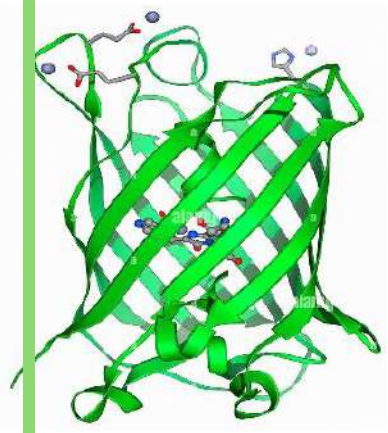
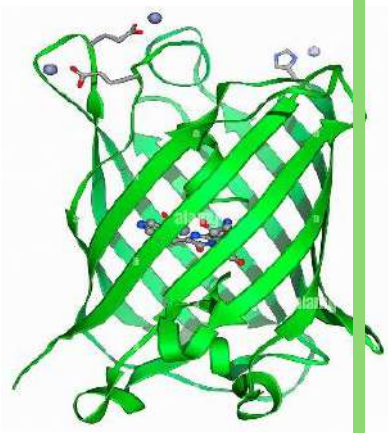


PROTÉINES

partie 2



Hello les loulous !! On se retrouve pour la deuxième partie de ce cours sur les protéines. C'est un cours assez lourd je ne vais pas vous mentir mais vous verrez que les QCMs dessus ne sont souvent pas très durs donc vraiment n'impassez pas !!! Comme d'habitude j'essaye de vous expliquez au maximum avec cette police. Aller courage les loulous c'est le vrai dernier cours de structu cette fois !!

Le professeur dans ce cours détaille les 4 protéines citées dans la partie précédentes ayant des fonctions très différentes qui sont :

- Le **collagène**
- Les **anticorps**
- La **myoglobine/hémoglobine**
- Les **récepteurs à activité tyrosine kinase**

Le collagène

- Protéine la plus **abondante** chez les mammifères (représente **25 %** des protéines)

- Protéine **structurale** présente dans la **matrice extracellulaire** des organismes animaux qui possède une **grande résistance** à la tension.

- Produit par différents types de cellules : - **fibroblastes** (dans tissu conjonctif)
  - **cellules musculaires lisses**
  - **cellules épithéliales**

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

Vous reverrez ces différents types de cellules en histologie au S2 ne vous en faites pas si vous ne savez pas ce que c'est.

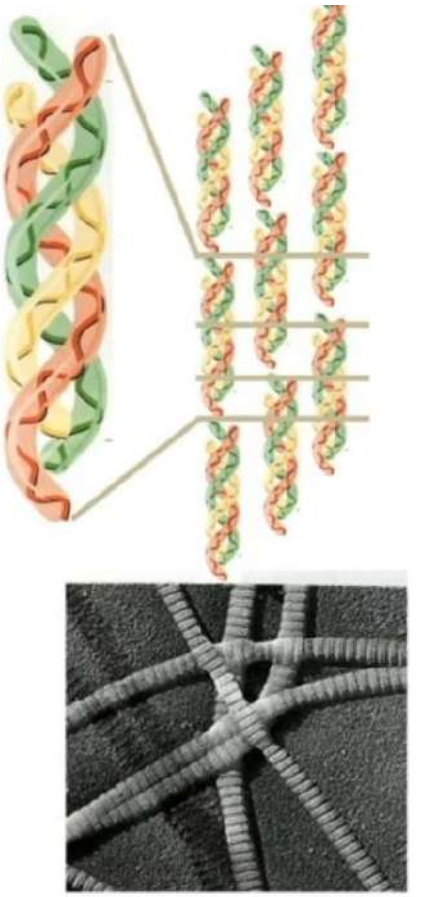
On retrouve près de **27 types de collagènes** différents qui diffèrent par leurs **chaînes alpha**, qui sont codées par **43 gènes différents** ce qui explique cette diversité.

Malgré tout, ces collagènes ont en commun certaines caractéristiques structurales comme :

- ✓ Il s'agit de **trimères** composés de **3 chaînes alpha** (attention pas **HELICE** alpha) qui sont soit **identiques** soit **différentes.**

- ✓ Les 3 chaines alpha forment **une triple hélice**. Les trimères s'alignent en rangée décalée de ¼ de longueur *(vous voyez sur la photo que chaque colonne de collagène est un peu décalée par rapport à la colonne d'à côté. C'est ce qui va donner cette structure particulière voir photo grise ci contre)*

- ✓ La composition en AA : riches en **Proline**, en **4-hydroxyproline (HP)**, en **5-hydroxylysine**, **lysine** en **Glycine.**



Organisation caractéristique des fibres en bandes (64-70nm)

Les chaînes alpha apparaissent comme un **poly-tripeptide GLY-PRO-HP** *(glycine – proline - hydroxyproline). Cela signifie qu'on a souvent des répétitions de ces trois acides aminés dans cet ordre mais attention on a aussi d'autres acides aminés comme l'hydroxylysine citée précédemment.*

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

L'**hydroxylysine** et l'**hydroxyproline** sont rares dans les protéines et sont produites à partir de **modifications post-traductionnelles**. *(hydroxylation)*

La **Proline** et l'**hydroxyproline** induisent des **torsions** dans les chaînes.

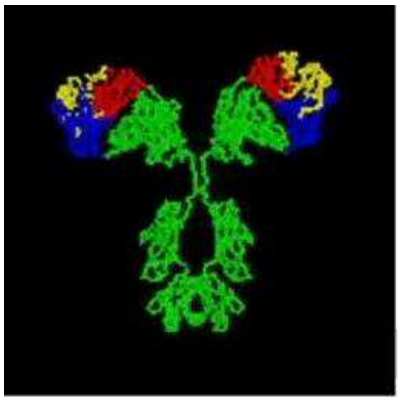
Ces trois points vous les connaissez déjà normalement c'est dans acides aminés donc rien de new.

La structure du collagène est renforcée par des **liaisons covalentes** entre d'une part la **lysine** et la **4- hydroxylysine**, et d'autre part des **aldéhydes** dérivés de la **lysine** et la **4-hydroxylysine**.

Des **liaisons H** entre la **Glycine** et l'**Hydroxyproline** stabilisent la triple hélice.

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

Les immunoglobulines / anticorps



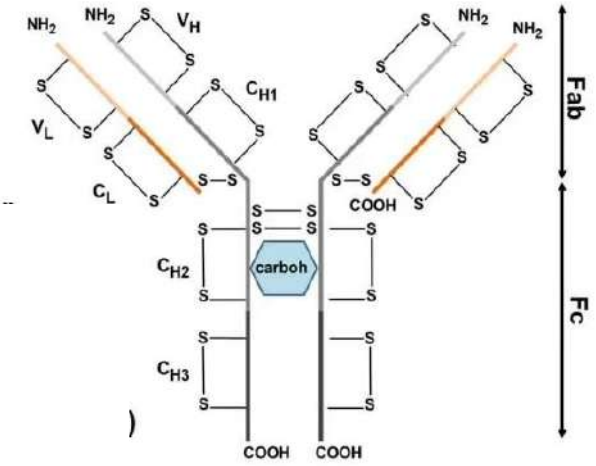
Ce sont des **glycoprotéines** qui existent sous forme **solubles** dans les liquides biologiques ou sous forme de **récepteurs membranaires** exprimés à la surface des lymphocytes B ++.

