

# Transduction du signal

---

DR LE CARPENTIER EDOUARD

AHU LABORATOIRE PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE

# Introduction

---

Ensemble des mécanismes permettant à une cellule de répondre et s'adapter aux stimuli d'autres cellules et de l'environnement



Liaison ligand-recepteur

Cascade d'activation de protéines intracellulaire

Modification du comportement cellulaire

Le récepteur:

- De surface
- Intracellulaire

# Introduction

---

Le signal est médié par l'activation de protéines intracellulaires médiée par des protéines kinases pouvant agir dans plusieurs voies de signalisations

Voies multiples:

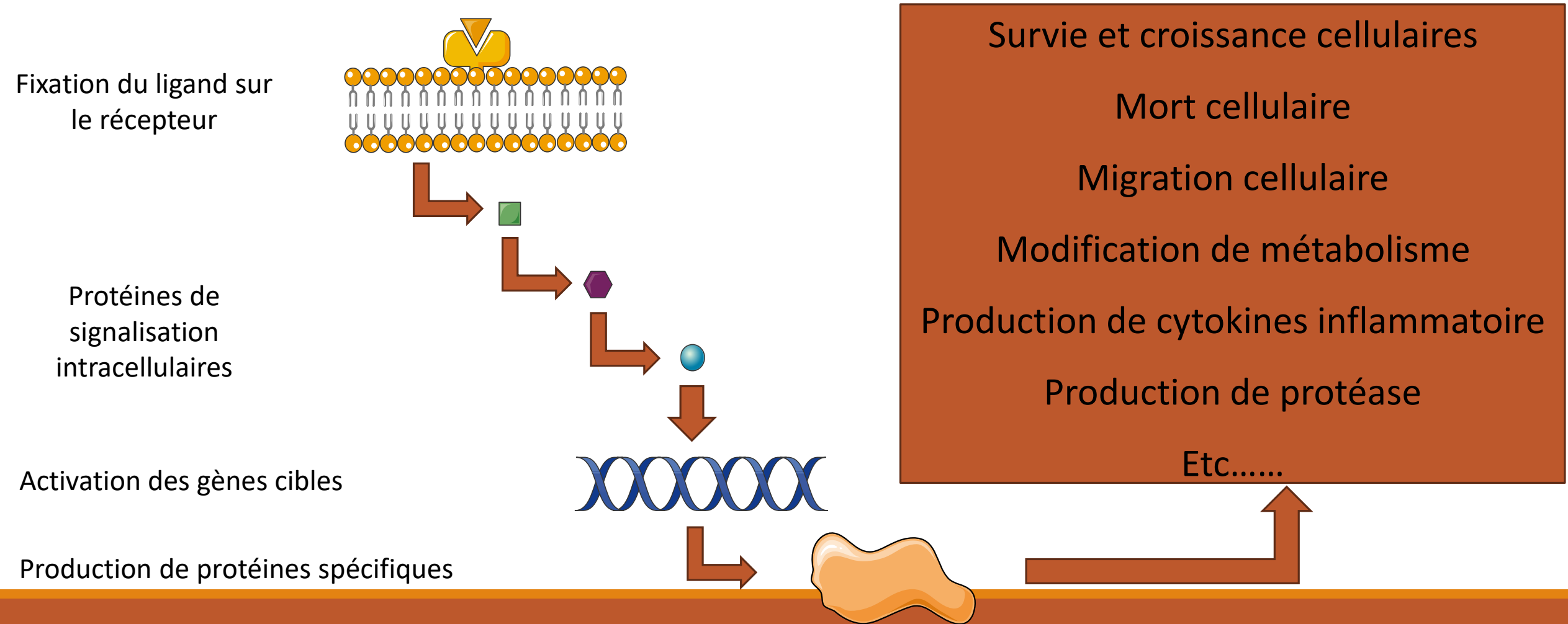
- MAP kinase
- NFkB
- Interferon
- Calcium dépendant
- TLR
- NOD like et inflammasom
- PI3K

