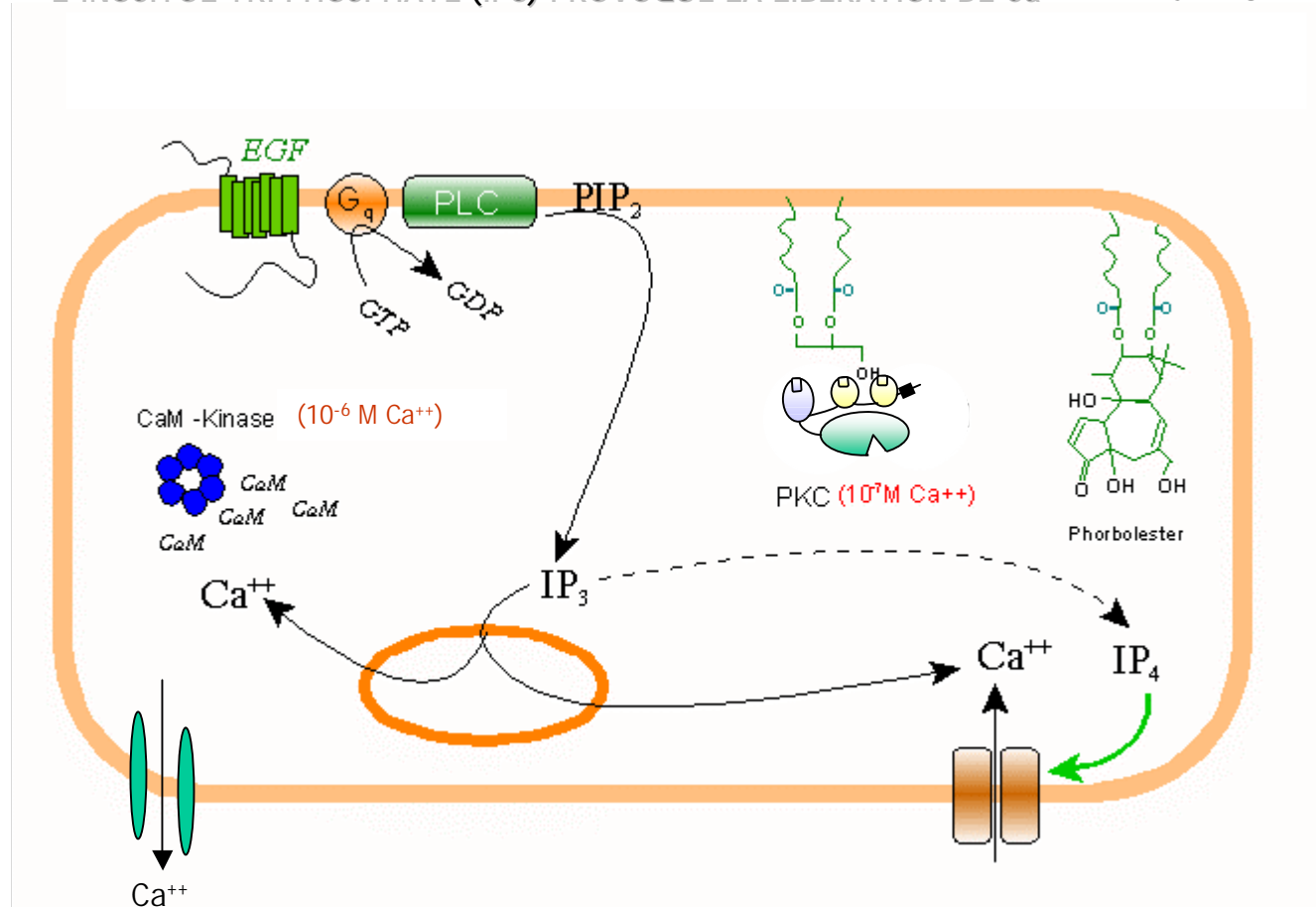


# VOIE DES PHOSPHOINOSITIDES

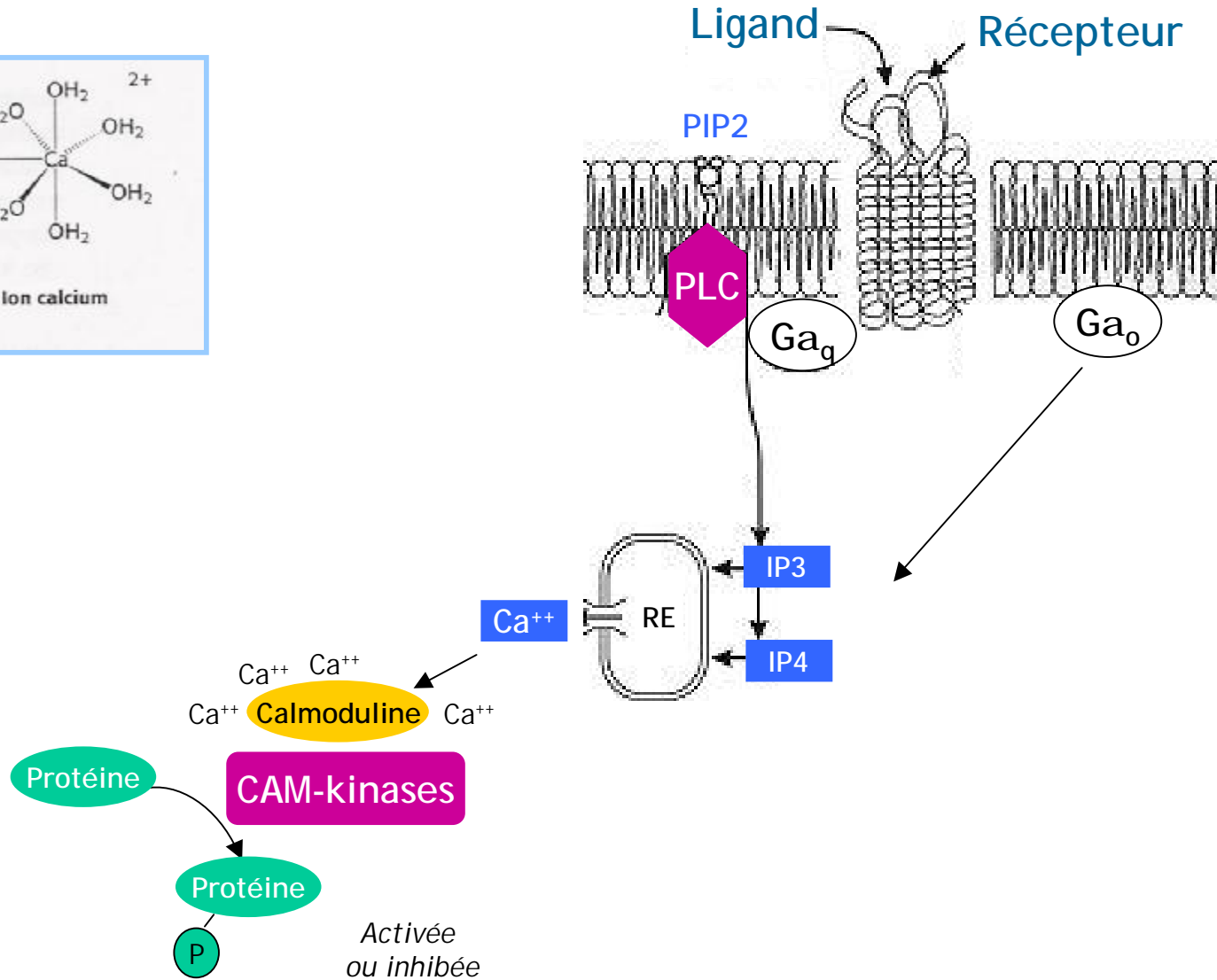
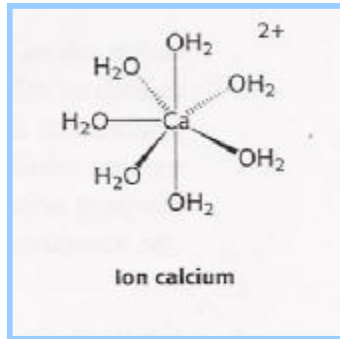
LE DIACYLGLYCEROL ACTIVE LA PKC

L'INOSITOL TRI PHOSPHATE (IP<sub>3</sub>) PROVOQUE LA LIBERATION DE Ca<sup>++</sup> INTRACELLULAIRE



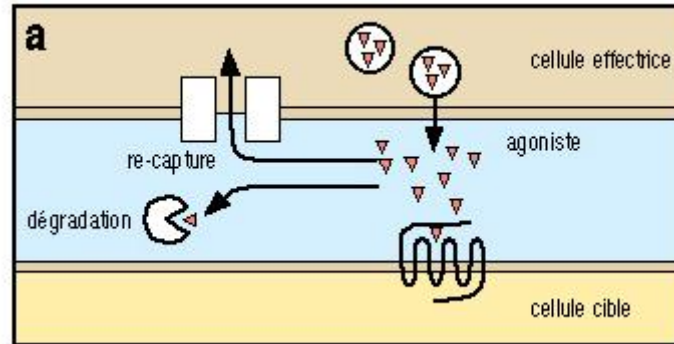
[Ca <sup>++</sup> ]	extra-cellulaire (sang)	2.5 mM (2,5 · 10 <sup>-3</sup> )
	intra-cellulaire (basal)	100 nM (1 · 10 <sup>-7</sup> )

