

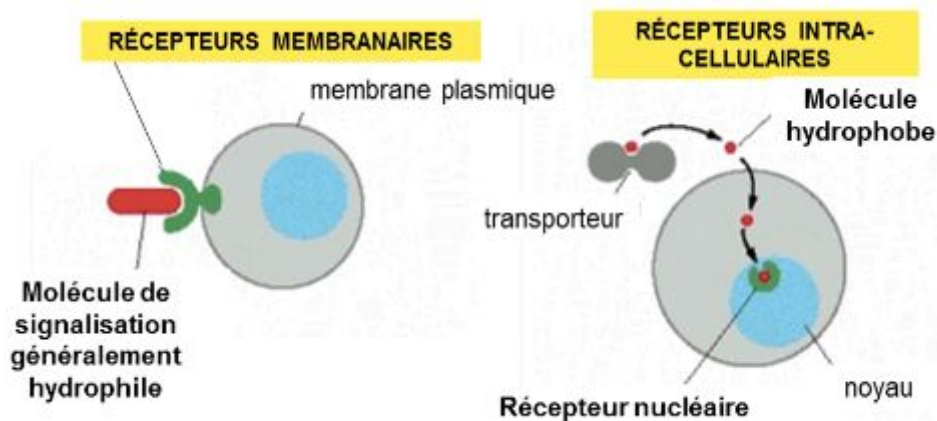
BIOLOGIE

MÉCANISMES DE LA SIGNALISATION PAR LES RÉCEPTEURS MEMBRANAIRES

I) Généralités

A) Principes de la signalisation cellulaire

La signalisation cellulaire est un ensemble de processus qui permettent à la cellule d'interpréter les signaux qui lui parviennent et d'y répondre correctement. La cellule répond à un signal extracellulaire par l'intermédiaire d'un récepteur **spécifique** (membranaire ou intracellulaire).



Les jonctions communicantes relient les cellules adjacentes et permettent le partage de petites molécules → coordonnent la réponse cellulaire.

Les signaux extracellulaires sont de nature très variés.

- Physiques (photons, signaux mécaniques, température...)
- Chimiques (gaz, protéines **solubles** ou **liées** aux surfaces cellulaires...)
- Hydrophobes → récepteurs intracellulaires.

Ils se transmettent localement ou à distance.

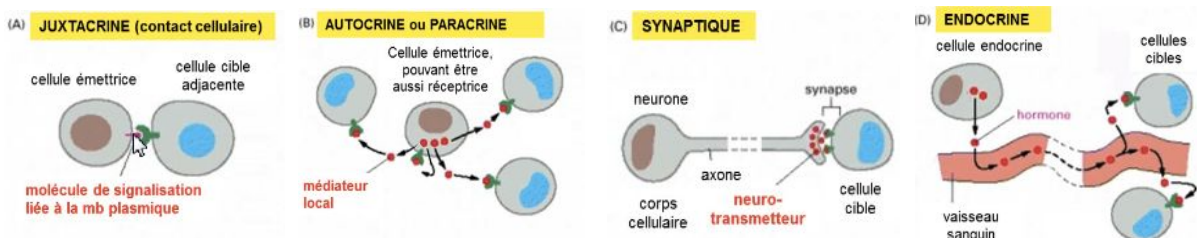


Schéma général de la signalisation cellulaire par les récepteurs membranaires

Molécule de signalisation extracellulaire

(Médiateur extracellulaire,
Ligand, 1^{er} messenger)



