

Université Pierre et Marie Curie

Structures fonctions

Objectifs au cours de

Révisions Biochimie PCEM2

Révisions Biochimie métabolique

2002 - 2003

Pr. A. Raisonnier (alain.raisonnier@upmc.fr)

Mise à jour : 19 juin 2002
Relecture : Pr. A. Raisonnier

Plan du cours

3	Plan du cours
7	Objectifs
9	Partie I : Introduction
11	Chapitre 1 : Définitions
12	1.1 Sous-unités
13	1.2 Protomères
15	Partie II : Protéines transporteuses
17	Chapitre 2 : Définitions
18	2.1 Protéine transporteuse
19	Chapitre 3 : L'hémoglobine
20	3.1 Sous-unités des globines
21	3.2 Hème
22	3.3 2,3 DiPhosphoGlycérate = 2,3-DPG
23	3.4 Structure de la myoglobine
24	3.5 Désoxyhémoglobine
25	3.6 Oxyhémoglobine
26	3.7 Myoglobine ; hémoglobine
27	3.8 Gènes des α -globines
28	3.9 Gènes des β -globines
29	Partie III : Récepteurs
31	Chapitre 4 : Définitions
32	4.1 Récepteur

33		Chapitre 5 : Le récepteur des LDL
34	5.1	Récepteur des LDL
35	5.2	Domaine de liaison
36	5.3	Domaine homologue
37	5.4	Domaine glycosylé
38	5.5	Domaine transmembranaire
39	5.6	Domaine cytoplasmique
40	5.7	Transformation plasmatique des VLDL en LDL
41	5.8	Cycle du récepteur
42	5.9	Expression du récepteur
43		Partie IV : Enzymes
45		Chapitre 6 : Définitions
46	6.1	Enzyme
47		Chapitre 7 : La ribonucléase
48	7.1	Ribonucléase
49	7.2	Ribonucléase A
50	7.3	Structure spatiale de la ribonucléase
51	7.4	Site actif : complexe enzyme-substrat
52	7.5	Protonation de l'His 12
53	7.6	Libération de l'ARN
54	7.7	Entrée de la molécule d'eau
55	7.8	Protonation de l'His 119
56	7.9	Libération du nucléotide hydrolysé
57		Partie V : Protéines contractiles
59		Chapitre 8 : Définitions
60	8.1	Protéine contractile
61		Chapitre 9 : Le muscle strié
62	9.1	Myofibrille
63	9.2	Filament fin
64	9.3	Filament épais
65	9.4	Contraction

- 66 9.5 Récepteur nicotinique
- 67 9.6 Transconformations
- 68 9.7 Activité de la myosine

69 **Partie VI : Protéines immunitaires**

71 **Chapitre 10 : Définitions**

- 72 10.1 Immunoglobuline

73 **Chapitre 11 : Les immunoglobulines**

- 74 11.1 Sous-unités des immunoglobulines
- 75 11.2 Immunoglobulines G
- 76 11.3 Immunoglobulines A
- 77 11.4 Immunoglobulines M
- 78 11.5 Chaîne lourde

79 **Partie VII : Glycoprotéines**

81 **Chapitre 12 : Définitions**

- 82 12.1 Glycoprotéines
- 83 12.2 Protéines plasmatiques

85 **Chapitre 13 : Les glycoprotéines**

- 86 13.1 Asn : liaison et noyau central
- 87 13.2 Asn : mannotriochitobiose
- 88 13.3 Asn : transferrine
- 89 13.4 Asn : lipoprotéine
- 90 13.5 α 1-inhibiteur des protéases
- 91 13.6 Ser/Thr : liaison (mucine)
- 92 13.7 Ser : fétuine
- 93 13.8 Groupes sanguins
- 94 13.9 HO-Lys : liaison (collagène)
- 95 13.10 Lectines
- 96 13.11 Endoglycosidases

Objectifs

- Connaître¹ la structure, décrire les domaines d'une protéine qui participent à la fonction.
- Donner un exemple² de protéine transporteuse en montrant les structures et les conditions qui participent à la liaison du ligand et à sa dissociation : hémoglobine,...
- Donner un exemple de canal ou de récepteur membranaire en montrant les structures et les conditions qui permettent son ouverture ou le passage de son ligand : canal chlore, récepteur des LDL,...
- Donner un exemple d'enzyme en montrant les structures qui participent à la liaison du substrat, à la catalyse enzymatique et à la dissociation du complexe : ribonucléase,...
- Donner un exemple de protéine contractile en montrant les structures et les liaisons permettant la réponse aux signaux, la contraction et le relâchement.
- Donner un exemple d'anticorps en montrant les structures qui permettent la reconnaissance spécifique de l'antigène et la liaison à la membrane.
- Donner un exemple de glycoprotéine en montrant les structures qui permettent la fixation des oligosaccharides et les principaux types de motifs rencontrés.

1. Connaître

corps chimique : écrire sa formule développée, énumérer les molécules simples dans une structure complexe, expliquer une expérience mettant en évidence une propriété physique ou chimique

image : dessiner un objet ou une structure

réaction : écrire l'équation chimique

voie métabolique : établir son bilan chimique à partir des réactions de chaque enzyme.

2. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.

Partie I

Introduction

Rappel des objectifs

- Connaître¹ la structure, décrire les domaines d'une protéine qui participent à la fonction.

1. Connaître

corps chimique : écrire sa formule développée, énumérer les molécules simples dans une structure complexe, expliquer une expérience mettant en évidence une propriété physique ou chimique

image : dessiner un objet ou une structure

réaction : écrire l'équation chimique

voie métabolique : établir son bilan chimique à partir des réactions de chaque enzyme.

Chapitre 1

Définitions

1.1 Sous-unités

SOUS-UNITE (d'une protéine) :

- **Chaîne d'acides aminés constituant une partie de la structure quaternaire d'une protéine**

SF 60

- Lorsqu'une protéine est composée de plusieurs chaînes d'acides aminés, chacune de ces chaînes est une sous-unité de la protéine.
- L'arrangement spatial des sous-unités constitue la structure quaternaire de la protéine.

1.2 Protomères

PROTOMERE :

- **Chacune des parties équivalentes de la structure répétitive d'un corps chimique appelé "polymère"**

SF 61

- Les corps chimiques dont la molécule est constituée de répétitions multiples d'un même ensemble d'atomes sont des polymères. L'unité structurale ainsi répétée est un protomère ou monomère. Lorsque le nombre de répétitions est faible le polymère est appelé oligomère.
- Une protéine constituée de sous-unités identiques est un oligomère.
- Chaque protomère d'une protéine oligomérique peut être formé de plusieurs sous-unités.

Partie II

Protéines transporteuses

Rappel des objectifs

- Donner un exemple¹ de protéine transporteuse en montrant les structures et les conditions qui participent à la liaison du ligand et à sa dissociation : hémoglobine,...

1. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.

Chapitre 2

Définitions

2.1 Protéine transporteuse

PROTEINE TRANSPORTEUSE

- **Protéine capable de fixer un ligand dans un tissu ou dans un compartiment cellulaire et de s'en dissocier dans un autre.**

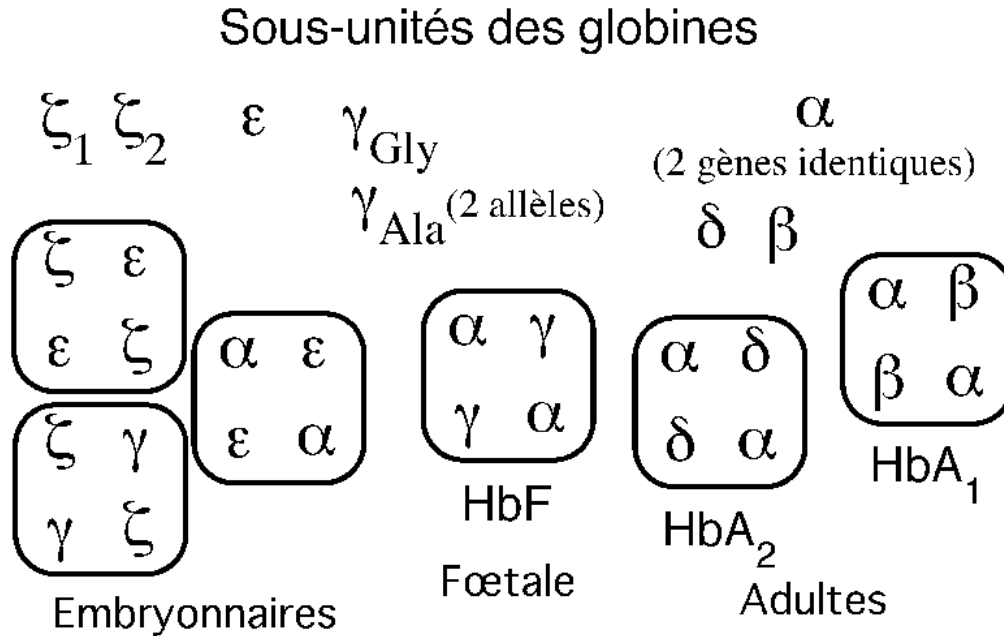
SF 01

- Les protéines, par la diversité des acides aminés dont elles sont constituées et par la variation infinie de leurs structures primaires, peuvent assurer de multiples fonctions dans un organisme vivant.
- La plus simple de ces fonctions est de fixer une molécule de manière spécifique. Cela implique que la protéine est capable de reconnaître cette molécule et qu'elle peut créer une liaison plus ou moins forte avec elle.
- On appelle **ligand** la molécule ainsi reconnue spécifiquement et **site de fixation** les radicaux des acides aminés qui participent à l'établissement des liaisons avec le ligand.
- Une protéine capable de fixer un ligand dans un endroit et de le relacher dans un autre effectue un transport de ce ligand. Ce transport peut s'effectuer d'un compartiment cellulaire vers un autre (cytoplasme → noyau, par exemple), ou bien à travers une membrane, ou encore dans la circulation sanguine d'un tissu vers un autre tissu. Pour que le transport soit efficace, il faut que l'affinité protéine transporteuse/ligand soit plus grande au point de départ qu'au point d'arrivée.

Chapitre 3

L'hémoglobine

3.1 Sous-unités des globines

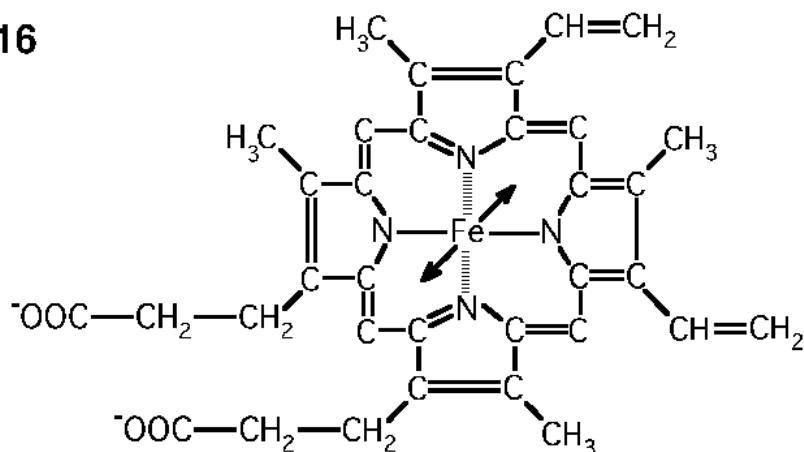


SF 02

- L'hémoglobine (Hb) est une protéine transporteuse d'oxygène. Sa masse moléculaire est de 64458 daltons. Elle est constituée de 4 **protomères** presque identiques.
- Les protomères sont formés d'une seule **sous-unité** chacun, mais ces sous unités sont exprimées à partir de neuf gènes différents, aboutissant à des formes différentes du tétramère.
- Chez l'embryon, l'hémoglobine est formée de deux fois deux chaînes associées : Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Portland ($\zeta_2\gamma_2$) ou Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$). Durant la vie foetale, l'hémoglobine F est formée de deux chaînes α avec deux chaînes γ (γ Ala ou γ Gly). Selon les individus, le gène γ Gly est exprimé avec une Ile ou une Thr en position 75 (**allèles**).
- Chez l'adulte, plus de 95% de l'hémoglobine est de type A1 ($\alpha_2\beta_2$). L'hémoglobine A2 ($\alpha_2\delta_2$) ne dépasse pas 3%.

3.2 Hème

616



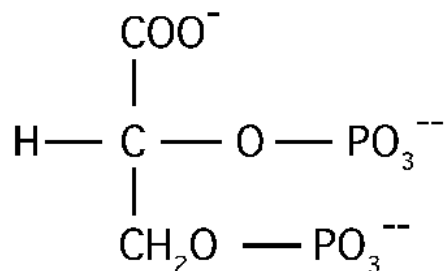
Hème

SF 03

- L'hémoglobine est constituée de quatre sous-unités polypeptidiques associées chacune à un cofacteur lié : l'hème. L'hème est lui-même formé d'une structure aromatique et d'un atome de fer.
- Cette structure aromatique ou porphyrine est constituée de quatre noyaux pyrrol, comprenant chacun un atome d'azote et 4 de carbone. Les carbones périphériques de ces noyaux sont substitués par des chaînes latérales courtes qui lient la porphyrine aux radicaux des acides aminés de la protéine.
- Au centre de la porphyrine, l'atome de fer est lié par six valences (on dit hexacoordiné). 4 de ces directions fixent le fer sur les 4 atomes d'azote de la porphyrine. Une valence du fer est liée à un des azotes d'une histidine de l'hélice F (His proximale), et la dernière à une histidine de l'hélice E (His distale).
- Cette structure peut recevoir une molécule d'oxygène (O₂). Lors de la fixation de l'oxygène, l'atome de fer se rapproche de l'histidine proximale. L'oxygène transporté s'interpose entre l'atome de fer et l'His distale.

3.3 2,3 DiPhosphoGlycérate = 2,3-DPG

266



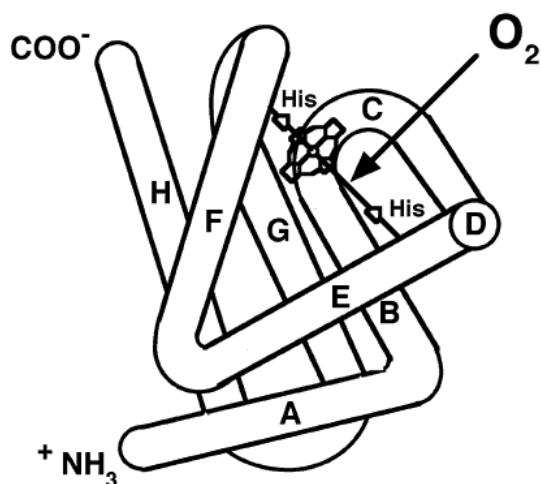
2,3 DiPhosphoGlycérate = 2,3 DPG

SF 04

- Le 2,3 DiPhosphoGlycérate (2,3-DPG) est un ligand de l'hémoglobine. C'est un anion fort, dont les trois fonctions acides sont ionisées au pH des globules rouges.
- La liaison 2,3-DPG ↔ hémoglobine est maximum à pH neutre. Elle décroît lorsque la concentration d'hémoglobine augmente, en présence d'oxygène ou de gaz carbonique.
- La liaison 2,3-DPG ↔ hémoglobine favorise le passage de l'hémoglobine à la forme désoxygénée.
- Le 2,3-DPG est aussi un coenzyme de la phosphoglycérate mutase, une enzyme de la glycolyse.

3.4 Structure de la myoglobine

Structure de la myoglobine

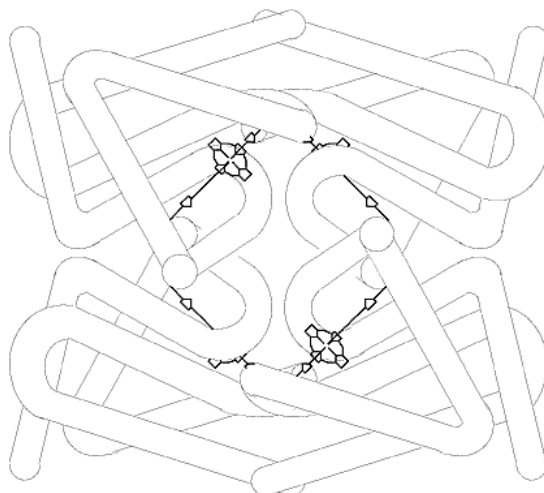


SF 05

- La myoglobine est une protéine transporteuse d'oxygène, fonctionnellement identique à l'hémoglobine, mais constituée d'une seule sous-unité.
- Cette sous-unité contient sept hélices α : chacune de ces structures est désignée par une lettre capitale : A, B, C, D, E, F, G, H. Les acides aminés de la myoglobine ou de l'hémoglobine sont désignés par la lettre de l'hélice à laquelle ils appartiennent et par leur rang dans la structure primaire de cette hélice : exemple l'Arg H23 est le 23^{ème} acide aminé de l'hélice H à l'extrémité COOH terminale des sous-unités.
- Le noyau hème est situé dans une crevasse de la structure tertiaire, où les acides aminés sont hydrophobes. Des liaisons hydrophobes et quelques liaisons électrostatiques lient la porphyrine à la chaîne polypeptidique.
- L'atome de fer est hexacoordiné, c'est à dire qu'il donne six valences, quatre pour les azotes de la porphyrine et deux pour deux His de la protéine. L'une de ces liaisons est le site de fixation de la molécule d'oxygène.

3.5 Désoxyhémoglobine

Désoxyhémoglobine

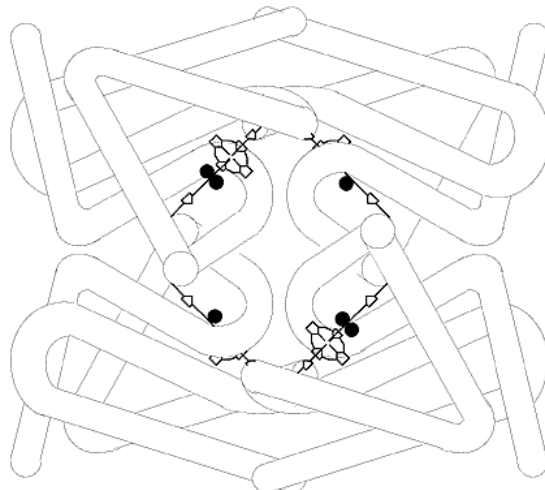


SF 06

- La structure quaternaire de l'hémoglobine associe deux à deux des chaînes de type α ou β (Hb A1).
- En milieu plus acide, l'hémoglobine fixe des protons ce qui inhibe la fixation de l'oxygène (effet Bohr). L'hémoglobine se présente alors sous la forme désoxygénée ou désoxyhémoglobine.
- La désoxyhémoglobine a au contraire une affinité plus forte pour le 2,3-DPG.
- Ces différences sont le résultat de modifications légères des structures secondaires des sous-unités, en particulier des acides aminés de l'extrémité COOH terminale : la Tyr H22 dont le radical aromatique est tourné vers la crevasse hydrophobe dans la désoxyhémoglobine, va se tourner vers l'extérieur de la molécule lors de la fixation de l'oxygène.

