

# Transduction des signaux

- Tous les organismes sont fondés sur les principes suivants:
  - obtention des éléments nutritifs de l'environnement et élimination des produits de dégradation
  - l'obtention de l'énergie par l'oxydation de composées chimiques
  - la reproduction et la croissance
  - Le mouvement
  - réponse à l'environnement
- Dans les organismes unicellulaires (procaryotes) chaque cellule réalise ces actions.
- Dans les organismes multicellulaires, **chaque fonction est réalisée par des cellules spécialisées.**
- Cette spécialisation nécessite, au lieu, **la coordination des activités de tissus spécialisés, un processus effectué par des mécanismes de signalisation intercellulaires.**

1. **Le contrôle allostérique** du métabolisme, ce qui se produit dans toutes les cellules, procaryotes et eucaryotes, est le type de modulation de l'activité enzymatique dans lequel les métabolites de voies biochimiques contrôlent les enzymes par rétroaction sur la même voie ou sur des voies différentes
  - **⇒ contrôle entièrement intracellulaire**
  - **⇒ ne peut pas décider quelle voie métabolique devrait être suivie**

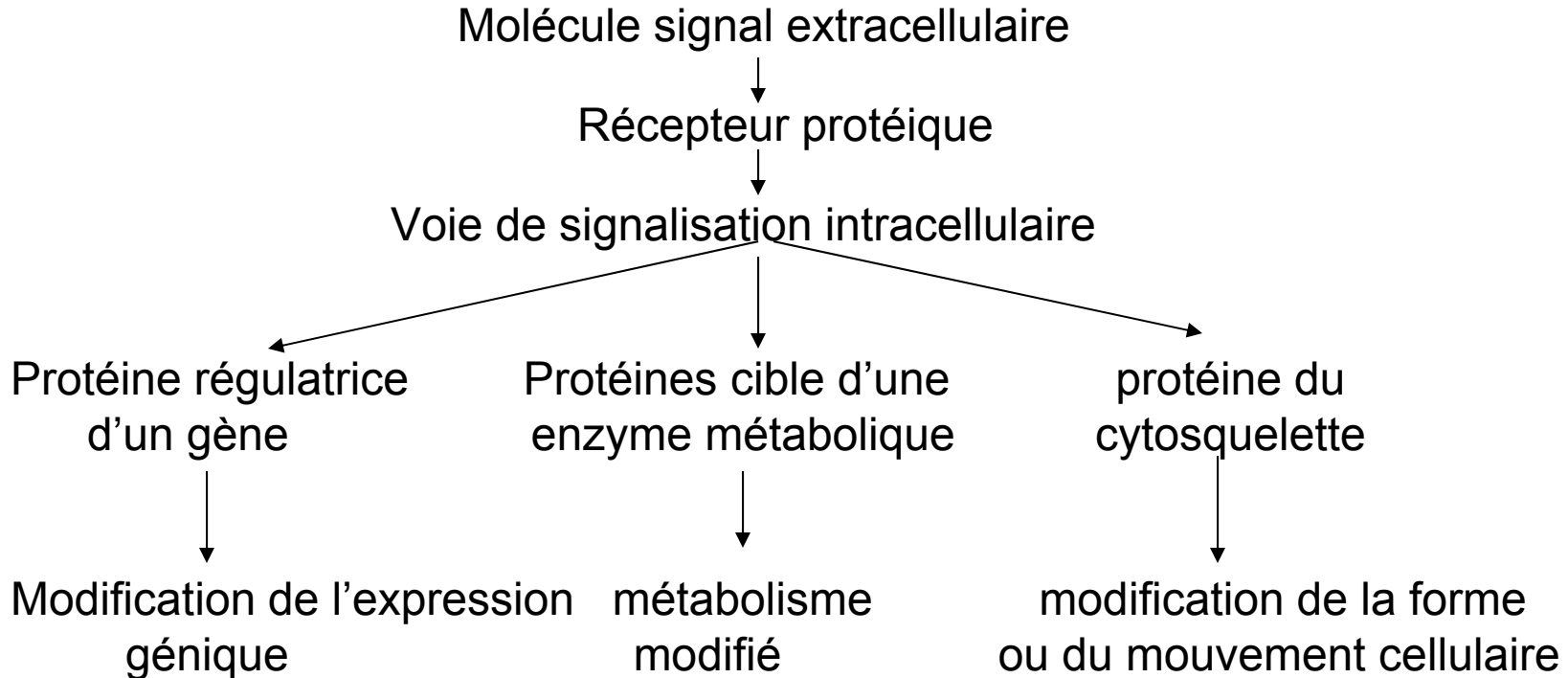
- Par exemple. une cellule de foie peut stocker le glycogène ou le consommer. La cellule du foie lui-même ne peut pas décider, le processus est déterminé par des signaux chimiques produites par d'autres cellules, dans ce cas de l'insuline et du glucagon produits du pancréas.
- Le contrôle métabolique n'est que la pointe de l'iceberg de signaux cellulaires.

## **2. Les processus cellulaires fondamentaux sont déterminés par le signal extracellulaire.**

- Si les signaux reçus ne sont pas acceptées, les cellules normales (non cancéreuses) ne poussent pas, ne se divisent pas et ne se différencient pas.
- Dans le cas des cellules cancéreuses les trajets de signaux fonctionnant de façon anormale, de sorte que les cellules se divisent de façon incontrôlable.
- ⇒ Le fait que de nombreux signaux extracellulaires contrôlent les activités vitales dans beaucoup de cellules différentes, prend en charge la potentialité **d'intervention thérapeutique** dans de nombreuses maladies, de nombreux médicaments sont orientées vers les signaux cellulaires.

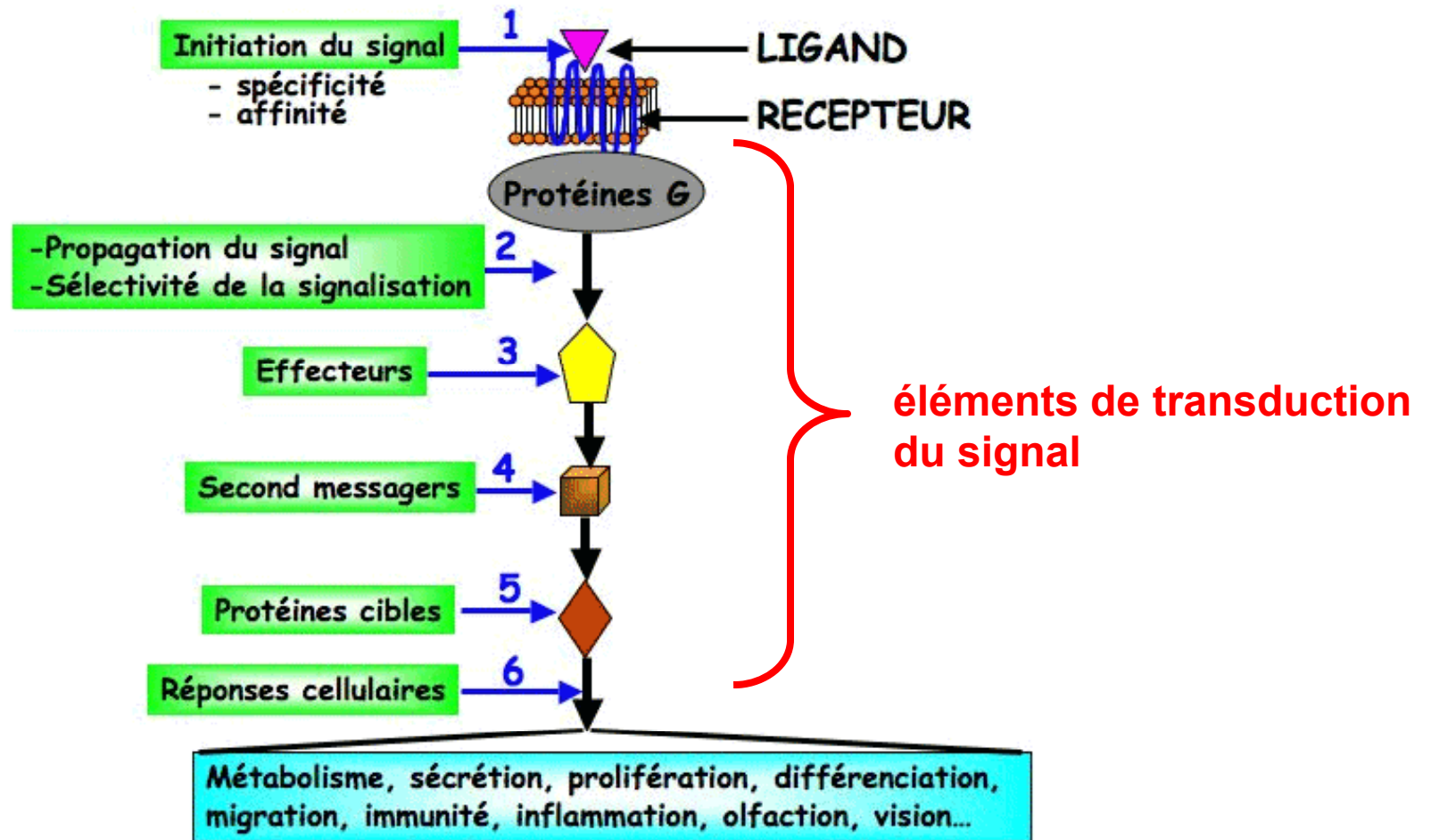
# Éléments de base de la signalisation

- **cellule de signalisation** - libèrent les signaux
- **ligand** - molécule signalé libérée par la cellule de signalisation
- **cellule cible** - cellules équipées pour la capture du signal



- **La cellule cible** possède **des récepteurs protéiques** spécifiques à qui se lient les molécules de signalisation  $\Rightarrow$  **une réponse biochimique à l'intérieur de la cellule.**
- 
- Les récepteurs protéiques spécifiques - **à la surface ou à l'intérieur de la cellule cible.**
- 
- **transduction de signal (d'interprétation)** = mécanismes par lesquelles les signaux sont reçus, interprétés et les façons dont la machinerie de la cellule répond à ces signaux. (contraction, croissance, sécrétion, changements métaboliques, etc)
- 
- Les réponses cellulaires comprennent:
  - La modulation de l'expression génique
  - Des effets métaboliques directs.
- Chaque type de cellule est capable de communiquer = **la capacité de produire, de reconnaître, d'interpréter et de répondre à des signaux provenant de l'environnement** (sang, lymphe, les cellules voisines).
- La plupart des signaux sont des molécules chimiques
- Les composants cellulaires de transfert du signal = **éléments de traduction du signal dans la langue de la cellule.**

## SCHEMA GENERAL DE LA TRANSMISSION DU SIGNAL DES RCPG



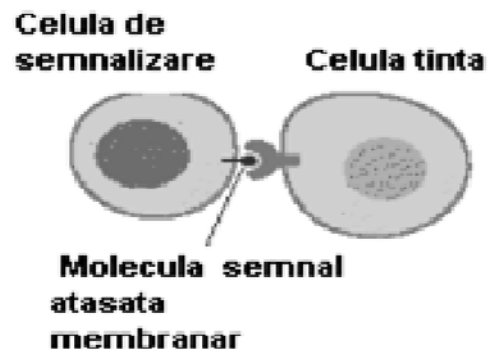
Réponse cellulaire au signal avec des récepteurs membranaires

- Entre le signal externe et les effets cellulaires surviennent des événements en cascade = **cascade de signalisation**
- Simplifié, toutes les cascades de signalisation exigent les étapes suivantes:

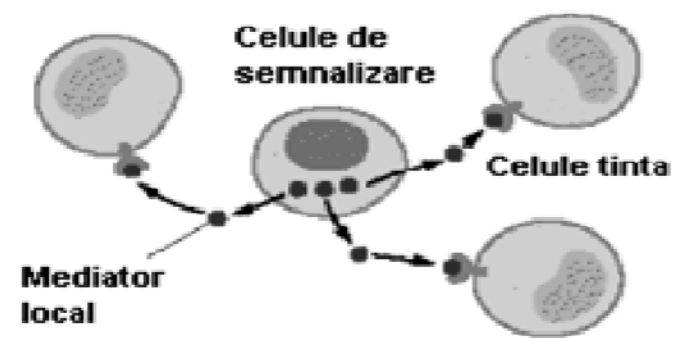
**ligand (signal) → récepteur → messenger → effet cellulaire**

- **Les réponses cellulaires nécessite:**
  - **millisecondes** (par exemple, la contraction musculaire induite par voie nerveuse) ⇒ **implique que le réglage des protéines existantes**
  - **heures, jours, mois** (réponses aux signaux hormonaux) ⇒ **implique des changements dans le type et la quantité de protéines.**
- **Stratégies de signalisation**
  - **Signalisation à distance.** Un exemple de ceci est l'action hormonal endocrine, paracrine ou autocrine.
  - **signalisation de contact.** Ce fait dans l'adhésion cellulaire entre deux cellules voisines ou entre les cellules et la matrice cellulaire. Les réponses cellulaires se produisent après les changements du contact des cellules avec d'autres cellules (adhérence cellulaire) ou avec la matrice cellulaire.
  - **Signalisation directe.** Par exemple, des molécules signal dans le cytoplasme d'un de cellule atteignent le cytoplasme de la cellule voisine par les canaux de jonction

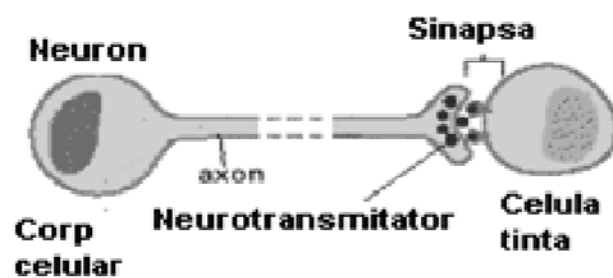
**(A) CONTACT-DEPENDENT**



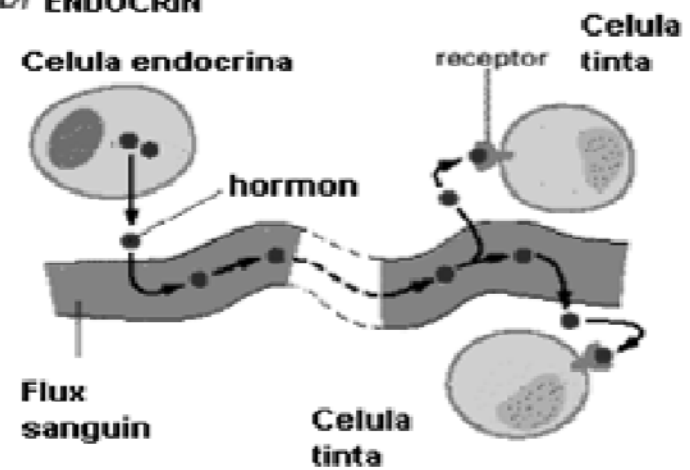
**(B) PARACRIN**



**(C) SINAPTIC**



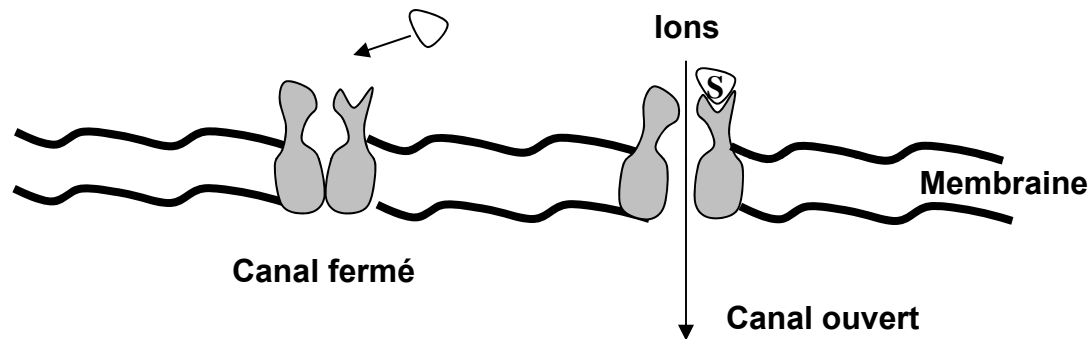
**(D) ENDOCRIN**



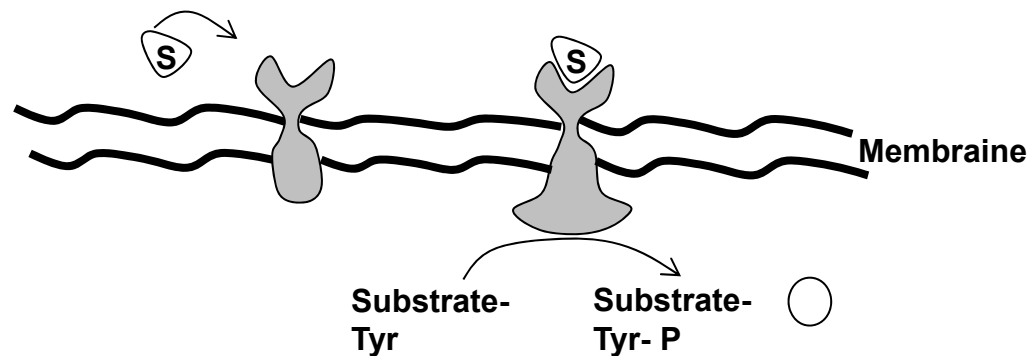


# Principales voies de transfert intracellulaire de l'information

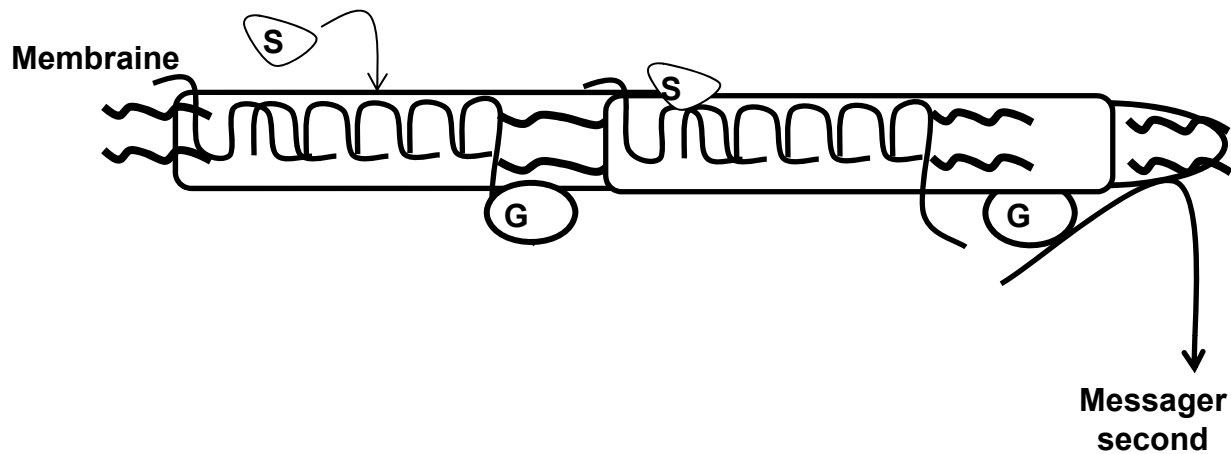
- **Modification du fonctionnement de certain canaux ioniques** transmembranaires pour  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{K}^{+}$ ,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{Cl}^{-}$



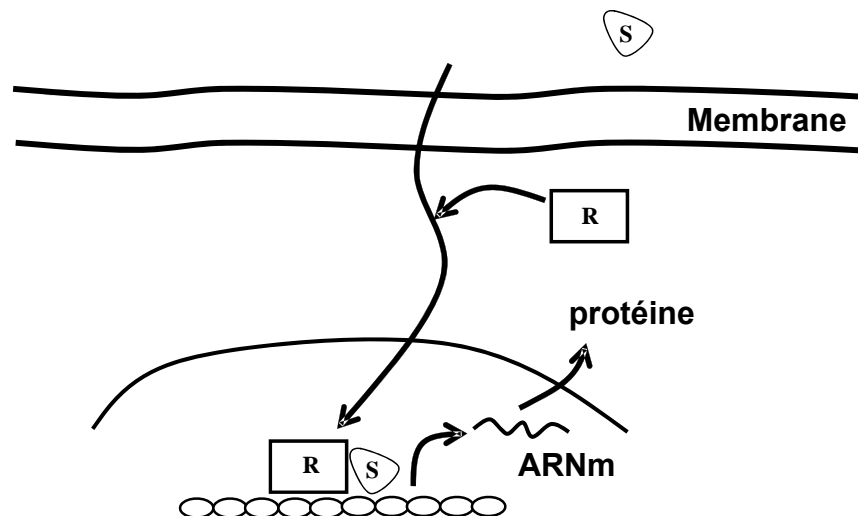
- **Modification de l'activité des récepteurs enzymes transmembranaires** ex. les récepteurs avec activité tyrosine-kinase ou systèmes JAK-STAT.



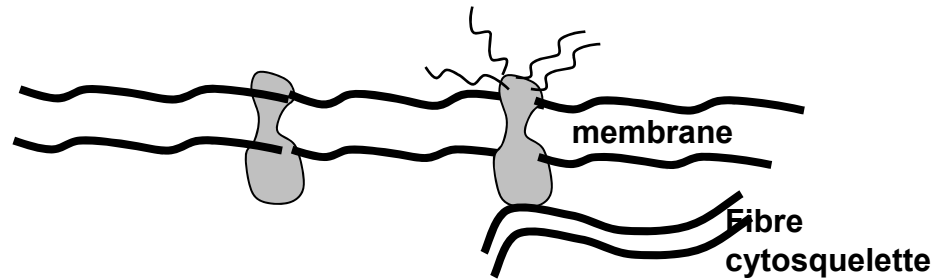
- **Modification de la conformation des récepteurs transmembranaires** avec 7 domaines alfa -hélice qui induisent l'activation de certain enzymes productrices de signaux intracellulaires (messagères seconds). Par exemple:



- **Activation de la transcription des gènes spécifiques par la liaison** aux récepteurs intracellulaires, ex. la signalisation par des hormones hydrofobiques.



- **Modification de la conformation du cytosquelette cellulaire**  
par l'intermède des récepteurs d'adénosine qui lient des  
molécules de la matrice extracellulaire



- Environ 30% des 30 000 gènes humains codant pour la synthèse de protéines sont impliqués dans les voies de signal: récepteurs, protéines G, enzymes produisant des messagers secondaires, protéines kinases, protéines désensibilisation, protéines de type canal ionique.
- Ces protéines montrent une organisation domainiale commune, avec des éléments spécifiques (SH2, SH3, domaines de liaison d'ADN, domaine Tyr-P, etc.), zones évolutif conservées dans la plupart des espèces.

