

Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen
Faculté SNV & STU
Département de biologie
Master Biochimie

2020-2021

Communication et signalisation cellulaire

Dr N. BENARIBA

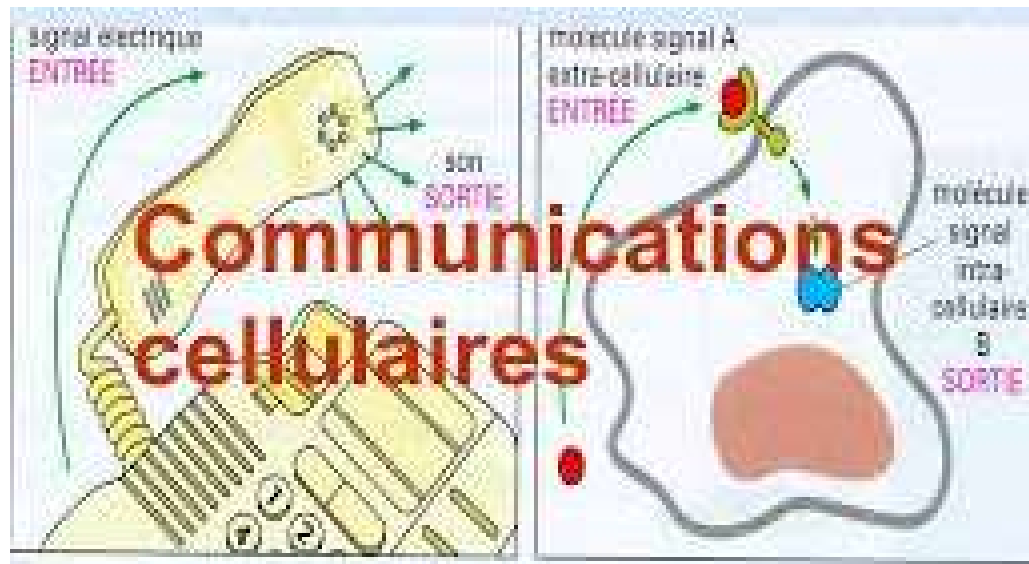
Communication et signalisation cellulaire

- 1. Principe de la communication cellulaire**
- 2. Voies de communication cellulaire**
- 3. Mécanisme de la communication cellulaire**
- 4. Types de ligands**
- 5. Types de récepteurs**
- 6. Désensibilisation des récepteurs**

Communication et signalisation cellulaire

1. Principe de la communication cellulaire

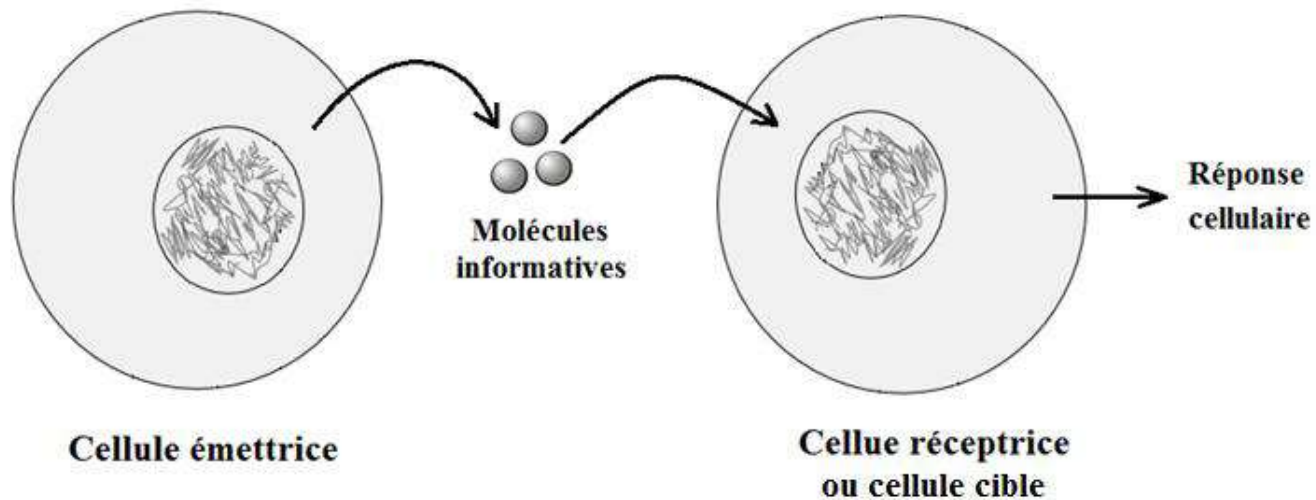
Comme la communication humaine implique le passage de bruits de bouche à l'oreille, la communication entre les cellules implique la transmission de messages chimiques à travers l'espace séparant les cellules les unes des autres (Alberts et *al.* 2011).



Communication et signalisation cellulaire

La communication cellulaire:

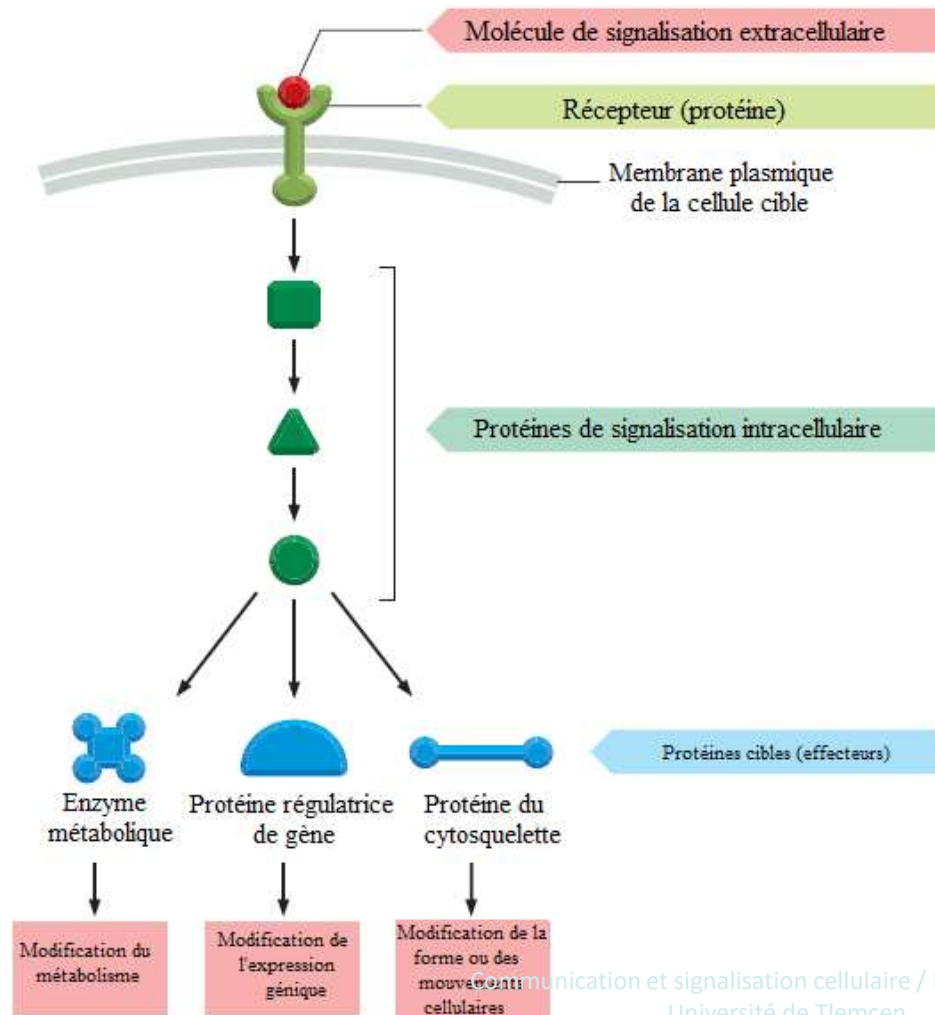
- ❖ Une cellule émettrice qui sécrète un signal chimique (molécules informatives ou de signalisation)
- ❖ Cellule cible qui capte le signal chimique et produit une réponse cellulaire (appelé également réponse biologique) en réponse au stimulus chimique



Communication et signalisation cellulaire

- ❖ La réception de signaux dépend de la présence de récepteur de nature protéique habituellement (mais pas toujours) situés à la surface de la cellule et qui fixe la molécule de signalisation.
- ❖ Selon la nature du signal, l'état et la fonction de la cellule réceptrice, ces effecteurs peuvent être des protéines de l'expression génique, des enzymes métaboliques ou des protéines du cytosquelette

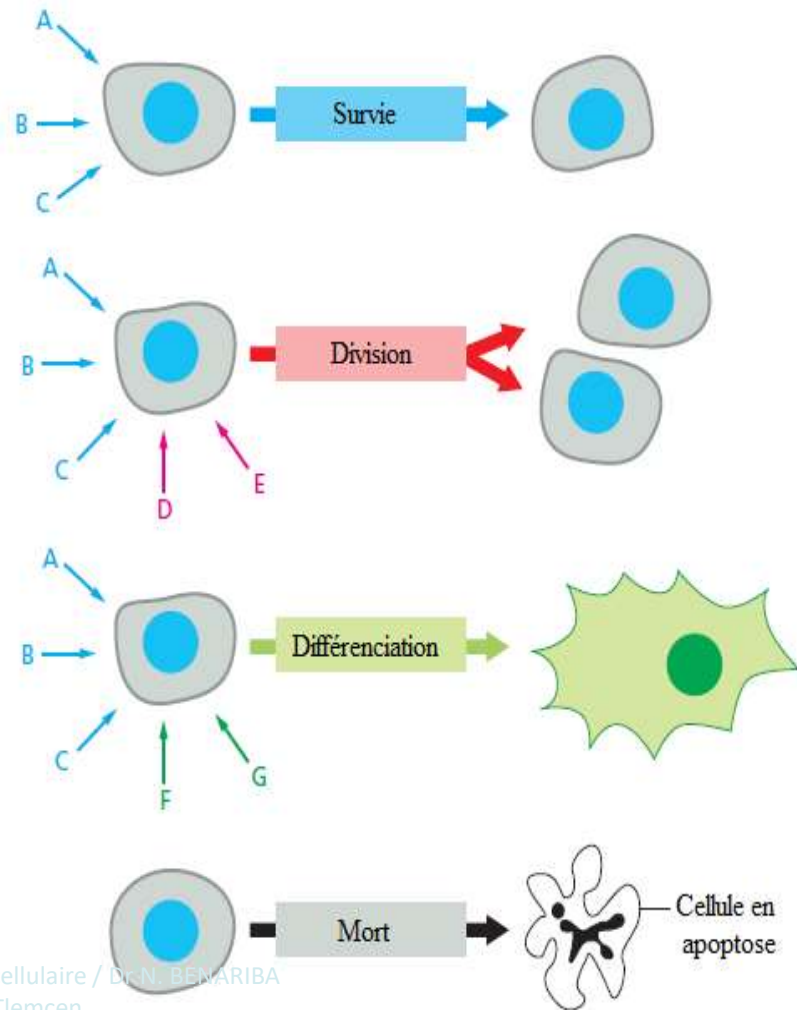
Communication et signalisation cellulaire



Voie de signalisation intracellulaire activée par une molécule de signalisation extracellulaire via un récepteur membranaire (Alberts et al. 2011).

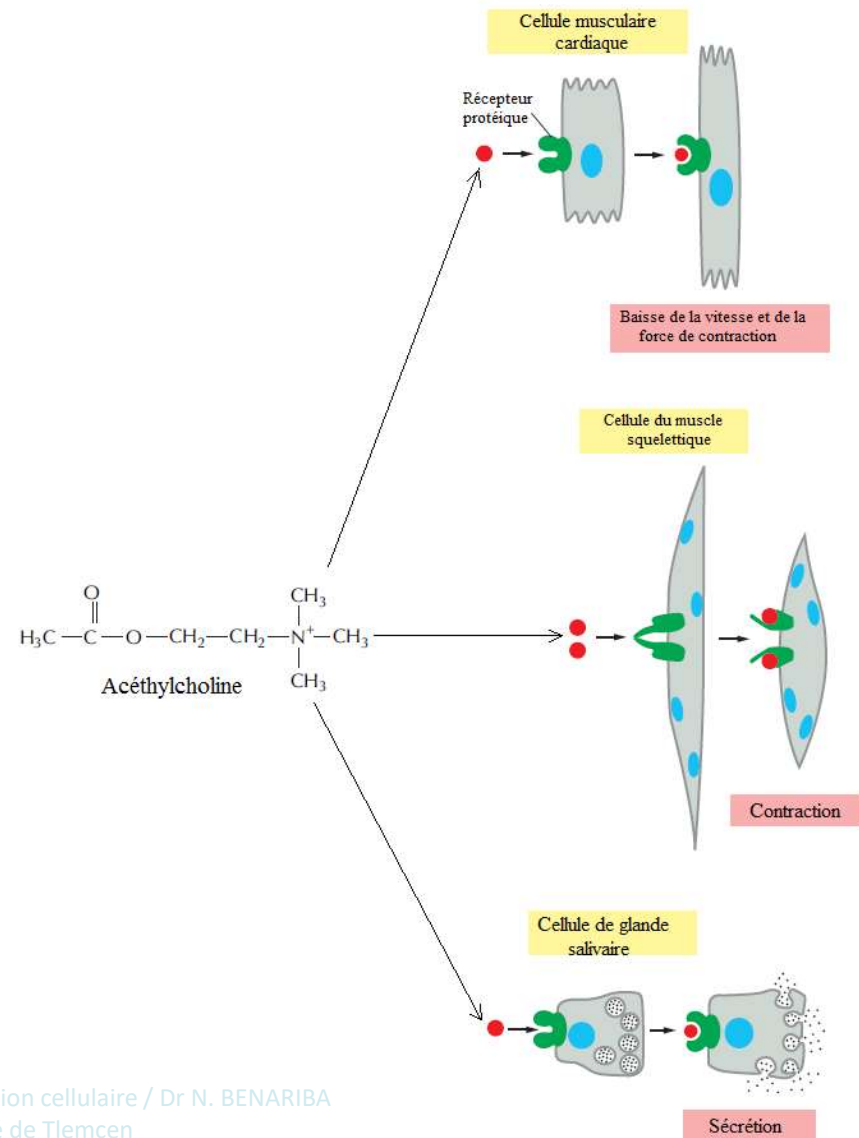
Communication et signalisation cellulaire

Le devenir d'une cellule dépendante de multiples signaux extracellulaires (Alberts et al. 2011)



Communication et signalisation cellulaire

différents types cellulaires répondent différemment à une même molécule de signalisation extracellulaire, c'est le cas de l'acétylcholine



Communication et signalisation cellulaire

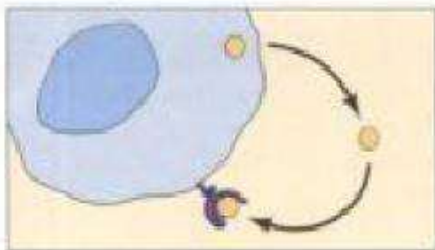
2. Voies de communication cellulaire

- ❖ **La communication à distance:** Caractérisée par la sécrétion de signaux chimiques dans l'espace extracellulaire et qui migrent vers la cellule cible, cette cellule peut être une autre cellule très proche ou bien une cellule éloignée. on parle de;
 - ***Communication locale*** : les cellules cibles sont adjacentes des cellules émettrices (communication autocrine, paracrine, synaptique)
 - ***Communication endocrine*** : Les signaux chimiques, sont transportés par voie sanguine à de long distance pour agir sur les cellules cibles

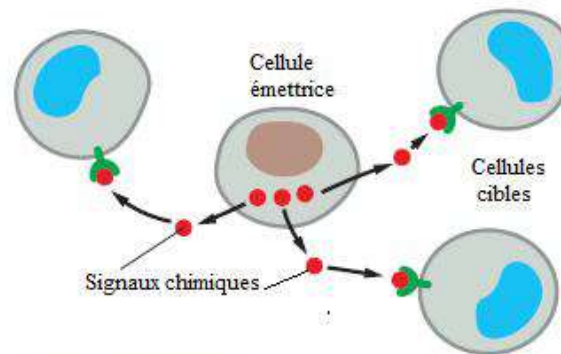
Communication et signalisation cellulaire

❖ La communication à distance: *Communication locale*

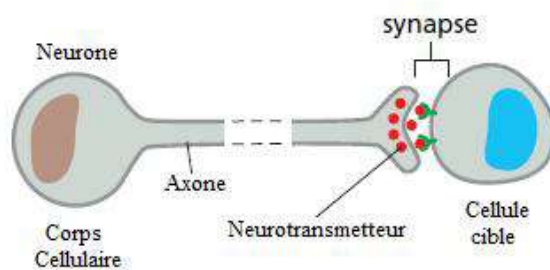
(a) Autocrine



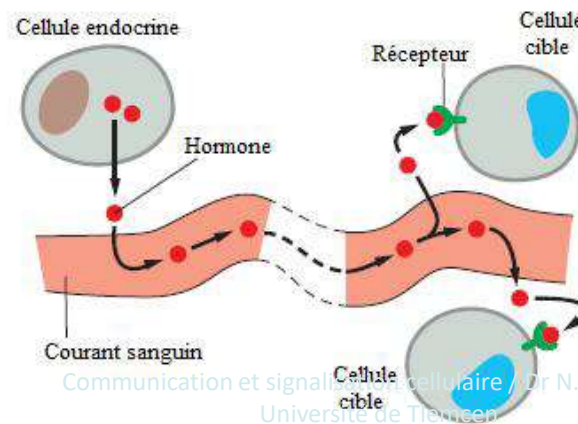
(b) Paracrine



(c) Synaptique



(d) Endocrine



Communication à distance par sécrétion de signaux chimiques (COOPER Geoffrey M. 1999 ; Alberts *et al.* 2011)

Communication et signalisation cellulaire

2.2. Communication par contact directe: Deux types de communication;

- ❖ **Communication entre cellules par signaux associés à la membrane** (communication contact-dépendante)
- ❖ **Communication cellule-cellule par signaux diffusés via les jonctions communicantes**

Communication et signalisation cellulaire

2.2. Communication directe

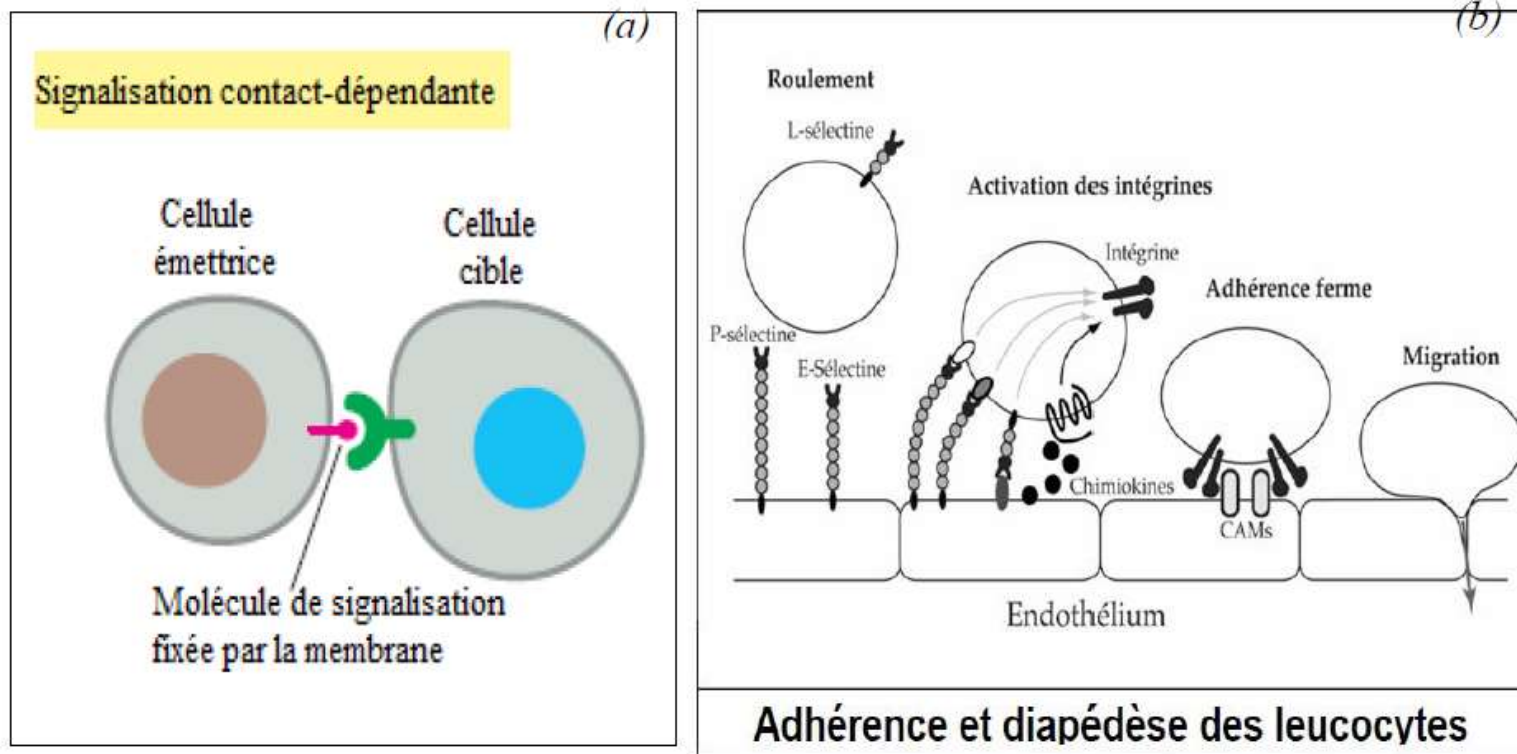
❖ **Communication contact-dépendante:** Une interaction directe entre deux cellules adjacentes via leurs molécules de surface de type protéine-protéine.

❖ Ce type de communication nécessite les **molécules d'adhésion cellulaire (CAM)**.

Exemple: les leucocytes en processus **d'adhérence sur les cellules endothéliales et de diapédèse** déclenchés lors d'une réaction d'inflammation.

