



# LES PROTÉINES

## SUITE : LA STRUCTURE QUATERNAIRE

Chose promise, chose due, je vous ai concocté une petite fiche rien que sur les merveilleux exemples de protéines qui revêtissent leur plus belle structure quaternaire. J'espère qu'elle vous plaira, je vais faire en sorte qu'elle soit la plus agréable possible parce que j'ai bien conscience que c'est l'un des bouts les plus difficiles de la Biochimie S. Mais pas de panique, tout ces petits détails qui, avec de la répétition et pleins de QCM finiront par rentrer ! Allez donner tout les lolous COURAGE !

### DE LA STRUCTURE À LA FONCTION

On va étudier **4 exemples** de protéines ayant des structures et fonctions différentes :

- Le **collagène** : protéine structurale
- Les **anticorps** : Défense immunitaire
- **Myoglobine/Hémoglobine** : Stockage et transport d'oxygène
- **Récepteur à activité tyrosine kinase** (=RTK) : signalisation par hormones / facteurs de croissance

#### • LE COLLAGÈNE

- > protéine **la plus abondante chez les mammifère ( 25% )**
- > présente dans la matrice extracellulaire des organismes animaux.
- > caractérisé par une grande résistance à la tension

Le collagène est principalement produit par :

- Les **fibroblastes** des tissus conjonctifs
- Les **cellules musculaires lisses**
- Les **cellules épithéliales**

On retrouve près de **27 types de collagènes** différents selon les chaînes alpha **codées par 43 gènes** et qui ont en commun certaines caractéristiques structurales :

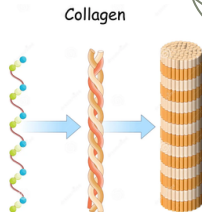
- Il s'agit de **trimères** composés de **3 chaînes alpha**
- Les 3 chaînes ( *et pas hélice attention !* ) alpha forment une **triple hélice**. Les trimères s'alignent en rangées décalées
- La composition en Aa : riches en **proline**, en **4-hydroxyproline (HP)**, en **5-hydroxylysine** et en **Glycine**.

Les chaînes alpha apparaissent comme un **poly-tripeptide GLY-PRO-HP**.

La petite taille de la glycine permet ici d'accommoder l'espace entre les chaînes alpha.

L'**hydroxylysine** et l'**hydroxyproline** sont rares dans les protéines et sont produites à partir de modifications post-traductionnelles. La **Pro/HP** induisent des torsions dans les chaînes.

- La structure du collagène est renforcée par des **liaisons covalentes entre la lysine et la 4-hydroxylysine**, et entre des aldéhydes dérivés de la lysine et la 4-hydroxylysine.
- Des liaisons H entre la Glycine et l'HP stabilisent la triple hélice





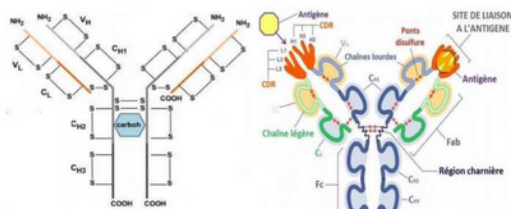
## • LES IMMUNOGLOBULINES (IG) / ANTICORPS

-> Ce sont des **glycoprotéines**

-> Existent sous forme soluble (*libre dans la circulation sanguine*) dans les liquides biologiques ou sous forme de **récepteurs membranaires exprimés à la surface des lymphocytes B ++**

-> Synthétisés par les **lymphocytes B** en réponse à l'exposition des protéines et autres molécules reconnues comme étrangères par l'organisme (=antigènes)

-> **Fonction** : reconnaître + lier l'antigène contre lequel ils ont été produit



### Pour la structure globale :

-> structure en Y

-> **4 chaînes polypeptidiques** composées en majorité de protéine + une petite partie glucidique :

- **2 chaînes légères** identiques (L pour Light) (200-220 acides aminés / Mr 25 000) *les 2 petites vertes sur le schéma de droite.*
- **2 chaînes lourdes** identiques (H pour Heavy) (440-450 acides aminés / Mr 50 000) *les 2 grandes bleues à droite.*

### Pour la structure fonctionnelle : c'est une structure **bipolaire**

-> Région N-Terminale : **Domaines variables (V)** des 2 chaînes légères et des 2 lourdes. On a **2 domaines hypervariables** pour la reconnaissance des antigènes c'est **Fab**.