3.6 Oxyhémoglobine

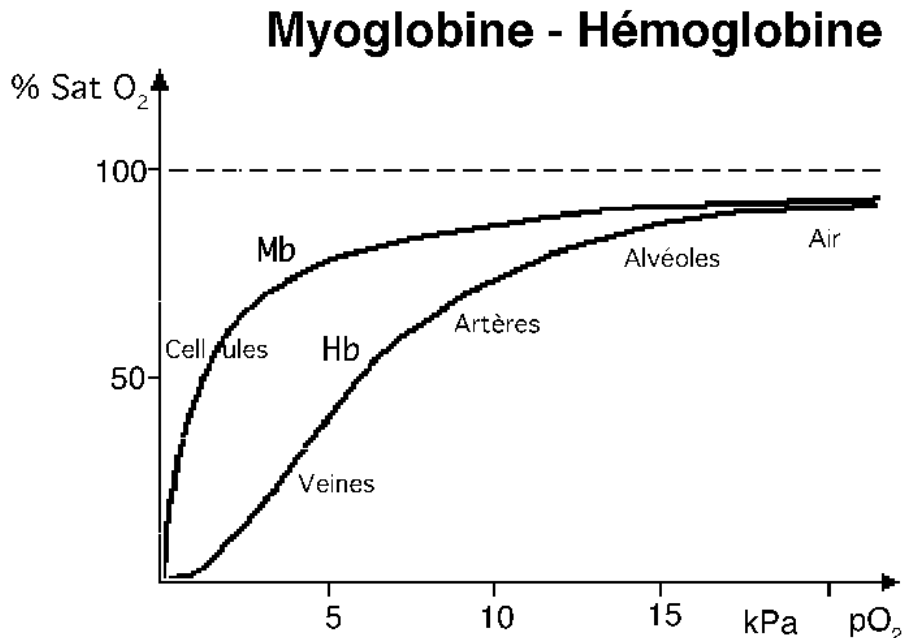
Oxyhémoglobine



SF 07

- La chaîne α a plus d'affinité pour l'oxygène et passe en premier à la forme oxygénée.
- Le passage d'une chaîne α à la forme oxygénée modifie sa structure (transconformation) et par l'intermédiaire des liaisons électrostatiques qui unissent les chaînes cette transconformation va modifier la structure des trois autres protomères (allostérie) de telle façon que leur affinité pour l'oxygène va augmenter (la constante de dissociation diminue) : il y a une véritable coopérativité entre les chaînes pour la fixation de l'oxygène.

3.7 Myoglobine ; hémoglobine



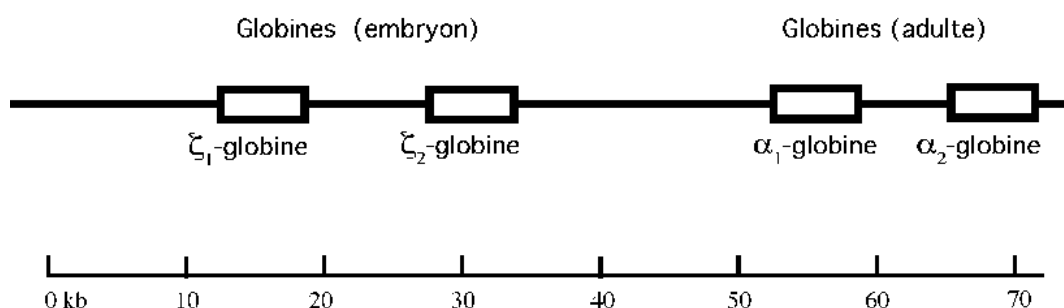
SF 08

- La myoglobine est une protéine qui transporte l'oxygène dans le cytoplasme des cellules. Sa vitesse de transport de l'oxygène en fonction de la pression de ce gaz, est de type michaelien et la courbe qui la représente est une hyperbole.
- L'hémoglobine est une protéine qui transporte l'oxygène dans les globules rouges. Sa vitesse de transport de l'oxygène en fonction de la pression de ce gaz, est de type allostérique et la courbe qui la représente est une sigmoïde. La coopération entre les protomères confère à l'hémoglobine une grande affinité pour l'oxygène dans les poumons où il est abondant, et au contraire une faible affinité pour l'oxygène dans les tissus où il est transmis aux cellules.
- L'hémoglobine a donc un comportement différent d'un organe à l'autre lorsque les pressions d'oxygène sont différentes. Cette protéine s'adapte mieux aux conditions du milieu grâce à l'allostérie.

3.8 Gènes des α -globines

Gènes des α -globines

Chromosome 16

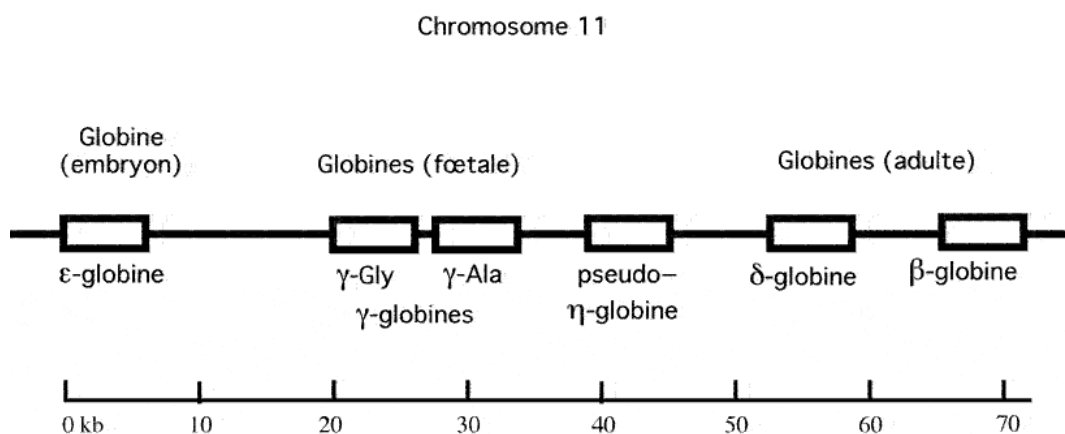


SF 09

- Plusieurs gènes existent pour exprimer les chaînes d'acides aminés qui constituent l'hémoglobine : α -globines sur le chromosome 16 et β -globines sur le chromosome 11. Sur ces deux chromosomes il existe plusieurs gènes exprimés successivement au cours du développement de l'individu dans les hémoglobines embryonnaires, fœtales et adultes.
- Sur le chromosome 16, il y a deux gènes exprimés dans les hémoglobines embryonnaires les gènes ζ (= dzéta) : ζ_1 et ζ_2 . Plus loin dans la même région de l'ADN, se trouvent deux gènes presque identiques qui codent tous les deux pour la chaîne α de l'hémoglobine adulte.

3.9 Gènes des β -globines

Gènes des β -globines



SF 10

- L'ensemble des cinq gènes de globine du chromosome 11 constitue un groupe de gènes (*cluster*). Les cinq gènes sont dérivés dans l'évolution à partir d'un gène ancestral unique (chez les Invertébrés) par duplications successives.
- Le gène ϵ -globine est à l'extrémité 5' du groupe de gènes. Après un long intergène, on rencontre les deux gènes des γ -globines (γ -Gly et γ -Ala). Dans l'intergène suivant se trouve un pseudogène η -globine, qui n'est plus exprimé. Enfin vers l'extrémité 3' se rencontrent successivement les deux gènes exprimés chez les adultes δ -globine et surtout β -globine.

Partie III

Récepteurs

Rappel des objectifs

- Donner un exemple¹ de canal ou de récepteur membranaire en montrant les structures et les conditions qui permettent son ouverture ou le passage de son ligand : canal chlore, récepteur des LDL,...

1. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.

Chapitre 4

Définitions

4.1 Récepteur

RECEPTEUR

- **Protéine cellulaire ayant pour ligand une molécule provenant du milieu extracellulaire.**

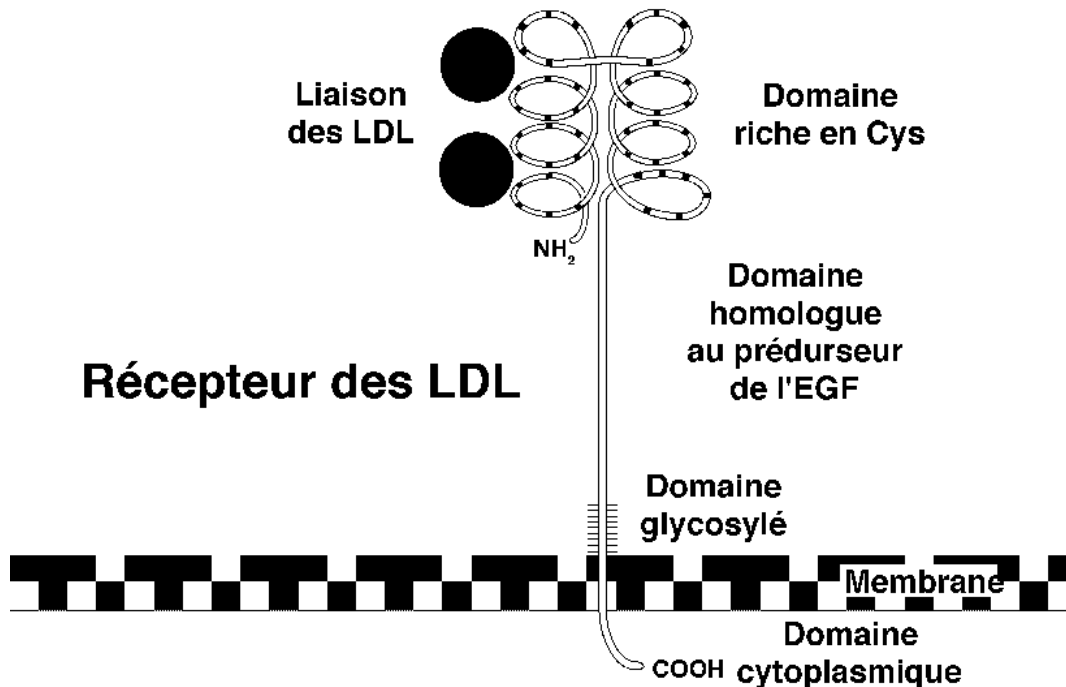
SF 11

- La membrane plasmique des cellules est une barrière physiologique limitant les milieux extra- et intracellulaires, qui constitue un obstacle pour les molécules du milieu extérieur.
- Dans un grand nombre de cellules, les membranes sont recouvertes de protéines dont certaines (récepteurs membranaires) sont génétiquement déterminées pour reconnaître et lier de façon stéréospécifique certaines molécules du milieu extérieur (ligands).
- La formation du complexe ligand-récepteur membranaire déclenche soit l'internalisation de l'ensemble, soit l'activation de voies métaboliques ou d'enzymes catalysant dans le cytoplasme des réactions spécifiques.
- Les ligands sont souvent des molécules informationnelles (hormones, neurotransmetteurs, facteurs de croissance) ou bien des nutriments transportés par des protéines spécifiques (fer par la transferrine, cholestérol par les LDL).

Chapitre 5

Le récepteur des LDL

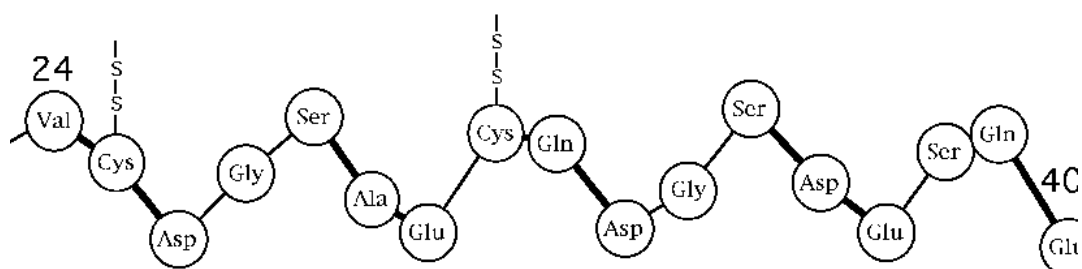
5.1 Récepteur des LDL



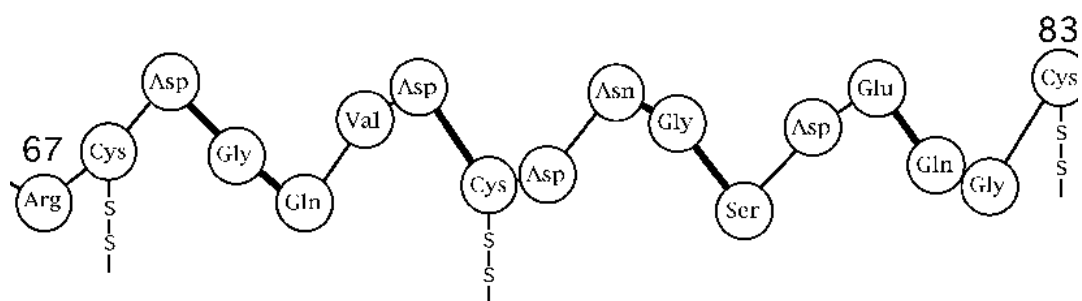
SF 12

- Les lipoprotéines sont des particules formées de lipides et de protéines (apolipoprotéines) dont la fonction est de permettre la circulation des lipides dans le sang. Elles se distinguent par leur densité d'autant plus basse qu'elles sont riches en lipides par rapport aux apolipoprotéines. Les lipoprotéines de basse densité (*low density lipoproteins* = LDL) sont formées d'apolipoprotéine B100 (apoB100) accompagnée d'une masse de lipides comprenant beaucoup de stérides (esters de cholestérol).
- Les cellules qui ont besoin de cholestérol pour leur métabolisme, expriment à leur surface une protéine (récepteur) capable de reconnaître les LDL, puis de les faire entrer dans la cellule (internalisation) où elles sont digérées par les lysosomes libérant le cholestérol que la cellule va utiliser.
- Ce récepteur est une glycoprotéine de 839 acides aminés pesant 160000 daltons. De l'extrémité NH₂-terminale à l'extrémité COOH-terminale, on distingue cinq domaines :
 - domaine de liaison, riche en cystéines comprenant quatre sites de fixation du ligand (LDL),
 - domaine homologue avec le récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*),
 - domaine de liaison de chaînons glucidiques,
 - domaine transmembranaire,
 - domaine cytoplasmique.

5.2 Domaine de liaison



Domaine de liaison d'une LDL



SF 13

- L'extrémité NH₂-terminale du récepteur des LDL présente une structure particulière à plusieurs égards :
- La séquence primaire des exons successifs est répétitive et on peut voir une convergence nette des séquences des fragments suivants (n° des acides aminés) : 1-38, 41-81, 82-120, 121-159, 170-208, 209-247, 248-288, 291-322. Dans ces séquences on trouve à des positions semblables des acides aminés acides et des cystéines.
- Ces séquences ont une structure secondaire en hélice α . Les acides aminés acides (Asp et Glu) sont spécifiquement tournés du même côté de l'hélice vers l'extérieur de la protéine. Les cystéines tournées en sens opposé, sont responsables de liaisons covalentes (structure tertiaire) qui maintiennent la position spatiale des hélices α .
- Il en résulte que la surface de ce domaine de liaison présente des sites riches en acides aminés porteurs de charges négatives au pH du sang (7,35). Ces charges permettent la liaison spécifique des LDL, dont l'apoB100 présente un site de fixation riche en acides aminés chargés positivement (Arg, Lys). Les liaisons électrostatiques entre ces deux protéines assurent la fixation du ligand.

