

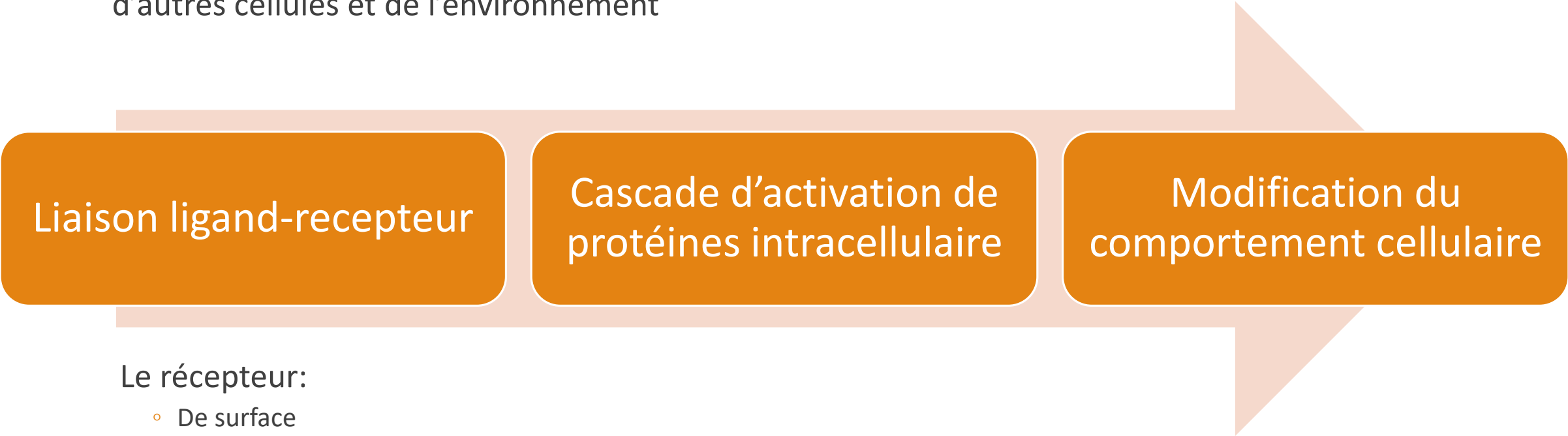
Transduction du signal

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

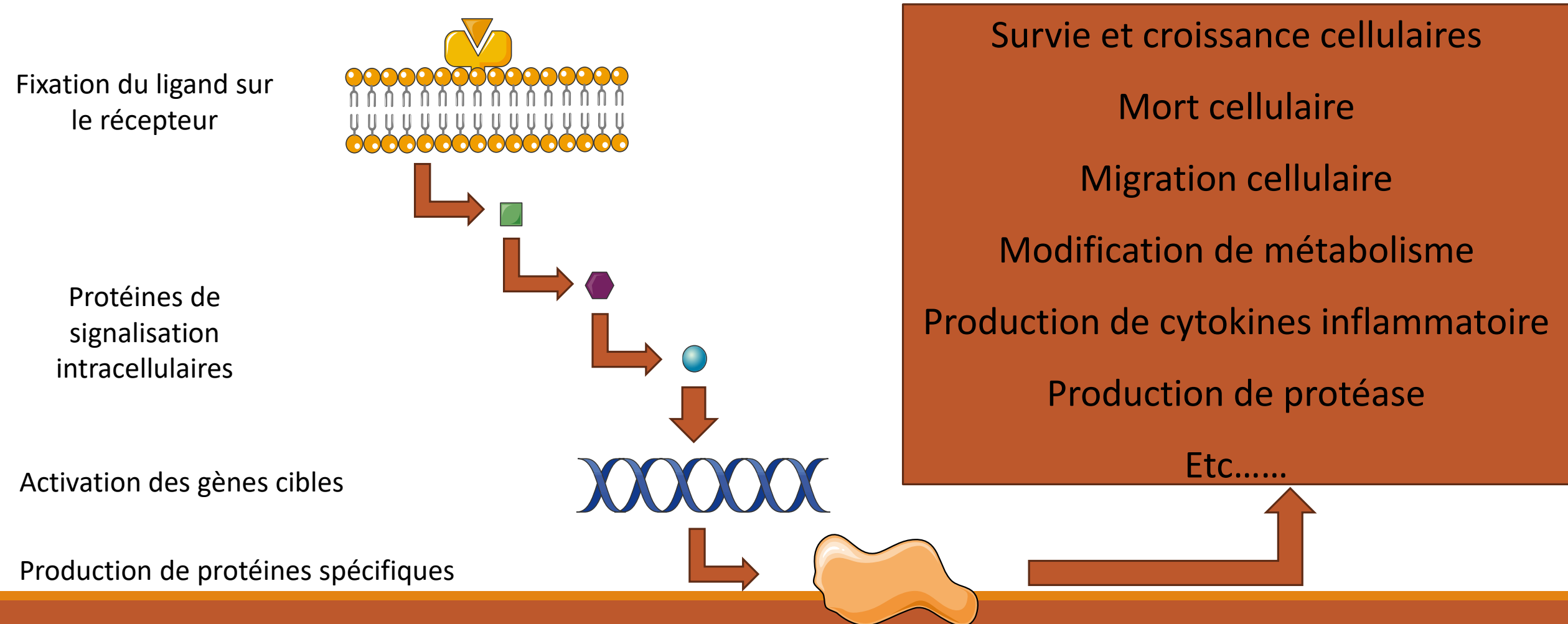
Voies multiples:

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

Plusieurs pathologies inflammatoires ont pour origine une altération du signal

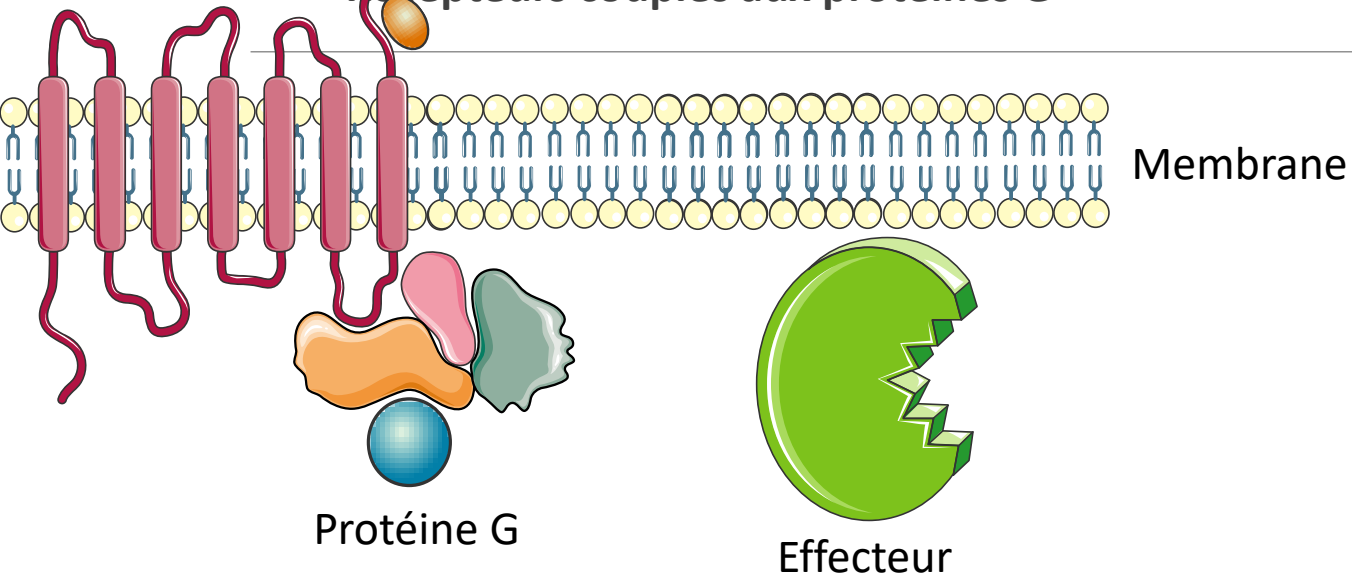
Généralité

Médiateurs et Récepteurs

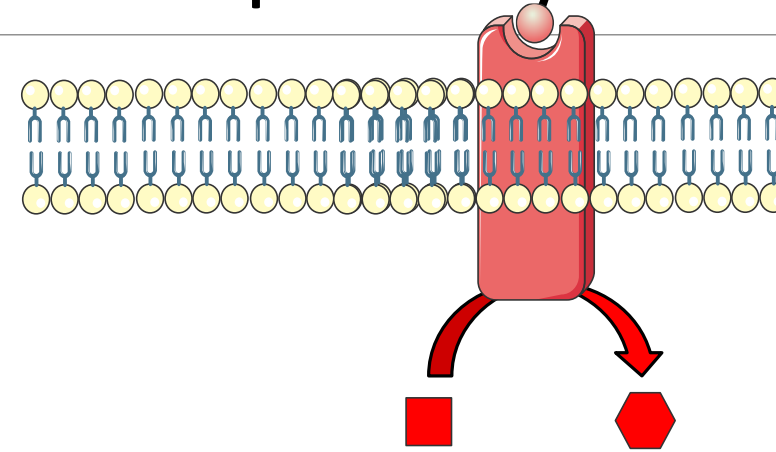


Nature des récepteurs

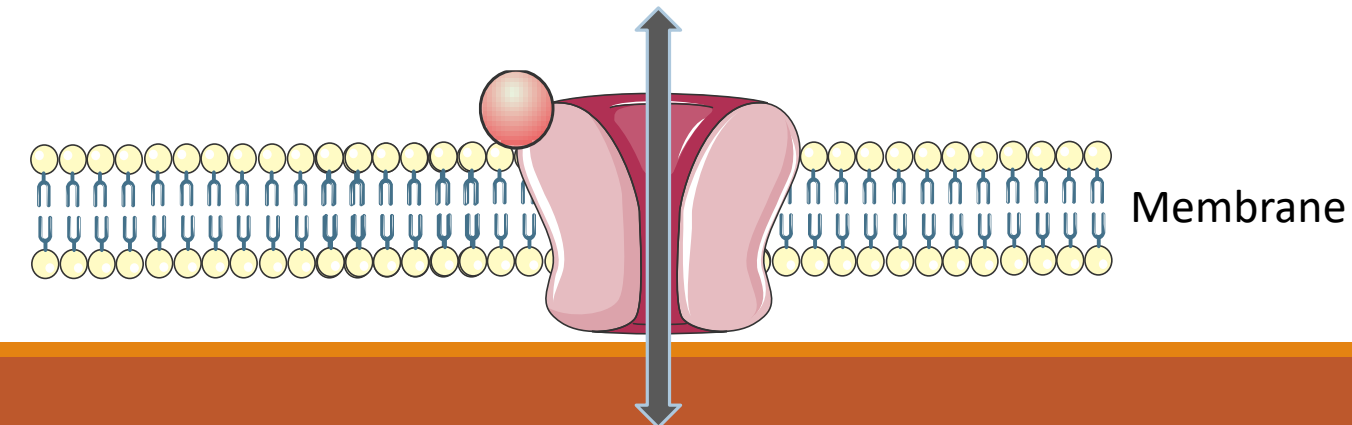
- Récepteurs couplés aux protéines G



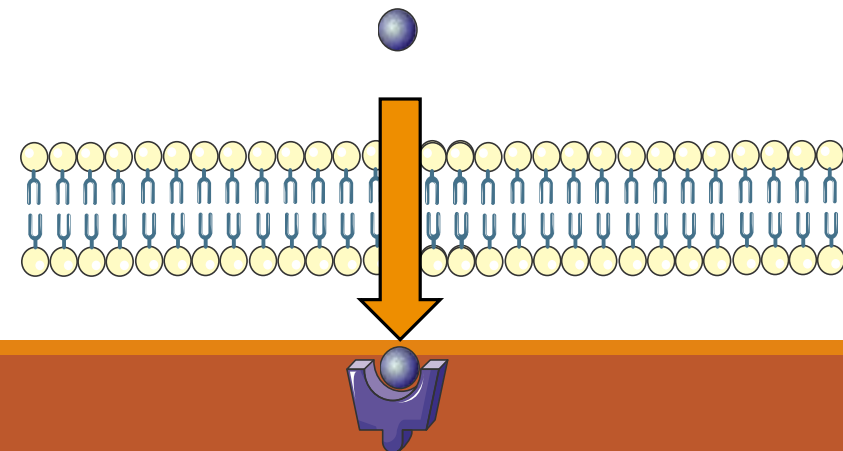
- Récepteurs-enzymes



- 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 Ca^{2+} = hydrosolubles = diffusion dans le cytoplasme
- Diacylglycérol (DAG) = liposoluble = diffusion par la membrane plasmique

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

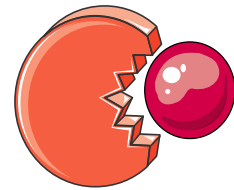
Par phosphorylation/déphosphorylation

Protéines agissent comme commutateurs

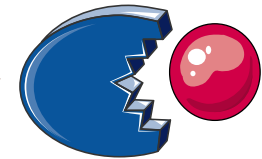
2 classes de commutations, état fonctionnel déterminé par perte/gain d'un groupement phosphate

