

# Signalisation

Oliver Nüsse  
Université Paris-Saclay, Orsay  
oliver.nusse@universite-paris-saclay.fr

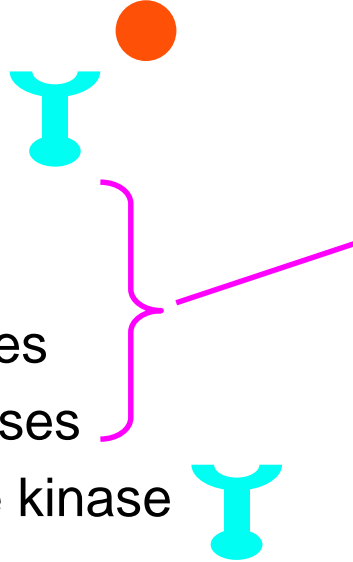
UE « Dynamique Cellulaire » Licence Biologie, L3, 2024/2025

Sources d'images :

- Molecular Biology of the Cell, Alberts et al, Garland Science
- Molecular Cell Biology, Lodish et al., Freeman
- <http://bcs.whfreeman.com/lodish5e>
- Gomperts, Kramer, Tatham « Signal Transduction » Accademic Press
- Immunobiology, Janeway et al, Garland Science

# Les acteurs et principes de la signalisation cellulaire

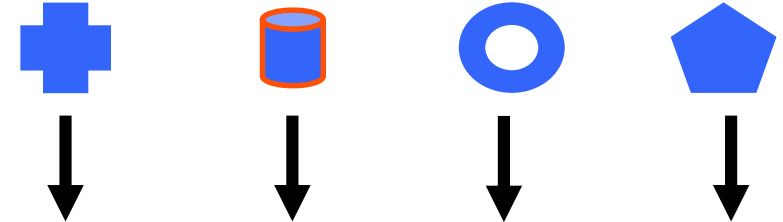
- Messagers primaires
- Récepteurs
- Protéines G
- Effecteurs
- Messagers secondaires
- Kinases et phosphatases
- Récepteurs à tyrosine kinase
- Domaines protéiques



signal  
récepteur

Molécules de  
signalisation  
intracellulaire

Protéine  
cible

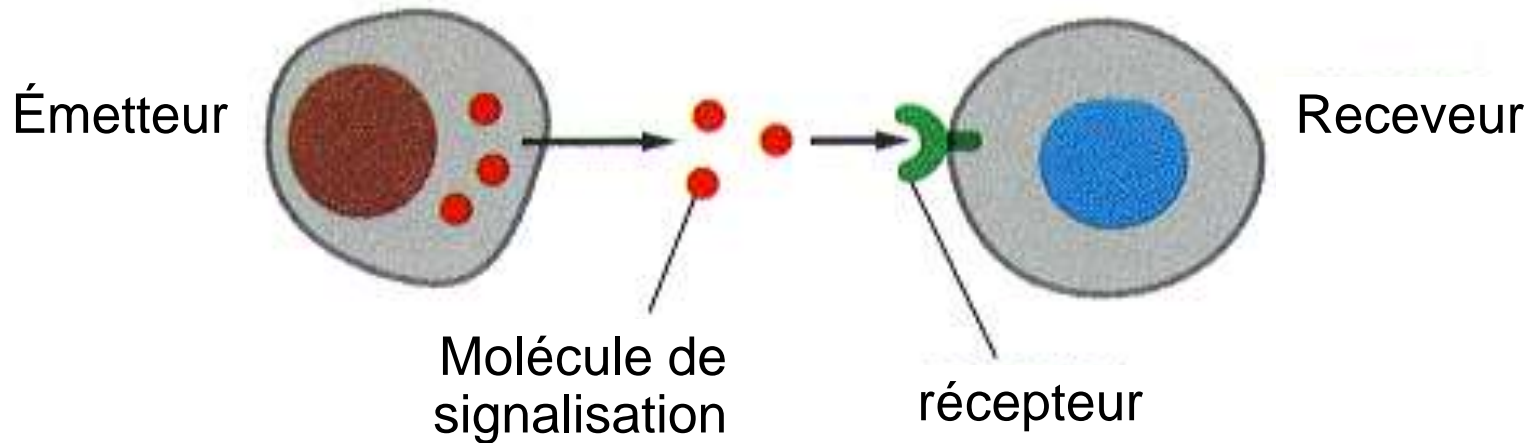


Fonction cellulaire altérée

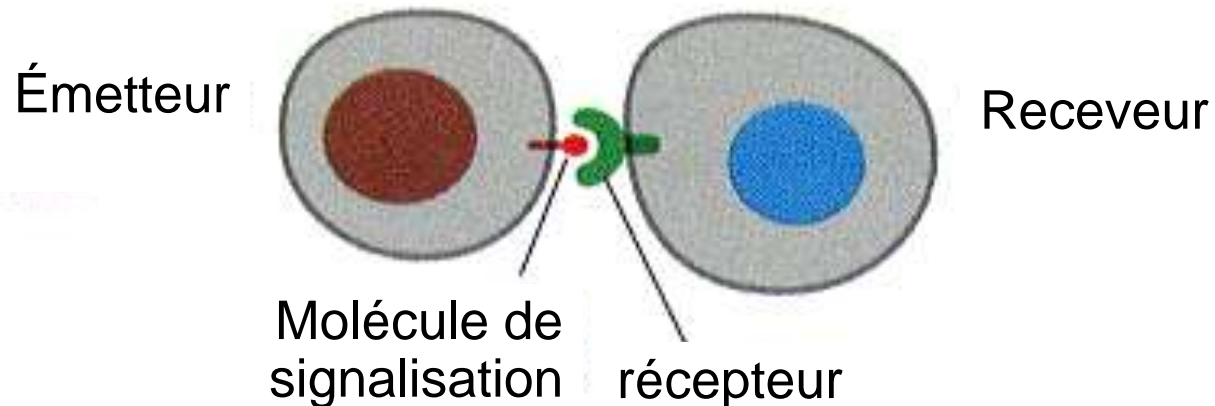
-métabolisme, expression des gènes, cytosquelette ...

# Signalisation intercellulaire

## Signalisation par molécule sécrétée

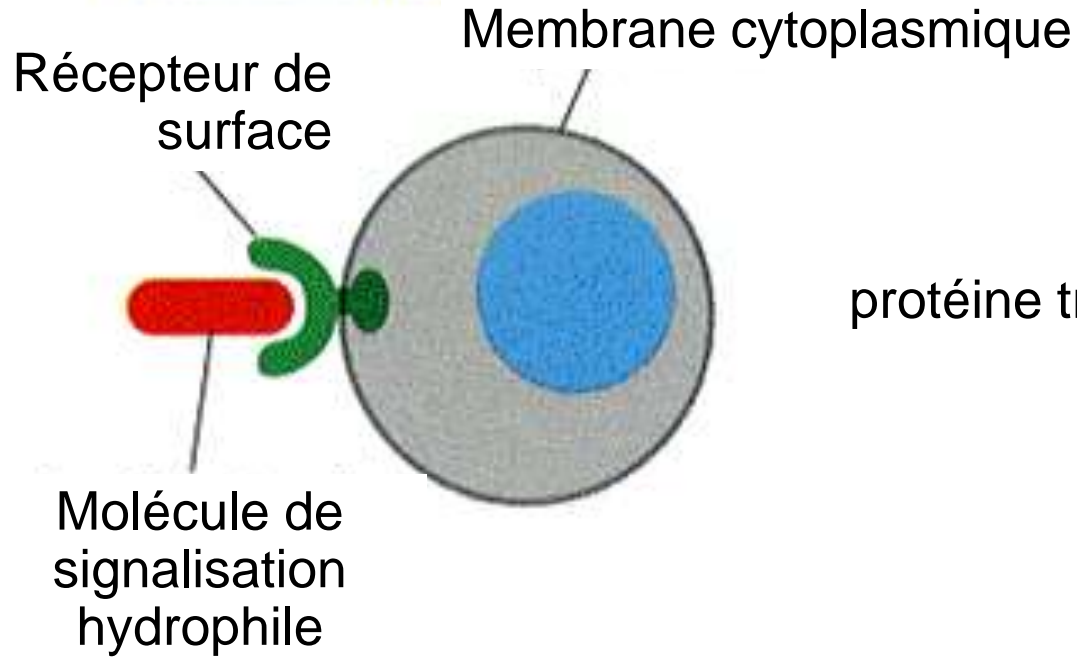


## Signalisation par molécule membranaire

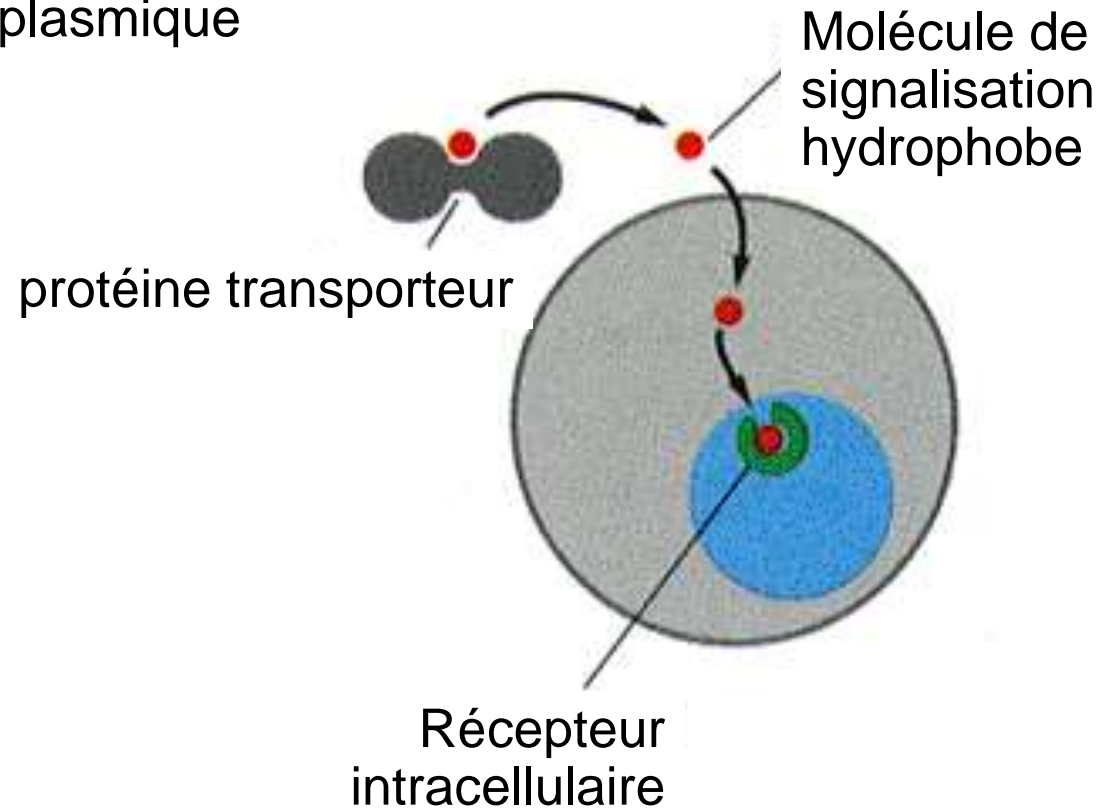


# Récepteurs

## Récepteur de surface

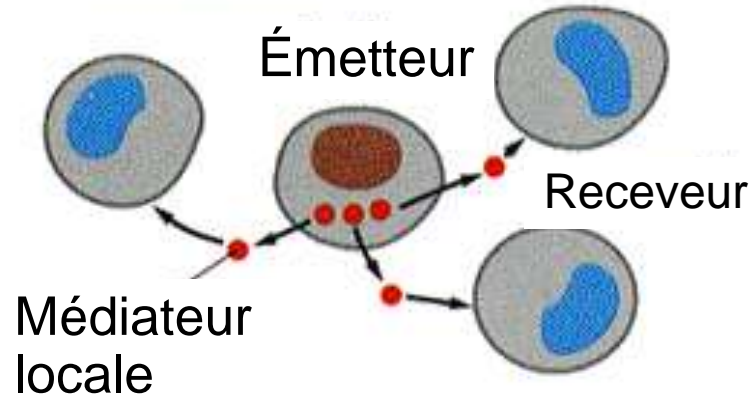


## Récepteur intracellulaire

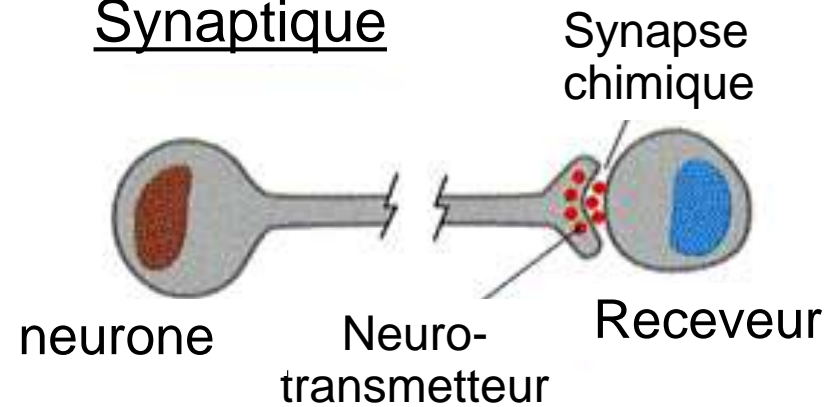


# 3 types de signalisation par molécules sécrétées

## Paracrine

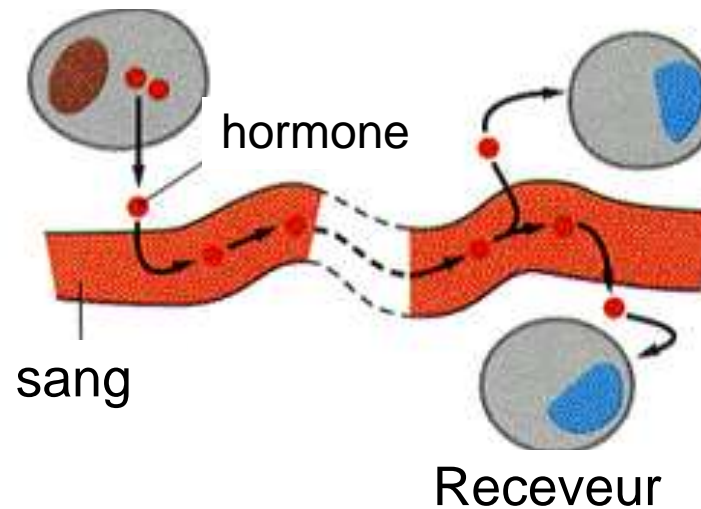


## Synaptique

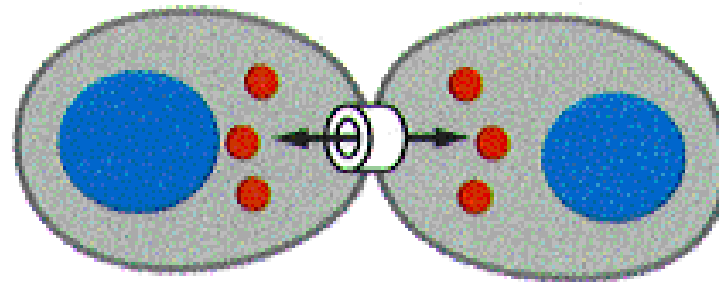


## Endocrine

Cellule endocrine



# Signalisation via les jonctions communicantes



**La signalisation  
endocrine agit à distance  
sur des cellules portant  
le récepteur approprié**

**ENDOCRINE SIGNALING**

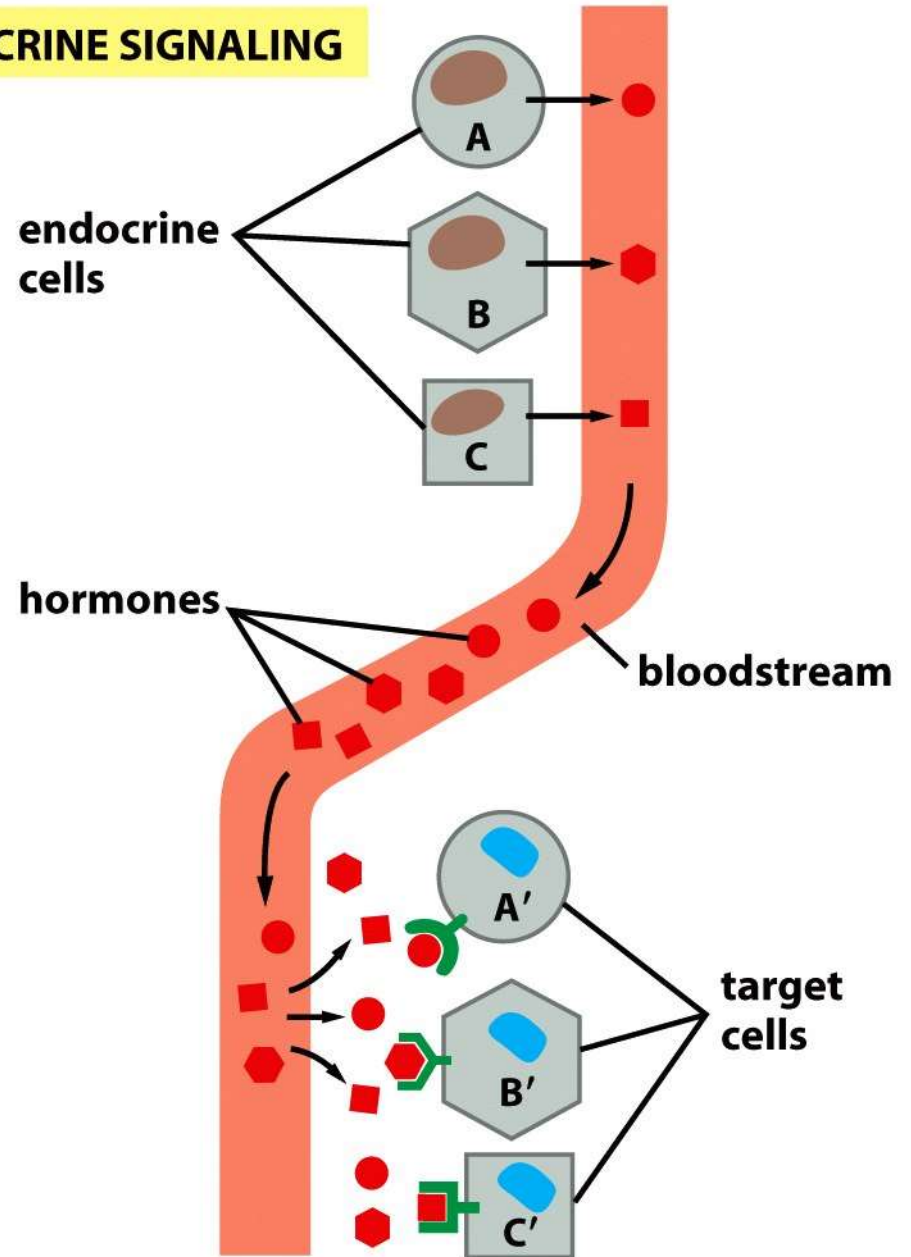
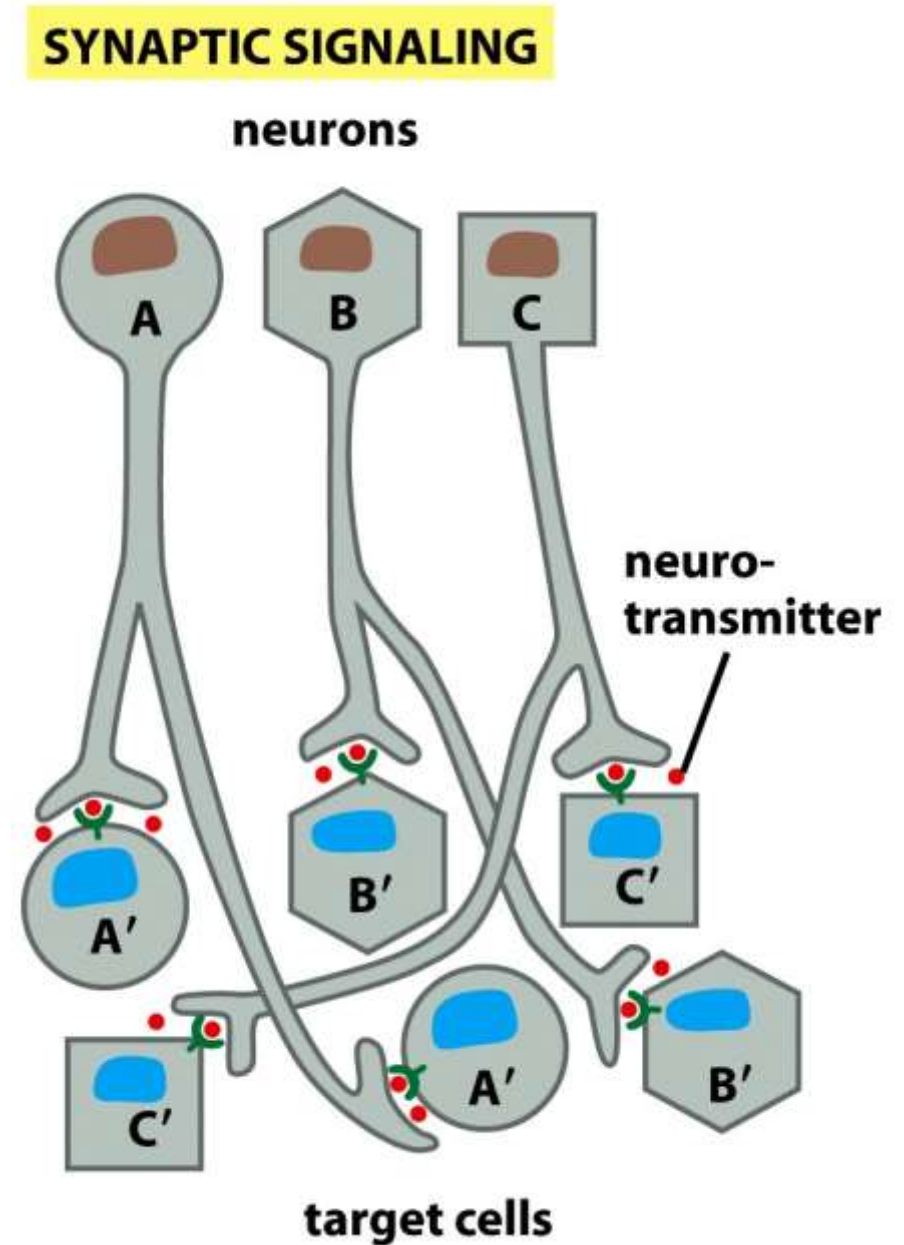


