



I - Généralités

1/ Programme des cellules

La cellule suit un **programme** déterminé par des **facteurs intrinsèques** et **extrinsèques** → de nombreux **signaux** sont analysés puis **intégrés** dans un tout pour que la cellule **choisisse le bon chemin**.

Ex : **La sénescence** : arrêt dans le cycle cellulaire mais pas dans l'activité métabolique. Pourquoi et comment la cellule stoppe-t-elle son cycle ? →

Grâce aux signaux intrinsèques : la **réduction** au max des **télomères**. Tout ça est permis par **p53** qui est une protéine responsable de la sénescence, de l'apoptose et de bien d'autres phénomènes. Il reçoit des signaux, les analyse et dit : « ah on arrête la division » (activation de **p21**) ou encore : « bon, là on se suicide → apoptose » (activation de **Bax**).

WARNING : ce qui est important à retenir, c'est que **ces signaux**, quelque soient le **type** et la **provenance**, ont pour but de **modifier le programme transcriptionnel** des gènes **spécifiques** à la **réponse appropriée** au signal.

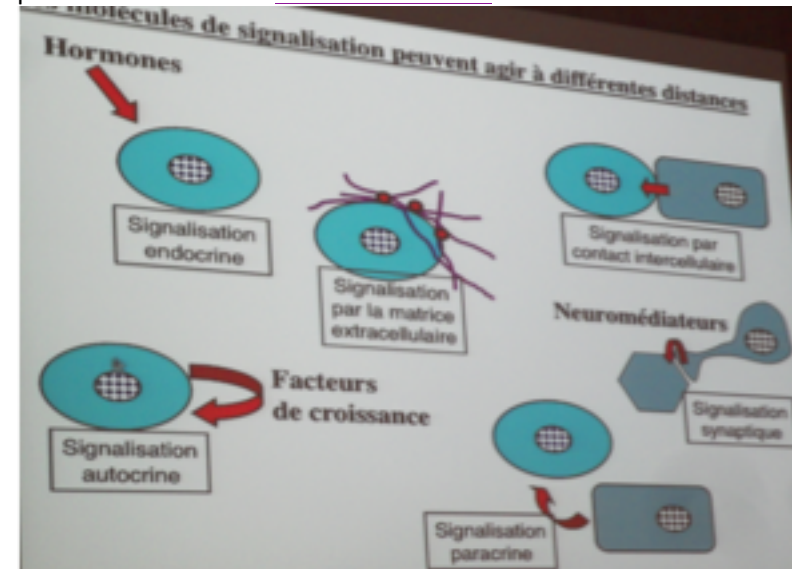
2/ Transduction du signal

- Soit le signal peut **traverser** la membrane (dérivés lipidiques comme les stéroïdes)
- Soit il doit passer par une **protéine transmembranaire** aboutissant à une **cascade d'événements** au sein de la cellule **amplificateurs** du signal de base.

On distingue plusieurs types de signalisation :

- **Par contact entre cellules** : **Gap-junction** par où passent de **petites molécules** permettant la communication entre cellules juxtaposées.
- **Par interaction avec la MEC**
- **Endocrine** : interaction avec des molécules préalablement **véhiculées dans le sang** (Ex : hormones)

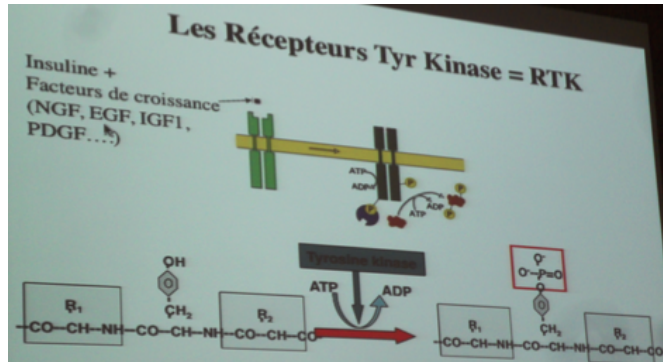
- **Paracrine** : le signal est libéré **dans la MEC** et ne passe pas par le sang, il reste au sein du même tissu, c'est un **médiateur local** (Ex : facteurs de différenciation)
- **Neurocrine** : **communication neuronale** ou **neuro-musculaire** où le signal a un **champ d'action confiné au niveau de la synapse** (Ex : neurotransmetteur)
- **Autocrine** : la cellule **produit son propre signal** qui va induire sa croissance, l'**exocyte** puis l'**endocyte**. Ça peut être physiologique mais on le retrouve le plus souvent chez les **cellules tumorales**.