Signalisation intracellulaire

Activation/Désactivation



Kinases



Classification selon site de phosphorylation:

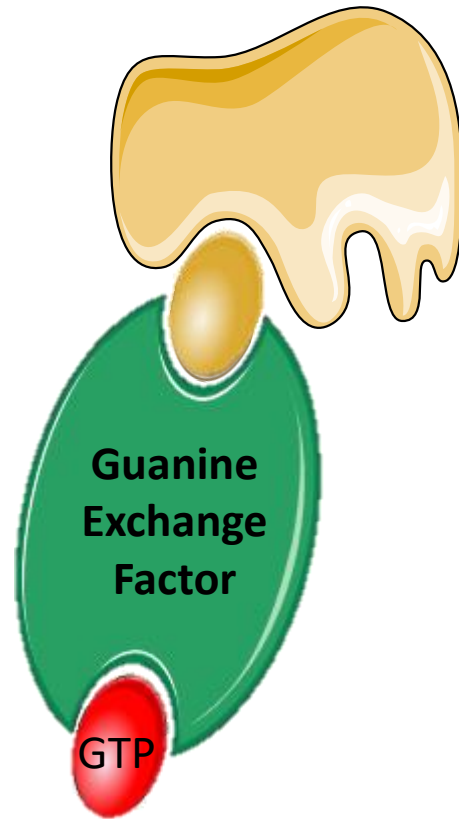
- Sérine/thréonine-kinases
- tyrosine-kinases



Phosphatases

Signalisation intracellulaire

Activation/Désactivation

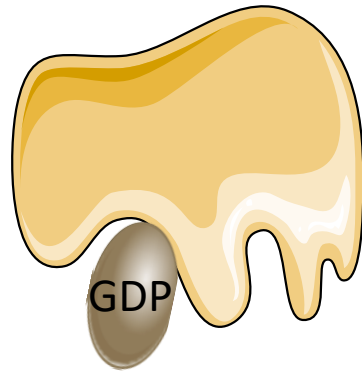


Activation de la protéine par $\text{GDP} \leftrightarrow \text{GTP}$

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:

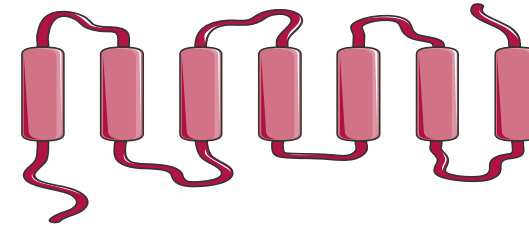
- Protéines trimériques de liaison au GTP (protéines G)
- Petites protéines GTPases monomériques

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 (α , β et γ)

Activation de nombreuses voies intracellulaires

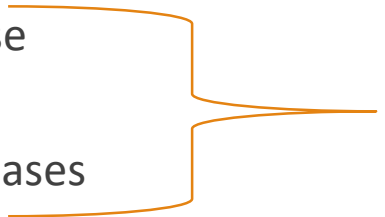
- Activation adénylate cyclase = $\nearrow$ AMPc & activation protéine kinase A
- Activation phospholipase C β = inositol 1,4,5 triphosphate (IP3) et le DAG

Signalisation par les RCPG

Famille	Effecteur
Gs	Adénylate cyclase (+)
Gi	Adénylate cyclase (-)
	Canaux potassiques (-)
	Phospholipase C (-)
	Phospholipase A ₂ (-)
Gq	Phospholipase C (+)
Go	Courant calcique (-)

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*)

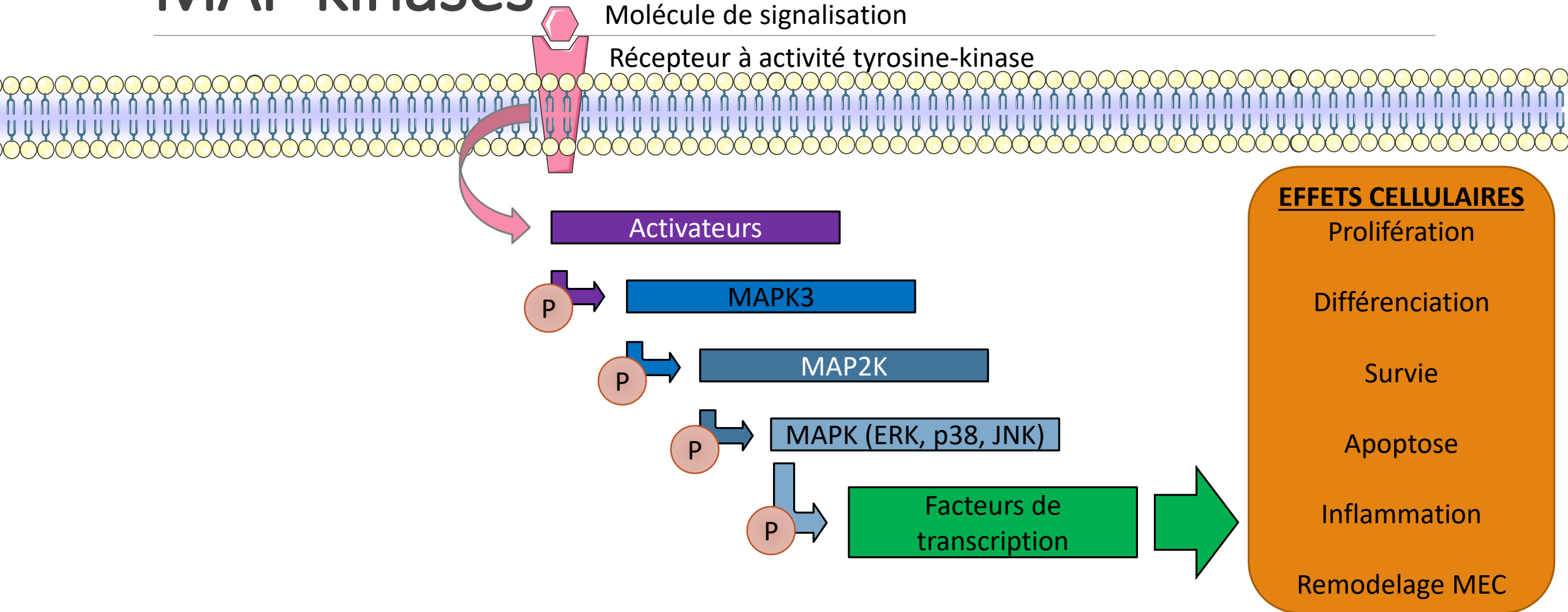
Nombreux processus biologiques:

Prolifération, survie, différenciation

Inflammation, mort cellulaire, remodelage MEC

Activées par phosphorylation par des MAP kinase-kinases elles même stimulées par des MAP kinase-kinase-kinase stimulée elle même par un activateur spécifique.

