

FICHE STRUCTURALE PARTIE 2

yooo et bah on est reparti pour une seconde et dernière fiche de structu sachant que celle-ci reprendra les videos 3,4 et 5 qui sont des nouvelles notions! Je vais essayer d'inventer des mémos et donner des explications en + dès que je peux. C'est un cours pas facile vers la fin je vous avoue (j'espère que vous avez pas impasse la biocell)

I. Caractéristique de la structure tertiaire

Rappels : La **structure tertiaire** correspond à la configuration tridimensionnel du **polypeptide complet**.

-> La **structure secondaire** est complètement des liaisons H

-> La **structure tertiaire** est plus « **flexible** », sa structure peut fluctuer ou subir des modifs.

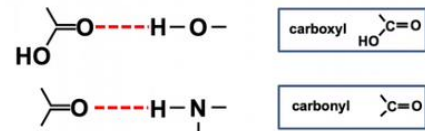
II. Stabilisation de la structure tertiaire

1. Liaisons non covalentes (d'énergie faible/ moyenne)	2. Liaisons covalentes (d'énergie forte).
<p>Liaisons apolaires ou hydrophobes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - à l'intérieur de la prot. - indépendante au PH - creation d'un coeur apolaire a l'intérieur de la prot. 	<p>Pont disulfures:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liaison entre 2 souffres de 2 Cystéines. - On peut observer la formation deux type de ponts disulfures : INTRA-chaine (entre 2 Cys du même polypeptide) et INTER-chaines (entre 2 Cys de 2 polypeptide différents) - diminue la flexibilité mais augmente la solidité de la structure tridimensionnelle. - Nécessitent des agents oxydants ou des enzymes.
<p>Liaisons hydrophiles= hydrogenes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - interieur et/ou ext de la prot - dépendante du PH. - faible énergie 	
<p>liaisons ioniques=pont salins=electrostatiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> - interaction entre un groupement chargé positivement d'1 AA et négativement d'1 autre AA. - La plupart des groupes chargés à la surface d'une protéine interagissent avec l'eau plutôt qu'entre eux. - interaction de faible énergie. 	

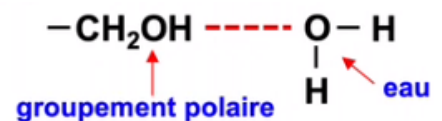
On observe les liaisons hydrogènes dans deux cas de figure :

1- Association entre le groupement polaire de 2 AA :

entre le groupement -OH ou -NH des chaines latérales d'un AA et le =O du carboxyl d'un autre AA **ou**
entre le groupement -NH d'une liaison peptidique et le =O du carbonyl d'une autre liaison peptidique



2- Association entre un **groupement polaire d'un AA** à la surface de la protéine et une **molécule d'eau**



III. Motifs et Domaines de la structure tertiaire

5 motifs à retenir :

- Coiled Coil (Coiled helices)
- Helix-loop helix
- Helix-Turn-Helix
- Zinc Finger
- bZIP (basic leucine zipper)

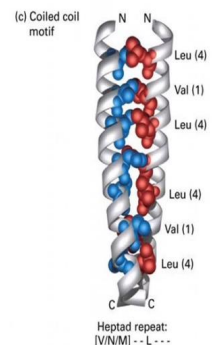
Def : La **structure tertiaire** peut contenir plusieurs régions distinctes: des **domaines**, avec des **caractéristiques structurales et fonctionnelles spécifiques**, reliées par des régions de liaison.

Les **domaines** sont formés par la **combinaison** d'éléments structuraux super-secondaire : les **Motifs**

Les **Motifs/domaines** peuvent donner une indication sur la fonction de la protéine mais pas toujours

A) Le motif coiled coil (hélices torsadées)

- **Def** : Assemblage d'hélices alpha torsadées entre elles
- **Situation** : beaucoup dans les **protéines fibreuses structurales + dans les protéines qui lient l'ADN** (facteurs de transcription)
- **Hélice alpha** : est une **répétition de 7 acides aminés** (dit répétitions « heptad ») de **résidus hydrophobes** dont la Valine, l'alanine ou la méthionine (**mémo** : **Val inhala de la méth**)
- **Nature** : peuvent être **amphipatiques** -> AA **hydrophobes** (interaction à l'intérieur) et AA **hydrophiles** (interactions à l'extérieur) présents dans les hélices.

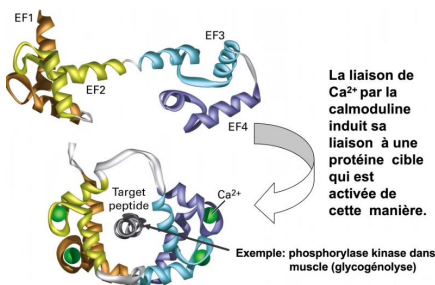
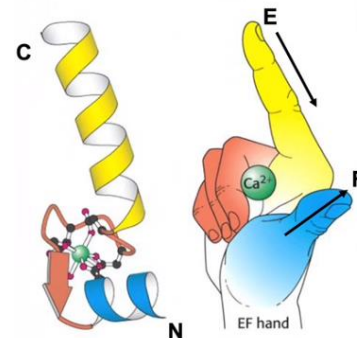


B) Le motif Hélice-BOUCLE-hélix



Le petit Théo

- **Def** : Assemblage de **2 hélices α** liées à une **boucle** formée d'une **douzaine d'AA**. Prend la **forme d'une main** (EF hand) l'ion **Ca²⁺** se situerait dans la **paume** et les 2 hélices (E et F) formeraient le **pouce et l'index** relevés.
- **situation** : présent dans **+ de 100 protéines qui fixent le calcium + dans certains facteurs de transcription** (liant l'ADN)
- **Nature** : présence d'AA **hydrophiles** à des positions critiques dans la **boucle** -> **Thréonine, asparagine** (AA **polaires non chargés**) + **Aspartate, glutamate** (AA **polaires et chargés**) (**mémo** : **Théo aspire à glow up en Spartacus**)
- L'ion de calcium se fixe **grâce aux atomes d'O** des résidus d'AA+ 1 molécule d'H₂O



Exemple : La calmoduline composée de 4 motifs hélice-boucle-hélix permet de fixer 4 molécules de Ca²⁺.

