

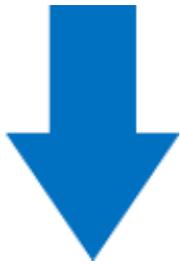
Transduction du signal et régulation de la fonction cellulaire

Mme : KASSA LAOUAR M.

Communication intercellulaire et signalisation

Un organisme pluricellulaire = milles milliards de cellules

Ces cellules ont besoin
de communiquer
par
ECHANGE DE SIGNAUX



l'ensemble des interactions
qui existent entre les cellules et par extension entre les cellules,
la matrice extracellulaire (MEC) et le fluide aqueux environnant

- La membrane plasmique constitue la barrière entre la cellule et l'environnement.
- Grâce à diverses protéines membranaires (canaux, transporteurs et ATPases), la cellule importe sélectivement les substances inorganiques et organiques nécessaires à sa subsistance et rejette les produits de déchet.
- Les cellules **communiquent** entre elles et avec le milieu environnant, ce mécanisme est appelé **signalisation cellulaire ou communication cellulaire**, afin de contrôler leur métabolisme et leurs besoins

Pour qu'une communication entre la cellule et son environnement soit possible:

- Les cellules doivent disposer des moyens nécessaires à l'émission (hormones, ions..)
- Des récepteurs spécialisés en fonction de leur ligands qui vont transmettre ce message à l'intérieur de la cellule



Ce message est reçu par un effecteur (enzyme inactif, protéine cytosquelette, protéine de transcription)



Suite à une cascade de réactions la cellule aboutit à une réponse adéquate

On distingue deux types de signaux:

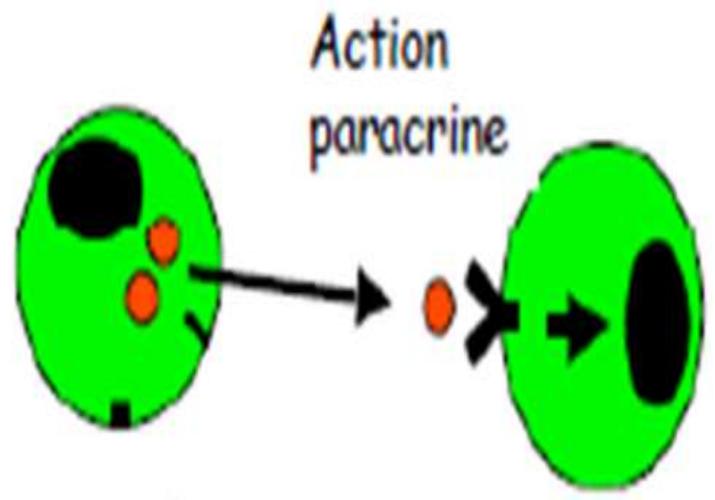
- ⊙ Effets rapide de la signalisation (modification de l'activité enzymatique),
- ⊙ Effets plus tardif (expression de gènes modifiés).

Les cellules dans un organisme reçoivent non pas un seul signal mais une multitude de signaux de façon simultanée et leurs comportements seront modifiés:

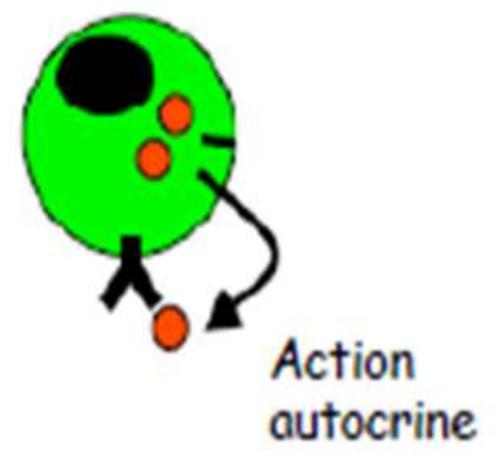
- ⊙ Cellule vivre et fonctionne,
- ⊙ Les signaux indiquent la division cellulaire
- ⊙ Les signaux indiquent la différenciation,
- ⊙ Les signaux indique l'apoptose

La cellule possède plusieurs récepteurs et multiples voies de transduction et de multiples réponses. Et il existe un « Cross talks » entre ces voies pour que la cellule répond d'une façon homogène et adéquate pour assurer sa survie.

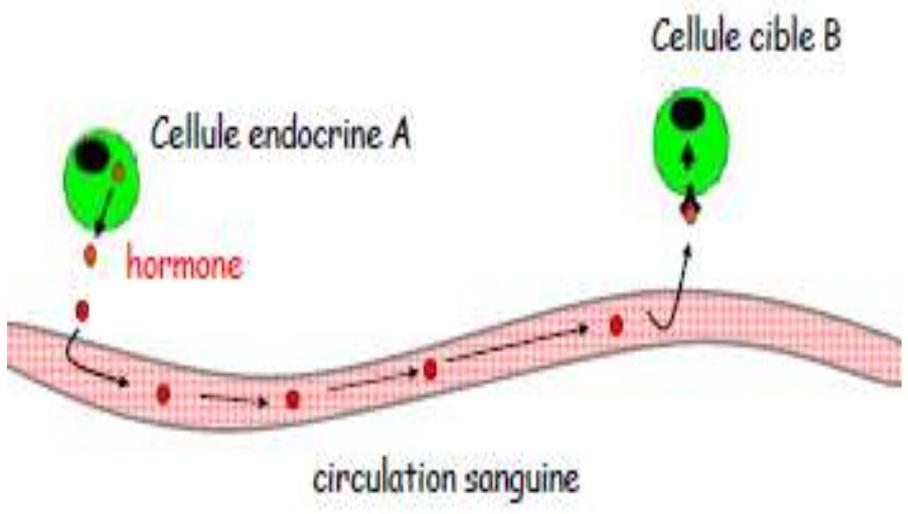
Par paracrinie



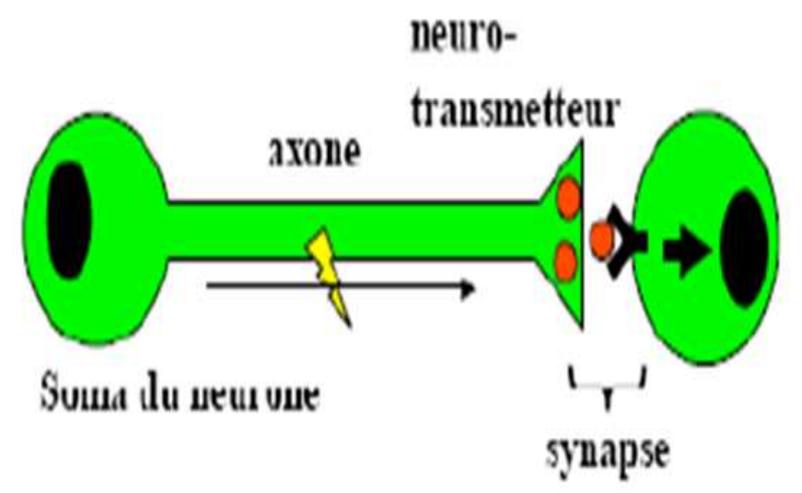
Par autocrinie

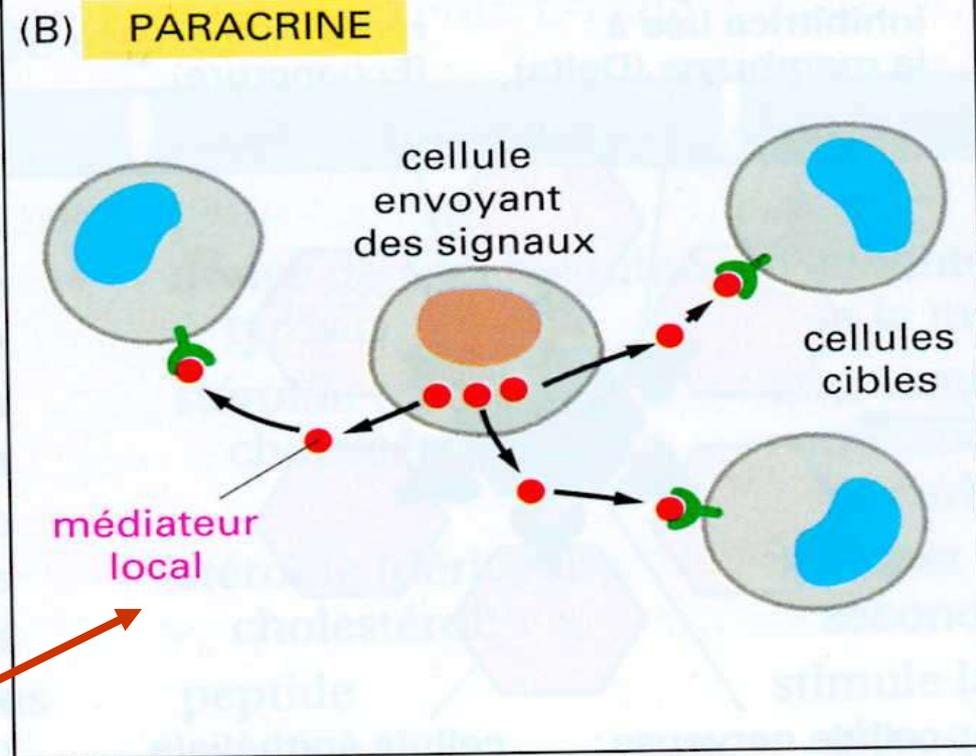
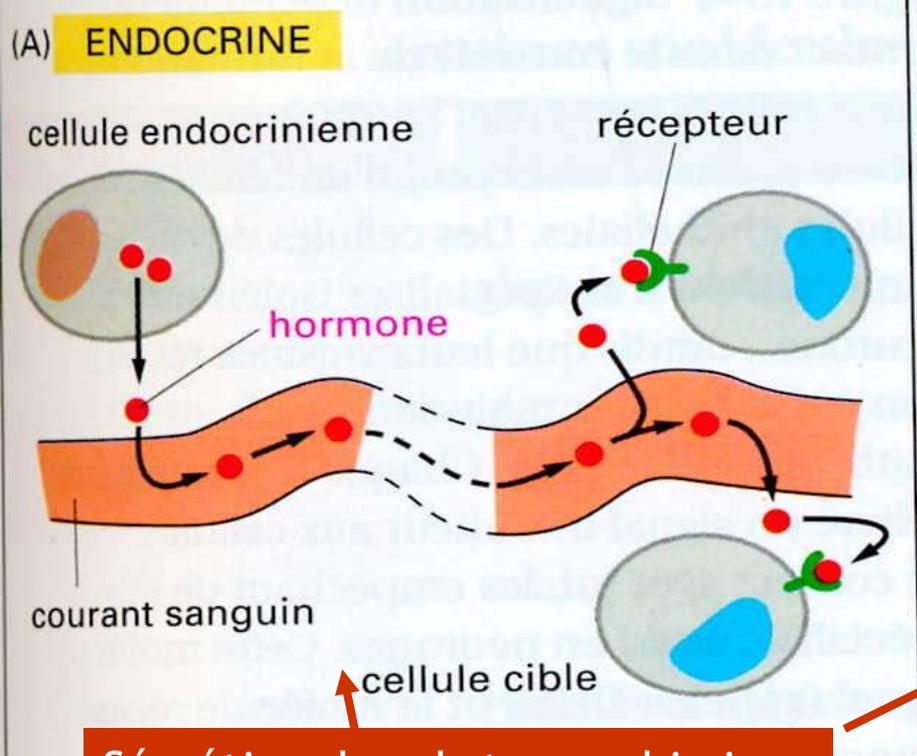


Par endocrinie

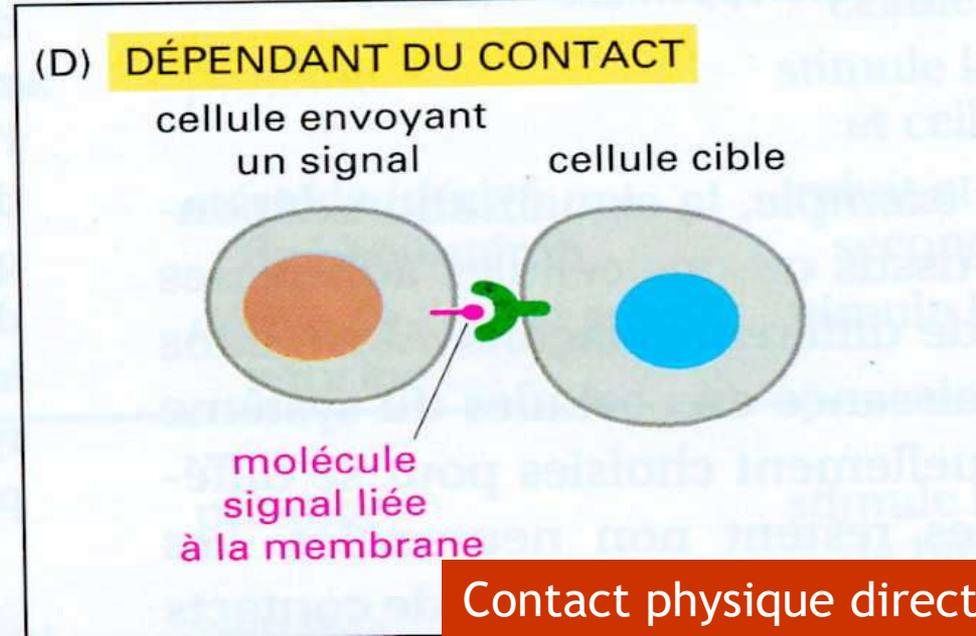
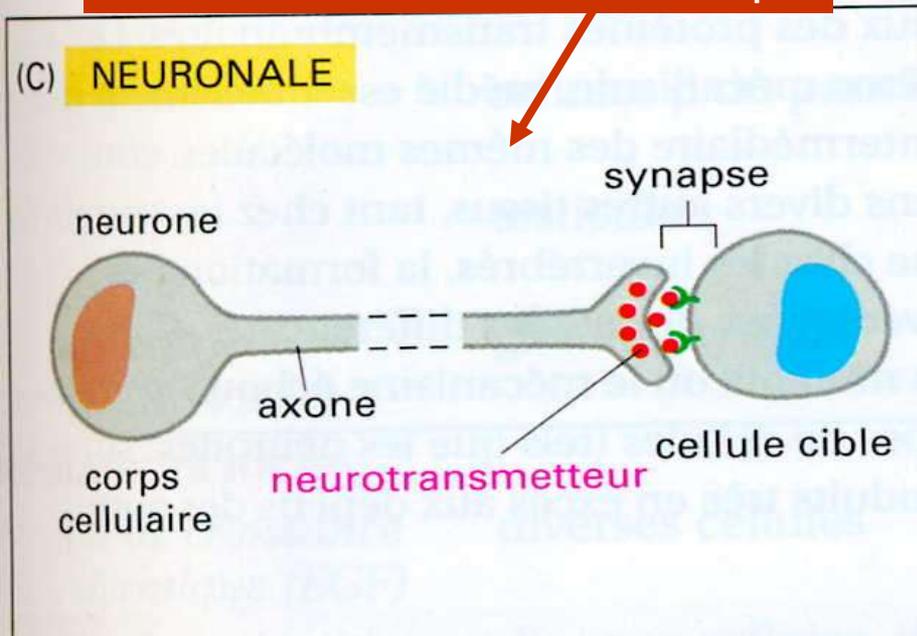


Par voie synaptique





Sécrétion de substance chimique



Contact physique direct

Les moyens de transmission du signal sont:

- Ligand ou molécules de signalisation: sont les molécules signales et qui sont échangées entre deux cellules (NO, peptides, protéines, hormones;...)
- Les récepteurs: deux types selon la nature chimique du signal (nucléaires et membranaires)

I. Molécules de signalisation

- ❖ Elles sont des substances chimiques de nature variées.
- ❖ Elles sont appelées aussi médiateurs, ligands, molécules informatives ou premiers messagers .
- ❖ Elles sont impliquées dans la transmission d'informations entre les cellules. (libérées d'une cellule émettrice d'un signal et interagissent avec des récepteurs spécifiques d'une cellule réceptrice) .
- ❖ Elles activent une cascade de réactions contrôlée conduisant ainsi à une : **Réponse cellulaire.**

- Ligand ou molécules de signalisation:
 - **LES HORMONES:** Insuline, Glucagon, Growth hormone, Follicle-stimulating hormone (FSH), Prolactin.
 - **LES NEUROTRANSMETTEURS :** Amines (l'Ach), Acides aminés (Glutamate, Aspartate et Glycine), Catécholamines (Dopamine, Noradrénaline et Adrénaline....);
 - **LES MÉDIATEURS LIPIDIQUES:** des médiateurs locaux, dérivés d'acides gras insaturés, en particulier de l'acide arachidonique lui-même dérivant de l'acide linoléique (prostaglandines,)
 - **LES CYTOKINES:** Peptides glycosylés synthétisées par les cellules immunitaire intervenant dans la réponse immunitaire, l'inflammation et/ou la différenciation cellulaire.

II. RECEPTEURS

- Ce sont des macromolécules qui existent en nombre limité dans quelques cellules dites **cellules cibles**, capables de reconnaître spécifiquement une molécule et d'induire à la suite de cette interaction une **réponse**.
- Ces R ont deux fonctions:
 - Reconnaître spécifiquement leur ligand.
 - Initier la stimulation d'une ou de plusieurs voies de signalisation.

En fonction de la nature biochimique du ligand ou premier messenger, on distingue:

Récepteurs

R. Nucléaires

Ligand liposoluble=**lipophiles**
(stéroïdes, hormones
thyroïdiennes, vitamine D).

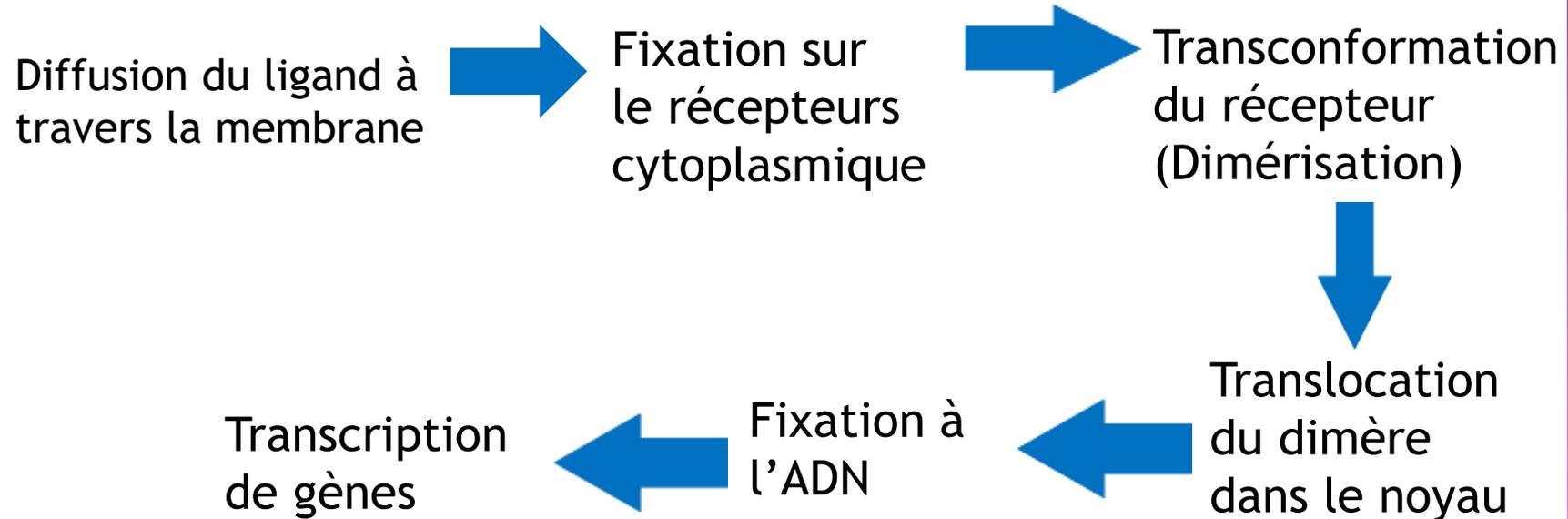
R. Membranaires

Ligand hydrosoluble=**lipophobes**
(glycoprotéiques, peptides et les
amines)

The picture can't be displayed.

The picture can't be displayed.

II.1. Récepteurs nucléaires



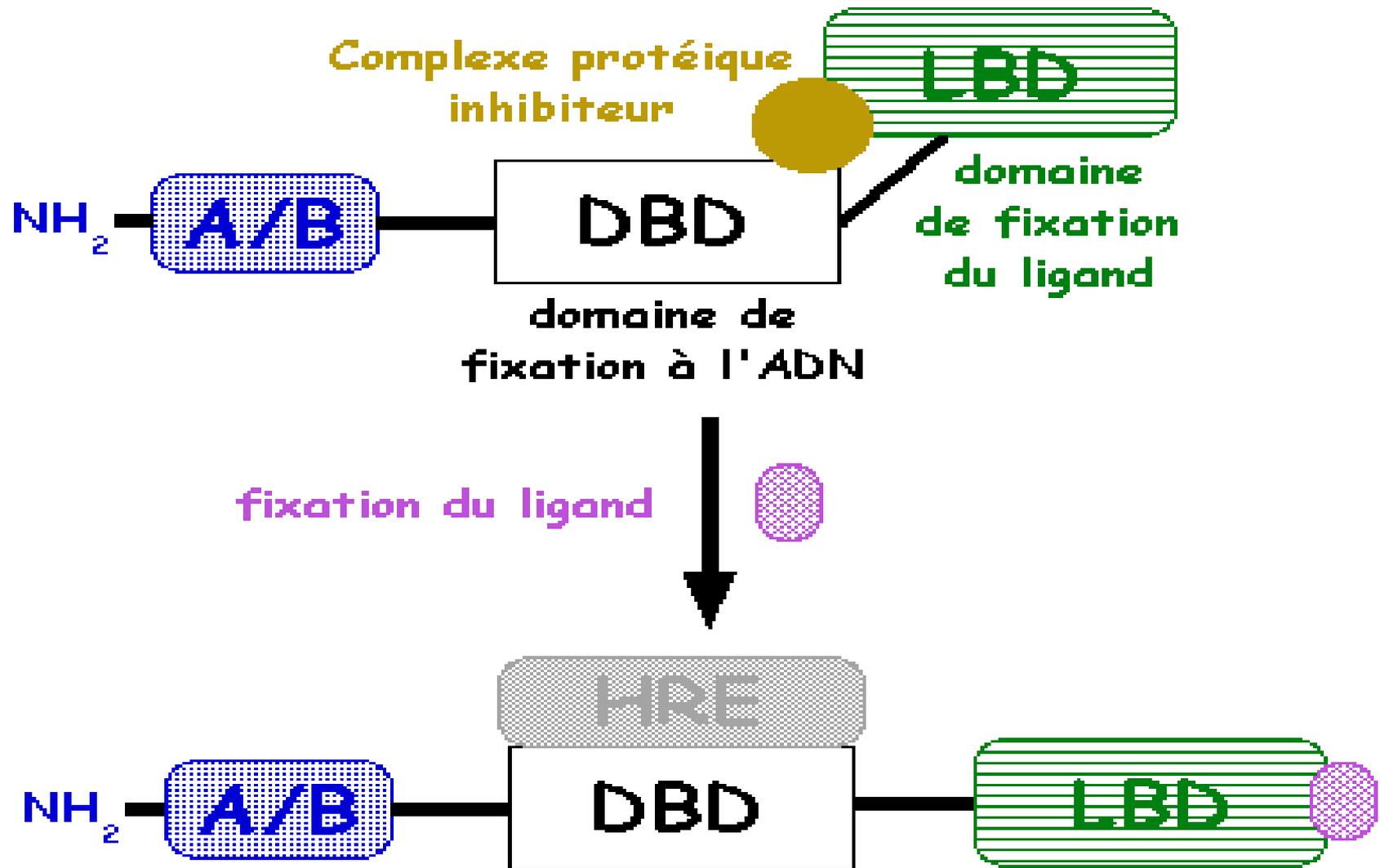
Les récepteurs interagissent directement ou indirectement avec le complexe d'initiation de la transduction.

Structure d'un récepteur nucléaire

Ils sont constitués de 2 domaines :

- Domaine de liaison à l'ADN ("*DNA Binding Domain*" - DBD) sur des séquences d'ADN particulières qui se trouvent à proximité des gènes qu'elles régulent. Ces séquences sont appelées éléments de réponse à l'hormone ("*Hormone Responsive Element*" - HRE).
- Domaine de liaison au ligand ("*Ligand Binding Domain*" - LBD).

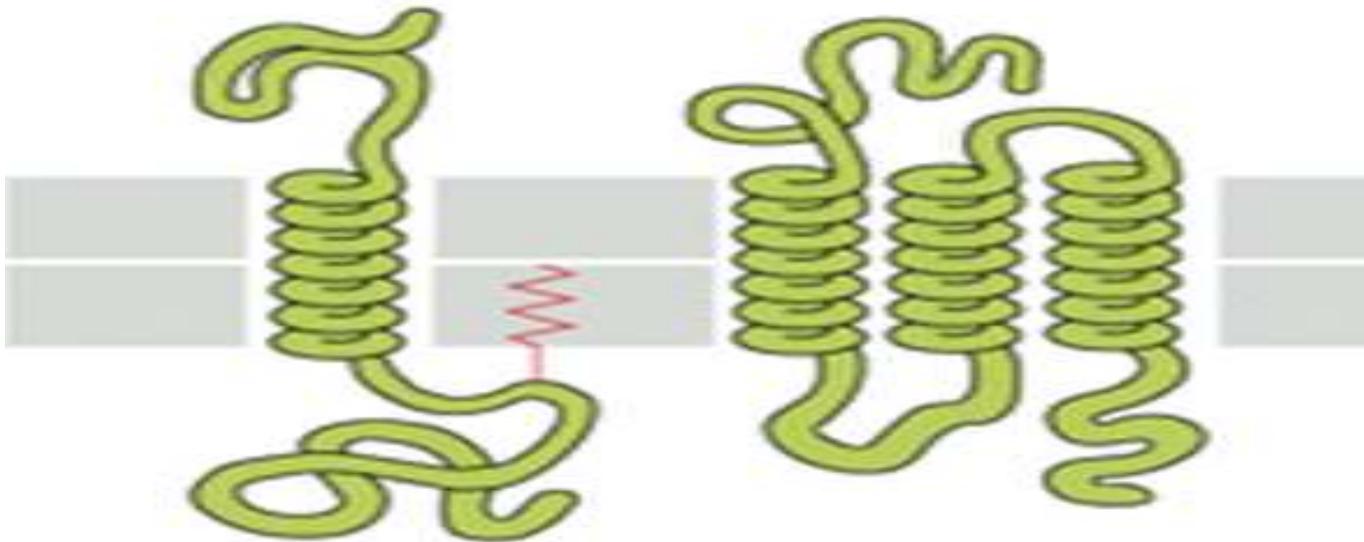
Activation des récepteurs nucléaires



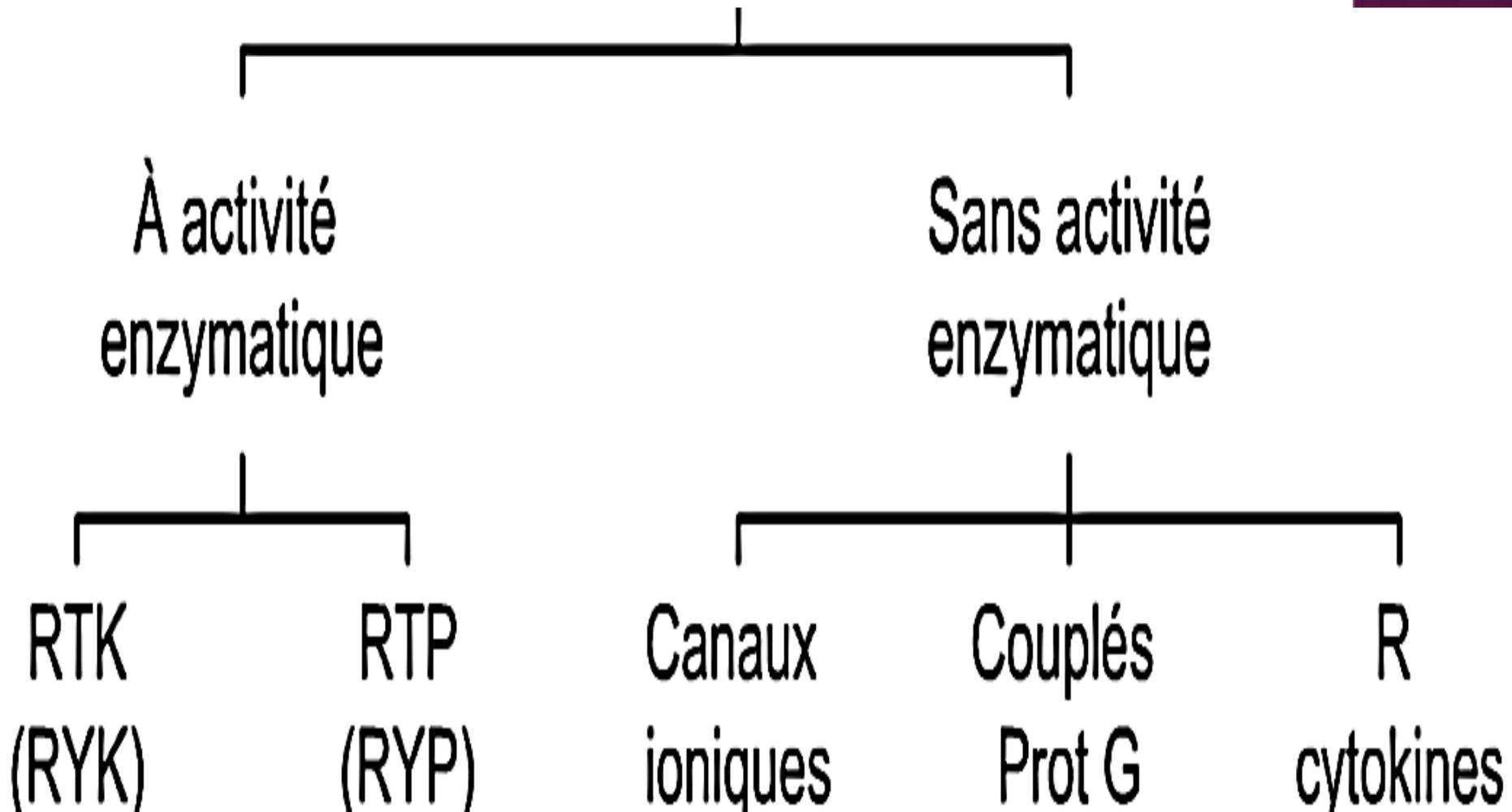
II.2. Récepteurs membranaires

Ils possèdent:

- Site de liaison pour un ligand hydrosoluble extracellulaire
- Un ou plusieurs segments transmembranaires
- Un ou plusieurs domaines intracellulaires

