

2019-2020

Université 8 Mai 1945 - GUELMA

Département de Biologie

Semestre 06

3^{ème} année Licence : Biologie Moléculaire

Module : Signalisation et Régulation de l'Activité Génique

Chapitre : II

Récepteurs membranaires et molécules de signalisation intracellulaire

1 INTRODUCTION

2 CARACTÉRISTIQUES DES RÉCEPTEURS

3 CLASSIFICATION DES RÉCEPTEURS SELON LEURS LOCALISATIONS

3.1 Les récepteurs membranaires

3.1.1 Les récepteurs métabotropes

3.1.2 Les récepteurs ionotropes

3.2 Les récepteurs nucléaires

3.2.1 Rôle et mode d'action des récepteurs nucléaires

3.2.2 Structure des récepteurs nucléaires

3.2.3 Mode d'activation des récepteurs nucléaires

4 TYPES DE RECEPTEURS MEMBRANAIRES

4.1 Les récepteurs canaux-ioniques

4.2 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

4.2.1 La structure des récepteurs couplés aux protéines G

4.3 La signalisation par les récepteurs couplés aux enzymes

4.3.1 Les récepteurs couplés à une enzyme "intrinsèque"

4.3.2 Les récepteurs couplés à l'enzyme "extrinsèque"

5 SCHÉMA GÉNÉRAL D'UNE VOIE DE SIGNALISATION

6 RÉSEAU DE MOLÉCULES DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRE

6.1 Principales protéines adaptatrices

6.1.1 Les domaines d'interaction protéine-protéine et protéine-lipide

6.1.2 Protéines adaptatrices à domaine Sh2

6.2 Petites protéines G monomérique

6.2.1 Super famille Ras

6.2.2 Fonctions des protéines G

6.2.3 Régulation de Ras

6.3 Protéines régulatrices associées aux petites protéines G

6.3.1 Protéines d'échange GEP (GTP/GDP Exchange Protein)

6.3.2 Protéines GAP (GTPase-Activating Proteins)

6.4 Enzymes et seconds messagers intracellulaires

6.4.1 Propriétés d'un second messenger

6.4.2 Réactions de synthèse des seconds messagers et enzymes

6.5 Protéines kinases

6.5.1 Réactions de phosphorylation et les domaines kinases

6.5.2 Principales protéines kinases

1 INTRODUCTION

- L'interaction spécifique entre une molécule de communication intercellulaire et un de ses récepteurs entraîne des réactions moléculaires en cascade à partir **de la face intracellulaire** de la membrane plasmique : c'est le processus **de transduction du signal** qui initie la réponse de la cellule à la stimulation extracellulaire portée par le messenger extracellulaire (figure 01).

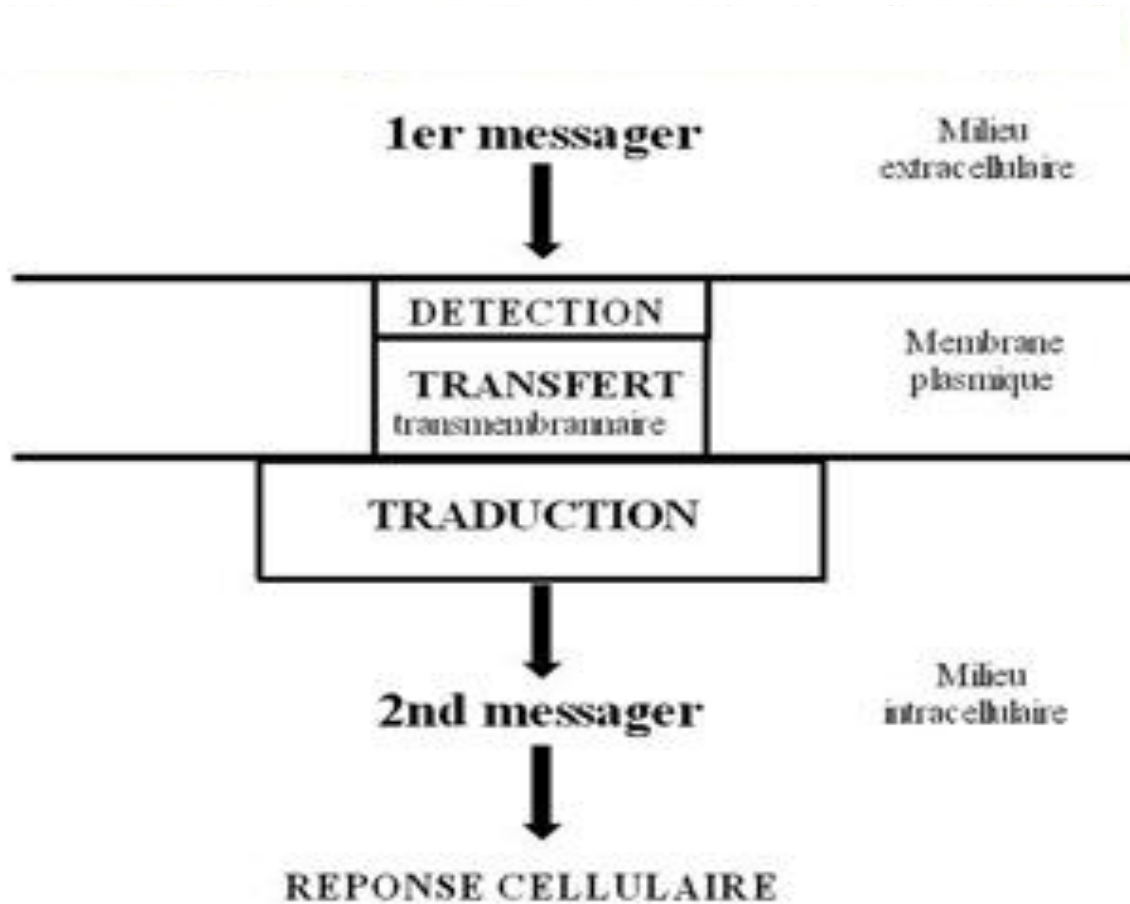


Figure 01 : schéma de principe de la transduction du signal.

- **Le processus de transduction** peut être décomposé en 3 étapes :
 - Le signal initial doit être reçu par la cellule concernée : Ce qui implique une interaction du signal extracellulaire (ligand) avec un **récepteur**.
 - Il doit être transmis au travers de la membrane plasmique. Dans certains cas il doit être aussi transmis au travers de la membrane nucléaire : Entraînant l'activation d'une voie de signalisation intracellulaire.
 - La réponse (s) biologique (s) : Les réponses biologiques sont extrêmement variées et elles seront la conséquence de modifications :
 - ✓ de la transcription de gènes (activation et/ou inhibition).
 - ✓ de l'activité de protéines (activation et/ou inactivation de kinases, phosphatases).

2 CARACTÉRISTIQUES DES RÉCEPTEURS

- Les récepteurs sont des protéines dont la localisation dépend de la nature chimique du signal qui est soit **hydrophile** ou **lipophile**.
- Les messagers de **nature hydrophile** (acides aminés et leurs dérivés, peptides, protéines) ne peuvent entrer dans les cellules, faute de pouvoir traverser les membranes ; il existe donc nécessairement un **récepteur membranaire** apte à recevoir le message, à le comprendre, et à transduire l'information au-delà.
- Les messagers de **nature lipidique** (dérivés stéroïdiens, acides gras et leurs dérivés, etc.) et les composés de structure très simple (oxygène, oxyde nitrique) sont capables de diffuser à travers les membranes et d'atteindre directement leurs cibles, dans le **cytoplasme** ou dans le **noyau (récepteurs nucléaires)**.
- Ainsi, on distingue les **récepteurs membranaires** et les **récepteurs nucléaires**. Ils ont pour points communs :
 - une haute affinité pour la molécule informative,
 - une stéréospécificité pour cette molécule,
 - la liaison récepteur-molécule informative est réversible,
 - Il y a modification de la configuration spatiale du récepteur lors de la fixation de la molécule, ce qui induira la transduction du message.

3 CLASSIFICATION DES RÉCEPTEURS SELON LEURS LOCALISATIONS

3.1 Les récepteurs membranaires

- Ils sont situés au niveau de la membrane plasmique.
- Ils ont la capacité de lier les signaux extracellulaires qui sont des molécules **hydrophiles** (la couche bi lipidique de la membrane plasmique est une barrière physico-chimique pour ce type de molécules).
- Les récepteurs membranaires sont des glycoprotéines transmembranaires donc à 3 régions :
 - **Une extracellulaire** glycosylée reconnaissant et fixant la molécule (elle comporte le site de reconnaissance du ligand),
 - **Une transmembranaire (hydrophobe)** ancrée dans la membrane (permet le passage du message de l'extérieur vers l'intérieur),
 - **Une intracellulaire** responsable des événements biochimiques (elle peut permettre la génération de messagers cellulaires).
- On distingue deux types de récepteurs membranaires :

3.1.1 Les récepteurs métabotropes

- Ce sont des protéines trans-membranaires qui, après avoir fixé un ligand, **changent de conformation** et activent une cascade d'événements intracellulaires. Il en existe plusieurs classes :
 - A. les récepteurs couplés à des protéines G (RCPG).**
 - B. les récepteurs couplés à une enzyme intrinsèque** qui, après avoir fixé leur(s) ligand(s), propagent le signal grâce à l'activité enzymatique de leur domaine intra-cellulaire.

- Il existe 3 grands types de récepteurs couplés à une enzyme intrinsèque :
 - Les récepteurs à activité guanylyl cyclase (synthèse de GMP cyclique). Exemples : récepteurs des peptides natriurétiques, récepteurs cytosoliques au monoxyde d'azote (NO).
 - **les récepteurs à activité tyrosine kinase**, par exemple, le récepteur de l'insuline.
 - les récepteurs à activité tyrosine phosphatase c.

3.1.2 Les récepteurs ionotropes

- Ce sont des protéines trans-membranaires qui, après avoir fixé un messenger chimique, **ouvrent un canal ionique** : ces récepteurs - canaux sont généralement caractéristiques d'un ion (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-).

3.2 Les récepteurs nucléaires

- Les récepteurs nucléaires sont situés au niveau du noyau ou du cytosol.
- Ils lient des **molécules hydrophobes**.
- Ce sont dans la majorité des cas des **facteurs de transcription** activés par un ligand (les petites molécules lipophiles).
- Ils vont interagir avec l'ADN et régulent la transcription de réseaux complexes de gènes dont les protéines sont impliquées dans la régulation de processus fondamentaux tels que : le développement, la différenciation cellulaire, l'homéostasie métabolique, la reproduction et la fonction immunitaire.

3.2.1 Rôle et mode d'action des récepteurs nucléaires

- Ces récepteurs **agissent en « trans »**.
- En se fixant sur **des séquences « cis »** ils induisent la transcription de gènes codant des protéines qui à leur tour activent de nombreux autres gènes.
- Les récepteurs nucléaires peuvent être classés en deux principales catégories selon leur **mécanisme d'action** et leur **distribution sub-cellulaire en absence** de leur ligand.

A. les récepteurs nucléaires de type I : situés dans le cytosol puis délocalisés dans le noyau (figure 02).

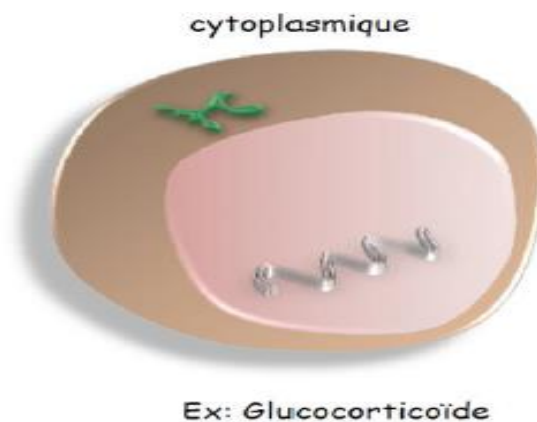


Figure 02 : Localisation du récepteur nucléaire de type I.

- La fixation du ligand sur un récepteur nucléaire de type I initialement situé dans cytosol induit :
 - la dissociation d'une protéine de choc thermique,
 - l'homo-dimérisation du récepteur nucléaire,

- la translocation du récepteur nucléaire (via un transport actif) du cytoplasme dans le noyau,
- et enfin la fixation du récepteur nucléaire sur une séquence spécifique de l'ADN appelée **élément de réponse à l'hormone** ("Hormone Responsive Element" - HRE).

B. les récepteurs nucléaires de type II : Quel que soit leur état (ligand fixé ou non fixé), les récepteurs de type II sont toujours maintenus dans le noyau et ils sont fixés sous forme d'hétéro-dimères (par exemple avec un autre récepteur de type RXR "retinoid X receptor") à l'ADN (figure 03).

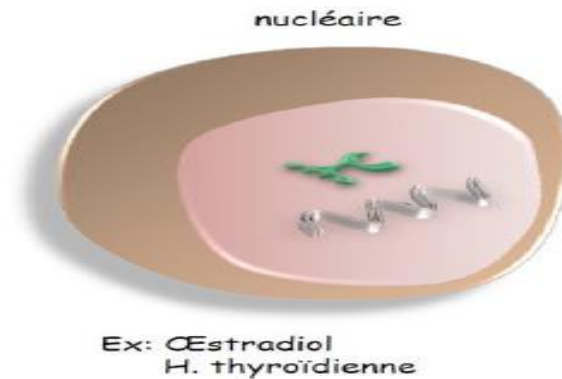


Figure 03 : Localisation du récepteur nucléaire de type II.

- En l'absence de ligand, les récepteurs nucléaires de type II sont souvent complexés à des protéines **Co-répresseurs**. La fixation du ligand sur les récepteurs nucléaires de type II induit :

- La dissociation des co-répresseurs et le recrutement de protéines co-activatrices de la transcription,
- Des protéines supplémentaires (dont l'ARN polymérase) sont ensuite recrutées par le complexe [récepteur nucléaire de type II/ADN] pour la traduction de l'ADN en ARN messager.

3.2.2 Structure des récepteurs nucléaires

- Ce sont des protéines structurées par cinq régions communes à tous les récepteurs nucléaires. Elles sont nommées A/B, C, D, E, F et au sein de ces régions on distingue essentiellement 4 **domaines** fonctionnels (figure 04) :

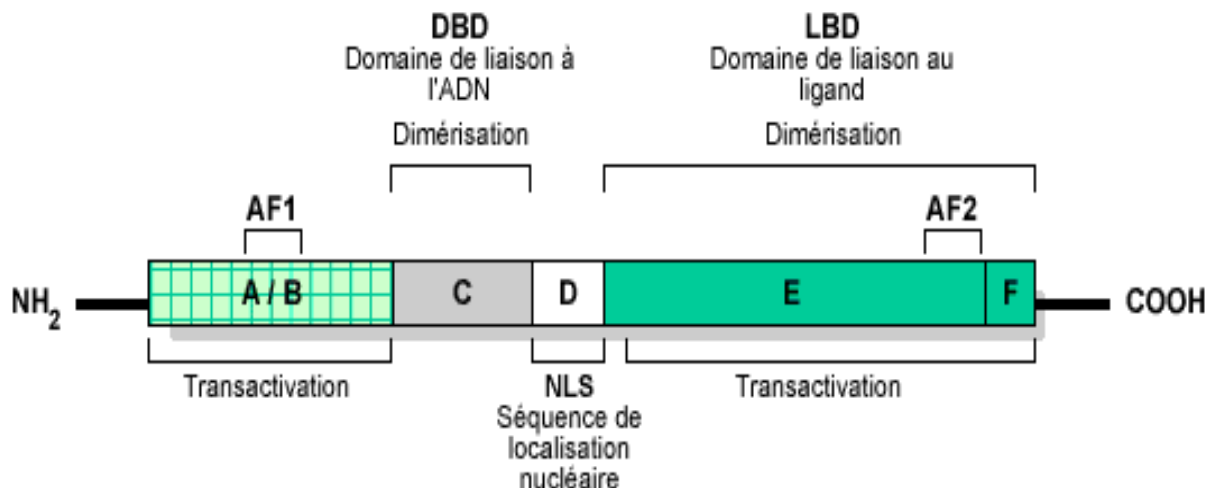


Figure 04 : structure des récepteurs nucléaires.

- Le domaine AF1 (Activation Function 1) situé en N-terminal (région A/B). Il intervient dans la stabilisation des co-régulateurs transcriptionnels (co-activateurs et co-répresseurs) interagissant avec le récepteur nucléaire.
- Le domaine de liaison à l'ADN (région C), que l'on nomme aussi DBD (DNA-binding domain) se lie 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).
- le domaine de liaison du ligand (région E/F), que l'on nomme aussi LBD (ligand-binding domain). Il permet la liaison du ligand, l'homo ou l'hétérodimérisation des récepteurs, la répression de la transcription en absence de ligand, l'activation de la transcription en présence d'un agoniste.
- le domaine AF2 (Activation Function 2) situé en C terminal. Comme pour AF1, il intervient dans la stabilisation de co-régulateurs transcriptionnels. Bien que les régions AF1 et AF2 puissent fonctionner de façon autonome l'interaction entre ces deux régions est indispensable à une activité transcriptionnelle maximale des récepteurs. Les domaines AF1 et AF2 sont impliqués dans l'activation de la transcription.

Remarque :

- Les acides aminés impliqués dans la dimérisation des récepteurs se trouvent dans les domaines C et [E / F].
- La séquence en acides aminés appelée signal de localisation nucléaire ("Nuclear Localisation Signal" - NLS) permet au récepteur d'être adressé au noyau et d'y rester.

3.2.3 Mode d'activation des récepteurs nucléaires

- Tant que le récepteur n'a pas fixé le ligand, il est dans une conformation inactive car le domaine DBD est bloqué par un complexe protéique inhibiteur.
- Quand le domaine LBD a fixé le ligand, il change de conformation et l'inhibiteur est relargué.
- Le domaine DBD est libre et il se fixe sur la séquence d'ADN spécifique HRE, ce qui induit l'activation de la transcription des gènes (figure 05).

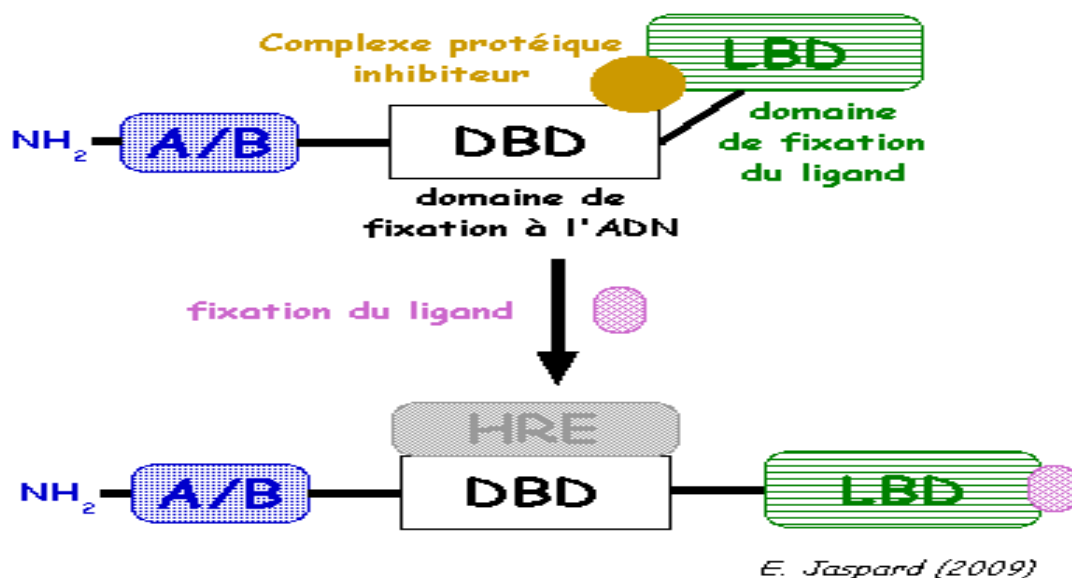


Figure 05 : Mode d'activation des récepteurs nucléaires.

4 TYPES DE RECEPTEURS MEMBRANAIRES

4.1 Les récepteurs canaux-ioniques

- Ce sont des protéines transmembranaires hétéro-oligomériques avec une région d'ancrage hydrophobe dans la membrane.
- Cette région forme le pore central, délimité par les sous-unités par laquelle passent les ions quand le récepteur est activé, ouvert.
- Cela confère donc aux récepteurs canaux ioniques une double fonction de reconnaissance du signal et d'effecteurs.
- Les molécules informatives des récepteurs canaux-ioniques sont des neurotransmetteurs et leurs récepteurs sont donc localisés dans les réseaux nerveux : synapses et plaques motrices.
- La fixation d'un neurotransmetteur provoque une ouverture rapide et sélective des canaux ioniques. Ces derniers deviennent perméables aux cations ou anions spécifiques. Les ions peuvent entrer ou sortir en fonction du gradient existant à travers la membrane cellulaire (figure 06).

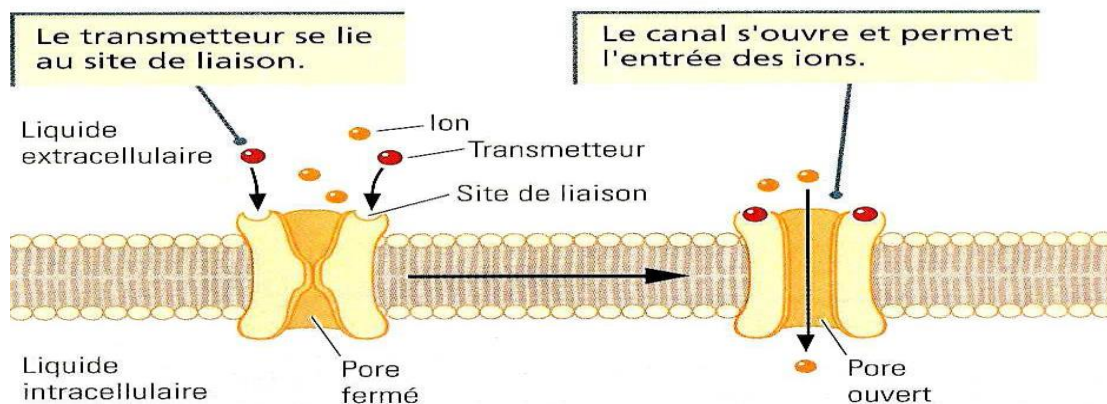


Figure 06 : Mécanisme d'activation des récepteurs canaux ioniques.

- Fixation du neurotransmetteur.
- Modification de la conformation des protéines.
- Ouverture du pore.
- Entrée ou sortie d'ions.
- Potentiel post-synaptique excitateur ou inhibiteur.
- Mécanisme rapide et de brève durée.

4.2 Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

- Ils forment la plus grande famille des récepteurs cellulaires de surface. On distingue 3 familles de récepteurs sur la base de similarité de séquence :
- **Famille A** : La plus importante, elle inclut les récepteurs de la lumière (rhodopsine), de l'adrénaline, de la noradrénaline, des opiacés, ainsi que de l'olfaction et du goût.
- **Famille B** : Contient seulement ~25 membres, et elle inclut :
 - ✓ Les récepteurs des hormones peptidiques : la famille des récepteurs de la famille de l'hormone du peptide gastro-intestinal (sécrétine, glucagon, vasoactive intestinal peptide = VIP), de la

growth-hormone-releasing hormone (GHRH) de la corticotropin-releasing hormone (CRH), la calcitonine et l'hormone parathyroïdienne.

✓ les récepteurs des neuropeptides.

- **Famille C** : Peu de membres et elle inclut la famille des récepteurs des hormones glycoprotéiques (LH, FSH, TSH), les récepteurs métabotropiques du glutamate, du GABA (GABAB-R), le récepteur du calcium et quelques récepteurs du goût.

4.2.1 La structure des récepteurs couplés aux protéines G

- Les récepteurs couplés aux protéines G sont des récepteurs à **7 domaines transmembranaires**.
- Ces récepteurs **couplés aux protéines G** régulent directement l'activité d'une **autre protéine** liée à la membrane plasmique, qui peut être soit une **enzyme** soit un **canal ionique**.
- La structure de la grande majorité des RCPG est caractérisée par (figure 07) :
 - L'extrémité N-terminale extracellulaire qui peut subir des modifications post-traductionnelles de type N-glycosylation.
 - 7 hélices α trans-membranaires (TM1 à TM7) reliés par 3 boucles intracellulaires (I1, I2, I3) et 3 boucles extracellulaires (E1, E2, E3).
 - Un pont disulfure entre les boucles E1 et E2.
 - L'extrémité C-terminale intracellulaire qui possède parfois des sites d'ancrage lipidique dans la membrane (création d'une 4ème boucle, I4) : ces sites d'ancrage résultent d'une modification réversible de cystéines par palmitoylation. Le palmitate interagit avec une molécule de cholestérol (C).
 - L'extrémité C-terminale intracellulaire qui peut-être phosphorylée (PP) sur différents résidus par la protéine kinase A, la protéine kinase C ou les GRK ("G-protein-coupled receptor kinases").

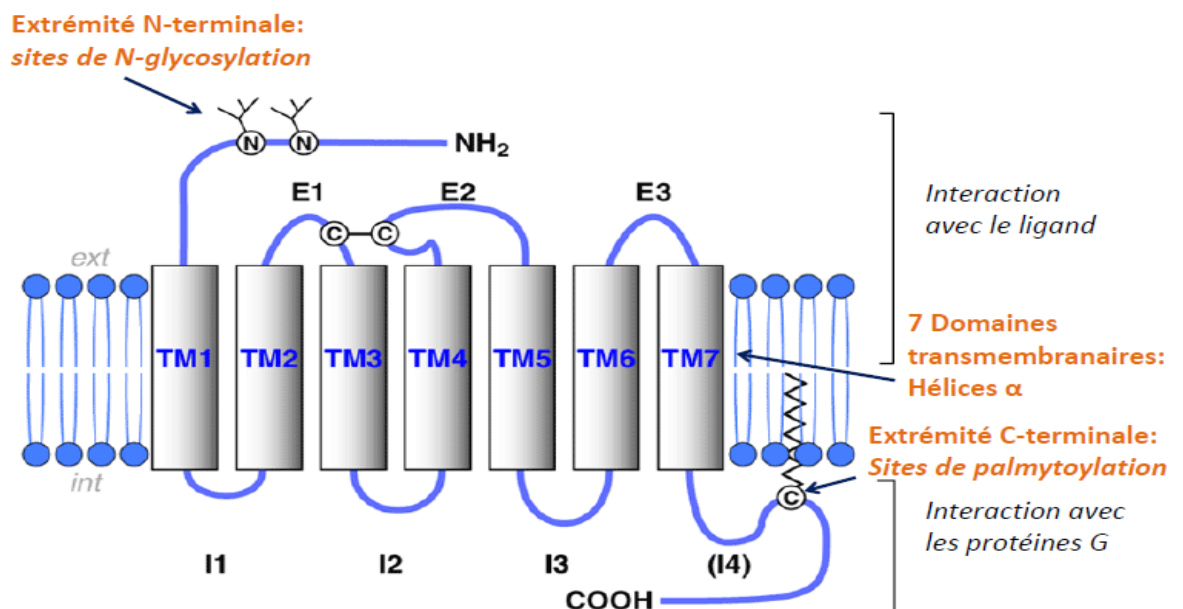


Figure 07 : Structure des RCPG.

- L'interaction entre le récepteur et **la protéine**, qui peut être soit une enzyme soit un canal ionique, se fait par l'intermédiaire de **la protéine hétéro-trimérique de liaison au GTP (ou protéine G)** (figure 08).

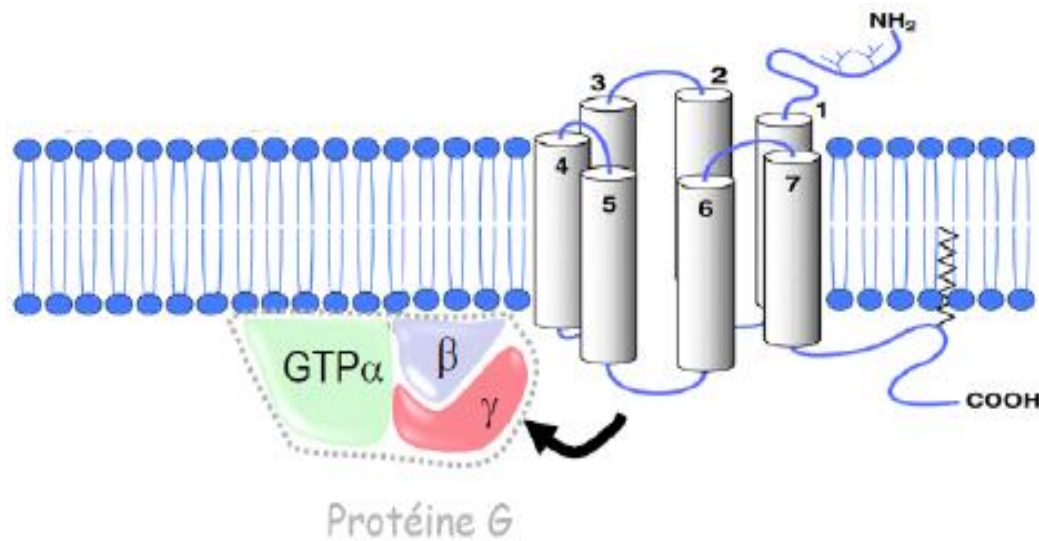


Figure 08 : Structure de la protéine G hétéro-trimérique : Elle est composée de 3 sous-unités : Une GTPα (porte l'activité GTPasique), une sous-unité β et une sous-unité γ.

- Lors de l'activation de cette protéine G, on a une dissociation de la GTPα et des sous-unités β et γ (figure 09).

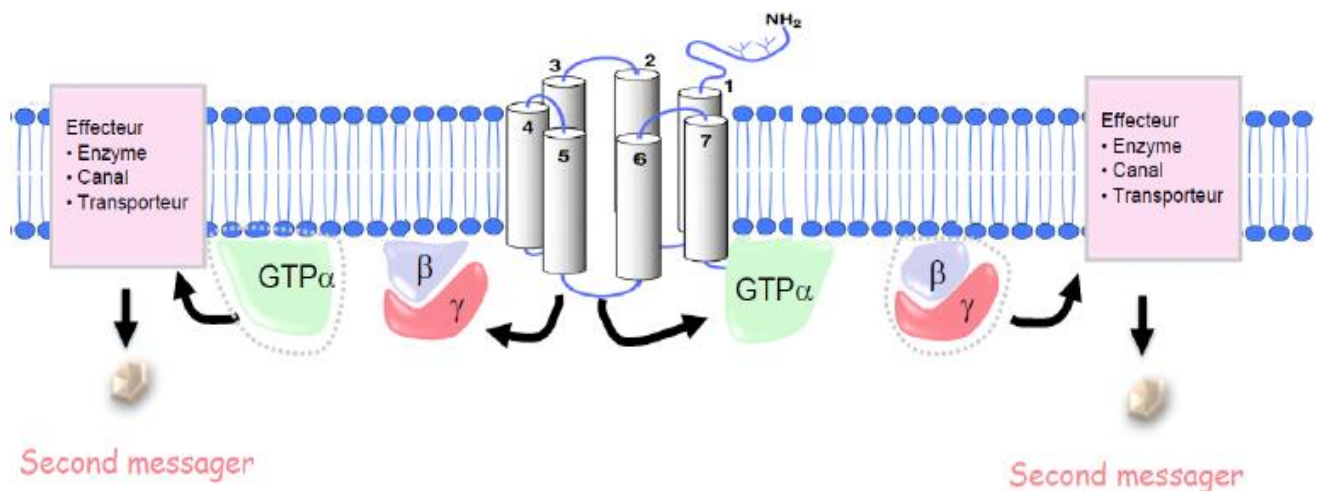


Figure 09 : Transduction du message au effecteurs par l'intermédiaire de la sous-unité GTPα après s'être dissocié du dimère β et γ.

4.3 La signalisation par les récepteurs couplés aux enzymes

- Les récepteurs couplés aux enzymes, lorsqu'ils sont activés, fonctionnent directement comme une enzyme ou sont directement associés aux enzymes qu'ils activent.
- Ils sont formés de protéines à un seul domaine transmembranaire qui ont leur **site de liaison** au ligand situé à l'extérieur de la cellule et leur **site catalytique** ou de liaison enzymatique situé à l'intérieur.
- La grande majorité de ces récepteurs sont des protéine-kinases, ou sont associés à des protéine-kinases et les ligands qui s'y fixent provoquent la phosphorylation de groupes spécifiques de protéines dans la cellule cible.

- Il existe 2 grands groupes de récepteurs couplés aux enzymes :

4.3.1 Les récepteurs couplés à une enzyme “intrinsèque”

- Leur segment cytoplasmique contient un **domaine kinasique** qui appartient soit à la **classe des sérine/thréonine kinases** (récepteur sérine/thréonine kinase) soit à la **classe des tyrosines kinases** (récepteur tyrosine kinase).

- Cette activation est à l'origine de nombreuses autres phosphorylations du **segment intracellulaire** du récepteur, ce qui entraîne la liaison de plusieurs molécules effectrices et forme ainsi le **complexe récepteur de signalisation** (“receptor signalling complex”).

- Ces récepteurs ont un rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire, de la migration cellulaire, du métabolisme cellulaire, de la prolifération et la différenciation cellulaire.

4.3.1.1 Les récepteurs tyrosine kinase (RTK)

- Les RTK possèdent (figure 10) :
 - un domaine extracellulaire généralement glycosylé, avec un domaine de liaison du ligand,
 - un domaine transmembranaire (une simple hélice),
 - un domaine cytosolique avec une séquence d'environ 100 acides aminés et qui possède une activité protéine tyrosine kinase (PTK) intrinsèque,
 - et enfin d'autres séquences régulatrices qui sont sujettes à des autophosphorylations et des phosphorylations par des protéines kinases hétérologues.

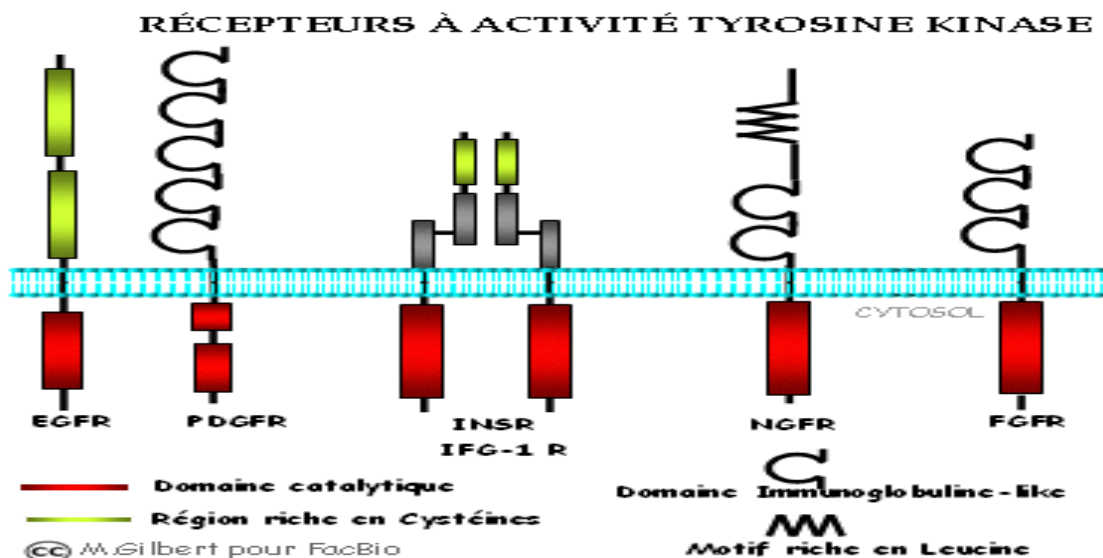


Figure 10 : Structure de différents types de RTK.

- **Exemples :** l'ensemble des récepteurs (EGF = Epidermal Growth factor ; PDGF = Platelet Derived Growth Factor ; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor ; FGF = Fibroblaste Growth Factor...) sont des monomères dans la membrane. Ils forment des **dimères** après fixation du ligand (à l'exception du récepteur de l'insuline qui est déjà dimérisé) et subissent, une transphosphorylation qui révèle leur activité kinasique (qui rend le domaine catalytique « compétent »).

4.3.1.2 Les récepteurs à activité sérine thréonine kinase

- Les récepteurs RSTK possèdent une activité sérine thréonine kinase intrinsèque catalysent le **transfert** du phosphate de l'ATP sur des résidus **sérines** et **thréonines**.
- Les récepteurs RSTK ont un rôle important dans le contrôle de la prolifération la différenciation, la migration et l'apoptose.
- Le récepteur du **TGF β (Transforming Growth Factor)** est le prototype de récepteur à activité sérine thréonine kinase.
- Les récepteurs RSTK ont des caractéristiques structurales et fonctionnelles communes : ils sont formés d'une seule chaîne polypeptidique, composé de trois régions (figure 11) :
 - Une région extracellulaire N-terminale pourvue du domaine de liaison du ligand.
 - Une courte séquence transmembranaire.
 - Et une région intracellulaire C-terminale pourvue du domaine à activité sérine/thréonine kinase et de nombreux sites de phosphorylation de résidu sérine et thréonine.

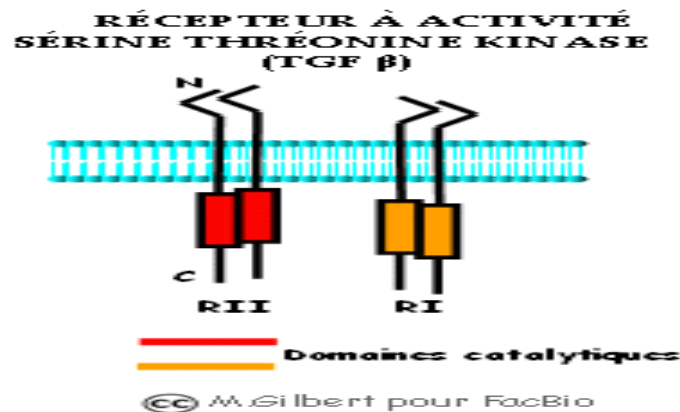


Figure 11 : Structure du TGF β .

- Les récepteurs RSTK se dimérisent lors de la fixation du ligand :
 - La liaison du ligand induit la dimérisation des récepteurs de type I et II.
 - Le type II, qui possède une activité kinase constitutive, phosphoryle le type I dans une région juxta-membranaire riche en glycine et sérine (domaine GS).
 - Cette phosphorylation est essentielle et suffisante pour amorcer l'activation de la voie de signalisation. C'est le type I activé qui propage le signal intracellulaire.

4.3.1.3 Le récepteur à activité guanylate cyclase

- Le récepteur est une protéine transmembranaire et le seul ligand connu à ce jour est le facteur natriurétique atrial (ANF), sécrété par l'atrium de l'oreillette.
- Le récepteur peut aussi être localisé dans le cytosol et son ligand est le monoxyde d'azote (NO).
- Dans les deux cas, le ligand active le récepteur ce qui conduit à la conversion du GTP en GMP cyclique.
- L'activation de ce récepteur-enzyme provoque la formation, à partir de la guanosine triphosphate (GTP), de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui active des protéines kinases.

4.3.2 Les récepteurs couplés à l'enzyme "extrinsèque"

4.3.2.1 Les récepteurs couplés à une tyrosine kinase

- Ces récepteurs sont **dépourvus** d'activité enzymatique. Leur di ou trimérisation induite par la liaison du ligand entraîne leur recrutement à la membrane et l'activation de **tyrosine kinases cytosoliques** qui relaient le signal en aval. On distingue :

- Les tyrosines kinases de la **famille JAK** (JANUS kinase ou Just Another Kinase) : elles sont associées aux récepteurs des cytokines et sont dépourvues de **domaines SH2** ou **SH3**. Les JAK activent par la suite des **facteurs de transcription STAT**.
- Et les tyrosines kinases de la famille Src (Src, Lyn, Lck...) : elles sont associées aux récepteurs des antigènes et sont dépourvues de domaines SH2 et SH3.

4.3.2.2 Les récepteurs couplés à une serine / thréonine kinase

- Les récepteurs couplés à une serine / threonine kinase (**RCSTK**) sont des récepteurs qui possèdent un seul segment transmembranaire **sans domaine kinasique**. Ils **s'associent** à des protéines tyrosine kinases situées dans le cytoplasme.

- Les ligands de ces récepteurs sont des cytokines, par ex. les interleukines 1 et 18 (récepteurs IL-R). Et de nombreux motifs moléculaires portés par des microorganismes (Pathogen-Associated Molecular Patterns ou PAMPs), dont les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries Gram-négatives sont l'exemple type (ex : récepteur TLR, Toll-Like Receptor).

- Les récepteurs couplés à une sérines/thréonine kinase ont des caractéristiques structurales et fonctionnelles communes : ils sont formés d'une seule chaîne polypeptidique, composé de trois régions :

- Une région extracellulaire N-terminale pourvue du domaine de liaison du ligand.
- Une courte séquence transmembranaire.
- Et une région intracellulaire C-terminale dépourvue d'activité kinase intrinsèque mais pourvue de domaine **TIR** (Toll/IL1-R homology) impliqué indirectement dans la reconnaissance d'une sérine/thréonine kinase cytosolique, l'IRAK (Interleukin Receptor Associated Kinase).

5 SCHÉMA GÉNÉRAL D'UNE VOIE DE SIGNALISATION

- La transduction des signaux perçus par les récepteurs fait intervenir de multiples processus (voies de signalisation), mais les mécanismes généraux mis en jeu sont en petit nombre, les principaux étant (figure 12) :

- le « recrutement » de protéines capables de contracter des interactions avec d'autres : il existe ainsi de très nombreuses protéines « **adaptatrices** » ;
- les réactions de **phosphorylation** et de déphosphorylation par des **kinases** et des phosphatases, qui modifient la conformation tridimensionnelle des protéines, donc leur **réactivité** ;
- la mise en jeu de **petites protéines G** selon un mécanisme quasi constant **d'échange** et **d'hydrolyse** de **nucléotides guanyliques** ;

- la production de « **seconds messagers** » intracellulaires relayant l'information apportée au niveau de la membrane.
- Enfin, les **régulateurs transcriptionnels**, couramment appelés « **facteurs de transcription** », qui commandent la transcription de **gènes cibles**.

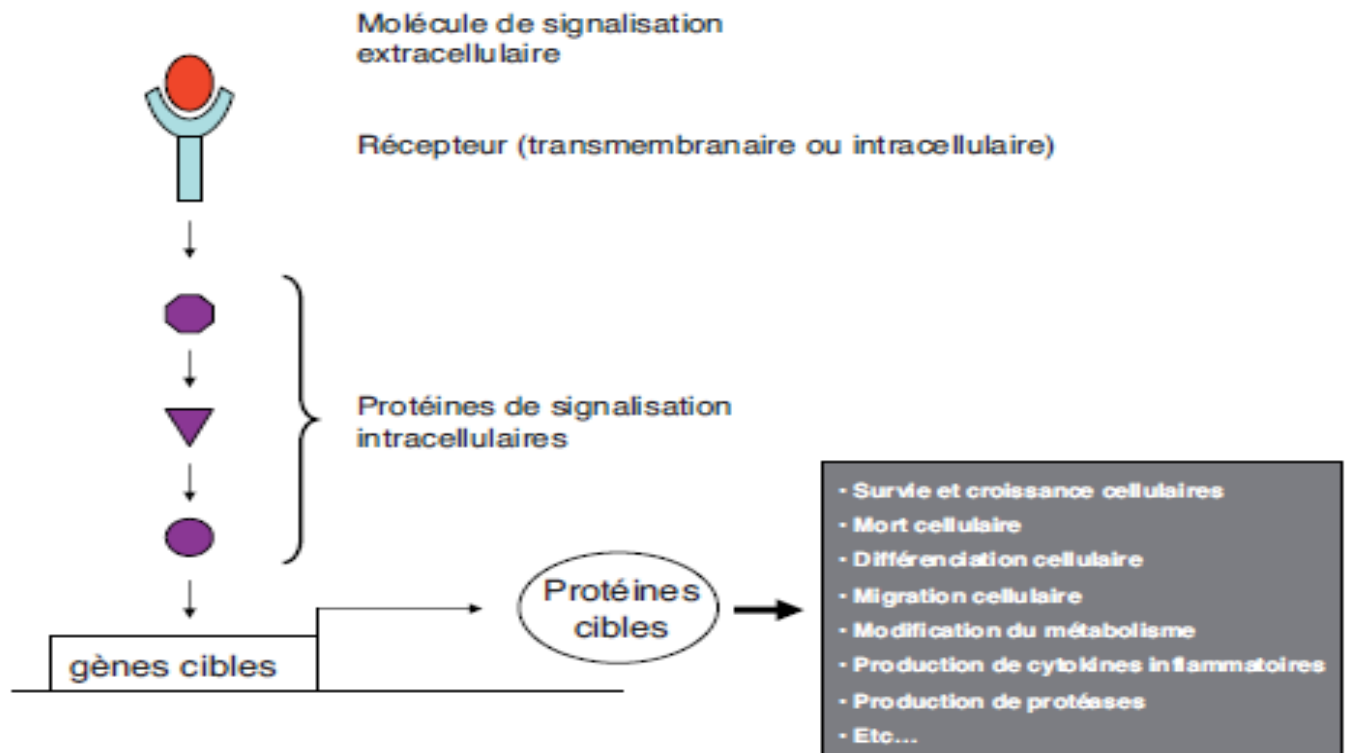


Figure 12. Schéma général de la signalisation intracellulaire. La molécule de signalisation se fixe sur une protéine spécifique, ou récepteur (généralement transmembranaire mais peut être intracellulaire), et active ainsi une voie de signalisation intracellulaire qui est mise en jeu par l'intermédiaire d'une cascade de protéines de signalisation. Ces protéines de signalisation activent des gènes cibles et la production de protéines spécifiques qui vont moduler le comportement de la cellule.

6 RÉSEAU DE MOLÉCULES DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRE

- On distingue trois classes de protéines parmi les acteurs de la transduction du signal : les **récepteurs** qui **reçoivent** le signal, les **adaptateurs** qui le **distribuent**, et les **effecteurs** (Enzymes de synthèses des seconds messagers, protéines Kinases et facteurs de transcriptions) qui **induisent** la réponse cellulaire.

6.1 Principales protéines adaptatrices

- Les protéines adaptatrices sont des protéines **ne possédant pas d'activité enzymatique intrinsèque ou transcriptionnelle** propre.

- Ils expriment une variété de **domaine de liaisons** (SH2, SH3, PTB, PH...) et/ou **plusieurs motifs** contenant un résidu **tyrosine** pouvant être **phosphorylé**.

- Ils sont constitués d'une succession de domaines **d'interaction protéine/protéine** ou entre **protéines/lipides**. Ils jouent un rôle très important dans la distribution du signal au niveau des molécules effectrices.

6.1.1 Les domaines d'interaction protéine-protéine et protéine-lipide

6.1.1.1 Le domaine SH2 (Src homology domain 2)

- Sa fonction propre est la **reconnaissance spécifique** de séquences peptidiques contenant une **tyrosine phosphorylée**. Le domaine SH2 est impliqué dans la liaison aux résidus tyrosines phosphorylés (**pTyr**).
- Il est composé d'une poche hydrophobique conservée, qui permet la liaison à un pTyr. Dans cette poche se retrouve le seul résidu conservé dans tous les domaines SH2, une arginine qui permet la formation de ponts hydrogènes avec le pTyr.
- La spécificité d'interaction des domaines SH2 est médiée par au moins trois résidus situés en **C-terminal** du pTyr.

6.1.1.2 Le domaine PTB (p-Tyr binding)

- Il permet également la liaison aux pTyr. Cependant, la spécificité de liaison est médiée par les résidus situés en **N-terminal** de pTyr, notamment par la séquence consensus N-P-x-pY (x représente n'importe quel acide aminé ; pY est le résidu tyrosine phosphorylé, N est une asparagine et P est une proline).
- Les domaines PTB nécessitent aussi la présence d'une arginine dans leur poche hydrophobe pour permettre l'interaction avec le phosphate.
- Il a également été démontré que le domaine PTB permet la liaison aux phospholipides. Cette liaison est permise par des interactions entre les acides aminés chargés positivement du domaine PTB et les groupements **oxygène** (chargé négativement) des phospholipides.

6.1.1.3 Le domaine PH (pleckstrin homology)

- La présence d'un domaine d'homologie à la pleckstrine (la pleckstrine est le principal substrat de la protéine kinase C dans les plaquettes sanguines) permet à la protéine de se fixer à la membrane au niveau de phospho-inositides.
- Ce sont donc, des **motifs de liaison aux phospho-inositides** (phospholipides dans la membrane).
- En général, les protéines contenant un domaine PH sont impliquées dans la signalisation où le recrutement aux membranes cellulaires est nécessaire.
- Cela permet le ciblage des protéines qui portent des domaines PH au niveau de la **face interne** de la **membrane plasmique**, là où se situent potentiellement leurs cibles ou encore d'autres régulateurs pouvant moduler leur activité.

6.1.1.4 Le domaine SH 3 (Src-homology-3)

- Ce domaine reconnaît et **se lie** à des domaines riches **en proline**, ce qui permet des liaisons entre protéines. Le rôle des domaines SH3 dans la cellule est varié : localisation cellulaire, régulation, recrutement.

6.1.2 Protéines adaptatrices à domaine Sh2

6.1.2.1 Protéines Grb2 (Growth-factor Receptor Binding protein)

- La protéine adaptatrice Grb2 qui est de petite taille (217 acides aminés pour un poids moléculaire de 25kDa) est constituée d'un domaine SH2 relié à deux domaines SH3 amino- et carboxy-terminaux par des jonctions de respectivement 4 et 7 acides aminés (Figure 13).

-
- Y Résidu tyrosine phosphorylé
P Résidu proline

6.1.2.2 Protéine Shc (SH2 Homology Collagen)

- ## 6.2 Petites protéines G monomérique

- ### 6.2.1 Super famille Ras

- Ras appartient à la superfamille des petites protéines G monomériques portant une activité **GTPase (Guanosine triphosphate hydrolase)**.
- RAS est une protéine majeure dans la signalisation. En effet, elle peut lier un GTP ou un GDP (comme la sous unité α des protéines G hétéro-trimériques). RAS est un **commutateur moléculaire** « interrupteur ».

- La super famille RAS compte plus de 100 membres, on distingue 5 sous-familles (Figure 14).

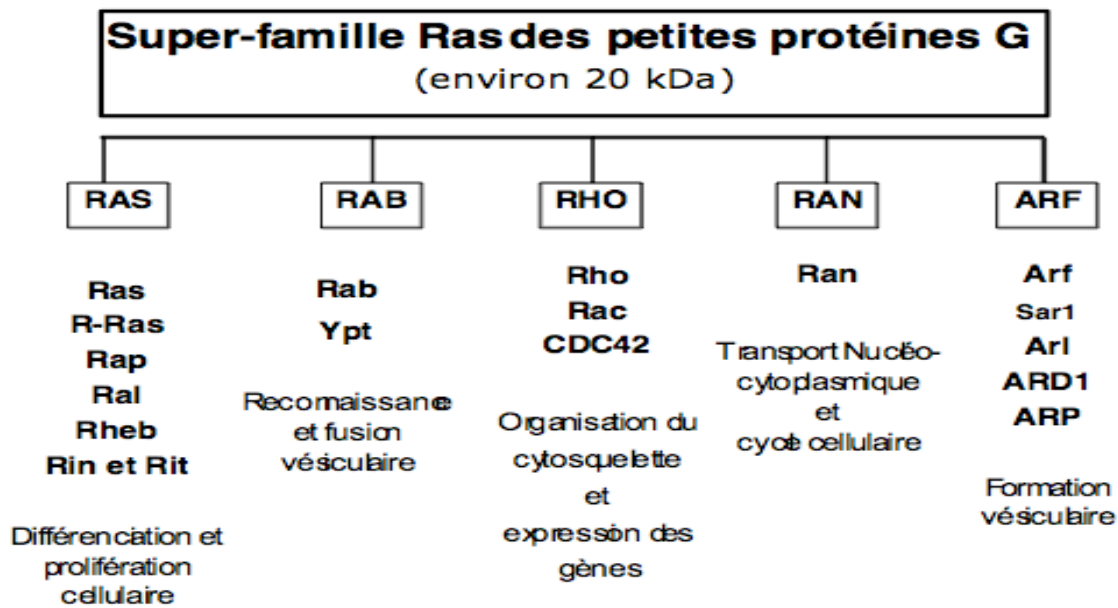


Figure 14 : Les membres de la superfamille RAS.

6.2.2 Fonctions des protéines G

- Elles sont impliquées dans des processus cellulaires fondamentaux et divers, comme la différenciation et la prolifération cellulaire, l'organisation et la dynamique du cytosquelette, et les transports intracellulaires. Ainsi la famille :

- **Ras** : Elle est impliquée dans la transduction des signaux des facteurs de croissance, elle aura pour conséquence la différenciation et la prolifération cellulaire, principalement au cours du stade embryonnaire.
- **Rab** : Elle joue un rôle dans le ciblage et fusion des vésicules.
- **Rho** : Elle joue un rôle dans la Régulation du cytosquelette d'actine.
- **Ran** : Elle joue un rôle dans le transport nucléo-cytoplasmique.
- **Arf** : Elle joue un rôle dans la formation de vésicules membranaire.

6.2.3 Régulation de Ras

- Elles sont constituées d'un domaine globulaire représentant le site de fixation du nucléotide (GDP ou GTP) et d'une région C-terminale qui se termine par un site de farnésylation permettant l'ancrage permanent de Ras à la membrane plasmique (figure 15).

- La protéine Ras sous la forme **GDP** est **inactive**. L'échange du GDP pour le **GTP** est très **lent** mais peut être **accéléré** par des **facteurs d'échanges**, comme la protéine **Sos** (Son of Sevenless).

- Ras fait la liaison entre la signalisation par un récepteur à type tyrosine kinase activé et des protéines « en aval » dans les voies de signalisation avec comme résultat une prolifération cellulaire.

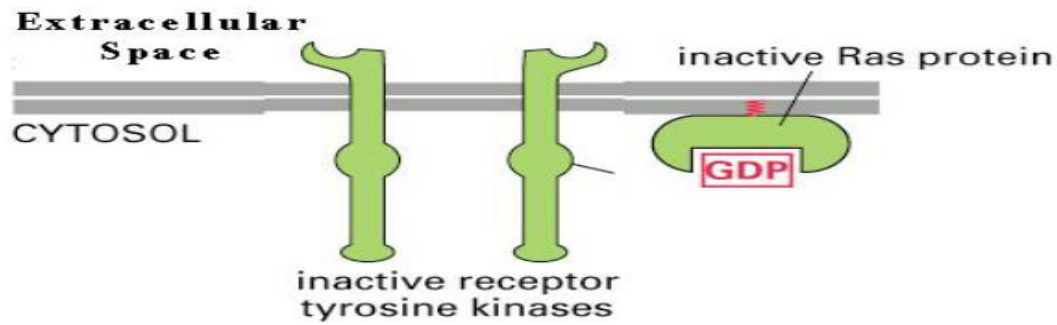


Figure 15 : Forme inactive de RAS.

- Un signal extracellulaire active le récepteur proximal de Ras (Figure 16).
- Recrutement d'une protéine adaptatrice (Grb-2) et une Ras-dépendante GEF (GEF : **Guanine Nucleotide Exchange Factors**, exemple : Sos « Son of Sevenless »).
- L'échange de GDP pour GTP a lieu : Sous sa forme liant le GTP, Ras peut interagir avec différents effecteurs, tels Raf, et la phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K).
- Ras est maintenant activé et la signalisation se poursuit.
- L'hydrolyse du GTP, qui permet le retour de Ras à une forme inactive liant le GDP.

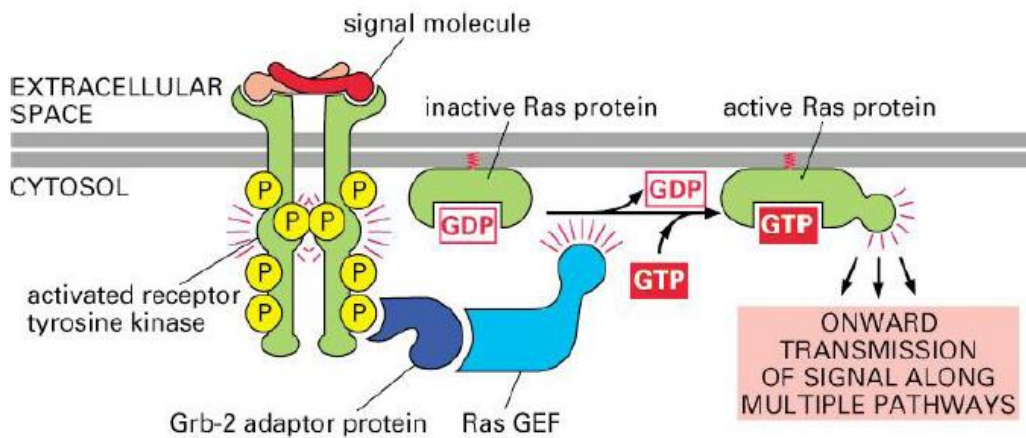


Figure 16 : Activation de RAS.

6.3 Protéines régulatrices associées aux petites protéines G

- La petite protéine G qui possède une activité **GTPase** est **active** lorsqu'elle est liée au **GTP**.
- Après hydrolyse du GTP, elle devient **inactive** car liée au **GDP**.
- Il y a pour cela l'intervention des :
 - Protéines d'échange GEP (GTP/GDP Exchange Protein).
 - Protéines GAP (GTPase-Activating Proteins).

6.3.1 Protéines d'échange GEP (GTP/GDP Exchange Protein)

- La **régulation** de l'activité GTPasique des protéines G monomériques dépend de protéines d'échange GEPs qui permettent l'échange du GDP par du GTP (figure 17).
- Les GEPs vont faciliter la dissociation du GDP et **stabiliser** l'état de transition de la GTPase **sans nucléotide** ce qui permet ainsi le **chargement** du GTP. Lorsque le GTP est fixé, la GEP se dissocie de la GTPase.

Remarque :

- Les GEPs sont aussi nommées : **GDS** (Guanine nucleotide Dissociation Stimulators) ou **GEF** (GEF : Guanine Nucleotide Exchange Factors, comme par exemple la protéine adaptatrice Sos (Son of Sevenless)).

6.3.2 Protéines GAP (GTPase-Activating Proteins)

- Les petites protéines G possèdent une activité GTPasique qui leur permet l'hydrolyse du GTP et de revenir à leur forme première, liée au GDP (figure 17).
- Cette activité GTPasique est caractérisée par un **faible taux d'hydrolyse**.
- Cette activité GTPasique est stimulée par un facteur activateur **GAP (GTPase-activating protein)**.
- En effet, Les GAPs augmentent l'activité intrinsèque d'hydrolyse du GTP des GTPases en GDP, ce qui permet ainsi le retour de la GTPase vers son état inactif.



Figure 17 : Rôles des GEFs et des GAPs.

6.4 Enzymes et seconds messagers intracellulaires

- La liaison à l'extérieur de la cellule du **1^{er} messager** (ex : une hormone) avec un récepteur membranaire active la production d'une autre molécule dans le cytoplasme de la cellule.
- Cette autre molécule cytoplasmique (**second messenger**) transmettra à son tour le signal aux enzymes intracellulaires.

6.4.1 Propriétés d'un second messenger

- Un messenger secondaire est une **structure non protéique** qui porte l'information du messenger primaire dans la cellule.
- Il agit comme ligand intracellulaire activant le plus souvent des **protéines kinases (PK)**, mais aussi des canaux ioniques ou interagissant avec d'autres protéines.
- Elle a une **durée de vie courte**.
- La modulation du signal passe par **la variation en concentration en effecteur secondaire**.
- Il existe une diversité chimique de messagers secondaires :
 - Lipides hydrophobes confinés aux bicouches membranaires (**Diacylglycérol « DAG » / Inositol 1, 4, 5 triphosphate « IP3 »**).
 - Ions inorganiques (**Ca²⁺**).
 - Nucléotides (**AMP cyclique, GMP cyclique**).
 - Gaz (**NO**).

6.4.2 Réactions de synthèse des seconds messagers et enzymes

6.4.2.1 AMPcyclique et adénylate cyclase

❖ AMPcyclique

- L'AMPc joue le rôle de **messager secondaire** en devenant à son tour un **activateur** allostérique de plusieurs effecteurs intracellulaires, dont le plus connu est la Protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (PKA).

- Les protéines kinases ainsi activées accroissent le niveau de phosphorylation des protéines et donc modulent, en plus ou en moins, l'activité de nombreuses enzymes impliquées dans le métabolisme cellulaire, telles celles du glycogène hépatique chez les mammifères.

❖ Adénylate cyclase

- L'**adénylate cyclase** ou **AC** est une enzyme membranaire dans le **domaine catalytique** est situé à la face **interne** de la membrane cytoplasmique.

- Sa structure générale montre 2 séries de six domaines transmembranaires, les extrémités N et C-terminales étant intracellulaires.

- Chez les mammifères, on compte 9 isoformes membranaires d'AC (1 à 9) résultant de gènes différents et une forme soluble (AC10).

- L'AC est un **effecteur** enzymatique de récepteurs couplés aux protéines **G hétéro-trimérique** (activé via la sous-unité α de la protéine **Gs** « **Gs α** »). Elle catalyse la réaction irréversible de l'ATP en AMPc (figure 18).

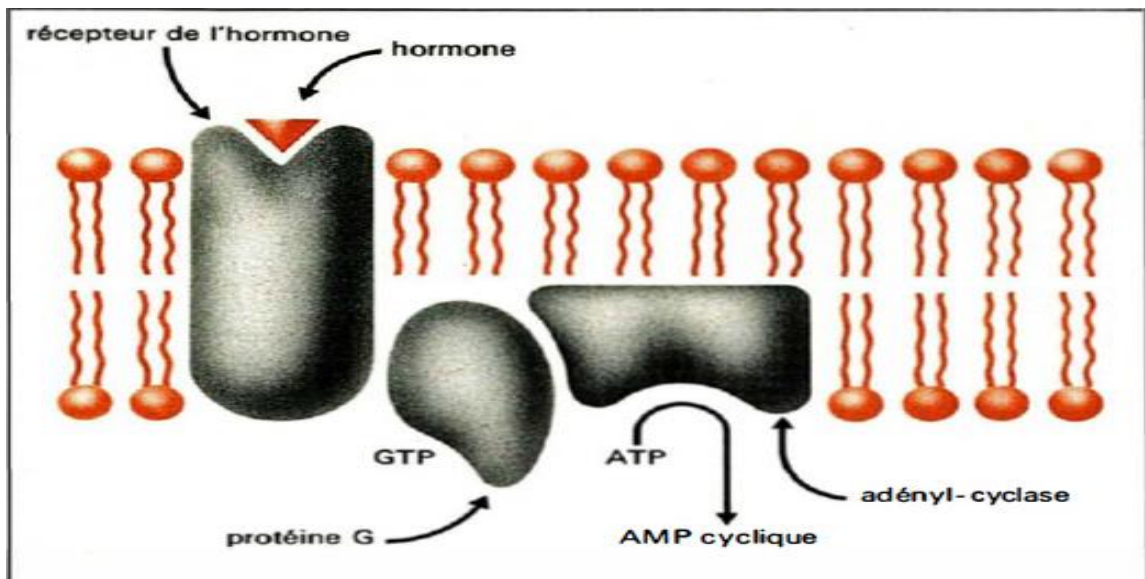


Figure 18 : Transmission du signal hormonal, activation de l'adényl-cyclase, et production de l'AMP cyclique. La protéine G (hetero-trimérique) est une protéine régulatrice liant le GTP. Elle joue un rôle essentiel tant dans l'activation que dans l'inactivation de l'adényl-cyclase.

- L'AMP cyclique est le produit de l'adénylate cyclase qui hydrolyse l'ATP. Il y a clivage d'un pyrophosphate (PPi) ainsi qu'une estérification interne entre le phosphate restant qui reste lié au Carbone n°5', et la fonction alcool secondaire du Carbone n°3' (figure 19).

Adénylate cyclase

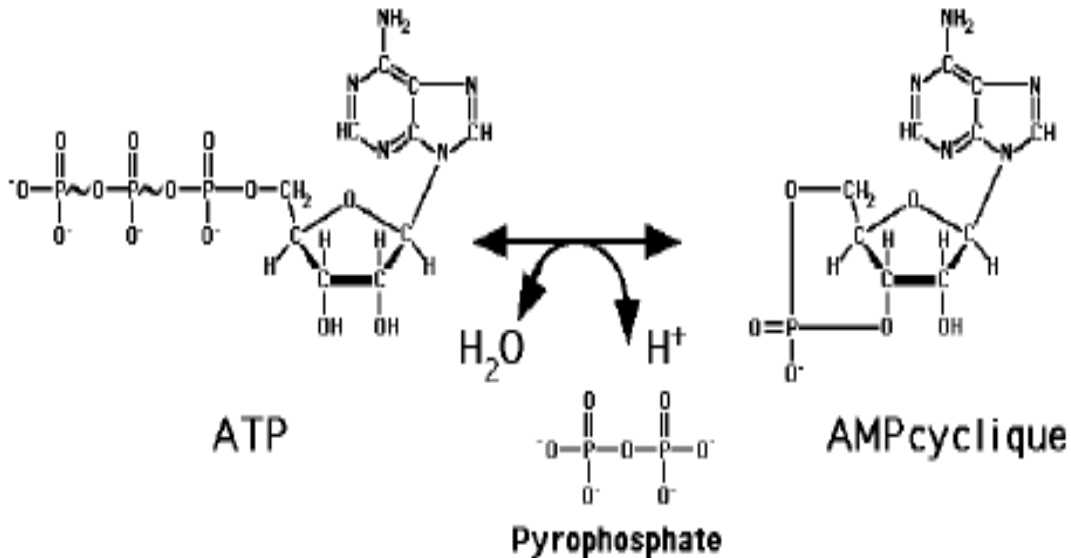
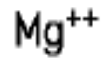


Figure 19 : Synthèse de L'AMPcyclique par l'adenylate cyclase.

- L'AMP cyclique est un second messenger et active un groupe protéines, les **protéines kinases A (PKA)**. Ces PKA une fois activé catalysent la phosphorylation des enzymes de plusieurs voies métaboliques : glycolyse, lipolyse, glycogénolyse, gluconéogenèse, etc...
- Par la suite, l'AMPc est hydrolysé en AMP (inactif) par une nucleotide phosphodiesterase (PDE).

6.4.2.2 *Diacyl glycerol (DAG), inositol triphosphate (IP3) et phospholipase C*

❖ Le diacyl glycerol et l'IP3

- Le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) est un composant mineur de la membrane plasmique, localisé dans le feuillet interne de la bicouche lipidique.
- L'hydrolyse du PIP2 par la phospholipase C (PLC) produit deux messagers secondaires, le diacylglycérol (DAG) qui reste au contact de la membrane lipidique et l'inositol 1, 4,5-trisphosphate (IP3) qui diffusent dans le cytoplasme.
- L'IP3, en activant la sortie du calcium du réticulum endoplasmique, participe activement à la forte augmentation du taux intracellulaire.
- Le DAG, qui reste accroché sur le feuillet interne de la membrane cellulaire, va se déplacer et **activer** la **protéine kinase C**, elle-même activée par l'augmentation du taux de calcium intracellulaire, ce qui aura pour effet de produire la réponse cellulaire au stimulus hormonal.

❖ La phospholipase C

- La phospholipase C ou PLC est une enzyme cytosolique à **translocation membranaire** lorsqu'elle est **activée**.

- Chez les mammifères, 4 sous-types ont été identifiés : 4 isoformes PLC β , 4 isoformes δ , 2 isoformes γ et une isoforme ϵ .
- Les phospholipases C présentent outre le domaine catalytique, des domaines de liaison du Ca^{++} (domaine EF-hand et domaine C2) et des domaines d'interaction protéines-protéine SH2 et SH3 et d'interaction protéine-membrane PH.
- La phospholipase C catalyse la réaction d'hydrolyse du PIP₂ (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate), localisé dans la membrane cellulaire, en IP₃ (inositol-1, 4, 5-trisphosphate) et DAG (1, 2-diacylglycerol ou diglyceride) (figure 20).

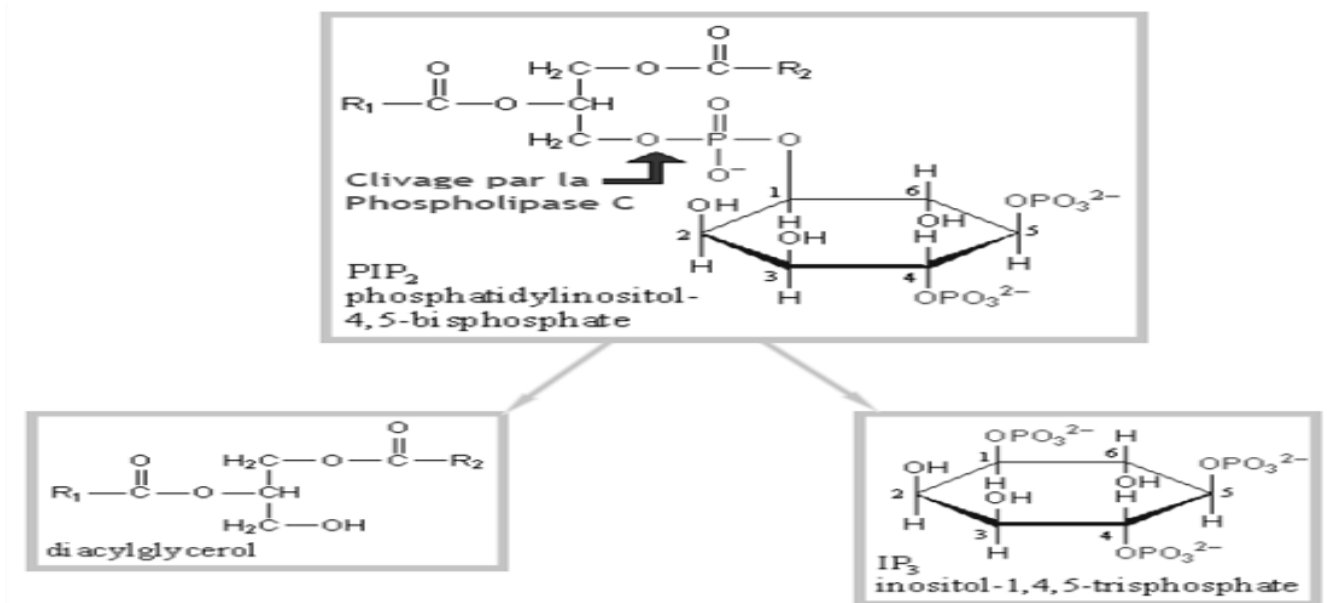


Figure 20 : Les phospholipases C hydrolysent la liaison entre le phosphate et la fonction alcool primaire en C3, libérant un diglycéride et un phospho-alcool

6.4.2.3 Phosphatidyl inositol triphosphate (PIP₂) et PI3-Kinase

❖ Le Phosphatidyl inositol triphosphate (PIP₂)

- Le phosphatidylinositol (PI) est formé à partir de l'inositol par réaction de ce dernier avec le cytidine diphosphate diacylglycerol (CDP-DG).
- Le PI formé est alors phosphorylé par une (ou plusieurs) kinase(s) en phosphatidylinositol-4-phosphate (PIP), puis en phosphatidylinositol- 4,5-bisphosphate (PIP₂).

❖ La phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)

- La PI3K est une enzyme cytosolique à translocation membranaire lorsqu'elle est activée.
- La **PI3 Kinase** n'est pas une Protéine Kinase mais une **Lipide Kinase**. Elle a pour **substrat le PIP₂** (phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate) qui est phosphorylé en **PIP₃** (phosphatidylinositol 3, 4,5-triphosphate) qui est un second messenger (figure 21).
- La PI3K a 2 sous unités :

- **P110 : sous unité catalytique.** Elle contient le **domaine lipide kinase** qui catalyse la réaction de phosphorylation du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ou PIP₂ qui est phosphorylé en

phosphatidylinositol 3, 4,5-trisphosphate ou PIP3. Elle possède aussi, un domaine de fixation à P85, un domaine de fixation à RAS et un domaine d'encrage membranaire.

- **P85** : Elle contient deux domaines SH2 qui interagissent avec les phosphotyrosine de protéines adaptatrice (ex : l'IRS1) de récepteur associé à une activité protéine kinase ou avec le récepteur lui-même ce qui active l'enzyme. Elle possède aussi, un domaine inter SH2 de fixation à P110 et un domaine SH3.

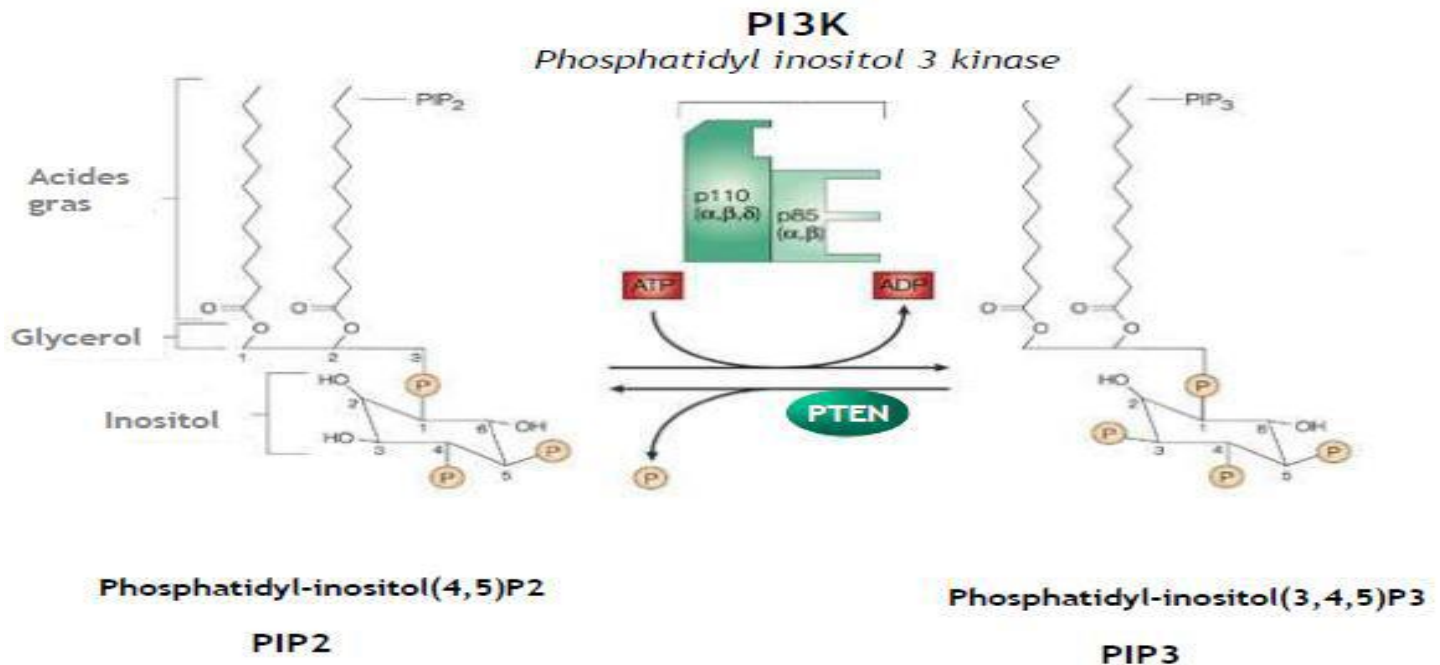


Figure 21 : Activités catalytiques de la PI3 kinase et de PTEN. La PI3 kinase convertit le phosphatidylinositol-4,5-diphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol- 3, 4,5-triphosphate (PIP3) ; PTEN réalise l'opération inverse.

6.5 Protéines kinases

- Les protéines Kinases sont des enzymes de conversion qui catalysent la phosphorylation (ATP dépendante) de la fonction hydroxyle de certains résidus **Ser**, **Thr** (**serine/thréonine kinase**) et/ ou **Tyr** (**tyrosine kinase**) dans les protéines cibles présents dans des séquences spécifiques (figure 22).

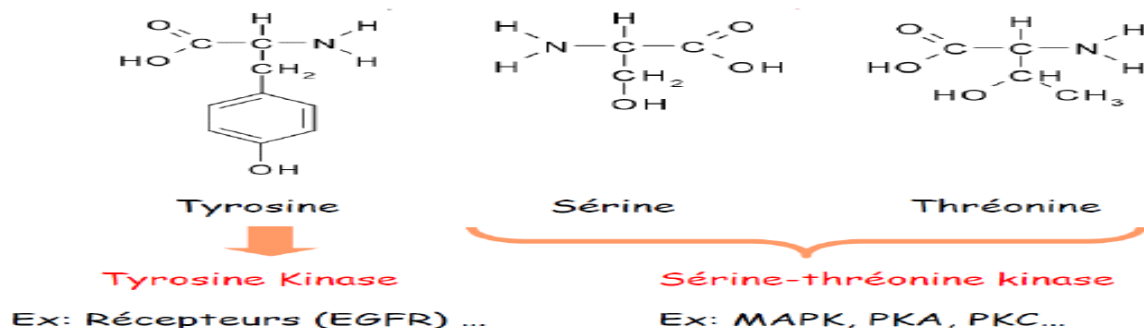


Figure 22 : Exemple de famille de protéines Kinases qui cibles les résidus Tyrosine, serine et thréonine.

6.5.1 Réactions de phosphorylation et les domaines kinases

- Les **tyrosines kinases (TK)** créent pour la plus part des **sites phosphotyrosine** complémentaire des domaines SH2 ou PTB de protéines adaptatrices ou d'enzymes.
- Cette activité TK est le plus souvent associée à un récepteur, soit de façon intrinsèque (récepteur tyrosine kinase ou RTK) soit de façon extrinsèque (récepteur couplé à une tyrosine Kinase ou RCTK).

6.5.2 Principales protéines kinases

6.5.2.1 Protéine kinase A (PKA)

- Les récepteurs « **de type RCPG** » qui activent la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (PKA), par l'intermédiaire de la production d'AMPc, régulent un large éventail de processus cellulaire comme **le métabolisme**, la régulation de gènes, la croissance cellulaire et la division, la différenciation mais aussi la conductivité des canaux ioniques (figure 23).

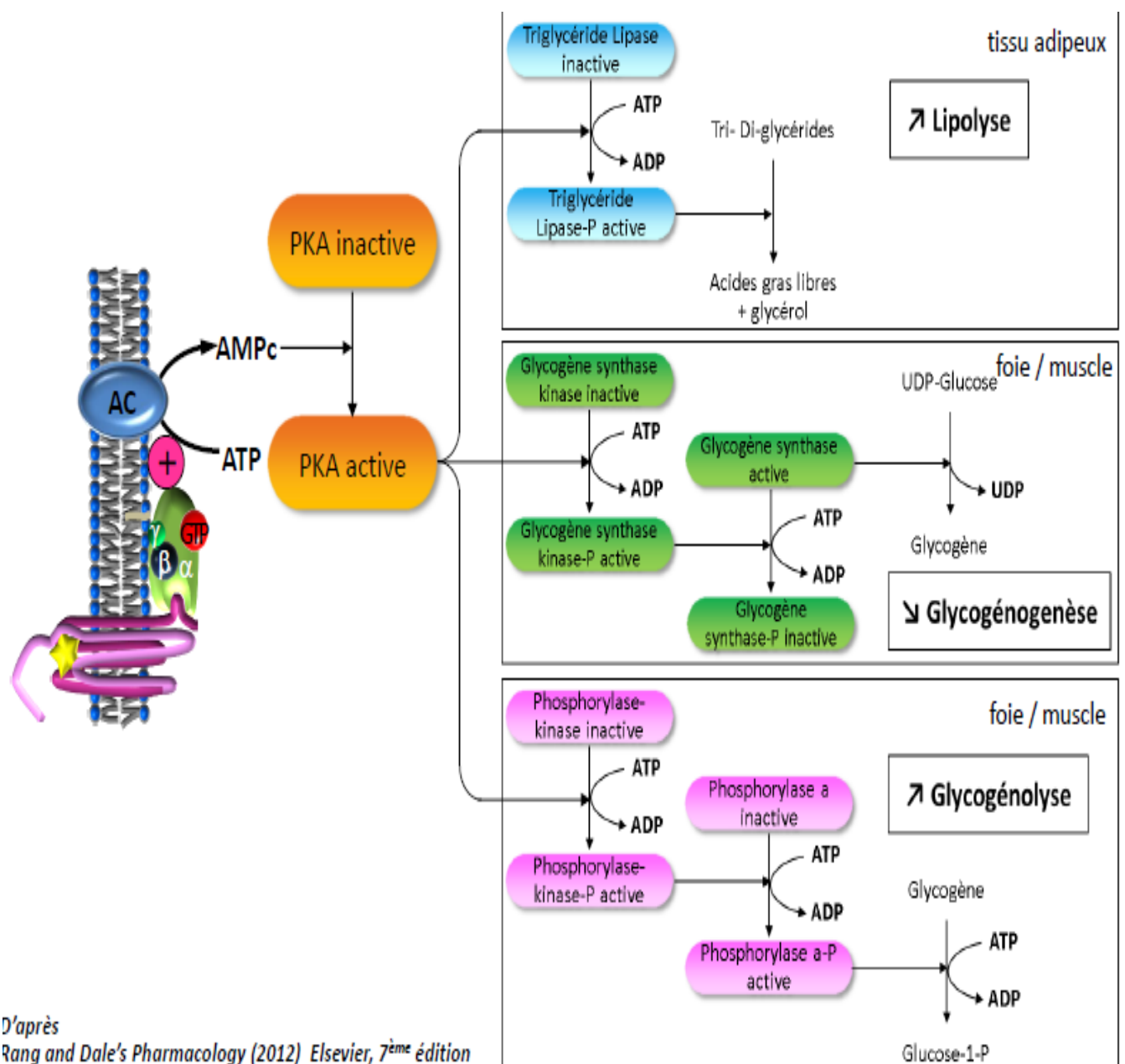


Figure 23 : Exemples de voies de transduction du signal associé à PKA.

- A l'état inactif, la PKA est un hétérotétramère formé de 4 sous-unités : 2 sous-unités catalytiques (C) et 2 sous-unités régulatrices (R) (figure 17).
- L'AMPc lie donc la PKA au niveau de ses sous-unités régulatrices, ce qui provoque la dissociation de l'enzyme et active les sous-unités catalytiques (figure 24).
- Ces sous-unités catalytiques ainsi libérées induisent la phosphorylation de protéines jusque ce que les taux d'AMPc deviennent limitant pour que les sous-unités régulatrices regagnent leurs affinités pour les sous-unités catalytiques.

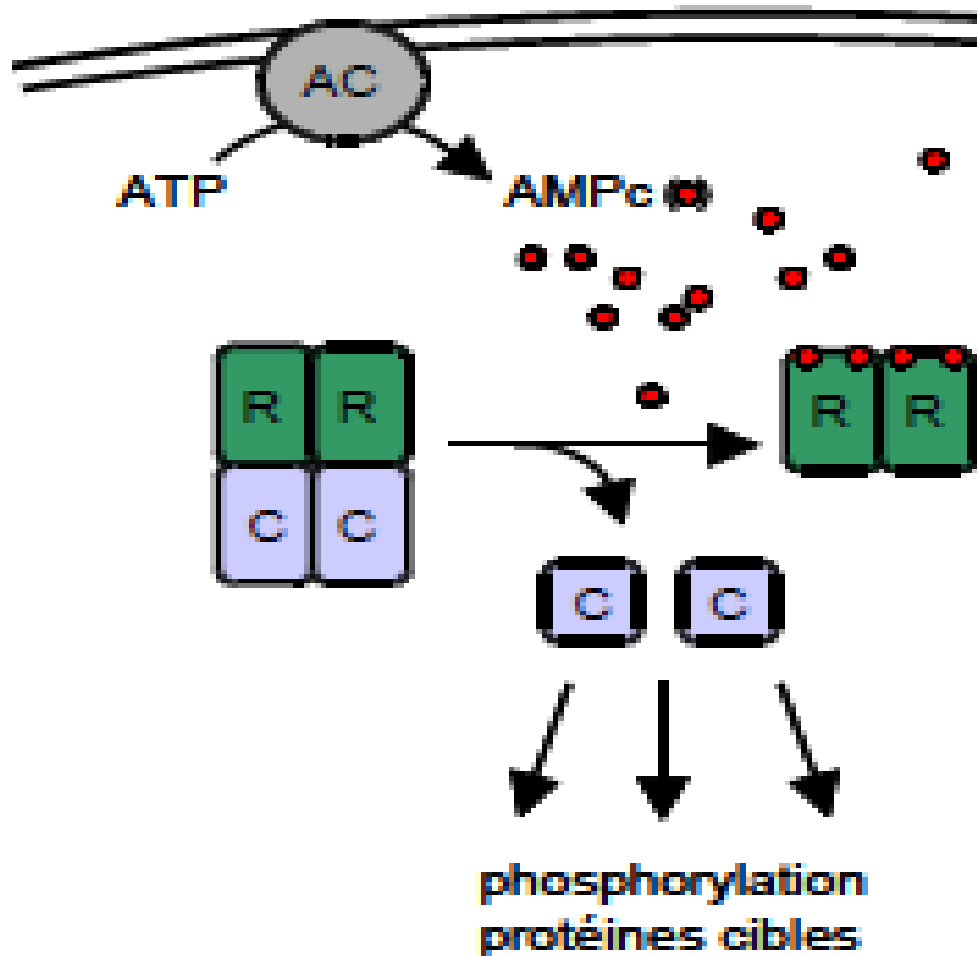


Figure 24 : Récepteurs intracellulaires de l'AMPc. La production de l'AMPc par les adénylate cyclases (AC) entraîne une augmentation intracellulaire d'AMPc. La liaison de l'AMPc sur les sous-unités régulatrices de la PKA(R) diminue leurs affinités pour les sous-unités catalytiques (C) qui se dissocient.

6.5.2.2 Protéine kinase C (PKC)

- Les PKC sont une famille d'enzymes, à activité kinase **de sérine** et de **thrénine**, transmet ainsi de nombreux signaux générés par les hormones et les neurotransmetteurs.
- Selon les homologues de leur **domaine de régulation**, qui déterminent leurs activateurs respectifs, trois sous-familles de PKC ont été identifiées : les PKCs classiques (regroupant les isoformes α , β et γ), les nouvelles PKCs (regroupant les isoformes δ , ϵ , η , θ et μ) et les PKCs atypiques (regroupant les isoformes ζ , λ et ι).

- Les PKC sont cytosoliques en l'absence de Ca^{++} , est transloquée vers la membrane cellulaire en présence du Ca^{++} libéré sous l'action de l'IP3. L'activation de la PKC est dépendante du DAG et du Ca^{++} , elle l'est aussi d'un phospholipide membranaire, la phosphatidylserine (PS).

- Les formes classiques et nouvelles des PKC requièrent le diacylglycérol et/ou le calcium pour leur activation, les formes atypiques, insensibles au diacylglycérol et au calcium, nécessitent plutôt les PI (3, 4,5) P3.

- La PKC présente **2 domaines**, l'un hydrophobe et **régulateur**, le **domaine R**, l'autre hydrophile et **catalytique**, le **domaine C**.

- La fixation des 3 activateurs (Ca^{++} , DAG et PS) sur le domaine régulateur induit une modification de sa conformation qui révèle l'activité du domaine catalytique.

6.5.2.3 Protéine kinase B (AKT)

- L'AKT est une **sérine thréonine kinase**.

- Les mammifères possèdent trois **gènes akt** : akt1, akt2 et akt3 codant pour trois **isoformes d'Akt** (aussi nommés PKB α « Akt1 », PKB β « Akt2 » et PKB γ « Akt3 »).

- Ces protéines kinases sont activées d'une part par interaction protéine-membrane avec le PIP3 produit par la PI3K et d'autre part par phosphorylation par la phosphoinositide-dépendent kinase (PDK).

- La PKB (Akt) participe à la régulation de nombreux processus biologiques en phosphorylant différents substrats (protéines kinases, protéines de signalisation et facteurs de transcription) impliqués dans de multiples cascades de signalisation, régulant **le transport de glucose**, la synthèse de glycogène, la prolifération et la survie cellulaire, ainsi que la synthèse protéique.

- En effet, Akt (1 ou 2 ou 3) en phosphorylant AS160 (Akt Substrate of 160kDa), est à l'origine de la translocation du transporteur de glucose GLUT4 vers la membrane plasmique et permet la captation du glucose extracellulaire par les cellules musculaires et les adipocytes.

6.5.2.4 Mitogen-activated protein kinase (MAPK)

- Les MAP (Mitogen-Activated Protein) kinases sont d'importants médiateurs impliqués dans la transduction des signaux extracellulaires de la membrane plasmique au noyau.

- Les MAP kinases sont toutes des kinases à double spécificité capables de phosphoryler leurs substrats sur sérine/thréonine et sur tyrosine.

- Les MAP kinases sont des PK activées en cascade :

- La première est la MAPKKK (MAP-kinase-kinase-kinase ou MAP3K), elle est activée soit par interaction avec des protéines adaptatrices que sont les petites protéines G de type Ras (Ras activated factor). Soit par phosphorylation (ex : par la PKC, par les TK de RCTK ou des STK de RSCTK).
- La deuxième est la MAPKK ((MAP-kinase-kinase) activée par phosphorylation par la précédente.
- La troisième est la MAPK ((MAP-kinase) activée par phosphorylation par la précédente.

- Les MAPK activées phosphorylent et modulent l'activité de nombreux substrats, en particulier des enzymes et des facteurs de transcription.

Remarque :

- La MAPK peut activer directement dans le cytoplasme un facteur de transcription qui une fois transloqué dans le noyau de la cellule, modifiera la transcription d'un ou plusieurs gènes, permettant à la cellule de répondre au stimulus initial par la production de nouvelles protéines.
 - Alternativement le facteur de transcription peut résider dans le noyau en tout temps et c'est la MAPK qui, une fois activée, sera transportée vers le noyau où elle pourra moduler l'activité du facteur transcriptionnel, qui lui modifiera la transcription d'un ou plusieurs gènes.
- Il existe **trois voies** principales **des MAP kinases**, elles sont définies par les derniers éléments de la cascade qui comportent tous plusieurs isoformes. Ces trois voies sont :
- les voies des kinases ERK1 et ERK2 (*extracellular signal-regulated kinases*),
 - de p38 MAP kinases (avec 4 isoformes dénommés α , β , γ et δ),
 - et de *C-Jun N-terminal kinases* (JNK1, JNK2 et JNK3).
- ERK est associée à la prolifération en réponse aux facteurs de croissance, alors que JNK et p38 sont induits suite à des stress et aux cytokines et peuvent médier la différenciation ainsi que la mort cellulaire (figure 25).

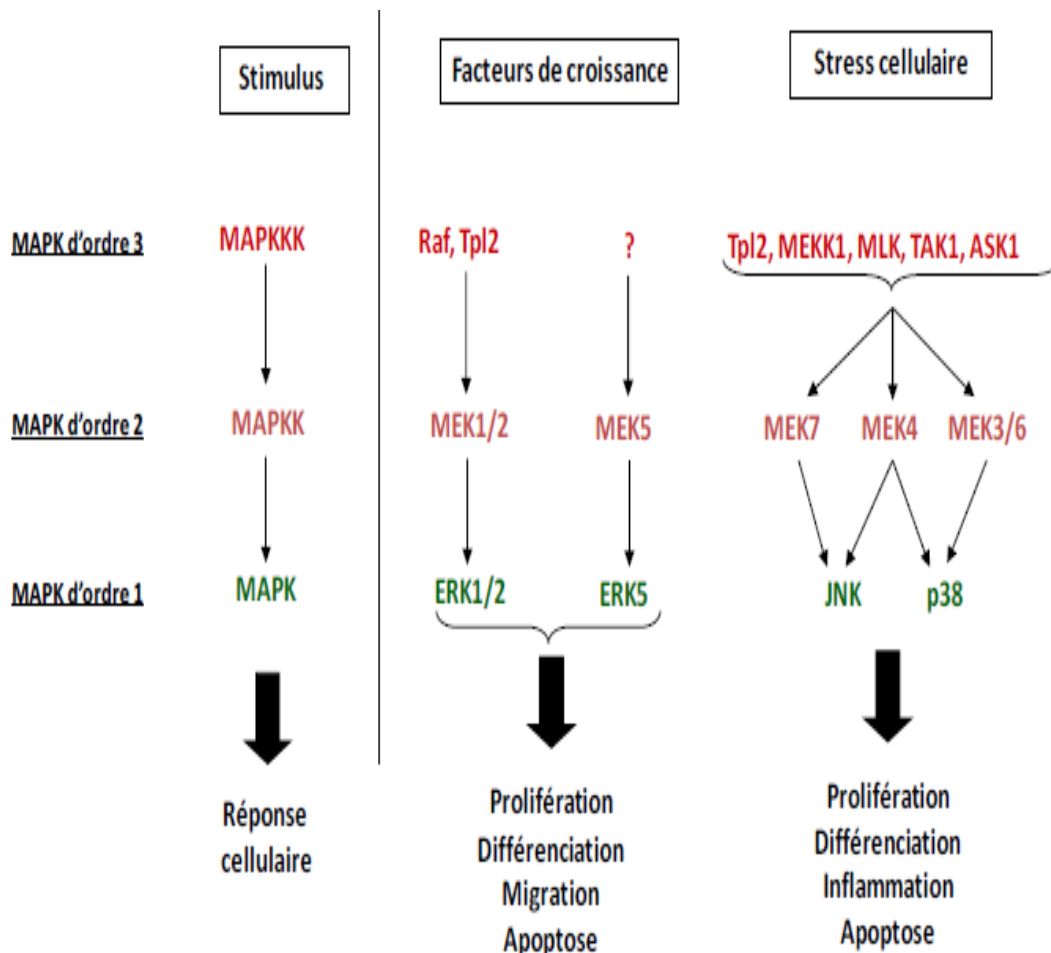


Figure 25 : Voies des MAP Kinases chez les mammifères.

Bibliographies et Webographies :

- Ea, Hang Korng, et Lioté, Frédéric. Les communications intercellulaires par les voies de signalisation. Centre Viggo Petersen, Hôpital Lariboisière, Paris. Université Denis-Diderot, Paris VII. L'immunologie pour le praticien.
- BORG, Jean-Paul, FOURNIER, Emmanuel, MARGOLIS, Ben, BIRNBAUM, Daniel. PTB, un domaine d'interaction protéine-protéine important dans le « jeu de dominos » de la transmission du signal. médecine/sciences, 1997 ; 13, p 647-56
- BROUTIN, Isabelle, DUCRUIX, Arnaud. Domaines structuraux et signalisation. médecine/sciences, 2000 ; 16, p 611-6.
- DANCE, Marie. Nouveaux mécanismes d'activation des voies RAS/MAPk et PI3K par GAB1 en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase : exemple des récepteurs de l'EGF et du VEGF. Thèse de doctorat : Sciences. Toulouse III : Université Paul Sabatier, 2007.
- LANDRY, Mélissa. L'implication de la dualité fonctionnelle de la protéine p66Shc en aval des récepteurs tyrosine kinase dans la progression du cancer. Thèse de doctorat. Québec : Université Sherbrooke, 2012.
- MENETREY, Julie. Etude structurale des petites protéines G : Rap2A dans un complexe non catalytique avec le GTP et Arf6 en complexe avec du GDP. Thèse de doctorat. Université PARIS 6, 2000.
- MOUSSARD, Christian. Biologie Moléculaire-Biochimie de Communications Cellulaires. Cours-LMD. Edition deboeck, 2005.
- LE PEUCH, Christian. De nouveaux seconds messagers de l'action hormonale. médecine/sciences, 1985 ; 1, p 255-60.
- ROBERT, Jacques. Signalisation Cellulaire et Cancer. Collection oncologie pratique. Edition Springer, 2010.
- <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/4RCPGetProteinesG/1RCPGetProtG.htm>
- <https://www.irbv.umontreal.ca/personnel/chercheurs/daniel-philippe-matton/matton-projets/matton-communication>