Communication et signalisation cellulaire

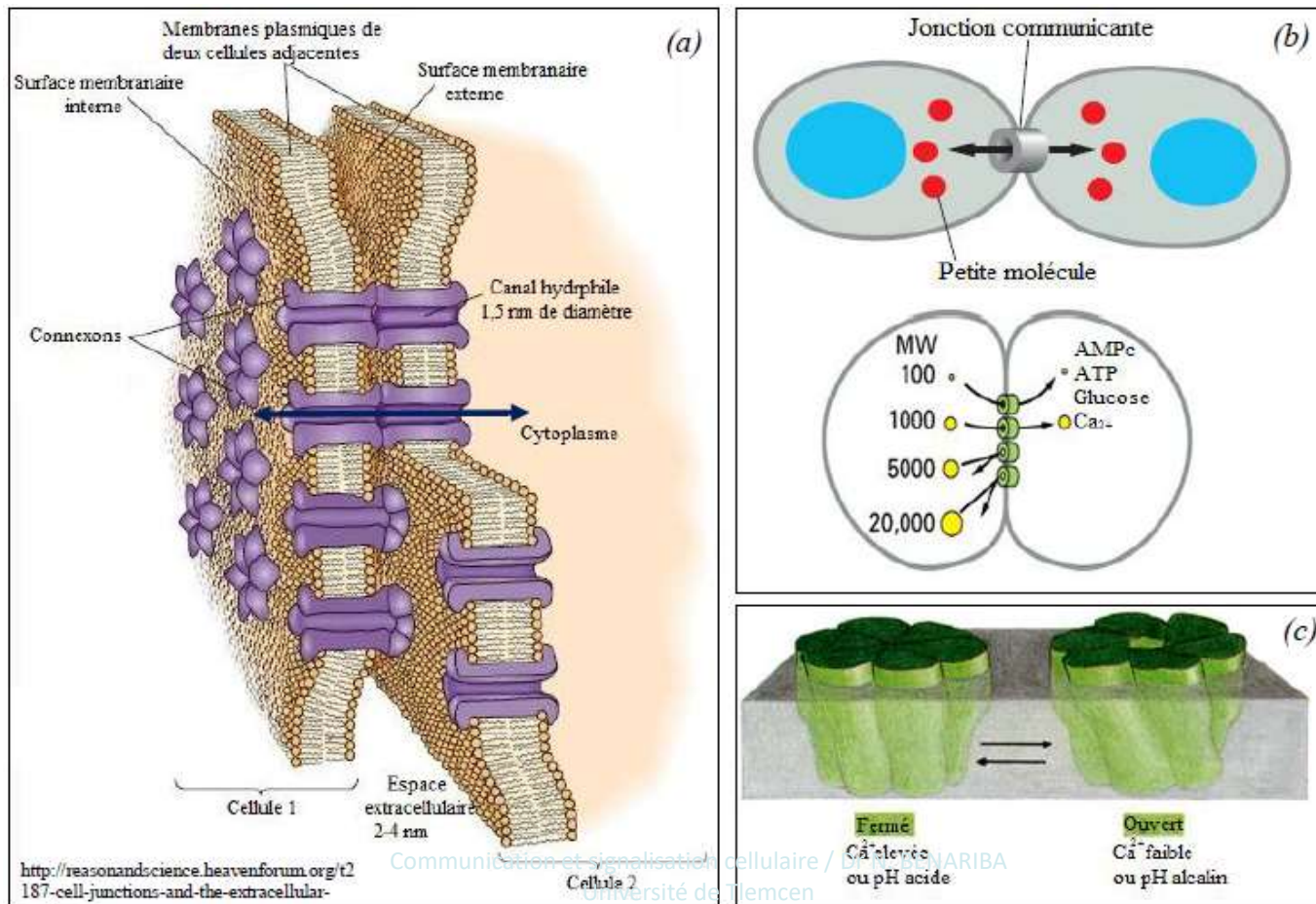
2.2. Communication directe (contact-dépendante)



Communication directe par des signaux associées à la membrane: contact-dépendante (Alberts *et al.* 2011 ; Laferrière *J.* 2003)

Communication et signalisation cellulaire

2.2. Communication directe: jonction communicante



Communication et signalisation cellulaire

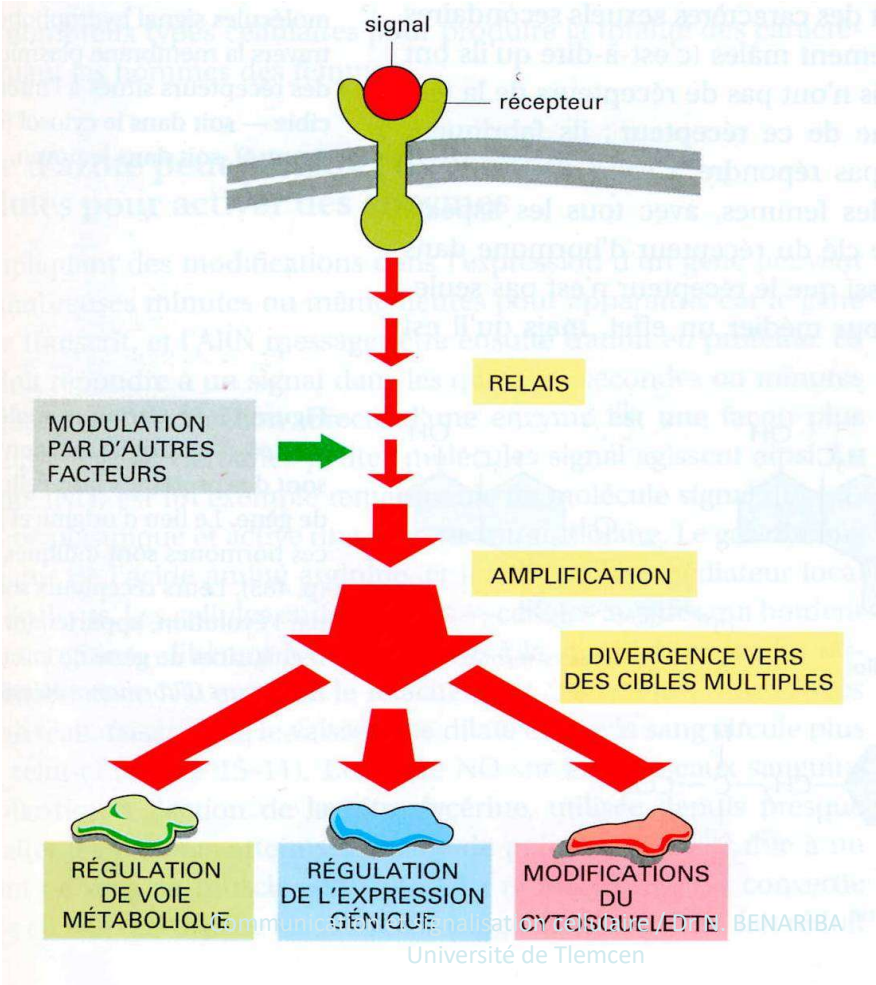
3. Mécanisme de la communication cellulaire

Le processus de la communication cellulaire (voie locale ou à distance) est dépendant de trois principaux paramètres nécessaires au déroulement de ce processus.

- ❖ **Interaction ligand (signal chimique)-récepteur**
- ❖ **Signalisation intracellulaire (amplification du signal)**
- ❖ **Réponse cellulaire**

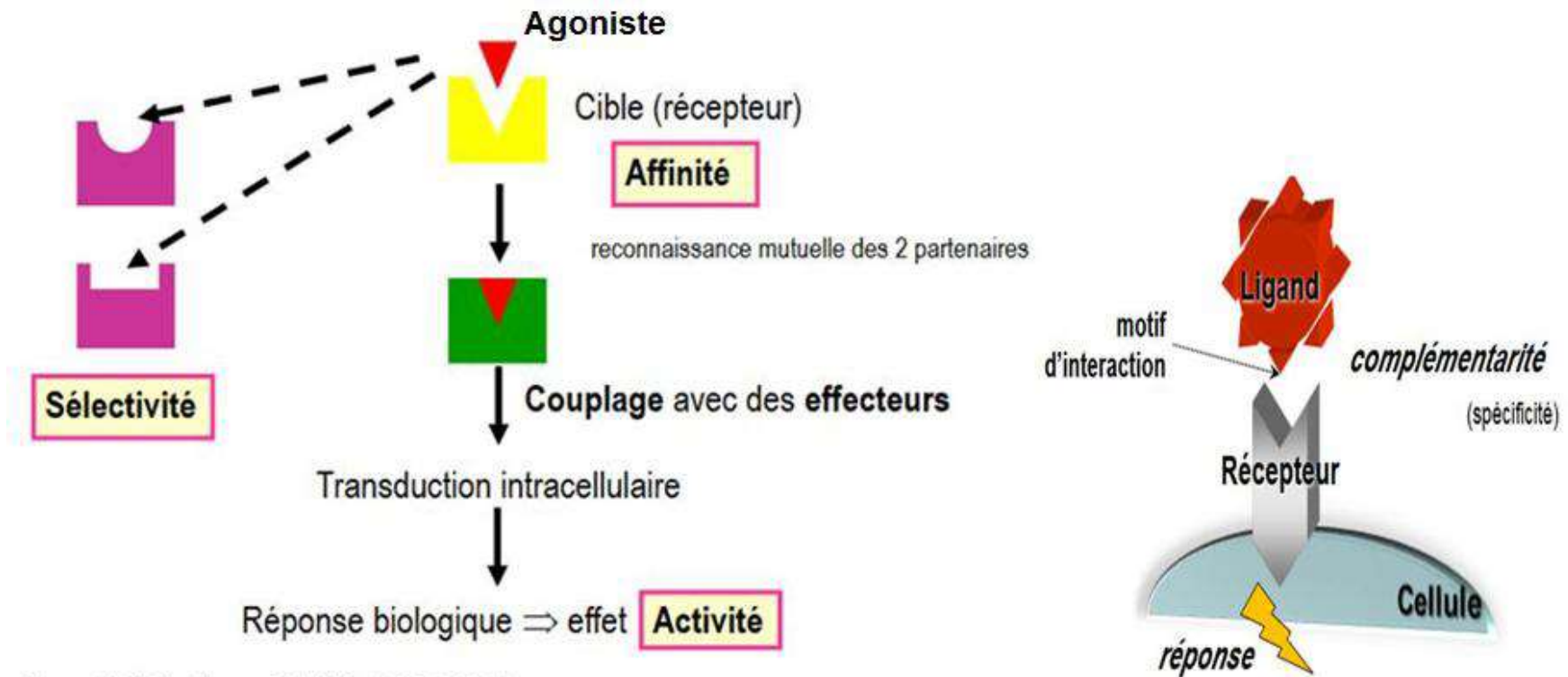
Communication et signalisation cellulaire

Transduction du signal



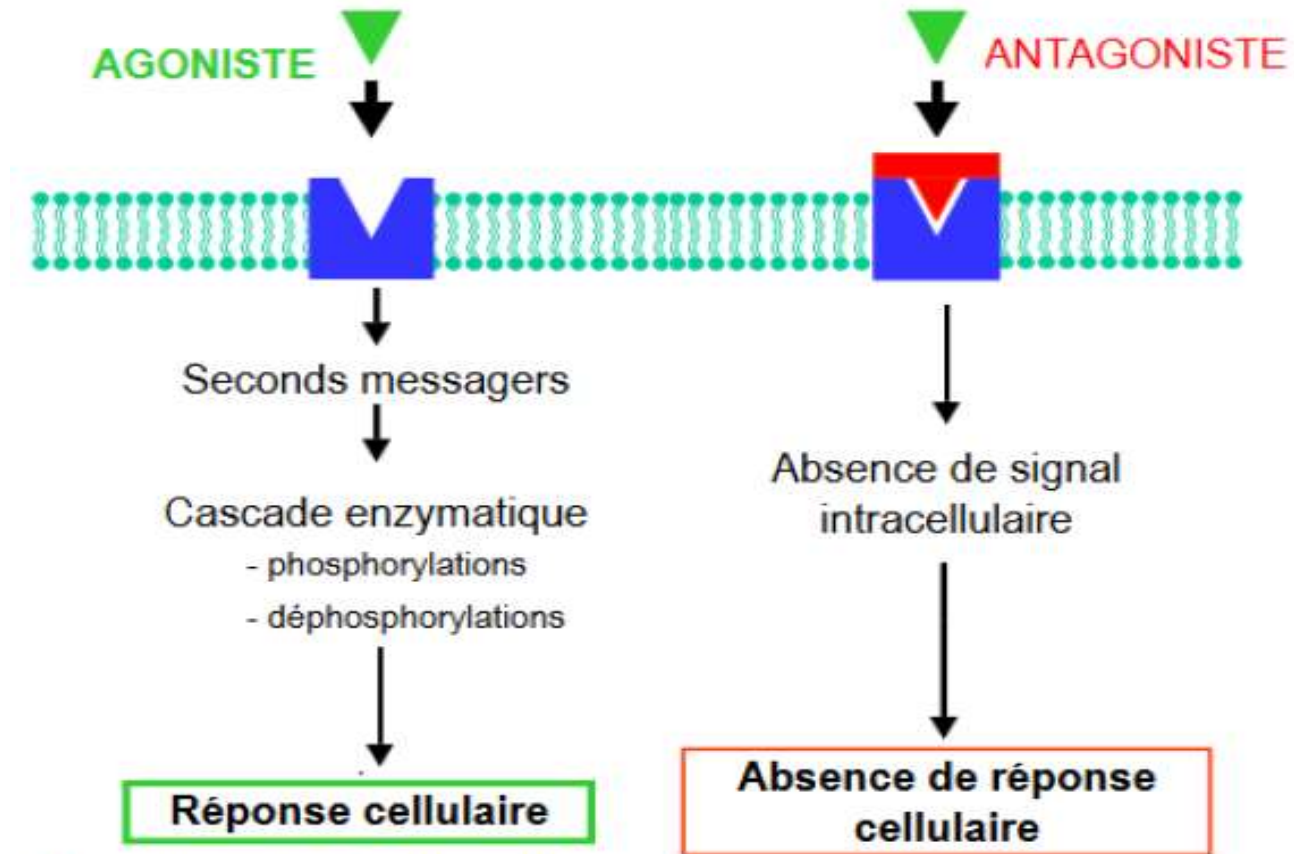
Communication et signalisation cellulaire

3.1. Interaction ligand-récepteur: La liaison du ligand à son récepteur est caractérisée par certaines propriétés importantes : spécificité, affinité, réversibilité, saturabilité et couplage



Communication et signalisation cellulaire

3.1. Interaction ligand-récepteur: notion d'agoniste et antagoniste

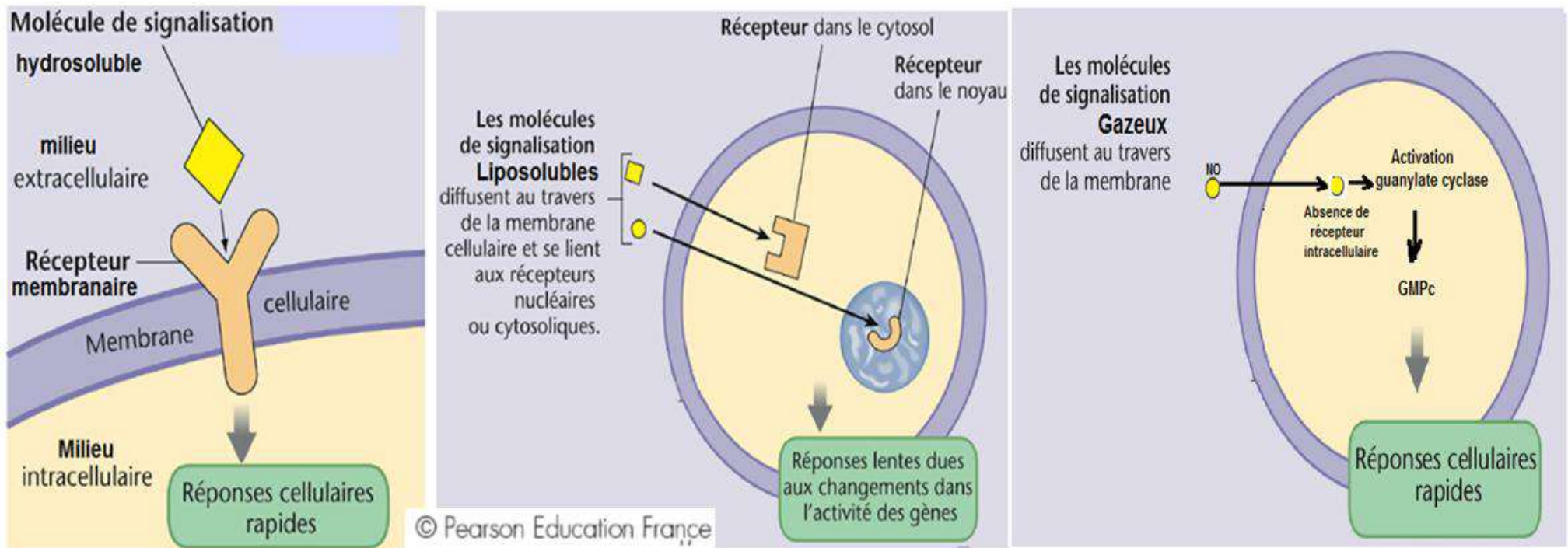


<http://slideplayer.fr/slide/1393674/>

Communication et signalisation cellulaire / Dr N. BENARIBA
Université de Tlemcen

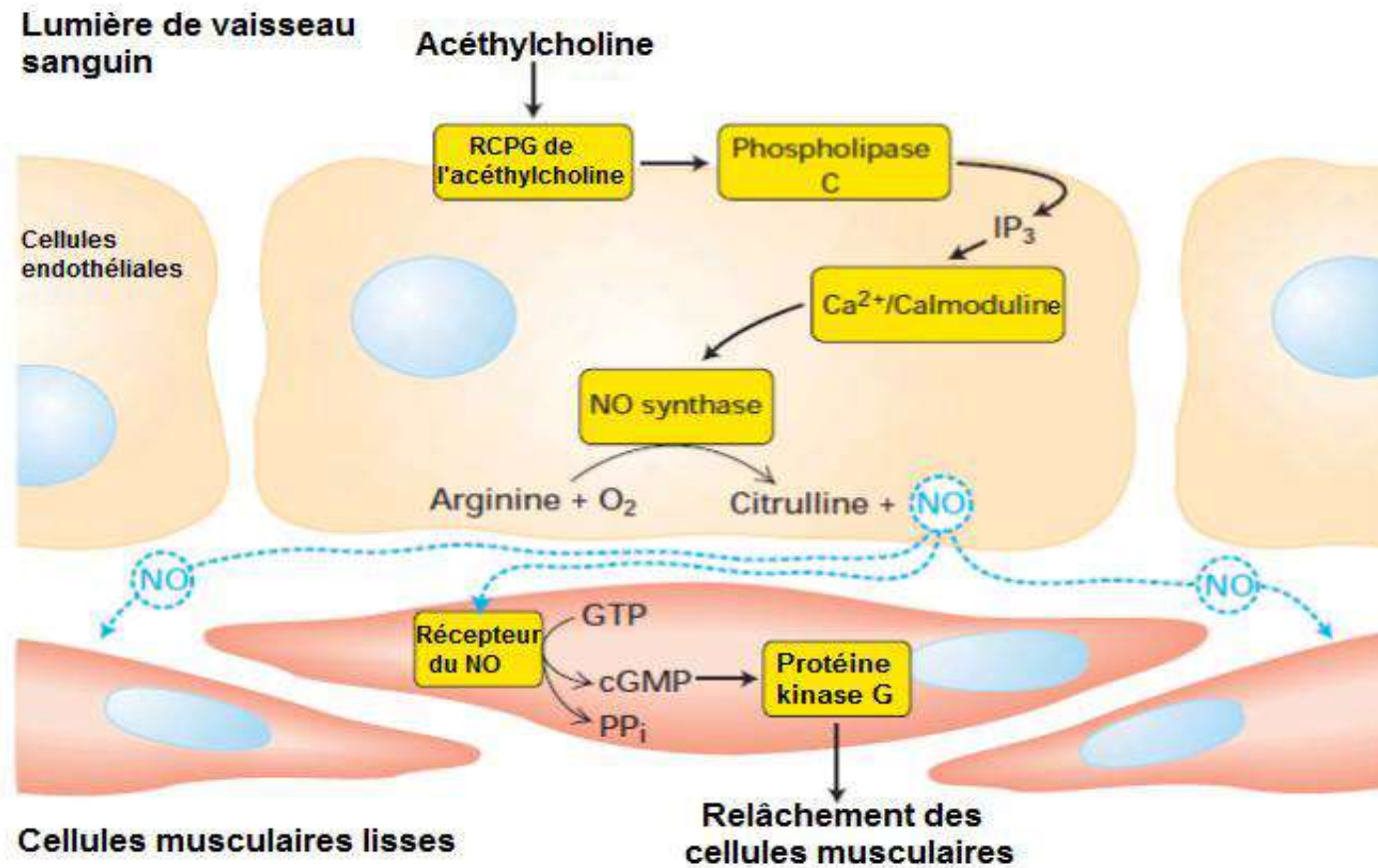
Communication et signalisation cellulaire

4. Types de ligands: hydrophile, lipophile ou gazeux



Communication et signalisation cellulaire

Le ligand gazeux



Régulation de la contraction des muscles lisses par l'oxyde nitrique (NO) et GMPc (Lodish 2005)

Communication et signalisation cellulaire

5. Les types de récepteurs cellulaires

5.1. Les récepteurs intracellulaires

❖ *Récepteur cytosolique*

Certains récepteurs comme ceux du cortisol et des hormones stéroïdiennes sont d'abord localisés dans le cytoplasme et n'entrent dans le noyau qu'après avoir fixé leur ligand.

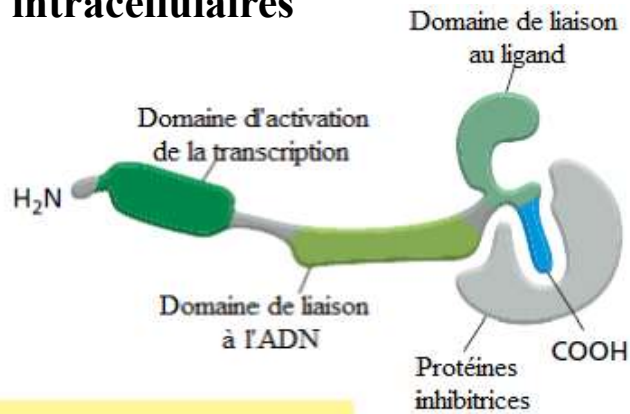
❖ *Récepteur nucléaire*

liés à l'ADN dans le noyau même en absence de ligand, comme les hormones thyroïdiennes.

