

# Chapitre 8

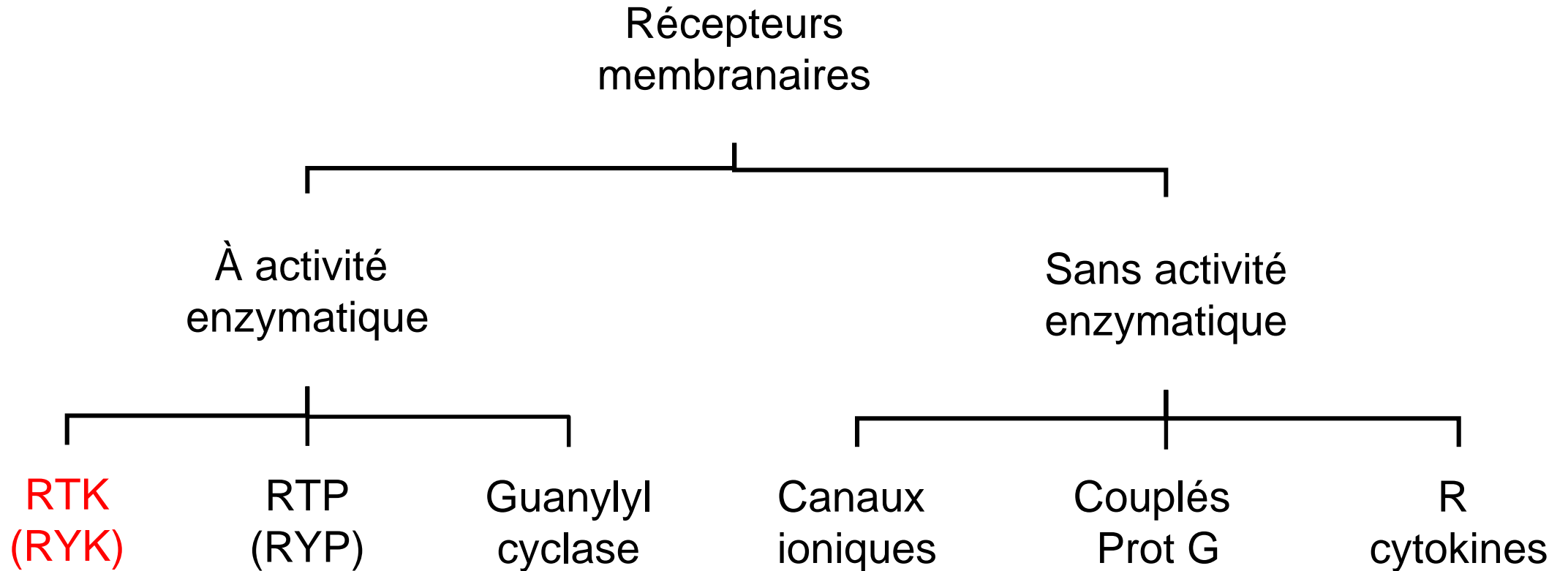
# L'après RTK...

Dr Laurent PELLETIER

# Plan du cours

- Les voies en aval des RTK
  - La voie SRC
  - Ras et la cascade des MAPK
  - La voie PLCg (Traitée par le Dr M. Bidart)
  - La voie PI3K
  - Réseau de communication
  - Le récepteur de l'insuline
- Les RTK en médecine
  - Le récepteur de l'insuline
  - La famille des récepteurs de l'EGF

# Récepteurs membranaires

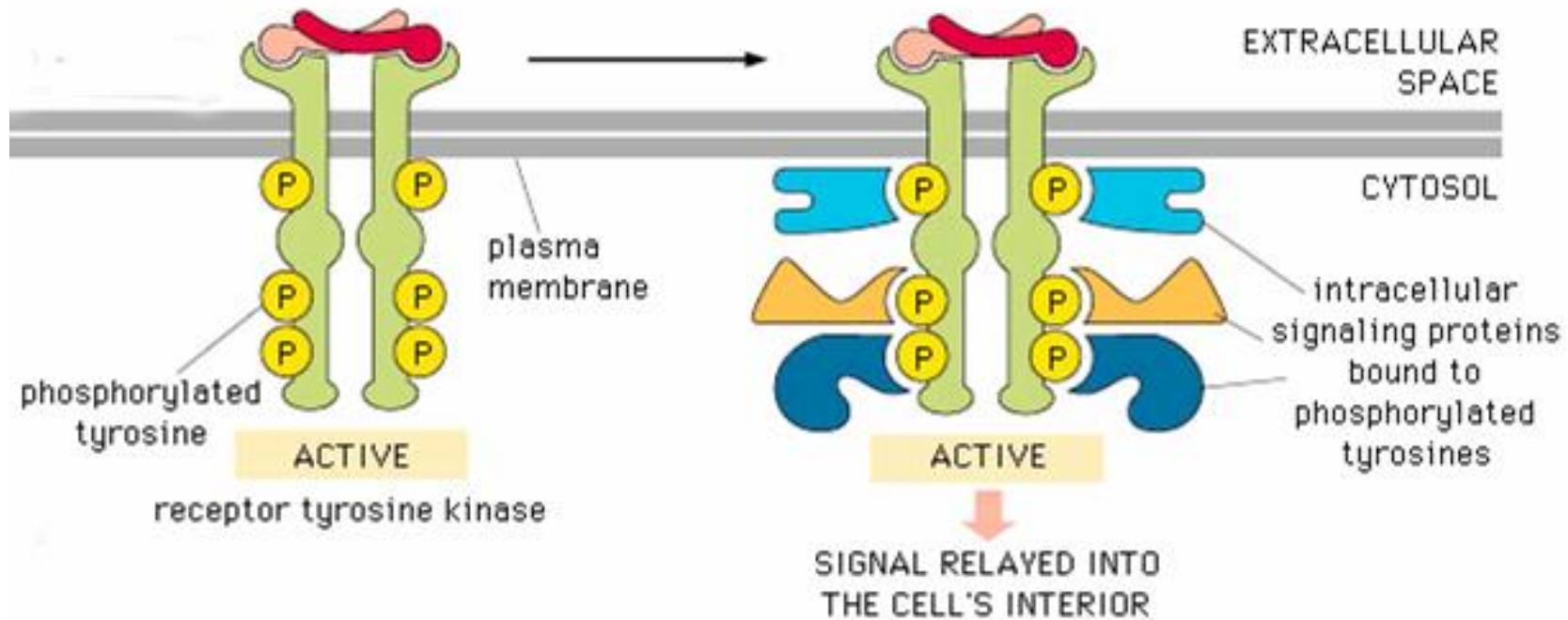


# Objectifs pédagogiques du cours

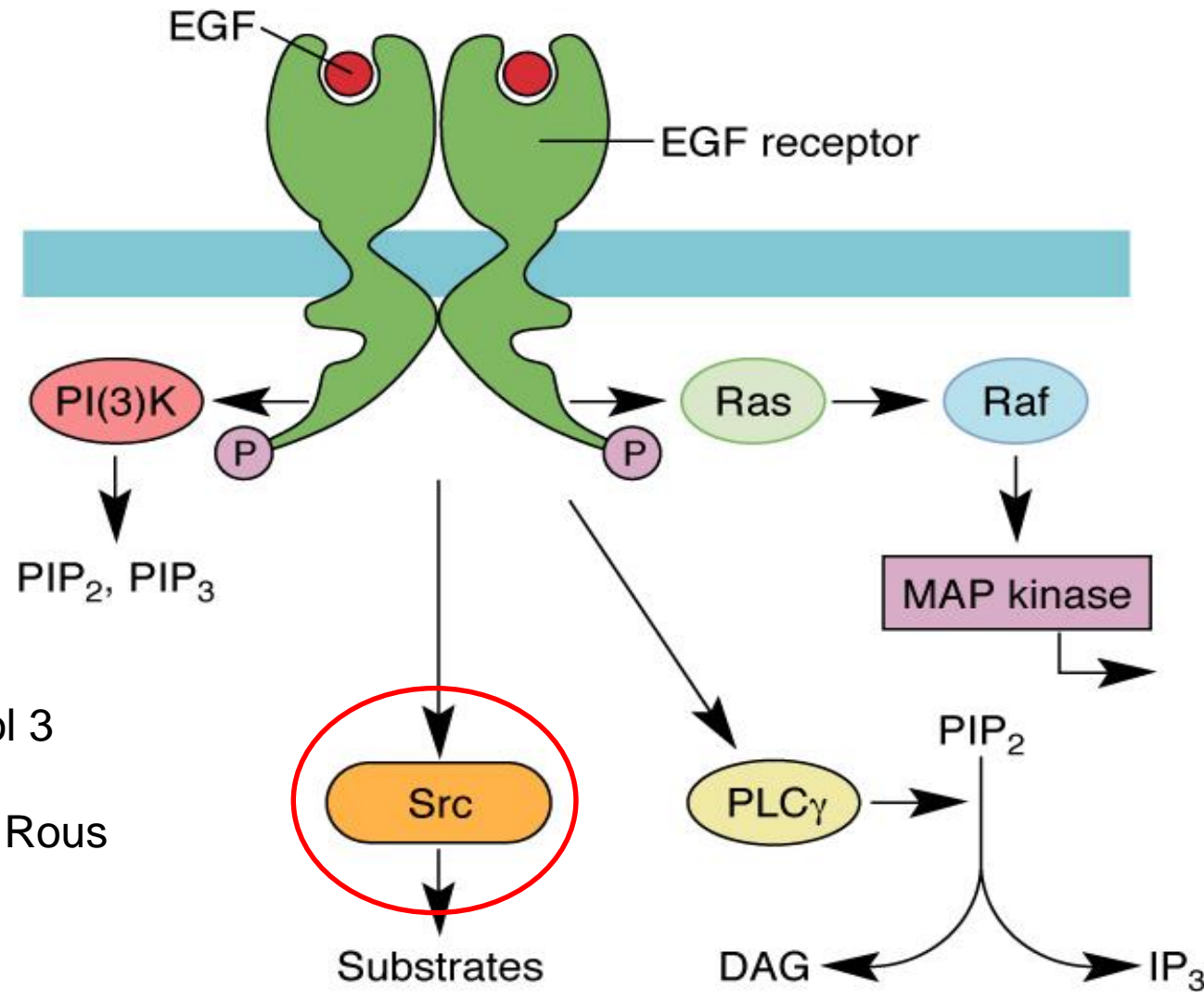
- Quelques exemples de récepteurs et de voies de signalisation intracellulaire
- Notions associées à la communication : perception, interprétation, réponse cellulaire, rétro-contrôles...