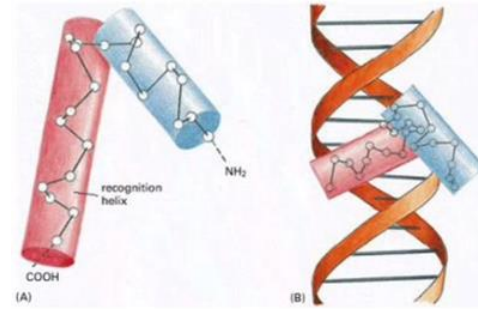
C) Le motif hélice-COUDE-hélix

- **Def** : composé de **2 hélices α** (chacune de 7 à 9AA) reliées par un **court segment protéique** (2 à 6aa) formant un « **tournant** » / **coude**. Composé au total de **20 AA**.
- **Situation** : dans les **protéines qui lient l'ADN** (facteurs de transcription)

- **Role** : chaque hélices n'a pas le même rôle :

✓ **1 hélice de reconnaissance** (en rouge) de séquences spécifiques de l'ADN : se lie au grand sillon de l'ADN à travers une série de liaisons d'hydrogène et de Van der Waals (= interaction électrique d'intensité faible entre atomes ou molécules) avec les bases de l'ADN.

✓ **La seconde hélice** (bleu) , stabilise l'interaction entre la protéine et l'ADN par l'interactions hydrophobes avec l'hélice de reconnaissance

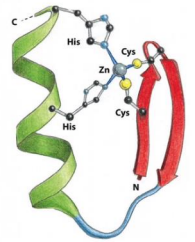


D) Le motif à doigt de zinc (zinc finger)

- **Def** : sont communs aux protéines qui lient aussi bien l'ADN que l'ARN.

- **Nature** : Ce motif est composé de 25 à 30 AA, avec 1 hélice α et 2 feuillets β (voir le schéma)

On remarque qu'un ion de zinc est maintenu en position par 2 résidus cystéine et 2 résidus histidine ++



Remarque : L'ion de zinc n'interagit pas avec l'ADN mais stabilise la structure

E) Le motif bZIP (basic leucine zipper)

- **Situation** : dans de nombreuses protéines eucaryotes de liaison à l'ADN

- **Nature** : La partie basique (riche en lysine/arginine) de la région N-terminale du domaine fait la liaison avec des séquences spécifiques de l'ADN

La partie C-terminale riche en hélice α contient la partie avec la leucine zipper ou « glissière à leucine ». Cette partie est nécessaire afin de maintenir ensemble (de dimérisées) les deux chaînes (E et F) du facteur de transcription.

F) Les Protéines avec plusieurs motifs/domaines

De nombreuses protéines peuvent être composées de différents motifs/domaines en séquence linéaire (qui reproduit la séquence dans le gène).

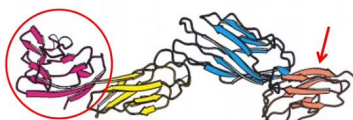
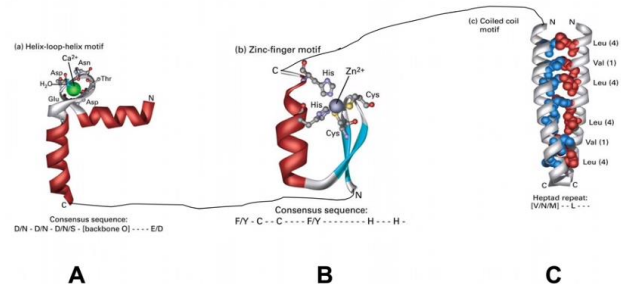
-> Cela permet à la protéine de réaliser de multiples fonctions.

Exemple : Nous avons une protéine ici composé de gauche à droite :

A- Un motif Hélice-Boucle-Hélice

B- Motif de doigt de Zinc

C- Domaine Coiled-Coil



Exemple 2

Exemple: la protéine CD4 contient 4 domaines « immunoglobuline » présents dans de nombreuses protéines du système immunitaire

I. La dénaturation des protéines

A) Généralités

Def : C'est un processus physique qui **détruit les structures secondaires, tertiaires et quaternaires** de la protéine mais **PAS primaire** ce qui induit une perte de la fonction de la protéine.

- Peut être réversible (mais souvent les protéines reste altérées)
- la protéine devient insoluble

Elle peut être causée par :

Mécanismes	Liaisons cassées
Changement de PH	- hydrophile - ionique
composé organique détergeant chaleur	- hydrogènes - hydrophobes
métaux lourds	- ponts salins - ponts disulfures

B. Altération de la structure tridimensionnelle des protéines

Deux raisons principales sont à la base de la conformation anormales ou du repliement erroné des protéines:

Mutation génétique	dysfonctionnement des protéines d'assemblages								
<p>Une mutation génétique → changement de codon → changement d'AA → perturbation de la structure tridimensionnelle → modification de fonction → maladie.</p> <p>Ex de la drépanocytose: le Glutamate en position 6 remplacé par la Valine. Formation de HbS au lieu de HbA -> Le principal problème c'est que l'HbS polymérise facilement ce qui provoque une déformation des érythrocytes en faucille, les rendant fragile et peut engendrer une obstruction des capillaires sanguins <i>(un globule rouge sain est capable de se déformer pour passer dans les tout petits capillaires ce qui n'est pas le cas des faucilles, rigides qui vont se coincer)</i></p>	<p>Formation d'agrégats (plaques amyloïdes dans maladies neurodégénératives) avec un rôle pathogène probable.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Maladies</th> <th>Protéines impliquées</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Maladie d'Alzheimer</td> <td>Peptide Aβ</td> </tr> <tr> <td>Maladie de Parkinson</td> <td>α-synucléine</td> </tr> <tr> <td>Maladie de Creutzfeld-Jacob</td> <td>Protéine à prion</td> </tr> </tbody> </table>	Maladies	Protéines impliquées	Maladie d'Alzheimer	Peptide A β	Maladie de Parkinson	α -synucléine	Maladie de Creutzfeld-Jacob	Protéine à prion
Maladies	Protéines impliquées								
Maladie d'Alzheimer	Peptide A β								
Maladie de Parkinson	α -synucléine								
Maladie de Creutzfeld-Jacob	Protéine à prion								

II. La structure quaternaire

A) Rappels :

Assemblage (oligomérisation) de deux ou plusieurs chaînes polypeptidiques (facultatif):

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

- **homo-oligomeres**: association de chaînes **identiques**.
- **Hetero-oligomeres**: association de chaînes **différentes**.



Elle est stabilisé par des interactions: liaisons non covalentes

(**électrostatiques+ Hydrogènes+ Hydrophobes**) + des ponts disulfures (covalentes).

