

## Les 3 grandes étapes de la signalisation cellulaire

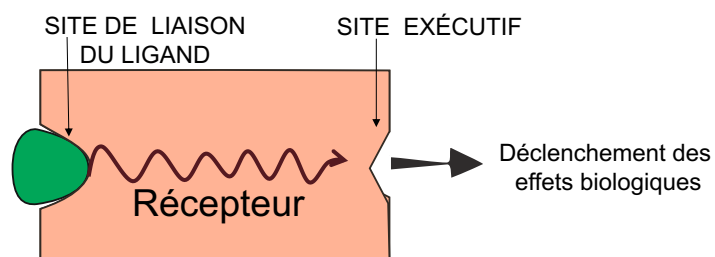
- ✓ Réception : liaison TCR – antigène
- ✓ Transduction : activation des voies intracellulaires
- ✓ Réponse : production de cytokines + prolifération cellulaire

1

## TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL

### Les récepteurs

#### Triple rôle du récepteur



Reconnaissance et fixation du messager

Transduction du message

Sollicitation du système effecteur

2

### TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL

#### Les récepteurs

**Cellule cardiaque**

**Acétylcholine**  
**Récepteur muscarinique**

Diminution de fréquence de contraction

**Cellule de glande salivaire**

**Récepteur muscarinique**

Sécrétion

**Cellule du muscle squelettique**

**Récepteur nicotinique**

Contraction

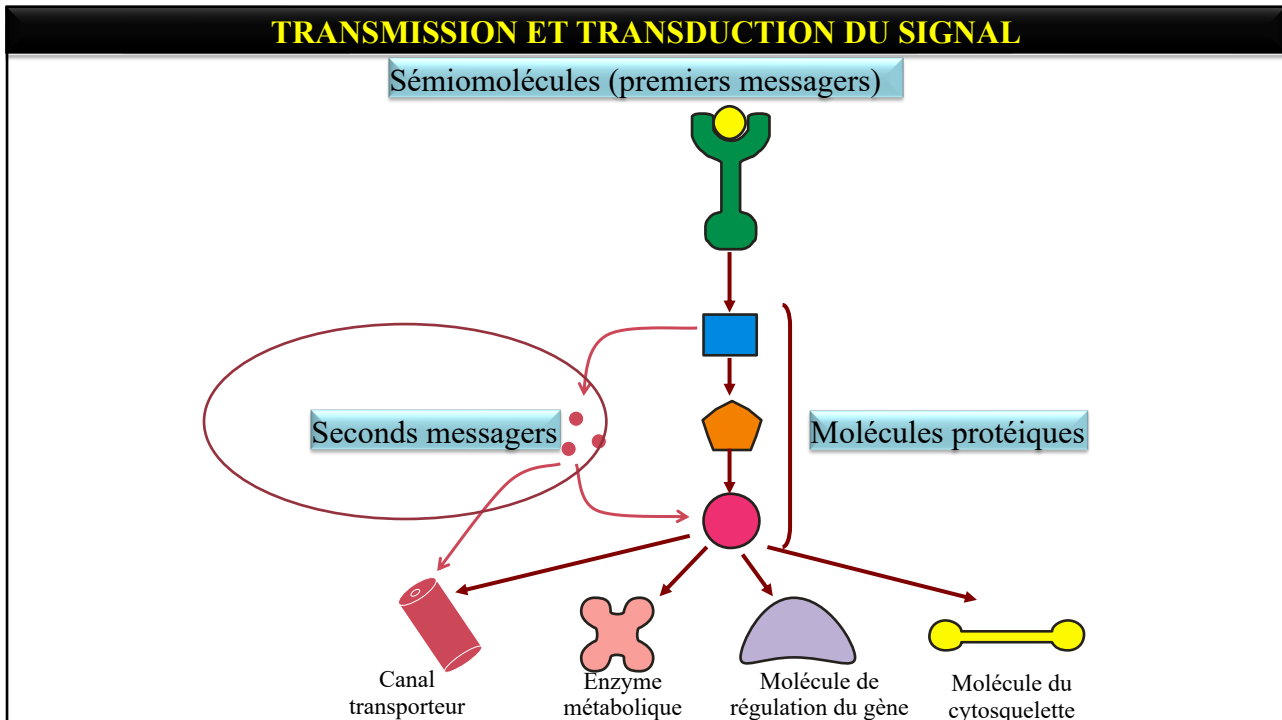
3

### TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL

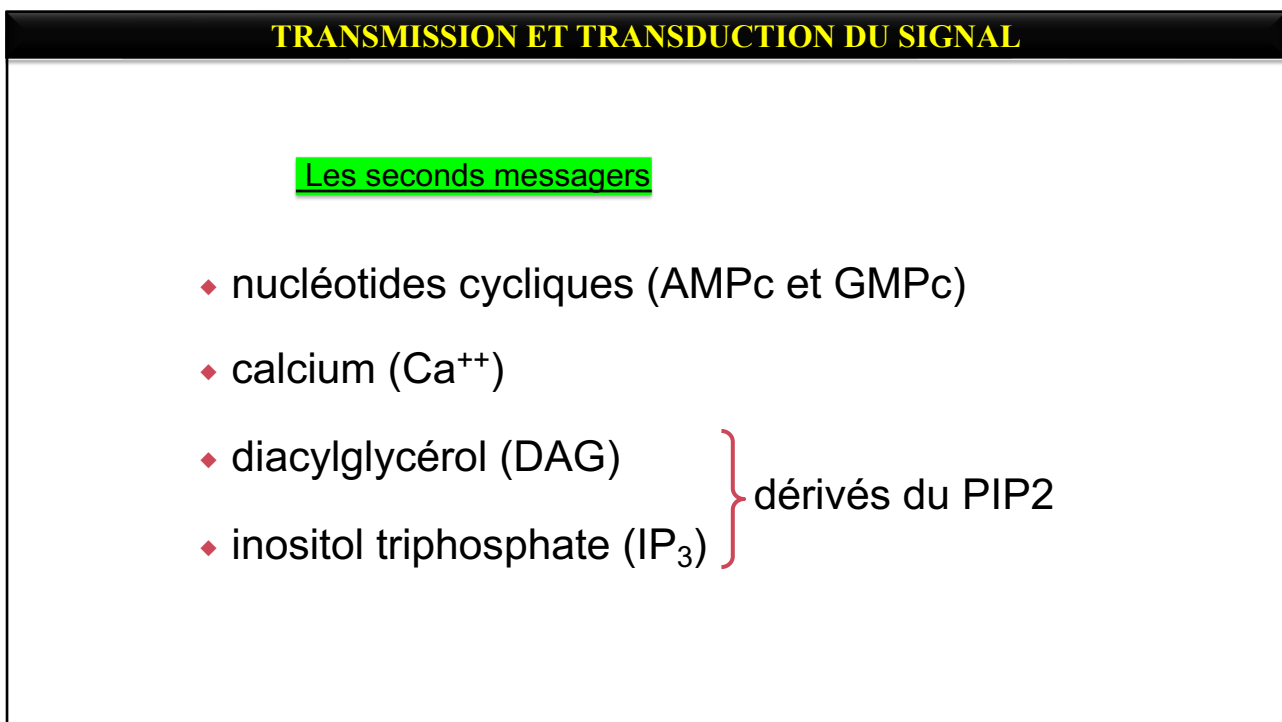
#### Localisation des récepteurs

Récepteurs membranaires	Récepteurs intracellulaires
<p>Ligand</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Peptides, protéines</li> <li>-Catécholamines</li> <li>-Prostaglandines...</li> </ul> <p style="text-align: center;">Récepteur</p> <p style="text-align: center;">EFFETS</p>	<p>Ligand</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Stéroïdes</li> <li>-Hormones thyroïdiennes</li> <li>-Rétinoïdes...</li> </ul> <p style="text-align: center;">Récepteur</p> <p style="text-align: center;">EFFETS</p>