Ils sont synthétisés par les **lymphocytes B** *(immunité humorale)* en réponse à l'exposition des protéines et autres molécules reconnues comme étrangères par l'organisme **(=antigènes)**

Leur principale fonction et de **reconnaître + lier l'antigène** contre lequel ils ont été produits.

Structure :

Pour la structure globale, les anticorps sont des **glycoprotéines** ayant la même structure en Y comportant 4 chaînes polypeptidiques. Son poids moléculaire (Mr) est de **150 000**. *On se souvient poids moléculaire sans unité.*



Composés en **majorité de protéines** *logique c'est des glycoprotéines (cf partie glucides complexe)* (82-96%) et une **petite partie glucidique** (4-18%)

On a :

- **2 chaînes légères identiques** *(L pour Light)* de 200-220 acides aminés et de poids moléculaire de 25 000. (*les 2 petites orange /rose sur le schéma.)*

- **2 chaînes lourdes identiques** *(H pour Heavy)* de 440-450 acides aminés et de poids moléculaire égal à 50 000. (*les longues branches avec tous les tons de gris*)

Pour la structure fonctionnelle, c'est une **structure bipolaire** :

Région N-Terminale : Domaines variables (V) des 2 chaînes légères (VL) et des 2 lourdes (VH). On a 2 domaines hypervariables pour la fixation et la reconnaissance des antigènes c'est **Fab.**

Extrémités C-terminales : Domaines constants (C) des **2 chaînes lourdes** *(lourdes uniquement vous voyez bien que les chaînes légères n'arrivent pas jusqu'à la région constante.)* Ces domaines constants forment un fragment **Fc** (fragment cristallisable).

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

Sert à la reconnaissance de récepteurs spécifiques sur les cellules immunitaires *(c'est cette partie qui est attachée au lymphocyte B)* et la partie glycane qui est au centre du Fc (*petit pentagone bleu)* a un rôle structural indispensable pour l'interaction du Fc avec les cellules immunitaires.

En gros, récap si t'as pas tout compris : la partie Fc permet à l'anticorps de s'accrocher à la cellule immunitaire (lymphocyte B), qui va se balader jusqu'à rencontrer un antigène (bactérie virus ect). C'est la région Fab qui va reconnaître et lié cet antigène pour par la suite l'éliminer.

La structure des chaînes légères (2 par Ig) :

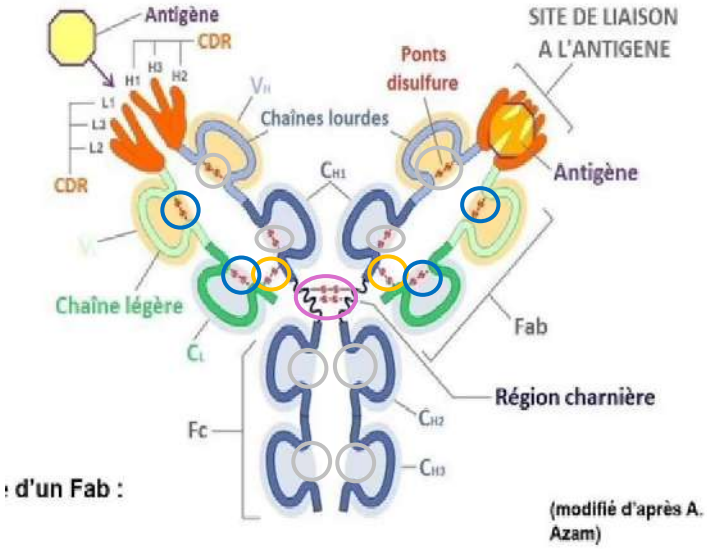
La chaîne légère est associée à la chaîne lourde par un **pont disulfure** entre le **C-terminal** et la région correspondante de la chaîne lourde.

Chaque chaîne contient **2 ponts S-S (= pont disulfure) intramoléculaires**.

On a 2 types de chaînes légères : **λ (lambda) ou κ (kappa).**

Chaque chaîne contient 2 domaines :

- en N-term la région variable (VL)
- C-term la région constante (CL)



d'un Fab :

(modifié d'après A. Azam)

La structure des chaînes lourdes (2 par Ig) :

Deux ponts S-S relient les 2 chaînes lourdes après les extrémités C terminales des chaînes légères. Cela crée une **région flexible /charnière** et une certaine mobilité des 2 branches de l'Y par rapport à la 3ème.

Chaque chaîne contient 4 ponts S-S intramoléculaires.

Il existe 5 types de chaînes lourdes : **IgM (μ) mu / IgA (α) alpha / IgG (γ) gamma / IgE (ε) epsilon / IgD (δ)delta**

Chaque chaîne contient 4 domaines :

- **en N-term** la région variable VH, en
- **C-term** les 3 régions constantes CH (1,2 et 3)

Regardez bien je vous ai entouré sur le schéma les différents ponts disulfures chaque type d'une couleur différente pour que vous arriviez bien à visualiser.

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

Pour la région Fc les ponts disulfures (traits rouges) ne sont pas représentés sur le deuxième schéma malgré tout ils le sont sur le premier et le professeur dit qu'il y en a 4 par chaînes lourdes donc j'ai quand même entouré à l'endroit où il devrait y en avoir.(je pense que c'est juste un oubli)

Les sites de liaison de l'anticorps à l'antigène :

L'**anticorps** utilise **son paratope** pour se lier à l'**épitope** de **son antigène.++**

L'anticorps IgG a 2 domaines fonctionnels :

À l'extrémité d'un Fab, fixation de l'antigène :

- Les domaines N-terminaux des chaînes lourdes et légères, VH et VL, incluent **3 régions hypervariables CDR** (Complementary Determining Region) *les sortes de mains orange que vous voyez au bout des régions variables* : 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.

À l'extrémité Fc, fixation aux récepteurs :

- **Le domaine Fc** est la région effectrice de l'Ig permettant la liaison aux récepteurs Fc de multiples **cellules du système immunitaire** (dont les phagocytes, les macrophages, les lymphocytes NK et B) et régule ainsi leur activation.



Tut'Récap du professeur : Les points les plus essentiels selon lui ++

Une immunoglobine est composée de : 2 chaînes lourdes identiques + 2 chaînes légères identiques

Chaque chaine lourde et chaque chaine légère sont constituées de régions **variables** (V) et de régions **constantes** (C)

Les régions variables de chaque chaîne présentent des **régions hypervariables appelées CDR** : fixation de l'antigène

Il existe 5 classes d'immunoglobulines qui se caractérisent par des **chaines lourdes différentes** : IgM, IgA, IgG, IgE et IgD

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

Les globines qui lient l'oxygène (myoglobine et hémoglobine)

Ces deux globines permettant **la fixation de l'oxygène** se retrouvent chez les **vertébrés.**

Chez les plantes, on retrouve aussi des globines liant l'oxygène : **leghemoglobline.** Mais là on s'intéresse à : **Myoglobine (Mb) et l'Hémoglobine (Hb)**

La fonction de ces protéines est :

- Le **stockage** de l'oxygène pour la **Mb et l'Hb**

- Le **transport** de l'oxygène pour **l'Hb** *(attention à la distinctionnn l'hémoglobine fait les deux alors que la myoglobine juste le stockage !!)*