Plusieurs pathologies inflammatoires ont pour origine une altération du signal

# Généralité

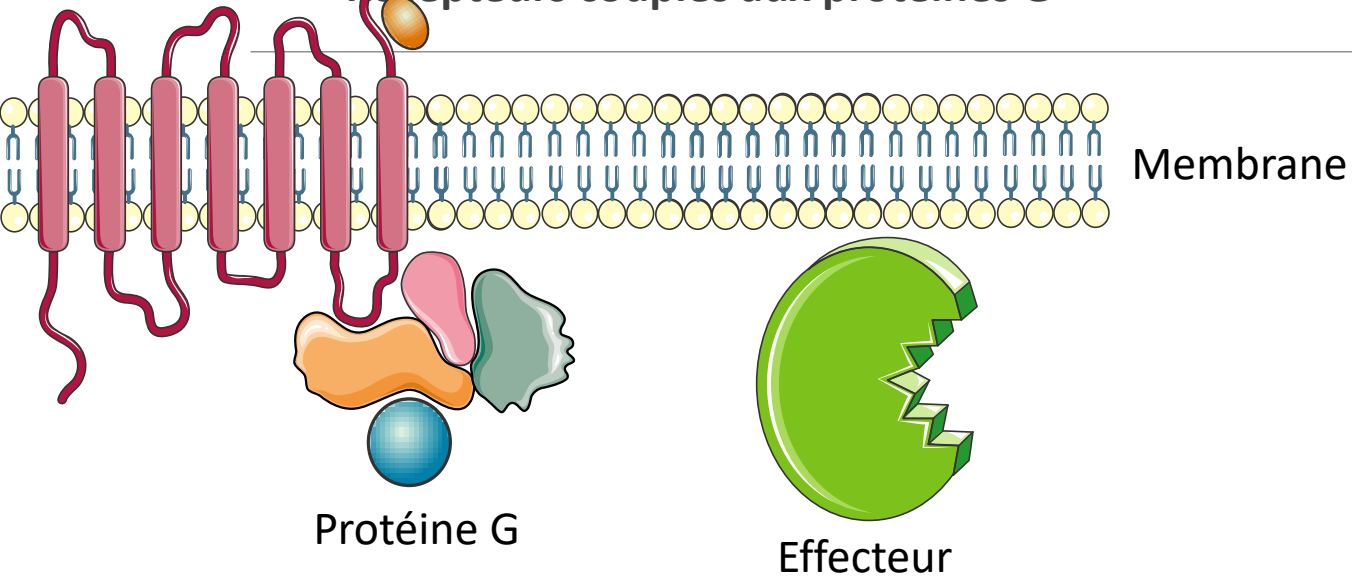
---

# Médiateurs et Récepteurs

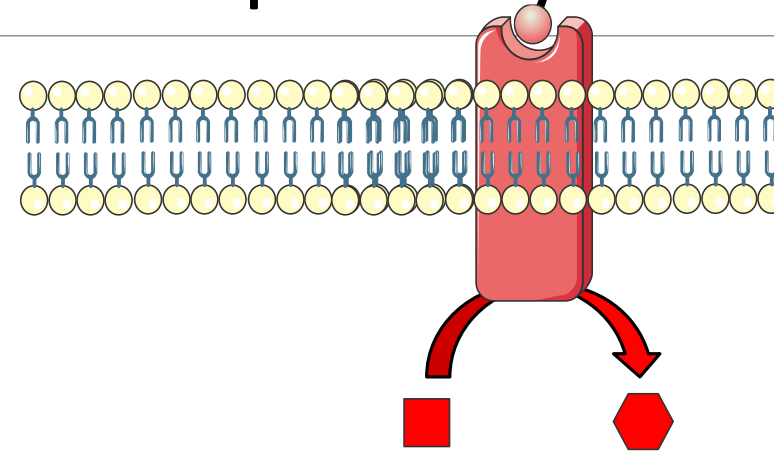


# Nature des récepteurs

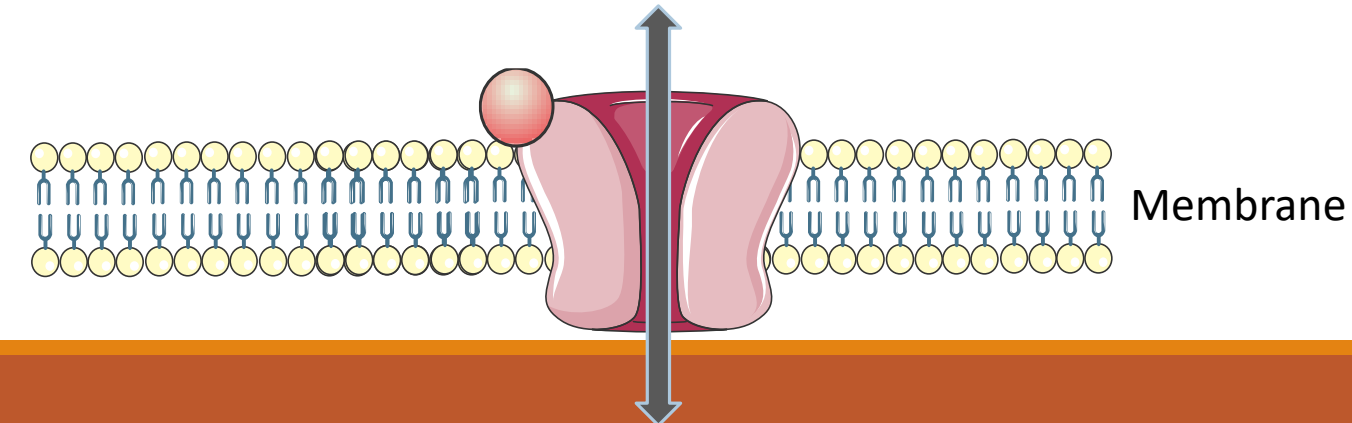
- Récepteurs couplés aux protéines G



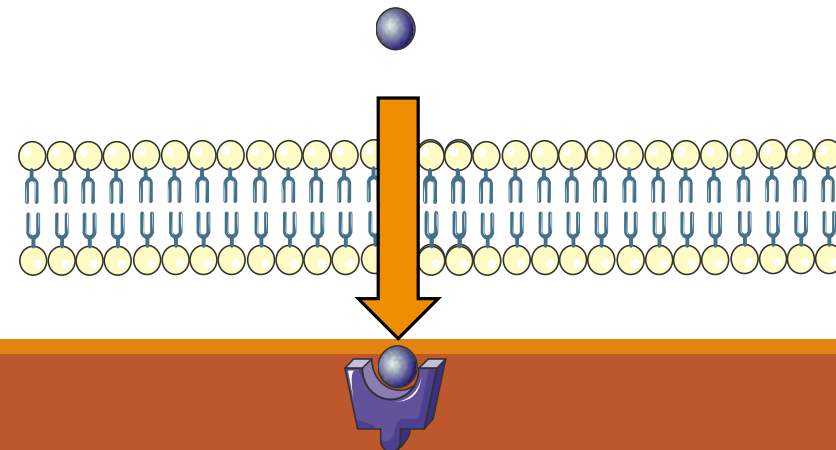
- Récepteurs-enzymes



- Récepteurs canaux



- Récepteurs intracellulaires



# La signalisation intracellulaire ou réseau de protéines intracellulaire de signalisation

---

# Signalisation intracellulaire

---

## Transmission du signal

Après activation, les récepteurs transmettent un signal activant des chaînes de protéines de signalisations

- « Médiateurs intracellulaires » ou « second messenger »

Diffusion rapide pour transmettre le signal aux autres parties de la cellule.

