

## 2<sup>ème</sup> partie : mécanisme d'activation du récepteur de la thrombine (RCPG)

La séquence partielle N-terminale extracellulaire du récepteur transmembranaire de la thrombine est :

ATLDP<sub>40</sub> **RSF**LL<sub>45</sub> RNPND<sub>50</sub>

La thrombine est une enzyme qui hydrolyse entre autre la protéine C et la protéine S aux sites suivants :

protéine C : QKDQL DPR / IV

protéine S : TNAYP DLR / SC

En comparant les sites d'hydrolyse des substrats de la thrombine avec le fragment N-terminal de son récepteur, on remarque le site potentiel d'hydrolyse du récepteur par la thrombine : ATLDP**R**<sub>41</sub> / **SF**LL<sub>45</sub>

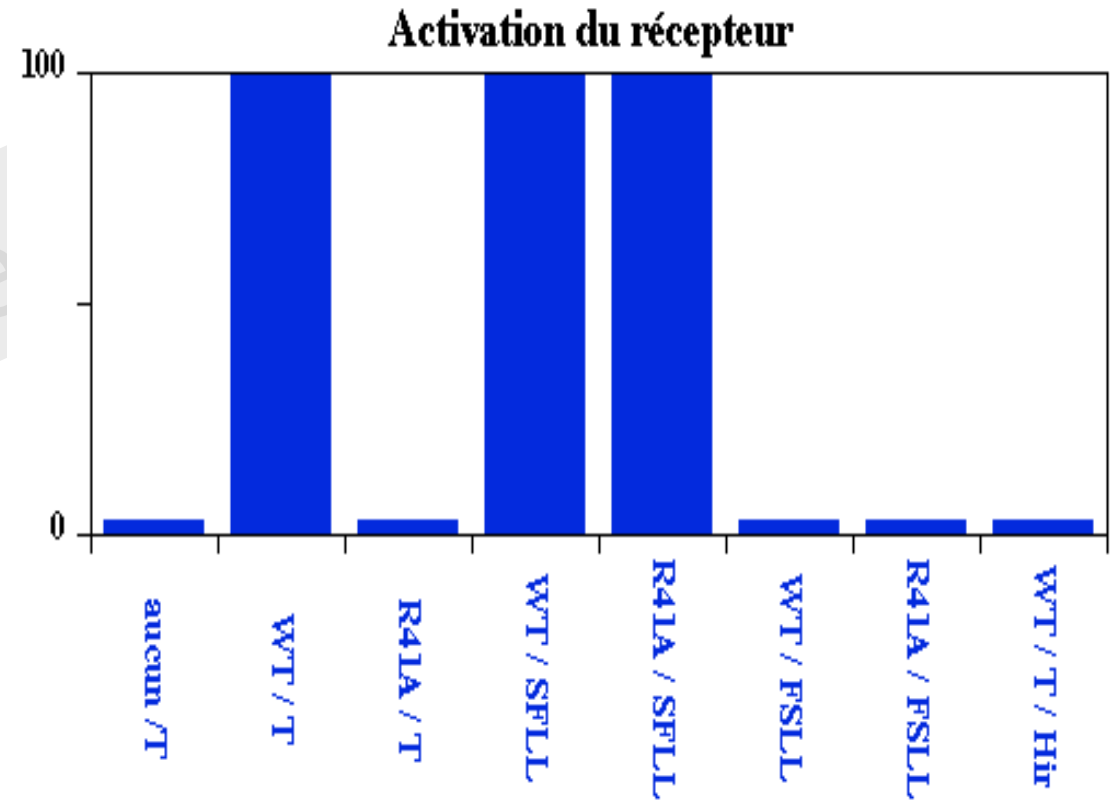
### Remarques

- Le fait que l'**hirudine** ne possède pas d'Arg empêche qu'elle soit hydrolysée par la thrombine qui hydrolyse la liaison peptidique après Arg et Lys.
- La thrombine protéolyse spécifiquement la liaison Arg - Gly du fibrinogène, libérant le fibrinopeptide A.

## 2<sup>ème</sup> partie : mécanisme d'activation du récepteur de la thrombine (RCPG)

L'activation du récepteur de la thrombine est testée avec les composés suivants :