# Récepteurs à activité TK

## Mécanisme d'activation



# EGF-R



**PI3K** : Phosphatidyl Inositol 3 Kinase

**Src** : SaRCome aviaire de Rous

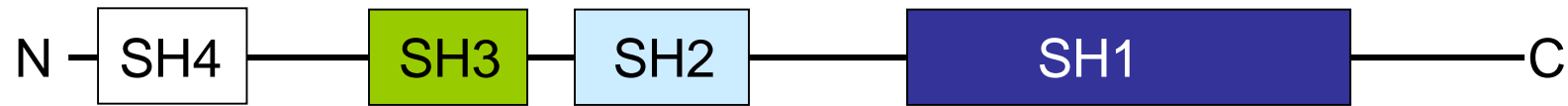
**Ras** : RAAt Sarcoma

**$PLC\gamma$**  : PhosphoLipase C  $\gamma$

# EGF-R

## La voie Src

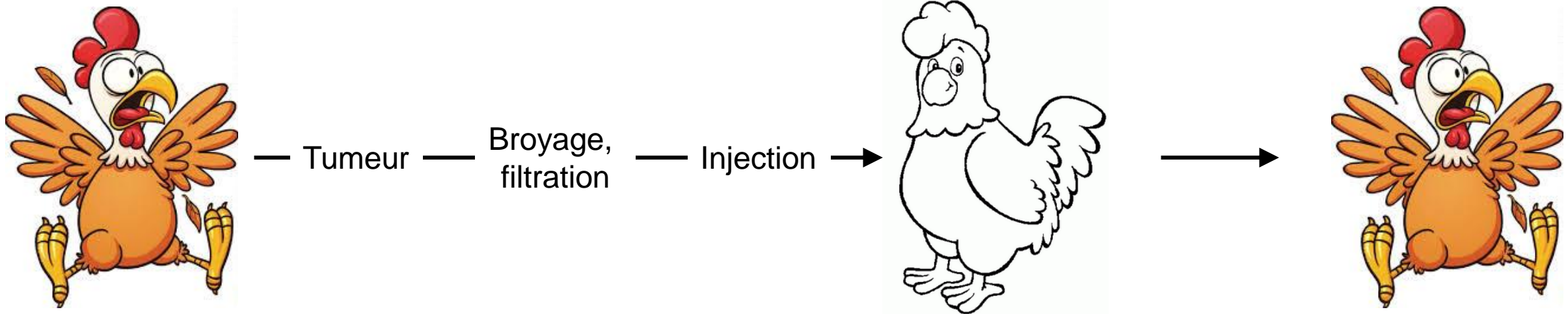
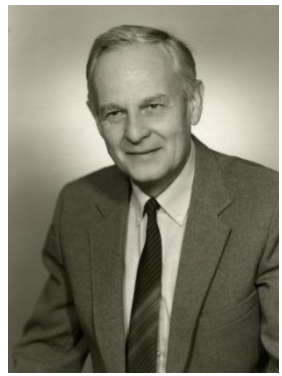
Domaines SH = *Src Homology domains*



- SH1 : Tyrosine Kinase activity
- SH2 : **pTyr**-Met/Val-X-Met
- SH3 : R-X-X-**P**-X-X-**P**
- SH4 : myristoylation

# La voie SRC

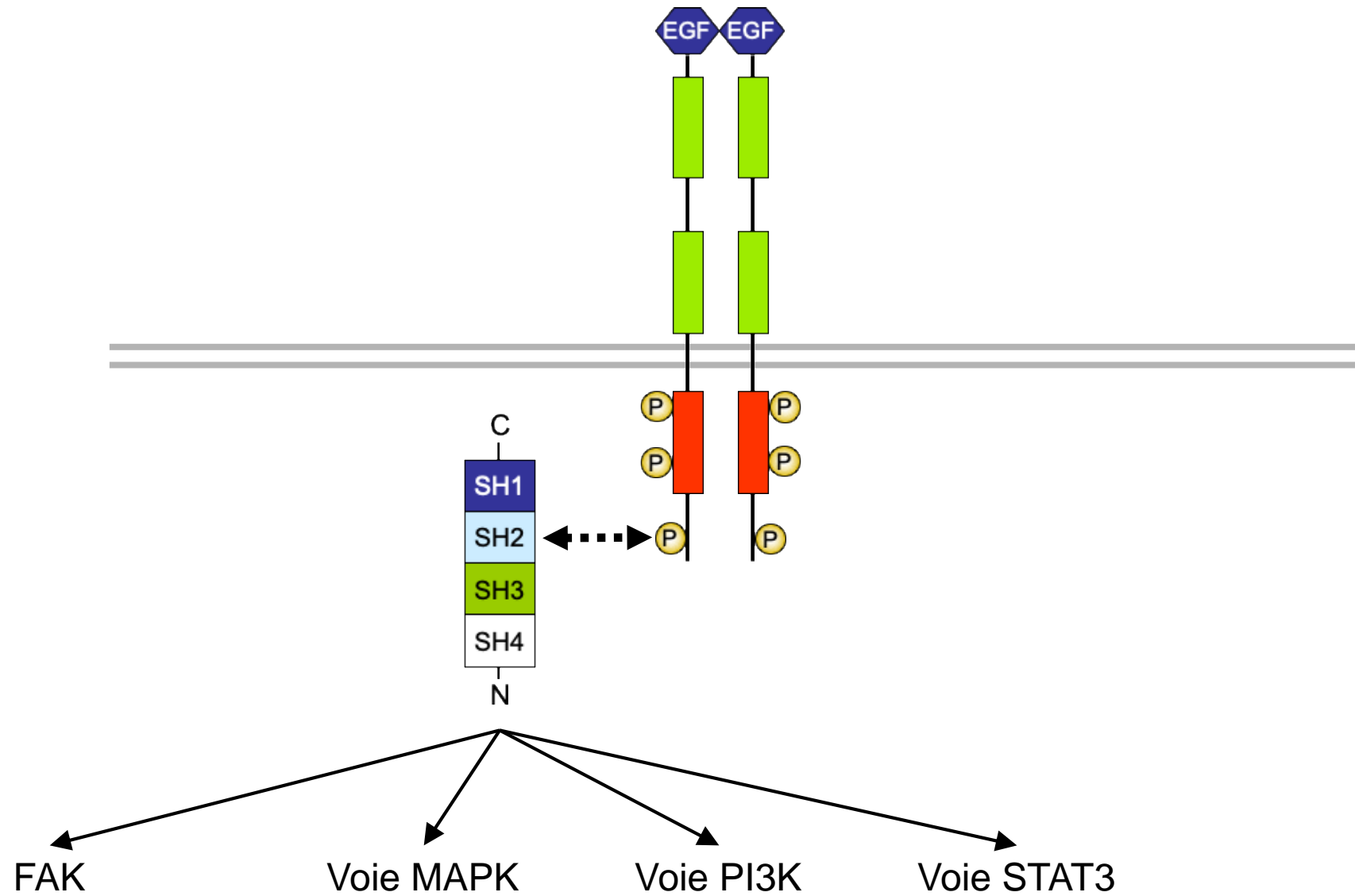
1911, Peyton ROUS



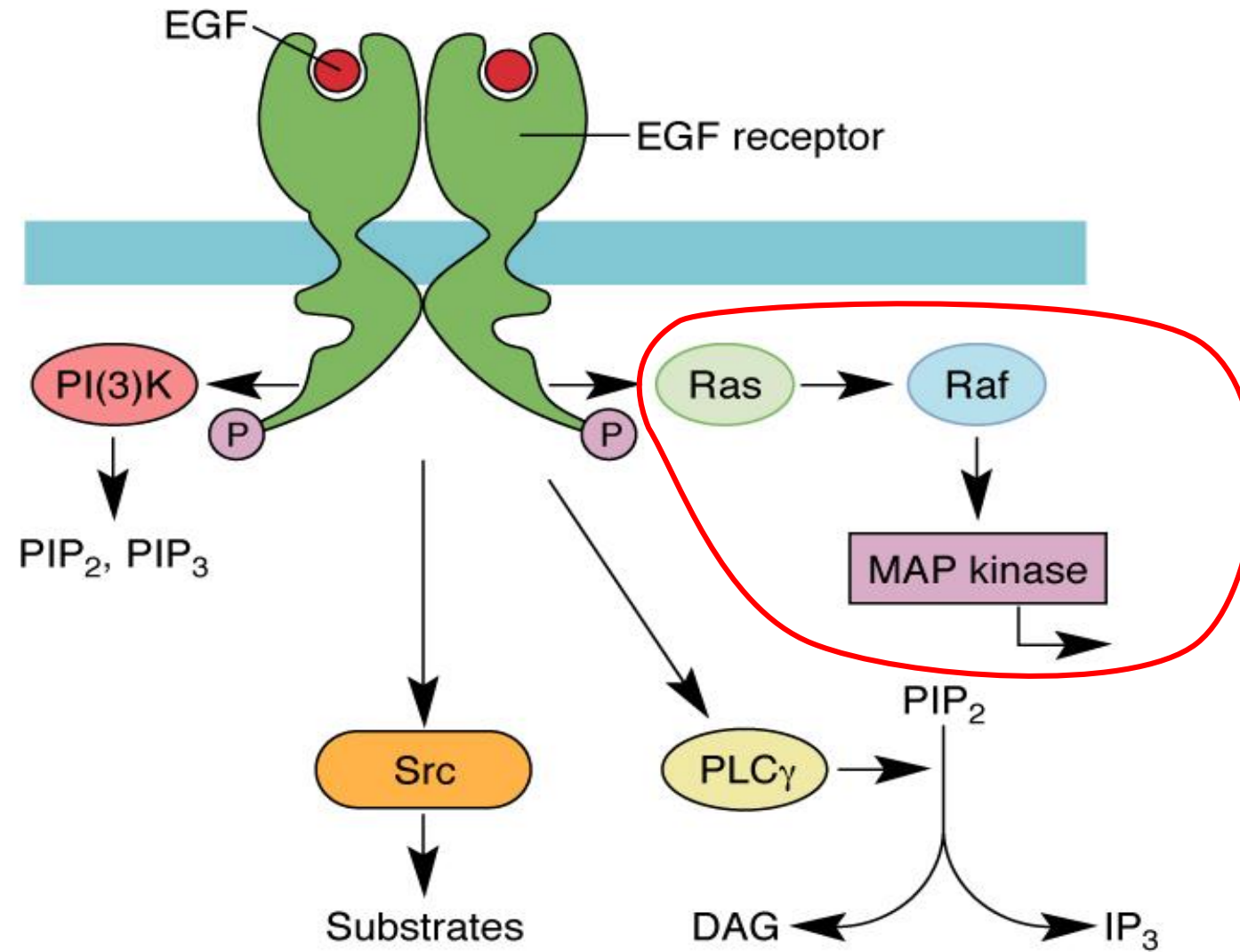
Rous Sarcoma Virus (RSV) : *GAG*, *POL*, *ENV* et *SRC*  
Oncogène (*v-SRC*), proto-oncogène (*c-SRC*)  
1966, Nobel



