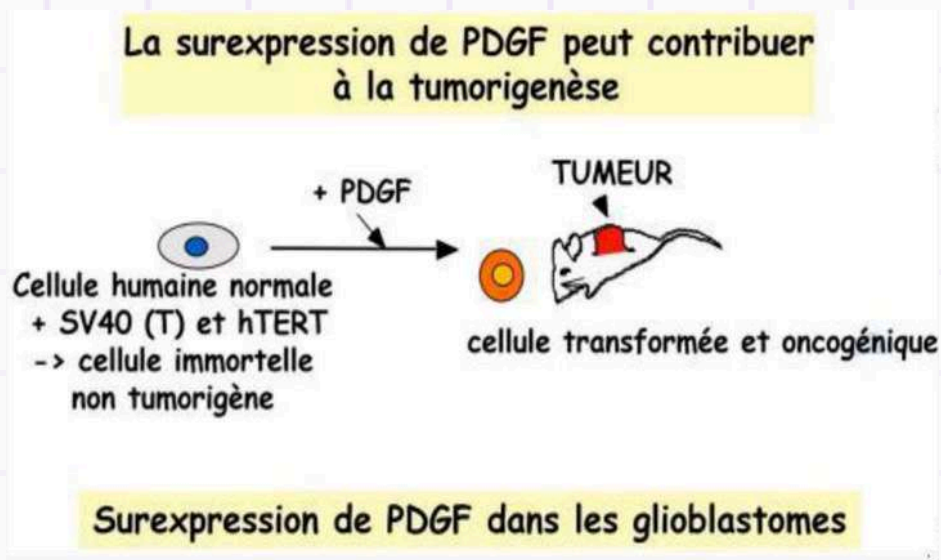
→ si on exprime **SV40 + hTERT**, on obtient une cellule immortelle. Problème, quand on le fait chez une souris immunosupprimée (pour développer des tumeurs), elle ne forme pas de tumeur.

Le problème c'est qu'on maintient l'interaction entre la cellule et la matrice extracellulaire donc ça inhibe la croissance. Pour qu'on obtienne une tumeur, il faut des **facteurs de croissance** transformant nos cellules immortelles non tumorigènes en cellules tumorigènes (= capables de former des tumeurs). **PDGF en est un exemple** car il mime l'effet d'oncogenèse (= formation de tumeur)

