

*Faculté de Médecine Paris7*

*Biochimie & Biologie Moléculaire PCEM2*

Mécanismes moléculaires de la transduction des signaux  
Le métabolisme de l'information

Hélène Cavé

Département de Génétique, Hôpital Robert Debré

## A - PRINCIPES GENERAUX DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL

## B - RECEPTEURS A 7 DOMAINES TRANSMEMBRANAIRES

1. Les récepteurs 7TM
2. Les protéines G
3. Voie relayant le signal
  - AC/AMPc/PKA
  - PLC/phosphoinositides/PKC
  - Ca<sup>++</sup>/calmoduline
4. Terminaison du signal

## C - RECEPTEURS-ENZYMES

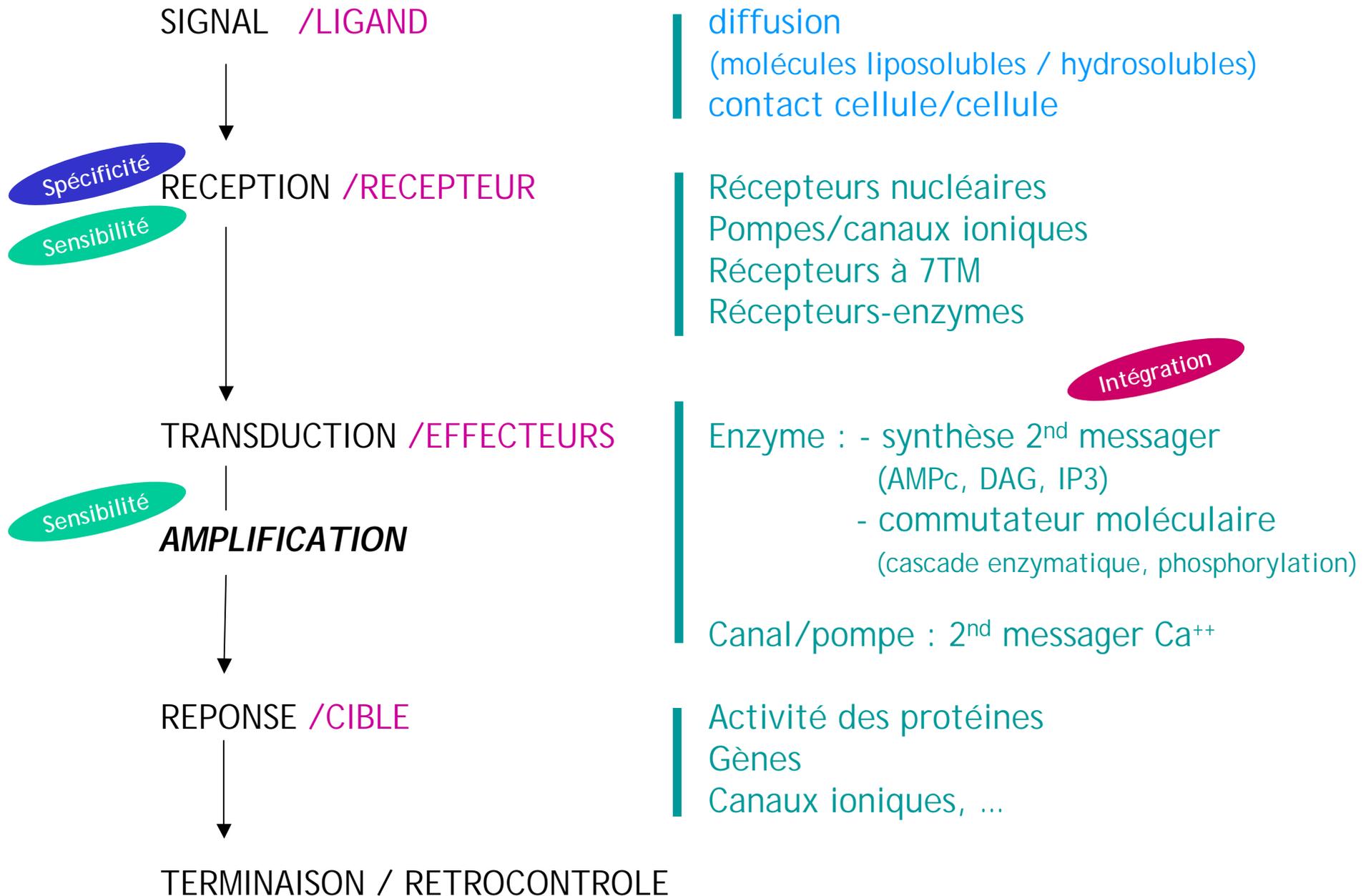
1. Activité enzymatique associée : voie JAK/STAT
2. Activité enzymatique intrinsèque (RTK)
3. Voies relayant le signal des RTK
  - Cascade des MAPK
  - PI3K/PKB

