

Cellular Signalling

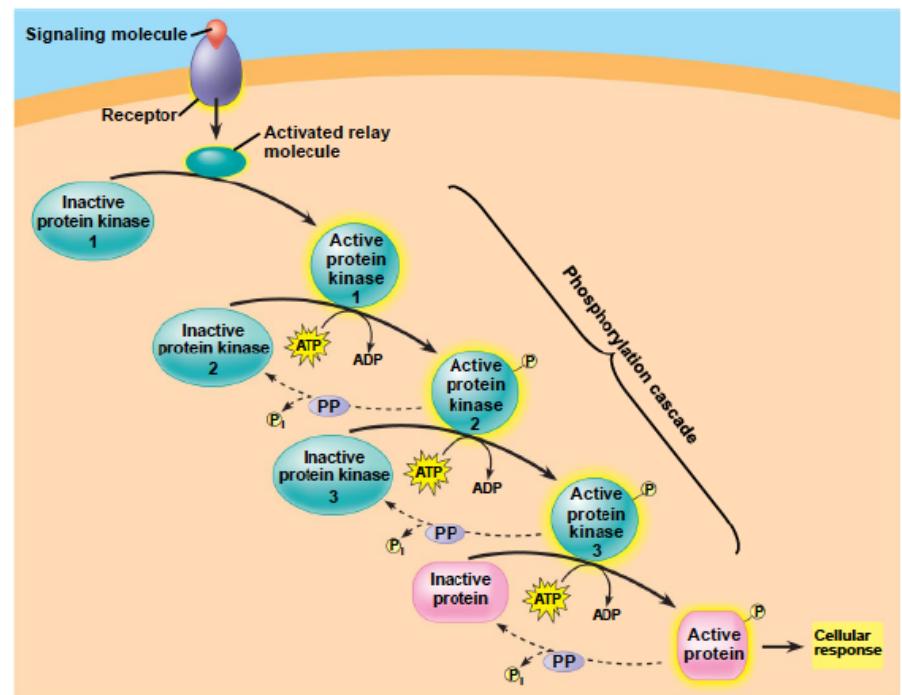
All the questions should be as considered Exam level.

Q1)

Les phosphorylations en cascade impliquant plusieurs kinases sont utiles parce que:

- 1) Elles ont une spécificité d'espèce
- 2) Elles induisent toujours la même réponse cellulaire
- 3) **Elles amplifient grandement le signal original**
- 4) Elles abolissent les effets négatifs des phosphatases
- 5) Le nombre de molécules impliquées est faible et constant

- Enzyme cascades amplify the cell's response
- At each step, the number of activated products is much greater than in the preceding step
- An example glycogen phosphorylase



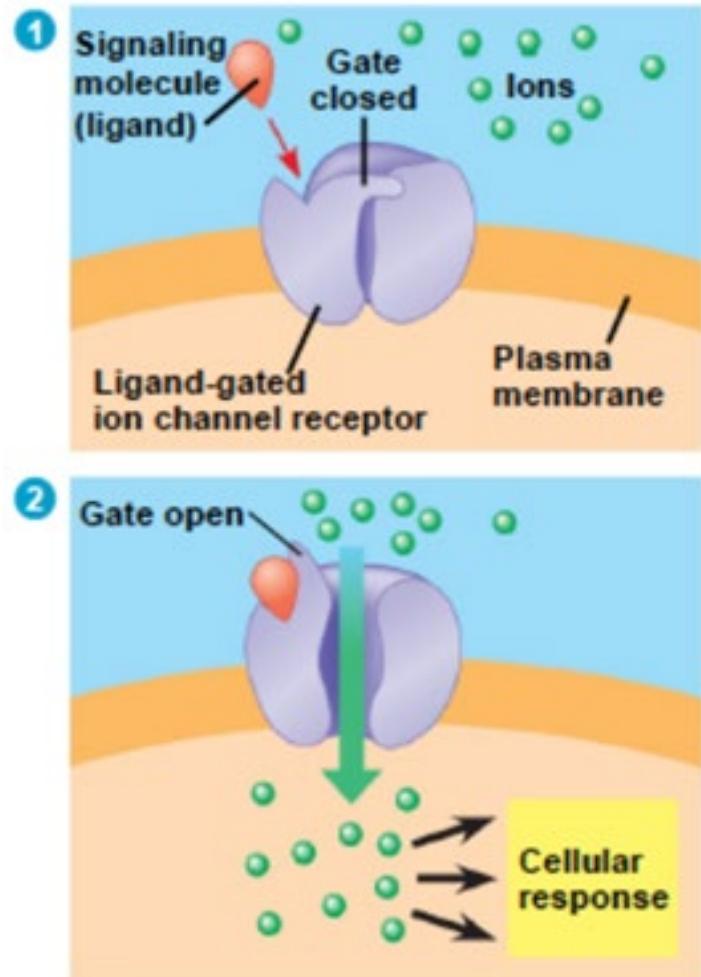
Q2)

Quand la liaison d'une molécule signal à un récepteur induit directement un changement dans la concentration d' ions dans une cellule, de quel type de récepteur s'agit-il?

