

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Année Universitaire : **2025/2026**

Ecole Supérieure en Sciences Biologiques d'Oran (ESSB d'Oran)

Département des Classes Préparatoire ou Département du Second Cycle

Polycopie Pédagogique

Matière :

Signalisation cellulaire et
Moléculaire

Niveau : 2ème année second cycle

Option : Biotechnologie

Spécialité : Biologie Moléculaire

Filière : Sciences Biologiques

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Réalisé par :

Dr. REDOUANE Dalal

Matière enseignée pendant les Années Universitaires :

2022/2023

2023/2024

2025/2026

Sommaire

AVANT-PROPOS

OBJECTIFS DU POLYCOPIÉ

Public visé

MATIÈRES REQUISES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Chapitre I : Rappel sur l'organisation moléculaire des biomembranes.....	1
Introduction.....	9
Chapitre II : Récepteurs membranaires et molécules de signalisation intracellulaires	12
1.2.1.3.1. Récepteurs tyrosine kinase (RTK)	18
1.2.1.3.2. Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase.....	19
1.2.1.3.4. Récepteurs à activité guanylate cyclase (GC).....	20
3.1.1. Domaines d'interaction protéine-protéine.....	24
3.1.1.1. Domaines SH (Src Homology Domain).....	24
3.1.1.2. Domaines PTB (PhosphoTyrosine Binding).....	25
3.1.2. Protéines adaptatrices à domaines SH2.....	26
3.1.2.1. Protéine Grb2 (growth factor receptor bound protein 2).....	26
3.1.2.2. Protéine Shc (SH2 and collagen homology domain containing protein)	26
3.1.2.3. Domaine d'interaction proteine-membrane :	27
3.1.1.2.1. Les domaines PH (plekstrin Homology) :	27
3.2. Petites protéines G monomériques	28
3.2.1. Superfamille des protéines Ras	28
3.3. Protéines régulatrices associées aux petites protéines G.....	28
3.3.1. Protéines d'échange GEP (GTP/GDP Exchange proteins)	29
3.3.2. Protéine GAP (GTPase-Activating Proteins).....	29
3.3.3. Les GTPase dissociation inhibitors (GDI)	29
3.4. Enzymes et Seconds messagers intracellulaires.....	30
3.4.1. Propriétés d'un second messenger	30
3.4.2. Réactions de synthèse des seconds messagers et enzymes	31
3.4.2.1. AMPcyclique et adénylate cyclase.....	31
3.4.2.2. Diacyl glycérol (DAG), inositol triphosphate (IP3) et phospholipases C	33
3.4.2.3. Phosphatidyl inositol triphosphate (PIP2) et PI3-Kinase	34
3.4.2.4. GMP cyclique et guanylate cyclase.....	34
3.5. Protéines kinases	35
3.5.1. Réactions de phosphorylation et les domaines kinases	35
3.5.2. Principales protéines kinases.....	35
3.5.2.1. Protéine kinase A (PKA).....	35

3.5.2.2.	Protéine kinase C (PKC)	36
3.5.2.3.	Protéine kinase B (Akt)	37
3.5.2.4.	Mitogen-activated protein kinases (MAPK)	37
1.1.	Mécanismes d'activation des récepteurs Tyrosine kinase (RTK)	38
1.	Activation de la cascade des Mitogen-Activated Proteins kinases (MAP Kinases) :	39
1.2.	Facteurs de transcription activés par les MAP kinases : AP1 (<i>Activator Protein-1</i>)	41
2.	Activation de la voie de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)	42
3.	Activation par la protéine adaptatrice IRS (<i>insulin receptor substrate 1</i>).....	44
4.	Recrutement de la PDK (<i>Phosphoinositide-dependent kinase 1</i>) et Activation de la protéine Akt (PKB) 45	
	Chapitre IV :Voies de signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G	46
1.	Protéines hétérotrimériques G	46
2.	Activation de la phospholipase C (PLC) par la sous-unité q de la protéine G	48
3.	Implication de la sous-unité de la protéine G dans l'activation de la PI3-Kinase.....	49
	Chapitre VI : Facteurs de transcription dépendant du signal	52
1.	Classification simplifiée des facteurs de transcription	52
1.1.	Facteurs de transcription constitutivement actifs	52
1.2.	Facteurs de transcription régulés	53
3.3.1.	Facteurs de transcription régulés par un signal membranaire	53
1.1.1.1.	Facteurs à localisation nucléaire (C/EBP, AP1).....	53
1.1.1.2.	Facteurs à localisation cytoplasmique	55
2.	Activation des facteurs de transcription STAT par la voie des cytokines.....	57
2.1.	Définition et classes de cytokines	57
2.2.	Récepteurs couplés à une tyrosine kinase cytoplasmique JAK (Janus kinase)	57
2.2.1.	Activation de la voie JAK/STAT par l'IL-6	58
2.2.2.	Activation de la voie JAK/STAT par l'IFN- γ	59
3.	Activation des facteurs de transcription SMAD par le TGF- β	59
4.	Voie canonique d'activation du NF- κ B par l'IL-1 β et le TNF- α	60
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64

AVANT-PROPOS

La signalisation cellulaire constitue un pilier central de la biologie moderne. Elle permet aux cellules de percevoir leur environnement, d'intégrer des informations multiples et de générer des réponses adaptées garantissant l'homéostasie, le développement, la différenciation et la survie cellulaire.

Les avancées en biologie moléculaire ont révélé la complexité des réseaux de signalisation, caractérisés par une organisation hiérarchique, une compartimentation spatiale et une régulation dynamique fine. La compréhension de ces mécanismes est devenue indispensable non seulement en biologie fondamentale, mais également en pharmacologie, cancérologie, immunologie et biotechnologies.

Ce polycopié propose une approche structurée et progressive des mécanismes moléculaires de la signalisation, en mettant l'accent sur :

- L'organisation membranaire
- Les récepteurs membranaires et nucléaires
- Les seconds messagers
- Les protéines adaptatrices
- Les kinases et cascades de phosphorylation
- Les bases moléculaires des voies RTK et MAPK

Il vise à fournir une compréhension intégrative et mécanistique adaptée à une formation avancée en sciences biologiques.

OBJECTIFS DU POLYCOPIÉ

Ce polycopié a pour objectif de fournir aux étudiants une compréhension intégrée et approfondie des mécanismes fondamentaux de la signalisation cellulaire, depuis l'organisation structurale des membranes biologiques jusqu'à l'activation des voies intracellulaires complexes impliquées dans la régulation des fonctions cellulaires.

Il vise à :

- Présenter les bases moléculaires de la communication cellulaire.
- Expliquer les mécanismes d'activation et de régulation des récepteurs membranaires et intracellulaires.
- Décrire les principaux réseaux de transduction du signal.
- Mettre en évidence la logique organisationnelle des cascades de signalisation.
- Comprendre l'importance physiologique et physiopathologique de ces mécanismes.

Public visé

Ce polycopié est destiné aux étudiants de 2ème année du second cycle, Spécialité Biologie Moléculaire.

MATIÈRES REQUISES :

Pour une exploitation optimale du contenu, les disciplines suivantes doivent être maîtrisées :

- Biologie Cellulaire
- Biochimie Structurale
- Génétique Moléculaire
- Enzymologie
- Physiologie Générale

Des notions en immunologie et pharmacologie constituent un atout supplémentaire.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

RCPG : Récepteurs Couplés aux Protéines G

RTK : Récepteurs à activité Tyrosine Kinase

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases

PKA : Protéine Kinase A

PKC : Protéine Kinase C

PKB / Akt : Protéine Kinase B

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

GMPc : Guanosine Monophosphate Cyclique

PLC : Phospholipase C

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase

PIP2 : Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

PIP3 : Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate

DAG : Diacylglycérol

IP3 : Inositol 1,4,5-triphosphate

GEF : Guanine Exchange Factor

GAP : GTPase-Activating Protein

GDI : GTPase Dissociation Inhibitor

SH2 : Src Homology 2

SH3 : Src Homology 3

PTB : Phosphotyrosine-Binding

PH : Pleckstrin Homology

sGC : Guanylate Cyclase Soluble

Chapitre I : Rappel sur l'organisation moléculaire des biomembranes

1. Structure des biomembranes

La structure des biomembranes est principalement basée sur une bicouche lipidique composée de phospholipides, dans laquelle s'insèrent des protéines et des glucides. Ces membranes, d'une épaisseur d'environ 7 à 8 nm, sont essentielles pour séparer l'intérieur de la cellule de l'extérieur, permettant une perméabilité sélective et la compartimentation cellulaire.

2. Composition des biomembranes

- Les membranes sont constituées majoritairement de lipides (environ 40-50%), principalement des phospholipides amphiphiles qui s'organisent en double couche avec les têtes hydrophiles orientées vers l'extérieur et les queues hydrophobes vers l'intérieur.
- Des protéines (environ 40-60%) sont insérées dans cette bicouche lipidique, soit en surface (protéines périphériques), soit en traversant toute la membrane (protéines intégrales ou transmembranaires).
- Les glucides, sous forme de glycolipides ou de glycoprotéines, sont attachés à la surface externe, jouant un rôle dans la reconnaissance cellulaire.

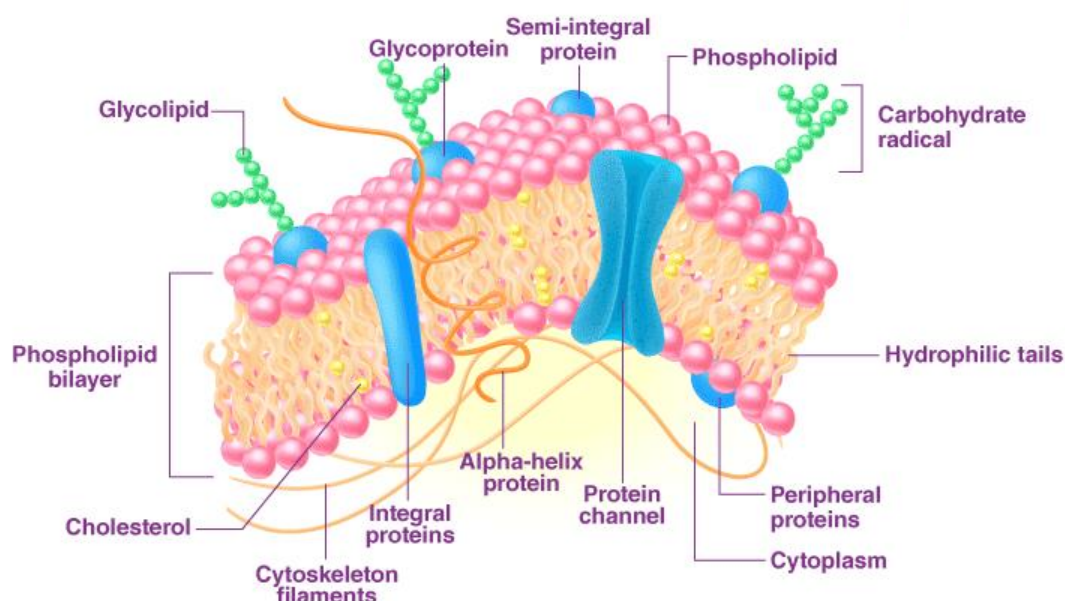


Figure 1 : Structure et organisation de la membrane plasmique (D'après Freepik. (s.d.)

3. Structure physique de la bicouche lipidique membranaire

Les lipides présentent une grande mobilité au sein de la bicouche lipidique

- Les chaînes d'AG tournent en quelques sur elles-mêmes et les glycérophospholipides peuvent diffuser latéralement en quelques
 - Les glycérophospholipides neutres (PE et PC) peuvent être transloqués d'un côté de la bicouche à l'autre plus facilement que les glycérophospholipides chargés grâce à l'action de protéines
- Malgré ces mouvements, la bicouche lipidique est d'une grande stabilité et est imperméable aux substances polaires ou chargées (même ions de petite taille Na^+ et Cl^-).

Propriétés physiques des membranes biologiques

- **Les bicouches membranaires résistent à l'étirement et à la compression** mais elles sont très flexibles du fait des modifications rapides de l'arrangement des lipides. La déformation de la bicouche en formes complexes ne nécessite donc que très peu d'énergie.
- **La surface membranaire est invariable** et donc une réduction de volume cellulaire se traduit par des replis membranaires alors qu'une augmentation de volume entraîne une ballonnisation jusqu'à l'éclatement de la cellule (choc osmotique).
- Les membranes biologiques ont une faible perméabilité aux ions, une résistance électrique élevée et une capacité à se refermer sur elle-même (cicatrisation rapide).

Impact de la constitution en lipides sur les propriétés physiques des membranes

- La longueur des chaînes d'acides gras et l'existence de doubles liaisons ont un effet important sur les propriétés physiques de la membrane.
- En général, les lipides membranaires ont des acides gras saturés de 16 carbones ou bien des acides gras plus longs avec des doubles liaisons (18 C avec 2 à 3 doubles liaisons et à 20 C avec 4 double liaisons).
- Les coudes formés par les doubles liaisons et la présence de cholestérol facilitent la fluidité de la bicouche membranaire en diminuant la capacité de compression des chaînes d'acides gras.

4. Composition lipidique des membranes

- La composition lipidique varie beaucoup d'une membrane à une autre.
- Les lipides sont généralement répartis de façon asymétrique entre les 2 parties de la bicouche.
- Dans la membrane plasmique, les glycosphingolipides sont situés à l'extérieur et la plupart des PS à l'intérieur.
- Cette asymétrie des PS entraîne une charge électrique négative sur la face interne de la membrane plasmique qui s'ajoute à la charge négative liée à l'orientation des molécules d'eau en surface.

4.1. Asymétrie de composition et de répartition des lipides membranaires

L'asymétrie de composition et de répartition des lipides membranaires se caractérise par une distribution inégale des différents types de lipides entre les deux feuilletts de la bicouche lipidique des biomembranes. Cette asymétrie est une propriété fondamentale des membranes biologiques.

- **Répartition inégale des lipides**

Le feuillet externe de la membrane plasmique contient principalement des lipides neutres ou faiblement chargés comme la phosphatidylcholine et la sphingomyéline, ainsi que des glycolipides, qui contribuent à la face extracellulaire.

Le feuillet interne est enrichi en lipides chargés négativement, notamment la phosphatidylsérine et la phosphatidyléthanolamine, qui sont amphotères et confèrent une charge globale négative à la face cytosolique.

Le cholestérol est quant à lui réparti de manière plus équitable entre les deux feuilletts, avec la capacité de basculer facilement d'une couche à l'autre.

4.2. Conséquences fonctionnelles

- Cette asymétrie confère des propriétés distinctes aux deux faces de la membrane, notamment en termes de charge électrique et d'interactions avec les protéines.
- L'exposition anormale de certains lipides comme la phosphatidylsérine sur la face externe peut servir de signal de mort cellulaire (apoptose).
- De plus, il existe une asymétrie des protéines membranaires et des glucides, ces derniers étant localisés principalement sur la face externe formant le glycocalyx, essentiel à la reconnaissance cellulaire.

4.3. Les radeaux ou rafts

Des petits îlots de sphingolipides et de cholestérol peuvent s'individualiser pour former des phases distinctes au sein des membranes plasmiques (figure 2).

Ces îlots appelés radeaux ou rafts d'un diamètre de 50 nm environ constituent une phase plus ordonnée par un resserrement des chaînes d'acide gras saturé et par les interactions entre les têtes polaires.

Ces rafts sont essentiellement retrouvés dans le feuillet externe de la bicouche lipidique. Ils contiennent des protéines transmembranaires, des protéines ancrées par des GPI sur la face externe et des protéines ancrés par des acides gras (comme la Src tyrosine kinase) sur la face interne.

Les lipides et les protéines des radeaux diffusent latéralement ensemble.

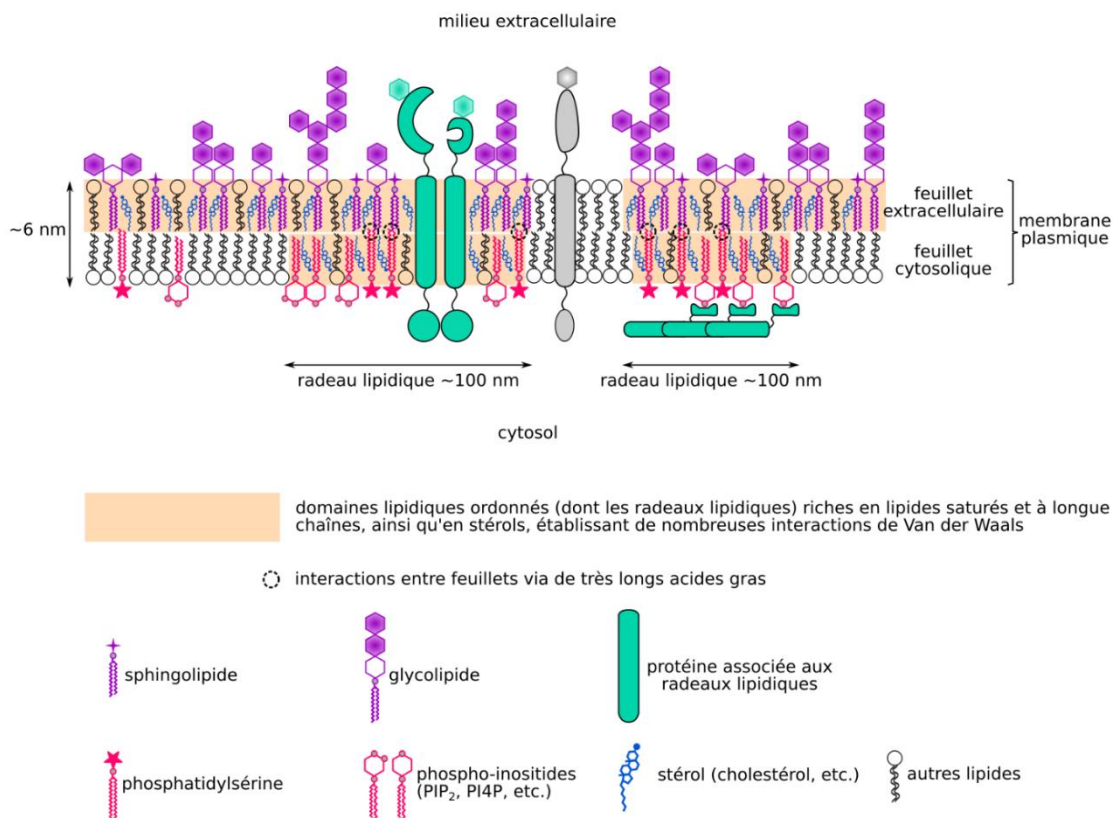


Figure 2 : Organisation des radeaux lipidiques au sein de la membrane plasmique (D'après Planet-Vie (ENS). (2020).

4.4. Rôle Fonctionnel des Microdomaines

- **Signalisation Cellulaire**

Les microdomaines concentrent des récepteurs et des protéines de signalisation, facilitant ainsi des cascades de signalisation rapides et efficaces. Exemples : Interaction entre récepteurs de surface et protéines intracellulaires dans la transduction de signaux.

- **Transport Membranaire**

Les microdomaines peuvent agir comme des plateformes pour le transport de protéines et de lipides, régulant leur insertion ou leur retrait de la membrane plasmique.

- **2.3 Adhésion Cellulaire**

Les protéines d'adhésion, souvent concentrées dans les microdomaines, jouent un rôle essentiel dans la communication intercellulaire et l'adhésion des cellules aux matrices extracellulaires.

5. Répartition des protéines membranaires

Les protéines membranaires jouent un rôle crucial dans de nombreuses fonctions cellulaires, notamment le transport, la signalisation et l'adhésion cellulaire. Leur répartition au sein des membranes cellulaires est essentielle pour le maintien de l'homéostasie et le fonctionnement cellulaire.

5.1. Liaison des protéines à la bicouche lipidique

Il existe trois mécanismes d'association entre les protéines membranaires et les membranes, définissant trois types de protéines membranaires : les protéines transmembranaires (ou intrinsèques), les protéines extrinsèques (ou périphériques) ancrées de manière covalente à une membrane, et les protéines extrinsèques (ou périphériques) ancrées de manière non covalente à une membrane (**Figure 3**).

- Les protéines transmembranaires (intégrales, intrinsèques) possèdent une ou plusieurs structures secondaires organisées en domaines qui traversent une membrane biologique et dont les radicaux d'acides aminés apolaires interagissent avec les lipides membranaires.
- D'autres protéines membranaires se lient de manière covalente à un lipide inséré dans les membranes : liaison à un acide gras par acylation (par exemple, acide myristique ou acide palmitique), prénylation, liaison à un glycolipide (par exemple, un ancrage GPI, pour le glycosylphosphatidylinositol).
- Enfin, les protéines membranaires extrinsèques sont associées à la surface de la membrane via des liaisons faibles avec d'autres composants membranaires. Les protéines interagissent souvent avec des zones de la membrane présentant des propriétés biophysiques spécifiques : champ électrostatique sous-membranaire (charge), courbure, défauts de compactage causés par la présence locale de saturations et de petites têtes polaires, etc.

5.2. Classification Biochimique des Proteines Membranaires

Les protéines membranaires peuvent être classées en fonction de critères biochimiques, notamment en termes de la difficulté de les extraire des membranes.

a- Les Proteines Intrinsèques or intrgrales

Ce sont des protéines qui interagissent fortement avec la membrane. Un détergent puissant ou un solvant hydrophobe capable de perturber la structure de la membrane est nécessaire pour leur extraction. Les protéines transmembranaires traversent la membrane hydrophobe grâce à une séquence spécifique de 20 à 30 acides aminés disposés en une structure alpha-hélicoïdale. La connaissance de la séquence des acides aminés d'une protéine permet de prédire quelles parties de la chaîne polypeptidique traversent la bicouche lipidique sous forme d'alpha-hélice (**Figure 4**). La région transmembranaire d'une protéine transmembranaire est formée par 20 à 25 acides aminés hydrophobes (environ 6 à 7 tours d'hélice). Parmi les exemples d'acides aminés hydrophobes, on trouve l'Alanine, la Valine, l'Isoleucine, la Leucine et la Méthionine.

