

Signalisation

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

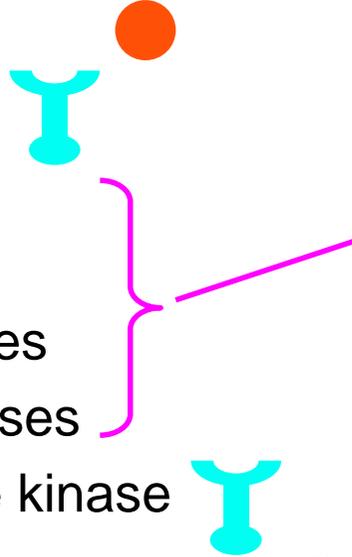
UE « Dynamique Cellulaire » Licence Biologie, L3, 2024/2025

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

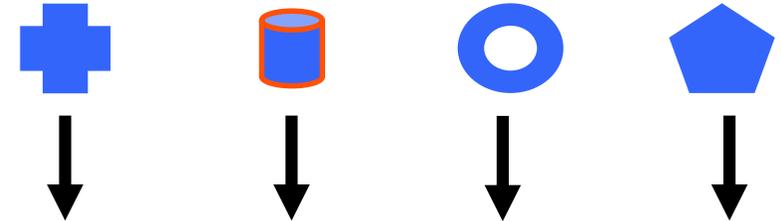
- Messagers primaires
- Récepteurs
- Protéines G
- Effecteurs
- Messagers secondaires
- Kinases et phosphatases
- Récepteurs à tyrosine kinase
- Domaines protéiques



signal
récepteur

Molécules de
signalisation
intracellulaire

Protéine
cible

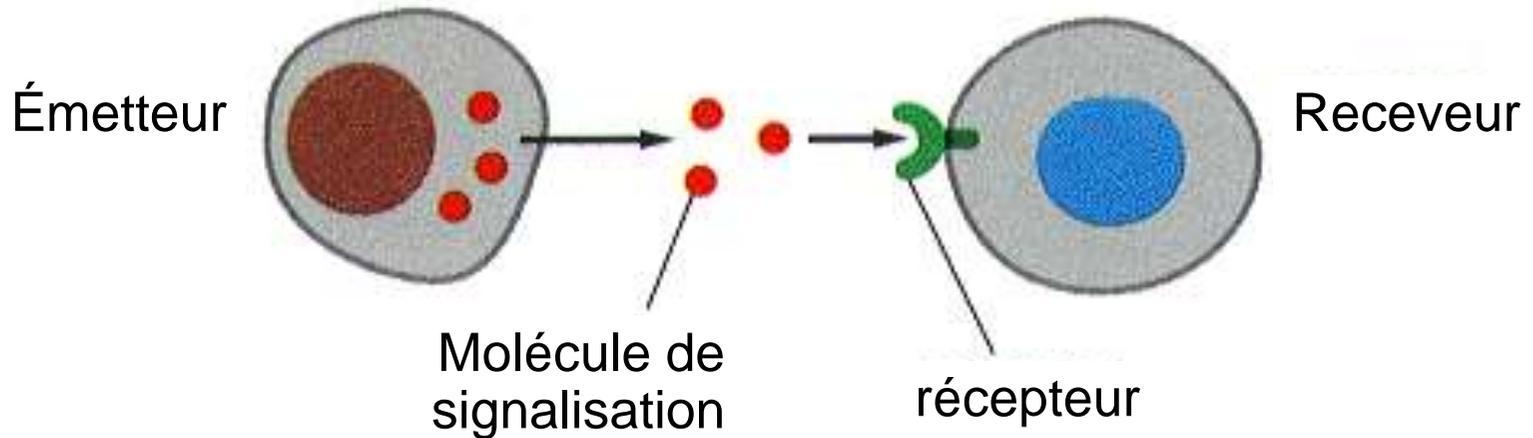


Fonction cellulaire altérée

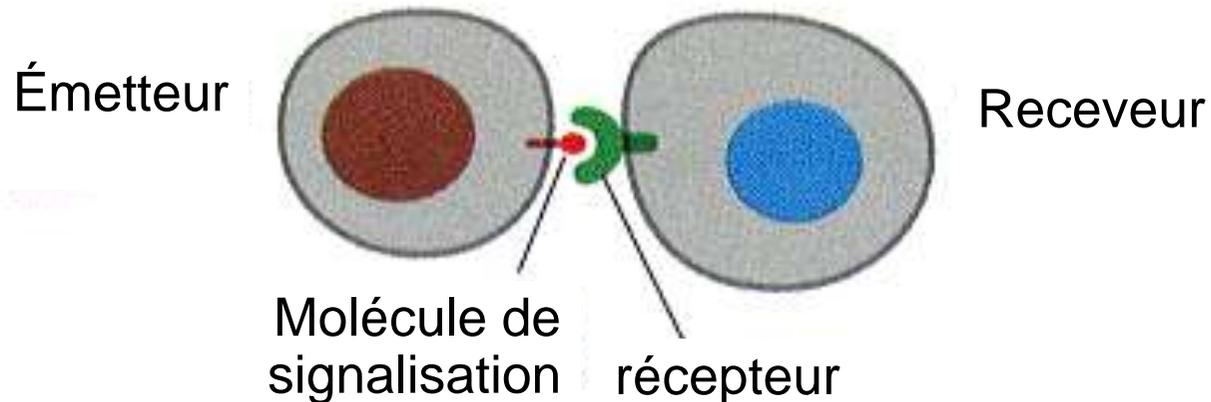
-métabolisme, expression des gènes, cytosquelette ...

Signalisation intercellulaire

Signalisation par molécule sécrétée

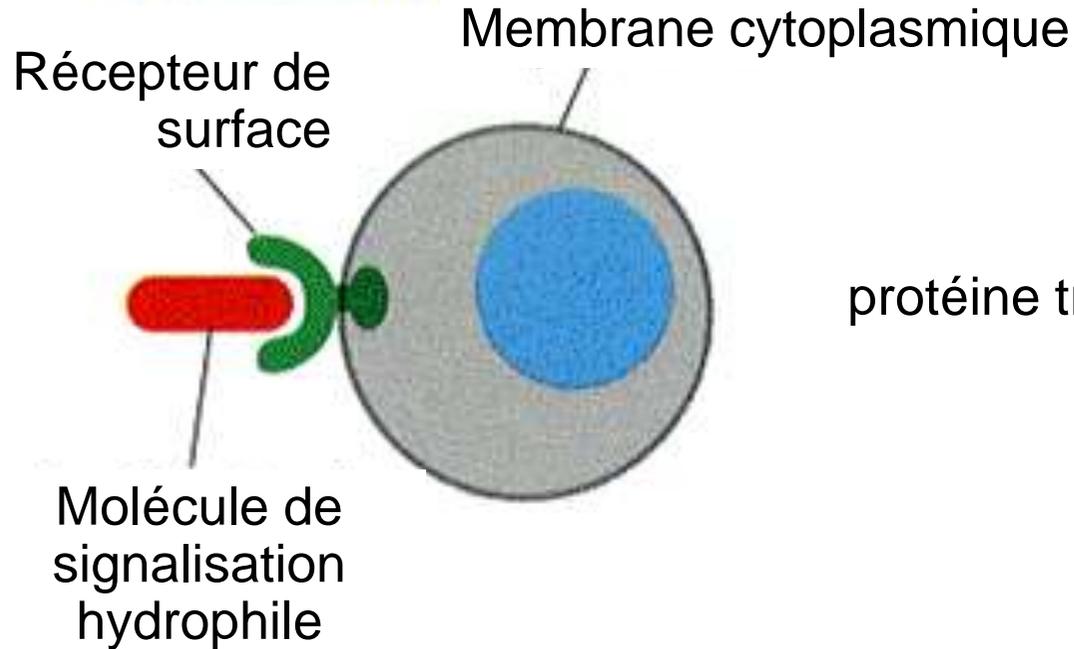


Signalisation par molécule membranaire

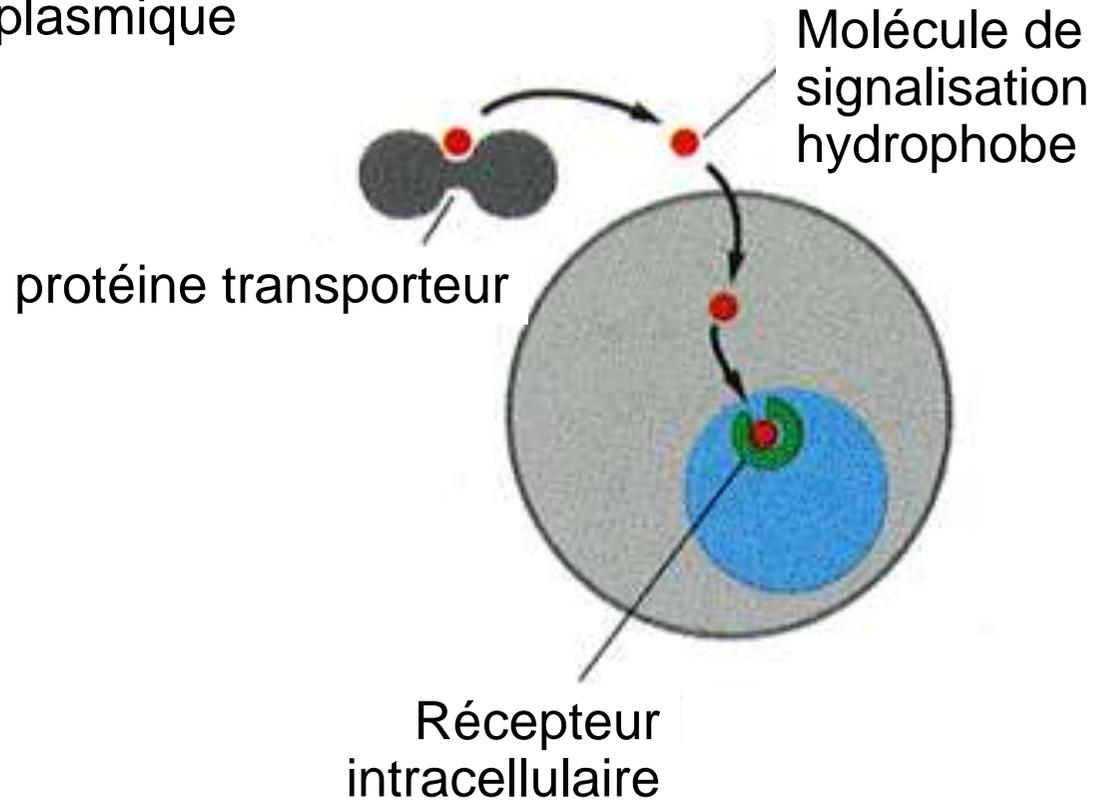


Récepteurs

Récepteur de surface

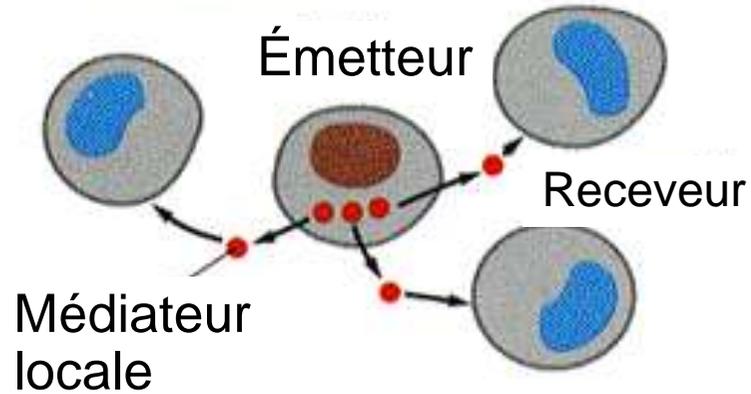


Récepteur intracellulaire

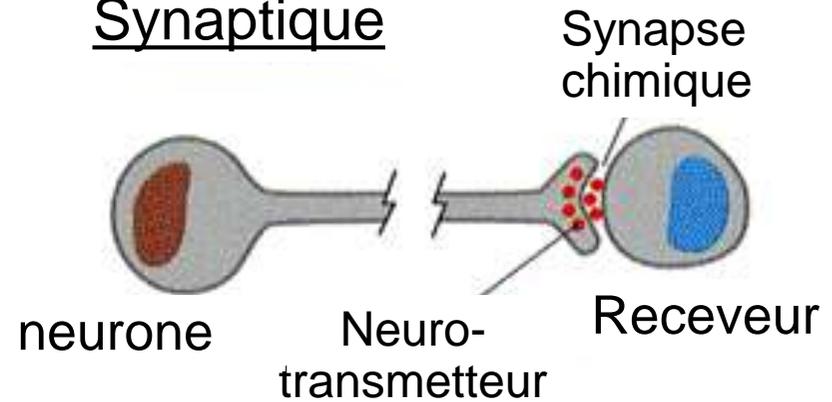


3 types de signalisation par molécules sécrétées

Paracrine

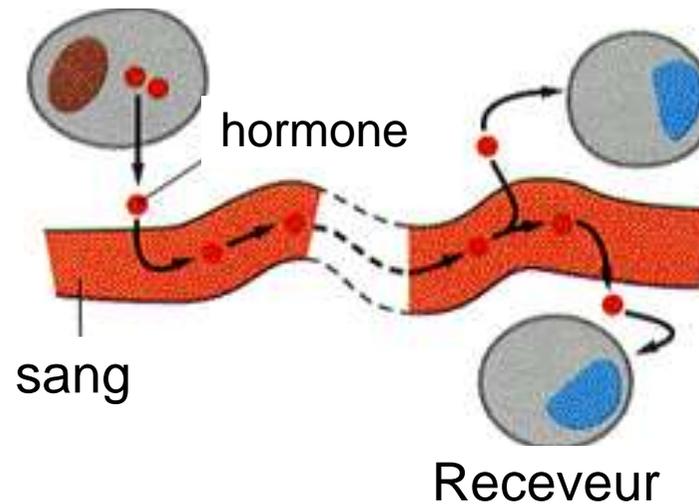


Synaptique

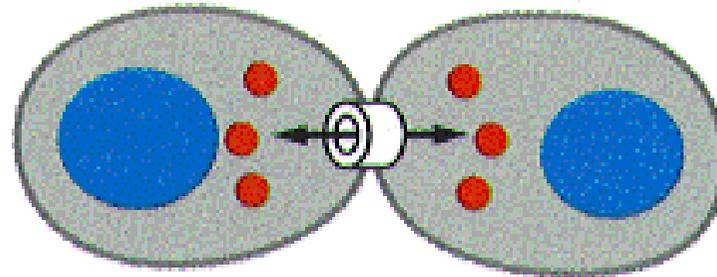


Endocrine

Cellule endocrine



Signalisation via les jonctions communicantes



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

ENDOCRINE SIGNALING

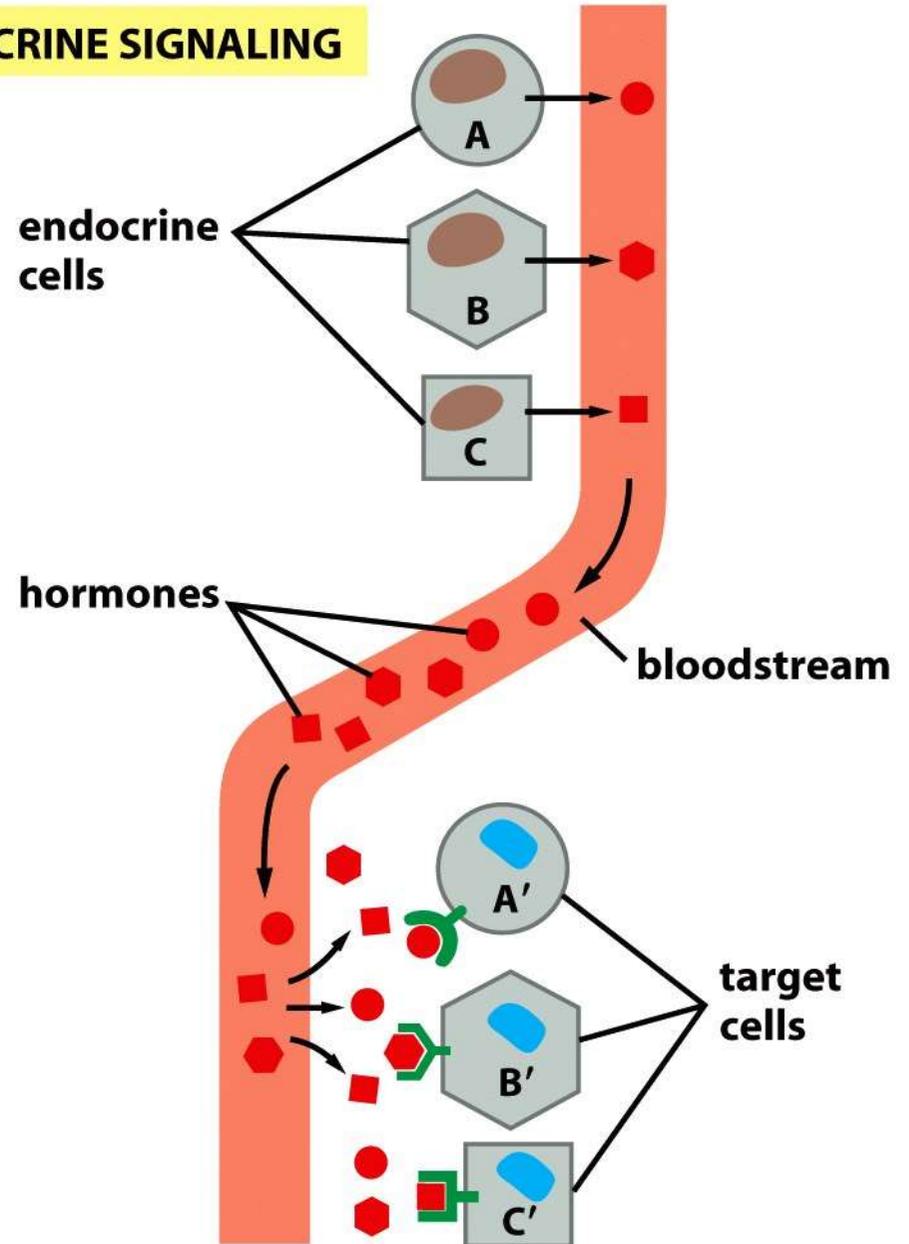
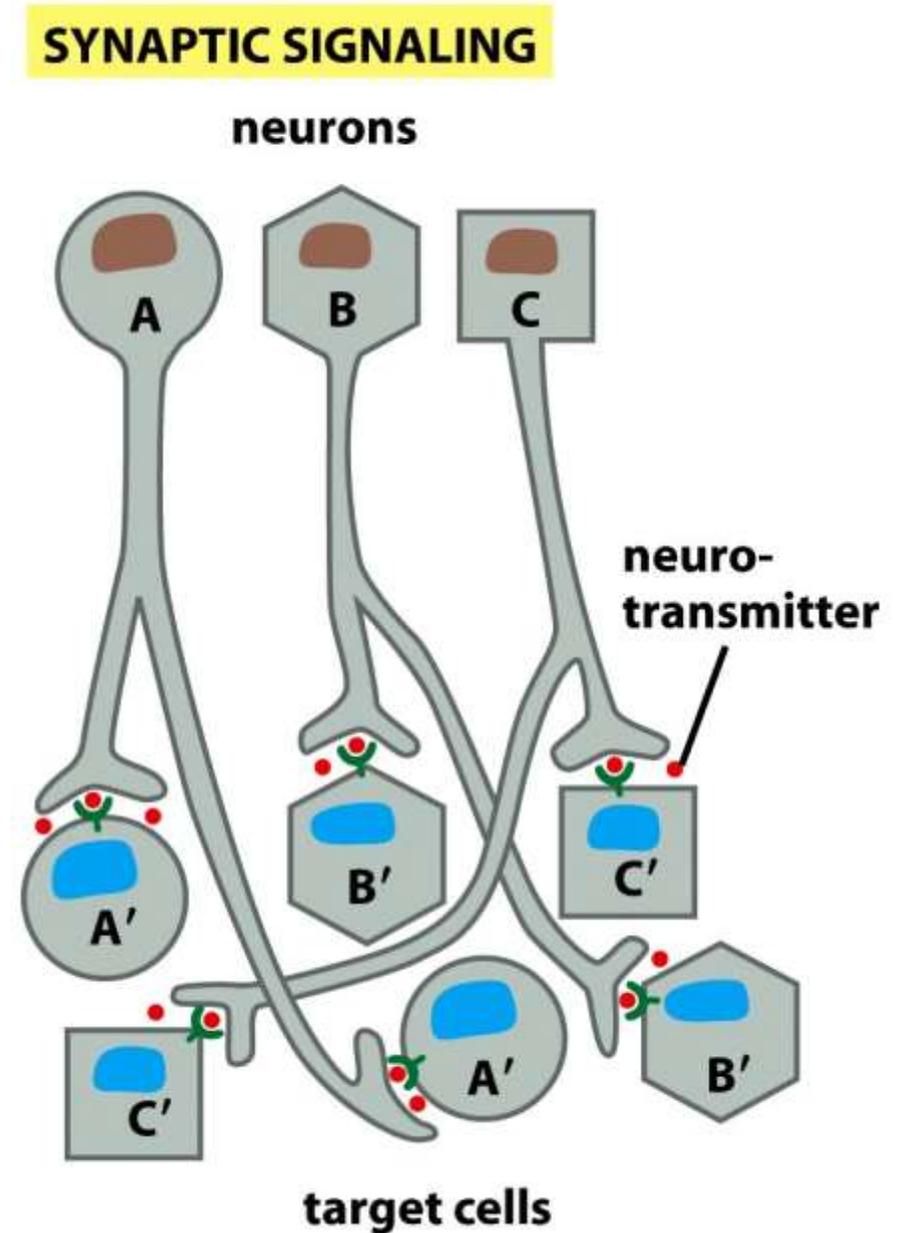


