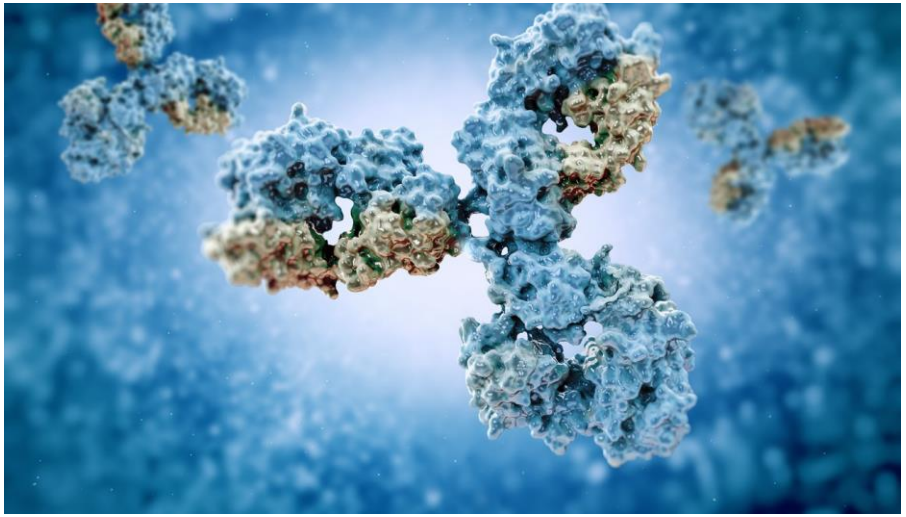
PROTÉINES :
De la structure à la fonction

Pr Jonathan LOPEZ

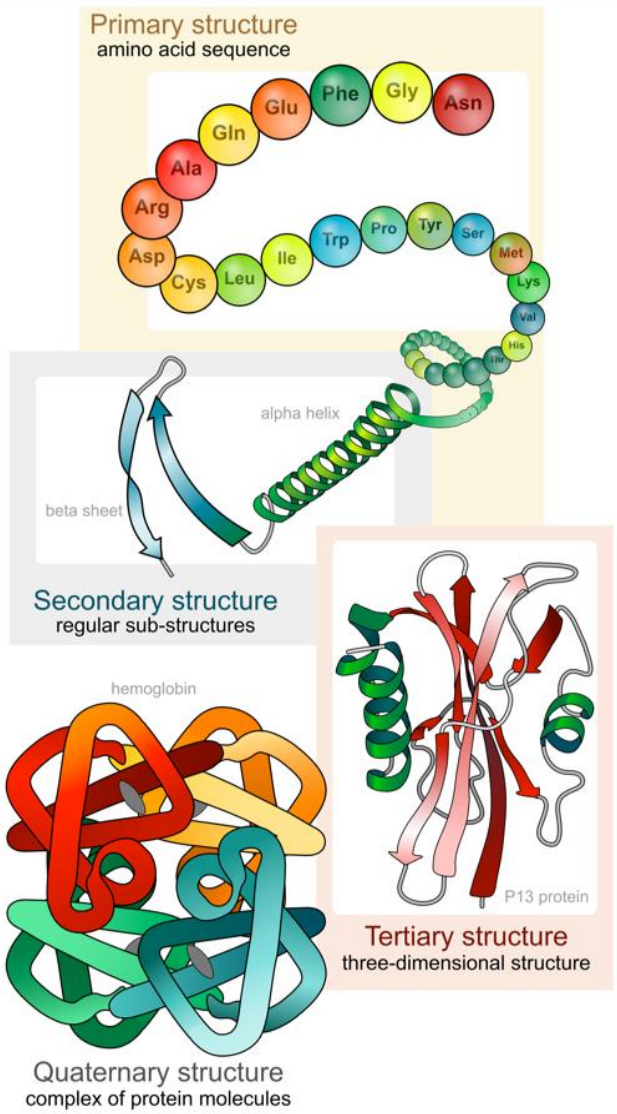


Posez vos questions pendant le cours

1. Allez sur wooclap.com
2. Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
DKSLHO

La structure des protéines conditionne leurs fonctions



Gène

↓

Chaine polypeptique

↓

Protéine correctement repliée (domaines fonctionnels)

↓

Fonction biologique

0 Classification des protéines

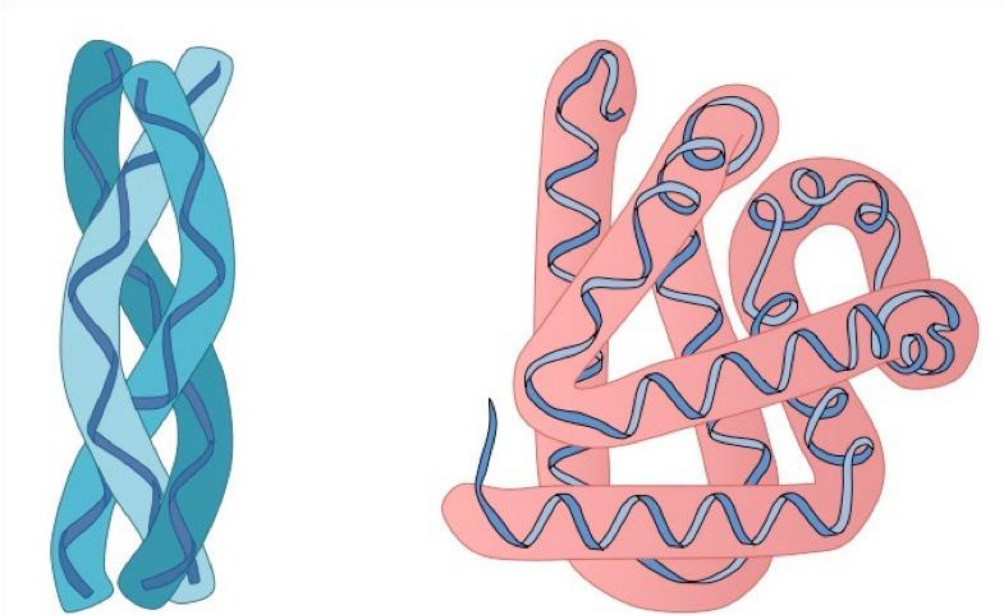
- **Selon leur composition**
  - Protéines **simples = holoprotéines**
  - Protéines **conjuguées à un constituant non protéique = hétéroprotéines**

Groupement prosthétique	Apoprotéine
Glucides	**Glyco**protéines
Lipides	**Lipo**protéines
Acides nucléiques	**Nucléo**protéines
Phosphate	**Phospho**protéines
Hème	**Hémo**protéines
Co-enzymes	Enzymes
Ion métallique	**Métallo**protéines

Faculté de Médecine Lyon Est

0 Classification des protéines

- **Selon leur structure**
- **Selon leur forme**



Fibreuse

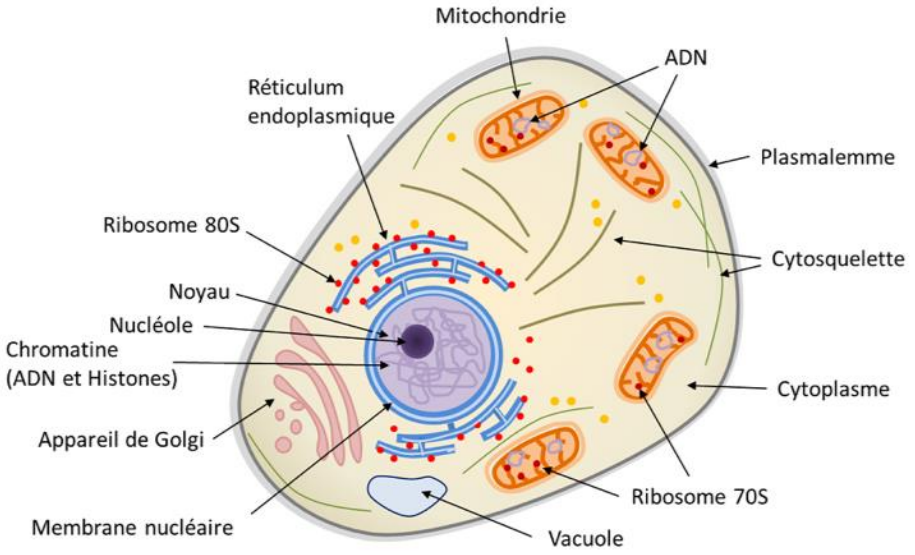
Ex: collagène, élastine, fibrine, kératine, myosine

Globulaire

Ex: enzymes, hormones, albumin, hémoglobine, immunoglobulines

0 Classification des protéines

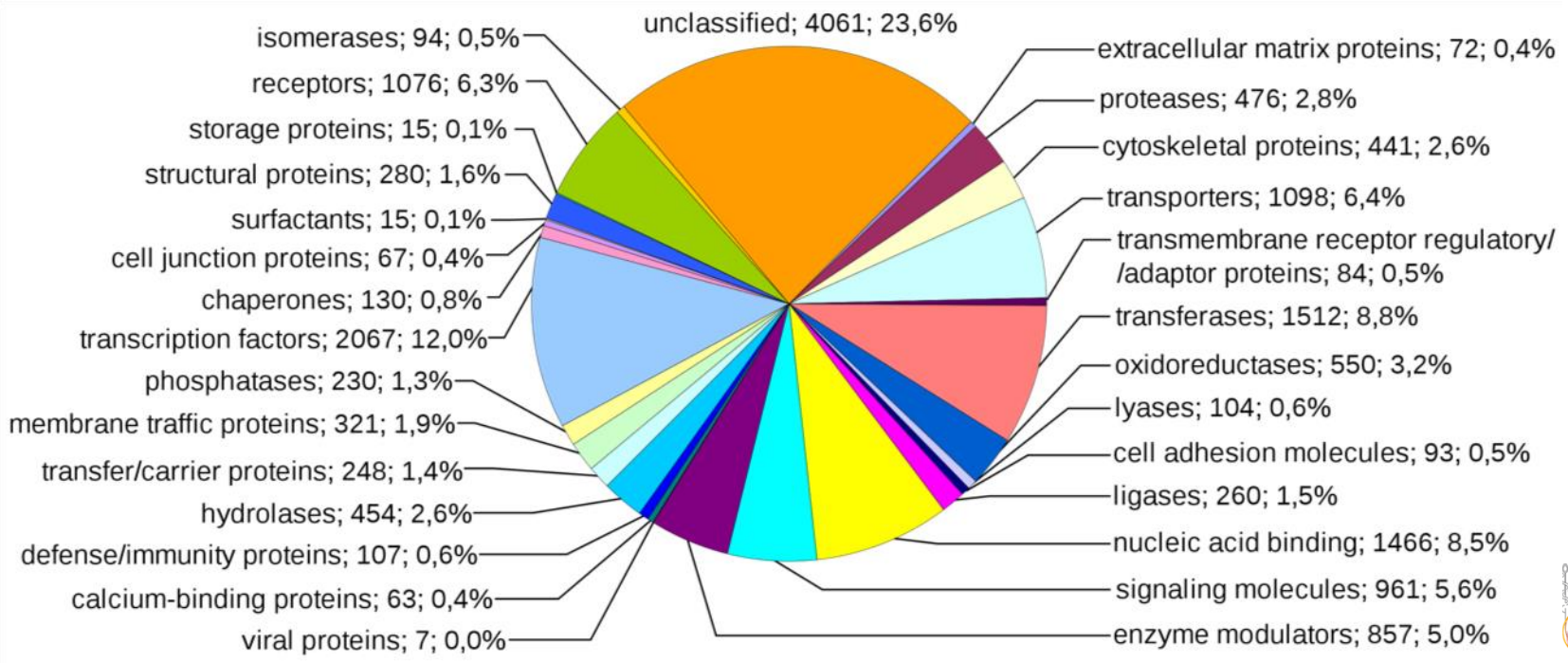
- **Selon leur structure**
- **Selon leur forme**
- **Selon leur localisation**
  - **Organe :** hépatique, musculaire, sanguine, …
  - **Organites :** nucléaire, mitochondriale, membranaire, …



Faculté de Médecine Lyon Est

0 Classification des protéines

- Selon leur structure
- Selon leur forme
- Selon leur localisation
- Selon leur <u>fonction biologique</u>

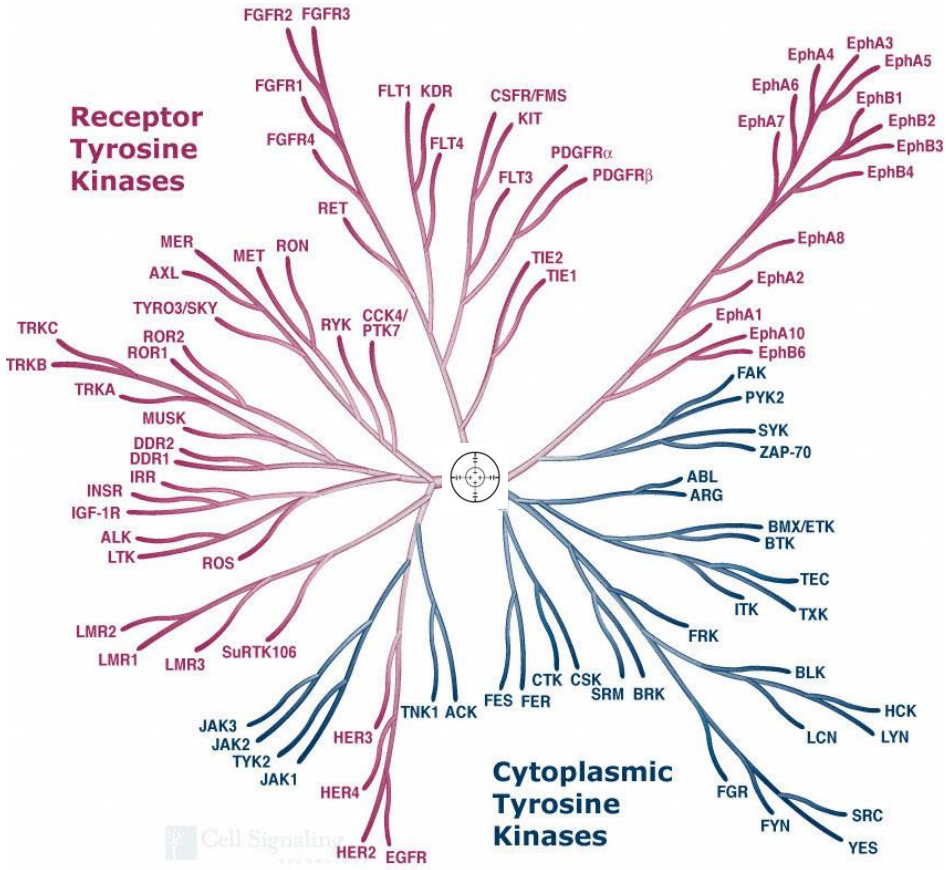


0 Classification des protéines

- **Selon leur fonction biologique**
  - **Enzymes** ⇨ voir Enzymologie
  - **Structurales** : cytosquelette, matrice
  - **Transport** : albumine, hémoglobine
  - **Canaux, transporteurs membranaires**
  - **Récepteurs** : membranaire, nucléaire
  - **Signalisation** : cytokines, hormones
  - **Facteurs de transcription**
  - **Défense** : anticorps, complément
  - **Contractiles :** actine, myosine
  - **…**

0 Classification des protéines

- « Familles » de protéines
  - Ancestre évolutif commun



0 Classification des protéines

- **« Familles » de protéines**
  - **Ancestre évolutif commun**
  - **Homologie de séquence** protéique (>30%)
  - **Domaines fonctionnels similaires**

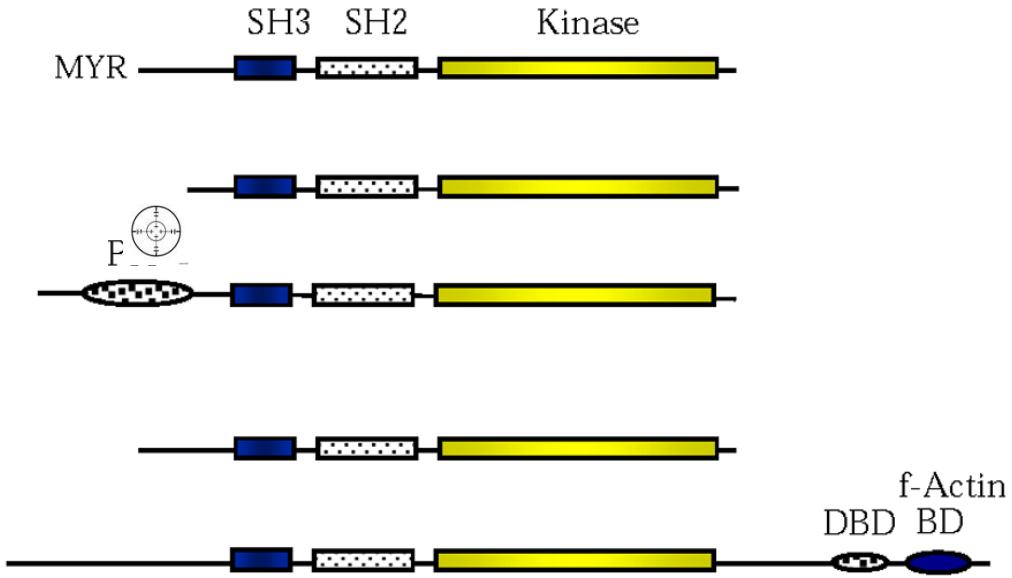
SRC, YES, FYN,
LYN, LCK, BLK,
HCK, FGR,

FRK (MKK3), BRK
SRM

BTK, ITK, TEC
MKK2 (BMX)
TXK

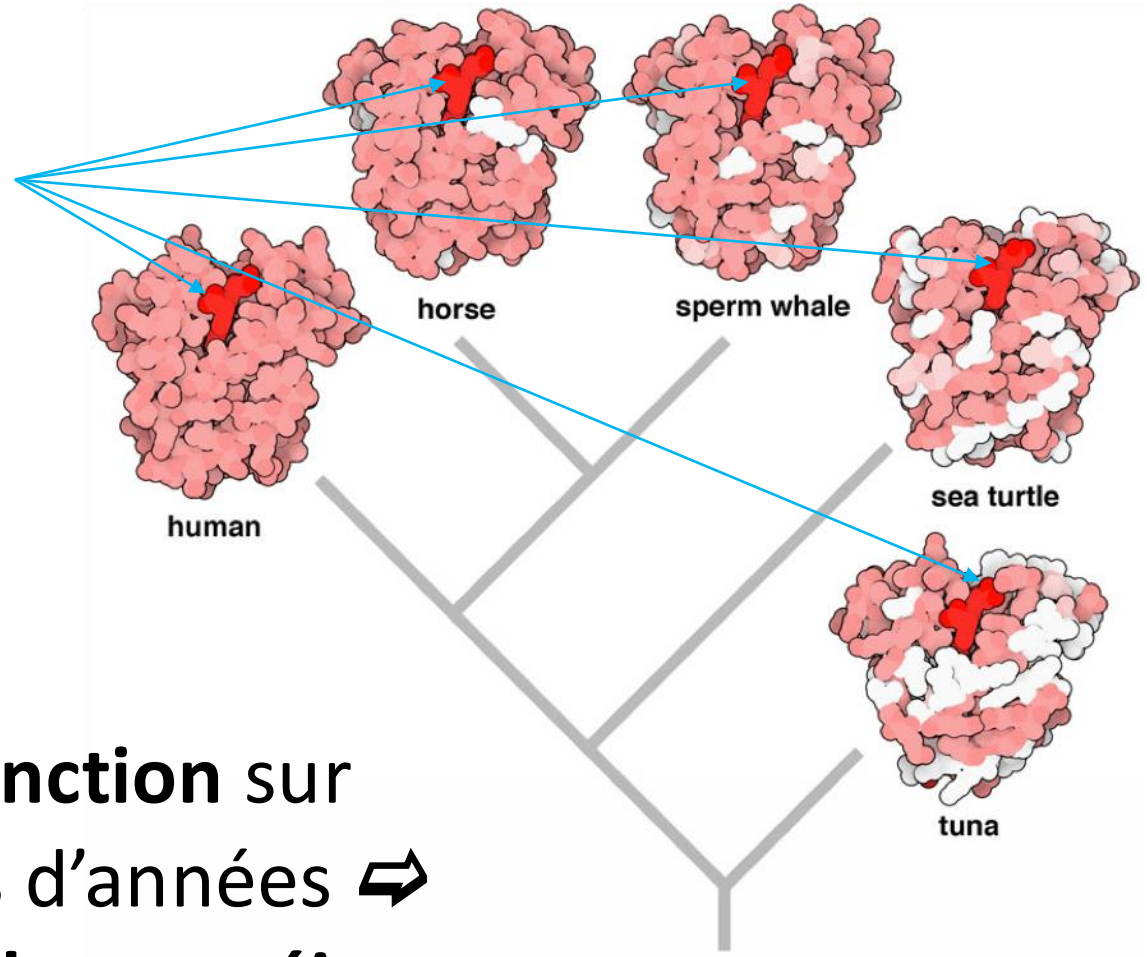
CSK,
CTK

ABL, ARG



0 Evolution des protéines

Conservation des domaines fonctionnels



- **Evolution structure/fonction** sur des milliards d'années ⇨ **adaptation des protéines**

Evolution de la Globine

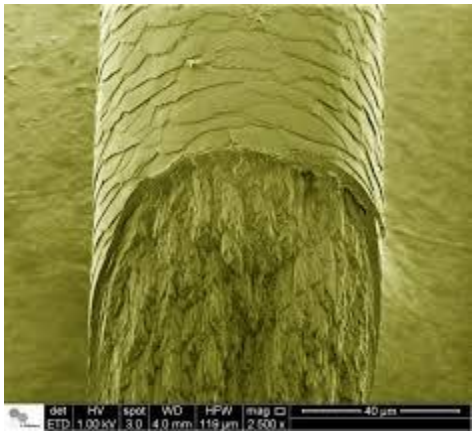
0 PLAN

- Forme et Structure des Protéines
- **Fonction des Protéines**
  - **Structure**
  - **Transport**
  - **Canaux**
  - **Récepteurs**
  - **Défense**
- Méthodes d'exploration des Protéines

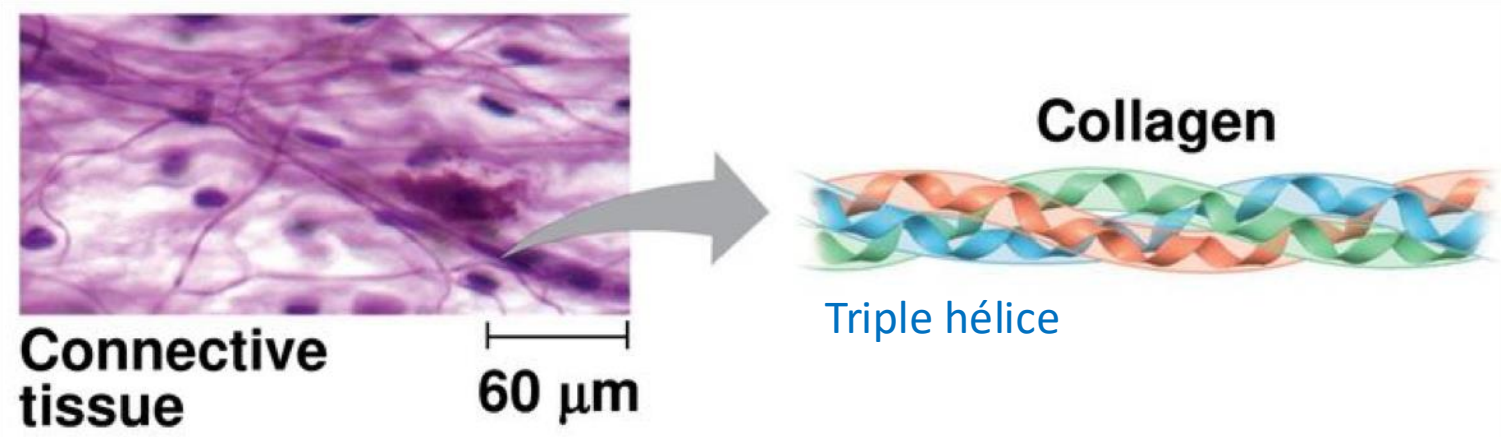
Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

- **Fonction : support**
  - **Très souvent fibrillaires**
  - **Superenroulement d'hélices α**
  - **KERATINES ⇨ phanères**
  - **COLLAGENE ⇨ tissu conjonctif**



α-kératine (cheveux)



Triple hélice

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

- **Les connectivites ou collagénoses**
  - Maladies **auto-immunes**
  - **Atteinte diffuse, inflammatoire et chroniques du tissu conjonctif** ⇨ Médecine interne



Lupus Erythémateux Disséminé



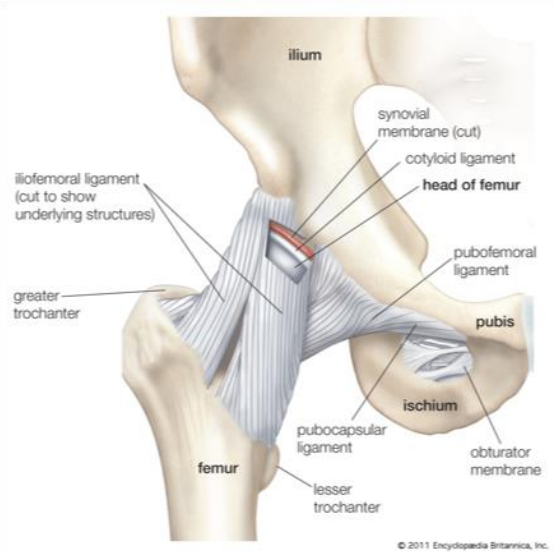
Polyarthrite rhumatoïde

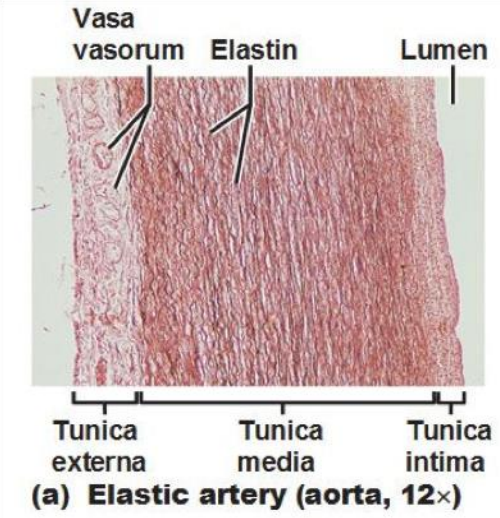


Syndrome de Raynaud

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

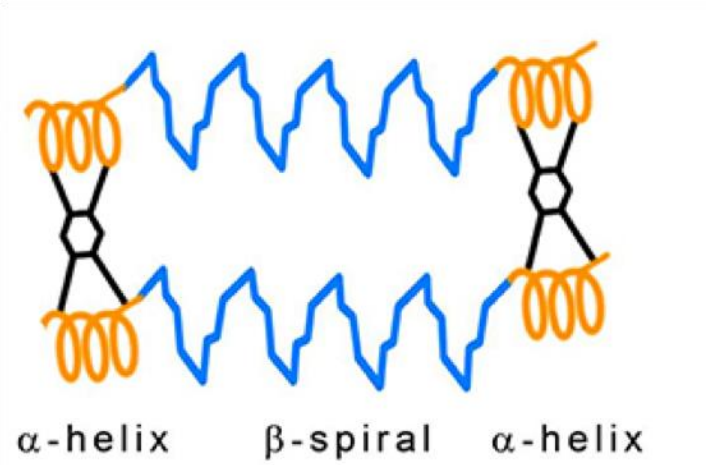
- **Fonction : support**
  - **ELASTINE ⇨ ligaments, paroi vasculaire**

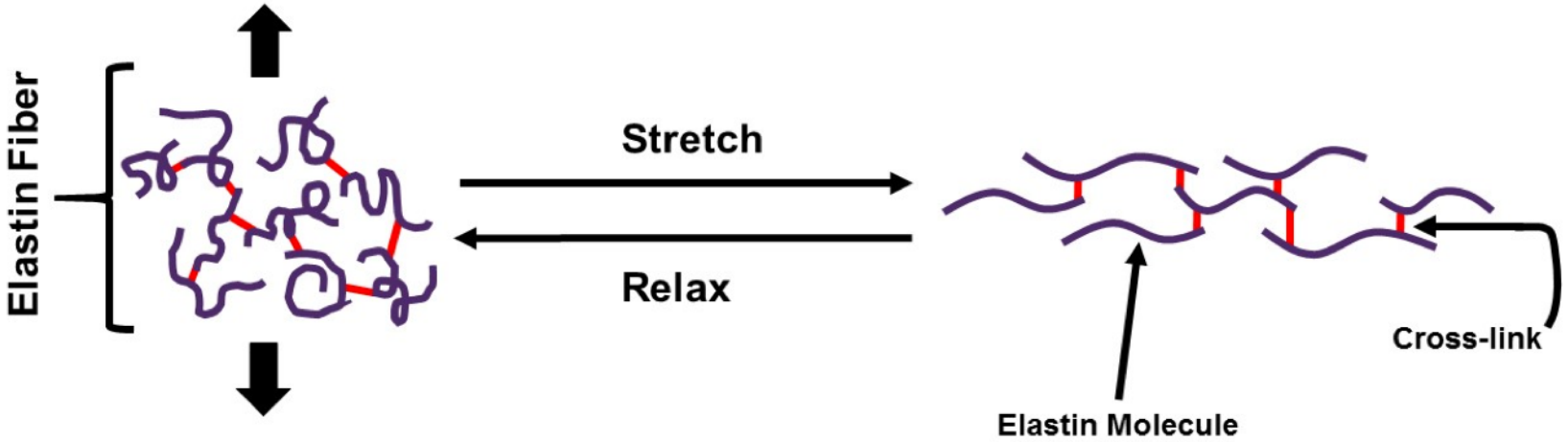




3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

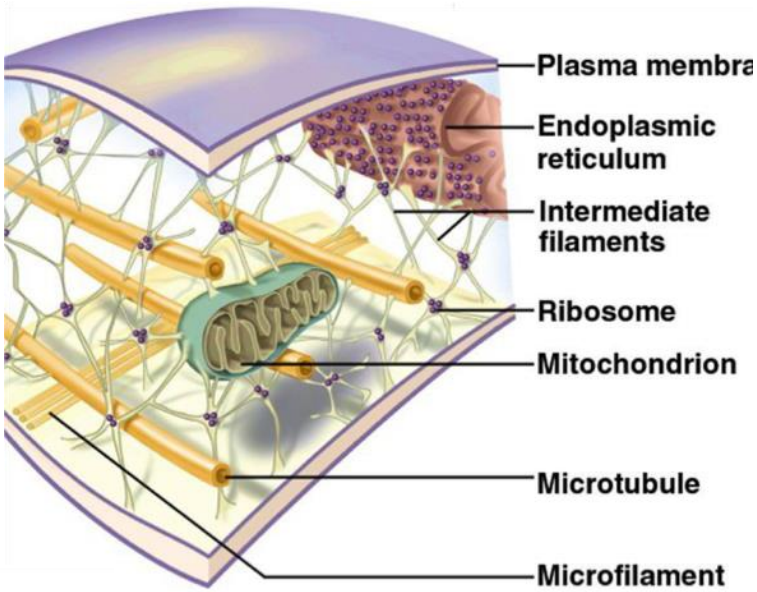
- **Fonction : support**
  - **ELASTINE ⇨ ligaments, paroi vasculaire**
  - **Spirale β** capable de se déformer sous l'effet d'une tension



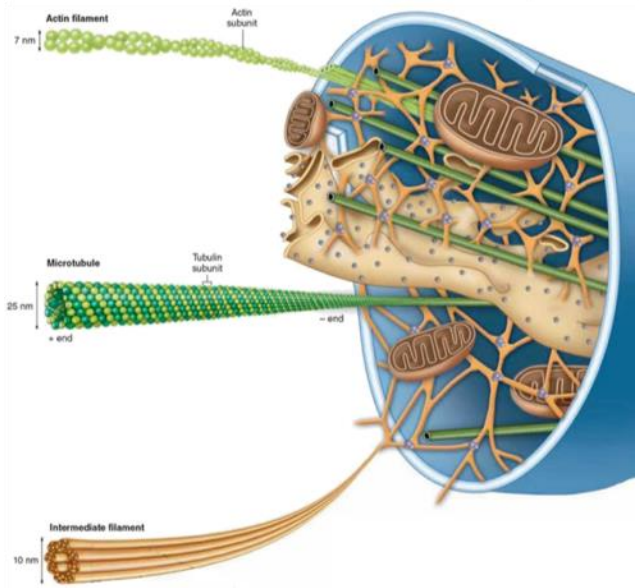


3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

- **Fonction : cytosquelette**
  - **« charpente » de la cellule**
    - **Microtubules (tubuline)**
    - **Microfilaments (actine)**
    - **Filaments intermédiaires**

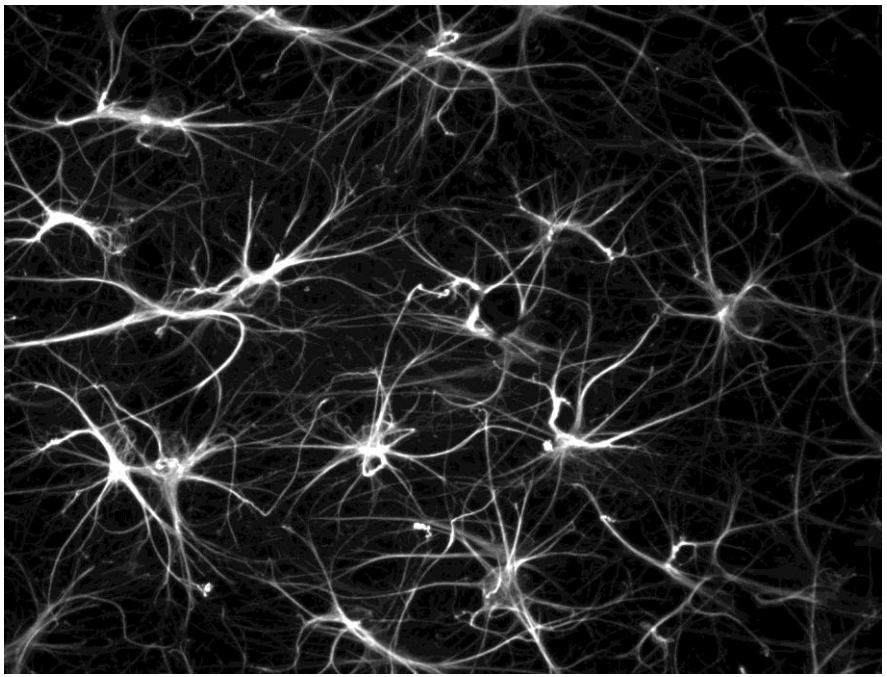


Voir cours de biologie cellulaire



3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

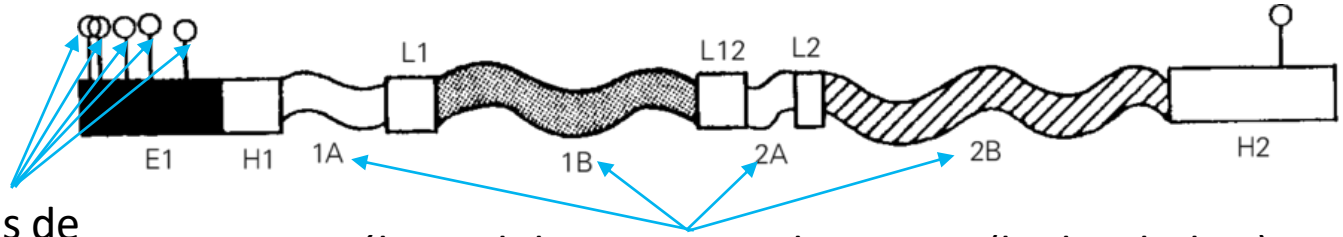
- **Filament intermédiaire : GFAP**
  - Glial fibrillary acidic protein
  - Exprimée par certaines cellules gliales du SNC **(astrocytes)**
  - Maintien de la **barrière hémato-encéphalique**
    ⇨ traumatismes crâniens ?