-> Région C-terminales : **Domaines constant (C)** des 2 chaînes lourdes forment un fragment **Fc** (fragment cristallisable) => à la reconnaissance de récepteurs spécifiques sur les cellules immunitaires.

La partie **glycane** est **au centre du Fc** => rôle structural indispensable pour l'interaction du Fc avec les cellules immunitaires.

On va détailler la structure des chaînes ....



### La structure des chaînes légères (2 par Ig) :

-> Chaque **chaîne légère** est associée à la **chaîne lourde** par des **ponts disulfures**.

Chaque chaîne contient 2 pont S-S intramoléculaire :

- 2 types de chaînes légères :  $\lambda$  ou  $\kappa$
- Chaque chaîne contient 2 domaines : en **N-term** la région variable **VL**, en **C-term** la région variable **CL** (C comme C-terme et L comme "légère")

### La structure des chaînes lourdes ( 2 par Ig.) :

-> **2 pont S-S** relie les **2 chaînes lourdes** après les extrémités C terminales des chaînes légères => création d'une région flexible et une certaine mobilité.

Chaque **chaîne** contient **4 ponts S-S intramoléculaires** :

- 5 types de chaînes lourdes : IgM ( $\mu$ ) / IgA ( $\alpha$ ) / IgG ( $\gamma$ ) / IgE ( $\epsilon$ ) / IgD ( $\delta$ )
- Chaque chaîne contient 4 domaines : en **N-term** la région variable **VH**, en **C-term** les 3 régions constantes **CH** ( C comme C-term et H comme "heavy" = lourd en anglais )

### Les sites de liaison de l'anticorps à l'antigène :

L'anticorps utilise son **paratope** pour se lier à l'**épitope** de son antigène.

L'anticorps **IgG** a 2 domaines fonctionnels :

#### À l'extrémité d'un Fab, fixation de l'antigène :

- Les domaines N-terminaux des chaînes lourdes et légères, **VH** et **VL**, incluent 3 régions hypervariable CDR :

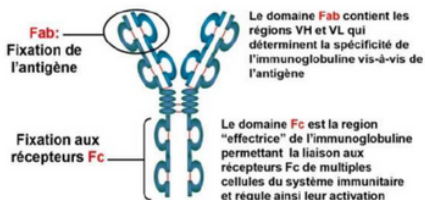
-3 de la chaîne lourde **VH** (H1, H2, H3)

-3 de la chaîne légère **VL** (L1, L2, L3).

- Le repliement des chaînes VH et VL induit le  **rapprochement des 6 CDR** permettant la formation du **site de liaison de l'anticorps à l'antigène**

#### A l'extrémité Fc, fixation aux récepteurs :

- Le domaine Fc est la région effectrice de l'Ig permettant la liaison aux récepteurs Fc de multiples cellules du système immunitaire (dont les **phagocytes**, les **macrophages** , les **lymphocytes NK** et **B**) => régule ainsi leur activation.



## Pour résumer : +++

- Une immunoglobuline est composée de 2 chaînes lourdes identiques et de 2 chaînes légères identiques
- Chaque chaîne lourde et chaque chaîne légère est constituée de régions variables (V) et de régions constantes (C)
- Les régions variables de chaque chaîne . présentent des régions hypervariables appelées CDR : fixation de l'antigène
- Il existe 5 classes d'immunoglobulines qui se caractérisent par des chaînes lourdes différentes : IgM, IgA, IgG, IgE et IgD

### Les 5 classes/isotypes d'immunoglobulines



IgG : chaîne lourde  $\gamma$  (gamma) : monomère  
IgM : chaîne lourde  $\mu$  (mu) : pentamère  
IgA : chaîne lourde  $\alpha$  (alpha) : mono ou dimère  
IgD : chaîne lourde  $\delta$  (delta) : monomère  
IgE : chaîne lourde  $\epsilon$  (epsilon) : monomère

et chaîne légère  
 $\kappa$  (kappa) ou  $\lambda$  (lamda)



