



PROTÉINES :
De la structure à la fonction

Pr Jonathan LOPEZ



1

Posez vos questions pendant le cours



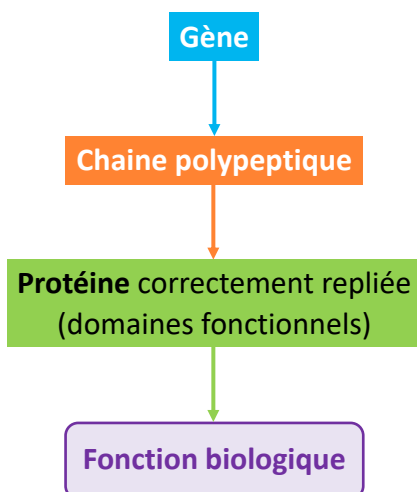
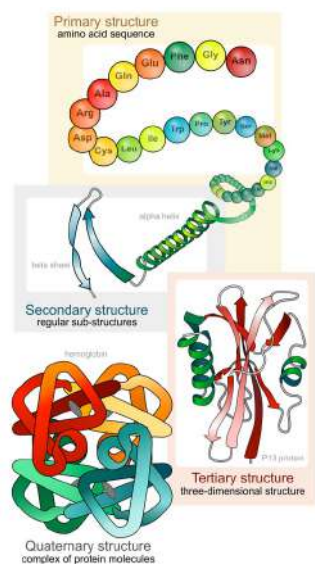
- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement **DKSLHO**



2

0 La structure des protéines conditionne leurs fonctions



3

0 Classification des protéines

■ Selon leur composition

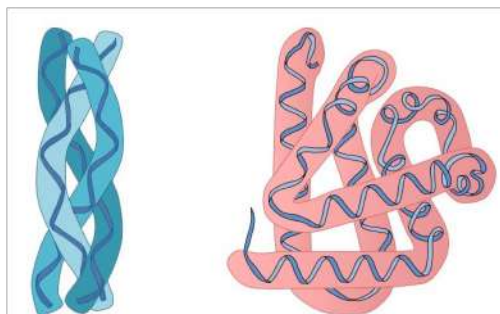
- Protéines simples = **holoprotéines**
- Protéines conjuguées à un constituant non protéique = **hétéroprotéines**

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

4

① Classification des protéines

- Selon leur structure
- Selon leur forme



Fibreuse

Ex: collagène, élastine, fibrine, kératine, myosine

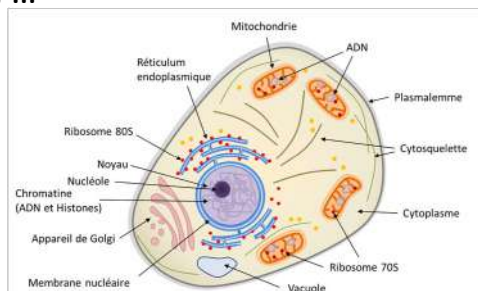
Globulaire

Ex: enzymes, hormones, albumin, hémoglobine, immunoglobulines

5

① Classification des protéines

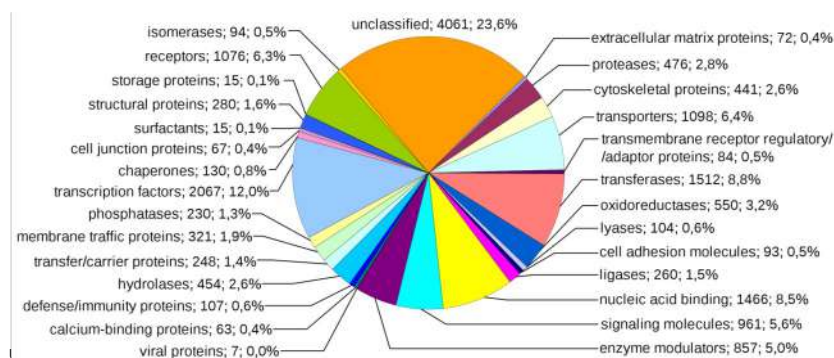
- Selon leur structure
- Selon leur forme
- Selon leur localisation
 - **Organe** : hépatique, musculaire, sanguine, ...
 - **Organites** : nucléaire, mitochondriale, membranaire, ...



6

① Classification des protéines

- Selon leur structure
- Selon leur forme
- Selon leur localisation
- Selon leur fonction biologique



7

① Classification des protéines

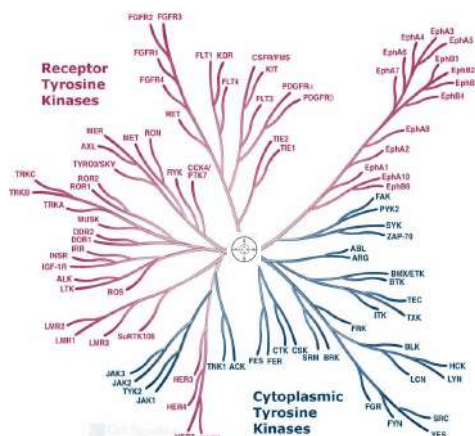
- Selon leur fonction biologique
 - **Enzymes** ⇨ voir Enzymologie
 - **Structurales** : cytosquelette, matrice
 - **Transport** : albumine, hémoglobine
 - **Canaux, transporteurs membranaires**
 - **Récepteurs** : membranaire, nucléaire
 - **Signalisation** : cytokines, hormones
 - **Facteurs de transcription**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

8

0 Classification des protéines

■ « Familles » de protéines

■ Ancestre évolutif commun



9

0 Classification des protéines

■ « Familles » de protéines

■ Ancestre évolutif commun

■ Homologie de séquence protéique (>30%)

■ Domaines fonctionnels similaires

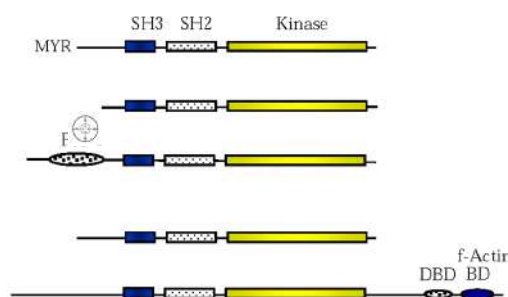
SRC, YES, FYN,
LYN, LCK, BLK,
HCK, FGR,

FRK (MKK3), BRK
SRM

BTK, ITK, TEC
MKK2 (BMX)
TXK

CSK,
CTK

ABL ARG



10

0 Evolution des protéines

Conservation des domaines fonctionnels

Evolution de la Globine

11 Faculté de Médecine Tunis

■ Evolution structure/fonction sur des milliards d'années ⇔ adaptation des protéines

11

0 PLAN

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

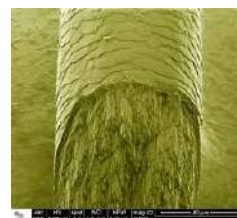
12 Faculté de Médecine Tunis

12

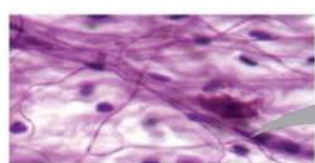
3 Fonctions : **PROTEINES DE STRUCTURE**

■ Fonction : support

- Très souvent fibrillaires
- Superenroulement d'hélices α
- **KERATINES** \Leftrightarrow phanères
- **COLLAGENE** \Leftrightarrow tissu conjonctif



α -kératine (cheveux)



Connective
tissue

60 μ m



Collagen

Triple hélice

13

3 Fonctions : **PROTEINES DE STRUCTURE**

■ Les connectivites ou collagénoses

- Maladies auto-immunes
- **Atteinte diffuse, inflammatoire et chroniques du tissu conjonctif** \Leftrightarrow Médecine interne



Lupus Erythémateux
Disséminé



Polyarthrite
rhumatoïde



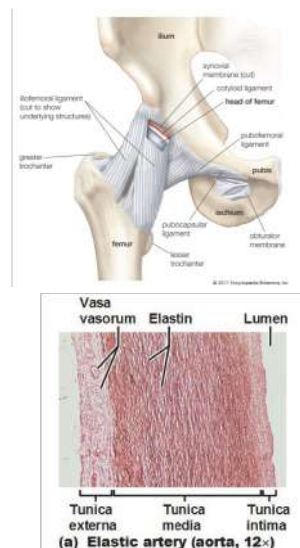
Syndrome de
Raynaud

14

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

■ Fonction : support

- ELASTINE ⇔ ligaments, paroi vasculaire



15

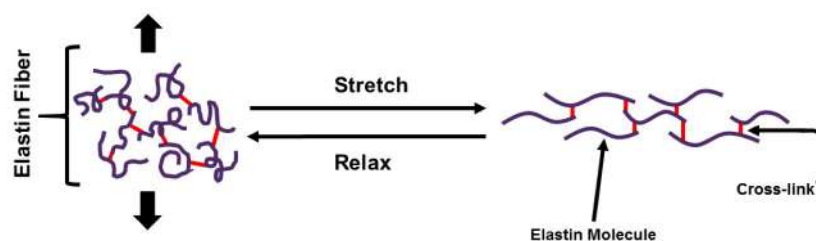
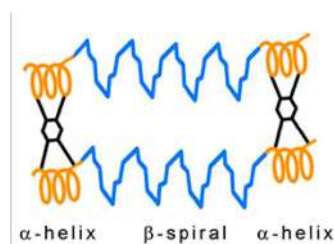


15

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

■ Fonction : support

- ELASTINE ⇔ ligaments, paroi vasculaire
- Spirale β capable de se déformer sous l'effet d'une tension



16

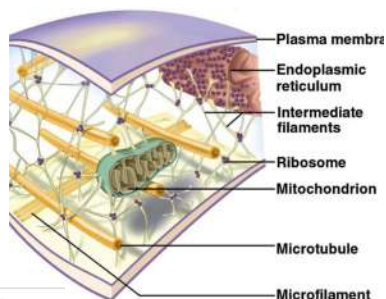


16

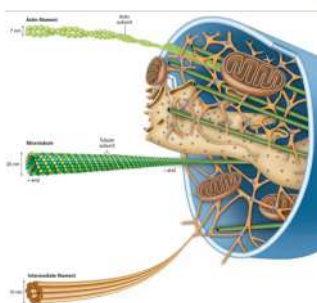
3 Fonctions : **PROTEINES DE STRUCTURE**

■ Fonction : cytosquelette

- « charpente » de la cellule
 - Microtubules (tubuline)
 - Microfilaments (actine)
 - Filaments intermédiaires



Voir cours
de biologie
cellulaire



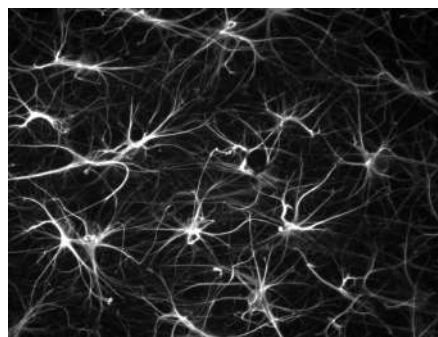
17 Faculté de Médecine
Université de Moncton

17

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.

