

NOTE DE MI SESSION II

Décrire et expliquer ce que'est la communication cellulaire

La communication cellulaire est un mécanisme conservé (unicellulaire ou multicellulaire) qui est essentiel lors de la détection de métabolite dans l'environnement la détection quorum microbien, la chimiotaxi la régulation hormonale, la contraction musculaire, la reconnaissance tu Soi, l'apoptose, etc.

- Tout les organisme doivent détecter les signaux dans leur environnement et y réagir en conséquence, afin dévité les prédateur , de s'accoupler et d'acquérir des élément nutritif

La communication cellulaire il s'agit de signaux moléculaires (ou message) est émis par une cellule (cellule émettrice) et reconnus par une autre cellule (cellule réceptrice, sachant que la cellule et émetrice peut être également la cellule réceptrice).

Définir les 3 étapes de la communication

1. Réception:

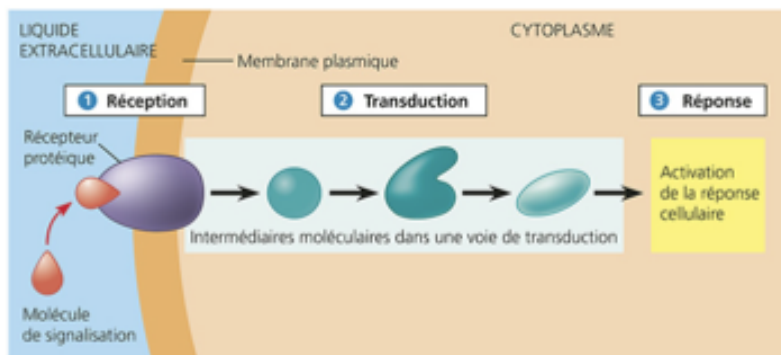
- La réception consiste pour une cellule cible à détecter un signal externe. Un molécule de signalisation est détecté lorsque celui à un récepteur protéique qui est situé à la surface ou à l'intérieur de la cellule cible.

2. Transduction

- Lorsque les molécules ce au récepteur protéique, le molécules de signalisation modifie celui-ci de façon à amorcer la phase de transduction. Pendant cette phase, le signal est convertie en une forme capable d'engendrer une ou plusieurs réponses cellulaire (réponse intracellulaire).
- L'union de l'adrénaline au récepteur protéique membranaires des cellules hépatiques mene à l'activation de la glycogene phosphorylase.
- Un voie de transduction s'effecture lorsque la phase de transduction requiert des modifications successives de plusieurs molécules

3. Réponse

- Dans la 3e phase, le signal transformer et parfois amplifié déclenche une réponse cellulaire particulière. Elle peut prendre la forme de n'importe quelle activité dépendant de la cellule, notamment la catalase par une enzyme (comme la glycogene phosphorylase), le réaangement du cytosquelette ou l'activation de certains genes du noyau. Grace a la communication intercellulaire. Des fonction crutiales se produisent dans la cellulaes appropriées, ce qui garantit la coordination des activité des cellules de l'organisme



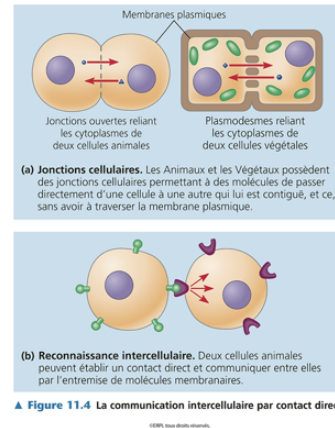
Identifier, contraste et décrire les 7 voies de communication

Il y a voies de communication directe (jonctions cellulaires et reconnaissance intercellulaire) et 5 voies de communication indirecte (autocrine, paracrine, endocrine, neuronal et exocrine).

Communication direct

Jonctions cellulaire: Les animaux et végétaux possèdent des jonctions cellulaire permettant à des molécules de passer directement d'une cellule à une autre qui lui est proche à travers de la membrane plasmique

Reconnaissance intercellulaire: Deux cellules animales peuvent établir un contact direct et communiquer entre elles par l'entremise de molécules membranaire



Communication indirect

Endocrine (communication à distance): Des cellules endocrines spécialisés sécrètent des hormones dans les liquides corporels, généralement dans le sang. Les hormones ciblent des cellules situées ailleurs dans l'organisme. (L'hormone véhiculée par le sang vers les cellules cibles provenant des vaisseau sanguins de la cellule endocrine se fixe spécifiquement à la cellule cible.

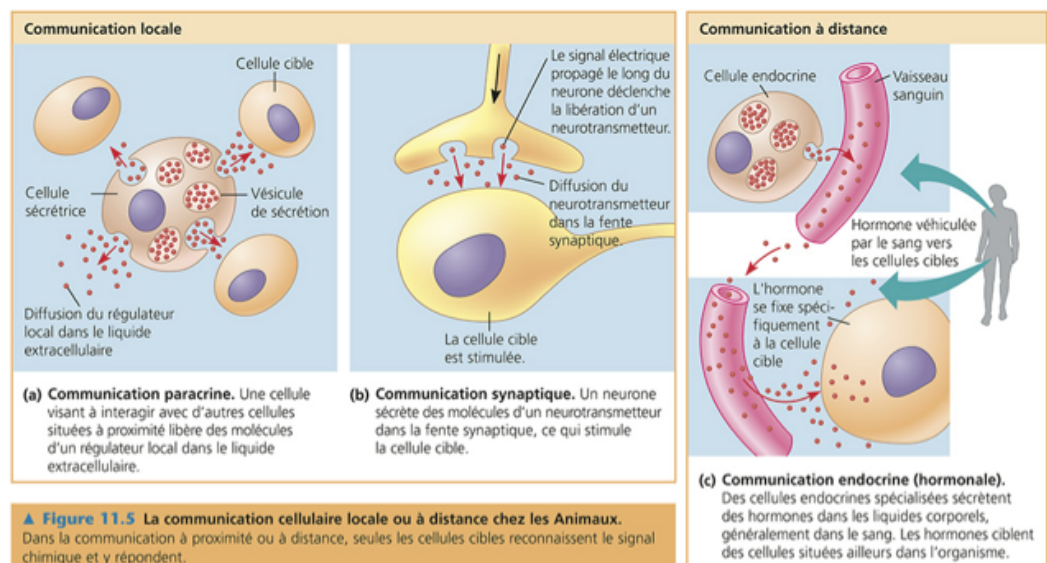
- Il ont acces a tout les cellules Ce sont des messages importants qui nécessitent habituellement l'action de plusieurs types de cellules cibles = appelée signalisation endocrinienne

Paracrine (communication locale): Une cellule visant à interagir avec d'autres cellules situées à proximité libère des molécules d'un régulateur local dans le liquide extracellulaire. (Il y a diffusion du régulateur local de la vésicule de sécrétion dans le liquide extracellulaire vers la cellule cible.)

Autocrine (communication locale): Parfois, la signalisation paracrine affectera aussi la cellule d'origine qui envoie le signal. la cellule qui envoie le signal possède également le récepteur spécifique de cette molécule signal. Ceci est appelé la signalisation autocrine.

Neuronale: Permet le voyage par les voies neuronal. Un neurone sécrète des molécules d'un neurotransmetteur dans la fente synaptique, ce qui stimule la cellule cible. (Le signal électrique propagé le long du neurone déclenche la libération d'un neurotransmetteur qui se diffuseront dans la fente synaptique pour stimuler la cellule cible.) C'est une voie de communication très rapide.

Exocrine: Les cellules sécrètent via un pore ou un canal à l'extérieur d'une cellule ou d'un tissu . (Ex. les phéromones).



Filtrer le bruit et interpréter le message

Les cellules dans les organismes multicellulaires sont exposées à des centaines de molécules de signalisation en provenance d'autres cellules.

- La décision de détecter ou ignorer une molécule de signal est déterminée par l'ensemble des récepteurs présents chez la cellule cible.
- Chaque cellule possède un ensemble limité de récepteurs, afin de n'écouter que les signaux qui les concernent

Les messagers

- Chimiques
 - Hydrophile/Hydrophobe
 - Gros/petit
 - Organique/inorganique
 - Peptidique/lipidique
 - Extrinsèque/intrinsèque
- Physique:
 - Chaud/froid
 - Acide/neutre/basique
 - Pression
 - Ionique/électrique

Peu importe le message, ils ont tous un **récepteur spécifique**

Les types de messagers

- Structure du message va déterminer ses propriétés (hydrophile vs hydrophobe par exemple)
- Propriétés chimiques vont influencer la route (transport du message)
- 6 classes de messages chimiques:
 - Peptides
 - Stéroïdes
 - Purines
 - Amines
 - Lipides
 - Gaz

Nommer, identifier et contraster la structure et localisation des 4 classes de récepteurs

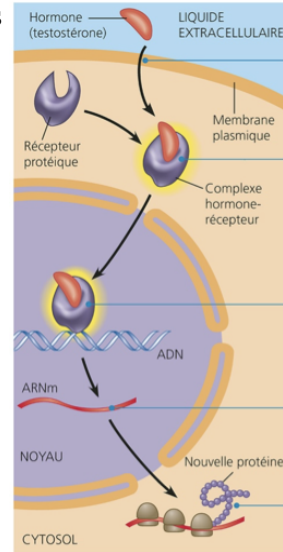
Les 4 classes de récepteurs sont: intracellulaire, couplé à un canal ionique, récepteur-enzyme et couplé à une protéine G (RCPG).

Les récepteur intracellulaire

Les récepteurs intracellulaires se subdivisent en 2 grands types: la famille **des récepteurs nucléaires (qui sont des récepteurs hormonaux)** et **certain récepteurs enzymatiques** (comme des récepteurs du système immunitaires qui détectent les ARN et ADN viraux ou des récepteur du NO qui permet la dilatation des vaisseaux sanguins, contraction intestinale ou érection).

Les récepteurs nucléaires peuvent aussi être déjà dans le noyau ou même dans le cytoplasme. Les messagers sont des molécules hydrophobes ou des molécules de très petites tailles qui passent la bicouche. Le complexe messenger-récepteur agira comme facteur de transcription pour se lier à l'ADN. La plupart du temps, ces récepteurs sont des récepteurs hormonaux avec des ligands du type stéroïde.

- Quelques exemples sont: Stéroïdes, Vitamine D, T3/T4.
 1. Une hormone stéroïde liposoluble traverse la membrane plasmique.
 2. Cette hormone active un récepteur protéique du cytosol en s'y liant.
 3. Le complexe hormone-récepteur pénètre dans le noyau et se fixe à des gènes précis.
 4. La protéine liée stimule la transcription d'un gène en ARNm.
 5. L'ARNm est traduit en une protéine spécifique.

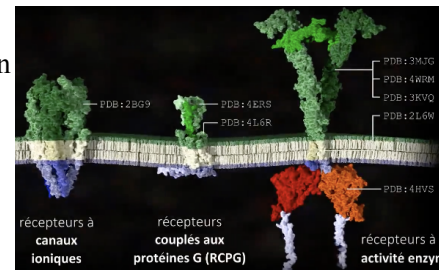


Les récepteurs membranaires

Les récepteurs membranaires sont divisés en 3 groupes: les canaux ioniques, les RCPG et les RTK.

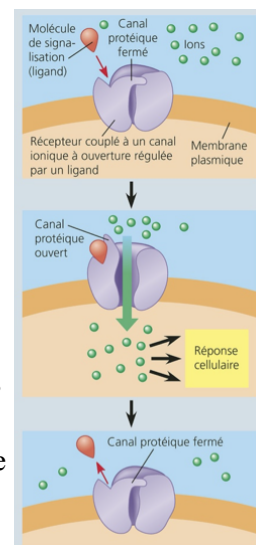
Structure des récepteurs membranaires:

- o Protéines (glycoprotéines), transmembranaires
- o Ligands sont surtout hydrophiles
- o Liaison induit un changement de conformation qui permettra la transmission du signal à l'intérieur de la cellule
- o Le ligand demeure à l'extérieur de la cellule!!!!
- o Notez que chaque monomère d'un RTK ne possède qu'un seul domaine transmembranaire,
- o Tandis que les RCPG ont 7 domaines transmembranaires et
- o Les récepteurs à canal ionique ont plusieurs domaines transmembranaires (dépendamment du nombre de sous-unités avec lesquelles ils sont constitués).



Les récepteurs couplés à un canal ionique sont très importants dans le système nerveux. En réalité, beaucoup de récepteurs de neurotransmetteurs sont couplés à des canaux ioniques chimiodépendants.

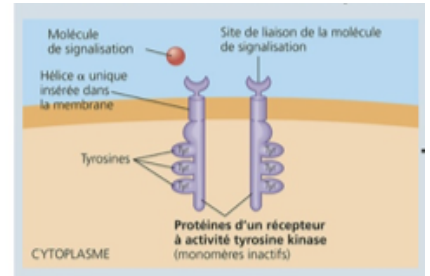
1. Cet récepteur (=canalprotéique) se situe sur la membrane plasmique et demeure fermé jusqu'à qu'un **ligand (=molécule de signalisation)** se lie à lui.
2. Quand le ligand se fixe au récepteur, le canal s'ouvre à un ion particulier. Ce passage provoque une modification immédiate de la concentration de cet ion dans la cellule. Ce changement peut influencer directement sur certaines fonctions cellulaires. Suite à l'entrée des ions dans la cellule, les ions se visent vers une réponse cellulaire.
3. Quand le ligand se dissocie du récepteur, le canal protéique se referme et bloque le passage aux ions.



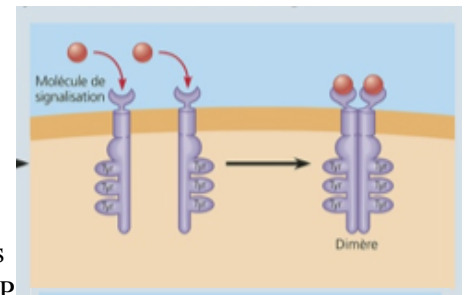
Les récepteurs Tyrosine Kinase (RTK) sont aussi reconnus sous le nom de récepteurs enzymatique et sont formés de 20 différentes classes de récepteurs. Les RTK sont impliqués dans les voies de prolifération, croissance, survie et métabolisme. Ils nécessitent la dimérisation de ligand-récepteurs / autophosphorylation.

- Quelques exemples de ligands sont: Insuline, EGF, NGF, VEGF (tous des facteurs de croissance).

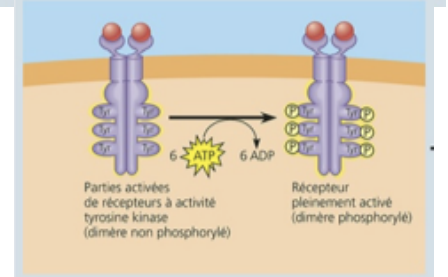
1. De nombreux récepteurs RTK ont une structure identique à celle de cette figure. Avant que les molécules de signalisation se lient à eux, les RTK existent sous la forme de polypeptides individuels (monomères inactifs). Chacun possède un site de liaison extracellulaire, une seule hélice alpha unique traversant la membrane et une queue intracellulaire constituée de plusieurs molécules de tyrosine.



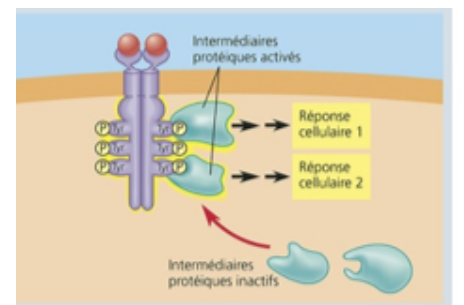
2. La liaison d'une molécule de signalisation (un facteur de croissance, par exemple) entraîne un rapprochement puis l'association étroite de deux polypeptides récepteurs, ce qui forme un dimère (dimérisation).



3. La dimérisation active la tyrosine kinase de chaque polypeptide. Chacune de ces enzymes ajoute alors un groupement phosphate provenant d'une molécule d'ATP aux tyrosines de la queue de l'autre polypeptide, ce qui produit une réaction d'autophosphorylation. Par la fin, il y a création de 6 molécules d'ATP qui est transformée en 6 molécules d'ADP.



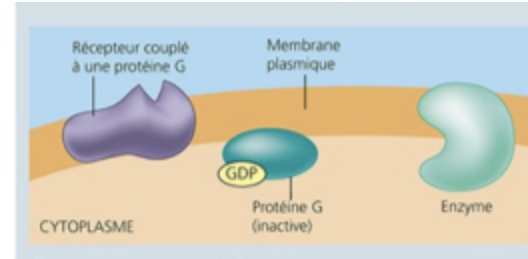
4. Maintenant qu'il est activé, le récepteur est reconnu par des intermédiaires protéiques intracellulaires. Chacun de ceux-ci se fixe à une tyrosine phosphorylée particulière, change de forme et est ainsi activé. Chaque protéine activée amorce une voie de transduction qui aboutit à une réponse cellulaire.



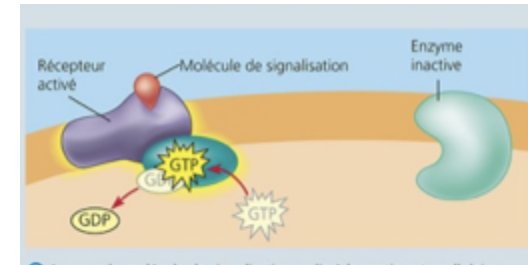
Les récepteurs couplés à des protéines G (RCPG) ou des récepteurs 7-TM représente 10% des protéines humaines (qui est environ 2000 récepteurs identifiés). On estime ~50% de toutes les prescriptions (sans compter les antibiotiques) sont des agonistes ou antagonistes (manipule) des RCPG. Les RCPG peuvent agir comme activateurs ou inhibiteurs.

Les ligands de ces récepteurs se lie au domaine extracellulaire et cascade de repart de cascade de signalisation, cela dépend donc de la concentration de ligand. Peu conduire a l'activation canal ionique.

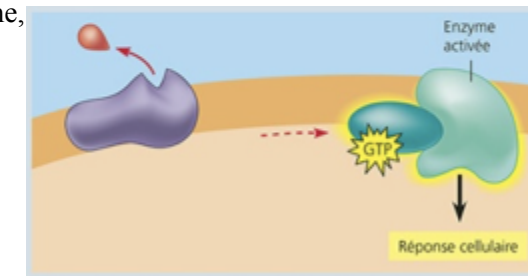
- Retenue par des liaisons faibles au récepteur sur le côté cytoplasmique de la membrane, **la protéine G fonctionne comme un interrupteur qui est activé ou inactivé** selon le nucléotide qui y est attaché : elle est **inactivée par le GDP** (guanosine diphosphate, un nucléoside), mais **activée par le GTP** (guanosine triphosphate). (C'est la guanosine qui a donné son nom à la « protéine G ».) Le récepteur et la protéine G agissent conjointement avec une autre protéine, habituellement une enzyme (effecteur).



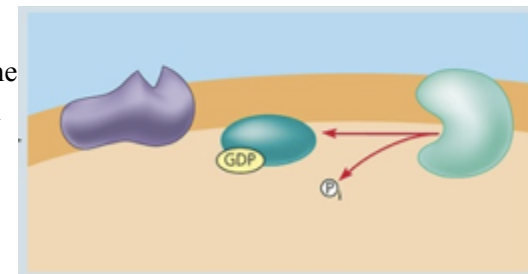
- Lorsque la molécule de signalisation se lie à la partie extracellulaire du récepteur, celui-ci est activé et change de forme. **La protéine G change aussi de forme et se lie à une molécule de GTP** (celle-ci prend la place d'une molécule de GDP). **La protéine G se trouve ainsi activée.** (Cette étape fait intervenir une dissociation des trois sous-unités de la protéine G [non représentées].)



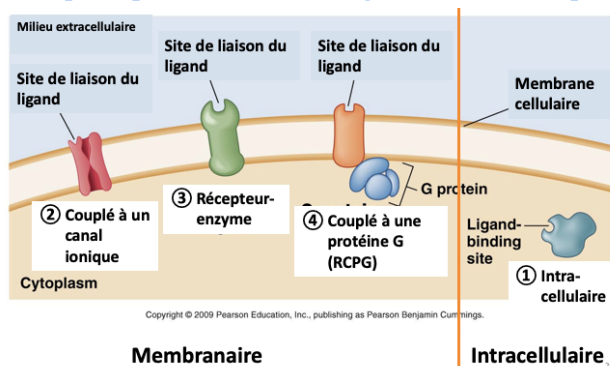
- La protéine G activée se détache du récepteur, diffuse le long de la membrane,** puis se **lie à une enzyme dont elle modifie la forme et l'activité.** Une fois activée, l'enzyme peut déclencher l'étape suivante, **entraînant une réponse cellulaire.** Les molécules de signalisation se lient de manière réversible : comme les autres ligands, elles se lient et se dissocient plusieurs fois. **La concentration du ligand à l'extérieur de la cellule détermine combien de fois ce ligand se lie et communique un signal.**



- Une des sous-unités de **la protéine G agit également comme une GTPase** (une enzyme) : elle **hydrolyse le GTP qui lui est fixé en GDP.** Elle se trouve ainsi neutralisée, et elle se libère de l'enzyme. Les sous-unités de la protéine G se réassocient et celle-ci est à nouveau disponible. **La GTPase permet d'arrêter rapidement la transduction à l'arrêt du signal.**



ATP agit comme interrupteur pour RTK et GTP agit comme interrupteur pour RCPG.



SIGNALISATION CELLULAIRE

Décrire ce qu'est la transduction, l'amplification du signal, la cascade enzymatique et explique à quoi elle servent

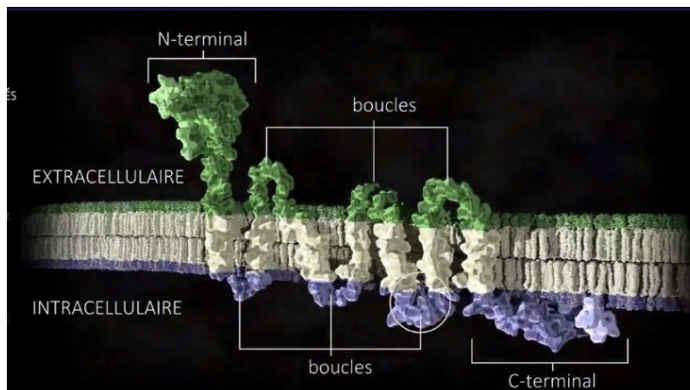
La transduction est le mécanisme qui permet à la cellule de répondre à un signal perçu. Plusieurs voies de transduction sont possibles pour chaque type de récepteur. Ces voies de transduction s'appellent les voies ou les cascades de signalisation.

L'amplification du signal se fait lorsque la transduction du signal se fait en utilisant un relais de protéines intracellulaires. L'amplification découle du fait que ces protéines restent assez longtemps sous une forme active pour stimuler de nombreuses molécules de substrat, avant de redevenir inactives. L'amplification des signaux résultant de la liaison d'un petit nombre de molécules d'adrénaline aux récepteurs membranaires d'une cellule hépatique ou musculaire se traduit donc par la libération de centaines de millions de molécules de glucose produites à partir de glycogène.

La cascade enzymatique amplifie la réponse de la cellule à un signal, car le nombre de produits activés augmente à chaque étape catalysée.

Reconnaitre et décrit la structure d'un RCPG

Le RCPG se compose d'une protéine et 7 domaines transmembranaires (7TM).



- Composés d'une seule chaîne polypeptidique qui possède un domaine extracellulaire de liaison du ligand,
- 7 hélices alpha transmembranaires
- Un domaine intracellulaire capable d'interagir avec une protéine G hétérotrimérique.

Décrire le mécanisme d'activation des RCPG

Pour activer les RCPG, les protéines G cytoplasmiques se lient à un ligand et activent le récepteur ce qui active une protéine G spécifique laquelle active à son tour une autre protéine, propageant le signal dans la voie de transduction.

Activation de protéine G :

- Molécule de signalisation se lie au site de liaison (3^e boucle extracellulaire) et active RCPG
- Protéine G hétéro se lie à la 3^e boucle intracellulaire qui est liée à une GDP

- Interaction provoque changement de conformation dans sous-unités alpha qui déplace le GDP lié ce qui permet au GTP de se lier et activer la protéine (= sous unité alpha activée)

- Protéine G quitte RCPG et sous-unité alpha se détache de bêta et gamma

- Ceci se produit plrs fois jusqu'à temps que la molécule de signalisation extracellulaire n'est plus lié à RCPG = **amplifie signal**
- Sous-unité alpha ira activer protéine cible --- début cascade de signalisation cellulaire

Décrire le mécanisme d'activation et d'inactivation de la protéine G hétérotrimérique

La protéine G hétérotrimérique se consiste de 3 sous-unités (alpha, beta, gamma) et plusieurs isoformes. La protéine est liée à la membrane par les sous-unités. Elle est activé lorsque le sous-unité alpha est se lie à un GTP et elle est inactivé lorsque le sous-unité alpha est se lie à un GDP.

- Les isoformes = plusieurs form de sous unité - plusieurs recombinaison -- responsable pour plusieurs fonction.

L'activation est faite par phosphorylation. Dans sa forme inactive, la protéine G est lié à un GDP. Suite à liaison d'une protéine d'activation de protéine G, la protéine G change de conformation et libère le GDP ce qui permet à GTP de se lier ce qui active la protéine G.

L'inactivation est faite par hydrolyse. La capacité de protéine G (agit comme GTPase) d'hydrolyser le GTP en GDP et Pi est faible donc prends plusieurs secondes (protéine G est encore actif). Quand GTP est hydrolyser en GDP et Pi, le Pi diffuse dans le cytoplasme et le GDP reste lié au site actif et se trouve dans forme inactif

Définir et comparer les interrupteur (ATP et GTP) et les minuteries moléculaire (Protéines G) et expliquer leurs fonctions

Les interrupteurs intracellulaires sont des mécanismes utilisés pour propager le signal de transduction. Les kinases (phosphorylation) sont considérées comme des interrupteurs ON/OFF.

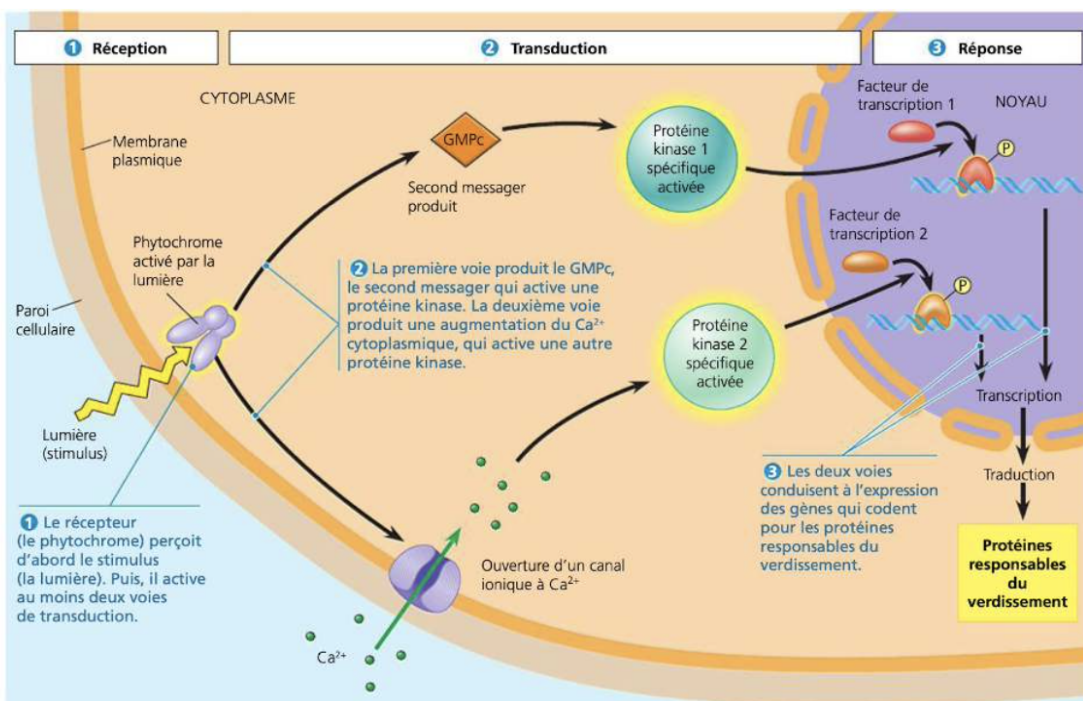
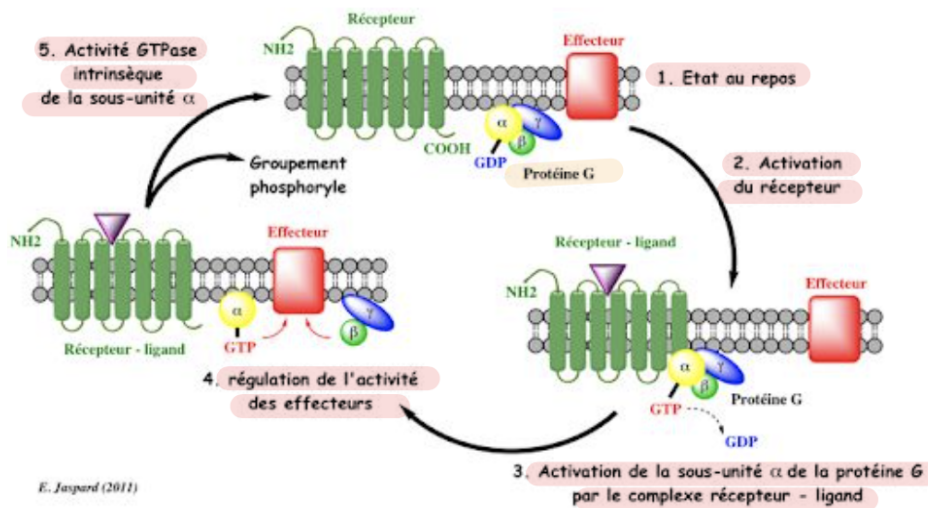
L'interrupteur ATP est (Décrire) utilisé par les kinases et les phosphatases. Les kinases ajoutent un groupement phosphate à une protéine. Les phosphatases enlèvent un groupement phosphates à une protéine. (Fonctions) Le rôle de l'ATP dans la transduction du signal est surnommé l'activité kinase. Il s'agit d'ajouter ou retirer un phosphate pour changer la conformation de la protéine ciblée, ce qui fait que son comportement chimique (interactions avec d'autres protéines ou molécules) va changer aussi. Toutes sortes de protéines peuvent être modifiées de façon covalente par des kinases et des phosphatases. Le Phosphatase enlève un groupement phosphate et le kinase ajoute un groupement phosphate. Ce système agit comme un interrupteur moléculaire, tour à tour activant ou désactivant les molécules nécessaires pour répondre aux messages reçus.

L'interrupteur GTP est (Décrire) utiliser par les protéines G. Les protéines G sont une grande famille de protéines avec une activité GTPase: capable d'hydrolyser (couper) le dernier phosphate d'un GTP. Les

protéines G peuvent être: monomériques ou hétérotrimériques, cytosoliques ou attachées à la membrane plasmique. (Fonctions) Le rôle du GTP est utiliser lors de la protéine G. Il existe deux grandes familles de protéines G: Monomérique (mono=seul) et hétéromérique (hétéro=différents ; trimère=trois parties). Les minuteriers moléculaires s'agit des protéines G (hétérotrimériques ou monomériques). La minuterie est la liaison de protéine au GTP.

Les protéines G monomériques et kinases intracellulaires peuvent être activées par les RTK et les RCPG. Il n'y a pas d'exclusivité. Par contre seuls les RCPG stimuleront l'activité des protéines G hétérotrimériques.

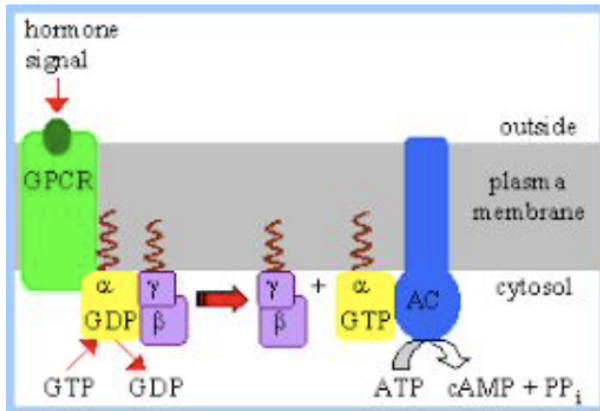
Être en mesure de décrire et schématiser en ordre les différentes étapes de la transduction du message suite à l'activité d'Un RCPG (de l'activation de la protéine G hétérotrimérique à l'activation des PKC et PKA)



▲ Figure 39.4 Exemple de transduction d'un stimulus chez les Végétaux: le rôle du phytochrome dans le verdissement.

Connaître la position géographique (membranaire vs cytoplasme vs RE ou autres) des molécules impliquées dans la transduction du signal (de la liaison du ligand au RCPG jusqu'à l'activation des PKC et PKA)

Le GDP, les sous-unités, le GTP, l'enzyme, l'ATP et le Pi se trouvent dans le cytoplasme. L'enzyme et le RCPG sont rattachés à la membrane cellulaire.



Définir ce que sont les protéines effectrices et expliquer leurs rôles dans la transduction du message (AC et PLC)

Les cibles des protéines G hétéro

Les protéines G hétéro sont attachées à la membrane donc activeront des protéines cibles aussi liées à la membrane. Ils sont soit des canaux ioniques ou des enzymes. Les canaux sont des effecteurs et l'afflux des ions = réponse cellulaire immédiate. Les enzymes sont des effecteurs qui déclenchent une cascade de signalisation intracellulaire qui mène à une réponse cellulaire non immédiate. Plus le temps de liaison de la protéine G à sa cible, plus le signal s'amplifie. Ensuite GTP est hydrolysé... inactivation.

Les deux enzymes les plus courantes liées à la membrane sont l'adénylate cyclase (AC) et la phospholipase C ou PLC.

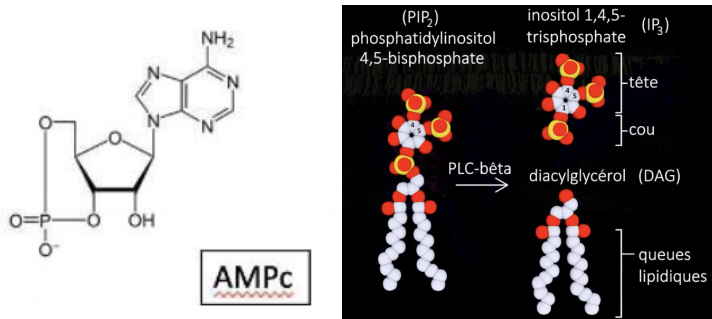
Les protéines G hétéro sont classées en 4 groupes en fonction des enzymes qu'elles ciblent et de la sous-unité alpha utilisée.

- G_s = active les AC - s pour stimulatrice
- G_i = inhibite AC - i inhibiteur
- G_q = activent PLC
- G₁₂₋₁₃ = peu connue

L'interaction de G_s, sous-unité alpha + GTP (activé) active l'effecteur AC. Le AC convertit l'ATP en AMPc. L'AMPc est considéré comme messager secondaire. Ce diffuse à travers la cellule, propage le signal (qui aura un effet sur la cellule). L'AMPc se lie à PKA qui dissocie et active la sous-unité catalytique de PKA, qui phosphoryle des protéines cibles. La phosphatase arrête la phosphorylation de protéine.

L'interaction de Gq, sous unité alpha + GTP (activé) active l'effecteur PLC. **Le PLC divise le PIP2 en IP3 et DAG.** IP3 diffuse rapidement à travers le cytosol et stimule la libération de Ca²⁺ du réticulum endoplasmique (RE) lisse. Les ions Ca²⁺ se lient ensuite à la protéine PKC, ce qui permet à la PKC d'interagir avec DAG sur la membrane cellulaire, activant ainsi la PKC. (2nd messenger)

Pouvoir identifier, nommer et décrire ce que sont les seconds messagers (AMPc, Ca²⁺, IP3 et DAG) et d'où ils proviennent.



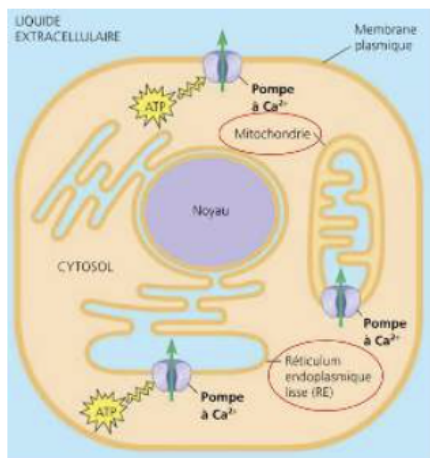
Les seconds messagers sont des petites molécules hydrosoluble intracellulaires non-protéiques de courte vie dont la concentration augmente (ou diminue) suite à un premier signal (messagers/ligands liant son récepteur).

L'AMP cyclase (AMPc) permet l'activation de la PKA. Il possède plusieurs rôles chez les eucaryotes et contrôle les voies métaboliques des eucaryotes et des procaryotes.

Le calcium (Ca₂₊) est responsable d'une multitude de fonctions dans plusieurs types cellulaires tels que des contractions musculaires, la dégranulation des macrophages, l'exocytose de neurotransmetteur par les neurones, la sécrétion d'hormones par les cellules endocrines, etc. Dans la cellule, la concentration en calcium dans le cytoplasme est strictement contrôlée. Elle est activement transportée à l'extérieur par des pompes à calcium, elle est stockée dans le réticulum endoplasmique et elle est stockée dans la mitochondrie. On note aussi que le relâchement de calcium dans le cytoplasme est très rapide. Important activer PKC.

L'IP₃ et le DAG sont des phospholipides qui se dérivent du PIP₂. Le IP₃ se compose de la tête et du cou du lipide et se diffuse dans le cytoplasme (cytosolique) tandis que le DAG se compose de la queue lipidique et reste sur la membrane (membranaire).

Identifier les organites de stockage du calcium

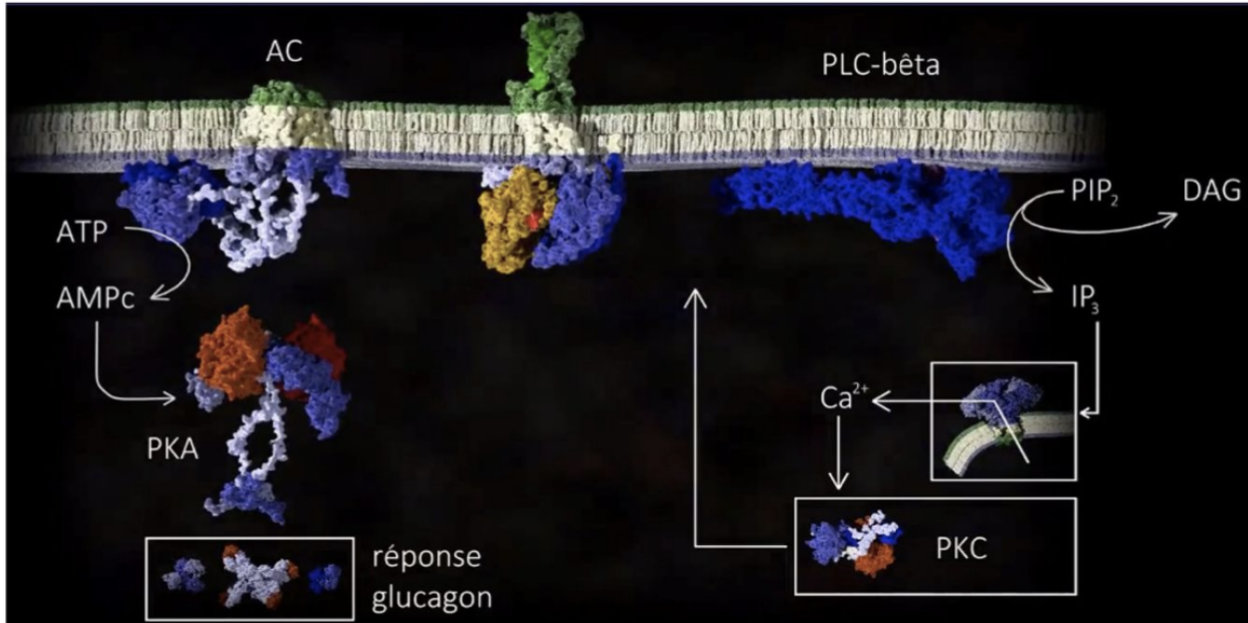


- Mitochondrie, Réticulum Endoplasmique Lisse

Identifier et repérer, à partir d'un graphique ou schéma, les différentes molécules impliquées dans les voies de transduction suite à l'activation d'un RCPG ou d'un RTK.

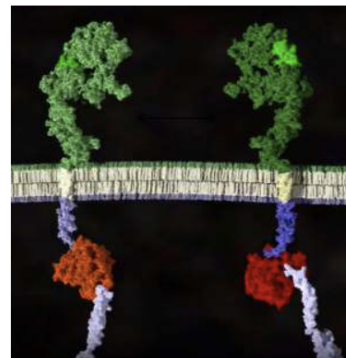
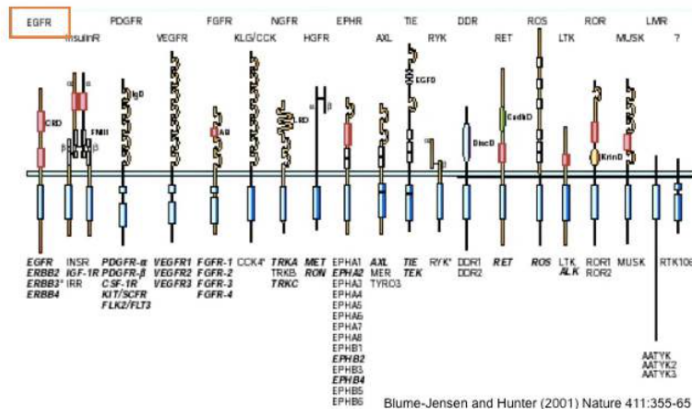
Voie de signalisation passant par l'adénylate cyclase

Voie de signalisation passant par la phospholipase C



Reconnaître et décrire la structure d'un RTK

Les RTKs sont des monomères (sauf exception) qui se combinent lorsqu'ils sont liés par leur ligand. Ils sont retenu ensemble par leurs domaines extracellulaires ou par l'interaction entre les deux ligands liés aux récepteurs.



