

Table des matières

Introduction

1. Les différents types de communications intercellulaires.....	3
2. Jonctions perméables (ou communicantes)	3
3. Connexines et connexons	4
4. Interactions membranaires	5
4.1. Cadhérines	7
4.2. Protéines d'adhésion apparentées aux immunoglobulines : CAM ...	8
4.3. Sélectines.....	8
4.4. Intégrines	8
4.5. Les éphrines et leurs récepteurs.....	10
4.6. Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et TcR	11
5. Messagers intercellulaires.....	12
5.1. Neuromédiateurs.....	12
5.2. Hormones, cytokines, facteurs de croissance.....	12
5.3. Facteurs paracrines	13
5.4. Pheromones	13

Chapitre 1

Structure et structure-activité des médiateurs

1. Dérivés d'acides aminés	16
1.1. Acides aminés	16
1.1.1. Amines	16
1.1.2. Catécholamines	17
1.1.3. Indolamines	18
1.2. Hormones thyroïdiennes.....	19
1.3. Médiateurs peptidiques.....	22
1.3.1. TRH.....	22
1.3.2. Enképhalines	23
1.3.3. Ocytocine et vasopressine.....	23
1.3.4. GnRH	23
1.3.5. FMRFamide.....	25
1.3.6. Ghrelina	25
1.4. Médiateurs protéiques.....	26
1.4.1. Famille de l'insuline	26
1.4.2. Famille des cytokines.....	27

1.4.3. Dérivés de la pro-opiomélanocortine	29
1.4.4. Famille de l'EGF et du TNF- α	30
1.4.5. Famille de l'hormone hyperglycémiant de crustacés	30
1.5. Hormones glycoprotéiques.....	31
1.5.1. Gonadotropines et TSH	31
1.5.2. Super-famille du TGF- β	35
1.6. Médiateurs lipoprotéiques	38
2. Dérivés lipidiques.....	40
2.1. Stéroïdes.....	40
2.1.1. Stéroïdogénèse des vertébrés.....	40
2.1.2. Stéroïdogénèse des invertébrés.....	42
2.1.3. Phytostéroïdes	43
2.1.4. Vitamines D	43
2.2. Autres médiateurs lipidiques.....	44
2.2.1. Cannabinoïdes.....	44
2.2.2. Eicosanoïdes	44
2.2.3. Sphingosine-1-phosphate.....	46
2.2.4. Phosphoglycérolipides.....	47
2.2.5. Isoprénoïdes	47
3. Autres médiateurs	49
3.1. Acétylcholine	49
3.2. Purines.....	49
3.3. Médiateurs gazeux (gasotransmetteurs).....	50
3.3.1. Éthylène	50
3.3.2. Monoxyde d'azote (NO).....	50
3.3.3. Hydrogène sulfureux (H ₂ S)	50
3.4. Hormones végétales.....	51
3.4.1. Cytokinines.....	51
3.4.2. Acide jasmonique.....	51
3.4.3. Gibbérélines et acide abscissique	51

Chapitre 2

Les acteurs des voies de signalisation

1. Récepteurs.....	53
1.1. Récepteurs membranaires	54
1.1.1. Récepteurs à sept domaines transmembranaires (GPCR)	55
1.1.2. Récepteurs kinases.....	56
1.1.3. Récepteurs directement ou indirectement couplés à des kinases	57
1.1.4. Récepteurs enzymes non kinases.....	58
1.1.5. Récepteurs canaux ioniques.....	58
1.2. Récepteurs nucléaires.....	58
1.2.1. Type I (ou NR3).....	59
1.2.2. Type II (ou NR1).....	59
1.2.3. Type III (ou NR2).....	59
1.2.4. NR4 et NR5	59

