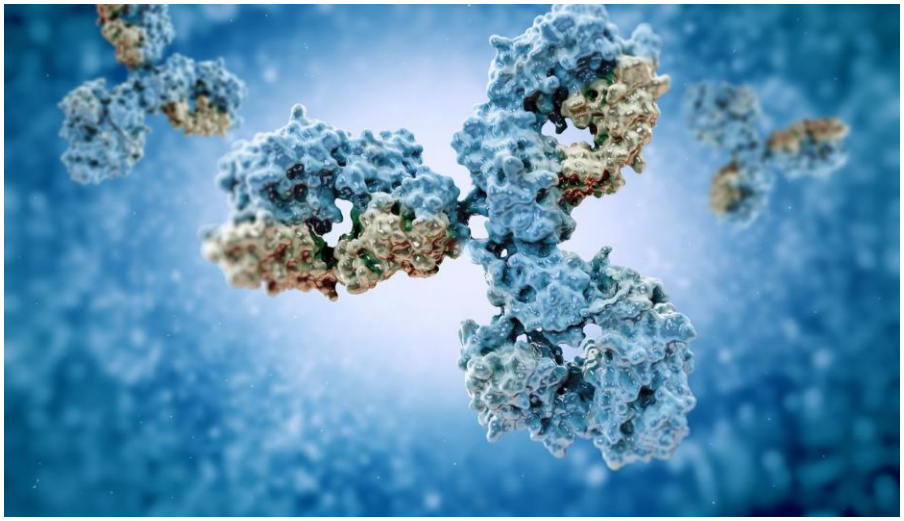
UNIVERSITÉ DE LYON

Faculté de Médecine Lyon Est

PROTÉINES :
De la structure à la fonction

Pr Jonathan LOPEZ



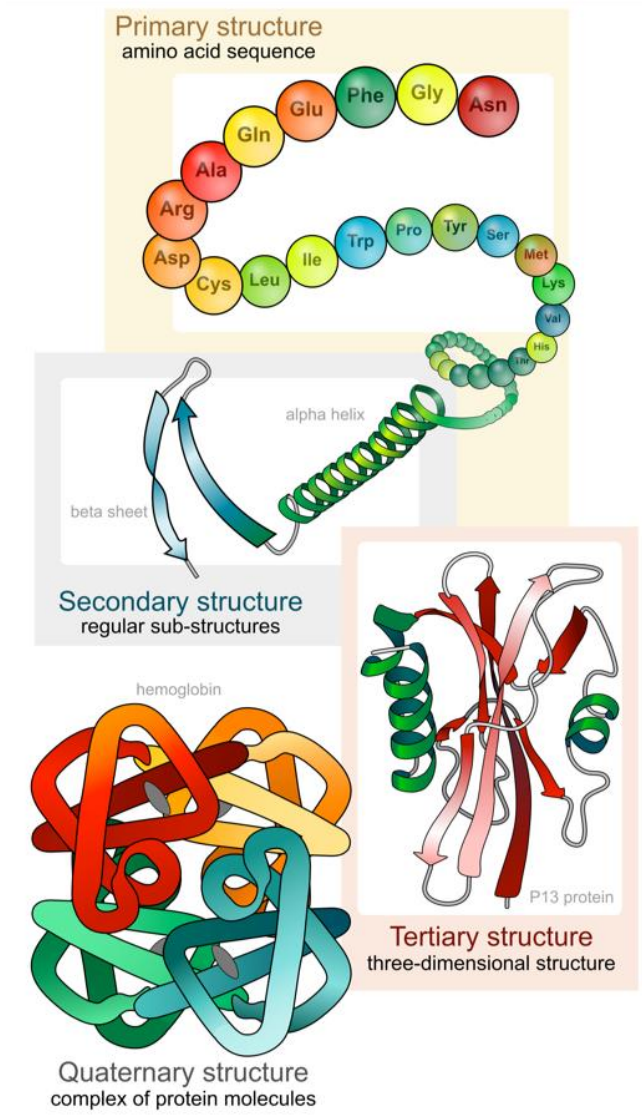
Posez vos questions pendant le cours

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

Code d'événement

DKSLHO

0 La structure des protéines conditionne leurs fonctions



Gène

↓

Chaine polypeptique

↓

Protéine correctement repliée (domaines fonctionnels)

↓

Fonction biologique

0 Classification des protéines

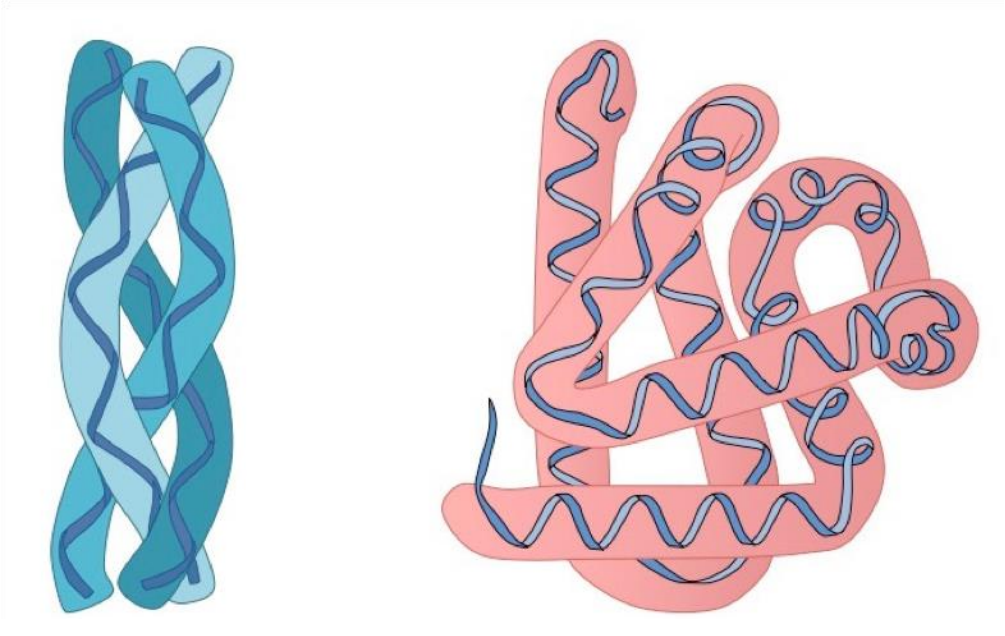
- **Selon leur composition**
  - Protéines **simples = holoprotéines**
  - Protéines **conjuguées à un constituant non protéique = hétéroprotéines**

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

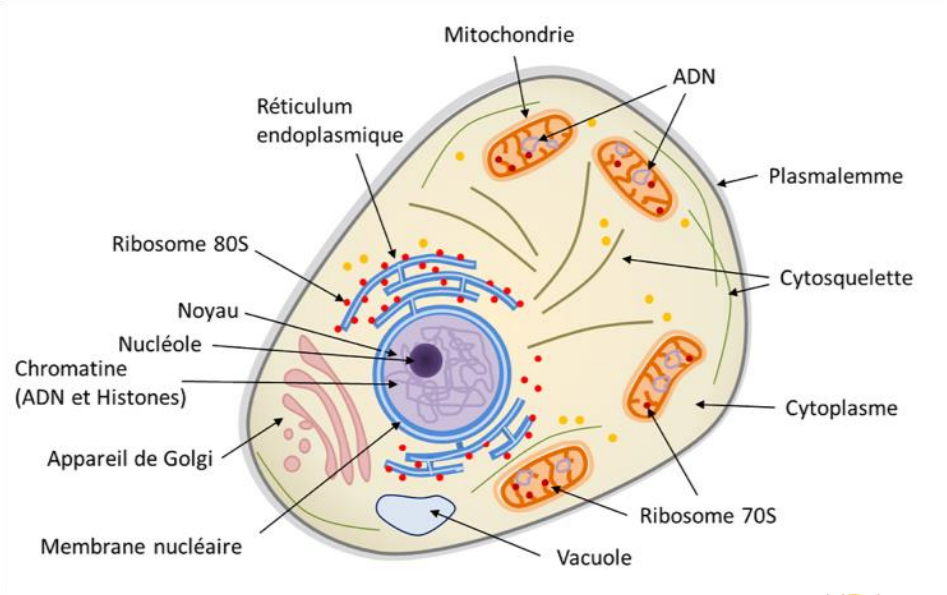
Globulaire

Ex: enzymes, hormones, albumin, hémoglobine, immunoglobulines

Faculté de Médecine Lyon Est

0 Classification des protéines

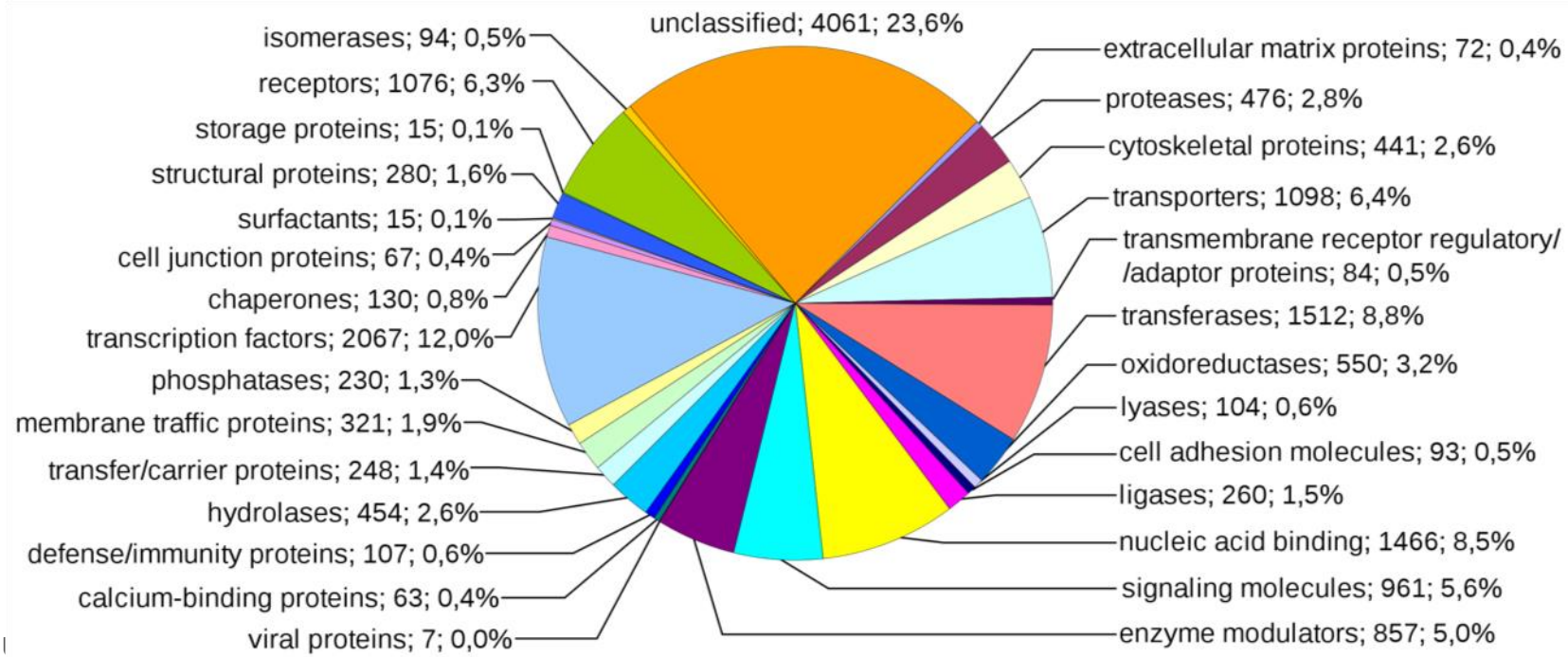
- **Selon leur structure**
- **Selon leur forme**
- **Selon leur localisation**
  - **Organe :** hépatique, musculaire, sanguine, …
  - **Organites :** nucléaire, mitochondriale, membranaire, …



Faculté de Médecine Lyon Est

0 Classification des protéines

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



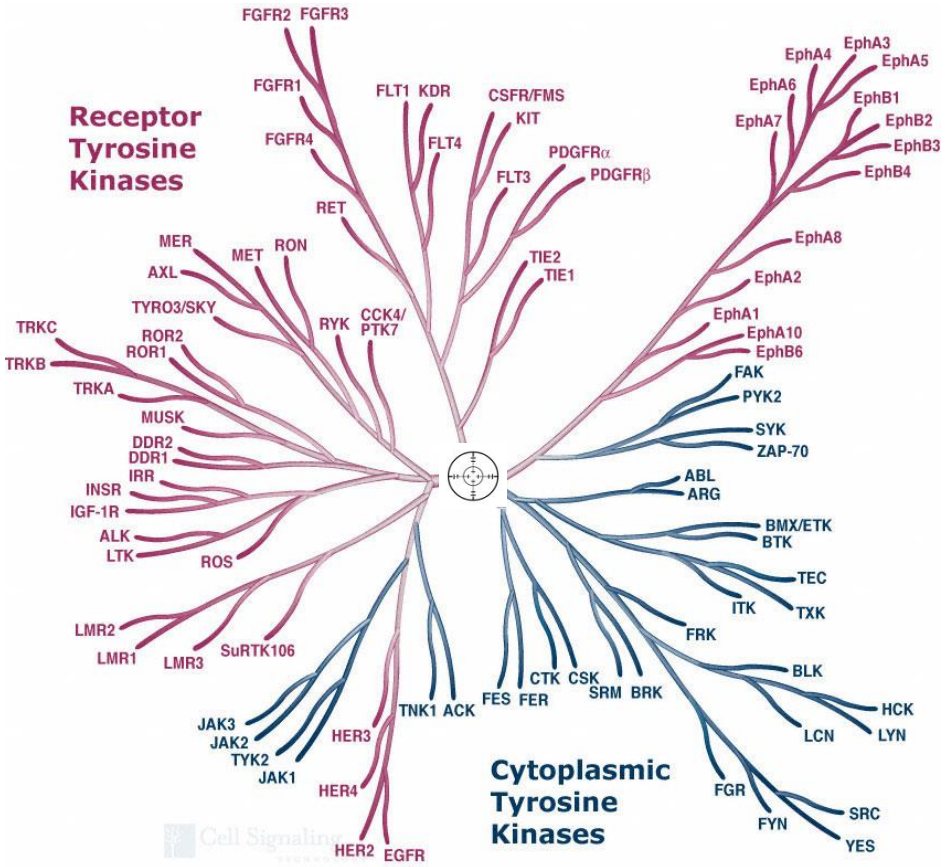
0 Classification des protéines

- **Selon leur <u>fonction biologique</u>**
  - **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
  - **…**

Faculté de Médecine Lyon Est

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**

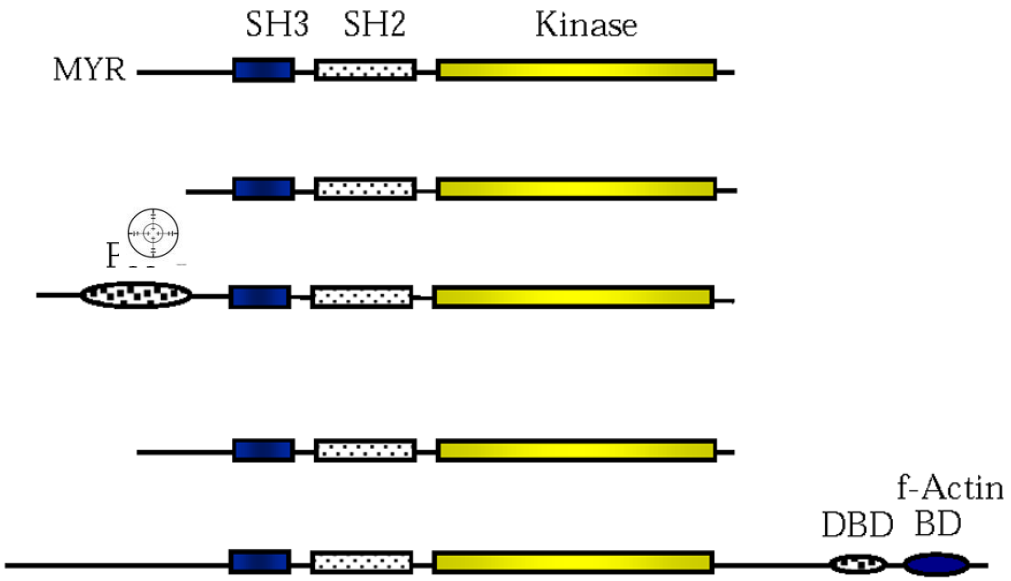
SRC, YES, FYN,
LYN, LCK, BLK,
HCK, FGR,

FRK (MKK3), BRK
SRM

BTK, ITK, TEC
MKK2 (BMX)
TXK

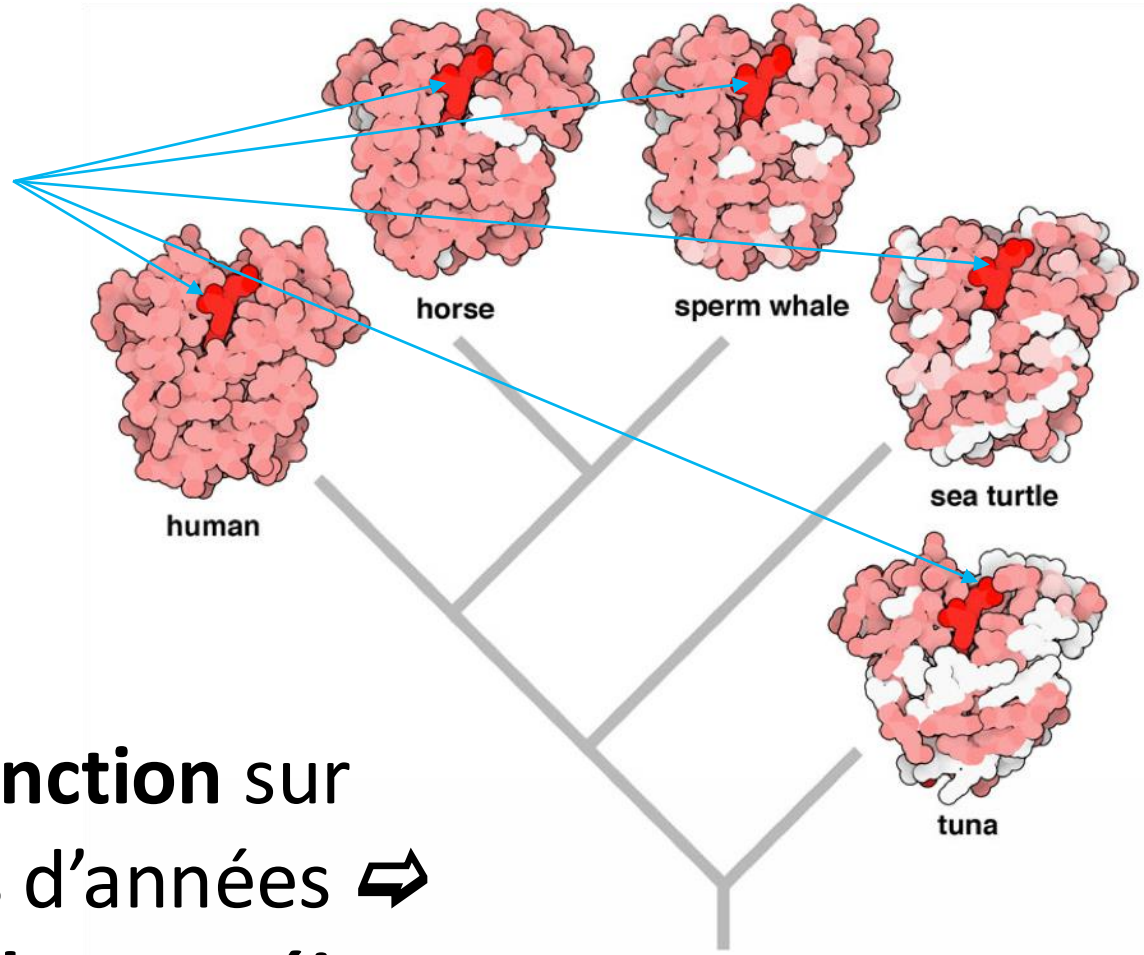
CSK,
CTK

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

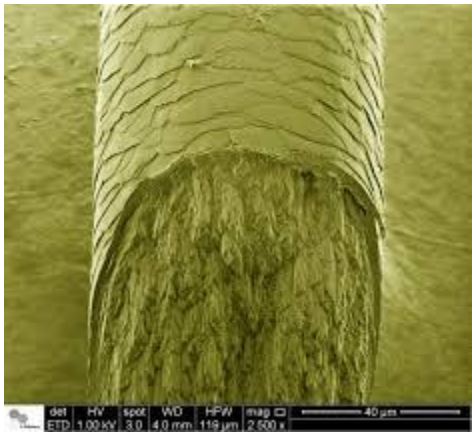
0 PLAN

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

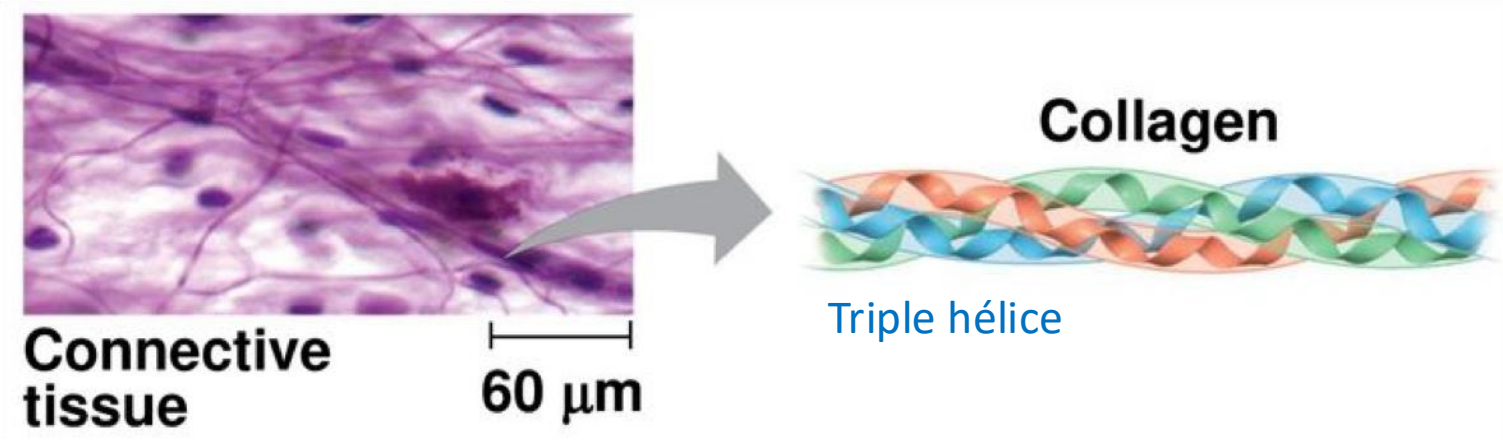
Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

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



α-kératine (cheveux)



3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

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

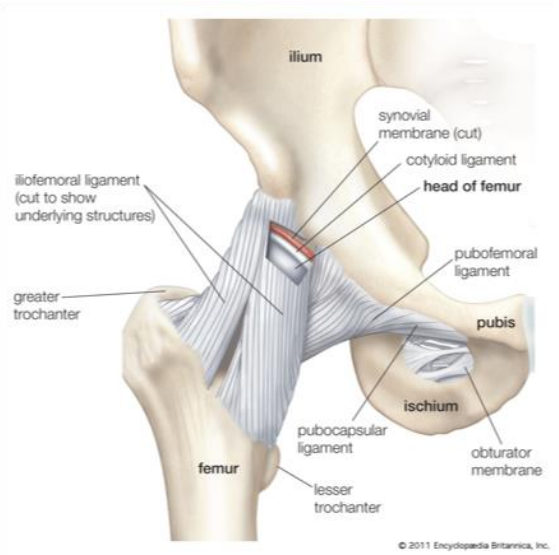
Lupus Erythémateux Disséminé

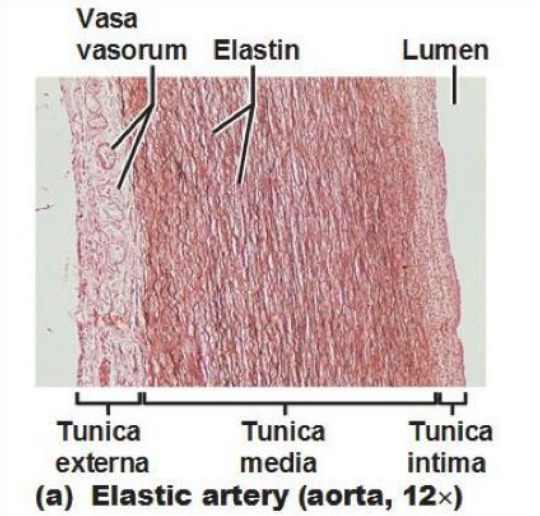
Polyarthrite rhumatoïde

Syndrome de Raynaud

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

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

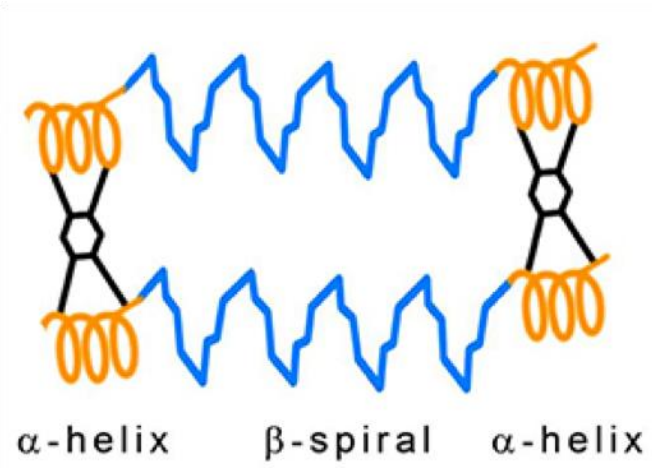


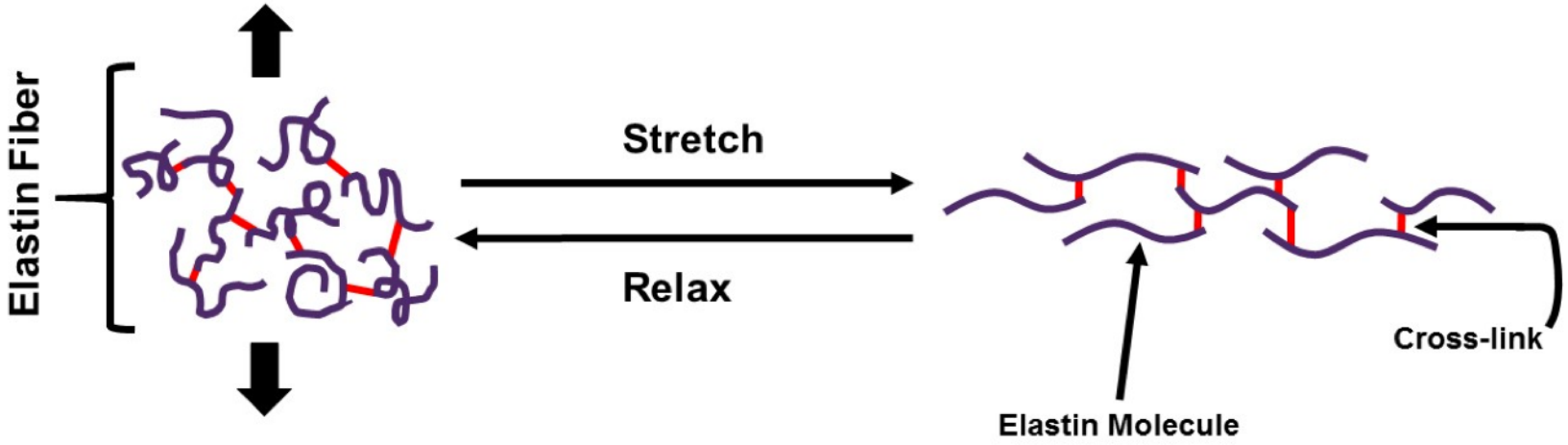


Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

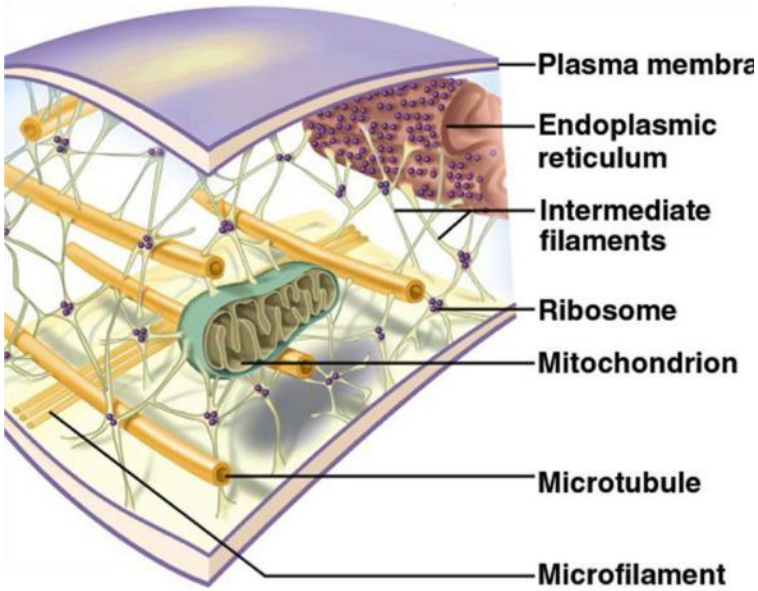
- **Fonction : support**
  - **ELASTINE ⇨ ligaments, paroi vasculaire**
  - **Spirale β** capable de se déformer sous l'effet d'une tension



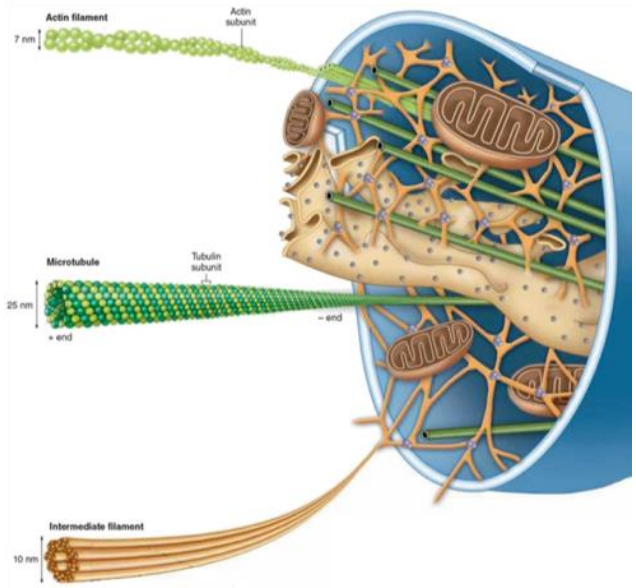


3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

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



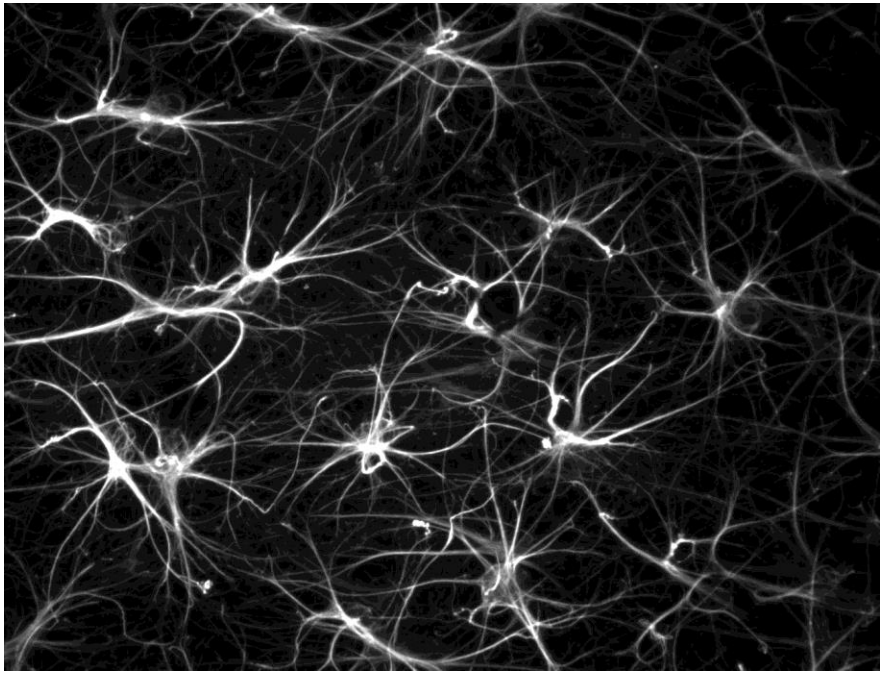
Voir cours de biologie cellulaire



Faculté de Médecine Lyon Est

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 ?