GFAP en immunofluorescence montrant des astrocytes d'hippocampe de souris.

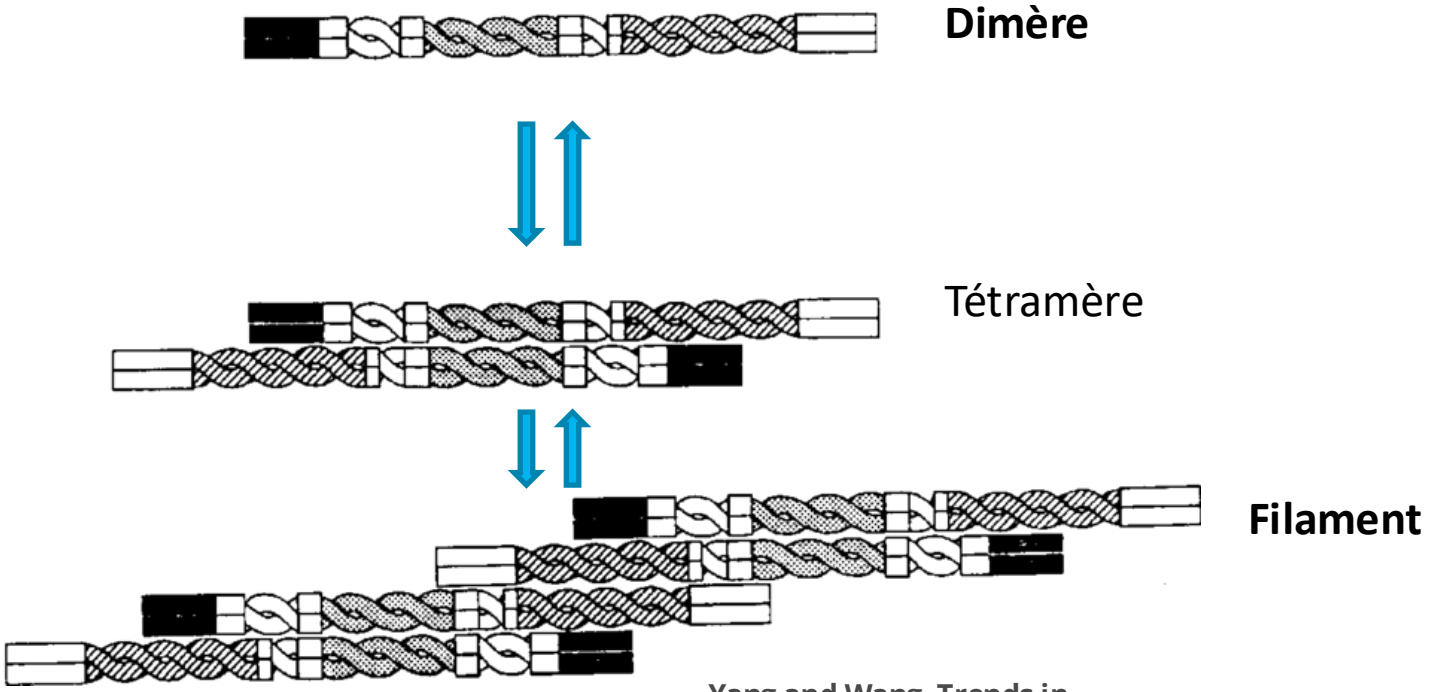
3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

Filament intermédiaire : GFAP



Sites de phosphorylation

Hélices alpha transmembranaires (hydrophobes)



Dimère

Tétramère

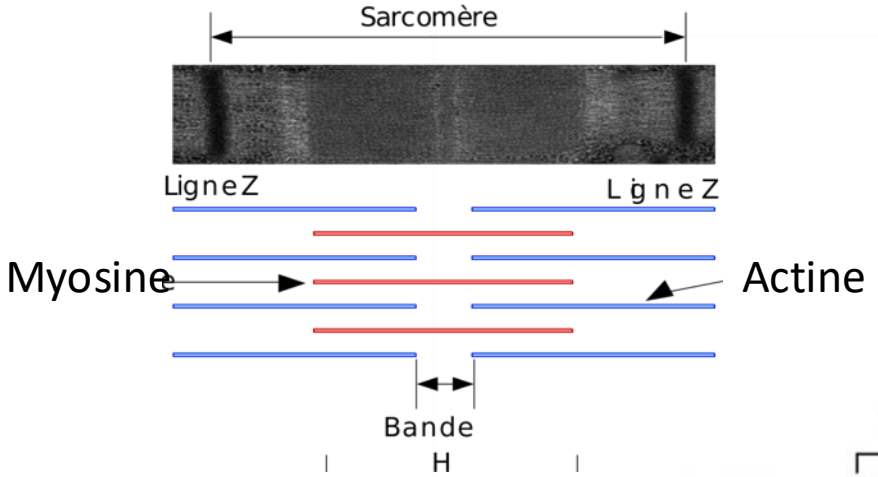
Filament

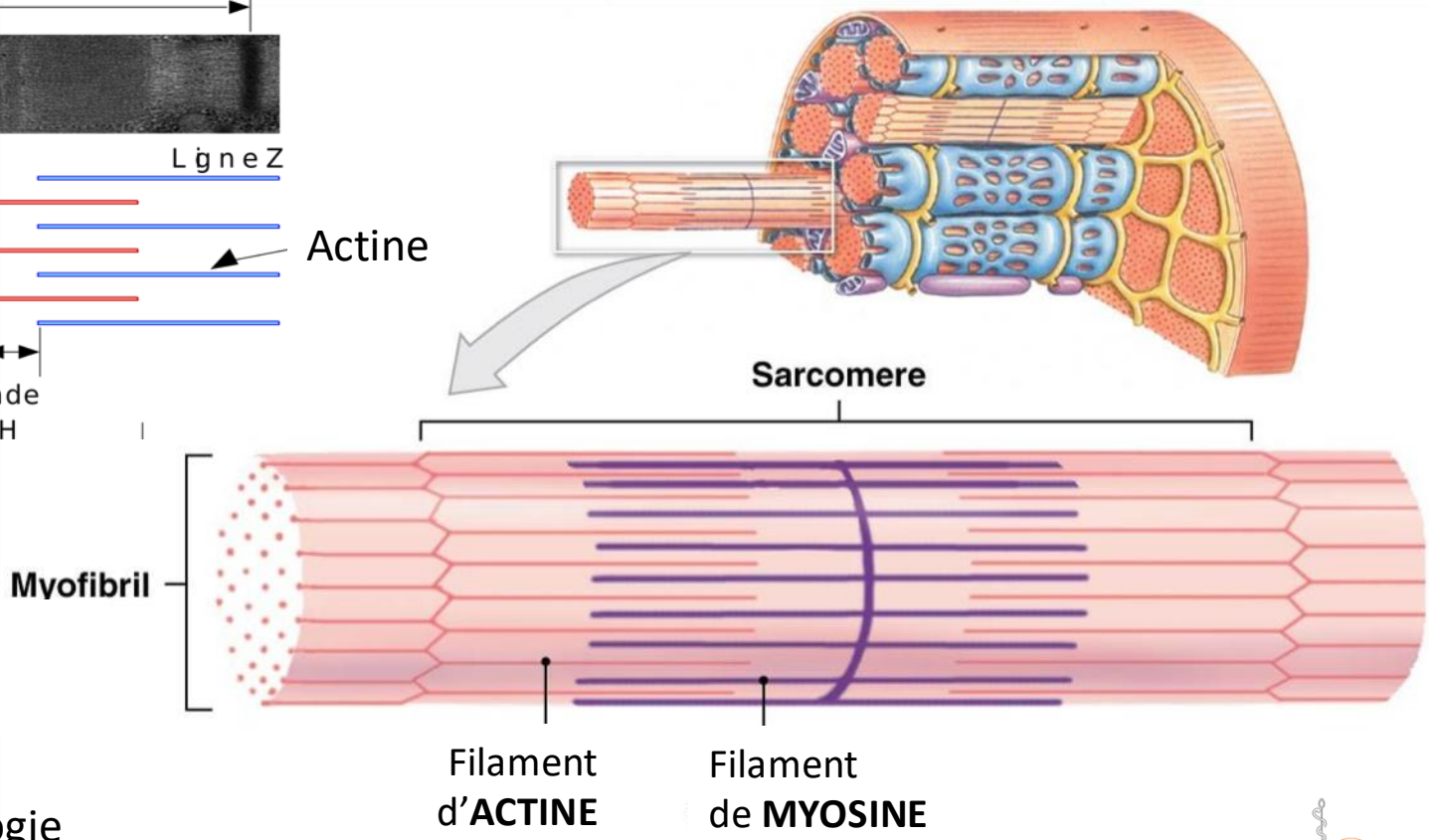
Yang and Wang. Trends in Neurosciences, DOI: 10.1016/j.tins.2015.04.003

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

- **Fonction : contractilité (muscle)**
  - **Actine/MYOSINE**

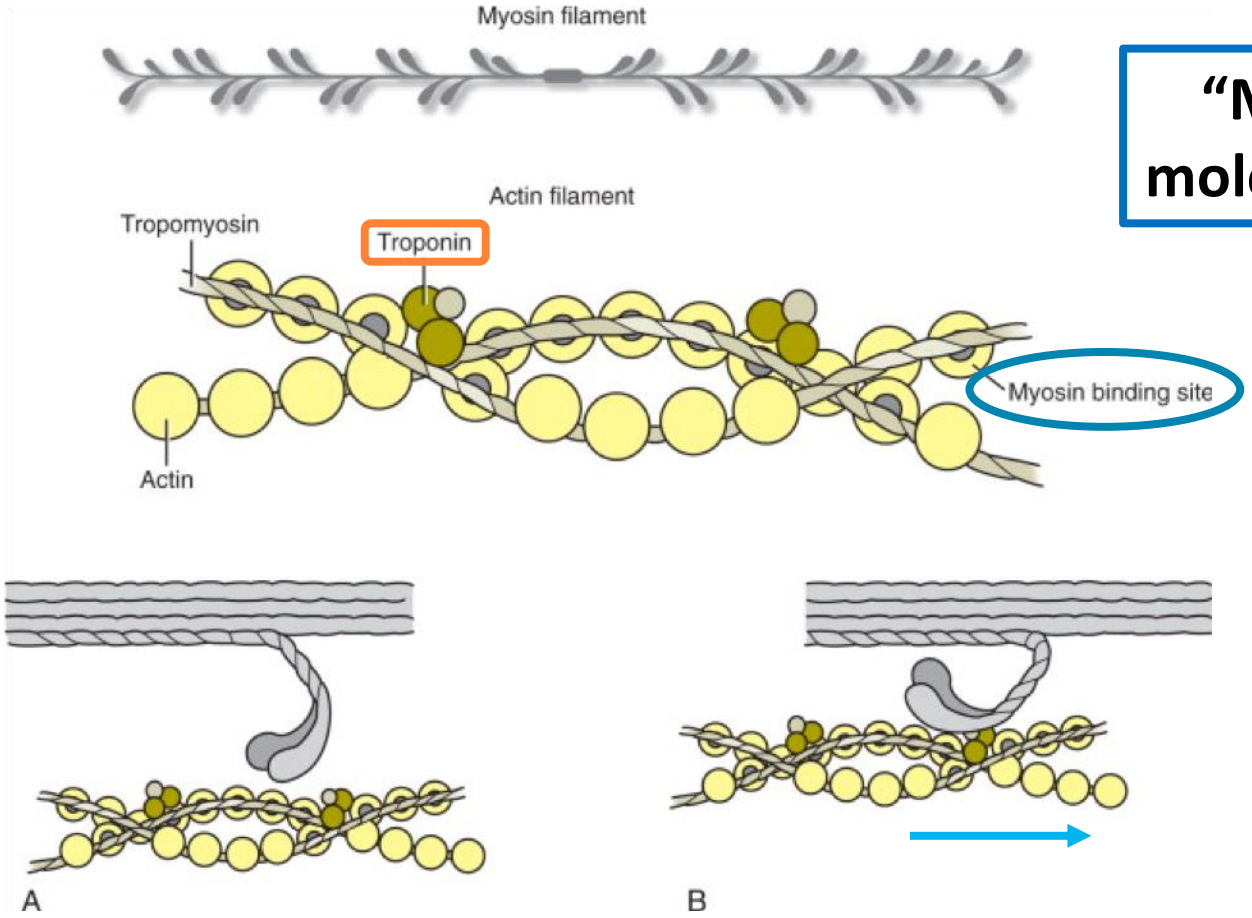




Voir cours d'histologie

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

- **Fonction : contractilité (muscle)**
  - **Actine/MYOSINE**



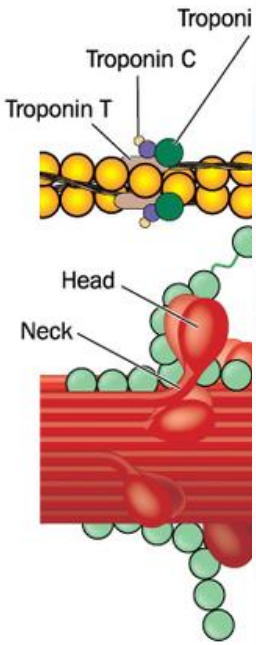
“Moteur moléculaire”

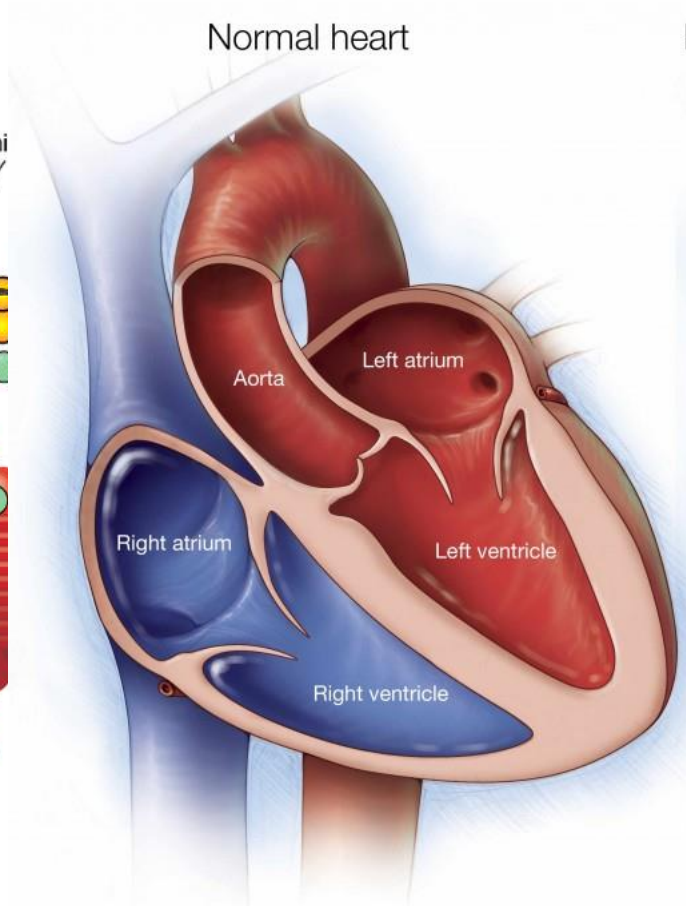
RELAXATION
Myosine non liée

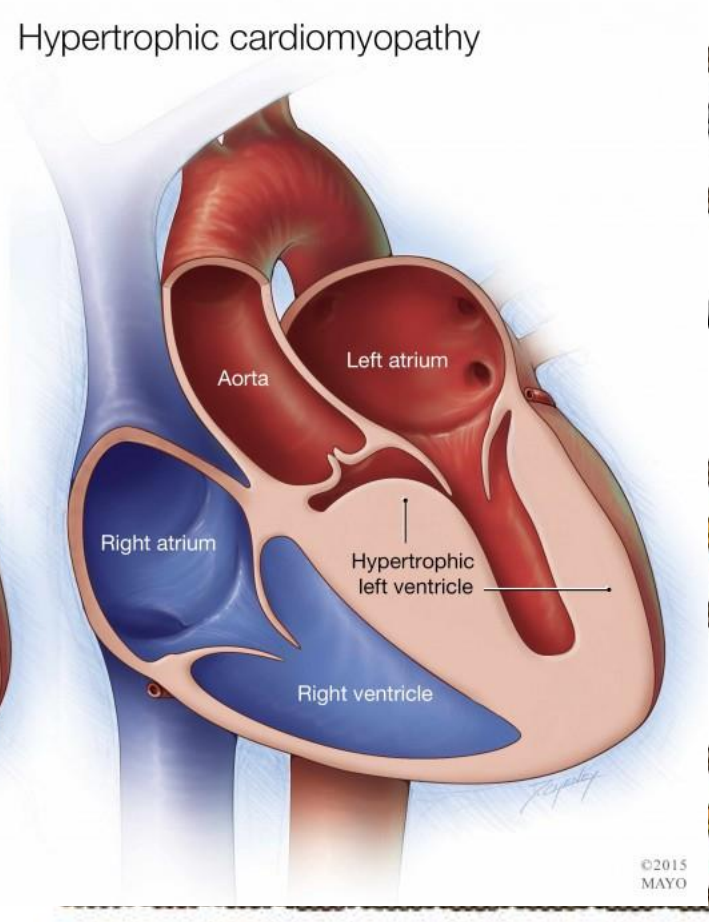
CONTRACTION
Myosine liée à l’ACTINE

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

- **Les cardiomyopathies hypertrophiques**
  - **Mutations de la myosine ⇨ hypercontractibilité**









3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

- **Les cardiomyopathies hypertrophiques**



0 PLAN

- Forme et Structure des Protéines
- Modifications et dégradation des Protéines
- **Fonction des Protéines**
  - Structure
  - **Transport**
  - Canaux
  - Récepteurs
  - Défense
- Méthodes d'exploration des Protéines

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

- **ALBUMINE sérique**
  - Protéine **la + abondante dans la circulation**
  - **Produite par le foie ⇨ fonction hépatique**
  - **Présence dans l'urine ⇨ atteinte rénale**
  - Structure **globulaire,** 65KDa
  - **Hélices α +++**



3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

- **ALBUMINE sérique**
  - **Effet osmotique +++ ⇨ équilibre hydrique entre les secteurs intra- et extra-cellulaires**
  - **Transport** d'hormomes stéroïdes et thyroidiennes, d'acides gras, de protéines héminiques, … de manière **NON spécifique**



Albumine liant 6 palmitates

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE

Transport/stockage d'oxygène

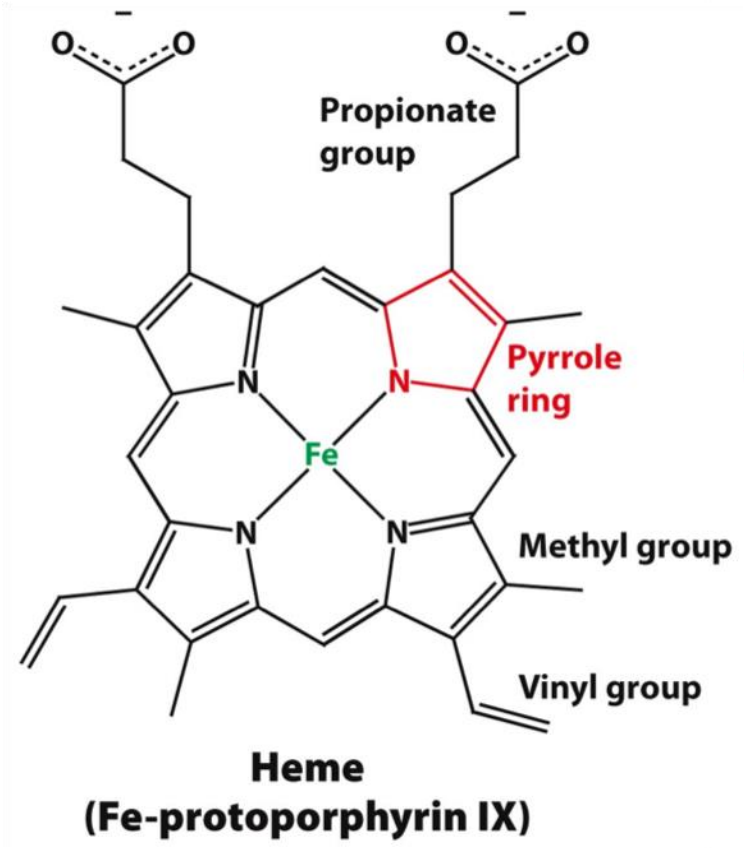
HEMOGLOBINE	MYOGLOBINE
Transport d'O_2 dans le **SANG**	Transport et stockage d'O_2 dans les **MUSCLES**
TETRAMERE (64Kda) 2 chaines α et 2 chaines β	**MONOMERE** (17kDa)
Liaison de **4*O_2**	Liaison d'**1 seul O_2**
Faible affinité pour O_2	**Forte affinité** pour O_2

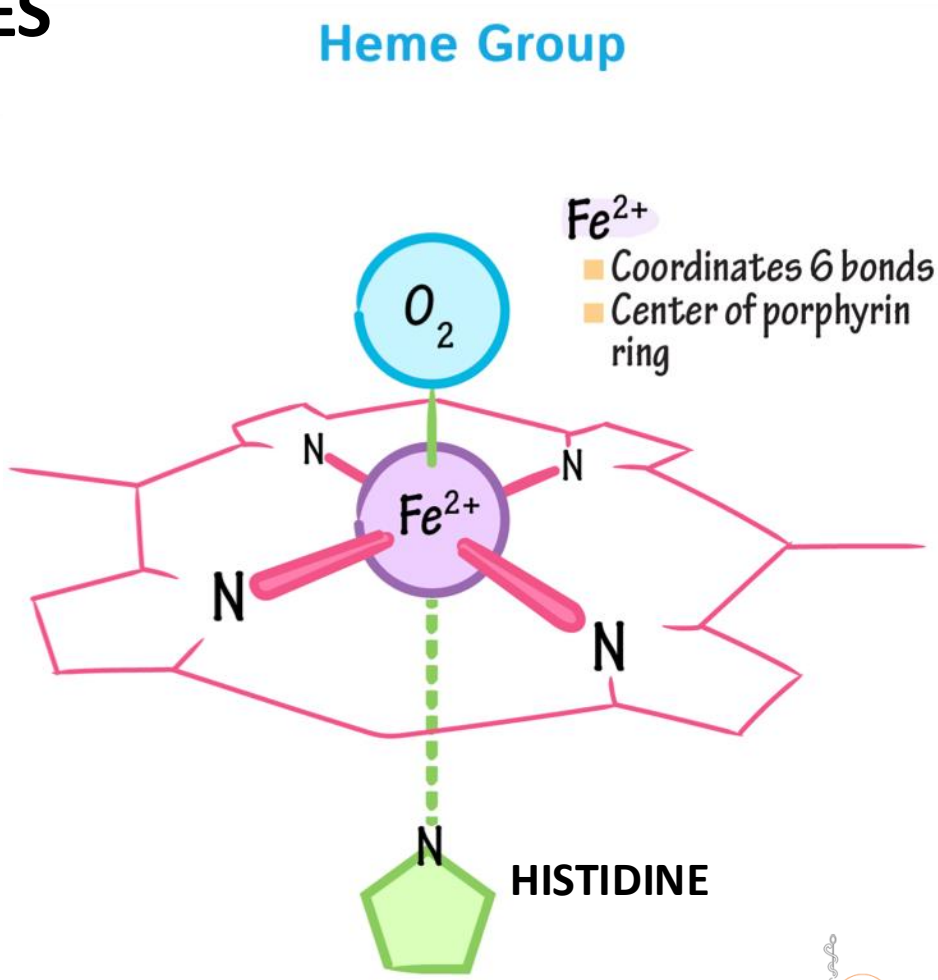
Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE

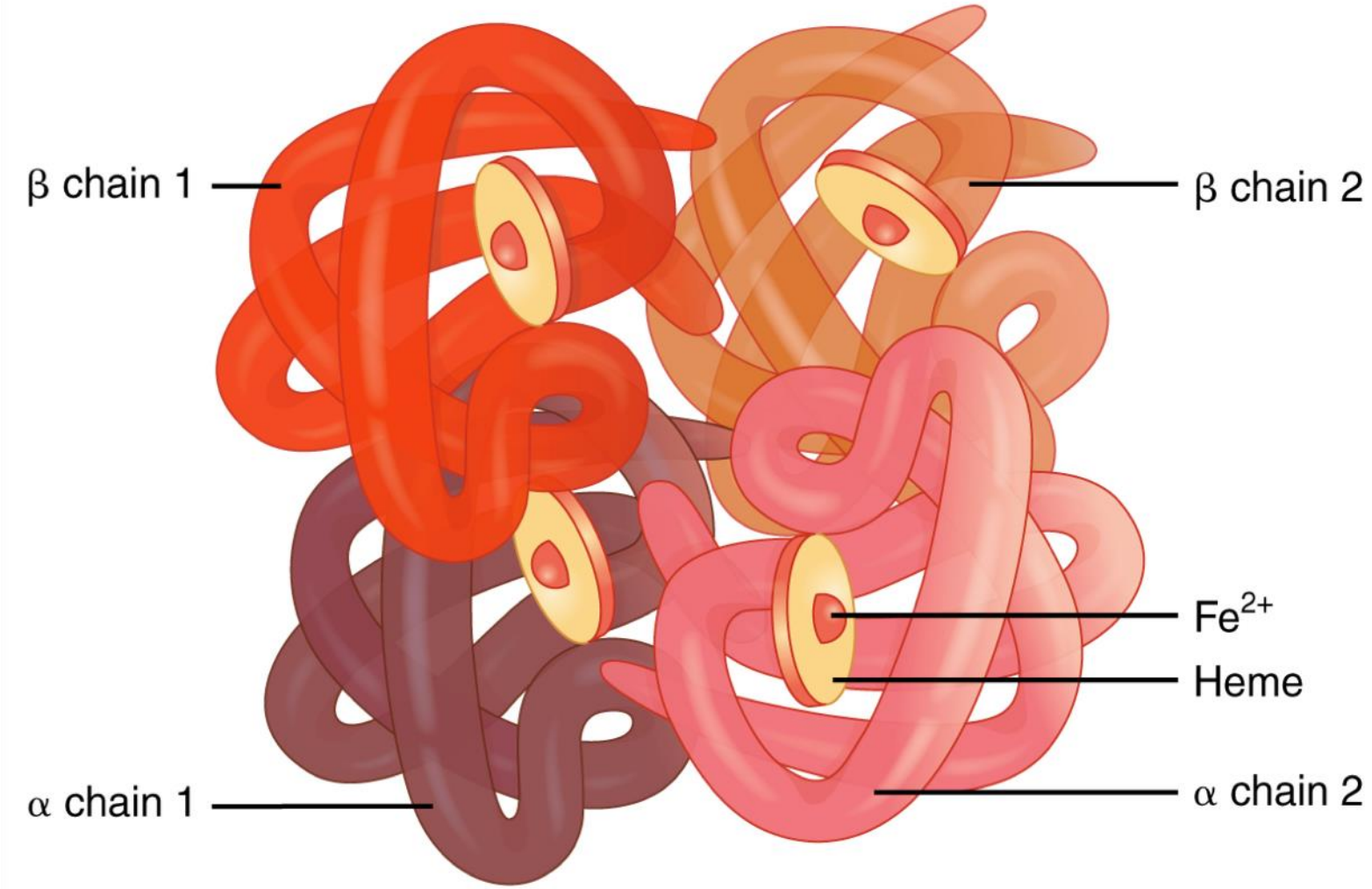
Protéines HÉMINIQUES





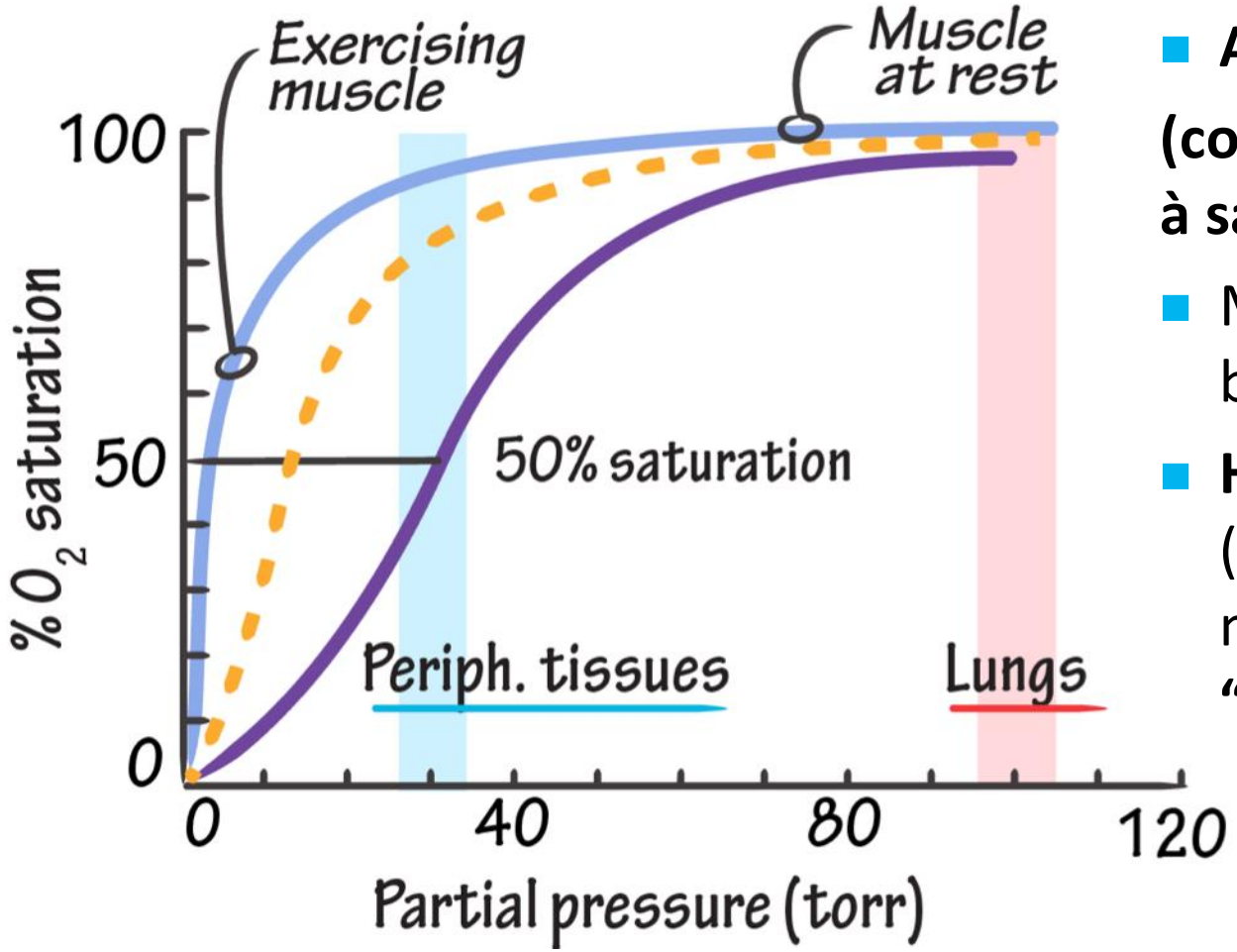
3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE



3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE



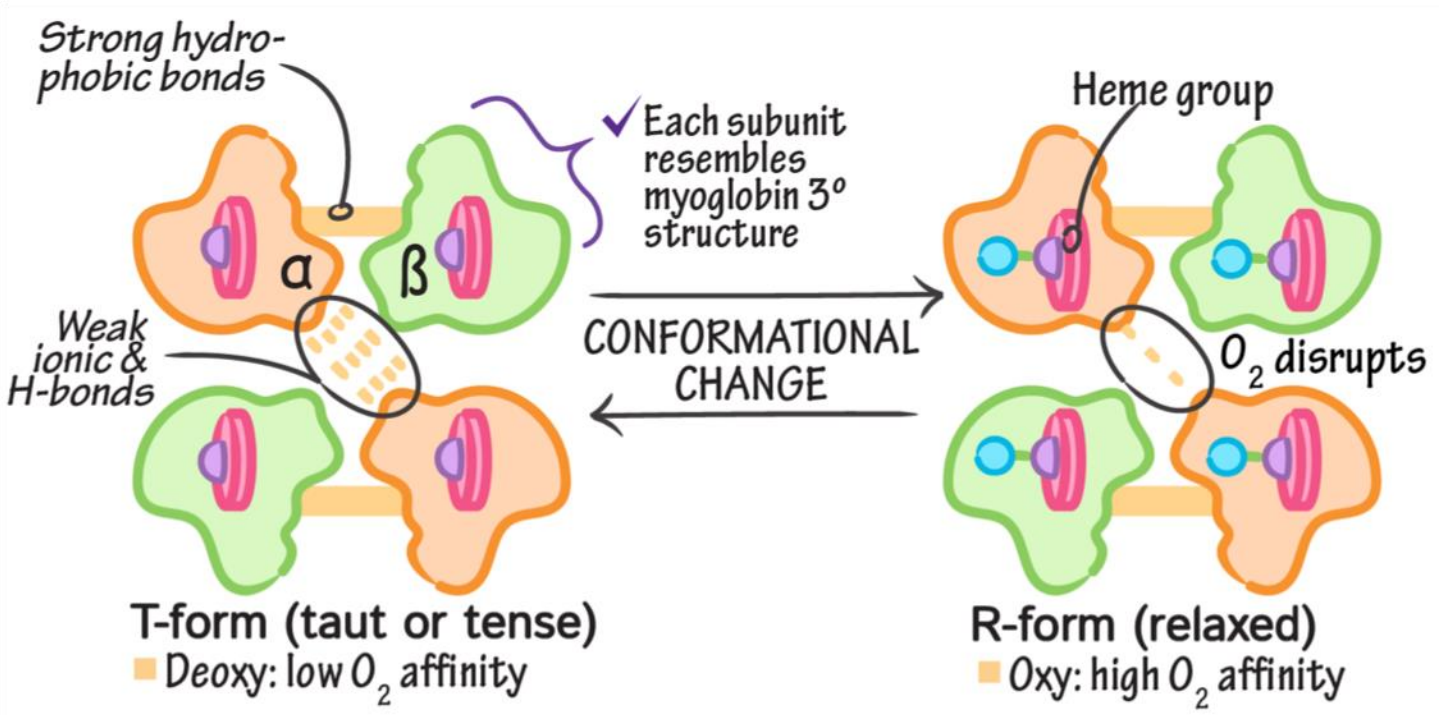
- **Affinité Mb >> Hb**

(conc O_2 << pour arriver à saturation de la Mb)

- Mb : adaptation aux besoins musculaires
- **Hb : courbe sigmoïde** (coopération entre les monomères = **"allostérie"**)

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE



Fixation d'1 O_2 sur un monomère ⇨ rupture de liaisons inter-dimères ⇨ relachement de la structure ⇨ **augmentation de l'affinité des autres sous-unités**

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT



- **Les maladies de l'hémoglobine**
  - **Porphyries = défaut de synthèse de l'hème**
    - **Accumulation tissulaire de porphyrines = précurseurs de l'hème par déficit enzymatique**
    - **Congénitales ou toxiques (métaux lourds)**
    - **Formes aigues : douleurs abdominales** (« colites »), troubles nerveux et psychiques
    - **Formes chroniques : cutanées, hépatiques**





Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

- **Les maladies de l'hémoglobine**
  - **Thalassémies = défaut de synthèse de la globine (essentiellement la chaine β) ⇨ anémie**
  - **Transmission récessive** (bassin méditerranéen)



Ictère



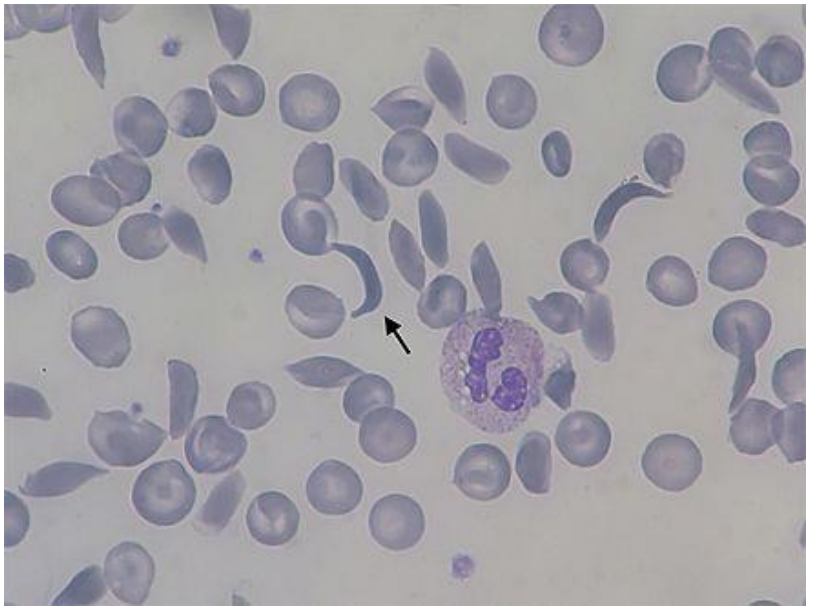
Hépatosplénomégalie



Déformations osseuses

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

- **Les maladies de l'hémoglobine**
  - **Drépanocytose = mutation sur la chaine β de la globine ⇨ hémoglobine anormale (Hb S)**
  - **Transmission héréditaire récessive** (Afrique subsaharienne +++)
  - **Symptômes**
    - **Anémie hémolytique**
    - Crises vaso-occlusives
    - Syndrome thoracique aigu
    - Retard développement



Globules rouges en faucille
"anémie falciforme"

Posez vos questions pendant le cours



1. Allez sur wooclap.com
2. Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
DKSLHO

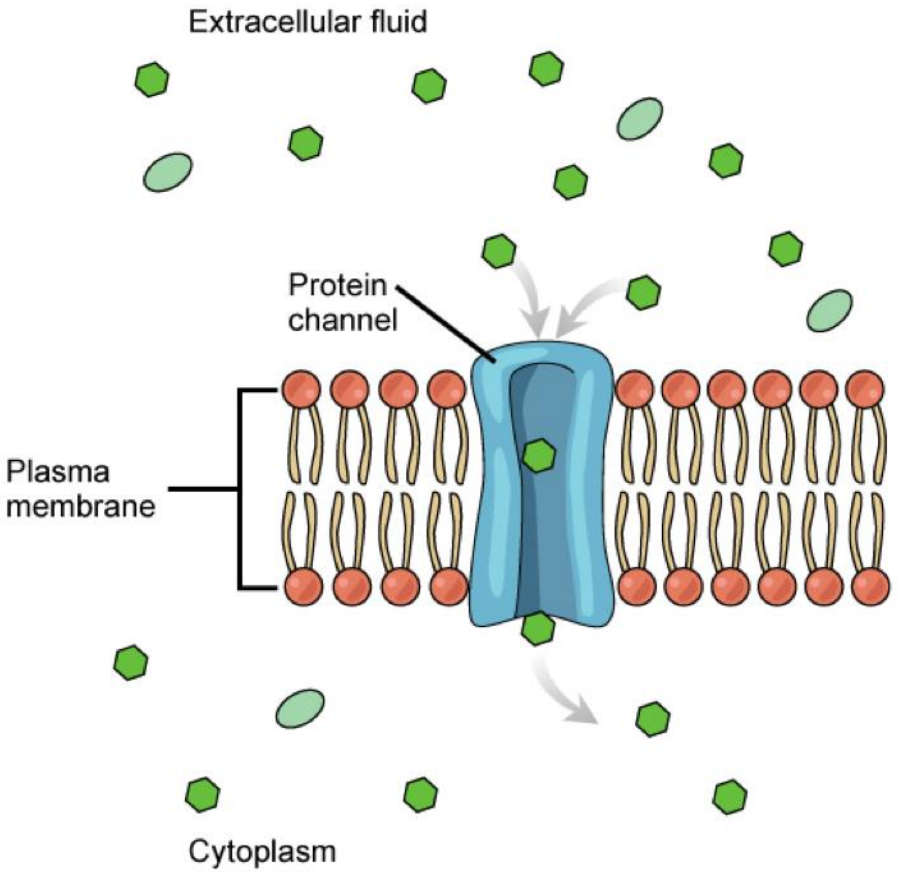
0 PLAN

- Forme et Structure des Protéines
- Modifications et dégradation des Protéines
- **Fonction des Protéines**
  - Structure
  - Transport
  - **Canaux**
  - Récepteurs
  - Défense
- Méthodes d'exploration des Protéines

Faculté de Médecine Lyon Est

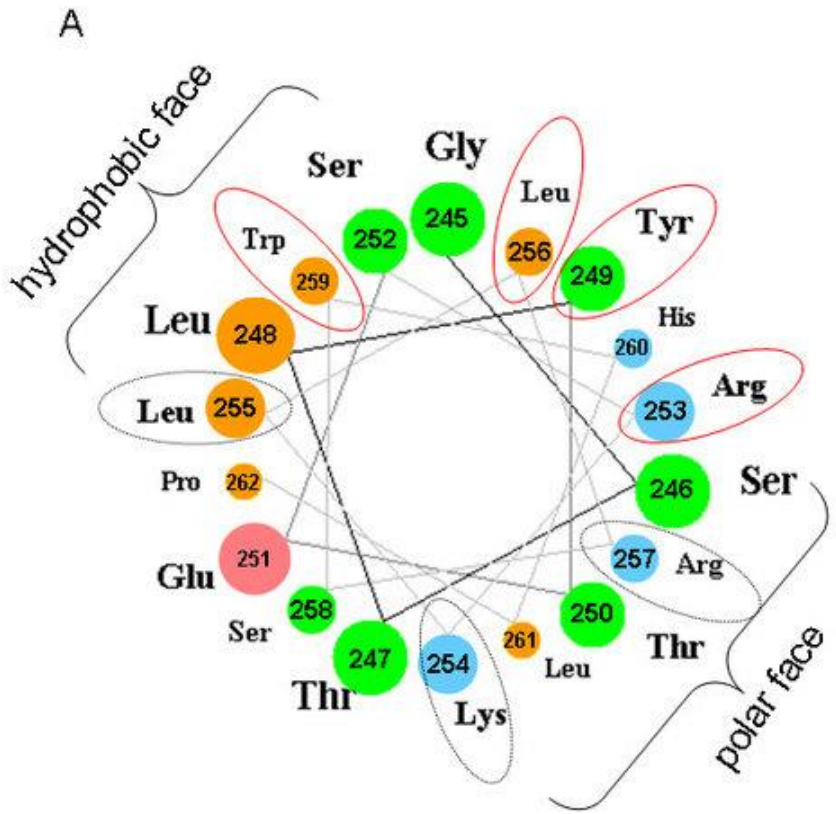
3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

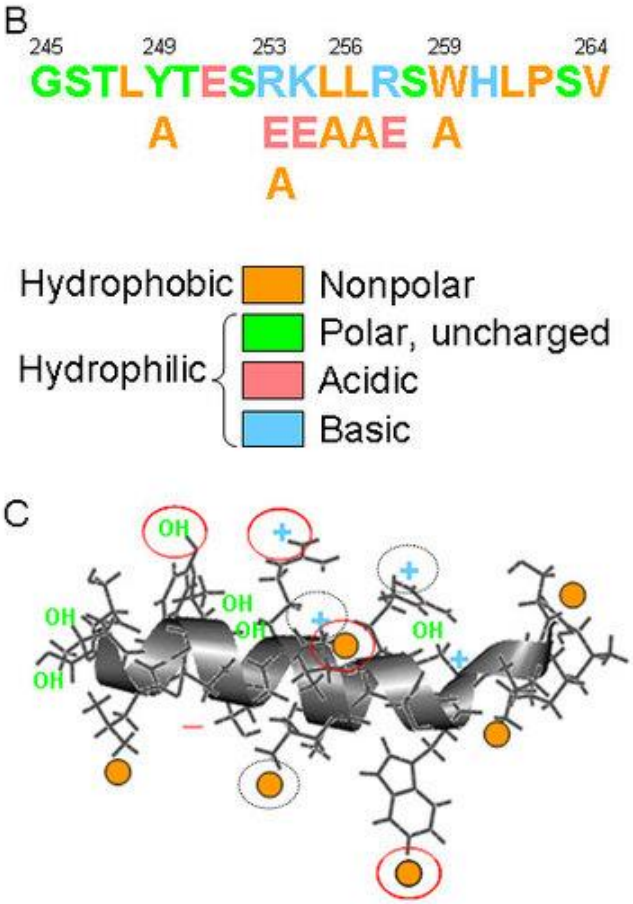
- **Fonction : échanges à travers les membranes**
  - Extérieur <-> intérieur des cellules ou des organelles (mitochondries, …)



3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

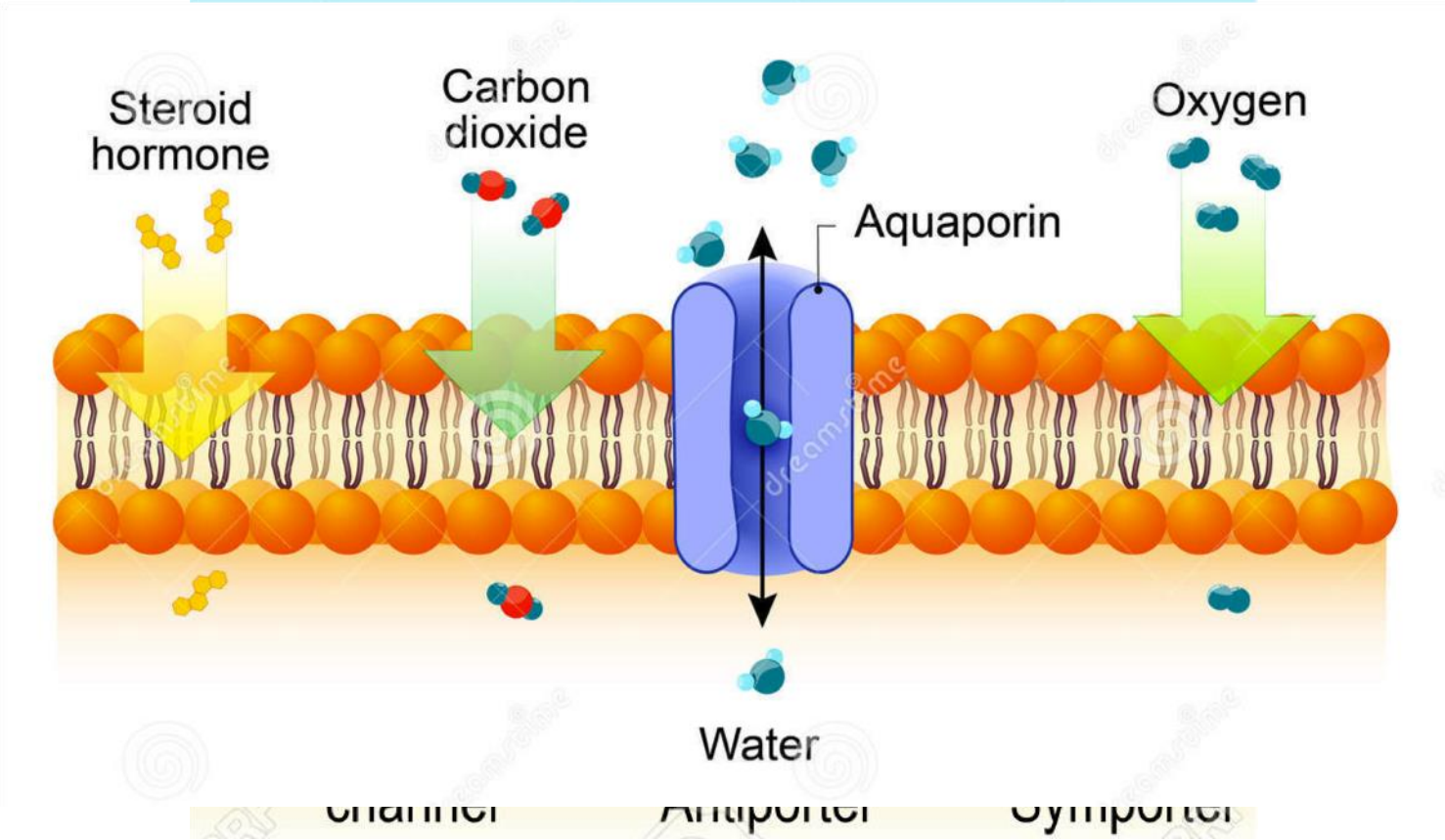
- **Fonction : échanges à travers les membranes**
  - Hélices alpha **amphipathiques**





3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

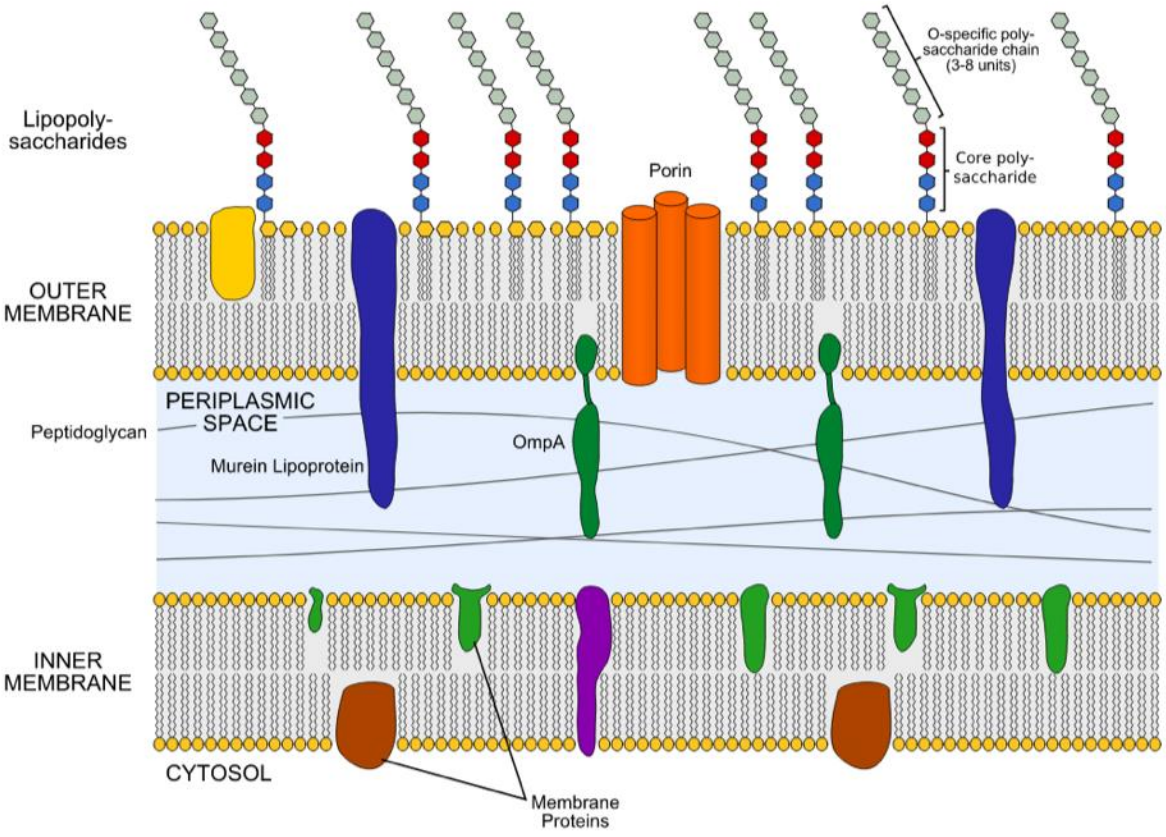
- **Fonction : échanges à travers les membranes**
  - Echanges passifs ou actifs (+++)

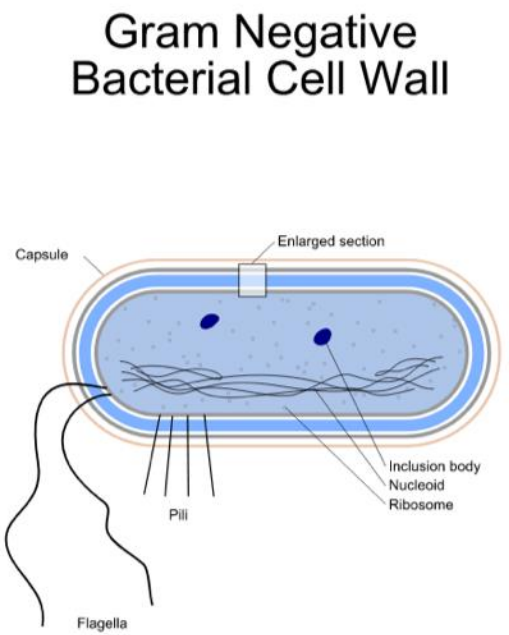


3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

PORINES

- Membranes des **bactéries Gram-négative**, mitochondries, chloroplastes

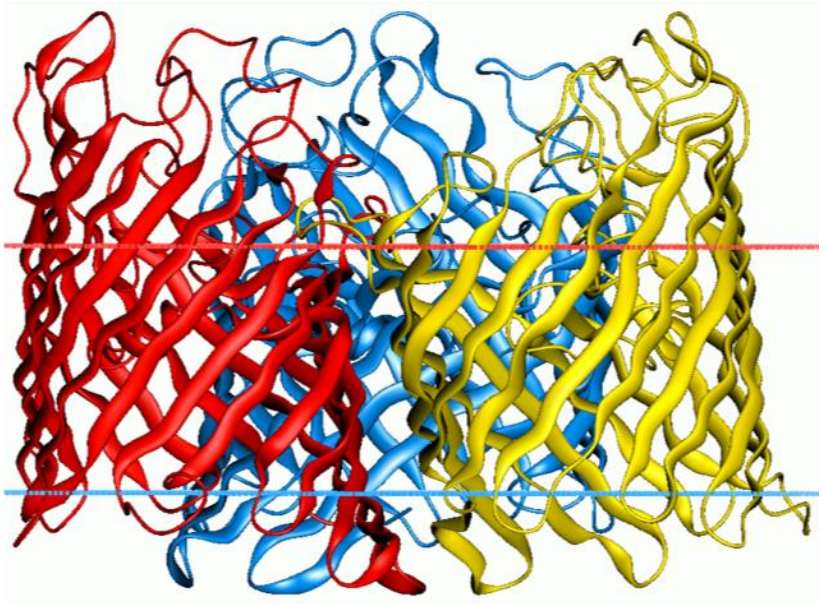


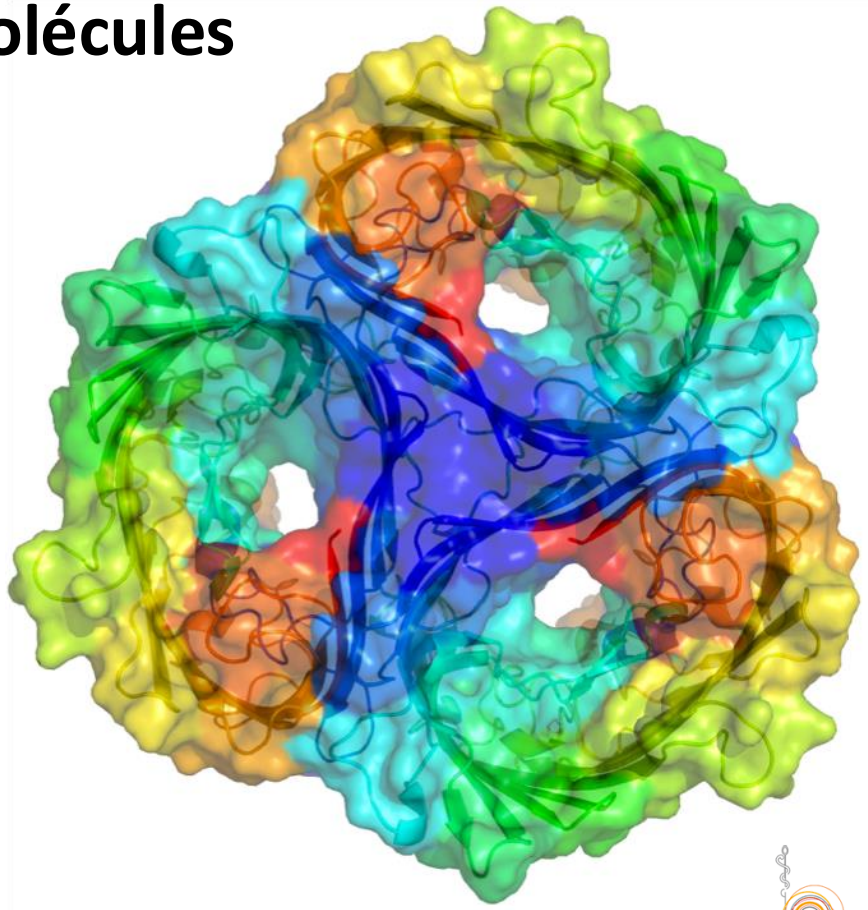


3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

PORINES

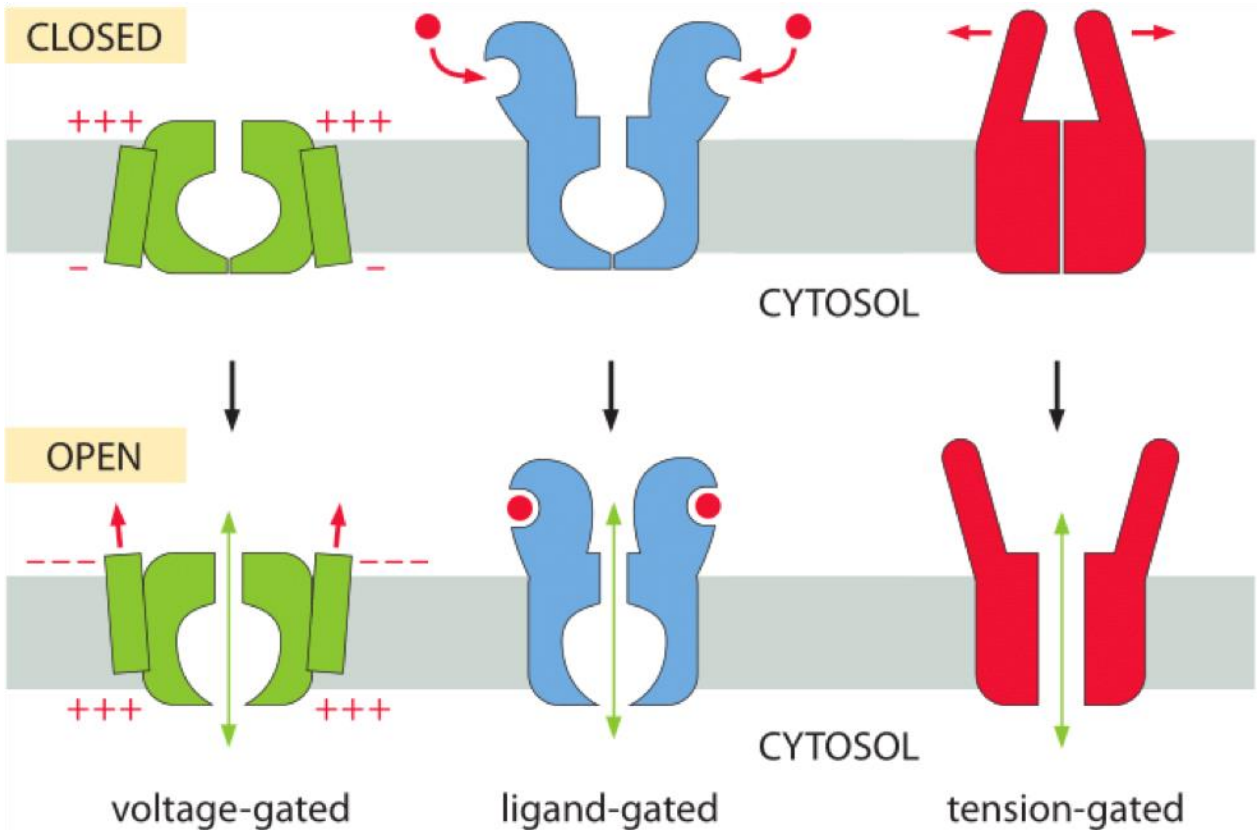
- Tonneau β
- Diffusion <u>passive</u> de molécules hydrophiles <600Da