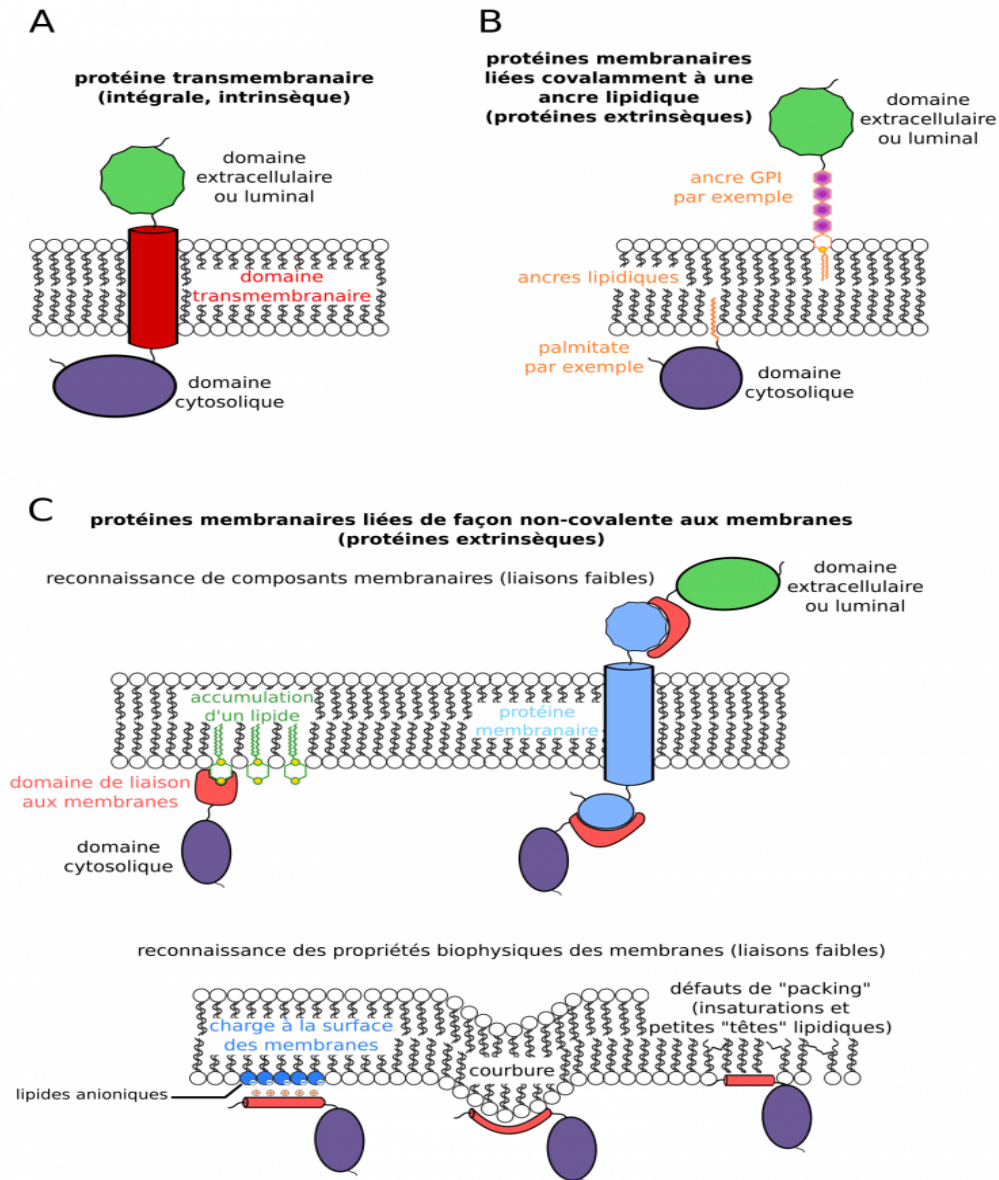


Figure 3 : Modes d'association des protéines aux membranes biologiques (D'après Planet-Vie (ENS). (2020)

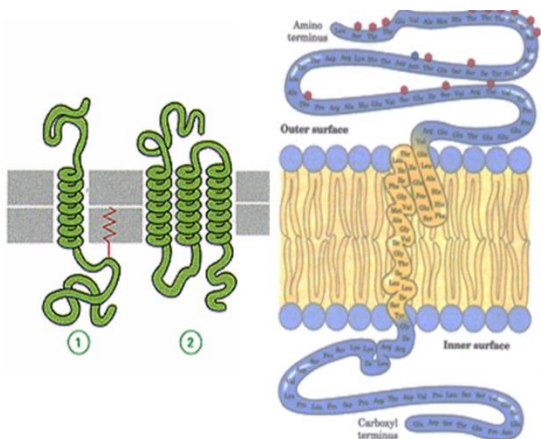
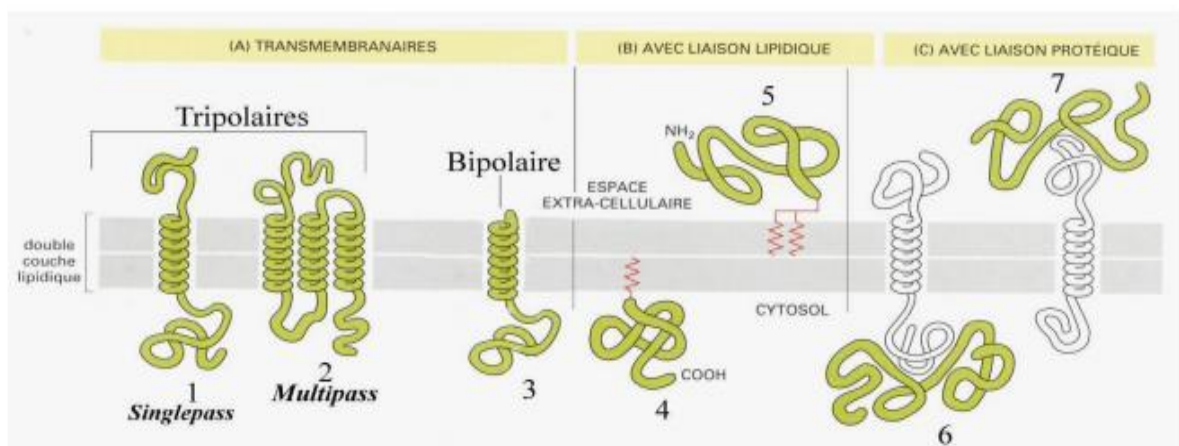


Figure 4 : Topologie des protéines membranaires multipasses à hélices α (D'après Planet-Vie (ENS). (2020).

b- Protéines extrinsèques (ou périphériques)

Les protéines extrinsèques, également appelées protéines périphériques de membrane, peuvent être localisées soit sur la face extracellulaire, soit sur la face cytosolique de la membrane plasmique. Contrairement aux protéines intrinsèques, elles ne sont jamais ancrées de manière covalente dans la bicouche lipidique. Leur association à la membrane repose exclusivement sur des interactions non covalentes de faible énergie, principalement des liaisons ioniques et des liaisons hydrogène établies avec les têtes polaires des phospholipides ou avec les domaines hydrophiles des protéines transmembranaires. Cette nature d'interaction explique leur caractère labile, puisqu'une simple modification du pH du milieu ou de la force ionique suffit à rompre ces interactions et à provoquer leur dissociation de la membrane, propriété qui est exploitée expérimentalement pour leur extraction et leur purification. Lorsque ces protéines sont localisées du côté extracellulaire, elles peuvent en outre subir des modifications post-traductionnelles de type glycosylation, lesquelles participent à leur stabilité structurale, à leur reconnaissance moléculaire et à leurs interactions avec d'autres composants de la matrice extracellulaire ou des cellules voisines (**Figure 5**)



Figure

Figure 1 : Différents type de protéines transmembranaire (Alberts et al., 2022)

- **Les protéines ancrées (protéines périphériques)** : Ces protéines sont liées de manière covalente aux lipides membranaires.

Il existe des protéines liées à la couche interne de la membrane plasmique par :

- **ACIDE GRAS** : Ce sont des protéines acylées.
- **ALCOOL GRAS** : Ce sont des protéines prénylées.

Il existe également des protéines ancrées dans la couche interne, comme les protéines G. De plus, il y a des protéines ancrées dans la couche externe par l'intermédiaire du phosphatidylinositol. Ces protéines sont appelées protéines ancrées par GPI ou glypiées.

6. Fluidité de la Membrane

La fluidité membranaire est une caractéristique essentielle des membranes cellulaires, influençant leur structure et leur fonction. Elle permet la mobilité des protéines et des lipides, facilitant des processus vitaux tels que le transport, la signalisation et l'interaction cellulaire.

6.1. Facteurs Affectant la Fluidité Membranaire

6.1.2. Composition Lipidique

- **Acides Gras Insaturés** : La présence d'acides gras insaturés dans les phospholipides augmente la fluidité en empêchant les lipides de se compacter.
- **Cholestérol** : Le cholestérol régule la fluidité en s'insérant entre les phospholipides, rendant la membrane plus rigide à haute température et plus fluide à basse température.
- **Température**
 - Température Élevée : Augmente la fluidité en augmentant le mouvement moléculaire.
 - Température Basse : Diminue la fluidité, pouvant entraîner une solidification des membranes

6.2. Modèle de mosaïque fluide :

Le modèle de mosaïque fluide propose que les membranes sont composées d'une bicouche lipidique dans laquelle les protéines sont dispersées, permettant un mouvement latéral. Cela confère aux membranes une caractéristique fluide et dynamique.

6.3. Rôle de la Fluidité Membranaire

- **Mobilité des Protéines** : La fluidité permet aux protéines membranaires de se déplacer, facilitant les interactions et les fonctions.
- **Endocytose et Exocytose** : La fluidité est cruciale pour ces processus, permettant aux membranes de se déformer et de fusionner.
- **Signalisation Cellulaire** : La fluidité influence la concentration et l'assemblage des complexes de signalisation.

1. Les mécanismes d'adressage

Introduction

Les mécanismes d'adressage sont des processus cellulaires essentiels qui permettent aux protéines et aux lipides de se localiser correctement dans les différents compartiments de la cellule. Ces mécanismes garantissent que les biomolécules atteignent leur destination fonctionnelle, ce qui est crucial pour le bon fonctionnement cellulaire.

1.1. Trafic vésiculaire intracellulaire des protéines

Le trafic vésiculaire intracellulaire est un processus fondamental qui permet le transport des protéines et des lipides entre les différentes membranes des organites cellulaires. Ce mécanisme est essentiel pour le bon fonctionnement cellulaire, la sécrétion et l'homéostasie.

La compartimentation intracellulaire est un déterminant majeur de la signalisation : une même enzyme peut exercer des fonctions distinctes selon sa localisation. Le trafic vésiculaire assure l'acheminement des protéines depuis le réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi, puis vers la membrane plasmique ou des compartiments endosomaux et lysosomaux (Figure 6). L'endocytose des récepteurs, souvent déclenchée après activation, n'est pas uniquement un mécanisme d'extinction du signal ; elle peut aussi organiser une signalisation endosomale avec des profils temporels différents de ceux observés à la membrane plasmique. La cellule encode de l'information dans le temps (durée du signal) et dans l'espace (compartiment) avant de la traduire en réponse transcriptionnelle.

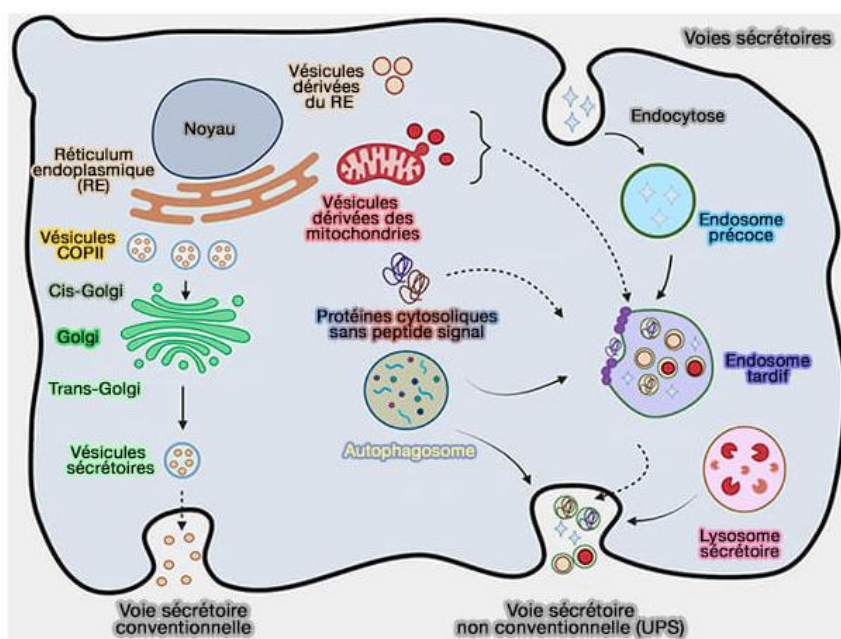


Figure 6 : Trafic vésiculaire intracellulaire des protéines (Rabouille, 2017).

1.2. Modifications post-traductionnelles des protéines

Les modifications post-traductionnelles constituent un niveau fondamental de régulation fonctionnelle des protéines, intervenant après la synthèse polypeptidique pour moduler finement leur activité biologique, leur stabilité structurale, leur localisation subcellulaire et leurs interactions moléculaires. Ces modifications représentent un véritable langage chimique dynamique qui permet à la cellule d'ajuster rapidement le comportement d'une protéine sans nécessiter de nouvelle synthèse. Elles participent ainsi à l'adaptation cellulaire aux variations de l'environnement, à la coordination des voies de signalisation et à l'organisation spatio-temporelle des complexes protéiques. Certaines modifications agissent comme des interrupteurs réversibles, tandis que d'autres servent de marqueurs de tri intracellulaire ou de déterminants d'adressage membranaire.

3.2.2. La Glycosylation

La glycosylation constitue l'une des modifications post-traductionnelles les plus répandues chez les protéines sécrétées et membranaires. Elle correspond à l'ajout enzymatique de chaînes oligosaccharidiques sur des résidus spécifiques, généralement l'asparagine pour la N-glycosylation ou la sérine et la thréonine pour la O-glycosylation. Ce processus débute dans le réticulum endoplasmique et se poursuit dans l'appareil de Golgi, où les structures glycosidiques sont remodelées de manière progressive et hautement contrôlée.

La présence de glycanes influence le repliement tridimensionnel des protéines en stabilisant certains états conformationnels et en facilitant l'action des chaperonnes moléculaires. Elle confère également une protection contre la dégradation protéolytique en créant une barrière stérique qui limite l'accès des protéases aux sites sensibles. Sur le plan fonctionnel, les motifs glycosylés participent directement à la reconnaissance moléculaire, notamment dans les interactions ligand-récepteur, les phénomènes d'adhésion cellulaire et la communication immunitaire. La diversité structurale des chaînes glycosidiques génère un véritable code informationnel, parfois désigné comme le « glycome », qui joue un rôle déterminant dans la spécificité des interactions biologiques.

3.2.1. Lipidation

La lipidation représente une autre catégorie majeure de modifications post-traductionnelles impliquées dans la signalisation cellulaire. Elle consiste en l'addition covalente de groupements lipidiques hydrophobes sur certaines protéines, ce qui favorise leur association aux membranes biologiques. Parmi les formes les plus étudiées figurent la myristoylation, qui correspond à l'ajout d'un acide myristique sur une glycine N-terminale ; la palmitoylation, qui implique généralement la fixation réversible d'un acide palmitique sur des résidus cystéine ; et la prénylation, caractérisée par l'attachement d'isoprénoïdes tels que le farnésyl ou le géranylgeranyl sur des motifs C-

terminaux spécifiques. Ces modifications augmentent l'affinité des protéines pour la bicouche lipidique et orientent leur distribution vers des microdomaines membranaires particuliers, ce qui influence directement leur capacité à interagir avec des partenaires de signalisation. La lipidation n'est donc pas uniquement un mécanisme d'ancrage, mais également un déterminant de compartimentation fonctionnelle, participant à l'organisation de plateformes de signalisation spécialisées.

Les petites protéines G de la famille Ras illustrent de manière paradigmatique l'importance biologique de ces mécanismes. Leur activité dépend strictement de leur localisation à la membrane plasmique, où elles recrutent et activent des effecteurs intracellulaires impliqués dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. Cette localisation est rendue possible par leur prénylation, souvent associée à d'autres modifications lipidique ou protéolytique, qui assurent leur insertion stable dans la membrane. Lorsque ce processus est altéré, la protéine peut rester dans le cytosol et perdre sa capacité à transmettre le signal. À l'inverse, certaines mutations oncogéniques stabilisent Ras à la membrane ou empêchent son inactivation, entraînant une activation constitutive de voies mitogènes. Ainsi, les modifications post-traductionnelles ne doivent pas être envisagées comme de simples ajustements chimiques, mais comme des déterminants majeurs de l'identité fonctionnelle des protéines et des régulateurs essentiels de l'architecture des réseaux de signalisation cellulaire.

Chapitre II : Récepteurs membranaires et molécules de signalisation intracellulaires

Introduction

La communication intercellulaire est l'une des caractéristiques des organismes pluricellulaires, elle repose en partie sur la sécrétion de signaux chimiques ou ligand qui agissent à plus ou moins grande distance sur des cellules cibles plus précisément sur des récepteurs qui les réceptionnent et les traitent.

La membrane plasmique constitue une barrière sélective essentielle qui délimite la cellule et la protège de son environnement tout en régulant les échanges de substances et d'informations. Les cellules ne sont toutefois pas isolées : elles communiquent en permanence entre elles et avec le milieu extracellulaire par un processus appelé signalisation cellulaire, indispensable à la coordination de leurs fonctions, à l'adaptation métabolique et au maintien de l'homéostasie. Cette communication repose sur la détection de signaux chimiques par des récepteurs spécifiques, localisés soit à la surface de la membrane plasmique — les récepteurs membranaires — soit à l'intérieur de la cellule, dans le cytoplasme ou le noyau — les récepteurs intracellulaires. L'activation de ces récepteurs déclenche alors des cascades de signalisation qui traduisent le message extracellulaire en réponses biologiques précises adaptées aux besoins cellulaires.

L'activation de ces récepteurs cellulaires se fait par la fixation de molécules informatives qualifiées de premiers messagers (binding protein) qui, selon leur localisation et leur fonction majeures, peuvent être *des neurotransmetteurs, des hormones, des cytokines, des facteurs de croissance, ou encore des composants de la matrice extracellulaire.*

1.1. Caractéristiques des récepteurs

Les récepteurs sont des macromolécules protéiques spécialisées qui permettent à la cellule de détecter, reconnaître et traduire des signaux biologiques en réponses fonctionnelles. Ils possèdent plusieurs caractéristiques fondamentales :

- a- Spécificité :** Chaque récepteur reconnaît un ligand particulier (hormone, neurotransmetteur, cytokine, facteur de croissance). Cette reconnaissance repose sur une complémentarité structurale et chimique précise entre le ligand et le site de liaison.
- b- Affinité :** Les récepteurs possèdent une affinité variable pour leur ligand, déterminée par leur constante de dissociation. Une forte affinité signifie qu'une faible concentration de ligand suffit à activer le récepteur.
- c- Saturabilité :** Le nombre de récepteurs étant limité, la liaison ligand-récepteur atteint un plateau lorsque tous les sites sont occupés. Cela explique la relation dose-réponse observée en pharmacologie.

- d- Réversibilité** La liaison ligand-récepteur est généralement réversible et repose sur des interactions faibles (liaisons hydrogène, ioniques, hydrophobes), permettant une régulation dynamique du signal.
- e- Spécificité tissulaire :** Un même ligand peut produire des effets différents selon le type cellulaire, car l'expression des récepteurs varie d'un tissu à l'autre.
- f- Capacité de transduction du signal :** Les récepteurs ne se contentent pas de lier un ligand : ils transmettent l'information en déclenchant des mécanismes intracellulaires (activation enzymatique, ouverture de canal ionique, production de seconds messagers, phosphorylation).
- g- Régulation :** L'activité et le nombre de récepteurs peuvent être modulés :
- **Up-regulation :** augmentation du nombre de récepteurs
 - **Down-regulation :** diminution après stimulation prolongée
 - **Désensibilisation :** perte transitoire de réponse malgré la présence du ligand

1. Classification des récepteurs selon leur localisation

Les récepteurs sont situés soit au niveau de la membrane cytoplasmique, soit à l'intérieur de la cellule, dans le noyau notamment. La même cellule comporte en général plusieurs types de récepteurs différents.

La classification des récepteurs cellulaires peut se faire en fonction de leur position dans la cellule, critère fondamental qui détermine la nature du ligand, le mode d'activation et le type de réponse biologique.

1. 1. Récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires sont une famille de facteurs de transcription intracellulaires activés par des ligands lipophiles capables de traverser la membrane plasmique, tels que les hormones stéroïdiennes (cortisol, œstrogènes, testostérone), les hormones thyroïdiennes, la vitamine D et les rétinoïdes. Contrairement aux récepteurs membranaires, ils agissent directement au niveau du noyau pour réguler l'expression des gènes.

Ces récepteurs possèdent une organisation structurale conservée comprenant un domaine de liaison à l'ADN (DBD), caractérisé par des motifs en doigts de zinc, et un domaine de liaison au ligand (LBD). En absence de ligand, certains récepteurs nucléaires sont localisés dans le cytoplasme associés à des protéines chaperonnes (comme les HSP), tandis que d'autres résident déjà dans le noyau liés à l'ADN sous forme inactive.

La fixation du ligand induit un changement conformationnel du récepteur, favorisant sa dimérisation, son interaction avec des coactivateurs et sa liaison à des séquences spécifiques de

l'ADN appelées éléments de réponse hormonale (HRE). Cette interaction permet la modulation positive ou négative de la transcription des gènes cibles.

Les récepteurs nucléaires jouent un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme, du développement, de la différenciation cellulaire et de l'homéostasie. Une dérégulation de leur activité peut être impliquée dans des pathologies endocriniennes, métaboliques et tumorales.

1.2. Récepteurs membranaires (de surface)

Ces récepteurs sont intégrés dans la membrane plasmique et possèdent généralement (figure 7):

- un domaine extracellulaire de liaison au ligand,
- un segment transmembranaire,
- un domaine intracellulaire transmettant le signal.

Ils reconnaissent surtout des ligands hydrophiles incapables de traverser la membrane (neurotransmetteurs, hormones peptidiques, cytokines).

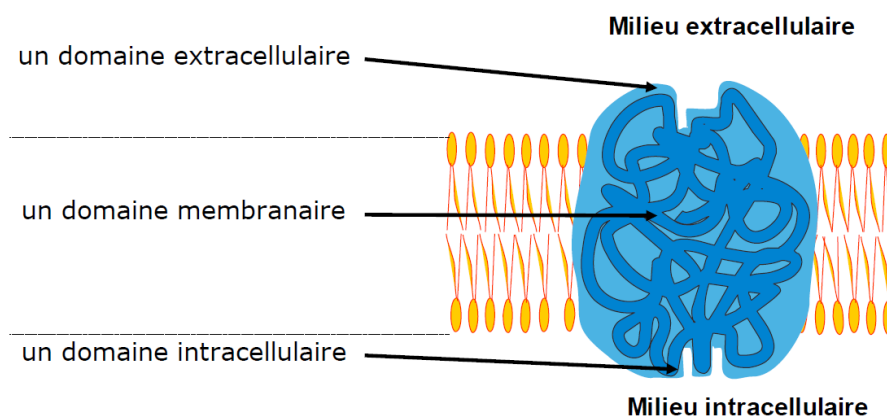


Figure 7 : Schéma général d'un récepteur membranaire (D'après Belkhir.,2022).

1.2.1. Types de récepteurs membranaires

Selon leur structure et leur mécanisme d'action, on distingue plusieurs grands types de récepteurs membranaires, notamment les récepteurs couplés aux protéines G, les récepteurs-canaux ioniques et les récepteurs à activité enzymatique ou associés à des enzymes (figure 8). Cette classification repose sur leur mode d'activation et la nature des voies de signalisation qu'ils déclenchent.

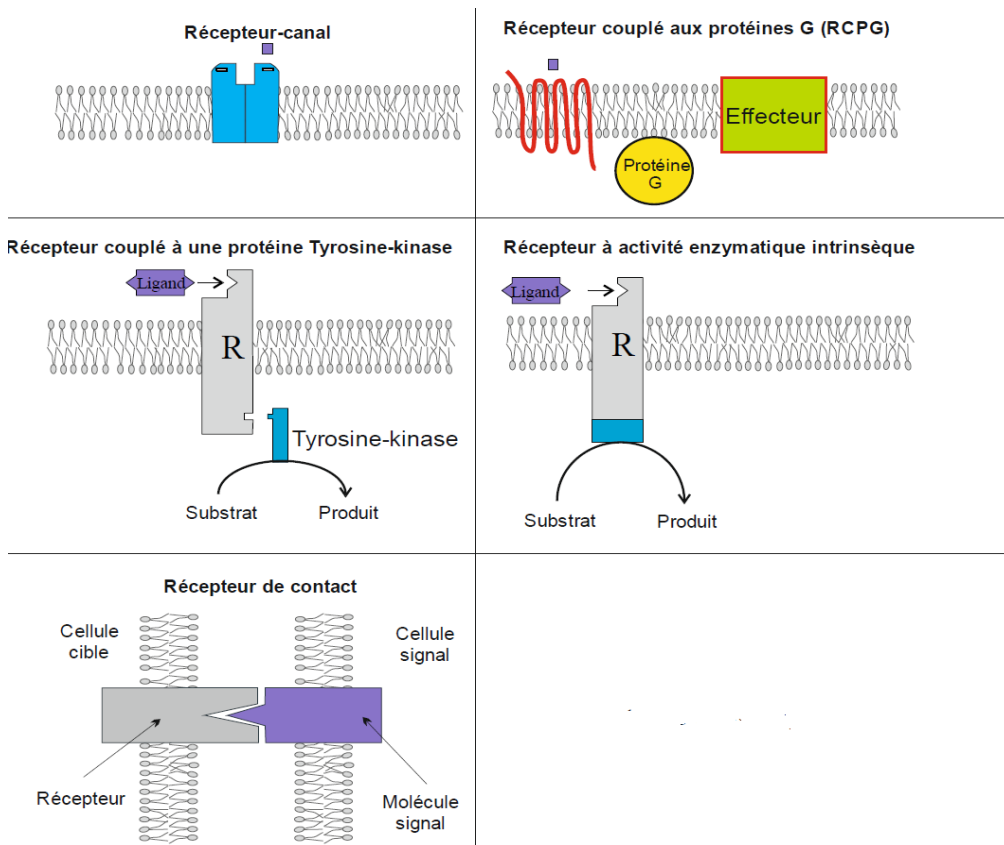


Figure 8 : Différents types de récepteurs membranaires (D’après Belkhir.,2022).