18 Faculté de Médecine
Université de Moncton

18

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](https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.003) 19

19

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

■ Fonction : contractilité (muscle)

■ Actine/MYOSINE

Sarcomère

Ligne Z

Myosine

Actine

Bande H

Mvofibril

Sarcomere

Filament d'ACTINE

Filament de MYOSINE

Voir cours d'histologie

20

20

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

■ **Fonction : contractilité (muscle)**

■ **Actine/MYOSINE**

“Moteur moléculaire”

RELAXATION
Myosine non liée

CONTRACTION
Myosine liée à l'ACTINE

21 Faculté de Médecine

21

3 Fonctions : PROTEINES DE STRUCTURE

■ **Les cardiomyopathies hypertrophiques**

■ **Mutations de la myosine ⇔ hypercontractilité**

Normal heart **Hypertrophic cardiomyopathy**

Actin-bound head
Available heads
Sequestered heads

Hypercontractility due to higher intrinsic force

Hypercontractility due to higher intrinsic force and more available heads

Troponin C
Troponin T
Head
Neck

Right atrium
Left atrium
Right ventricle
Left ventricle
Aorta

Hypertrophic left ventricle

© 2015 MAYO

22

3 Fonctions : **PROTEINES DE STRUCTURE**

■ Les cardiomyopathies hypertrophiques



23

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

24

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 +++



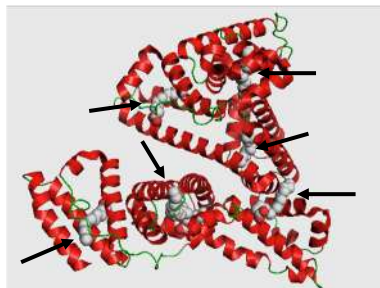
25 Faculté de Médecine
Tunis

25

3 Fonctions : **PROTEINES DE TRANSPORT**

■ **ALBUMINE** sérique

- Effet osmotique +++ ⇔ équilibre hydrique entre les secteurs intra- et extra-cellulaires
- Transport d'hormones stéroïdes et thyroïdiennes, d'acides gras, de protéines héminiques, ... de manière **NON spécifique**



Albumine liant 6 palmitates

26 Faculté de Médecine
Tunis

26

3 Fonctions : **PROTEINES DE TRANSPORT**

■ **HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE**

■ **Transport/stockage d'oxygène**

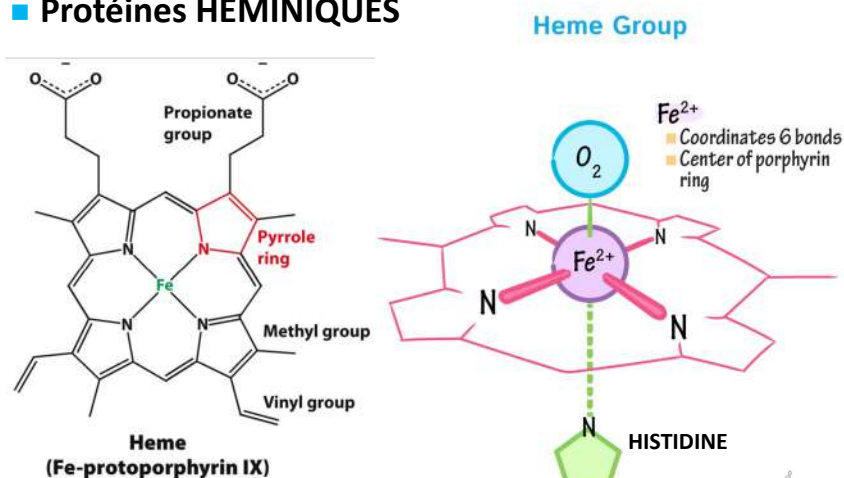
HEMOGLOBINE	MYOGLOBINE
Transport d'O ₂ dans le SANG	Transport et stockage d'O ₂ dans les MUSCLES
TETRAMERE (64Kda) 2 chaines α et 2 chaines β	MONOMERE (17kDa)
Liaison de 4*O₂	Liaison d' 1 seul O₂
Faible affinité pour O ₂	Forte affinité pour O ₂

27

3 Fonctions : **PROTEINES DE TRANSPORT**

■ **HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE**

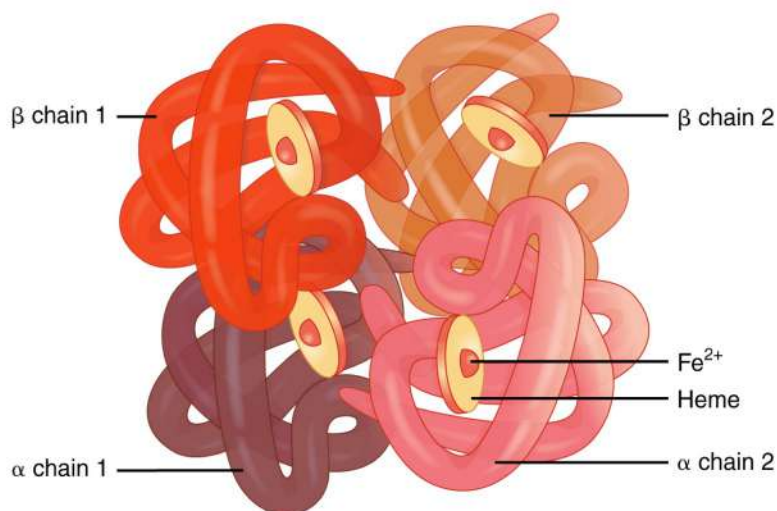
■ **Protéines HÉMINIQUES**



28

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

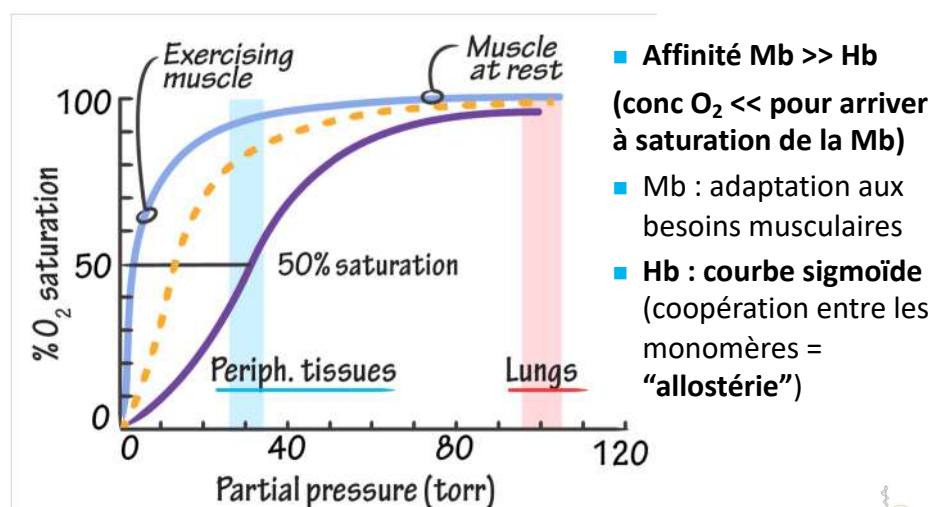
■ HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE



29

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

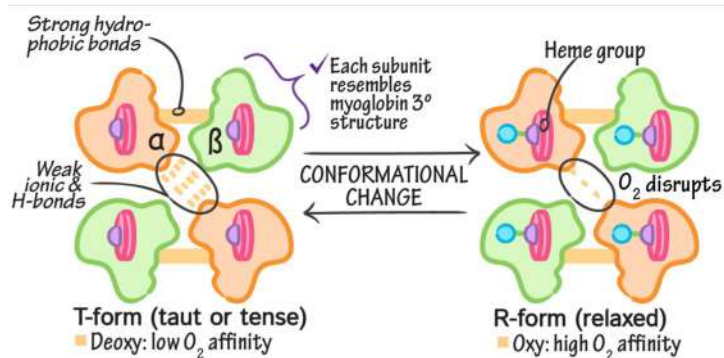
■ HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE



30

3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

■ HEMOGLOBINE et MYOGLOBINE



Fixation d'1 O_2 sur un monomère \Leftrightarrow rupture de liaisons interdimères \Leftrightarrow relâchement de la structure \Leftrightarrow augmentation de l'affinité des autres sous-unités

31

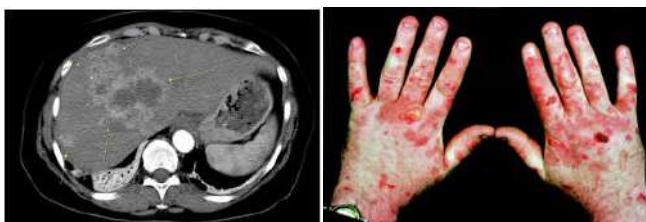
3 Fonctions : PROTEINES DE TRANSPORT

■ Les maladies de l'hémoglobine



■ Porphyrries = défaut de synthèse de l'hème

- Accumulation tissulaire de porphyrines = précurseurs de l'hème par déficit enzymatique
- Congénitales ou toxiques (métaux lourds)
- Formes aiguës : douleurs abdominales (« colites »), troubles nerveux et psychiques
- Formes chroniques : cutanées, hépatiques



32

3 Fonctions : **PROTEINES DE TRANSPORT**

■ Les maladies de l'hémoglobine

- **Thalassémies** = défaut de synthèse de la globine (essentiellement la chaîne β) \Leftrightarrow anémie
- **Transmission récessive** (bassin méditerranéen)



Ictère



Hépatosplénomégalie



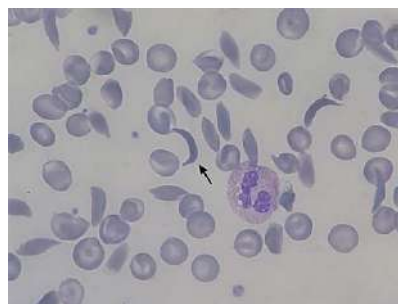
Déformations osseuses

33

3 Fonctions : **PROTEINES DE TRANSPORT**

■ Les maladies de l'hémoglobine

- **Drépanocytose** = mutation sur la chaîne β de la globine \Leftrightarrow 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"

34

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**

35 Faculté de Médecine Lyon-Sud

35

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

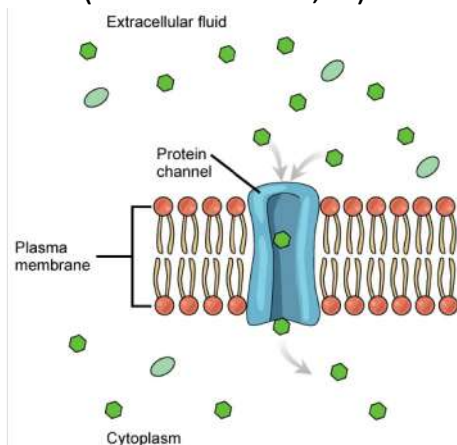
36 Faculté de Médecine Lyon-Sud

36

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

■ Fonction : échanges à travers les membranes

- Extérieur <-> intérieur des cellules ou des organelles (mitochondries, ...)