# EFFECTEUR : LE SIGNAL $\text{Ca}^{++}$

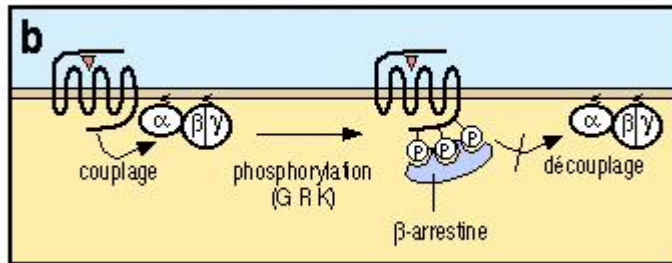


# RECEPTEURS A 7TM : EXTINCTION DU SIGNAL

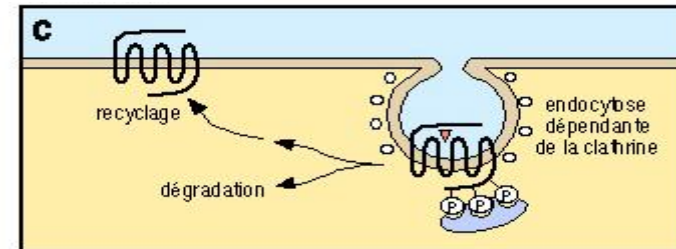
Diminution de la concentration en agoniste  
(ex : fente synaptique / acetylcholinesterases)



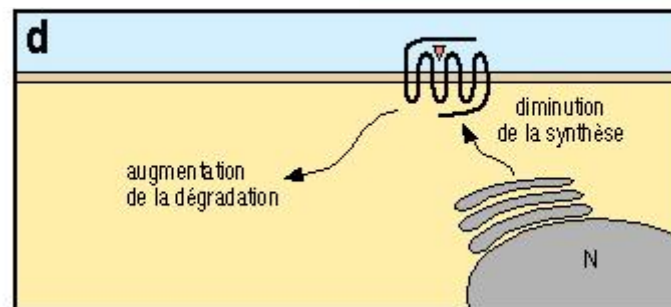
Activité GTPase des protéines G  
1 Désensibilisation par phosphorylation



Internalisation

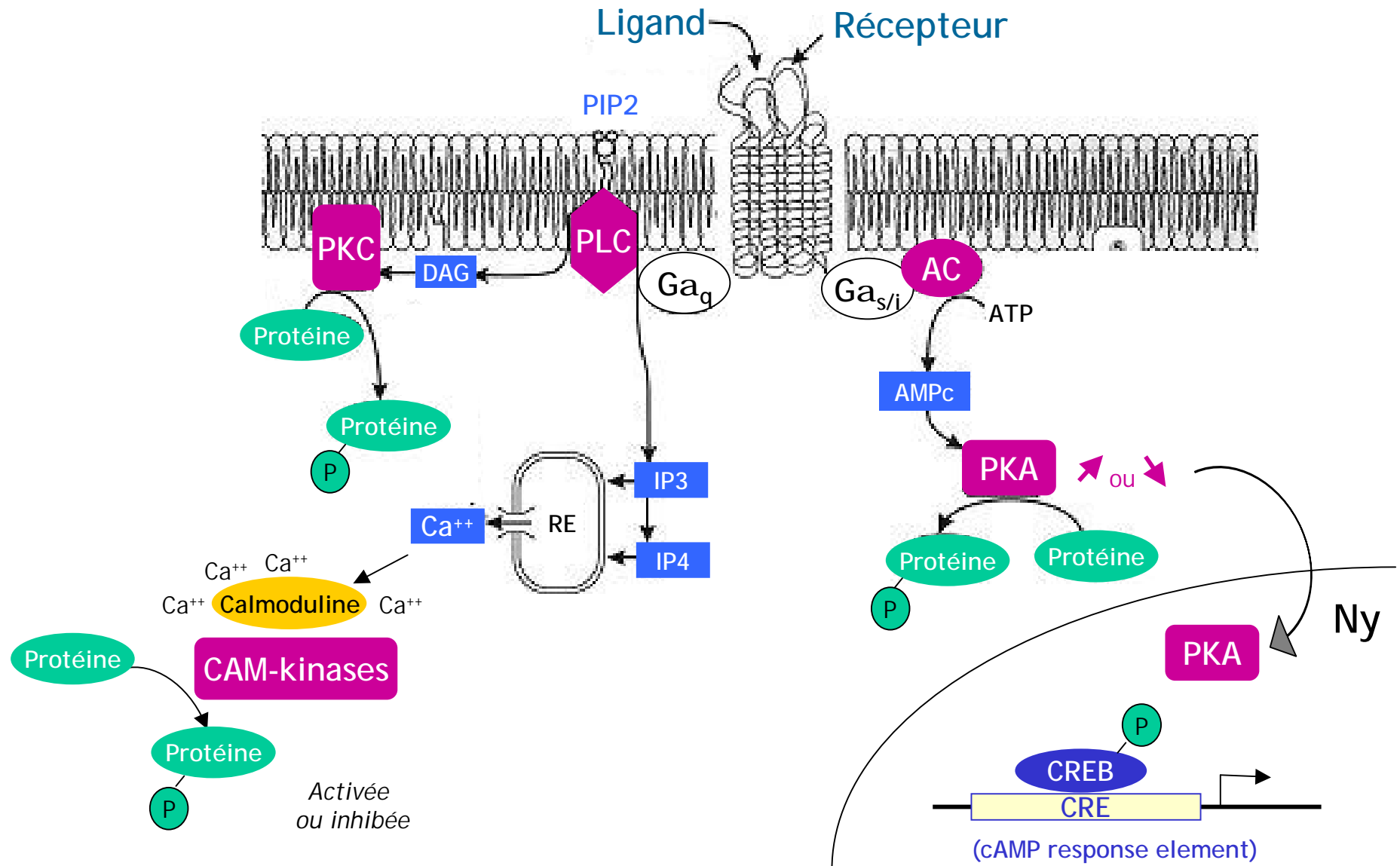


Retrocontrôle négatif



# LES RECEPTEURS A 7 DOMAINES TRANSMEMBRANAIRES

## *Voies relayant le signal : effecteurs des proteines G*



## C - RECEPTEURS-ENZYMES

- Activité enzymatique associée : voie JAK/STAT

- Activité enzymatique intrinsèque

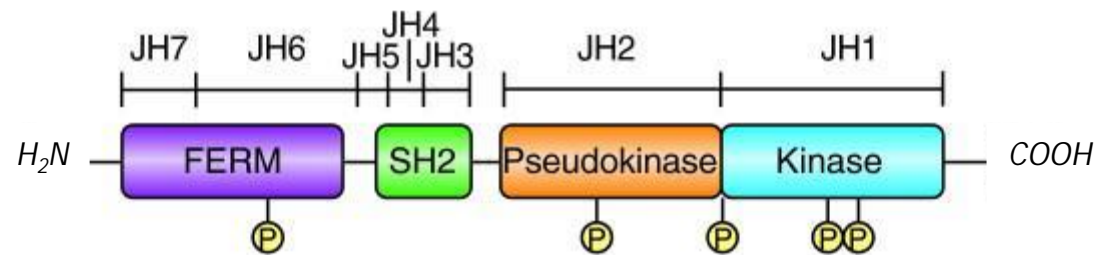
- Récepteurs à Tyr kinase
- Récepteurs à activité Ser/Thr kinase
- Guanylate cyclase

Phosphorylations  
croisées



# VOIE JAK-STAT

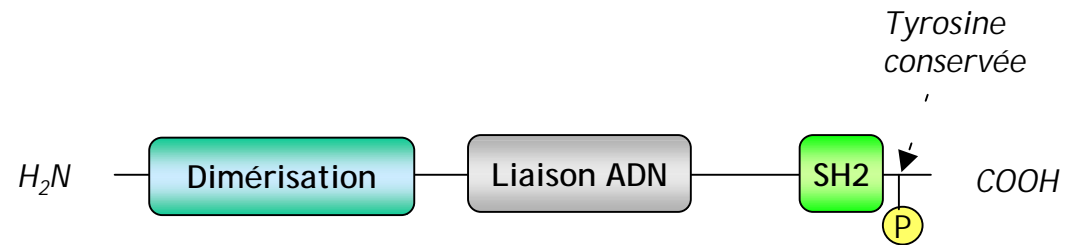
## JAK (Janus kinase)