Exemple:

- AMP cyclique (AMPC) ou le  $\text{Ca}^{2+}$  = hydrosolubles = diffusion dans le cytoplasme
- Diacylglycérol (DAG) = liposoluble = diffusion par la membrane plasmatique



# Signalisation intracellulaire

## Protéines de signalisation

Relayent le signal extracellulaire jusqu'au noyau nucléaire

- Se lient à des facteurs de transcription + induction expression de gènes cibles

Interagissent entre elles & peuvent activer plusieurs voies de signalisation

- Fonctions multiples

# Signalisation intracellulaire

---

## Activation/Désactivation

Par phosphorylation/déphosphorylation

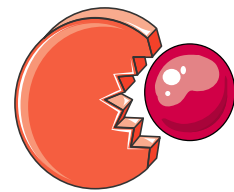
Protéines agissent comme commutateurs

2 classes de commutations, état fonctionnel déterminé par perte/gain d'un groupement phosphate

# Signalisation intracellulaire

---

## Activation/Désactivation

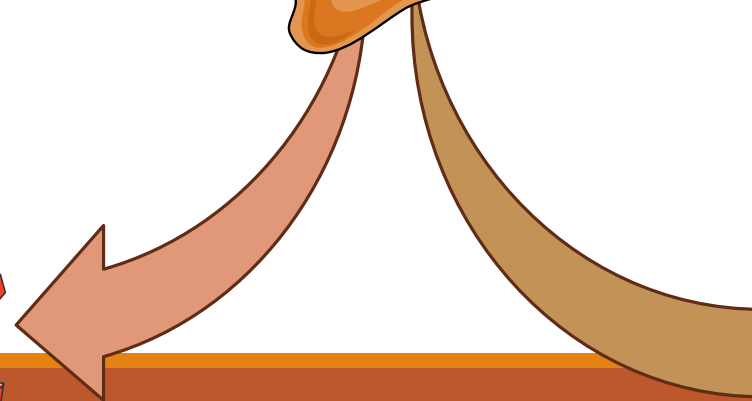
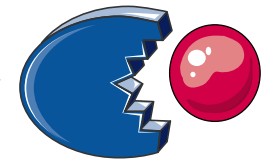


Kinases

### Classification selon site de phosphorylation:

-Sérine/thréonine-kinases

-tyrosine-kinases

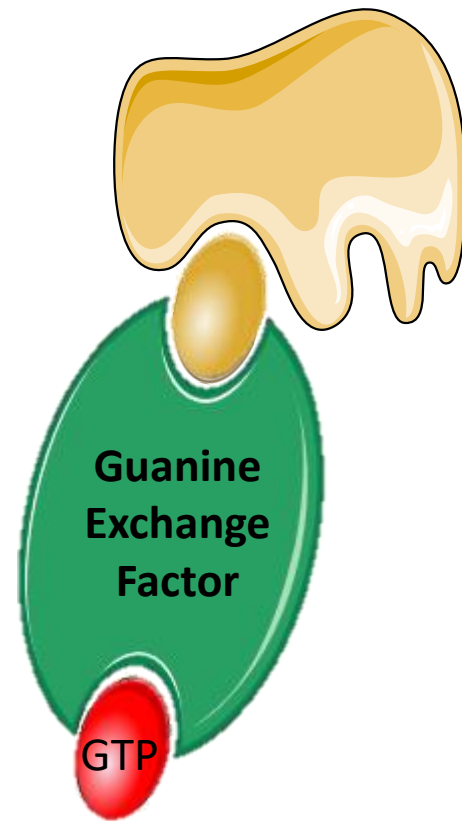


Phosphatases

# Signalisation intracellulaire

---

## Activation/Désactivation



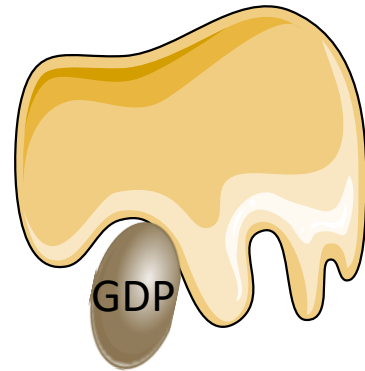
Activation de la protéine par  $\text{GDP} \leftrightarrow \text{GTP}$

Via un facteur d'échange des nucléotides  
Guanylique (Guanine Exchange Factor)

# Signalisation intracellulaire

---

## Activation/Désactivation



Activation de la protéine par  $\text{GDP} \leftrightarrow \text{GTP}$

Via un facteur d'échange des nucléotides  
Guanylique (Guanine Exchange Factor)

Protéine activée hydrolyse  $\text{GTP} \rightarrow \text{GDP}$  & inactivation de la protéine

## 2 groupes de protéines de liaison au GTP:

Protéines trimériques de liaison au GTP & petites protéines GTPases monomérique

La signalisation par les récepteurs  
couplés aux protéines G et les  
récepteurs  
couplés aux enzymes

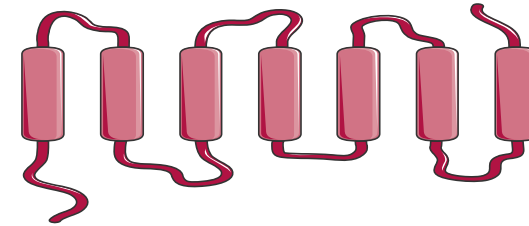
---

# Signalisation par les RCPG

---

Rappel

Récepteurs à 7 domaines transmembranaires



Plus grande famille des récepteurs cellulaires de surface

3 sous-unités protéiques ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ )

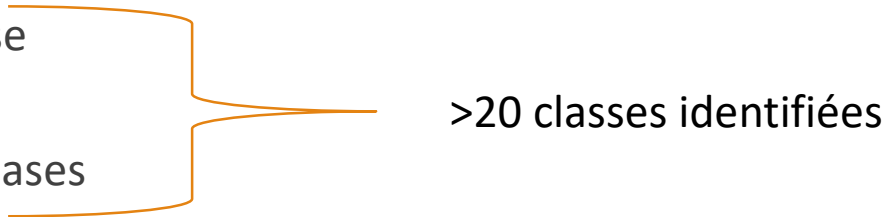
Activation de nombreuses voies intracellulaires

- Activation adénylate cyclase =  $\nearrow$  AMPc & activation protéine kinase A
- Activation phospholipase C  $\beta$  = inositol 1,4,5 triphosphate (IP3) et le DAG

# Signalisation par les récepteurs couplés aux enzymes

---

Il existe plusieurs classe de récepteurs couplés aux enzymes

- R à activité tyrosine-kinase
  - R associé aux tyrosine kinases
  - R à activité serine/threonine-kinase
  - Guanylates cyclases transmembranaires
  - R à activité tyrosine phosphatase
- 
- >20 classes identifiées