Parmi les protéines, la **moitié** possèdent des structures quaternaire, dont

- 2/3 sont des **homomères**
- 1/3 sont des **hétéromères**

B) De la structure de la protéine à sa fonction (voilà la c'est le moment où j'ai l'impression d'être tutrice d'histo ou de biocell)

Pour illustrer le cours, le prof va présenter 4 exemples de protéines ayant des structures et fonctions différentes :

- > **Le collagène** : protéine structurale
- > **Les anticorps** : Défense immunitaire
- > **Myoglobine/Hémoglobine** : Stockage et transport d'oxygène
- > **Récepteur à activité tyrosine kinase** : signalisation par hormone / facteurs de croissance

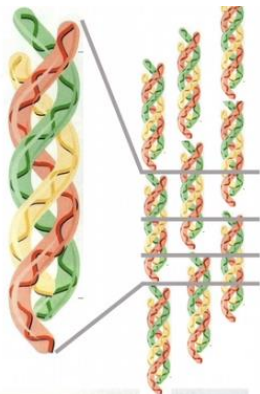
1- Le collagene

Le collagène est **la protéine la plus abondant chez les mammifères (25%)**

C'est une **protéine structurale présente dans la matrice extracellulaire** des organismes animaux et il est caractérisé par une grande résistance à la tension.

Le collagène est principalement produit par :

- Les **fibroblastes** des tissus conjonctifs
- Les **cellules musculaires lisses**
- Les **cellules épithéliales** (peau par ex).



Remarque :

- **L'hydroxylysine et l'hydroxyproline** sont produit à partir de **modification post-traductionnelle** (ajout d'un OH sur l'AA).

- La **Pro/HP** induisent des **torsions** de l'hélice du collagène (à cause de la **structure cyclique de la proline**).

-La petite taille de la **glycine** permet ici **d'accommoder l'espace entre les chaînes alpha**.

On retrouve près de 27 types de collagène :

Il s'agit de trimères composés de **3 chaînes alpha** identique ou pas (à pas confondre avec les hélices alpha)

Les 3 chaînes alpha forment une triple hélice.

→Les trimères s'alignent les unes sur les autres en rangées décalées (décalées de 1/4 entre elles comme sur le schéma)

3. Les AA sont riches en :
proline,
en **4-hydroxyProline (HP)**,
en **5-hydroxyLysine**
en **Glycine**

Les chaînes alpha apparaît comme un poly-tripeptide
GLY-PRO-HP.

4. La structure du collagène est **renforcée par des liaisons covalentes** entre des aldéhydes dérivés de la lysine et la 4-hydroxylysine

2- Les IG/ anticorps

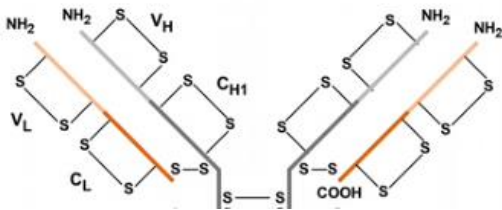
A) Généralité

Les anticorps sont des **immunoglobulines** qui ont **plusieurs caractéristiques** :

- Ce sont des **glycoprotéines**
- Ils existent sous forme **soluble dans les liquides biologiques** (circulent dans le sang) ou sous forme de **récepteurs membranaires** exprimés à la surface des **lymphocytes B**
- Ils sont **synthétisés par les lymphocytes B** (immunité humorale) en réponse à l'exposition de molécules reconnues comme étrangères par l'organisme (antigènes)
- Ils **reconnaissent et lient l'antigène** contre lequel ils ont été produits

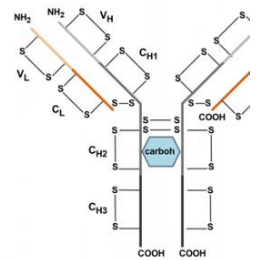
B) La structure des Anticorps

Structure globale	Structure fonctionnelle : bipolaire
<ul style="list-style-type: none"> • 2 chaînes légères identiques <p>-> La chaîne légère est associée à la chaîne lourde par un ponts disulfure Chaque chaîne contient 2 ponts S-S intramoléculeaires</p>	<p>Région N-Terminales : Domaines variables (V) des 2 chaînes légères et 2 lourdes. <i>En gros pour comprendre chaque IG va avoir une partie commune : le domaine constant mais aussi un domaine variable spécifique à chaque IG. Et on sélectionnera l'Ig qui aura le domaine le plus complémentaire avec l'antigène auquel on est confronté afin d'en faire des clones et lutter contre ce dernier.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2 chaînes lourdes identiques <p>2 ponts S-S relient les 2 chaînes lourdes après les extrémités C terminales des chaînes légères. Cela crée une région flexible. → Chaque chaîne contient 4 ponts S-S intramoléculeaires (4 rectangles) (voir schéma ++)</p>	<p>Extrémités C-terminales : Domaines constant (C) des 2 chaînes lourdes forment un fragment Fc (fragment cristallisable)</p> <p>-> <i>Reconnaissance de récepteurs spécifiques sur les cellules immunitaires</i> <i>- La partie glycane est au centre du Fc : rôle structural indispensable pour l'interaction du Fc avec les cellules immunitaires.</i></p>



Légende :

N-ter : région variable VL (partie rouge claire)
C-ter : région constante CL (rouge foncé)
Chaines rouges = chaînes légères
chaines grises = chaînes lourdes avec les 4 ponts S-S



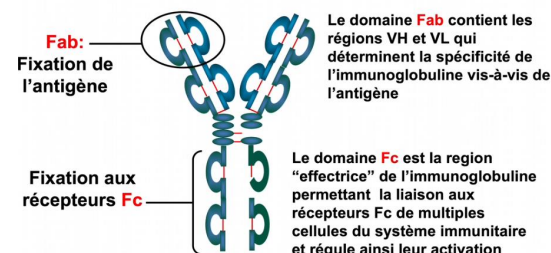
Sites de liaison de l'anticorps à l'antigène :

Terminologie : Le site de liaison de l'anticorps c'est le **paratope** qui va se lier au site de l'antigène → l'**épitope** ++++ (a savoir ça c'est super important). On a un :

- **Domaine Fab** qui permet la **fixation de l'antigène**
- **Un domaine Fc** qui permet la **fixation aux récepteurs**

À l'extrémité d'un Fab :

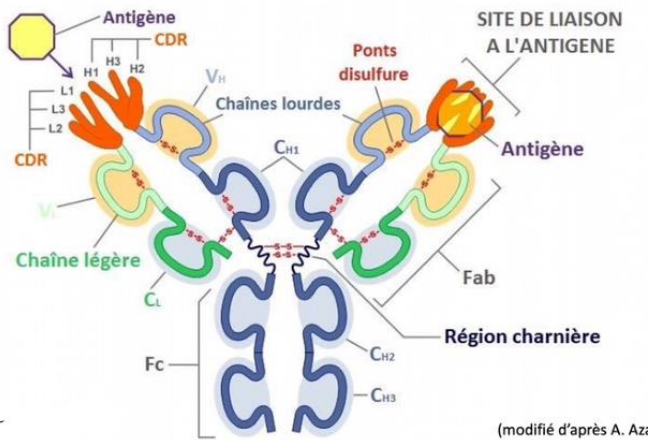
→ Les domaines **N-ter** des chaînes lourdes et légères, **VH et VL**, **incluent 3 régions hypervariable CDR (complementary determining region)** :



