

### **III-Les facteurs modulants l'activité de la MLCK**

#### **3-1-Les facteurs activant la MLCK**

La MLCK peut être activée par:

##### **3-1-1- Le complexe Ca<sup>2+</sup>/ Calmoduline**

L'augmentation transitoire de la concentration de Ca<sup>2+</sup> cytosolique active la calmoduline qui s'associe à la MLCK pour former un complexe actif [4 Ca<sup>2+</sup>- Calmoduline-MLCK] (Adelstein et Eisenberg, 1980). La liaison du complexe Ca<sup>2+</sup>/Calmoduline à la MLCK active la fonction kinase et donc la phosphorylation des chaînes légères de myosine (Reginald et al., 2000), ce qui conduit au changement de conformation des chaînes légères de myosine (Hamm et Stull, 1989) (**Fig. 7**). Ces dernières sont associées avec les chaînes lourdes de myosine qui ensuite stimulent la contraction du muscle lisse (Reginald et al., 2000).

##### **3-1-2-La PKC**

IL est probable que la PKC provoque la contraction des muscles mais non directement par la phosphorylation de la RLC. L'inhibition de la liaison de l'actine et de l'ATP est supprimée par la phosphorylation de ce mince filament par la PKC (Watanabe et al., 2001). L'activation de la PKC par des esters de phorbol et des courtes chaînes synthétise le diacylglycérol (DAG) qui augmente la force de développement et la phosphorylation de myosine au niveau de la serine- 19. En plus, la PKC active peut augmenter la phosphorylation de la RLC après l'inhibition de la phosphate des chaînes légères de myosine (MLCP) (Watanabe et al., 2001).

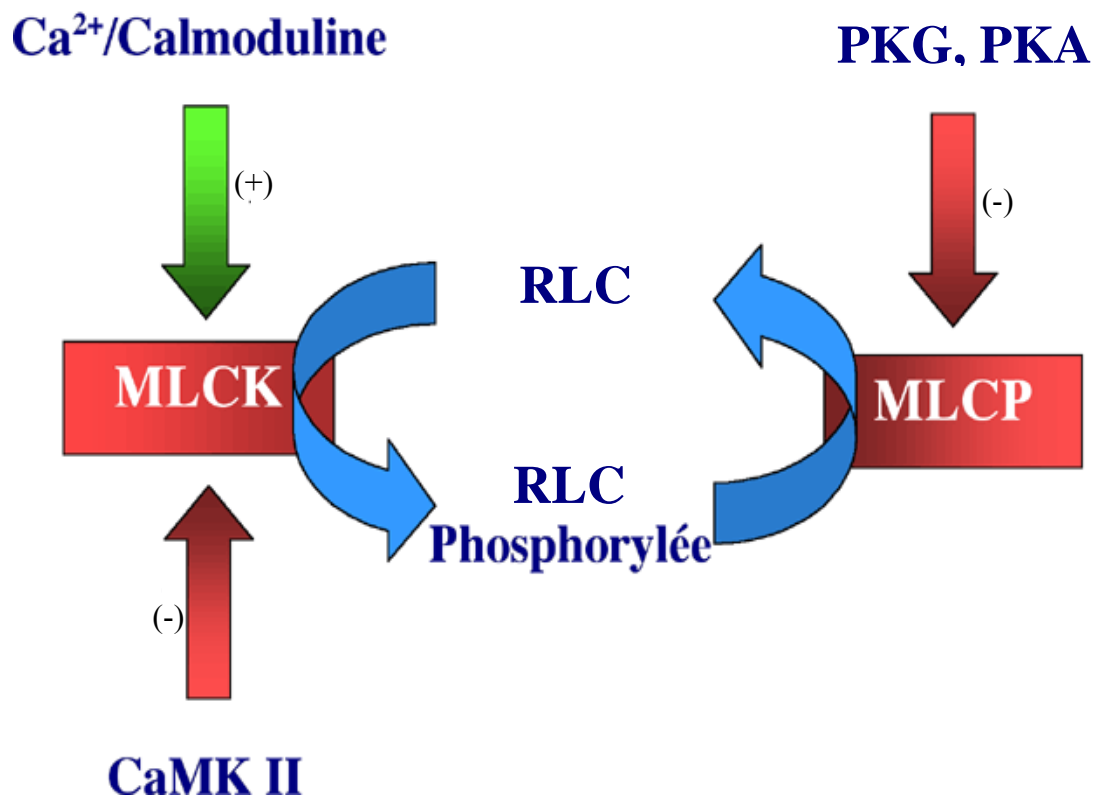
#### **3-2- Les facteurs inhibant l'activité de la MLCK**

Certains facteurs peuvent provoquer l'inhibition de l'activité de la MLCK par sa phosphorylation directe.

