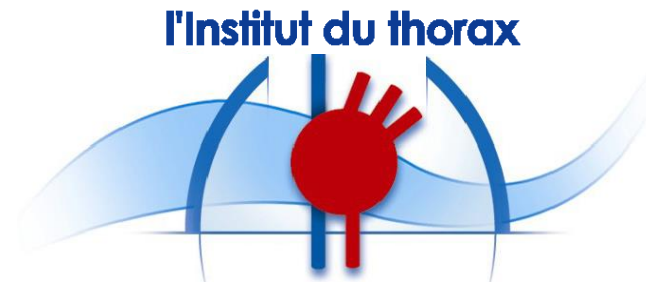


UE – Signalisation – 2026

# Protéines G monomériques

- Implication en physiopathologies vasculaires -

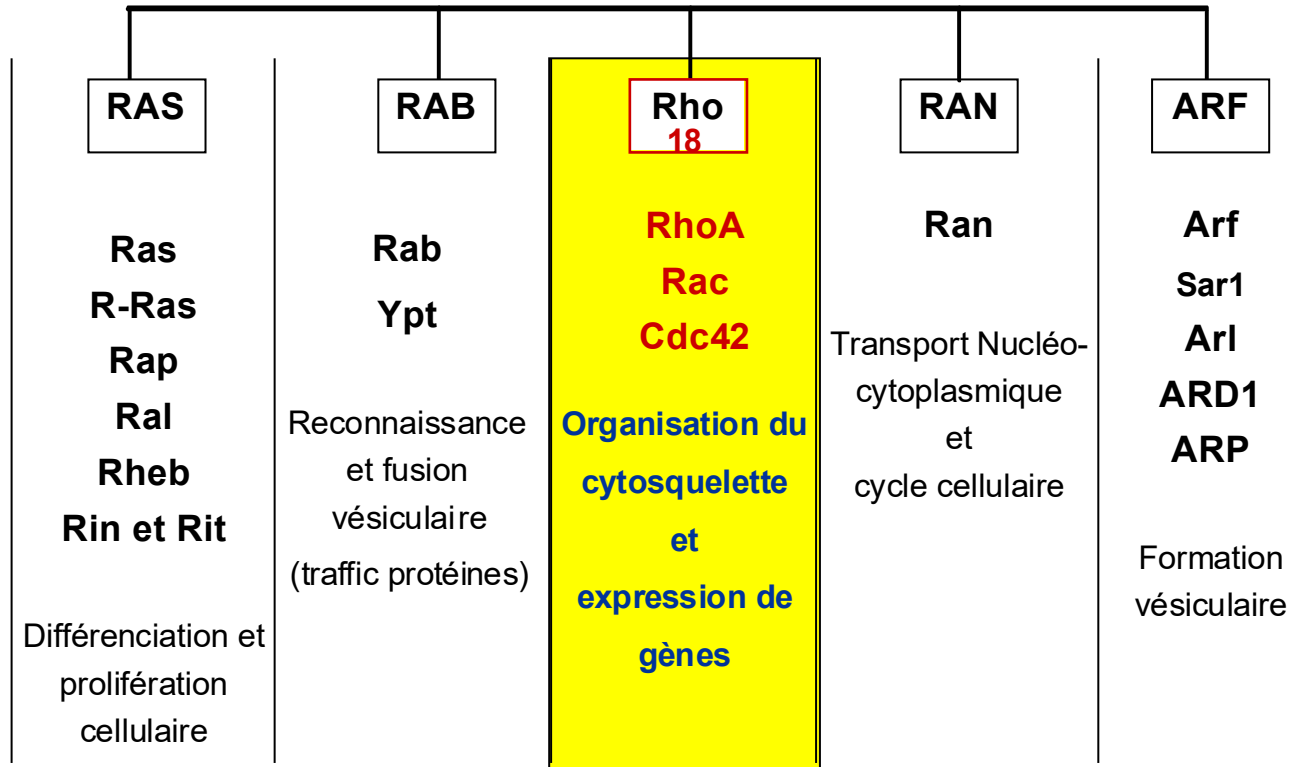
Vincent Sauzeau





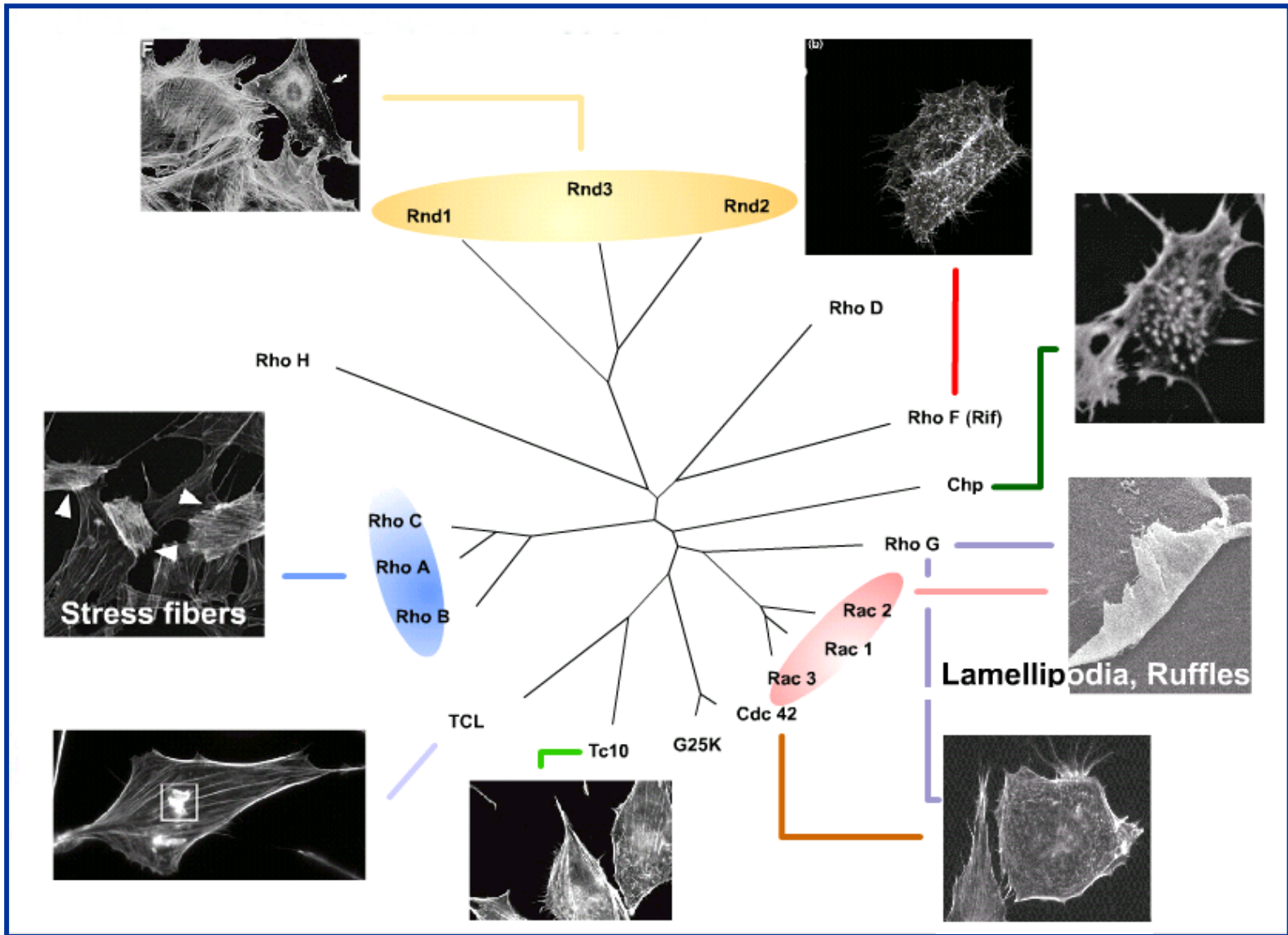
# Les fonctions des petites protéines G

## Super-famille Ras des petites protéines G (environ 20 kDa)



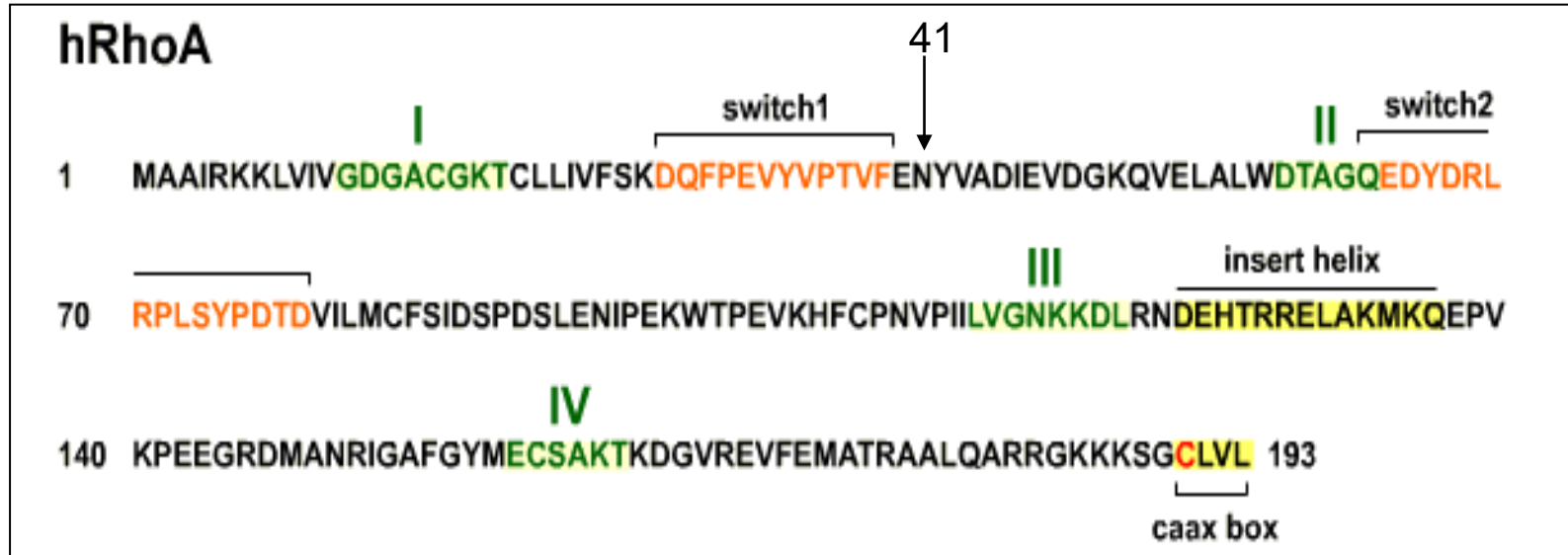


# Régulateurs du cytosquelette d'actine





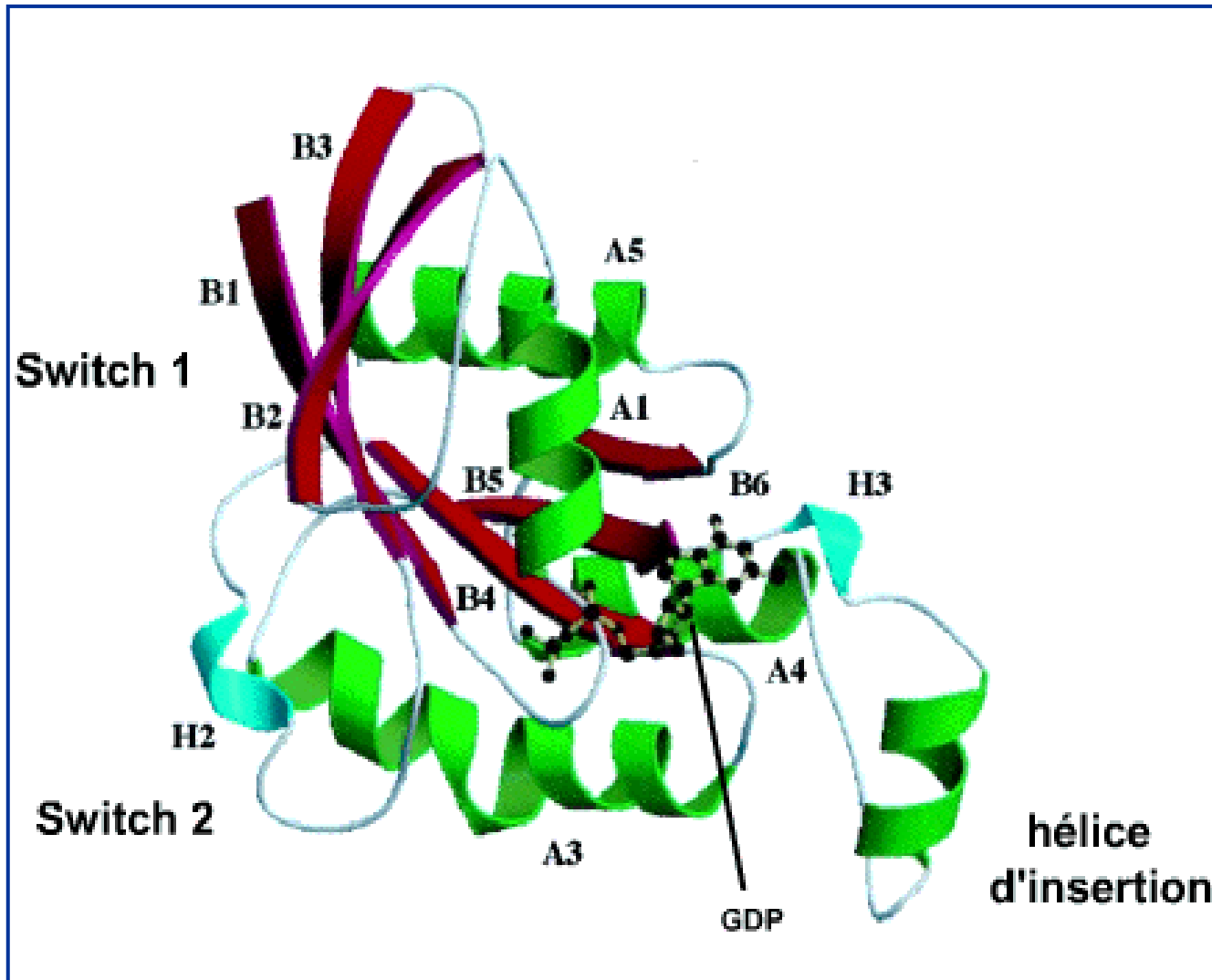