3/ Les deux grands types de signalisation

- **Molécules hydrophiles** nécessitant un **récepteur membranaire** et un **second messenger** au sein de la cellule
- **Molécules lipophiles** pouvant **traverser** la membrane spontanément et ayant alors accès au noyau par des **récepteurs nucléaires**.

II – Les récepteurs membranaires de type TYROSINE KINASE



Nous avons une protéine **transmembranaire single pass** qui agit sous forme d'homodimère.

C'est-à-dire qu'à l'**état inactif**, nous avons le **monomère single pass**, et quand son **substrat** (le signal) est détecté par la protéine (côté **N-term**), alors deux monomères **s'assemblent formant l'homodimère** pour passer à l'**état actif**. La partie **intra cellulaire** (côté **C-term**) de cet homodimère porte l'**activité kinase** (enzyme phosphorylant, en l'occurrence, la tyrosine).

NB : il existe un domaine FH2 qui reconnaît les tyrosines phosphorylées.

1/ L'échafaudage signalétique

→ **N-term** : domaine d'interaction avec le **ligand** / **C-term** : domaine des **kinases** et de **tyrosines phosphorylables**.

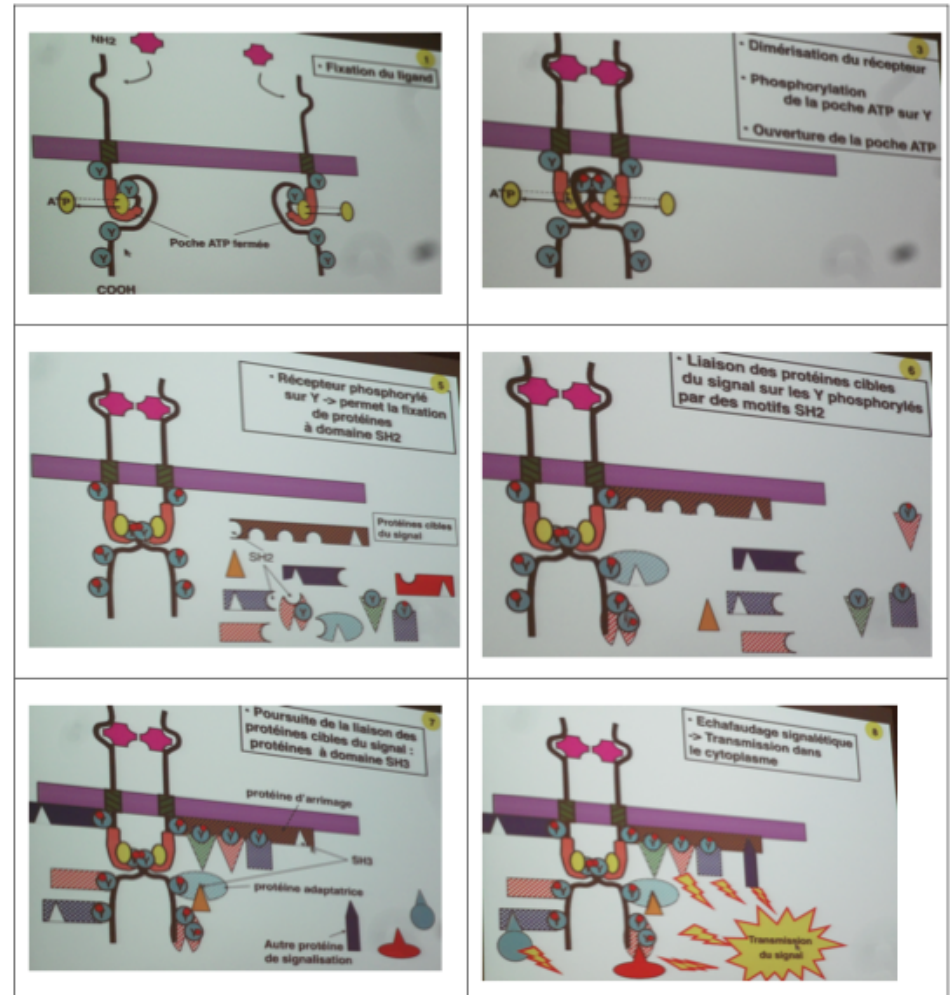
→ L'**activité kinase** a une **double action** :