Les caractéristiques structurales communes sont :

- Association de la partie protéique à un noyau organique polycyclique appelé **« hème »** comportant un **atome de Fer (Fe2+)**. Le noyau de l'hème permettant **de fixer l'oxygène.**

- Chaque sous unité de l'Hb, les **2 alpha et les 2 béta**, a une **structure tertiaire semblable à celle de la myoglobine** *(la myoglobine qui n'a elle qu'une seule sous unité)* : avec une chaîne polypeptidique faite principalement d'hélices alpha, et un groupe hème capable de lier l'oxygène

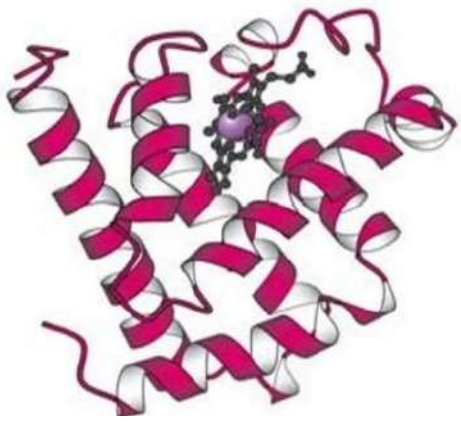
Les caractéristiques structurales divergentes :

Myoglobine :

- Structure **monomérique** (de 153 aas et de Mr 16 700) liant à saturation 1 molécule d'oxygène

- Activité restreinte au niveau du **muscle squelettique et cardiaque** : facilite la diffusion de l'oxygène.

- Présente dans le **sang** en cas de **pathologie** musculaire ou cardiaque.



La myoglobine est composée de 2 parties :

1) **Une chaîne polypeptidique** simple (de 153 aas) composée à 78% de 8 hélices alpha connectées par des repliements

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

2) **un groupe prosthétique** *(= molécule non-protéique liée à la protéine pour lui permettre de fonctionner)* non-polypeptidique, **l' "hème"**, qui est responsable de la **fixation de l'oxygène**.

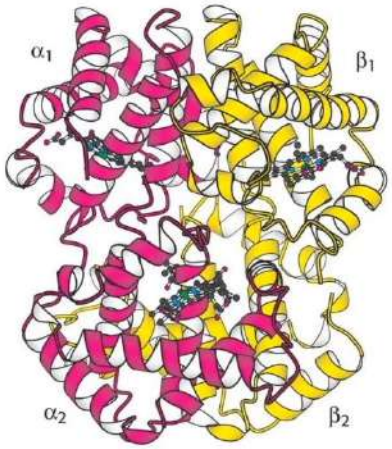
Le groupe prosthétique est maintenu dans la protéine au moyen de liaisons covalentes permanentes, ou de liaisons faibles par exemple les liaisons ioniques ou H.

Les groupements prosthétiques appartiennent à **plusieurs catégories moléculaires.** L'**apoprotéine** est la partie protéique d'une molécule qui comporte une partie non-protéique.

Hémoglobine :

- Structure **tétramérique** *(Mr 64500)* liant à saturation **4 molécules d'oxygène**

- **Stocke et transporte l'oxygène** dans les érythrocytes du sang (des poumons vers les tissus)

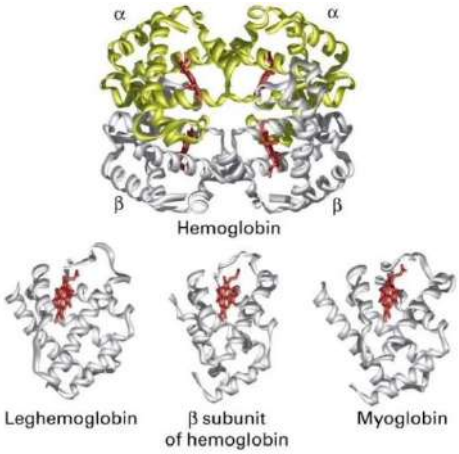


- Sphère de diamètre **5,5nm.** Structure quaternaire de l'hémoglobine A (la plus répandue chez l'homme) : avec 2 sous-unités alpha identiques (de 141 aas) et 2 sous unités béta identiques (de 146 acides aminés) qui sont liées par de **fortes interactions hydrophobes** impliquant plus de 30 AA. Les 4 sous-unités contiennent chacune un groupe prosthétique hème, donc **4 hèmes par molécules d'Hb.**

Les 2 dimères (α1β1 et α2β2) sont liés entre eux par des interactions **hydrophobes** et par des liaisons **polaires**. Ces interactions impliquent 19 AA et sont **moins fortes** permettant des mouvements d'un dimère à l'autre.

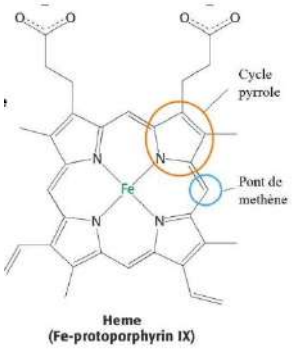
Bien que moins de la moitié des Aas soit identiques dans la sous unité alpha et béta, **leur structure 3D est similaire**.

De même leur structure **tertiaire** est similaire à celle de la **myoglobine** alors que les 3 polypeptidiques n'ont que dans 27 positions des Aas identiques. *(vous voyez cette similarité de structure dans le schéma ci-contre)*



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

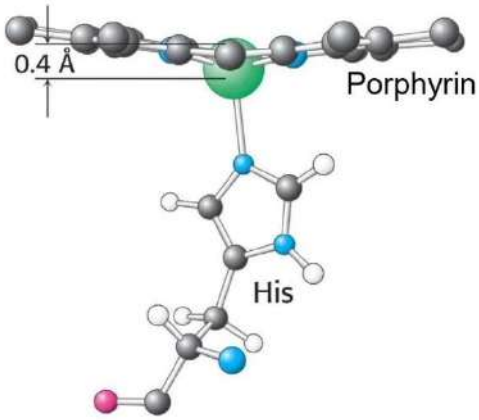
L'hème :



- Composé d'un anneau de **protoporphyrine** *(une structure cyclique composée de 4 anneaux de pyrrole reliés par des ponts de methène)* et d'un atome de Fer (dans l'état ferreux (Fe2+), relié par 4 liaisons de coordination aux azotes des anneaux de pyrrole)

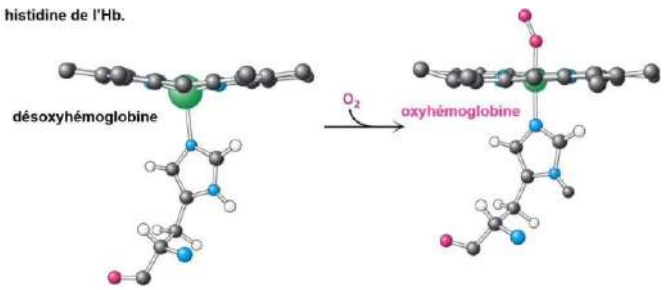
Au niveau de l'hème, le Fer peut avoir **6 liaisons de coordination** dont **4 vers les azotes des anneaux de pyrrole** et qui font partie des anneaux de porphyrine, et **2 perpendiculaires** à l'anneau de porphyrine.*(on les voit un peu après)*

-Le **Fer dans la désoxyhémoglobine** *(absence d'oxygène)* peut former **2 autres liaisons de coordination** *(en plus des 4 des anneaux de pyrrole)*, 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. *(La liaison se fait sur un des azotes de l'histidine)* En l'absence d'oxygène, dans la désoxyhémoglobine, le Fer est légèrement en dehors du plan de l'anneau protoporphyrique.