# Les voies de signalisation intracellulaires: MAP kinases

---

Plusieurs enzymes, organisées en module à trois paliers d'activation successive

## 3 voies principales

- ERK1 & ERK2 (*extracellular signal-regulated kinases*)
- P38 MAP kinases
- JNK1, JNK2 & JNK3 (*C-Jun N-terminal kinases*)

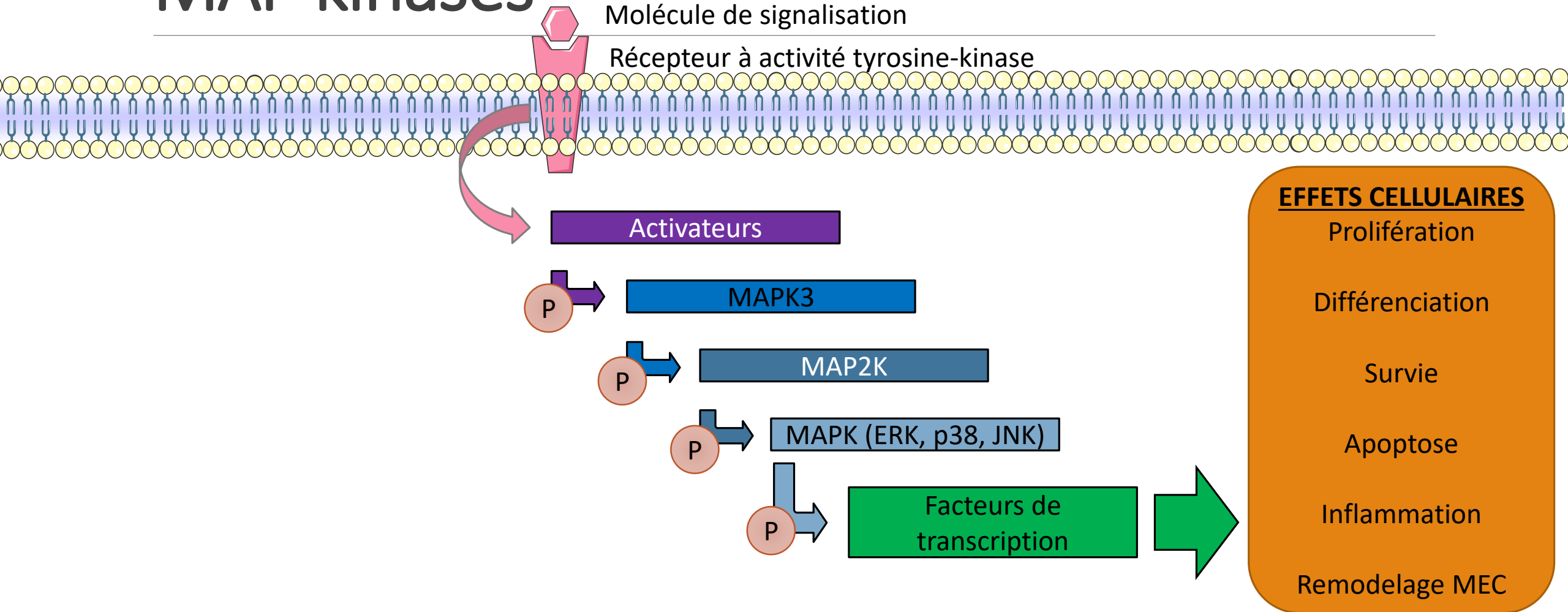
## Nombreux processus biologiques:

Prolifération, survie, différenciation

Inflammation, mort cellulaire, remodelage MEC

Activées par phosphorylation par des MAP kinase-kinases elles même simulées par des MAP kinase-kinase-kinase

# Les voies de signalisation intracellulaires: MAP kinases



# Les voies de signalisation intracellulaires: PI3 kinase/Akt

---

Activable par:

- récepteurs à activité tyrosine kinase
- RCPG

Stimule la phosphorylation de des inositol phospholipides membranaires sur la position 3 du cycle inositol

Génère des lipides membranaires appelés

- PI(3, 4)P2 (phosphatidylinositol 3, 4 bisphosphate)
- PI(3, 4, 5)P3 (phosphatidylinositol -3, 4, 5 trisphosphate)

Impliqué dans la croissance & prolifération cellulaire

Recrute protéine kinase Akt à la membrane cellulaire

# Les voies de signalisation intracellulaires: NF- $\kappa$ B

---

## *Nuclear Factor kappa B*

Homodimère ou hétérodimère formés à partir de 5 protéines

Ubiquitaire

- Voie majeure dans l'organisme vivant
- Délétion létale chez l'animal
- Impliqué dans de nombreux processus

Implication dans plusieurs pathologies:

- Inflammatoires, cancéreuses
- Athérosclérose
- Diabète

# Les voies de signalisation intracellulaires: NF- $\kappa$ B

Protéines maintenues inactive par une famille de protéines = Inhibiteurs de NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B)

Activation de NF- $\kappa$ B sous contrôle de I $\kappa$ B kinase (IKK)