Figure 15-5a *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

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



Les réponses rapides et/ou lentes à un signal extérieur

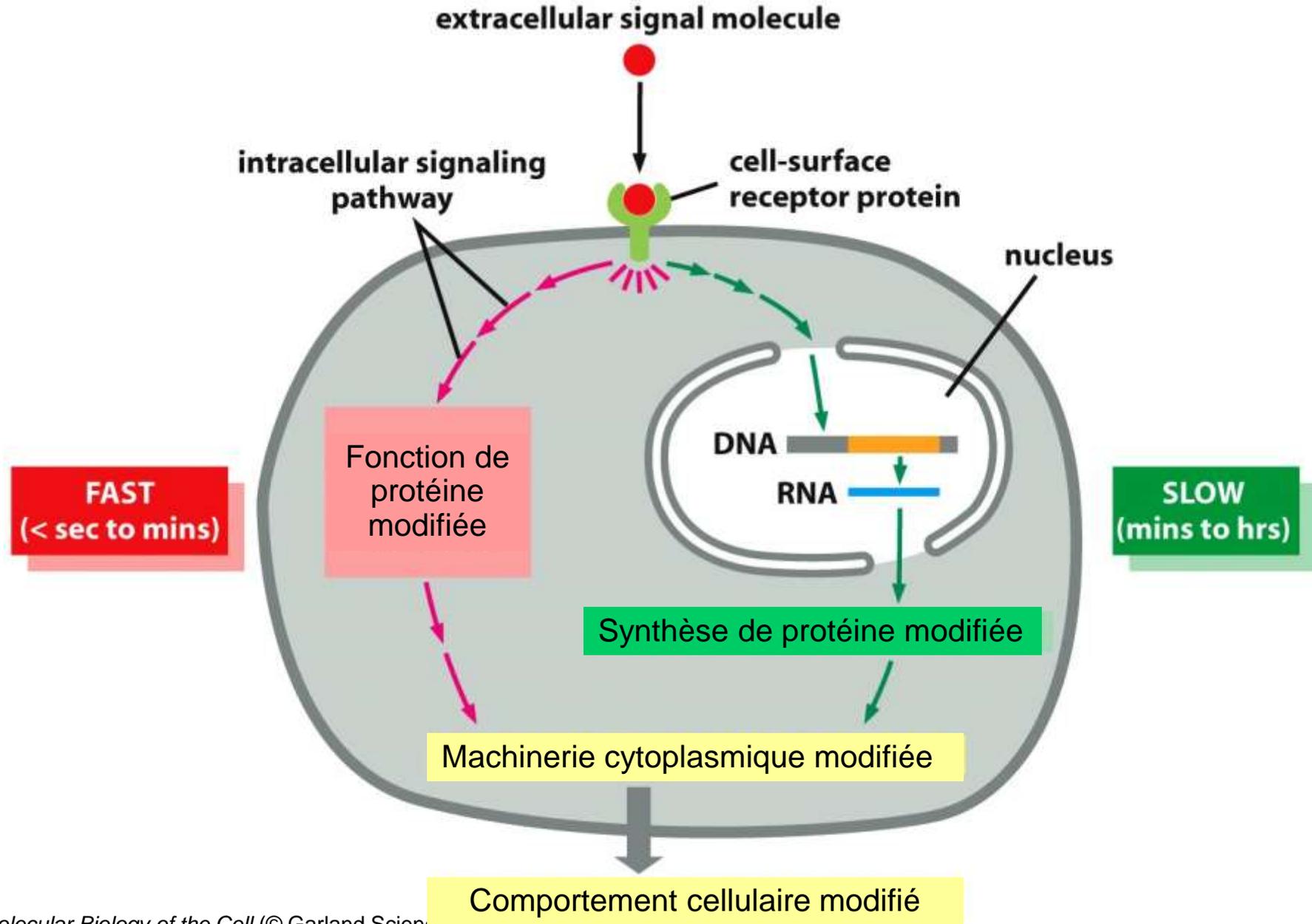
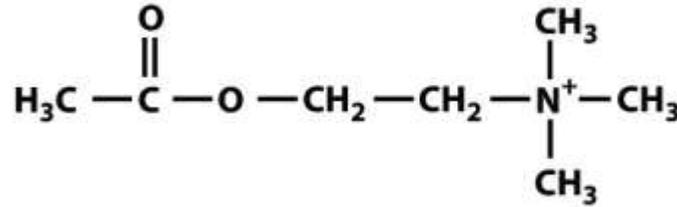


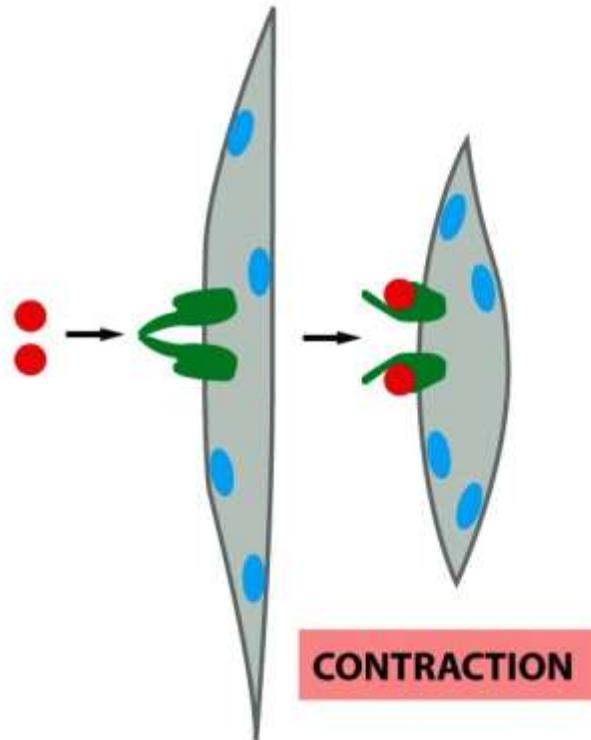
Figure 15-6 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

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

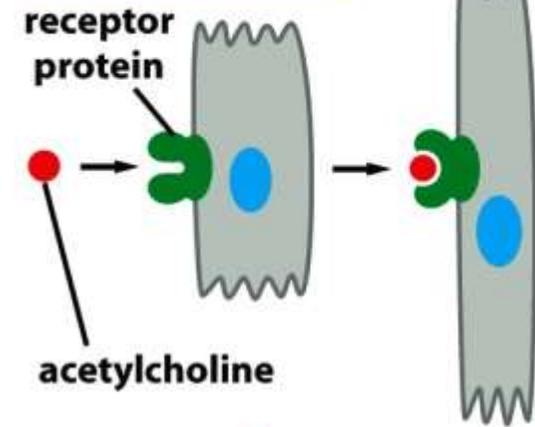
(A) acetylcholine



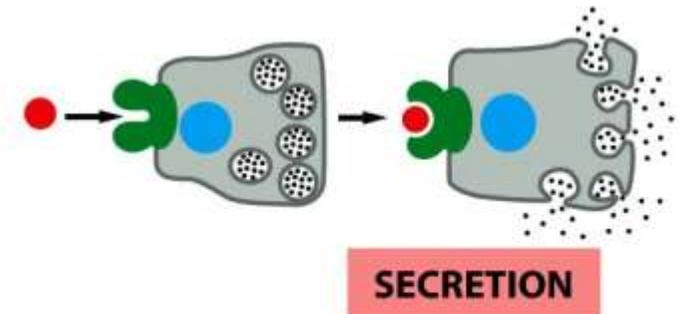
(C) skeletal muscle cell



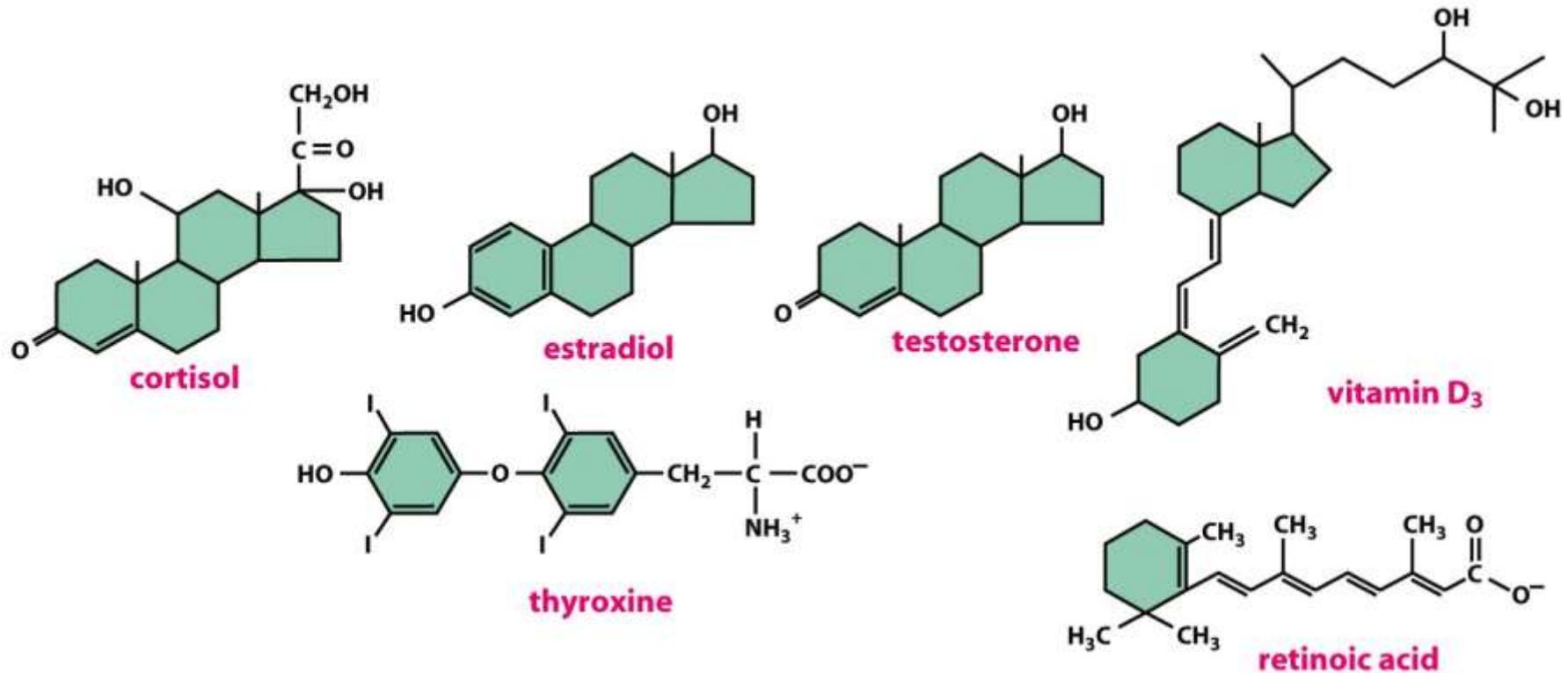
(B) heart muscle cell



(D) salivary gland cell



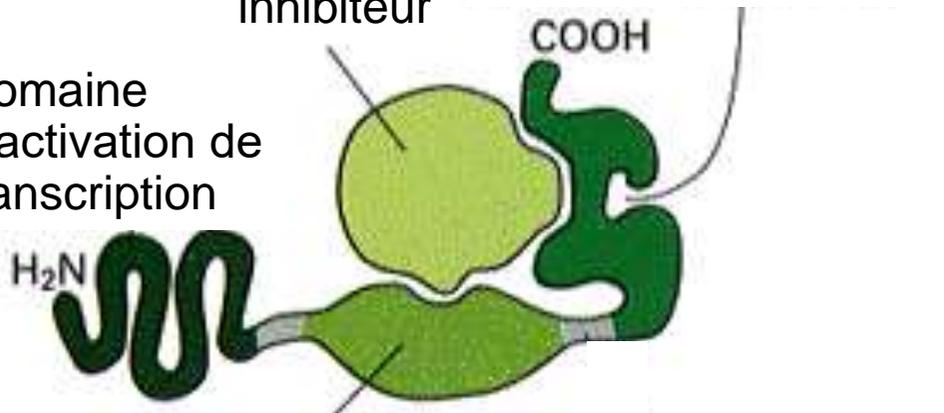
Certains hormones traversent les membranes et agissent sur des récepteurs intracellulaires



Récepteurs nucléaires

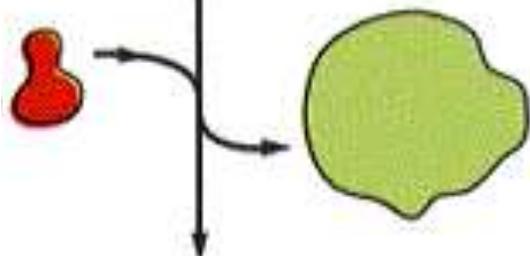
Complexe protéique inhibiteur Attachement d'hormone

Domaine d'activation de transcription

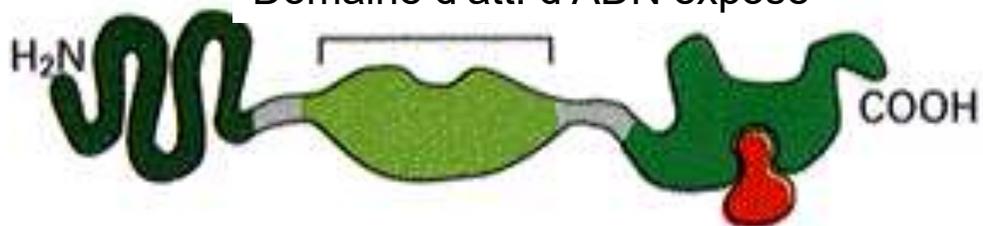


Domaine d'attache d'ADN

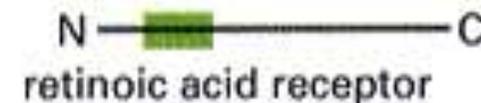
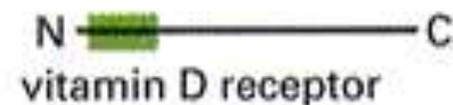
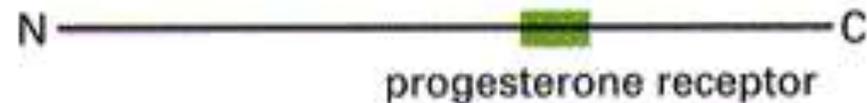
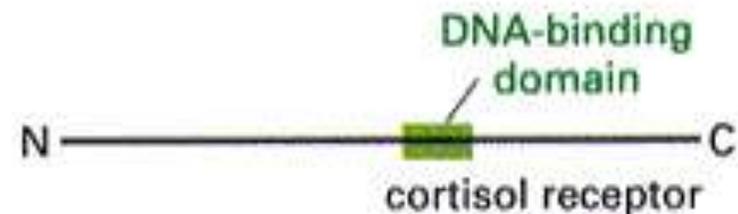
Hormone stéroïde



Domaine d'att. d'ADN exposé



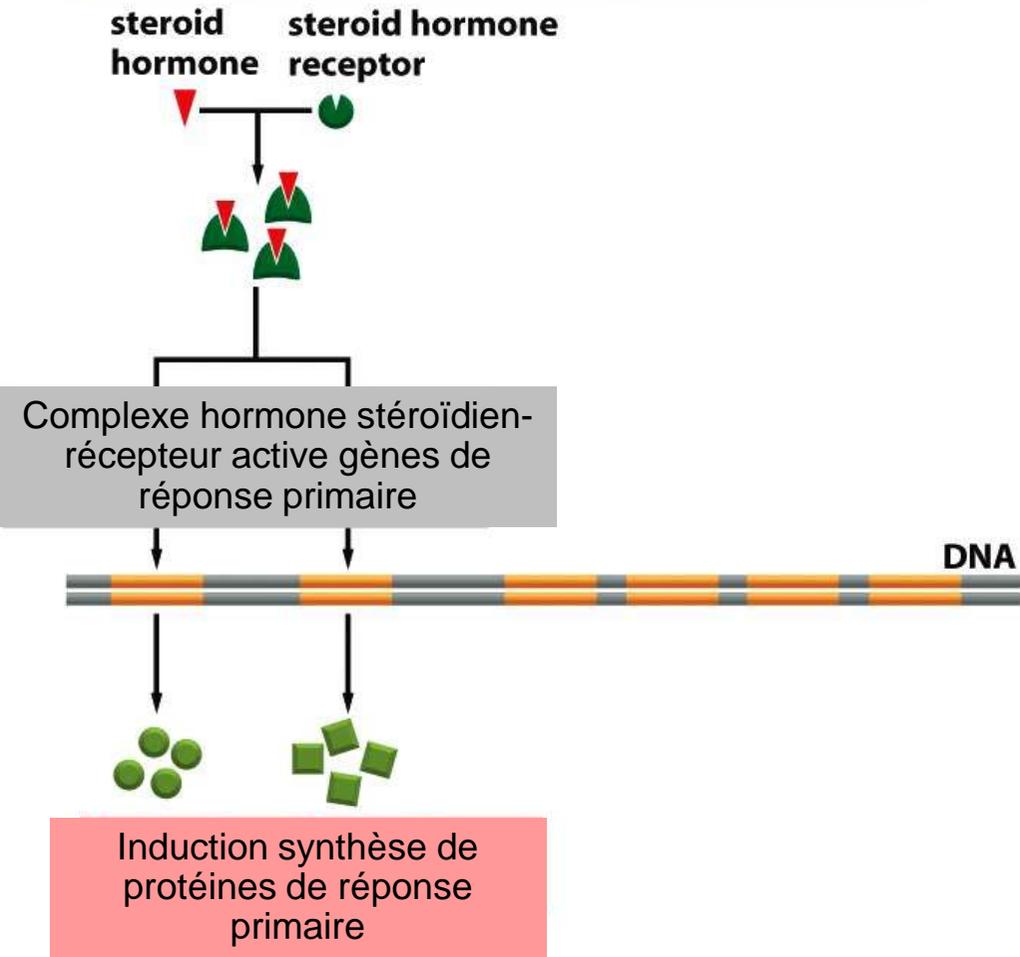
(A)



(B)

Réponse primaire et secondaire à un hormone stéroïdien

(A) PRIMARY (EARLY) RESPONSE TO STEROID HORMONE



(B) SECONDARY (DELAYED) RESPONSE TO STEROID HORMONE

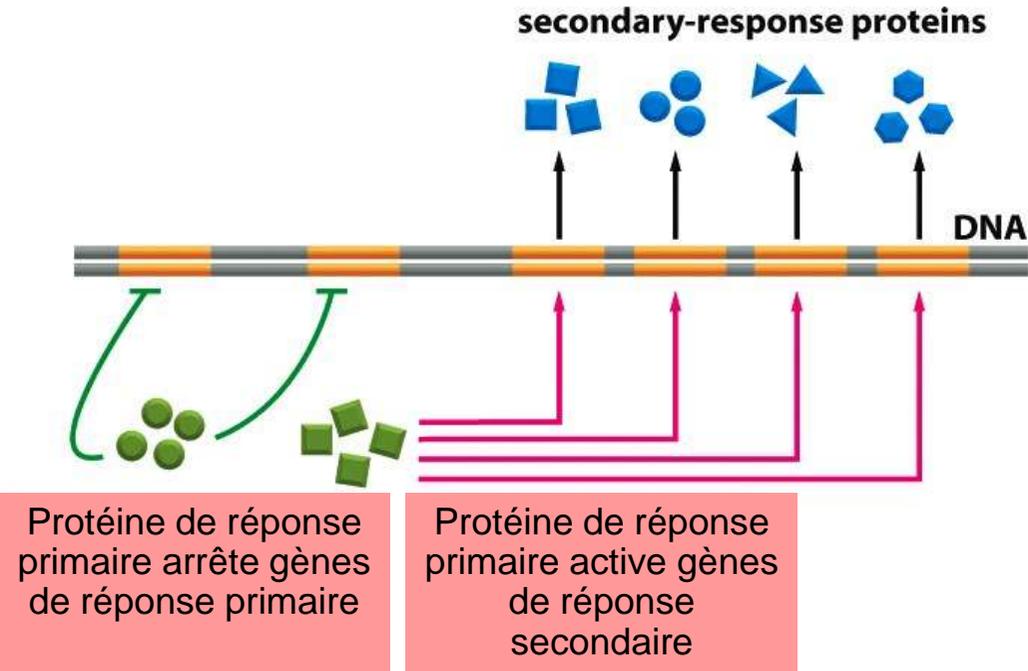
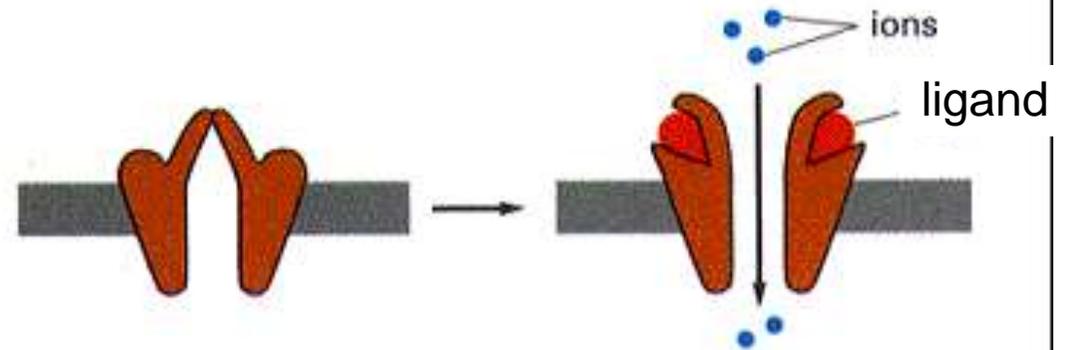