# Séquence et structure des protéines Rho



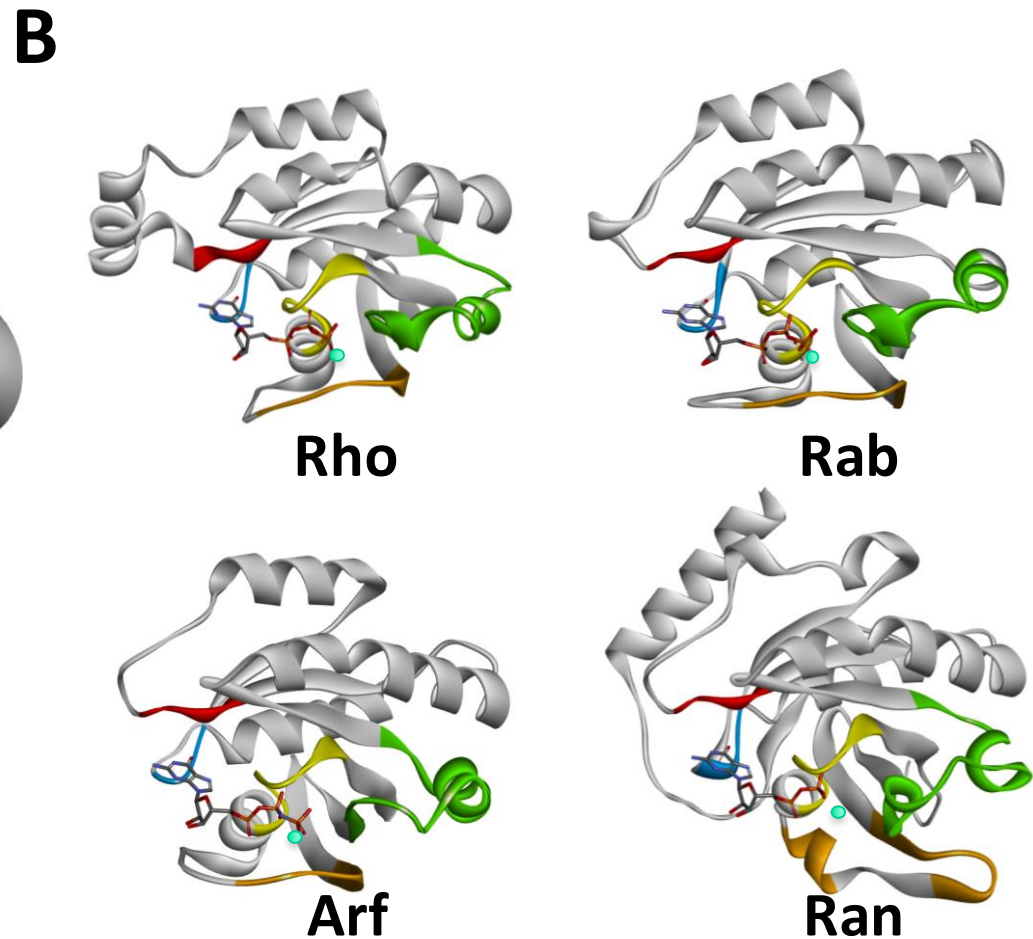
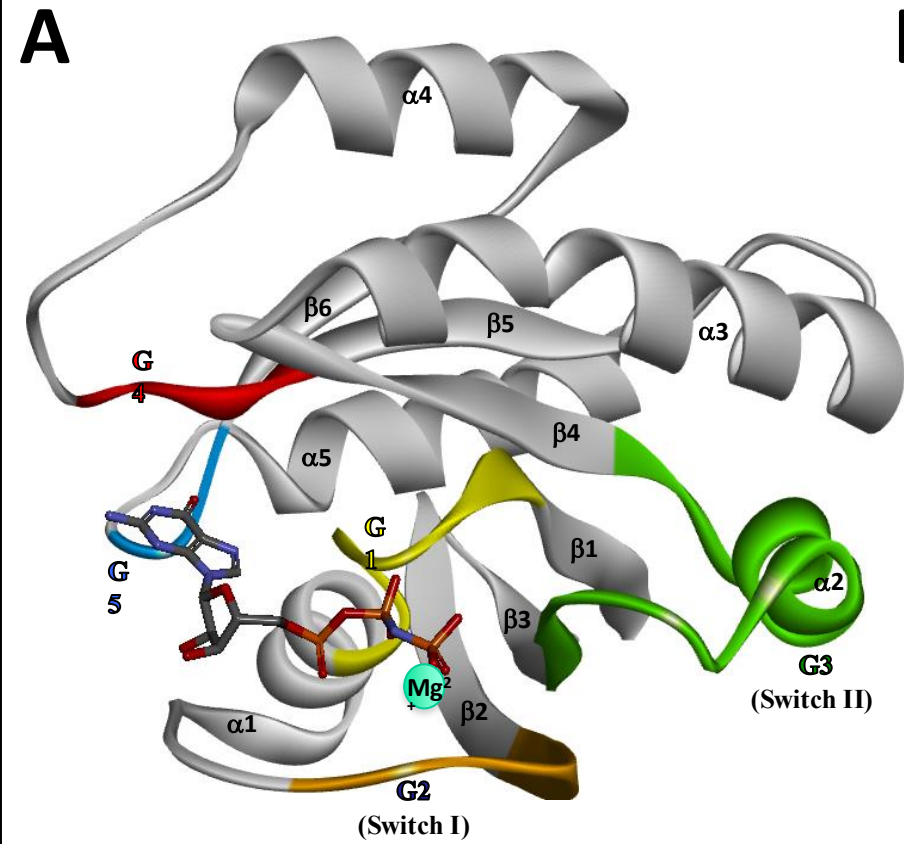
- 20-30 kDa
- 6 feuillets beta et 5 hélices alpha
- Domaine Effecteur et deux régions « Switch » : switch I et switch II (zones flexibles)
- Rho insert (hélice alpha)
- Séquences consensus de liaison au GDP/GTP (I à IV)
- Site de prénylation en C-ter : caax box
  - > C20 (geranyl-geranyl) RhoA / Rac1 / Cdc42
  - > C15 (farnesyl) Rnd 1 / 2 / 3
  - > C15 or C20 RhoB