5.3 Domaine homologue

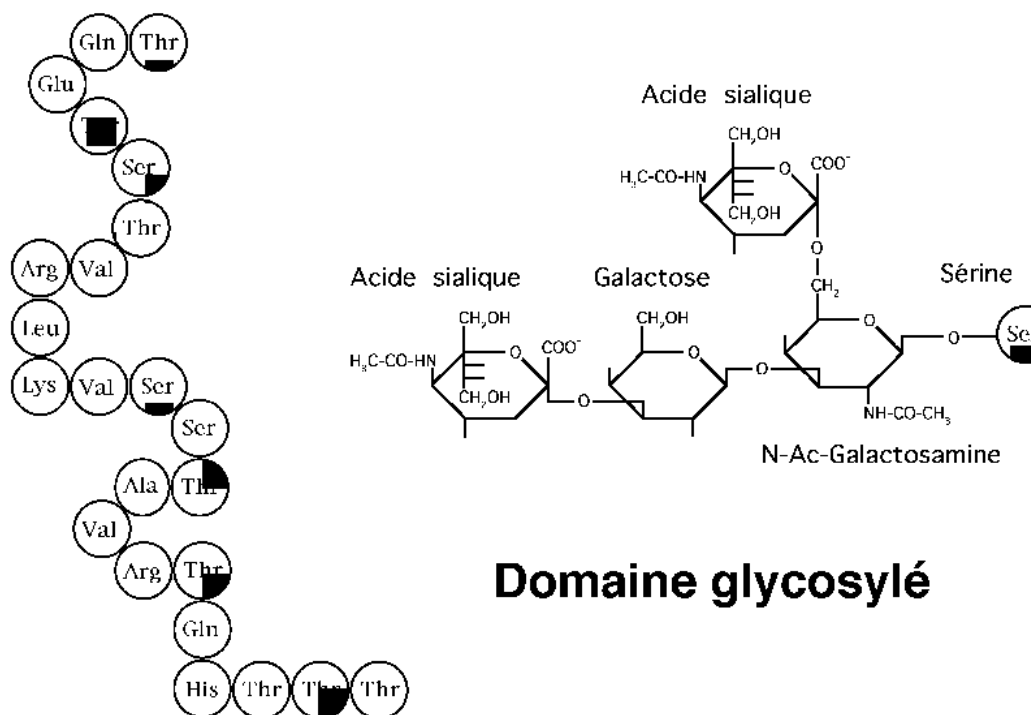
```
FQLVAQ-RRCEDIDECQDPDT--CSQLCVNLE-GGYKCQCEEGF
SVLGRDGTCTG---CSSPDNGGCSQICLPLRPGSWECDCFPGY
QLDPHTKACKAVGSIAYLFFETNRHEVRKMTLDRSEYTSLIPNLR
DLQSDRKSCAASGPQPLLLFANSQDIRHMHFDCTDYKVLLSRQM
NVV-ALDTEVASNRIYWSDL SQRMICSTQLDRAHGVSSYDTVIS
GMVFALDYDPVESKIYFAQTALKWIERANMDGSQR----ERLIT
RDIQAPDGLAVDWIHSNIYWTD SVLGT VSVADTKCVKRKTLFRE
EGVDTLEGLALDWIGRRIYWTD SGKSVVGGSDL SGKHHRIIQE
NGSKPRAIVVDPVHGFMYWTDWGT PAKIKKGG LNVVDIYSLVTE
RISRPRGI AVHPRARRLFWTDVGMSPRIESASLQGS DRVLIASS
NIQWPNGITLDLLSGRLYWVDSKLHSISSIDVNGGNRKTILEDE
NLLLEPSGITIDYLTDTLYWCDTKRSVIEMANLDGSKRRRLIQND
KRLAHPFSLAVFEDKFW-TDIINEAIFSANRLTGSDVNLLAEN
--VGHPFSLAVFEDHL-WVSDWAIPSVIRV NKRTGQNRVRLQGS
```

Domaine homologue

SF 14

- Les récepteurs présents à la surface des membranes cellulaires ont une fonction commune propre à la reconnaissance d'un ligand spécifique du milieu extracellulaire.
- Cette fonction résulte de l'expression spécifique d'une structure issue du gène de chaque récepteur : il est donc logique que ces gènes présentent une homologie et codent pour des protéines également homologues.
- Cette homologie est bien illustrée par le deuxième domaine du récepteur des LDL dont la structure primaire présente des ressemblances évidentes avec celle d'un autre récepteur dont le ligand est un facteur de croissance l'EGF (*epidermal growth factor*).
- On trouve en effet dans ce domaine extracellulaire pour les deux récepteurs aux mêmes positions des acides aminés identiques (soulignés) ou dont les propriétés sont semblables (de même couleur).

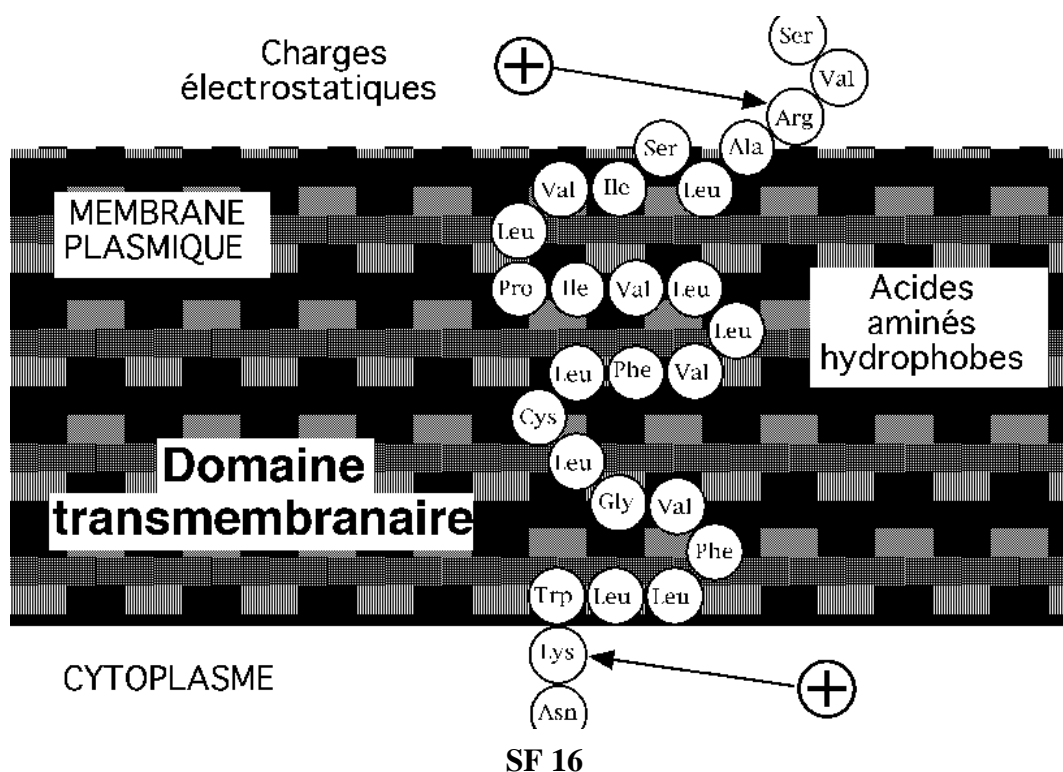
5.4 Domaine glycosylé



SF 15

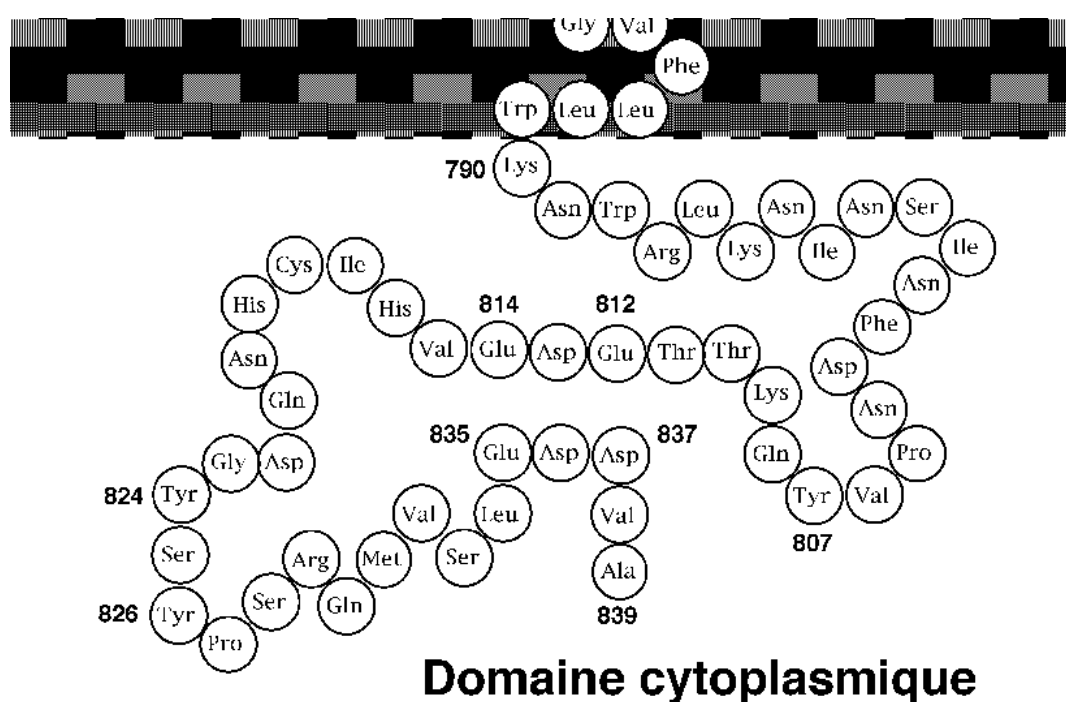
- La surface extérieure de la membrane plasmique d'une cellule est tapissée de glycoprotéines et de glycolipides qui forment une zone hydrophile en avant de la membrane et facilite le contact entre les nutriments ou les molécules informationnelles et la membrane proprement dite.
- Pour que le récepteur soit correctement situé par rapport à cette membrane il faut qu'il possède un domaine hydrophile au niveau de ces structures glycosylées et un domaine hydrophobe au niveau de la membrane elle-même.
- Le domaine hydrophile est riche en oligosaccharides fixés de façon covalentielle sur les fonctions alcool des sérines ou des thréonines très fréquentes dans la structure primaire à cet endroit.
- Les oligosaccharides liés de cette façon sont constitués à la base d'un chaînon β -Galactosyl-1,3- β -N-Acétyle-Galactosaminyl-1-O-Sérine, sur lequel sont liés des acides neuraminiques. L'ensemble porte donc des fonctions acides carboxyliques et des fonctions alcools qui le rendent particulièrement polaire et hydrophile.

5.5 Domaine transmembranaire



- Le récepteur des LDL doit présenter son site de fixation dans le liquide extracellulaire, sur la face externe de la membrane plasmique. Il doit donc être lié à cette membrane et orienté spécifiquement vers l'extérieur (en haut de l'image).
- La membrane plasmique (en bleu foncé) est constituée d'une double couche de phospholipides, dont les acides gras sont tournés vers l'intérieur et les fonctions polaires (alcools aminés) vers l'extérieur. De ce fait la partie interne de la membrane est impénétrable pour une molécule polaire ou hydrophile.
- Le récepteur des LDL comprend un domaine constitué de 22 acides aminés dont 17 sont des acides aminés hydrophobes ou apolaires. Ces acides aminés sont propres à fixer la protéine dans la membrane plasmique par des liaisons hydrophobes.
- Cette fixation se fait de telle manière que le récepteur ait une extrémité de chaque côté de la membrane : c'est une protéine intrinsèque.
- La synthèse de la protéine qui deviendra le récepteur se fait dans une membrane du cytoplasme, de telle manière que l'extrémité NH₂-terminale construite en premier traverse d'abord la membrane et soit orientée du côté qui regardera ensuite vers l'extérieur de la cellule.

5.6 Domaine cytoplasmique

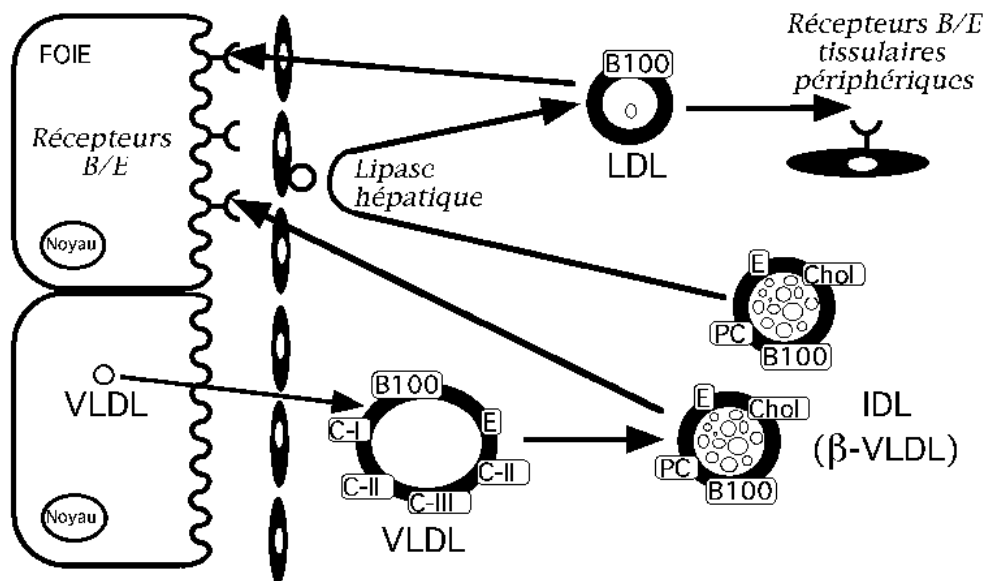


SF 17

- L'extrémité COOH-terminale dépasse largement dans le cytoplasme. Dans cette région elle entre en contact avec les protéines du cytosquelette qui participent aux mouvements d'internalisation des puits recouverts de récepteurs avec leurs ligands. Ces mouvements comprennent une ségrégation des récepteurs dans le puits et une invagination de la membrane aboutissant à une vésicule cytoplasmique recouverte de récepteurs liés aux LDL.
- Ce domaine est riche en acides aminés polaires, chargés électriquement qui participent à la structure tertiaire du domaine intracytoplasmique, mais aussi aux interactions électrostatiques avec le cytosquelette.
- Plusieurs récepteurs dont le métabolisme passe par l'internalisation dans un puits recouvert ont un domaine cytoplasmique mais aucune homologie n'a été remarquée entre ces domaines cytoplasmiques. Toutefois les délétions produisant un domaine cytoplasmique tronqué se traduisent par une inhibition de l'internalisation du récepteur des LDL.

5.7 Transformation plasmatique des VLDL en LDL

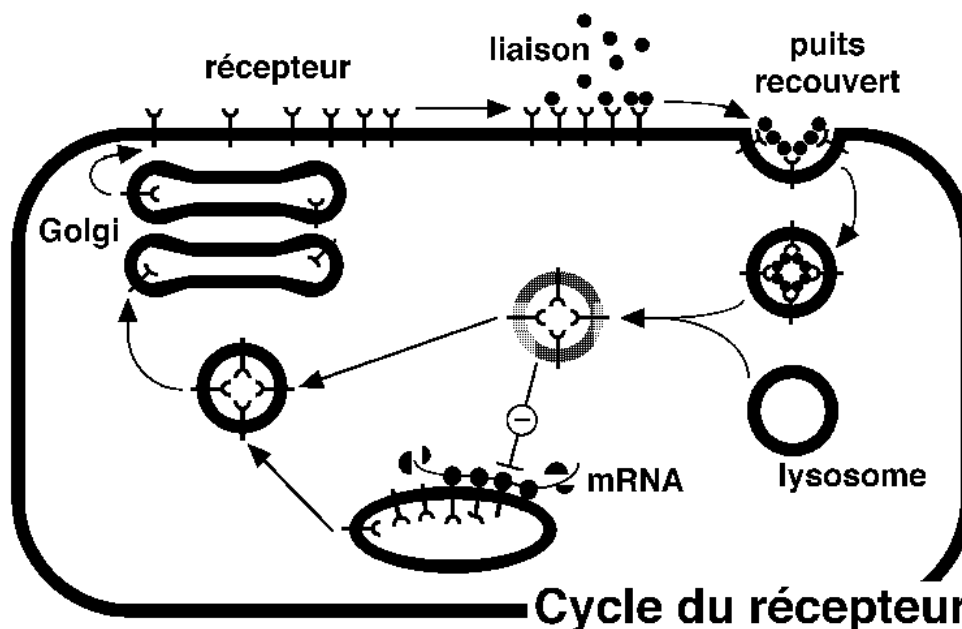
Transformation plasmatique des VLDL en LDL



SF 18

- La synthèse des lipoprotéines de très basse densité (*very low density lipoproteins* = VLDL) est réalisée de façon continue par les cellules hépatiques.
- Le métabolisme des VLDL est catalysé par la lipoprotéine lipase, qui hydrolyse les triglycérides qu'elles contiennent et produit des particules riches en esters de cholestérol (LDL). Au cours de cette transformation la VLDL perd toutes ses apolipoprotéines à l'exception de l'apoB100.
- Les cellules de l'organisme qui possèdent également des récepteurs des LDL peuvent internaliser ces particules pour absorber le cholestérol qu'elles contiennent.
- Les LDL restantes sont internalisées et dégradées dans le foie qui capte ces particules grâce au même récepteur.

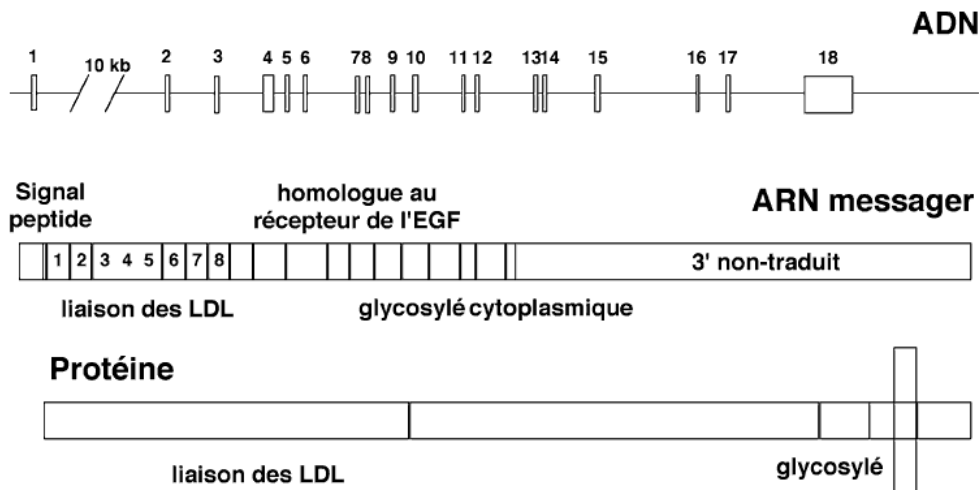
5.8 Cycle du récepteur



SF 19

- Le récepteur est exposé à la surface des cellules ayant besoin de cholestérol comme nutriment, sur la face externe de la membrane plasmique. Les molécules de récepteur qui ont fixé des LDL du liquide extracellulaire, se rassemblent à la surface de la membrane. La zone de la membrane où sont concentrés les récepteurs chargés s'invagine en un puits dont les parois sont recouvertes de récepteurs chargés (*coated pit*).
- Le puits recouvert se referme pour former une vésicule cytoplasmique, qui fusionne ensuite avec un lysosome qui contient des enzymes inactives pour former une vésicule de digestion. Lorsque par l'action de pompes à protons, le pH de la vésicule de digestion devient acide (pH = 5), les enzymes provenant du lysosome deviennent actives. Les LDL sont hydrolysées, libérant des acides aminés et du cholestérol qui se dissout dans la membrane de la vésicule. Ce cholestérol exerce une inhibition sur la biosynthèse du récepteur à partir de son ARN messager et sur son transfert vers la membrane plasmique.
- Les molécules de récepteur synthétisées par le reticulum endoplasmique et les molécules de récepteur libérées par la digestion des LDL se regroupent en vésicules par lesquelles le récepteur gagne successivement l'appareil de Golgi puis la membrane plasmique, où il reprend sa fonction de liaison des LDL.