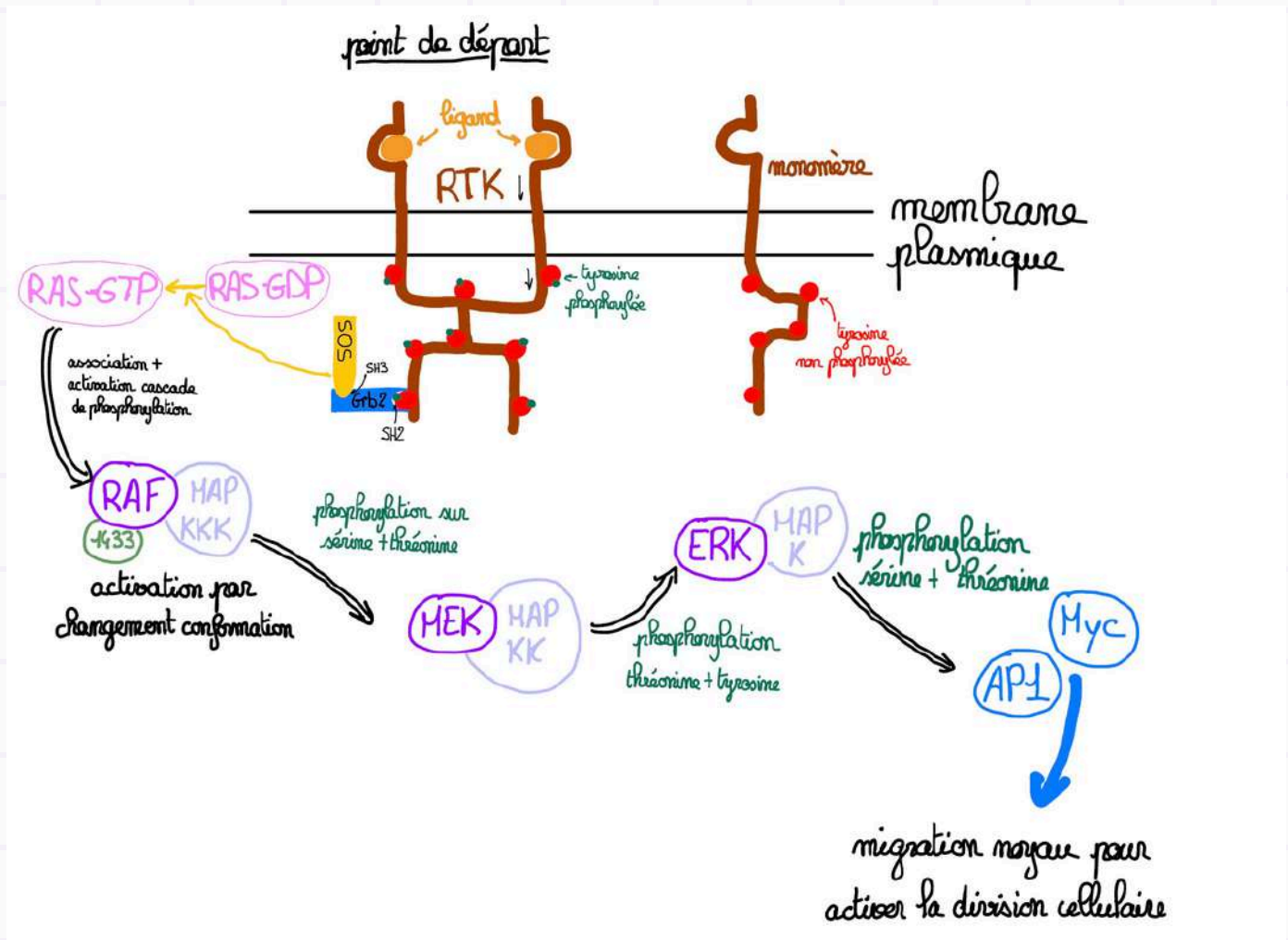
ici c'est logique, si on a pas de facteur de croissance, on a pas de surprolifération des cellules, juste on a des cellules immortelles mais c'est trop lent pour former une tumeur.

→ **PDGF est un facteur de transformation des cellules humaines normales en cellules cancéreuses**

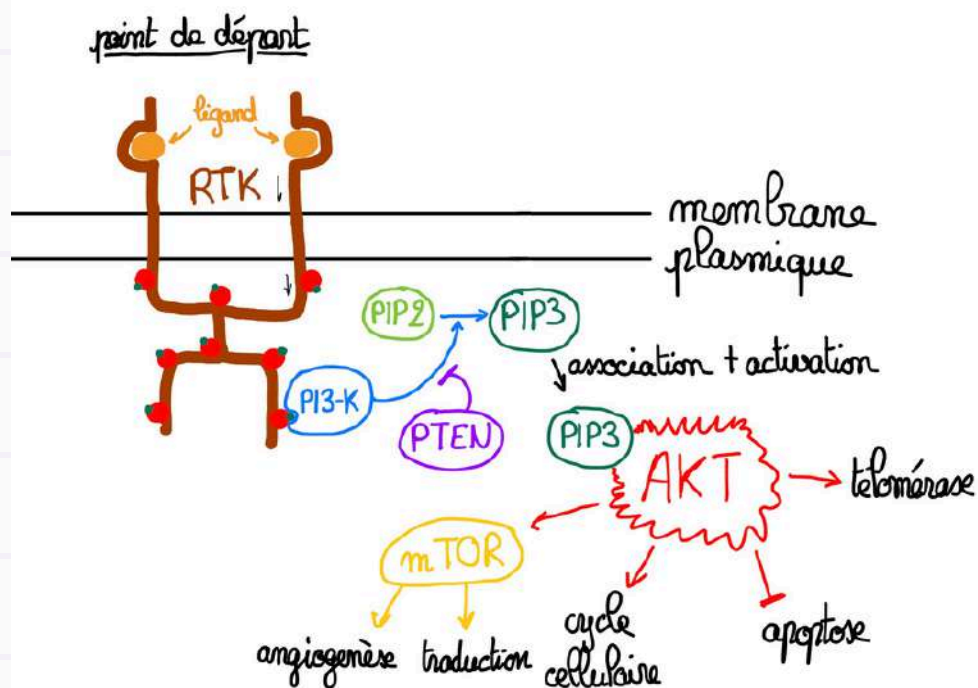
On a aussi une **augmentation du transfert du signal** de l'extérieur vers l'intérieur. Pour cela, il y a une supra-activation de récepteurs de facteurs de croissance, pouvant être une sensibilisation des cellules à des doses faibles de ligand ou une signalisation indépendante du ligand. Ça peut se faire par une expression de formes constitutives ou une surexpression de formes normales



