

Biologie Cellulaire Avancée

Marc Bailly-Bechet

Master Epidémiologie, Univ. Yaoundé

Table des matières

- Structure des protéines
- Sécrétion et vie des protéines après la traduction
- Communication cellulaire et signalisation
- Cycle cellulaire, méiose, mitose, recombinaison
- Différenciation cellulaire et gènes de développement

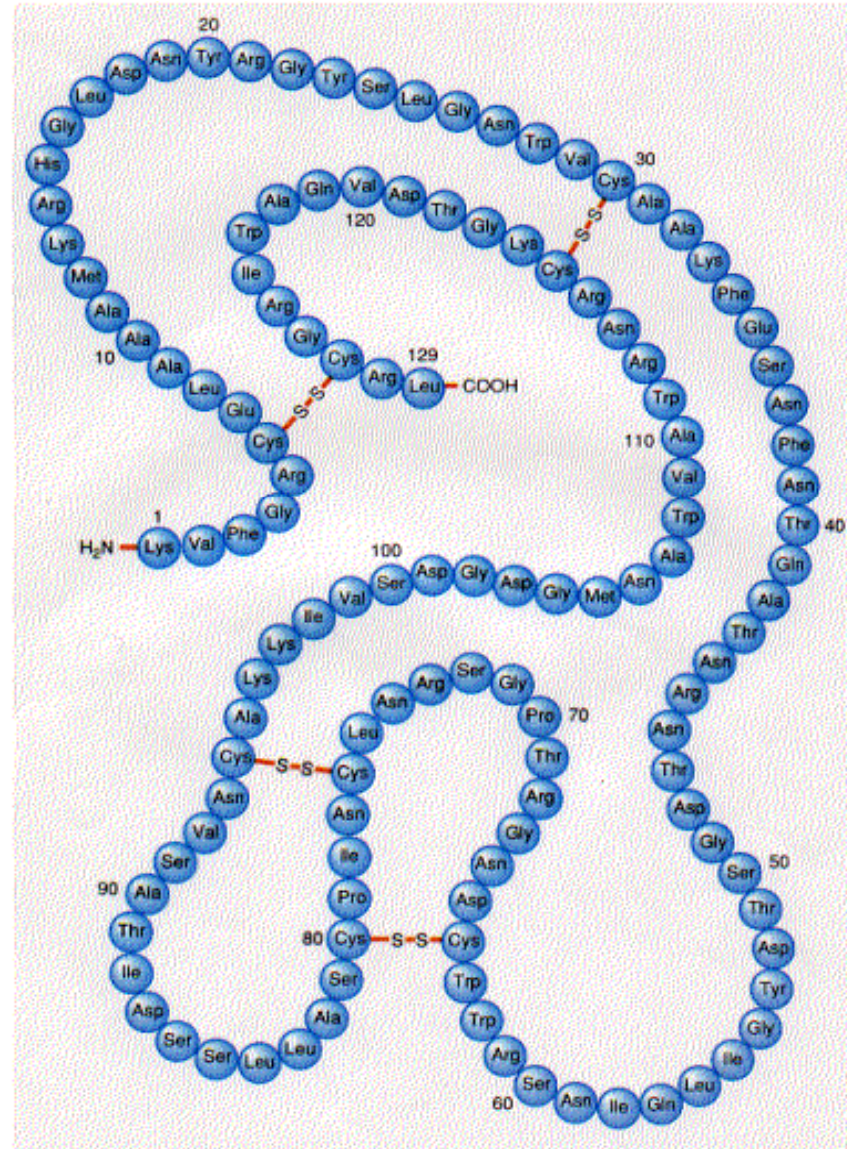
Protéines

- Les protéines sont des molécules organiques formées d'acides aminés. Elles peuvent atteindre une très grande taille.
- Les fonctions des protéines incluent:
 - Métabolisme
 - Maintenance de la structure cellulaire
 - Signalisation
- Les protéines ont une structure en domaines fonctionnels

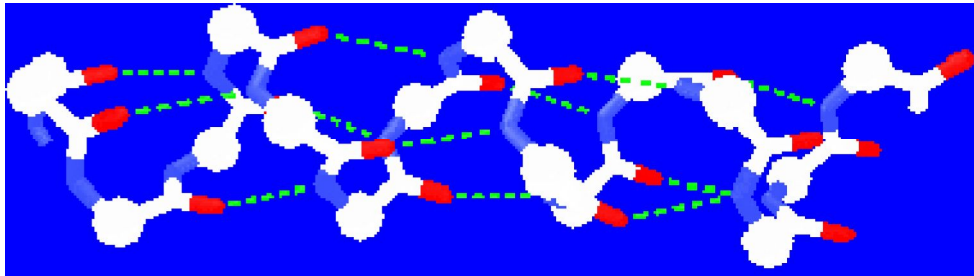
Structure des protéines

- Les polypeptides sont des chaînes d'acides
 - Ces chaînes se replient en 3 dimensions
 - Ce sont des chaînes simples, contrairement à l'ADN
- Les protéines ont une structure secondaire
 - Hélices alpha et feuillets beta
- Les protéines ont une structure tertiaire
 - Elle dépend des forces attractives (electromagnétiques) entre les différentes parties de la protéine.
- Les protéines peuvent avoir une structure quaternaire
 - Ce sont des agencements de protéines déjà repliées.

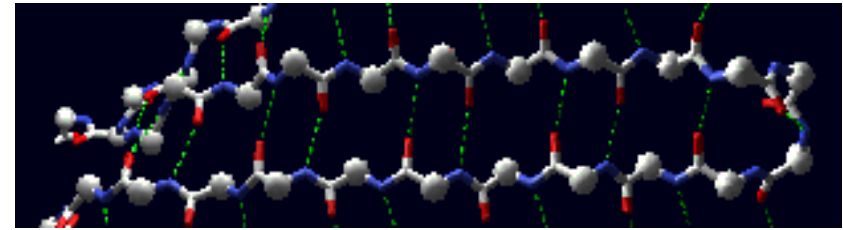
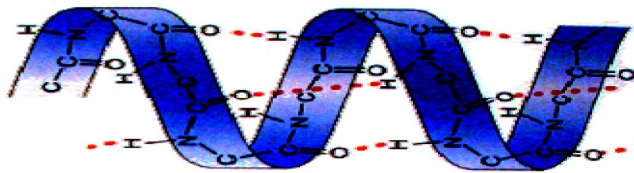
Structure Primaire



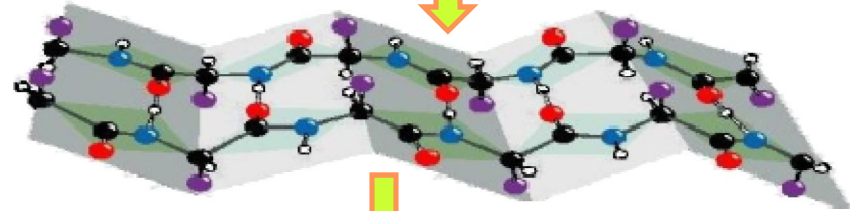
Structure secondaire



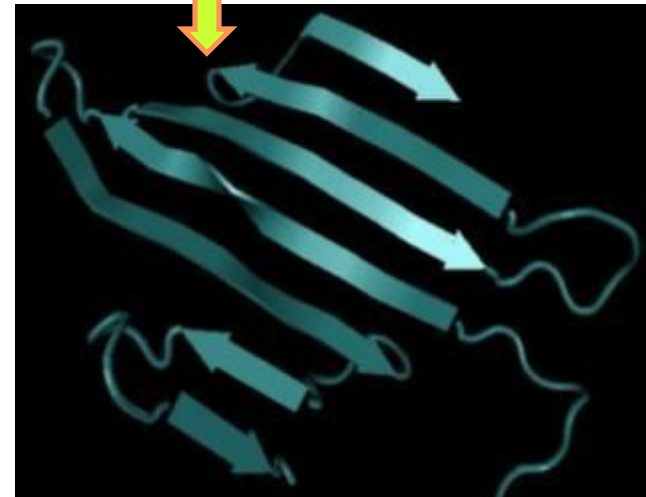
Formation d'hélice



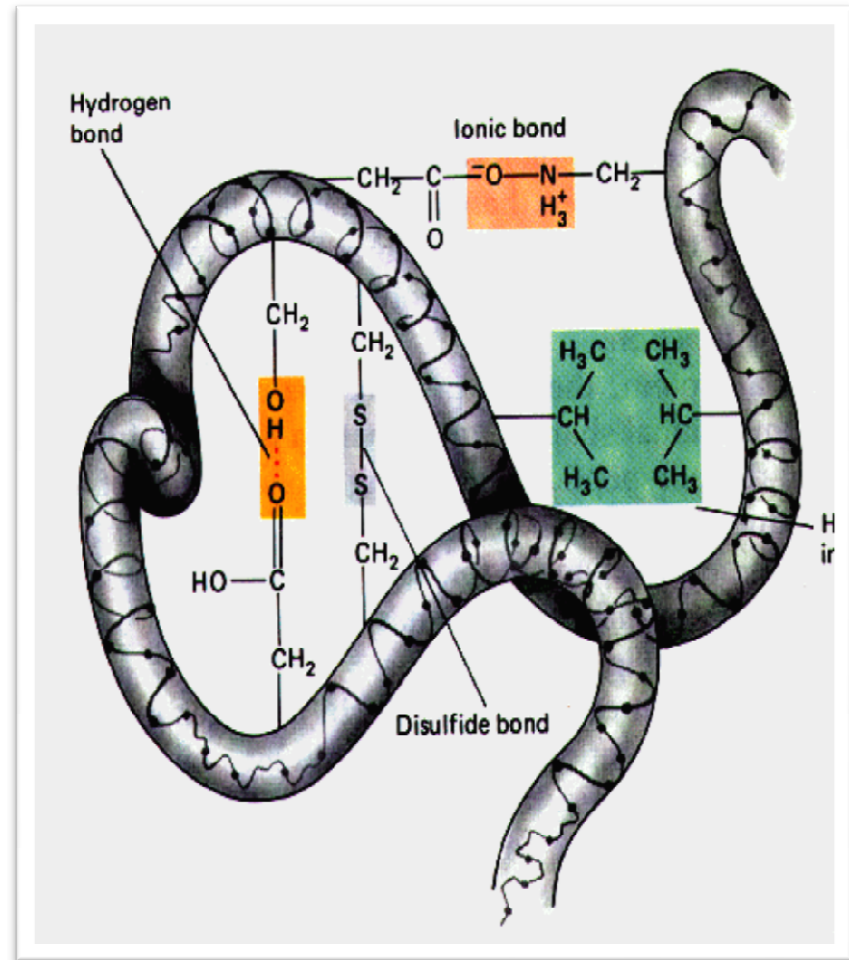
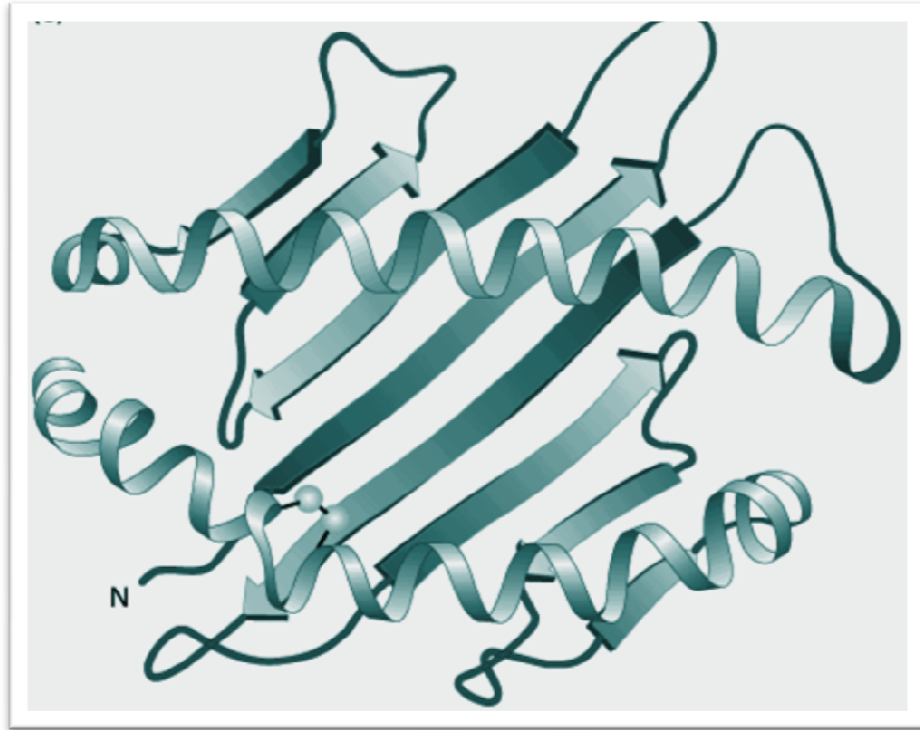
Formation de feuillet



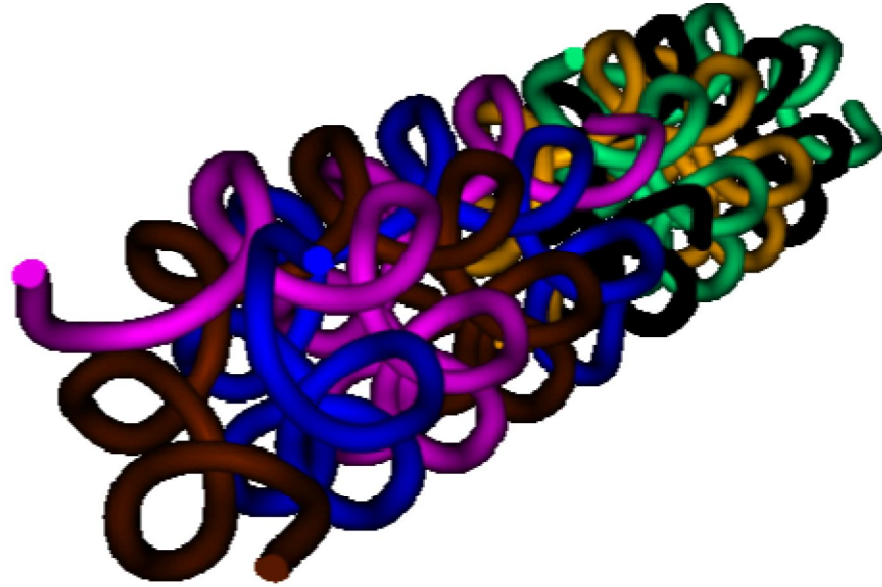
Chaque feuillet est représenté par un ruban dirigé



Structure Tertiaire

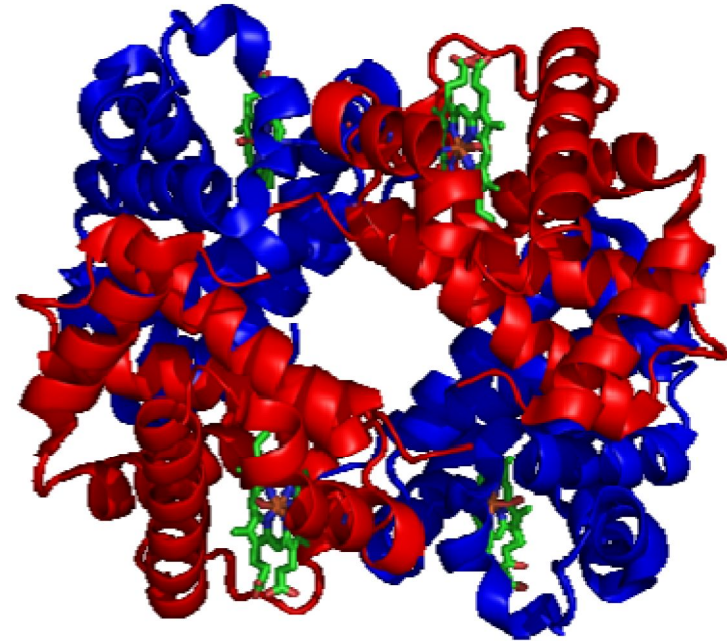


Structure quaternaire



Triple hélice de collagène: trois polypeptides emmêlées les unes aux autres forment une structure de filin. Le collagène est utilisé pour la structure de long tissus musculaires et ligamentaires

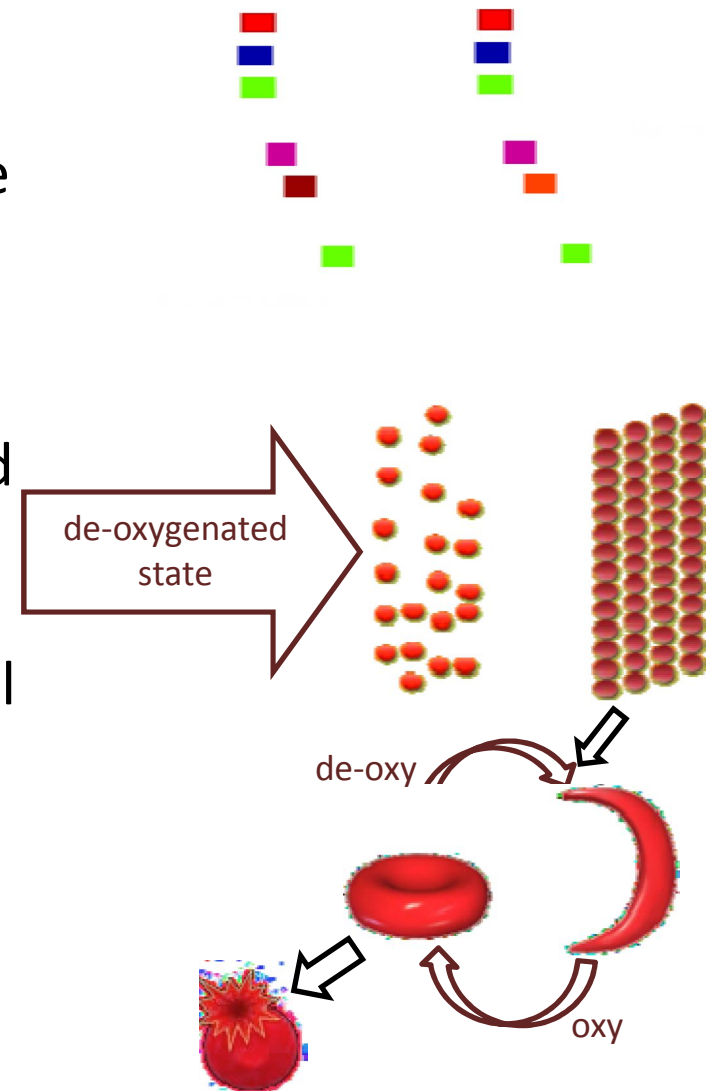
L'hémoglobine consiste en 4 chaînes polypeptidiques, chacune contenant un groupe hème (qui contient du fer, en vert)