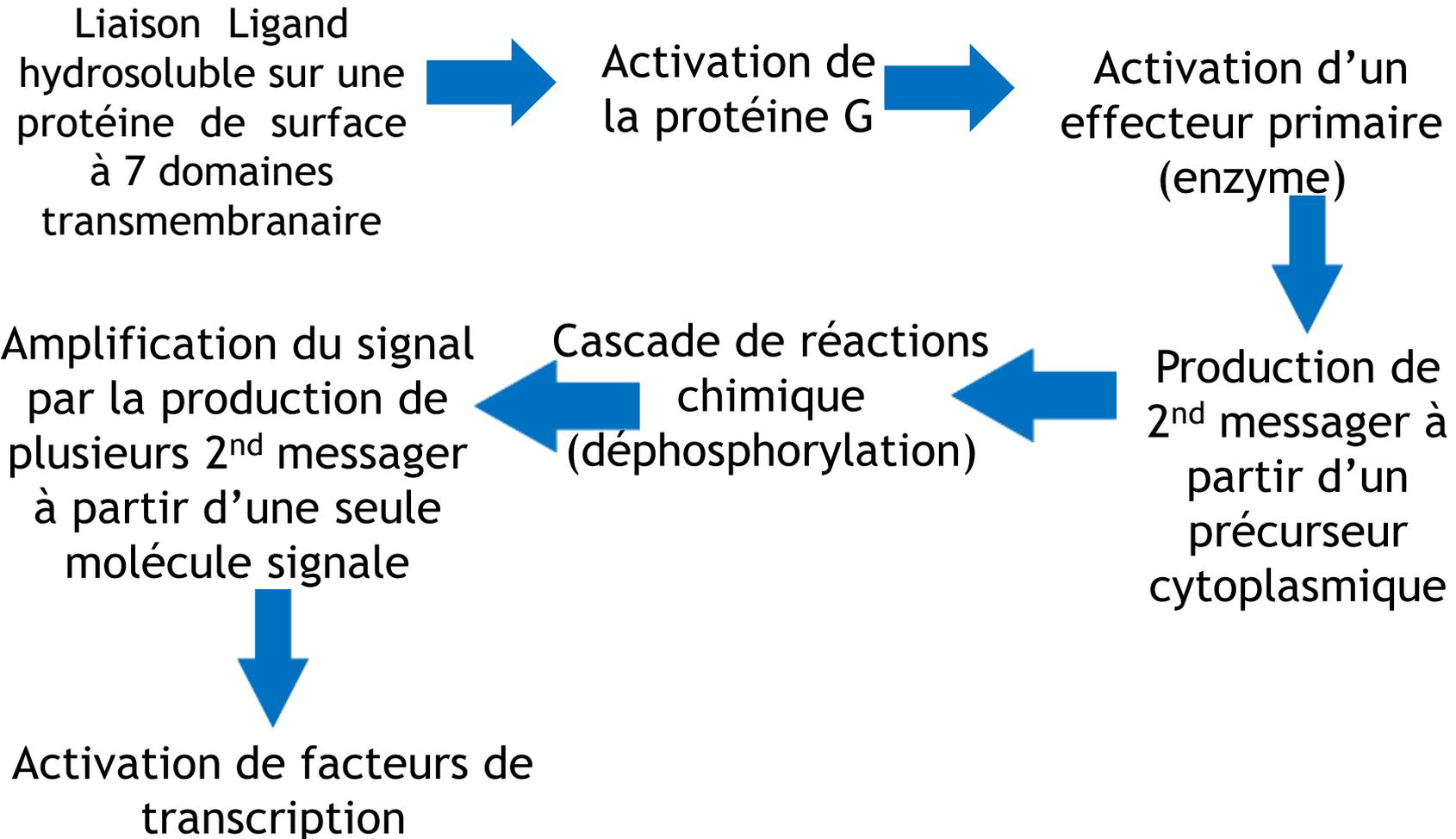


Principaux récepteurs membranaires



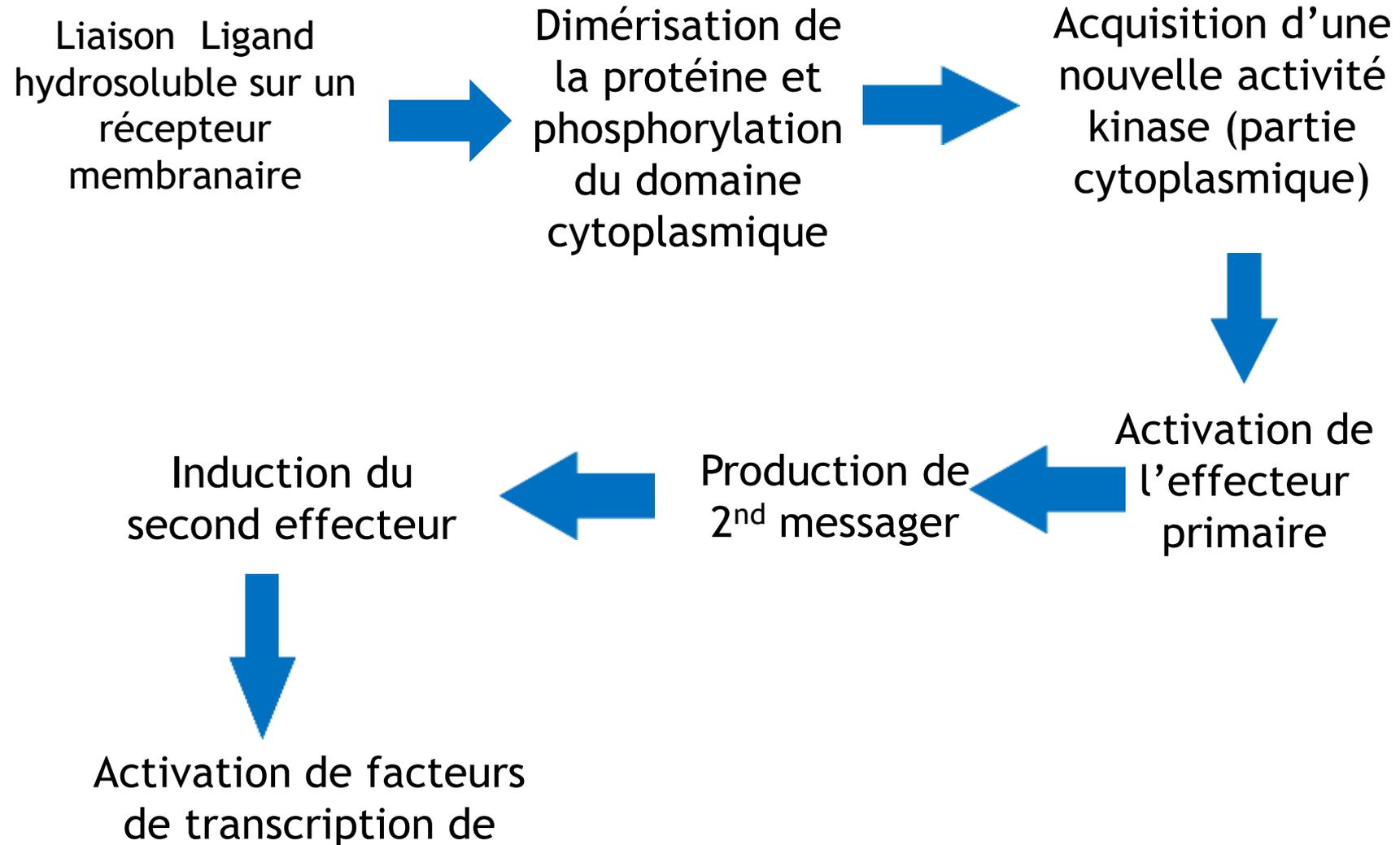
II.2. Récepteurs membranaires

II.2.1. Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)



II.2. Récepteurs membranaires

II.2.2. Récepteurs enzymatiques (tyrosine kinase)



II.2. Récepteurs membranaires

II.2. 3. Récepteurs qui font la médiation d'un facteur de transcription latent

Mécanisme plus complexe où le signal est reçu par un récepteur transmembranaire, ce dernier module soit la structure soit l'activité d'une protéine à l'intérieur de la cellule qui va être dégradée ou activé selon plusieurs modalités en activant un facteur de transcription en réponse au signal initial

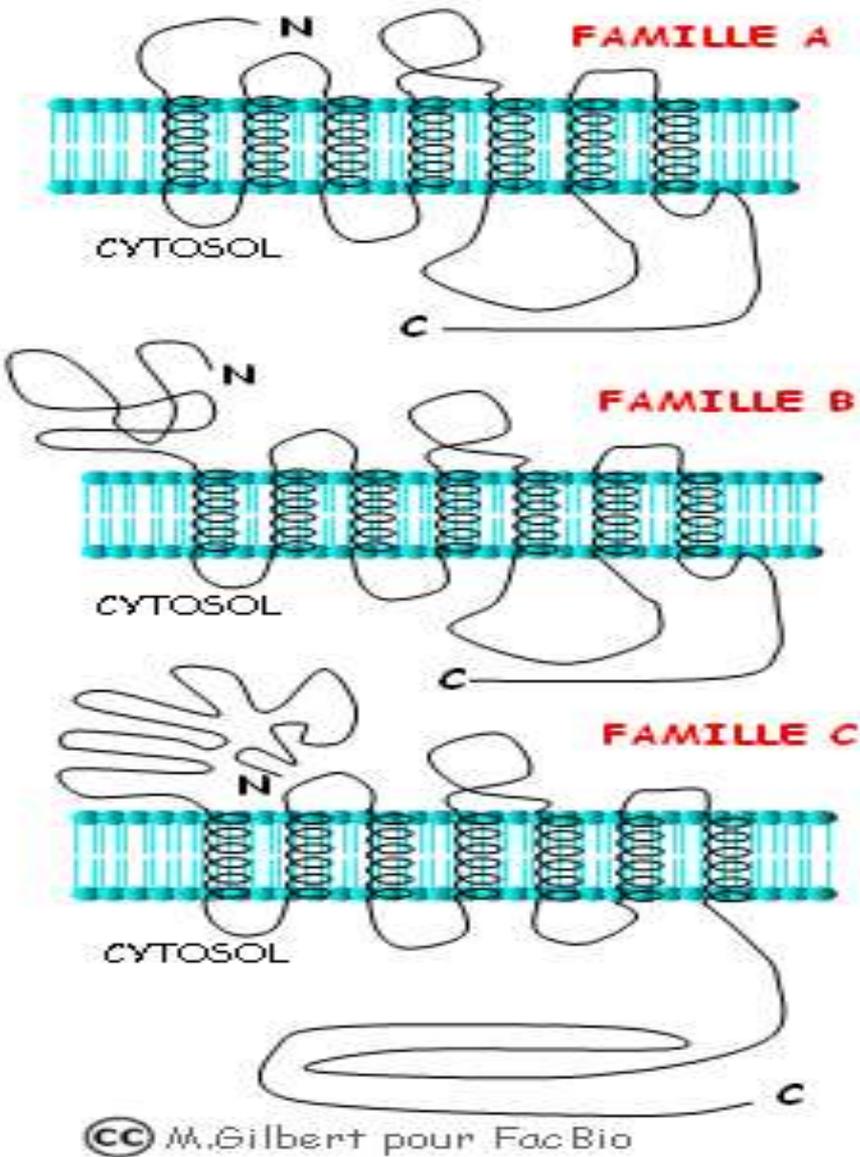
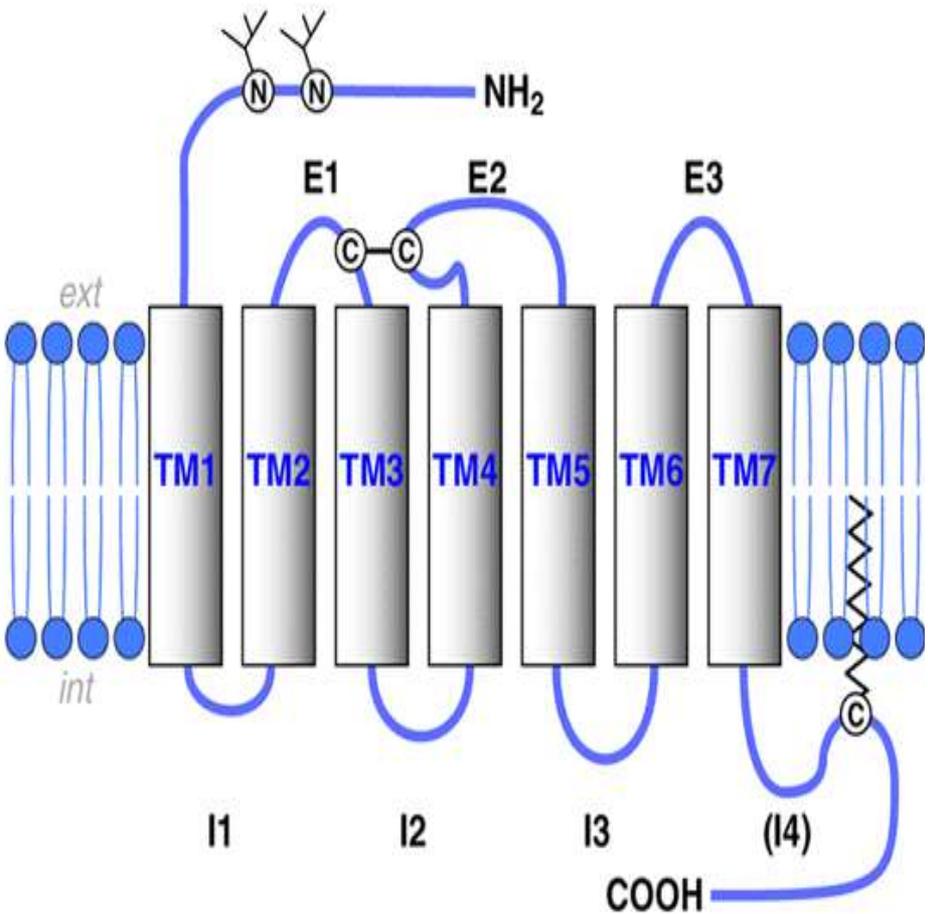
Résumé de signalisation

- 1) Réception de signal = fixation du ligand sur son récepteur
- 2) Transduction du signal par l'intermédiaire d'effecteurs 1^{er} et 2nd et messagers 1^{er} et plus 2nd la cascade de réactions
- 3) Réponse de la cellule: peut être la synthèse d'une protéine qui a par conséquent la différenciation cellulaire, l'acquisition de nouveaux caractères, l'apoptose ou la contraction musculaire

Transducteurs et facteurs de couplage

Structure des RCPG

RÉCEPTEURS À SEPT DOMAINES TRANSMEMBRANAIRES



© M. Gilbert pour Fac Bio

Schéma de la structure générale des RCPG



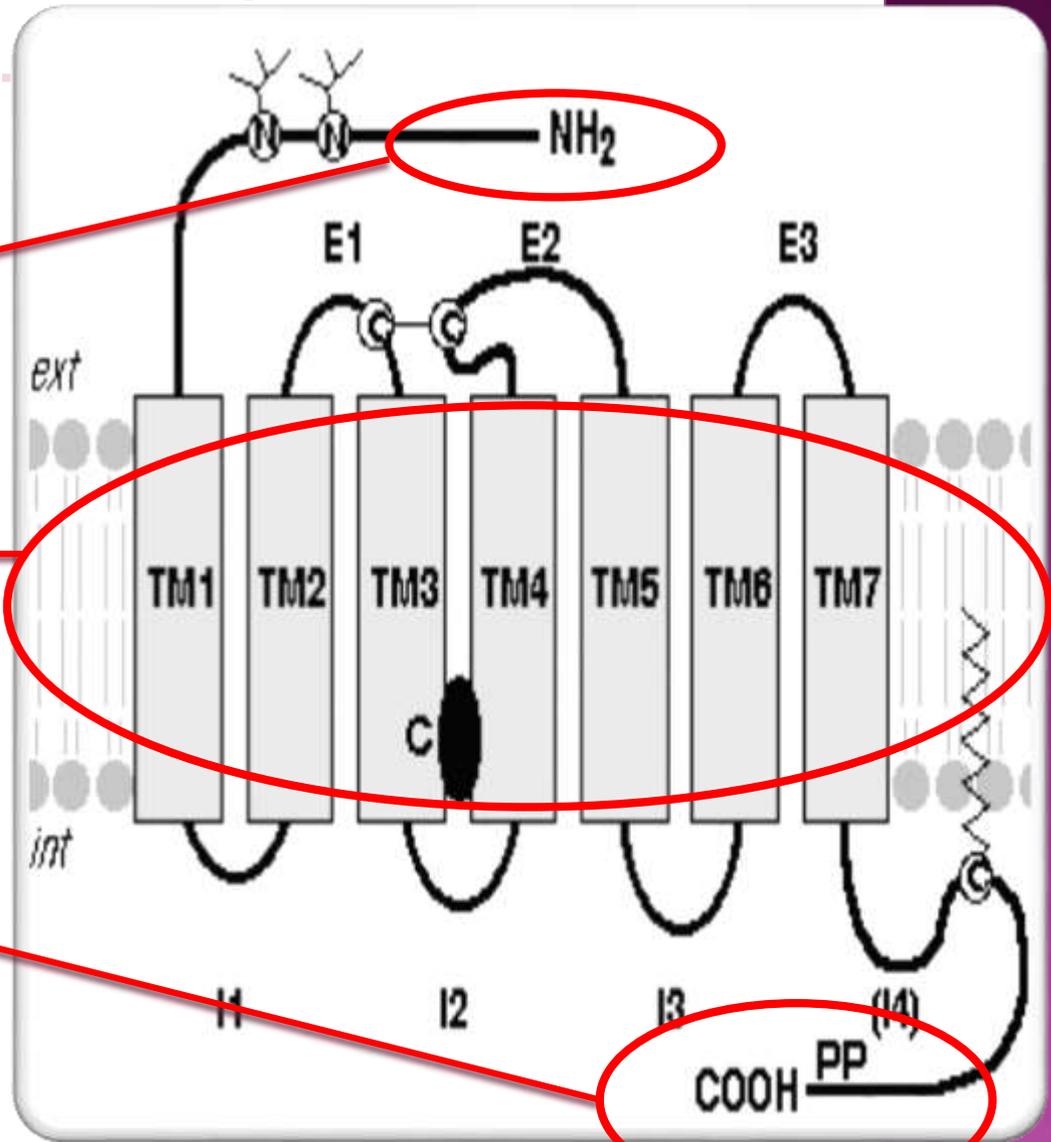
Récepteur couplé à la protéine G

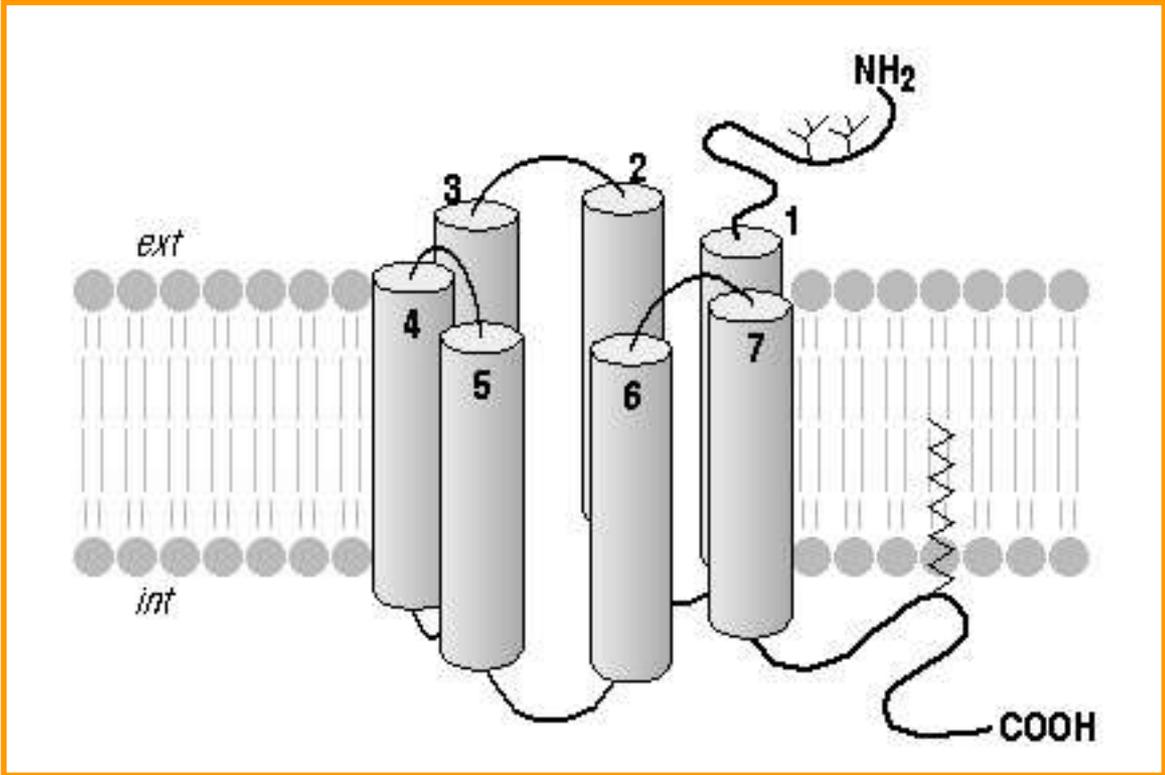
Structure

✓ Extrémité N-terminale extracellulaire

✓ 7 hélices trans-membranaires post-traductionnelles de type N-glycosylation.

✓ Extrémité C-terminale intracellulaire reliée par 3 boucles intracellulaires et 3 boucles extracellulaires et un pont disulfure entre les boucles E1 et E2

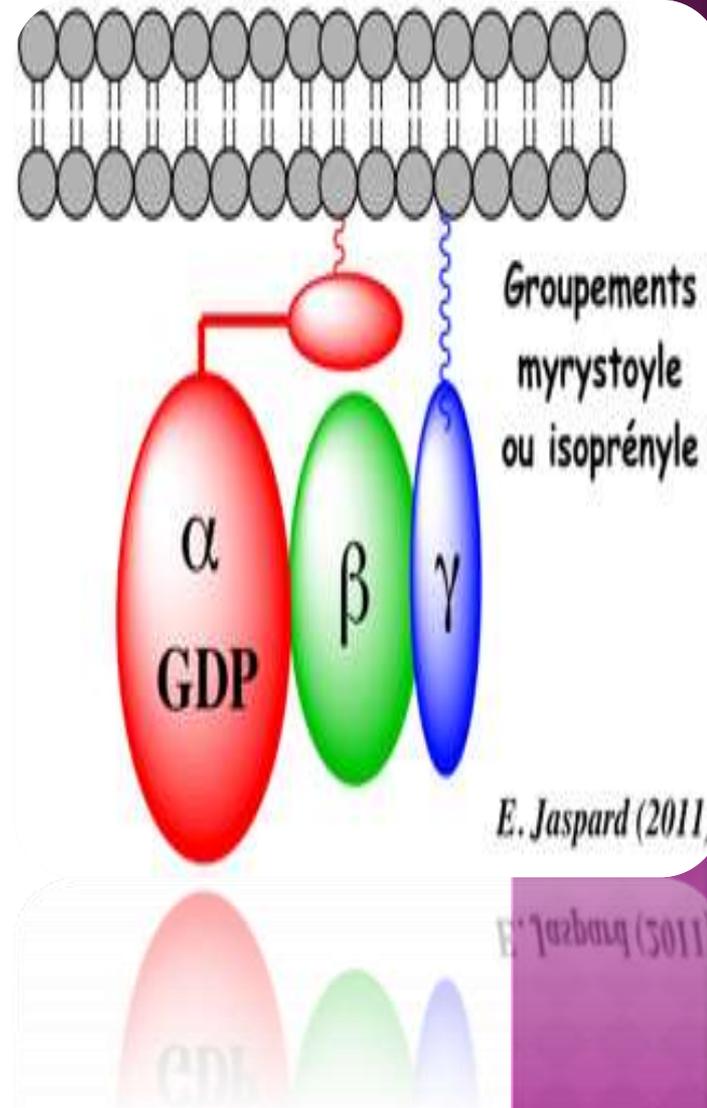




Les protéines

G

Les protéines G (G pour "*Guanine nucleotide binding proteins*") liées à la membrane, constituées d'une sous-unités alpha (39 - 46 kDa), ce sont des intermédiaires entre les récepteurs d'hormones situés dans la membrane plasma et l'extrémité N terminale de la sous-unité α et réactionnels intracellulaires. L'extrémité C-terminale de la sous-unités γ protéines G appartiennent à la famille des enzymes GTPases qui hydrolysent la guanosine triphosphate (GTP)



✓ Les diverses classes de sous unités α

La classe
 G_s

■ "s" pour stimulateur de l'adénylate cyclase

La classe
 $G_{q/11}$

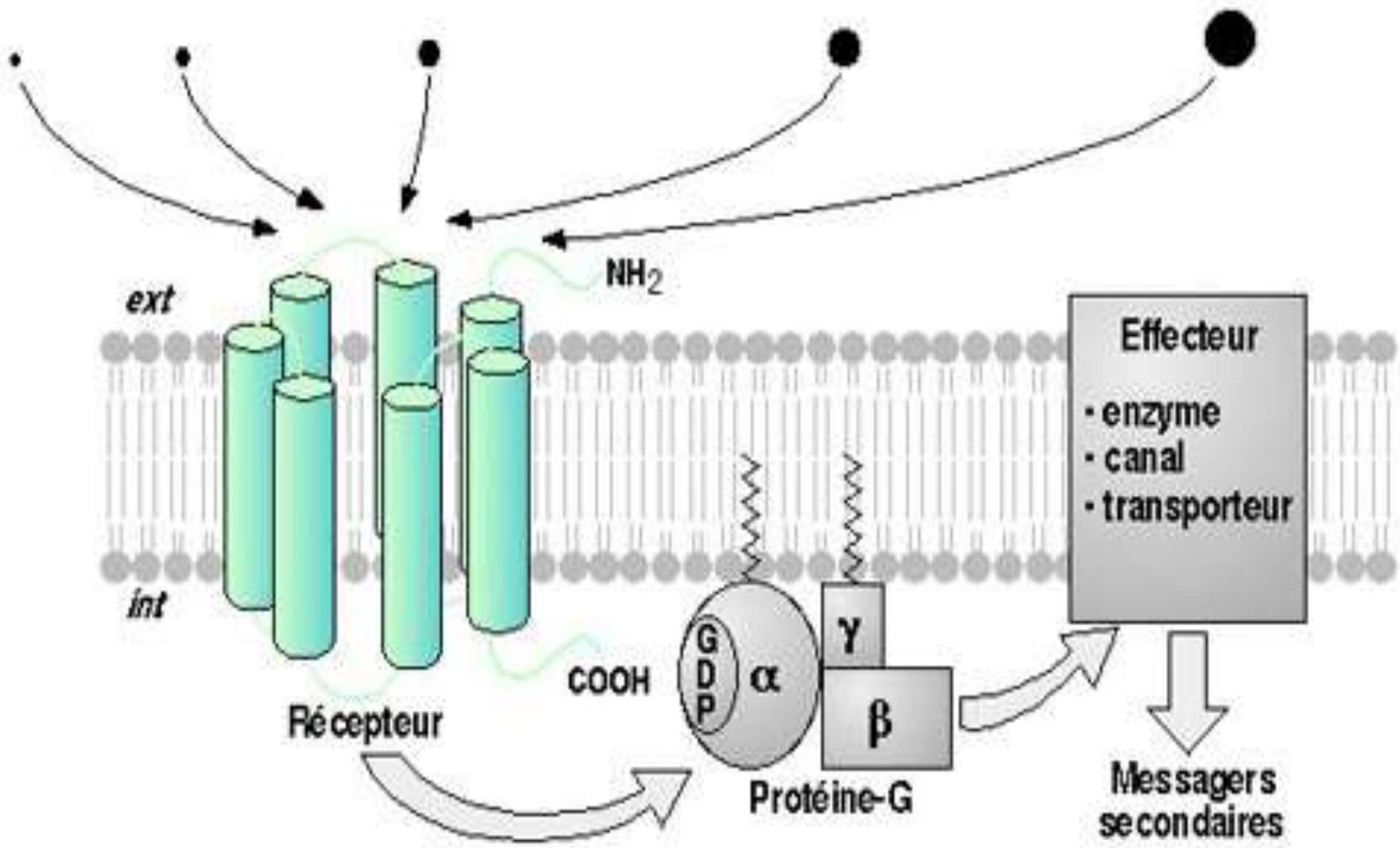
■ stimulateur de la phospholipase C

La classe
 $G_{i/o}$

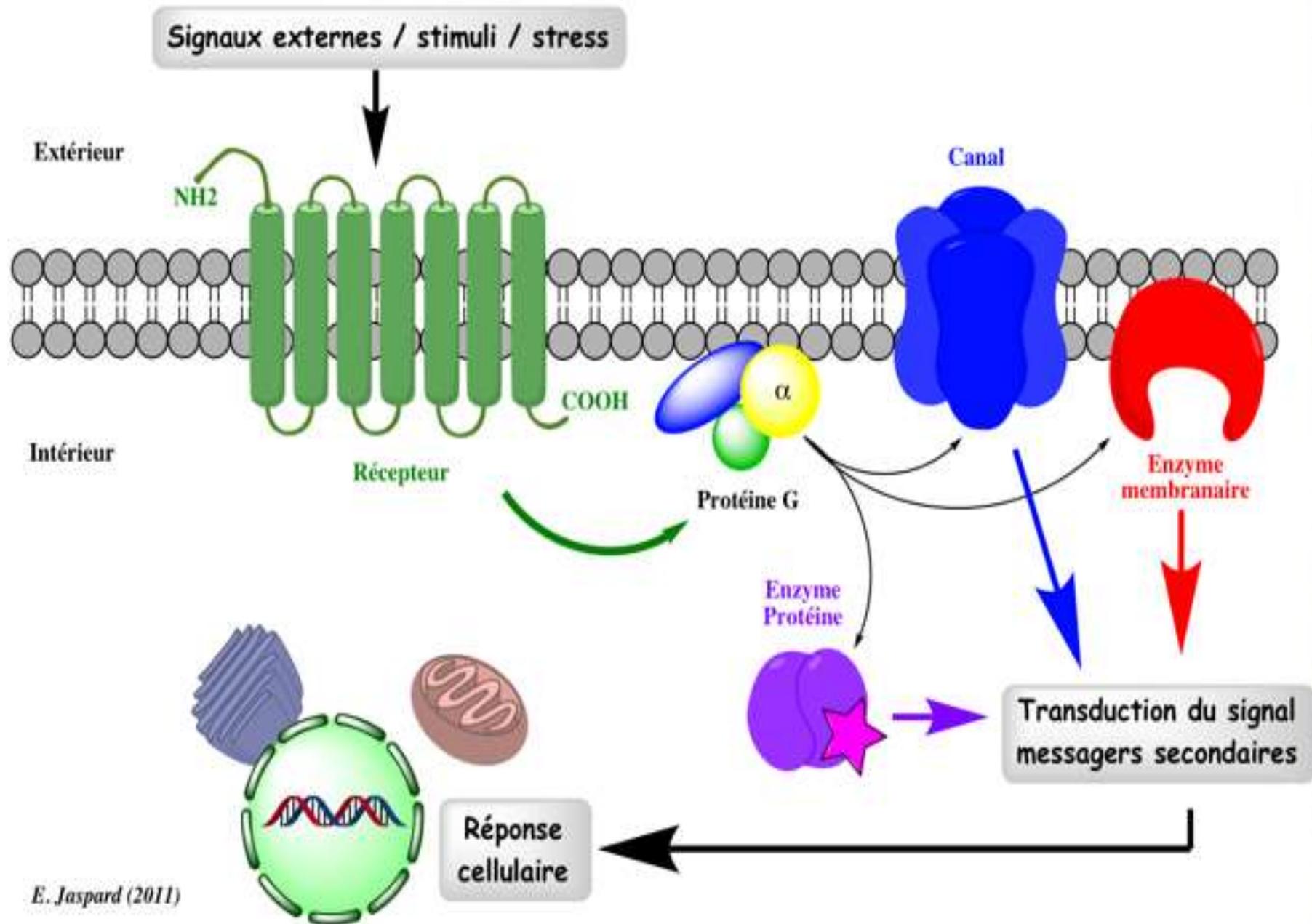
■ "i" pour inhibiteur de l'adénylate cyclase

La classe
 G_t

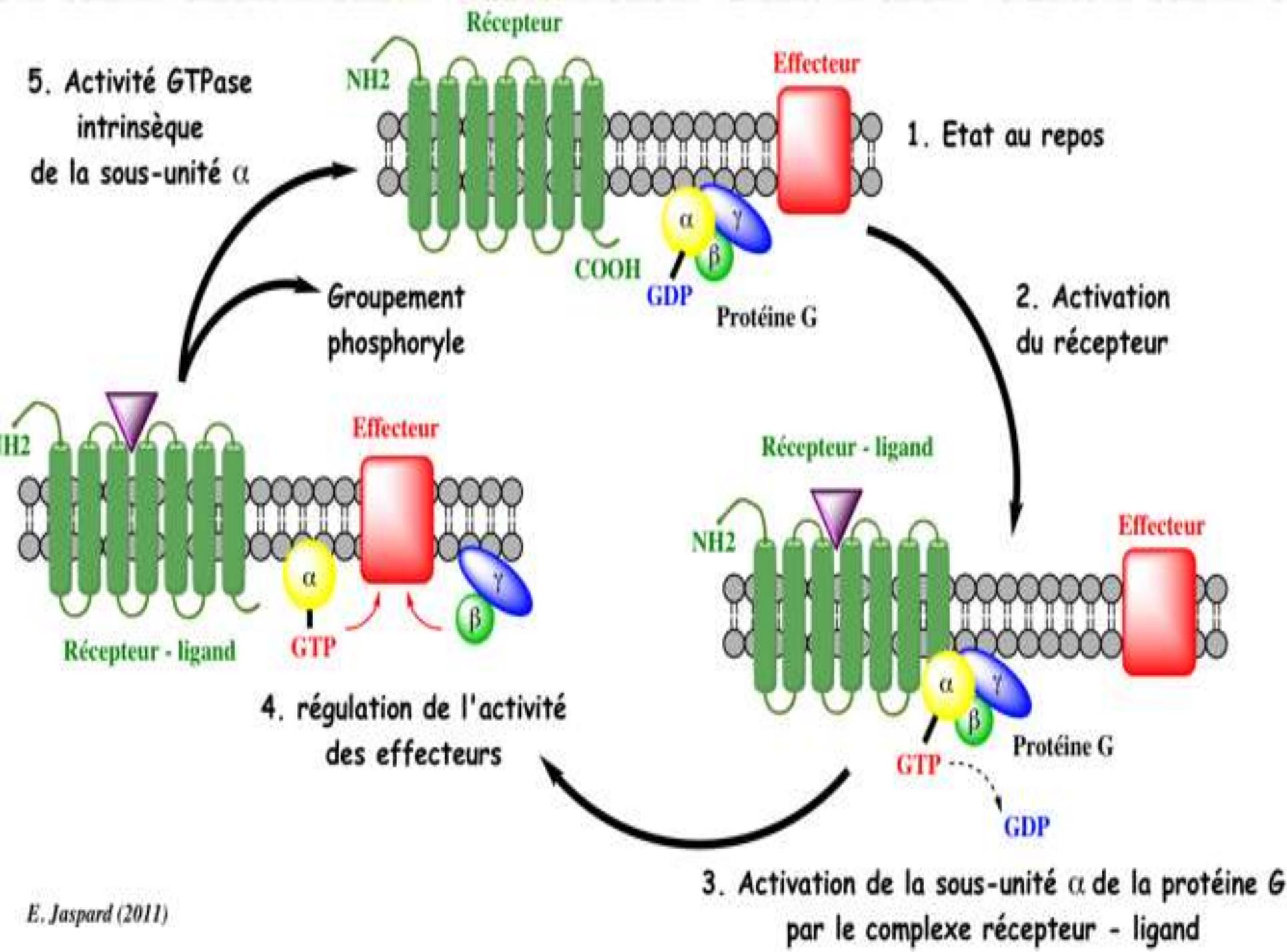
■ stimule la phosphodiesterase (PDE)



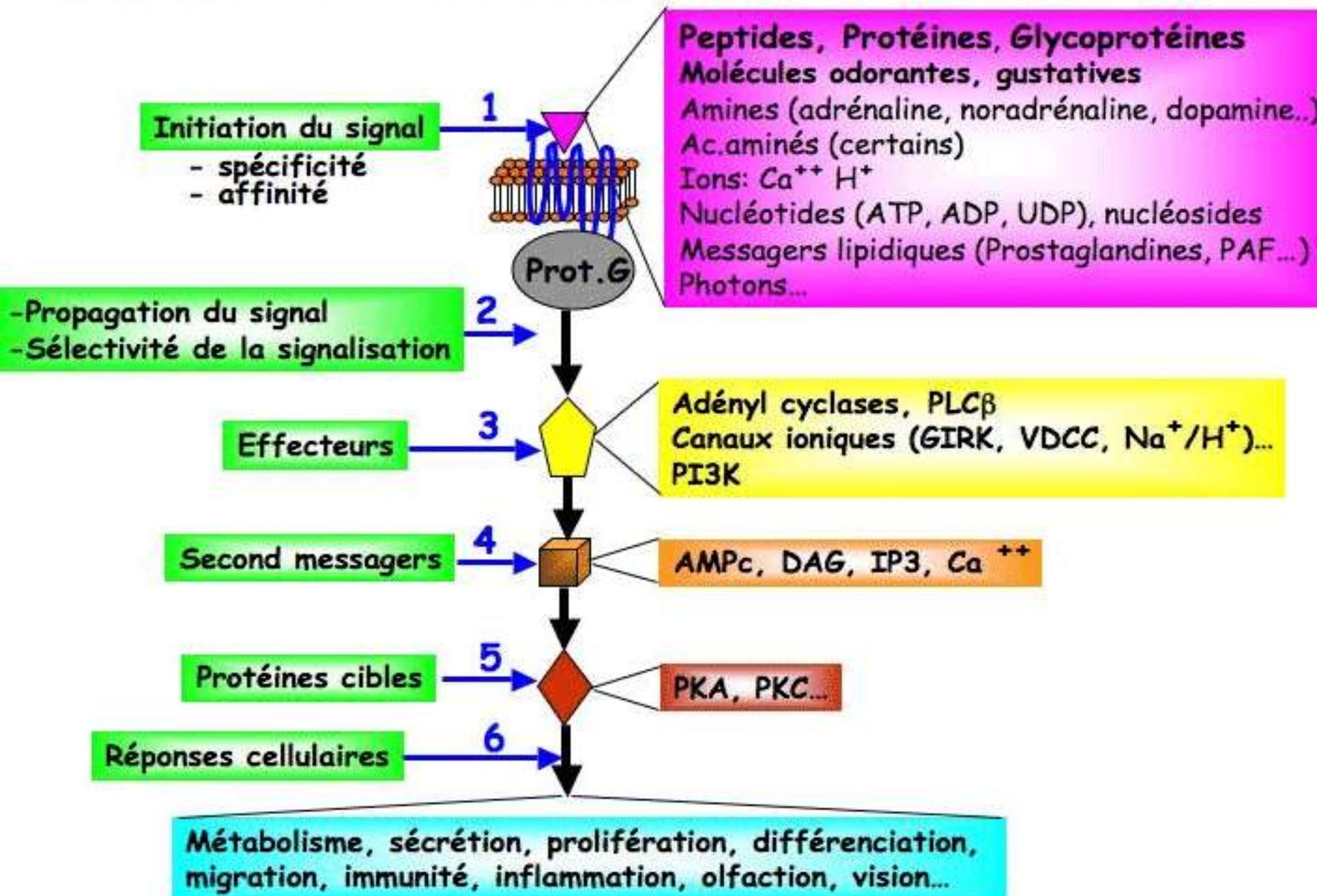
200 types de RCPG



5. Activité GTPase
intrinsèque
de la sous-unité α



SCHEMA RECAPITULATIF DE LA TRANSMISSION DU SIGNAL DES RCPG



Caractéristiques des récepteurs à activité enzymatique

- Un seul segment transmembranaire.
- La Partie extracellulaire réceptrice est associée à des glucides pour **les spécificités de reconnaissance**.
- L'activation du récepteur s'accompagne d'une activation enzymatique intracellulaire du récepteur
- Ce qui entraîne l'activation de différents facteurs et protéines.

