

Communication & Signalisation Cellulaire

Présenté par: M. Dehimat

Squelette de module

- ✓ Généralités
- ✓ Répéteurs impliqué dans l' Endocytose
 - ✓ Récepteurs à la transferrine & récepteurs aux lipoprotéine faible densité
- ✓ Récepteurs extracellulaires (Surface)
- ✓ Régulation des récepteurs de surface
- ✓ Récepteurs intracellulaires
 - ✓ Signalisation par des récepteurs hormonaux intracellulaire,
- ✓ Rôle de Ca^{++} dans la transduction des signaux
- ✓ Diffusion d'ion et potentiel de membrane
- ✓ Régulation des récepteurs de surface
- ✓ Signalisation chez les plantes
- ✓ Défauts dans les voies de transduction du signal (Cas du **Cancer**)

Objections de matière

- ✓ Apprendre les différentes voies de transduction du signal
- ✓ Classifier les récepteurs/ ligands selon leurs mode d'activation et leurs localités dans la cellule
- ✓ Comprendre la spécificité du complexe récepteurs-ligands dans l'activation des voies de signalisation
- ✓ Savoir le degré de sensibilité des voies de signalisation, aux altérations de l'interruption du signal qui peuvent provoquer des tumeurs

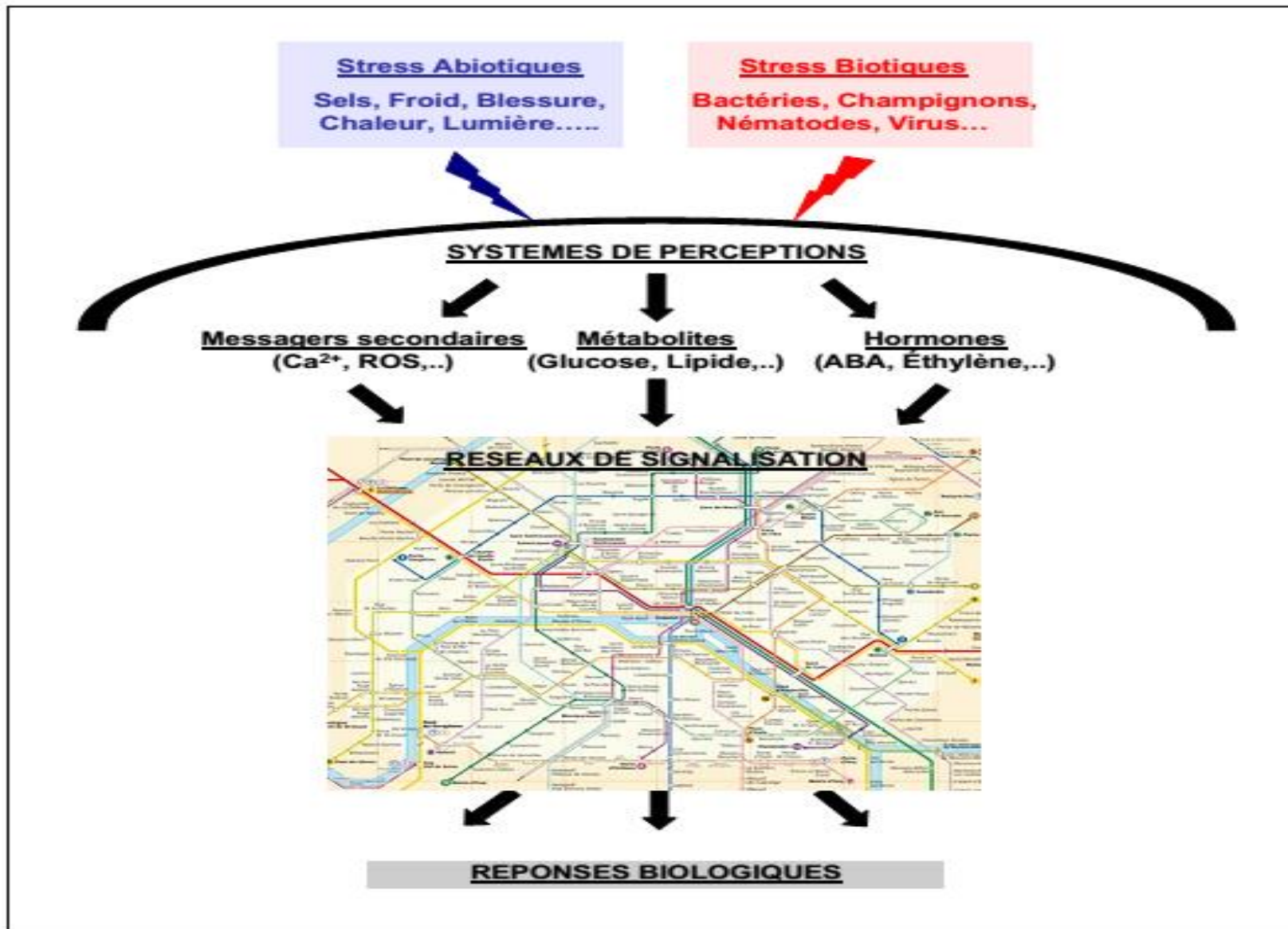


Figure 1. Représentation schématique simplifiée des réseaux de signalisation.

Résumé

- Chez l'homme et les autres organismes multicellulaires, des molécules signal spécifiques sont libérées des cellules d'un organe et sont perçues par les cellules d'autres organes partout dans le corps, le message « **molécule signal est présente** » est converti en des **changements spécifiques du métabolisme** ou de **l'expression des gènes** par l'intermédiaire de réseaux souvent complexes désignés « **voies de transduction du signal** »
- Ces voies **amplifient** le signal initial et provoquent des *changements dans les propriétés des molécules effectrices spécifiques*

Résumé

- De petites **domaines** qui reconnaissent des résidus spécifiques sont présents dans beaucoup de protéines de signalisation et sont essentiels ***pour déterminer la spécificité des interaction***
- **Des gènes codant** pour des composants de voies de transduction du signal qui contrôlent la croissance des cellules ***sont souvent mutés*** dans le cancer qui peuvent être mutés en forme (***oncogène: qui sont activé de manière constitutive et indépendant des signaux***)

Introduction

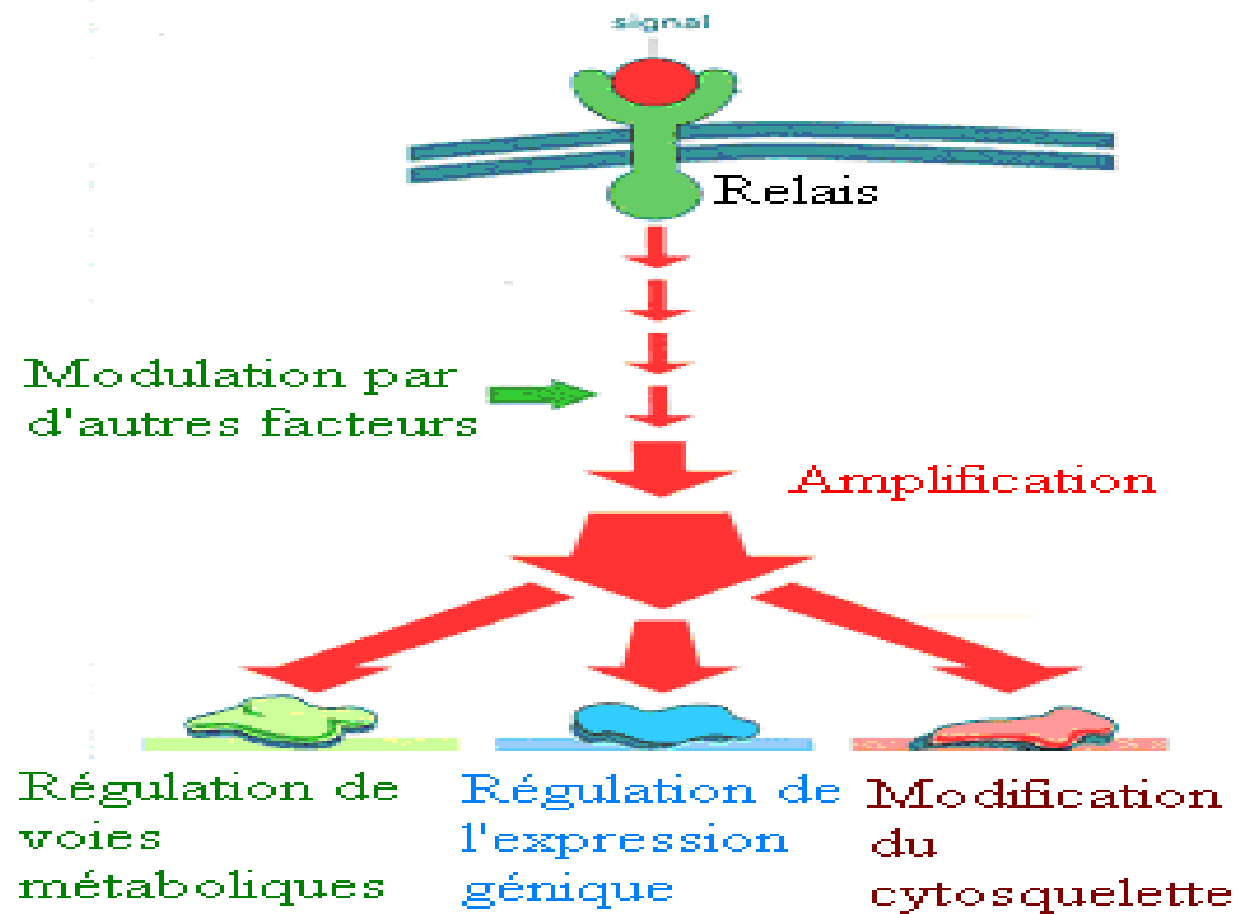
- L'énorme capacité structurelle et fonctionnelle des organismes multicellulaire est due à leur capacité de coordonner les réaction biochimique des divers cellules de l'organisme entier
- La base de cette coordination est la communication intercellulaire qui permet à une cellule d'influencer le comportement d'autres cellules d'une manière spécifique

- A) Définition

La communication cellulaire peut être définie de la manière suivante : ce sont des signaux moléculaires (ou **messagers**) émis par une cellule (dite émettrice) et reconnus par une autre cellule (dite réceptrice, sachant que la cellule émettrice peut être également la cellule réceptrice).

La réception du signal extérieur est suivie d'un relais à l'intérieur de la cellule qui va conduire à l'amplification du signal induisant des effets moléculaires variés ainsi qu'un changement d'état de la cellule réceptrice.

Ce processus est **organisé dans le temps et discontinu**.



Régulation cellulaire suite à un signal extracellulaire

Définitions

MOLECULE INFORMATIONNELLE

- **Corps chimique produit par une cellule vivante pour transmettre un signal à une autre cellule qui reçoit ce signal par un récepteur spécifique.**

Molécules informationnelles (I)

- **Dérivés d'acides aminés** : Amines, Catécholamines, Iodotyrosines, GABA
- **Alcools dérivés des Phospholipides** : Acétyl-choline
- **Nucléotides, Acides nucléiques** : Adénosine, Virus
- **Acides gras** : Prostaglandines, Thromboxanes, Leucotriènes, Rétinoate

Molécules informationnelles (II)

- **Stéroïdes, Stérols** : Aldostérone, Cortisol, Testostérone, Progestérone, Œstradiol, 1,25(OH)₂-vitamine D
- **Peptides** : Neurohormones, Oploïdes, Hormones digestives
- **Polypeptides, Protéines, Glycoprotéines** : Hormones, Stimulines, Facteurs de croissance, Immunoglobulines, Toxines

Molécules informationnelles (III)

Seconds messagers

- **Ions** : Ca^{++} , H^{+}
- **Alcools dérivés des Phospholipides** :
Inositol-phosphates
- **Nucléotides** : AMPc, GMPc, cADP-ribose
- **Lipides** : Diglycérides, Cholestérol, Céramide

HORMONE

- **Molécule informationnelle produite par une glande endocrine, transportée dans le milieu extracellulaire et reconnue par un récepteur d'une cellule-cible en vue de produire sur le métabolisme un effet spécifique de cette cellule et de l'hormone.**

CELLULE-CIBLE

- **Cellule pourvue d'un récepteur capable de traduire le signal d'une molécule informationnelle en un effet spécifique de cette cellule et de la molécule reconnue.**

RECEPTEUR

- **Protéine ayant pour ligand
une molécule informationnelle
provenant du milieu
extracellulaire**

Récepteurs (I)

- **Canaux et pompes**
- **Récepteurs nucléaires**
- **Transporteurs**
- **Récepteurs à sept domaines transmembranaires**
 - couplés à l'adényl-cyclase
 - couplés à d'autres enzymes

EFFECTEUR

- **Protéine qui traduit le signal reçu par le récepteur membranaire en un effet intracellulaire : transport passif ou actif, synthèse d'un second messenger, etc...**

SECOND MESSENGER

- **Corps chimique produit dans une cellule-cible lors de la fixation d'une hormone sur son récepteur et qui conduit le signal à travers les compartiments de cette cellule.**

CANAL

- **Protéine transmembranaire qui permet le passage à travers une membrane de corps chimiques chargés dans le sens du gradient**

POMPE

- **Protéine transmembranaire qui permet le transport actif à travers une membrane de corps chimiques chargés à contre-gradient.**

NEUROPEPTIDE

- **Hormone ou stimuline
produite par des cellules
du système nerveux.**

NEUROTRANSMETTEUR

- **Molécule informationnelle sécrétée par un neurone au niveau d'une synapse et reconnue par un récepteur du neurone distal pour déclencher une dépolarisation de sa membrane : transmission de l'influx nerveux**

Autres molécules informationnelles

- ☐ **Les immunoglobulines**
- ☐ **Facteurs de croissance**

Facteurs de croissance

- T.G.F. α *Transforming Growth Factor α (50 aa)*
 - E.G.F. *Epidermal Growth Factor (53aa)*
 - I.L.G.F.2 *Insulin-like Growth Factor II (67 aa)*
 - I.L.G.F.1 *Insulin-like Growth Factor I (70 aa)*
 - T.G.F. β *Transforming Growth Factor β (112 aa)*
 - F.G.F. *Fibroblast Growth Factors 1 à 9 (> 120aa)*
-
- P.D.G.F. *Platelet Derived Growth Factor (30kDa)*
AA,AB,BB
 - N.G.F. *Nerve Growth Factor (130kDa)*
Sous-unités $\alpha_2 \beta_1 \gamma_2$

CYTOKINE

- **Protéine ou polypeptide secrété par une cellule et agissant sur la cellule elle-même ou sur les cellules du même tissu en vue de produire un effet spécifique de la cytokine et de la cellule qui la reçoit**

Cytokines (I)

Erythropoïétine	30	Rein	Erythroblastes	Croissance
Thrombopoïétine	-		Plaquettes	Croissance
Colony Stimulating Factors :				
CSF-1	x2		Leucocytes	Croissance
G-CSF	19	id.	Granulocytes	Croissance
M-CSF	21	id.	Macrophages	Croissance
GM-CSF	23	id.	Granulocytes et Macrophages	Croissance
LIF	-	id.	Leucémies	Inhibition
SCF	-	Moelle	Cellules-souches	Croissance
IGF-I	9	Foie	Chondrocytes	Anabolisme
IGF-II	8	Foie	et Fibroblastes	

colony stimulating factors, leukemia inhibitory factor, stem cell factor, insulin-like growth factors

Cytokines (II)

Interleukines :

IL-1 α	17	-	Lymphocytes	Inflammation
IL-1 β	17	-	et Hépatocytes	Inflammation
IL-2	15	TH1	Lymphocytes	Cytolyse
IL-3	15	CD4+	Granulocytes	Croissance
IL-4	20	TH2	Mastocytes	IgE
IL-5	45	TH2	Eosinophiles	Croissance
IL-6	21		Hépatocytes	Inflammation
IL-7	17	Moelle	Lymphoblastes	Croissance
IL-8	8	-	Polynucléaires	Phagocytose
IL-9	16	-	-	-
IL-10	37	TH2	TH1	Inhibition
IL-11	23	-	-	Inflammation
IL-13	-	-	-	Inhibition

Cytokines (III)

Tumor Necrosis Factors :

TNF α	51	Macrophages	Nécrose
TNF β	75	Macrophages	Nécrose

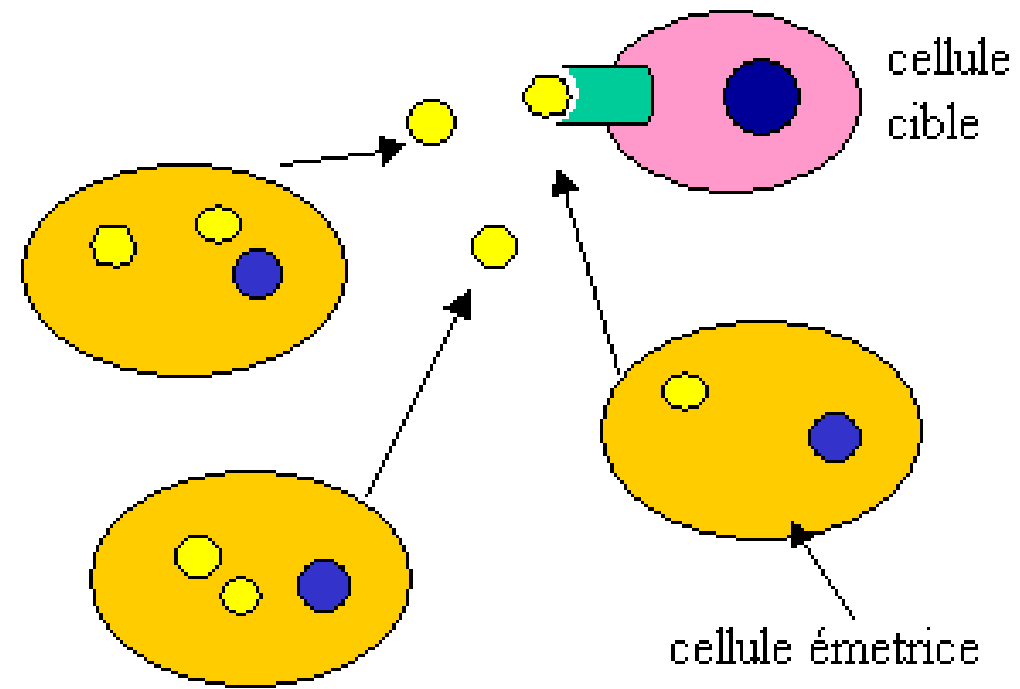
Interférons :

IFN- α 1	24	Macrophages	Antiviral
IFN- α 2	24	Macrophages	Antiviral
IFN- β	23	Macrophages	Antiviral
IFN- γ	16x3	Macrophages	Antiviral
IFN- ω	-	-	-

Transforming Growth Factors :

TGF- α	8	Mélanomes	Croissance
TGF- β 1	25	-	-
TGF- β 2	25	-	-
TGF- β 3	25	-	-

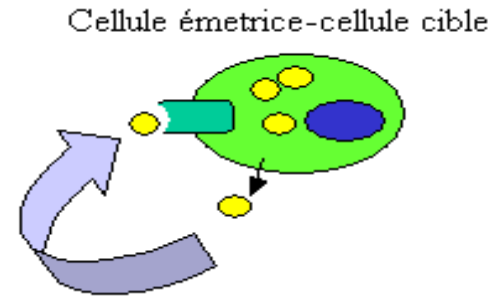
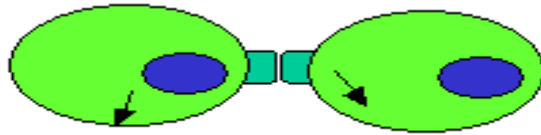
➤ Stratégies de la communication cellulaire



Communication cellulaire

2. Le type autocrine

- La cellule sécrète un signal soluble qui agit sur un de ses propres récepteurs. La cellule émettrice est la cellule cible



3. Communication de cellule à cellule

- échange de molécules par le biais des jonctions communicantes.
- Transmission de signaux par le biais des cadhérines (cf cours adhérence cellulaire).