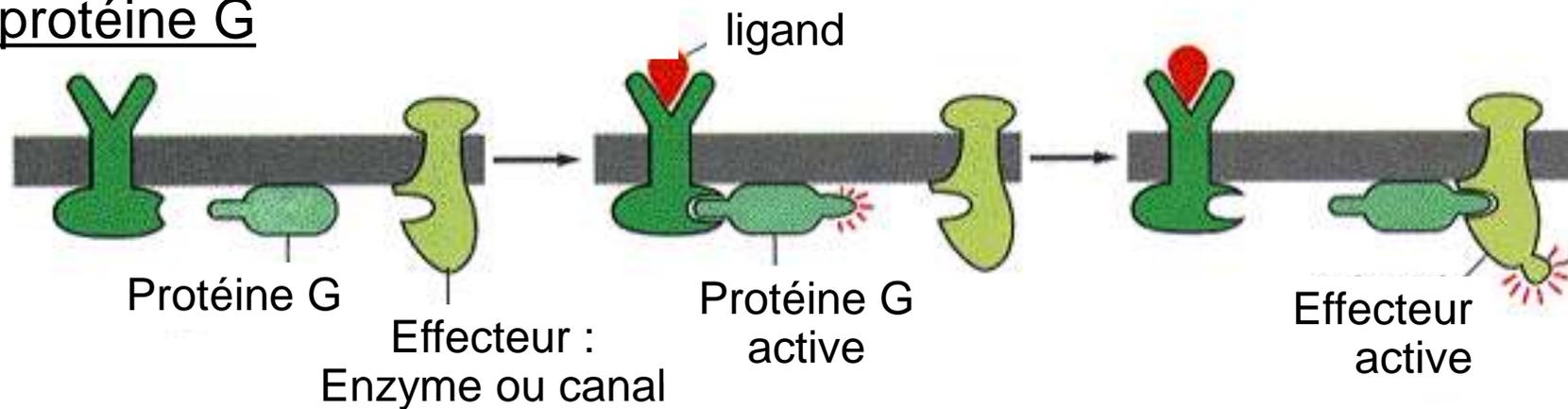
Figure 15-15 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

3 classes de récepteurs membranaires

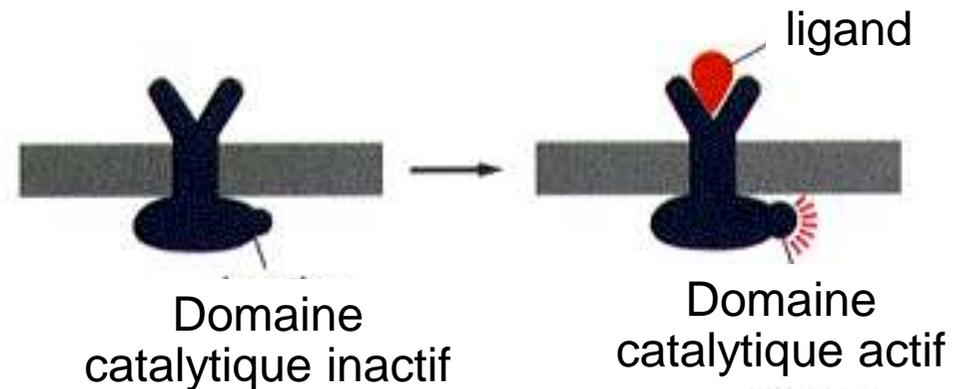
Récepteur couplé à un canal ionique



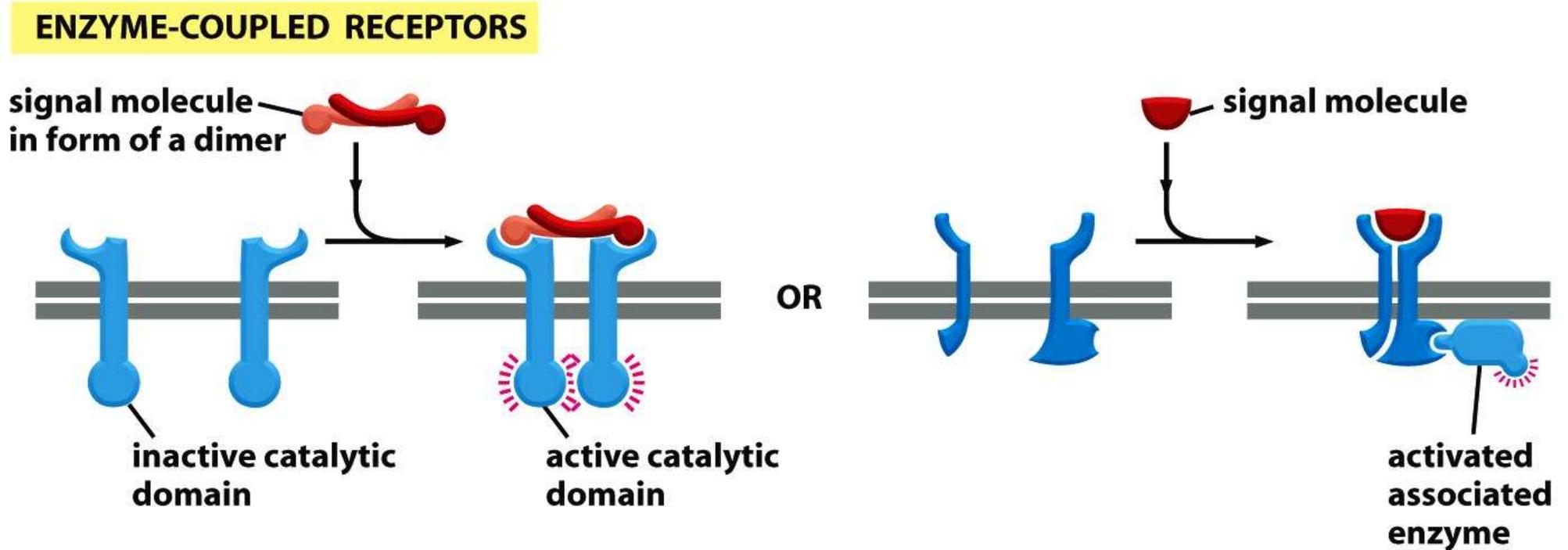
Récepteur couplé à une protéine G



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

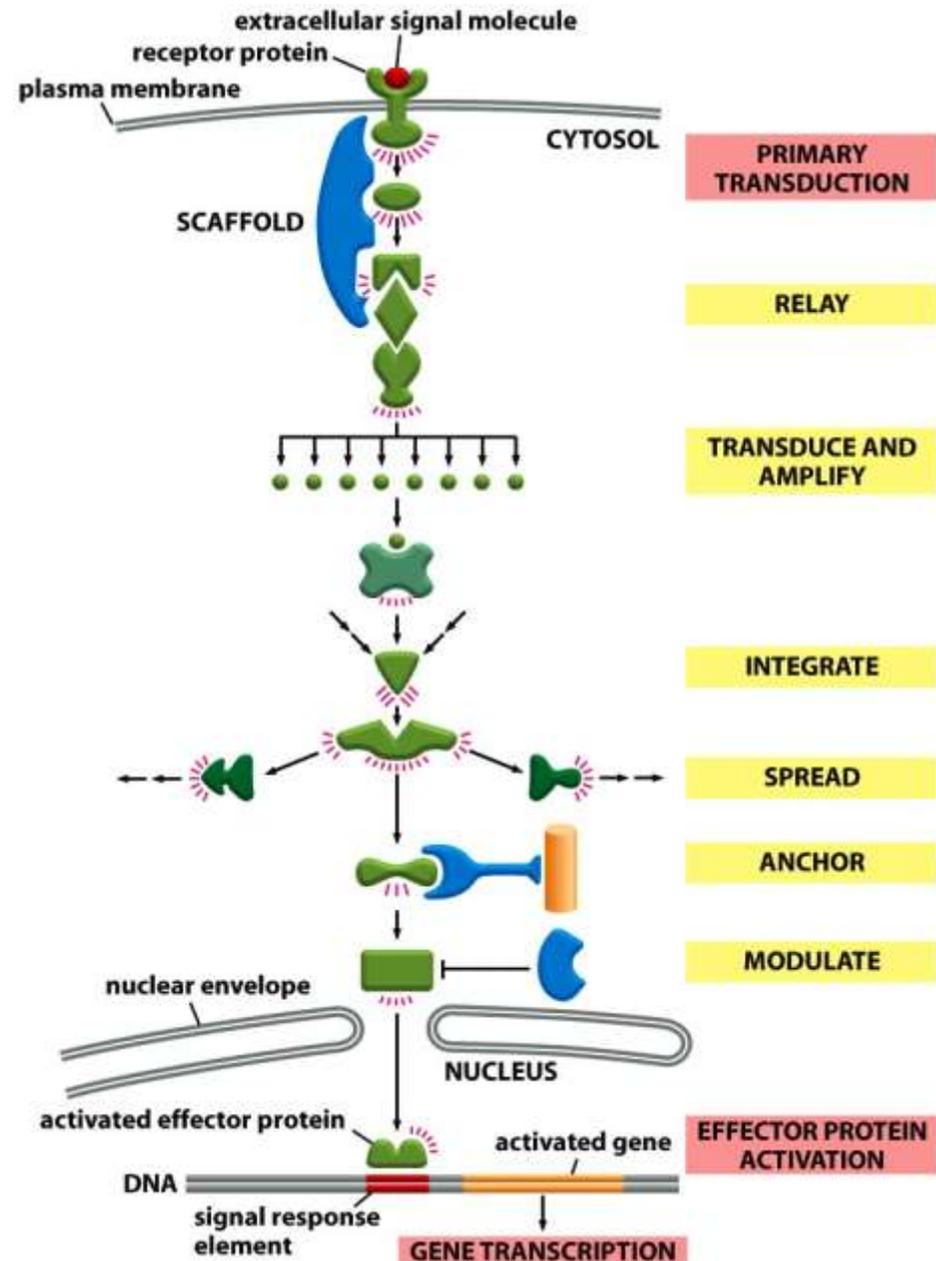
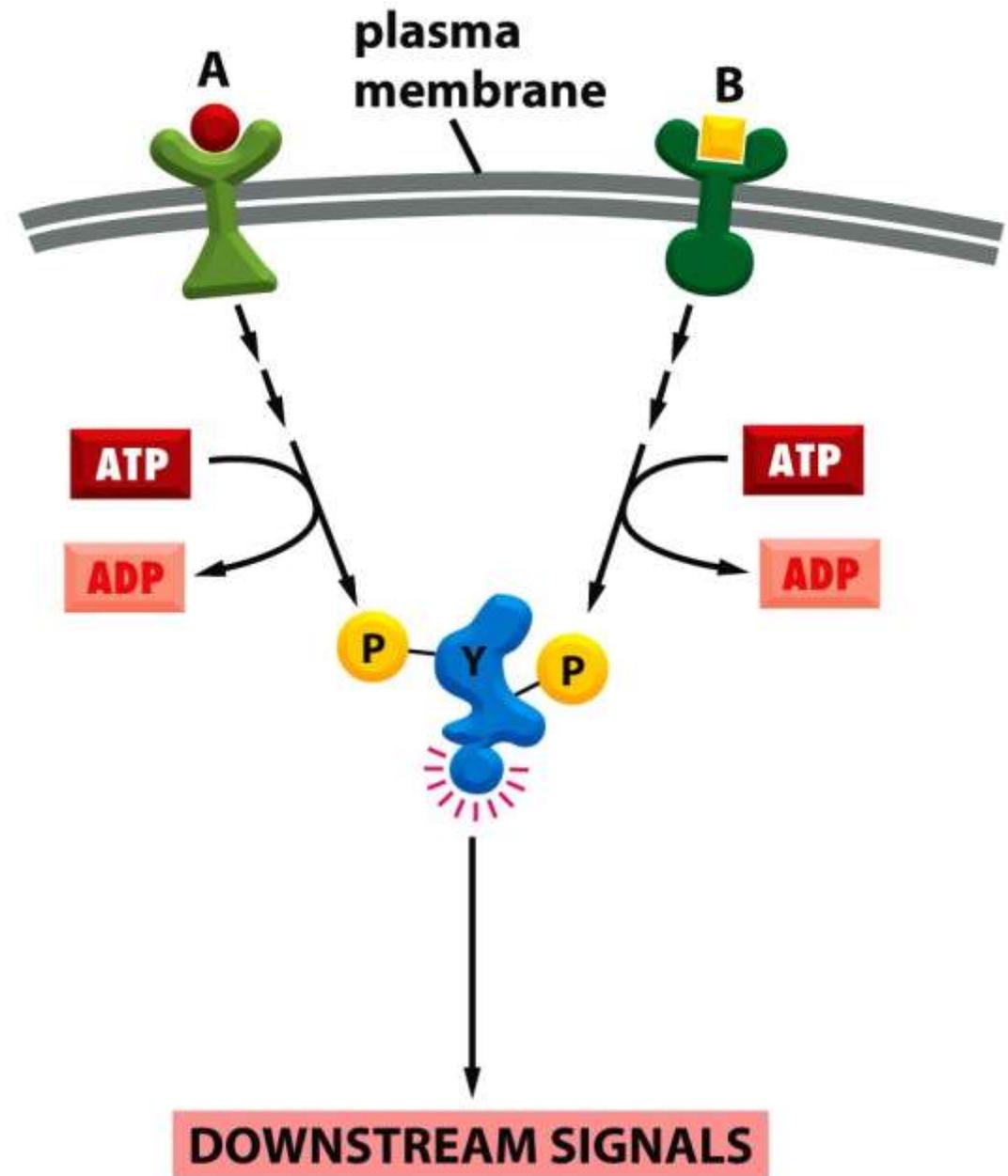


Figure 15-17 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

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

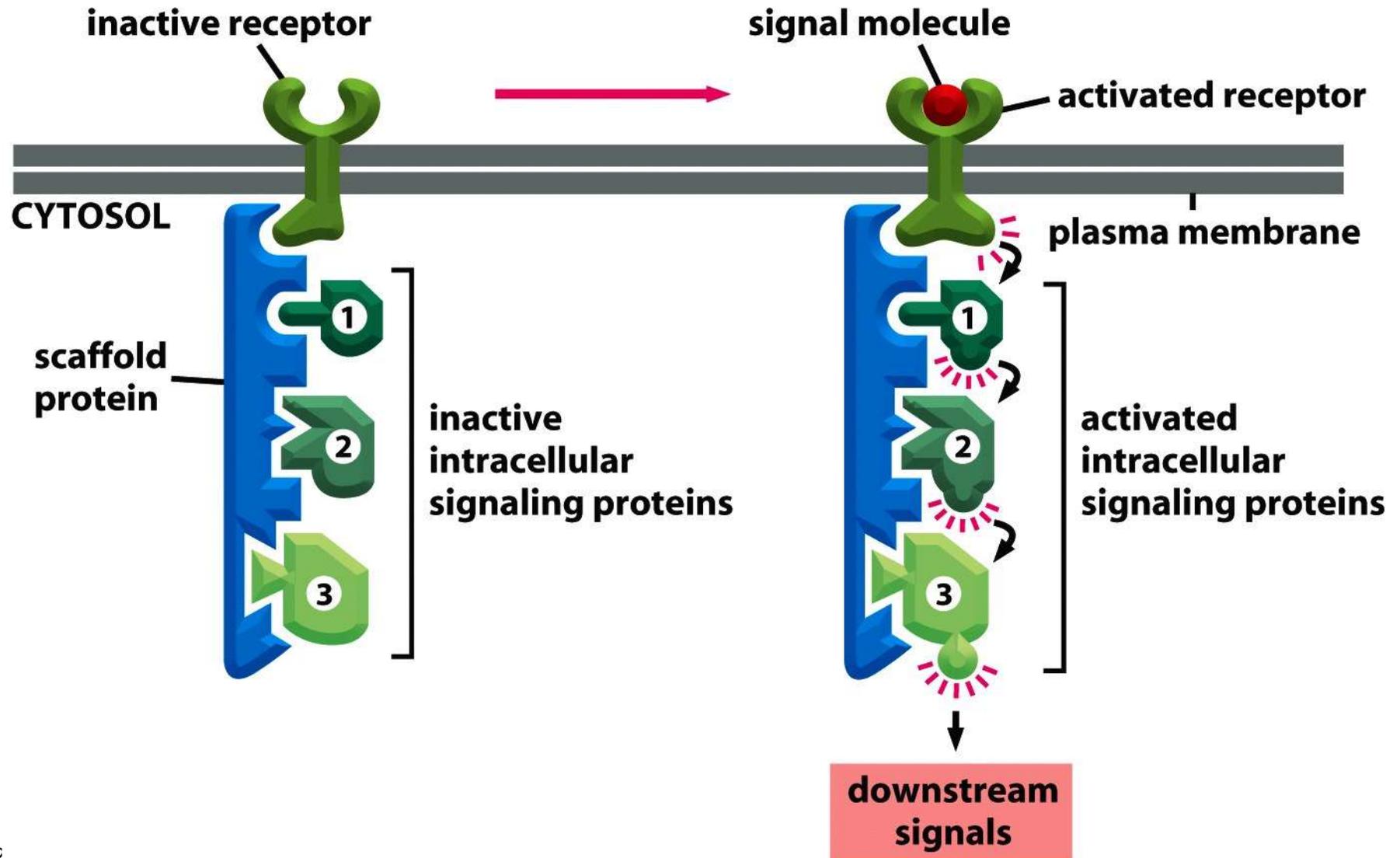
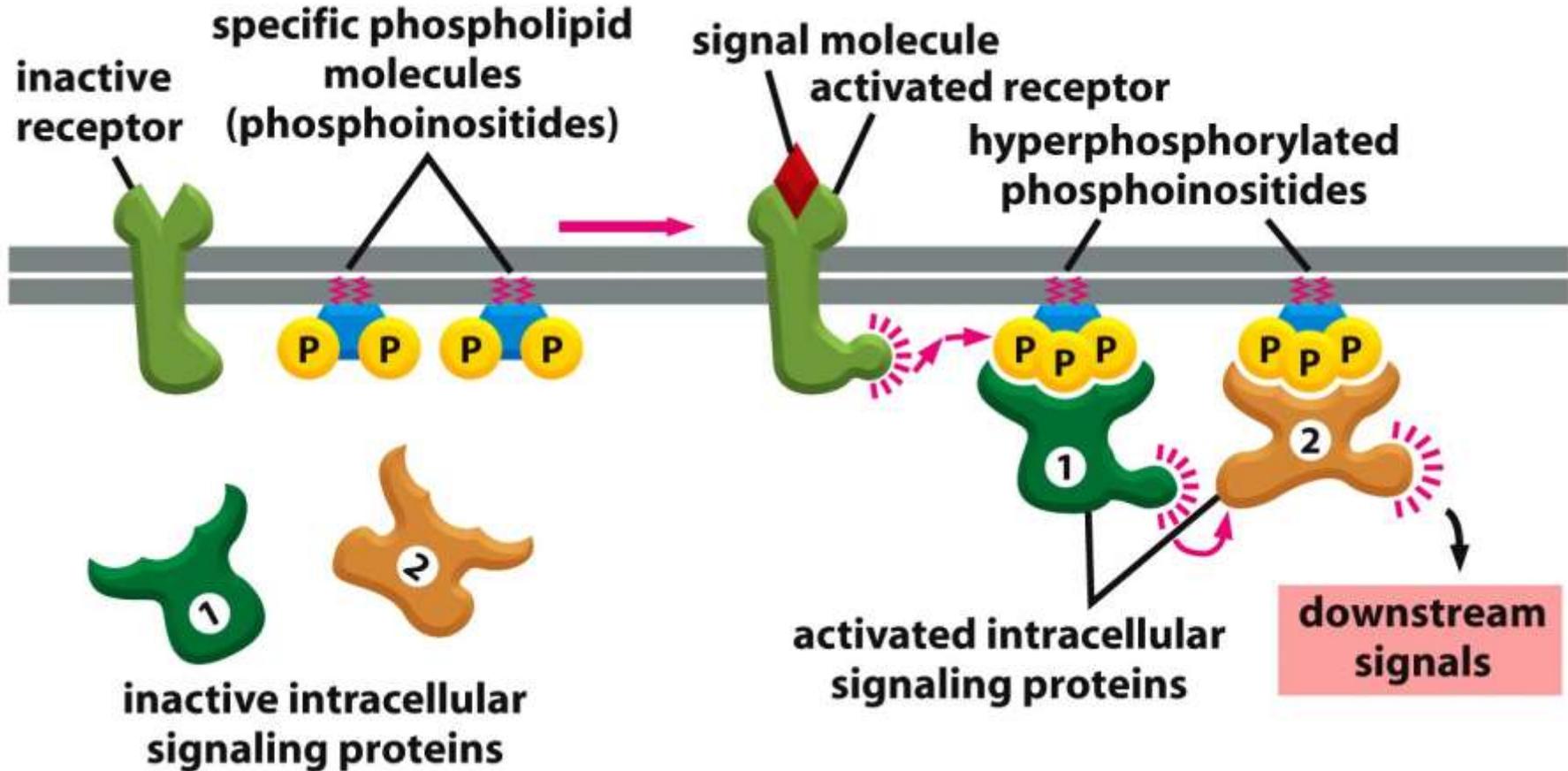