Récepteur à activité enzymatique (RTK)

■ Ils sont constitués d'une chaîne polypeptidique transmembranaire organisée en:

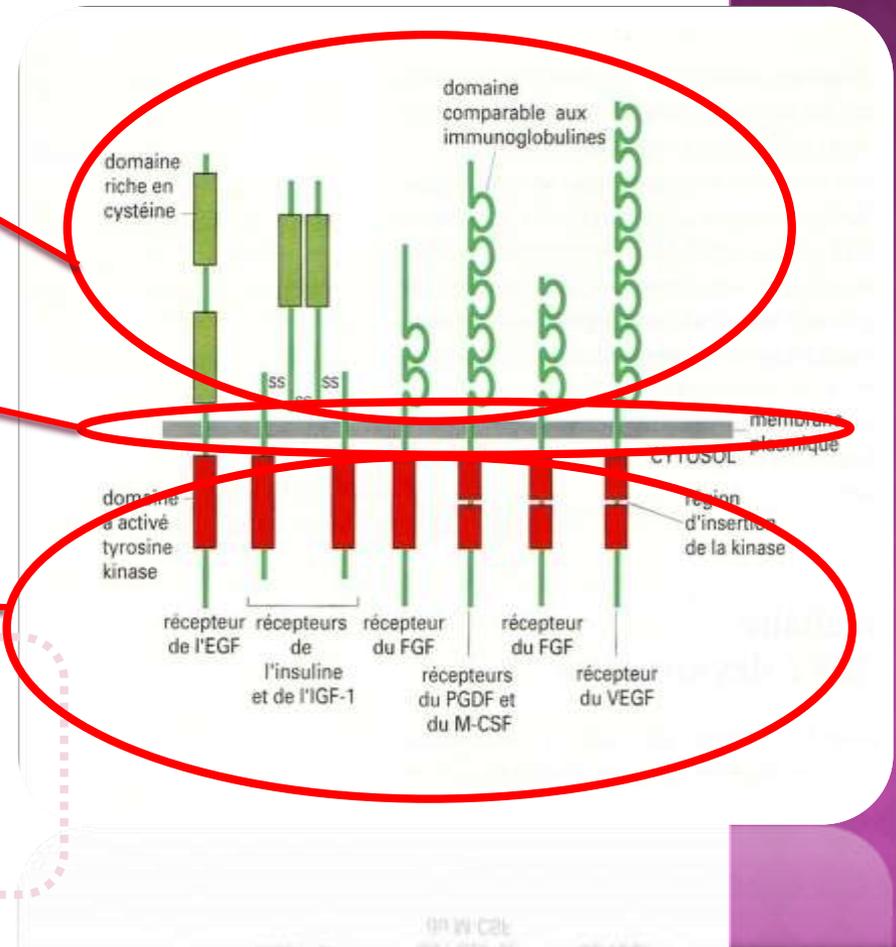
✓ Extémité N-terminale extracellulaire

■ Fixe le ligand

✓ Segment transmembranaire

✓ Extrémité C-terminale intracellulaire

■ Incluant un domaine catalytique tyrosine kinase



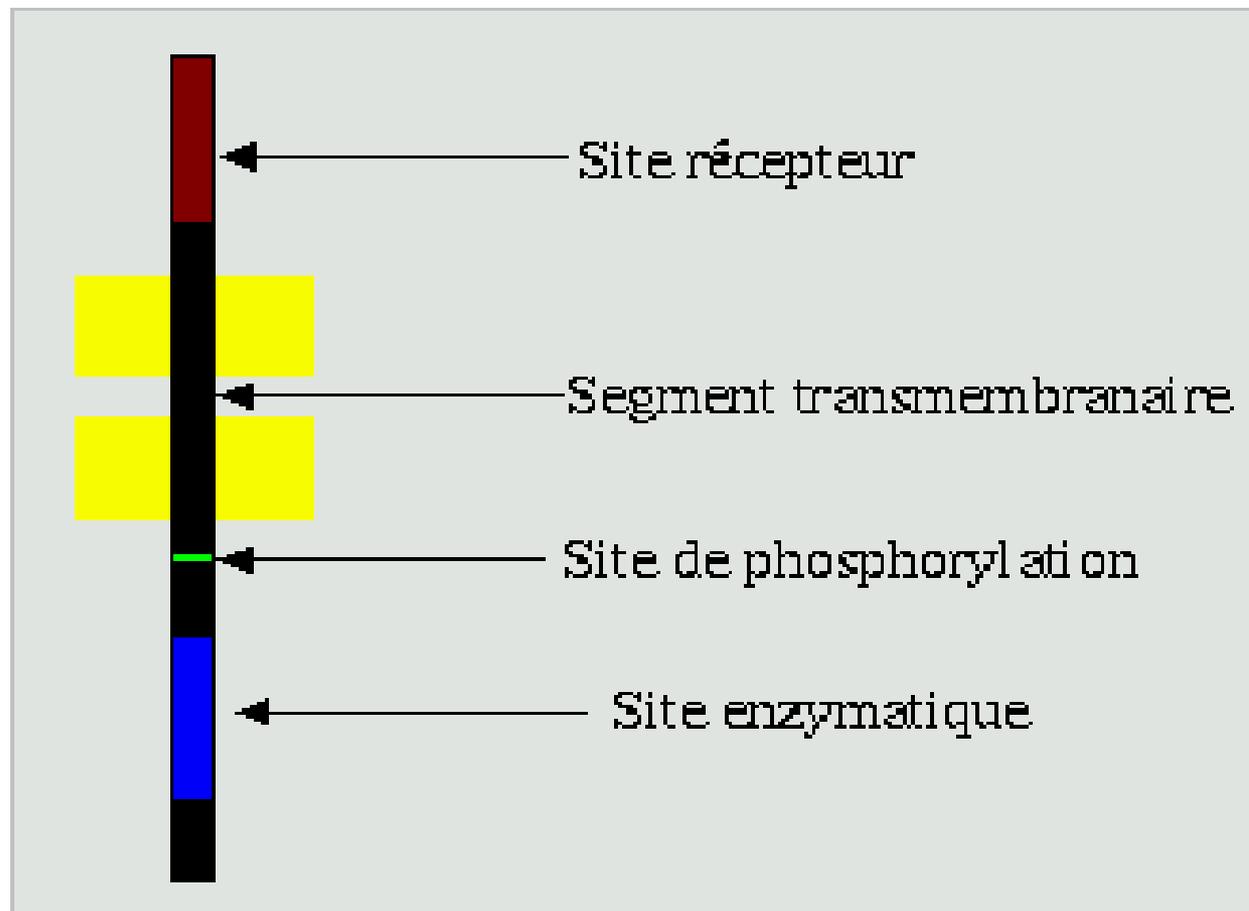
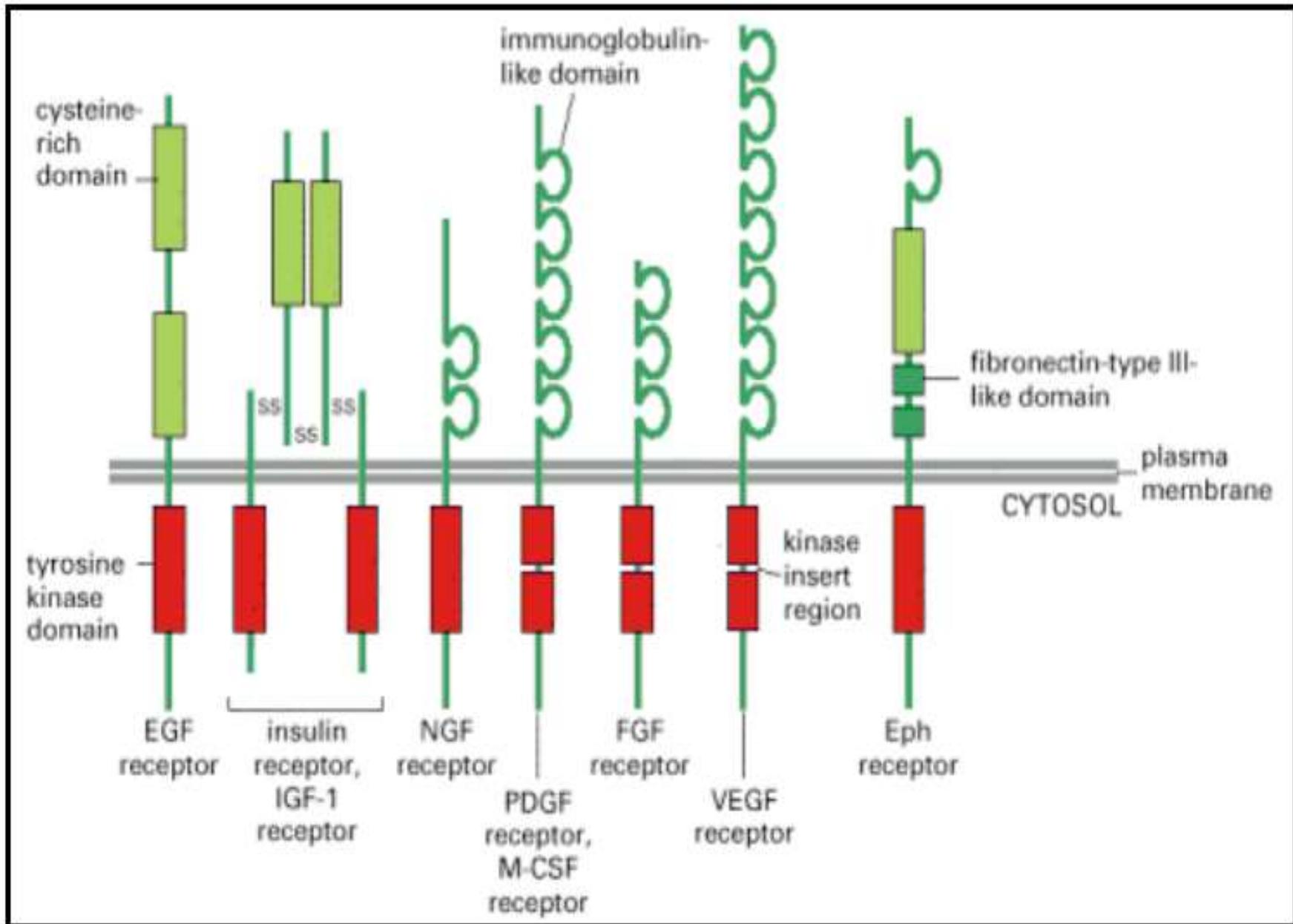


Schéma de la structure générale des récepteurs enzymes



Ces Rc ont pour caractéristique commune un domaine cytoplasmique à activité kinase dont la fonction est de phosphoryler des tyrosines.

Ces domaines sont repliés de la même manière que les protéines kinases non récepteur

Toutes possèdent des extensions qui comportent un grand nombre de résidus Tyrosine qui sont transphosphorylés dans les récepteurs dimériques

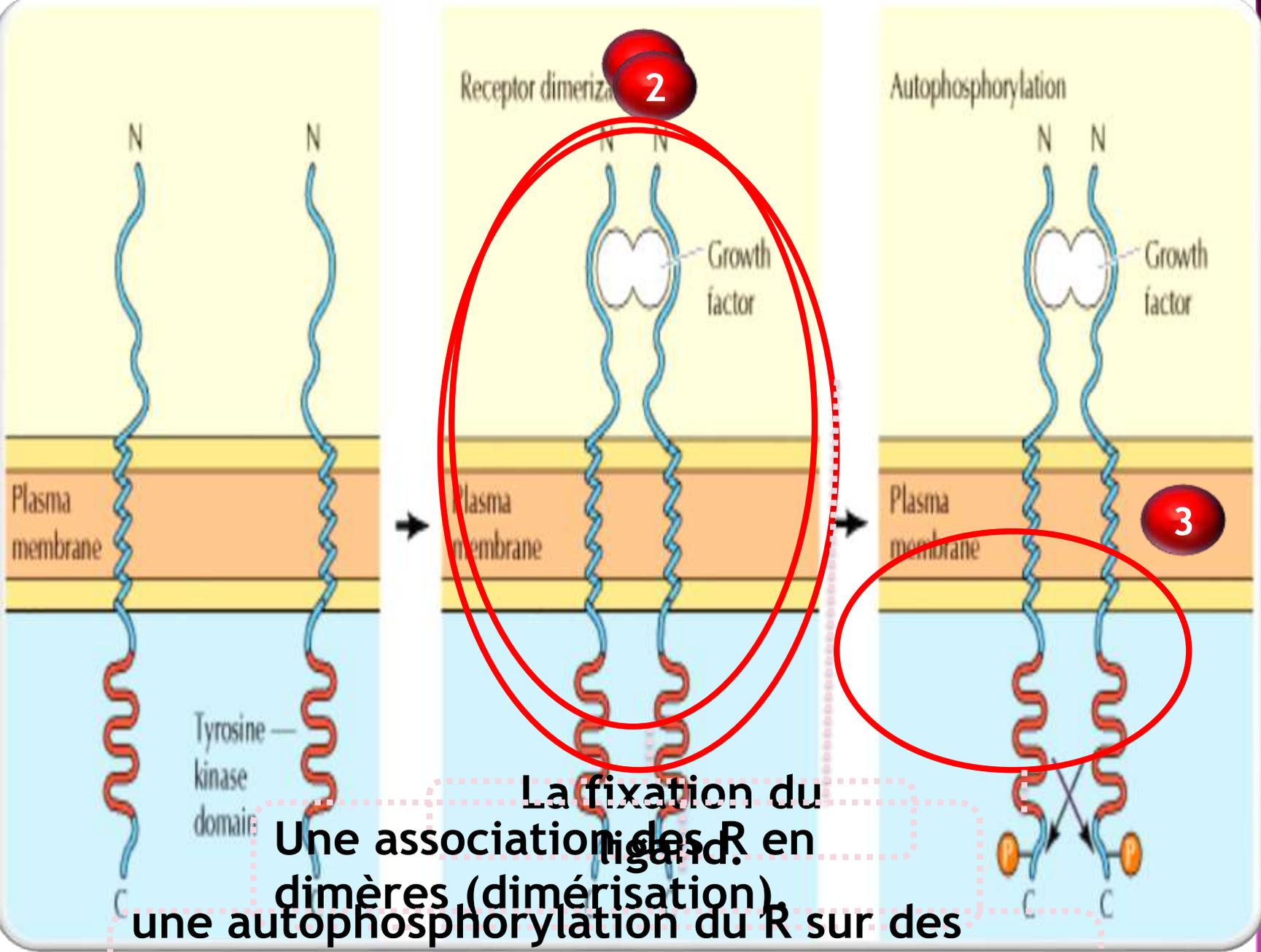
Cela crée des sites de liaison de phosphotyrosine pour les protéines adaptatrices et effectrices en aval.

L'activation du récepteur RTK

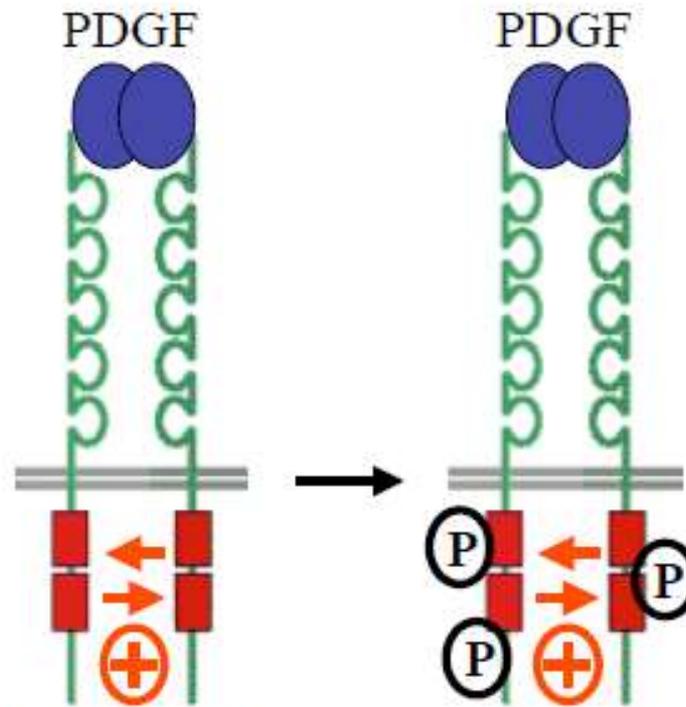
La liaison des ligands aux récepteurs dimériques active les récepteurs tyrosines kinases

Soit en modifiant la conformation d'un dimère préformé

Soit en entraînant la formation de dimères de récepteurs à partir d'une population de sous unités diffusant dans le plan de la membrane



La fixation du ligand.
 Une association des R en dimères (dimérisation),
 une autophosphorylation du R sur des résidus tyrosine du domaine intracellulaire.



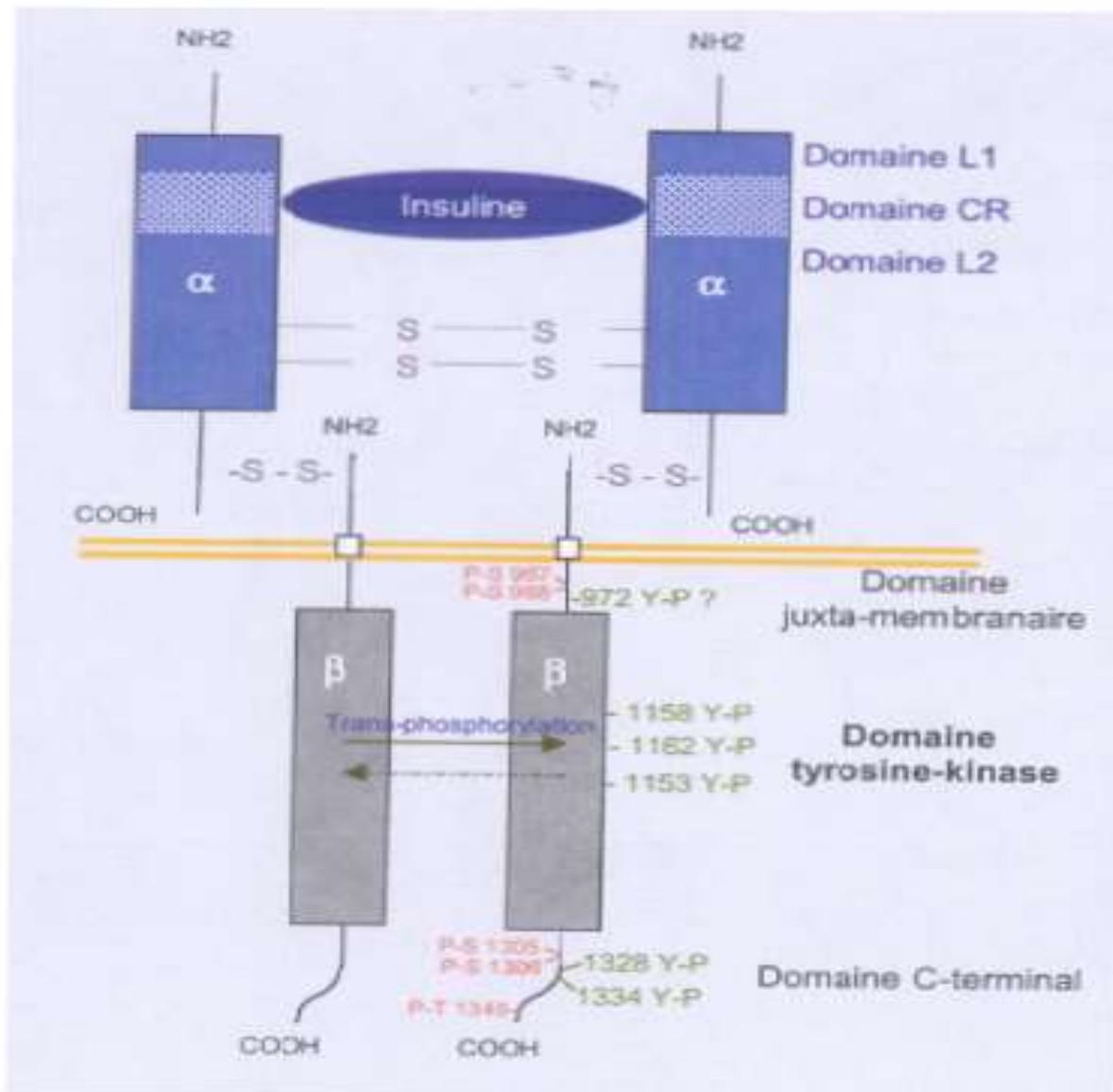
Activation de l'activité kinase

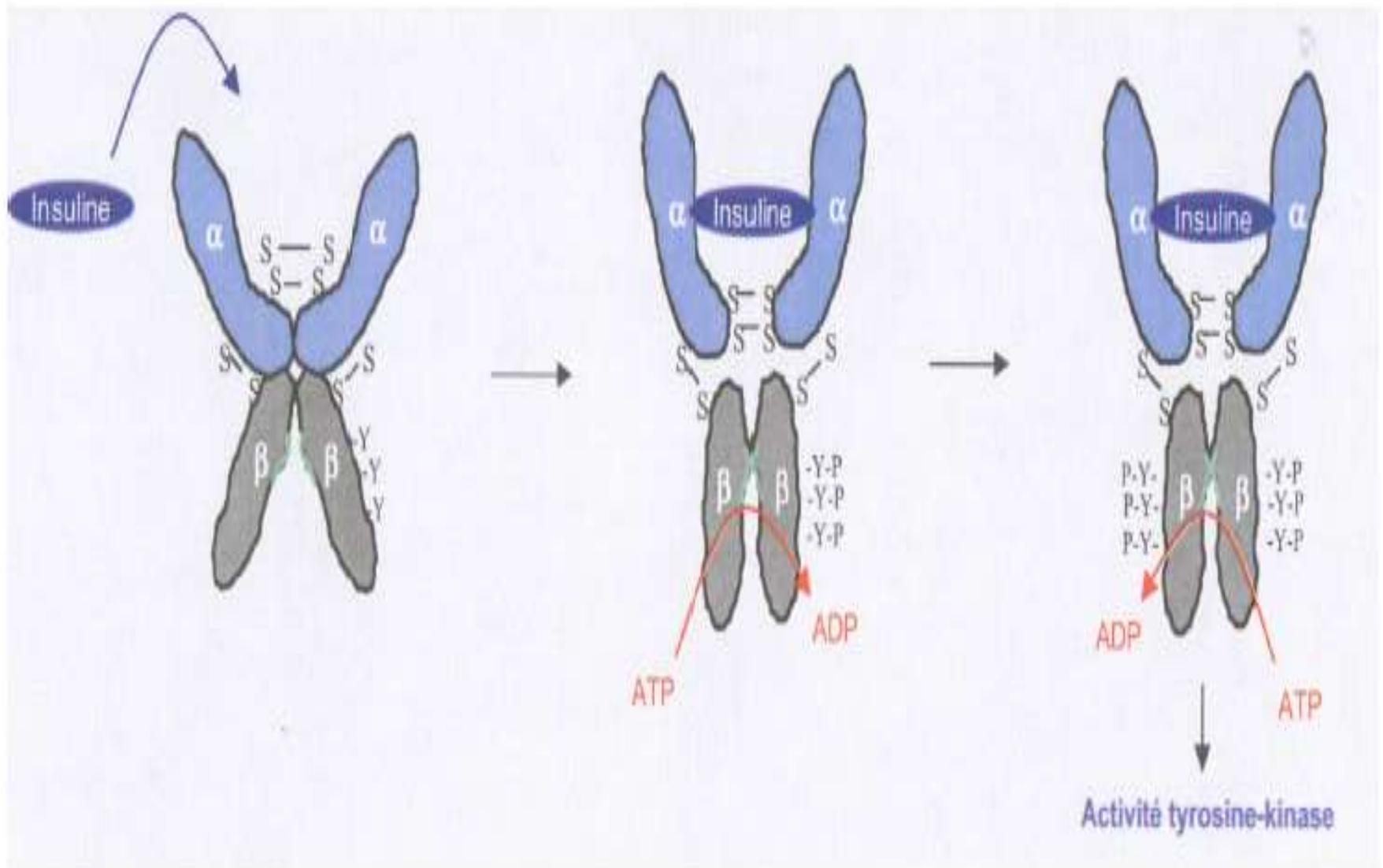
La dimérisation ou le changement de conformation induisent un rapprochement des domaines kinases cytoplasmiques

Cette juxtaposition permet à chaque kinase de phosphoryler sa voisine sur des tyrosines spécifiques

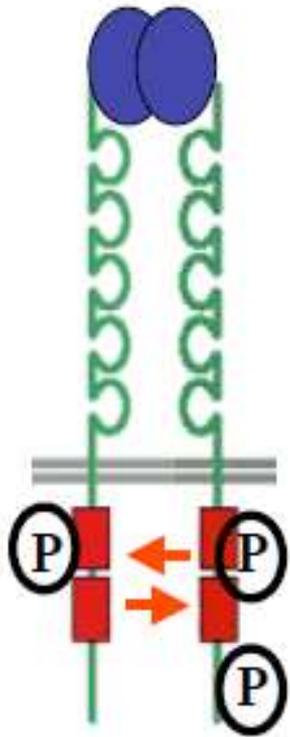
La première et la plus importante est la phosphorylation d'une tyrosine située dans la boucle d'activation du domaine catalytique

t en modifiant la conformation d'un dimère préfé





Domaines de reconnaissance des résidus tyrosines phosphorylées



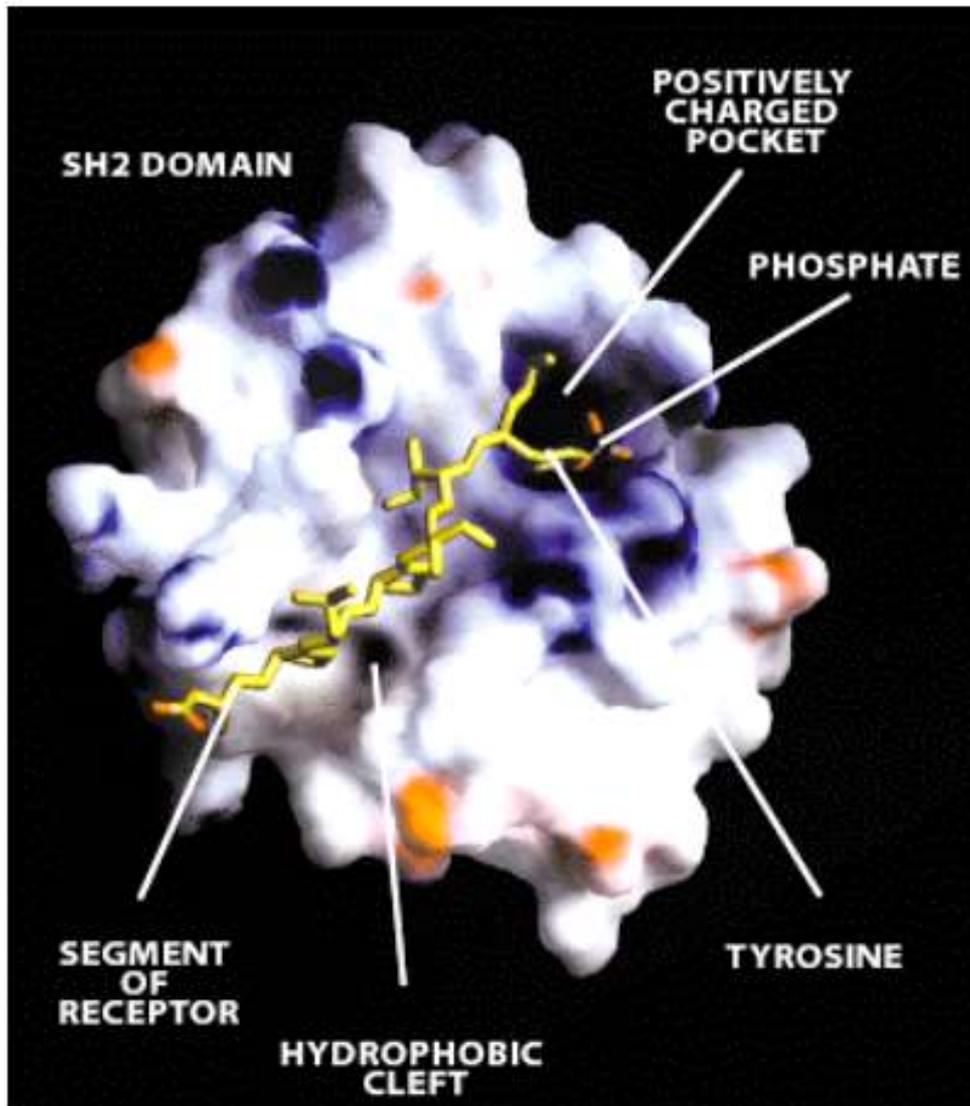
- Phosphorylation de tyrosines du domaine porteur de l'activité kinase