-> **3 de la chaîne lourde VH (H1, H2, H3) et 3 de la chaîne légère VL (L1, L2, L3).**

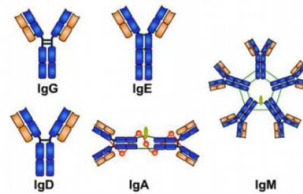
→Le **repliement** des chaînes VH et VL induit le **rapprochement des 6 CDR** permettant la **formation du site de liaison de l'anticorps à l'antigène.**

Schéma récap :



On observe **5 classes/isotypes d'immunoglobulines** différente en fonction de la composition de la chaînes lourde et légère :

- IgG : chaîne lourde γ (gamma) : monomère
 - IgM : chaîne lourde μ (mu) : pentamère
 - IgA : chaîne lourde α (alpha) : mono ou dimère
 - IgD : chaîne lourde λ (delta) : monomère
 - IgE : chaîne lourde ϵ (epsilon) : monomère
- et chaîne légère κ (kappa) ou λ (lamda)



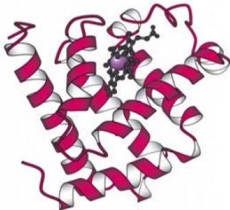
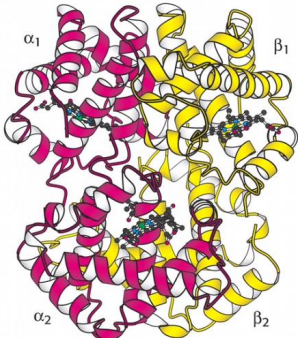
3- La famille des globines qui lient l'oxygène

A) Généralité : Myoglobine (Mb) et l'hémoglobine (Hb)

les molécules fixant l'oxygène sont apparues au début de l'évolution

Molécules	Fonctions	Caractéristiques communes	Caractéristiques divergentes
Myoglobine (Mb)	Le stockage de l'oxygène	Association de la partie protéique à un noyau organique polycyclique appelé « hème » comportant un atome de Fer (Fe²⁺) -> Le noyau de l'hème permet de fixer l'oxygène	Structure monomérique liant à saturation <u>1 molécule d'oxygène</u> → Activité restreint au niveau du muscle squelettique et cardiaque : Stocke et facilite la diffusion de l'oxygène. →Présent dans le sang en cas de pathologie musculaire ou cardiaque
Hémoglobine (Hb)	Le stockage et le transport de l'oxygène	idem	- structure tétramérique liant à saturation <u>4 molécules d'O₂</u> - stocke et transporte l'O ₂ dans les érythrocytes

B) La Myoglobine Vs Hémoglobine

Myoglobine	Hémoglobine
<p>La myoglobine est composée de 2 parties (il lit la diapo)</p> <p>1) une chaîne polypeptidique simple (de 153 acides aminés /Mr 16.700) composée à 78% de 8 hélices α connectées par des repliements</p> <p>2) un groupe prosthétique non-polypeptidique, le "hème", qui est responsable de la fixation de l'oxygène</p>  <p>Rappel: groupe prosthétique: molécule non-protéique liée à protéine pour lui permettre de fonctionner</p>	<p>L'hémoglobine (il lit juste la diapo)</p> <p>L'hémoglobine (Mr 64.500) apparaît comme une sphère ayant un diamètre d'environ 5,5 nm. Sa structure quaternaire est un tétramère avec 2 sous-unités α (141 aa) identiques et 2 sous-unités β (146 aa) identiques. Chez l'adulte: HbA 2α 2β.</p> <p>Les 4 sous-unités (2α et 2β) contiennent chacune un groupe prosthétique hème, donc 4 hèmes par molécule de Hb.</p> <p>Bien que moins de la moitié des aa soit identique dans la sous-unité α et la β, leur structure 3D est très similaire. De même leur structure tertiaire est similaire à celle de la myoglobine alors que les 3 polypeptides n'ont que dans 27 positions des aa identiques.</p> 

C) L'hémoglobine

Le tétramère de Hb apparaît comme composé de 2 dimères identiques ($\alpha_1\beta_1$) et ($\alpha_2\beta_2$).

Au sein de ces dimères les 2 sous-unités, α et β , sont liées par de fortes interactions hydrophobes impliquant plus de 30 acides aminés.

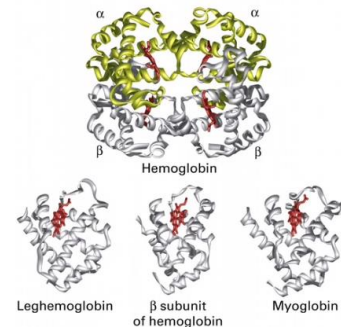
D'autre part, les 2 dimères sont liés entre eux par des interactions hydrophobes, mais également par des liaisons polaires. Ces interactions impliquent 19 acides aminés et sont moins fortes permettant des mouvements d'un dimère vis-à-vis de l'autre.

Chaque sous unité de l'Hb, les **2 alpha et les 2 béta**, a une **structure tertiaire semblable à celle de la myoglobine** :

- Une chaîne polypeptidique faite **principalement d'hélices alpha**
- Un groupe **hème capable de lier l'oxygène**

On remarque une **forte ressemblance de la chaîne béta de l'Hb et la leghémoglobine** (plantes) par rapport à la **myoglobine**.

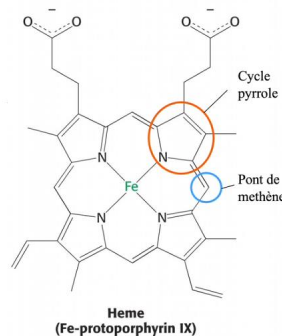
Ceci reflète donc une **remarquable conservation** de ses molécules dans l'évolution.



D) Le groupe Hème

L'hème se compose :

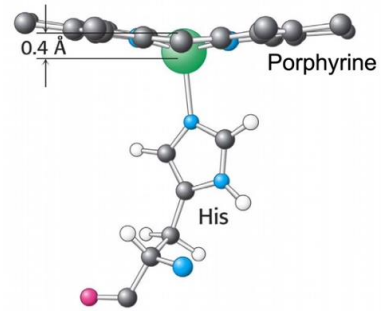
- 1) d'un anneau de protoporphyrine, une structure cyclique composée de 4 anneaux de pyrrole reliés par des ponts de méthène.
- 2) d'un atome de Fer dans l'état ferreux (Fe^{2+}), relié par 4 liaisons de coordination aux azotes des anneaux de pyrrole.