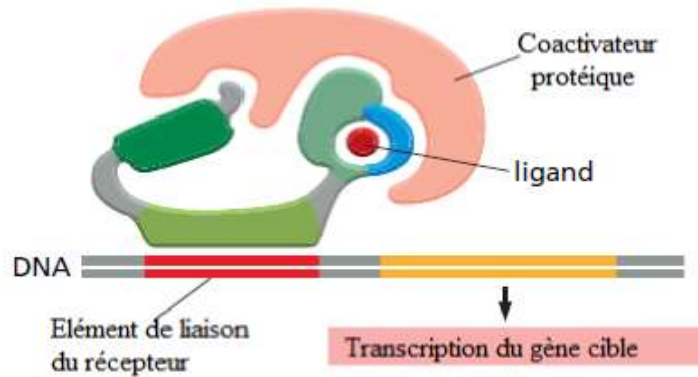
❖ *Récepteurs orphelins*

récepteurs nucléaires n'ont pas de ligand naturel connu

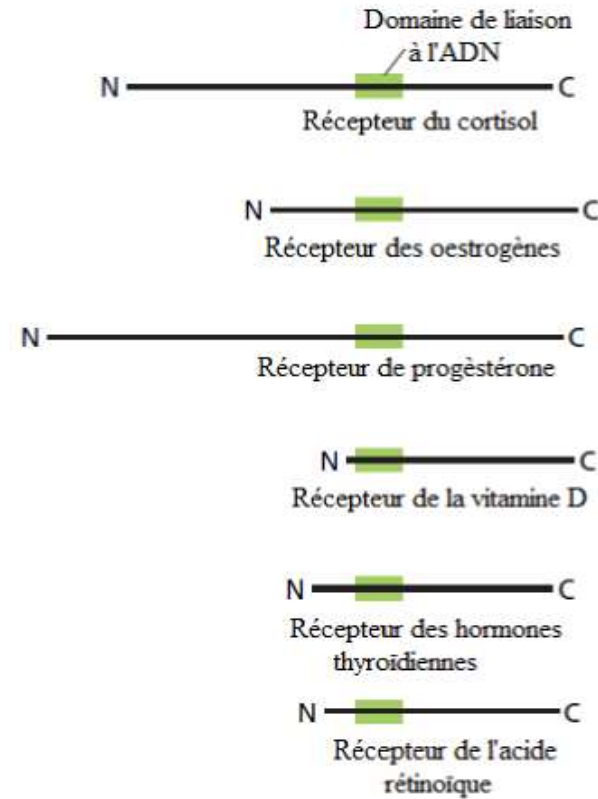
5.1. Les récepteurs intracellulaires



RECEPTEUR INACTIF

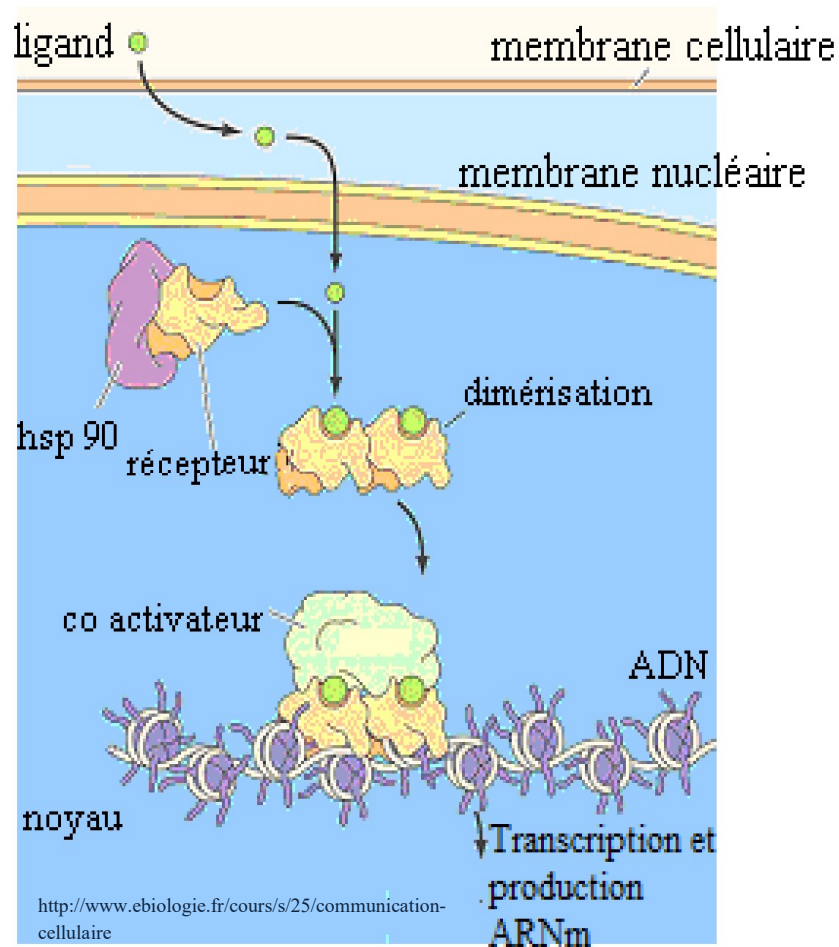
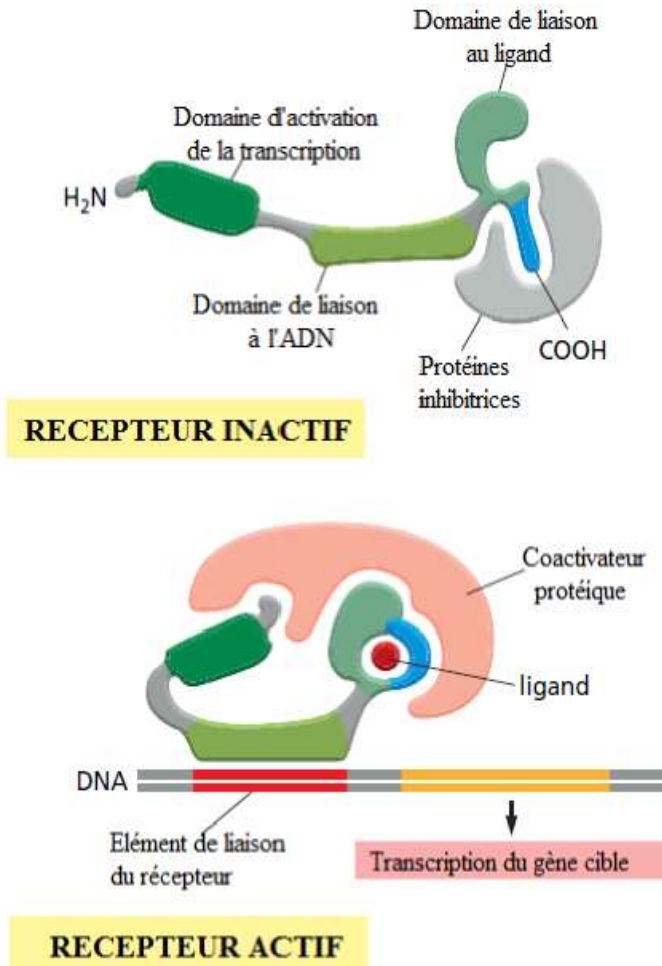


RECEPTEUR ACTIF



superfamille des récepteurs nucléaires et interaction ligand-récepteur (Albert *et al.* 2011)

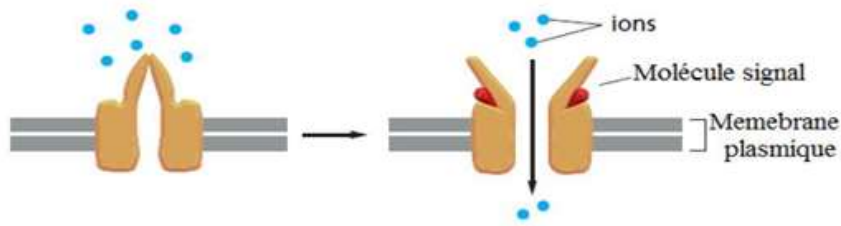
5.1. Les récepteurs intracellulaires



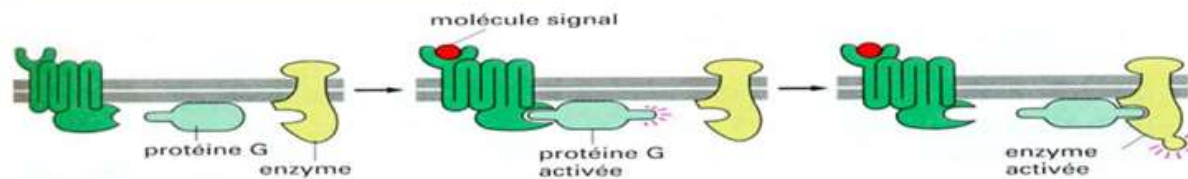
Mécanisme d'action du récepteur intracellulaire (nucléaire ou cytosolique)

5.2. Les récepteurs membranaires: Trois classes de récepteurs membranaires

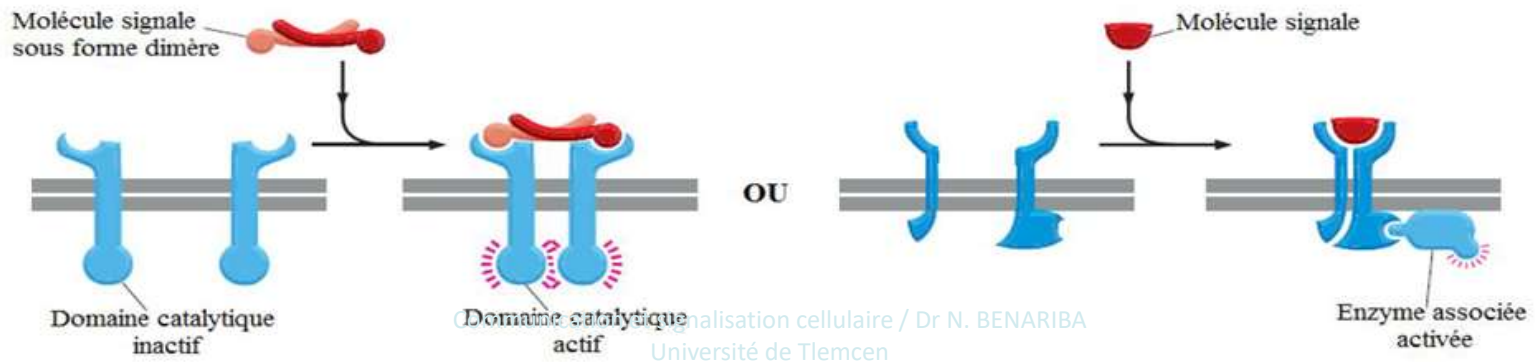
Récepteur canal ionique



Récepteur couplé la protéine G (RCPG)

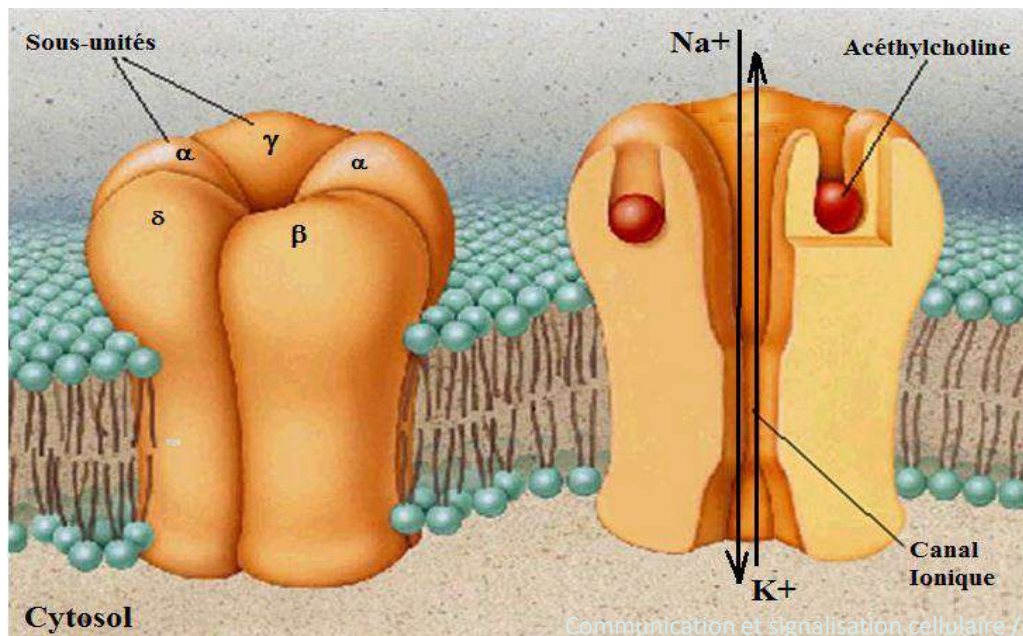


Récepteur à activité enzymatique

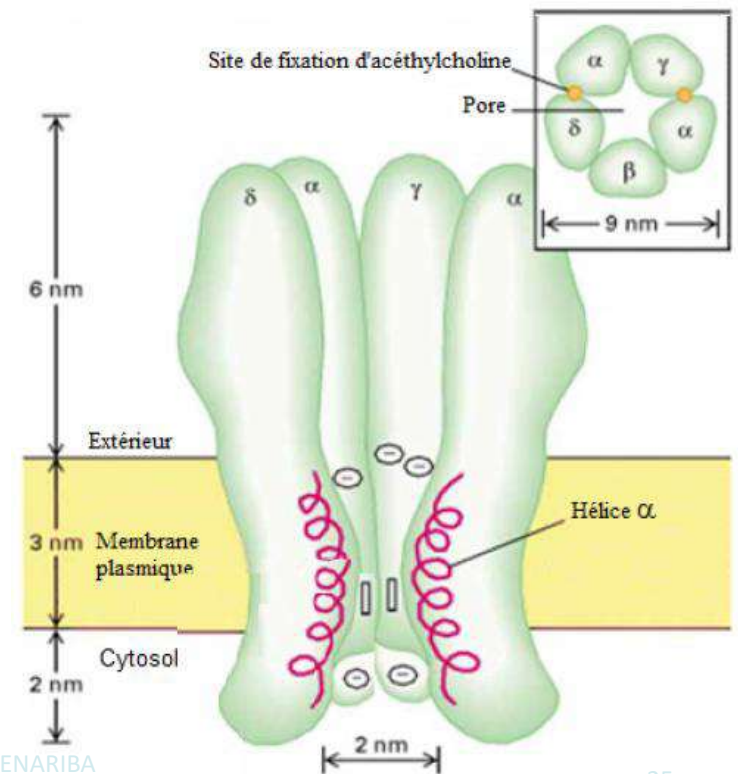


5.2. Les récepteurs membranaires: 1- Récepteur canal ionique

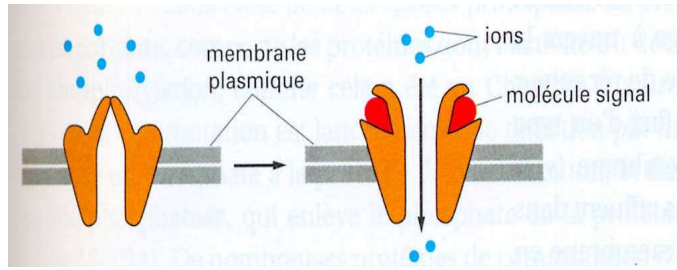
- ❖ Il présente une structure pentamérique à cinq sous-unités transmembranaires,
- ❖ deux sous-unités α qui porte le site de fixation de l'acétylcholine,
- ❖ une sous-unités β ,
- ❖ une sous-unité γ
- ❖ et une sous-unité δ , chaque monomère est formé de quatre hélices α .



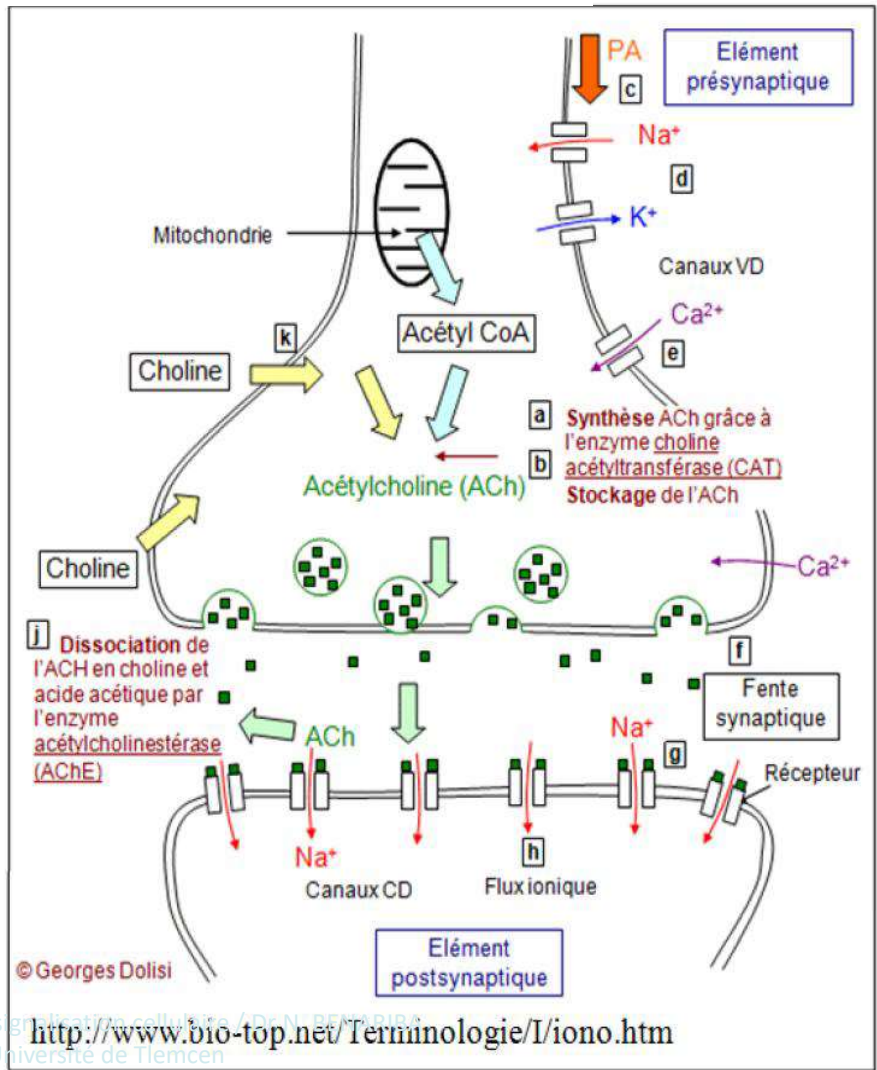
Communication et signalisation cellulaire / Dr N. BENARIBA
Université de Tlemcen



5.2. Les récepteurs membranaires: 1- Récepteur canal ionique



La transmission synaptique

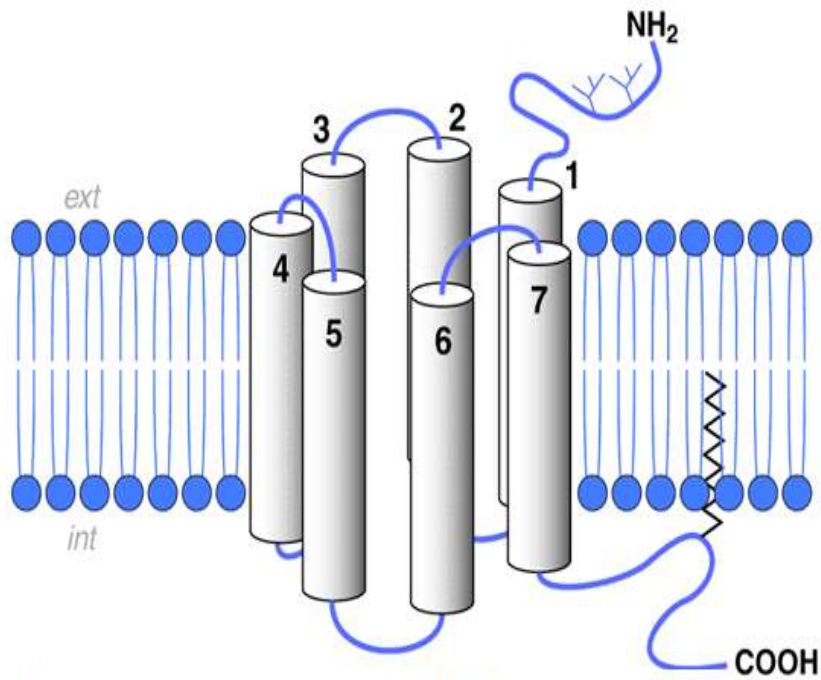


Communication et signalisation cellulaire

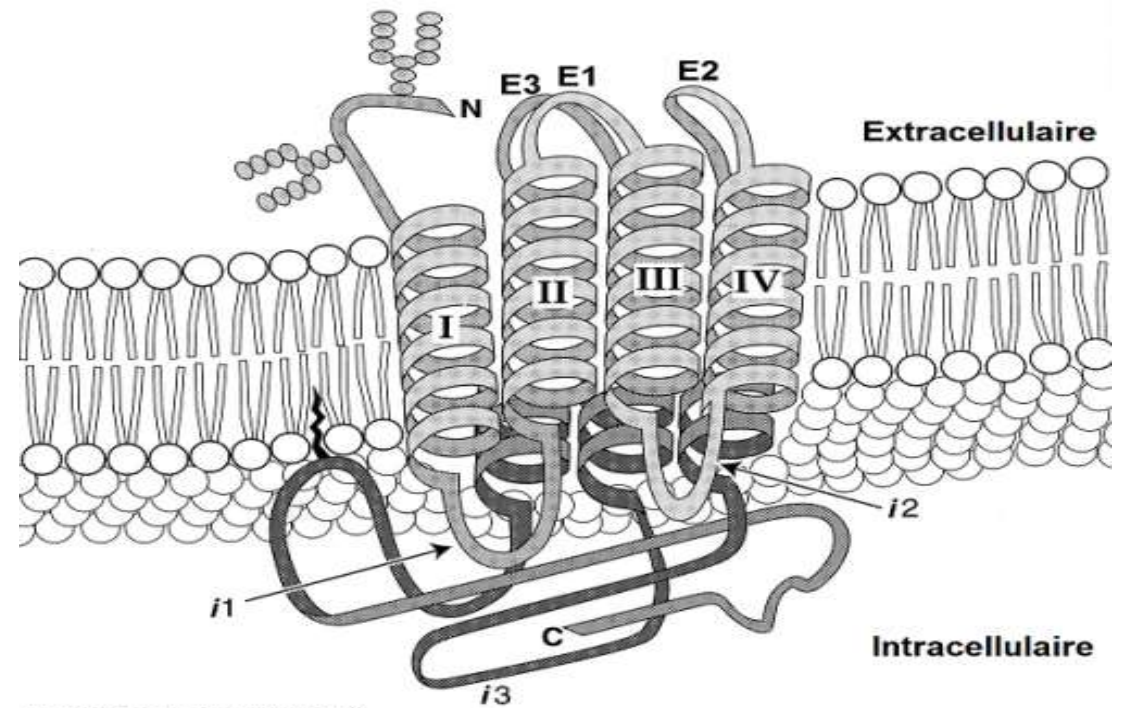
5.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

- ❖ Ce récepteur est une structure protéique à sept domaines transmembranaires (hélice α), avec la formation de trois boucles extracellulaires (E1, E2, E3) et trois boucles intracellulaires (I1, I2, I3).
- ❖ Le domaine N-terminal est extracellulaire et le domaine C-terminal est intracellulaire.
- ❖ Il porte un site de fixation du ligand extracellulaire ou intramembranaire (en fonction du ligand) ainsi qu'un domaine d'interaction avec la protéine G au niveau des boucles intracellulaire (I3) et/ou le C terminal.
- ❖ les boucles I3 porte des site de phosphorylation qui joue une rôle dans la désensibilisation du récepteur
- ❖ Les récepteurs couplés à la protéine G forment la classe la plus abondante des récepteurs membranaires et intracellulaires, environ 25% des médicaments ont pour cibles les RCPG

5.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)



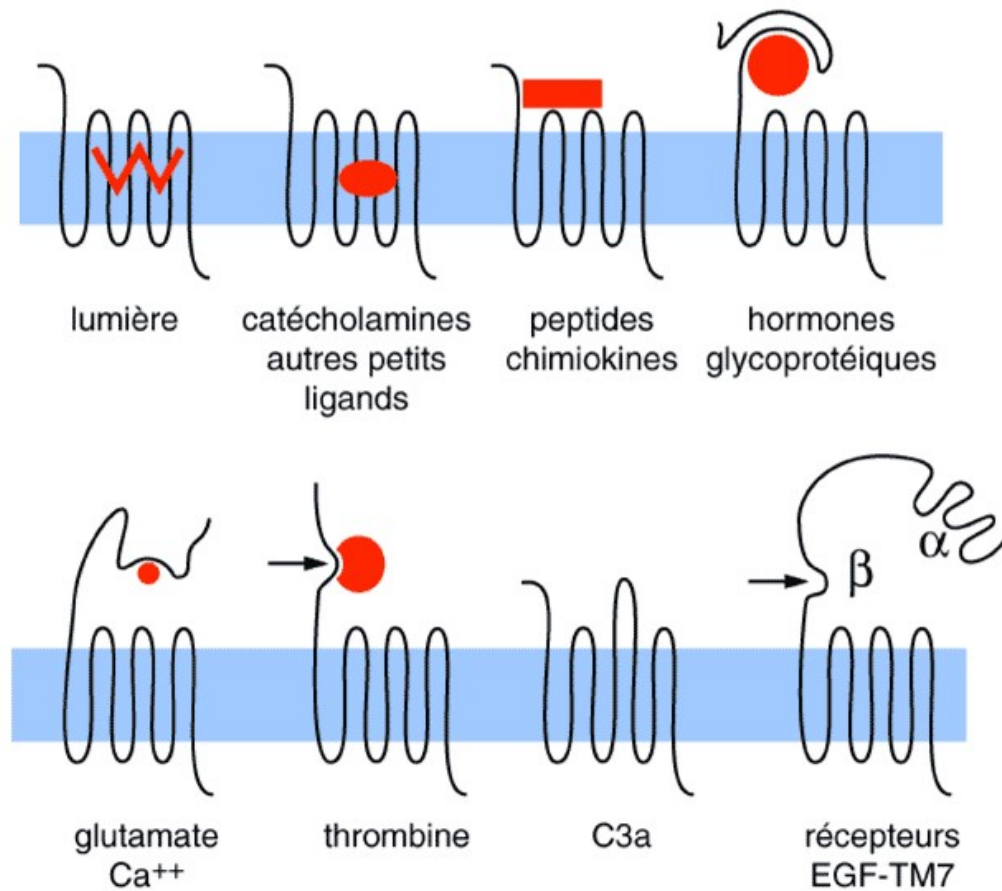
<http://www.gproteincoupledreceptors.net/index2.html>