L'importance de la structure protéique

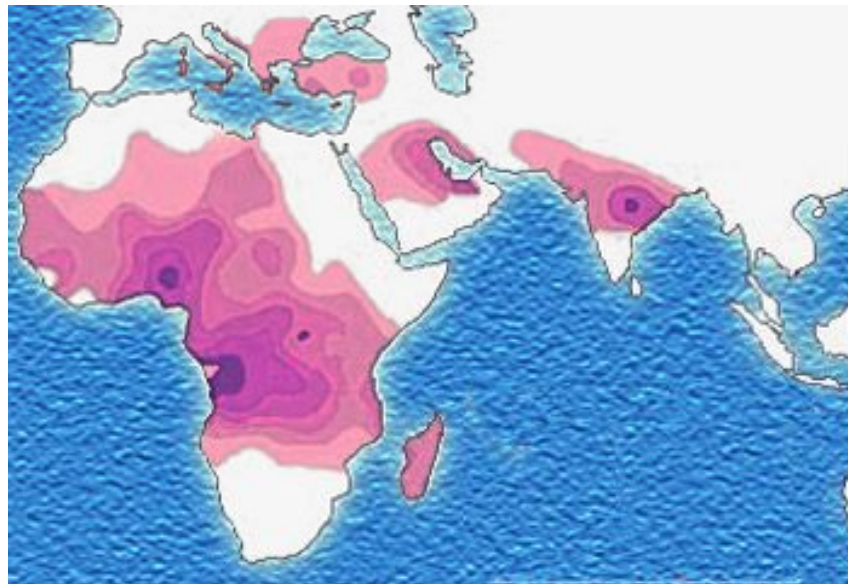
Le cas de la drépanocytose

Les acides aminés en position 6 de l'hémoglobine sont différents chez les personnes atteintes. A cause de cette différence, l'hémoglobine se replie mal quand elle ne transporte pas d'oxygène, formant de longues structures en feuillets. Le changement structurel impose des contraintes fortes sur les globules rouges, qui finissent par se déchirer : les personnes atteintes sont anémiées.



Interaction paludisme-drépanocytose

Repartition de la drépanocytose



Répartition du paludisme



L'importance de la structure protéique

- Dénaturation, aggrégation et mauvais repliement.

Causés par la chaleur, des agents chimiques ou biologiques

Parfois réversible

Exemples:

Blanchiment des oeufs après cuisson

“Peau du lait”

Un des dangers est la formation d'aggrégat par interaction de surfaces hydrophobes exposées.

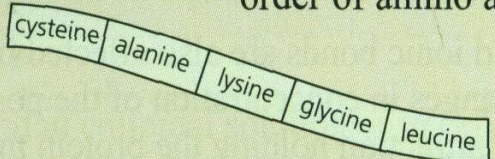
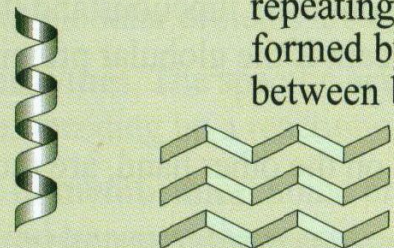
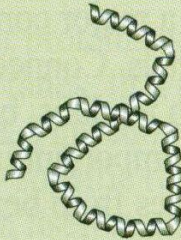
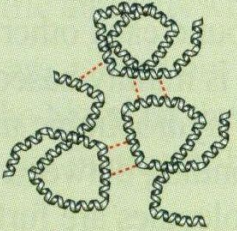
- Maladie et structure

Certaines maladies sont dûes à un problème de repliement protéique:

Alzheimer

Parkinson

Vache folle

Level	Description	Bonds involved	Specificity	Where found
primary structure	<p>order of amino acids</p> 	peptide bonds	specific	all proteins
secondary structure	<p>repeating pattern formed by bonds between backbone</p> 	hydrogen bonds (may be stabilised further)	non-specific	most proteins
tertiary structure	<p>irregular folding formed by bonds between R-groups</p> 	hydrogen bonds ionic bonds disulphide bonds (hydrophobic interactions)	specific	globular proteins
quaternary structure	<p>linking of polypeptide chains in molecule</p> 	any of bonds above	specific in globular proteins	most proteins

Les chaperones sont ubiquitaires

Figure 8.5 Chaperone families have eukaryotic and bacterial counterparts (named in parentheses).

System	Function
Hsp70	
Hsp70 (DnaK)	ATPase
Hsp40 (DnaJ)	Stimulates ATPase
GrpE (GrpE)	Nucleotide exchange factor
Chaperonin	
Hsp60 (GroEL)	Forms two heptameric rings
Hsp10 (GroES)	Forms cap

Les chaperones aident au repliement des protéines

Figure 8.8 Two rings of GroEL associate back to back to form a hollow cylinder. GroES forms a dome that covers the central cavity on one side. Protein substrates bind to the cavity in the distal ring.

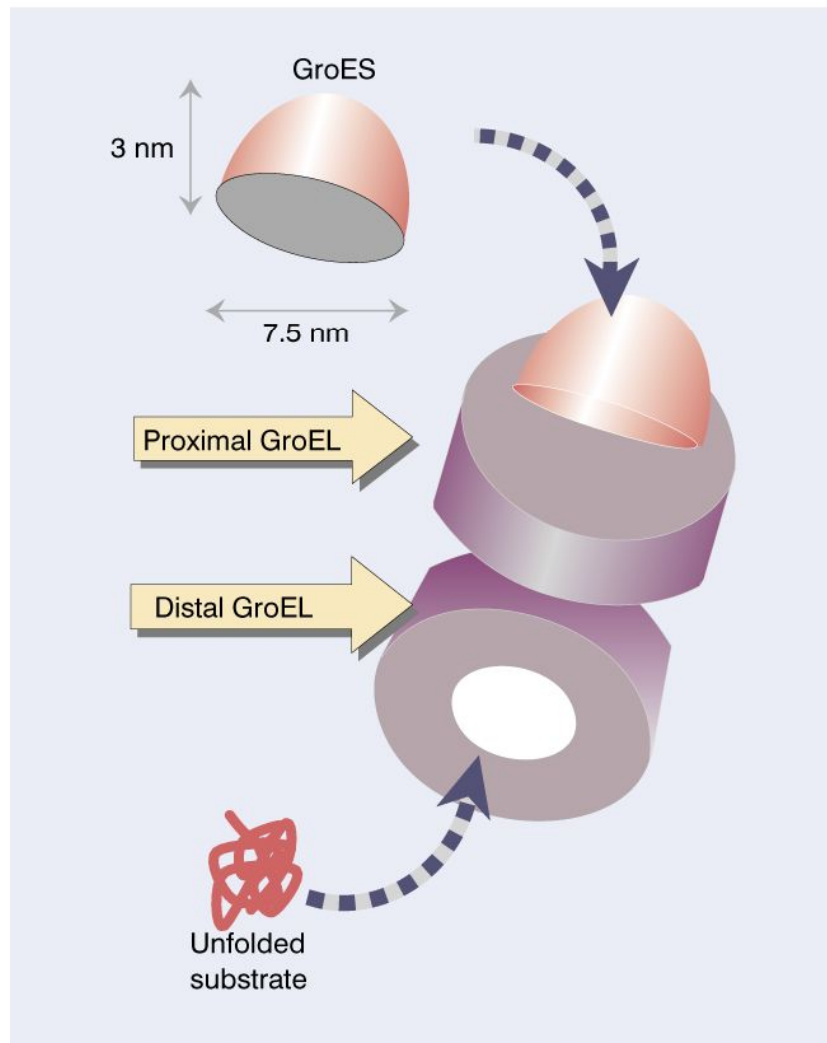
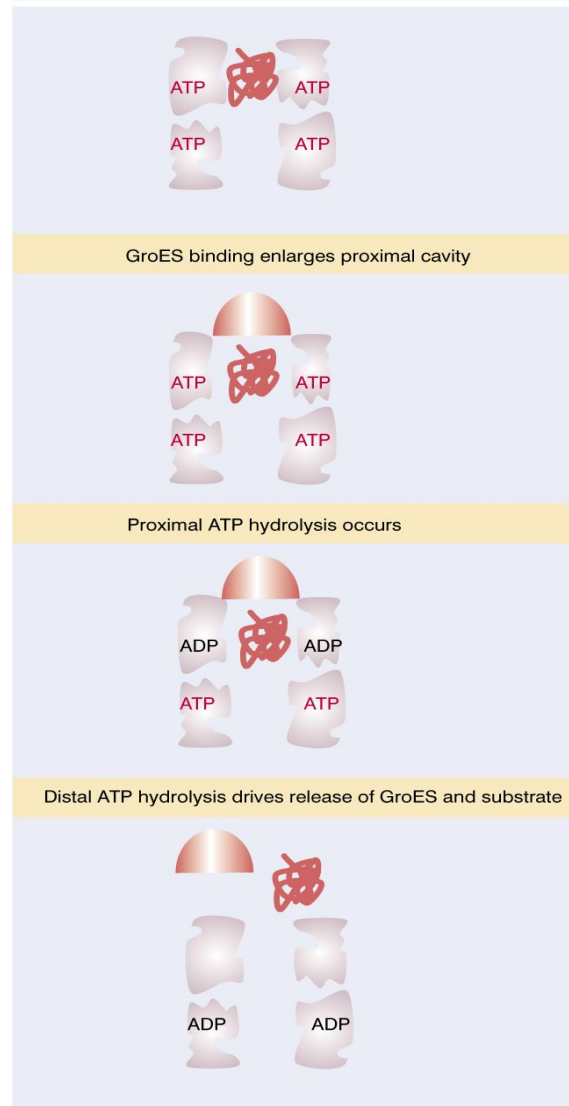


Figure 8.9 Protein folding occurs in the proximal GroEL ring and requires ATP. Release of substrate and GroES requires ATP hydrolysis in the distal ring.



Rôle des protéines

- Protéines fibreuses
 - Ont des propriétés mécaniques intéressantes
 - Flexibilité pour les tendons et les vaisseaux sanguins
 - Collagène
 - Elasticité pour les ligaments
 - Elastine
 - Résistance pour les cheveux, la peau, les écailles
 - Kératine
 - Contraction musculaire
 - Actine et myosine

Rôle des protéines

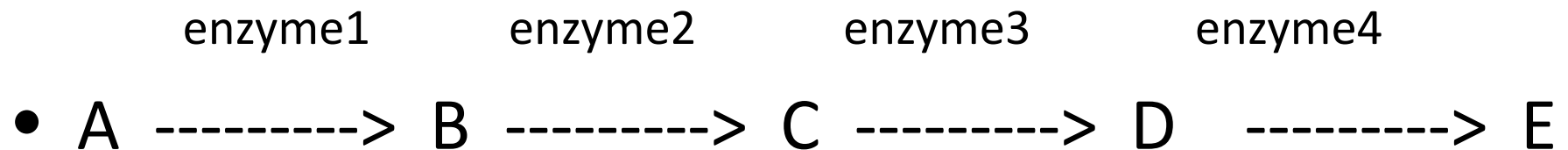
- Protéines globulaires
 - En solution ou dans les membranes
 - Leur forme leur permet d'interagir spécifiquement avec une substance précise
 - **Enzymes** – accélèrent les réactions chimiques
 - Transporteurs (au travers des membranes)
 - Récepteurs – réagissent à la présence d'un composé
 - Anticorps – reconnaissent spécifiquement des éléments pathogènes

Que sont les enzymes?

- Les enzymes sont des catalyistes.
- Un **catalyste** est une substance qui augmente la vitesse d'une réaction chimique
 - Les catalyistes ne sont pas consommés
- Utilisés dans les milieux industriels et les êtres vivants
- Sans eux les réactions chimiques au sein des êtres vivants seraient trop lentes pour maintenir la vie
- Les enzymes ont un substrat spécifique.

Le métabolisme

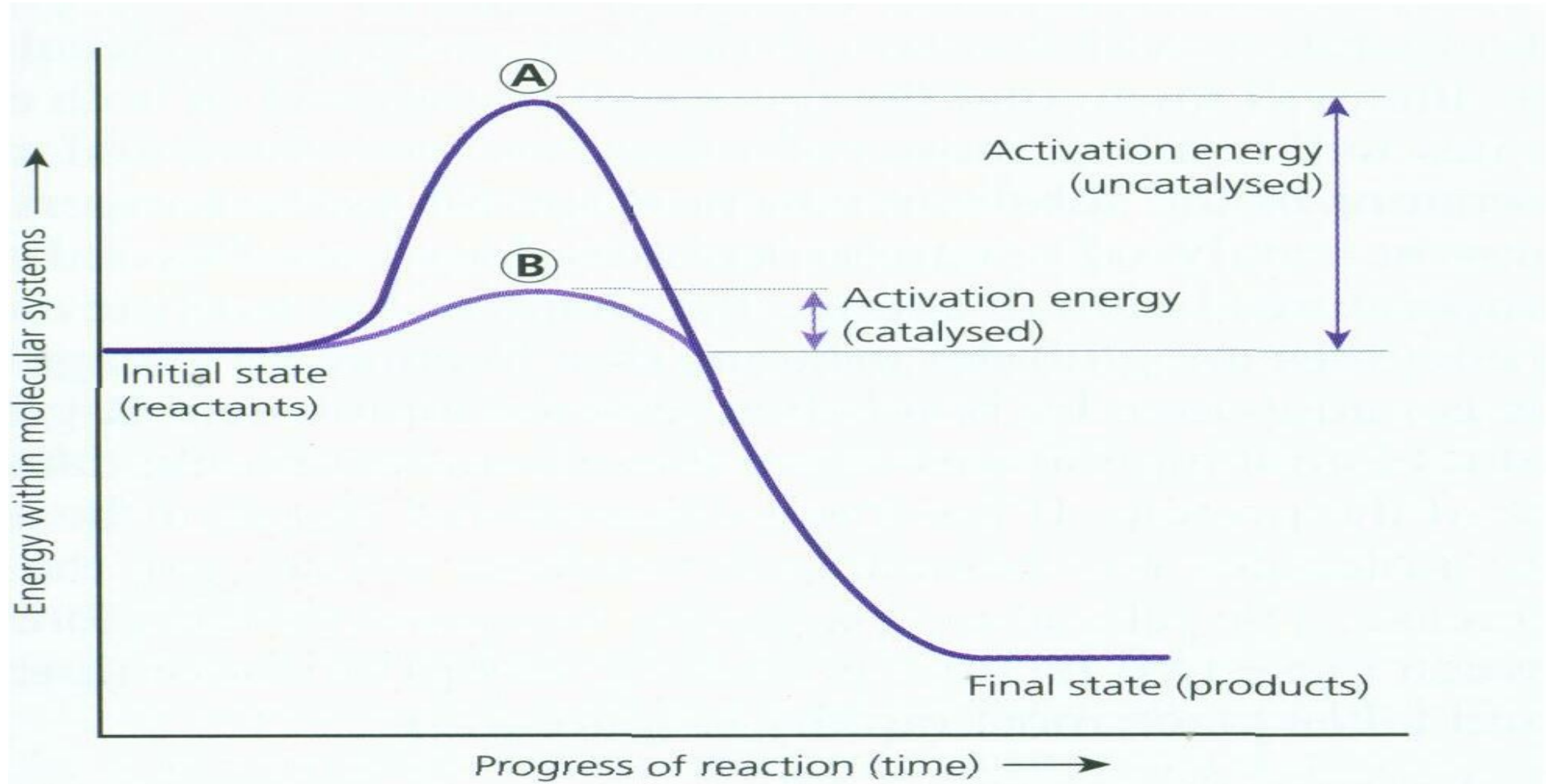
- C'est la somme des réactions chimiques dans un organisme
- On peut voir le métabolisme comme une chaîne de réactions, avec une enzyme différente pour chacune
- C'est une voie métabolique



Catabolisme et anabolisme

- La partie de la protéine qui se lie au substrat est nommée site actif, formant un complexe enzyme-substrat
- Les réactions anaboliques construisent de grandes molécules à partir de plus petites
 - Ces réactions sont endergoniques (énergie nécessaire)
 - La synthèse des protéines et la photosynthèse sont deux exemples
- Les réactions cataboliques cassent de grandes molécules en plus petites
 - Ces réactions libèrent de l'énergie (exergonique)
- Toute réaction nécessite une énergie d'activation pour briser les liaisons covalentes
- Les enzymes réduisent l'énergie d'activation