Récepteur

Protéines de signalisation intracellulaire

Protéines effectrices



Médiateur intracellulaire,
2nd messenger



Protéines cibles

Effecteurs secondaires

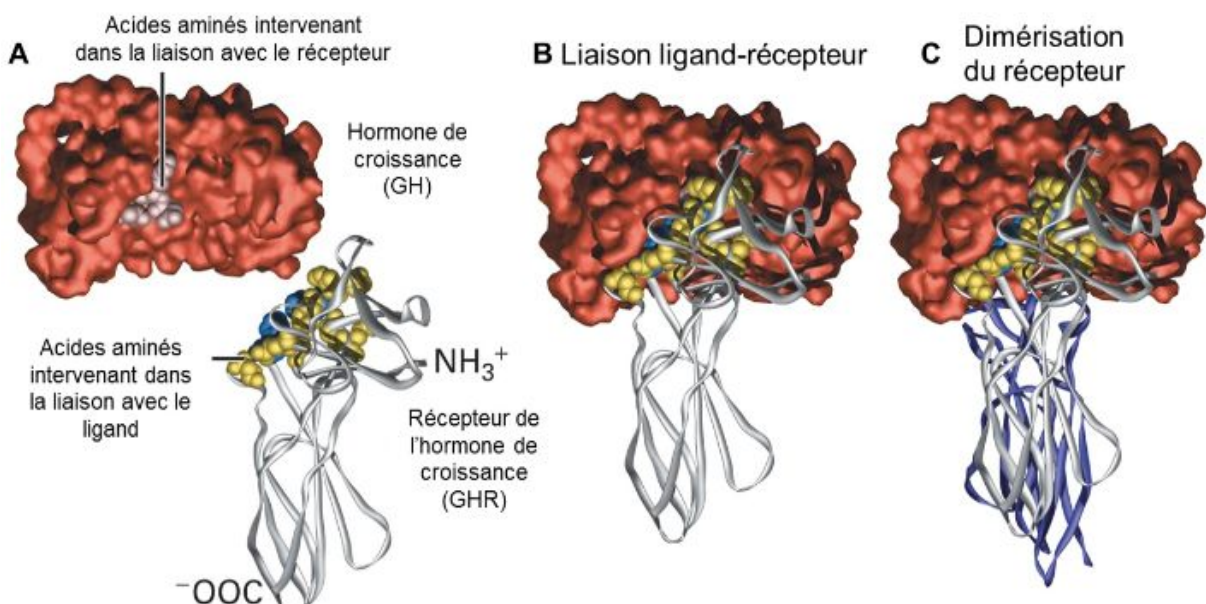


Réponses cellulaire

L'ensemble de ces mécanismes:
Voie de signalisation

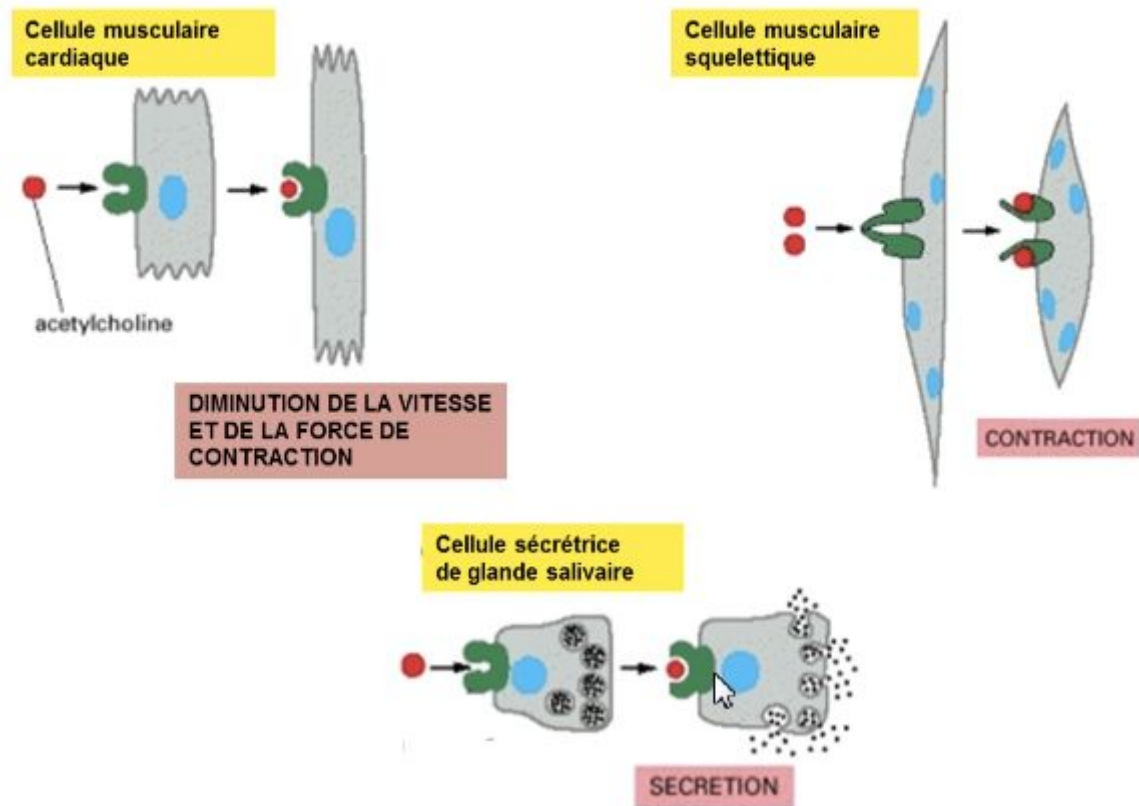
Plusieurs signaux permettent d'arrêter la signalisation
→ Rétrocontrôle très important

La liaison ligand-récepteur est **stéréospécifique** avec des interactions faibles (liaisons non covalentes). La liaison du ligand est **spécifique**, **réversible** et **saturable** (nombre fini de récepteurs).

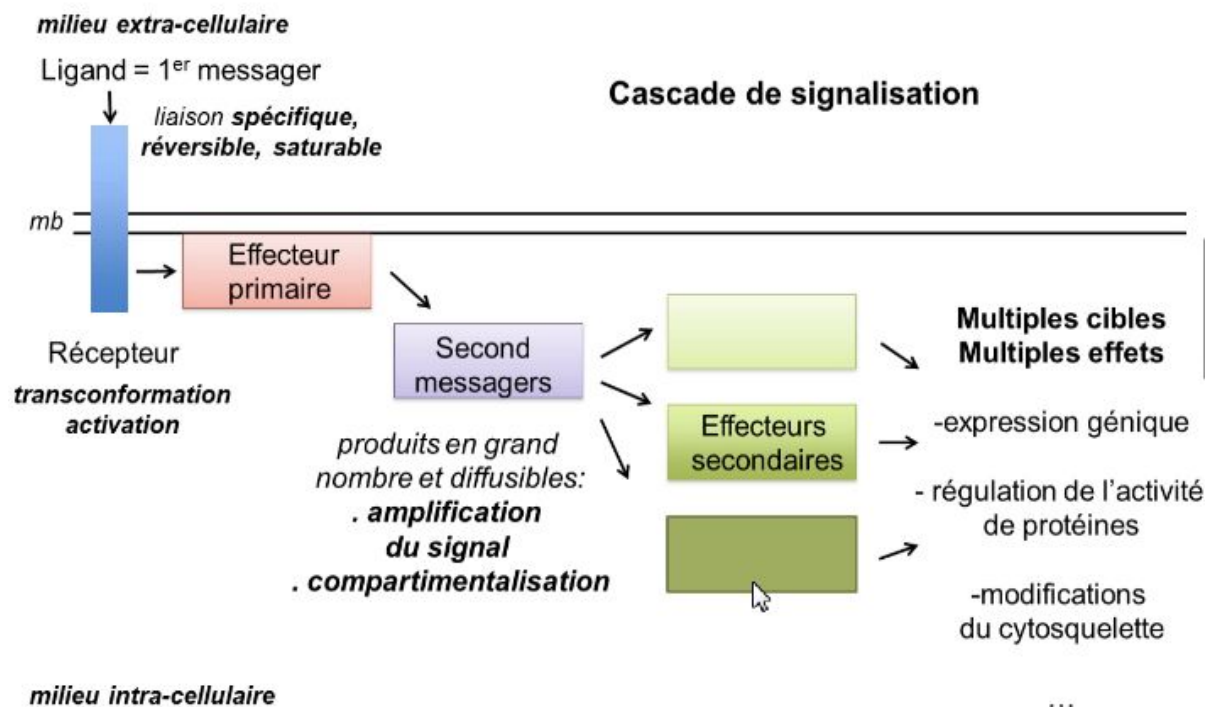


La liaison du ligand entraîne une **dimérisation** du récepteur.

Spécificité du signal selon le type de récepteur et selon la machinerie de signalisation des différents types cellulaires