➔ Contrôle de l'activité kinase du récepteur

- Phosphorylation de tyrosines dans des zones non catalytiques

➔ Sites de liaison *des domaines SH2* (Sarc homology 2) ou *PTB* (phosphotyrosine binding) présents au sein de nombreuses protéines

Interaction tyrosine phosphorylée / domaine SH2

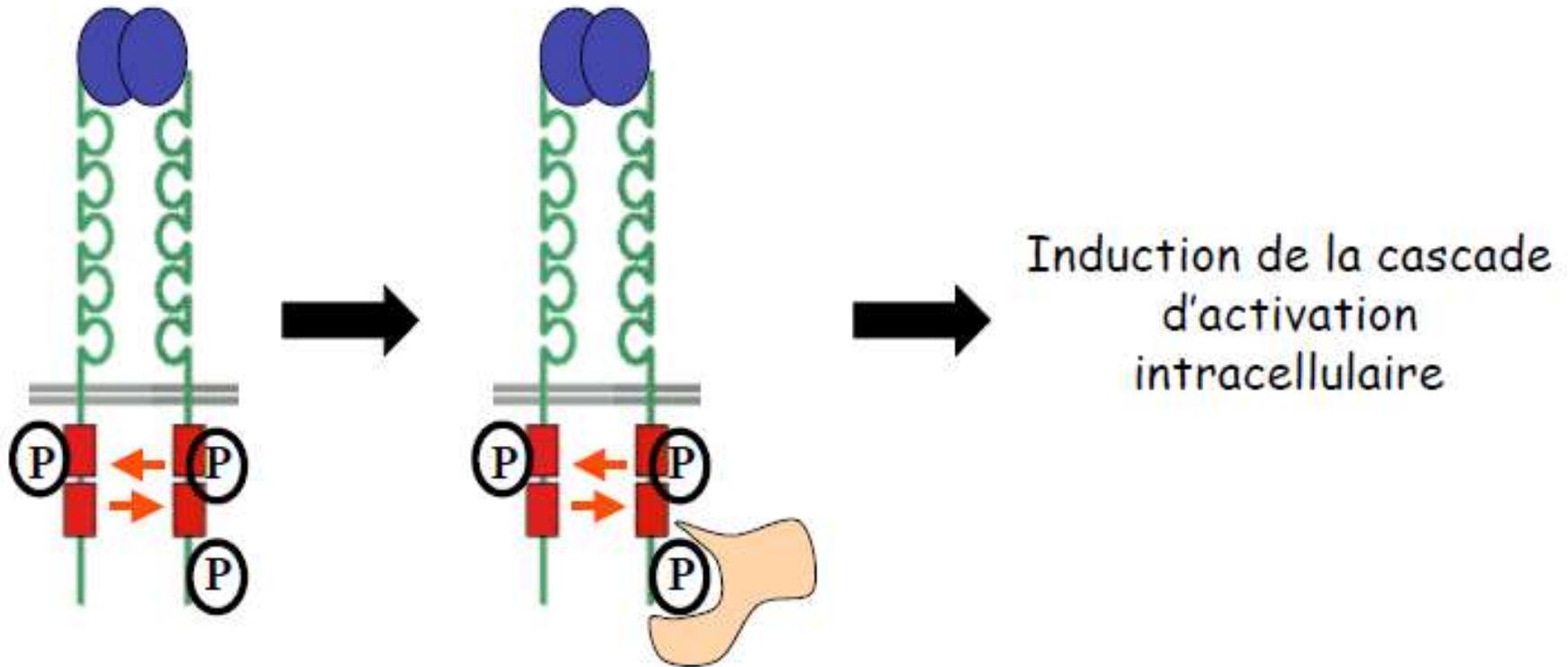


Jaune : récepteur avec
la tyrosine
phosphorylée
(groupement phosphate
en rouge)

Blanc: domaine SH2

➔ *Le phosphate est
chargé négativement.
Il vient s'insérer dans
la poche positive du
domaine SH2*

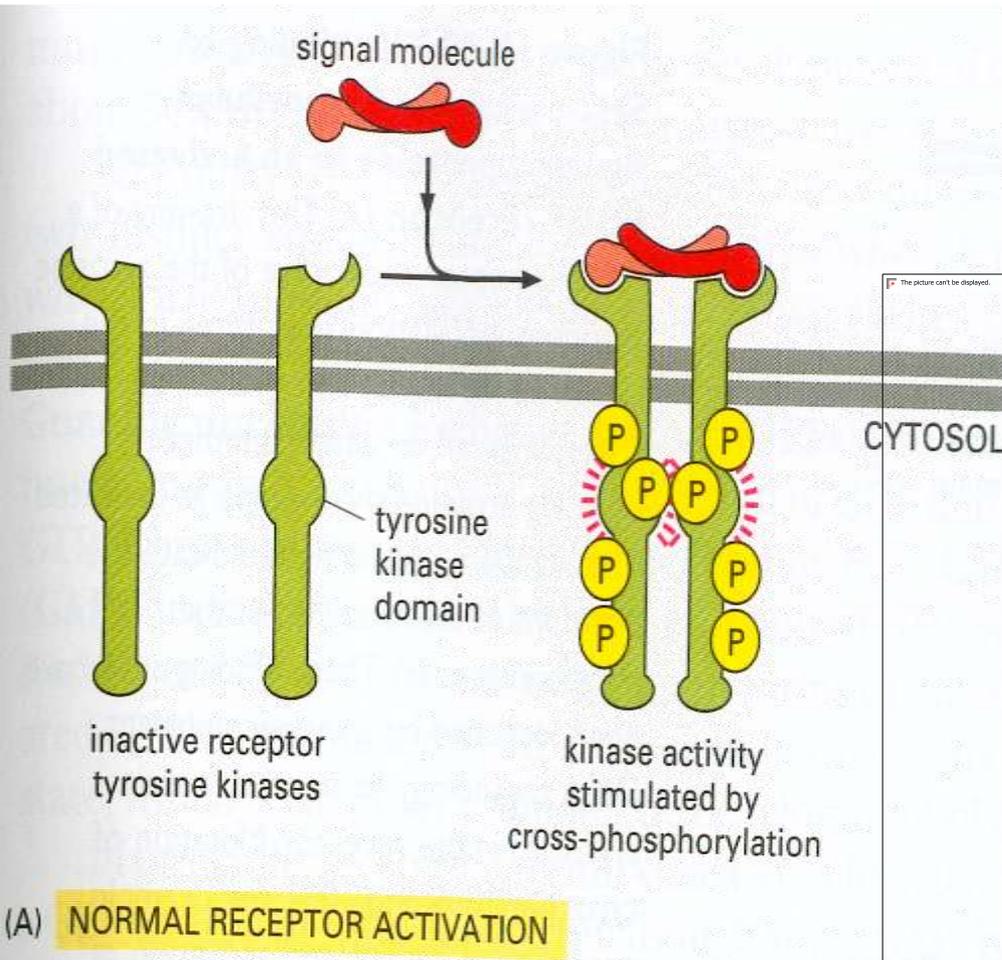
Activation des voies de signalisation



Recrutement de *médiateur* à la membrane via une interaction domaine SH2/tyrosine phosphorylée

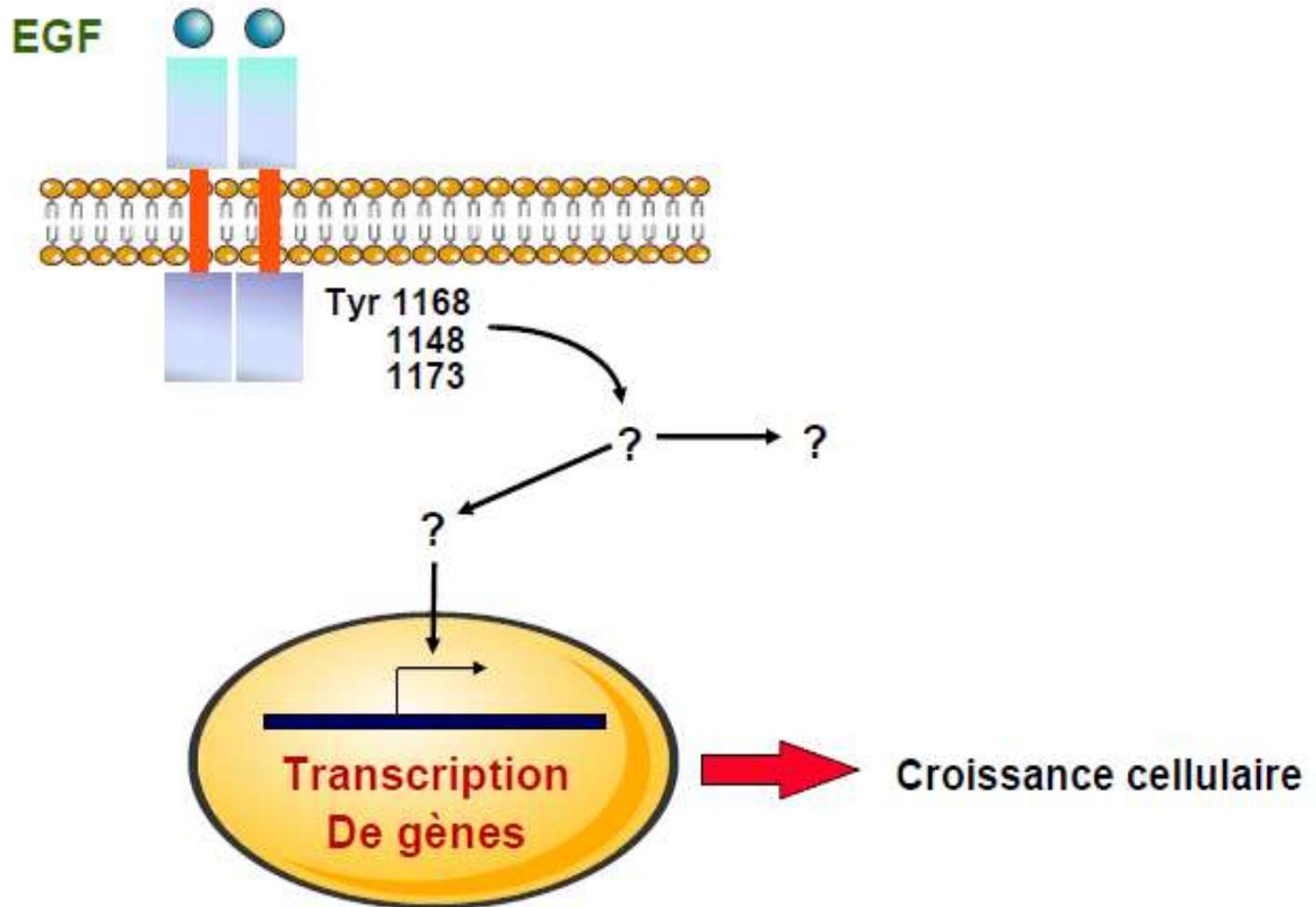
Le mode d'activation de TK:

1. fixation du ligand sur les résidus riche en cystéine.
2. Dimérisation du récepteur.
3. Autophosphorylation sur les résidus tyrosine.



La transduction du signal des facteurs de croissance

Exemple des récepteurs à l'EGF



Survie et croissance cellulaire : quel signal ?

Récepteurs à activité TK

EGF-R

Inactive receptors

Inactive Ras

Ras
GDP

GRB-2
(Growth Receptor Binding protein)



Receptor activation ↓



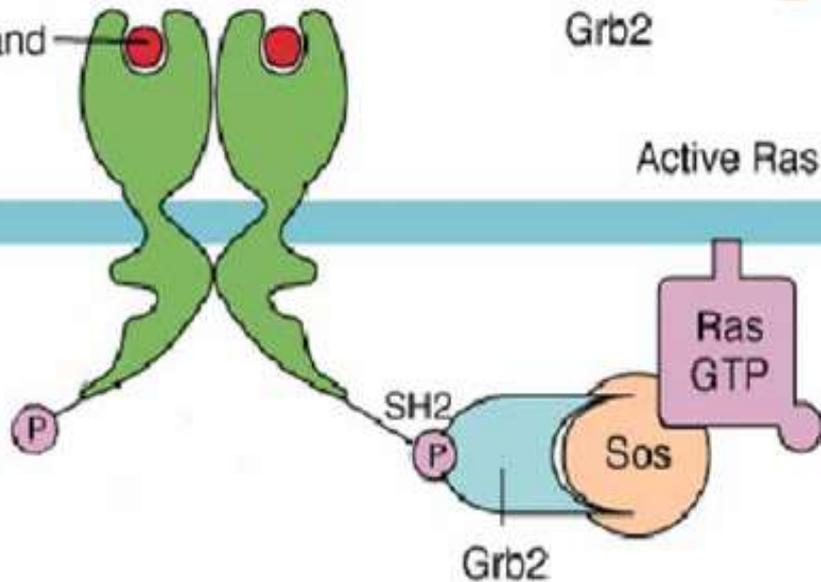
SOS
(Son Of Sevenless)



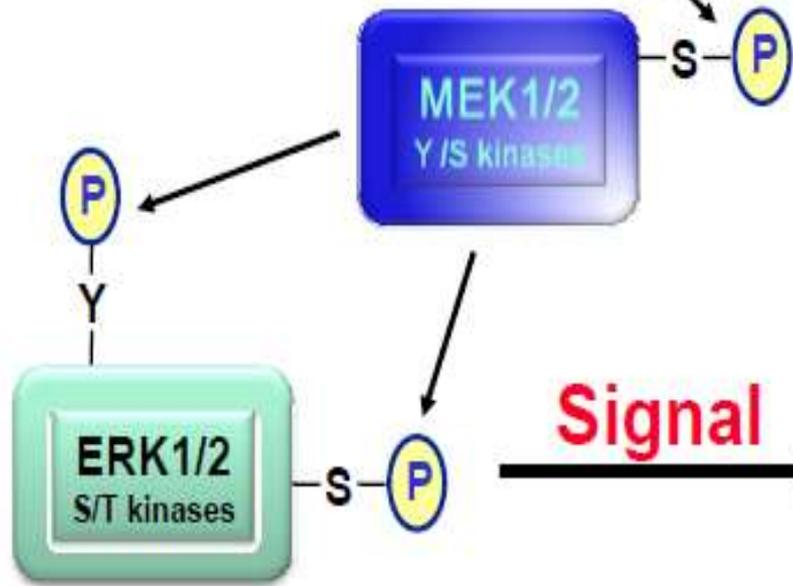
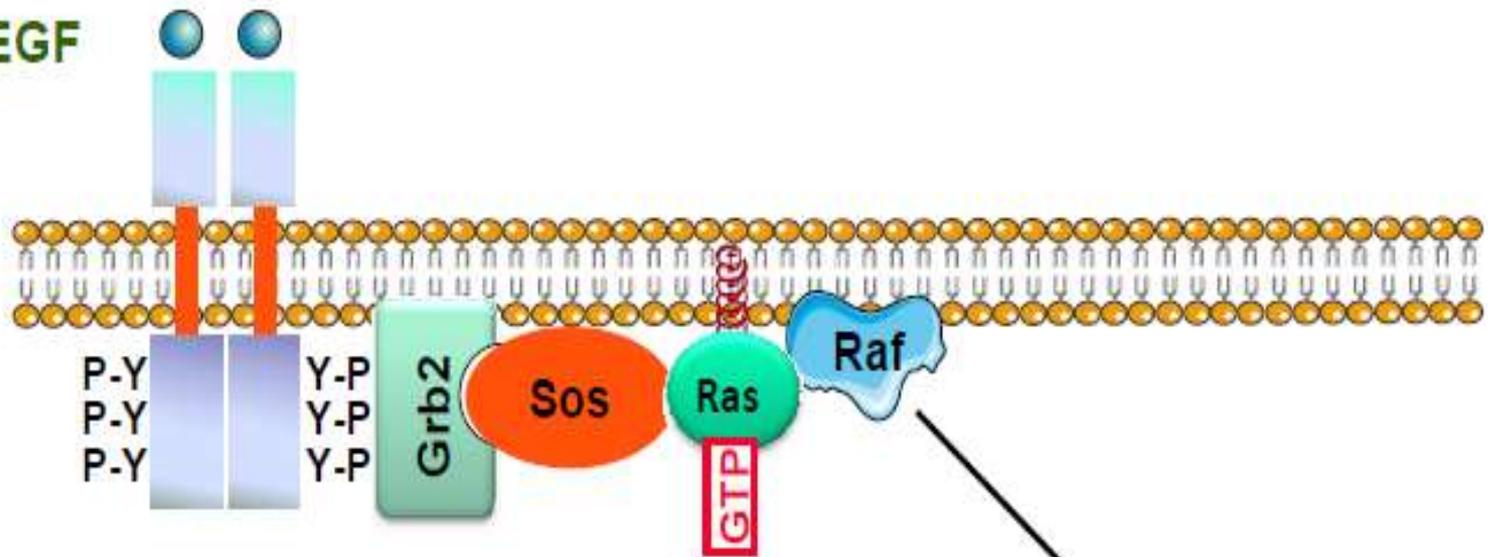
Active Ras

Ras
GTP

Ligand



EGF



Signal → [Autres kinases
Prot cytosoliques
F Transcription]

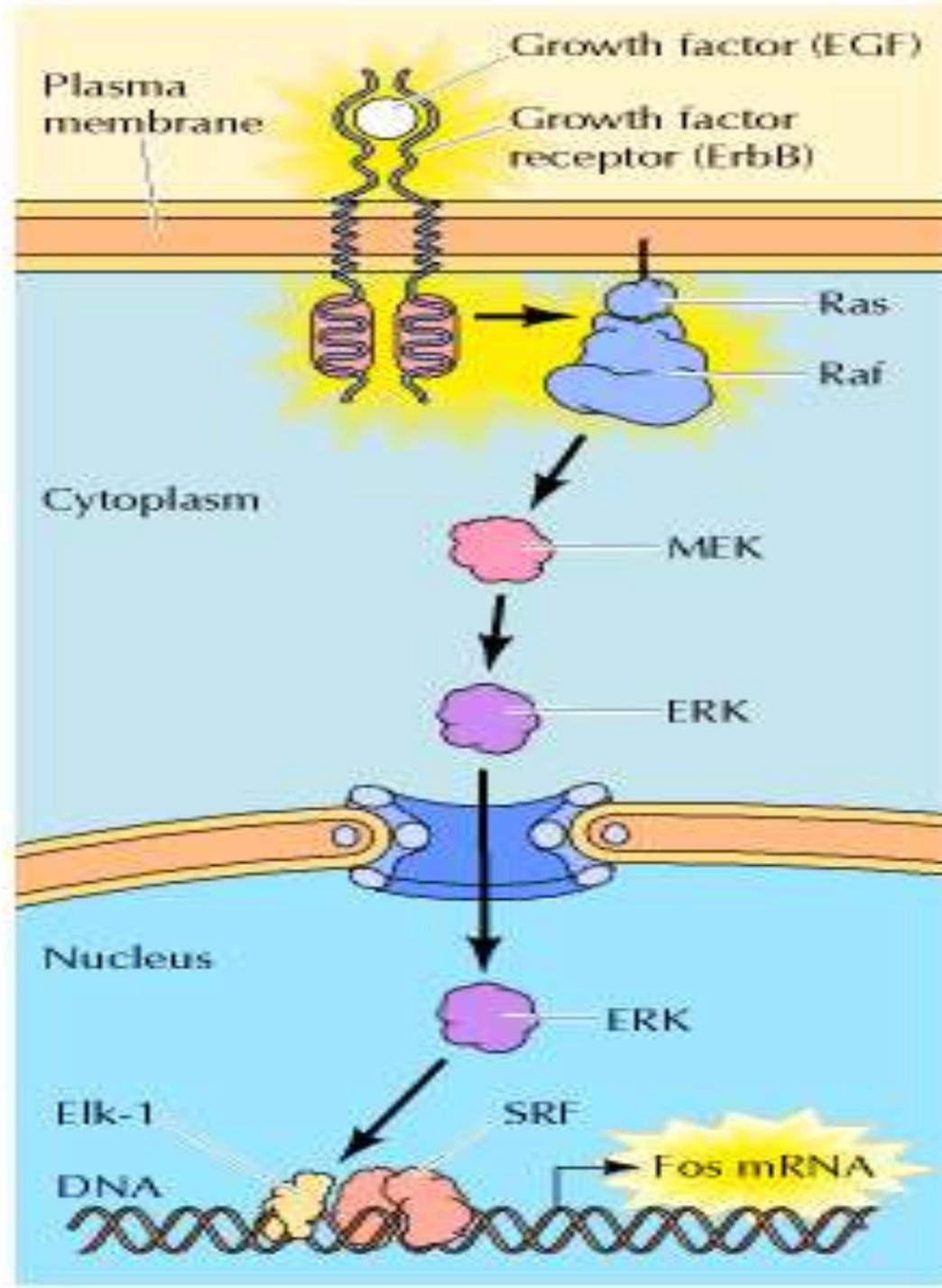
Ras

- Proto oncogène
- Petites GTPases (activée par GTP et désactivée par GDP)
- Famille des protéines G
- Monomériques
- Activés par les RM de facteurs de croissances

• Elles agissent sur plusieurs voies métaboliques par activation de kinases(cascade de phosphorylations).

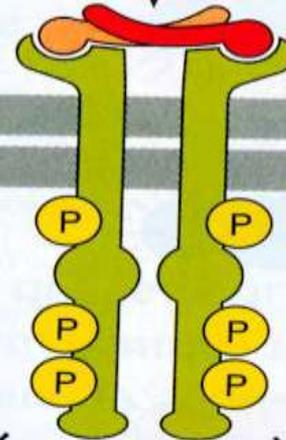
• Elles interviennent dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaire ainsi que dans l'organisation du cytosquelette.

■ la fixation L/R stimule Ras ,
Ras stimule Raf , Raf stimule
Mek, Mek stimule Erk. Erk
Stimule l'expression de la survie.



hormones

facteurs de croissance



récepteurs à sept passages transmembranaires

protéine G

protéine G

phospholipase C

adaptateur protéique

adénylate cyclase

AMP cyclique

kinase A

IP₃

Ca²⁺

calmoduline

CaM-kinase

diacylglycérol

kinase C

protéine activant Ras

Ras

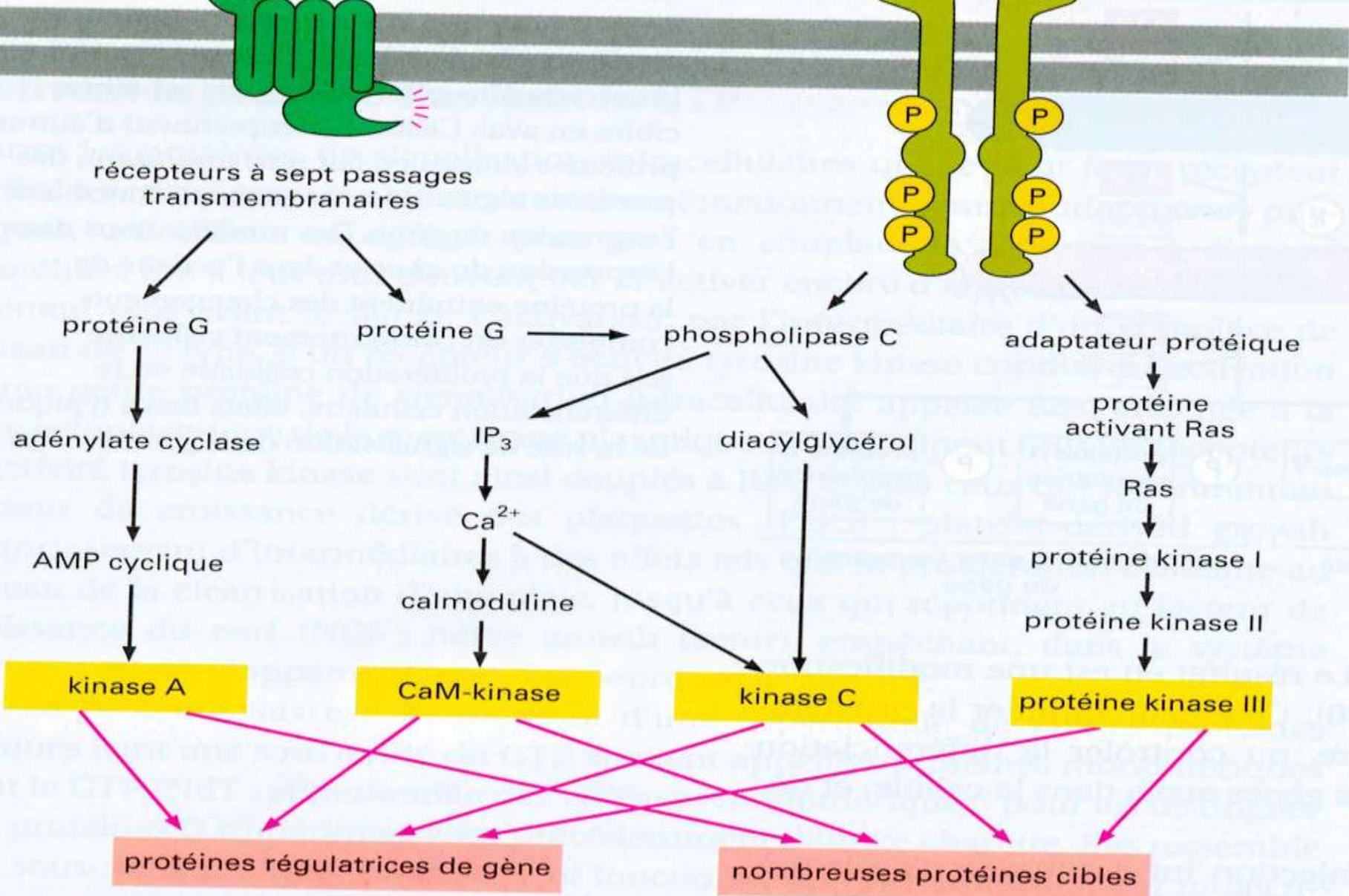
protéine kinase I

protéine kinase II

protéine kinase III

protéines régulatrices de gène

nombreuses protéines cibles



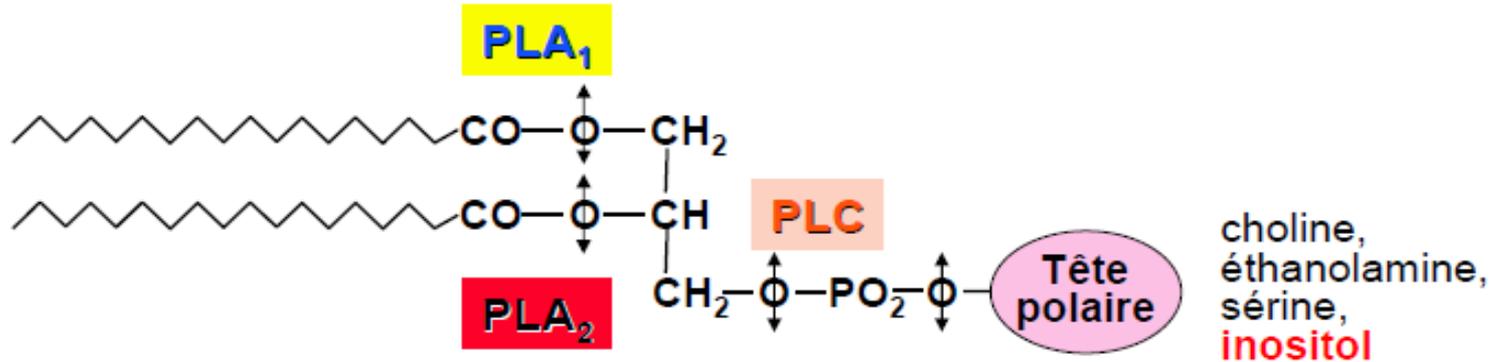
Amplification du signal via les seconds messagers

1) Cascade phospholipase C/DAG/IP3/Ca²⁺

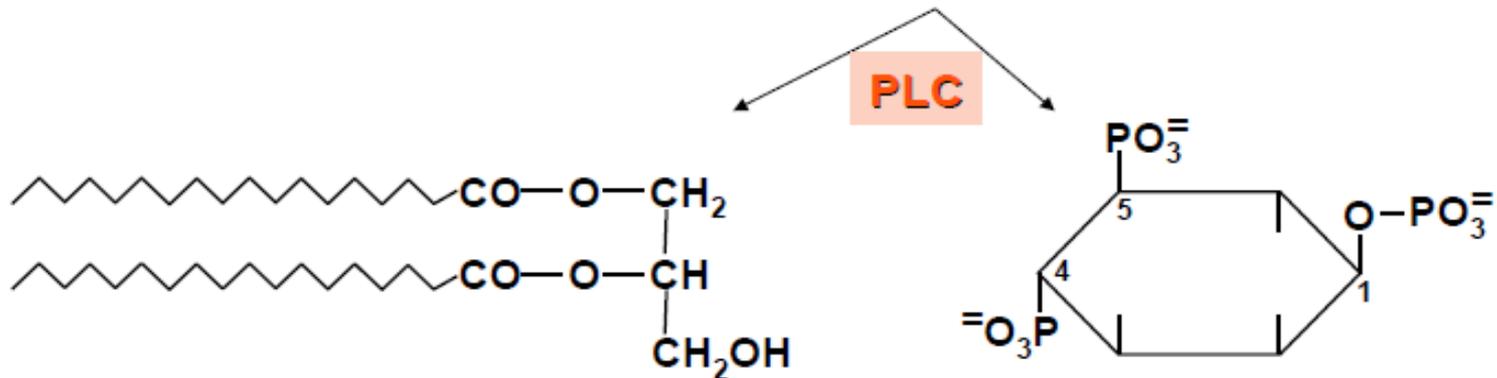
2) Cascade AMPc/PKA/CREB

1) Cascade phospholipase C/DAG/IP3/Ca²⁺

Les différents types de phospholipases



Phosphatidyl Inositol = Lipide membranaire

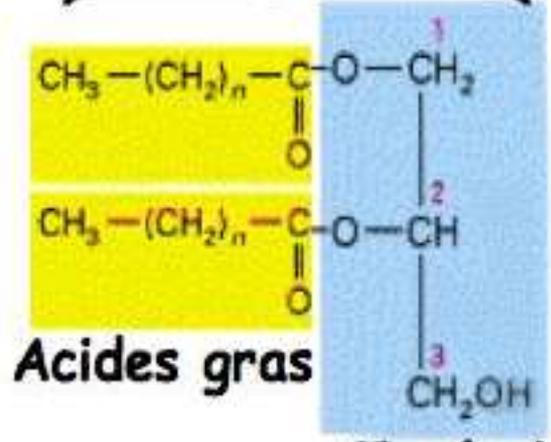
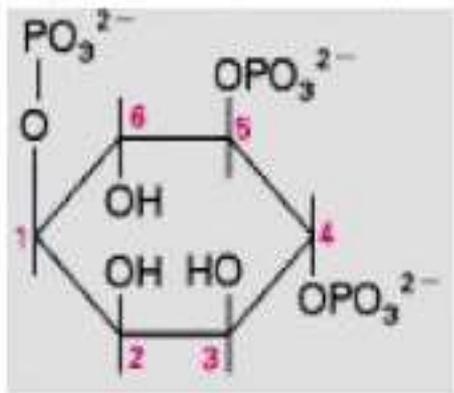
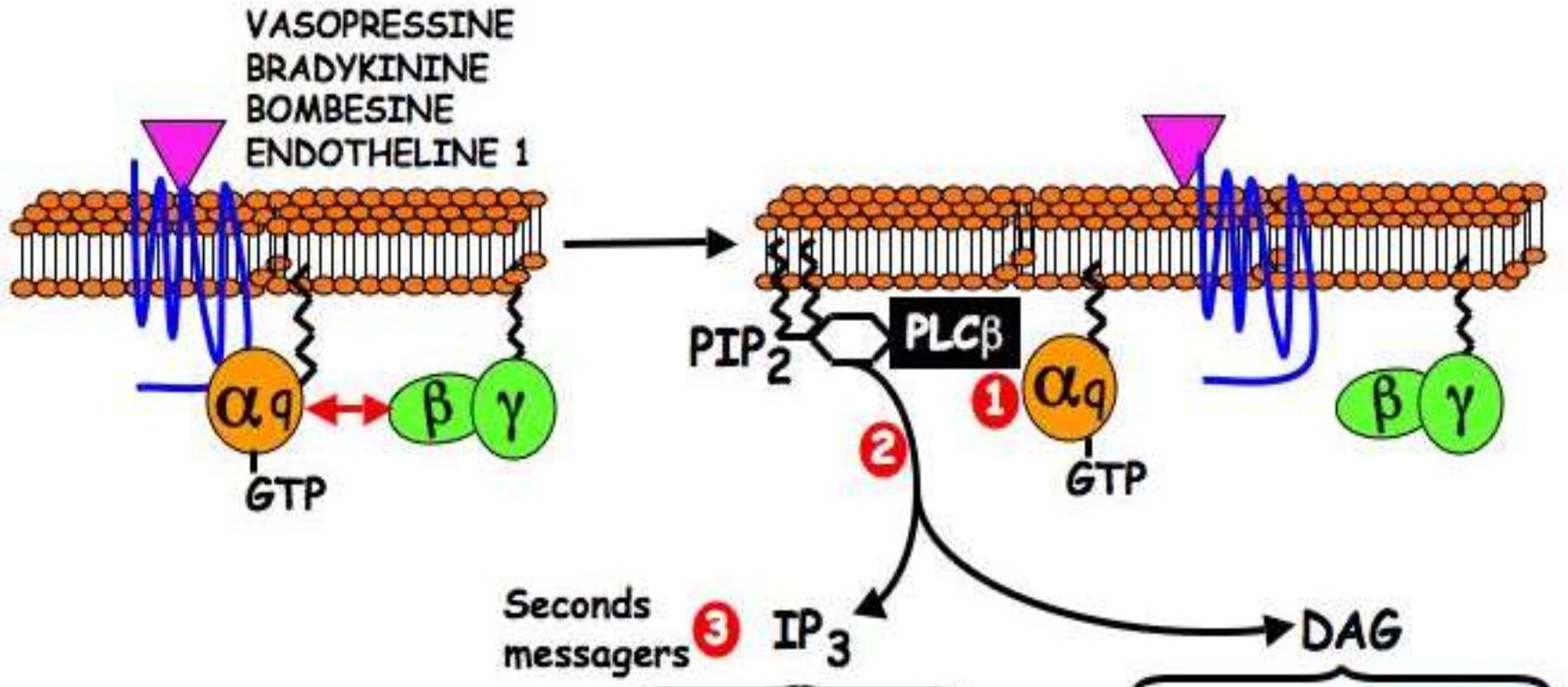