Famille de 4 tyrosine-kinases  
JAK1, JAK2, JAK3, TYK2

# VOIE JAK-STAT

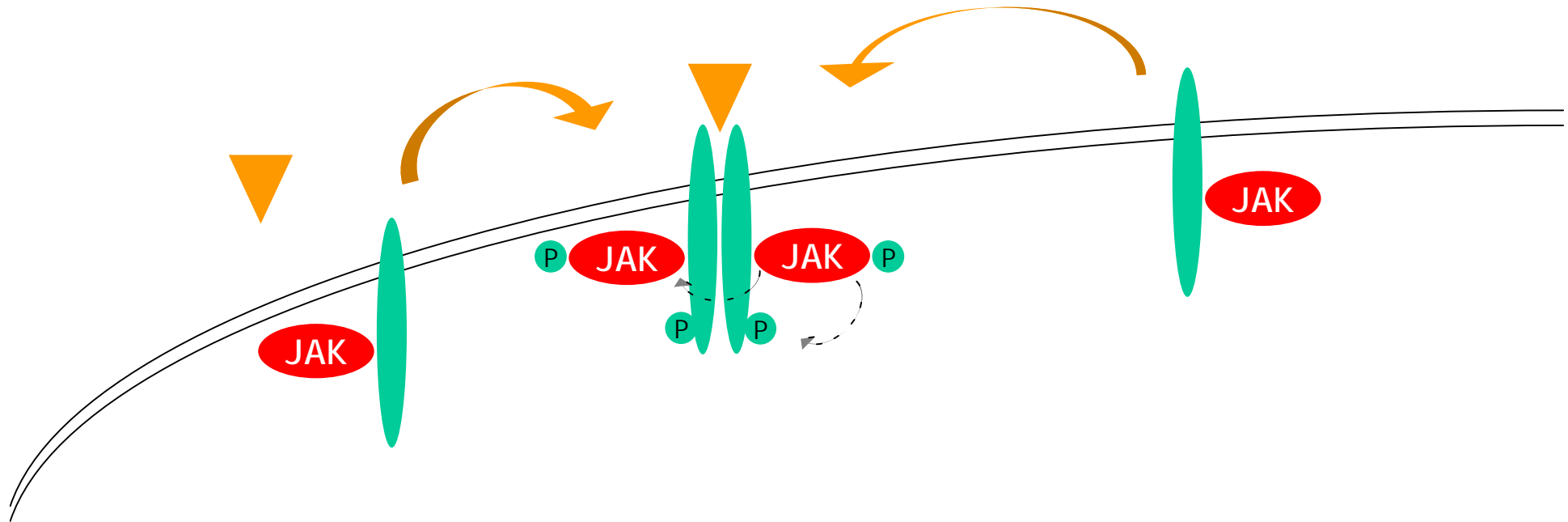
## STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription)



Famille de 7 facteurs de transcription

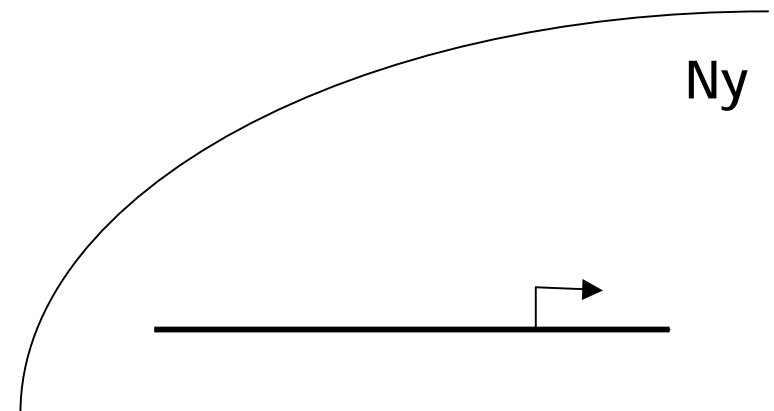
# VOIE JAK-STAT

Ligands : F de Croissance, Cytokines, GH, leptine, Interferon...



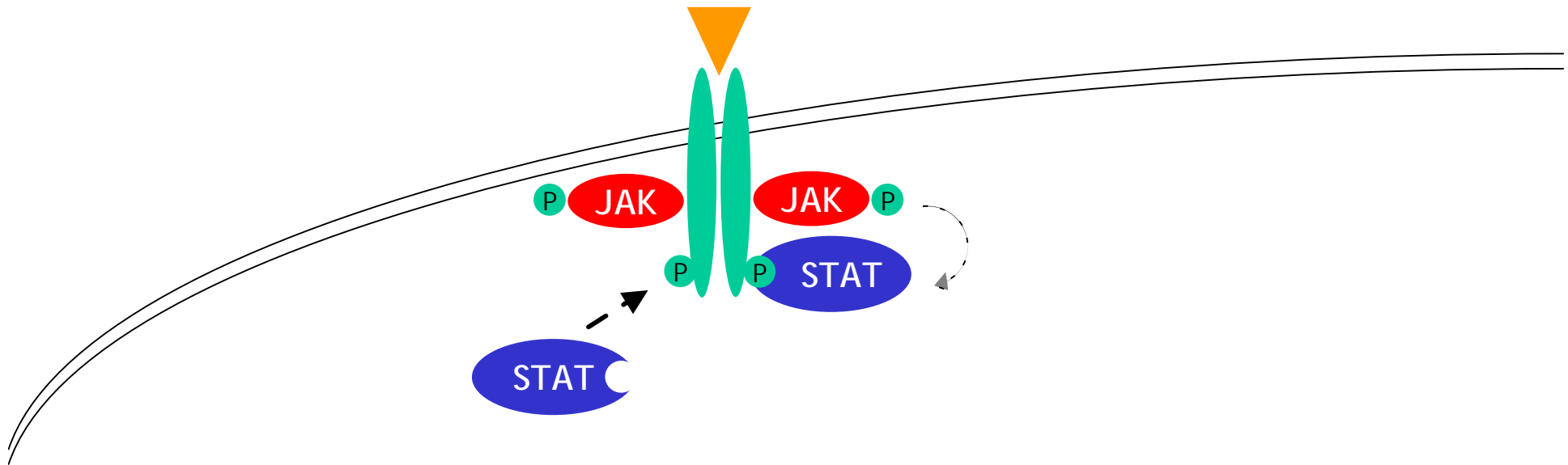
- 1) Dimérisation des récepteurs
- 2) Phosphorylation croisée des JAK > Tyrosine kinase activée
- 3) Phosphorylation du récepteur

JAK : Janus kinase  
STAT : signal Transducer and activator of transcription





# VOIE JAK-STAT

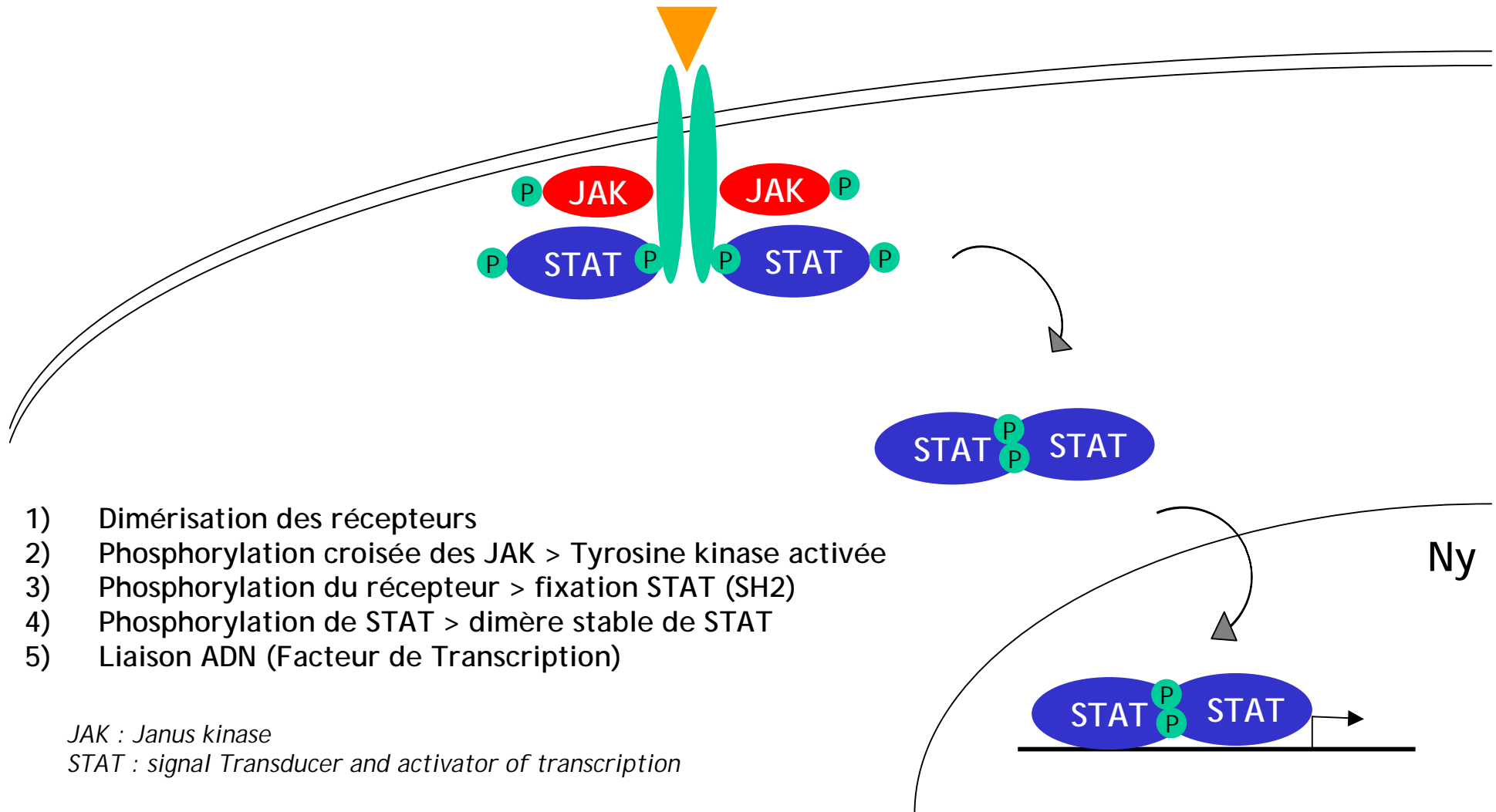


- 1) Dimérisation des récepteurs
- 2) Phosphorylation croisée des JAK > Tyrosine kinase activée
- 3) Phosphorylation du récepteur > fixation STAT (SH2)
- 4) Phosphorylation de STAT