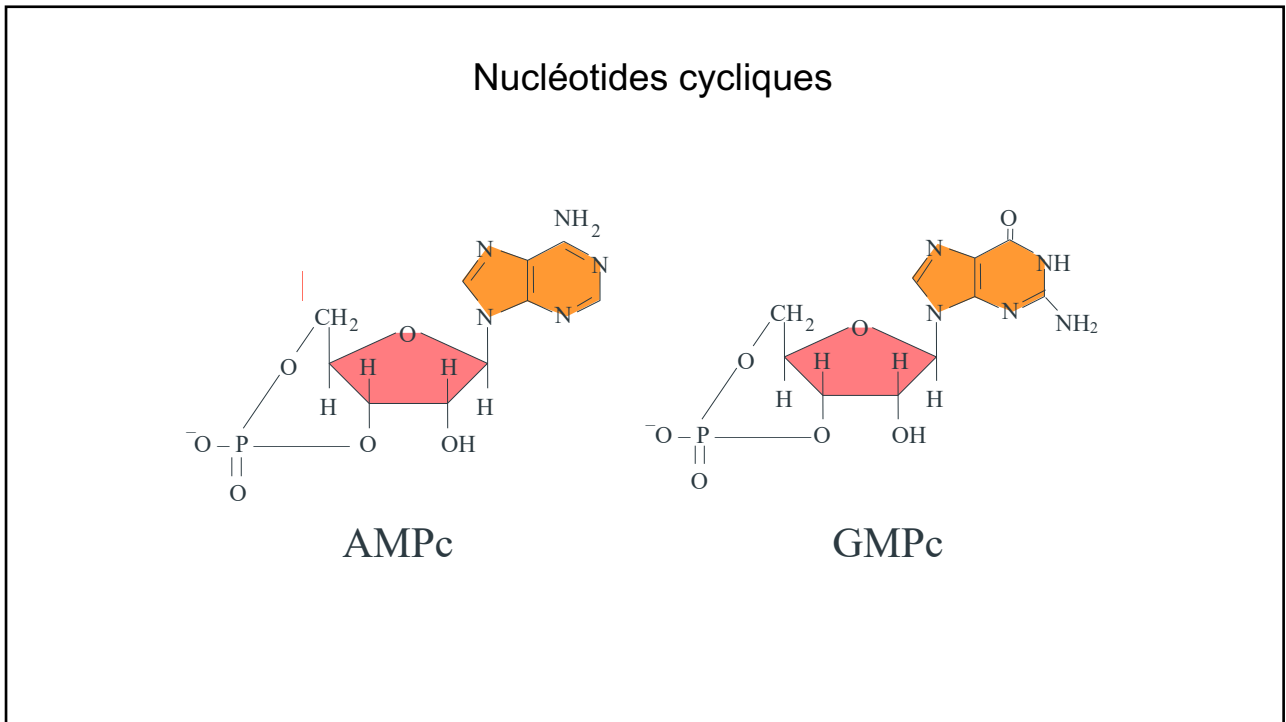
4



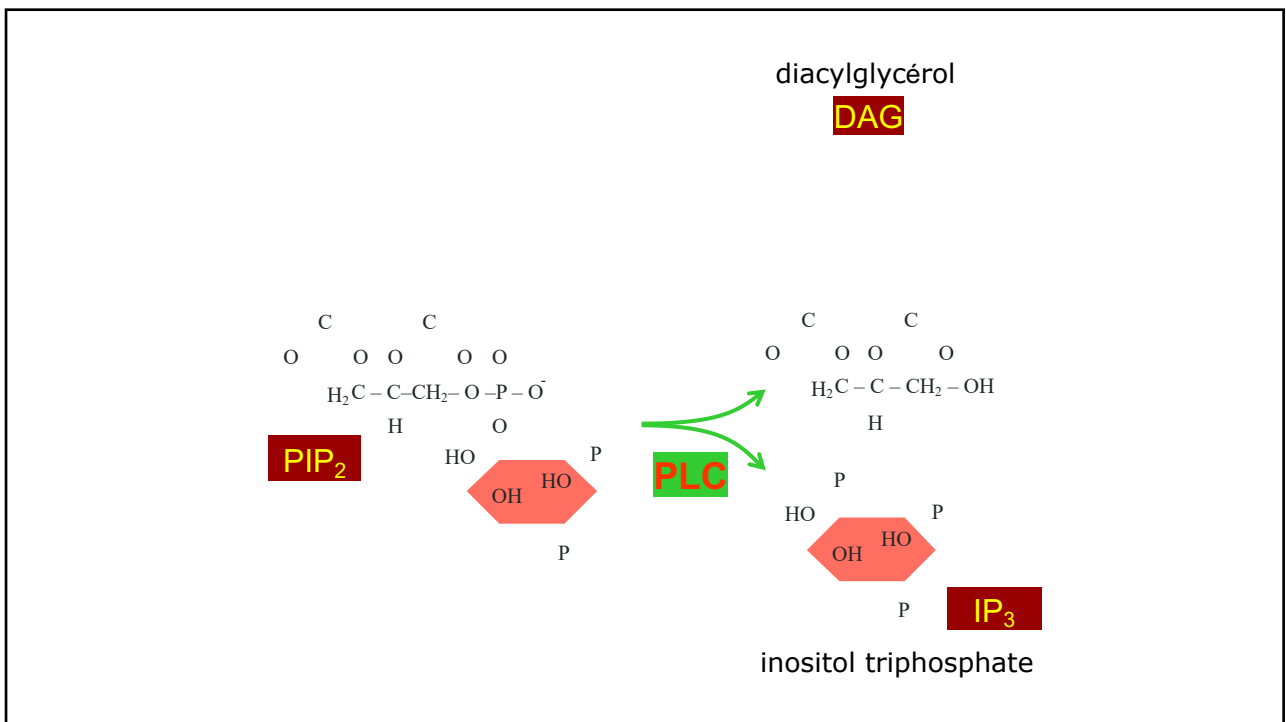
5



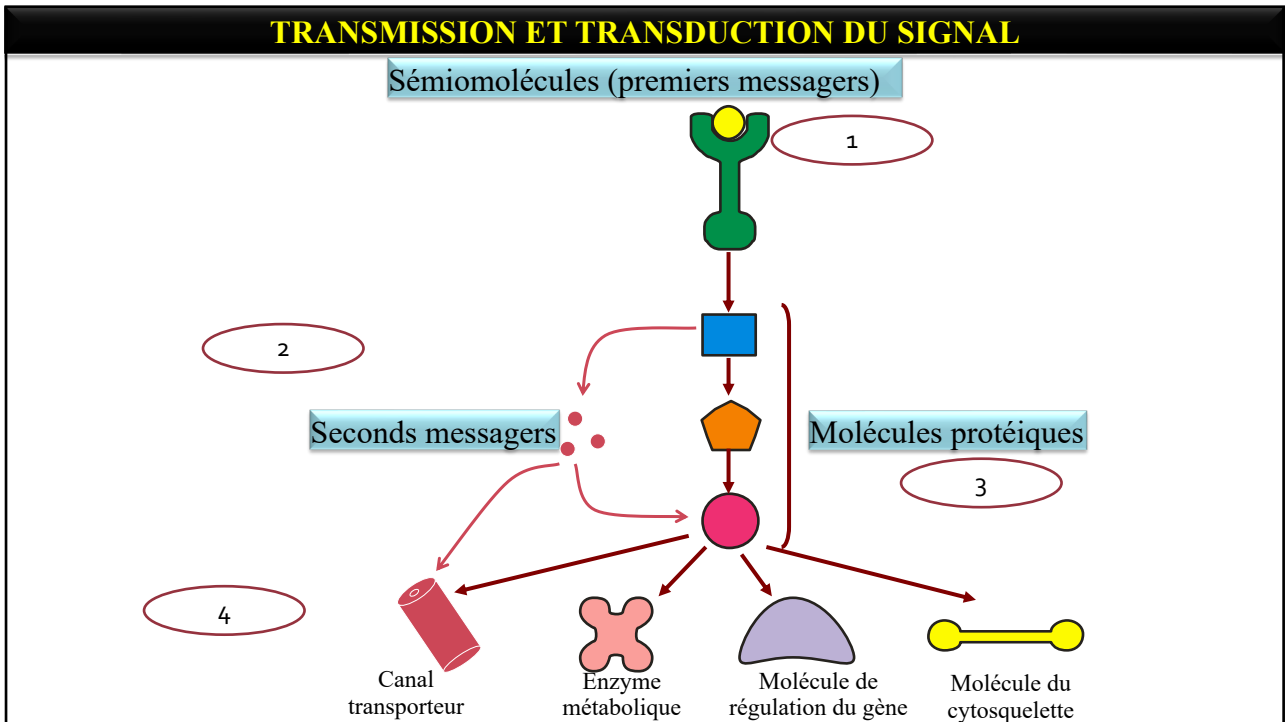
6



7



8



9

**Les molécules protéiques**

10

## TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL

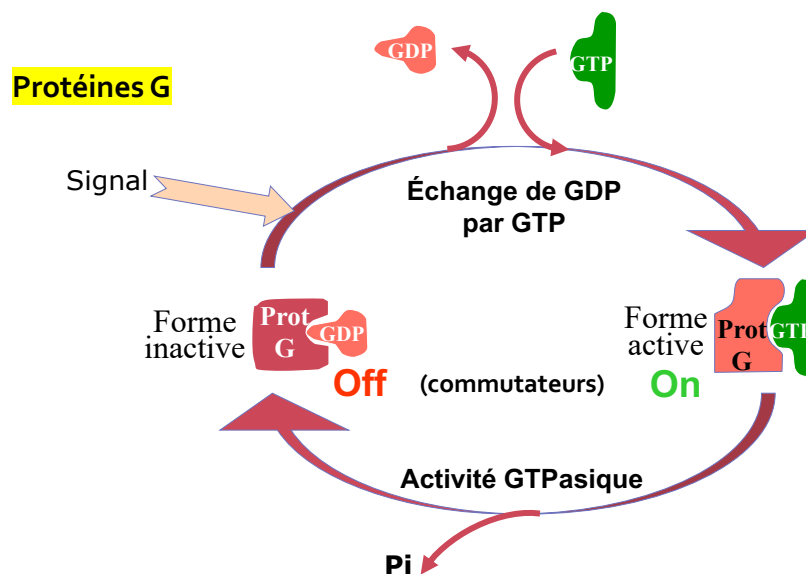
### Les molécules protéiques

- ♦ protéines G
- ♦ Protéines à rôle d'amplificateurs (enzymes ou canaux ioniques) → "seconds messagers"
- ♦ protéine-kinases:
  - ♦ tyrosine kinases
  - ♦ serine/thréonine kinases
- ♦ Phosphatases
- ♦ Protéines adaptatrices
- ♦ Les protéines « scaffold » ou d'agrégation temporaire

11

## TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL

### Les molécules protéiques



12

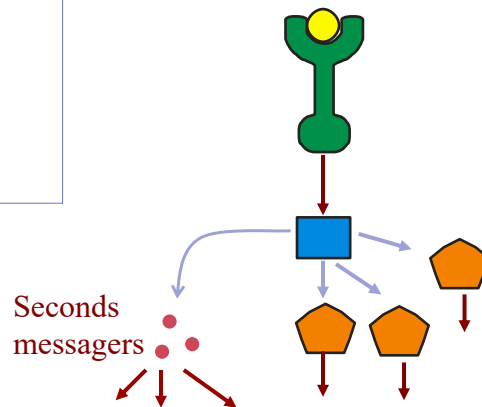
**TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL**

**Les molécules protéiques**

**Protéines à rôle d'amplificateurs:**

**Enzymes** (membranaires ou non)

**Canaux ioniques**

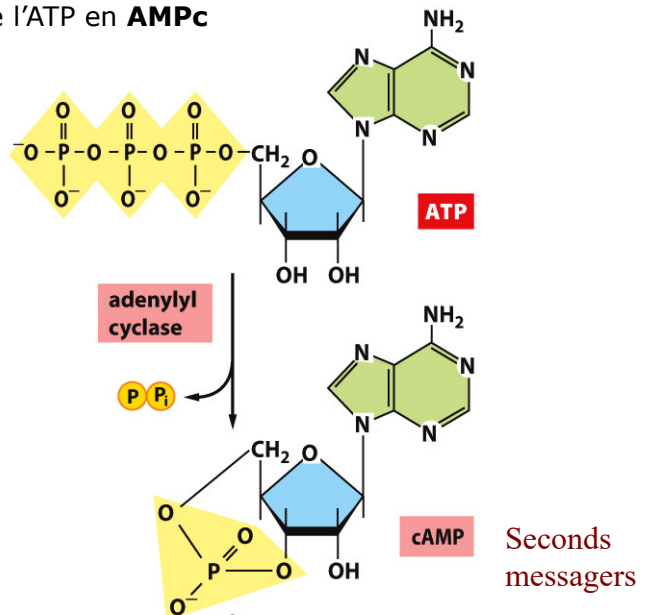


13

**Enzymes membranaires**

Exemple classique :

- **Adénylate cyclase** → transforme l'ATP en **AMPc**



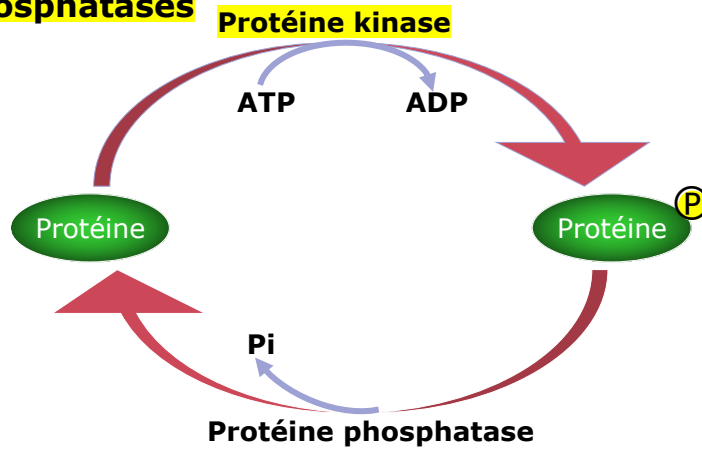
14

**TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL**

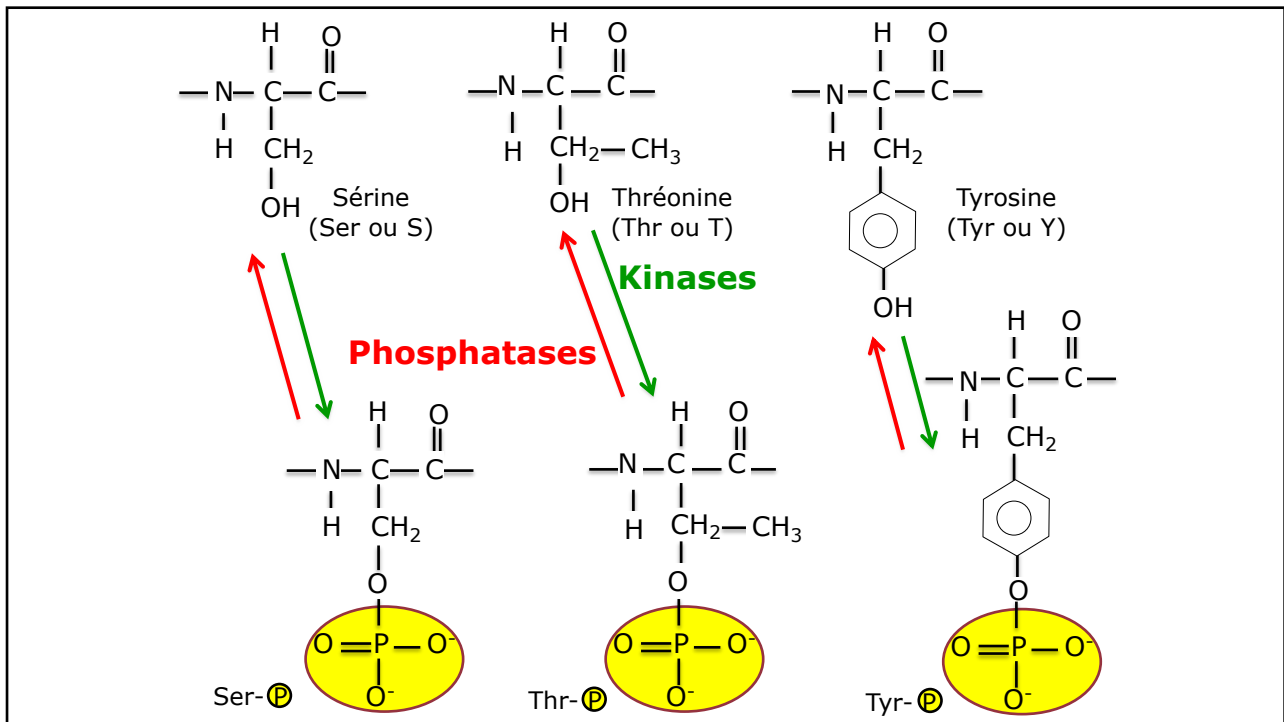
**Les molécules protéiques**

Enzymes cytosoliques (non membranaires)

**Protéine-kinases  
et phosphatases**



15



16

**TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL**

**Canaux ioniques**

Les canaux ioniques amplifient le signal de manière différente

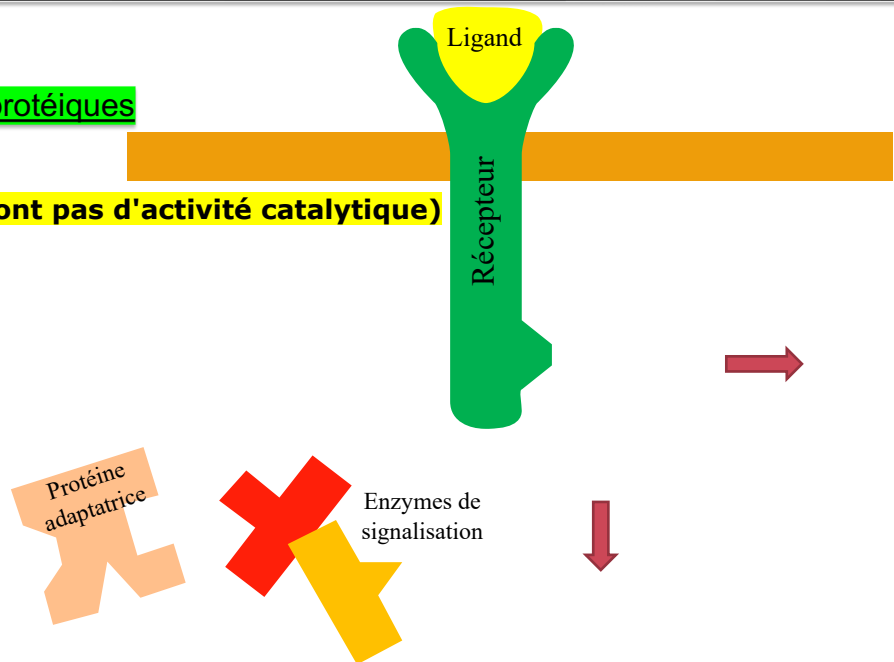
Ils permettent le passage massif d'ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) et modifie le **potentiel de membrane**

17

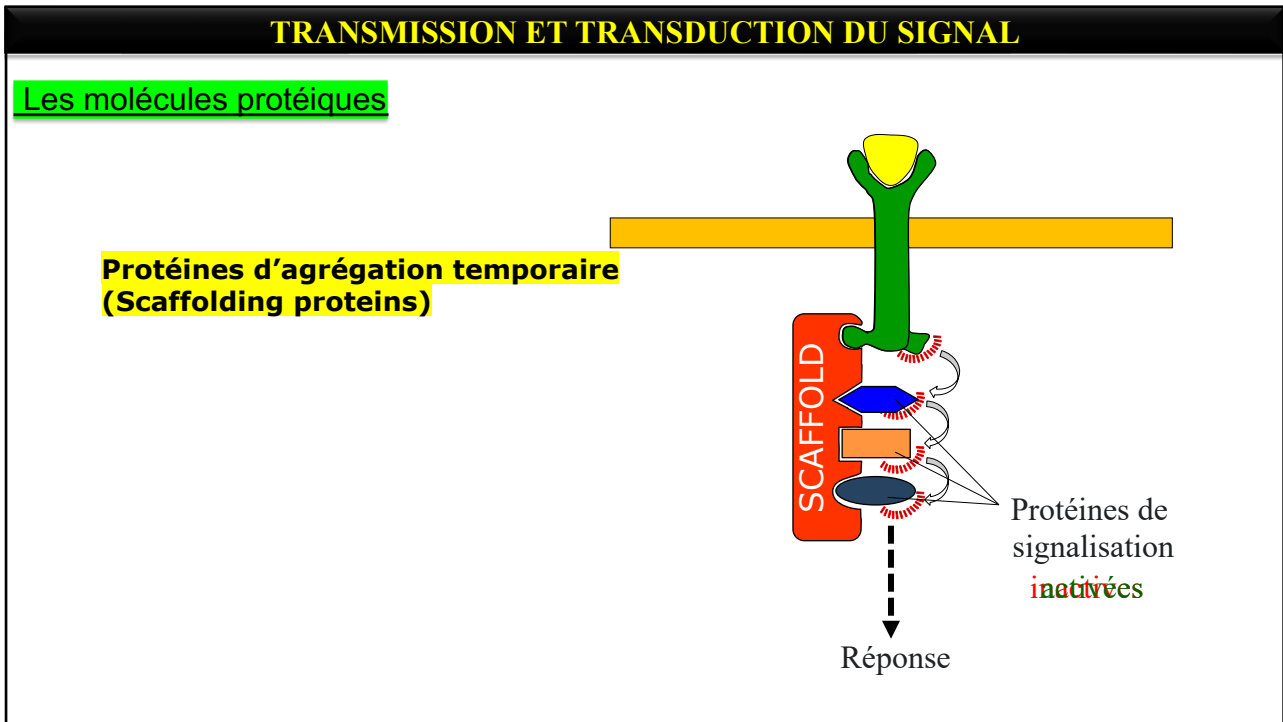
**TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL**