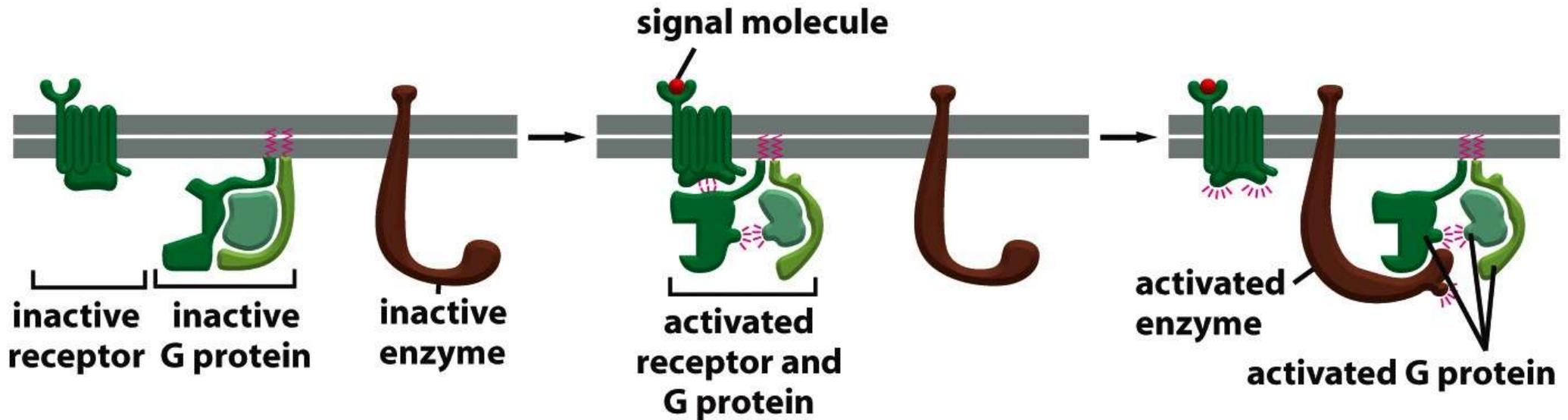
Figure 15-2

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



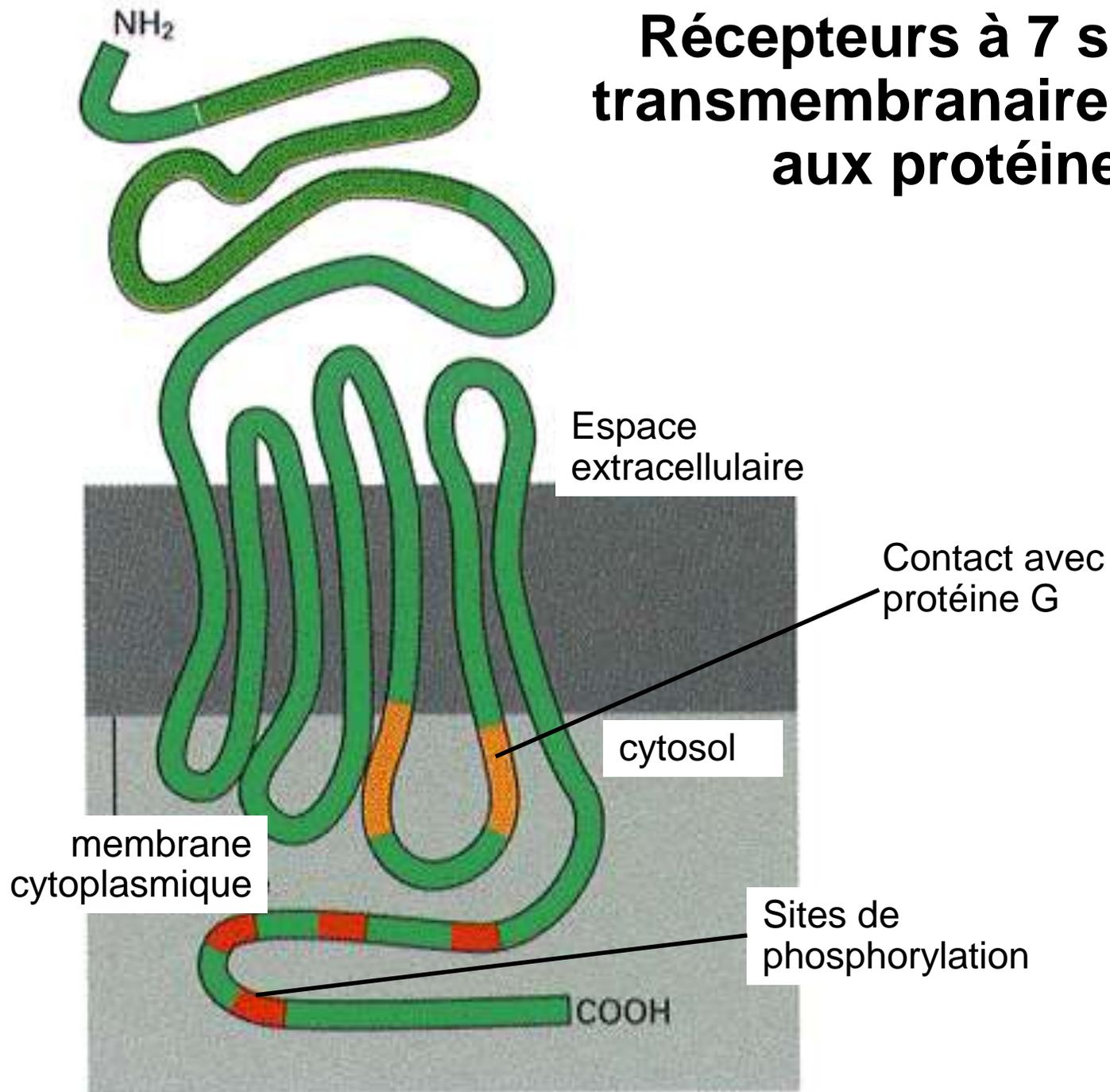
Les récepteurs à 7 segments transmembranaires activent les protéines G

G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS

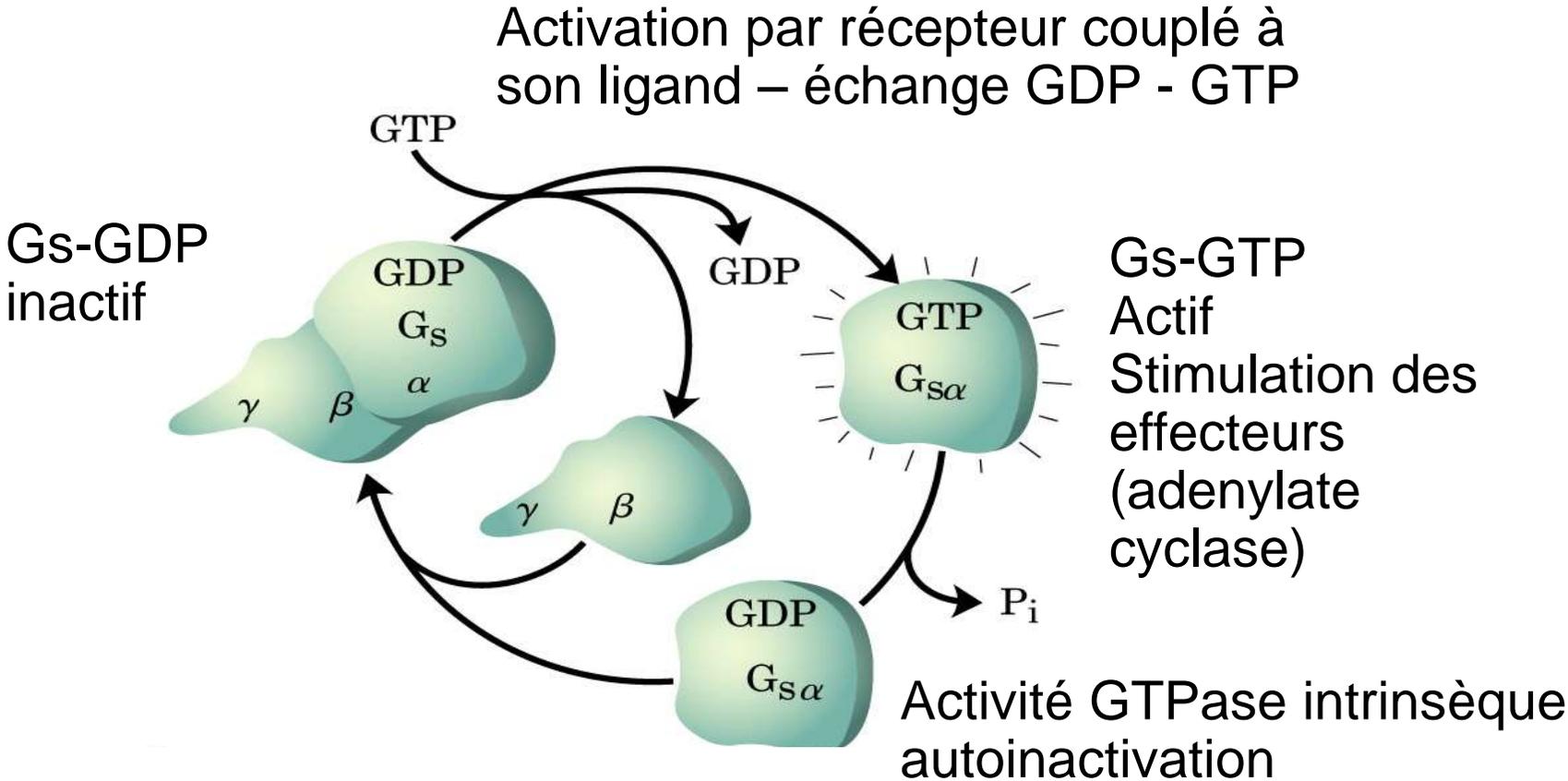


Récepteurs à 7 segments transmembranaires, couplés aux protéines G

ligand



Le cycle des protéines G – exemple Gs



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

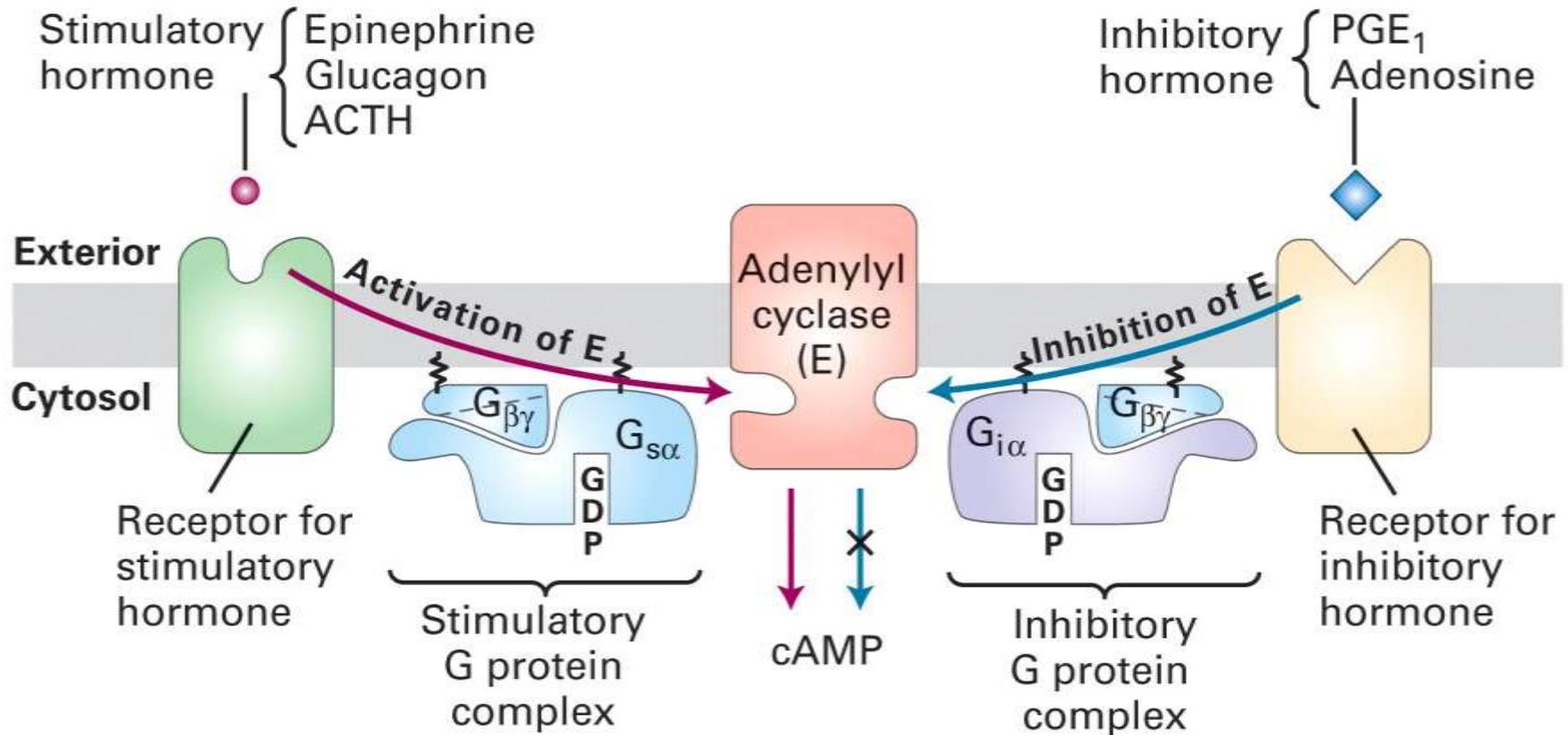


table 13-7

**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 α	16	39-52 kDa
Beta β	5	36 kDa
Gamma γ	12	7-8 kDa

Sousfamilles (la sousunité α donne le nom à la protéine G)

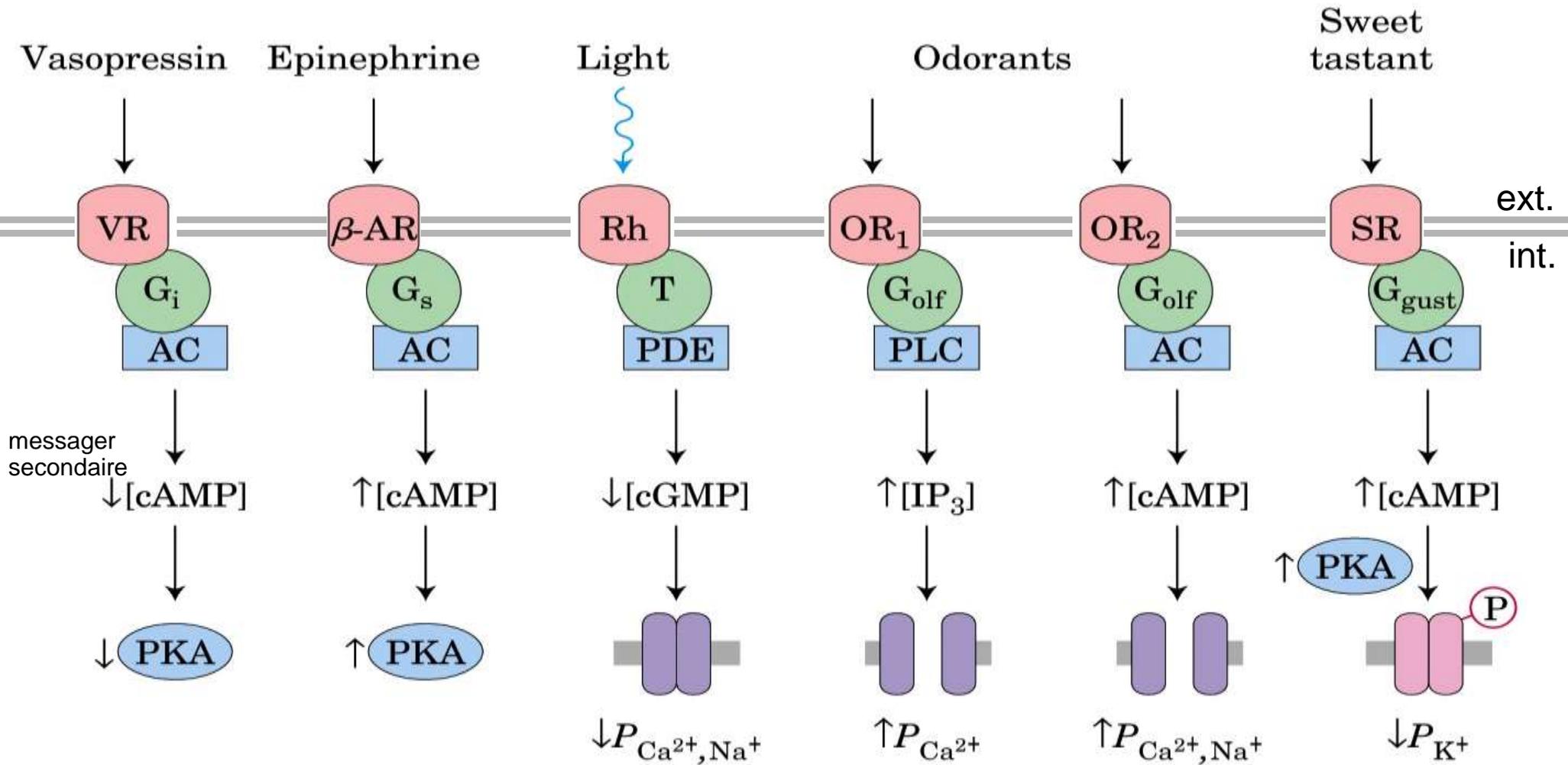
Gs : Gs, Golf

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

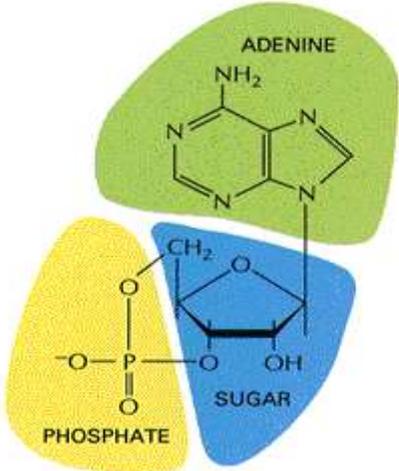


AC : adénylate cyclase
 PDE : phosphodiesterase (de GMPc)

PLC : phospholipase C
 PKA : protéine kinase A

Messagers secondaires (intracellulaires)

