

TD 1

LES MODIFICATIONS IMPLIQUÉES DANS LA TRANSDUCTION DU SIGNAL

- **La transduction du signal engendre deux types de modifications réversibles :**

- La phosphorylation
- L'échange de GDP en GTP

1. La phosphorylation:

- **Phosphorylation/déphosphorylation**

- Changent la conformation cellulaire (protéines plus ou peu accessibles)
- Modifient:
 - Activité de la protéine (cas des enzymes)
 - Interactions entre composants cellulaires (facteurs de transcription/Gène)

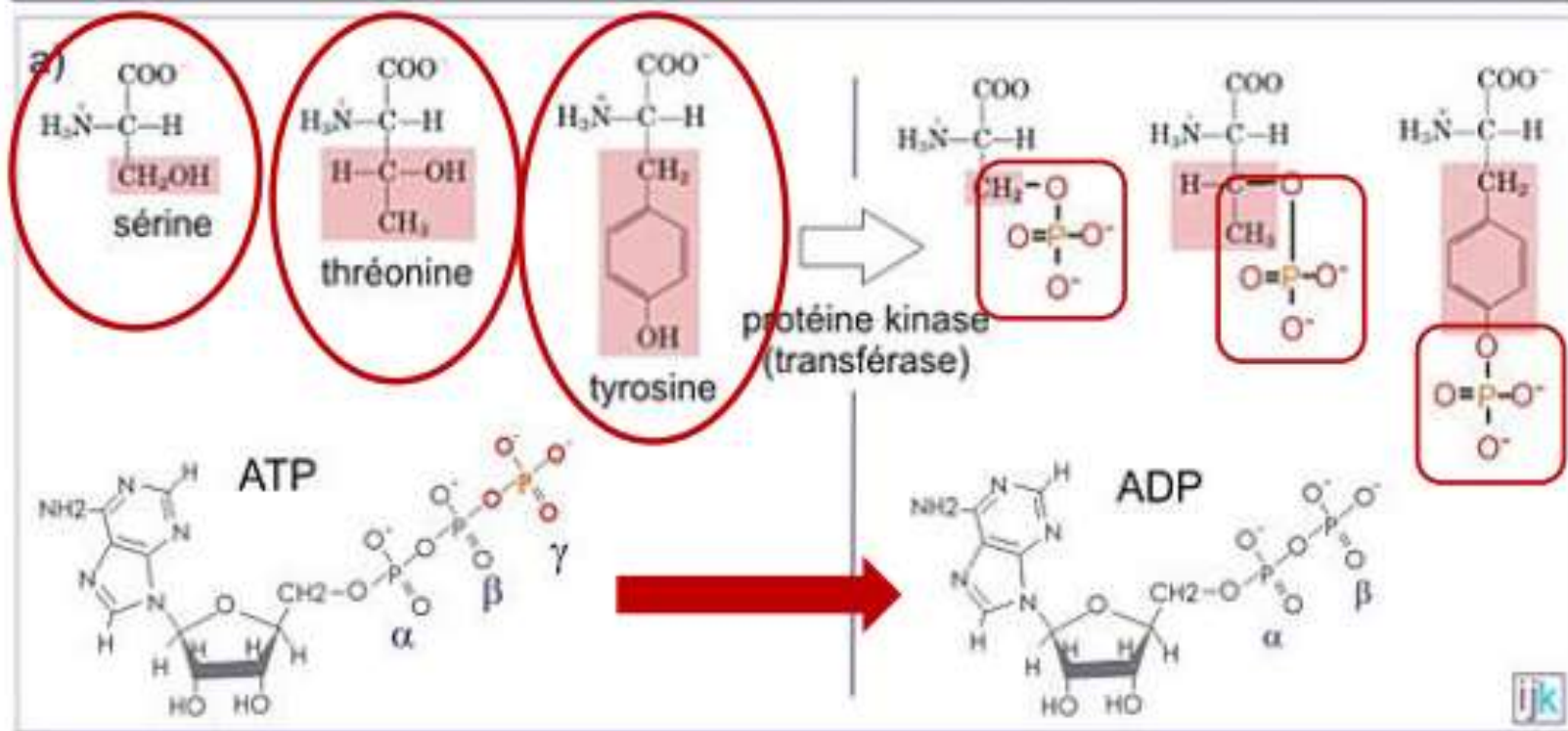
Phosphorylation



Un interrupteur biochimique

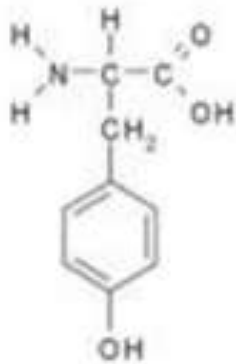
1. La phosphorylation:

Phosphorylation: le transfert d'un groupe phosphoryl (phosphate) sur un substrat

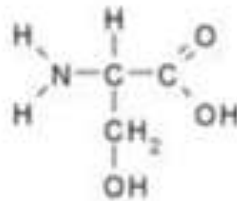


Phosphorylation et changement d'activité d'une protéine

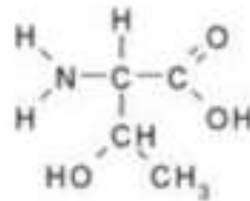
Phosphorylation



Tyrosine (Y)



Sérine (S)



Thréonine (T)

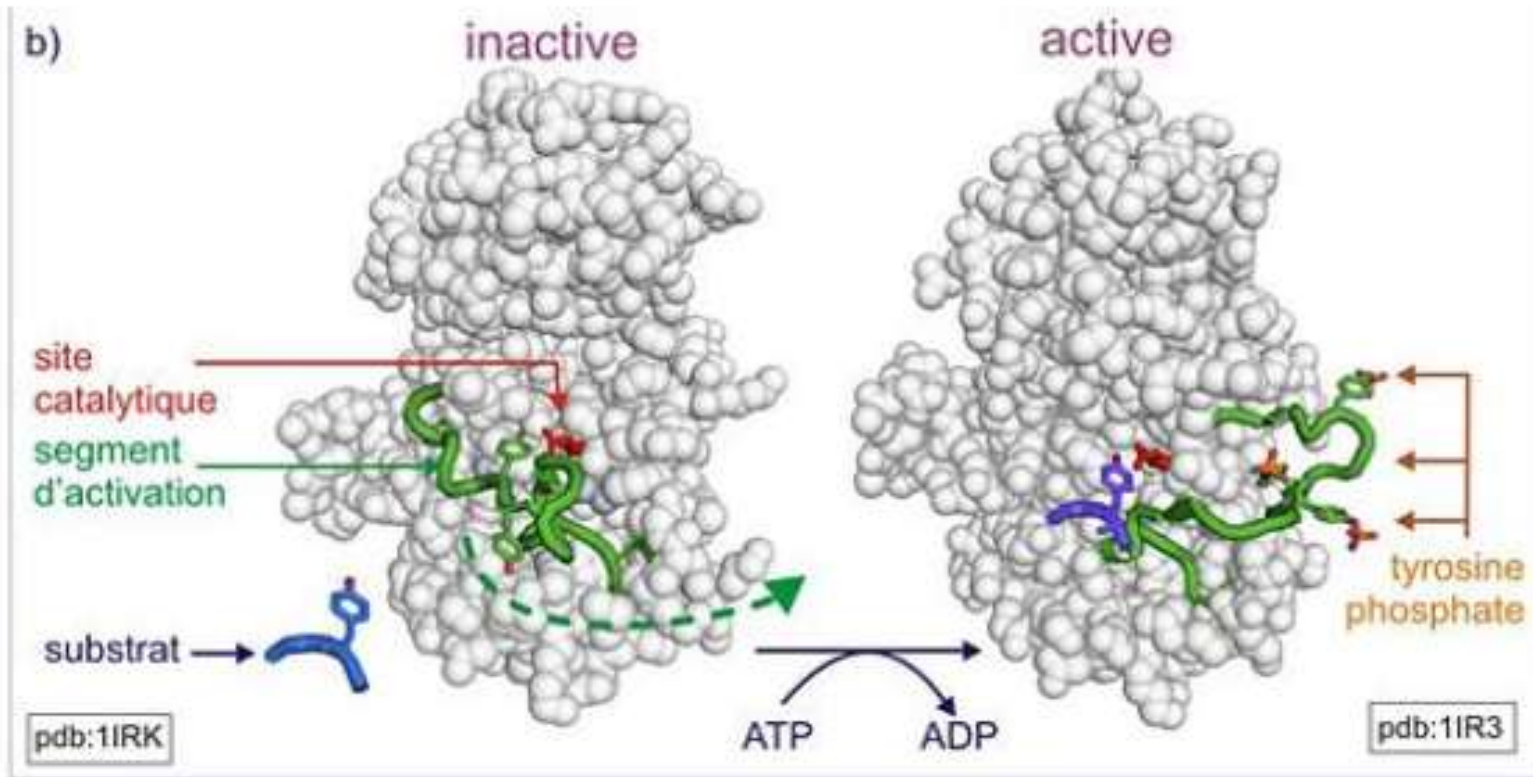
Tyrosine kinases

Sérine-thréonine kinases

Récepteurs : EGF-R, Ins-R... Ex : MAPKs, PKA, PKC, ERK1,2, Raf...