## D - GESTION DE L'INFORMATION - « CROSS-TALK »

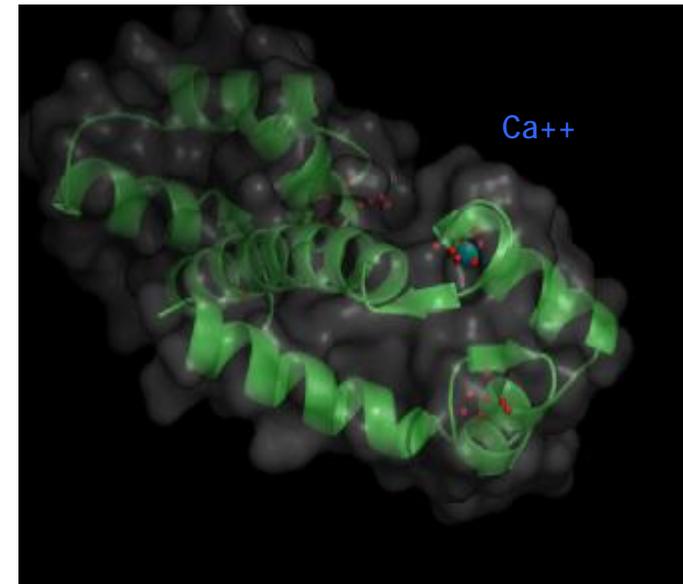
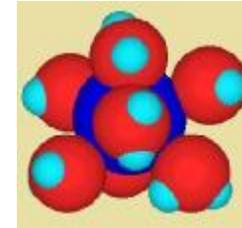
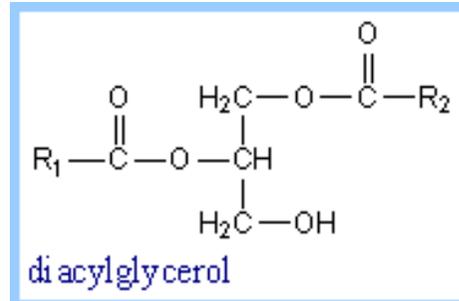
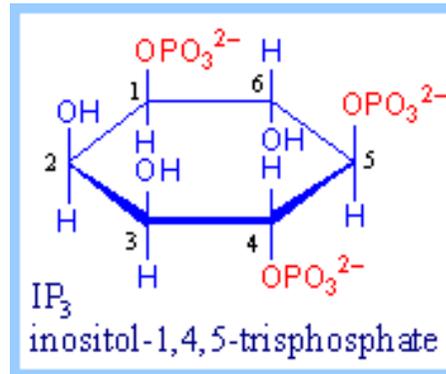
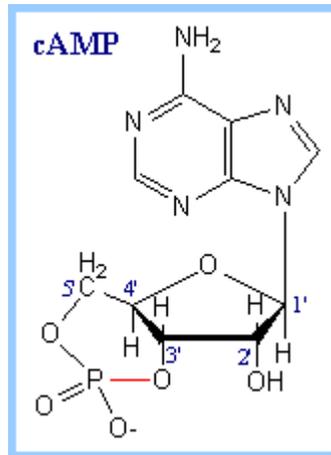
## E - PATHOLOGIE TOUCHANT LES CIRCUITS DE SIGNALISATION

## A - PRINCIPES GENERAUX DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL

# SCHEMA GENERAL DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL



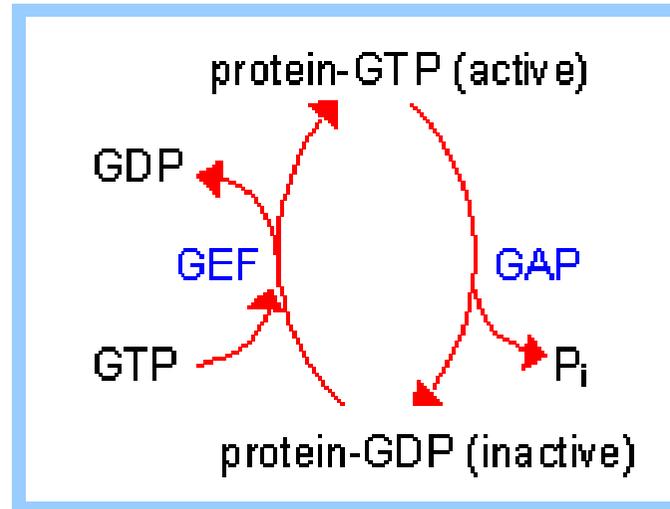
# SECOND MESSAGERS



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

# COMMUTATEURS MOLECULAIRES (I) PROTEINES FIXANT LE GTP

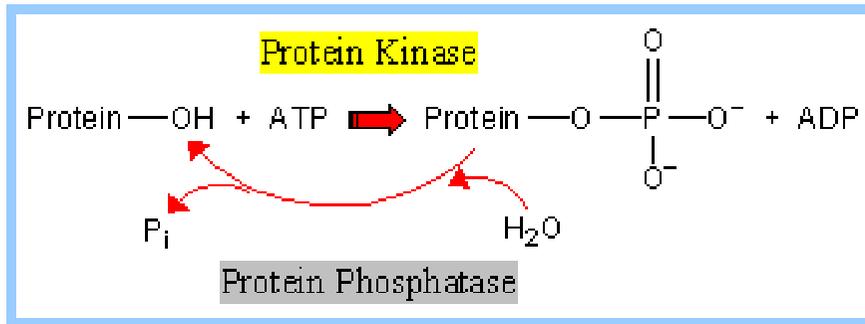
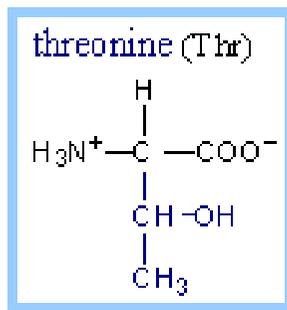
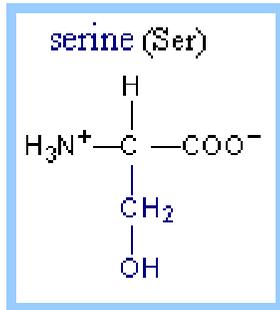
*Guanosyl exchange factor*



*GTPase activating protein*

# COMMUTATEURS MOLECULAIRES (II)

## PHOSPHORYLATIONS ET DEPHOSPHORYLATIONS



Changement de conformation

Site de fixation pour d'autres protéines

Ex : protéines 14-3-3  
fixent RXXX[pS/pT]XP

→ Rétention dans le cytosol  
(pas d'entrée dans le noyau)