Ligand attaché à la membrane de la cellule Y se lie au récepteur membranaire de la cellule X.

- 1) A proximité

1. Le type paracrine

Les médiateurs sont :

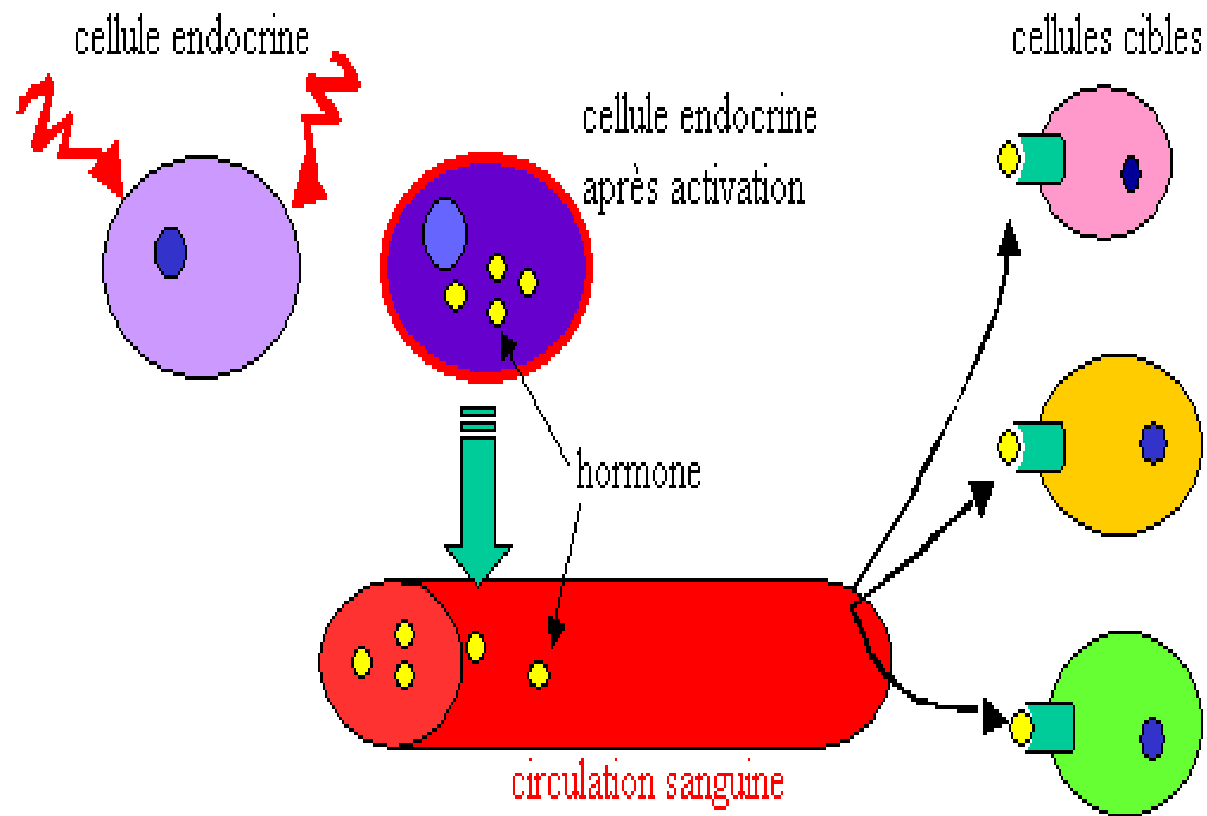
sécrétés à proximité de la cellule cible par les
cellules voisines
très rapidement détruits.

2) A distance

1. Le type endocrine

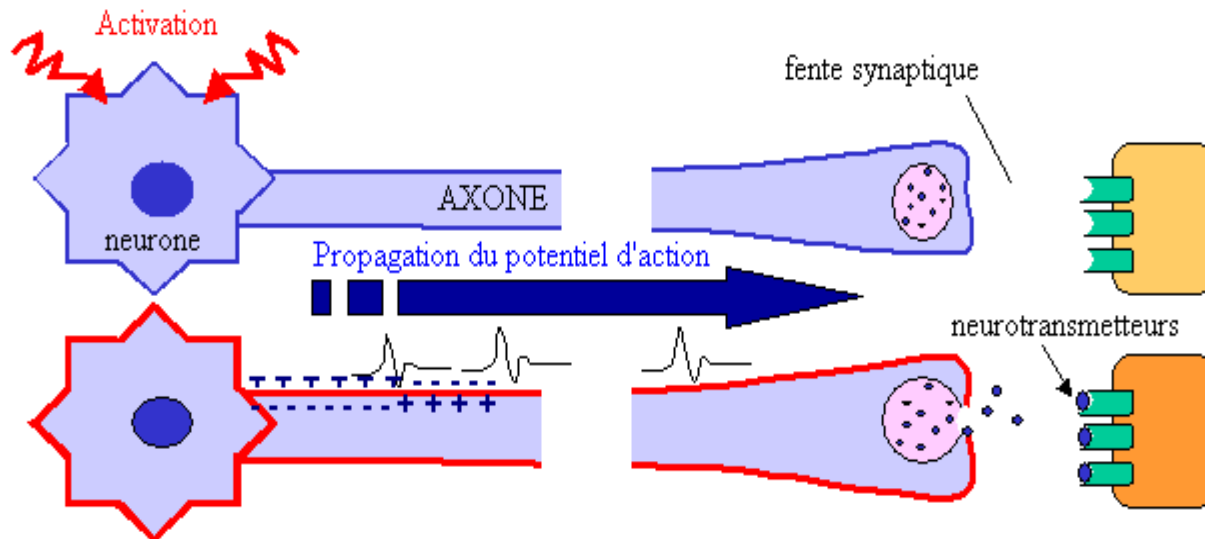
Des cellules spécialisées sécrètent des molécules (hormones) qui sont larguées dans le sang circulant et se distribuent dans tout l'organisme. Mécanisme relativement lent (de plusieurs secondes à plusieurs heures).

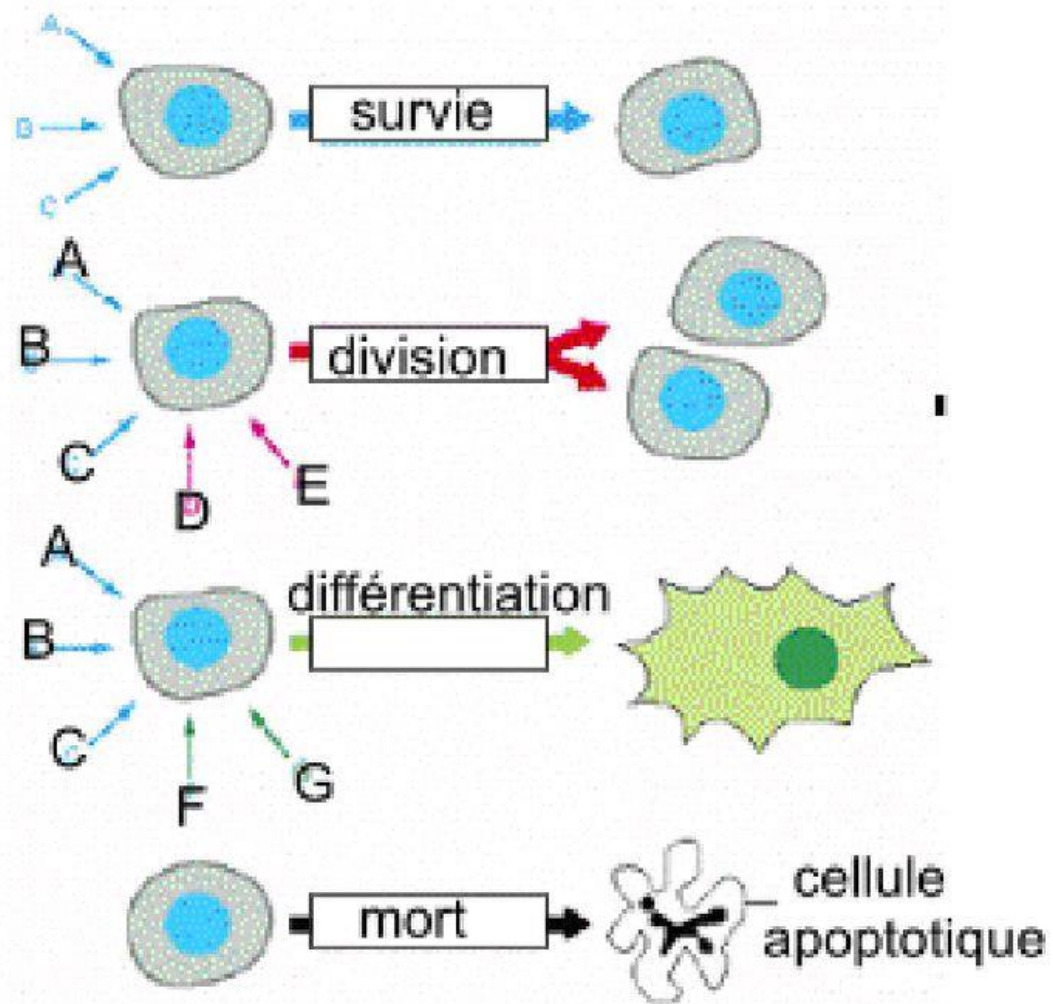
Compte tenu de la dilution des hormones, les cellules cibles doivent posséder des récepteurs de haute affinité (10^{-8} M).



2. Transport synaptique

Le corps du neurone est parfois situé très à distance de la cellule cible.
Le neurone émetteur transmet le signal, par le biais d'un long prolongement cellulaire (l'axone), à la cellule cible.





Information sortante =
Réponse Cellulaire

B) Principes de la communication cellulaire

- 1) Spécificité de diffusion

Les cellules possèdent (ou non) le récepteur (noté R) ou message (noté A).

Le message peut être diffusé soit :

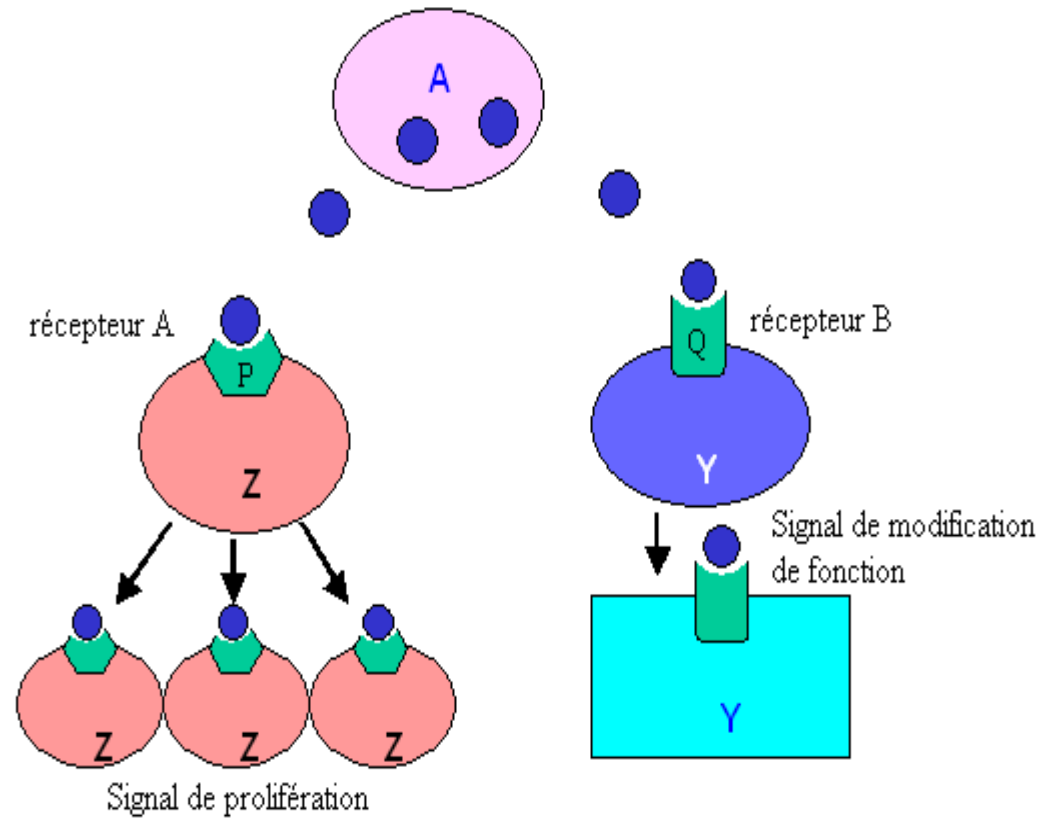
A toutes les cellules (ex : l'insuline)

ou réservé à un ou plusieurs types très spécifiques de cellules (les cellules rénales).

2) Variabilité dans les récepteurs pour un même ligand

- Un même ligand est capable d'induire des réponses différentes d'une cellule ou d'un récepteur à l'autre

Comme le montre si bien ce schéma :



Dans cet exemple, le messenger agit comme facteur de croissance en augmentant le taux de cycline.

Schéma descriptif de la régulation de différentes cellules suite à la réception d'un même signal

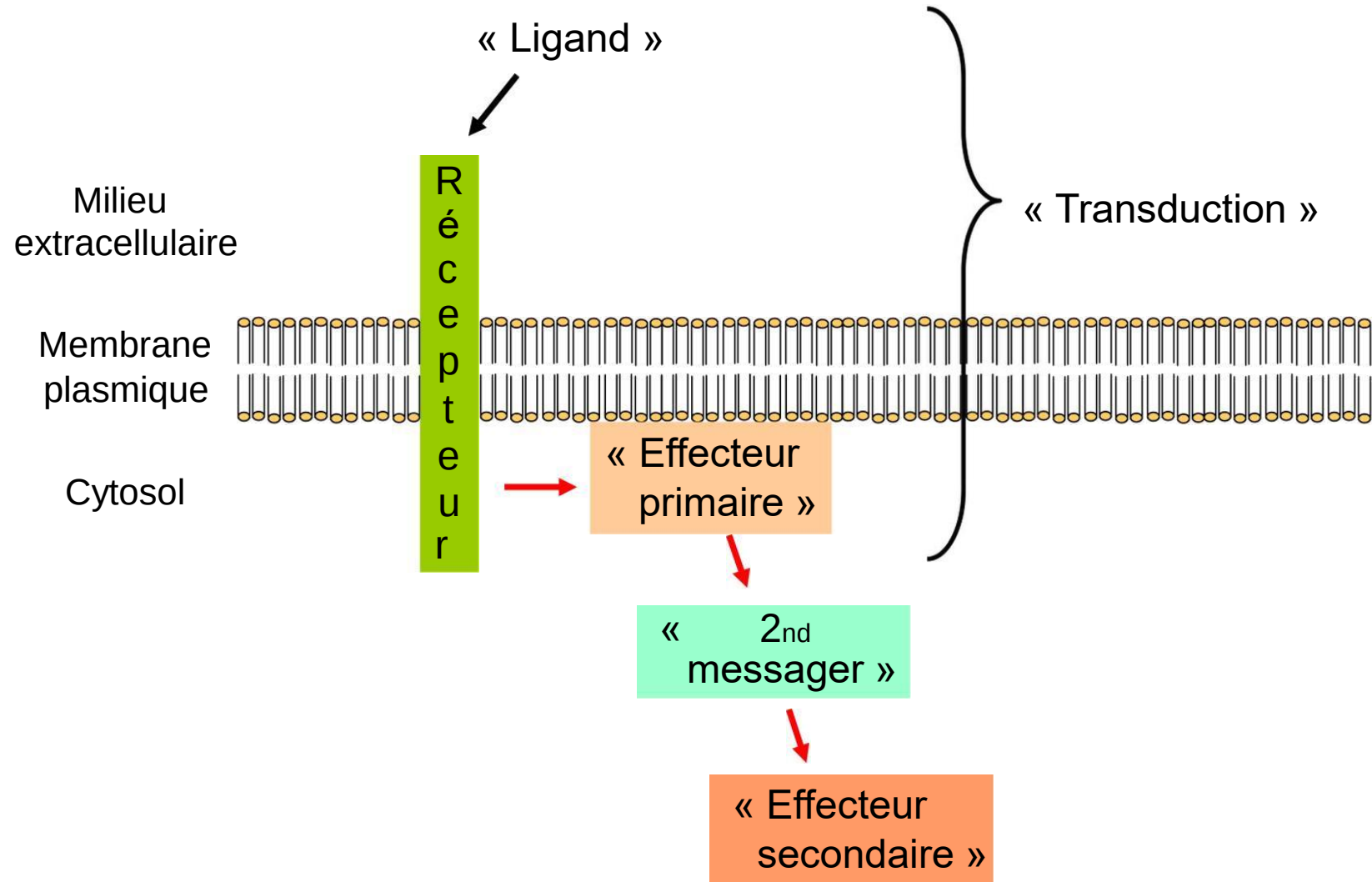
- Il y a **activation** du récepteur transmembranaire après qu'un facteur hydrosoluble s'y est fixé.
- La protéine relais va ***se fixer sur ce récepteur transmembranaire*** et la protéine relais va ***changer de conformation*** puis va se fixer sur la région promoteur du gène cible qui active la transcription et conduisant à la synthèse de protéine.
- Les facteurs ***liposolubles se fixent sur le récepteur intracellulaire*** puis le couple récepteur intracellulaire-facteur liposoluble va sur ***le gène pour activer la transcription.***

- Lorsque le récepteur *change de conformation*, le récepteur ouvre par exemple un nouveau domaine et ce récepteur peut alors recruter une protéine (= croix rouge sur le schéma).
- Cette protéine va changer de conformation et *va se phosphoryler où se déphosphoryler* et va changer de conformation.
- La protéine (=croix rouge du schéma) est un facteur de transcription qui va se fixer sur la région promoteur d'un gène et va se transloquer (= adresser au noyau) et alors on a une augmentation de la synthèse d'ARNm.
- Lorsque le facteur liposoluble se fixe à une protéine porteuse qui se fixe à un récepteur liposoluble intracellulaire, le récepteur change de conformation puis l'ensemble récepteur facteur liposoluble va dans le noyau et peut par exemple se lier au promoteur d'un gène et permet la synthèse d'ARNm.