5.9 Expression du récepteur



Expression du récepteur

SF 20

- Le gène du récepteur des LDL est situé sur le bras court du chromosome 19. Il s'étend sur 45000 paires de bases et est divisé en 18 exons. L'intron 1 est particulièrement grand (10 kilobases). L'exon 18 qui n'est presque pas traduit est tout de même plus long à lui seul que l'ensemble de la partie codant pour le récepteur (2500 paires de bases).
- Le message qui est transcrit puis épissé à partir de ce gène est encore long de 5167 nucléotides environ, dont 2580 nucléotides codant pour 860 acides aminés. Au cours de la traduction la protéine est enchassée dans le reticulum endoplasmique et perd son signal-peptide de 21 acides aminés.
- L'exon 1 correspond presque entièrement au signal-peptide. Les huit domaines riches en cystéines sont traduits à partir des exons 2 à 7. L'exon 15 contient la structure du domaine lié aux oligosaccharides. Les acides aminés du domaine transmembranaire sont issus de la séquence des exons 16 et 17. Le domaine intracytoplasmique enfin est codé à partir du reste de l'exon 17 et des 30 premiers nucléotides de l'exon 18.

Partie IV

Enzymes

Rappel des objectifs

- Donner un exemple¹ d'enzyme en montrant les structures qui participent à la liaison du substrat, à la catalyse enzymatique et à la dissociation du complexe : ribonucléase,...

-
1. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.

Chapitre 6

Définitions

6.1 Enzyme

ENZYME :

- **Protéine présentant des propriétés de catalyse spécifiques d'une réaction chimique du métabolisme de l'être vivant qui la produit**

SF 21

- Toutes les enzymes sont des protéines.
- Les protéines enzymatiques sont des catalyseurs, c'est-à-dire qu'en agissant à des concentrations très petites, elles augmentent la vitesse des réactions chimiques, sans en modifier le résultat. A la fin de la réaction la structure de l'enzyme se retrouve inchangée.
- Une enzyme donnée est spécifique d'une réaction, c'est-à-dire qu'elle catalyse toujours la même transformation, se produisant sur les mêmes corps chimiques initiaux.
- Les protéines enzymatiques sont synthétisées par des êtres vivants. Cette synthèse est déterminée génétiquement : sa conservation dans le génome est favorisée par le besoin qu'éprouve cet être vivant de faire cette réaction.

Chapitre 7

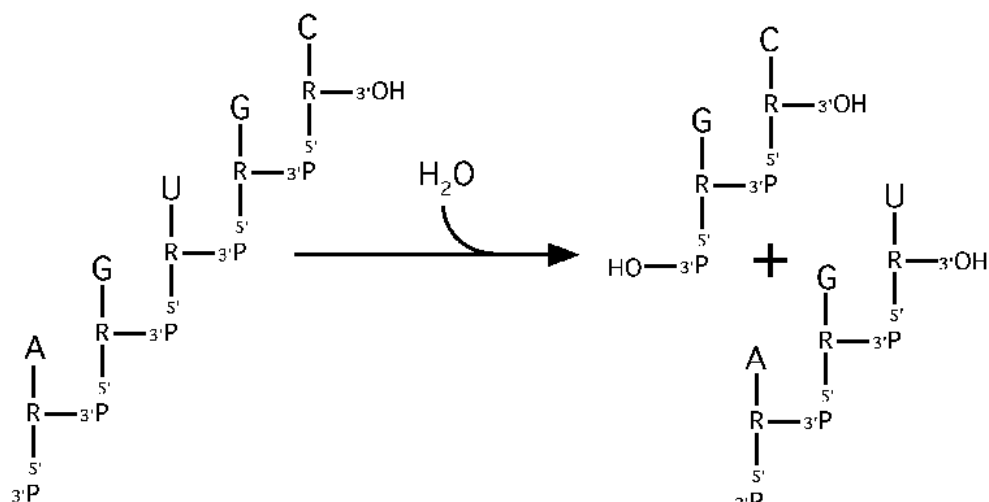
La ribonucléase

7.1 Ribonucléase

13700

2.7.7.16

Ribonucléase



SF 29/1

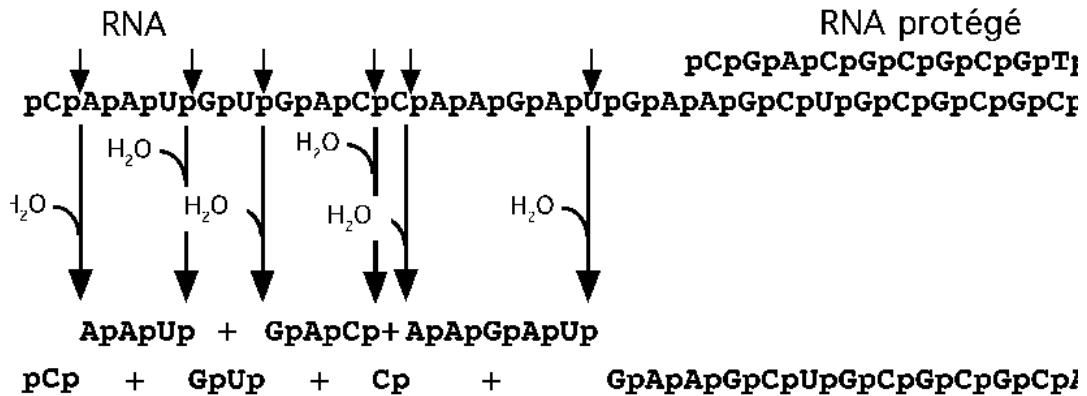
- La ribonucléase (RNase) pancréatique est une endoribonucléase qui hydrolyse les liaisons phosphodiester des acides ribonucléiques où sont engagés les fonctions alcool en 3' des nucléotides pyrimidiques.
- La ribonucléase est la plus petite des enzymes connues (124 acides aminés). Elle produit des oligoribonucléotides terminés par un nucléotide-phosphate 2',3'-cyclique dont la base azotée est une pyrimidine.
- La cholecystokinine-pancréozymine active la sécrétion des enzymes (donc de la ribonucléase) dans le suc pancréatique.
- Le suc pancréatique contient aussi une désoxyribonucléase (DNase) digérant l'ADN en désoxyribonucléotides.

7.2 Ribonucléase A

12500
Pancréas de bœuf

3.1.27.5

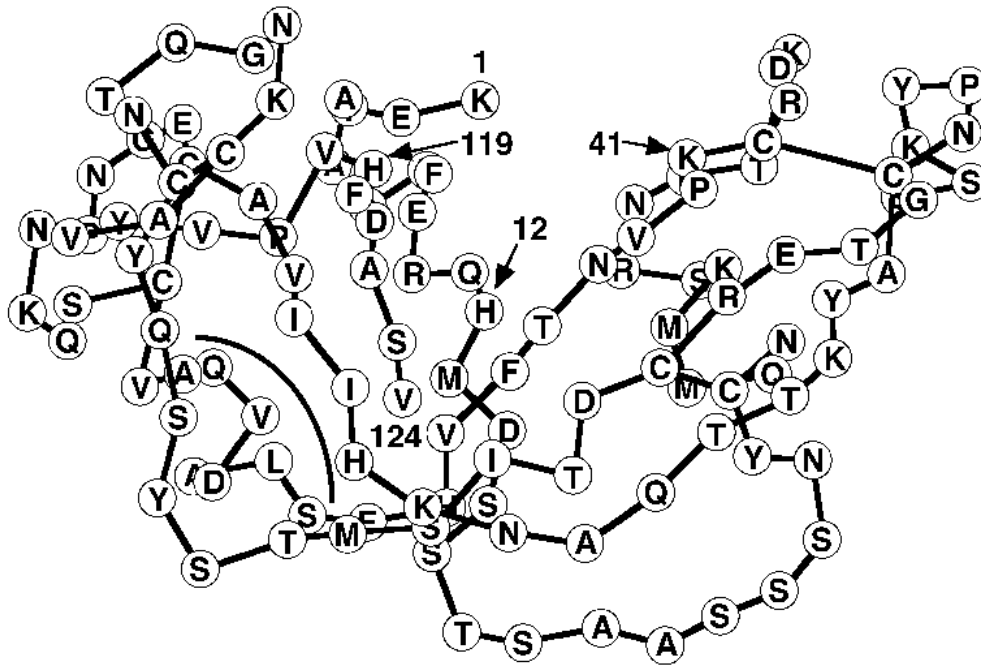
Ribonucléase A



SF 29

- La ribonucléase A est l'enzyme de la digestion des ARN chez les animaux. Elle agit comme une endonucléase, préférentiellement après les nucléotides à pyrimidine, en hydrolysant la liaison entre le phosphate et le carbone 5' du nucléotide suivant. Elle hydrolyse les ARN jusqu'à un mélange d'oligonucléotides se terminant tous par un nucléotide à pyrimidine estérifié par un phosphate en 3'.
- La ribonucléase pancréatique est une des plus petites et des mieux connues des enzymes. Elle est thermorésistante et extrêmement active.

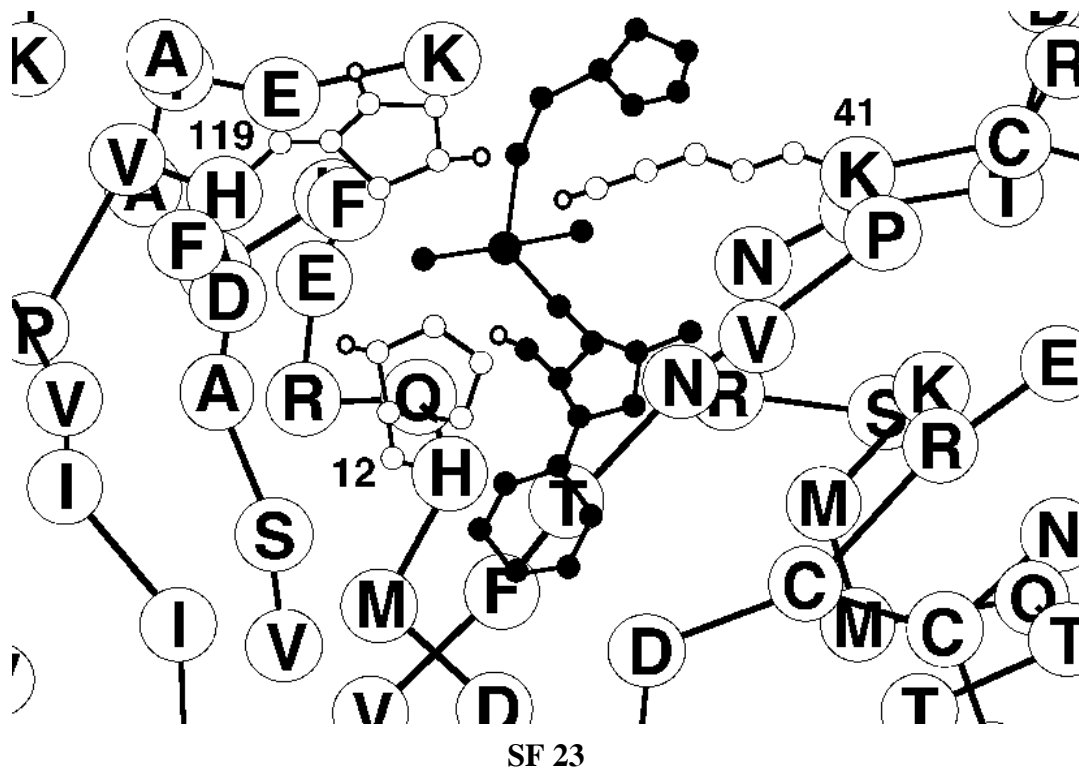
7.3 Structure spatiale de la ribonucléase



SF 22

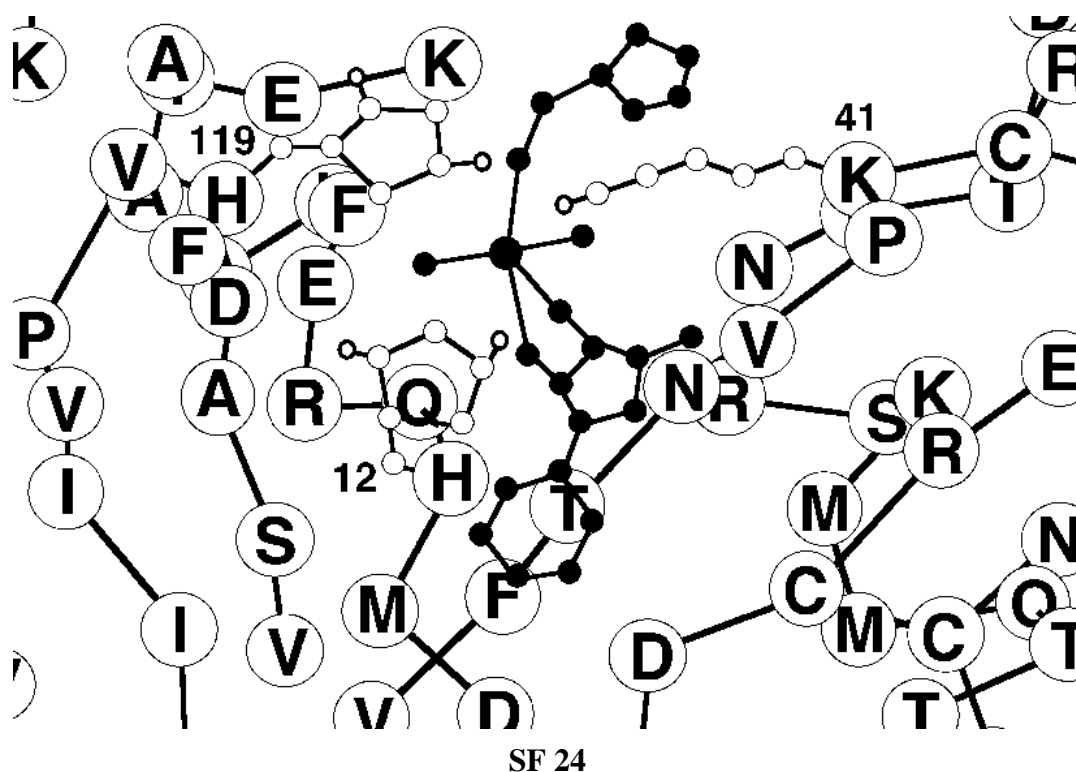
- La ribonucléase est une des plus petites protéines à activité enzymatique. Sa masse moléculaire est de 12500 daltons.
- Sa structure primaire est un enchaînement de 124 acides aminés, qui sont représentés sur cette image par des ronds portant leur nom (code 1 lettre). La séquence débute par une lysine en haut de l'image (1) et s'achève par une valine (124).
- La ribonucléase est une protéine globulaire dont la structure secondaire contient peu d'hélices α (acides aminés 50 à 56, accolade en bas à gauche) ou de feuillets β (quelques segments antiparallèles en bas à droite).
- Quatre ponts dissulfure maintiennent la structure tertiaire de cette protéine. Celui qui lie les cystéines 40 et 95, particulièrement visible en haut à droite de cette image, fixe la position des deux boucles situées dans cette région.
- Le site actif est formé des radicaux des acides aminés qui ont un contact direct (ou par l'intermédiaire d'une molécule d'eau) avec les atomes du substrats : Histidine 12, Lysine 41 et Histidine 119.

7.4 Site actif : complexe enzyme-substrat



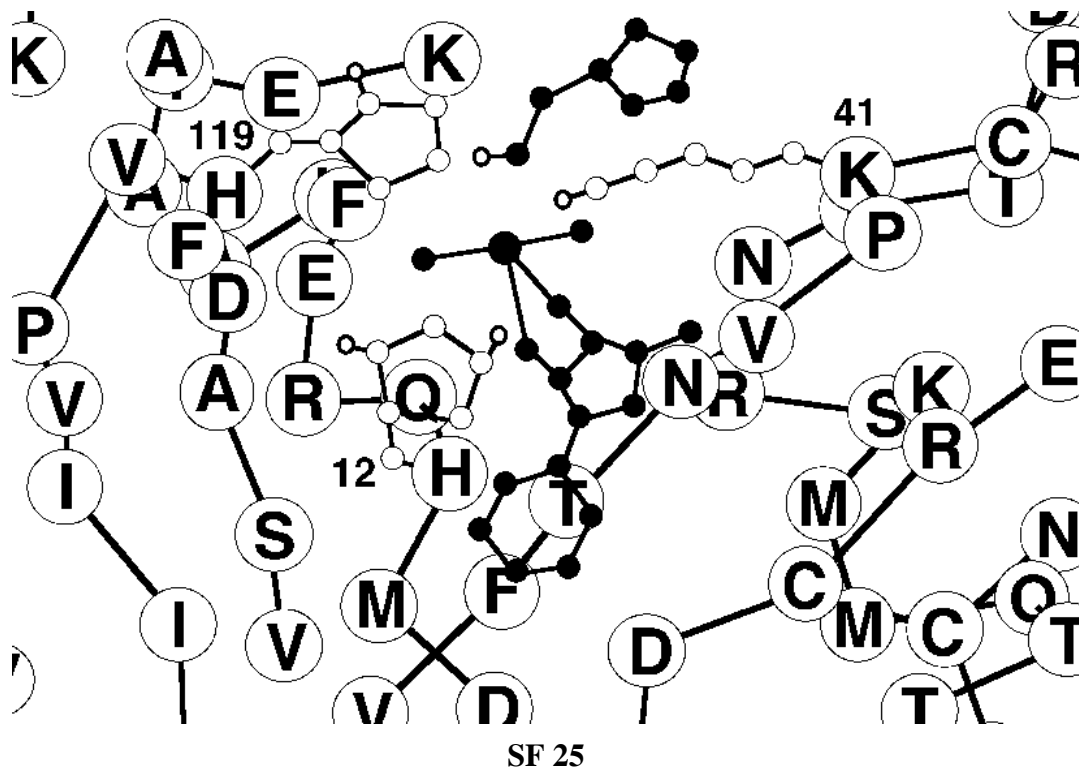
- Le substrat de la ribonucléase est un acide ribonucléique dont une liaison phosphodiester va être hydrolysée.
- Une vue agrandie du site de fixation du substrat (liserés bleus) et des acides aminés du site catalytique (liserés blancs) montre la position des deux molécules après la formation du complexe enzyme-substrat.
- Au milieu du site actif vient se fixer un nucléotide pyrimidique, dont on voit la base azotée en bas, le ribose et l'acide phosphorique lié par une liaison ester au carbone 5' du ribose du nucléotide suivant, en haut de l'image. La fixation du phosphate (charge négative, est faite par des liaisons électrostatiques avec des acides aminés chargés positivement (Lysine 41, Histidine 119).