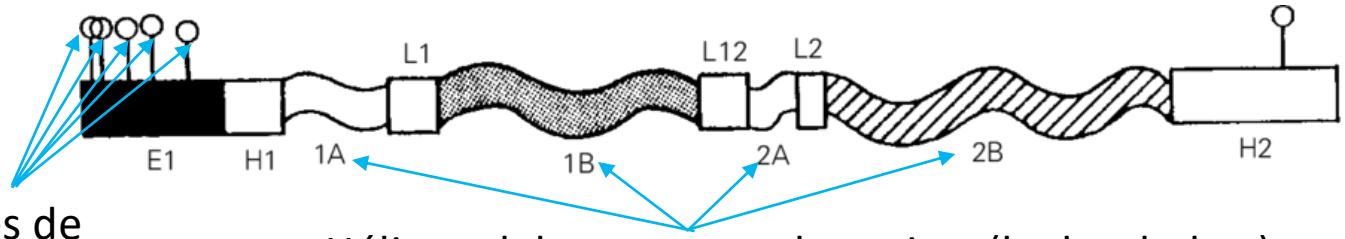


GFAP en immunofluorescence montrant des astrocytes d'hippocampe de souris.

Faculté de Médecine Lyon Est

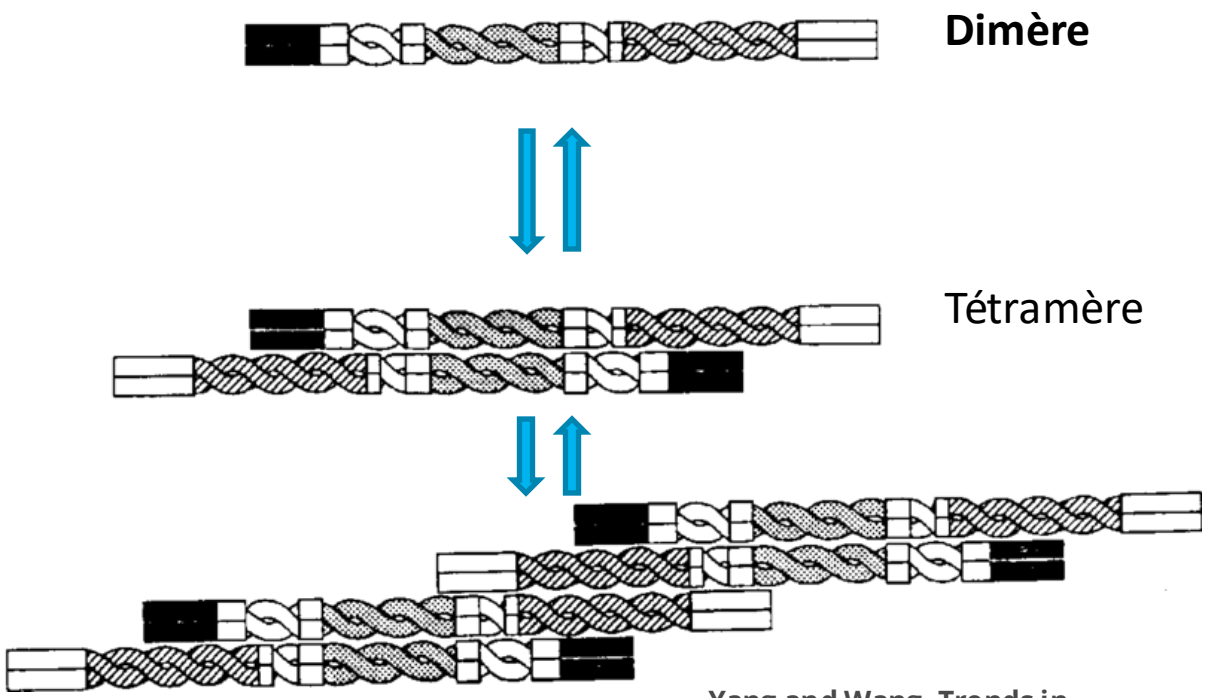
3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

Filament intermédiaire : GFAP



Sites de phosphorylation

Hélices alpha transmembranaires (hydrophobes)

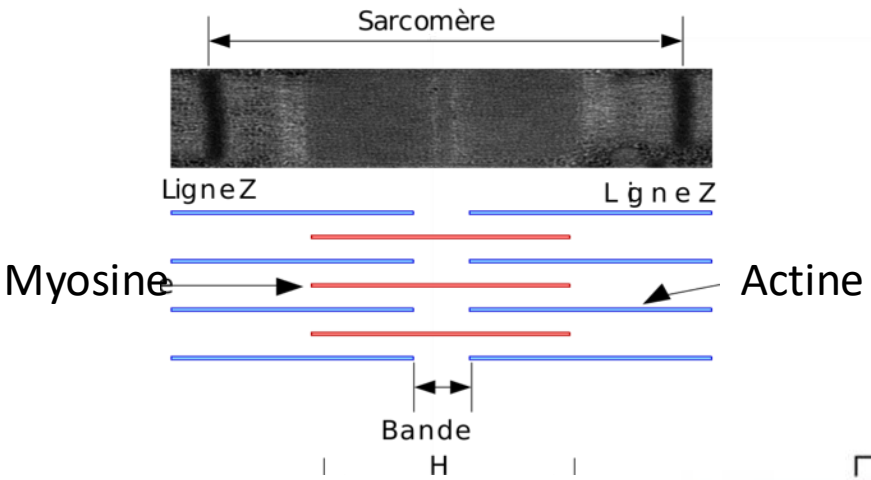


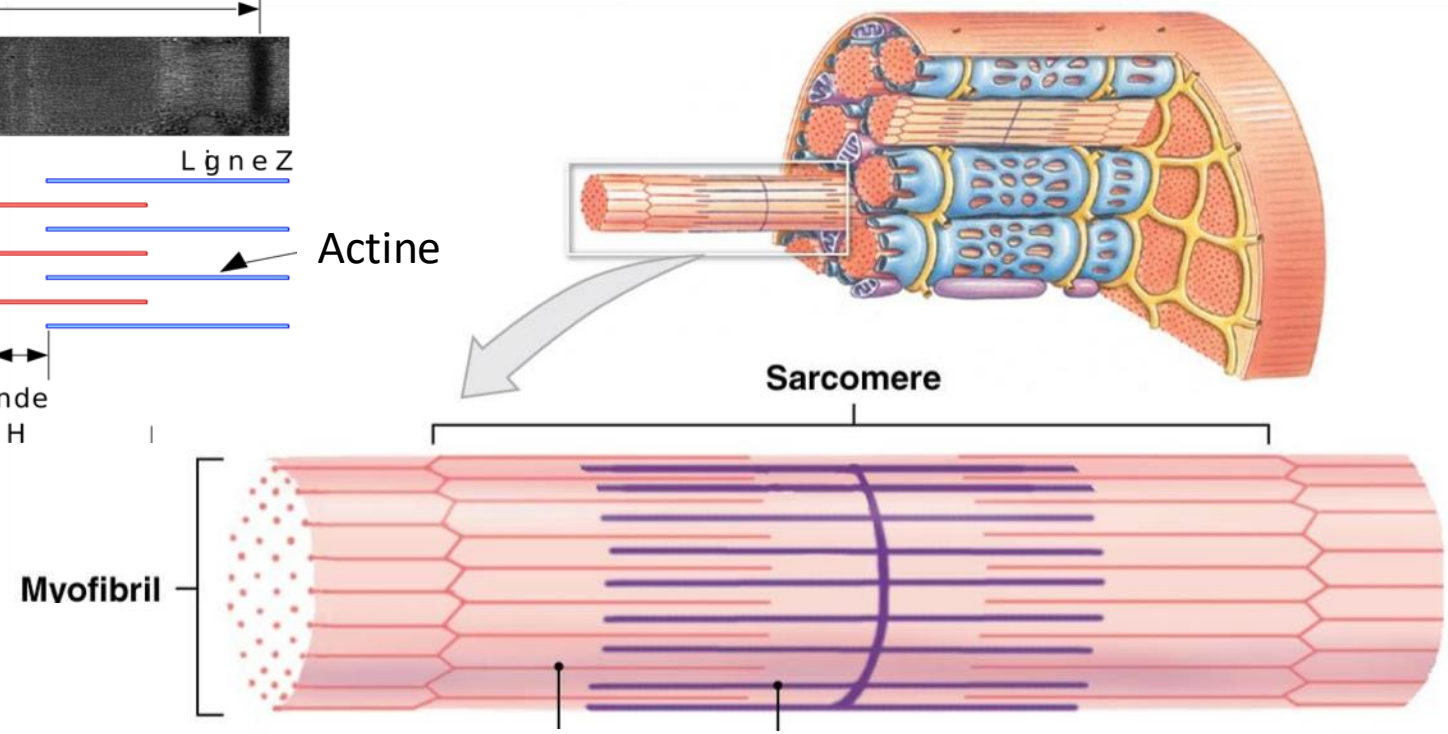
Yang and Wang. Trends in Neurosciences, DOI: 10.1016/j.tins.2015.04.003

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

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



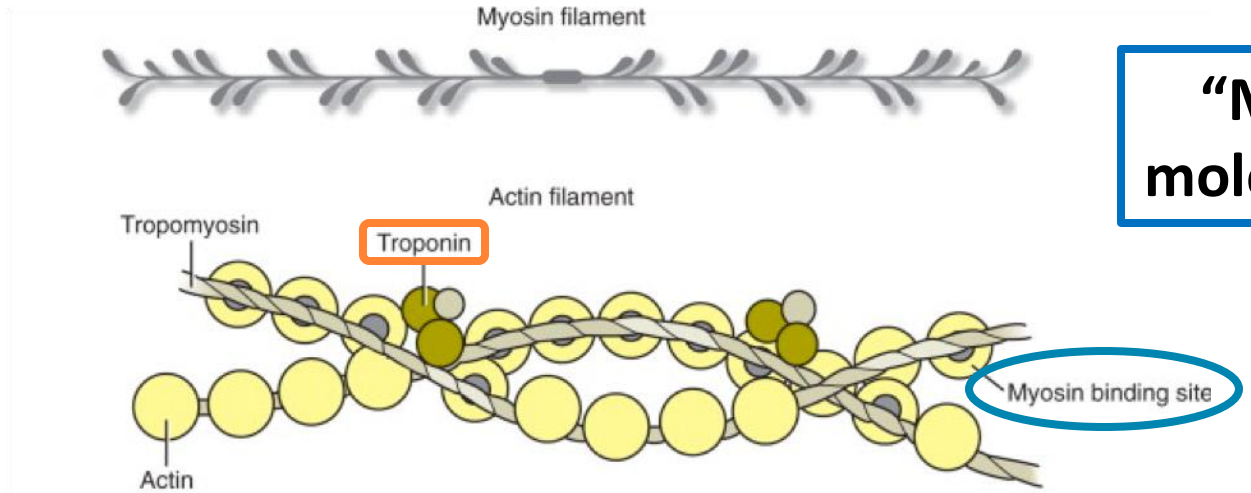


Voir cours d'histologie

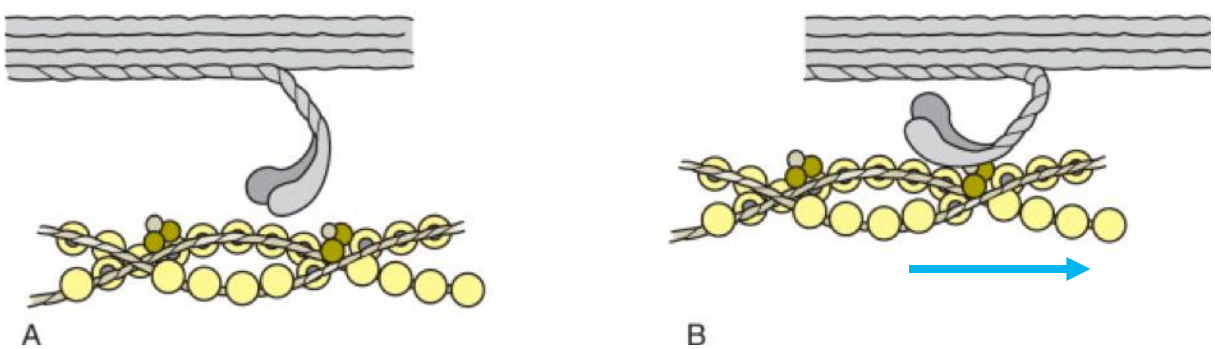
3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

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

"Moteur moléculaire"



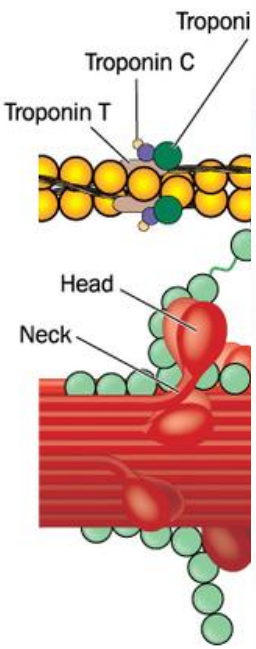
RELAXATION
Myosine non liée

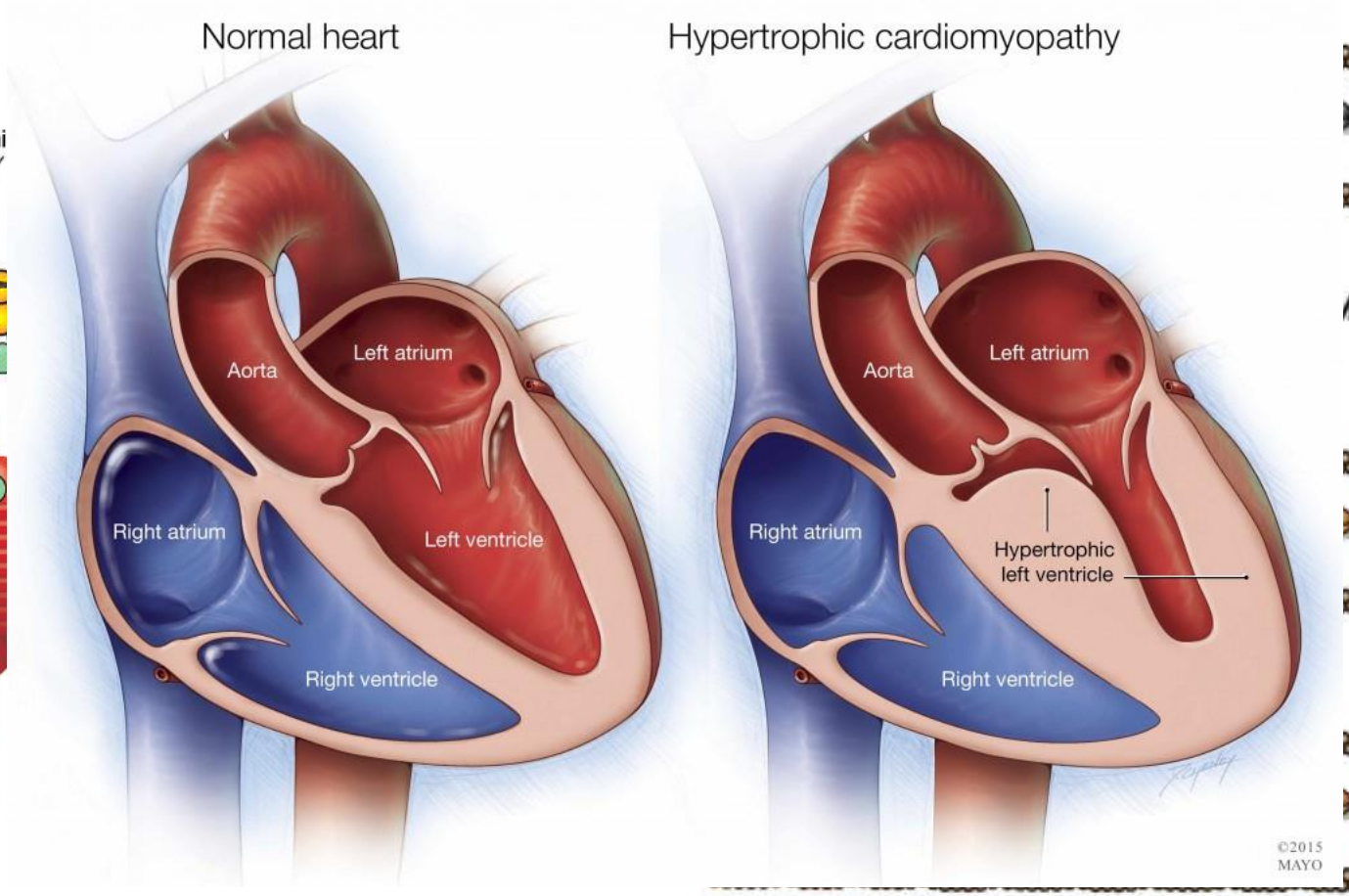


CONTRACTION
Myosine liée à l'ACTINE

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

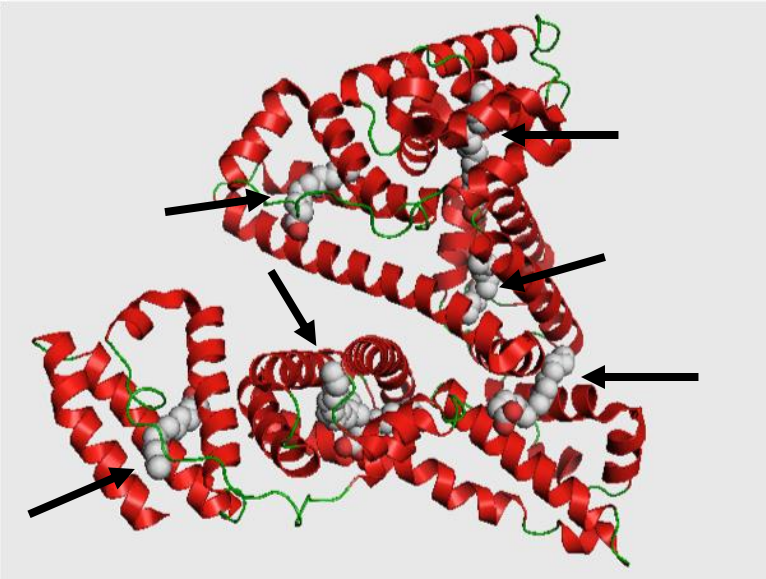
3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

- **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 +++**

Faculté de Médecine Lyon Est

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

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE

Transport/stockage d'oxygène

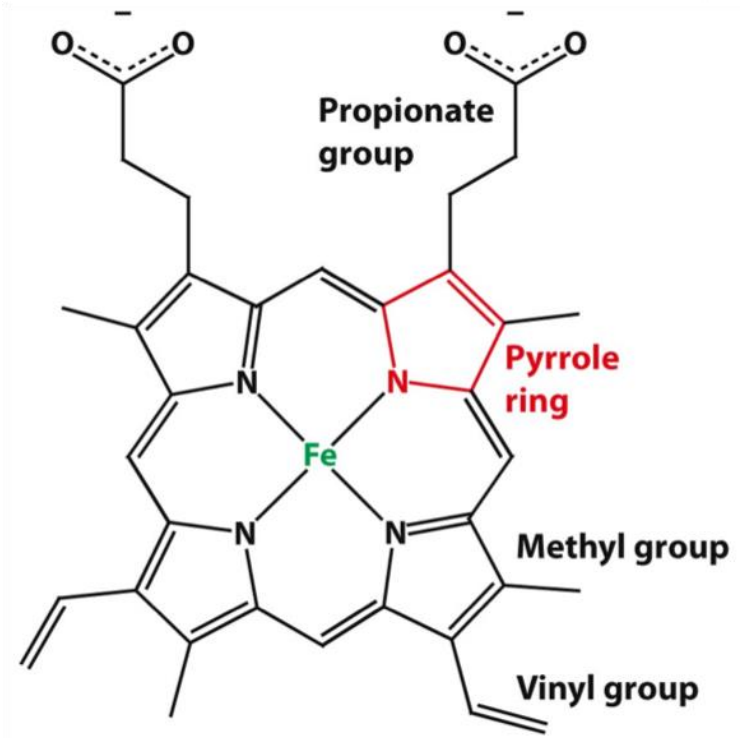
HEMOGLOBINE	MYOGLOBINE
Transport d'O_2 dans le **SANG**	Transport et stockage d'O_2 dans les **MUSCLES**
TETRAMERE (64Kda) 2 chaines α et 2 chaines β	**MONOMERE** (17kDa)
Liaison de **4*O_2**	Liaison d'**1 seul O_2**
Faible affinité pour O_2	**Forte affinité** pour O_2

Faculté de Médecine Lyon Est

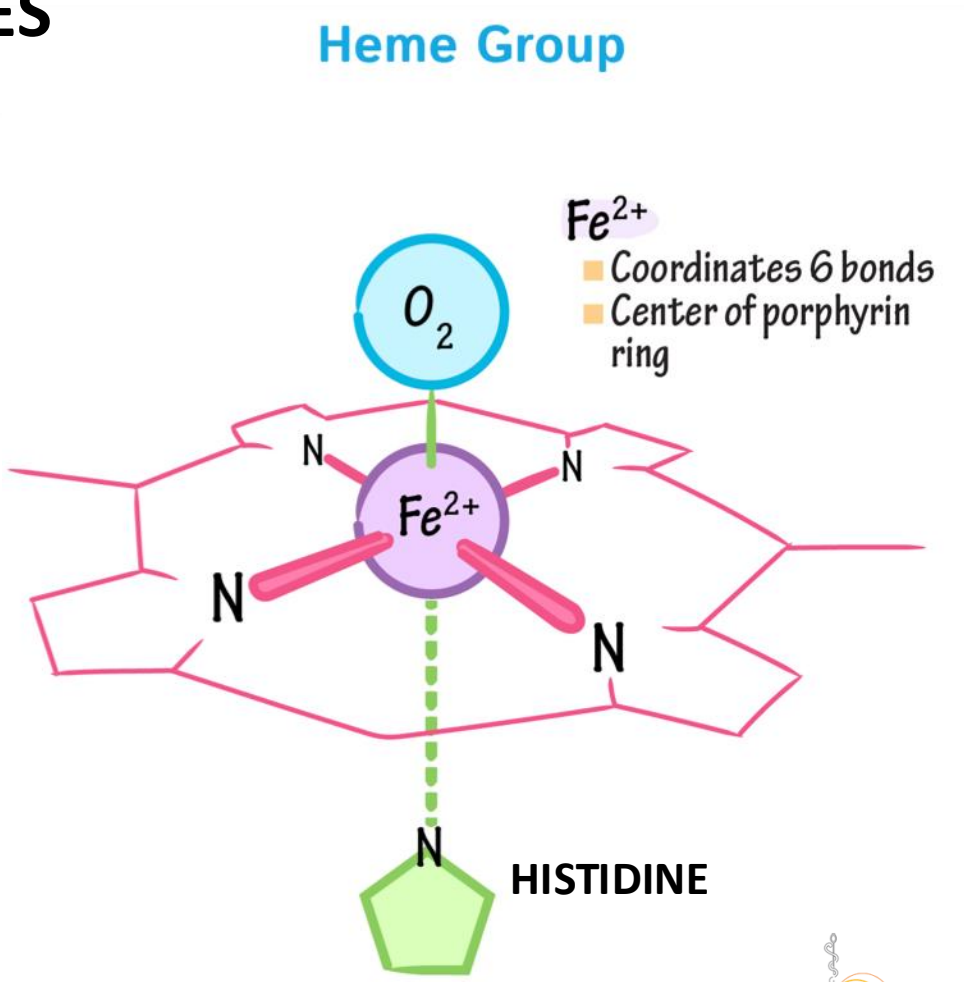
3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE

Protéines HÉMINIQUES

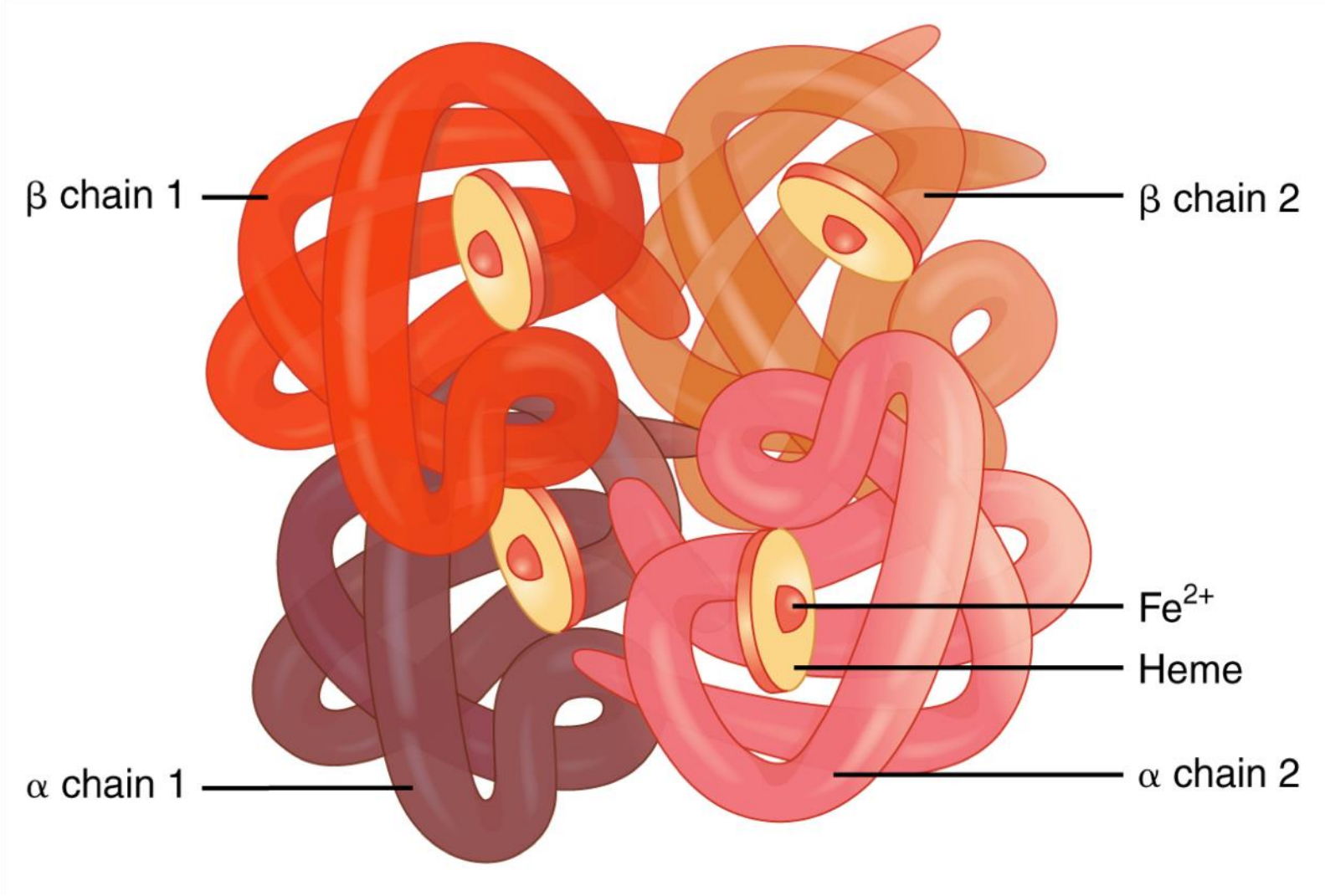


Heme
(Fe-protoporphyrin IX)