## • LES GLOBINES QUI LIENT L'OXYGÈNE

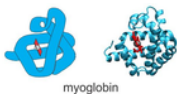
**APPARTUT' :** Chez les plantes on va aussi retrouver des globines liant l'O : la **leghémoglobine**  
Ici on s'intéresse à l'homme, on va donc étudier : la **myoglobine (Mb)** et l'**hémoglobine (Hb)**

### Fonctions :

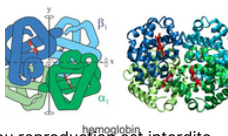
- > **Stockage** de l'oxygène pour les 2 ( Mb et Hb)
- > **Transport** de l'O (assuré que par l'Hb)

### Caractéristiques structurales communes :

- Association de la partie protéique à un noyau organique polycyclique appelé « **hème** ». Le noyau de l'hème comporte un **atome de Fer ( $Fe^{2+}$ )** et permet de fixer l'oxygène.
- Chaque **sous unité de l'Hb**, 2 alpha et 2 bêta, a une **structure tertiaire semblable à celle de la myoglobine** : avec une chaîne polypeptidique faite principalement d'hélices alpha, et un groupe hème capable de lier l'oxygène



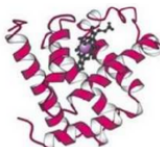
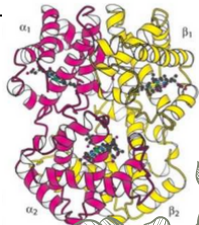
myoglobin



hemoglobin

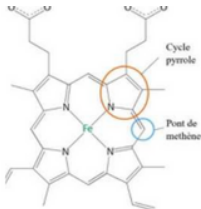
## Caractéristiques structurales divergentes :



La myoglobine	L'hémoglobine
<ul style="list-style-type: none"><li>Structure <b>monomérique</b> liant à saturation 1 molécule d'oxygène</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Structure <b>tétramérique</b> liant à saturation 4 molécules d'oxygène</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Activité restreinte au niveau du <b>muscle squelettique et cardiaque</b> : <b>stocke</b> et facilite la diffusion de l'oxygène.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Stocke et transporte</b> l'oxygène dans les <b>érythrocytes du sang</b> (des poumons vers les tissus)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Présente dans le sang en cas de <b>pathologie musculaire ou cardiaque</b></li></ul> 	<ul style="list-style-type: none"><li>Sphère de diamètre <b>5,5mm</b>.</li><li>Structure quaternaire avec <b>2 sous-unités alpha identiques</b> et <b>2 sous-unités bêta identiques</b> qui sont liées par de fortes <b>interactions hydrophobes</b> impliquant plus de 30 AA.</li><li>Les 4 sous-unités contiennent chacune un <b>groupe prosthétique hème</b>.</li><li>Les 2 dimères (<math>\alpha_1\beta_1</math> et <math>\alpha_2\beta_2</math>) sont liés entre eux par des <b>interactions hydrophobes</b> et par des <b>liaisons polaires</b>. Ces interactions impliquent 19 AA et sont moins fortes permettant des <b>mouvements</b> d'un dimère à l'autre.</li></ul> 

## L'hème

- Composé d'un **anneau de protoporphyrine** (une structure cyclique composée de 4 anneaux de pyrrole reliés par des ponts de méthène) et d'un **atome de Fer ( $Fe^{2+}$ )**, relié par 4 liaisons de coordination aux azotes des anneaux de pyrrole.



Au niveau de l'hème, le Fer peut avoir 6 liaisons de coordination dont 4 vers les azotes des anneaux de pyrrole et qui font partie des anneaux de porphyrine, et 2 perpendiculaires à l'anneau de porphyrine.



- **Dans la désoxyhémoglobine**

Le Fer

-> former 2 autres liaisons de coordination

-> de chaque côté de l'anneau de Protoporphyrine.