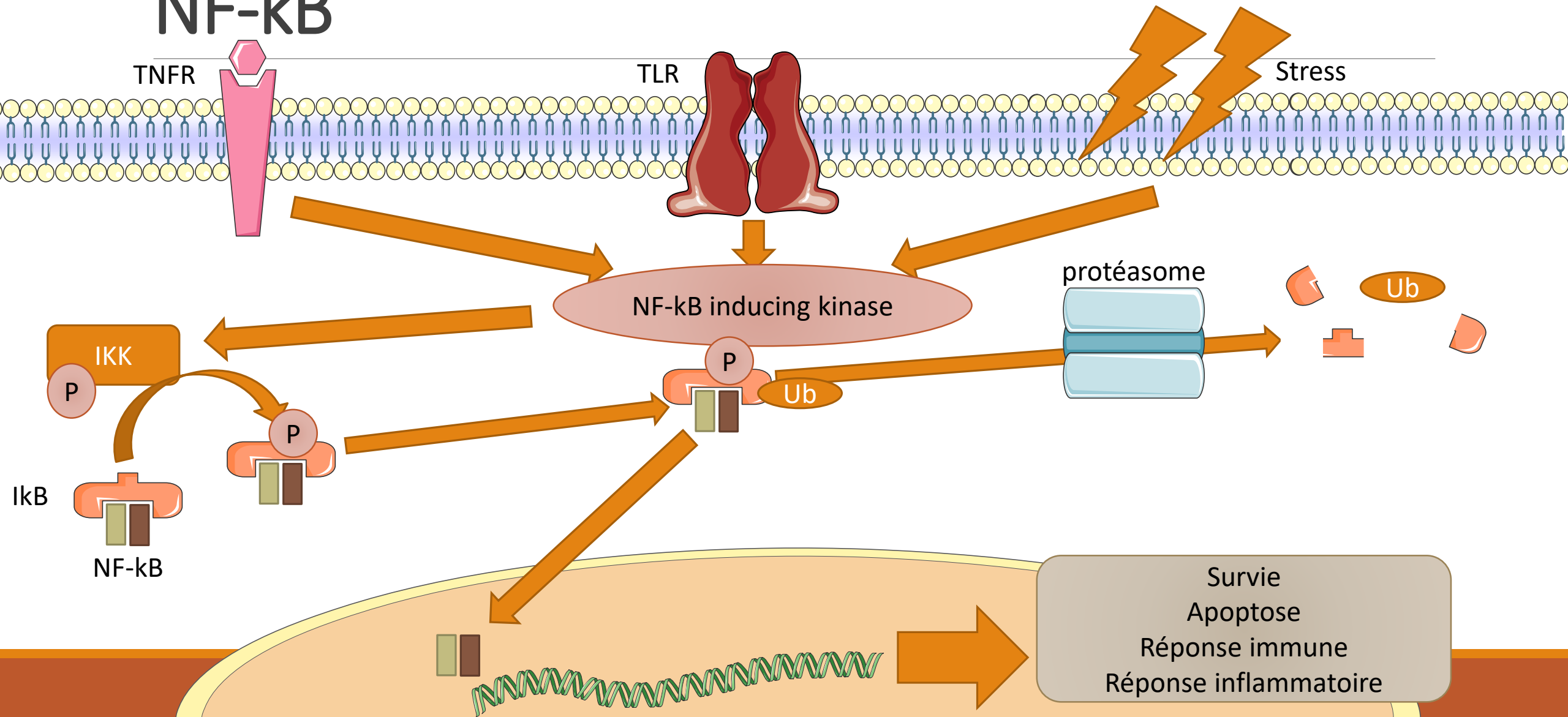
- Complexe trimérique
  - 2 sous-unités catalytiques ( $\alpha$  &  $\beta$ )
  - 1 sous-unité régulatrice NEMO (NF- $\kappa$ B essential regulator ou IKK $\gamma$ )



2 voies principales d'activation:

- Classique = cytokine inflammatoires, stress, facteurs de croissance, UV, rayonnements, bactéries & virus
- Alternative = certains récepteurs des TNF, certaines protéines virales, *Helicobacter pylori*

# Les voies de signalisation intracellulaires: NF- $\kappa$ B



# Les voies de signalisation intracellulaires: JAK/STAT

---

La voie *Janus kinase* activation:

- Cytokines = Interferon, IL-6, IL-15...
- Facteurs de croissance = hormone de croissance, GM-CSF

Tyrosine-kinase intracytoplasmique (Jak1,2,3 & Tyk2)

Régulent expression de gènes de l'activation, prolifération & différenciation cellulaire

JAK stimulent la phosphorylation des protéines STAT (*signal transducer and activator of transcription*)

# Les voies de signalisation intracellulaires: JAK/STAT

---

7 STATS identifiées (1,2,3,4, 5a, 5b, 6)

Possèdent un domaine SH2 permettant la dimérisation une fois la protéine activée

Existence d'un rétrocontrôle négatif:

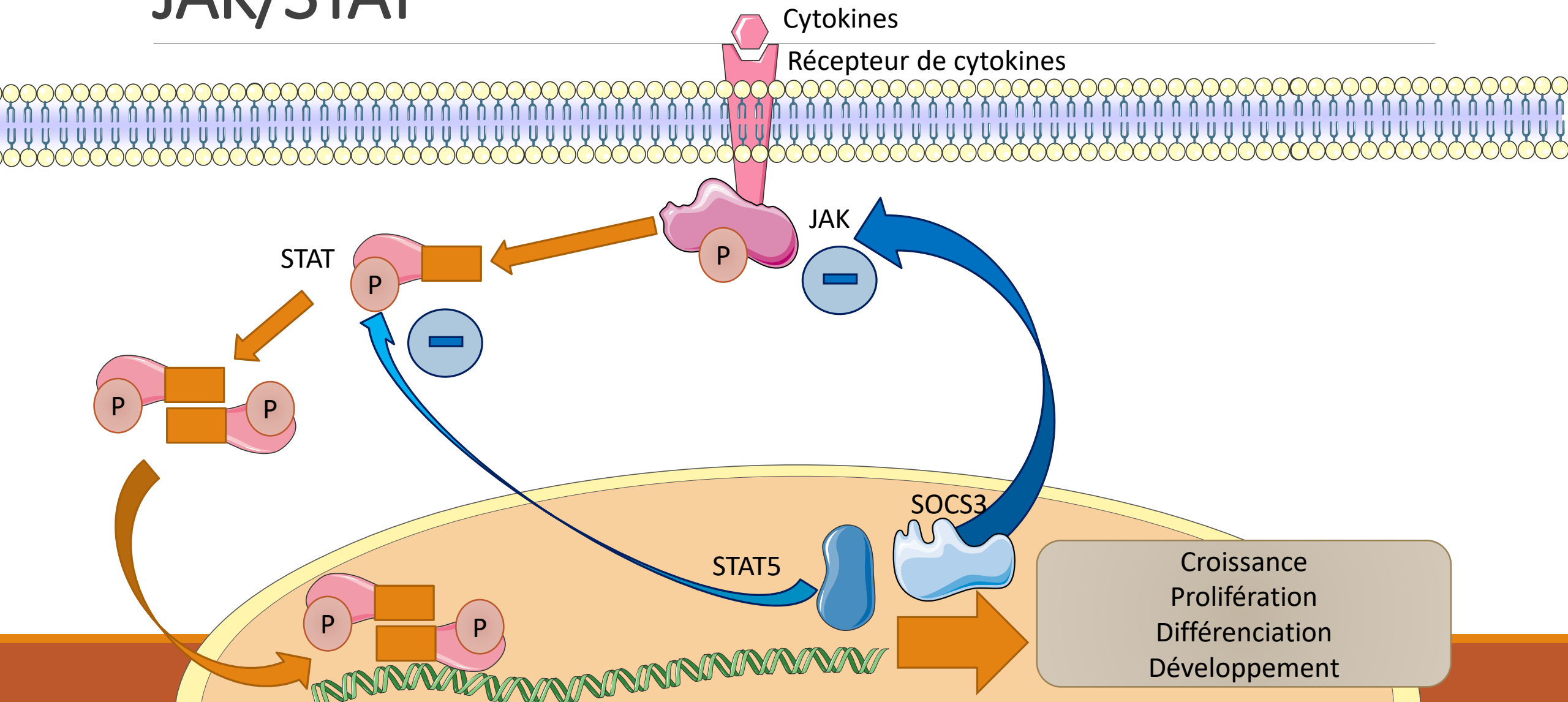
- STAT stimule la production de protéines inhibitrices inactivant JAK
- STAT5 inactive la STAT phosphorylée