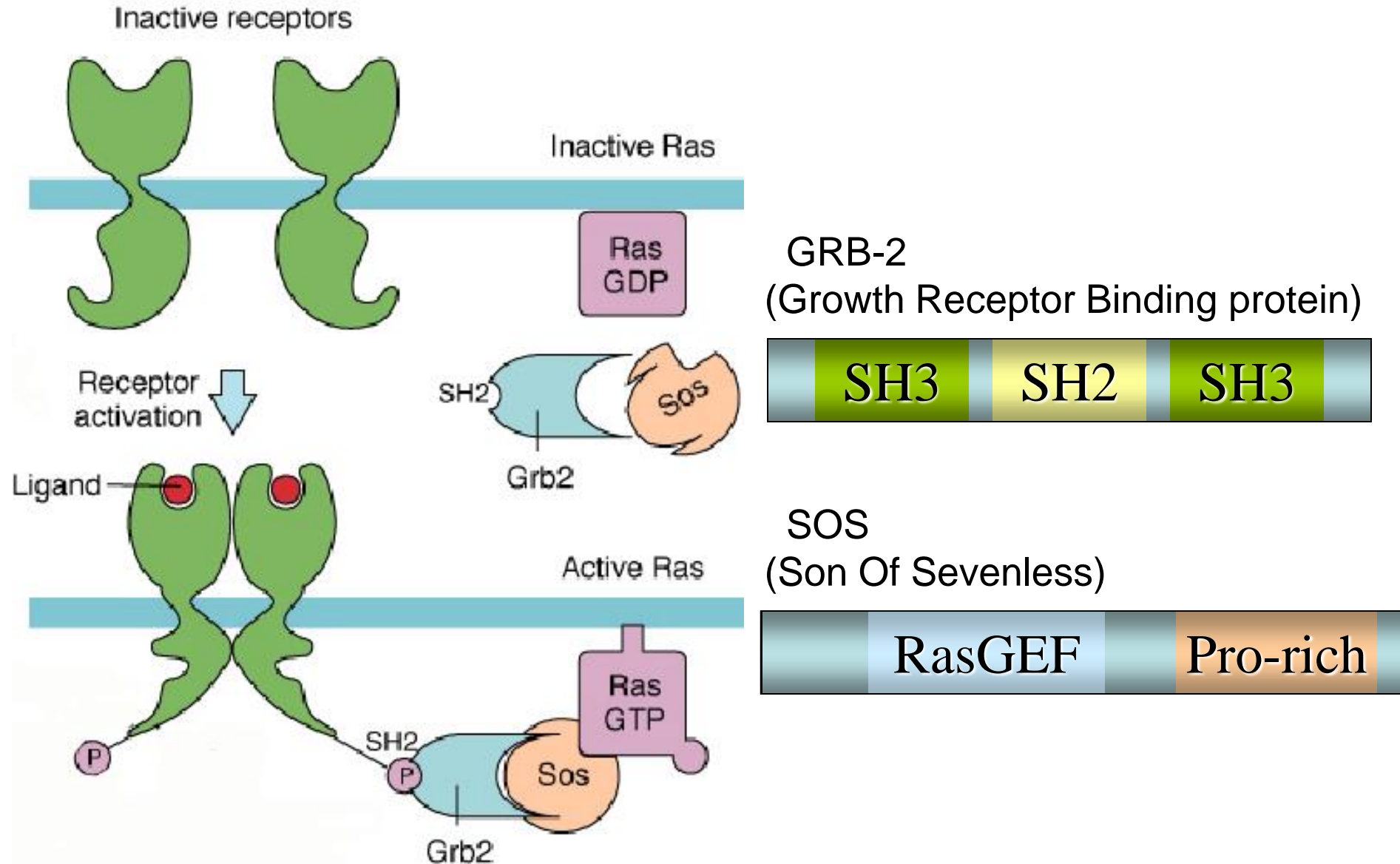
# La voie SRC



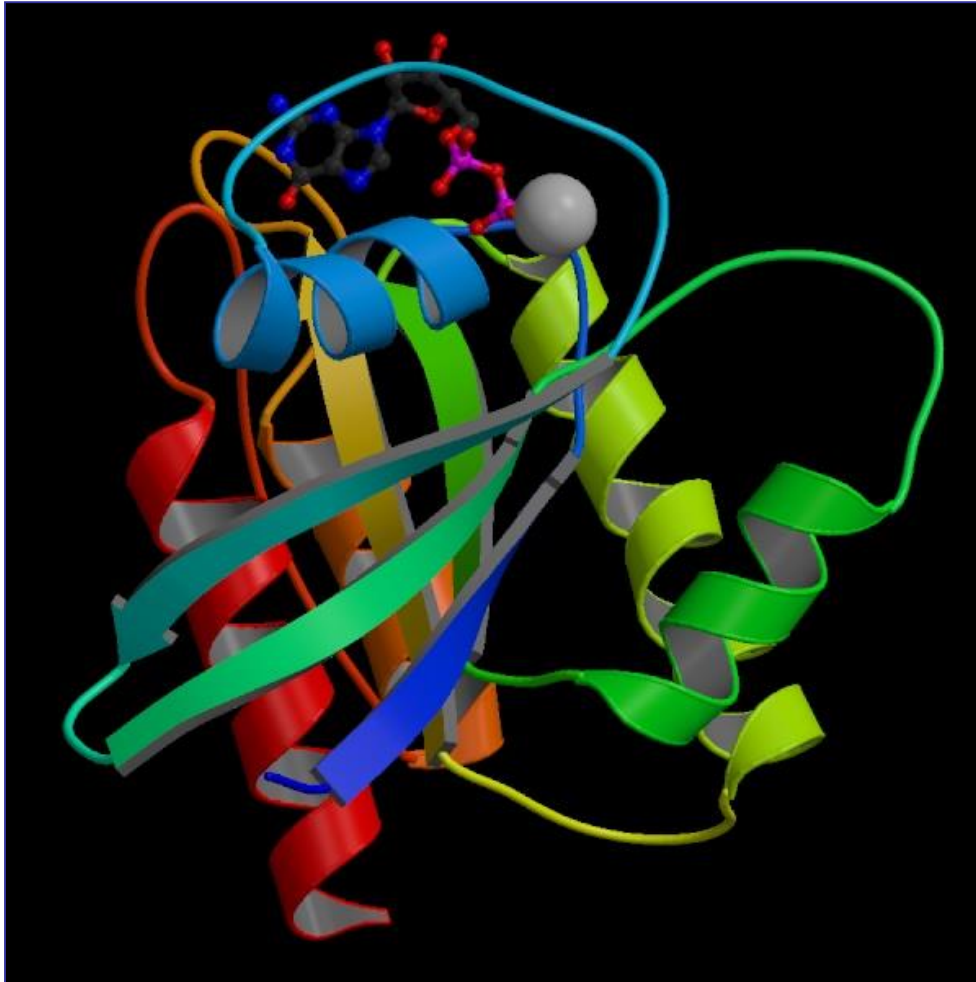
# EGF-R



# RAS et la cascade des MAPK



# RAS et la cascade des MAPK



Conformation 3D de Ras/GDP

RAS

21 kDa

Monomère

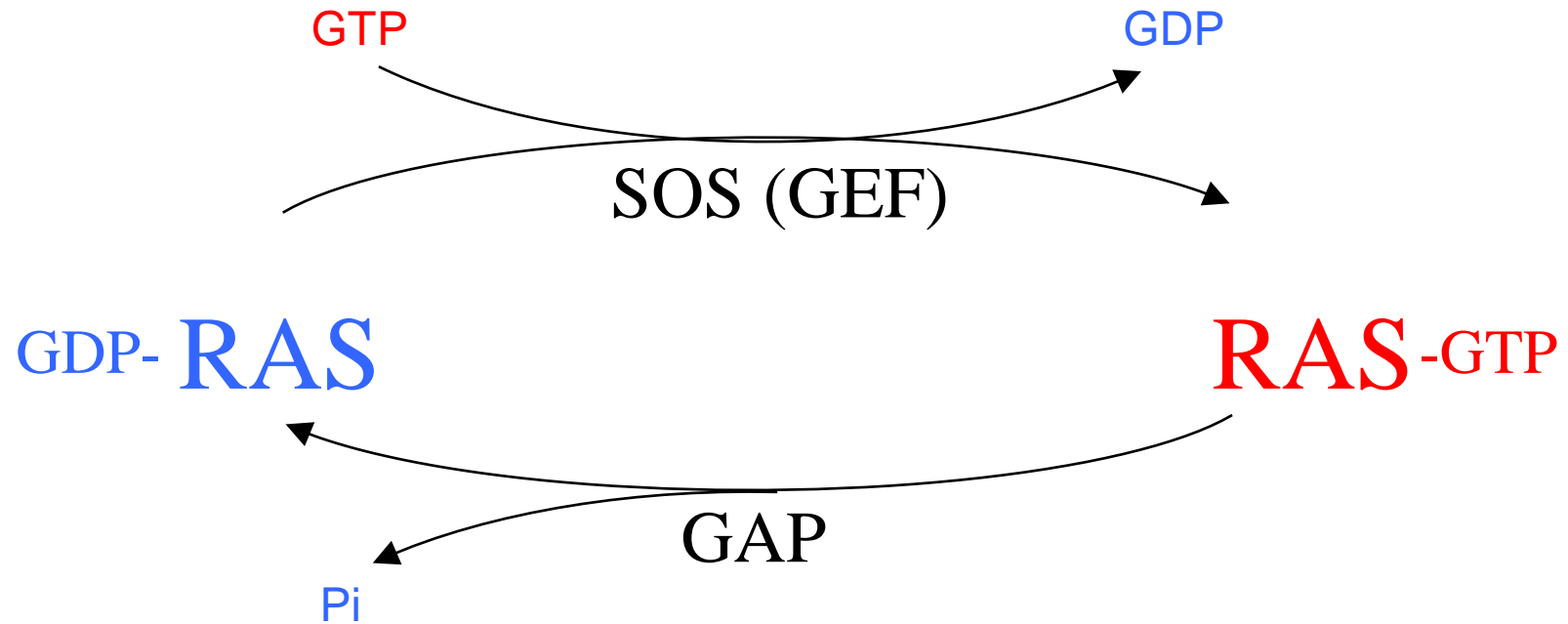
GTPase

GTP / GDP

Active / Inactive

Proto-oncogène

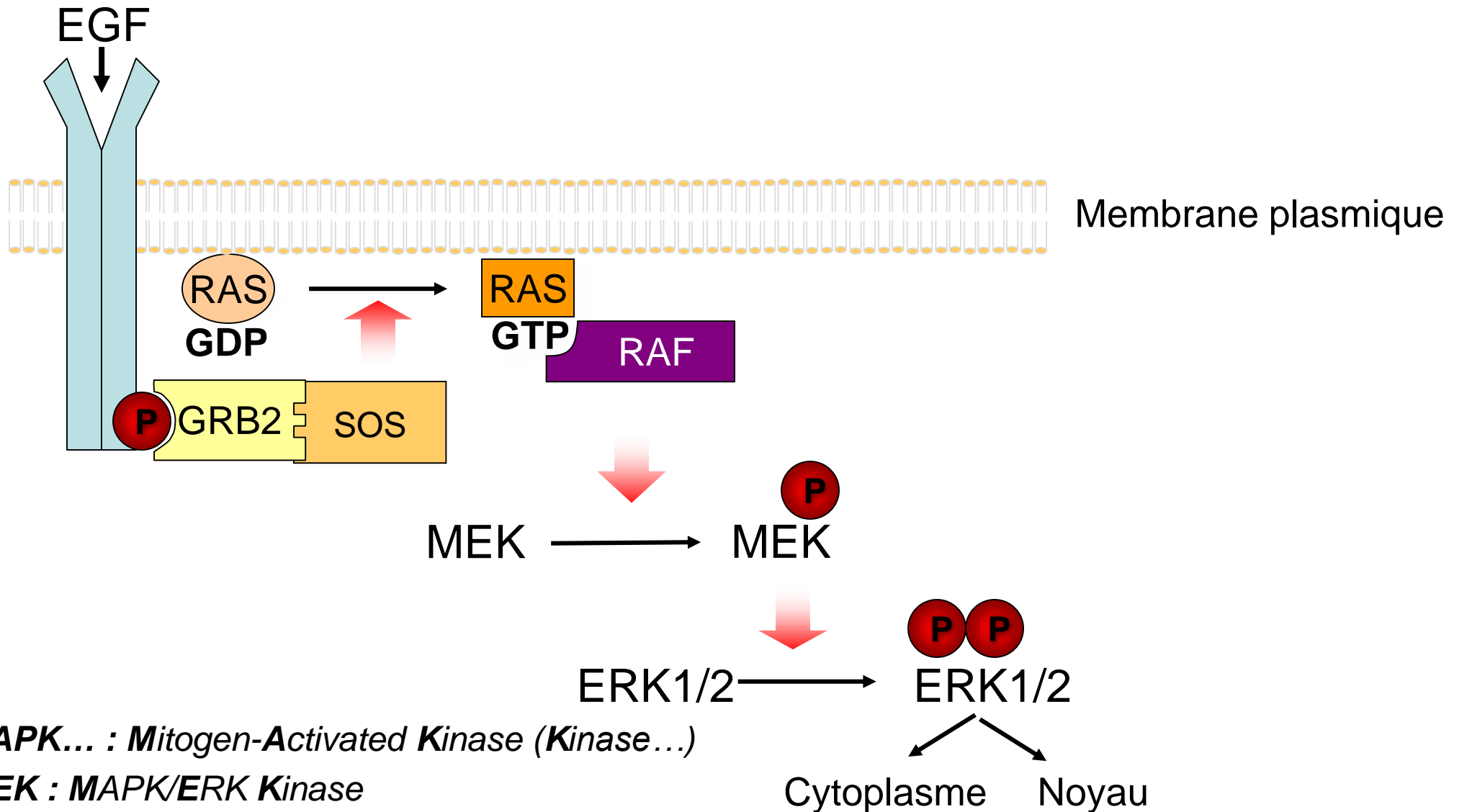
# RAS et la cascade des MAPK



**GEF** : Guanine nucleotide Exchange Factor

**GAP** : GTPase Activating Protein

# RAS et la cascade des MAPK

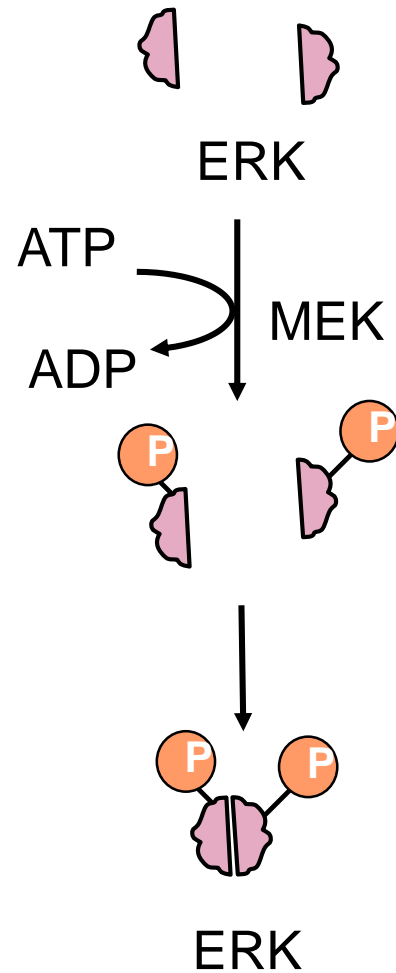