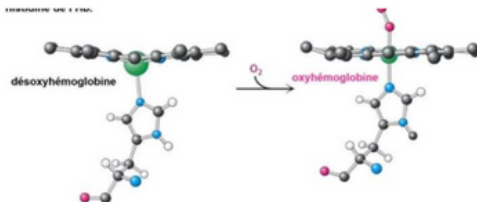
Une liaison relie l'atome de Fer à l'anneau imidazole d'un résidu histidine de la chaîne polypeptidique. (La liaison se fait sur un des azotes de l'histidine)

**En l'absence d'oxygène, dans la désoxyhémoglobine, le Fer est légèrement en dehors du plan de l'anneau protoporphyrinique.**

- **Dans l'oxyhémoglobine**

Le Fer en présence d'oxygène :

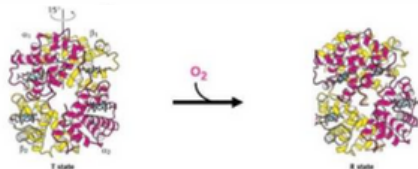
-> se lie au 6ème site de coordination du Fer. La liaison de l'oxygène produit un réarrangement des électrons de Fer, qui se déplace à l'intérieur du plan de l'anneau de protoporphyrine « tirant avec lui » le résidu histidine de l'Hb.



Cette liaison de l'oxygène à l'hème provoque un **changement général de la structure quaternaire de l'Hb**, avec un changement de conformation des chaînes polypeptidiques, et une **rotation de 15° du dimère  $\alpha 1\beta 1$  par rapport au dimère  $\alpha 2\beta 2$** .

On aboutit donc à deux formes de l'hémoglobine : **T (tendu) et R (relâché)**

Hb T (tendu)	Hb R (relâché)
Correspond à la désoxy -Hb	Correspond à l'oxy -Hb
Les 2 dimères $\alpha \beta$ sont <u>liés</u> par des interactions hydrophobes et polaires <u>limitant les mouvements</u> des polypeptides	La fixation de l'O2 a <u>affaibli</u> certaines liaisons polaires entre les dimères <u>permettant des mouvements</u>
C'est la forme de l'Hb de <b>basse affinité</b> pour l'O2 (mais elle reste capable de lier l'O2)	C'est la forme de l'Hb de <b>haute affinité</b> pour l'O2



## Les différents effets de la Mb et de l'Hb sur l'affinité de l'oxygène :

- L'affinité de la myoglobine (monomère) pour l'oxygène : **constante**
- L'affinité de l'hémoglobine (2 dimères) : la liaison de l'oxygène favorise l'apparition des sous unités de **haute affinité pour l'oxygène**.

Ce phénomène est compatible avec un modèle de liaison ayant une **coopérativité positive**.

*Cual es la cooperatividad positiva ?*

2 modèles ont été proposés pour expliquer la liaison coopérative :

- le **modèle concerté avancé**
- et le **modèle séquentiel** (par l'américain Koshland).

Aucun des 2 modèles n'est parfait mais **pour illustrer l'hémoglobine on utilise plutôt le modèle concerté avancé ++**

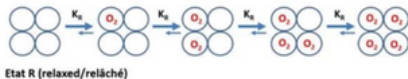
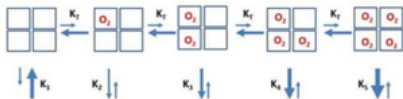
### Propriétés de ce modèle :

-> Les sous-unités sont fonctionnellement identiques

-> Chaque sous unité peut exister sous 2 conformations qui sont à l'équilibre

-> Toutes les sous unités vont d'une conformation à l'autre de façon simultanée

Etat T (tense/tendu)



Etat R (relaxed/relâché)

Pour l'Hb dont le ligand est l'**oxygène qui peut se lier aux 2 conformations T et R** mais avec une **basse affinité pour T** (les carrées). La liaison de l'oxygène à la forme T stabilise la transition vers la forme R. Ainsi, suite à la liaison de la première molécule d'O<sub>2</sub>, **l'équilibre se déplace vers la forme R** (les cercles).

### Liaison non-coopérative VS coopérativité positive :

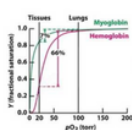
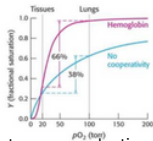
Concernant la liaison de l'oxygène dans une situation de variation de pression d'oxygène

On a un graphique avec en ordonnées la saturation fractionnaire de l'Hb en fonction de la Pression partielle en O<sub>2</sub> (=pO<sub>2</sub>) en abscisses. (Sachant que la pression partielle est l'équivalent de la concentration des ces molécules dans le sang) (sur le graphique, comprenez que pO<sub>2</sub> = la concentration en oxygène dans le sang)

La saturation fractionnaire va de 0 (aucun site occupé) à 1 (tous les sites occupés).