- Le **Fer dans l'oxyhémoglobine**, en présence d'oxygène, se lie au 6ème site de coordination du Fer. La liaison de l'oxygène produit un réarrangement des électrons de Fer, qui se déplacent à l'intérieur du plan de l'anneau de protoporphyrine « tirant avec lui » le résidu histidine de l'Hb*. (imaginez que le dioxygène tire l'anneau de fer qui se remet dans le bon plan de l'anneau et entraine avec lui l'imidazole de l'histidine)*



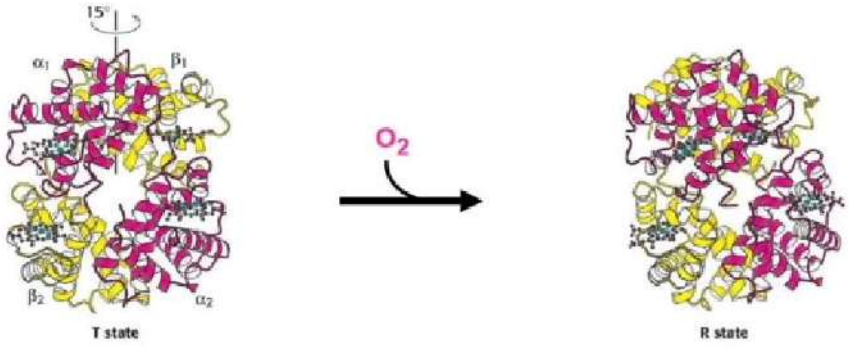
Le tutorat est gratuit. Toute ventre ou reproduction est interdite.

Cette **liaison de l'oxygène à l'hème** provoque **un changement général de la structure** quaternaire de l'Hb, avec un changement de conformation des chaînes polypeptidiques, et une rotation de **15° du dimère α1β1** par rapport au **dimère α2β2.**

(on se souvient bien ces deux dimères sont reliés par des interactions hydrophobes moins fortes pour justement permettre ces mouvements et rotations)

On aboutit donc à deux formes de l'hémoglobine : **T (tendu) et R (relâché)**

Hb T (tendu)	Hb R (relâché)
Correspond à la désoxy -Hb	Correspond à l'oxy -Hb
Les 2 dimères α β sont liés par des interactions hydrophobes et polaires **limitant les mouvements** des polypeptides	La fixation de l'O2 a affaibli certaines liaisons polaires entre les dimères **permettant des mouvements**
C'est la forme de l'Hb de **basse affinité** pour l'O2 (mais elle reste capable de lier l'O2)	C'est la forme de l'Hb de **haute affinité** pour l'O2



T state (tense / tendu) **R (relaxed / relâché)**

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

- L'**affinité de l'hémoglobine** (2 dimères) : **la liaison de l'oxygène** favorise l'apparition des sous unités de **haute affinité pour l'oxygène**. Ce phénomène est compatible avec un modèle de liaison ayant une **coopérativité positive**.*(on va voir ce que c'est ne t'inquiète pas)*

2 modèles ont été proposés pour expliquer la **liaison coopérative** :

- le modèle **concerté avancé**

-le modèle **séquentiel** (par l'américain Koshland).

Aucun des 2 modèles n'est parfait mais pour illustrer l'hémoglobine on utilise plutôt **le modèle concerté avancé**.

Propriétés de ce modèle :

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

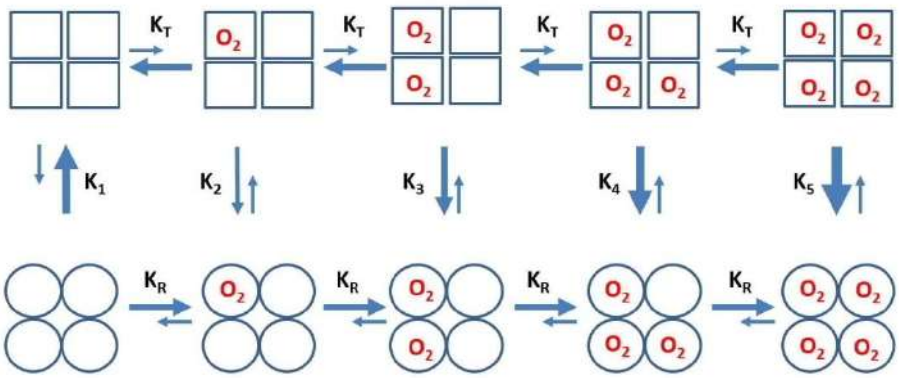
- Les sous-unités sont fonctionnellement **identiques**

- Chaque sous unité peut exister sous **2 conformations** qui sont à l'équilibre.

- Toutes les sous unités vont d'une conformation à l'autre de **façon simultanée**

Pour l'Hb dont le ligand est l'oxygène qui peut se lier aux 2 conformations T et R mais avec une **basse affinité pour T** (sur le schéma c'est les formes carrées). *(c'est logique on a dit que la forme désoxygénée (T) avait une faible affinité pour l'oxygène)*

La liaison de l'oxygène **à la forme T** stabilise la transition **vers la forme R**. Ainsi, suite à la liaison de la première molécule d'O2, l'équilibre se déplace vers la forme R *(les cercles sur le schéma).*



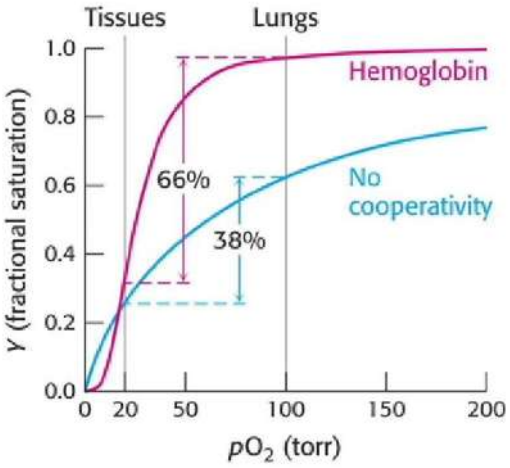
<u>Liaison non-coopérative VS coopérativité positive :</u>

Concernant la liaison de l'oxygène dans une situation de variation de pression d'oxygène.

On a un graphique avec en ordonnée la **saturation fractionnaire de l'Hb** en fonction de la **pression partielle en O2 (=pO2)** en abscisse. *(Sachant que la pression partielle est l'équivalent de la concentration de cette molécule dans le sang).*

La saturation fractionnaire va de 0 (aucun site occupé) à 1 (tous les sites occupés).

On exprime pO2 en mmHg ou en Torrs, avec 1 Torr = 1 mmHg.



Pour rappel, dans les poumons, la pO2 est environ de **100 mmHg** et dans les tissus elle est d'environ **20 à 40 mmHg**.