Figure 15-5a *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

**Dans la signalisation  
synaptique la proximité entre  
cellules détermine la  
spécificité**





# Les réponses rapides et/ou lentes à un signal extérieur

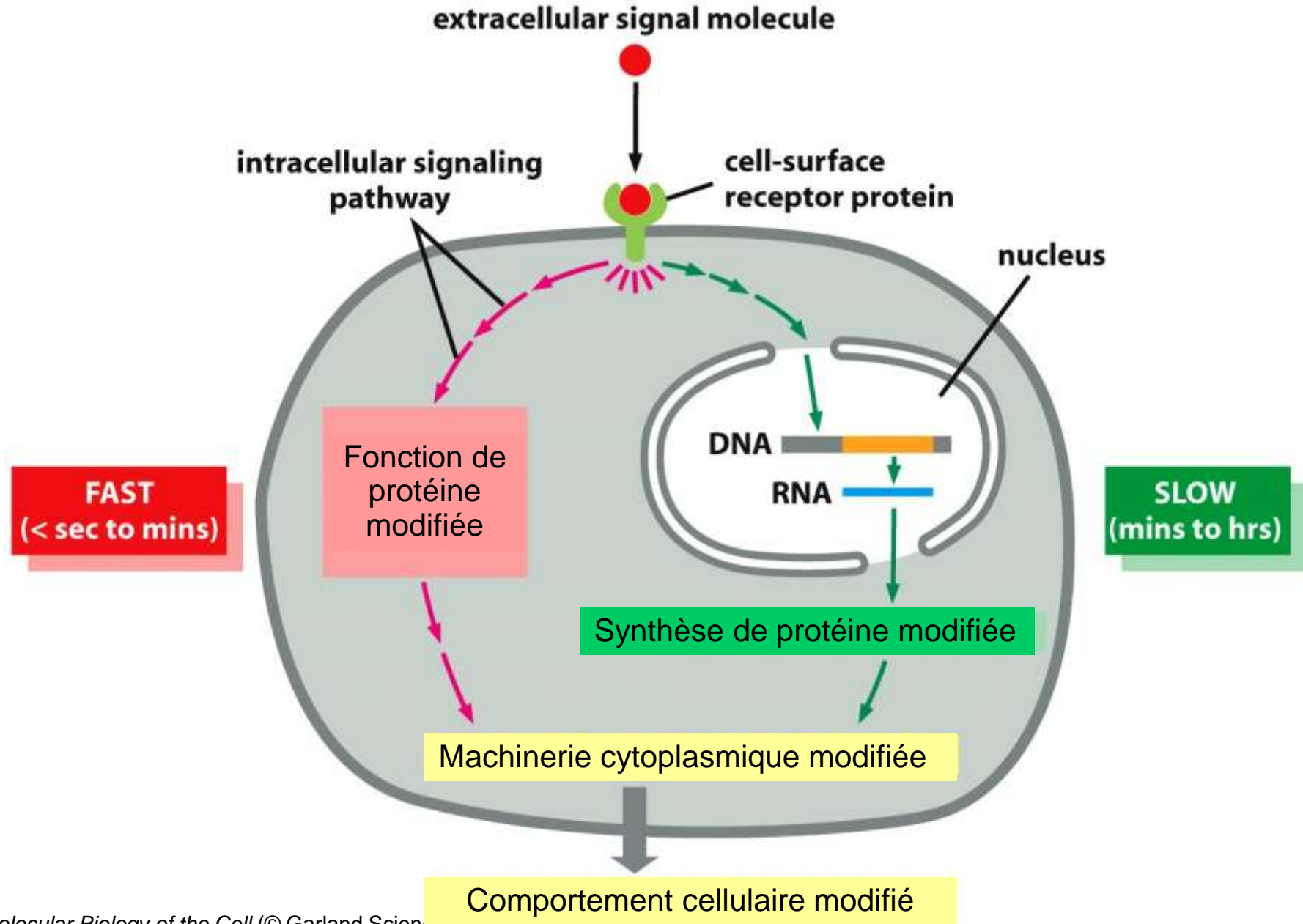
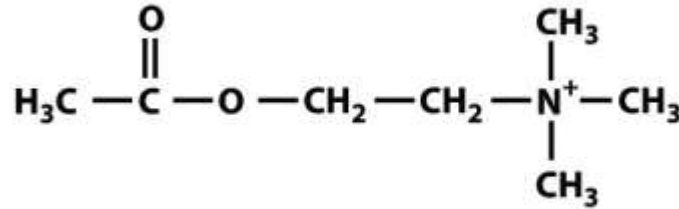


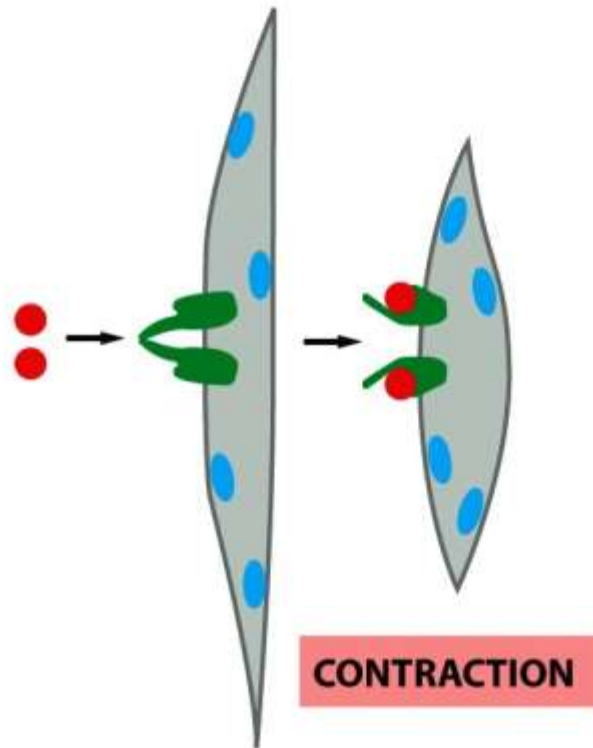
Figure 15-6 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

**Le même  
signal  
extérieur peut  
déclencher  
des réponses  
diverses  
dans  
différentes  
cellules**

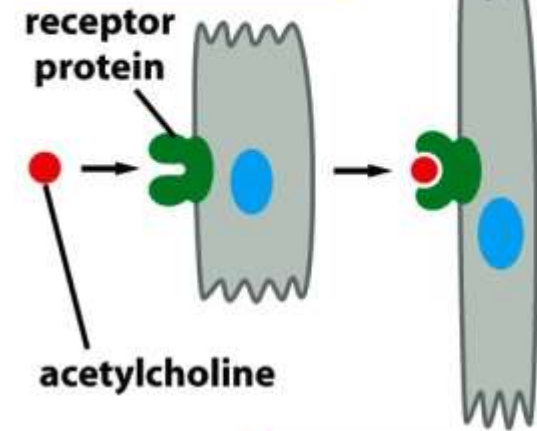
(A) acetylcholine



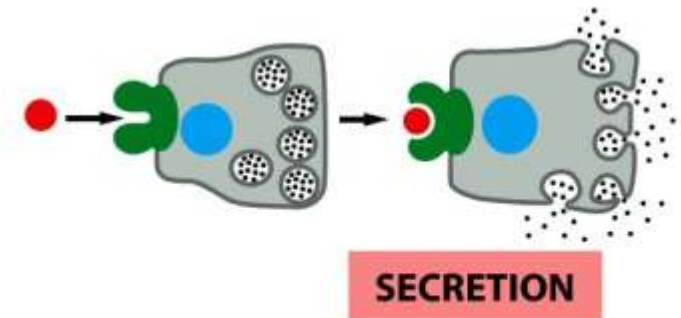
(C) skeletal muscle cell



(B) heart muscle cell



(D) salivary gland cell



# Certains hormones traversent les membranes et agissent sur des récepteurs intracellulaires

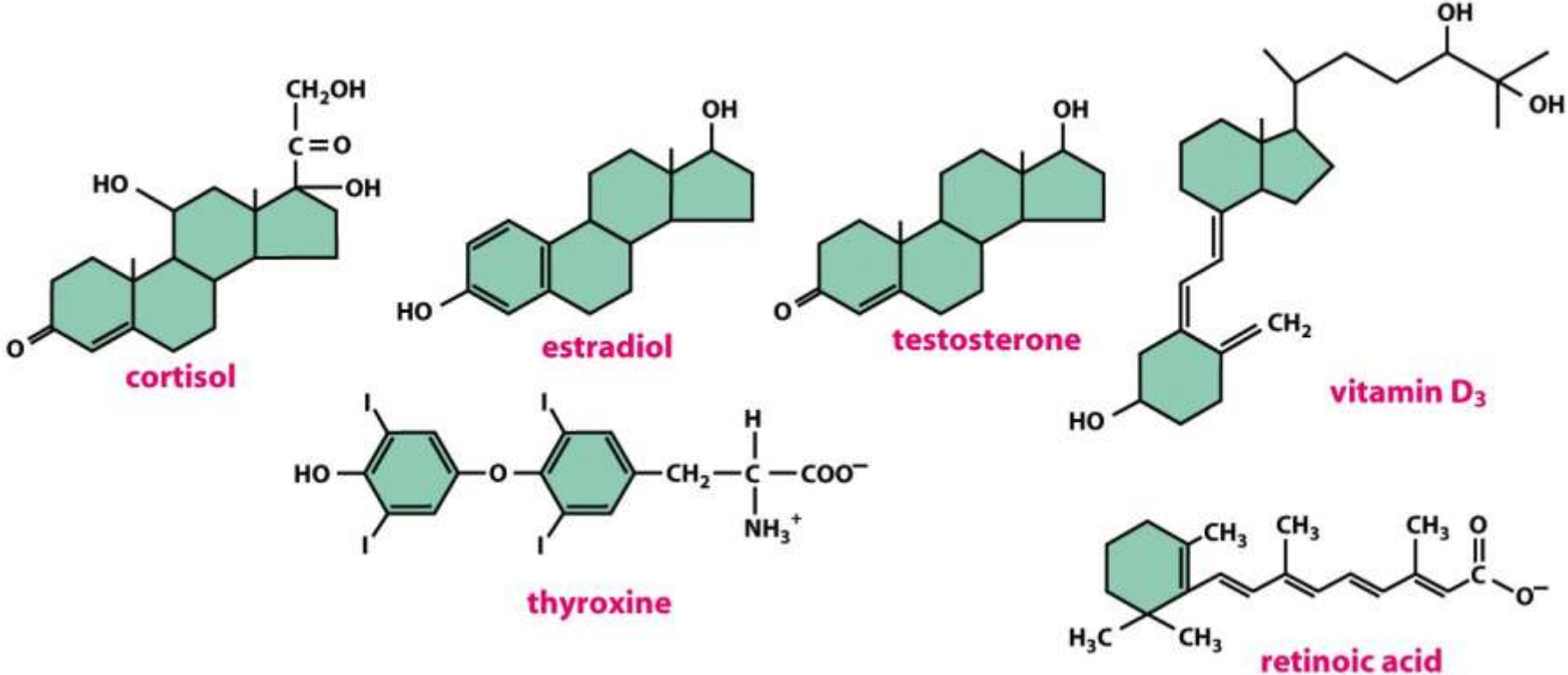
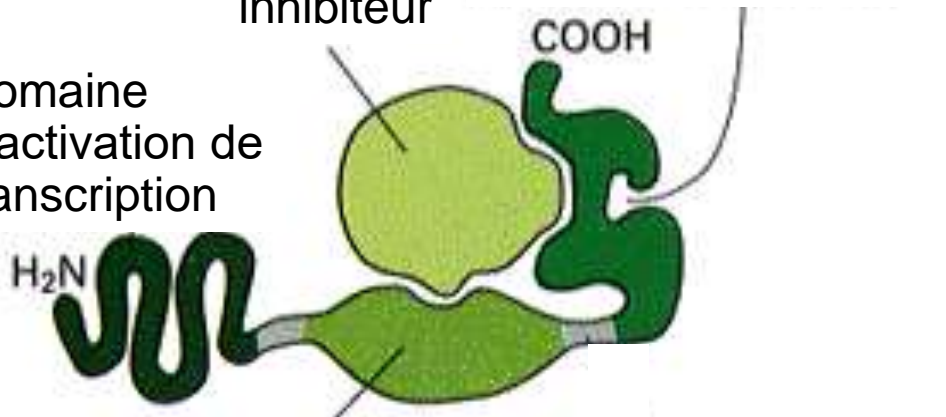


Figure 15-13 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

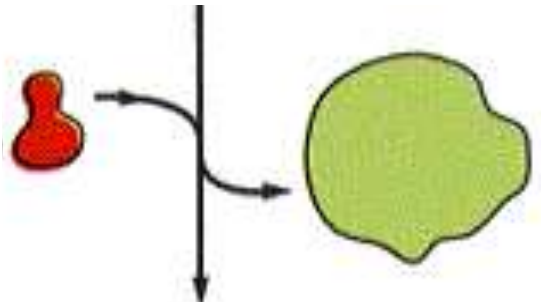
# Récepteurs nucléaires

Complexe protéique inhibiteur      Attachement d'hormone

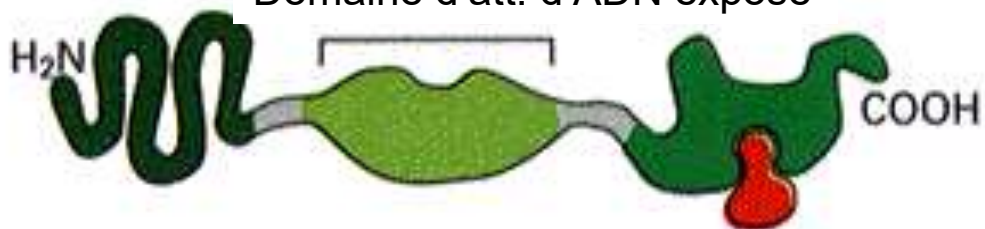
Domaine d'activation de transcription



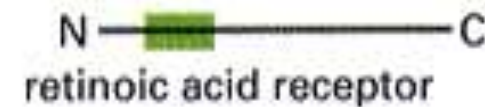
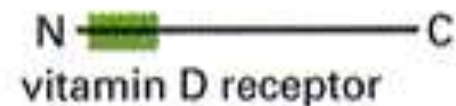
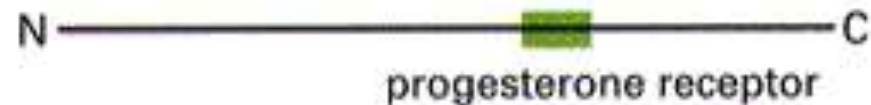
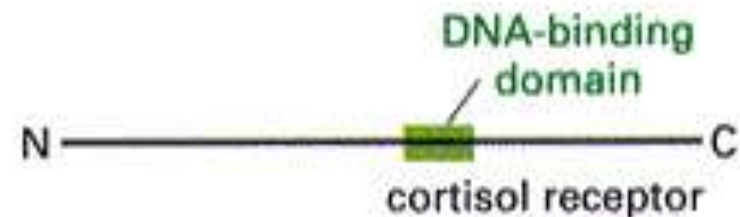
Hormone stéroïde



Domaine d'att. d'ADN exposé



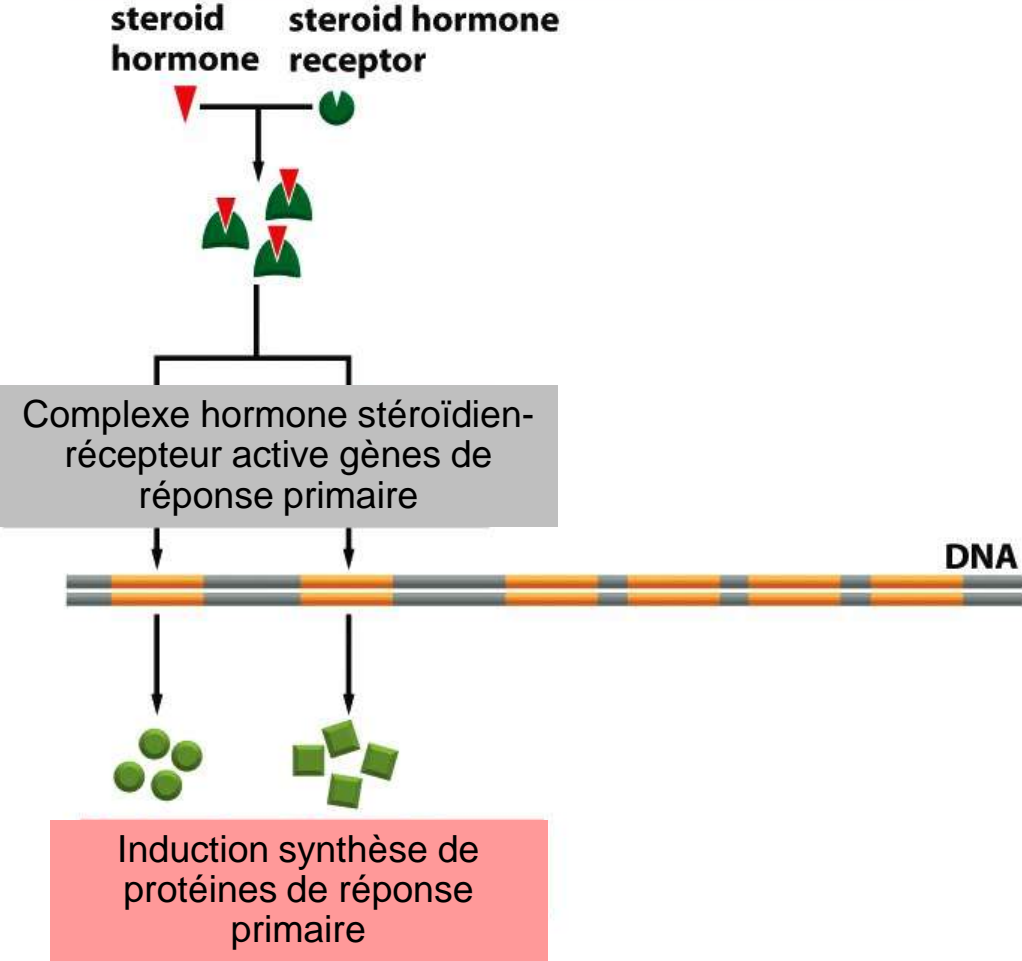
(A)



(B)

# Réponse primaire et secondaire à un hormone stéroïdien

## (A) PRIMARY (EARLY) RESPONSE TO STEROID HORMONE



## (B) SECONDARY (DELAYED) RESPONSE TO STEROID HORMONE

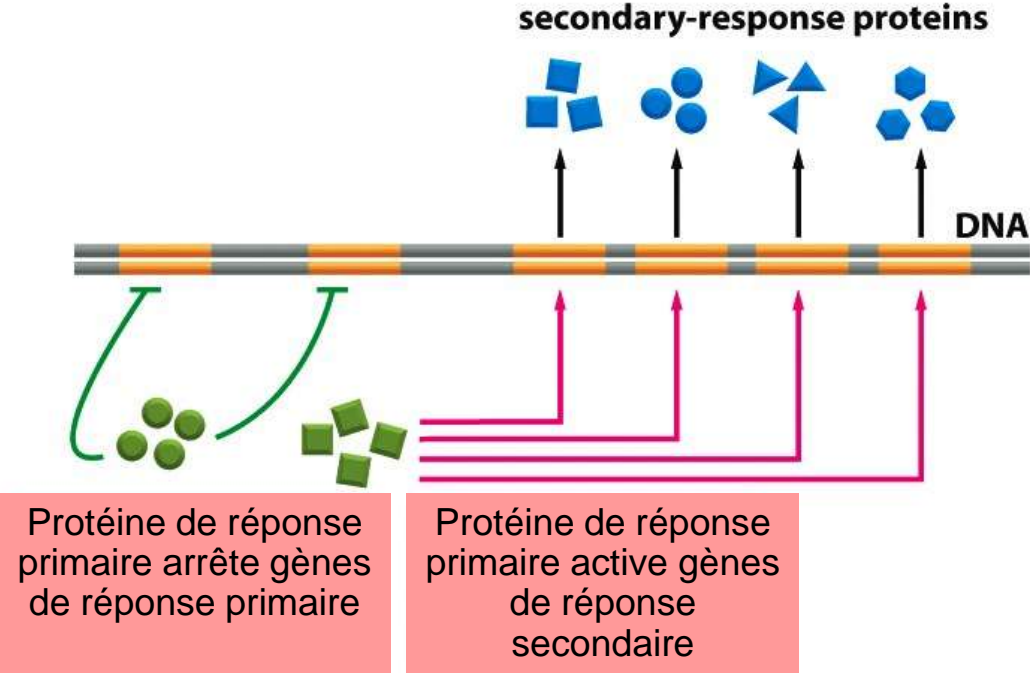
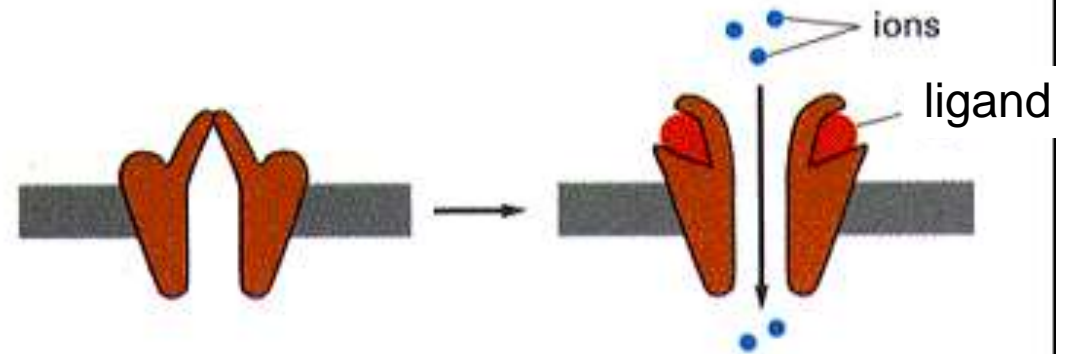


