

Résumé : Voie des MAPKinases

A propos de la protéine RAS

- Petite protéine G monomérique à activité GTPasique.
- Elle comporte des "régions Switch I et II" qui subissent des changements de conformation en réponse à la liaison avec le GTP permettant à Ras d'activer des protéines effectrices.
- **Les protéines GAP** : (GTPases Activating Proteins) sont des protéines activatrices qui favorisent l'activité GTPasique des petites protéines G et permet la formation de la forme inactive lié au GDP.
- **Les protéines GEF** : (Guanine Exchange Factor) permettent la formation de la forme active liée au GTP (exemple : SOS).
- Les principaux effecteurs de la RAS sont la RAF, et la PI3K.

A propos de la voie des MAPkinases

- C'est la voie des kinases activées par les mitogènes (Mitogen-Activated Protein Kinases)
- Les MAPKinases agissent comme activateurs transcriptionnelle de plusieurs facteurs de transcription responsables de la réplication de l'ADN et de la mise en route du cycle cellulaire
- Elles permettent la transduction des signaux apportés par les facteurs de croissance, et sont même activées par différents types de signaux, tel que les mitogènes, les cytokines, les antigènes des lymphocytes T, les phéromones, les radiations ionisantes, le choc thermique...
- Une caractéristique principale de toutes les MAPKinases est leur activation par « double phosphorylation » au niveau des résidus tyrosine et thréonine présents dans un motif consensus **Thr-X-Tyr**

Mécanisme d'activation de la voie RAS/MAPkinase

- Réception du signal par le récepteur à activité à tyrosine kinases
- Autophosphorylation des domaines cytosoliques
- Les tyrosines phosphorylés servent de sites d'ancrage à la Grb2 (Growth Factor Receptor Binding Homology 2) par le domaine SH2
- La Grb2 s'associe avec ses deux domaines SH3 au domaine carboxy terminal riche en proline de SOS (Son of Sevenless)
- La liaison de SOS au récepteur par l'intermédiaire de Grb2 permet sa relocalisation membranaire proche de son substrat : RAS.
- La proximité de RAS à SOS favorise l'échange du GDP par le GTP

- La RAS activée va se lier à la kinase RAF par le domaine RBD (Ras-Binding Domain)
- RAF phosphoryle et active les kinases MEK 1 et MEK 2
- MEK 1 et MEK 2 phosphorylent et activent les kinases ERK1 et ERK 2
- ERK 1 et 2 phosphorylent des protéines cytosoliques (tel que la S6 kinase) et se transloquent au noyau pour activer des facteurs de transcription (tel que c-Fos) qui, à leur tour, stimulent l'expression d'un grand nombre de gènes ayant un rôle majeur dans l'initiation du cycle cellulaire.

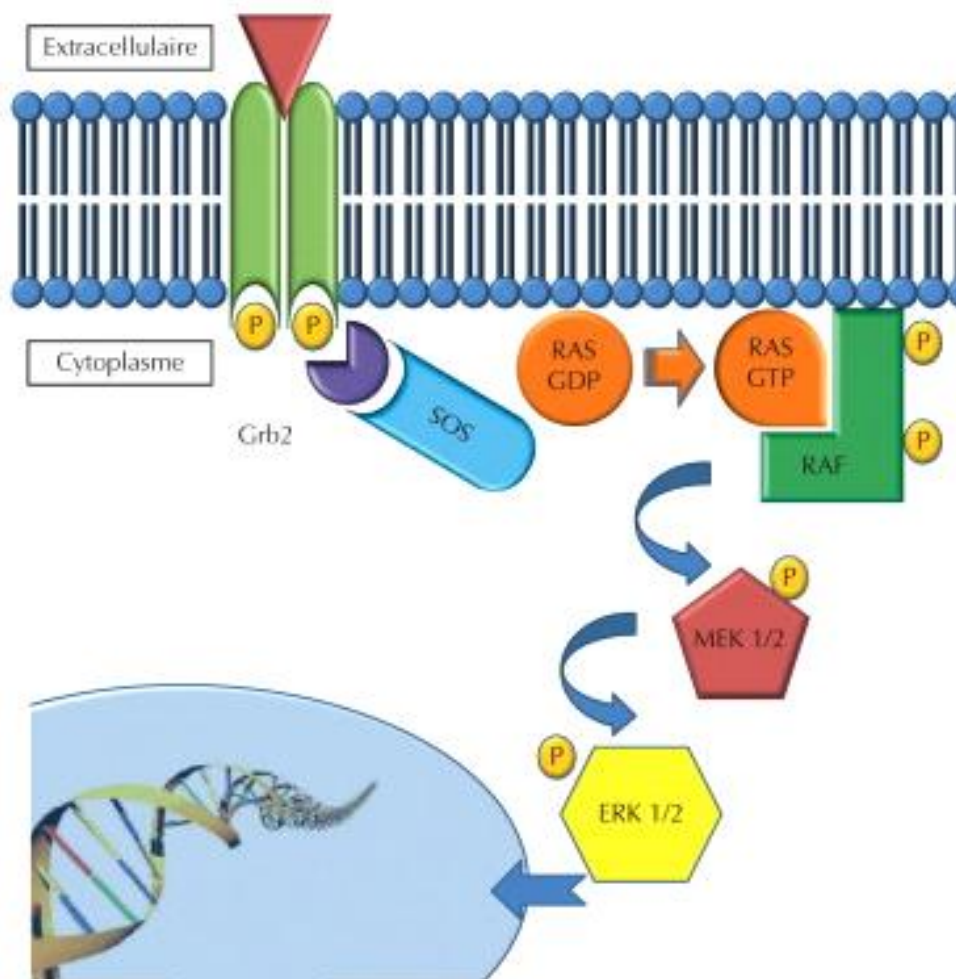


FIG.1. Schéma d'activation de la voie RAS/MAPKinase