# Séquence et structure des protéines Rho



# La super famille de Ras : structures 3D



# Les RASopathies

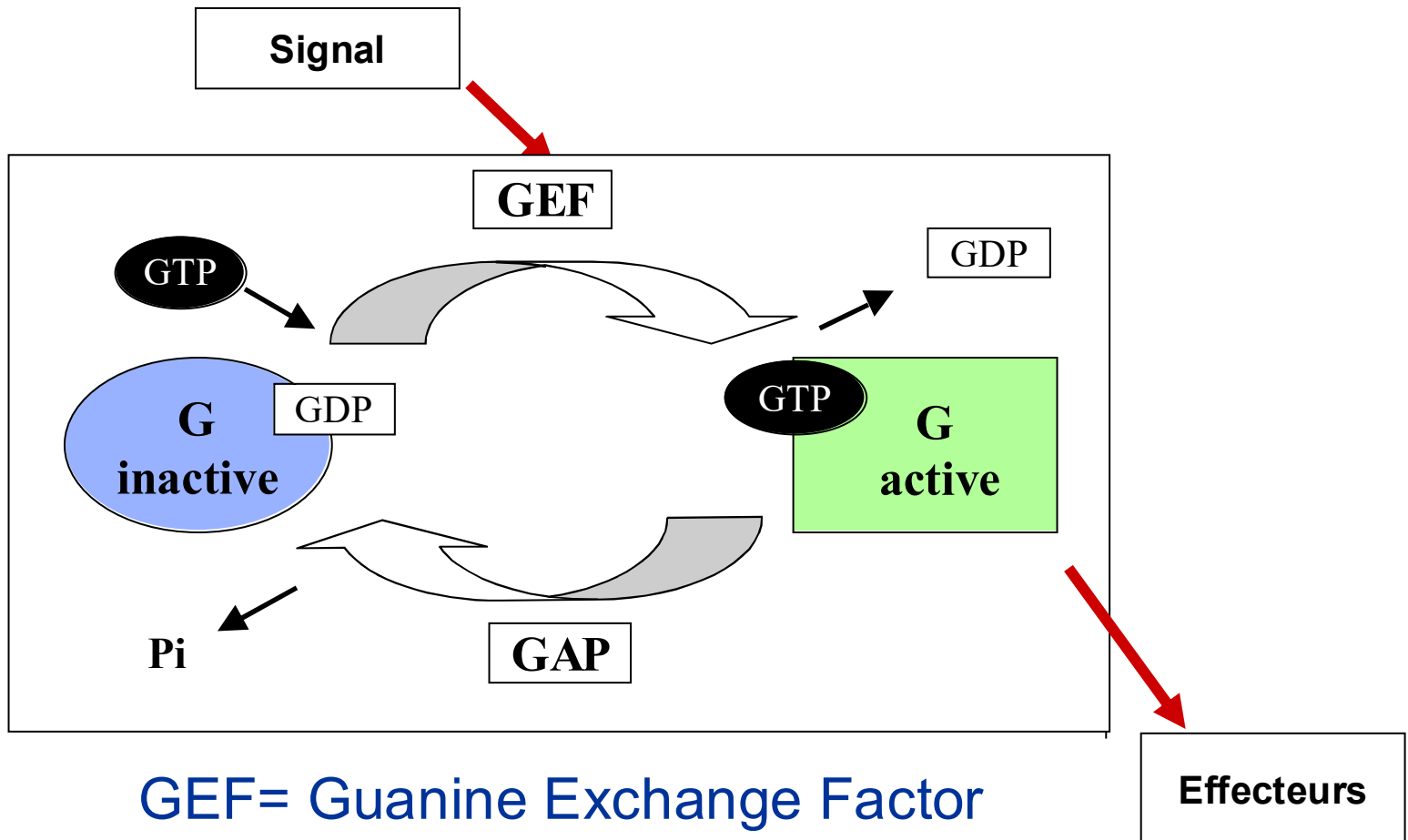
	OMIM	Mutated gene(s)	Chromosome	Protein	Fonction	General clinical features	Skin	Tumorigenic phenotype	Cardiac and vasculopathies
<b>Neuro-fibromatosis type1</b>	611431	<i>Nfl</i>	17q11.2	Neuro-fibromin	RasGAP	iris Lisch nodules, macrocephaly, short stature, lower IQ	Café-au-lait spots, axillary and inguinal freckles, diffuse hyperpigmentation	JMML, rbdomyosarcom, glomus tumors, neuroblastoma, pheochromocytoma	renal artery stenosis, hypertension, aneurysm
<b>Costello syndrome</b>	218040	<i>H-Ras</i>	11p15.5	H-Ras	GTPase	coarse face with wide forehead, sparse and curly hair, low set posteriorly rotated ears, moderate intellectual retardation, macrocephaly	Loose skin, hyperpigmentation	Rabdomyosarcoma, neuroblastoma, bladder carcinoma	pulmonary valve stenosis, HCM, cardiac arrhythmias
<b>Noonan syndrome</b>	163950	<i>Ptpn11</i> <i>K-Ras</i> <i>Sos1</i> <i>Raf1</i>	12q24.1 12p12.1 2p22.1 3p25.1	SHP2 K-Ras Sos1 Raf1	Phosphatase GTPase RasGEF GTPase	hypertelorism, ptosis, low set posteriorly rotated ears, clear blue irises, short stature	Café-au-lait spots	JMML-like, ALL, AML, CMML, CLL, lymphoma, hepatoblastoma, rbdomyosarcoma, neuroblastoma	pulmonary valve stenosis, HCM, partial atrioventricular canal defect
<b>LEOPARD syndrome</b>	151100	<i>Ptpn11</i> <i>Raf1</i>	12q24.1 3p25.1	SHP2 Raf1	Phosphatase GTPase	short stature, deafness, mild intellectual retardation, short stature	Multiple lentigines and café-au-lait spots	JMML-like, ALL, AML, neuroblastoma, melanoma	pulmonary valve stenosis, HCM
<b>Cardio-facio-cutaneous syndrome</b>	115150	<i>B-Raf</i> <i>K-Ras</i> <i>MAP2K1</i> <i>MAP2K2</i>	7q34 2p12.1 15q22.31 19p13.3	B-Raf K-Ras MEK1 MEK2	GTPase GTPase Kinase Kinase	severe intellectual retardation, sparse and curly hair, short stature, macrocephaly	Café-au-lait spots, dry skin	ALL, hepatoblastoma, neuroblastoma	pulmonary valve stenosis, HCM, atrial septum defect

**Table X. Clinical and molecular aspects of RASopathies.** ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CMML, chronic myelomonocytic leukemia, CLL, chronic lymphoid leukemia; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; JMML, juvenile myelomonocytic leukaemia;



# Le cycle des protéines G monomériques

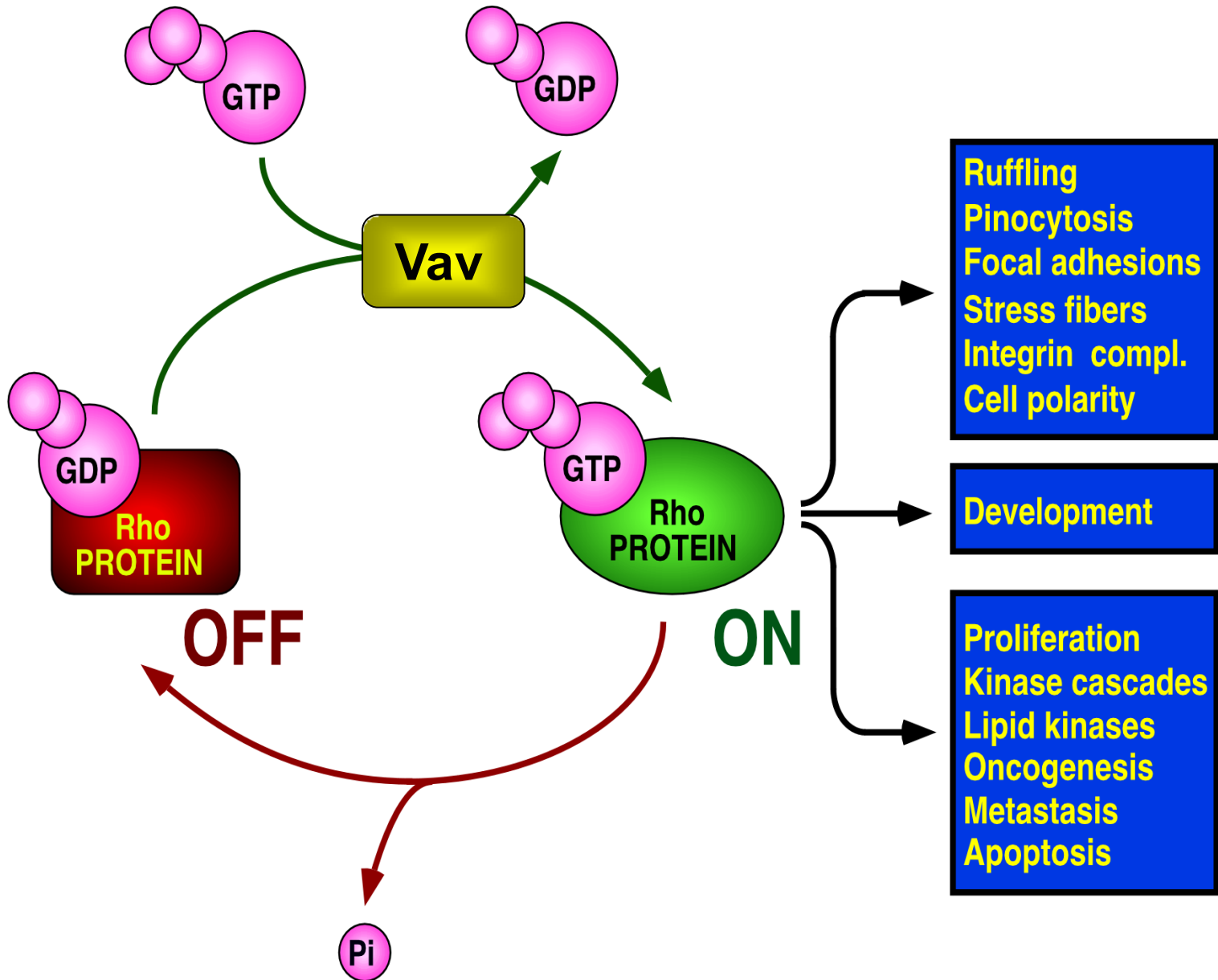
ou comment fonctionne un interrupteur moléculaire