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

Si on compare la courbe de saturation de l'Hb avec une liaison ayant une coopérativité positive, avec la courbe hypothétique où il n'y a pas de coopérativité, on observe que la **courbe sigmoïdale** (celle avec la coopérativité) de l'Hb résulte en un plus grand degré de saturation de l'Hb, surtout à des pressions élevées d'O2.

En effet, sans coopérativité, il y a **38%** d'augmentation de saturation entre 20 et 100 mmHg. Alors qu'avec coopérativité, l'augmentation de saturation est de **66%.**

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

Les avantages de la fixation coopérative de l'O2 à l'Hb :

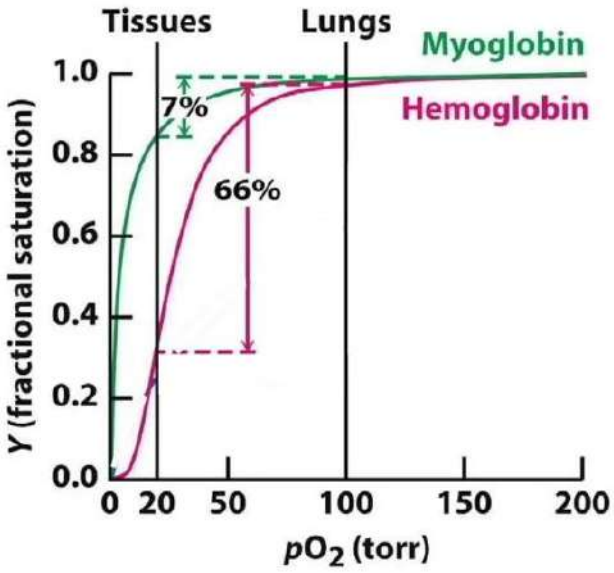
- Pour la **myoglobine** on a une **hyperbole** car pas de coopérativité positive (courbe verte schéma du bas)

- Pour l'**Hémoglobine** on a une **courbe sigmoïdale** car coopérativité positive courbe rose)

<u>Leurs affinités varient en fonction des pressions partielles en oxygène :</u>

- Si la **pO2 est faible** (comme dans le muscle (pO2=20mmHg) et les tissus périphériques (pO2 =40mmHg)
l'hémoglobine transfère mieux l'O2 à la **myoglobine** (*car la myoglobine a une plus forte affinité vous le voyez la courbe verte est plus haute que la courbe rose)*

- Si la **pO2 est forte** (comme dans les poumons (pO2=100mmHg), l 'hémoglobine tétramérique et ses 4 chaines permettent de fixer 4 molécules d'O2 puisqu'elle a beaucoup d'affinité autant voir plus que la myoglobine *(la courbe rose est à peut près au même niveau que la verte mais permet de fixer 4 molécules à saturation tandis que ma myoglobine seulement une)*



Cela permet à l'hémoglobine de se charger en oxygène dans les poumons et une fois qu'elle arrive dans les muscles de transférer ses oxygènes à la myoglobine (*qui a une plus grande affinité dans les muscles puisque la PO2 est faible on se souvient).*

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

Les récepteurs à activité tyrosine kinase

Vous allez revoir cette notion en biologie cellulaire mais pour que vous visualisiez bien en gros ce sont des récepteurs qui une fois qu'un ligand les active vont ajouter les phosphates (kinase =enzyme qui rajoute des phosphates) sur les tyrosines (c'est un acide aminé j'espère que vous vous en souvenez !!)

Récepteur membranaire = Protéine **membranaire** permettant la **détection** spécifique de **molécules de signalisation extracellulaires** (hormones, facteurs de croissance, ect) permettant la transduction de signaux intracellulaires. *(propagation du signal dans la cellule.)*

Les récepteurs à activité tyrosine kinase ont **beaucoup de points communs** : +++

- Possèdent **un domaine extracellulaire** liant le **ligand** (hormone, facteur de croissance, cytokines). *Un ligand, c'est une molécule qui va venir se lier à son récepteur-> coucou faustiliaque vous voyez ça en pharmaco*

- **Un seul domaine transmembranaire** (hélice alpha) (20-30 AA hydrophobes)

- **Domaine intracellulaire** portant l'activité tyrosine kinase (phosphoryle des tyrosines)

Structure du récepteur sans ligand : **monomérique**, **sauf** récepteurs de **l'insuline/**IGF-1 qui sont **dimériques même en l'absence de ligand**

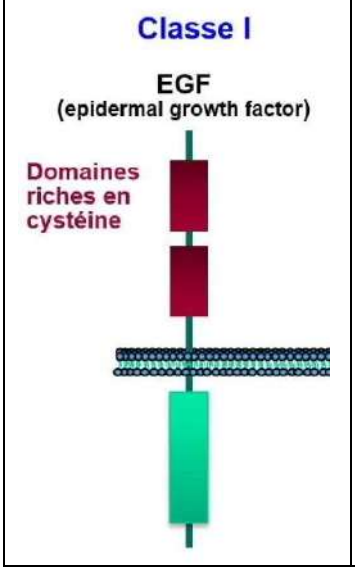
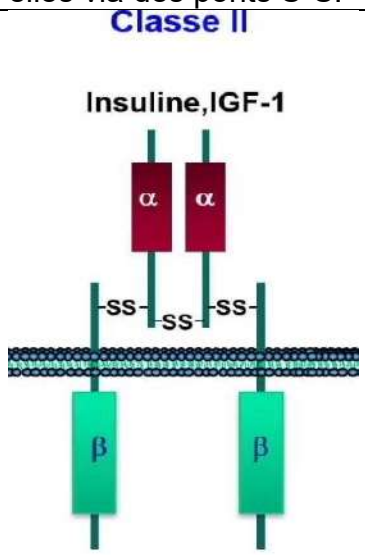
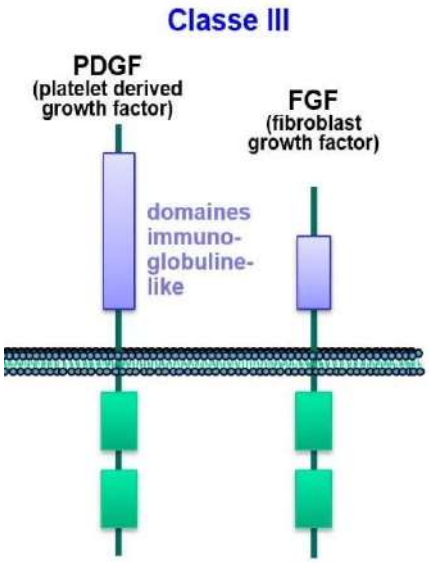
Les récepteurs monomériques se **dimérisent** pour **être actifs**

- **Activation de la tyrosine kinase** suite à un changement de conformation induit par le ligand.