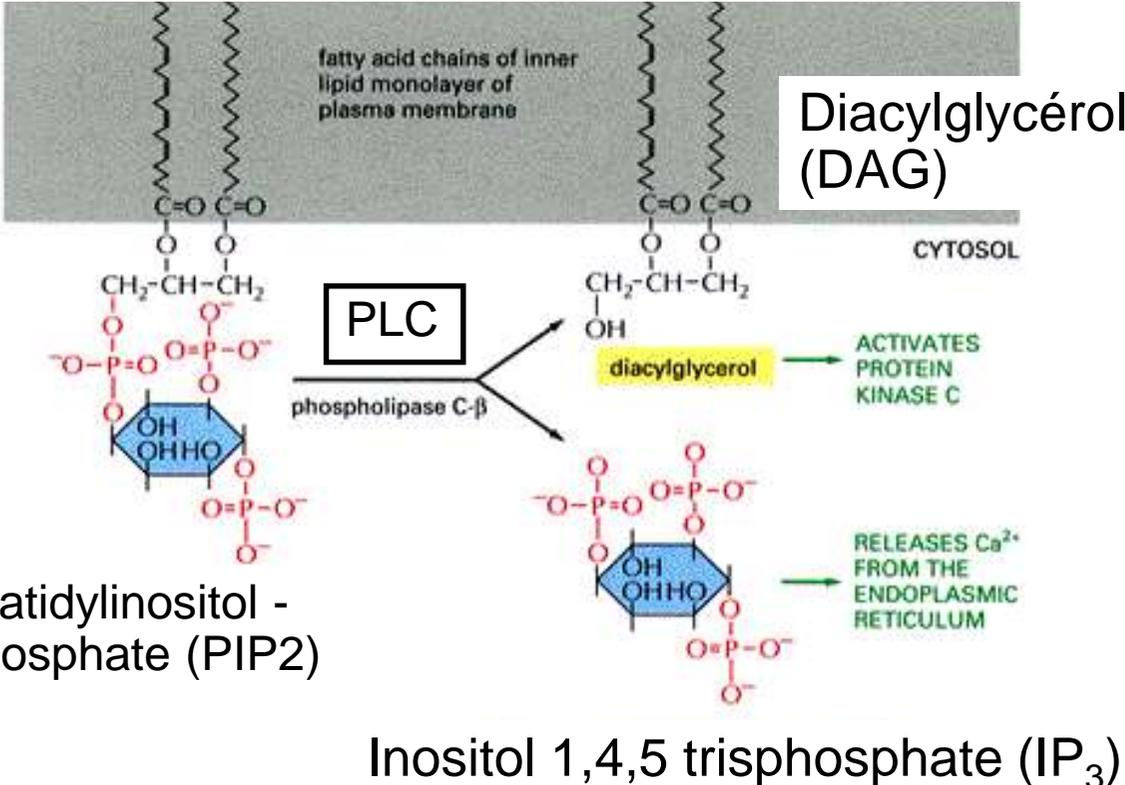
Adénylate cyclase



AMPc

Guanylate cyclase

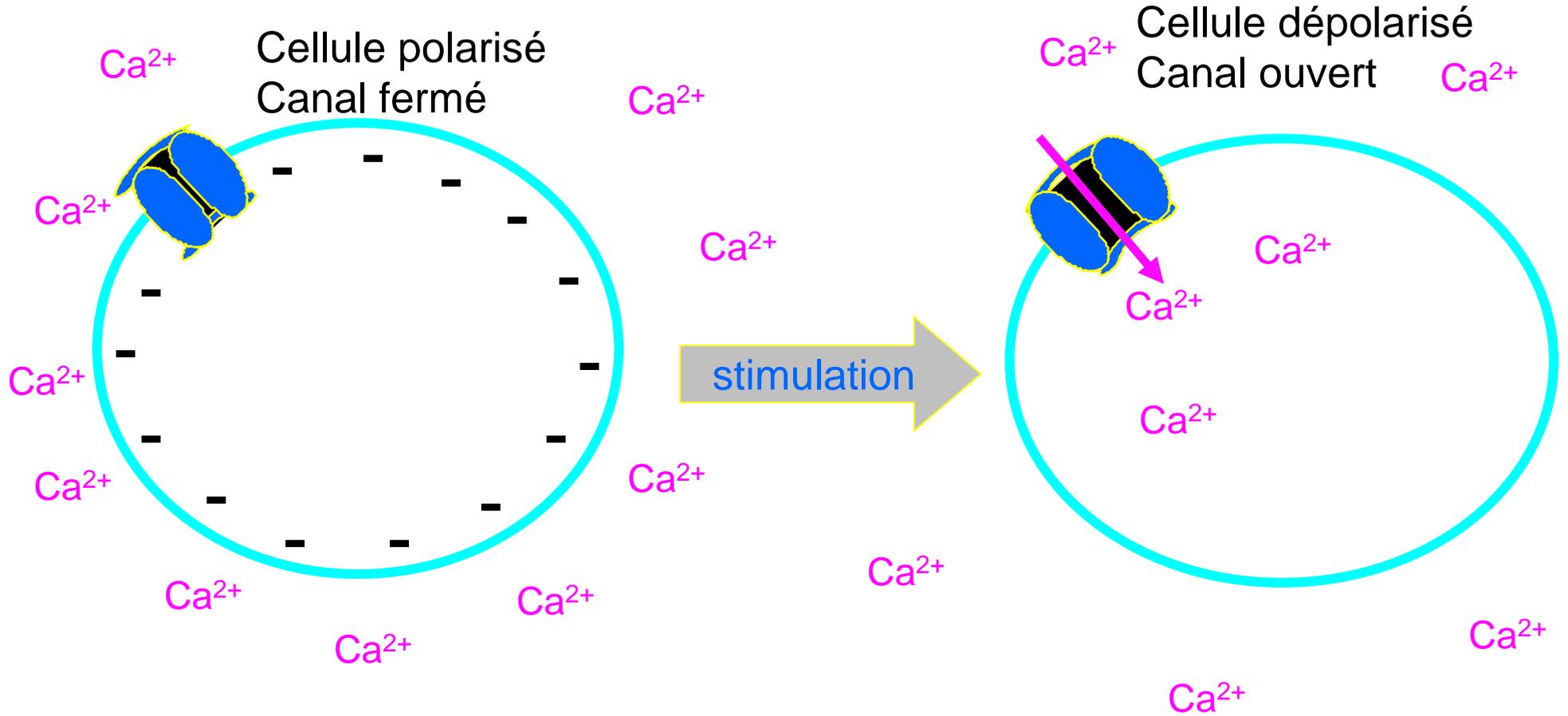
GMPc



Libération des réserves du RE
Entrée par canaux ioniques

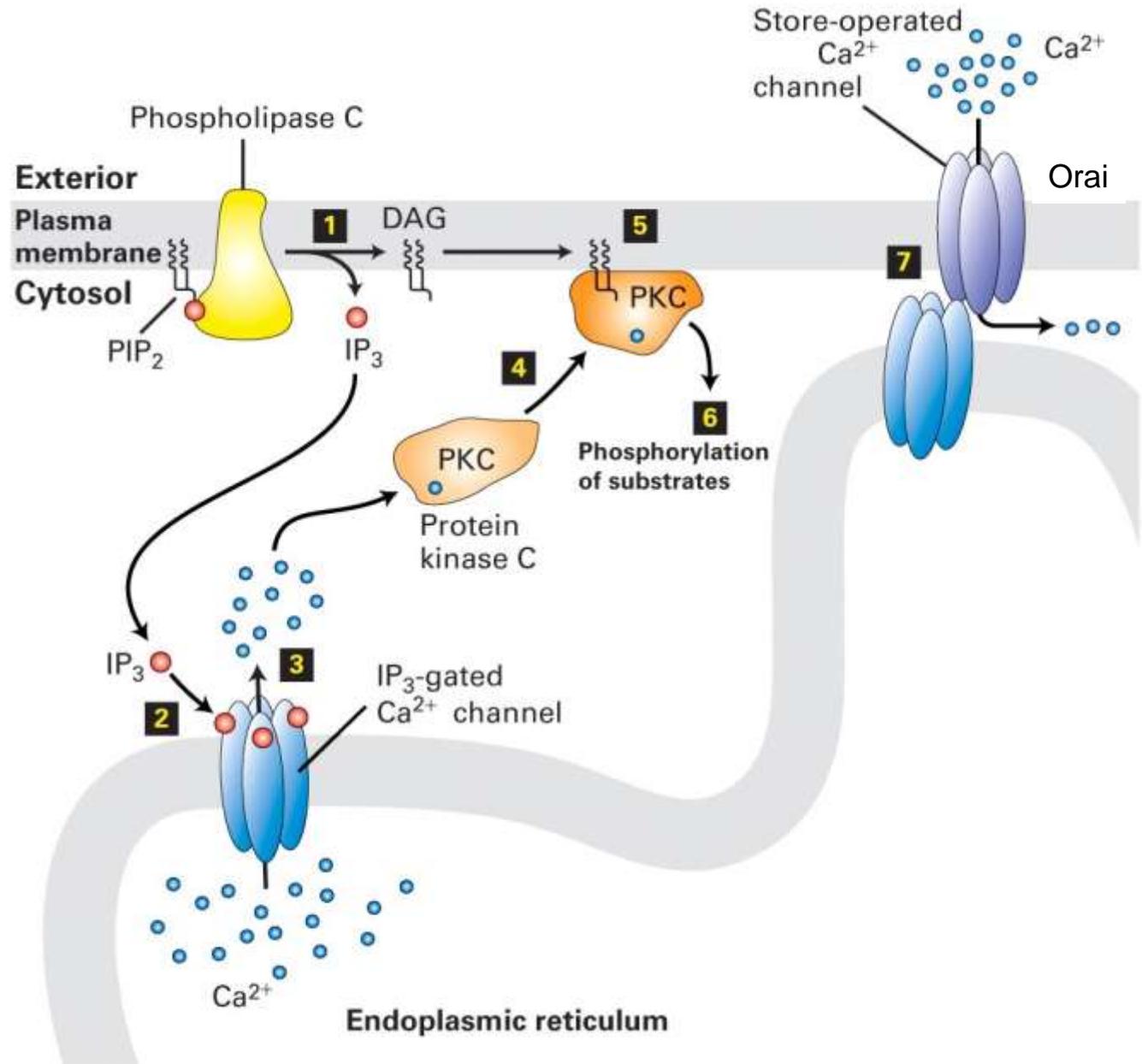
Ca²⁺

Les canaux calciques voltage dépendants

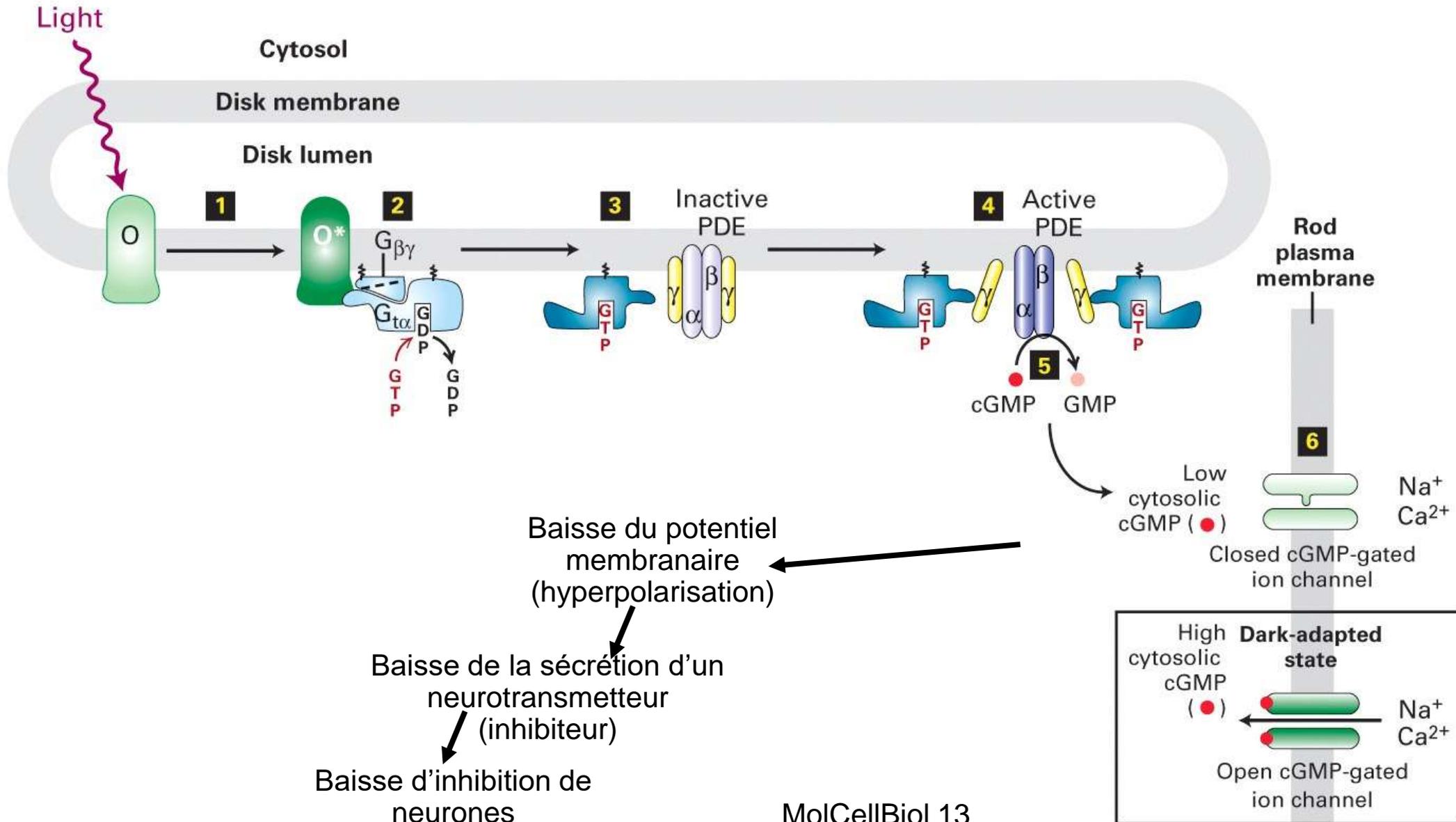


Relargage par le RE et entrée du calcium

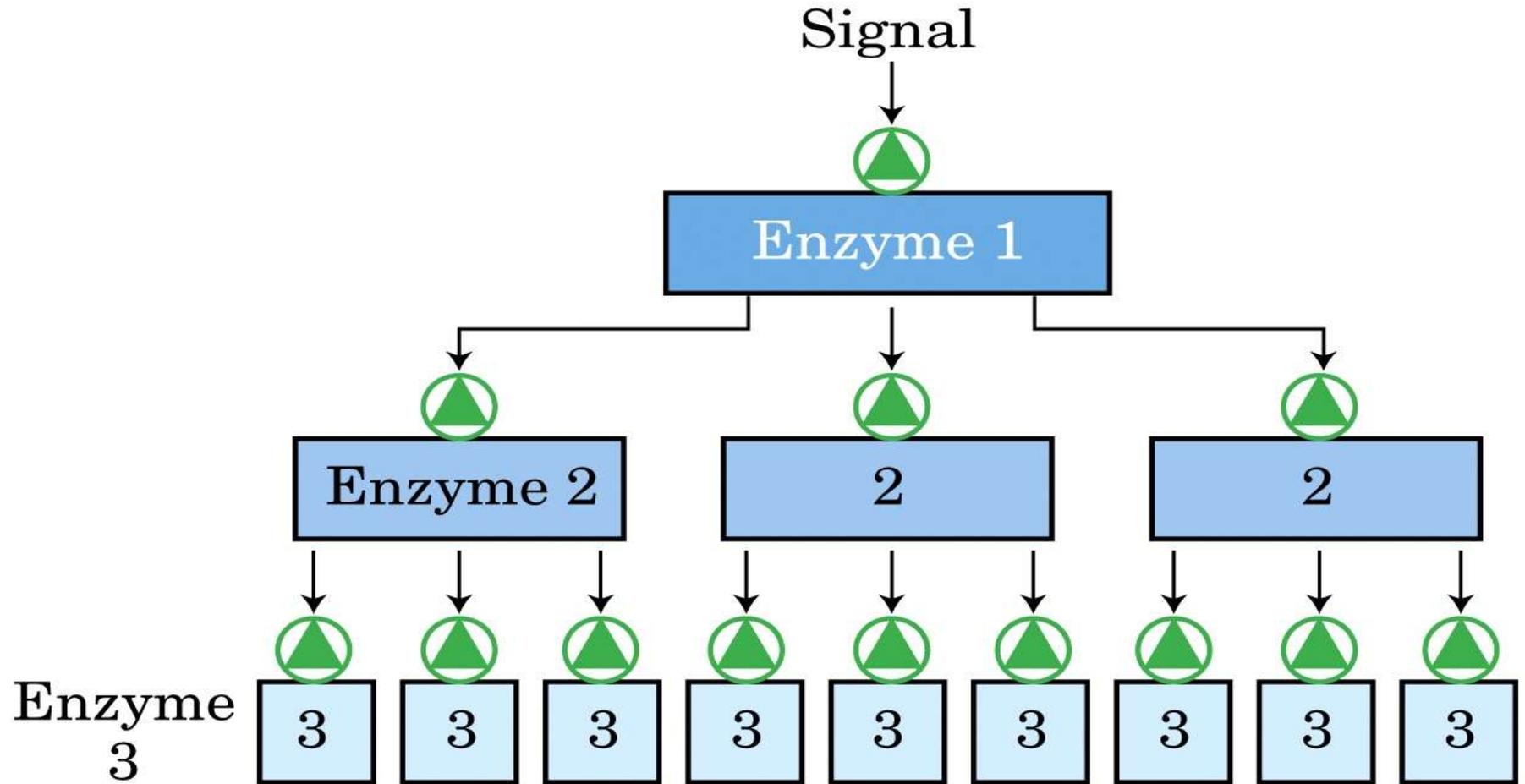
Store operated calcium entry SOCE



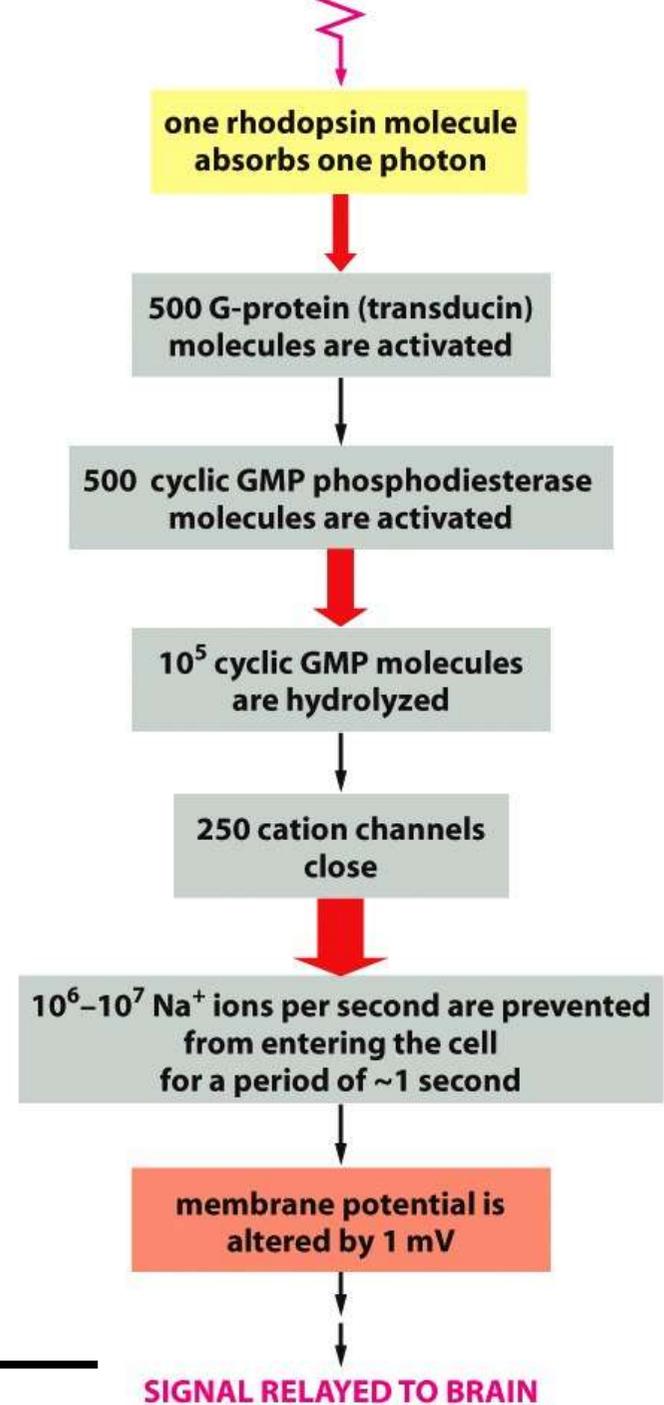
Les protéines G au centre de la photoréception de l'œil