2. Protéines G.....	59
2.1. Protéines G monomériques.....	60
2.1.1. Famille Rab.....	61
2.1.2. Famille Ras.....	61
2.1.3. Famille Rac/Rho.....	61
2.1.4. Famille Ran.....	61
2.1.5. Famille Arf.....	61
2.2. Protéines G hétérotrimériques.....	61
2.2.1. Protéines Gs.....	63
2.2.2. Protéines Gi.....	63
2.2.3. Protéines G _{0/q}	63
2.2.4. Protéine G _{12/13}	63
2.2.5. Protéine Gt (transducine).....	64
2.2.6. Protéine Golf.....	64
2.2.7. Protéine Gh.....	64
3. Protéine kinases et protéine phosphatases.....	64
3.1. Ser/ Thr protéine kinases.....	65
3.1.1. Famille AGC.....	65
3.1.2. Famille CMGC.....	66
3.1.3. Famille CamK.....	66
3.1.4. Famille STKR.....	67
3.1.5. Famille PIKK.....	67
3.2. Tyr protéine kinases.....	67
3.2.1. Famille TK.....	67
3.2.2. Famille TKL.....	67
3.3. Spécificité catalytique des protéine kinases.....	68
3.4. Interactome des protéine kinases (module d'interaction et site catalytique).....	69
3.5. Classification des protéine phosphatases.....	70
3.6. Interactome des protéine phosphatases (module d'interaction et site catalytique).....	70
4. Ubiquitine-ligases.....	70
5. O-GlcNAc-transférase.....	72
6. Protéines d'échafaudage.....	72
6.1. Organisation modulaire des protéines d'échafaudage.....	73
6.1.1. Bromodomaine (BRD).....	75
6.1.2. Domaines de liaison à l'ubiquitine (UBD).....	76
6.1.3. Domaine FERM (<i>four point one, ezrin, radixin, moesin</i>).....	77
6.2. Quelques exemples de protéines d'échafaudage.....	78
6.2.1. AKAP.....	78
6.2.2. Protéines d'échafaudage des modules MAPK.....	79
6.2.3. 14-3-3.....	80
6.2.4. PELP-1.....	80
6.2.5. RACK1.....	81
6.2.6. Grb2.....	81
6.2.7. IRS1-4.....	81
6.2.8. FRS2.....	82

6.2.9. LAT.....	82
6.2.10. p62/sequestosome 1	83
6.2.11. Région non catalytiques de protéine kinases et pseudo-kinases.....	84
6.2.12. Ankyrine.....	84
6.2.13. Rafts membranaires	85
7. Seconds messagers	85
8. Micro-ARN (miR).....	86

Chapitre 3

Structures et mécanismes d'action des récepteurs membranaires

Récepteurs à sept domaines transmembranaires	94
1. Structure-activité des R7TM et de leurs effecteurs.....	94
1.1. Propriétés des R7TM.....	95
1.1.1. Structure générale des R7TM.....	95
1.1.2. Classification des R7TM	97
1.1.3. Modalités de liaison des ligands aux R7TM	98
1.1.4. Dimérisation des R7TM.....	100
1.2. Protéines G hétérotrimériques	105
1.2.1. Structure des protéines G hétérotrimériques	106
1.2.2. Interactions des protéines G hétérotrimériques avec la membrane plasmique	108
1.2.3. Voies d'activation des protéines G hétérotrimériques.....	110
1.2.4. Voies de transduction des protéines G hétérotrimériques.....	113
1.2.5. Pharmacologie des protéines G hétérotrimériques.....	116
1.3. Autres ligands des R7TM.....	118
1.3.1. Arrestine	118
1.3.2. GASP	119
1.3.3. Homer	119
1.3.4. Protéines 14-3-3	120
1.3.5. APPL	120
1.4. Enzymes-effecteurs sous contrôle des sous-unités α_{GTP}	121
1.4.1. Adénylate cyclases	121
1.4.2. Phospholipases C.....	129
1.4.3. Autres phospholipases.....	133
1.4.4. GMPc-phosphodiesterase rétinienne	133
1.4.5. Src.....	134
1.5. Enzymes effecteurs sous contrôle des complexes $\beta\gamma$	135
1.5.1. Phospholipases C β	135
1.5.2. GRK2 et GRK3	136
1.5.3. Adénylate cyclases II, IV et VII.....	137
1.5.4. Canaux ioniques.....	137
1.5.5. Autres.....	138
1.6. Enzymes effecteurs de la voie Rho-ROCK dépendante de G12/13 ..	139
1.7. Enzymes effectrices des R7TM à corécepteurs	140
1.7.1. Récepteurs de Wg et Wnt (Frizzled).....	140
1.7.2. Récepteur de Hedgehog/Sonic Hedgehog	140

