



Communications et signalisations cellulaires

Yves Combarous

**Editions
TEC
& DOC**

Lavoisier

Table des matières

Avant-propos	XIII
Introduction	1
1. Jonctions perméables (ou communicantes)	3
2. Interactions membranaires	5
2.1. Cadhérines	6
2.2. Protéines d'adhésion apparentées aux immunoglobulines : CAM ..	7
2.3. Sélectines	7
2.4. Intégrines	7
2.5. Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et TcR	8
3. Messagers intercellulaires	8
3.1. Neuromédiateurs	8
3.2. Hormones, cytokines, facteurs de croissance	9
3.3. Facteurs paracrines	10
3.4. Pheromones	10

PARTIE 1

Structure et structure – activité des médiateurs	13
---	----

CHAPITRE 1

Les dérivés d'acides aminés	17
1. Acides aminés	17

2. Amines	17
3. Catécholamines	18
4. Indolamines	19
5. Les hormones thyroïdiennes	21
6. Les médiateurs peptidiques	23
6.1. TRH	23
6.2. Enképhalines	24
6.3. Ocytocine et vasopressine	24
6.4. GnRH	25
6.5. FMRFamide	26
7. Les médiateurs protéiques	27
7.1. Famille de l'insuline	27
7.2. Famille des cytokines	28
7.3. Dérivés de la pro-opiomélanocortine	30
7.4. Famille de l'EGF et du TNF α	31
7.5. Famille de l'hormone hyperglycémiant de crustacés	32
8. Les hormones glycoprotéiques	33
8.1. Gonadotropines et TSH	33
8.2. Superfamille du TGF β	36
9. Médiateurs lipoprotéiques (Hedgehog)	38

CHAPITRE 2

Les dérivés lipidiques	41
1. Les stéroïdes	41
1.1. Stéroïdogénèse des vertébrés	41
1.2. Stéroïdogénèse des invertébrés	43
1.3. Phytostéroïdes	44
1.4. Vitamines D	44
2. Autres médiateurs lipidiques	46
2.1. Cannabinoïdes	46
2.2. Eicosanoïdes	46
2.3. Sphingosine-1-phosphate	48
2.4. Phosphoglycérolipides	48
2.5. Isoprénoïdes	49

CHAPITRE 3

Autres médiateurs	53
1. Acétylcholine	53
2. Purines	54

3. Médiateurs gazeux	54
4. Hormones végétales.....	55

PARTIE 2

Structures et mécanismes d'action des récepteurs membranaires	57
--	-----------

CHAPITRE 4

Les acteurs des voies de signalisation	65
1. Les récepteurs	66
2. Les protéines G	67
3. Les protéine kinases et protéine phosphatases	68
4. Les protéines d'échafaudage	72
5. Les seconds messagers	75

CHAPITRE 5

Récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés aux protéines G	77
1. Propriétés des R7TM	78
1.1. Structure générale des R7TM	78
1.2. Classification des R7TM.....	79
1.3. Modalités de liaison des ligands aux R7TM.....	80
1.4. Dimérisation des R7TM	83
2. Protéines G hétérotrimériques	89
2.1. Structure des protéines G hétérotrimériques.....	89
2.2. Interactions des protéines G hétérotrimériques avec la membrane plasmique	91
2.3. Voies d'activation des protéines G hétérotrimériques.....	93
2.4. Voies de transduction des protéines G hétérotrimériques.....	97
2.5. Pharmacologie des protéines G hétérotrimériques	100
3. Enzymes-effecteurs sous contrôle des sous-unités α_{GTP}	103
3.1. Adénylate cyclases	103
3.2. Phospholipases C	110
3.3. Autres phospholipases.....	114
3.4. GMPC-phosphodiesterase rétinienne.....	115
3.5. Src	115
4. Enzymes effecteurs sous contrôle des complexes $\beta\gamma$	116

4.1.	Phospholipases C β	117
4.2.	GRK2 et GRK3	117
4.3.	Adénylate cyclases II, IV et VII	120
4.4.	Canaux ioniques	120
4.5.	Autres	120
5.	R7TM à corécepteurs	121
5.1.	Récepteur de Hedgehog	121
5.2.	Récepteur de Wnt (Frizzled)	121
6.	Actions des R7TM indépendantes des protéines G	122
6.1.	Via des protéines d'échafaudage à domaines PDZ	122
6.2.	Via des protéines d'échafaudage sans domaine PDZ	123
6.3.	Via l'arrestine	124