Amplification du signal par cascade enzymatique

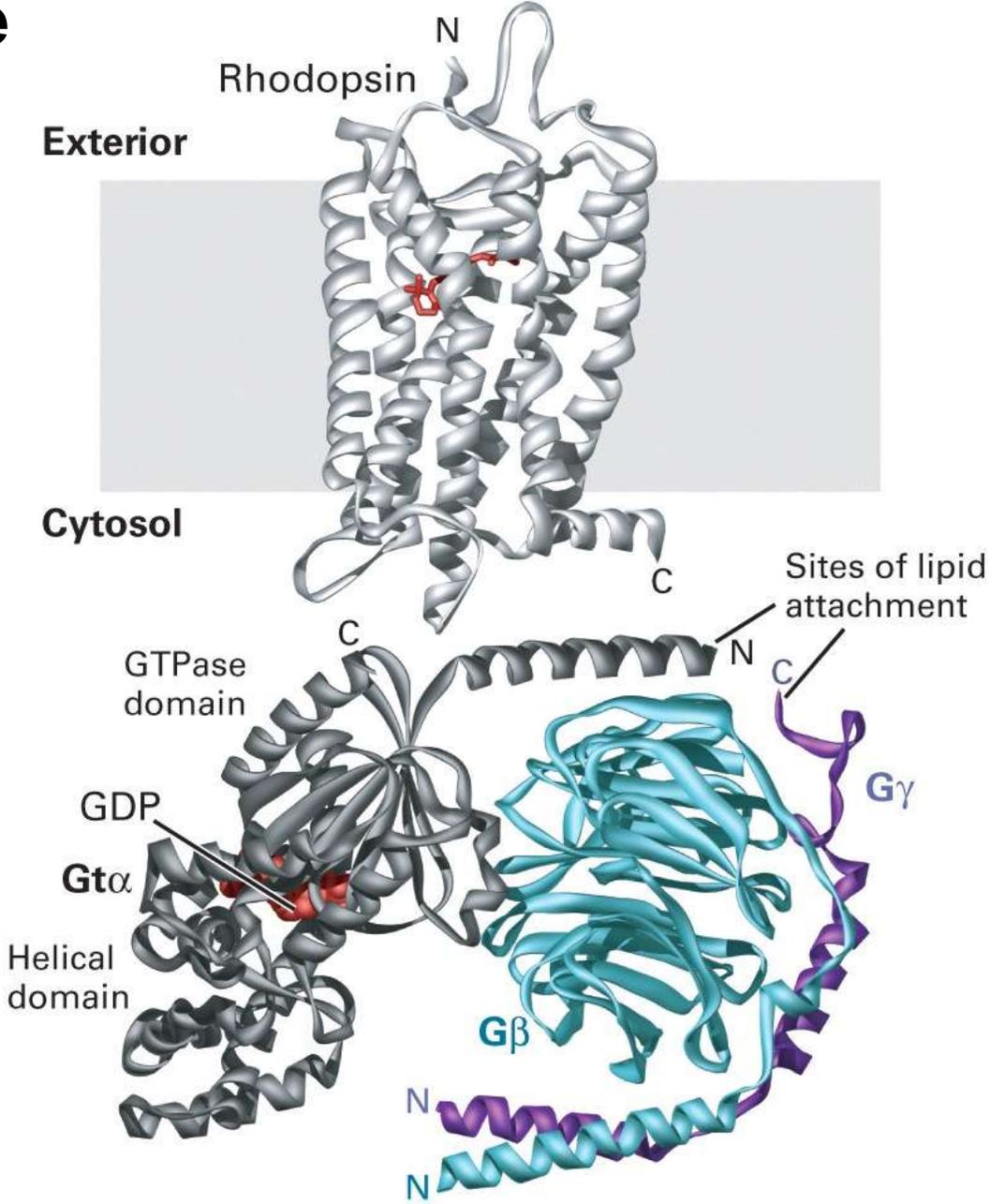


Amplification du signal dans la rétine



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

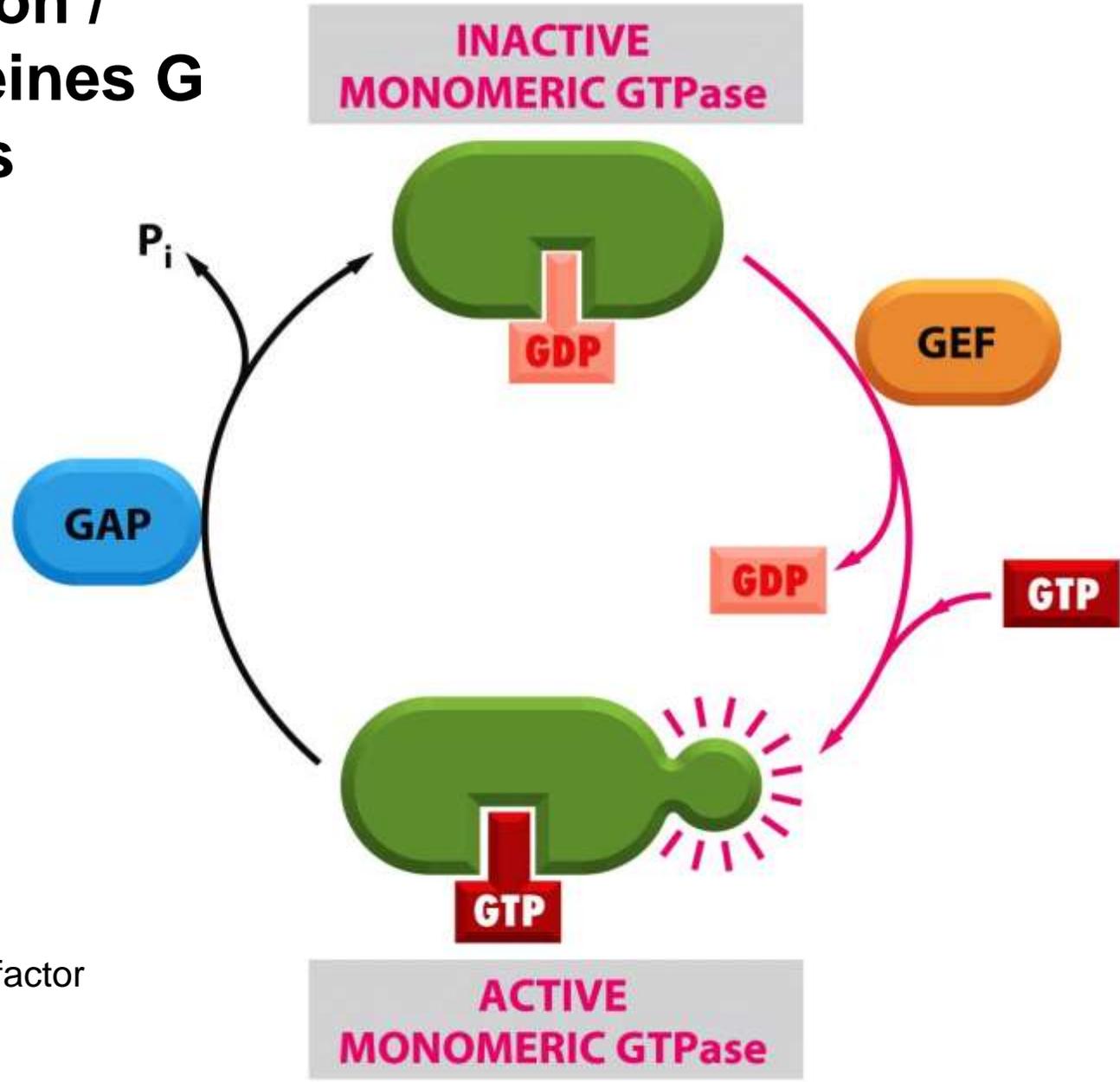
- Protéines de signalisation de 20 à 25 kDa, > 70 gènes
- Ras-GTP actif, auto inactivation par GTPase, ras-GDP inactif
- Cycle d'activité contrôlé par d'autres protéines (GEF, GAP)

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

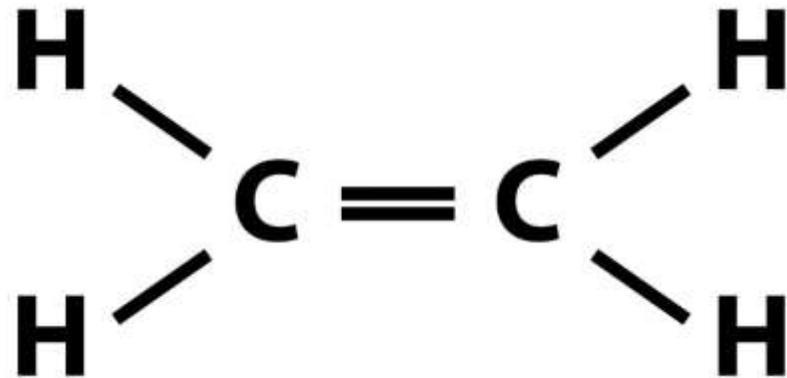
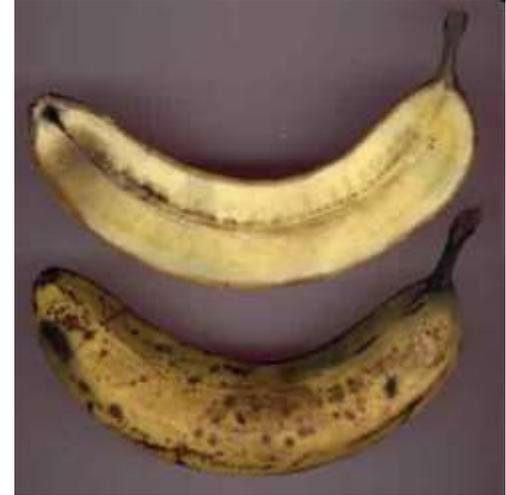
Le cycle d'activation / inactivation des protéines G de la famille ras



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

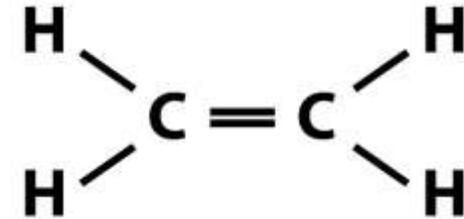


Signalisation par l'éthylène et son importance commerciale

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.

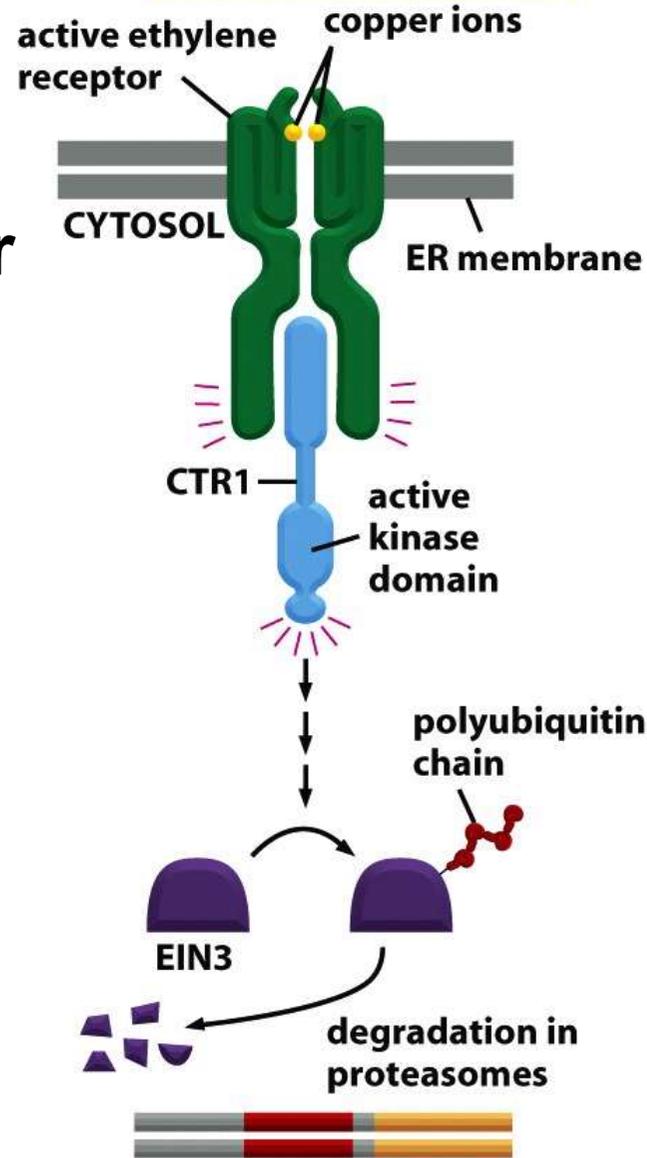
Une fois initiée, la maturation n'est pas réversible

Risque de maturation excessive et perte...

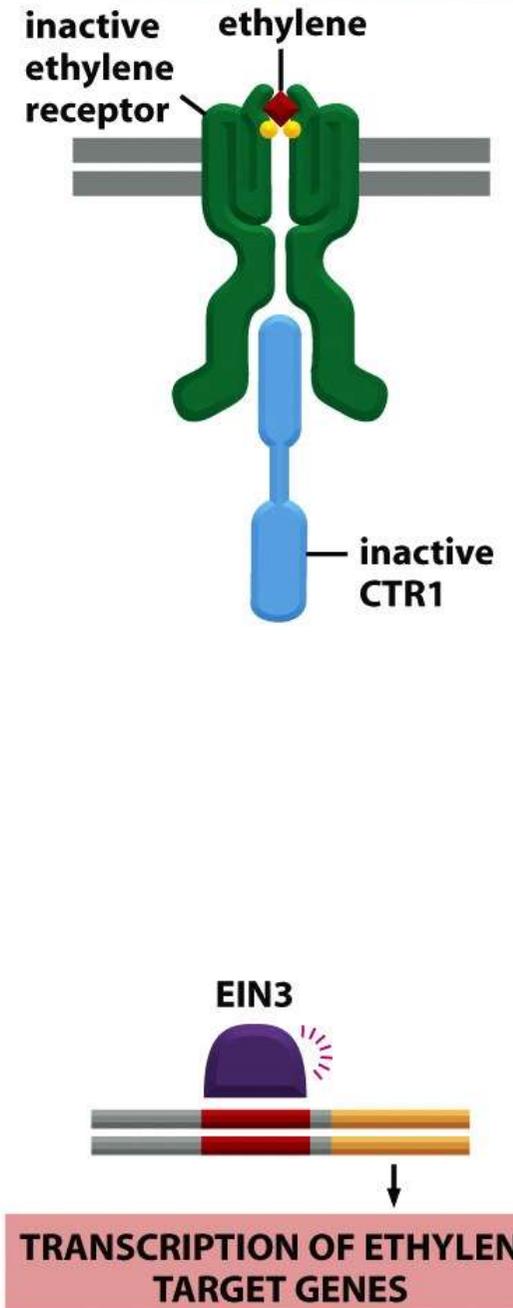
Utilisation commerciale d'inhibiteurs du récepteur à l'éthylène pour préserver des fleurs. [1-Methylcyclopropene](#) (1-MCP 0.14%)

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

(A) ABSENCE OF ETHYLENE

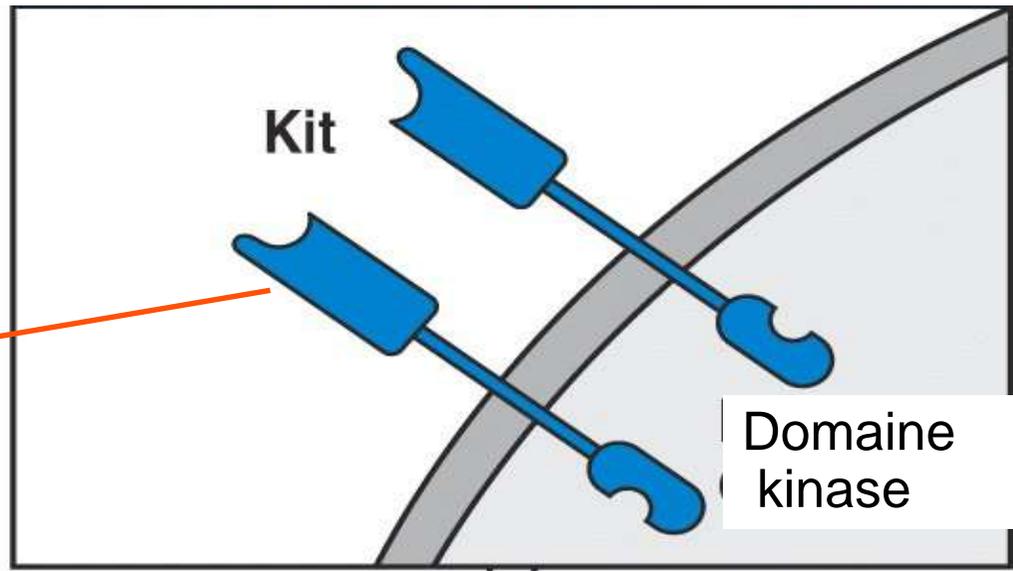


(B) PRESENCE OF ETHYLENE

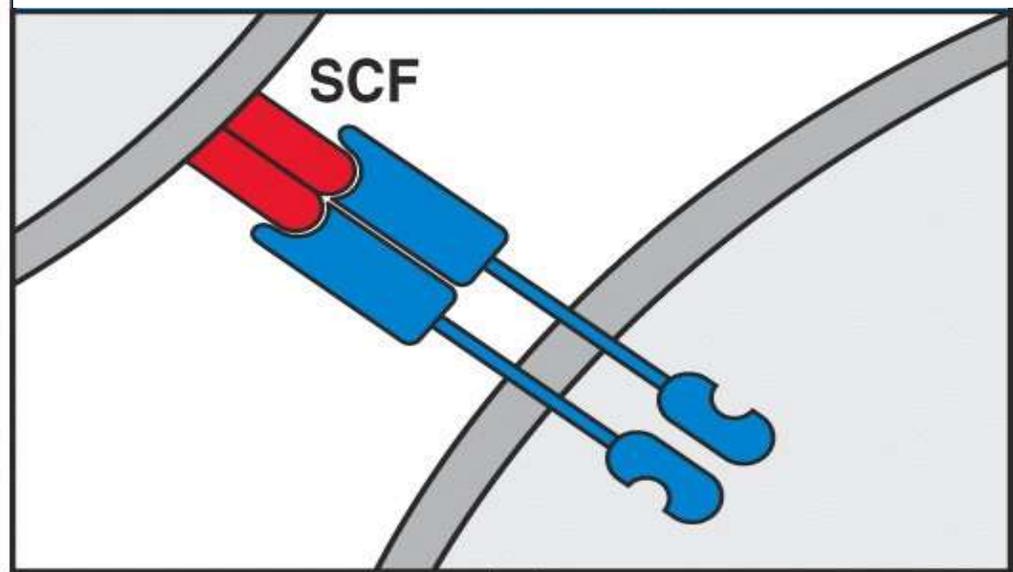


Les récepteurs de type tyrosine kinase

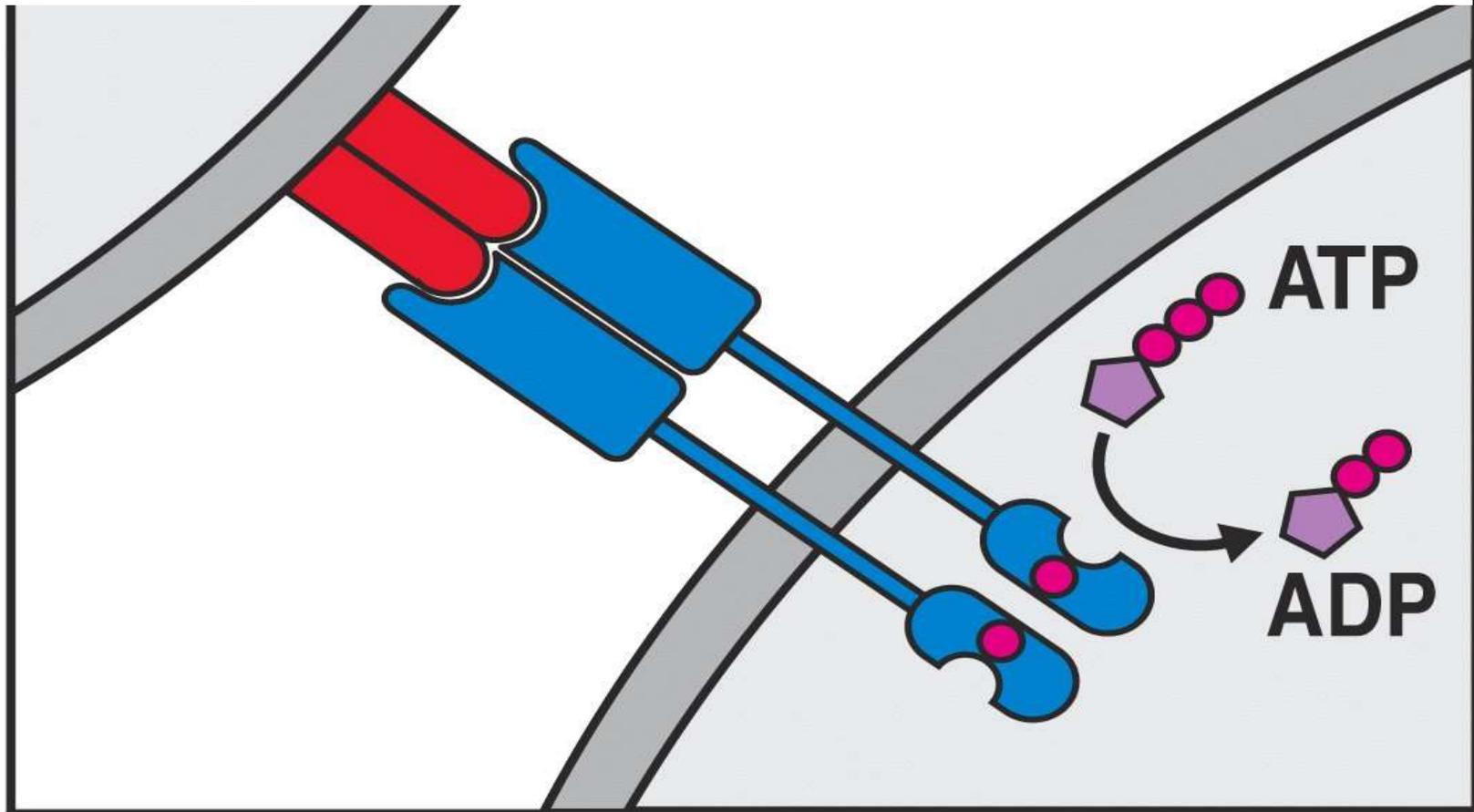
Domaine de liaison du ligand



Dimérisation ou réorientation induite par contact avec ligand

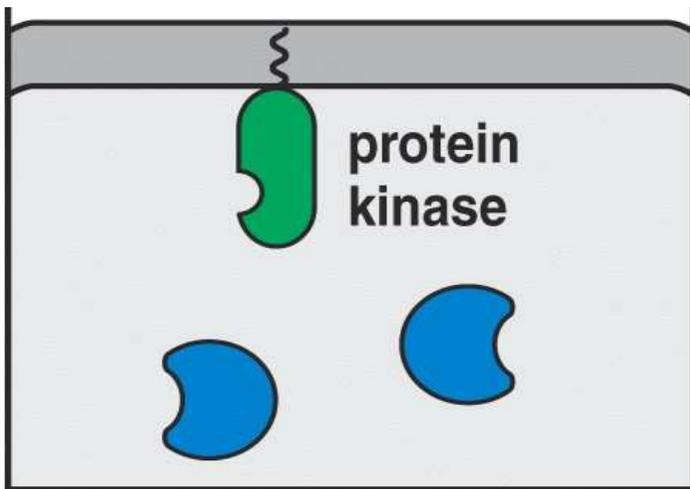


Juxtaposition des domaines kinase permet une activation par phosphorylation mutuelle - autophosphorylation