Les molécules protéiques

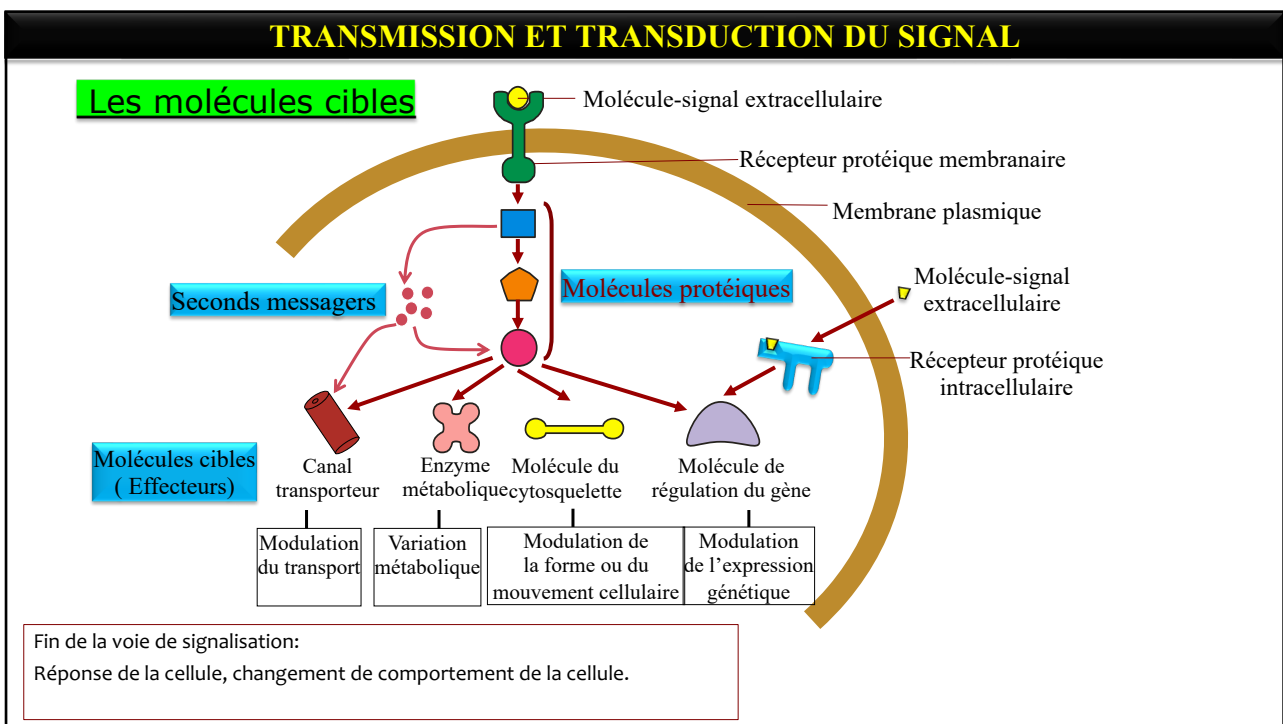
**Protéines adaptatrices ( Elles n'ont pas d'activité catalytique)**



18

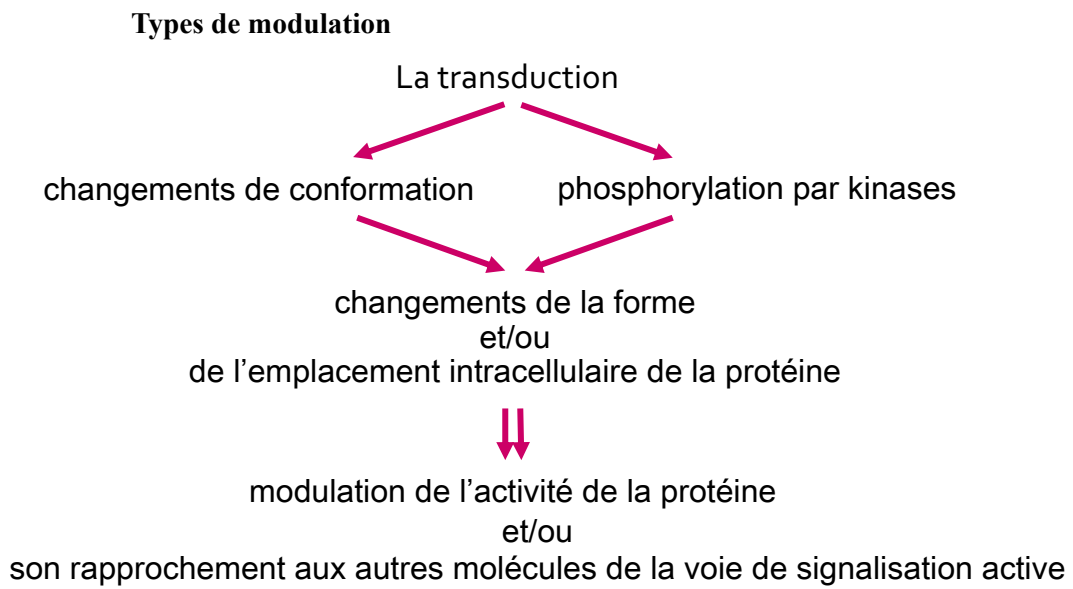


20



22

## TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL



23

## Interaction entre molécules de signalisation

24

## TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL

### Interaction entre molécules de signalisation

#### Haute affinité

Une cellule contient environ 10 milliards de molécules protéiques d'environ 10 000 types.

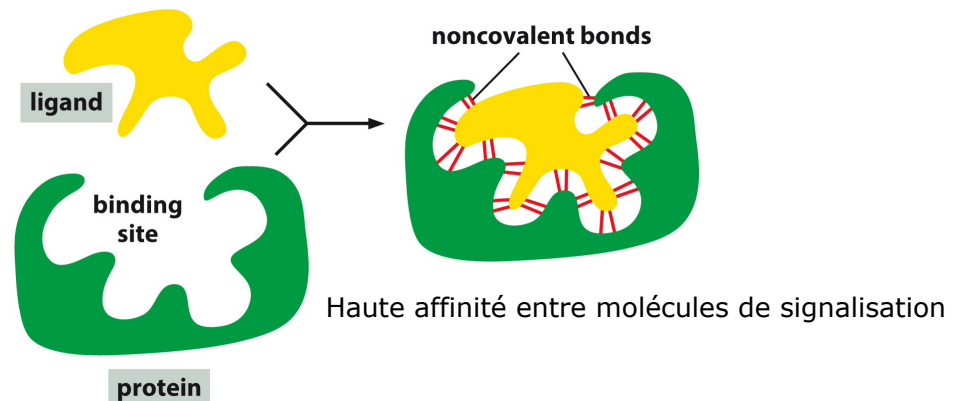


Figure 3-37a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

25

## TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL

### Interaction entre molécules de signalisation

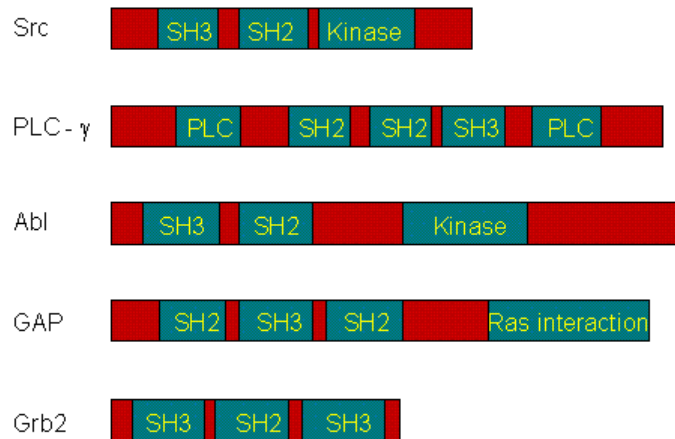
#### Domaines de liaison

Le **domaine de liaison** correspond à une sous-structure peptidique de 40 à 350 acides aminés qui peut se replier indépendamment du reste de la protéine en une structure tridimensionnelle compacte et stable. Plusieurs protéines de signalisation de structure et de fonction différentes, peuvent avoir un même domaine.

Les **motifs**, qui apparaissent en réponse à un signal, peuvent correspondre généralement à une courte séquence peptidique, ou un acide aminé ou lipide phosphorylé, ou un autre domaine protéique. Ils servent comme des étiquettes d'adressage pour des protéines de signalisation.

26

Exemples de domaines de liaison au niveau de certaines protéines de signalisation



27

## TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL

### Interaction entre molécules de signalisation

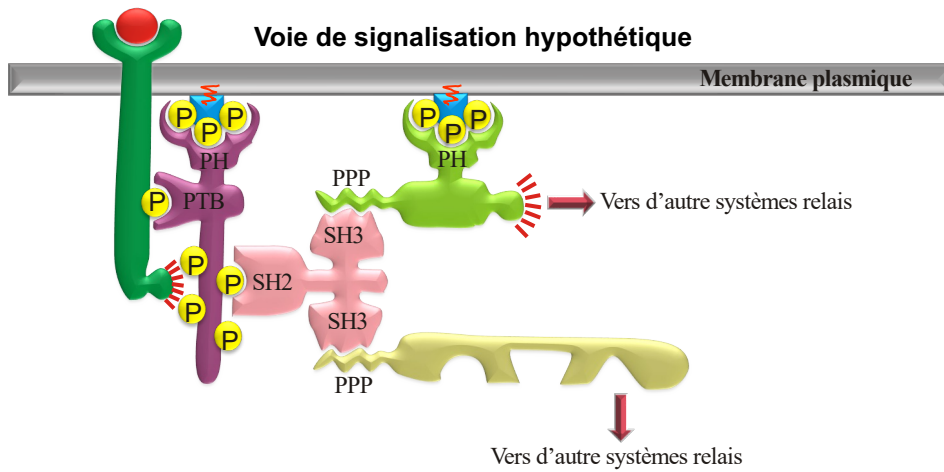
Domaine de liaison	Motif reconnu
SH2 (Src Homology domain) 2	Tyrosine phosphorylée Tyr- $\text{P}$
SH3 (Src Homology domain) 3	Motif riche en proline (PPP)
PH (Pleckstrin Domain)	PIP <sub>3</sub> (phosphatidyl inositol 3 phosphate)
PTB (PhosphoTyrosine-Binding domain)	Tyrosine phosphorylée
Protéine 14-3-3	Thréonine phosphorylée et/ou Sérine phosphorylée

28

**TRANSMISSION ET TRANSDUCTION DU SIGNAL**

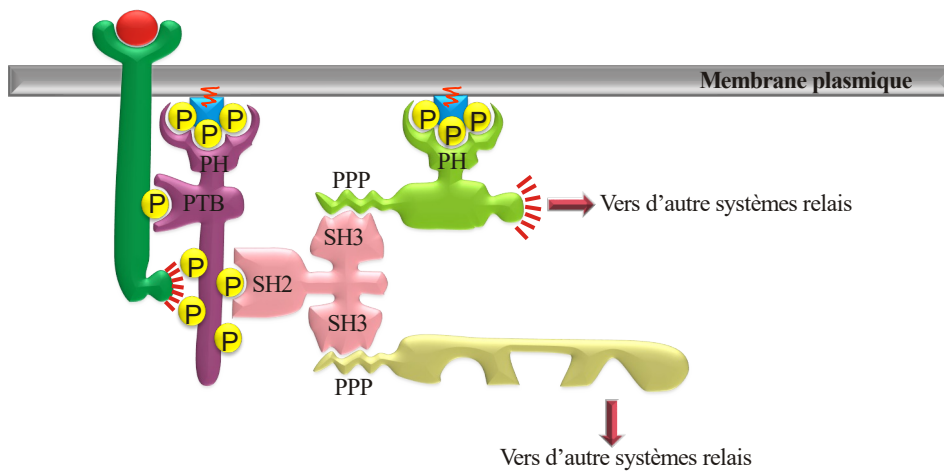
**Interaction entre molécules de signalisation**

**Domaines de liaison**



29

**Domaines de liaison dans une voie de signalisation hypothétique**



31

**Domaine SH2:** Domaine protéique ( $\approx 100$  Acides Aminés) qui interagit avec Tyr-P

Le domaine SH2 contient une poche de liaison pour Tyr-P et une autre pour lier une chaîne latérale d'un acide aminé spécifique.

32

plasma membrane PDGF receptor

CYTOSOL

PI 3-kinase (regulatory subunit) P Tyr 740 P Tyr 751 split tyrosine kinase domain

GTPase-activating protein (GAP) P Tyr 771

phospholipase C- $\gamma$  (PLC $\gamma$ ) P Tyr 1009 P Tyr 1021

SH2 domains SH3 domain

(A)

SH3 domain

ATP

(A) SH2 domain

Poche de liaison pour une chaîne latérale d'un acide aminé

Poche de liaison pour Tyr-P

phosphotyrosine

SH2

NH<sub>2</sub> COOH

(C)

Figure 15-46 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

33

Domaine de liaison	Motif reconnu
SH2 (Src Homology domain) 2	Tyrosine phosphorylée
SH3 (Src Homology domain) 3	Motif riche en proline (PPP)
PH (Pleckstrin Domain)	PIP <sub>3</sub> (phosphatidyl inositol 3 phosphate)
PTB (PhosphoTyrosine-Binding domain)	Tyrosine phosphorylée
Protéine 14-3-3	Thréonine phosphorylée et/ou Sérine phosphorylée