**MAPK...** : **Mitogen-Activated Kinase** (**Kinase...**)

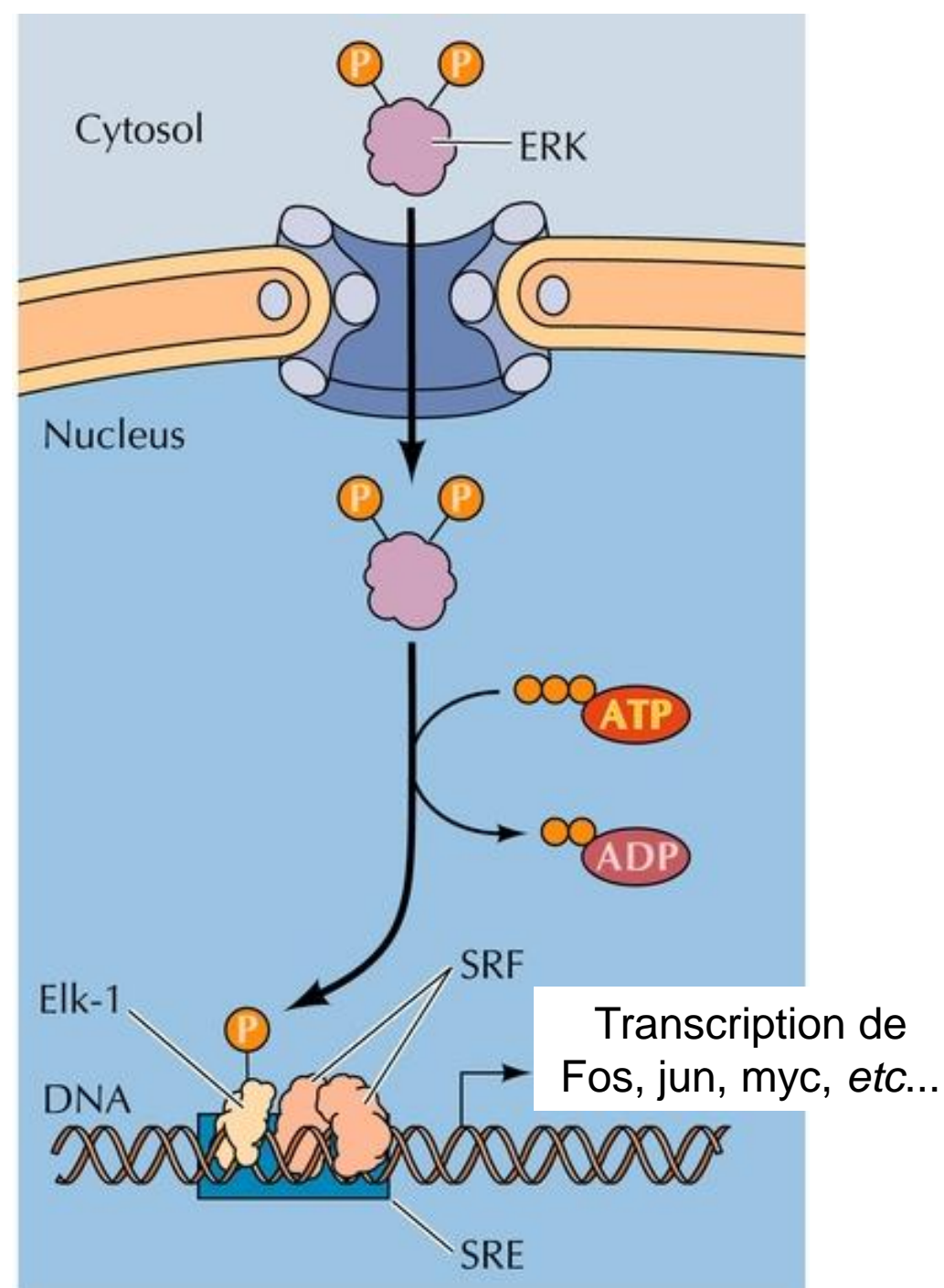
**MEK** : **MAPK/ERK Kinase**

**ERK** : **Extracellular signal-Regulated Kinase**

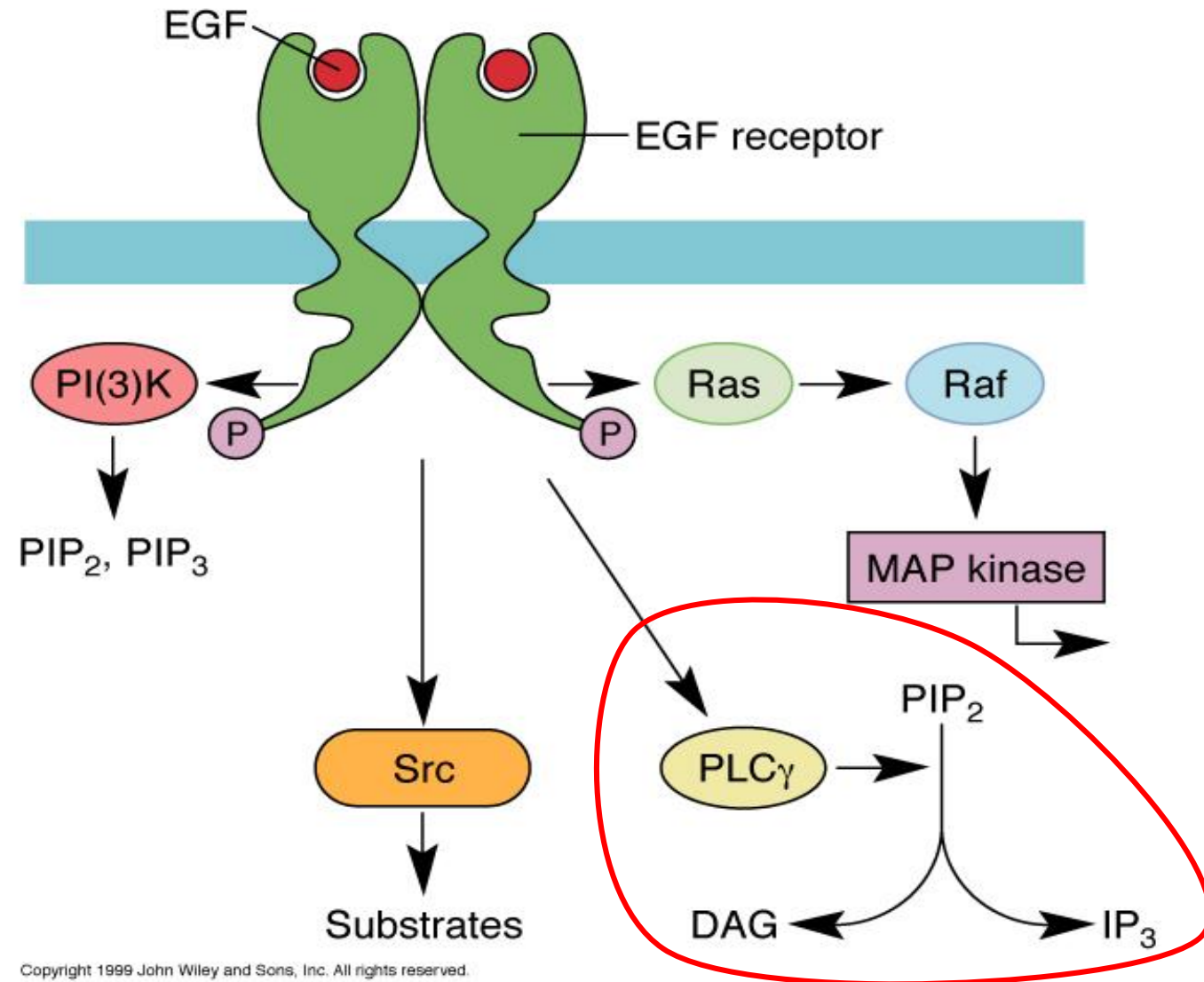
# RAS et la cascade des MAPK



*SRF : Serum Response Factor*  
*SRE : Serum Response Element*

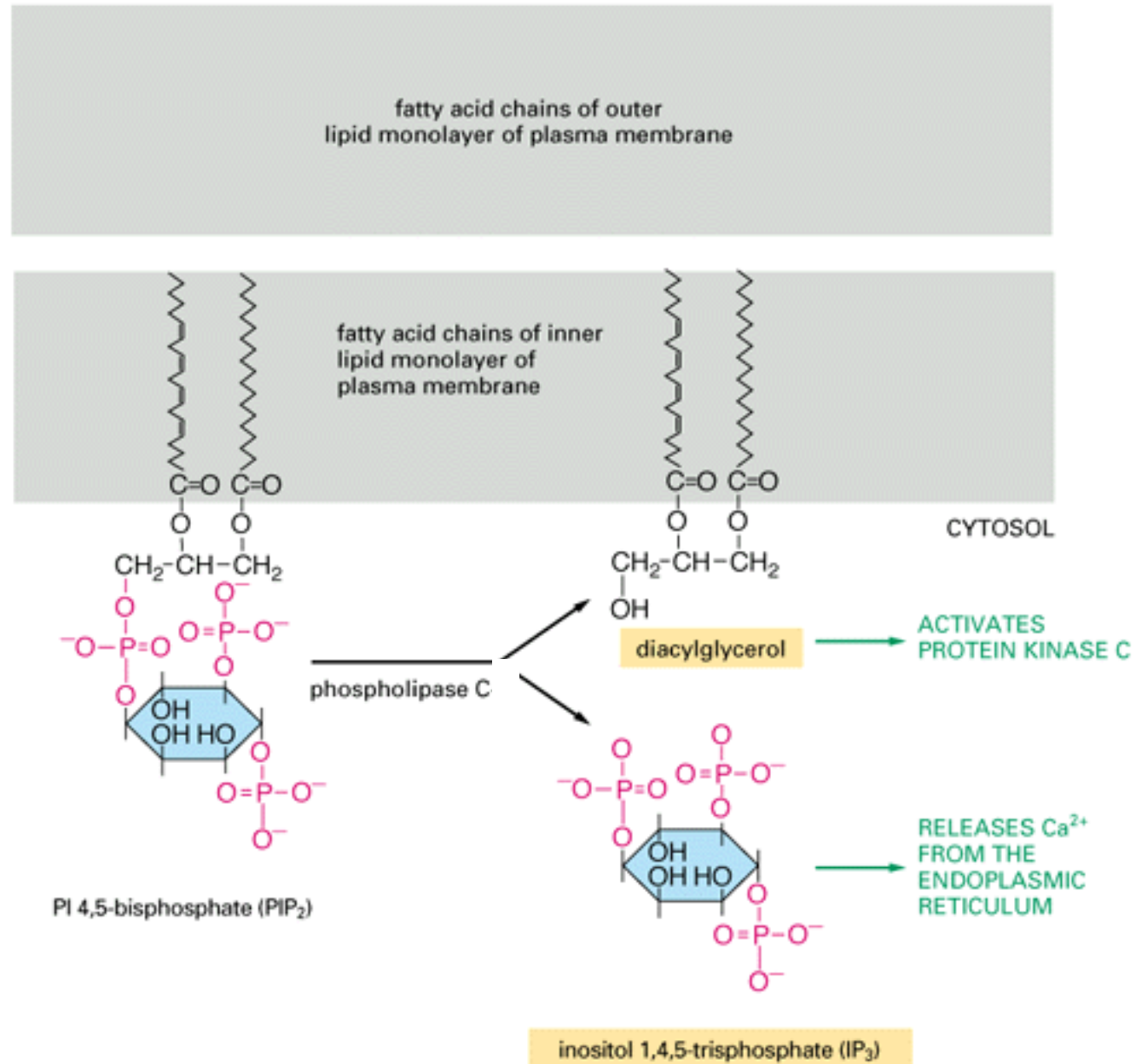


# EGF-R

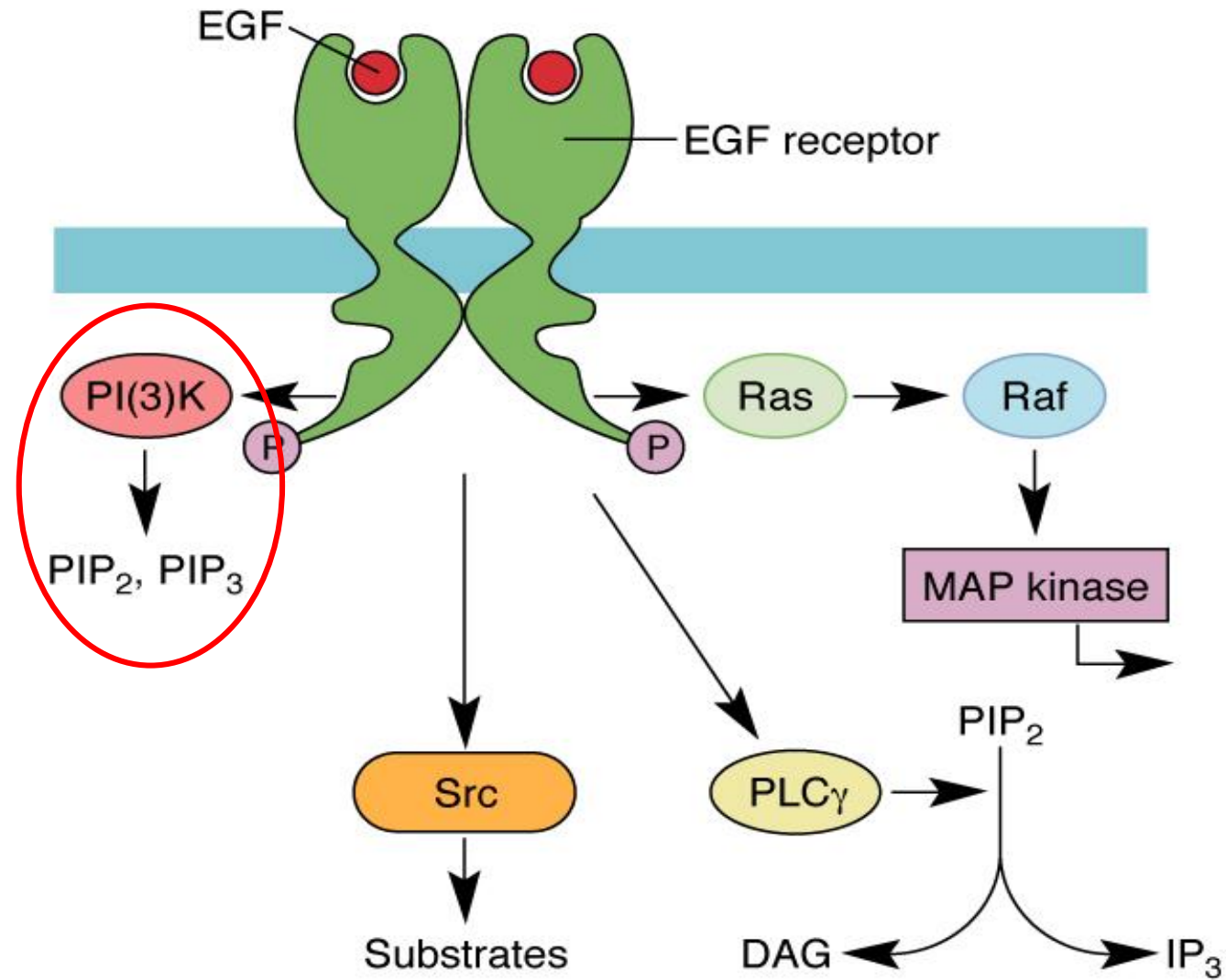