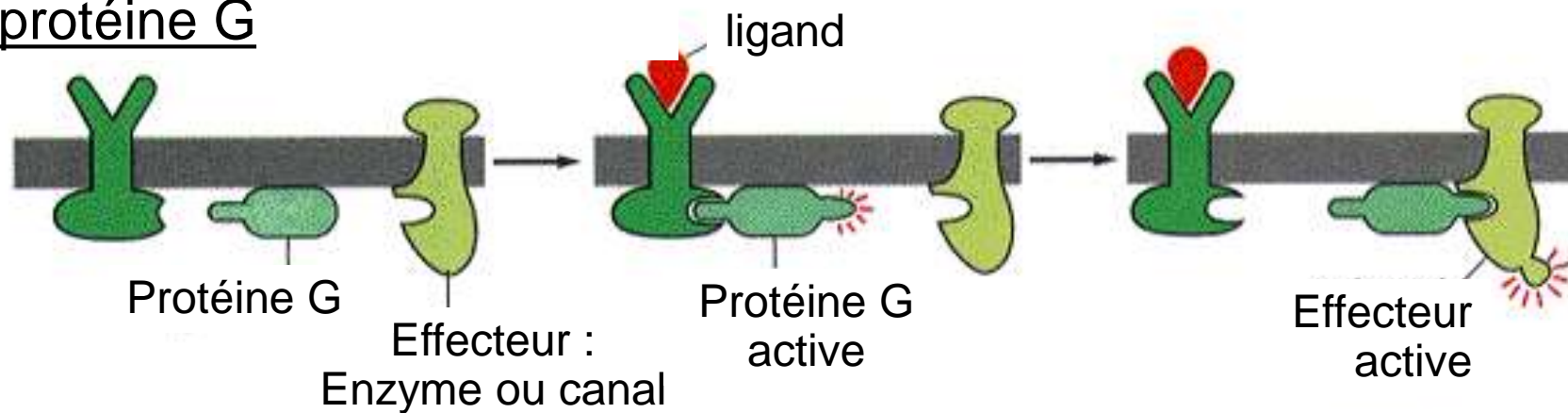
Figure 15-15 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

# 3 classes de récepteurs membranaires

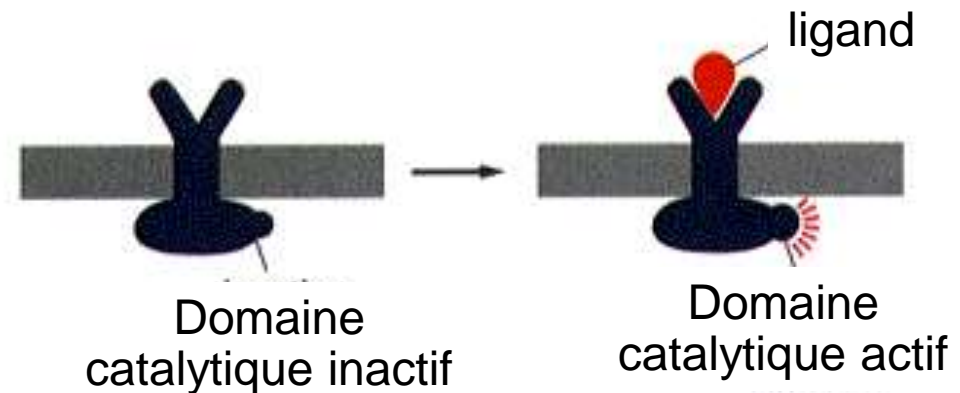
Récepteur couplé à un canal ionique



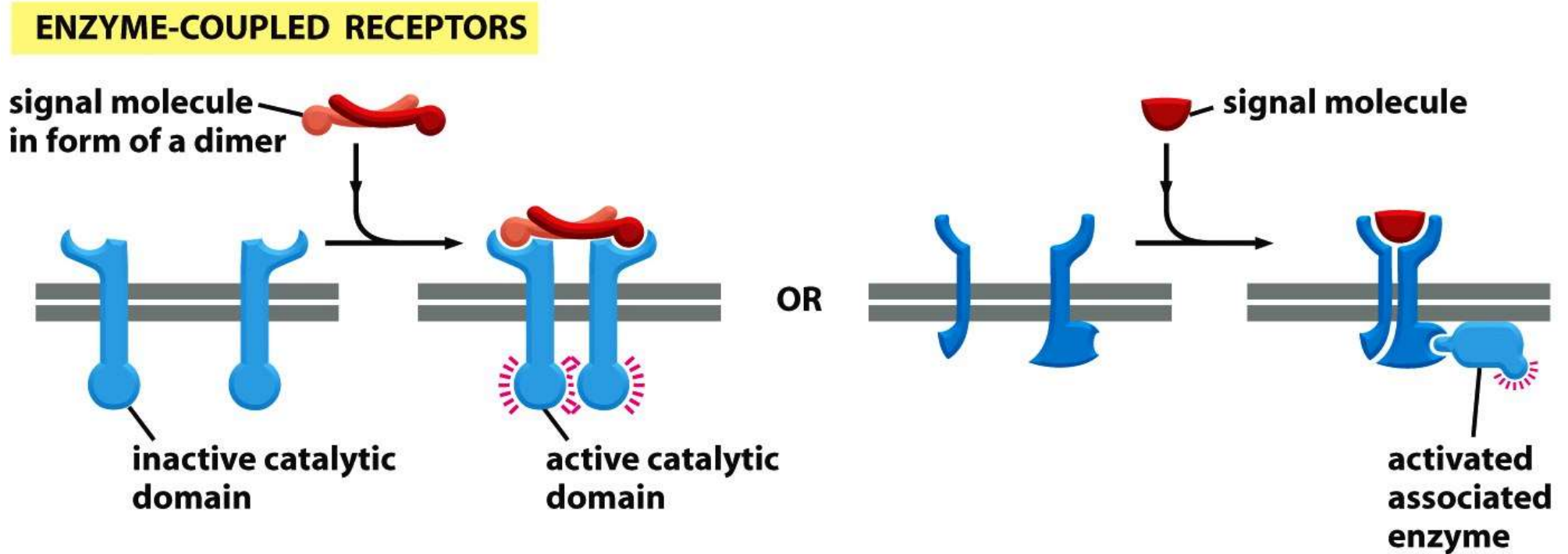
Récepteur couplé à une protéine G



Récepteur couplé à un enzyme



# Dimérisation des récepteurs couplés à un enzyme



# Les étapes d'une (longue) voie de signalisation : du signal à la transcription

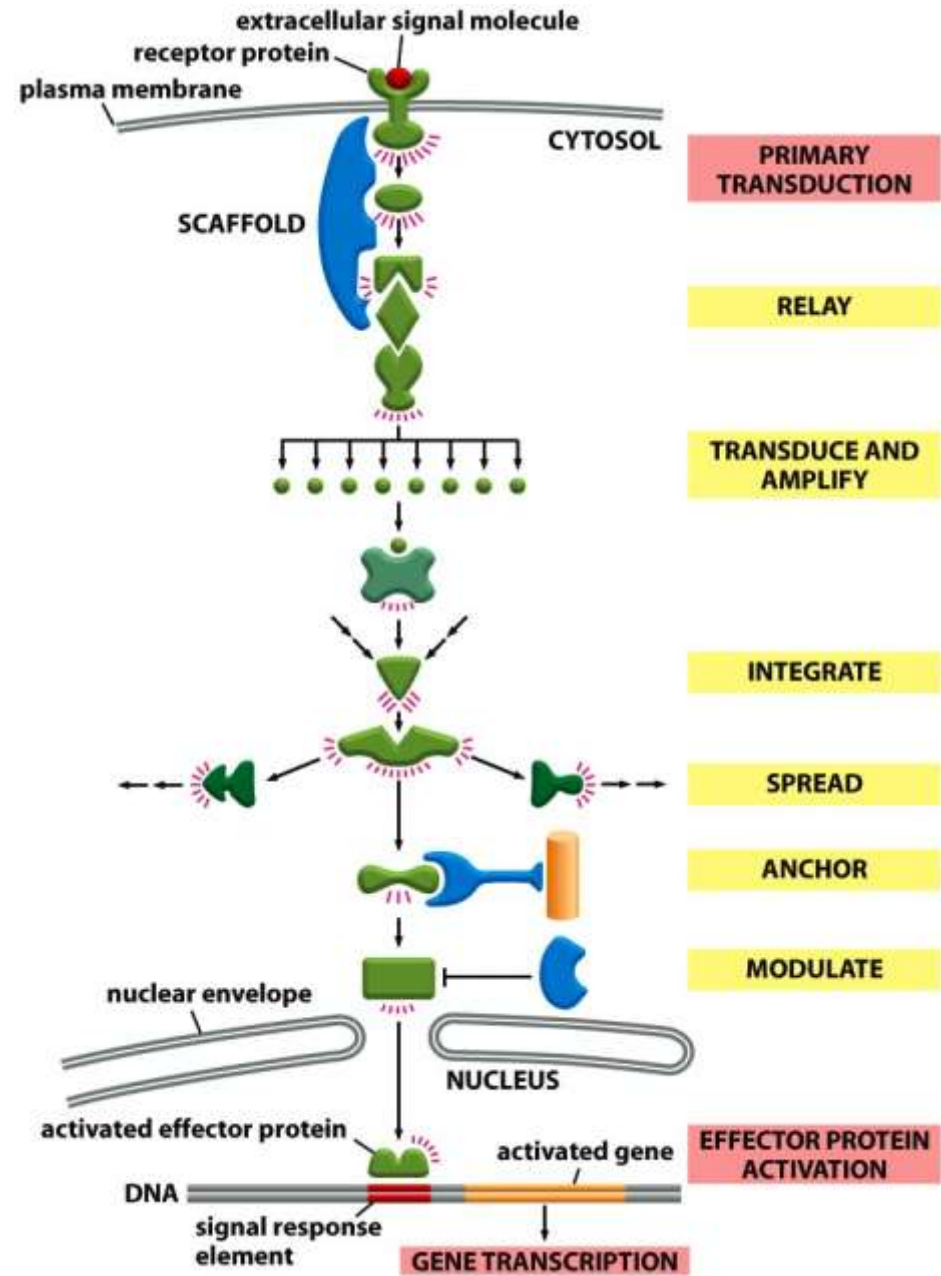
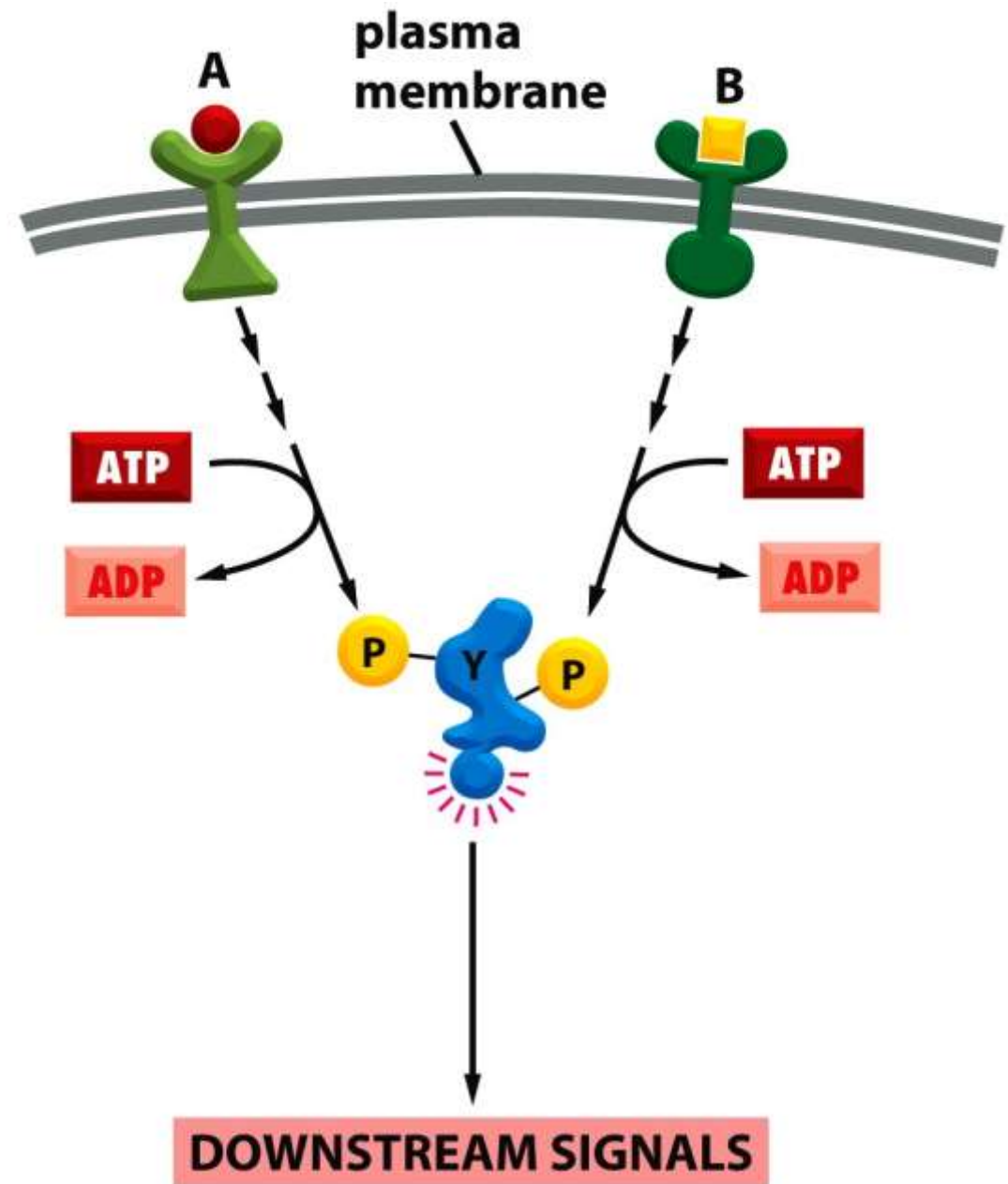


Figure 15-17 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



Plusieurs voies de signalisation sont intégrées pour contrôler un signal commun



# Les protéines d'échafaudage rendent les voies de signalisation plus rapides et plus spécifiques

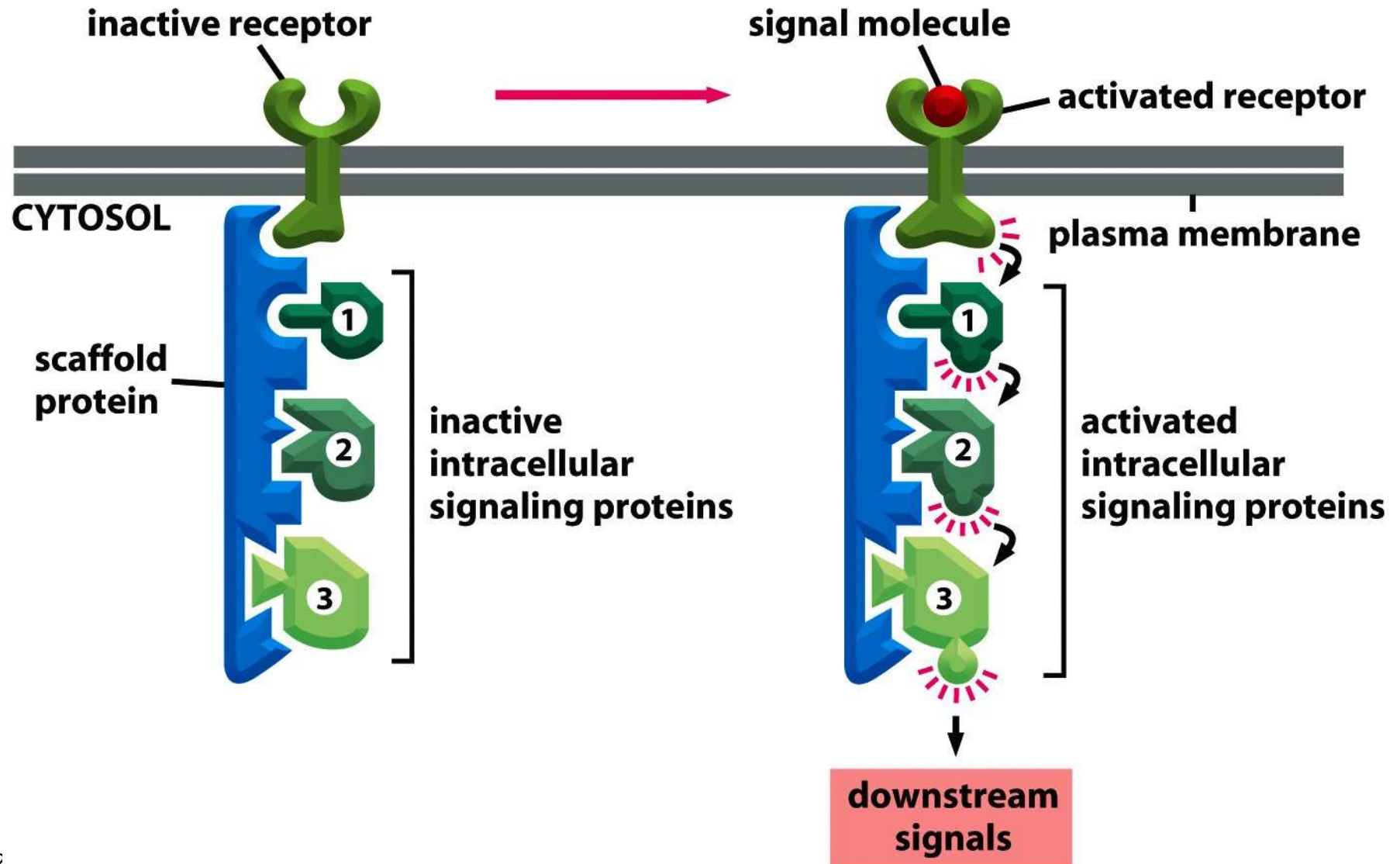
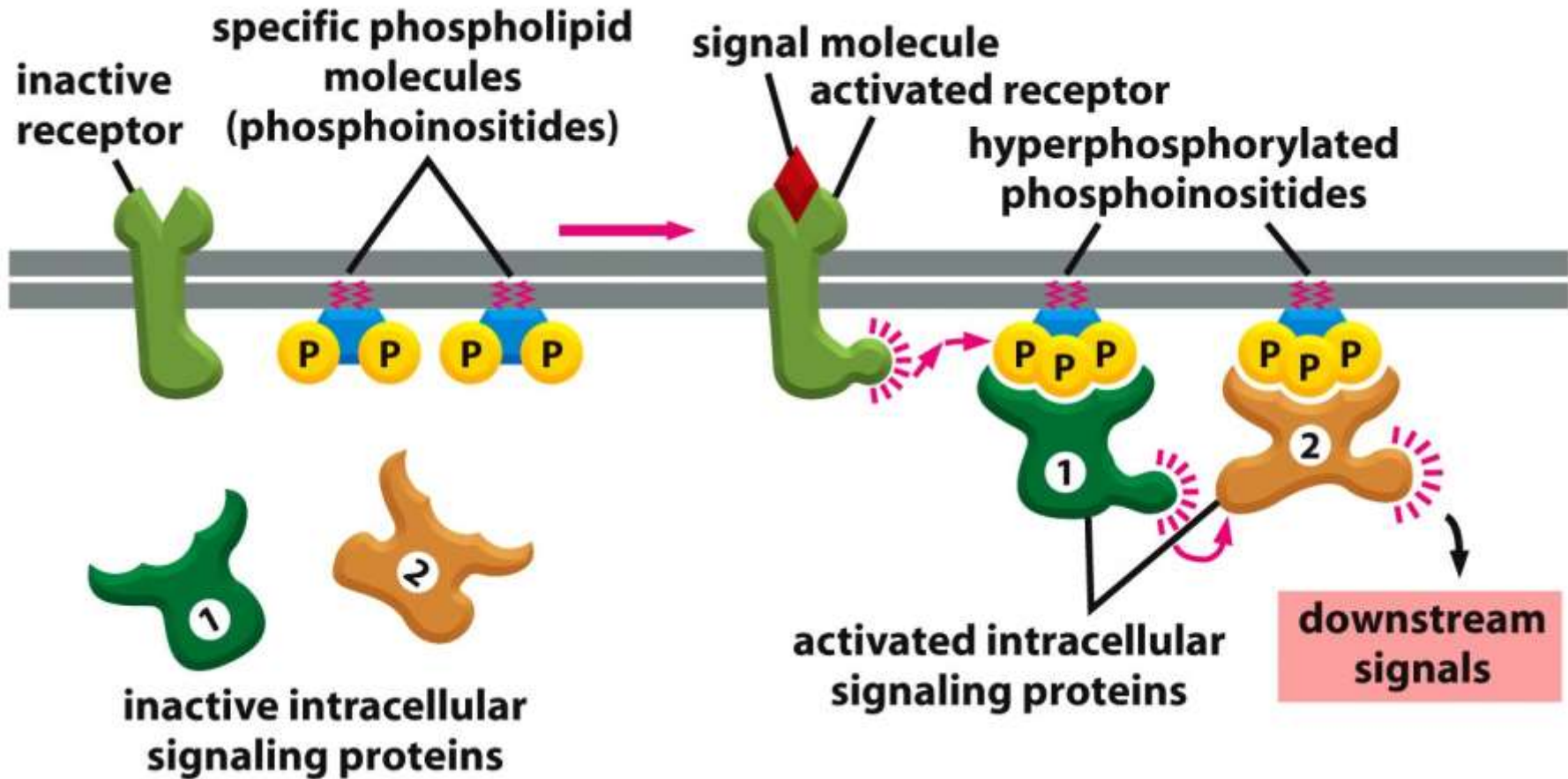