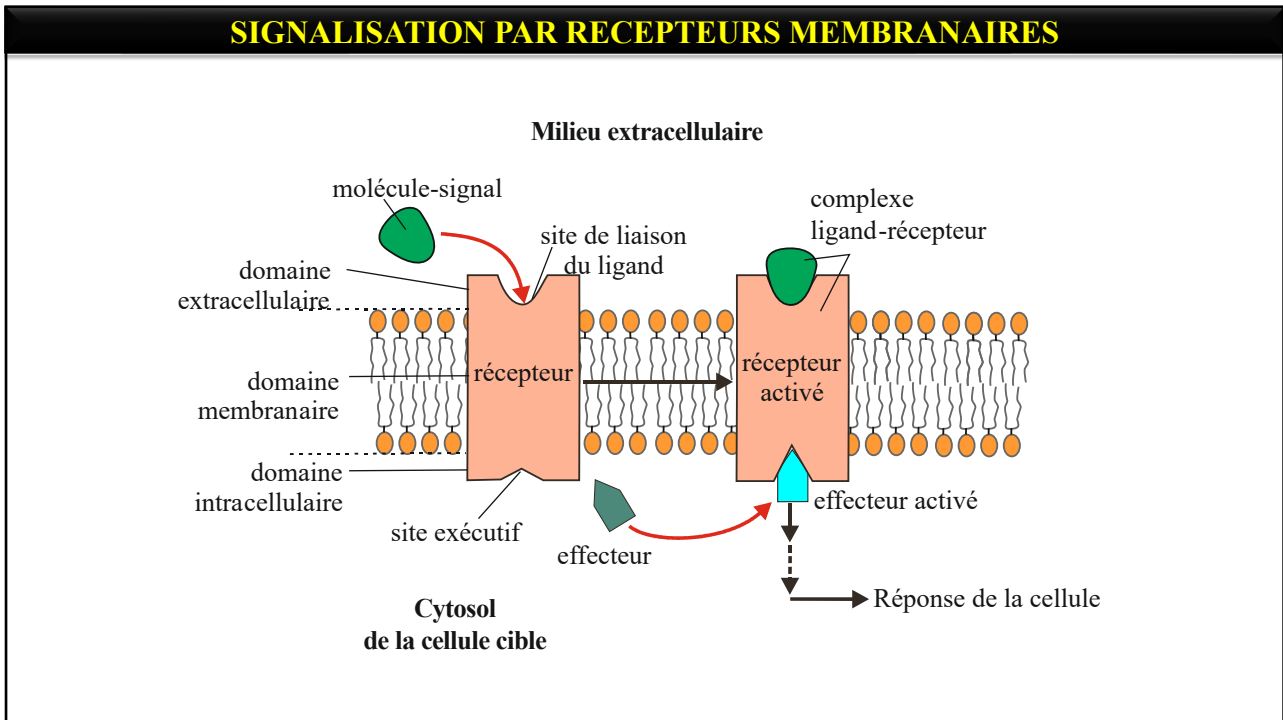
34

## SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES

- I. GENERALITES**
- II. RÉCEPTEUR-CANAL**
- III. RÉCEPTEURS COUPLÉS À DES PROTÉINES G**
- IV. RÉCEPTEURS COUPLÉS À UNE TYROSINE KINASE**
- V. RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ ENZYMATIQUE INTRINSÈQUE**
- VI. AUTRES TYPES DE RÉCEPTEURS**
- VII. RÉCEPTEURS DE CONTACT**

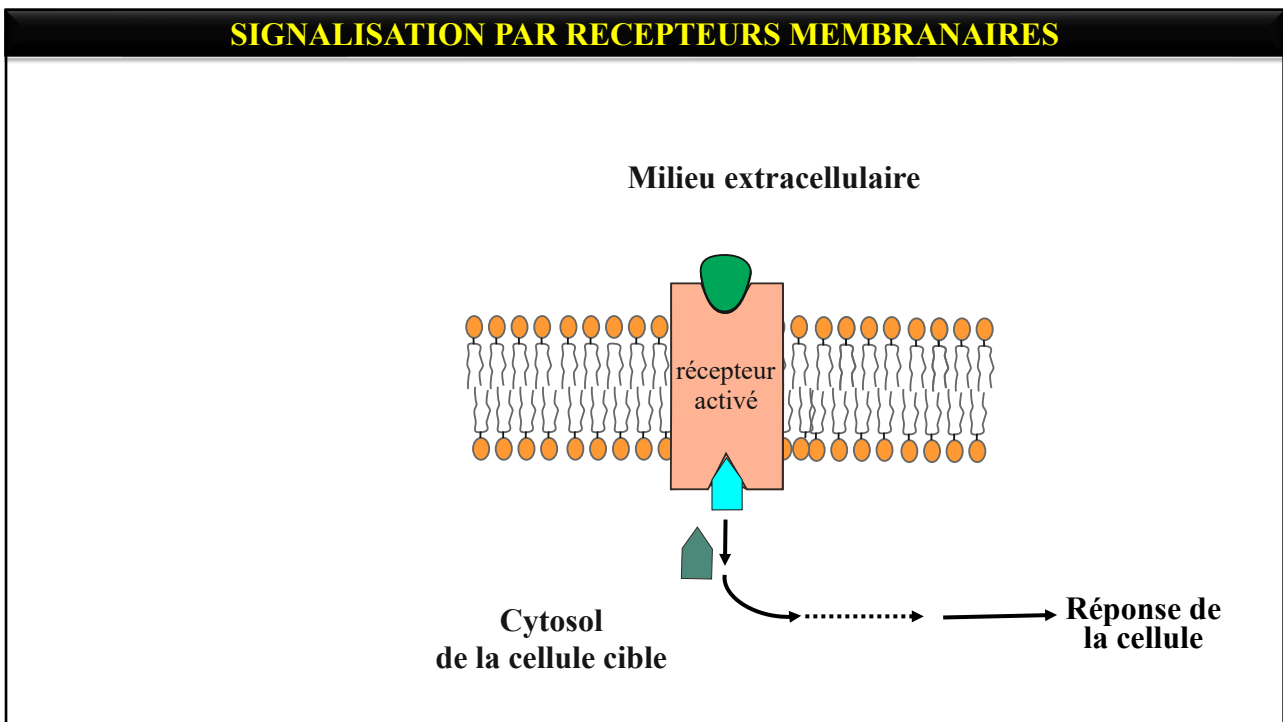
35

**SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES**

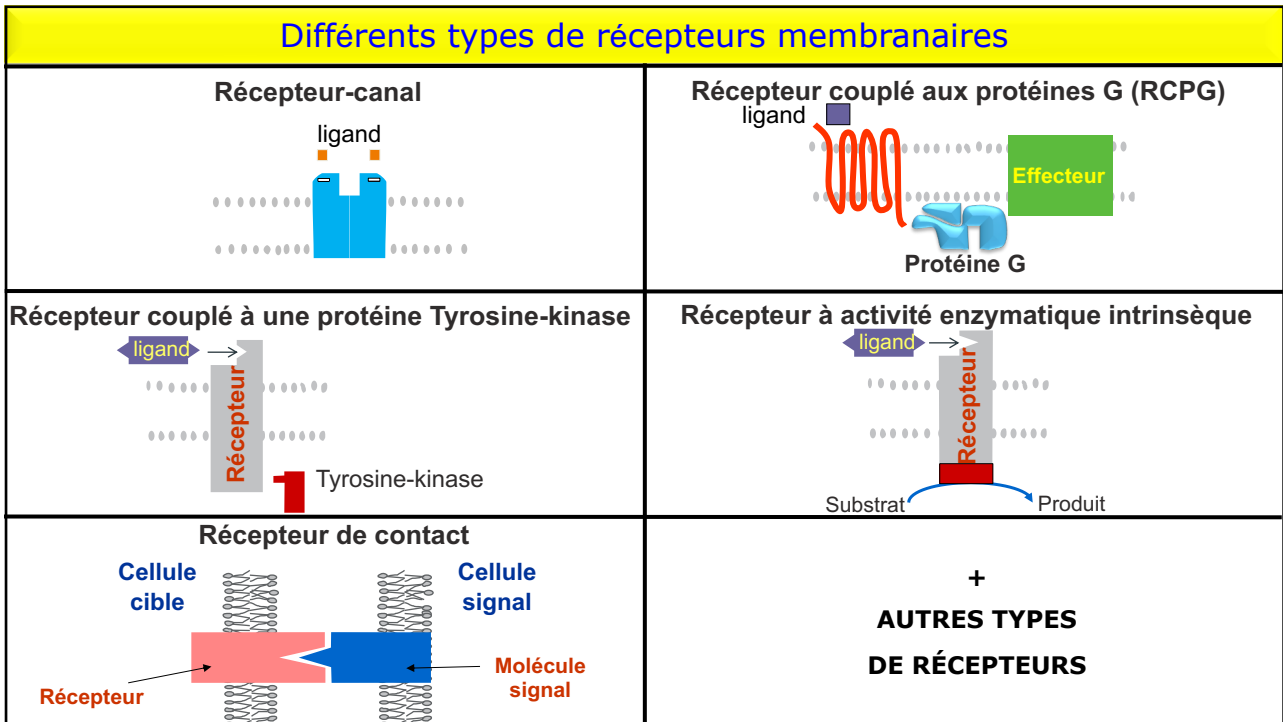


36

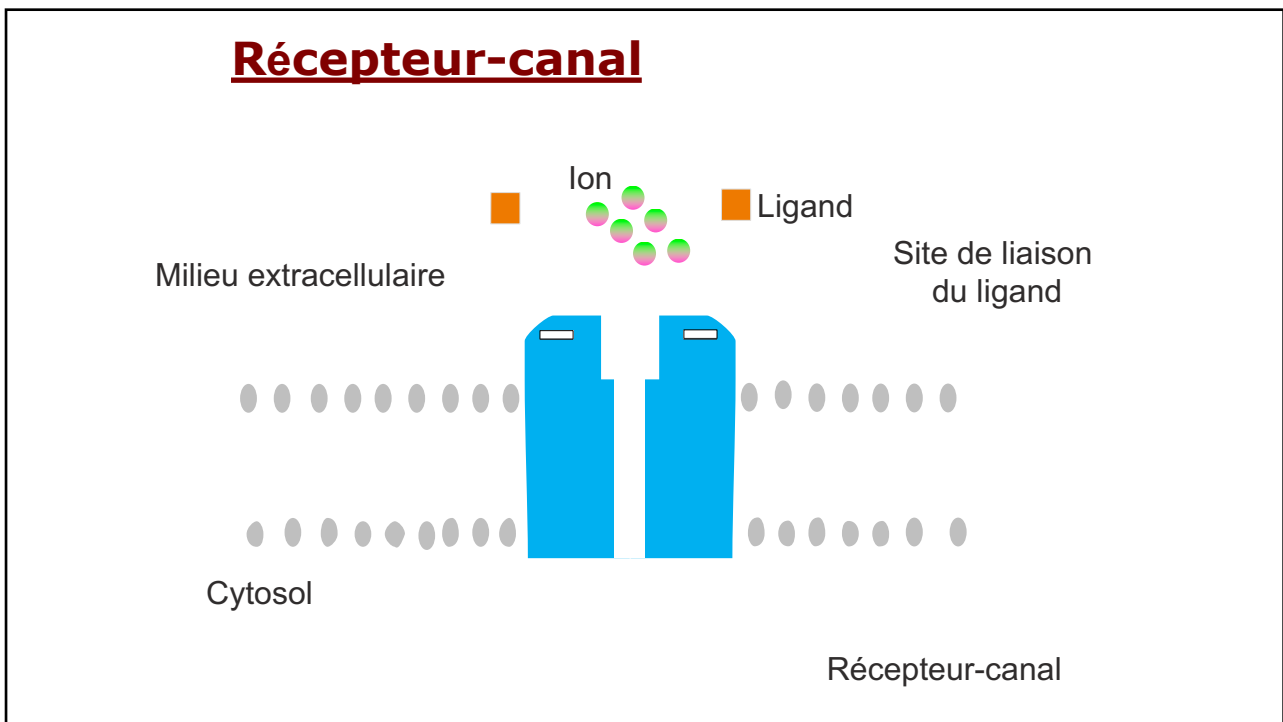
**SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES**



37



38



39

## SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES

### Récepteur-canal

#### Exemples de Récepteurs canaux

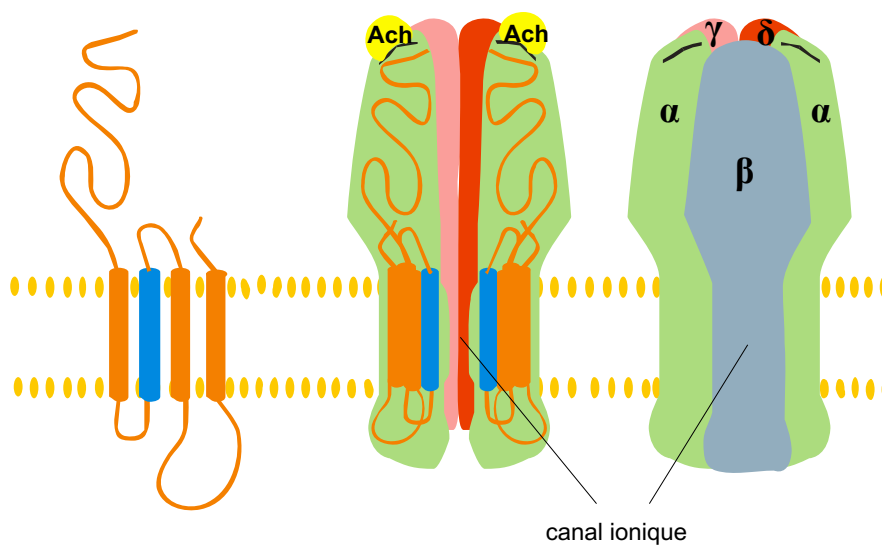
Type de fonction	Ligand	Canal Ionique
Récepteurs Excitateurs	Acétylcholine	$\text{Na}^+/\text{K}^+$
	Glutamate	$\text{Na}^+/\text{K}^+$ et $\text{Ca}^{2+}$
	Sérotonine	$\text{Na}^+/\text{K}^+$
Récepteurs Inhibiteurs	GABA	$\text{Cl}^-$
	Glycine	$\text{Cl}^-$

40

## SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES

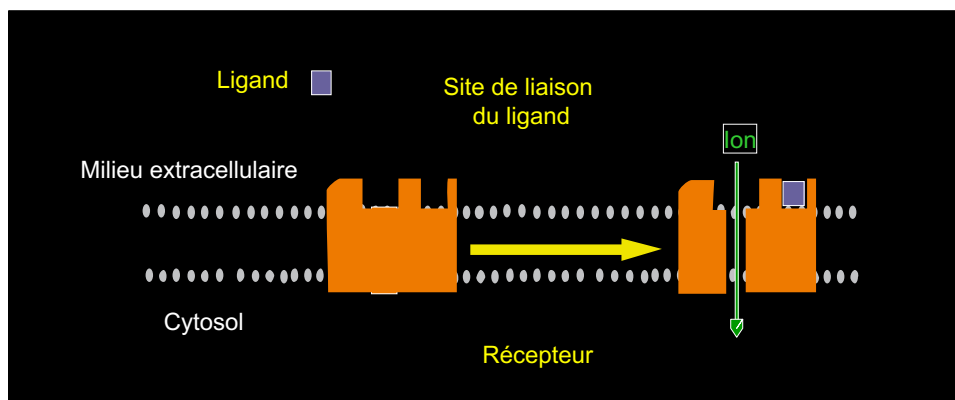
### Récepteur-canal

structure du récepteur nicotinique de l'acétylcholine



41

La liaison avec le ligand entraîne un changement de conformation du récepteur-canal de façon à ce que des ions spécifiques puissent le traverser.  $\Leftrightarrow$  altération du potentiel électrique le long de la membrane cellulaire.



42

## SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES

### III. Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)

Ils constituent la famille la plus nombreuse des récepteurs membranaires.