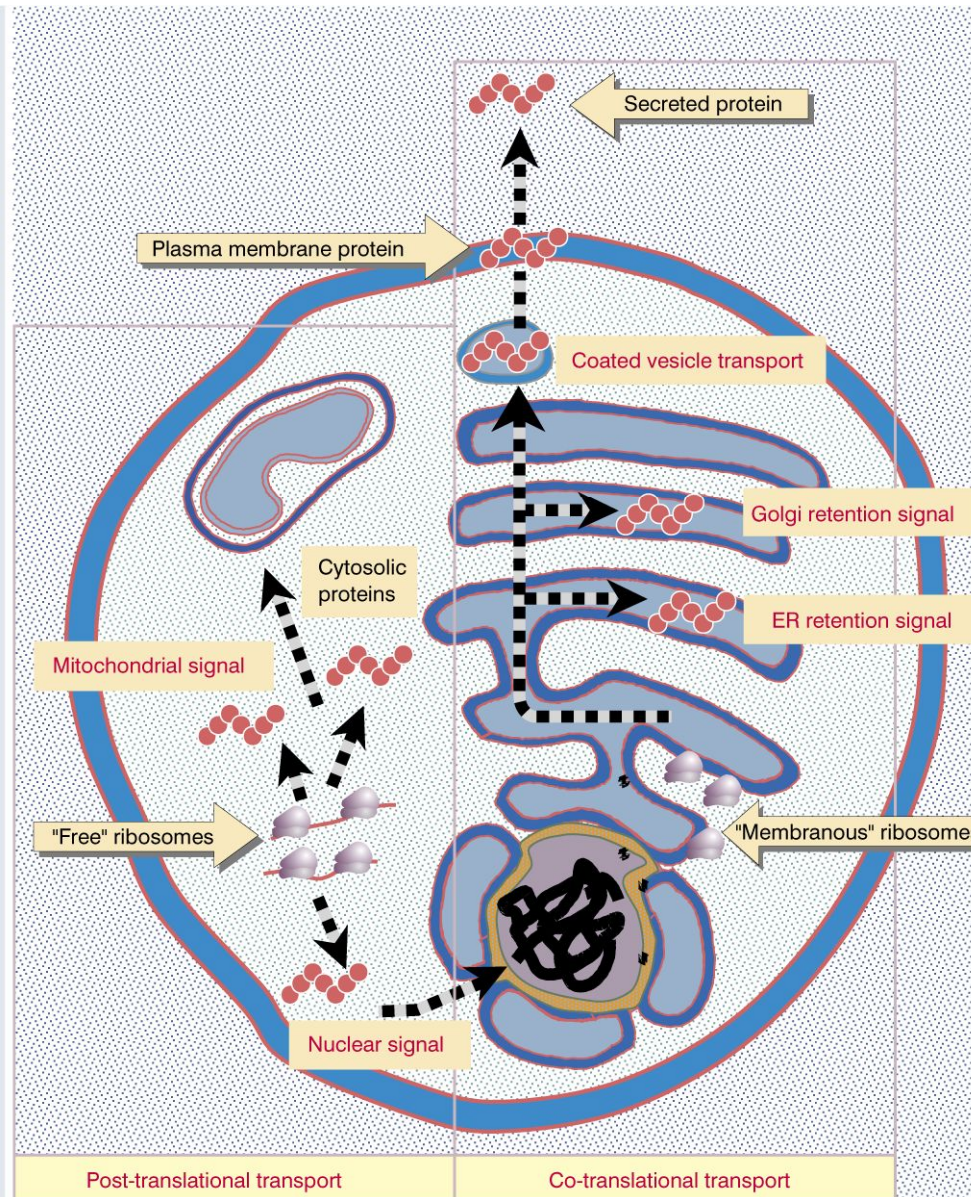
L'énergie d'activation



- A** = Energy of transition state in uncatalysed reaction.
- B** = Energy of transition state, ie enzyme-substrate complex, during catalysed reaction.

Localisation des protéines

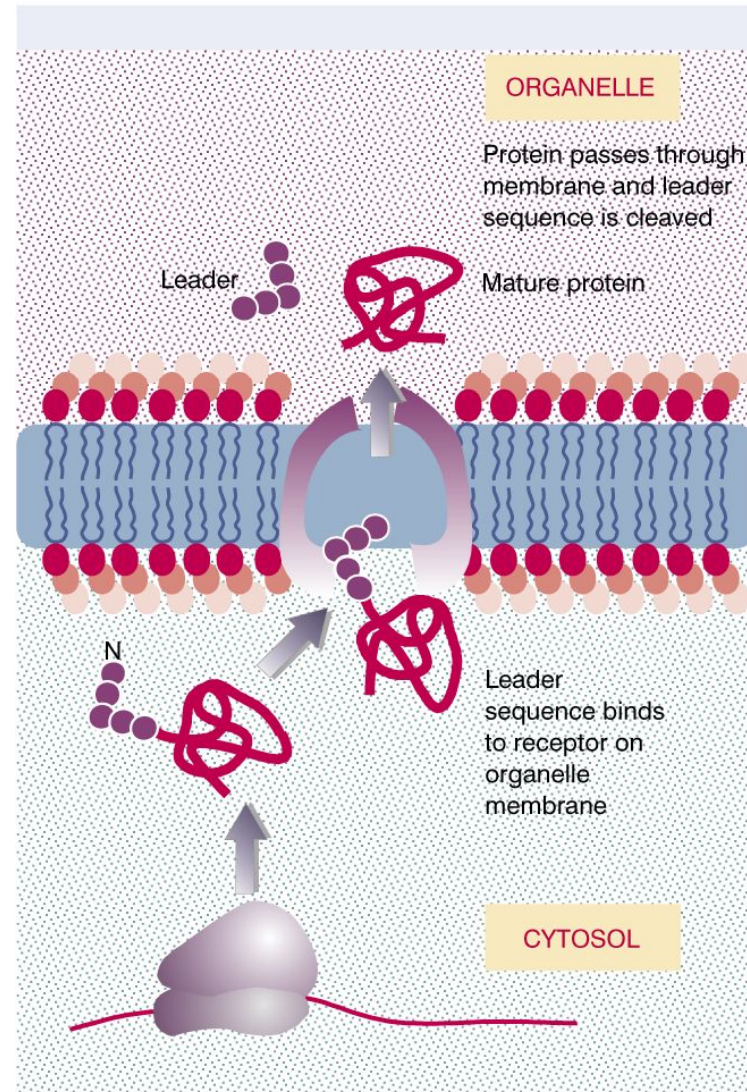
Figure 8.1 Overview: proteins that are localized post-translationally are released into the cytosol after synthesis on 'free' ribosomes. Some have signals for targeting to organelles such as the nucleus or mitochondria. Proteins that are localized co-translationally associate with the ER membrane during synthesis, so their ribosomes are 'membrane-bound.' The proteins pass into the endoplasmic reticulum, along to the Golgi, and then through the plasma membrane, unless they possess signals that cause retention at one of the steps on the pathway. They may also be directed to other organelles, such as endosomes or lysosomes.



Post-traductionnelle

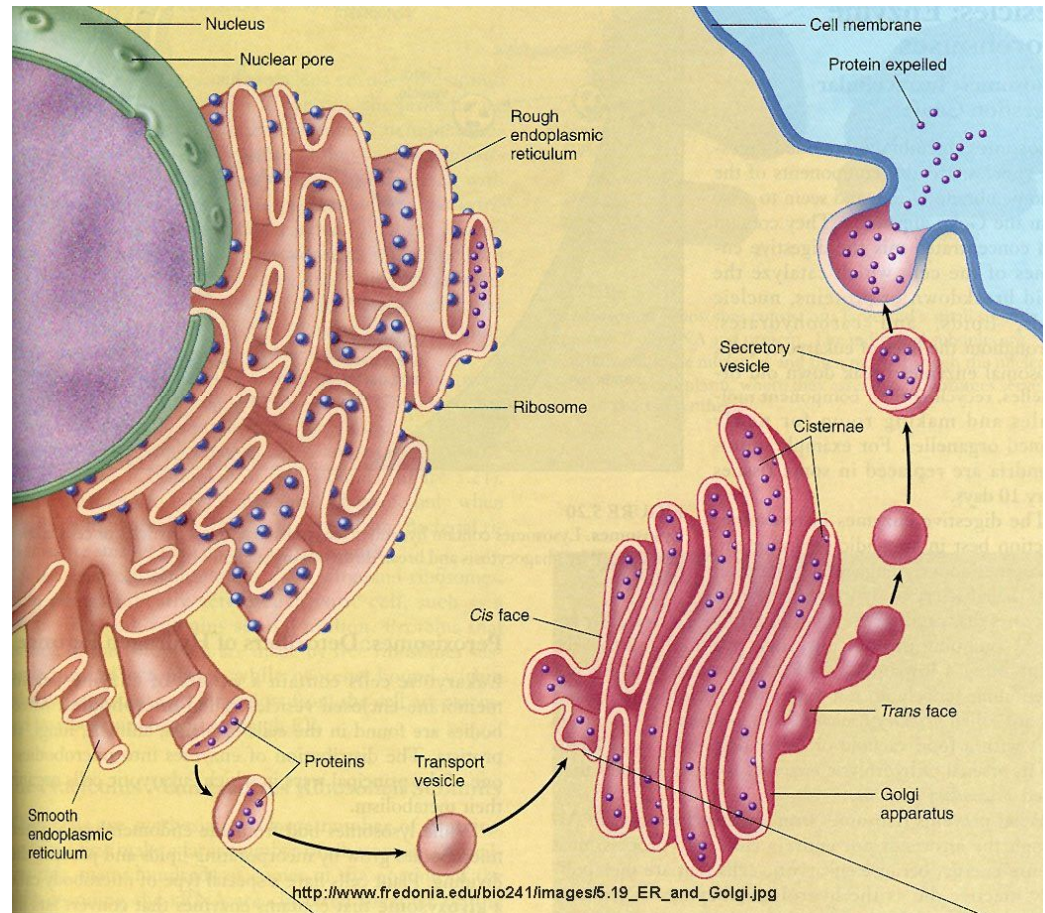
La localisation post-traductionnelle dans un organelle est véhiculée par la présence de séquences d'acides aminés particulières en tête de la protéine, dites séquences leader.

Figure 8.10 Leader sequences allow proteins to recognize mitochondrial or chloroplast surfaces by a post-translational process.

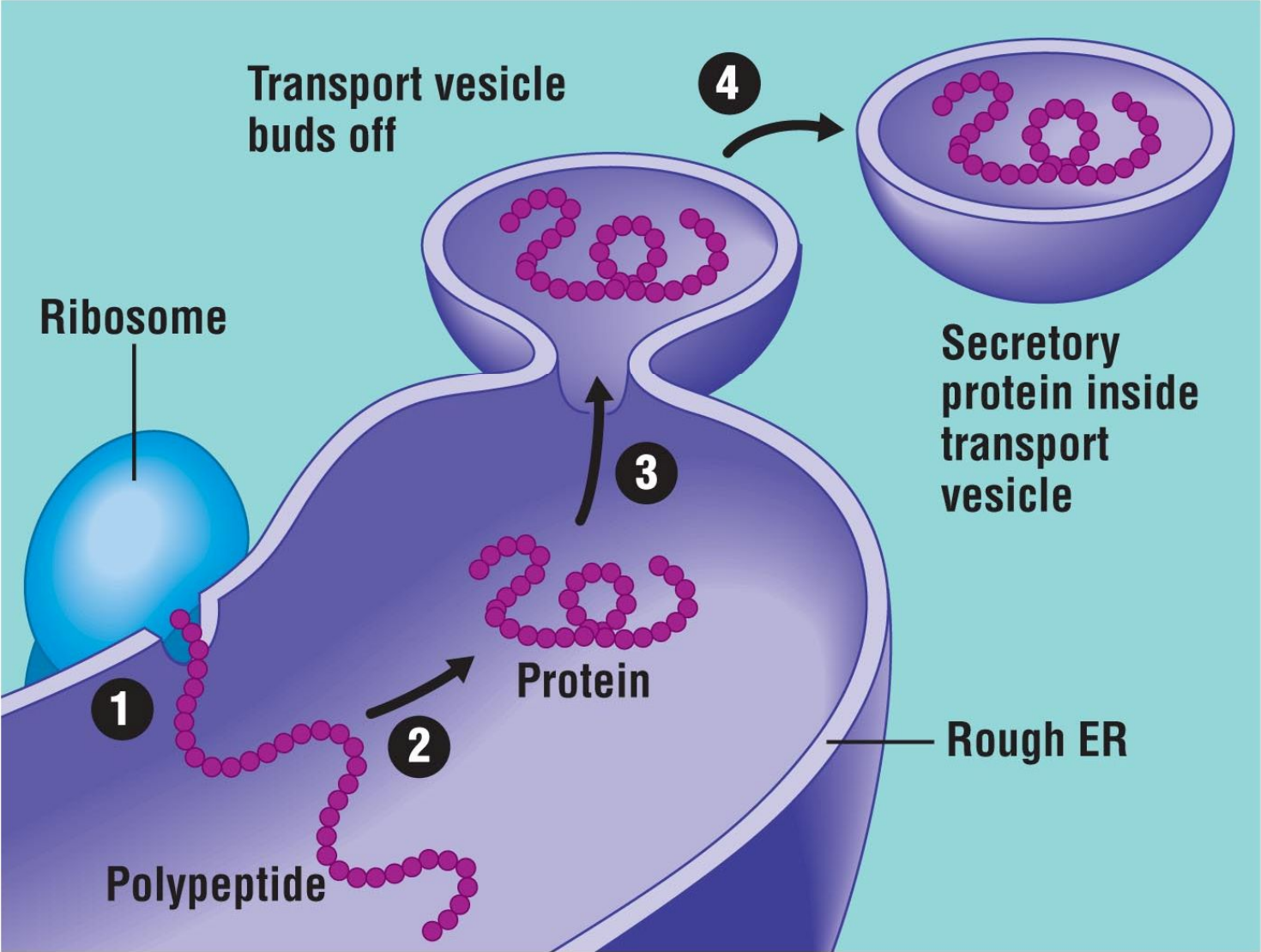


Sécrétion

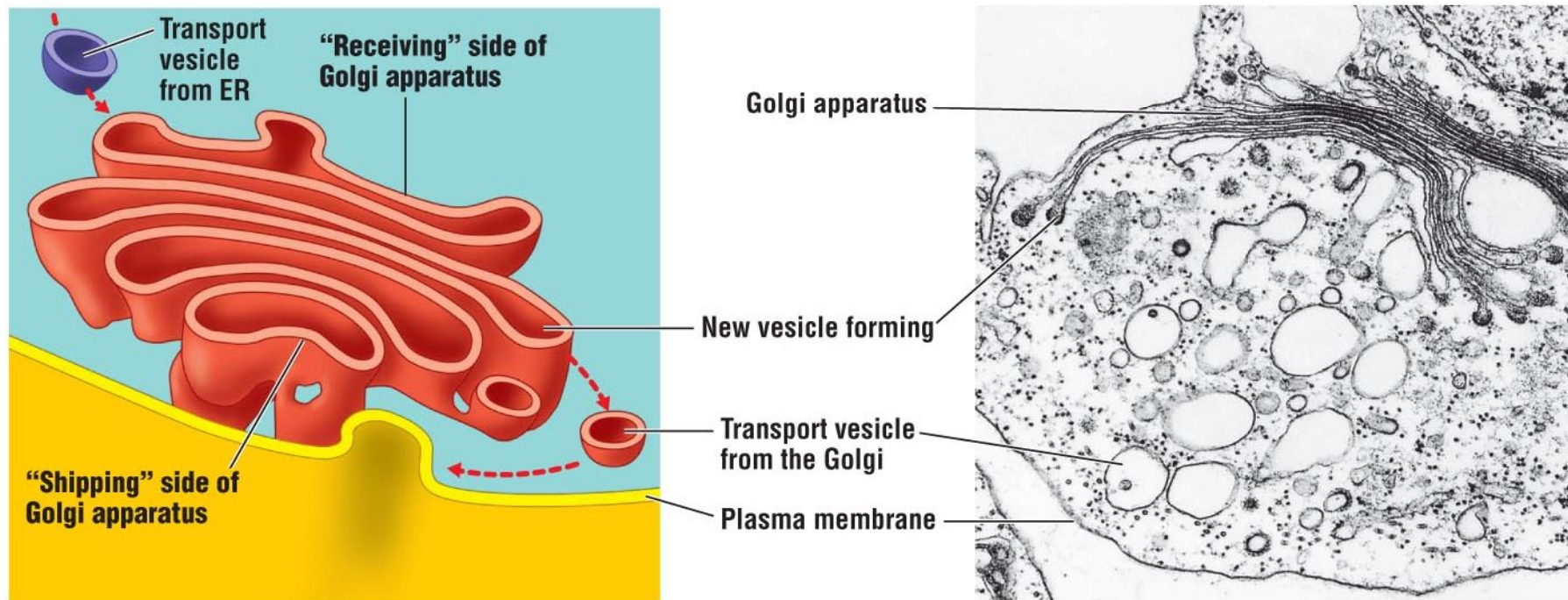
Les protéines extracellulaires doivent suivre la voie de sécrétion.
Exemples : les hormones, les neurotransmetteurs