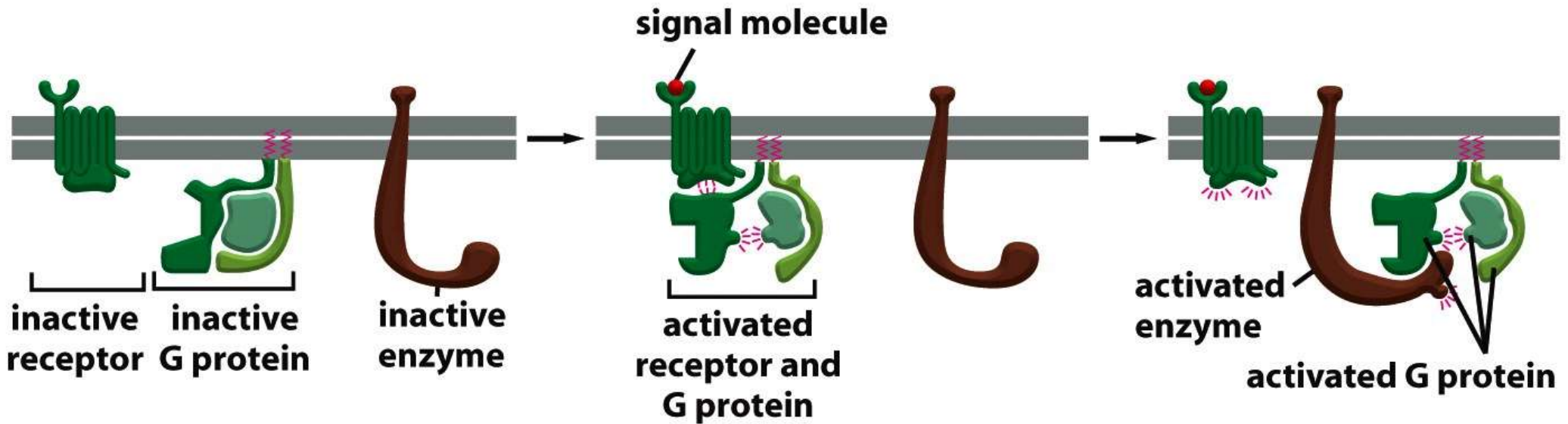
Figure 15-2

# Formation d'un complexe de signalisation sur des sites d'attachement formés par les phosphoinositides



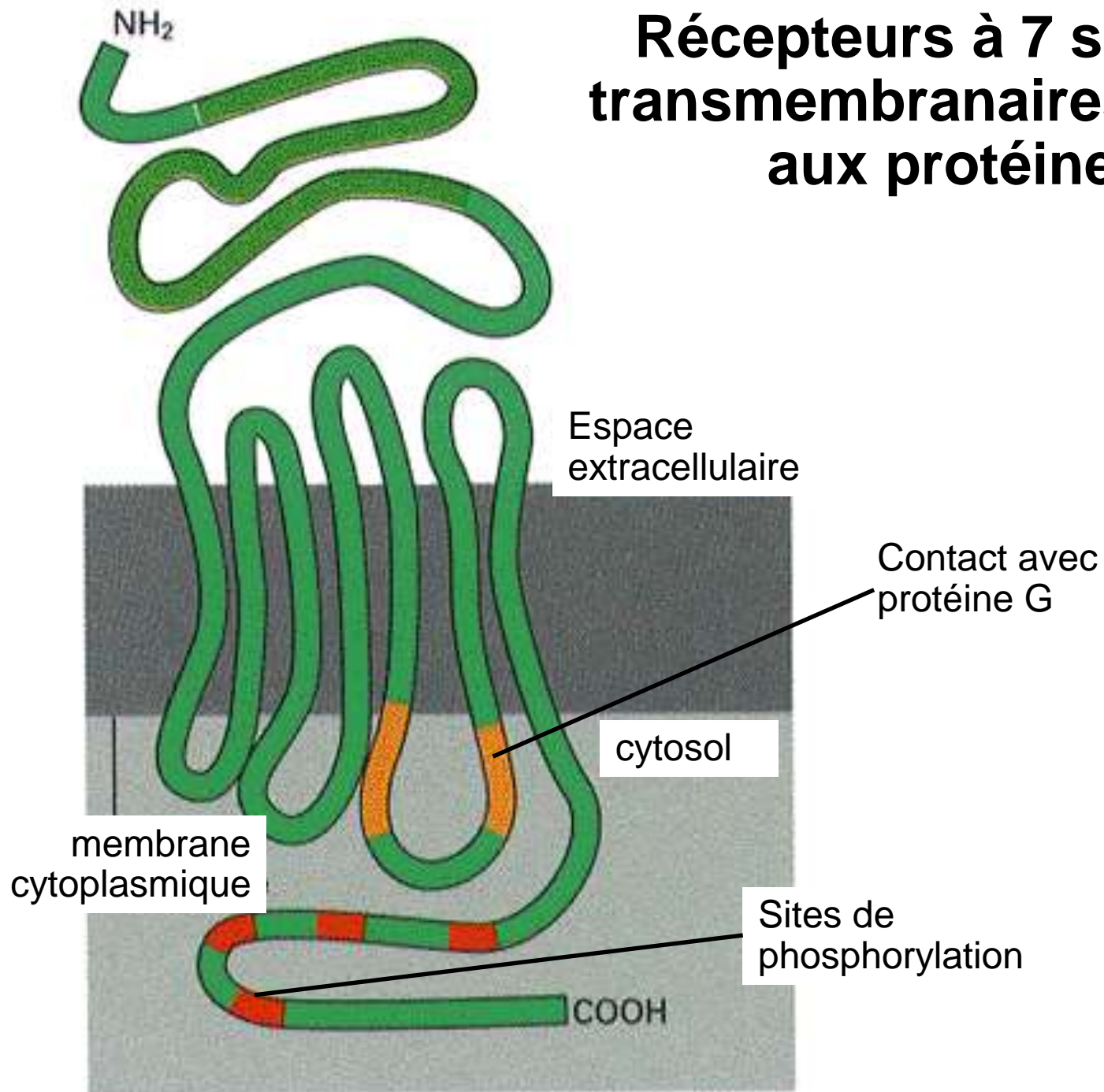
# Les récepteurs à 7 segments transmembranaires activent les protéines G

## G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS

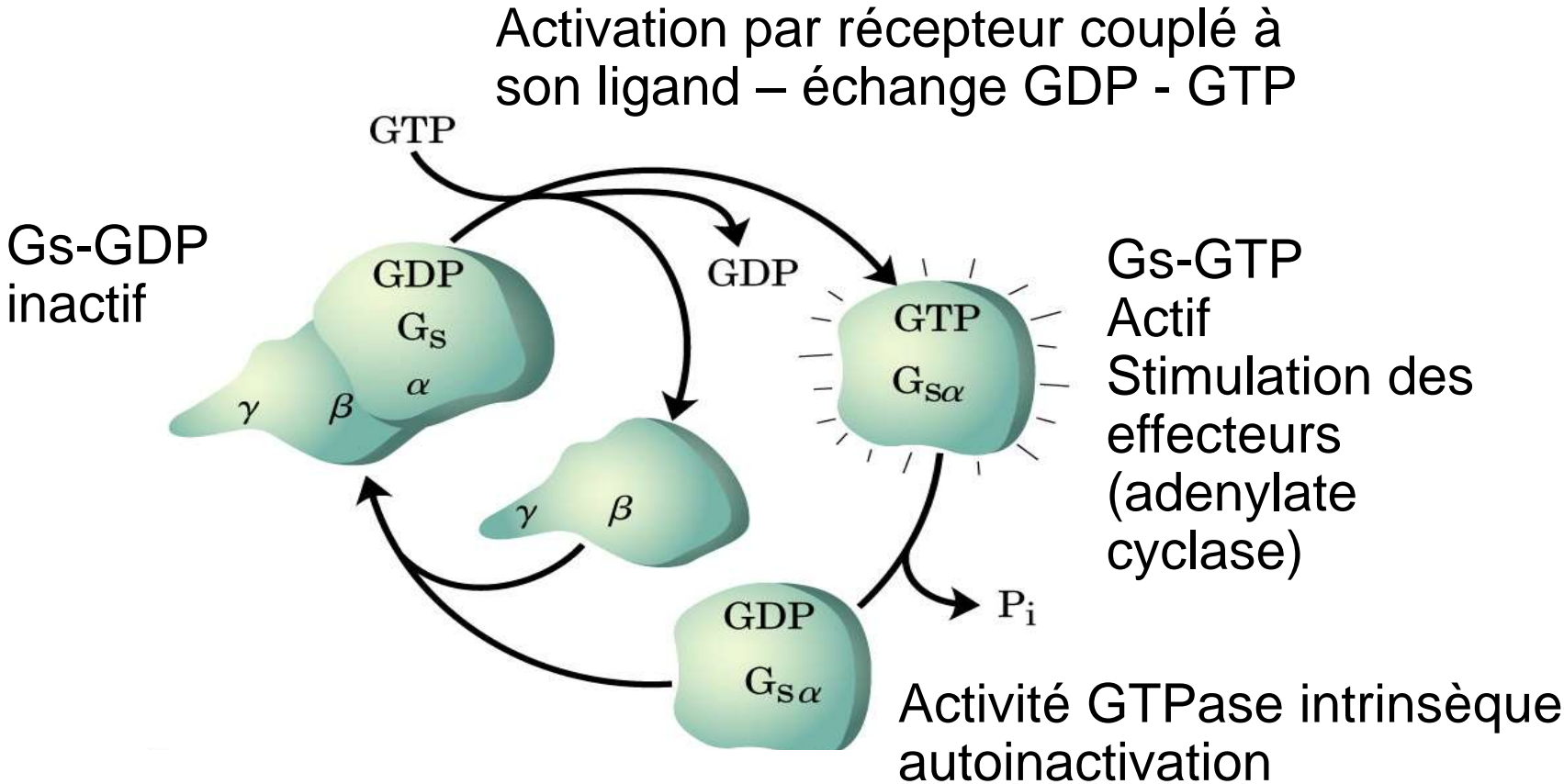


# Récepteurs à 7 segments transmembranaires, couplés aux protéines G

ligand



# Le cycle des protéines G – exemple Gs



# Deux protéines G différentes peuvent avoir des effets opposés sur un effecteur

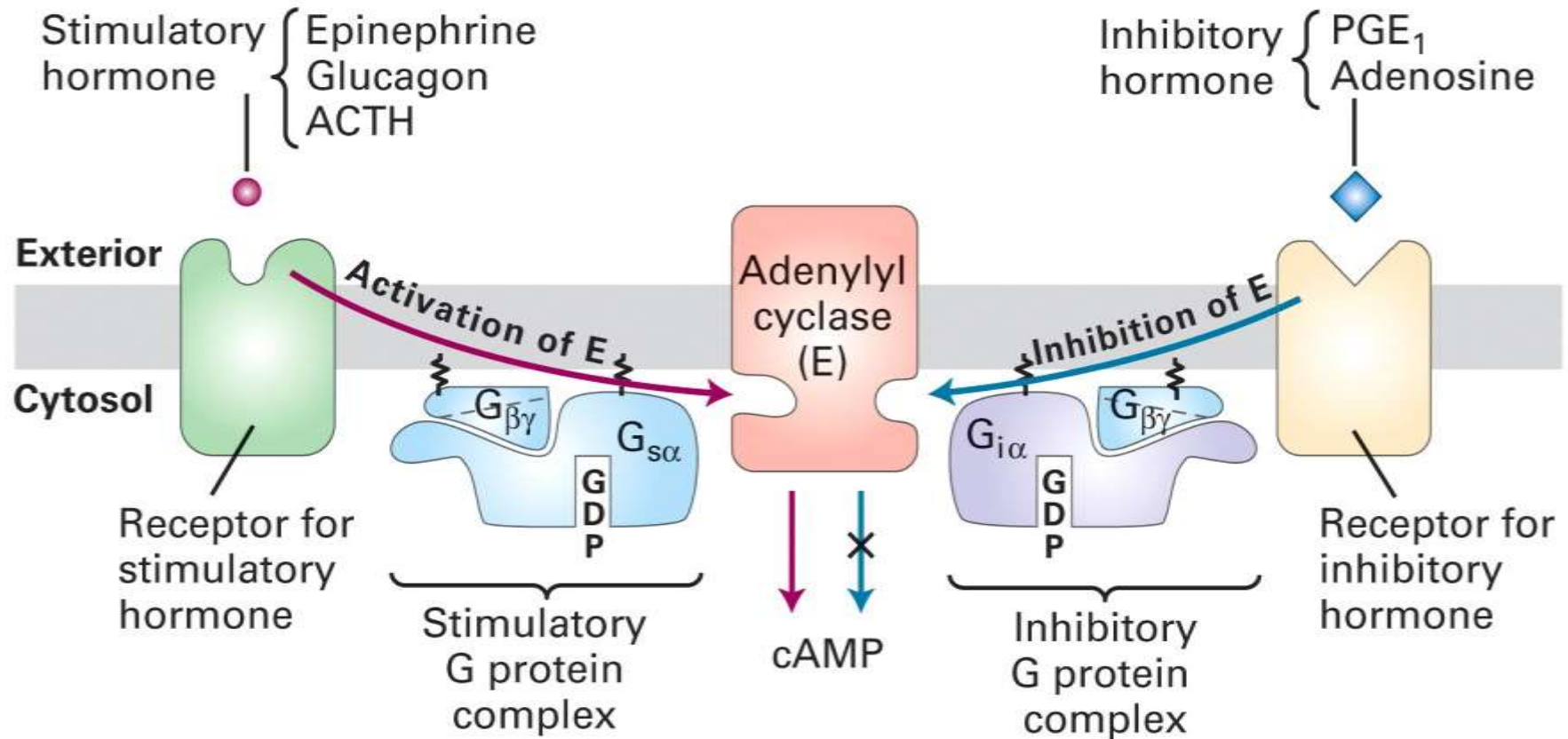


table 13-7

**Some Signals Transduced by  
G Protein-Coupled Serpentine Receptors**

Acetylcholine (muscarinic)  
Adenosine  
Angiotensin  
ATP (extracellular)  
Bradykinin  
Calcitonin  
Cannabinoids  
Catecholamines  
Cholecystokinin  
Corticotropin-releasing factor (CRF)  
Cyclic AMP (*Dictyostelium discoideum*)  
Dopamine  
Endothelin  
Follicle-stimulating hormone (FSH)  
γ-Aminobutyric acid (GABA)  
Glucagon  
Glutamate (metabotropic)  
Growth hormone releasing hormone (GHRH)  
Histamine  
Leukotrienes  
Light  
Luteinizing hormone (LH)  
Melatonin  
Odorants  
Opioids  
Oxytocin  
Platelet-activating factor  
Prostaglandins  
Secretin  
Serotonin  
Somatostatin  
Tastants  
Thyrotropin  
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)  
Vasoactive intestinal peptide  
Vasopressin  
Yeast mating factors

# Signaux transmis par protéines G

cannabinoïdes

lumière

odorants



# Les protéines G hétérotrimériques

Sousunité	no de gènes	mass mol.
Alpha $\alpha$	16	39-52 kDa
Beta $\beta$	5	36 kDa
Gamma $\gamma$	12	7-8 kDa

Sousfamilles (la sousunité  $\alpha$  donne le nom à la protéine G)

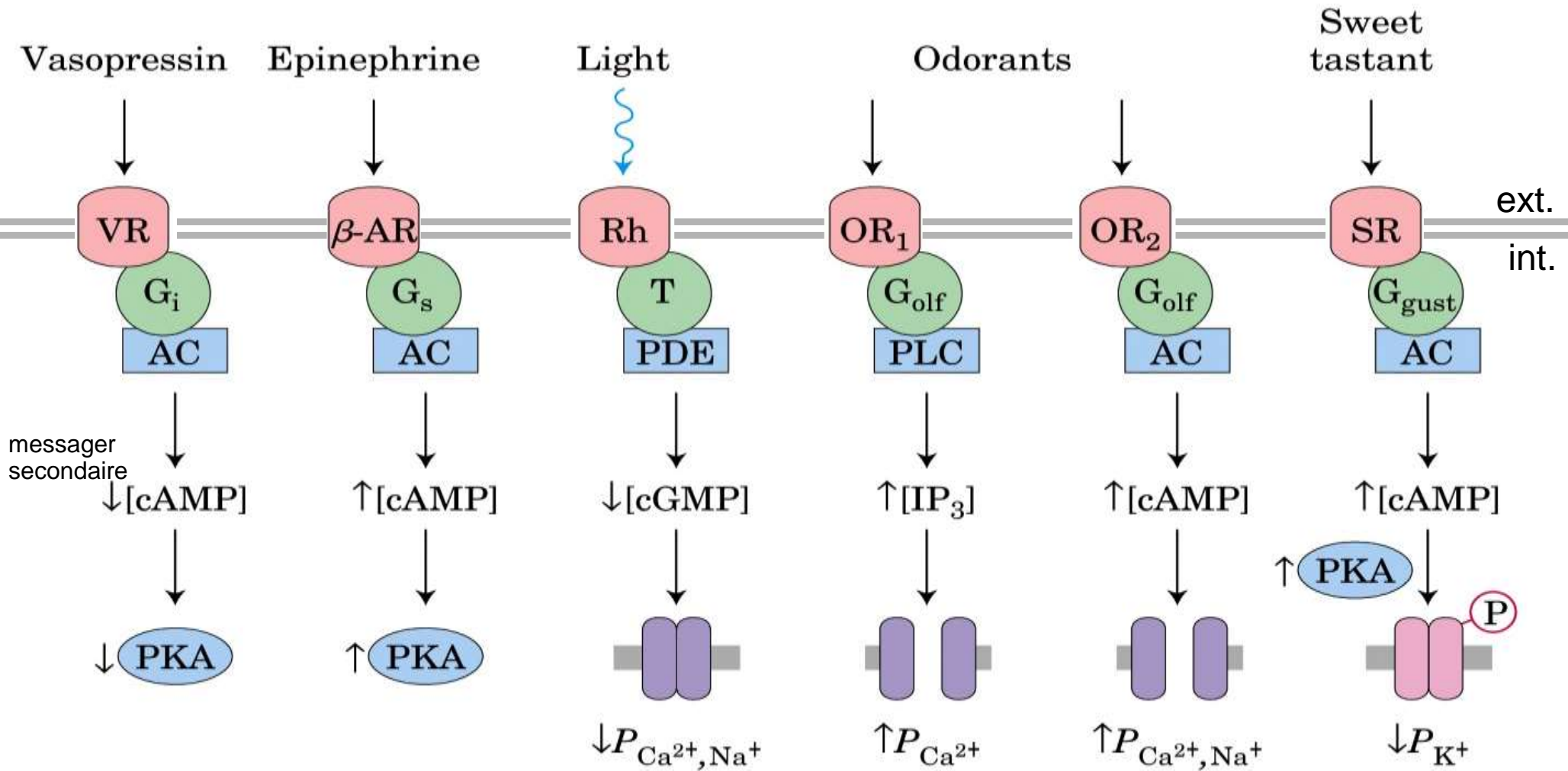
Gs : Gs, Golf

Gi : Gi1, Gi2, Gi3, Goa, Gob, Gt1, Gt2, Gz

Gq/11 : Gq, G11, G14, G15, G16

G12 : G12, G13

# Voies de signalisation dépendantes des protéines G - exemples

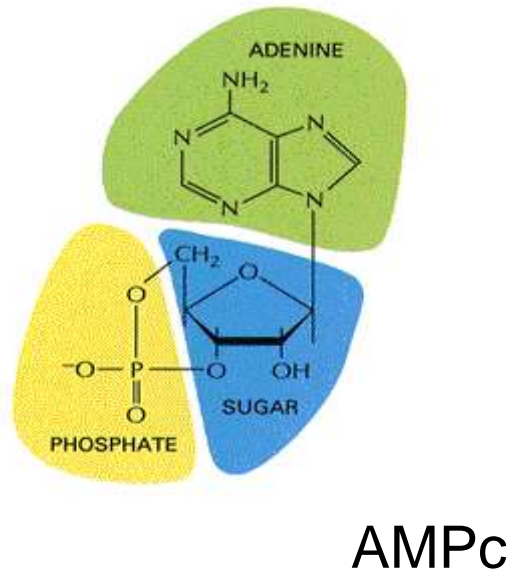


AC : adénylate cyclase  
 PDE : phosphodiesterase (de GMPc)

PLC : phospholipase C  
 PKA : protéine kinase A

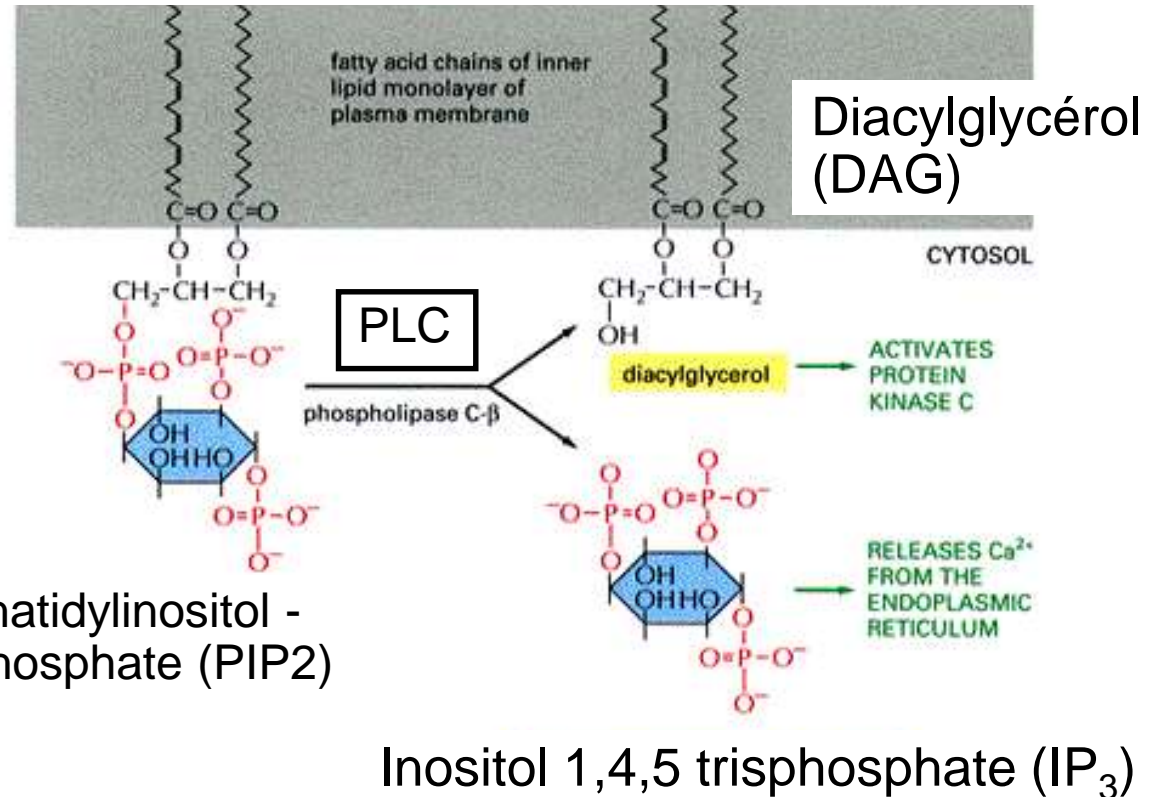
# Messageurs secondaires (intracellulaires)