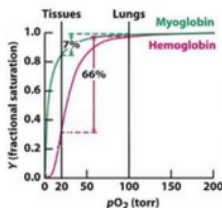
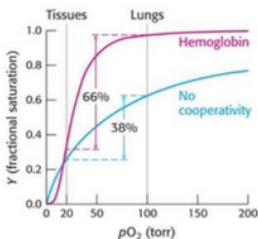
On exprime **pO<sub>2</sub> en mmHg** (=millimètres de mercure) ou en Torr avec 1 Torr = 1mmHg.

Pour rappel, dans les **poumons**, la **pO<sub>2</sub> est environ de 100mmHg** et dans les **tissus** elle est d'environ **20 à 40mmHg**.



Si l'on compare la **courbe de saturation de l'Hb avec une liaison ayant une coopérativité positive**, avec la **courbe hypothétique où il n'y a pas de coopérativité**, on observe que la courbe sigmoïdale de l'Hb résulte en un **plus grand degré de saturation de l'Hb**, surtout à des **pressions élevées d'O<sub>2</sub>**. En effet, **sans** coopérativité, il y a **38%** d'augmentation de saturation. Alors **qu'avec** coopérativité, l'augmentation de saturation est de **66%**.

**Le dernier site de liaison ouvert de l'Hb, avec 3 sites déjà liés à l'O<sub>2</sub>, a une affinité de liaison à l'O<sub>2</sub> au moins 20 fois supérieure à celle de l'Hb désoxygénée.**



### Les avantages de la fixation coopérative de l'O<sub>2</sub> à l'Hb :

- Pour la **myoglobine** on a une **hyperbole** car **PAS de coopérativité positive**
- Pour l'**Hémoglobine** a une **courbe sigmoïdale** car **coopérativité positive**
- Leurs affinités varient en fonction des pressions partielles en oxygène :

-> **Pressions partielles basses** = Hb transfère mieux l'O<sub>2</sub> à la Mb

Imaginez une petite histoire : vu que la myoglobine aime beaucoup l'oxygène (=forte affinité), l'Hb, qui est une protéine gentille va se débarrasser de l'oxygène pour lui donner (=transfère l'O<sub>2</sub> à la myoglobine

-> **Pressions partielles hautes** = la Mb transfère mieux l'O<sub>2</sub> à l'Hb ( ses 4 chaînes => fixer 4 molécules d'O<sub>2</sub> )

Ici c'est l'inverse, on est dans une situation où il y a plein d'O<sub>2</sub> (=pO<sub>2</sub> forte), donc comme l'Hb peut fixer 4 atomes d'oxygène, c'est plutôt elle qui va avoir une forte affinité. Donc la myoglobine va transférer l'O<sub>2</sub> à l'Hb, comme elle est gentille elle aide sa pote qui débordée en quelque sorte...

## • LES RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ TYROSINE KINASE

Mais kesako ?

Activité tyrosine kinase, ça veut tout simplement dire que le Rc a la capacité de mettre un groupement phosphate sur une tyrosine d'une protéine. Vous verrez ça plus en détail en biocell mais sachez que ce mécanisme est à la base de la signalisation cellulaire. Pour faire passer un message à l'intérieur de la cellule, il va y avoir pleins de molécules qui vont tour à tour être phosphorylées.