2. Voies de signalisation intracellulaires des R7TM	144
2.1. Voies de signalisation de l'AMP cyclique	144
2.1.1. Régulation de la synthèse de l'AMPc.....	144
2.1.2. Régulation de la dégradation de l'AMPc	144
2.1.3. Phosphodiesterases des nucléotides cycliques	145
2.1.4. Mécanismes d'action de l'AMP cyclique.....	150
2.2. Voies de signalisation des phosphoinositides	166
2.2.1. Régulation de la biosynthèse de DAG et IP3	166
2.2.2. Régulation de la dégradation de DAG et IP3.....	167
2.2.3. Mécanisme d'action du 1,2-diacylglycérol (DAG)	168
2.2.4. Mécanismes d'action de l'IP3	174
2.2.5. Voies de l'acide arachidonique et autres dérivés lipidiques	175
2.3. Voies de signalisation du calcium.....	176
2.3.1. Ca ⁺⁺ -ATPases	176
2.3.2. Canaux calciques de la membrane du réticulum endoplasmique	177
2.3.3. Canaux calciques de la membrane plasmique	180
2.3.4. Mécanismes d'action du Ca ⁺⁺	184
2.3.5. Cibles des signaux calciques	185
2.3.6. Influence du Ca ⁺⁺ sur d'autres voies de signalisation	187
2.4. Voies des R7TM <i>Frizzled</i> (voie Wnt)	187
2.4.1. Voie canonique <i>via</i> la β -caténine.....	188
2.4.2. Voies non canoniques PCP et Wnt/Ca ⁺⁺	190
2.4.3. Rôle pivot de <i>Dishevelled</i>	191
2.5. Voie Hedgehog <i>via</i> la protéine 7TM Smo.....	191
2.5.1. Mécanisme d'action de Smo sur le complexe SuFu-Gli	192
2.5.2. Polymorphisme des acteurs de la voie chez les mammifères ..	193
2.6. Actions des R7TM indépendantes des protéines G.....	194
2.6.1. <i>Via</i> des protéines d'échafaudage à domaines PDZ.....	194
2.6.2. <i>Via</i> des protéines d'échafaudage sans domaine PDZ.....	195
2.6.3. <i>Via</i> l'arrestine	196
2.6.4. <i>Via</i> la protéine SET (récepteur M3 muscarinique et récepteur de la GnRH)	197
Récepteurs à un domaine transmembranaire	198
1. Récepteurs tyrosine kinases.....	198
1.1. Structures des récepteurs tyrosine kinases	198
1.2. Signalisation des récepteurs de la famille de l'EGFR (ErbB)	202
1.2.1. Liaison du ligand et dimérisation des récepteurs ErbB.....	202
1.2.2. Activation et phosphorylation des récepteurs ErbB après dimérisation	204
1.2.3. Transduction après dimérisation des récepteurs ErbB	204
1.2.4. Extinction de la réponse.....	207
1.2.5. <i>Cross-talks</i>	208
1.3. Signalisation du récepteur de l'insuline.....	209
1.3.1. Liaison de l'insuline à son récepteur	209
1.3.2. Interaction des sous-unités et autophosphorylation	209
1.3.3. Mécanisme d'action du récepteur de l'insuline.....	210

1.3.4. Impact de l'insuline sur les transporteurs du glucose	219
1.4. Analyse génétique de la voie Sevenless chez la drosophile	222
1.5. Récepteurs des éphrines	223
2. Récepteurs sérine/thréonine-kinases	225
2.1. Récepteurs des ligands de la famille du TGF- β	225
2.1.1. Expression des récepteurs	225
2.1.2. Constitution des récepteurs.....	226
2.1.3. Mécanismes de dimérisation des récepteurs	227
2.1.4. Régulations de la liaison des ligands de la famille TGF- β	228
2.2. Protéines Smad	230
2.2.1. Phosphorylation et activation des protéines Smad.....	230
2.2.2. Activité des Smad.....	232
2.3. Sérine/thréonine kinases transmembranaires végétales.....	235
3. Récepteurs histidine kinases.....	236
3.1. Bactéries.....	236
3.2. Levures.....	236
3.3. Plantes	237
4. Récepteurs catalytiques non kinases	238
4.1. Récepteurs guanylate cyclase	238
4.1.1. Guanylate cyclase.....	238
4.1.2. Mécanismes d'action du GMP cyclique	240
4.2. Récepteurs protéine phosphatases	243
5. Récepteurs couplés directement à des kinases	243
5.1. Récepteurs des cytokines, interférons et interleukines.....	244
5.1.1. Structures des récepteurs.....	244
5.1.2. Voie canonique JAK-STAT.....	247
5.1.3. Voies JAK-STAT non canoniques	251
5.2. Récepteurs des antigènes	252
5.2.1. Récepteurs BcR.....	253
5.2.2. Récepteurs des lymphocytes T (TcR).....	254
5.2.3. Récepteurs FcR	256
5.3. Intégrines	256
5.4. Éphrines B.....	257
6. Récepteurs couplés indirectement à des kinases	258
6.1. Récepteurs de la famille du récepteur du TNF (TNFR).....	259
6.1.1. TNFR.....	260
6.1.2. Fas	261
6.2. Récepteurs TIR (Toll/TLR-IL-1R)	262
6.2.1. Toll TLR.....	262
6.2.2. Récepteur de l'interleukine 1 (IL-1R)	266
6.3. Récepteurs de la voie Imd	266
7. Récepteurs canaux et canaux ioniques	268
7.1. Récepteurs canaux ligand-dépendants.....	268
7.1.1. Récepteurs à boucle Cys	268
7.1.2. Récepteurs ionotropiques du glutamate (iGluR).....	271
7.1.3. Récepteurs canaux dépendants de l'ATP extracellulaire (P2X).....	274