1.2.1.1. Récepteurs canaux ioniques

Ce sont des canaux ioniques sur lesquels se fixe directement le ligand pour les ouvrir (figure 9) ; on les appelle également récepteurs **ionotropes**. La liaison avec le ligand entraîne un changement de conformation du récepteur-canal de façon à ce que des ions spécifiques puissent le traverser. Ces mouvements ioniques altèrent le potentiel électrique le long de la membrane cellulaire. Ils sont impliqués dans la transmission rapide des signaux au travers de la synapse entre deux cellules électriquement excitables (réponse instantanée et de courte durée).

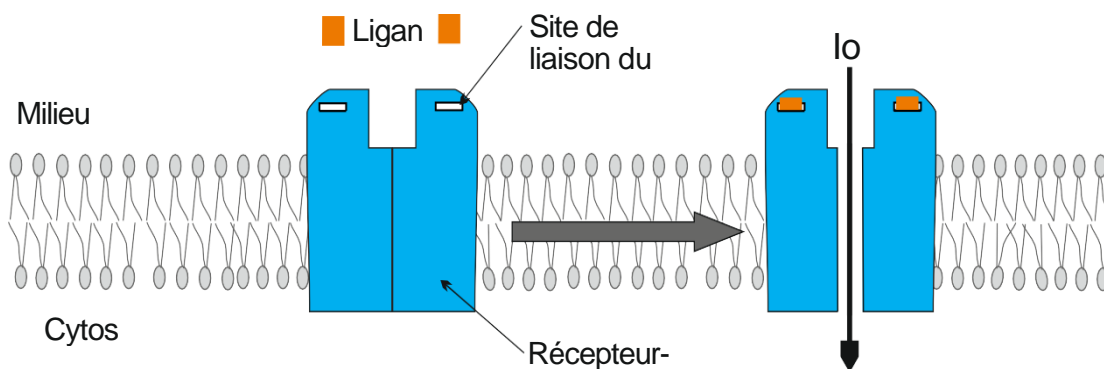


Figure 9 : Schéma général d'un récepteur-canal (D’après Belkhir.,2022).

Ces récepteurs comportent tous une protéine transmembranaire composée de 4 ou 5 sous-unités. Chaque sous-unité traverse quatre fois la membrane plasmique. Elles délimitent un canal ionique central dont l'ouverture dépend directement du ligand (acétylcholine, GABA, glycine, glutamate, sérotonine, etc.).

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine en est un exemple (figure 10) ; il est présent à la jonction neuromusculaire des vertébrés. C'est un hétéropentamère composé de 5 chaînes (2 α , 1 β , 1 γ et 1 δ). Seules les sous-unités α lient l'acétylcholine. La liaison de l'acétylcholine entraîne l'ouverture du canal central qu'entourent les cinq sous-unités, ce qui laisse passer les ions.

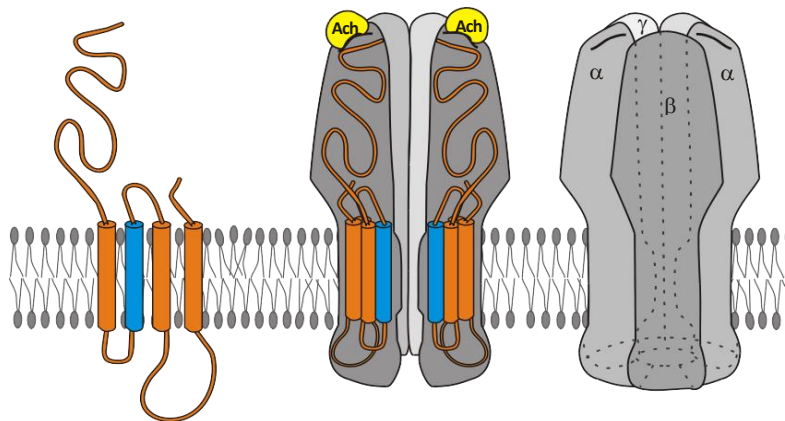


Figure 10 : structure du récepteur-canal de l'acétylcholine (D'après Belkhir.,2022).

a- Les récepteurs-canaux cationiques :

- Récepteurs nicotiniques avec canal ionique (sodique) présents au niveau du système nerveux et des muscles squelettiques
- Récepteurs HT3 de la sérotonine
- Récepteurs du glutamate et de l'aspartate

L'ouverture des canaux cationiques, en favorisant l'entrée de Na^+ et ou du Ca^{2+} dans la cellule, entraîne une dépolarisation et une augmentation de l'excitabilité.

b- Les récepteurs-canaux anioniques comme le canal chlorure Cl^- :

Récepteurs GABA_A, auxquels sont associés les récepteurs aux benzodiazépines qui modulent l'ouverture du canal perméable aux ions Cl^-

c- Récepteurs de la glycine qui favorisent aussi l'ouverture des canaux Cl^- .

La pénétration des ions Cl^- dans la cellule augmente sa polarisation et diminue son excitabilité

1.2.1.2. Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont une superfamille de récepteurs membranaires transmembranaires qui détectent des signaux extracellulaires (ligands) et les convertissent en réponses intracellulaires via l'activation de protéines G hétérotrimériques liant le GTP.

Ils représentent la plus grande famille de récepteurs de surface chez les eucaryotes, avec environ un millier à plus de 1500 membres selon que l'on inclut les récepteurs sensoriels gustatifs et surtout olfactifs, ce qui correspond à près de 1 à 2 % du génome des mammifères. Les RCPG partagent une architecture hautement conservée (Figure 11) :

- **7 segments transmembranaires α -hélicoïdaux** : appelés aussi récepteurs **7TM** ou serpentine
- **Extrémité N-terminale extracellulaire** : souvent impliquée dans la reconnaissance du ligand
- **Extrémité C-terminale intracellulaire** : régulation et interactions protéiques
- **Boucles intracellulaires** : sites d'interaction avec la protéine G
- **Motifs conservés** (ex : DRY, NPxxY) essentiels à l'activation

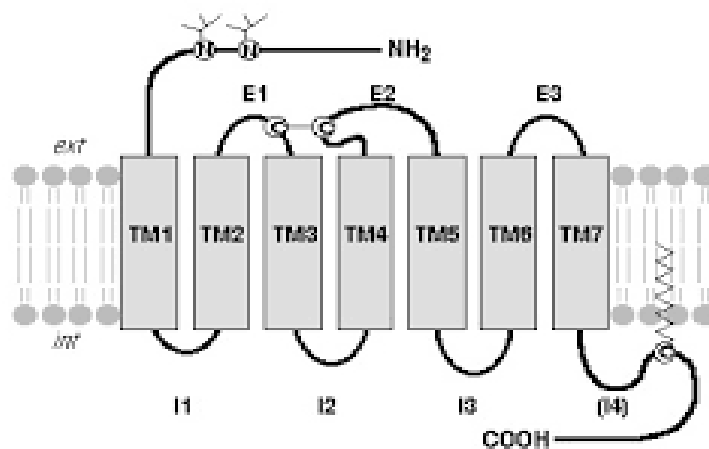


Figure 11 : Récepteur couplé à la protéine G (D'après Alberts et al. 2022).

Le système RCPG concerne une séquence de transduction d'un message porté par une molécule-signal « premier messenger » à l'extérieur de la cellule, vers le milieu intracellulaire. Il comprend (figure.12)

- 1) la liaison du ligand (molécule-signal) à son récepteur spécifique ;
- 2) l'activation d'une protéine G ;
- 3) l'activation d'un système enzymatique effecteur impliqué dans la production de « seconds messagers ». Ces seconds messagers vont induire des effets physiologiques par l'intermédiaire

d'une modulation de l'activité de différentes protéines surtout de type kinasique, mais également de canaux ioniques et des GEF (Facteurs d'échange guanilique).

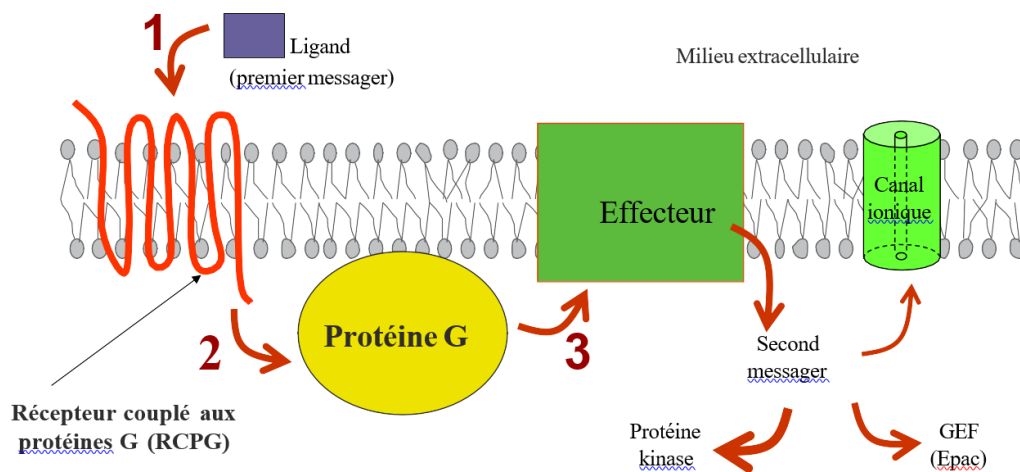


Figure 12 : Transduction par le système RCPG (D'après Belkhir.,2022).

1.2.1.3. Récepteurs à activité enzymatique

1.2.1.3.1. Récepteurs tyrosine kinase (RTK)

Les RTK sont des récepteurs transmembranaires dont le domaine cytosolique possède une activité tyrosine kinase. La liaison du ligand favorise la dimérisation (ou la stabilisation d'un dimère préexistant), entraînant une transphosphorylation des domaines kinases. Les tyrosines phosphorylées deviennent des points d'ancrage pour des protéines à domaines SH2 ou PTB, permettant l'assemblage d'un complexe de signalisation. La logique moléculaire est que la phosphorylation crée des sites d'interaction nouveaux, ce qui déclenche une propagation du signal par recrutement séquentiel d'enzymes et d'adaptateurs.

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 dimériques au départ ; c'est le cas du récepteur de l'insuline qui comporte deux sous-unités α extracellulaires, liées à deux sous-unités β transmembranaires par des ponts disulfures (figure13). Dans tous les cas, la liaison du ligand induit 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.

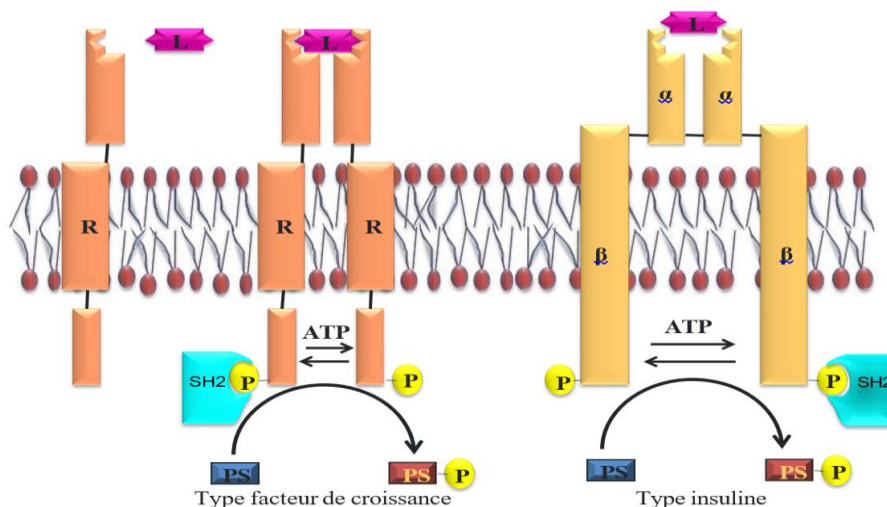


Figure 13 : Activation et transmission du signal au niveau des récepteurs RTK (D'après Belkhir.,2022).

1.2.1.3..2. Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase

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 morphogénèse osseuse BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*). Ces facteurs interviennent dans la régulation de plusieurs fonctions biologiques aussi bien au cours du développement embryonnaire que chez l'adulte.

Le mécanisme d'activation de ces récepteurs fait intervenir deux types différents de récepteurs (RI et RII) à un seul passage membranaire (figure14). Chacun des deux types de récepteurs est homodimérisé et possède une activité sérine/thréonine kinasique dans son domaine intracytoplasmique. Le ligand (lui-même dimérisé) se fixe d'abord sur un récepteur RII qui se lie alors à un récepteur RI formant ainsi un hétérotétramère. Ce rassemblement permet à RII de phosphoryler certains résidus sérine de RI qui devient activé. Cette activation est responsable de la phosphorylation de constituants cytoplasmiques mobiles appartenant à une famille de protéines appelée Smad.

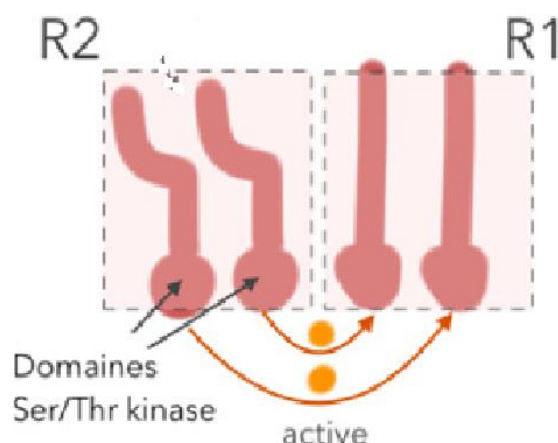


Figure 14 : Schéma d'un récepteur à activité sérine/thréonine kinase (D'après Belkhir.,2022).

1.2.1.3.4. Récepteurs à activité guanylate cyclase (GC)

Les récepteurs à guanylate cyclase sont des systèmes enzymatiques ayant pour but de transformer le GMP en GMP cyclique (GMPc). Ce GMPc peut être inactivé en 5' GMP inactif par des enzymes qui sont les phosphodiésterases.

Ils sont localisés soit :

- sur la membrane plasmique dans ce cas se sont des récepteurs enzyme qui vont avoir une activité membranaires à guanylate cyclase.
- au niveau du cytosol

Les guanylates cyclases ont un rôle de récepteur :

- Pour les agonistes extra-cellulaires (peptides natriurétiques, toxines bactériennes, monoxyde d'azote)
- Pour les agents intracellulaire (Ca^{2+} , nucléotides adénosiques).

La stimulation de ces Guanylate cyclase accompagné de l'augmentation de GMPc vont initier de nombreuses voies de signalisation sur différents effecteurs : en particulier les protéines kinases G et les canaux ioniques

A- Récepteur GC membranaire

On trouve ces récepteurs au niveau des muscles lisses des parois vasculaires, de l'intestin et des épithéliums 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 (figure 15). Ces récepteurs activent, via le GMPc, une protéine kinase PKG. Celle-ci activerait la pompe Ca^{2+} -ATPase du réticulum endoplasmique, induisant ainsi une diminution du 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.

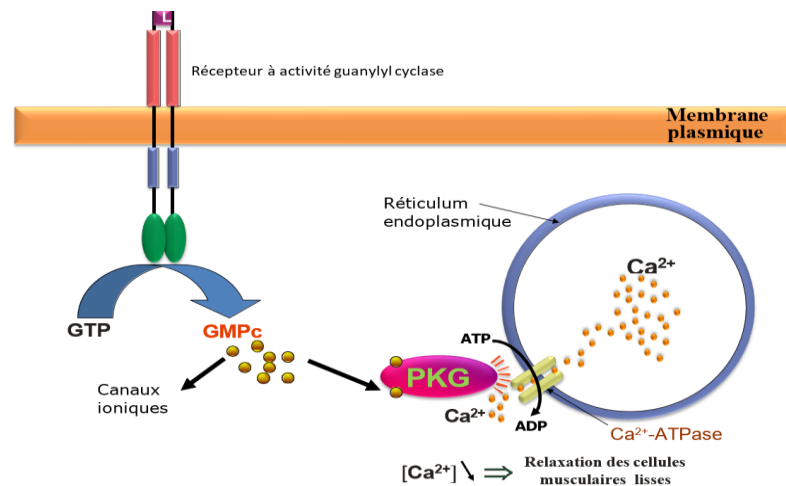


Figure 15 : Exemple de signalisation par le système de récepteurs à activité guanylate cyclase (D'après Belkhir.,2022).

B- Guanylate cyclase soluble :

La **guanylate cyclase soluble (sGC)** est une enzyme cytoplasmique jouant un rôle central dans la signalisation cellulaire médiée par le **monoxyde d'azote (NO)**. Contrairement aux guanylates cyclases membranaires, la sGC n'est pas ancrée dans la membrane plasmique : elle est localisée dans le cytosol et agit comme un **récepteur intracellulaire du NO** (Figure 16). La sGC est une **protéine hétérodimérique** composée de deux sous-unités (α et β). La sous-unité β contient un **groupement hème (Fe^{2+})** indispensable à la fixation du NO. La liaison de ce dernier à la guanylate cyclase soluble (sGC) induit un changement conformationnel qui active l'enzyme. Celle-ci catalyse alors la conversion du GTP en GMPc (guanosine monophosphate cyclique).

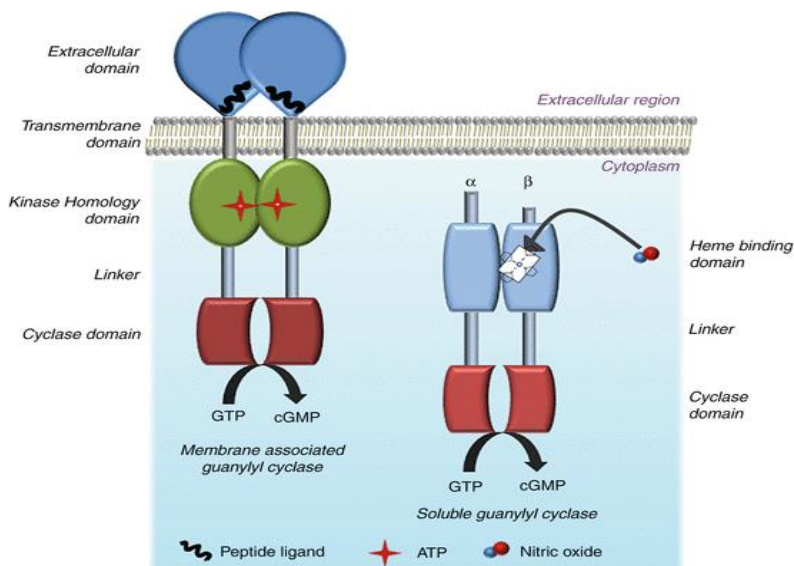


Figure 16 : Guanylate cyclase membranaire et guanylate cyclase soluble : mécanismes d’activation et production de GMPc (D’après Belkhir.,2022).

2. Schéma général d’une voie de signalisation

Une voie de signalisation cellulaire correspond à l’ensemble des mécanismes moléculaires permettant à une cellule de détecter un signal extracellulaire et de le convertir en réponse biologique adaptée. Ce processus débute par l’activation d’un récepteur membranaire, dont il existe principalement trois grands types : les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), les récepteurs-canaux ioniques (ou ionotropes) et les récepteurs à activité enzymatique ou associés à une enzyme (comme les récepteurs à activité tyrosine kinase). La fixation du ligand sur l’un de ces récepteurs déclenche une cascade d’événements intracellulaires impliquant protéines relais, seconds messagers et modifications enzymatiques, assurant l’amplification, la régulation et la spécificité du signal jusqu’à l’obtention d’une réponse cellulaire précise, telle que l’activation génique, la contraction, la sécrétion ou la prolifération (figure 17).

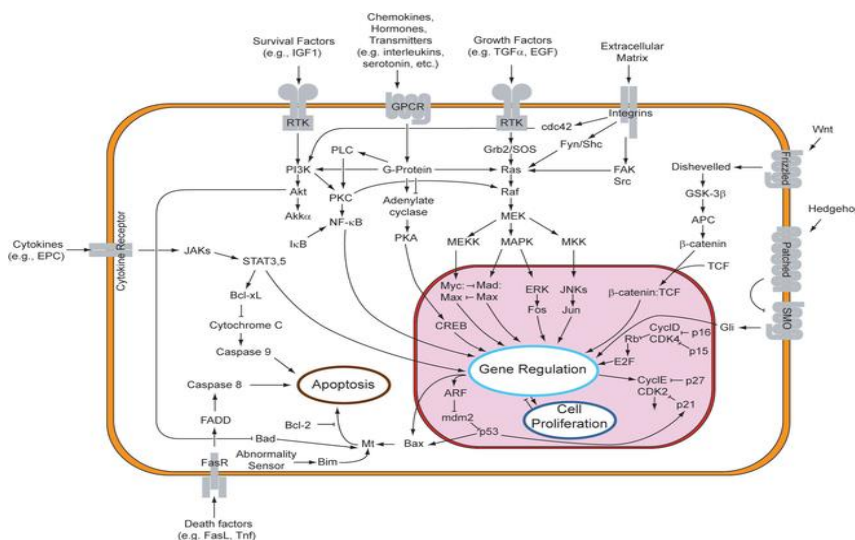


Figure 17 : Schéma général d’une voie de signalisation (D’après Belkhir.,2022).

3. Réseau de molécules de signalisation intracellulaires

La communication cellulaire peut être schématiquement représentée par deux étapes.

- Fixation du signal extracellulaire sur un récepteur
- Activation du récepteur

Ce qui provoque par la suite la stimulation d'une série de signaux intracellulaires en cascade vers le noyau pour aboutir à une réponse cellulaire (prolifération, différenciation...).

On distingue trois classes de protéines parmi les acteurs de la transduction du signal : les récepteurs qui reçoivent le signal, les adaptateurs qui le distribuent, et les effecteurs qui induisent la réponse cellulaire.

3.1. Principales protéines adaptatrices

Les protéines adaptatrices aussi dite protéine relais, intègrent le signal directement par contact avec le récepteur par interaction

Quand le domaine intracellulaire du récepteur est un domaine catalytique (doué d'une activité enzymatique elle devient le substrat spécifique du récepteur. Elles sont capables de mettre en contact différentes protéines grâce à ses multiples domaines d'interaction, cependant elles n'ont pas d'activité enzymatique.

Ce sont des petites protéines de la famille des « seconds messagers » contenant habituellement 2 à 3 domaines. Ces domaines structuraux consensus (SH2, SH3, PTB, PH, etc) nécessaires aux interactions **protéine-protéine** et **protéine-lipide** et à la transduction du signal.

Ces domaines leur permettent de connecter plusieurs protéines entre elles sur une durée précise, et de localiser différents complexes multi protéiques et de moduler positivement ou négativement la transduction du signal. Cet assemblage de complexes signalisateurs par les protéines adaptatrices est retrouvé pour tous les types de récepteurs membranaires, quelle que soit la réponse cellulaire impliquée : prolifération, mort cellulaire, différenciation, motilité et polarisation, et quel que soit le type cellulaire; (ex: les facteurs de croissance activent une famille de « second messenger » appelée protéines adaptatrices).