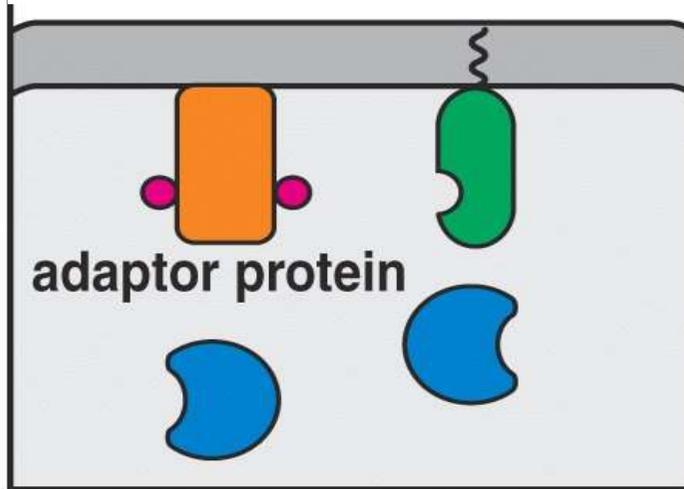


Rapprochement de kinases et leur substrat par protéines adaptatrices

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

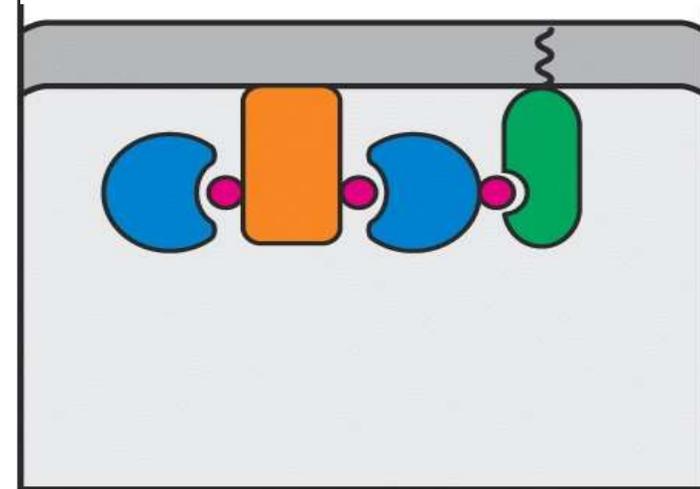
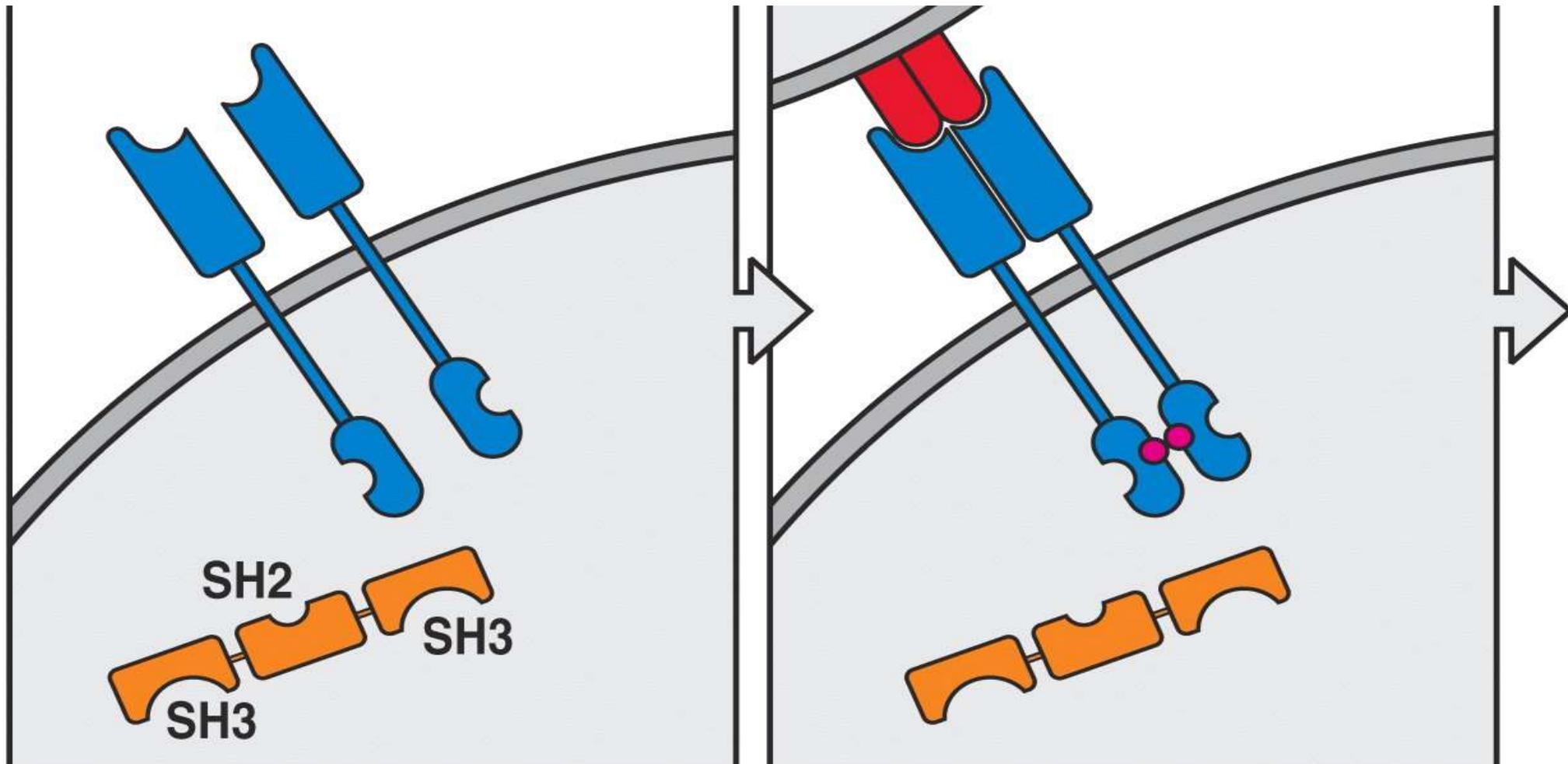


Figure 6-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Protéines adaptatrices contiennent domaines de liaison (SH2 et SH3)

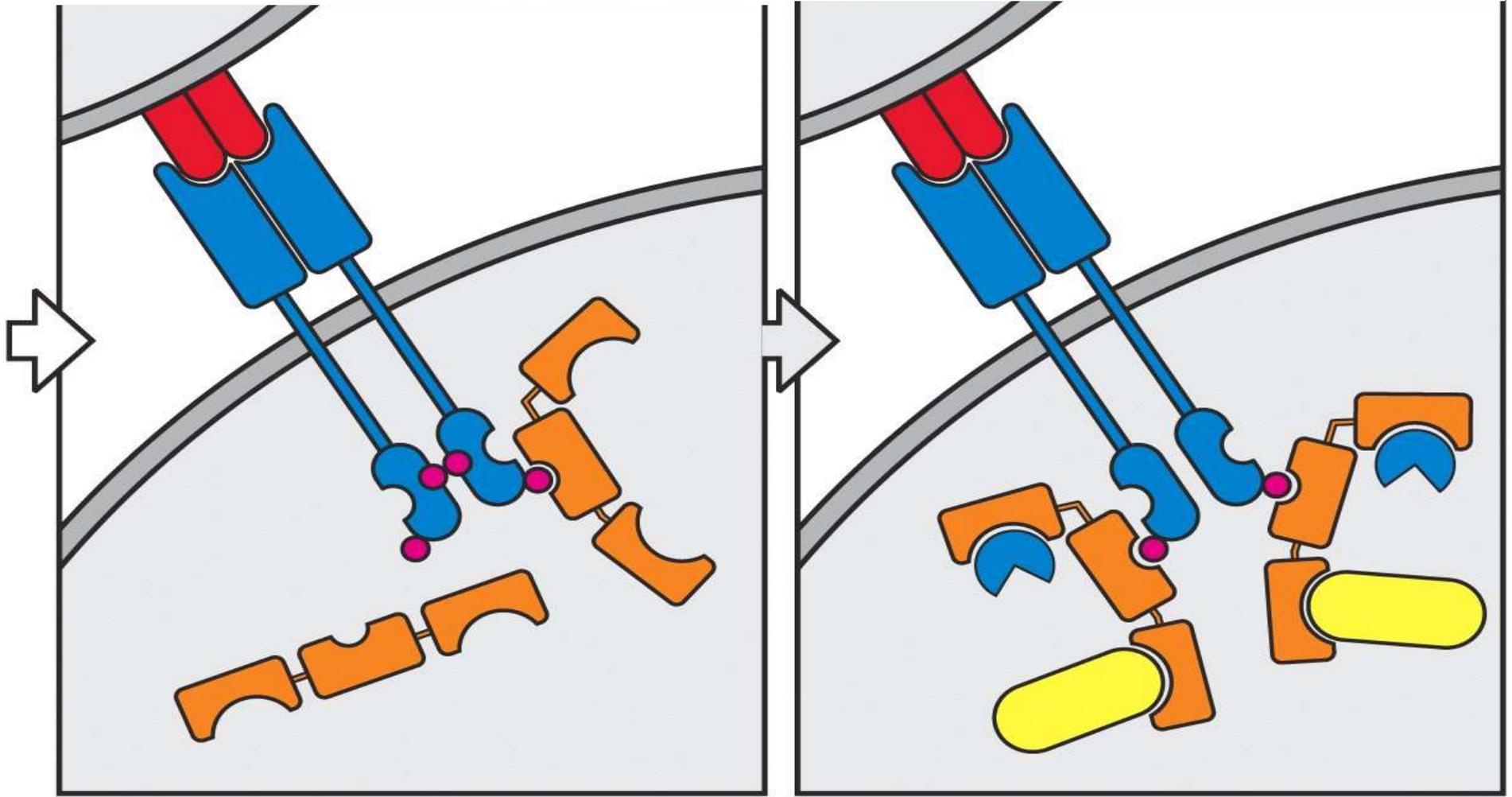
SH2 s'attache aux phosphotyrosines,

SH3 s'attache aux domaines riches en proline



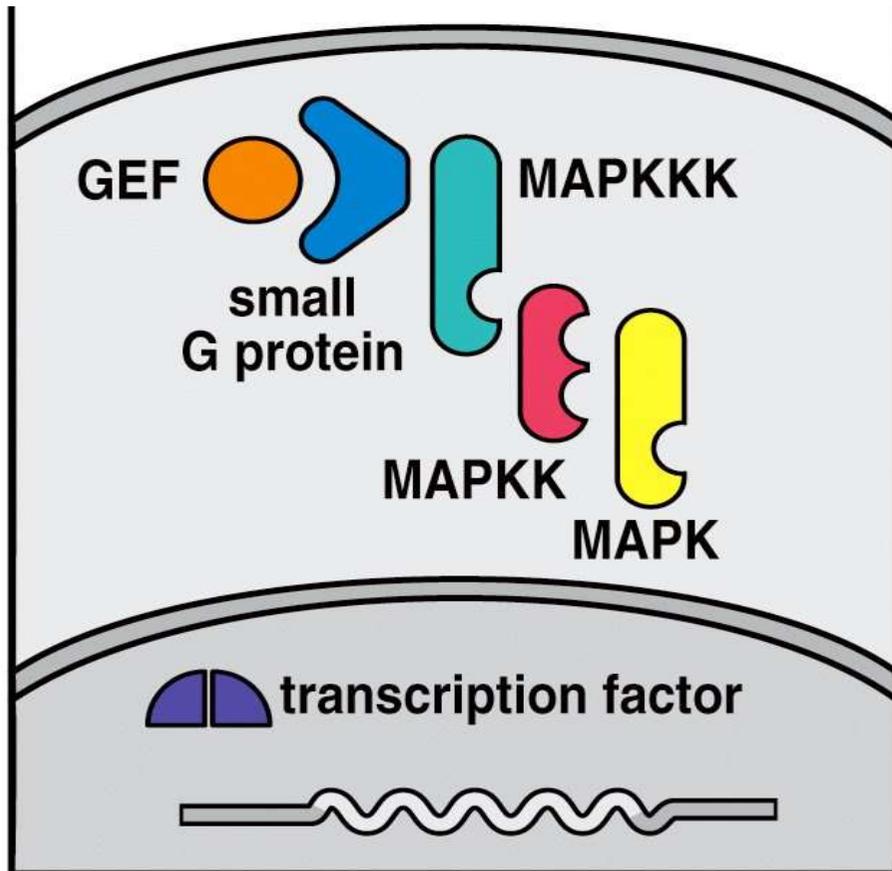
Le domaine SH2 des protéines adaptatrices s'attache aux récepteur phosphorylé

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

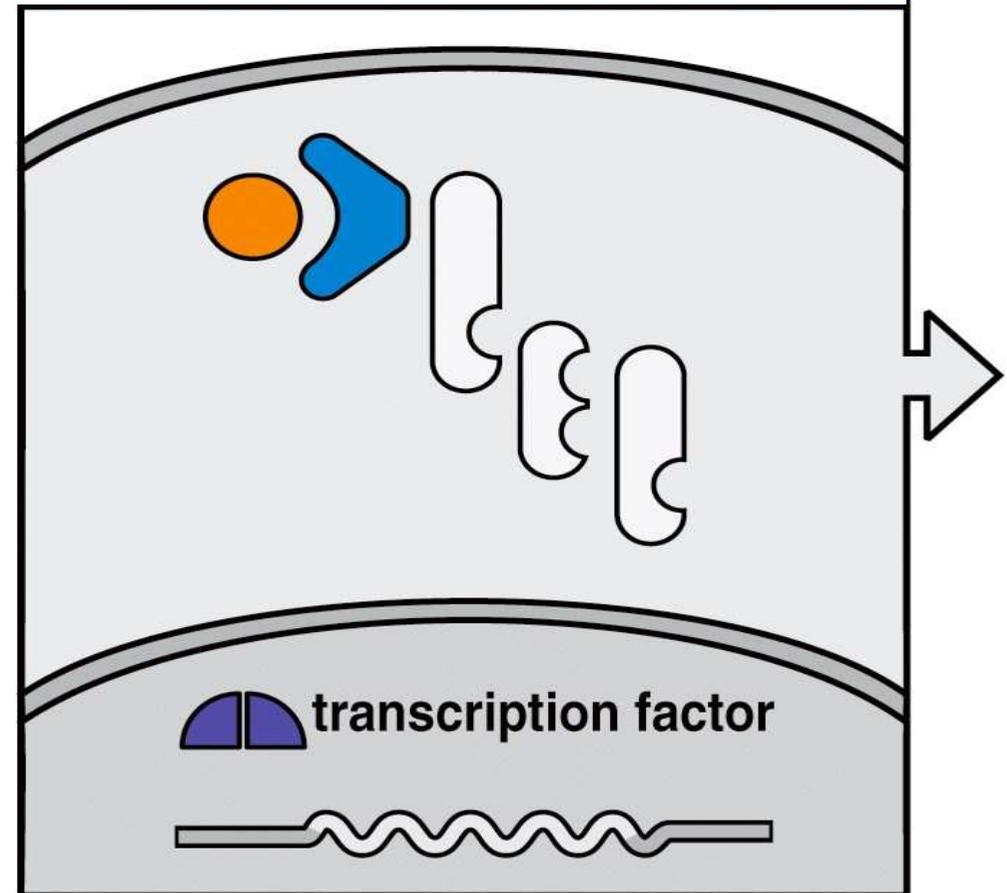


La cascade de la MAP kinase

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

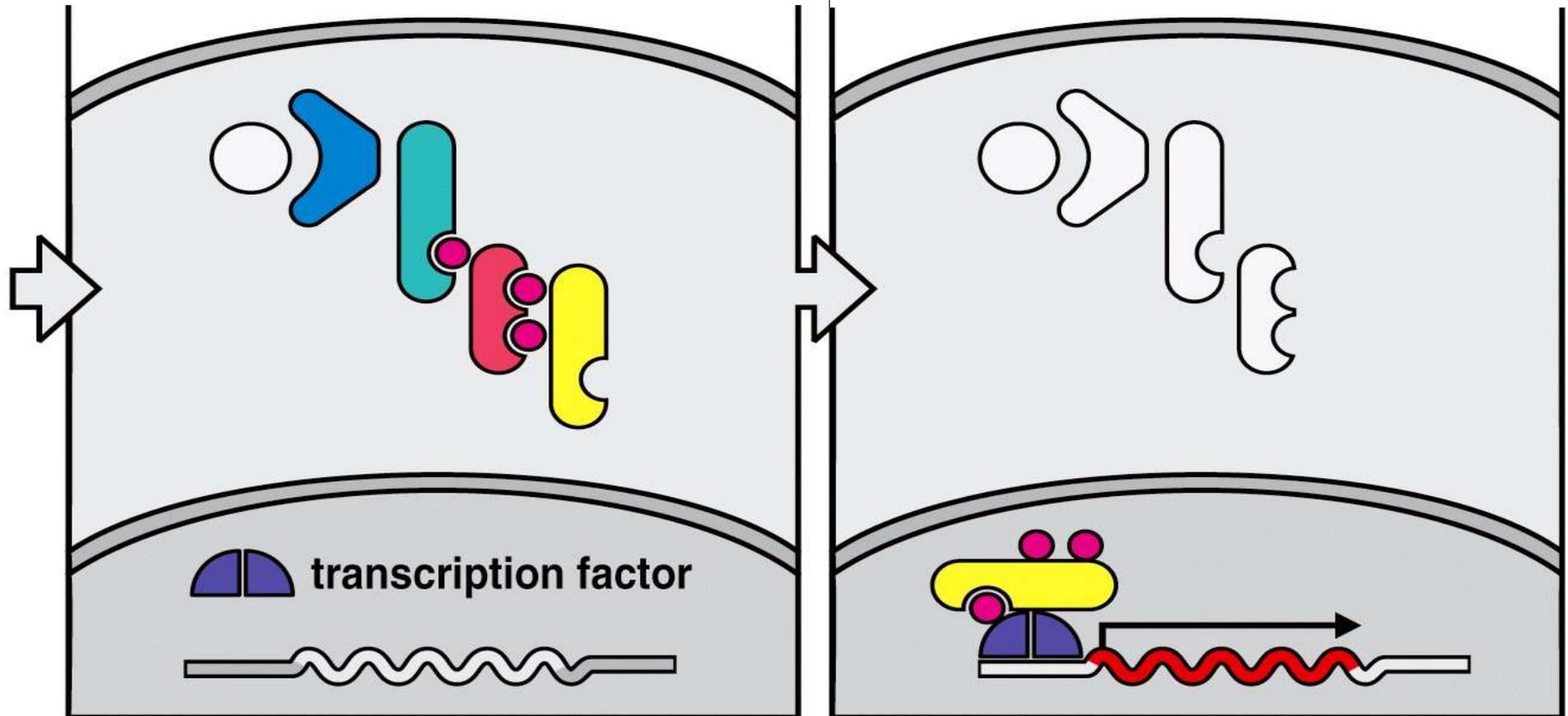
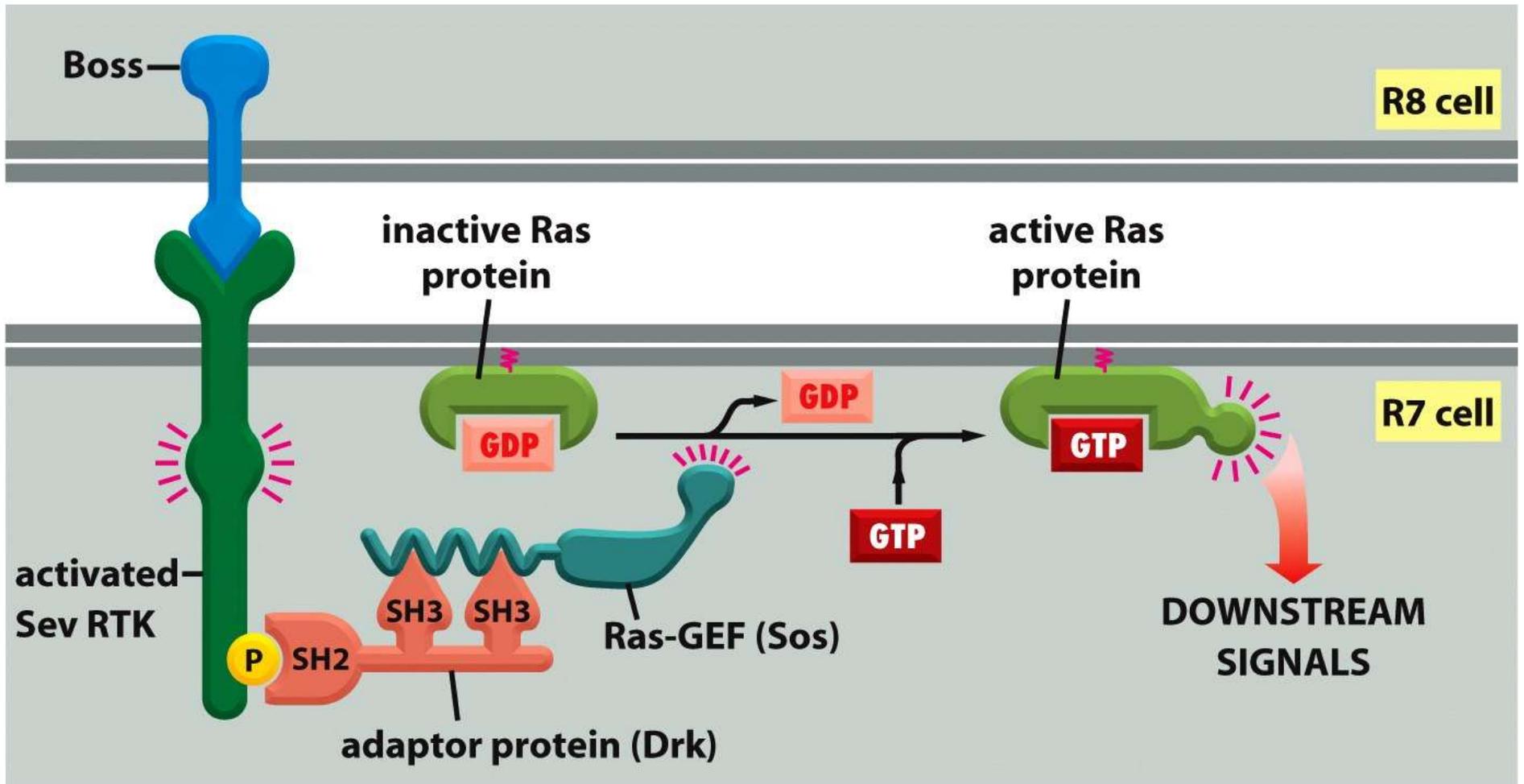


