

## RECEPTEURS a activité enzymatique

Les récepteurs couplés à des tyrosines kinases (RCK) sont les plus connus de cette catégorie. Ils interviennent dans la transmission des messages de l'hormone de croissance, de la prolactine, de l'érythropoïétine mais aussi de différentes interleukines, interférons et autres cytokines.

Ces récepteurs sont constitués de chaînes polypeptidiques n'ayant qu'un seul segment transmembranaire. Les RCK exercent leurs effets par l'intermédiaire de protéines cytoplasmiques qui peuvent s'y associer et qui possèdent une activité tyrosine kinase. Leur activation par fixation du ligand induit en général une dimérisation (parfois une oligomérisation) qui permet la liaison et l'activation de tyrosine kinases associées (fig.1). Ces dernières sont nombreuses et varient avec le récepteur considéré. Les plus connues sont celles de la famille JAK (JAK1, 2 et 3 ou encore TyK2).

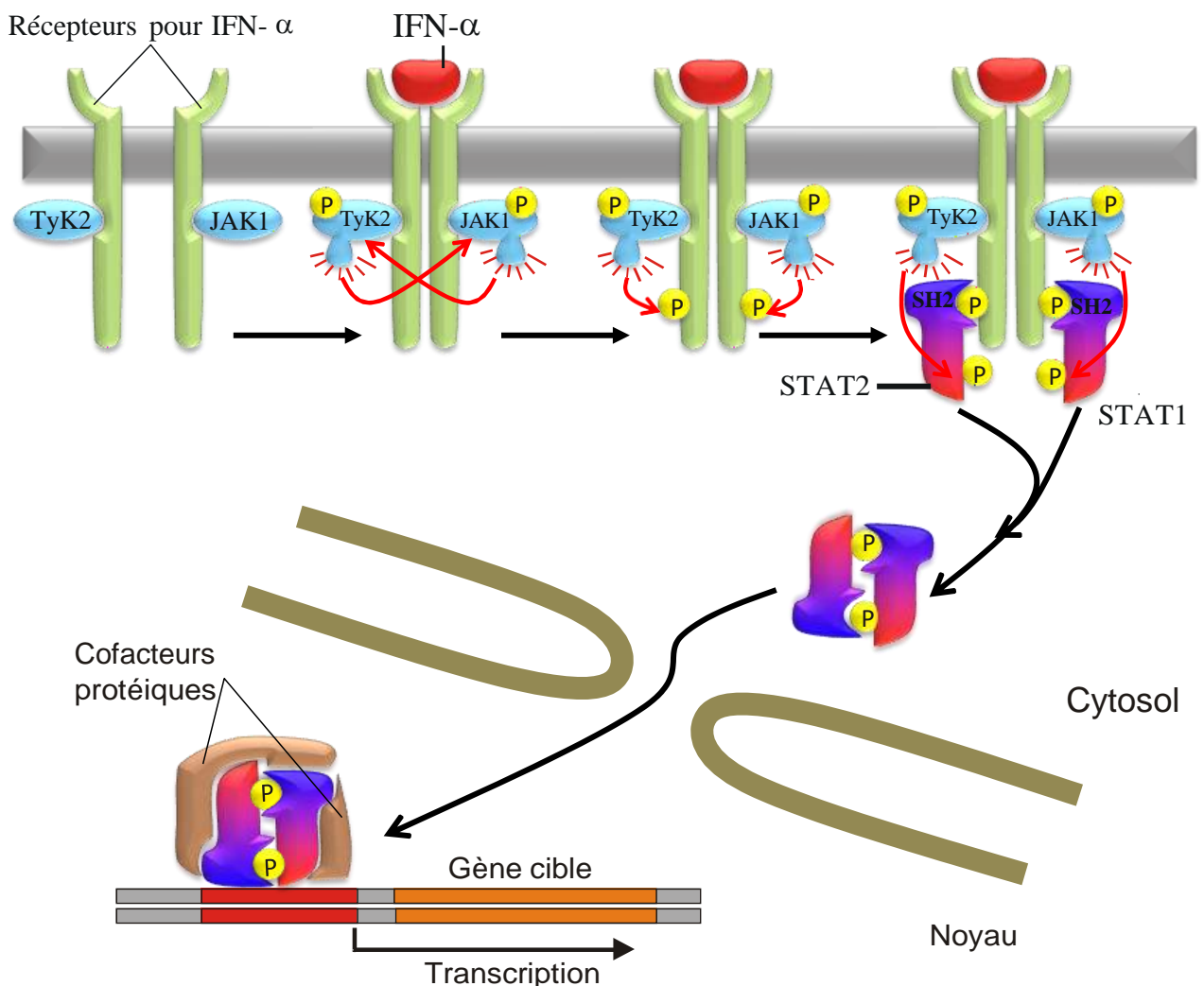


Figure 1: Activation et transmission du signal au niveau des récepteurs RCK. Exemple de l'interféron  $\alpha$ .

La liaison du ligand au récepteur permet de rapprocher suffisamment les tyrosine kinases associées de manière à ce que l'une phosphoryle l'autre (phosphorylation croisée) augmentant ainsi leur activité kinasique. Elles phosphorylent alors des tyrosines sur les récepteurs, créant ainsi des sites d'ancrage pour d'autres molécules de signalisation. La plupart de ces molécules sont des facteurs de transcription appelés STATs (*Signal Transducer and Activator of Transcription*). C'est une des voies les plus directes pour moduler la transcription de gènes.

Tous les STATs possèdent des domaines de liaison SH2 qui leur permettent de s'ancrer au niveau des phosphotyrosines spécifiques de certains RCTK activés. Ceci permet de les rapprocher des tyrosine kinases pour être phosphorylés à leur tour et deviennent donc activés.

Les STATs activés vont former des dimères qui se déplacent vers l'intérieur du noyau pour intervenir, avec d'autres cofacteurs, dans la régulation de l'expression de gènes spécifiques et donc de la synthèse de protéines déterminant leurs effets physiologiques.