Autre mécanisme de désactivation:

- tyrosine-phosphatase SHP-1 inhibant les JAK



# Les voies de signalisation intracellulaires: JAK/STAT



# Les voies de signalisation intracellulaires: TLR

---

*Toll-like receptor*

Ligand = produit microbien ou PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*)

9 TLR

Formation d'homo & hétéro dimères

Stimule plusieurs voies de signalisation

# Les voies de signalisation intracellulaires: TLR

---

Stimule plusieurs voies de signalisation

MyD88 dépendante



```
graph TD; A[MyD88 dépendante] --> B[Production de cytokines pro-inflammatoires]; B --> C[Activation rapide NF-kB & MAPK]
```

Production de cytokines pro-inflammatoires

Activation rapide NF-kB & MAPK

MyD88 indépendante



```
graph TD; A[MyD88 indépendante] --> B[Production d'IFN / gène IFN dépendant / maturation cellules dendritiques]; B --> C[Activation lente NF-kB & MAPK]
```

Production d'IFN / gène IFN dépendant / maturation cellules dendritiques

Activation lente NF-kB & MAPK

# Les voies de signalisation intracellulaires: Rcptr NOD et inflammasome NLRP3

---

## NOD-like receptor (NLR)

- Récepteurs intracellulaires
- Reconnaissance des produits microbiens
  - PAMP
  - DAMPs (danger-associated molecular patterns)

## Effet pro-inflammatoire médié par

- NF- $\kappa$ B
- Activation de la caspase 1 par un quinon complexe protéique appelé inflammasome

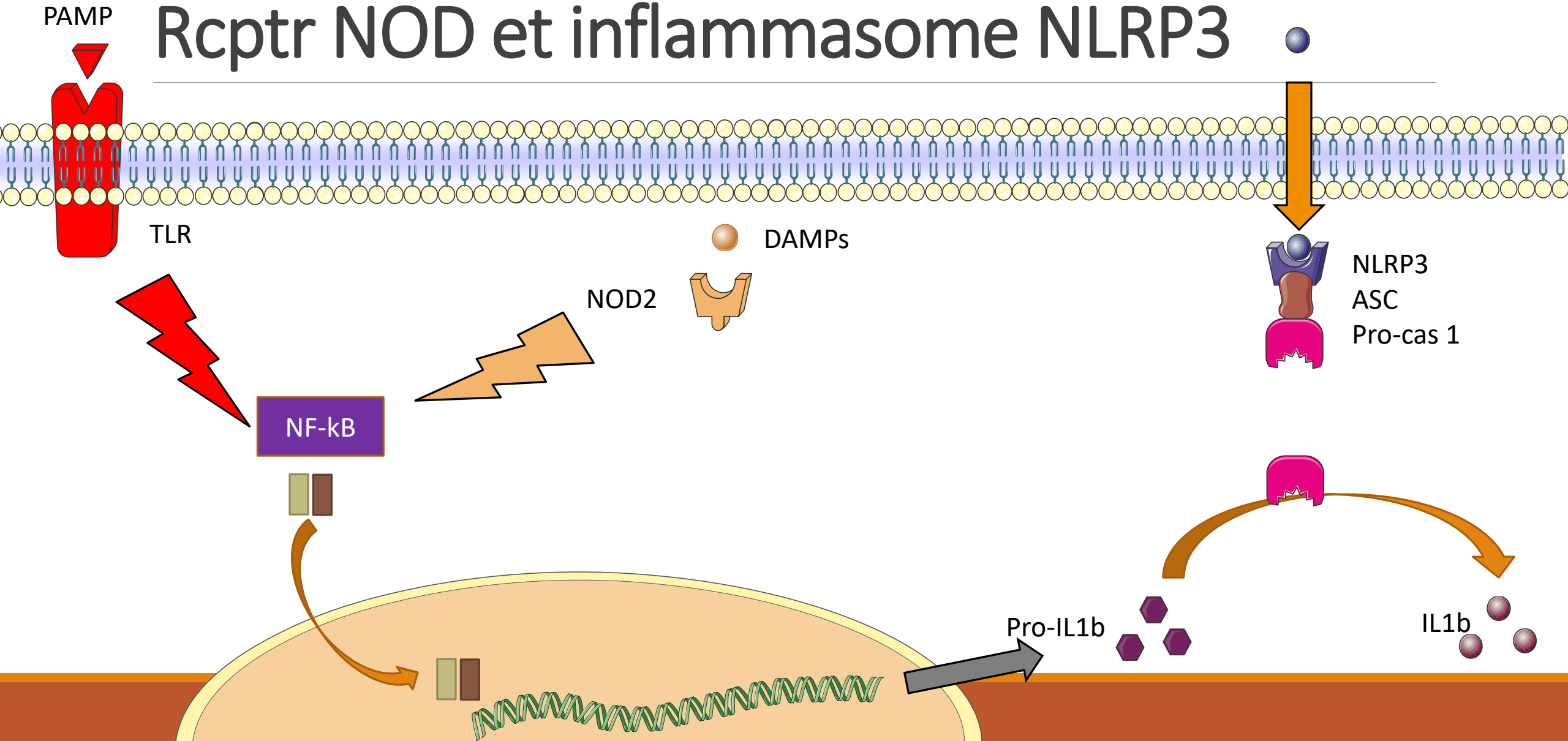
# Les voies de signalisation intracellulaires: Rcptr NOD et inflammasome NLRP3