-

## Les types de signaux

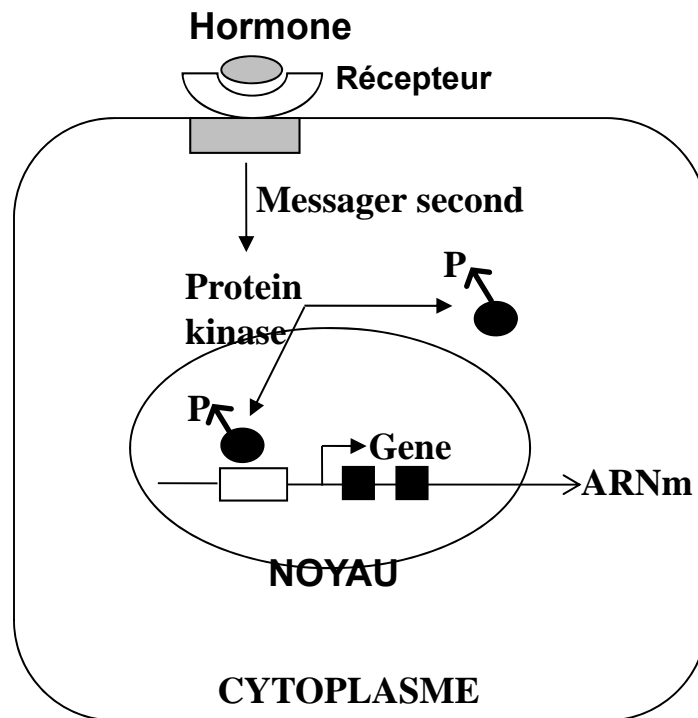
- signaux cellulaires = molécules chimiques organiques ou inorganiques apparaissant dans l'environnement.
- Leur nombre est des centaines, et d'autres se découvrent pratiquement tous les jours.
- Elles peuvent être: **des protéines, de grands peptides, de petits peptides, des acides aminés et leurs dérivés, des nucléotides, des stéroïdes, des eicosanoïdes,, des dérivés de vitamines A et D, du gaz (oxyde d'azote)**
- Leur structure chimique n'est pas en rapport avec leur mécanisme d'action, il n'y a pas d'intérêt que pour la liaison à des récepteurs cellulaires spécifiques.
- **Le lien entre la molécule signal et son récepteur spécifique est une liaison non covalente, très spécifique et réversible.**

**Molécule signal** = **n'importe quelle molécule qui induit une réponse spécifique dans la cellule cible.**

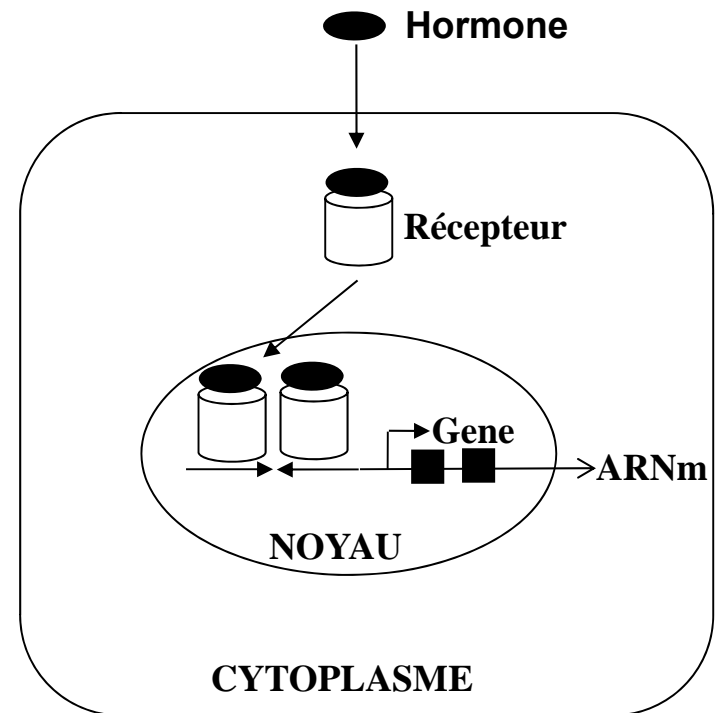
1. **endocrines** = hormones produites par les glandes endocrines, qui agissent à l'écart des cellules sécrétoires
2. **médiateurs locaux ou paracrines** - agissent localement sur les cellules voisines; (ex. la transmission de l'influx nerveux.); facteurs de régulation de l'inflammation au niveau du secteur de l'infection.
3. **autocrines** - certaines cellules répondent à des molécules de signalisation qu'elles produisent (ex des lymphocytes T répondent à la stimulation antigénique par la synthèse d'un facteur de croissance qui détermine leur auto-prolifération).
4. **le contact physique** entre des cellules voisines va générer un signal contact-dépendant.

- **Molécules de signalisation hydrosolubles** : - les neurotransmetteurs, les hormones dérivées d'AA, les hormones protéiques, les facteurs de croissance protéiques ne peuvent pas traverser directement la bicouche lipidique de la membrane cellulaire. Ils se lient aux récepteurs de la membrane externe  $\Rightarrow$  **messenger secondaire**.
- **Molécules de signalisation liposolubles**: les stéroïdes, l'hormone thyroïdienne, l'acide rétinoïque, les rétinoïdes, la vitamine D3 activée, pénètrent directement dans la cellule et se lient à des récepteurs intracellulaires (nucléaires et cytoplasmiques) de la cellule cible.

#### Action des récepteurs membranaires

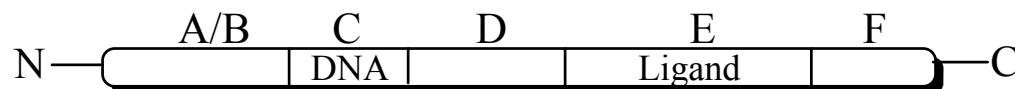


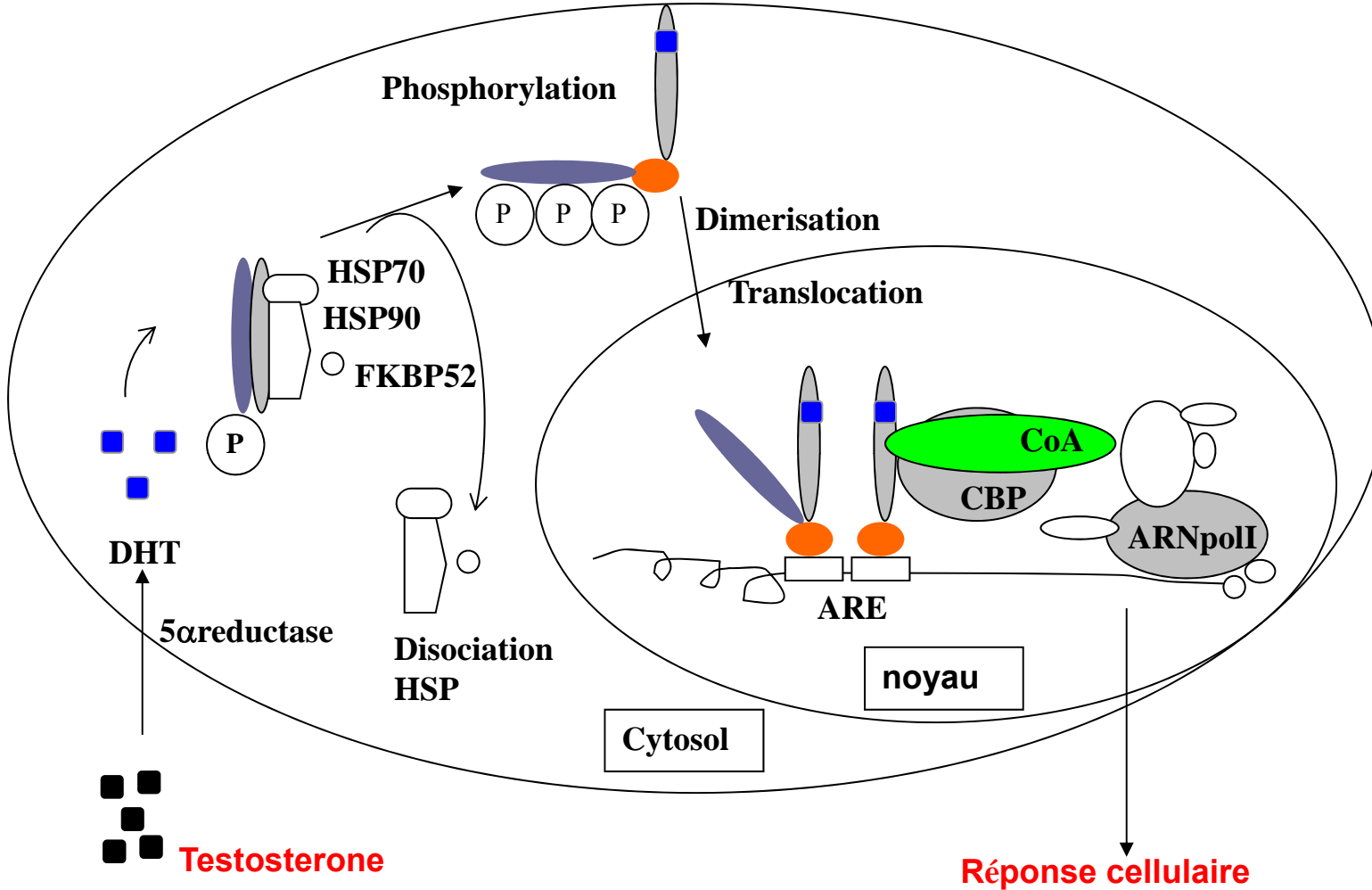
#### Action des récepteurs nucléaires



## La réponse aux molécules de signalisation, médiée par récepteurs intracellulaires

- **1. Récepteurs cytoplasmiques** – la liaison H au R  $\Rightarrow$  changements conformationnels dans le complexe hormone-récepteur (HR), phénomène appelé «activation» ou «transformation».
  - L'activation / transformation de HR conduit à une translocation dans le noyau où il interagit avec le complexe d'ADN et de la chromatine pour influencer la synthèse des protéines.
- **2. Récepteurs nucléaires** -
  - **un domaine central de liaison a l'ADN** (DBD) qui dirige le récepteur à des séquences spécifiques d'ADN, appelés «éléments de réponse aux hormones».
  - **Un domaine LBD** peut être imaginé simplement comme un interrupteur moléculaire qui , après la **liaison du ligand** au récepteur le transforme dans un état transcriptionnel actif.
  - Les superfamilles des récepteurs nucléaires incluent:
    - famille des récepteurs stéroïdiens et
    - famille des récepteurs des H. thyroïdiens/rétinoïdes/vitamine D
  - Chaque type de récepteur a des sous-familles. Ces sous-types sont des produits de gènes individuels





**Voie de signalisation du testostérone**

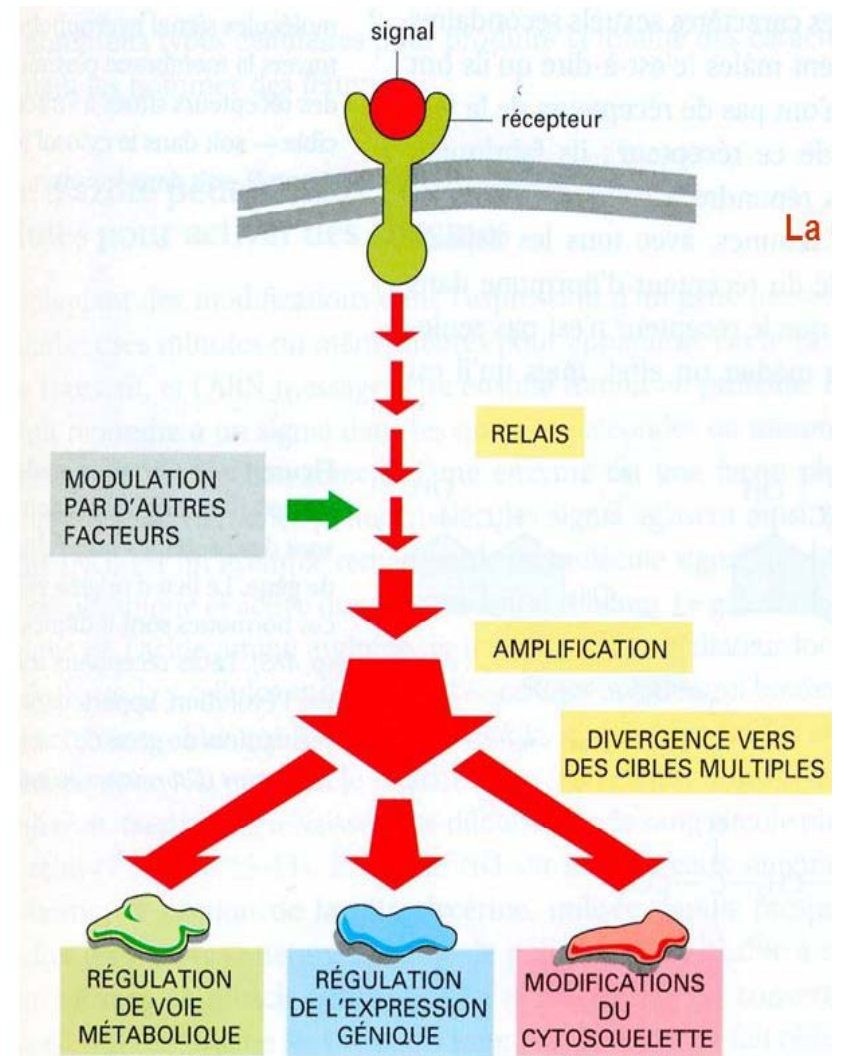
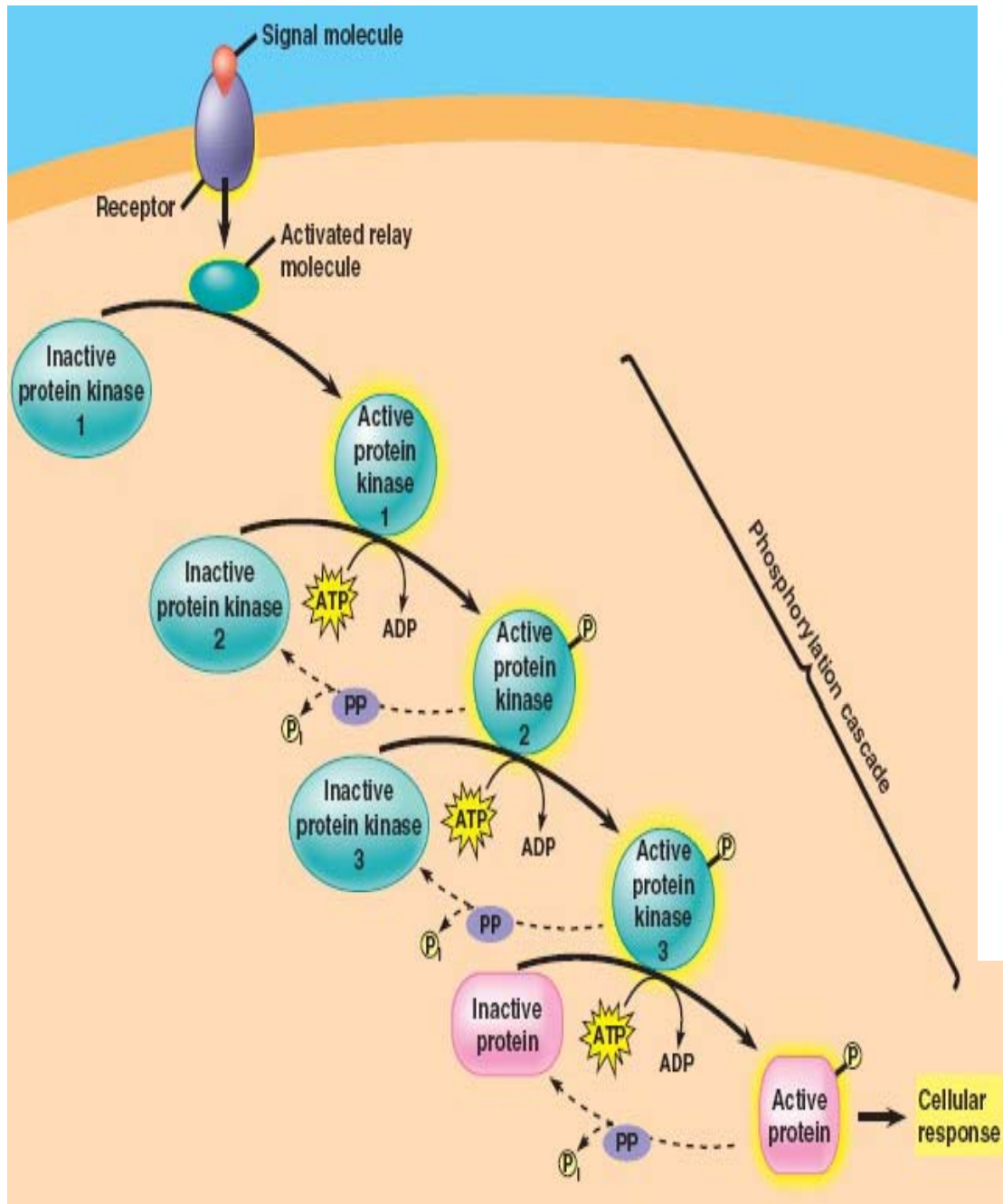
# La réponse aux molécules de signalisation, médiée par des récepteurs membranaires

- La plupart des voies de signalisation utilisent des récepteurs membranaires.

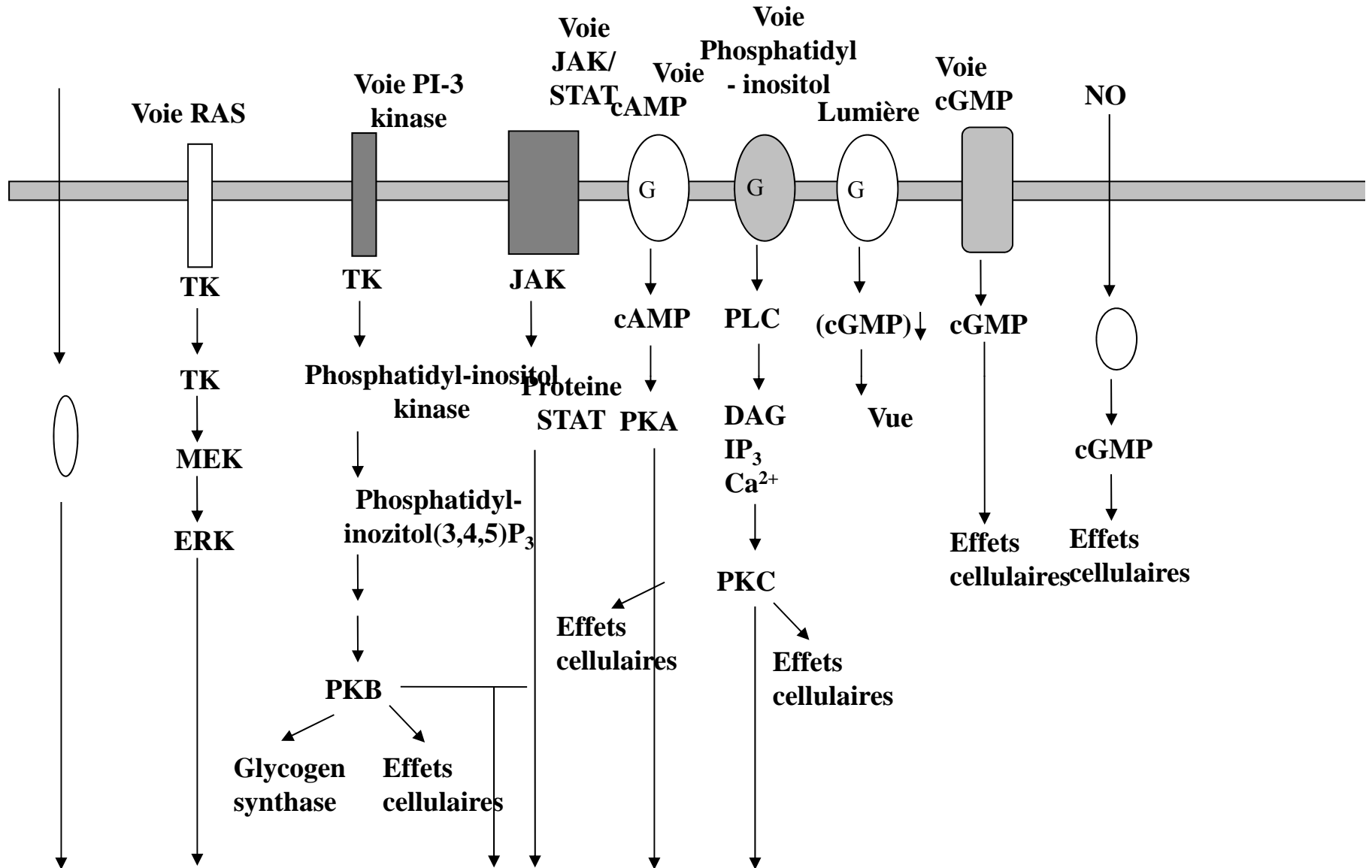
## Les récepteurs membranaires

- Sont **des protéines spécifiques** situées sur la **surface cellulaire** qui agissent comme des **transducteurs de signaux** portés par les molécules **ligand**;
- Le ligand se lie avec **une haute affinité mais réversible** et transforme le signal extracellulaire en un signal intracellulaire, qui modifie la cellule cible.
- Ils ont un domaine externe à qui se lie une molécule signal, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique.
- Lorsque la molécule de signalisation se lie à son récepteur spécifique, le domaine cytoplasmique subit un changement de conformation (par ex. l'addition d'un groupe phosphoryle), qui déclenche la voie de signalisation
- **Voie Signal** - finalisation - activation de gènes spécifiques et / ou des systèmes de contrôle métabolique.
- **La clé du processus** de transduction du signal cellulaire est la **phosphorylation des intermédiaires protéiques de signalisation par des protéines kinases et la déphosphorylation par protéine phosphatases.**