Formation de vésicules de l'ER au Golgi



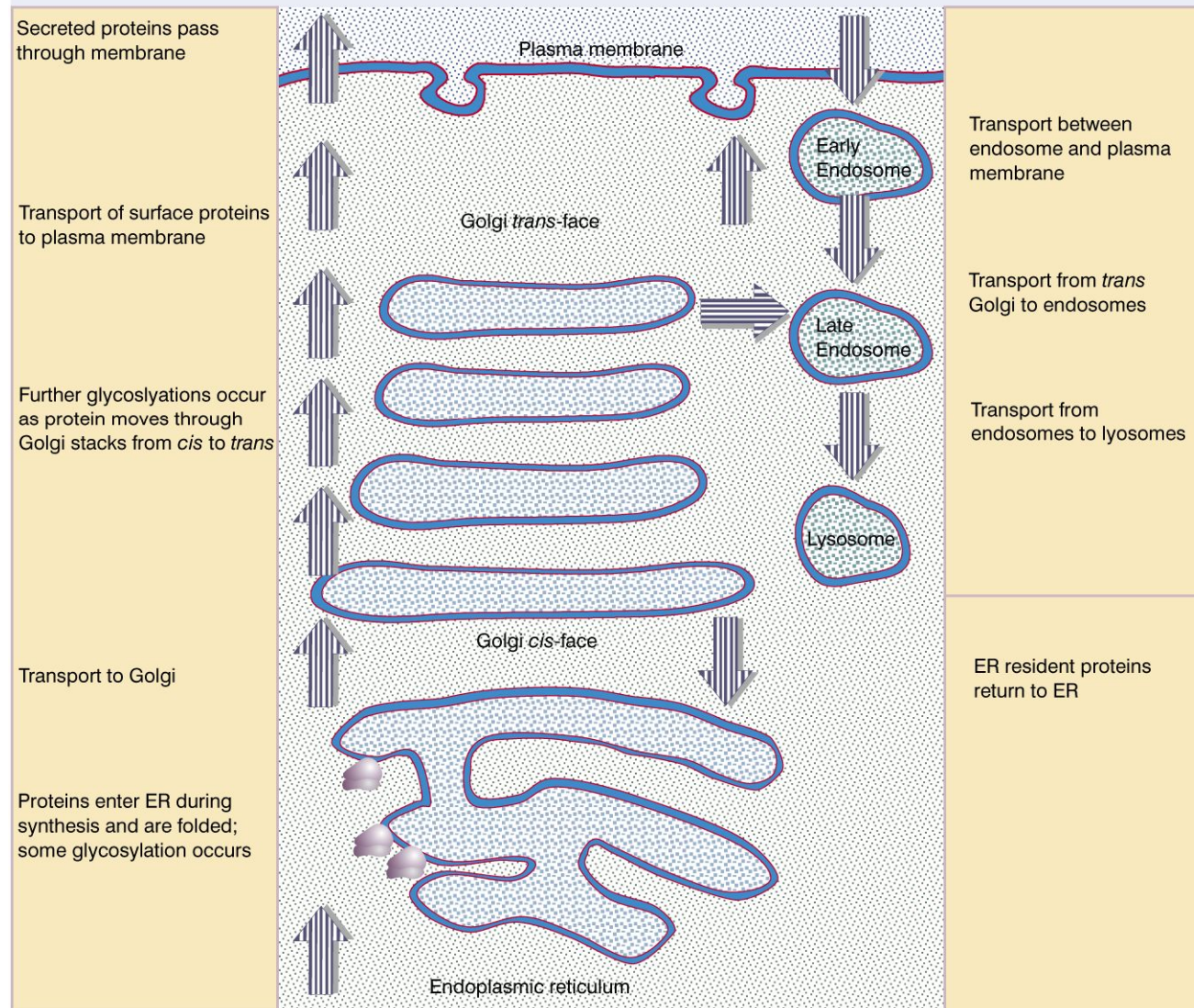
Raffinement et modifications post-traductionnelles dans le Golgi



Copyright © 2007 Pearson Education Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

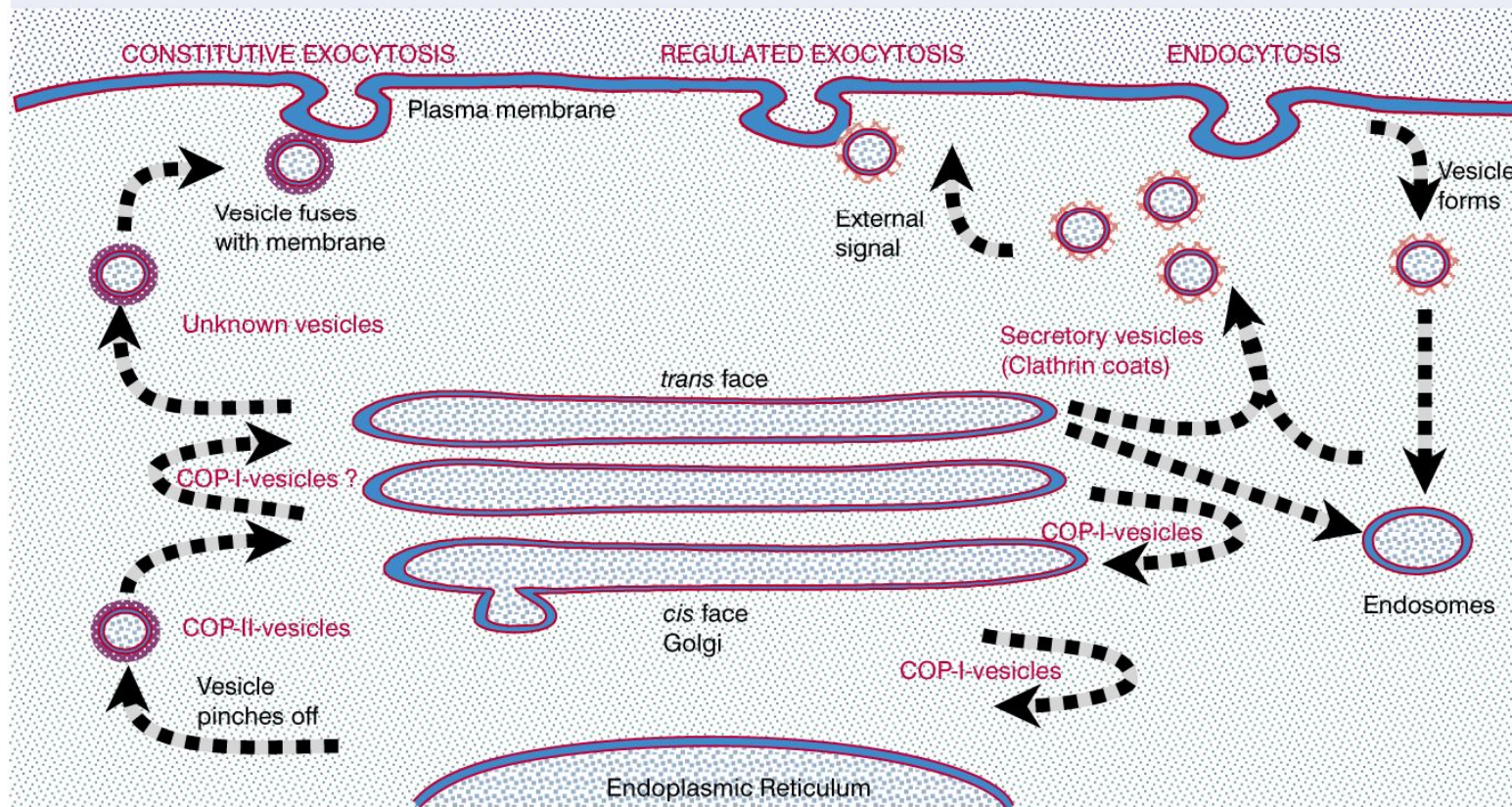
Figure 4.12

Figure 25.1 Overview: proteins that enter the endoplasmic reticulum are transported to the Golgi and towards the plasma membrane. Specific signals cause proteins to be returned from the Golgi to the ER, to be retained in the Golgi, to be retained in the plasma membrane, or to be transported to endosomes and lysosomes. Proteins may be transported between the plasma membrane and endosomes.



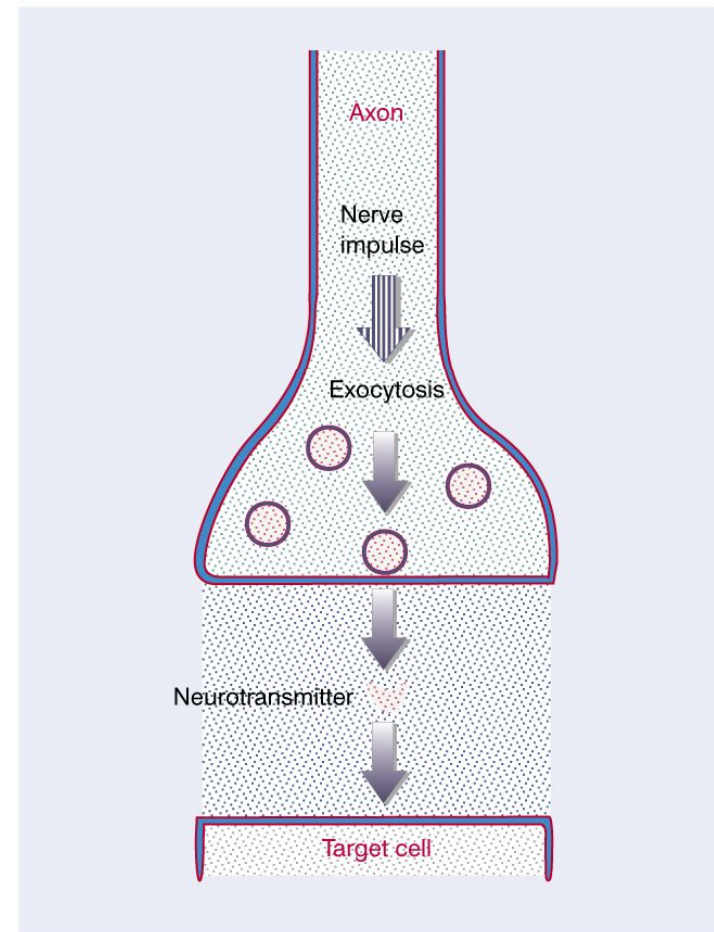
Les vésicules sont différenciées

Figure 25.8 Proteins are transported in coated vesicles. Constitutive (bulk flow) transport from ER through the Golgi takes place by COP-coated vesicles. Clathrin-coated vesicles are used for both regulated exocytosis and endocytosis.



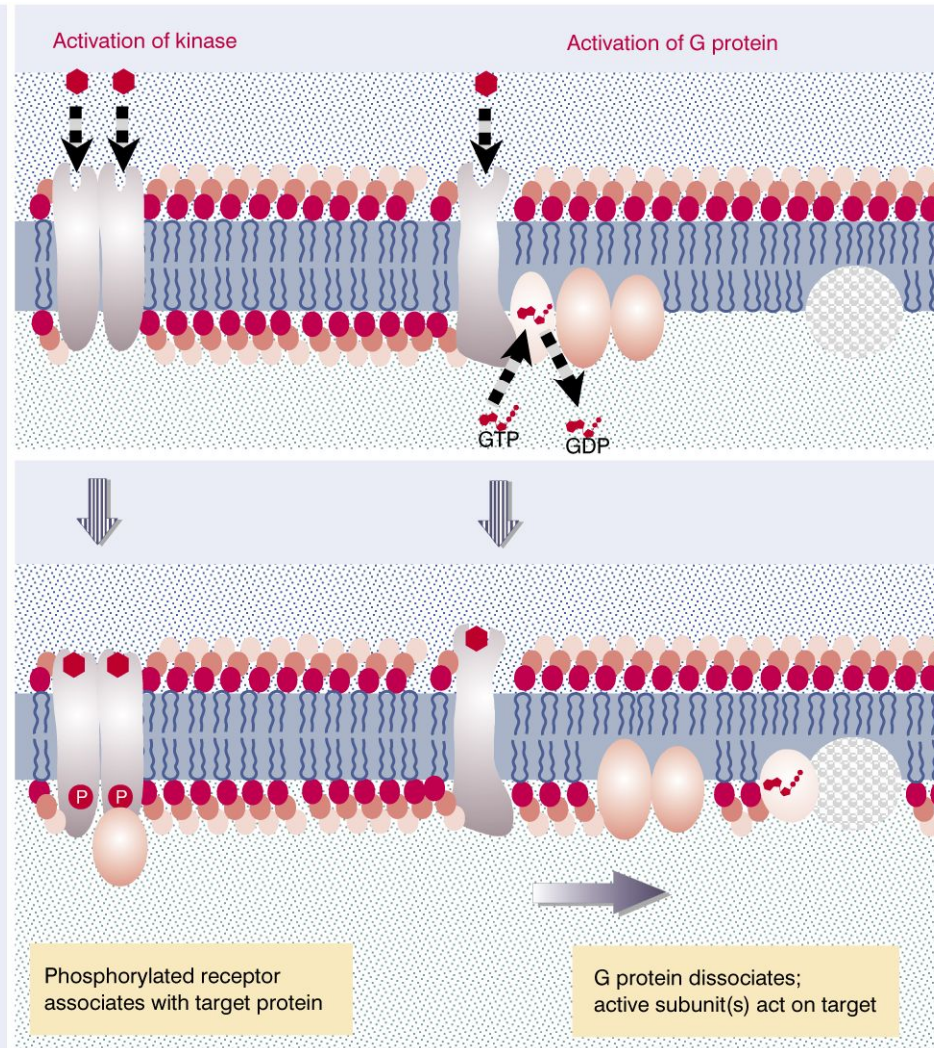
Au niveau de la synapse, les neurotransmetteurs vont être expulsés de la cellule émettrice. Ils étaient synthétisés bien avant, mais le signal dirigeant leur export est l'arrivée dans la cellule d'une émission électrique : le signal nerveux

Figure 25.18 Neurotransmitters are released from a donor (presynaptic) cell when an impulse causes exocytosis. Synaptic (coated) vesicles fuse with the plasma membrane, and release their contents into the extracellular fluid. The contents are neurotransmitters that act upon the target (postsynaptic) cell.



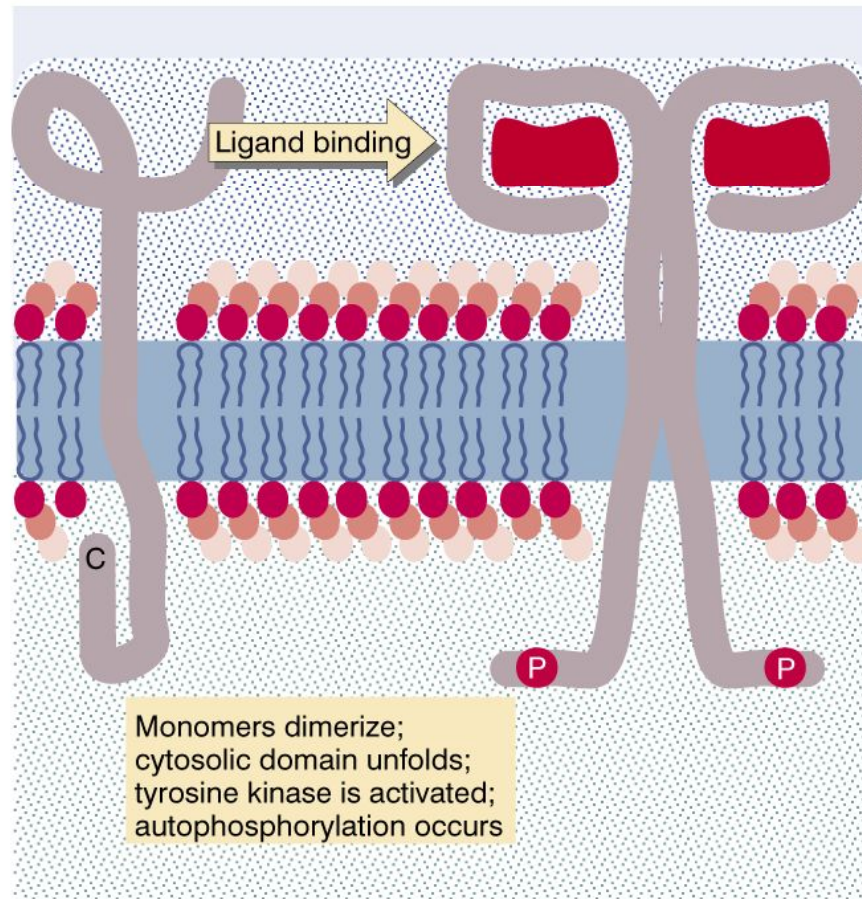
Transduction du signal

Figure 26.3 A signal may be transduced by activating the kinase activity of the cytoplasmic domain of a transmembrane receptor or by dissociating a G protein into subunits that act on target proteins on the membrane.



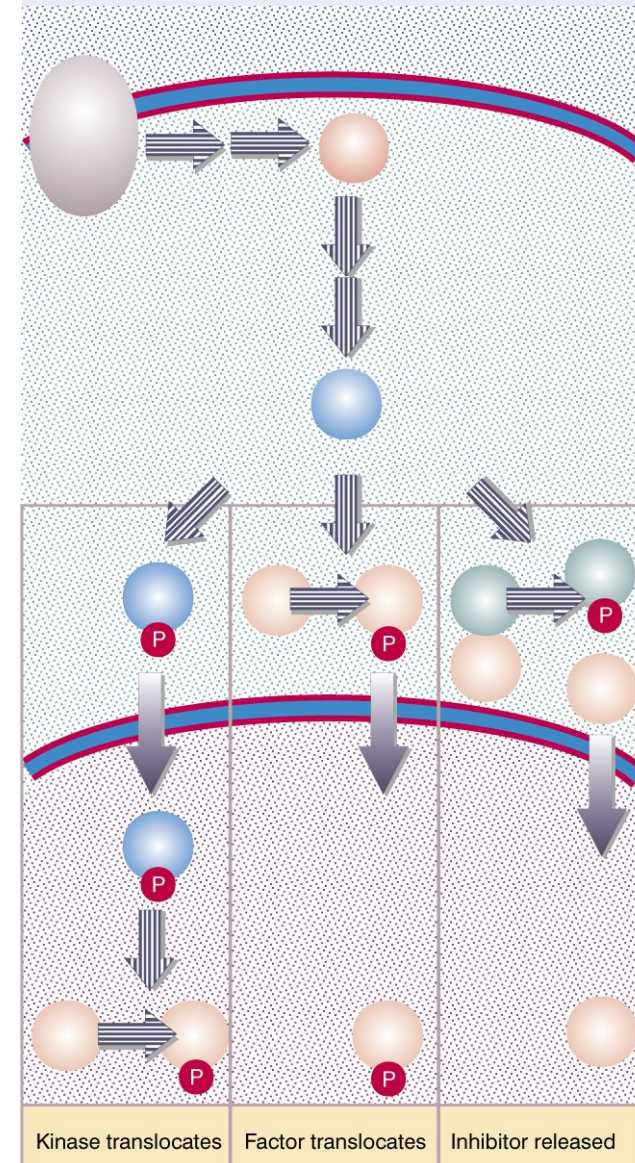
Les tyrosines-kinases

Figure 26.13 The principle underlying signal transduction by a tyrosine kinase receptor is that ligand binding to the extracellular domain triggers dimerization; this causes a conformational change in the cytoplasmic domain that activates the tyrosine kinase catalytic activity.