## **I. RECEPTEURS À ACTIVITE ENZYMATIQUE INTRINSEQUE**

Il s'agit de récepteurs dont le domaine intracellulaire possède une activité enzymatique propre qui varie selon le type de récepteur.

### **A. RECEPTEURS À ACTIVITE TYROSINE KINASE - RTK**

Dans ce système, la fixation du ligand induit une activité tyrosine kinase intrinsèque qui se trouve dans le domaine intracellulaire du récepteur. Parmi les ligands qui utilisent ce type de récepteurs : l'insuline et plusieurs facteurs de croissance (EGF : *Epidermal Growth Factor* – FGF : *Fibroblast Growth Factor* – NGF : *Nerve Growth Factor* – PDGF : *Platelet Derived Growth Factor* – VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*, ...etc.).

La liaison du ligand (L) au récepteur (R) conduit à une dimérisation dans le cas des récepteurs monomériques (ceux des facteurs de croissance par exemple). Certains récepteurs sont au départ dimériques comme celui de l'insuline qui comporte deux sous-unités  $\alpha$  extracellulaires, liées à deux sous-unités  $\beta$  transmembranaires par des ponts disulfures (fig.2). Il s'ensuit une autophosphorylation croisée des domaines catalytiques intracellulaires du récepteur. Cette phosphorylation a deux rôles : en plus d'activer le site catalytique du récepteur, elle permet de créer des sites d'ancrage à des protéines de signalisation (enzymes ou protéines adaptatrices) ayant un domaine de liaison SH2. Selon la voie de signalisation choisie, différentes protéines cibles peuvent alors être phosphorylées (PS-Ⓢ) et induire une activité biologique.

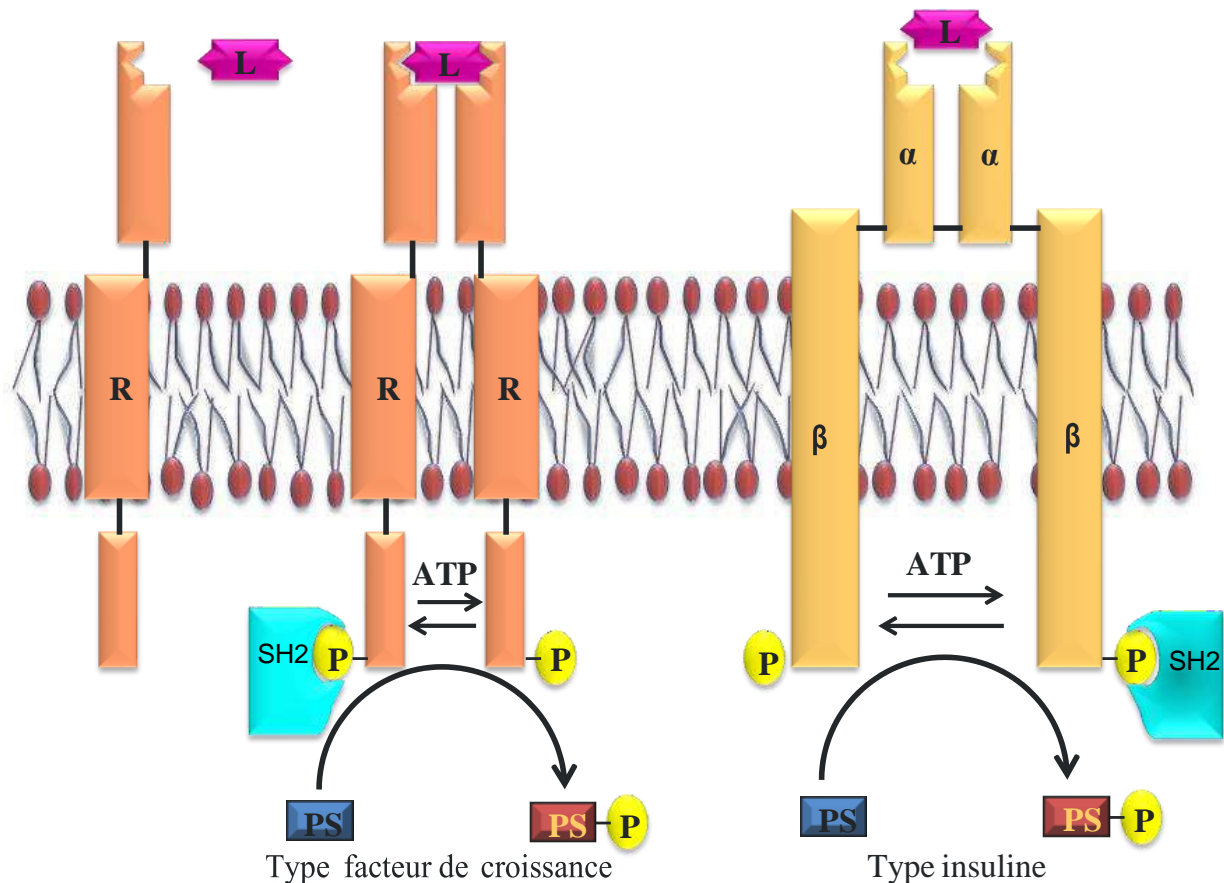


Figure 2 : Activation et transmission du signal au niveau des récepteurs RTK.

## 1. Voie Ras - MAP Kinases

C'est la voie de signalisation la plus fréquente activée par les récepteurs de type RTK.

### a. Ras

Ras est un membre d'une superfamille de petites protéines G monomériques (Ras, Rho, Rab, Ran, Arf) qui, comme pour les sous-unités  $\alpha$  des protéines G, possèdent une activité GTPasique et alternent entre deux états : actif, quand elles lient le GTP et inactif, quand elles lient le GDP. Les protéines G monomériques nécessitent l'intervention de facteurs accélérateurs aussi bien pour leur activation (par des GEF) que pour leur inactivation (par des GAP).