3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

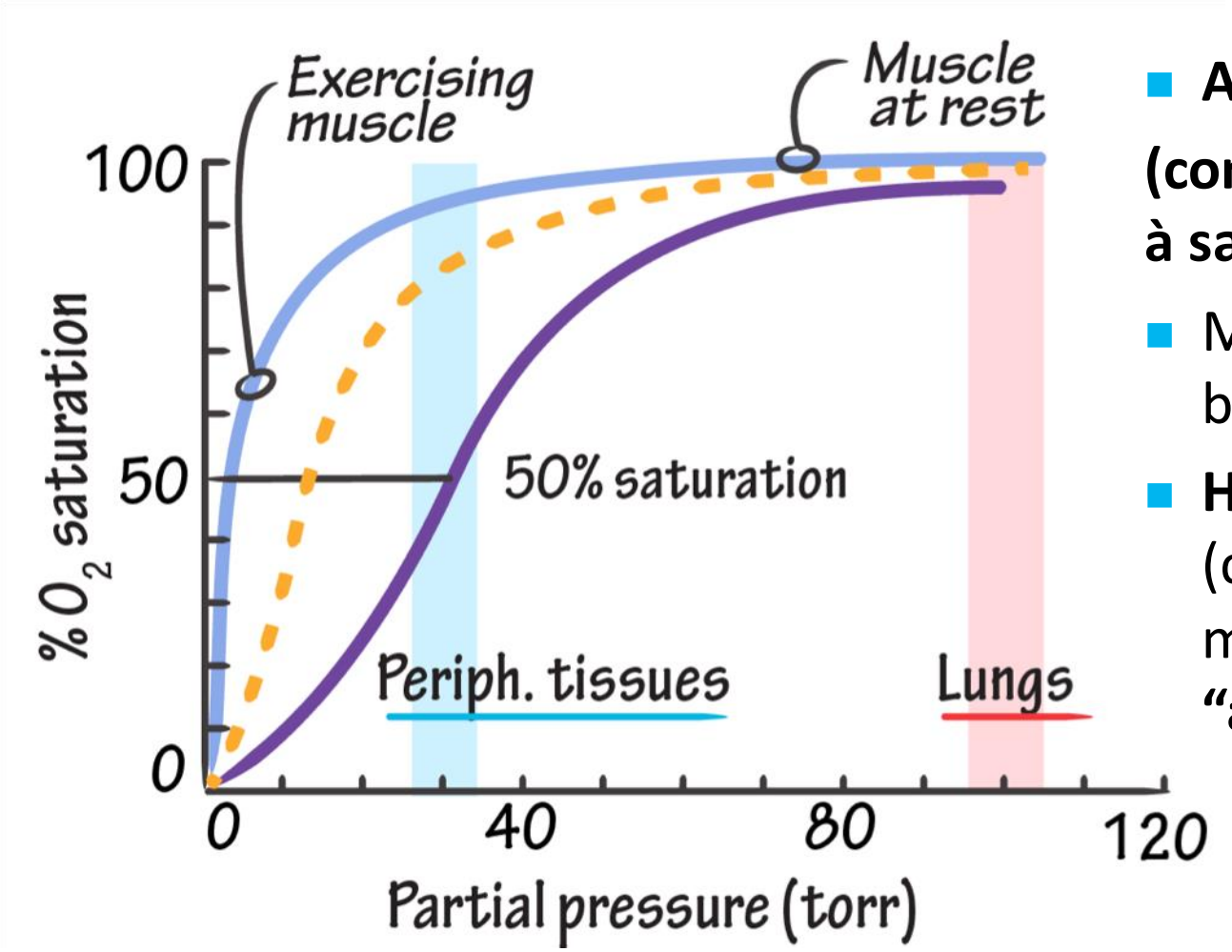
HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE



Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE



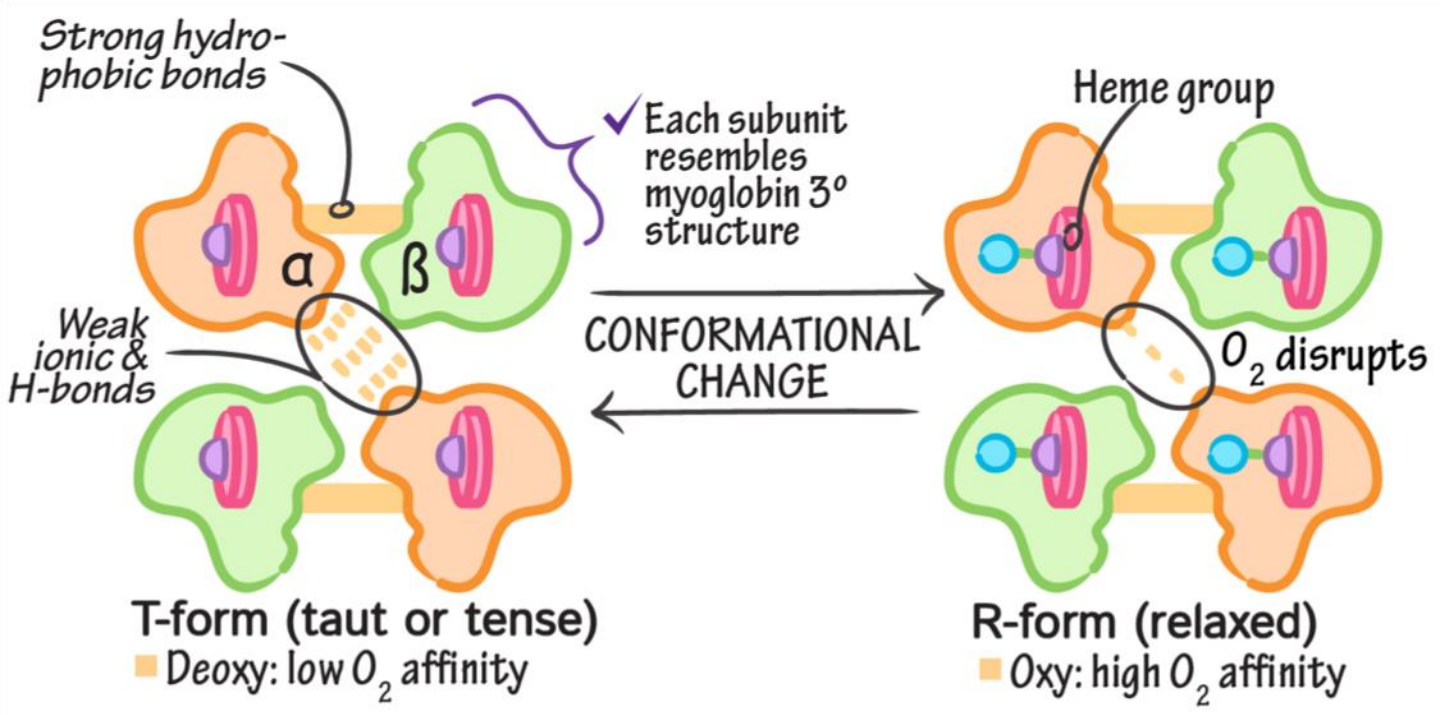
- **Affinité Mb >> Hb**

(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)

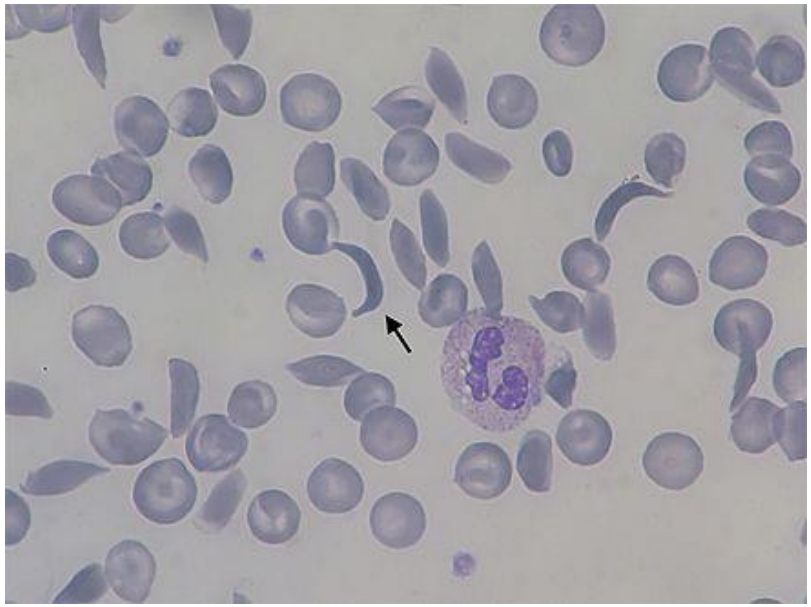
Ictère

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

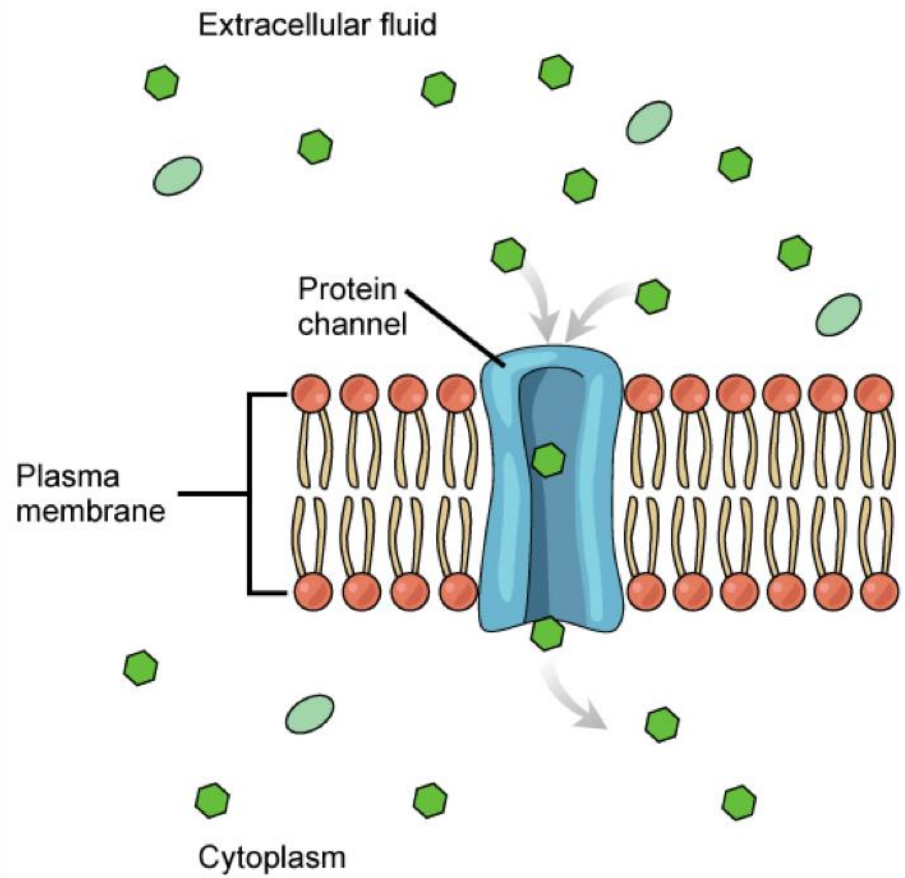
0 PLAN

- 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

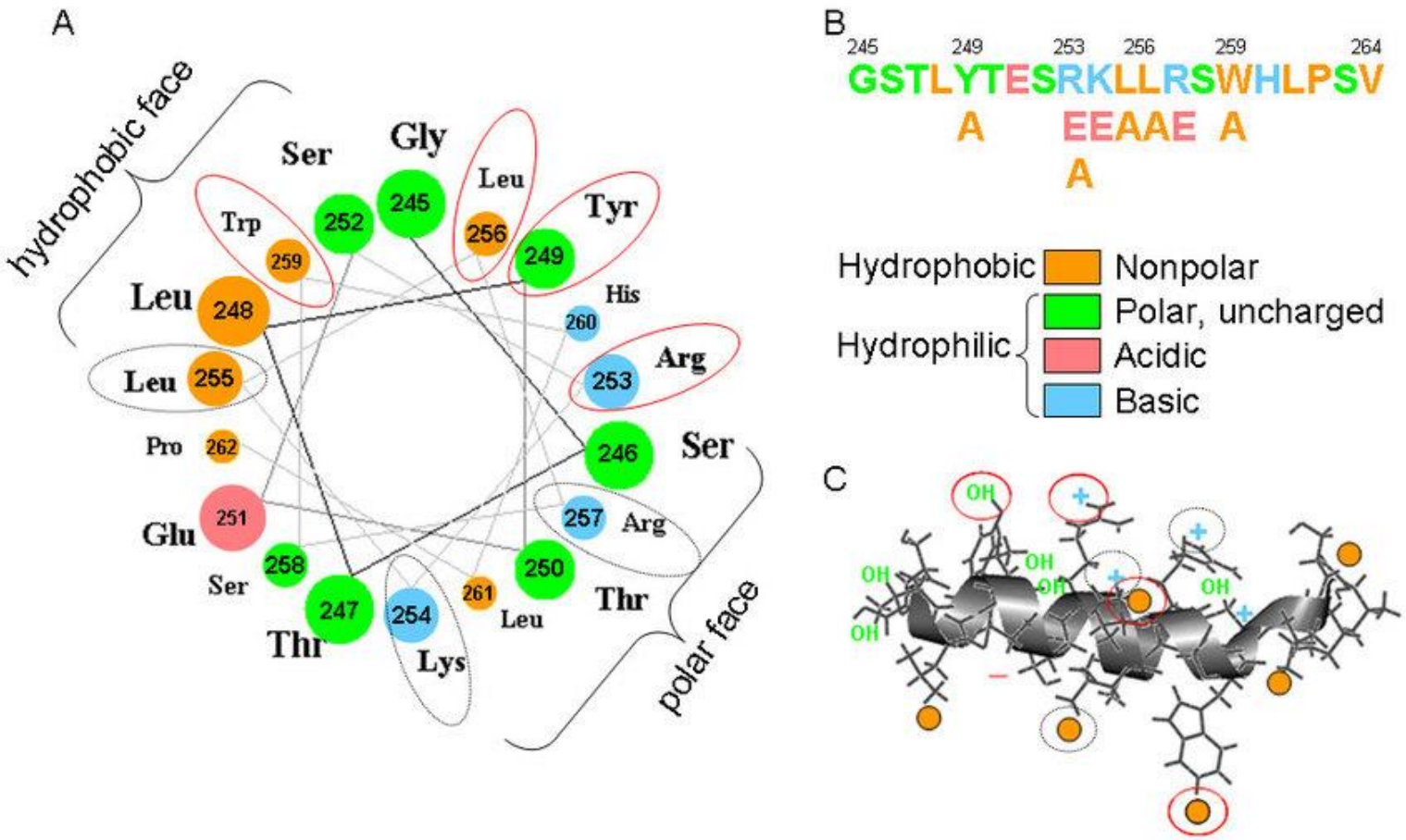
- **Fonction : échanges à travers les membranes**
  - Extérieur <-> intérieur des cellules ou des organelles (mitochondries, …)



Faculté de Médecine Lyon Est

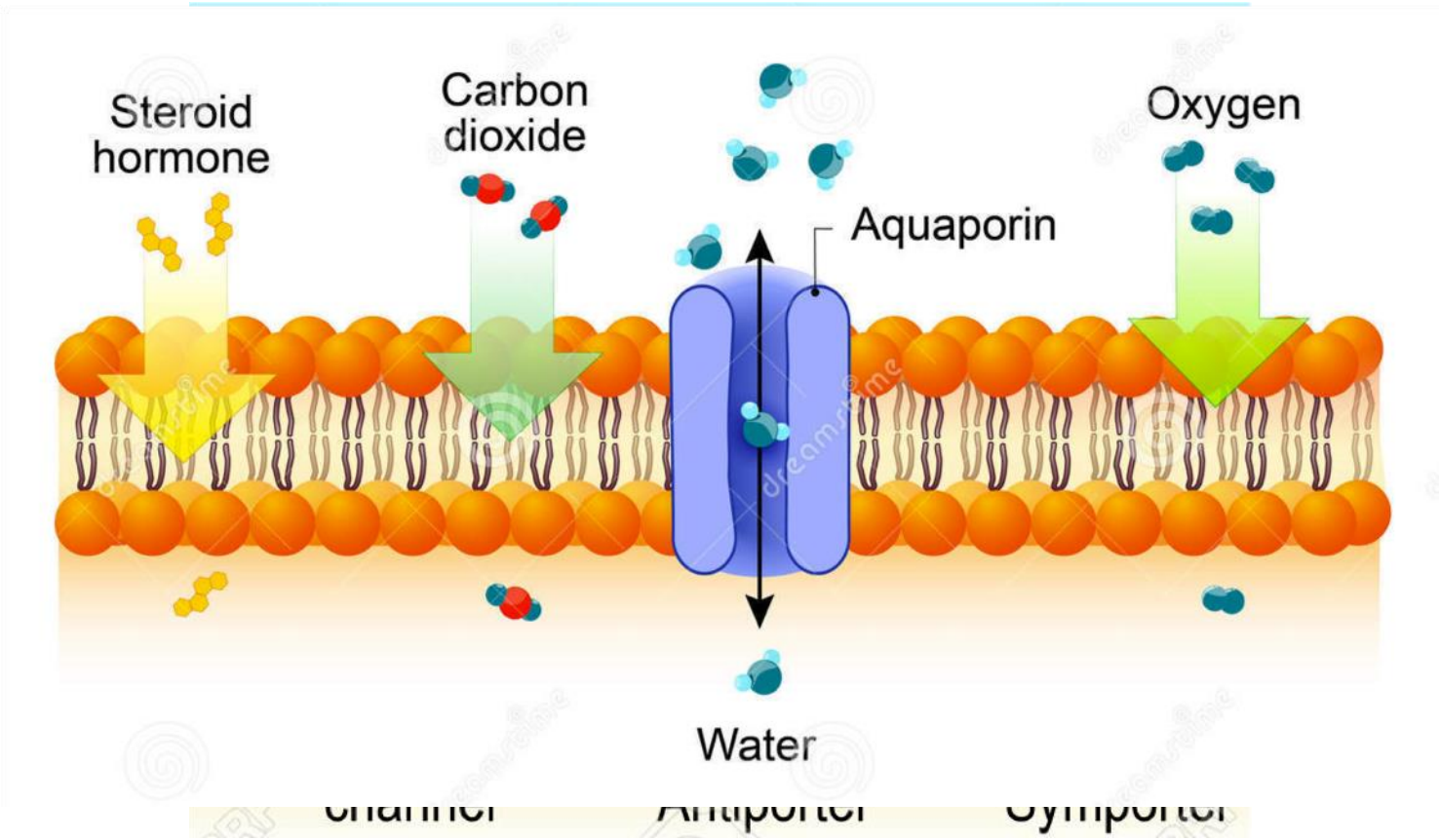
3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

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



3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

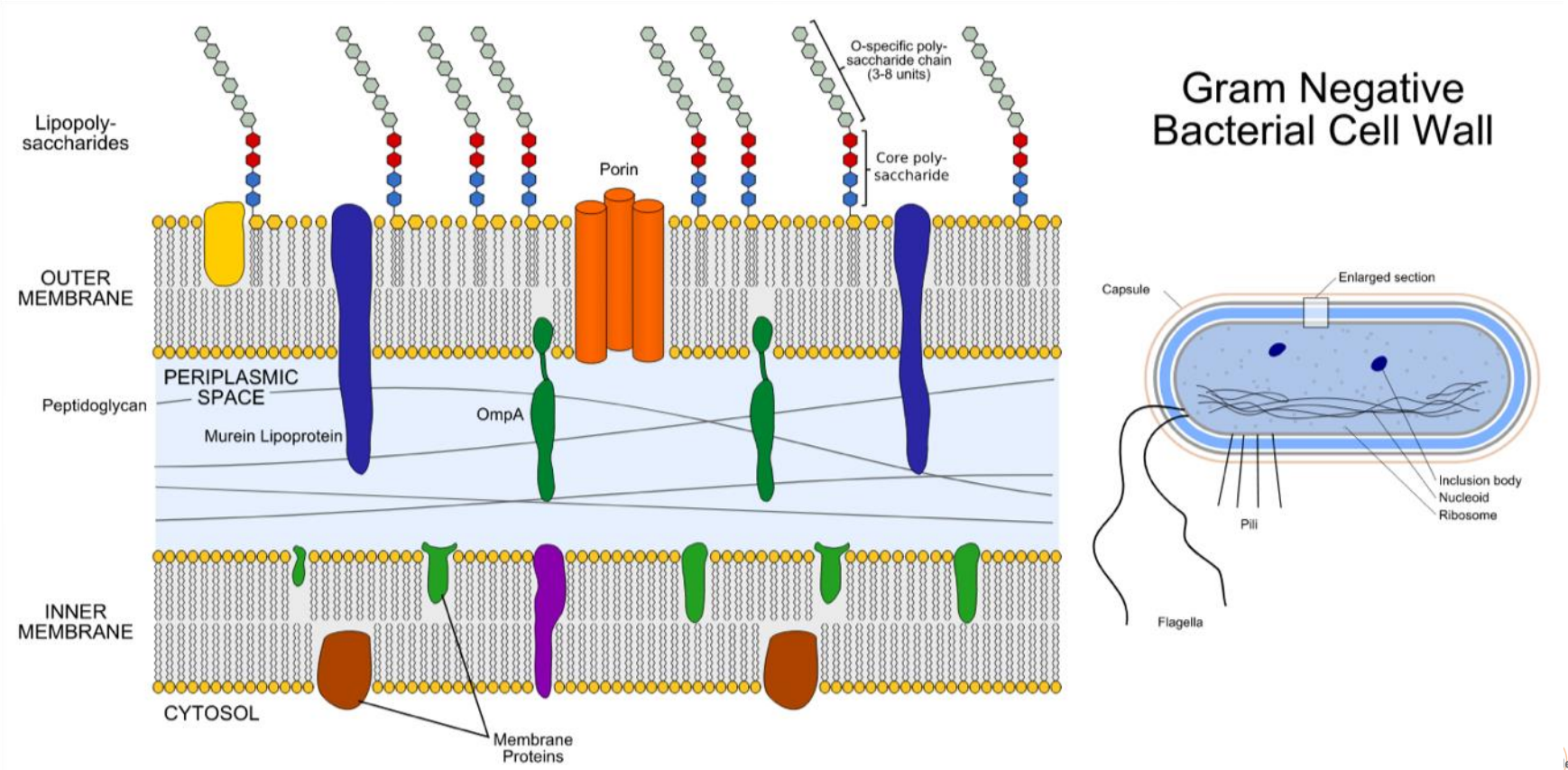
- **Fonction : échanges à travers les membranes**
  - Echanges passifs ou actifs (+++)



3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

PORINES

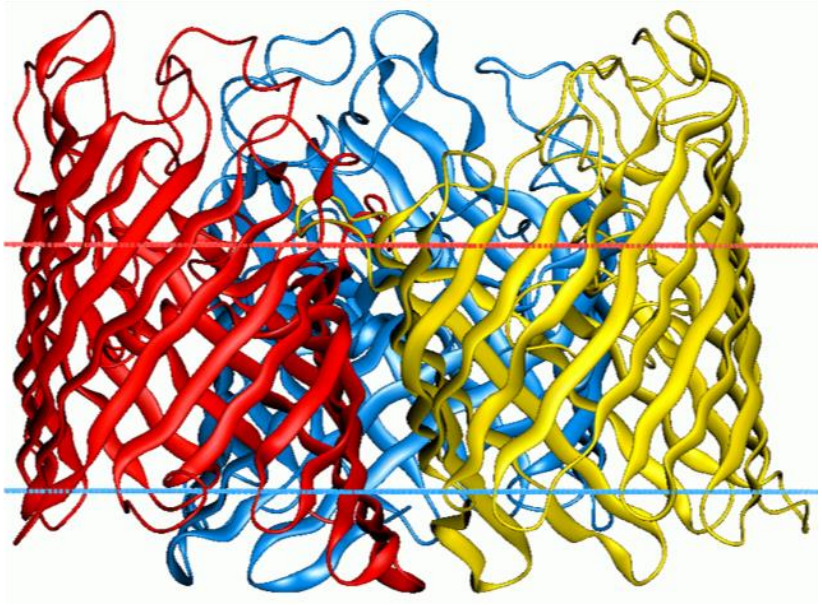
- Membranes des **bactéries Gram-négative**, mitochondries, chloroplastes