- **Phosphoryler d'autres protéines**
- **S'autophosphoryler**

→ Les étapes de la signalisation par le RTK :

- **Fixation** du **ligand**
- **Dimérisation** de **RTK** (par rapprochement des C-term)

- **Transphosphorylation** (phosphorylation **réciproque** des tyrosines des deux récepteurs couplés)
- **Fixation** de **protéines SH2** (domaine SH3) permettant l'**arrimage** de nouvelles protéines
- **Fixation** de **protéines SH3** permettant d'**interagir** avec d'autres protéines.



NB : Durant ces étapes, les tyrosines des protéines venant se fixer sont phosphorylées, amplifiant le signal jusqu'au moment où l'échafaudage est assez fort pour transmettre le signal

2/ Les grandes voies de signalisation dans le cytoplasme

a) Voie MAP-kinase

Ici, l'échafaudage signalétique va servir à activer une protéine de la famille des Ras, appartenant à la famille des petites prot G.

Remarque : Les petites prot G sont monomériques et sont similaires aux protéines portées par des virus de sarcome (cancer). Ces prot oncogènes sont souvent mutées dans les cancers humains de type carcinome ou leucémie myéloïde aigues.

Il existe 4 grandes familles de petites prot G qui interviennent toutes dans la réponse au signal cellulaire :

- **Rho** : régulation du cytosquelette, réponse au stress
- **Rab** : trafic vésiculaire
- **Ran** : transport nucléo-cytoplasmique
- **Ras**

Ces petites protéines sont activées par son couple de protéines activatrices et inhibées par son couple de protéines inhibitrices.

En général, le GDP inactive la petite prot G. Pour l'activer, elle a besoin d'un facteur échangeant le GDP en GTP.

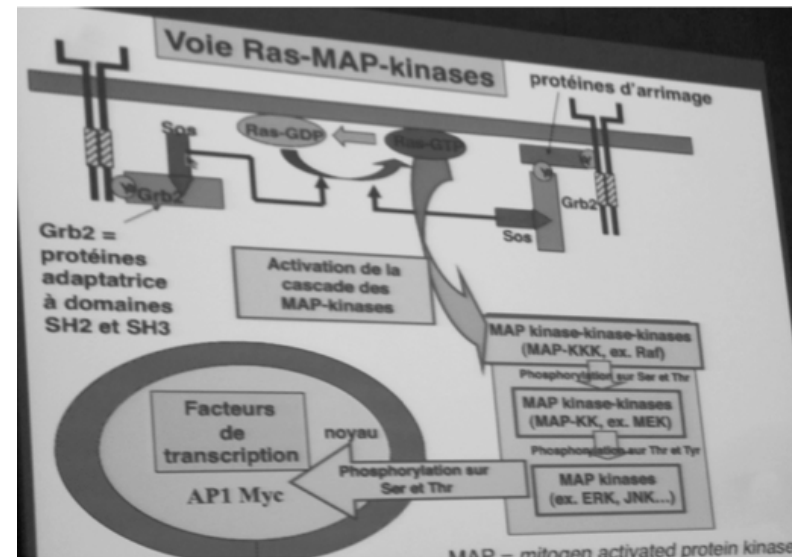
Elle peut revenir à l'état inactif tout en ayant une activité GTPase ; elle a alors besoin d'un autre facteur hydrolysant le GTP.

→ Le cas de Ras :

- le facteur d'échange s'appelle SOS
- le facteur d'activation de la GTPase c'est la protéine p124

Fonction de Ras :

- Sa voie de signalisation active les MAP-kinases et intervient dans le contrôle du cytosquelette
- Relai pour de nombreux signaux de prolifération (voire tumeur si hyperactivée)
- Contrôle l'apoptose
- Contrôle l'interaction de la cellule avec la MEC
- Intervient dans la sénescence cellulaire en activant p53 (pour éviter les tumeurs).