Figure 6-17 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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 :

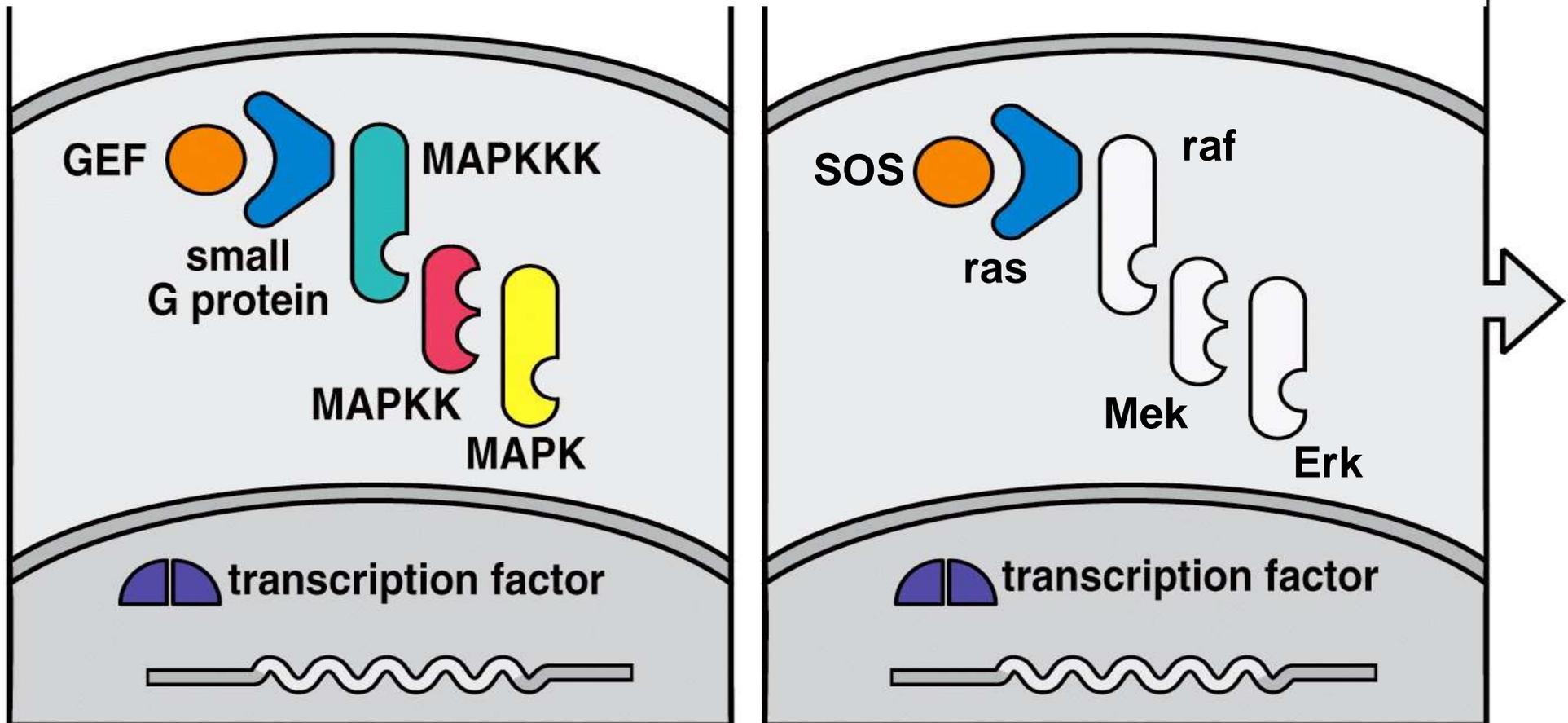
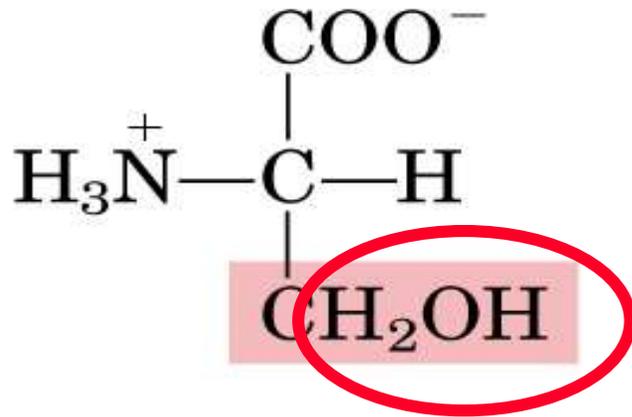


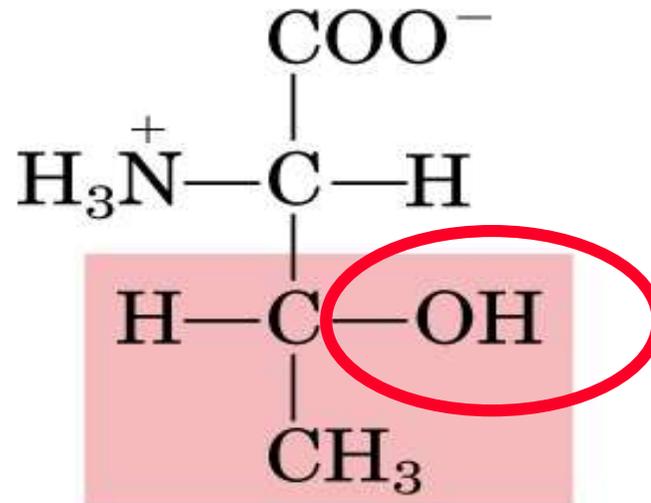
Figure 6-17 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Sites de phosphorylation par les protéine kinases

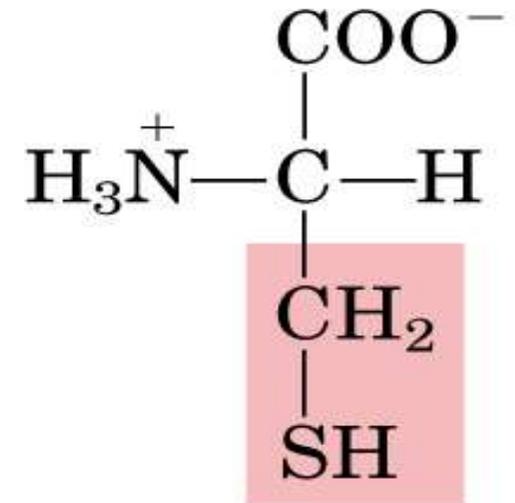
Polar, uncharged R groups



Serine

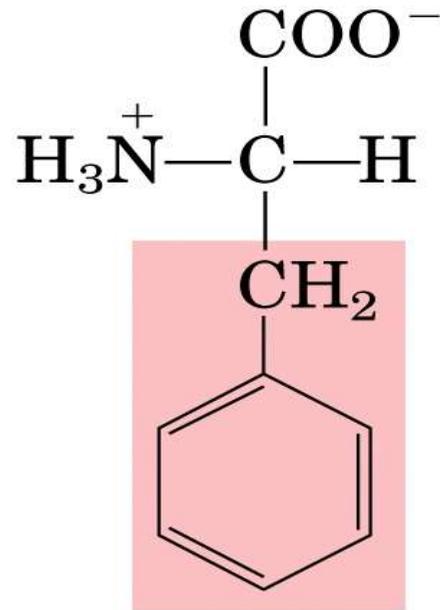


Threonine

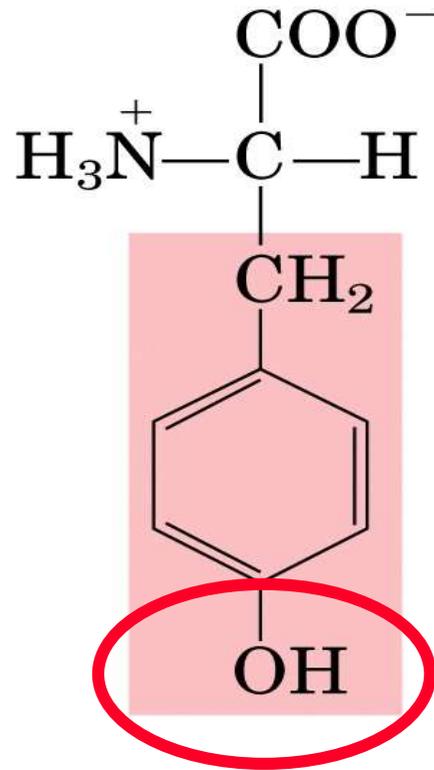


Cysteine

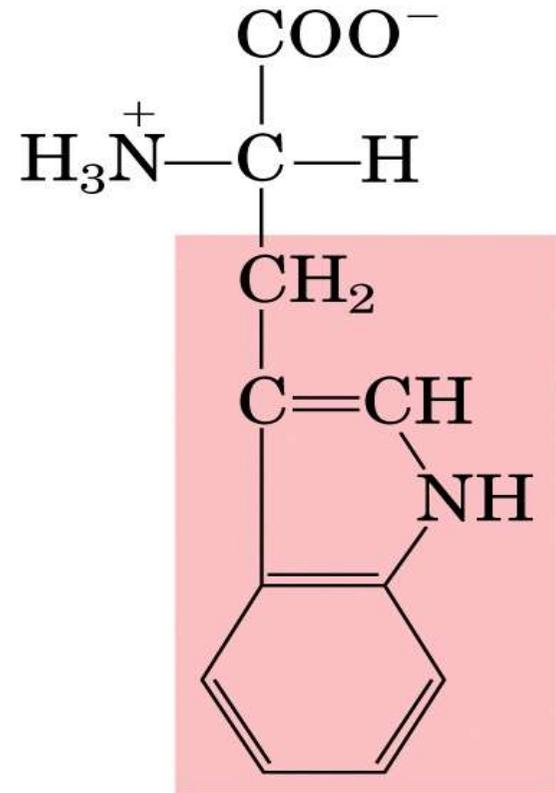
Aromatic R groups



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

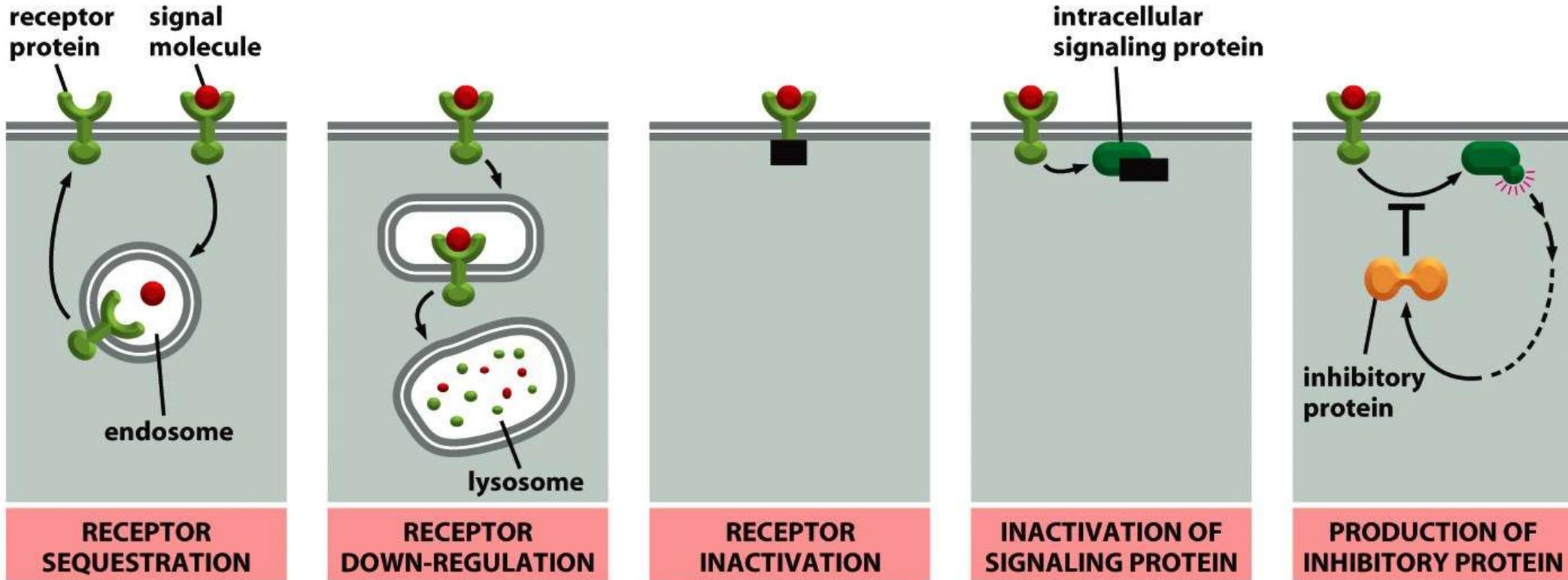
PKB (protéine kinase B, Akt)

Activé par PDK1 (une kinase) en présence de PIP_3

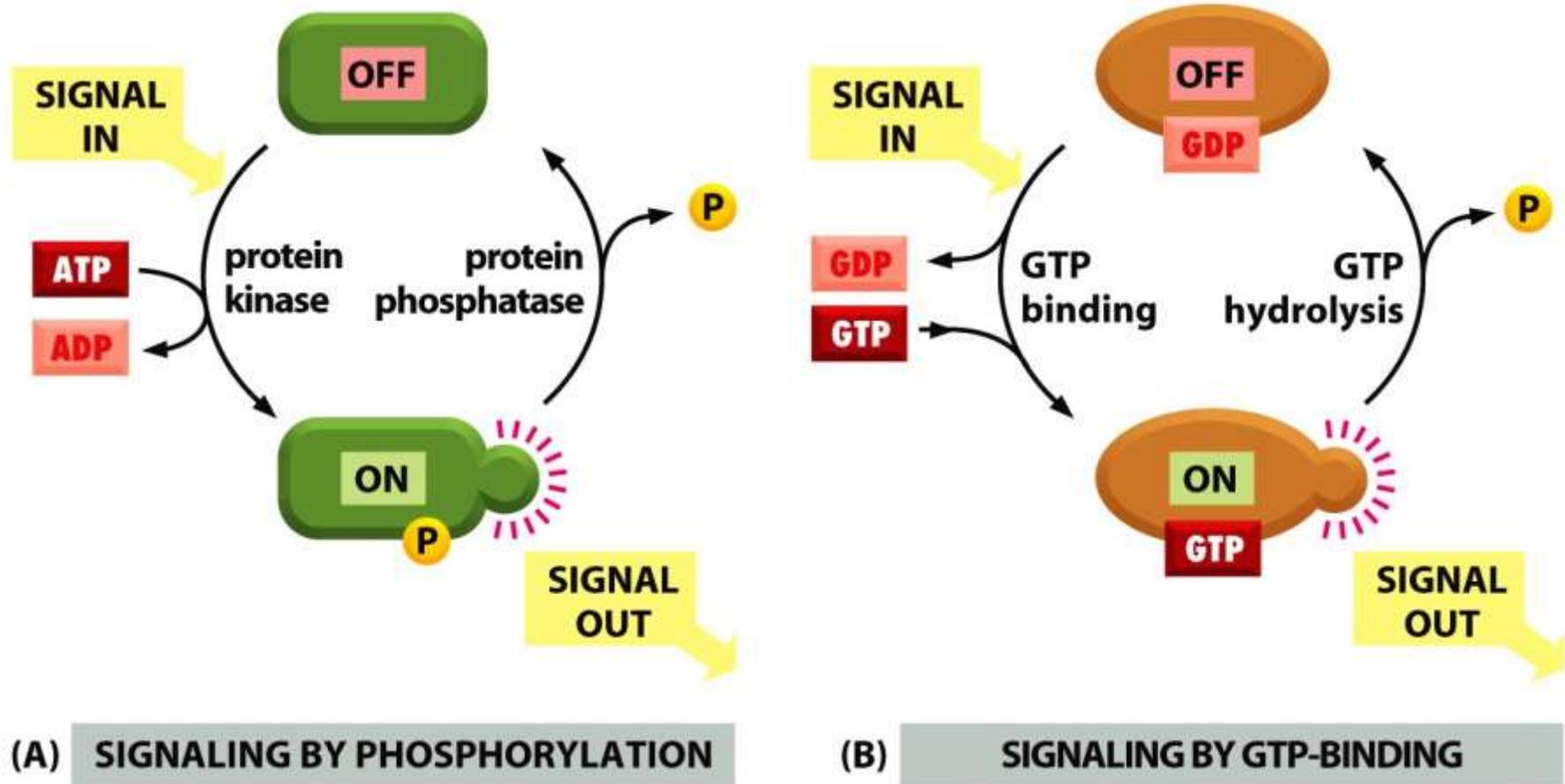
Sérine thréonine kinase

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

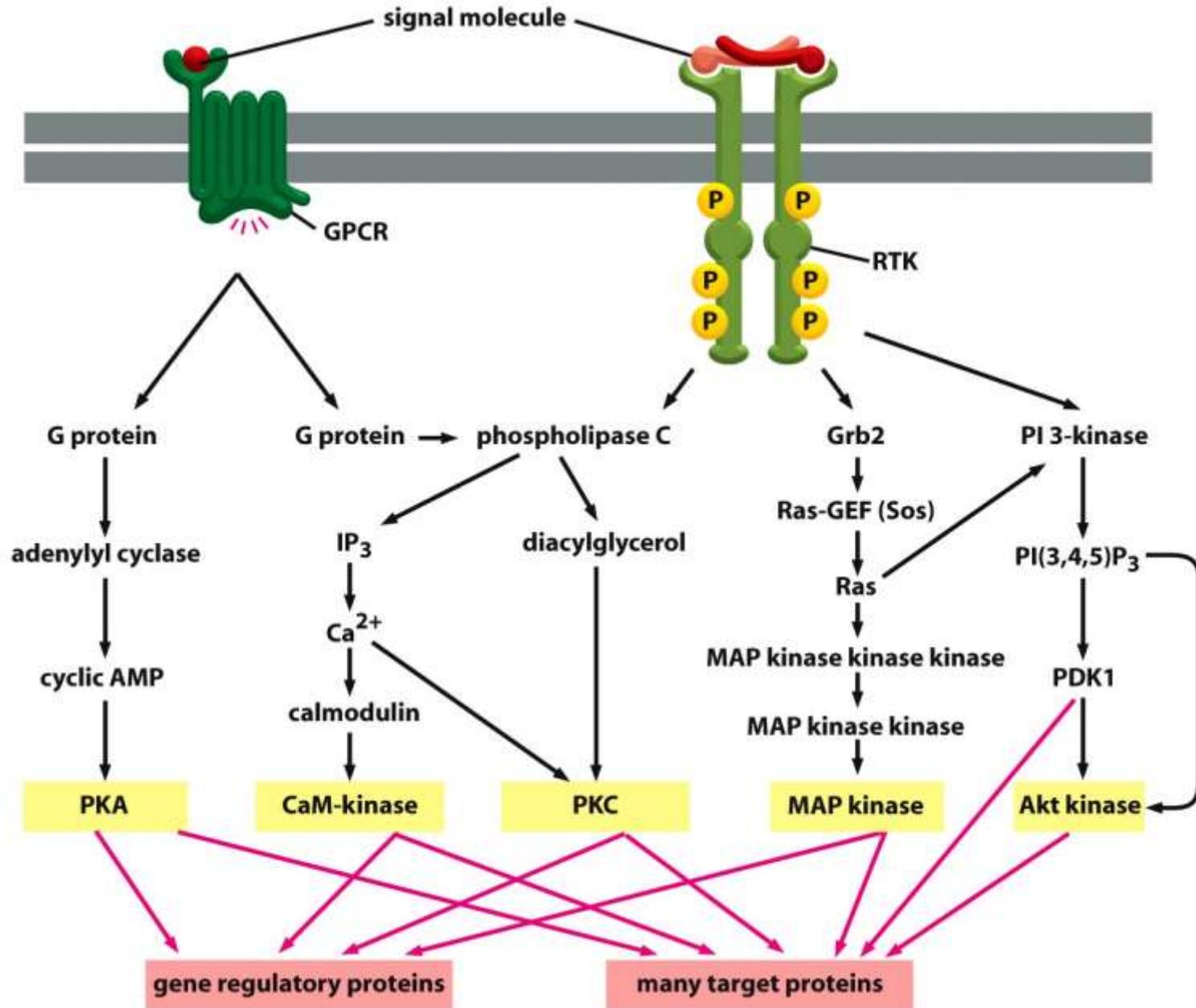


Figure 15-66 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

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 α en cas de hypoxie?