3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES



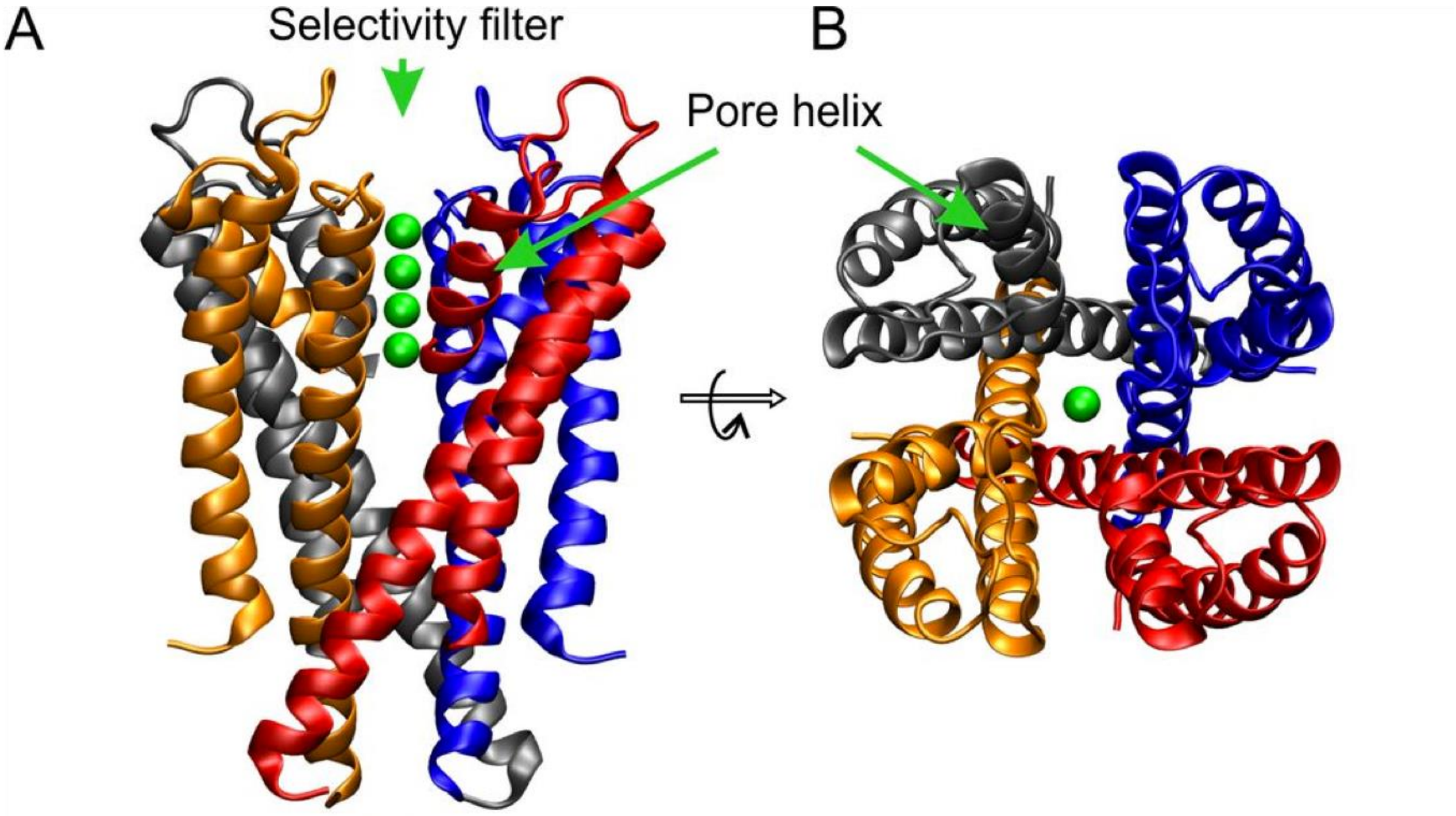
Dépolarisation

Fixation du ligand

Tension mécanique

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES

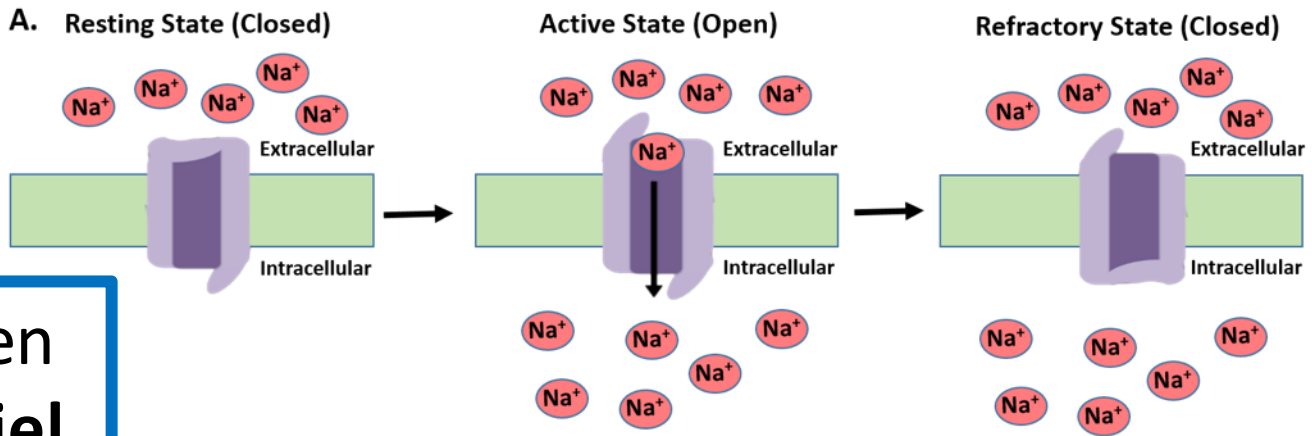


3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES

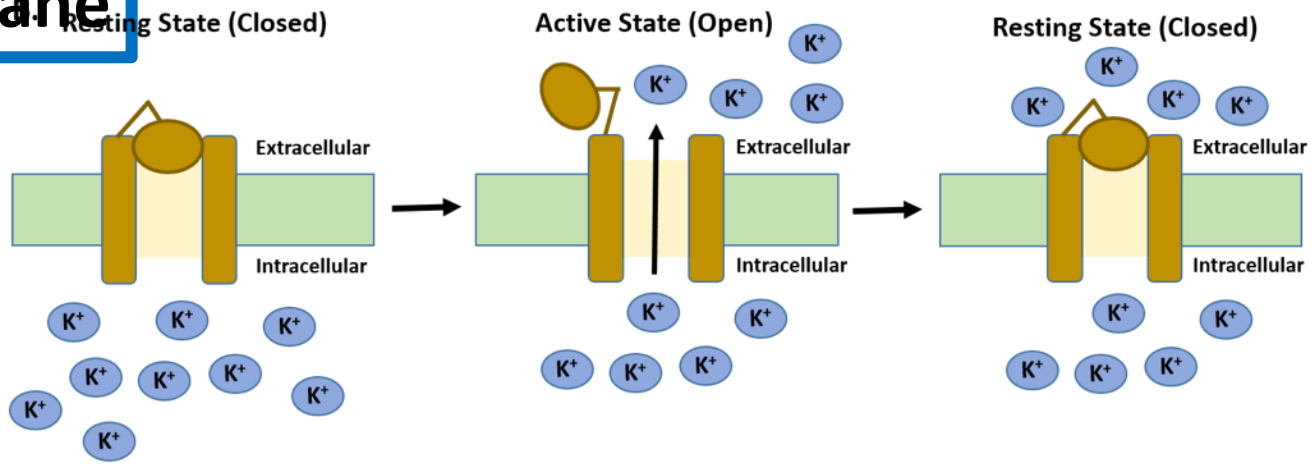
Voltage-dépendants

Entrée de Na^+



⇨ Maintien du **potentiel de membrane**

Sortie de K^+

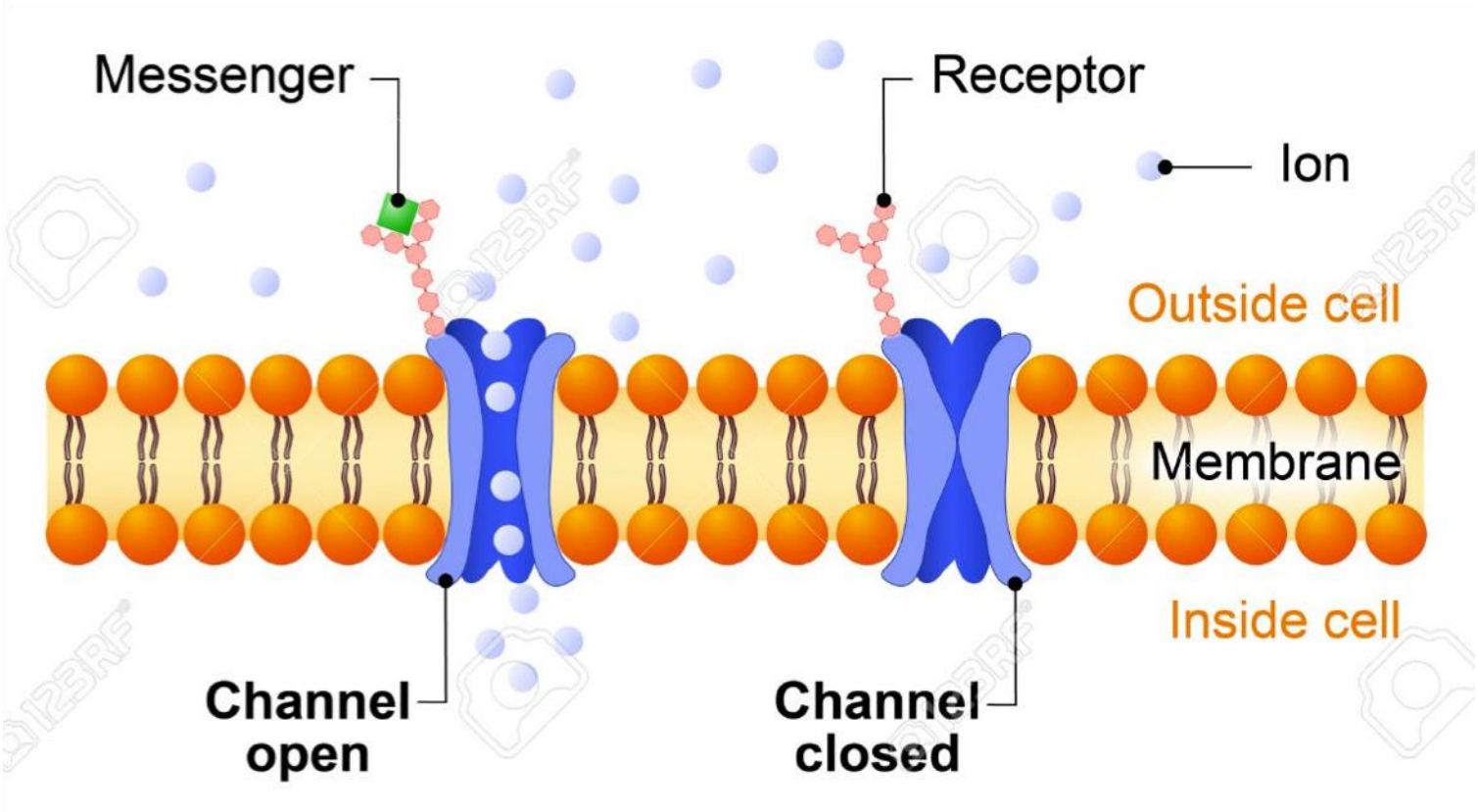


Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES

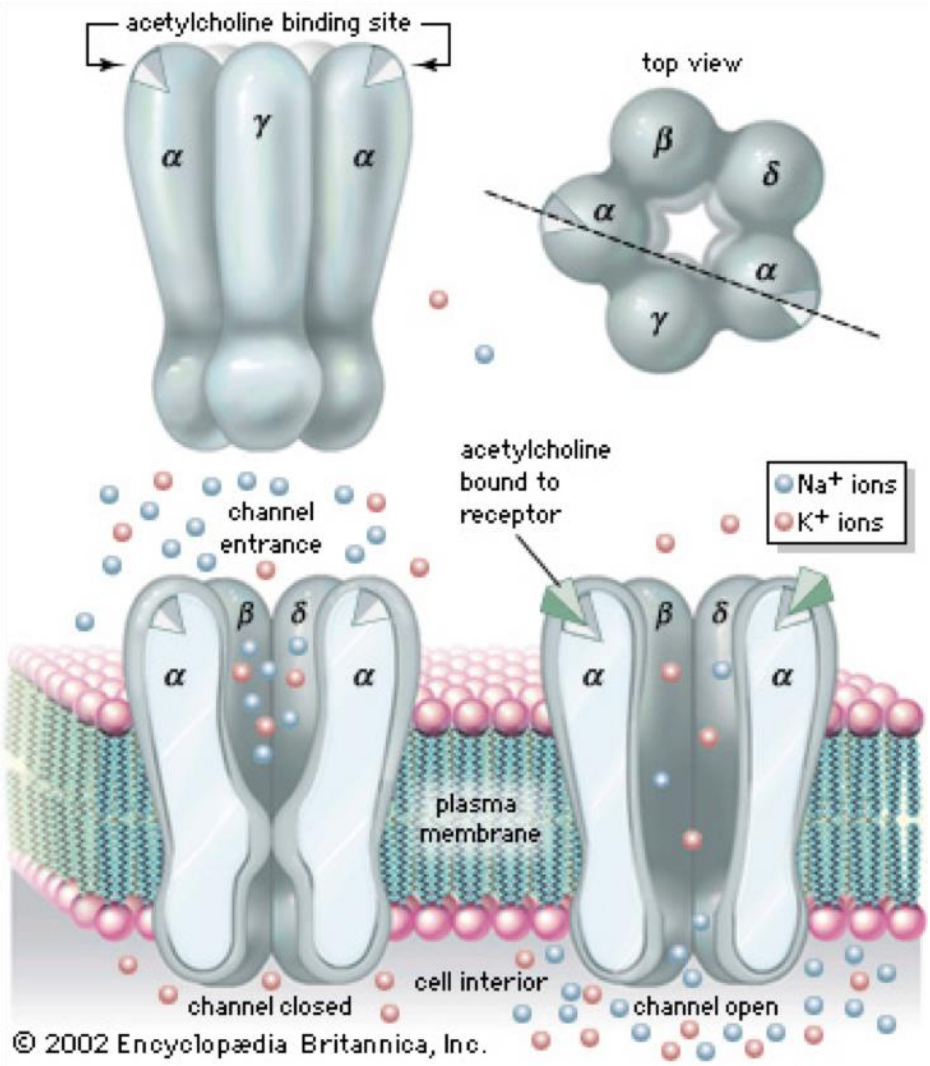
Ligand-dépendants

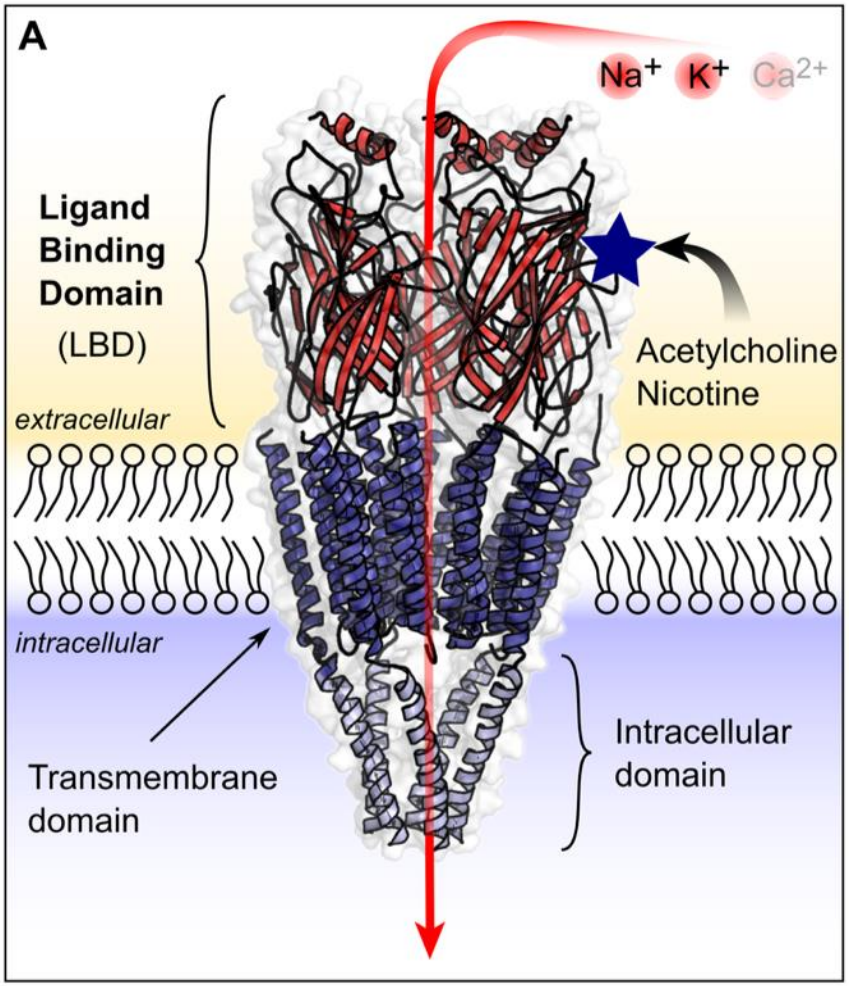


3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES

Ligand-dépendants

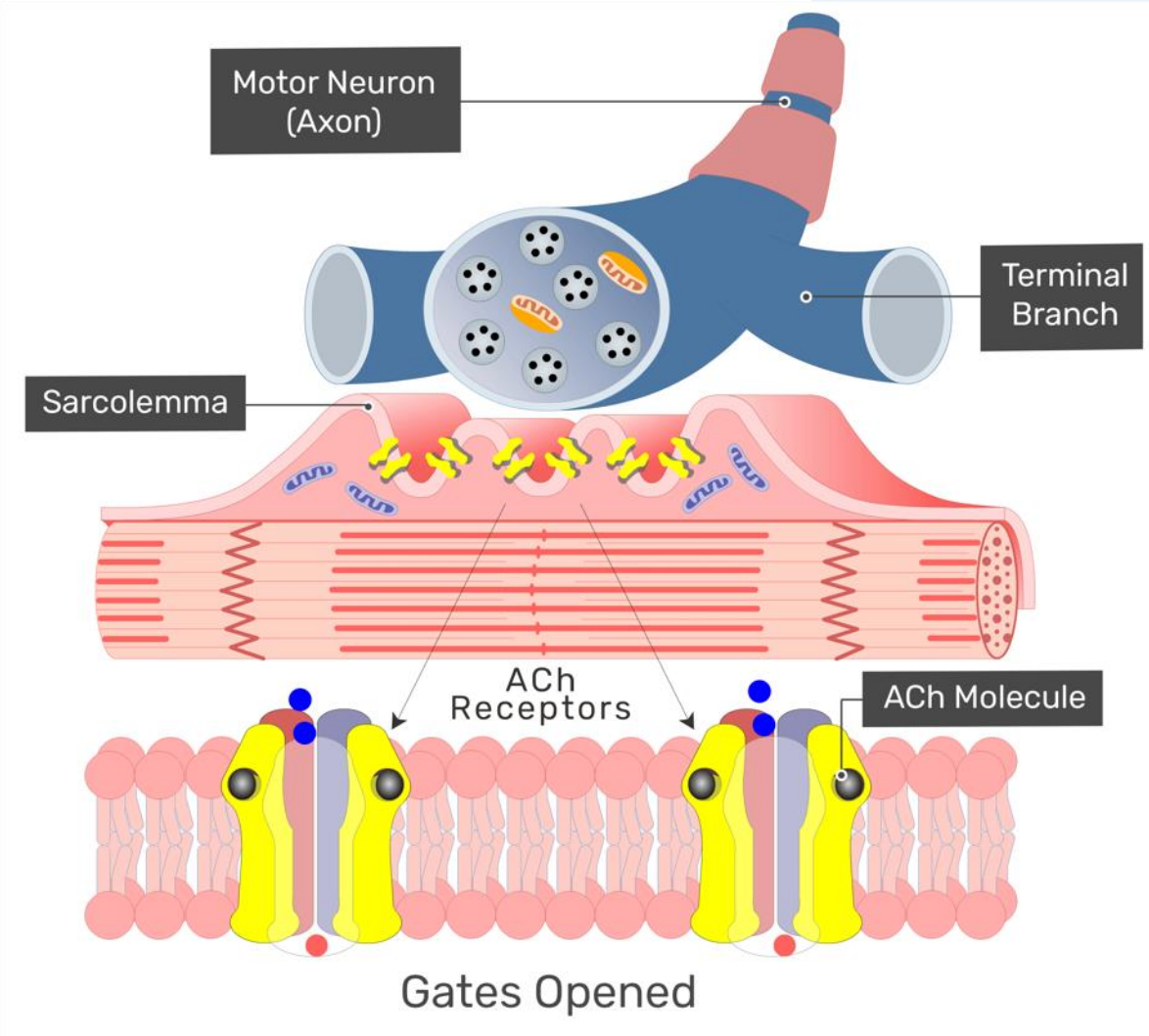




3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

Rcs à l'ACh

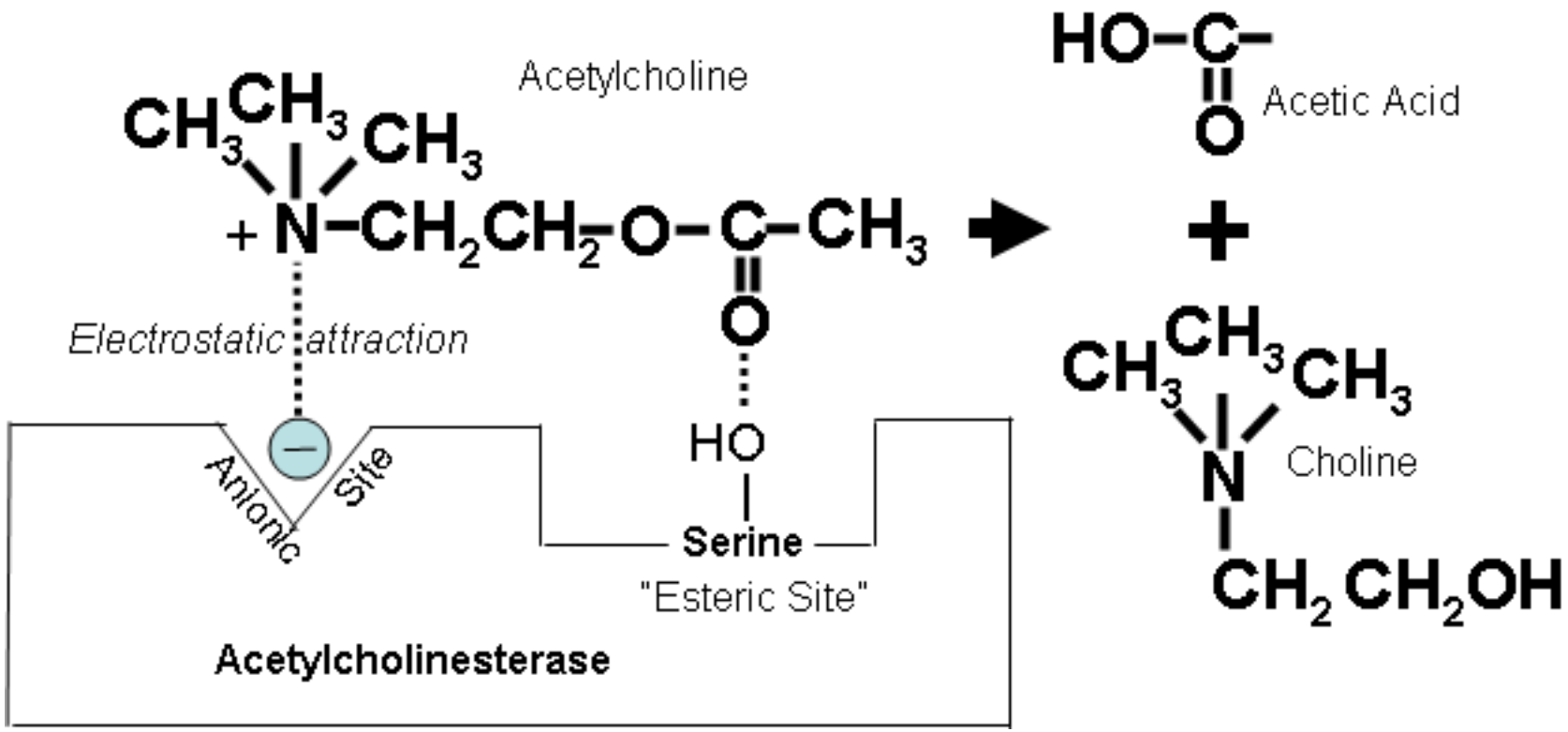
Ligand-dépendants



3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

Acetylcholinestérase

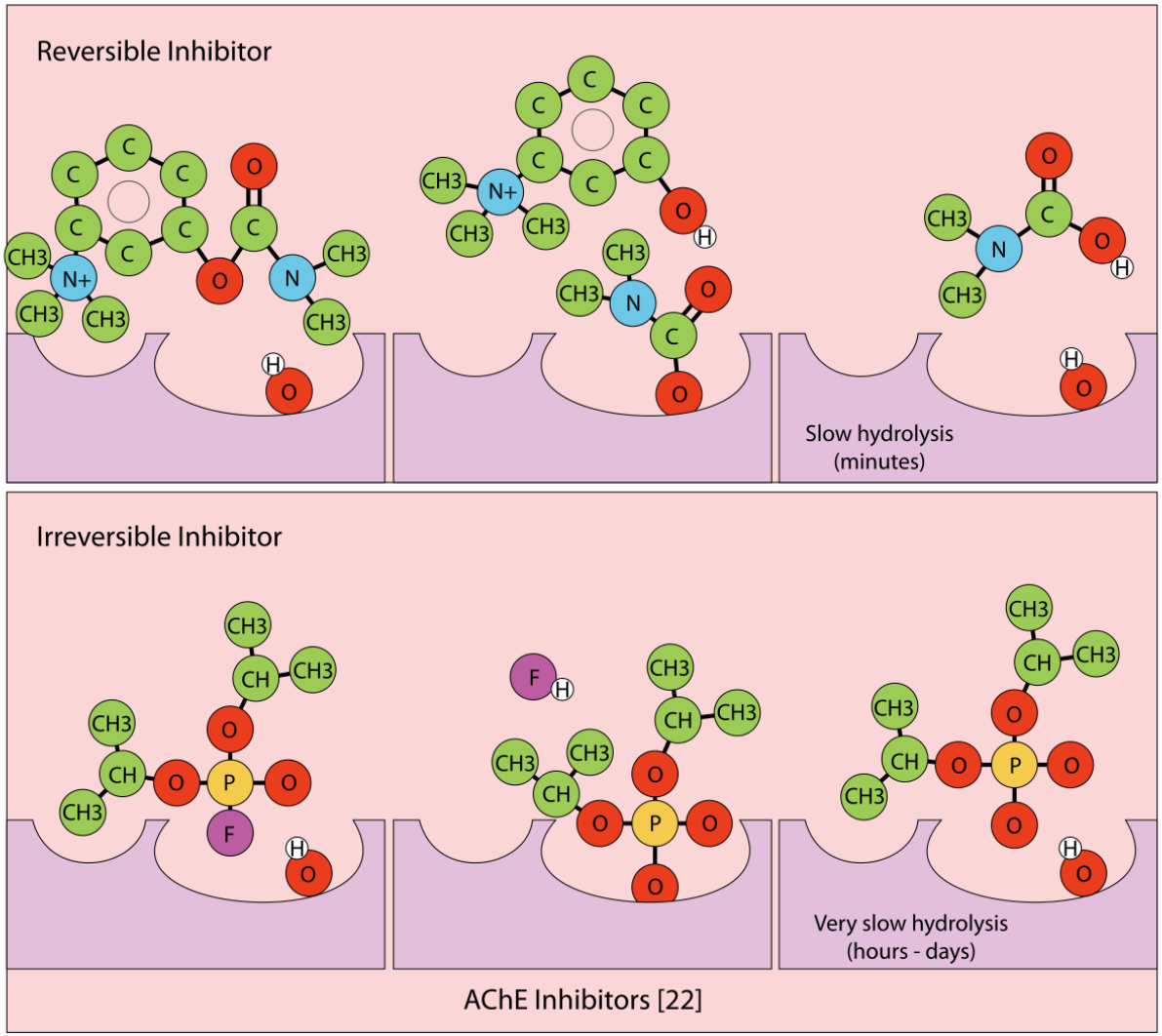
Ligand-dépendants



Dégradation de l'acétylcholine → arrêt de la signalisation

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

Inhibiteurs de l'AChE



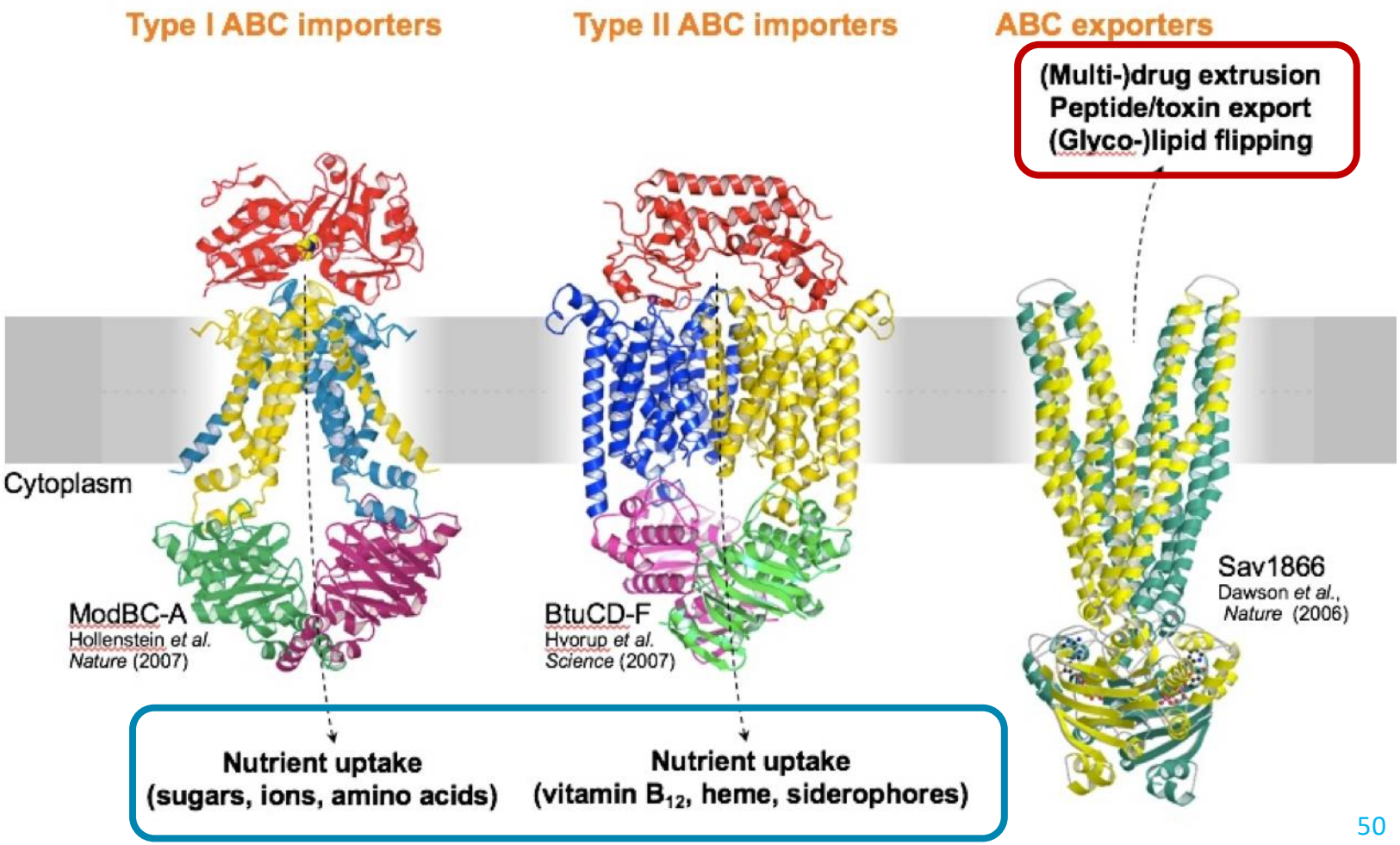
Gaz neurotoxiques
Pesticides organo-sphosphorés
Venins