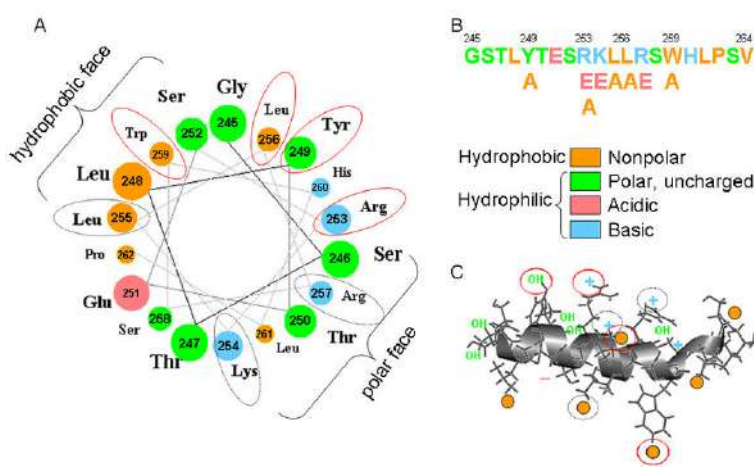


37

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

■ Fonction : échanges à travers les membranes

- Hélices alpha amphipathiques

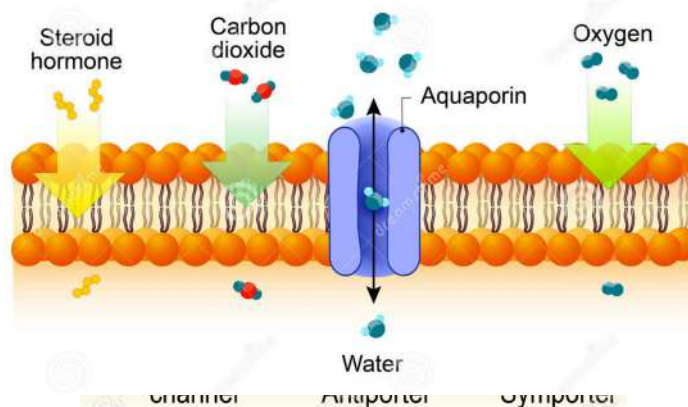


38

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

■ Fonction : échanges à travers les membranes

- Echanges passifs ou actifs (+++)

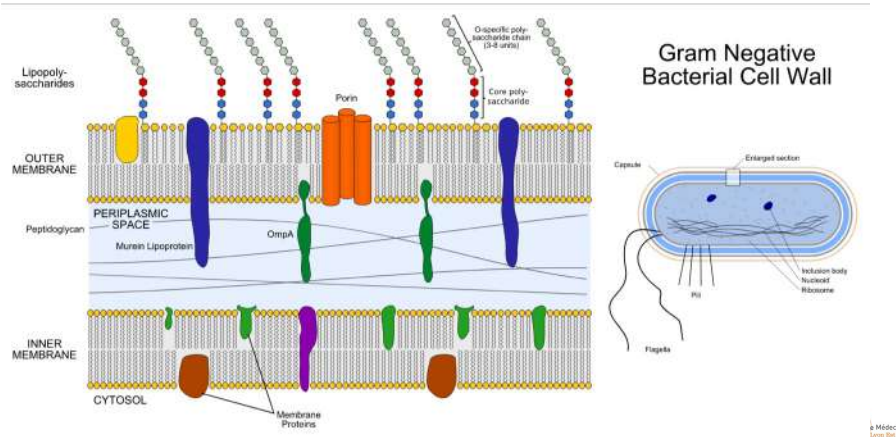


39

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

■ PORINES

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

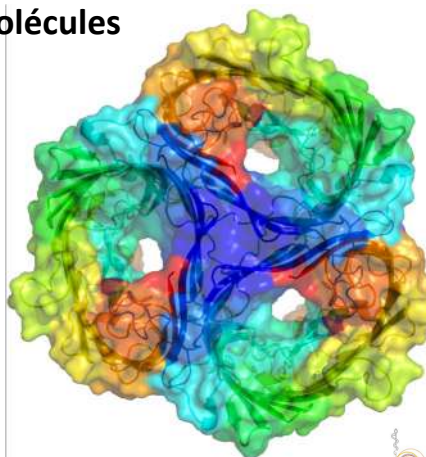
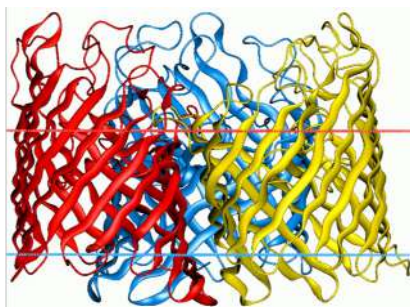