CHAPITRE 6

Voies de signalisation intracellulaires des R7TM	127
1. Voies de signalisation de l'AMP cyclique	127
1.1. Régulation de la synthèse de l'AMPc	127
1.2. Régulation de la dégradation de l'AMPc	128
1.3. Mécanismes d'action de l'AMP cyclique	133
2. Voies de signalisation des phosphoinositides	151
2.1. Régulation de la biosynthèse de DAG et IP3	151
2.2. Régulation de la dégradation de DAG et IP3	153
2.3. Mécanisme d'action du 1,2-diacylglycérol (DAG)	154
2.4. Mécanismes d'action de l'IP3	160
2.5. Voies de l'acide arachidonique et autres dérivés lipidiques	161
3. Voies de signalisation du calcium	162
3.1. Ca ⁺⁺ -ATPases	163
3.2. Canaux calciques de la membrane du réticulum endoplasmique	163
3.3. Canaux calciques de la membrane plasmique	167
3.4. Mécanismes d'action du Ca ⁺⁺	171
3.5. Cibles des signaux calciques	172
4. Voies de signalisation des R7TM à corécepteurs	174
4.1. Voie Hedgehog / Smo	174
4.2. Voie Wnt / Frizzled	175

CHAPITRE 7

Récepteurs à un domaine transmembranaire	177
1. Récepteurs tyrosine kinases	178
1.1. Structures des récepteurs tyrosine kinases	178

1.2.	Signalisation des récepteurs de la famille de l'EGFR (ErbB)	181
1.3.	Signalisation du récepteur de l'insuline	188
1.4.	Analyse génétique de la voie Sevenless chez la drosophile	199
2.	Récepteurs sérine/thréonine kinases	200
2.1.	Identité des types de récepteurs des ligands de la famille du TGF β .	200
2.2.	Mécanismes de dimérisation des récepteurs	201
2.3.	Régulations de la liaison des ligands de la famille TGF β	203
2.4.	Phosphorylation et activation des protéines Smad	204
2.5.	Activité des Smad	206
2.6.	Sérine/thréonine kinases transmembranaires végétales	208
3.	Récepteurs histidine kinases	209
3.1.	Bactéries	209
3.2.	Levures	209
3.3.	Plantes	210
4.	Récepteurs catalytiques non kinases	211
4.1.	Récepteurs guanylate cyclase	211
4.2.	Mécanismes d'actions du GMP cyclique	214
4.3.	Récepteurs protéine phosphatases	215
5.	Récepteurs couplés directement à des kinases	216
5.1.	Récepteurs des cytokines	216
5.2.	Récepteurs des les antigènes	219
5.3.	Intégrines	224
6.	Récepteurs couplés indirectement à des kinases	225
6.1.	Récepteurs de la famille du récepteur du TNF (TNFR)	225
6.2.	Récepteurs TIR (Toll / TLR - IL1 R)	227
7.	Récepteurs-canaux ou couplés à des canaux	228
7.1.	Récepteurs-canaux	228
7.2.	Récepteurs couplés à un canal	229
7.3.	Canaux voltage-dépendants	229
8.	Récepteurs couplés à des protéases	230
8.1.	Récepteurs apoptogènes	230
8.2.	Récepteurs activés par protéolyse	231
9.	Les récepteurs membranaires des stéroïdes	232
9.1.	Protéines membranaires diverses	233
9.2.	Récepteurs œstrogéniques membranaires spécifiques	234

PARTIE 3

Structures et mécanismes d'action des récepteurs nucléaires.....

235

CHAPITRE 8

Structure générale des récepteurs nucléaires.....

239

1. Organisation en domaines des récepteurs nucléaires.....

239

1.1. Approches expérimentales des relations structure-fonction..... 239

1.2. Parentés structurales et classification des récepteurs nucléaires..... 241

1.3. Dimérisations homologues ou hétérologues des récepteurs
nucléaires..... 243

2. Domaines structuraux des récepteurs nucléaires.....

244

2.1. Domaine de liaison des ligands : domaine E..... 244

2.2. Fonction chaperone des protéines de choc thermique (HSP)..... 246

2.3. Récepteurs orphelins..... 247

2.4. Transformation et localisation des récepteurs..... 248

2.5. Dimérisation des récepteurs..... 252

CHAPITRE 9

Liaison des récepteurs à l'ADN et activation transcriptionnelle.....

257

1. Identification des domaines de liaison et d'activation.....

257

1.1. Identification du domaine C..... 257

1.2. Structure en doigts de zinc du domaine C..... 258

1.3. Domaines d'activation transcriptionnelle..... 261

2. Structuration des interactions fonctionnelles par l'ADN.....

263

2.1. Eléments géniques de réponse à l'hormone (HRE)..... 263

2.2. Interactions fonctionnelles des domaines de liaison (régions C et E)..... 265

2.3. Coopérativités d'association..... 267

3. Mécanismes de régulations transcriptionnelles.....

278

3.1. Assemblage du complexe d'initiation de la transcription..... 278

3.2. Interactions des récepteurs nucléaires et du complexe d'initiation
de la transcription..... 279

3.3. Mécanismes moléculaires des activations et répressions..... 281

3.4. Phosphorylation des récepteurs nucléaires..... 282

En guise de conclusion.....

285

1. Intégrations.....

285

2. Dérèglements.....

287

2.1. Maladies auto-immunes	287
2.2. Oncogènes, proto-oncogènes et suppresseurs de tumeur	288
2.3. Implication de coactivateurs	292
Lexique	293
Quelques bonnes adresses	301
Index	303