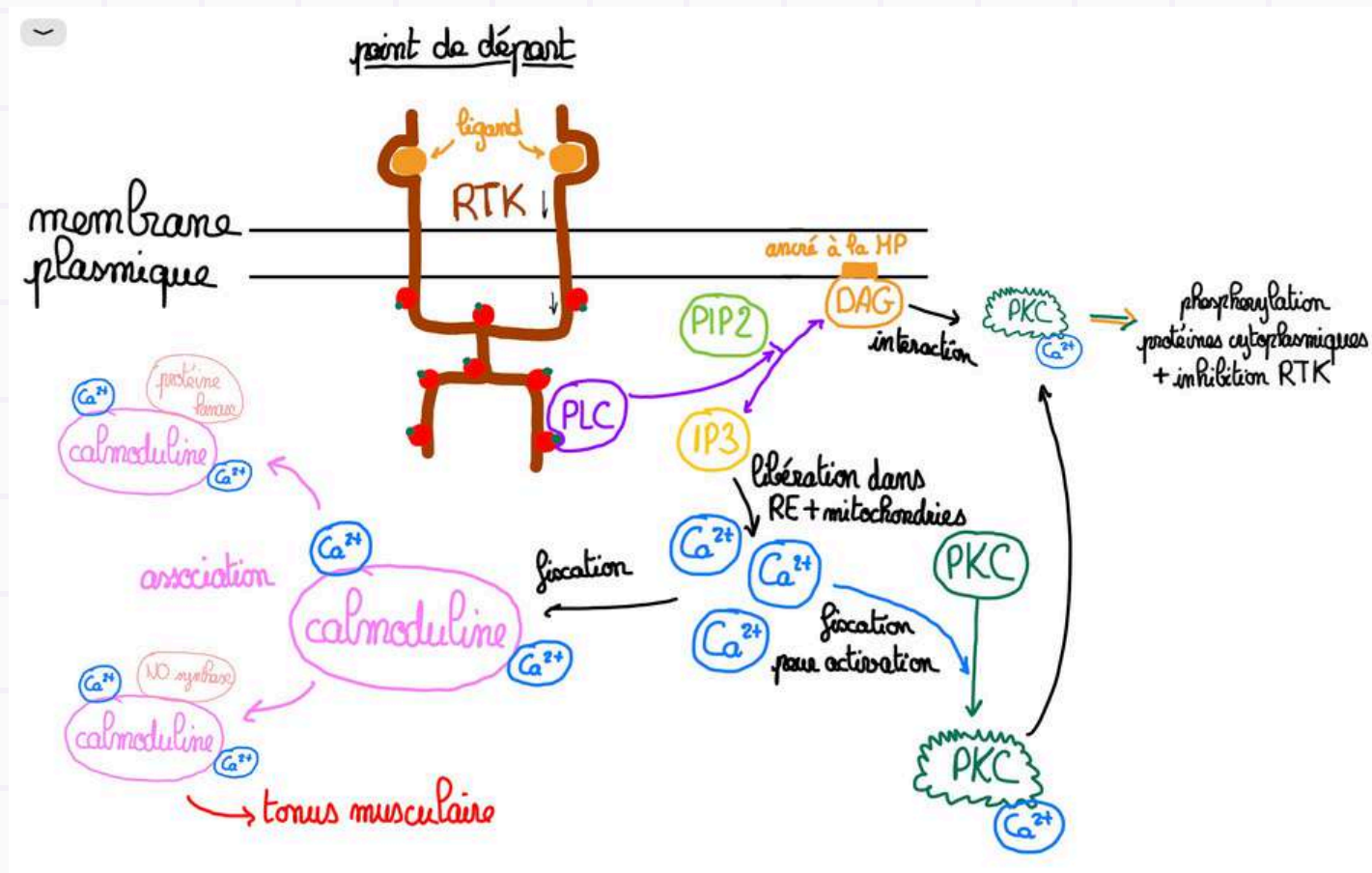
Voie Ras/MAP-kinase :