GEF= Guanine Exchange Factor  
 GAP=GTPase Activating Protein



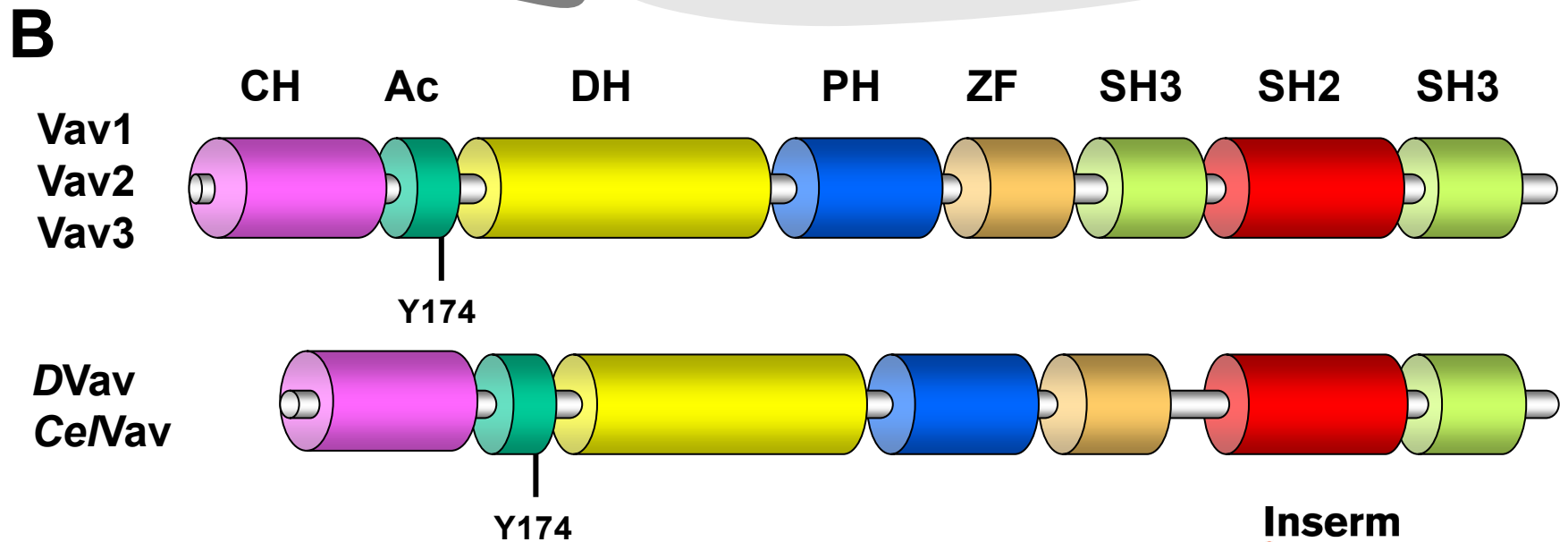
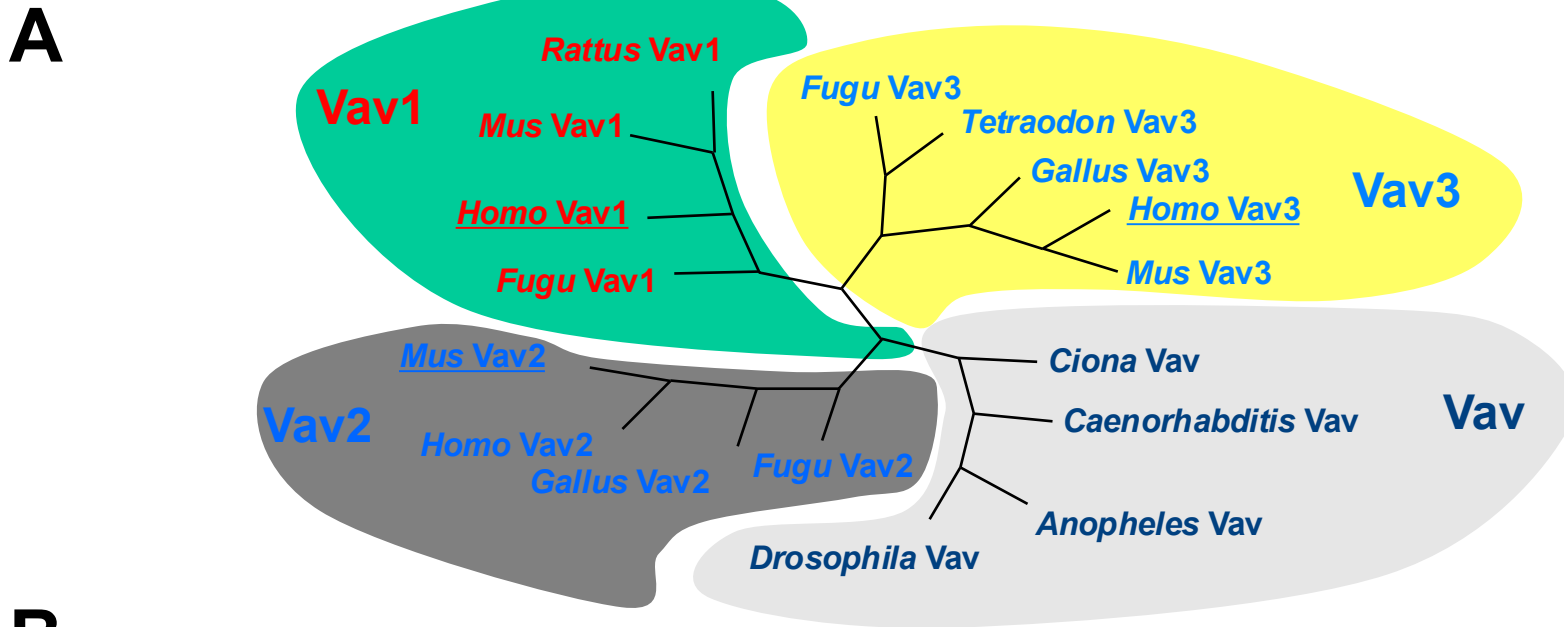
# Les facteurs d'échange: exemple VAV