→ Grb2 est une protéine adaptatrice à domaine SH2-SH3 qui rapproche SOS de Ras.

→ Ras va être activée par SOS ce qui va permettre l'activation d'une MAP-kinase-kinase-kinase (c'est beau les noms d'enzymes en biocell).

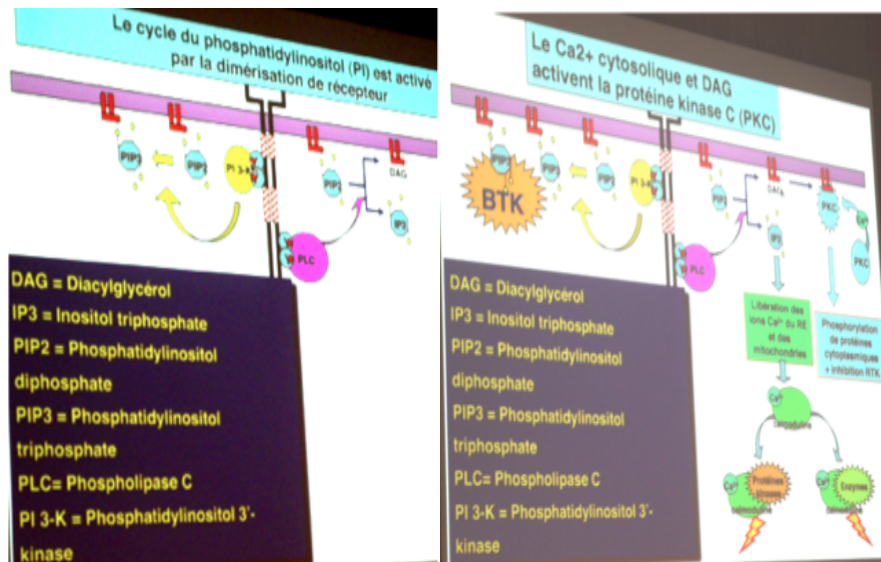
→ Les MAP-KKK vont activer les MAP-KK en les phosphorylant sur sérines thréonines

- Les **MAP-KK** vont activer les **MAP-Kinases** en phosphorylant leurs **thréonines**
- Il va alors avoir translocation de MAP-K dans le noyau pour phosphoryler des **facteurs de transcriptions**, comme le gène **Myc** (famille des AP1), activant les **gènes appropriés à la réponse**

NB :

- On a différents échafaudages. **Grb2** peut être **recruté** directement au récepteur membranaire, mais il arrive que ce soit **une prot d'arrimage** qui fasse l'**intermédiaire**.
- Il existe **plusieurs MAP KKK** qui donnent toute la **diversité des réponses** mais elles suivent toutes le **même fonctionnement**.

b) Voie Phosphoinositides (PI)



Échafaudage de signalisation :

VOIE DE AKT

- **Dimérisation** du récepteur
- **Activation** de la **PI3** (Phosphatidylinositol 3' kinase) qui **phosphoryle** les **lipides de la membrane**. **PIP2** (phosphatidylinositol diphosphate) qui est sur la **face cytosolique** en est un des substrats.
- **PI3** transforme **PIP2** en **PIP3** (rôle du **2^{ème} messenger**)
- **Interaction PIP3-AKT**
- **Changement de conformation** de **AKT**
- **Phosphorylation** de **AKT** par une **autre kinase** → **Activation** de **AKT**