40

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

■ PORINES

- Tonneau β
- Diffusion passive de molécules hydrophiles <600Da

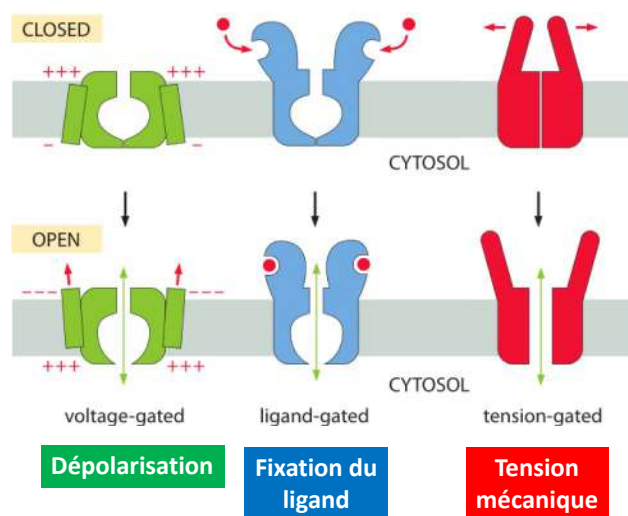


41 Faculté de Médecine

41

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

■ CANAUX IONIQUES

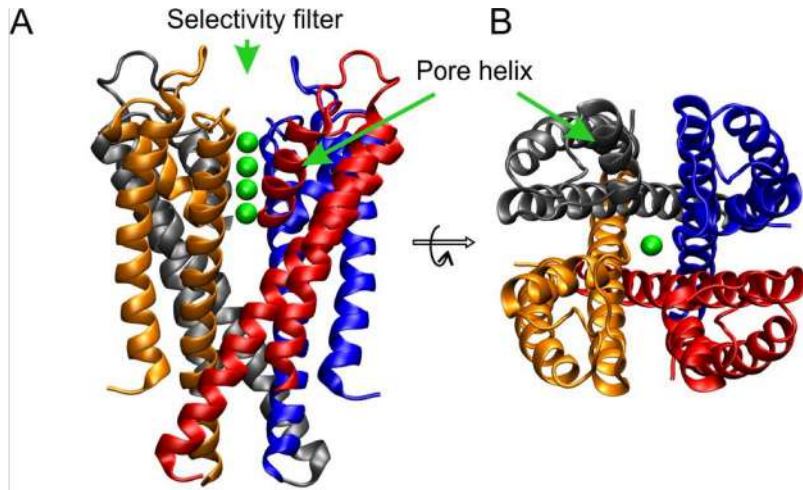


42 Faculté de Médecine

42

3 Fonctions : **CANAUX et TRANSPORTEURS**

■ **CANAUX IONIQUES**



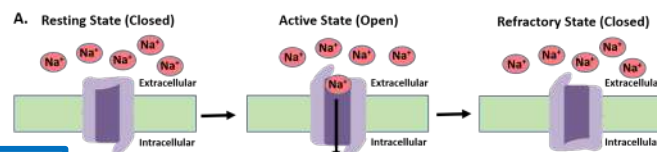
43

3 Fonctions : **CANAUX et TRANSPORTEURS**

■ **CANAUX IONIQUES**

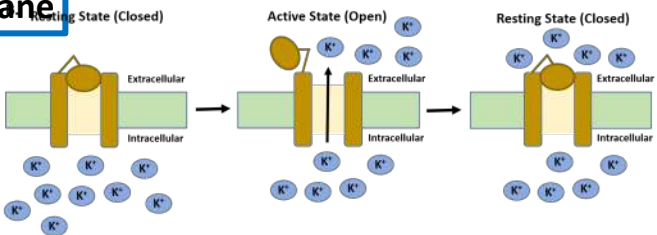
Voltage-dépendants

Entrée de Na⁺



⇒ **Maintien du potentiel de membrane**

Sortie de K⁺



44

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

■ CANAUX IONIQUES Ligand-dépendants

45 Faculté de Médecine

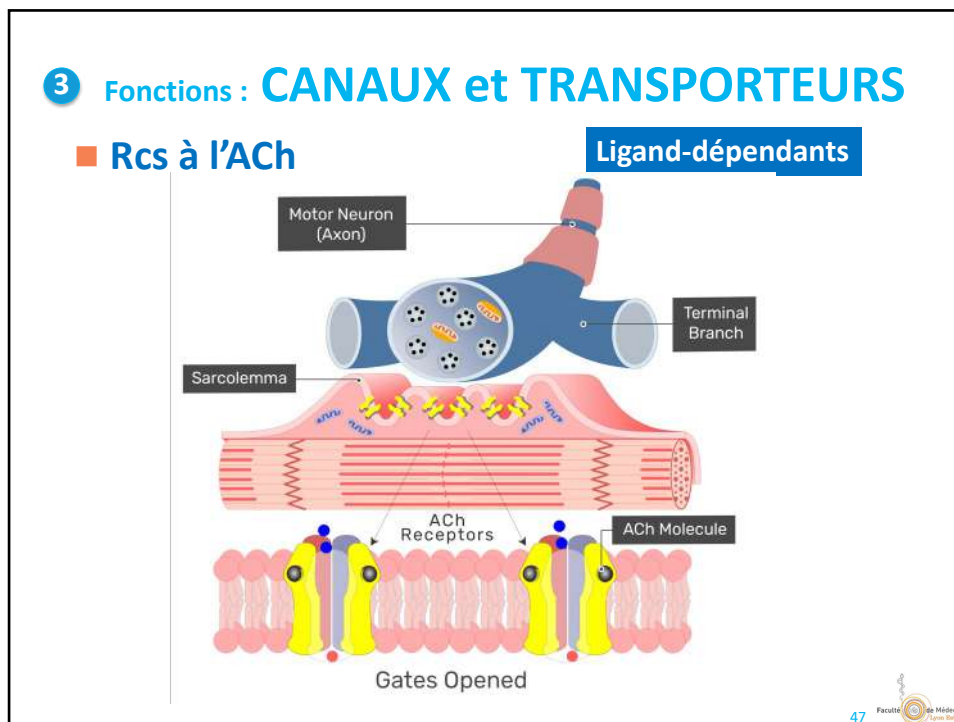
45

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

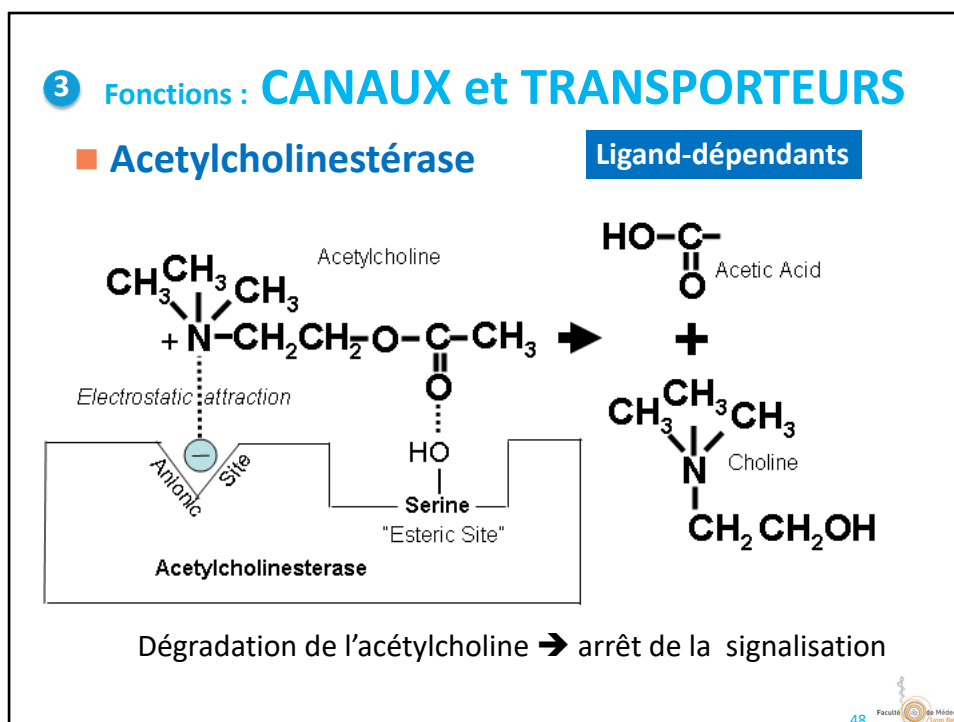
■ CANAUX IONIQUES Ligand-dépendants

46 Faculté de Médecine

46



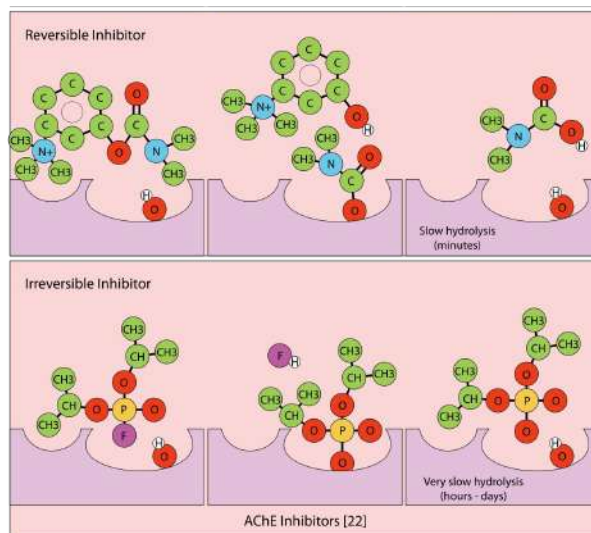
47



48

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

■ Inhibiteurs de l'AChE



Gaz neurotoxiques
Pesticides organo-
sphosphorés
Venins

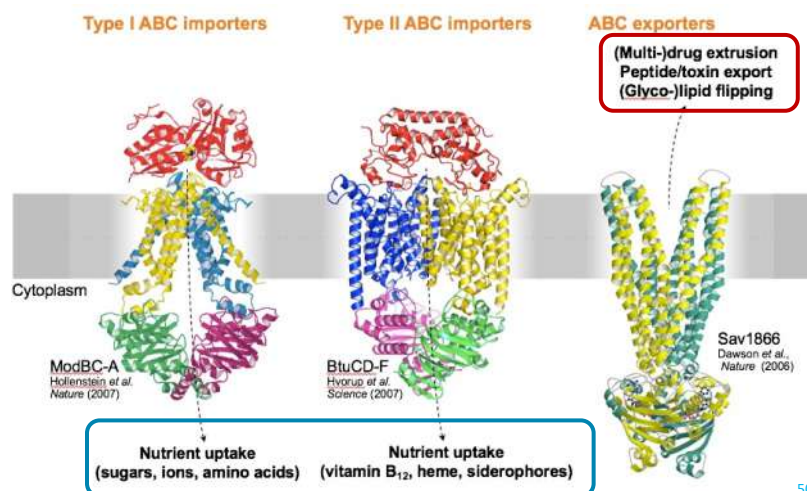
Traitement :
myasthénie,
glaucome,
tachycardie,
Alzheimer...

49

3 Fonctions : CANAUX et TRANSPORTEURS

■ TRANSPORTEURS ABC

⇒ nutriments et médicaments



50

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**

51 

51

0 PLAN

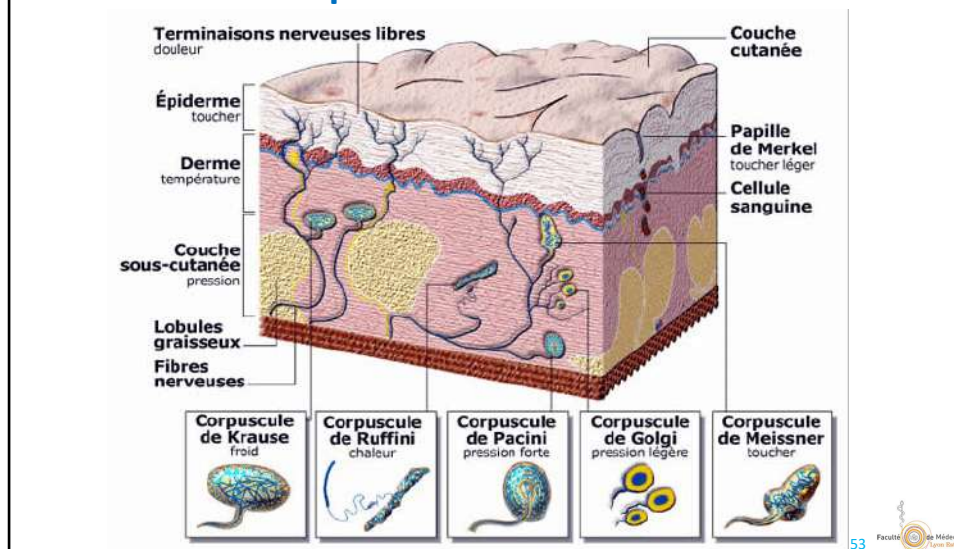
- Forme et Structure des Protéines
- Fonction des Protéines
 - Structure
 - Transport
 - Canaux
 - Récepteurs
 - Défense
- Méthodes d'exploration des Protéines

52 

52

3 Fonctions : RECEPTEURS

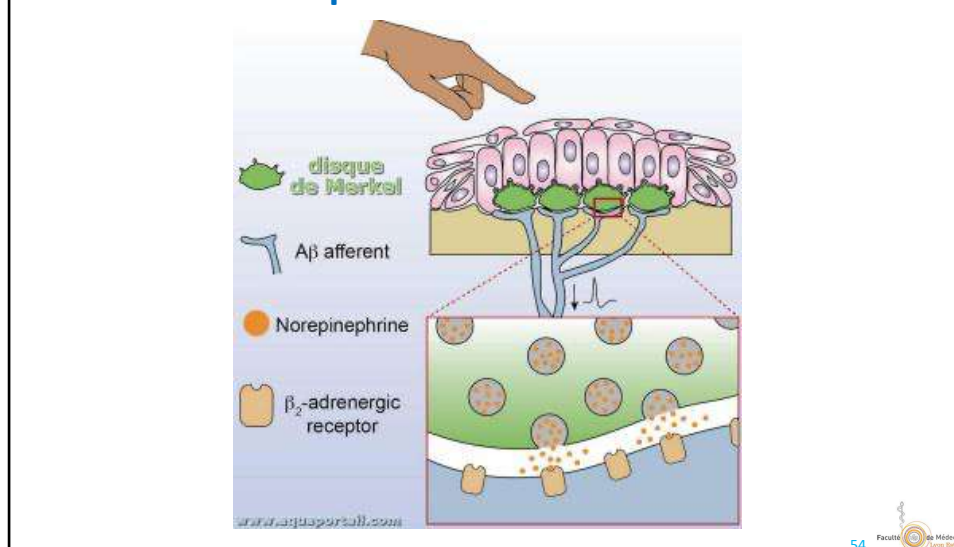
■ Mécanorécepteurs



53

3 Fonctions : RECEPTEURS

■ Mécanorécepteurs



54

3 Fonctions : RECEPTEURS

■ Ligand/Récepteur

Transduction d'un signal extra-cellulaire

EXTRACELLULAR SIGNAL MOLECULE

RECEPTOR PROTEIN

INTRACELLULAR SIGNALING PROTEINS

TARGET PROTEINS

altered metabolism

altered gene expression

altered cell shape or movement

Voir les cours de biologie cellulaire

55 Faculté de Médecine

55

3 Fonctions : RECEPTEURS

Canaux ligand-dépendant	Récepteurs à 7*TM couple à la protéine G	Récepteurs à activité enzymatique	Récepteurs nucléaires
Agonist	Agonist	Agonist	Agonist
Na			
Na	G-Protein Activation	Phosphorylation of Tyrosines on Key Signaling Molecules	Transport to the Nucleus
Activation of conductance	Generation of Second Messenger	Activation of Cell Signaling	Activation of transcription and translation
	Activation of Cell Signaling		