Adénylate cyclase



Guanylate cyclase

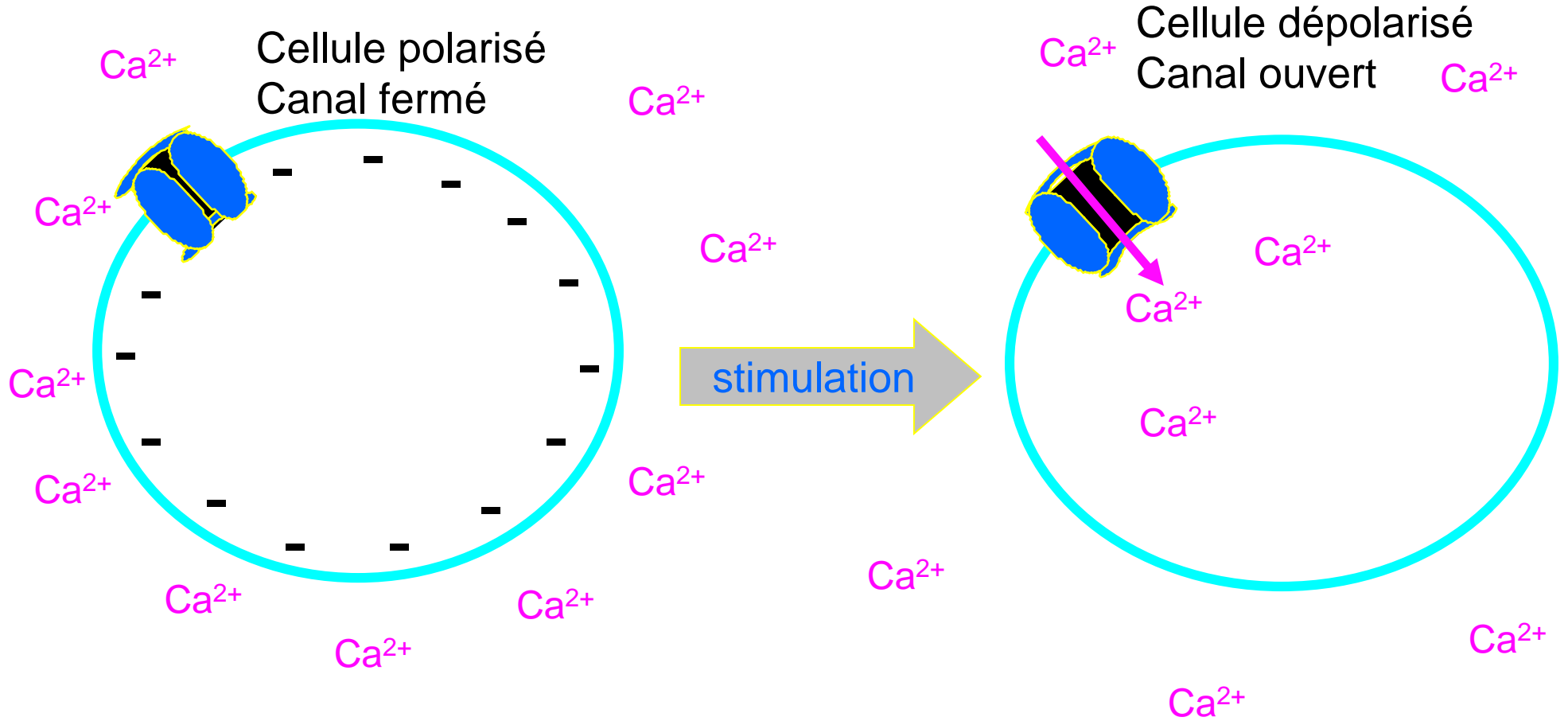
GMPc



Libération des réserves du RE  
Entrée par canaux ioniques

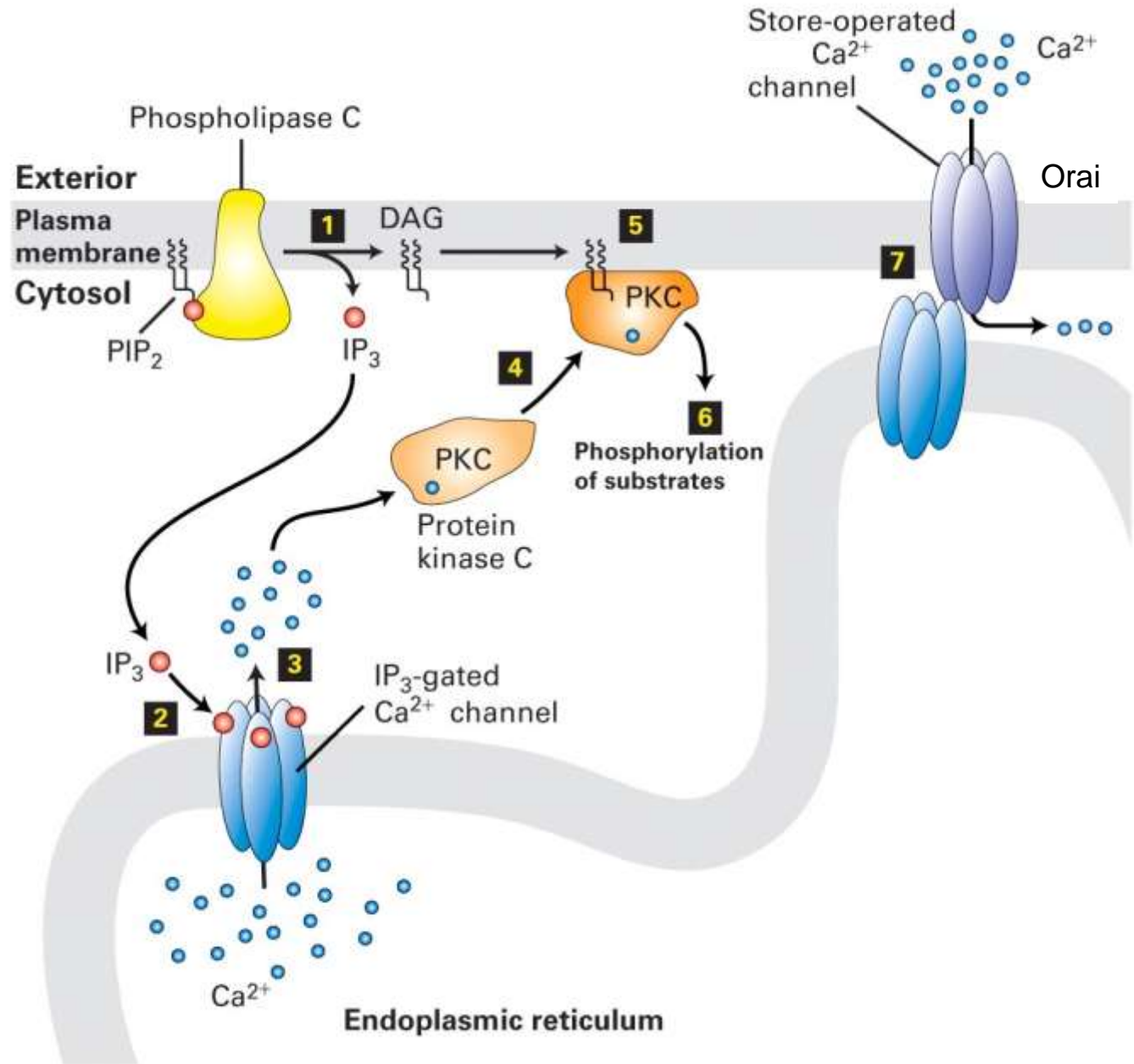
$\text{Ca}^{2+}$

# Les canaux calciques voltage dépendants

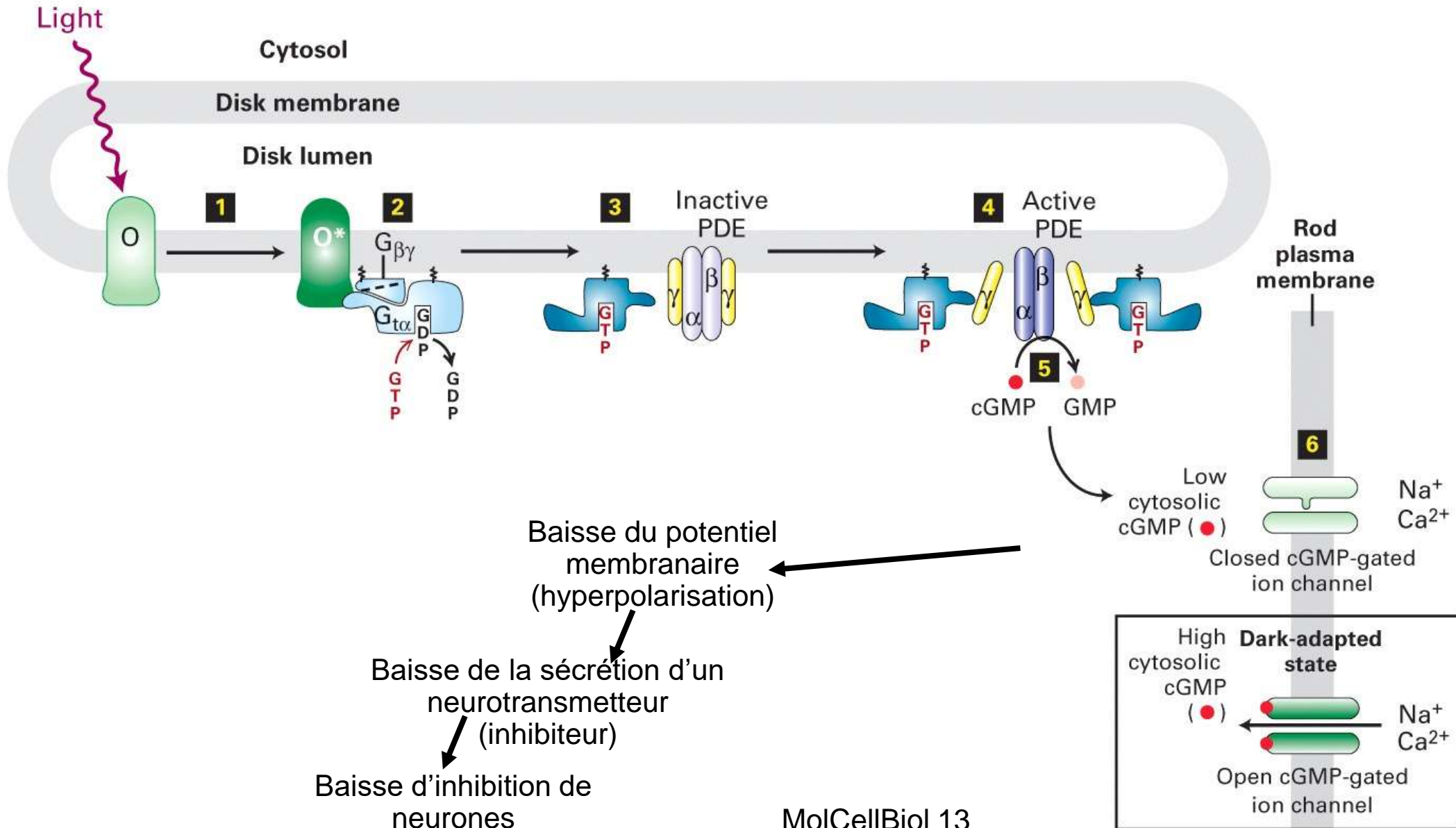


# Relargage par le RE et entrée du calcium

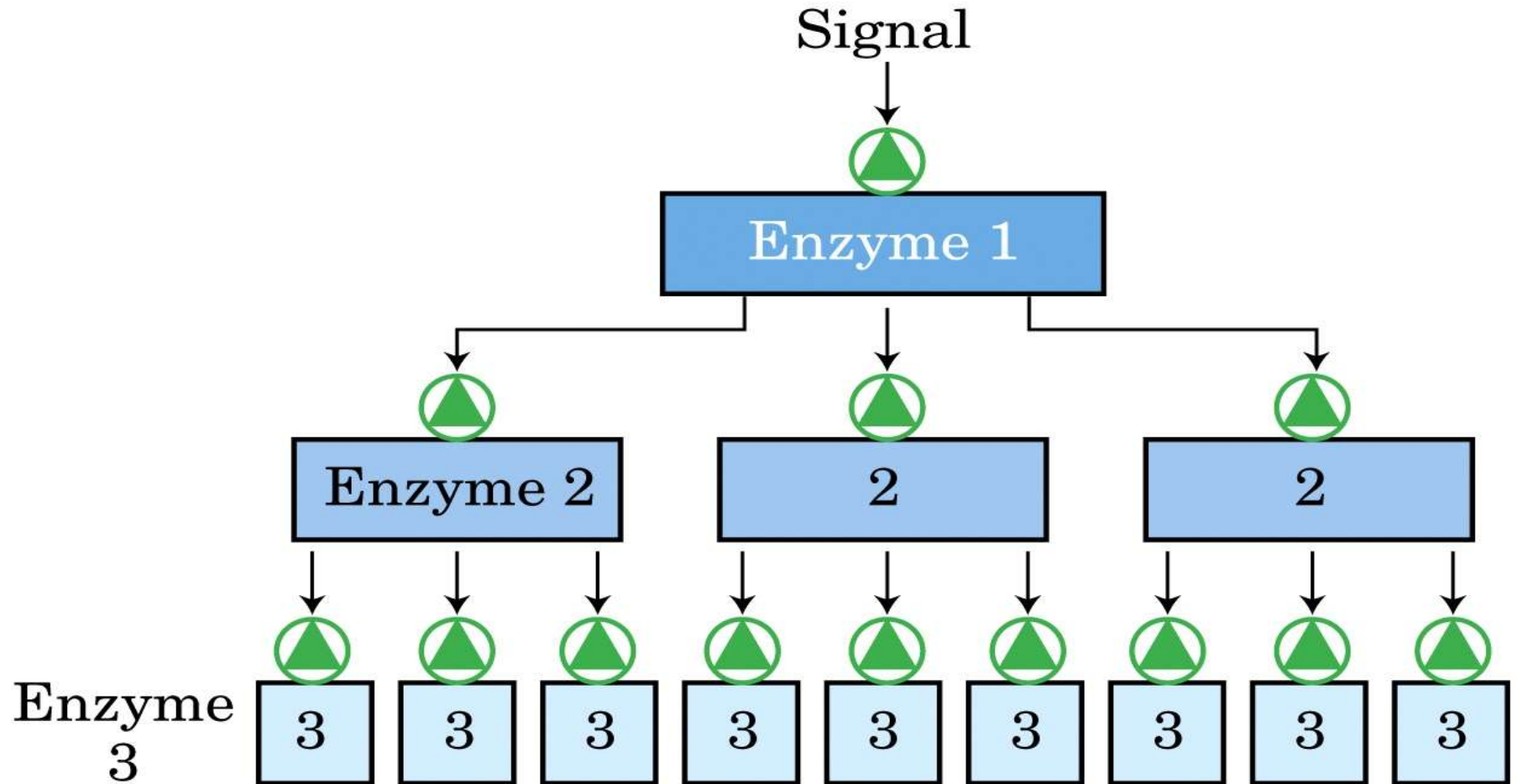
## Store operated calcium entry SOCE



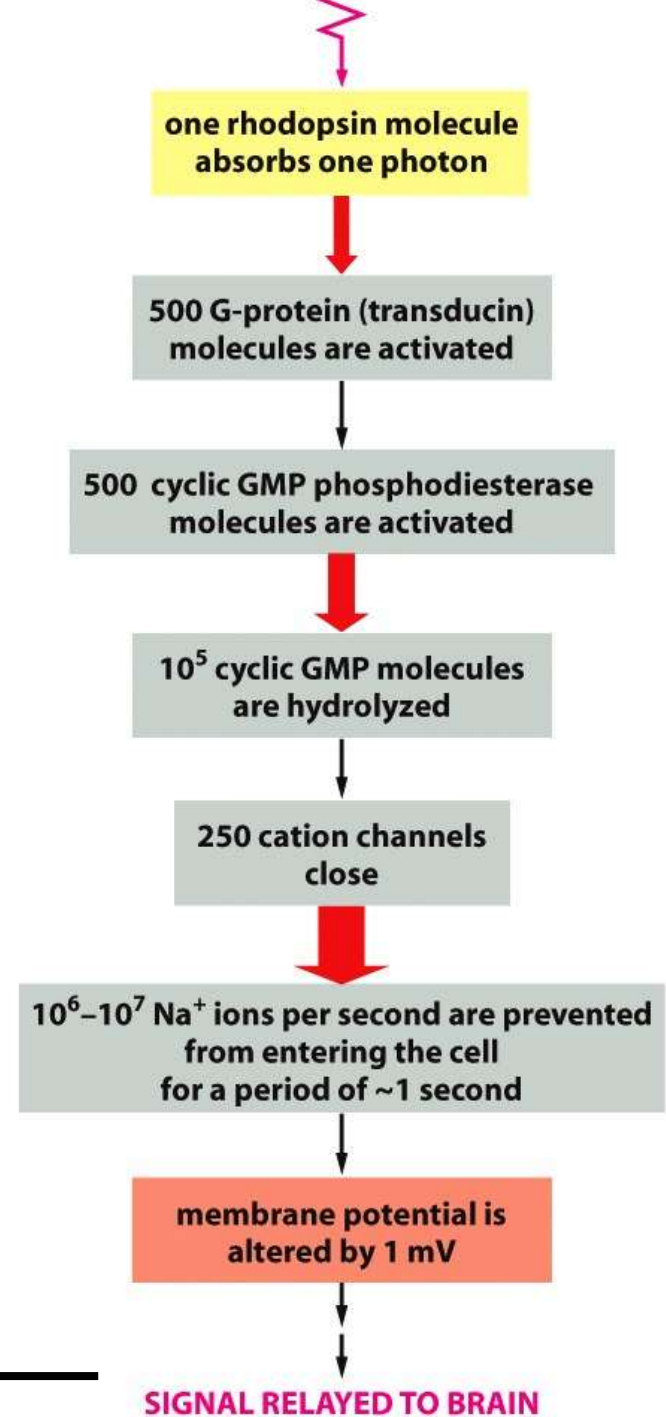
# Les protéines G au centre de la photoréception de l'œil



# Amplification du signal par cascade enzymatique



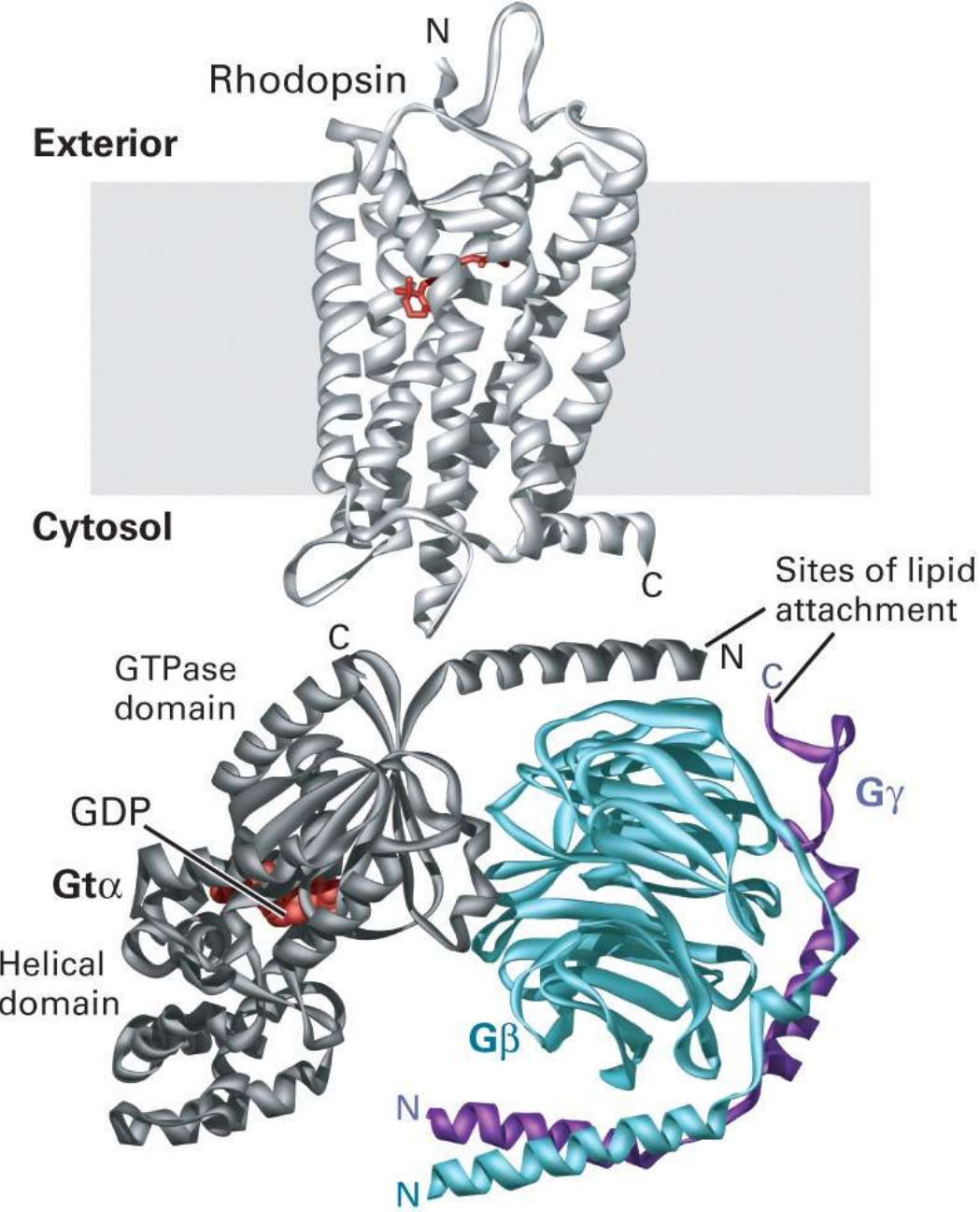
# Amplification du signal dans la rétine



La sécrétion constitutive de neurotransmetteurs par les cellules (bâtonnets) est réduite par l'hyperpolarisation de la membrane



# Structure de la rhodopsine et de sa protéine G

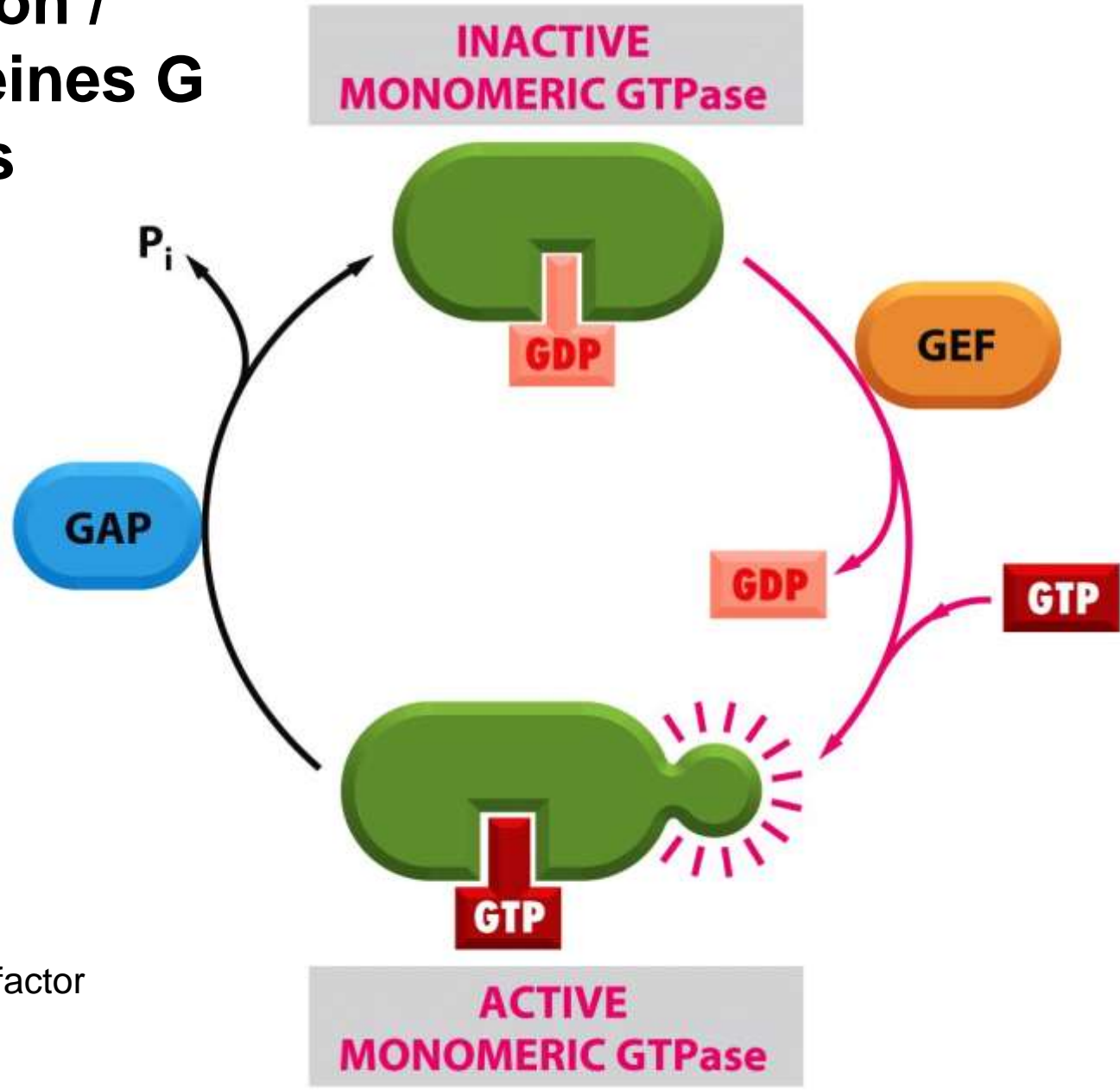


# Les petites protéines G – superfamille des protéines ras

- Protéines de signalisation de 20 à 25 kDa, > 70 gènes
- Ras-GTP actif, auto inactivation par GTPase, ras-GDP inactif
- Cycle d'activité contrôlé par d'autres protéines (GEF, GAP)