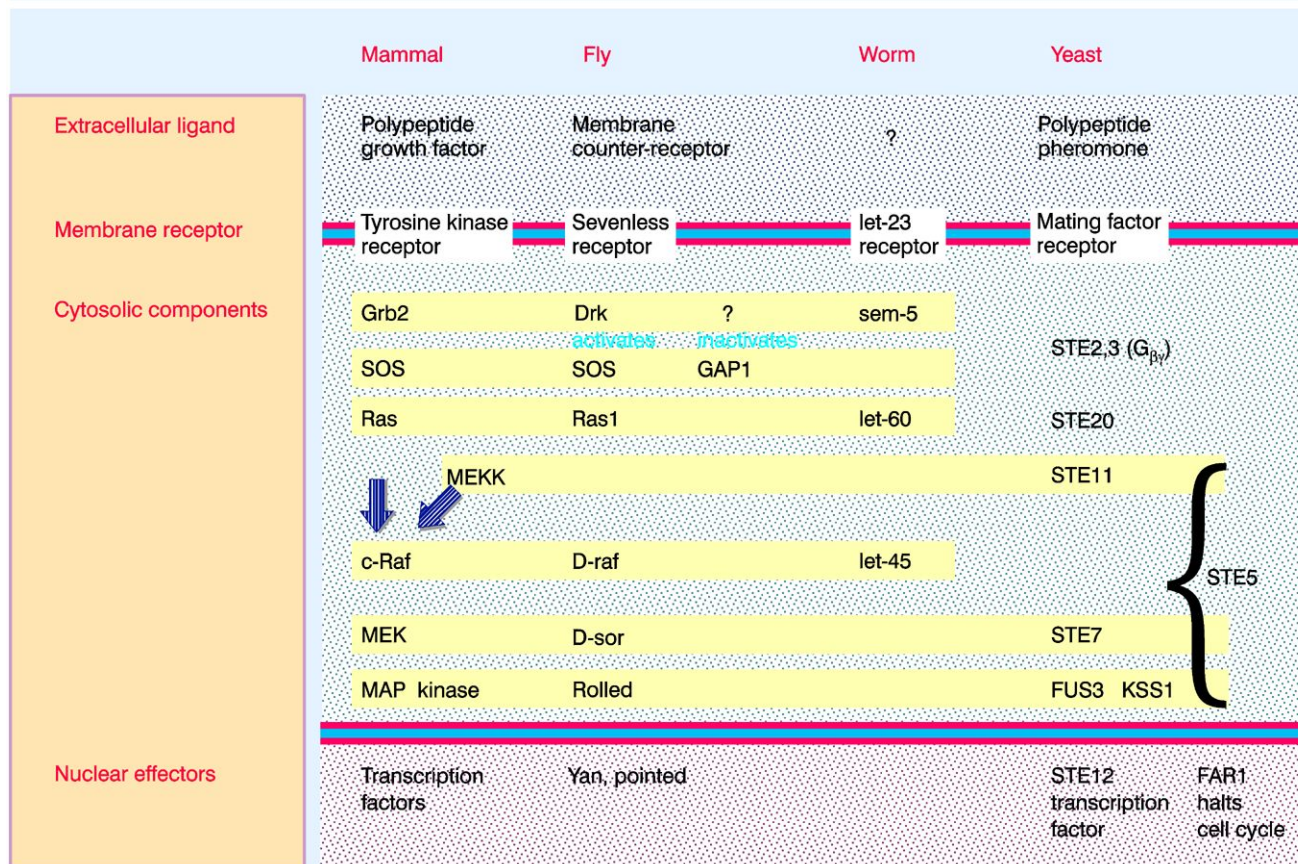
Une cascade de transduction est définie par la succession de réactions chimiques modifiant en série différentes protéines, par exemple en les phosphorylant

Figure 26.28 A signal transduction cascade passes to the nucleus by translocation of a component of the pathway or of a transcription factor. The factor may translocate directly as a result of phosphorylation or may be released when an inhibitor is phosphorylated.



Les cascades de transduction sont conservées évolutivement

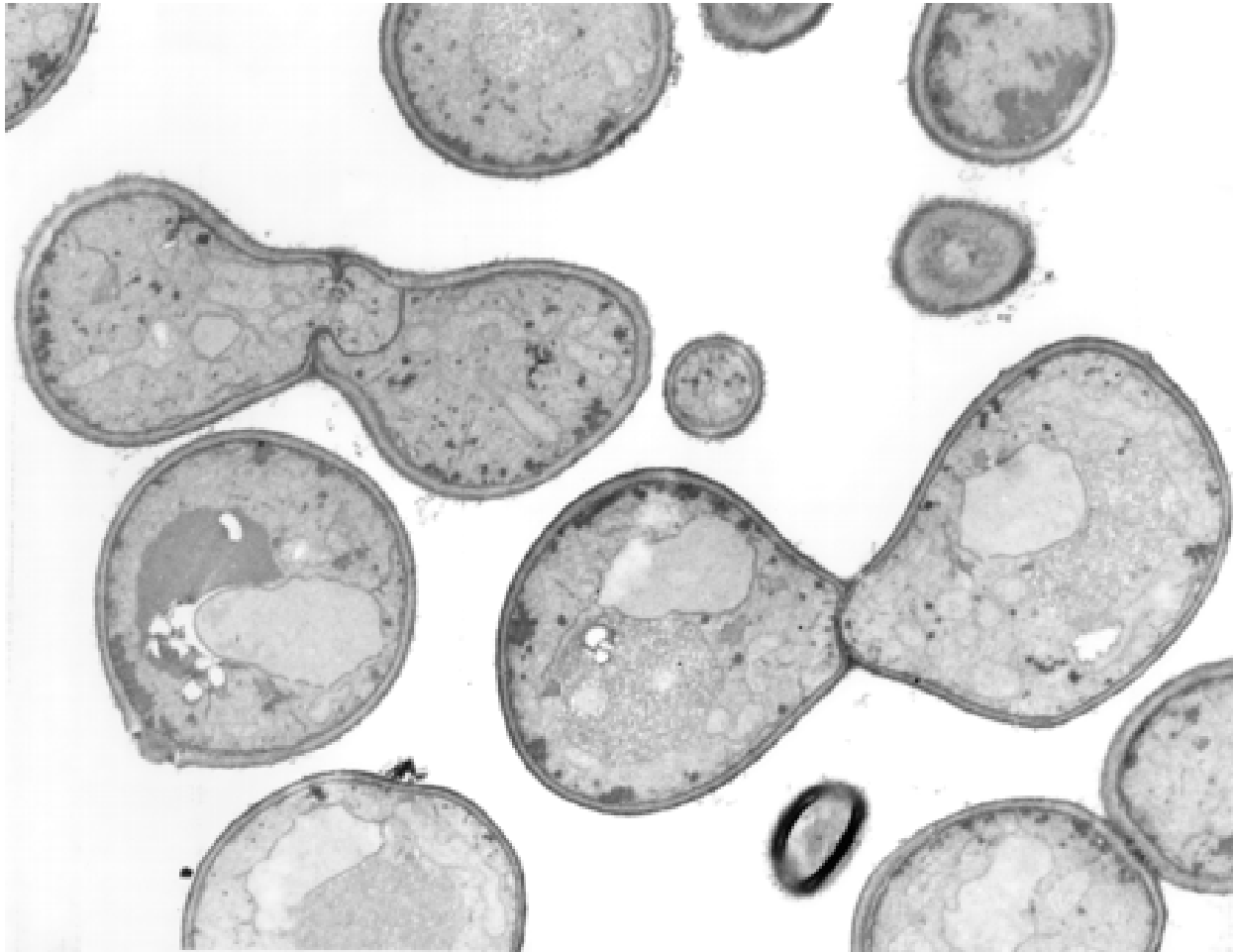
Figure 26.30 Homologous proteins are found in signal transduction cascades in a wide variety of organisms.



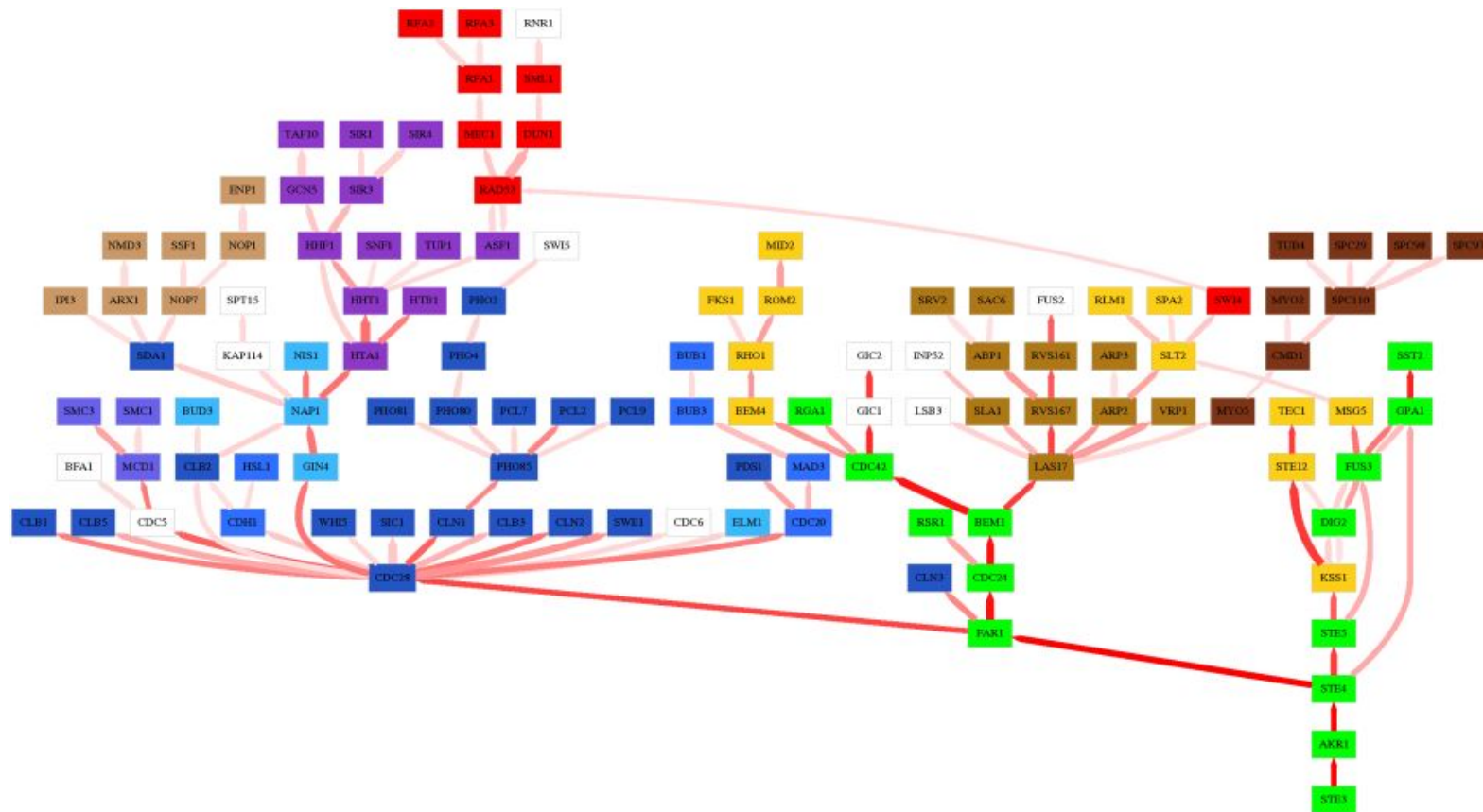
Une forme de signalisation : l'accouplement chez la levure

- Les levures ont un sexe, a ou alpha
- L'accouplement consiste en la fusion de deux organismes haploïdes de sexe opposés
- Pour commencer cette fusion, les levures émettent une molécule en fonction de leur sexe, qui va déclencher un signal chez les levures de sexe opposé à proximité.

Un accouplement en direct



Un autre exemple de réseau biologique: le réseau de signalisation

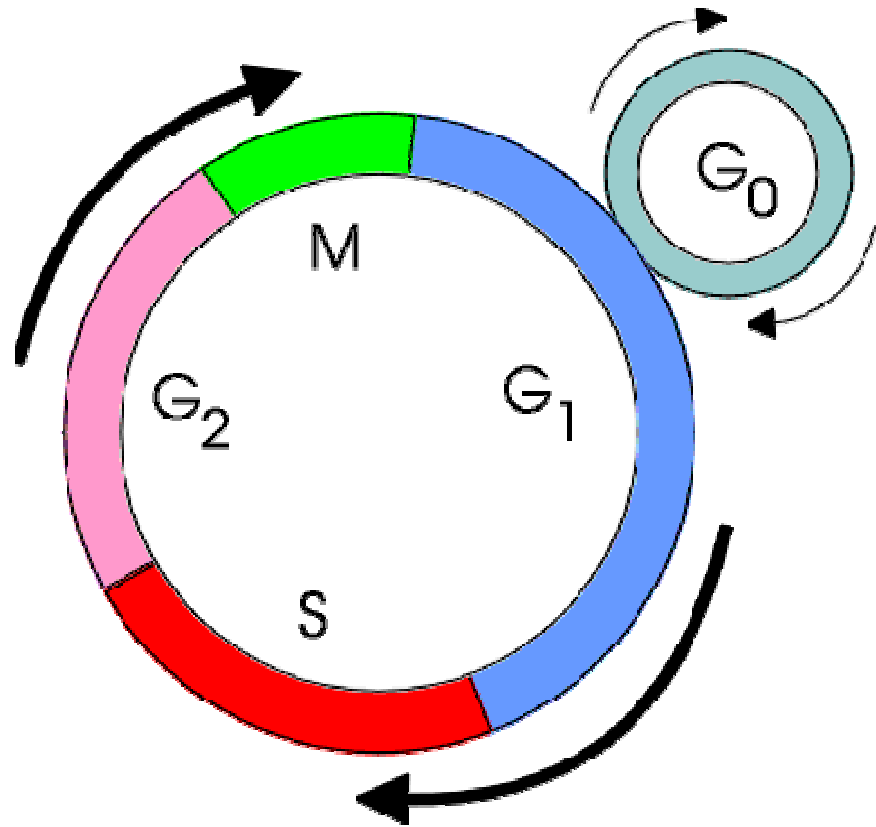


Le cycle cellulaire

Deux grandes phases :

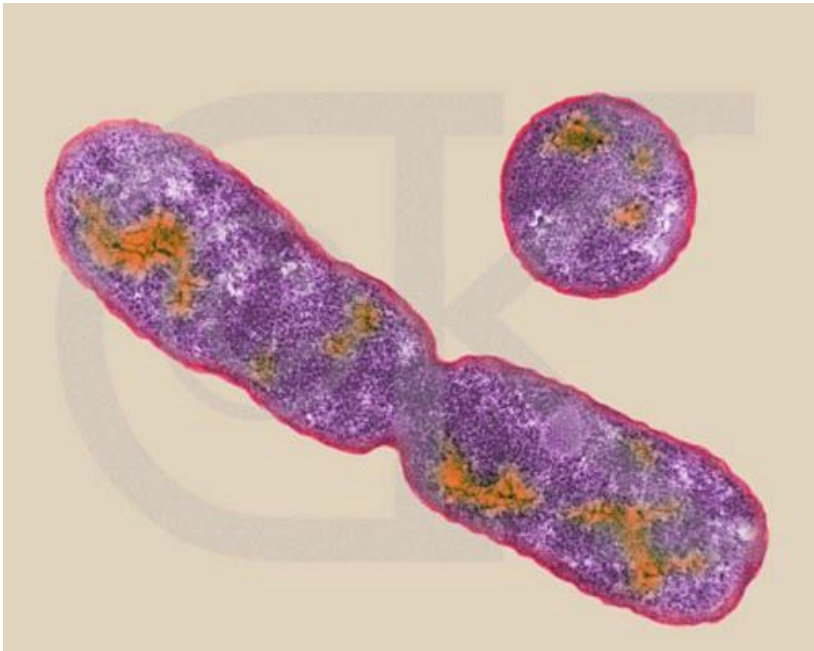
– phase d'activité
fonctionnelle
= **interphase**

– phase de
multiplication =
mitose



La division cellulaire procaryote

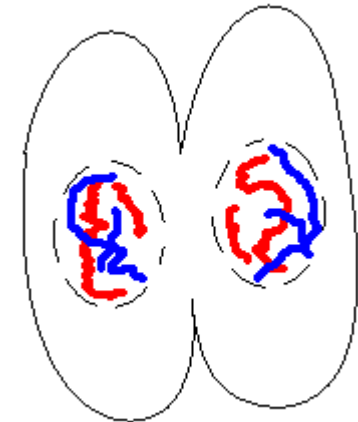
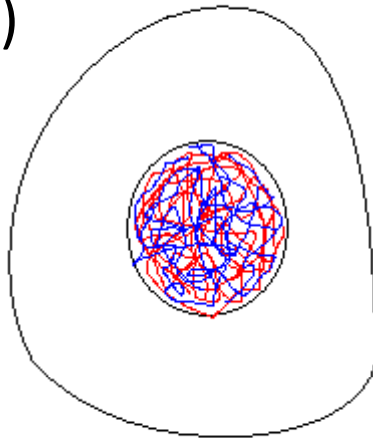
= fission binaire



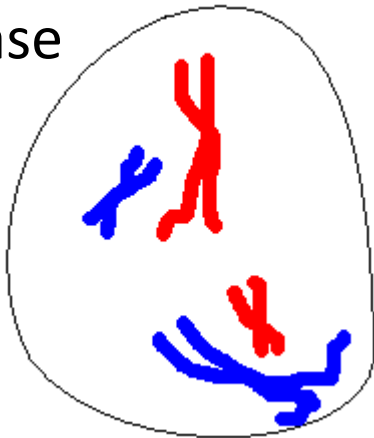
La mitose eucaryote

Télophase

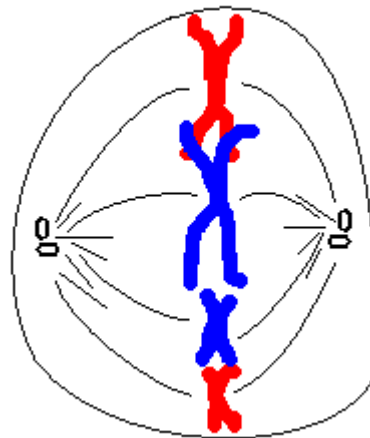
(G2)