Tit. Toute vente ou reproduction est interdite.

1. Le Fer dans la désoxyhémoglobine

Comme dis plus haut, l'ion de fer peut former **2 autres liaisons de coordination**, placées de chaque côté de **l'anneau de Protoporphyrine**. Une liaison **relie l'atome de Fer à l'anneau imidazole** d'un résidu histidine de la chaîne polypeptidique.



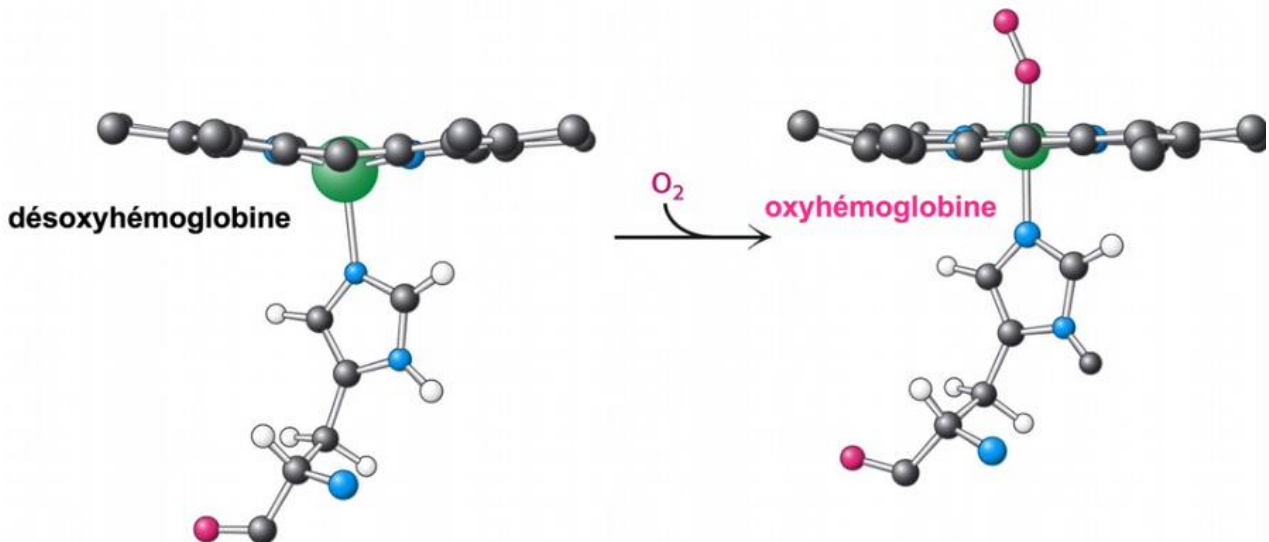
Ce qui est important de noter, c'est :

En absence d'oxygène, dans la désoxyhémoglobine, le Fer est légèrement en dehors du plan de l'anneau protoporphyrine.

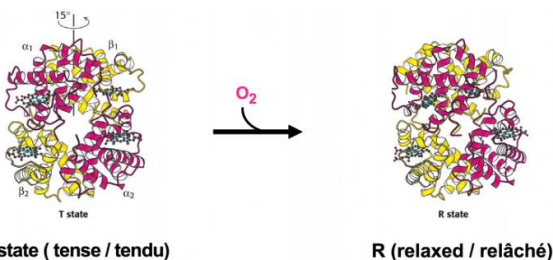
2. Le Fer dans l'oxyhémoglobine

En présence d'oxygène (O₂) celle-ci se lie au 6ème site de coordination du Fer.

La liaison de l'oxygène produit un réarrangement des électrons dans le Fer, qui se déplace à l'intérieur du plan de l'anneau de protoporphyrine, "tirant avec lui" le résidu histidine de l'Hb.



Cette liaison de l'oxygène à l'hème provoque un **changement général de la structure quaternaire** de l'hémoglobine, avec un **changement de conformation des chaînes polypeptidiques**, On aboutit donc à deux formes de l'hémoglobine :



T state (tense / tendu)

R (relaxed / relâché)

- correspond à la désoxy-Hb

- les 2 dimères $\alpha\beta$ sont liés par des interactions (hydrophobes et polaires) limitant les mouvements des polypeptides

- est la forme de l' Hb de basse affinité pour l'O₂ (mais elle est néanmoins capable de lier l'O₂ !!!)

- correspond à l'oxy-Hb

- la fixation de l' O₂ a affaibli certaines liaisons polaires entre les dimères permettant des mouvements

- est la forme de Hb de haute affinité pour l'O₂.

D) Les effets différents de la myoglobine et de l'Hb sur l'affinité de l'oxygène :

•L'affinité de la **myoglobine** (monomère) pour l'**oxygène est constante**

•Avec l'**hémoglobine**, la **liaison de l'oxygène à une sous unité favorise l'apparition des sous unités de haute affinité pour l'oxygène.**

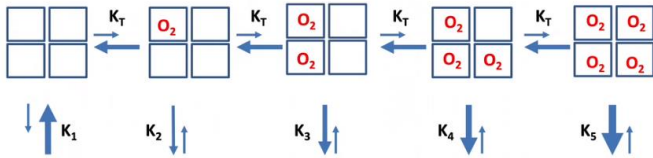
•Ce modèle est compatible avec un modèle de liaison ayant une **coopérativité positive**. (Rappel d'Enzymo)

Propriété de ce modèle :

- 1- Les **sous-unités sont identiques**
- 2- **Chaque sous unité peuvent changer de conformation**
- 3- Tout les sous unité vont de la **conformation à l'autre de façon simultanée**

Explication :

Etat T (tense/tendu)



Etat R (relaxed/relâché)

$K_R < K_T$ donc meilleure affinité de la forme R de l'hémoglobine pour l'O₂

L'oxygène déplace l'équilibre vers la forme R et donc va convertir la forme de basse affinité (T) en forme de haute affinité (R) pour l'O₂

Si on regarde le schéma on remarque à gauche (K₂) :

→ L'oxygène peut se fixer aux deux sous unité T et R. (T avec une moindre affinité / R haute affinité)

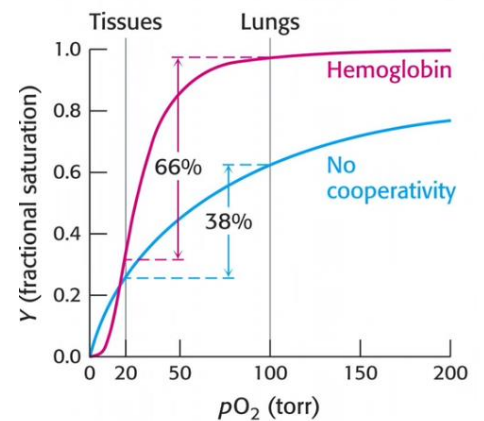
On remarque la fixation de l'O₂ à la sous-unité T qui favorise le passage à une conformation R.