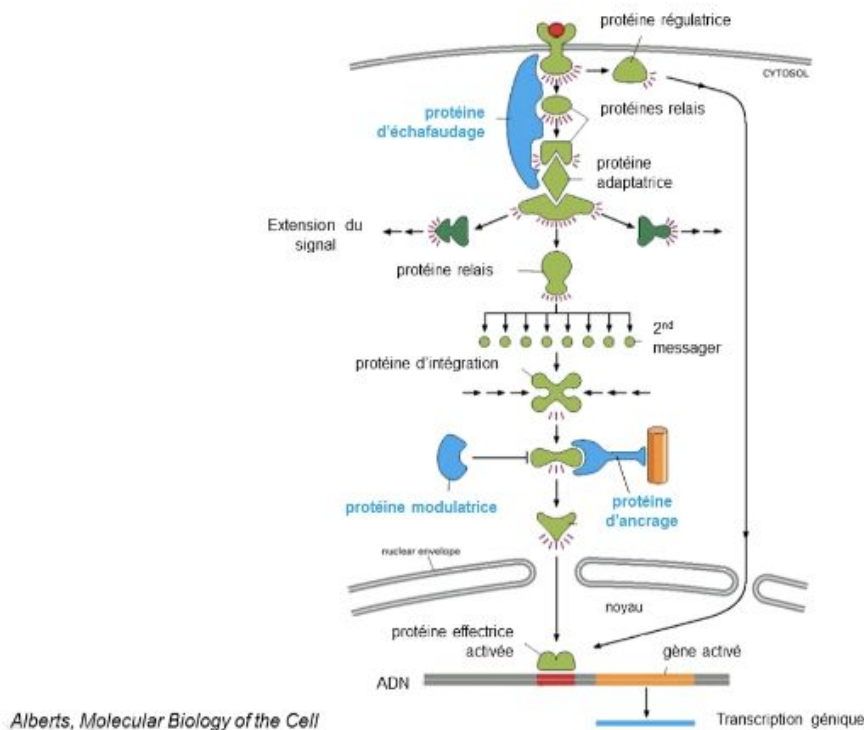


B) Bases de la signalisation par les récepteurs membranaires



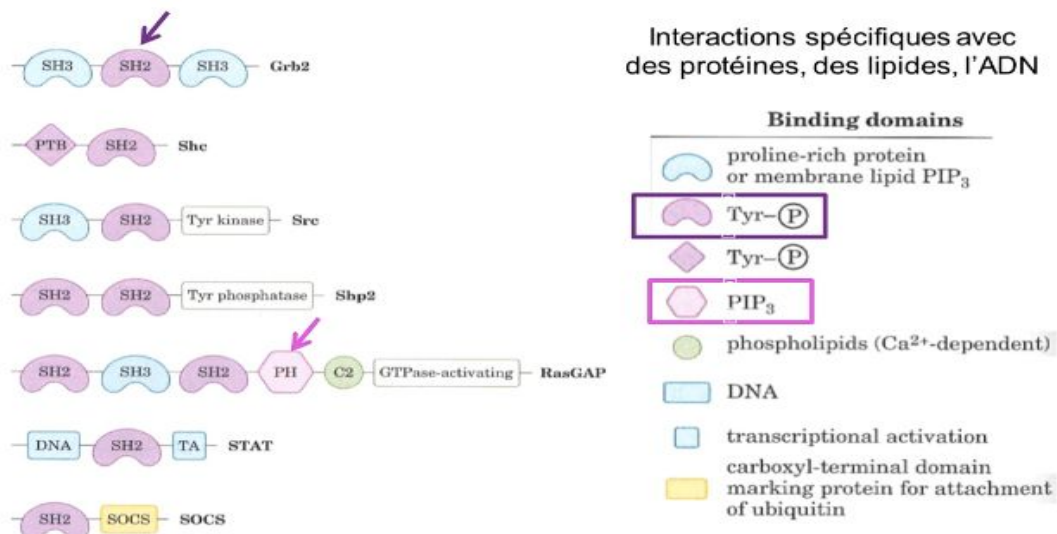
Les seconds messagers intracellulaires sont produits en grand nombre et **diffusibles**, mais ils ont une durée de **vie courte**. Ils sont responsables avec les protéines d'échafaudage ou d'ancrage de l'**amplification du signal** et de sa **compartimentalisation**, ce qui permet des réponses lentes ou rapides.

Complexité de la spécificité du signal: activation de plusieurs voies de signalisation Protéines d'échafaudage ou d'ancrage : compartimentalisation du signal



La protéine Ras est impliquée et altérée dans énormément de cancer.
Les récepteurs transmettent majoritairement leur message par **phosphorylation**.

Spécificité du signal: les protéines de signalisation interagissent grâce à des domaines de reconnaissance spécialisés

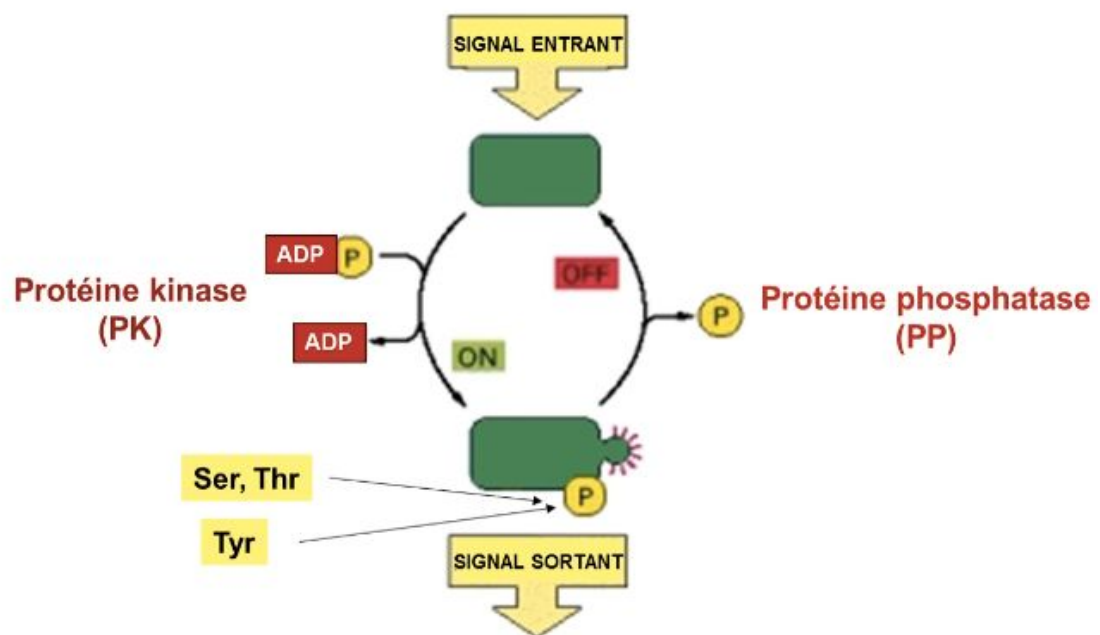


Exemple de second messagers :

- Phosphatidylinositol 4, 5 bisphosphate (PIP₂)
- Diacylglycérol (diglycéride) → active la PKC
- Inositol 1, 4, 5 tri P (IP₃) → ouvre les canaux calciques du RE
- AMPc → active la PKA
- Ca²⁺ → active la PKC

Les protéines de signalisation interagissent grâce à des domaines de reconnaissances spécialisés.

Intermittence du signal:
La phosphorylation-déphosphorylation est un mode important de modulation d'activité des protéines



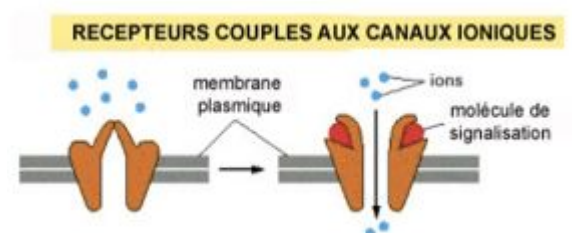
Exemple de cibles des protéines kinases : récepteurs enzymes, molécules de signalisation, enzymes, facteurs de transcription (CREB, Smad...)