#### i. Activation et inactivation de Ras

Le cycle d'activation et d'inactivation de Ras comprend 4 étapes (fig.3) :

1. La dissociation du GDP de Ras est facilitée par un facteur d'échange de nucléotide guanilique GEF (*Guanine nucleotide – Exchange Factor*).
2. GTP se lie alors spontanément avec Ras qui devient active et GEF s'en dissocie.
3. L'activité GTPasique de Ras est accélérée par GAP (*GTPase-Activating Protein*).
4. Il s'ensuit une hydrolyse du GTP lié à Ras qui revient à son état inactif (Ras-GDP).

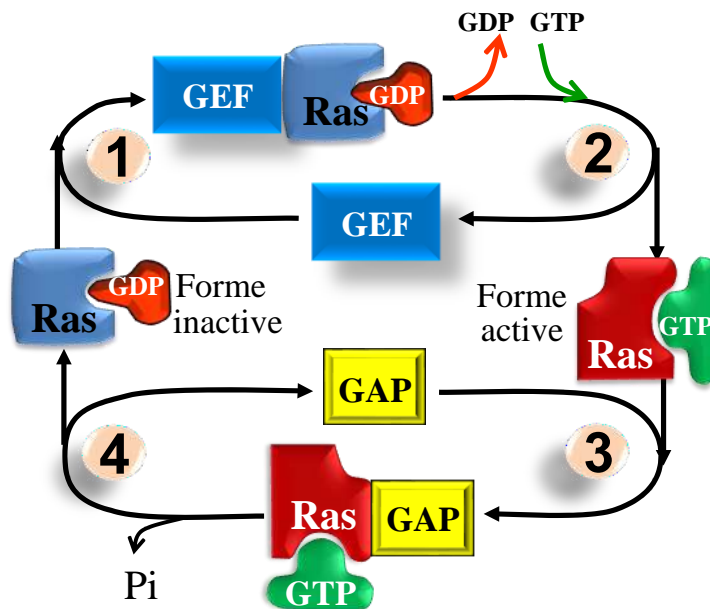


Figure 3 : Cycle d'activation – inactivation de Ras.

ii. Lien entre RTK et Ras

Une autre différence entre Ras et la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G, c'est que cette dernière est directement couplée au récepteur RCPG et transmet le signal à l'effecteur ; alors que Ras nécessite des protéines adaptatrices. Pour la plupart des ligands qui se lient aux RTK, l'activation de Ras se fait par l'intermédiaire de deux protéines cytosoliques : Grb2 et Sos (fig.4).

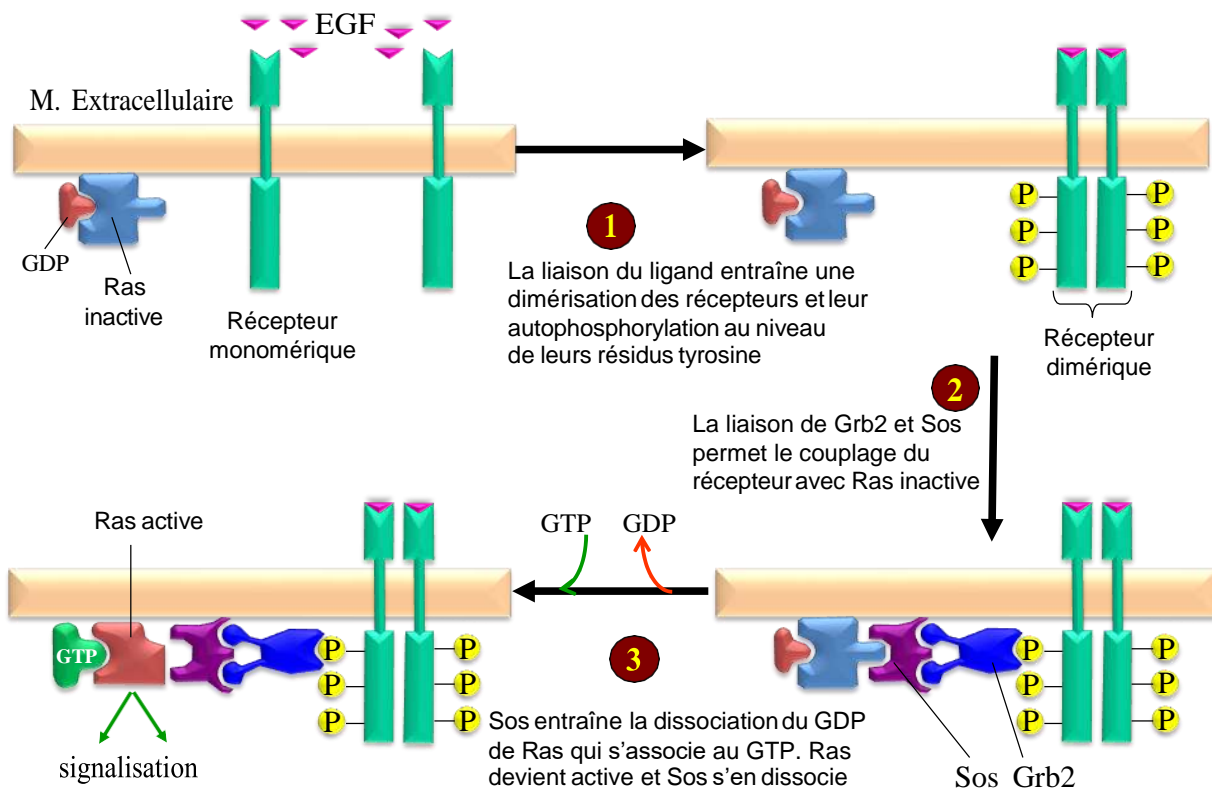


Figure 4 : Récepteurs RTK et activation de Ras.