Traitement :
myasthénie,
glaucome,
tachycardie,
Alzheimer…

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

TRANSPORTEURS ABC

⇨ **nutriments** et **médicaments**



Posez vos questions pendant le cours



1. Allez sur wooclap.com
2. Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
DKSLHO

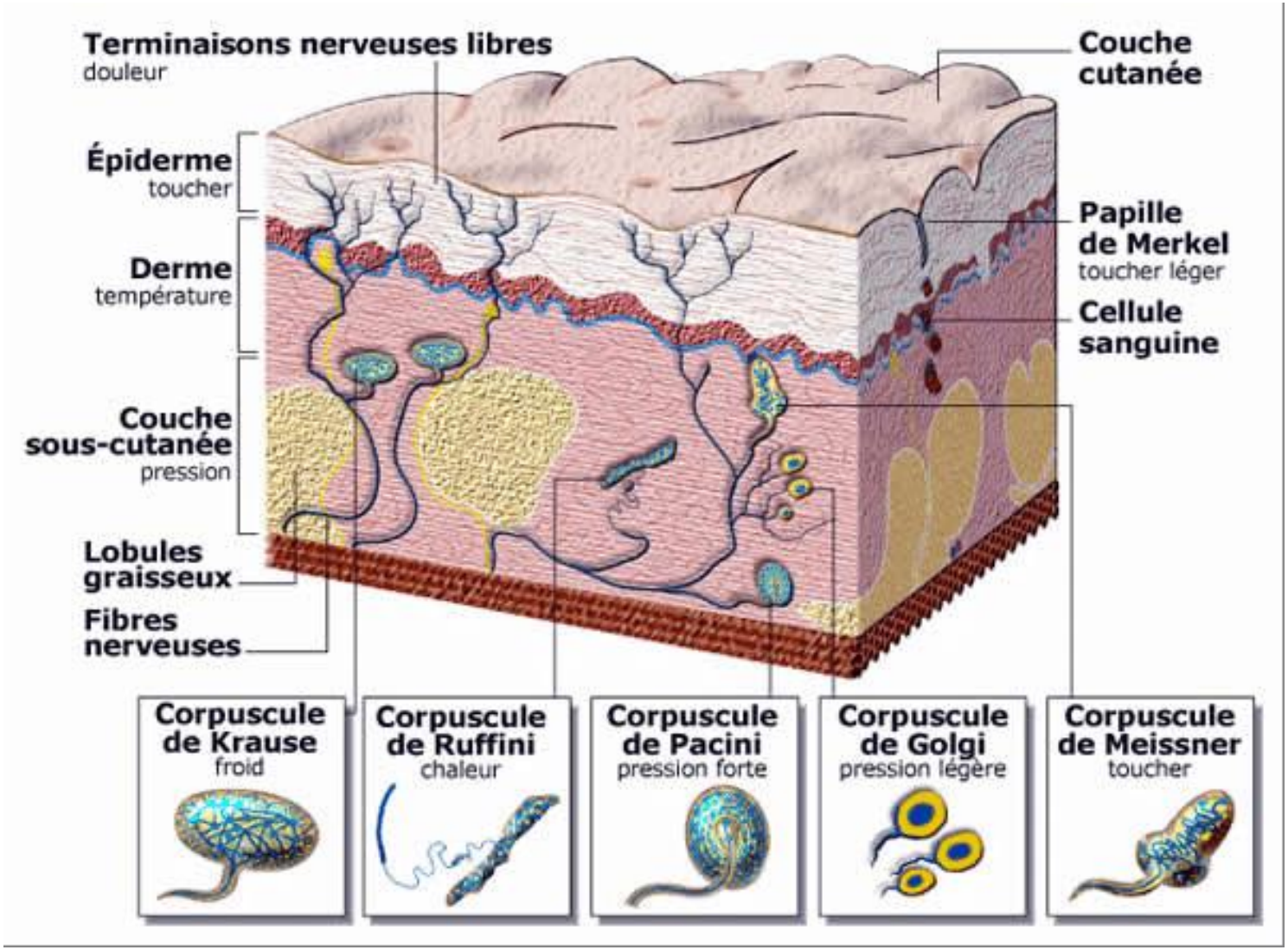
0 PLAN

- Forme et Structure des Protéines
- **Fonction des Protéines**
  - Structure
  - Transport
  - Canaux
  - **Récepteurs**
  - Défense
- Méthodes d'exploration des Protéines

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS

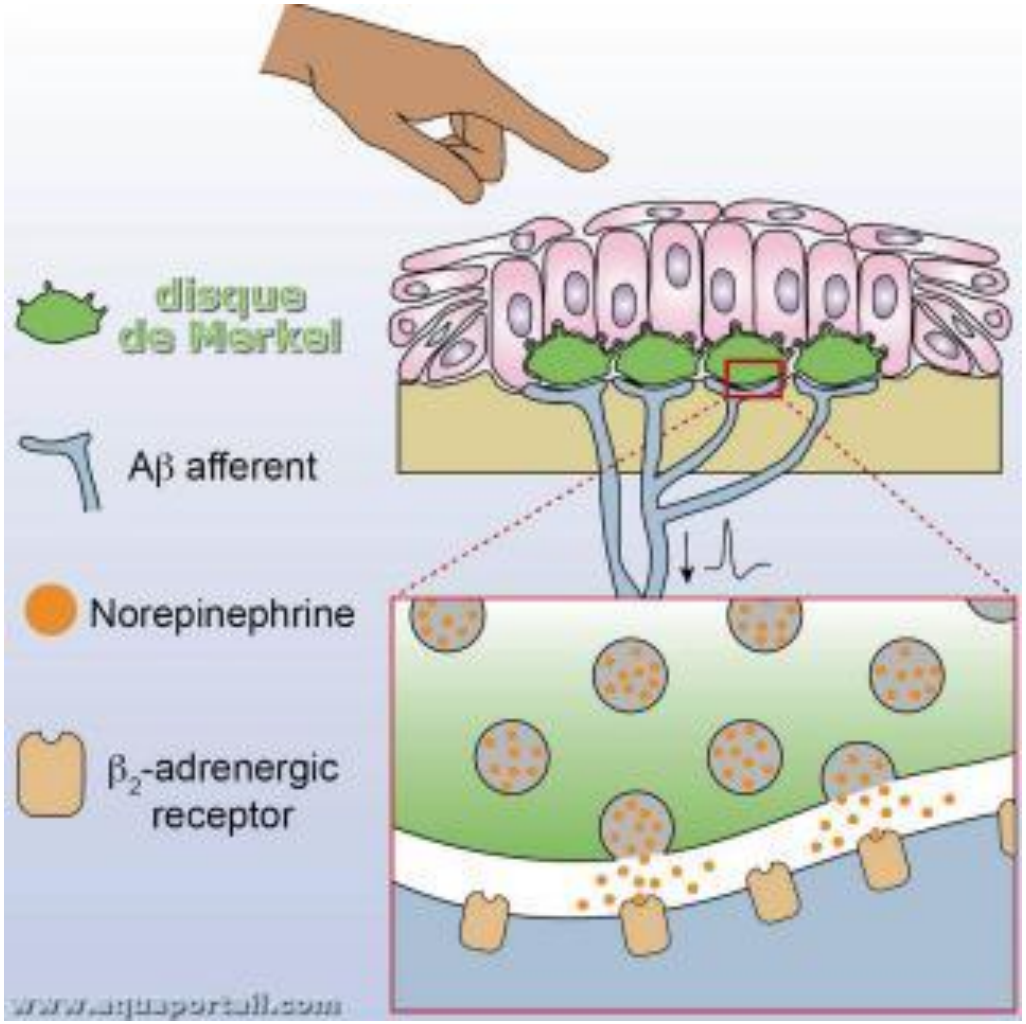
Mécanorécepteurs



Faculté de Médecine Lyon Est

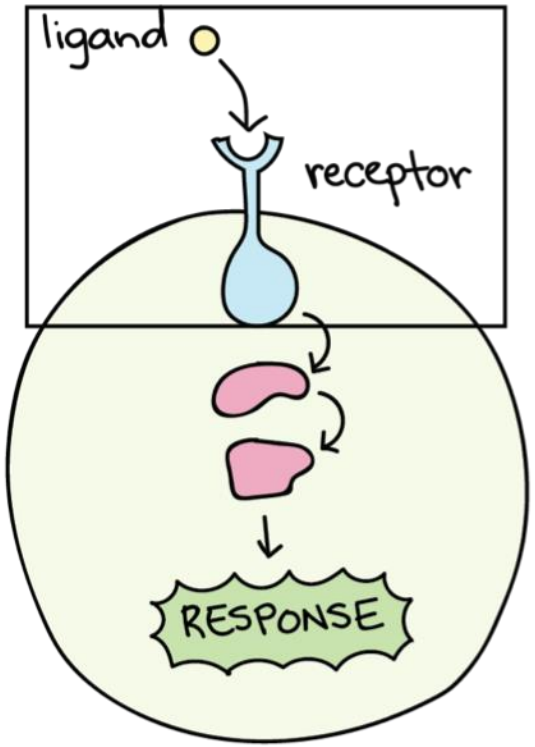
3 Fonctions : RECEPTEURS

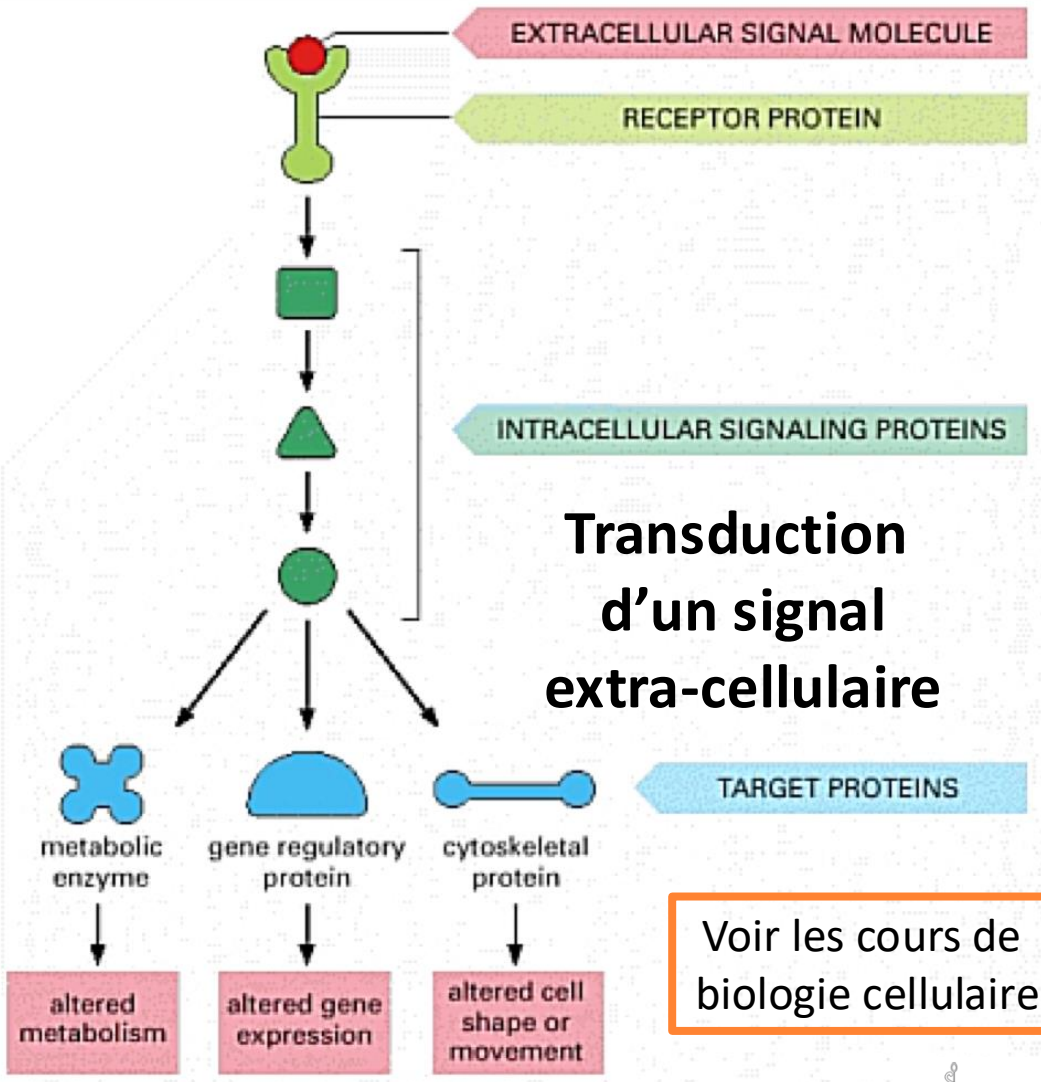
Mécanorécepteurs



3 Fonctions : RECEPTEURS

- **Ligand/Récepteur**

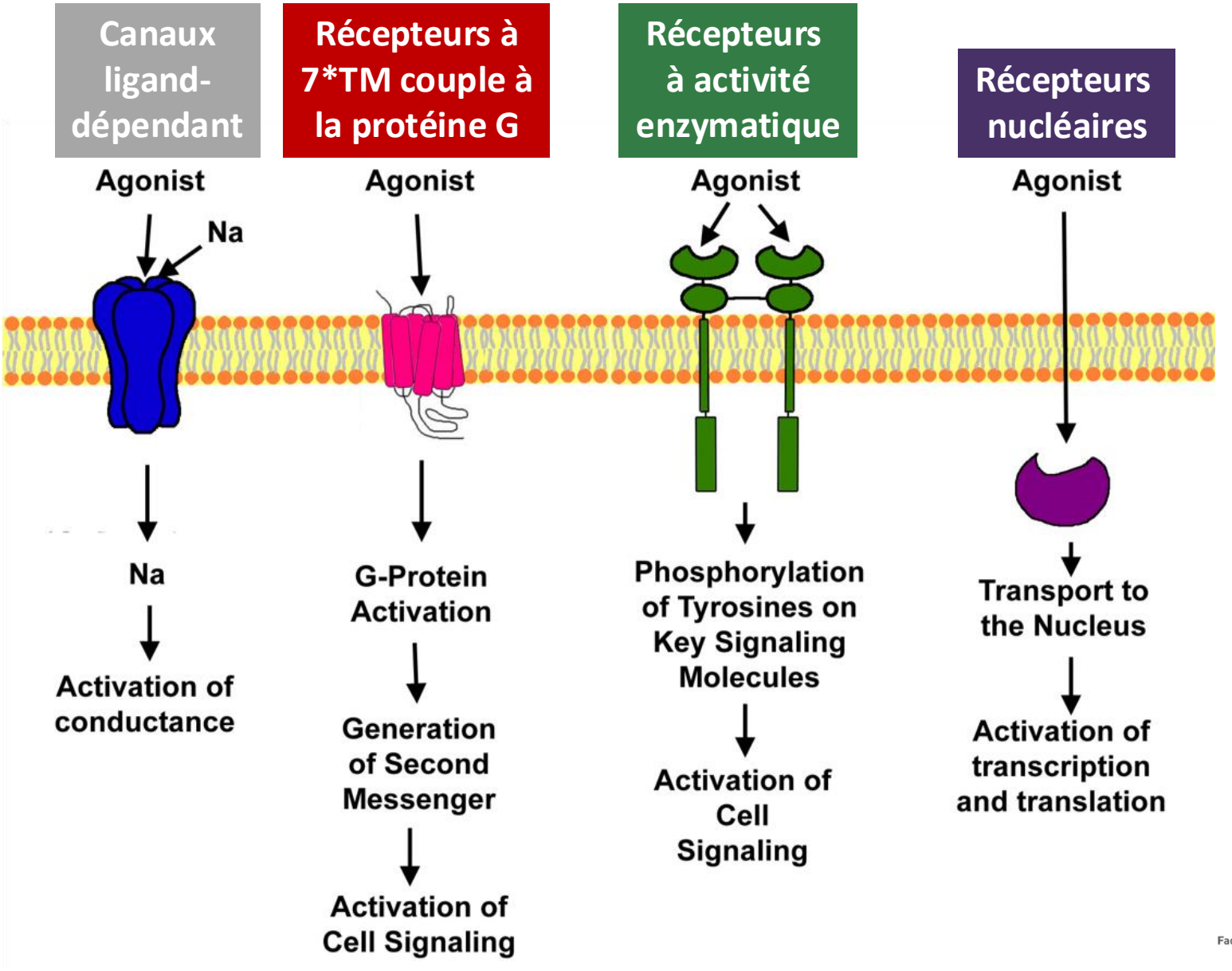




Transduction d'un signal extra-cellulaire

Voir les cours de biologie cellulaire

3 Fonctions : RECEPTEURS

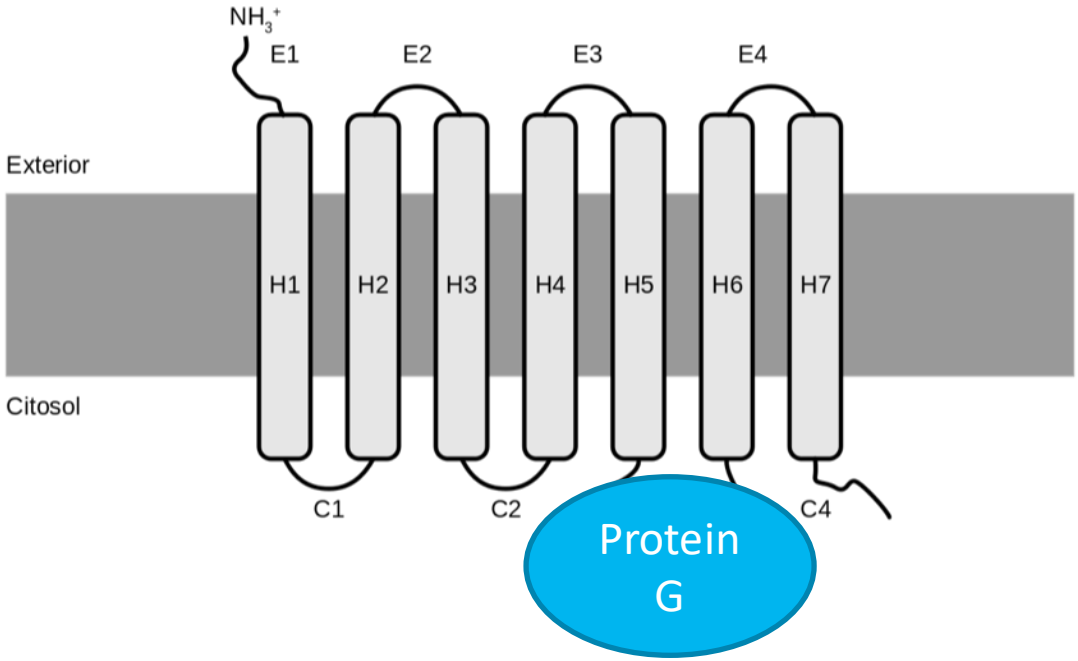


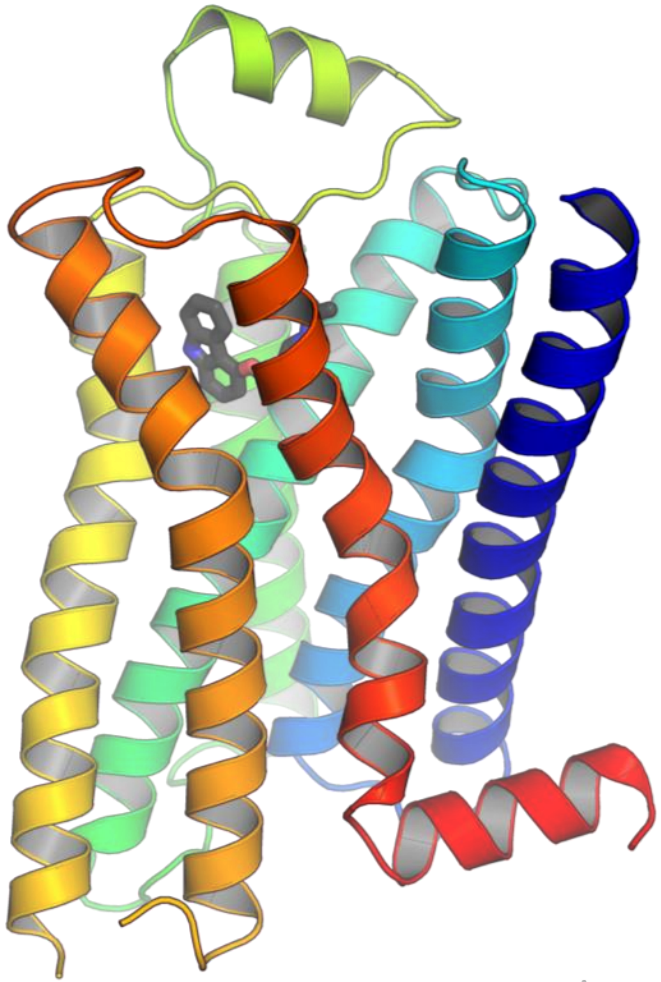
Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Récepteurs couplés à la Protéine G (GPCR)

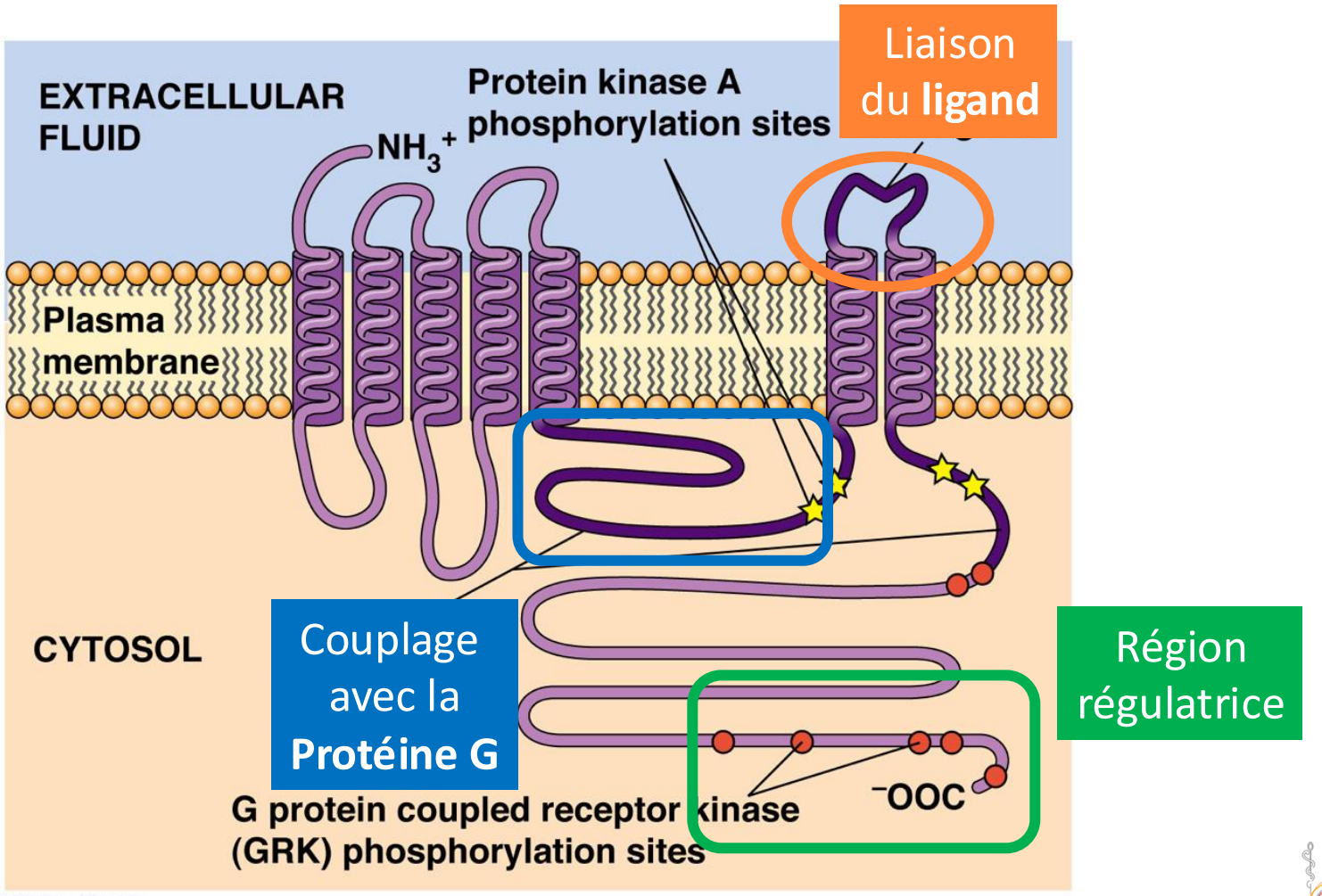
7 passages transmembranaires (hélices α hydrophobes)





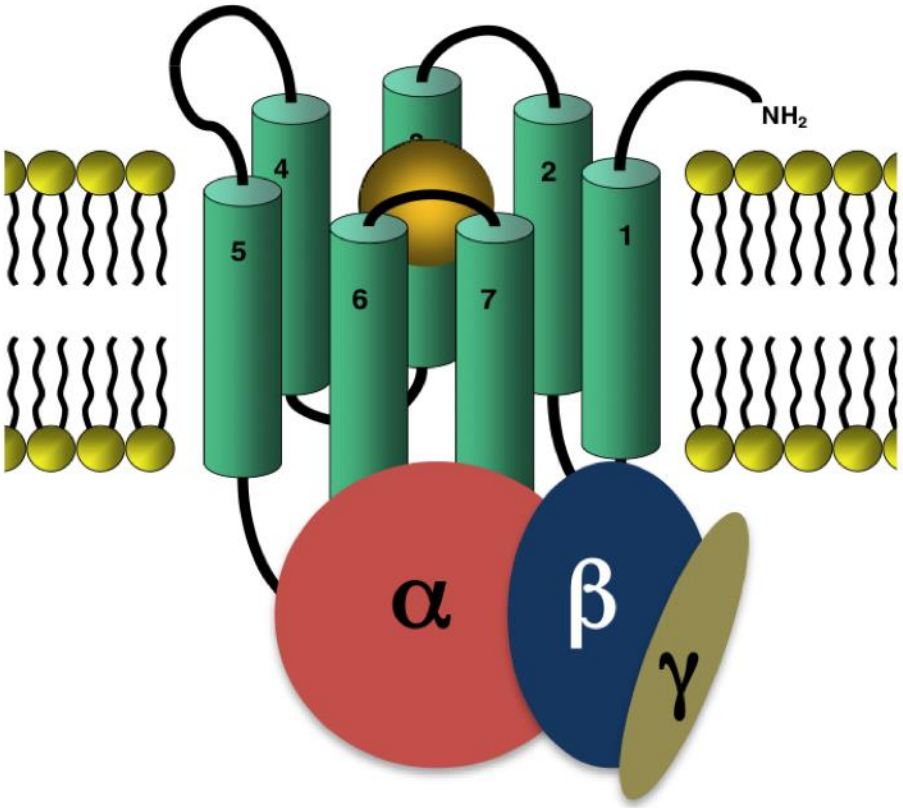
3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

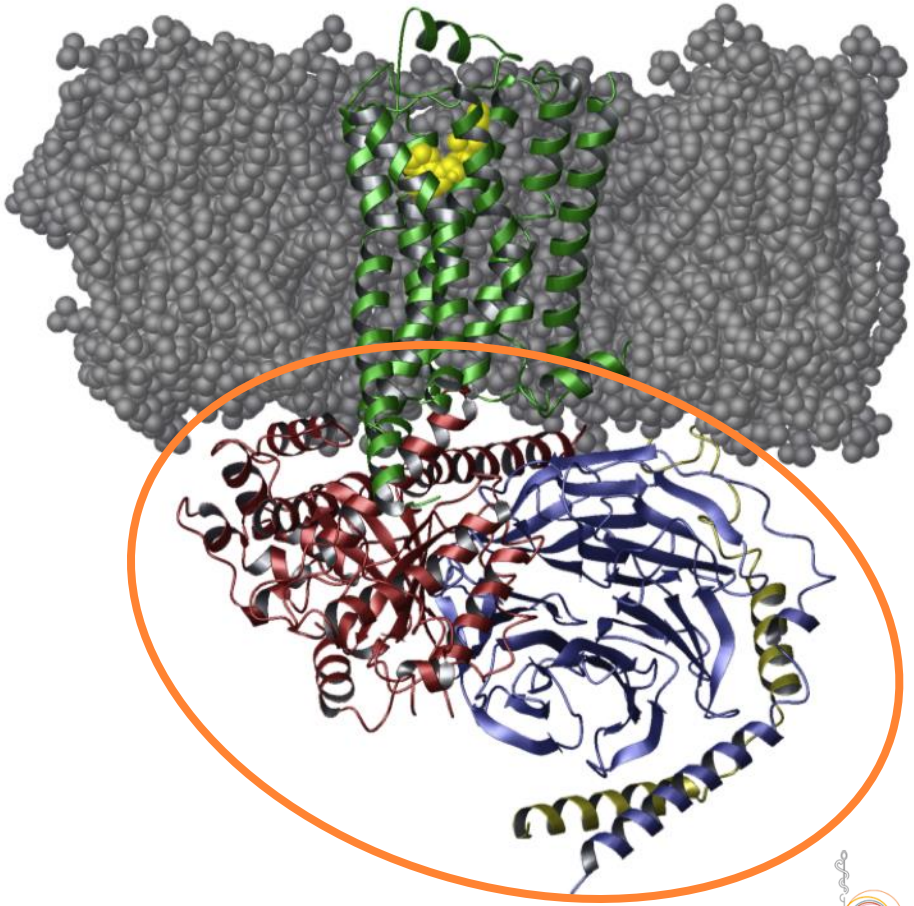
Récepteurs couplés à la Protéine G (GPCR)



3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Récepteurs couplés à la Protéine G (GPCR)