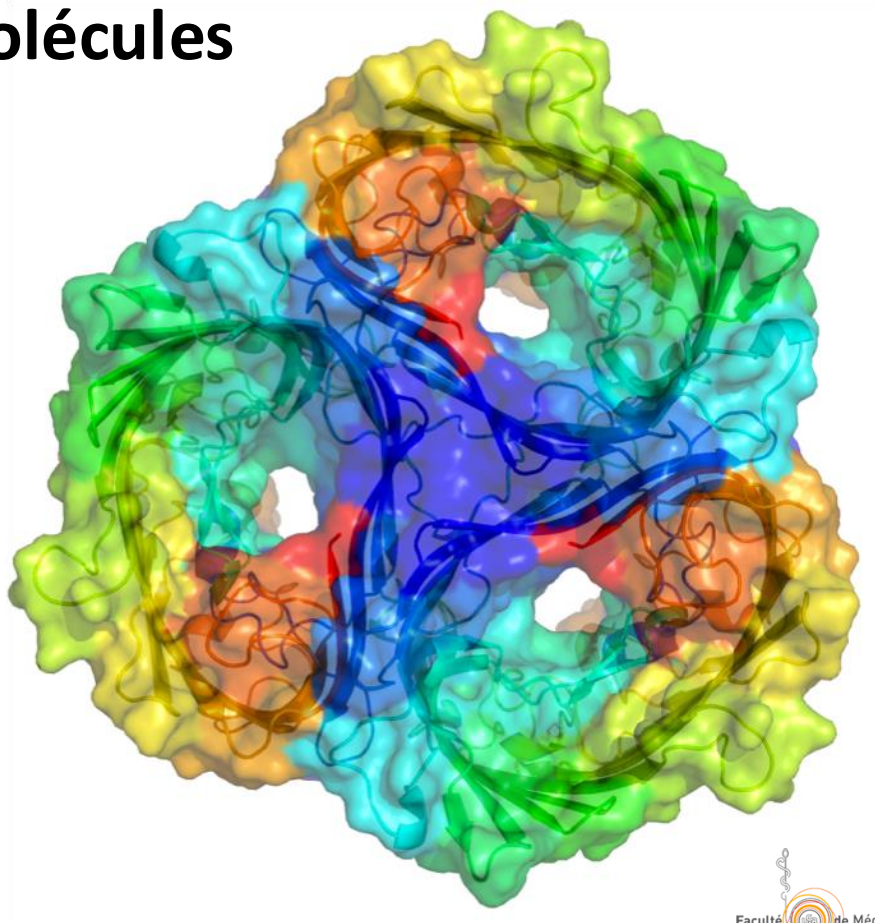


3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

PORINES

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

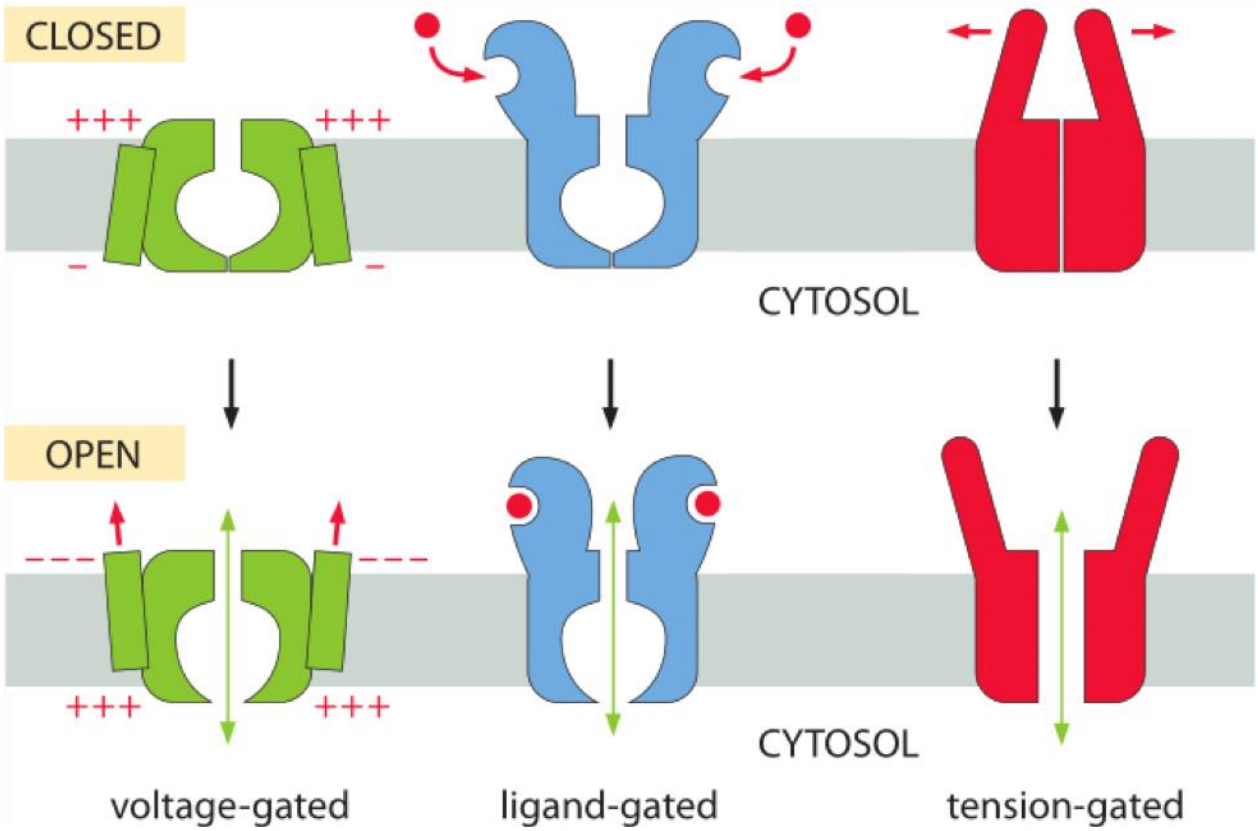




Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES



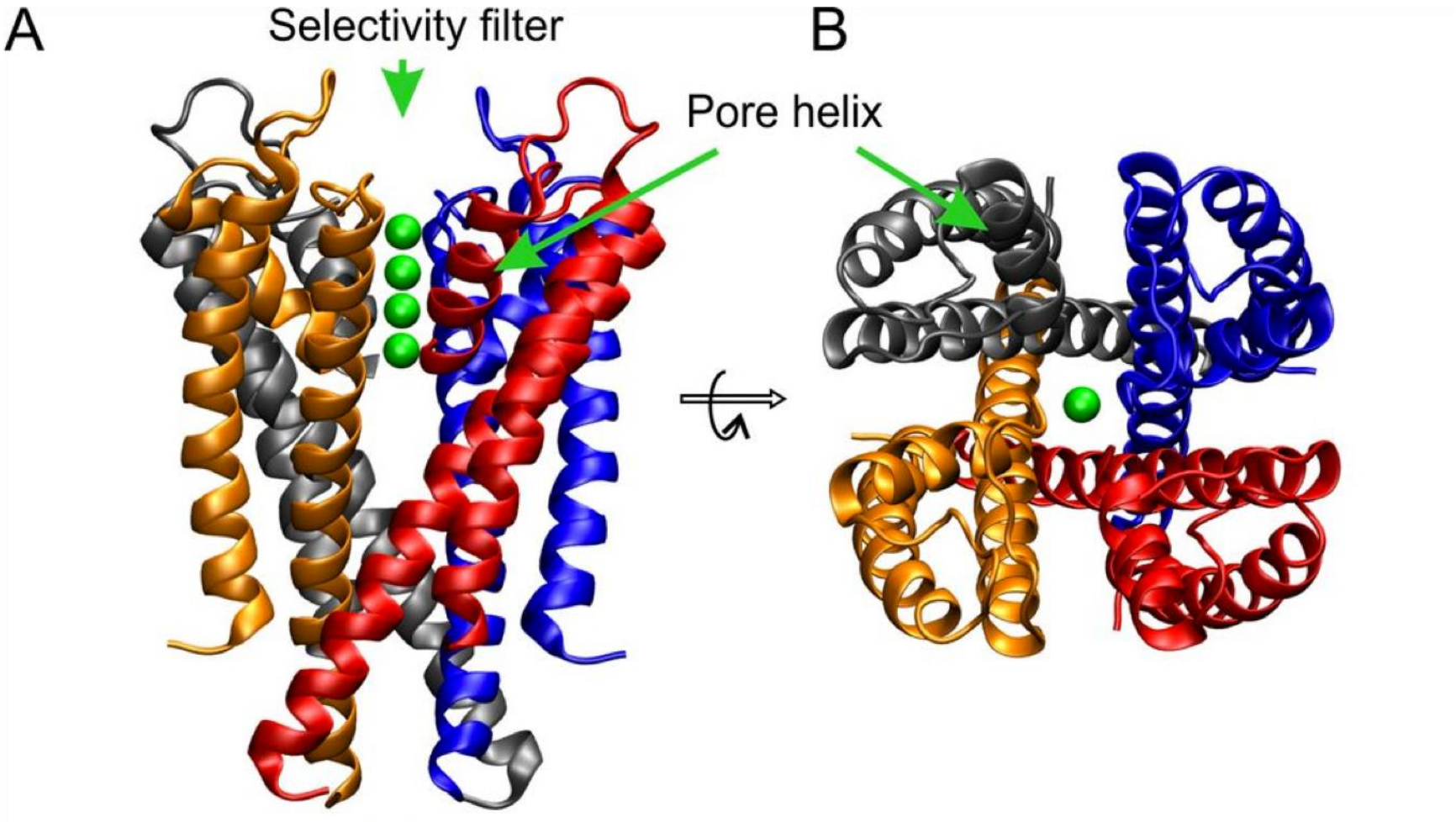
Dépolarisation

Fixation du ligand

Tension mécanique

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES

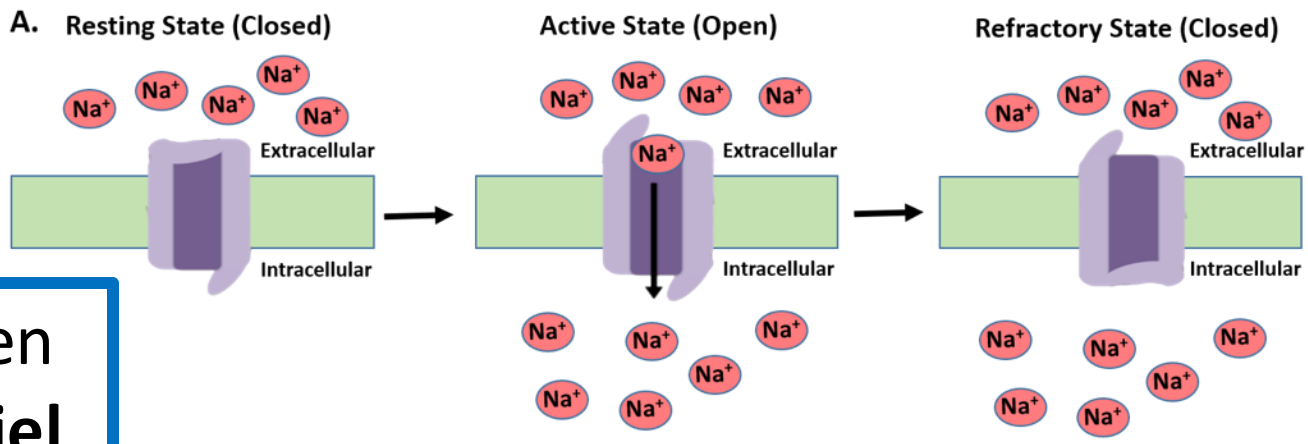


3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES

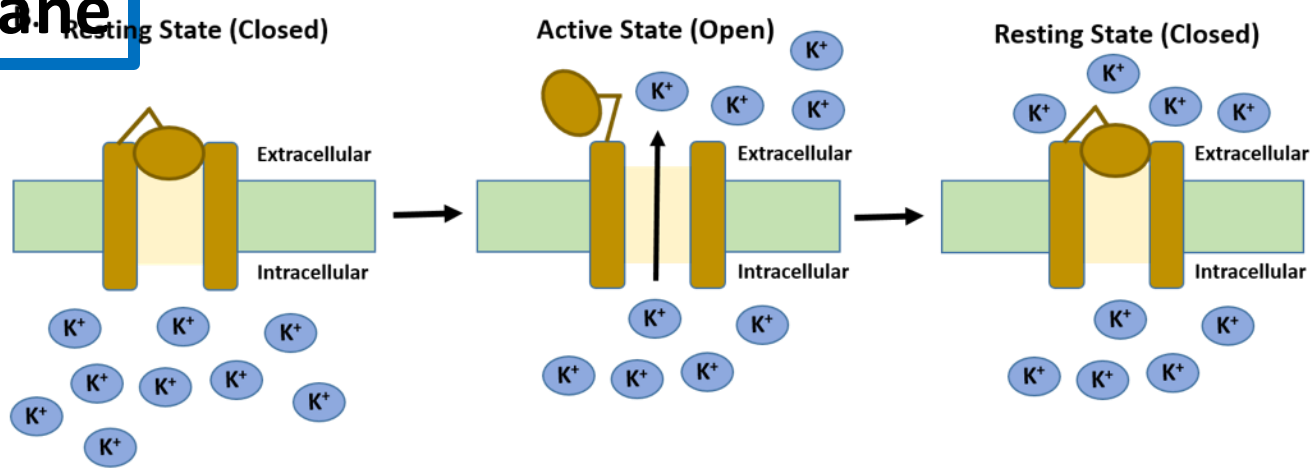
Voltage-dépendants

Entrée de Na^+



⇨ Maintien du **potentiel de membrane**

Sortie de K^+

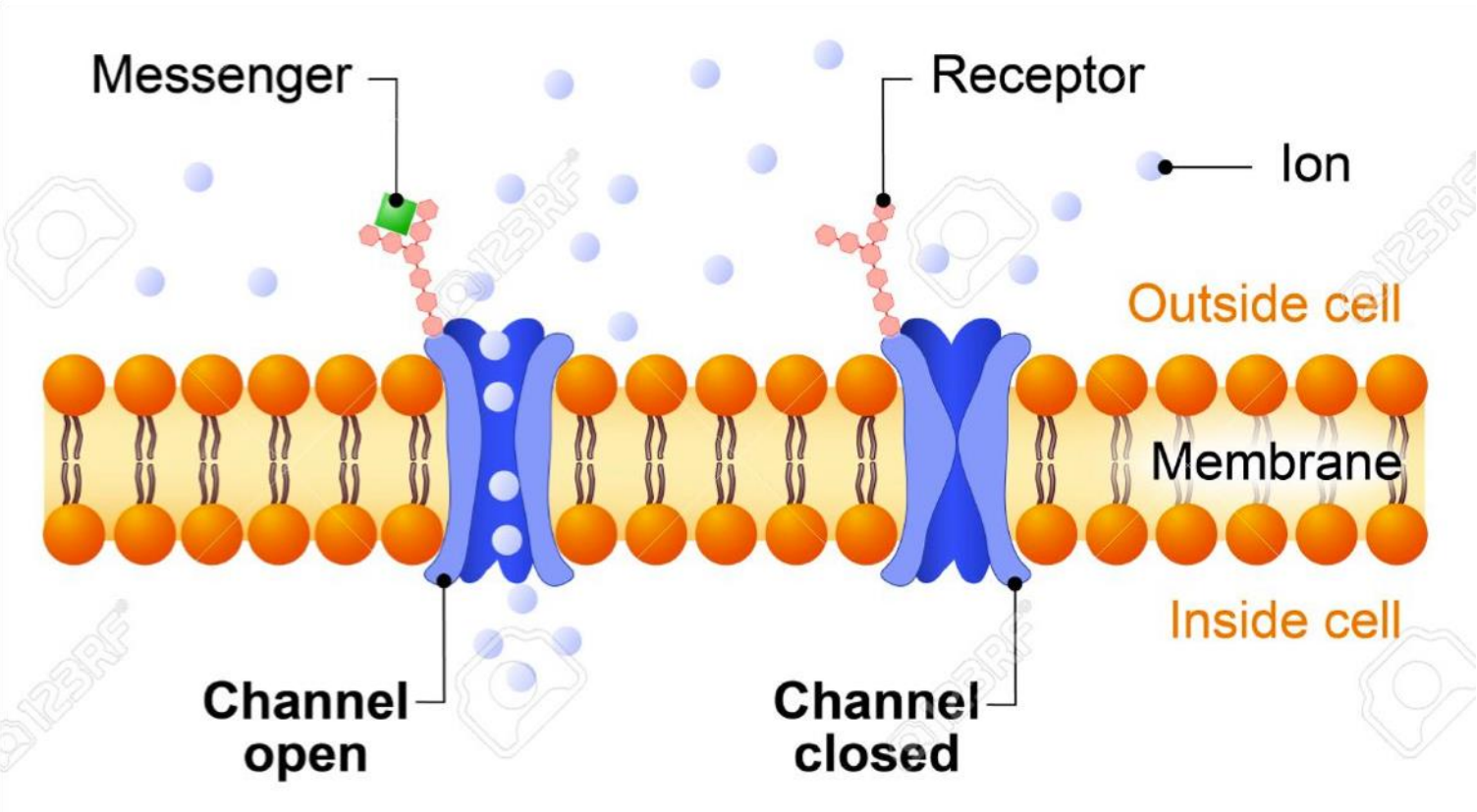


Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES

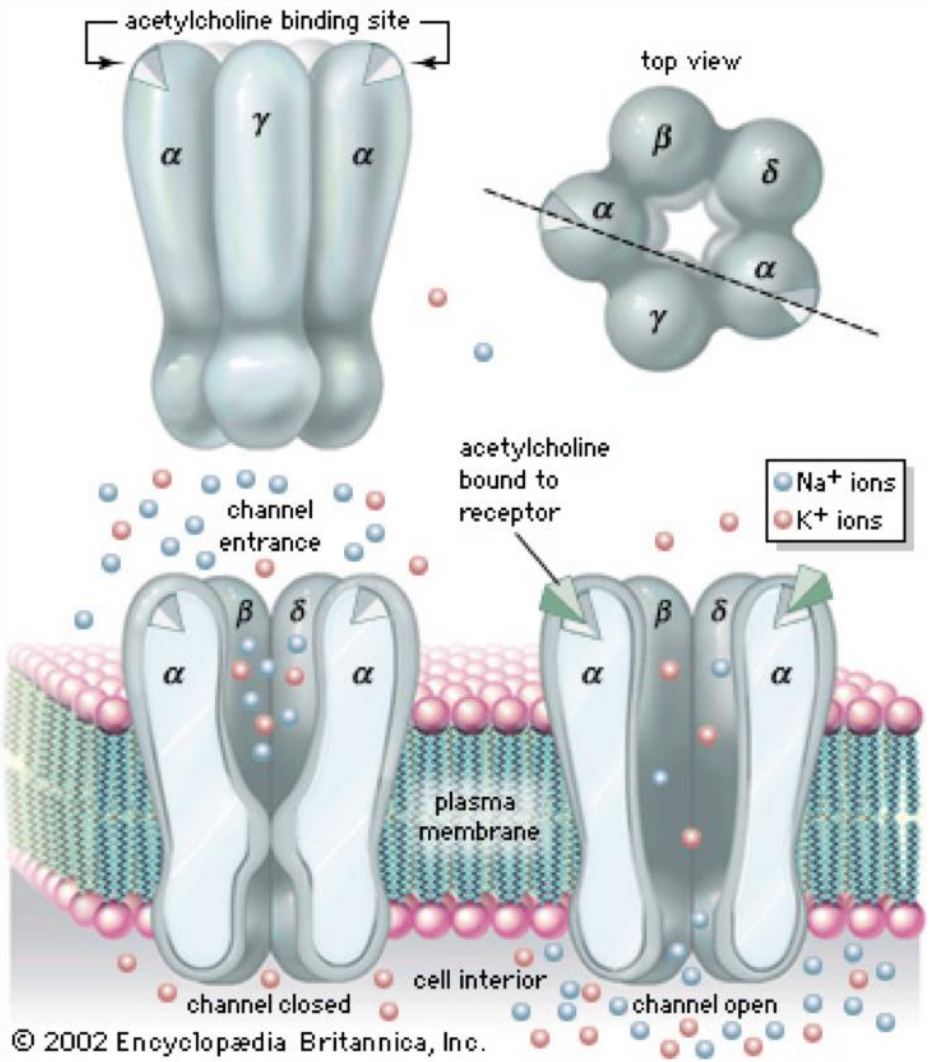
Ligand-dépendants

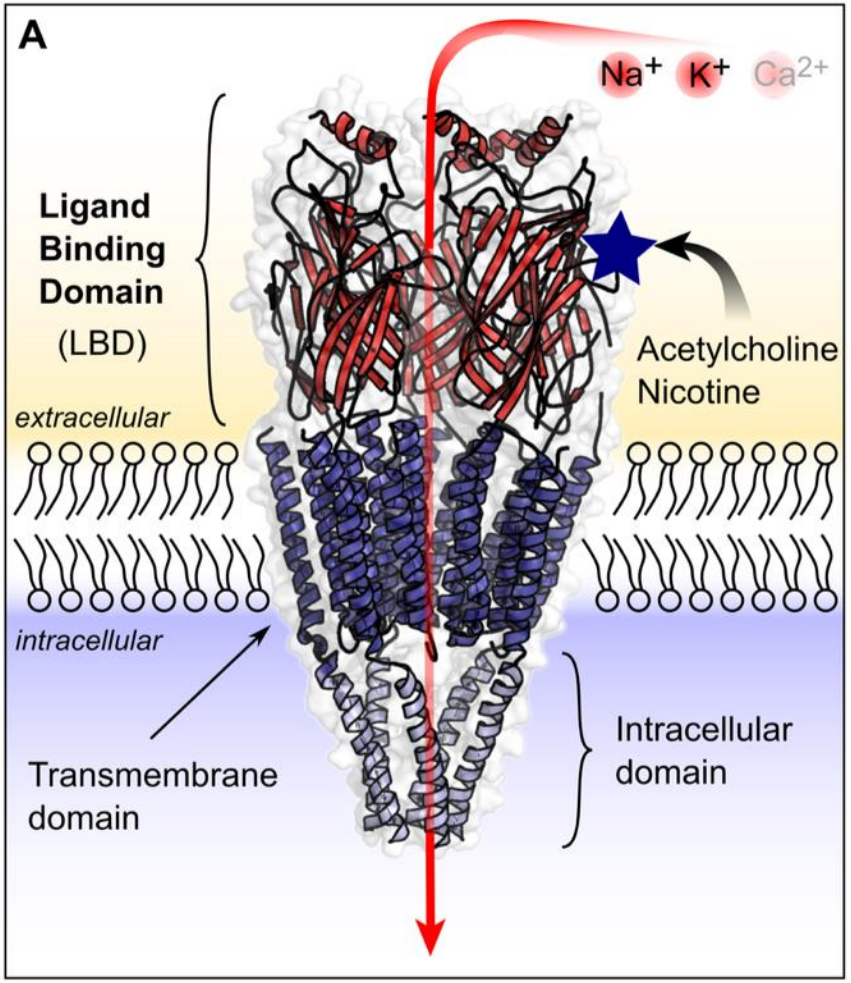


3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES

Ligand-dépendants

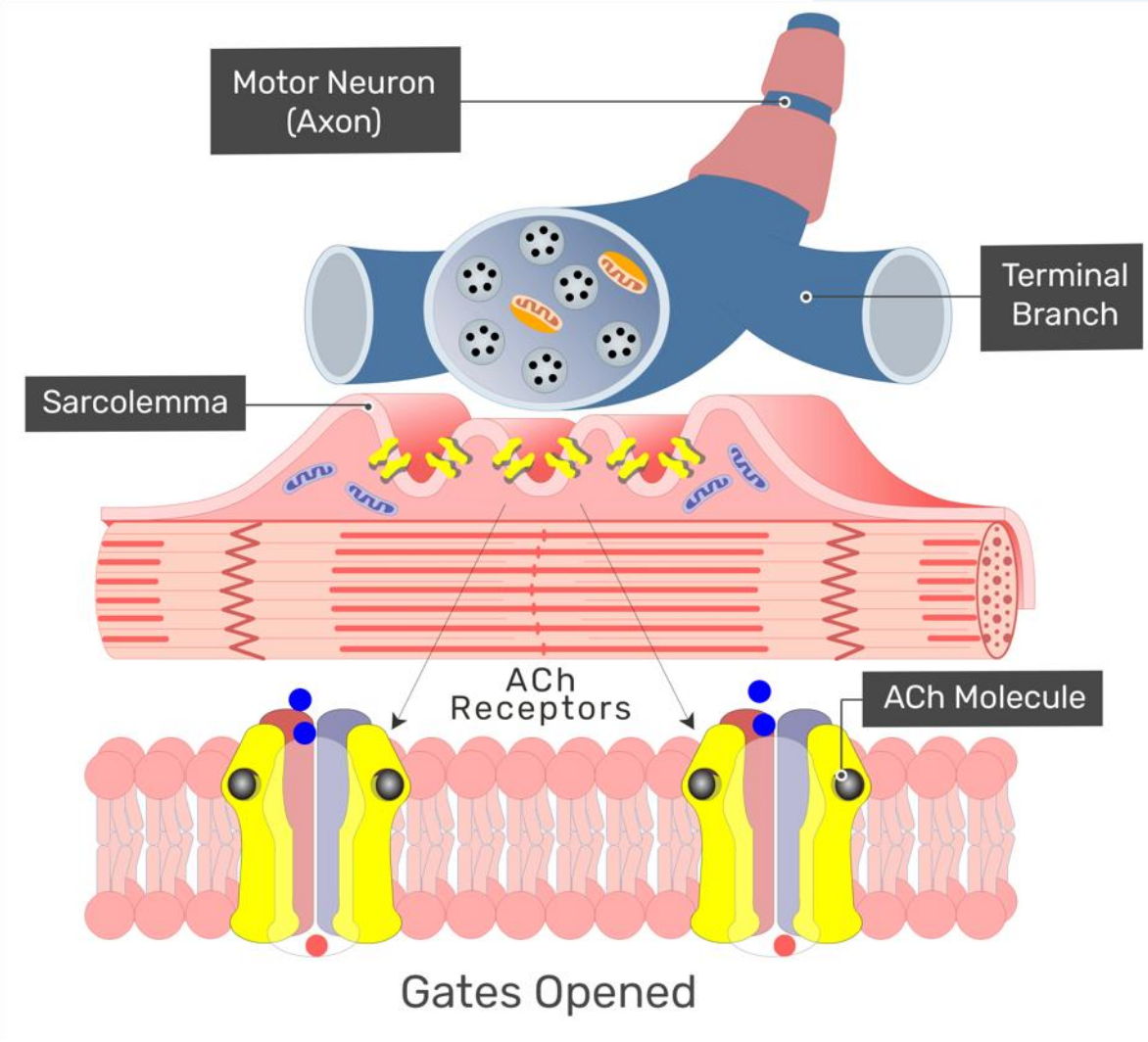




3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

Rcs à l'ACh

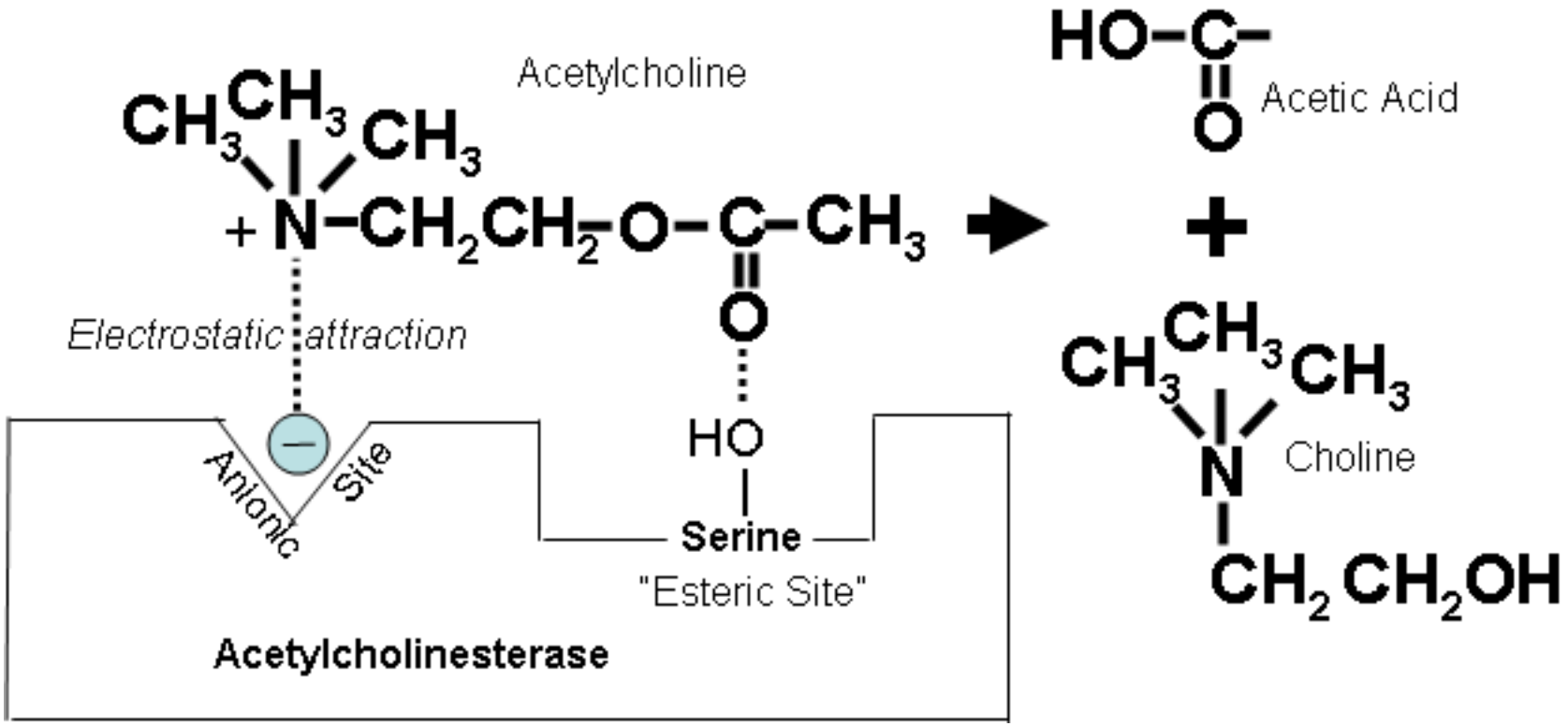
Ligand-dépendants



3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

Acetylcholinestérase

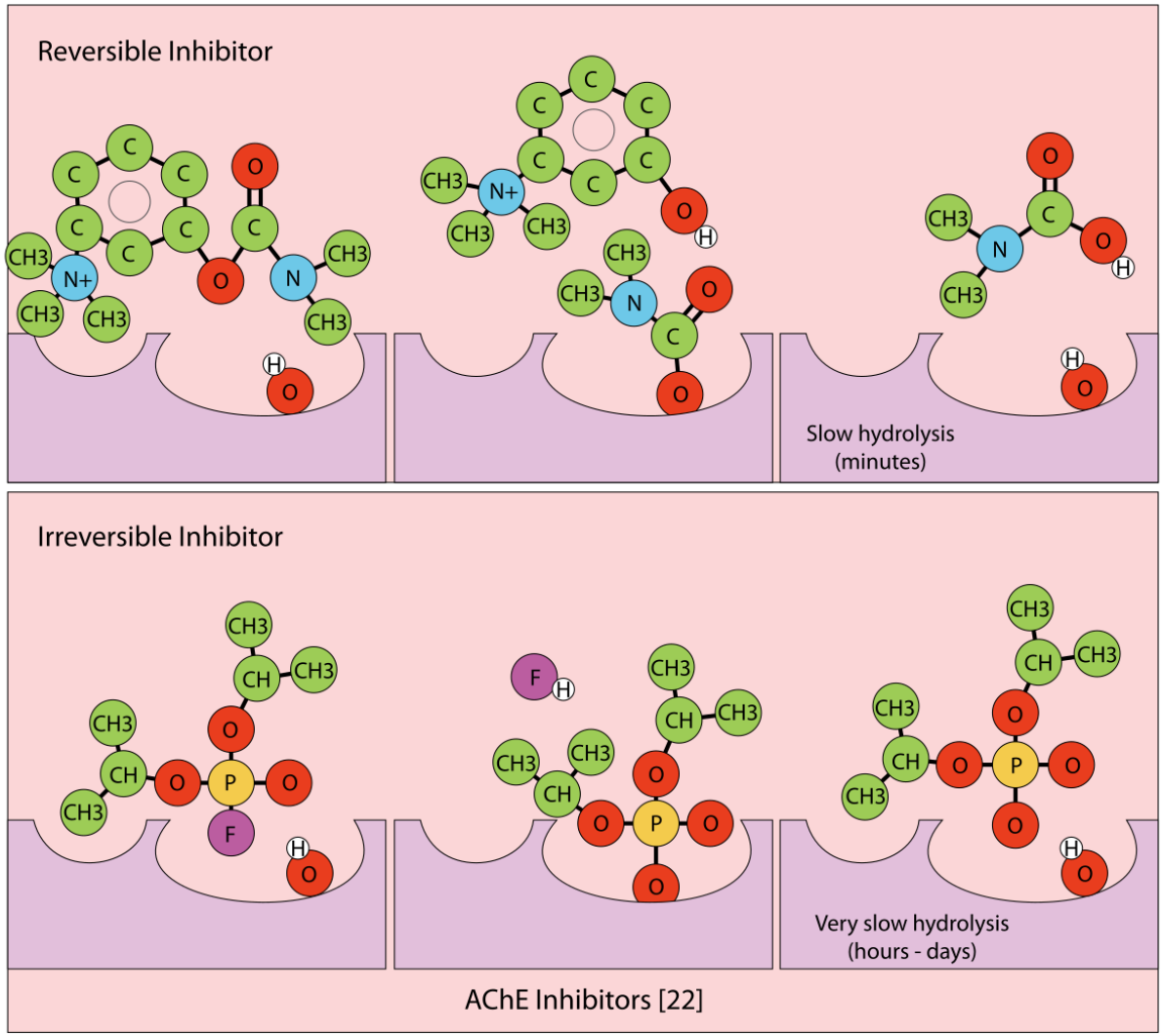
Ligand-dépendants



Dégradation de l'acétylcholine → arrêt de la signalisation

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

Inhibiteurs de l'AChE



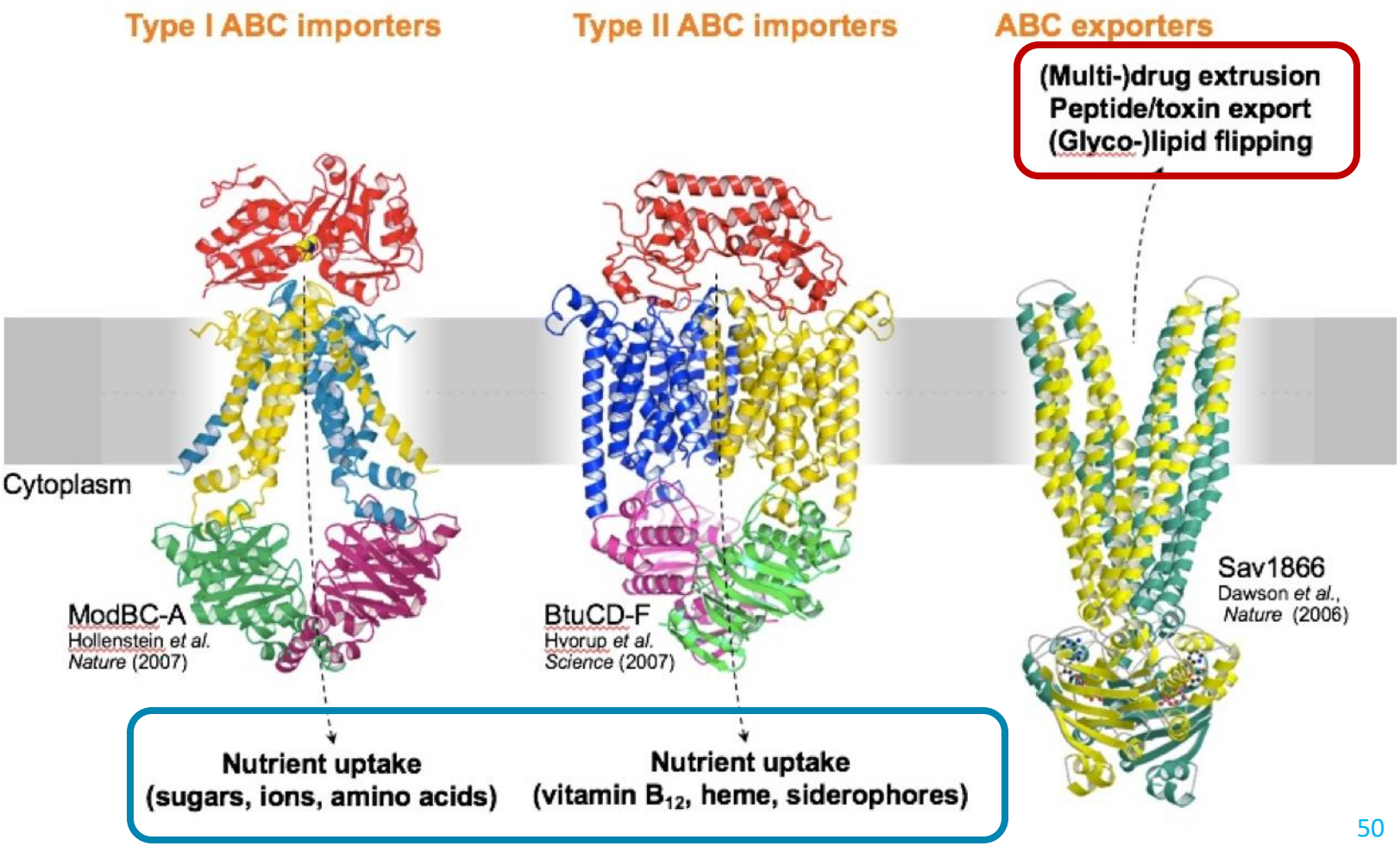
Gaz neurotoxiques
Pesticides organo-sphosphorés
Venins