Andrew J. Morris, Craig C. McBoss, *Physiological Reviews*
Published 10 January 1999 Vol. 79 no. 4, 1373-1430

5.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

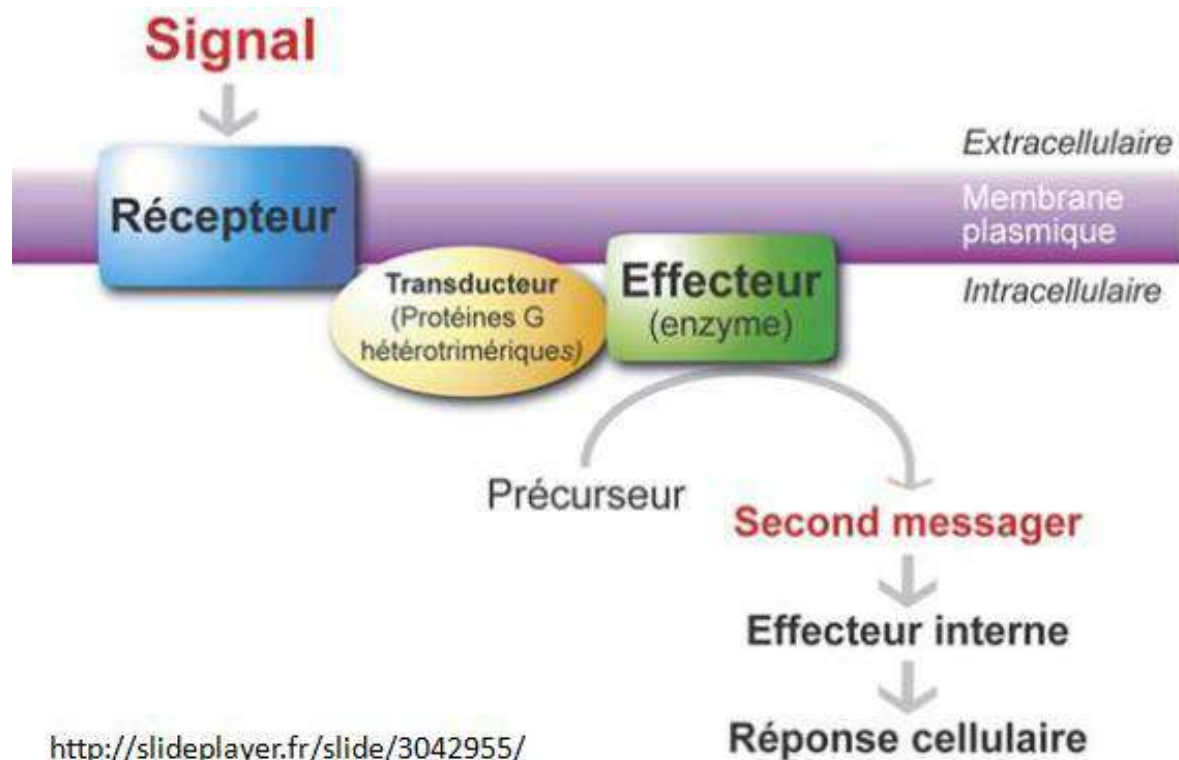
- ❖ fixation du ligand sur RCPG



<http://www.123bio.net/revues/rcpg/variations.html>

5.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

- ❖ Le mécanisme de signalisation de récepteur RCPG est basé sur l'interaction entre le récepteur activé, la protéine G et l'effecteur en formant le complexe H-R-G-E (Hormone-Récepteur-Protéine G-Effecteur)



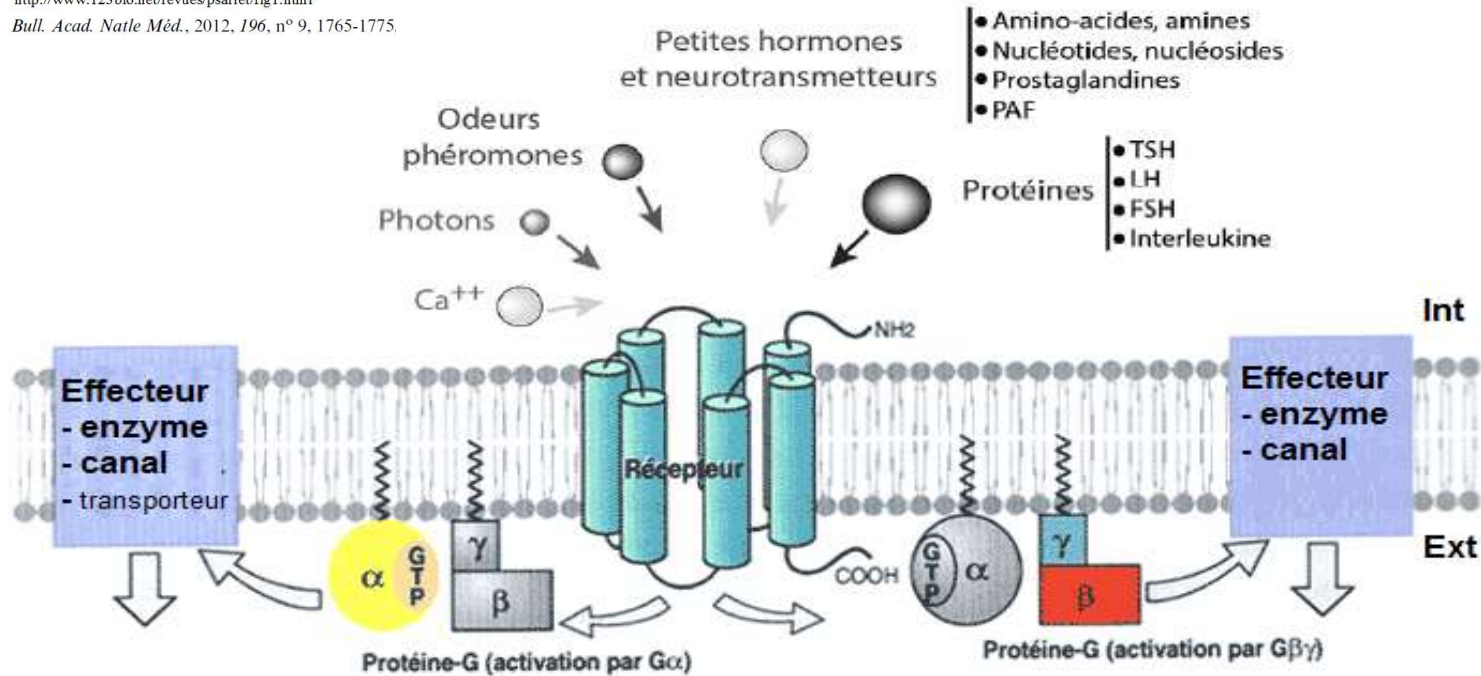
Le concept de la signalisation du récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

5.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

- ❖ Plus de 700 RCPG chez l'homme et chez la souris, et environ 1000 concernés par le sens de l'odorat. Les molécules de signalisation de ce récepteur varient entre protéine, peptide, des dérivés des acides aminés et des acides gras, les photons lumineux et les molécules que nous pouvons sentir ou goûter.

<http://www.123bio.net/revues/psarret/fig1.html>

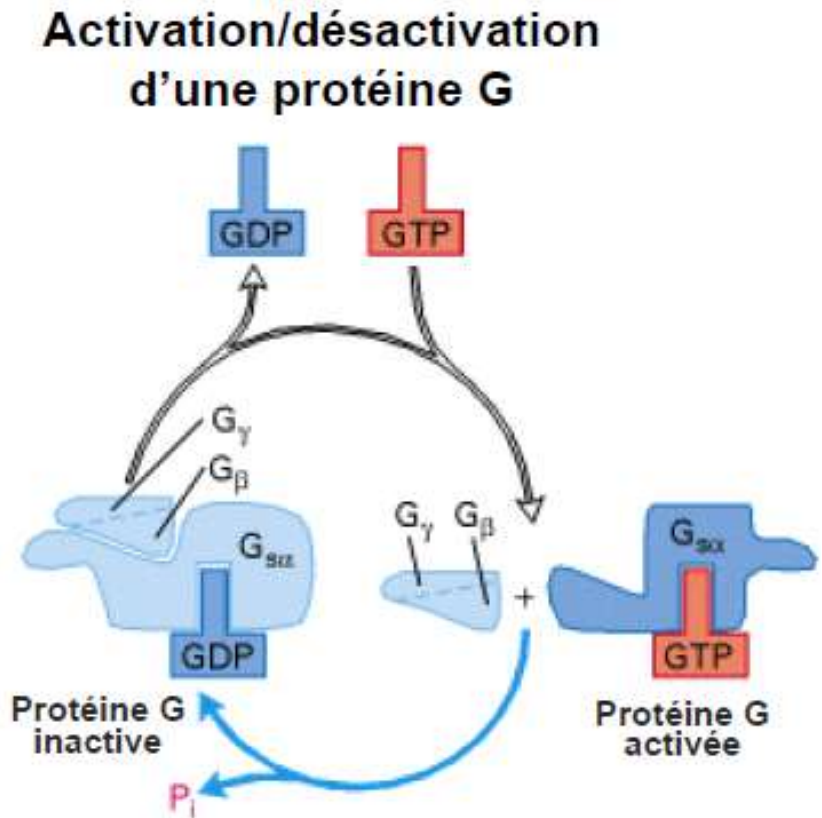
Bull. Acad. Natle Méd., 2012, 196, n° 9, 1765-1775.



5.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

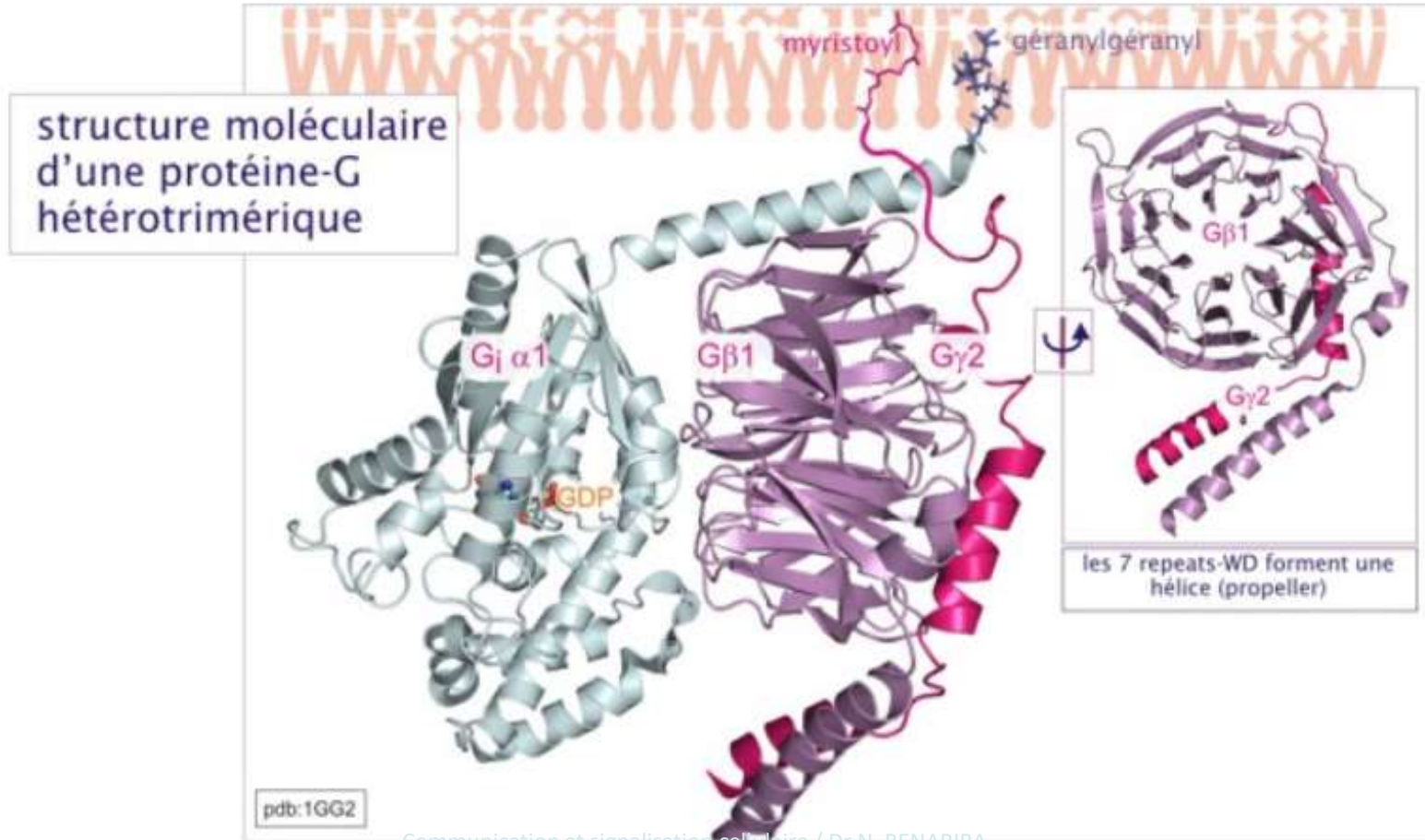
Structure moléculaire et activation de la protéine G

- ❖ La protéine G est une protéine globulaire hétérotrimérique constituée de 3 sous-unités protéiques $G\alpha$, $G\beta$, $G\gamma$.
- ❖ Les sous-unités β et γ forment un dimère indissociable,
- ❖ la sous-unité α et porte un site de fixation d'une molécule de GDP.
- ❖ Quand le RCPG fixe son ligand, active la protéine G où la sous-unité α libère son GDP et fixe une molécule de GTP pour devenir active et se dissocie du dimère β/γ



5.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

Structure moléculaire et activation de la protéine G

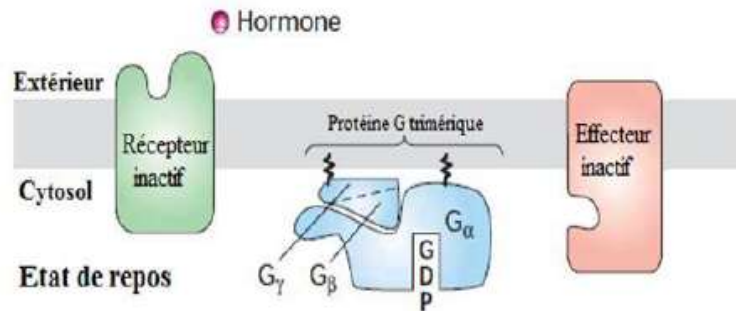


Mécanisme d'activation d'un récepteur couplé à la protéine G

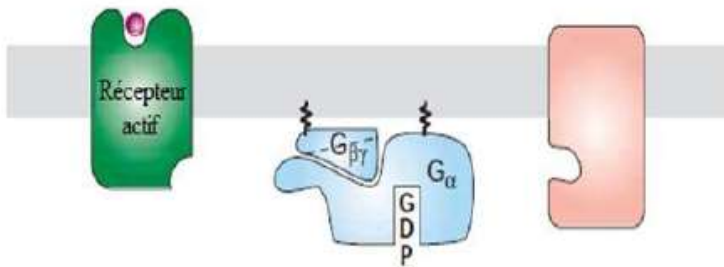
Les étapes d'activation du RCPG sont comme suit;

- 1) Fixation du ligand sur son récepteur RCPG spécifique
 - 2) Activation du récepteur et changement de sa conformation tridimensionnelle
 - 3) Changement de conformation de la protéine G, qui libère son GDP et fixe une molécule de GTP au niveau de la sous-unité α .
 - 4) La sous-unité α -GTP activée se détache du dimère β/γ et interagit spécifiquement avec un effecteur pour le stimuler à sécréter le second messenger.
 - 5) Après libération du second messenger, la protéine $G\alpha$ par son activité GTPase hydrolyse son GTP en GDP et se réassocie avec le dimère β/γ .
- ❖ Tant que le RCPG est activé par son ligand et en absence de phénomènes de désensibilisation (phosphorylation des boucles intracellulaires) le cycle d'activation de la protéine G continuera.

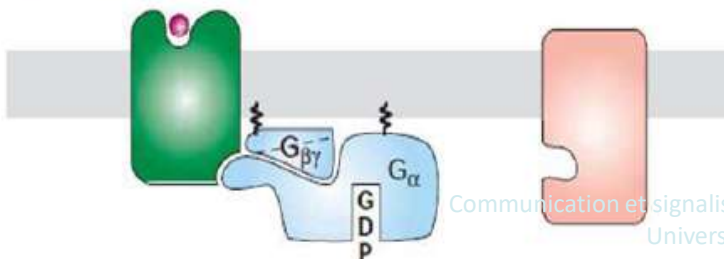
Mécanisme d'activation d'un récepteur couplé à la protéine G



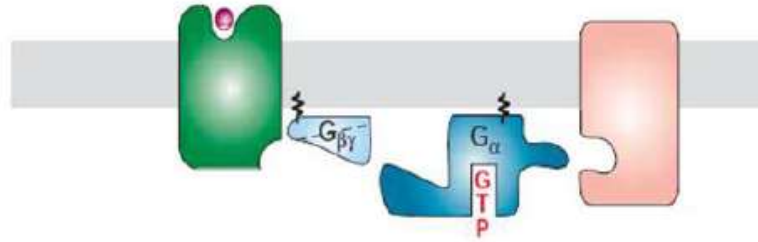
1 La fixation de l'hormone change la conformation du récepteur



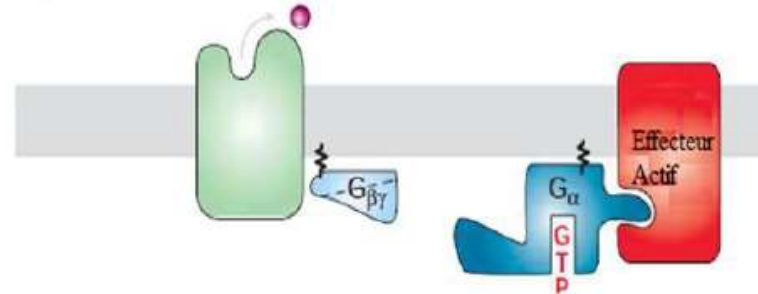
2 Le récepteur activé se lie à la sous-unité G_α



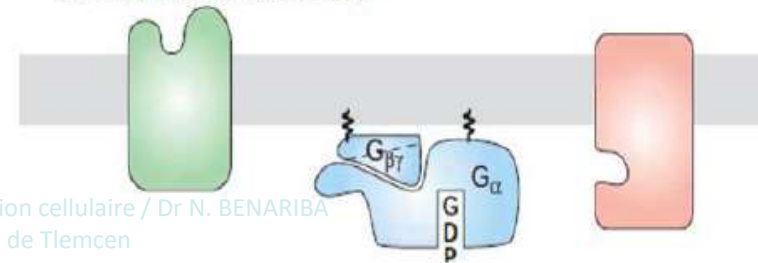
3 Cette liaison change la conformation de G_α ; le GDP se détache et est remplacé par le GTP; G_α se dissocie de $G\beta\gamma$



4 L'hormone quitte le récepteur; G_α se lie à l'effecteur et l'active



5 L'hydrolyse du GTP en GDP libère le G_α de l'effecteur et l'association à nouveau à $G\beta\gamma$



Les effecteurs cibles de la protéine G : la protéine G et leurs cibles effecteurs

Protéine G	Effecteur primaire	Second messenger	Effecteurs secondaires	Effets biologiques
G_{α_s}	Adénylate cyclase :AC (activation)	AMPc	PKA (protéines kinases AMPc dépendantes)	↗ phosphorylations
	Canaux Ca^{++} (activation)	Ca^{++}	Activation NO synthase Activation Ca^{++} -ATPase	Synthèse de NO Stockage de Ca^{++}
G_{α_i}	Adénylate cyclase (inhibition)	AMPc	PKA (protéines kinases AMPc dépendantes)	↘ phosphorylations
	Canaux K^+ (ouverture)	Sortie de K^+		Hyperpolarisation cellules musculaires coeur
G_{α_q}	Phospholipase $C\beta$: PLC β (activation)	IP3	Ouverture de canaux Ca^{++} du RE	Activation PKC ↗ phosphorylations
		DAG	Activation PKC (protéine kinase dépendante du Ca^{++})	↗ phosphorylations
$G_{\alpha_{12}}$	Phospholipase A2 : PLA2 (activation)	Acide arachidonique	Cyclo-oxygénase	Prostaglandines Thromboxanes
			Lipo-oxygénase	Leucotriènes
G_t (Transducine) activée par photons	Phosphodiesterase du GMPc (activation)	GMPc	Fermeture canaux Na^+	Hyperpolarisation du bâtonnet
G_{olf}	Adénylate cyclase (activation)	AMPc	Ouverture canaux Na^+ et K^+	Dépolarisation de la cellule sensorielle
$G_{\beta\gamma}$	AC, PLC β , PLA2, PK, PTP, Canaux			

4.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

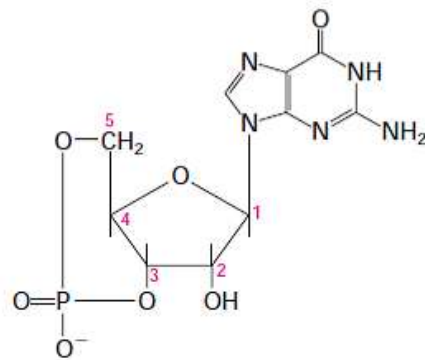
Les effecteurs cibles de la protéine G :

La sous-unité α et le dimère β/γ sont capables d'activer ou d'inhiber un grand nombre d'effecteurs qui jouent le rôle d'amplificateur du signal en produisant plusieurs molécules de second messenger.