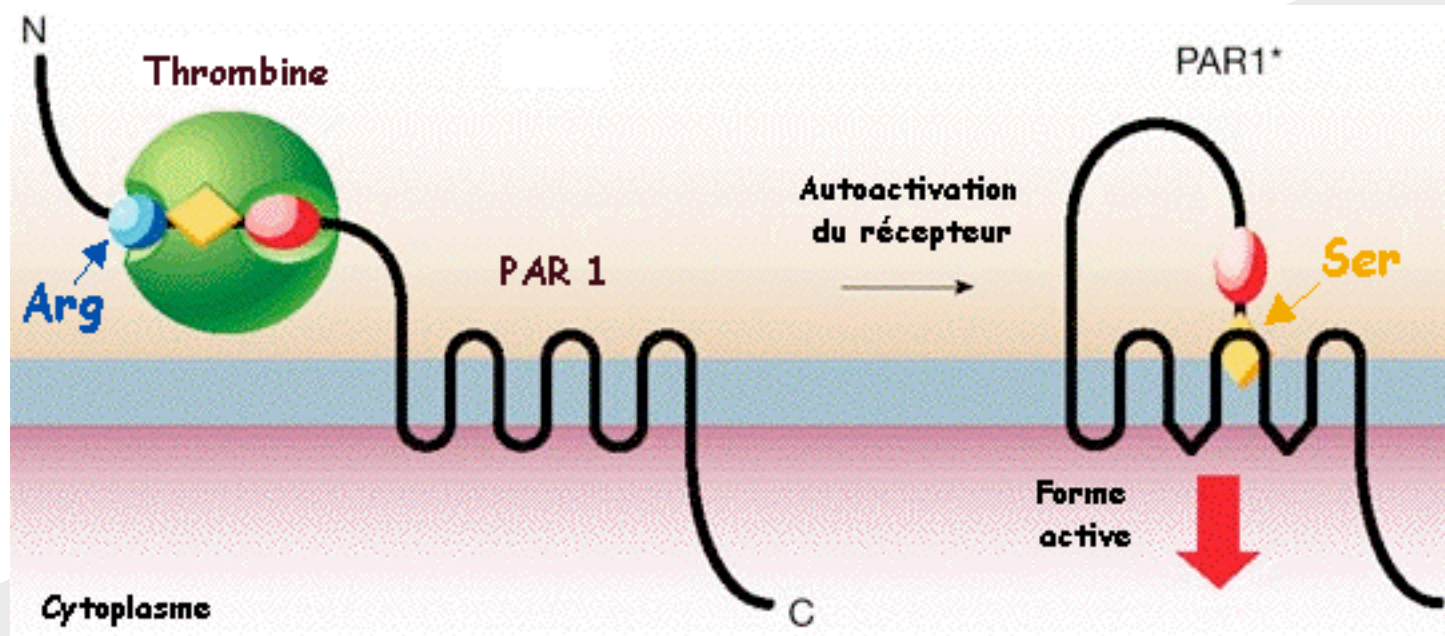
- la thrombine (T)
- le peptide de synthèse SFLLR NPNDK YEPF (SFLL)
- le peptide de synthèse FSLLR NPNDK YEPF (FSLL)
- le peptide de synthèse DFEEI PEEYL = fragment C-terminal de l'hirudine (Hir)
- le récepteur naturel de la thrombine (WT)
- le récepteur de la thrombine muté R41A



Récepteur	Thrombine ou peptide	Activation	Interprétation
<i>aucun</i>	<i>thrombine</i>	<i>0</i>	<i>Témoin négatif</i>
<i>WT : LDPR<sub>41</sub>/SFL<sub>45</sub></i>	<i>thrombine</i>	<i>100</i>	<i>Témoin positif</i>
<b>R41A :</b> LDPA <sub>41</sub> SFL <sub>45</sub>	thrombine	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'hydrolyse N-terminale du récepteur ?</li> <li>• Ou hydrolyse mais pas de reconnaissance entre la nouvelle extrémité N-terminale et son domaine transmembranaire ?</li> </ul>
WT	<b>S</b> FLL	100	Le peptide de synthèse SFLL mime celui qui apparaît quand il y a coupure du récepteur => S est indispensable pour l'autoactivation du récepteur.
<b>R41A</b>	<b>S</b> FLL	100	Apporte la réponse aux questions ci-dessus : <b>R<sub>41</sub></b> est indispensable pour que l'extrémité N-terminale du récepteur soit hydrolysée par la thrombine.
WT	<b>F</b> SLL	0	Confirme que <b>S est indispensable</b> à cette position pour l'autoactivation du récepteur.
<b>R41A</b>	<b>F</b> SLL		
WT	thrombine + Hir	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirme que les charges négatives de l'extrémité C-terminale de l'hirudine sont indispensables pour l'inactivation (<b>irréversible</b>) de la thrombine.</li> <li>• Conclusion confirmée par la fixation <b>réversible</b> du fragment 52-60 du récepteur (YEPF<sub>55</sub> WEDEE<sub>60</sub>).</li> </ul>

## Mécanisme d'activation du récepteur de la thrombine par la thrombine

C'est un mécanisme d'**autoactivation du récepteur** après hydrolyse du récepteur par la thrombine.



- La thrombine (sphère verte) hydrolyse la liaison ( $R_{41}$  / SF) près de l'extrémité N-terminale de son récepteur PAR1.
- La nouvelle extrémité N-terminale SF du récepteur **interagit alors avec l'un de ses domaines extracellulaires**.
- Cette interaction modifie la conformation du récepteur jusqu'au domaine intracellulaire, ce qui active le récepteur.