3. Communication par des médiateurs gazeux

- Ils peuvent être : monoxyde d'azote NO ; oxyde de carbone CO...Ils traversent facilement les membranes cellulaires.
- Exemple : NO vasodilatation (rôle vasodilatateur de la nitroglycerine), relaxation des fibres musculaires lisses, neurotransmission.
- Les NO-synthases transforment l'arginine en NO+ citruline. Ce NO active une enzyme nommée guanylate cyclase qui transforme le GMP en GMPc.

Récepteurs membranaires



Récepteurs membranaires

Ehrlich, 1910 : « Pour qu'une substance puisse agir, elle doit se fixer »

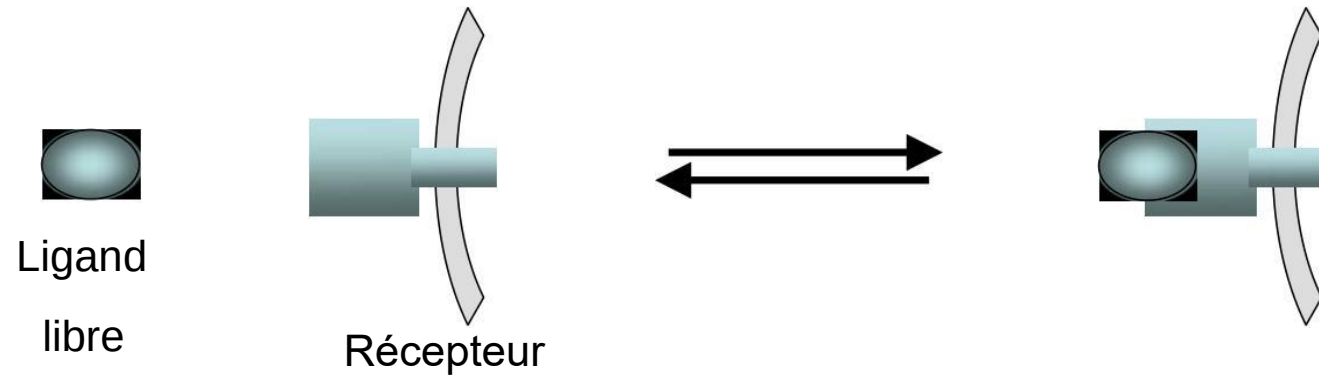
R membranaires : protéines membranaires intrinsèques
reconnaissant des molécules hydrophiles
(peptides, protéines...)

3 Domaines :

- Extracellulaire
 - hydrophile (glycosylé)
 - site de reconnaissance & fixation spécifique du ligand
- Transmembranaire
 - Séquence(s) hydrophobe(s)
- Intracellulaire
 - Domaine fonctionnel (Transduction)

Mono / multimère

Récepteurs membranaires



Liaison de faible énergie

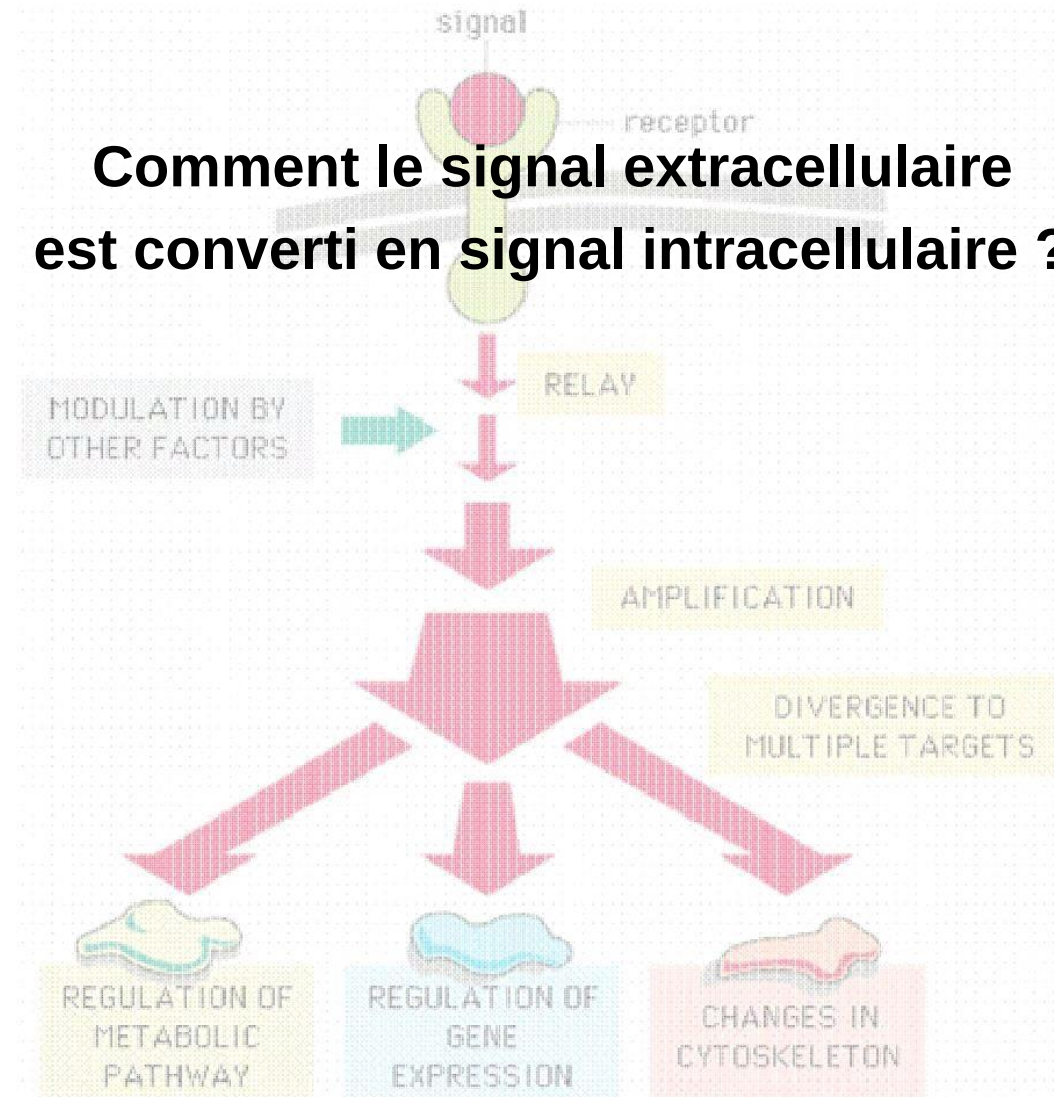
- L. hydrogène
- L. Van der Waals
- L. ioniques
- L. Hydrophobes

Grand nombre

Sensibles l'environnement (pH, ions...)

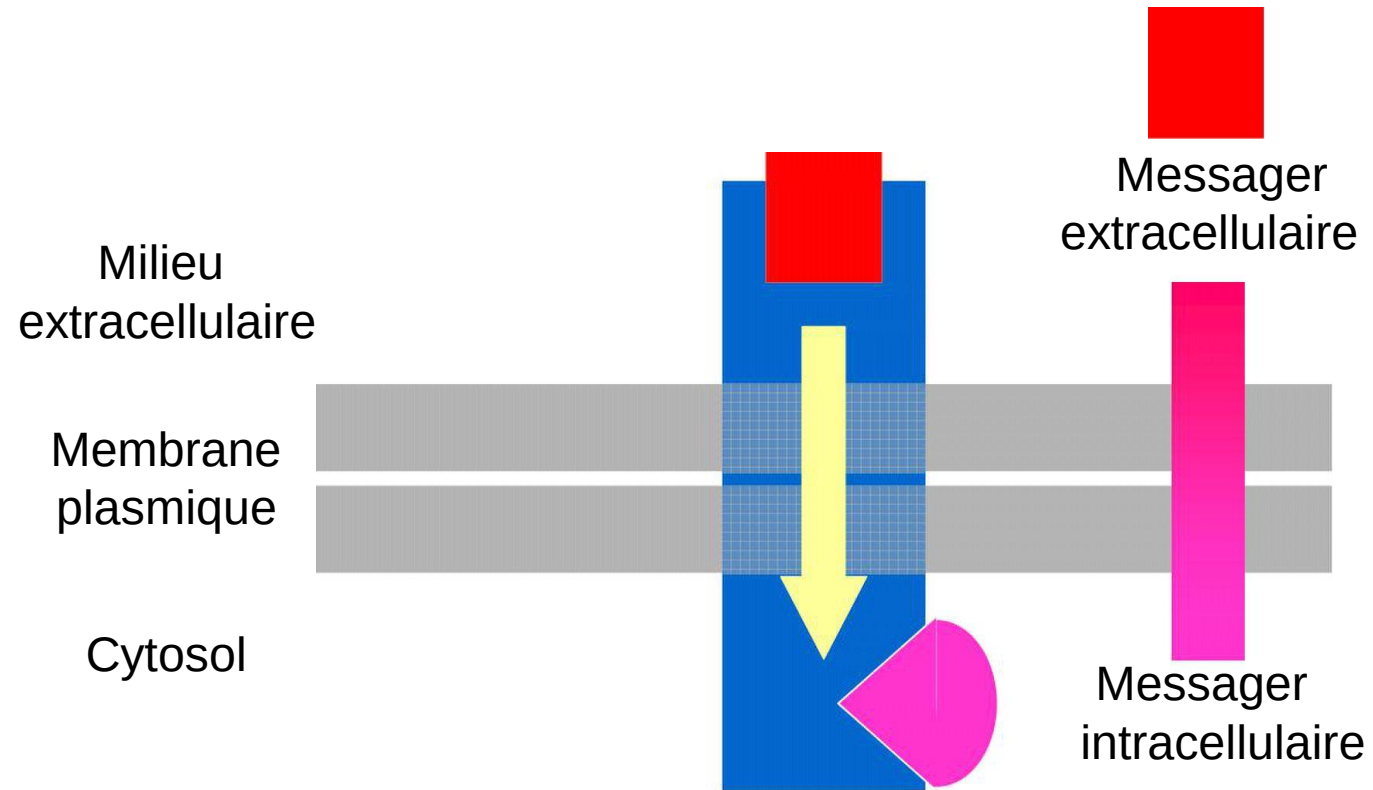
Récepteurs membranaires

Comment le signal extracellulaire est converti en signal intracellulaire ?



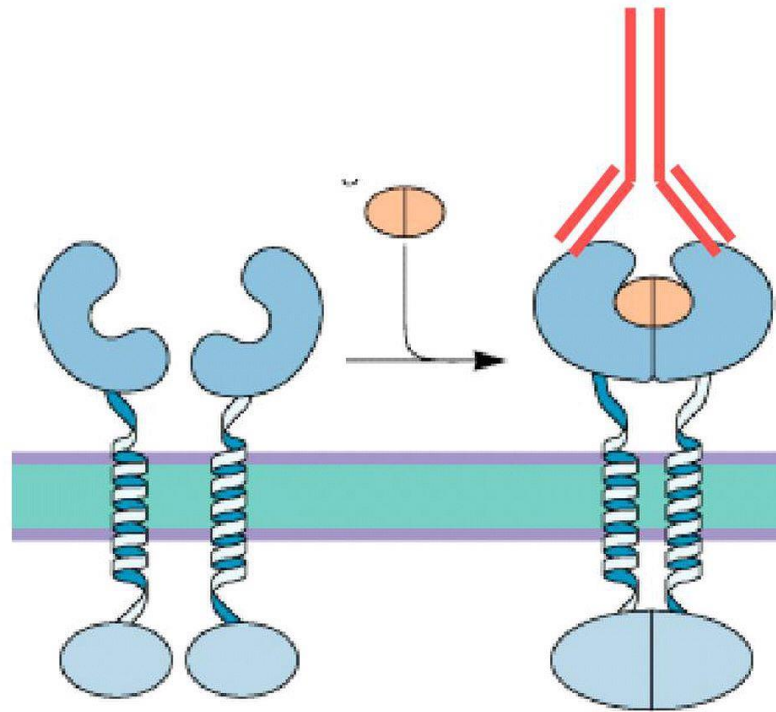
Récepteurs membranaires

Allostérie



Récepteurs membranaires

ou
Coopération ?



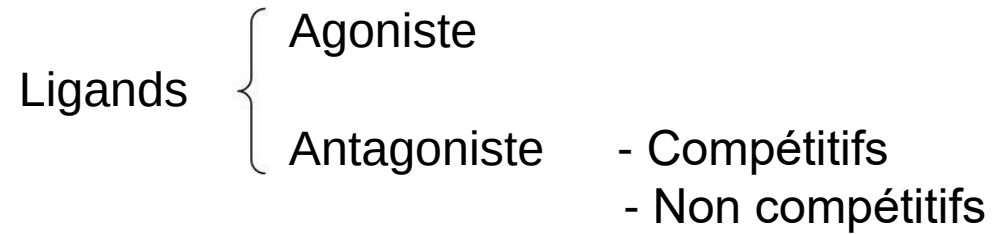
VEGF-R

Récepteurs membranaires

Tous les ligands sont-ils égaux devant un récepteur ?