Ainsi après 1 liaison d'un O₂, on bascule sur la forme R, vers une forme de haute affinité

E) Liaison non-coopérative versus coopérativité positive

Si l'on compare maintenant la courbe de saturation de l'Hb avec une liaison ayant une coopérativité et une sans.

On observe que **la courbe sigmoïdale de l'hémoglobine résulte en un plus grand degré de saturation de l'Hb**, surtout à des pressions élevées d'O₂.



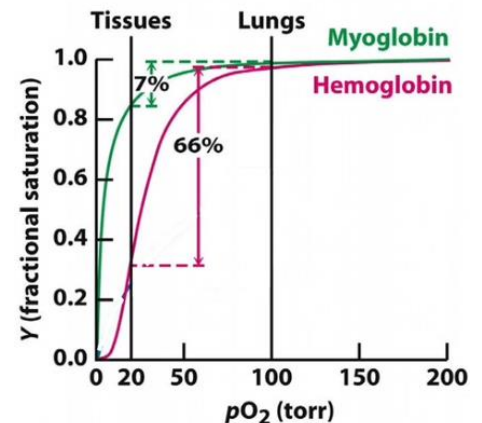
Le dernier site de liaison ouvert de l'hémoglobine, avec 3 sites déjà liés à O₂, a une affinité de liaison à l'O₂ au moins 20 fois supérieure à celle de l'hémoglobine désoxygénée.

Quels sont les avantages de la fixation coopérative de l'O₂ à l'Hb ?

Maintenant on étudie un graphique comparant l'Hb à la myoglobine

On remarque que :

1. Courbe de saturation en O₂ en fonction de la pression de O₂ (pO₂):
myoglobine: hyperbole (pas de coopérativité)
Hb: sigmoïde (coopérativité positive)
2. A pO₂ faible (muscle/tissus périphériques):
Myoglobine a plus grande affinité pour O₂ que Hb
3. Pour pO₂ élevée (poumons) : affinité pour O₂ de Hb similaire ou supérieure à celle de la myoglobine



Conséquences des différences entre Hb et myoglobine

1. A pO_2 basse (muscle): l'Hb transfère facilement l' O_2 à la myoglobine qui a une plus forte affinité
2. A pO_2 d'environ 100 mm Hg (poumons) : grâce à la coopérativité positive de l'Hb tétramérique ses 4 chaînes permettent de fixer 4 molécules de O_2 au lieu d'une si c'était la myoglobine

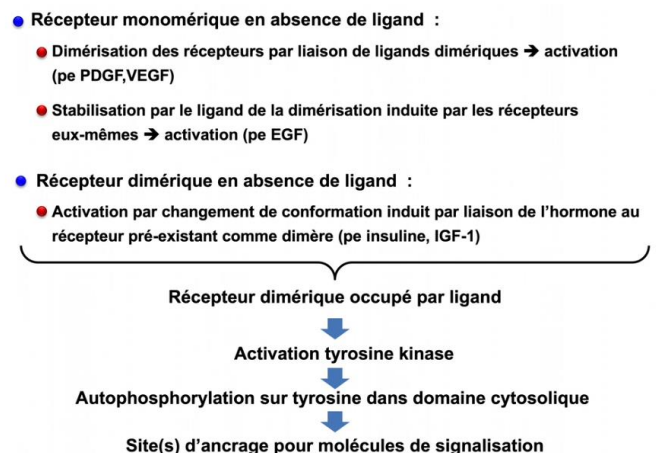
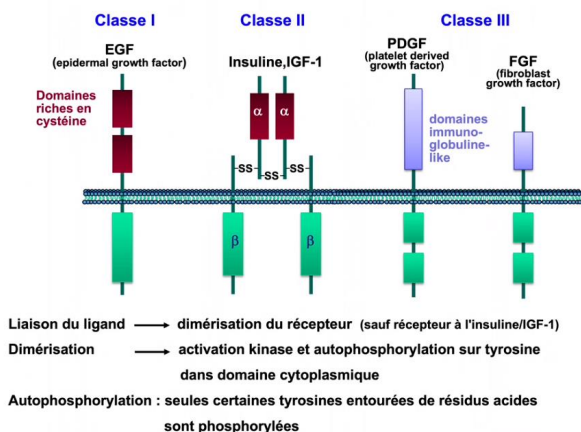
4- Les récepteurs à activité tyrosine kinase

Def d'un récepteur membranaire : protéine membranaire permettant la **détection spécifique de molécules de signalisation extracellulaire** (hormones, facteurs de croissance, ect) permettant la **transduction** de signaux intracellulaires.

Points communs des récepteurs à activité tyrosine kinase	
•	Possède un domaine extracellulaire liant le ligand
•	Un seul domaine transmembranaire (hélice alpha)
•	Domaine intracellulaire portant sur l' activité tyrosine kinase
•	Structure du récepteur sans ligand : monomérique
•	Activation de la tyrosine kinase suite à un changement de conformation induit par le ligand

On distingue 3 grande classes des récepteurs à tyrosine-kinase :

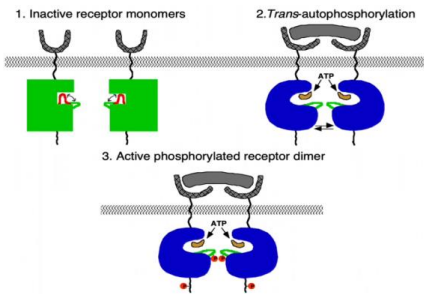
- **1) La classe 1** → Récepteur de l'**EGF** (facteur de croissance) avec un domaine **extracellulaire en monomère** riche en cystéine. Un **domaine kinase monobloc** en dessous.
- **2) La classe 2** → Deux récepteur dimérique, avec l'insuline et le Rc à l'**IGF-1** . Il s'agit d'un **tetramère** avec **2 sous unité Alpha** et **2 sous unité bêta**. Relié entre elles via des **ponts S-S**
- **3) Classe 3** → Rc **PDGF** et **FGF**, ils sont **monomère** comme les classes 1 à l'état inactif mais présente 2 différences : *Domaine extra-cellulaire à immunoglobuline + Domaine intra séparé par un insert.*



Point sur l'activation des Rc :

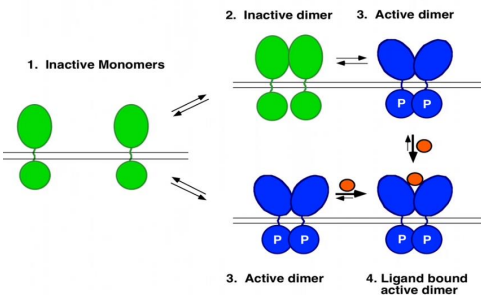
- Au début, à l'absence de ligand, les Rc sont **monomériques** ou **dimérique** ou peuvent se **stabiliser**.
- après l'apparition et la fixation du ligand, les Rc vont se mettre sous forme **dimérique**

Cas des récepteurs à activité tyrosine kinase dimérique (rappel de biocell...)