Parmi les domaines les plus utilisés, on peut citer par exemple (Tableau 1) :

- Les domaines **SH2** qui se lient à des tyrosines phosphorylées **Tyr-P** situées dans une séquence peptidique particulière de certains récepteurs ou protéines de signalisation activés. Chaque domaine SH2 contient une poche de liaison pour **Tyr-P** et une autre pour lier une chaîne latérale d'un acide aminé spécifique à la protéine à laquelle il va se lier. Par conséquent, un domaine SH2 ne se lie pas à n'importe quelle **Tyr-P**.
- Les domaines **SH3** qui se lient à de courtes séquences d'acides aminés riches en proline (**PPP**).
- Les domaines **PH** qui se lient à des phosphatidyl inositol phosphorylés (**PIP3**) produits au

niveau de la membrane plasmique en réponse à un signal extracellulaire.

- Les domaines **PTB** qui se lient également à des **Tyr-P** situées dans une séquence peptidique différente de celle préférée par SH2.

Les domaines des **protéines 14-3-3** qui se lient à des motifs serine phosphorylée (**Ser-P**) et/ou thréonine phosphorylée (**Thr-P**) 3.3.

Tableau 1 : Principaux domaines de liaison et leurs motifs correspondants

Domaine de liaison	Motif reconnu
SH2 (Src Homology 2 domain)	Tyrosine phosphorylée (Tyr-P)
SH3 (Src Homology 3 domain)	Motif riche en proline (PPP)
PH (Pleckstrin Homology domain)	Phosphatidyl inositol 3-phosphate (PIP3)
PTB (PhosphoTyrosine-Binding domain)	Tyrosine phosphorylée (Tyr-P)
Protéines 14-3-3	Serine phosphorylée/Thréonine phosphorylée (Ser-P/Thr-P)

3.1.1. Domaines d'interaction protéine-protéine

La taille typique d'un domaine protéique varie entre 30 et 500 acides aminés, avec une moyenne autour d'une centaine d'acides aminés. Les domaines d'interaction protéine-protéine les plus fréquents sont:

3.1.1.1. Domaines SH (Src Homology Domain)

Les domaines d'interaction protéine-protéine jouent un rôle majeur dans la transmission du signal émanant des récepteurs à activité tyrosine kinase. L'activation des ces récepteurs conduit :

Etape 1 : à une autophosphorylation sur certains résidus tyrosine localisés dans le domaine cytoplasmique de la protéine.

Etape 2: créer des sites de reconnaissances vis-à-vis d'autres protéines qui seront phosphorylées et activées à leur tour ce qui déclenchera la cascade permettant la transduction du signal.

Les récepteurs possédant des **tyrosines phosphorylées** fixent spécifiquement certaines protéines possédant des **domaines SH2** (*Src Homology region 2*).

a- Les domaines SH2

Les domaines SH2 (Src homology 2) sont des domaines protéiques, d'environ 100 acides aminés, présents dans de nombreuses protéines cytoplasmiques impliquées dans la transmission du signal relayé par des protéines à activité tyrosine kinase. La conformation des domaines SH2 correspond à deux hélices α encadrant plusieurs feuillets β centraux antiparallèles

La fixation d'un domaine SH2 sur une séquence peptidique est conditionnée par la **présence d'une tyrosine phosphorylée** et la spécificité de l'interaction est dictée par la nature des acides aminés en position carboxy-terminale par rapport à cette tyrosine. Ainsi, le domaine SH2 de la sous-unité p85 de la PI3 kinase (Phosphatidyl Inositol 3 kinase) se fixe sur un motif **Y(p)XXM** (où X est un acide aminé quelconque et M une méthionine) (Figure 18).

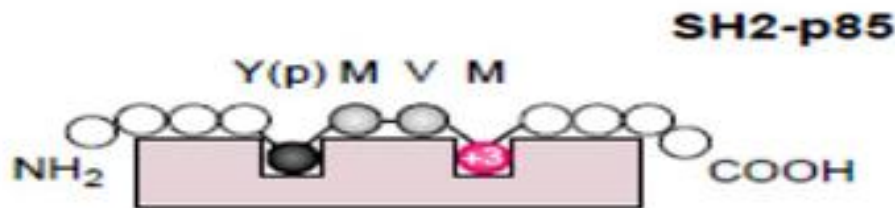


Figure 18 : Spécificité de reconnaissance des domaines SH2 (D'après Belkhir.,2022).

b- Les domaines SH3 (Src Homology region 3)

Ces domaines ont une forte affinité pour des séquences **riches en proline** qui ont tendance à adopter une structure de type poly-proline. Certaines protéines possèdent simultanément des domaines SH2 et des domaines SH3. C'est le cas par exemple de la PI3 kinase.

Les enzymes activées par leur fixation pourront fixer par leurs domaines SH3 d'autres protéines possédant des séquences riches en proline les activant à leur tour.

3.1.1.2. Domaines PTB (PhosphoTyrosine Binding)

Le deuxième domaine structural capable de former un complexe avec un peptide phosphorylé sur résidu tyrosine est le domaine PTB (phospho-tyrosine binding domain) qui, contrairement aux domaines SH2, se lie avec une spécificité amino-terminale en amont de la tyrosine phosphorylée. De taille plus importante que les domaines SH2 avec environ 200 acides aminés. Sa structure tridimensionnelle est constituée de 7 brins β et 3 hélices α qui forment un sandwich de 3 et 4 feuillets avec une hélice carboxy-terminale (Figure 19).



Figure 19 : Spécificité de reconnaissance des domaines PTB (D'après Belkhir.,2022).

E : Glu; I : Ile; N : Asn; P : Pro; Q : Gln

3.1.2.3. Domaine d'interaction protéine-membrane :

3.1.1.2.1. Les domaines PH (plekstrin Homology) :

Le domaine PH (environ 120 acides aminés) a été défini pour la première fois dans la pleckstrine, le principal substrat de la protéine kinase C dans les plaquettes sanguines.

Ce domaine est non seulement présent dans des protéines impliquées dans la transmission du signal (protéine kinases, facteurs d'échange de nucléotides, GTPases, phospholipases, protéines adaptatrices), mais également dans des protéines du cytosquelette telles que la spectrine et la syntrophine.

Ces domaines d'interaction protéine-protéine ne sont pas propre aux protéines adaptatrices, ils sont également présents dans d'autres protéines, enzymes et facteurs de transcriptions.

Ce sont des protéines qui reconnaissent PIP2 ou PIP3. C'est par l'intermédiaire de ces protéines que des protéines comme la protéine kinase PDK1 ou des facteurs d'échange des guanines nucléotides des protéines G monomériques sont activés par des lipides à inositol.

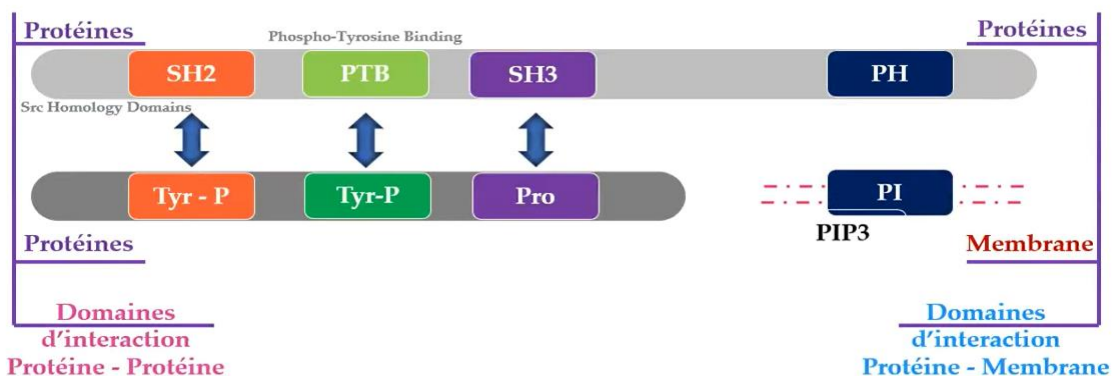


Figure 21 : Domaines de liaison des protéines adaptatrices (D'après Belkhir.,2022).

Reconnaissance protéine-membrane : La fonction principale des domaines PH est de se lier aux phosphoinositides, tels que le phosphatidylinositol (PI) et ses dérivés phosphatés (ex. PI(3,4,5)P3). Cette liaison cible la protéine portant le domaine PH vers des régions spécifiques de la membrane, souvent en réponse à des signaux cellulaires (figure 21).

Reconnaissance protéine-protéine : En plus de leur affinité pour les phosphoinositides, certains domaines PH peuvent interagir avec d'autres protéines, ce qui renforce l'assemblage de complexes de signalisation aux membranes. Cette capacité élargit leur rôle dans la régulation de processus cellulaires complexes comme la signalisation intracellulaire (figure 21).

3.2. Petites protéines G monomériques

3.2.1. Superfamille des protéines Ras

Les petites protéines G dites « G » car elles fixent un nucléotide guanylique (GTP ou GDP), elles sont douées d'une activité GTPase intrinsèque. Elles forment une superfamille Ras comptant plus de 150 membres de 20 à 40 kDa répartis en 5 sous groupes selon leur séquence et leurs similitudes fonctionnelles, parmi lesquelles les protéines Ras, Rho, Rab, Arf et Ran (Tableau 2)

Tableau 2 : Répartition des protéines des petites protéines G dans les sous familles de la super famille Ras

Sous groupe	Nombre de membres	Fonctions cellulaires
Ras	36	Expression génique
Rho	20	Expression génique ; organisation du cytosquelette
Arf	27	Transport vésiculaire
Rab	61	Transport vésiculaire
Ran	1	Transport nucléaire et régulation du cycle cellulaire
Autres	9	/

Les petites protéines G de la super-famille Ras sont des régulateurs essentiels de multiples processus cellulaires comme la transduction du signal, la dynamique du cytosquelette et le trafic membranaire.

Ils sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques comme la prolifération, l'adhésion, la migration et la différenciation de nombreux types cellulaires.

3.3. Protéines régulatrices associées aux petites protéines G

Les protéines G agissent comme des commutateurs moléculaires dans les voies de signalisation (figure 22). En absence de signal, elles lient le GDP et sont inactives ("Off"). Le signal entraîne le remplacement du GDP par le GTP au niveau de la protéine G qui devient alors active ("On"). Les protéines G manifestent une activité GTPasique qui leur permet de retourner à l'état inactif en hydrolysant le GTP en GDP et phosphate inorganique (Pi).

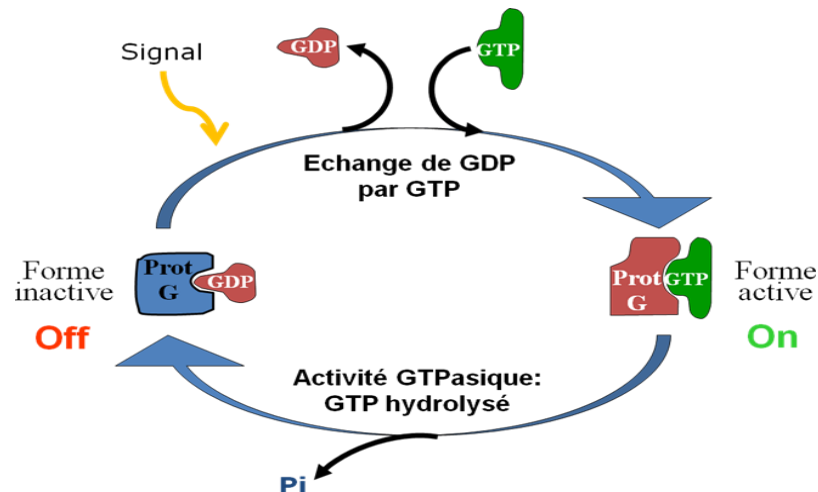


Figure 22 : Les protéines G agissent comme des commutateurs (D'après Belkhir.,2022).

Les petites protéines G (associées à la membrane plasmique, cytoplasme ou organites) coexistent sous deux formes inter convertibles: Une forme inactive liée au GDP et une forme active liée au GTP. Elles sont capables de fixer du GDP ou du GTP, ce qui va induire des changements de conformation au sein de la protéine qui lui permettront d'interagir avec des partenaires cellulaires distincts, et ainsi de jouer un rôle "d'interrupteur moléculaire".

Le cycle GDP/GTP des petites protéines G ne fonctionne pas seul, il est régulé par un facteur d'échange GDP/GTP (GEF) et une protéine activatrice de la GTPase (GAP).

3.3.1. Protéines d'échange GEP (GTP/GDP Exchange proteins) sont des protéines régulatrices qui activent les petites protéines G (GTPases monomériques) en favorisant l'échange du GDP lié contre du GTP (Figure 24).

3.3.2. Protéine GAP (GTPase-Activating Proteins) qui catalysent l'activité GTPasique intrinsèque de la protéine G et donc participent à l'inactivation de la protéine G.

Les GAP interagissent avec le domaine GTPase de la protéine et favorisent la réaction d'hydrolyse du GTP. Elles favorisent la stabilité de la protéine et facilitent l'interaction de la protéine avec le GTP (Figure 24)..

3.3.3. Les GTPase dissociation inhibitors (GDI) qui maintiennent la protéine liée au GDP dans une conformation inactive. Deux GDI sont connues: Rab GDI et Rho GDI ; les GDI couvrent le site de fixation des effecteurs, empêchent l'échange des nucléotides et inhibent l'hydrolyse du GTP par les petites protéines G (Figure 23).

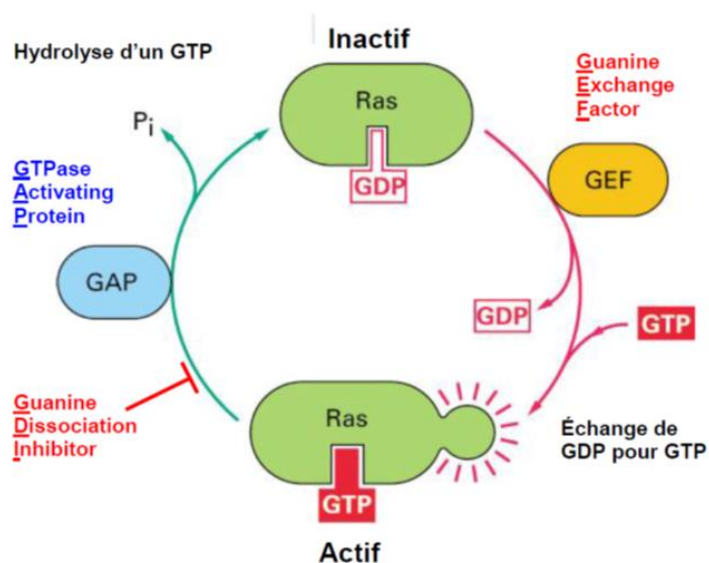


Figure 23 : Cycle de la GTP ase monomérique (D'après Belkhir.,2022).

3.4. Enzymes et Seconds messagers intracellulaires

L'activation des protéines G conduit à la modulation de l'activité de systèmes effecteurs amplificateurs (enzymes ou canaux) aboutissant à une modification de concentration de messagers intracellulaires (seconds messagers).

3.4.1. Propriétés d'un second messenger

Généralement, on appelle "seconds messagers" des molécules non protéiques, de petite taille (faible poids moléculaire) qui sont produites en grand nombre en réponse à l'activation du récepteur par certaines sémiomolécules (premiers messagers).

Les seconds messagers diffusent rapidement dans les différentes parties de la cellule-cible pour y propager le signal. Ils font passer le signal en se liant à des protéines de signalisation spécifiques ou directement à la protéine-cible, modifiant ainsi leur activité.

Les seconds messagers les plus connus sont les nucléotides cycliques (AMPc et GMPc), le calcium (Ca^{++}) et certains dérivés du phosphatidyl inositol biphosphate (PIP2) notamment le diacylglycérol (DAG) et l'inositol triphosphate (IP3).

3.4.2. Réactions de synthèse des seconds messagers et enzymes

3.4.2.1. AMPcyclique et adénylate cyclase

L'adénylate cyclase est une enzyme transmembranaire composée de quatre grands domaines : deux domaines membranaires (M1 et M2) et deux domaines cytoplasmiques (C1 et C2) (Figure 24). Elle fonctionne sous forme de dimère, ce qui est essentiel à son activité catalytique.

Chaque domaine (M1 et M2) est formé de six hélices α traversant la membrane plasmique, soit douze segments transmembranaires au total. Ces domaines assurent l'ancrage de l'enzyme dans la membrane, et la stabilité de la structure d'ensemble. Ils participent également à l'assemblage des deux sous-unités de l'enzyme en dimère fonctionnel.

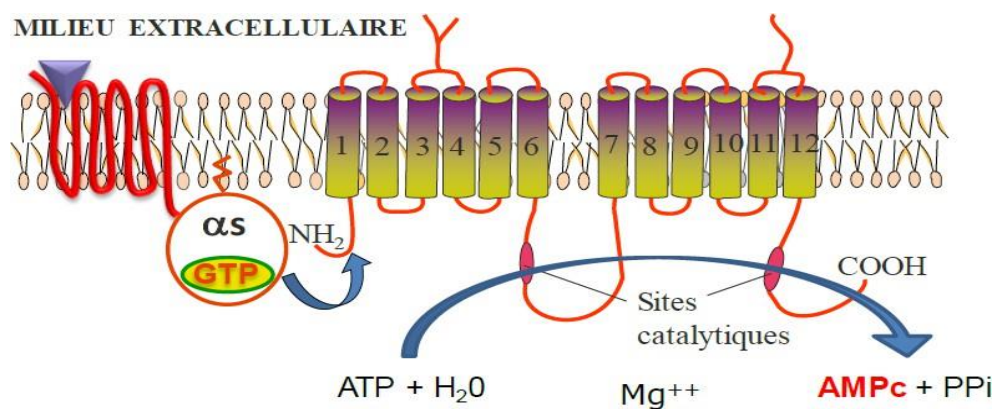


Figure 24 : Structure de l'adénylate-cyclase (D'après Belkhir.,2022).

Les deux domaines C1 et C2 se situent du côté cytoplasmique. Ils sont subdivisés en C1a, C1b, C2a et C2b.

Les régions C1a et C2a s'associent pour former le site catalytique actif de l'enzyme. Ce site catalytique : lie l'ATP, et, en présence d'un cation divalent (souvent Mg^{2+} ou Mn^{2+}), catalyse la conversion de l'ATP en AMPc + PPi (pyrophosphate).

Cycle d'activation - inactivation de l'adényl cyclase (figure.25) :

- 1) La liaison avec le ligand entraîne un changement dans la conformation du récepteur. Celui-ci va s'associer avec la protéine $G_{\alpha s}$.
- 2) Cette association entraîne un changement dans la conformation de la sous-unité $G_{\alpha s}$. Elle remplace le GDP par le GTP et se dissocie de $G\beta\gamma$.
- 3) La sous-unité $G_{\alpha s}$ se lie à l'adényl cyclase en l'activant. Il y a synthèse de l'AMPc.

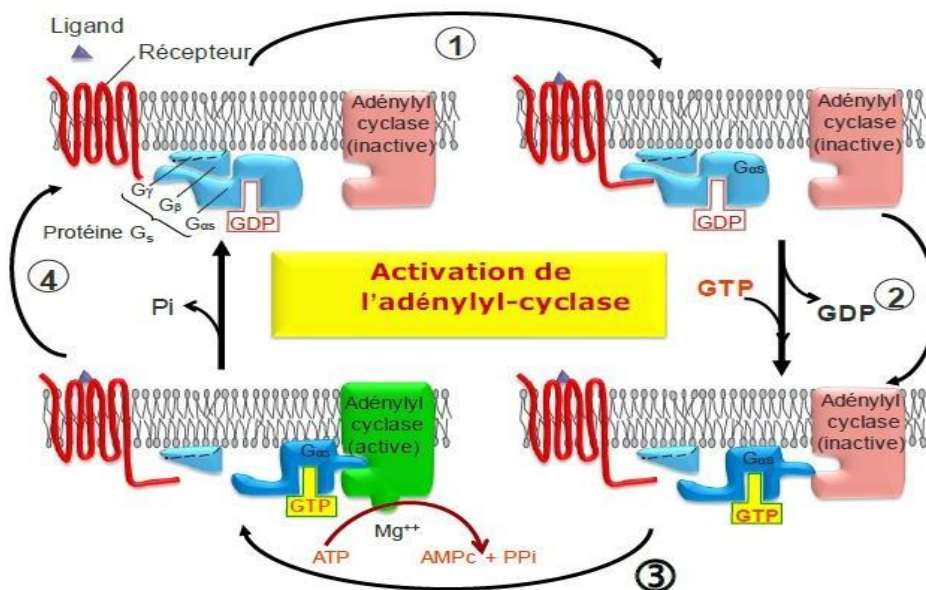


Figure 25 : Activation de l'adénylyl cyclase (D'après Belkhir.,2022).

Dans certains cas, des ligands entraînent non pas une stimulation mais une inhibition de l'activité de l'adénylyl-cyclase. Dans ces cas, la protéine G impliquée est alors appelée protéine Gi (i pour inhibitrice) dont la sous-unité α_i liée au GTP (α_i .GTP) inhibe l'activité de l'AC (figure.26).

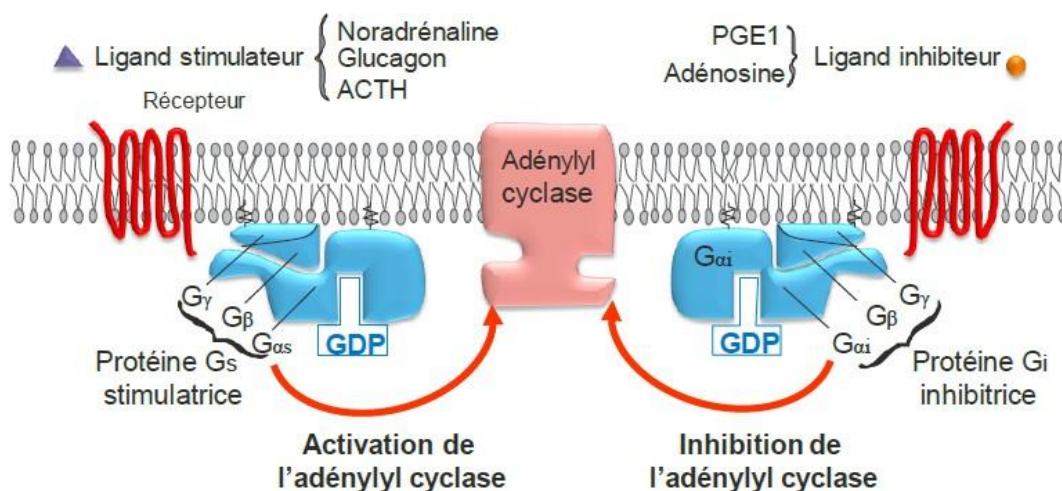


Figure 26 : Inhibition de l'adénylyl cyclase par la protéine Gi (D'après Belkhir.,2022).

La concentration intracellulaire de l'AMPc est contrôlée d'une part, au niveau de sa synthèse par l'adénylyl-cyclase, mais également au niveau de sa dégradation en 5'AMP non cyclique (et non actif) par une phosphodiesterase (PDE) qui atténue la réponse au signal (figure.27). Dans le cytoplasme, l'AMPc produit va activer la protéine kinase A (PKA ou cyclic AMP-dependent protein kinase A).

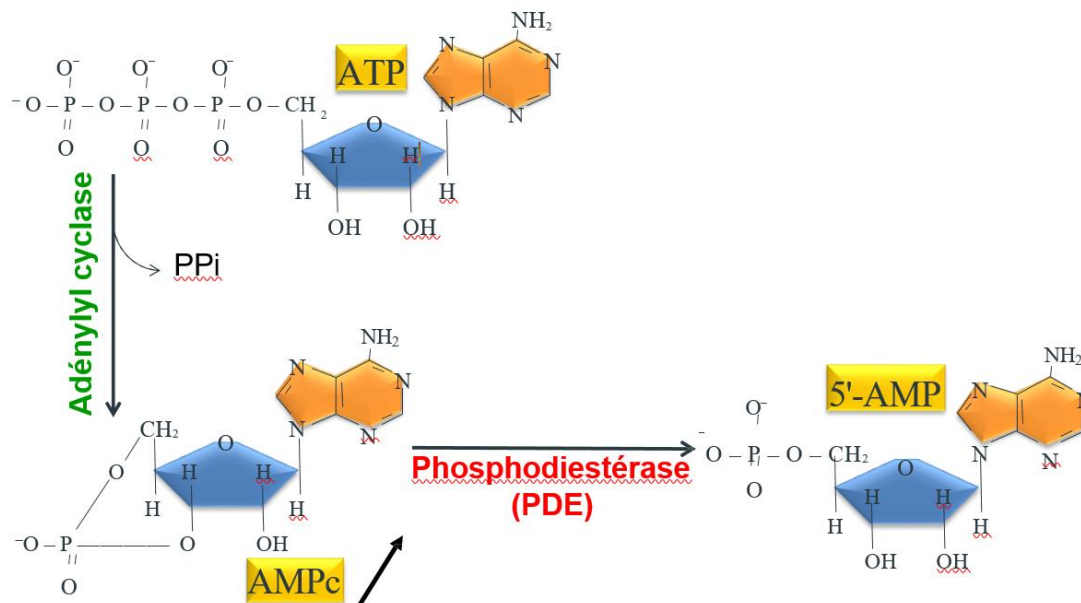


Figure 27 : Synthèse et dégradation de l'AMPc (D'après Belkhir.,2022).