Régulent 30% des protéines

ù 520 Protéines Kinases  
 ù 150 Phosphatases

} 1-2% du génome humain

## B - RECEPTEURS A 7 DOMAINES TRANSMEMBRANAIRES

## Petites molécules endogènes

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

## Protéines

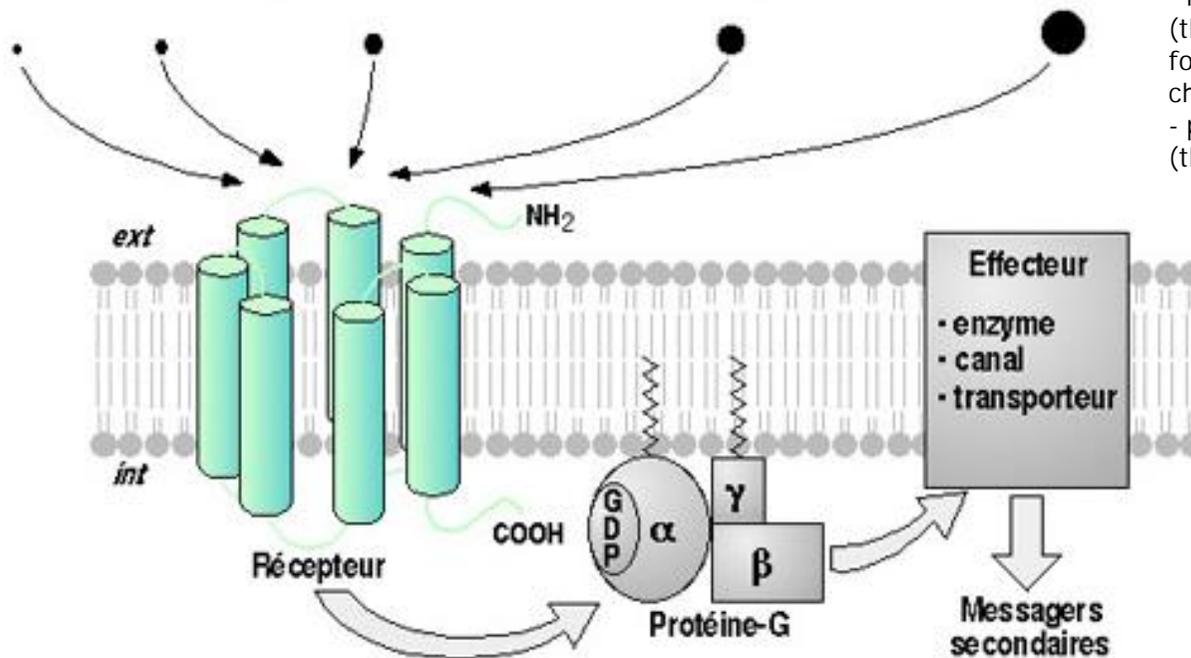
- glucagon
- hormones glycoprotéiques  
(thyrotropine TSH, lutropine LH, follitropine FSH, choriogonadotropine HCG)
- protéases  
(thrombine)

Photons  
(rhodopsine  
des batonnets)

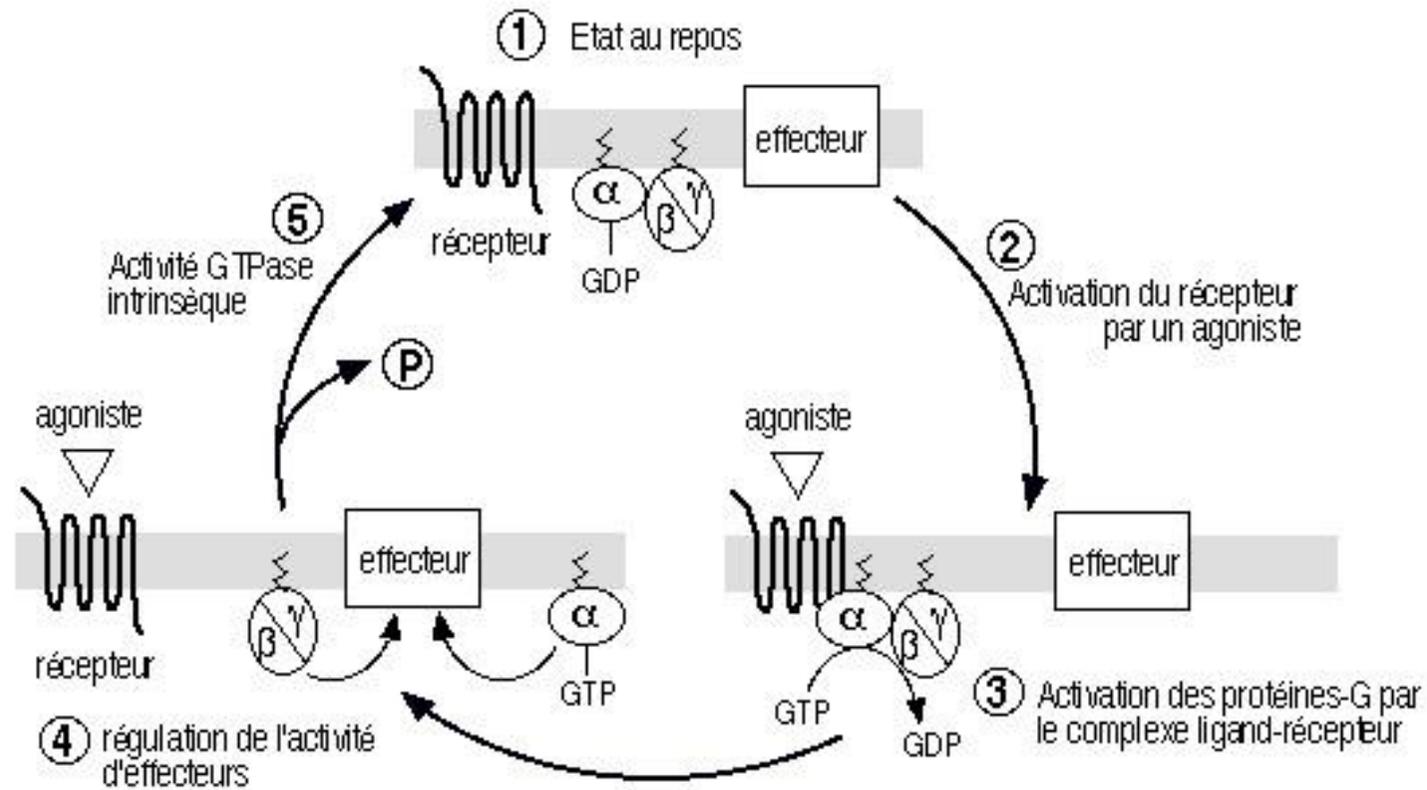
Ions  
Ca<sup>++</sup>

### Stimuli sensoriels

(molécules olfactives,  
gustatives, phéromones)