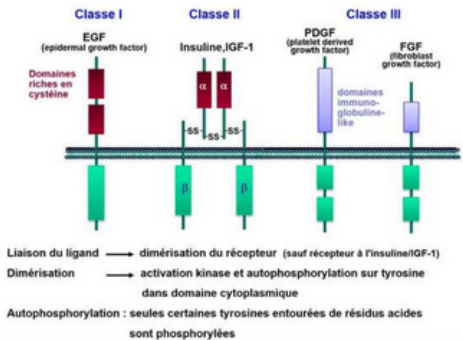
**Un Rc membranaire** = Protéine membranaire permettant la détection spécifique de molécules de signalisation extracellulaire (hormones, facteurs de croissance, ect) permettant la transduction de signaux intracellulaires



Les récepteurs à activité tyrosine kinase ont beaucoup de points communs :

- Possèdent un **domaine extracellulaire** liant le ligand (**hormone, facteur de croissance, cytokines**) un ligand, c'est une molécule qui va venir se lier à son récepteur
- **Un seul domaine transmembranaire** (hélice alpha) (20-30 AA hydrophobes)
- **Domaine intracellulaire** portant sur l'**activité tyrosine kinase**
- Structure du récepteur sans ligand : monomérique, sauf récepteurs de l'insuline/IGF-1 qui sont dimériques
- Les récepteurs monomériques **se dimérisent pour être actifs**
- Activation de la tyrosine kinase suite à un changement de conformation induit par le ligand

### 3 grandes classes de récepteurs à activité TK



- **Classe 1 :** Récepteur **monomérique en l'absence du ligand**.

**Exemple :** Rc de l'EGF avec 2 domaines extracellulaires riches en cystéine (en rouge sur le schéma). Possède un domaine kinase (en vert) monobloc.

- **Classe 2 :** 2 Rc **dimériques en l'absence du ligand**.

**Exemple :** Rc à l'insuline et le Rc à l'IGF-1 (facteur de croissance).

Il s'agit d'un tétramère avec 2 sous unités Alpha (non transmembranaires et riches en cystéine) et 2 sous unités bêta (transmembranaires) qui portent l'activité tyrosine kinase. Les différentes sous-unités sont reliées entre elles via des ponts S-S.

- **Classe 3 :** Rc **monomérique en l'absence du ligand**.

**Exemple :** Rc PDGF et FGF

→ 2 différences avec la classe I :

- Domaine extra-cellulaire (en violet) ressemblant aux immunoglobulines
- et un domaine kinase intra-cellulaire séparé par un insert (les 2 blocs à l'intérieur de la C)

## Activation des Rc tyrosine kinase :

### Rc monomériques en l'absence de ligand :

- Activation par **dimérisation de 2 Rc** par liaison de ligands dimériques. **Rc PDGF et VEGF cas 1**
- Activation par **stabilisation par le ligand de la dimérisation** induite par les Rc. **Rc EGF cas 2**

### Rc dimériques en l'absence de ligand :

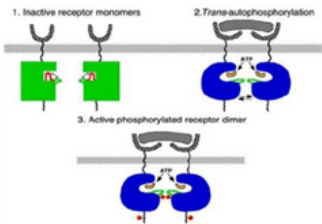
- Activation par **changement de conformation** induit par la liaison de l'hormone au récepteur préexistant comme dimère

Dans les 2 cas = Rc dimérique occupé par son ligand => activation de la tyrosine kinase => la kinase activée va phosphoryler des tyrosines dans la partie cytosolique du Rc lui-même (=autophosphorylation). Ces sites de phosphorylation sont des sites d'ancrage pour des molécules de signalisation.

- Phase inactive, en attente du ligand
- Ligand arrive, dimérisation du Rc avec une trans-autophosphorylation
- Rc activé et prêt à envoyer le message en intra-cellulaire

### Cas 1

#### Activation des récepteurs à activité tyrosine kinase : dimérisation du récepteur par ligand dimérique



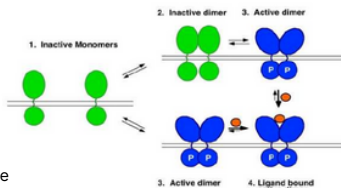
1. 2 Rc **monomériques** inactifs en absence de ligand. La **boucle rouge** représente une partie de la **kinase inactive**. La **boucle verte** est sa position future quand elle sera **activée**

2. Le ligand **dimérique** (=qui se lie à 2 Rc) induit la **dimérisation des Rc** (ils se rapprochent comme le montrent les flèches noires)  
-> **activation des Rc** avec la boucle verte.  
Il y aura **transphosphorylation** des 2 Rc (= chaque Rc phosphoryle l'autre)

3. Les petites boules rouges sont les **tyrosines phosphorylées**

### Cas 2

#### Activation des récepteurs à activité tyrosine kinase : stabilisation de la dimérisation du récepteur par le ligand



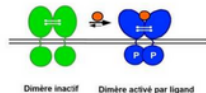
1. 2 Rc **monomériques inactifs** en absence de ligand
2. **dimère inactif**, en équilibre avec la situation (1)
3. **dimère actif** (avec le P pour phosphorylation), en équilibre avec la situation (2).
4. la liaison du ligand (sphère rouge) déplace l'équilibre de (3) à (4)

### Cas 3

Rc dimérique en absence de ligand.