7.5 Protonation de l'His 12



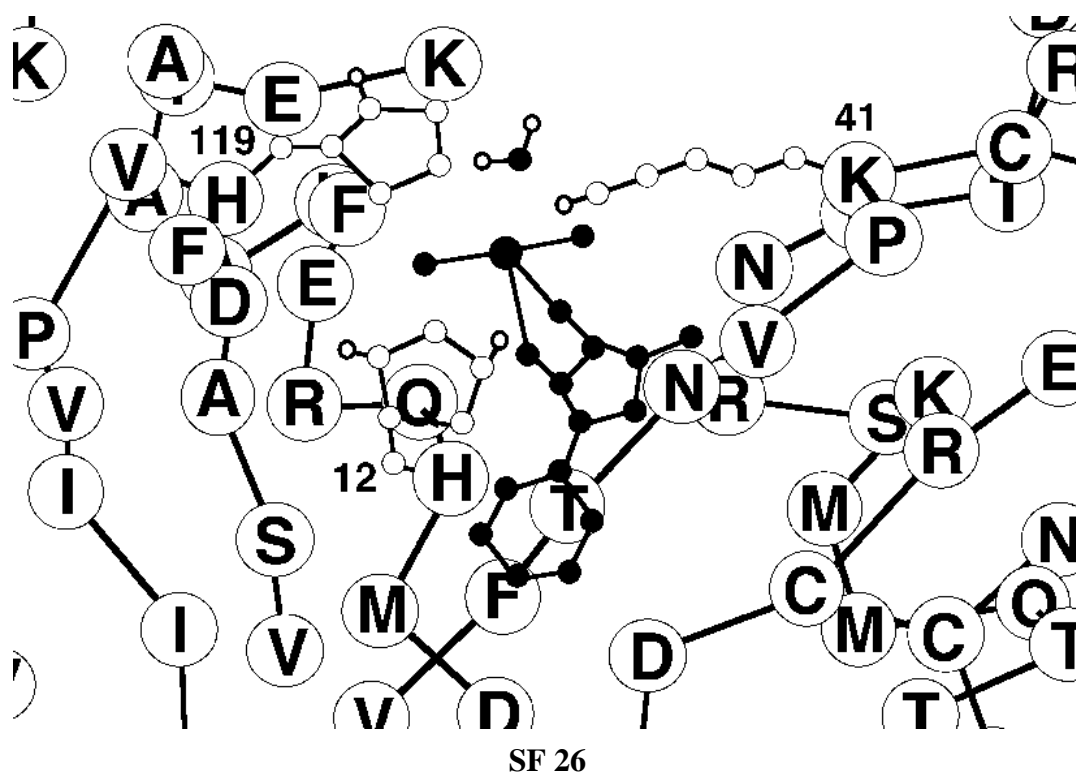
- L'azote de l'Histidine 12 qui se trouve à proximité de la fonction alcool secondaire du ribose, va capter le proton qui s'y trouve. L'Oxygène attaquera alors l'atome de phosphore central pour former une nouvelle liaison.

7.6 Libération de l'ARN



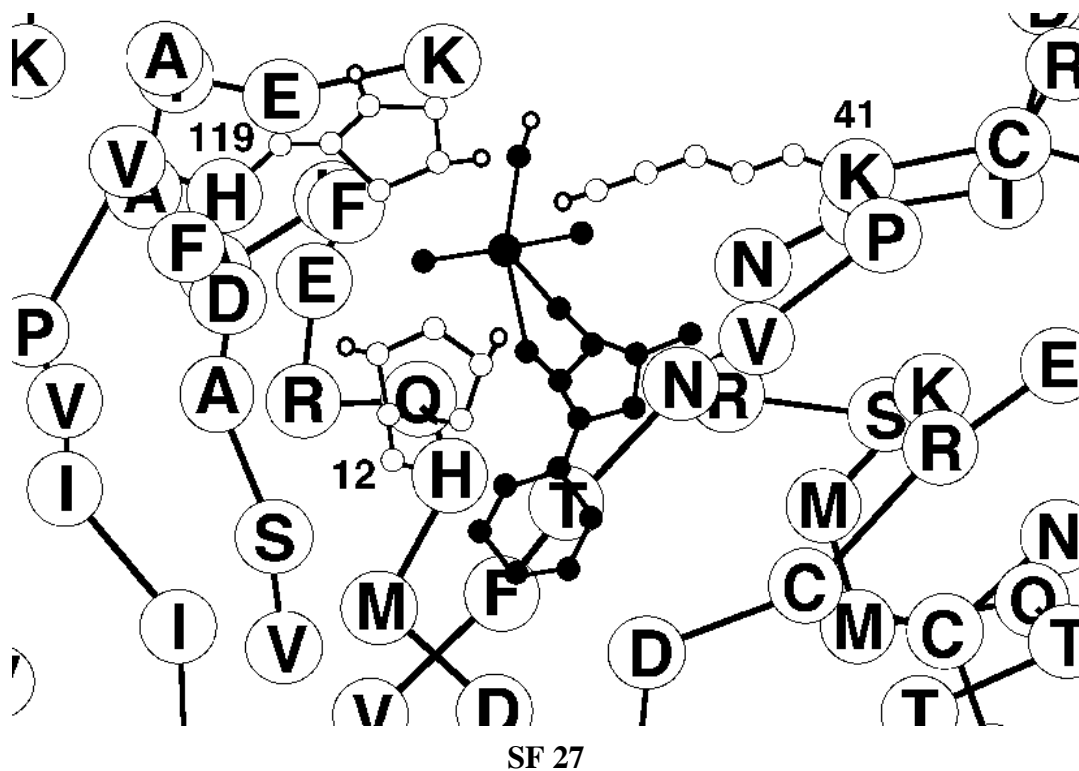
- Simultanément, le proton ionisable de l'histidine 119 va être capté par l'oxygène de la liaison ester. Cette capture supprime la liaison qui unissait cet oxygène au phosphate.
- Le nucléotide du haut de l'image, et tout le reste de l'ARN qui le suit sont libérés par l'enzyme.

7.7 Entrée de la molécule d'eau



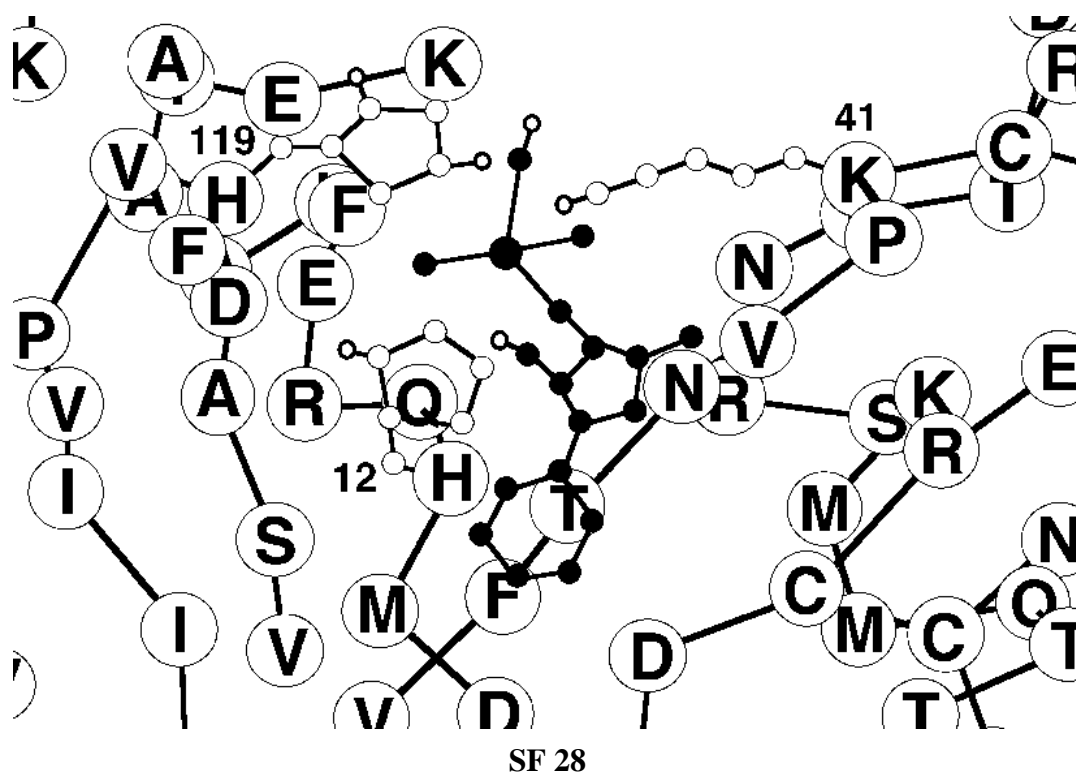
- Dans certaines conditions de réactions, le nucléotide restant est libéré en même temps sous forme de 2',3'-phosphodiester. Dans d'autres conditions, une molécule d'eau vient prendre la place de l'ARN libéré, pour achever l'hydrolyse.

7.8 Protonation de l'His 119



- L'azote de l'Histidine 119 qui se trouve à proximité de la molécule d'eau, va capter un proton. L'Oxygène attaquera alors l'atome de phosphore central pour former une nouvelle liaison.

7.9 Libération du nucléotide hydrolysé



- Simultanément, le proton ionisable de l'histidine 12 va être capté par l'oxygène du carbone 2' du nucléotide restant. Cette capture supprime la liaison qui unissait cet oxygène au phosphate.
- Le nucléotide pyrimidique est alors libéré par l'enzyme.

Partie V

Protéines contractiles

Rappel des objectifs

- Donner un exemple¹ de protéine contractile en montrant les structures et les liaisons permettant la réponse aux signaux, la contraction et le relâchement.

1. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.

Chapitre 8

Définitions

8.1 Protéine contractile

PROTEINE CONTRACTILE

- **Protéine dont la déformation spatiale est responsable d'un mouvement de la cellule.**

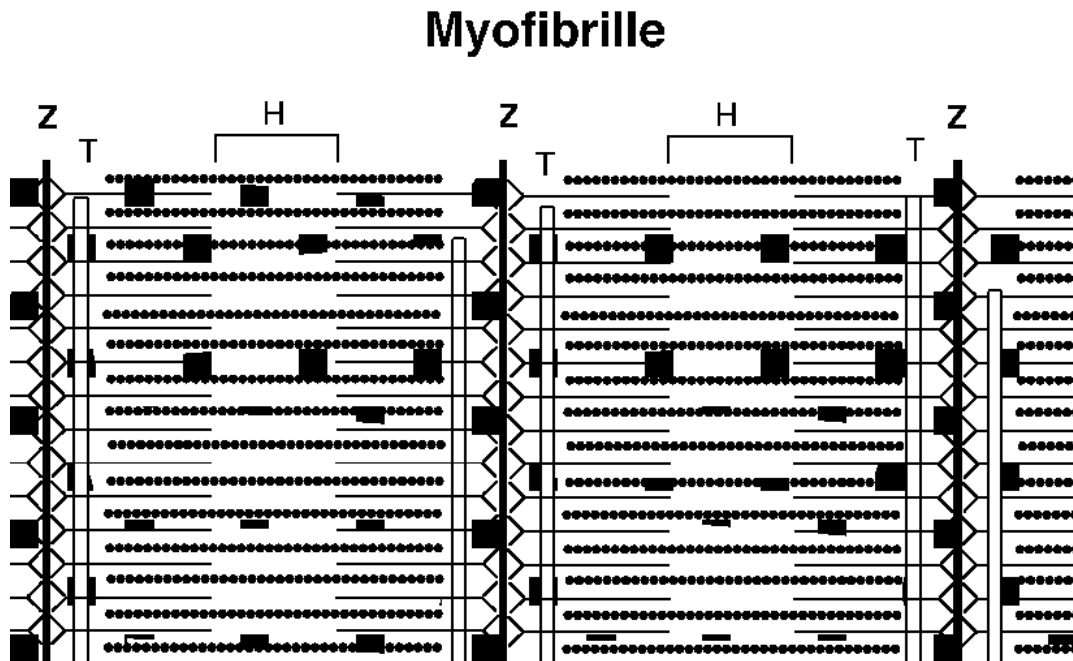
SF 31

- Beaucoup de cellules sont capables de mouvements, comme les globules blancs du sang qui se déplacent dans et hors des vaisseaux.
- Le mouvement cellulaire devient une fonction spécifique pour les organes différenciés que sont les muscles. Il existe des muscles squelettiques (dits striés) et des muscles viscéraux (dits lisses). Le cœur est un cas particulier de muscle creux.
- Les protéines dont les déformations sont responsables des mouvements cellulaires ou musculaires sont les protéines contractiles.
- Dans les muscles on rencontre des structures en forme de fibres parallèles qui contiennent une grande quantité de protéines contractiles dont les mouvements simultanés et parallèles vont se traduire par un raccourcissement du muscle (contraction) suivi d'une phase de relâchement (relaxation).

Chapitre 9

Le muscle strié

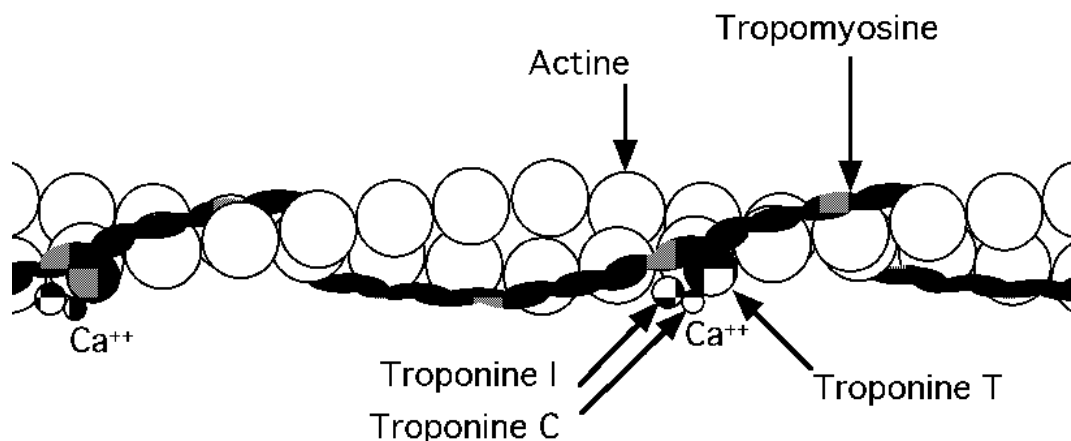
9.1 Myofibrille



SF 32

- L'élément moteur (sarcomère) du muscle strié est limité par des membranes transversales (stries Z) distantes de 2,5 μm .
- Sur ces stries Z sont insérés des filaments fins qui convergent vers la partie centrale du sarcomère sans l'atteindre. Entre les filaments fins sont situés des filaments épais au centre du sarcomère qui n'atteignent pas les stries Z. La zone qu'ils occupent est la bande A.
- La zone centrale dépourvue de filaments fins est appelée strie H et les zones dépourvues de filaments épais sont les bandes I.
- L'élément moteur est entouré de membrane du reticulum endoplasmique (= sarcoplasmique) qui entourent les myofibrilles. Des invaginations profondes de la membrane plasmique (tubules T) sont en rapport avec le reticulum endoplasmique.

9.2 Filament fin

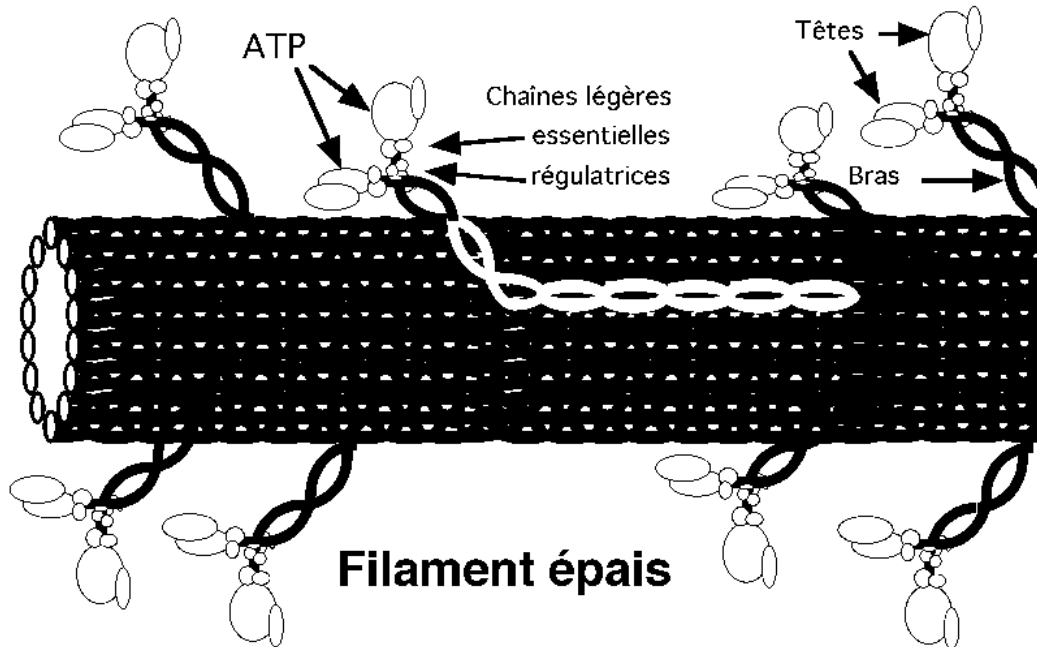


Filament fin

SF 33

- Les filaments fins sont insérés de part et d'autre de chaque strie Z et se prolongent entre les filaments épais dans la bande A. La bande H est dépourvue de filaments fins.
- Chaque filament fin est constitué de molécules d'actine (42 kDa) polymérisées, formant deux chaînes torsadées l'une sur l'autre.
- Les deux chaînes d'actine sont entourées de deux filaments plus fins encore formés de molécules de tropomyosine associées 2 par 2 parallèlement et torsadées sur elles-mêmes. Deux filaments de tropomyosine sont enroulés en hélice autour des chaînes d'actine.
- Chaque paire de molécules de tropomyosine se lie avec une molécule de troponine formée de trois sous-unités : troponines T, C et I.
- Au repos, la troponine T associée à la tropomyosine, maintient celle-ci sur le site permettant la fixation de la myosine d'un filament épais sur l'actine du filament fin.
- L'entrée du Calcium dans le cytoplasme, suivi de la fixation de ce Calcium cytoplasmique sur la troponine C, induit un changement de structure qui aboutit à démasquer le site de fixation de la myosine sur le filament fin.