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 des inositol phospholipides membranaires sur la position 3 du cycle inositol

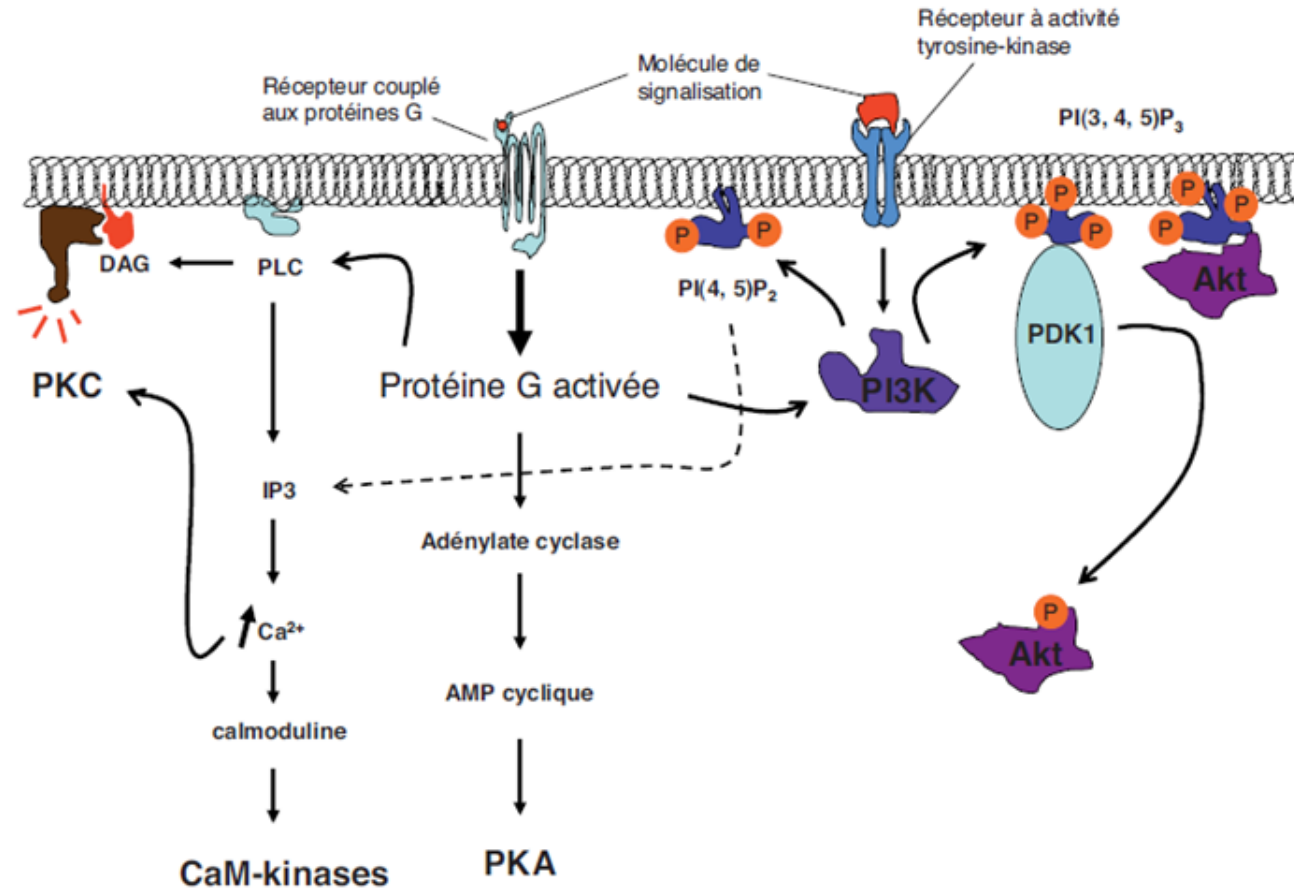
Génère des lipides membranaires appelés

- 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: PI3 kinase/Akt



Les voies de signalisation intracellulaires: NF-kB

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- κ B

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

Activation de NF- κ B sous contrôle de I κ B kinase (IKK)

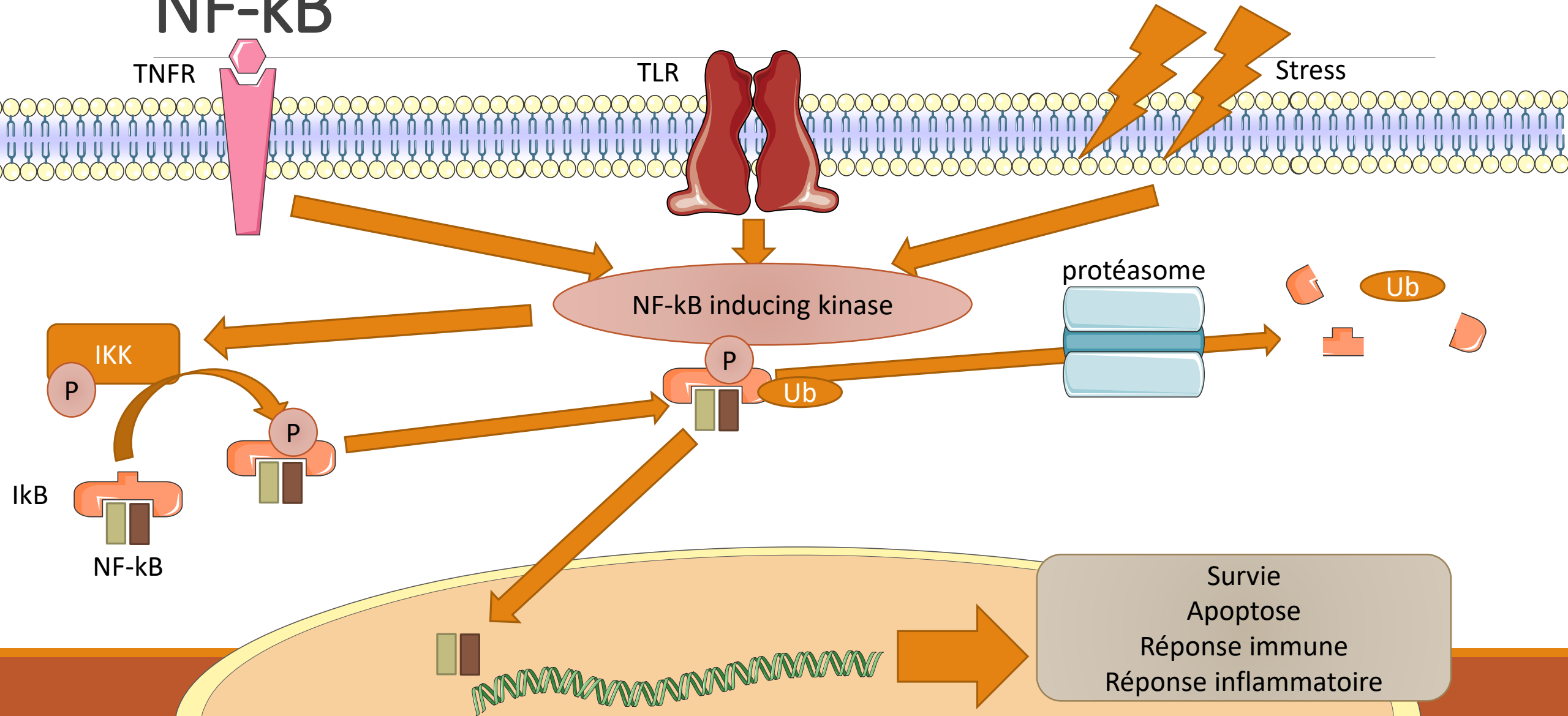
- Complexe trimérique
 - 2 sous-unités catalytiques (α & β)
 - 1 sous-unité régulatrice NEMO (NF- κ B essential regulator ou IKK γ)