Prophase



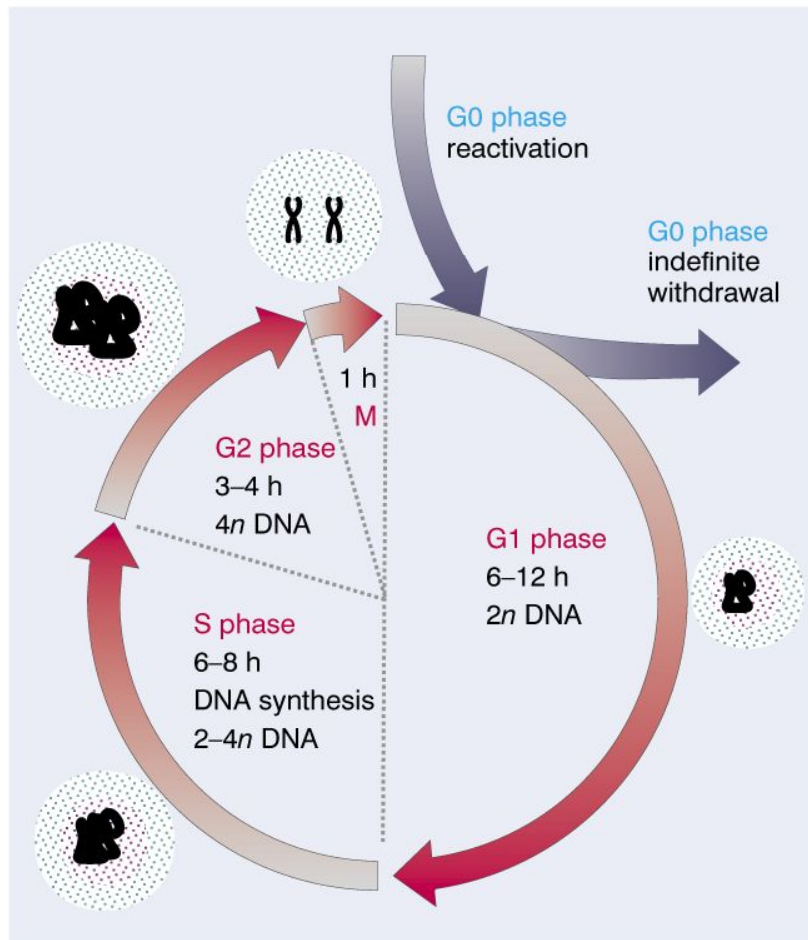
Métaphase



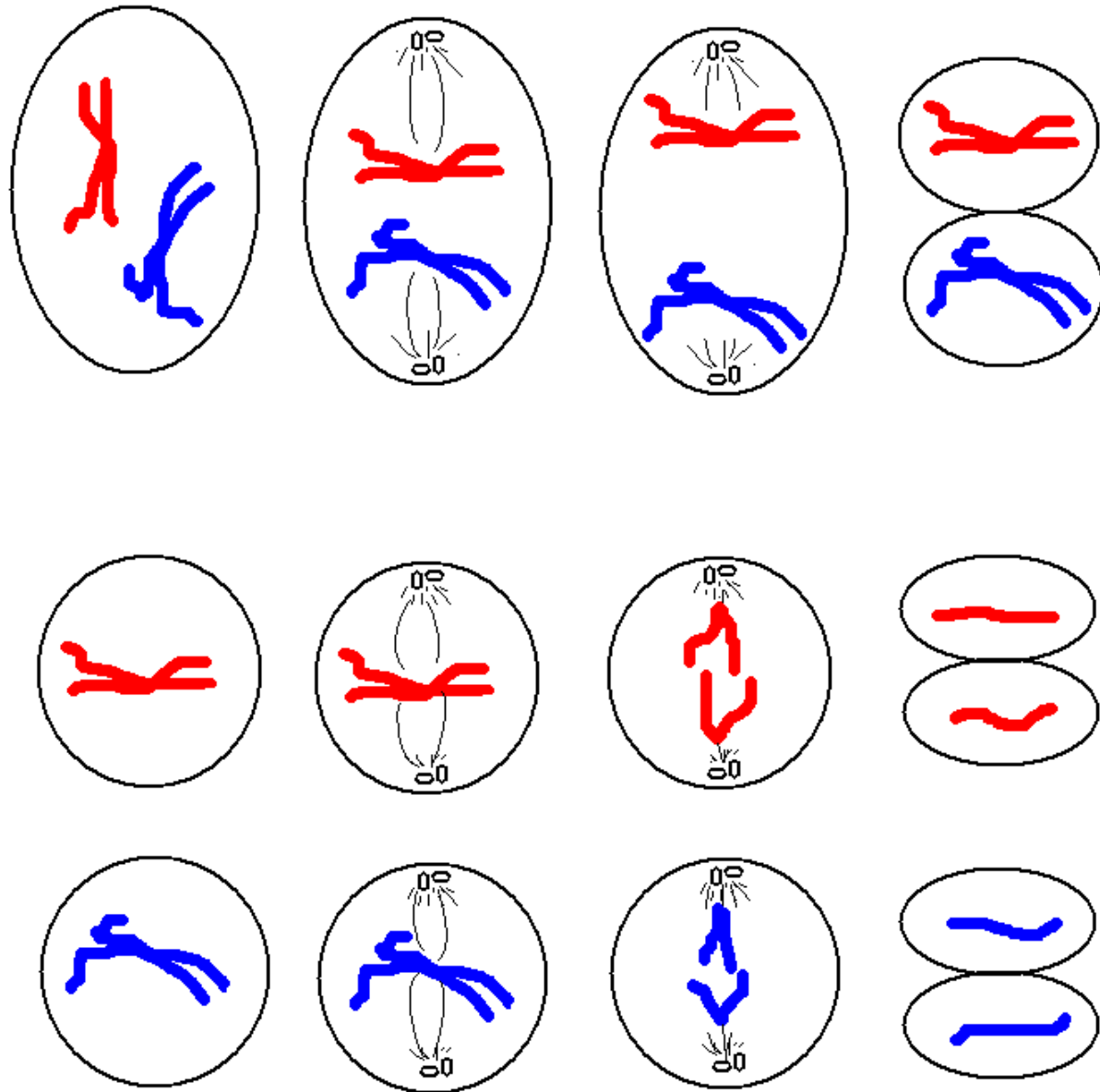
Anaphase

Mitose et réplication

Figure 27.1 Overview: interphase is divided into the G1, S, and G2 periods. One cell cycle is separated from the next by mitosis (M). Cells may withdraw from the cycle into G0 or re-enter from it.



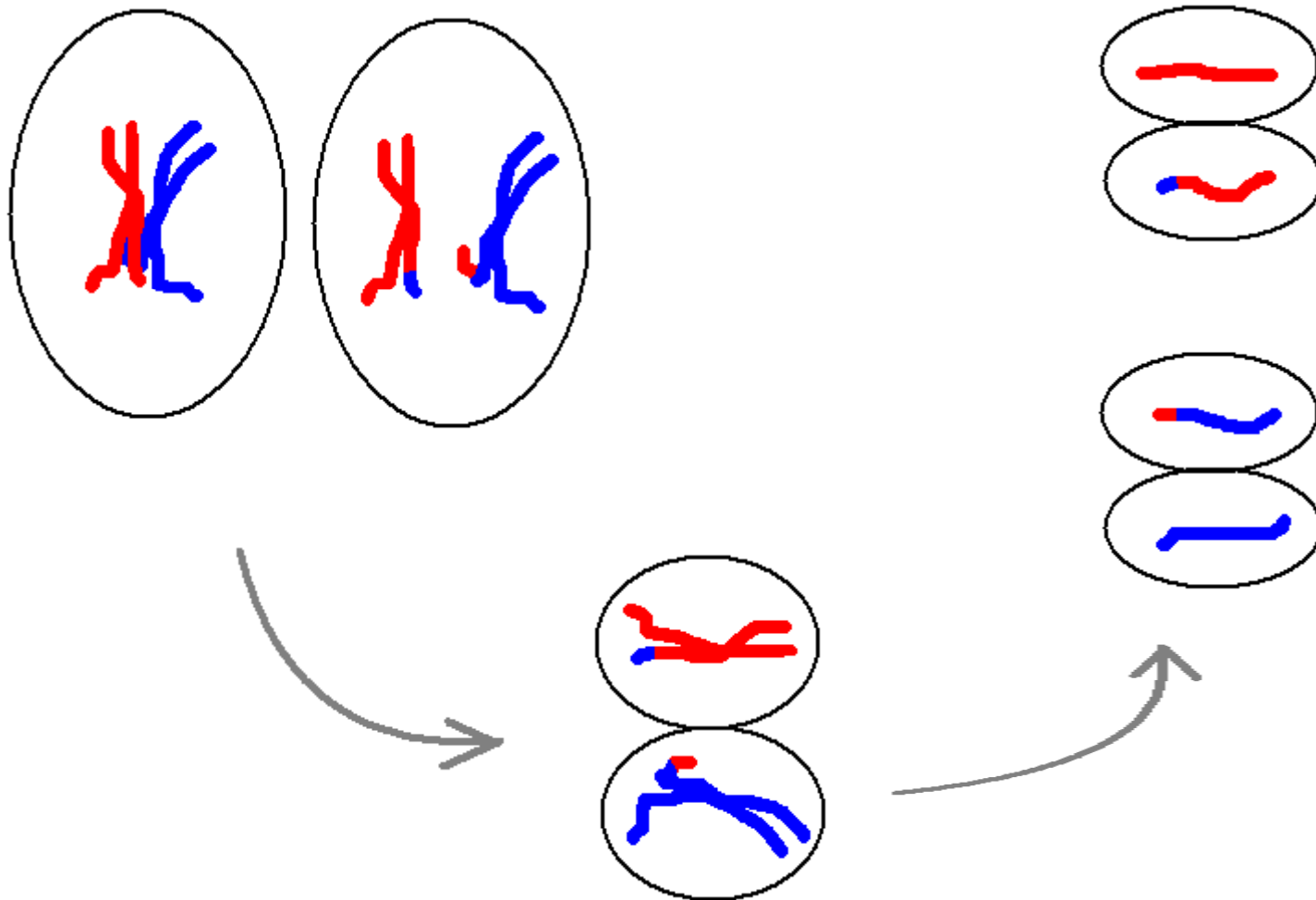
La méiose



La méiose conduit à un brassage inter et intra-chromosomique

- Le brassage inter-chromosomique est dû à l'échantillonnage : chaque gamète contient un seul des deux chromosomes de la cellule mère, offrant un très grand nombre de combinaisons possibles.
- Le brassage intra-chromosomique est dû à des phénomènes de crossing-over, ou échange de petits morceaux de chromosomes entre chromosomes appariés.

La méiose : brassage intra-chromosomique



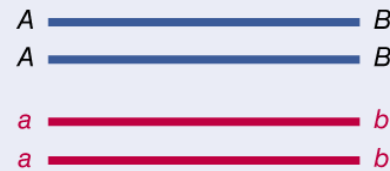
Recombinaison par formation de chiasmés

Figure 1.23 Chiasma formation is responsible for generating recombinants.

Bivalent contains 4 chromatids, 2 from each parent

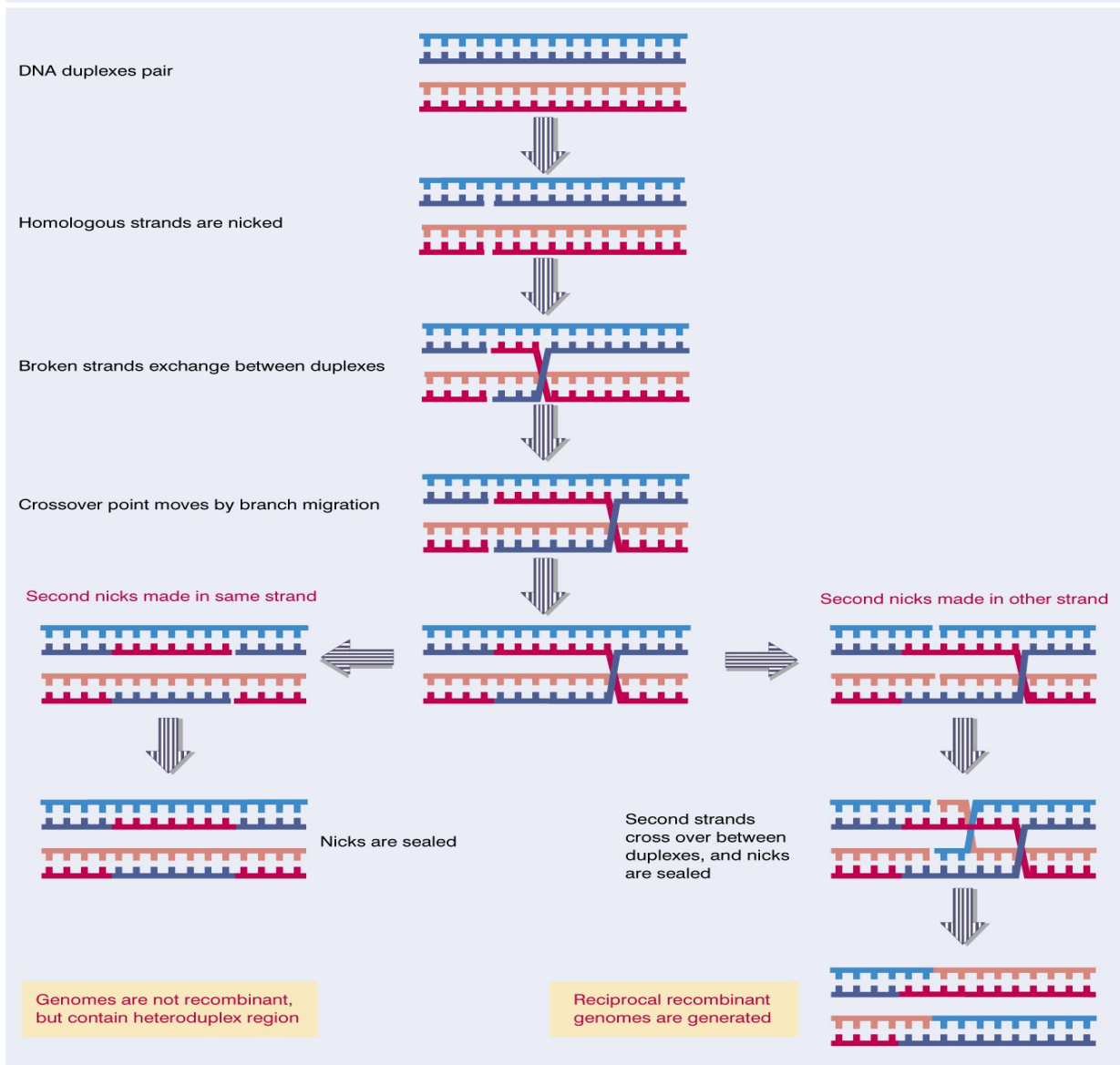
Chiasma is caused by crossing-over between 2 of the chromatids

Two chromosomes remain parental (*AB* and *ab*).
Recombinant chromosomes contain material from each parent, and have new genetic combinations (*Ab* and *aB*).

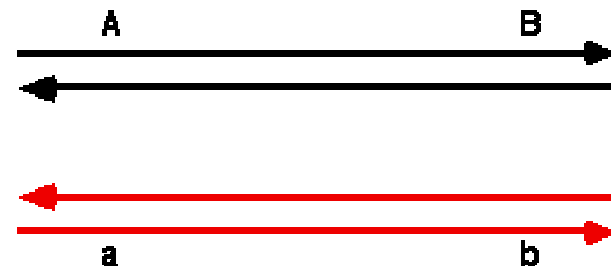
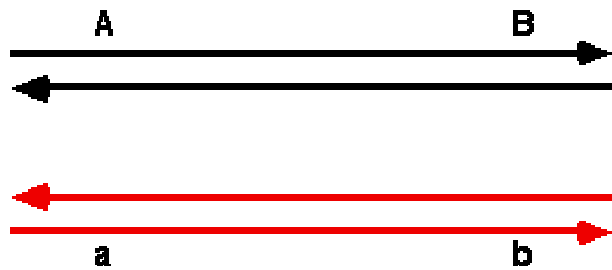


Mécanismes de la recombinaison

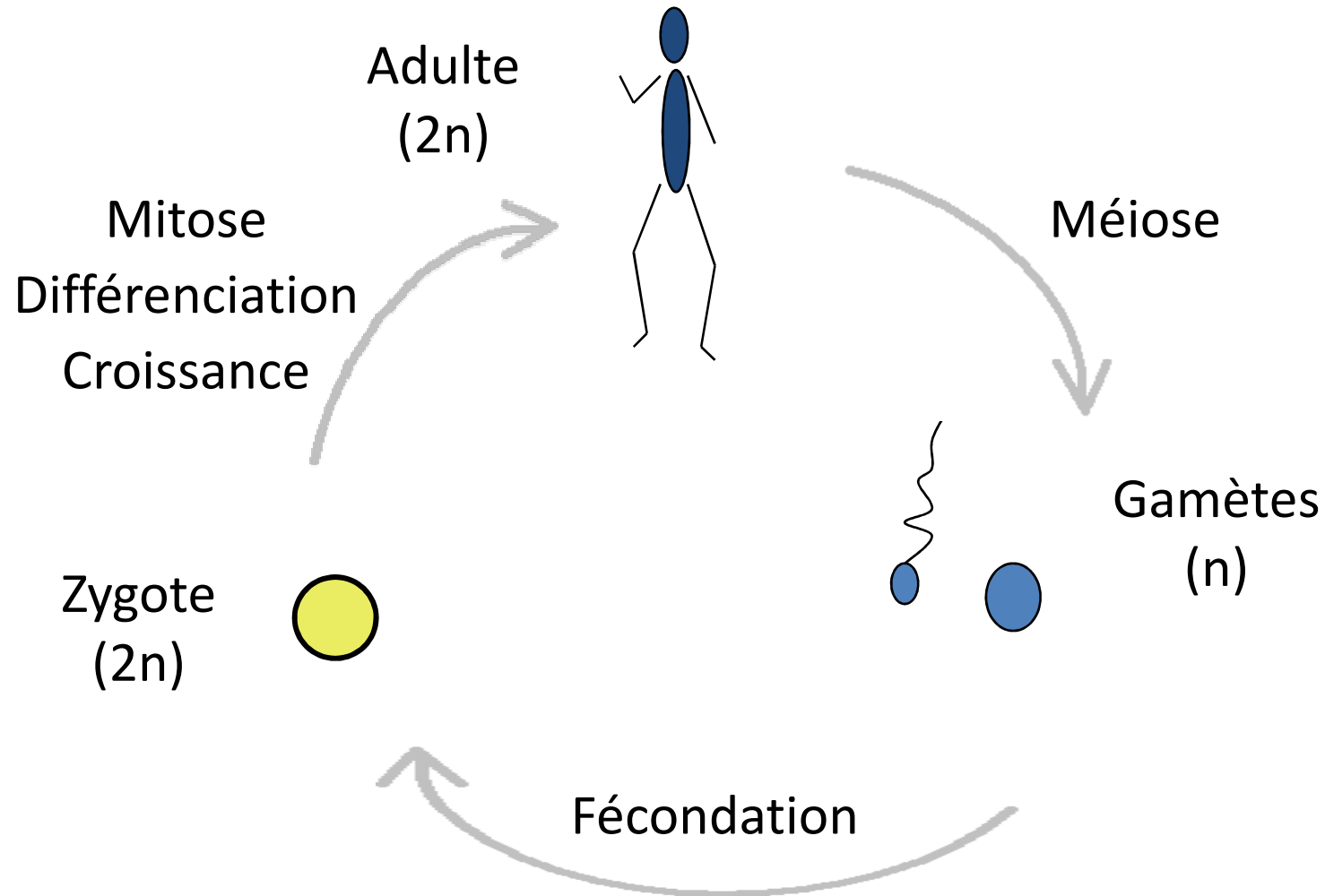
Figure 14.2 Recombination between two paired duplex DNAs could involve reciprocal single-strand exchange, branch migration, and nicking.