Autres : JAK, Src, MEK...

1. La phosphorylation:



Phosphorylation et changement d'activité d'une protéine

1.1 - La protéine kinase

- Chez les vertébrés, il y a 530 gènes.
- gènes constitués de:
 - ✓ Domaines catalytiques et constant
 - ✓ Séquences d'acides aminés plus variables : **POURQUOI?**
 - Affinité pour le substrat
 - Localisation cellulaire.
 - Interaction avec une sous-unité régulatrice

1.1 - La protéine kinase

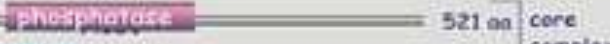
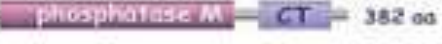
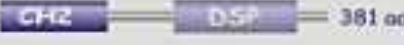
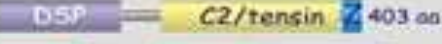
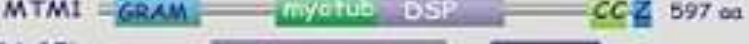
famille	abréviation	exemples	domain architecture
AGC	PKA, PKG, PKC	PKAc	
		PKBα (Akt1)	
		cPKCα	
CAMK	Calcium Calmodulin Kinase	CaMK1	
CK1	Casein kinase	CK1a	
CMGC	Cyclin-dependent, MAPK, GSK, CDK-like kinases	ERK1	
		CDC2/CDK1	
GYC			
TKL	tyrosine kinase-like	TGFβ-RI	
		B-Raf	
		IRAK4	
STE	sterility	MKK3	
atypical			
other		IKK-β	
TK	tyrosine kinase	EGFR	
		INSR	
		Src	
		FAK	

Les familles de protéines kinases

1.2 - La protéine phosphatases

- Déphosphorylation parfois sert de bouton de « remise à zéro » : état de repos
- Les phosphatases régulent la signalisation cellulaire
- Souvent elles sont physiquement liées à des kinases sous forme de complexes protéiques