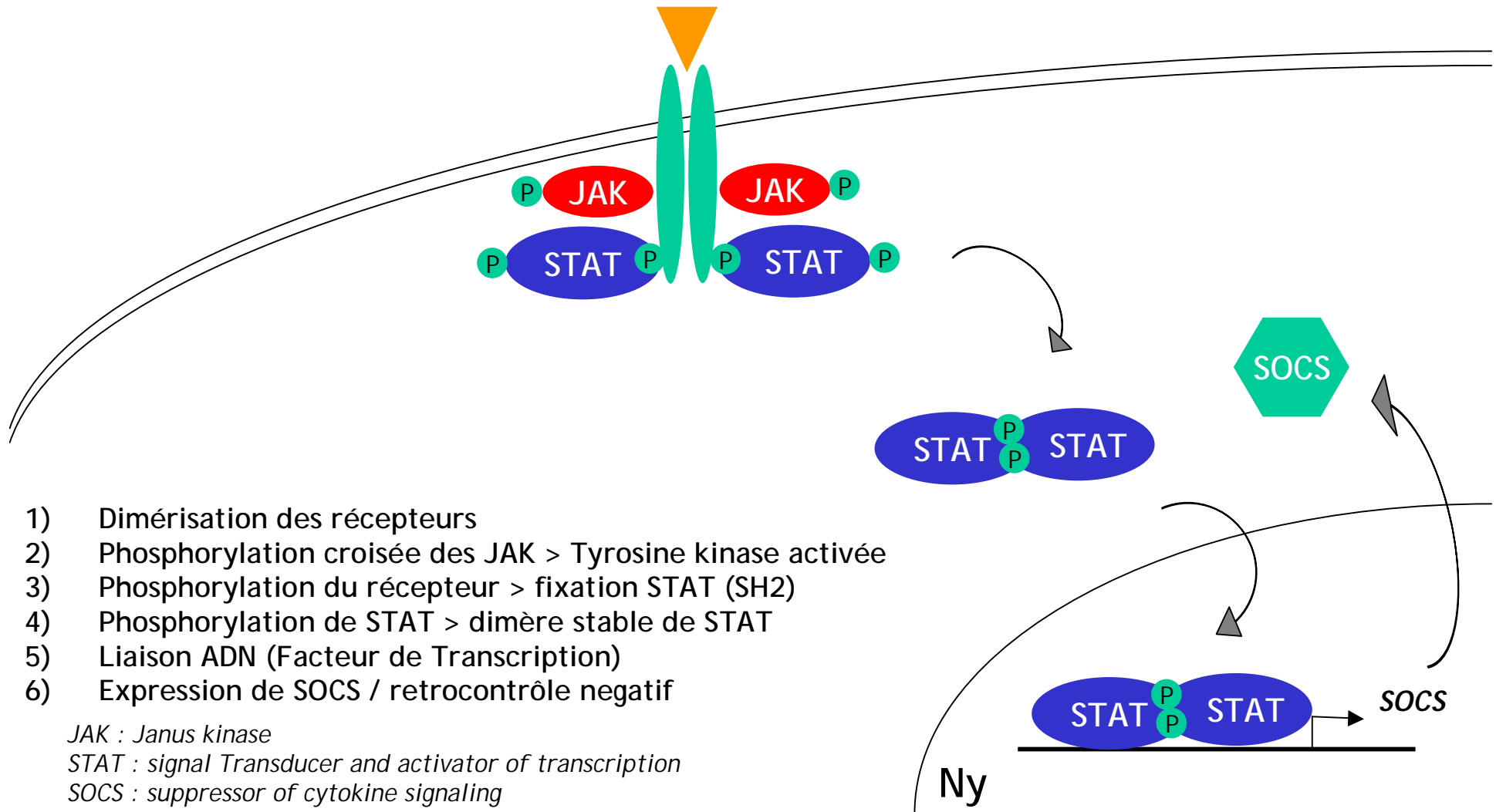
*JAK : Janus kinase*  
*STAT : signal Transducer and activator of transcription*