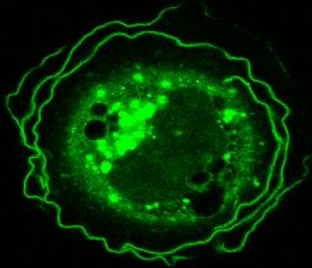
# Les facteurs d'échange: exemple VAV

-Présentation-

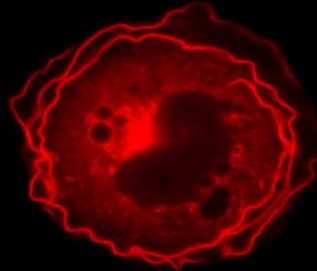


# CYTOSKELETAL CHANGES INDUCED BY *Vav* PROTEINS

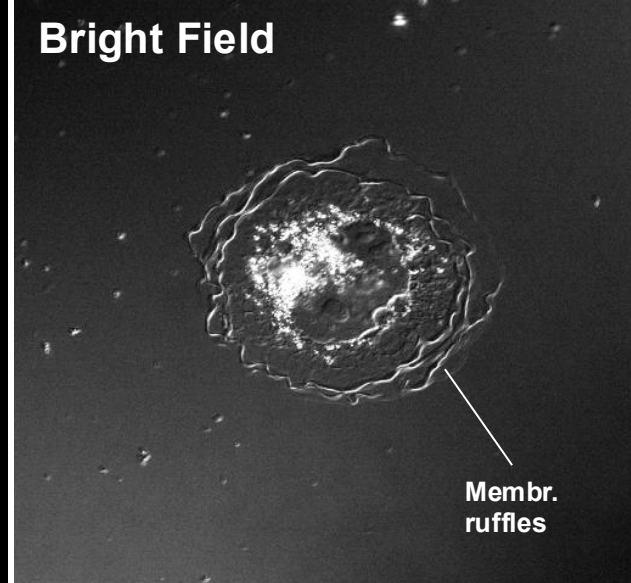
Activated Vav1



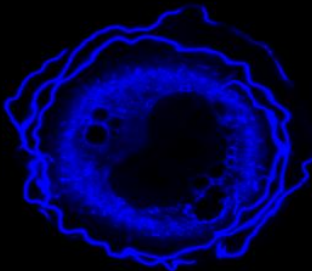
F-actin



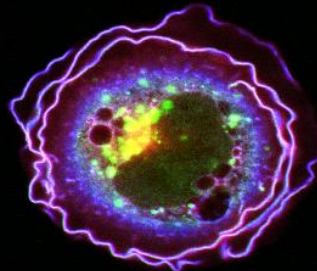
Bright Field



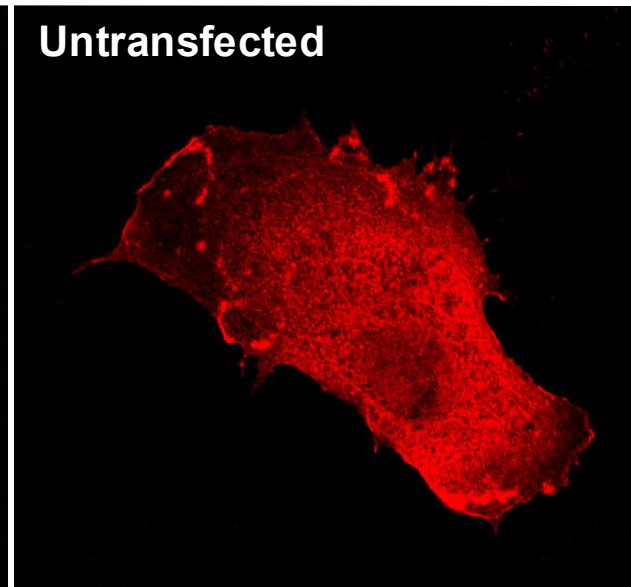
Rac1



Merged



Untransfected



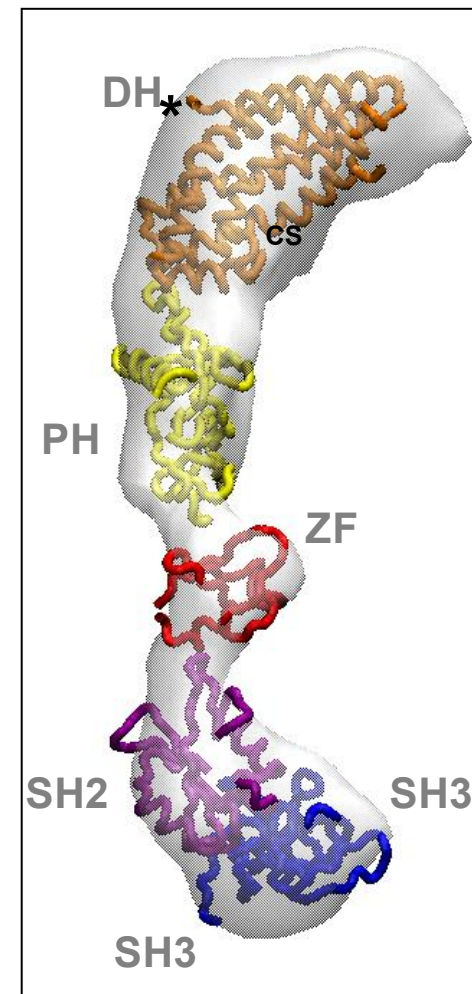
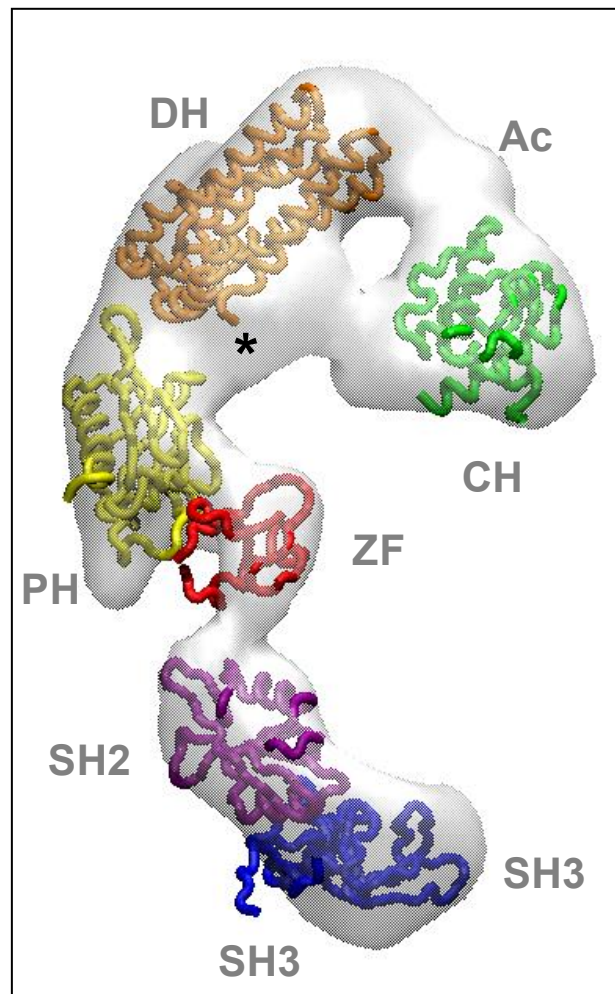
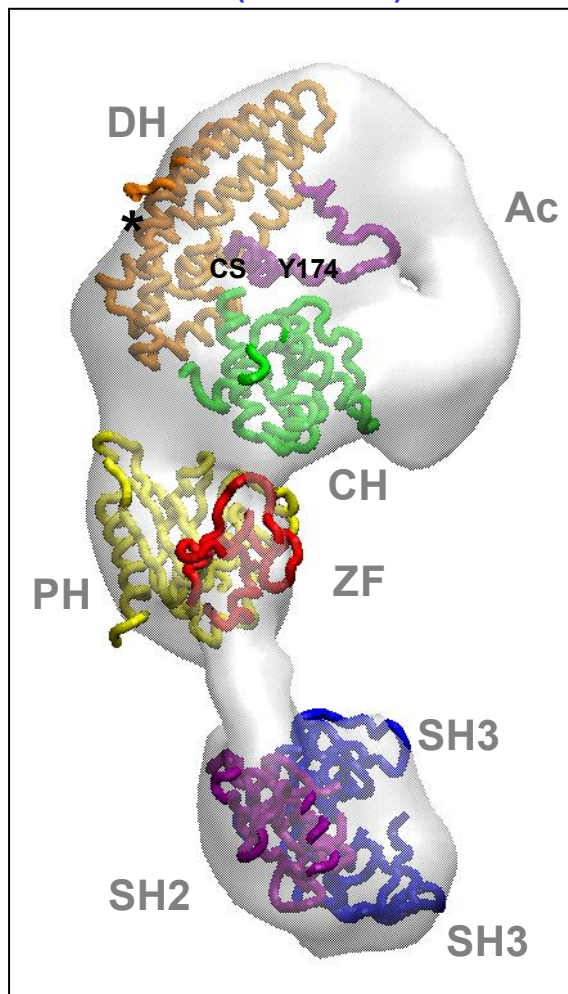
# 3D STRUCTURE OF Vav3 PROTEINS BY ELECTRON MICROSCOPY

## -Structure-

NON PHOSPHORYLATED  
WILD TYPE Vav3  
(INACTIVE)

PHOSPHORYLATED Vav3  
(ACTIVE)

Vav3 ( $\Delta 1-144$ )  
(CONSTITUTIVELY-ACTIVE)