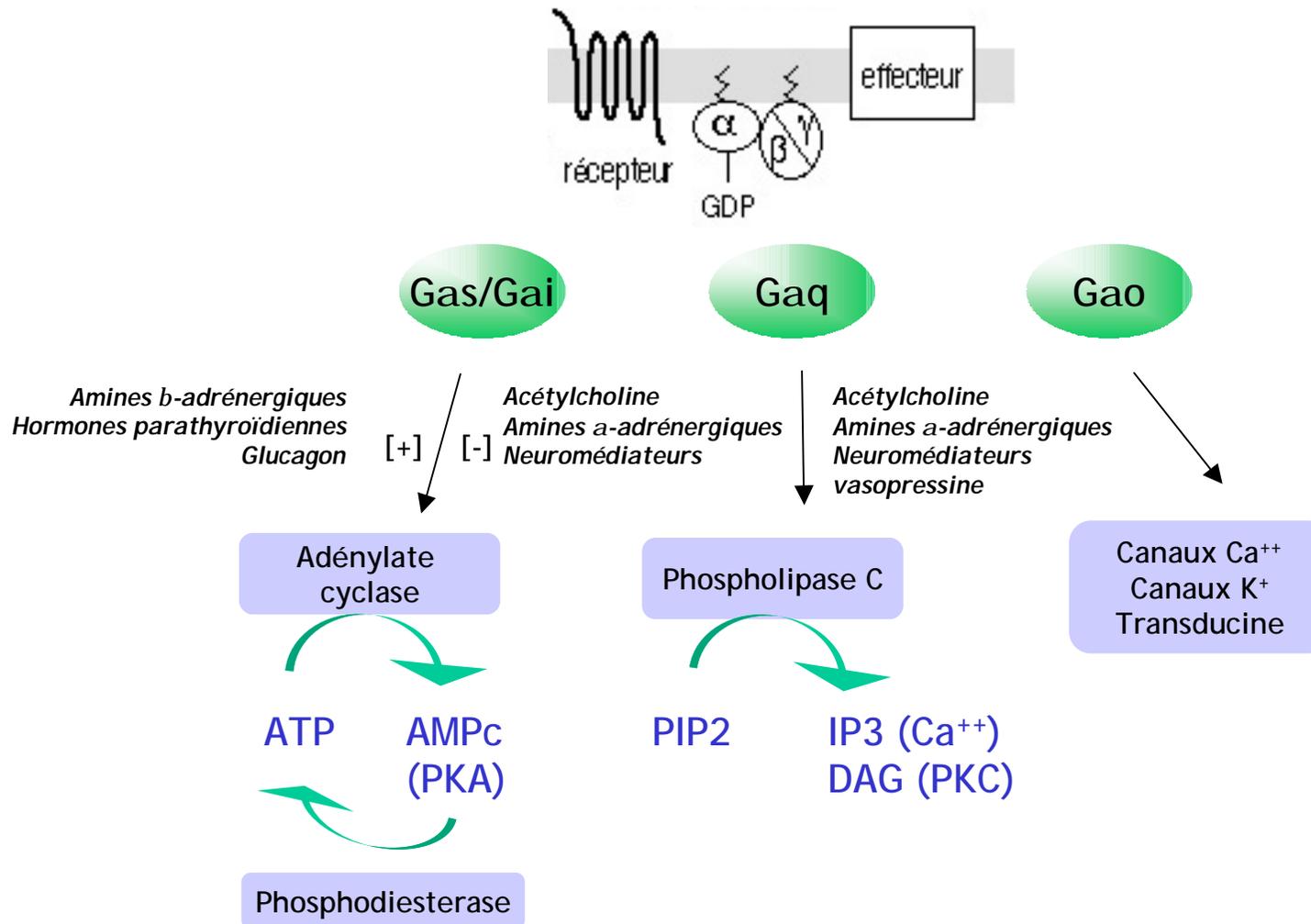


# CYCLE DES PROTEINES G

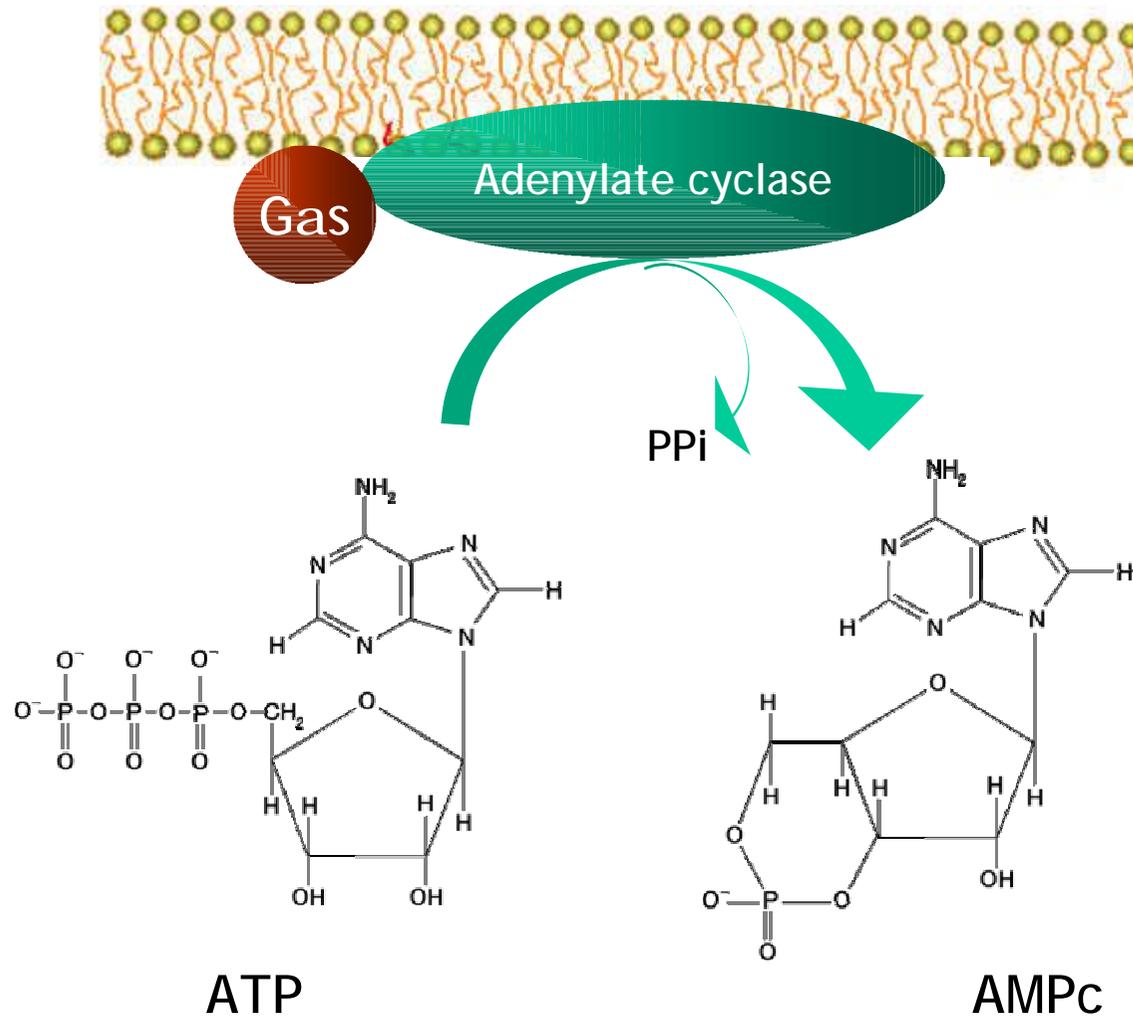


# EFFECTEURS DES PROTEINES G

*Nombreuses isoformes de chacune des sous-unités*

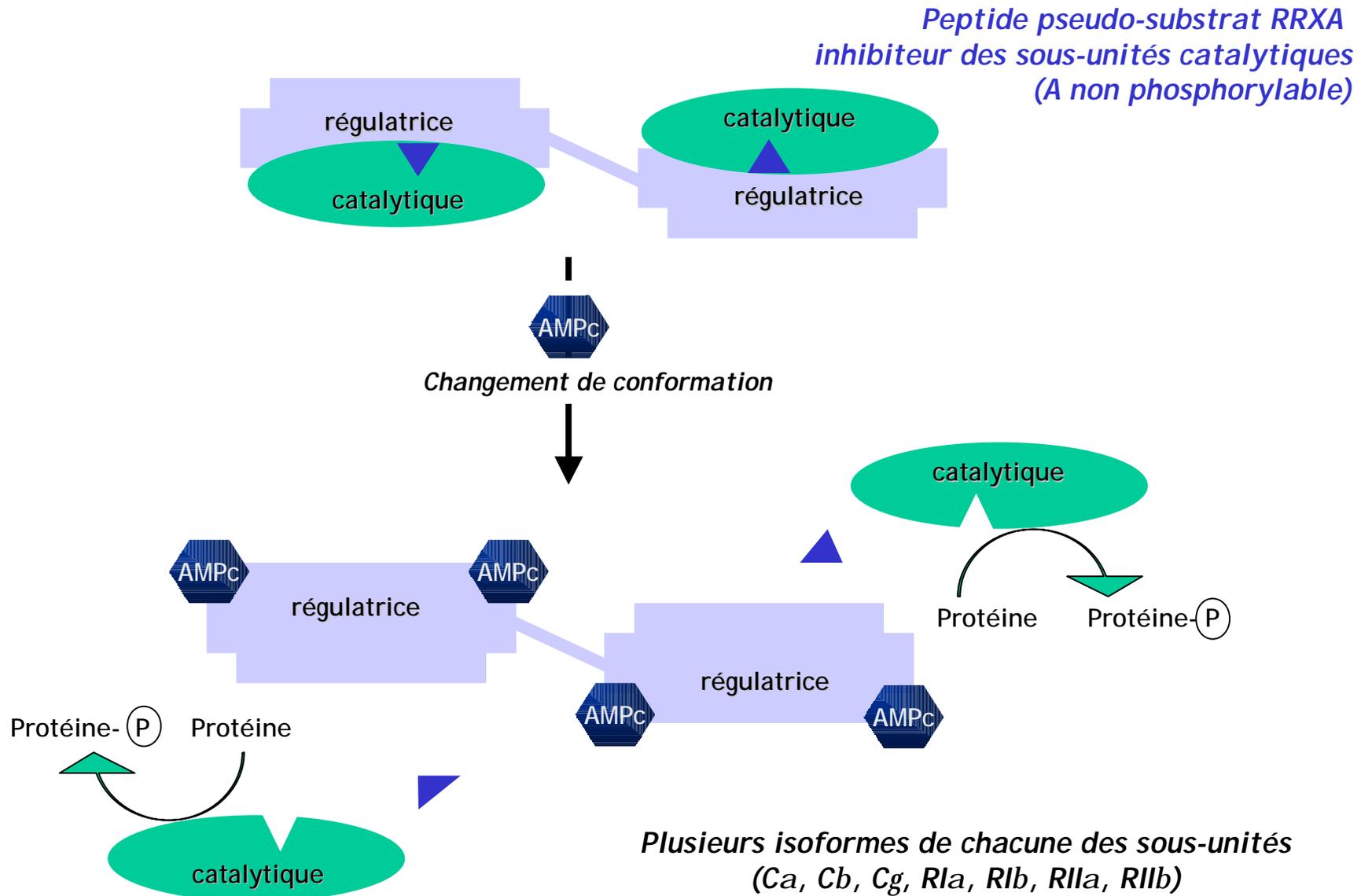


# EFFECTEUR : ADENYLATE CYCLASE

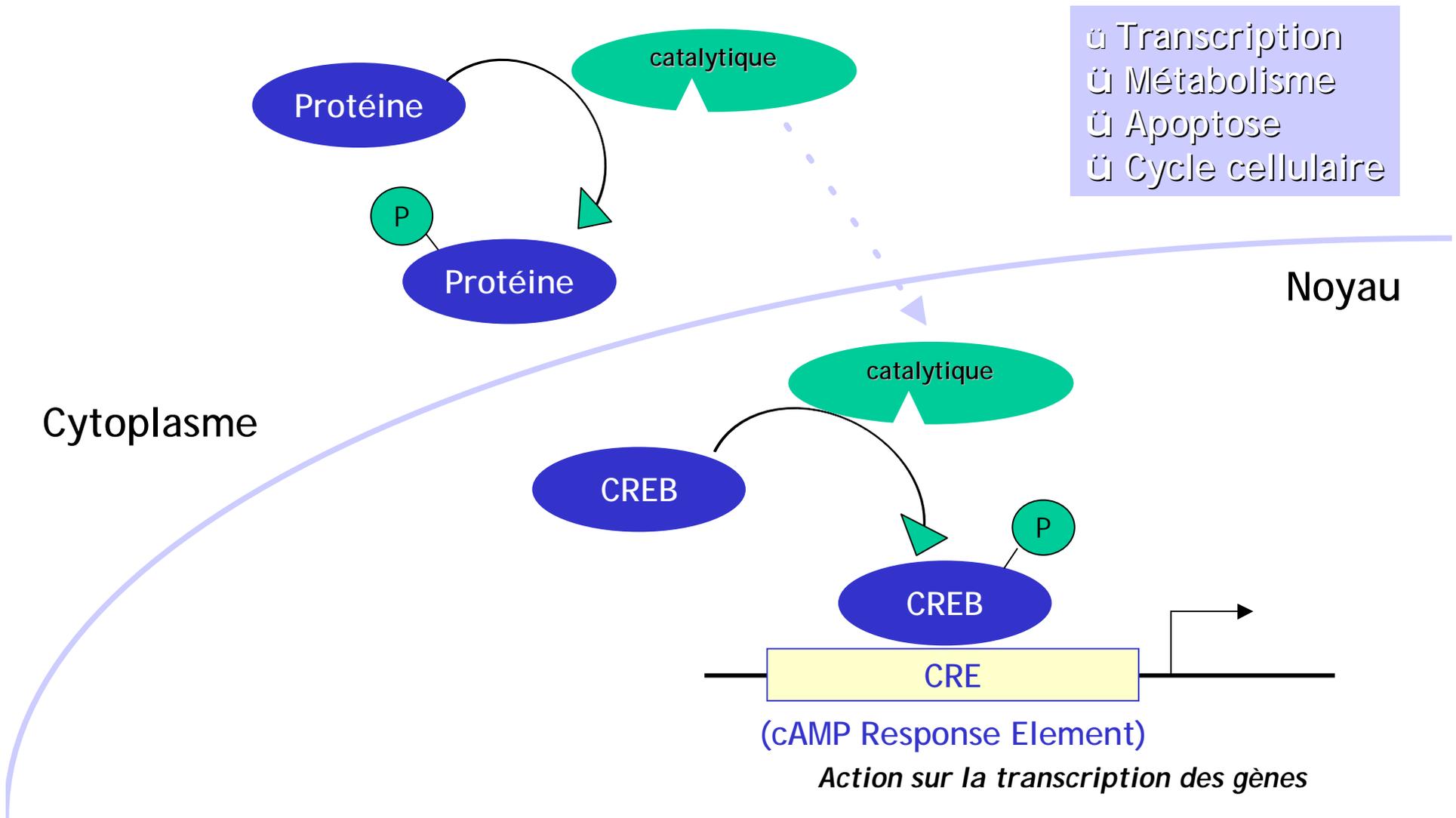


# EFFECTEUR : ADENYLATE CYCLASE

## ACTIVATION DES PROTEINES KINASE A (PKA) PAR L'AMPC



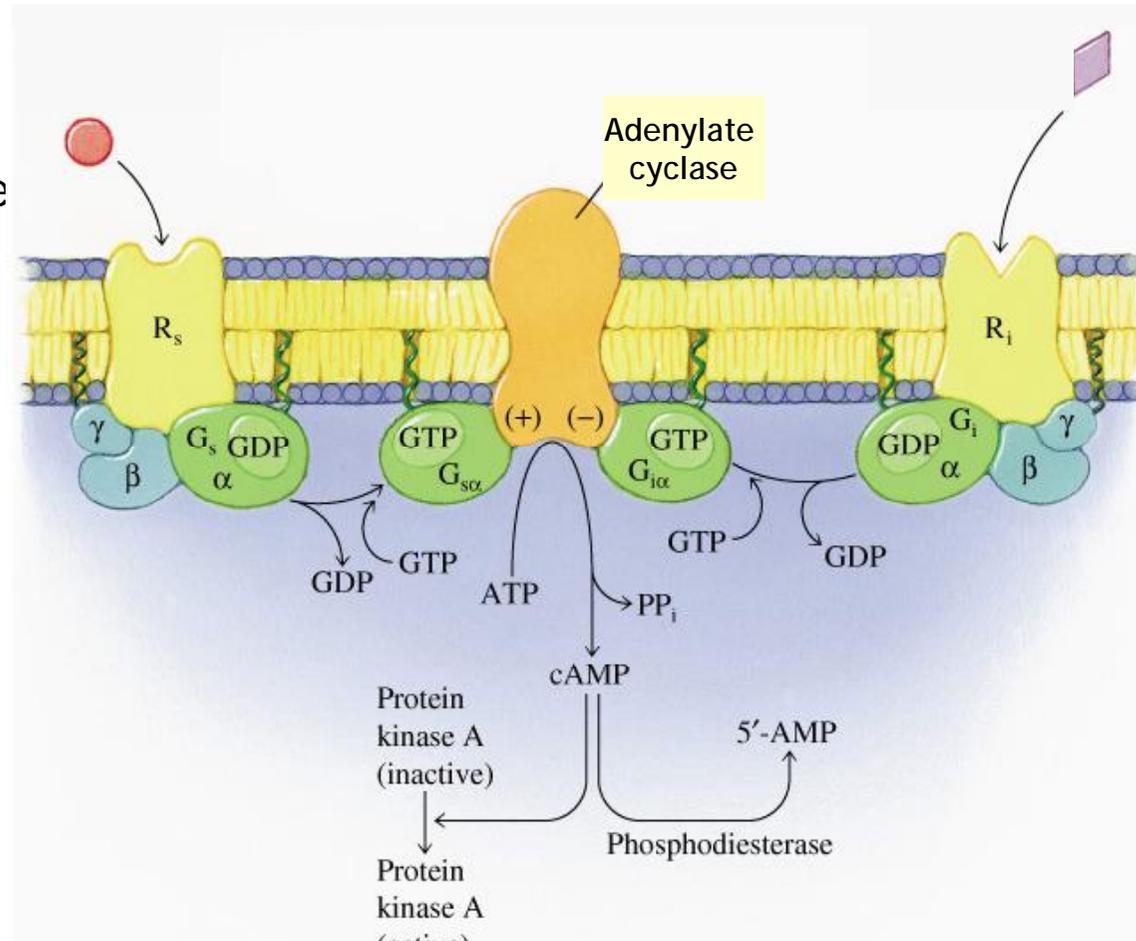