---

## Inflammasome NLRP3

- Complexe protéique composé de:
  - Un NLR
  - Protéine adaptatrice ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*)
  - Pro-caspase 1 (*Pro-Cas 1*)
  
- Stimulation de NLRP3 active la Cas 1
  - maturation de pro-IL-1 $\beta$  en IL-1 $\beta$  active
  
- Activable par:
  - Produits microbiens & DAMP
  - ATP via récepteur P2X7

# Les voies de signalisation intracellulaires: Rcptr NOD et inflammasome NLRP3

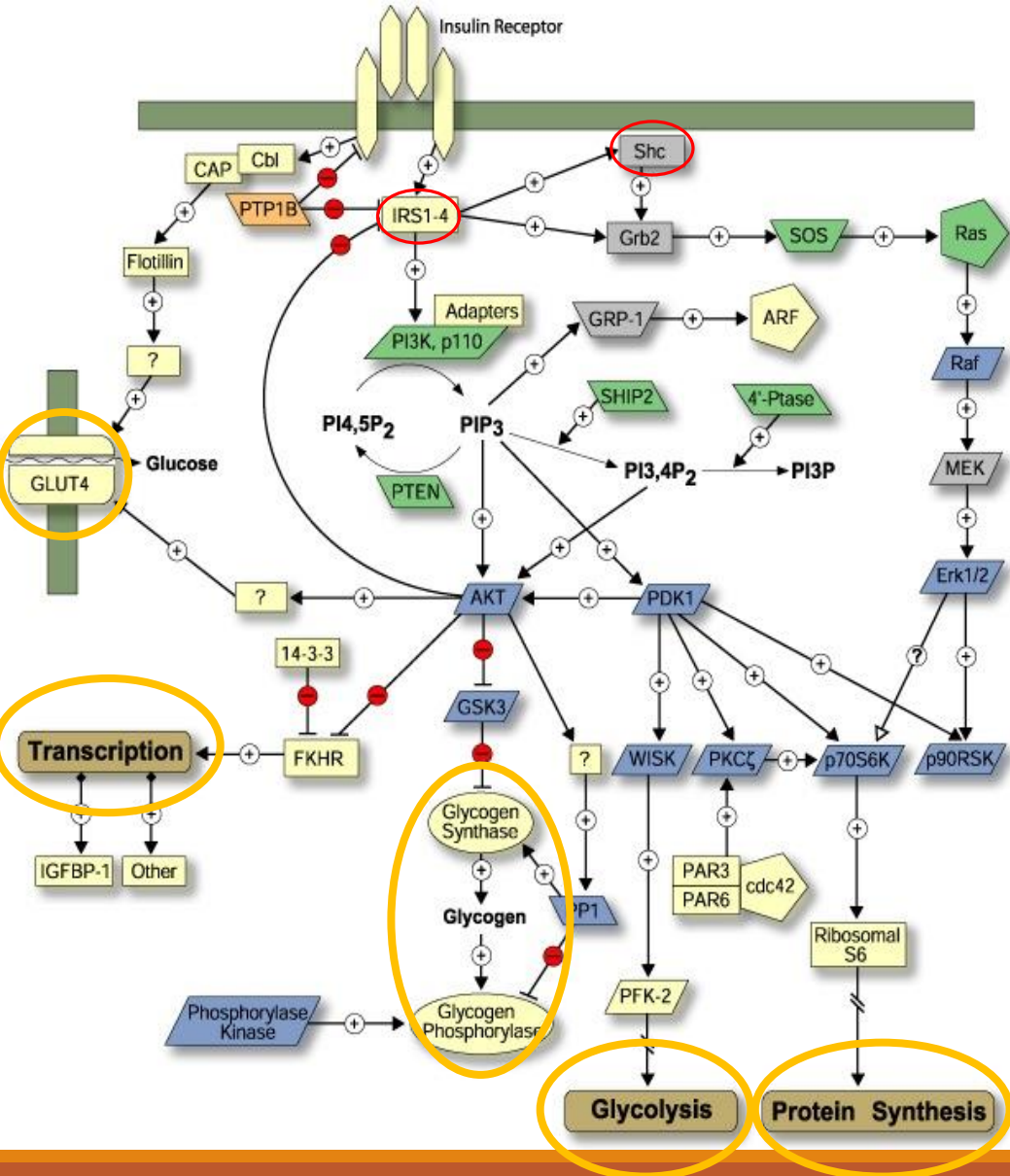


Exemples

Physiologiques et thérapeutiques

---

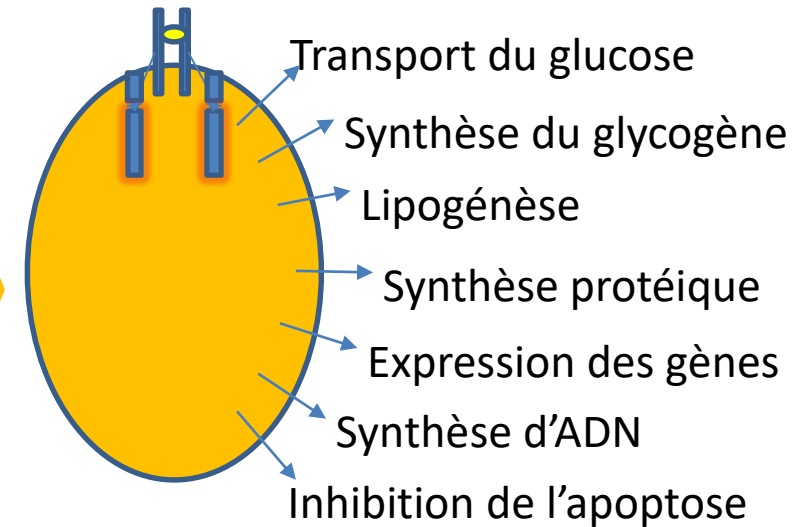
# Insuline



Phosphorylation des protéines substrats  
des familles IRS et SHC



Cascade biochimique





# Exemple: Le Glivec (imatinib)

1960-1990 recherche fondamentale sur la LMC