Ils sont impliqués dans la transmission des messages des :

- hormones peptidiques (mis à part l'insuline, l'hormone de croissance et la prolactine),
- Catécholamines,
- prostaglandines et autres eicosanoïdes,
- différentes cytokines,
- signaux visuels, olfactifs et gustatifs,
- transmission synaptique,
- Ions, ...etc.

43

**SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES**

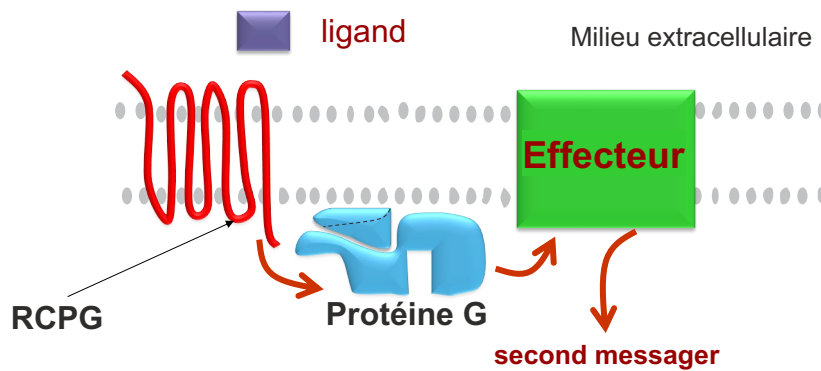
**Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)**

Différentes composantes du système RCPG:

A- Récepteurs

B- Protéines G

C- Systèmes effecteurs et seconds messagers

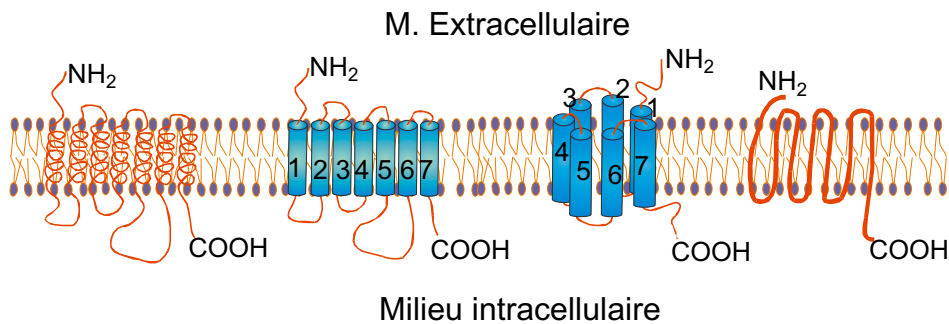


44

**SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES**

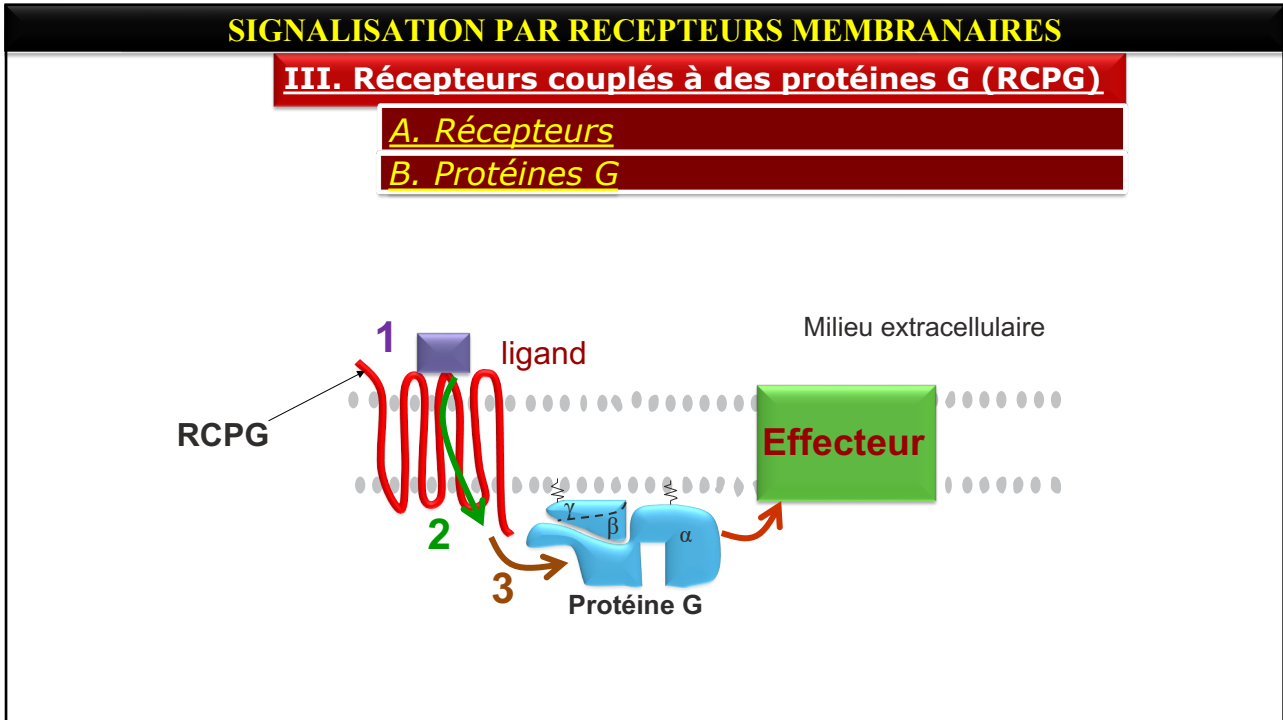
**Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)**

**Récepteurs**



Les RCPG présentent tous des caractéristiques structurales fondamentales communes. Ils sont tous constitués d'une seule chaîne polypeptidique possédant 7 segments transmembranaires en hélice  $\alpha$ . L'extrémité N-terminale est localisée dans le milieu extracellulaire. L'extrémité C-terminale est cytoplasmique.

45



46

**SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES**

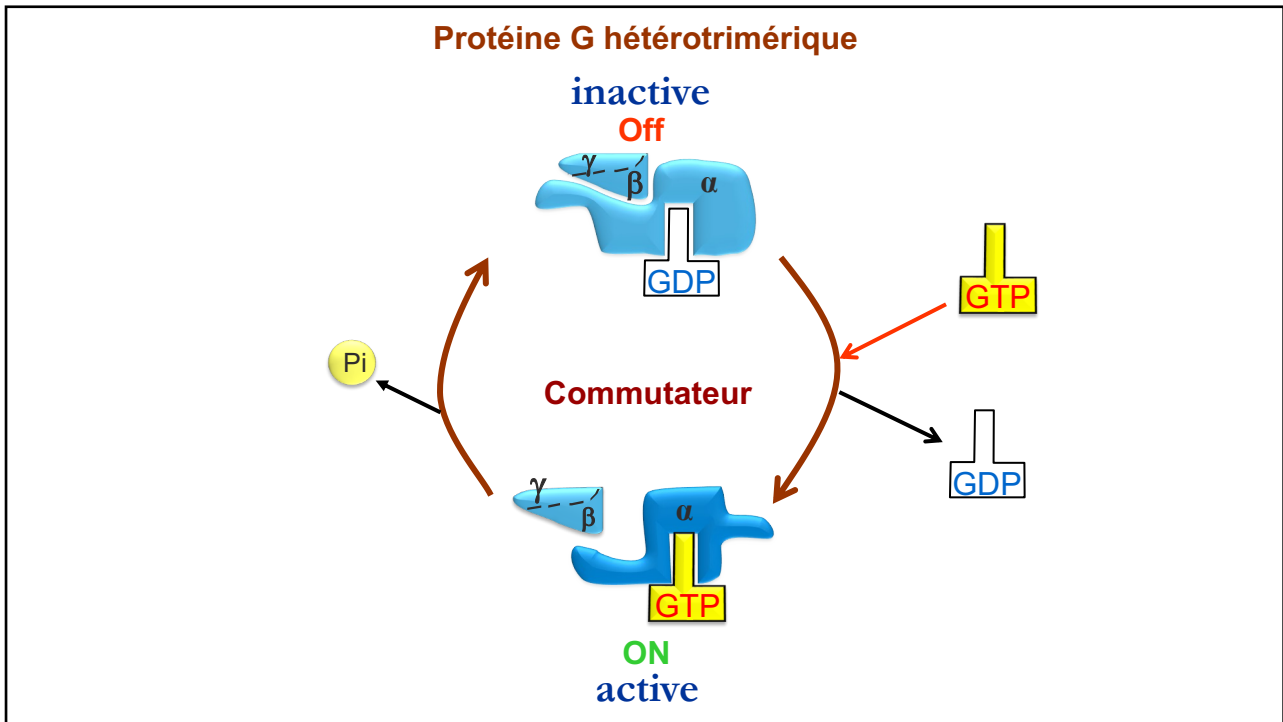
**Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)**

**Protéines G**

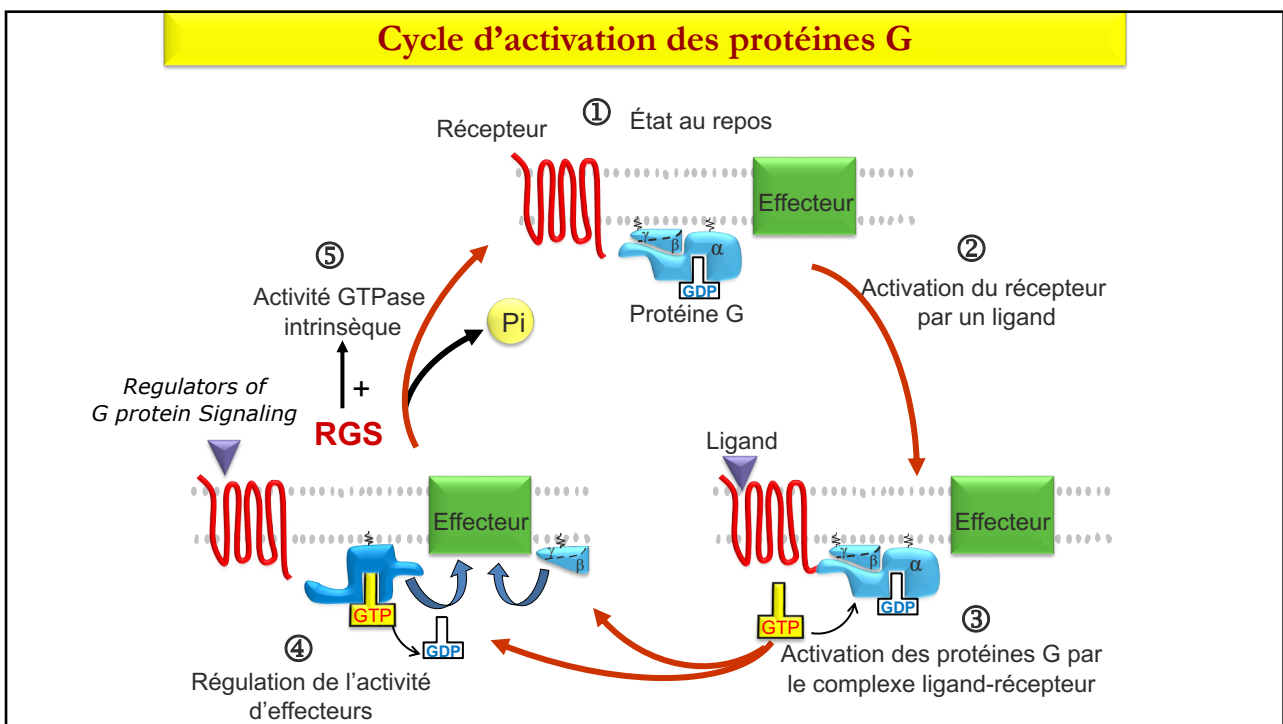
**Tableau 2: Diversité des protéines G. (+) stimule ; (-) inhibe.**

Famille	Quelques membres	Sous-unités impliquées	Exemples de fonctions
I	Gs	$\alpha$	(+) Adénylyl cyclase (+) Canaux $Ca^{++}$
	Golf	$\alpha$	(+) Adénylyl cyclase dans les neurones olfactifs sensoriels
II	Gi	$\alpha$	(-) Adénylyl cyclase
	Go	$\beta\gamma$	(+) Canaux $K^+$
		$\alpha$ et $\beta\gamma$	(+) PLC- $\beta$
Gt	$\alpha$	(+) GMPc-PDE dans les bâtonnets photorécepteurs	
III	Gq/11	$\alpha$	(+) PLC- $\beta$
IV	G12/13	$\alpha$	(+) Rho-GEF pour réguler l'actine du cytosquelette