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- κ 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

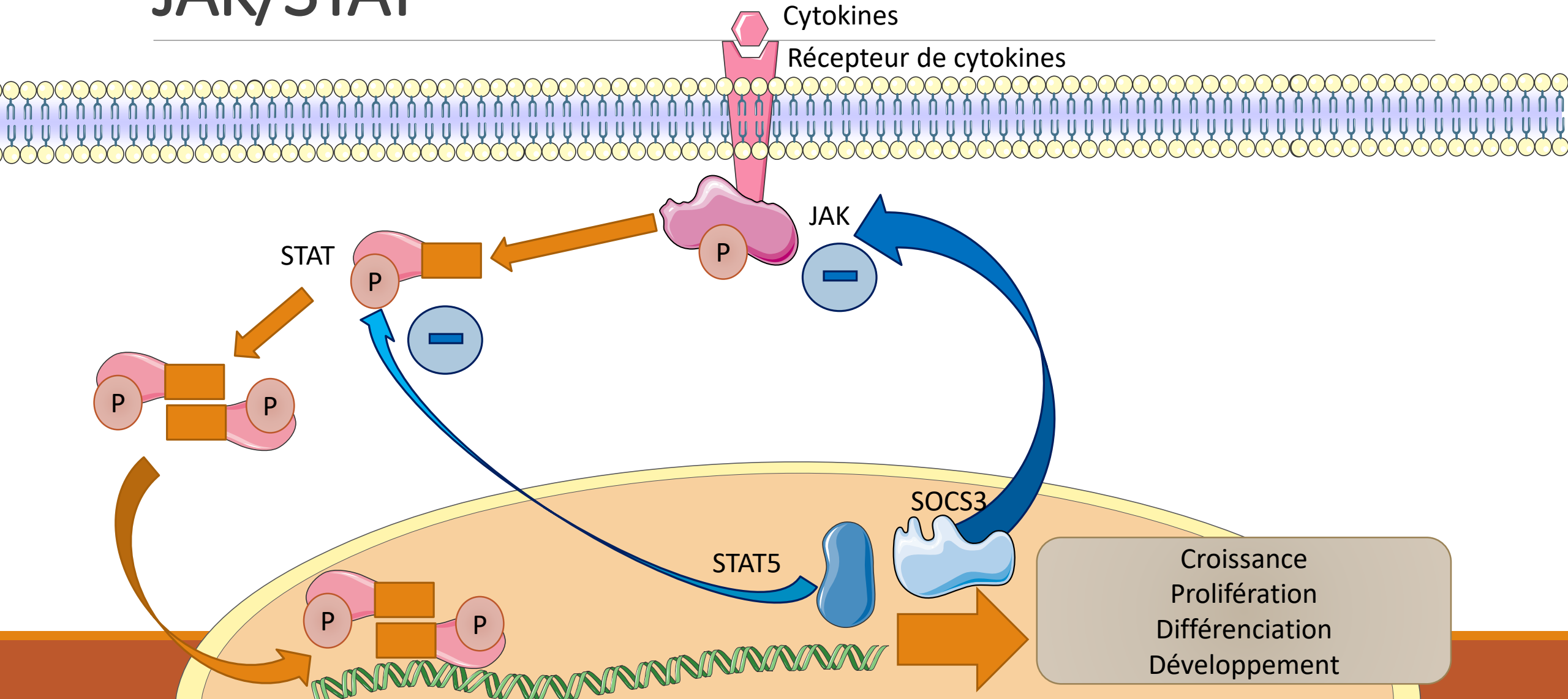
Existence d'un rétrocontrôle négatif:

- 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

Production de cytokines pro-
inflammatoires

Activation rapide NF-kB &
MAPK

MyD88 indépendante

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

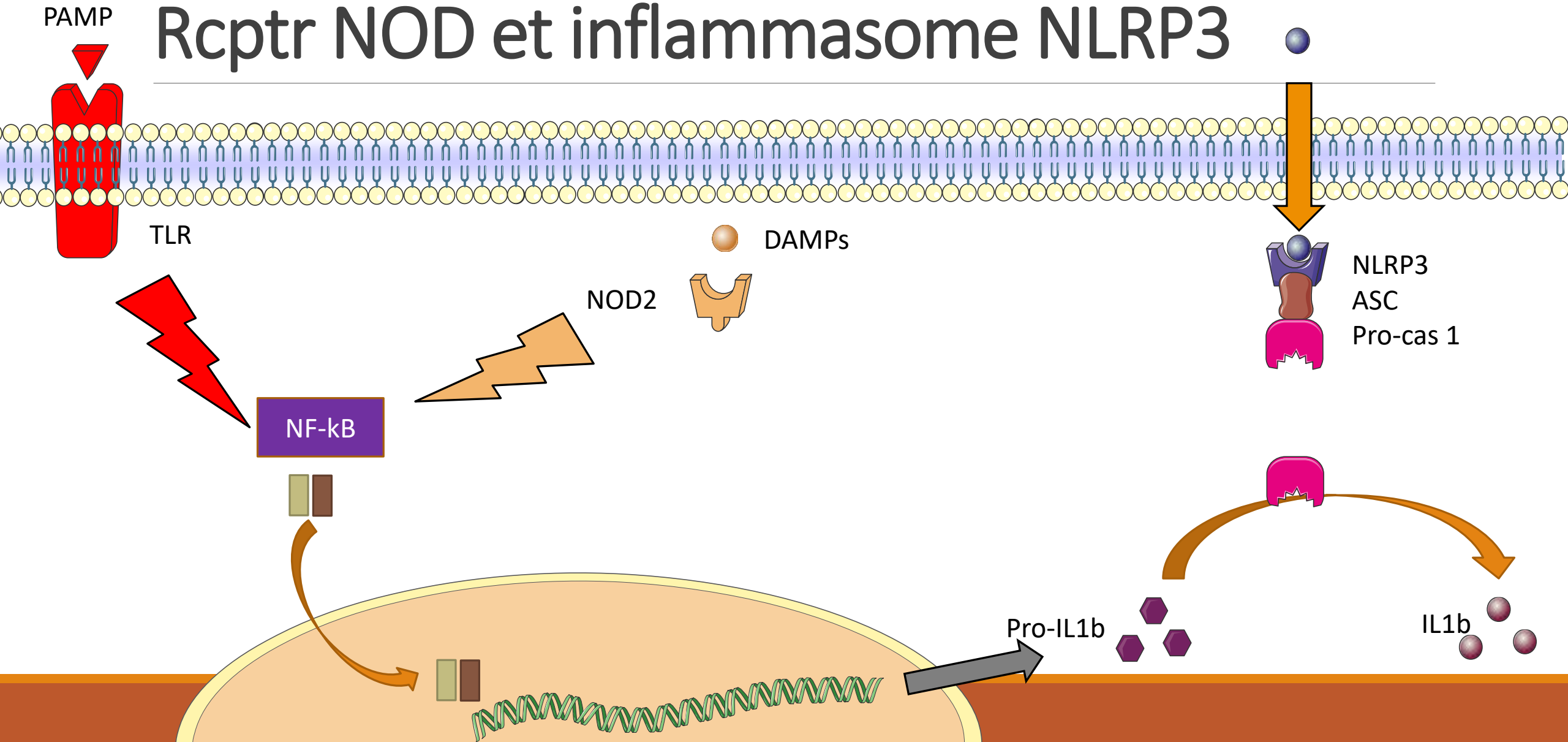
- NF- κ B
- Activation de la caspase 1 par un quinin complexe protéique appelé inflammasome

Les voies de signalisation intracellulaires: Rcptr NOD et inflammasome NLRP3

Inflammasome NLRP3

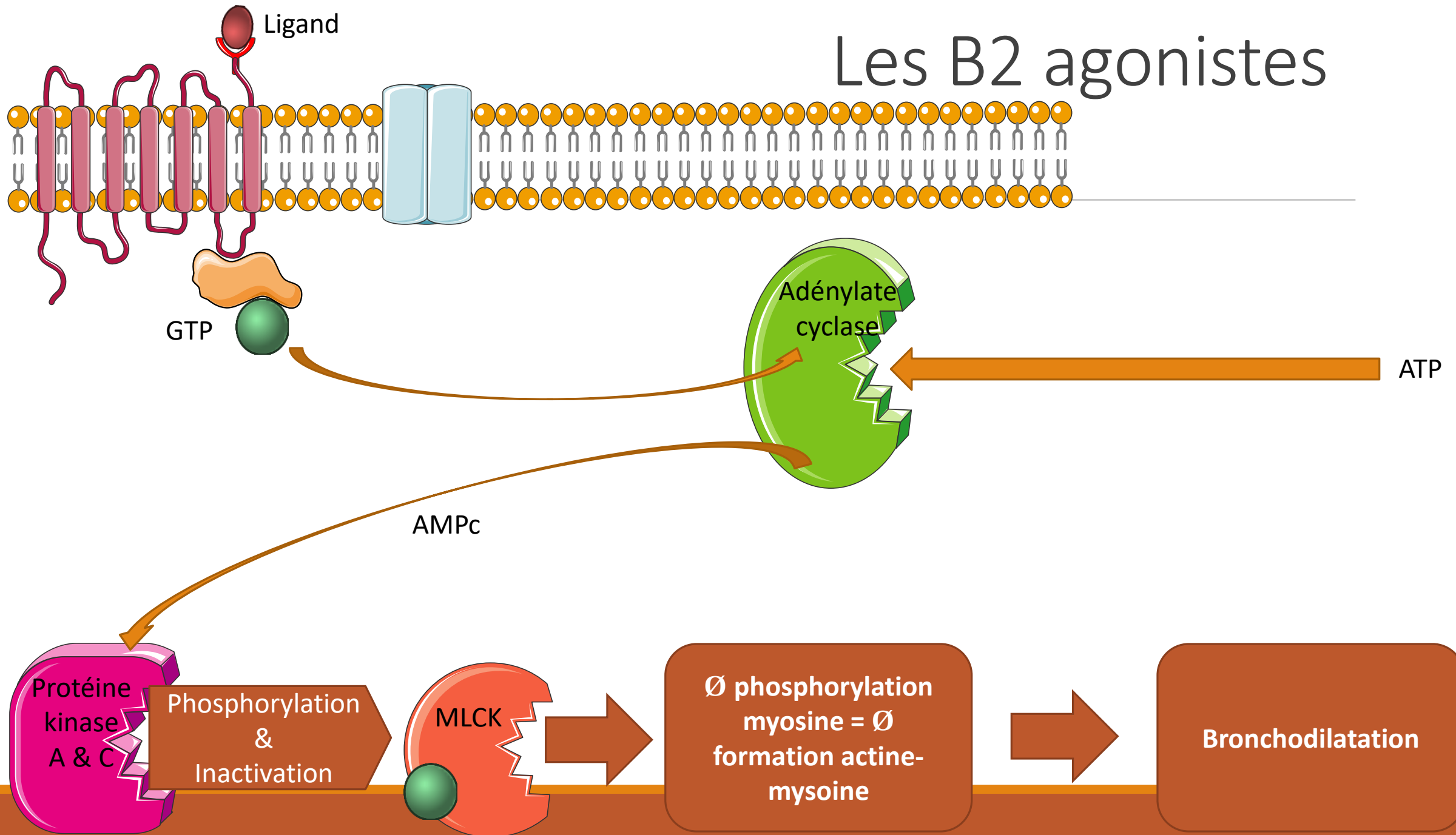
- Complexe protéique composé de:
 - Un NLR
 - Protéine adaptatrice ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*)
 - Pro-caspase 1 (*Pro-Cas 1*)
- Stimulation de NLRP3 active la Cas 1
 - maturation de pro-IL-1 β en IL-1 β active
- Activable par:
 - Produits microbiens & DAMP
 - ATP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