##### **3-2-1- La calponine et la caldesmone**

La calponine et la caldesmone sont des protéines qui se lient à l'actine dans les muscles lisses en inhibant l'interaction actine- myosine d'une manière semblable à la MLCK (Takahashi et Nadal- Ginard, 1991). Des études biochimiques récentes limitent la longueur de la séquence d'acides aminés responsable de la liaison à l'actine, 37 acides aminés pour la calponine (Mezgueldi et al., 1992), et de 32 à 46 acides aminés pour la caldesmone (Wang et al., 1991; Mezgueldi et al., 1992).

La caldesmone est la protéine majeure des muscles lisses de poulet qui réagit avec la calmoduline d'une manière Ca<sup>2+</sup>- dépendante, et d'une manière indépendante avec l'actine, la tropomyosine et la myosine. La caldesmone réagit avec l'actine, particulièrement avec le domaine contractile de l'actine (Sohn et al., 2001).



**Figure 7.** Activation de la MLCK par le complexe  $\text{Ca}^{2+}/\text{Calmoduline}$ .

L'activité de la MLCK est régulée par le complexe  $\text{Ca}^{2+}/\text{Calmoduline}$  et par d'autres protéines kinases (Stephane et al., 2005).

CaMK II: protéine kinase II dépendante de la calmoduline

La calponine (34KDa) est une protéine spécifique du muscle lisse, qui participe avec la caldesmone dans plusieurs processus. La calponine et la caldesmone se lient à l'actine et inhibent la phosphorylation de la  $Mg^{2+}$ -ATPase de la myosine du muscle lisse, donc la contraction du muscle lisse (Sohn et al., 2001).

### **3-2-2- La PKC**

Le PKC peut, directement, phosphoryler les chaînes légères de la myosine II dans des sites de phosphorylation différents de ceux de la phosphorylation de la MLCK. Donc, elle phosphoryle la RLC au niveau de la serine-1, la serine-2 et la thréonine-3, et la PKC inhibe la contraction stimulée (Watanabe et al., 2001). La phosphorylation de la PKC inhibe l'activité ATPasique de la myosine II activée par l'actine et diminue le taux de phosphorylation de la RLC (Nishikawa et al., 1984).

### **3-2-3- Les kinases activées par la protéine P21 (P 21 activated kinase) (PAKs)**

Les PAKs peuvent affecter la contraction du muscle lisse grâce à la phosphorylation d'un ou de plusieurs protéines régulatrices de la contraction: la MLCK (Sanders et al., 1999), la MLCP (Takizawa et al., 2002), et la caldesmone (van Eyk et al., 1998). La phosphorylation de la MLCK par les PAKs est associée avec la diminution de l'activité de la MLCK, l'inhibition de la phosphorylation de la RLC, et l'inhibition de la contraction musculaire (Sanders et al., 1999). Ces kinases sont impliquées dans la locomotion cellulaire. D'autres études démontrent que l'activation des kinases peut provoquer la locomotion, la contraction et la phosphorylation de la RLC directement (Sells et al., 1999). L'observation que l'activité de la MLCK est inhibée en concentration saturante de  $Ca^{2+}$  et de calmoduline suggère que les PAKs sont différentes de la plupart des autres kinases qui phosphorylent la MLCK; elles ont donc un effet direct sur la vitesse maximale de la réaction catalysée par la MLCK (Sanders et al., 1999); plutôt que celui de l'affinité pour la calmoduline (Gallagher et al., 1997).

#### **A- La PAK 1**

La phosphorylation de la MLCK par la PAK1 est responsable de la diminution de la phosphorylation des RLC de la myosine dans des conditions stables. Pour déterminer si l'activité de la MLCP est augmentée par la PAK1, il faut déterminer le taux de relaxation de fibre contractée au maximum sous des conditions qui accélèrent l'inactivation de la MLCK (Lee et al., 1999).

#### **B- La PAK 2**

La PAK2 est l'isoforme le plus prédominant de la famille des kinases PAKs dans les cellules non musculaires (Kanaus et Bokoch, 1998). Cette enzyme catalyse la phosphorylation

de la RLC au niveau de la serine-19 de la myosine II des cellules non musculaires (Chew et al., 1998). La MLCK active est phosphorylée sur les résidus serine-439 et serine-991 par la PAK2 active, en absence du complexe  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmoduline; la PAK2 catalyse la phosphorylation des résidus serine-439 et 991 dont la liaison de la calmoduline au MLCK bloque la phosphorylation de la serine-991 par la PAK2 (Zoe et al., 2000). La PAK2 peut phosphoryler directement la MLCK en inhibant son activité et en inhibant le développement de tension isométrique (Zoe et al., 2000).