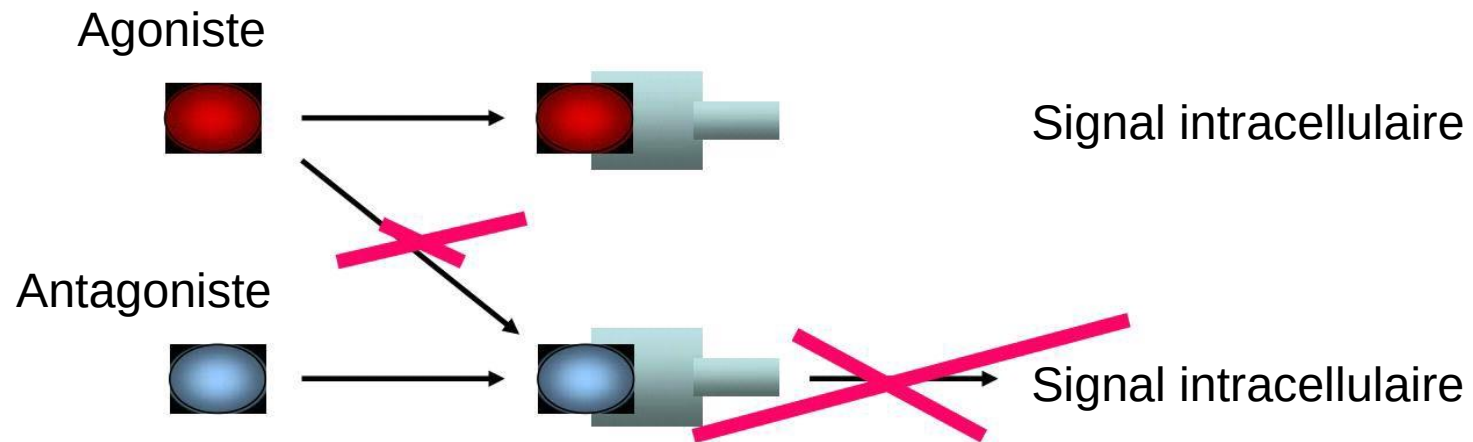


Ligands / Agonistes / Antagonistes



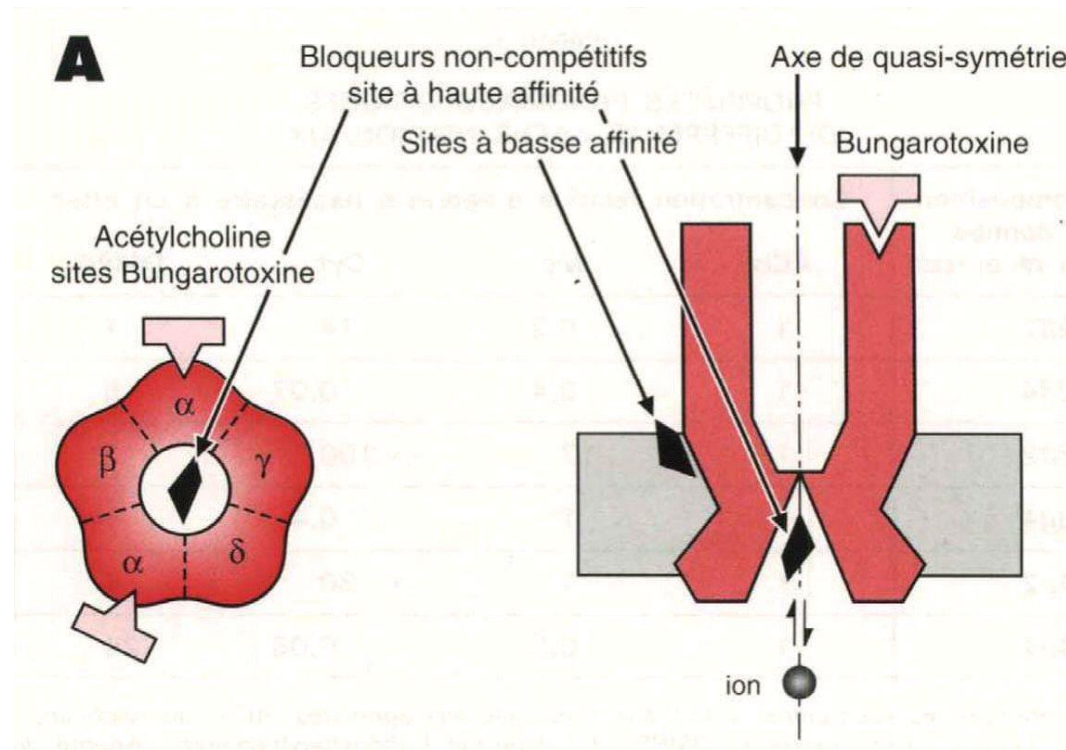
« Agent qui se lie à un récepteur spécifique en induisant son activation »

« Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer son activation mais qui peut bloquer l'action d'un médiateur agoniste »

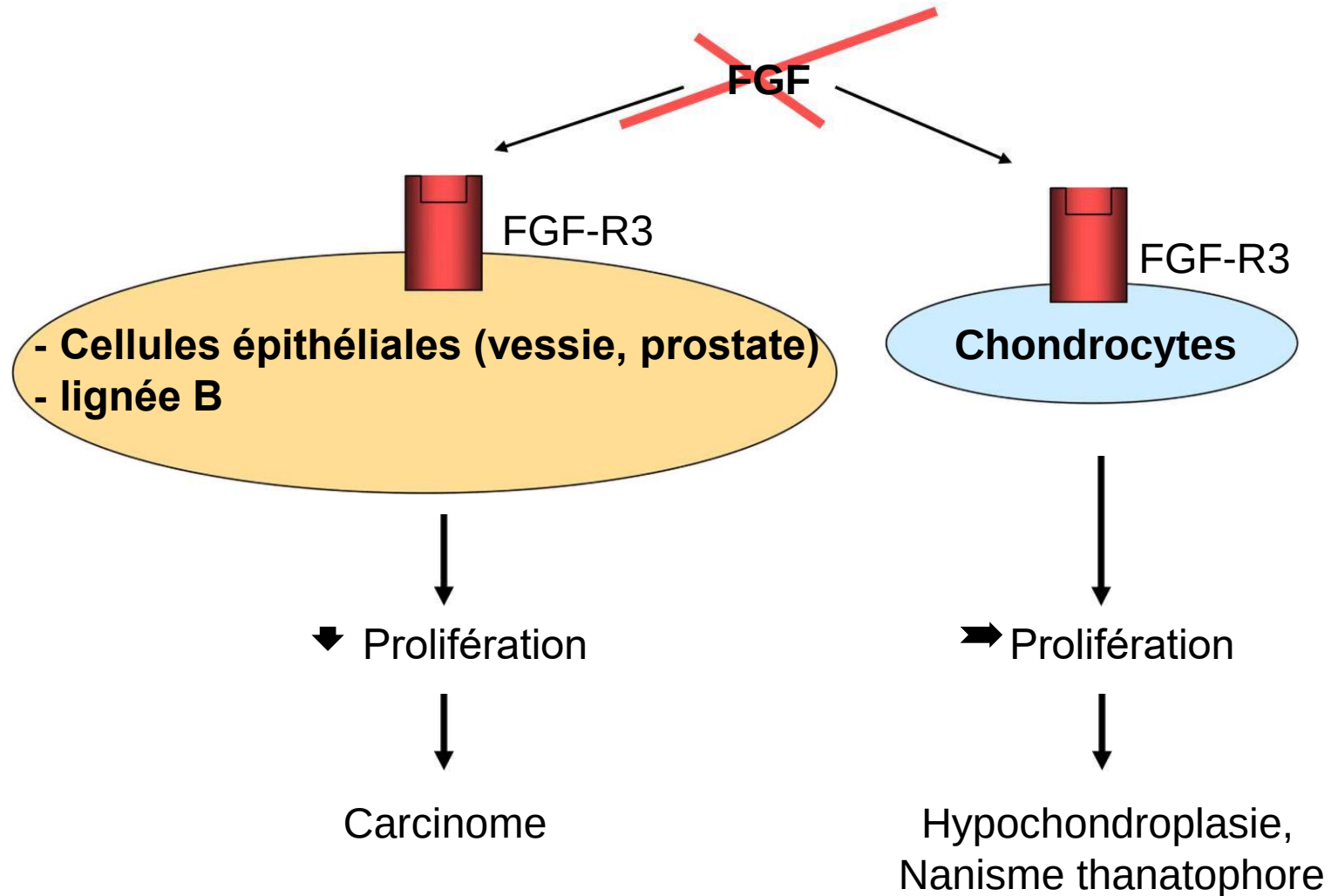


Ligands / Agonistes / Antagonistes

- Curare, α -bungarotoxine
- Tétracaïne et Procaine

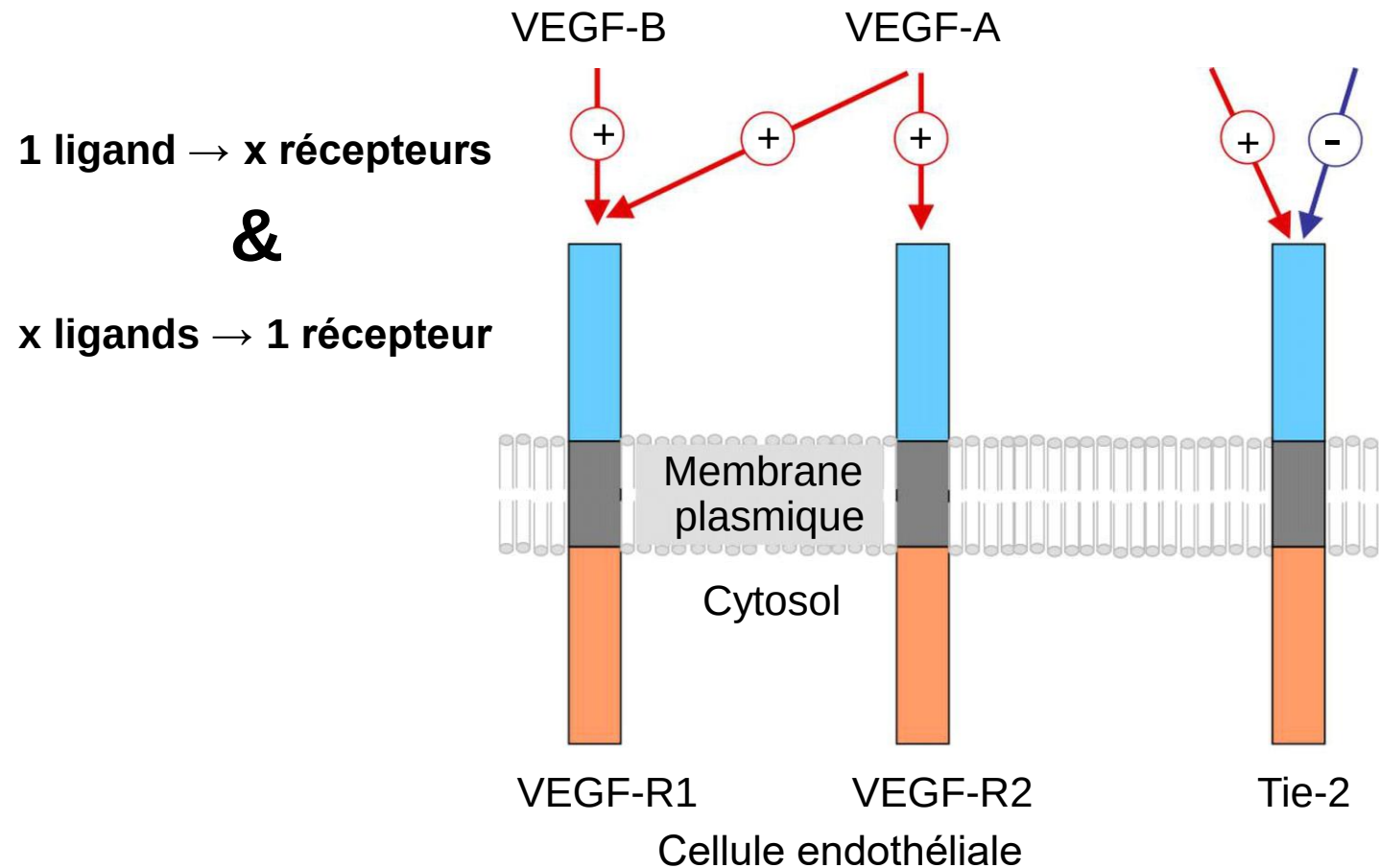


Récepteurs membranaires



Récepteurs membranaires

Exemples



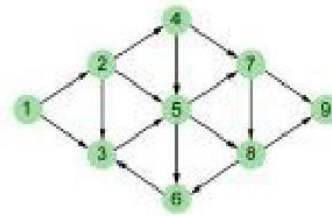
Récepteurs membranaires

1 récepteur → plusieurs ligands

1 ligand → plusieurs récepteurs

1 ligand + 1 récepteur → plusieurs effets (cellules)

Effet cellulaire = F (récepteur, ligand, type cellulaire)

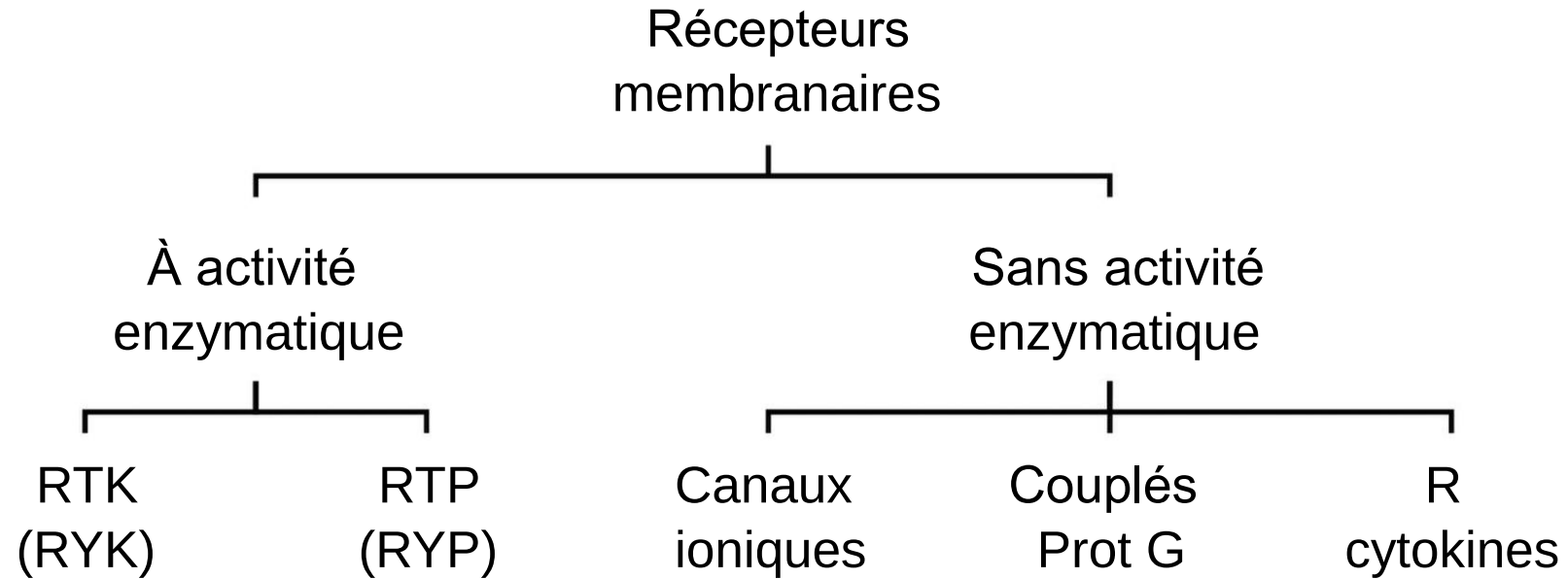


Sans oublier les interactions entre les voies de signalisation !!!

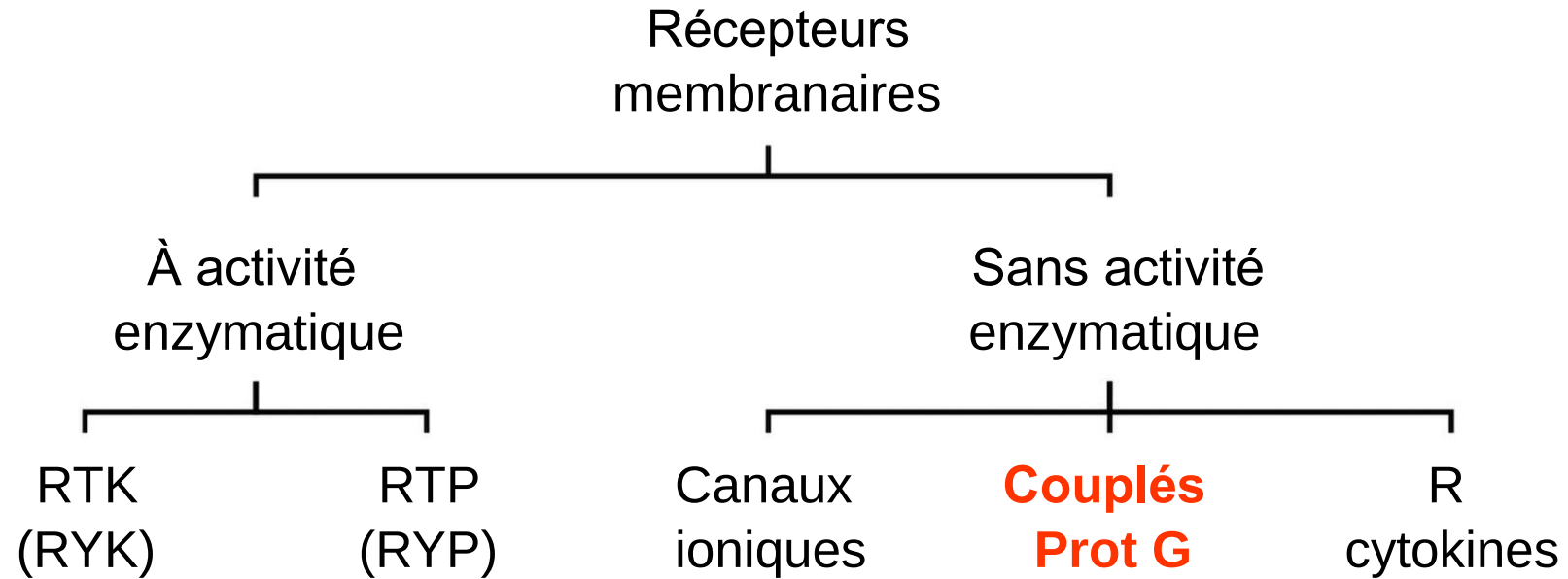
La liaison d'un récepteur et de son ligand est :

- hyperaffine (reconnaissance du ligand parmi des millions de molécules de l'environnement)
- spécifique (liaison très préférentielle pour un ligand)
- réversible (ce qui permet la désactivation du R) Il peut y avoir X récepteurs ayant des actions ou des spécificités tissulaires différentes pour une même hormone.