Grb2 est une protéine adaptatrice possédant deux types de domaines de liaison (SH2 et SH3), qui lui permettent de se lier au RTK d'un côté et au Sos de l'autre. Certaines voies de signalisation utilisent, en plus, une autre protéine adaptatrice (exemple : IRS pour l'insuline, voir figure 10) entre le récepteur et Grb2. Sos est un GEF pour Ras ; il permet le remplacement du GDP en GTP (activation de Ras).

### **b. MAP Kinases**

Les MAP Kinases (*Mitogen Activated Protein kinase*) sont une famille de protéines classées en 3 groupes (fig.5). Le premier groupe (ERK) permet la transduction des signaux de prolifération et de différenciation. Les deux autres (JNK/SAPK et p38/HOG) sont associés aux réponses des cellules au stress et à des cytokines impliquées dans l'inflammation.

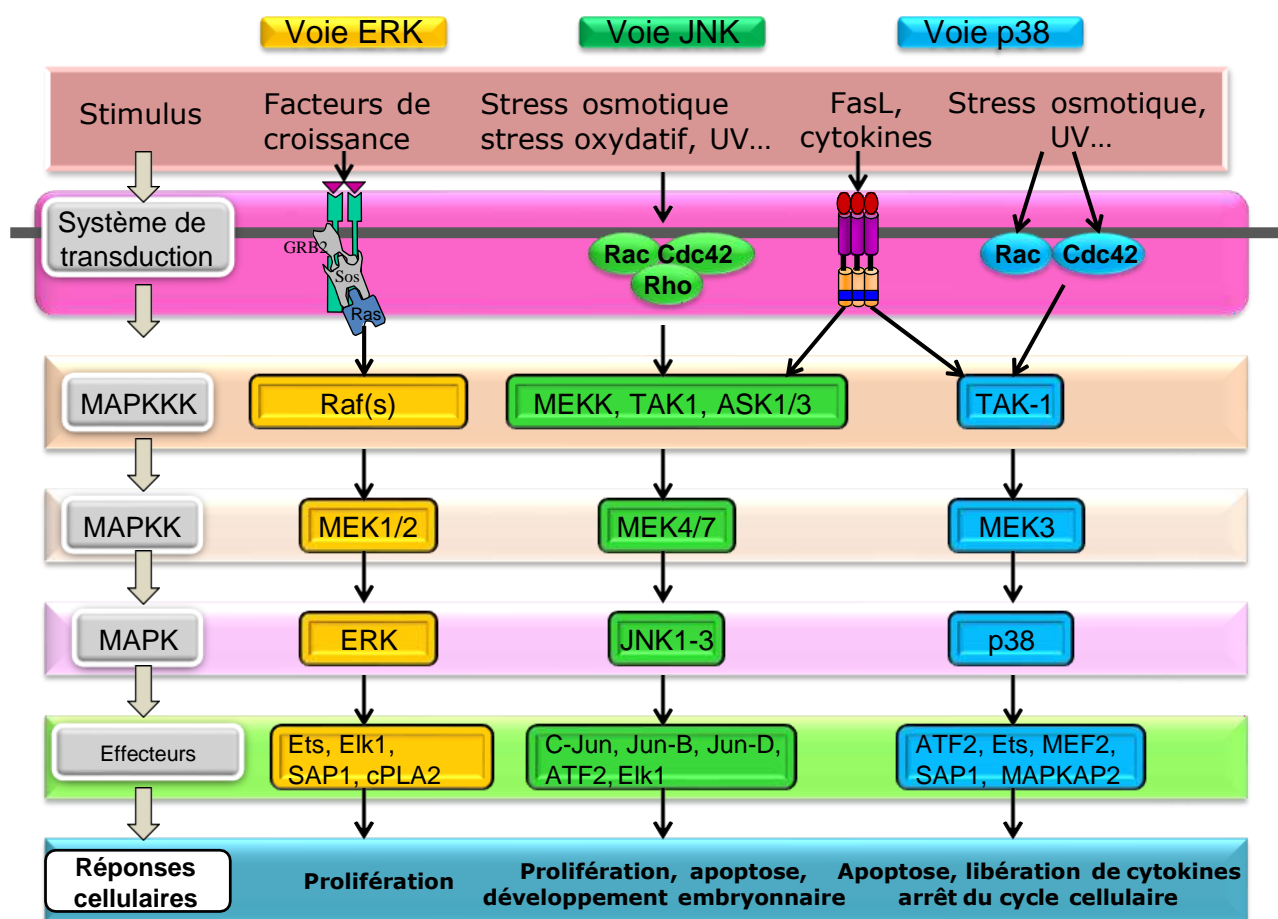


Figure 5 : Les différents groupes MAP Kinases.

L'activation de Ras par RTK entraîne en général, l'activation d'une cascade kinasique qui se termine par l'activation de la MAP kinase ERK (*Extracellular signal Regulated protein Kinase*). C'est une sérine/thréonine kinase qui, suite à sa translocation dans le noyau, phosphoryle différents types de protéines y compris les facteurs de transcription qui régulent des protéines spécifiques du cycle cellulaire et de différenciation.

Les étapes de cette cascade de signalisation sont montrées dans la figure 6 :

① La première kinase de cette cascade est une MAP kinase kinase kinase (MAPKKK) appelée Raf (*Rat fibrosarcoma*). C'est une sérine/thréonine kinase, qui se déplace vers la membrane plasmique suite à la formation de Ras-GTP qui l'active.

② Raf lie et phosphoryle la MAP kinase kinase (MAPKK) appelée MEK (une kinase à double spécificité ; elle phosphoryle à la fois les résidus tyrosine et thréonine). Pendant ce temps, Ras hydrolyse son GTP et passe à l'état inactif Ras-GDP qui se dissocie de Raf.

③ À son tour, MEK activée phosphoryle la MAP kinase ERK (à la fois sur des résidus tyrosine et thréonine). ERK ainsi activée, passe généralement dans le noyau où elle module l'activité de facteurs de transcription.