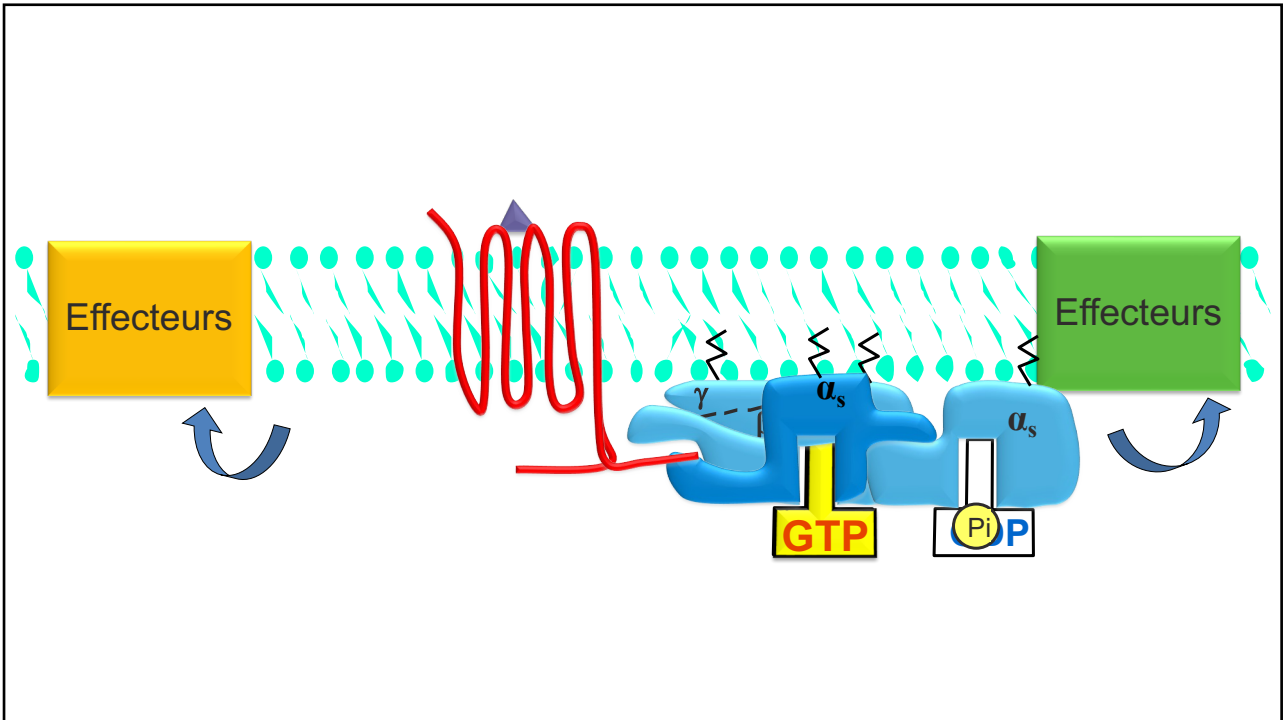
47



48



49

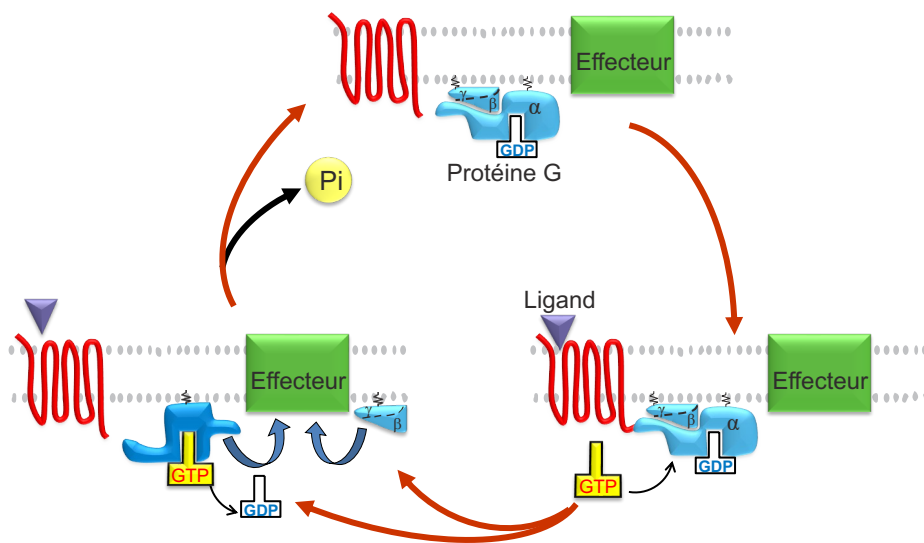


50

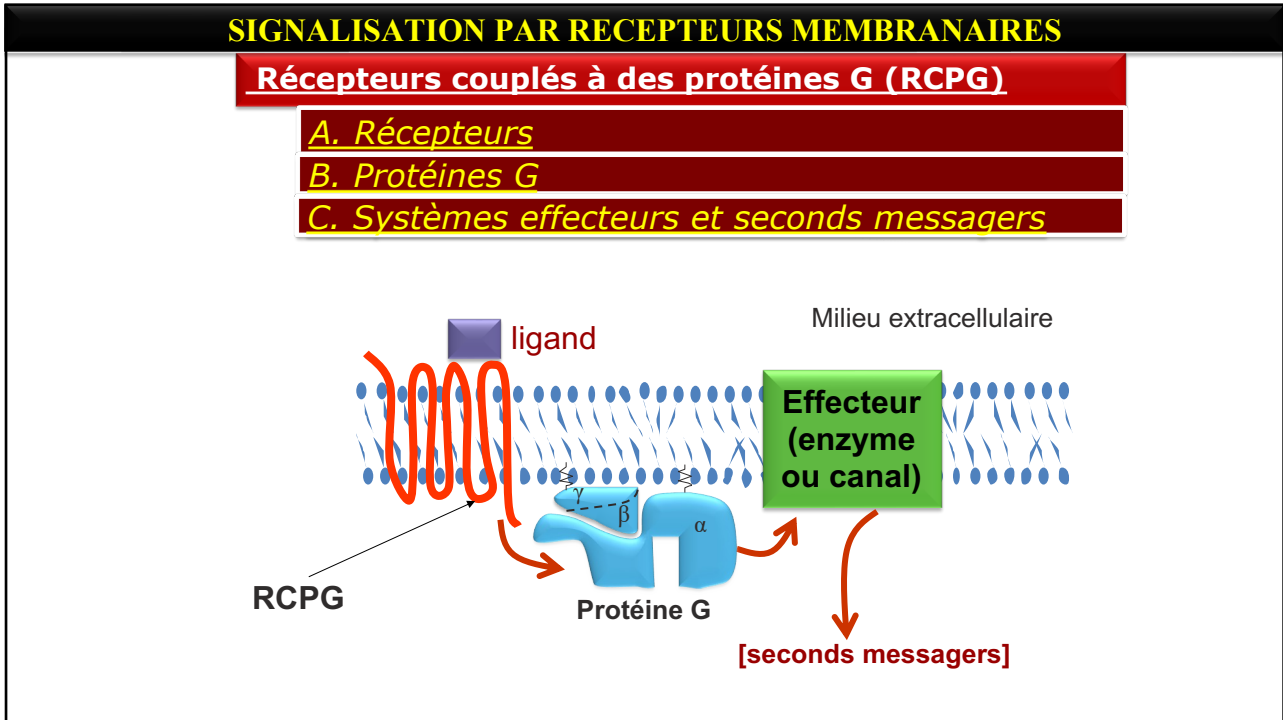
**Remarque:**

L'**amplification** du signal extracellulaire a lieu à deux niveaux:

- le **récepteur** activé peut activer de nombreuses protéines G;
- les **sous-unités**  $\alpha$ .GTP et  $\beta\gamma$  peuvent activer l'effecteur tant que le GTP n'est pas hydrolysé en GDP.



51



52

**SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES**

**III. Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)**

**C. Systèmes effecteurs et seconds messagers**

Tableau 2: Diversité des protéines G. (+) stimule ; (-) inhibe.

Famille	Quelques membres	Sous-unités impliquées	Exemples de fonctions
I	Gs	$\alpha$	(+) Adénylyl cyclase (+) Canaux $Ca^{++}$
	Golf	$\alpha$	(+) Adénylyl cyclase dans les neurones olfactifs sensoriels
II	Gi	$\alpha$	(-) Adénylyl cyclase
	Go	$\beta\gamma$	(+) Canaux $K^+$
		$\alpha$ et $\beta\gamma$	(+) Canaux $K^+$
	Gt	$\alpha$	(+) GMPc-PDE dans les bâtonnets photorécepteurs
III	Gq/11	$\alpha$	(+) PLC- $\beta$
IV	G12/13	$\alpha$	(+) Rho-GEF pour réguler l'actine du cytosquelette

53

## SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES

### Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)

#### C. Systèmes effecteurs et seconds messagers

Principaux systèmes effecteurs des protéines G:

1. L'adénylyl-cyclase
2. La phospholipase C
3. La GMPc phosphodiesterase
4. Les canaux ioniques
5. RhoGEF
6. PI3K

54

## SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES

### Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)

#### C. Systèmes effecteurs et seconds messagers

Tableau 2: Diversité des protéines G. (+) stimule ; (-) inhibe.

Famille	Quelques membres	Sous-unités impliquées	Exemples de fonctions
I	Gs	$\alpha$	(+) Adénylyl cyclase (+) Canaux $\text{Ca}^{++}$
	Golf	$\alpha$	(+) Adénylyl cyclase dans les neurones olfactifs sensoriels
II	Gi	$\alpha$	(-) Adénylyl cyclase
		$\beta\gamma$	(+) Canaux $\text{K}^+$
	Go	$\beta\gamma$	(+) Canaux $\text{K}^+$
		$\alpha$ et $\beta\gamma$	(+) PLC- $\beta$
Gt	$\alpha$	(+) GMPc-PDE dans les bâtonnets photorécepteurs	
III	Gq/11	$\alpha$	(+) PLC- $\beta$
IV	G12/13	$\alpha$	(+) Rho-GEF pour réguler l'actine du cytosquelette

55

**SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES**

**Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)**

*C. Systèmes effecteurs et seconds messagers*

1. Voie de l'adénylyl-cyclase – AMPc

Milieu extracellulaire

ligand

Adénylyl cyclase

AMPc

56

**SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES**

**Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)**

*Systèmes effecteurs et seconds messagers*

1. Voie de l'adénylyl-cyclase – AMPc

a. L'adénylyl-cyclase (AC)