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

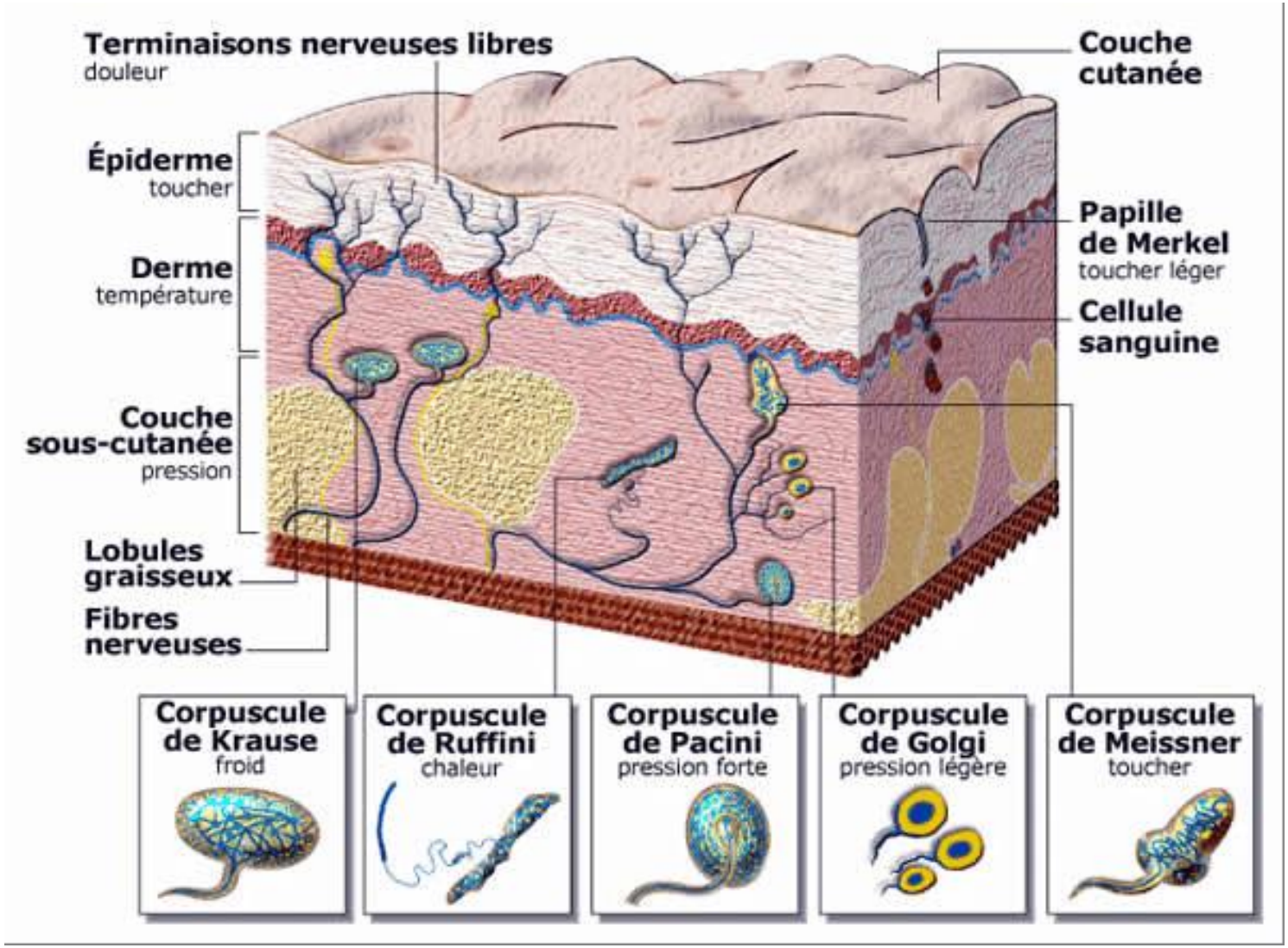
0 PLAN

- 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

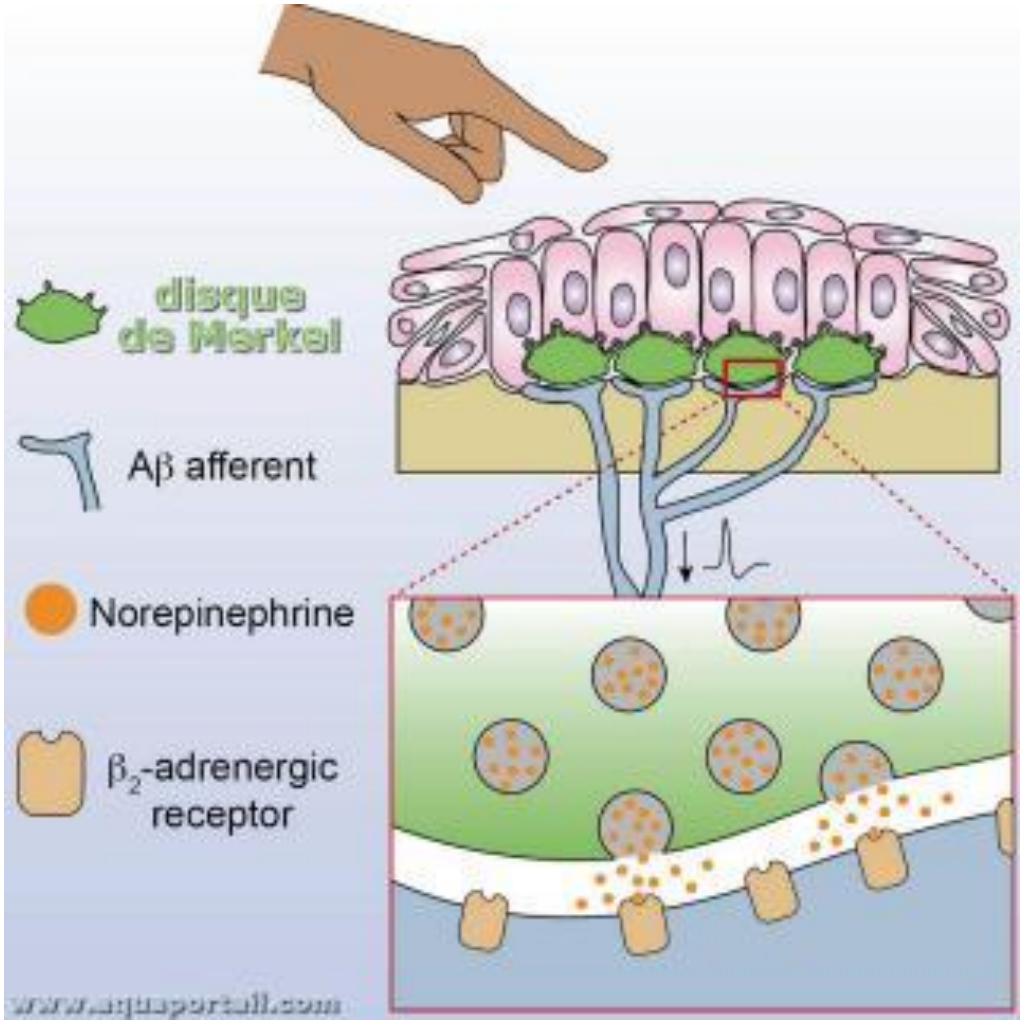
Mécanorécepteurs



Faculté de Médecine Lyon Est

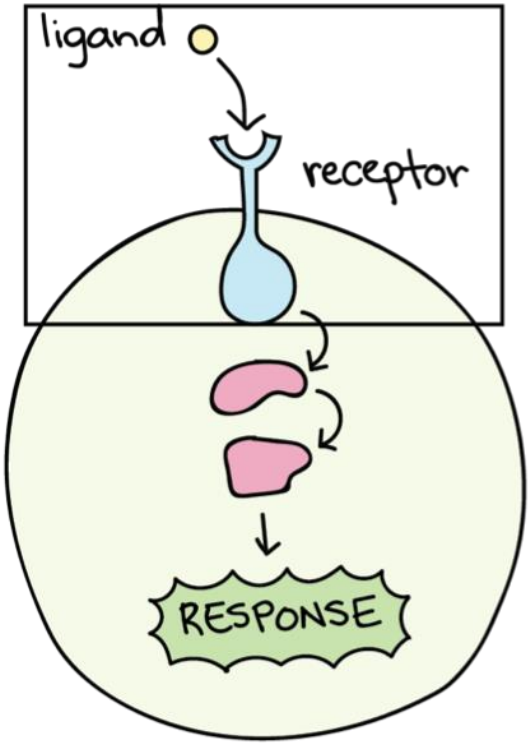
3 Fonctions : RECEPTEURS

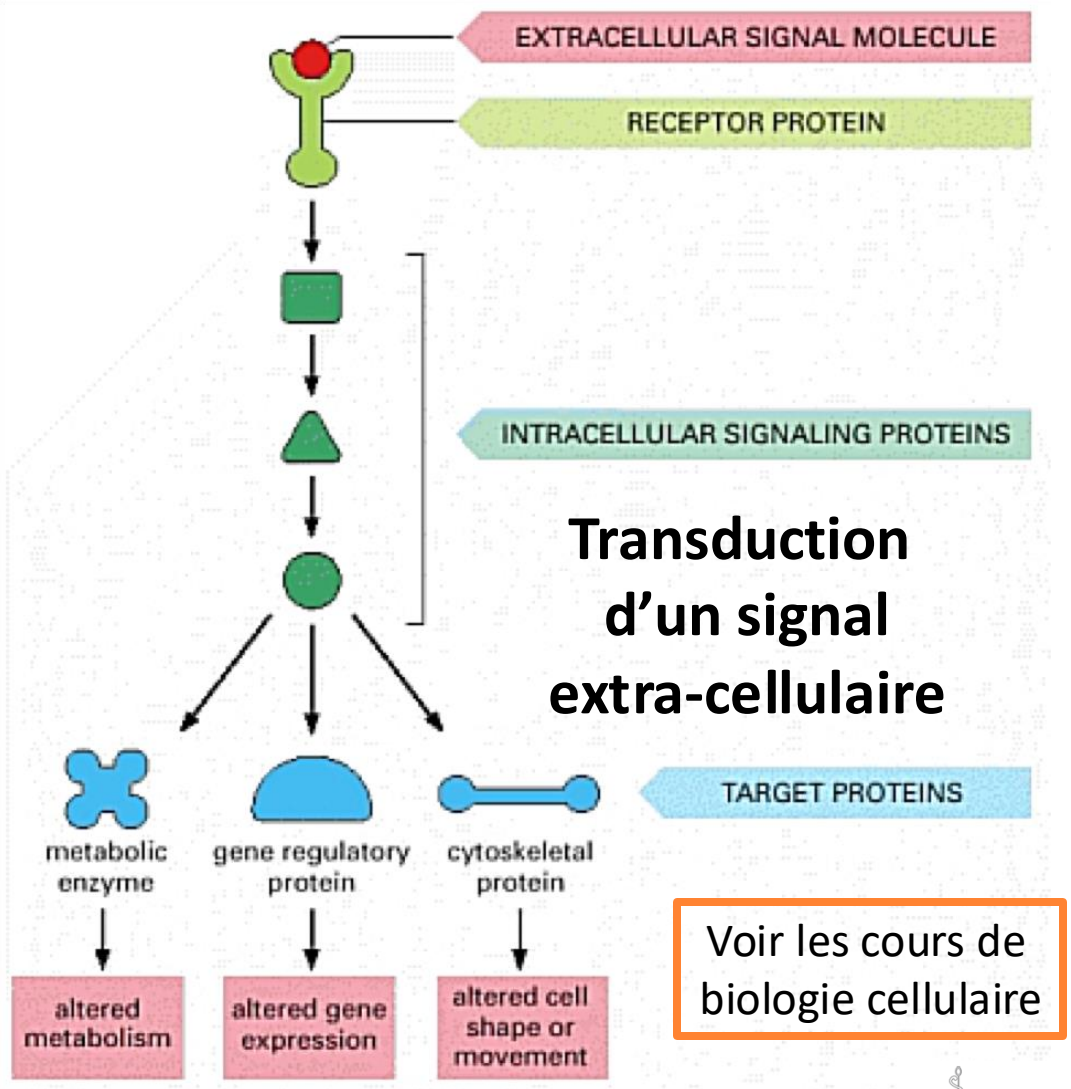
Mécanorécepteurs



3 Fonctions : RECEPTEURS

Ligand/Récepteur

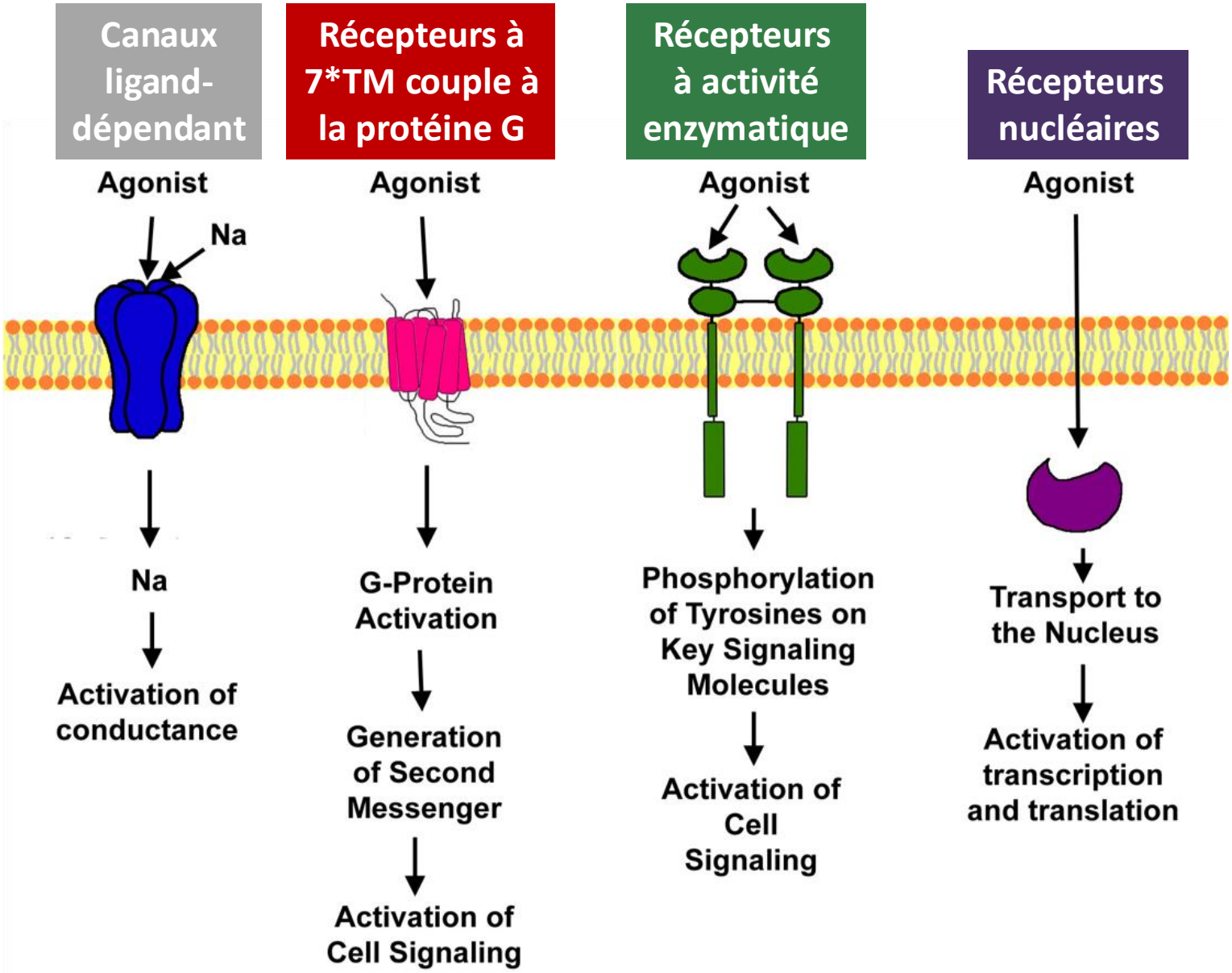




Transduction d'un signal extra-cellulaire

Voir les cours de biologie cellulaire

3 Fonctions : RECEPTEURS

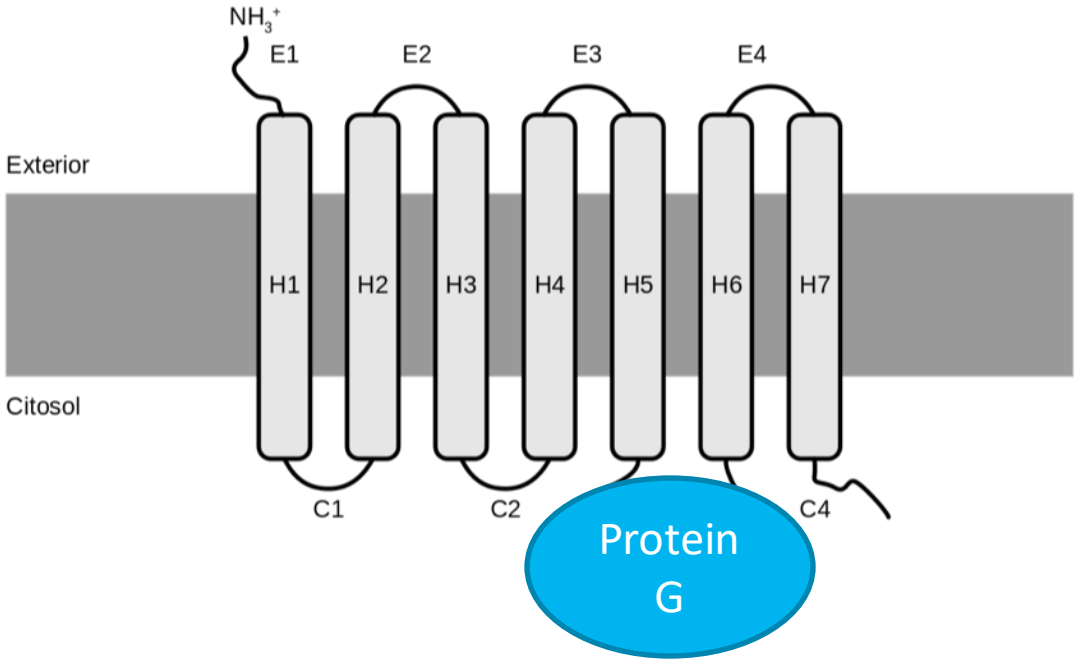


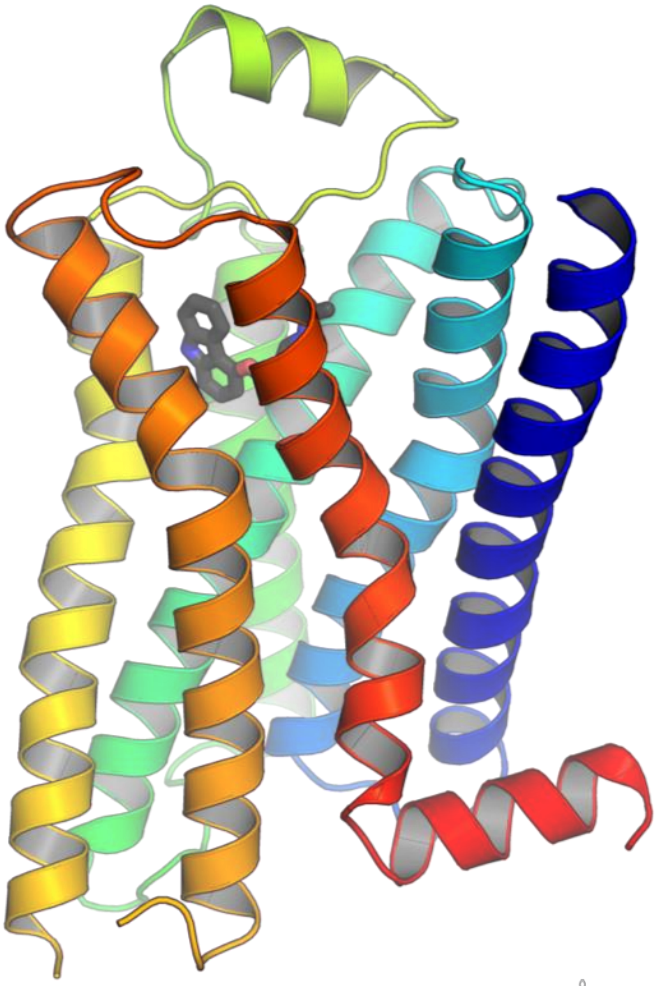
Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Récepteurs couplés à la Protéine G (GPCR)

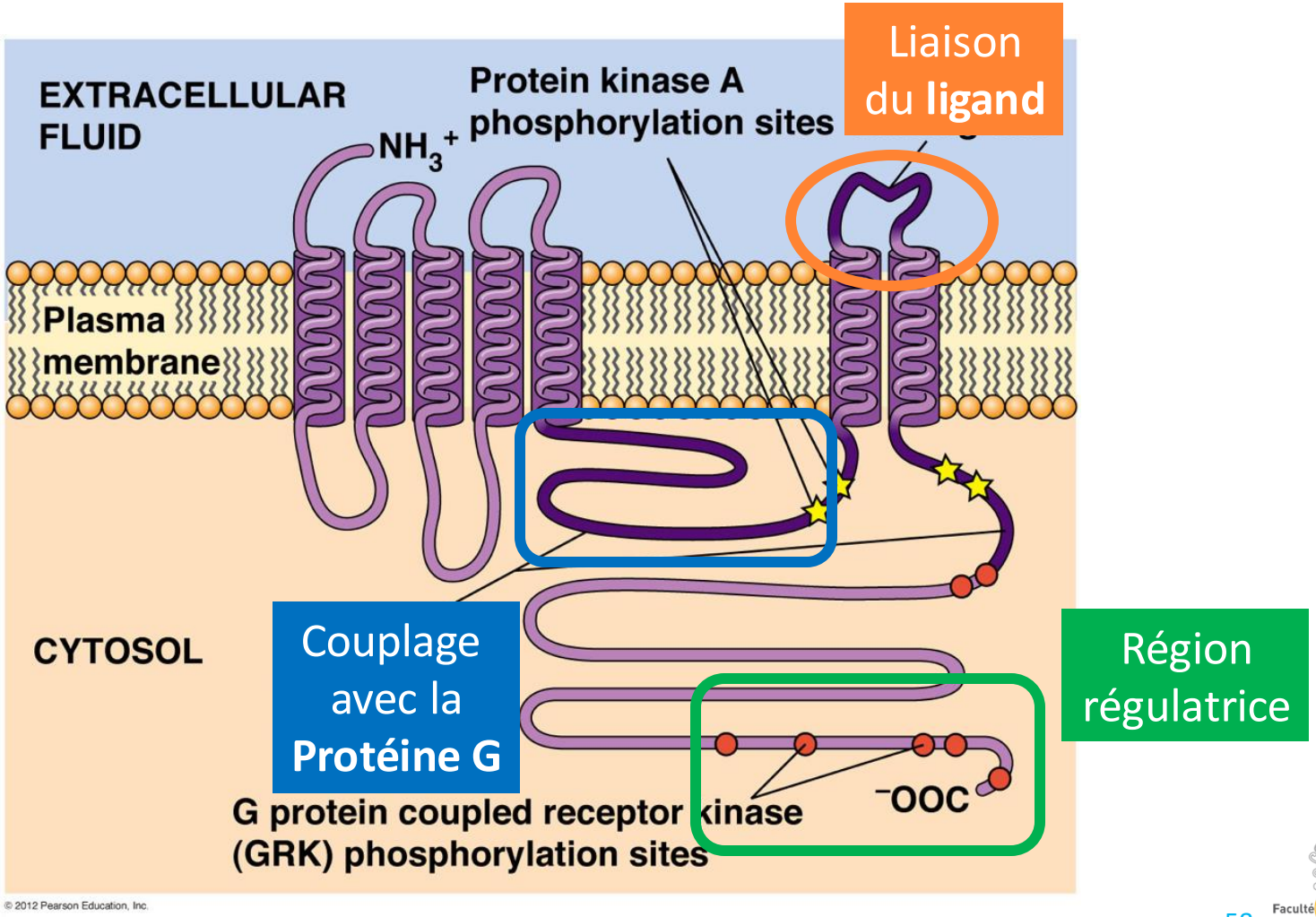
7 passages transmembranaires (hélices α hydrophobes)





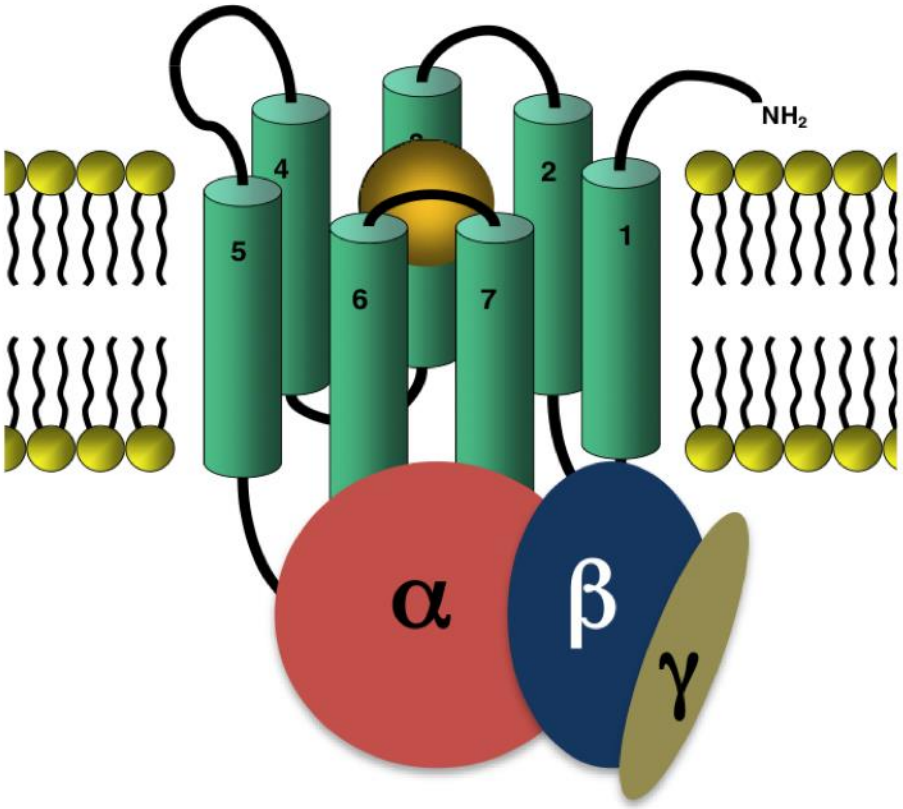
3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

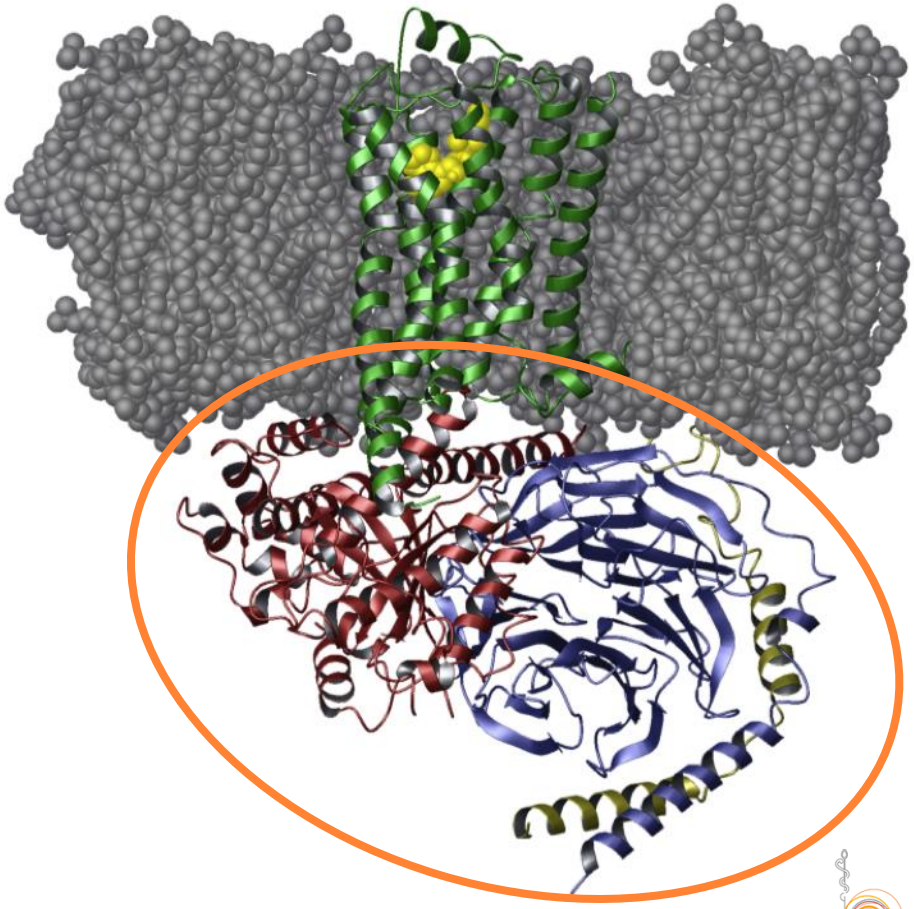
Récepteurs couplés à la Protéine G (GPCR)



3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Récepteurs couplés à la Protéine G (GPCR)