# ACTIVATION DES PKA PAR L'AMPC



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

### Exemple de l'AMPC

$G_{a_s}$   
GLUCAGON  
Amines  
 $\beta$  adrénergique



$G_{a_i}$   
Acetylcholine  
Amines  
a adrénergiques

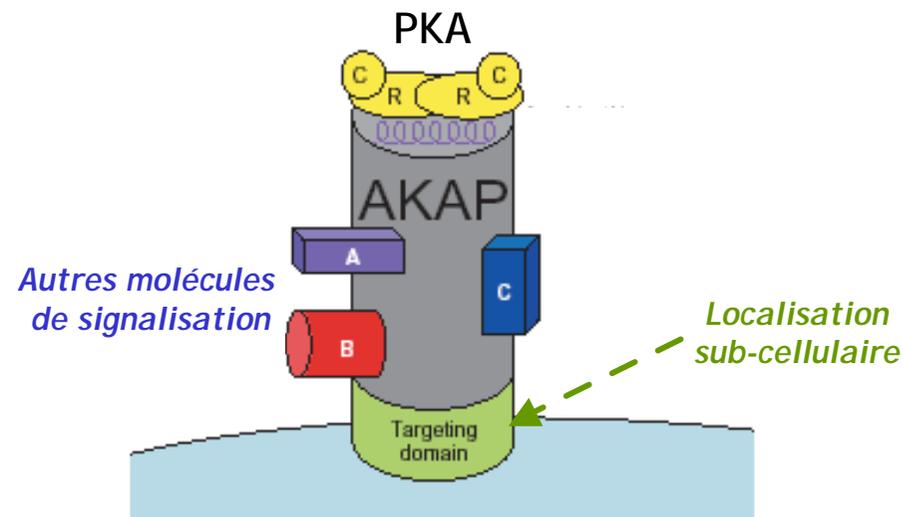


Réponse cellulaire

# COMPARTIMENTATION DES PKA

## Les AKAP ou « de l'ordre dans le chaos »

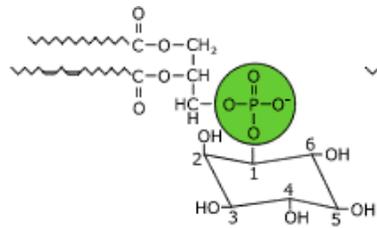