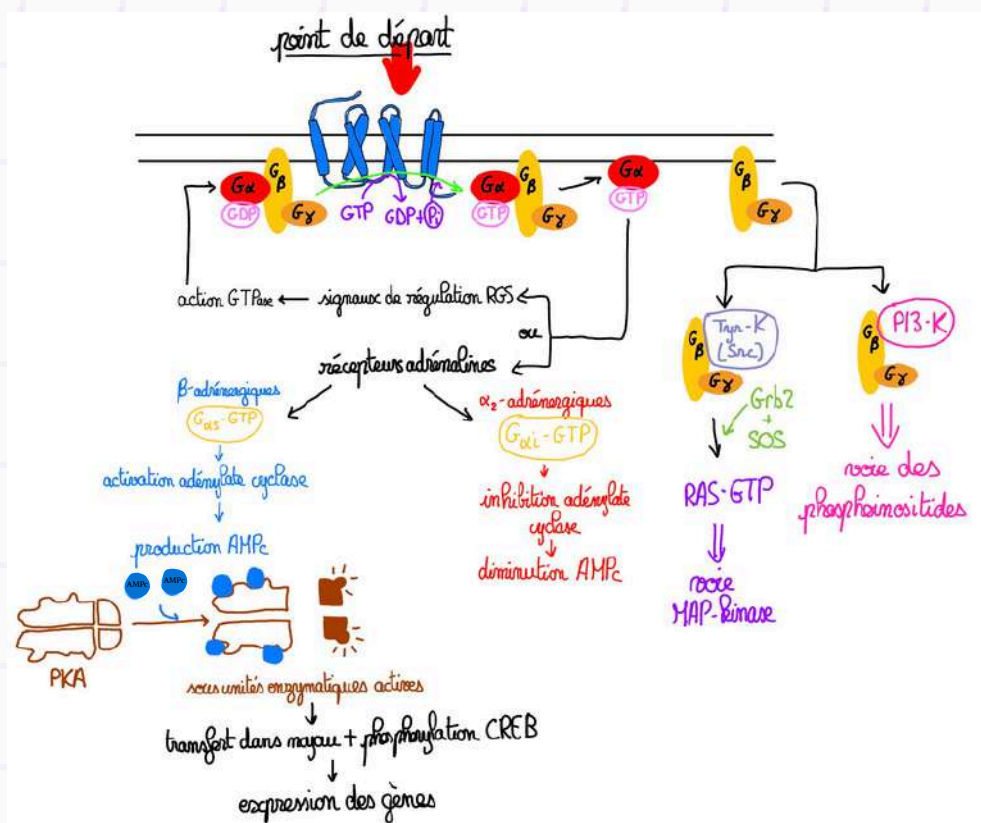
Voie des phosphoinositides avec PI3-K :



Voie des phosphoinositides avec PLC :



Voie des récepteurs couplés aux protéines G :



Dédi Tiiiiime : (les dernières snif)

Une nouvelle et une dernière dédi à ma coloc préférée qui restera dans mon cœur pour toujours : Clara. Je le répète encore mais je t'adore, tu es devenue ma sœur en une année ! Pov les P1 qui te connaissent par cœur maintenant. Mais j'oublie pas Sandrine (c'est sa mère) et ses délicieuses lasagnes qu'elle nous préparait, c'était beaucoup trop bon.

Dédi à toute ma famille, ma mère qui m'a toujours poussée à être le meilleur de moi-même, mon père qui est le papa cool que j'aime trop fort, mon frère qui appuie toujours ma mère quand elle m'engueule de sortir, ma chienne Naya qui me manque chaque semaine, ma cousine avec qui je raconte toutes mes histoires de cœur, et toute ma famille (vous voulez pas que je les cite tous on est beaucoup trop nombreux)

Dédi à mes meilleurs potes Julien, Arthur et Vincent, c'est vraiment mes frères, on est bestie depuis le CP tous les 4 (Julien depuis la crèche, pov je l'ai plus vu que mes propres darons), les gars changez pas juste je vous aime

Dédi à mes autres meilleurs potes qui m'ont toujours soutenus, qui étaient là l'année dernière : Aline, Capucine, Pierre, Elie, Moon, Gauthier et Léane. Genre arghhhhh je vous aime tellement depuis le lycée.