# La voie PLC $\gamma$



# EGF-R



# La voie PI3K

PI3K = phosphatidylinositol-3-OH kinase

Lipide kinase → 3' du cycle inositol des phospho-inositides membranaires.

PI(4,5)P<sub>2</sub> → PI (3,4,5)P<sub>3</sub>

Hétérodimères :

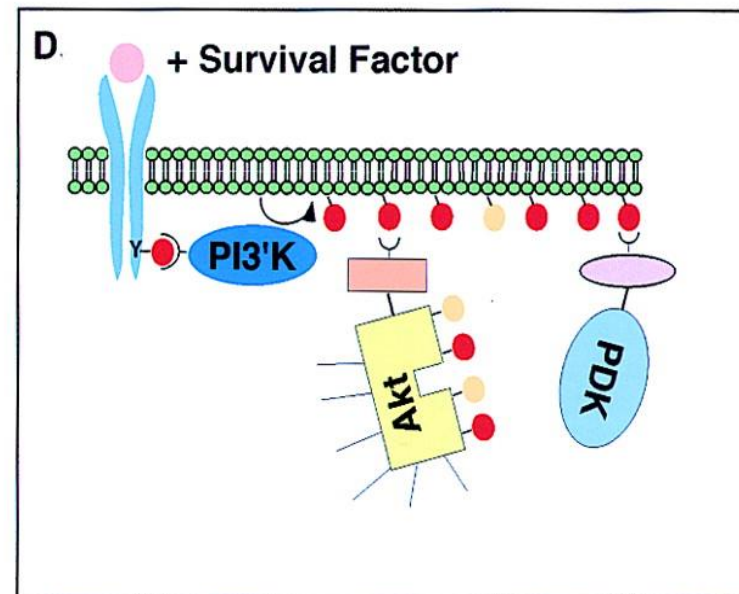
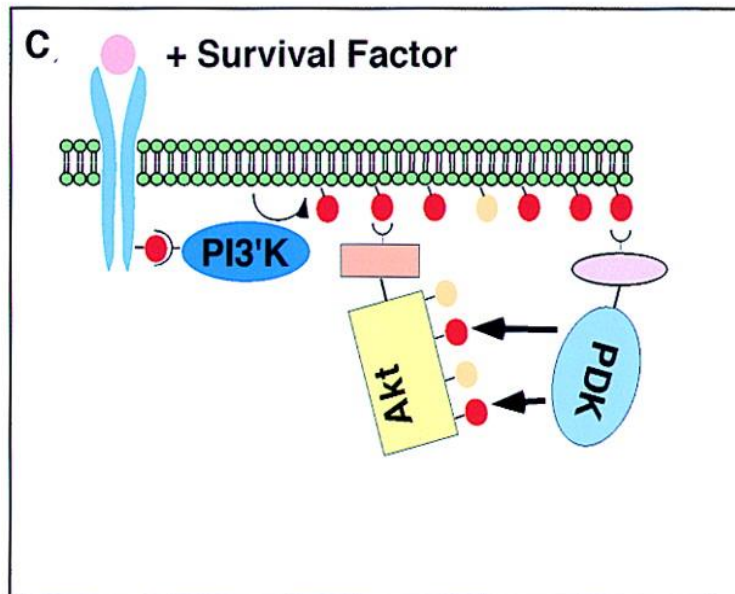
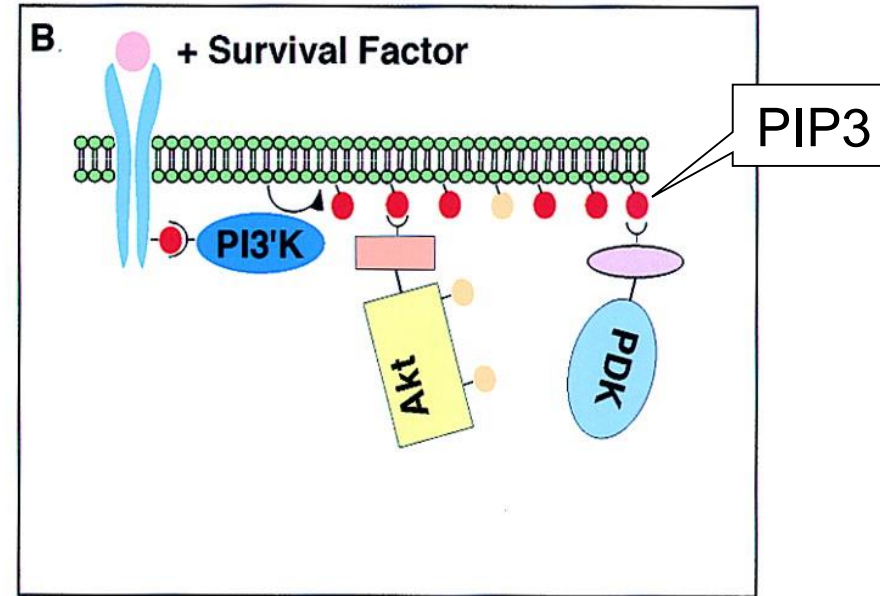
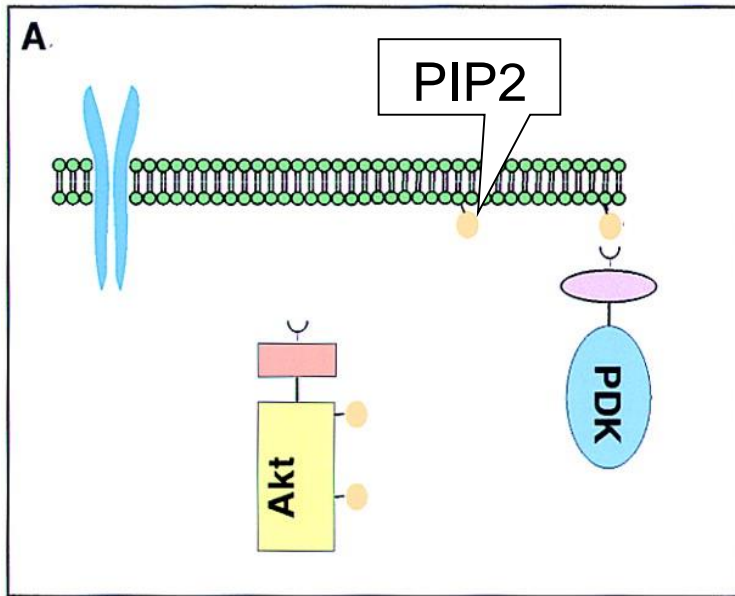
- p110 (110 kDa) : Sous-unité catalytique
- p85 (85 kDa) : Sous-unité régulatrice (2 domaines SH2)

An aval...