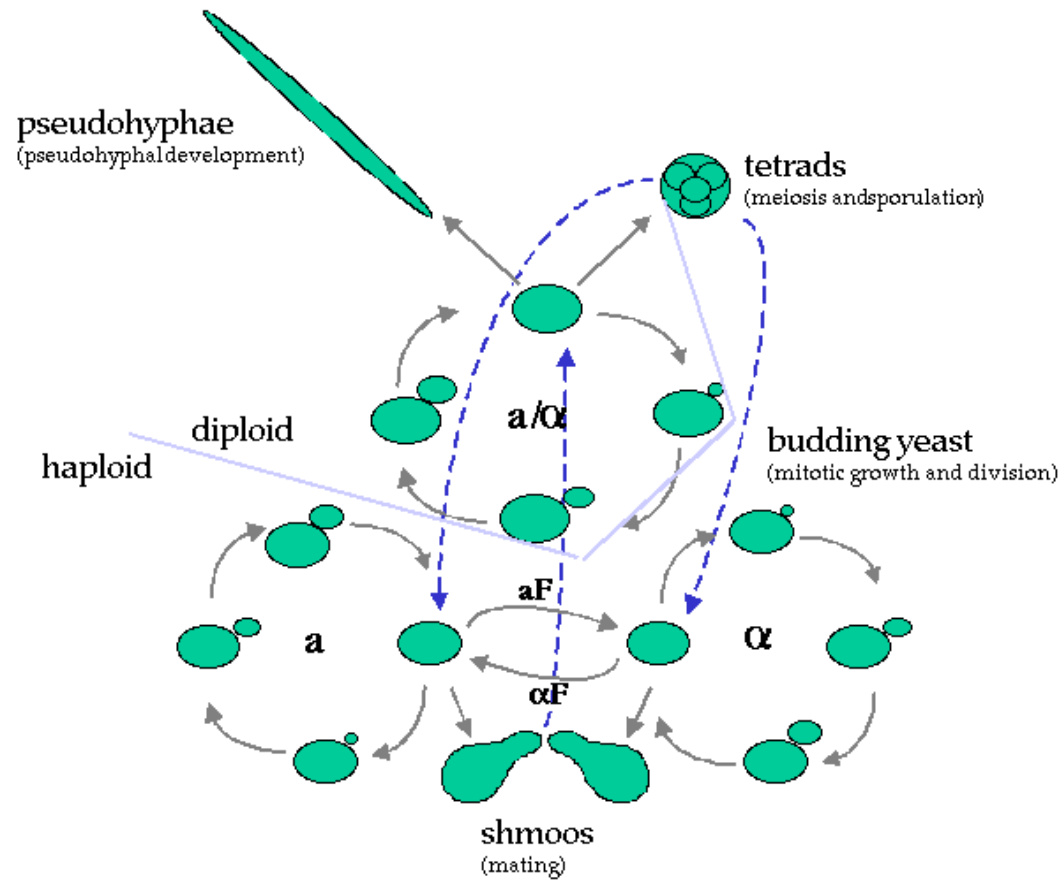
Crossing-over et recombinaison



Le cycle de vie humain

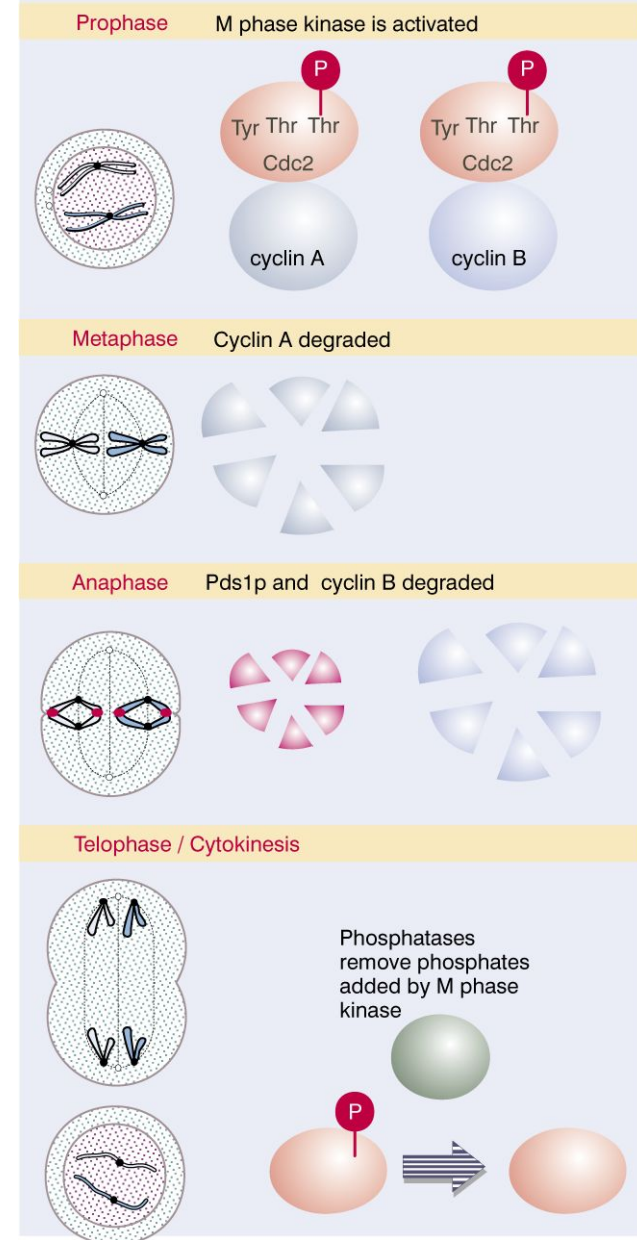


Le cycle de vie de la levure



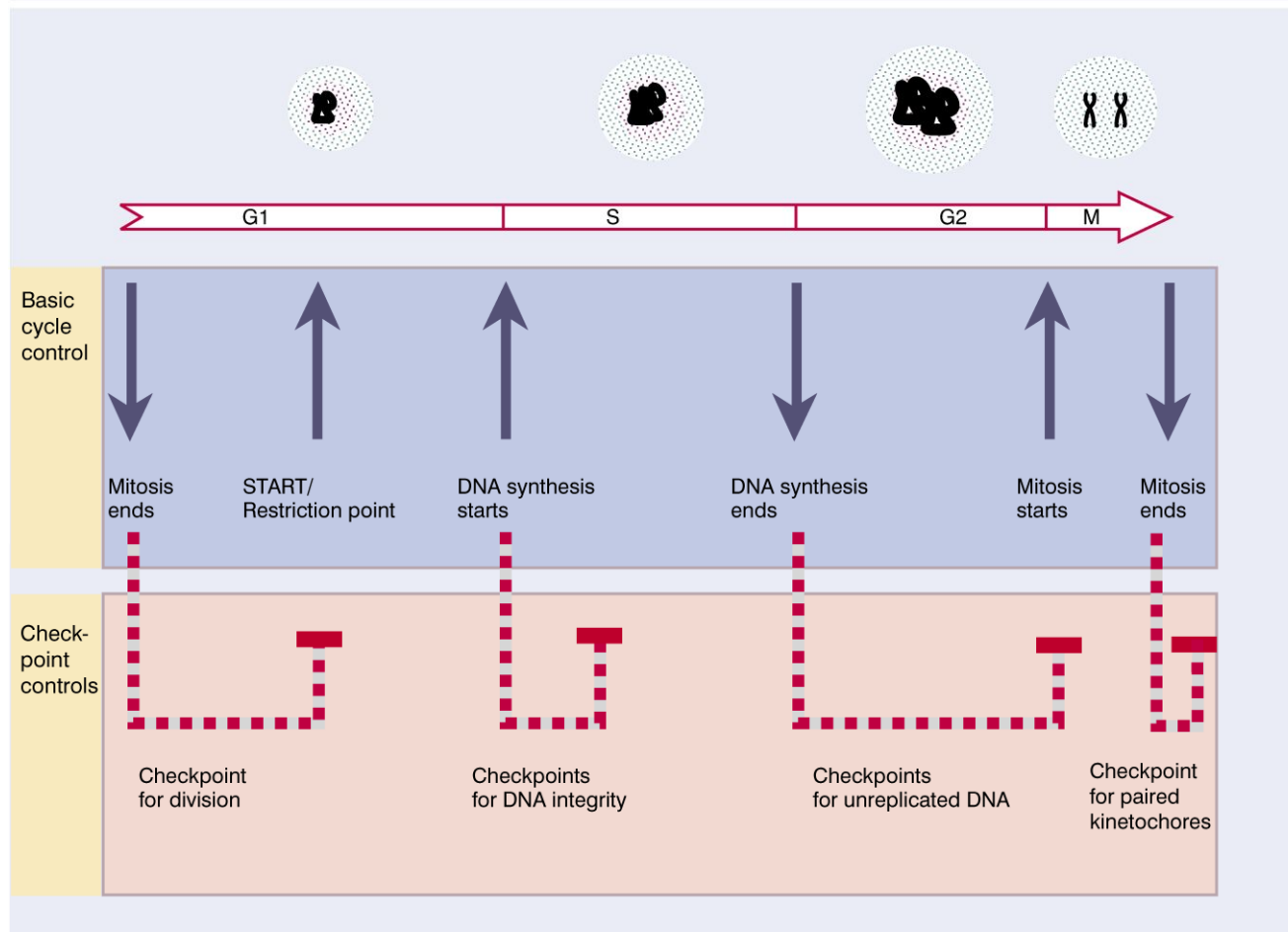
Le cycle de vie est dirigé chez la levure par des protéines, les cyclines, qui sont dégradées de manière périodique dans la cellule

Figure 27.27 Progress through mitosis requires destruction of cyclins and other targets.



Checkpoints

Figure 27.3 Checkpoints control the ability of the cell to progress through the cycle by determining whether earlier stages have been completed successfully. A horizontal red bar indicates the stage at which a checkpoint blocks the cycle.



Réparation de l'ADN

Figure 14.27 Excision-repair removes and replaces a stretch of DNA that includes the damaged base(s).



Damage
Mutant base is mismatched and/or distorts structure



Incision
Endonuclease cleaves on both sides of damaged base



Excision
Exonuclease removes DNA between nicks



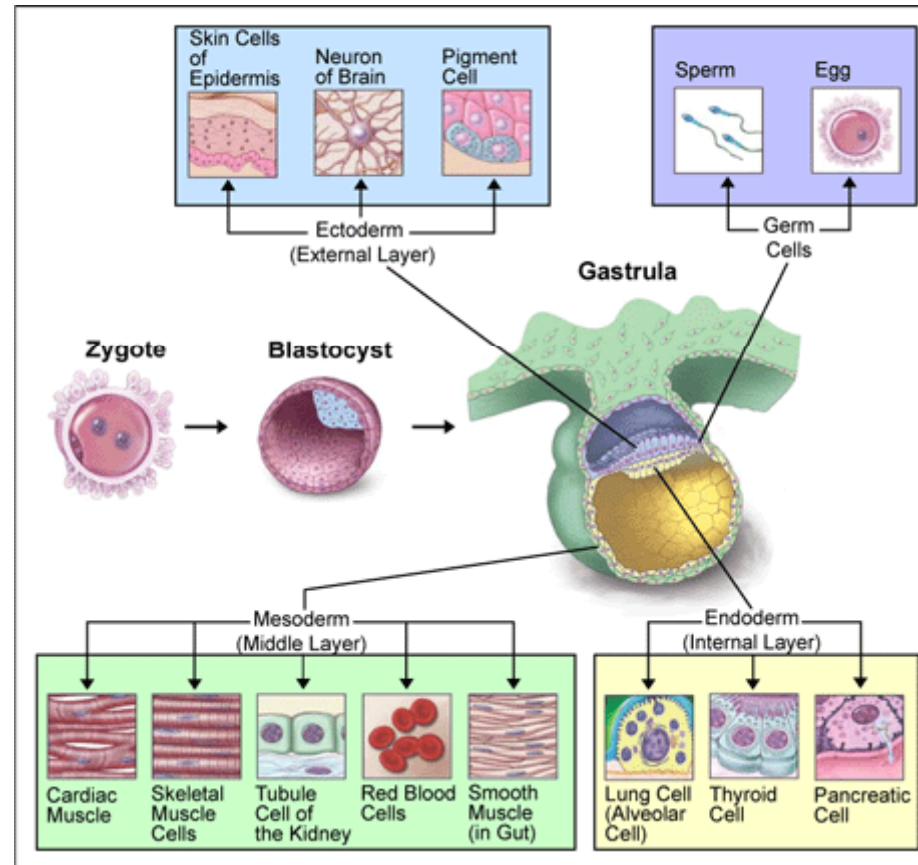
Synthesis
Polymerase synthesizes replacement DNA