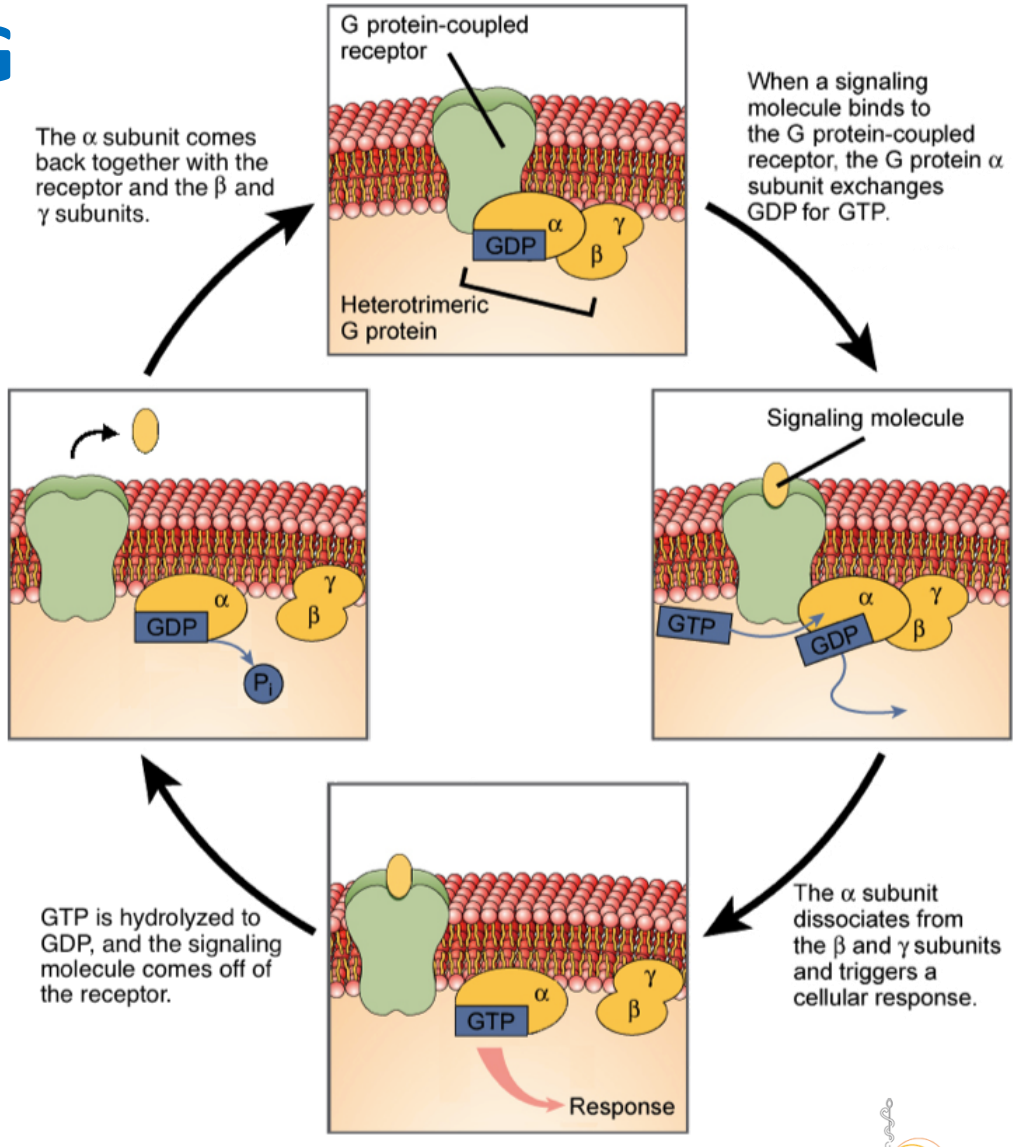
Protéine G = hétérotrimère

Faculté de Médecine Lyon Est

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**

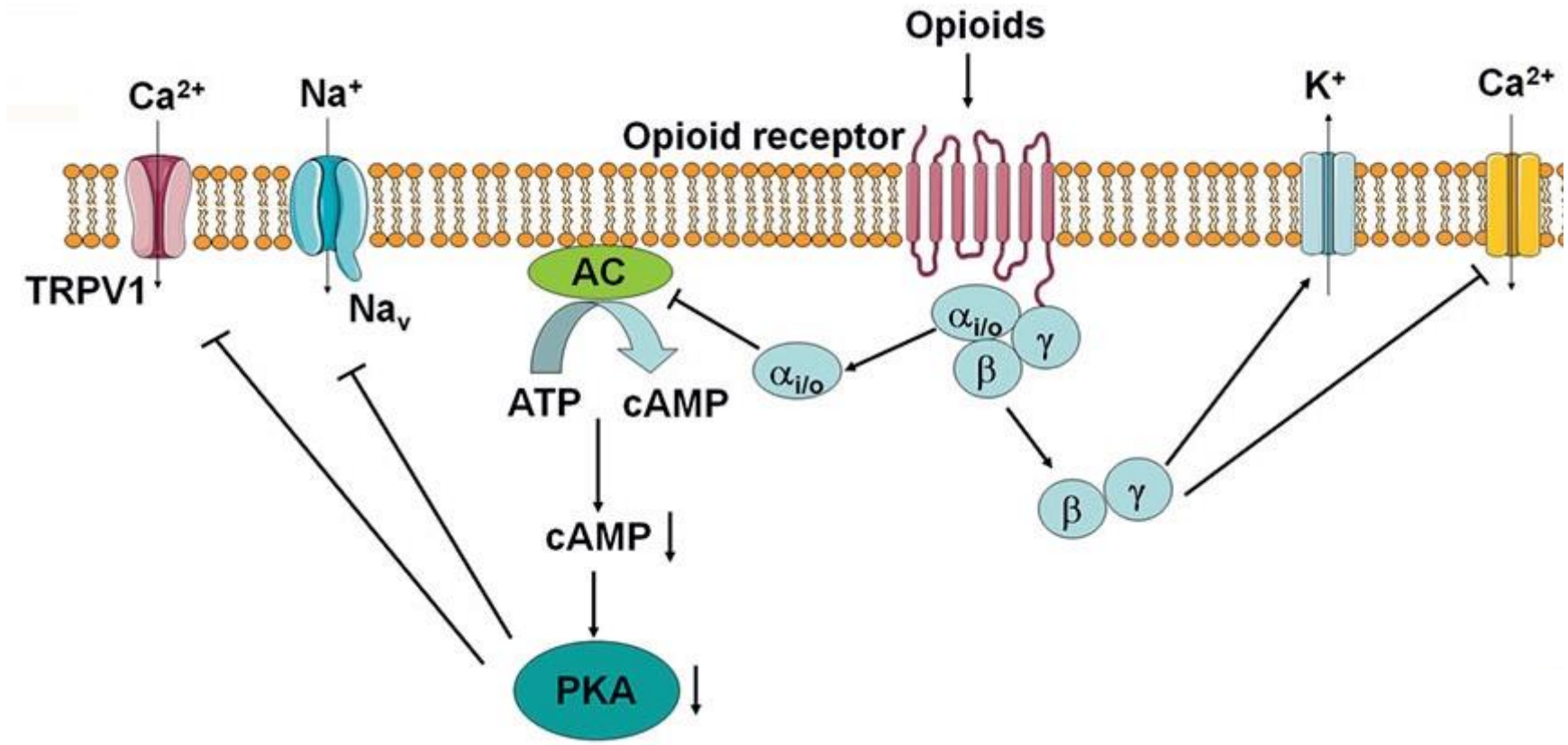


Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

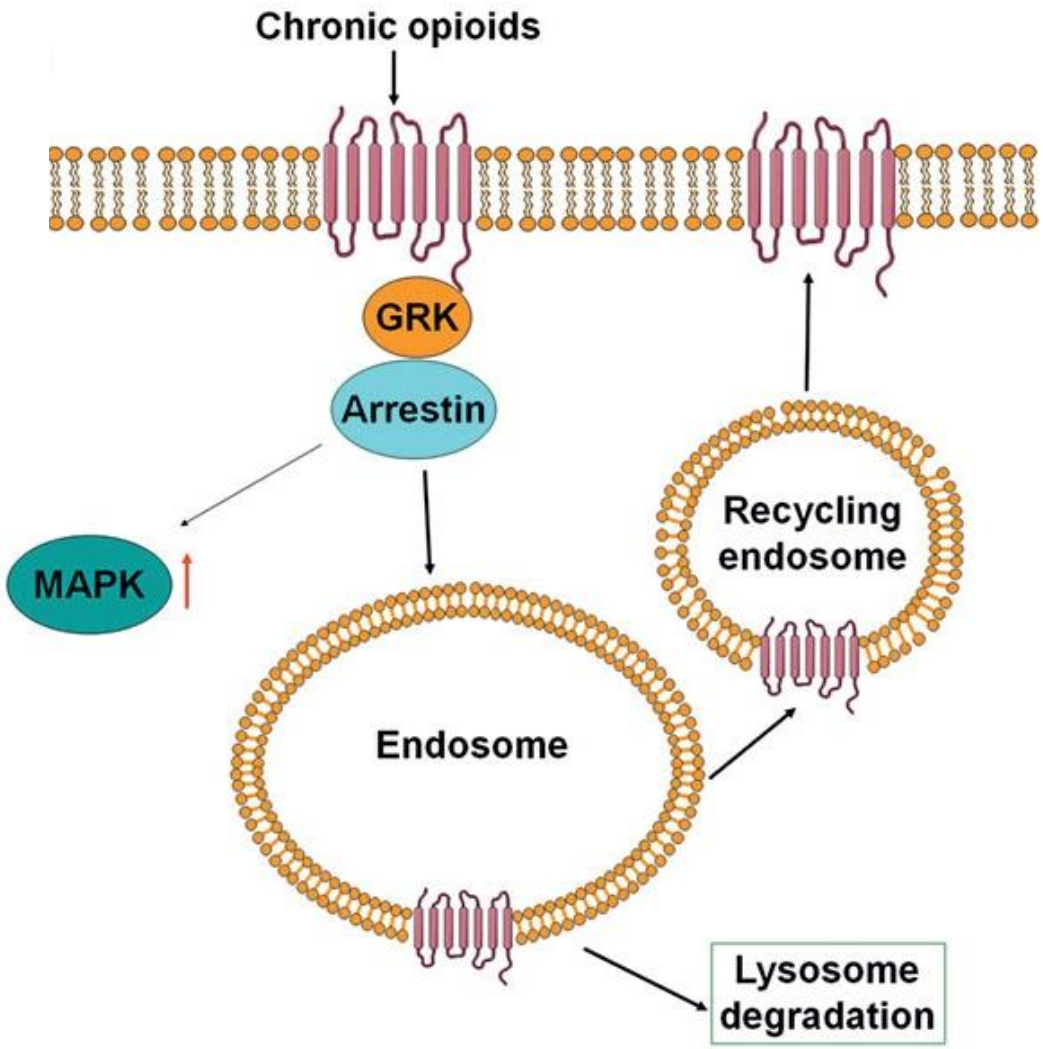
Récepteurs aux opioïdes (mu)

- **Action INHIBITRICE sur la neurotransmission pré- et post-synaptique**



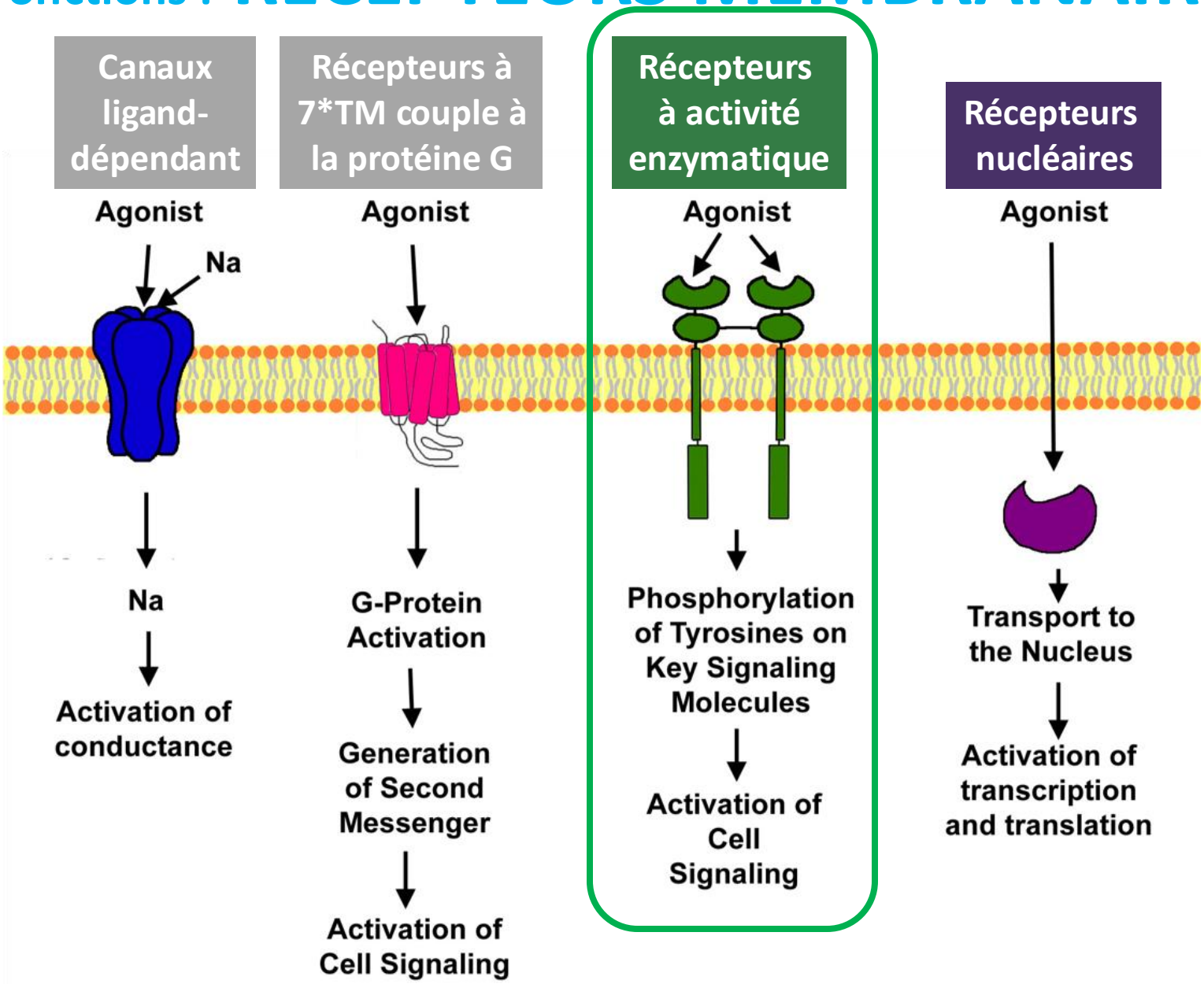
3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Récepteurs aux opioïdes (mu)



De moins en moins de récepteurs à la membrane
⇨ augmentation des doses pour avoir le même effet

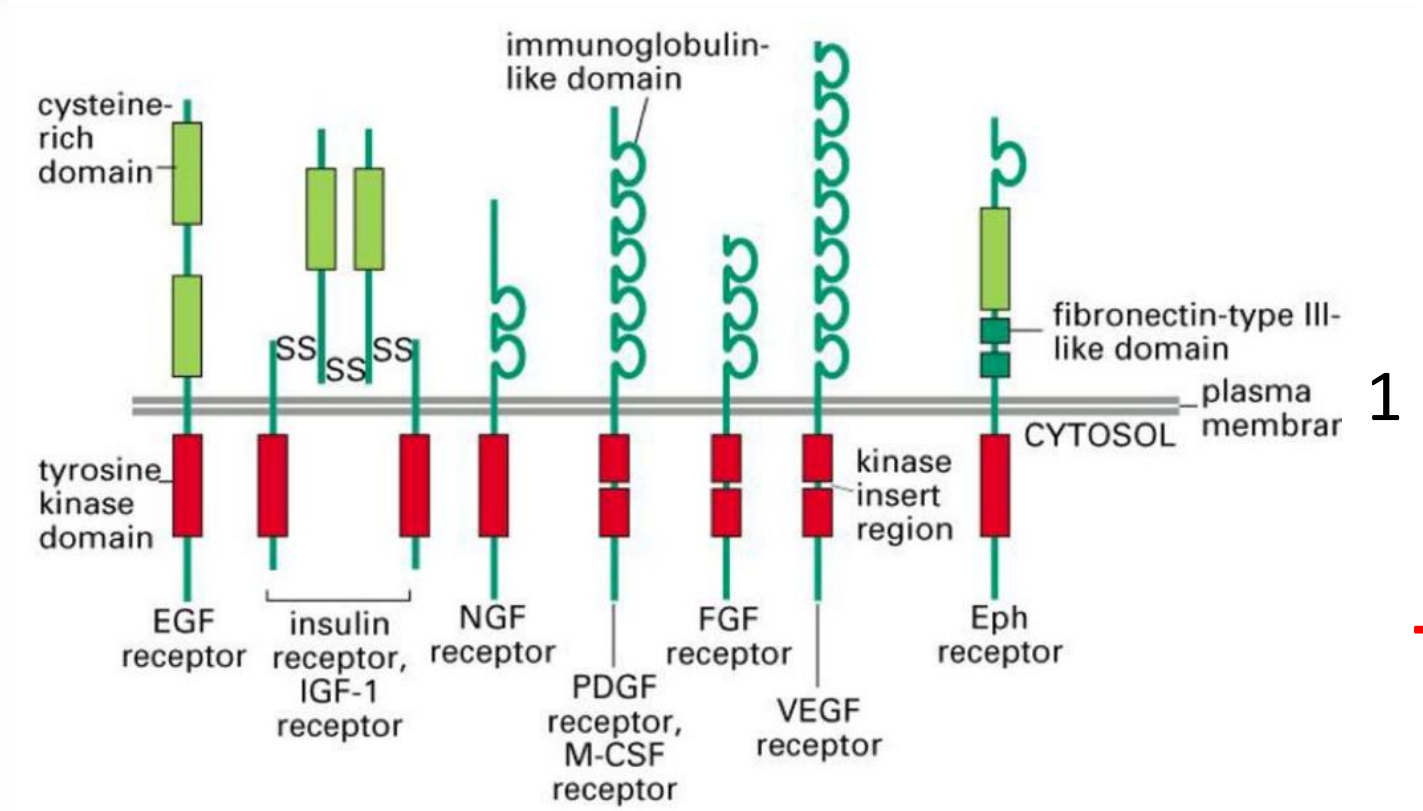
3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES



Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Enzymatiques : Récepteurs à activité Tyrosine Kinase



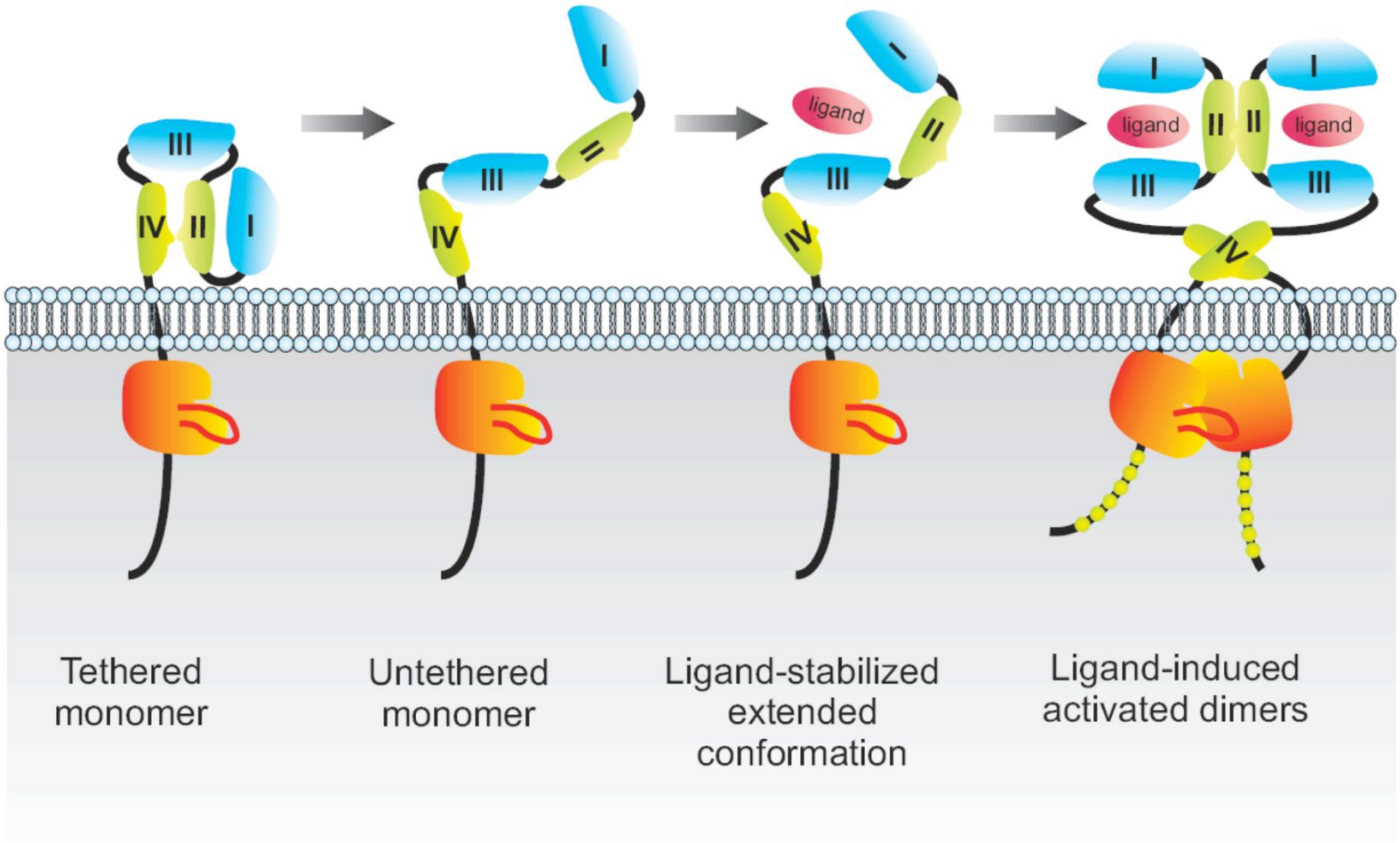
Fixation du ligand

1 passage TM

Activité Tyr Kinase

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Activation d'un RTK

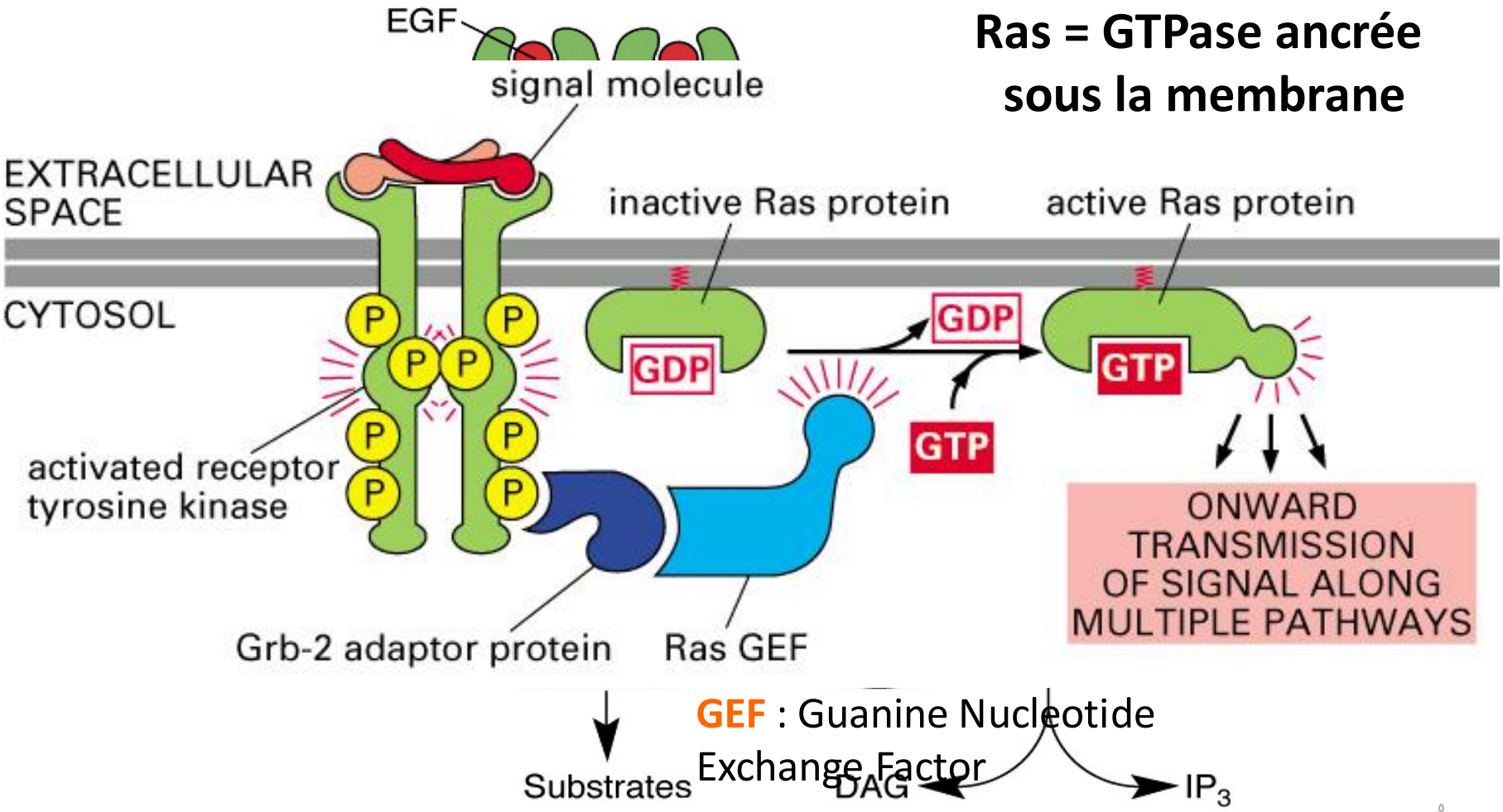


Laisney et al. Characterisation and regulation of the Egfr/Egfr ligand system in fish models for melanoma

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Activation de RAS

Ras = GTPase ancrée sous la membrane

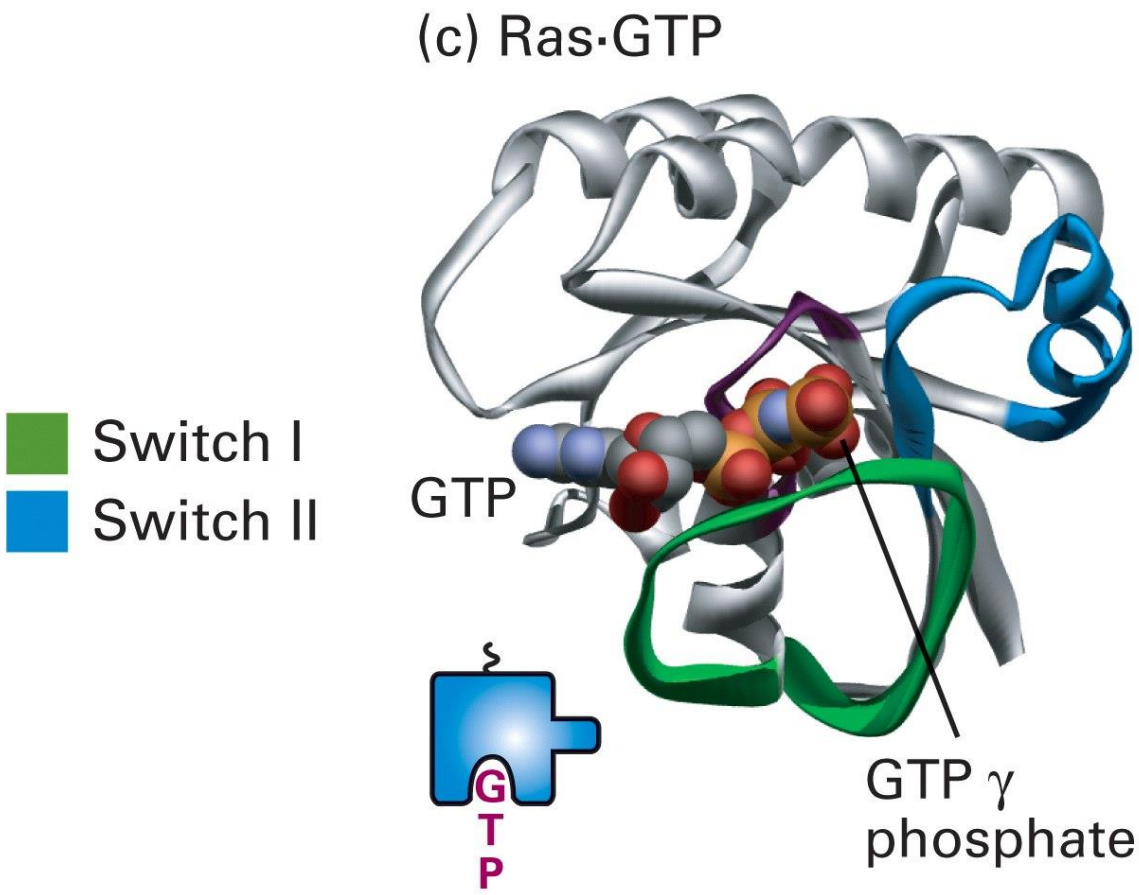


GEF : Guanine Nucleotide Exchange Factor

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

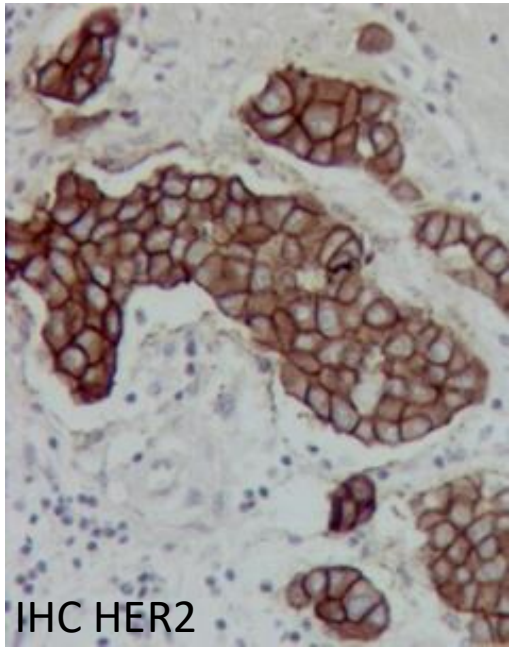
3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