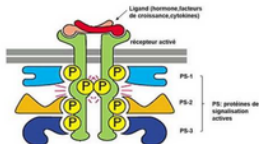
La liaison du ligand entraîne un **changement de conformation qui active la kinase**, et résulte en la phosphorylation du Rc

Activation des récepteurs à activité tyrosine kinase: liaison du ligand induit changement conformationnel activant kinase du récepteur dimère pré-existant



#### Signalisation par les récepteurs tyrosine kinase

Les tyrosines phosphorylées servent de point d'ancrage pour des protéines de signalisation possédant un ou plusieurs domaine(s) SH2 ou PTB



Ici, les **P** sont les points d'ancrage pour les protéines de signalisation possédant 1 ou + domaines SH2 et PTB  
Ce sont des points d'autophosphorylation.

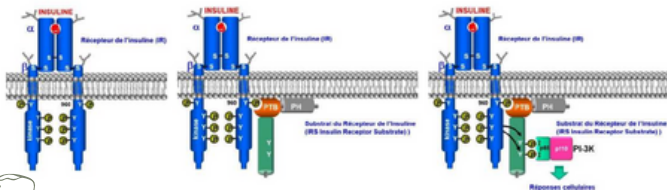


Prenons un exemple pour expliciter tout ça ...

#### Rc de l'insuline :

- > Appartient à la famille des Rc membranaires à activité tyrosine kinase.
- > Chez l'Homme, il se trouve sur pratiquement sur toutes les cellules.
- > C'est un Rc oligomérique (= contient plusieurs sous-unités) de **350kDa** ayant **2 sous-unités alpha** et **2 sous-unités bêta** :

- **sous unités Alpha** : Glycoprotéines extracellulaires de 130kDa liées entre elles et aux sous unités bêta par ponts S-S. **Elles portent le domaine de liaison pour l'insuline +++**
- **sous unités bêta** : Glycoprotéines transmembranaires (un seul domaine transmembranaire par sous-unité bêta ; 23 AA hydrophobes) de 95kDa liées aux sous unités alpha par ponts S-S. **Elles portent l'activité tyrosine kinase et le sites d'autophosphorylation sur tyrosine +++**





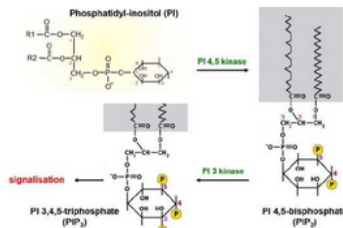
## Activation du Rc de l'insuline

-> Fixation de l'insuline sur la **sous unité alpha du Rc**

-> Activation des sous-unités bêta (activité TK) qui s'auto phosphorylent sur la **tyrosine 960** qui créent un site d'ancrage : **IRS** (= substrat du Rc de l'insuline) s'accroche sur son Rc grâce à son domaine PTB, IRS s'accroche aussi à la membrane cellulaire par son domaine PH.

-> Grâce à cet ancrage, le Rc de l'insuline va **phosphoryler IRS sur des tyrosines**. Cela permet de recruter des molécules de signalisation dont la **PI-3Kinase** qui se lie aux IRS par le biais de ses 2 domaines SH2.

## Zoom sur la PI-3Kinase (= phosphatidylinositol 3 kinase = phosphoinositide 3 kinase) :



-> **Relai important des signaux** engendrés par de nombreux facteurs de croissance et hormones

-> plusieurs **isoformes** de cette enzyme

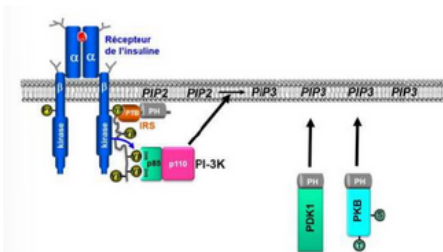
-> 2 sous-unité de **85 kDa et 110 kDa** : p85 et p110

p85 = su (sous-unité) adaptatrice

p110 = domaine catalytique

=> leur activation de ces su est à l'origine de la **cascade de signalisation**

Le **PI** va être **phosphorylé** pour devenir **PIP2** qui lui-même va être **phosphorylé** en **PIP3** via la **PI3-K**. Celui-ci va s'accumuler au niveau membranaire et ce qui favorise le recrutement de molécules contenant un domaine PH comme les **sérine kinases PDK1 et PKB**.



IRS : Insulin Receptor Substrate

PDK1/PKB/mTORC2: S/T kinases (kinases phosphorylant sur sérine ou/et thréonine)

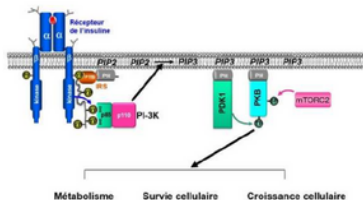
PDK1: Phosphoinositide Dependent Kinase-1

PKB: Protéine Kinase B

Ces deux kinases possèdent un domaine PH et sont normalement cytosoliques mais l'apparition des produits générés par la **PI-3K** (les **PIP-3** au niveau de la membrane cellulaire) donne lieu à des signaux qui vont **attirer la PDK1 et la PKB** vers la membrane. Cela provoque donc la translocation de ces kinases du cytosol vers la membrane cellulaire permettant leur accrochage à la celle-ci via leur domaine PH. De cette façon, un **réseau de signalisation** est formé.

En effet, **PKB**, par son activité kinase, va **phosphoryler la PKB sur une thréonine** qui sera donc active partiellement.

On aura ensuite la **phosphorylation sur la Sérine de PKB**, qui sera permise par une autre thréonine kinase : **mTORC2**. PKB sera donc totalement active. Elle permet ainsi d'envoyer des **signaux métaboliques**, de **survie cellulaire** ou de **croissance cellulaire**, transmis par l'insuline au tout début



mTORC2: mammalian Target Of Rapamycin Complex 2



## STRUCTURES SUPRAMOLÉCULAIRES ET ASSEMBLAGES MACROMOLÉCULAIRES

Ce qu'il faut retenir de ces structures, c'est que se sont **des grands assemblages macromoléculaires** de nombreuses **protéines** et d'autres éléments (acides nucléiques, lipides...). Ces super structures sont souvent supérieures à 1 Méga Dalton et entre 30 et 300nm en taille.

Machines moléculaires :

- **Le complexe d'initiation** de la transcription qui comprend **plusieurs protéines dont des hélicases, des facteurs de transcription, des ARN polymérases**. Se trouve dans le noyau. Il permet la synthèse d'ARN.
- **Les ribosomes** contiennent plus de 50 protéines et sont localisés dans le cytoplasme et la membrane du réticulum endoplasmique et permet la synthèse protéique.
- **Le sarcomère** comprend plusieurs types de filaments (myosine/actine) situés dans le cytoplasme des cellules musculaires et permet la contraction des muscles.

2 caractéristiques majeures de ces structures supramoléculaires :

- Leurs molécules individuelles ont des **sites de liaison spécifiques et de haute affinité** pour leur partenaire.
- Dans la cellule, ces **molécules s'assemblent spontanément** pour former des complexes fonctionnels.

Félicitatiooooo ! Tu peux être très fier de toi

Tu viens de terminer l'un des cours les plus difficile de l'année ( si ce n'est le + difficile )!

Maintenant fait toi plaisir, prend une petite pause, un petit goûter, un petit café, tu l'as amplement mérité ♥

Et pour te changer les idées, quelques dédis :

- dédié à mes co-tuts, Virgile et Ophélie, je les connais à peine mais je peux déjà vous affirmer que ce sont des personnes adorables avec le coeur sur la main, toujours prêts à rendre service, bref je les adores <3

-dédi à votre super tut' de microbio, Enzo, il est prêt à tout pour un peu de pub, même à lire ma super fiche en avant première !