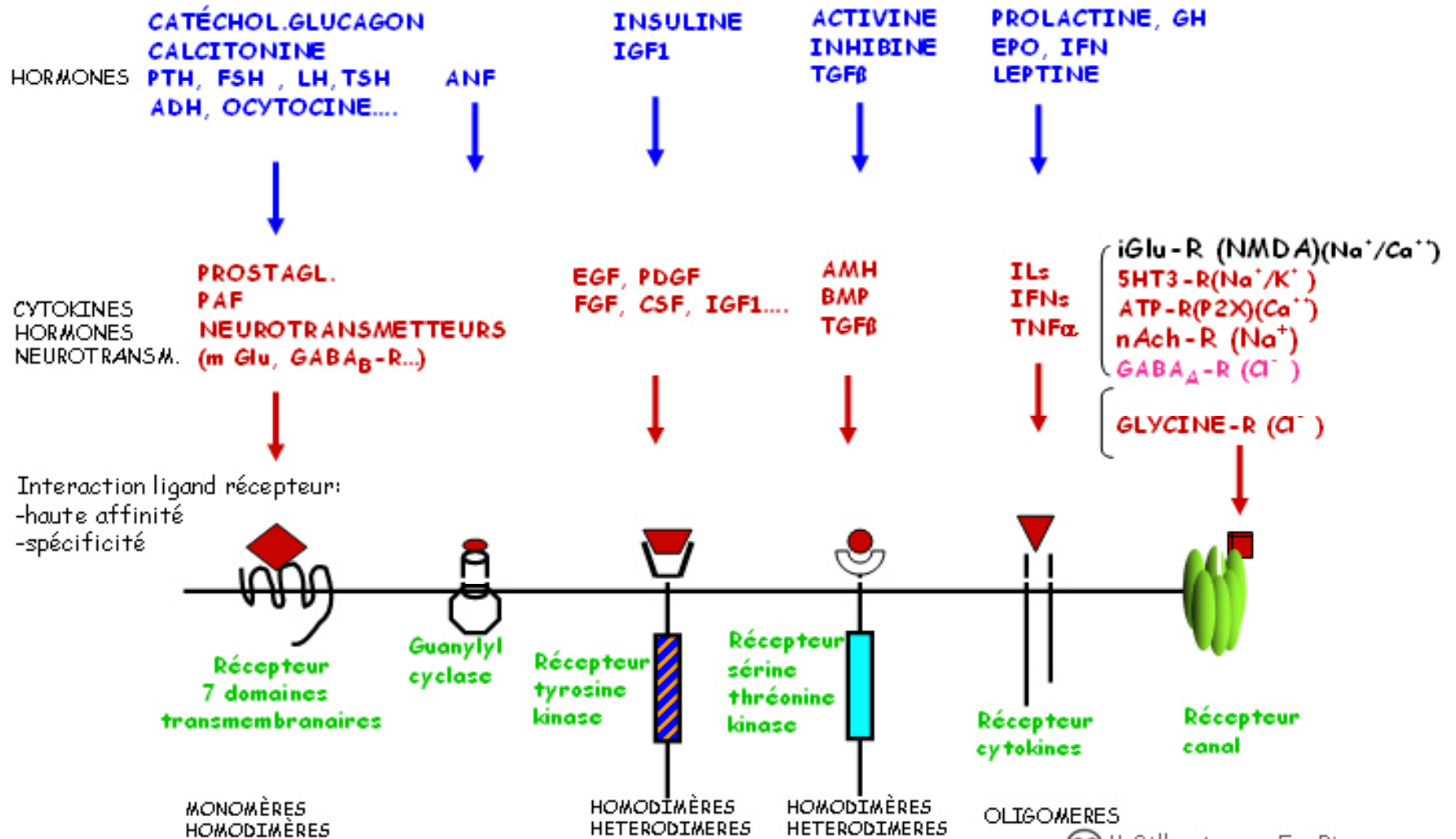


## Stratégies de signalisation

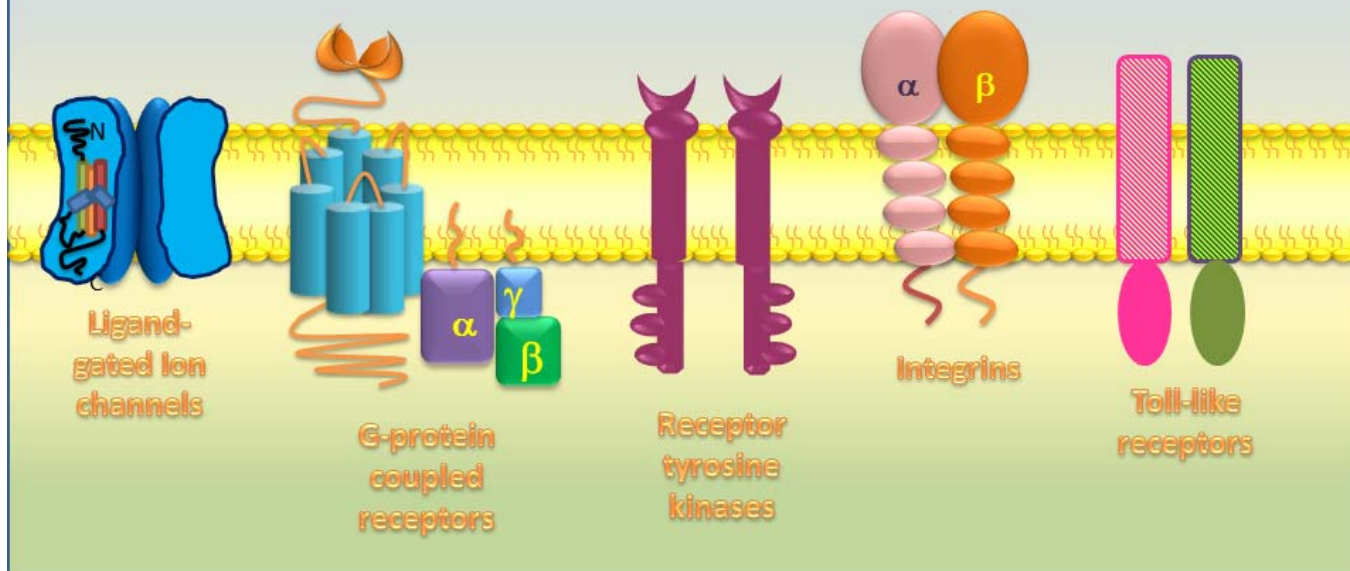


# La classification des récepteurs membranaires selon la structure

SIGNAUX EXTRACELLULAIRES (MOLECULES HYDROPHILES) ET LEURS RÉCEPTEURS



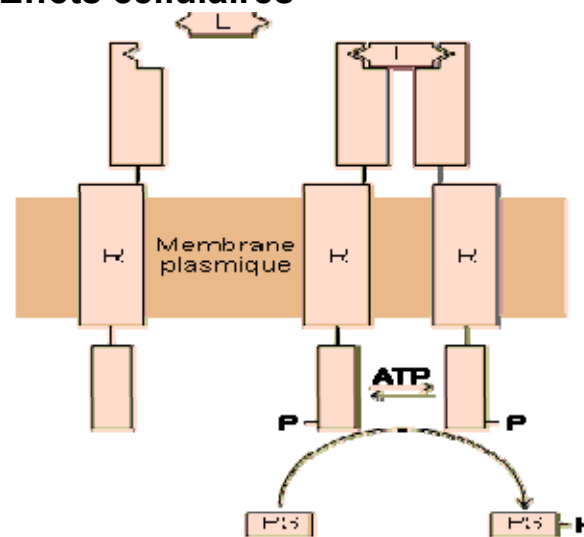
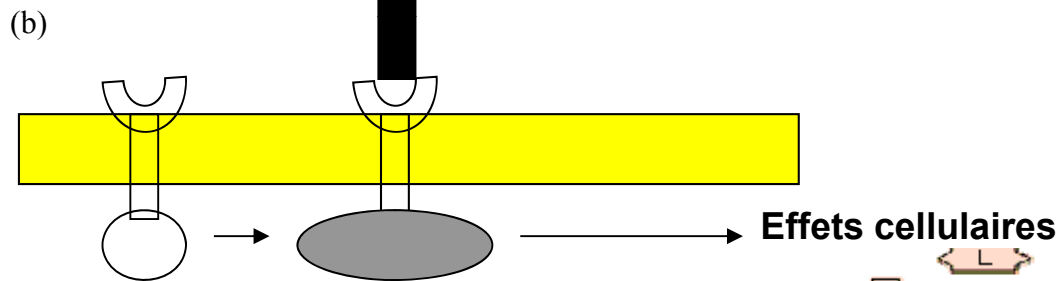
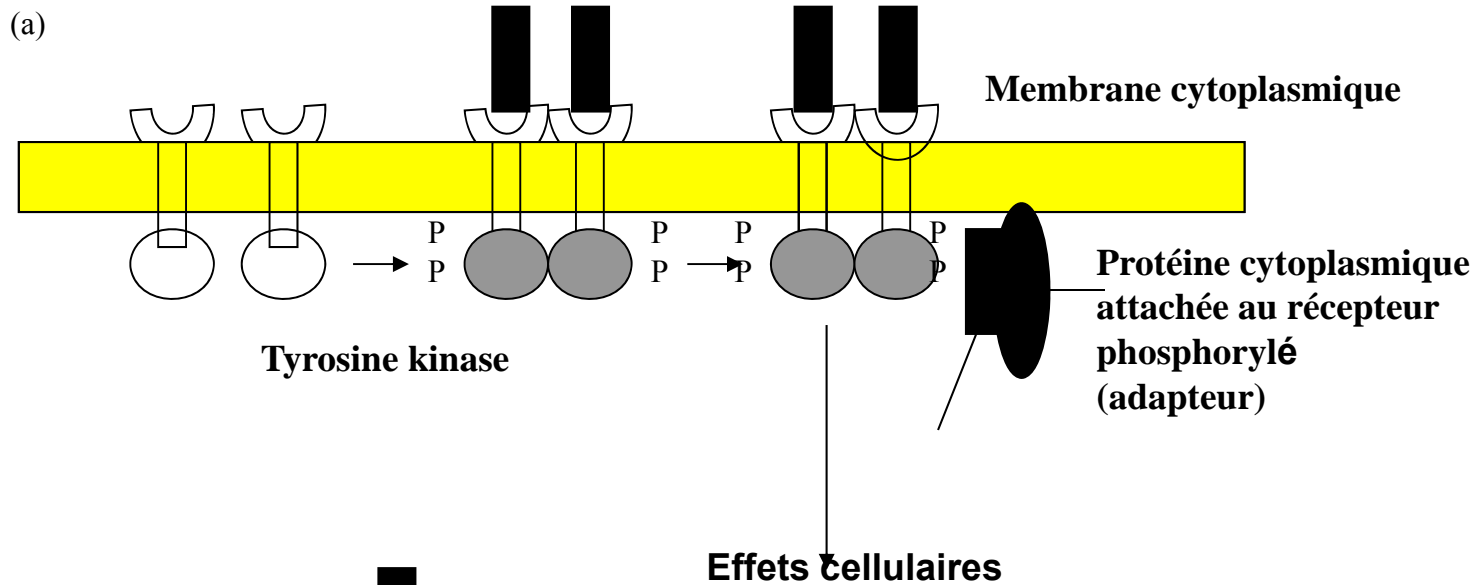
# Cell Surface Receptors



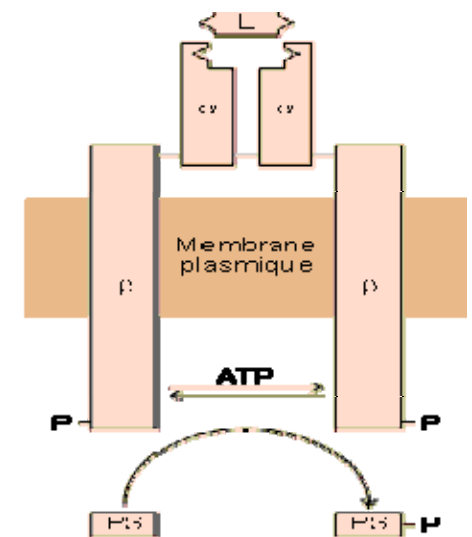
# La classification des récepteurs membranaires

## 1. Récepteur tyrosine kinasique -

- Sont des enzymes - leur activité permet l'association avec la **molécule adaptateur** qui initie la voie du signal.
- On a découvert plus de 20 récepteurs différents
- Selon le type de la molécule adaptatrice, on initie les suivantes voies signal :
  - Voie Ras
  - Voie de phosphatidyl-inozit 3-kinase (PI 3)
  - voie des récepteurs JAK / STAT
- La liaison de la molécule signal se traduit par la **dimérisation du récepteur**, **l'autophosphorylation** de groupements de tyrosine de son domaine cytoplasmique, qui ont une **activité de tyrosine-kinase** eux-mêmes.
- Dans le cytoplasme sont des protéines qui **se lient au récepteur phosphorylé** et agissent en tant que molécules **adaptateurs** – font la connexion entre les récepteurs activés et les voies signal qui transmettent le signal plus d'une fois dans le noyau.
- Près du locus phosphorylé sont des séquences d'acides aminés à qui ces protéines se **lient spécifiquement**, telle que **l'adaptateur protéique approprié se lie au récepteur approprié**.
- À leur tour, les protéines adaptatrices **ont leur locus de liaison spécifique**.



Type facteur de croissance

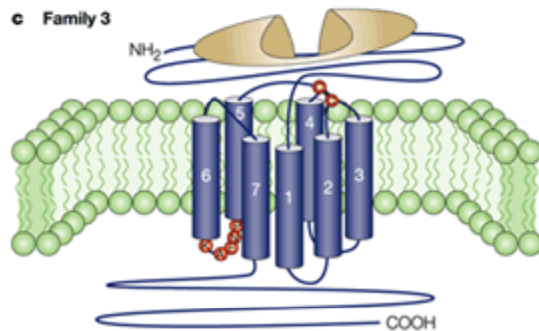
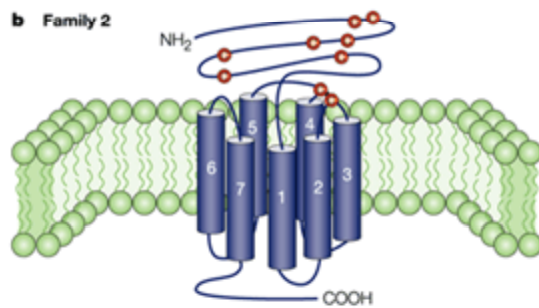
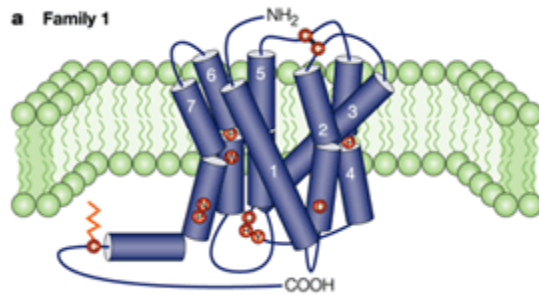


Type Insuline

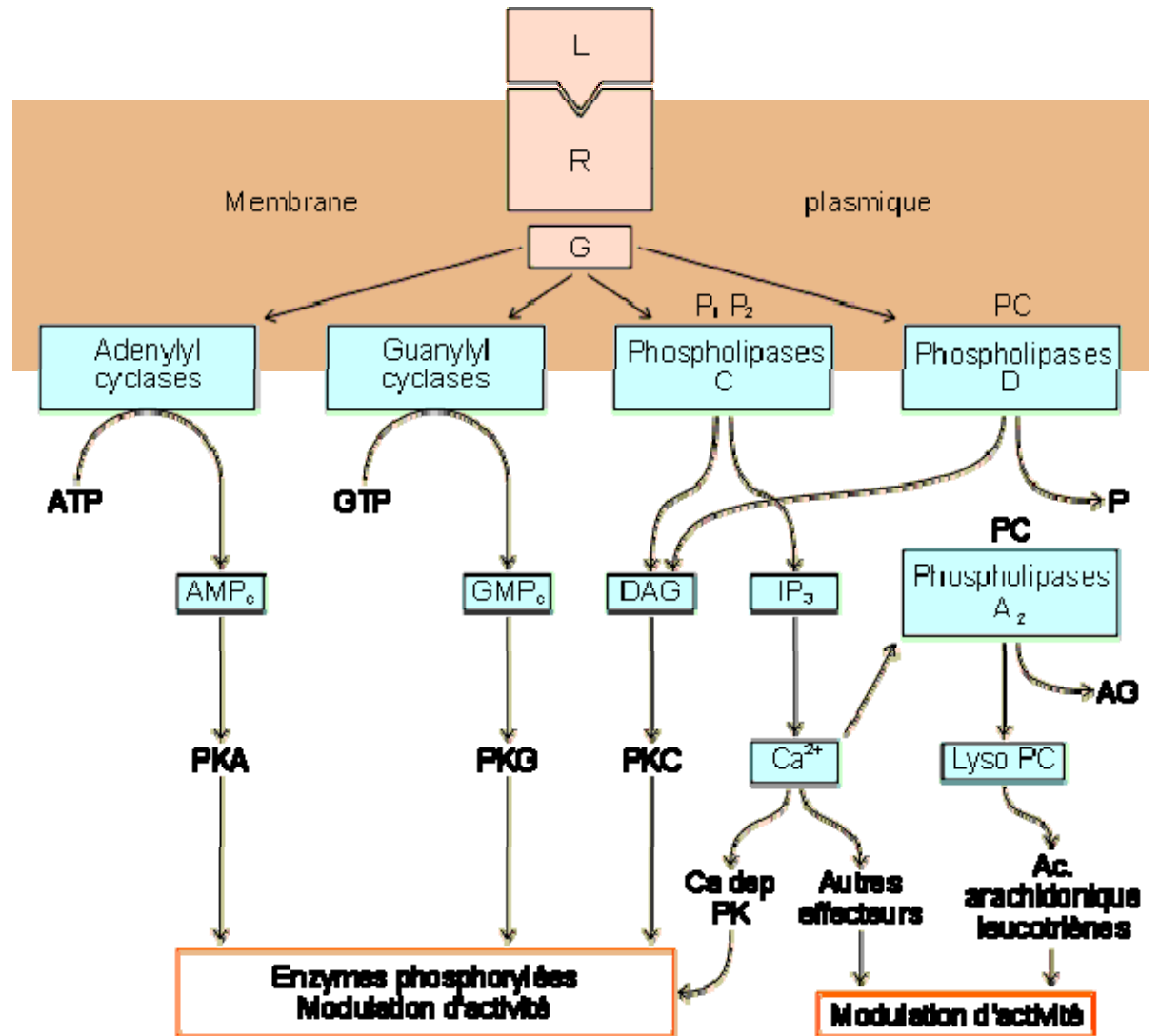
## 2. Récepteurs associés aux protéines G

- agissent **indirectement**, par **l'ajustement de l'activité** d'une autre protéine cytoplasmique, **protéine liée à la membrane** et qui peut être une **enzyme** ou un **canal ionique**.
  - L'interaction entre le récepteur et la protéine cible est médiée par une troisième **protéine trimère liée au GDP ou GTP (protéines G)**.
  - Ces récepteurs **dimérisent** et **ne sont pas phosphorylés**.
  - La liaison de la molécule signal provoque un changement conformationnel dans le domaine cytoplasmique du récepteur.
  - Ils ont également des **molécules adaptatrices** qui souffrent, par leur liaison, des changements de conformation qui permettent la liaison du récepteur à la voie de signalisation
  - Les voies de signalisation initiées par ce mécanisme sont:
    - **voie de AMPc**
    - **Voie de GMPc**
    - **voie de la phosphatidyl-inositol**
    - **Le processus de transmission de la vision – voie de transmission d'énergie lumineuse**
    - **Le processus de transmission du goût, de l'odeur - cellules sensorielles spécifiques**

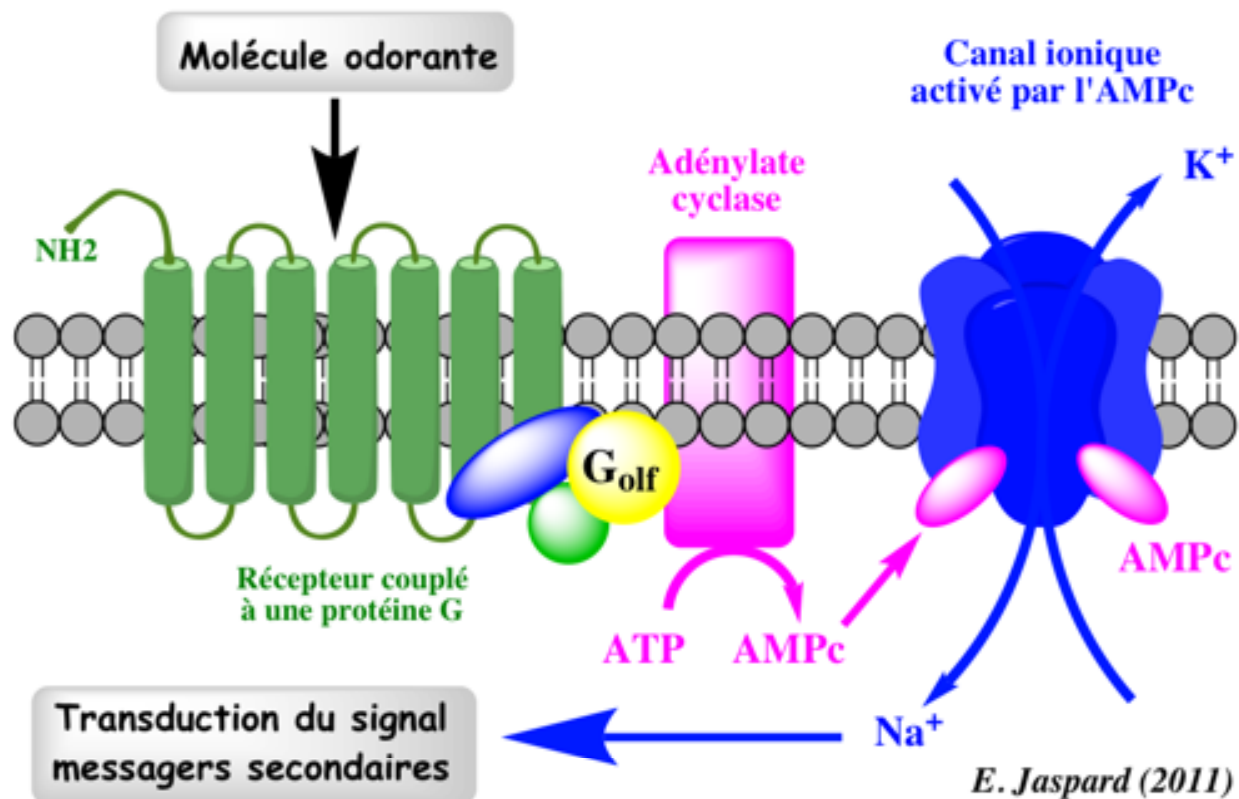




Nature Reviews | Drug Discovery



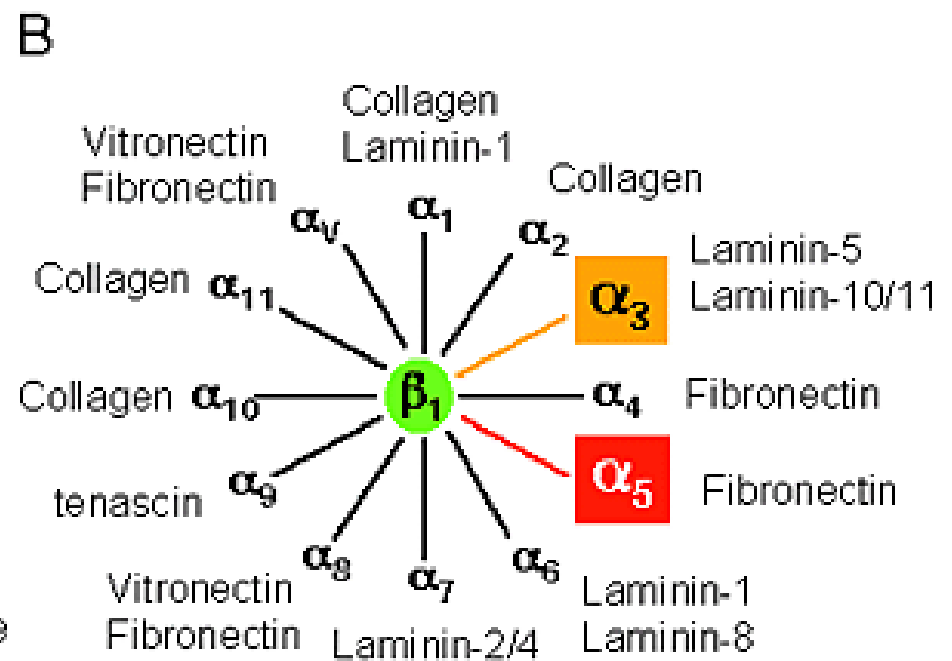
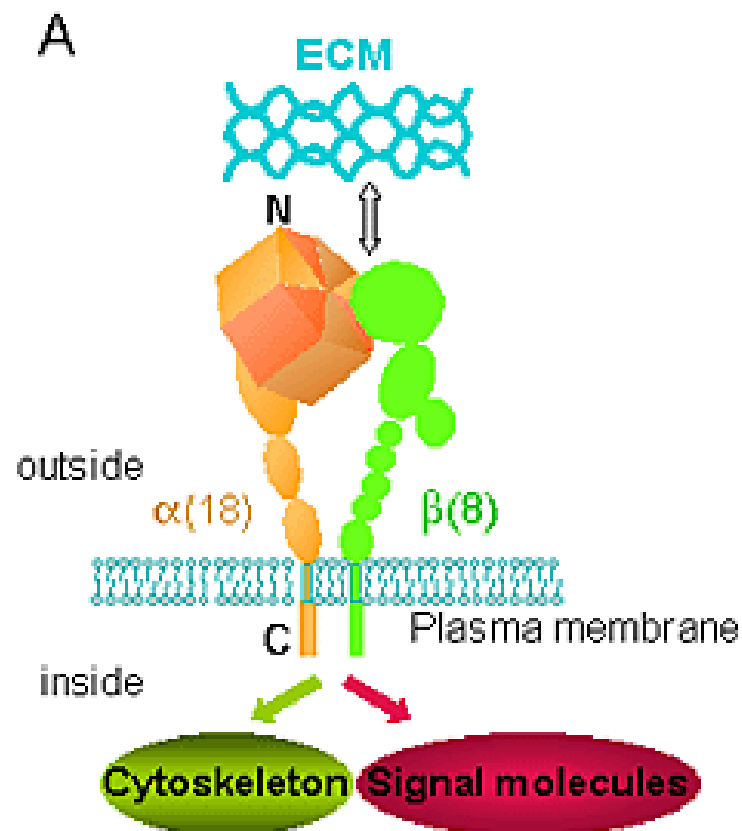




### 3. Les récepteurs de type intégrine

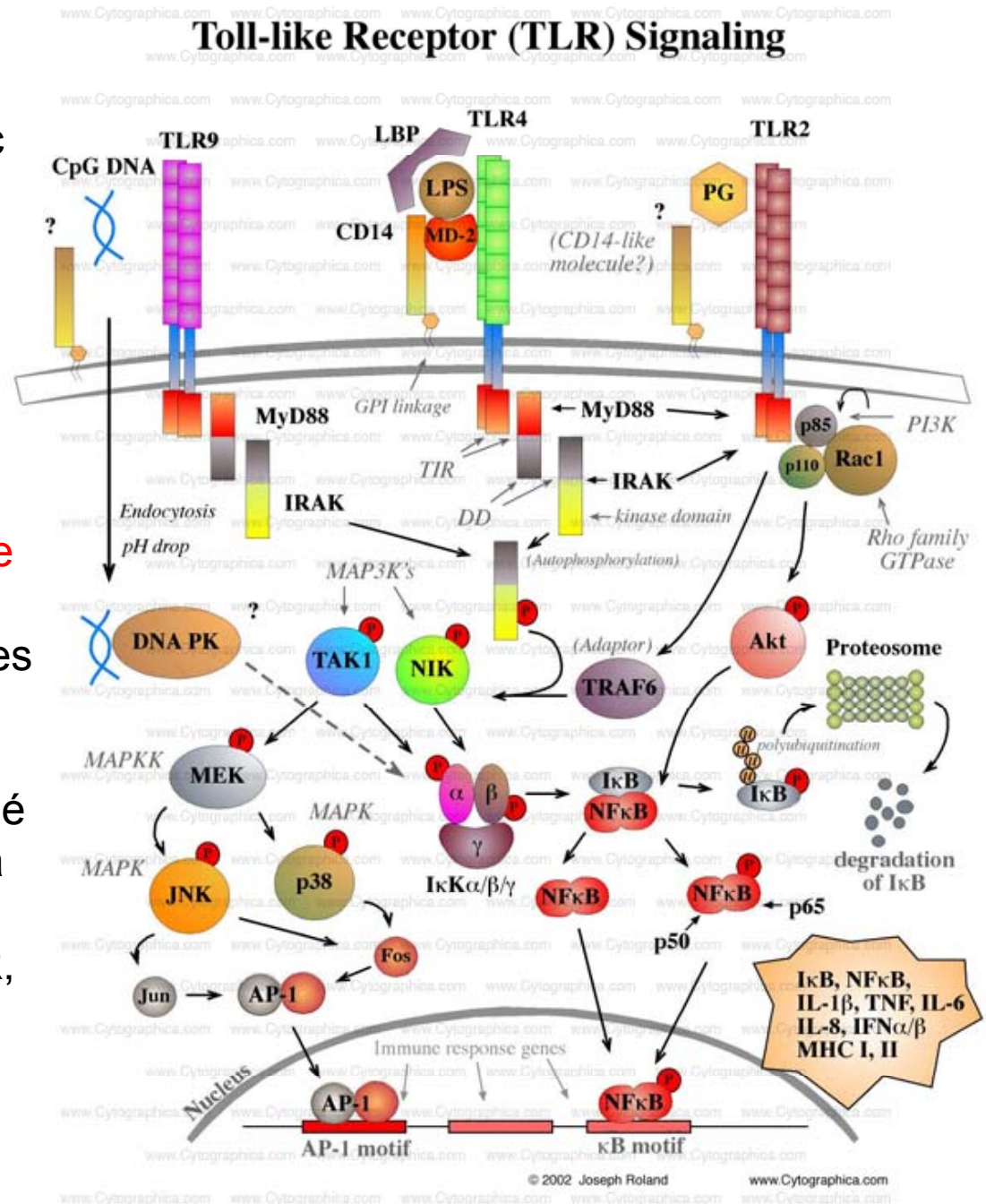
- Ils ont une **structure dimère ( $\alpha$  /  $\beta$ )**
- Ils forment des **ponts pour les interactions cellule - cellule ou cellule - la matrice extracellulaire (MEX)**
- Après la liaison d'un ligand, un signal est transmis intracellulaires qui produit des changements de voies métaboliques affectant, par exemple, la composition chimique de la cellule ou/et l'état mécanique de MEX.
- **La réponse est:**
  - la régulation du cycle cellulaire, la morphologie cellulaire et / ou la mobilité de la cellule
  - l'ajout de nouveaux récepteurs dans la membrane cellulaire
- Ceci permet des **réponses rapides et souples** sous forme d'événements à la surface cellulaire, par exemple la **signalisation des plaquettes pour initier l'interaction avec les facteurs de coagulation.**
- Il existe plusieurs types d'intégrines – une cellule peut exposer à sa surface des récepteurs d'intégrine différents.
- Ces récepteurs peuvent avoir **une activité couplées à un autre récepteur**, par exemple de type protéine-kinases ou couplés à une protéine G, ou à d'autres types (cadhérines, des molécules d'adhésion cellulaire, les sélectines, syndécanes) pour médier les interactions cellule - cellule ou cellule - MEX.