Protéine BCR-ABL = tyrosine kinase hyperactive

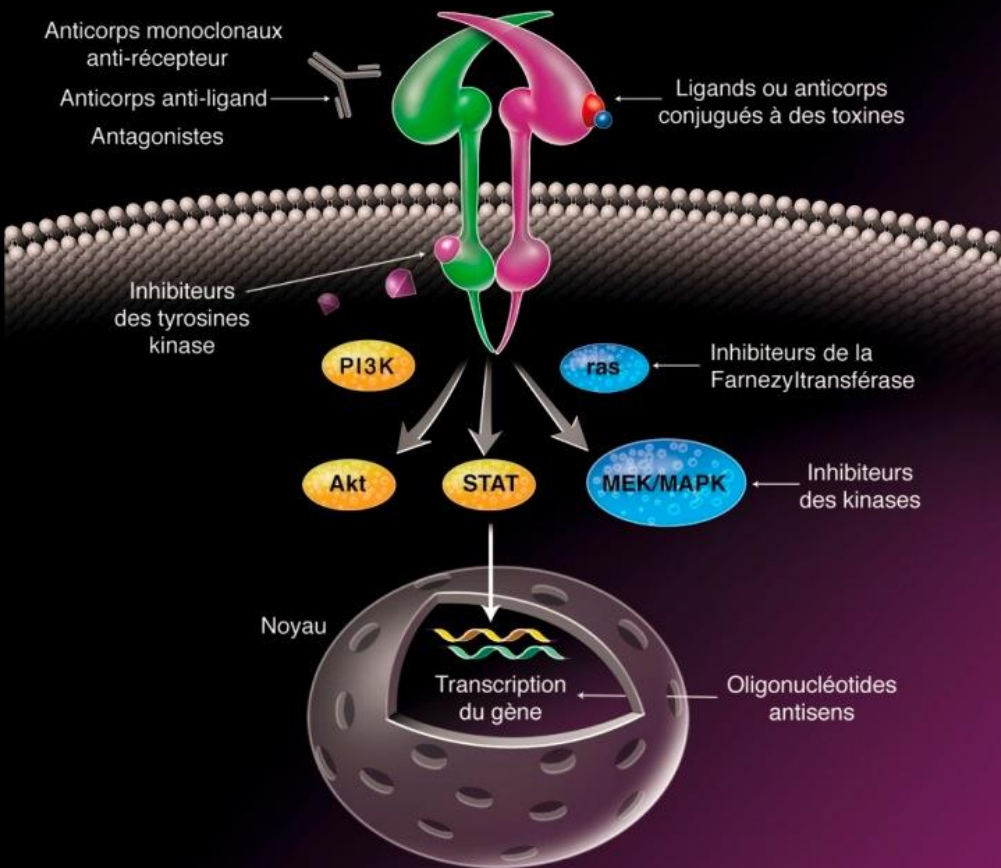
- Croissance anormale des cellules

1998 Imatinib = inhibiteur puissant de la TK BCR-ABL

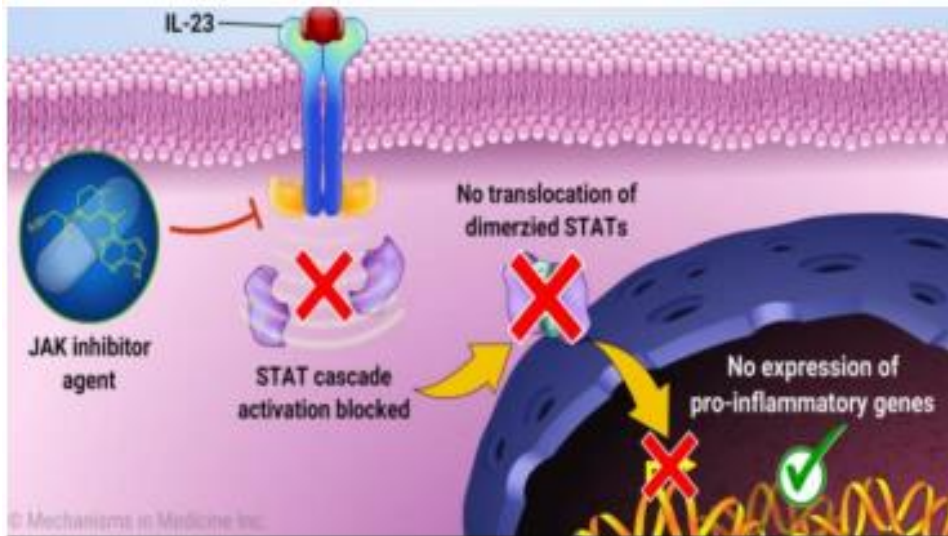
2001 autorisation de la FDA pour imatinib dans la LMC

Par la suite:

- Imatinib aussi un inhibiteur d'autre TK
- Utilisation dans les tumeur stromal gastro intestinal



# Exemple les anti-JAK (tofacitinib)



Liaison sur le domaine kinase de la voie JAK-STAT

Non activation de STAT = absence de dimérisation

- Pas de translocation vers le noyau

Réduction inflammation par inhibition de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires

Indication:

En seconde intention dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate