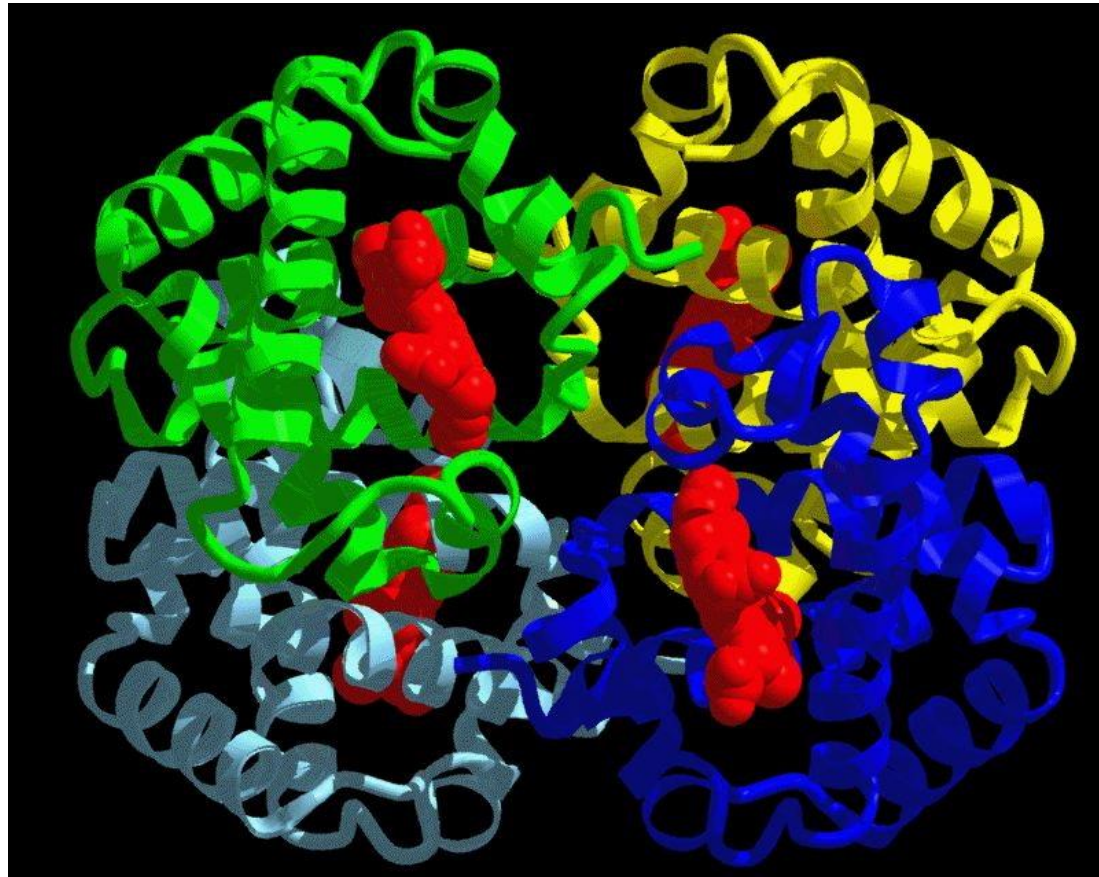



Fonction des protéines



Objectifs du cours

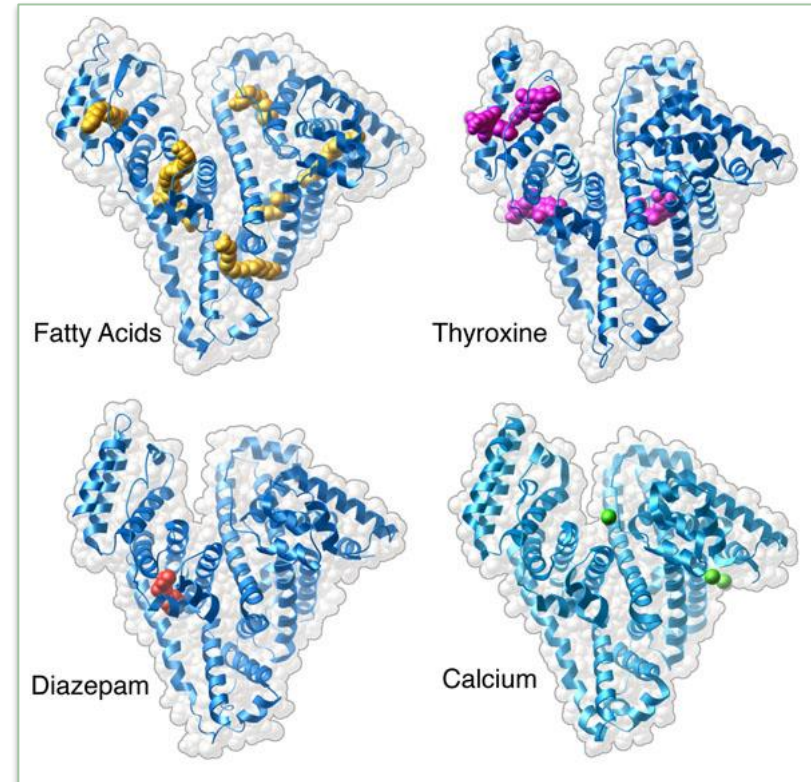
- **Particularités des protéines globulaires**
 - **Protéines transporteuses: myoglobine, hémoglobine**
 - **Immunoglobulines**
- **Corrélations médicales.**

Exemples de fonctions des protéines

Protéines	Fonction	Exemples
Dynamiques  Allostérie	enzymes	cholinestérase
	transport	hémoglobine, albumine
	contraction musculaire	actine, myosine
	signaux, hormones	STH
	protection	immunoglobulines
	régulation de l'expression génique	facteurs de transcription
Structurelles	matrice tissulaire	élastine, collagène

Protéines transporteuses

- **Ligands:** atomes / molécules reconnaissance → liaison spécifique, réversible aux protéines
 - Site de liaison: chaînes latérales des acides aminés ↔ fixation du ligand
- **Protéines transporteuses:** reconnaissance, liaison d'un ligand → libération (même cellule, à travers une membrane, autres tissus)
 - Affinité envers le ligand (\approx vitesse de liaison): \uparrow au départ, \downarrow à destination
 - Exemples: albumine (hormones, médicaments, acides gras, bilirubine), hémoglobine (O_2), transferrine (Fe^{2+})...

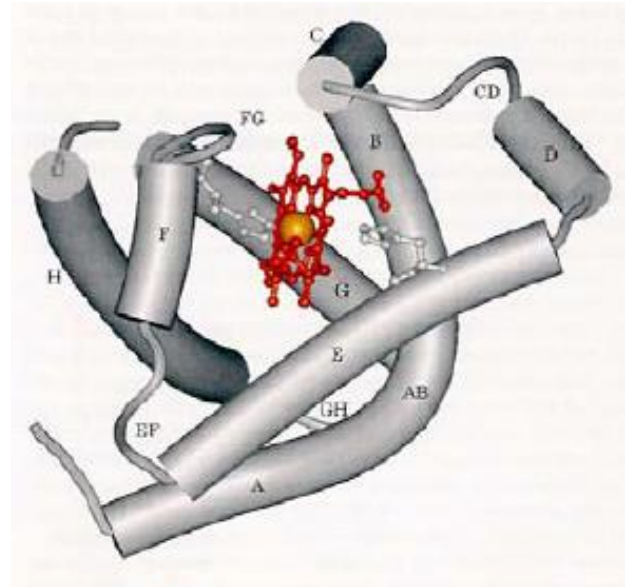
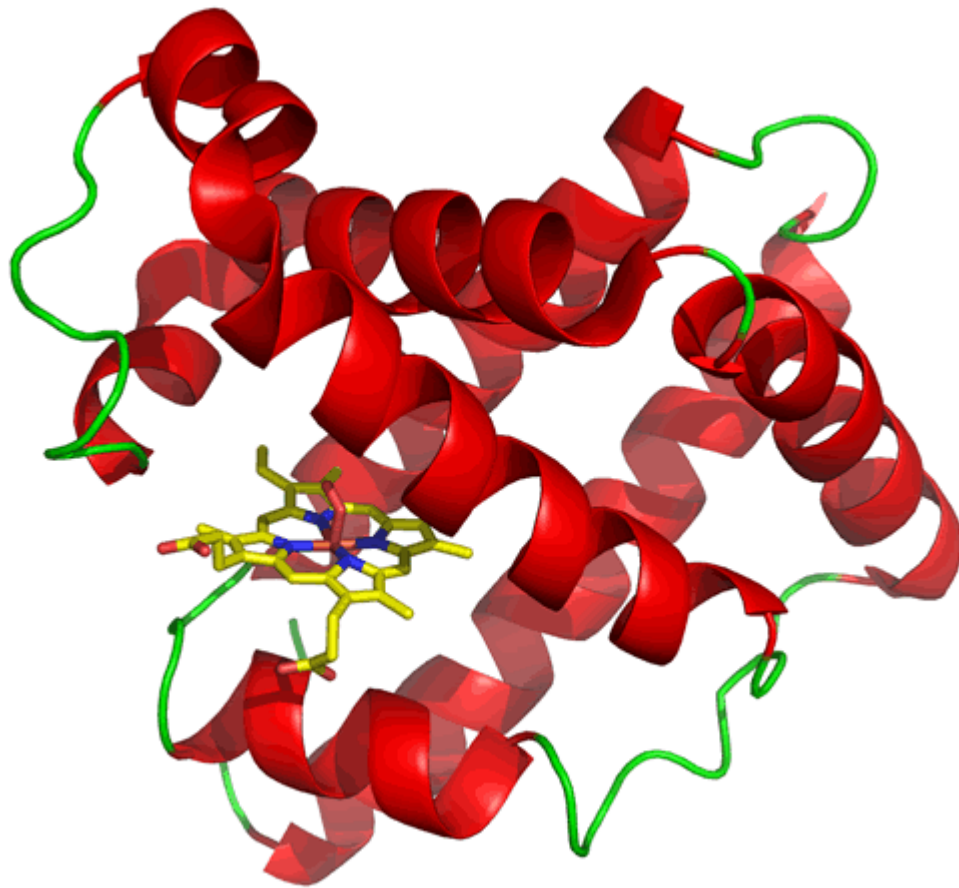


Ligands de l'albumine

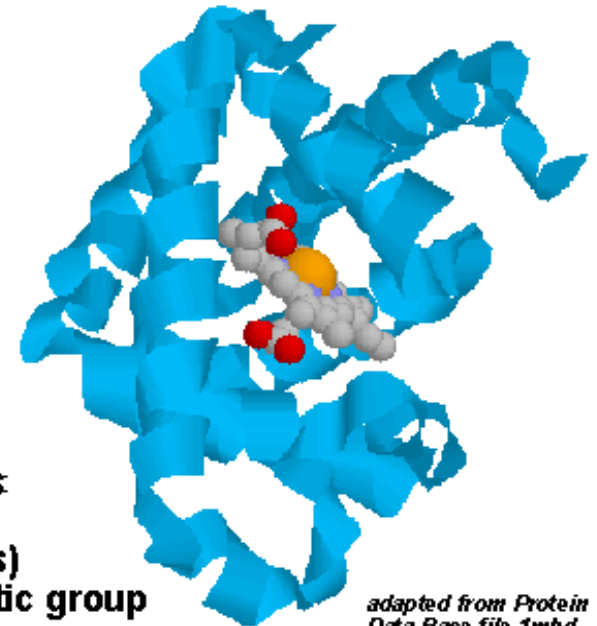
Myoglobine: structure et fonction

- **Hétéroprotéines:** chaîne(s) peptidique(s) + groupe prosthétique (structure non-peptidique → liaison définitive à la protéine → fonction)
- **Myoglobine:** réservoir, transporteur de l'O₂ dans les muscles (capillaires → mitochondries)
- **Structure: hémoprotéine (globine + hème)**
 - Chaîne peptidique: 8 hélices α (A-H)
 - Localisation de l'hème: crevasse hydrophobe de la structure tertiaire; attractions hydrophobes, électrostatiques → attachement à la globine
 - Hème: proto-porphyrine IX + Fe²⁺
 - Proto-porphyrine IX: aromatique, plane → 4 noyaux pyrrole + chaînes latérales attachées aux C périphériques
 - Fe²⁺: liaisons covalentes de coordination → N des noyaux pyrrole + HIS proximale + O₂ (stabilisation par l'HIS distale).

Structure de la myoglobine



Modèle en cylindre

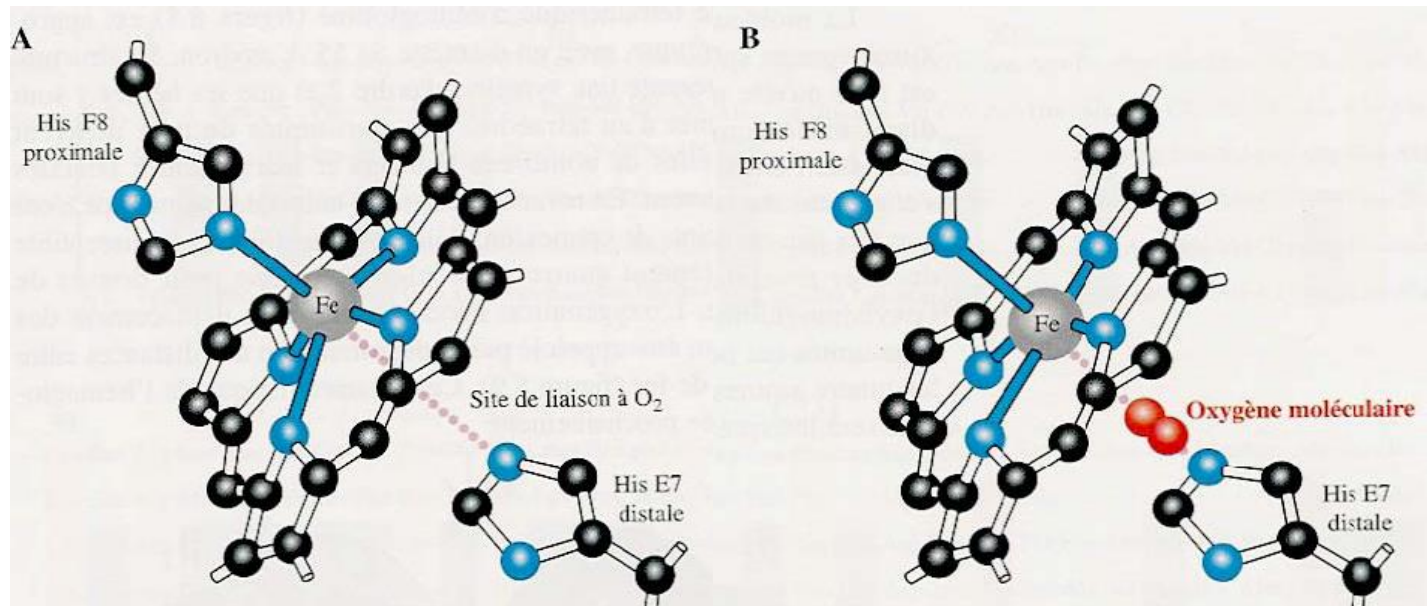
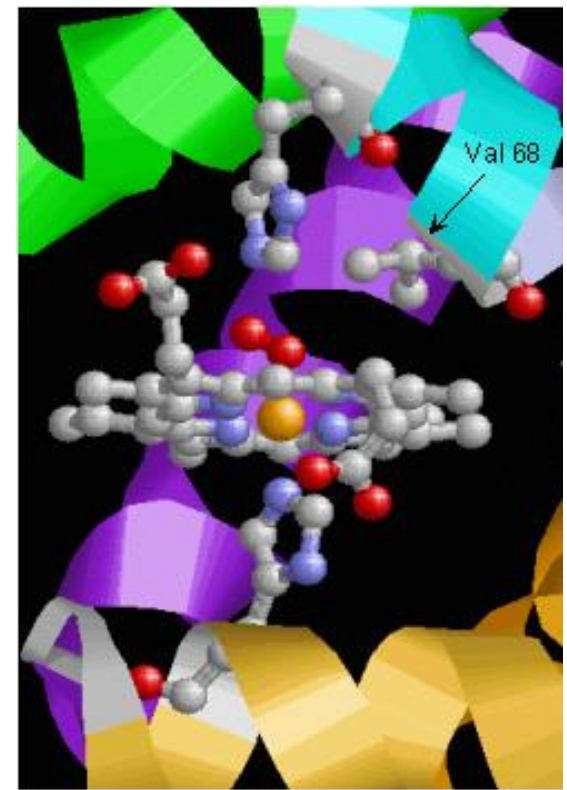
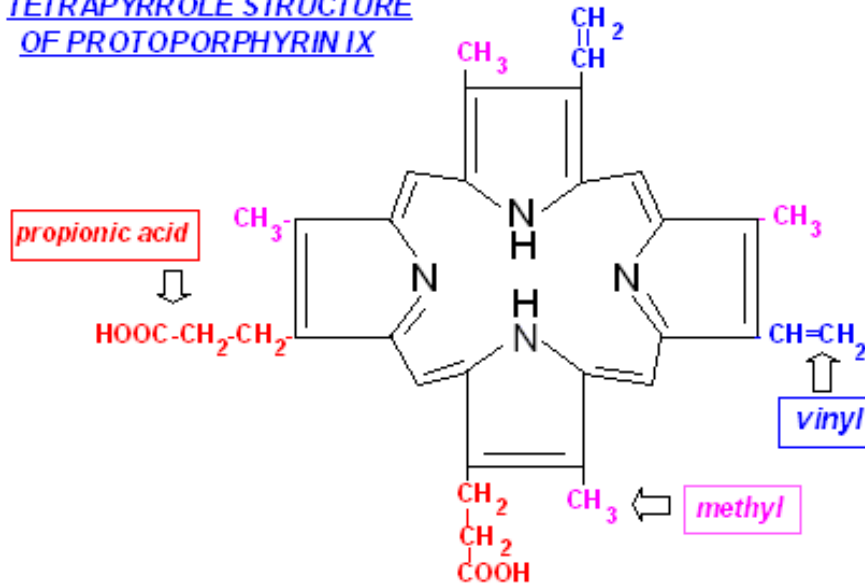


153 amino acids
> 75% α -helix
(8 segments)
1 heme prosthetic group

*adapted from Protein
Data Base file 1mbd*

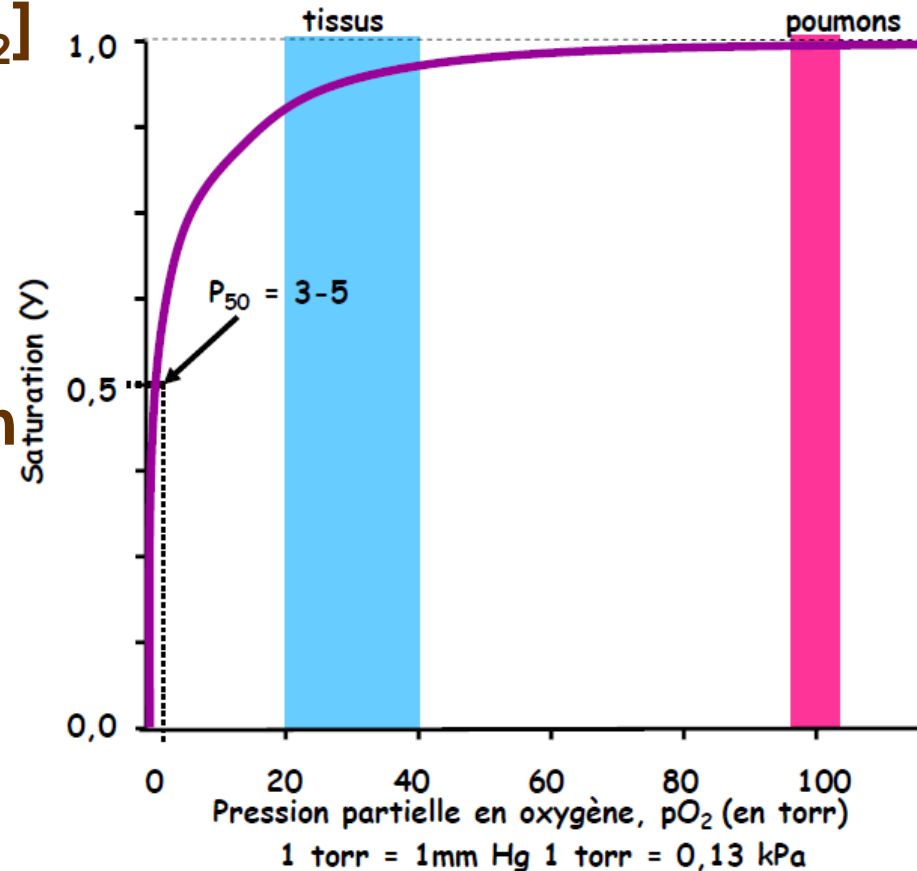
Structure de l'hème

TETRAPYRROLE STRUCTURE OF PROTOPORPHYRIN IX



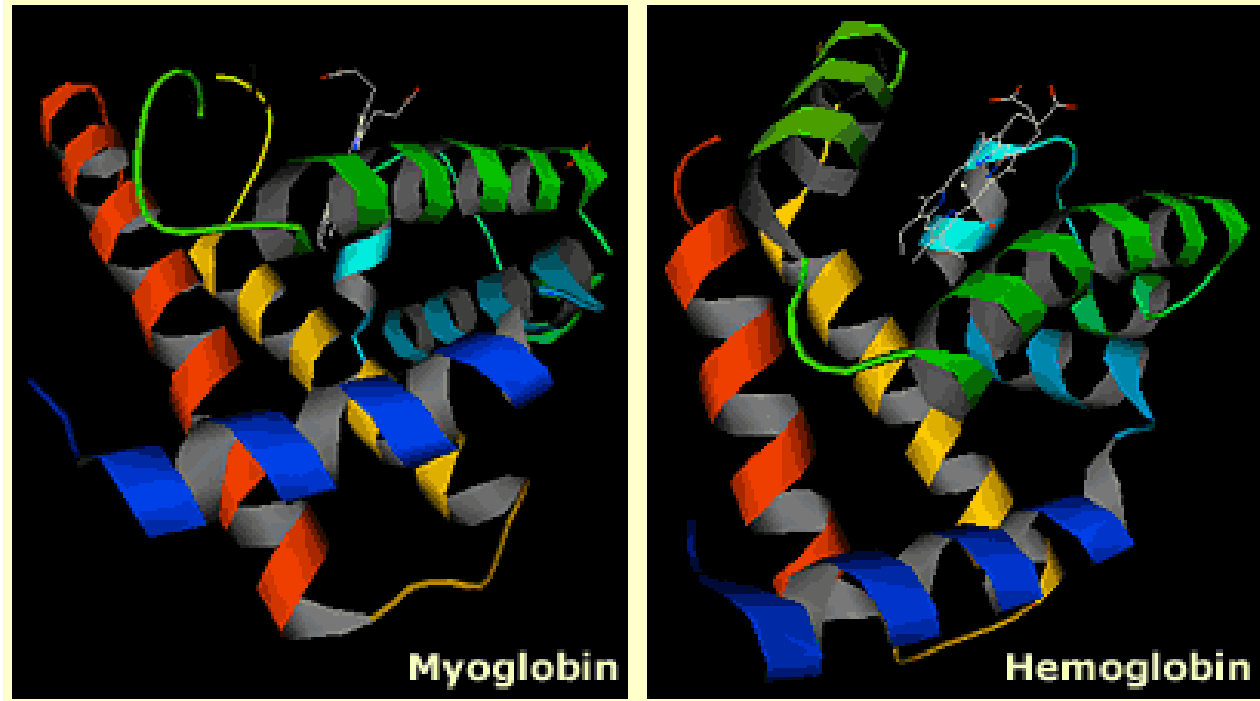
Oxygénation de la myoglobine

- **Oxygénation réversible: $\uparrow [O_2]$**
 - Oxydation ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$) \rightarrow inactivation de la myoglobine
- **Courbe de dissociation de l' O_2 : variation de la saturation en O_2 en fonction de la pO_2**
- **Aspect d'une hyperbole**
 - p_{50} (saturation = 50%): très faible
 - Forte affinité envers l' O_2
 - \downarrow sensibilité aux variations de la pO_2 .



Saturation en $O_2 = \frac{\text{nombre de sites de liaison occupées}}{\text{nombre total de sites de liaison}}$

Hémoglobine: généralités

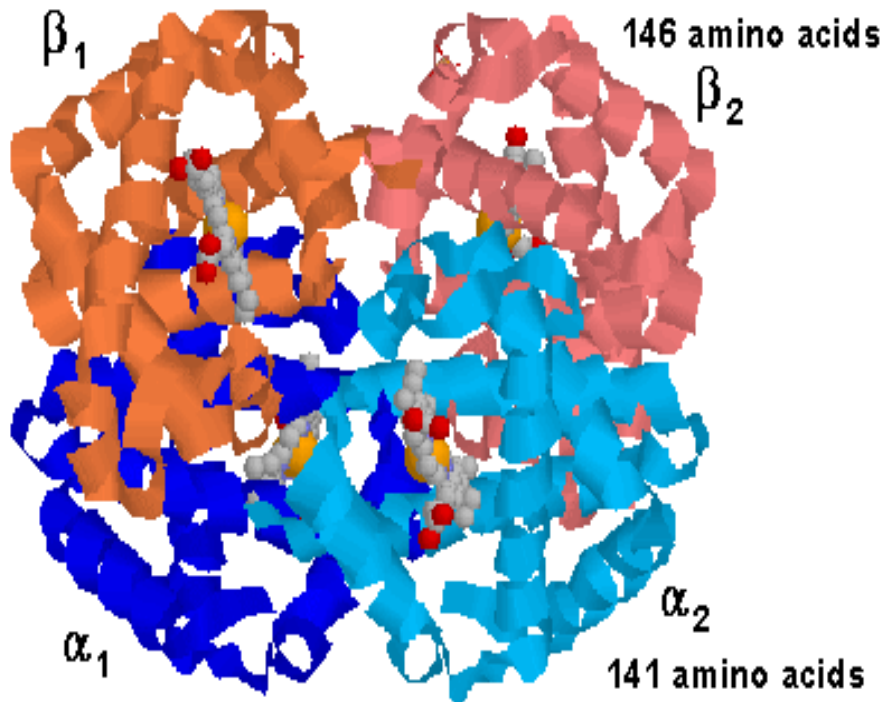


- **Famille des globines:** myoglobine, hémoglobine...
- **Fonction:** transport de l'O₂ (alvéoles → cellules), du CO₂, des H⁺
- **Localisation:** cytoplasme des hématies (34% de leur poids)
- **Saturation en O₂:** sang artériel → 96%, sang veineux → 64%.

Structure de l'hémoglobine

- **Tétramère: 4 sous-unités (identiques 2 à 2)**
 - Sous-unités: globine (8 hélices α) + hème (proto-porphyrine IX + Fe^{2+})
 - Oxygénation réversible de chaque sous-unité \rightarrow 4 O_2
 - Structure quaternaire: interactions entre les sous-unités (électrostatiques, hydrophobes, liaisons hydrogènes)
- **Expression de 9 gènes différents \rightarrow plusieurs types d'hémoglobine**
 - Embryonnaires: Hb Gower₁, Portland, Gower₂
 - Fœtale: Hb F($\alpha_2\gamma_2$)
 - Présentes chez l'adulte
 - HbA₁ - adulte majeure ($\alpha_2\beta_2$): 90-95%
 - HbA₂ - adulte mineure ($\alpha_2\delta_2$): 1,5-3,5%
 - HbF - fœtale majeure ($\alpha_2\gamma_2$): \approx 1% chez l'adulte
 - HbA_{1c} - glyquée ($\alpha_2\beta_2$): 3-6,5% (jusqu'à 15% \rightarrow diabète sucré).

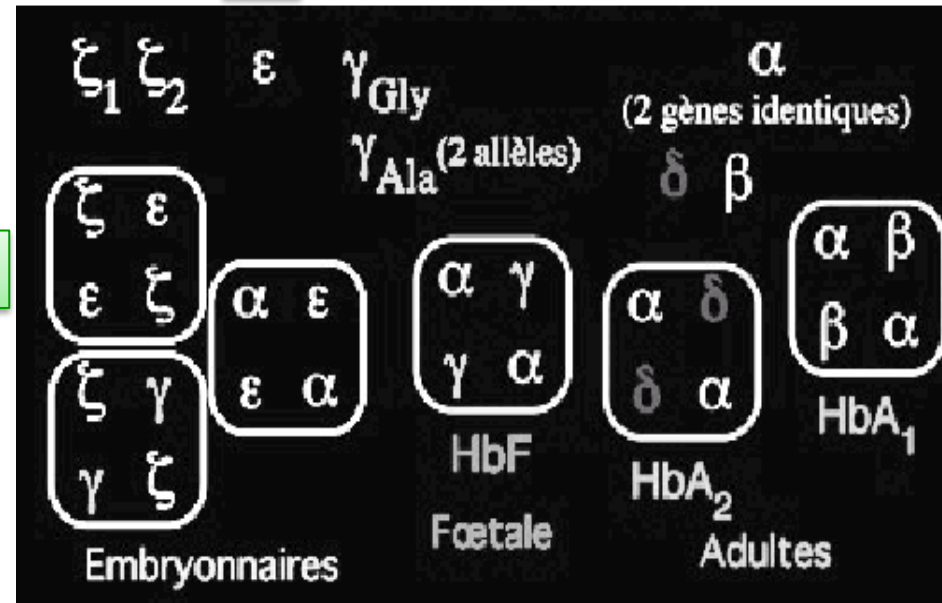
Structure de l'hémoglobine



Hb Gower 2

Hb Gower 1

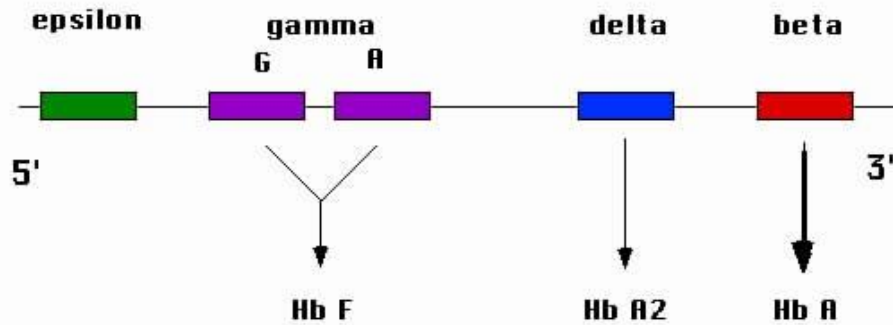
Hb Portland



Gènes de la globine

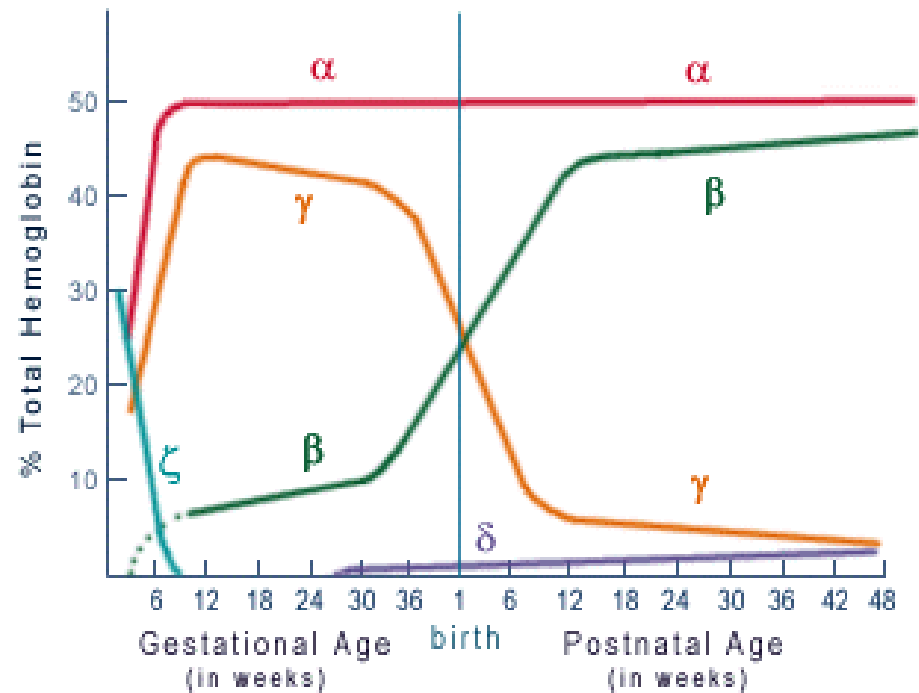
Gènes de la bêta-globine

Chromosome 11

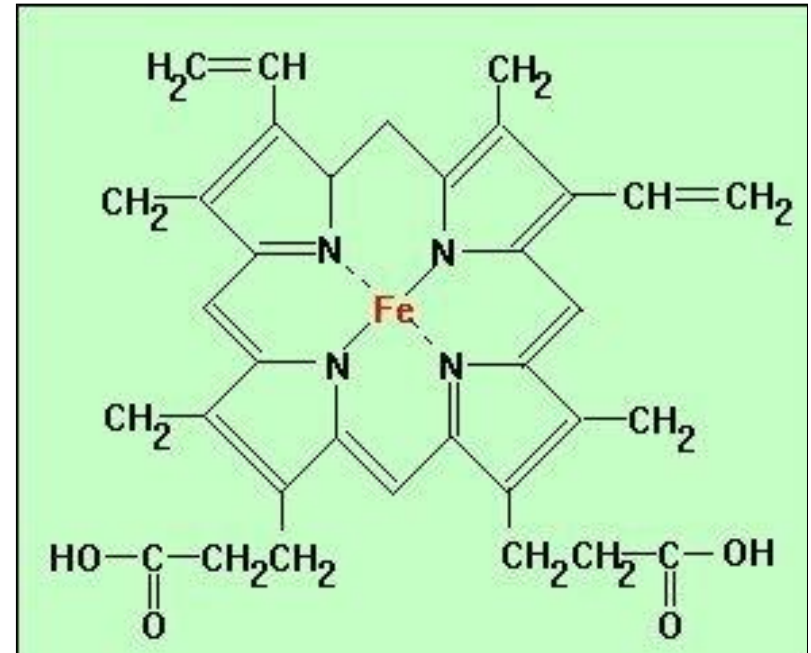
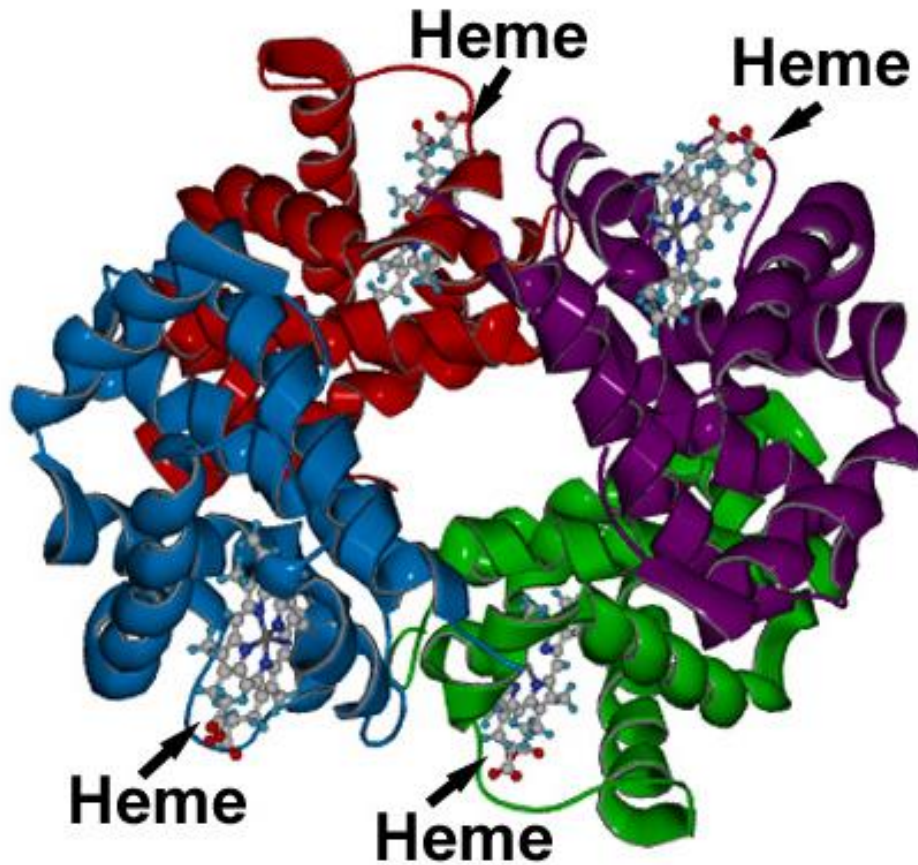


Gènes de l'alpha-globine

Chromosome 16



Fonction de l'hémoglobine



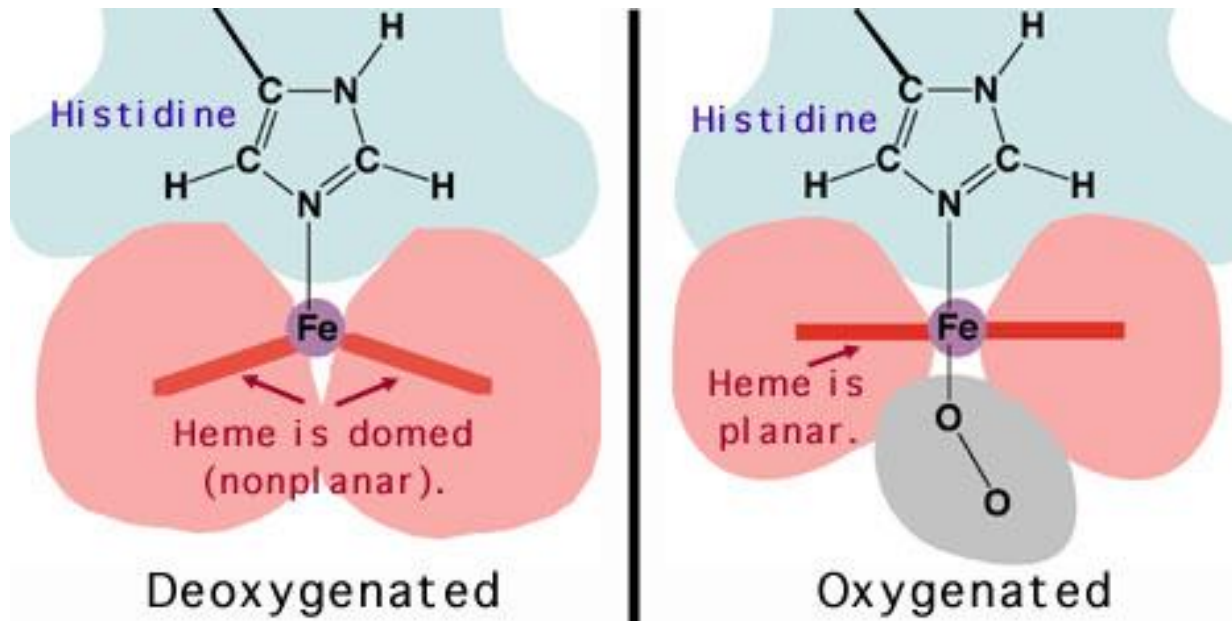
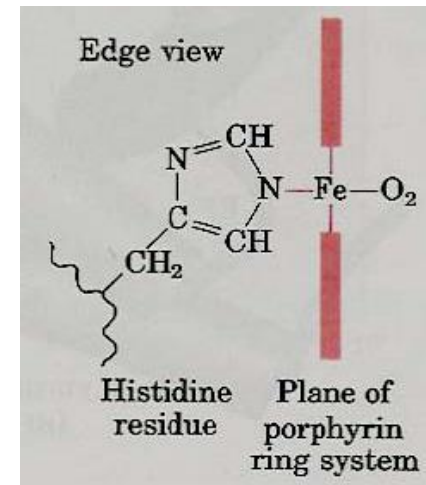
Structure de l'hème

L'évolution de la myoglobine vers l'hémoglobine confère à cette dernière des propriétés remarquables :

- **coopérativité** de la liaison de O₂
- possibilité de modulation physiologique de la fixation de l'oxygène : pH, CO₂, BPG...

Oxygénation de l'hémoglobine

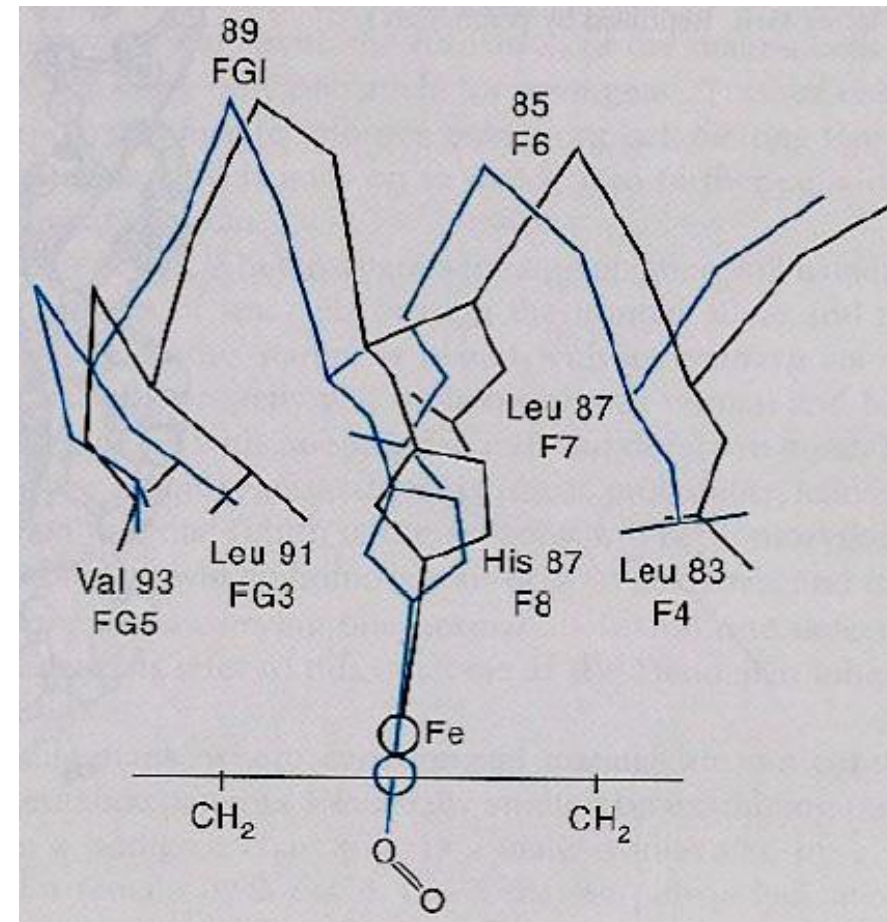
- **Fe²⁺: liaisons covalentes de coordination**
→ 4 N (proto-porphyrine) + N (HIS proximale)
- O₂ s'interpose entre le Fe²⁺ et l'HIS distale
- Oxygénation → déplacement du Fe²⁺ → plan de la proto-porphyrine.



Mécanisme de la transition conformationnelle

Déplacement Fe^{2+} → traction de l'HIS proximale → ensemble de la chaîne peptidique

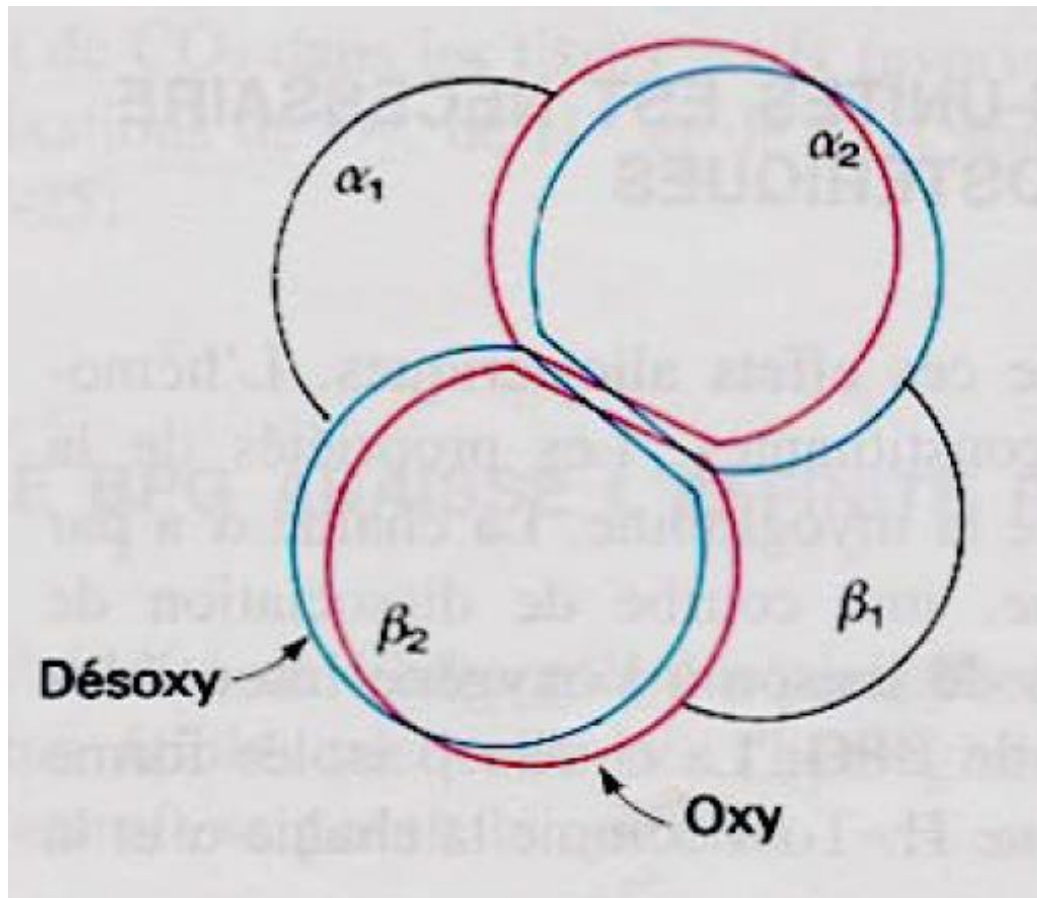
— En l'absence d' O_2
— Après fixation de O_2



Mécanisme de la transition conformationnelle

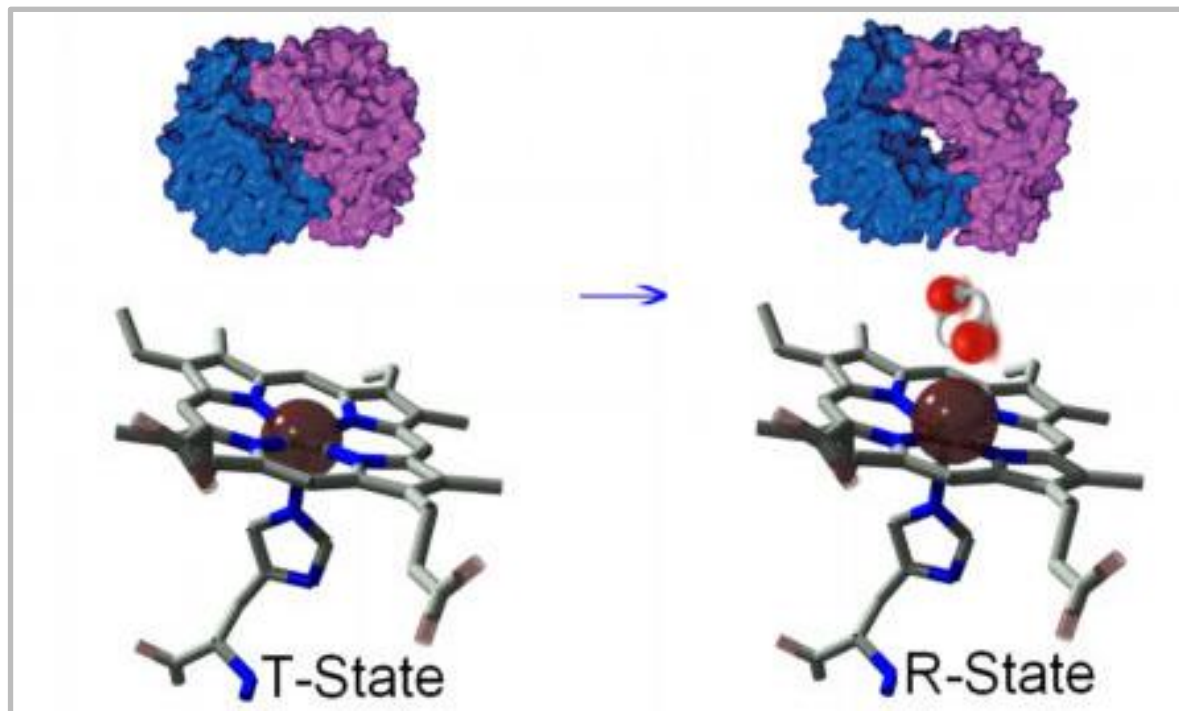
Les déplacements générés sur une sous-unité sont transmis à une sous-unité associée

La résultante globale est un mouvement du dimère $\alpha_1\beta_1$ par rapport à $\alpha_2\beta_2$

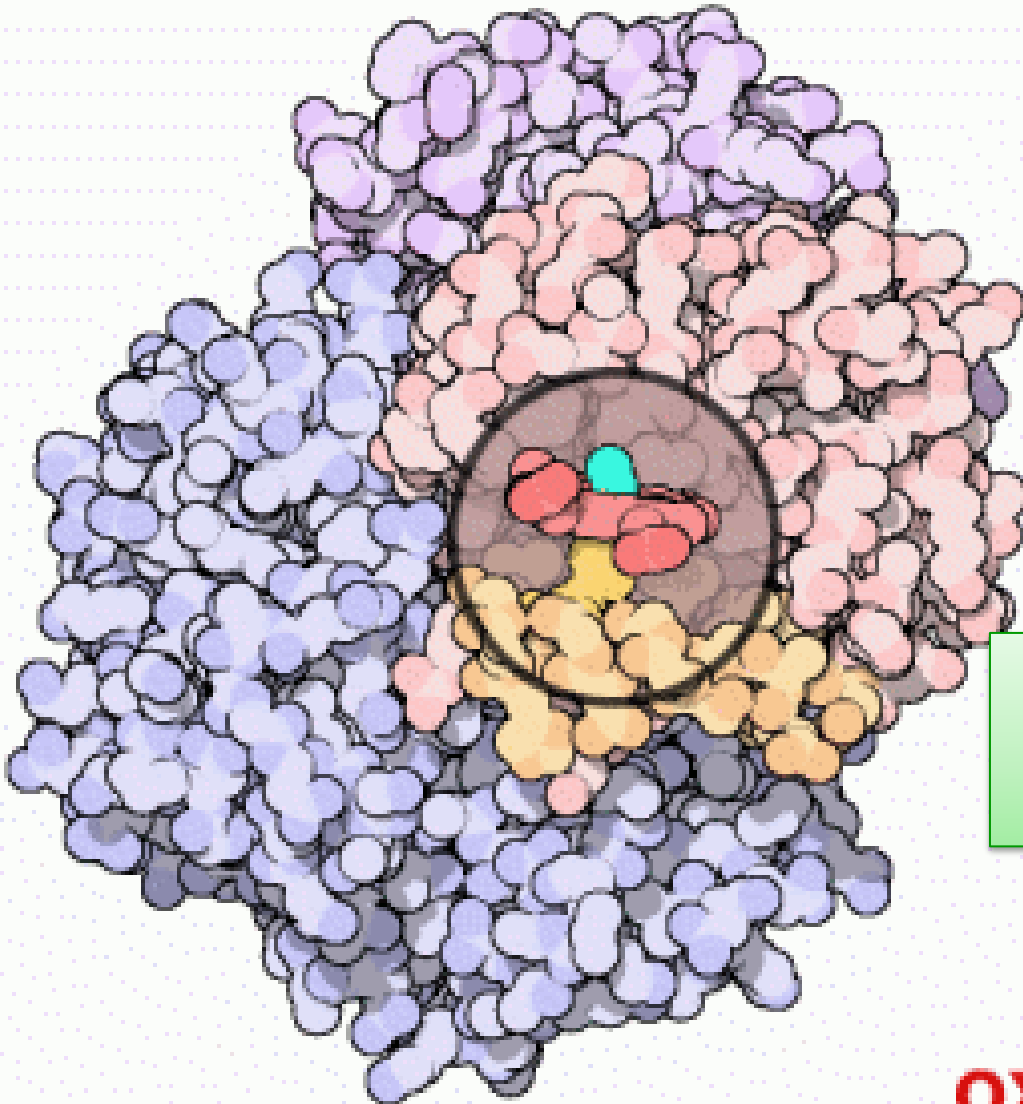


Transition conformationnelle

- **Protéine allostérique: 2 conformations pour chaque sous-unité**
 - État tendu (T) → oxygénation difficile, Fe^{2+} proémine vers l'HIS proximale
 - État relâché (R) → favorable à l'oxygénation → l'hème devient plan
- **Transition T → R: influencée par $[\text{O}_2]$, autres ligands.**



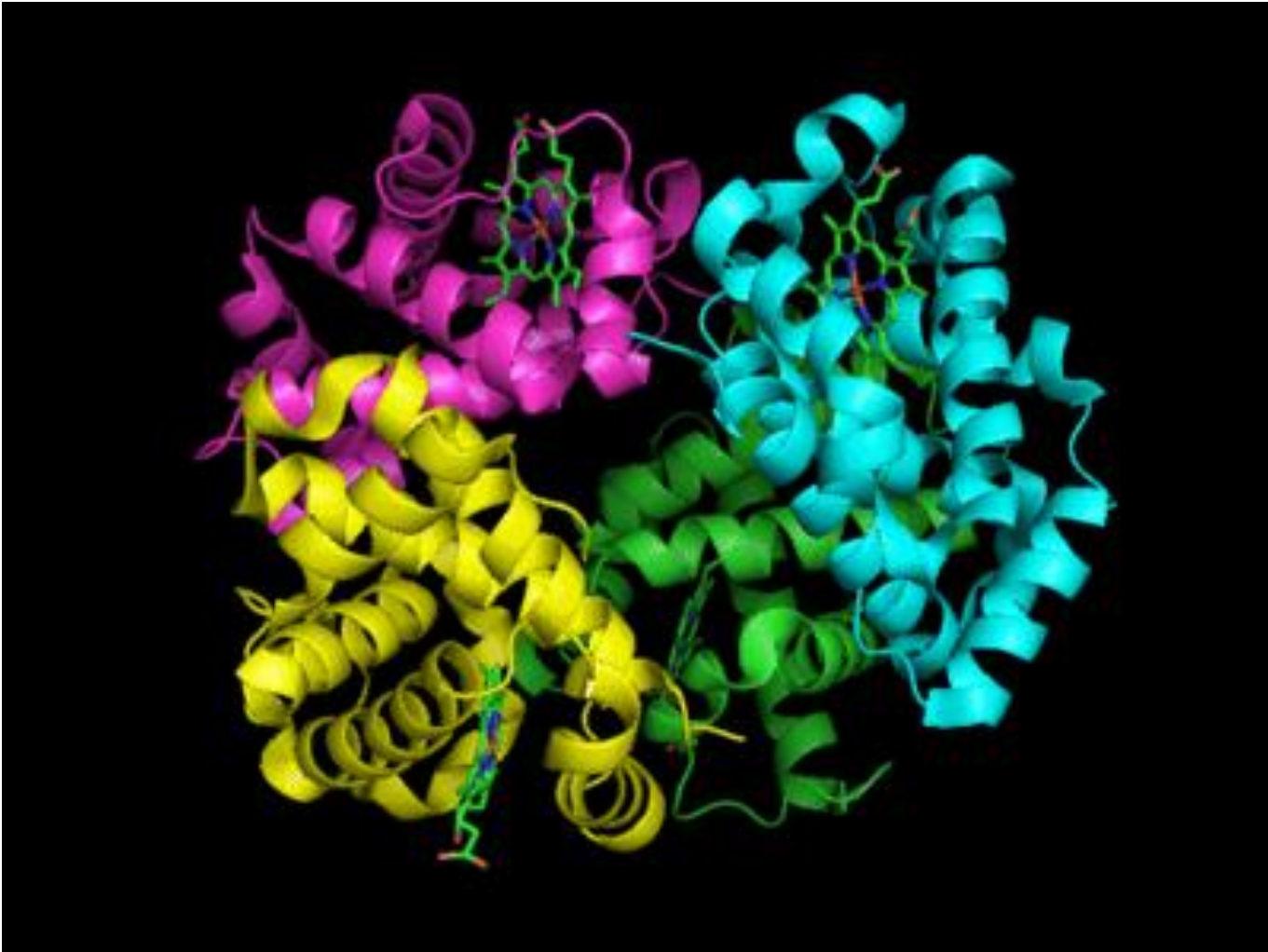
Transition conformationnelle d'une sous-unité



Oxygénation d'une sous-unité
→ transition T-R → propagée
aux autres sous-unités

oxy

Transition conformationnelle du tétramère

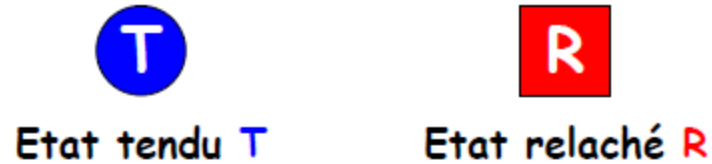


Transition T \rightarrow R: déplacement + rotation des paires α - β \rightarrow
rétrécissement de la poche entre les sous-unités β

Modèles de la transition allostérique

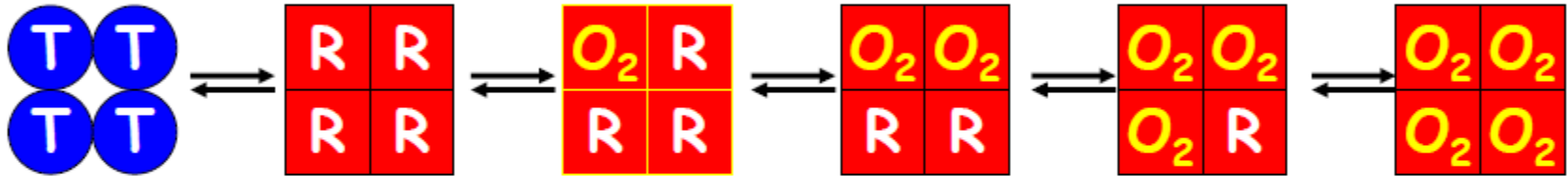
- Modèle symétrique ou du tout ou rien** (Jacques Monod, Jean-Pierre Changeux, Jeffries Wyman)
 - Transition T-R simultanée pour toutes les sous-unités
 - O₂ favorise la transition T → R
 - État R: ↑ affinité envers l'O₂ → oxygénation d'une sous-unité → oxygénation ultérieure plus facile des autres sous-unités
- Modèle séquentiel** (Daniel Koshland): transition T-R indépendante pour chaque sous-unité → intermédiaires mixtes
 - Tétramère T: oxygénation difficile → transition d'une sous-unité → état R
 - Chaîne α : ↑ affinité envers l'O₂ → passage en premier à la forme R (transition T-R + oxygénation simultanée)
- Coopérativité positive**: propagation de la transition conformationnelle à toutes les sous-unités (attractions électrostatiques).

Modèles de la transition allostérique

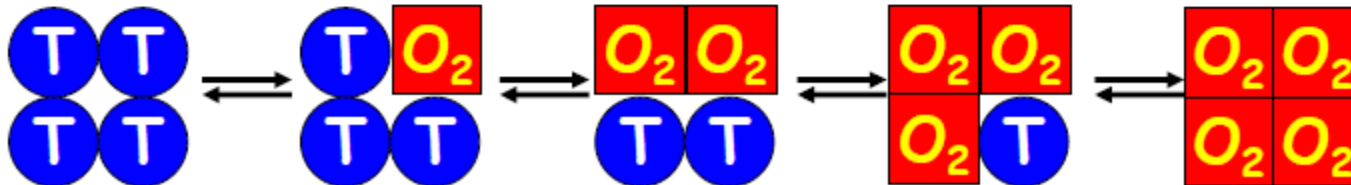


la « transition » allostérique peut suivre deux voies :

Modèle du tout ou rien ou modèle symétrique

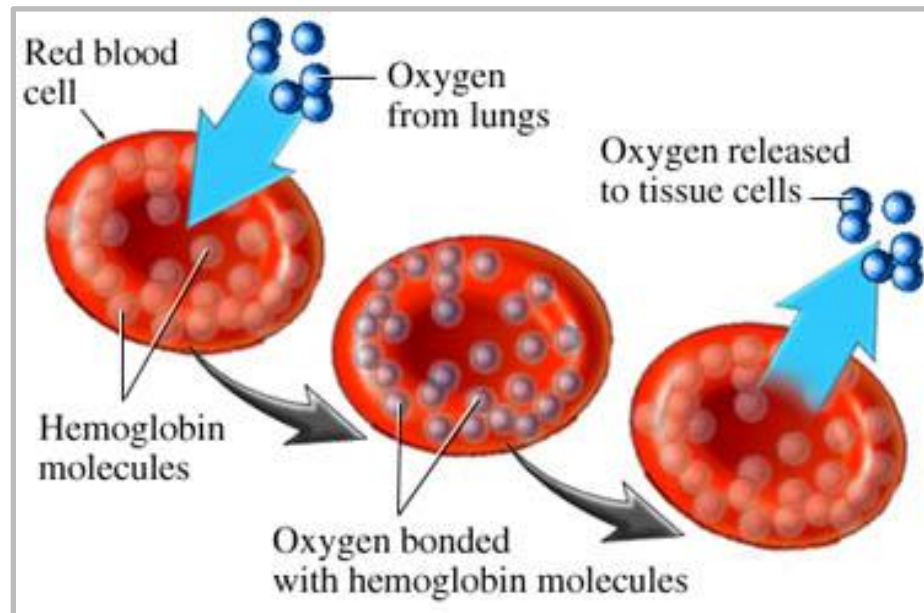


Modèle séquentiel

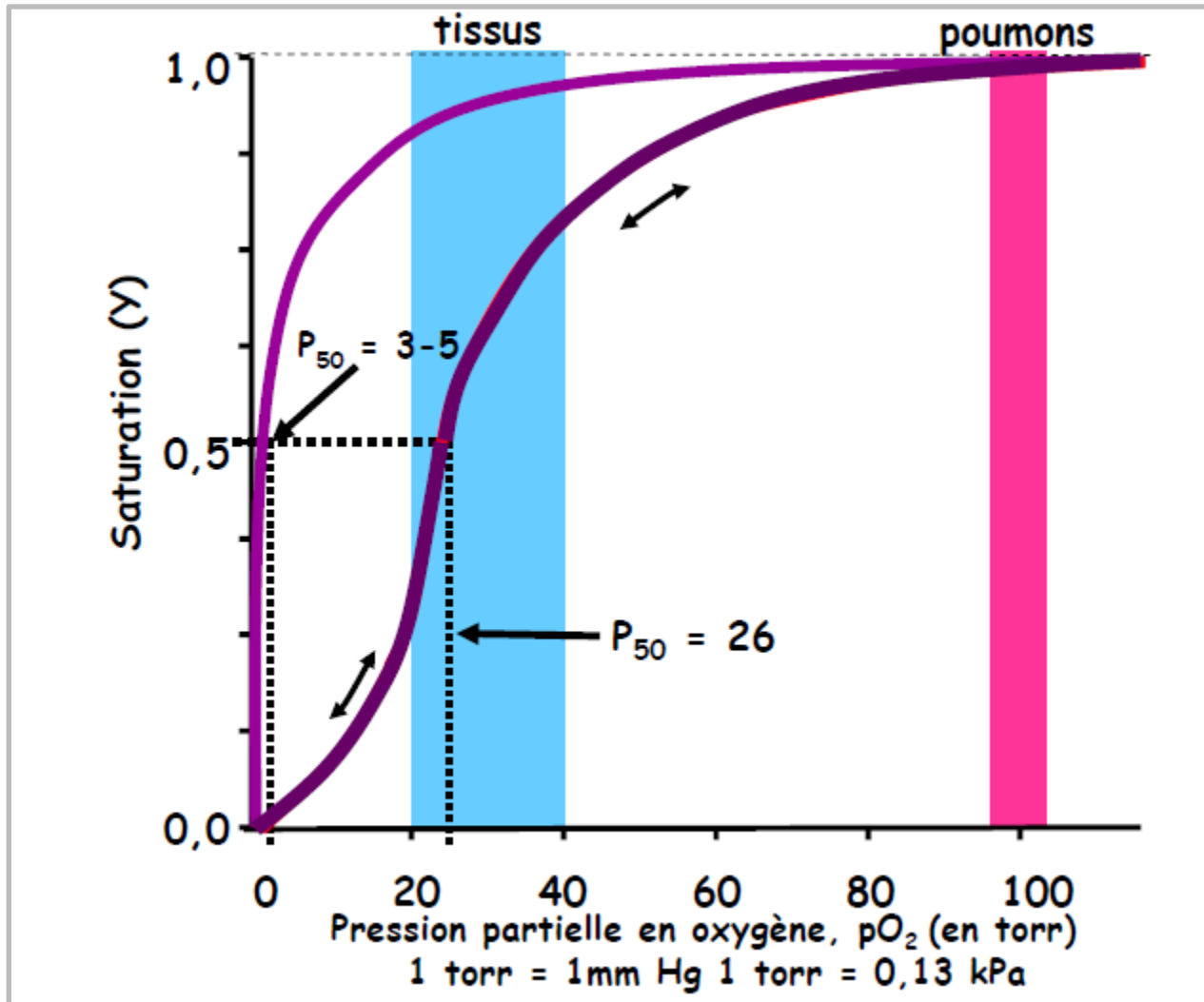


Particularités de l'hémoglobine

- **Coopérativité positive:** oxygénation d'une sous-unité → ↑ affinité des autres sous-unités envers ce ligand (≈ 300 fois)
- **Conséquences:** ↑ affinité pour l' O_2 dans les poumons ($pO_2 \uparrow$), ↓ affinité dans les tissus ($pO_2 \downarrow$) → diffusion de l' O_2 → cellules
- **Haute sensibilité aux variations de la pO_2 :** liaison, transport et libération de l' O_2 .



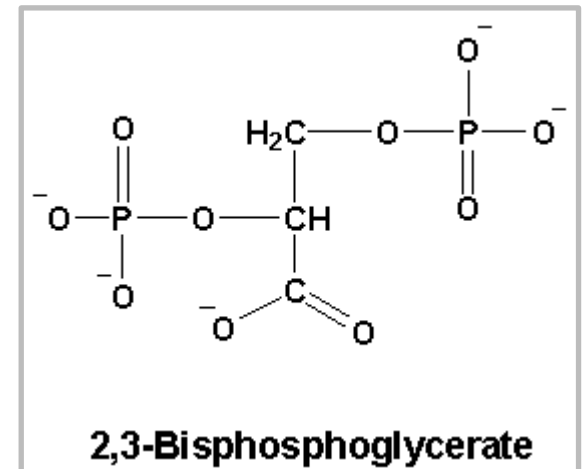
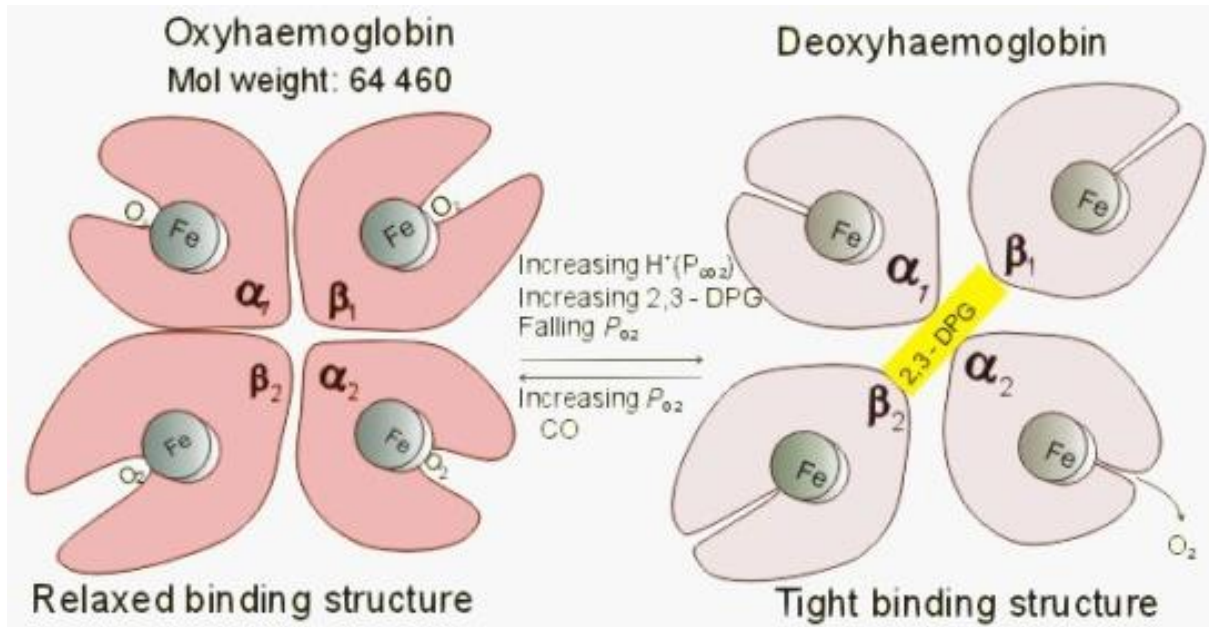
Courbe de dissociation de l'oxygène



Sigmoïde: affinité envers l'O₂ modulable < affinité de la myoglobine
Désoxygénation efficace: $pO_2 = 20-40$ mm Hg
Cause: coopérativité positive des sous-unités

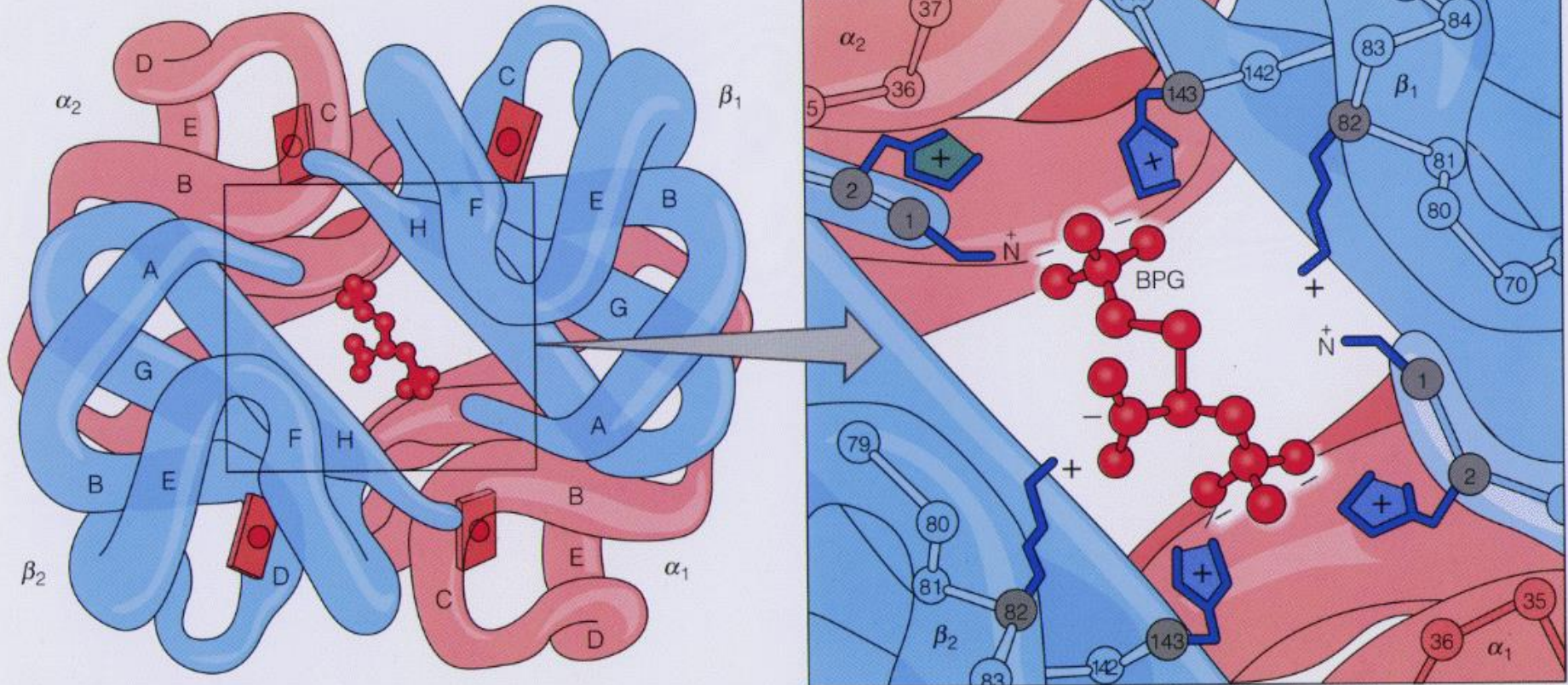
Effecteurs allostériques: 2,3-BPG

- **2,3 bis-phosphoglycérate**: anion fort, synthétisé dans les hématies (glycolyse)
- **Liaison à l'hémoglobine**: stabilisation de la conformation T → désoxygénation
 - ↑ [2,3-BPG] dans les échantillons de sang (sans inhibiteur de la glycolyse) → désoxygénation de l'hémoglobine
 - Stockage du sang (15-42 jours) → ↓ [2,3-BPG] → libération difficile de l'O₂.



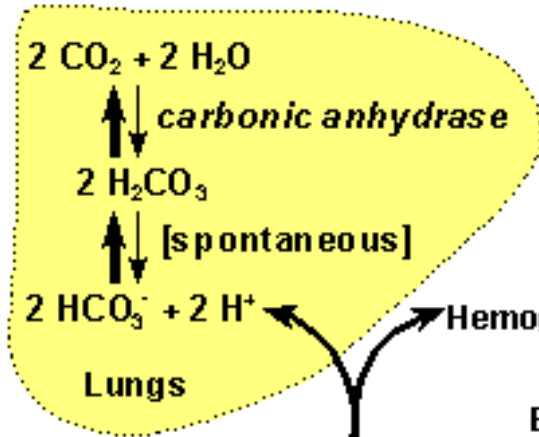
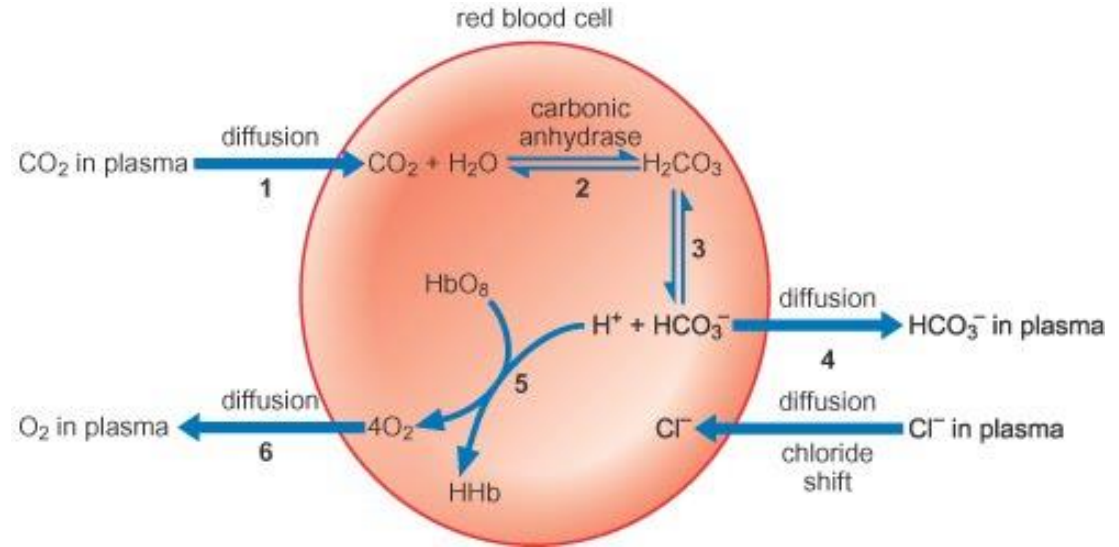
Liaison du 2,3-BPG à l'hémoglobine

Liaison au centre du tétramère: conformation T \rightarrow \downarrow affinité pour O₂

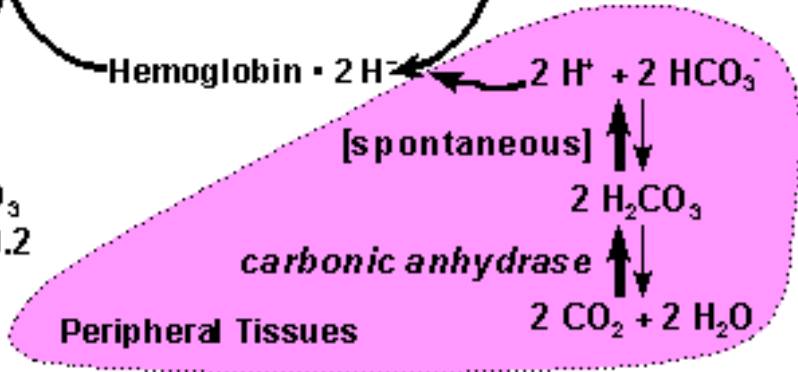


Effet Bohr

Capillaires des alvéoles pulmonaires



carbonic acid, H₂CO₃
 pK_{a1} = 6.4, pK_{a2} = 10.2

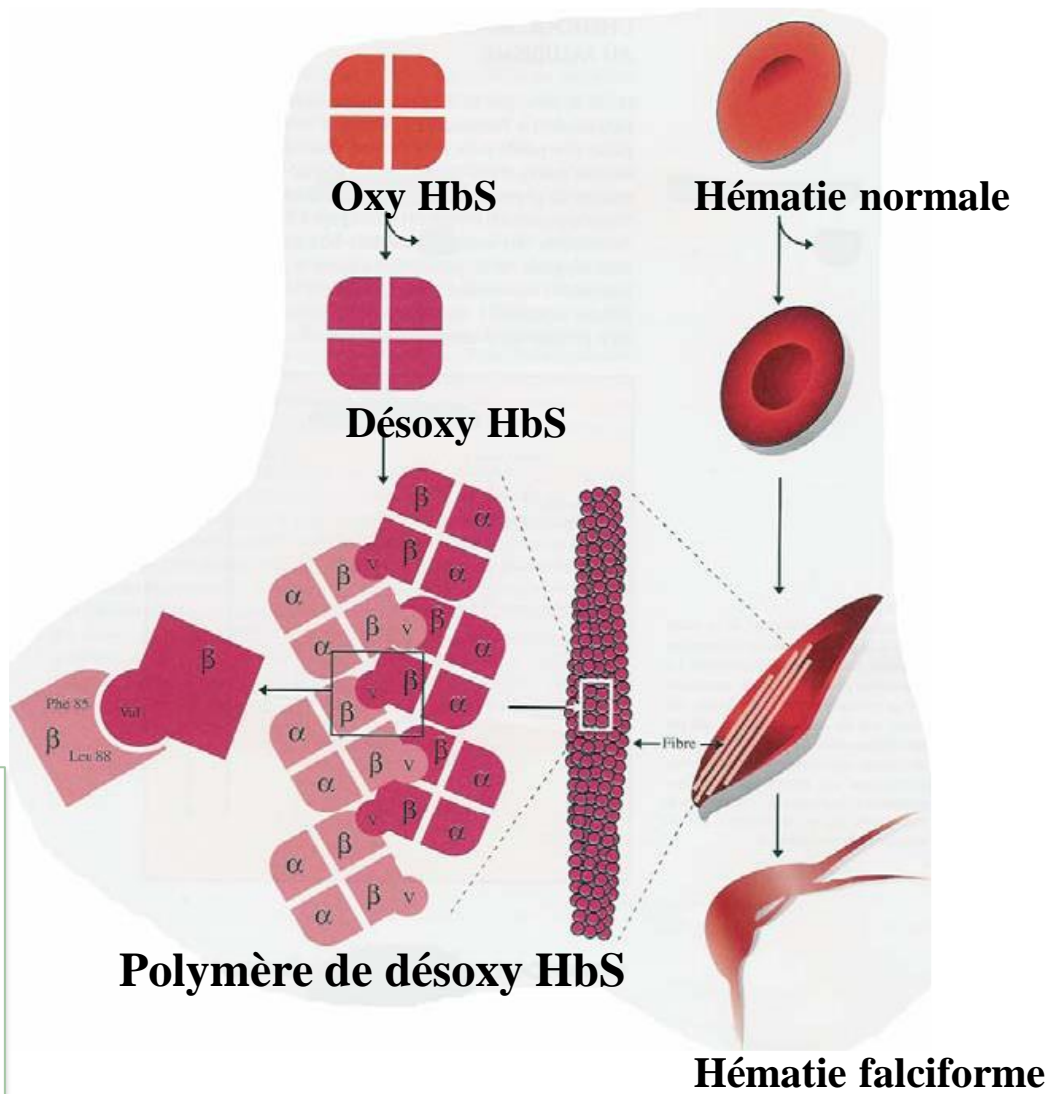
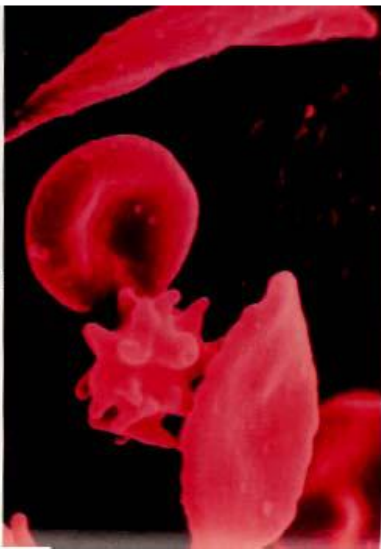


Capillaires des tissus périphériques

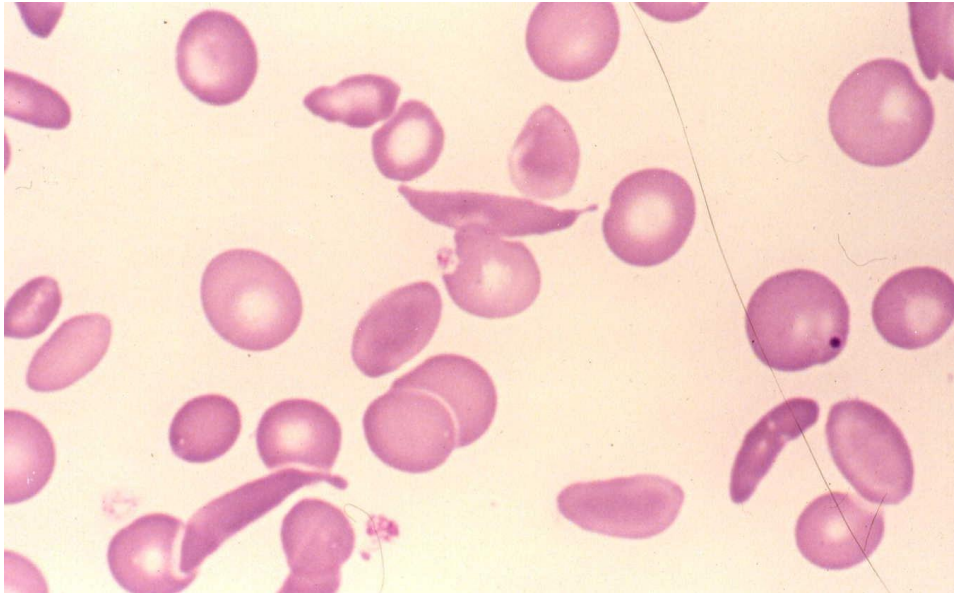
Anomalies de l'hémoglobine

- **Hémoglobinopathies:** mutations de gènes de la globine
 - **Hb instables:** mutations des acides aminés impliqués dans la structure quaternaire
 - **Modification de l'affinité envers O₂:** mutations des acides aminés impliqués dans la coopérativité (transition conformationnelle)
 - **Méthémoglobinémie congénitale:** déficit en NADH-cytochrome b₅-réductase → persistance du Fe³⁺ → hypoxie tissulaire → cyanose
 - **Drépanocytose (Hb S):** Glu → Val (β) → poche hydrophobe → agrégation des molécules → précipitation de l'Hb désoxygénée
 - Hb S (α₂β^S₂): déformation, rigidité des hématies → occlusion des capillaires (micro-infarctus) + ↓ survie des hématies (≈ 20 jours)
- **Thalassémies:** absence des chaînes α / β (délétion du gène, synthèse déficitaire, instabilité de l'ARNm...)
 - **α-thalassémie:** absence des chaînes α → Hb H (β₄), Hb Barts (γ₄)
 - **β-thalassémie:** absence des chaînes β → ↑ Hb F, ↑ Hb A₂, Hb Barts.

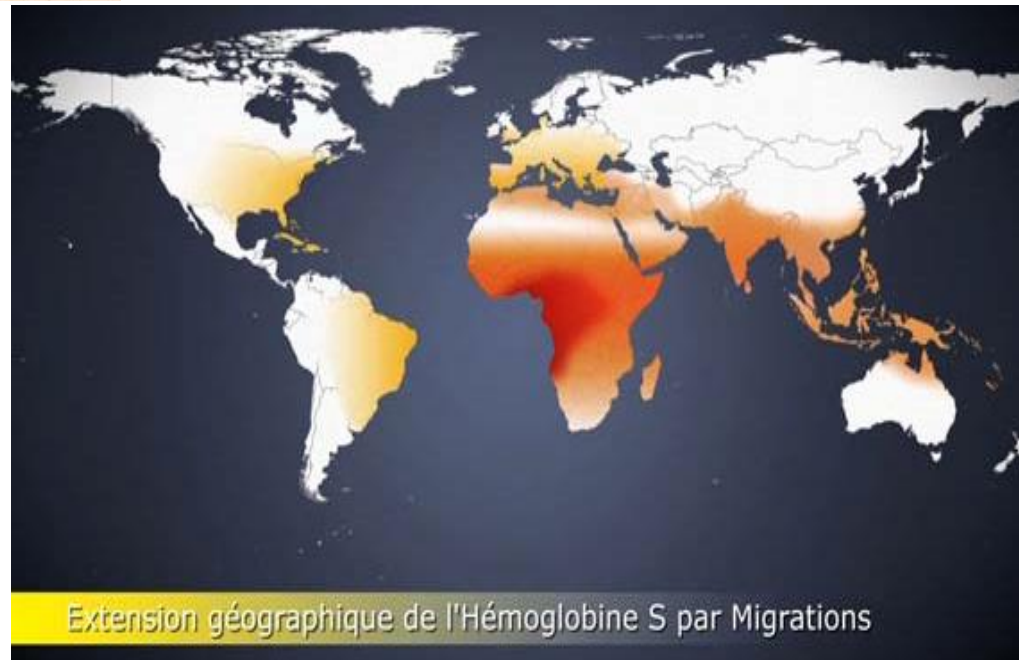
Drépanocytose (anémie falciforme)



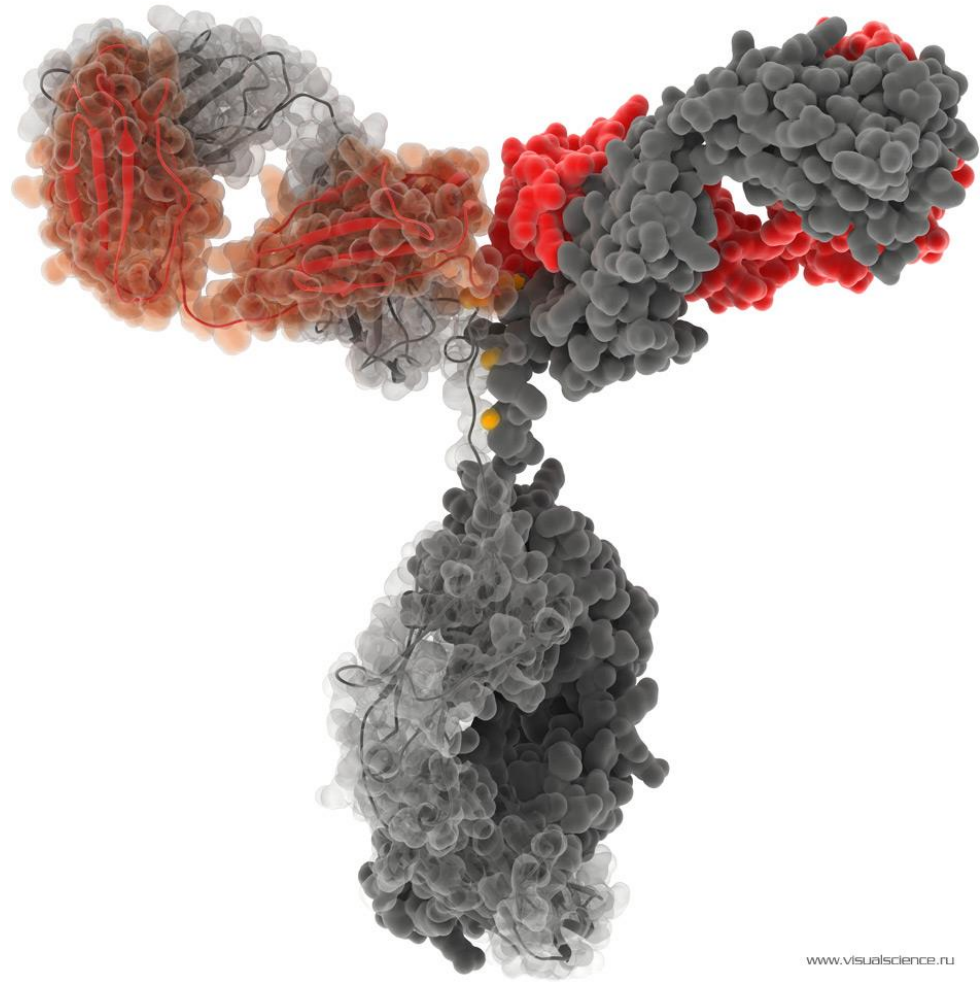
Drépanocytose (anémie falciforme)



Avantage sélectif
des hétérozygotes



Immunoglobulines



www.visualscience.ru

4.1. Les immunoglobulines : un vaste répertoire de protéines capables de reconnaissance spécifique

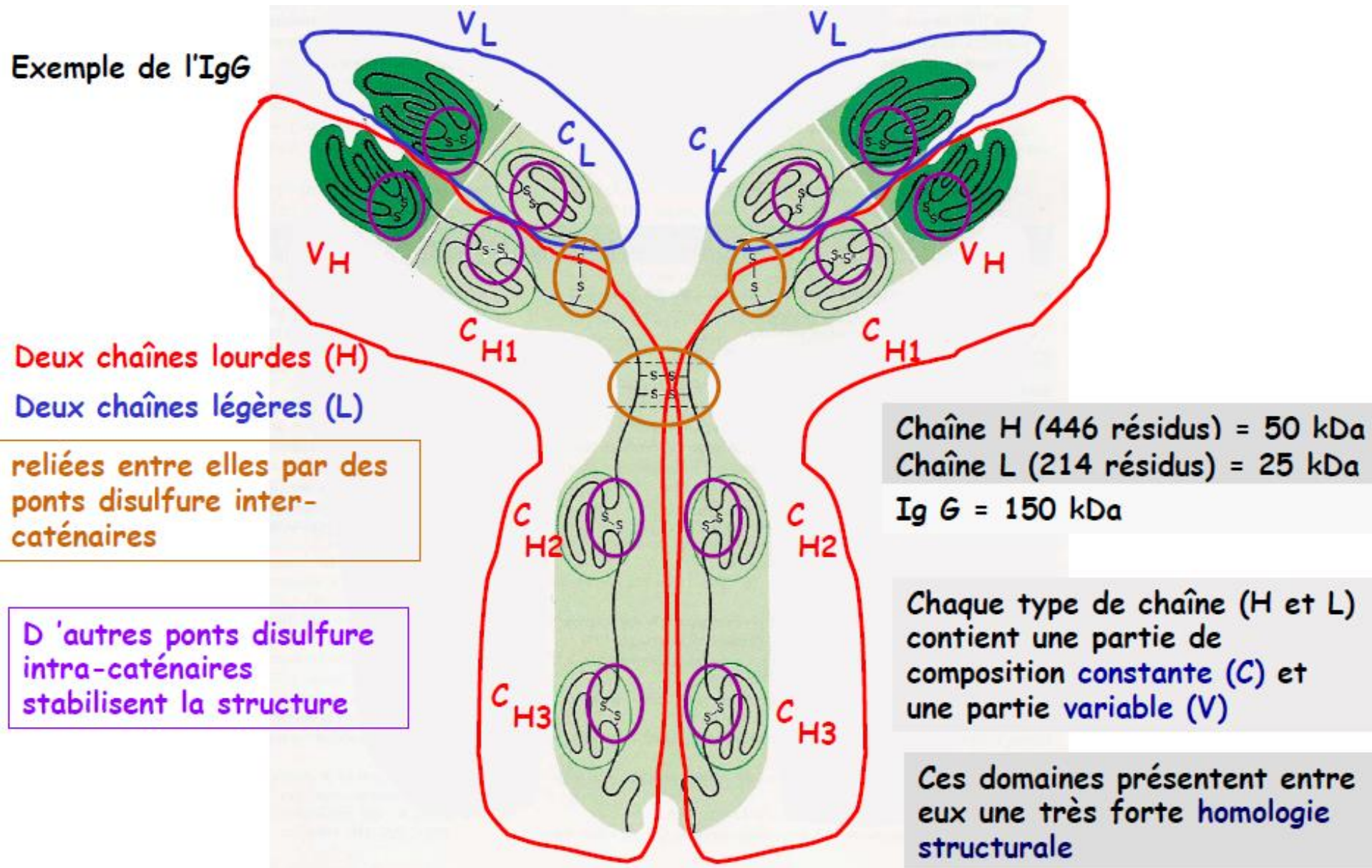
Toute molécule étrangère sera reconnue par un anticorps, une immunoglobuline.

L'immunoglobuline pré-existe à l'antigène. L'organisme a produit un répertoire permettant de reconnaître plus de 10^8 molécules différentes

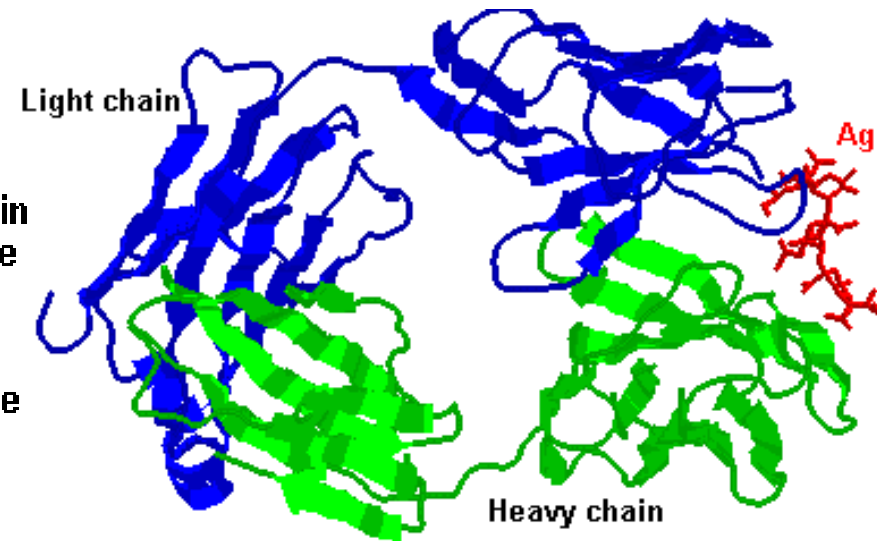
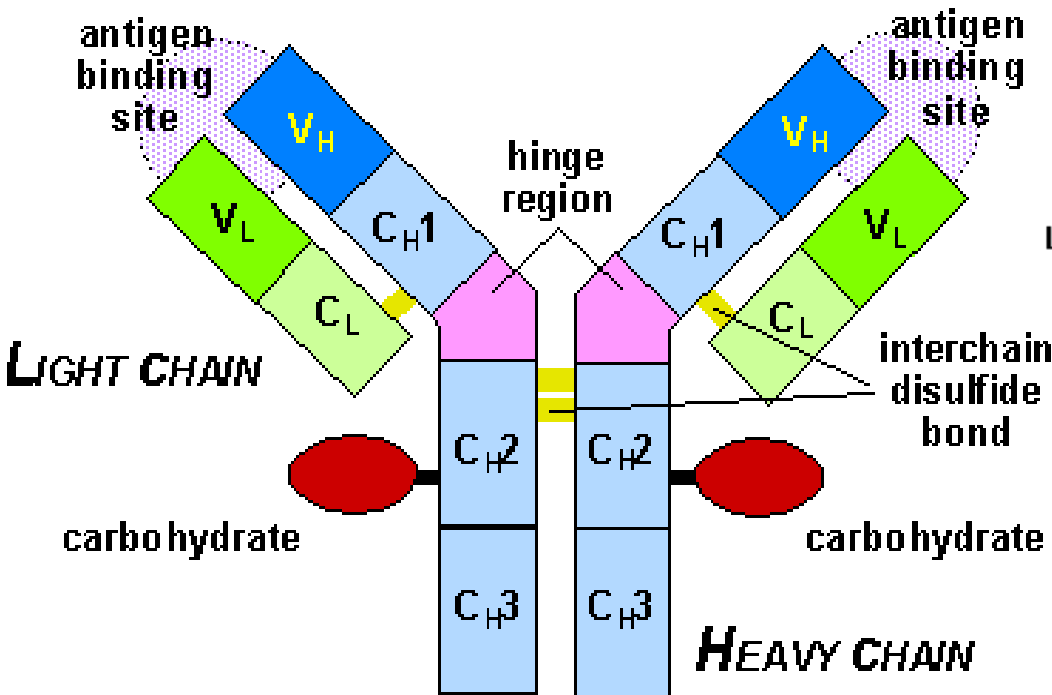
Immunoglobulines (anticorps)

- **Fonction:** reconnaissance spécifique et différenciation des macromolécules propres et étrangères
- **Antigènes:** macromolécules à la surface des microorganismes, cellules infectées par des virus, parasites / cellules tumorales (allergènes → médicaments, grains de pollen...)
- **Action: liaison aux antigènes**
 - Présentation des antigènes aux cellules immunocompétentes → activation des lymphocytes, macrophages → défense, mémoire immunologique
 - Rôle pathologique: hypersensibilité (allergies → choc anaphylactique), maladies auto-immunes
- **Structure:** 2 chaînes H + 2 chaînes L (stabilisation par des ponts S-S)
 - Chaque chaîne: 1 domaine variable + 1 / plusieurs domaines constants; chaque domaine: 2 feuillets β antiparallèles superposés + 1 pont S-S
 - Liaison de l'antigène: interface entre les domaines V_H et V_L
 - Domaines C_H : action antibactérienne/antivirale, liaison aux récepteurs membranaires, passage transplacentaire...

Structure des immunoglobulines

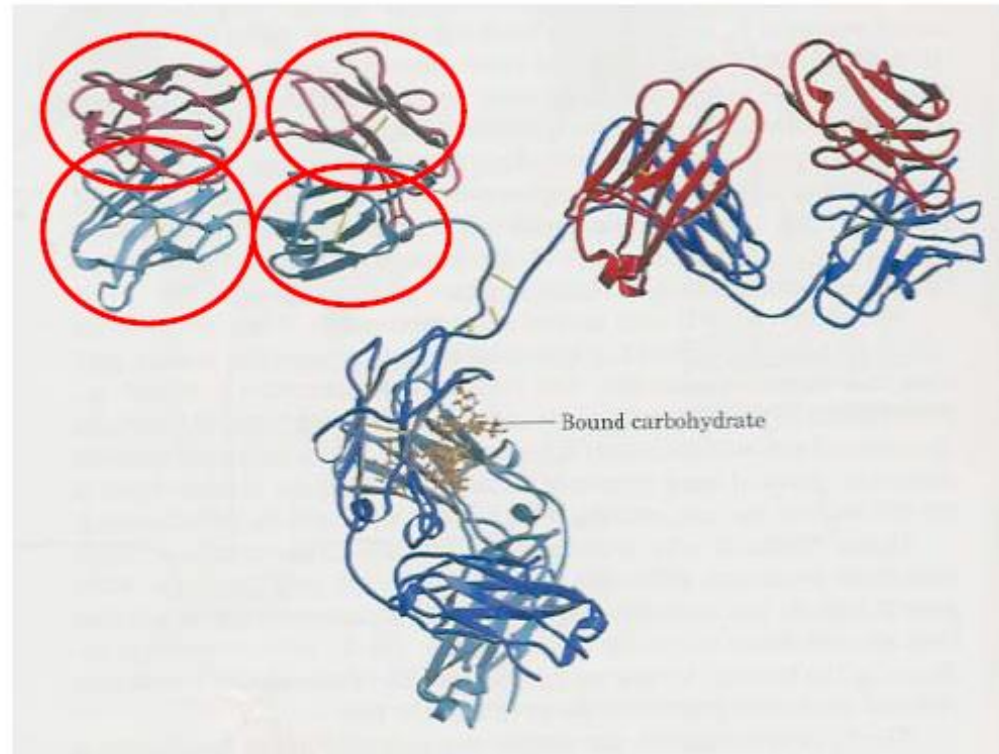
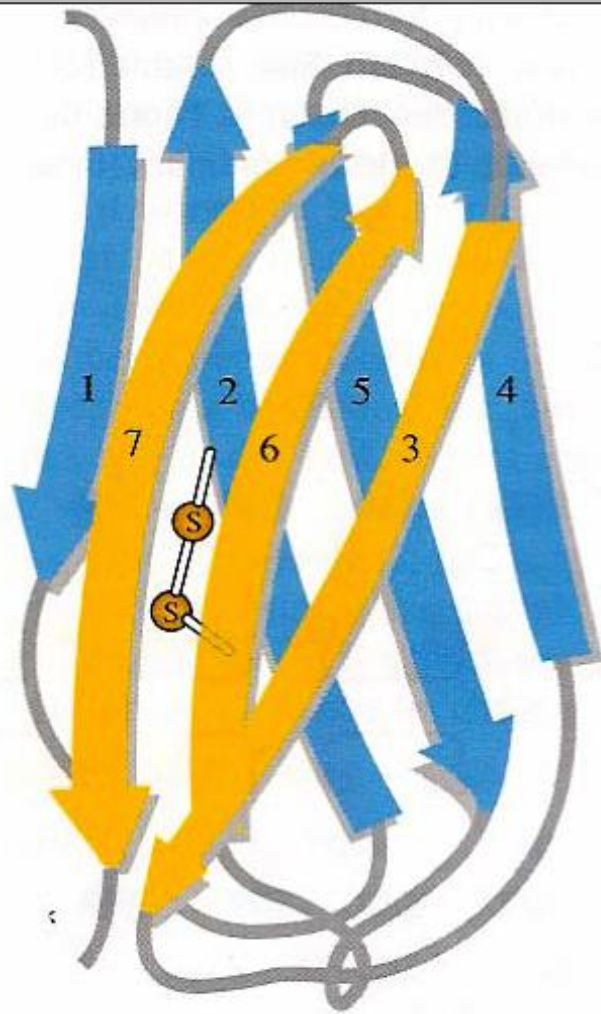


Synthèse des immunoglobulines



Synthèse (lymphocytes B → plasmocytes) activée par les antigènes
Distribution: sécrétion dans le sang → tissus, espaces extracellulaires

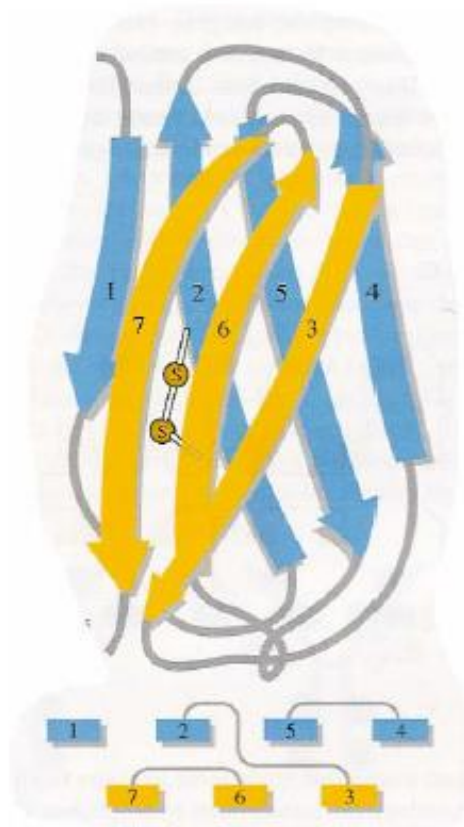
Structure des domaines



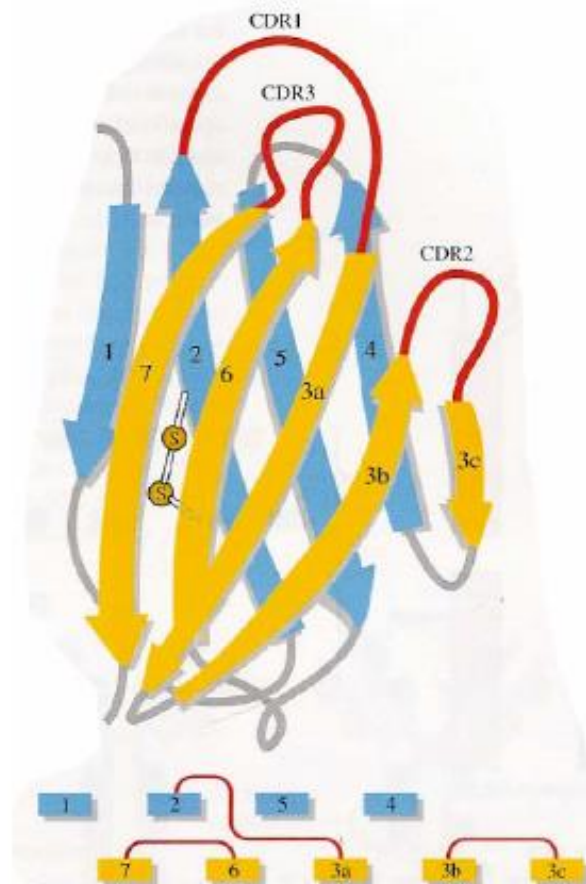
Motif des immunoglobulines: 2 feuillets β superposés + pont S-S

Liaison de l'antigène

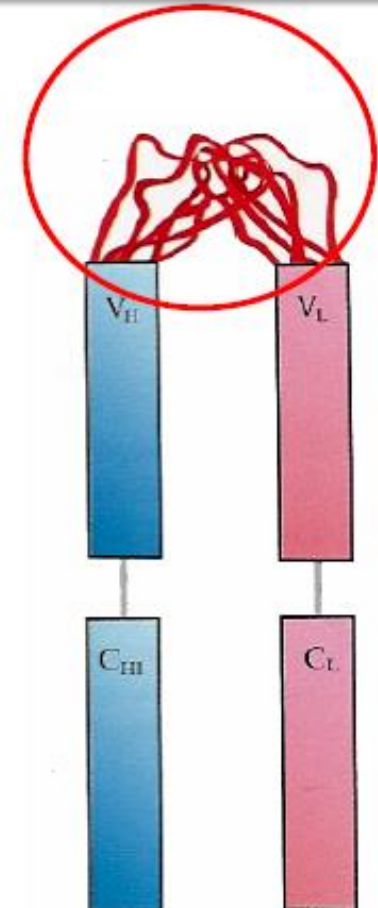
Régions hypervariables des domaines V_L et V_H



domaine constant
(chaîne légère)

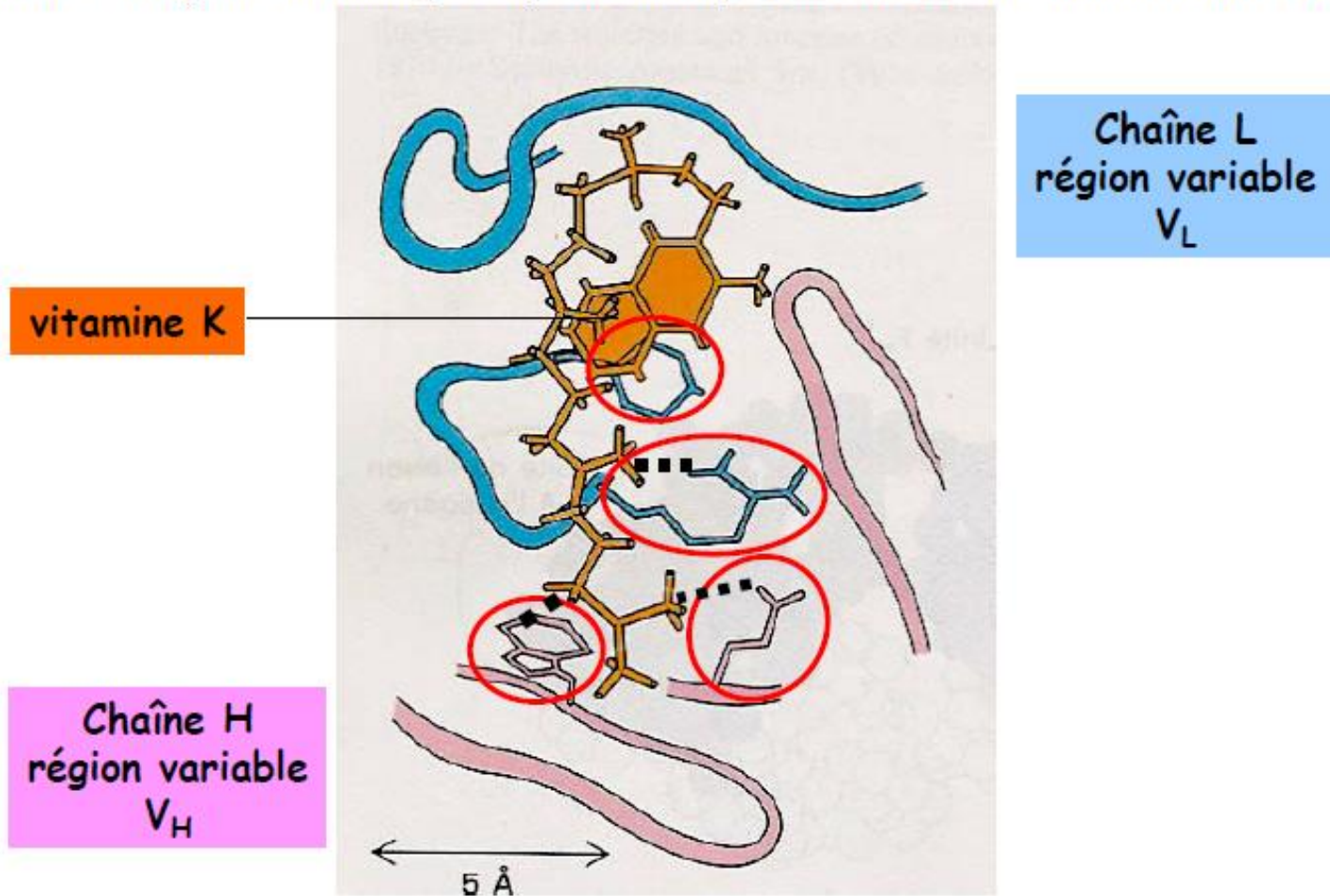


domaine variable
(chaîne légère)



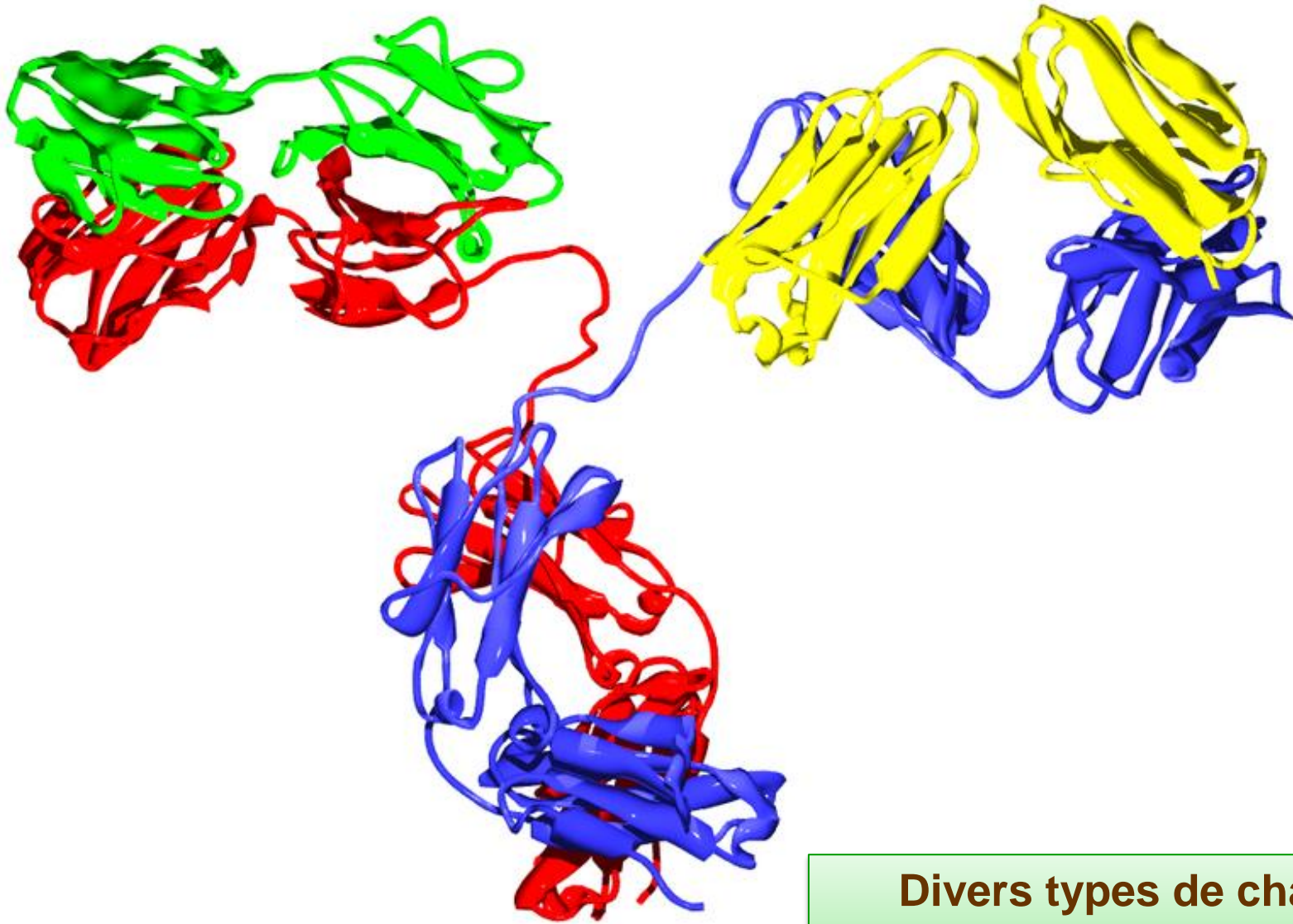
Liaison de l'antigène

La reconnaissance antigène-anticorps dépend d'un petit nombre de liaisons non covalentes



Liaison d'un dérivé de la vitamine K à son AC spécifique

Classes d'immunoglobulines



Divers types de chaînes
lourdes et légères → 5 classes

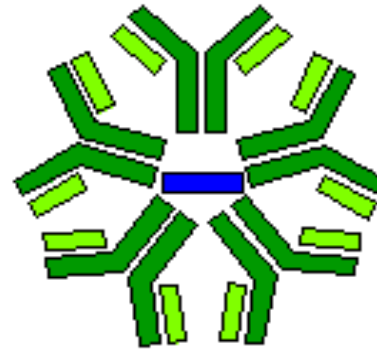
Classes d'immunoglobulines



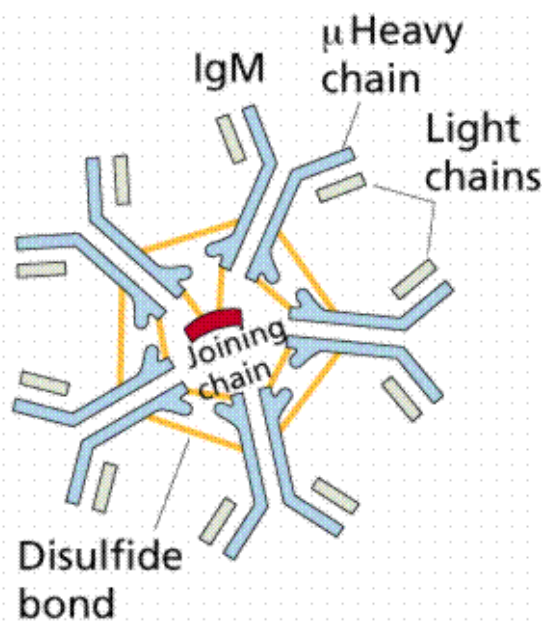
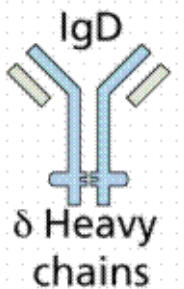
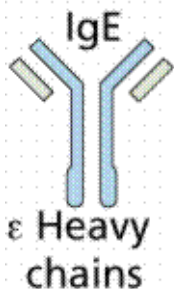
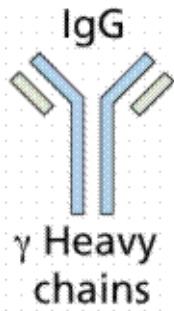
IgD IgE IgG



IgA



IgM



Classes d'immunoglobulines

- **Ig G (majoritaires dans le sang)**
 - Chaînes L: 2 domaines (110 acides aminés); chaînes H γ : 4 domaines (110 acides aminés)
 - Fonctions: activation du complément, passage transplacentaire, mémoire immunologique, liaison aux phagocytes
- **Ig E (chaînes H ϵ) et D (chaînes H δ)**
 - Ig E: liaison aux mastocytes, basophiles \rightarrow médiateurs de l'inflammation \rightarrow réactions d'hypersensibilité (allergies, asthme, choc anaphylactique...)
 - Ig D: récepteur de l'antigène sur la membrane des lymphocytes B
- **Ig A (chaînes H α): libération dans le sang (Ig A circulantes) \rightarrow sécrétions exocrines (Ig A sécrétoires \rightarrow salive, sucs digestifs, larmes, lait...)**
 - Défense locale (muqueuses)
 - Dimères: 2 molécules + pièce J \rightarrow 4 sites de liaison de l'antigène
- **Ig M (chaînes H μ): 1^{ère} rencontre avec l'antigène, activation du complément, auto-immunité**
 - Pentamères: 5 molécules + pièce J \rightarrow 10 sites de liaison.

Diversité des domaines variables

- **Recombinaisons aléatoires:** segments des gènes codant pour les chaînes L, H
- **Chaînes H:** recombinaison entre 65 segments de variabilité (V), 27 segments de diversité (D), 6 segments de jonction (J) → 11 000 types de domaines V_H
- **Chaînes L (types k , λ):** recombinaison des segments V (40 type k , 30 type λ) et J (5 type k , 4 type λ) → $3,5 \times 10^6$ possibilités.