- a) Un récepteur de type tyrosine kinase (RTK)
- b) Un récepteur couplé a une protéine G (GPCR)
- c) Un récepteur de type tyrosine kinase dimérique et phosphorylé
- d) **Un canal régulé par un ligand**
- e) Un récepteur intracellulaire

Since you have been shown a picture of a
IP₃ controlled Ca⁺⁺ channel in the course, slide 50 lecture KS1
(e) is also be considered correct.
The question should have asked you to select one or more correct
answers.

Récepteur ionotrope

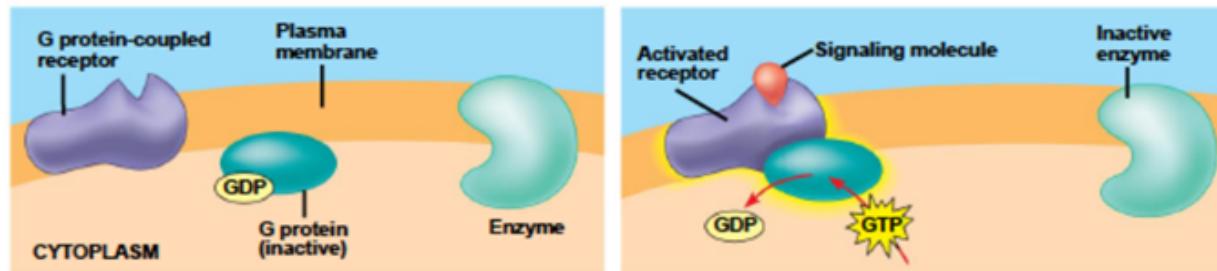


Q3)

la phosphorylation des protéines est fréquemment impliquée dans tous ces processus sauf un; lequel?

- a) Régulation transcriptionnelle induite par des molécules signal extracellulaires
- b) L'activation des récepteurs couplés à une protéine G
- c) Activation des récepteurs de type tyrosine kinase
- d) Activation des kinases qui phosphorylent des protéines

Il n'y a pas de phosphorylation entre le GPCR et le messager secondaire lors de la transmission du signal.



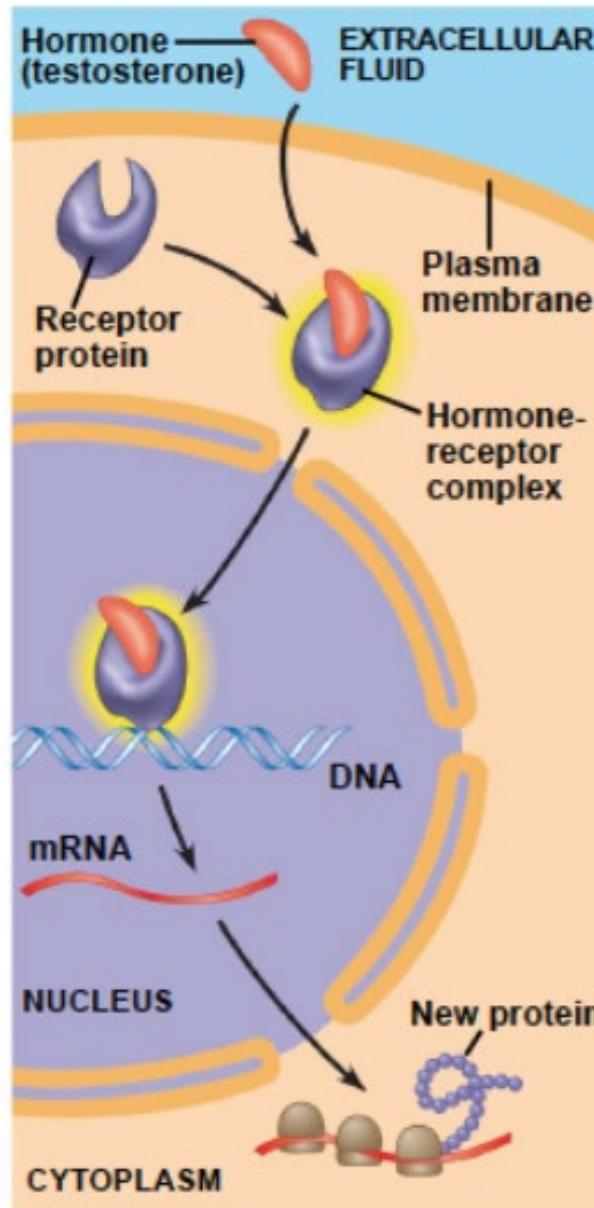
A G protein-coupled receptor is a plasma membrane receptor that works with the help of a G protein

- The G protein acts as an on/off switch:
 - If GDP is bound to the G protein is inactive
 - If GTP is bound to the G protein is activated

Q4)

Les hormones liposolubles, par exemple la testostérone, traversent la membrane plasmique de toutes les cellules, mais induisent une réponse seulement dans les cellules cibles parce que

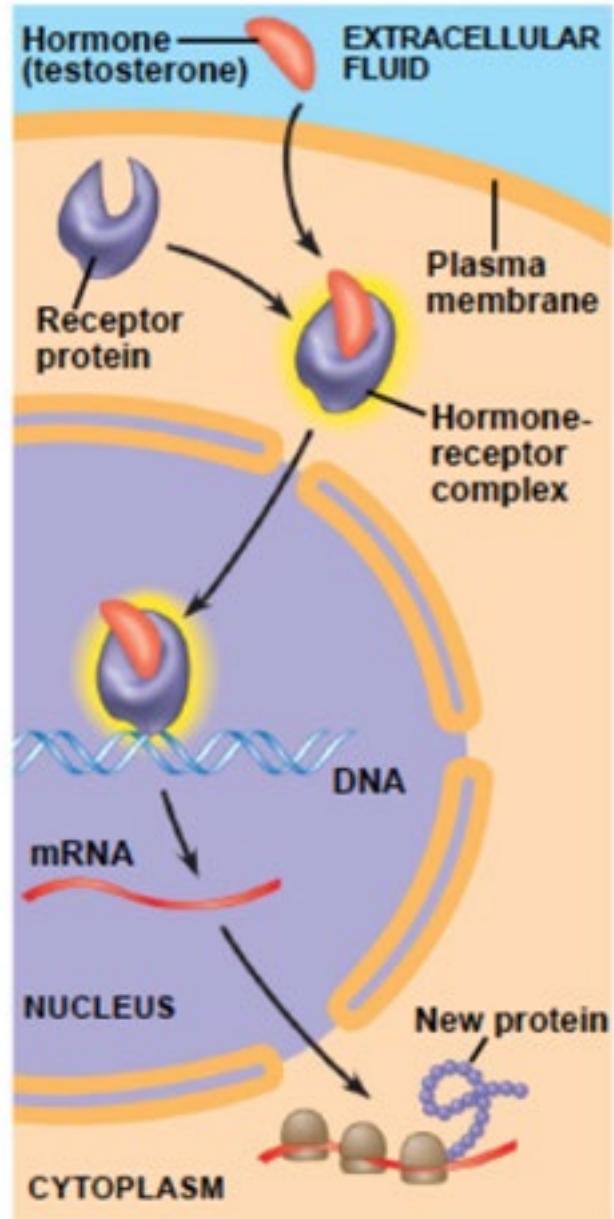
- a) Seules les cellules cibles possèdent la séquence d'ADN permettant une réponse
- b) Des récepteurs intracellulaires appropriés ne sont présents que dans les cellules cibles
- c) La plupart des cellules ne sont pas capables de générer PIP₃, qui est indispensable pour la réponse
- d) Seules les cellules cibles possèdent les enzymes cytosoliques nécessaires à l'étape de transduction du signal induit par la testostérone
- e) La plupart des cellules expriment une méthylase qui modifie des acides aminés glutamate afin de désensibiliser le récepteur.



Q5)

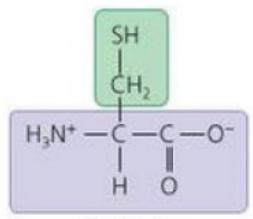
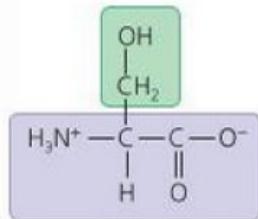
Les récepteurs intracellulaires sont typiquement

- a) Des protéines kinases
- b) Des phosphatases
- c) Des phospholipases qui génèrent de l' IP3
- d) Des canaux ioniques
- e) Des facteurs de transcription

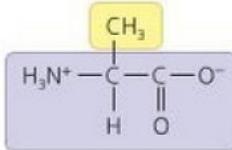


(Q6) Les événements régulateurs de phosphorylation que nous avons rencontrés à ce jour dans les cellules eucaryotiques se produisent sur la sérine, la thréonine et la tyrosine. Les chercheurs qui étudient la phosphorylation créent souvent des versions non phosphorylables d'une protéine, en substituant d'autres acides aminés à S, T et Y. Quels acides aminés seraient les substitutions les plus appropriées dans chaque cas? (Voir tableaux des structures des acides aminées, 1^{er} cours).

S:

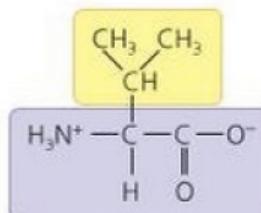
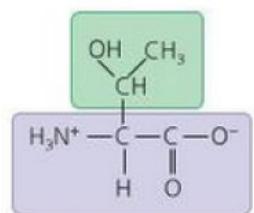


C ?



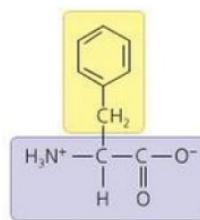
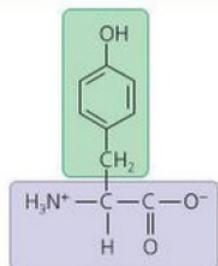
A

T:



V

Y:



L'objectif est de sélectionner un acide aminé structurellement similaire à l'acide aminé cible.

Le plus simple est Y, pour lequel F est un excellent remplacement, ne différant que par un groupe -OH.

Le remplacement évident de S est C, dans lequel le -OH est remplacé par -SH. Cependant, comme C peut former des ponts disulfure (bien qu'il soit peu probable qu'il en soit ainsi dans le cytoplasme, environnement réducteur avec beaucoup de glutathion (cours KS)), il est plus courant de remplacer S par A pour éviter le risque d'artefacts. En plus, SH peut être phosphorylé dans certains cas !

Le remplacement le plus proche de T est V (remplacement d'une groupe -OH par -CH₃), mais encore une fois, A est souvent utilisé comme remplacement.

(Q7)

(7a) Pourquoi P, R et G ne seraient-ils pas des réponses appropriées à la question 6?

Aucune des acides aminés n'est chargé négativement, en effet, R est chargé positivement.

G est trop petit.

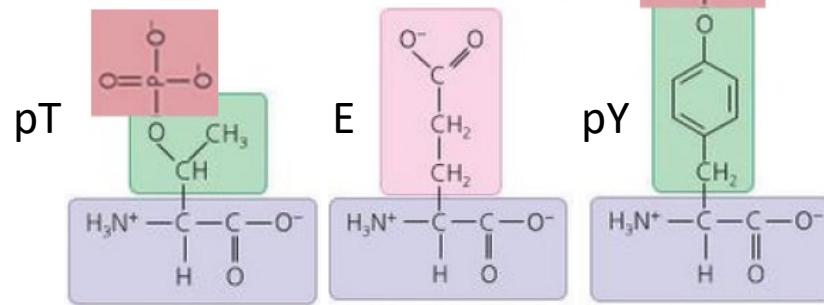
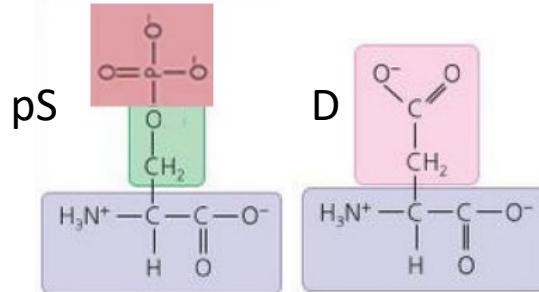
P est trop volumineux et perturbe la structure de la protéine.

R a une chaîne latérale beaucoup plus longue; en plus elle porte une charge +ve à pH 7

(7b) Quels acides aminés utiliseriez-vous comme substituts pour imiter l'état phosphorylé?

D pour S, D ou E pour T, en fonction de la longueur de la chaîne latérale et du fait que D et E portent une charge négative au pH physiologique, ce que vous essayez d'imiter.

Il n'y a pas de véritable substitut à Y, mais les gens utilisent souvent E.



Pour information: Les substitutions phosphomimétiques échouent assez souvent. En effet, l'acide aminé phosphorylé est souvent reconnu par d'autres protéines, de sorte que la simple présence d'une charge négative est insuffisante (par exemple, E pour phos-Y, quand c'est lié par une domain SH2).

Dans d'autres cas, où la charge négative en soi est le facteur clé, la substitution à des meilleures chances de réussir.