MILIEU EXTRACELLULAIRE

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

NH<sub>2</sub>

GTP

Sites catalytiques

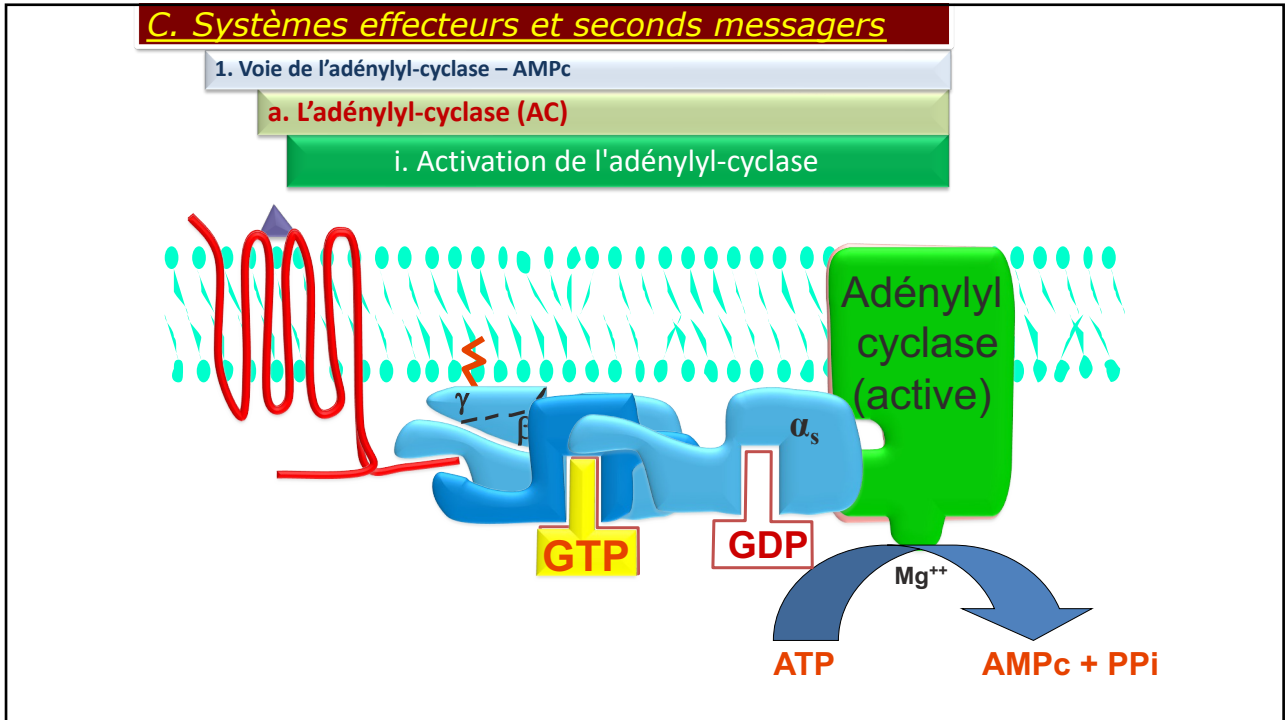
Mg<sup>++</sup>

COOH

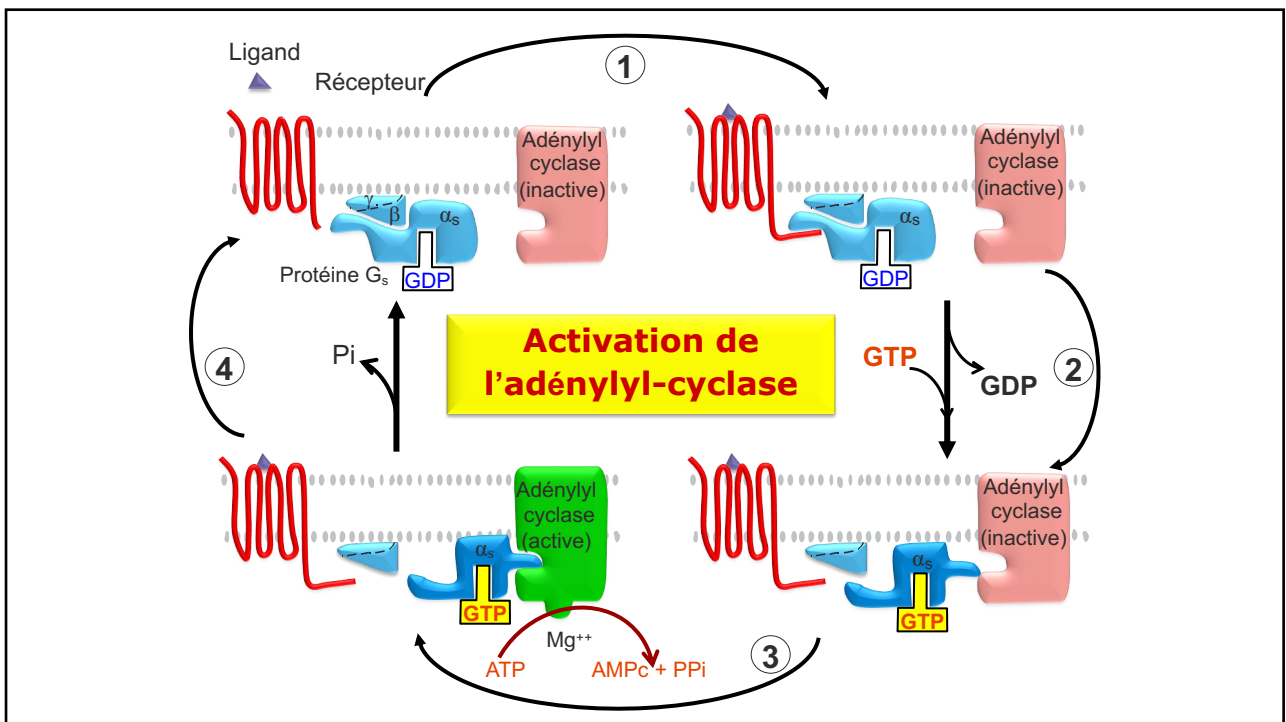
ATP + H<sub>2</sub>O

AMPc + PPi

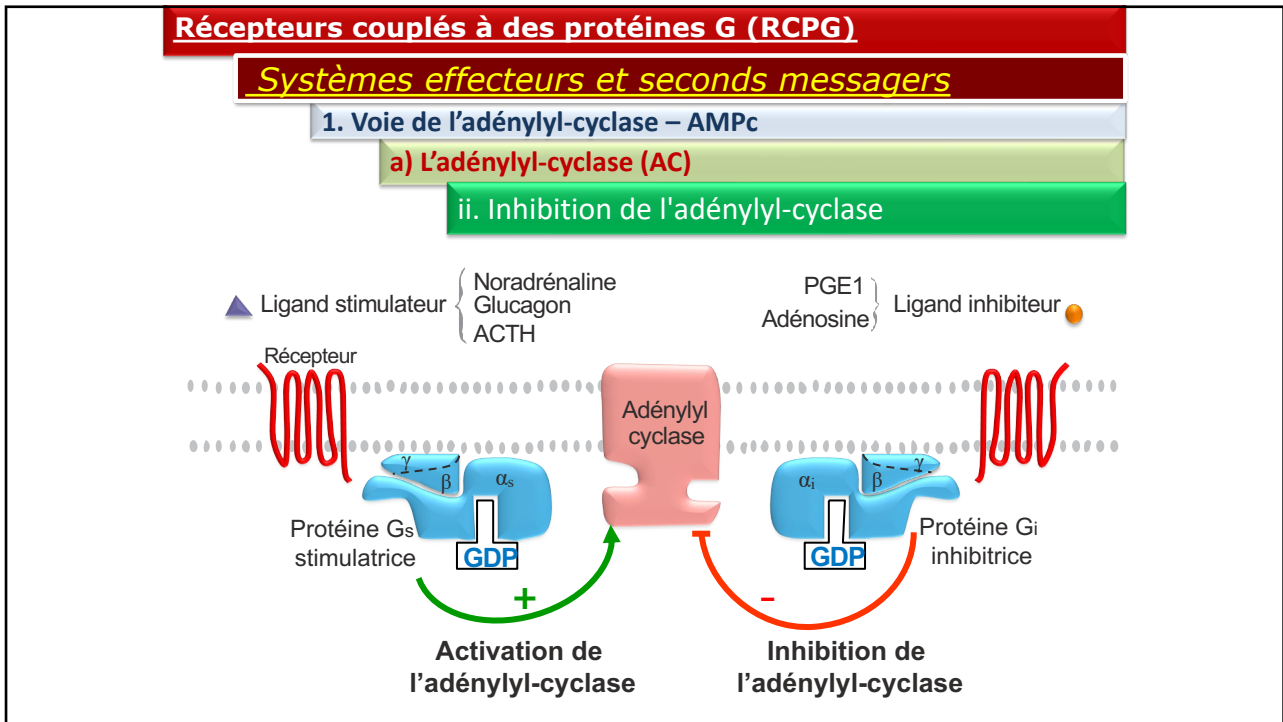
57



58



59



60

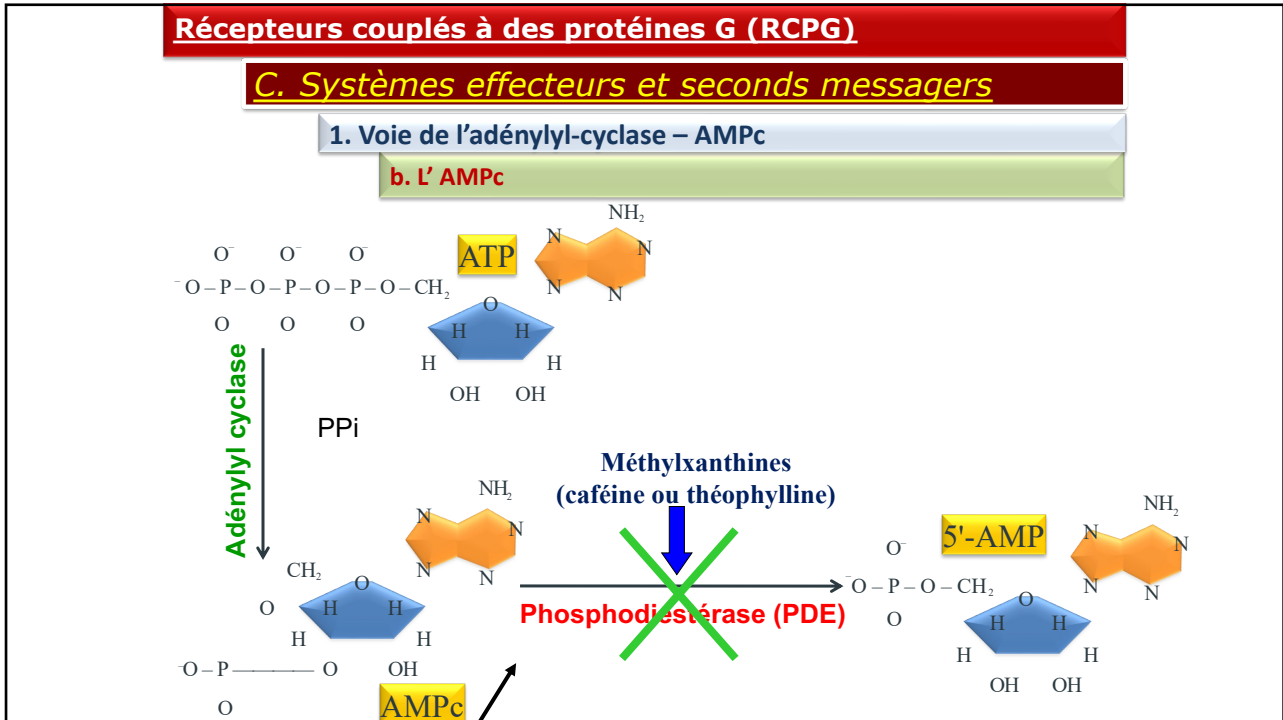
**SIGNALISATION PAR RECEPTEURS MEMBRANAIRES**

**III. Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)**

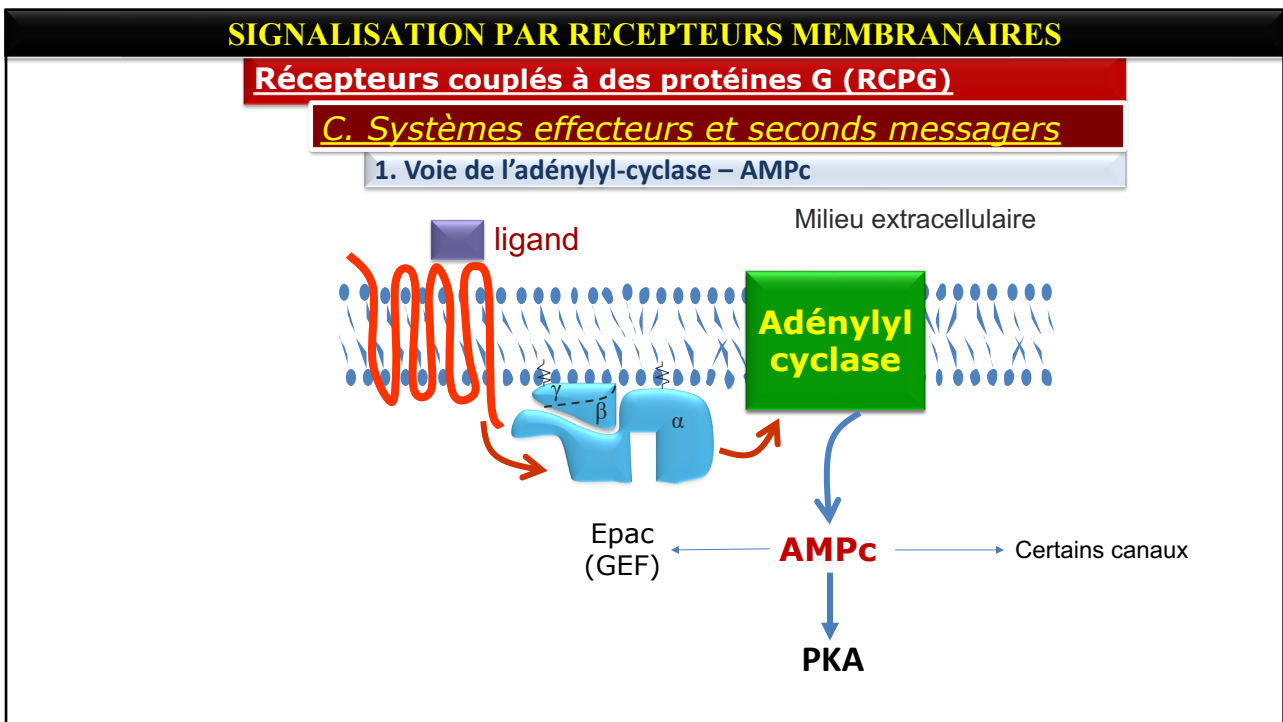
**Tableau 2: Diversité des protéines G. (+) stimule ; (-) inhibe.**

Famille	Quelques membres	Sous-unités impliquées	Exemples de fonctions
I	Gs	α	(+) Adénylyl cyclase (+) Canaux Ca <sup>++</sup>
	Golf	α	(+) Adénylyl cyclase dans les neurones olfactifs sensoriels
II	Gi	α	(-) Adénylyl cyclase
		βγ	(+) Canaux K <sup>+</sup>
	Go	βγ	(+) Canaux K <sup>+</sup>
		α et βγ	(+) PLC-β
Gt	α	(+) GMPc-PDE dans les bâtonnets photorécepteurs	
III	Gq/11	α	(+) PLC-β
IV	G12/13	α	(+) Rho-GEF pour réguler l'actine du cytosquelette

61



62



63

**III. Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)**

**Systemes effecteurs et seconds messagers**

**1. Voie de l'adénylyl-cyclase – AMPc**

**c. Protéine-kinase A (PKA)**

Phosphorylation de protéines spécifiques sur certains résidus sérine et/ou thréonine.

$$\begin{array}{c}
 \text{H} \quad \text{O} \\
 | \quad || \\
 \text{---N---C---C---} \\
 | \quad | \\
 \text{H} \quad \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{OH}
 \end{array}$$

Sérine  
(Ser ou S)

$$\begin{array}{c}
 \text{H} \quad \text{O} \\
 | \quad || \\
 \text{---N---C---C---} \\
 | \quad | \\
 \text{H} \quad \text{CH}_2\text{---CH}_3 \\
 | \\
 \text{OH}
 \end{array}$$

Thréonine  
(Thr ou T)

~~$$\begin{array}{c}
 \text{H} \quad \text{O} \\
 | \quad || \\
 \text{---N---C---C---} \\
 | \quad | \\
 \text{H} \quad \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_4 \\
 | \\
 \text{OH}
 \end{array}$$

Tyrosine  
(Tyr ou Y)~~

64

**Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)**

**C. Systemes effecteurs et seconds messagers**

**1. Voie de l'adénylyl-cyclase – AMPc**

**c. Protéine-kinase A (PKA)**

Sérine/thréonine incluses dans une séquence spécifiquement reconnue par la PKA.  
Exemple: **Arg-Arg-Xxx-Ser** ou **Arg-Arg-Xxx-Thr**

**Protéine kinase A**

The diagram illustrates the phosphorylation of a serine residue. On the left, a serine residue is shown as part of a peptide backbone:  $\text{---NH---CH(OH)---CH}_2\text{---}$ . The amino group is linked to an arginyl group ( $\oplus \text{Arginyl}$ ). The reaction is catalyzed by PKA, requiring  $\text{Mg}^{2+}$  and  $\text{ATP}$ . The hydroxyl group ( $\text{OH}$ ) is replaced by a phosphate group ( $\text{OPO}_3^{--}$ ), forming a serine-phosphate residue:  $\text{---NH---CH(OPO}_3^{--})\text{---CH}_2\text{---}$ . The reaction releases  $\text{ADP}$ .

65

**Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)**

**C. Systèmes effecteurs et seconds messagers**

1. Voie de l'adénylyl-cyclase – AMPc

**c. Protéine-kinase A (PKA)**

i) Activation de la protéine kinase PKA

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\ | \\ \text{H} \\ \text{Alanine} \end{array}$$

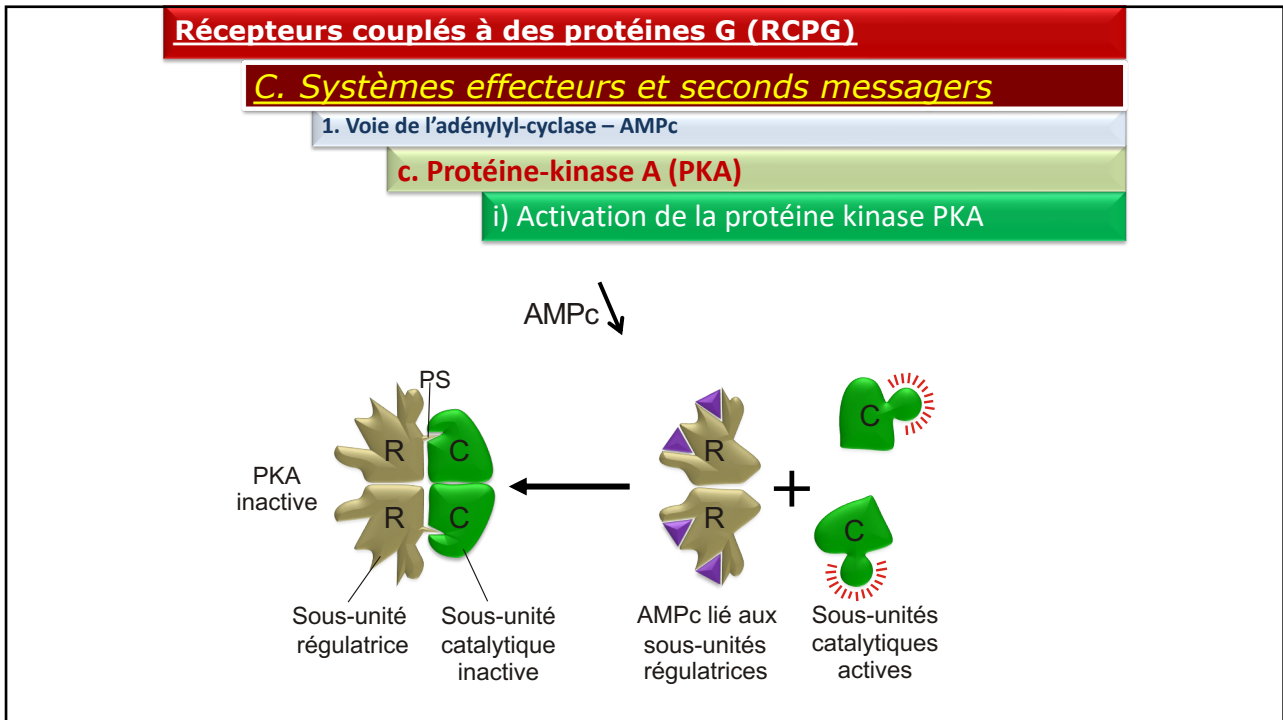
PS=Pseudo Substrat: Arg-Arg-Xxx-Ala

PKA inactive      AMPc      Protéine      ATP      ADP  
 Sous-unité régulatrice      Sous-unité catalytique inactive      AMPc lié aux sous-unités régulatrices      Sous-unités catalytiques actives      Protéine -P