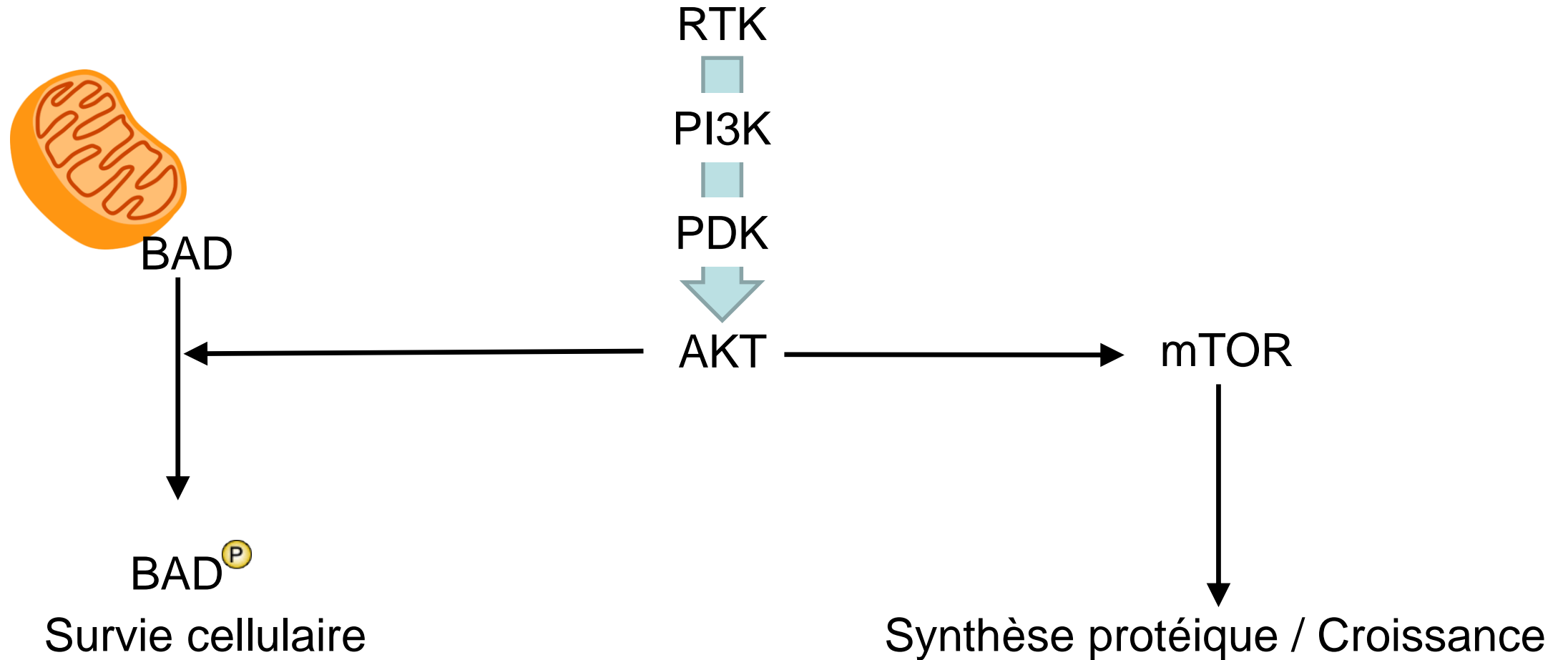
- PDK (*Phosphoinositide-Dependent Kinase*) & AKT
- *Pleckstrin Homology domain* (PH)

# La voie PI3K

## PI3K



# La voie PI3K

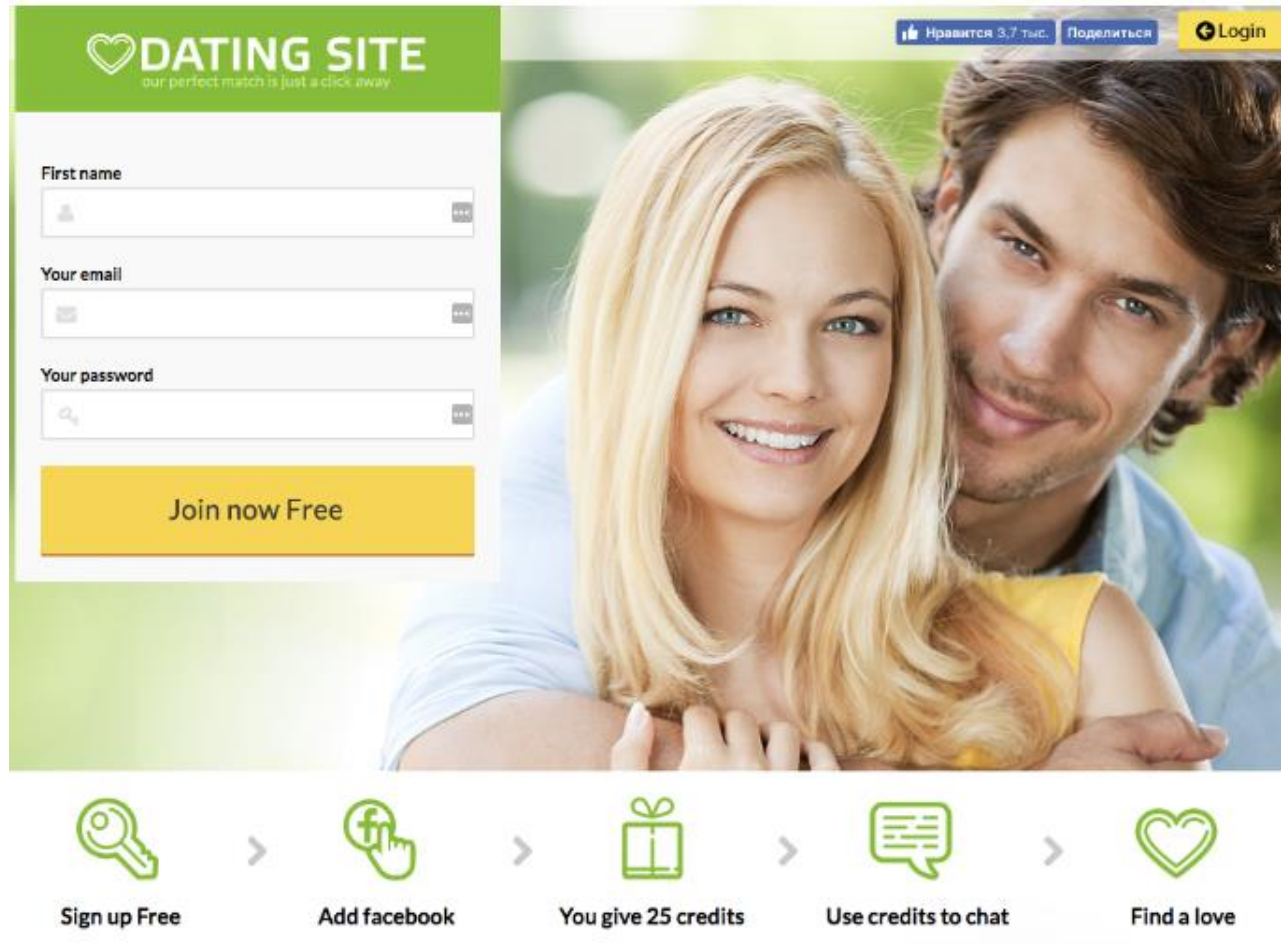


BAD : *BCL2 associated Agonist of cell Death* ; mTOR : *mammalian Target Of Rapamycin*

# Un réseau de communication

# Un réseau de communication

## Site de rencontre



The screenshot shows a dating site interface. At the top, there's a green header with a heart icon and the text "DATING SITE" and "our perfect match is just a click away". To the right of the header, there's a social media share button with a thumbs up icon and the text "Нравится 3,7 тыс." and "Поделиться", and a "Login" button. Below the header, there's a large background image of a smiling couple. On the left side, there's a registration form with the following fields: "First name" (with a person icon), "Your email" (with an envelope icon), and "Your password" (with a key icon). Below these fields is a yellow button labeled "Join now Free". At the bottom, there's a horizontal sequence of five icons with arrows between them: a key icon labeled "Sign up Free", a Facebook 'f' icon labeled "Add facebook", a gift icon labeled "You give 25 credits", a speech bubble icon labeled "Use credits to chat", and a heart icon labeled "Find a love".

- GAP & RAS
- PI3K & PIP2
- PLCg & PIP2

# Un réseau de communication

## *Cross-talk* et coopération

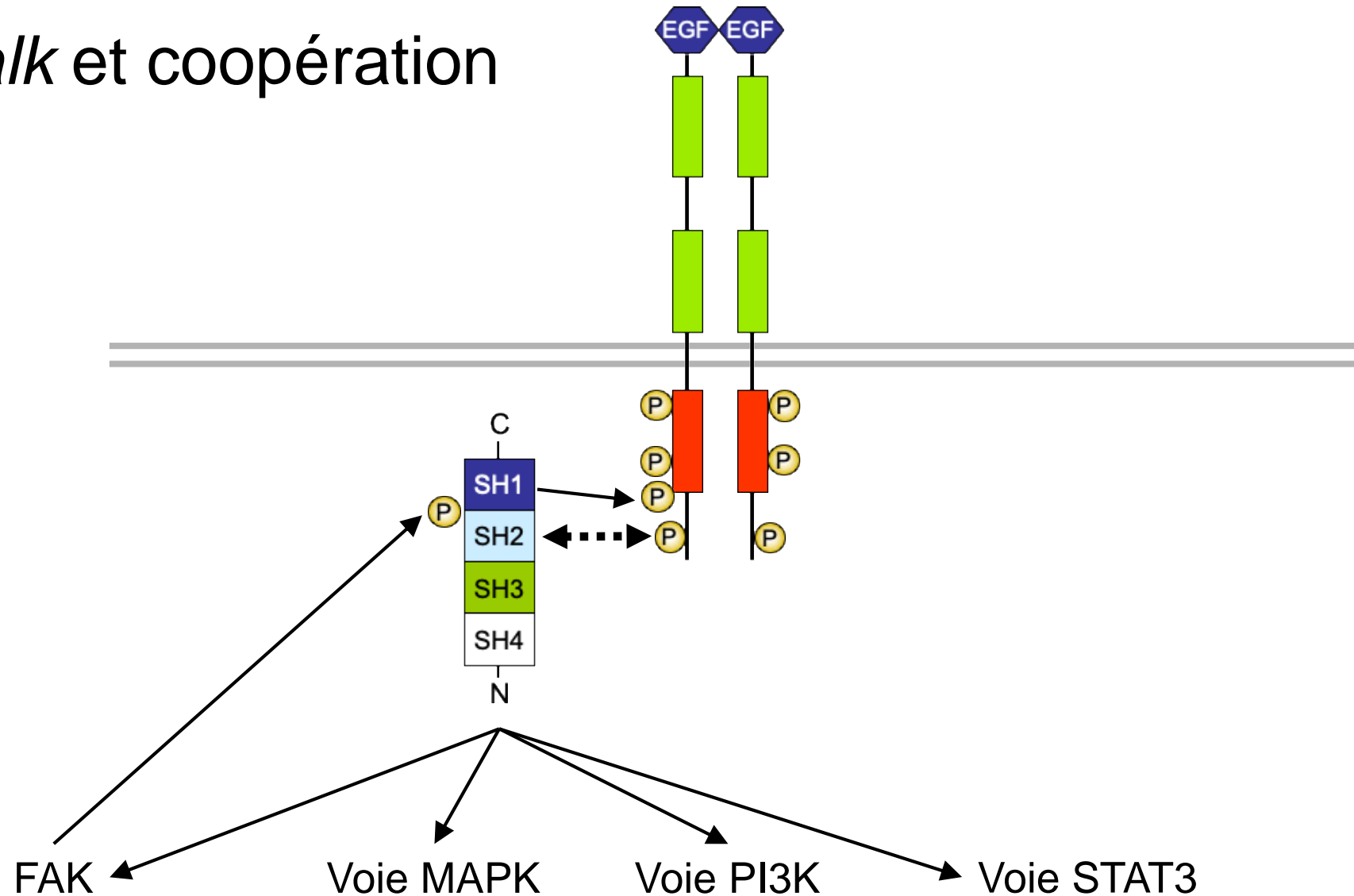
RCPG → Gs → AC → AMPc → PKA → Ras-GRF → Ras → ⑤