3.4.2.2. Diacyl glycérol (DAG), inositol triphosphate (IP3) et phospholipases C

Le diacylglycérol (DAG) et l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3) sont deux seconds messagers produits simultanément par l'action des phospholipases C (PLC) sur le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2), un phospholipide membranaire (figure.28). Lorsqu'un récepteur membranaire est activé — qu'il s'agisse d'un récepteur couplé aux protéines G (via PLC- β) ou d'un récepteur à activité tyrosine kinase (via PLC- γ) — la PLC hydrolyse le PIP2 en deux fragments distincts : le DAG, qui reste inséré dans la membrane plasmique, et l'IP3, qui diffuse dans le cytosol.

L'IP3 se fixe sur des récepteurs spécifiques situés sur la membrane du réticulum endoplasmique, provoquant la libération de Ca^{2+} dans le cytosol. L'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium participe à l'activation de nombreuses protéines dépendantes du Ca^{2+} .

Le DAG, quant à lui, demeure dans la membrane et active principalement la protéine kinase C (PKC), souvent en coopération avec le Ca^{2+} . L'activation de la PKC entraîne la phosphorylation de multiples protéines cibles impliquées dans la prolifération, la différenciation, la sécrétion et la régulation du cytosquelette.

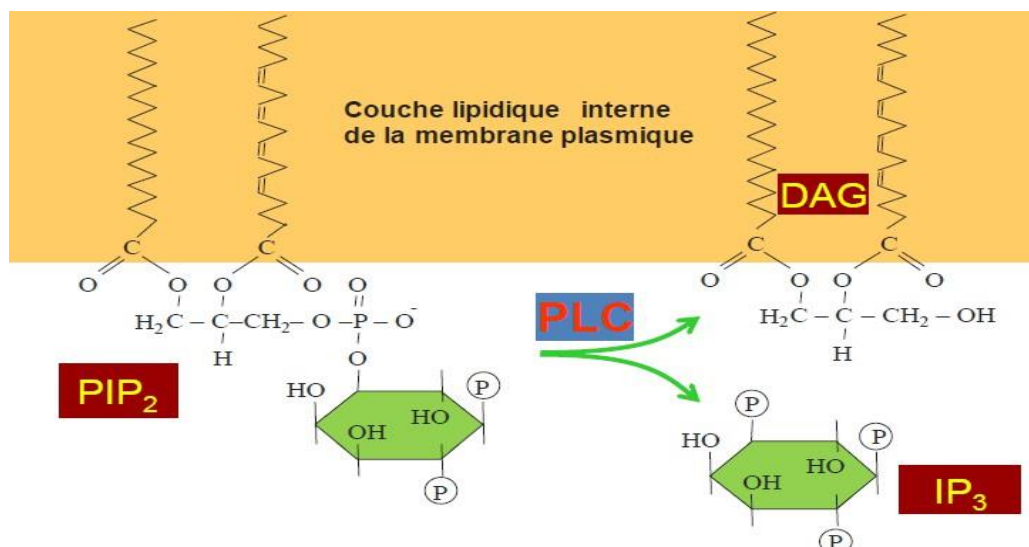


Figure 28 : Formation du DAG et du IP₃ à partir de l'hydrolyse du PIP₂ par la phospholipase C (D'après Belkhir.,2022).

3.4.2.3. Phosphatidyl inositol triphosphate (PIP₃) et PI3-Kinase

Au niveau de certains types cellulaires, des protéines G peuvent activer la voie de la **PI3-K** (**Phosphoinositide 3-kinase**) de classe **IB**. Cette activation est assurée par le dimère $\beta\gamma$ libéré après stimulation du récepteur couplé aux protéines G. Le dimère $\beta\gamma$ induit la translocation de la PI3K vers la membrane plasmique, où elle catalyse la phosphorylation du **PIP₂** en PIP₃. Le PIP₃ ainsi formé agit comme un site d'ancrage membranaire pour des protéines possédant un domaine PH (Pleckstrin Homology), permettant le recrutement et l'activation de molécules impliquées dans la survie, la prolifération et le métabolisme cellulaire.

3.4.2.4. GMP cyclique et guanylate cyclase

La guanylate cyclase catalyse la transformation du GTP en GMP cyclique (GMPC) par une réaction de cyclisation intramoléculaire. Après fixation du GTP sur son site catalytique, l'enzyme favorise l'attaque du groupement hydroxyle en position 3' du ribose sur le phosphate α , conduisant à la formation d'une liaison phosphodiester cyclique entre les positions 3' et 5' du ribose, avec libération d'un pyrophosphate (PPi). Il en résulte la formation du 3',5'-GMPC, selon une réaction énergétiquement favorable, (analogue à celle catalysée par l'adénylate cyclase lors de la synthèse de l'AMPc). Cette enzyme existe sous deux formes : une guanylate cyclase membranaire, qui agit comme récepteur enzymatique activé notamment par les peptides natriurétiques, et une guanylate cyclase soluble, localisée dans le cytosol et activée par le monoxyde d'azote (NO). Les deux formes produisent du GMPC, mais diffèrent par leur localisation et leur mode d'activation.

La concentration intracellulaire du GMPc est finement régulée par les phosphodiesterases (PDE), qui hydrolysent le GMPc en GMP non cyclique, assurant ainsi l'arrêt et le contrôle temporel du signal.

3.5. Protéines kinases

Les **protéines kinases** sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un groupement phosphate, généralement à partir de l'ATP, vers des résidus spécifiques (sérine, thréonine ou tyrosine) d'une protéine cible. Ce processus, appelé **phosphorylation**, modifie l'activité, la localisation, la stabilité ou les interactions de la protéine phosphorylée. Les kinases jouent un rôle central dans la régulation des voies de signalisation intracellulaire.

3.5.1. Réactions de phosphorylation et les domaines kinases

La **phosphorylation** correspond au transfert du phosphate γ de l'ATP sur un groupement hydroxyle ($-OH$) d'un résidu sérine, thréonine ou tyrosine d'une protéine. Cette modification post-traductionnelle entraîne un changement conformationnel pouvant activer ou inhiber la protéine cible.

Les kinases possèdent un **domaine catalytique conservé**, appelé domaine kinase, comprenant

- Un site de liaison à l'atp,
- Un site de reconnaissance du substrat,
- Des résidus essentiels à l'activité catalytique.

Selon la nature du résidu phosphorylé, on distingue :

- Les **sérine/thréonine kinases**,
- Les **tyrosine kinases**,
- Les **kinases à double spécificité**.

3.5.2. Principales protéines kinases

3.5.2.1. Protéine kinase A (PKA)

La PKA est une sérine/thréonine kinase activée par l'AMP cyclique (AMPC). La liaison de l'AMPC aux sous-unités régulatrices libère les sous-unités catalytiques actives, capables de phosphoryler de nombreuses cibles impliquées dans le métabolisme, l'expression génique et la régulation hormonale. Elle est composée de deux sous-unités régulatrices bloquantes à l'état inactivé, et deux autres, catalytiques.

Les sous-unités régulatrices, portent chacune, une séquence « pseudosubstrat », qui mime le « vrai substrat », mais qui par manque d'une sérine ou d'une thréonine ne peut être phosphorylée. La liaison avec les molécules d'AMPC conduit à la libération des deux sous-unités catalytiques qui leur sont associées, et peuvent phosphoryler des serines et thréonine (figure 29).

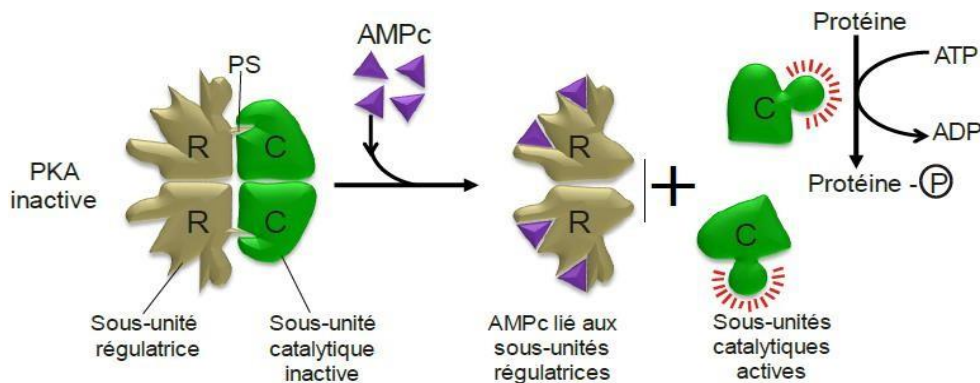


Figure 29. Activation de la protéine kinase A (PKA) (D’après Belkhir.,2022).

Remarque Les acides aminés sérine et/ou thréonine qui vont être phosphorylés par la PKA sont généralement inclus dans une séquence de la protéine substrat, spécifiquement reconnue par la protéine kinase A : Arg-Arg-Xxx-Ser ou Arg-Arg-Xxx-Thr.

À l’état inactif, les sous-unités régulatrices inhibent l’activité de l’enzyme en occupant le site catalytique par une séquence pseudo-substrat Arg- Arg-Xxx-Ala qui ne peut pas subir de phosphorylation puisque l’alanine ne possède pas de groupement hydroxyle.

3.5.2.2. **Protéine kinase C (PKC)**

Les PKC ont été initialement identifiées comme des sérine/thréonine kinases indépendantes des nucléotides et dépendantes du calcium. Ces enzymes contiennent un domaine catalytique (kinase) hautement conservé et des domaines régulateurs plus variables (figure 30).

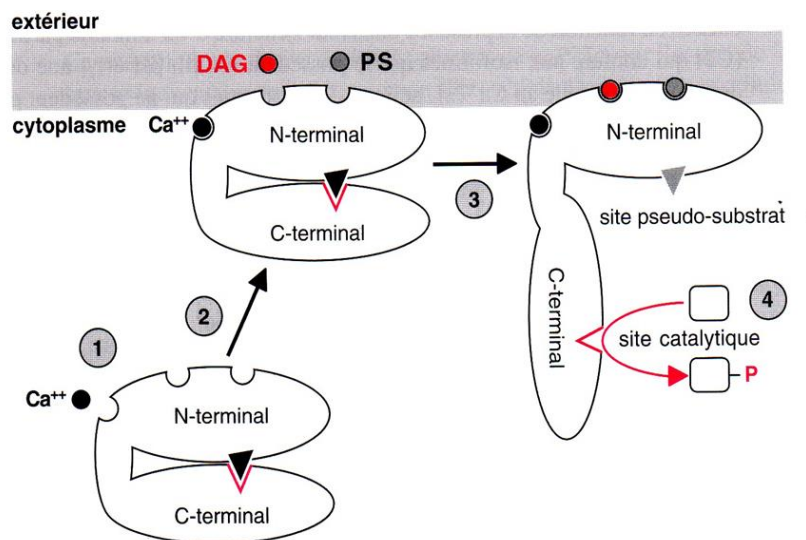


Figure.30 : Activation de la protéine kinase C (PKC) (D’après Newton.,2018).

Au moins 11 isoformes de PKC ont été identifiées, qui peuvent être divisées en trois sous-familles en fonction de la structure de leur domaine régulateur NH₂-terminal et de la régulation des cofacteurs : classique, nouvelle et atypique (figure 31).

- Les PKC classiques (α , β I, β II et γ) contiennent des domaines C1 de liaison au diacylglycérol (DAG) en tandem et des domaines C2 de liaison à la phosphatidylsérine et au calcium dans leur domaine régulateur, et dépendent du DAG et du calcium pour leur activité.
- Les nouvelles PKC (δ , ϵ , θ , et η) contiennent un domaine C2 dépourvu de résidus acides critiques coordonnant le calcium, et leur activité nécessite donc du DAG, mais pas de calcium.
- Les PKC atypiques (ζ , ι/λ), qui n'ont pas de domaine C2 sensible au calcium et ne contiennent qu'un domaine C1 atypique, ne répondent pas au DAG et au calcium, mais sont activées par d'autres seconds messagers dérivés des lipides.

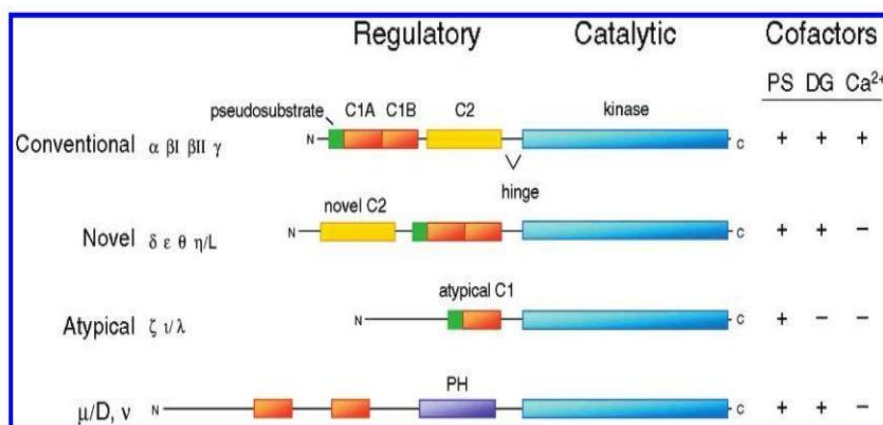


Figure 31. Les différents isoformes de PKC (D'après Newton.,2001).

3.5.2.3. Protéine kinase B (Akt)

La protéine kinase B (Akt) est une sérine/thréonine kinase activée en aval de la voie PI3K. Son recrutement à la membrane dépend du PIP₃. Elle joue un rôle majeur dans la survie cellulaire, le métabolisme, la croissance et l'inhibition de l'apoptose.

3.5.2.4. Mitogen-activated protein kinases (MAPK)

Les MAPK constituent une famille de kinases impliquées dans la transmission des signaux mitogéniques. Elles fonctionnent au sein de cascades hiérarchiques (MAPKKK → MAPKK → MAPK) permettant une amplification et une régulation fine du signal. Elles contrôlent notamment la prolifération, la différenciation et les réponses au stress cellulaire.

Chapitre III : Bases moléculaires de signalisation par les récepteurs Tyrosine kinase

Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), ou récepteurs de facteurs de croissance, sont impliqués dans de nombreux processus cellulaires biologiques tels que la prolifération, la migration, la survie cellulaire et l'invasion. Ces glycoprotéines transmembranaires possèdent un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire, ainsi qu'un domaine intracellulaire, qui est responsable de leur activité tyrosine kinase (TK)

1. Mécanismes d'activation des récepteurs Tyrosine kinase (RTK)

L'étape initiatrice de l'activation d'un RTK est la liaison de celui-ci avec son ligand. La liaison du ligand au récepteur conduit à une dimérisation dans le cas des récepteurs monomériques (ex: facteurs de croissance). Certains récepteurs sont dimériques au départ ; c'est le cas du récepteur de l'insuline qui comporte deux sous-unités α extracellulaires, liées à deux sous-unités β transmembranaires par des ponts disulfures (Figure 32).

Dans tous les cas, la liaison du ligand induit une autophosphorylation croisée des domaines catalytiques intracellulaires du récepteur.

Cette phosphorylation a deux rôles :

- Activer le site catalytique du récepteur,
- 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 et induire une activité biologique.

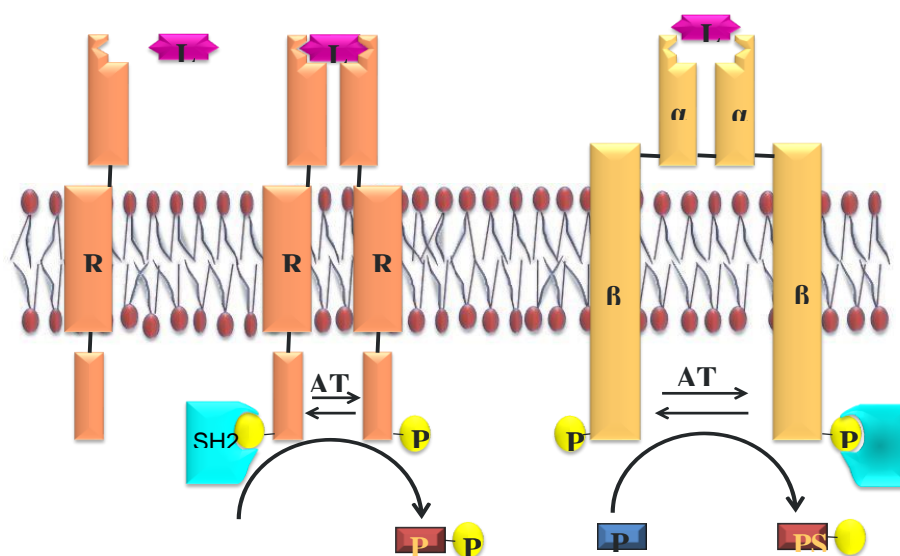


Figure 32 : Activation et transmission du signal au niveau des récepteurs RTK(D'après Belkhir.,2022).

1. Activation de la cascade des Mitogen-Activated Proteins kinases (MAP Kinases) :

La voie des mitogen activated protein kinases (MAP kinases) constitue l'une des voies principales de transmission des signaux de prolifération apportés par les facteurs de croissance. Ce sont des protéines ubiquitaires et d'importants médiateurs impliqués dans la transduction des signaux extracellulaires de la membrane plasmique au noyau. Cette voie, après activation des récepteurs, implique, par l'intermédiaire de protéines adaptatrices, l'activation d'une protéine Ras, à l'origine de la cascade des activités de phosphorylation : Raf (MAP kinase kinase kinase ou MAP3K), Mek (MAP kinase kinase ou MAP2K) et Erk (MAP kinase).

Voie Ras - MAP Kinases

Ras appartient à la superfamille des petites protéines G monomériques, qui comprend notamment les familles Ras, Rho, Rab, Ran et Arf. À l'instar des sous-unités α des protéines G hétérotrimériques, ces protéines possèdent une activité GTPasique intrinsèque et fonctionnent comme des interrupteurs moléculaires, alternant entre un état actif lorsqu'elles sont liées au GTP et un état inactif lorsqu'elles sont associées au GDP. Leur fonctionnement nécessite l'intervention de protéines régulatrices qui contrôlent à la fois leur activation et leur inactivation : les facteurs d'échange de nucléotides guanyliques (GEF) favorisent l'activation, tandis que les protéines activatrices de la GTPase (GAP) stimulent leur inactivation.

Activation et inactivation de Ras

Le cycle d'activation de Ras comporte quatre étapes successives (figure 33). Tout d'abord, la dissociation du GDP lié à Ras est facilitée par un facteur d'échange de nucléotides guanyliques (GEF). Ensuite, le GTP, présent en concentration plus élevée dans le cytosol, se fixe spontanément sur Ras, entraînant son activation et la dissociation du GEF. L'activité GTPasique intrinsèque de Ras est ensuite stimulée par une protéine GAP, qui accélère l'hydrolyse du GTP. Enfin, l'hydrolyse du GTP en GDP ramène Ras à son état inactif, sous forme Ras-GDP, prêt à initier un nouveau cycle de régulation.

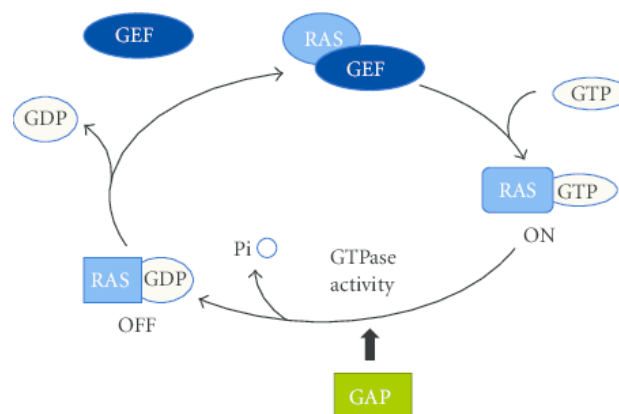


Figure 33 : Cycle d'activation – inactivation de Ras(D'après Belkhir.,2022).

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 (figure 34). 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 entre le récepteur et Grb2. Sos est un GEF pour Ras ; il permet le remplacement du GDP en GTP (activation de Ras).

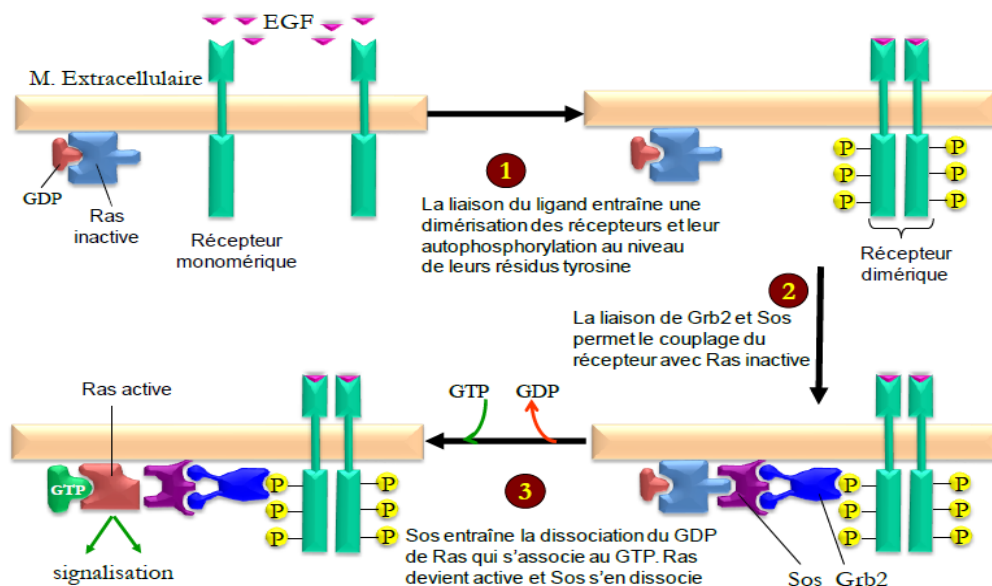


Figure 34 : Récepteurs RTK et activation de Ras (D'après Belkhir.,2022).

Les MAP Kinases (*Mitogen Activated Protein kinase*) sont une famille de protéines classées en 3 groupes (fig.46). 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.

Les MAP kinases sont activées par divers types de signaux, tel que: des mitogènes, des cytokines, les antigènes des lymphocytes T, des phéromones, des esters de phorbol ou encore les UV (A, B, C), des radiations ionisantes, un stress osmotique, un choc thermique, un stress oxydant ; elles initient une variété de réponses cellulaires.

Une caractéristique de toutes les MAP kinases est leur activation par double phosphorylation au niveau des résidus Tyrosine et Thréonine présents dans un motif consensus **Thr-X-Tyr** (**X = Glu, Gly ou Pro**). Les MAP kinases sont régulées par des **phosphatases** qui, par déphosphorylation d'un seul résidu, les inactivent.

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 différentes étapes de cette cascade de signalisation sont illustrées dans la figure 35.

La première enzyme impliquée est une MAP kinase kinase kinase (MAPKKK) appelée Raf (Rat fibrosarcoma), une sérine/thréonine kinase. Son activation dépend de la formation du complexe Ras-GTP, qui induit son recrutement à la membrane plasmique et son activation.