**Des ligands pour les intégrines** sont: la fibronectine, la vitronectine, le collagène, la laminine, la ténascine.



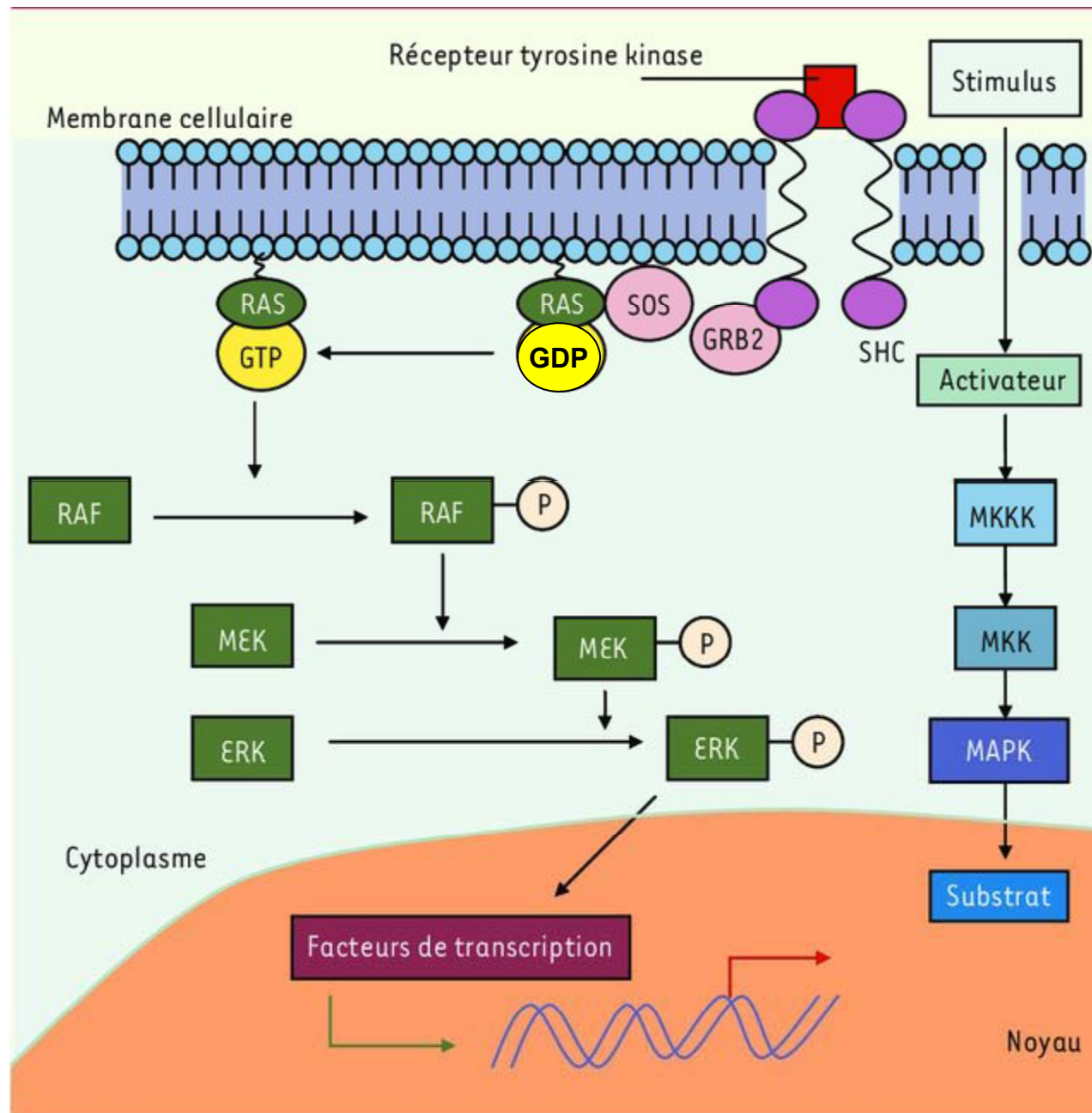
## 4. Récepteurs Toll-like (TLR)

- Sont une classe de protéines avec un **rôle clé dans la réponse immunitaire innée** (non spécifique)
- Ils se composent **d'une seule protéine** qui traverse la membrane cellulaire et qui **n'a aucun rôle catalytique**.
- Ils sont **habituellement exprimée dans les cellules sentinelles tels que les macrophages et les cellules dendritiques** et qui reconnaissent des molécules structurellement conservées, dérivées de Microbes.
- Une fois que ces microbes ont violé les barrières physiques telles que la peau ou la muqueuse du tractus intestinal, ils sont reconnus par TLR, qui produisent l'activation des réponses des cellules immunitaires.
- Le TLR incluent: TLR1 - TLR13.



## La voie Ras

- Récepteur de type **tyrosine kinase**
- Implique le récepteur et **une cascade de 3 protéine kinase cytoplasmique** (Raf, MEK, ERK - MAP kinase), **activant chacune, par voie de phosphorylation, le composant suivant.**
- A la fin de la cascade, le dernier élément (ERK activée) **entre dans le noyau** où, grâce à la **phosphorylation des facteurs de transcription**, serra **activateur des gènes spécifiques.**
- De cette façon, il n'y a pas de petites molécules qui agissent comme messagers secondaires, **tous les composants sont des protéines.**
- Il y a plus de 50 récepteurs connus pour :
  - le facteur de croissance épidermique (EGF),
  - le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF),
  - le facteur de croissance des fibroblastes (FGF),
  - le facteur de croissance des hépatocytes,
  - le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF),
  - l'insuline, etc.



### Mécanisme de commutation Ras GTP / GDP

- Ras contient un **mécanisme de commutation fermé / ouvert** utilisé largement dans **le contrôle de voie de signaux**.
- Ras appartient à une famille de petites protéines **appelées GTP-ase**. Elles lient soit un GDP, ou une molécule de GTP.
- Ras est **active dans la forme GTP** et inactive dans la forme GDP.
- Pour activer Ras (procédé permettant l'activation du composant suivant) le GDP doit être remplacé par GTP, ce changement aura lieu que lorsque Ras est en contact avec le complexe GRB-SOS (l'adaptateur) lié au récepteur activé (dans ce cas, uniquement lorsque EGF est fixé au récepteur).
- Suite à l'échange du GDP avec GTP, la **protéine GTP-Ras passe en position ouverte et induit l'activation de l'élément suivant**.
- Cet état activé est très court parce que la **Ras a aussi une capacité GTP-ase et hydrolyse rapidement le GTP, revenant à l'état inactif Ras-GDP**.



### L'inactivation et la modulation de la voie Ras

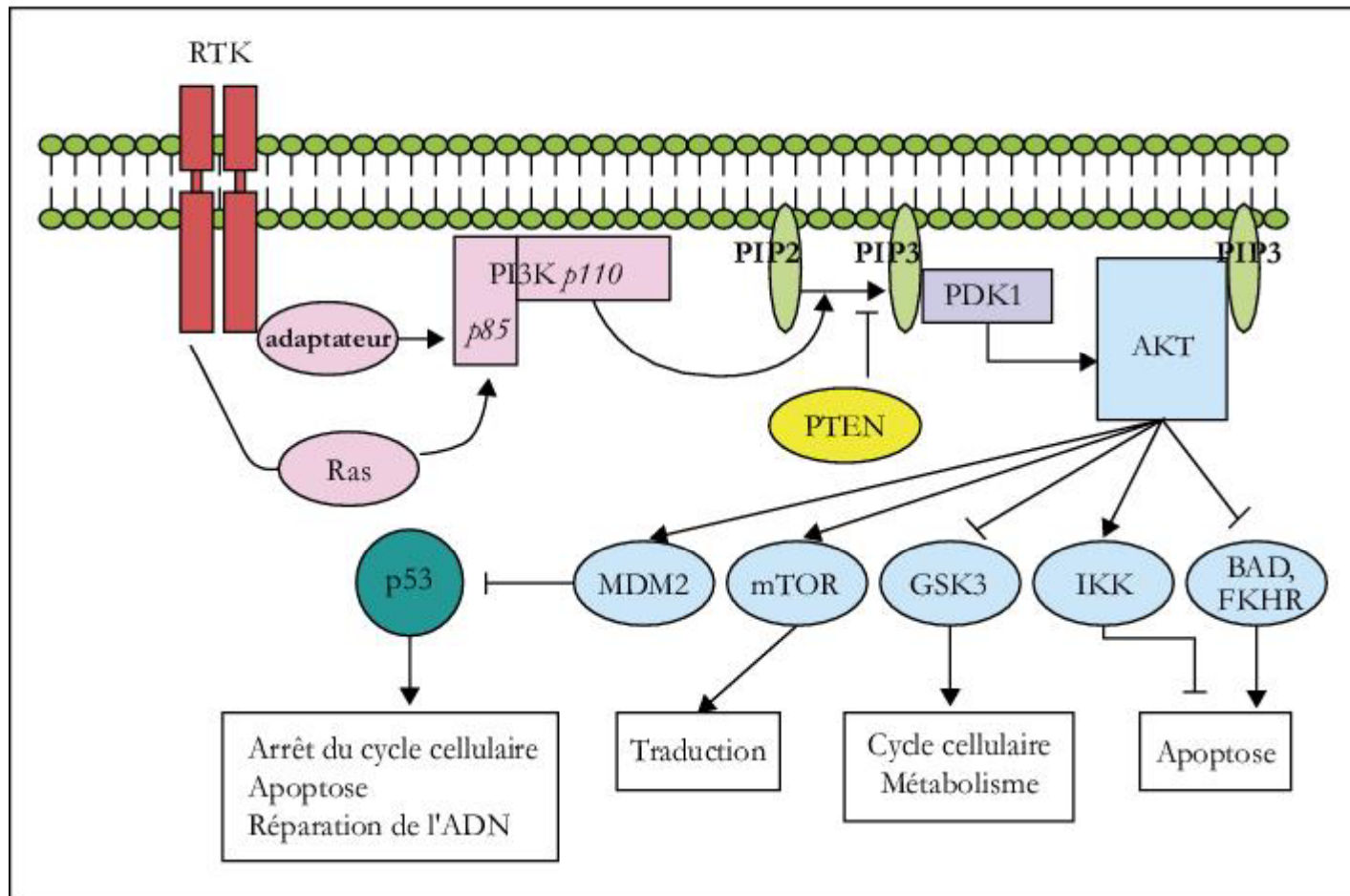
- L'activité de Ras est inactivé par son activité intrinsèque GTP-asique.
- MEK et ERK activés sont inactivées par déphosphorylation par protéine-phosphatases spécifiques.
- **Une voie signal hors de control est caractéristique aux cellules cancéreuses.**
- **Il existe plusieurs voies similaires à Ras travaillant en parallèle**, chacune avec une cascade de protéines kinases terminés par une MAP kinase qui pénètre dans le noyau et active les facteurs de transcription cible.
- Ils n'apparaissent pas comme des voie linéaires isolés, il y a des interconnexions entre eux.
- Ces voies multiples peuvent être considérés comme des messagers de signaux provenant de différents récepteurs vers le noyau où ils activent des gènes spécifiques à chaque type de signal.
- On ne sait pas comment **des récepteurs complètement différents peuvent activer la même voie Ras**, **mais les réponses cellulaires pour deux signaux sont complètement différents**. On sait que les kinases de différentes voies sont reliés entre eux par des **protéine d'échafaudage** qui probablement choisissent cette voie. Les différentes voies de signalisation semblent être reliés entre eux, ce qui est essentiel dans la **coordination de multiples signaux** que la cellule reçoit.



### La voie PI 3-kinase (phosphatidyl-inositol-3-kinase)

- Récepteur de type tyrosine kinase
- Intervienne dans la prolifération et la différenciation cellulaire
- contrôle métabolique
- Est activés par des récepteurs répondant à un grand nombre d'hormones (ex. insuline), facteurs de croissance et des neurotransmetteurs
- Il y a des formes oncogéniques de PI3 kinase.
- Après la liaison de l'hormone au récepteur, son domaine intracellulaire souffre autophosphorylation et lie la protéine adaptatrice et la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase)
- PI3-kinase est activé -
- Le substrat de PI3 kinase est un composant de la membrane appelé phosphatidylinositol-4,5-diphosphate, qui est phosphorylé, résultant le PI(3,4,5) P3 ou **PIP3 (phosphatidyl inositol triphosphate) – le second messenger.**
- PIP3 produit l'activation de protéines kinases et d'autres enzymes

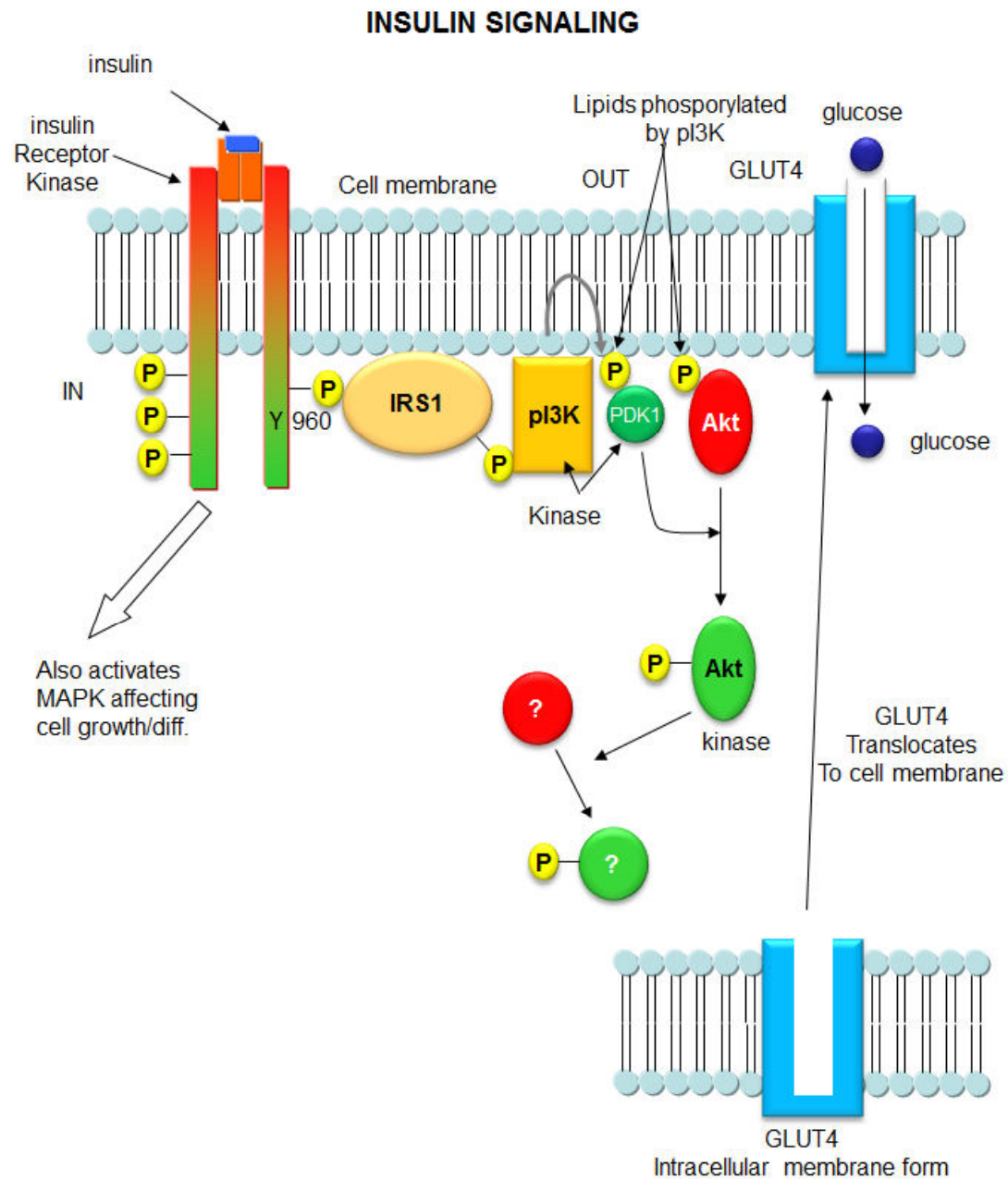
## Récepteur tyrosine kinasique



## Récepteur tyrosine kinasique

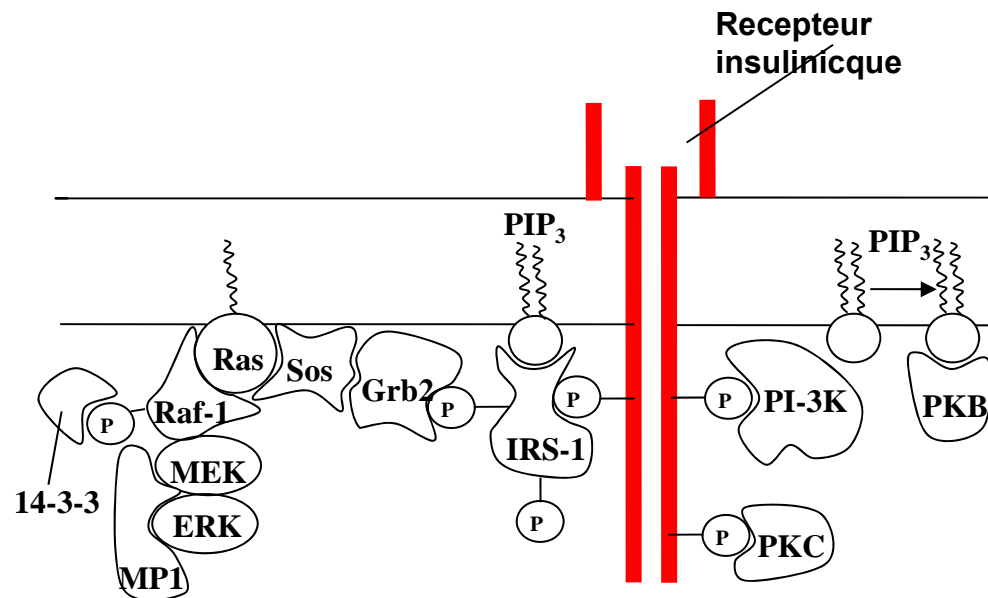
- Ex.> Après la liaison de **l'insuline**, le domaine cytoplasmique du récepteur, qui a une activité tyrosine kinase, est auto - phosphorylé au niveau des groupes hydroxyle de la tyrosine.
- La protéine adaptateur IRS se lie au récepteur phosphorylé, et est, à son tour, phosphorylée par la tyrosine kinase du récepteur.
- Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) se lie à l'IRS phosphorylé, en s'activant de cette façon, tout près de la membrane cytoplasmique, où le substrat de PI3-kinase est un composant de la membrane: phosphatidylinositol-4,5-diphosphate appelé
- Sous l'action de la PI3-kinase celui-ci est phosphorylé, résultant le **PIP3 (phosphatidylinositol triphosphate) qui est le second messager.**
- PIP3 attire la protéine kinase B (PKB) cytoplasmique inactif, en la fixant à la membrane.
- Une kinase localisée dans la membrane (PDK1) conduit à l'activation de la protéine kinase B (PKB) par phosphorylation
- PKB activé conduit à l'activation par phosphorylation de la **phosphatase du glycogène synthase inactive** et donc stimule la **synthèse de glycogène.**
- **PKB produit aussi l'activation de GLUT4 et le transfert intracellulaire de glucose**

# Récepteur tyrosine kinasique



### Connexions entre la voie Ras et la voie PI3-kinase

- Il apparaît que le même signal, par exemple l'insuline peut déclencher simultanément deux voies de signalisation différente: PI3-kinase et Ras - MAPK.
- est une voie médiée par tyrosine kinases, sauf que le récepteur ne possède pas activité tyrosine kinasique, mais une tyrosine kinase soluble dans le cytoplasme est fixée au récepteur modifié à la suite de la liaison du signal.
- Cette voie est utilisée par des cytokines, des interférons, érythropoïétine, etc.

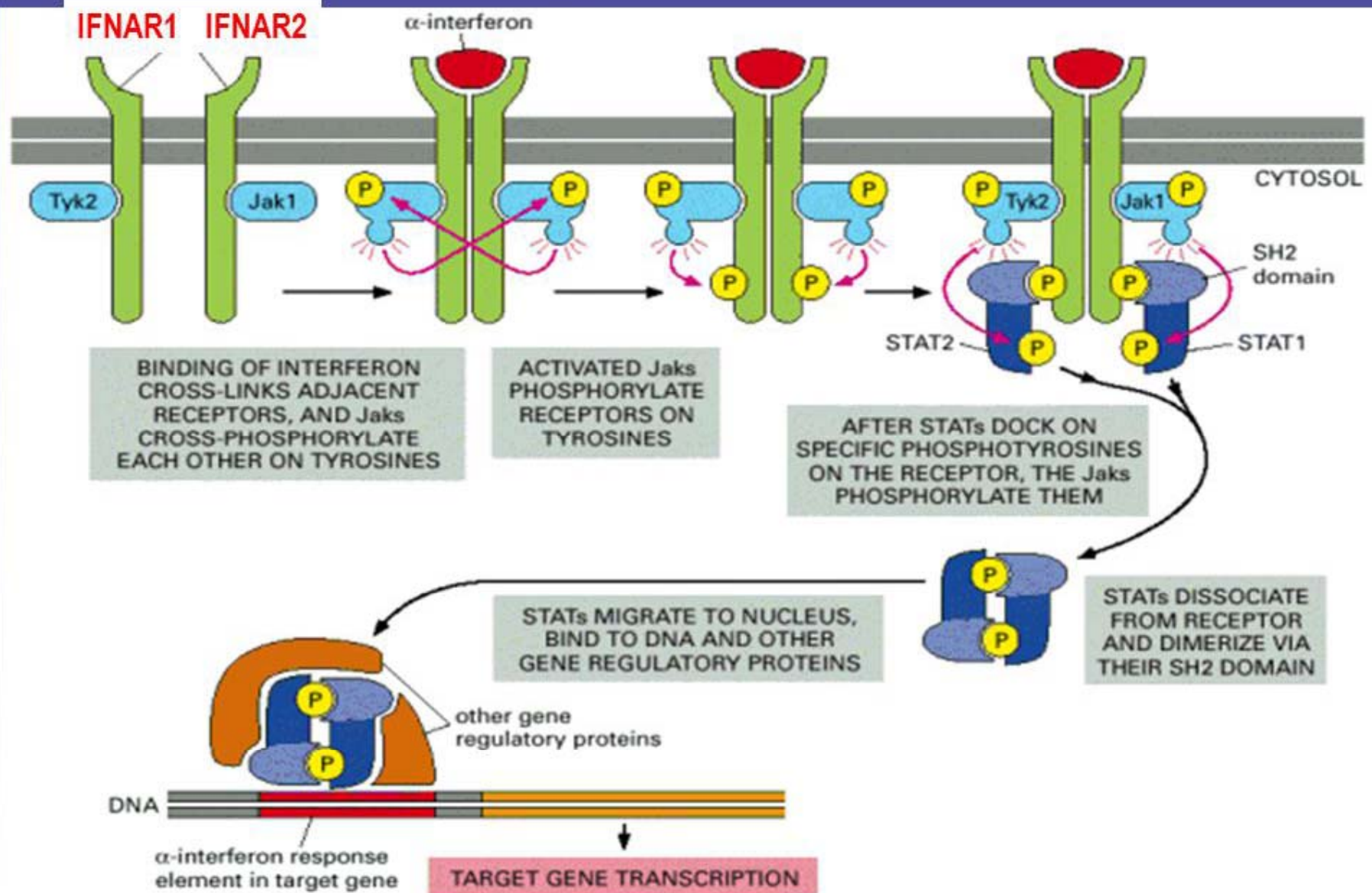


## La voie JAK / STAT

- Utilisée par **cytokines, interférons, protéines protectrices** libérées par les cellules infectées par des virus,
- Le récepteur spécifique est associée à son domaine cytoplasmique à une **JAK-kinase**. La liaison de l'interféron à son récepteur conduit à la **dimérisation du récepteur** et l'activation de JAK-kinase.
- **Les JAK kinases ont deux sites catalytiques actifs**
- JAK kinases activées conduisent à la phosphorylation des résidus tyrosine du récepteur dimère.
- deux protéines STAT cytosoliques se lient au récepteur phosphorylé
- Les JAK Kinases, restant liées au récepteur, catalysent la phosphorylation des **protéines STAT**.
- La Protéine STAT phosphorylée **migre dans le noyau**, où, avec un troisième composant **protéique GAS** (γ-interféron activated sequence element) est assemblée dans un **facteur de transcription actif** qui détermine la transcription de gènes spécifiques.
- **Contrairement au récepteur de l'EGF qui est une tyrosine kinase, la dimérisation du récepteur dans cette voie active les tyrosine kinases cytoplasmiques (Janus kinases ou JAK- kinases).**
- Un trait caractéristique de ce type de voie est **le faible nombre d'intermédiaires**: **facteurs cytoplasmiques inactifs sont activés et migrent vers le noyau où ils agissent sur les gènes** (la voie Ras est plus compliqué).