Sous-familles	Fonction
Ras	prolifération et différenciation cellulaire
Rho	modification du cytosquelette d'actine
Rab	trafic vésiculaire intracellulaire
Ran	transition dans cycle cellulaire
Arf	activation phospholipase D, formation de vésicules

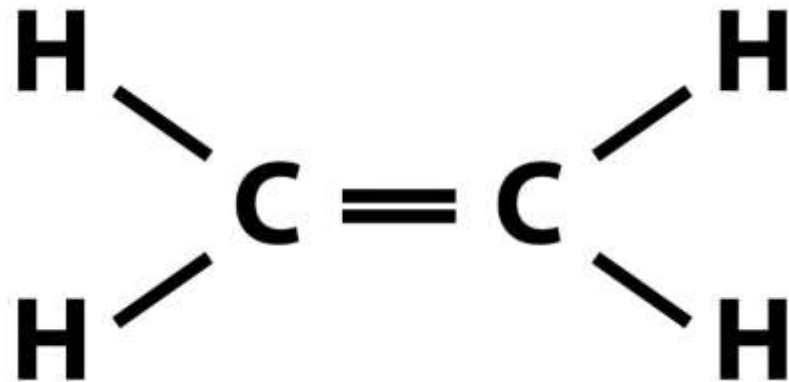
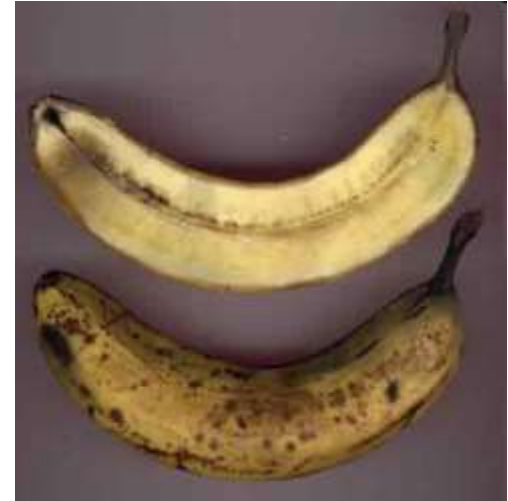
# Le cycle d'activation / inactivation des protéines G de la famille ras



GEF = guanine nucleotide exchange factor  
GAP = GTPase activating protein

Figure 15-19 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

# La banane verte et la signalisation dans les plantes

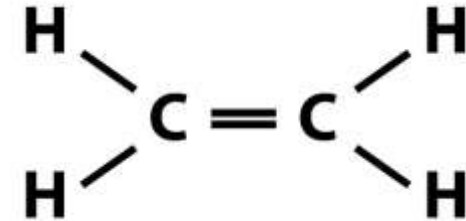


# Signalisation par l'éthylène et son importance commerciale

ethylene est un hormone des plantes avec multiples effets

- maturation der certains fruits
- ouverture de fleurs
- perte de feuilles
- autres

effets dépendent de la plante et son environnement



Utilisation commerciale pour mûrir des fruits :

Gazage avec 500 ppm à 2,000 ppm pendant 24 à 48 heures.

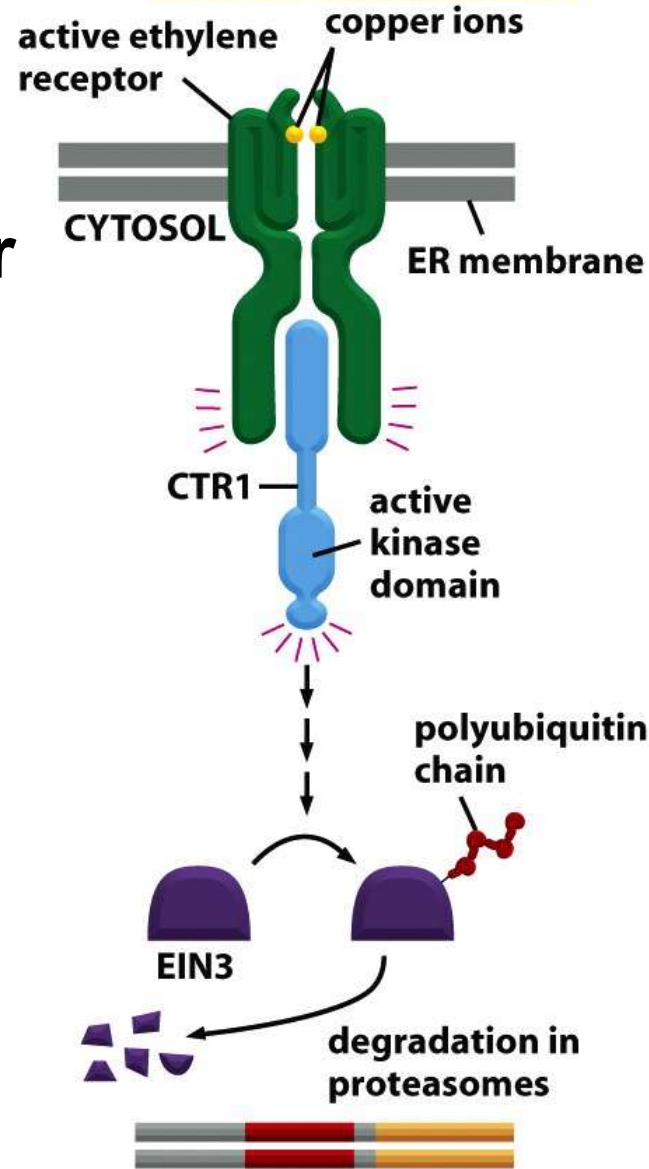
Une fois initiée, la maturation n'est pas réversible

Risque de maturation excessive et perte...

Utilisation commerciale d'inhibiteurs du récepteur à l'éthylène pour préserver des fleurs. [1-Methylcyclopropene](#) (1-MCP 0.14%)

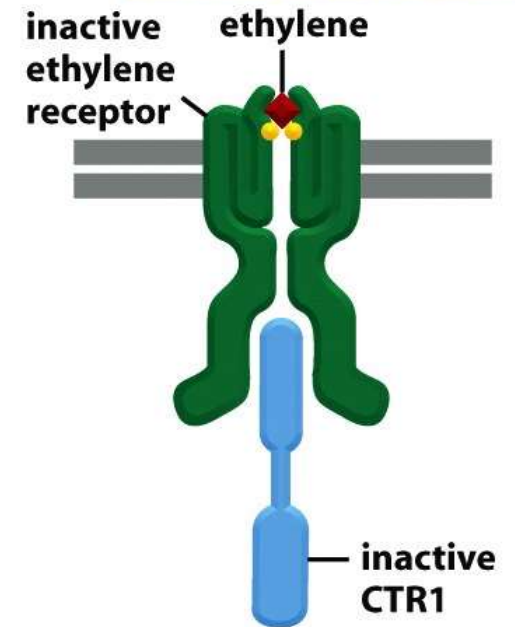
# L'éthylène inactive un récepteur et arrête la dégradation d'un facteur de transcription

(A) ABSENCE OF ETHYLENE



ETHYLENE-RESPONSE GENES OFF

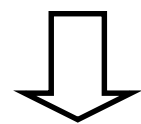
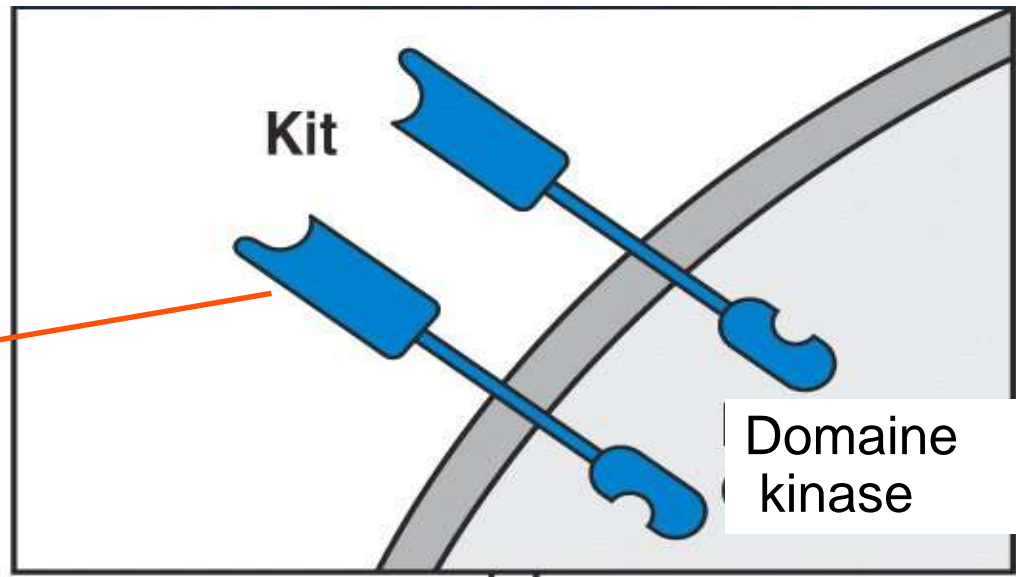
(B) PRESENCE OF ETHYLENE



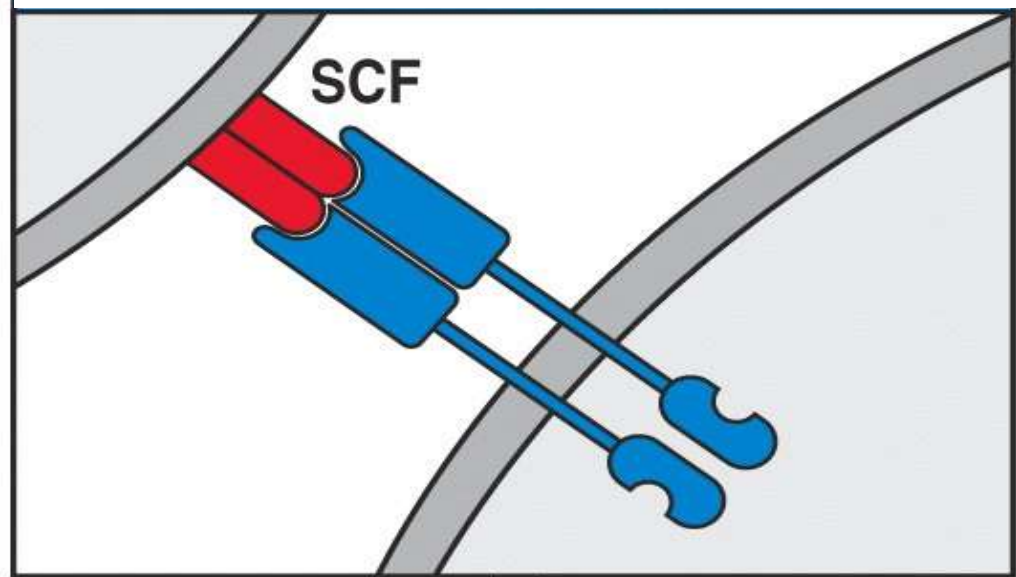
TRANSCRIPTION OF ETHYLENE TARGET GENES

# Les récepteurs de type tyrosine kinase

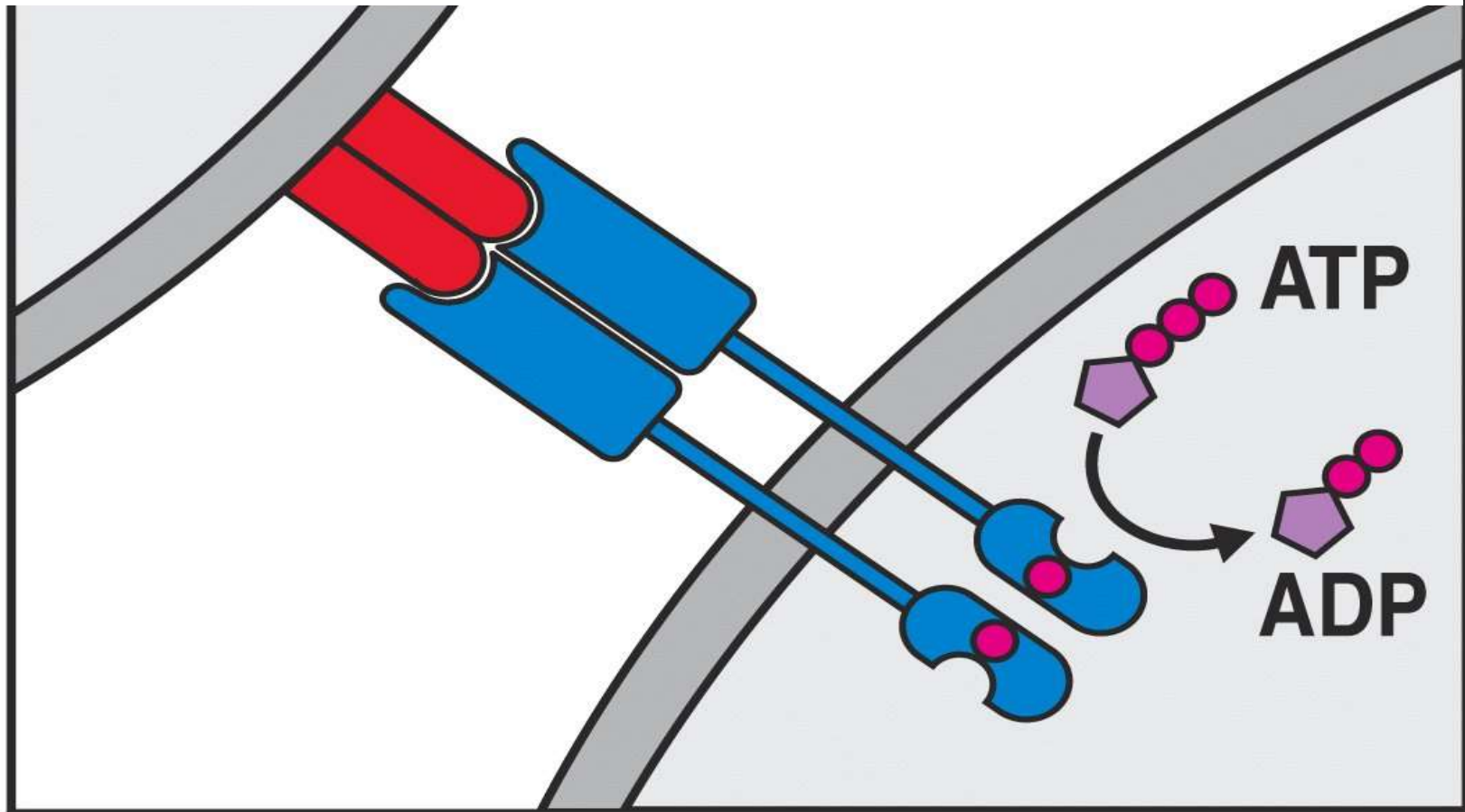
Domaine de liaison du ligand



Dimérisation ou réorientation induite par contact avec ligand

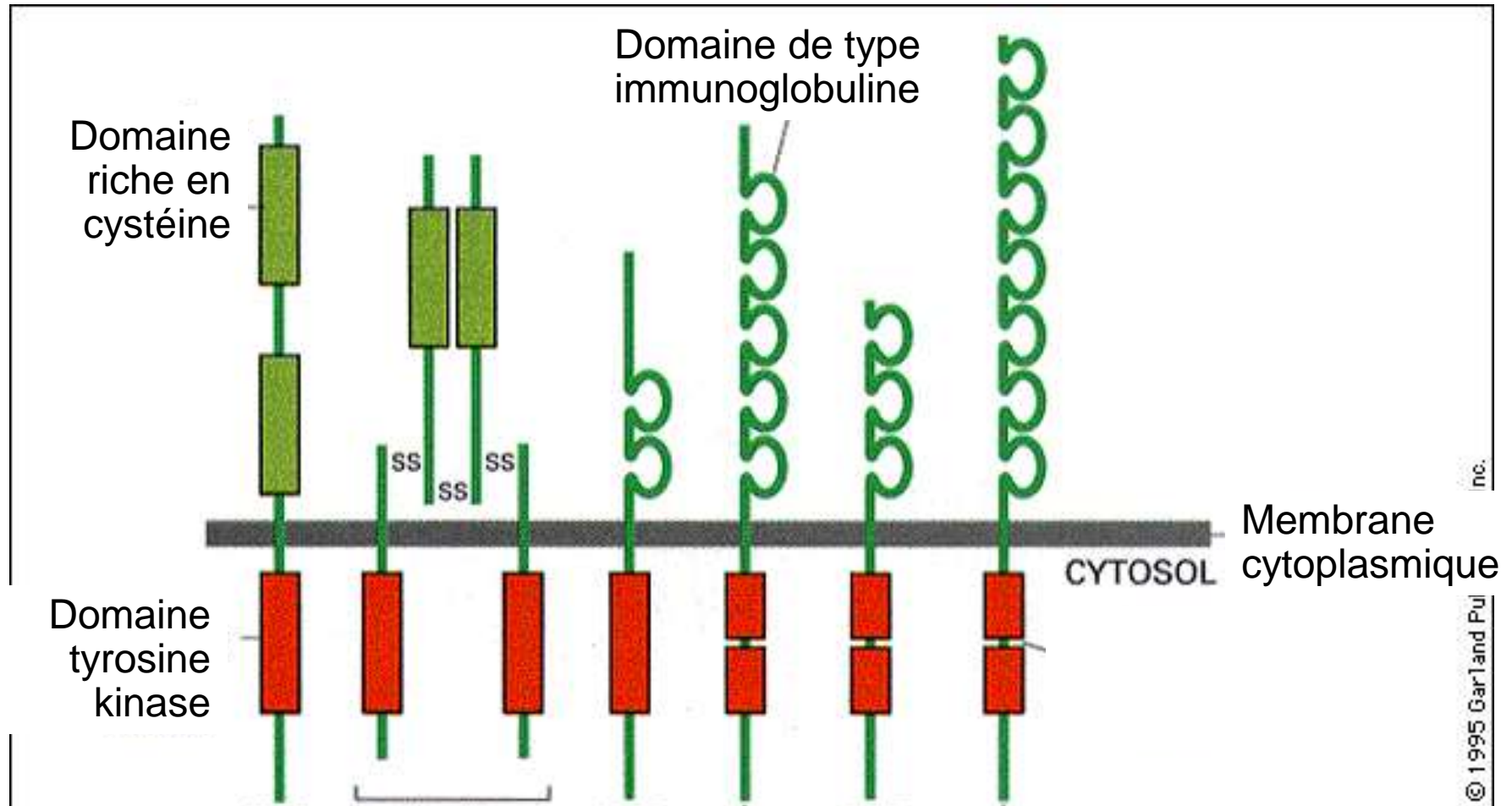


Juxtaposition des domaines kinase permet une activation par phosphorylation mutuelle - autophosphorylation





# Exemples de récepteurs de type tyrosine kinase



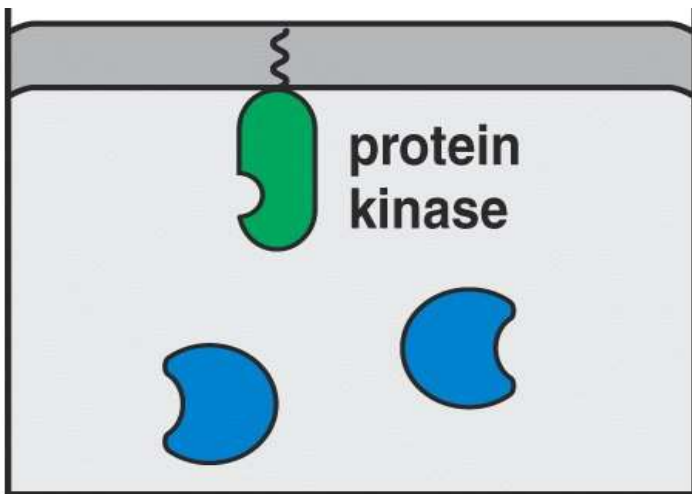
Récepteur : EGF    insuline IGF-1    NGF    PDGF M-CSF    FGF    VEGF

inc.