Diacylglycérol : **DAG**

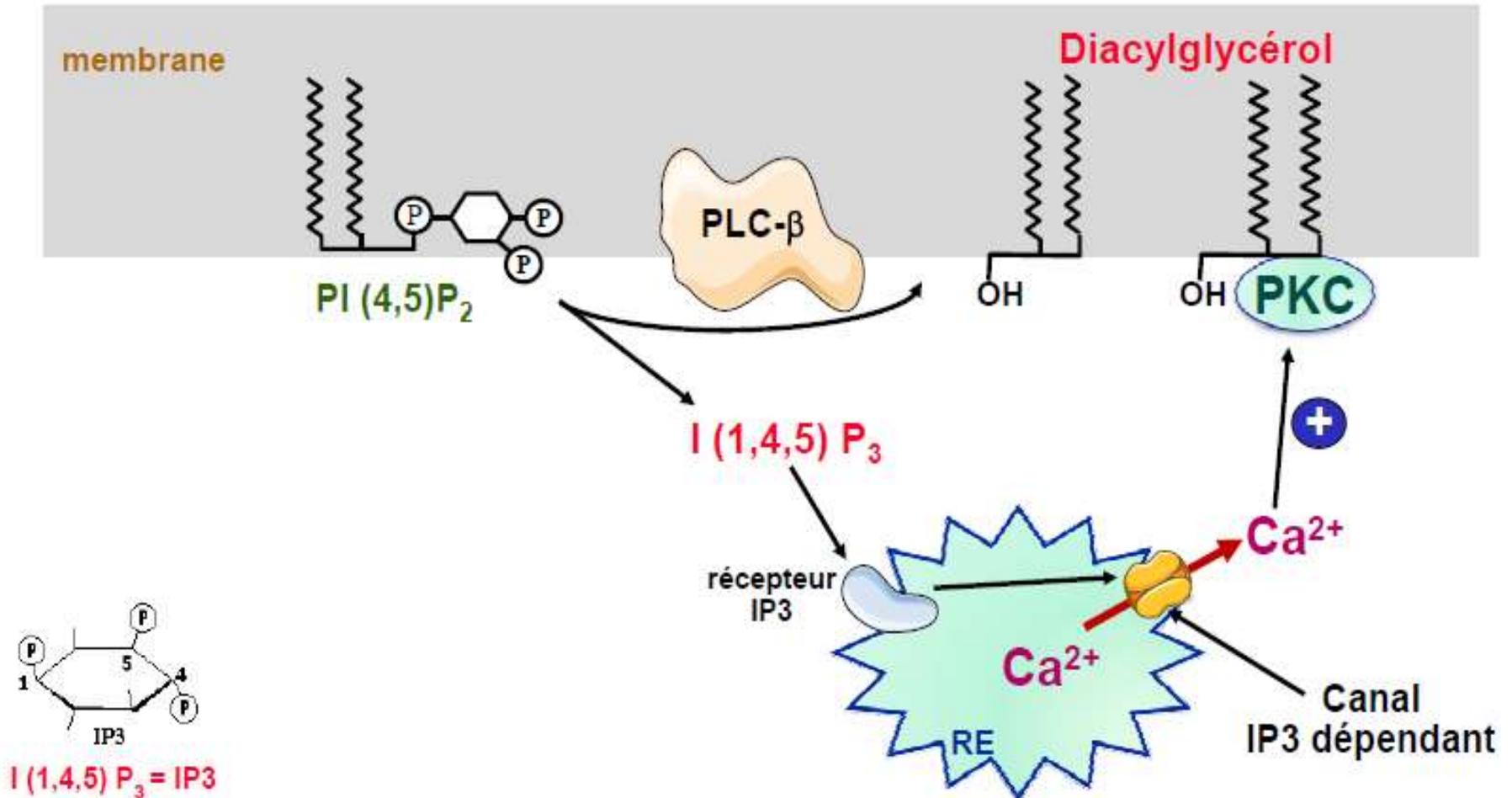
Inositol triphosphate : **IP3**

2nd messagers lipidiques

ACTIVATION DE LA PHOSPHOLIPASE C

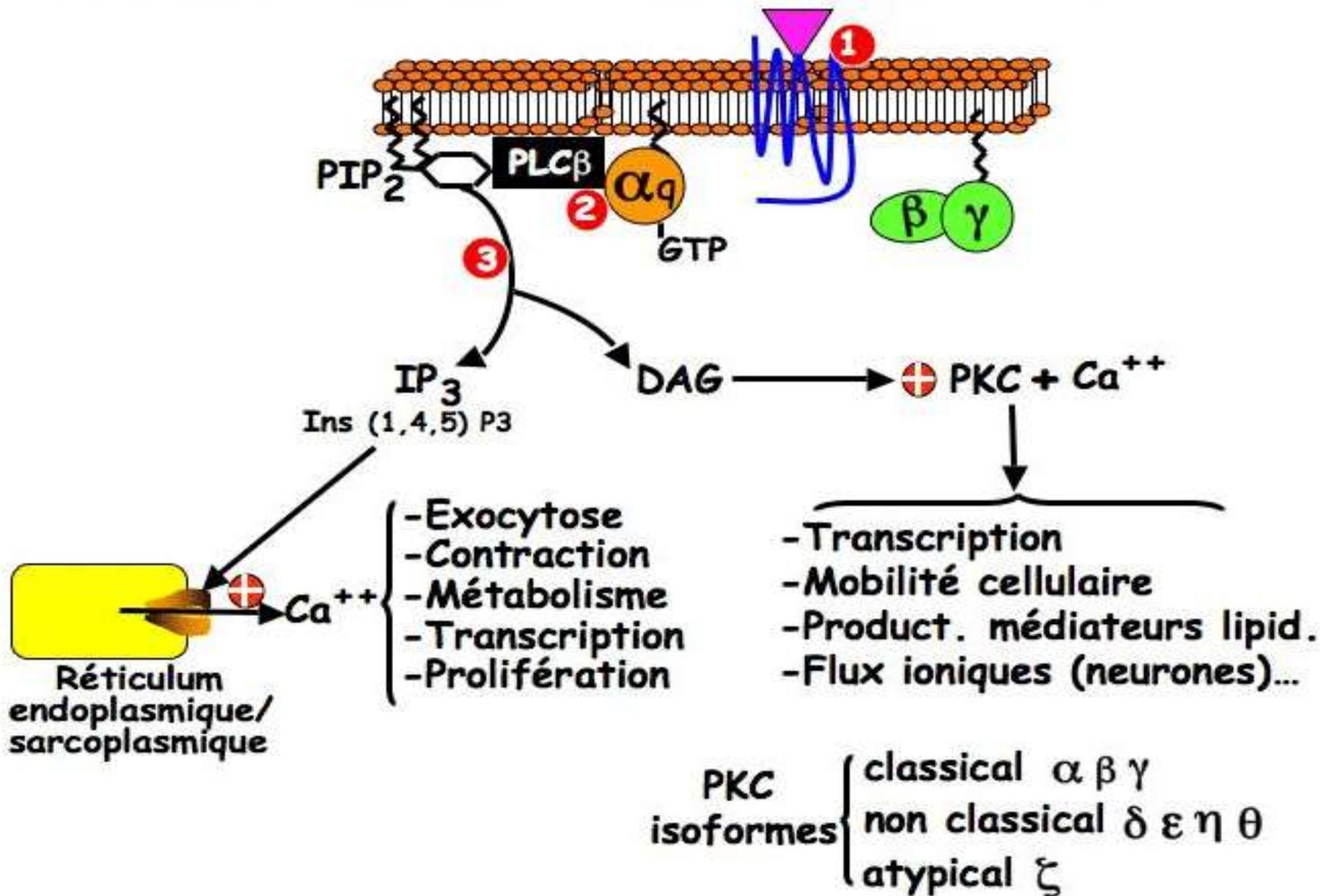


IP3 ouvre les canaux calciques du RE

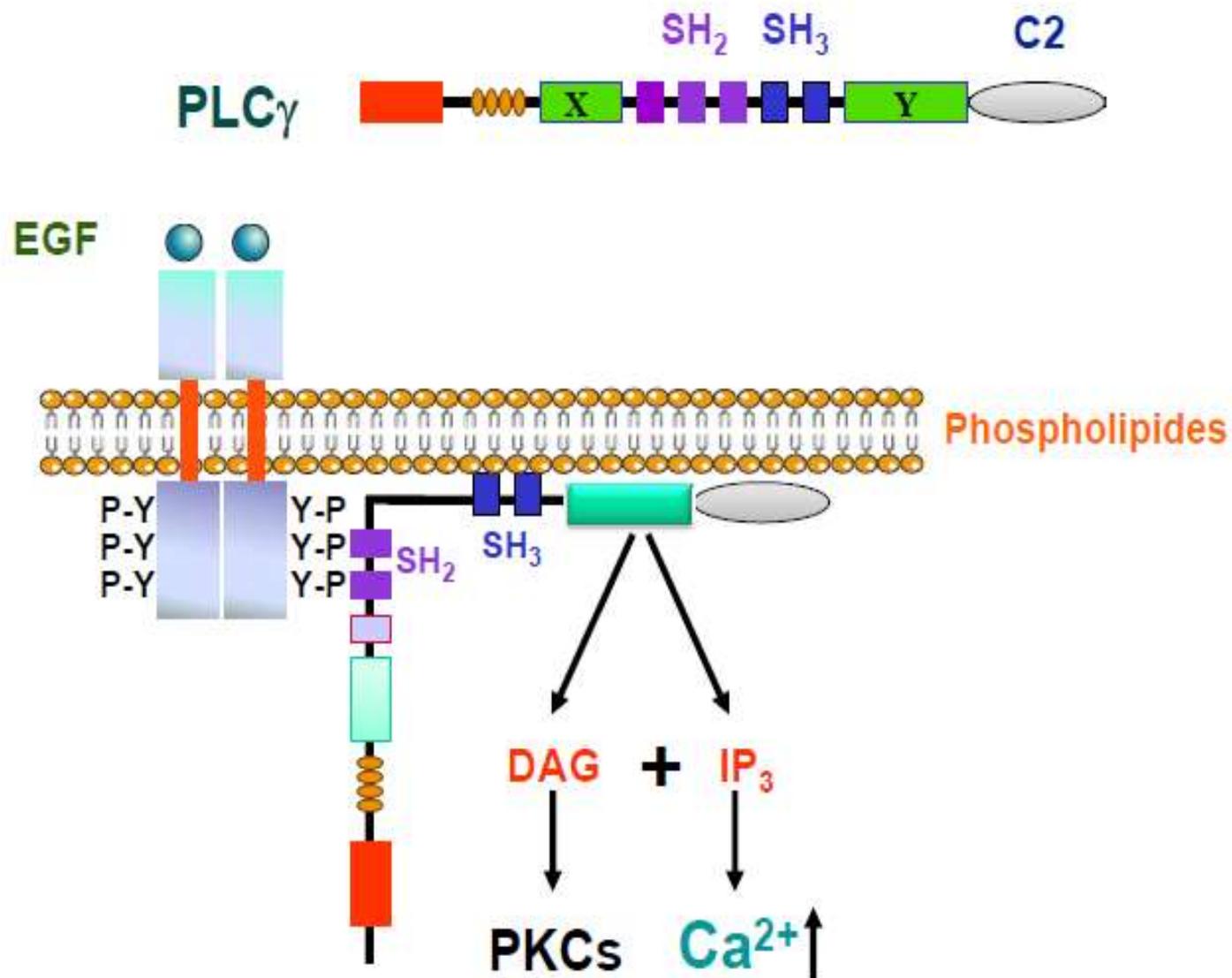


PI (4,5)P₂ = Phosphatidyl Inositol 4,5 di phosphate

ACTIVATION DE LA PHOSPHOLIPASE C: REPONSES CELLULAIRES



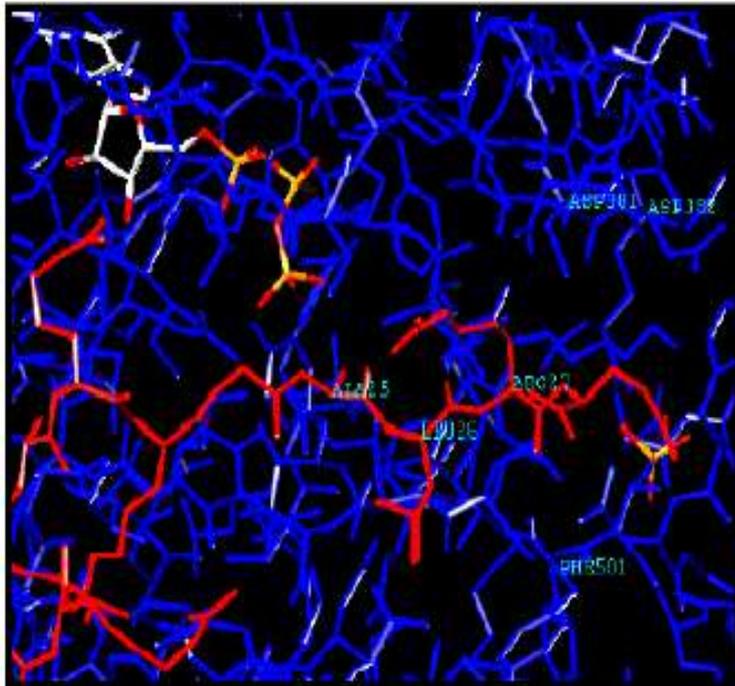
Les récepteurs des facteurs de croissance recrutent la phospholipase C- γ



Phospholipase C → IP3 + DAG → PKC

PKC → enzymes monocaténares (600 à 740 acides aminés).

PKC catalyse la phosphorylation de Ser et de Thr spécifiques de diverses protéines (enzymes, facteurs de transcription, protéines du cytosquelette, récepteurs) qui activées ou inhibées, produiront les réponses cellulaires à Ho.



PKC est constituée :

- d'un domaine régulateur N-terminal qui inhibe l'activité
- d'un domaine catalytique C-terminal.

La liaison du DAG à PKC provoque un changement de conformation qui libère le site catalytique → provoque son activation.

Phospholipase C → IP3 + DAG → PKC

Les actions de DAG et IP3 sont complémentaires

La molécule cible du DAG est PKC dont la localisation membranaire fait suite à l'action préalable de l'IP3

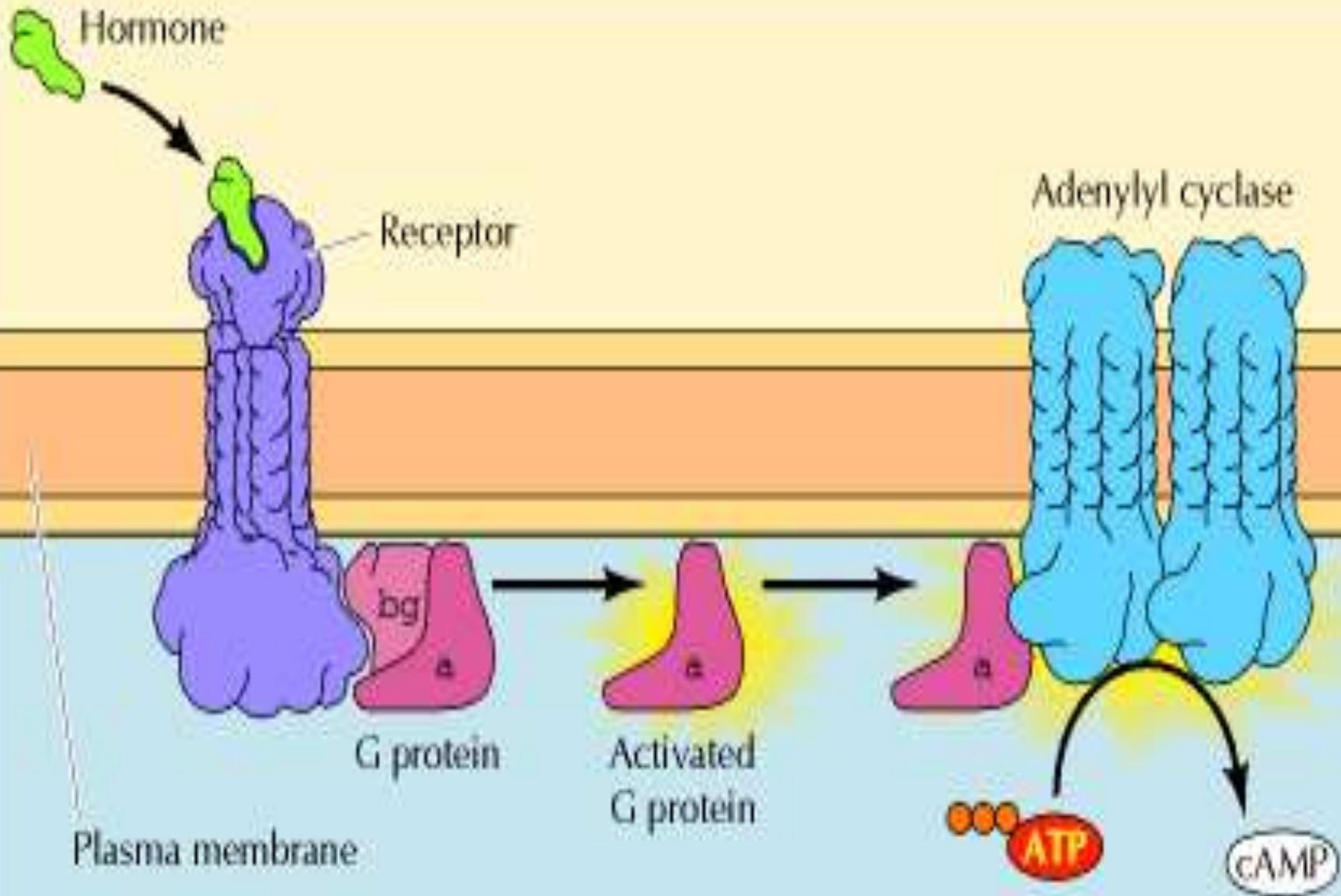
Des récepteurs spécifiques d'IP3 sont présents dans les membranes des organelles cellulaires stockant le Ca⁺⁺ (réticulum endoplasmique ...)

Ces récepteurs sont également des canaux calciques qui, lors de la liaison d'IP3, s'ouvrent et libèrent Ca⁺⁺ dans le cytoplasme

**L'action de l'IP3 provoque donc une élévation de la [Ca⁺⁺] cytoplasmique
→ peut se lier à PKC**

Cette association provoque la translocation de PKC vers la membrane où elle devient accessible au DAG qui est son ligand activateur limitant

2) Cascade AMPc/PKA/CREB



Adénylate Cyclase → APMc → PKA

AMPc → *second messenger* de l'action de très nombreuses hormones.

Effecteur impliqué → **adénylate cyclase** :

12 segments transmembranaires

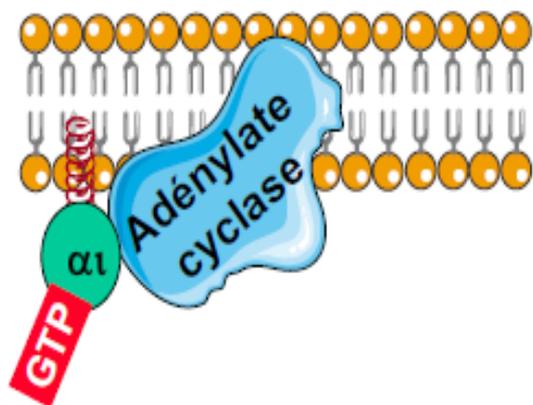
2 domaines cytoplasmiques catalytiques

L'adénylate cyclase catalyse la réaction $ATP \longrightarrow AMPc + PPI$

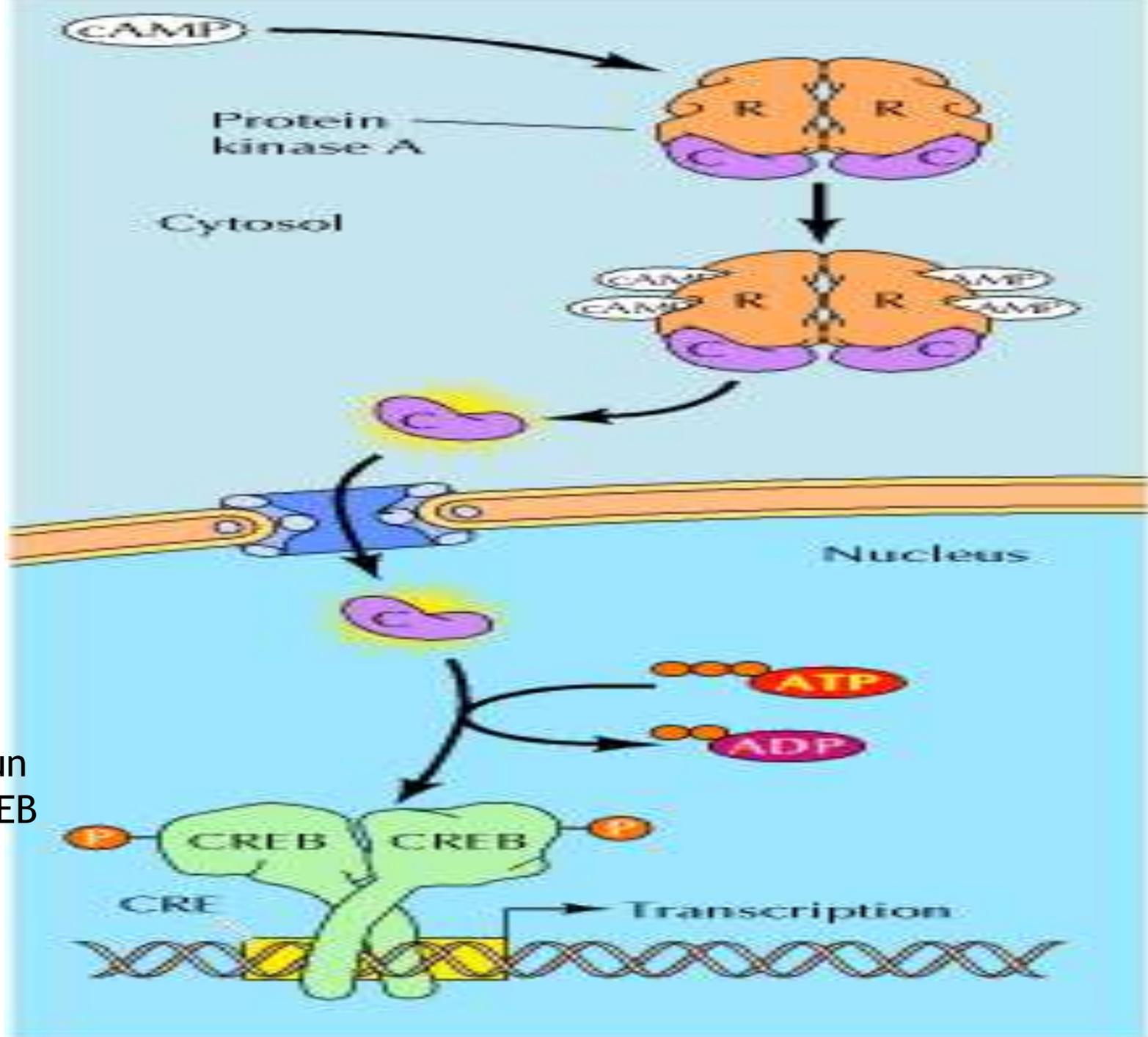
L'adénylate cyclase est stimulée par la sous unité α_s -GTP provenant de l'activation d'un RCPG par son Ho spécifique

Dans certains cas, fixation ligand entraîne une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase

Dans ces cas, la pG impliquée est alors une **protéine Gi** dont la sous unité α_i liée au GTP (α_i -GTP) **inhibe l'activité de l'adénylate cyclase**

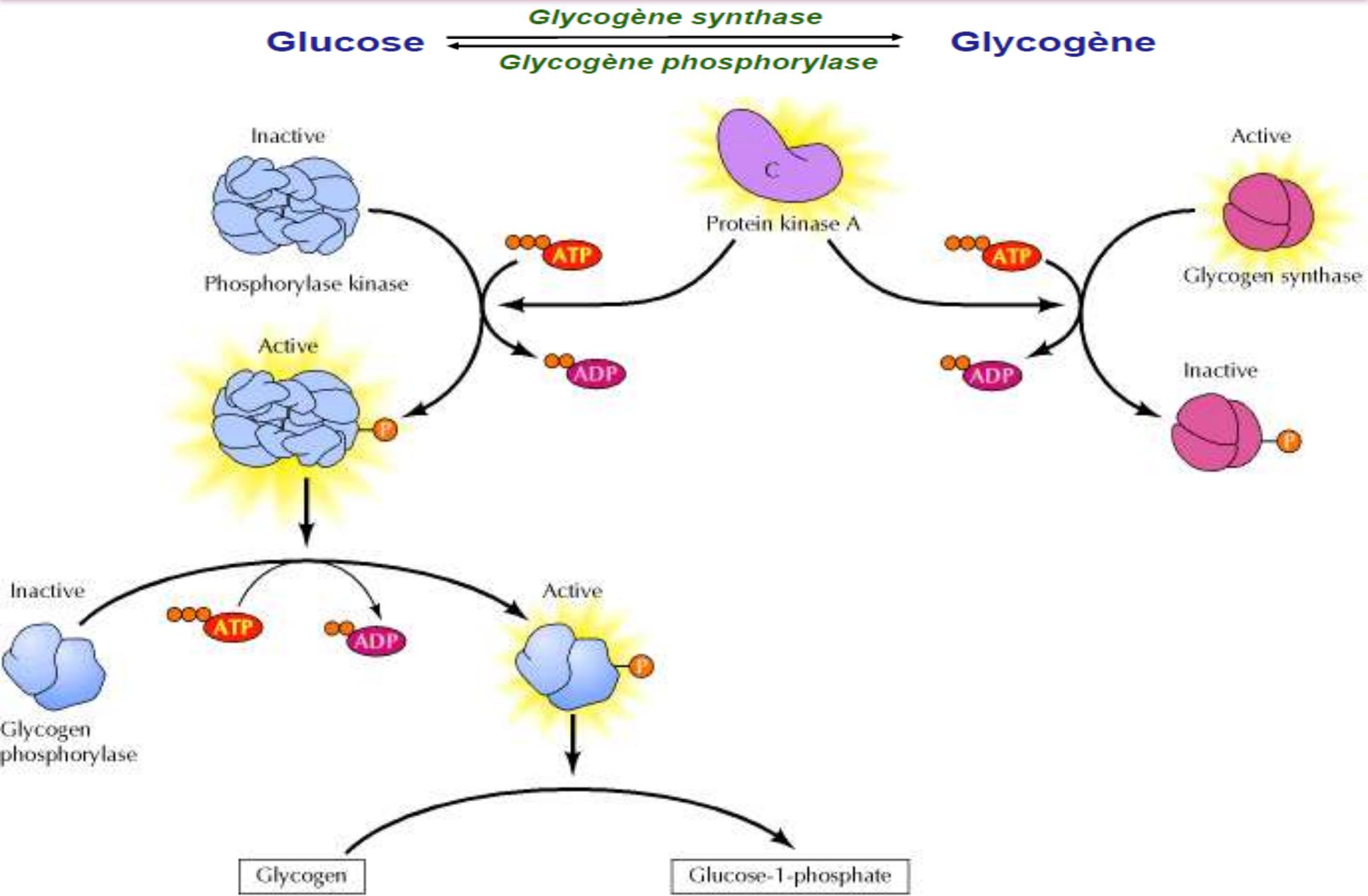


CREB: C-AMP
Response
Element-
Binding
protein:
facteur de
transcription



CRE: C-AMP
Response
Element:
sequences de
DNA qui fixe un
dimère de CREB
phosphorylée

Cas de production et dégradation du glycogène

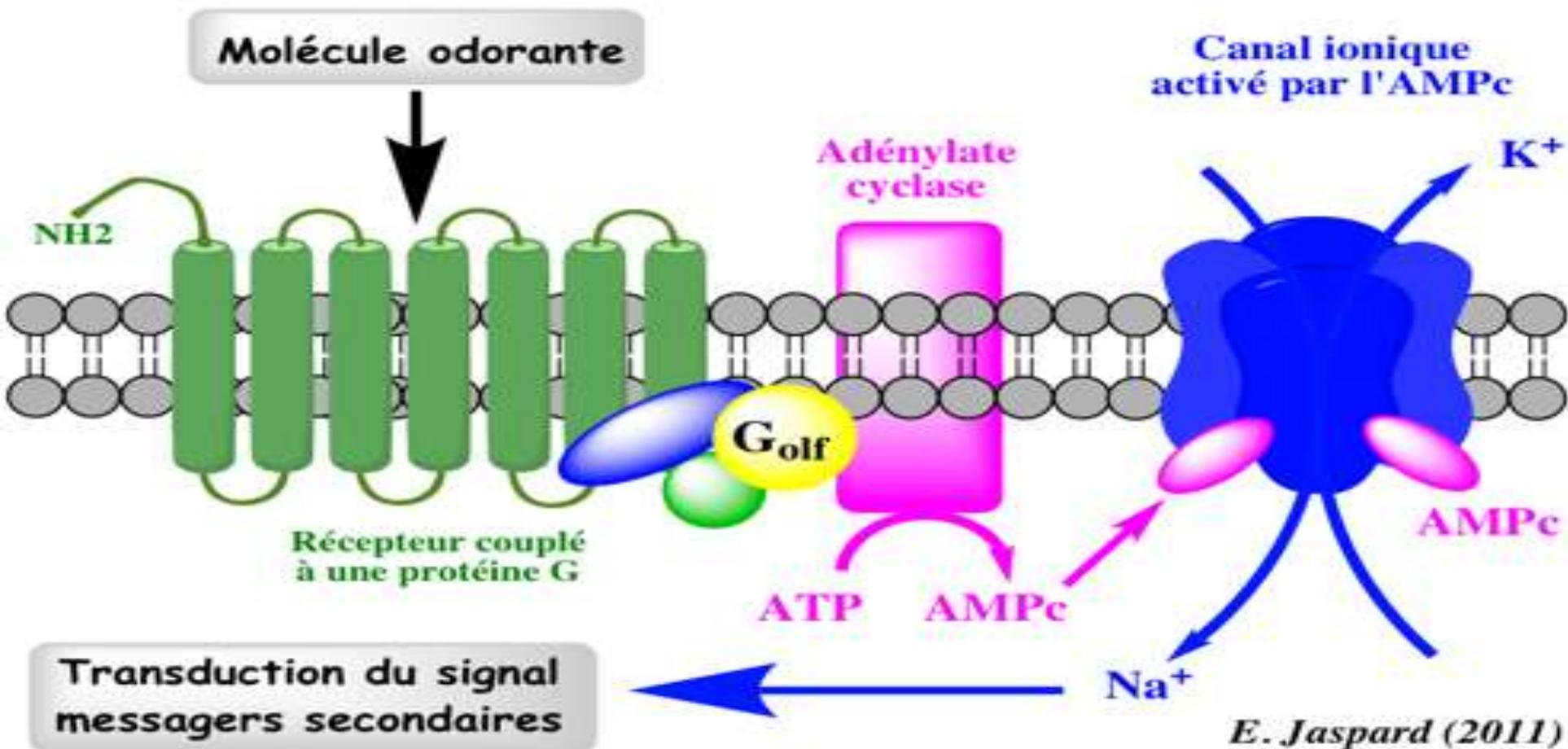


Cas des récepteurs du système olfactif

Dans le système olfactif, les récepteurs des odeurs s'associent à une unique protéine G appelée G_{olf} .