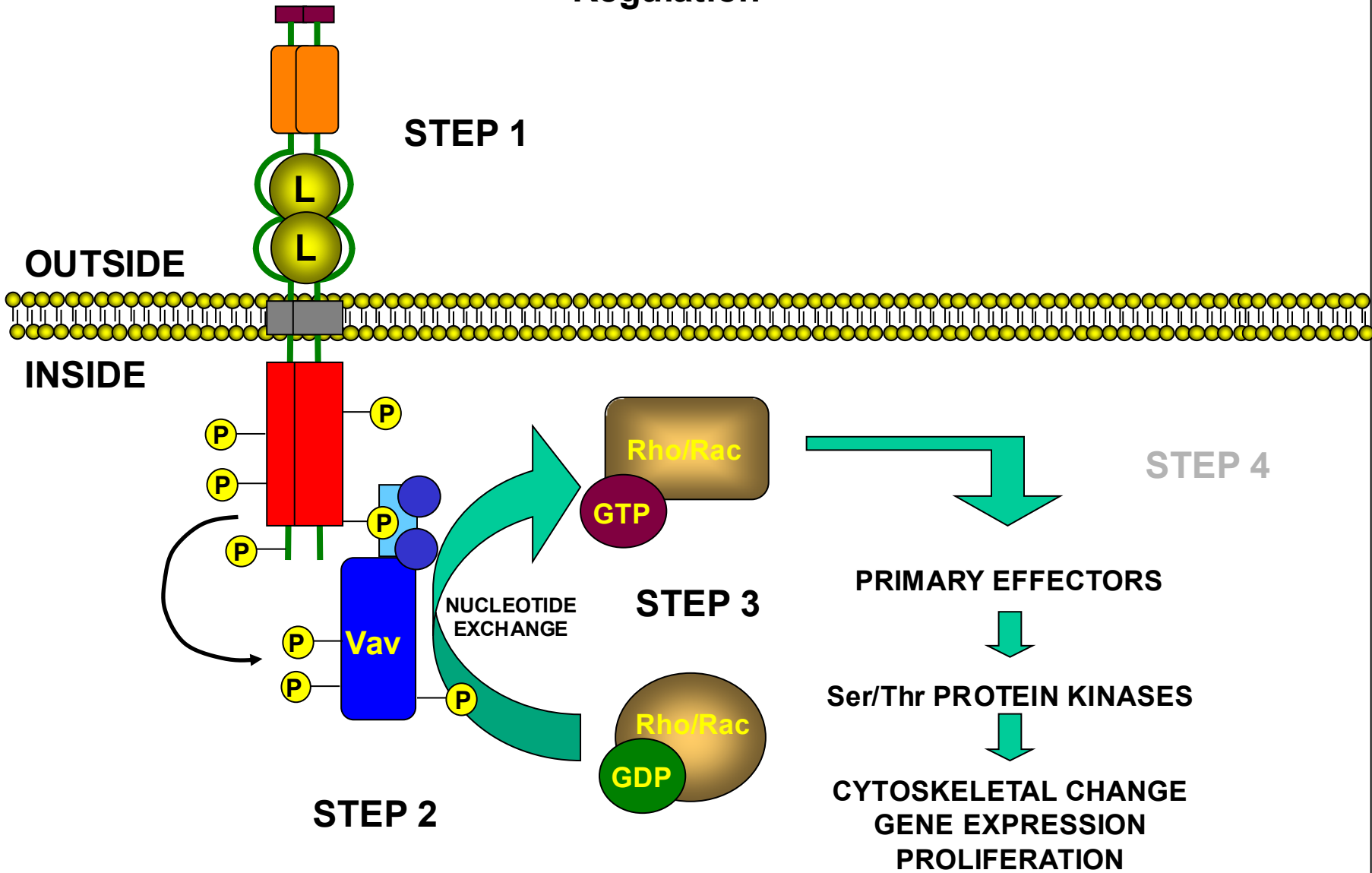
CLOSED CONFORMATION

PARTIALLY OPENED  
CONFORMATION

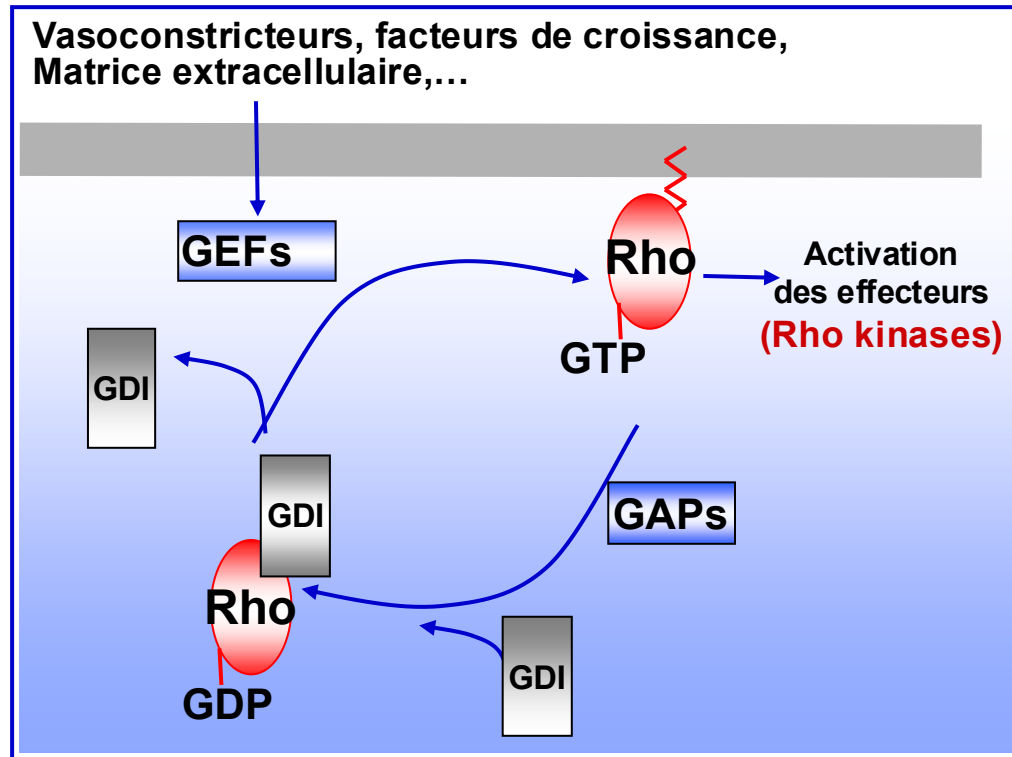
OPEN  
CONFORMATION  
Insert

# Les facteurs d'échange: exemple VAV

-Régulation-



# Effecteurs de RhoA: exemple ROCK

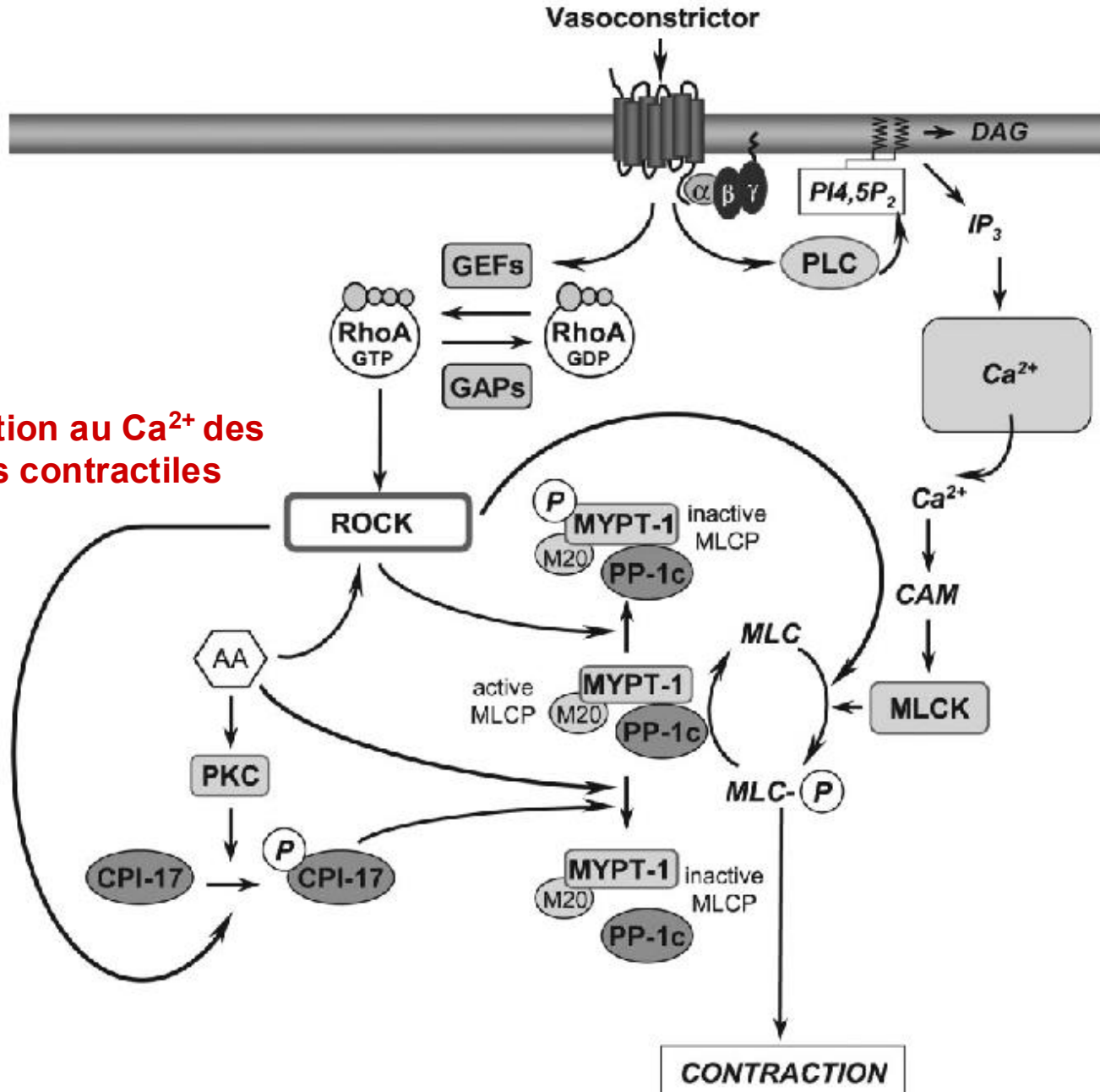


→ Contraction  
Prolifération  
Migration  
Expression de gènes  
...

**GDI: Guanine dissociation inhibitors**  
**GEFs: Guanine exchange factors**  
**GAPs: GTPase activating proteins**

# ROCK et contraction des CML vasculaires

Sensibilisation au  $Ca^{2+}$  des protéines contractiles





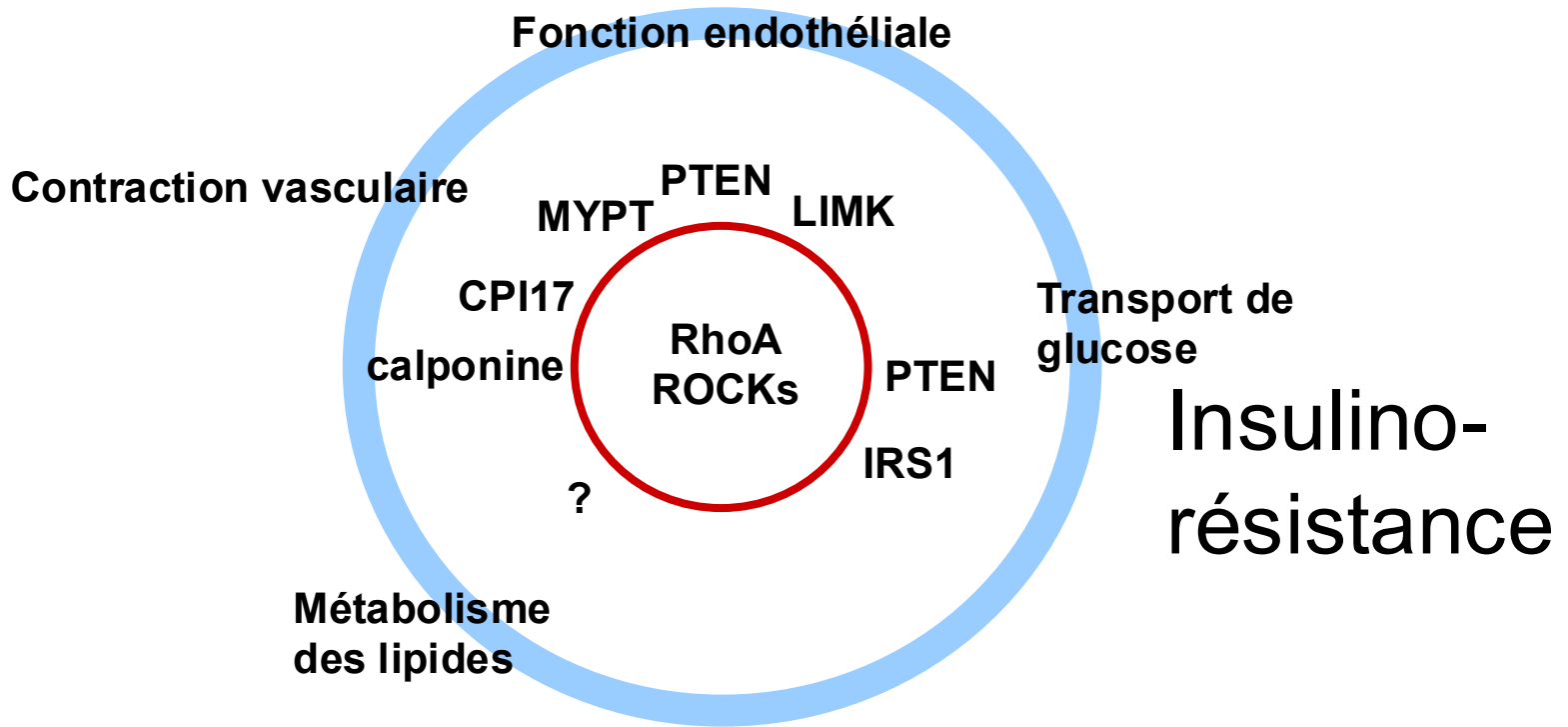
# Les inhibiteurs de ROCK (18)