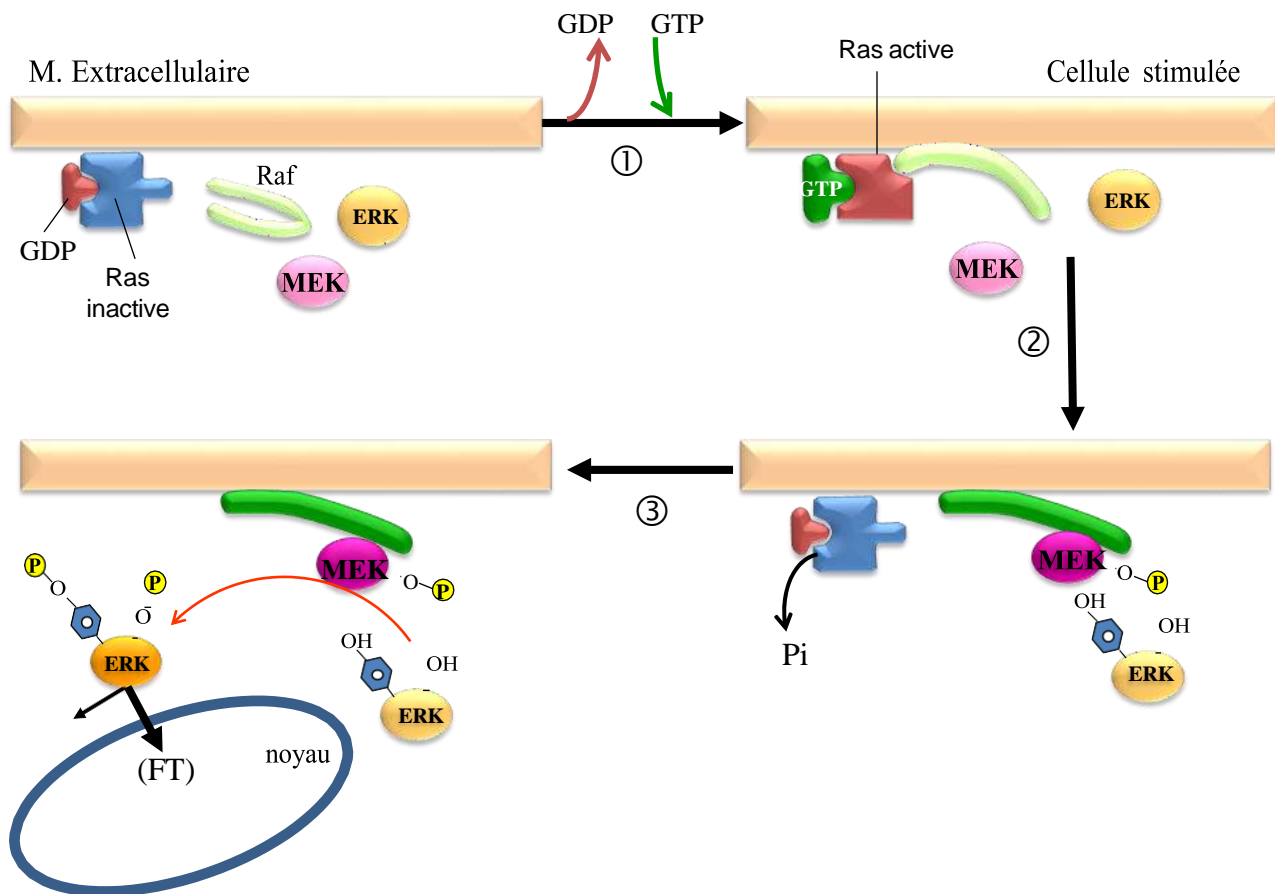


Figure 6 : Activation de la MAP kinase (ERK) par Ras. FT = facteurs de transcription.

Parmi les gènes activés par cette voie, ceux nécessaires à la prolifération cellulaire comme les gènes qui codent pour les cyclines de la phase G1 du cycle cellulaire.

Les MAPK sont inactivées suite à leur déphosphorylation par des phosphatases.

NB : Ras peut activer d'autres voies que celle des MAPK comme la voie de PI3K qui signale aux cellules de survivre et de s'accroître et la voie de PLC- $\gamma$ .

## 2. Voies PI3K et PLC- $\gamma$

---

Si la voie Ras – MAP kinases est la plus sollicitée par le système RTK, d'autres voies peuvent également être activées par cette catégorie de récepteurs, notamment : la voie de la PI3-K (*PhosphoInositides 3 Kinase*) de classe 1A et la voie de la PLC- $\gamma$  (*PhosphoLipase C* de type  $\gamma$ ). Ces deux enzymes ont pour cible des phosphoinositides membranaires. Elles contiennent toutes les deux des domaines de liaison SH2 qui leur permettent de se lier à des résidus tyrosine phosphate de RTK activés. Cette liaison leur permet de se positionner près de la membrane plasmique où se trouve leur substrat (PIP<sub>2</sub>), en plus d'être phosphorylées et donc activées par les RTK.

➤ En ce qui concerne la voie de la PLC- $\gamma$ , comme pour la voie de la PLC- $\beta$  du système RCPG, elle va permettre la formation de seconds messagers (DAG, PI<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup>). À la différence de la PLC- $\beta$ , la PLC- $\gamma$  possède deux domaines SH2 qui lui permettent de s'ancrer au niveau des tyrosines phosphorylées du RTK activé. Cette translocation vers la périphérie de la cellule permet à la fois l'activation de la PLC- $\gamma$  suite à sa phosphorylation par le RTK, ainsi que son rapprochement de son substrat PIP<sub>2</sub>.