VOIE DE PHOSPHOLIPASE C

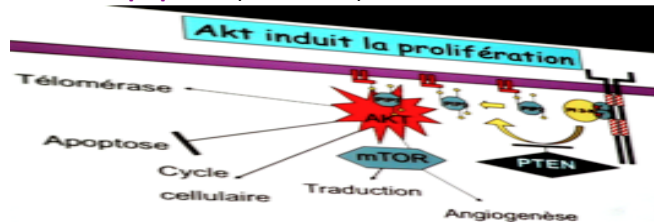
- **Dimérisation** du récepteur
- Dans la voie des **Phospholipases C** on a un **clivage** : **PIP2** --> **IP3** + **DAG**
- **Libération** de **IP3** dans le **cytosol** = **2^{ème} messenger**
- **Fixation** de **IP3** sur des **récepteurs** du **SEM** et face **nucléoplasmique de l'enveloppe nucléaire**
- **Libération** de **Ca²⁺** du **RE** et des **mitochondries** dans le **cytosol**
- **Fixation** du **Ca²⁺** à la **Calmoduline** → **transconformation** de la **calmo**
- **Activation** de **certaines enzymes** favorisant la **prolifération cellulaire**

VOIE DE LA PROTÉINE KINASE C

- **Dimérisation** du récepteur
- **Clivage** : **PIP2** --> **IP3** + **DAG**
- **Ca²⁺** libéré par **IP3** favorise :
 - **Activation** de la **protéine kinase C** par le **DAG**
- **Protéine kinase C** phosphoryle des **protéines cytoplasmiques** favorisant la **signalisation cellulaire**

AKT : C'est une **kinase** qui se trouve être un **carrefour** dans la cellule avec **énormément de substrats**. Elle intervient notamment :

- Dans la **régulation** de la **traduction** (en agissant sur la **phosphorylation des ARNm**)
- Dans le **cycle cellulaire** (activant les gènes important du cycle).
- Dans la **réplication** (boostant l'activité des **téломérase**s)
- Dans l'**angiogénèse**
- Dans l'**apoptose** (l'inhibant)

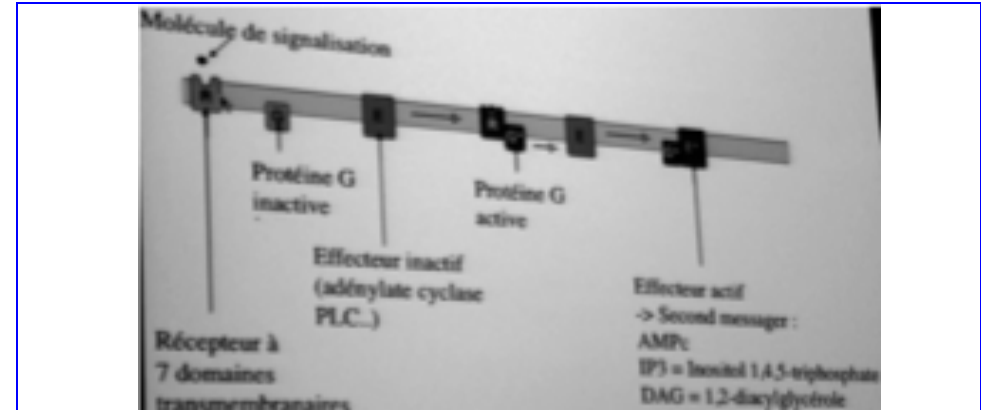


Freins de l'AKT : Une **Phosphatase de PI3 kinase (PKS)** empêchant la **phosphorylation** de **PIP2**. PKS est donc un **frein de la prolifération** et qu'on retrouve **mutée dans les tumeurs** (car c'est un **gène supresseur de tumeurs**)

III - Exemple des récepteurs couplés aux protéines G

Ce sont des **récepteurs à 7 domaines transmembranaires** contrôlant l'activité de leur protéine cible par l'**intermédiaire** à une **protéine G** hétérotrimérique (\neq petit prot G comme Ras).

Comment ça marche : signal sur récepteur \rightarrow **Prot G** transmet à **1^{er} effecteur**
 \rightarrow **1^{er} effecteur** active une **enzyme** qui permet la production d'un **2^{ème} messenger** (AMPc, IP3, DAG) (le 1^{er} étant le signal)



• Les récepteurs couplés au Prot G

Ce sont des protéines représentant \pm **3% du génome** humain (énorme). Il en existe plus de **1000**.