Il y a plusieurs niveaux de **régulation négative** du signal :

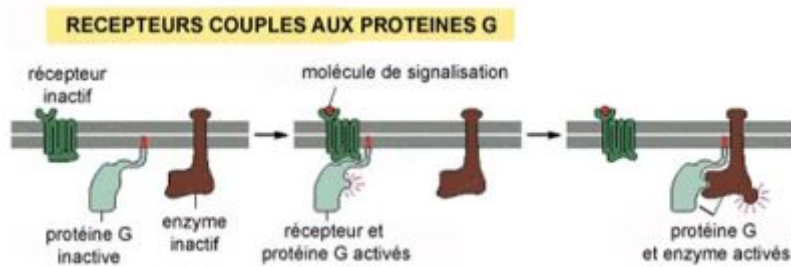
- dégradation des 2nd messagers (demi-vie courte)
- le contrôle de la phosphorylation-déphosphorylation des protéines
- la désensibilisation du récepteur (endocytose, recyclage ou dégradation)
- le production de protéines inhibitrices
- le contrôle de l'état d'activation des petites protéines G

C) Les principales familles de récepteurs membranaires

- Récepteurs couplés aux canaux ioniques

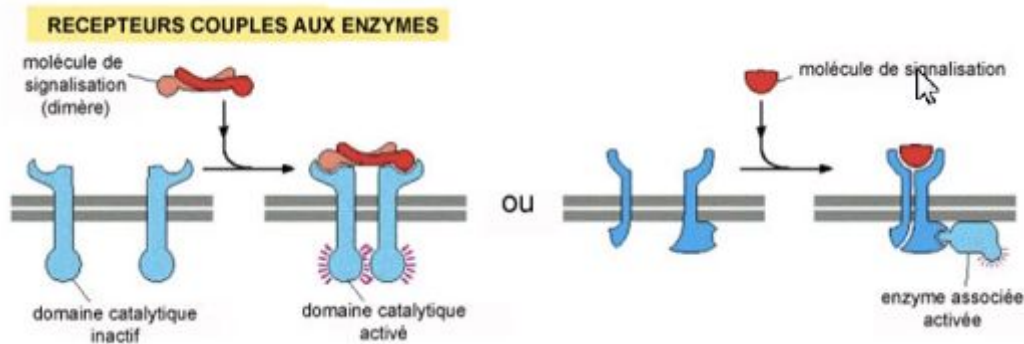


- Récepteurs couplés aux protéines G



Ils possèdent **7 domaines trans-membranaires**. C'est une famille très **homogène**. Lors de la fixation du ligand, le récepteur s'active, ce qui active la protéine G, qui va alors activer l'effecteur (souvent enzyme). Les ligands sont très hétérogènes.

- Récepteurs couplés aux enzymes



Il existe une **soixantaine** de récepteur à enzyme. Il va y avoir une **dimérisation** du récepteur qui va induire l'**activation** du récepteur. Ce dernier est composé d'une ou plusieurs chaînes polypeptidiques, c'est une famille très **hétérogène**. Le ligand est une protéine ou un peptide.

→ Activité Tyr K (EGF, Insuline)

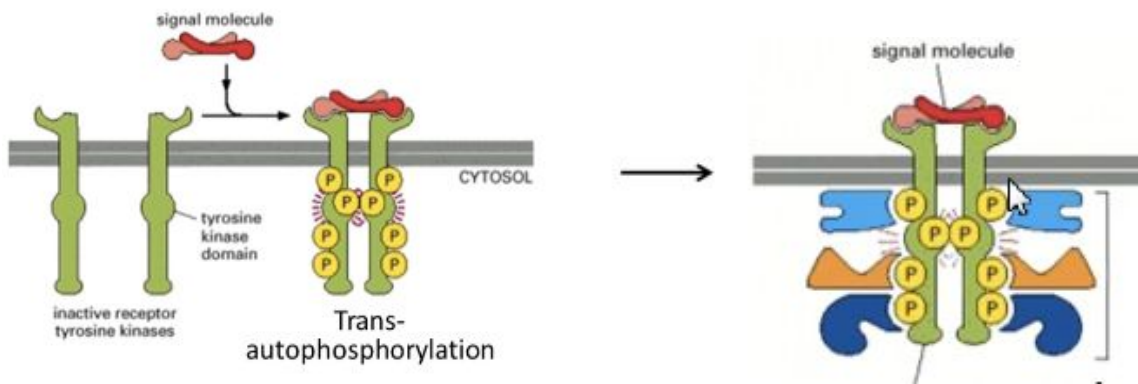
→ Activité Ser/Thr K (Récepteur du TGF β)

II) Signalisation par les récepteurs enzymes

A) Récepteur Tyrosine Kinase (RTK)

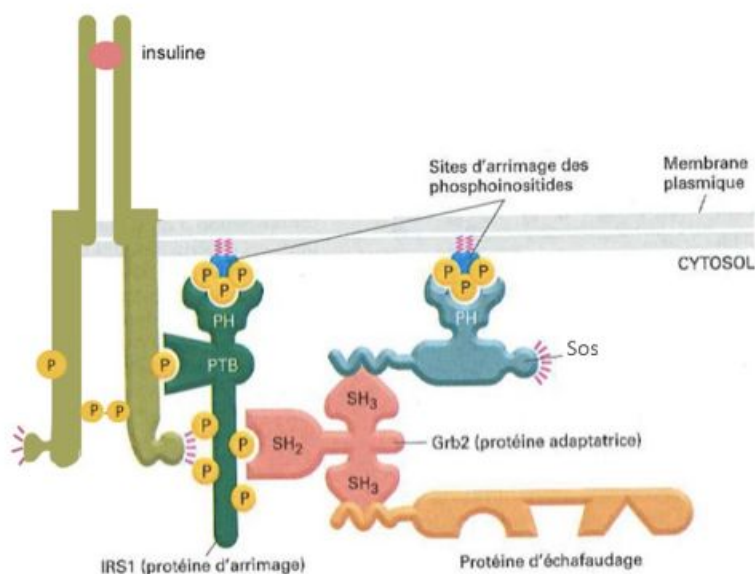
Ils possèdent tous un domaine extracellulaire (fixation du ligand), un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire (activité TK/domaine de liaison à l'ATP).

Les mécanismes généraux d'activation des RTK est une **trans-autophosphorylation** et le **recrutement des médiateurs**.



- 1) Liaison du ligand
- 2) Dimérisation du RTK
- 3) Phosphorylation mutuelle des deux récepteurs sur plusieurs tyrosines
- 4) - phosphorylation des tyrosines du domaine TK (augmentation de l'activité TK)
- phosphorylation d'autres tyrosines : site d'ancrage pour d'autres protéines
- 5) Protéines de signalisation se lient à des tyrosines phosphorylées grâce à leurs domaines spécifiques (SH2)
- 6) Activation de ces médiateurs
- 7) Transmission du signal