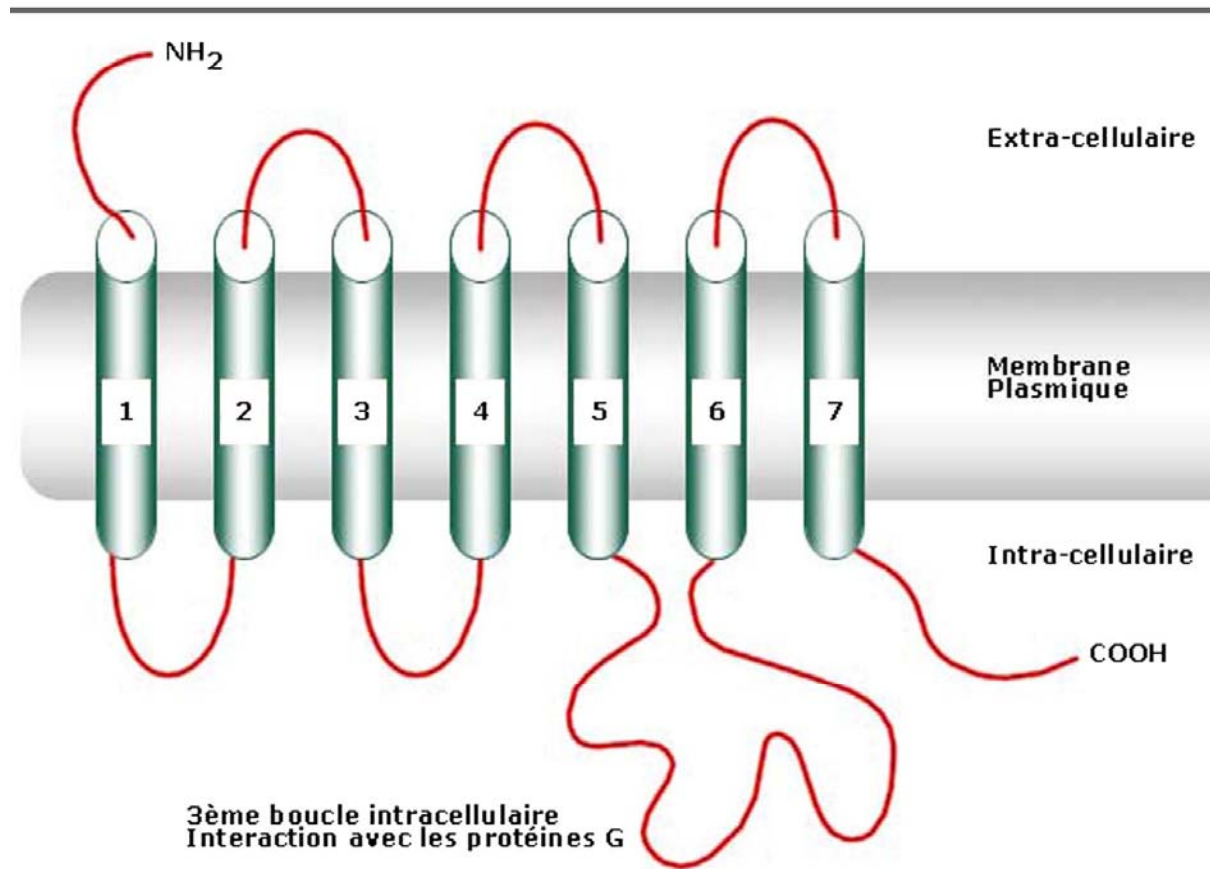
# Voies de signalisation Jak/STAT



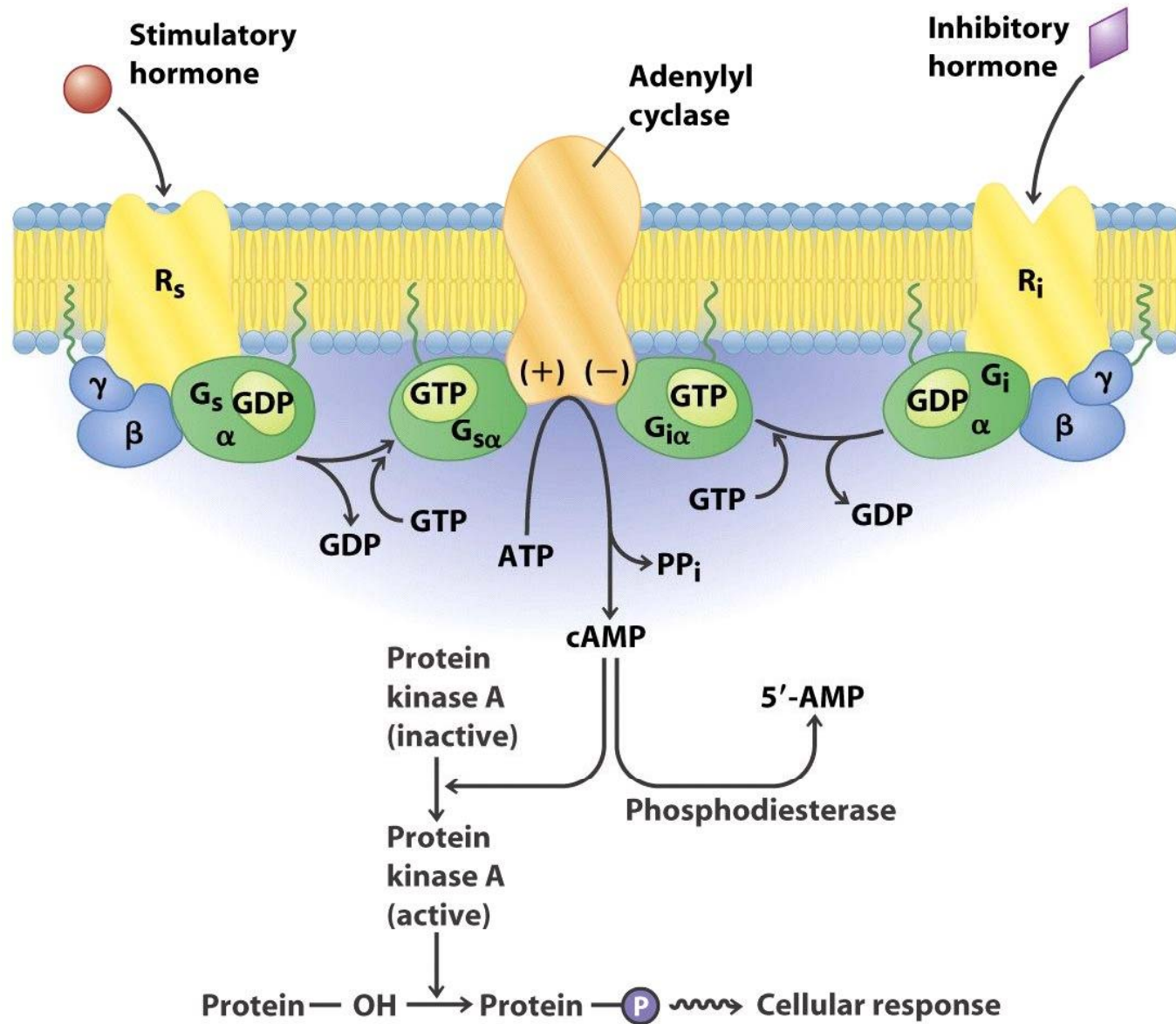
# Récepteurs couplés aux protéines G

- superfamille de récepteurs utilisés par de nombreux hormones et facteurs de croissance, les neurotransmetteurs, neuropeptides, rhodopsine activée par la lumière, les récepteurs olfactifs dans la muqueuse nasale et des récepteurs gustatifs des papilles gustatives.
- La moitié des médicaments actuels ont pour cible les récepteurs couplés aux protéines G
- En termes structurel et fonctionnel, les récepteurs sont des protéines, avec 7 structures transmembranaires  $\alpha$ -hélice, ce est pourquoi ils ont été appelés le motif de 7 hélices. Ces récepteurs ont un domaine extracellulaire qui se lie à un ligand (par ex. hormone-protéines) et un domaine cytoplasmique qui se connecte avec la protéine G.
- la protéine G est hétérotrimériques ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ).
- Il existe une grande variété de protéines G qui peuvent être connectées à une variété de voies de signaux.
- Les récepteurs associés aux protéines G n'ont pas leur propre activité enzymatique. Les changements conformationnels de leurs domaine cytoplasmiques qui se produisent en raison de la liaison d'une molécule signal au domaine externe du récepteur, provoquent l'interaction du domaine cytosolique avec des protéines G associées.

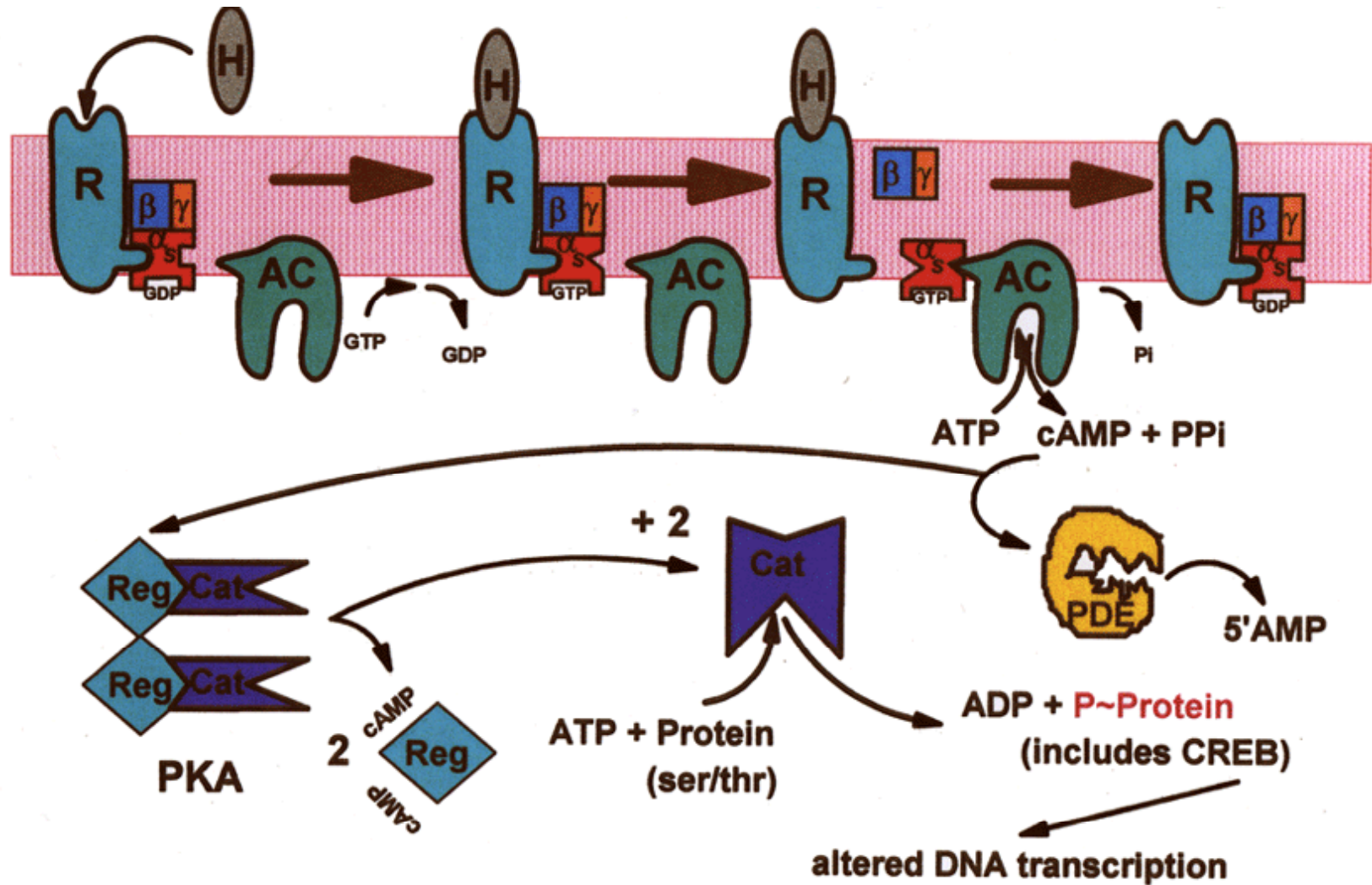




- **Les protéines G activées ont le rôle d'activateurs ou inhibiteurs d'enzymes ou d'autres processus**
- **Les sous-unités G $\alpha$**  - il existe au moins 20 différentes sous-unités alpha, qui peuvent se classer :
  - **G $\alpha$ s** ou simplement Gs (stimulateur) - active l'adénylate cyclase afin d'augmenter la synthèse de l'AMPc.
  - **G $\alpha$ i** ou simplement Gi (inhibiteur) - inhibe l'adénylate cyclase.
  - **G $\alpha$ olf** (olfacteur) - associé aux récepteurs olfactifs.
  - **G $\alpha$ t (transducine)** - transduce les signaux visuels dans la rétine en conjonction avec la rhodopsine.
  - **G $\alpha$ q** - stimule la phospholipase C.
  - La famille **G12/13** - importante pour réguler le cytosquelette, les jonctions cellulaires, et les autres processus liés au mouvement.
- **Les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$**  sont solidement liées l'une à l'autre, on parle alors de *complexe beta-gamma*.
- Le complexe G $\beta\gamma$  est libéré de la sous-unité G $\alpha$  après un échange GDP-GTP.
- Le complexe G $\beta\gamma$  libre peut agir comme une **molécule signal** elle-même, en activant d'autres **messagers secondaires** ou en commandant directement des **canaux ioniques**.
- Par exemple, le complexe G $\beta\gamma$ , quand il est lié à un **récepteur histaminique**, **peut activer la phospholipase A2**.
- Les complexes G $\beta\gamma$  liés à des **récepteurs muscariniques – acétylcholine**, d'un autre côté, **ouvrent directement les canaux GIRK** (canaux à courant potassique rectifiant activé par les protéines G).

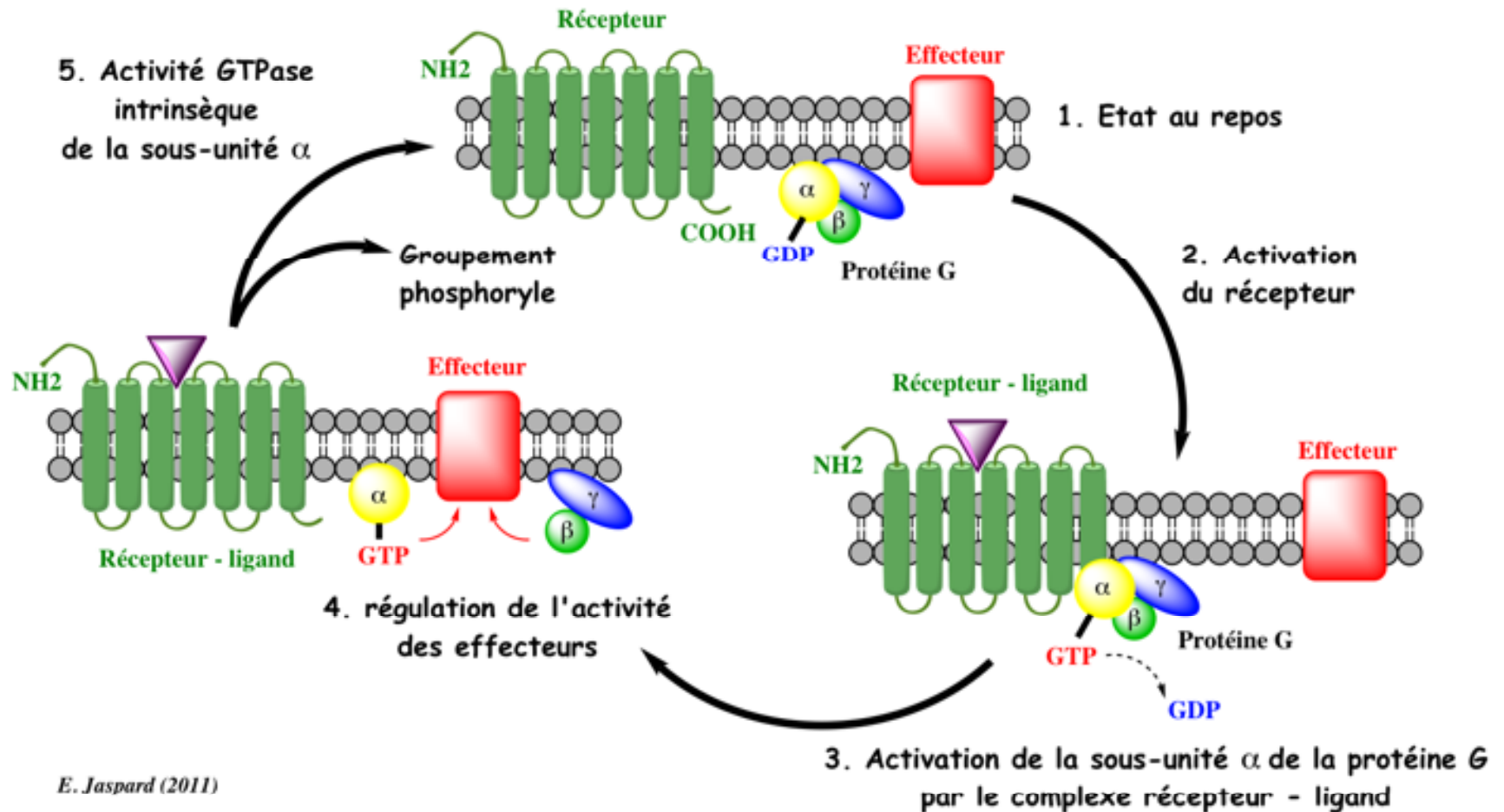


- Exemple typique : **adrénaline active l'adénylate cyclase hépatique** via les protéines G, **en produisant d'AMPc** et finalement la glycogénolyse.
- Le **récepteur  $\beta$ -adrénergique** : la protéine G est joint au domaine cytoplasmique du récepteur. Si le récepteur ne est pas lié à l'hormone, la **sous-unité  $\alpha$  de la protéine G est liée au GDP, et est inactif**.
- Lors de la liaison au récepteur de l'adrénaline, il subit des changements conformationnels qui conduisent à des **changements dans la structure de la protéine G**.
- La protéine G, appelée dans ce cas **Gs (s-stimulateur)** change le GDP avec le GTP dans la sous-unité  $\alpha$ .
- **Le complexe sous-unitaire  $\alpha$ -GTP est détachée des deux autres protéines  $\beta$  et  $\gamma$ , se déplace sur la face interne de la membrane et se lie à une molécule d'enzyme, l'adénylate-cyclase qui ainsi est activée et qui va produire AMPc. L'hormone provoque la production d'AMPc en utilisant la protéine G d'intermédiaire.**
- La sous-unité  $\alpha$  de la protéine G, dans sa forme GTP, a une **activité GTP-asiq, en hydrolysant GTP en GDP**.
- La sous-unité  $\alpha$  –GDP revient à sa forme originale, est détaché de l'adénylate cyclase et réaffectés au complexe  $\beta\gamma$ , en reconstruisant la protéine G inactive. Si le récepteur n'a pas connecté une hormone liée, l'ensemble du cycle peut recommencer. Si le récepteur n'a pas attaché une hormone, le processus s'arrête.
- Pour continuer la production d'AMPc, la protéine sous-unité  $\alpha$  de la protéine G oscille entre le récepteur et l'adénylate cyclase; **la durée de sa liaison est dépendant de la rapidité de la hydrolyse de la molécule GTP, attachée à la sous-unité  $\alpha$** .



L'AMPc est hydrolysé par la **phosphodiesterase** qui contrôle, ainsi, la concentration intracellulaire de l'AMPc

**L'inactivation de la sous-unité  $\alpha$**  se produit par son activité intrinsèque de GTP-ase: Le GTP est hydrolysé à GDP et le complexe  $\alpha$ -GDP devient inactif et se relie au sous-unité  $\beta\gamma$ , en formant la protéine G inactive.