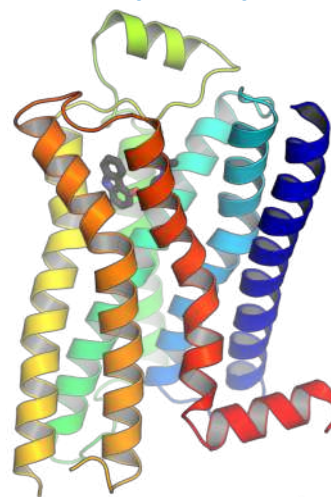
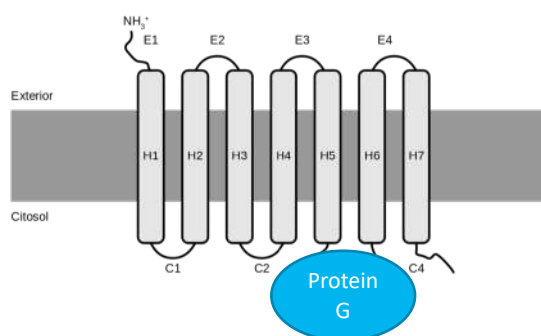
Faculté de Médecine

56

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Récepteurs couplés à la Protéine G (GPCR)

7 passages transmembranaires
(hélices α hydrophobes)

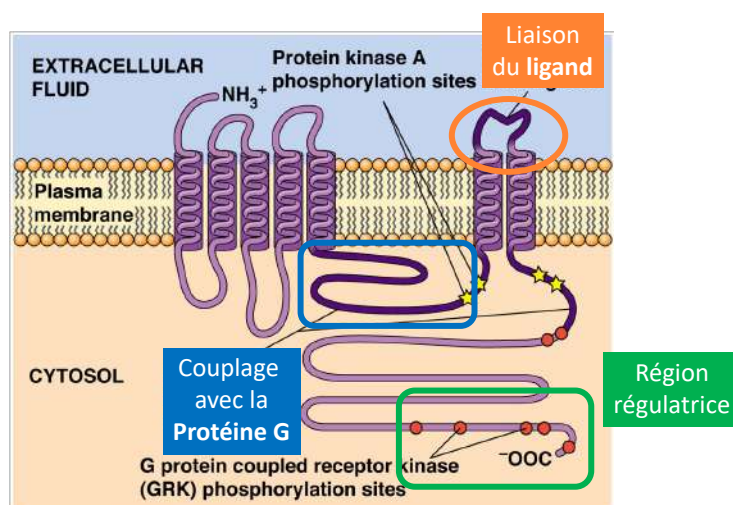


57 Faculté de Médecine
Université de Moncton

57

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Récepteurs couplés à la Protéine G (GPCR)

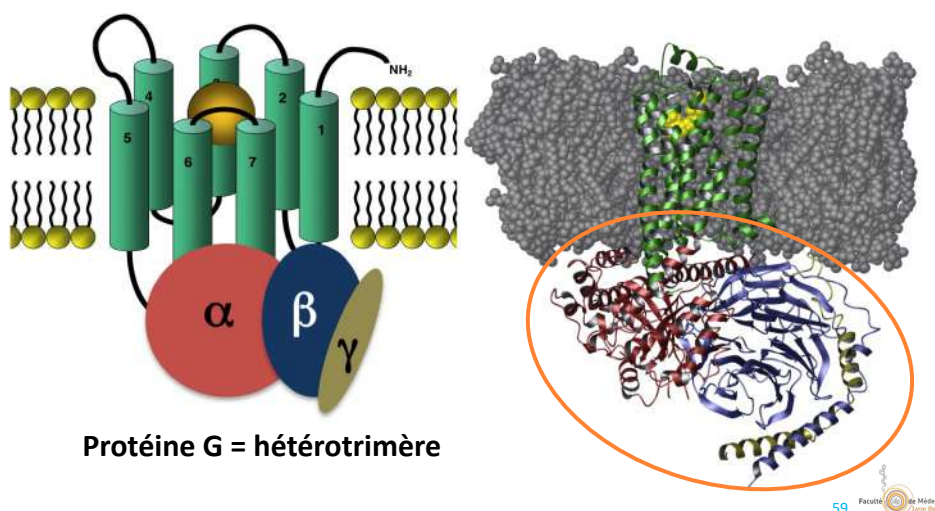


58 Faculté de Médecine
Université de Moncton

58

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Récepteurs couplés à la Protéine G (GPCR)

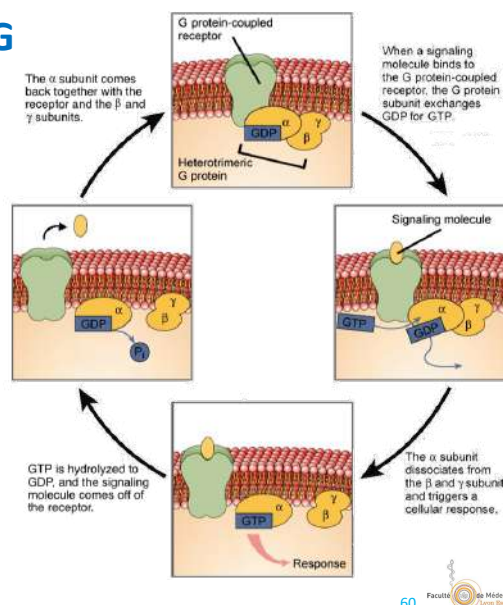


59

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 $\beta\gamma$ ⇒ transduction du signal
- Hydrolyse du GTP
⇒ inactivation de la protéine G

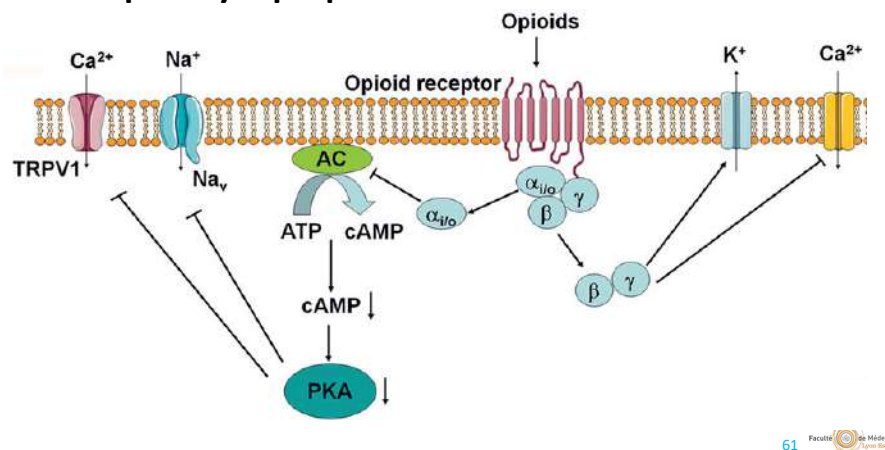


60

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Récepteurs aux opioïdes (mu)

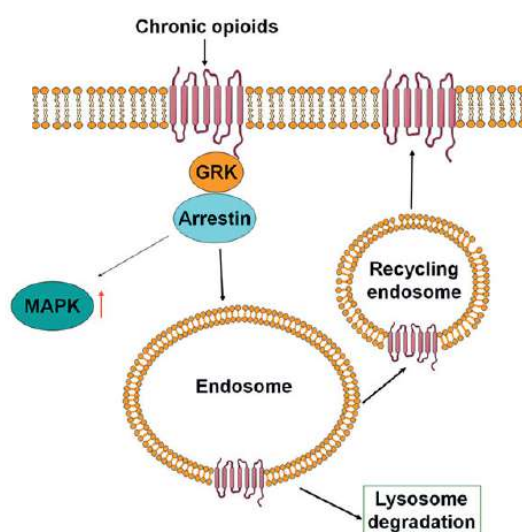
- Action INHIBITRICE sur la neurotransmission pré- et post-synaptique