Les voies de signalisation intracellulaires: Rcptr NOD et inflammasome NLRP3

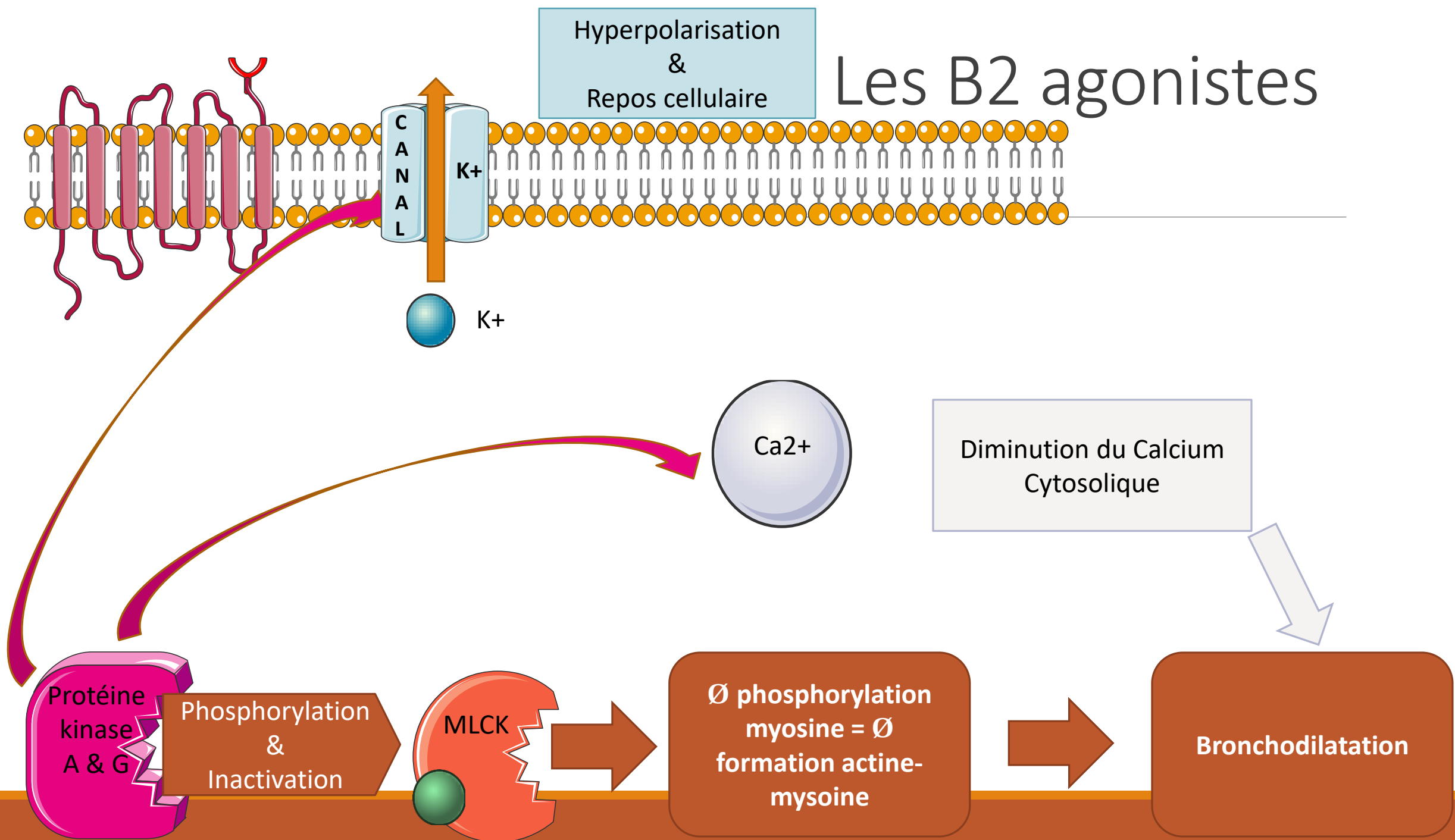


Exemples Physiologiques et thérapeutiques

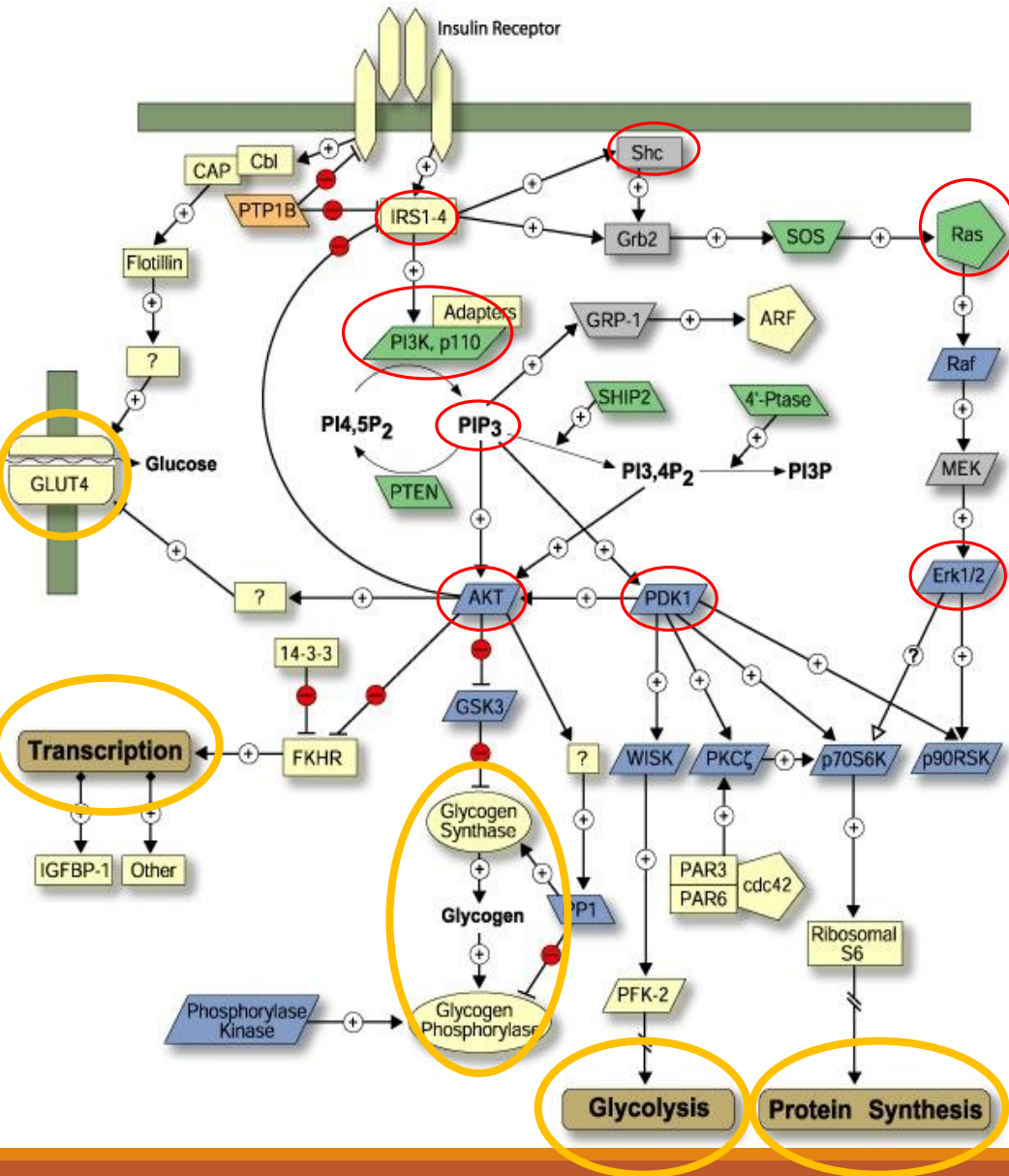
Les B2 agonistes



Les B2 agonistes