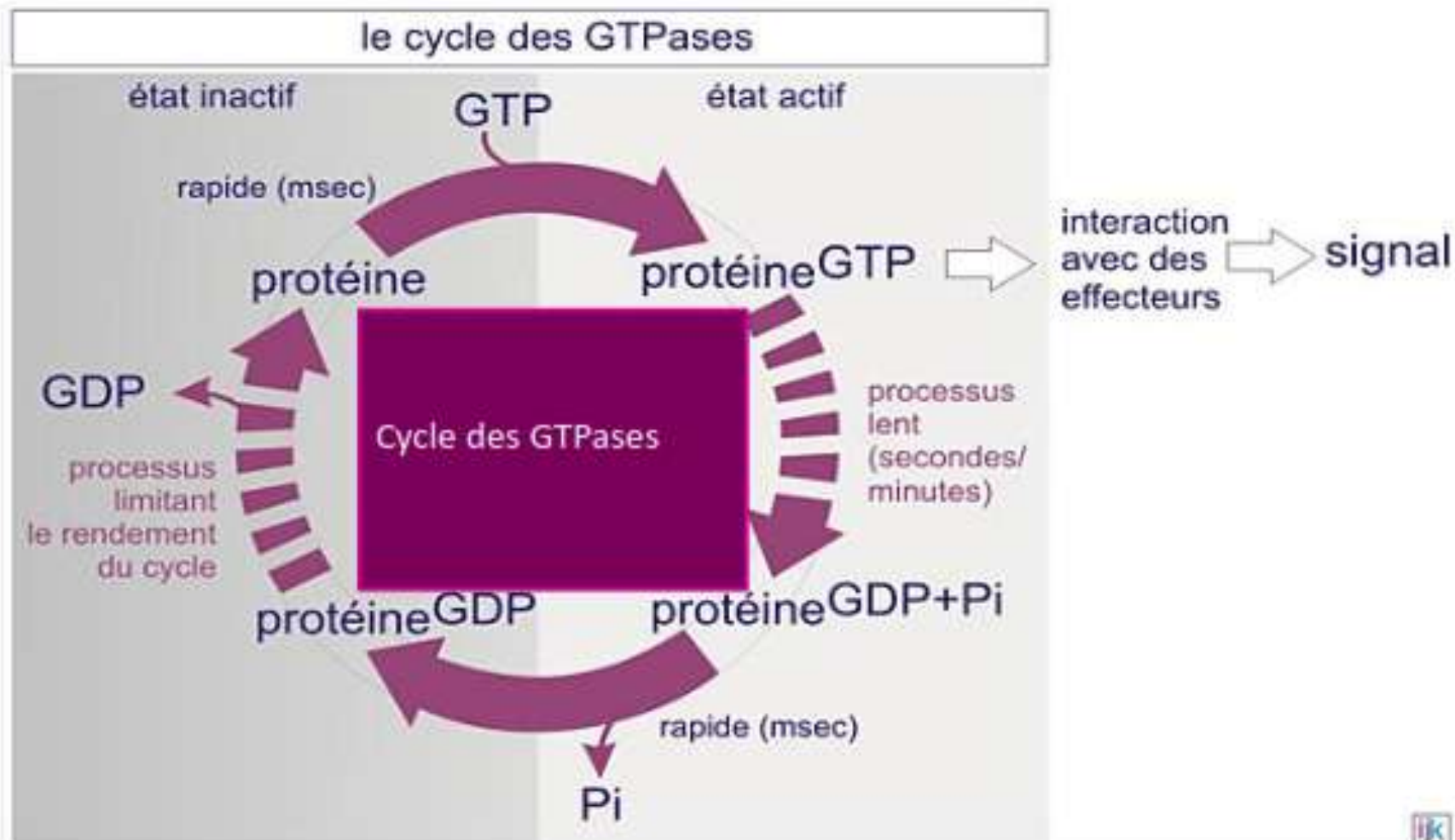
1.2 - La protéine phosphatases

les familles de protéine phosphatases illustrées par quelques exemples		
family	examples and their domain architecture	other members of subfamily
PPP	PP1c-A  330 aa	PP1c-A, -B, -C PP2B-A, -B, -C
	PP2B-A  521 aa	
	CnB  169 aa	
PPM	PP2C α  382 aa	
R-PTP	CD45  1304 aa	LAR; PTP δ , PTP α
	LAR  1897 aa	
PTP	PTP1B  435 aa	PTP1B, PP1, TC-PTP SHP1, SHP2
	SHP1  595 aa	
DSP	MKP3  381 aa	MKP1, MKP2, hVH3, PAC1, MKP3, PYST2, MKP4, MKP4 PTEN (MMAC1), TPIP, TPTE MTM1, MTMR2, MTMR3 Cdc25a, -b et -c
	PTEN  403 aa	
	MTM1  597 aa	
	Cdc25b  580 aa	

2. Les Protéines liant le GTP

- Protéines liant le domaine GTP, appelées aussi les protéines G ou les GTPases.
- Leur utilisation est dans les voies d'activation et désactivation par l'échange de GTP/GDP et l'hydrolyse de GTP : $\text{GTP} \rightarrow \text{GDP} + \text{P}_i$
- Les protéines G participent dans diverses voies de signalisation cellulaire.

2. Les Protéines liant le GTP



2.1 La famille des Protéines G

- Cette famille est subdivisée en 4 membres, les plus étudiés sont:
 - Protéines G monomériques (*small GTPase*)
 - Protéines G trimériques, plusieurs unités de protéines G.

2.1 La famille des Protéines G

- **Protéines G monomériques** (*small GTPase*) sont accrochées à la membrane par une queue lipidique.
- **Arf** -- Formation des vésicules
- **Rab** – Ciblage et fusion des vésicules
- **Ran** -- Transport nucléaire
- **Ras** -- Transduction des signaux des facteurs de croissance
- **Rho** -- Régulation du cytosquelette d'actine
- **Sar** -- Formation vésiculaire

2.1 La famille des Protéines G

- **Les protéines Ras** (voie des MAPKinases)

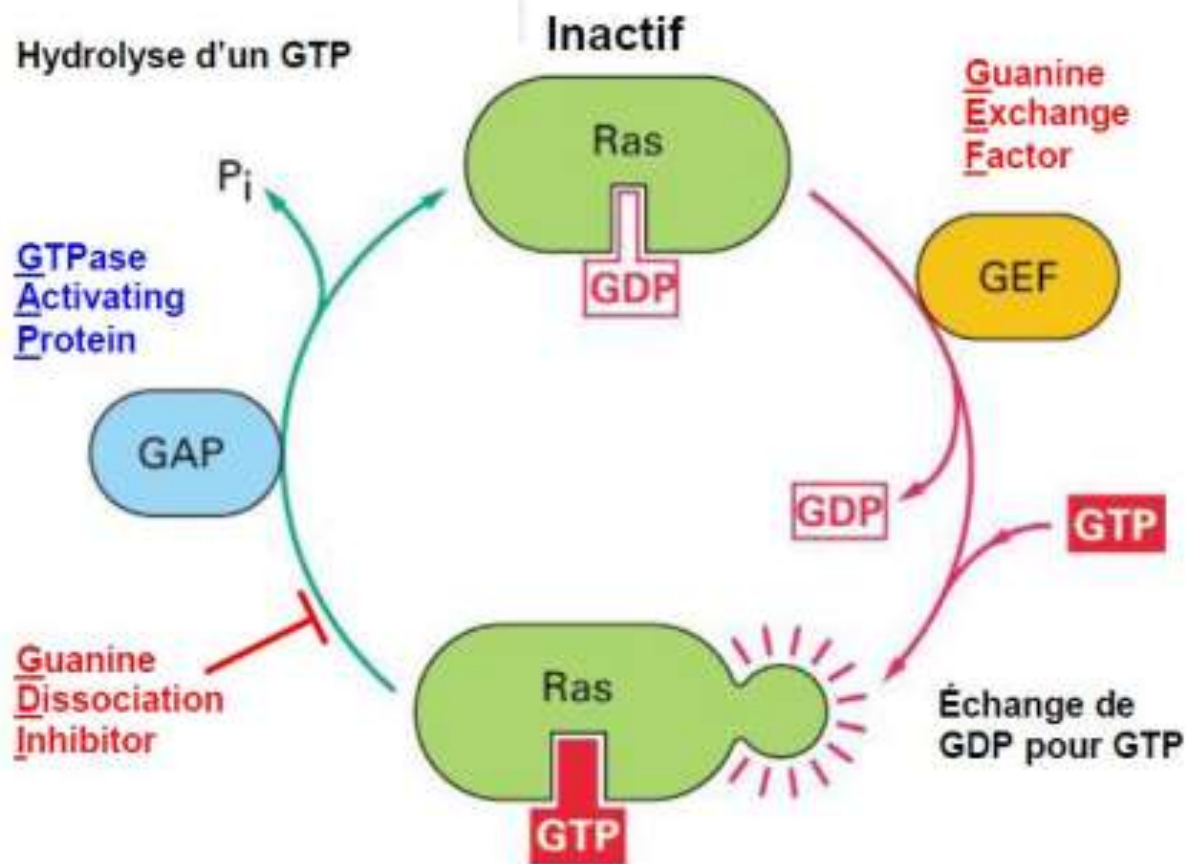
- Agissent en aval des récepteurs
- Cycle cellulaire, Métabolisme, Organisation du cytosquelette.

- **Les protéines Rho:**

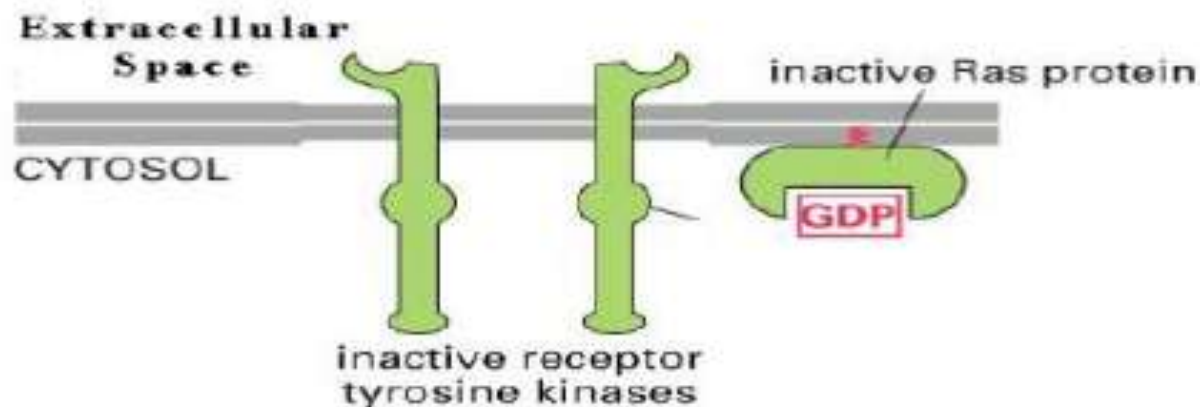
- GTPases Rho : Cdc42, Rac, Rho, RhoBT, Rnd et Miro.
- Agissent en aval des récepteurs
- Phagocytose, CPA, Développement lymphocytaires, Activation LT, Organisation du cytosquelette d'actine

Cycle de la GTPase Monomérique

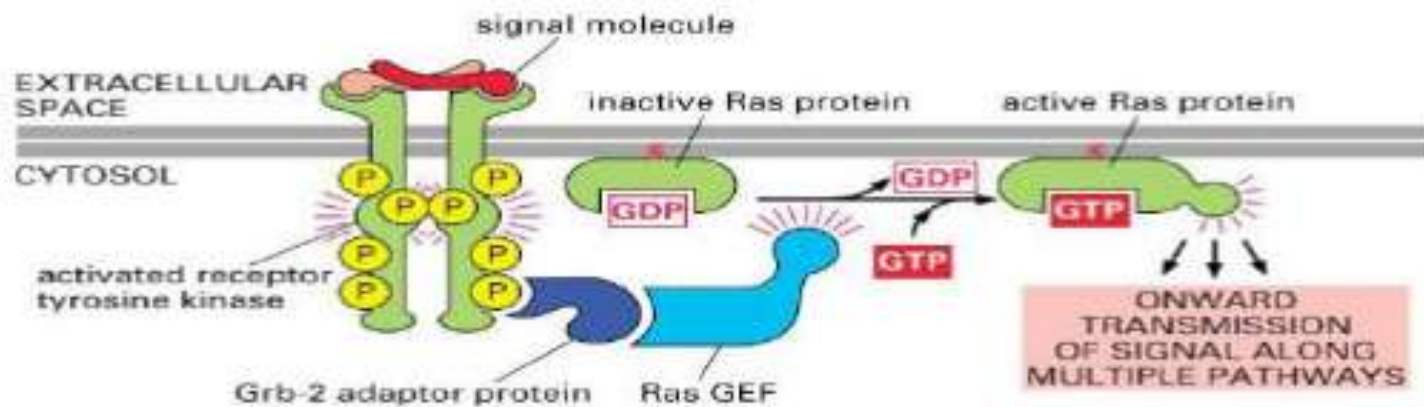
Protéines régulatrices additionnelles



- État normal, Ras est inactif et lié avec GDP



- Un signal extracellulaire active la récepteur proximal de Ras
 - Recrutement d'une protéine adaptatrice (Grb-2) et une Ras-dépendante GEF (SOS)
- L'échange de GDP pour GTP a lieu
 - Ras est maintenant activé et la signalisation se poursuit