Raf activée se lie ensuite à la MAP kinase kinase (MAPKK) dénommée MEK. Cette dernière est une kinase à double spécificité, capable de phosphoryler à la fois des résidus tyrosine et thréonine. Raf phosphoryle et active MEK. Parallèlement, Ras hydrolyse son GTP en GDP, revient à son état inactif (Ras-GDP) et se dissocie de Raf.

La MEK activée phosphoryle à son tour la MAP kinase ERK, également sur des résidus tyrosine et thréonine. Une fois activée, ERK migre généralement vers le noyau, où elle régule l'activité de divers facteurs de transcription. Cette cascade conduit notamment à l'activation de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, en particulier ceux codant pour les cyclines de la phase G1 du cycle cellulaire.

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

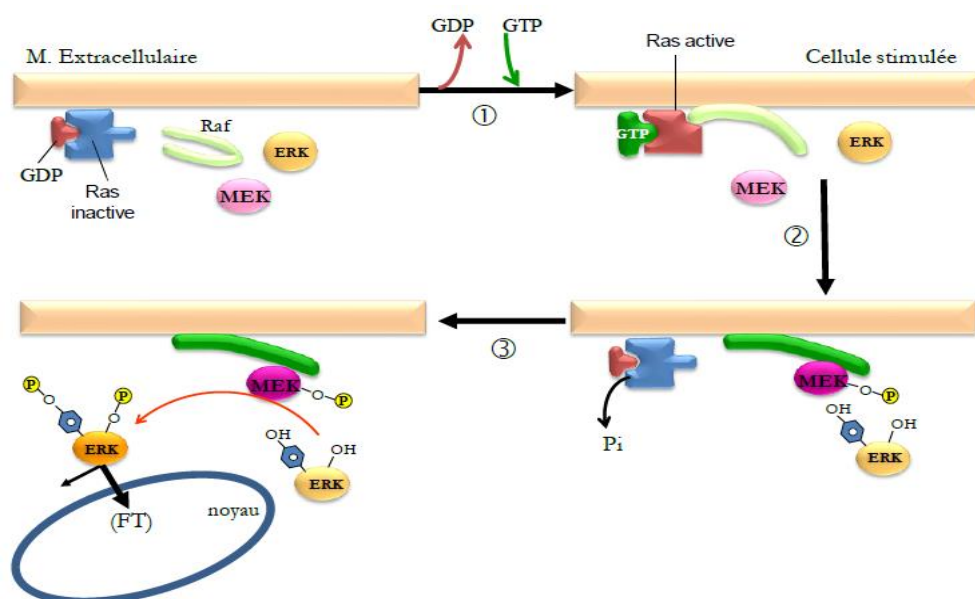


Figure 35 : Activation de la MAP kinase (ERK) par Ras (D'après Belkhir.,2022).

1.1. Facteurs de transcription activés par les MAP kinases : AP1 (*Activator Protein-1*)

Le facteur de transcription **AP-1 (Activator Protein-1)** est un complexe protéique activé en aval des cascades **MAP kinases**, notamment ERK, JNK et p38. Il est constitué principalement de dimères formés par des protéines des familles **Fos (c-Fos, FosB)** et **Jun (c-Jun, JunB, JunD)**.

L'activation des MAP kinases entraîne la phosphorylation de ces protéines, en particulier c-Jun, augmentant leur stabilité et leur activité transcriptionnelle. Une fois activé, le complexe AP-1 se fixe sur des séquences spécifiques de l'ADN appelées éléments de réponse AP-1 (TRE : TPA-responsive elements) et régule l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, la différenciation, la réponse au stress et l'inflammation.

Ainsi, AP-1 constitue un relais nucléaire majeur des signaux extracellulaires transmis par la voie Ras-MAPK, assurant la conversion d'un signal membranaire en réponse transcriptionnelle adaptée.

2. Activation de la voie de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)

Bien que la voie Ras–MAP kinases constitue la principale cascade activée par les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), ces récepteurs peuvent également stimuler d'autres voies de signalisation, notamment la voie de la PI3-K (Phosphoinositide 3-kinase) de classe IA et celle de la PLC- γ (Phospholipase C γ). Ces deux enzymes ciblent des phosphoinositides membranaires et possèdent des domaines SH2 leur permettant de se fixer aux résidus tyrosine phosphorylés des RTK activés. Cette interaction assure leur recrutement à proximité de la membrane plasmique, où se situe leur substrat, le PIP2, et permet leur activation par phosphorylation (figure 36).

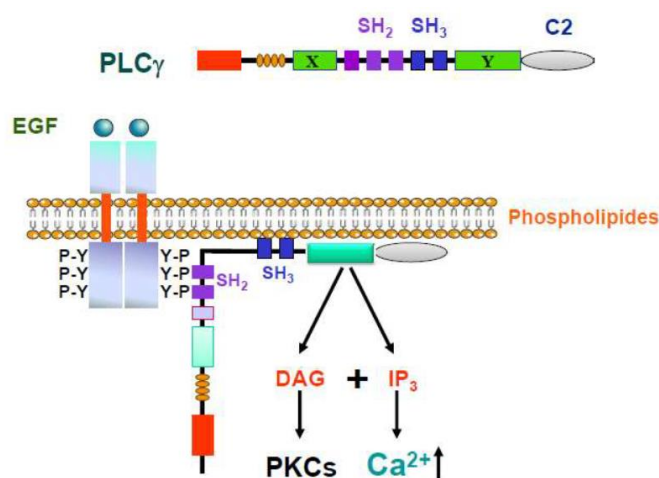


Figure 36 : Recrutement des PLC- γ par les EGF (D'après Belkhir.,2022).

Concernant la voie de la PLC- γ , son activation conduit, comme pour la PLC- β associée aux récepteurs couplés aux protéines G, à la production de seconds messagers tels que le DAG, l'IP3 et le Ca^{2+} . Toutefois, à la différence de la PLC- β , la PLC- γ possède deux domaines SH2 qui facilitent son ancrage direct aux tyrosines phosphorylées du RTK activé. Cette translocation membranaire favorise à la fois sa phosphorylation par le récepteur et son accès au PIP2, qu'elle hydrolyse pour générer les seconds messagers intracellulaires.

La PI3-K de classe IA, fréquemment activée par les RTK, est composée d'une sous-unité régulatrice p85, contenant deux domaines SH2, et d'une sous-unité catalytique p110 dotée d'une activité kinase. Après activation du RTK par son ligand (figure 37), la sous-unité p85 se fixe aux tyrosines phosphorylées du récepteur, ce qui rapproche la PI3-K de la membrane plasmique. La sous-unité p110 catalyse alors la phosphorylation du PIP2 en PIP3. Ce dernier agit comme un site d'ancrage pour les protéines possédant un domaine PH (Pleckstrin Homology).

Parmi ces protéines figurent la PDK (Phosphoinositide-Dependent Kinase) et la protéine kinase B (PKB/Akt), toutes deux des sérine/thréonine kinases. Leur liaison au PIP3 les recrute à la membrane et favorise leur interaction. La PDK phosphoryle alors Akt, entraînant son activation. Une fois activée, Akt se dissocie de la membrane pour phosphoryler diverses cibles intracellulaires impliquées dans la survie et la croissance cellulaire. Par exemple, Akt phosphoryle la protéine pro-apoptotique Bad. Sous sa forme non phosphorylée, Bad inhibe des protéines anti-apoptotiques ; sa phosphorylation par Akt entraîne la libération de ces protéines, qui peuvent alors exercer leur effet protecteur d'inhiber l'apoptose et donc permettre à la cellule de survivre. Pendant ce temps, Bad phosphorylée reste inactive en se liant à la protéine 14-3-3 qui possède des domaines de liaison à des résidus Ser/Thr- P .

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.

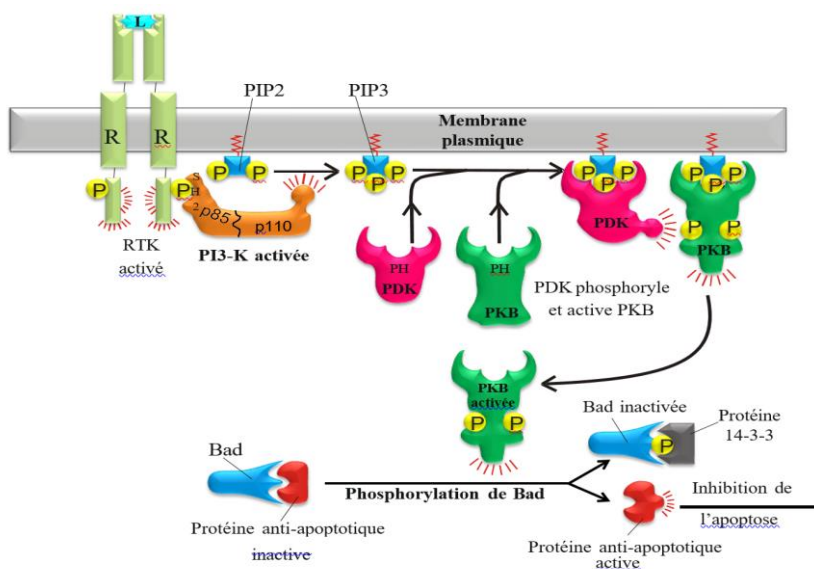


Figure 37 : Activation des récepteurs RTK et transmission du signal par la voie PI3-K et PKB (D'après Belkhir.,2022).

Rétrocontrôle de Bad :

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 (décrochage des PKB/Akt de la membrane, inactivation et arrêt du signal).

3. Activation par la protéine adaptatrice IRS (*insulin receptor substrate 1*)

La voie PI3K peut être activée par certains récepteurs à activité tyrosine kinase, notamment le récepteur de l'insuline, via la protéine adaptatrice **IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1)**. Après fixation de l'insuline sur son récepteur, celui-ci subit une autophosphorylation sur des résidus tyrosine de son domaine intracellulaire, créant des sites de recrutement pour IRS-1.

IRS-1 se lie alors au récepteur activé et est à son tour phosphorylée sur plusieurs résidus tyrosine (figure 38). Ces tyrosines phosphorylées servent de sites d'ancrage pour des protéines possédant des domaines SH2, en particulier la sous-unité régulatrice p85 de la PI3K de classe IA. Cette interaction recrute la PI3K à la membrane plasmique, rapprochant sa sous-unité catalytique p110 de son substrat, le PIP2.

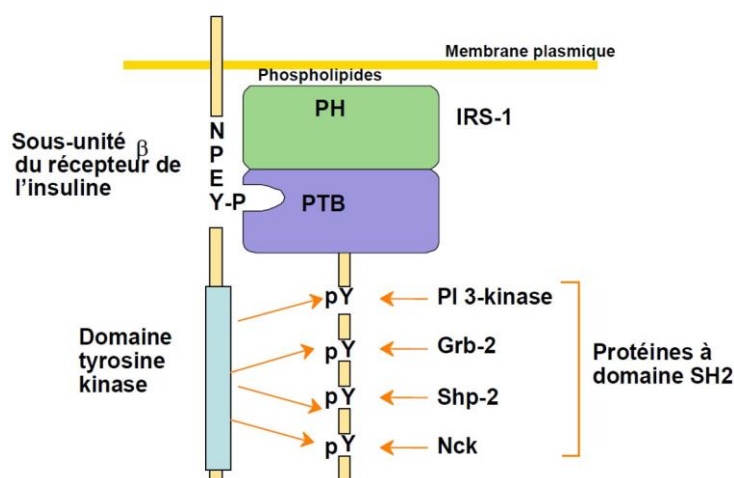


Figure 38 : Recrutement d'IRS-1 et des protéines à domaine SH2 lors de l'activation du récepteur de l'insuline (D'après Belkhir.,2022).

La PI3K phosphoryle alors le PIP2 en PIP3, qui agit comme un second messager lipidique en recrutant des protéines à domaine PH telles que PDK1 et Akt. L'activation d'Akt entraîne des effets métaboliques majeurs, notamment l'augmentation de l'entrée du glucose (via la translocation de GLUT4), la stimulation de la synthèse protéique et l'inhibition de l'apoptose. Ainsi, l'activation de la PI3K par IRS-1 constitue un mécanisme central de la signalisation insulinique et de la régulation du métabolisme cellulaire (figure 39).

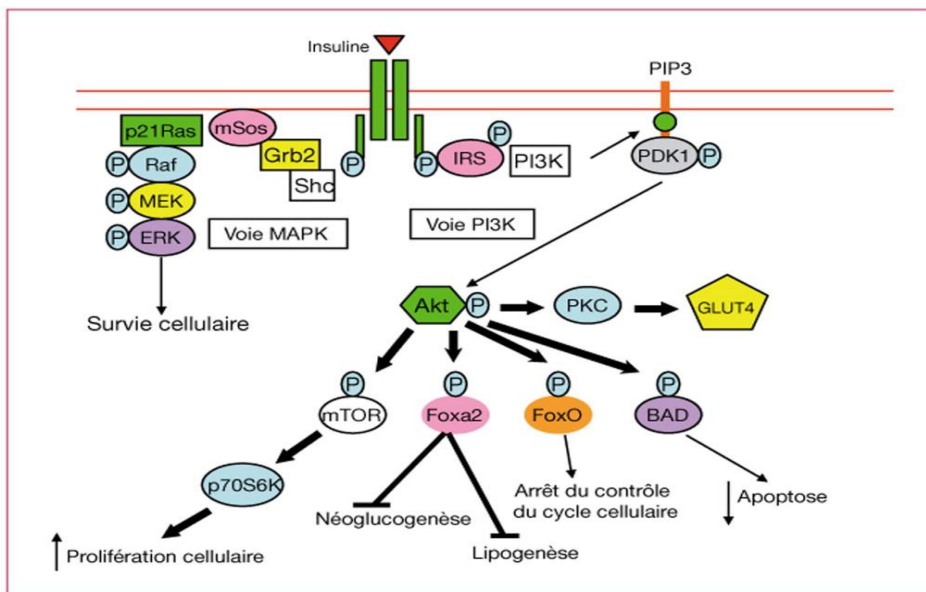


Figure 39 : Voies de signalisation activées par le récepteur de l’insuline : MAPK et PI3K/Akt (Andreelli & Amouyal., 2012).

4. Recrutement de la PDK (*Phosphoinositide-dependent kinase 1*) et Activation de la protéine Akt (PKB)

Le recrutement de la PDK1 (Phosphoinositide-Dependent Kinase 1) constitue une étape clé dans l’activation de la voie PI3K/Akt. Après l’activation de la PI3K et la formation du PIP3 à partir du PIP2 au niveau de la membrane plasmique, le PIP3 agit comme un site d’ancrage pour les protéines possédant un domaine PH (Pleckstrin Homology).

La PDK1, qui contient un domaine PH, se lie au PIP3 et est ainsi recrutée à la membrane plasmique. Ce rapprochement spatial permet son interaction avec d’autres protéines à domaine PH, notamment Akt (PKB) (figure 40). Une fois positionnée à proximité d’Akt, la PDK1 phosphoryle cette dernière sur un résidu clé de sérine/thréonine, initiant son activation.

Ainsi, le recrutement membranaire de la PDK1 par le PIP3 assure la transmission efficace du signal PI3K vers Akt, contribuant aux processus de survie, de croissance et de métabolisme cellulaire.

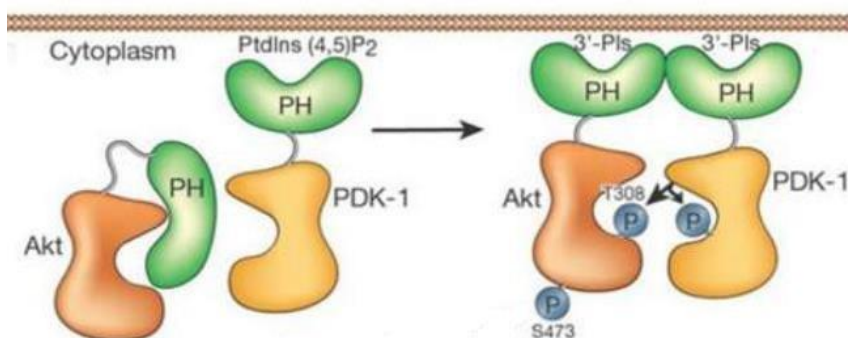


Figure 40 : Recrutement membranaire de PDK1 et Akt via le PIP3 (D’après Belkhir.,2022).

Chapitre IV : Voies de signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G

1. Protéines hétérotrimériques G

La protéine G est une protéine hétérotrimérique ancrée dans le feuillet interne de la membrane plasmique. Elle est formée de trois sous unités nommées : α , β , γ .

La sous-unité $G\alpha$ (39-45kDa) fixe la guanine nucléotide.

La sous unité β (32 kDa) est lié a la sous unité γ (8 kDa) par une liaison quasiment indissociable, alors que sa face frontale interagit avec la sous- unité $G\alpha$, par une liaison dépendant de l'état de $G\alpha$ (inactive, liée au GDP ou active, lié au GTP). Les protéines G sont attachées à la face cytoplasmique de la membrane plasmique par des queues lipidiques. Elles servent de relais entre le récepteur activé et l'effecteur.

Il y a de nombreuses protéines G ; on les distingue essentiellement par la nature de leurs sous-unités α , plus nombreuses (une 20aine chez l'homme) et plus variées que les deux autres (6β et 11γ). On distingue ainsi quatre familles majeures, en fonction des homologies de leurs séquences (tableau 3) : G_s , $G_{i/o}$, $G_{q/11}$ et $G_{12/13}$. Les protéines G d'une même famille ont un fonctionnement similaire.

La sous-unité α lie un nucléotide guanylique (GDP ou GTP) et présente une activité GTPasique qui va jouer un rôle essentiel dans l'activation et l'inactivation des protéines G. Les sous-unités β et γ forment un dimère généralement indissociable.

Tableau 3: Diversité des protéines G. (+) stimule ; (-) inhibe.

Famille	Quelques membres	Sous-unités impliquées	Exemples de fonctions
I	G_s	α	(+) Adénylyl cyclase (+) Canaux Ca^{++}
	Golf	α	(+) Adénylyl cyclase dans les neurones olfactifs sensoriels
II	G_i	α	(-) Adénylyl cyclase
		$\beta\gamma$	(+) Canaux K^+
	G_o		(+) Canaux K^+
		α et $\beta\gamma$	(+) PLC- γ
G_t	α	(+) GMPc-PDE dans les bâtonnets photorécepteurs	
III	$G_{q/11}$	α	(+) PLC- γ
IV	$G_{12/13}$	α	(+) Rho-GEF pour réguler l'actine du cytosquelette

A- Cycle d'activation- inactivation de la protéine G :

La protéine G fonctionne comme un commutateur ; elle alterne entre deux états : actif et inactif (figure.41) :

La stimulation du récepteur conduit à leur dissociation. Le rôle de la sous-unité alpha est le mieux connu.

- la sous-unité α , à l'état non actif, comporte une guanosine diphosphate (α -GDP) et est liée aux sous-unités β et γ .
- lors de l'activation du récepteur, il y a phosphorylation du GDP fixé à la sous-unité α -GDP qui devient α -GTP, et, ainsi phosphorylée, se sépare des sous-unités β et γ .
- la sous-unité α -GTP module l'activité d'enzymes différentes selon les cellules et entraîne les effets correspondants.
- l'hétérodimère $\beta\gamma$ module également certaines activités enzymatiques.
- une GTPase déphosphoryle la sous-unité α qui de α -GTP devient α -GDP, laquelle s'associe aux sous-unités $\beta\gamma$ pour donner un ensemble inactif.

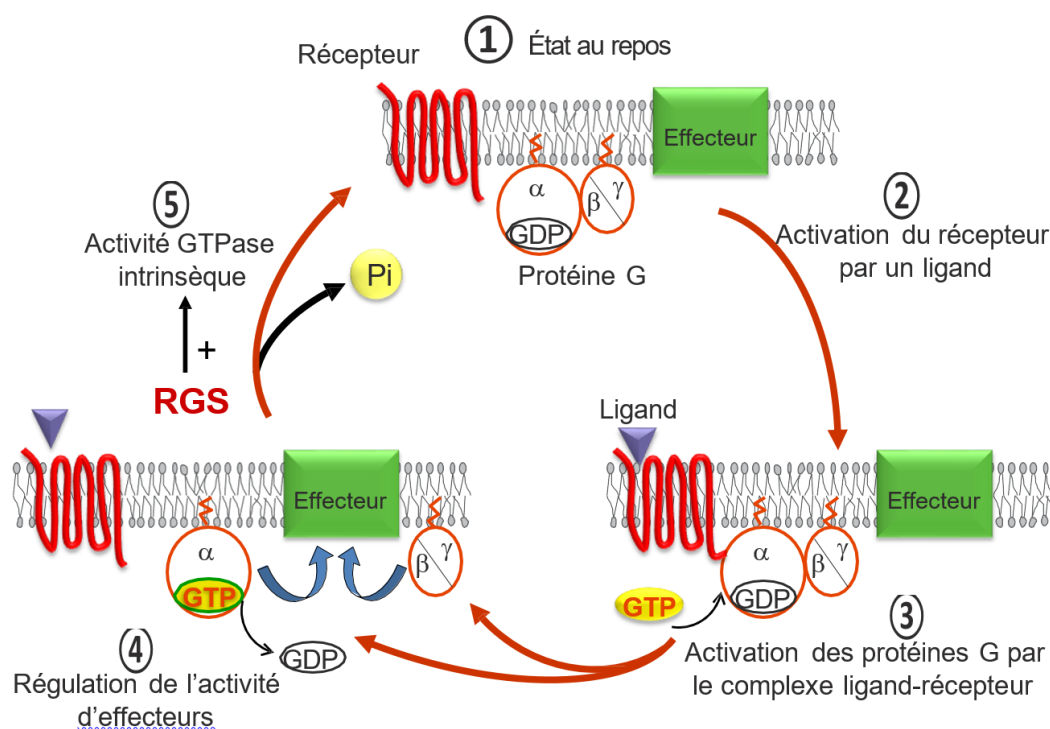


Figure 41 : Cycle d'activation - inactivation des protéines G (D'après Belkhir.,2022).

Remarque : Le récepteur resté actif lors du départ de α .GTP peut de son côté fixer un nouveau complexe inactif α .GDP- $\beta\gamma$ pour démarrer un autre cycle. On voit donc, dans ce contexte, que l'amplification du signal porté par un modulateur extracellulaire a lieu en fait à deux niveaux ; tout d'abord au niveau du récepteur activé qui peut activer de nombreuses protéines G les unes à la suite des autres ; ensuite au niveau de la sous-unité α .GTP et/ou le dimère $\beta\gamma$ qui peuvent

maintenir le système amplificateur activé tant que le GTP n'est pas hydrolysé en GDP.

2. Activation de la phospholipase C (PLC) par la sous-unité α_q de la protéine G

L'activation de la phospholipase C- β (PLC- β) est médiée par la sous-unité α_q des protéines G hétérotrimériques. Lorsqu'un ligand se fixe sur un récepteur couplé aux protéines G (RCPG) associé à la protéine G $_q$, le récepteur activé favorise l'échange du GDP contre du GTP sur la sous-unité α_q . La sous-unité α_q liée au GTP se dissocie alors du complexe $\beta\gamma$ et devient active.

La sous-unité α_q -GTP interagit directement avec la PLC- β et l'active. La PLC- β hydrolyse ensuite le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) membranaire en deux seconds messagers : le diacylglycérol (DAG), qui reste inséré dans la membrane plasmique, et l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃), qui diffuse dans le cytosol (figure.42).

L'IP₃ induit la libération de Ca²⁺ à partir du réticulum endoplasmique, tandis que le DAG, en coopération avec le Ca²⁺, active la protéine kinase C (PKC). Cette cascade aboutit à la modulation de nombreuses réponses cellulaires telles que la sécrétion, la contraction musculaire et la prolifération.