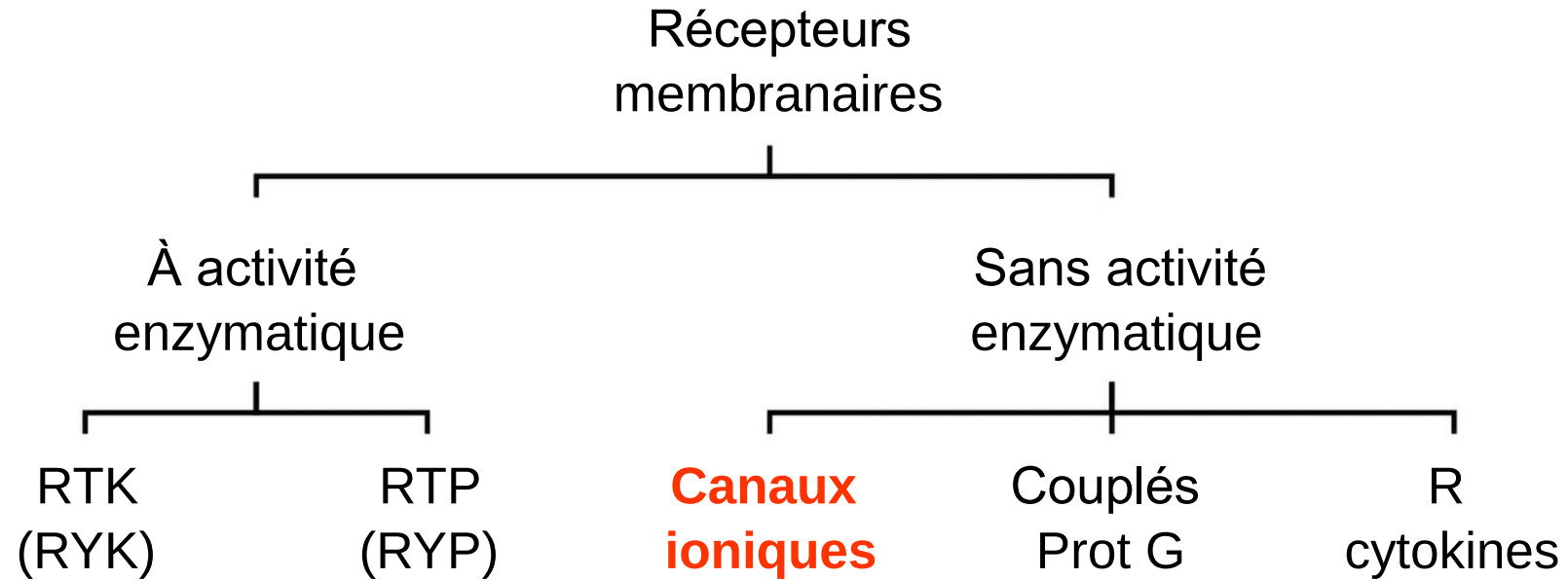
Récepteurs membranaires



Récepteurs membranaires



Récepteurs membranaires



Récepteur canaux ionique-dépendants

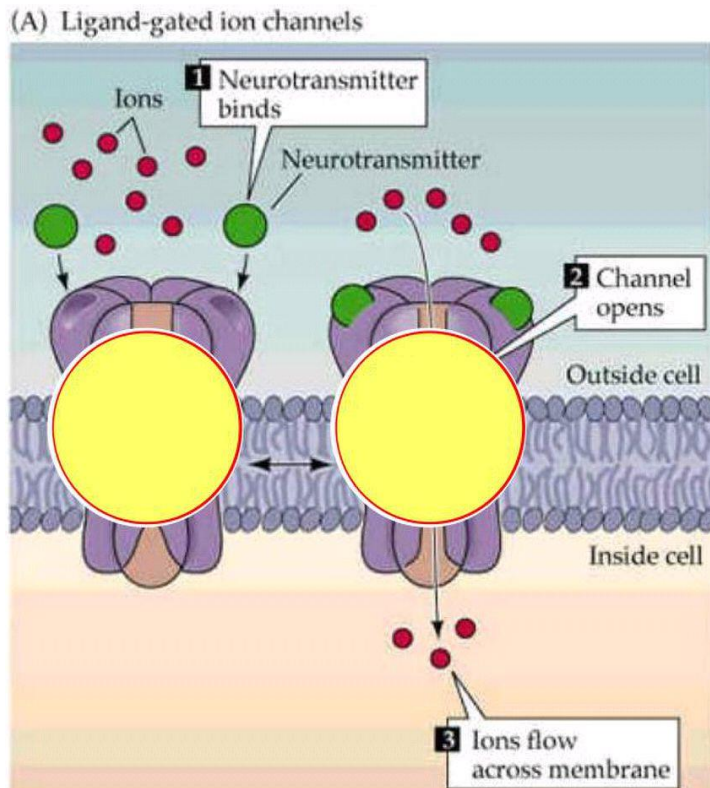
Peuvent être classés :

1. ***Soit canal ionique et récepteur ne font qu'un (A)*** : ce sont les récepteurs canaux ionique (RCI) ou récepteurs ionotropique, le ligand pouvant être extracellulaire (le plus souvent neurotransmetteur) ou intracellulaire (un ion : Na^+ , K^+ , Ca^{++} , ou une petite molécules p,ex, ATP),
2. ***Soit le canal ionique est couplé à un récepteur (B)***: ce sont les récepteurs couplés à des canaux ionique (RCCO) ou récepteurs métabotropique, la liaison au récepteur, le plus souvent un récepteur couplé aux protéines G (ou RCPG), pouvant être :
 - **Directe** par les p G elle-même o(Gs , Gi et Gbg)
 - **indirecte** par un second messenger ou une protéine kinase dépendent du RCPG ou d'un récepteur membranaire (RM)

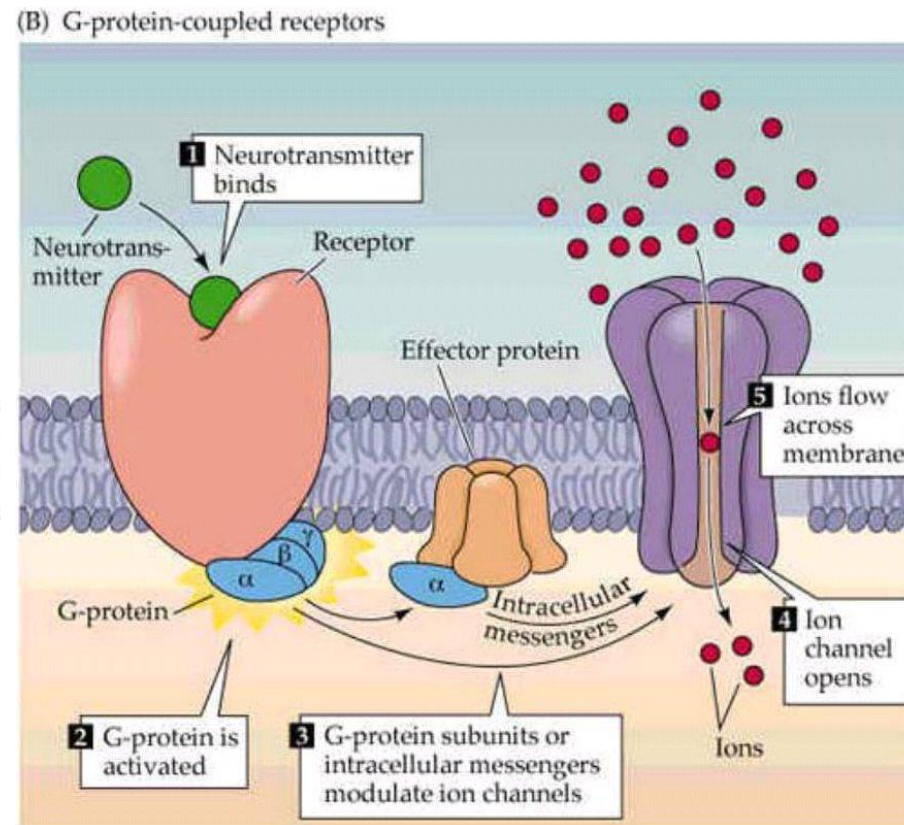
Récepteur canal ionique

Canal ionique = pore aqueux → transport **passif** d'ions
(sens gradient électrochimique)

Ionotropique



Métabotropique



Récepteur canal ionique

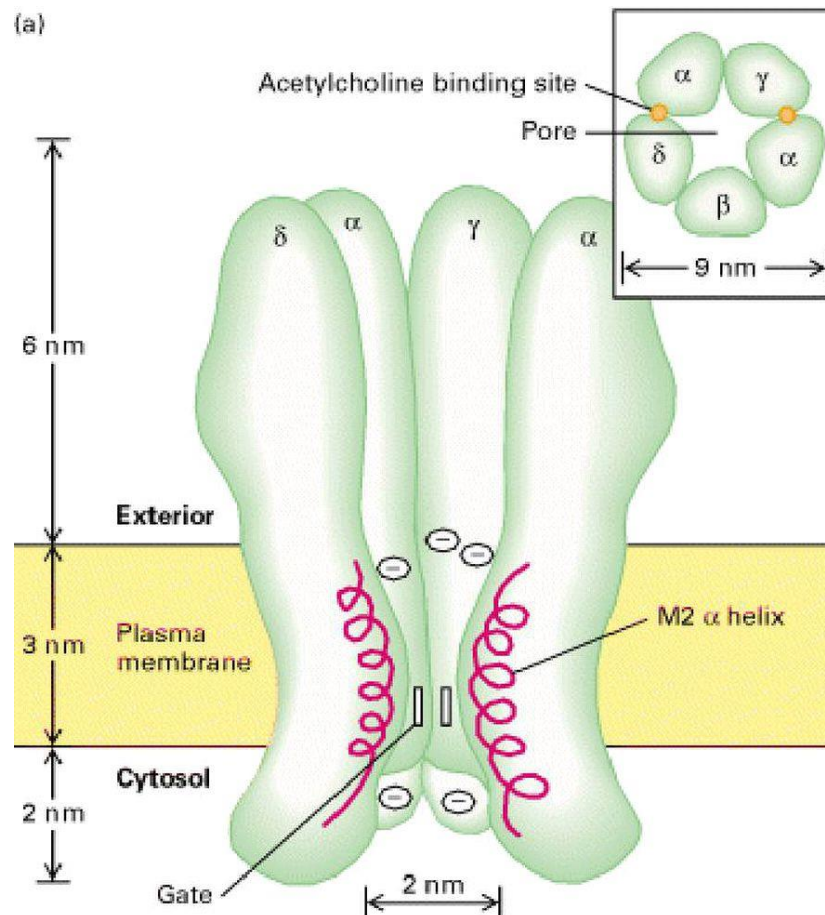
	Ionotropique	Métabotropique
Acétylcholine	Nicotinique (muscle squelettique)	Muscarinique (muscle cardiaque)
Glutamate	NMDA, AMPA, kainate	mGluR
GABA (Ac. γ -amino butyrique)	GABA _A	GABA _B
Autres	Sérotonine	Adrénaline (β -adr.)

Récepteur canal ionique

Récepteurs cholinergiques

Ionotropique	<i>Type</i>	Métabotropique
nicotinique	<i>Nom</i>	muscarinique
rapide	<i>Conduction</i>	Lente
SNC (10 %) + SNP	<i>Expression S.N.</i>	SNC (90 %) + SNP
Cell. Musc. Sq.	<i>Expression périphérique</i>	Musc. card., Cell. Endo.
7	<i>Sous-types</i>	5
Excitateur	<i>Effet</i>	Excitateur / Inhibiteur

Récepteur nicotinique



Structure

pentamérique : 2 $\langle$, $\otimes$, TM , $\odot$ ou Σ

Monomère : 4 hélices $\langle$ (M1-M4)

B - RECEPTEURS A 7 DOMAINES TRANSMEMBRANAIRES

Petites molécules endogènes

- acides aminés
(acide glutamique et γ -amino-butyrique)
- amines
(acétylcholine, adrénaline, noradrénaline, dopamine, histamine, mélatonine, sérotonine)
- nucléosides
(adénosine) et nucléotides (ADP, ATP, UTP)
- lipides
(anandamide, leucotriènes, *Platelet Activating Factor*, prostaglandines, thromboxane A2)

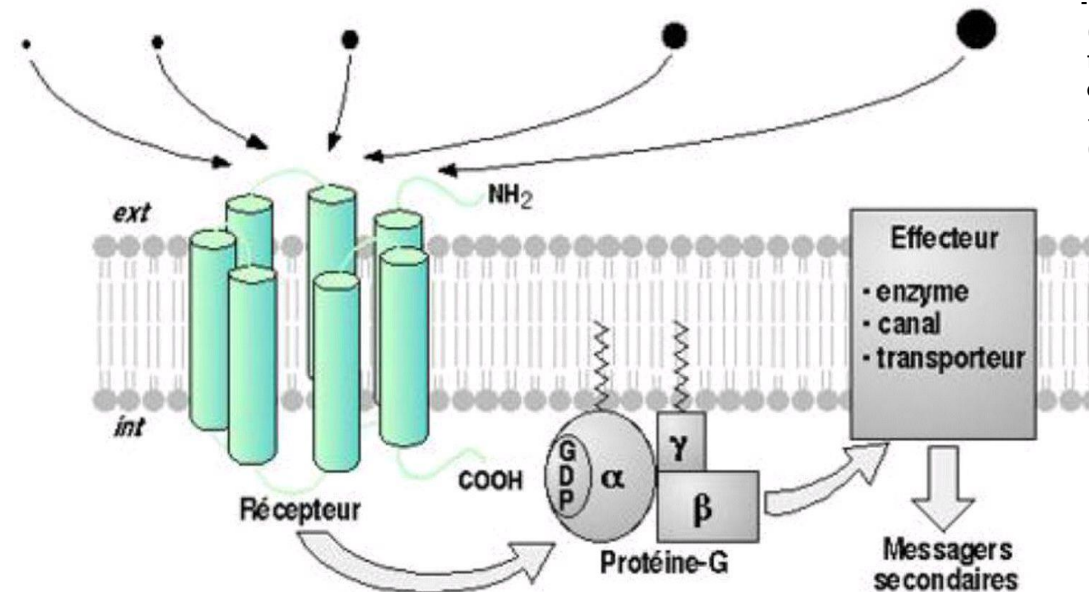
Protéines

- glucagon
- hormones glycoprotéiques
(thyrotropine TSH, lutropine LH, follitropine FSH, choriogonadotropine HCG)
- protéases
(thrombine)

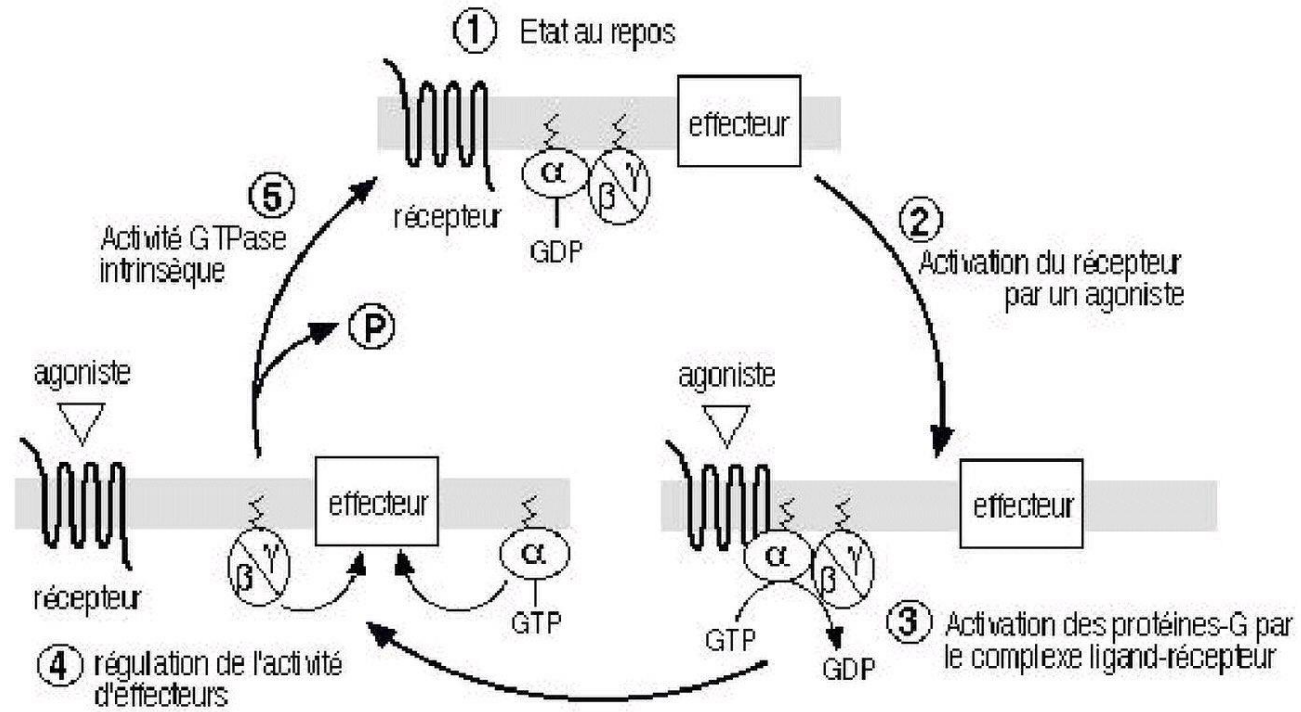
Photons
(rhodopsine
des batonnets)

Ions
 Ca^{++}

Stimuli sensoriels
(molécules olfactives,
gustatives, phéromones)