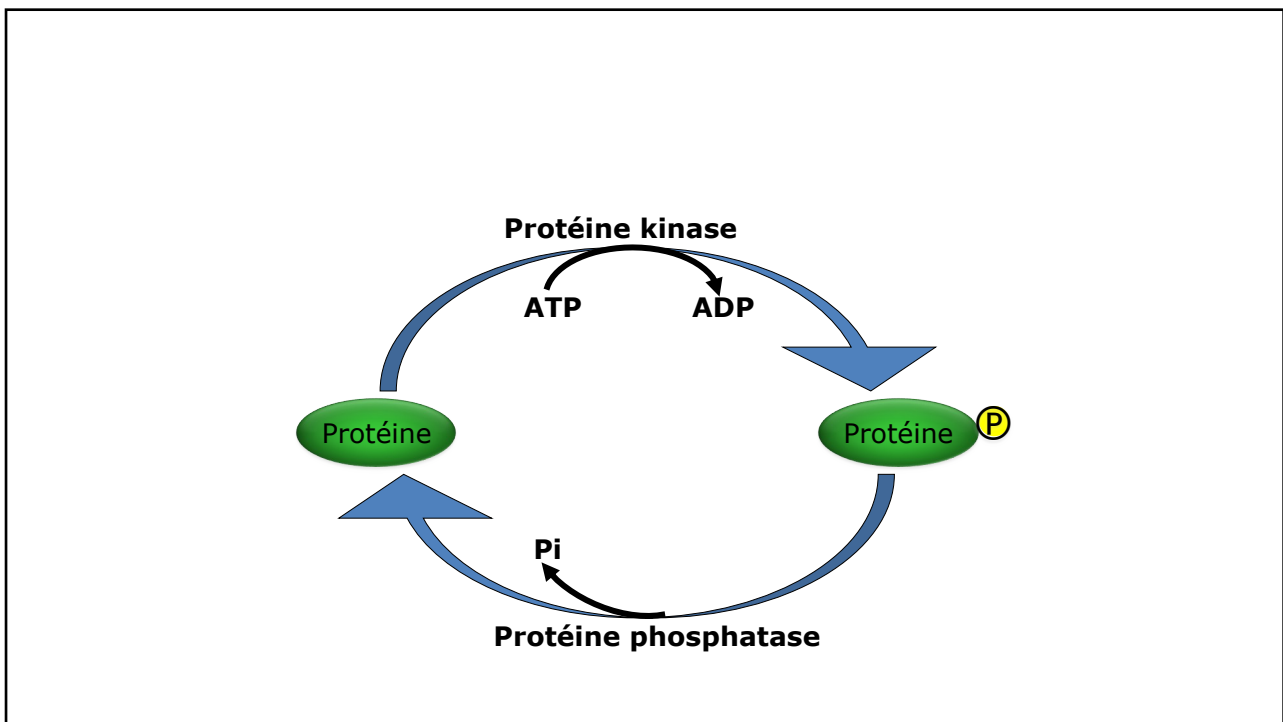
66

ATP      ADP  
 P  
 Protéine-P

67



68



69

## Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)

### C. Systèmes effecteurs et seconds messagers

#### 1. Voie de l'adénylyl-cyclase – AMPc

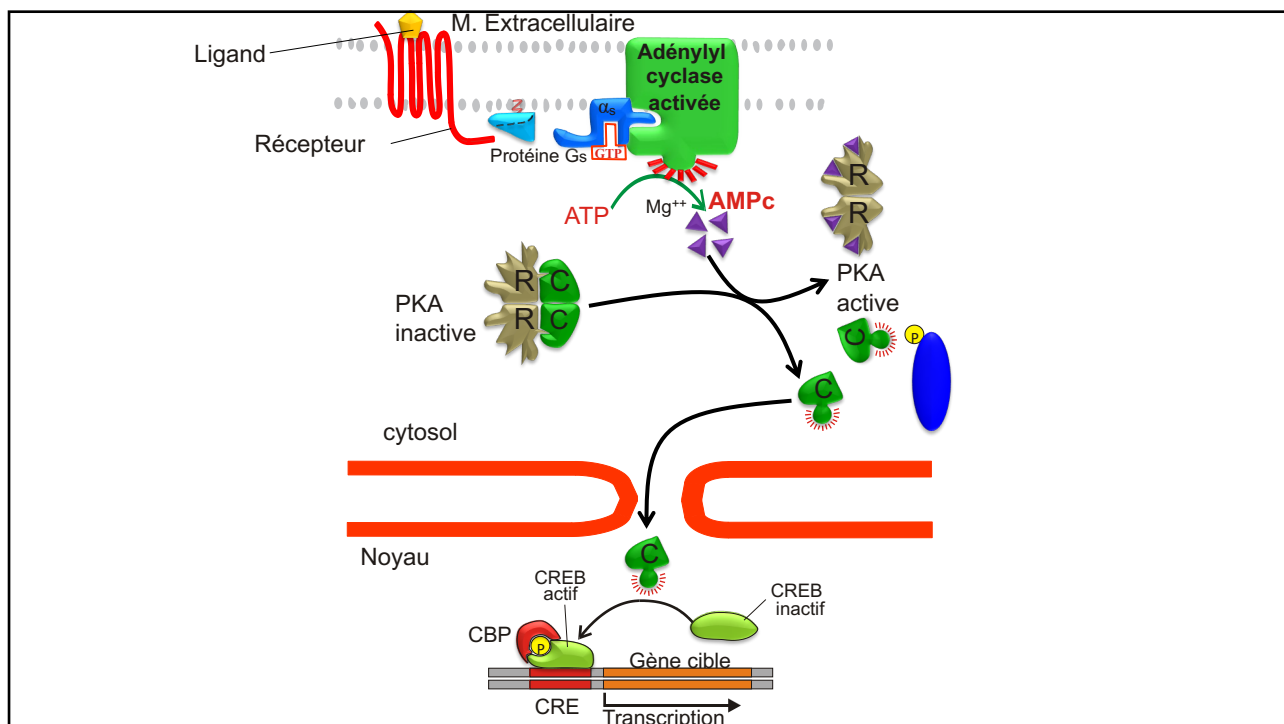
#### c. Protéine-kinase A (PKA)

#### ii) Cibles de la PKA

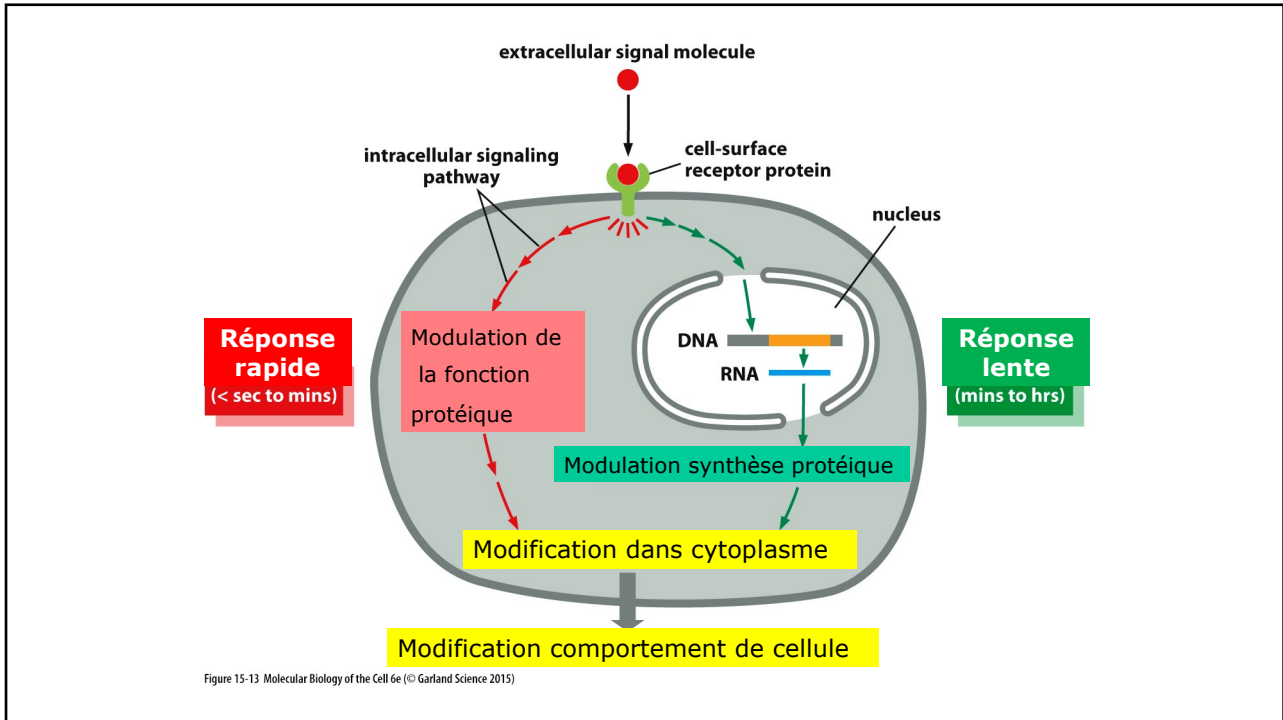
Les substrats de la PKA varient selon les types de cellules:

- enzymes,
- protéines du cytosquelette,
- facteurs de transcription,
- ...etc.

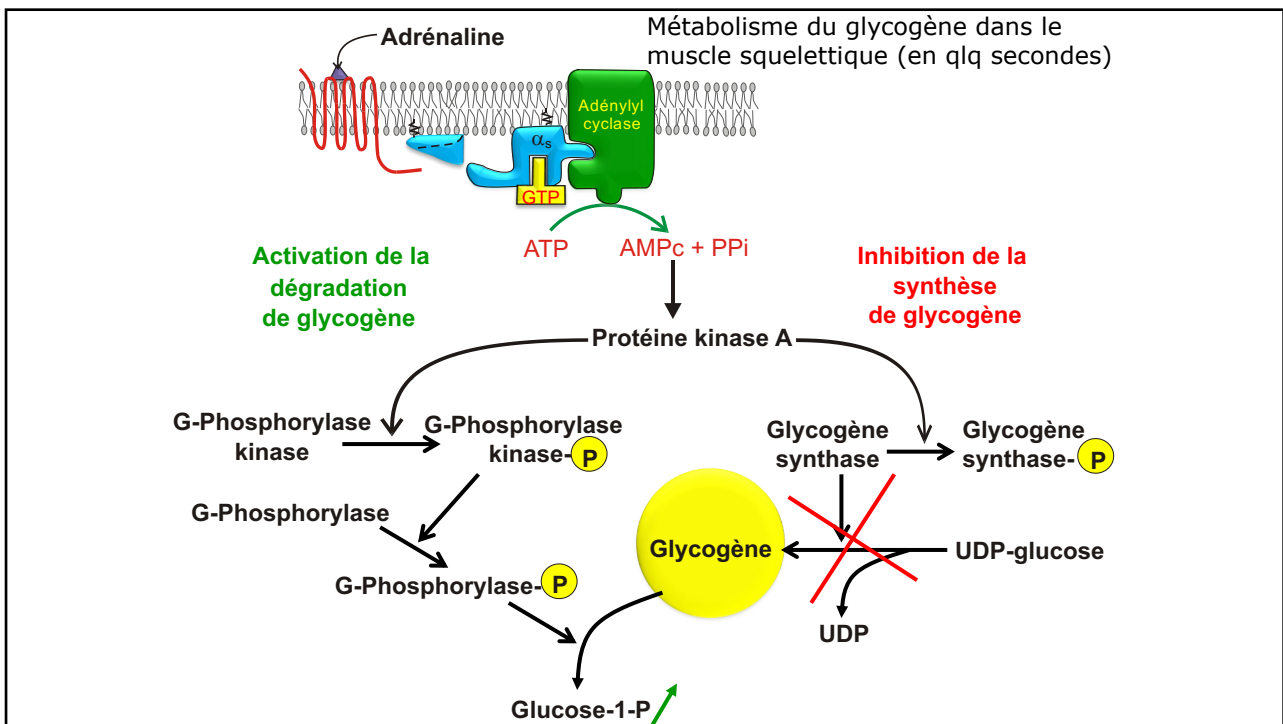
70



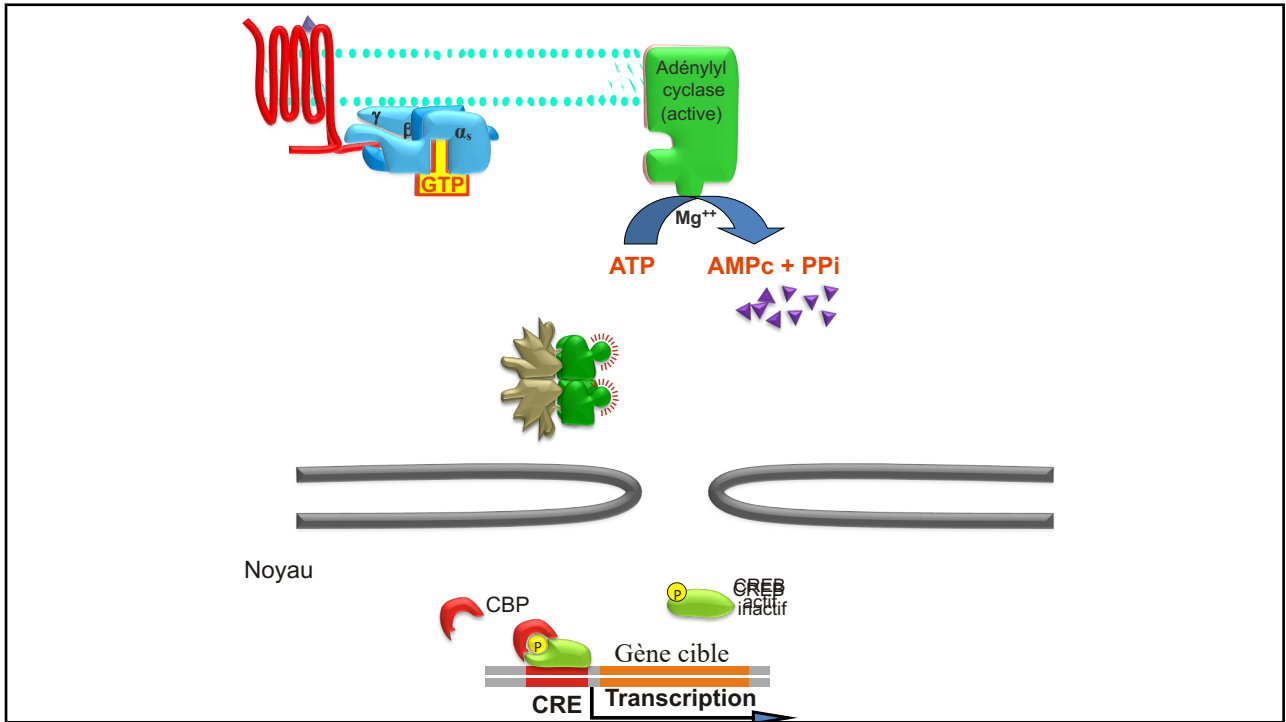
71



72



73



74