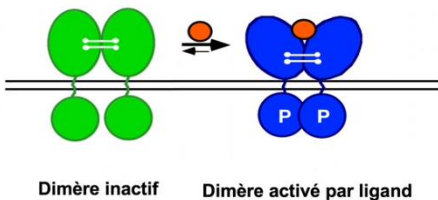
- 1- Phase inactive, en attente du ligand
- 2- Ligand arrive, dimérisation du Rc avec une trans-autophosphorylation
- 3- Rc activé et prêt à envoyer le message en intra-cellulaire

Cas d'un récepteurs qui s'auto active puis le ligand arrive afin de stabiliser l'ensemble



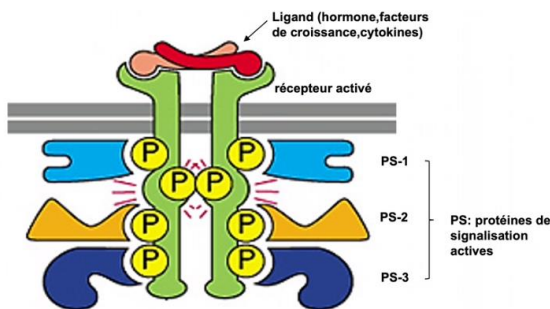
- 1- Forme inactive qui peut passer à la forme d'un
 - 2- Dimère inactif qui lui-même peut être sous la forme d'un
 - 3- Dimère actif.
- A l'arrêt du ligand, on passe de la conformation 3 à 4 avec un Rc activé avec son ligand dessus.

Cas des récepteurs dimérique de base, qui attende l'arrivé du ligand :



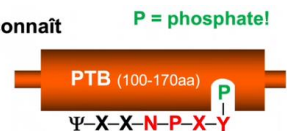
La signalisation par les récepteurs tyrosines kinase :

Les Rond avec un **P** représente les tyrosines phosphosylées qui servent de point d'ancrage pour les protéines de signalisation possédant un ou plusieurs domaine(s) SH2 ou PTB. On nous présente 3 domaines d'interaction dans les protéines de signalisation dont 2 reconnaît un AA phosphorylé (PTB et SH2) . (le prof lit la diapo)



- **PTB (PhosphoTyrosine Binding)** reconnaît **N-P-X-Y(P)** dans protéine/récepteur

X : n'importe quel acide aminé
Ψ : acide aminé hydrophobe

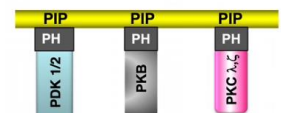


- **SH2 (Src Homology 2)** reconnaît **Y(P)-X-X-Ψ** dans protéine/récepteur

X : n'importe quel acide aminé
Ψ : acide aminé hydrophobe (fréquemment M)

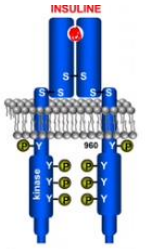


- **PH (Pleckstrin homology)** permet liaison des protéines aux phosphoinositides (PIP) de la membrane plasmique



Récepteur à l'insuline

- Le Rc appartient à la famille des **Rc membranaires à activité tyrosine kinase**
- Chez l'homme, il se trouve sur pratiquement sur **toutes les cellules**. C'est un récepteur **oligomérique** de 350kD ayant **2 sous-unités alpha** et **2 sous-unités bêta** :

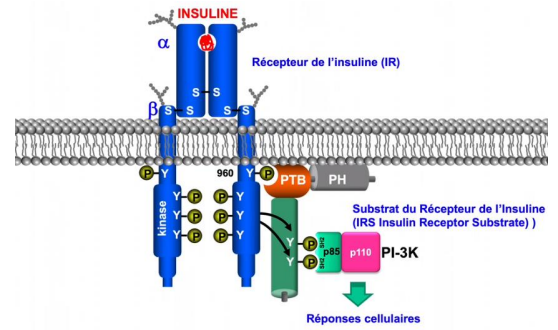


→ **Sous unité Alpha** : **Glycoprotéines extracellulaire de 130kD** liées entre elles et aux sous unités bêta par ponts S-S qui **portent le domaine de liaison pour l'insuline +++**

→ **Sous unité bêta** : **Glycoprotéines transmembranaires de 95kD** liées aux sous unités alpha par ponts S-S et c'est elles qui **portent l'activité tyrosine kinase et les sites d'autophosphorylation sur tyrosine +++**

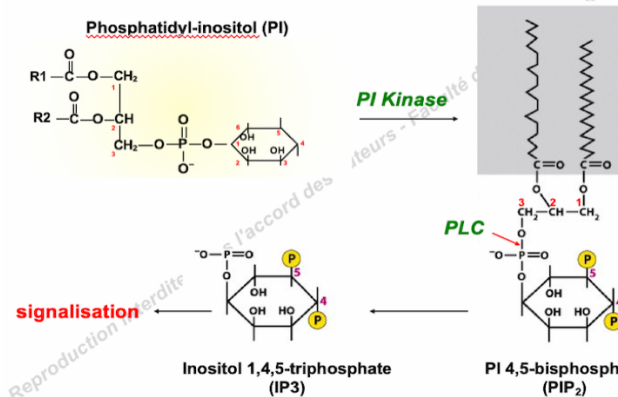
Comment est activé le Rc de l'insuline ?

- 1- **Fixation de l'insuline** sous unité alpha du Rc
- 2- **Activation des sous-unités bêta** qui s'auto phosphorylent
- 3- **Phosphorylation de la tyrosine 960** qui crée un site d'ancrage : IRS qui s'accroche sur son récepteur avec le domaine PTB.
- 4- Cela permet de recruter le domaine p85/p110/PI-3Kinase qui va permettre d'envoyer une réponse cellulaire.