Il existe **3 grandes classes** des récepteurs à activité tyrosine-kinase en se basant que des critères structuraux :

Classe 1	Classe 2	Classe 3
Récepteur **monomérique** en l'absence du ligand (EGF). Récepteur de l'**EGF** avec **2 domaines extracellulaires** riches en cystéine *(en brun sur le schéma)*.	Deux récepteurs **dimériques** en l'absence du ligand. Exemple du récepteur à l'**insuline** et de celui à **l'IGF-1** (facteur de croissance). Il s'agit d'un **tétramère** avec 2 sous unités Alpha (non transmembranaires et riches en cystéine) et	Récepteur **monomérique** en l'absence du ligand. Rc **PDGF** et **FGF**, ils présentent 2 différences avec la classe 1 : 1 domaine extra-cellulaire (en bleu) ressemblant aux immunoglobulines et un domaine kinase intra-cellulaire séparé par un insert *(on voit bien les 2 blocs verts à l'intérieur de la cellule)*

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

Possède **un domaine kinase** *(en vert)* monobloc.	2 sous unités béta (transmembranaires) qui portent l'activité tyrosine kinase. Les différentes sous-unités sont reliées entre elles via des ponts S-S.	
		

Je sais c'est bizarre des fois on dit que les récepteurs de classe 2 sont des dimères des fois des tétramères ça dépend de comment on voit la chose. Tétramère (comme composé de 2 sous unités alpha et 2 sous unités bêtas mais je pense que le professeur parle de récepteur dimérique comme il a uniquement deux domaines transmembranaires bref en tous cas moi je compterai juste si il dit dimère ou tétramère.

Sans ligand, les Rc monomériques ont bien 1 seul domaine transmembranaire. Alors que les Rc à l'insuline ou à IGF-1, qui sont dimériques en absence de ligand, ont 2 sous unités béta, et chacune a un domaine transmembranaire. (donc deux domaines transmembranaires en tout.

Rc monomériques en l'absence de ligand :

- soit activation par dimérisation de 2 Rc qui est induite par liaison de ligands dimériques.

EX : Rc PDGF et VEGF **Cas 1**

- soit le ligand va stabiliser la dimérisation induite par les Rc eux-mêmes -> activation.

EX : Rc EGF **Cas 2**

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

Rc dimériques en l'absence de ligand :

- Activation par changement de conformation induit par la liaison de l'hormone au récepteur préexistant comme dimère.

EX :Rc à l'insuline, Rc IGF-1 **Cas 3**

Que le récepteur soit monomérique ou dimérique au départ on aura dans les deux cas :

Un récepteur **dimérique** qui est occupé par son **ligand** *(vous voyez bien que les monomériques se dimérise Cas 1 et 2 soit juste avant soit juste après la liaison du ligand*) → activation de la **tyrosine kinase** → la kinase activée va **phosphoryler** des tyrosines dans la partie **cytosolique** du Rc lui-même (=autophosphorylation) → ces sites de phosphorylation sont des **sites d'ancrage** pour des molécules de **signalisation.**

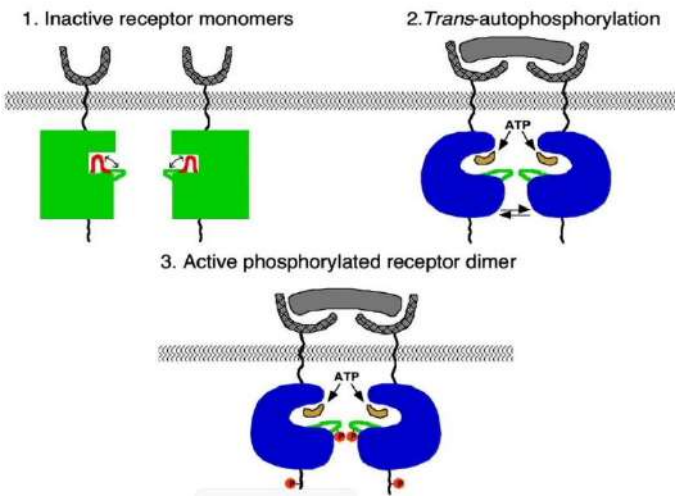
On récapitule :

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

CAS n°1 : Rc PDGF et VEGF : Dimérisation récepteur par ligand dimérique

1 : 2 Rc monomériques **inactifs** en **absence de ligand**. La boucle rouge représente une partie de la kinase inactive. La boucle verte est sa position future quand elle sera activée

2 : Le **ligand dimérique** (=qui se lie à 2 Rc) induit la **dimérisation des Rc** *(ils se rapprochent comme le montrent les flèches noires)* -> **activation des Rc** avec la boucle verte. Il y aura **trans-phosphorylation** des 2 Rc *(= chaque Rc phosphoryle l'autre)*



3 : Les petites boules rouges sont les **tyrosines phosphorylées**

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

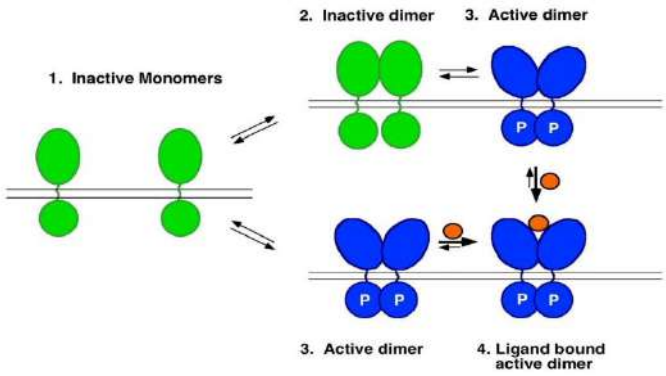
CAS n°2 Rc EGF: Stabilisation dimérisation récepteur par ligand

1 : 2 Rc **monomériques inactifs** en absence de ligand

2 : **dimère inactif**, en équilibre avec la situation (1)

3 : **dimère actif** (on le voit avec le P pour phosphorylation), en équilibre avec la situation (2).

4 : la **liaison du ligand** (sphère rouge) déplace l'équilibre de (3) à (4)

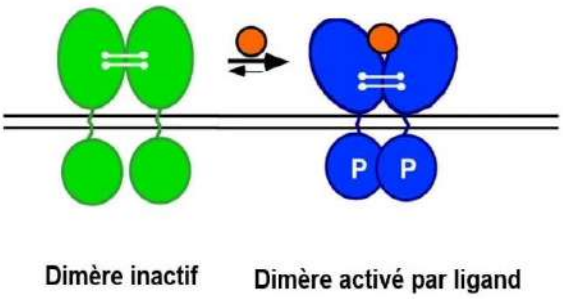


Le ligand favorise l'activité du récepteur mais le récepteur peut quand même être actif sans ligand.

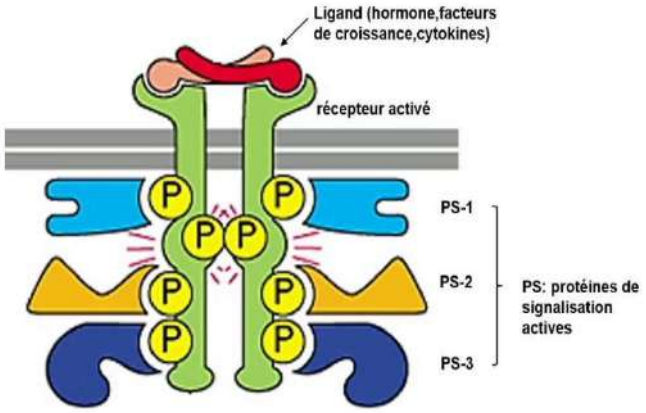
CAS n°3 Rc Insuline/ IGF1: Ligand induisant changement de conformation du récepteur dimère préexistant

Rc **dimérique inactif en absence de ligand**.