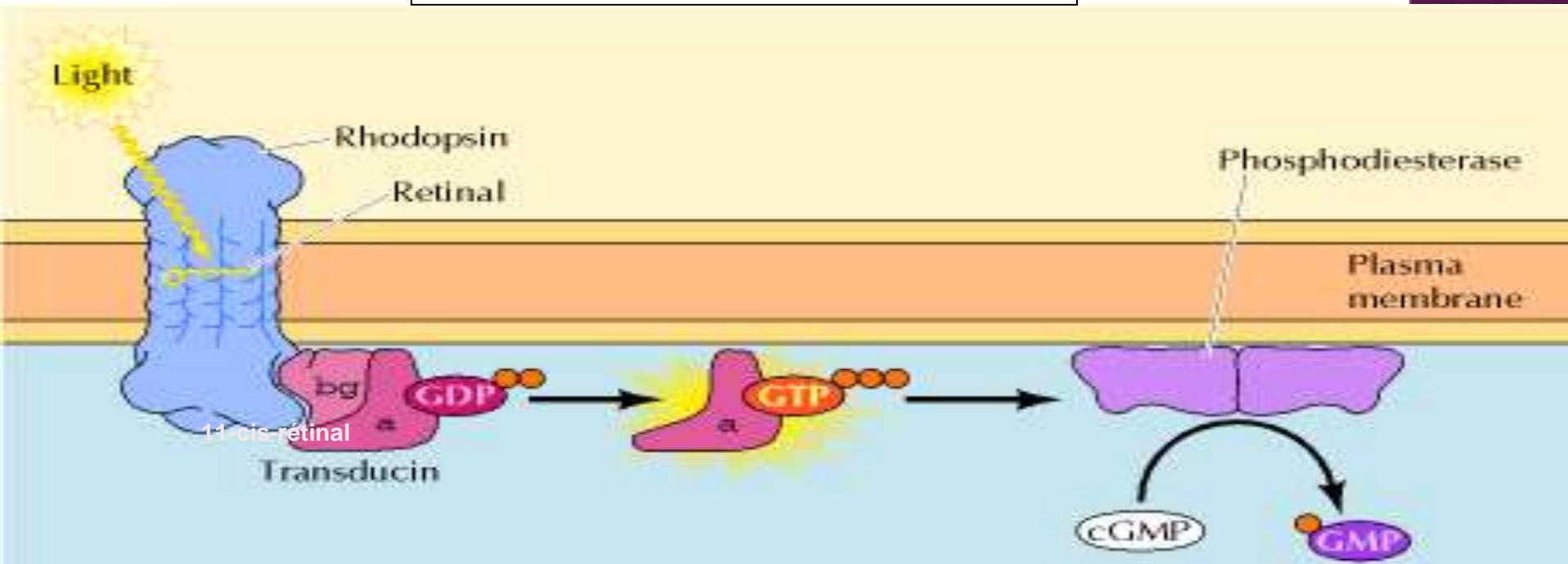
Cette protéine G couple le récepteur à une forme d'adénylate cyclase propre aux neurones olfactifs.

La formation d'AMPC ouvre un canal ionique Na^+/K^+ .



Cas de transduction du signal lumineux

COUPLAGE cGMP-RHODOPSINE

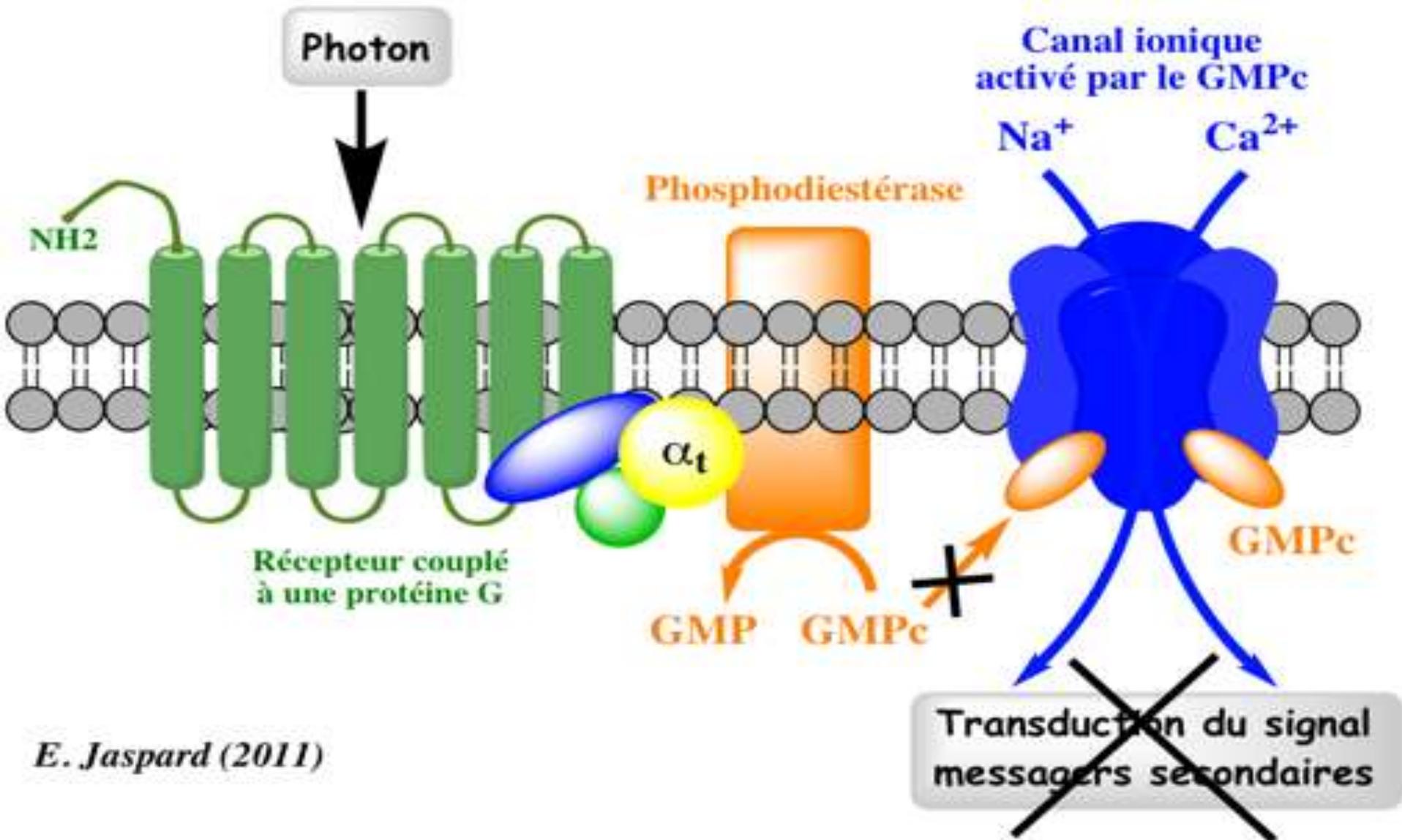


- Elle est mise en évidence dans les cellules en bâtonnet de la rétine.
- Elle est responsable de la sensibilité de l'œil à la lumière.

Le récepteur s'associe à une protéine G appelée transducine (α) qui active la phosphodiésterase (PDE).

Or la PDE hydrolyse le GMP cyclique (GMPc) et la baisse de concentration de GMPc provoque la fermeture d'un canal ionique et l'hyperpolarisation de la cellule.

Des mutations affectant les gènes codant pour les opsines conduisent à ne plus pouvoir distinguer les couleurs (daltonisme).



E. Jaspard (2011)

Amplification du signal via les cascades de MAPKinases

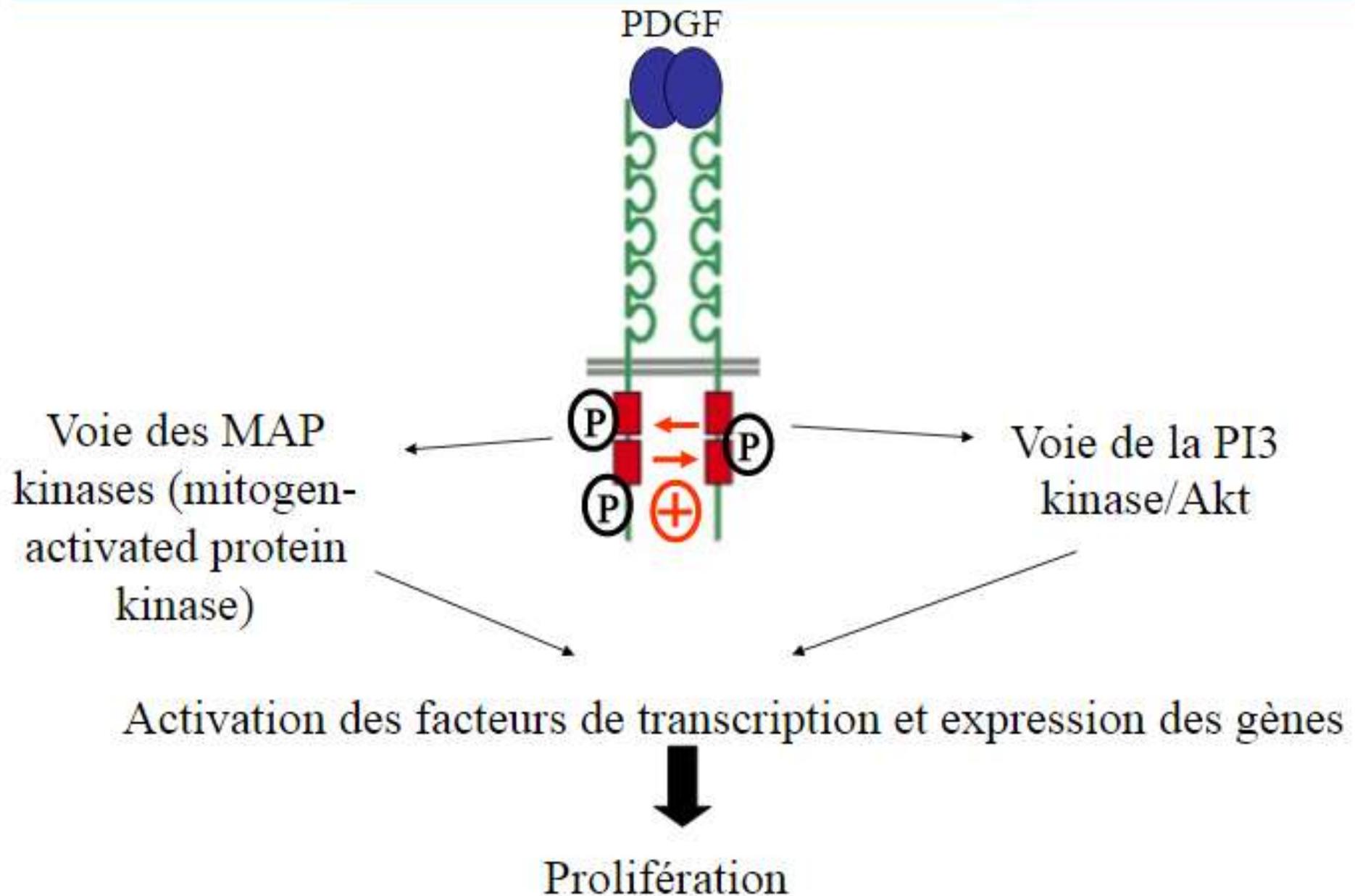
- MAPkinases (Mitogen Activated Protein Kinases) sont des kinases qui phosphorylent les Ser/Thr en réponse à des stimuli extracellulaires
- MAPkinases constitue l'une des voies de transmission des signaux
- Après activation des récepteurs et par l'intermédiaire de protéines adaptatrices active une cascade de phosphorylation: MAP kinase kinase kinase (MKKK ou MAP3K), MAP kinase kinase (MKK, MEKK ou MAP2K) et MAPkinase (MAPK).
- MAP3K est activée par des stimuli extracellulaires phosphoryle Ser et Thr d'une MAP2K puis cette MAP2K active une MAP kinase par le biais de la phosphorylation de ses Ser et Thr .
- Cette dernière, transloquée dans le noyau et phosphoryle les facteurs de transcription qui activent la transcription de l'ensemble des gènes responsables de la réplication de l'ADN et de la mise en route du cycle cellulaire (ADN polymérase, cyclines, etc.)

1) Voie PI3 kinase/Akt

2) Voie Ras/ Raf / MAP kinase

3) Voie JAK/STAT

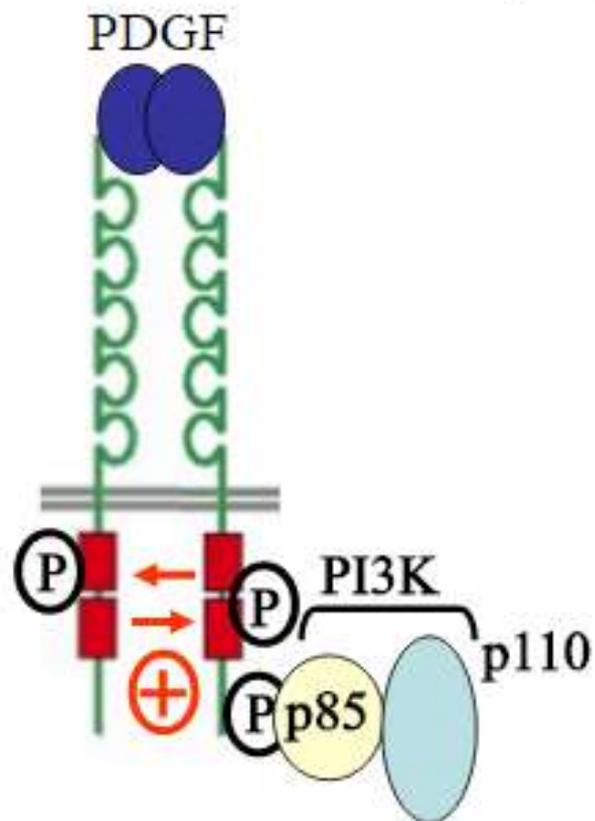
Les grandes voies de signalisation induites



La voie de la PI3-kinase/Akt

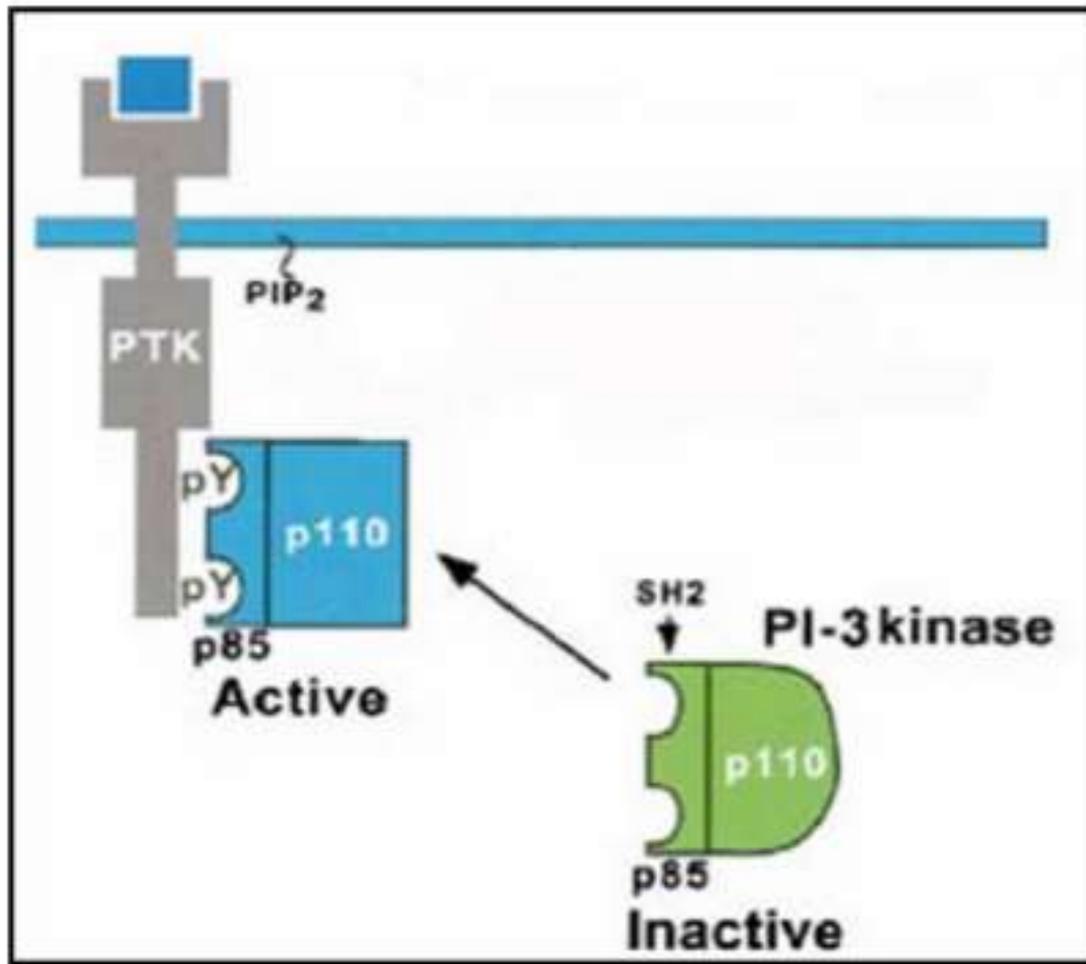
La protéine PI3-kinase (phosphatidylinositol 3-kinase) est constituée de deux sous-unités :

- une *sous-unité régulatrice*, *p85* : elle contient deux domaines SH2
- une *sous-unité catalytique* *p110*



La PI3kinase est recrutée au niveau du récepteur via les domaines SH2 qui constituent sa sous unité régulatrice

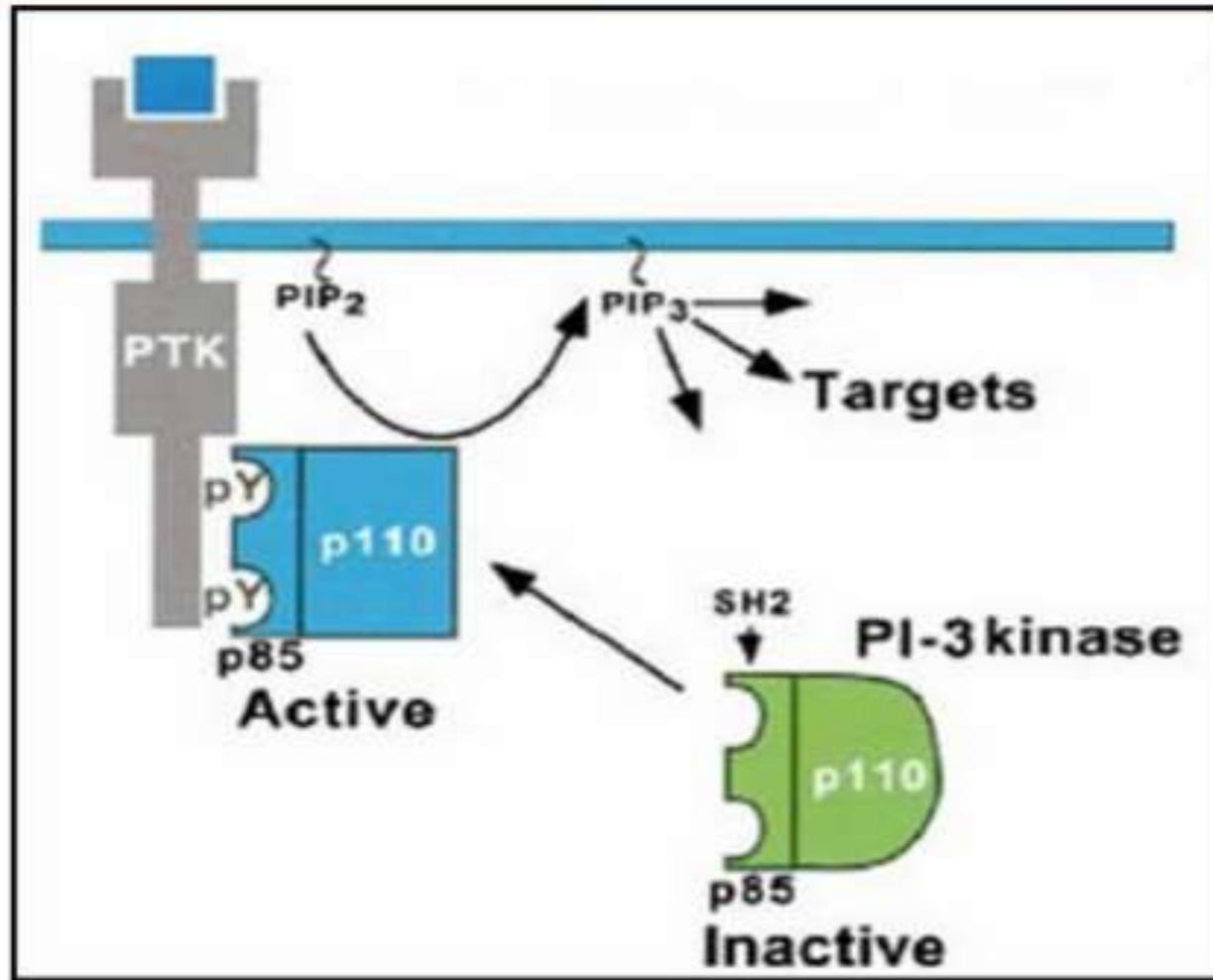
L'activation de la PI3-kinase



L'association de la PI3-kinase aux tyrosines phosphorylées du récepteur induit une *modification conformationnelle* de la protéine

Activation de la sous-unité catalytique de la PI3-kinase

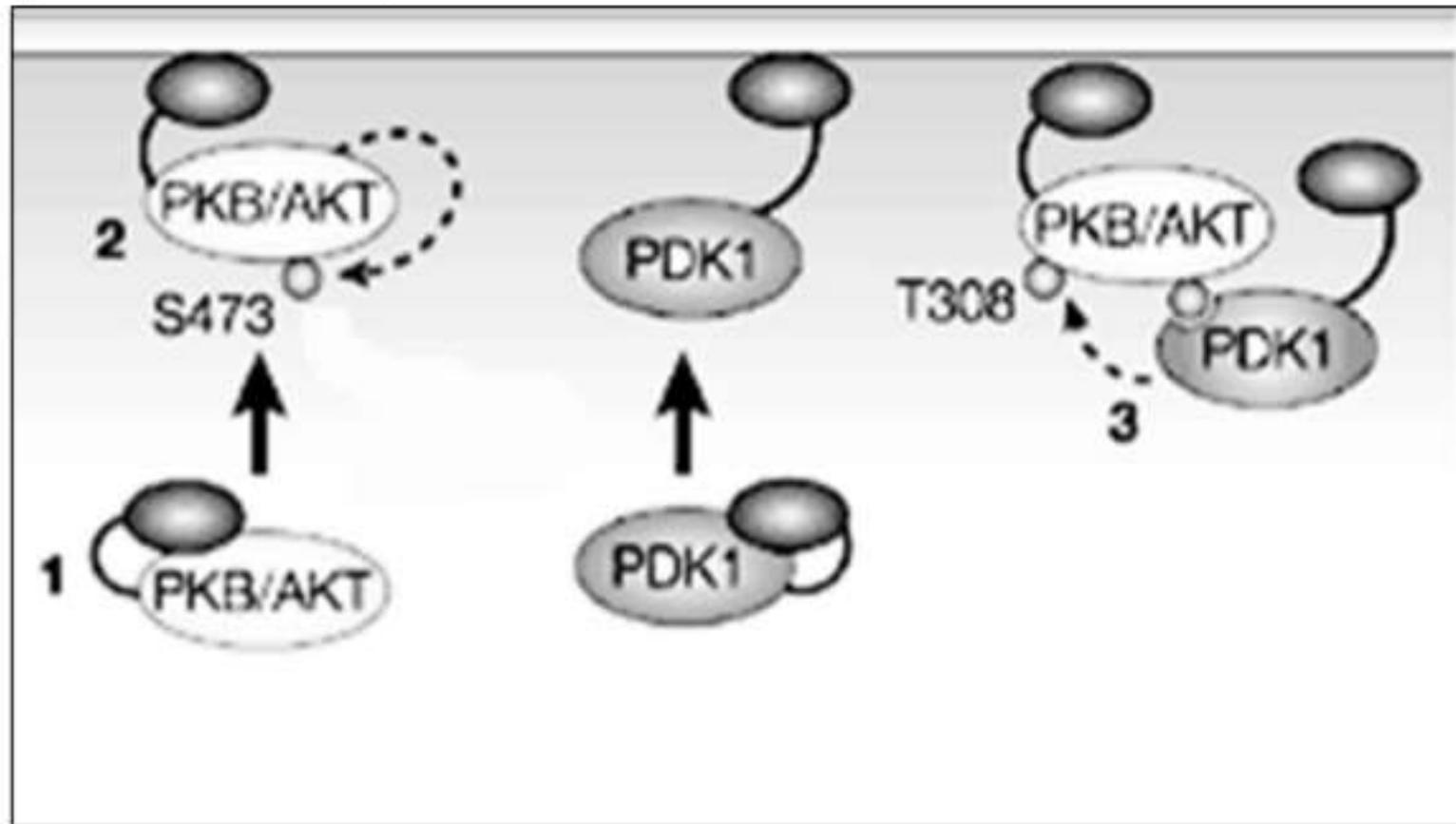
La PI3-kinase phosphoryle les lipides membranaires



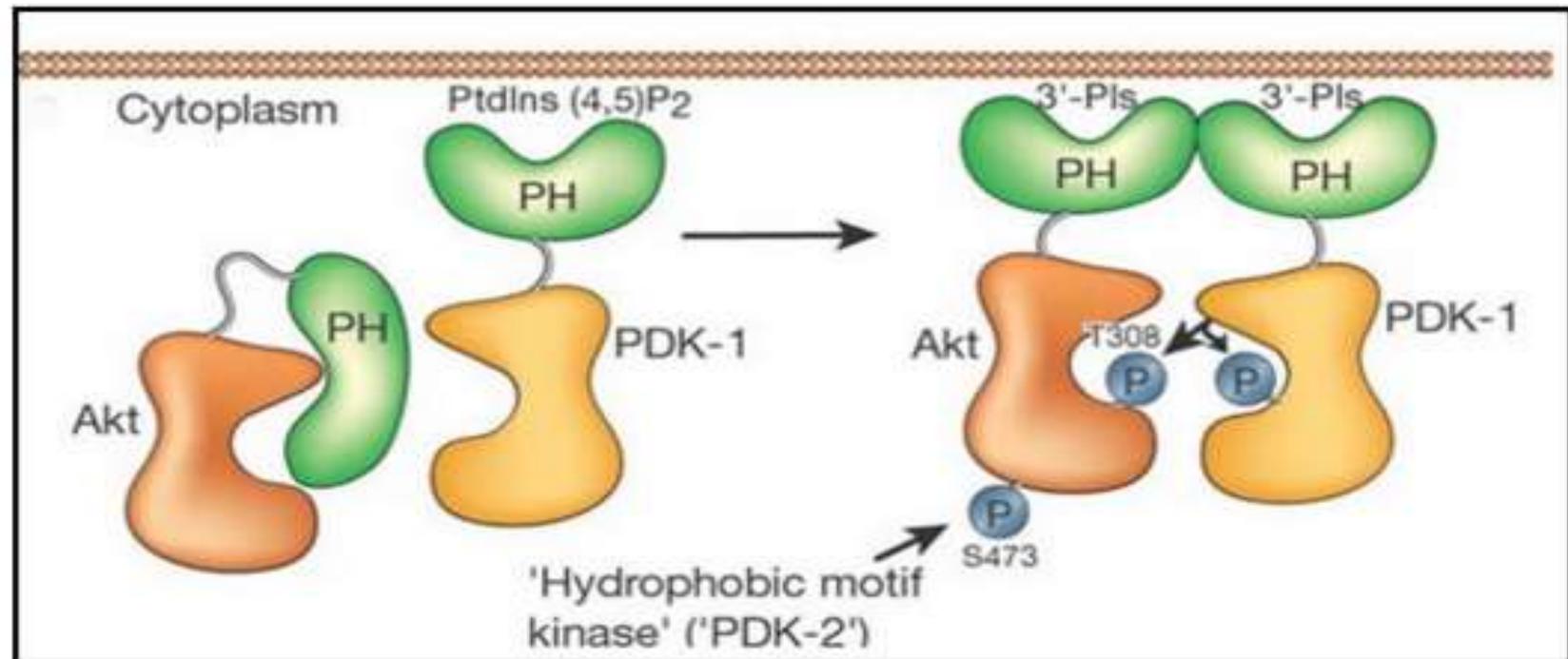
Les lipides membranaires ainsi phosphorylés jouent le rôle de *2nd messagers*

L'activation de la protéine Akt (protein kinase B ou PKB)

Les lipides membranaires phosphorylés servent de point d'ancrage à deux protéines kinase: *les phosphoinositide-dependent kinase, la PDK1 et Akt*



L'activation de la protéine Akt (PKB)



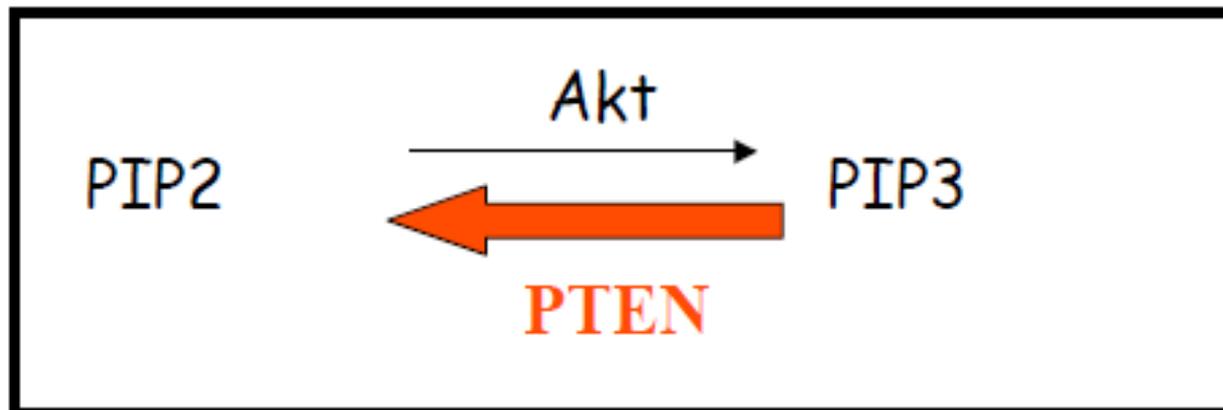
- L'interaction se fait via des domaines particuliers appelés *domaines PH* (domaine Pleckstrin homologie)
- L'interaction de Akt avec les lipides permet un *changement de conformation*. Akt peut alors être *phosphorylé* et donc *activé par PDK1*

Akt induit la prolifération

Akt va induire la prolifération cellulaire de différentes façons:

- il induit l'activation du cycle cellulaire
- il active des facteurs de transcription qui vont permettre l'expression de gènes impliqués dans la prolifération
- il bloque l'apoptose

Rétrocontrôle de la voie PI3-Kinase/Akt



PTEN déphosphoryle les lipides membranaires

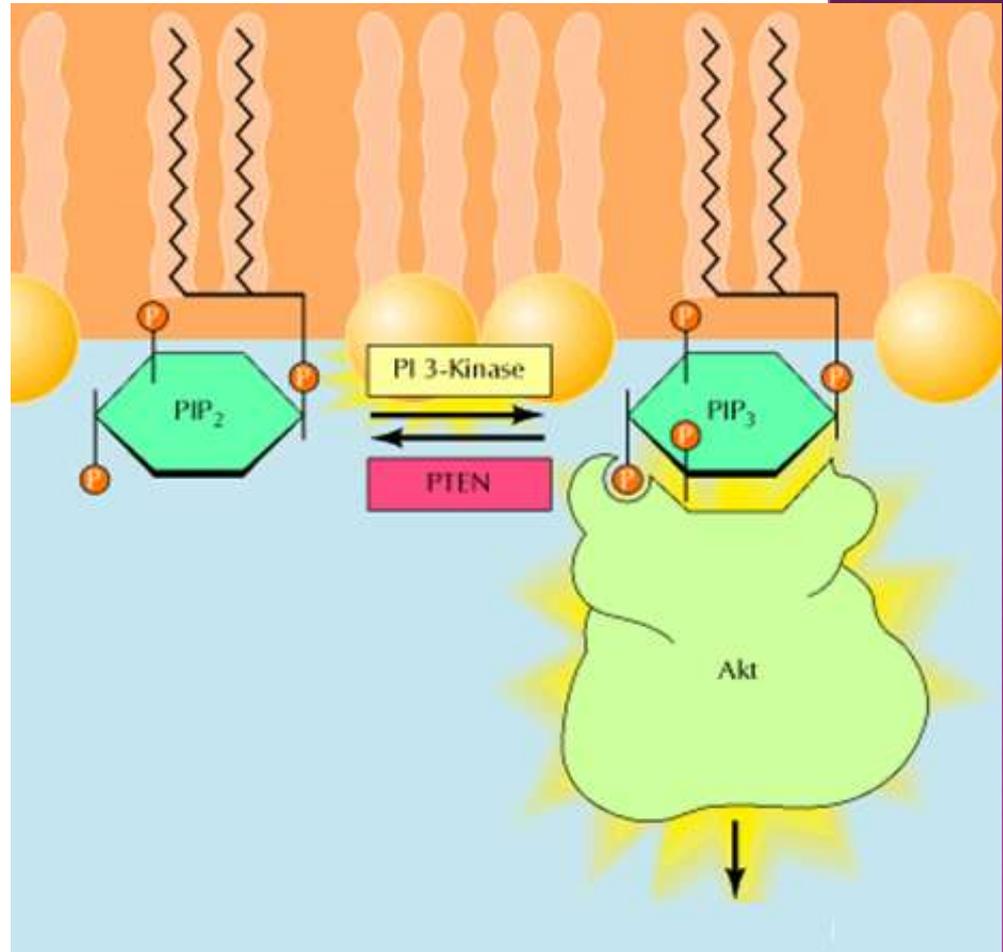
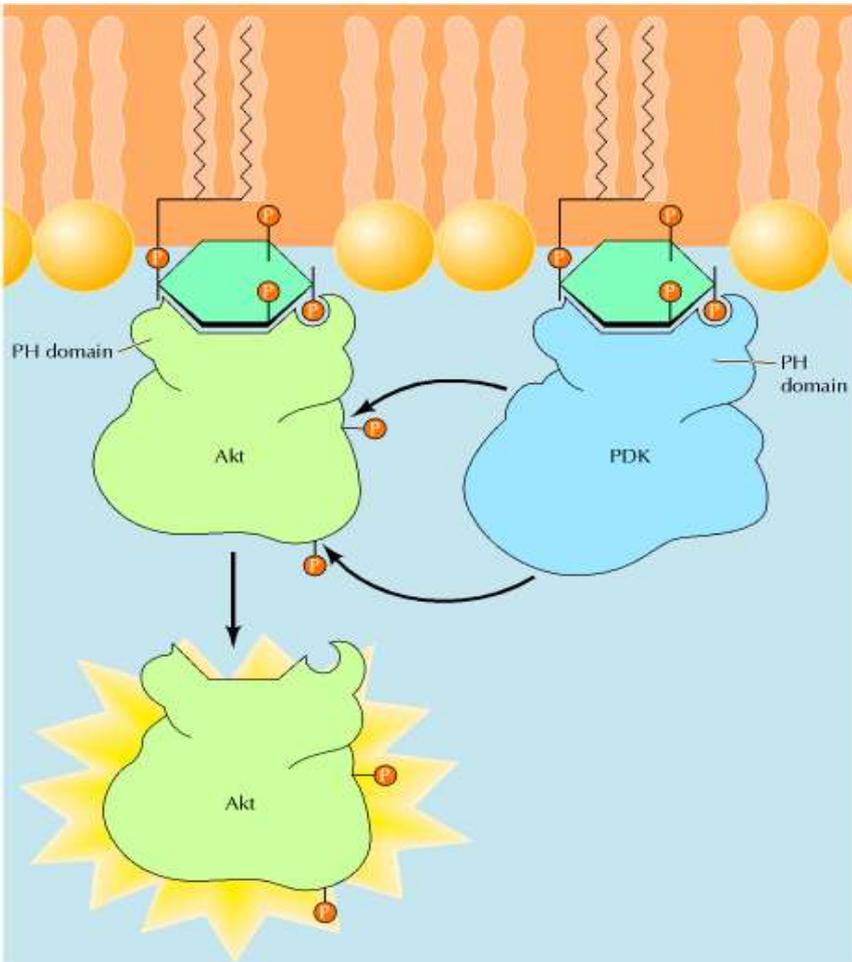
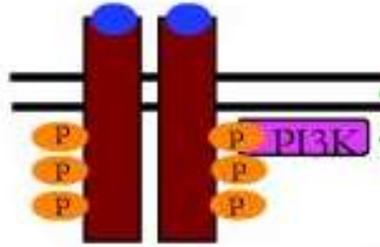


Décrochage de Akt de la membrane plasmique



Inactivation de Akt et arrêt du signal

La voie Akt



R: RTK

Ligand: facteurs de croissance (IGF, PDGF, EGF) et cytokines (interleukines 1, 2, 3, 4, 6...)