61

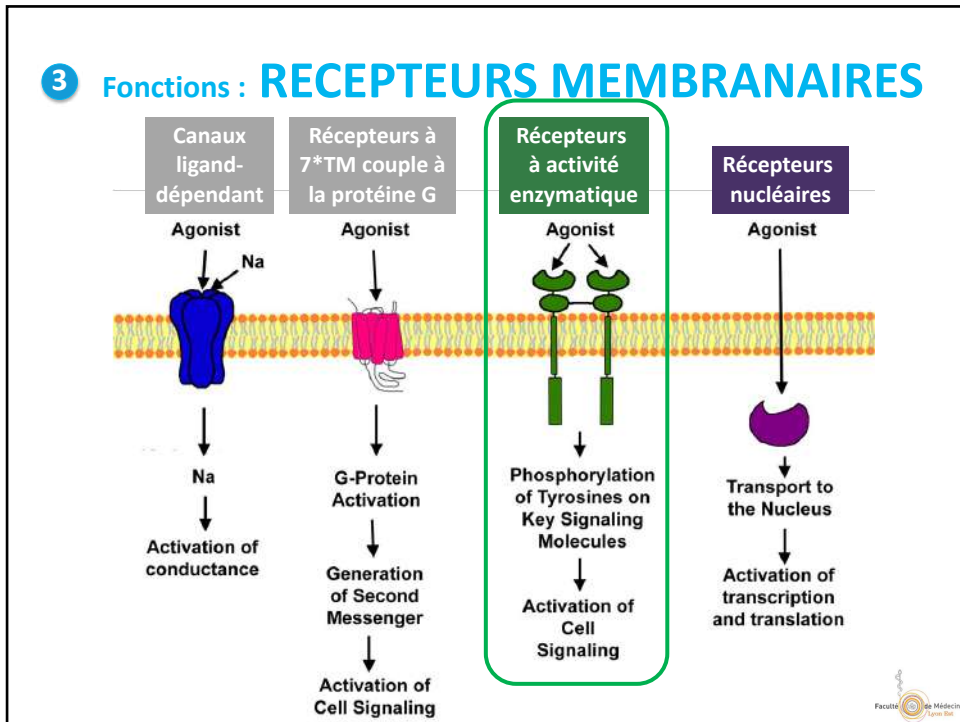
3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Récepteurs aux opioïdes (mu)

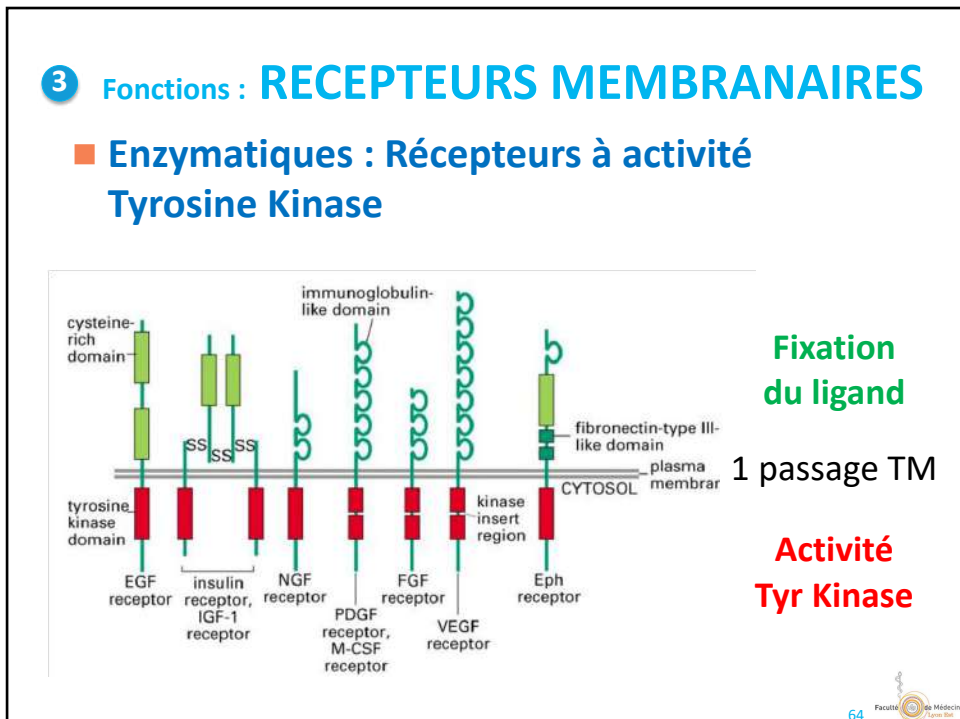


De moins en moins de récepteurs à la membrane
 ⇒ augmentation des doses pour avoir le même effet

62



63



64

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Activation d'un RTK

Tethered monomer Untethered monomer Ligand-stabilized extended conformation Ligand-induced activated dimers

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

65

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Activation de RAS

Ras = GTPase ancrée sous la membrane

EXTRACELLULAR SPACE

CYTOSOL

EGF signal molecule

activated receptor tyrosine kinase

Grb-2 adaptor protein

inactive Ras protein (GDP)

Ras GEF

active Ras protein (GTP)

Substrates

DAG

IP₃

ONWARD TRANSMISSION OF SIGNAL ALONG MULTIPLE PATHWAYS

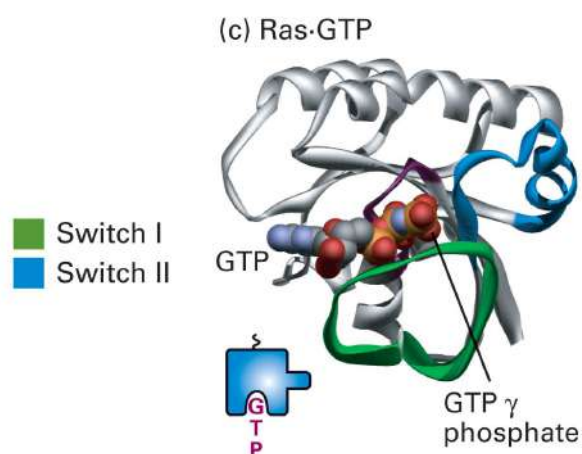
GEF : Guanine Nucleotide Exchange Factor

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

66

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

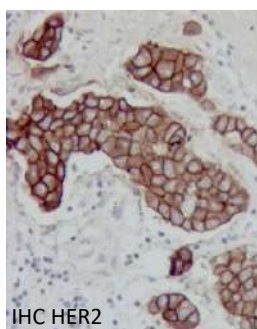
■ Activation de RAS



67

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Activation des RTK en cancérologie +++



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



Trastuzumab : **Ac monoclonal (ACM)** contre le
domaine extracellulaire d'HER2
⇒ bloque son activation

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



Gefitinib et **erlotinib** : inhibiteurs du
domaine kinase d'EGFR

68

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Activation des RTK en cancérologie +++

Extra cellular

Cytoplasm

Kinase domain

Gefitinib binding

Site de liaison du gefitinib

Verma et al. Scientific Reports DOI: [10.1038/srep33949](https://doi.org/10.1038/srep33949)

69

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Activation des RTK en cancérologie +++

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

EGFR-Mutation-Negative

Hazard ratio, 2.85 (95% CI, 2.05–3.98)
P<0.001
Events: gefitinib, 88 (96.7%); carboplatin plus paclitaxel, 70 (82.4%)

EGFR-Mutation-Positive

Hazard ratio, 0.48 (95% CI, 0.36–0.64)
P<0.001
Events: gefitinib, 97 (73.5%); carboplatin plus paclitaxel, 111 (86.0%)

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

70

3 Fonctions : RECEPTEURS MEMBRANAIRES

■ Récepteur à l'Insuline (InsR)

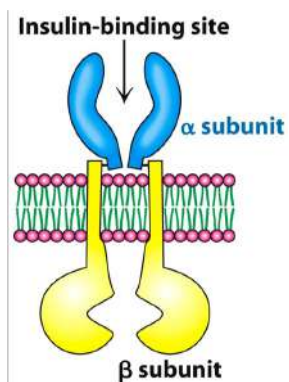
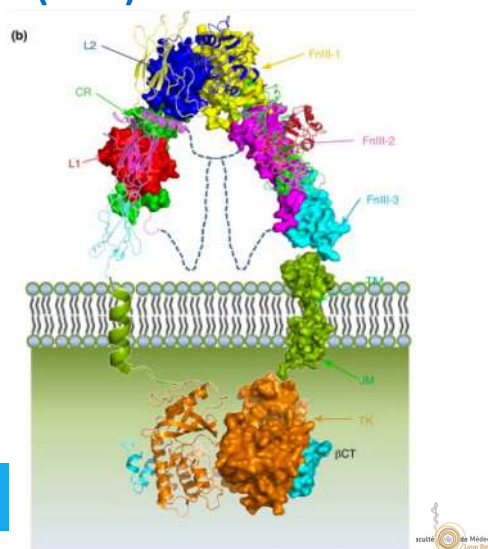


Figure 14.19
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

Liaison de
l'insuline



Entrée de Glucose
et stockage intra-cellulaire



71

Posez vos questions pendant le cours



1 Allez sur
wooclap.com

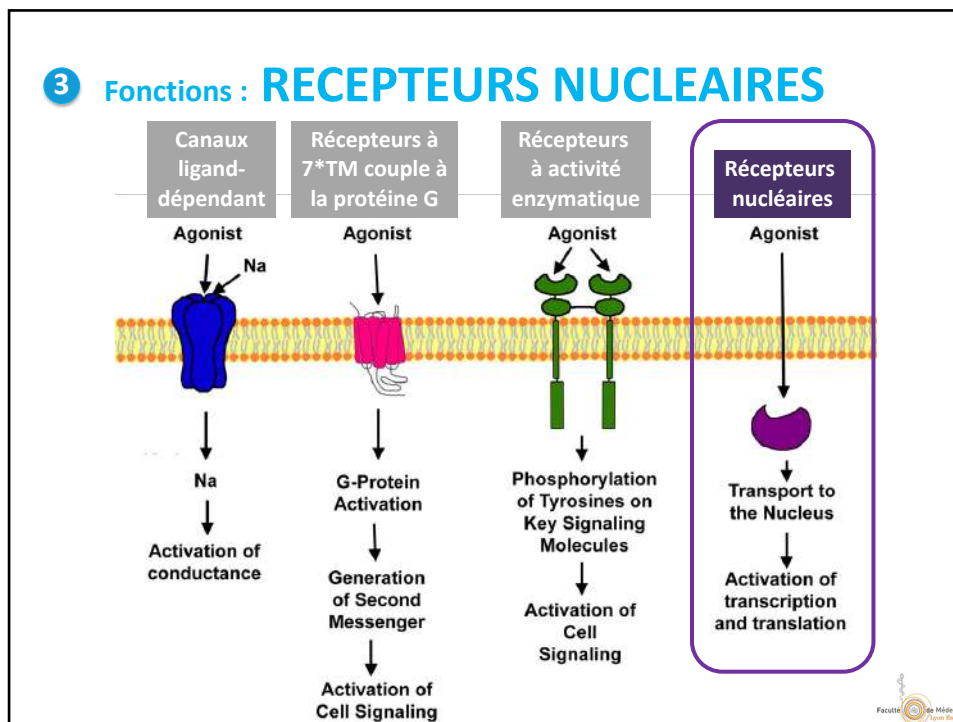
Entrez le
code
d'événement
dans le
bandeau
supérieur