7.2. Canaux voltage-dépendants	274
7.2.1. Canaux potassiques voltage-dépendants (K_v)	275
7.2.2. Canaux potassiques « <i>inward rectifier</i> » (K_{ir})	275
7.2.3. Canaux sodiques voltage-dépendants (Na_v)	275
7.2.4. Canaux calciques voltage-dépendants (Ca_v)	275
7.2.5. Interactions entre canaux voltage-dépendants	276
7.3. Récepteurs canaux activés par des médiateurs intracellulaires	277
7.3.1. Récepteur de l'IP3 (IP3R)	277
7.3.2. Récepteur de la ryanodine (RyR)	278
7.3.3. Canaux chlorure calcium-dépendants (CaCC)	279
7.3.4. Canaux chlorure AMPc/PKA-dépendants	279
7.3.5. Canaux dépendant indirectement de GPCR (via leurs seconds messagers)	280
8. Récepteurs couplés à des protéases	281
8.1. Récepteurs apoptogènes	281
8.2. Récepteurs activés par protéolyse	282
8.2.1. Récepteurs Notch	282
8.2.2. ErbB4	284
8.2.3. Récepteur de la thrombine	284
9. Récepteurs membranaires des stéroïdes	284
9.1. Récepteurs membranaires de la progestérone	285
9.2. Récepteurs membranaires œstrogéniques	286
9.2.1. ER nucléaires (nER)	286
9.2.2. ER spécifiques de la membrane plasmique (pmER)	286
9.3. Récepteurs membranaires androgéniques	287
9.4. Récepteurs PPAR- γ membranaires	288

Chapitre 4

Structures et mécanismes d'action des récepteurs nucléaires

1. Structure générale des récepteurs nucléaires	290
1.1. Organisation en domaines des récepteurs nucléaires	291
1.1.1. Approches expérimentales des relations structure-fonction ...	291
1.1.2. Parentés structurales et classification des récepteurs nucléaires	293
1.1.3. Dimérisations homologues ou hétérologues des récepteurs nucléaires	295
1.2. Domaines structuraux des récepteurs nucléaires	295
1.2.1. Domaine de liaison des ligands : domaine E	296
1.2.2. Fonction chaperone des protéines de choc thermique (HSP) .	298
1.2.3. Récepteurs orphelins	299
1.2.4. Transformation et localisation des récepteurs	300
1.2.5. Dimérisation des récepteurs	304
2. Liaison des récepteurs à l'ADN et activation transcriptionnelle	308
2.1. Identification des domaines de liaison et d'activation	308
2.1.1. Identification du domaine C	308
2.1.2. Structure en doigts de zinc du domaine C	309
2.1.3. Domaines d'activation transcriptionnelle	312

2.2. Structuration des interactions fonctionnelles par l'ADN.....	314
2.2.1. Éléments géniques de réponse à l'hormone (HRE).....	314
2.2.2. Interactions fonctionnelles des domaines de liaison (régions C et E).....	318
2.2.3. Coopérativités d'association	318
3. Mécanismes de régulations transcriptionnelles.....	329
3.1. Assemblage du complexe d'initiation de la transcription.....	329
3.2. Interactions des récepteurs nucléaires et du complexe d'initiation de la transcription	330
3.2.1. Interactions directes	330
3.2.2. Interactions indirectes	330
3.3. Mécanismes moléculaires des activations et répressions	332
3.3.1. Rôle des ligands	332
3.3.2. Rôles des isoformes.....	332
3.3.3. Dynamique des actions des cofacteurs	333
3.4. Modifications post-traductionnelles des récepteurs nucléaires.....	333
3.4.1. Phosphorylation des récepteurs nucléaires	333
3.4.2. Ubiquitinylation, sumoylation des récepteurs nucléaires.....	335
4. Cas particulier du récepteur du florigène	336
5. Conclusion.....	337

Chapitre 5

Physiologie et pathologies des voies de signalisation

1. Intégrations et impacts sur les grandes fonctions cellulaires	339
1.1. Cycle cellulaire.....	341
1.1.1. Mitose	342
1.1.2. Méiose	345
1.2. Métabolisme cellulaire	348
1.2.1. Catabolisme et anabolisme	348
1.3. Mort cellulaire	350
1.3.1. Nécrose	350
1.3.2. Néoptose	350
1.3.3. Apoptose	351
1.4. Horloge moléculaire de la cellule.....	352
2. Dérèglements et pathologies	353
2.1. Maladies auto-immunes.....	353
2.2. Oncogènes, proto-oncogènes et suppresseurs de tumeurs.....	355
2.2.1. Oncogènes.....	355
2.2.2. Suppresseurs de tumeurs	359
2.2.3. Implication de coactivateurs	360
2.3. Perturbateurs endocriniens	360
2.3.1. DES	361
2.3.2. BPA	362

Lexique	363
----------------------	-----

Index	379
--------------------	-----