(resembles of a seahorse so if anything like that on the midterm comes up, it's a RTK)

Dimérisation provoquée par le ligand:

Des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDF), la dimérisation n'est pas par des interactions entre les monomères du récepteur de PDF (PDFR), mais plutôt par la liaison d'un seul ligand (PDF) faisant le pont entre deux monomères du PDF. Les deux monomères du PDFR sont donc retenus en dimère par l'intermédiaire du ligand.

Décrire le mécanisme d'activation des RTK

L'activation par l'autophosphorylation en trans des RTKs se fait en plusieurs étapes.

1. La boucle d'activation bloque partiellement la liaison du substrat (pour ATP) au domaine tyrosine kinase du Récepteur.
2. L'activité résiduelle du domaine kinase d'un des monomères permet la phosphorylation de la boucle d'activation du domaine kinase sur le monomère RTK adjacent.
3. Une fois phosphorylée, la boucle d'activation est déplacée, le site de liaison du substrat de l'enzyme est disponible et la kinase est pleinement active.
4. Le domaine kinase actif d'un des monomères ira phosphoryler la boucle d'activation du domaine kinase du monomère adjacent. (Chaque monomère peut maintenant phosphoryler la queue C-terminale de l'autre).

Résumé de l'activation des RTK

1. Le récepteur se dimérise (combine).
2. Les protéines réceptrices ou les amarrages se recrutent aux tyrosines phosphorylées.
3. Les tyrosines phosphorylées mènent à la transduction du message par une cascade d'amplification sous le contrôle de Ras ou autres protéines (PI3K, STAT, etc...)
4. Le ligand se forme en MAPKKK, MAPKK, MAPK et finalement la réponse. (Les réponses aux ligands de départ peuvent être multiples et variées).

Les tyrosine kinase ont besoin d'ATP comme leur substrat. Il enlève un groupe phosphate de l'ATP pour le transférer à une protéine cible. Chaque domaine de tyrosine kinase possède leur propre site de liaison au substrat qui loge ATP lors de la phosphorylation. Le site est bloqué par une boucle d'activation. Le kinase fonctionne assez pour phosphoryler un résidu tyrosine spécifique dans boucle d'activation de monomère adjacent et chaque monomère phosphoryle l'autre. L'autophosphorylation en trans résulte en repositionnement du boucle d'activation ce qui expose le site. Quand le site est exposé, enzyme est pleinement active et capable de phosphoryler protéine cible. Il phosphoryle un résidu de tyrosine spécifique à C-TER du monomère adjacent et agit de site de recrutement pour protéine cible en aval.

Ras est une protéine G monomérique qui est plus petite que les protéines G hétérotrimériques. Elle est aussi à la tête d'une multitude de voies de signalisation intracellulaire et en fait, plusieurs maladies résultent directement d'une dysfonction de Ras. Elle est associée à la membrane et elle permet la division cellulaire, la différenciation, l'expression des gènes, l'organisation du cytosquelette, le trafic vésiculaire et le transport nucléocytoplasmique à l'aide de l'activité GTPase.

Le EGF conduit la dimérisation des domaines extracellulaires d'EGFR. Il favorise le contact entre le domaine intracellulaire de chaque monomère. Le domaine kinase intra se phosphoryle sur le résidu de tyrosine de la boucle d'activation. Il entraîne un changement conformationnel qui écarte les boucles d'activations du domaine de liaison au substrat. Il s'agit d'un site actif grâce à sa disponibilité. (On note que chaque kinase phosphoryle résidu de tyrosine kinase.) Il devient alors activé et la queue C-TER phosphorylé commence une cascade de signalisation. Une protéine adaptatrice Grb2 se lie à la résidu de tyrosine phosphorylé sur la queue grâce au domaine SH2. Il y a 2 domaines SH3 situés à l'autre côté du Grb2 qui recrute la protéine SOS et qui active le Ras en déclenchant un échange de GDP à GTP. Le Ras activé, active le kinase MAPKKK (ou Raf), le MAPKKK (Raf) phosphoryle MEK (MAPKK), le MAPKK (MEK) phosphoryle ERK1 et ERK2 (MAPK). On remarque aussi que le MAPK peut phosphoryler beaucoup.

Rappelle que les protéines protéine G monomérique sont des minuterie moléculaire utilisé dans de nombreux processus cellulaires.

Décrire le rôle et l'influence que les GEF, GDI et les GAP auront sur le réglage de la minuterie moléculaire

La minuterie peuvent être régulée par des protéines accessoires afin d'accélérer ou de ralentir la signalisation ou pour la bloquer soit dans un état active soit dans un état inactif

Le GAP est une protéine qui active la protéine G. Elle accélère l'hydrolyse du GTP et réduit le temps active.

Le GEF est un facteur d'échange du nucléotide guanine. Il stimule la libération de GDP ce qui permet à la protéine G d'acquies rapidement du nouveau GTP, il s'agit d'être dans un état actif.

Le GDI est un inhibiteur de dissociation de guanine. Il inhibe la libération du GDP ce qui bloque la protéine G, il s'agit d'être dans un état inactif.

Être en mesure d'expliquer ce qu'est le crosstalk.

Le crosstalk est l'influence d'un signal sur un autre. Cette influence peut être positive et augmenter la réponse à un stimulus ou négative et inhiber la réponse à un stimulus.