Code
d'événement
DKSLHO

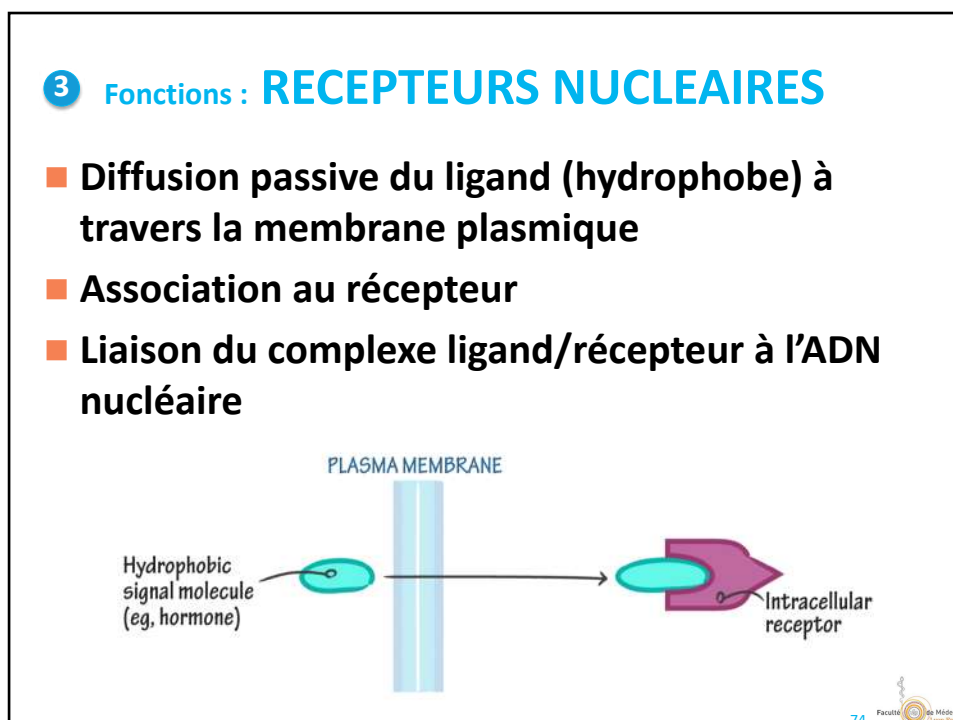
72



72



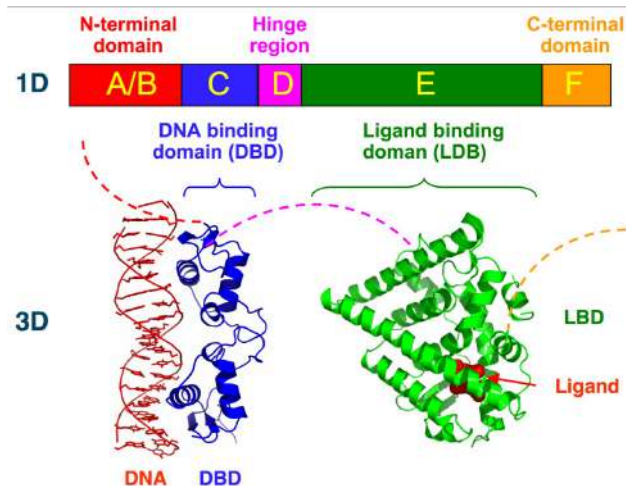
73



74

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

■ Structure d'un récepteur nucléaire

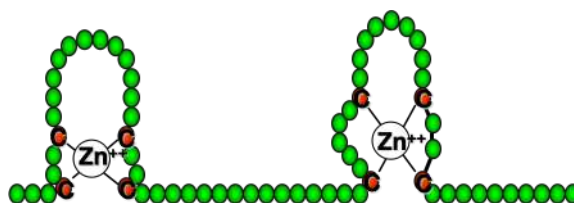


75

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

■ Domaine de liaison à l'ADN

■ Doigts de Zn



QKT CLI CGDEASGHYGALT CGS CKV
 FFKRAAEGKQKYL CAS CRNDTIDKF
 RRKN CPS CRLRKYEAGMTLG

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

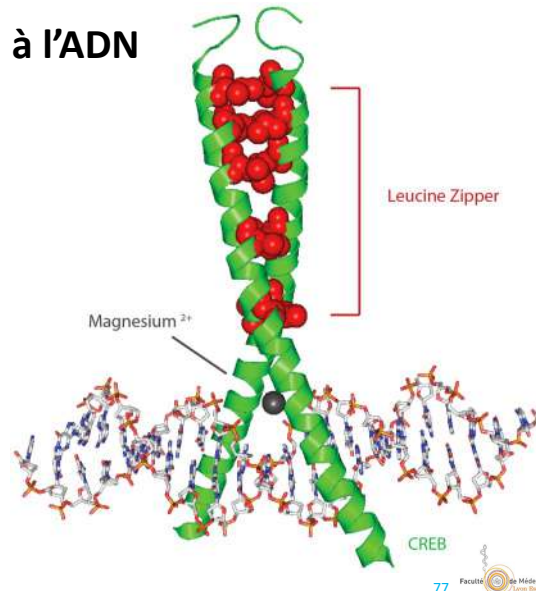
76

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

■ Domaine de liaison à l'ADN

- Doigts de Zn
- Leucine zipper

ERKRMRNR**IA**ASKC
 RKRKLERIAR**L**EEKV
 KTL**L**KAQNSEL**L**ASTA
 NML**L**TEQVA**L**Q**L**K

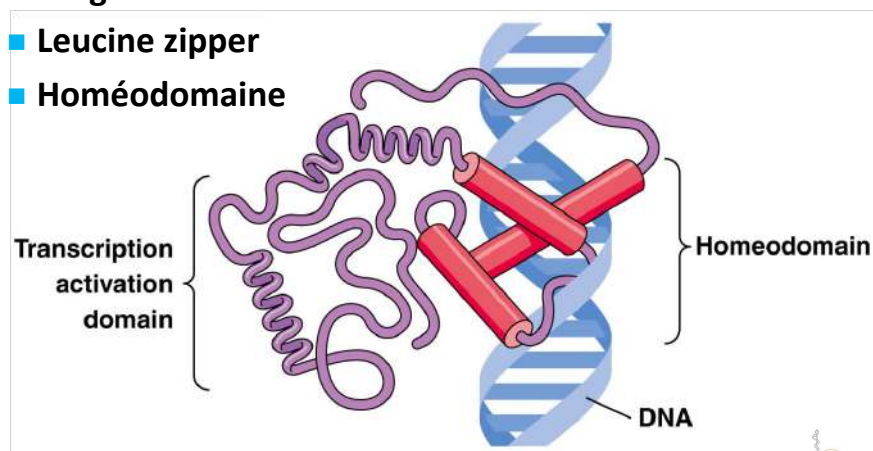


77

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

■ Domaine de liaison à l'ADN (DBD)

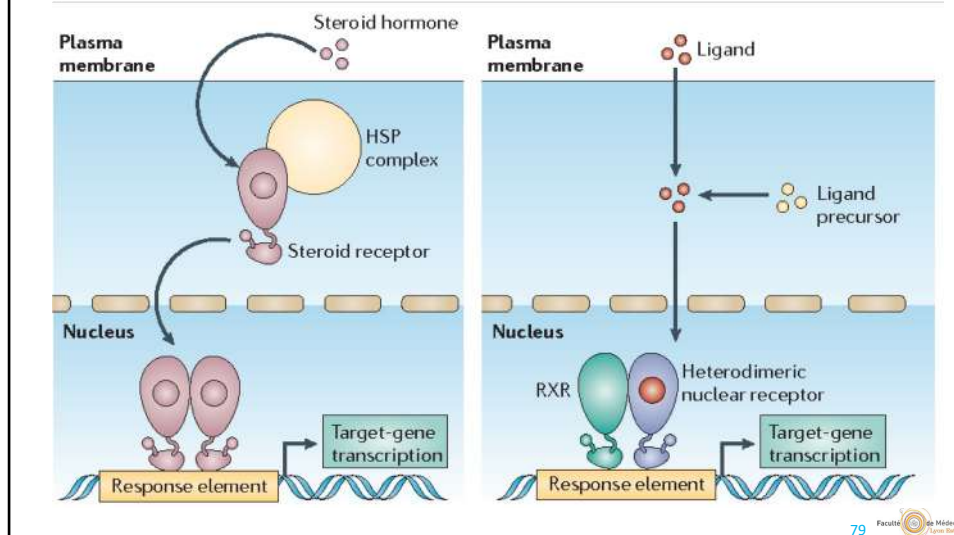
- Doigts de Zn
- Leucine zipper
- Homéodomaine



78

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

2 principaux types de récepteurs nucléaires

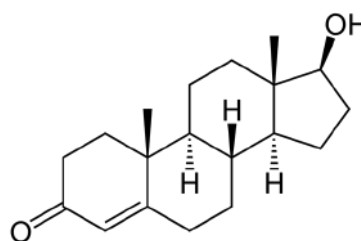


79

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...