## **Le signal epinéphrinique (adrénergique):**

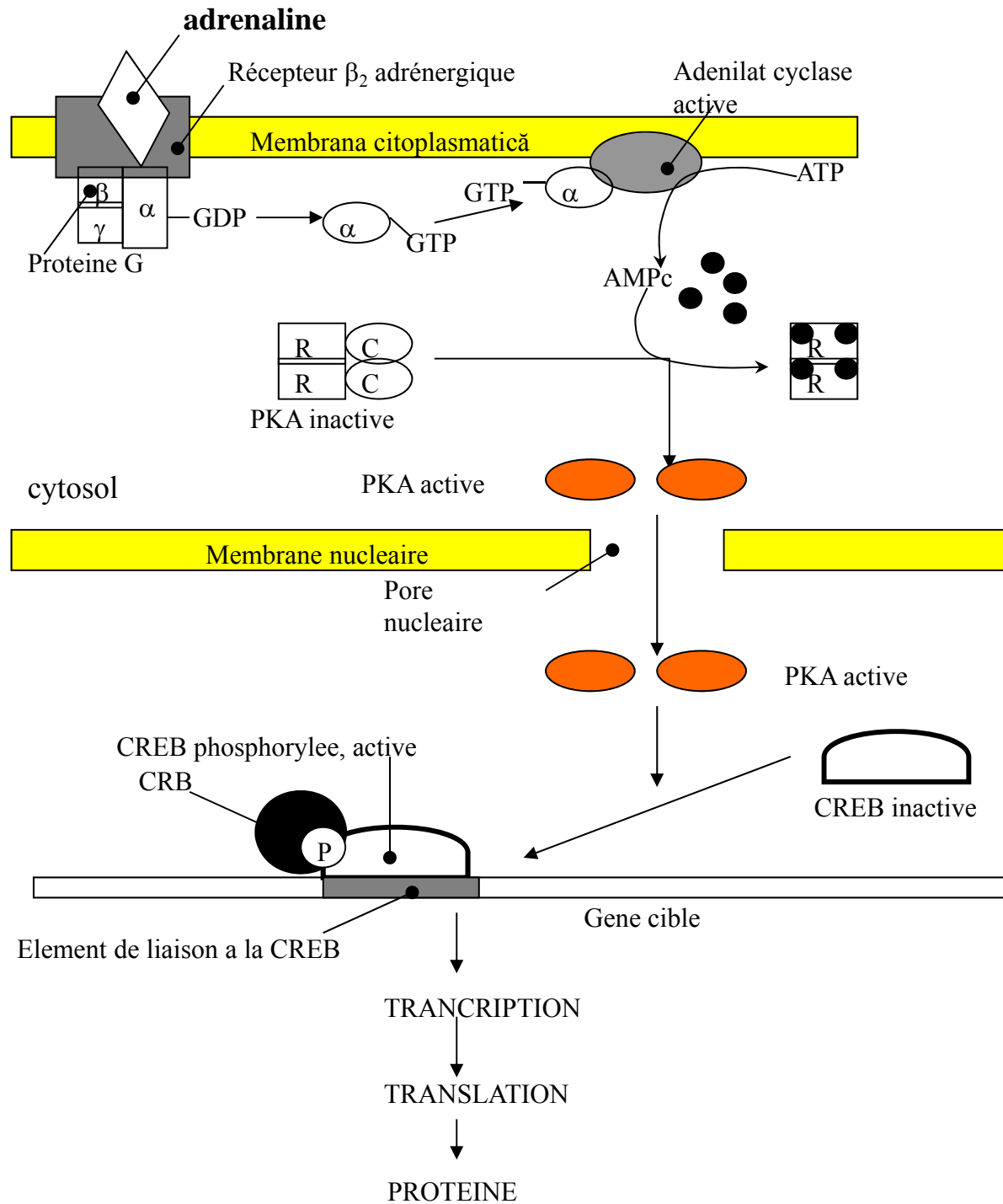
- **1. récepteur  $\beta$ -adrénergique - protéine  $G_s$  (s - stimulateur)**
- **2. récepteur  $\alpha_2$  adrénergique - protéine  $G_i$  (i - inhibiteur)** - la sous-unité  $\alpha$ -GTP qui inhibent l'adénylate cyclase
- Ainsi l'hormone (adrénaline) peut exercer des effets différents dans divers tissus, en fonction du type de récepteur présent dans les cellules du tissu.
  - Dans le choléra – le blocage de la hydrolyse sous-unité  $\alpha$ -GTP a des conséquences dramatiques.
  - Les cellules de la muqueuse intestinale sécrètent  $Na^+$  dans la lumière intestinale, cette activité est contrôlée par l'AMPc.
  - La toxine du choléra provoque l'inhibition de l'activité GTP-asiqque de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G. Une fois le stimule hormonal active l'adénylate cyclase, la voie est bloquée dans l'état de  $\alpha$ -GTP.
  - L'extension de la production d'AMPc résulte dans une perte massive de  $Na^+$  et de l'eau, conduisant à la possible mort par des pertes massives des fluides et des électrolytes (diarrhée)

- Les effets induits par l'AMPc sont médiés par **l'activation de la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA)**.
- Dans l'état de repos, PKA est constitué de deux sous-unités: régulatrices (R) - capables de lier chacun deux molécules d'AMPc et de deux sous-unités catalytiques (C). Dans la phase active, les sous-unités régulatrices qui ont liés quatre molécules d'AMPc changent leur conformation et dissocient d'unités catalytiques qui devient actives et produisent la phosphorylation spécifique des molécules de substrat.

### Réponses:

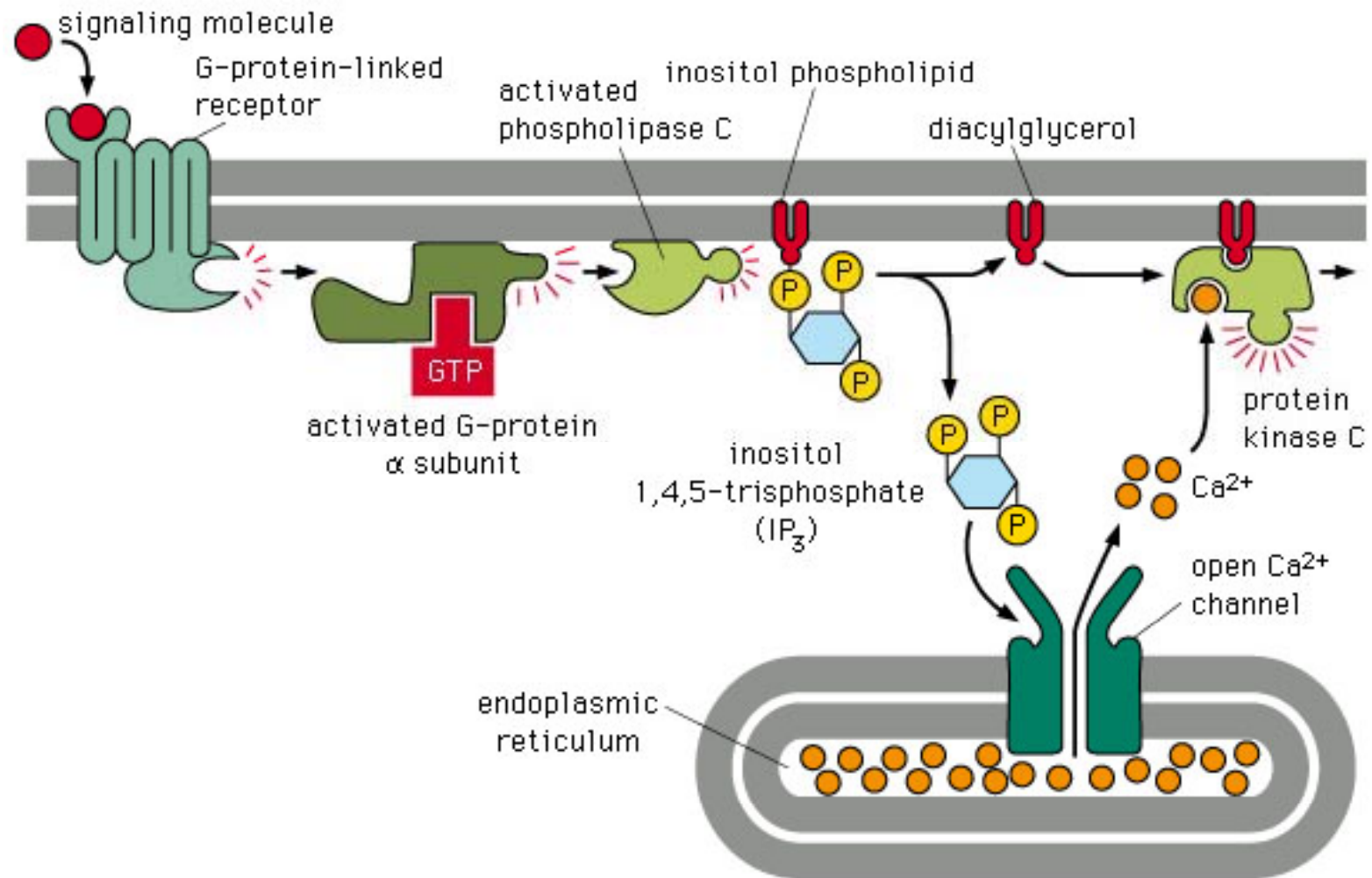
- **Rapide** - cellules des muscles striés, la PKA activé produit la phosphorylation de la glycogène synthase, enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène et déclenche à la fois l'hydrolyse du glycogène en glucose et inhibe la synthèse du glycogène, ce qui augmente la quantité de glucose disponible en quelques secondes.
- **Lente** – la PKA activée (par l'augmentation de la concentration de l'AMPc dans le cytosol) libère ses sous-unités catalytiques, qui **se déplace vers le noyau, où elle produit la phosphorylation du facteur de transcription** appelé protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMPc (CREB). Une fois phosphorylée, la CREB recrute la protéine coactivatrice CRB (protéine de liaison à CREB) et se lie à la région régulatrice du gène (CRE - élément de réponse AMPc), entraînant la transcription du gène.
- **Les protéines phosphatases** ont le rôle de compenser les effets des protéines kinases. Ils inactivent le CREB actif en supprimant le phosphate et bloque le réponse transcriptionnelle provoquée par une augmentation de la concentration de l'AMPc.

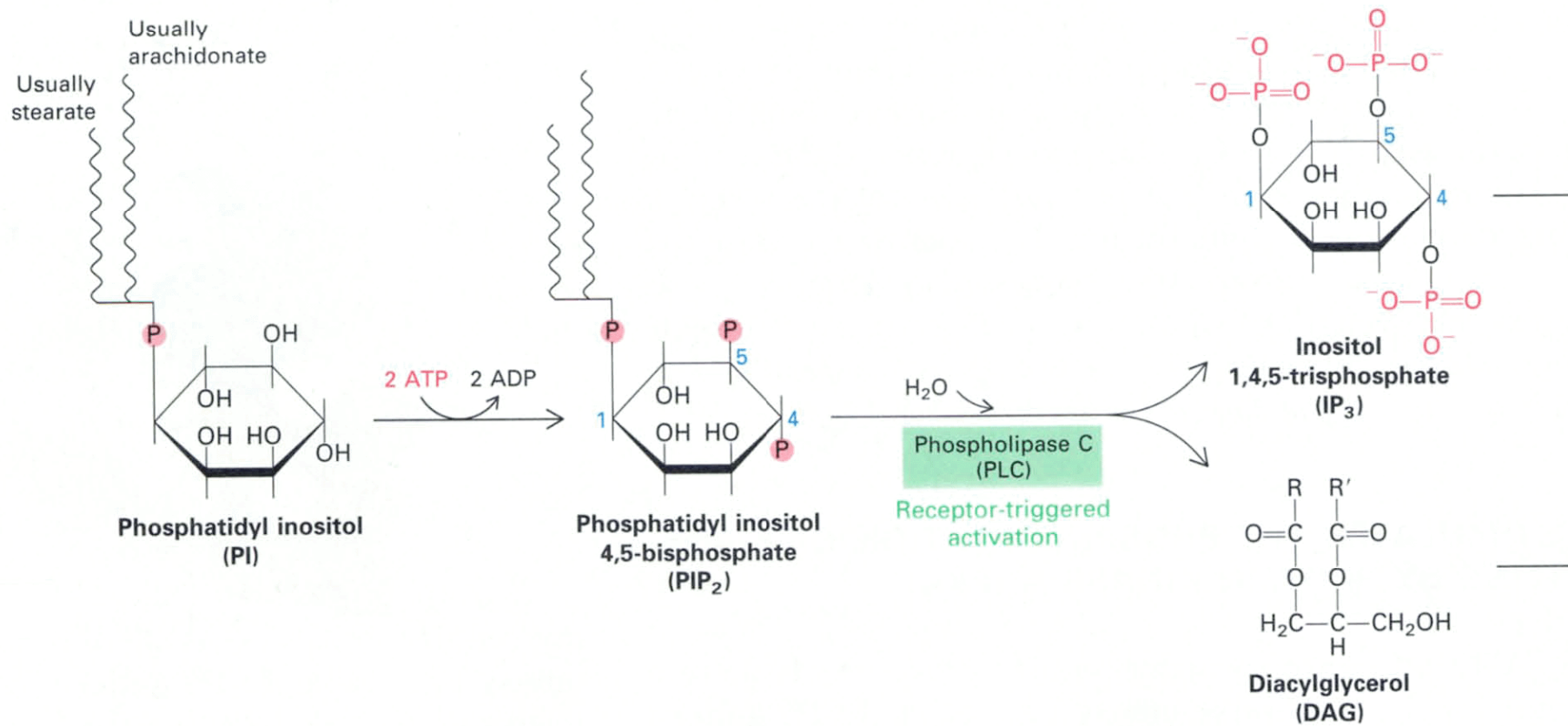




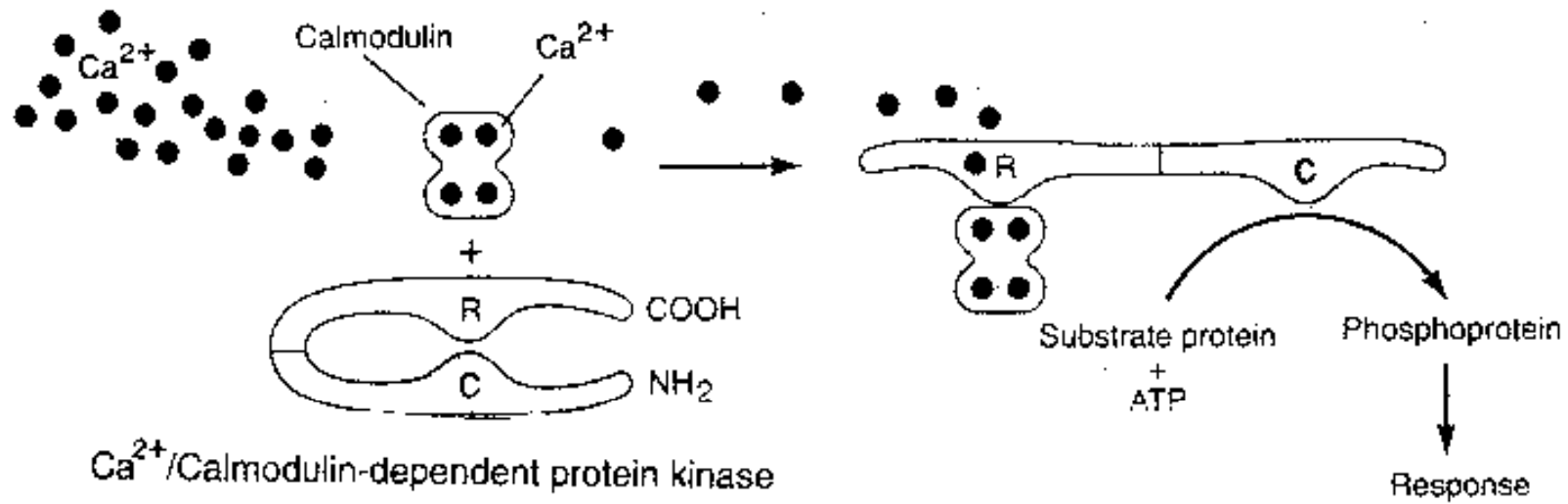
## La voie de la cascade phosphatidyl-inositol (avec protéine G intermédiaire)

- Utilise des **messagers secondaires dérivés de phospholipides** de la membrane, **phosphatidylinositol-4,5-diphosphate (PIP2)**.
- Cette voie est utilisée par un grand nombre **d'hormones et de facteurs de croissance**.
- La liaison de l'hormone au récepteur spécifique causes le changement de GDP avec un GTP dans la sous-unité  $\alpha$ , puis celle-ci se détache et migre en activant une enzyme liée à la membrane, la **phospholipase C (PLC)**, qui hydrolyse PIP2 en deux messagers secondaires différents:
  - **inositol-1,4,5-triphosphate (IP3) et**
  - **diacylglycérol (DAG).**
- La sous-unité  $\alpha$  de la protéines G hydrolyse le GTP au GDP et  $P_i$ , en s'inactivant elle-même après un laps de temps, semblable au système adrénergique décrit précédemment.





- IP3 laisse la membrane cytoplasmique et diffuse rapidement dans le cytosol.
- Dans le réticulum endoplasmique, **IP3 se lie aux canaux membranaires dépendantes de IP3 qui libèrent des ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol.**
- $\text{Ca}^{2+}$  libéré par les canaux ouverts augmentera rapidement sa concentration cytosolique.
- $\text{Ca}^{2+}$  ne peut pas se lier directement à l'enzyme, mais à une protéine récepteurs du cytoplasme, appelée **calmoduline** ( $4\text{Ca}^{2+}$ )  $\Rightarrow$  changement conformationnelle  $\Rightarrow$  **complexe actif  $\text{Ca}^{2+}$  / calmoduline.**
- $\text{Ca}^{2+}$  / calmoduline **active beaucoup de protéine kinase**, les principales étant la **kinase** des chaînes de **myosine**, ce qui induit la contraction des muscles lisses et la **phosphorylase kinase**, qui active la glycogène phosphorylase et ensuite hydrolyse le glycogène avec la libération de glucose.
- L'activation de la calmoduline produit, entre autres effets, la **stimulation de la perméabilité membranaire** du RE aux ions  $\text{Ca}^{2+}$ , qui reviennent dans la lumière du réticulum endoplasmique par la pompe  $\text{Ca}^{2+}$  / ATPase.
- **IP3** peut être déphosphorylé par des **phosphatases** spécifiques en formant de IP2 ou **phosphorylée** à IP4 (autre médiateur intracellulaire), des **composés inactifs.**



## Ca<sup>2+</sup> - messenger secondaire importante

- dans les cellules musculaires l'augmentation du niveau de Ca<sup>2+</sup> cytosolique déclenche la contraction;
- déclenche la sécrétion de cellules sécrétoires (ex. glandes endocrines)
- dans les neurones déclenche l'élimination des neurotransmetteurs
- dans les cellules oeufs initie le développement de l'embryon
- active certaines enzymes

La concentration de Ca<sup>2+</sup> dans le cytoplasme, les mitochondries et RE est maintenue à de faibles niveaux, en comparaison de Ca<sup>2+</sup> de liquides extracellulaires (10000 x)

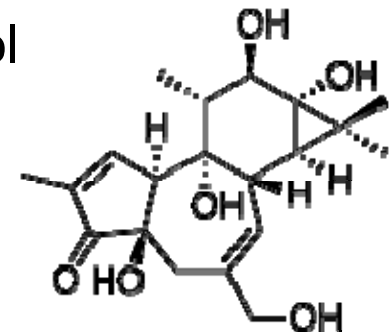
⇒ un gradient qui dirige le passage de Ca<sup>2+</sup> à travers la membrane de l'externe vers le cytosol.

⇒ Un signal ouvre les canaux de Ca<sup>2+</sup> de deux membranes, RE et cytoplasme

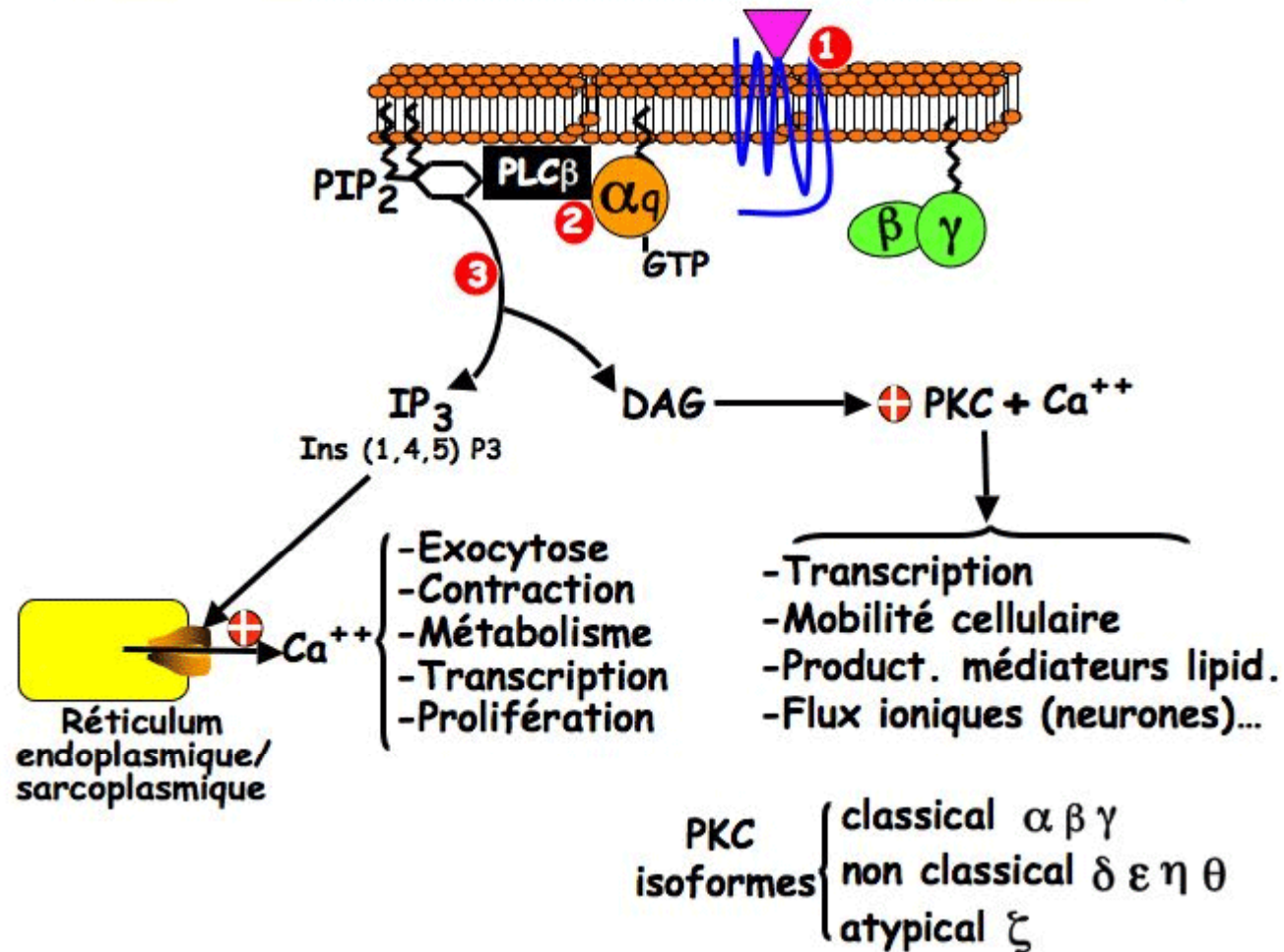
⇒ Ca<sup>2+</sup> se retournent dans le cytoplasme et activent les protéines cellulaires sensibles à Ca<sup>2+</sup>.

**Le DAG** reste dans la membrane cytoplasmique où exerce deux fonctions:

1. **peut être clivée**  $\Rightarrow$  **l'acide arachidonique**  $\Rightarrow$  **eicosanoïdes = messagers secondaires et rôle d'hormones tissulaires.**
  2. Produit l'activation d'une kinase, la **protéine kinase C (PKC)**, qui subit une translocation du cytoplasme vers la face cytoplasmique de la membrane cytoplasmique. Ici la PKC est activée par  $\text{Ca}^{2+}$  et DAG.
- **PKC activée** phosphoryle des protéines cibles qui diffèrent selon le type cellulaire, étant impliquée dans la phosphorylation des **facteurs de transcription** dans le noyau, ayant un rôle **de contrôle** dans de **la division cellulaire**.
  - Les effets de DAG peuvent être imités par des **esters de phorbol**, analogues DAG, capables d'activer directement la PKC en conduisant à la division cellulaire. La différence entre DAG et les esters phorbol est que DAG est rapidement détruit et l'activation de la PKC est effectuée seulement lorsque nécessaire, mais les esters de phorbol ont une longue vie et l'effet est **protumoral**.
  - *Croton Tiglium*  $\Rightarrow$  huile de croton - contient phorbol
  - (Diterpènes) et forbolesters



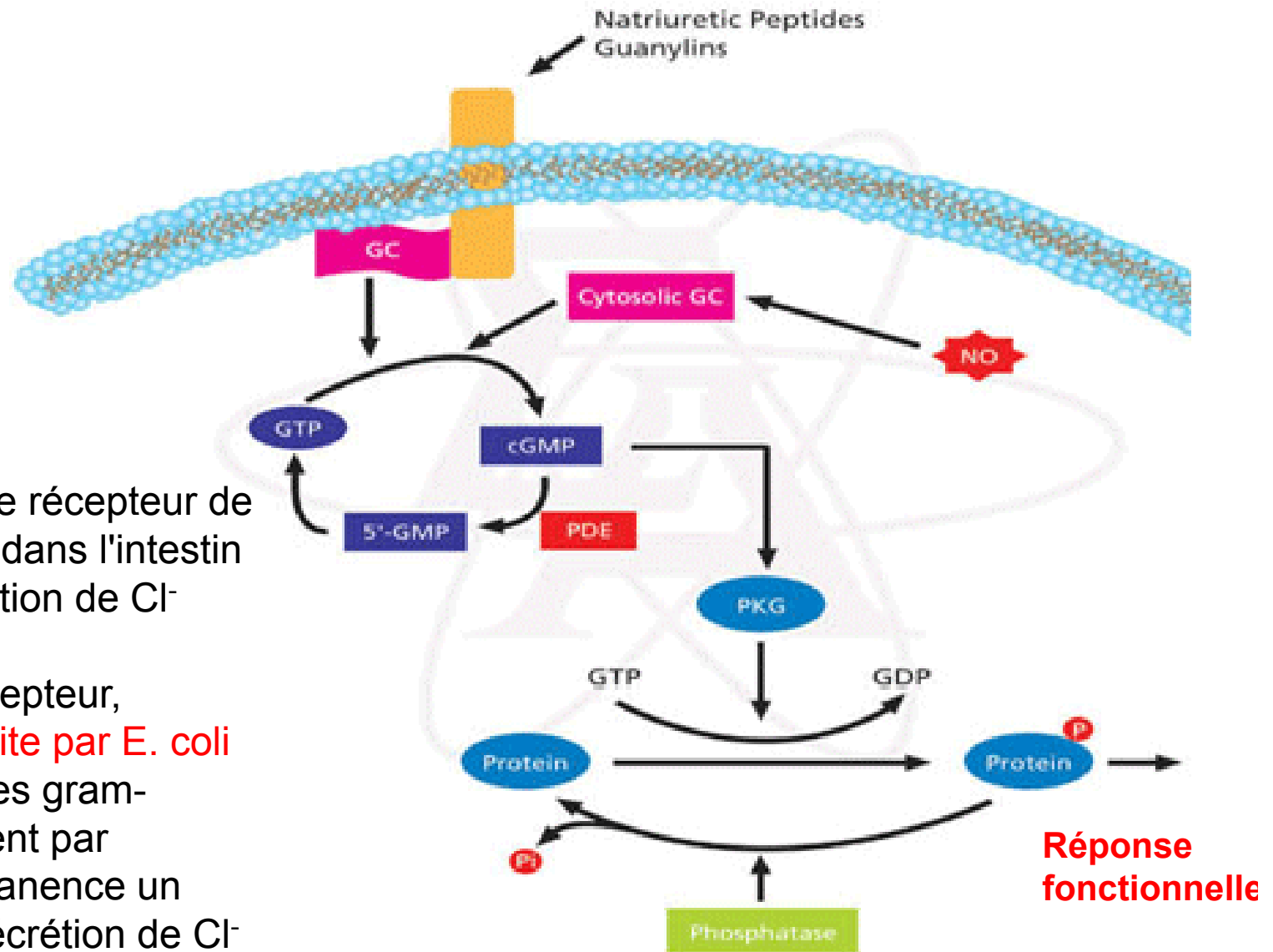
## ACTIVATION DE LA PHOSPHOLIPASE C: REPONSES CELLULAIRES





## GMPc comme messenger secondaire

- GMPc est analogue à AMPc et peut être obtenue du GTP par l'action de 2 **guanylate cyclases** (GC1, GC2) différentes
  - Cette voie est utilisée par certaines hormones (**le facteur natriurétique atrial, la guanyline, l'acétylcholine, la bradykinine**) et **l'oxyde nitrique**.
  - GMP cyclique est un messenger secondaire qui induit des effets significatifs dans différents tissus:
    - Dans l'intestin et les reins il change le transport des ions et la rétention d'eau.
    - Induit la relaxation du muscle cardiaque.
    - Dans le cerveau il est un élément important dans les processus fonctionnels.
1. L'hormone s'attache au récepteur membranaire spécifique dont le domaine intracellulaire est une **guanylate cyclase**.
- ⇒ changement de conformation dans le récepteur avec l'activation de la guanylate cyclase membranaire.
  - ⇒ la concentration de GMPc augment
  - GMPc active certains **protéine kinases spécifiques (PKG)**.
  - ⇒ L'hydrolyse de GMPc par des phosphodiesterases donne la réversibilité du processus.