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

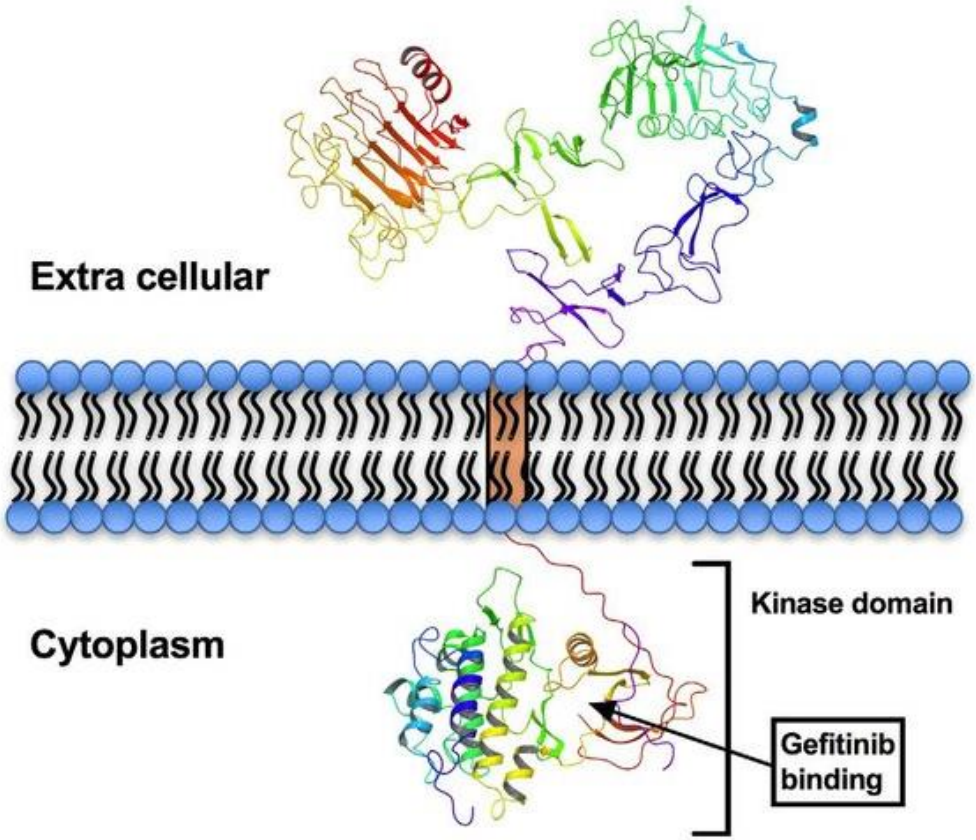
⇨ bloque son activation

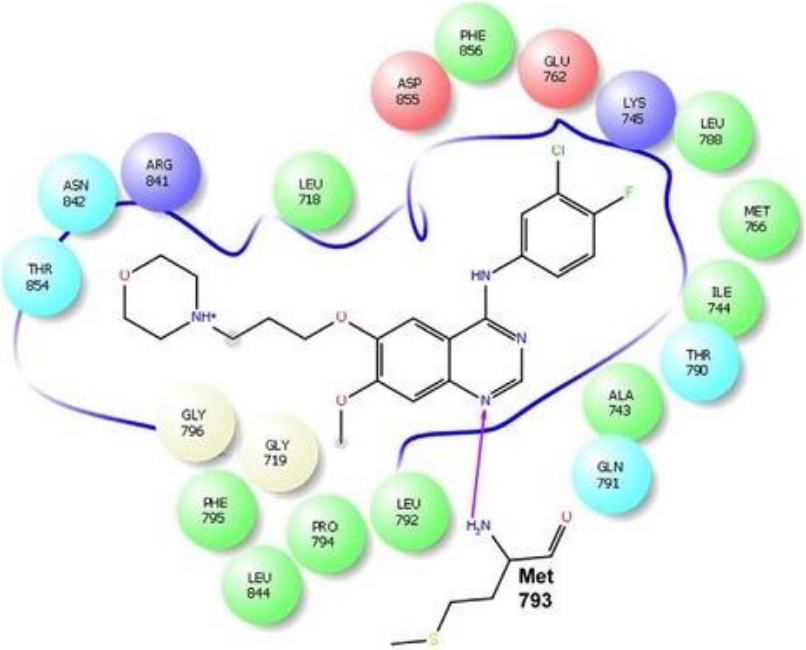
Mutations activatrices d'**EGFR** dans les **cancers du poumon**

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

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Activation des RTK en cancérologie +++





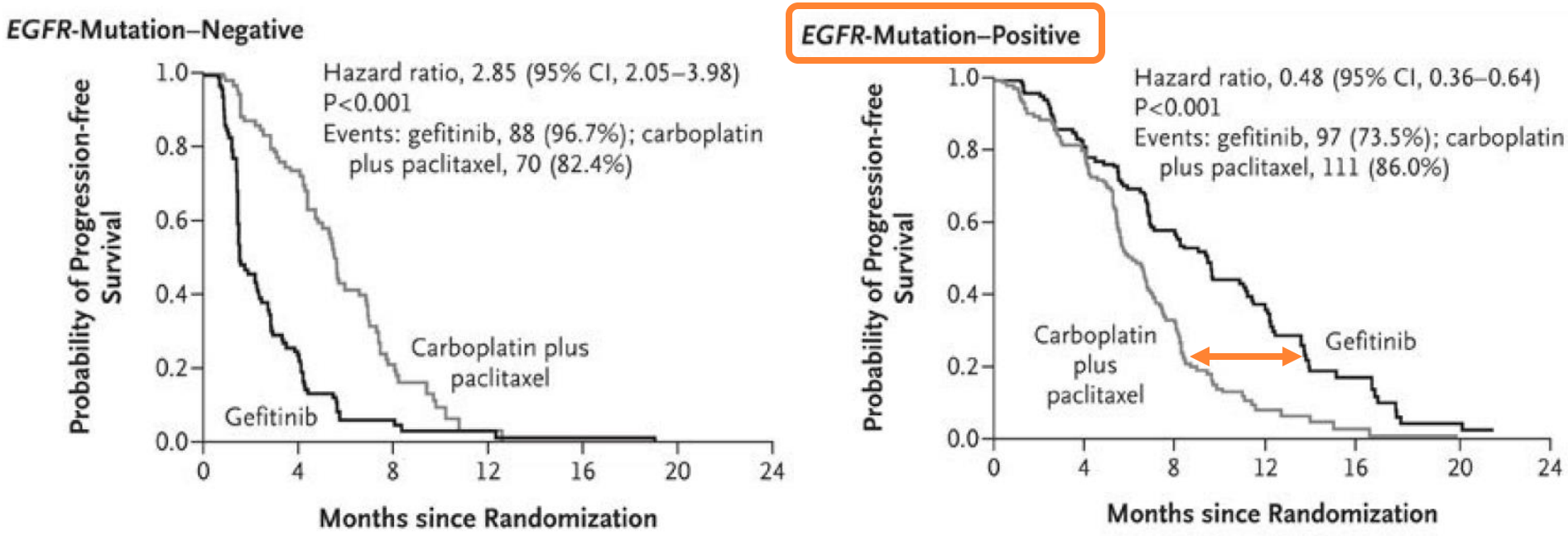
Site de liaison du gefetinib

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)

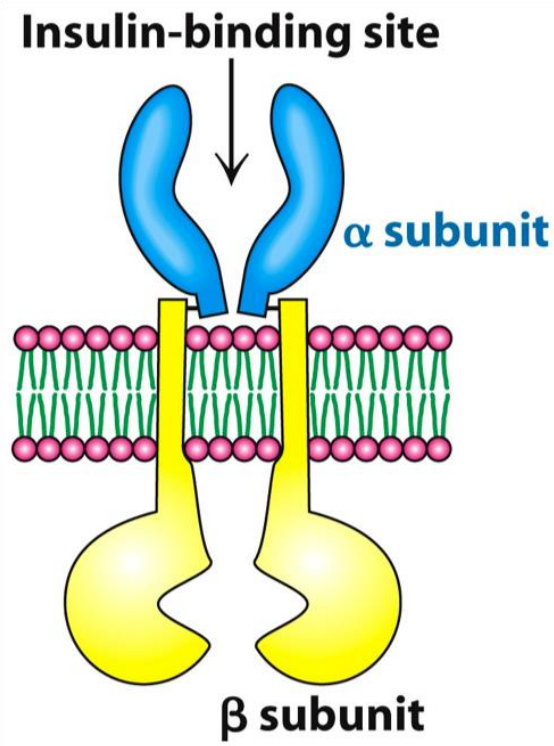
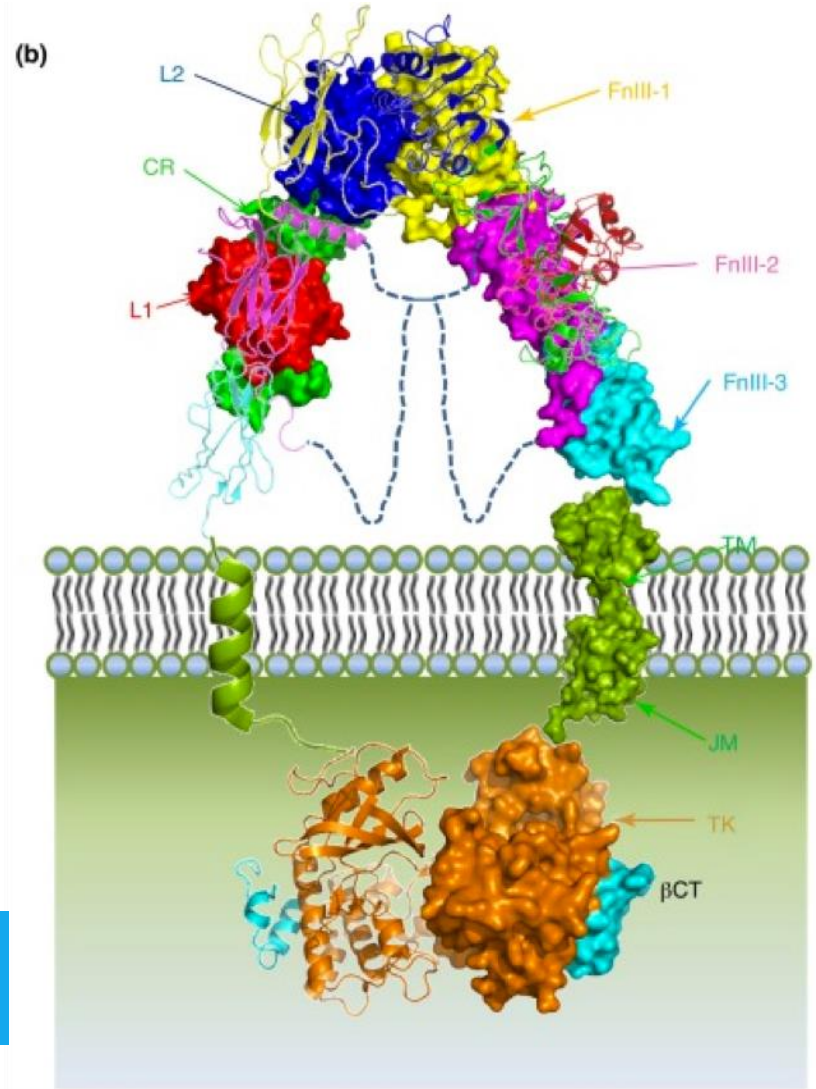


Figure 14.19
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company



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

Faculté de Médecine Lyon Est

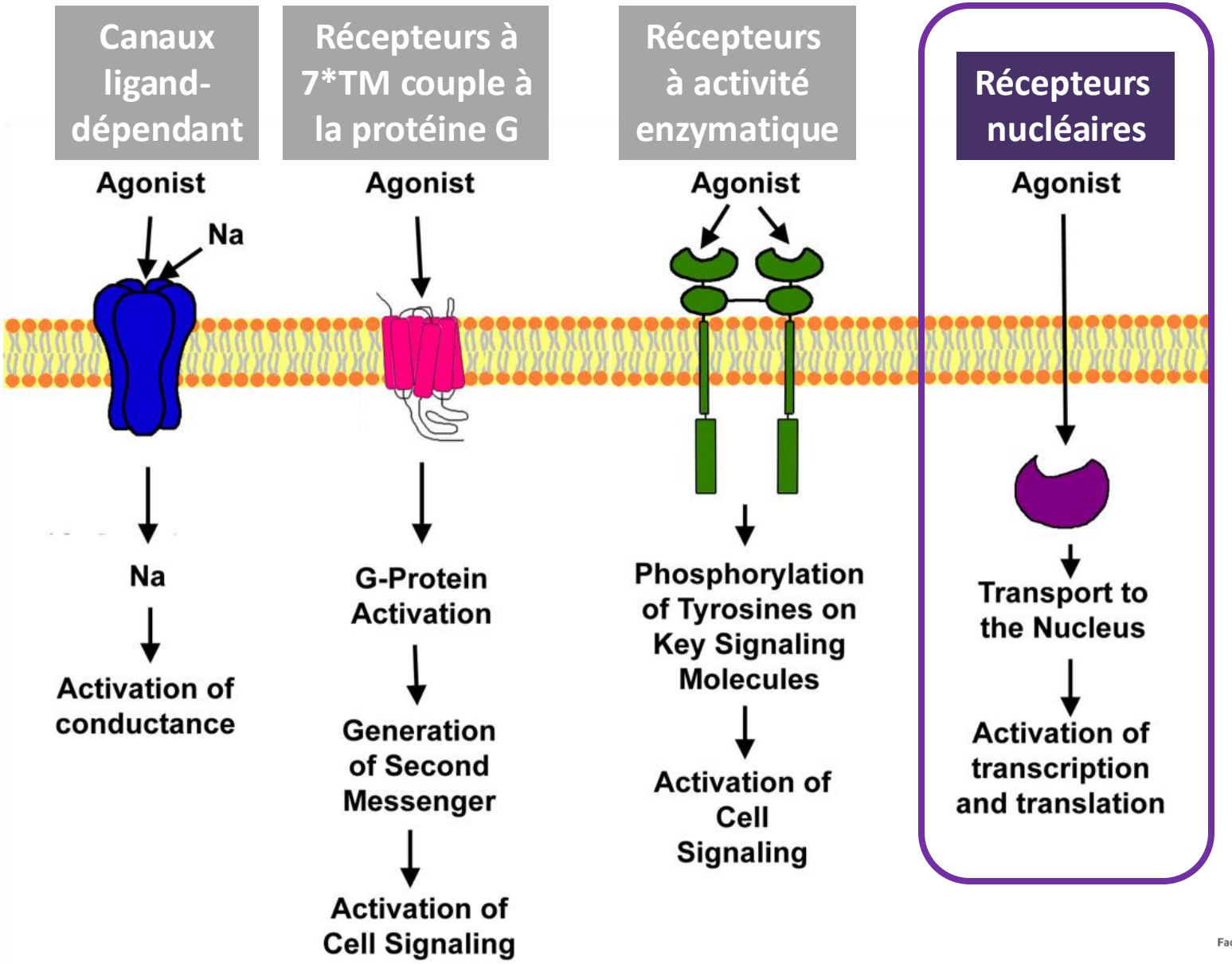
Posez vos questions pendant le cours

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

Code d'événement

DKSLHO

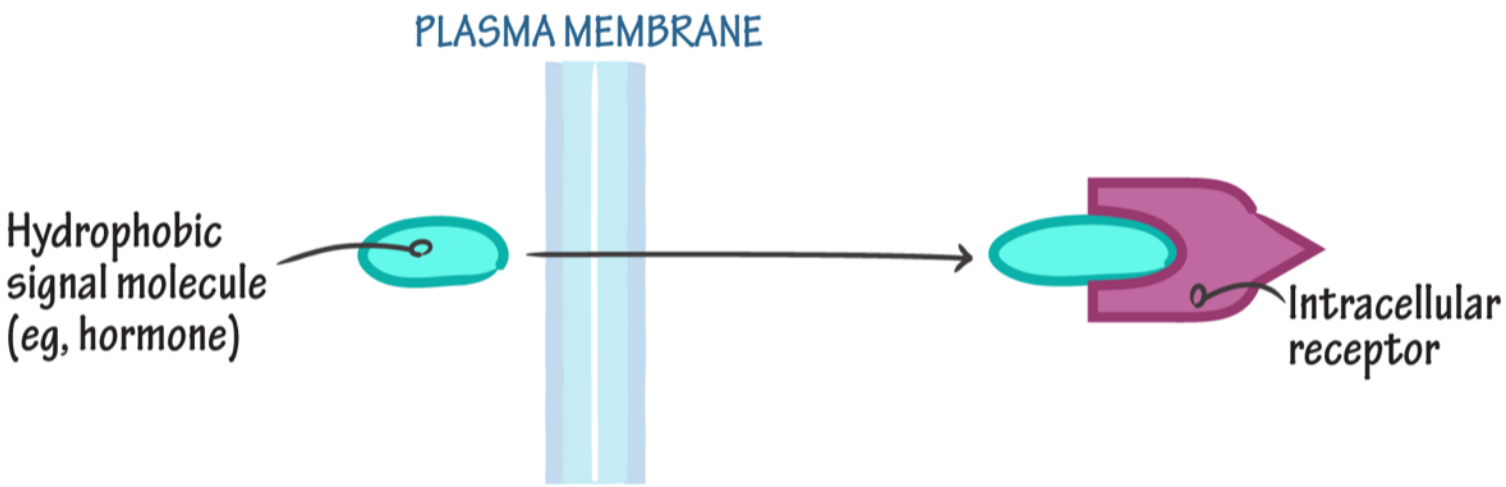
3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES



Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

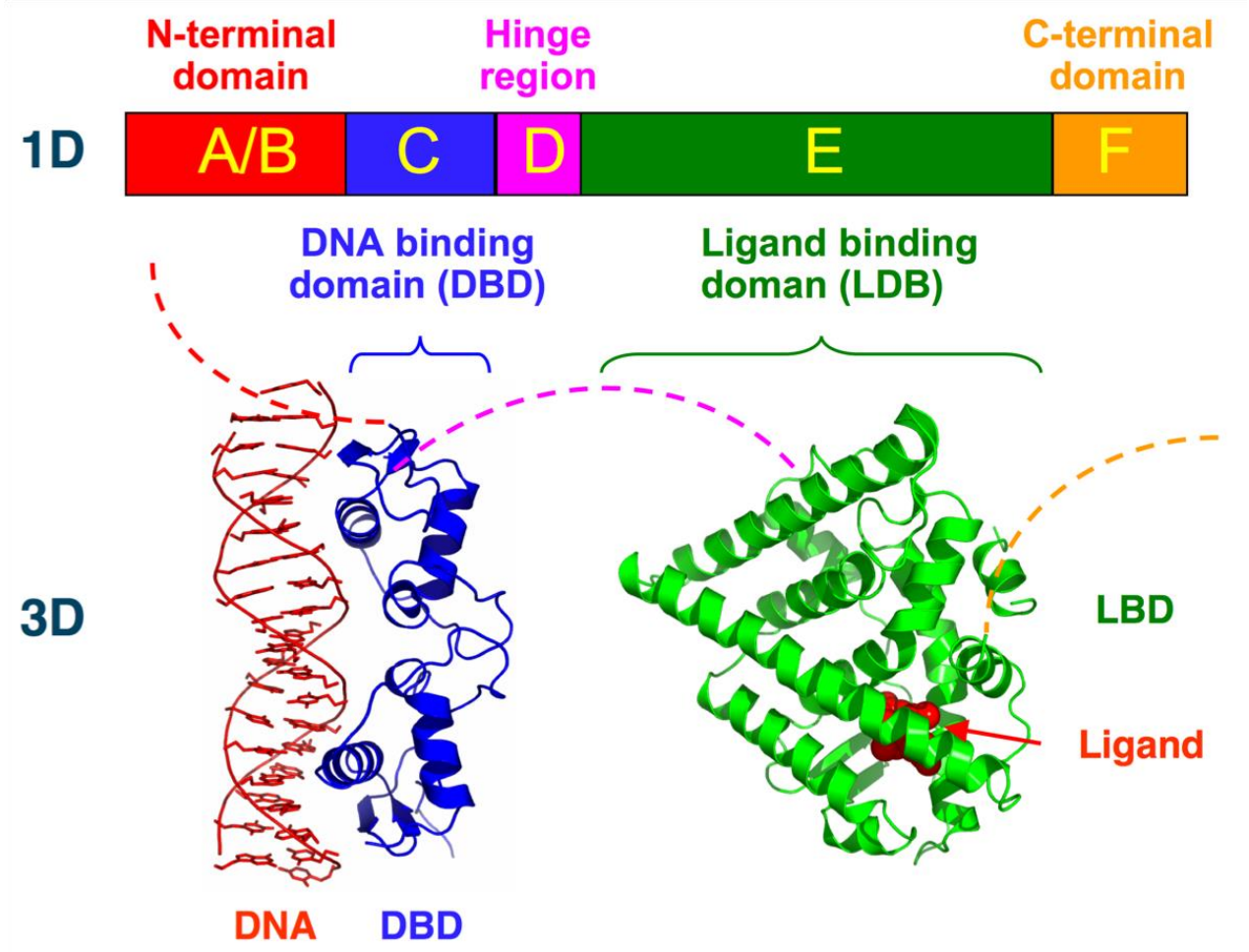
- **Diffusion passive du ligand (hydrophobe) à travers la membrane plasmique**
- **Association au récepteur**
- **Liaison du complexe ligand/récepteur à l'ADN nucléaire**



Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

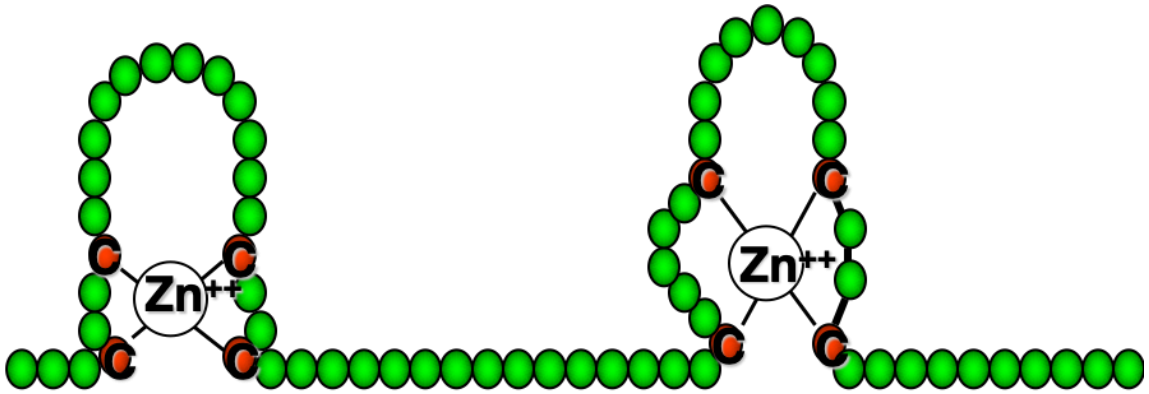
Structure d'un récepteur nucléaire



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

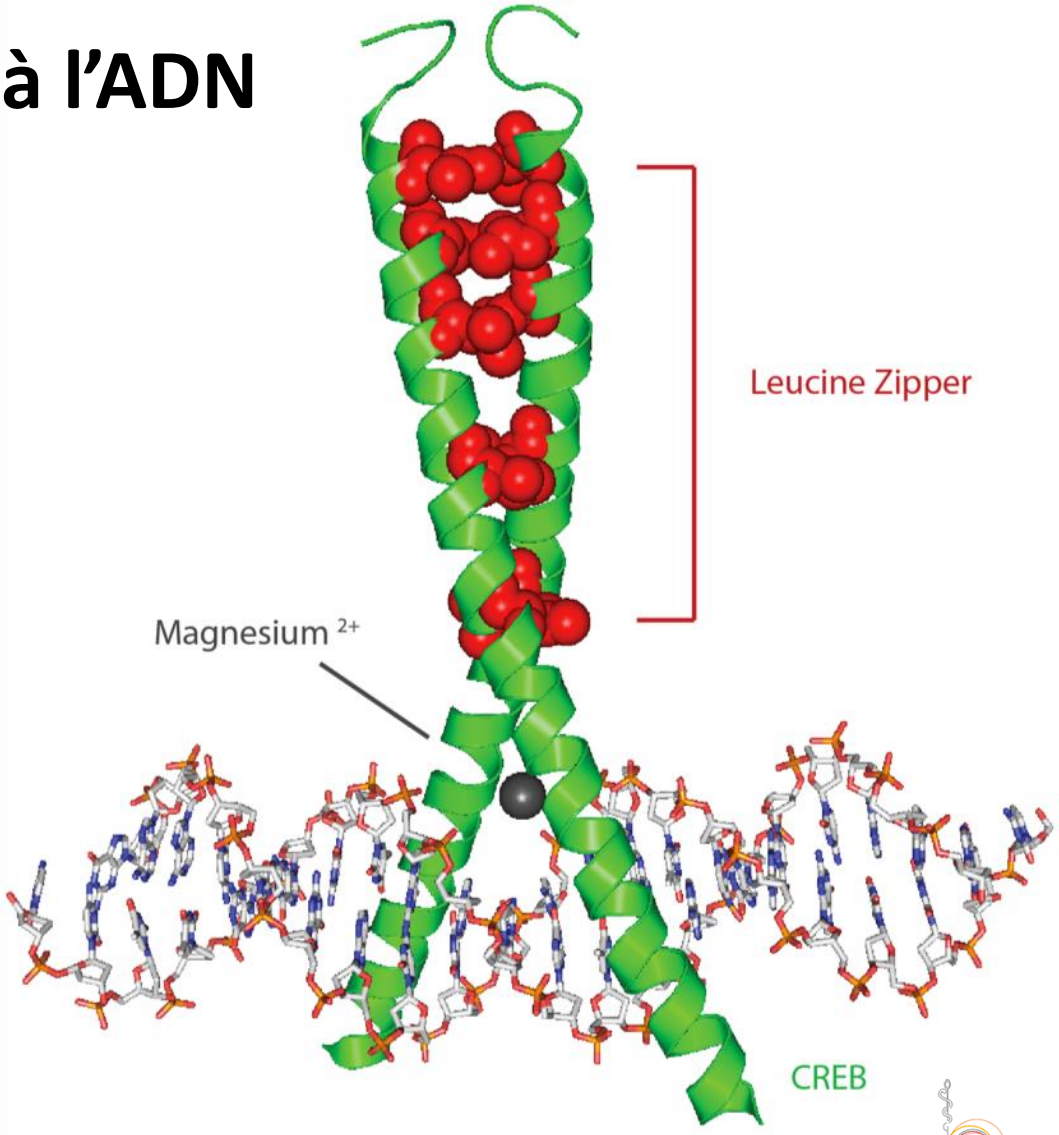
Domaine à 2 doigts de Zn (ex: Rcs aux stéroïdes)

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

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

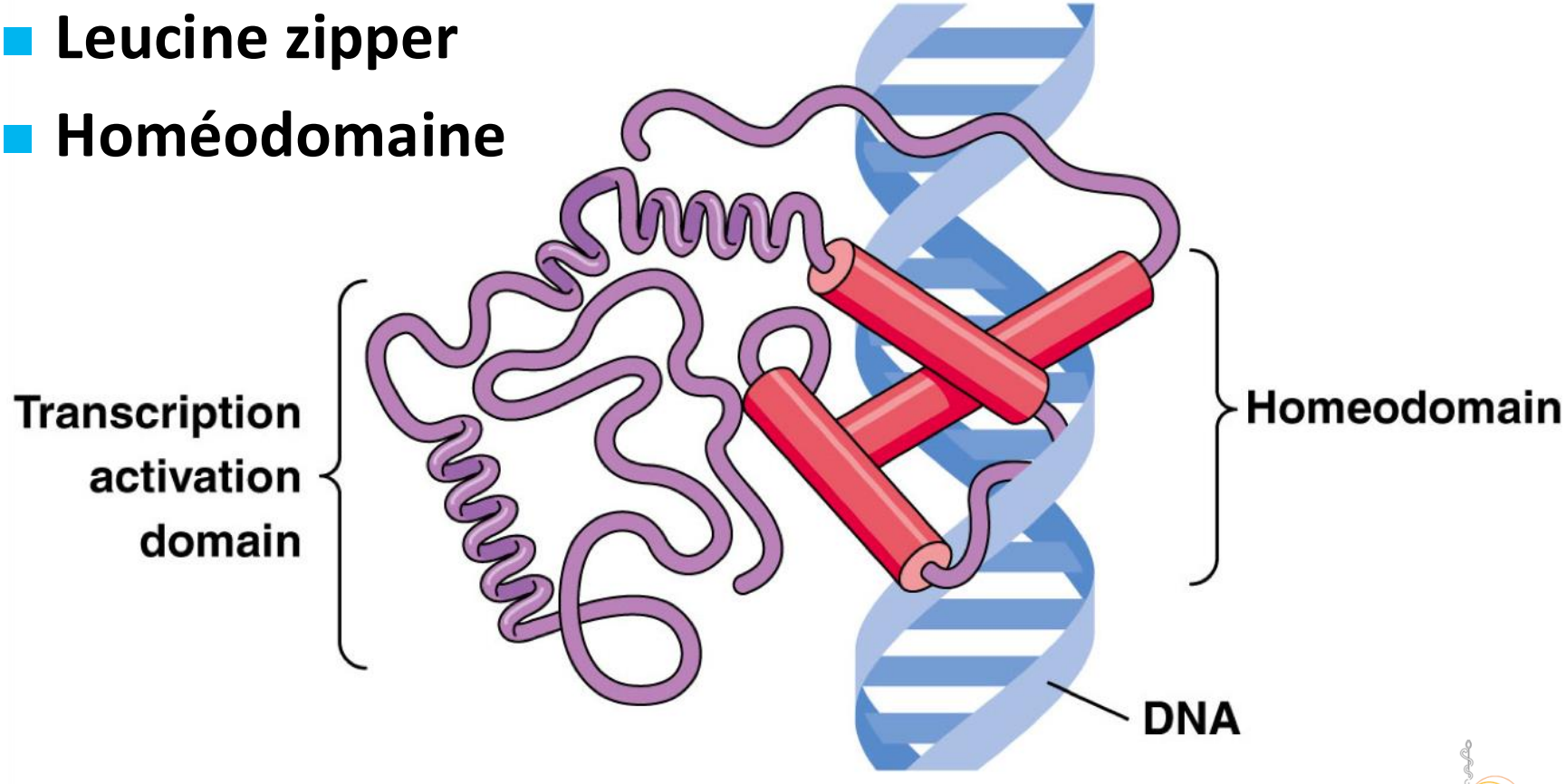
ERKRMRNRIAASKC
RKRKLERIARLEEKV
KTLKAQNSELASTA
NMLTEQVAQLK



Faculté de Médecine Lyon Est

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

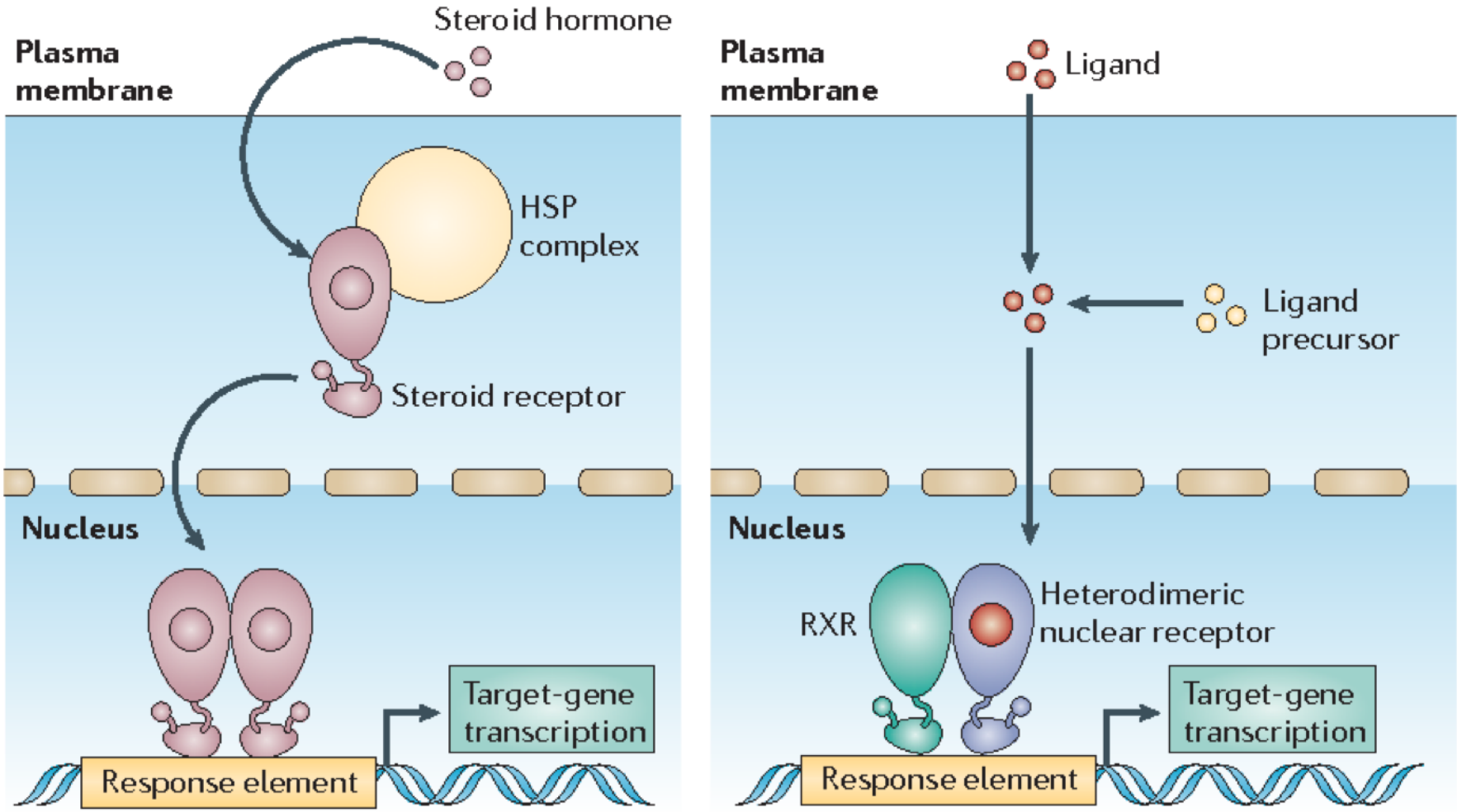
- **Domaine de liaison à l'ADN (DBD)**
  - **Doigts de Zn**
  - **Leucine zipper**
  - **Homéodomaine**