Ny

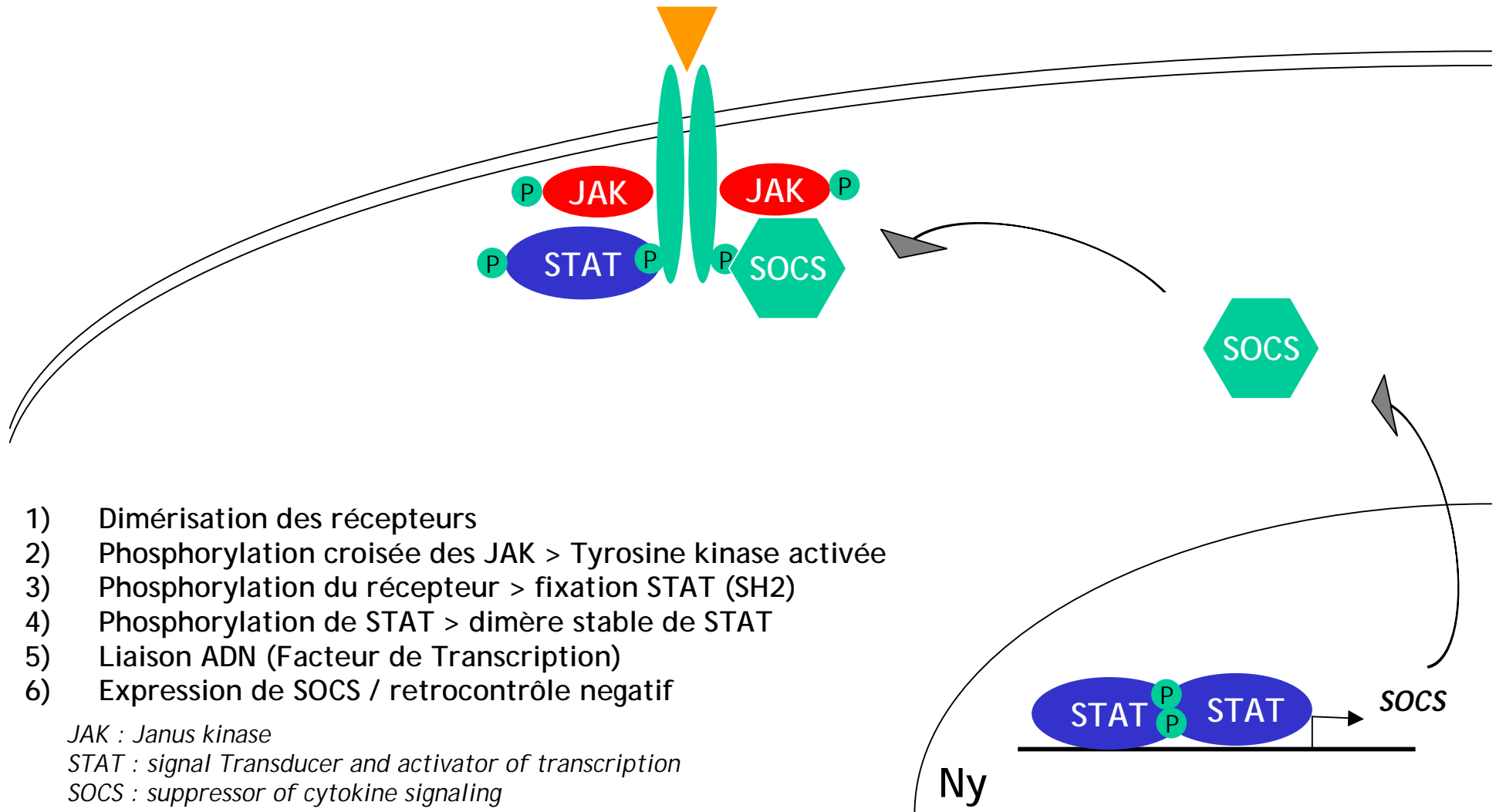
# VOIE JAK-STAT



# VOIE JAK-STAT

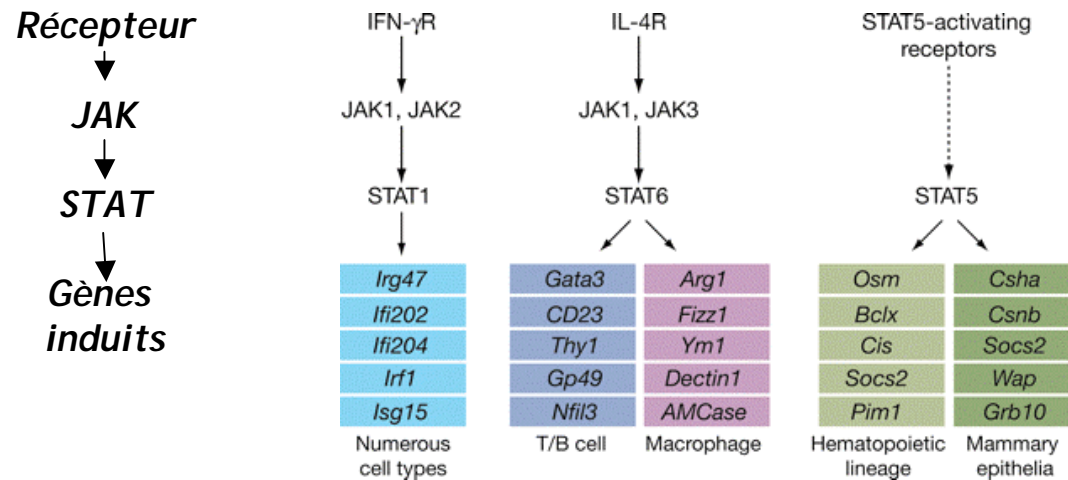
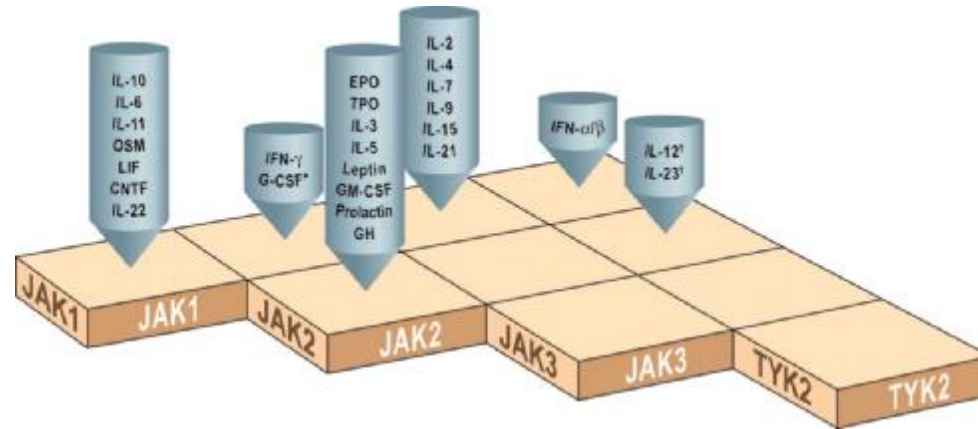


# VOIE JAK-STAT



# VOIE JAK-STAT

## Les combinatoires



# RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE

Environ 60 récepteurs - 20 sous-familles

Ligands  
polypeptidiques



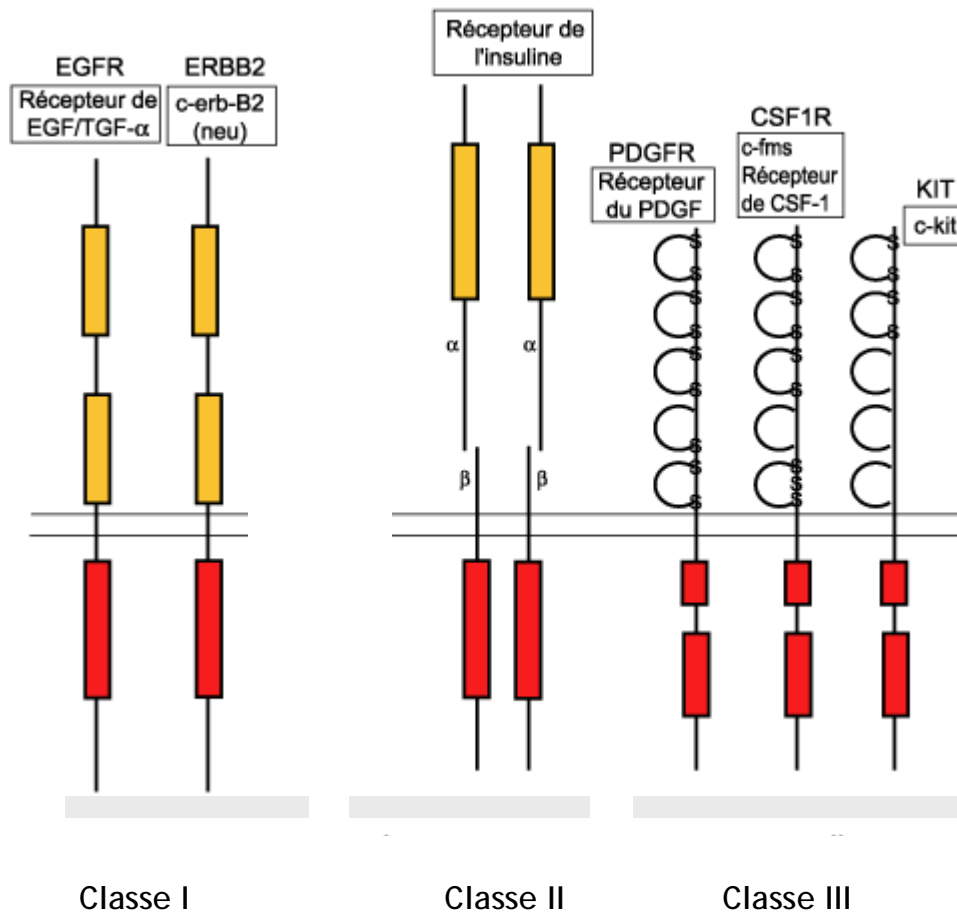
Domaine extra-cellulaire  
Très glycosylé  
Homologies partielles

 Domaines riches en Cys

Domaine transmembranaire

Domaine intra-cytoplasmique

 Domaines TK



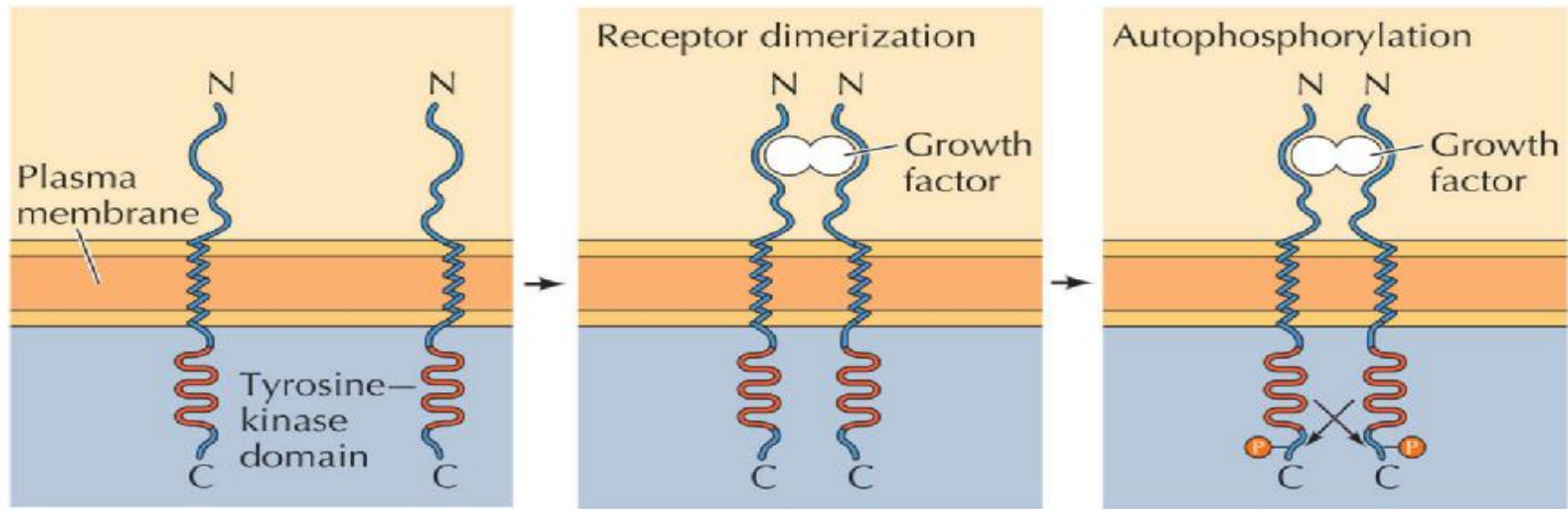
(NB : quelques cas de Ser/Thr kinase)

# RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE

## Quelques exemples de ligands...

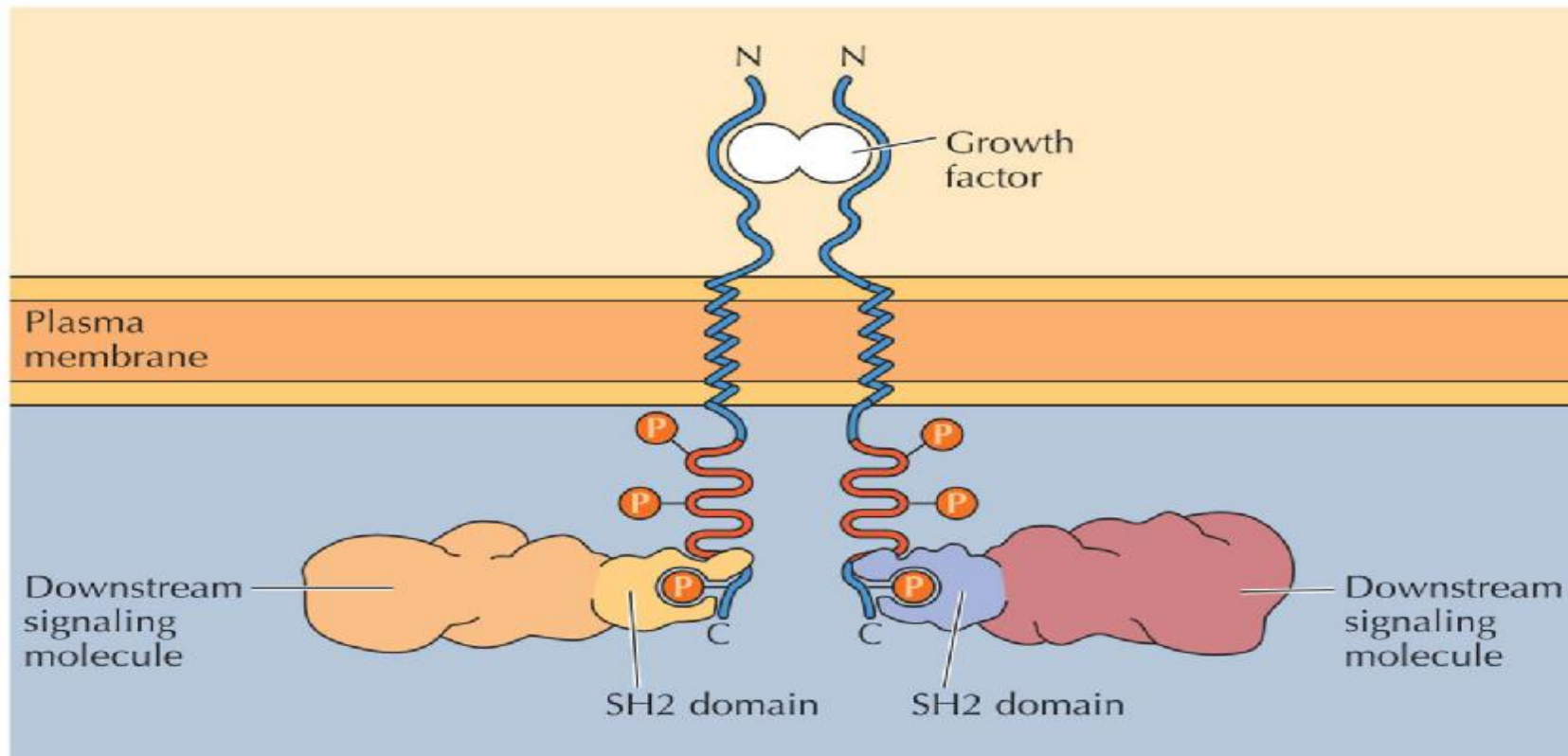
Epidermal Growth factor (EGF)	Récepteur à l'EGF (EGFR)	Stimule la prolifération de nombreux types cellulaires
Insulin Growth factor (IGF1 et 2)	Récepteur à l'IGF1 (IGF1R)	Stimule la croissance cellulaire et la survie
Nerve Growth factor (NGF)	Récepteur au NGF (NGFR)	Stimule la croissance cellulaire et 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

# RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE





## RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE



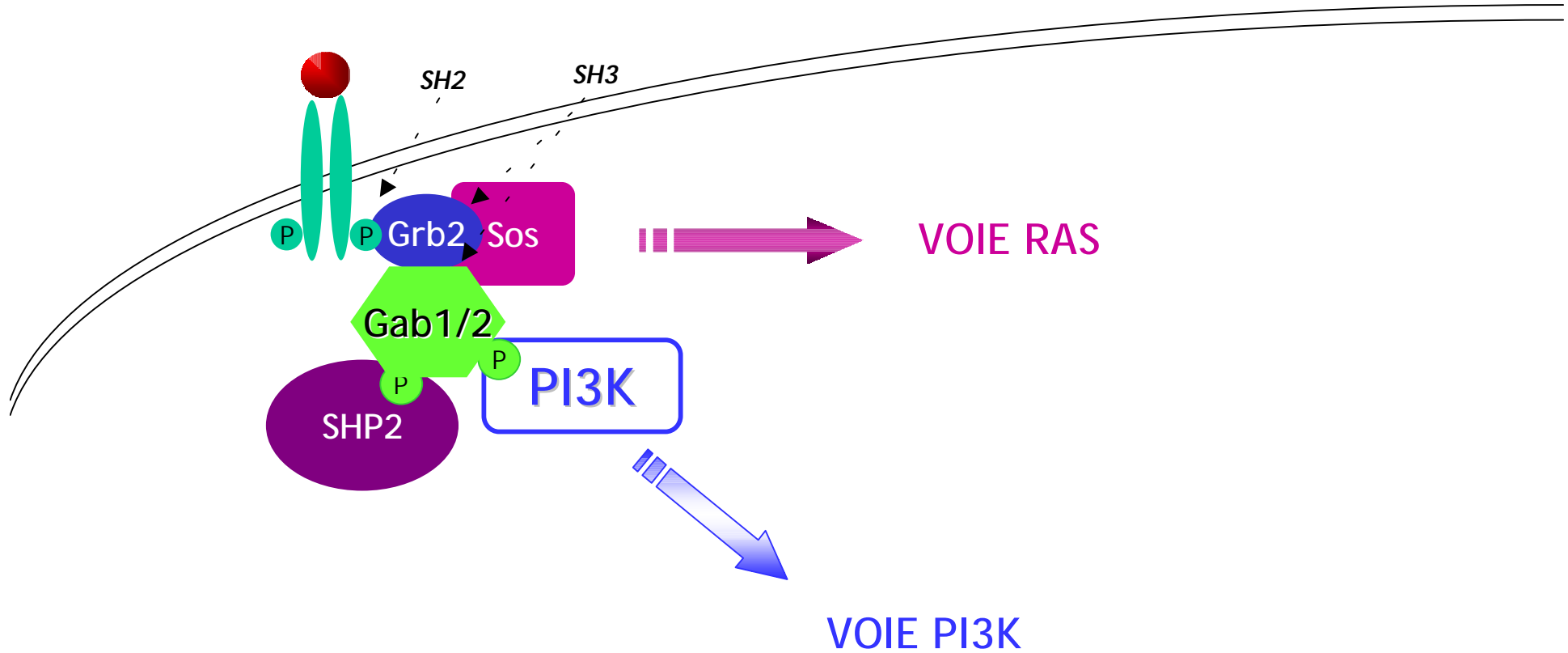
THE CELL, Third Edition, Figure 13.15 ASM Press and Sinauer Associates, Inc. © 2003 All rights reserved.

***Terminaison du signal :***

- phosphatases
- endocytose du récepteur

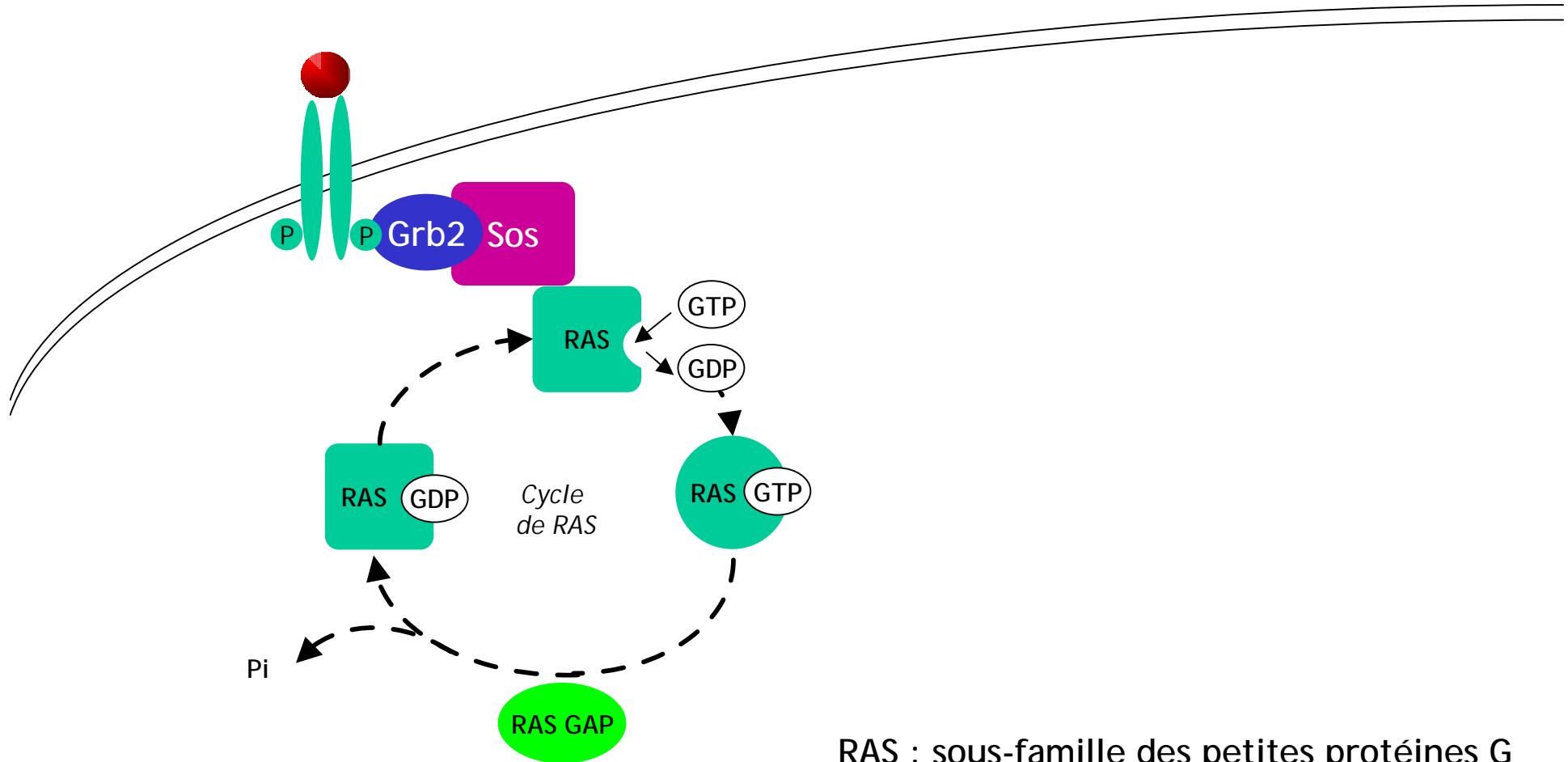
# RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE

## *Voies relayant le signal*



# RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE

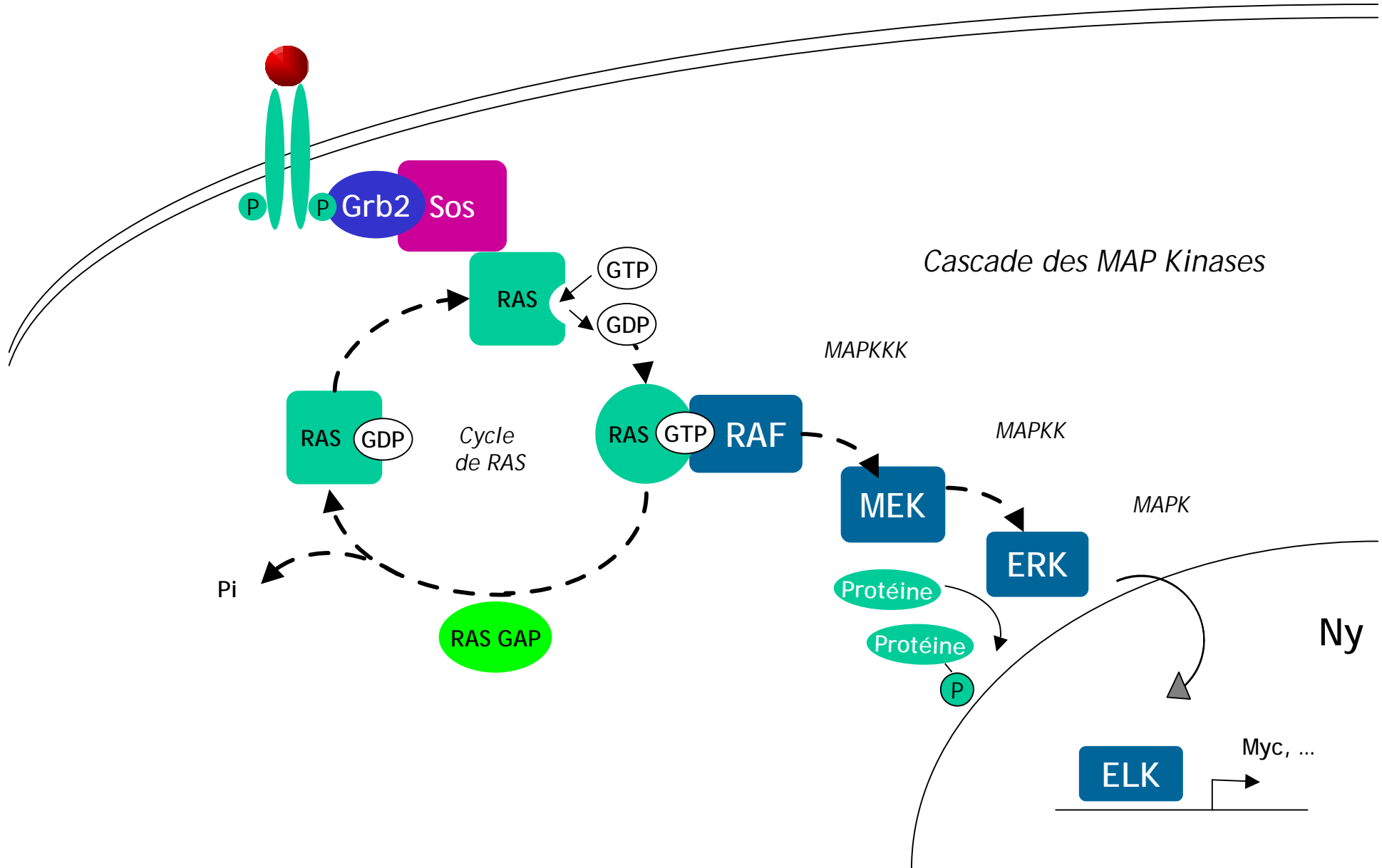
## *Voies relayant le signal : voie RAS*



RAS : sous-famille des petites protéines G  
KRAS, HRAS, NRAS

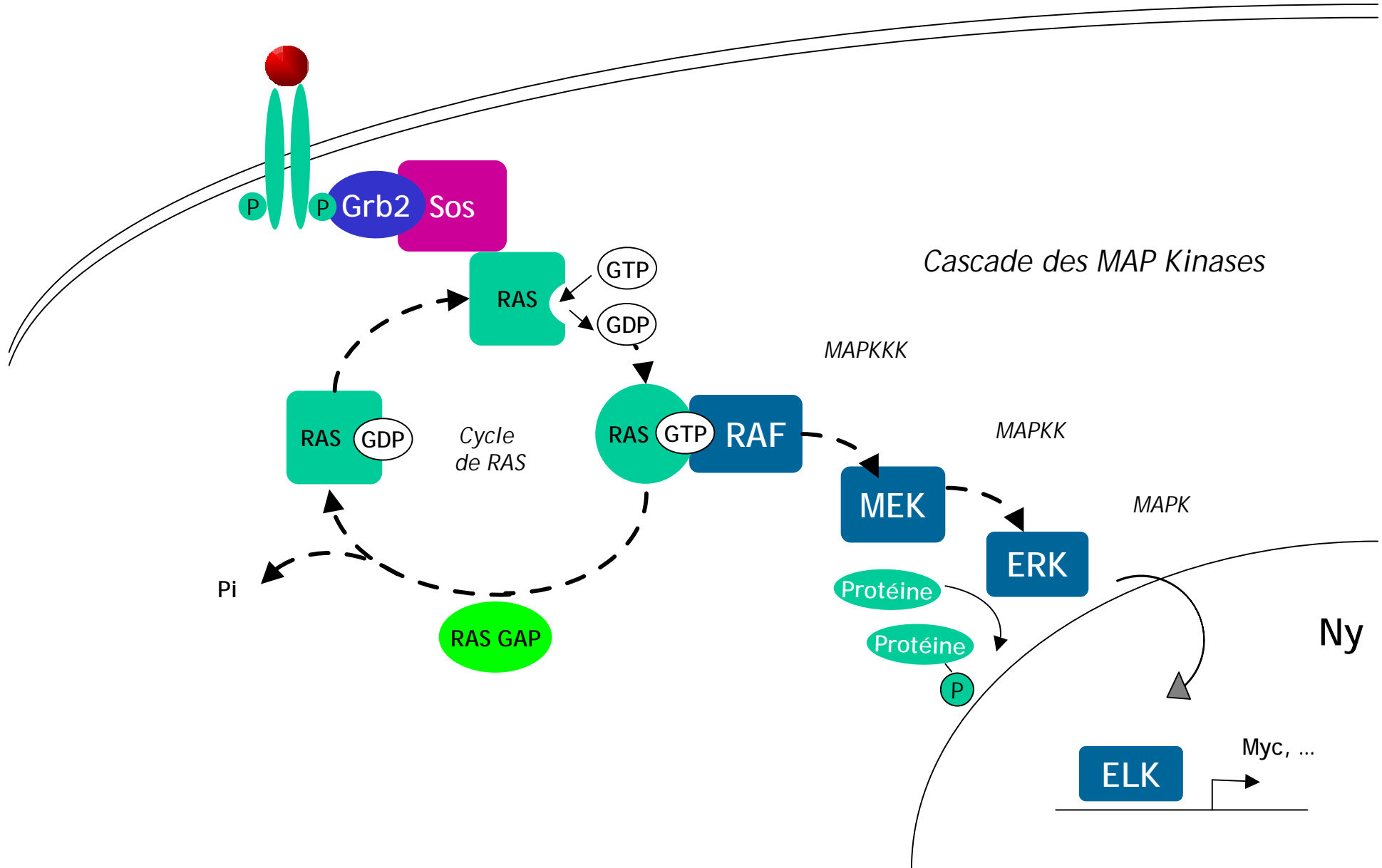
# RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE

## Voies relayant le signal : voie RAS

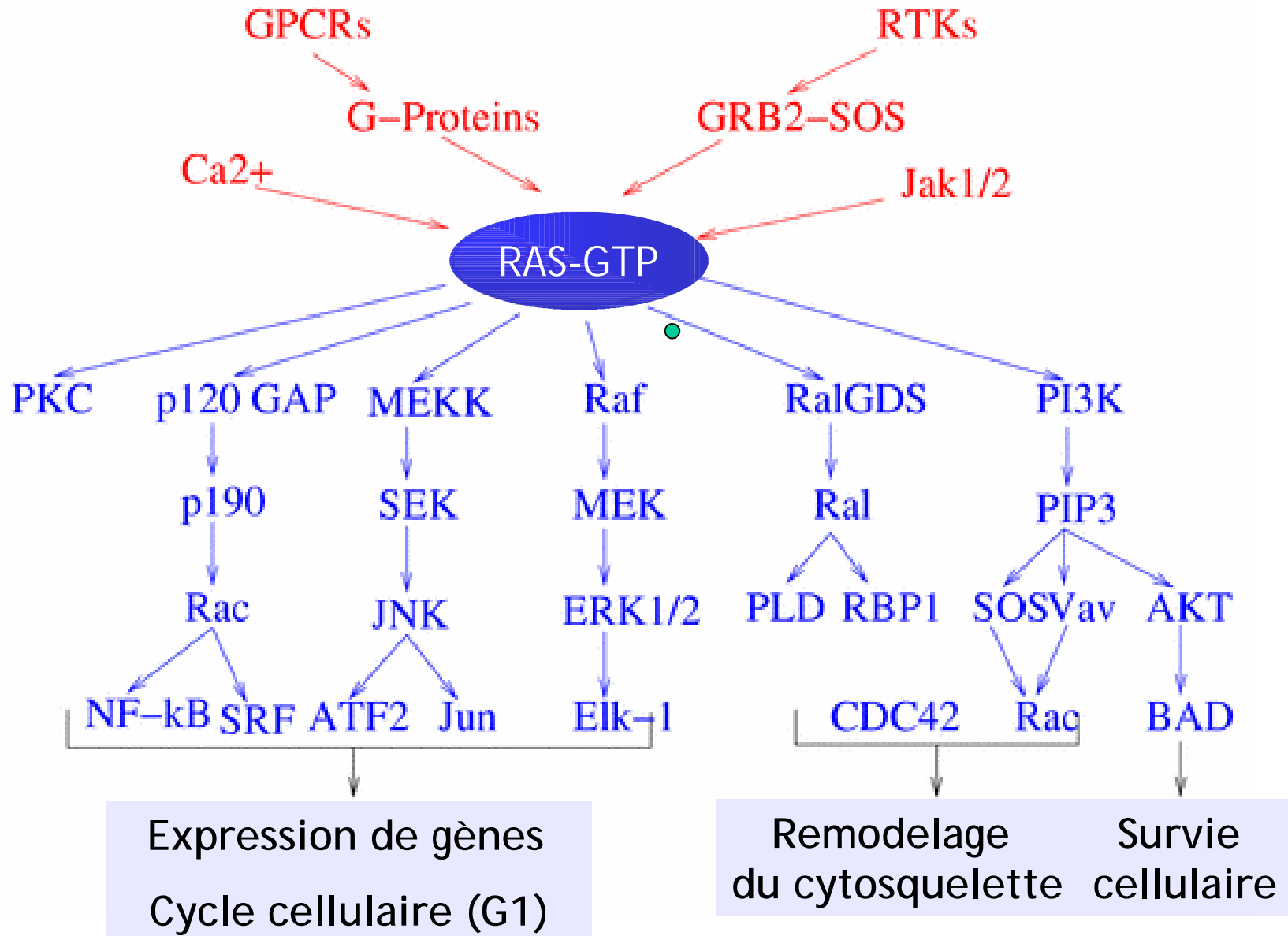


# RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE

## Voies relayant le signal : voie RAS

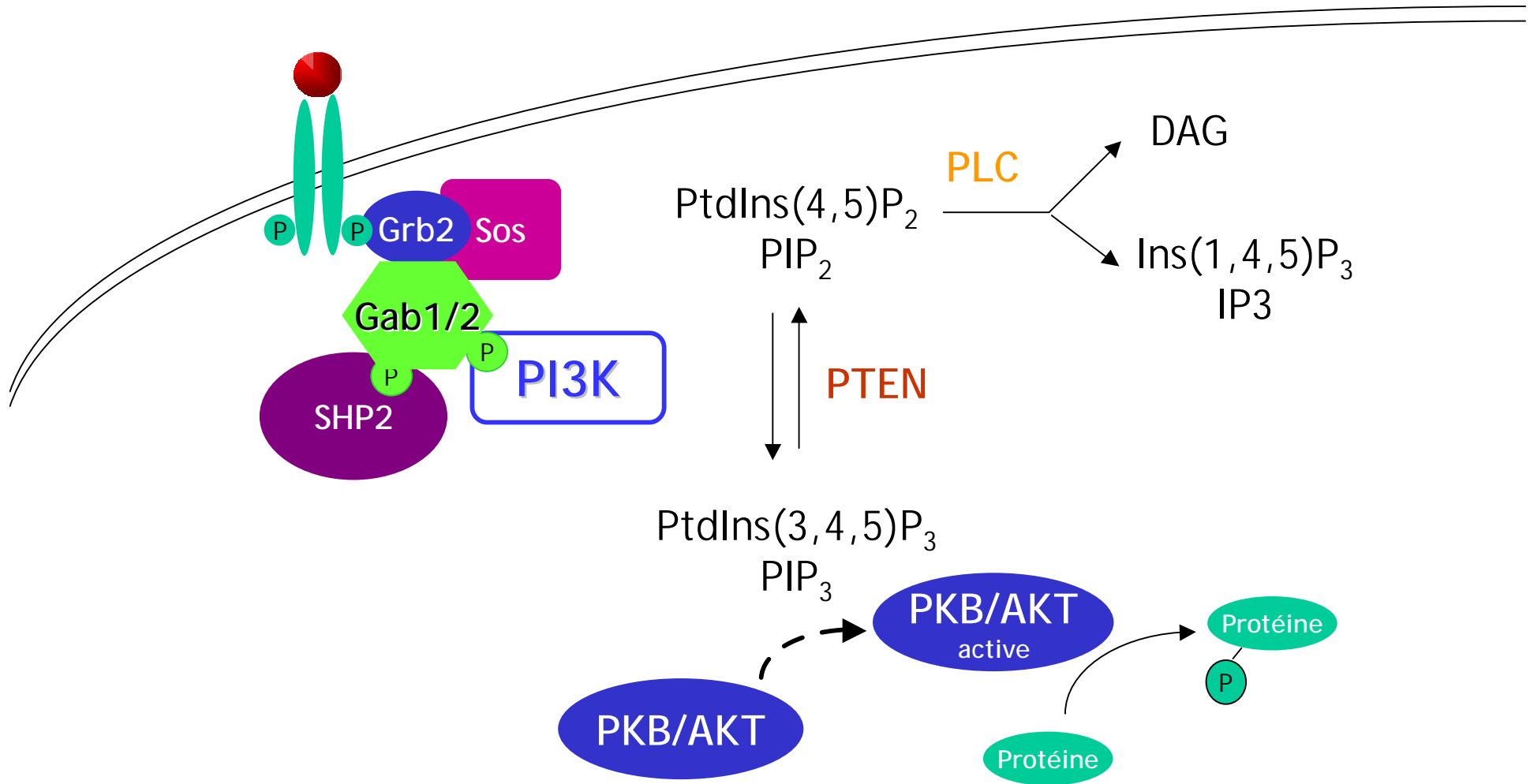


# VOIE RAS



# RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE

## *Voies relayant le signal : voie PI3K*



## RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE

Dimérisation → Phosphorylation croisée du récepteur

∅ sites d'ancrage de protéines (domaines SH2)

∅ ouverture du site actif → phosphorylation d'autres cibles

⊗ *Activation d'une ou plusieurs voies relayant le signal*

Grb2/Sos



RAS



cascade  
MAPK

*Expression  
des gènes*

PI3K



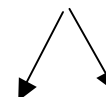
PI3,4,5P  
(IP3)



PKB

*Activité des protéines*

PLC



DAG



PKC

IP3



Ca<sup>++</sup>



CAM-K

etc...



# RECEPTEURS MEMBRANAIRES

<u>Type</u>	7TM	RTK	canaux ioniques
	> 1000		
<u>Ligands</u>	Très variés	Facteurs de croissance Cytokines Hormones	neuromédiateurs (acetylcholine/N, GABA, ...)
<u>Initiation du signal</u>	Modification de la structure III du récepteur	Modification de la structure IV du récepteur (dimérisation)	Ouverture d'un canal ionique (Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> )
	Activation de protéines G	interactions prot/prot (SH2/SH3)	
<u>Effecteurs</u>	AC      PLC	PLC    Grb/Sos/RAS    PI3-kinase	
<u>2<sup>nd</sup> messagers</u>	AMPC      DAG+IP3 (Ca <sup>++</sup> )	-      IP3(2,4,5)	-
<u>Kinase</u>	PKA      PKC+CAM-kinases	MAPK      PKB	-

Effets sur protéines et expression des gènes