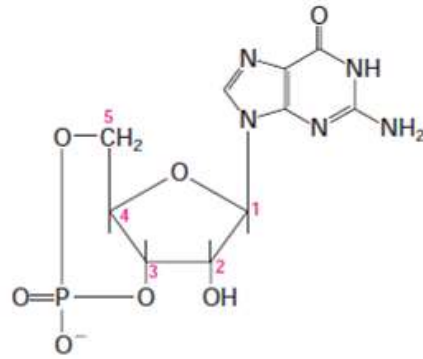
- ❖ Adénylate cyclase (production de l'AMPc)
- ❖ Phospholipase C (Hydrolyse PIP_2 en DAG et IP_3)
- ❖ Canaux ioniques (transport des ions)
- ❖ GMPc phosphodiesterase (hydrolyse de GMPc en GMP)

4.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

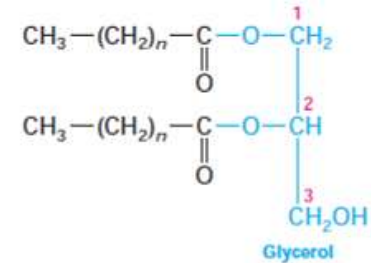
Les principaux seconds messagers libérés par les effecteurs de la protéine G



3', 5' AMP cyclique
(AMPC)
Active la protéine Kinase A (PKA)

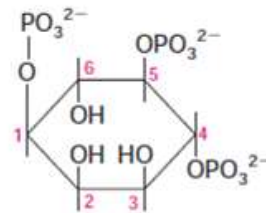


3',5'-GMP cyclique
(GMPc)



1,2-Diacylglycérol
(DAG)

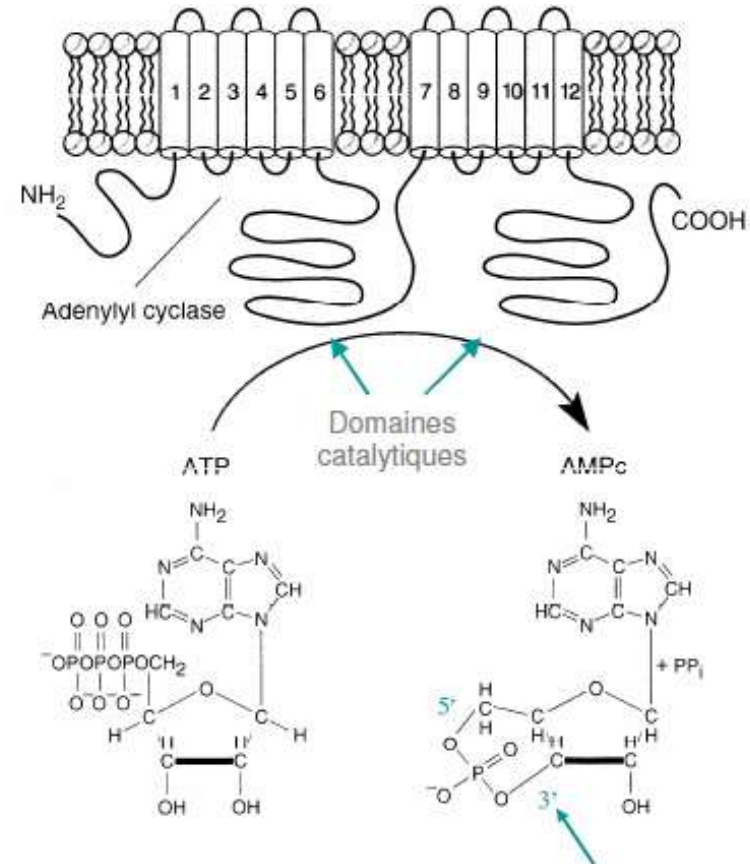
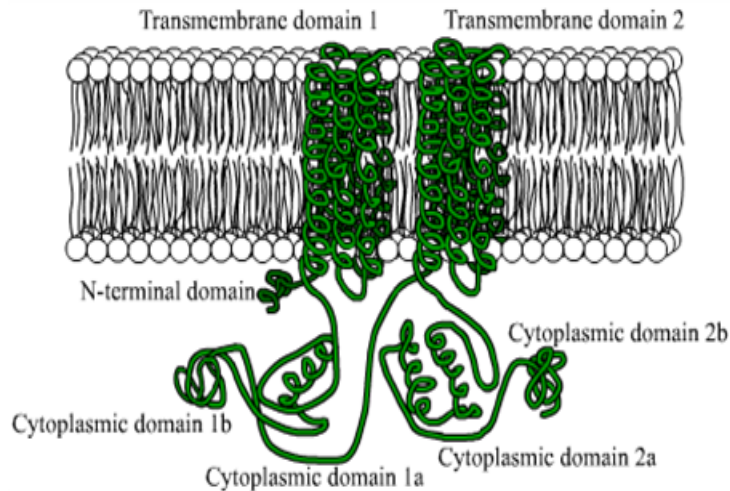
Active la protéine kinase C
(PKC)



Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃)

Ouvre les canaux du Ca²⁺- au niveau
du réticulum endoplasmique

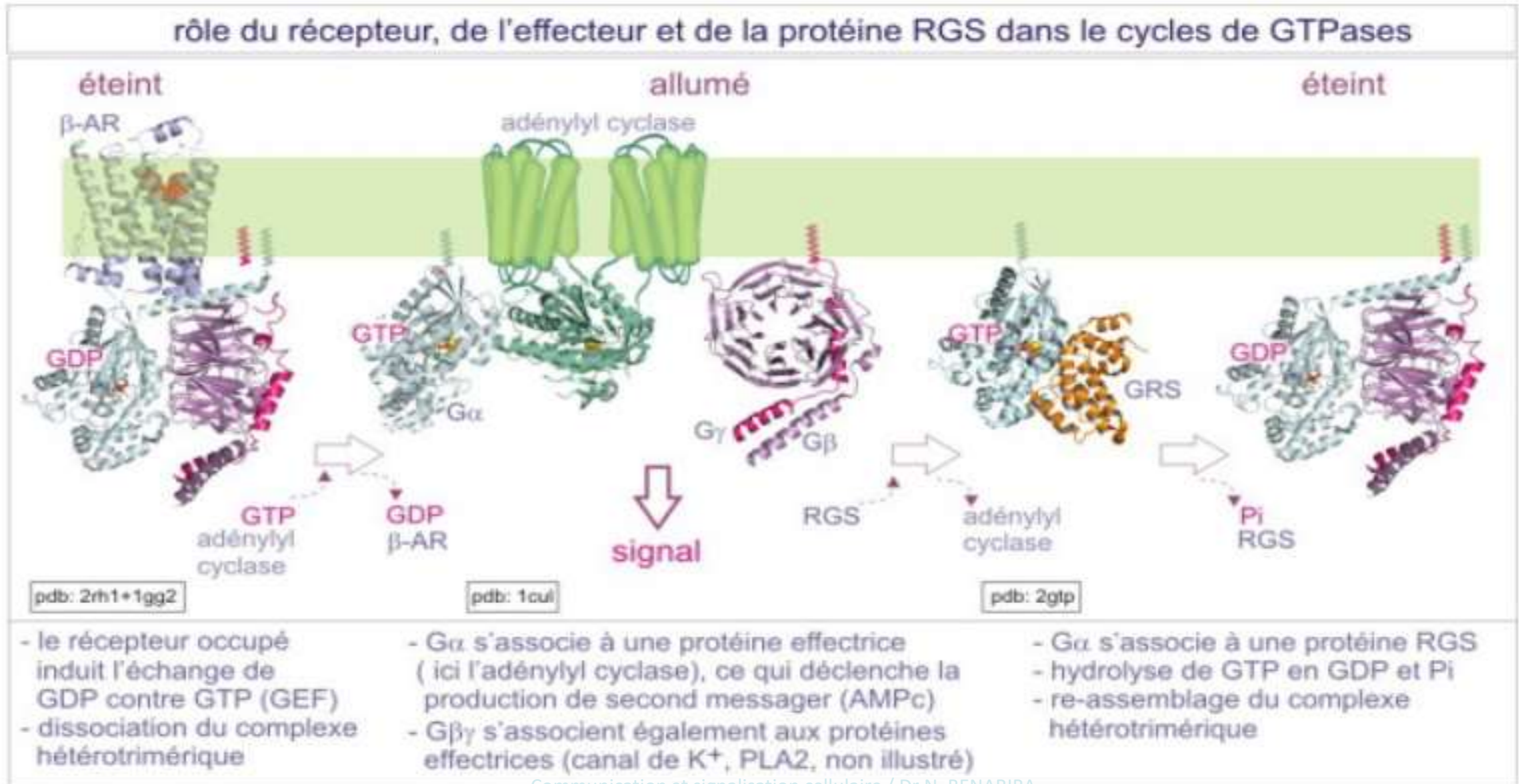
Les effecteurs cibles de la protéine G : Adénylate cyclase



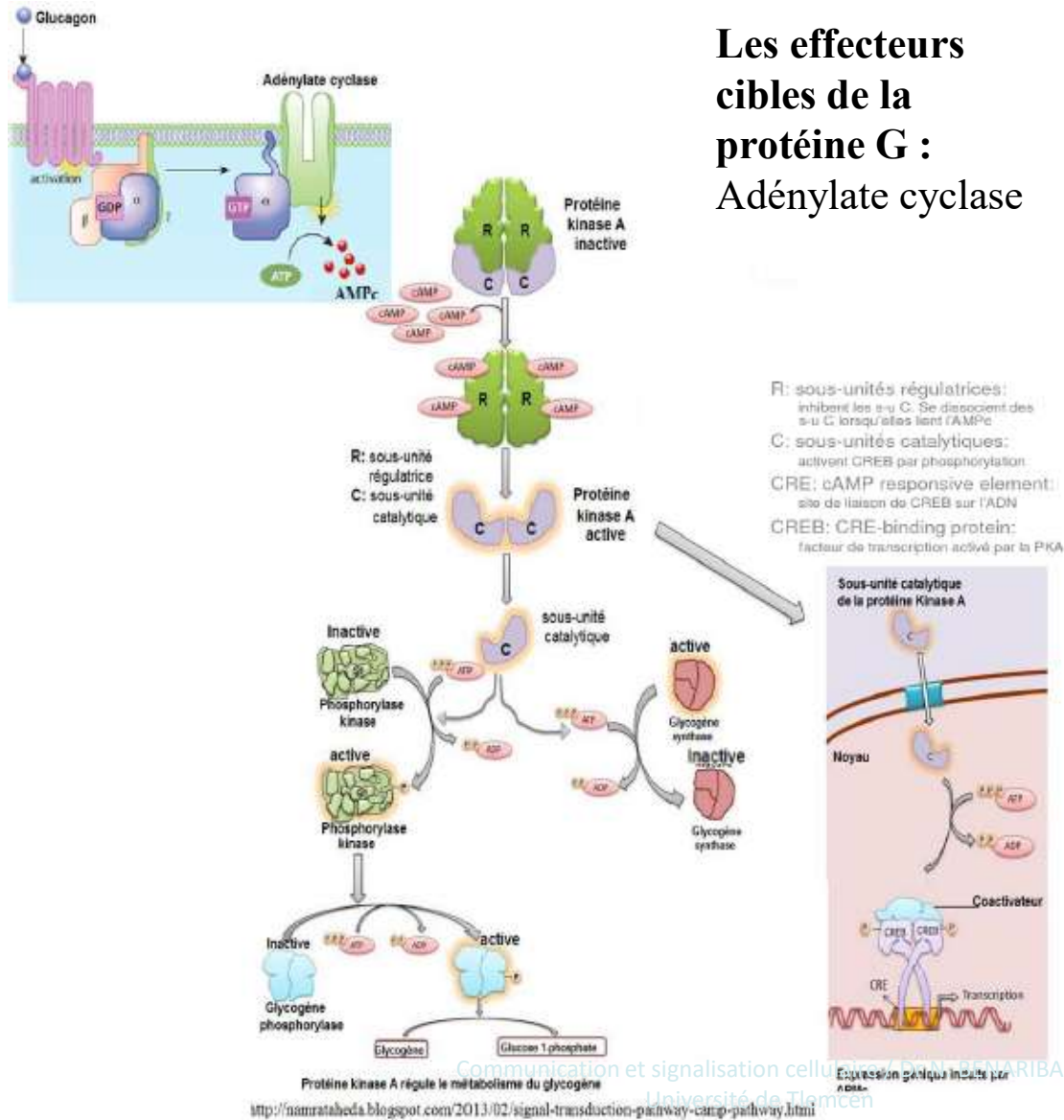
- ❖ Appelée également adénylyl-cyclase, est une enzyme membranaire (à 12 régions transmembranaires) activée par les sous-unités de type **G_{αs}** et inhibée par **G_{αi}**.
- ❖ Elle catalyse l'hydrolyse et la cyclisation de l'ATP en AMPc activateur de la protéine kinase A (PKA)
- ❖ La protéine Kinase dépendante d'AMPc (PKA) est une protéine cytosolique tétramérique, deux sous-unités régulatrices et deux sous-unités

L'adenylyl cyclase est une enzyme à 12 domaines TM et 2 sites catalytiques intracellulaires. Elle produit du 3',5'-AMP cyclique à partir d'ATP

Mécanisme d'activation d'un récepteur couplé à la protéine G

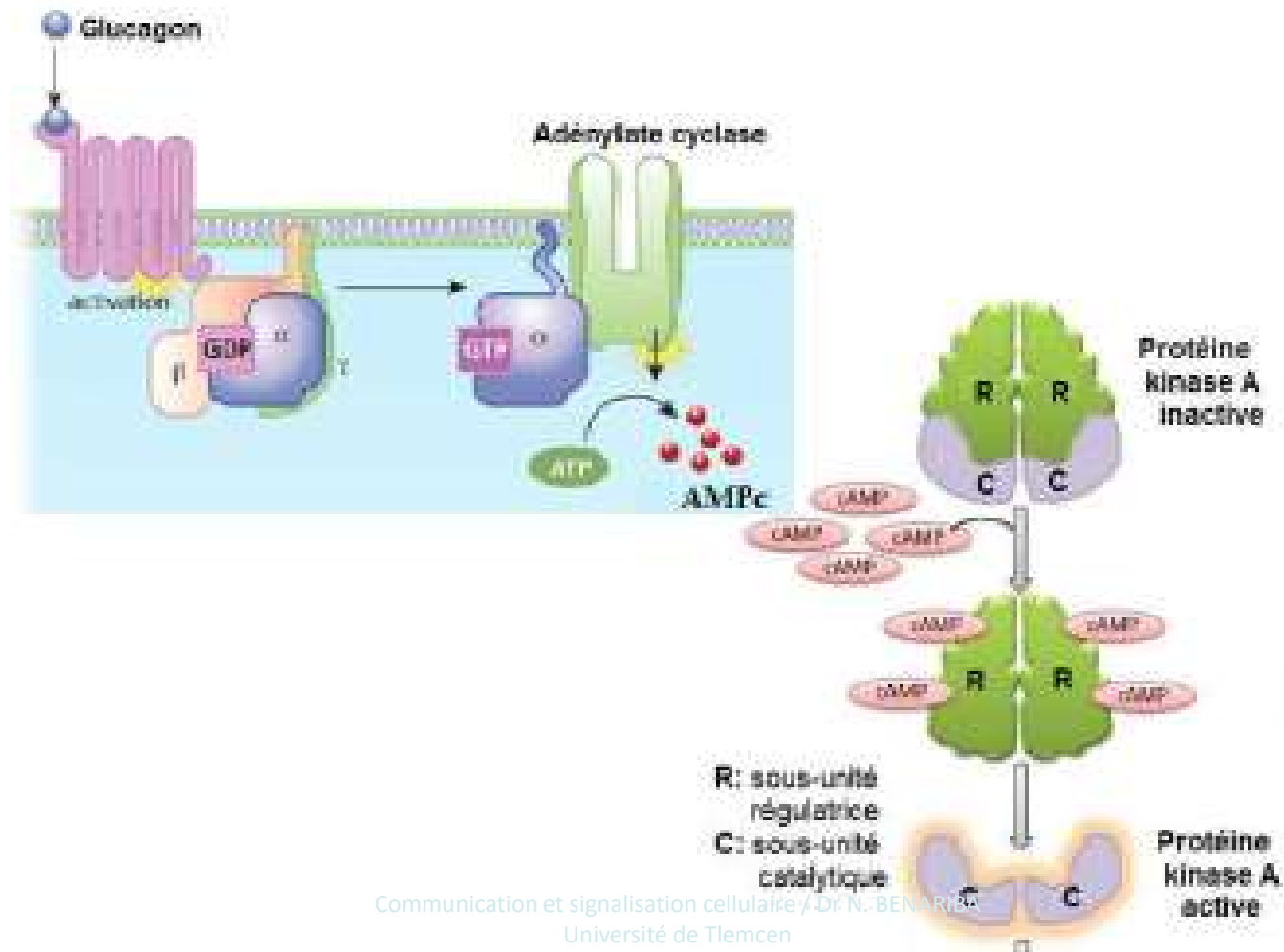


Communication et signalisation cellulaire / Dr N. BENARIBA

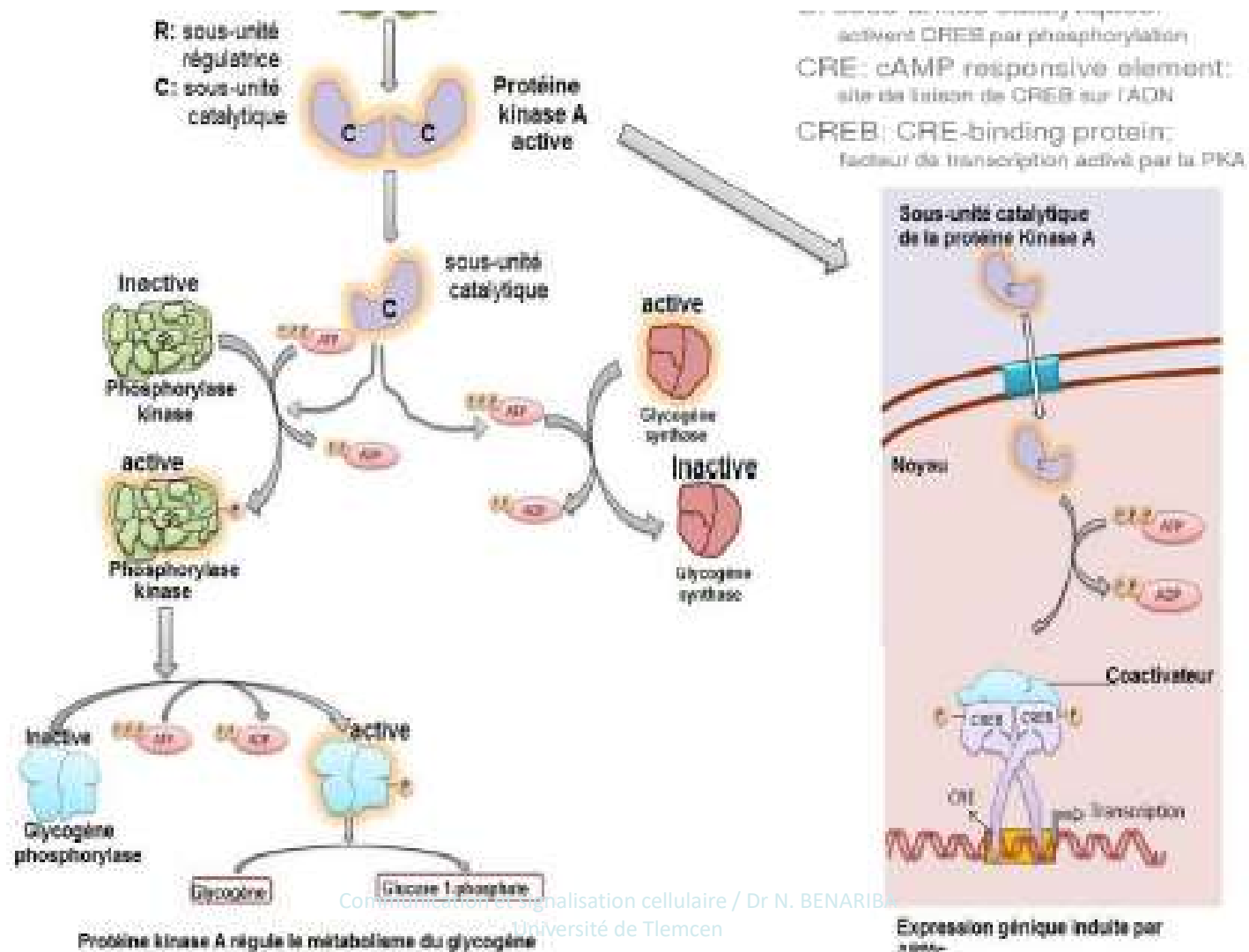


5.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

Les effecteurs cibles de la protéine G : Adénylate cyclase



Les effecteurs cibles de la protéine G : Adénylate cyclase



5.2. Les récepteurs membranaires: 2- Récepteur couplé à la protéine G (RCPG)

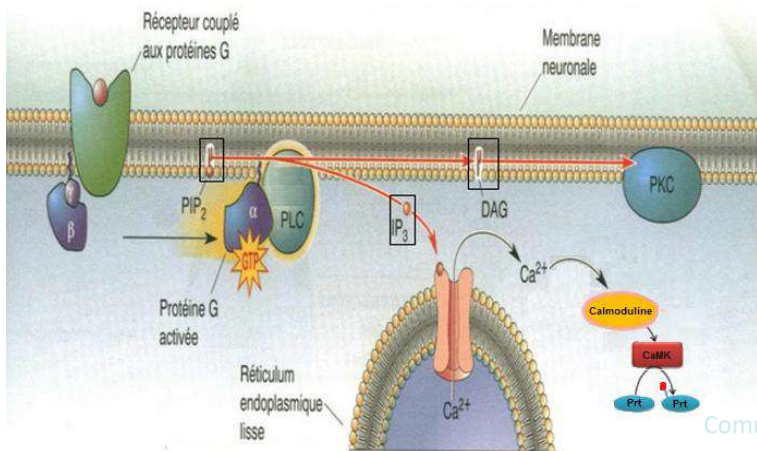
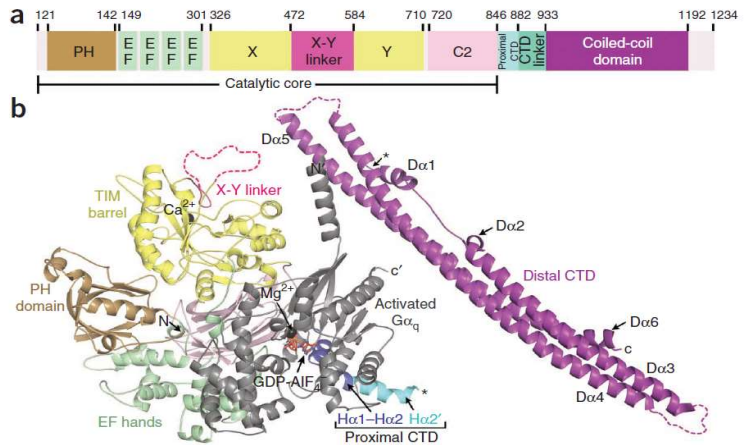
Les effecteurs cibles de la protéine G : Adénylate cyclase

Réponses cellulaires induites par l'intermédiaire de l'AMPc

	<i>Tissu cible</i>	<i>Réponse cellulaire</i>
<i>Adrénaline</i>	cœur	Accélération du rythme et augmentation de la force de contraction cardiaque
<i>Adrénaline</i>	muscle	Dégradation du glycogène
<i>Adrénaline, ACTH, glucagon</i>	Tissu adipeux	lipolyse
<i>ACTH</i>	surrénale	Sécrétion du cortisol

Les effecteurs cibles de la protéine G:

Phospholipase C

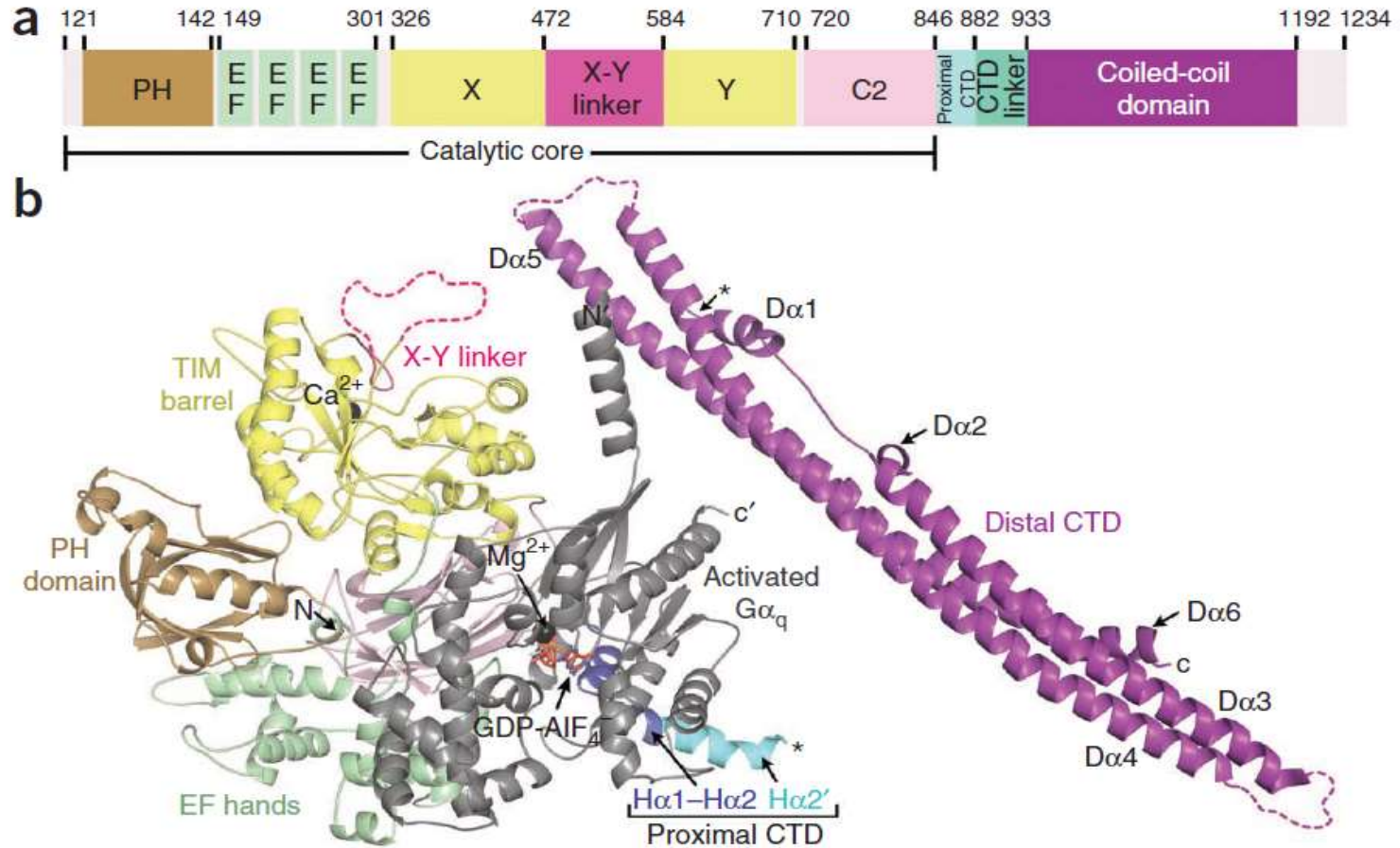


❖ Activée par les sous-unités $G\alpha_q$ cette enzyme membranaire catalyse la réaction d'hydrolyse du **PIP2** (phosphatidyl inositol bi-phosphate) en libérant **deux seconds messagers IP3** (inositol-3-phosphate) et **DAG** (diacylglycérol).