Focus sur la PI3-Kinase : (rappel structural lipide)

PI kinase = phosphatidyl-inositol kinase phosphoryle le **phosphatidyl-inositol en position 4 et 5** sur le cycle inositol, ce qu'il fait qu'il possède **3 P** (il en avait déjà un) : il devient un **phosphatidyl-inositol 4,5-bisphosphate (PIP2)**
PLC coupe et génère l'**inositol 1,4,5- triphosphate ou IP3** => +++ majeur dans la signalisation

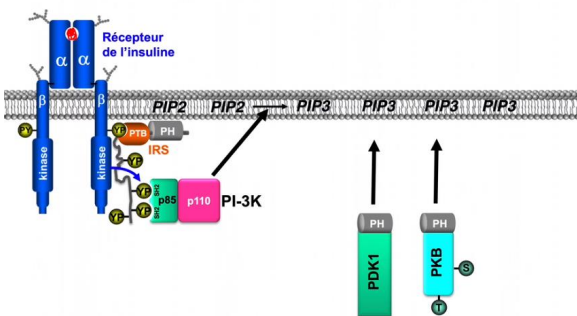


On revient sur le schéma de l'activation de l'insuline

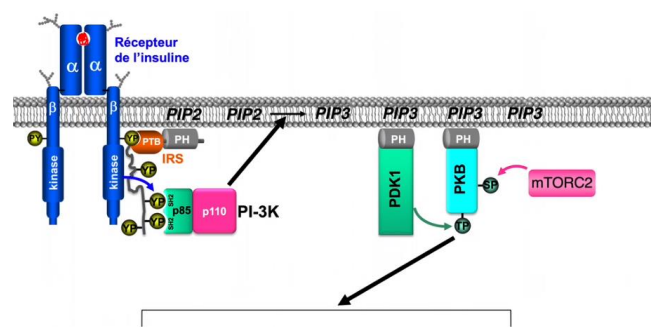
On va parler de **tyrosine kinase qui sont : PDK1 et PKB**.

Ces deux kinases possèdent un **domaine PH** et sont normalement **cytosolique** mais l'apparition des **produits** générés par la PI-3K : Les **PIP-3 au niveau de la membrane cellulaire** donne lieu à des signaux qui vont **attirer la PDK1 et la PKB vers la membranes cellulaire** permettant leur accrochage dessus.

De cette façon, un **réseau de signalisation** est formé



IRS : Insulin Receptor Substrate
 PDK1/PKB/mTORC2: S/T kinases (kinases phosphorylant sur sérine ou/et thréonine)
 PDK1: Phosphoinositide Dependent Kinase-1
 PKB: Protéine Kinase B



Métabolisme Survie cellulaire Croissance cellulaire

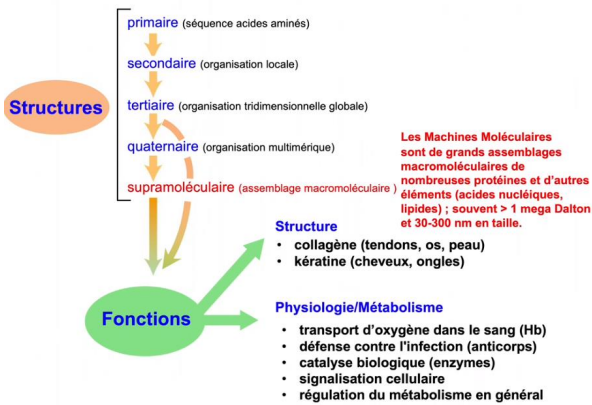
mTORC2: mammalian Target Of Rapamycin Complex 2

Marianémie Tutorat 2020/2021 Fiche de structurale part 2

En effet, la **PDK1**, via son activité kinase, **va phosphoryler la PKB** sur une **thréonine** qui sera **donc active partiellement**. On aura ensuite, la **phosphorylation** sur la **Sérine** de **PKB**, qui sera permise par une **autre thréonine kinase** : **mTORC2**. → **PKB sera donc totalement active**

La PKB devient donc pleinement active et permet donc d'envoyer les signaux métaboliques, de survie cellulaire ou de croissance cellulaire transmis par l'insuline au tout début.

5- Structure supra moléculaire et assemblage macromoléculaire



3 exemples de structure macromoléculaires :

Ces molécules sont souvent **supérieur à 1 Mega Dalton et entre 30- 300nm en taille.**
(Ce qui est énorme à cette échelle)

Machine ^o	Main Components	Cellular Location	Function
Replisome (4)	Helicase, primase, DNA polymerase	Nucleus	DNA replication
Le complexe d'initiation de la transcription comprend plusieurs protéines dont des hélicases, des facteurs de transcription, des ARN polymérases; est dans le noyau et permet la synthèse de l'ARN.			
Spliceosome (12)	Pre-mRNA, small nuclear RNAs (snRNAs), protein factors	Nucleus	mRNA splicing
Nuclear pore complex (12)	Nucleoporins (50-100)	Nuclear membrane	Nuclear import and export
Les ribosomes contiennent plus de 50 protéines et sont localisés dans le cytoplasme / la membrane du réticulum endoplasmique; permettent la synthèse protéique.			
Chaperonin (3)	GroEL, GroES (bacteria)	Cytoplasm, mitochondria, endoplasmic reticulum	Protein folding
Proteasome (3)	Core proteins, regulatory (cap) proteins	Cytoplasm	Protein degradation
Photosystem (8)	Light-harvesting complex (multiple proteins and pigments), reaction center (multisubunit protein with associated pigments and electron carriers)	Thylakoid membrane in plant chloroplasts, plasma membrane of photosynthetic bacteria	Photosynthesis (initial stage)
MAP kinase cascades (14)	Scaffold protein, multiple different protein kinases	Cytoplasm	Signal transduction
Le sarcomère comprend plusieurs filaments (myosine/actine) situés dans le cytoplasme des cellules musculaires et permet la contraction des muscles.			

2 caractéristiques à savoir sur ces structures :

- 1) Leurs molécules individuelles ont des sites de liaison **spécifiques** et de **haute affinité pour leur partenaire**.
- 2) Dans la cellule, **ces molécules s'assemblent spontanément pour former des complexes fonctionnels !**

FIINNIIIIIS

Bon alors j'avoue j'ai galéré sa mère pour la faire cette fiche PTDRRR. Bossez bien ces cours même si ils vous rapporteront pas bcp de points à l'examen c'est surtout des bases importantes à savoir.

Bref je fais une petite dédicace à

- Ma fio d'amour (P2 refoulé)
- A mes co-tuts Sarah et Elisa les s
- A vous touuuus
- Et (pcq j'ai pas oublié les poulettes) dédicace à mes deux fillottes, sûrement les deux meufs les plus drôles et celles qui débitent le + de conneries à la seconde après 1 petite bière. Léonie et Clothilde



Apprez vos tuteurs de biostats avec sarah qui va dégommer un Flambi

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.