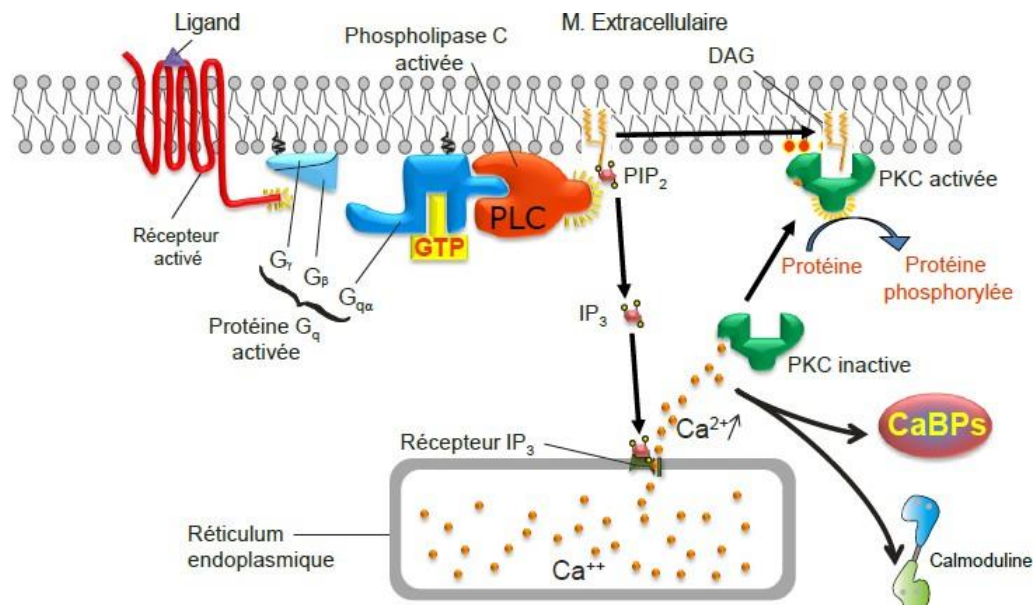


Figure 42 : Activation de la phospholipase C et de la protéine kinase C (D'après Belkhir.,2022).

Activation de la calmoduline

La calmoduline n'a pas d'activité enzymatique propre. Elle possède des domaines de liaison pour le calcium (appelés domaines EF-hands, différents du domaine C2 de PKC). Suite à sa liaison au calcium (elle peut lier 4 ions Ca²⁺), la calmoduline subit un changement de conformation (fig.32) et le complexe calmoduline-Ca²⁺ permet l'activation de nombreuses protéines dites calcium-calmoduline dépendantes dont certaines kinases (CaM-Kinases). Le complexe calmoduline-Ca²⁺ se lie et active également la pompe Ca²⁺-ATPase au niveau de la membrane plasmique pour pomper le Ca²⁺ hors des cellules. Ainsi, chaque fois que la concentration de Ca²⁺ dans le cytosol

augmente, la pompe est activée, ce qui aide à ramener le niveau cytosolique de Ca^{2+} à ses valeurs de repos.

La voie de Rho :

Rho est une petite protéine G monomérique. Elle est activée par des protéines G trimériques de type G12/G13. Rho joue un rôle important dans la régulation de plusieurs systèmes, notamment dans le cytosquelette où elle contrôle le fonctionnement de l'actine à deux niveaux. Elle contrôle l'assemblage de l'actine et agit également dans la régulation de l'interaction actomyosine responsable de la contraction des cellules musculaires.

L'activation de Rho se fait par les sous-unités α_{12}/α_{13} qui activent RhoGEF. RhoGEF est un facteur d'échange nucléotidique (GEF) de Rho. Il permet le remplacement du GDP par GTP au niveau de Rho (figure 43).

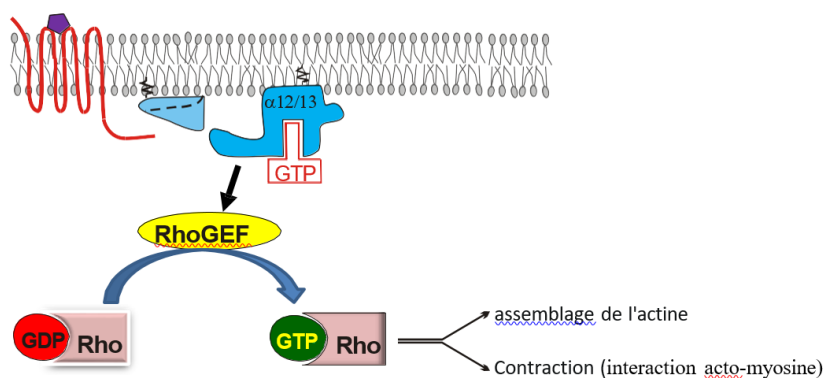


Figure 43 : Activation de RhoGEF par la protéine G12/13 (D'après Belkhir.,2022).

3. Implication de la sous-unité de la protéine G dans l'activation de la PI3-Kinase

La sous-unité $\beta\gamma$ des protéines G peut participer à l'activation de la **PI3-kinase**, notamment la PI3K de classe IB. Après activation d'un récepteur couplé aux protéines G, le dimère $\beta\gamma$ libéré interagit avec la PI3K et l'active. Celle-ci phosphoryle alors le PIP2 en PIP3, permettant le recrutement de protéines à domaine PH comme PDK1 et Akt. Cette voie contribue principalement aux mécanismes de survie, de migration et de réponse cellulaire. Cette voie de signalisation est notamment activée par les chimiokines, qui se lient à des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Lors d'un processus inflammatoire, l'activation de la PI3K conduit à l'activation des intégrines exprimées à la surface des leucocytes. Cette activation augmente leur affinité pour les molécules d'adhérence endothéliales, permettant ainsi une fixation stable aux cellules de l'endothélium, puis leur passage à travers la paroi vasculaire vers le foyer inflammatoire, un processus appelé extravasation (figure 44).

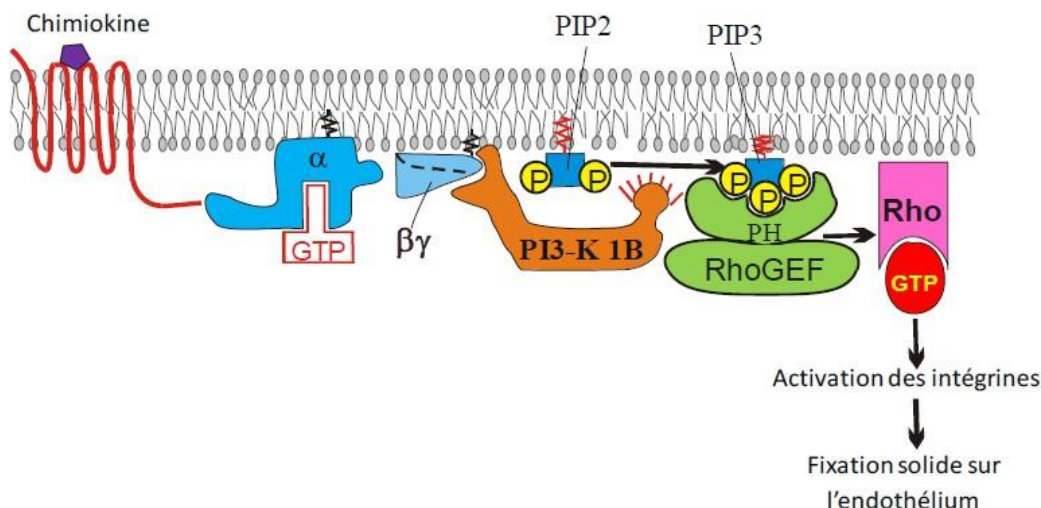


Figure 44 : Activation de la PI3-K (1B) par des chimiokines au niveau de leucocytes (D’après Belkhir.,2022).

ii. Cibles de la PKA

Les substrats de la PKA varient selon les différents types de cellules, ce qui explique les effets très variés de l'AMPc en fonction du type de cellules. Ses cibles peuvent être des enzymes, des protéines du cytosquelette, des facteurs de transcription...etc.

Le temps de réponse varie également. Dans le muscle squelettique par exemple, la PKA phosphoryle simultanément les enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène. Elle active la dégradation du glycogène et inhibe sa synthèse afin d'augmenter le taux de glucose, en quelques secondes (figure.45). Cet exemple montre également que la phosphorylation peut être aussi bien activatrice qu'inhibitrice, selon la molécule cible

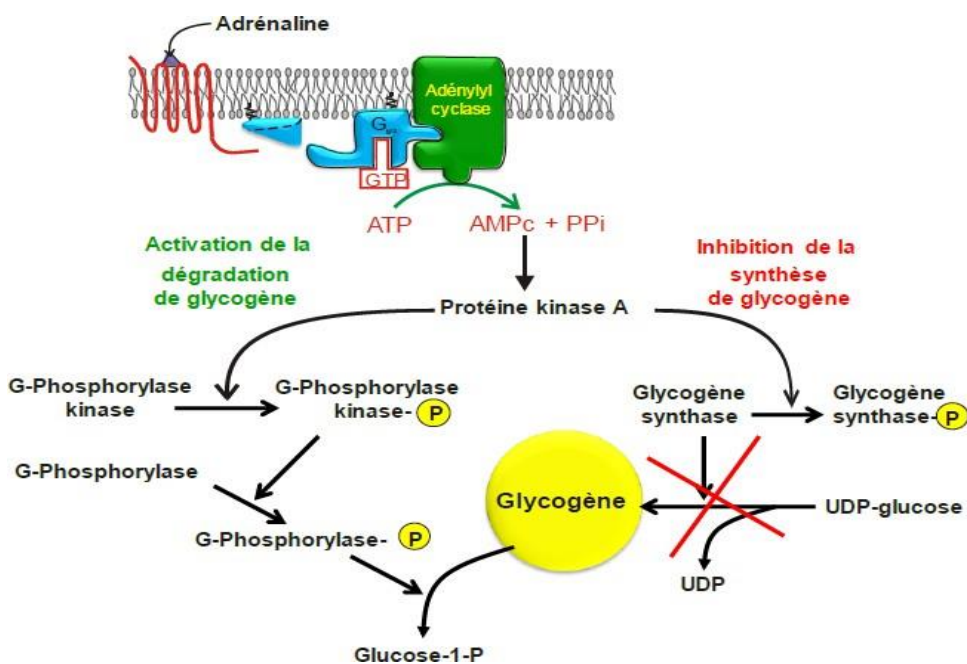


Figure 45 : Exemple de réponse rapide de la PKA dans le métabolisme du glycogène au niveau des cellules du muscle squelettique, suite à l'action de l'adrénaline. (D'après Belkhir.,2022).

des cellules du muscle squelettique, suite à l'action de l'adrénaline.

Le temps de réponse est beaucoup plus long dans d'autres cellules, où la PKA est impliquée dans la transcription de gènes (figure.46). Les gènes cibles de la PKA contiennent, au niveau de leur région régulatrice, une séquence d'ADN appelée CRE (*Cyclic AMP Response Element*). Dans ce cas, les sous- unités catalytiques C de la PKA activée, entrent dans le noyau où elles phosphorylent un facteur de transcription appelé CREB (*CRE-Binding protein*). Le CREB phosphorylé reconnaît et se fixe sur la séquence CRE, puis recrute un coactivateur de transcription CBP (*CREB-Binding Protein*) ; ce qui permet de moduler la transcription de ces gènes.

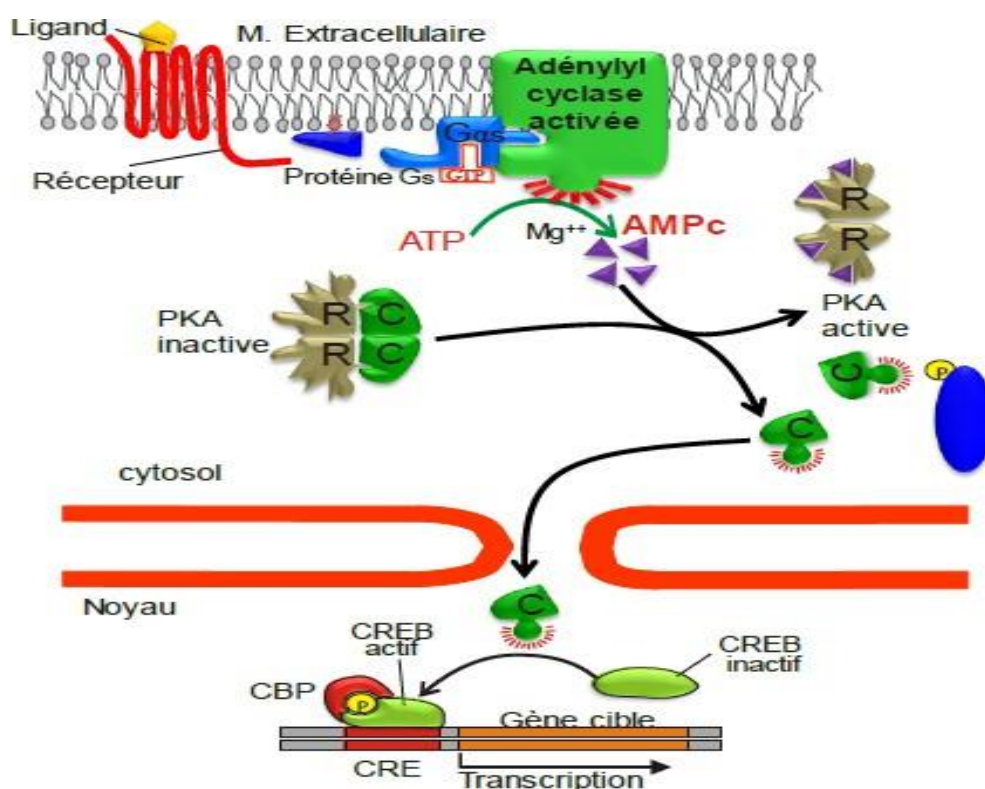


Figure 24 : Rôle de la PKA dans la transcription de gènes (D'après Belkhir.,2022).

Chapitre V: Facteurs de transcription dépendant du signal

Un facteur de transcription est une protéine essentielle qui régule l'expression des gènes en se liant à des séquences d'ADN spécifiques. Il active ou réprime la copie de l'ADN en ARN, contrôlant ainsi la production de protéines. Ils jouent un rôle clé dans le développement, la différenciation cellulaire et la réponse aux signaux.

1. Classification simplifiée des facteurs de transcription

Les facteurs de transcription reconnaissent généralement des petites séquences d'ADN conservées contenues au niveau des promoteurs de leurs gènes cibles.

Certains de ces facteurs et de ces séquences sont communs à plusieurs gènes et utilisés de manière constitutive, et d'autres sont spécifiques de gènes et leur activité est régulée (figure 47).

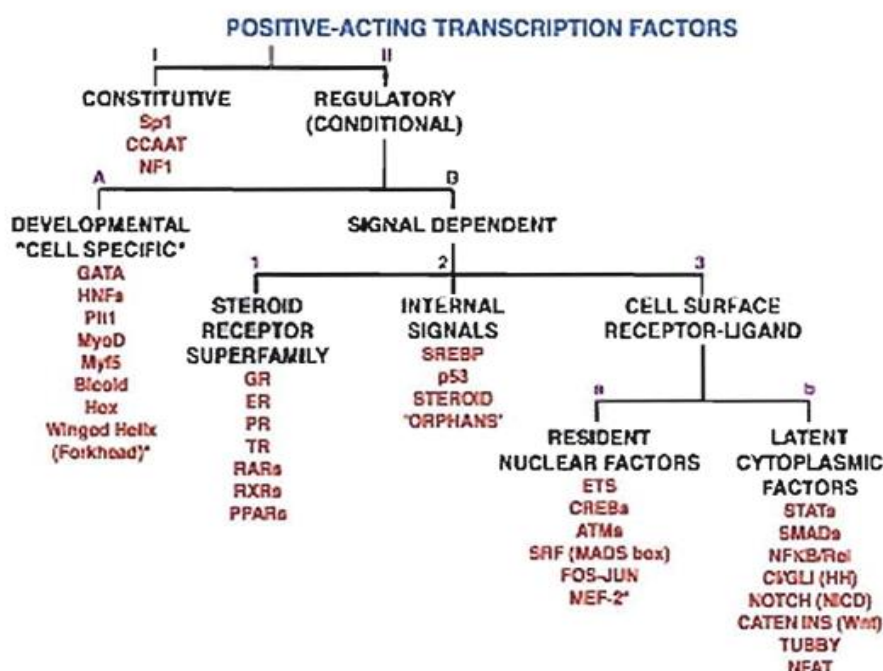


Figure 46 : classification des facteurs de transcriptions (D'après Jakubowski, H. (s.d.).

1.1. Facteurs de transcription constitutivement actifs

Ce sont des protéines présentes en permanence dans le noyau des cellules, et ce peu importe le type cellulaire (**housekeeping genes**).

Ces protéines ne semblent pas être impliquées dans un changement d'activité transcriptionnelle d'un gène en particulier.

Elles joueraient un rôle plus important dans la transcription de gènes qui semblent être toujours transcrits, c'est-à-dire; **les protéines structurales** comme la *tubuline et l'actine*, et les **enzymes métaboliques ubiquistes** comme la glycéraldéhyde phosphate déshydrogénase

1.2. Facteurs de transcription régulés

Les facteurs de transcription régulés sont des protéines qui jouent un rôle crucial dans le contrôle de l'expression des gènes. Ils fonctionnent en se liant à des séquences d'ADN spécifiques, appelées éléments de réponse ou sites de liaison, situées dans les régions régulatrices des gènes, ce qui permet une régulation ciblée de l'expression génique.

Les facteurs de transcription régulés sont essentiels pour activer ou réprimer l'expression des gènes en réponse à divers signaux intracellulaires ou extracellulaires.

Parmi les sous-classes de facteurs de transcription régulateurs, il y a celles dites cellules-spécifiques qui apparaissent comme des régulateurs dans le contrôle de la différenciation cellulaire, et celles dites signal dépendant (facteurs de transcription nucléaires résidents).

3.3.1. Facteurs de transcription régulés par un signal membranaire

1.1.1.1. Facteurs à localisation nucléaire (C/EBP, AP1)

Suite à un signal provenant de l'interaction d'un ligand avec son récepteur de surface cellulaire, plus d'une douzaine de cascades de phosphorylation agissent sur les résidus sérines d'une centaine de protéines nucléaires résidentes (Voet et Voet, 1998).

Deux voies connues peuvent amener à la phosphorylation des protéines nucléaires résidentes par les cascades des sérines kinases.

La première est celle où les ligands se lient à leurs récepteurs de surface cellulaire couplés aux protéines G. Ceci amène l'augmentation intracellulaire d'un second messager comme l'AMPc, qui agit directement sur les cascades des sérines kinase.

La deuxième voie est celle où un ligand polypeptidique se lie à un récepteur cellulaire tyrosine kinase (Voie des MAP kinases).

Les facteurs de transcription spécifiques inductibles sont très importants pour médier l'action des signaux (stimuli) reçus par la cellule puisqu'ils favorisent le recrutement de facteurs (co-activateurs, co-répresseurs) participant au remodelage de la chromatine qui, à leur tour, faciliteront l'accessibilité de la machinerie transcriptionnelle (facteur de transcription de base et l'ARN Pol) aux promoteurs géniques.

Cet ensemble de protéines, avec les protéines structurales et les séquences activatrices spécifiques sur l'ADN forment un complexe appelé enhanceosome. Les facteurs de transcription spécifiques NF κ B, AP-1, STAT, C/EBP, sont connus pour participer à la formation de l'enhanceosome.

- **La protéine C/EBP (CAAT/ enhancer binding protein)**

est synthétisée dans le foie adulte différencié et dans nombre d'autres tissus notamment les adipocytes, l'intestin, le poumon, etc, à des stades de différenciation terminale.

Les membres de la famille C/EBP (α , β , γ , δ , ϵ et ζ) sont connus pour leur rôles très important dans de nombreux processus physiologiques incluant la différenciation et la prolifération de nombreux types cellulaires, le métabolisme énergétique et l'inflammation. Au point de vue structural, C/EBP se fixe à l'ADN par les régions basiques des deux sous-unités d'un dimère lié par une région dite de fermeture à glissière de leucines (leucine-zipper ou bZIP) Les protéines C/EBP se lient à la séquence consensus ATTGCGCAAT sur les promoteurs génique et à certaines variantes dépendant de la nature de l'hétérodimère formé.

Malgré l'existence de 6 gènes, le nombre de protéines C/EBP peut être considérablement plus grand. En effet l'ARNm de C/EBP α peut générer 2 polypeptides de 42 kDa et de 30kDa.

L'ARNm de C/EBP β peut produire 3 isoformes 38 kDa, 35 kDa (LAP) et 20kDa (LIP).

Les deux premières possèdent des domaines d'activation en plus du domaine bZIP, tandis que la plus courte possède uniquement le domaine bZIP et agit comme un inhibiteur de la fonction des C/EBP en formant des hétérodimères non fonctionnels avec les autre membres. Les C/EBP peuvent former des interactions avec d'autres facteurs de transcription tel que NFK B et AP-1, ils sont contrôlés a plusieurs niveau et Leur régulation s'effectue par des changements au niveau de l'expression, de leur localisation, de leur phosphorylation et de leur capacité a lier l'ADN.

- **Le complexe AP-1 (transcription-factor complexe activator protein) :**

C'est un facteur de transcription composé des protéines des familles Fos (c-Fos, Fra-1, Fra-2, FosB) et Jun (c-Jun, JunB, JunD). Ces protéines forment des dimères (Jun-Jun ou un Jun-Fos) qui se lient à des séquences spécifiques d'ADN appelées éléments de réponse AP-1, présentes dans les promoteurs de gènes cibles.

Ces facteurs font partie de la superfamille bZIP : leur structure comprend une région basique (b) de liaison à l'ADN et un leucine zipper (ZIP) responsable de leur dimérisation.

Leur séquence primaire contient aussi des domaines de transactivation de la transcription et des sites de phosphorylation ciblés par différentes kinases, ce qui permet leur régulation par divers signaux. AP-1 se fixe sur les séquences correspondant sur la séquence consensus TGA(C/G)TCA, présentes sur les promoteurs d'un grand nombre de gènes.

La séquence-cible d'AP-1, également connue sous le nom de TRE (TPA-responsive Element), fait référence à la région spécifique de l'ADN où le complexe AP-1 se lie pour réguler l'expression des gènes cibles.

Cette séquence est appelée "TRE" parce qu'elle a été initialement identifiée comme répondant à un composé chimique appelé TPA (Tétraphorbol 12-acétate de phorbol), qui est un activateur de la protéine kinase C (PKC). La PKC est une enzyme impliquée dans la régulation de nombreux processus cellulaires, y compris la signalisation cellulaire.

- Le TPA agit en mimant le diacylglycérol (DAG), qui est l'un des messagers secondaires dans la signalisation cellulaire.
- Lorsque le TPA se lie à la PKC, il active cette enzyme. La PKC activée peut alors phosphoryler diverses protéines, y compris les facteurs de transcription du complexe AP-1 (par exemple, les protéines Jun et Fos).
- Lorsque ces facteurs de transcription sont phosphorylés par la PKC, ils peuvent former le complexe AP-1 activé, qui se lie ensuite au TRE dans les promoteurs des gènes cibles pour réguler leur expression.

Cependant, beaucoup d'autres signaux que la PKC activent la transcription sous le contrôle d'AP-1. Les facteurs de transcription Jun et Fos peuvent être régulés par diverses voies de signalisation, notamment celles impliquées dans la réponse aux facteurs de croissance, aux cytokines, aux hormones, au stress oxydatif et à d'autres stimuli environnementaux. Par conséquent, AP-1 peut être activé en réponse à une grande variété de signaux cellulaires, ce qui lui permet de jouer un rôle crucial dans la régulation de nombreux processus biologiques.

Les complexes AP-1 sont principalement des activateurs de transcription. Ils peuvent directement interagir avec la machinerie basale de transcription ou avec des coactivateurs pourvus d'activités susceptibles de décompacter localement la chromatine. AP-1 peut aussi avoir des activités de répresseur. En fonction des conditions, ils peuvent recruter des HAT (Histone Acétyl Transférase) ou HDAC (Histone DésAcétylase), et ainsi passer du mode activateur à celui de répresseur.

1.1.1.2. Facteurs à localisation cytoplasmique

a. STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*)

Ces protéines sont à la fois des transmetteurs du signal et des activateurs transcriptionnels. On dénombre actuellement sept protéines STAT chez les mammifères.