➤ La PI3-K, quant à elle, est une kinase qui phosphoryle des phosphoinositides au niveau de l'hydroxyle du carbone 3 de leur inositol. La PI3-K la plus sollicitée par les RTK est de classe 1A. Elle est constituée de deux sous-unités : une sous-unité régulatrice p85 contenant deux domaines SH2, et une sous-unité catalytique p110 à activité kinasique. Ainsi, quand un récepteur RTK est activé en présence d'un ligand (fig.7), la PI3-K s'ancre au niveau des tyrosines phosphorylées du récepteur par sa sous-unité p85 lui permettant de s'approcher de la membrane plasmique. La sous-unité p110 transforme alors le PIP<sub>2</sub> membranaire en PIP<sub>3</sub> (phosphatidyl inositol triphosphate). Grâce à sa structure, le PIP<sub>3</sub> sert de site d'ancrage à des protéines ayant des domaines de liaison de type PH (*Pleckstrin Homology*).

Remarque : Le PIP3 reste actif dans la membrane plasmique jusqu'à ce qu'il soit déphosphorylé par des phosphatases comme les PTEN qui lui enlèvent le phosphate en position 3 de l'inositol.

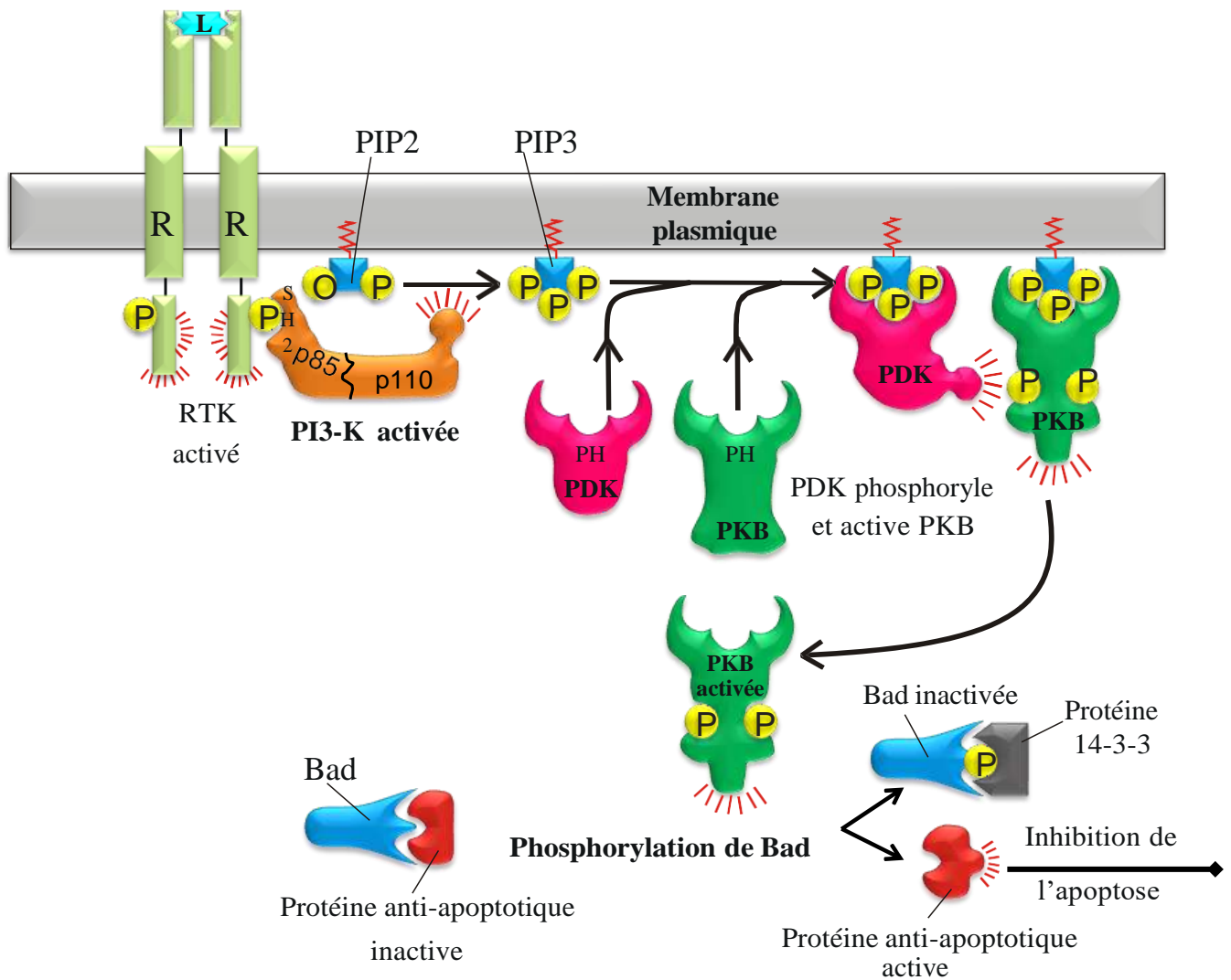


Figure 7 : Activation des récepteurs RTK et transmission du signal par la voie PI3-K et PKB.

## B. RECEPTEURS À ACTIVITE SERINE/THREONINE KINASE - RST

Les récepteurs à activité sérine/thréonine kinase reconnaissent et fixent des ligands de trois familles de facteurs de croissance : les TGFs (*Transforming Growth Factors*), les activines et les protéines de morphogenèse osseuse (BMP, pour *Bone Morphogenetic Proteins*). Ces facteurs interviennent surtout dans le développement embryonnaire et la différenciation cellulaire.

Le mécanisme d'activation de ces récepteurs fait intervenir deux types de récepteurs dimérisés différents (fig.8). Le ligand se fixe d'abord sur un récepteur de type II (RII) qui se lie alors à un récepteur de type I (RI) formant ainsi un hétérotétramère.