9.3 Filament épais

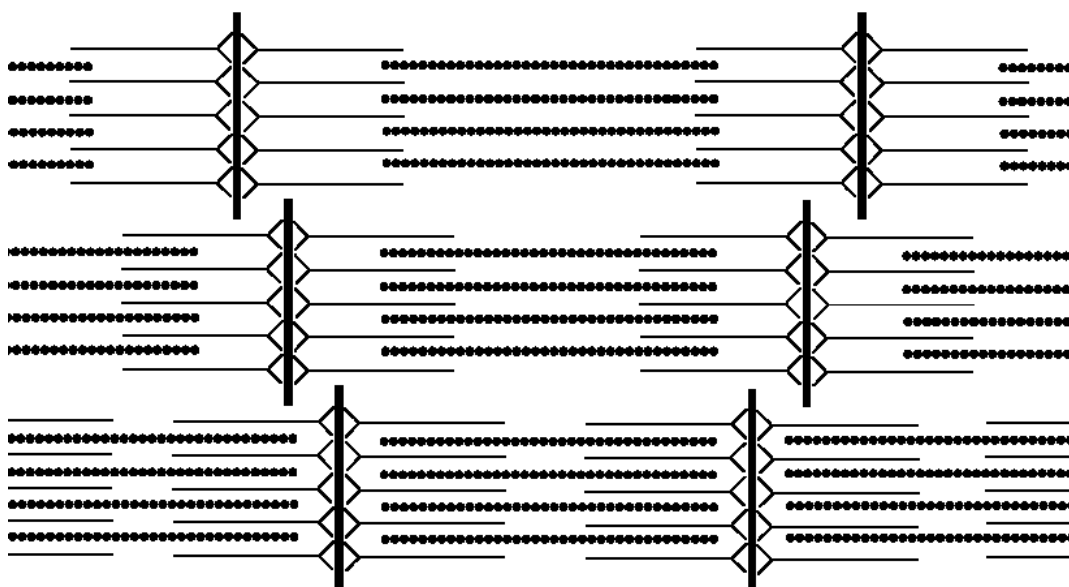


SF 34

- Les filaments épais sont allongés dans toute la largeur de la bande A, entre les filaments fins issus des stries Z situées de part et d'autre de cette bande A.
- Les molécules de myosine sont formées de deux grandes sous-unités identiques dont chacune est constituée de quatre domaines :
- Un domaine de structure globulaire appelé « **tête** » qui contient le site de fixation de la molécule de myosine sur l'actine et le site catalytique d'hydrolyse de l'ATP, coenzyme transporteur d'énergie.
- Un domaine intermédiaire ou « **col** » au niveau duquel sont liées les autres petites sous-unités essentielles ou régulatrices.
- Un domaine en hélice où chaque grande sous-unité de la myosine est torsadée avec l'autre grande sous-unité en formant un « **bras** » mobile hors du filament épais. Ce domaine en hélice est lié par une « **charnière** » avec un dernier domaine hélicoïdal, également torsadé avec le domaine homologue de l'autre grande sous-unité et lié à d'autres domaines identiques en grand nombre pour former un tube creux ou filament épais proprement dit.
- La mobilité de la charnière et du bras, la fixation réversible des « **têtes** » sur les molécules d'actine des filaments fins lorsque ceux-ci sont accessibles, l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP, fait de la myosine le facteur actif de la contraction musculaire.

9.4 Contraction

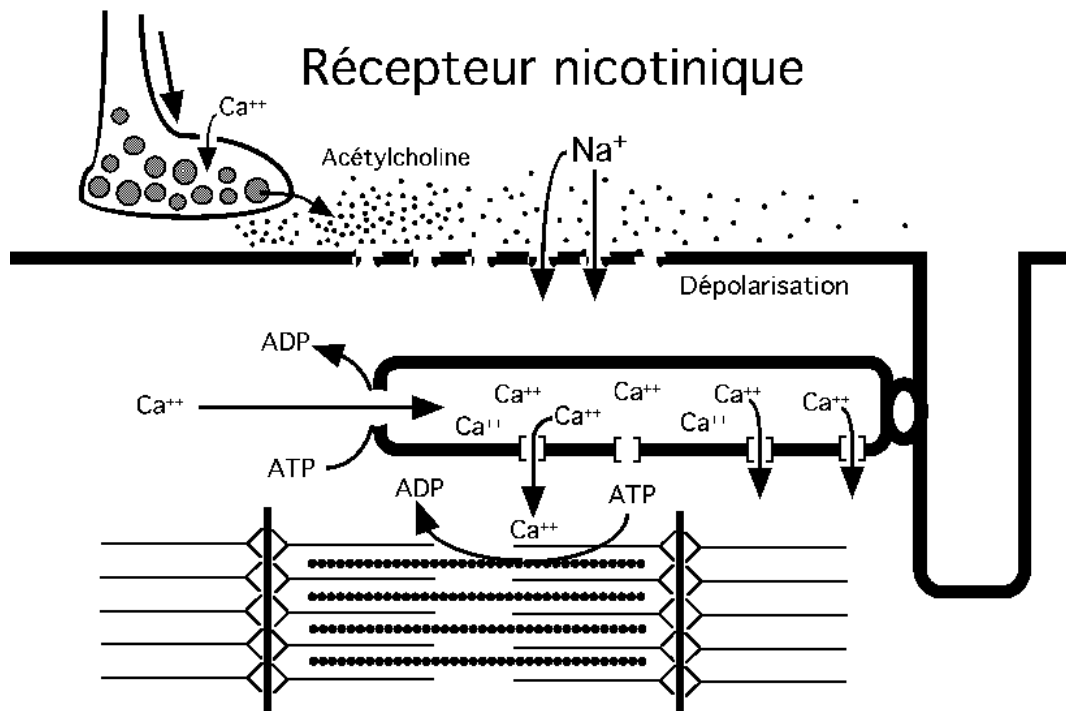
Contraction



SF 35

- Le mouvement des molécules de myosine autour du filament épais s'accompagne d'hydrolyse de molécules d'ATP, libérant de l'énergie mécanique.
- L'hydrolyse d'une mole d'ATP libère 31 kJ dont la majeure partie est utilisée pour la contraction et une faible partie libérée sous forme de chaleur.
- La liaison des molécules de myosine des filaments épais avec les molécules d'actine des filaments fins, suivie de la flexion de la charnière entre les deux domaines hélicoïdaux de la myosine permet au filament épais de tirer sur deux filaments fins situés de part et d'autre de la bande A.
- Les filaments fins étant insérés dans la strie Z, il en résulte un rapprochement des stries Z, d'où un raccourcissement du sarcomère.
- Chaque myofibrille dont tous les sarcomères se contractent simultanément participe au rapprochement des extrémités du muscle strié donc au mouvement des pièces osseuses sur lesquelles ces muscles sont insérés.

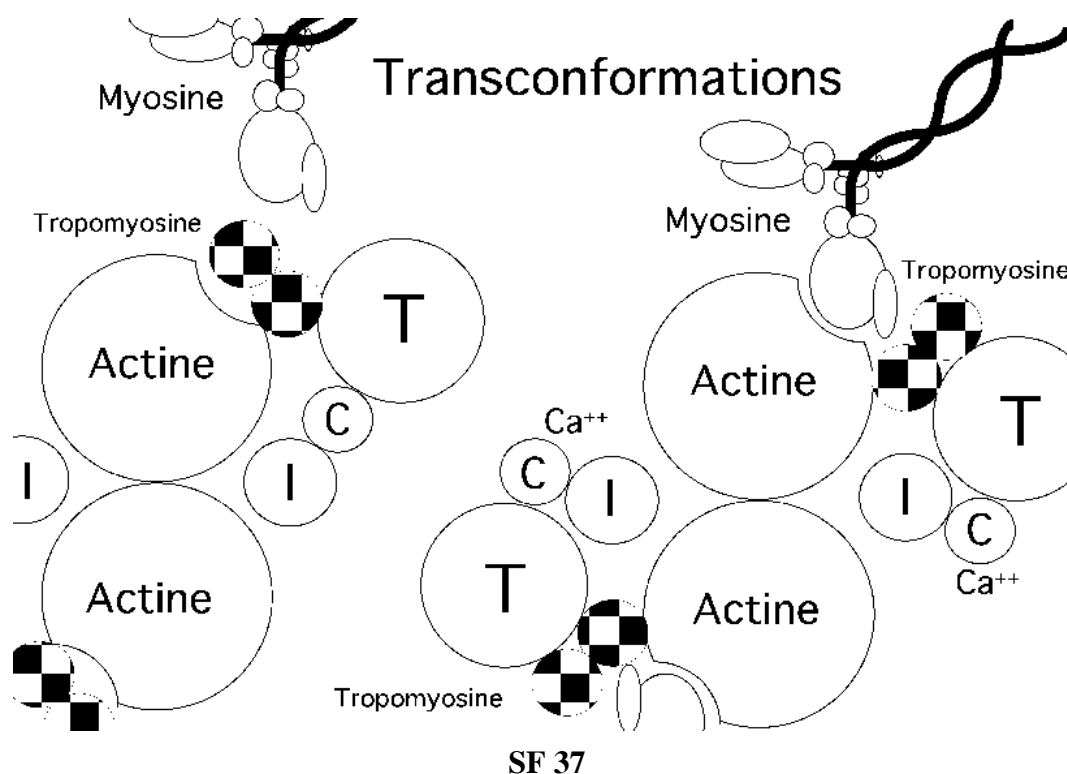
9.5 Récepteur nicotinique



SF 36

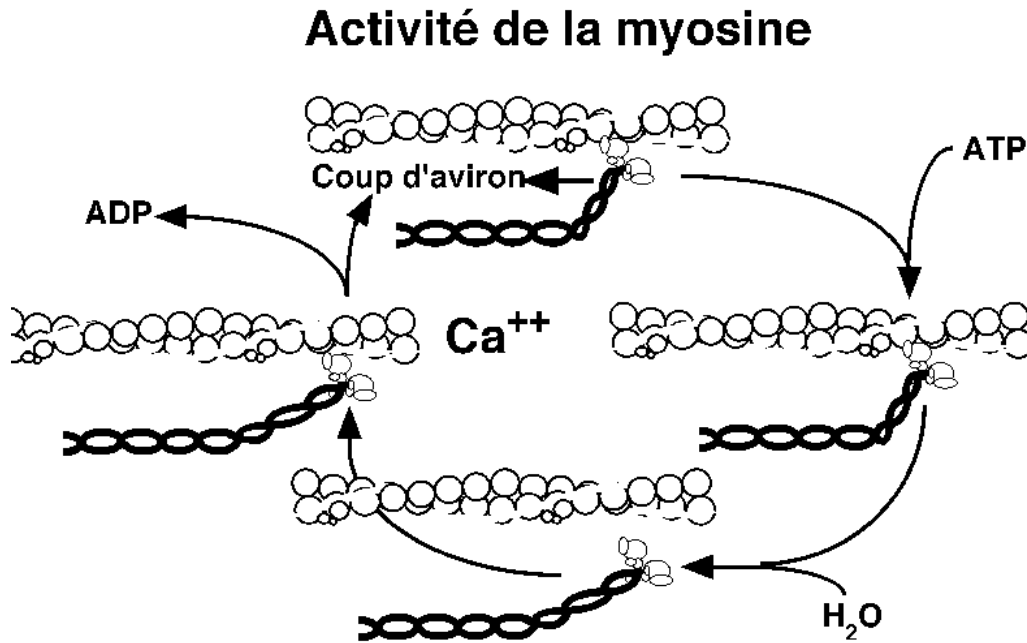
- L'influx nerveux qui commande la contraction musculaire, ouvre les canaux Calcium qui permettent l'entrée du Ca^{++} dans l'extrémité de l'axone moteur. A ce signal, des vésicules de cet axone contenant l'acétyl-choline (neurotransmetteur) viennent s'ouvrir dans la membrane de la plaque neuromusculaire.
- Les molécules d'acétylcholine libérées diffusent vers la membrane du muscle où se trouvent les récepteurs nicotiniques qui fixent le neurotransmetteur. Au repos le sarcoplasme est pauvre en ions Sodium, pompés vers le liquide extracellulaire par des pompes à Sodium. Les récepteurs nicotiniques qui sont des canaux Sodium, s'ouvrent en présence du ligand pour permettre l'entrée et la diffusion du Sodium dans le sarcoplasme. Cette entrée d'ions dépolarise la membrane plasmique et cette dépolarisation se propage rapidement à toute la membrane et en particulier aux stries T.
- Dans les stries T la membrane plasmique est en contact avec la membrane du reticulum sarcoplasmique dans lequel, au repos le Calcium s'est accumulé grâce aux pompes à Calcium. La dépolarisation de la membrane plasmique entraîne l'ouverture des canaux Calcium du reticulum et la libération du Calcium dans le sarcoplasme tout autour des myofibrilles.

9.6 Transconformations



- Au repos, les ions Calcium Ca^{++} sont séquestrés dans les citernes du reticulum sarcoplasmique et à l'extérieur du muscle. L'ouverture des canaux Calcium permet la diffusion des ions Ca^{++} dans le sarcoplasme autour de chaque myofibrille.
- Les ions Ca^{++} se fixent spécifiquement sur la sous-unité C de la troponine (homologue de la calmoduline). Il en résulte un changement de la structure secondaire et tertiaire des autres sous-unités : troponine C et troponine T.
- La troponine T, liée à la tropomyosine, va déplacer le filament de tropomyosine par rapport aux chaînes d'actine, ce qui démasque le site de fixation de la myosine sur les monomères d'actine.
- La tête d'une molécule de myosine peut alors se fixer sur la chaîne d'actine et le mouvement de la molécule de myosine attirera le filament fin vers l'intérieur de la bande A.

9.7 Activité de la myosine



SF 38

- Le mouvement de la molécule d'actine se déroule en quatre temps :
 1. la fixation d'une molécule d'ATP sur la tête de la myosine (site catalytique) suivie de son hydrolyse produit l'énergie qui va induire les mouvements de la molécule ;
 2. la liaison de la tête de la myosine avec une molécule d'actine d'un filament fin est dissociée et le bras de la molécule de myosine se replie sur le filament épais (relaxation) ;
 3. la tête de la myosine toujours liée à l'ADP se lie à une autre molécule d'actine située plus loin sur le filament fin (à condition que le Ca⁺⁺ soit présent ce qui démasque le site de fixation) ;
 4. le bras de la molécule de myosine s'écarte du filament épais (coup d'aviron) en tirant sur le filament fin lié à sa tête (contraction).
- Enfin, la molécule d'ADP et l'ion phosphate quittent le site catalytique.

Partie VI

Protéines immunitaires

Rappel des objectifs

- Donner un exemple¹ d'anticorps en montrant les structures qui permettent la reconnaissance spécifique de l'antigène et la liaison à la membrane.

1. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.

Chapitre 10

Définitions

10.1 Immunoglobuline

IMMUNOGLOBULINE

- **Protéine du plasma (anticorps) capable de lier une molécule étrangère à l'organisme (antigène).**

SF 41

- Les immunoglobulines sont des protéines plasmatiques dont la fonction (anticorps) est de reconnaître spécifiquement des macromolécules biologiques étrangères à l'organisme (antigènes) apportées principalement par l'alimentation, la respiration ou par les invasions microbiennes ou virales.
- Les immunoglobulines ont un pHi élevé et migrent en électrophorèse dans la zone des γ -globulines ou des β 2-globulines.
- Les immunoglobulines sont composées de plusieurs types de sous-unités (chaînes), de masses différentes (chaînes lourdes, chaînes légères), provenant de gènes structuraux susceptibles de combinaisons et de remaniements variables.
- L'extrémité commune des chaînes lourdes et des chaînes légères est très variable en structure primaire et adaptée à la reconnaissance spécifique d'un antigène : les sites impliqués dans cette reconnaissance sont qualifiés de régions hypervariables.
- La partie constante de la structure des immunoglobulines est responsable de leurs fonctions effectrices : fixation du complément, lyse antibactérienne, activité antivirale.

Chapitre 11

Les immunoglobulines

11.1 Sous-unités des immunoglobulines

Chaînes légères

κ	70 %	23000	214 aa	Inv(1), Inv(2), Inv(3)
λ	30 %	23000	212 aa	Oz+, Oz-

Chaînes lourdes

γ		50000	450 aa	20 groupes Gm, groupe Isf
$\gamma 1$	68 %	$\gamma 2$	20 %	$\gamma 3$ 8 % $\gamma 4$ 4 %
α		65000		$\alpha 1$, $\alpha 2$
μ		70000	570 aa	2 types
δ				ε

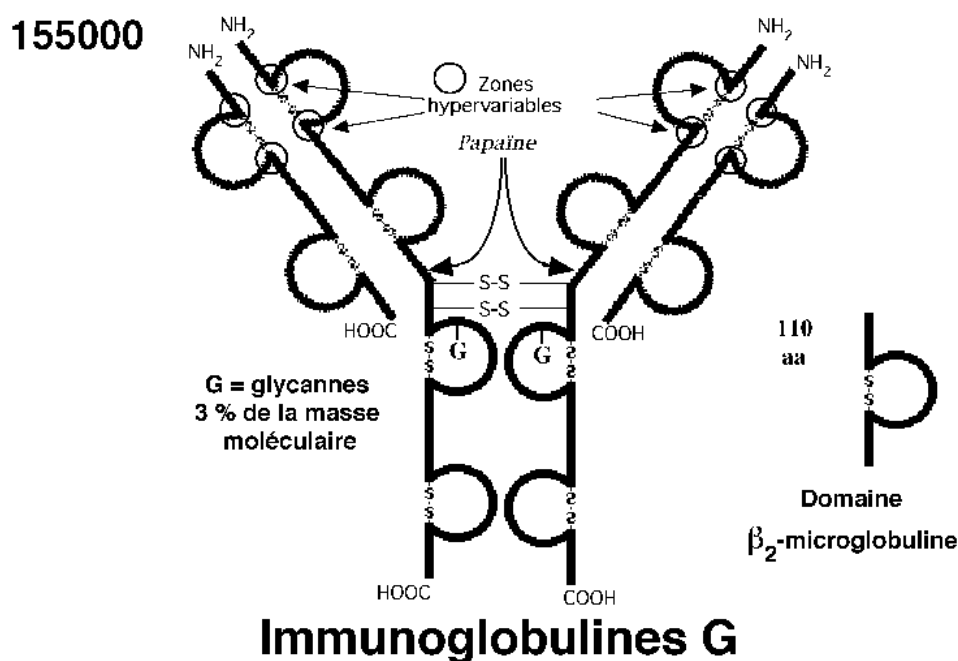
Pièces intermédiaires

J	15000	IgA, IgM
S		IgA

SF 42

- Les immunoglobulines se distinguent en plusieurs types (IgG, IgA, IgM, IgE,...) dépendant principalement de leur masse moléculaire et des types de chaînes lourdes qu'elles contiennent.
- Les Ig sont synthétisées par les lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes en présence de l'antigène. Elles sont véhiculées par le sang et diffusent dans les espaces extracellulaires. Les IgA peuvent être excrétées dans les liquides biologiques et certaines IgG peuvent franchir le placenta.
- Leurs sous-unités sont constituées de répétitions de domaines de 110 acides aminés environ dont la structure est variable en fonction du lymphocyte qui les produit. Les chaînes légères (masse = 23000) et les chaînes lourdes (masse > 50000) sont de plusieurs types. Elles présentent des sous-groupes variant selon les individus et des zones hypervariables dépendant de l'antigène qu'elles reconnaissent. Des pièces intermédiaires facilitent l'établissement d'une structure quaternaire (oligomères IgA et IgM) ou la sécrétion par les glandes exocrines.