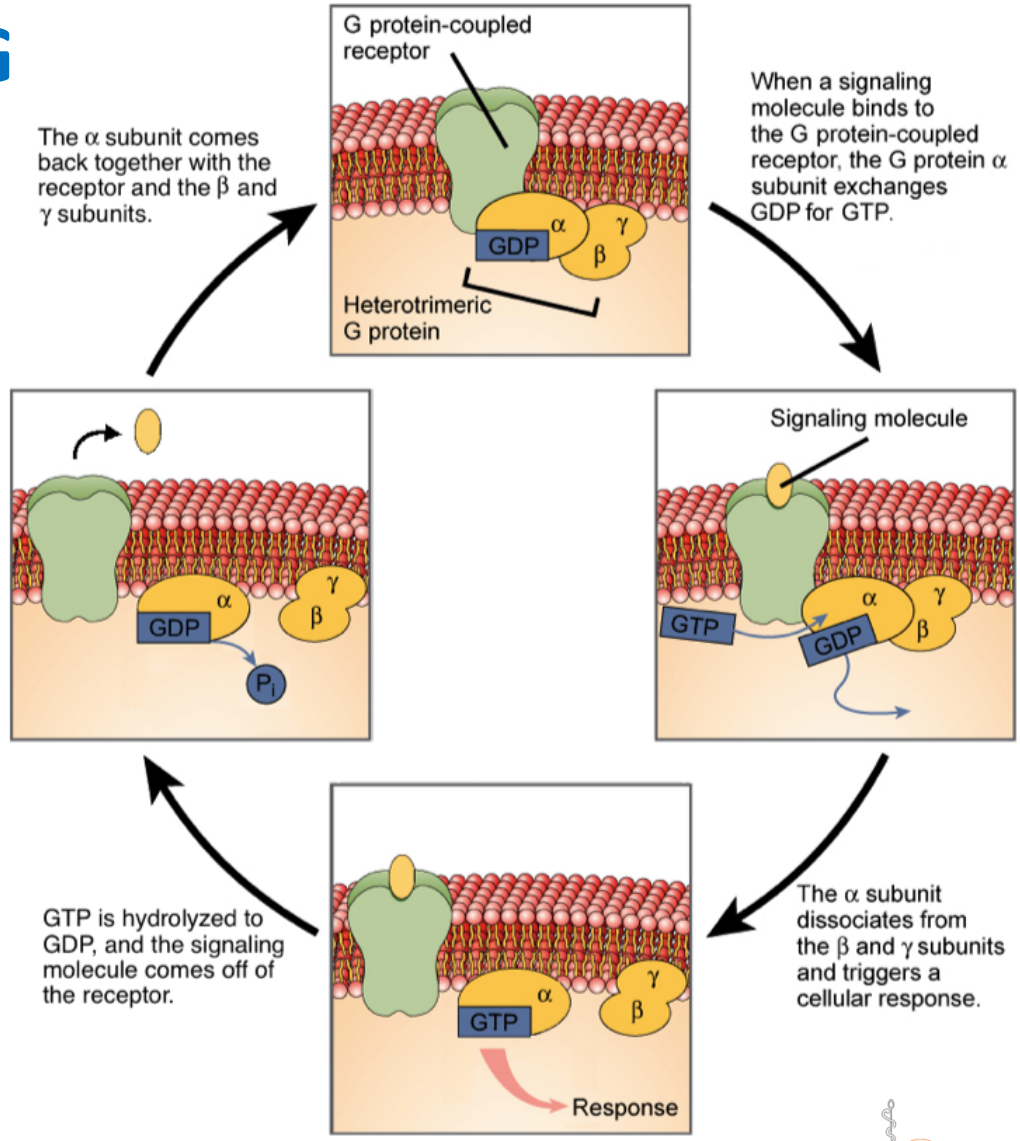


Protéine G = hétérotrimère

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

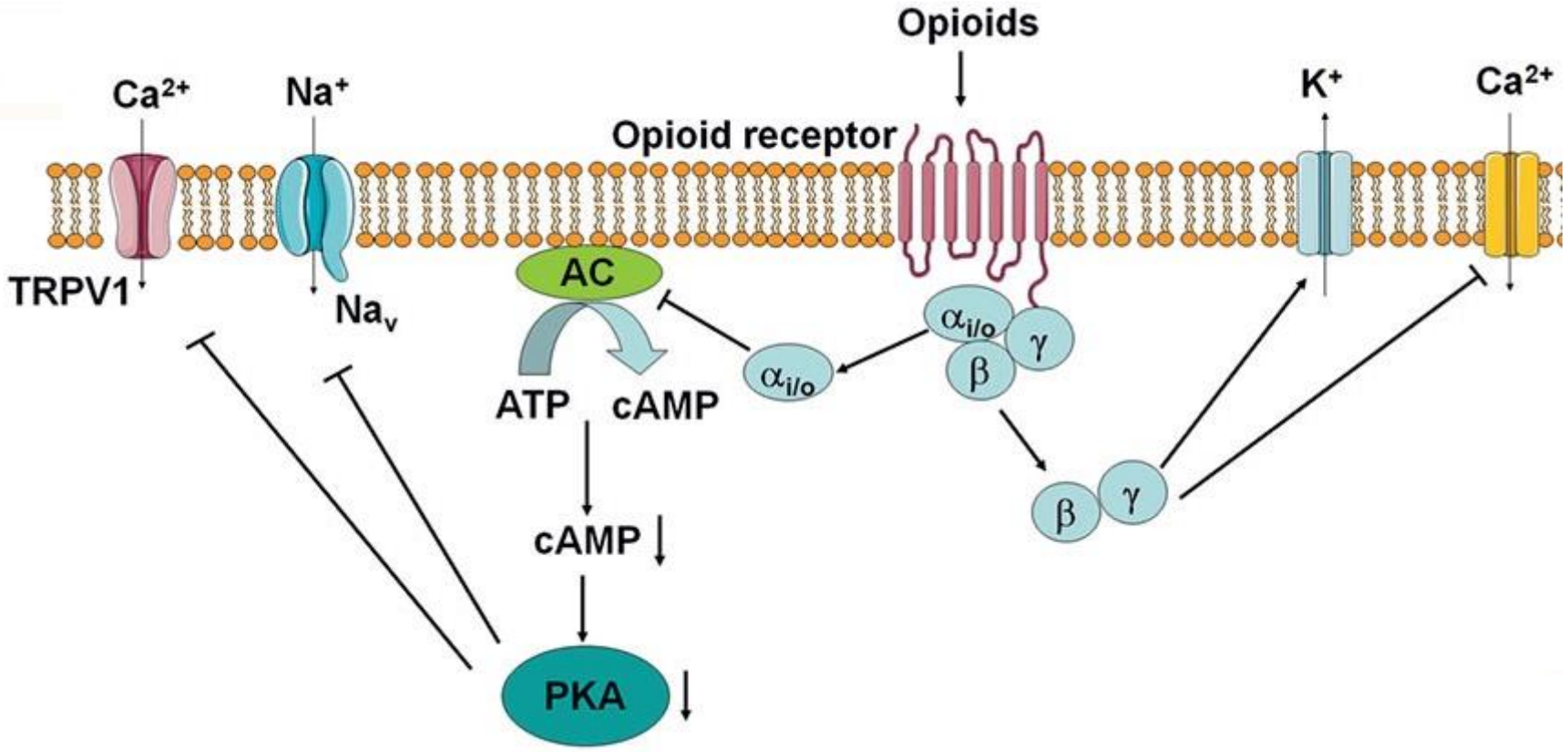
Cycle de la Protéine G

- **Liaison du ligand ⇨ échange du GDP par du GTP**
- **Dissociation des sous-unités α(GTP) et βγ ⇨ transduction du signal**
- **Hydrolyse du GTP ⇨ inactivation de la protéine G**



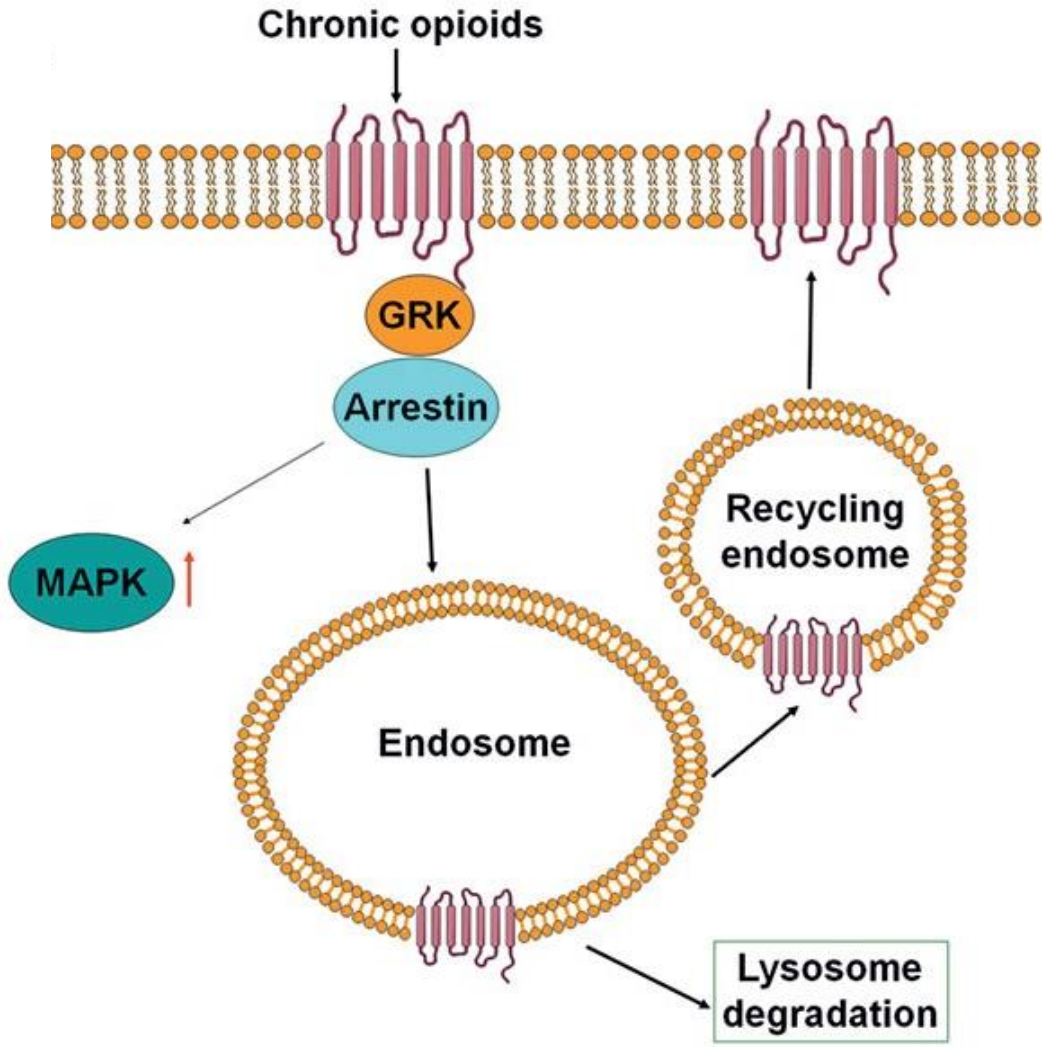
3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

- **Récepteurs aux opioïdes (mu)**
  - **Action INHIBITRICE sur la neurotransmission pré- et post-synaptique**



3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

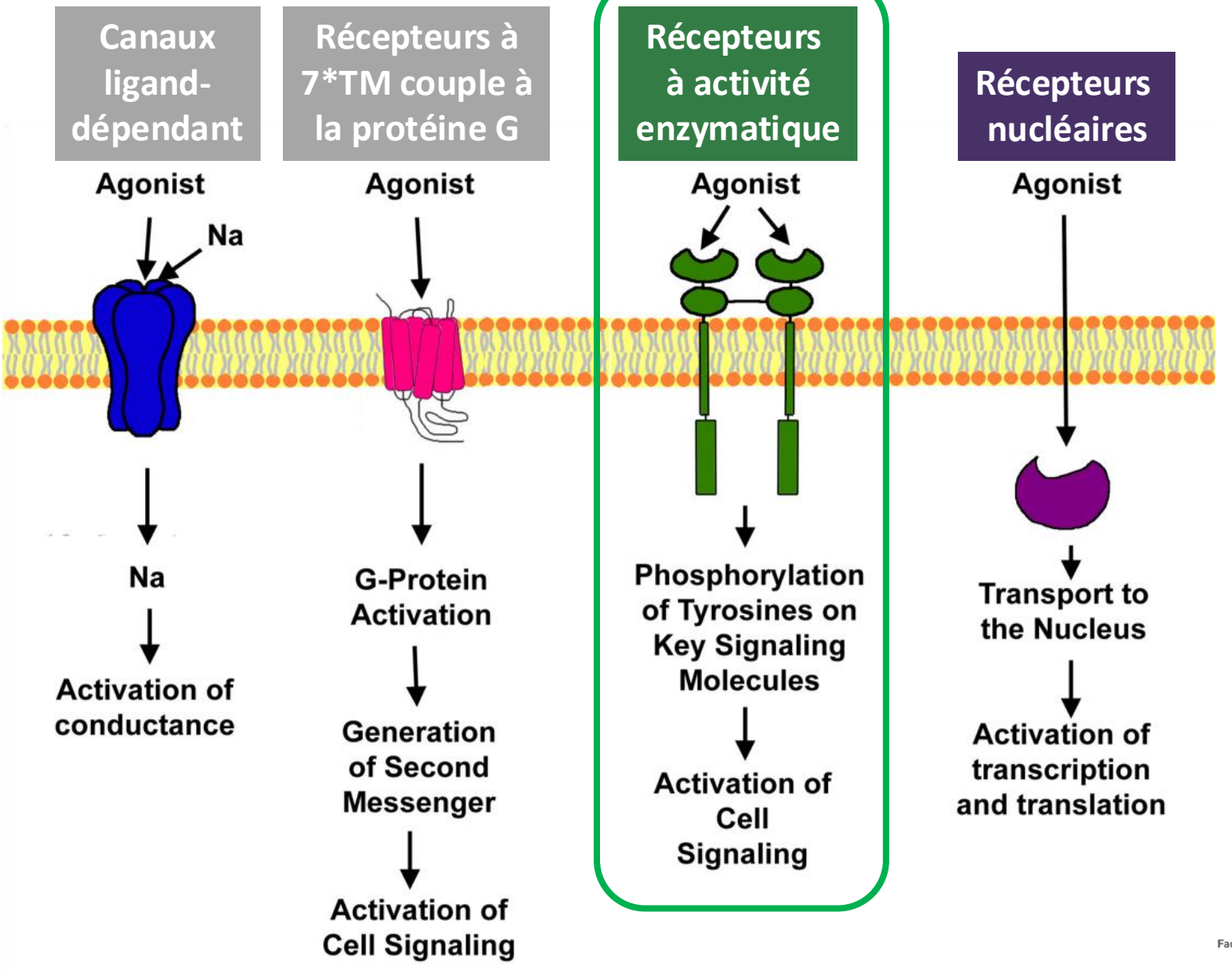
Récepteurs aux opioïdes (mu)



De moins en moins de récepteurs à la membrane

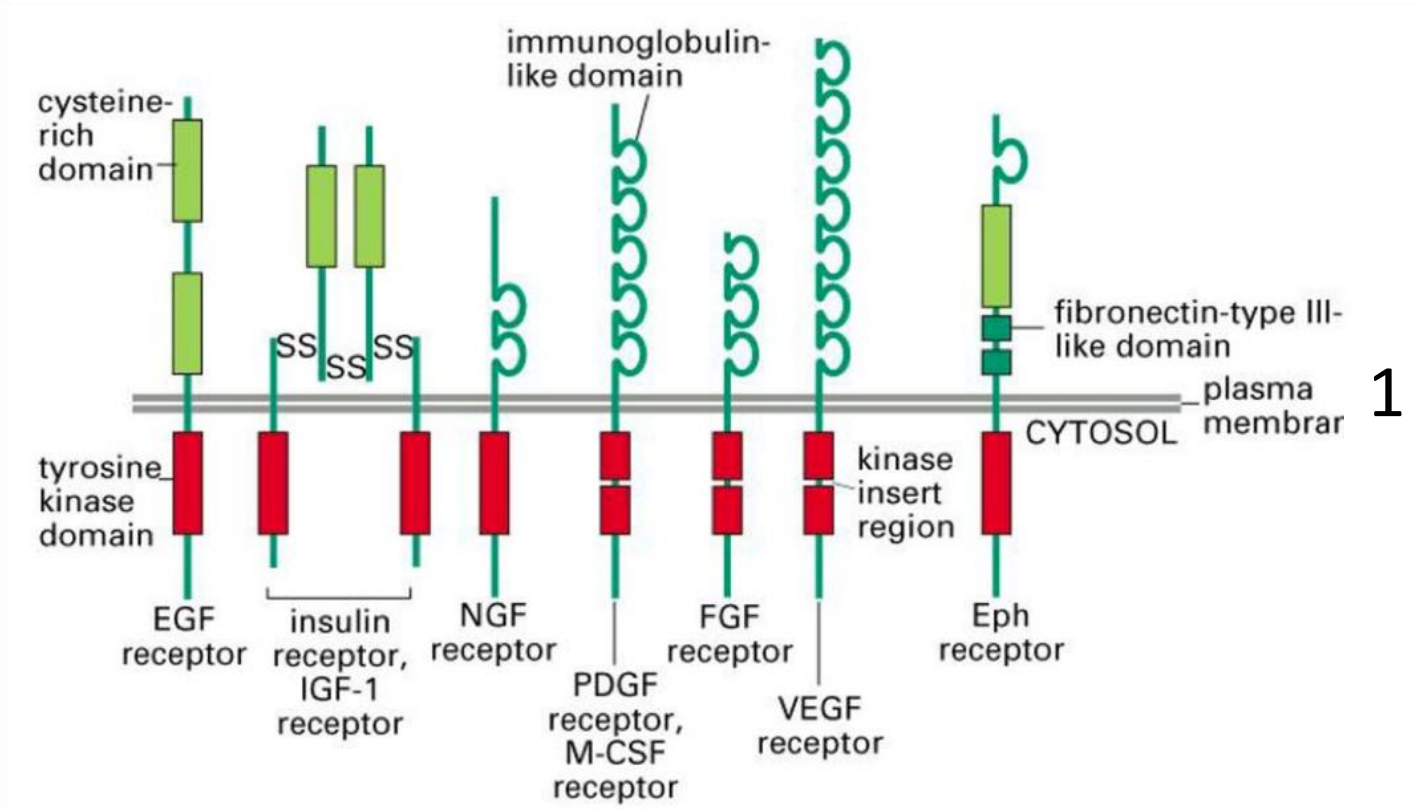
⇨ augmentation des doses pour avoir le même effet

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES



3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

- **Enzymatiques : Récepteurs à activité Tyrosine Kinase**



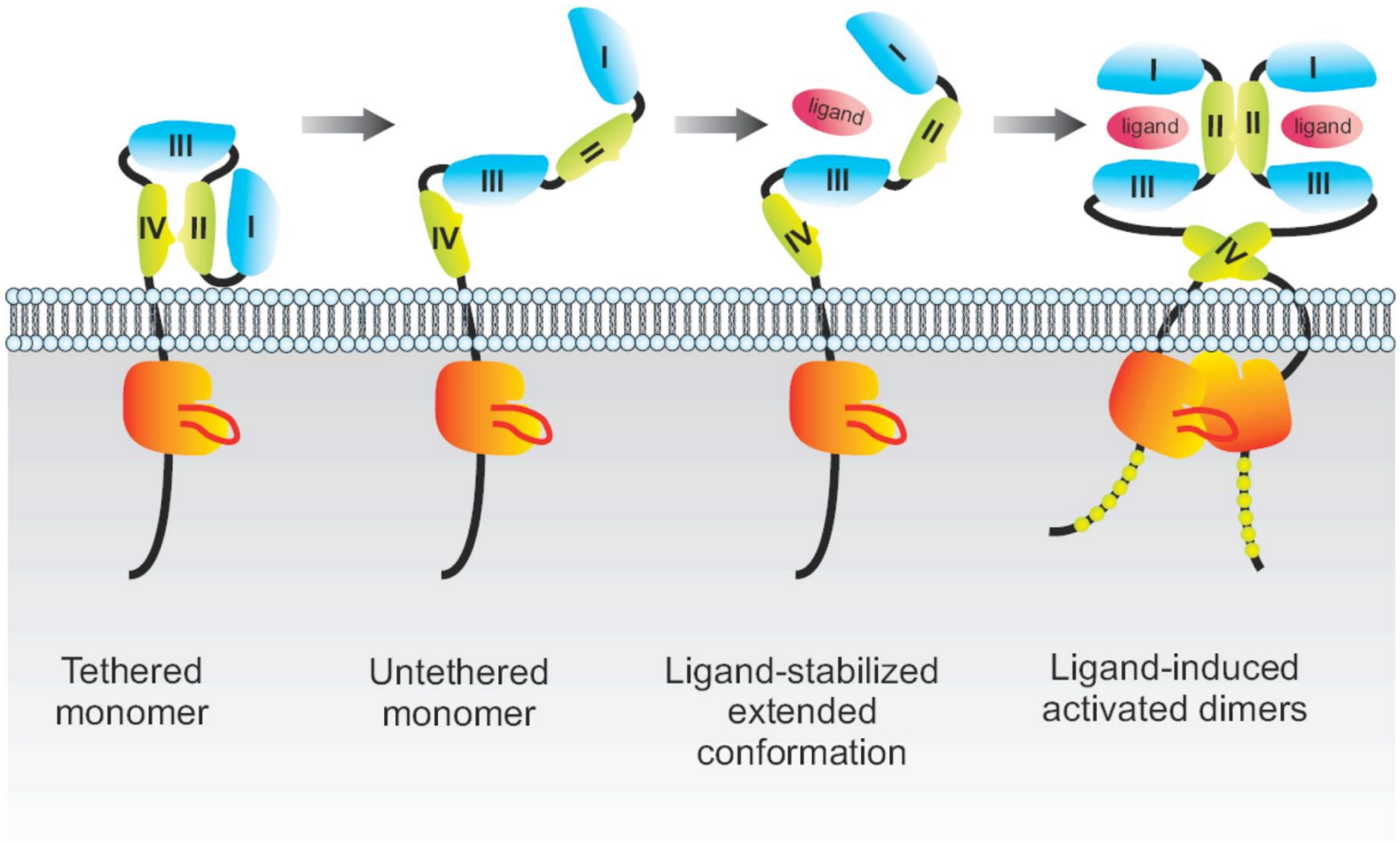
Fixation du ligand

1 passage TM

Activité Tyr Kinase

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Activation d'un RTK

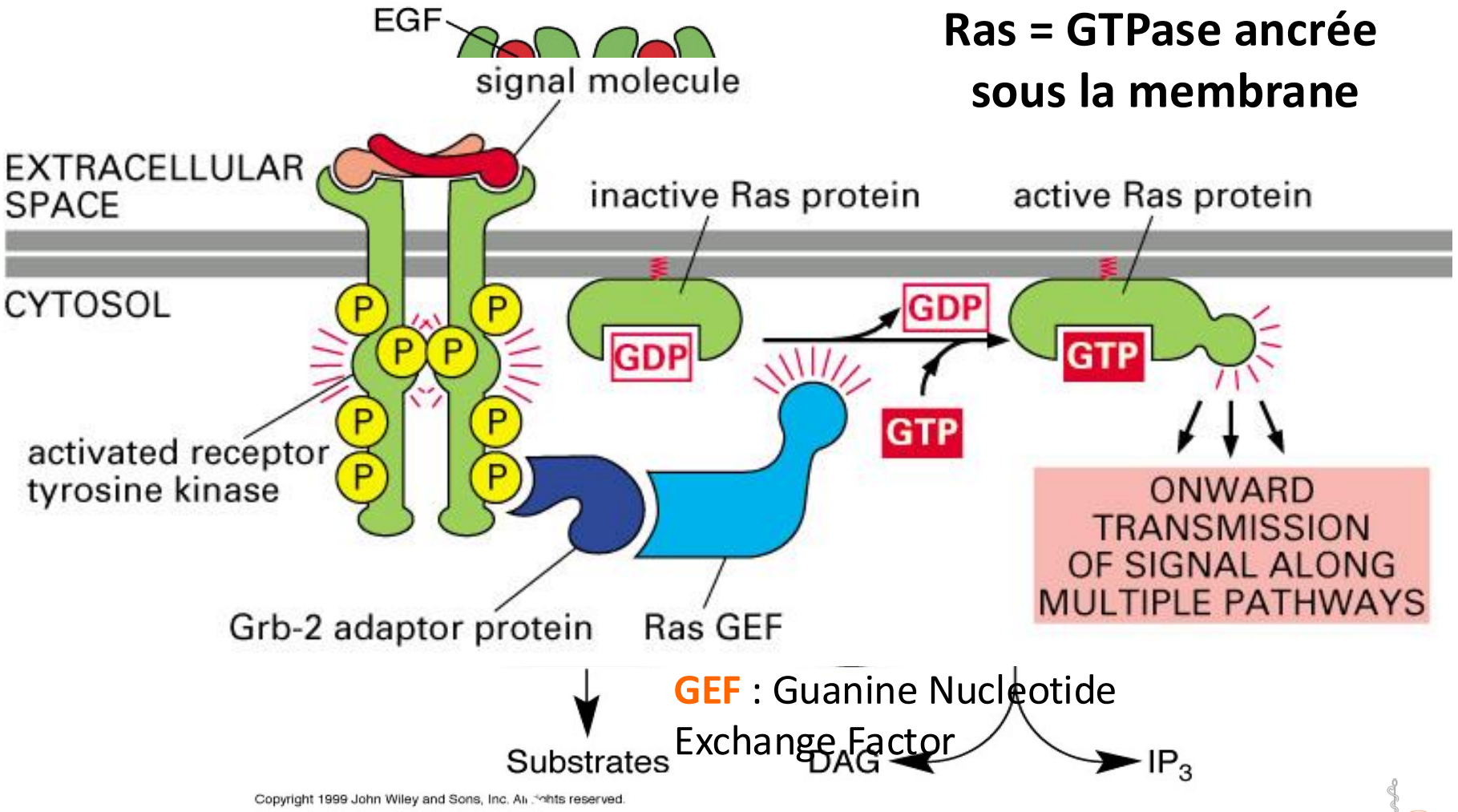


Laisney et al. Characterisation and regulation of the Egfr/Egfr ligand system in fish models for melanoma

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Activation de RAS



Ras = GTPase ancrée sous la membrane

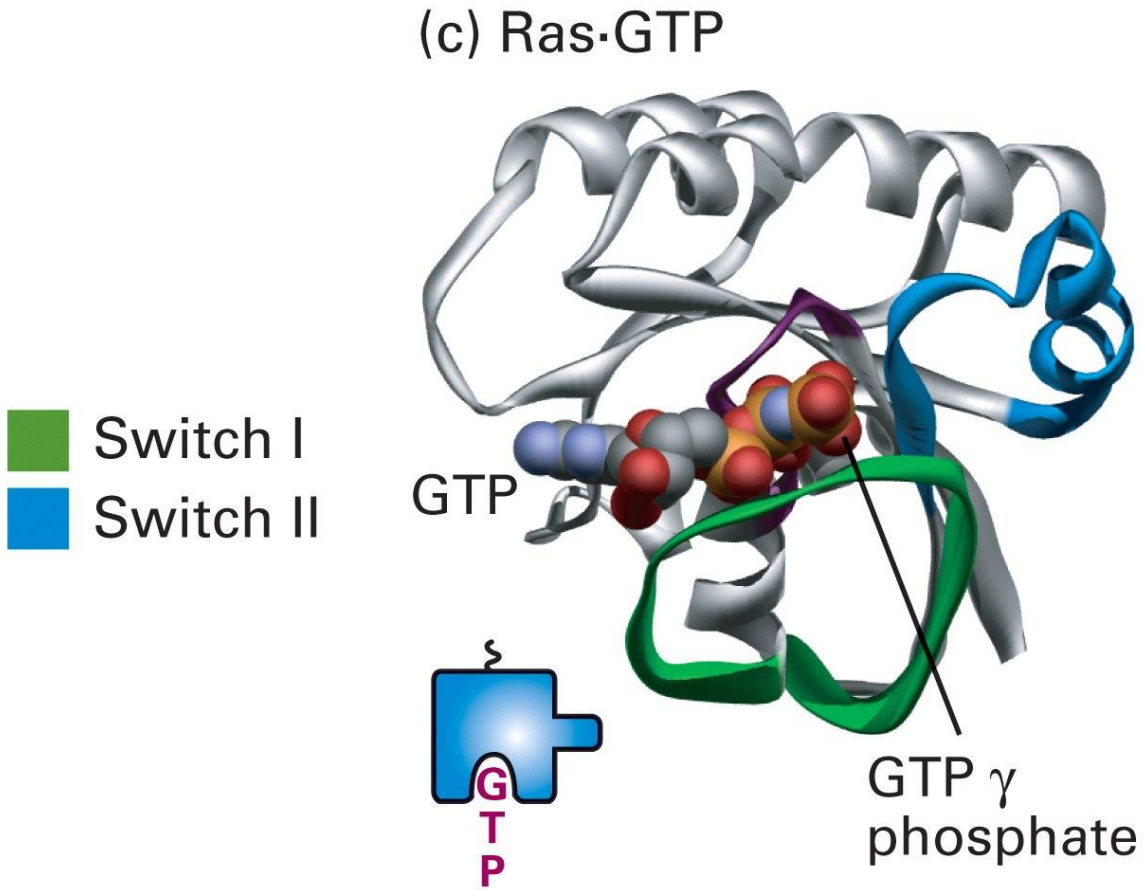
GEF : Guanine Nucléotide Exchange Factor

Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

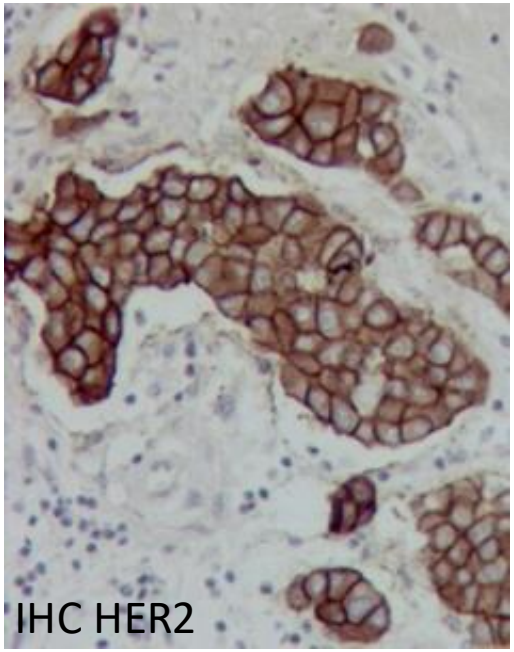
Activation de RAS



3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES



Activation des RTK en cancérologie +++



Amplification de **HER2/erbB2** dans le **cancer du sein**

⇩

Trastuzu**mab** : **Ac monoclonal** (ACM) contre le domaine extracellulaire d'HER2

⇨ bloque son activation

Mutations activatrices d'**EGFR** dans les **cancers du poumon**

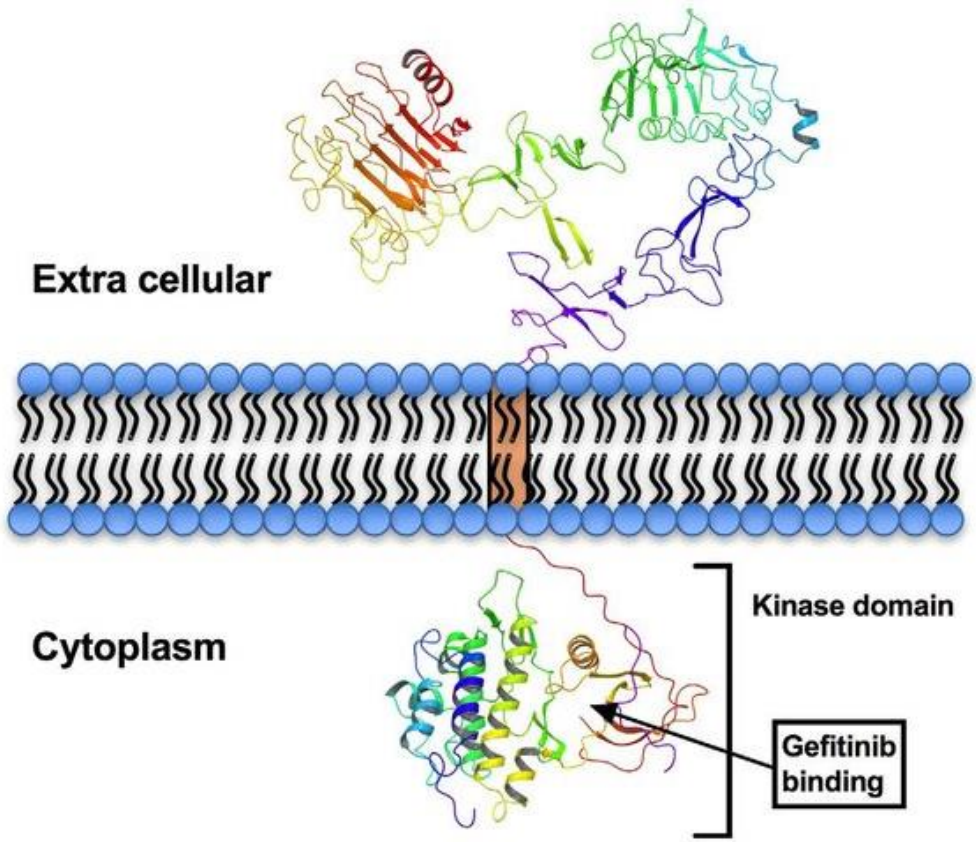
⇨

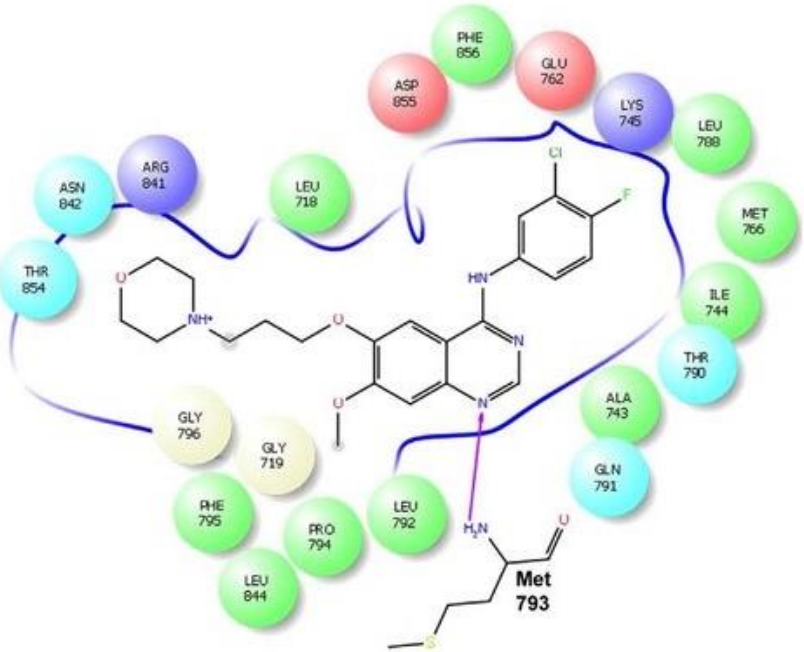
Gefit**inib** et erlot**inib** : inhibiteurs du **domaine kinase** d'EGFR