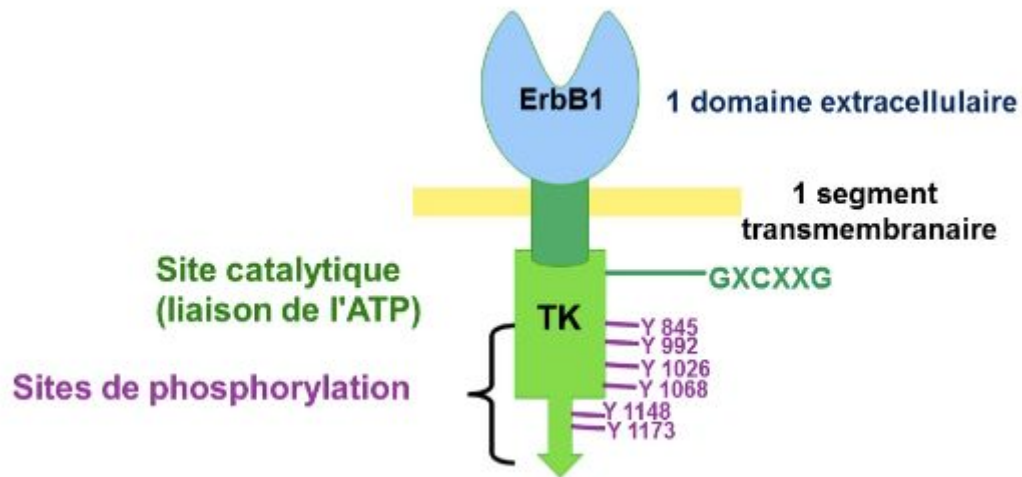
Cas particulier du récepteur de l'insuline



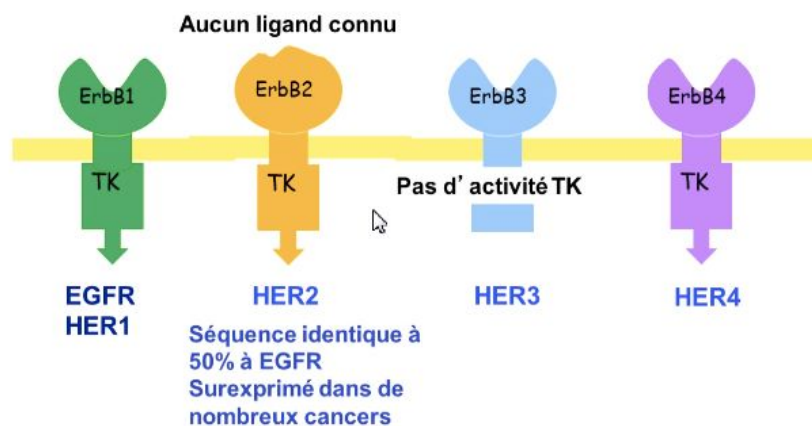
Récepteur à l'insuline **déjà dimérisé**, besoin d'une protéine d'ancrage

→ Signal sous membranaire

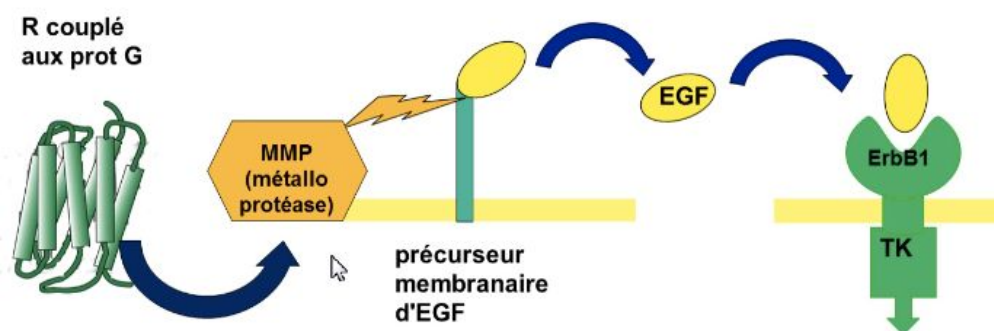
Exemple du récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor)



Le récepteur de l'EGF fait parti d'une famille de **récepteurs apparentés** (HER1, HER2, HER3 et HER4). Il agit sur de nombreux types cellulaires, régulant la prolifération, la survie et la différenciation des cellules.



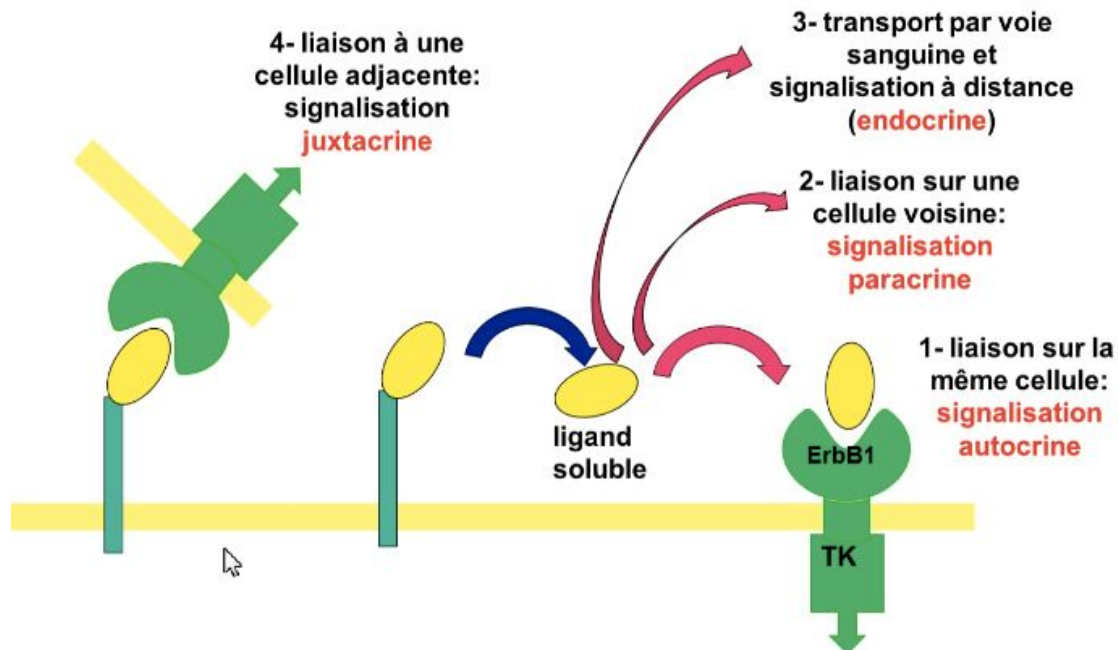
Ils existent plusieurs ligands possibles : **EGF** et **EGF-like**, qui sont synthétisés en majorités sous forme de précurseurs transmembranaires. Il a souvent besoin d'un **clivage des précurseurs** par des protéases, elles mêmes activées par d'autres voies de signalisation (cross-talk entre récepteurs).



Mécanisme à l'origine de la **transactivation** par un autre récepteur

La **métalloprotéase** peut être produite sous l'effet d'un autre récepteur ou d'un autre ligand qui activera le récepteur couplé aux protéines G.

Certains ligands restent transmembranaires, la signalisation juxtacrine est possible. Les mécanismes sont donc **juxtacrine**, **autocrine**, **paracrine** et **endocrine**.