La formation du complexe LR induit le recrutement de la kinase **PI3K**, par l'intermédiaire du domaine SH2

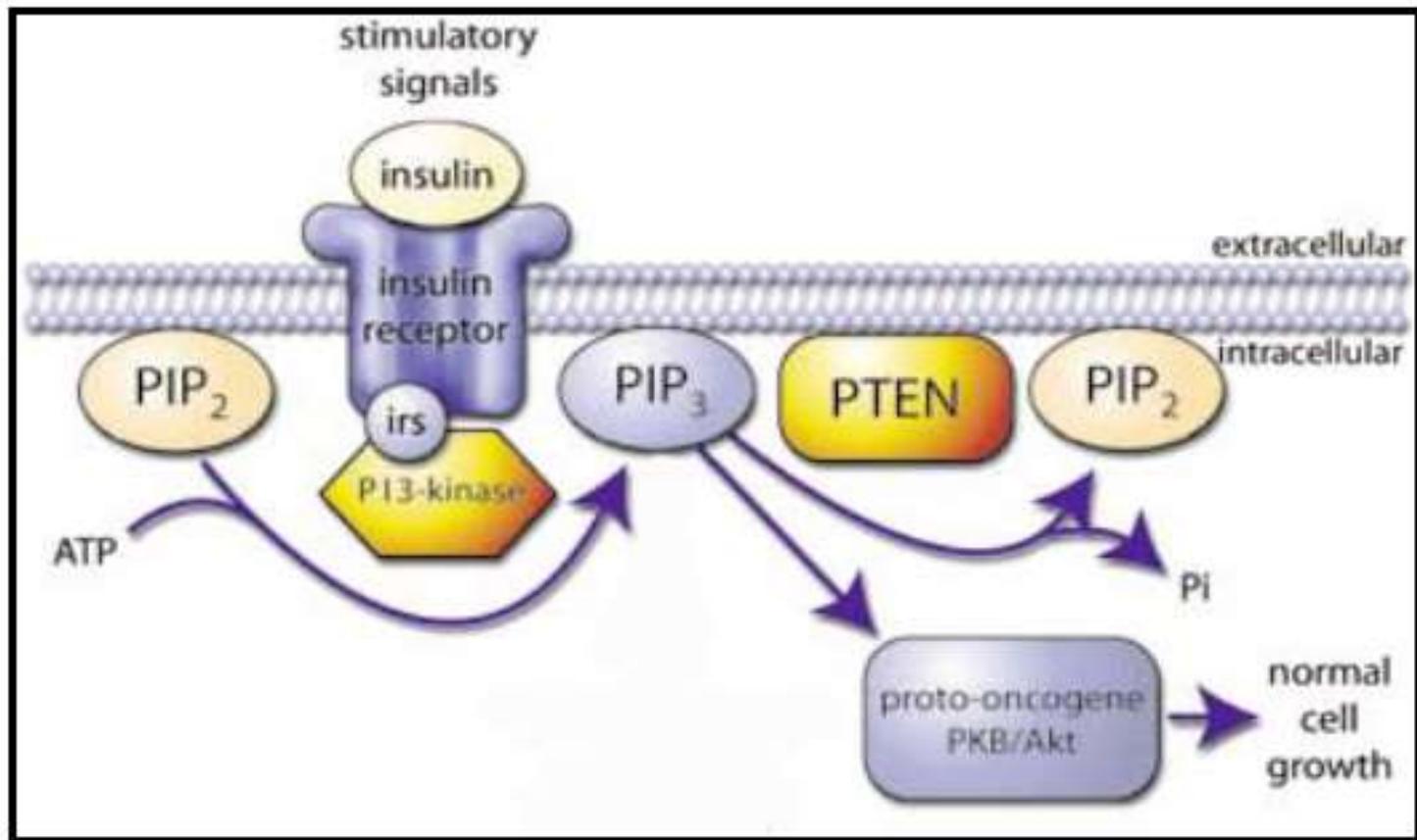
La PI3K participe à la formation d'un composé lipidique membranaire, le phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate **PIP3**

Ce composé recrute **AKT (protéine kinaseB) (sérine/thréonine kinase)** à proximité de la membrane plasmique, où elle est alors phosphorylée et activée par la **PDK1**.

AKT joue un rôle essentiel dans la croissance, la prolifération, la survie, l'apoptose.....

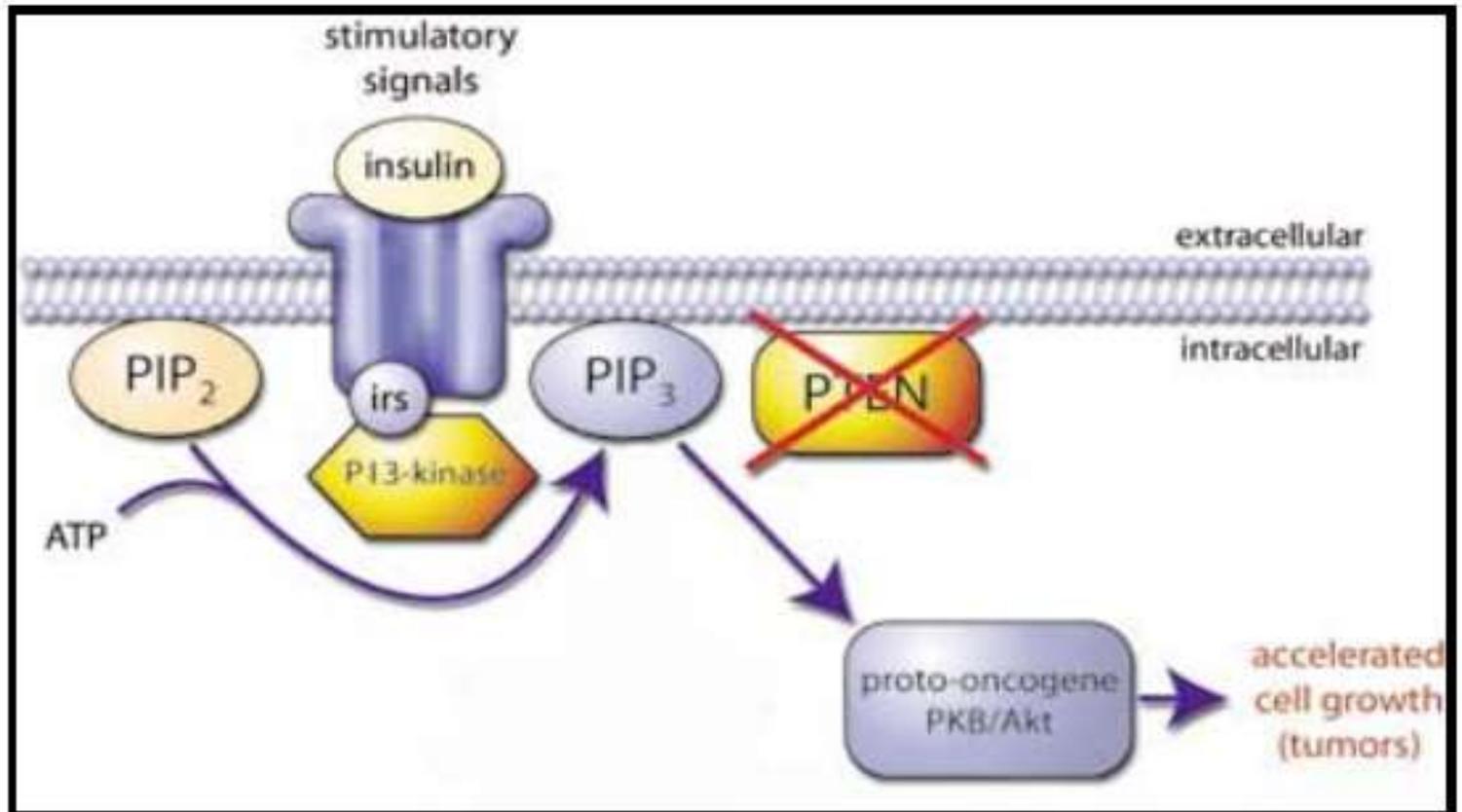
La voie PI3-kinase/Akt et cancers

Dans des conditions normales :



La voie PI3-kinase/Akt et cancers

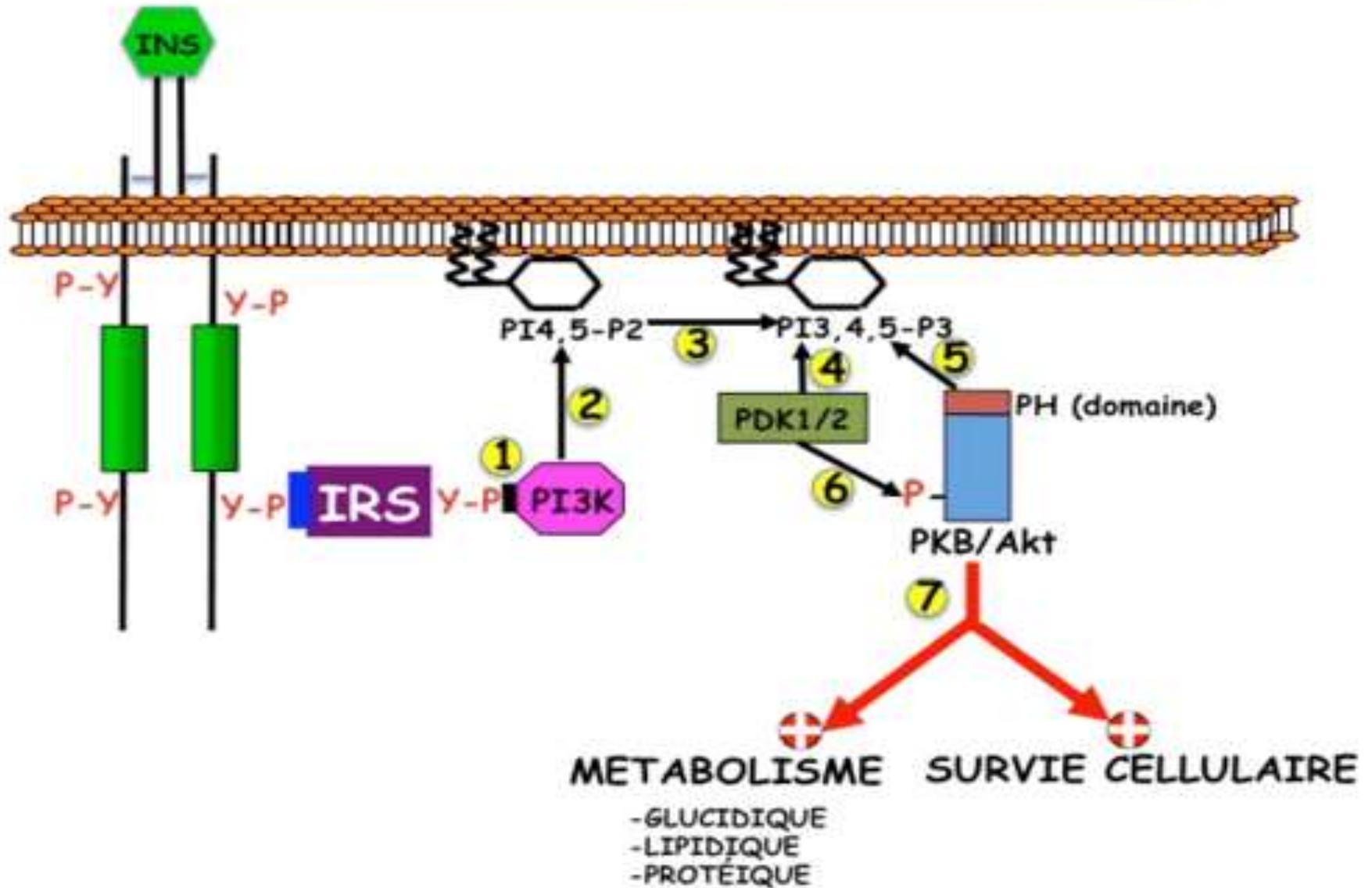
Dans les gliomes (tumeurs cérébrales), PTEN est inactivé



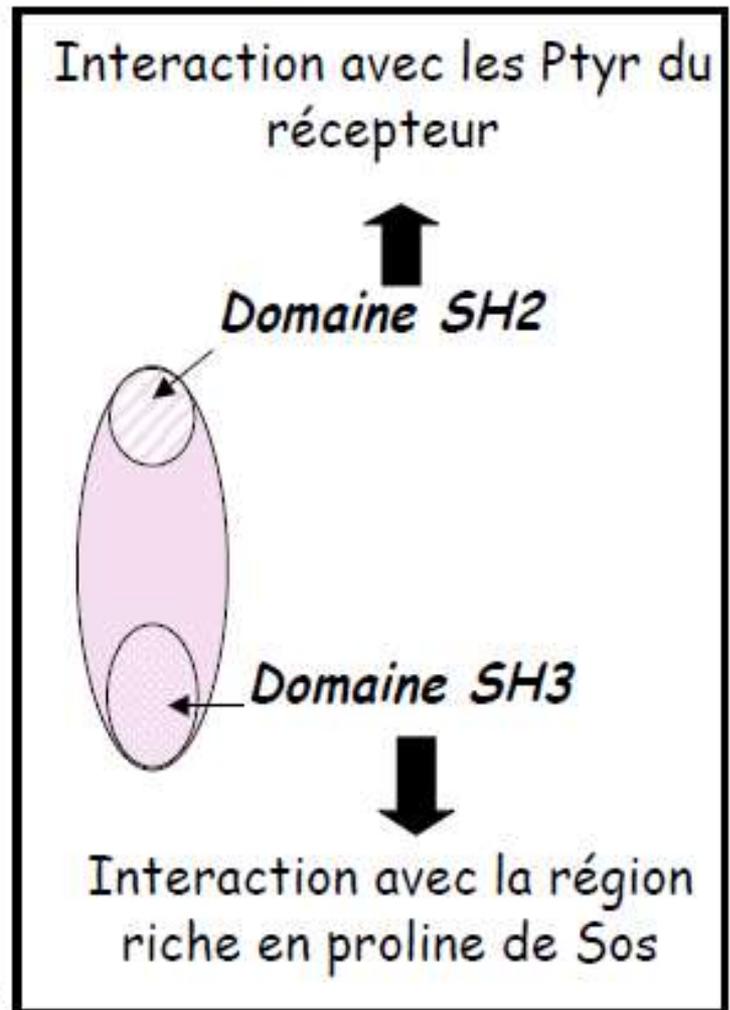
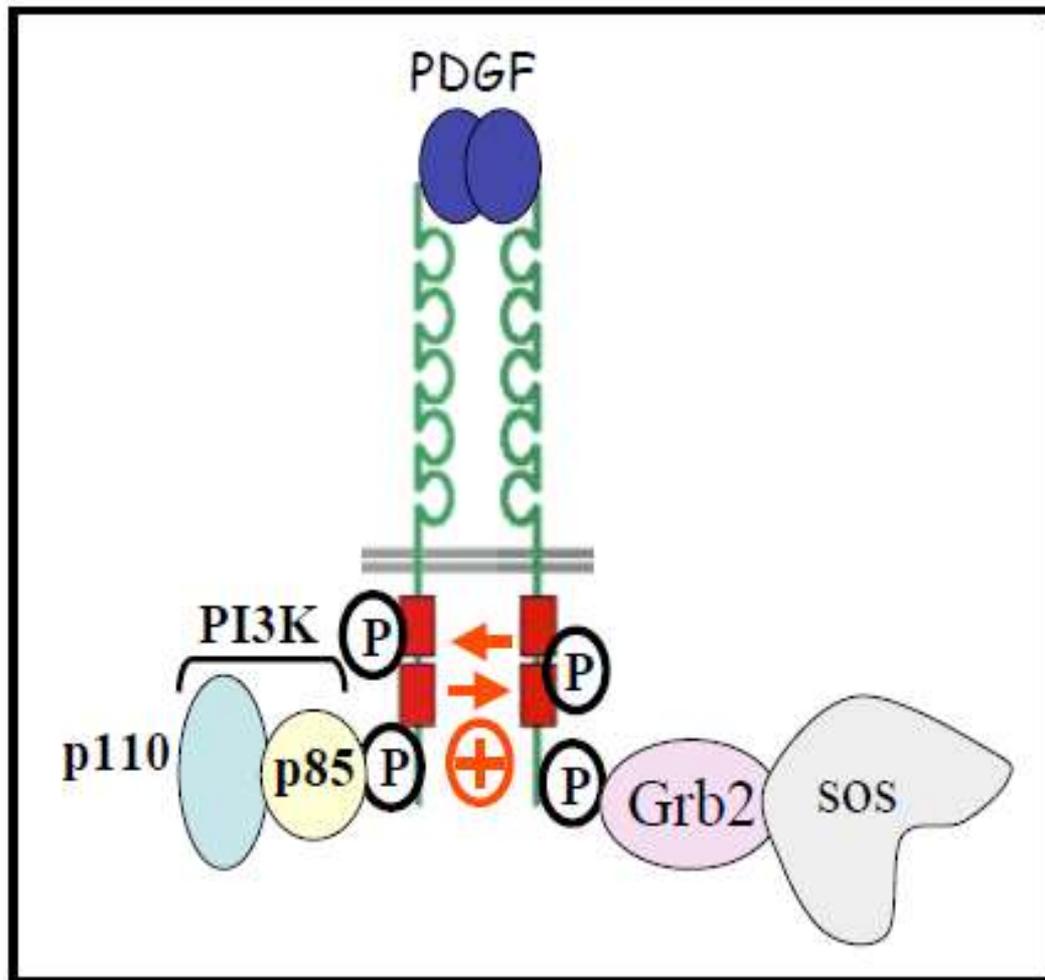
PTEN est un *gène suppresseur de tumeur*

1ère voie de signalisation: IRS/PI3K/PIP3/PKB

VOIE DE SIGNALISATION: IRS/PI3K/PIP3/PKB

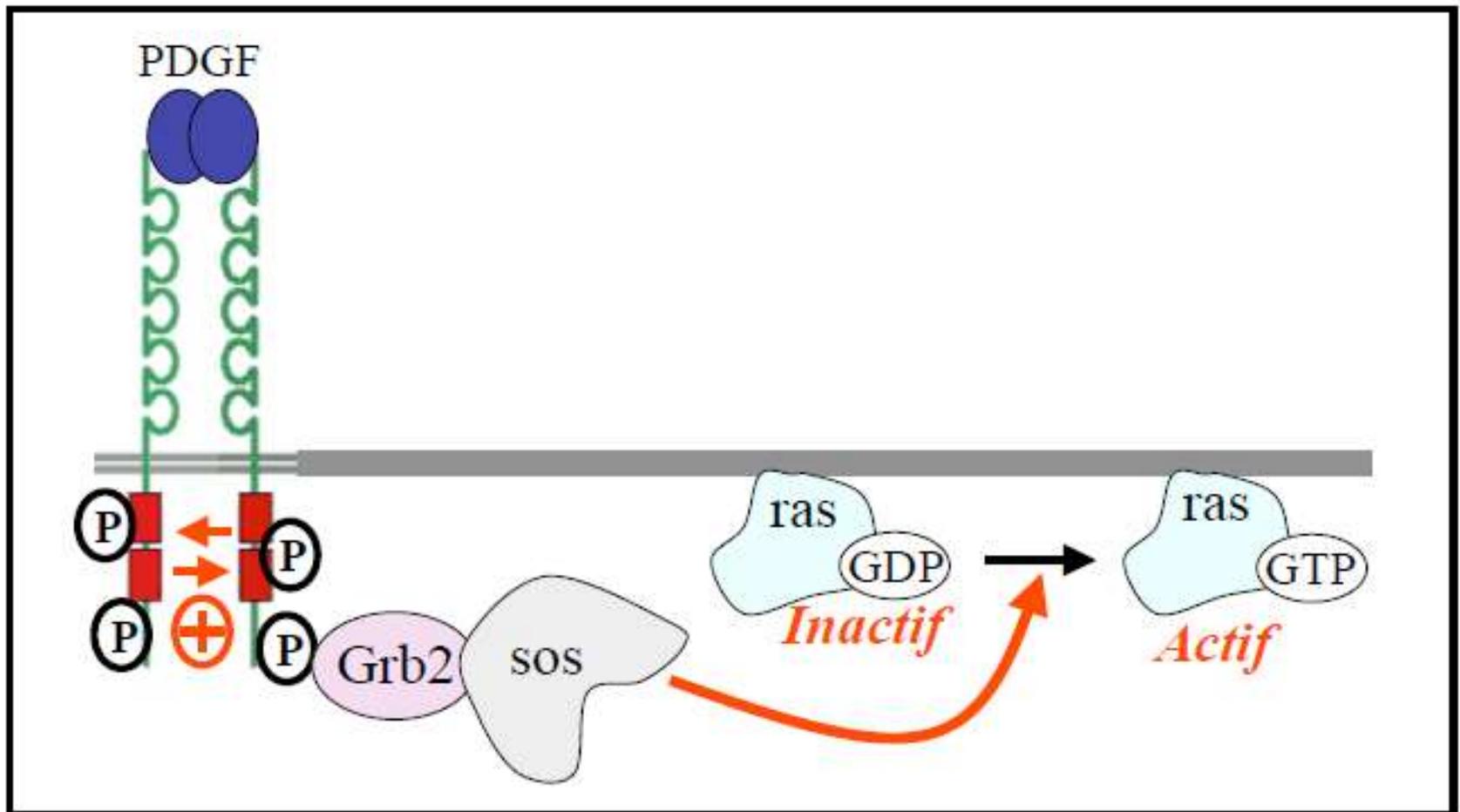


La voie Erk1/2



Grb2 est un *adaptateur* qui permet le recrutement la protéine Sos à la membrane au niveau du récepteur

Activation de Ras par Sos

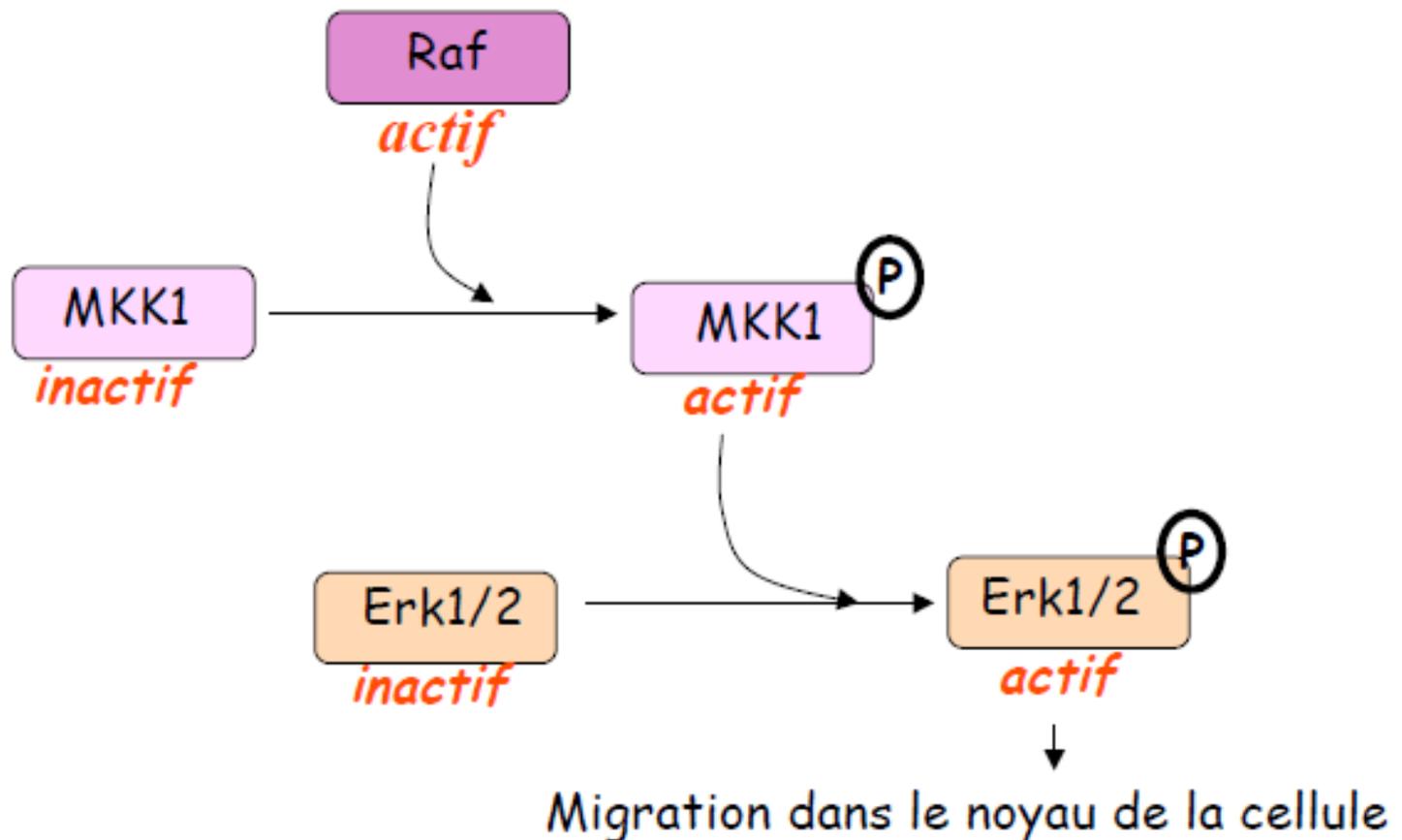


➔ Sos est un *facteur d'échange de nucléotides guanine (GEF)* qui permet l'activation de ras

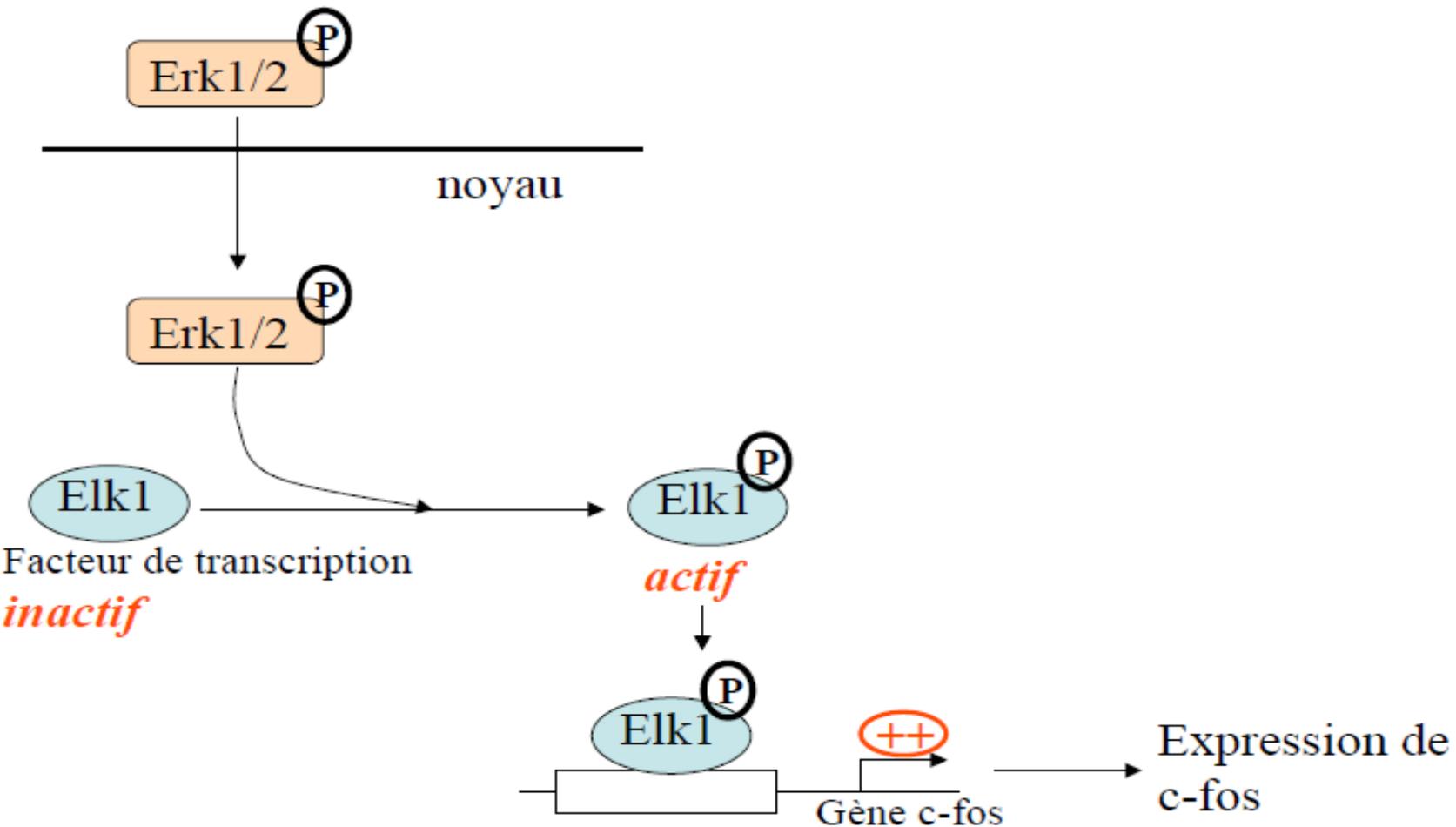
Activation de Erk1/2

Raf = MKKK

→ Mise en place d'une cascade de phosphorylation par des protéines sérine/thréonine kinases



Erk1/2 induit l'expression de c-fos

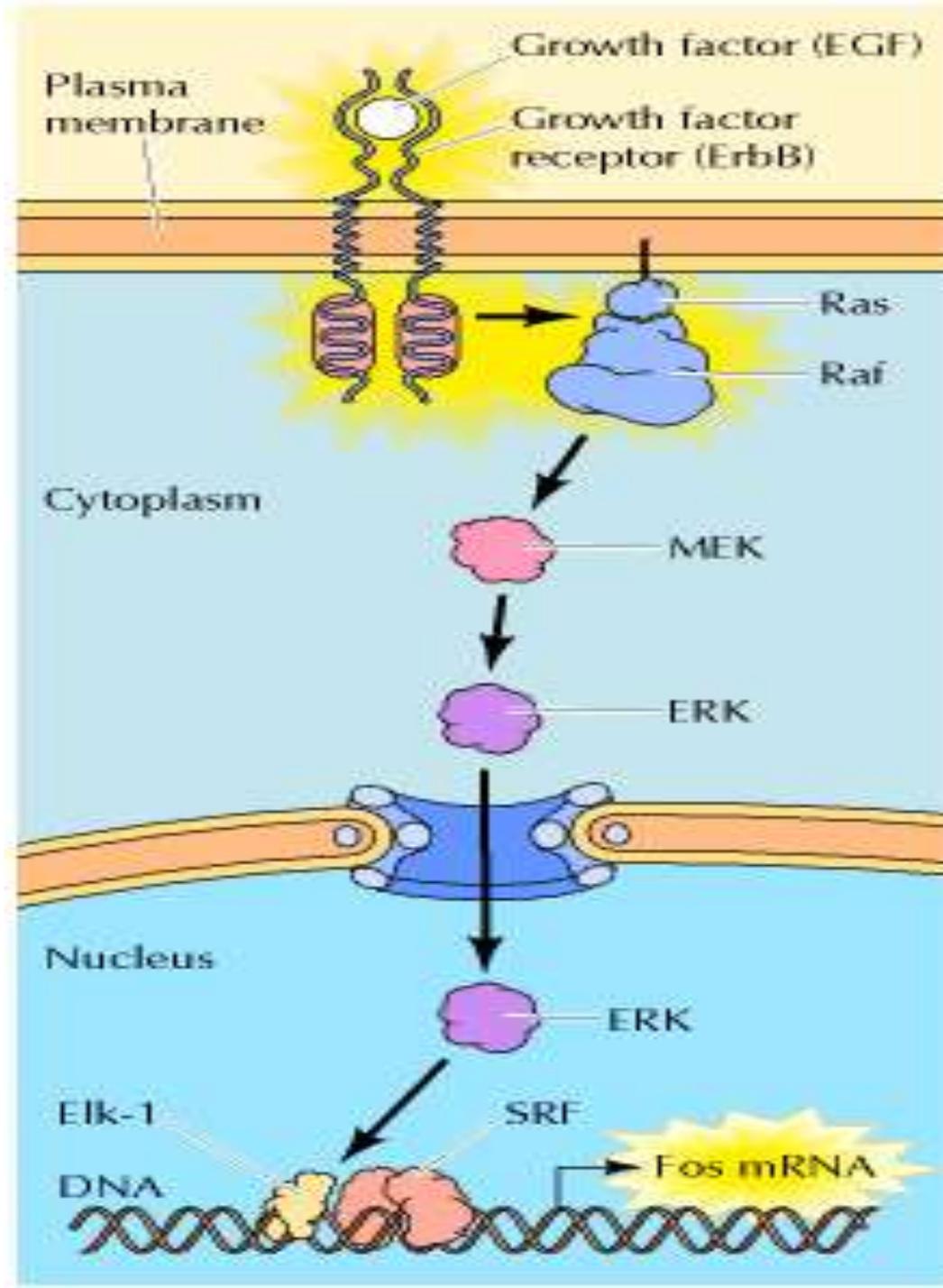


c-fos: Proto-oncogène codant pour un facteur de transcription

Parmi les premiers gènes qui s'expriment en G0

son ARNm est détectée au tout début du développement, dans le placenta, au niveau des zones de croissance des os foëtaux

la fixation L/R stimule Ras ,
Ras stimule Raf , Raf stimule
Mek, Mek stimule Erk. Erk
Stimule l'expression de la survie.