Composé	Sélectivité	Application	Développement
Fasudil	Non	Vasospasmes cérébraux	Approuvé Phase 2 Japon
Y27632	Non	Cardiovasculaire, cancer, asthme	Recherche fondamentale
Y39983	ND	Glaucome	Phase 1
Wf-536	ND	Cancer	Phase de découverte
SLx-2119	ROCK2	Athérosclérose, fibrose, tumeurs	Phase de découverte
azabenzimidazoleaminofurazans	Non	Hypertension, inflammation	Phase de découverte
DE-104	Non	Glaucome	Phase de découverte
H-1152P	Non	Glaucome	Phase de découverte
RoK alpha inhibitor	ROCK2	Asthme, cardiovasculaire	Phase de découverte
XD-4000	ROCK2	Athérosclérose, fibrose, tumeurs	Phase de découverte
HMN-1152	Non	Hypertension, perte auditive	Phase de découverte
4-(1aminoalkyl)N-(4-pyridyl) cyclohexanecarboxamide	Non	Maladies neurodégénératives	Phase de découverte
Rhostatin	ND	Tumeurs solides	Phase de découverte
BA-210	ND	Glaucome, cancer	Phase 2
BA-207, 215, 1037, 285	ND	Dégénérescence maculaire	Phase de découverte
Ki-23095	ND	Cardiovasculaire, maladie rénale	Phase de découverte
Quinazoline	ND	Cancer	Phase de découverte
VAS-012	ND	Cancer	Phase de découverte



# RhoA et facteurs de risque cardiovasculaire

## Hypertension Artérielle



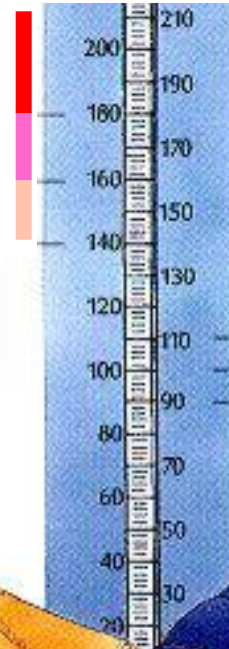
hyperlipidémie



# L'hypertension artérielle

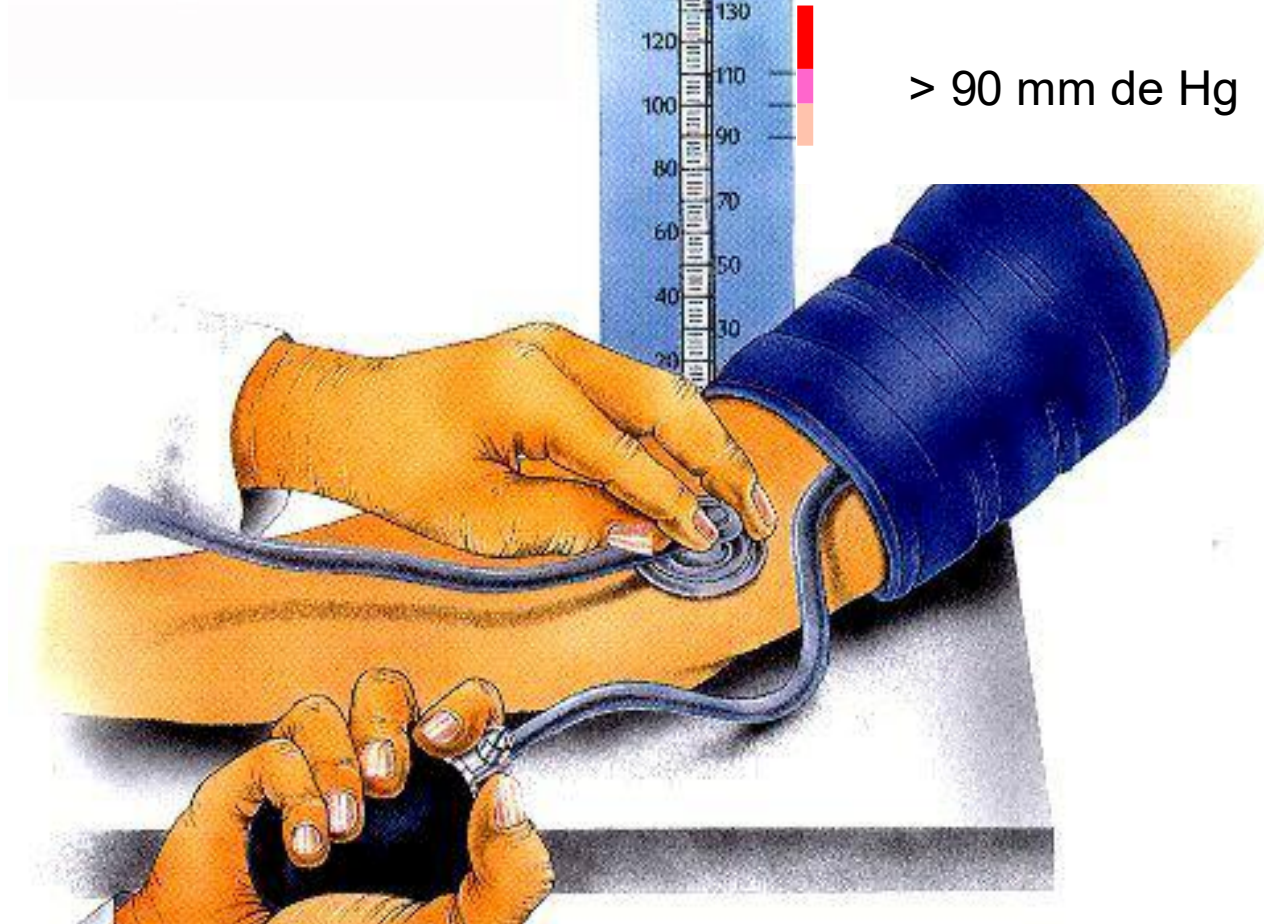
Valeur systolique

> 140 mm de Hg



Valeur diastolique

> 90 mm de Hg



**HTA:**

Sévère

Moyenne

Légère



# L'hypertension artérielle en chiffres

## Dans le monde:

- En 2000: 972 millions d'adultes hypertendus
- 8 millions de décès par an
- En 2025: 1.56 milliard d'adultes hypertendus

## En France

- 10 à 15% de la population
- 8.6 millions en 2000 et 10.5 millions en 2006
- 2.3 milliards d'euros en 2006

**Problème majeur de santé publique**



# Les causes de l'hypertension

Dans 90% des cas, l'hypertension artérielle est dite essentielle:

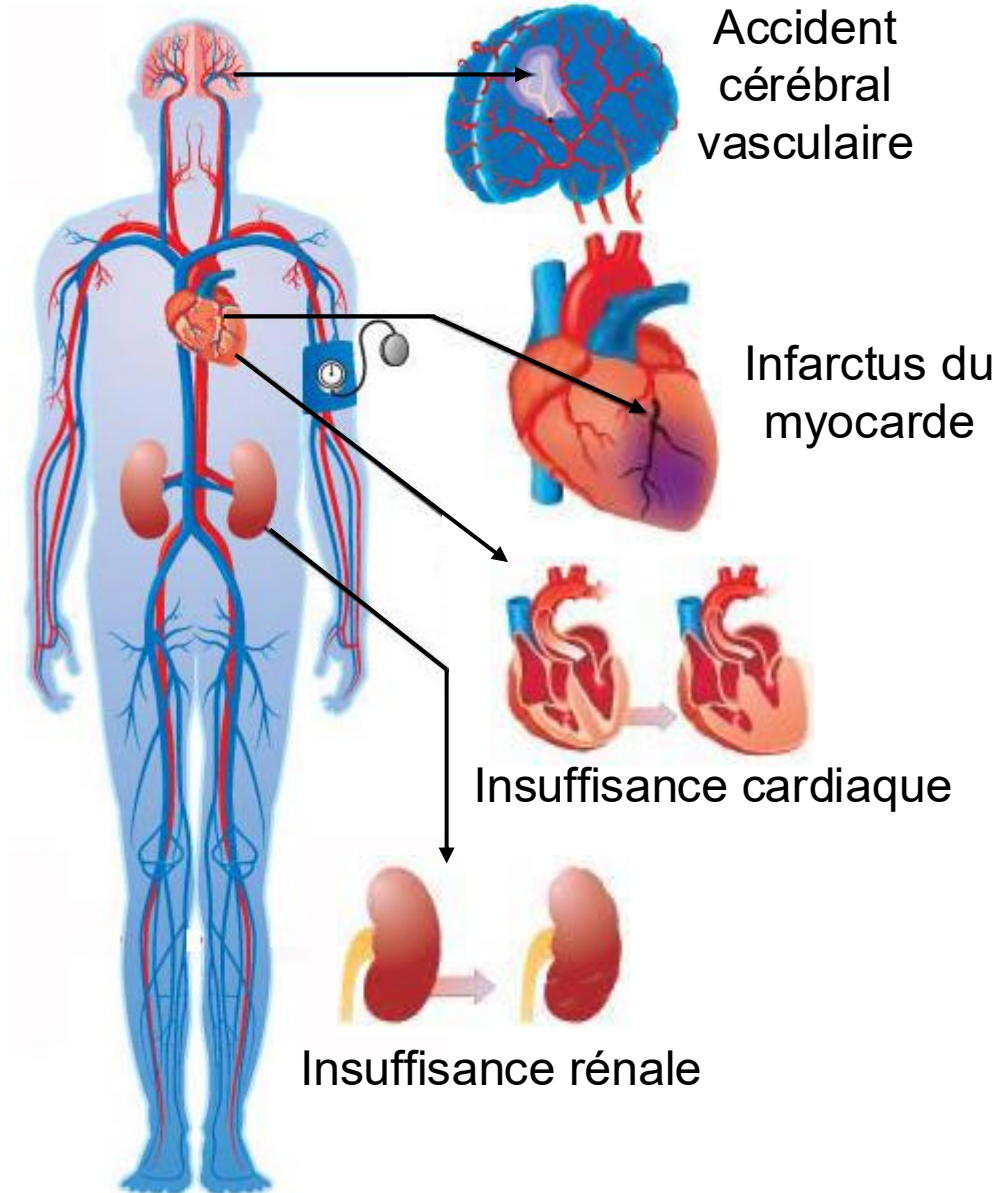
AUCUNE cause connue

Les facteurs favorisants de l'hypertension:

- ✓ L'âge
- ✓ L'hérédité
- ✓ Le poids
- ✓ Le diabète
- ✓ Le stress
- ✓ La sédentarité

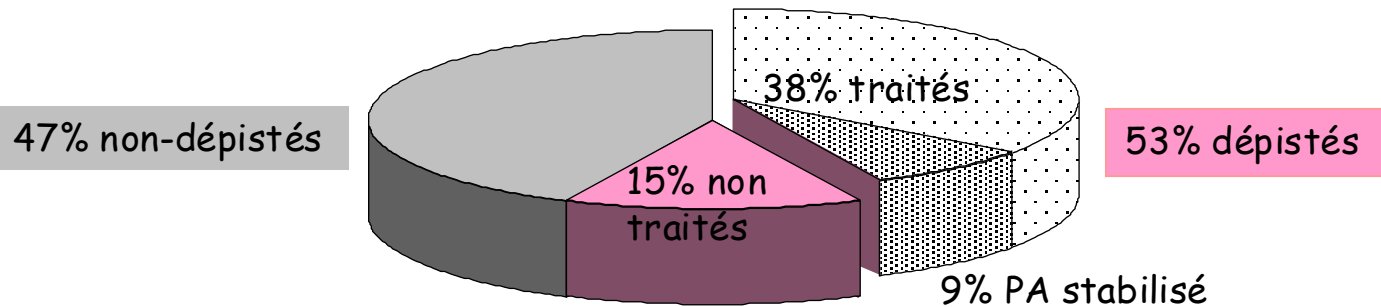


# Conséquences de l'HTA



# Traitement de l'HTA, limites, recherche de nouvelles cibles thérapeutiques

Classes thérapeutiques favorisant la baisse de pression artérielle



Traitements: Antihypertenseurs mais efficacité relative

Recherche de nouvelles cibles thérapeutiques :

-> mécanismes impliqués dans le développement et/ou le maintien de l'HTA ?