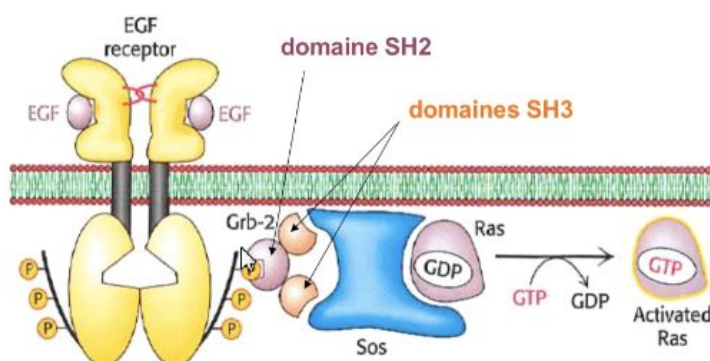
Les principales étapes de signalisation :

- 1) Liaison du ligand (**transconformation** du récepteur)
- 2) **Dimérisation** grâce au changement de conformation du bras de dimérisation
→ homodimérisation (EGFR avec EGFR) ou hétérodimérisation (HER2/HER3 avec EGF)
- 3) Autophosphorylation du récepteur sur plusieurs résidus tyrosine (**Auto-transphosphorylation**)
- 4) Recrutement des protéines sur les tyrosines phosphorylées (domaine SH2)
- 5) Activation de plusieurs voies de signalisation

Les principales voies de signalisation :

- 1) Activation de la cascade des **MAP Kinases**

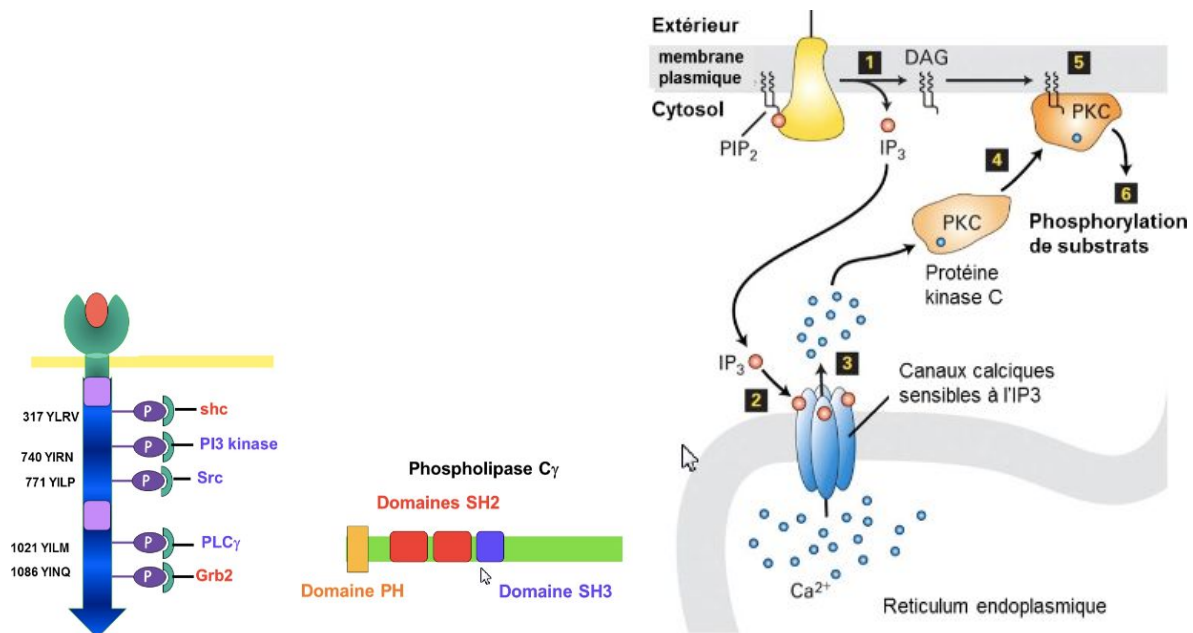
La protéine Grb2
permettre la



va

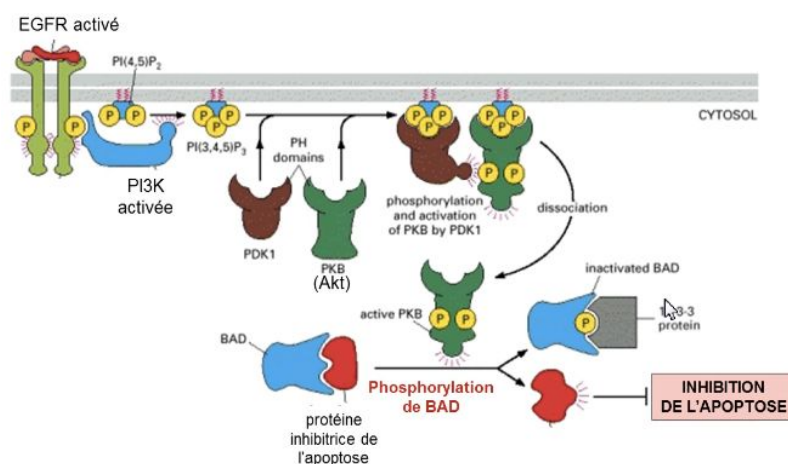
phosphorylation du GTP en GDP d'une protéine Ras (intermédiaire entre facteur de croissance et mécanisme mitogénique) pour l'activer. MAP-K régule l'apoptose, la différenciation et la prolifération des cellules → rôle très important dans le cancer.

2) Activation de la voie des phospholipase C



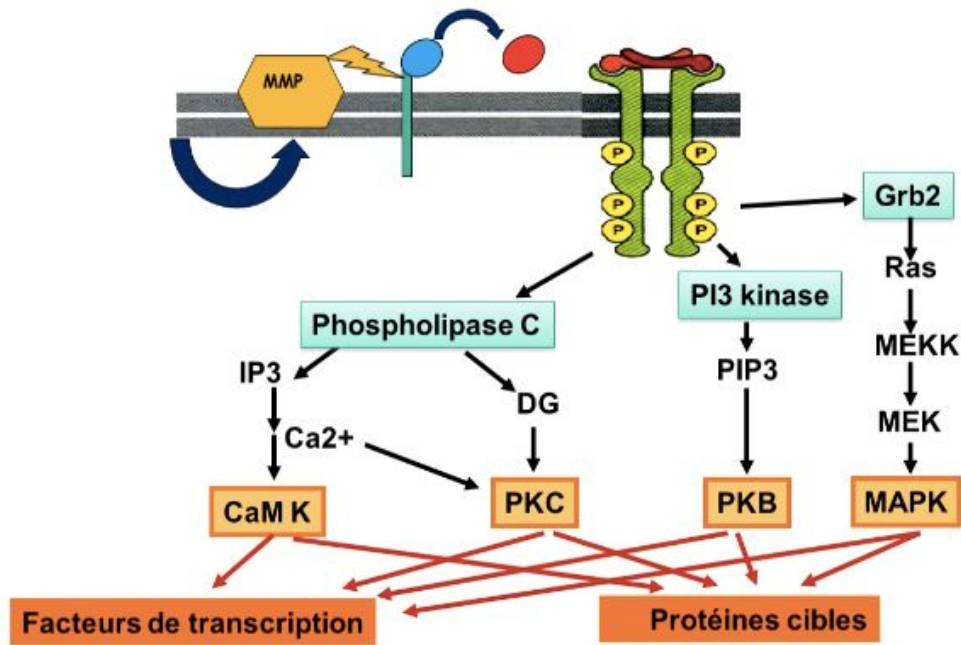
La phospholipase C (PLC) qui coupe le **phosphatidylinositol 4, 5 biphosphate** en **1, 2 diacylglycérol** qui recrute la **PKC** puis **Inositol 1, 4, 5 triphosphate** qui active la **PKC**.

3) Activation de la voie des PI3 kinase



La PI3 kinase transforme le **Phosphatidylinositol 4, 5 biphosphate** en **PIP3** (qui recrute des protéines à domaine PH). L'activation de L'EGF-R entraîne la **phosphorylation de PKB par PDK1** qui permet de libérer une protéine inhibitrice de l'apoptose.

6) Les **seconds messagers** transmettent le signal dans le cytoplasme



7) Terminaison du signal : **désensibilisation**

- EGF active une phosphatase qui déphosphoryle EGFR
- Internalisation du complexe R/L dans des puits à clathrine, puis dégradation
- Dégradation des seconds messagers

Ras a une activité GTPase, intrinsèque et stimulée par les GAP, qui réprime son activité (dans les cancer cette activité est souvent perdue).

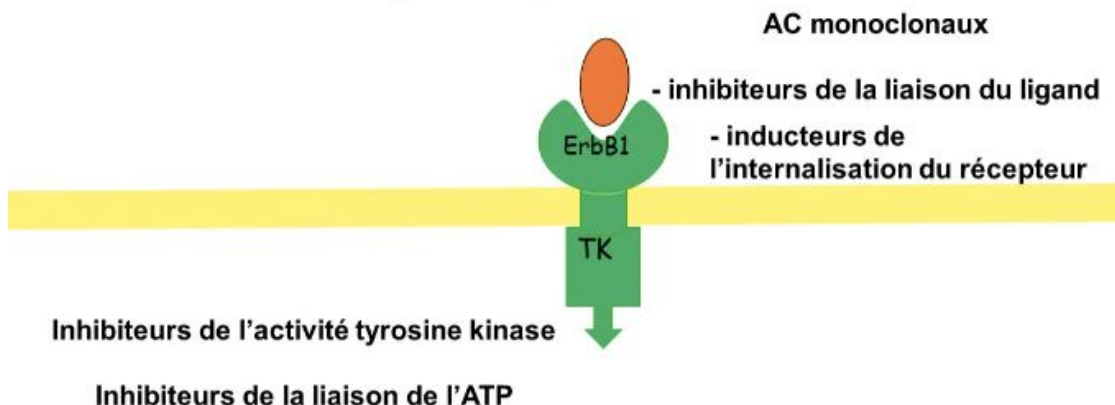
Rôle de la signalisation par EGF dans la tumorigenèse

Des anomalies de la signalisation par EGF sont impliquées dans de nombreux cancers :

- **Surexpression des récepteurs** (en particulier EGFR et HER2) et/ou des ligands
- **Mutations du récepteurs** : activation constitutive (=qui n'est pas régulée) de l'activité TK

Le récepteur de l'EGF est une cible thérapeutique

Inhibiteurs de la voie de signalisation de l'EGF



B) Récepteur Sérine/Thréonine Kinase

Exemple du récepteur du TGF β (Tumor Growth Factor)

TGF β appartient à une grande famille de ligands **polypeptidiques**, synthétisés par clivage d'un précurseur soluble. Ils peuvent être homo ou hétérodimères et régulent de nombreuses fonctions (développement, différenciation, production de MEC) de manière **bi-fonctionnelle**. Ils agissent par inhibition ou par stimulation de la prolifération cellulaire selon les tissus et les contextes cellulaires.

Deux formes principales de récepteurs du TGF β :
Homodimères à activité sérine/thréonine kinase

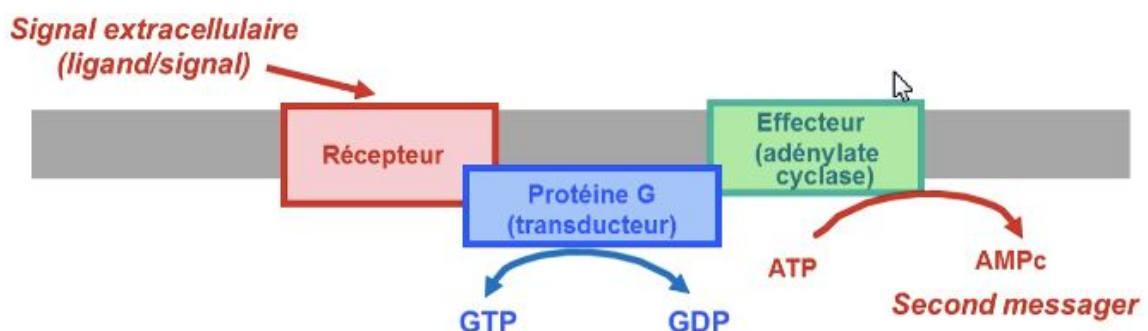


La voie des SMAD

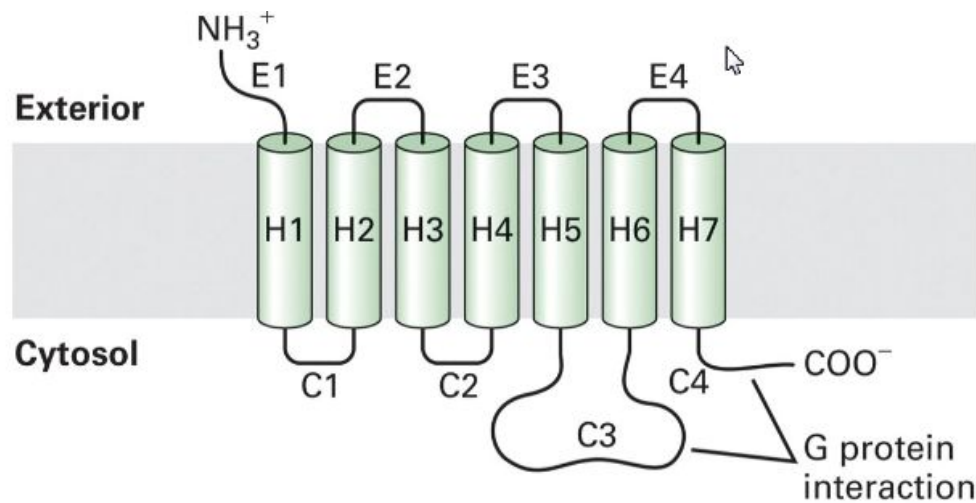
- 1) La liaison de TGF β à un RII entraîne le recrutement du RI et sa phosphorylation
- 2) Le RI phosphorylé recrute et phosphoryle *Smad2* ou *Smad3*
- 3) *Smad2* ou *Smad3* phosphorylé se dissocie du récepteur et s'oligomérisent avec *Smad4*
- 4) L'oligomère *Smad2/3-Smad4* migre vers le noyau, recrute des protéines régulatrices de gènes et active la transcription de gènes cibles spécifiques
- 5) Transcription des gènes cibles

→ Régulation du cycle cellulaire, de l'apoptose, de la différenciation, de la MEC

III) Signalisation par les RCPG



C'est une super famille de récepteurs serpentins ou à **7 domaines transmembranaires** (7 TRM) avec plus de **1000 récepteurs** chez l'homme. Ils ont une structure très homogène.