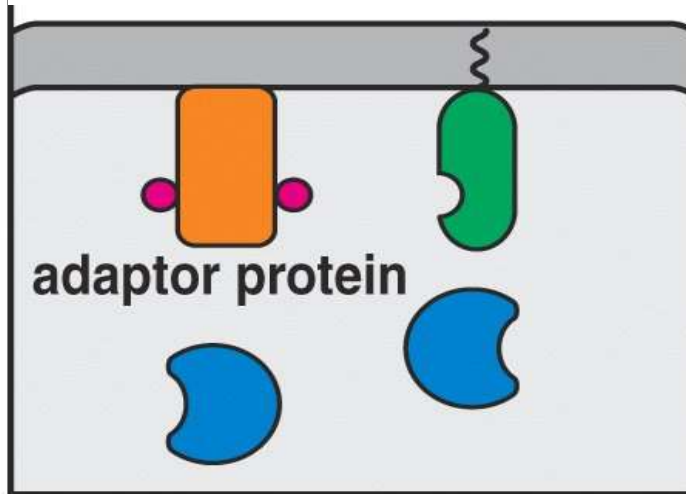
From The Art of MBoC<sup>3</sup> © 1995 Garland Pu

# Rapprochement de kinases et leur substrat par protéines adaptatrices

Une kinase membranaire est inefficace sur des substrat cytoplasmiques



Une protéine adaptatrice membranaire est phosphorylée par la kinase



Le substrat cytosolique s'attache à l'adaptateur et sera phosphorylé par la kinase

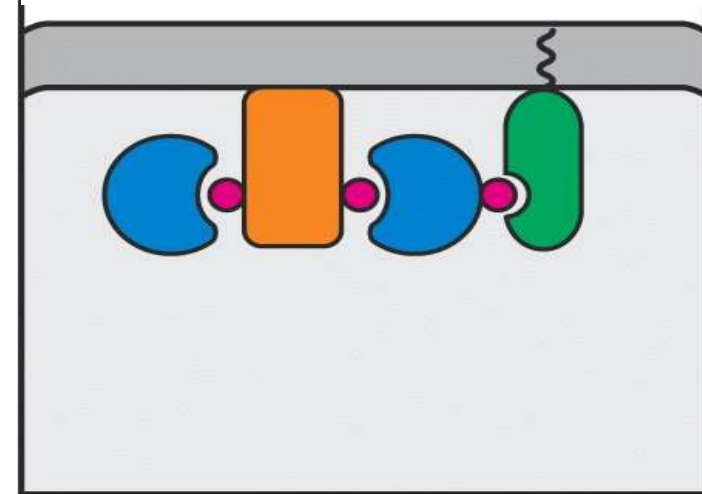
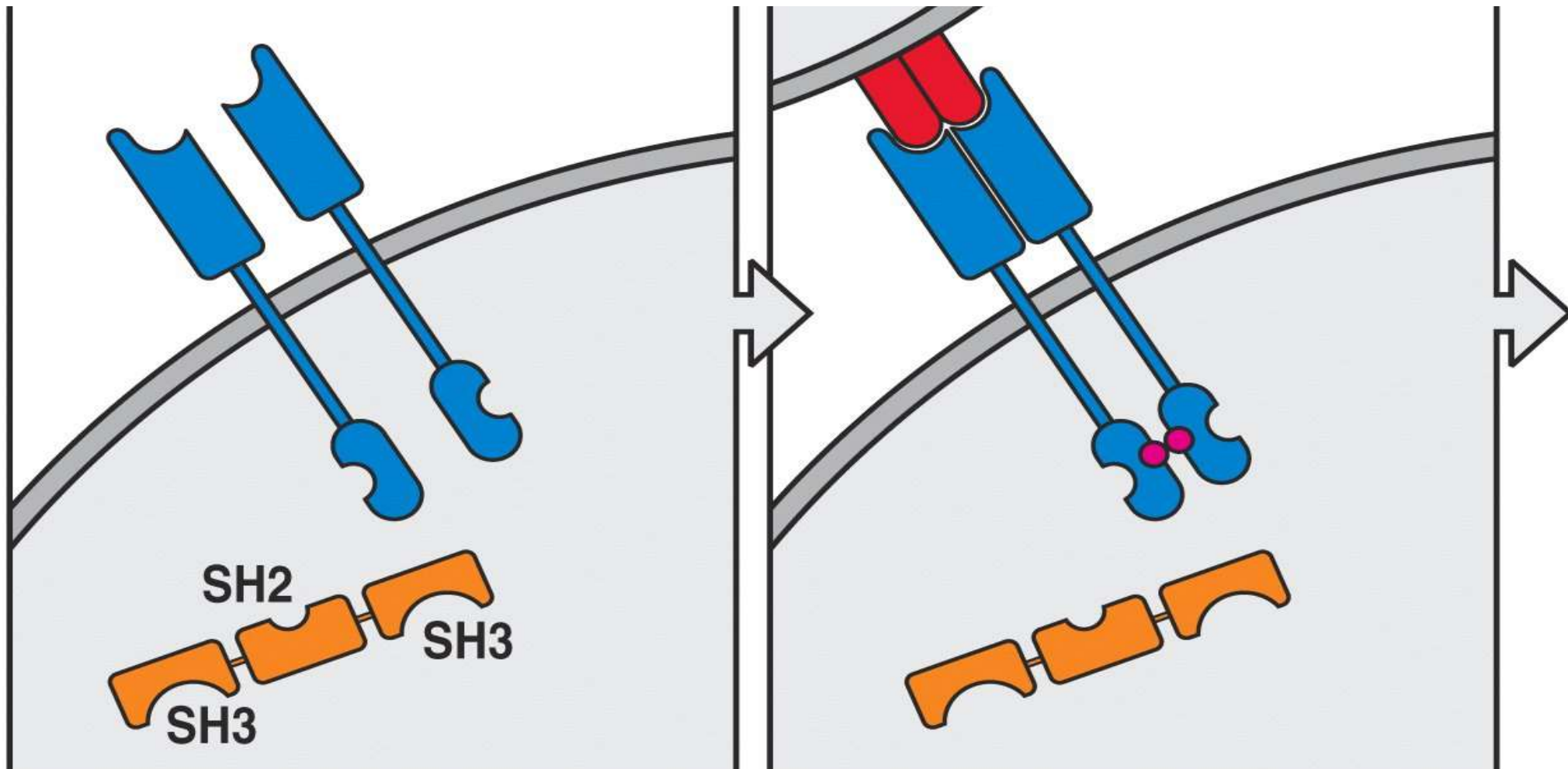


Figure 6-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Protéines adaptatrices contiennent domaines de liaison (SH2 et SH3)

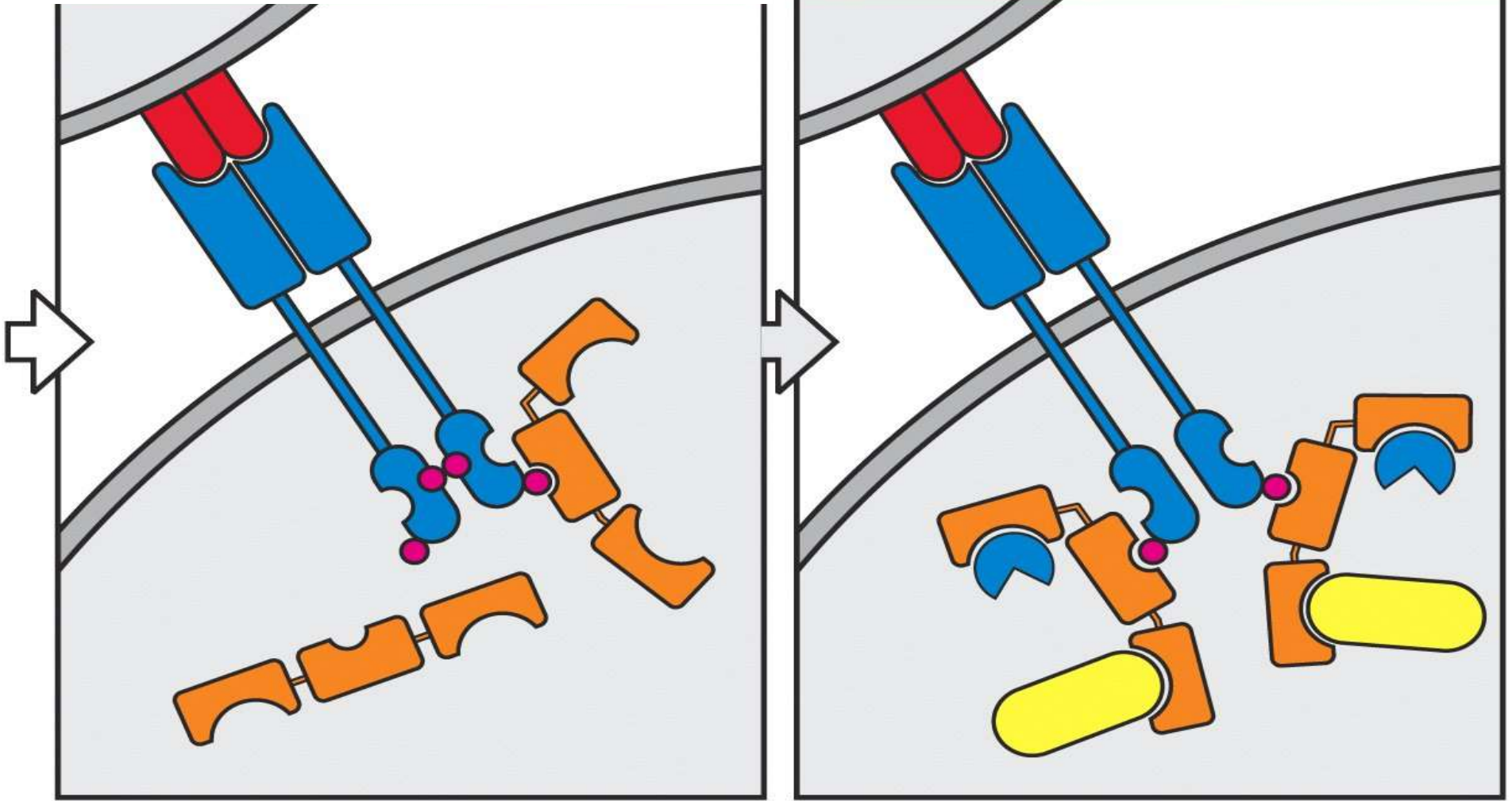
SH2 s'attache aux phosphotyrosines,

SH3 s'attache aux domaines riches en proline



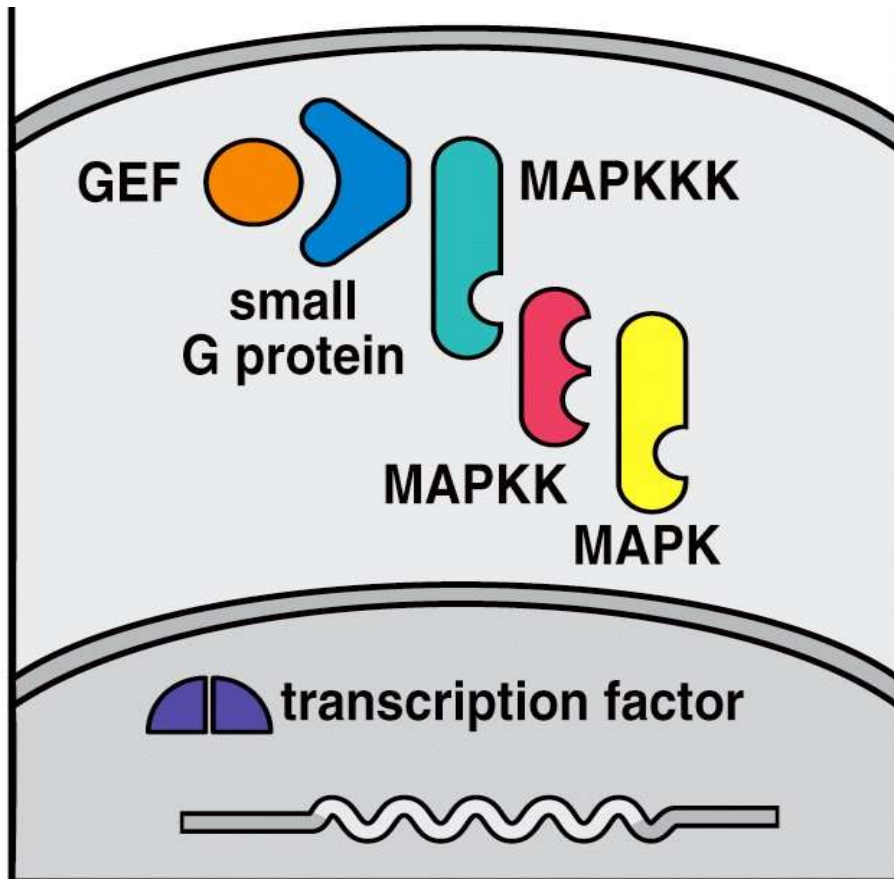
Le domaine SH2 des protéines adaptatrices s'attache aux récepteur phosphorylé

Des protéines cytosoliques contenant des domaines riches en proline sont concentré autour du récepteur

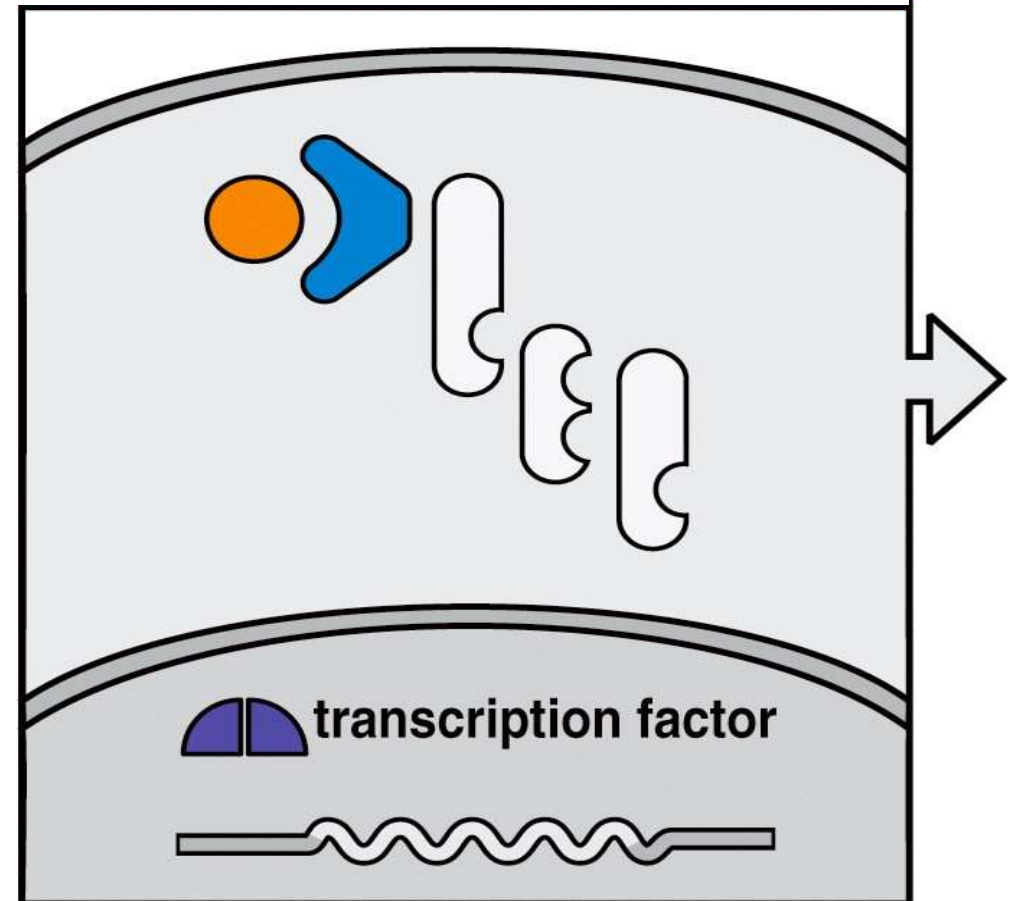


# La cascade de la MAP kinase

Les composantes



Un facteur d'échange de guanine nucléotide (GEF) active une petite protéine G



La petite protéine G active la cascade des kinases terminant avec MAPK

MAPK migre dans le noyau, phosphoryle des facteurs de transcription, activant l'expression de gènes

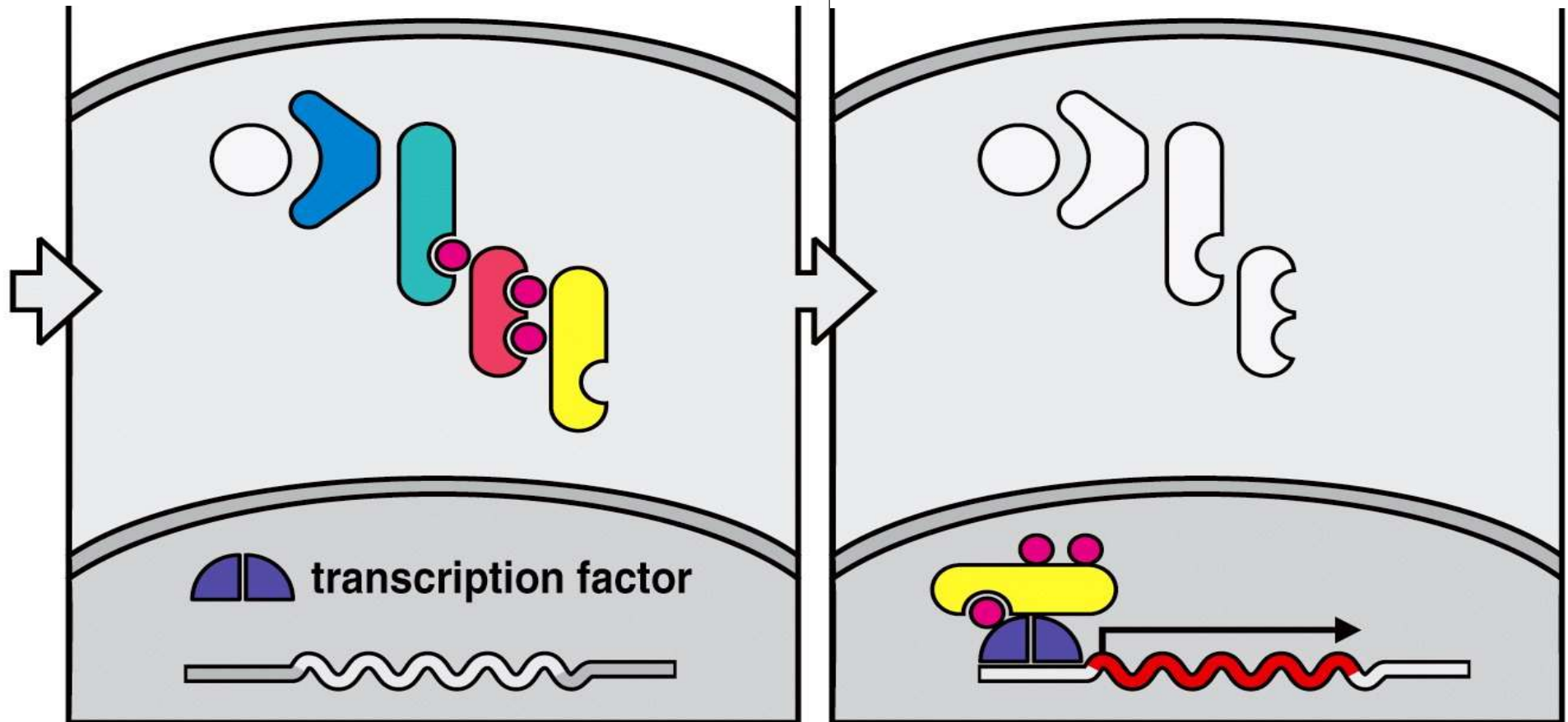
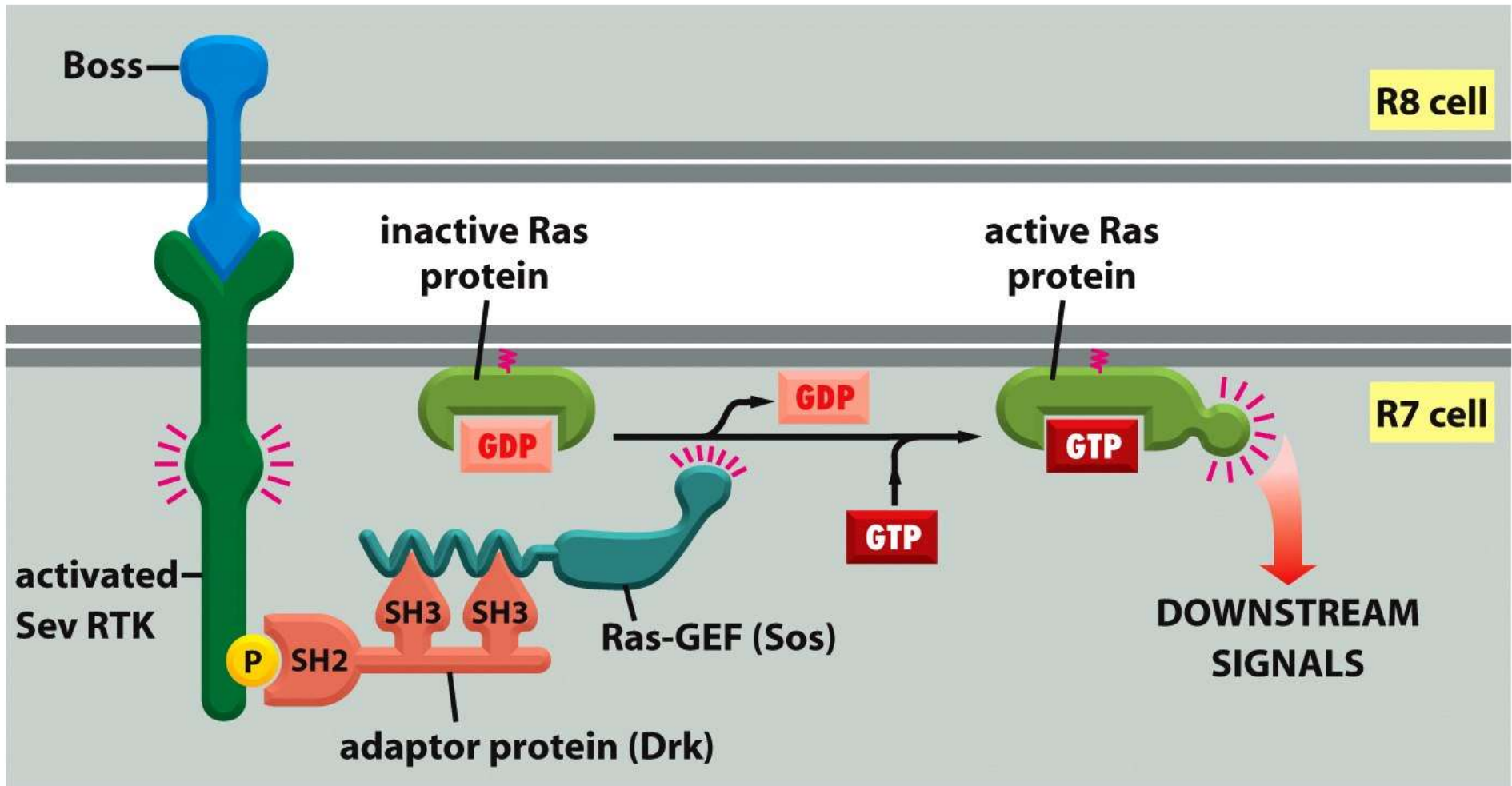


Figure 6-17 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# L'activation de ras par un récepteur à activité tyrosine kinase



Exemple de l'œil de drosophile en développement

# Plusieurs MAP kinases et plusieurs voies d'activation, ici 1 seul exemple :

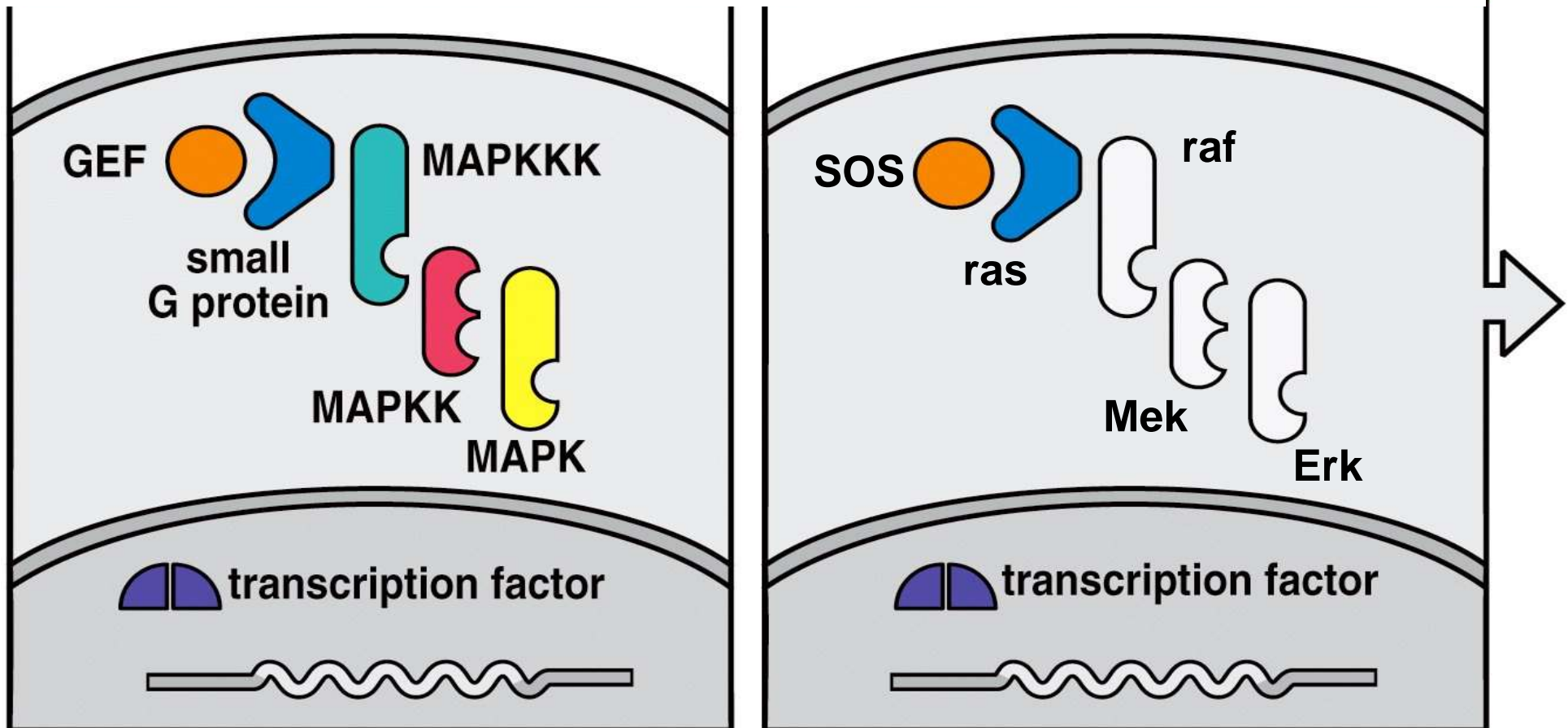
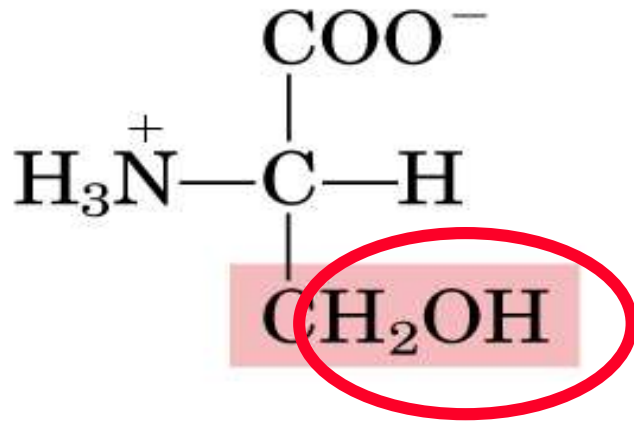


Figure 6-17 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

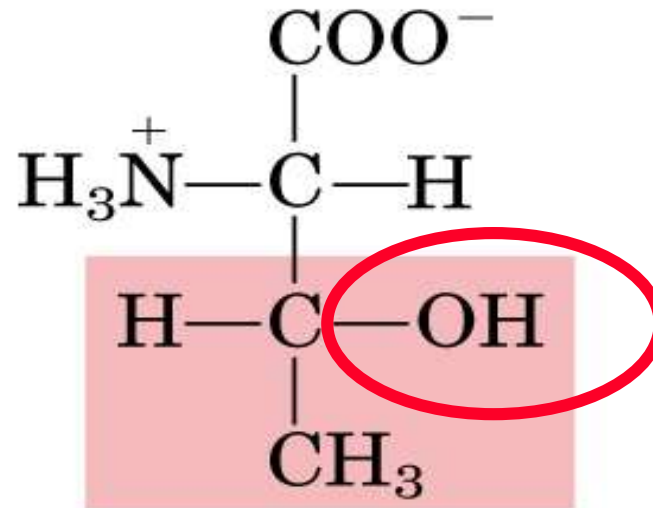


# Sites de phosphorylation par les protéine kinases

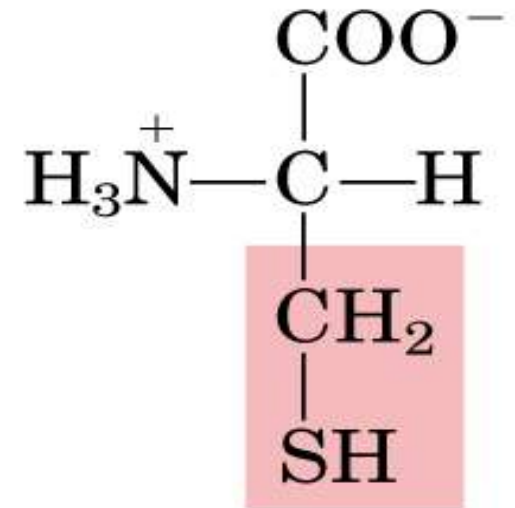
## Polar, uncharged R groups



Serine

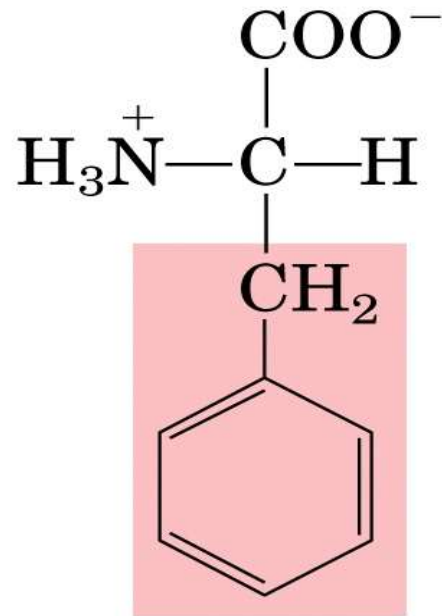


Threonine

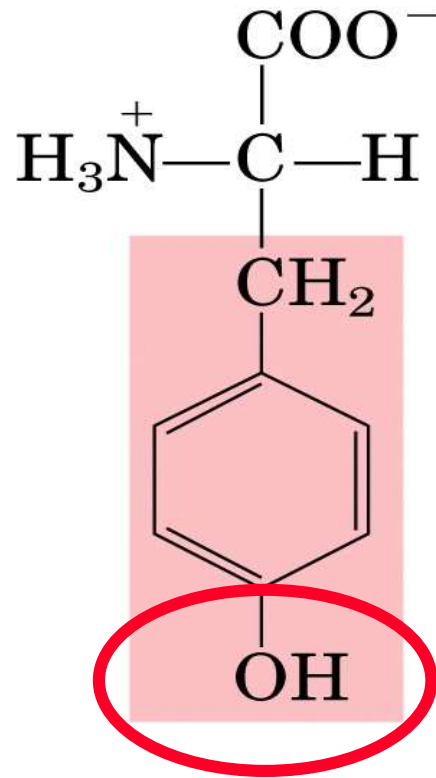


Cysteine

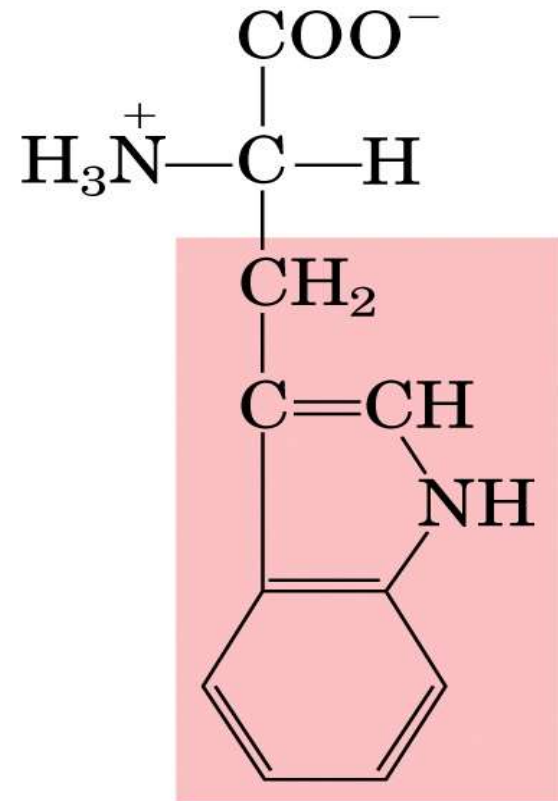
## Aromatic R groups



Phenylalanine



Tyrosine



Tryptophan

# Protéine kinases, les classiques

PKA (protéine kinase A)

Activé par AMPc

Sérine thréonine kinase

Substrats très nombreux

PKC (protéine kinase C)

Activé par calcium et diacylglycérole (isoformes conventionnelles)

Sérine thréonine kinase

Substrats très nombreux

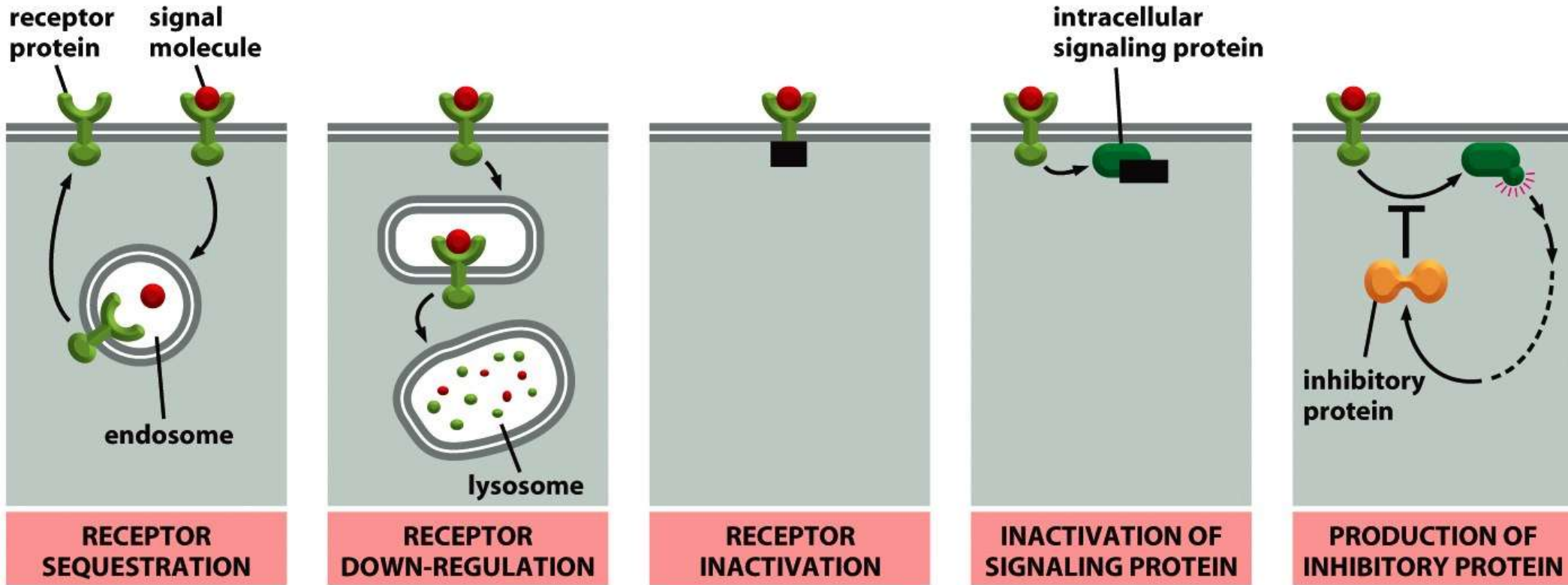
PKB (protéine kinase B, Akt)

Activé par PDK1 (une kinase) en présence de  $PIP_3$

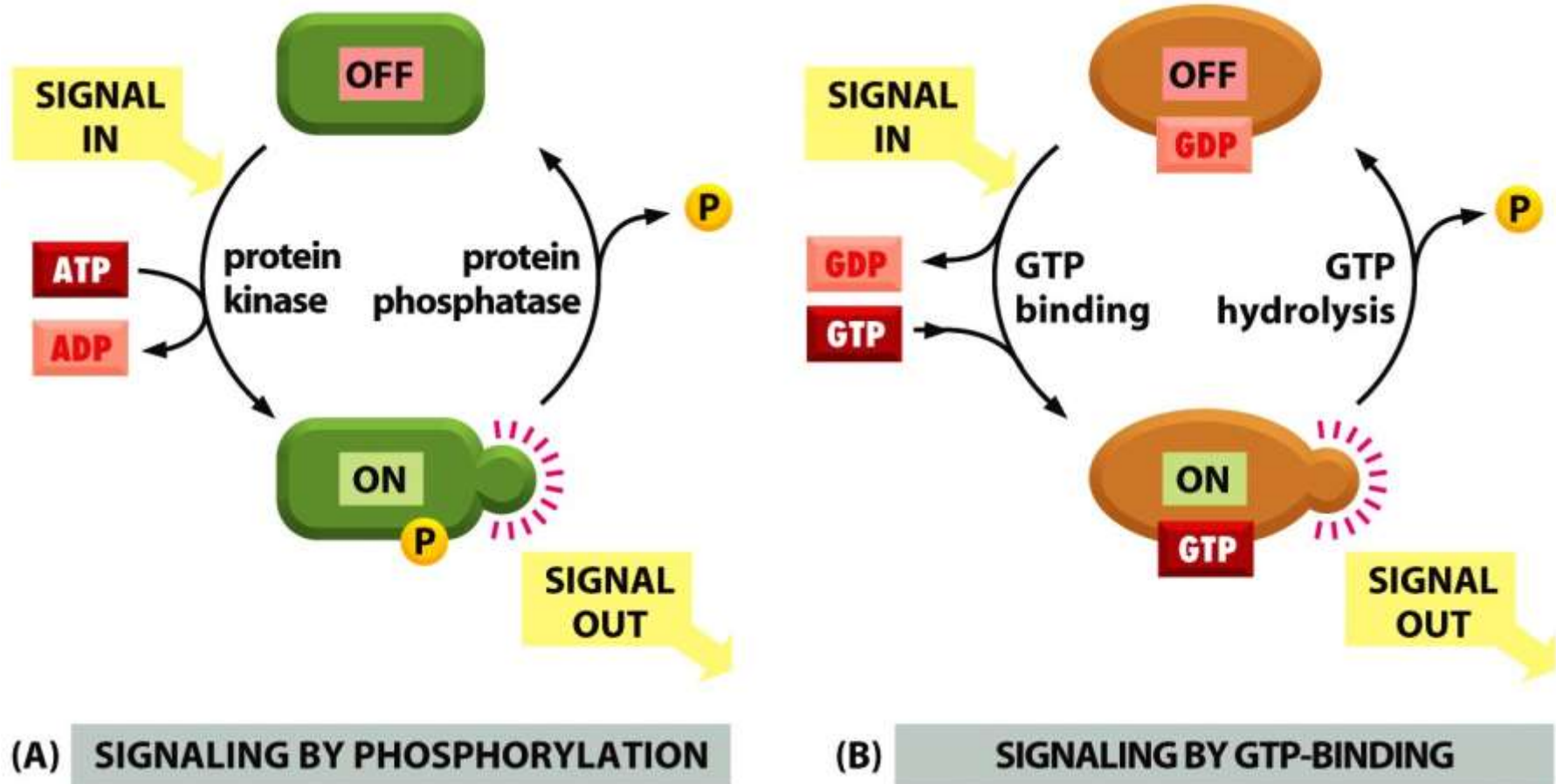
Sérine thréonine kinase

Substrats moins nombreux

# Les mécanismes d'inactivation d'un récepteur et de sa signalisation



# Deux mécanismes d'activation et inactivation de voies de signalisation



# Les voies de signalisation sont connectées et forment des réseaux

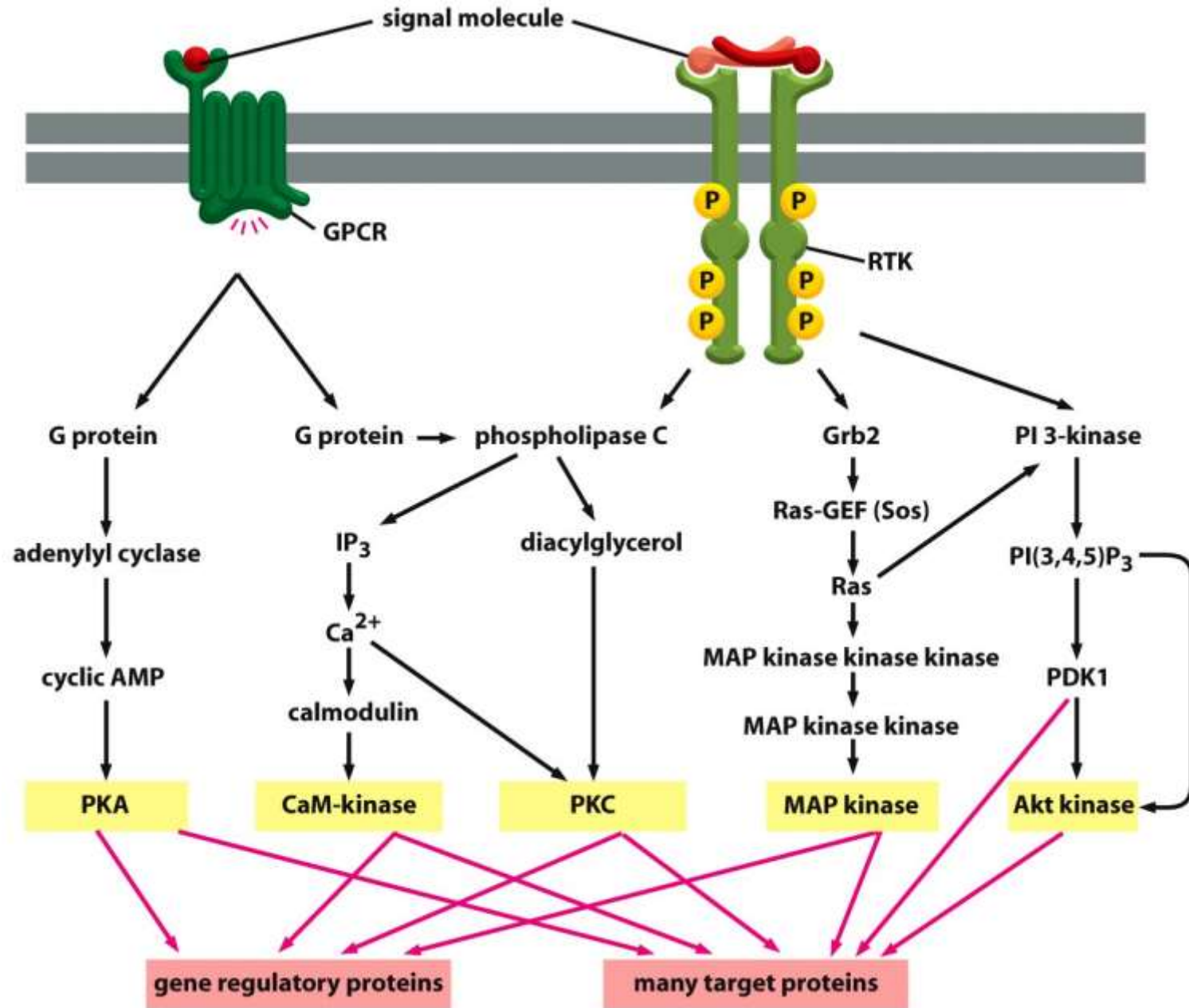


Figure 15-66 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

# La signalisation dans les formations à l'Université Paris-Saclay/Paris-Sud

**Master** Biologie-Santé Université Paris-Saclay

**M1** formation large, choix d'une plateforme majeure  
(par ex. Physiologie et physiopathologie, PPP; Génétique,  
biologie moléculaire et cellulaire, GBMC)  
signalisation dans UE « socle » et dans plusieurs UEs  
spécifiques

Parcours **M2 Signalisation Cellulaire et Neurosciences  
Intégratives (SCNI)**

**Ecole Doctorale  
« Signalisations et réseaux intégratifs en biologie »  
(Biosigne)**

# Résumé Signalisation

Les cellules communiquent avec leur environnement en utilisation des chaînes de signalisation (récepteurs, protéines de signalisation, messagers secondaires, effecteurs...)

Les récepteurs sont membranaires ou intracellulaires.

Les récepteurs membranaires sont

- des canaux
- des récepteurs à 7 segments transmembranaires, couplés à une protéine G hétérotrimérique
- couplés à un enzyme (tyrosine kinase)

Les protéines G suivent un cycle d'activation (échange GDP/GTP) et d'inactivation par hydrolyse de GTP

Les protéines G activent des canaux et/ou des enzymes qui produisent des messagers secondaires

Les récepteurs de type tyrosine kinase sont activés par dimérisation et phosphorylation mutuelle

Ils activent des cascades de signalisation par phosphorylation (par ex. MAPKinase).

Toute voie de signalisation possède un mécanisme d'inactivation (par ex. phosphatase)



## Pour aller plus loin

- La molécule NO est un messenger. Quel est son rôle, en quoi est différente des autres messagers?
- Le prix Nobel de Médecine était attribué pour travaux sur les mécanisme d'adaptation des cellules à l'abondance d'oxygène. Quel est le mécanisme d'action du facteur HIF1 $\alpha$  en cas de hypoxie?