Raf activé est phosphorylé



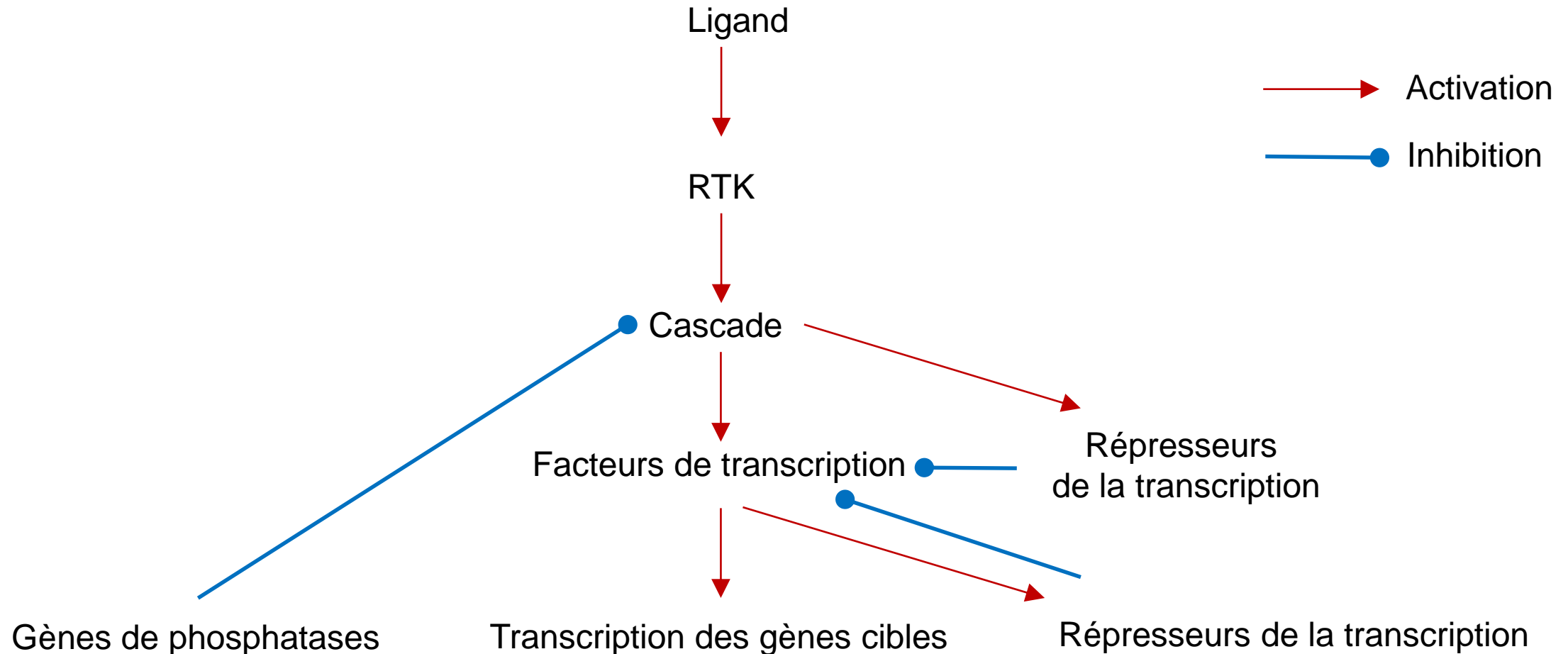
# Un réseau de communication

*Cross-talk* et coopération

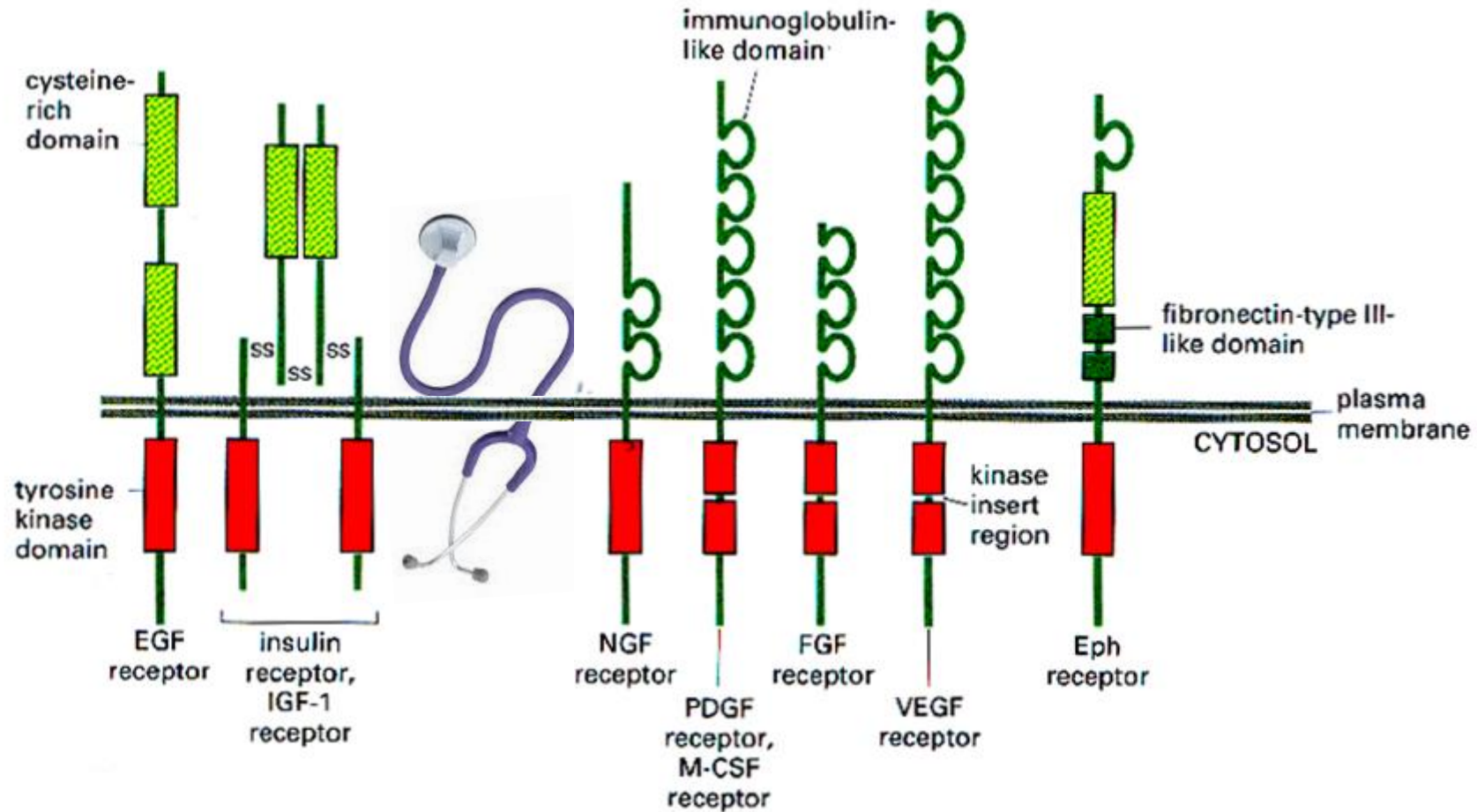


# Un réseau de communication

## *Régulation de la signalisation des RTK*

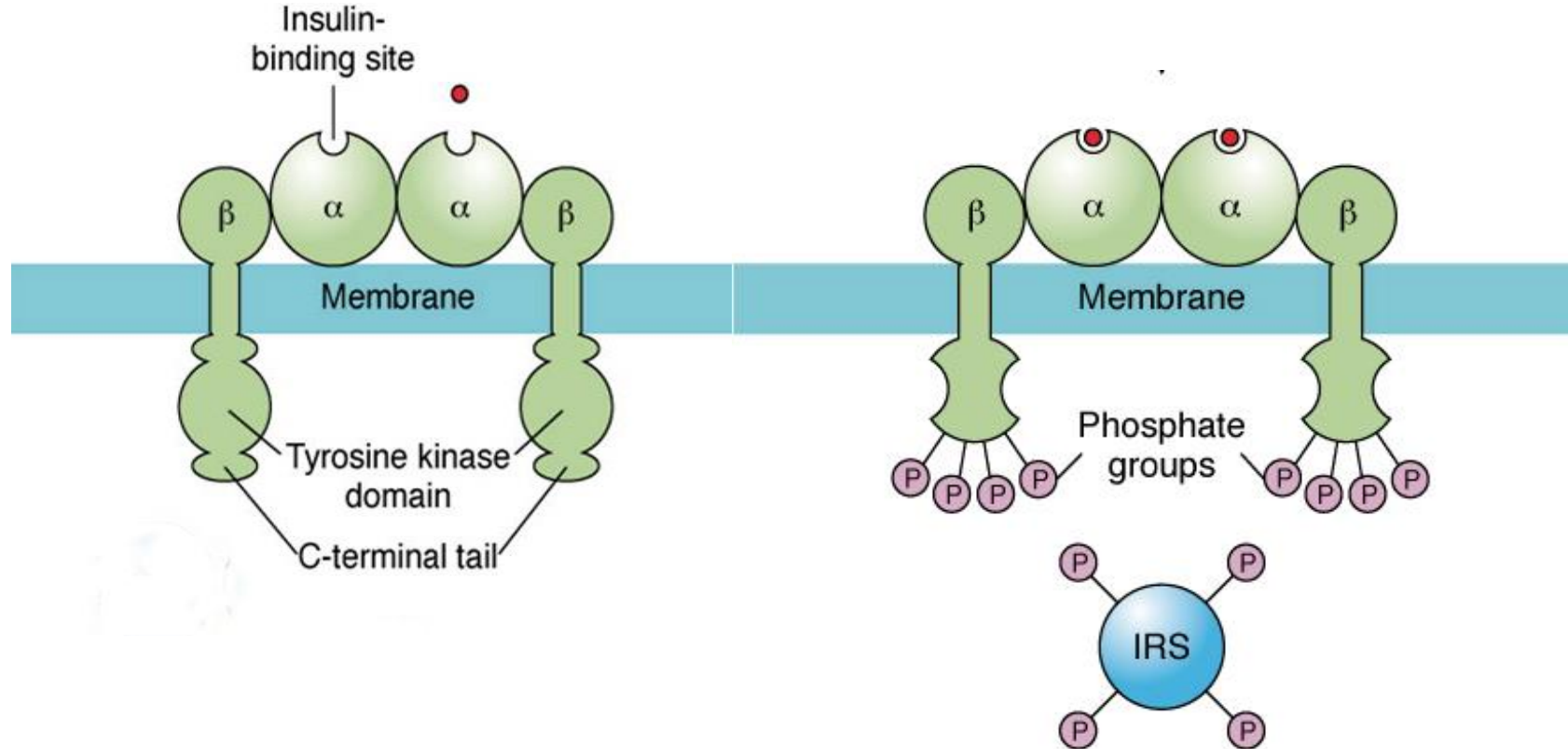


# Les RTK en médecine



# Les RTK en médecine

## Ins-R



*IRS : Insulin Receptor Substrate*

→ PI3K

→ Grb2/SOS & Ras

# Les RTK en médecine

## Ins-R

### Pathologie

Défaut dans la voie de signalisation de l'insuline

Conséquences :