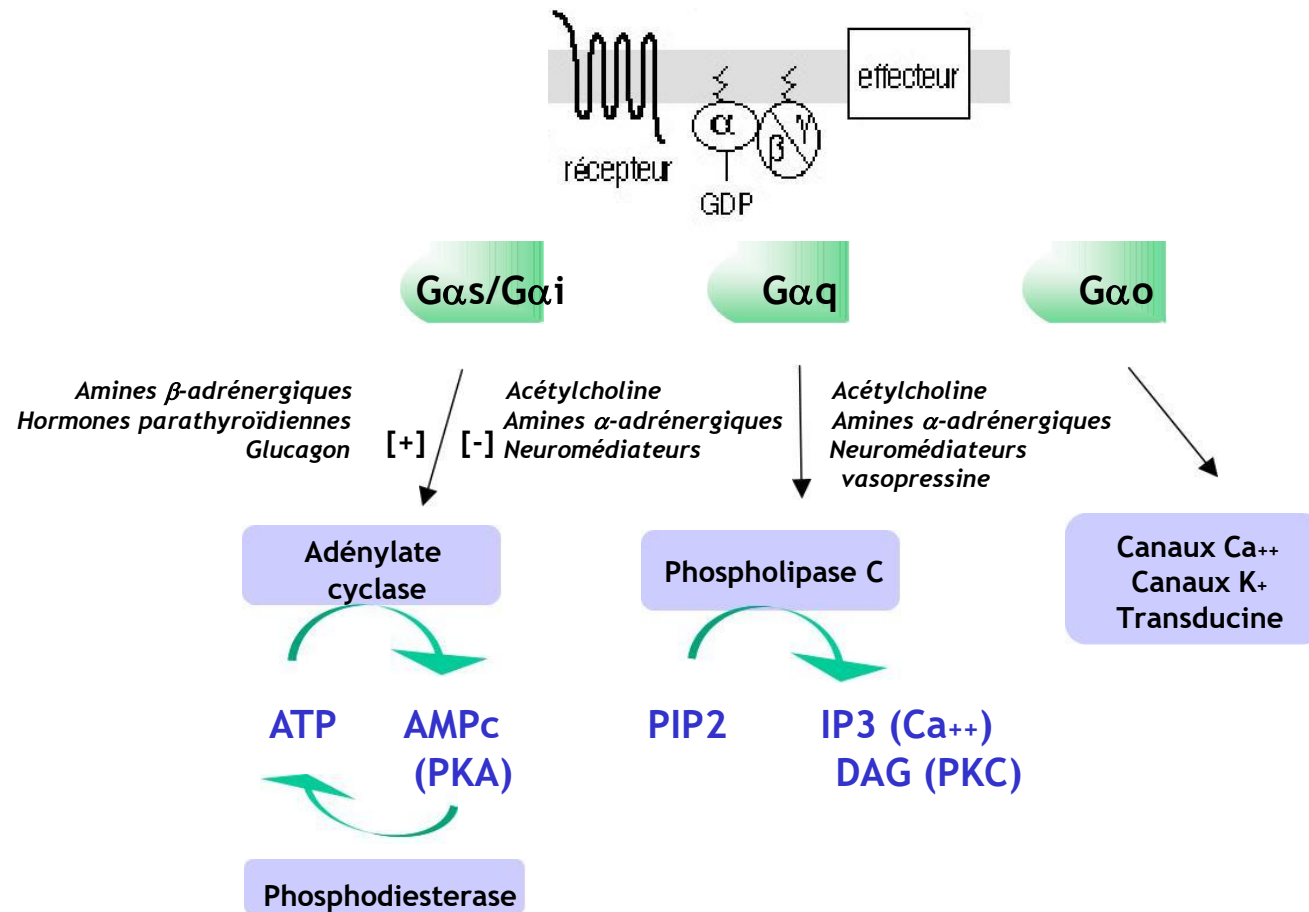


CYCLE DES PROTEINES G



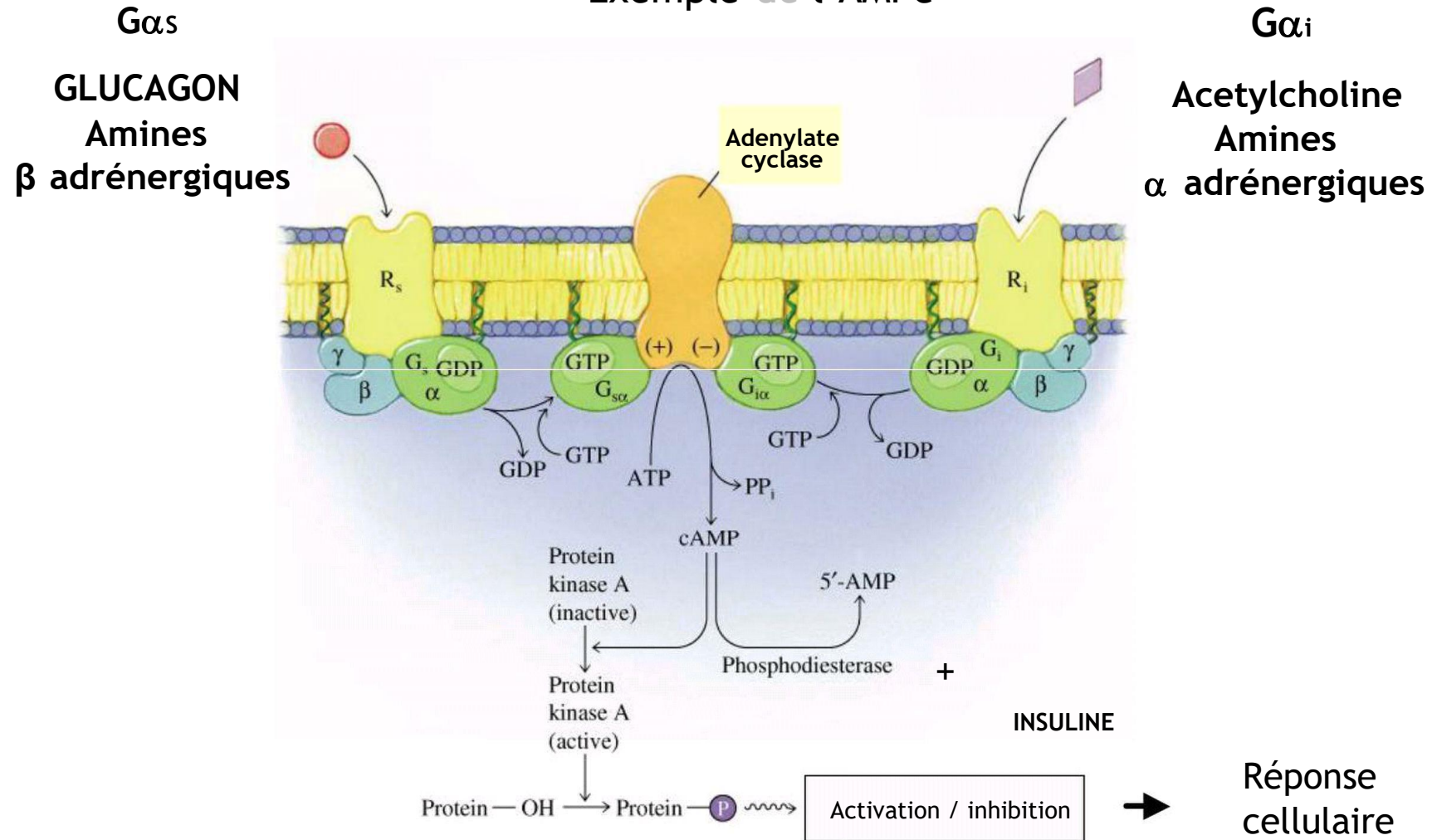
EFFECTEURS DES PROTEINES G

Nombreuses isoformes de chacune des sous-unités



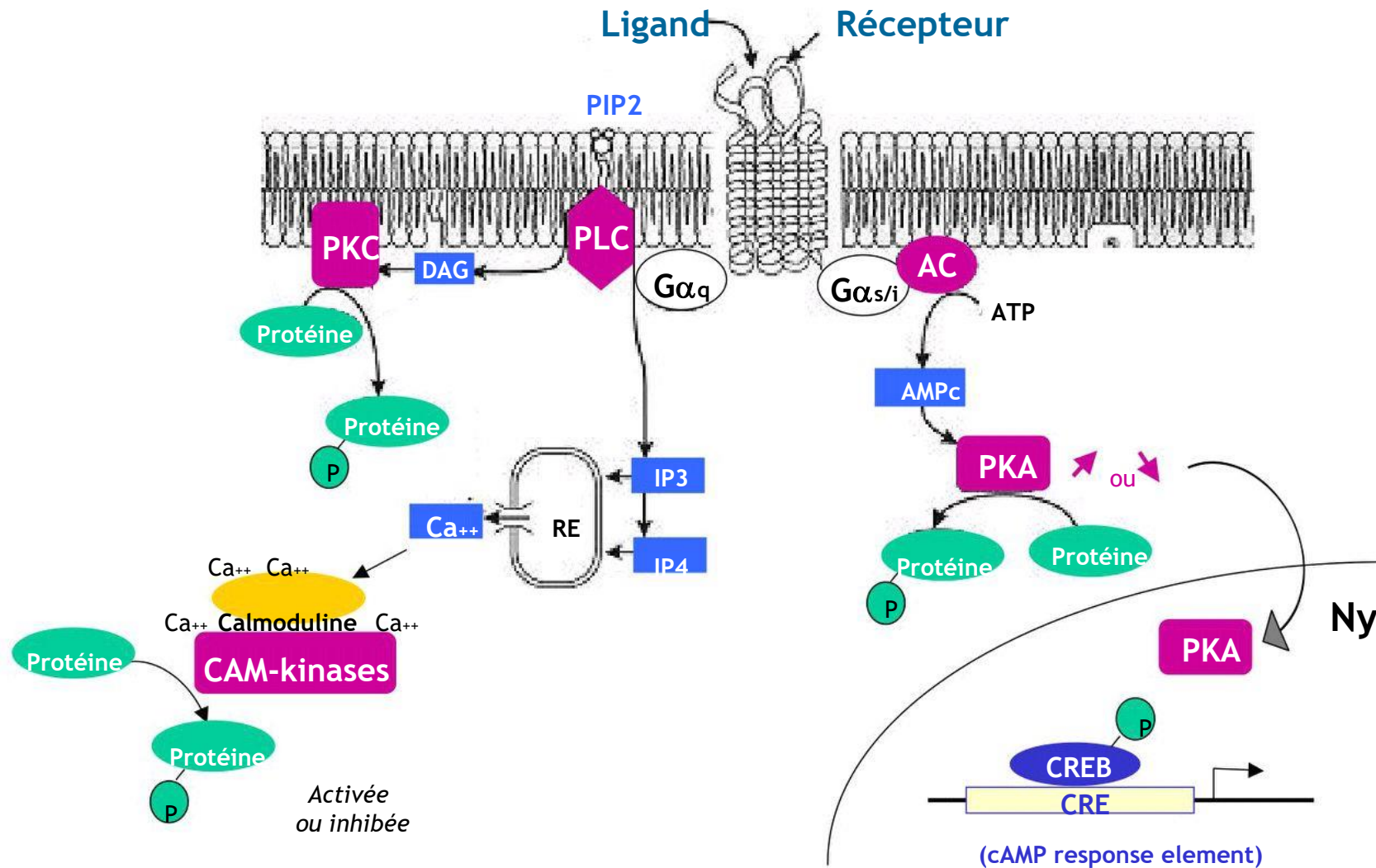
L'activation des effecteurs/le niveau de 2nd messenger
est la résultante d'un équilibre

Exemple de l'AMPc



LES RECEPTEURS A 7 DOMAINES TRANSMEMBRANAIRES

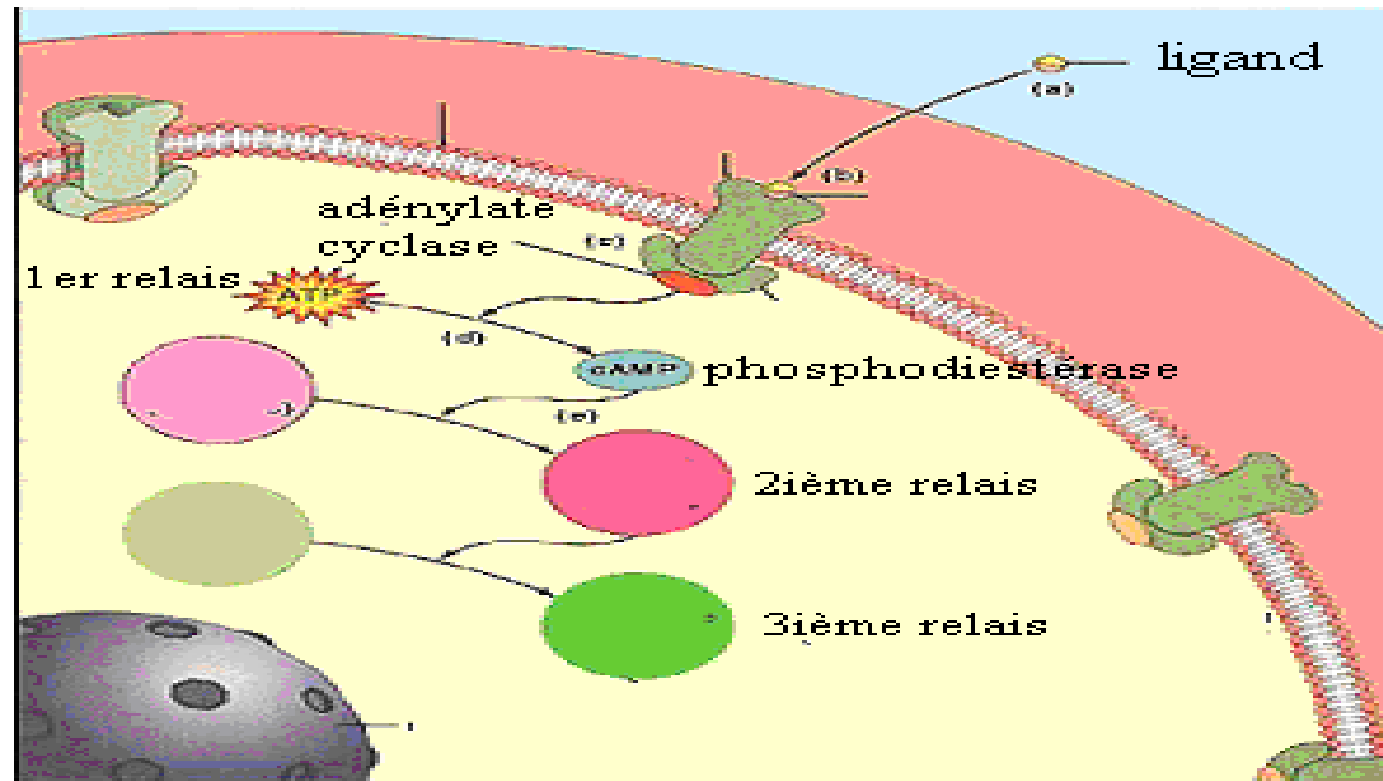
Voies relayant le signal : effecteurs des proteines G G



Récepteurs-enzyme

- Ex: R tyrosine kinase (TK) qui sont comme dans le cas 3 de l'image précédente. 6 familles. Tous ont un domaine TK dans leur portion C-Terminale intra cytoplasmique. 1 seul domaine transmembranaire.
- Récepteurs TK se lient au ligand (noté L). Soit les récepteurs existent sous forme de dimères, soit ils se dimérisent au moment de la liaison au L.
 - Modification de conformation qui se transmet au domaine intra cellulaire activation du domaine catalytique et chaque récepteur phosphoryle une tyrosine de son partenaire
 - Recrutement de mol de signalisation qui se lient aux tyrosines phosphorylées
 - activation d'autres molécules puis signal de dimérisation du ligand

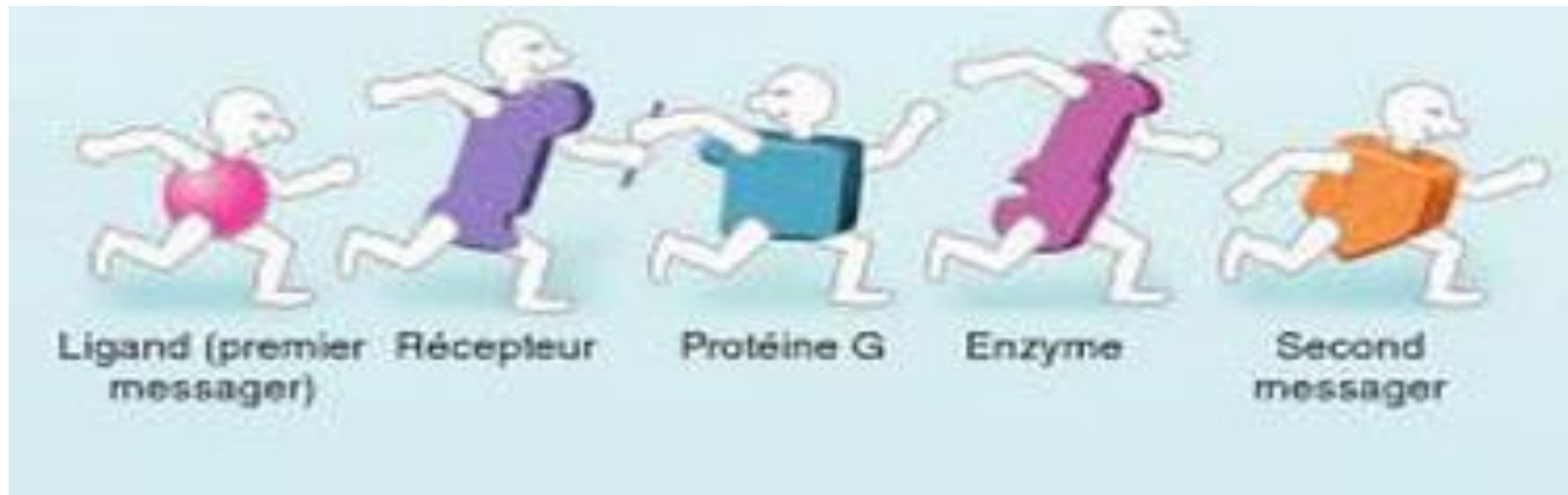
Exemple : angiogenèse, multiplication des vaisseaux en réponse à l'hypoxie (= diminution d'O₂) L'hypoxie favorise la production de VEGF qui sera libéré dans le cytosol le VEGF va dimériser le récepteur et activer une phosphorylation.



Peuvent être activés en même temps ou non par deux récepteurs et deux ligands différents.

Peuvent se combiner par activation de deux R et conduire à un effet cellulaire.

Transduction du signal



Libération du signal

- 1. Exocytose

Des ligands hydrophiles stockés dans les vésicules sont libérés par exocytose contrôlée (cf exemple thyroïde, cours lysosomes). La plupart des ligands sont hydrophiles.