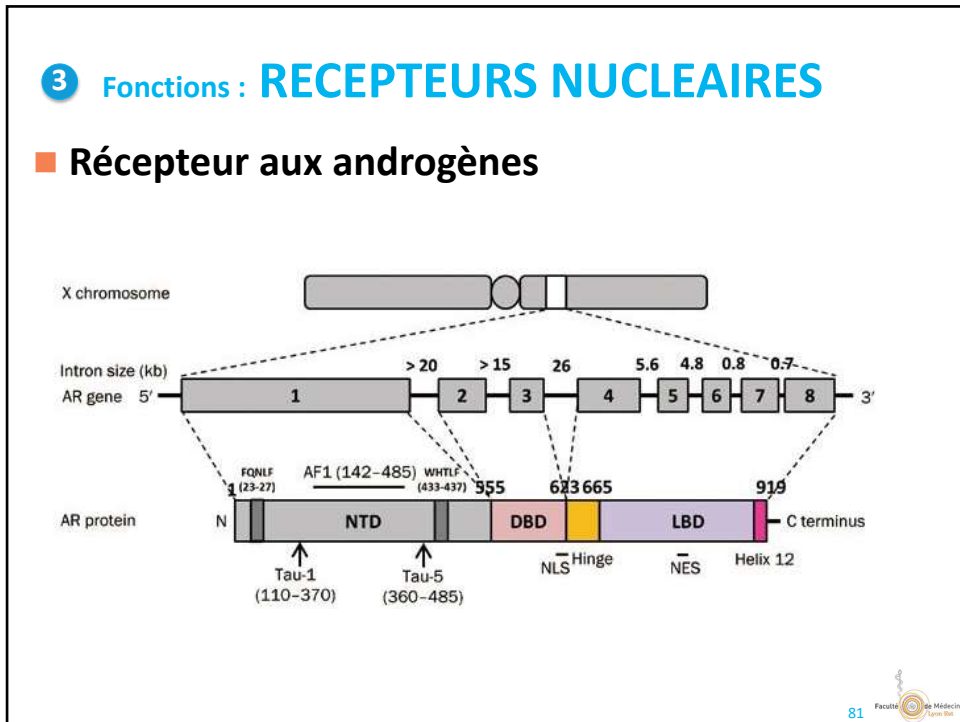
Testostérone

80 Faculté de Médecine Lyon-Sud

80

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

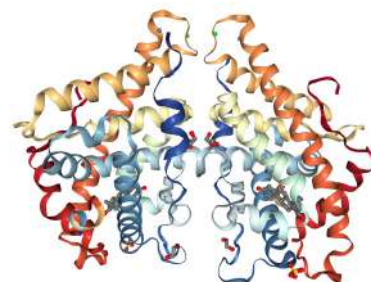
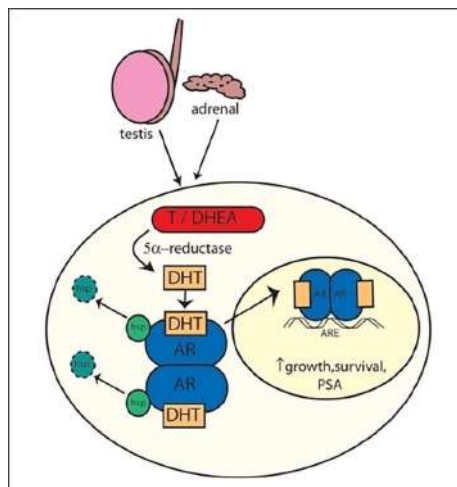
■ Récepteur aux androgènes



81

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

■ Récepteur aux androgènes



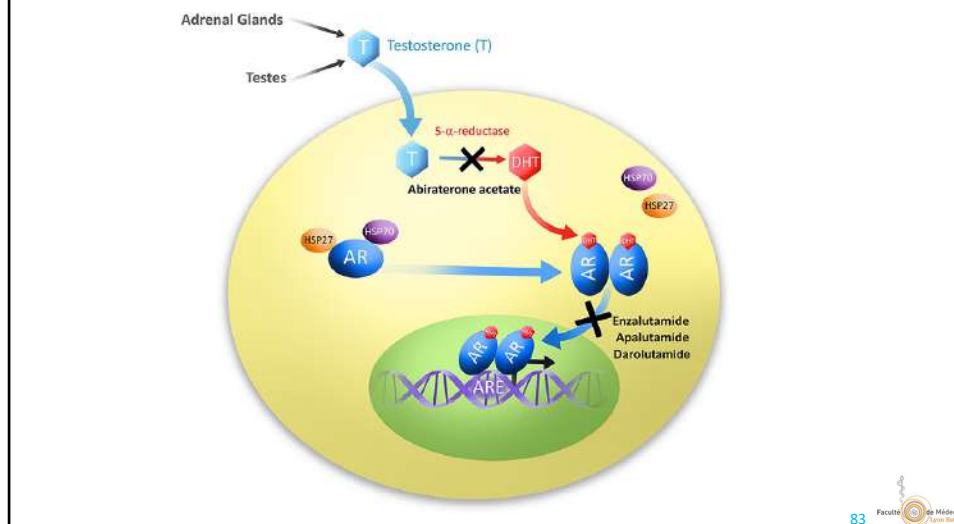
AR s/f dimérique

DHT = DiHydroTestostérone

82

3 Fonctions : RECEPTEURS NUCLEAIRES

■ Ciblage d'AR dans les cancers de la prostate



83

0 PLAN

■ Forme et Structure des Protéines

■ Fonction des Protéines

- Structure
- Transport
- Canaux
- Récepteurs
- Défense

■ Méthodes d'exploration des Protéines

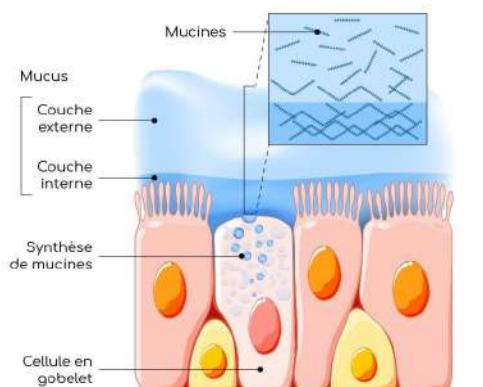
84

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...)



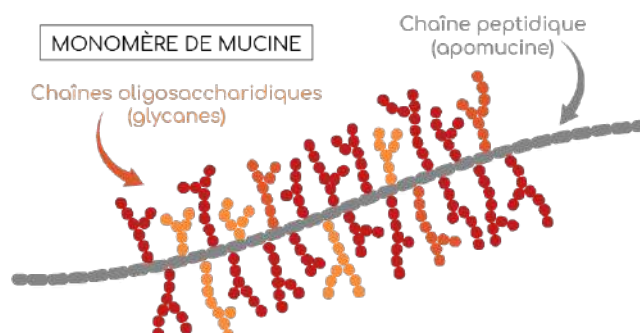
85 Faculté de Médecine Lyon-Sud

85

4 Fonction : DÉFENSE

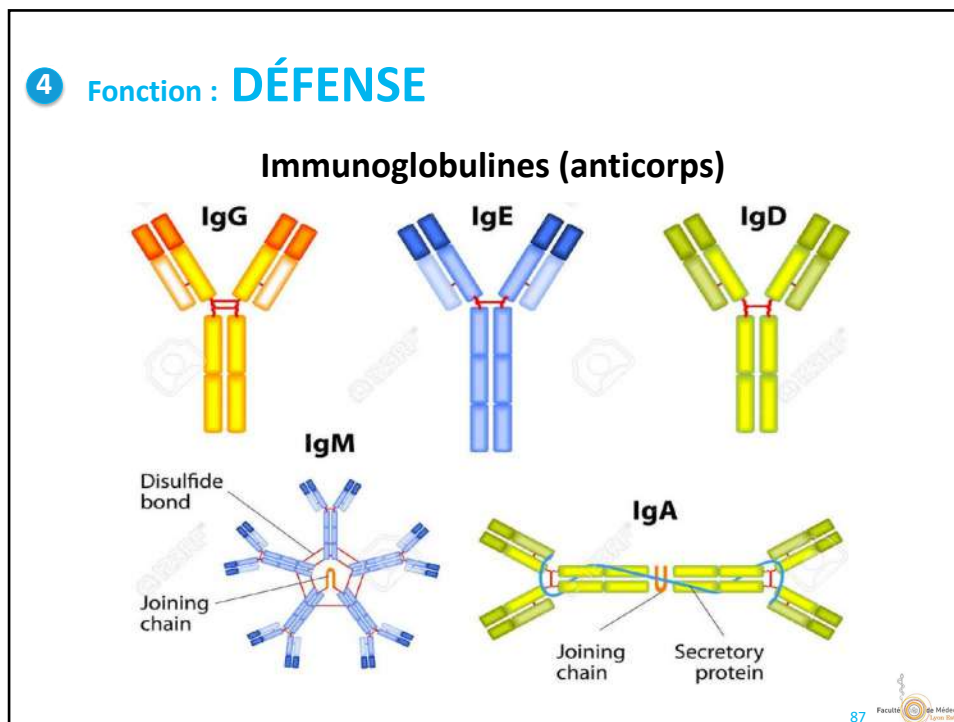
■ MUCINES

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

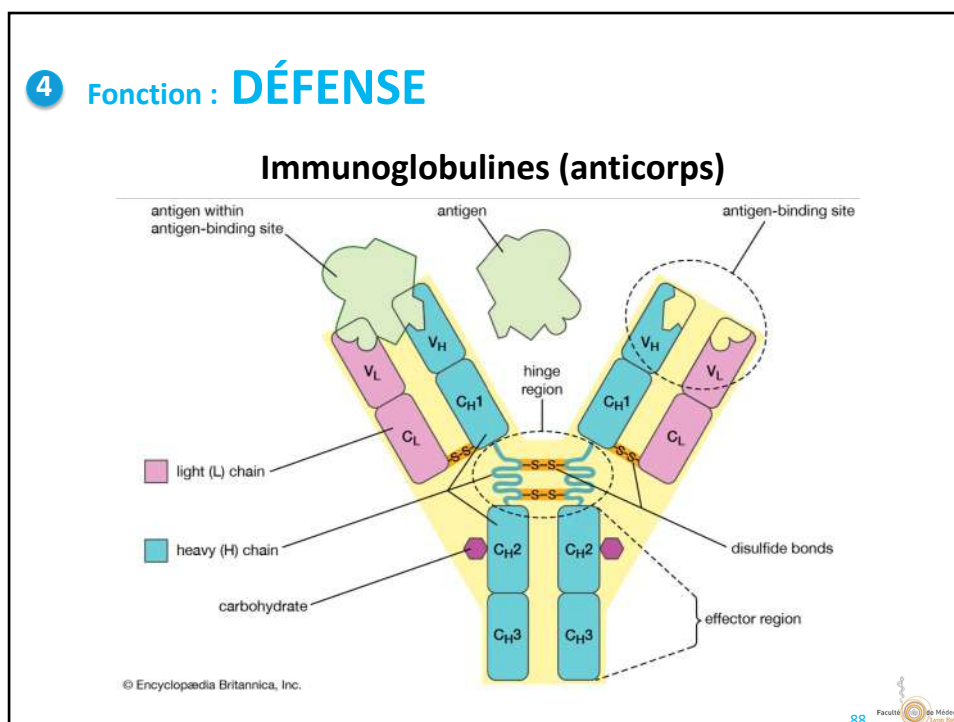


86 Faculté de Médecine Lyon-Sud

86



87



88

4 Fonction : **DÉFENSE**

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

Complexe d'attaque membranaire




89 

89

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**

90 

90

Evaluez-vous !



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

Code d'événement **DKSLHO**

91 