- Un exemple est le récepteur de guanylate cyclase dans l'intestin qui régule la sécrétion de  $\text{Cl}^-$  dans l'intestin.
- L'agoniste du récepteur, **l'endotoxine produite par *E. coli*** et d'autres bactéries gram-négatives actionnent par maintenir en permanence un niveau élevé de sécrétion de  $\text{Cl}^-$  qui réduit la réabsorption de l'eau par l'intestin, ce qui provoque la diarrhée.

**2. L'oxyde nitrique** – a des rôles dans la communication intercellulaire dans le système nerveux, le système immunitaire et circulatoire.

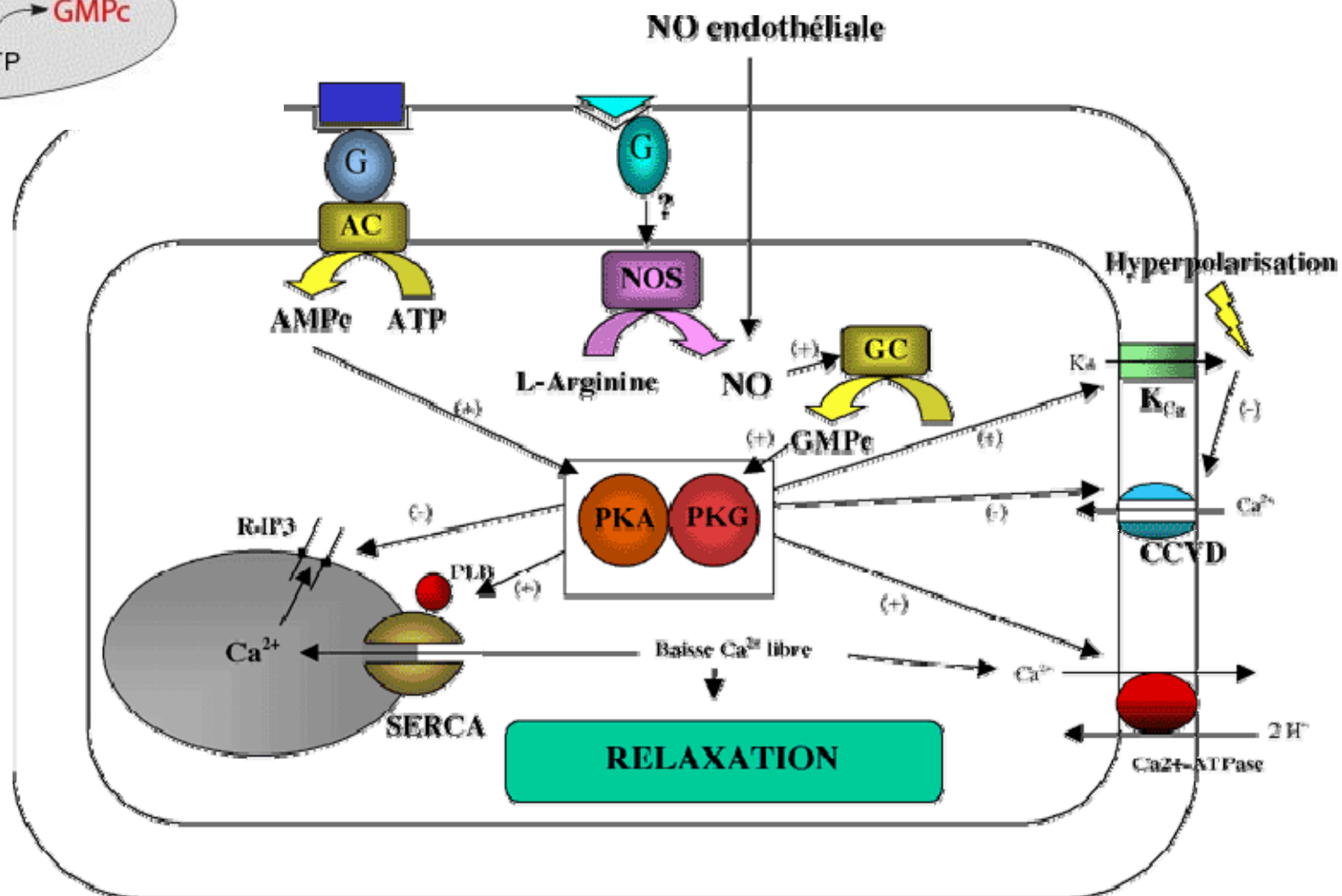
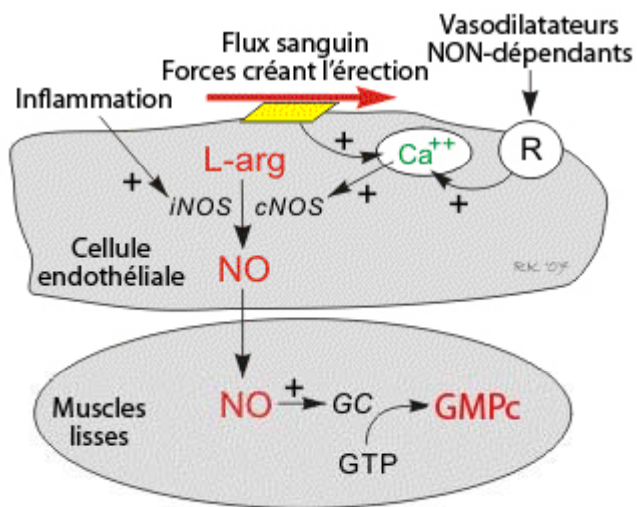
- Il y a deux **guanylate cyclase** complètement différentes, présentes dans le cytoplasme.
- Le NO est produit par NO-synthase de l'endothélium vasculaire, activée nerveux (acétylcholine).
- 

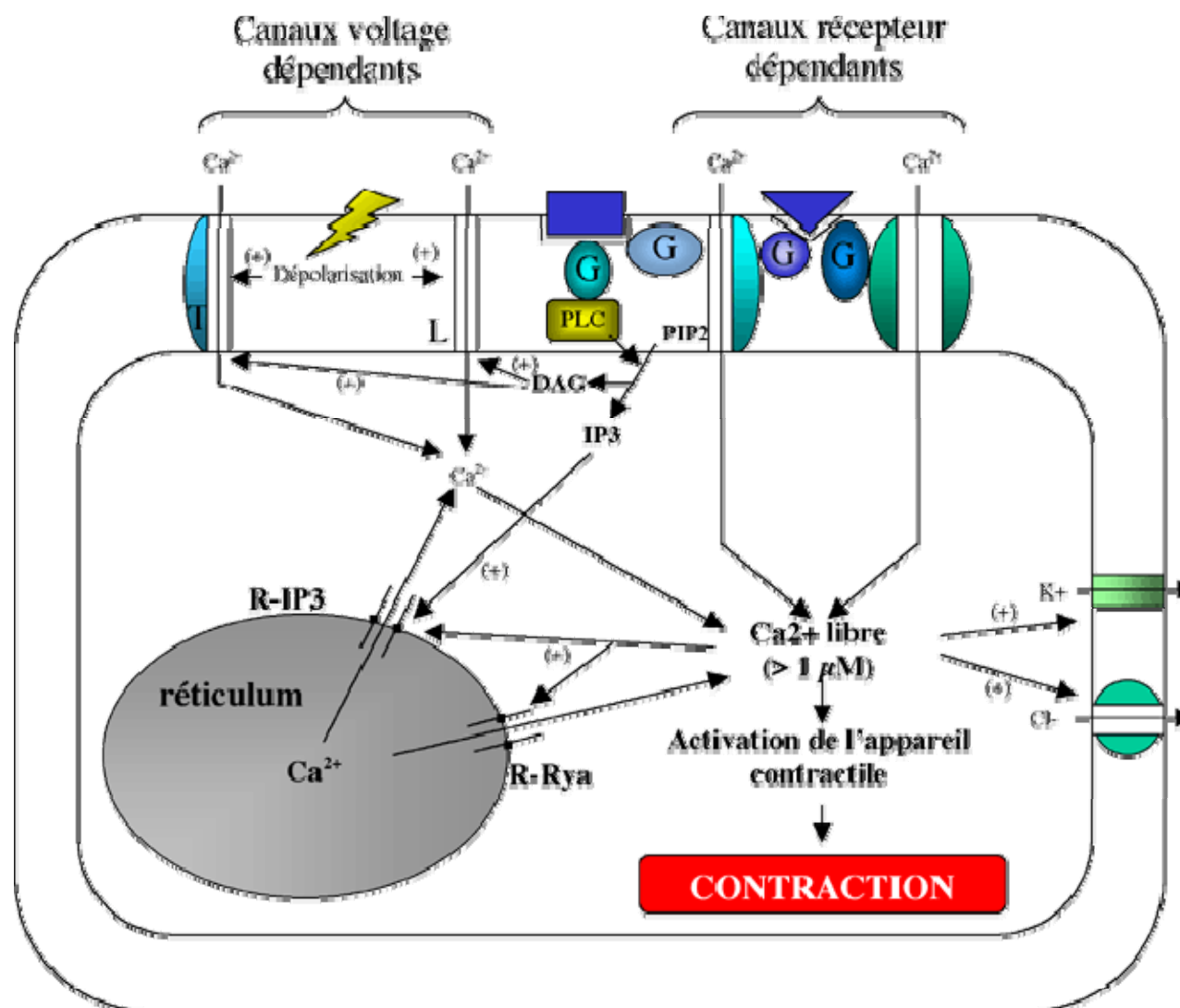


⇒ NO diffuse rapidement dans les cellules musculaires lisses vasculaires où il se lie au fer dans le site actif de la guanylate cyclase cytoplasmique qui devient active et ⇒ GMPc

⇒ Le GMPc produit la **relaxation du muscle lisse vasculaire et vasodilatation**

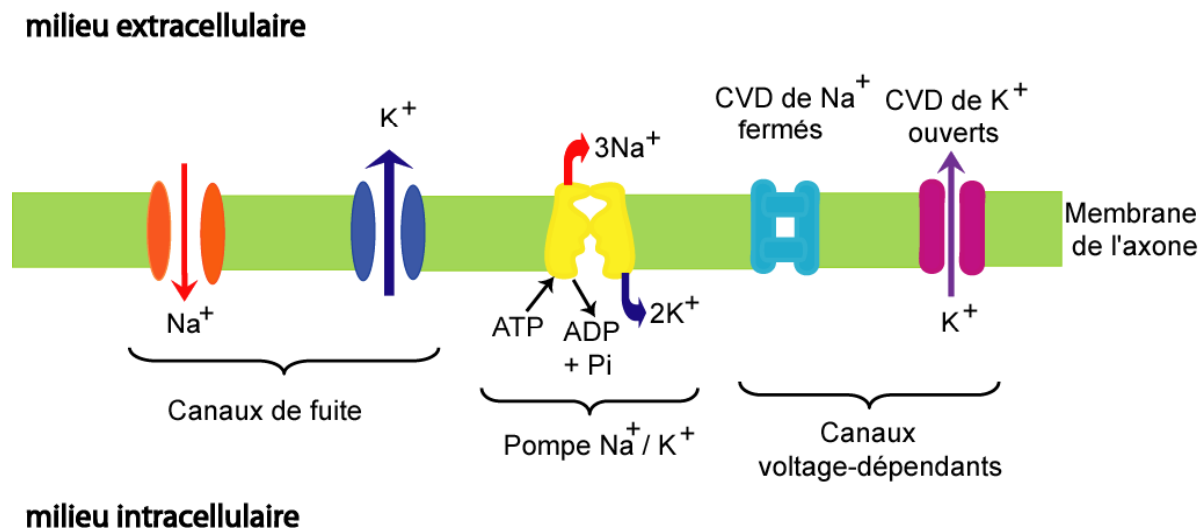
- D'autres effets du NO
  - **antiplaquettaire**
  - **médiateur de l'action antibactérienne et anti-tumorale des macrophages**
  - **neurotransmetteur dans le cerveau**
- Des effets similaires - **médicaments - nitroglycérine et viagra**
- Nitroglycérine (angine de poitrine) ⇒ NO
- ⇒ détend les artères coronaires et réduit le fardeau sur le muscle cardiaque.
- Viagra (sildénafil) inhibe la phosphodiesterase qui détruit le GMPc
- ⇒ potentialise l'effet de NO, dont la production est augmentée par la stimulation sexuelle ⇒ La vasodilatation des vaisseaux sanguins péniers

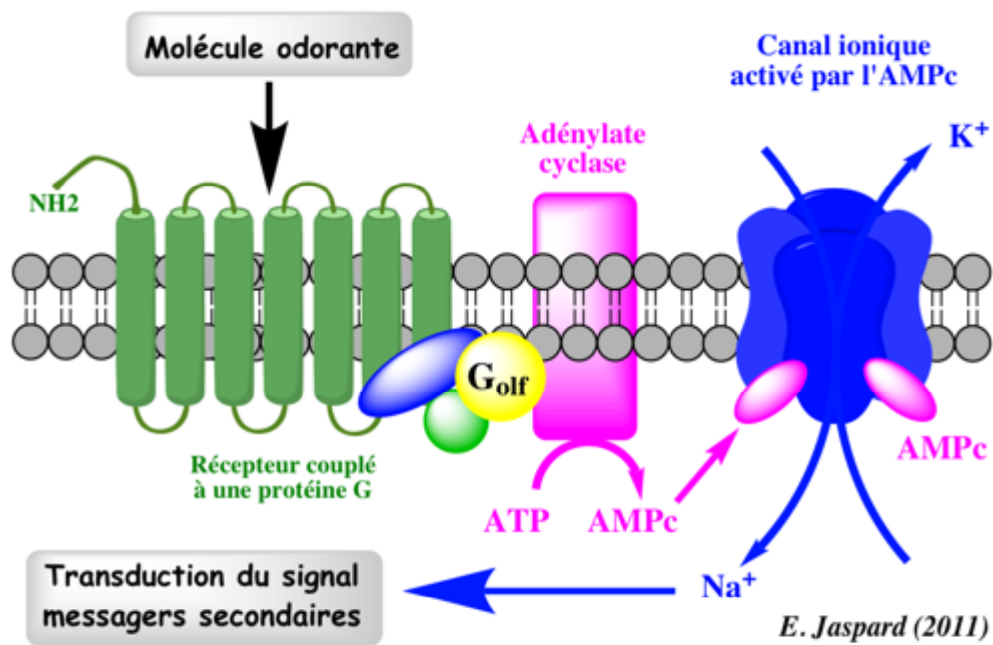
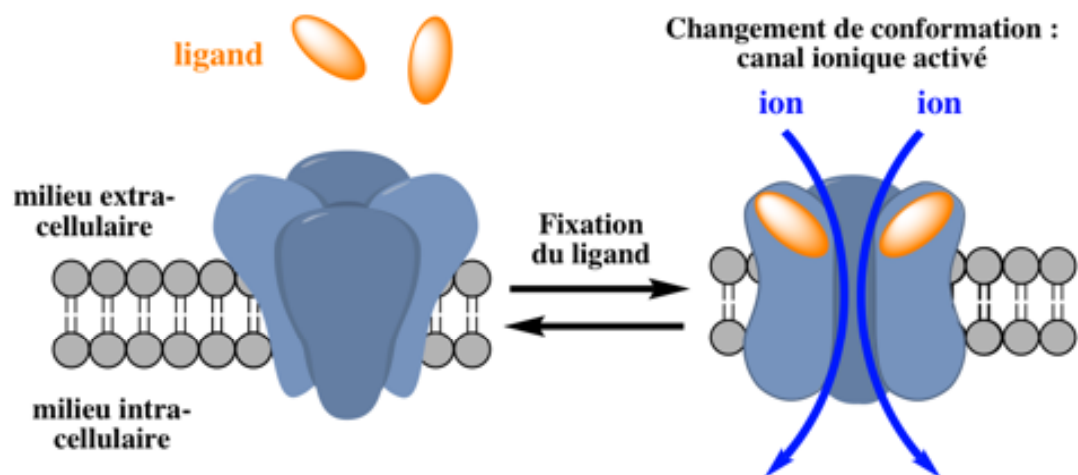




## Récepteur transmembranaire de type canaux ioniques dépendants

- L'excitabilité des cellules sensorielles, des neurones et des myocytes est dépendante de la présence de canaux ioniques chez qui se déroule la conversion des signaux qui déterminent le transport transmembranaire de certains ions minéraux, tels que  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Cl}^-$ , en réponse à une variété de stimuli.
- Ils sont appelés **canaux ioniques transmembranaires dépendants** car ils **peuvent être ouvertes ou fermées en fonction de l'activation du récepteur associé par liaison à son substrat spécifique**:
  - un neurotransmetteur
  - changements dans le potentiel transmembranaire électrique ( $V_m$ ).

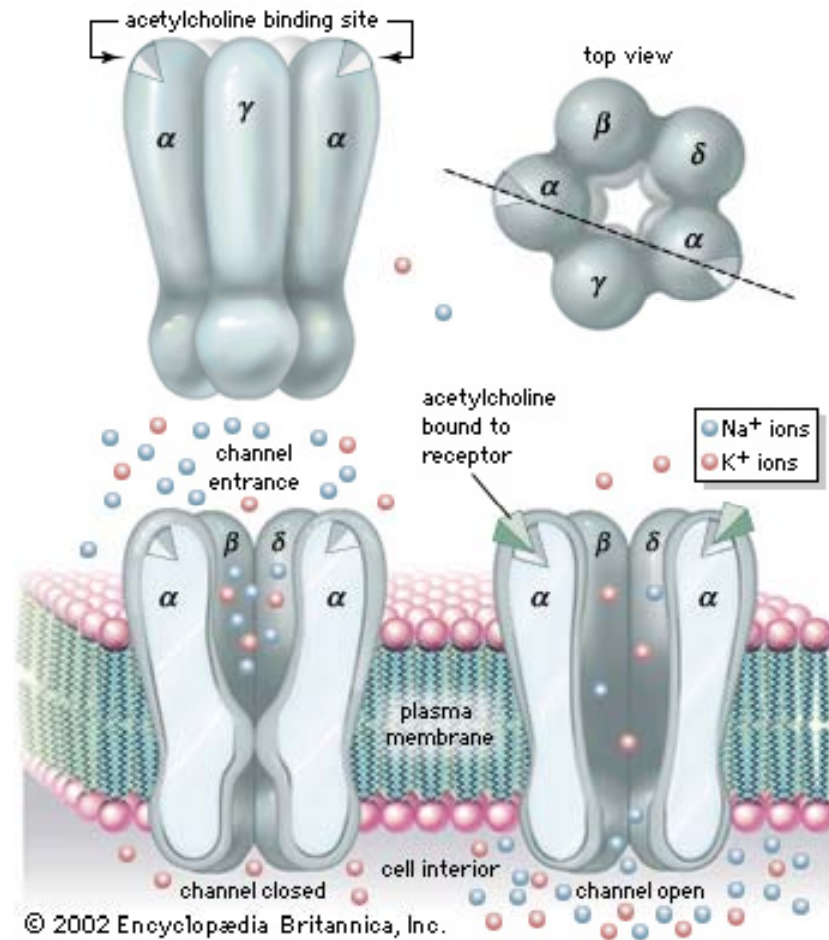
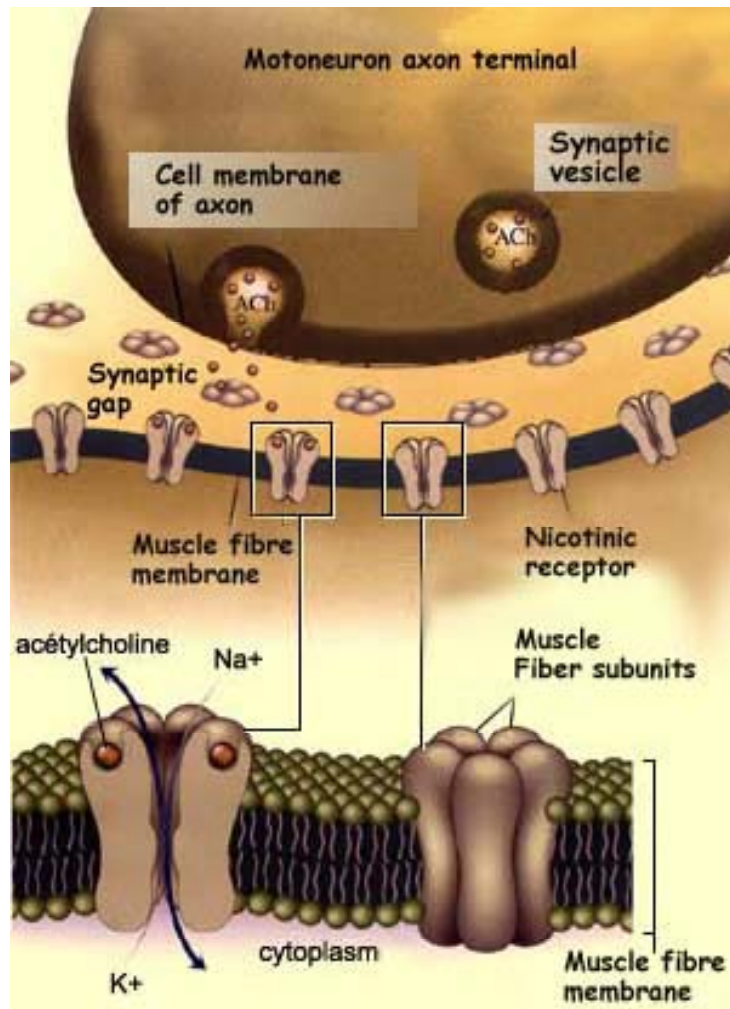




## Le récepteur cholinergique nicotinique est un canaux ioniques ligand-dépendants

- Le canal du récepteur cholinergique nicotinique s'ouvre en réponse à l'action de l'acétylcholine (et la nicotine). Ce récepteur est situé dans la membrane post-synaptiques des neurones au niveau des synapses, et dans certaines fibres musculaires (myocytes) au niveau de la jonction neuromusculaire.
- L'acétylcholine libérée par un neurone dépolarisé interagit avec la récepteur de l'acétylcholine et détermine le changement de la conformation du récepteur de position fermée en ouverte
- L'influx de  $\text{Na}^+$  ou  $\text{Ca}^{2+}$  va dépolariser la membrane plasmique et va initier des effets spécifiques qui varient en fonction du type de tissu:
  - potentiel d'action dans le neurone post-synaptique
  - dépolarisation des fibres musculaires à la jonction neuromusculaire avec apparition consécutive de la contraction musculaire.
- La concentration d'acétylcholine dans la fente synaptique est rapidement réduite par l'enzyme **acétylcholinestérase**, présent dans la synapse.
- Lorsque les niveaux d'acétylcholine restent augmentées pendant plus de quelques millisecondes, le récepteur est désensibilisé, le canal ionique est fermé et l'acétylcholine est fortement liée.