11.2 Immunoglobulines G

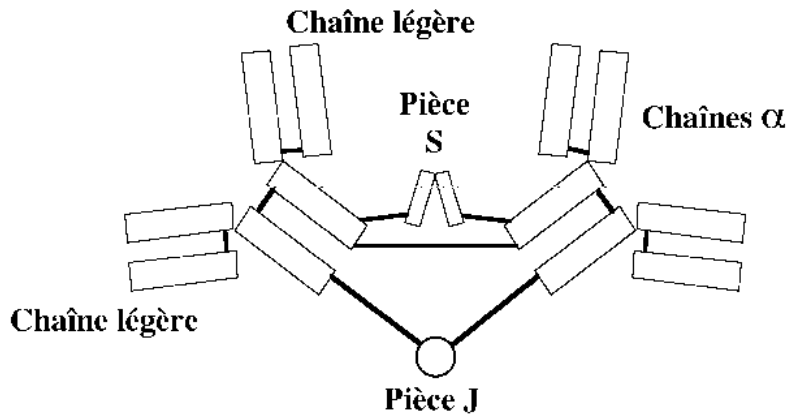


SF 43

- La majorité des anticorps sont des immunoglobulines G (IgG). Ce sont des anticorps à action prolongée contre des antigènes solubles : antibactériens, antiviraux, anti-Rh, etc... Leur structure associe des chaînes d'acides aminés formées de répétitions d'un domaine de 110 acides aminés (β₂-microglobuline) dont la structure tertiaire est tenue par un pont disulfure.
- Les chaînes légères sont formées de deux domaines de 110 acides aminés.
- Les chaînes lourdes sont formées de quatre domaines de 110 acides aminés. Dans la boucle formée par le troisième domaine existe un oligosaccharide lié à une Asparagine de la chaîne lourde.
- La masse moléculaire des IgG est de 155000 daltons.
- Au niveau du premier domaine des chaînes légères ou des chaînes lourdes, des zones de structure variable d'une IgG à l'autre, contiennent la structure spécifique permettant la reconnaissance d'un antigène.
- L'hydrolyse des IgG par la papaïne produit trois fragments : deux fragments Fab comprenant une chaîne légère et les deux premiers domaines d'une chaîne lourde ; un fragment Fc comprenant les deux derniers domaines des deux chaînes lourdes.
- Les IgE et les IgD ont une structure proche de celle des IgG. Les IgE participent aux réactions anaphylactiques (allergies aux poussières, aux pollens, etc...).

11.3 Immunoglobulines A

400000

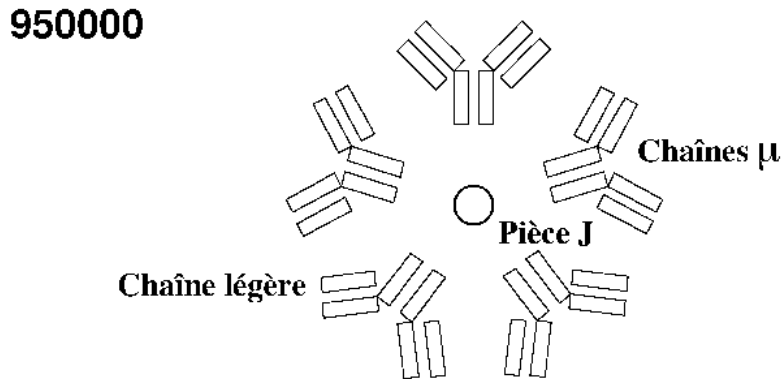


Immunoglobulines A

SF 44

- Les immunoglobulines A (IgA) sont les anticorps excrétés dans les liquides biologiques : salive, sucs digestifs, sécrétions bronchiques, larmes, colostrum et lait, etc... Exemple : anticorps antidiphthérique et antitétanique, anti-insuline, etc...
- Leur masse moléculaire avoisine 400000 daltons.
- Elles comportent cinq types de sous-unités : des chaînes légères κ ou λ , des chaînes lourdes de type α et deux petites sous-unités les pièces J et S. Les chaînes lourdes sont groupées deux par deux associées entre elles et aux chaînes légères par des ponts dissulfure. L'ensemble est répété deux fois et les deux monomères sont associés par d'autres ponts disulfure avec les petites sous-unités : la pièce J qui assure la jonction du dimère et la pièce S, indispensable à la sécrétion de l'ensemble par les glandes exocrines.
- Chacune des chaînes lourdes liée avec une des chaînes légères porte une zone hypervariable, site de reconnaissance de l'antigène. De sorte qu'une IgA porte quatre sites de liaison de l'antigène.

11.4 Immunoglobulines M

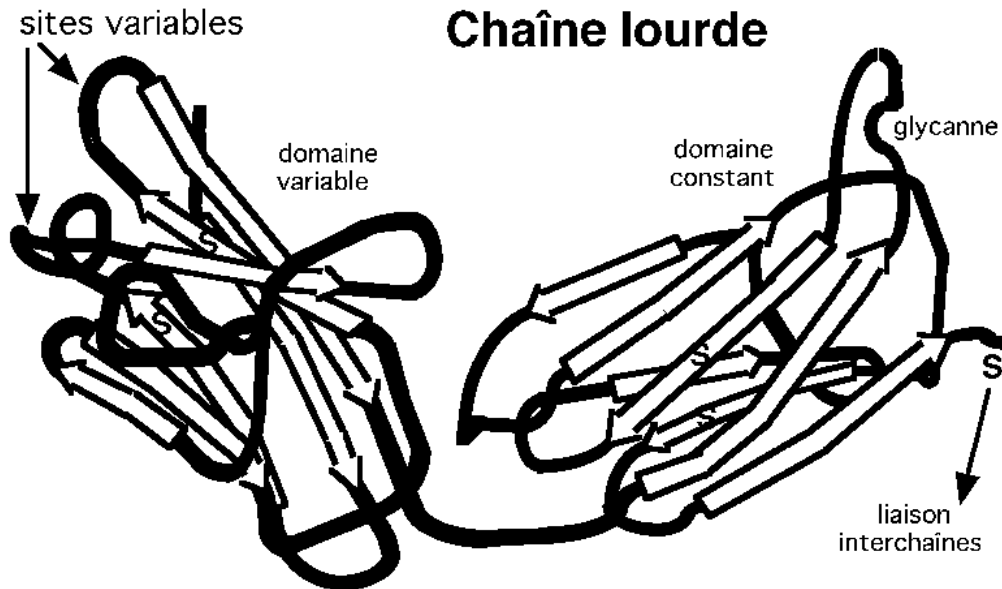


Immunoglobulines M

SF 45

- Les immunoglobulines M (IgM) sont les plus lourds des anticorps circulant dans le plasma ; on les appelle macroglobulines. Ce sont des anticorps de première réaction à l'antigène. Exemple : antithyphoïdes (TAB). Les autoanticorps sont aussi des IgM.
- Leur masse moléculaire avoisine 950000 daltons.
- Elles comportent quatre types de sous-unités : des chaînes légères κ ou λ , des chaînes lourdes de type μ et une petite sous-unité la pièce J. Les chaînes lourdes sont groupées deux par deux associées entre elles et aux chaînes légères par des ponts disulfure. L'ensemble est répété cinq ou six fois. Les cinq monomères sont associés par d'autres liaisons covalentes avec la petite sous-unité ou pièce J qui assure la jonction du pentamère.
- Chacune des chaînes lourdes liée avec une des chaînes légères porte une zone hypervariable, site de reconnaissance de l'antigène. De sorte qu'une IgM porte dix sites de liaison de l'antigène.

11.5 Chaîne lourde



SF 46

- Les chaînes lourdes des immunoglobulines ont des masses moléculaires qui vont de 50000 à 70000 daltons et sont formées de 450 à 570 acides aminés.
- On distingue deux domaines : un du côté NH_2 -terminal, dit domaine variable et un en COOH -terminal dit domaine constant. Dans chacun de ces domaines se trouvent deux feuillets β unis par un pont disulfure.
- Trois des boucles de l'extrémité distale du domaine variable sont différentes pour les immunoglobulines produites par chaque lymphocyte selon sa compétence et donc l'antigène contre lequel il a été sélectionné. Elles forment avec une chaîne légère un des sites anticorps de l'immunoglobuline.
- Le domaine constant est porteur du site de fixation du complément, du site de fixation tissulaire et du site de perméation placentaire. Les différentes classes de chaînes lourdes se distinguent par de petites différences de structure au niveau de ce domaine constant : nombre de ponts disulfure, allotypes de la séquence primaire (Groupes Gm ou ISf des chaînes γ), affinité pour les protéines du complément.

Partie VII

Glycoprotéines

Rappel des objectifs

- Donner un exemple¹ de glycoprotéine en montrant les structures qui permettent la fixation des oligosaccharides et les principaux types de motifs rencontrés.

1. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.

Chapitre 12

Définitions

12.1 Glycoprotéines

GLYCOPROTEINES

- **Classe de molécules biologiques, constituées de protéines dont certains acides aminés sont liés covalentiellement à des oligosaccharides au cours de la synthèse de ces protéines.**

SF 70

- Les glycoprotéines sont des hétéroprotéines résultant de la condensation de une ou plusieurs chaînes glucidiques, généralement de faible taille et ramifiées, liées covalentiellement avec la chaîne polypeptidique.
- La masse des glucides contenus dans une glycoprotéine peut aller de 5 à 40% de la masse moléculaire de l'ensemble.
- Les peptidoglycannes sont des substances formées au contraire, de courts chaînons d'acides aminés liés à une chaîne glucidique de masse moléculaire plus grande que 10000 daltons.
- Les glycoprotéines se trouvent surtout dans les liquides biologiques parce qu'elles confèrent à ces protéines un caractère hydrophile qui facilite leur expression dans le plasma. D'autres glycoprotéines tapissent la face extracellulaire des membranes plasmiques formant une barrière de diffusion appelée glycocalyx.
- La glycosylation des protéines est une modification cotraductionnelle et/ou post-traductionnelle.

12.2 Protéines plasmatiques

Protéines plasmatiques

	Masse	Glycannes	NANA
• α 1-GPA (orosomucoïde)	41kd	41 %	11%
• α 1-PI (α 1-antitrypsine)	54 kD	12 % (3 chaînes)	
• α 1-antichymotrypsine			
• α 2-macroglobuline	850 kD		
• Haptoglobine	86 kD x 2 ou 4		
• Céruloplasmine	132 kD	8 %	
• Fibrinogène	341 kD	2,5 %	
• IgG (immunoglobulines)	155 kD	3 %	

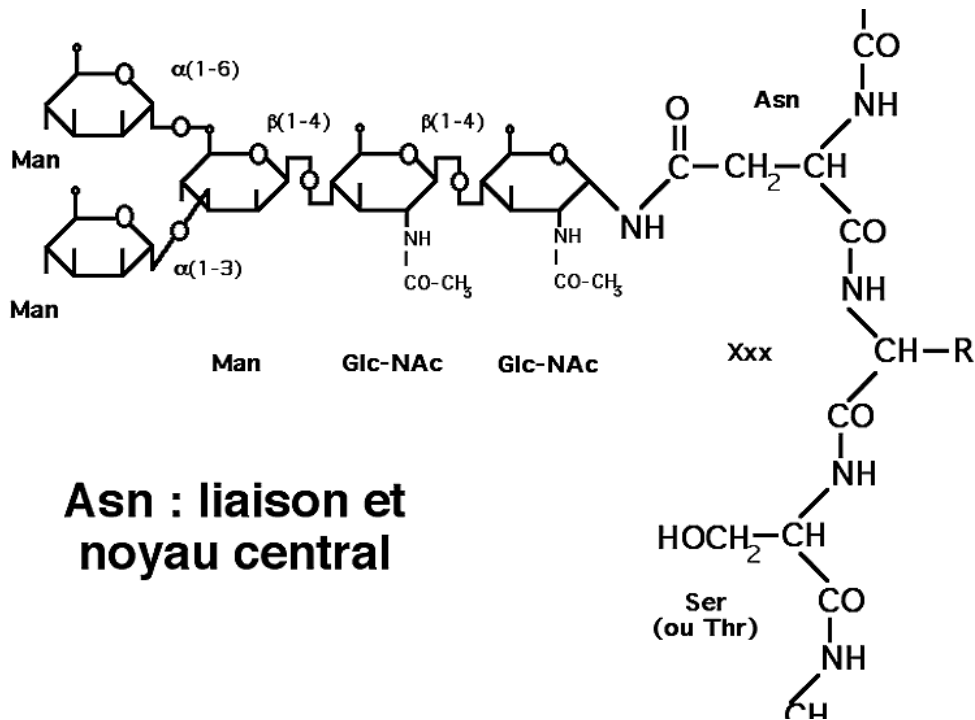
SF 80

- Pour être facilement solubles dans le plasma, la plupart des protéines plasmatiques sont des glycoprotéines hydrophiles.
- Une exception : la plus abondante des protéines plasmatiques, la sérumalbumine n'est pas une glycoprotéine.
- Les glycoprotéines du plasma lorsqu'elles sont pourvues de nombreux restes d'acides sialiques ont un point isoélectrique très bas, c'est pour cette raison qu'elles migrent en électrophorèse près de l'anode dans la classe des α 1-globulines.

Chapitre 13

Les glycoprotéines

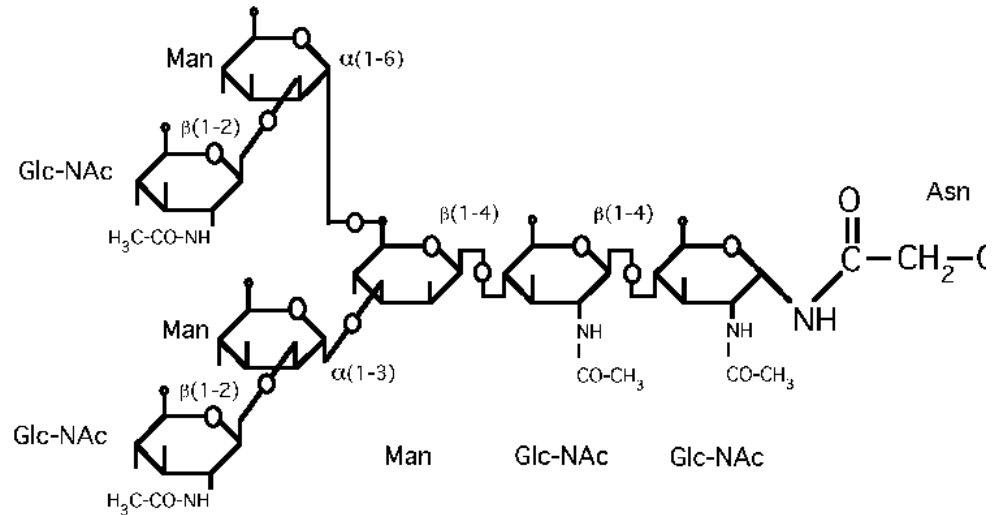
13.1 Asn : liaison et noyau central



SF 71

- Les glycoprotéines sont des hétéroprotéines dont une partie est constituée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés, mais sur laquelle ou lesquelles viennent se greffer par des liaisons covalentes des chaînons constitués de plusieurs oses ou dérivés d'oses (oligosaccharides ou glycanes).
- L'attachement de certains oligosaccharides se fait par une liaison N-osidique sur l'amide d'une asparagine de la structure primaire du polypeptide (protéine N-glycosylée). Le deuxième acide aminé en aval (côté COOH-terminal) de cette Asn est toujours un acide aminé alcool : sérine ou thréonine, formant un site de glycosylation : Asn-X-Ser ou Asn-X-Thr.

13.2 Asn : mannotriochitobiose

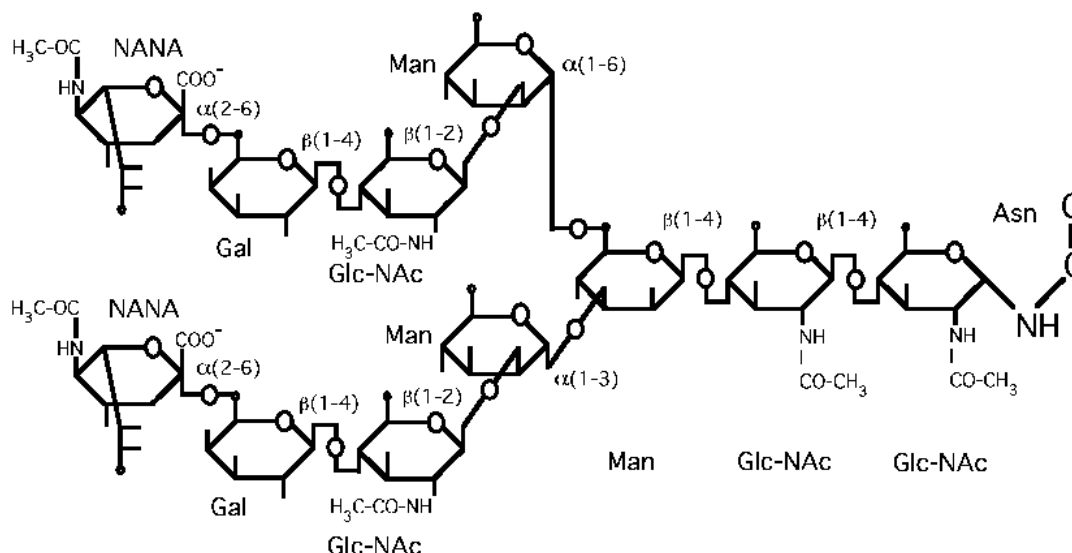


Asn : mannotriochitobiose

SF 72

- Les oligosaccharides des protéines N-glycosylées ont en commun un noyau central de deux N-acétyl-glucosamines (Glc-NAc) et trois mannoses (Man).
- Sur les mannoses distaux on trouve des oses branchés qui forment des antennes : ici, il y a deux antennes formées de mannose puis de N-acétyl-glucosamine liée en β 1-2.
- Il peut y avoir trois antennes ou plus lorsque d'autres oses viennent sur les autres carbones des mannoses distaux du noyau central.
- Les antennes sont souvent terminées par des acides sialiques.