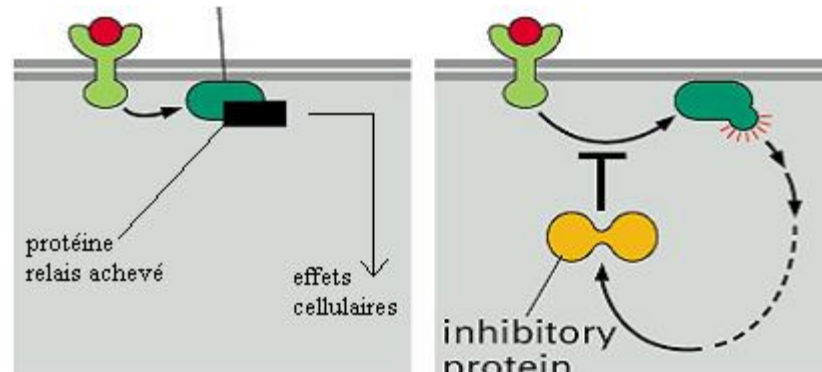
- 2. Shedding = Clivage.

Le clivage se fait par une protéase de la partie extracellulaire d'une protéine transmembranaire, qui libère un ligand actif.

On a dit que le stimulus était limité dans le temps, il existe donc des mécanismes chargés d'inactiver le ligand.

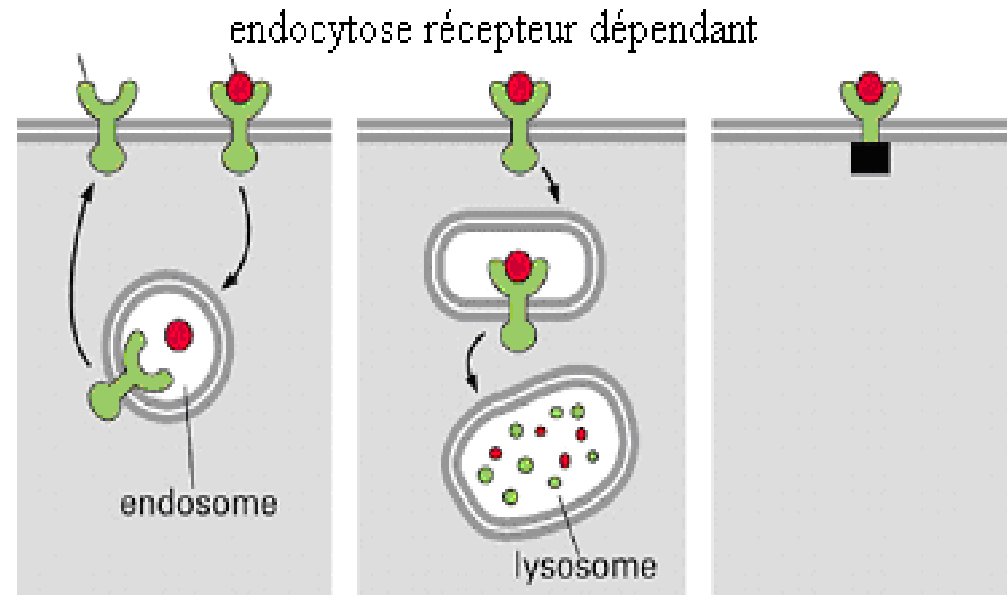
Processus d'inactivation

- 1. Dégradation par des phénomènes enzymatiques.
- 2. Recapture



3. Shedding

Des protéines clivent le domaine extracellulaire du récepteur, ce qui entraîne la libération d'un récepteur soluble qui peut lier le ligand dans le milieu extracellulaire sans effets sur la cellule, le R ne lui étant plus attaché.

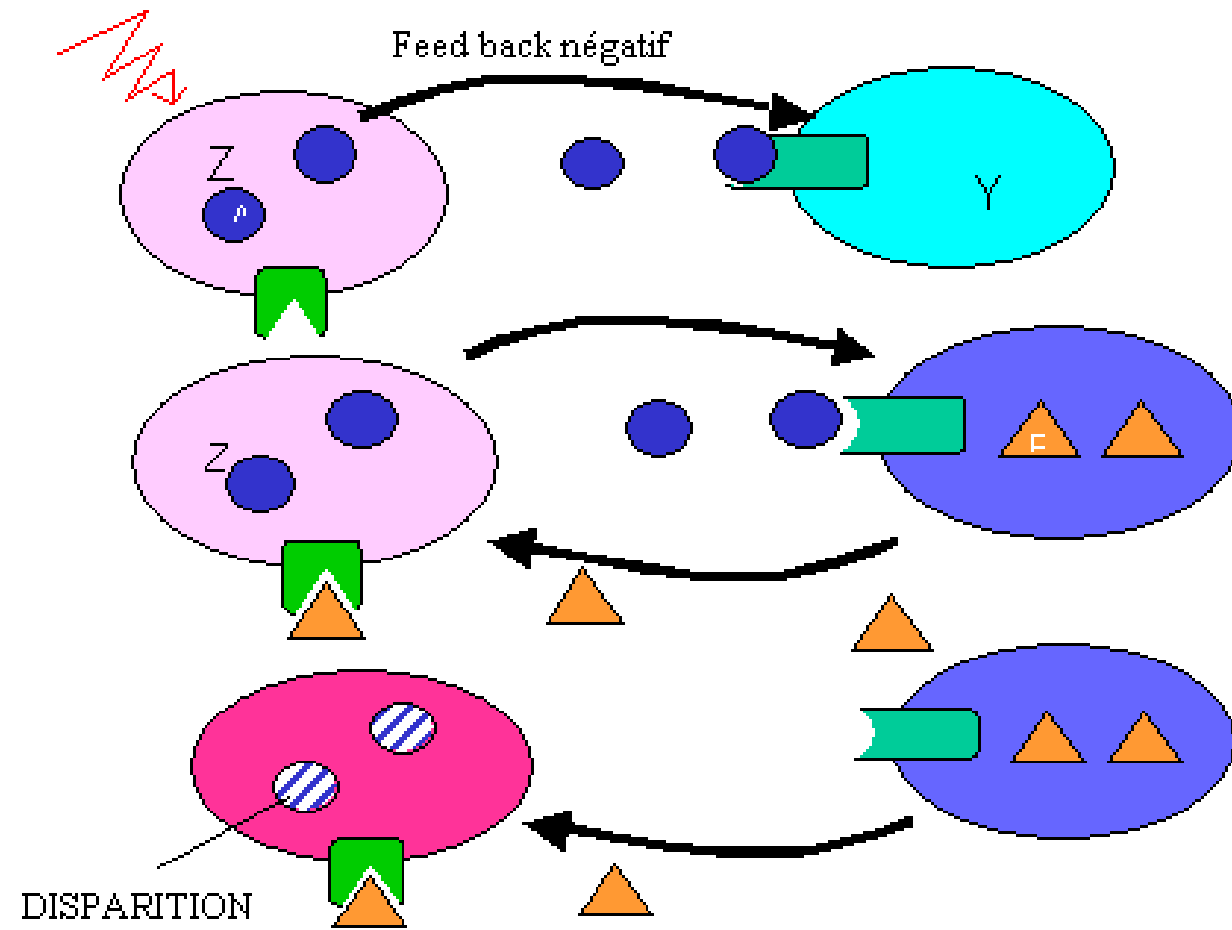


4. Activation d'une protéine inhibitrice

5. Endocytose récepteur dépendant

4) Rétro-contrôle (feed-back)

- De manière directe ou indirecte, le changement de l'état cellulaire induit par la réception d'un signal affecte en retour l'émission du signal.
 - Feed back négatif : inhibition du signal de départ
 - Feed back positif : amplification du signal de départ



Communication cellulaire

Rôles

- Les cellules d'un organisme pluricellulaire doivent communiquer les uns avec les autres pour :

le développement et l'organisation des tissus contrôler
leur croissance réguler
leur fonction

Ces facteurs de communication extérieurs :

influent sur la survie
induisent la mort ou la prolifération des cellules
modifient leur fonction

C) Codage et émission du signal

- 1) Synthèse, transport, stockage
- 1. Les ligands hydrophiles (ex : insuline) Le ligand peut être de nature peptidique mais pas toujours (comme par exemple l'adrénaline). Il est stocké après sa synthèse dans le cytoplasme de cellules spécialisées. Sa sécrétion est déclenchée par un signal extracellulaire.
- Il est ensuite transporté sous forme libre dans le plasma (car il ne peut pas traverser la membrane plasmique). Il se lie enfin à un récepteur spécifique membranaire sur la cellule cible.
- Durée d'action : courte.

F) Modalités de transmission du signal

- 1) Transmission membranaire

1. Généralités sur les récepteurs membranaires

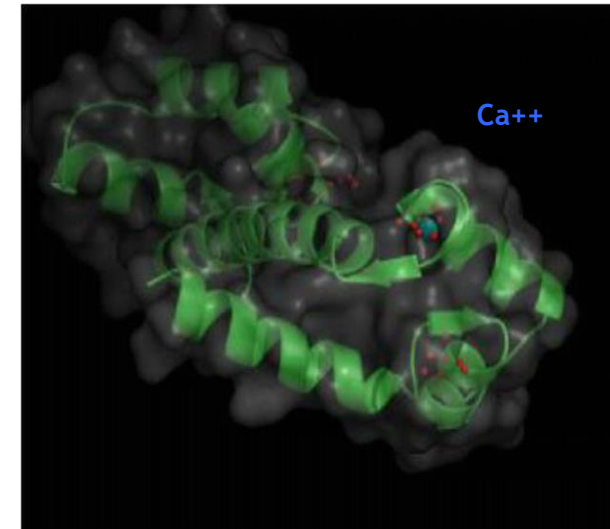
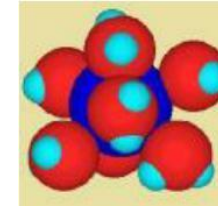
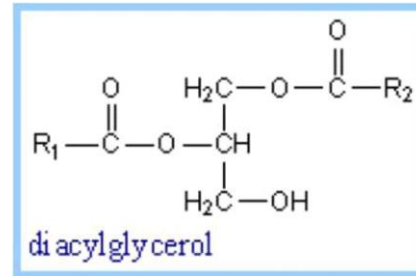
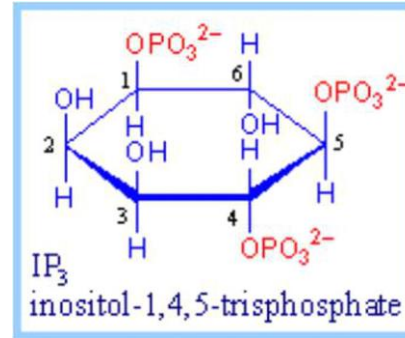
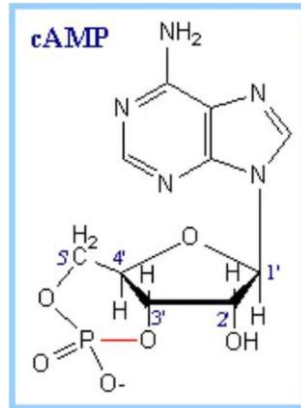
- Glycoprotéine transmembranaire (un ou plusieurs domaines).
- Monomère ou dimère (fixation du ligand => dimérisation).
- La fixation du ligand (hydrosoluble) induit la modification de forme sur le récepteur.
- se transmet à travers les portions transmembranaires
- démasque les fonctions biochimiques au niveau du domaine intracellulaire (activité enzymatique de type kinase, ouverture d'un canal ionique, liaison à une protéine G)

3. Les seconds messagers

- Ce sont des molécules intracellulaires activées par l'activation d'un récepteur suite à la liaison avec son ligand qui activent d'autres molécules à leur tour (cascade d'activation) => effet final du ligand sur comportement cellulaire.
- Elles participent à l'amplification du signal.

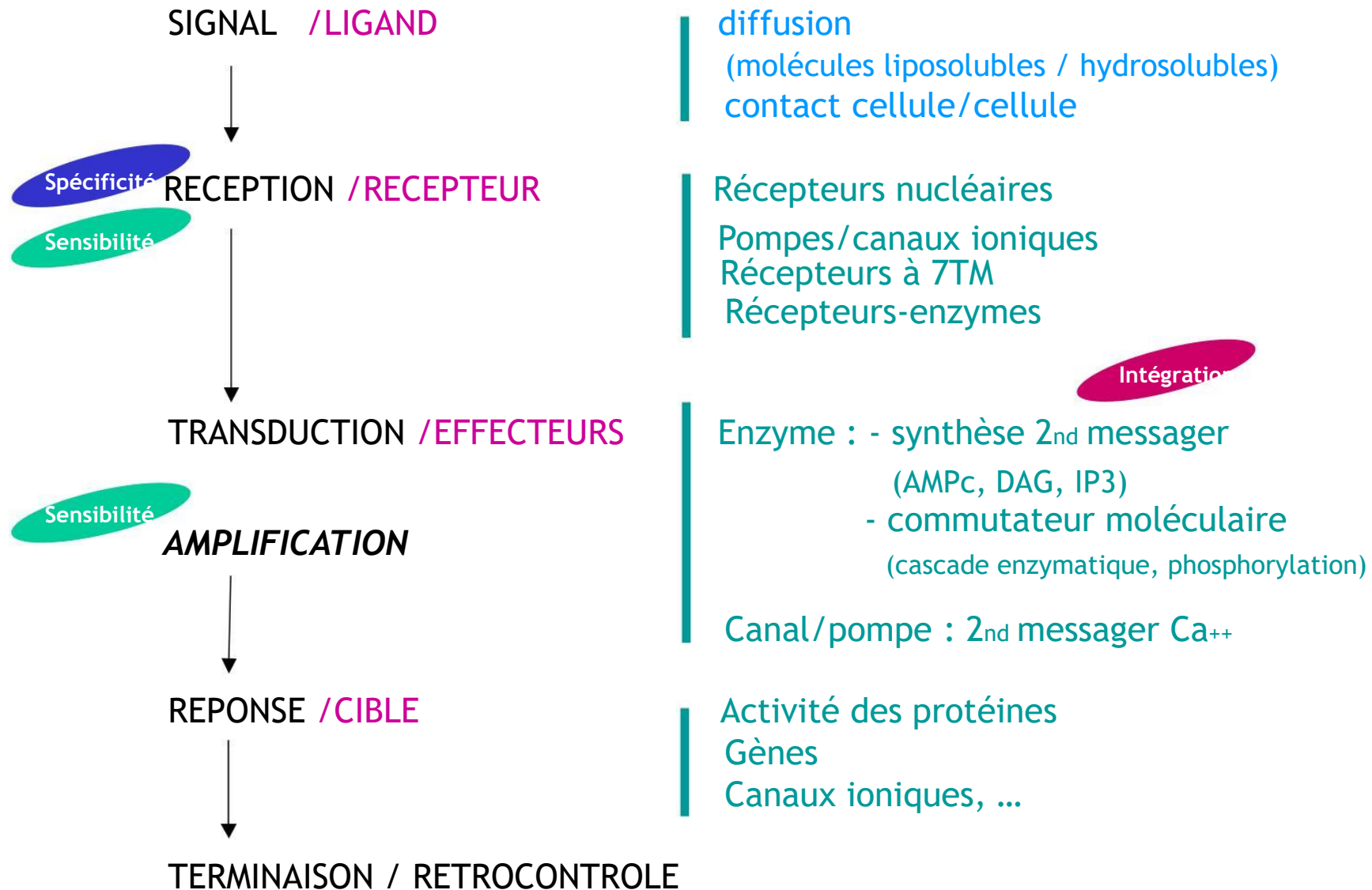
Plusieurs types, Ex : IP3, AMPc (AMP cyclique).