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

- **Activation des RTK en cancérologie +++**





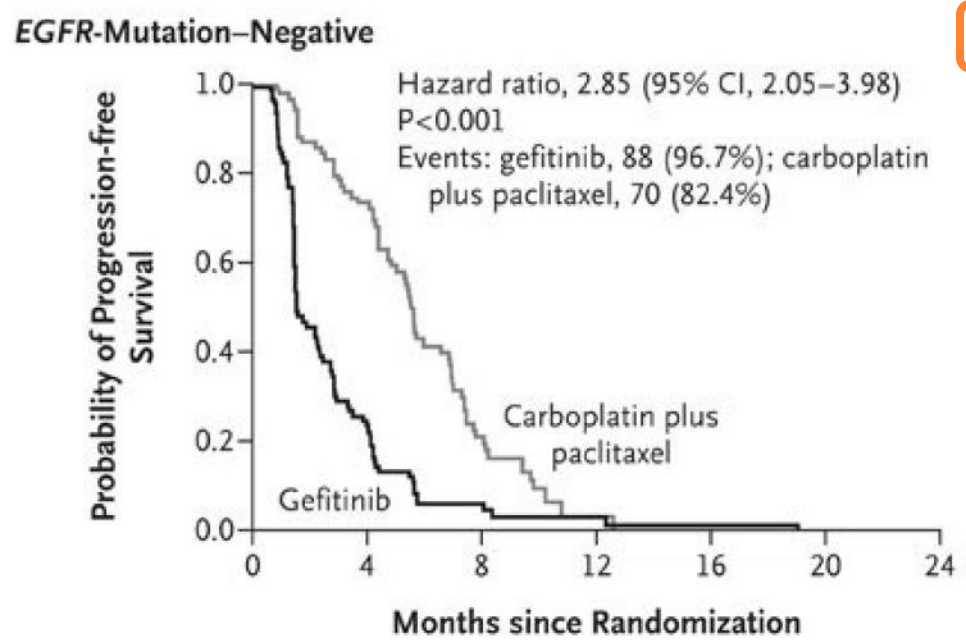
Site de liaison du gefetinib

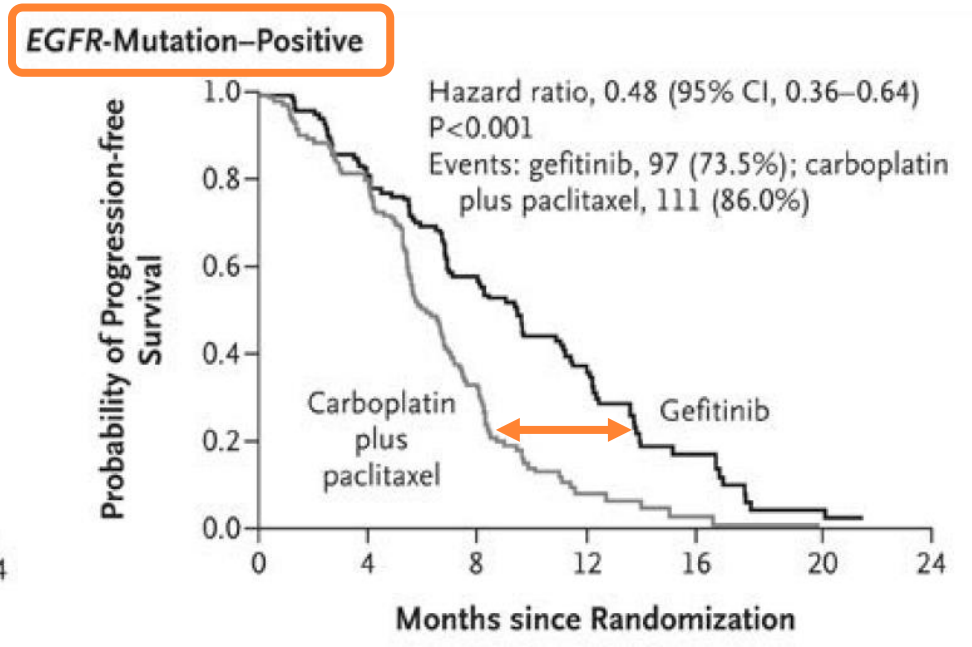
Verma et al. Scientifc Reports DOI: 10.1038/srep33949

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Activation des RTK en cancérologie +++

Essai IPASS: survie sans progression
chez les patients EGFR+ et EGFR- (Mok 2009)





Statut mutationnel d'EGFR **prédictif**
de la réponse aux TKI-EGFR

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Récepteur à l'Insuline (InsR)

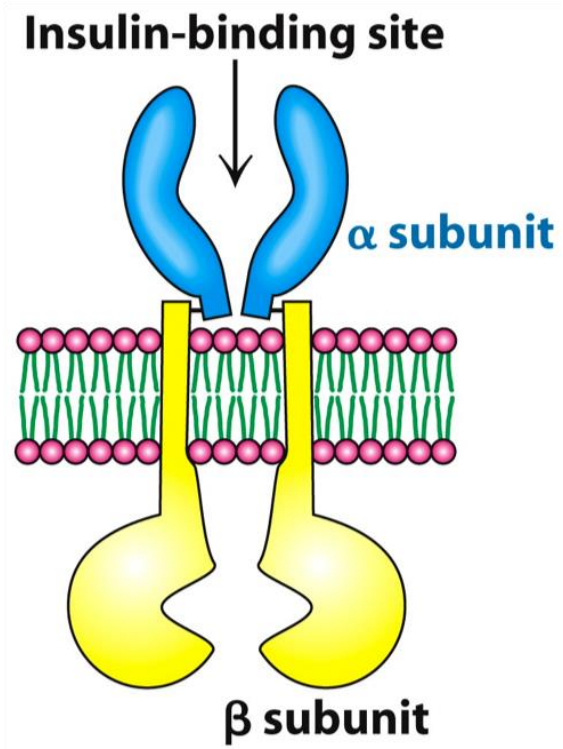
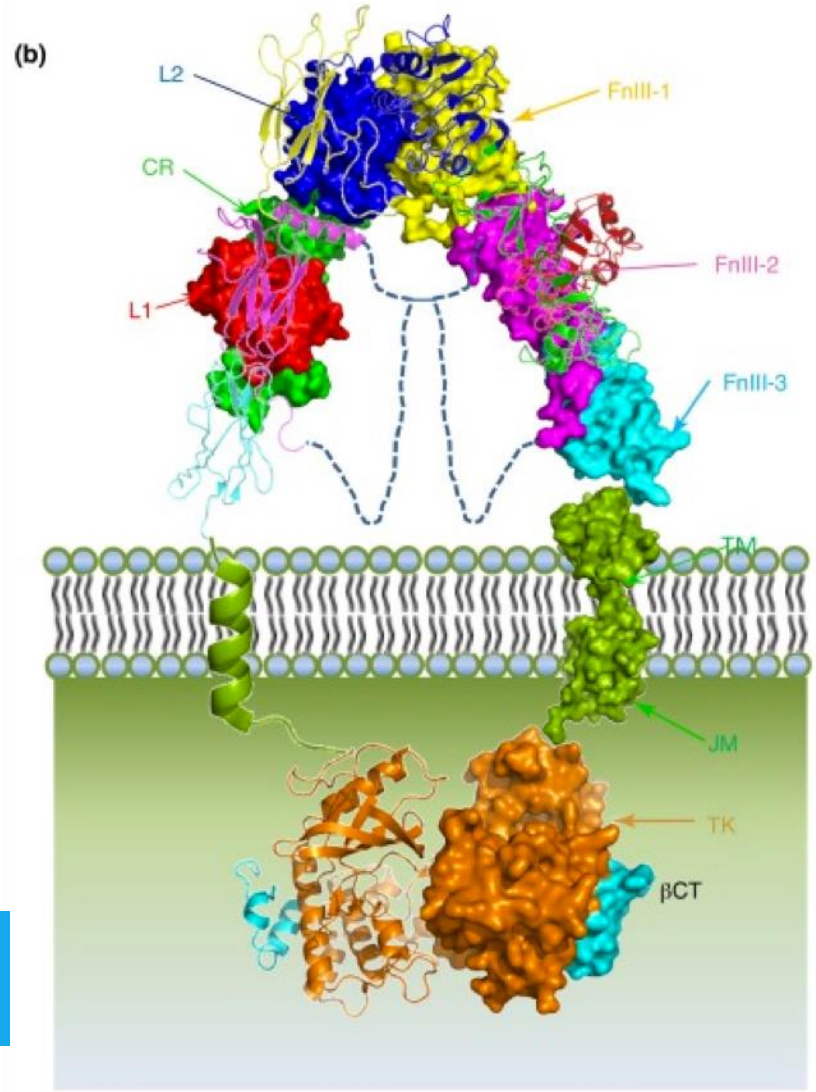


Figure 14.19
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company



Liaison de l'**insuline** → **Entrée de Glucose et stockage intra-cellulaire**

Faculté de Médecine Lyon Est

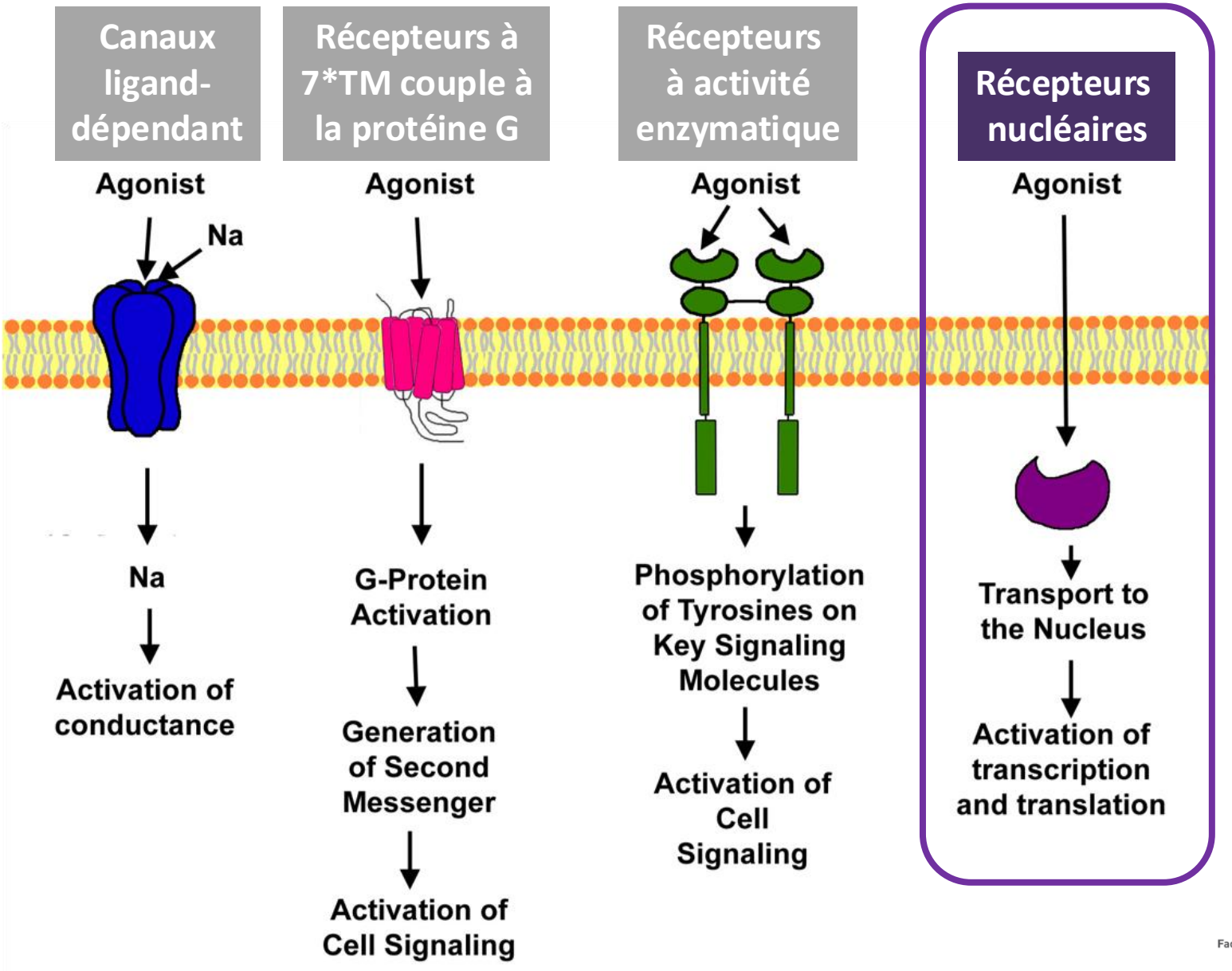
Posez vos questions pendant le cours



1. Allez sur wooclap.com
2. Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
DKSLHO

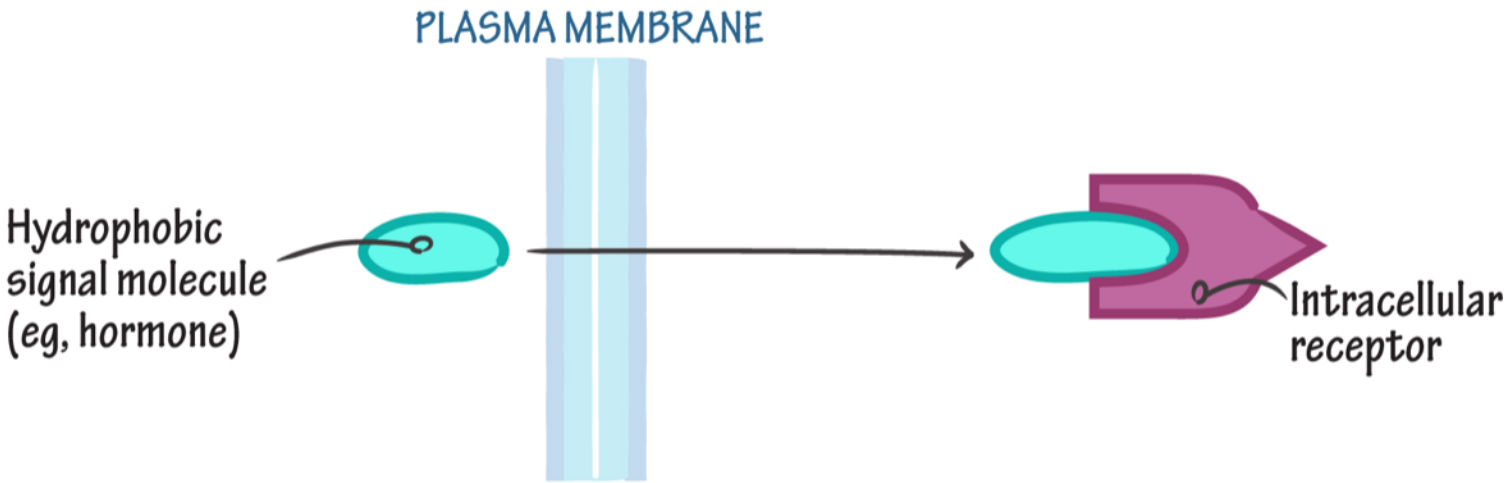
3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES



Faculté de Médecine Lyon Est

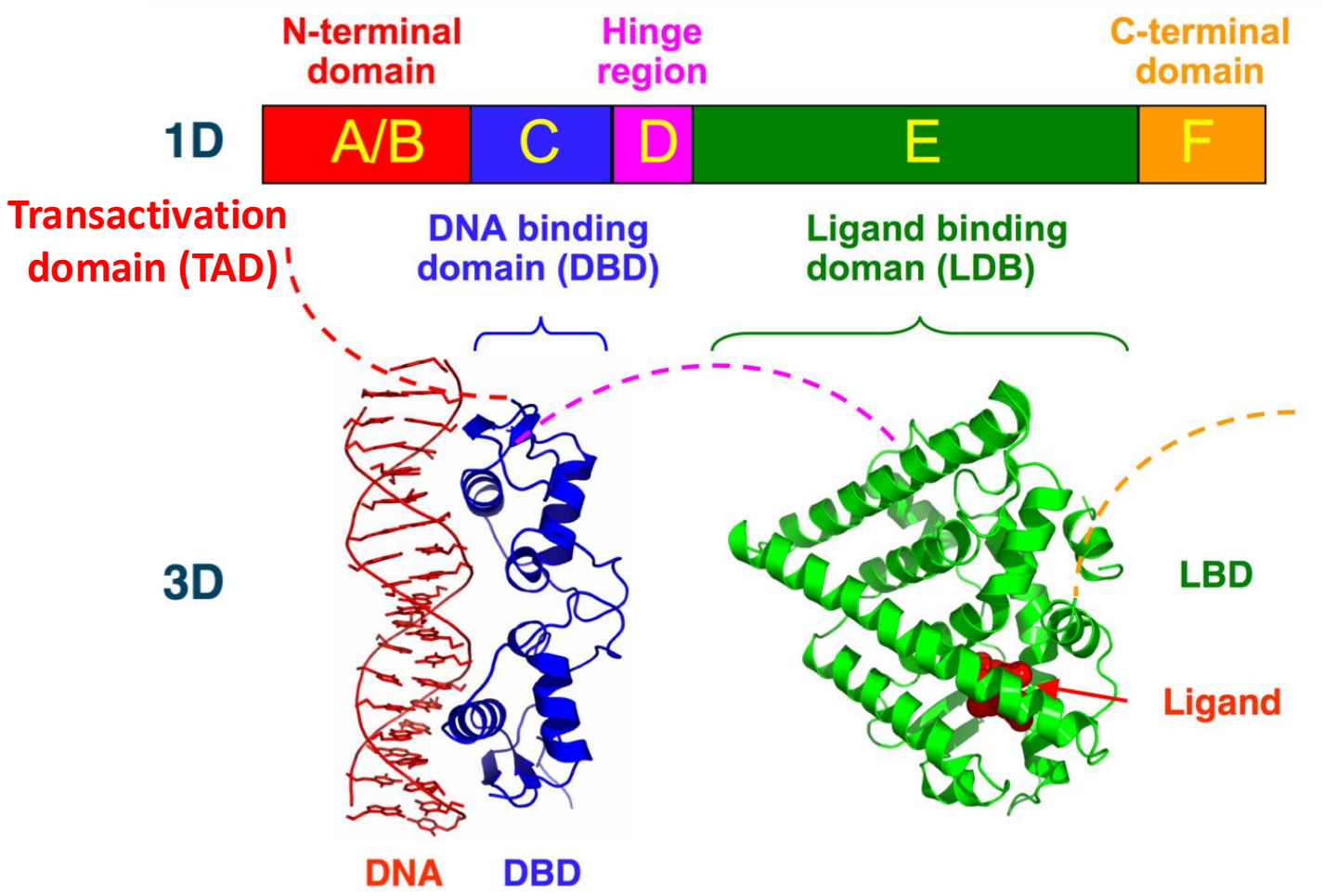
3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

- **Diffusion passive du ligand (hydrophobe) à travers la membrane plasmique**
- **Association au récepteur**
- **Liaison du complexe ligand/récepteur à l'ADN nucléaire**



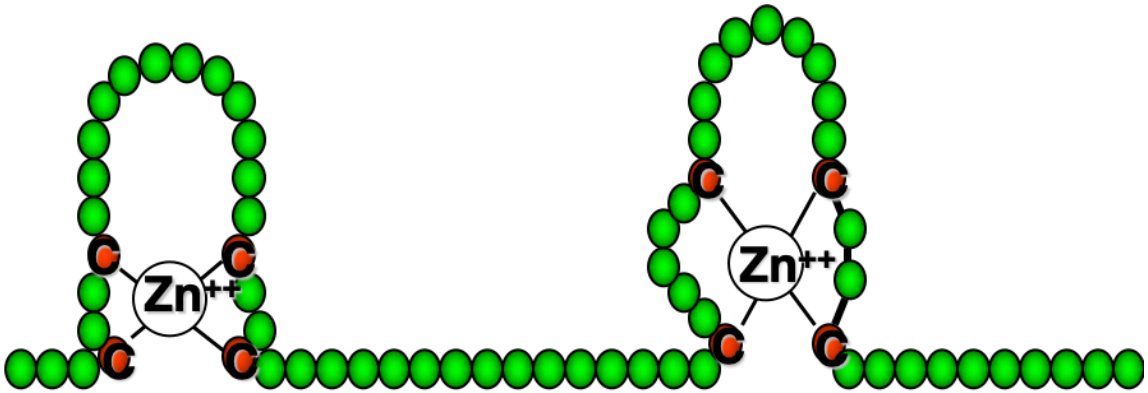
3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

Structure d'un récepteur nucléaire



3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

- **Domaine de liaison à l'ADN**
  - **Doigts de Zn**



Q K T **C** L I **C** G D E A S G H Y G A L T **C** G S **C** K V
F F K R A A E G K Q K Y L **C** A S **C** R N D T I D K F
R R K N **C** P S **C** R L R K Y E A G M T L G

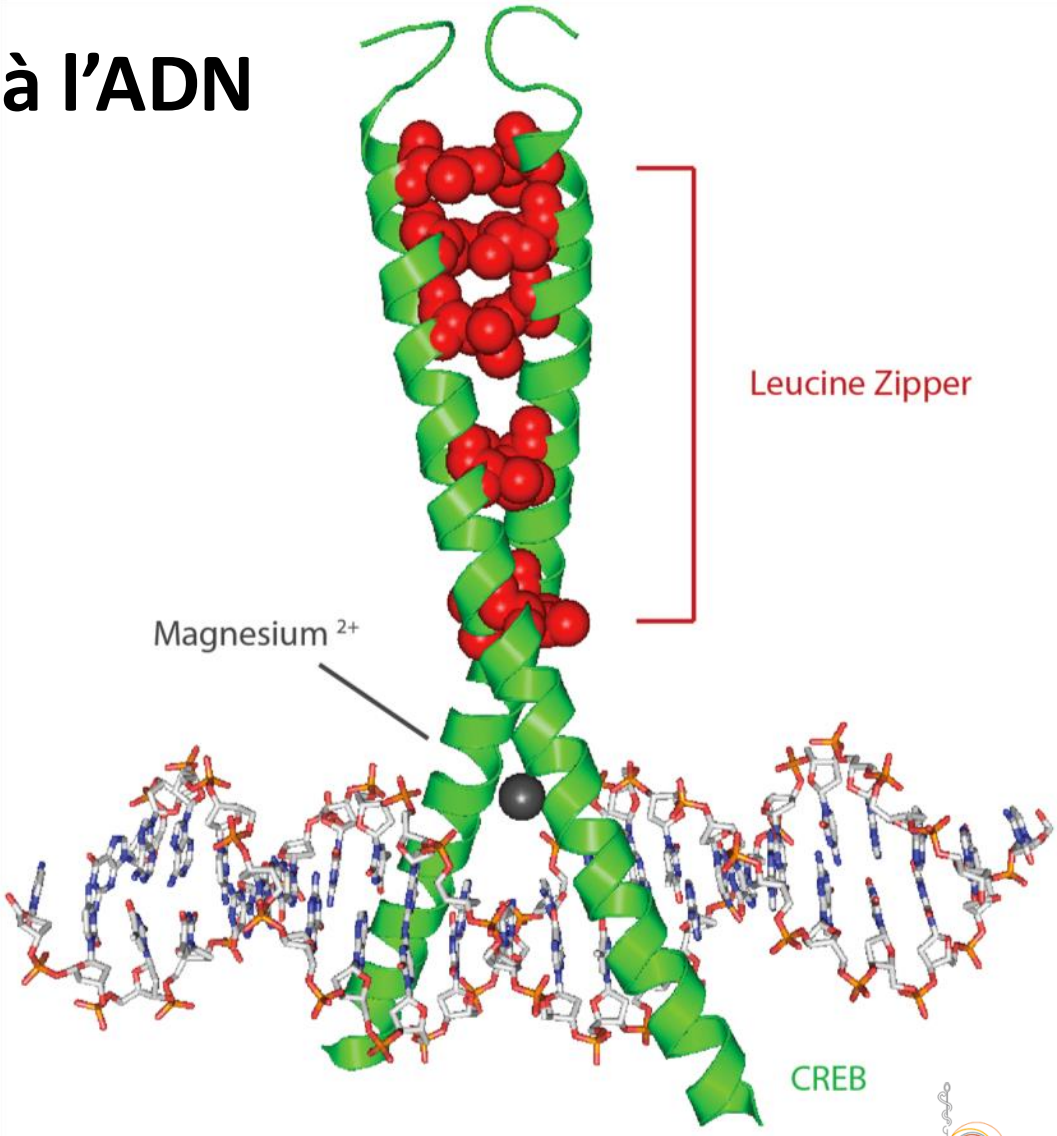
Domaine à 2 doigts de Zn (ex: Rcs aux estrogènes)

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

- **Domaine de liaison à l'ADN**
  - **Doigts de Zn**
  - **Leucine zipper**

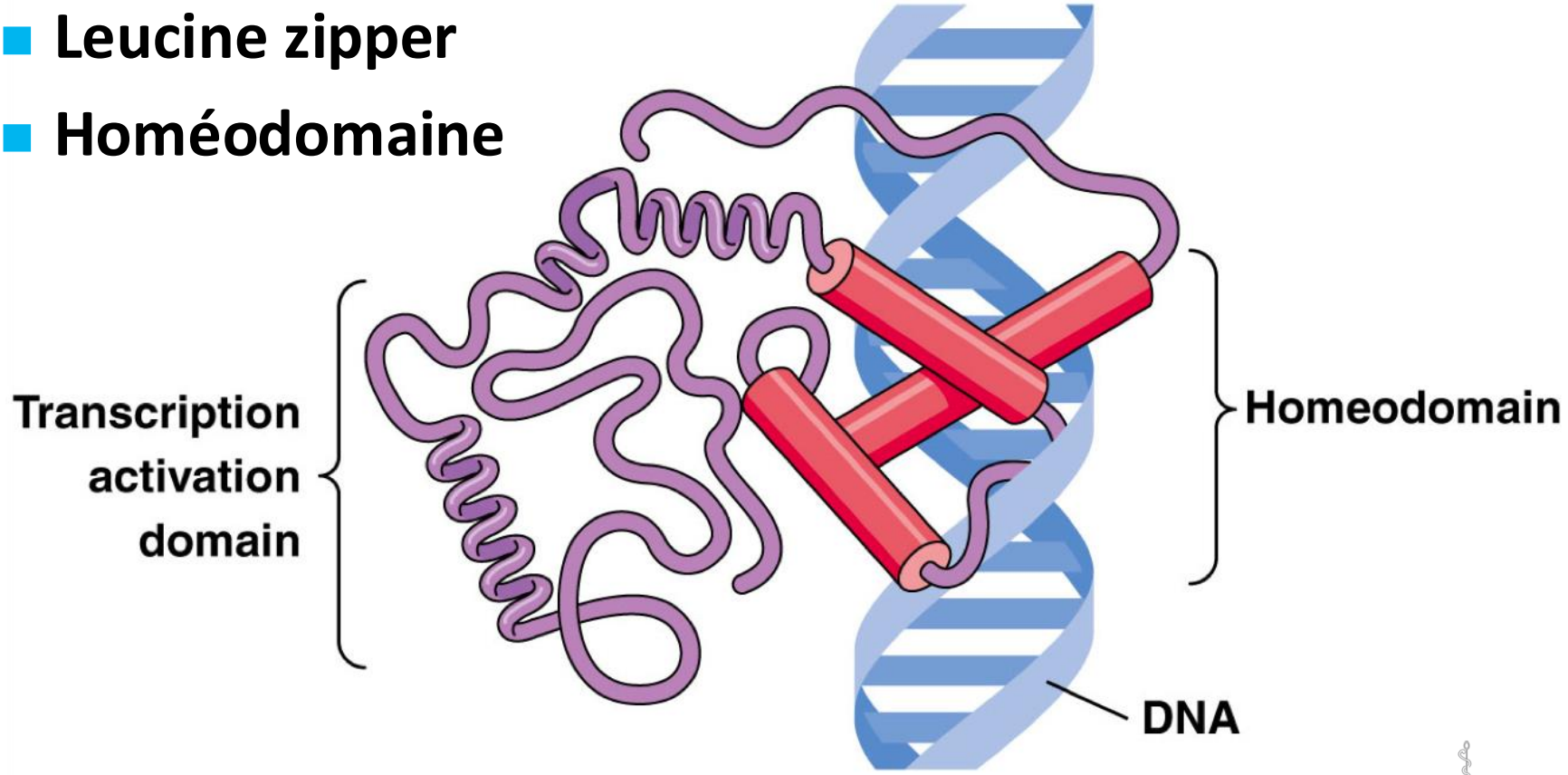
ERKRMRNRIAASKC
RKRKLERIARLEEKV
KTLKAQNSELASTA
NMLTEQVAQLK



Faculté de Médecine Lyon Est

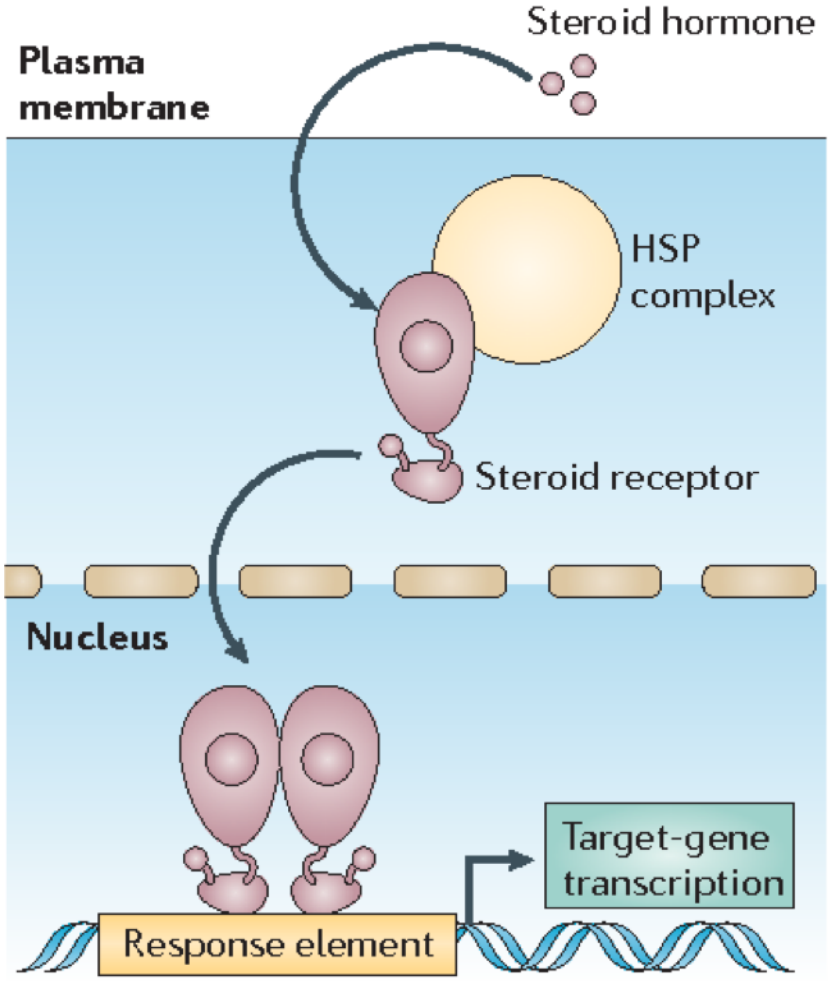
3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