13.3 Asn : transferrine

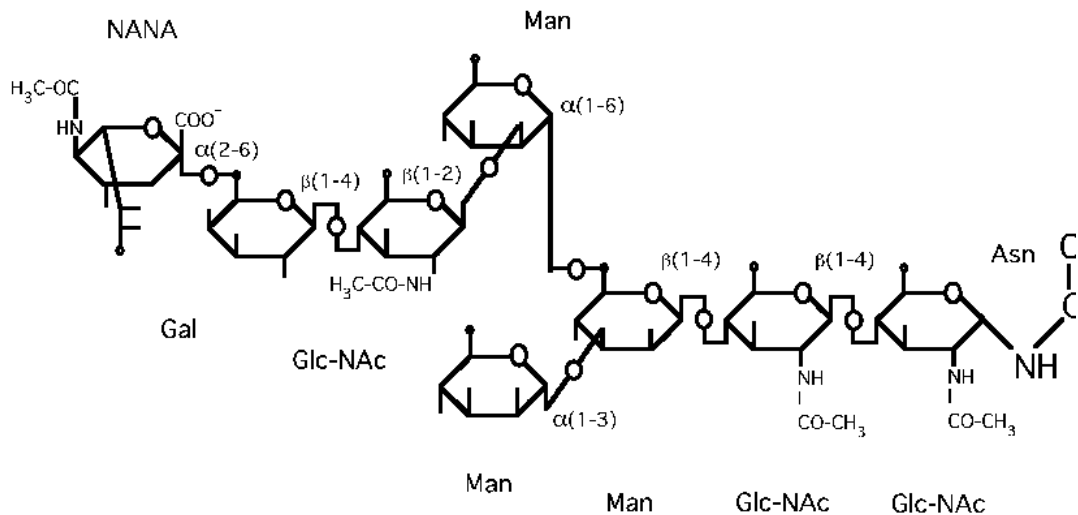


Asn : transferrine

SF 73

- La transferrine est une protéine plasmatique transporteuse de fer.
- La transferrine est une glycoprotéine de 88000 daltons dont les deux oligosaccharides sont liés à des Asn ; c'est une protéine N-glycosylée.
- Dans la structure de chaque oligosaccharide on retrouve le noyau central formé de 2 N-acétyl-glucosamines et de 3 mannoses. A cette structure de base, les enzymes de l'appareil de Golgi des hépatocytes ont ajouté des « **antennes** » liées aux mannoses distaux par des liaisons β 1-2. Chacune de ces antennes est formée de N-acétyl-glucosamine, de galactose et se termine par un acide N-acétyl-neuraminique (NANA).
- La transferrine est reconnue par son récepteur et peut jouer sa fonction de transporteur lorsqu'elle est pourvue de ses chaînons oligosaccharidiques.
- Le vieillissement de la molécule entraîne l'hydrolyse des acides sialiques terminaux. Une glycoprotéine plasmatique dépourvue de ses acides sialiques devient un ligand pour un récepteur hépatique qui la capte et la conduit vers une dégradation totale.

13.4 Asn : lipoprotéine



Asn : lipoprotéine

SF 74

- Les lipoprotéines plasmatiques sont des hétéroprotéines qui contiennent des chaînes peptidiques liées à des chaînons oligosaccharidiques comme la plupart des protéines plasmatiques.
- La liaison des acides aminés avec les chaînons glucidiques est covalente. Au contraire, les liaisons des apolipoprotéines avec les lipides sont plus faibles, électrovalentes ou hydrophobes.

13.5 α 1-inhibiteur des protéases

α 1-protease inhibitor = α 1-antitrypsine

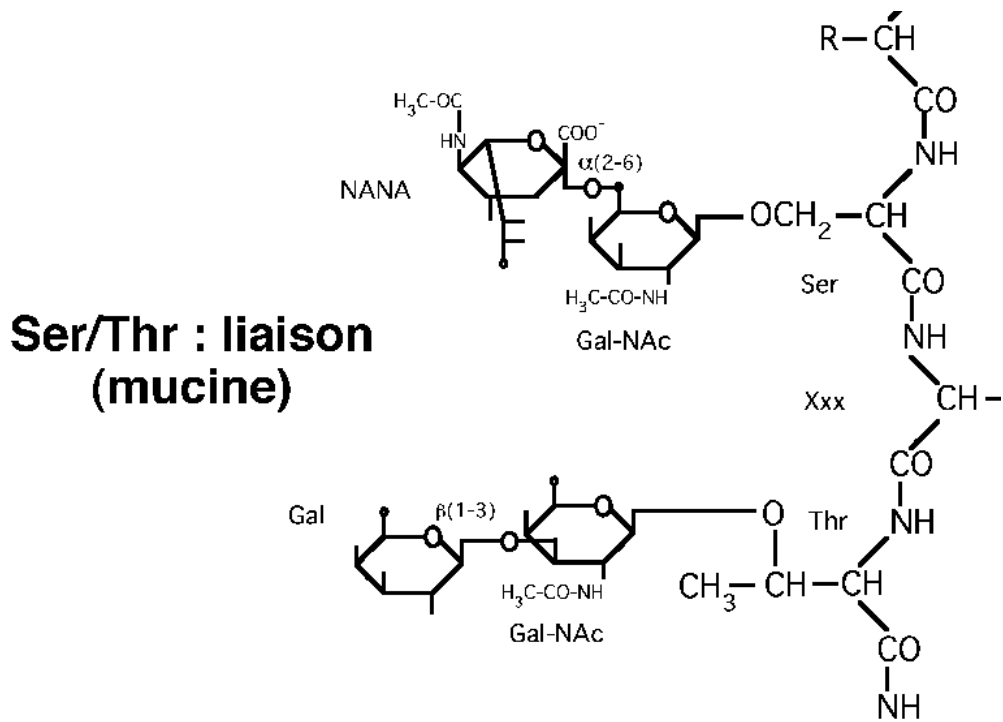
- **Structure**

- 394 acides aminés (Asn46 Asn139 Asn247)
- 3 glycannes
 - isoforme M6 = 3 x (2 antennes + 2 NANA)
soit 6 NANA
 - isoforme M4 = 2 x (2 antennes + 2 NANA)
+ 1 x (3 antennes + 3 NANA)
soit 7 NANA
 - isoforme M2 = 1 x (2 antennes + 2 NANA)
+ 2 x (3 antennes + 3 NANA)
soit 8 NANA
- 50 allèles

SF 81

- L' α 1-antitrypsine est un exemple de glycoprotéine plasmatique.
- Sa structure est très polymorphe. Elle varie au niveau des acides aminés car le gène de cette protéine peut être occupé par une cinquantaine d'allèles différents.
- Elle varie aussi au niveau de ses trois oligosaccharides et du nombre des acides sialiques qui terminent leurs antennes.
- Elle a comme fonction d'inhiber l'activité des protéases dans le plasma ; mais le nom courant d' α 1-antitrypsine est impropre car elle n'inhibe pas la trypsine.

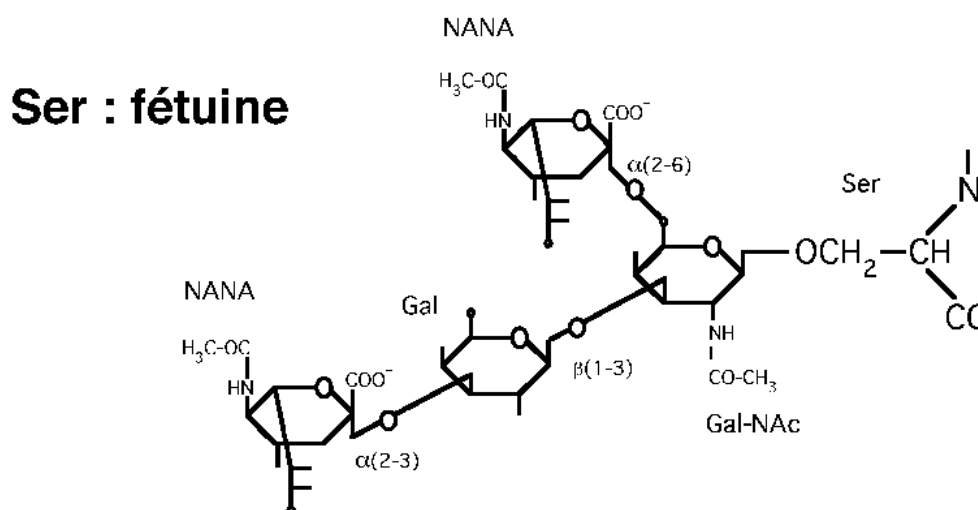
13.6 Ser/Thr : liaison (mucine)



SF 75

- La mucine est une protéine qui assure une fonction structurale de protection dans les voies aériennes et digestives principalement.
- La mucine est une glycoprotéine dont plus de la moitié est constituée d'environ 150 chaînons oligosaccharidiques, liés par une liaison osidique à l'oxygène de la fonction alcool d'une sérine (Ser) ou d'une thréonine (Thr). C'est une protéine O-glycosylée.
- Les oligosaccharides des mucines comprennent le plus souvent deux oses ou dérivés d'oses ; des structures plus complexes peuvent porter jusqu'à 15 oses. Le premier d'entre eux, dont la fonction réductrice est liée à l'acide aminé est une N-acétyl-galactosamine (Gal-NAc).
- La richesse des mucines en glycanes en fait des molécules très hydrophiles et résistantes aux enzymes protéolytiques endogènes ou microbiennes. C'est ainsi que les mucines assurent la protection de nos épithéliums digestifs ou respiratoires.

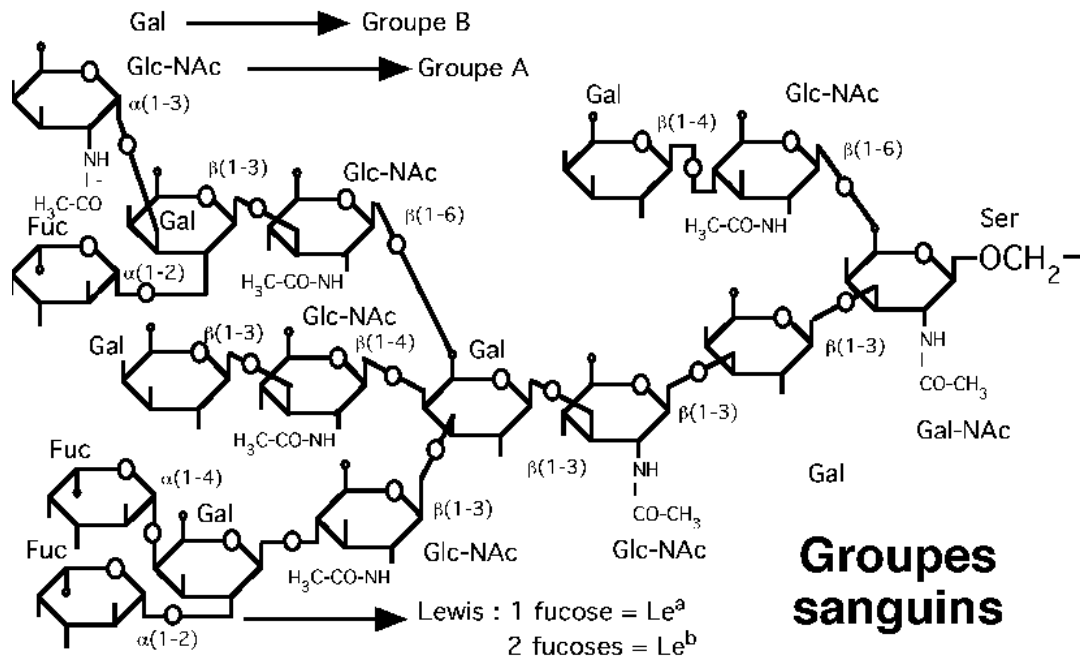
13.7 Ser : fétuine



SF 76

- La fétuine est une protéine plasmatique O-glycosylée du sang de veau fœtal.
- Certaines protéines plasmatiques peuvent être très riches en glycanes : ainsi, la fétuine du veau contient 23% de sa masse en oligosaccharides et le reste en acides aminés. Chez l'homme, la plus glycosylée des protéines plasmatiques est l'orosomucoïde dont la masse comprend 41% de glucides avec 11% d'acide sialique.
- La présence d'acide sialique dans les glycoprotéines leur confère un fort caractère anionique, c'est pourquoi on les retrouve surtout parmi les $\alpha 1$ -globulines.

13.8 Groupes sanguins

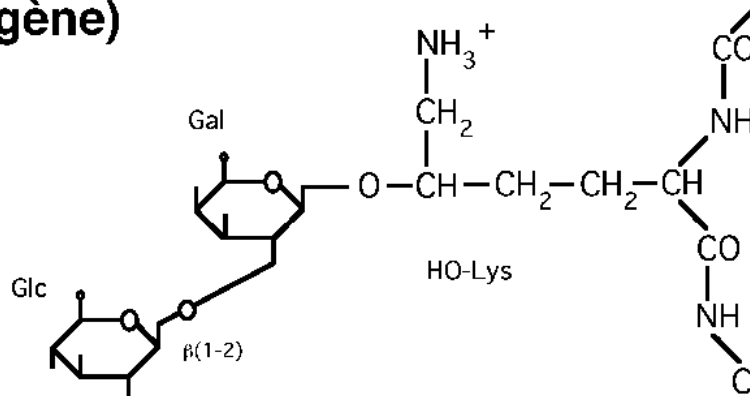


SF 77

- Le système des groupes sanguins ABO est un système de reconnaissance des globules rouges étrangers à l'organisme grâce à la présence de structures antigéniques à la surface de ces cellules.
- Les antigènes ABO sont constitués de glycanes liés à des protéines (glycoprotéines) ou à des lipides membranaires (glycolipides). Dans les glycoprotéines la liaison est de type O-glycosidique.
- Sur le dissaccharide central : galactosyl β 1-3 N-acétyl-galactosamine sont liés des N-acétyl-glucosamines et des galactoses plus quelques fucoses.
- L'une des antennes est terminée par une N-acétyl-glucosamine chez les sujets du groupe A et par un galactose chez les sujets du groupe B. Il n'y a pas d'ose à cette place chez les sujets du groupe O.
- Une autre antenne est terminée par un fucose chez les sujets du groupe Lewis a (Le^a) et par deux fucoses chez les sujets du groupe Lewis b (Le^b).

13.9 HO-Lys : liaison (collagène)

HO-Lys : liaison (collagène)



SF 78

- Dans diverses autres glycoprotéines les oligosaccharides peuvent être reliés à des acides aminés différents.
- Dans le collagène on trouve des glycanes liés à l'hydroxyproline, acide aminé propre à cette protéine. Le site de glycosylation entourant cette liaison est caractérisé par une séquence consensus Gly-X-Hyl-Gly-Y-Arg (ou Hyl est l'hydroxylysine et X et Y des acides aminés quelconques).
- D'autres protéines montrent des liaisons sur l'hydroxyproline, les acides aminés à fonction acide (Asp et Glu) voire des fonctions amines.

13.10 Lectines

Lectines

	SBA	PNA	WGA	ConA
• Masse moléculaire	110 kD	120 kD	36 kD	102 kD
• Sous-unités	2 + 2	4	2	4
• Glycannes	6 %	0 %	0 %	0 %
• ponts S-S	-	-	14	-
• Cofacteurs	Mn ⁺⁺ , Ca ⁺⁺	-	-	Mn ⁺⁺ , Ca ⁺⁺
• Substrats	GalNac	Gal(1,3)- GalNac	GalNac- GalNac	Man Glc
• Ka M-1	3.10 ⁻⁴	2.10 ⁻³	10 ⁻⁴	3,8 10 ⁻³
• Sites	2	2	4	4

SF 79

- Les lectines sont des protéines végétales qui reconnaissent et fixent spécifiquement les oses ou dérivés d'oses, constituants habituels des oligosaccharides des glycoprotéines.
- A ce titre elles servent à préparer des colonnes de chromatographie d'affinité pour la séparation des glycoprotéines.
- La nomenclature des lectines vient de l'espèce végétale qui les produit :
 - SBA = *Soybean* (*Glycine max*)
 - PNA = *Peanut* (*Arachis hypogea*)
 - WGA = *Wheat germ* (*Triticum vulgare*)
 - ConA = *Concanavaline A* (*Canavalia ensiformis*)

13.11 Endoglycosidases

Endoglycosidases

	Oside :
• Endo-α-N-acétylgalactosaminidase (E.C. 3.2.1.97)	Gal-Nac
• Endo-β-galactosidase (kératanase)	β-Gal
• Endoglycosidase D	
• Endoglycosidase F (E.C. 3.2.1.96)	Glc-Nac
• Endoglycosidase F1	
• Endoglycosidase F2	Glc-Nac
• Endoglycosidase H	

SF 82

- Les endoglycosidases sont des enzymes qui hydrolysent les liaisons osidiques des oligosaccharides. Par exemple, l'endoglycosidase H est une β -N-acétyl-glucoaminidase qui hydrolyse la liaison osidique de l'anomère β de la N-acétyl-glucosamine.
- L'endoglycosidase F a une place à part bien qu'elle soit aussi une β -N-acétyl-glucoaminidase, car elle hydrolyse une liaison N-osidique entre la dernière N-acétyl-glucosamine d'un oligosaccharide et l'asparagine de la chaîne peptidique.
- On utilise aussi pour étudier les structures des glycoprotéines des exoglycosidases comme les neuraminidases ou sialidases et les galactosidases.