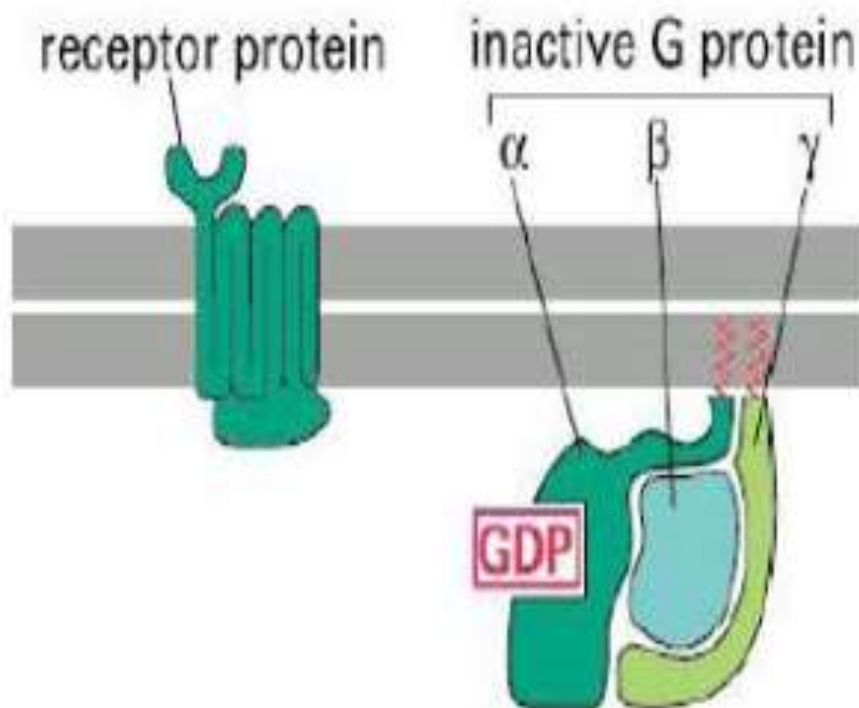


2.1 La famille des Protéines G

- **Les protéines G hétérotrimériques** sont composées de trois sous unités : $G\alpha$, $G\beta$, $G\gamma$
- Chez les mammifères, 16 $G\alpha$, 6 $G\beta$, et 12 $G\gamma$ identifiées
- Les familles des protéines G sont identifiées par leur sous unité $G\alpha$
- À noter que « l'activation » des protéines G trimériques provoque la dissociation en $G\alpha$ et $G\beta\gamma$

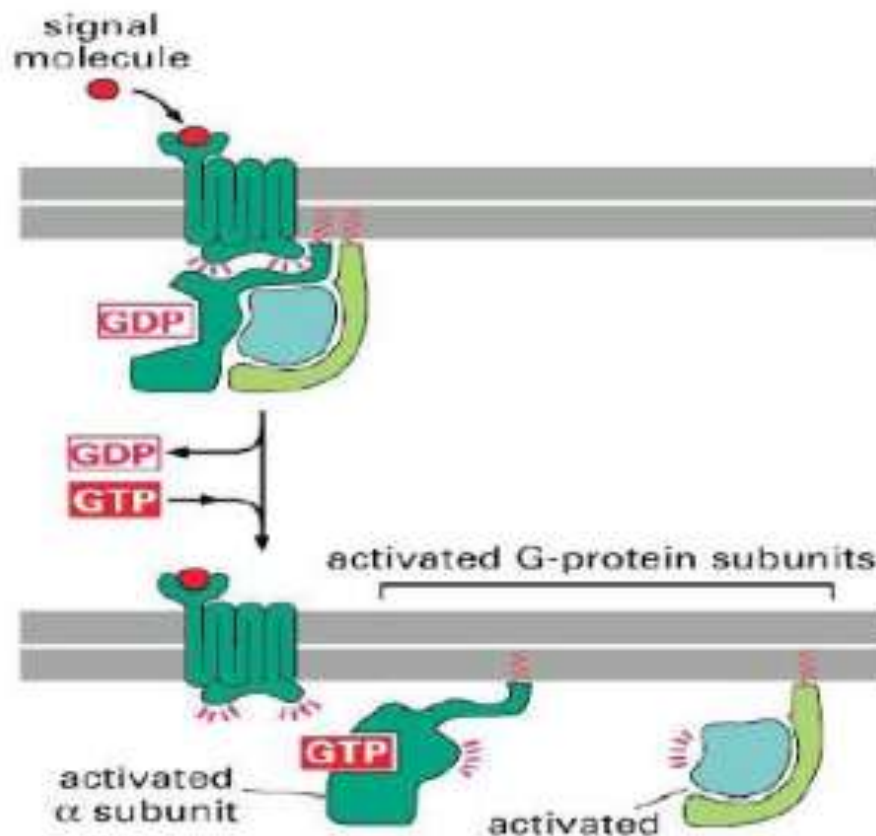
Protéines G trimériques en état de repos

- L'attachement de la protéine G à la membrane plasmique du côté cytoplasmique se fait par des modifications covalentes des sous unités α et γ



Cycle des Protéines G trimériques

- Activation d'une sous unité est similaire aux « GTPases monomériques »
- Échange de GTP / GDP – stimulé par l'interaction avec GPCR (Analogie avec le facteur GEF)
- À noter que « l'activation » des protéines G trimériques provoque la dissociation de $G\alpha$ de $G\beta\gamma$



- La protéine G est complètement inactivée lors de la formation du complexe trimérique $G\alpha\beta\gamma$