Les ligands des RCPG sont de nature et de taille très variés : photons, Ca²⁺, odeurs, petites molécules endogènes, protéines...
La liaison se fait en EC ou à l'**intérieur du récepteur** au niveau de certains DTM. Elle provoque une **transconformation** du récepteur. Il n'y a pas toujours de signalisation directe.

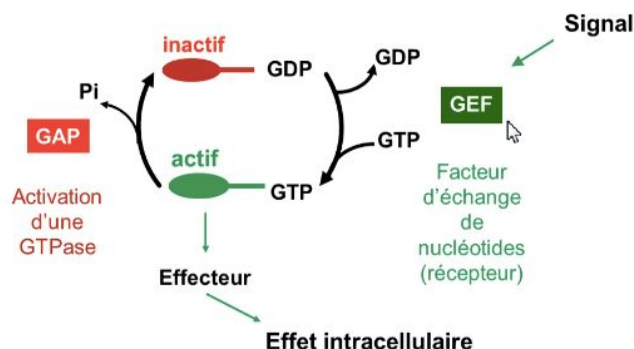
A) Activation RCPG

- 1) Liaison de l'hormone induit un changement conformationnel du récepteur
- 2) Le R activé se lie à la sous unité α de la protéine G
- 3) Modification de conformation de α , GDP $\rightarrow$ GTP, dissociation de $\beta \gamma$
- 4) L'hormone se dissocie du R et α se lie à l'effecteur, ce qui l'active
- 5) Retour état initial, GTP $\rightarrow$ GDP, dissociation de la liaison α -effecteur et réassociation avec $\beta \gamma$

B) Les protéines G

Les protéines G sont hétéro-trimériques (grande protéine G) ou monomériques (petite protéine G).

Mécanisme de transduction : Echange GDP- GTP



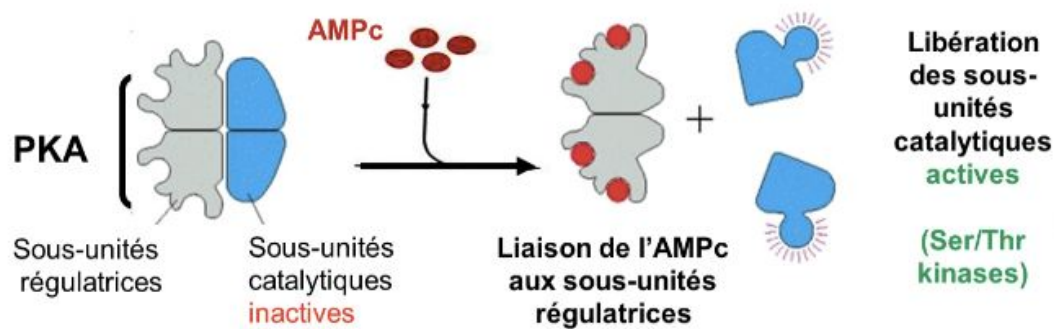
Les protéines G sont des interrupteurs moléculaires (**transducteurs**).

Les protéines G sont très diverses car elles sont la combinaison d'une sous unité α avec un dimère $\beta \gamma$. Il existe des protéines :

- $G_s \rightarrow$ active l'adénylate cyclase
- $G_i \rightarrow$ inhibe l'adénylate cyclase
- $G_q \rightarrow$ active la phospholipase C
- $G_{12} \rightarrow$ régule le cytosquelette

C) Les effecteurs

L'adénylate cyclase $\rightarrow$ transforme ATP en AMPc

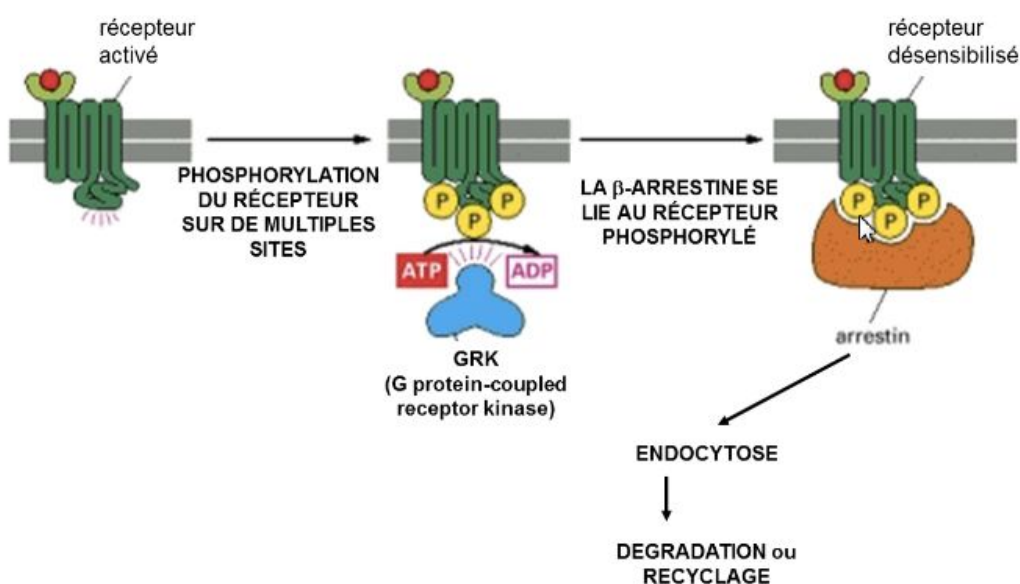


$\rightarrow$ Effets cytoplasmiques et nucléaires

La phospholipase C $\rightarrow$ active PKC

- Certains ligands peuvent lier plusieurs récepteurs
- Certains récepteurs peuvent lier plusieurs PG
- Les PG peuvent avoir plusieurs effecteurs
- Les sous unités α des PG peuvent agir sur l'AC, la PLC, des canaux ioniques de la membrane plasmique, des PG monomériques...
- Les sous unités $\beta \gamma$ activées peuvent aussi agir sur certains effecteurs.
- Les seconds messagers activent les effecteurs secondaires.

D) Arrêt du signal



E) Fonctions médiées par les RCPG

- Signalisation très rapide (vision, odorat, goût, neurotransmission)
- Régulation métabolique (métabo glucido-lipidique, sécrétions exocrines, régulations endocrines, PA, contraction des muscles lisses)
- Régulation immunitaire
- Développement, croissance, différenciation, prolifération

Les protéines G et leurs récepteurs peuvent être des oncogènes.

Conclusion

Les signaux des récepteurs couplés aux protéines G et des récepteurs enzymes empruntent des voies spécifiques et des voies communes.

