

# Les communications intercellulaires par les voies de signalisation

## 1. La signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G et les récepteurs couplés aux enzymes

- Signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G
- La signalisation par les récepteurs couplés aux enzymes

## 2. Les voies de signalisation intracellulaires

- Les voies des MAP kinases
- La voie de PI3 kinase/Akt
- La voie de NF- $\kappa$ B
- La voie JAK/STAT

## LES COMMUNICATIONS INTERCELLULAIRES PAR LES VOIES DE SIGNALISATION

La transduction du signal permet à une cellule de répondre et de s'adapter aux stimuli provenant des autres cellules et de l'environnement. La liaison du signal extracellulaire (ou ligand) à son récepteur spécifique déclenche une cascade d'activation de protéines intracellulaires aboutissant à une modification du comportement de la cellule. Le récepteur est souvent situé à la surface de la cellule mais peut aussi être intracellulaire.

La transduction du signal est l'ensemble des événements intracellulaires déclenchés par la liaison du signal à son récepteur jusqu'à la réponse cellulaire. Les protéines de signalisation intracellulaire comportent des kinases, des phosphatases, des protéines de liaison au GTP (guanosine triphosphate) et beaucoup d'autres protéines avec lesquelles elles interagissent. Le signal se traduit par une modulation de la croissance, la prolifération ou la mort cellulaire, la différenciation, la migration et l'activation cellulaire, la réponse immune ou d'autres fonctions cellulaires via la régulation de gènes codant pour des facteurs de croissance, des cytokines, des chimiokines, des protéases, etc...

Le but de ce chapitre n'est pas d'étudier de façon exhaustive les voies de signalisation, mais d'en résumer les principes généraux, de présenter les principales voies de signalisation (AMP cyclique, PKA et PKC, MAPK, NF- $\kappa$ B, TLR, NOD, JAK-STAT, IFN et PI3K), et certaines voies régulatrices.

### **1. La signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G et le récepteurs couplés aux enzymes**

#### **1.1. Signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G**

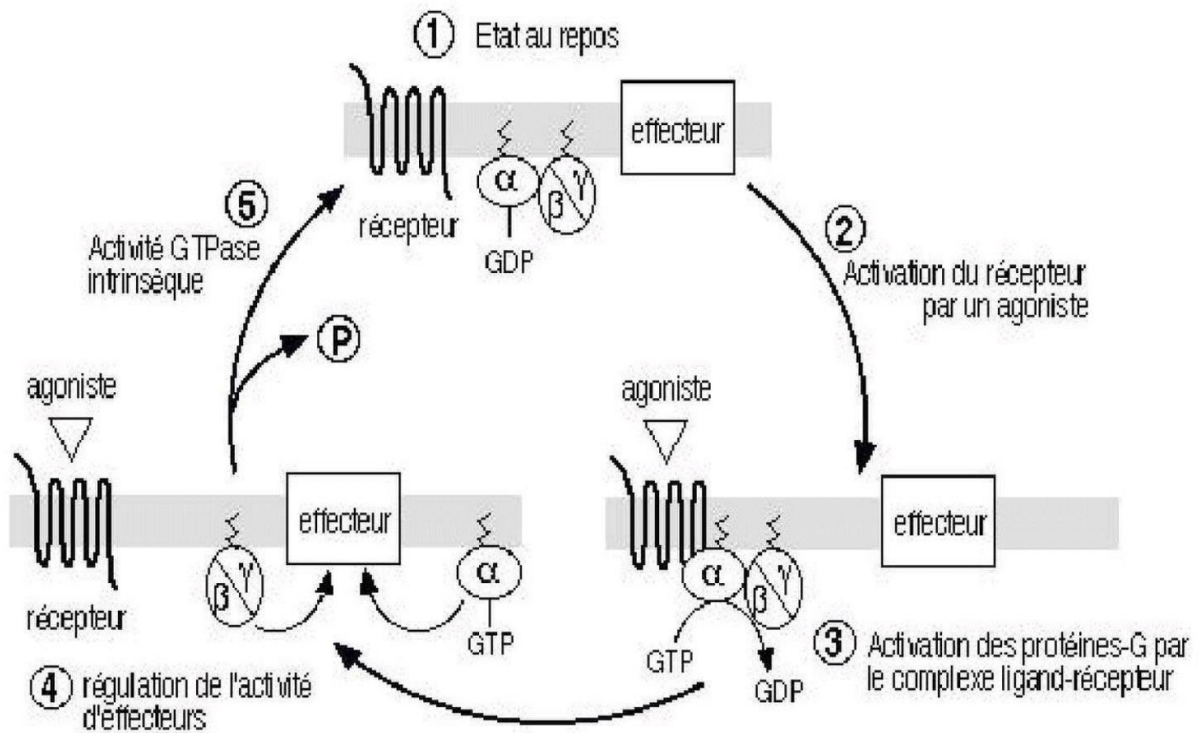
##### **La structure des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)**

Les récepteurs couplés aux protéines G sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. Ils forment la plus grande famille des récepteurs cellulaires de surface. Lorsqu'ils sont activés, ils subissent une modification de conformation et activent les protéines G. Les protéines G sont composées de trois sous-unités

protéiques ( $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ ). Lorsque le récepteur est activé, la sous-unité  $\alpha$  libère son GDP pour se lier au GTP. Cette liaison avec le GTP provoque la dissociation des trois sous-unités en deux composants actifs (la sous-unité  $\alpha$  et un complexe  $\beta\gamma$ ) qui vont stimuler soit des enzymes soit des canaux ioniques de la membrane plasmique. La sous-unité  $\alpha$  possède une activité GTPasique. Lorsqu'elle hydrolyse son GTP en GDP, elle se réassocie à un complexe  $\beta\gamma$  pour réformer un trimère inactif.

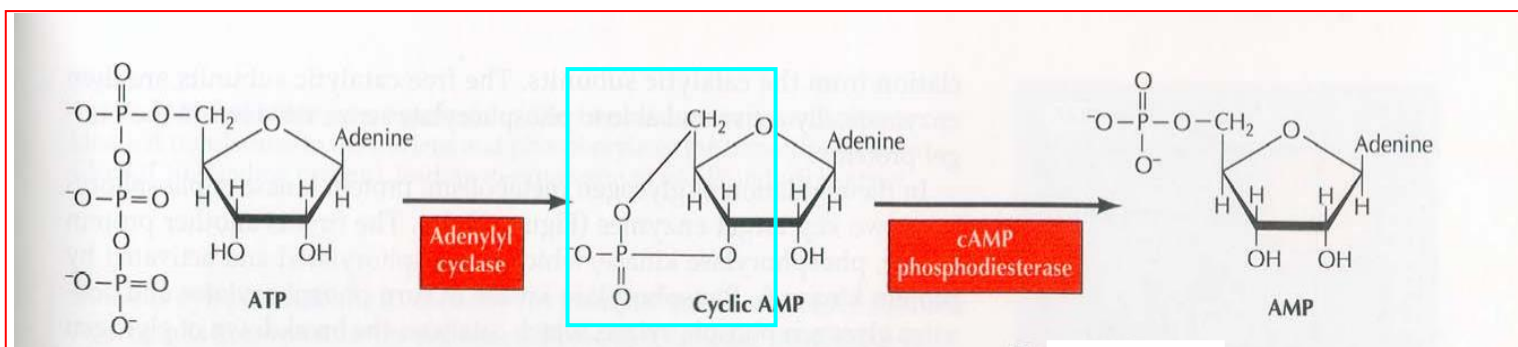
### Le rôle des récepteurs couplés aux protéines G

Les RCPG activent de nombreuses voies intracellulaires (figure 1)



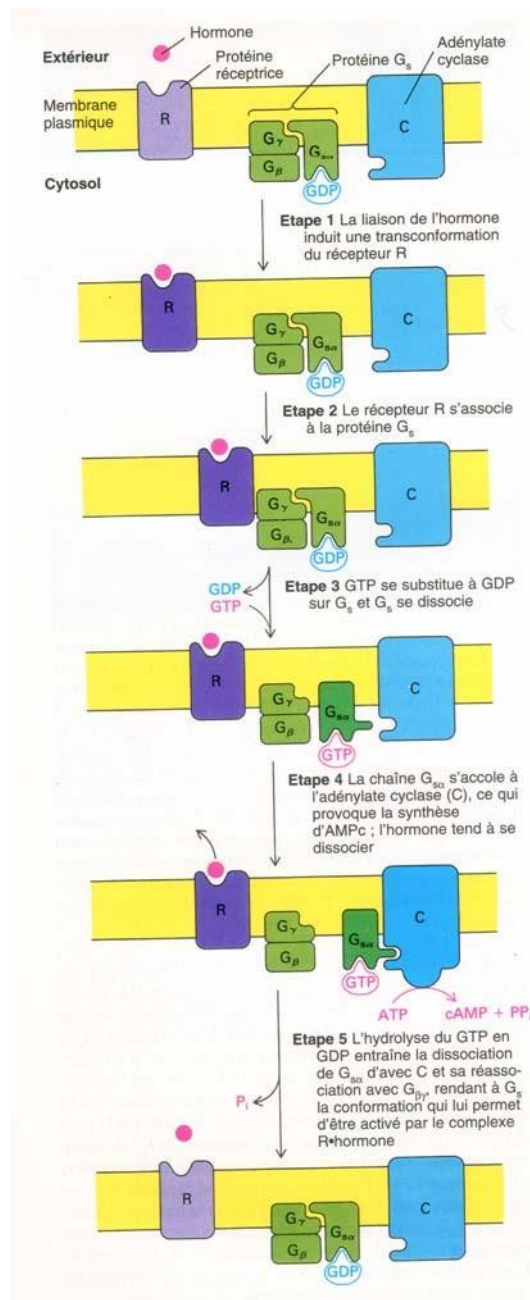
- Certains activent l'adénylate cyclase entraînant ainsi l'augmentation intracellulaire de l'AMP cyclique et l'activation de la protéine-kinase A (PKA).
- D'autres activent une phospholipase C spécifique des phosphoinositides (phospholipase C) qui hydrolyse le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphonate pour former deux médiateurs intracellulaires : l'inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP3) et le DAG.

- L'IP3 provoque une augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire ( $\text{iCa}^{2+}$ ) par relargage du  $\text{Ca}^{2+}$  situé dans le réticulum endoplasmique (RE). L'augmentation du  $\text{iCa}^{2+}$  peut activer directement de nombreuses voies de signalisation et/ou indirectement après sa liaison avec la calmoduline activant alors des sérines/thréonine-kinases  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline dépendantes (CaM-kinases). La CaM-kinase II est une des plus importantes CaM-kinases.
- Le DAG, molécule liposoluble qui reste dans la membrane plasmique, va activer la protéine-kinase C (PKC) qui est aussi dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$ . L'activation des protéine-kinases PKA, PKC et CaM-kinases induit la phosphorylation de protéines cibles qui vont modifier le comportement de la cellule.

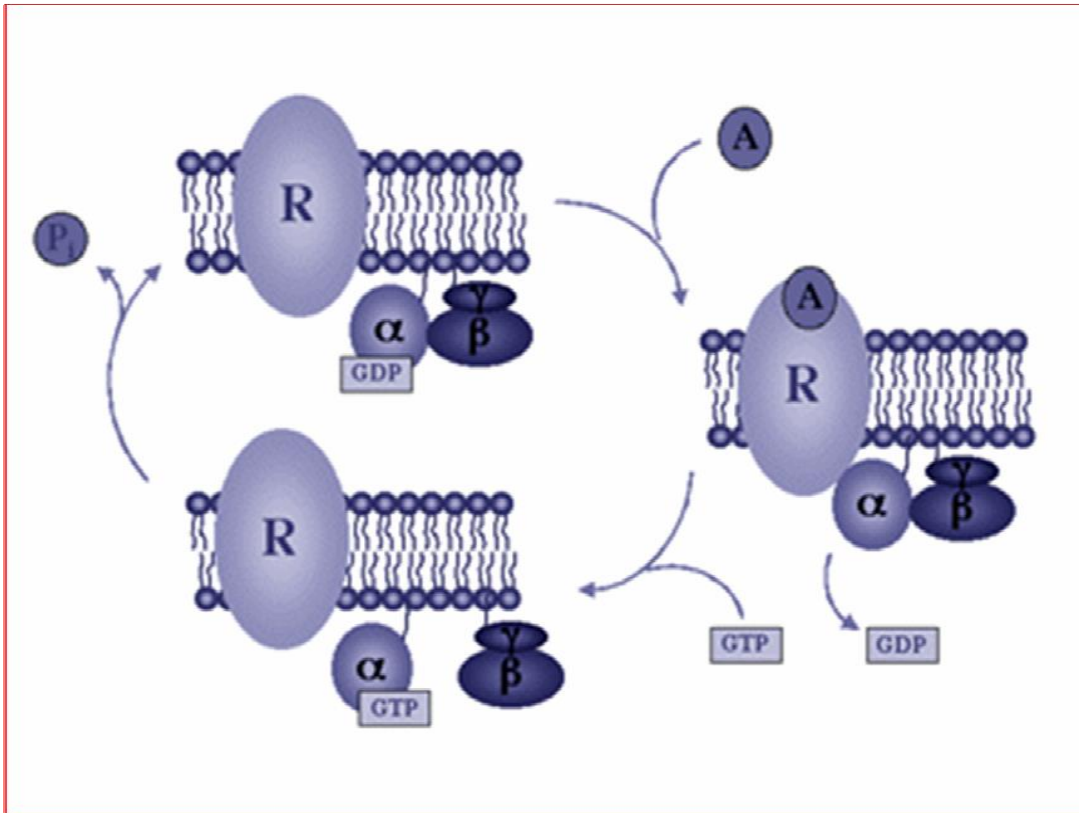


## L'AMPc

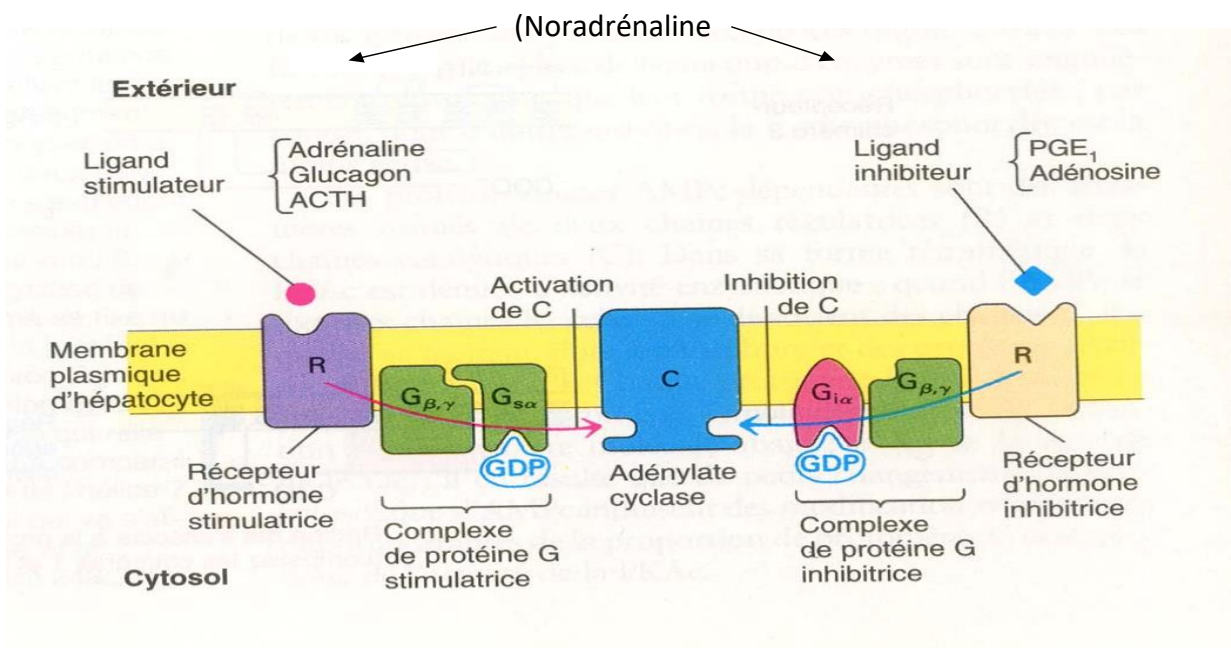
## Mécanismes d'activation de l'Adénylate cyclase (AC)



## Activation/Inactivation des protéines G



## Régulation de l'activité de l'AC : activation et inhibition



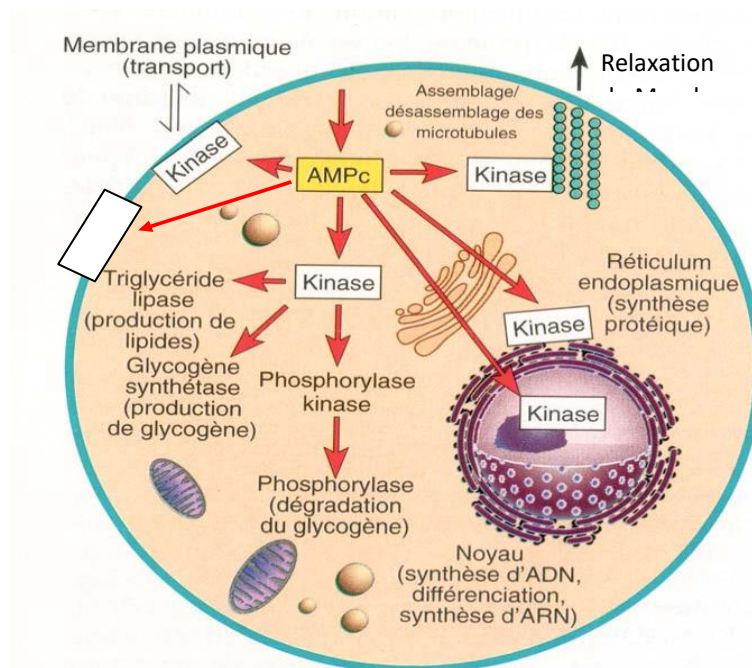


## Fonctions biologiques associées à l'activation des RCPG

- $\beta$ -adrénergique R : contrôle du rythme cardiaque
- Angiotensine II R : contrôle de la pression artérielle
- Rhodopsine R : vision
- Dopamine R : comportement et contrôle de l'humeur
- Histamine R : contrôle de la réponse inflammatoire
- Acétylcholine R : contrôle de la transmission nerveuse
- Opiïde R : contrôle de la douleur
- Ocytocine R : contrôle de la contraction de l'utérus

## Rôles de Gs dans la voie AMPc/PKA :

- Régulation du cycle cellulaire
- Prolifération/différentiation
- Régulation de la dynamique des microtubules
- Condensation et décondensation de la chromatine
- Désassemblage et assemblage de l'enveloppe nucléaire
- Régulation des mécanismes de transport intracellulaire
- Régulation du flux ionique
- Exocytose.....



## 1.2. La signalisation par les récepteurs couplés aux enzymes

Il existe 5 classes de récepteurs couplés aux enzymes :

- 1.1.1. les récepteurs à activité tyrosine-kinase ;
- 1.1.2. les récepteurs associés aux tyrosine-kinases ;
- 1.1.3. les récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase ;
- 1.1.4. les récepteurs associés aux histidine-kinases et
- 1.1.5. les guanylates cyclases transmembranaires.

- **Les récepteurs à activité tyrosine-kinase et ceux associés aux tyrosine-kinases sont les plus nombreux, regroupés en 20 sous-familles.** Ils ont de multiples ligands dont divers facteurs de croissance et hormones comme les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF), des cellules endothéliales (VEGF), des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF), des cellules épithéliales (EGF), l'insuline ou encore les facteurs de croissance de type insuline-like (IGF-1 et IGF-2). La liaison du ligand à son récepteur à activité tyrosine-kinase déclenche une autophosphorylation du récepteur sur de multiples tyrosines. Cette autophosphorylation active des kinases et recrute de nombreuses protéines de signalisation intracellulaire qui s'interagissent par des domaines spécifiques et hautement conservés (domaines SH2 ou régions d'homologie avec Src) pour transmettre le signal par de multiples voies de signalisation.

-**La protéine Ras est une GTPase monomérique qui joue un rôle majeur dans la signalisation des récepteurs à activité tyrosine-kinase.** Elle est recrutée par des protéines adaptatrices ayant des domaines SH2 et SH3. Comme toutes les protéines de liaison au GTP, l'activité de Ras dépend de sa liaison au GDP ou au GTP. Ras activée stimule une voie de signalisation hautement conservée et impliquée dans la croissance cellulaire et la réponse inflammatoire : la voie des MAP-kinases (*mitogen-activated protein kinases*). La voie de PI3K (PI3 kinase) est une autre voie de signalisation importante de survie cellulaire stimulée par Ras. L'activation de Ras dépend de la protéine Sos, un facteur d'échange des nucléotides guanyliques ou GEF, qui est recrutée au récepteur à activité tyrosine-kinase par la protéine adaptatrice Grb2. Ras-GTP activé stimule la kinase Raf et la voie de MAP kinase ERK.



## 2. Les voies de signalisation intracellulaires

### 2.1. Les voies des MAP kinases

- **La famille des MAP kinases comporte plusieurs enzymes interactives organisées en module à trois niveaux d'activation successive.**

- **Les MAP kinases ont une expression ubiquitaire et sont impliquées dans de nombreux processus biologiques.** ERK1 et ERK2 régulent habituellement la prolifération, la survie et la différenciation cellulaires. Les MAP kinases p38 et c-JUN sont impliquées dans la réponse inflammatoire, la mort cellulaire, le remodelage de la matrice extracellulaire, etc...

- **Les MAP kinases sont activées par phosphorylation par des MAP kinase-kinases (MKK ou MAP2K)** qui sont elles-mêmes stimulées par des MAP kinase-kinase-kinases (MAP3K) situées les plus en amont de la voie

### 2.2. La voie de PI3 kinase/Akt

- **La phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) peut être activée par les récepteurs à activité tyrosine-kinase** mais aussi par d'autres types de récepteurs comme les récepteurs couplés aux protéines G. Elle est impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaires. PI3K activée stimule la phosphorylation des inositol phospholipides membranaires sur la position 3 du cycle inositol et génère des lipides membranaires appelés PI(3, 4)P<sub>2</sub> (phosphatidylinositol 3, 4 bis-phosphate) et PI(3, 4, 5)P<sub>3</sub> (phosphatidylinositol -3, 4, 5 trisphosphate). Ces phospholipides membranaires sont déphosphorylés par des inositol phospholipides phosphatases (PTEN). PI(3, 4) P<sub>2</sub> induite par PI3K peut aussi être converti en IP<sub>3</sub> et DAG par une PLC activant ainsi les CaM-kinases.

**2.3. L'activation de PI3K génère un signal qui recrute la protéine-kinase B (ou Akt) à la membrane cellulaire.** Celle-ci se lie alors avec la PI(3, 4, 5)P<sub>3</sub> et change de conformation permettant son activation par une protéine-kinase phosphatidylinositol dépendante (la PDK1). Akt activé est relâché dans le cytosol où

il favorise la survie cellulaire en inhibant des protéines proapoptotiques et/ou la transcription des gènes qui les codent

#### **2.4. La voie de NF- $\kappa$ B**

**Les protéines NF- $\kappa$ B (dimères formés à partir de 5 protéines) ont été identifiées** il y en a une vingtaine d'années. Ainsi, la voie de NF- $\kappa$ B est une voie majeure dans l'organisme vivant. Sa délétion chez l'animal est létale. NF- $\kappa$ B régule le développement, la communication intercellulaire, la réponse immunitaire innée et adaptative et la réponse inflammatoire, etc... Elle est impliquée dans les pathologies inflammatoires, les pathologies cancéreuses, l'athérosclérose ou encore le diabète.