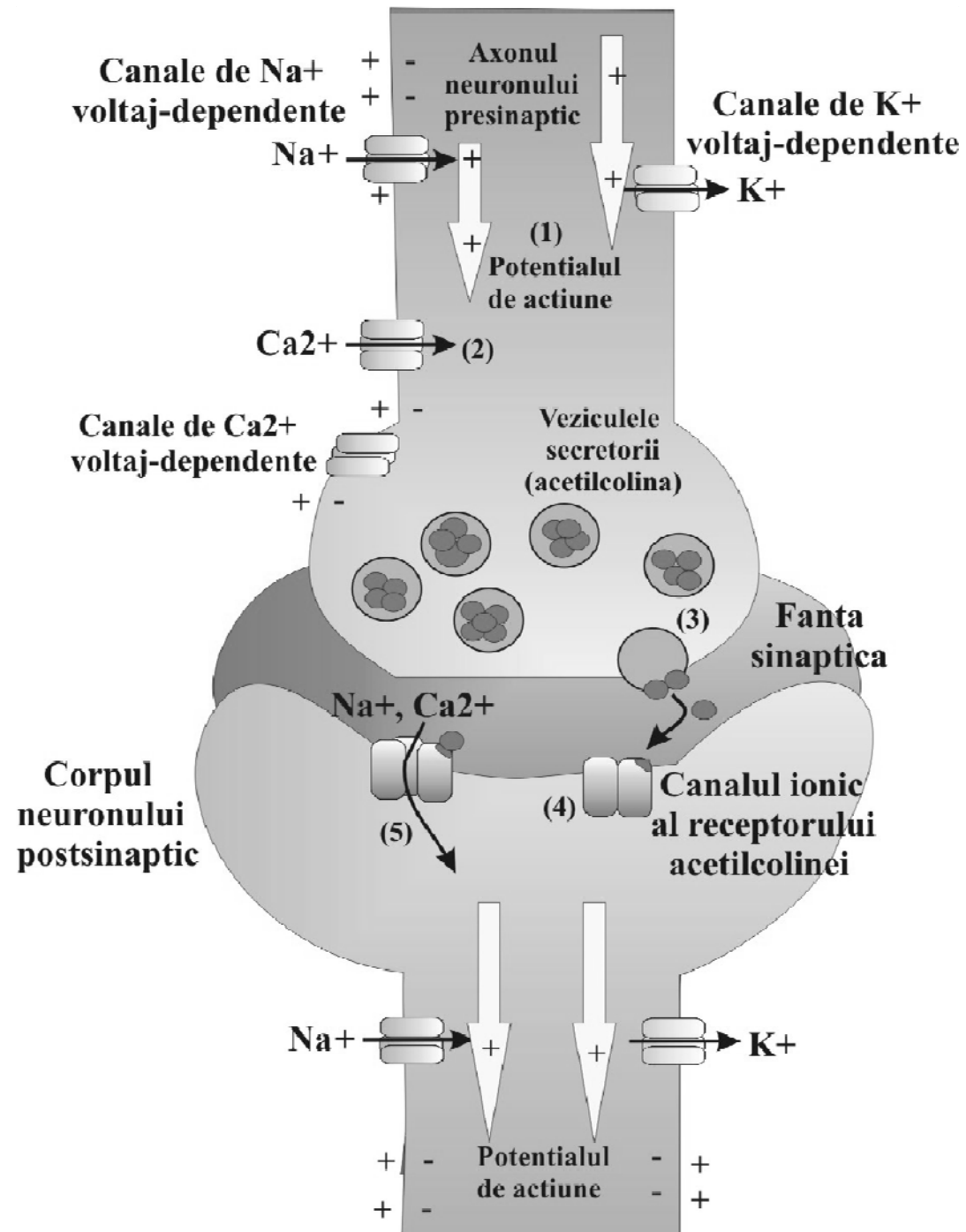


## Les neurones ont des canaux récepteurs qui répondent aux divers neurotransmetteurs

- Les neurotransmetteurs, tels que la **5-hydroxytryptamine (serotonine), le glutamate et la glycine** peuvent exercer leur action par des voies des récepteurs qui ont une structure similaire à celle du récepteur de l'acétylcholine.
- Les canaux cationiques contiennent des résidus de Glu et Asp, chargés négativement.
- Si ces acides aminés sont remplacés par des acides aminés basiques, le canal cationique est converti en canal anionique.
- En fonction de l'ion passant par un canal, le ligand (neurotransmetteur) pour ce canal soit dépolarise ou hyperpolarise la cellule cible.

- (1) Initialement, la **membrane plasmique du neurone présynaptique est polarisée** (chargé négativement à l'intérieur) par l'action de ATPase  $\text{Na}^+\text{K}^+$  qui provoque l'efflux de 3  $\text{Na}^+$  consécutif à l'influx de 2  $\text{K}^+$ . **La dépolarisation locale ainsi résultée détermine l'ouverture des canaux de  $\text{Na}^+$  adjacents**. Le processus se répète similairement.
- (2) Quand l'onde de dépolarisation arrive au fin **distal** de l'axone, les canaux **de  $\text{Ca}^{2+}$  voltage-dépendante s'ouvrent**, permettant l'influx de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la portion pré synaptique du neurone.
- (3) La **concentration intra neuronale élevée de  $\text{Ca}^{2+}$  favorise la libération, par exocytose, du neurotransmetteur acétylcholine dans la fente synaptique**.
- (4) L'acétylcholine **se lie au récepteur du neurone post synaptique**, stimulant ainsi l'ouverture du **canal ionique ligand-dépendant**.
- (5) Les **ions de  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaires entrent par ce canal, dépolarisant le neurone post synaptique**.

Ainsi, le signal électrique a pénétré dans le corps du neurone post synaptique et va se déplacer au long de son axone, par les mêmes mécanismes, vers le troisième neurone.

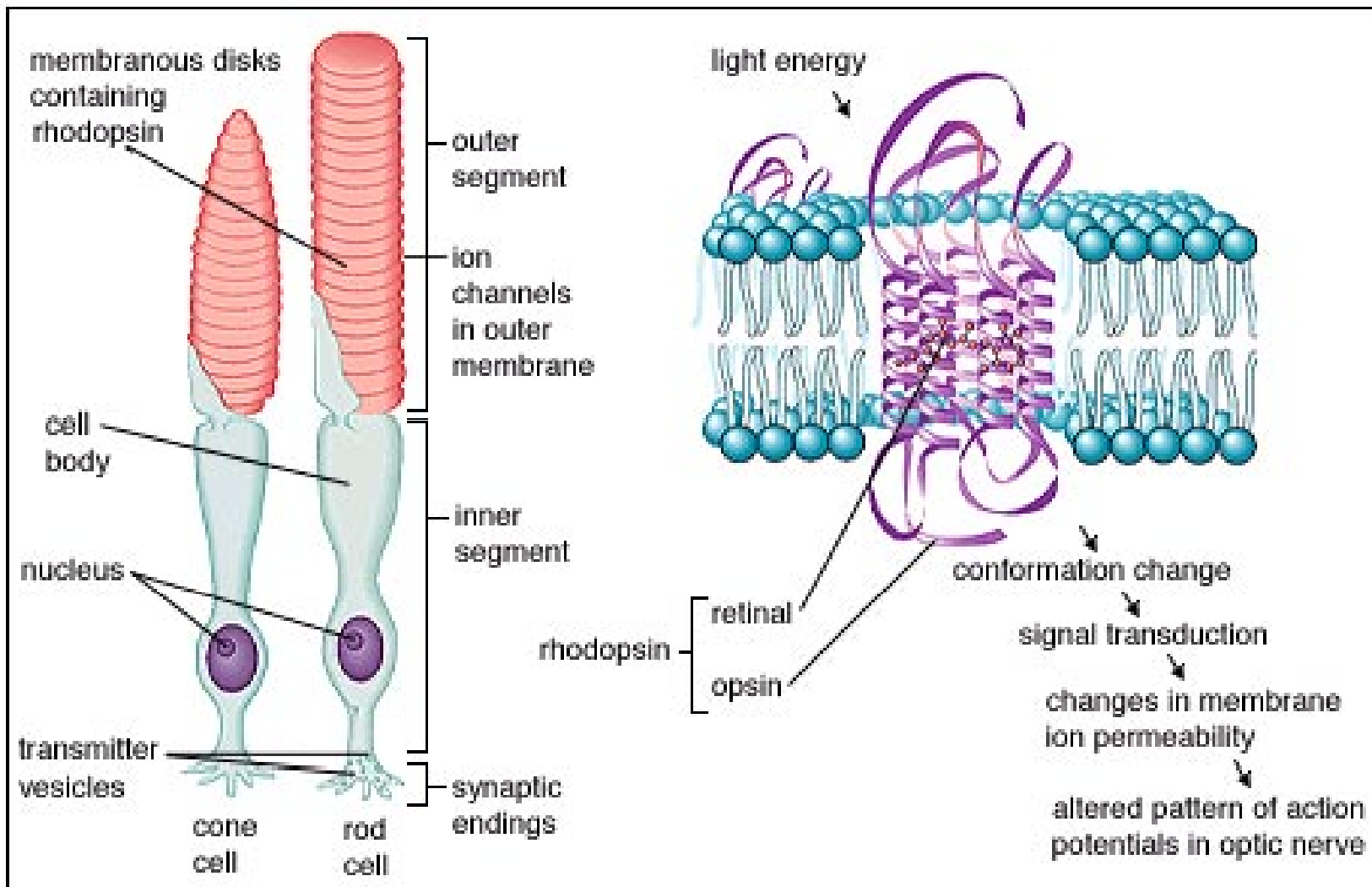


## La réception de faisceau de lumière au niveau de l'oeil de vertébrés

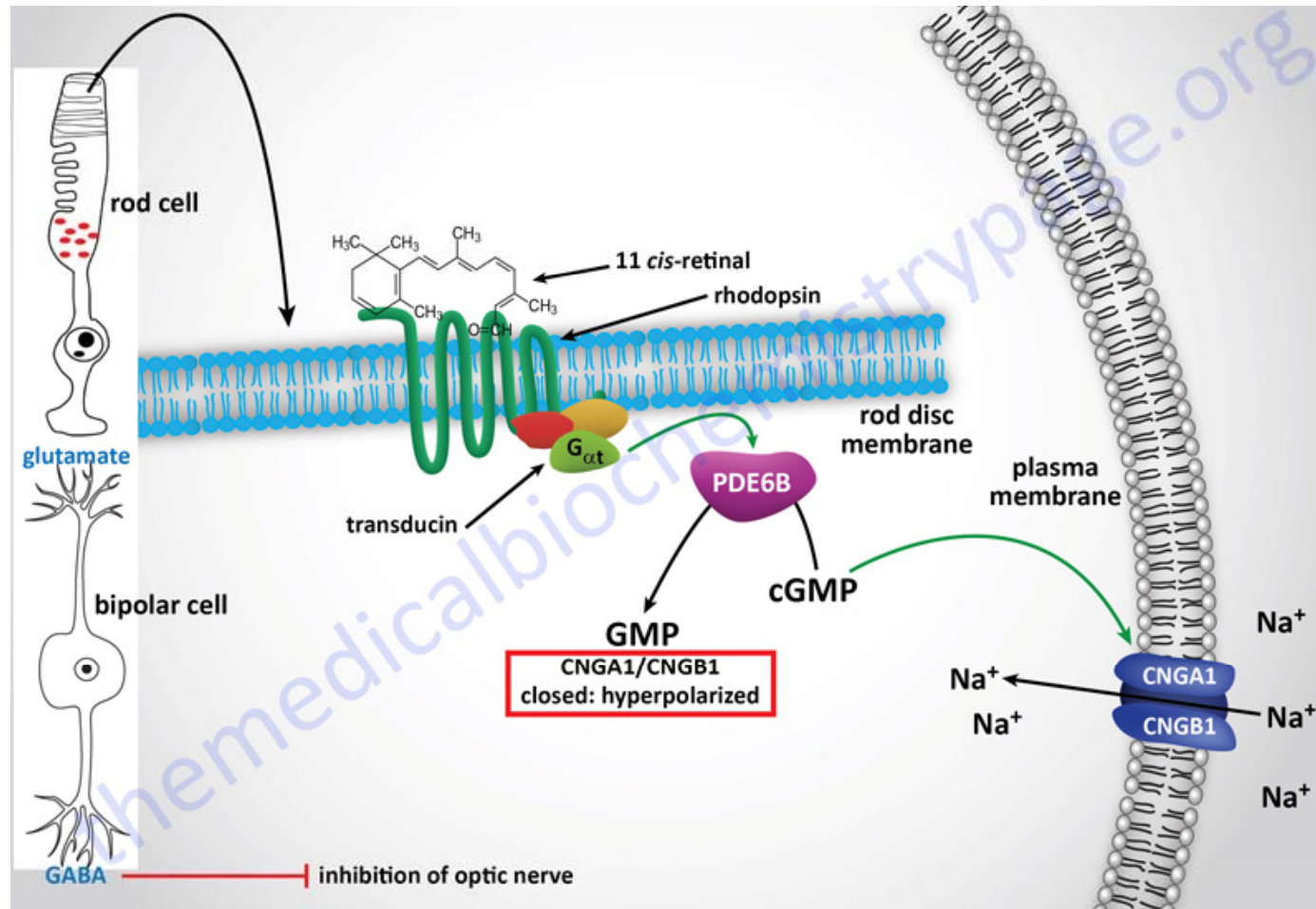
### La vue - un processus dépendant d'un récepteur- couplée à une protéine G

- Le faisceau de lumière entrant à travers la pupille est dirigé vers la rétine qui est un réseau de neurones hautement spécialisés pour recevoir et traiter des signaux lumineux.
- Les neurones photo sensoriels primaires (cellules réceptrices) sont représentés par:
  - **Cellules bâtonnets** (env.  $10^9$  / rétine), responsables de la vision de nuit (scotopique) mais ne fournit pas les détails des objets et ne sont pas impliqués dans la différenciation de la couleur
  - **Cellules cônes** (env.  $3 \times 10^6$  / rétine) qui sont moins sensibles à la lumière, mais sont responsables de la discrimination des couleurs (voir jour = photopique).
- Il y a trois types de cellules cônes. En fonction des pigments qu'elles contiennent, ils sont responsables de la réception des trois couleurs primaires: rouge, vert et bleu. L'absence d'un pigment génère dyschromatopsie, mieux connu comme le daltonisme.

- Les cellules cônes et bâtonnets sont constitués de deux composants:
  - le segment externe contient un grand nombre de disques membraneux chargé de la protéine membranaire, **la rhodopsine**
  - Le segment interne contenant le noyau et des mitochondries qui génèrent des molécules d'ATP nécessaires à la photo conversion.
- Les cellules bâtonnets et cônes forment de synapses avec des intermédiaires du réseau de neurones (cellules bipolaires) qui transmettent les informations sur l'activité électrique vers les neurones ganglionnaires (cellules multipolaires) situés dans la profondeur de la rétine. Les neurones ganglionnaires intègrent et transmettent l'influx nerveuse à travers le nerf optique jusqu'au cortex occipital.
  - Chaque cellule photo réceptrice contient > 2000 disques. Chaque disque contient 15 000 molécules de rhodopsine (photorécepteurs).
  - La **rhodopsine rétinienne est liée à 11-cis retinal, capable d'absorber le photon**
  - Protéine G associée, **transducine**, ( $T\beta\alpha F$ ) est liée a GDP
  - La membrane plasmatique entourant le segment externe contient des canaux  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  GMPC dépendante.



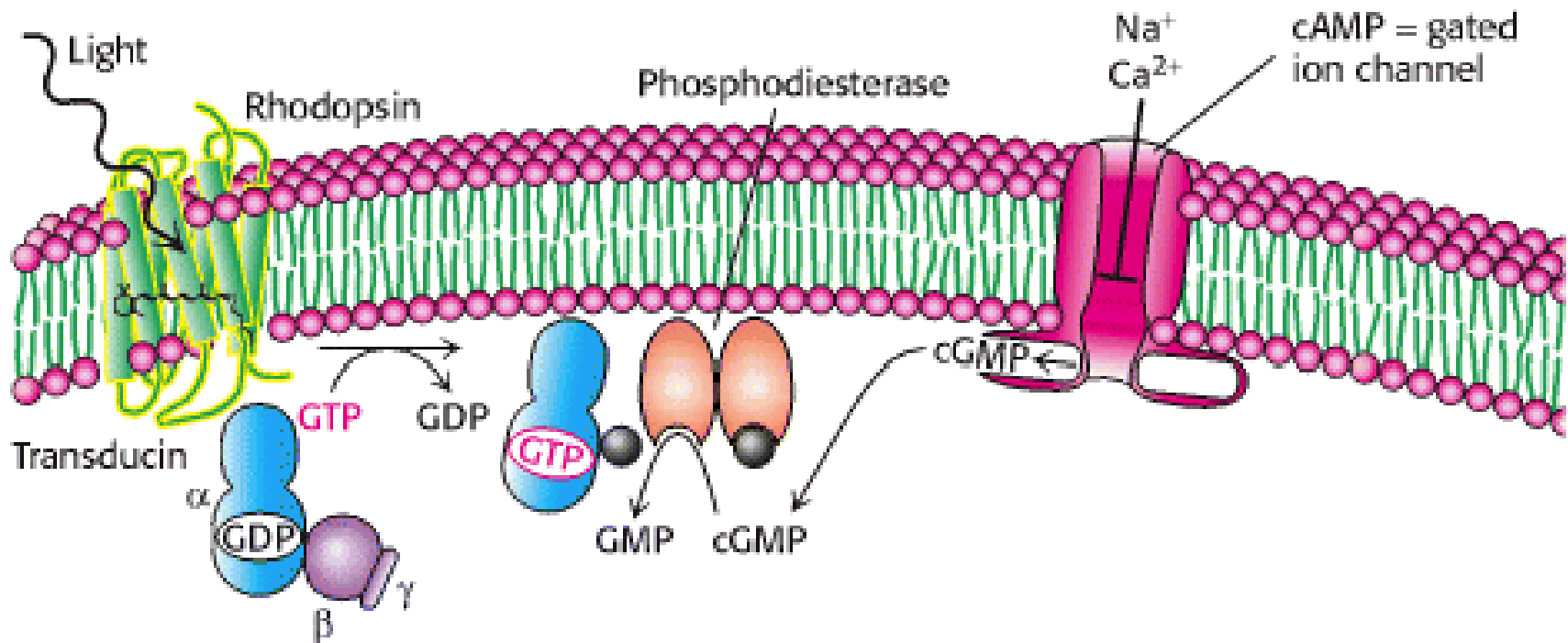




**Les mécanismes de déclenchement à la suite de l'absorption de photons à médiation par la rhodopsine dans le Bâtonnet du segment externe**



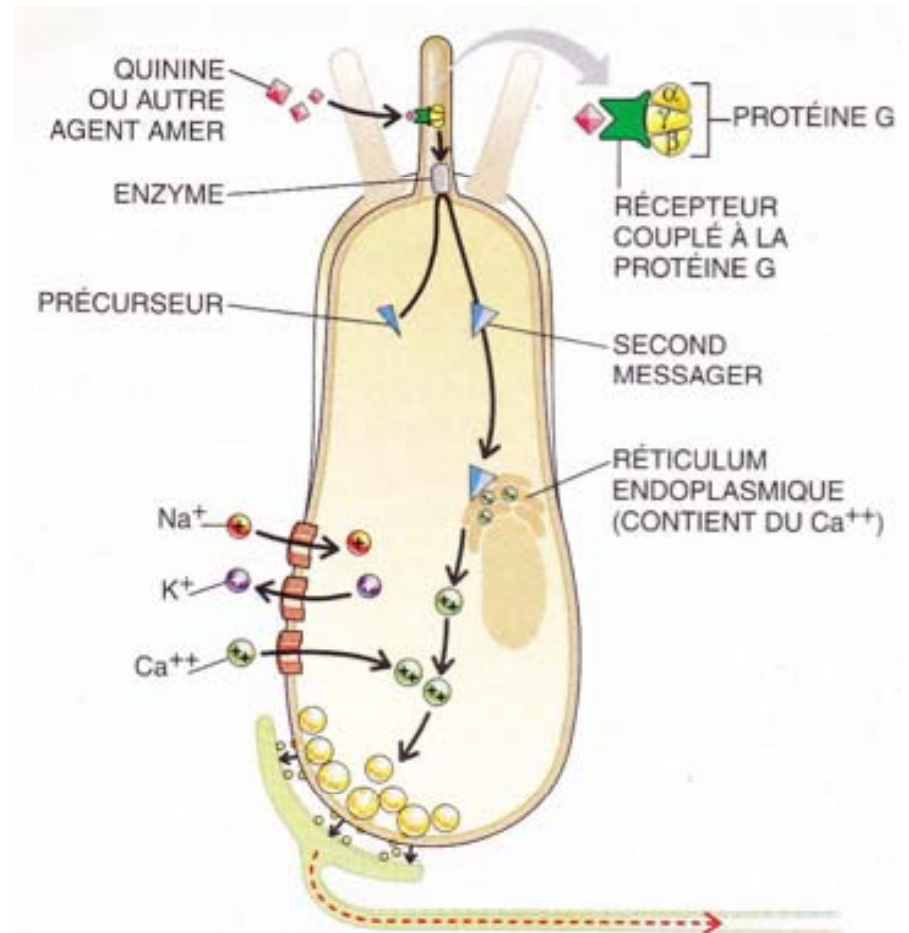
- Lorsque la rhodopsine absorbe un photon (molécule signal), il y a un changement de conformation dans la structure en convertissant 11-cis-rétinal de trans-rétinal. Cela devient la molécule de rhodopsine activée.
- La rhodopsine activée provoque des changements dans la composition de la transducine (protéine G trimère) qui change le GDP en GTP.
- La sous unité  $\alpha$ -GTP migrent vers la membrane cytoplasmique qui active une **phosphodiesterase**, le GMPc-phosphodiesterase, qui hydrolyser le GMPc.
- $\Rightarrow$  abaisse le GMPc cytosolique qui va provoquer une diminution de la quantité de GMPc lié au canaux  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  dans la membrane plasmique de la cellule.
- Les canaux se ferment, arrêtant l'afflux de  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  et le potentielle membranaire augmente à -70mV.
- Ainsi ce signal lumineux est converti en un signal électrique pour former une impulsion nerveuse qui traverse le nerf optique au centre optique dans le SNC.
- 
- La sous-unité  $\alpha$ -GTP est inactivé par son action de GTP-ase.
- La transducine revient à l'état inactif



La diminution de la  $[\text{Ca}^{2+}]$  entraîne l'activation de la guanylate cyclase (GC) et l'inhibition de la phosphodiesterase (PDE);  
 La concentration de GMPc augmente au-delà du niveau de "sombre", qui a pour conséquence la réouverture de canaux cationiques et revenir du  $V_m$  à la valeur précédente la stimulation.

# Transmission du goût et de l'odeur

- Ils sont similaires à la transmission de signaux de lumière.
- Les récepteurs sont des protéines telles que des récepteurs membranaires avec sept hélices.
- Les récepteurs transmettent des signaux à l'intermède de protéines G trimériques a l'adénylate cyclase qui génère AMPc.
- AMPc ouvre les canaux ioniques dépolarisant la cellule.



## Les changements dans les voies de signalisation dans le cancer

- Les gènes codant pour des protéines impliquées dans la croissance et la division cellulaires peuvent être considérées comme les proto-oncogènes.
- Ces protéines peuvent être différentes parties de la voie de signalisation: facteurs de croissance, les récepteurs, des protéines G, des protéines kinases ou des facteurs de transcription impliqués dans la progression du cycle cellulaire.
- Sous l'action de divers facteurs: des agents viraux, mutagènes, chimiques ou physiques, des réarrangements chromosomiques, les proto-oncogènes souffrent des mutations et peuvent se transformer en oncogènes.
- Le produit de l'oncogene, la protéine a des changements qui modifient la fonction normale, en amplifiant ou maintenant active la voie de signalisation impliquée dans la division cellulaire ou la croissance.
- Par exemple, dans le cancer du sein, la mutation gène ErbB codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) produit une forme mutante du récepteur qui maintient active la tyrosine kinase, Alors ce voie de signalisation génère un signal continu de la division cellulaire.
- Un autre exemple est la mutation le gène codant pour la protéine Ras après quoi on perd la capacité GTP-asiq; en raison de ça, Ras - GTP reste toujours activée, en générant un signal permanent.
- Les mutations des protéines Ras sont trouvées dans 30 à 50% des cancers du poumon et plus de 90% dans le cancer de pancréas.