La liaison du ligand entraîne un **changement de conformation** qui active la kinase, et résulte en la **phosphorylation** du Rc.



Ok donc maintenant on va voir ce qui se passe une fois que le récepteur est activé (qu'il a phosphorylé ses tyrosines)

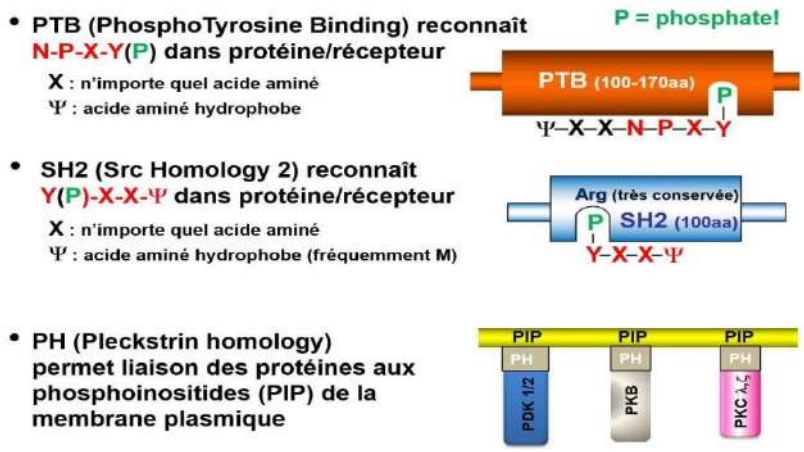


Vous voyez que les tyrosines phosphorylées (les ronds jaunes) vont être des points d'ancrage pour les protéines de signalisation qui vont s'ancrer par leurs domaines PTB ou SH2.

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

Les trois principaux domaines d'interaction des protéines de signalisation reconnaissant les phosphotyrosines

- **PTB et SH2** sont des domaines qui reconnaissent des **tyrosines**
- Pour **PTB**, ce sont des AA à **gauche** qui participent à sa spécificité (*il reconnaît la séquence dans la photo d'en dessous à gauche de la tyrosine phosphorylée représentée par le P vert)*
- Pour **SH2**, ce sont des AA à **droite** de la phospho tyrosine *(voir sa séquence dans la photo en dessous qui est cette fois ci à droite de P)*
- Dans **SH2**, il y a une **Arginine** qui est extrêmement conservée.
- **pH** permet d'amener des molécules de la signalisation vers les phosphoinositides *(PIP de la membrane plasmique)*



Maintenant on va détailler plus particulièrement le cas du récepteurs à l'insuline

Récepteur Insuline

- Appartient à la famille des Rc membranaires à **activité tyrosine kinase**. Chez l'Homme, il se trouve pratiquement sur **toutes les cellules**.
- C'est un Rc **oligomérique** *(= contient plusieurs sous-unités)* de 350kDa ayant **2 sous-unités alpha et 2 sous-unités béta**

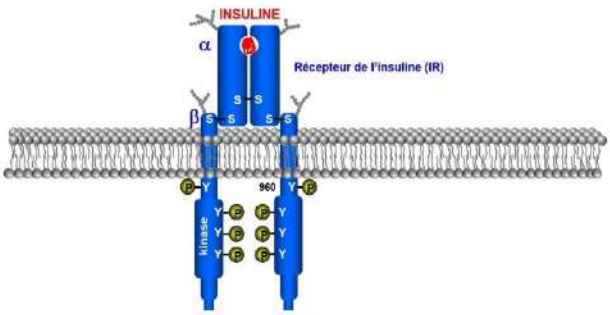
  - **Sous unités Alpha** : Glycoprotéines extracellulaires de 130kDa liées entre elles et aux sous unités béta par ponts S-S. **Elles portent le domaine de liaison pour l'insuline +++**

  - **Sous unités béta** : Glycoprotéines transmembranaires (un seul domaine transmembranaire par sous-unité béta ; 23 AA hydrophobes) de 95kDa liées aux sous unités alpha par ponts S-S. **Elles portent l'activité tyrosine kinase et les sites d'autophosphorylation sur tyrosine ++**

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

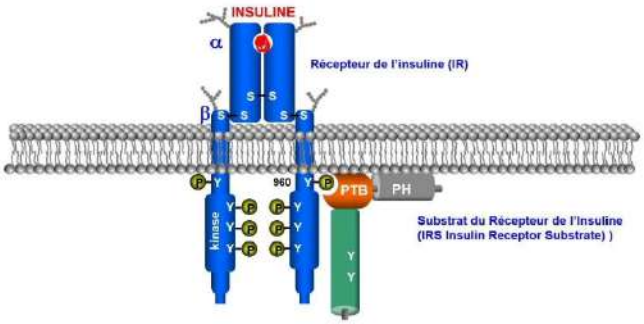
Activation du récepteur Insuline

- **Fixation de l'insuline** *(qui est donc le ligand*) sur les sous unités alpha extracellulaire du Rc →changement de conformation

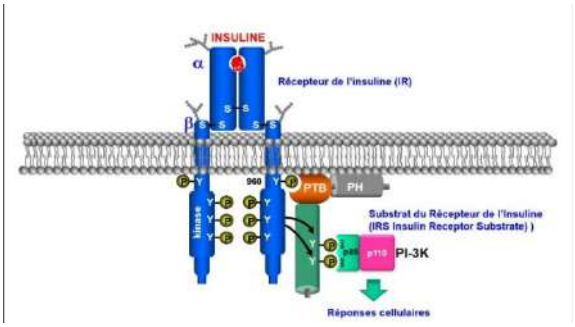


- **Activation des sous-unités béta** (activité tyrosine kinase) qui **s'auto phosphorylent** sur la tyrosine *(les Y sur le récepteur)* 960 juxtamembranaire, ce qui crée **un site d'ancrage**.

-**IRS** (=substrat du Rc de l'insuline) s'accroche sur son récepteur. IRS *(le bloc orange gris et vert)* s'accroche au Rc grâce **à son domaine PTB**, et IRS s'accroche aussi à la membrane cellulaire par son domaine **PH**.



- Grâce à cet ancrage, le Rc à l'insuline va **phosphoryler IRS sur des tyrosines**. Cela permet de recruter des molécules de signalisation dont la **PI-3Kinase** *(le bloc bleu et rose)* qui se lie aux **IRS** par biais de ses **2 domaines SH2.** *(sur le bloc bleu on voit pas trop mais y'a marqué SH2)*



Récap : Phosphorylation tyrosines du récepteurs suite à la fixation de l'insuline → liaison IRS par PTB sur Rc et sur membrane par pH→phosphorylation IRS sur tyrosine par récepteur → fixation PI-3 Kinases sur IRS par ses deux domaines SH2.