Faculté de Médecine Lyon Est

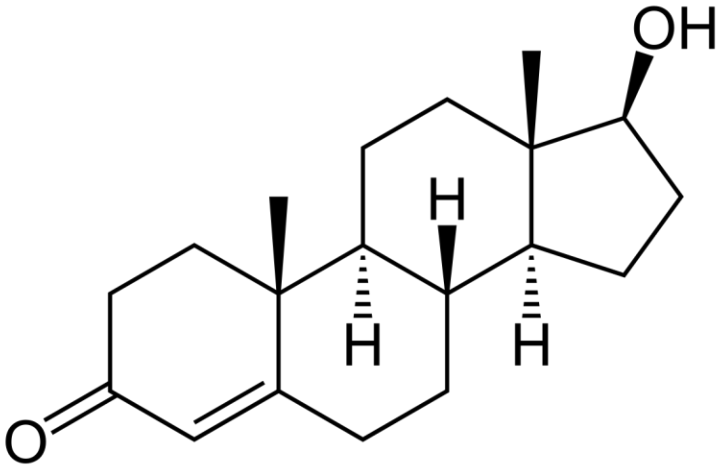
3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

- **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…

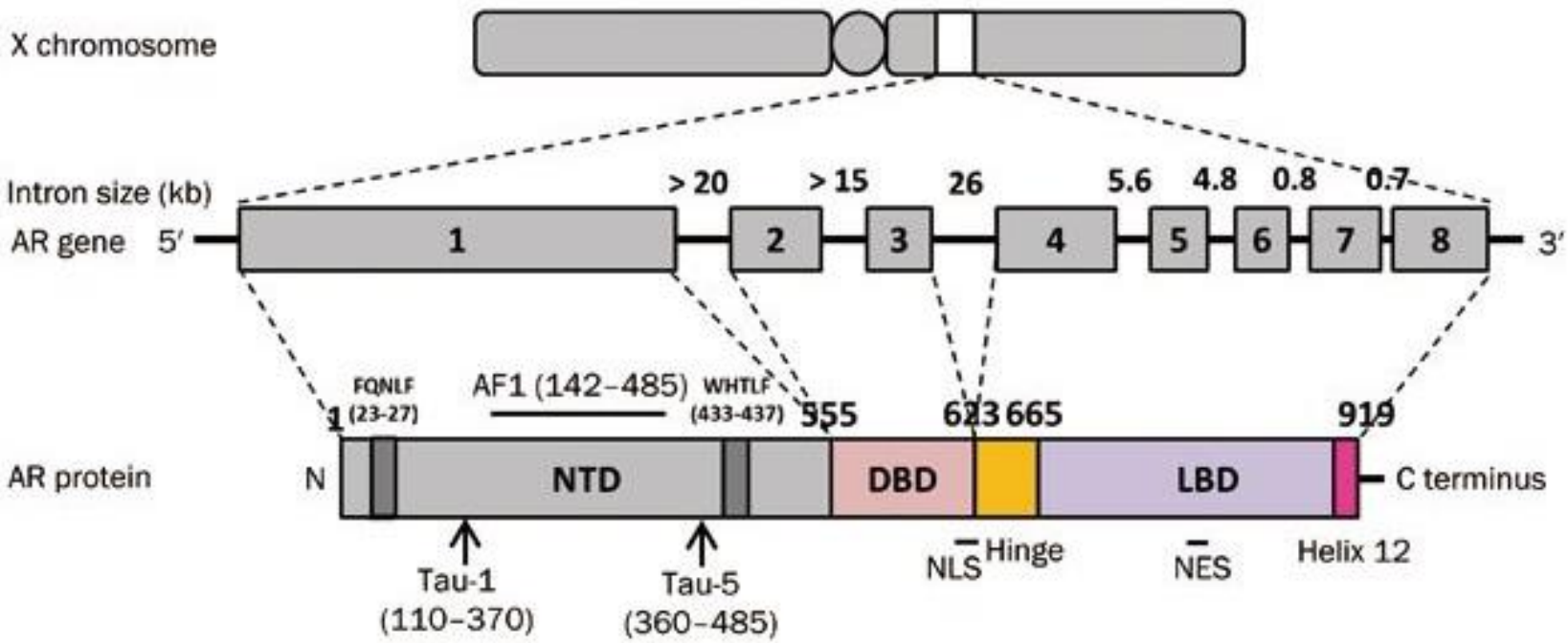


Testostérone

Faculté de Médecine Lyon Est

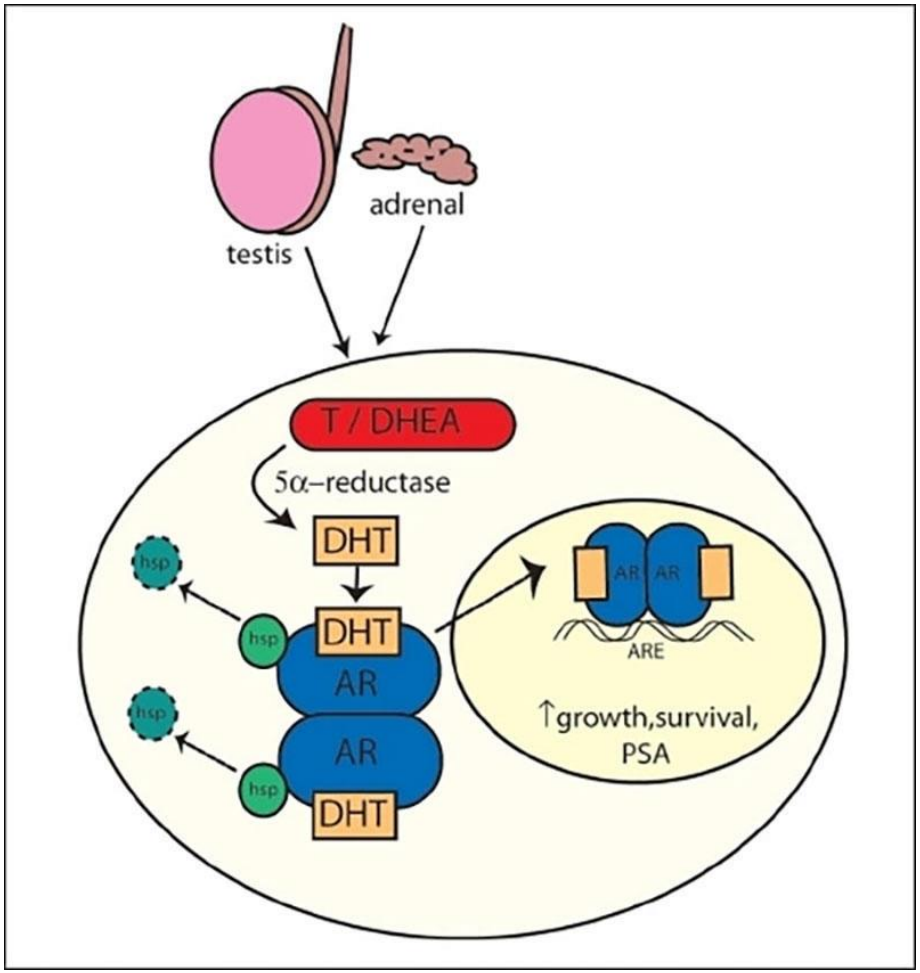
3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

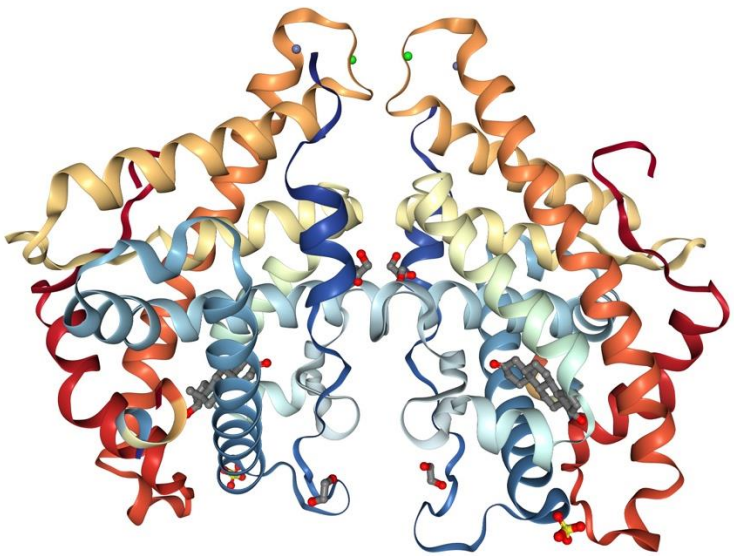
Récepteur aux androgènes



3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

Récepteur aux androgènes



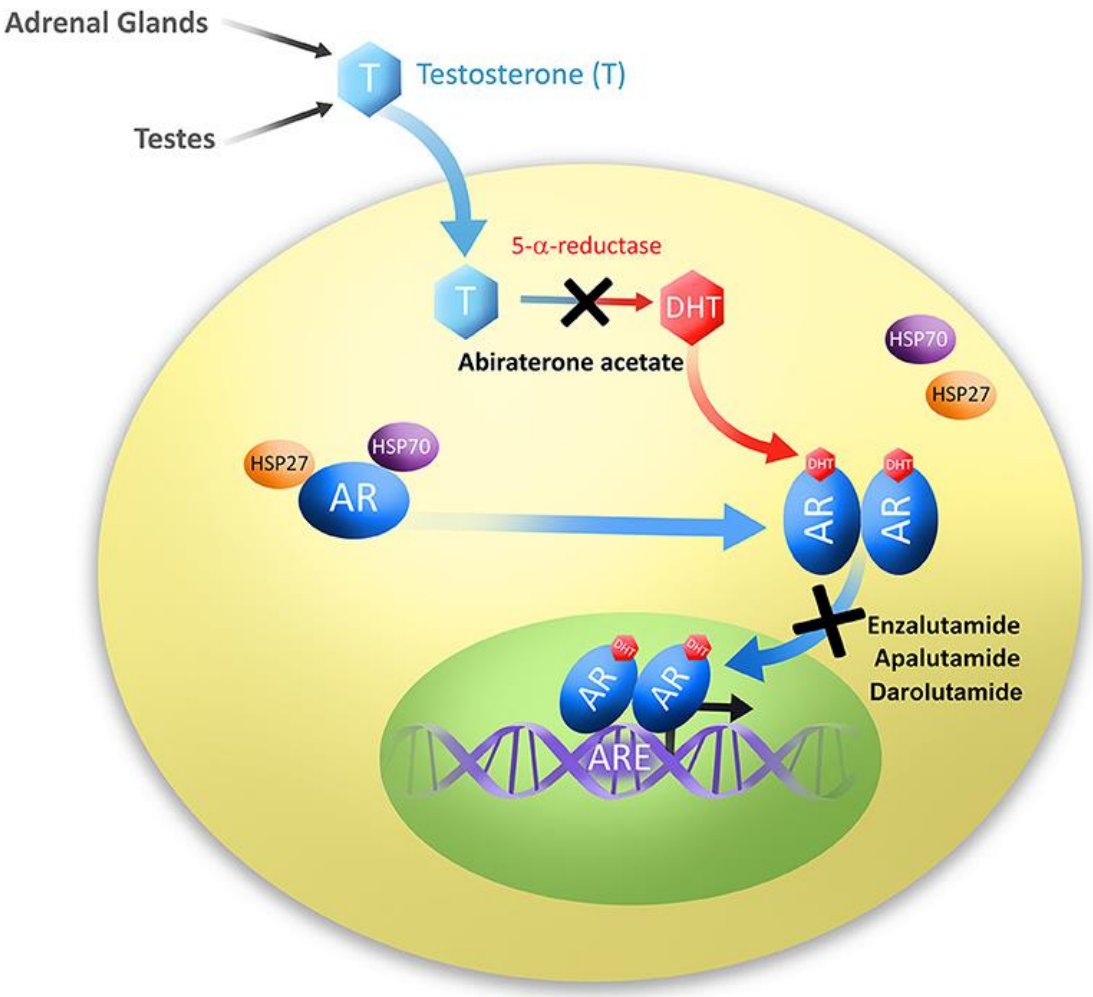


AR s/f dimérique

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

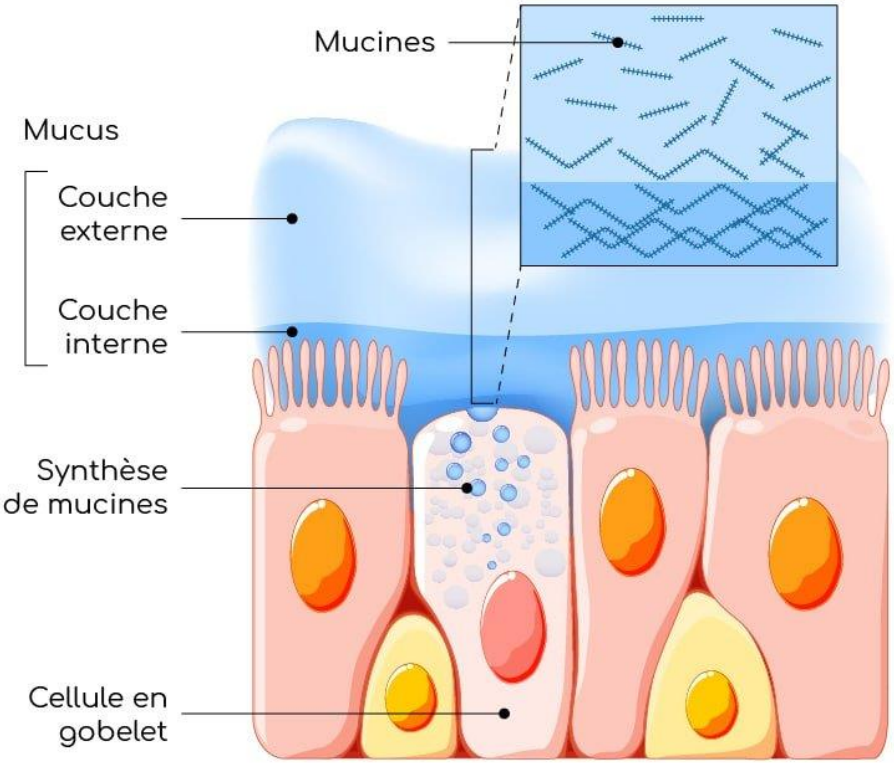
Faculté de Médecine Lyon Est

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…)

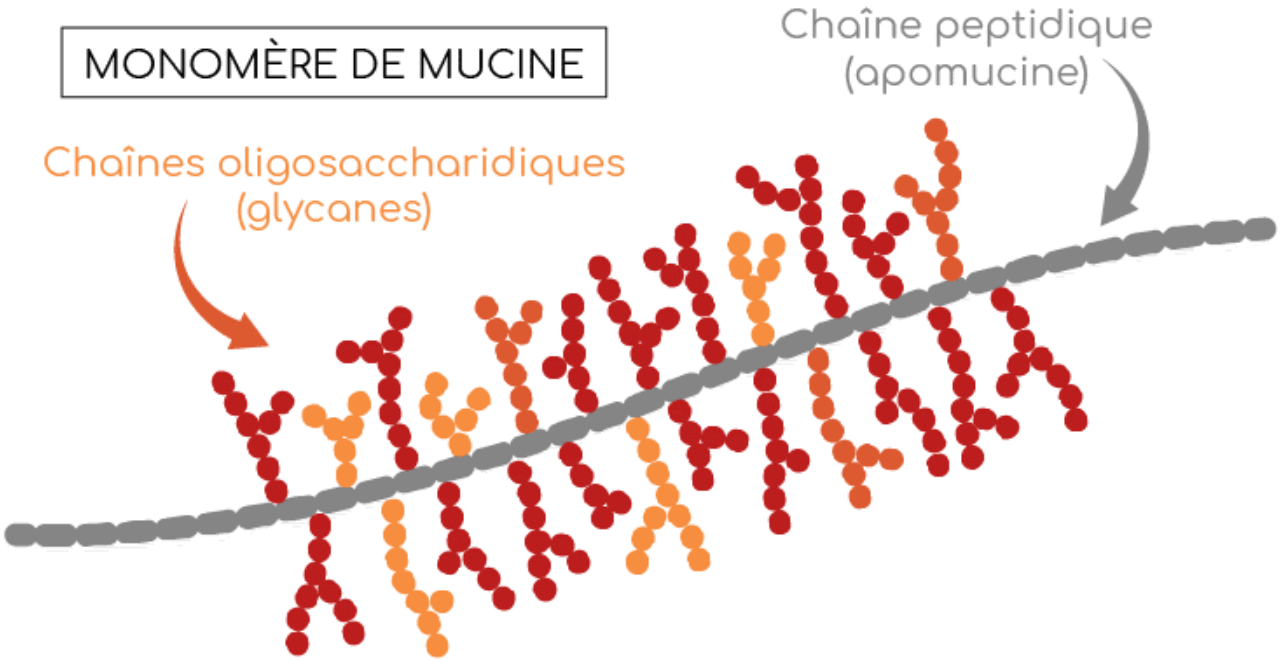


Faculté de Médecine Lyon Est

4 Fonction : DÉFENSE

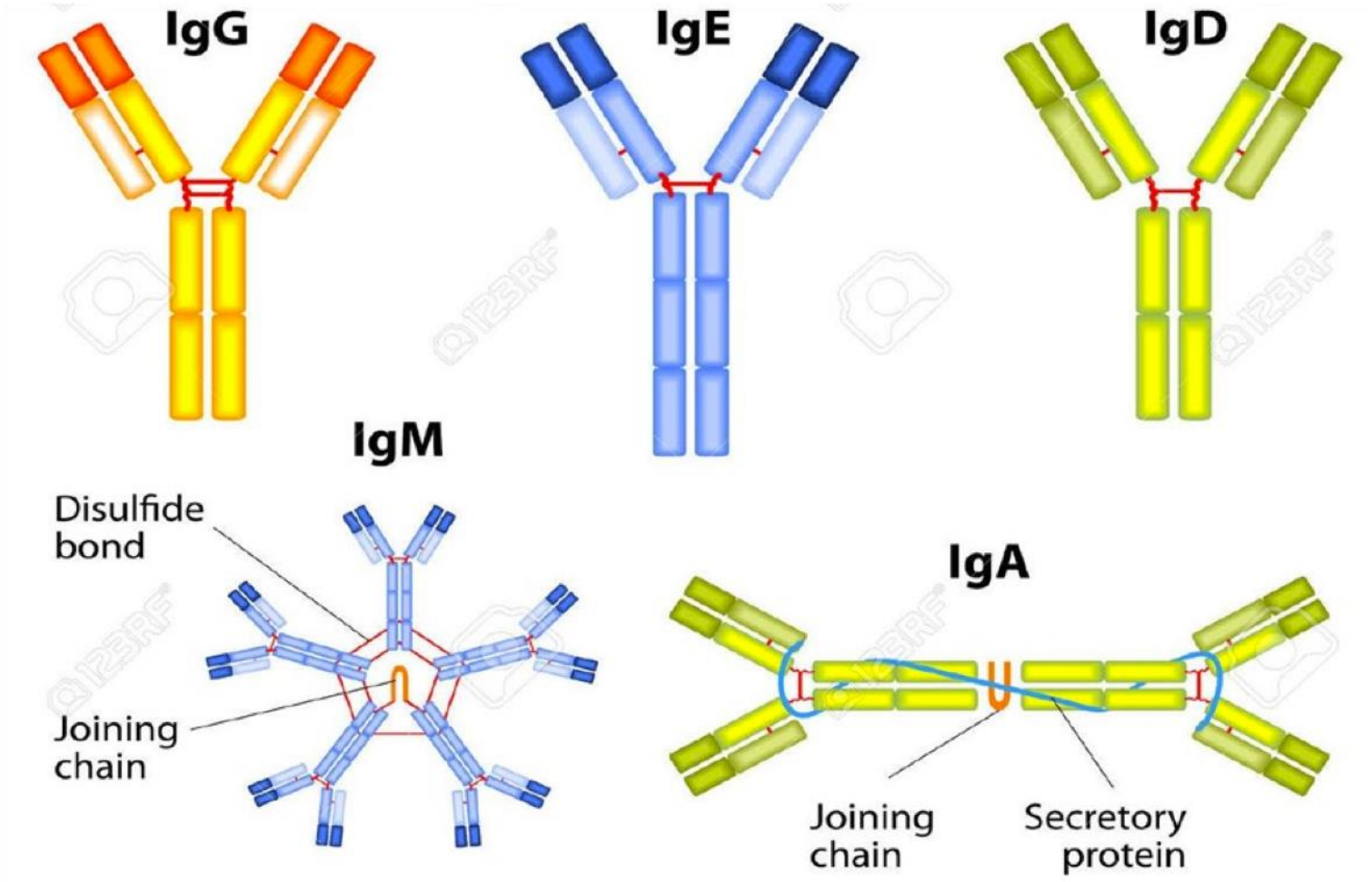
MUCINES

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



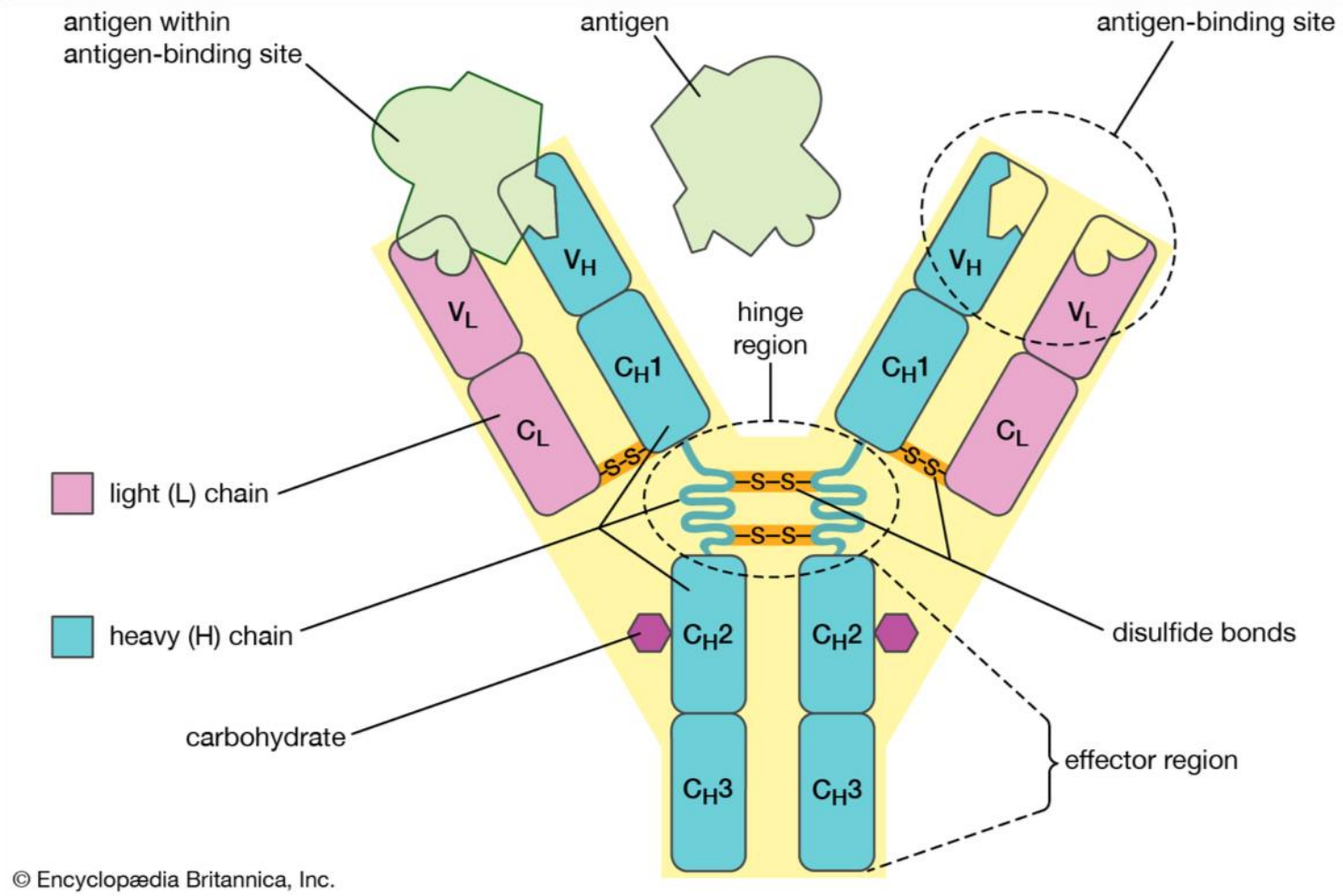
4 Fonction : DÉFENSE

Immunoglobulines (anticorps)



4 Fonction : DÉFENSE

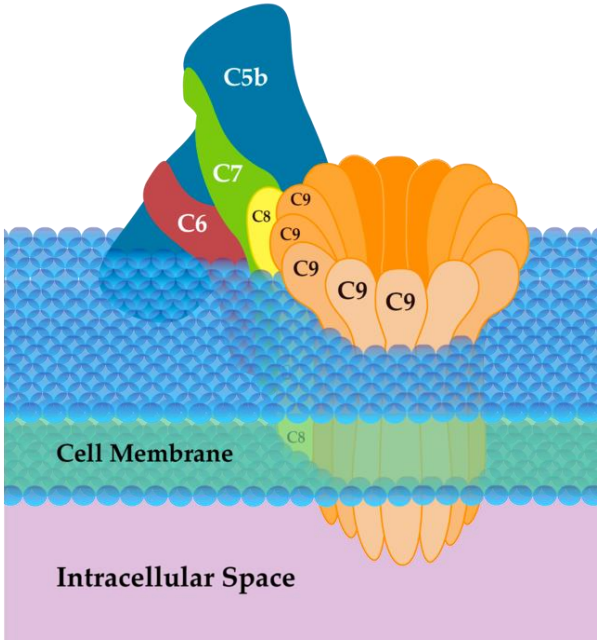
Immunoglobulines (anticorps)

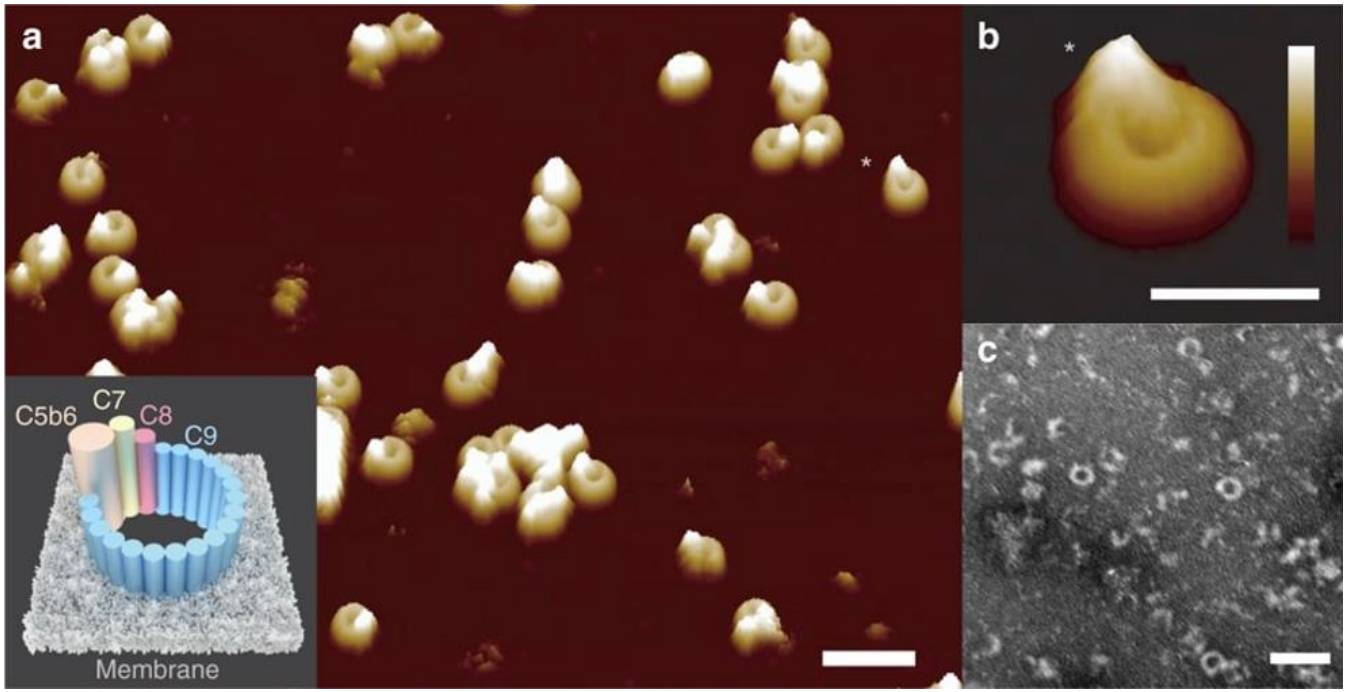


4 Fonction : DÉFENSE

- **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