Dédi à mes nouveaux besties de cette année aka la team Conjuring :

- dédi à toi Étienne, mon bro, ma vie, mon bébé, je t'aime trop, trop de délire avec toi #quoicoubehapagnan #intheboîte #t'essûrementpasfrançais et tout ce qui va avec !
- dédi à Clémentine, mon petit sucre d'orge, vraiment je t'adore trop mignonne, en plus on habite à côté et ça c'est génial !
- dédi à Laurie, ma viiiiiie, mon binôme bref je t'adore change pas et je continuerai à te souler avec Taylor parce que c'est jamais assez (Valentin si tu passes par là gros big up et courage pour la Las2 je compte sur toi !)

Dédi au tutorat et à toute l'équipe, les Chef'TUTs qui font un travail monstre, les tuteurs qui assurent grave.

Maintenant je vais faire des spéciales dédis :

- dédi à Emna toujours là pour moi, pour parler, au final ma psychologue
- dédi à Emma, ma coquette qui est toujours partante pour boire un verre avec moi
- dédi à Prunelle, toujours à mes côtés pour les cours en présentiel
- dédi à Ines, qui force toujours pour faire toutes les soirées
- DÉDI à Sandro, comme c'est ma dernière fiche, tu es MON successeur pour continuer de les spam de Taylor #mychild #madynastie
- dédi à Lou-Anne, mon duo de karaoké
- dédi à Flora qui me fait trop rire à chaque fois
- dédi à Claudia, je sais même plus où tu es ???
- dédi aux Chloé haha
- et dédi aux autres flemme de faire tout le monde (à part Roxane parce que je t'aime beaucoup)

Maintenant dédi à mes marraines et spécialement à Emma-Lisa (celle que je vois le plus) aka le nain, je t'aime trooop et dédi à nos pauses à la BU

Dédi à Hippocrate qui me verra dans 10-12 ans pour prononcer son serment et je deviendrai enfin Docteur Roche DÉDIIII À TAYLOR SWIIIFT vous connaissez la chanson, c'est ma vie, mon bonheur, mon oxygène, j'écoute h24, je parle d'elle h24, bref si je pouvais être Docteur en Taylor Swift je le saurai déjà. Je vous jure les gars, même si vous l'aimez pas ou quoi, elle en vaut vraiment la peine, attardez vous sur ses paroles, c'est sûr que vous vous identifieriez au moins à une de ses chansons et vous allez l'adorer. Arrêtez votre hate envers elle, parce qu'elle le mérite tellement pas (oui je fais de la sensibilisation). Elle m'a grave aidé en P1 et c'est sûr qu'elle m'aidera en P2 (d'ailleurs j'écris cette dédi en écoutant The Life of a Showgirl (feat. Sabrina Carpenter) (si t'es fan de Taylor vient m'écrire et t'auras un petit cadeau)

si tu lis ça, ça veut dire que tu as tout lu alors bravo à toi, pour la peine écris moi un message sur Messenger (Maxence Roche) et tu auras une surprise (premier.e arrivé.e, premier.e servi.e ! Et je ferai une surprise pour un garçon et une fille).

Dédi aux P1 qui m'ont demandé Kamilla la boss, Théo le bg, Amira la plus belle, et Assia la crack

Dédi à moi qui ait travaillé pour arriver jusqu'ici, qui s'est dévoué jusqu'au bout pour réussir la P1, pour être tuteur de la matière que je voulais alors merci à moi, merci au petit Maxence qui rêvait de ses études et merci à la vie

Dédi à toi jeune P1, tu es le/la meilleur.e de t'engager dans ces études longues et difficiles, mais ça en vaut vraiment la peine parce que quand tu passes, tu es tellement heureux.se + tu rends fier tes proches >>>> alors ne te décourage jamais. Et n'oublie pas pourquoi tu es là, pourquoi tu fais ces études. **La P1 c'est dur, la P2 c'est sûr !**

Spéciale dédi aux futurs tuts de biocell, tu lis peut-être cette fiche et n'oublie pas que vous ne pourrez jamais me surpasser !

Le tutorat est gratuit ! Toute vente ou reproduction est interdite 🚫