*A-kinase anchoring proteins (AKAP)*  
*Protéines d'assemblage de complexes macromoléculaires*



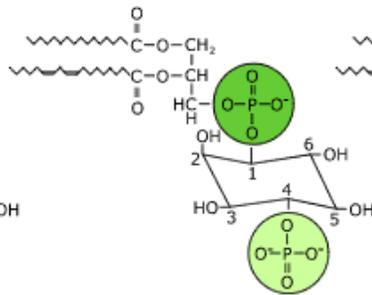
- ü Localisation intracellulaire ciblée des cascades de signalisation
- ü Activation coordonnée des protéines kinases  
(regroupement des composants de la voie de signalisation et d'arrêt du signal en un complexe multiprotéique)
- ü Efficacité (présentation substrat/enzyme en orientation optimale)

L'AMPc régule la réponse à des stimuli externes  
- Dans une région sub-cellulaire délimitée  
- Pendant un intervalle de temps limité

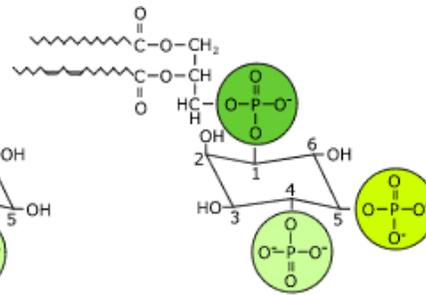
# LES PHOSPHOINISITIDES



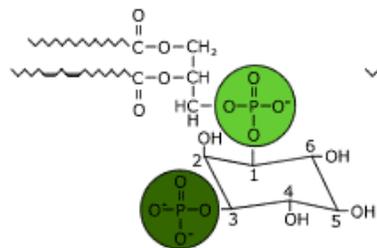
**PtdIns**



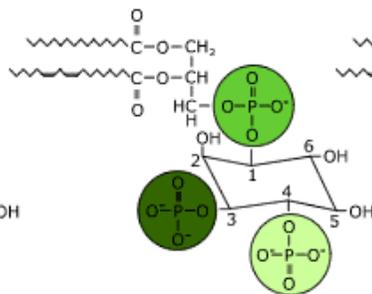
**PtdIns4P**



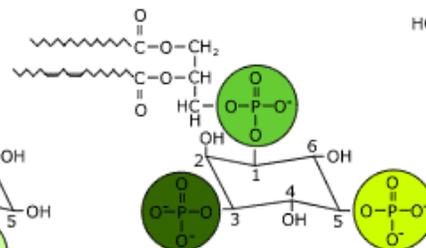
**PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>**