ZOOM sur la PI 3 kinase :

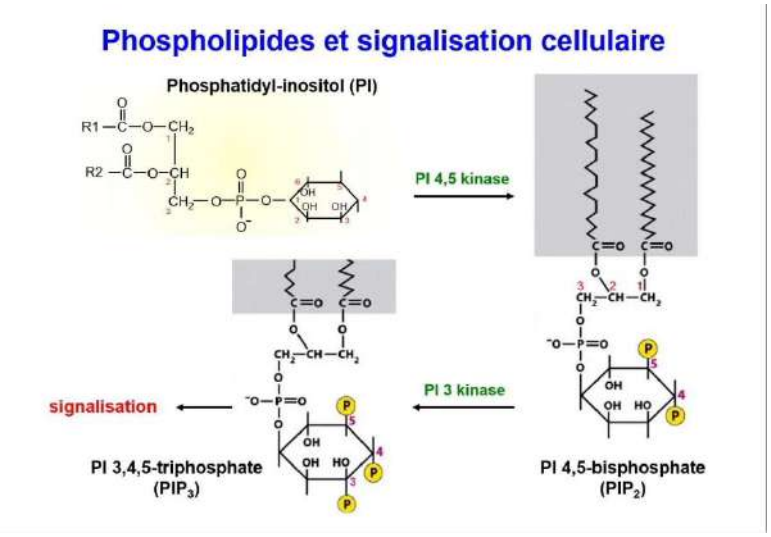
Relai important des signaux engendrés par de nombreux **facteurs de croissance et hormones** (comme l'insuline).

Il existe plusieurs isoformes de cette enzyme. Les mieux connus ont 2 sous-unités de 85kDa (en vert clair sur le schéma) et de 110kDa (en rose) : **p85 et p110**.

p85 est la sous-unité adaptatrice, se fixe par ses 2 domaines **SH2 à IRS-1**. Cette liaison active la **PI-3 kinase** dont le domaine catalytique est **p110**.

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

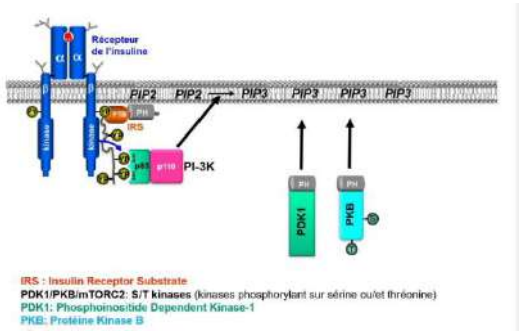
C'est le début de la cascade de signalisation. On va voir le rôle de cette enzyme :



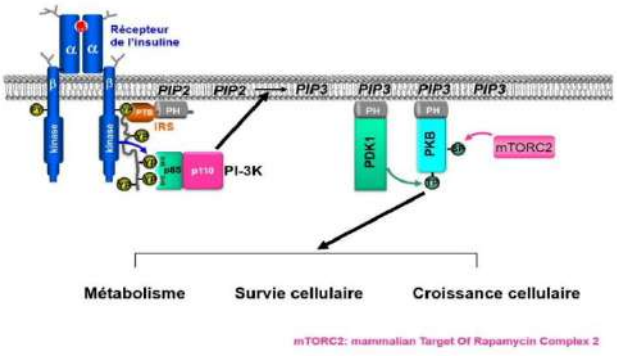
Le PI qui est un glycérophospholipide membranaire va être phosphorylé par la PI 4,5 kinase pour devenir **PIP2** qui lui-même va être phosphorylé en **PIP3 via la PI3-K**. C'est là qu'intervient la PI3- kinase. Ces PIP3 vont s'accumuler au niveau membranaire et ce qui favorise le **recrutement de molécules contenant un domaine PH** comme les sérine thréonine kinases PDK1 et PKB.

Tout ça il me semble que vous allez le revoir un biocell en un peu plus détaillée dans le cours signalisation cellulaire donc pas de panique en plus ce n'est vraiment pas le plus important du cours.

Récap :PI 3 Kinase par son domaine p 85 se fixe sur IRS par deux domaines SH2 (c'est ce qu'on a vu tt à l'heure) → activation et donc début de la catalyse → Phospho de Pi devient PIP2 (grâce à autre enzyme)→Phospho de PIP2 devient PIP 3 grâce à la PI 3 kinase →accumulation PIP 3 molécules avec domaine pH



Ces deux kinases (PDK1 et PKB) possèdent un **domaine PH** et sont normalement cytosoliques 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 **membrane**. Cela provoque donc la translocation de ces kinases du cytosol vers la membrane cellulaire permettant leur accrochage à la celle-ci via leur **domaine PH**. De cette façon, **un réseau de signalisation est formé.**



En effet, l'**accrochage** membranaire de **PDK1** stimule son **activité kinase**, et 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**.

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

Elle permet ainsi d'envoyer des **signaux métaboliques**, de **survie** cellulaire ou de **croissance** cellulaire, transmis par l'insuline au tout début.

Structure supra moléculaire et assemblage macromoléculaires

Ce sont des grands assemblages macromoléculaires de nombreuses protéines et d'autres éléments (acides nucléiques, lipides...).

Ces super structures sont souvent supérieures à **1 Méga Dalton** et entre **30 et 300nm** en taille. Machines moléculaires :

- Le **complexe d'initiation de la transcription** qui comprend plusieurs protéines dont des **hélicases**, des **facteurs de transcription**, des **ARN polymérases**. Se trouve dans le noyau et permet la **synthèse d'ARN.**

- Les **ribosomes** contiennent plus de 50 protéines et sont localisés dans le cytoplasme et dans la membrane du réticulum endoplasmique et permet la **synthèse protéique**.

- **Le sarcomère** comprend plusieurs types de filaments (myosine/actine) situés dans le cytoplasme des **cellules musculaires** et permet la **contraction des muscles**.

Les 2 caractéristiques majeures de ces structures supramoléculaires :

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

Vous en avez fini avec la structuuuuuuu !!!!!

Je vous félicite d'être arrivé au bout de ce cours super long c'est un soulagement pour moi aussi mdr

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

Ne paniquez pas face à ce cours je sais qu'il y a plein d'infos mais essayez d'apprendre le plus gros du cours d'abord je vous l'ai déjà dit mais le professeur ne rentre pas trop dans les détails en QCM

Maintenant dédis spécial film et émission télé (vous l'avez largement mérité)

→ dédis à la Star AC j'ai trop hâte que ça commence hihi même l'année dernière je regardais tous les jours les quotidiennes

→ dédis à Greys Anatomy qui m'a encore plus donné envie de devenir médecin

→ dédis à Star Wars meilleure SAGA y'a pas de débats !!

→ dédis aux Frères Scott (c'est vieux je pense que personne ne connaît mais c'est vraiment la meilleure série de tout les temps (big crush sur Nathan)

→ antidédis aux animés que mon copain ne force à regarder (vrm je vois pas l'intérêt)

→dédis au film à Contre Sens (cette fois c'est moi qui l'ai forcé à regarder) les séries espagnoles vrm le prime.

Bref j'ai pas trop d'inspi pour finir la page en plus j'écris ces dédis le soir et il faut que je vous poste la fiche donc on va s'arrêter là.

Mais dernier petit mot pour vous car je reçois plein de vos messages. Ne vous inquiétez pas c'est normal d'être en retard, de stresser, de ne pas respecter son planning, de ne pas tout comprendre d'un coup. J'étais exactement comme vous l'année dernière et je suis passée donc vraiment soyez moins durs avec vous-même. On essaye juste de faire son max. Mais attention ce ne sont que des études il ne faut surtout pas mettre à mal votre santé mentale ou votre bien être pour ça ok ? Donc on fait son maximum et s'écoutant !!

Et je suis sûre que ça va le faire moi je crois en vous < 3

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