- Hyperglycémie,
  - Glycosurie,
  - ...
- 
- Type 1  
Diabète juvénile ou diabète sucré insulino-dépendant (IDDM)
  - Type 2  
Diabète sucré non insulino-dépendant (NIDDM)

# Les RTK en médecine

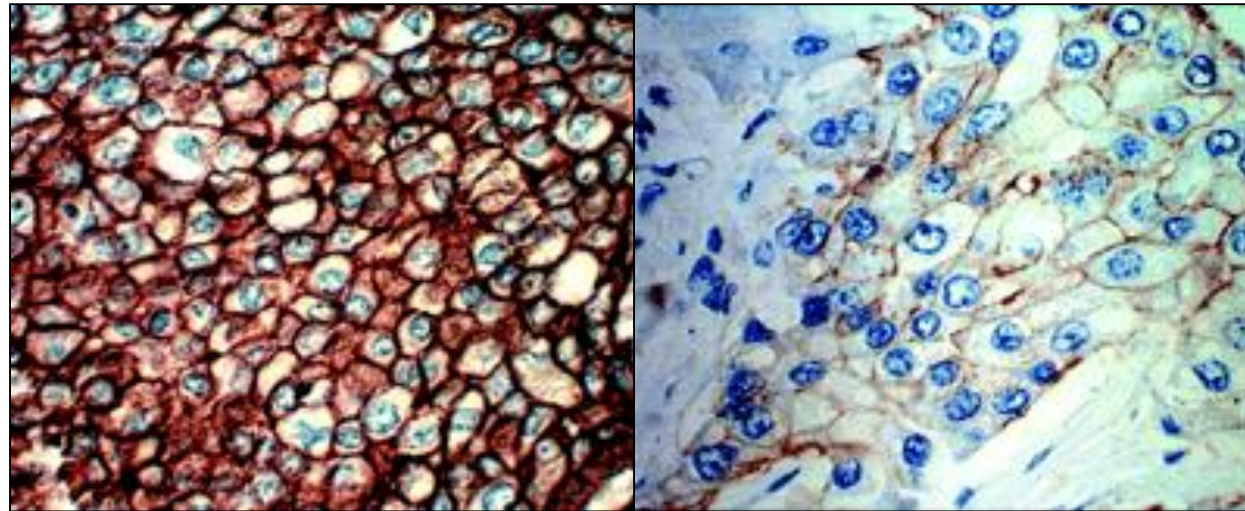
## La famille des récepteurs de l'EGF

- Famille EGFR (PROTEINE/*Gene*) : EGFR (ou HER1)/*ErbB1* ; HER2/*ErbB2* ; HER3/*ErbB3* ; HER4/*ErbB4*
- EGFR/*ErbB-1*
  - ↗ ↗ ↗ 30 % des cancers du poumon
  - Agressivité, mauvais pronostic
- HER2/*ErbB-2*
  - Forte surexpression dans les cancers (poumon)
  - Cancer du poumon : Agressivité, survie courte
  - Oncogène +++
  - Orphelin
- *ErbB-3, ErbB-4*

# Les RTK en médecine

## La famille des récepteurs de l'EGF

Surexpression de ErbB-2 : Immunohistochimie



Tumeur du poumon

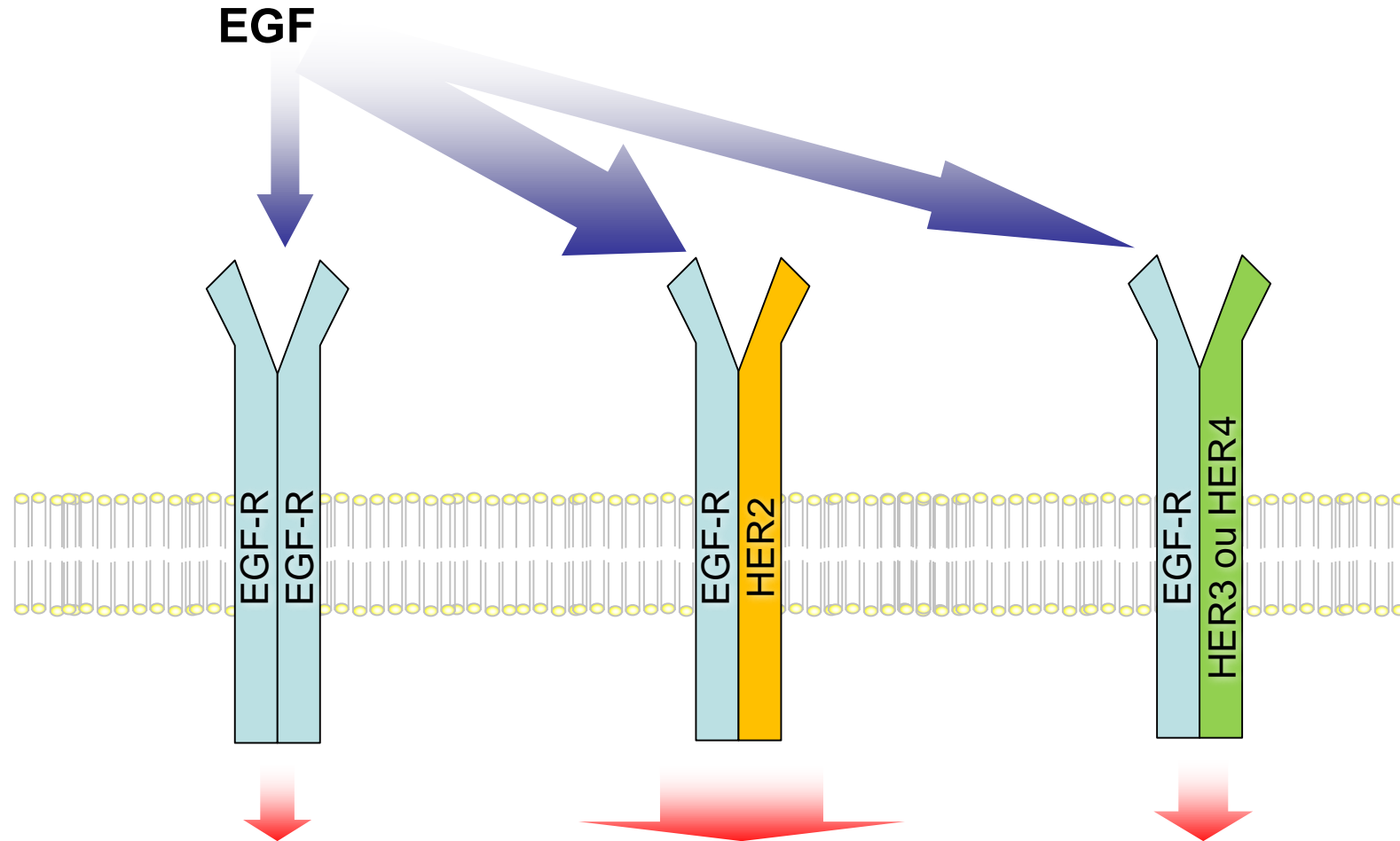
ErbB-2 + + +

Tumeur du poumon

ErbB-2 +

# Les RTK en médecine

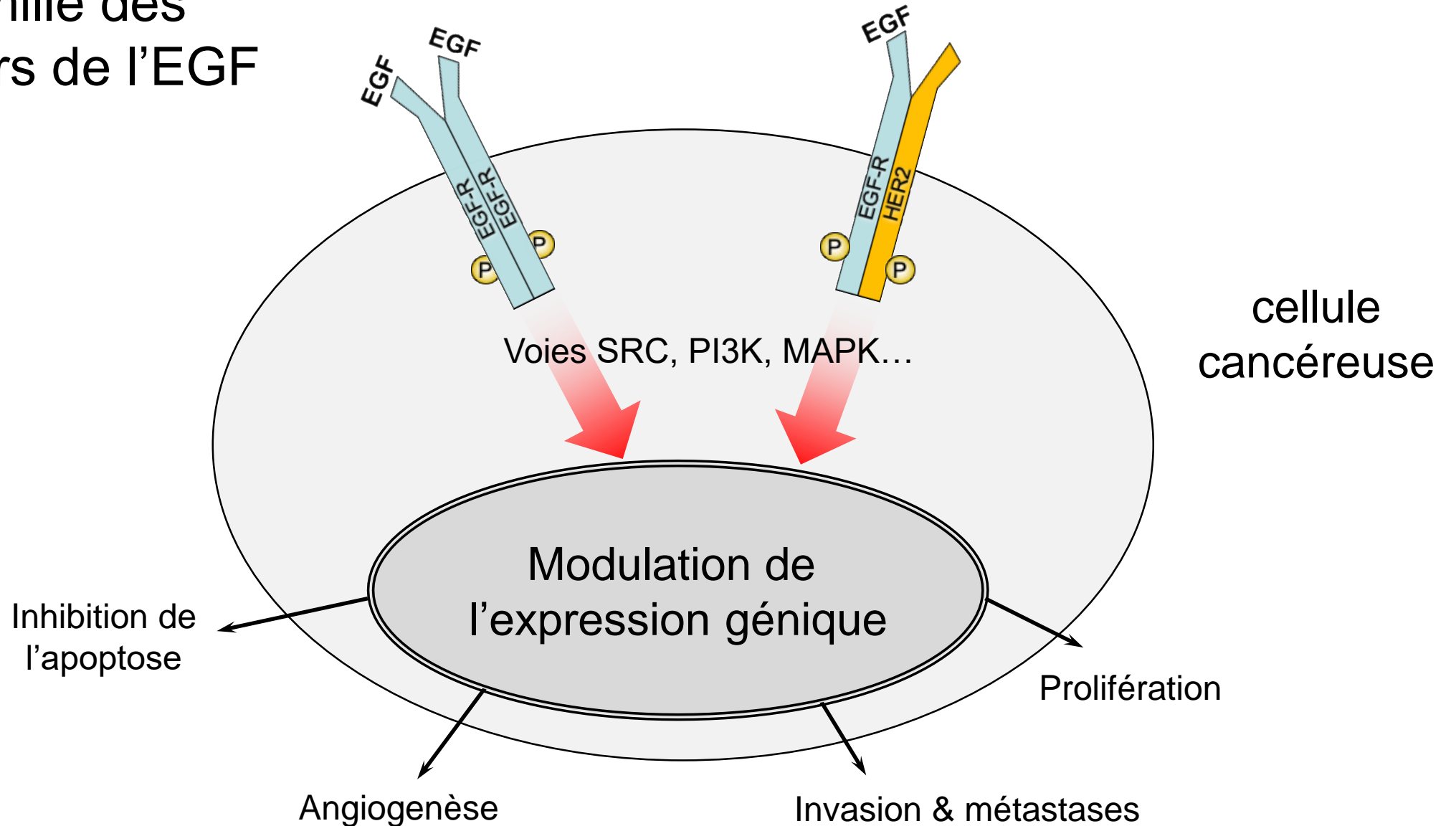
## La famille des récepteurs de l'EGF





# Les RTK en médecine

La famille des récepteurs de l'EGF



# Les RTK en médecine

## La famille des récepteurs de l'EGF

### ***Iressa® (Gefitinib)***

- Petite molécule chimique
- *Per os* (comprimés)
- EGF-R
- Inhibiteur

### ***Herceptin® (Trastuzumab)***

- Anticorps monoclonal, humanisé
- I.V.
- HER2
- Inhibiteur

## Messages essentiels du cours

- Il existe de nombreuses voies de signalisation intracellulaire
- Ces voies contiennent ou activent des mécanismes de contrôle (négatif)
- Il existe de nombreuses relations entre toutes ces voies de signalisation
- La cellule intègre de nombreux signaux *via* un réseau intracellulaire très complexe.

# Mentions légales

---

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.