❖ Ce dernier qui reste membranaire active la protéine kinase C (PKC) pour phosphoryler et moduler l'activité d'autres protéines.

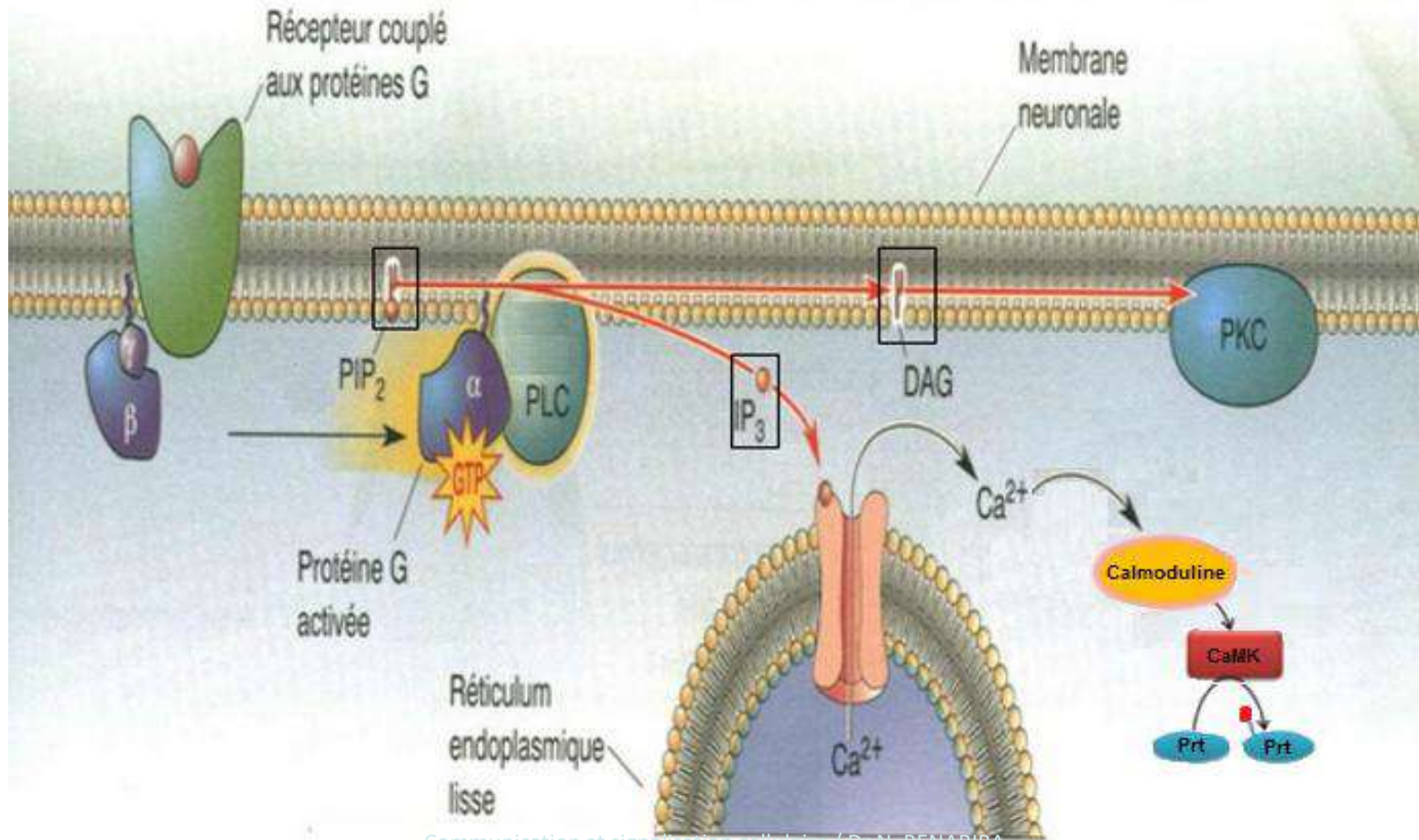
❖ L'IP3 contrôle la libération dans le cytosol des ions calcium, contenus dans le réticulum endoplasmique, et qui constitue le substrat de la calmoduline

Les effecteurs cibles de la protéine G: Phospholipase C (Structure de la PC)



Lyon, A. M., et al. (2013). *Nature structural & molecular biology*, 20(3), 355-362.

Les effecteurs cibles de la protéine G: Phospholipase C (Mécanisme d'action de la phospholipase C)

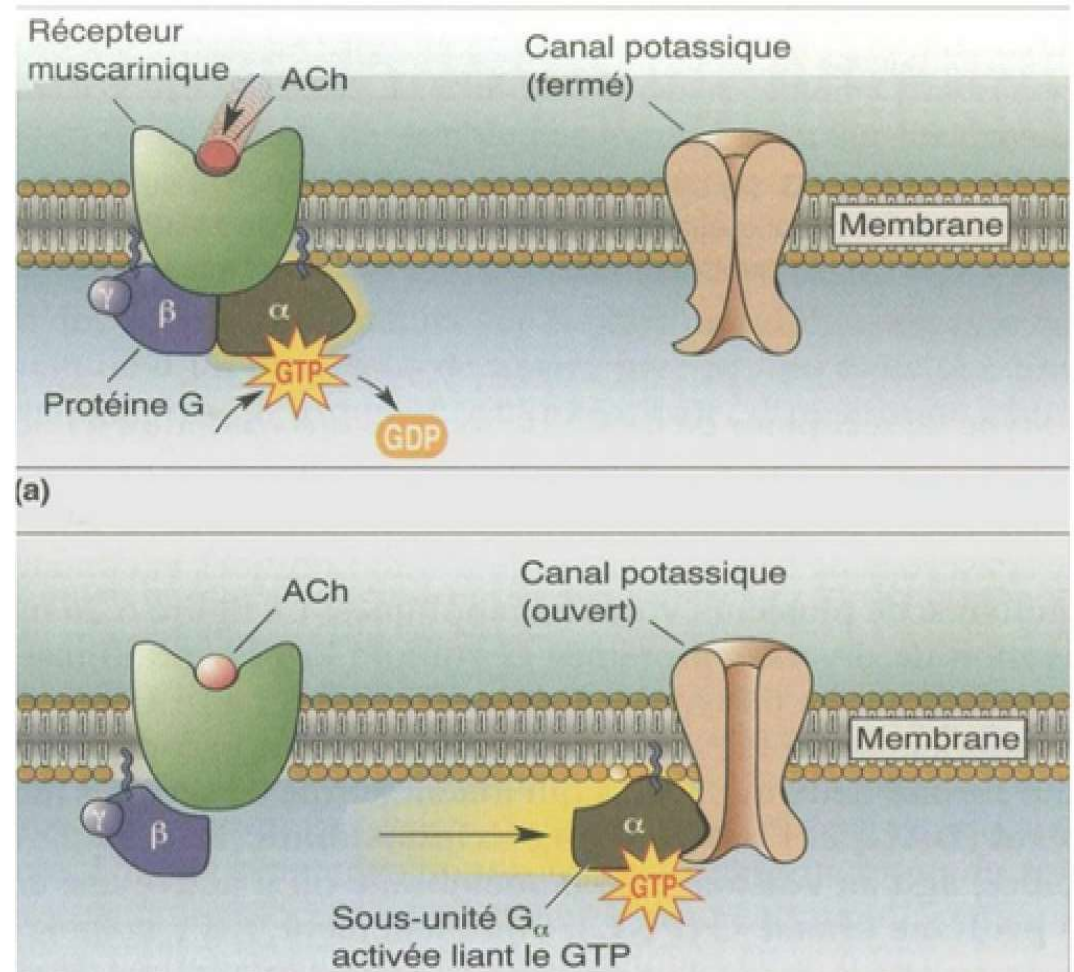


Communication et signalisation cellulaire / Dr N. BENARIDA

<http://fr.slideshare.net/BouheAhmedSalem/pharmacologie-moleculaire>, <http://fr.slideshare.net/happpppy/recepteurs-hormonaux-et-mecanisme-daction>

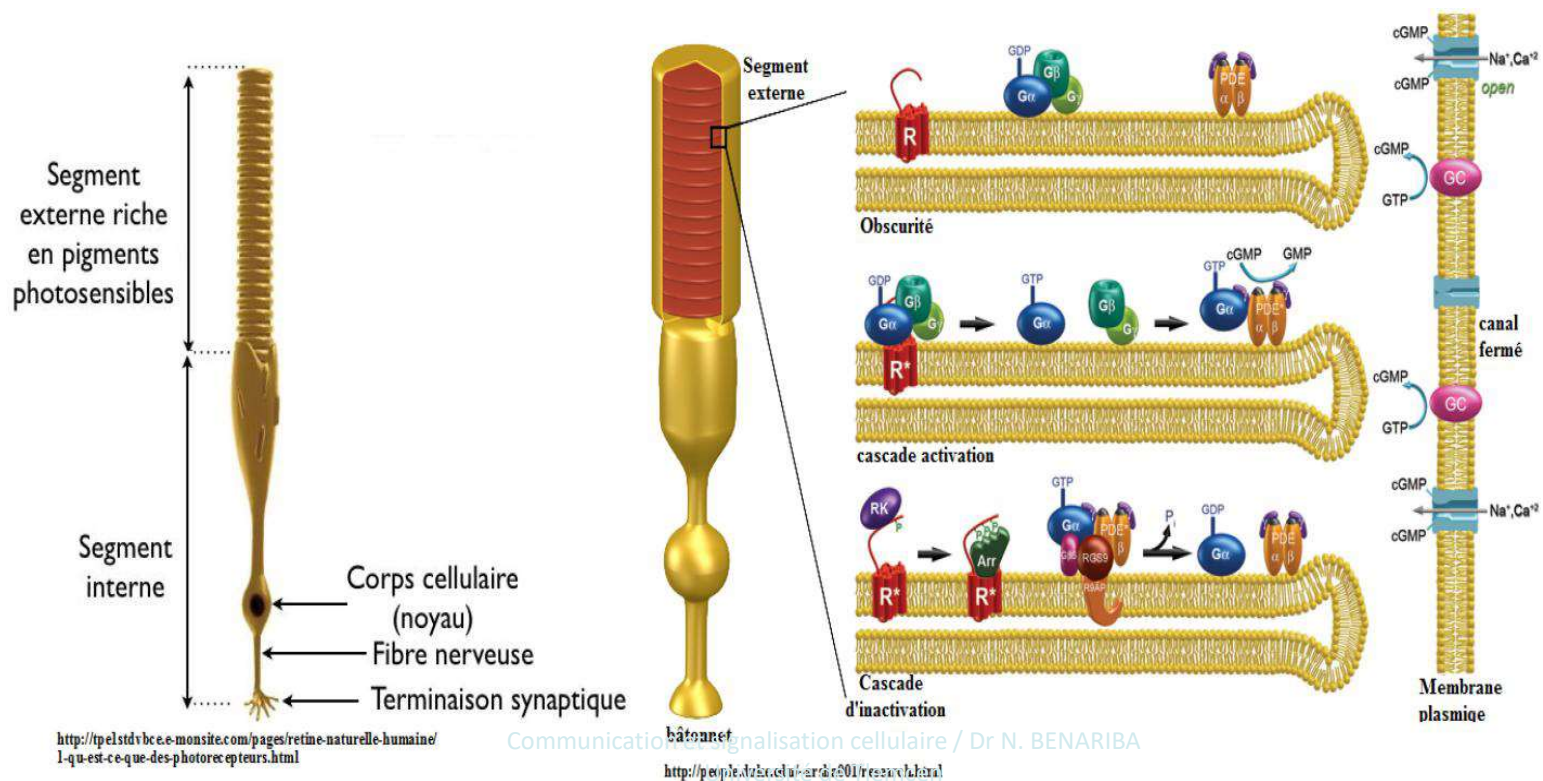
Les effecteurs cibles de la protéine G: Canaux ioniques

- ❖ Les récepteurs couplés à la protéine G qui activent un canal ionique sont des récepteurs muscariniques.
- ❖ La sous-unité $G_{\alpha i}$ contrôle l'activité de certains canaux ioniques de Ca^{2+} et K^{+}
- ❖ Acétylcholine, dopamine et glutamate activent le canal de K^{+} . La sérotonine active le canal de Ca^{2+}

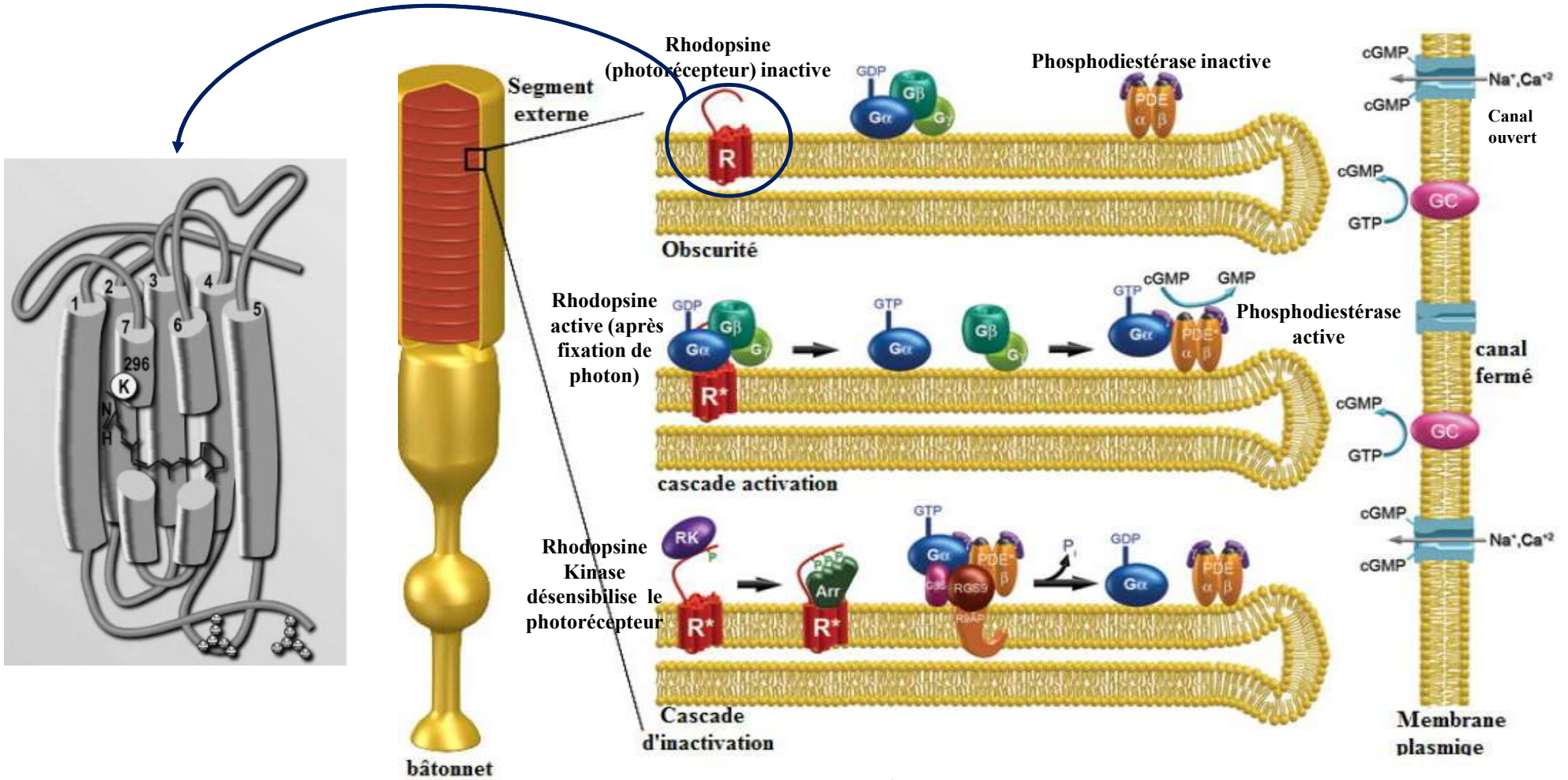


Les effecteurs cibles de la protéine G: GMPc phosphodiésterase

- ❖ C'est une enzyme membranaire spécifique des cellules en bâtonnet et en cône de la rétine appelé les photorécepteurs (rhodopsine). Elle catalyse la transformation de GMPc en GMP. La diminution de la concentration de GMPc provoque l'ouverture des canaux de Na^+ et Ca^{2+} au niveau de la rétine.



Les effecteurs cibles de la protéine G: GMPc phosphodiéstérase (Mécanisme d'action des photorécepteurs)



5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

- ❖ Contrairement aux récepteurs canal ionique et RCPG, les récepteurs à activité enzymatique portent sur leur domaine cytosolique une activité catalytique intrinsèque ou associée, qui est stimulée par la fixation du ligand au récepteur.
- ❖ Dans ce type de récepteur la voie de signalisation est **une cascade de phosphorylation**,

5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

Les classes de récepteurs à activité enzymatique:

- ❖ récepteurs à activité tyrosine-kinase (exp: récepteur à l'insuline, EGF, cytokine)
- ❖ récepteurs à activité tyrosine-phosphatase (exp: CD45)
- ❖ récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase (exp: récepteur au TGF)
- ❖ récepteurs à activité guanylate (guanylyl) cyclase (exp: récepteur à ANF Atrial Natriurétique factor)

5.2. Les récepteurs membranaires: Récepteur à activité enzymatique

3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase

- ❖ Ce type de récepteur constitue la forme majoritaire dans la classe de récepteur à activité enzymatique.

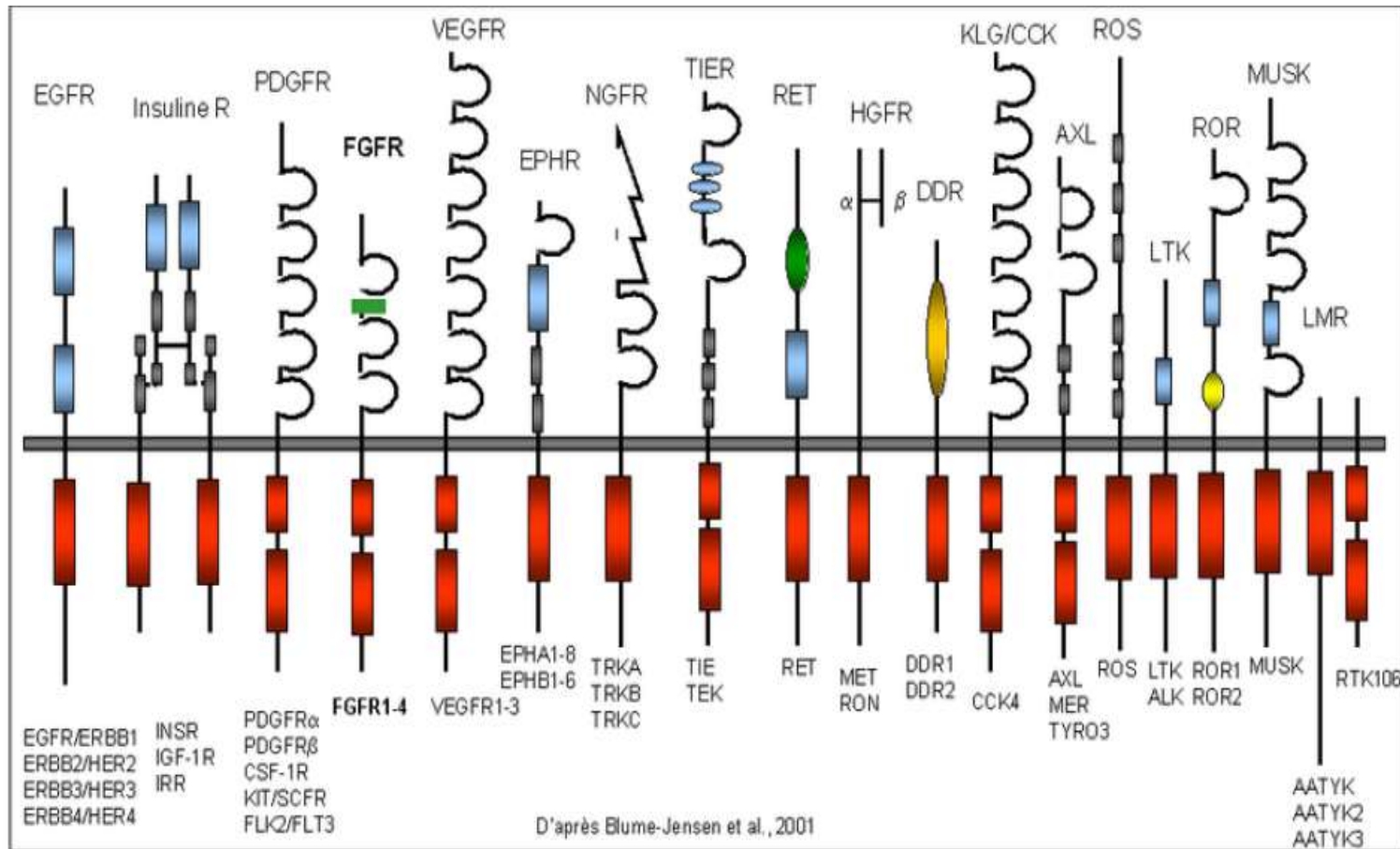
A l'état de repos, en absence du ligand, l'ensemble des récepteurs RTK sont monomérique à

l'exception du récepteur de l'insuline qui est dimérique, 2 sous-unités α et deux sous-unités β

- ❖ Les ligands de cette classe appartiennent pour la plupart à la famille des facteurs de croissance, tels que EGF, FGF, PDGF, Insuline...

5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase



5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase

Exemples de ligands du récepteur à activité tyrosine kinase

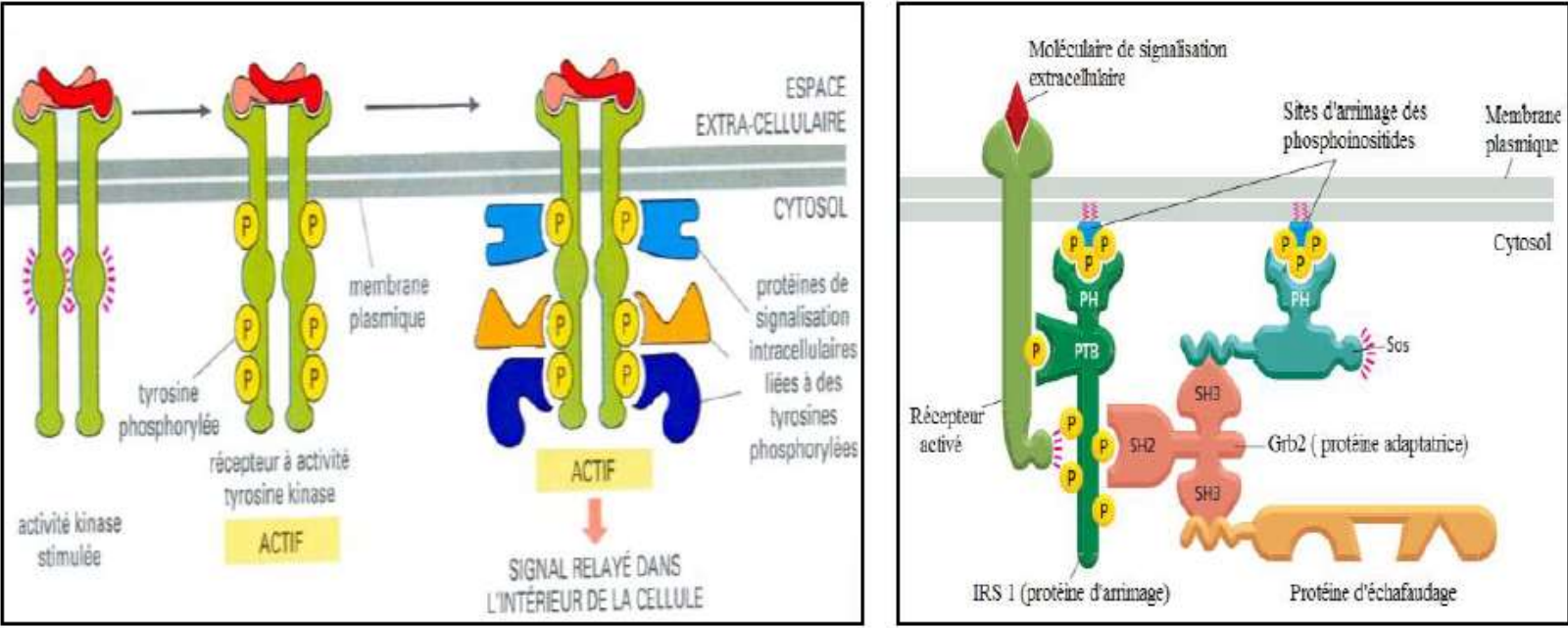
Epidermal Growth factor (EGF)	Récepteur à l'EGF (EGFR)	Stimule la prolifération de nombreux types cellulaires
Insulin Growth factor (IGF 1 et 2)	Récepteur à l'IGF1 (IGF1 R)	Stimule la croissance cellulaire et la survie
Nerve Growth factor (NGF)	Récepteur au NGF (NGFR)	Stimule la croissance cellulaire et la survie de nombreux neurones
Platelet-derived Growth factor (PDGF)	Récepteur au PDGF (PDGFR)	Stimule la croissance, la survie et la prolifération de nombreux types cellulaires
Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF)	Récepteur au M-CSF (M-CSFR)	Stimule la prolifération des monocytes/macrophages et la différenciation
Fibroblast Growth factor (FGF)	Récepteur au FGF (FGFR)	Stimule la prolifération de nombreux types cellulaires et inhibe la différenciation de certains précurseurs cellulaires

5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase

Mécanisme d'activation de récepteur à activité tyrosine kinase

❖ Les phosphotyrosines reconnues par des protéines d'ancrage ou d'arrimage qui servent au recrutement spécifique d'autres molécules de la voie de signalisation sont dotées de domaines de liaison que l'on appelle domaines SH2 (*SRC homology domain 2*) et PTB (*Phosphotyrosine binding*) et IRS 1 (*Insulin Receptor Substrate 1*) et d'échafaudage (Scaffold proteins).



Communication et signalisation cellulaire / Dr N. BENARIBA Université de Nemouchy

Activation du récepteur à activité tyrosine kinase et recrutement des protéines d'arrimage (PTB, SH2/SH3 de protéine Grb2) et d'échafaudage (Albert *et al.* 2011).

5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique
3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase

Mécanisme d'activation de récepteur à activité tyrosine kinase

❖ Les phosphotyrosines reconnues par des protéines d'ancrage ou d'arrimage qui servent au recrutement spécifique d'autres molécules de la voie de signalisation (Ras) sont dotées de domaines de liaison que l'on appelle domaines SH2 (*SRC homology domain 2*) et PTB (*Phosphotyrosine binding*)

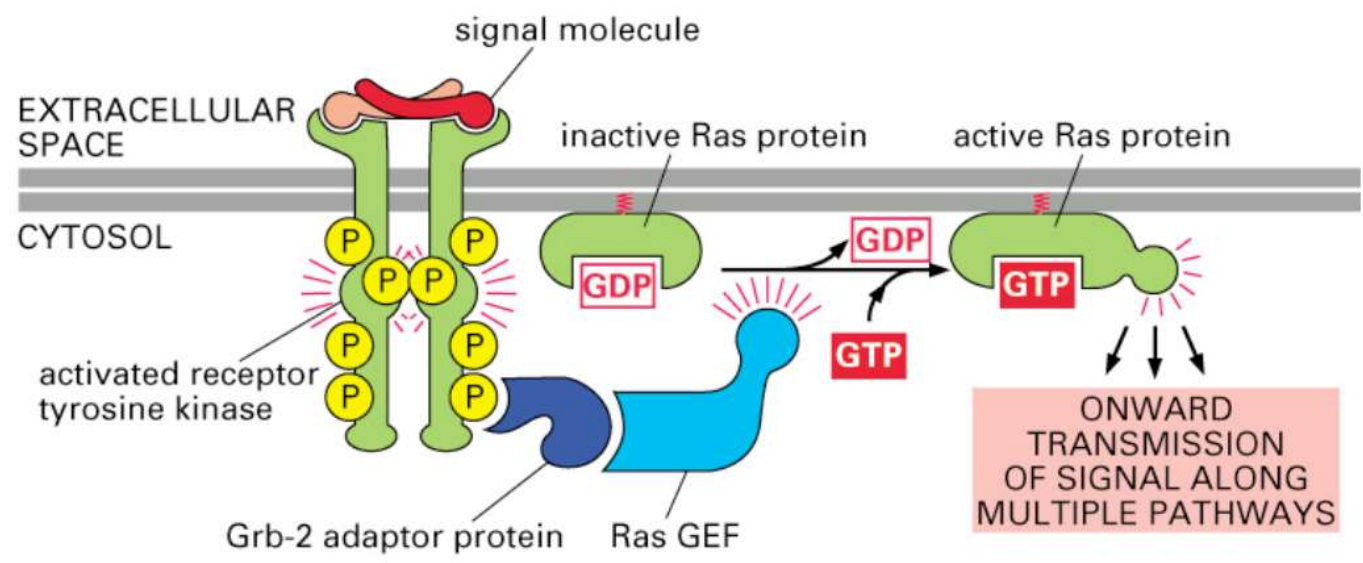


Figure 15-55. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Activate \

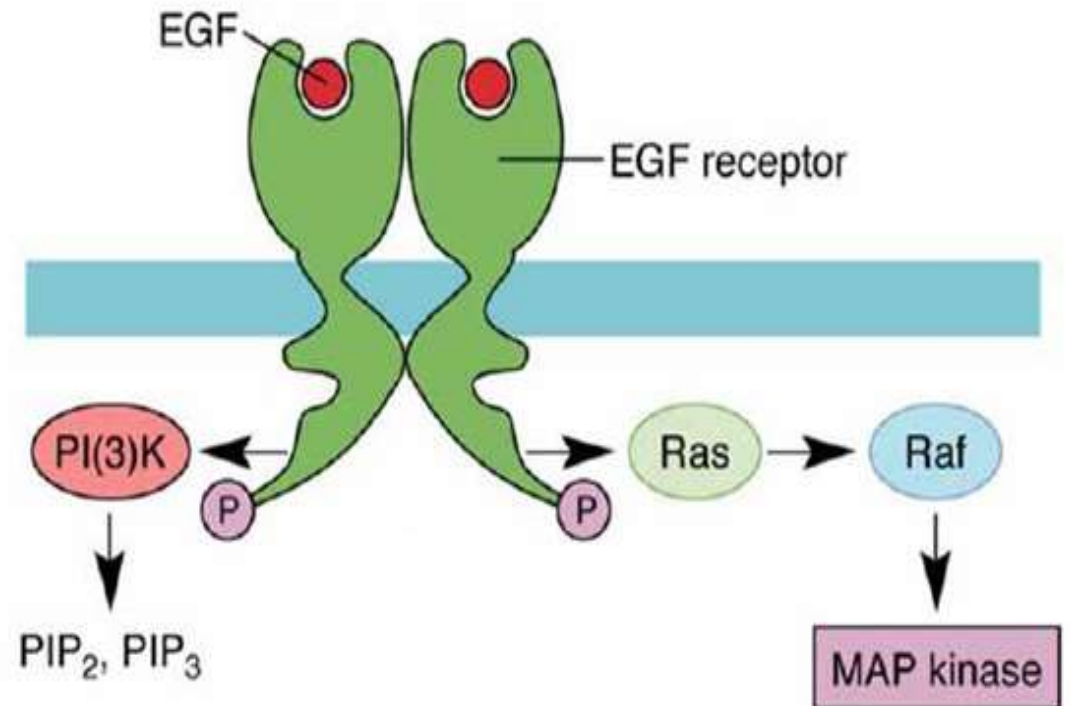
Activation du récepteur à activité tyrosine kinase et recrutement des protéines d'arrimage (PTB, SH2/SH3 de protéine Grb2) et d'échafaudage (Albert *at al.* 2011).

5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase

Mécanisme d'activation de récepteur à activité tyrosine kinase

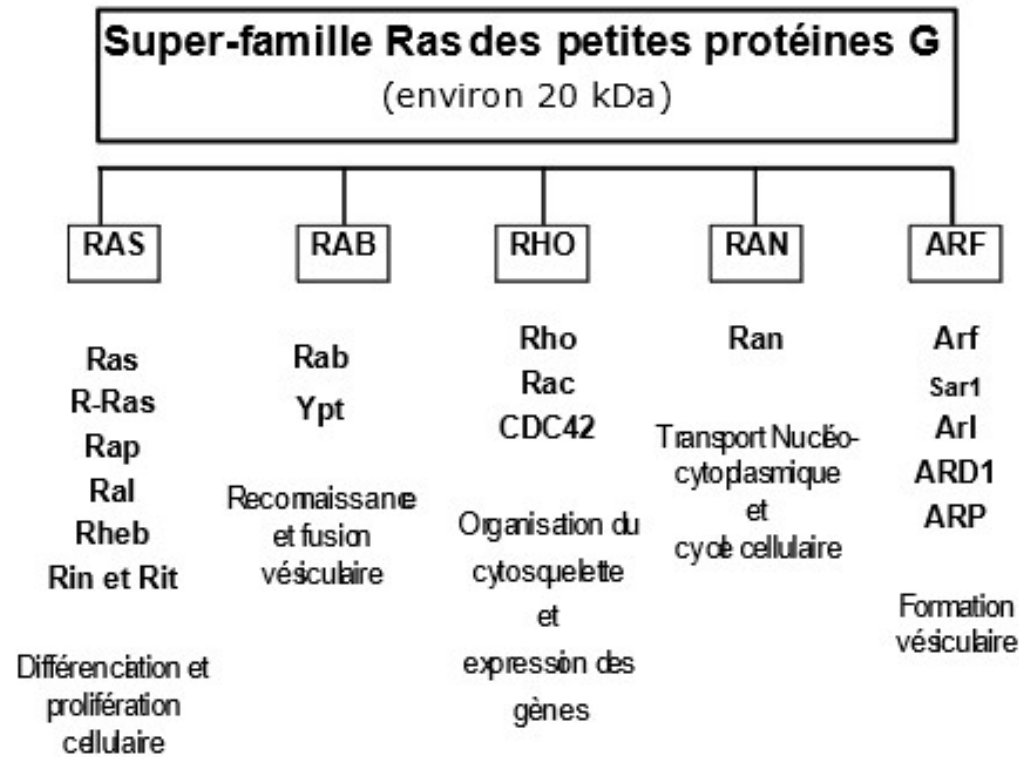
- ❖ les protéines d'arrimage sont à l'origine de l'activation de protéine Ras du déclenchement de la voie IP3 kinase/AKT et la voie des MAP kinase (Mitogen-activated proteins) qui aboutissent à l'activation de facteurs de transcription



Voies de signalisation activée par le récepteur à activité tyrosine kinase

5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique
3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase

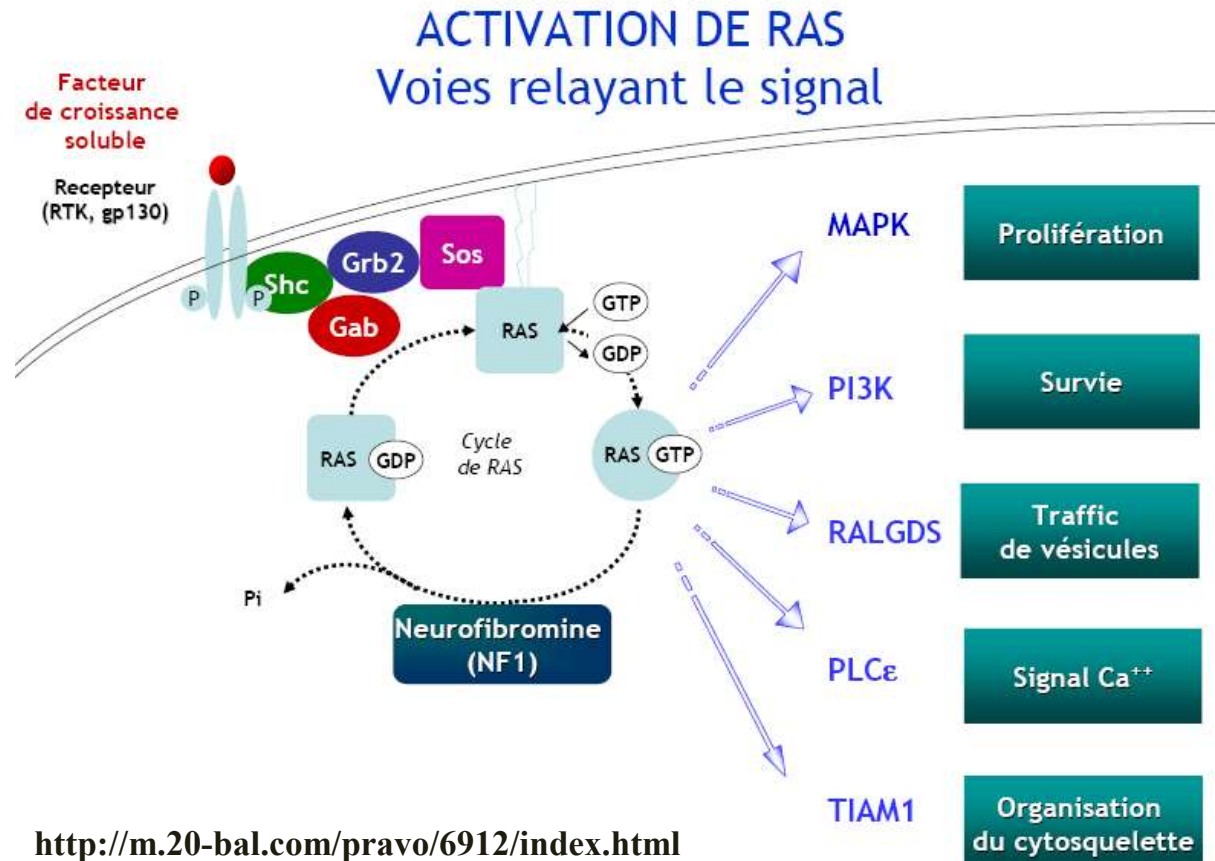
Mécanisme d'activation de récepteur à activité tyrosine kinase



5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase

- ❖ Activation de protéine Ras, qui active ses effecteurs: la voie IP3 kinase/AKT, la voie des MAP kinase (Mitogen-activated proteins) qui aboutissent à l'activation de facteurs de transcription, la voie PLC,...



<http://m.20-bal.com/pravo/6912/index.html>

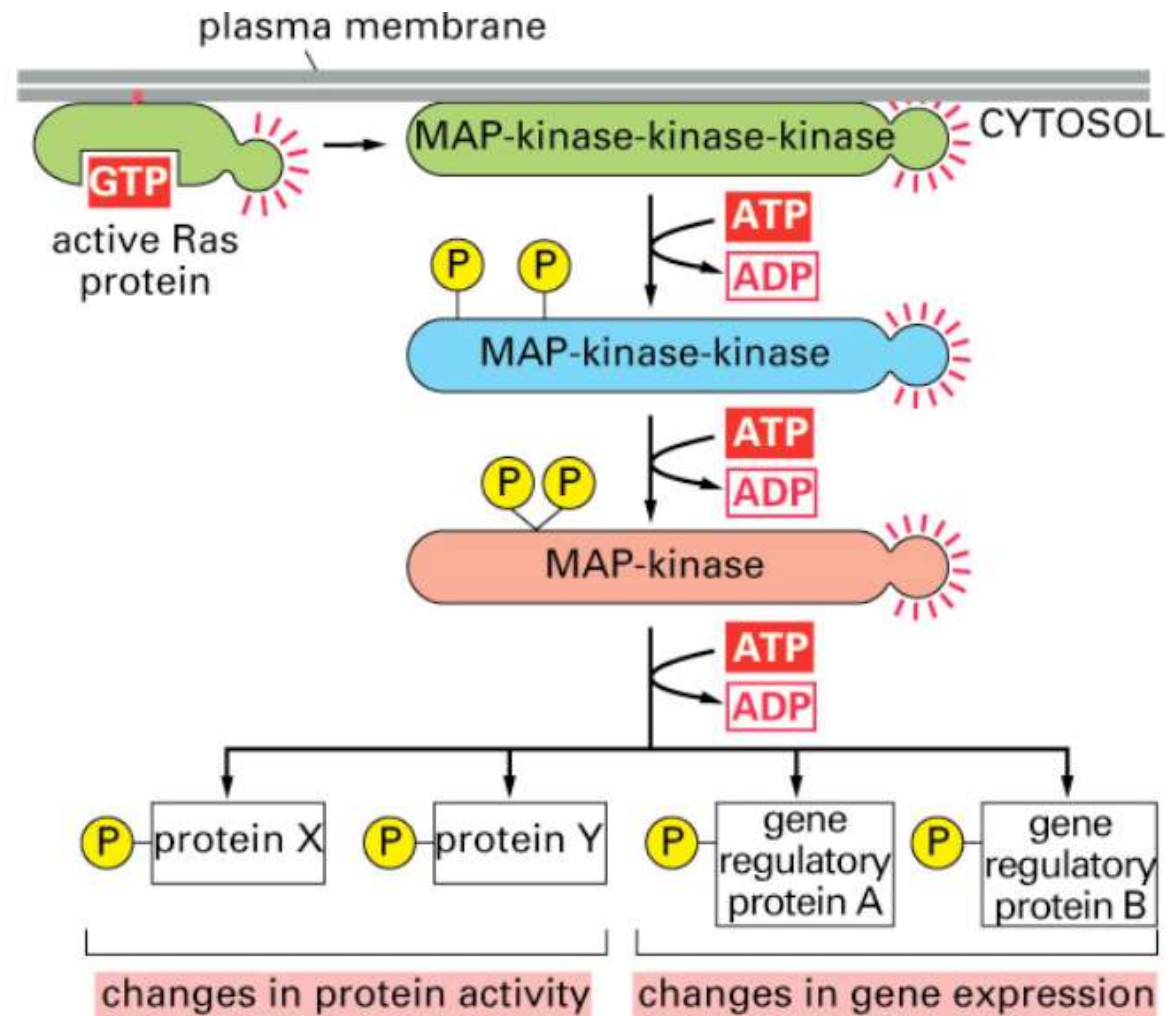
Communication et signalisation cellulaire / Dr N. BENARIBA
Université de Tlemcen