La cellule cible = cellule musculaire lisse vasculaire



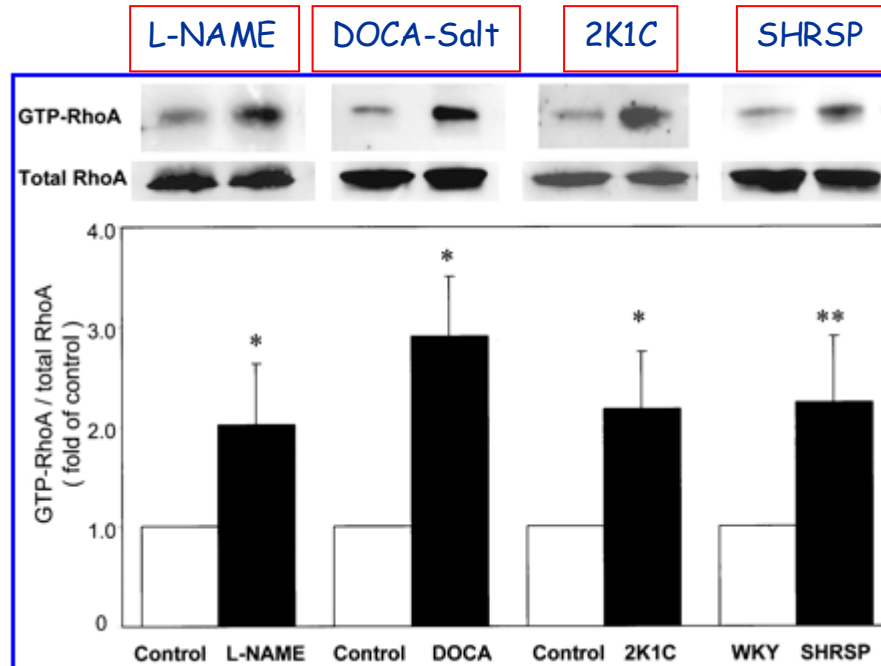
# La voie RhoA et pathologies artérielles

## 1. Activation de RhoA : commune aux facteurs de risques

## 1. Activation de RhoA : commune aux facteurs de risques

Modèles animaux

Hypertension



Seko et al., *Circ. Res.*, 2003

## 1. Activation de RhoA : commune aux facteurs de risques

homme

Le polymorphisme de ROCK-2 influence la pression artérielle



Phenotype	Thr431Asn C125592A Mean ( $\pm$ SE)			Effect on Heritability ( $h^2$ ), by SOLAR	
	C/C Thr/Thr (n=93)	C/A Thr/Asn (n=149)	A/A Asn/Asn (n=94)	P Value	% Variation Explained
<b>Hemodynamic monitoring</b>					
SBP, mm Hg	126.3 (1.46)	131.8 (1.31)	134.7 (1.82)	0.0005*	3.77
DBP, mm Hg	68.3 (0.94)	71.6 (0.92)	74.7 (1.06)	<0.0001*	5.08
MAP, mm Hg	87.1 (1.00)	91.0 (1.06)	93.8 (1.2)	0.0003*	4.21
Pulse pressure, mm Hg	58.0 (1.1)	60.1 (1.0)	59.9 (1.4)	0.5629	...
HR, beats/min	69.1 (1.34)	70.4 (1.31)	70.6 (1.11)	0.3619	...
Cardiac output, L/min	4.86 (0.13)	4.83 (0.11)	4.89 (0.13)	0.7170	...
Systemic vascular resistance, $\text{dyn} \times \text{s/cm}^5$	1467 (39.7)	1549 (27.6)	1581 (39.3)	0.0490*	0.73
Systemic vascular compliance, mL/mm Hg	1.26 (0.03)	1.23 (0.02)	1.22 (0.03)	0.2142	...



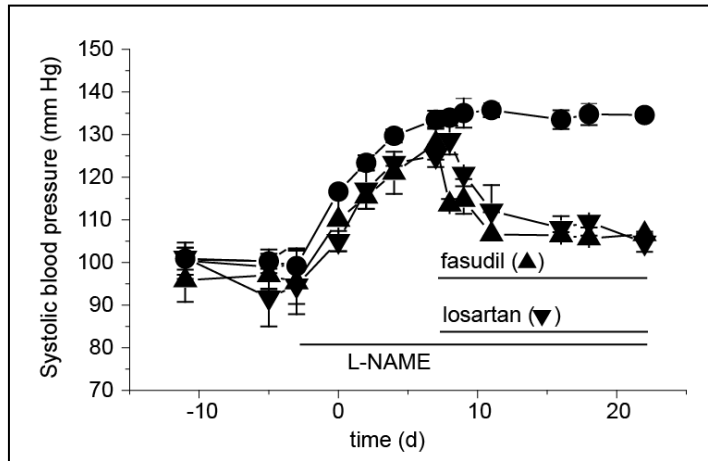
# La voie RhoA et pathologies artérielles

## 1. Activation de RhoA : commune aux pathologies artérielles

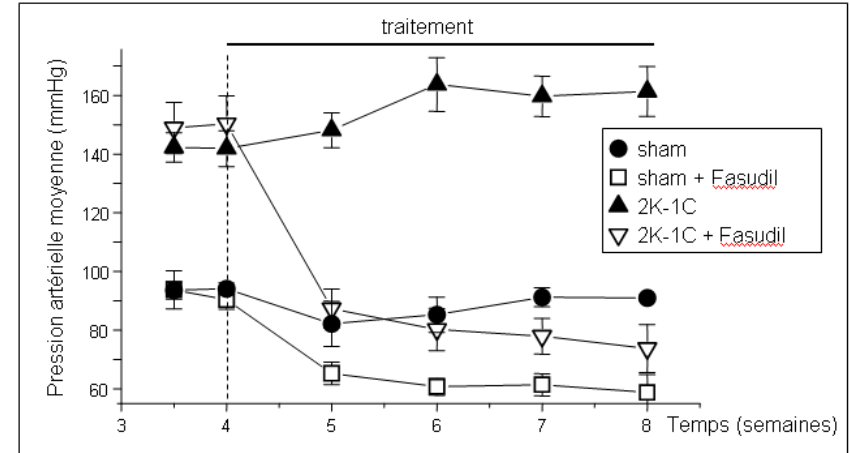
## 2. L'inhibition de la voie RhoA/Rock prévient ou réduit la pathologie

Modèles  
animaux

HTA



L-NAME



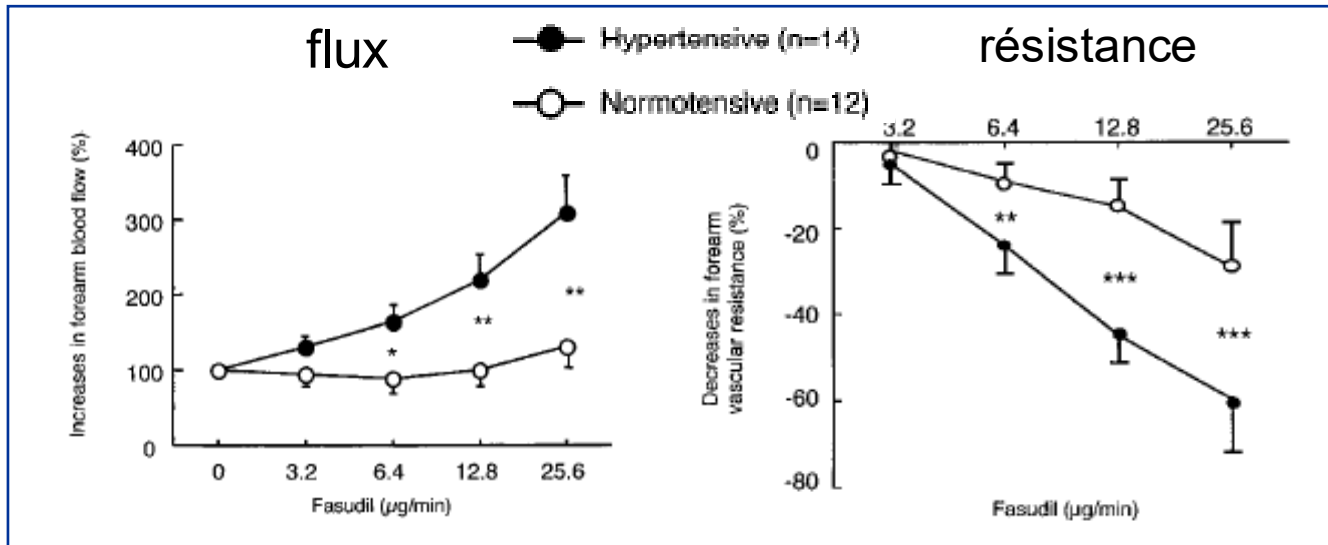
2K 1C

## 1. Activation de RhoA : commune aux pathologies artérielles

## 2. L'inhibition de la voie RhoA/Rock prévient ou réduit la pathologie

homme

HTA



- Le Fasudil : augmente le flux ; diminue la résistance vasculaire
- Effet majoré chez les hypertendus suggérant une sur-activation de la voie