L'activité kinasique de RI est induite par phosphorylation de certains de ses résidus sérine par RII. Cette activation est responsable de la phosphorylation de constituants cytoplasmiques mobiles appelés Smad qui agissent directement sur l'expression génique. Il existe trois types de Smad :

- Les R-Smad (*regulated Smad*) qui sont phosphorylés et activés par le récepteur activé (RI). Ils comprennent les Smad 2 et 3 qui interviennent dans le cas où les ligands sont des TGFs ou des activines, et les Smad 1, 5 et 8 pour les ligands BMP.
- Les co-Smad représentés par Smad 4.
- Les I-Smad (Smad 6 et 7) qui jouent le rôle d'inhibiteurs ou antagonistes pour les R-Smad.

Quand les R-Smad sont phosphorylés, ils forment un complexe hétérotrimérique avec Smad 4. Ce complexe pénètre dans le noyau et, en s'associant avec d'autres facteurs, module la transcription de différents gènes cibles.

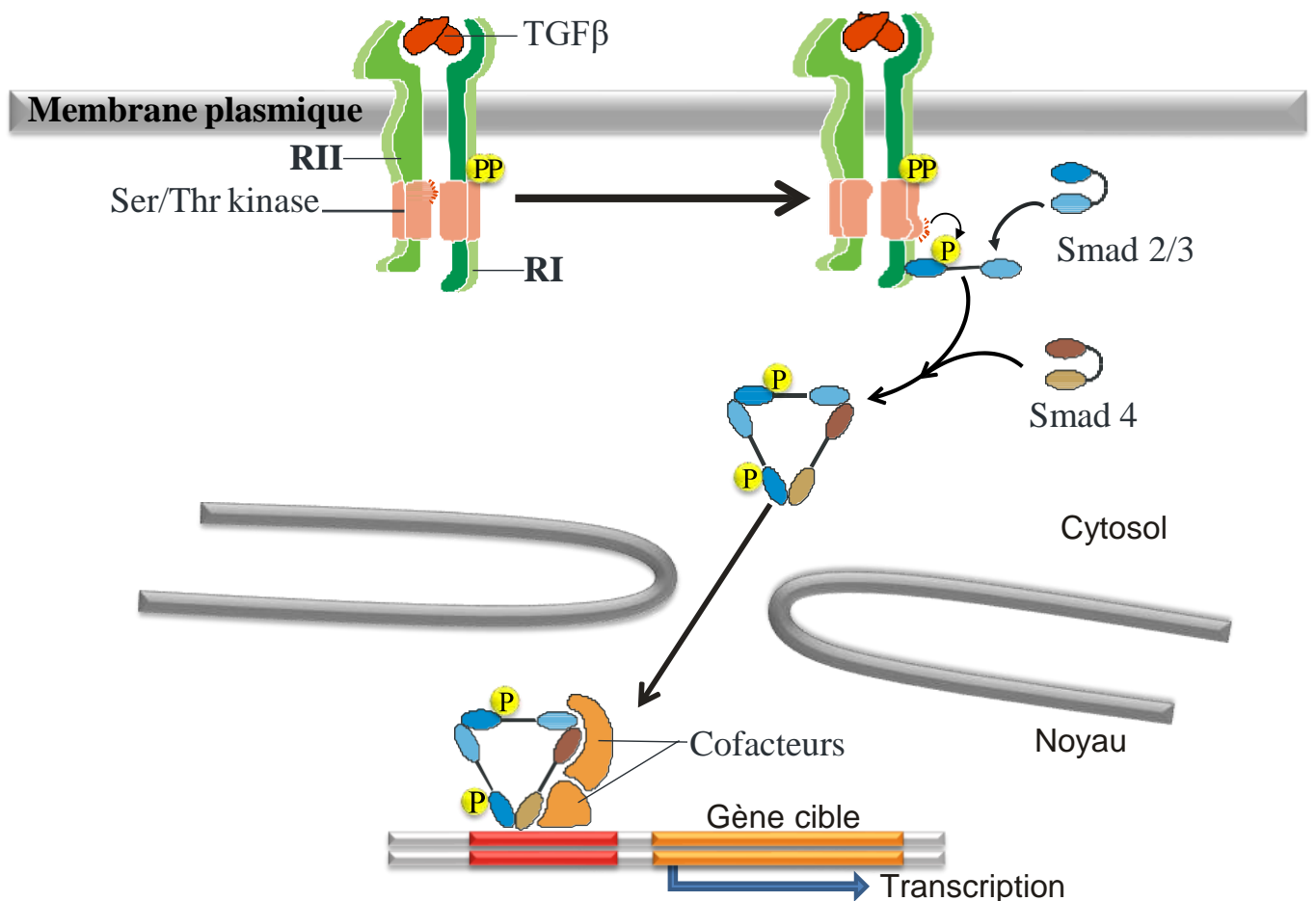


Figure 8: Exemple de signalisation par le système de récepteurs à activité sérine/thréonine kinase.