Voie des MAPKs et Cancer

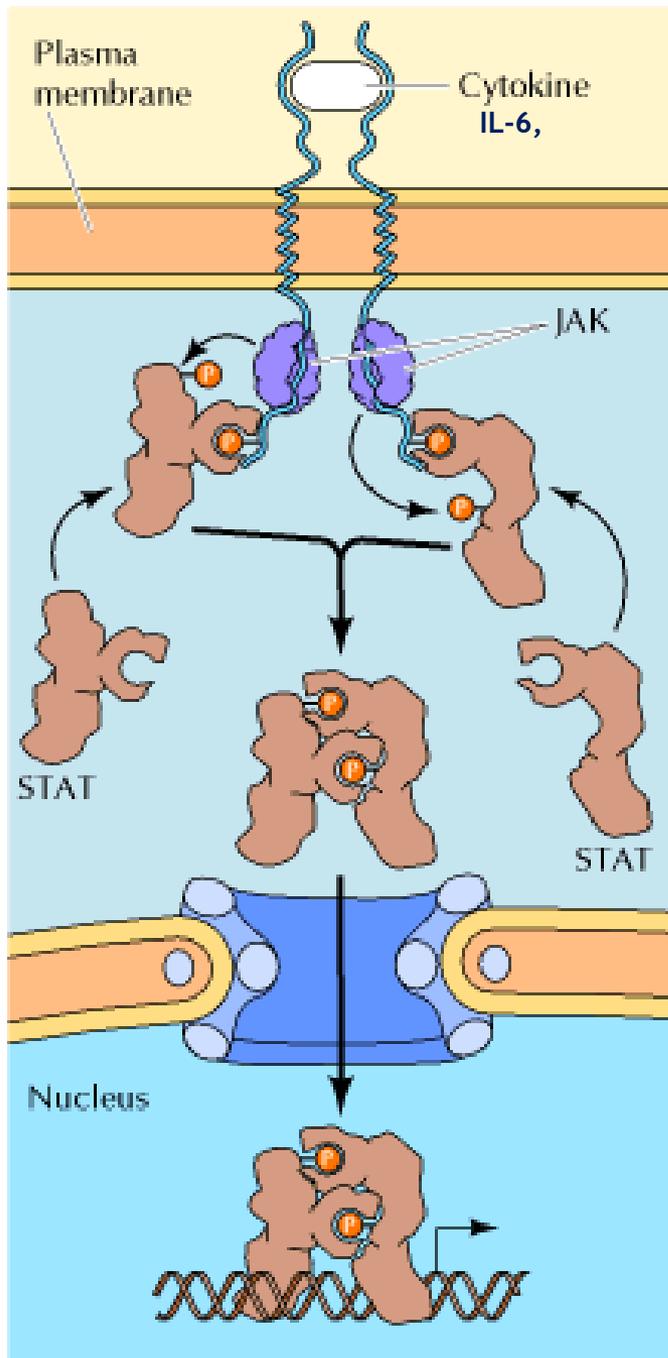
Dans de nombreux cancers, Ras présentent une mutation ponctuelle, qui le rend constitutivement actif

Ras muté et autoactif → MAPK toujours actives → Prolifération



Ras est un **ONCOGENE**

A-La voie JAK - STAT



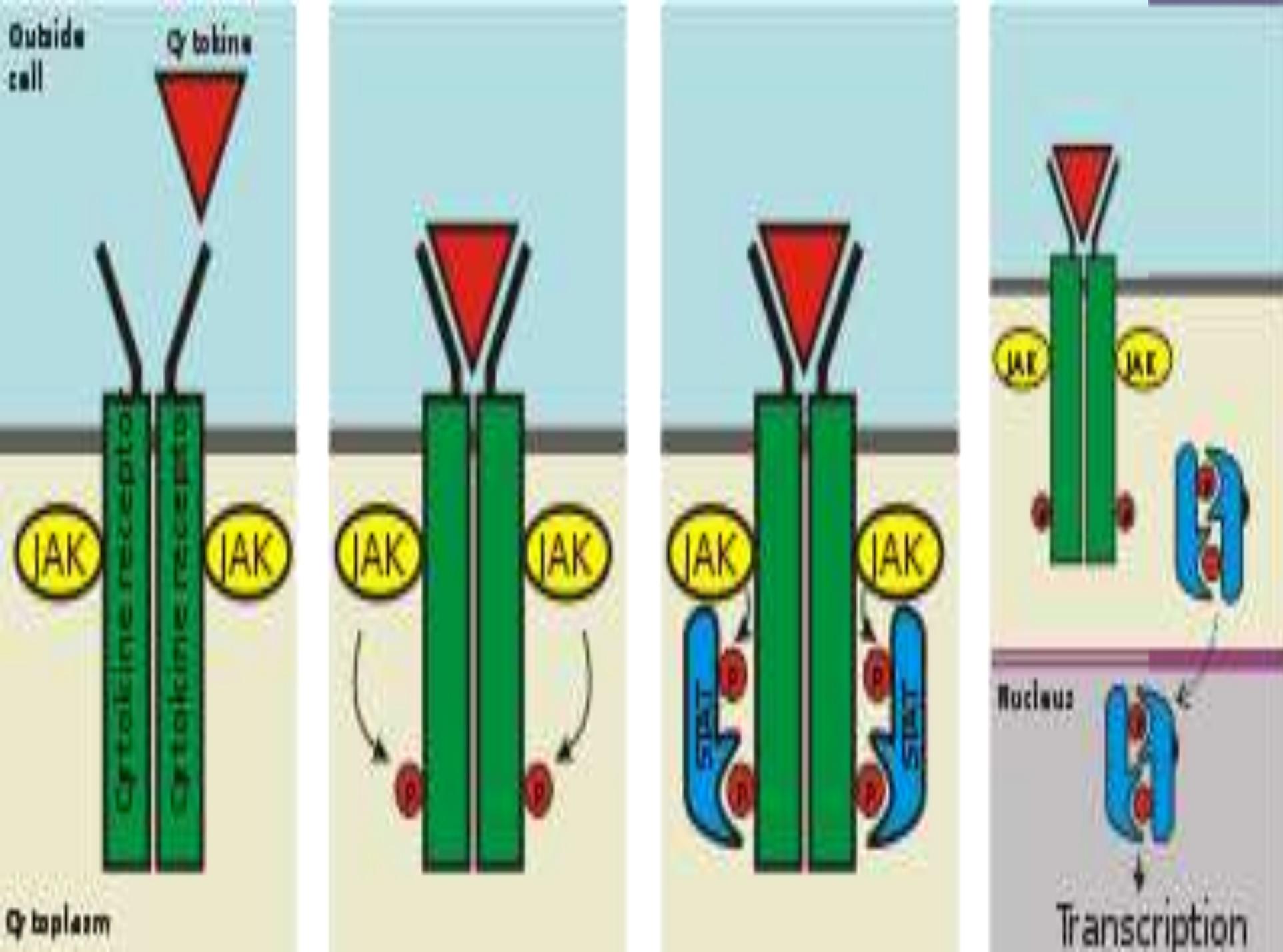
-Les protéines de la famille STAT(Signal Transducers and Activators of Transcription), sont des facteurs de transcription cytosoliques activés en réponse aux cytokines et aux facteurs de croissance chez les mammifères

Elles sont impliquées dans la régulation de différents processus cellulaires tels **la croissance, la différenciation, la survie ou l'apoptose.**

-Elles sont pourvues d'un domaine SH2, elles sont inactives en absence de stimulation.

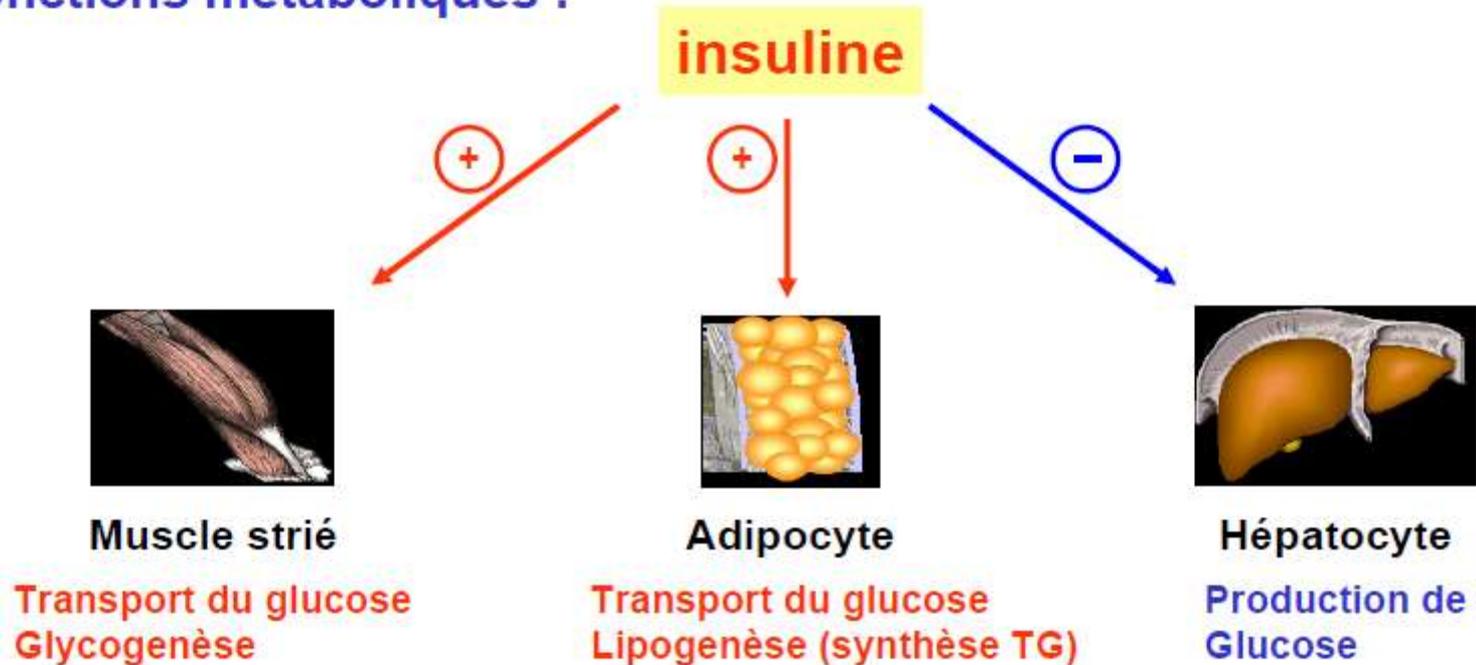
-R de cytokine stimulé, JAK (une protéine kinase non réceptrice associée au R) phosphoryle des résidus tyr au niveau du domaine cytosolique du R, STAT va se fixer sur les résidus phosphotyrosine du R, elle est phosphorylée sur des résidus Tyr par JAK.

-La phosphorylation enclenche la dimérisation des protéines STAT, elles passent dans le noyau où elles stimulent la transcription des gènes cibles.



Récepteur à activité tyrosine kinase : Récepteur insuline

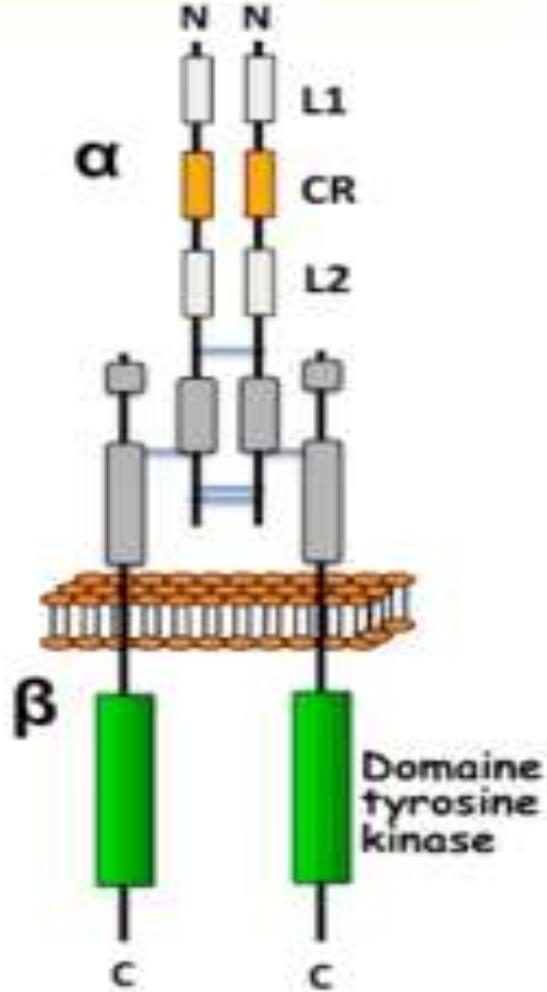
Fonctions métaboliques :



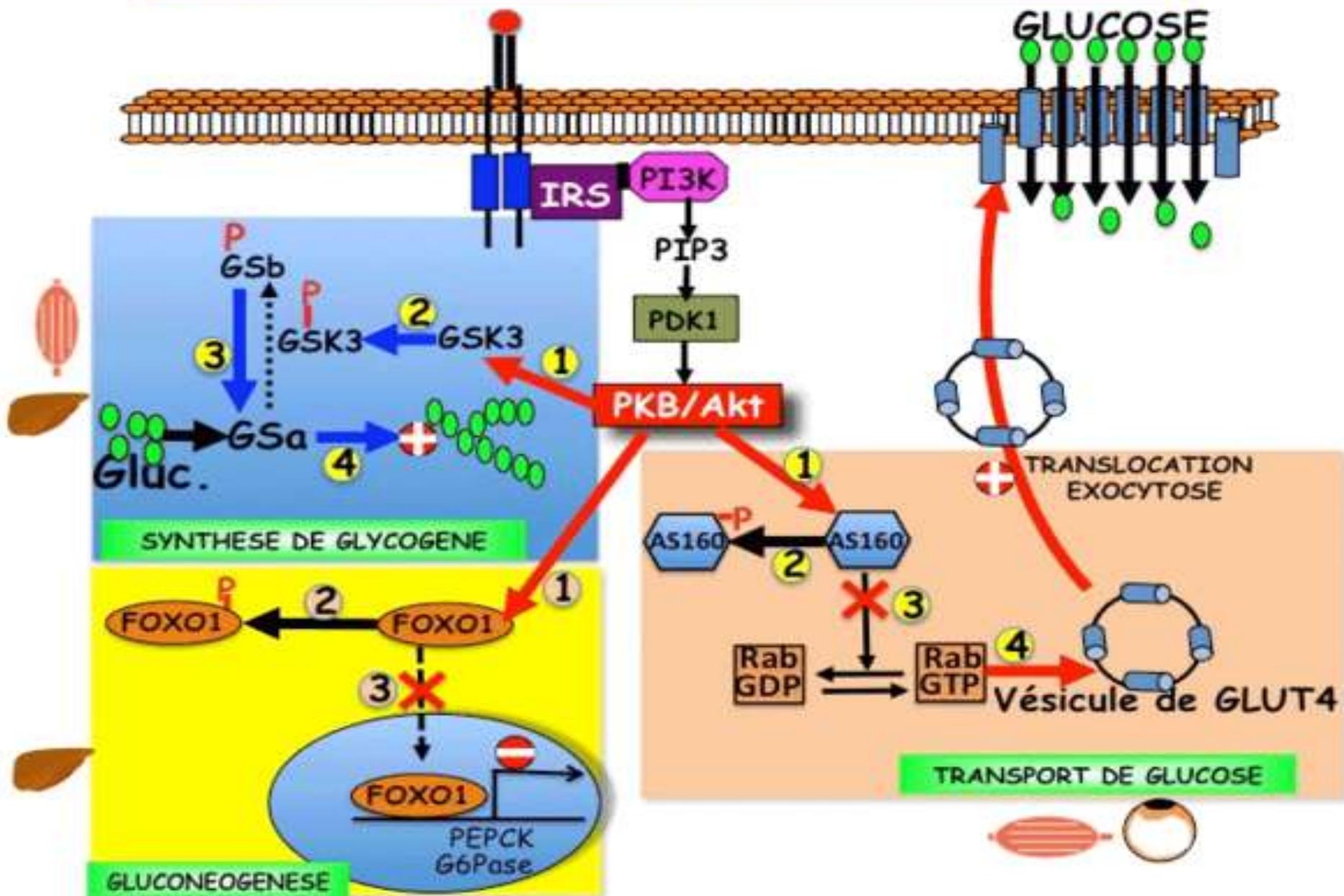
Autres fonctions :

Croissance cellulaire, apoptose, expression de gènes, synthèse protéique

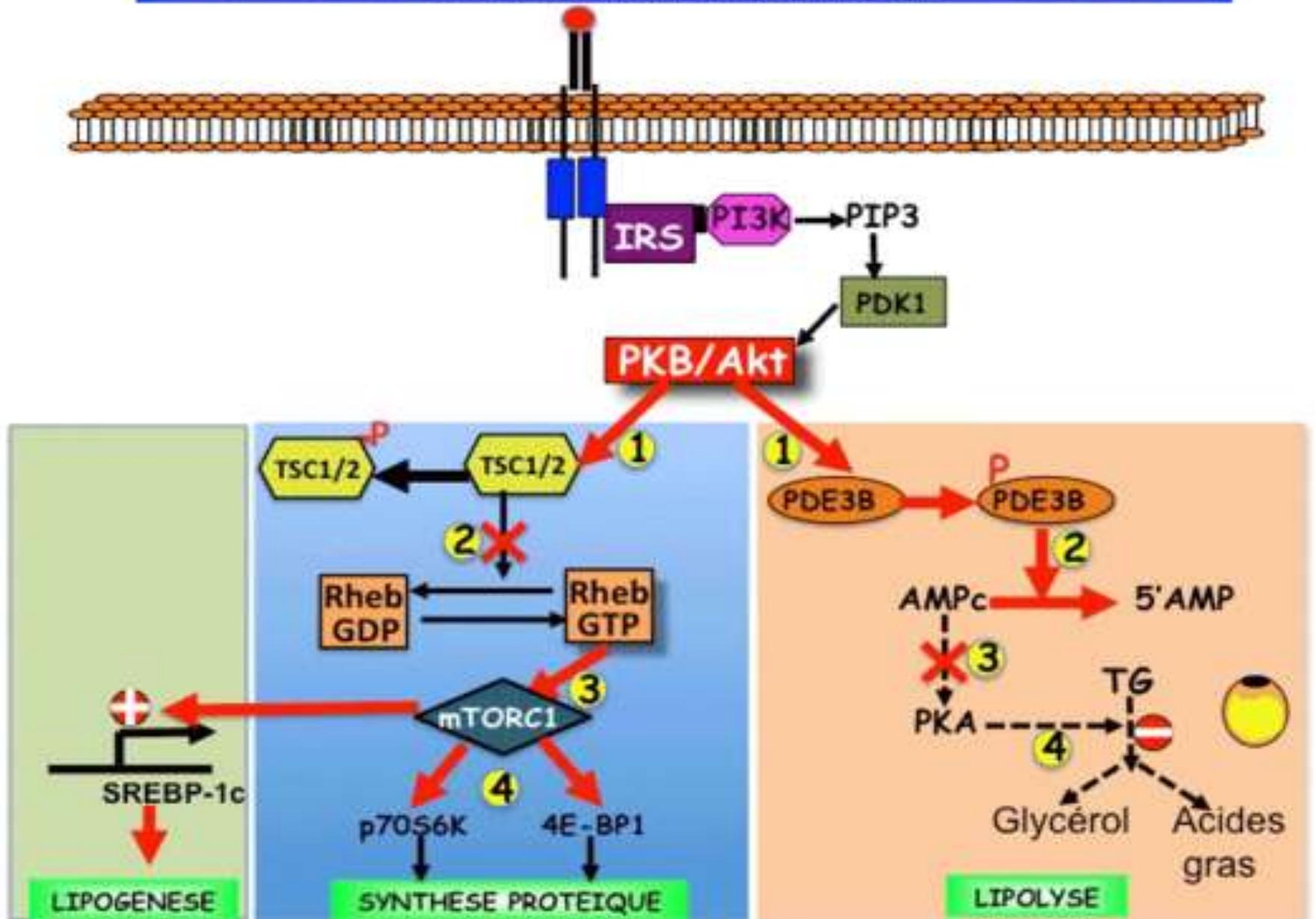
STRUCTURE DU RECEPTEUR DE L'INSULINE

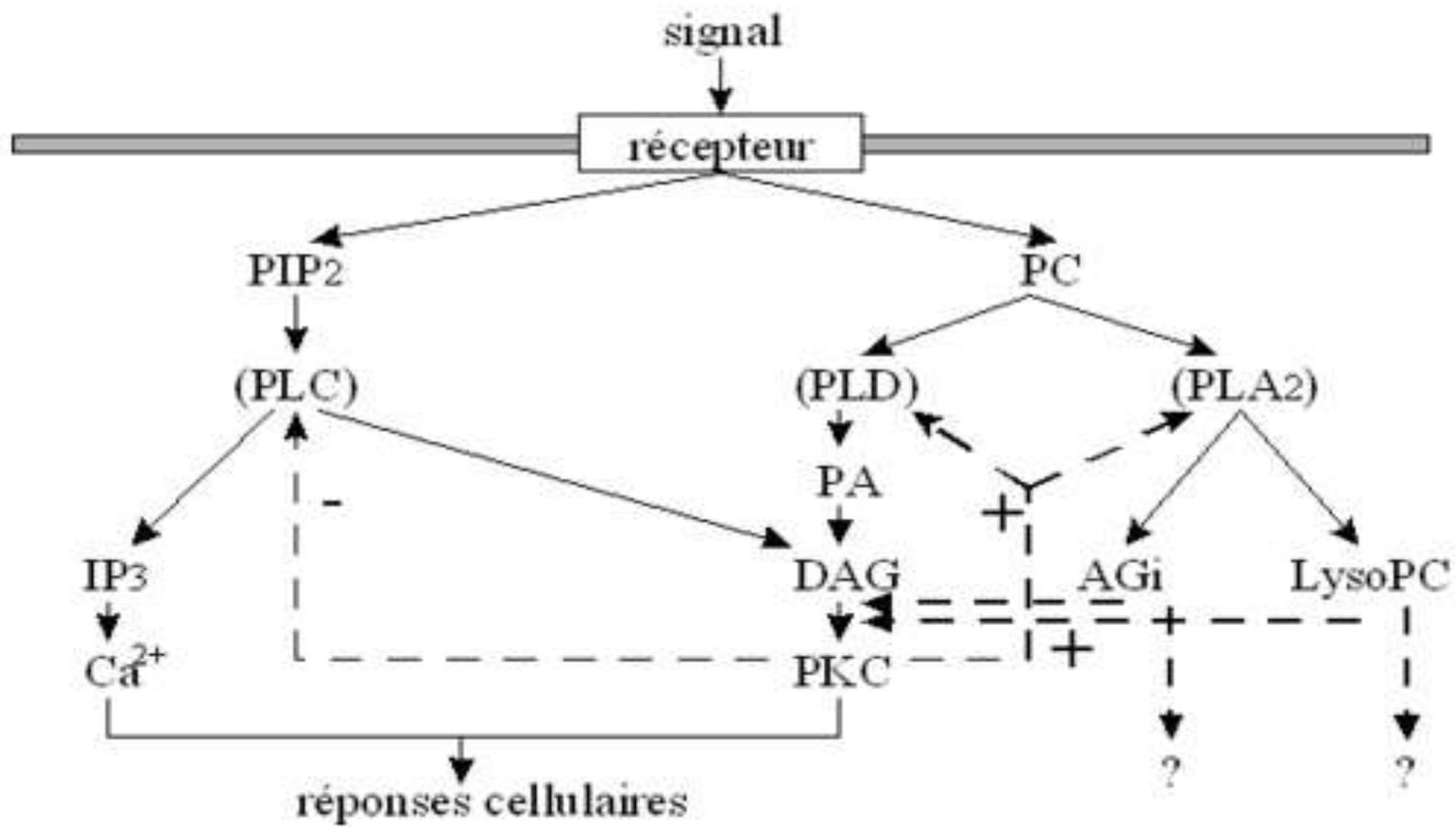


STIMULATION DU TRANSPORT DE GLUCOSE ET DE LA SYNTHÈSE DE GLYCOGÈNE ET INHIBITION DE LA GLUCONEOGENESE



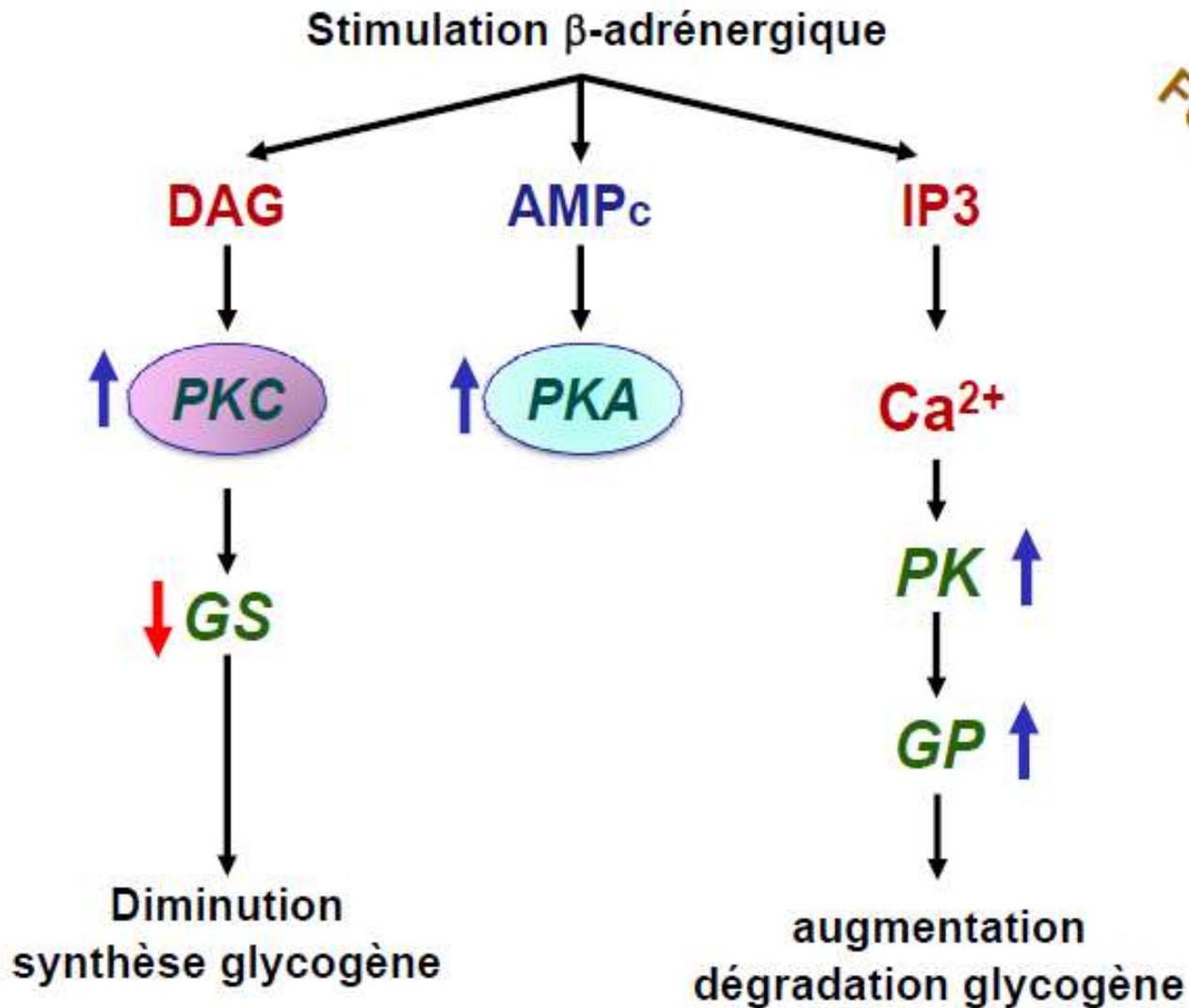
STIMULATION DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE ET DE LA LIPOGÈNESE
ET INHIBITION DE LA LIPOLYSE





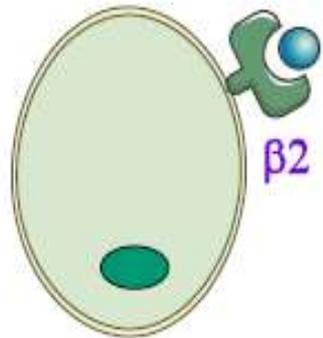
Interactions des voies de signalisation

Coopérativité entre AC et PLC β



Effets antagonistes des catécholamines

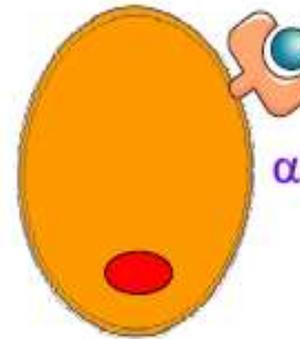
Cardiomyocyte



contractilité
rythme ↑

↑ AMPc

Cellules musculaires lisses vaisseaux



constriction ↑

↓ AMPc