- Un **même ligand** peut activer **plusieurs membres** de la famille de ces récepteurs
- Le **premier messenger** est de **type très varié** (ion, photon, peptide, aa, hormone...).
-

\rightarrow **NB :** ils sont la **cible** de **50% des agents thérapeutiques** existants

• Fonctionnement

- \rightarrow Interaction du **1^{er} messenger** avec la sous-unité α de la **Prot G**
- \rightarrow Échange du **GDP** en **GTP**
- \rightarrow Clivage de l'hétérotrimère en : - **G- α GTP** (monomère)
- hétérodimère β - γ

• Désactivation

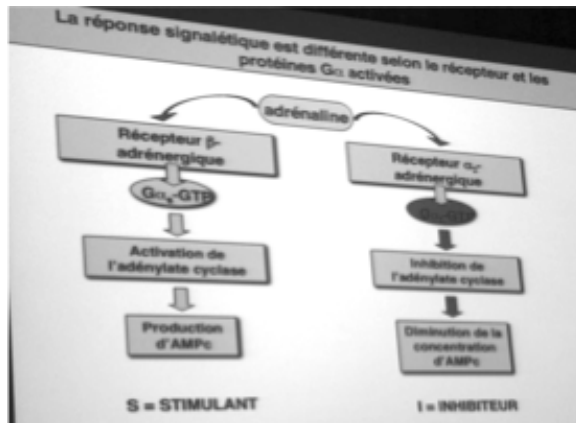
- \rightarrow **RGS** (Regulator of G-protein signalling) active une **GTPase**
- \rightarrow **Hydrolyse** d'un **GTP** en **GDP** par la **GTPase**
- \rightarrow **Fixation** du **GDP** sur les **monomères** et **dimères**
- \rightarrow **Reformation** de l'**hétérotrimère**

- **Désensibilisation du récepteur**

Se produit en cas de signaux trop prolongés

→ Blocage de la phosphorylation des tyrosines du récepteur par une protéine nommée **Arrestine**.

- **Les sous-unités α :**



- **Les sous-unités β - γ**

Elles permettent de déclencher les voies des RTK (récepteur Tyrosine kinase). À part cela, l'échafaudage signalétique est le même, par la suite.

C'est exactement la même chose qu'en bioch :

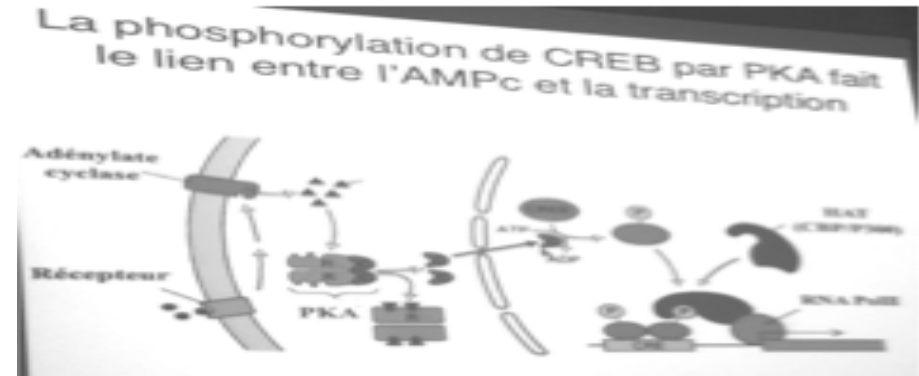
→ Activation de l'**adénylate cyclase**

→ ATP devient **AMPc**

→ Fixation de l'**AMPc** sur les **2 sous-unités régulatrices** de la **PKA**

→ Libération des **2 sous-unités catalytiques** de la **PKA**

→ **PKA** agit en tant que **kinase**



→ Translocation des **sous-unités catalytiques** de **PKA dans le noyau**

→ Phosphorylation des **facteurs de transcription**, notamment **CREB** par PKA

→ Fixation de CREB sur les **gènes** (= **éléments de réponse au signal**) appelés **sites CRE**

→ Déclenchement de la **réponse appropriée** avec :

- transcription des **gènes associés** par **modification** de la **chromatine** avec, par exemple, **recrutement des HAT**

Courage à vous ! C'est l'ultime fiche. Elle est presque complète car c'est votre dernier cours et que vous n'avez pas forcément l'occasion de bien voir la ronéo ☺

VIVE LA BIOCELL → défoncez tout au concours !

