

# 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- $\alpha$ .....	30
1.4.5. Famille de l'hormone hyperglycémisante de crustacés .....	30
1.5. Hormones glycoprotéiques.....	31
1.5.1. Gonadotropines et TSH .....	31
1.5.2. Super-famille du TGF- $\beta$ .....	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 <sub>2</sub> 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 <sub>0/q</sub> .....	63
2.2.4. Protéine G <sub>12/13</sub> .....	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

<b>Récepteurs à sept domaines transmembranaires .....</b>	<b>94</b>
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 $\alpha_{GTP}$ .....	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 $\beta$ .....	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 <sup>++</sup> -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 <sup>++</sup> .....	184
2.3.5. Cibles des signaux calciques .....	185
2.3.6. Influence du Ca <sup>++</sup> 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 $\beta$ -caténine.....	188
2.4.2. Voies non canoniques PCP et Wnt/Ca <sup>++</sup> .....	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
<b>Récepteurs à un domaine transmembranaire .....</b>	<b>198</b>
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- $\beta$ .....	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- $\beta$ .....	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- $\gamma$ 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. Nécroptose .....	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

<b>Lexique</b> .....	363
----------------------	-----

<b>Index</b> .....	379
--------------------	-----