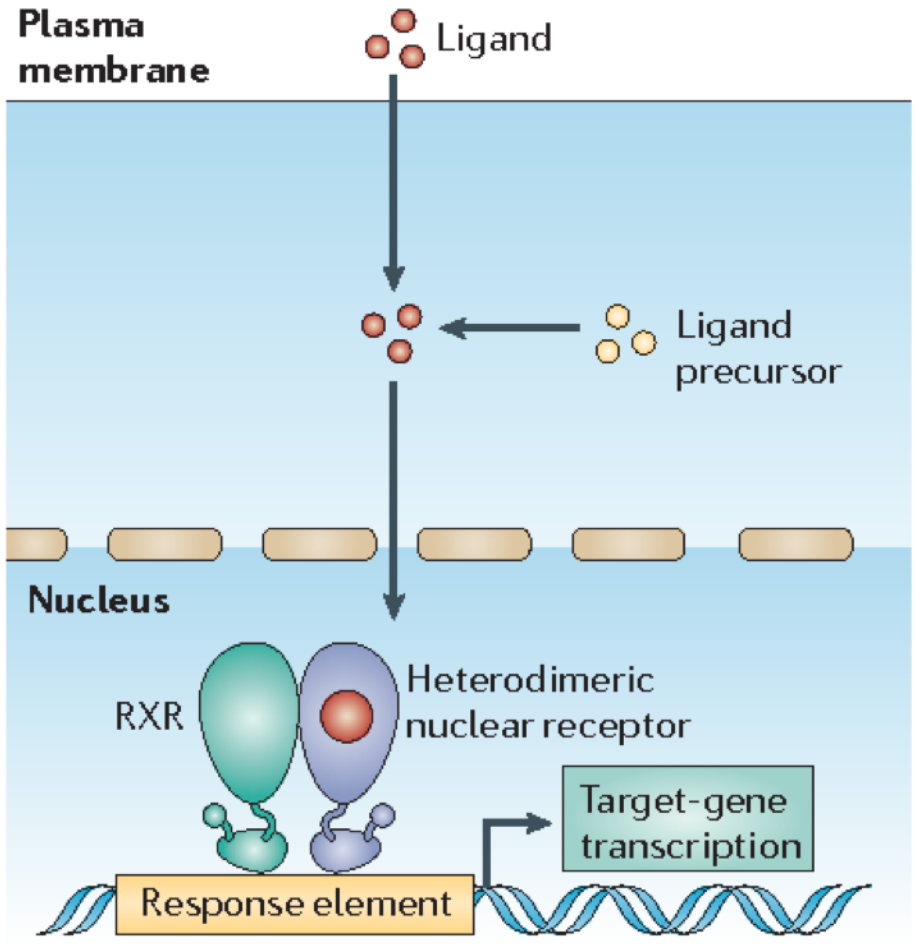
- **Domaine de liaison à l'ADN (DBD)**
  - **Doigts de Zn**
  - **Leucine zipper**
  - **Homéodomaine**



3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

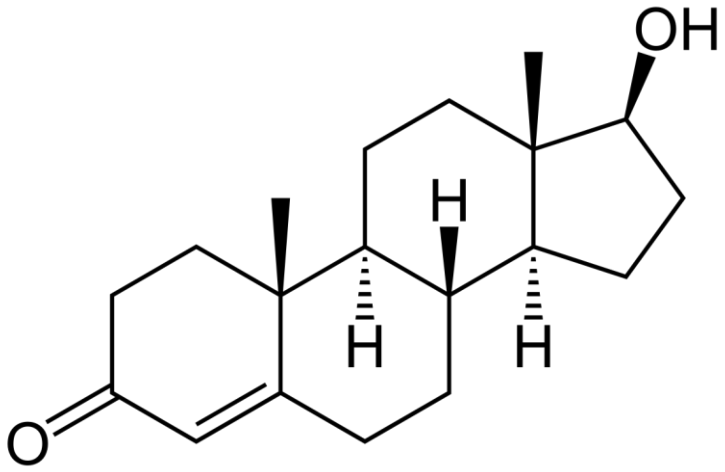
- **2 principaux types de récepteurs nucléaires**





3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

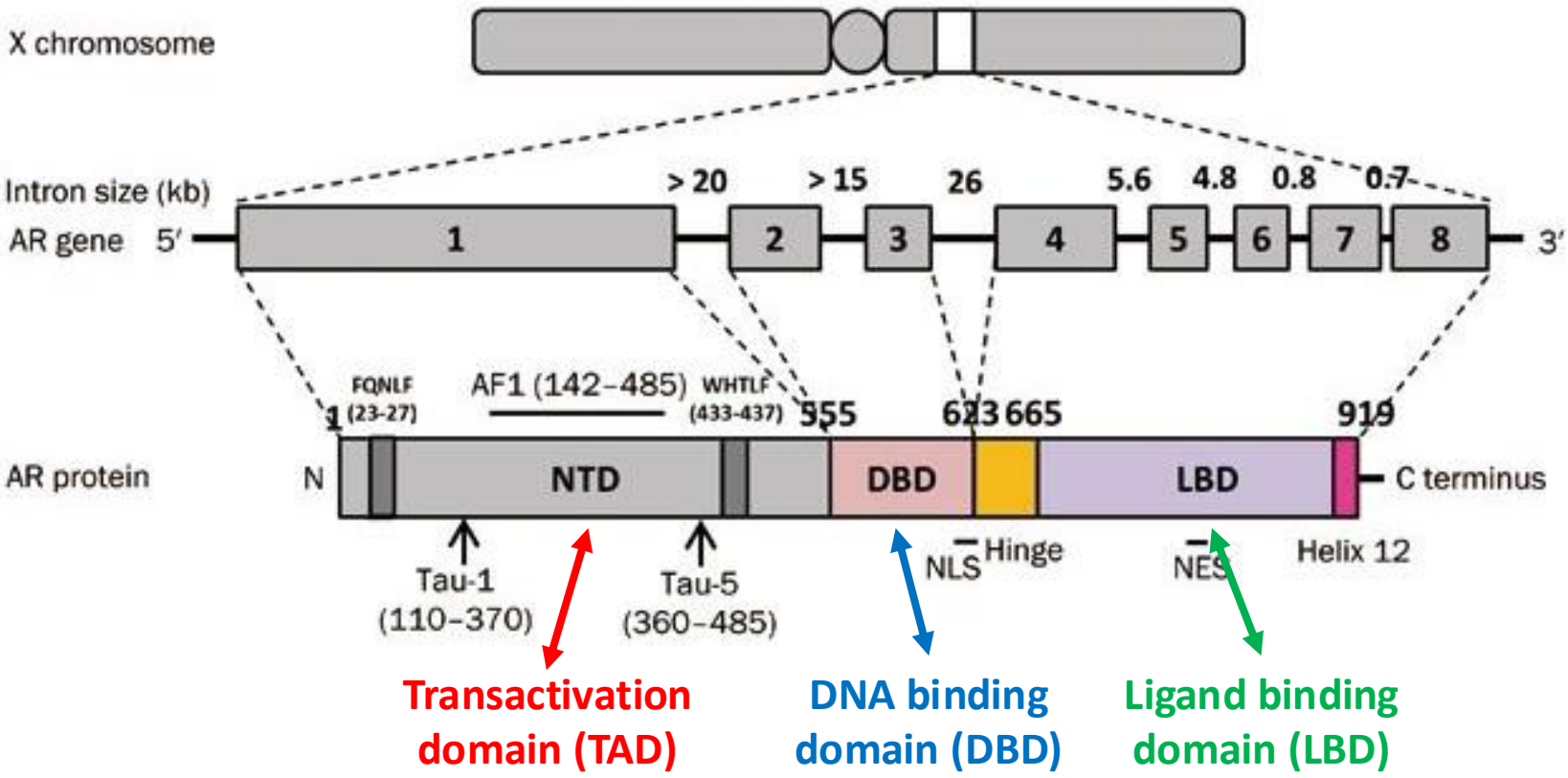
- **Récepteur aux androgènes**
  - **Stéroïde** (voir cours F Roucher)
  - Sécrétée par les gonades (**testicules**)
  - Principale **hormone sexuelle mâle**
  - Hormone **anabolisante**
  - Organes cibles : prostate, muscles, os…



Testostérone

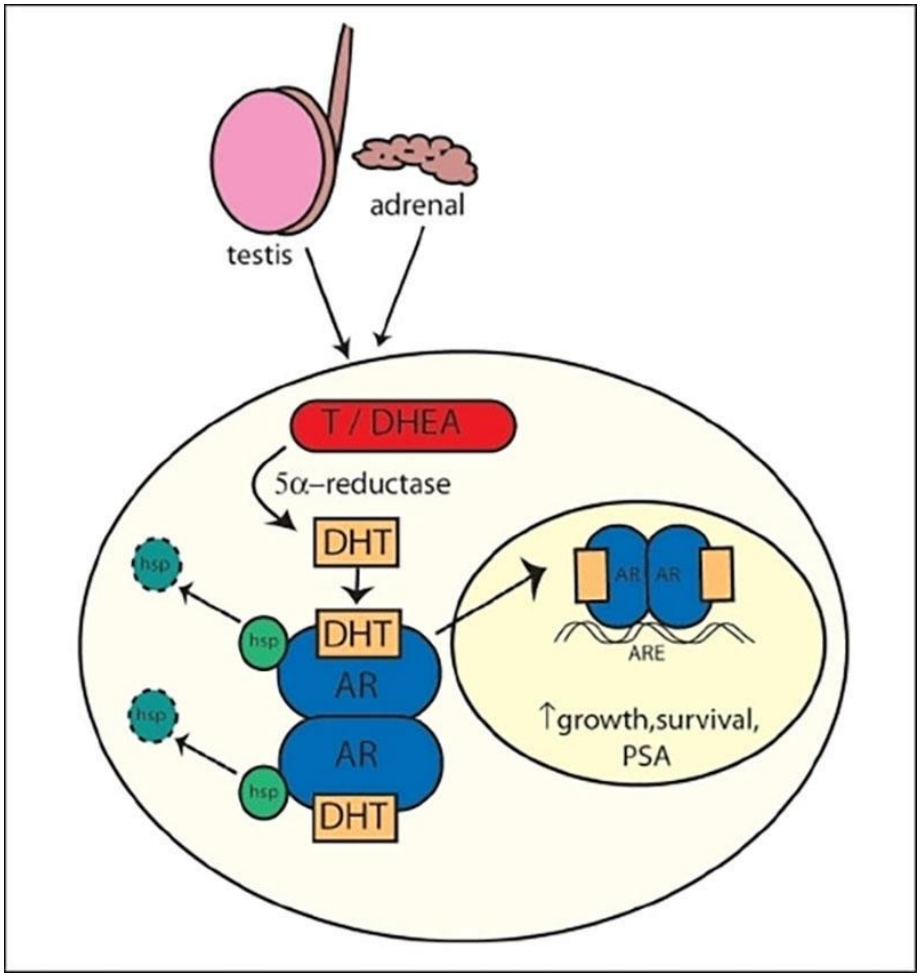
3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

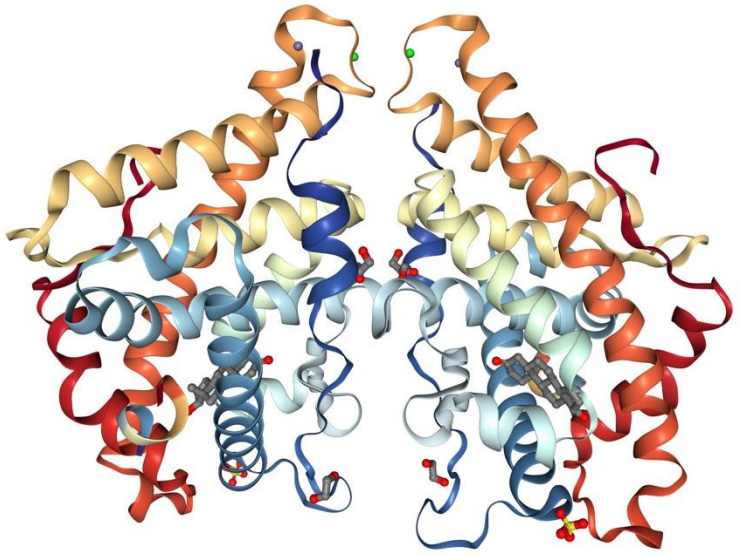
Récepteur aux androgènes



3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

Récepteur aux androgènes



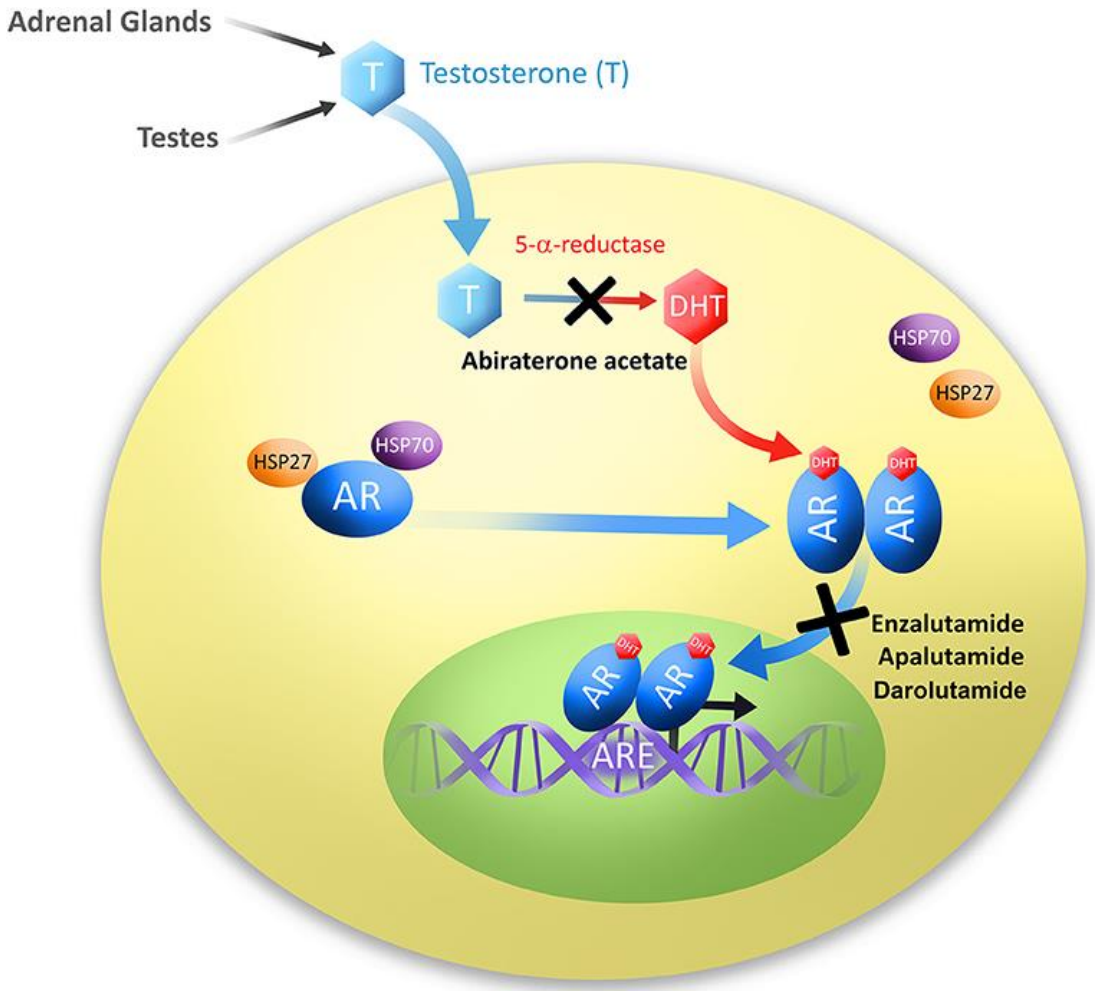


AR s/f dimérique

DHT = DiHydroTestostérone

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

Ciblage d'AR dans les cancers de la prostate



0 PLAN

- Forme et Structure des Protéines
- **Fonction des Protéines**
  - Structure
  - Transport
  - Canaux
  - Récepteurs
  - **Défense**
- Méthodes d'exploration des Protéines

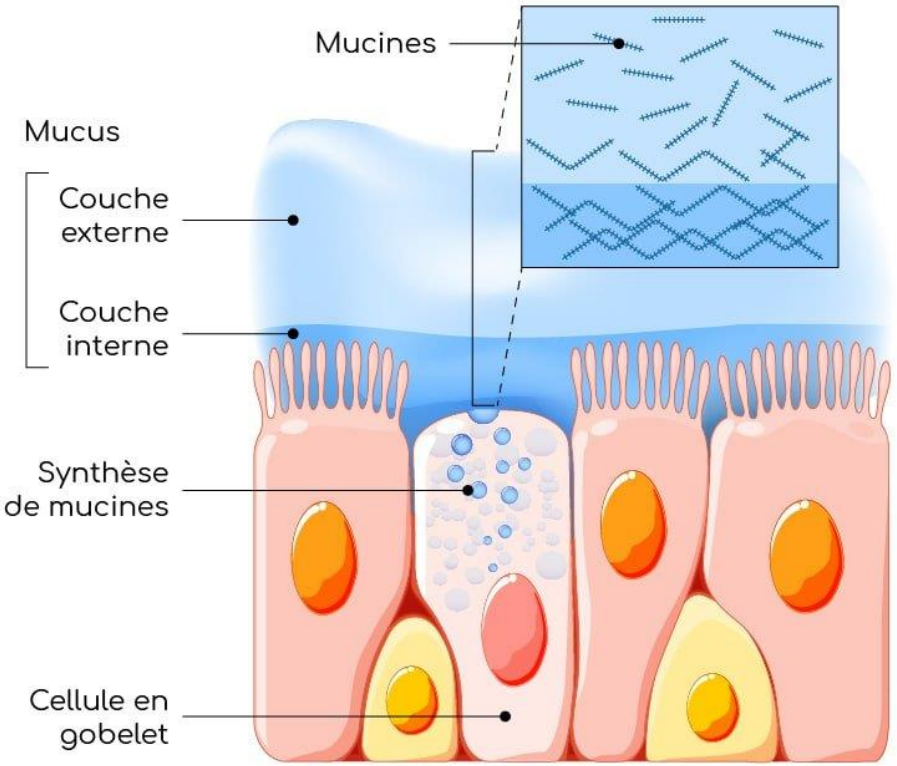
Faculté de Médecine Lyon Est

4 Fonction : DÉFENSE

MUCINES

- **Mucus = gel très hydraté (95% d'eau)** recouvrant les cellules en contact avec le milieu extérieur

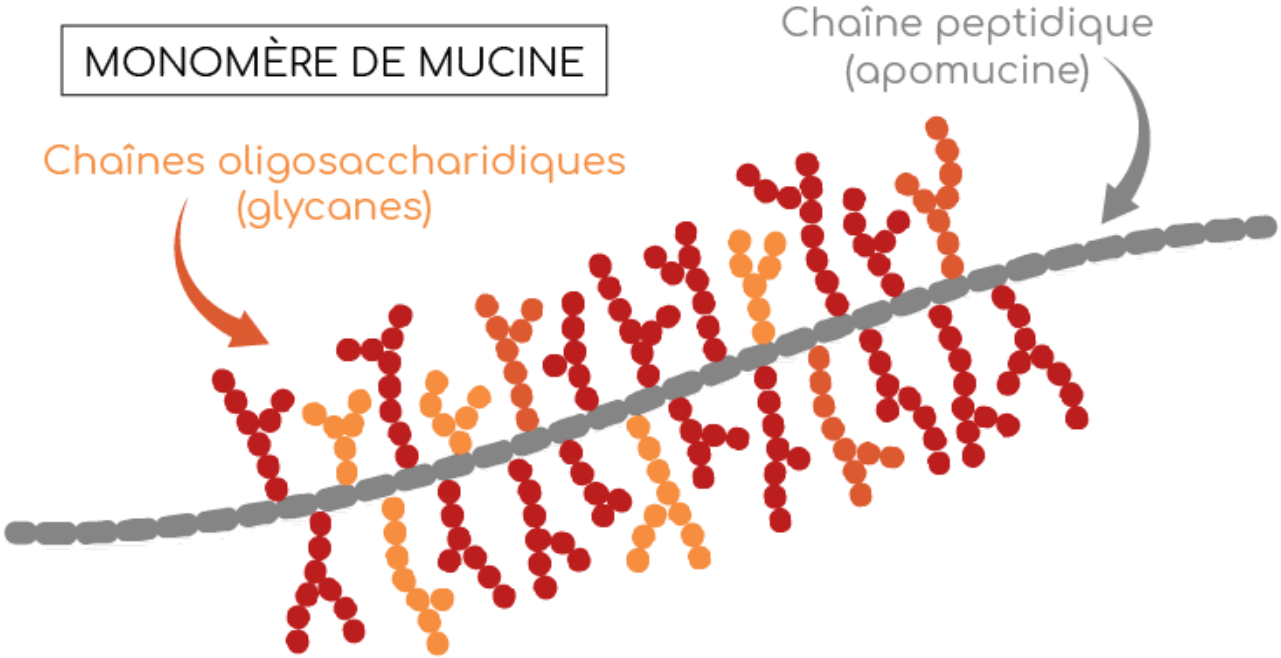
⇨ **protection des épithéliums des voies aériennes et digestives** contre toutes sortes d'agressions d'origine endogène ou exogène (sucs digestifs, micro-organismes, polluants, toxines…)



4 Fonction : DÉFENSE

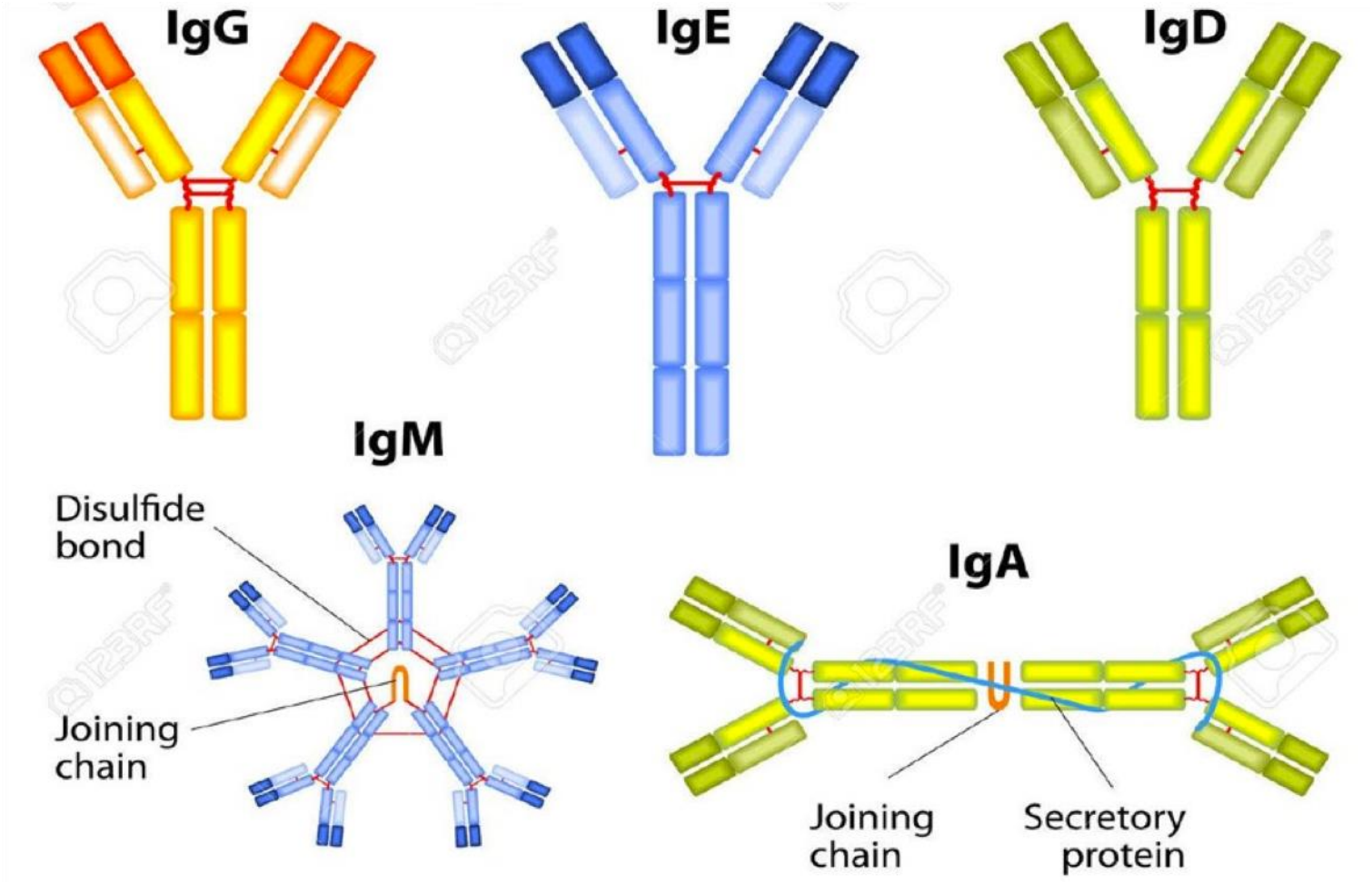
MUCINES

- **Glycoprotéines filamenteuses** de très haute masse moléculaire, porteuses de **milliers de chaînes O-glycanniques** ⇨ réseau macromoléculaire par l'établissement de ponts disulfures



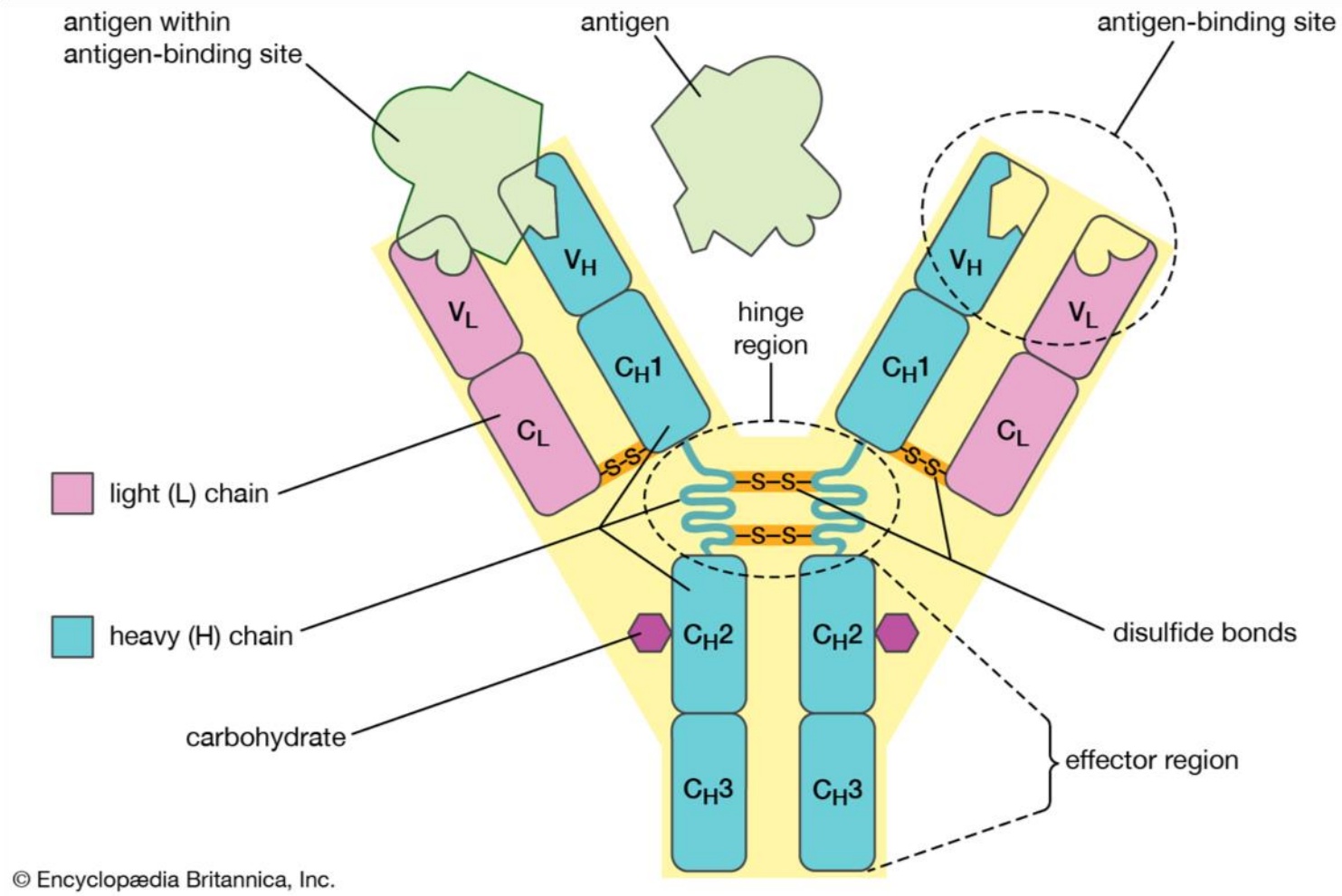
4 Fonction : DÉFENSE

Immunoglobulines (anticorps)



4 Fonction : DÉFENSE

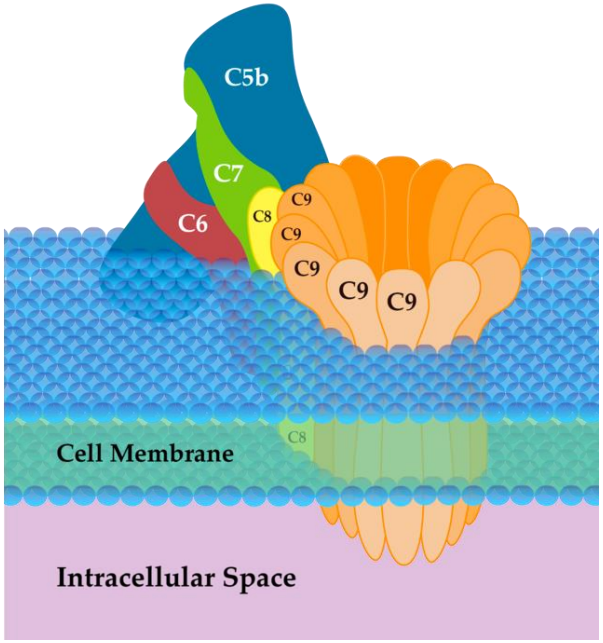
Immunoglobulines (anticorps)

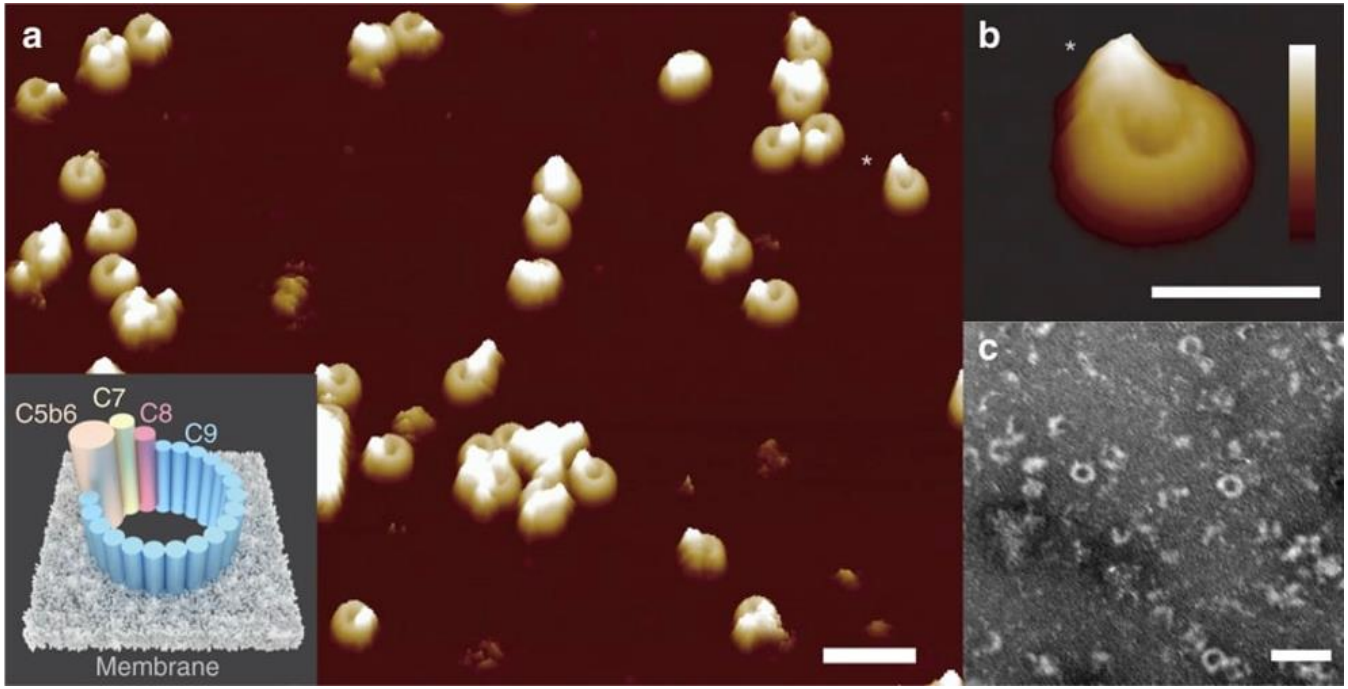


4 Fonction : DÉFENSE

- **Système du COMPLÉMENT**
  - **Immunité innée**
  - **Élimination de pathogènes**

Complexe d'attaque membranaire





Posez vos questions pendant le cours



1. Allez sur wooclap.com
2. Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
DKSLHO

Evaluez-vous !



1. Allez sur wooclap.com
2. Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
DKSLHO