5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase

Mécanisme d'activation de récepteur à activité tyrosine kinase

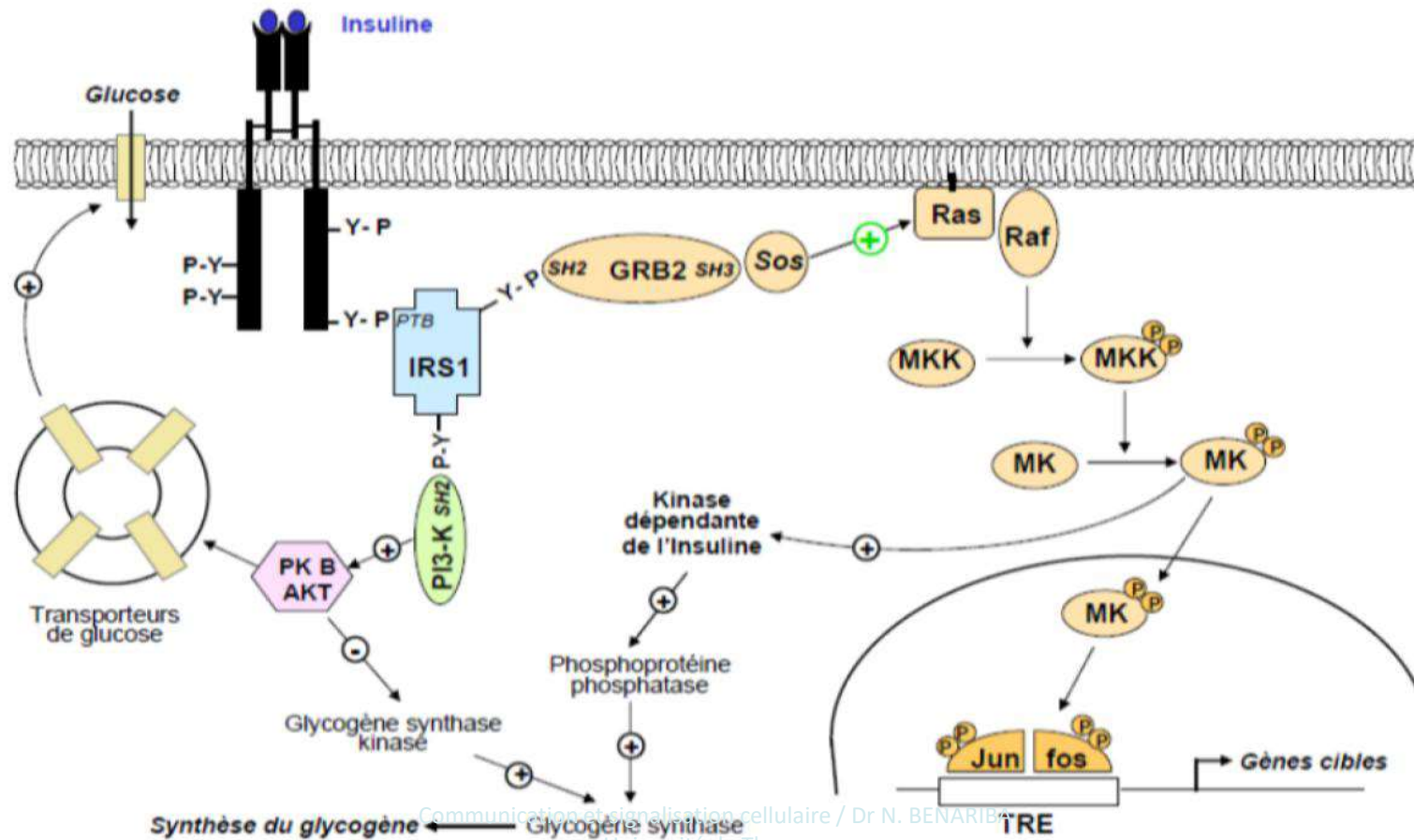
Voies de signalisation activée par le récepteur à activité tyrosine kinase: Cascade de phosphorylation MAPK



5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

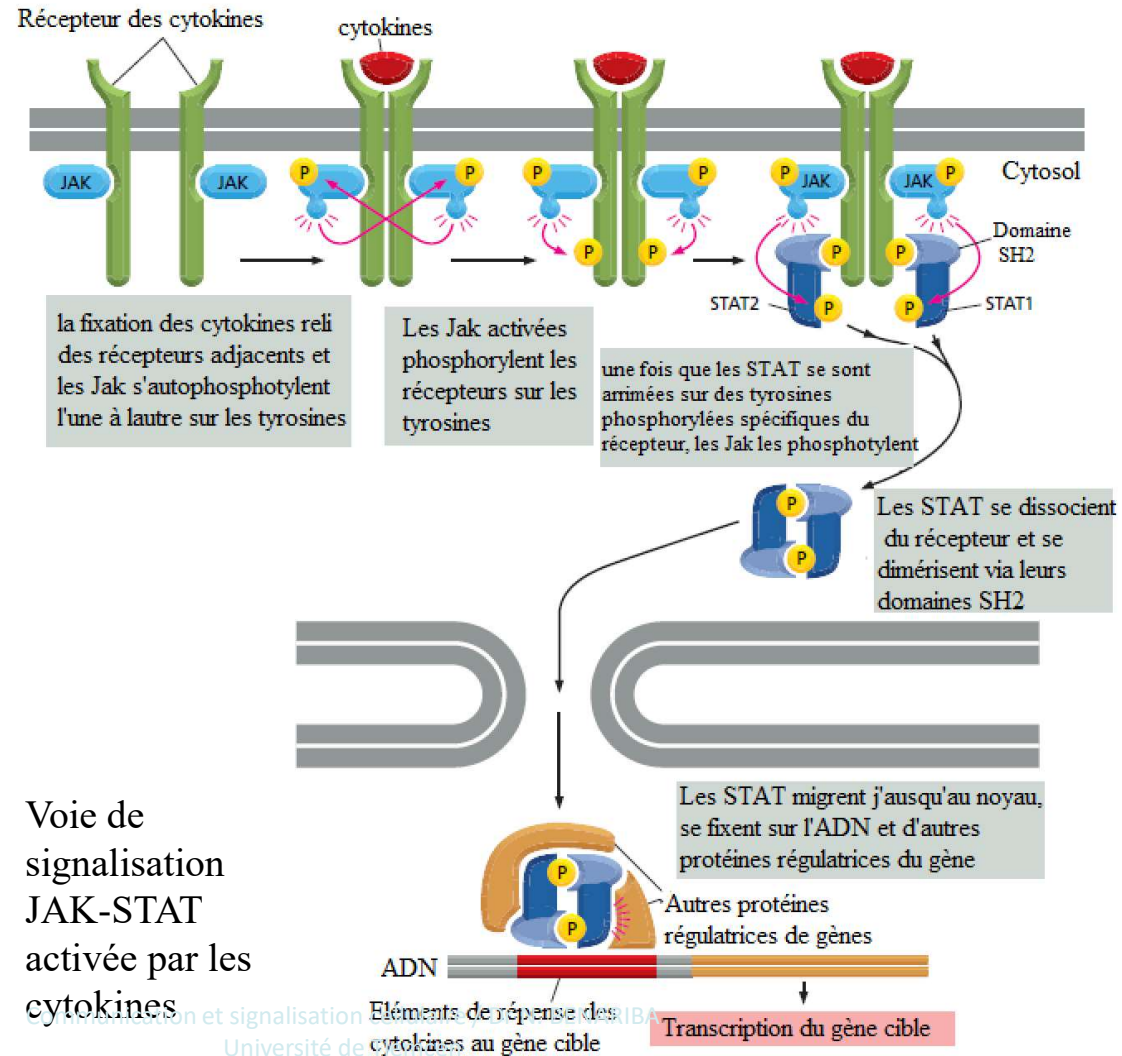
3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase

Voies de signalisation activée par le récepteur de l'insuline (Récepteur à activité tyrosine kinase)



Voies de signalisation activée par le récepteur de cytokines (Récepteur couplé à une activité tyrosine kinase)

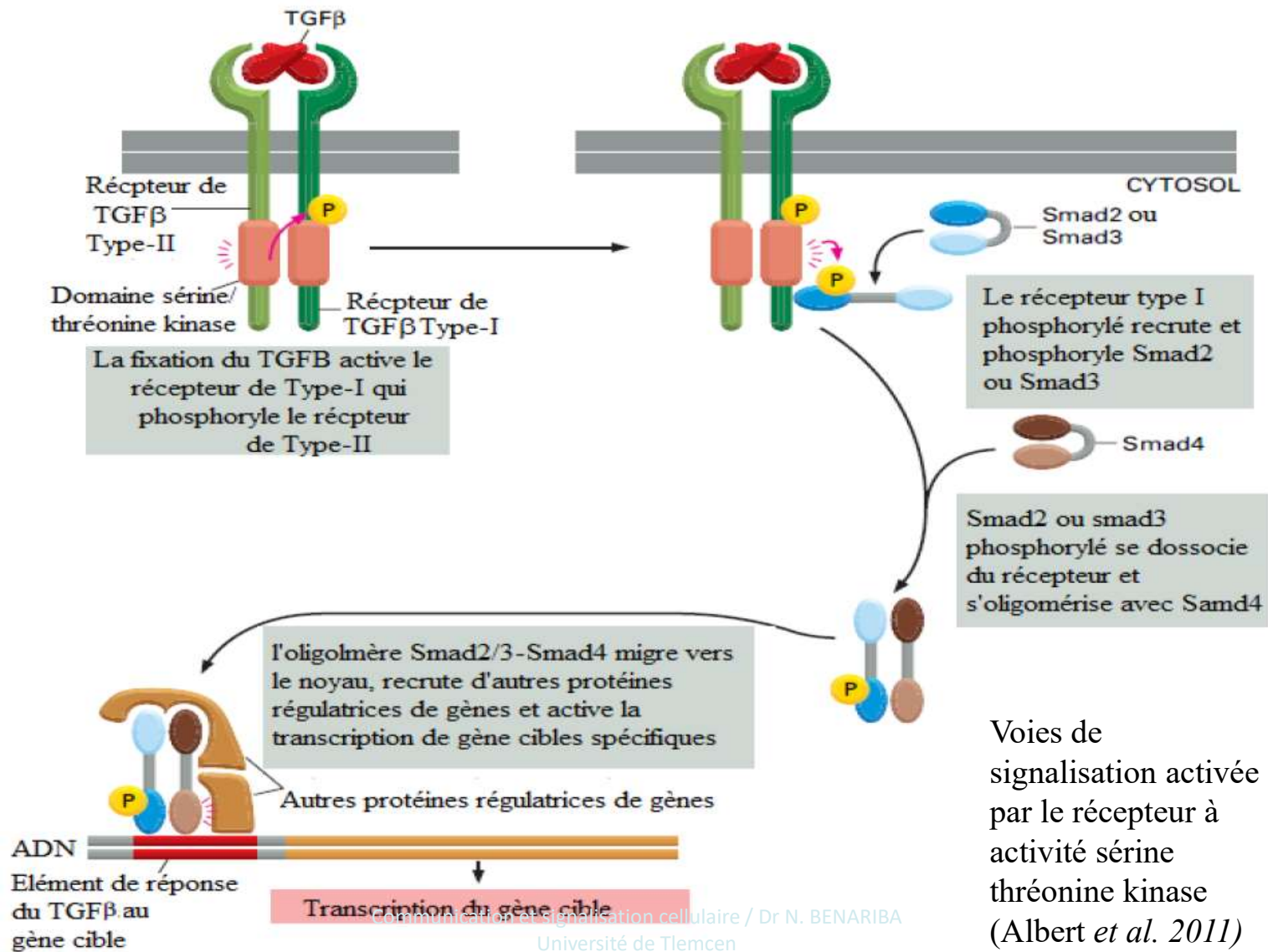
- ❖ La fixation des cytokines sur leurs récepteurs active la voie de signalisation JAK-STAT.
- ❖ Les récepteurs sont associées de façon stable à des tyrosines-kinases cytoplasmique appelées Janus Kinase (JAK) qui phosphoryle et activent des protéines régulatrices de gènes appelée STAT (Signal Transducteur and Activateur de Transcription).



5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

3-2 Recn. à activité sérine-thréonine kinase

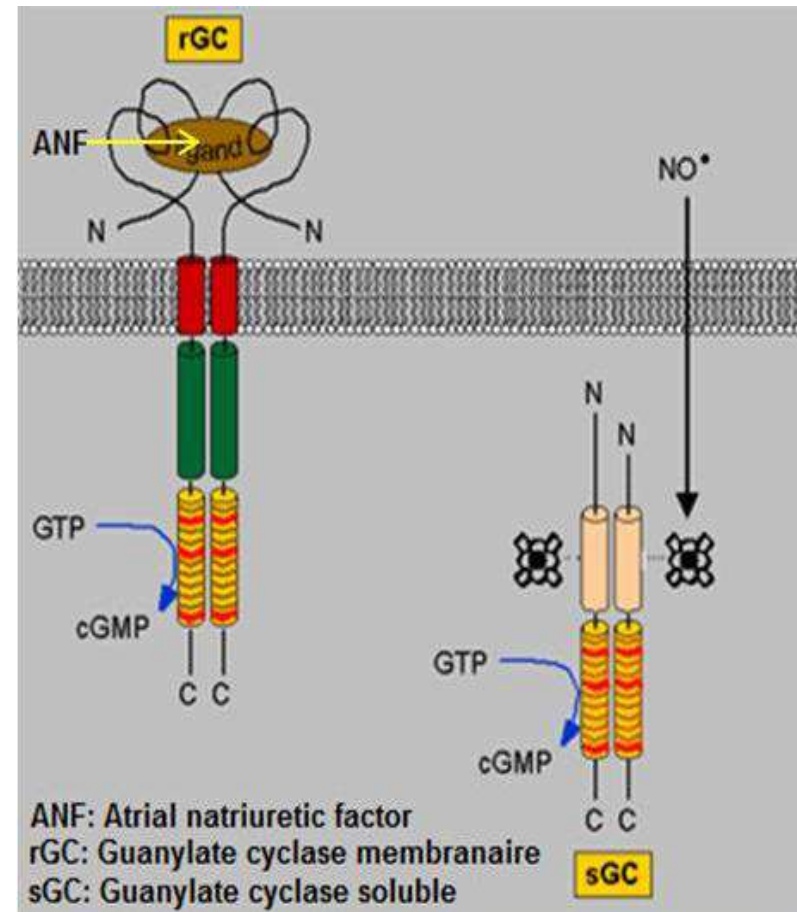
- ❖ Les récepteurs qui possèdent une activité sérine thréonine kinase intrinsèque catalysent le transfert du phosphate de l'ATP sur des résidus sérines et thréonines
- ❖ Le contrôle de la prolifération, la différenciation, la migration et l'apoptose.
- ❖ Le récepteur du TGF β (Transforming Growth Factor) est le prototype de récepteur à activité sérine thréonine kinase
- ❖ Ils sont de type I et II. La liaison du ligand induit la dimérisation des récepteurs de type I et II. Le type II, qui possède une activité kinase constitutive, phosphoryle le type I dans une région juxta-membranaire riche en thréonine et sérine. Cette phosphorylation est essentielle et suffisante pour amorcer l'activation de la voie de signalisation
- ❖ D'autres membres de la superfamille du TGF β , tels que les BMP (Bone Morphogenetic Proteins), l'Activine, l'Inhibine, le GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor) se lient à ce type de récepteur
- ❖ Ces ligands après activation du récepteurs, les protéines Smad2 ou Smad3 se fixent sur les groupements phosphate au niveau du récepteur ce qui provoque l'activation des Smad et le changement de sa conformation, d'où son détachement et sa dimérisation avec le Smad4 pour gagner le noyau, se fixer sur l'ADN et réguler l'expression génique de la cellule.



5.2. Les récepteurs membranaires: 3- Récepteur à activité enzymatique

3-3 Recp. à activité guanylate cyclase

- ❖ Le ligand du récepteur guanylate cyclase c'est l'ANF, au niveau des cellules rénales il provoque une natriurie accompagnée d'une élimination d'eau.
- ❖ Au niveau des cellules intestinales: *E.coli* sécrète un peptide qui se fixe sur ce type de récepteur augmente la libération de Cl^- et diminue la réabsorption d'eau ce qui provoque des diarrées.
- ❖ Le récepteur à activité guanylate cyclase, peut être membranaire, c'est le cas de l'ANF, et cytosolique c'est le cas du NO (monoxyde d'azote)



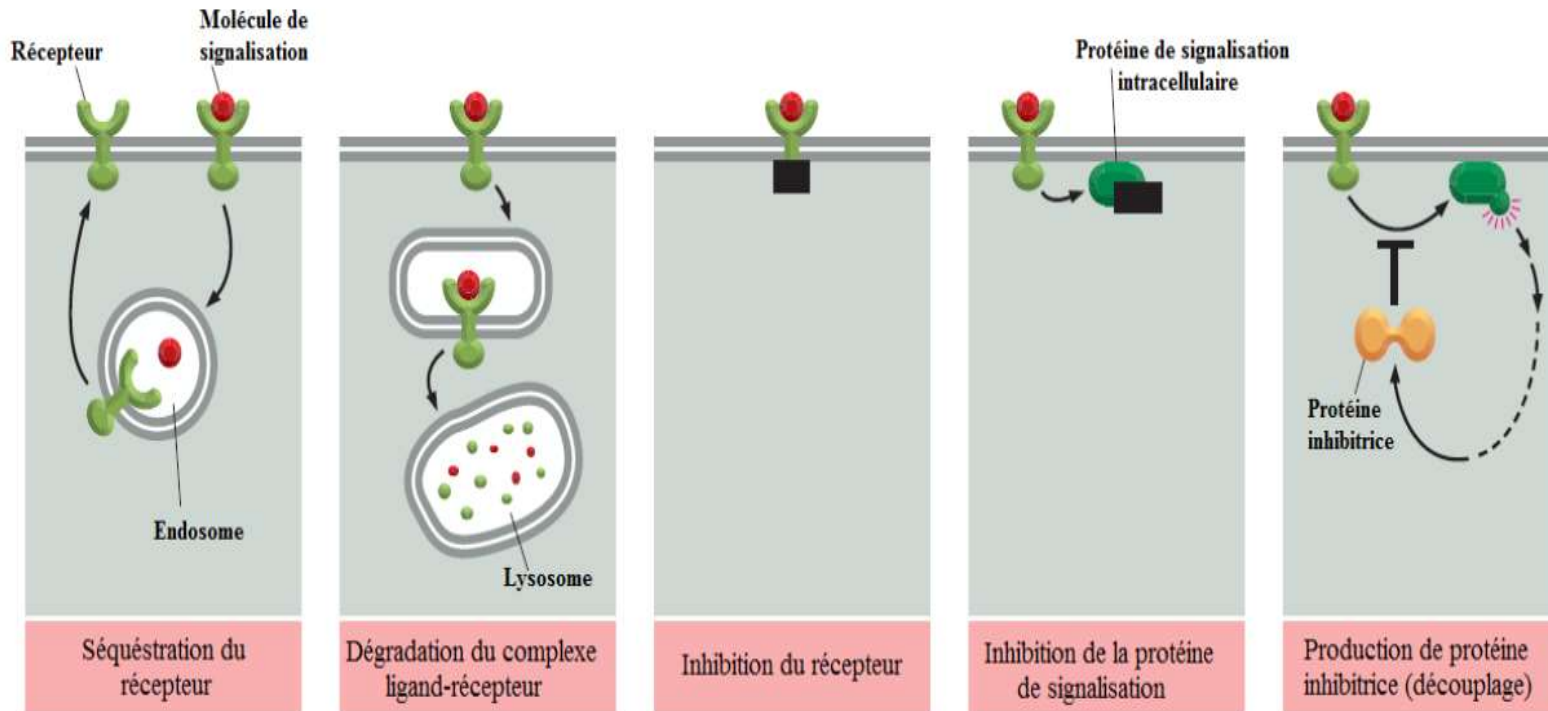
Voies de signalisation activée par le récepteur à activité guanylate cyclase

6. Désensibilisation des récepteurs

La désensibilisation à une molécule de signal peut se produire de diverses manières, par;

- ❖ Une inactivation du récepteur lui-même,
- ❖ la fixation du ligand sur un récepteur membranaire, qui peut induire l'endocytose
- ❖ la séquestration temporaire du récepteur dans les endosomes.
- ❖ Dans certains cas, l'endocytose du complexe ligand-récepteur conduit à sa destruction dans les lysosomes; dans d'autres cas, le récepteur est recyclé au niveau de la membrane pour fixer de nouvelles molécules de signalisation.
- ❖ Au niveau membranaire les récepteurs peuvent également devenir insensible (inactivé) en devenant phosphorylé ou méthylé. Le récepteur phosphorylé est reconnu par des protéines de type arrestine qui le rendent incapable d'activer l'échange GDP-GTP au niveau des protéines-G.
- ❖ La désensibilisation peut également se produire en aval des récepteurs, soit par changement des protéines impliquées dans la transduction du signal extracellulaire, soit par la production d'une protéine (de découplage) qui bloque le processus de transduction du signal.

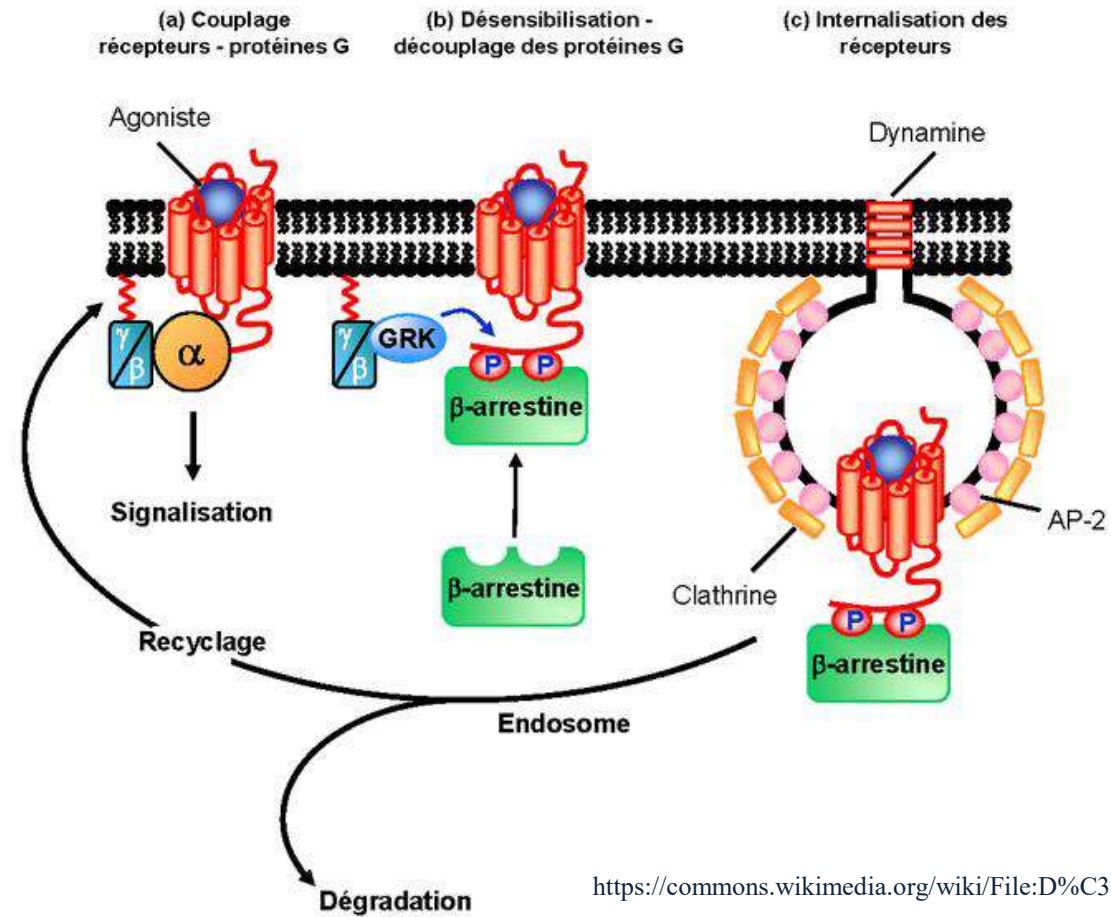
6. Désensibilisation des récepteurs



Voies de désensibilisation des cellules cibles aux molécules de signalisation

extracellulaire (Alberts *et al.* 2011)

6. Désensibilisation des récepteurs



Désensibilisation de récepteur membranaire couplé à la protéine G

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:D%C3%A9sensibilisation_des_RCPG.png

Références bibliographiques

- Alberts, B., Johnson A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter P. (2011). Biologie moléculaire de la cellule. Médecine-sciences.
- Cooper, G. M. (1999). La cellule: une approche moléculaire. De Boeck Supérieur.
IJsbrand Kramer, Gérard Tramu. UFR de Sciences Biologiques, - Université Bordeaux 1 FRANCE 11.
Introduction à la signalisation cellulaire [biologie cellulaire].
http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap11/co/module_Chap11_14ht
- Lodish, M. H., Berk, M. A., & Matsudaira, P. (2005). Biologie moléculaire de la cellule. De Boeck Supérieur.
- Moussard, C. (2005). Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires. De Boeck Supérieur.
- Robert, J. (2010). Signalisation cellulaire et cancer. Bulletin du Cancer, 97(11), 1215-1222.