SECOND MESSAGERS



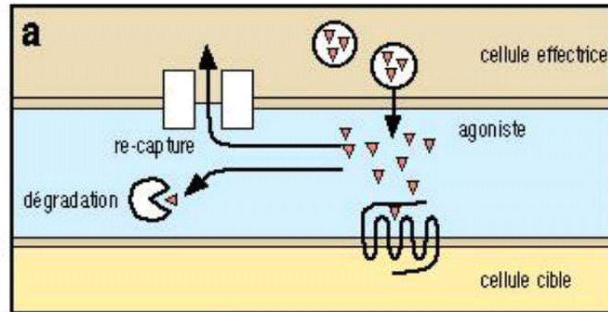
<http://helix-web.stanford.edu/people/mliang/research.html>

SCHEMA GENERAL DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL

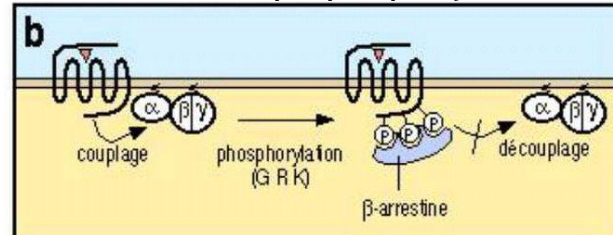


RECEPTEURS A 7TM : EXTINCTION DU SIGNAL

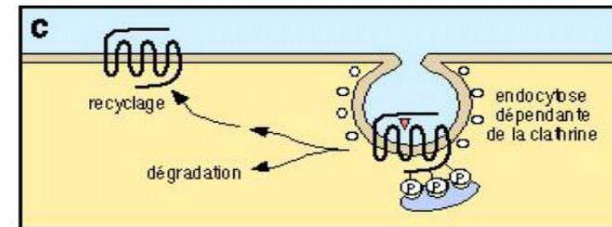
Diminution de la concentration en agoniste
(ex : fente synaptique / acetylcholinesterases)



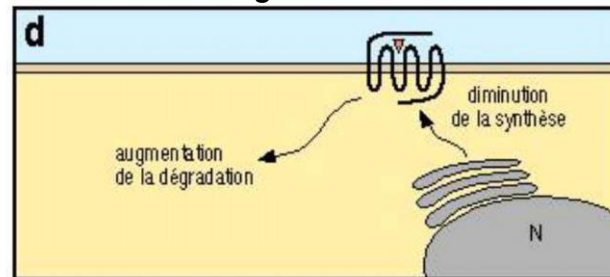
Activité GTPase des protéines G
Désensibilisation par phosphorylation



Internalisation

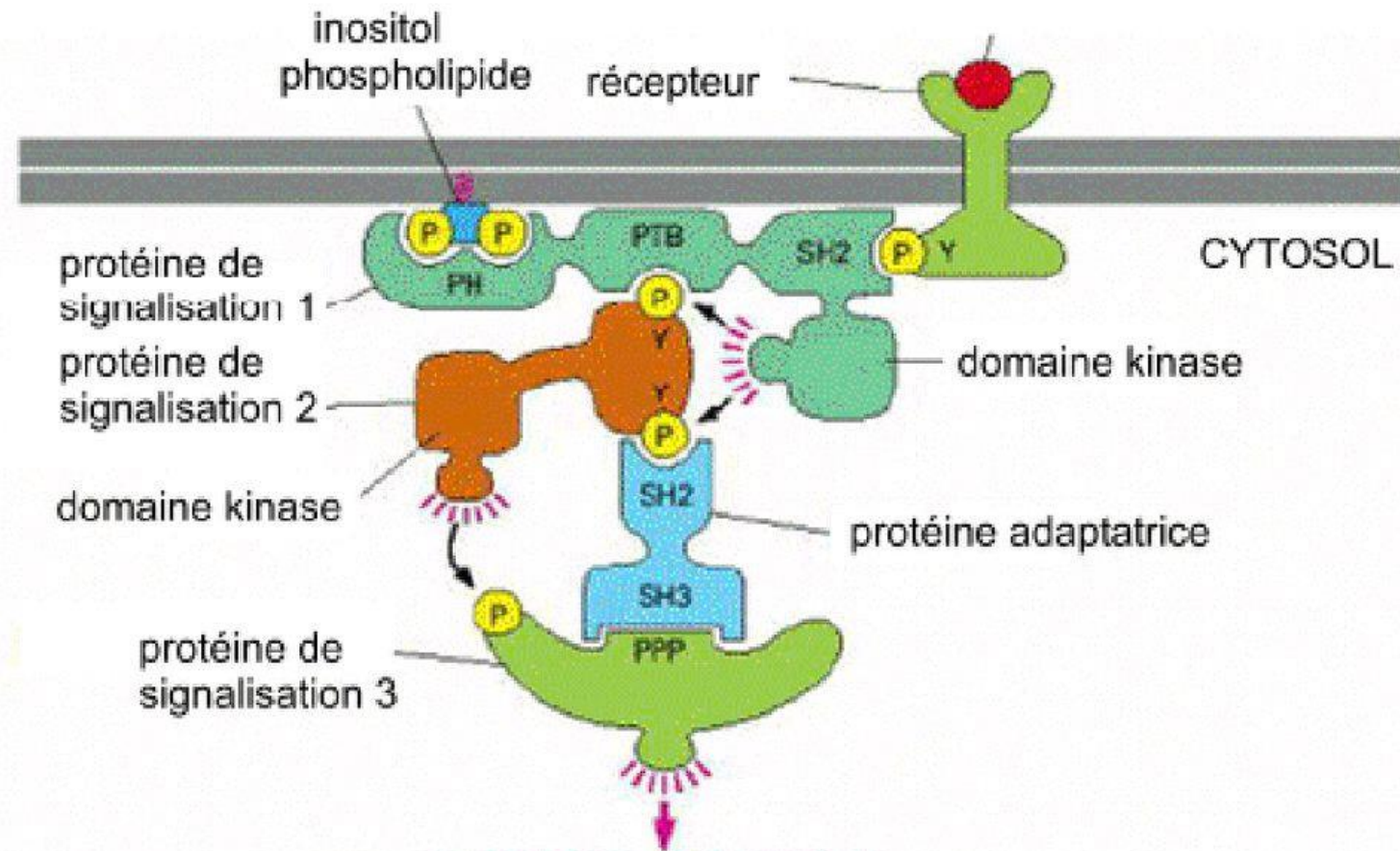


Retrocontrôle négatif



Comment ça déroule la cascade du signal?!

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



RELAIS DE SIGNALISATION EN AVAL

DOMAINE DE LIAISON

MOTIF RECONNU

PH: domaine pleckstrin

SH2: domaine liant une tyrosine phosphorylée

SH3: domaine liant une région riche en prolines

PTB: domaine liant une phosphotyrosine

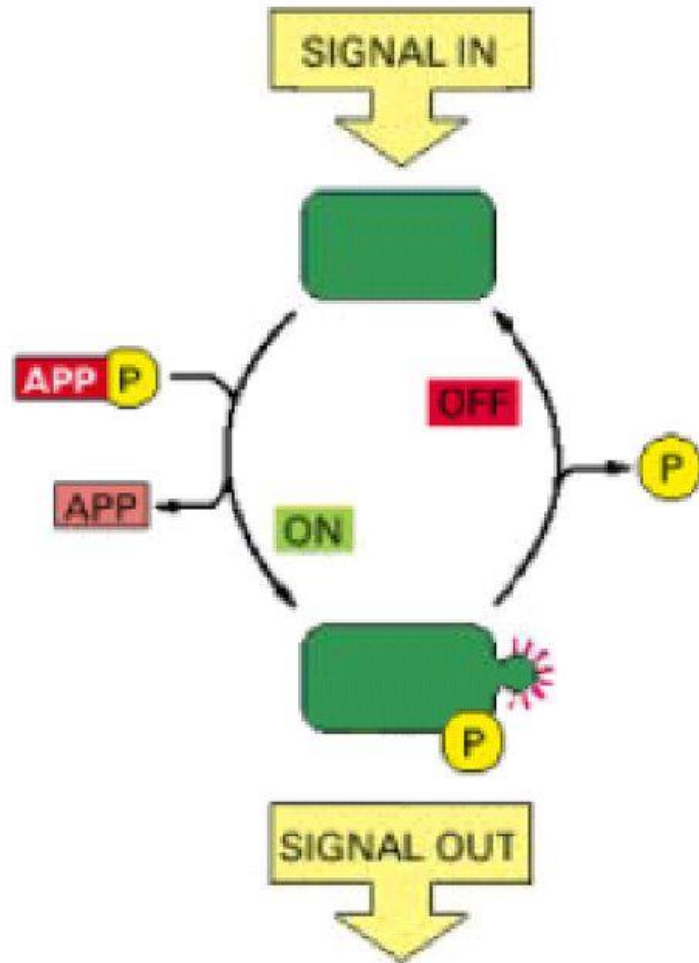


inositol phospholipide phosphorylé

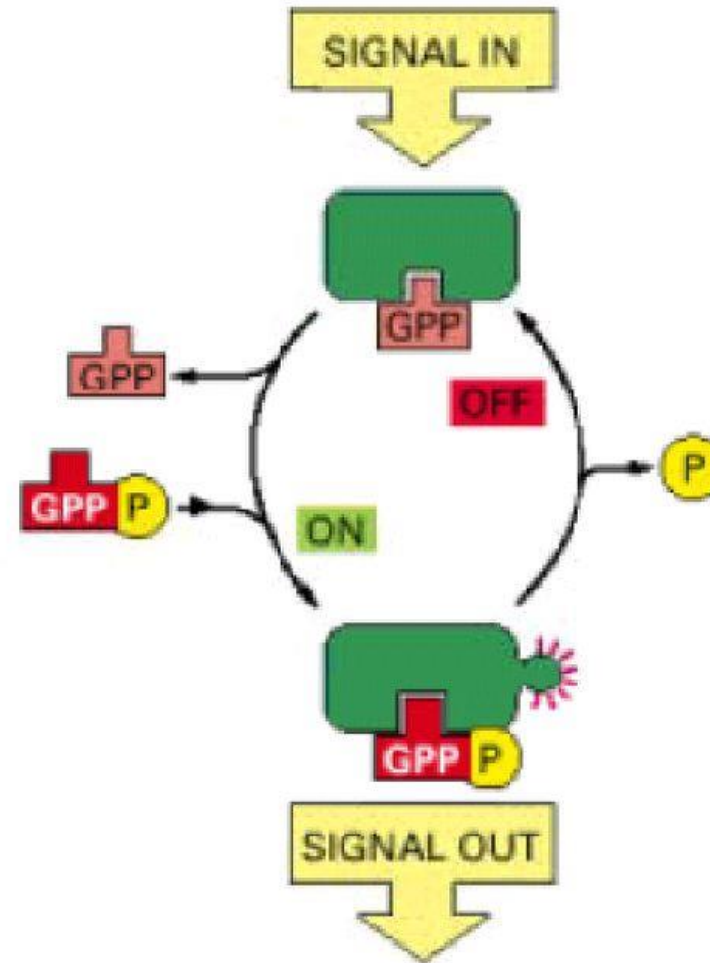
phosphotyrosine

motif riche en prolines

Protéine de signalisation = "COMMUTATEUR" protéique

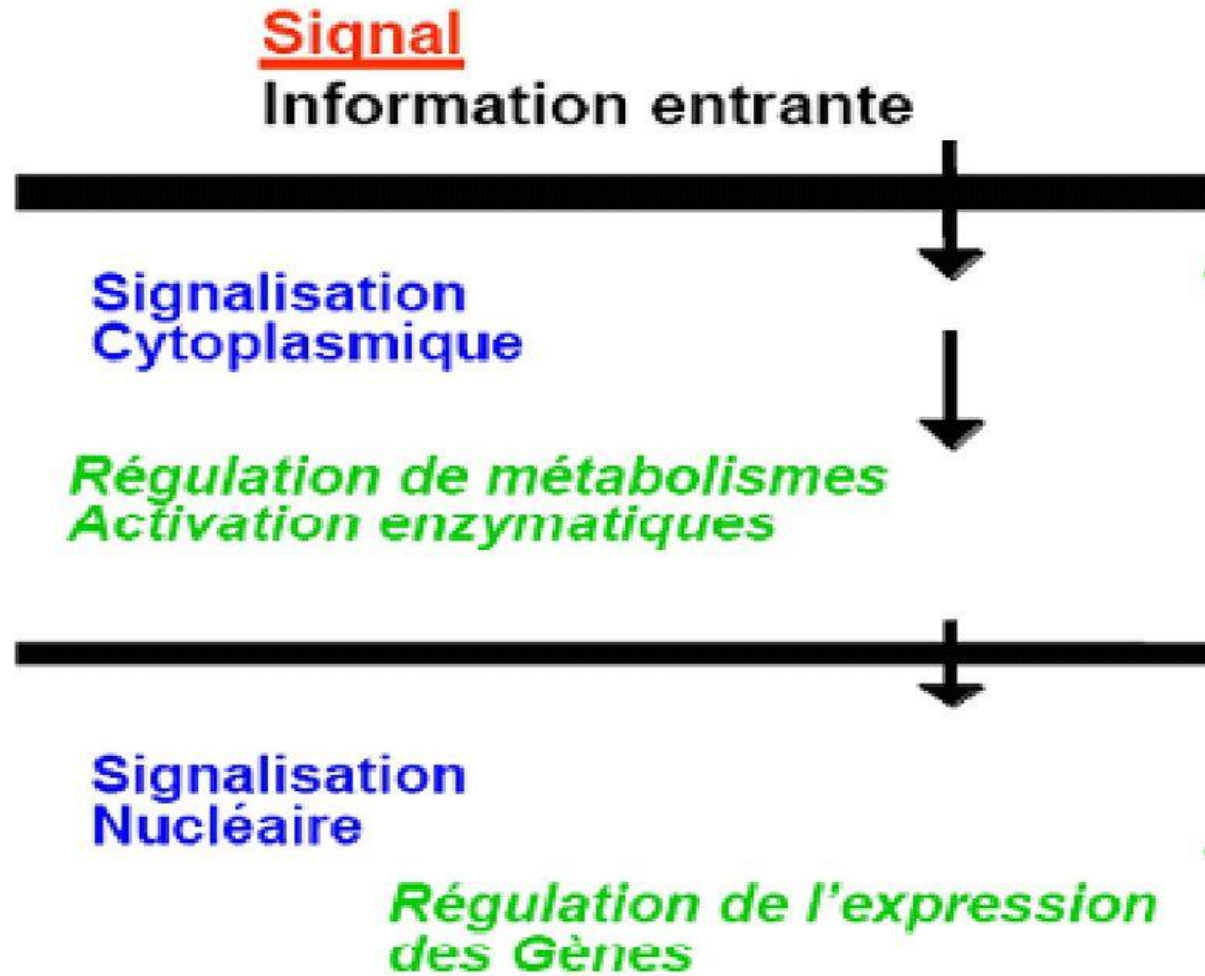


(A) SIGNALING BY PHOSPHORYLATION



(B) SIGNALING BY GTP-BINDING PROTEIN

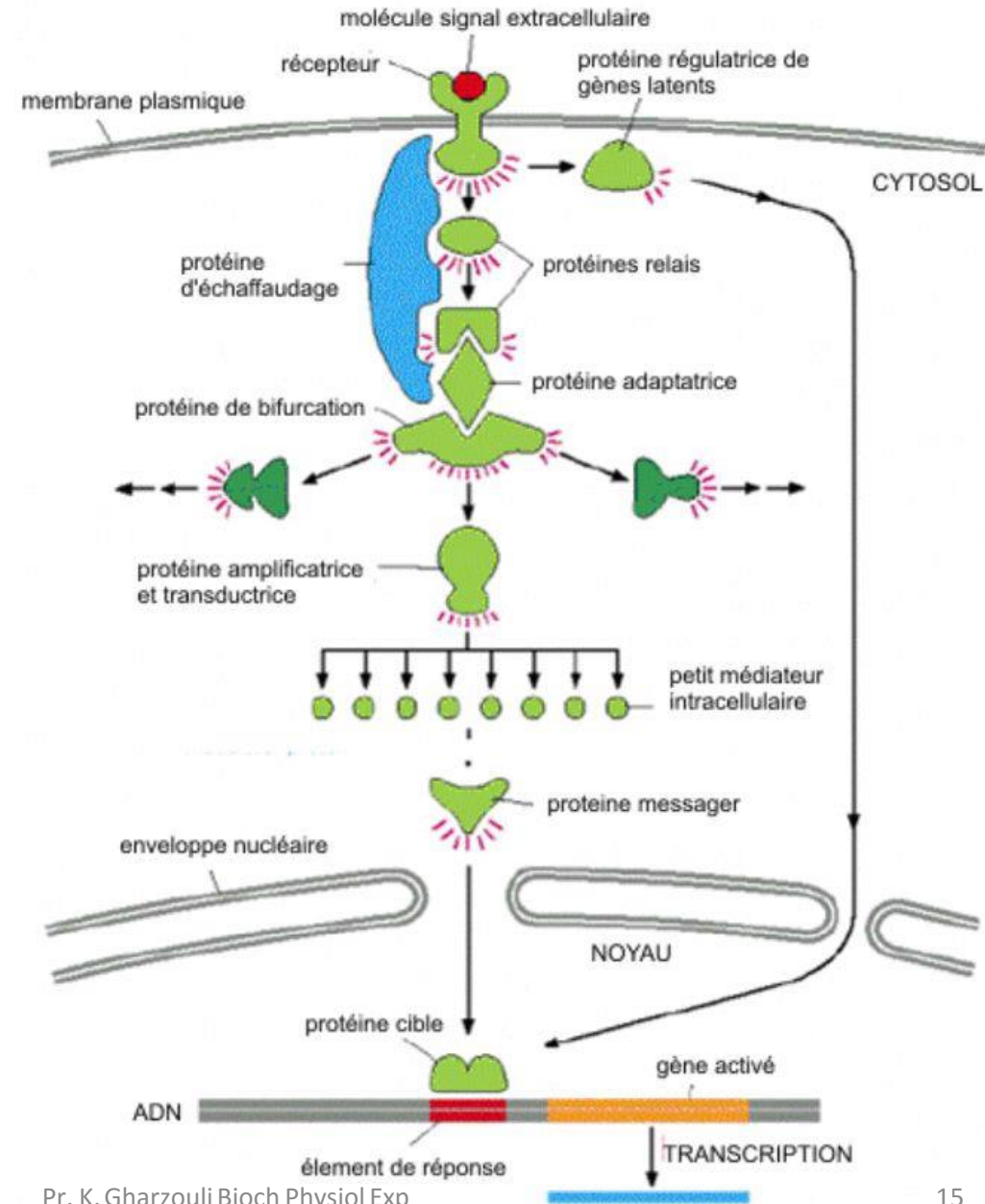
Récepteurs intracellulaires



Les ligands hydrophobes

- Le ligand est souvent de nature lipidique.
- Sa sécrétion est également déclenchée par un signal extracellulaire.
- Durée de vie : longue.
- Ils sont transportés par des protéines porteuses (PP) plasmiques spécialisées (binding protein).
- Le complexe hormone – PP se dissocie près de la cellule cible. L'hormone traverse la membrane plasmique.
- L'hormone se lie avec une haute affinité à un R cytotologique ou nucléaire de nature protéique.

Réseau de protéines de signalisation intracellulaire



Récepteurs intracellulaires

- Ex : les récepteurs des hormones stéroïdes. A l'état de repos (L non fixé sur le R) une protéine inhibitrice est fixée à l'endroit du site de liaison récepteur – ADN (Heat Shock Protein 90). Lors de l'activation (L lié au site de liaison) la P inhibitrice HSP90 se détache du R.
- Le complexe L – R est transféré dans le noyau (translocation). Il se dimérise avec une molécule homologue. Et se fixe à l'ADN sur une séquence de reconnaissance de P nucléotides (ERH : élément de réponse à l'hormone).*
- Le site régulateur est situé en amont des gènes (facteurs de transcription).

- Des médicaments anti-hormonaux prennent la place des hormones naturelles sur les récepteurs (ex : anti-oestrogènes, cancer du sein...)
- Antagonistes : même affinité ou affinité supérieure au ligand naturel mais la liaison n'est pas suivie d'activation du récepteur.
- On a des séquences consensus dans tous les gènes sensibles à la testostérone.