A l'arrivée du signal d'une cytokine à la membrane plasmique, les protéines STAT au repos dans le cytoplasme sont phosphorylées par les tyrosine-kinases JAK (Janus kinases). Elles se

rassemblent alors en dimères et migrent dans le noyau où elles stimulent la transcription de gènes cibles spécifiques.

Leurs effets biologiques, qui touchent aussi bien la prolifération cellulaire que la différenciation ou encore des fonctions biologiques telles que la réponse immune.

Les protéines STAT non activées existent sous forme de monomères dans la cellule. Leur activation par phosphorylation de résidus tyrosine conduit à leur dimérisation, sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères.

Ce sont les seuls facteurs de transcription connus à ce jour qui possèdent des domaines SH2.

Les domaines SH2 permettent, tout d'abord, le recrutement des STAT au niveau de résidus tyrosine phosphorylés des récepteurs activés.

L'interaction en trans entre le domaine SH2 d'un premier monomère STAT et la tyrosine phosphorylée d'un autre monomère STAT permet la formation des dimères STAT:STAT. Leur phosphorylation sur des résidus sérine/thréonine serait un facteur supplémentaire d'optimisation de leur fonction activatrice de la transcription (l'interaction avec d'autres facteurs nucléaires pour activer la transcription).

b. SMAD (*Sma et Mad*)

Les SMAD sont une famille de facteurs de transcription intracellulaires impliqués dans la transmission des signaux de la voie TGF- β (Transforming Growth Factor- β) et des protéines apparentées telles que les BMP (Bone Morphogenetic Proteins). Leur nom provient de la combinaison de deux gènes homologues identifiés chez des organismes modèles : Sma (*Caenorhabditis elegans*) et Mad (*Drosophila melanogaster*).

Après liaison du ligand TGF- β à son récepteur à activité sérine/thréonine kinase, le récepteur de type II phosphoryle le récepteur de type I, qui phosphoryle à son tour des SMAD dits récepteurs (R-SMAD : SMAD2, SMAD3 pour TGF- β ; SMAD1, SMAD5, SMAD8 pour BMP). Les R-SMAD phosphorylés s'associent alors avec le co-SMAD (SMAD4) pour former un complexe qui migre vers le noyau.

Dans le noyau, le complexe SMAD se fixe à des séquences spécifiques de l'ADN et recrute des coactivateurs ou des corépresseurs afin de moduler l'expression des gènes cibles. Cette voie joue un rôle fondamental dans la régulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation, de l'apoptose et du développement embryonnaire. Des altérations de la signalisation SMAD sont fréquemment associées à des processus pathologiques, notamment la fibrose et la tumorigenèse.

c. **NF- κ B (Nuclear Factor- κ B)**

Le facteur de transcription NF- κ B est un régulateur essentiel des gènes impliqués dans la réponse à l'infection, à l'inflammation et au stress.

Il a été décrit comme une protéine fixée à une région spécifique de l'ADN, constituée de dix paires de bases, activatrice du gène de la chaîne légère κ des lymphocytes B.

- NF- κ B est habituellement présent dans le cytoplasme de la cellule fixée à une protéine inhibitrice appelée I κ B.
- Le signal de localisation nucléaire (NLS) du NF- κ B correspond à une courte séquence d'acides aminés impliqués dans le transport vers le noyau.
- Lors de l'activation de NF- κ B, la protéine I κ B est dissociée et dégradée du complexe NF- κ B. NF- κ B migre alors vers le noyau et se fixe au niveau de son site ADN-spécifique.
- La répression de l'expression du gène dépendant de NF- κ B serait un des éléments majeurs de l'immunodépression induite par les glucocorticoïdes.

2. **Activation des facteurs de transcription STAT par la voie des cytokines**

2.1. **Définition et classes de cytokines**

Les cytokines sont des protéines ou glycoprotéines solubles de petite taille, sécrétées principalement par les cellules du système immunitaire, mais également par d'autres types cellulaires. Elles agissent comme des médiateurs de communication intercellulaire et régulent des processus tels que la prolifération, la différenciation, l'inflammation et la réponse immunitaire. Parmi les cytokines figurent les interleukines, les interférons, les facteurs de croissance hématopoïétiques et certaines chimiokines.

2.2. **Récepteurs couplés à une tyrosine kinase cytoplasmique JAK (Janus kinase)**

Les récepteurs couplés à des tyrosines kinases (RCKT) 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 RCKT 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 (figure 47). 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).

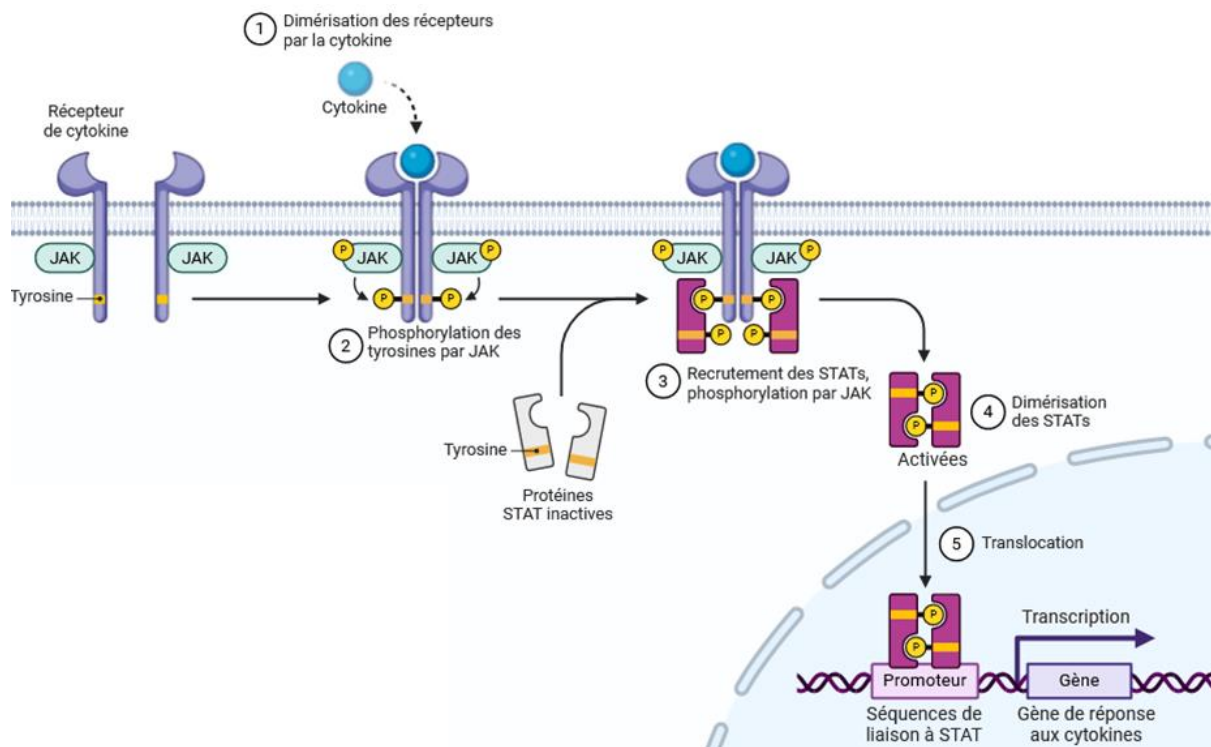


Figure 47 : Activation et transmission du signal au niveau des récepteurs RCTK. Exemple des cytokines (D'après Pharmacomedicale.org. s.d.).

Le dimère STAT ainsi formé migre vers le noyau, où il se fixe à des séquences spécifiques de l'ADN et active la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation, la survie cellulaire et la réponse immunitaire. La voie JAK-STAT constitue ainsi un mécanisme direct et rapide de transmission du signal de la membrane au noyau.

2.2.1. Activation de la voie JAK/STAT par l'IL-6

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la réponse immunitaire, l'inflammation aiguë, la différenciation des lymphocytes B et la régulation du métabolisme hépatique. Son action repose principalement sur l'activation de la voie JAK/STAT.

L'IL-6 se lie d'abord à son récepteur spécifique IL-6R α , formant un complexe qui s'associe ensuite à la protéine transmembranaire gp130, responsable de la transduction du signal. La dimérisation de gp130 entraîne le rapprochement des Janus kinases (JAK1, JAK2 ou Tyk2) associées à son domaine intracellulaire. Les JAK s'activent par phosphorylation croisée puis phosphorylent des résidus tyrosine situés sur la queue cytoplasmique de gp130.

Ces tyrosines phosphorylées servent de sites de recrutement pour les protéines STAT, principalement STAT3 (et parfois STAT1), via leurs domaines SH2. Les STAT recrutées sont alors phosphorylées par les JAK sur un résidu tyrosine spécifique, ce qui induit leur

dimérisation. Le dimère STAT phosphorylé migre vers le noyau, où il se fixe sur des éléments de réponse spécifiques de l'ADN et active la transcription de gènes cibles.

Les gènes induits par la voie IL-6/JAK/STAT3 sont impliqués dans la survie cellulaire, la prolifération, la production de protéines de phase aiguë et la régulation de la réponse inflammatoire. Une activation excessive ou prolongée de cette voie est associée à des pathologies inflammatoires chroniques et à certains cancers.

2.2.2. Activation de la voie JAK/STAT par l'IFN- γ

L'interféron- γ (IFN- γ) est une cytokine clé de la réponse immunitaire adaptative, principalement produite par les lymphocytes T et les cellules NK. Il joue un rôle majeur dans l'activation des macrophages et dans la défense contre les infections intracellulaires.

L'IFN- γ se lie à son récepteur spécifique composé de deux chaînes, IFNGR1 et IFNGR2. Cette liaison induit la dimérisation du récepteur et le rapprochement des kinases associées JAK1 (liée à IFNGR1) et JAK2 (liée à IFNGR2). Les JAK s'activent par phosphorylation croisée puis phosphorylent des résidus tyrosine sur le domaine intracellulaire du récepteur.

Ces résidus phosphorylés servent de sites de recrutement pour STAT1, qui se fixe via son domaine SH2. STAT1 est ensuite phosphorylé par les JAK, ce qui entraîne sa dimérisation en homodimère. Le dimère STAT1 activé migre vers le noyau, où il se fixe sur des séquences spécifiques de l'ADN appelées GAS (Gamma Activated Sequence).

L'activation de cette voie conduit à l'expression de gènes impliqués dans l'immunité cellulaire, la présentation antigénique (augmentation de l'expression du CMH), et les mécanismes antimicrobiens. Une dérégulation de la voie IFN- γ /JAK/STAT1 peut être associée à des pathologies inflammatoires ou auto-immunes.

3. Activation des facteurs de transcription SMAD par le TGF- β

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 (Bone Morphogenetic Proteins). Ces facteurs interviennent dans la régulation de plusieurs fonctions biologiques aussi bien au cours du développement embryonnaire que chez l'adulte.

Le mécanisme d'activation de ces récepteurs fait intervenir deux types différents de récepteurs (RI et RII) à un seul passage membranaire (figure.48). Chacun des deux types de récepteurs est homodimérisé et possède une activité sérine/thréonine kinasique dans son domaine intracytoplasmique. Le ligand (lui même dimérisé) se fixe d'abord sur un récepteur RII qui se lie alors à un récepteur RI formant ainsi un hétérotétramère. Ce rassemblement permet à RII

de phosphoryler certains résidus sérine de RI qui devient activé. Cette activation est responsable de la phosphorylation de constituants cytoplasmiques mobiles appartenant à une famille de protéines appelée Smad. Il existe trois types de Smad :

- Les R-Smad (*Regulated Smad ou Receptor-activated Smad*) qui sont phosphorylés et activés par le récepteur RI activé. 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 de transcription, module directement la transcription de différents gènes cibles. Parmi les protéines induites par certains ligands comme le TGF β par exemple, on trouve des molécules I-Smad, en particulier Smad 7 qui se lie à la queue cytosolique du récepteur activé et inhibe sa capacité de signalisation. C'est un rétrocontrôle négatif qui met fin à la stimulation.

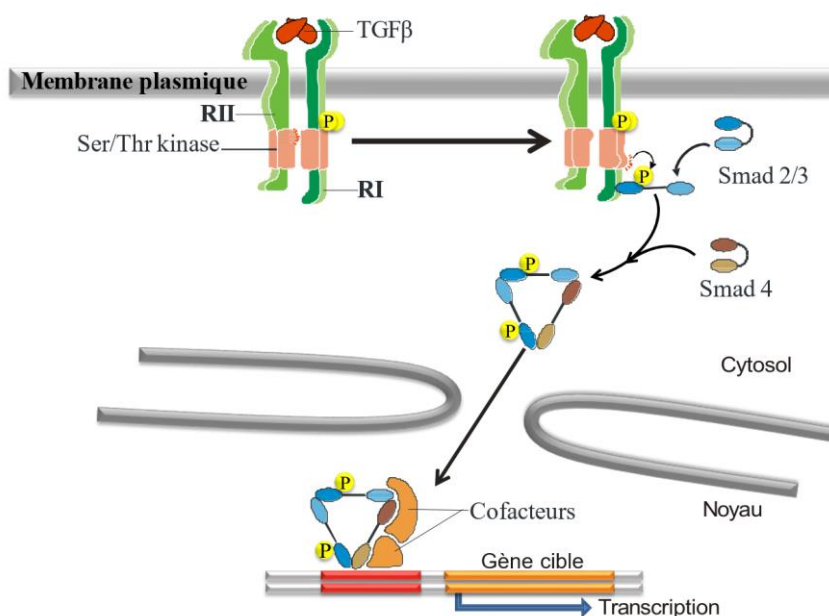


Figure 48 : Exemple de signalisation par le système de récepteurs à activité sérine/thréonine kinase (D'après Belkhir.,2022).

4. Voie canonique d'activation du NF- κ B par l'IL-1 β et le TNF- α

La voie canonique d'activation du NF- κ B est déclenchée par des cytokines pro-inflammatoires

telles que l'IL-1 β et le TNF- α . À l'état basal, le facteur de transcription NF- κ B, généralement sous forme d'hétérodimère p65/p50, est retenu dans le cytoplasme par une protéine inhibitrice appelée I κ B α , qui masque son signal de localisation nucléaire et empêche son entrée dans le noyau.

Lorsque le TNF- α se lie à son récepteur TNFR1 (figure 49), cela entraîne le recrutement de protéines adaptatrices comme TRADD, TRAF2 et RIPK1, conduisant à la formation d'un complexe de signalisation intracellulaire. De son côté, l'IL-1 β , en se fixant sur le récepteur IL-1R, recrute l'adaptateur MyD88 puis active des kinases intermédiaires telles que IRAK et TRAF6. Bien que les protéines adaptatrices diffèrent selon le ligand, les deux voies convergent vers l'activation de la kinase TAK1 (TGF- β -Activated Kinase 1).

TAK1 active ensuite le complexe IKK (I κ B kinase), constitué des sous-unités IKK α , IKK β et de la sous-unité régulatrice NEMO (IKK γ). Dans la voie canonique, IKK β phosphoryle I κ B α sur des résidus sérine spécifiques. Cette phosphorylation marque I κ B α pour son ubiquitination et sa dégradation par le protéasome, libérant ainsi NF- κ B.

Libéré de son inhibiteur, NF- κ B expose son signal de localisation nucléaire et migre vers le noyau. Il se fixe alors sur des séquences spécifiques de l'ADN appelées éléments κ B et active la transcription de nombreux gènes impliqués dans l'inflammation, la réponse immunitaire, la survie cellulaire et la prolifération. Parmi ces gènes figurent des cytokines pro-inflammatoires, des molécules d'adhésion et des protéines anti-apoptotiques. Un mécanisme de rétrocontrôle négatif existe également, puisque NF- κ B induit l'expression du gène codant pour I κ B α , permettant ainsi l'arrêt progressif du signal.

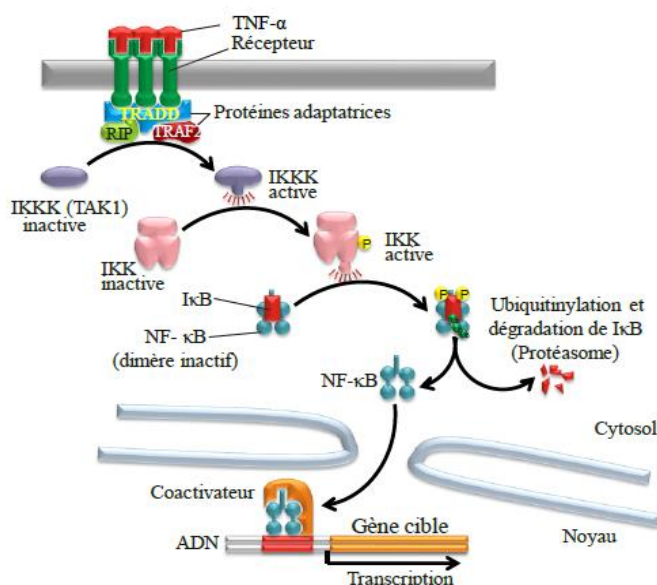


Figure 49 : Activation de la voie NF- κ B par le TNF- α (D'après Belkhir.,2022).

RÉCEPTEURS DE L'INTERLEUKINE-1

L'interleukine-1 (IL-1) est une des cytokines inflammatoires qui sont libérées, en réponse à une infection ou une lésion cellulaire, par des cellules du système immunitaire inné comme les macrophages. À la différence des autres interleukines, la famille de l'IL-1 (qui comprend également l'IL-18 et l'IL-33) agit par l'intermédiaire d'une famille de récepteurs IL-1R qui fait partie de la superfamille des récepteurs IL-1R/TLR. Les TLR (Toll-like Receptors) sont des récepteurs qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée. Ils reconnaissent des composantes parasitaires, bactériennes et virales (voir cours Interconnexions Neuro-Immuno-Endocriniennes). Les récepteurs IL-1R/TLR n'ont pas d'activité enzymatique intrinsèque. Ils fonctionnent en recrutant différents composants de transduction de signal. Le segment externe contient, généralement, trois domaines de type immunoglobuline. Le segment intracytoplasmique possède un domaine appelé TIR (Toll/IL-1R) en se basant sur l'homologie avec le domaine intracytoplasmique des récepteurs TLR. L'IL-1 entraîne une dimérisation du récepteur IL-1R (figure.50). Les domaines TIR du récepteur ainsi activé, vont recruter une molécule adaptatrice MyD88. À son tour, MyD88 recrute des kinases appelées IRAK (1 et 4). IRAK4 active IRAK1 qui s'autophosphoryle. Il s'ensuit l'association avec une autre protéine adaptatrice Traf6 qui recrute une autre kinase TAK1. TAK1 peut activer la voie NF- κ B à travers l'activation de IKK, et/ou les voies MAPK (ERK, p38, JNK).

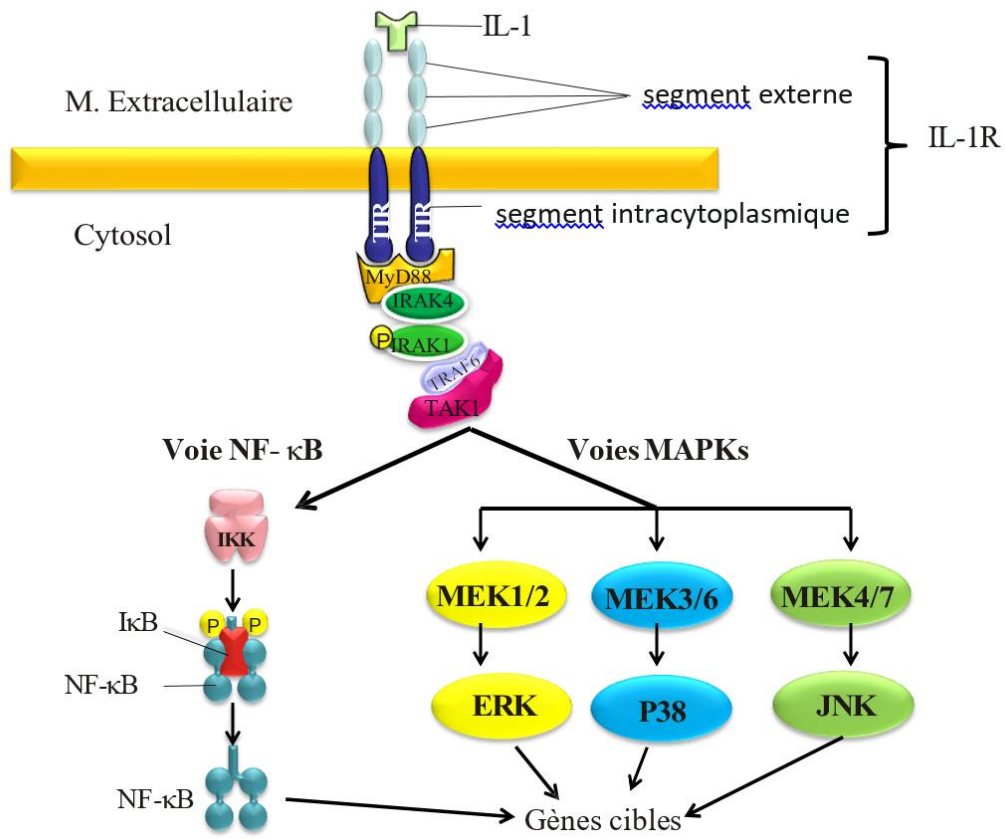


Figure 50 : Signalisation par IL-1R (D'après Belkhir.,2022).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular biology of the cell* (7th ed.). Garland Science.
2. Andreelli, F., & Amouyal, C. (2012). Insulinorésistance et cancers: Insulin resistance and cancers. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 6(4), 363–369.
3. Belkhir, M. (2021–2022). *Communication cellulaire : Systèmes de transduction et signalisation intracellulaire* (Module M36). Département de Biologie.
4. Belkhir, M. (2022–2023). *Polycopié de signalisation cellulaire*. Département de Biologie.
5. Cooper, G. M., & Hausman, R. E. (2013). *The cell: A molecular approach* (6th ed.). Sinauer Associates.
6. Deffar, K. (2016). *Polycopié de signalisation cellulaire*.
7. Downward, J. (2003). Targeting Ras signalling pathways in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 3, 11–22.
8. Freepik. (s.d.). *Realistic human cell anatomy infographics with diagram showing plasma membrane structure with labelled elements* [Illustration]. Retrieved February 27, 2026, from <https://fr.freepik.com/>
9. Hancock, J. T. (2000). *Cell signalling*. Oxford University Press.
10. Hunter, T. (2000). Signaling—2000 and beyond. *Cell*, 100(1), 113–127.
11. Jakubowski, H. (s.d.). *Transcription factors*. College of Saint Benedict / Saint John's University. Retrieved February 27, 2026, from <https://employees.csbsju.edu/>
12. Krauss, G. (2008). *Biochemistry of signal transduction and regulation* (3rd ed.). Wiley-VCH.
13. Lemmon, M. A., & Schlessinger, J. (2010). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141(7), 1117–1134.
14. Lim, W. A., Mayer, B. J., & Pawson, T. (2014). *Cell signaling: Principles and mechanisms*. Garland Science.
15. Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular cell biology* (8th ed.). W.H. Freeman.
16. Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). *Lehninger principles of biochemistry* (7th ed.). W.H. Freeman.
17. Newton, A. C. (2001). Protein kinase C: Structural and spatial regulation by phosphorylation, cofactors, and macromolecular interactions. *Chemical Reviews*, 101(8), 2353–2364.
18. Newton, A. C. (2018). Protein kinase C: Perfectly balanced. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 53(2), 208–230.
19. Pawson, T., & Scott, J. D. (1997). Protein phosphorylation in signaling—50 years and counting. *Science*, 278(5346), 2075–2080.
20. Pharmacomedicale.org. (s.d.). *Cytokines et anti-cytokines : Les points essentiels*. Retrieved February 27, 2026, from <https://pharmacomedicale.org/>
21. Planet-Vie (ENS). (2020). *Les membranes biologiques : des structures dynamiques*. Retrieved February 27, 2026, from <https://planet-vie.ens.fr/>
22. Rabouille, C. (2017). Pathways of unconventional protein secretion. *Trends in Cell Biology*, 27(3), 230–240.