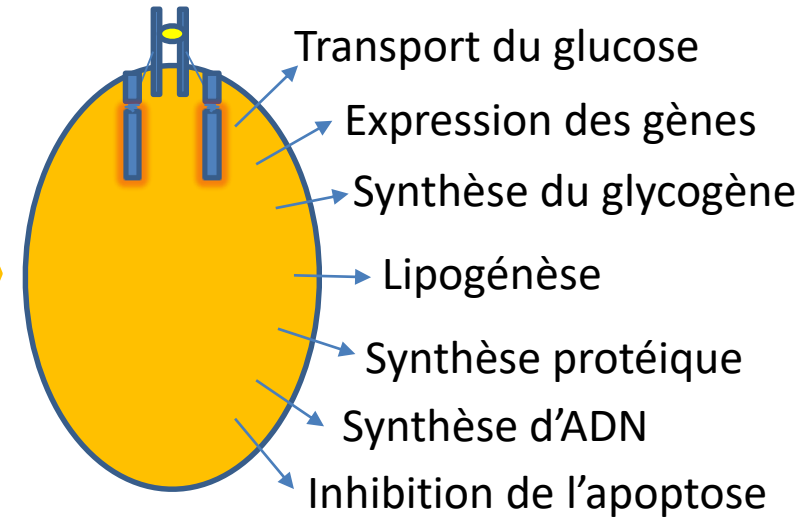


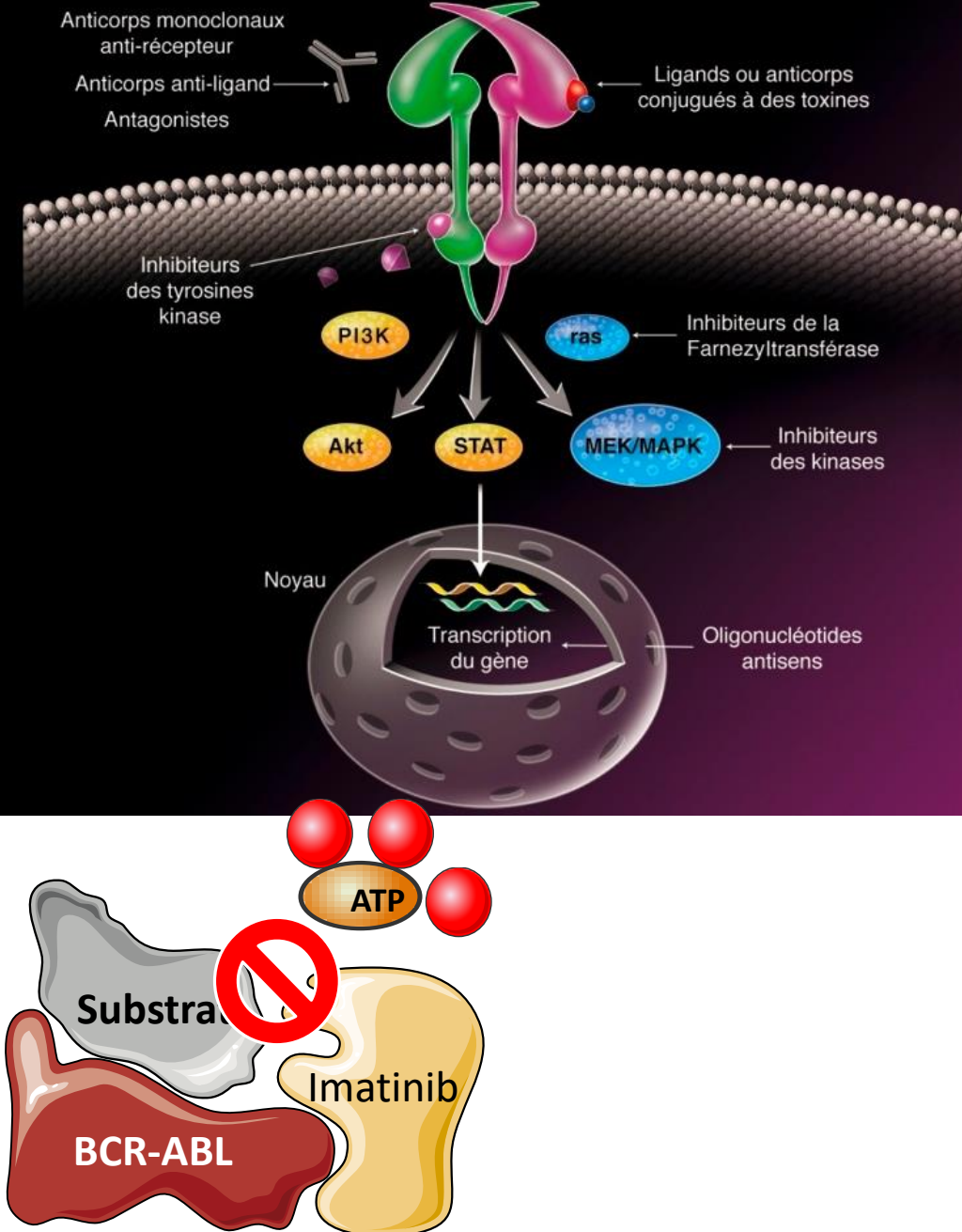
Insuline



Phosphorylation des protéines substrats
des familles IRS et SHC

Cascade biochimique





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