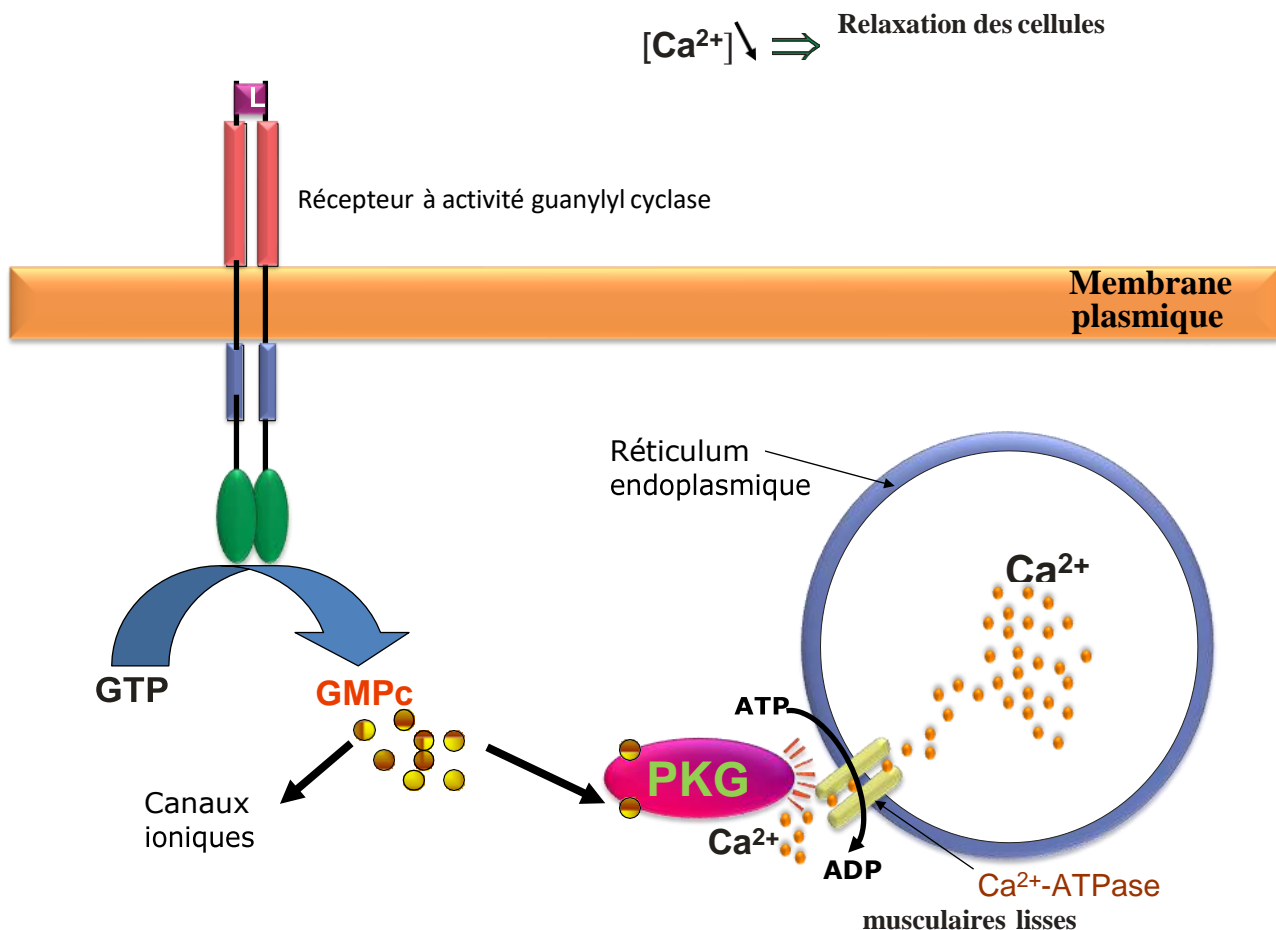
Parmi les protéines induites par certains ligands comme le TGFβ par exemple, on trouve des I-Smad, en particulier Smad 7 qui bloque la phosphorylation des R-Smad par les RI. C'est un rétrocontrôle négatif qui met fin à la stimulation.

### C. RECEPTEURS À ACTIVITE GUANYLYL CYCLASE – RGC

On trouve ces récepteurs au niveau des muscles lisses des parois vasculaires, de l'intestin et des épithélia olfactif et visuel.

Ces récepteurs sont des homodimères qui possèdent un domaine cytoplasmique à activité guanylyl-cyclase qui transforme le GTP en GMPc. Le récepteur activé produira donc du GMPc qui agit comme second messager sur ses systèmes-cibles (canaux, kinases, ...).

Le ligand majeur de ces récepteurs est l'ANF (facteur natriurétique auriculaire), libéré au niveau des oreillettes cardiaques suite à une augmentation du volume sanguin par exemple. L'ANF va agir au niveau de récepteurs guanylyl-cyclase se trouvant sur la membrane des cellules musculaires lisses des parois vasculaires (fig.9). Ces récepteurs activent, via le GMPc, une protéine kinase PKG. Celle-ci activerait la pompe  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase du réticulum endoplasmique, induisant ainsi une diminution du  $\text{Ca}^{2+}$  cytoplasmique. Ceci aboutit à l'inhibition du complexe actine–myosine et par conséquent, il y a relâchement des cellules musculaires lisses et donc une vasodilatation.



**Figure 9 : Exemple de signalisation par le système de récepteurs à activité guanylyl cyclase.**

Les récepteurs à activité enzymatique jouent un rôle crucial dans les processus de signalisation cellulaire, agissant comme des médiateurs entre les signaux extracellulaires et les réponses intracellulaires. Ces récepteurs, caractérisés par leur capacité à catalyser des réactions enzymatiques spécifiques suite à leur activation par des ligands, sont essentiels pour la régulation de diverses fonctions cellulaires, incluant la croissance, la différenciation, le mouvement et le métabolisme.

La particularité de ces récepteurs réside dans leur structure, qui leur permet de lier des molécules signalétiques à leur surface extracellulaire et de transmettre ce signal à l'intérieur de la cellule par une activité enzymatique intrinsèque, souvent une activité tyrosine kinase. Cette transduction du signal est fondamentale pour la communication cellulaire et le fonctionnement coordonné des tissus et des organes.

Les dysfonctionnements des récepteurs à activité enzymatique sont associés à de nombreuses pathologies, notamment les cancers, les maladies cardiovasculaires et les troubles du développement. La compréhension de leur mécanisme d'action offre donc des perspectives importantes pour le développement de stratégies thérapeutiques ciblées, visant à moduler leur activité dans le but de traiter ou de prévenir ces maladies.

En conclusion, les récepteurs à activité enzymatique constituent une composante essentielle des systèmes de signalisation cellulaire, avec des implications profondes pour la santé et la maladie. Leur étude continue de révéler des mécanismes biologiques complexes et ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour de multiples pathologies.