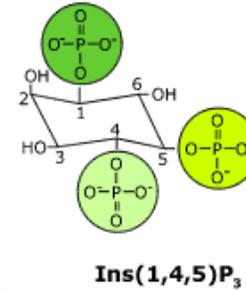
**PtdIns3P**



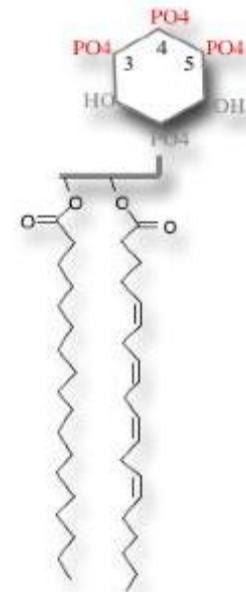
**PtdIns(3,4)P<sub>2</sub>**



**PtdIns(3,5)P<sub>2</sub>**



**Ins(1,4,5)P<sub>3</sub>**

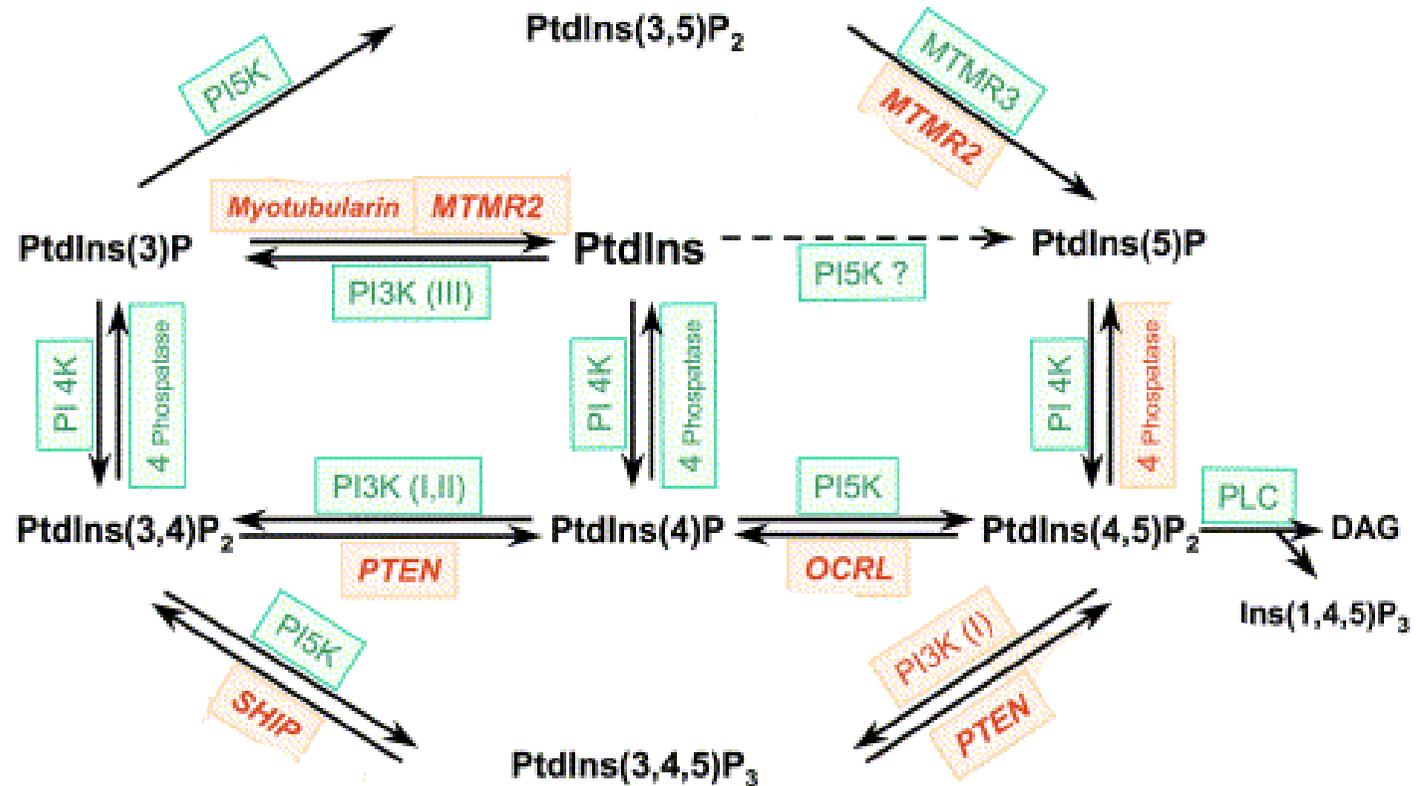


ü Inositol  
ü Glycerol  
ü 2 AG

from: Stevenson JM, Perera IY, Heilmann I, Persson S, Boss WF (2000) Inositol signaling and plant growth. Trends Plant Sci 5: 252-258

7 différents types selon le profil de phosphorylation

# METABOLISME DES PHOSPHOINOSITIDES



*PTEN*, phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten;

*MTMR*, myotubular myopathy-related proteins;

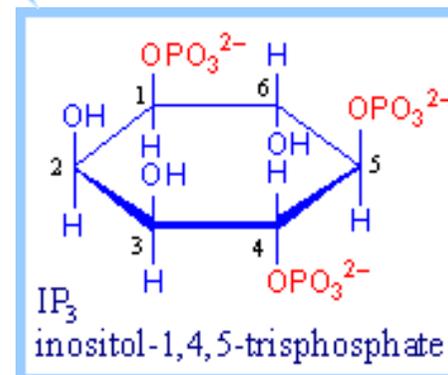
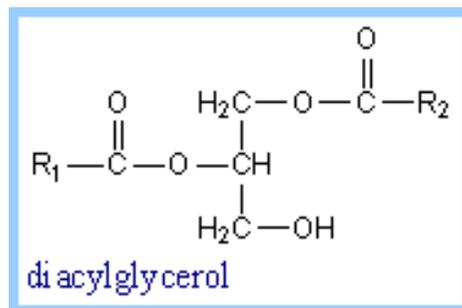
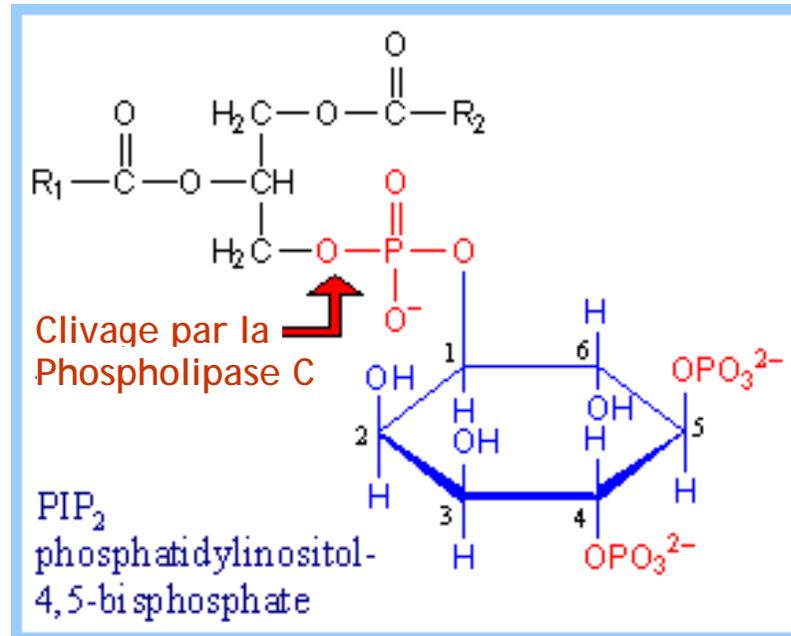
*SHIP*, Src homology 2-containing inositol-5-phosphatase;

*OCRL*, phosphatase implicated in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe;

*IpgD*, entry-mediating invasin of *S. flexneri*

# EFFECTEUR : PHOSPHOLIPASE C

## VOIE DES PHOSPHOINOSITIDES



# LE DIACYLGLYCEROL ACTIVE LA PROTEINE KINASE C (PKC)

Les 7 isozymes de la PKC peuvent être répartis en deux classes sur la base de l'organisation de leurs domaines