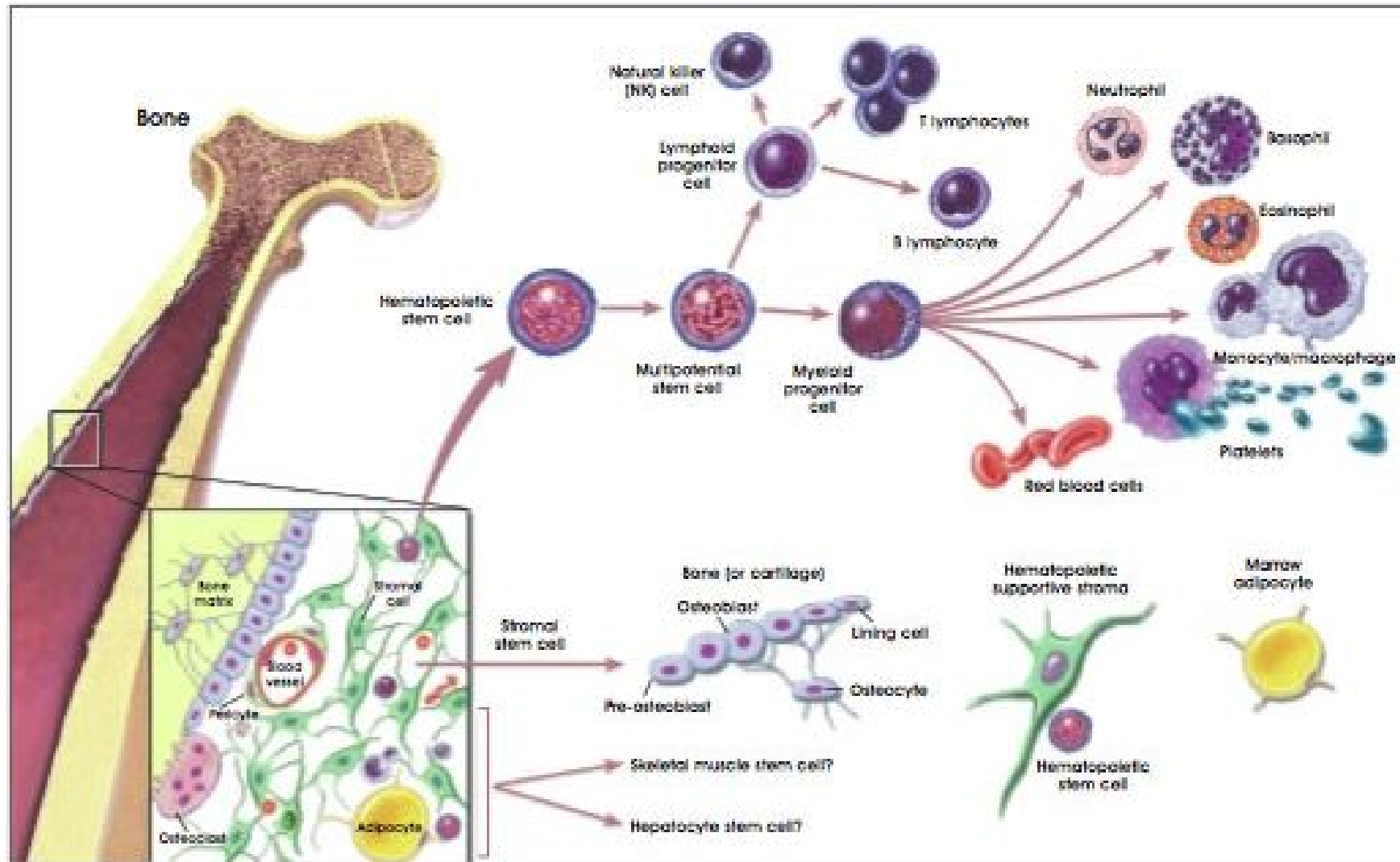
Ligase seals nick



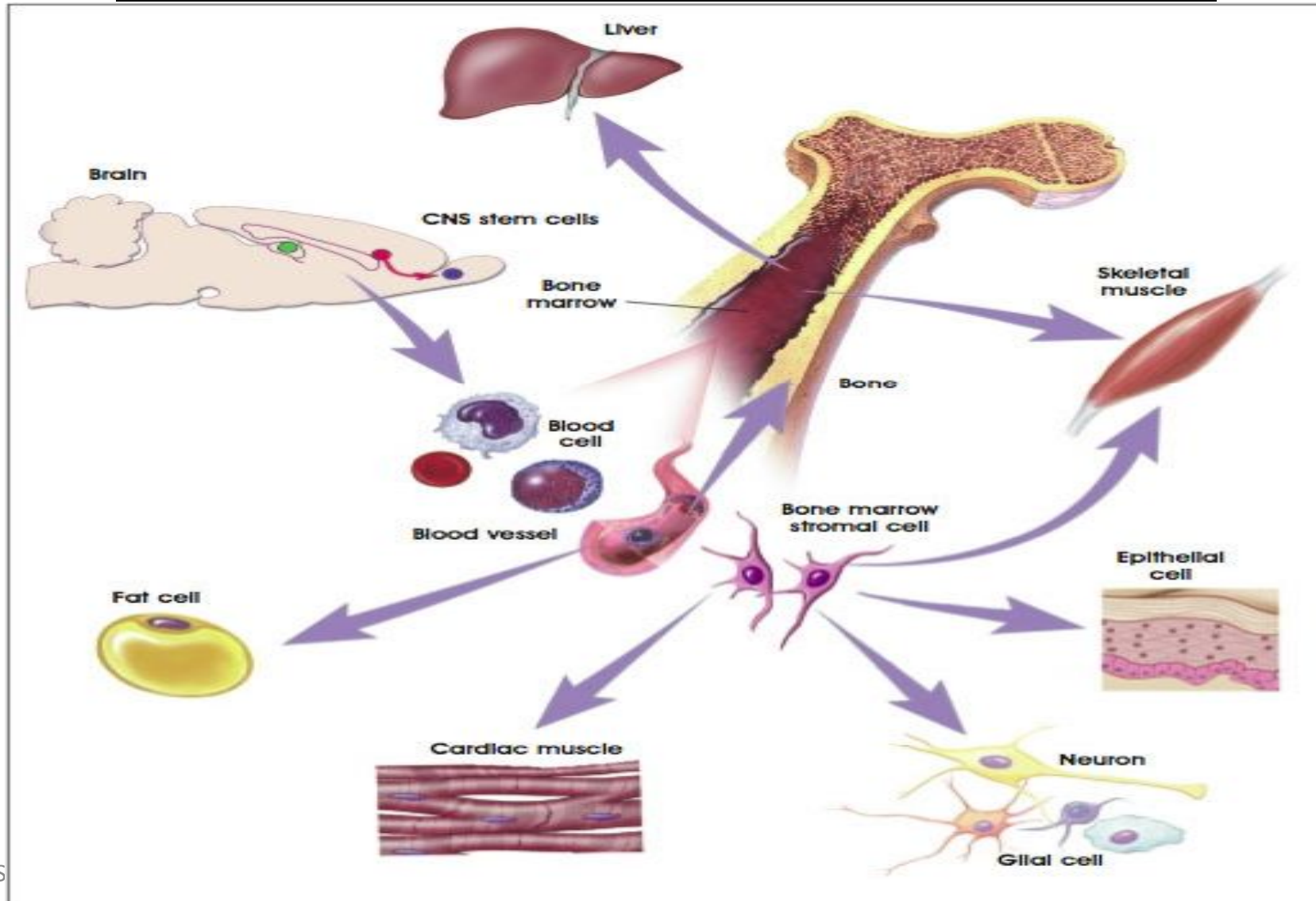
Différentiation cellulaire



Adult Stem Cells: Bone Marrow

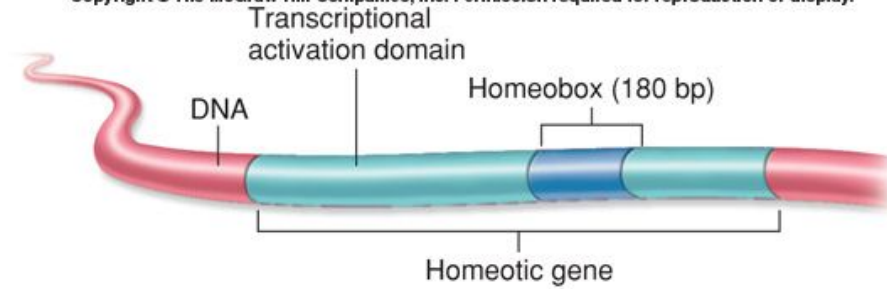


Plasticity of Adult Stem Cells

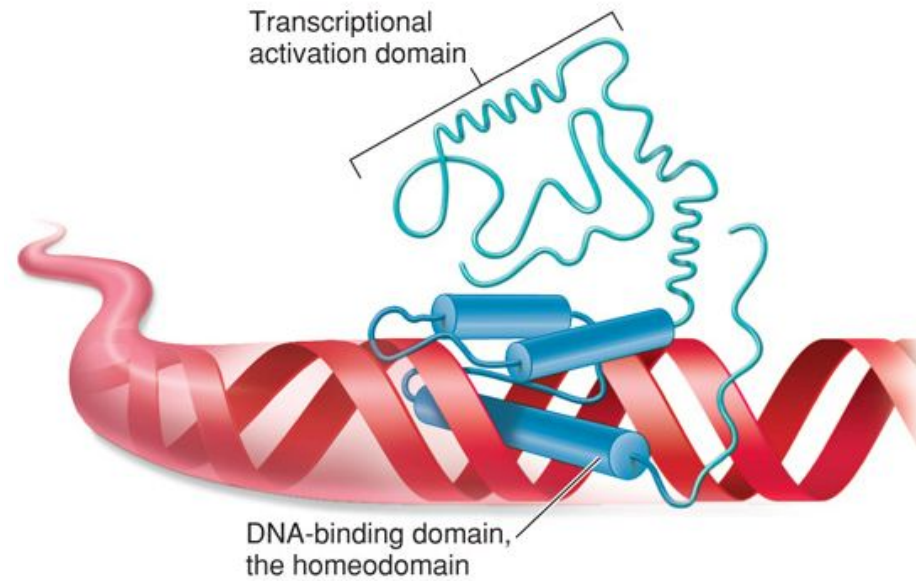


Homeobox

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



(a) Homeotic gene

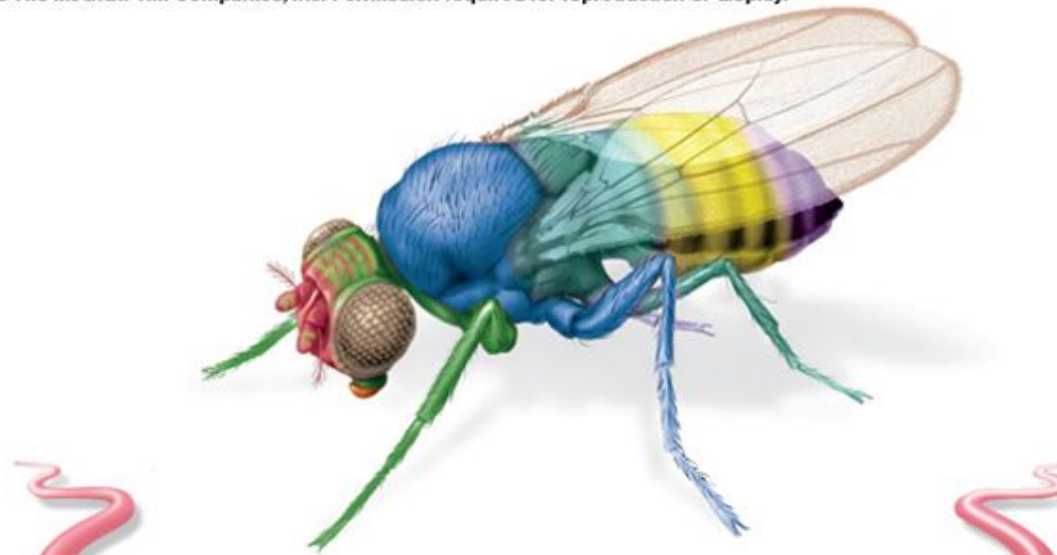


(b) Homeotic protein bound to DNA

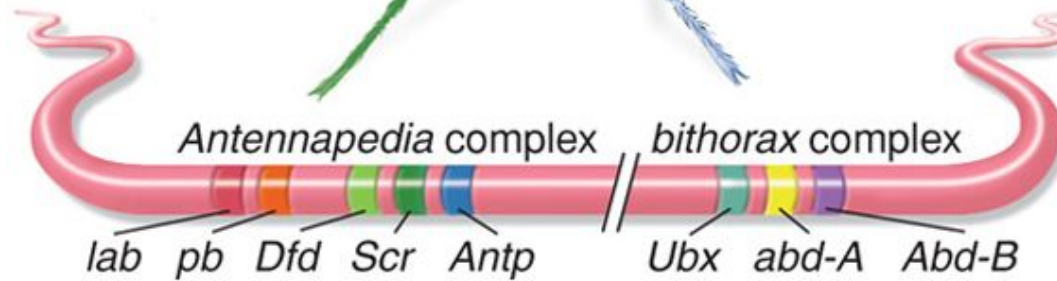
Colinéarité de l'organisme et de l'homéobox

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

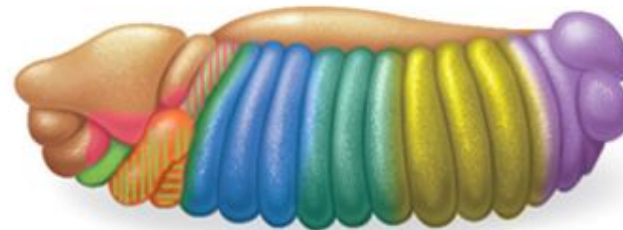
Adult



Fly chromosome

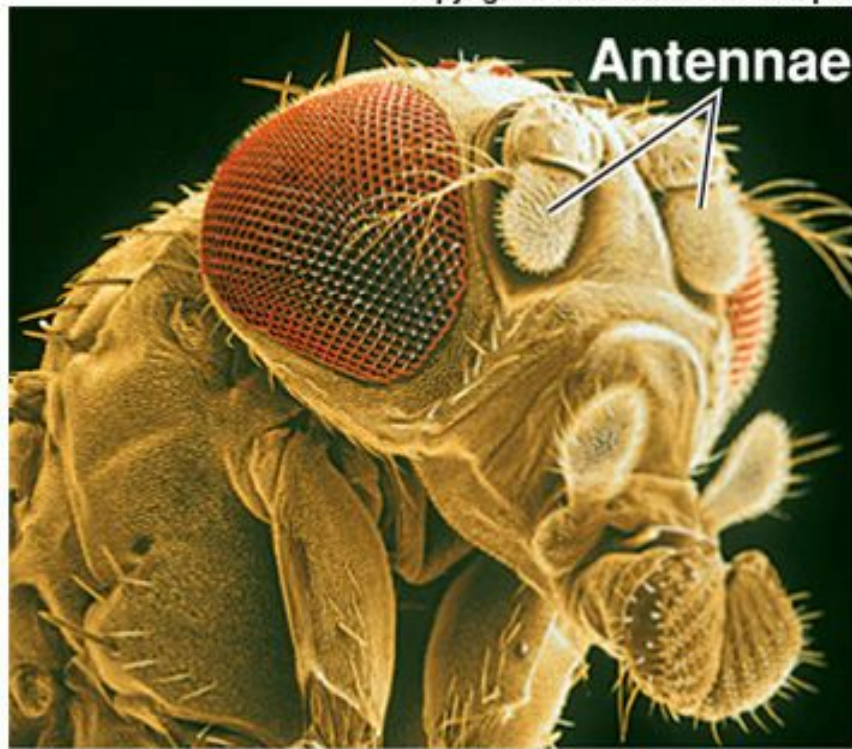


Embryo (10 hours)

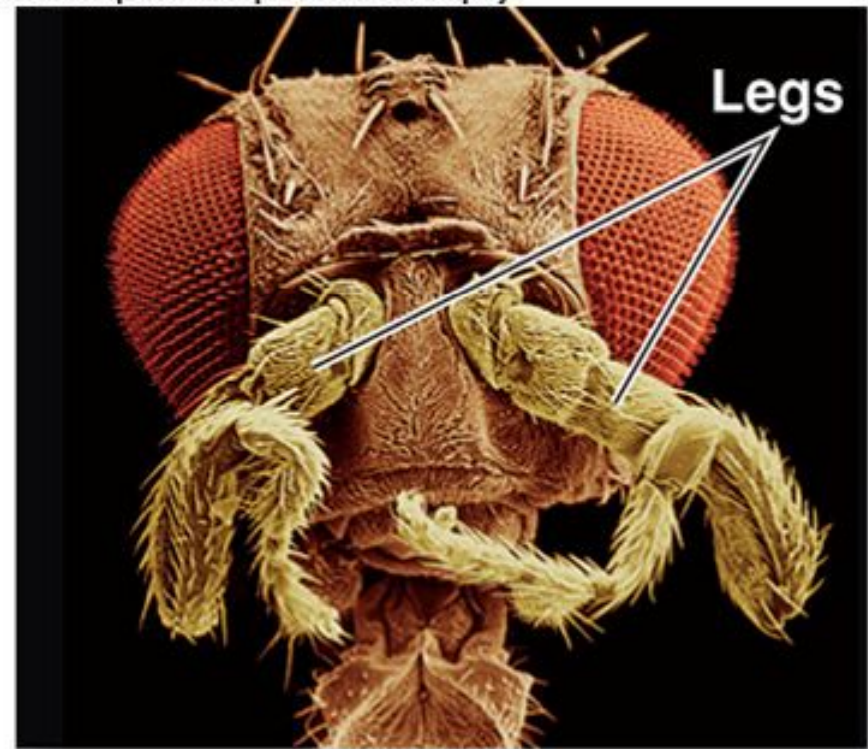


Mutations homéotiques

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



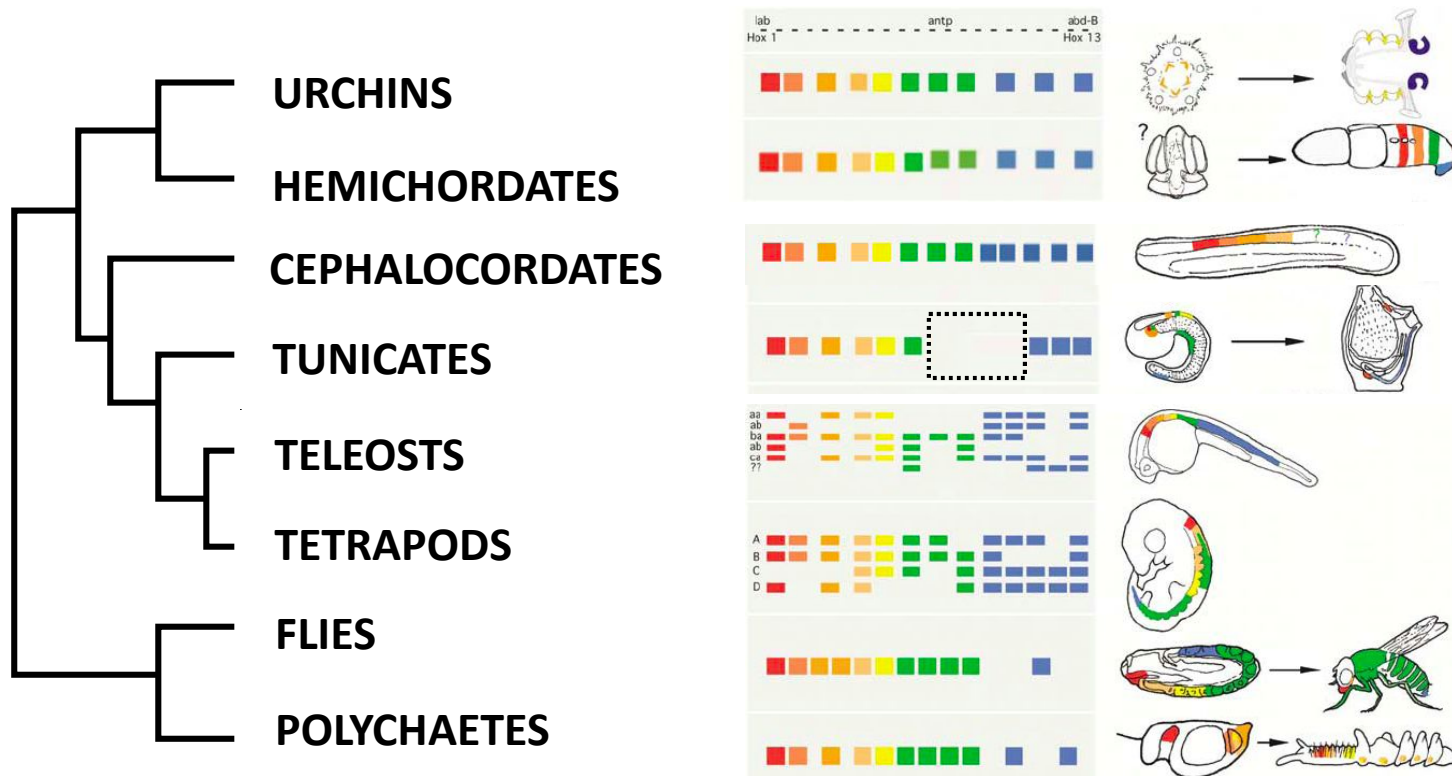
(a) Normal fly



(b) Mutant fly

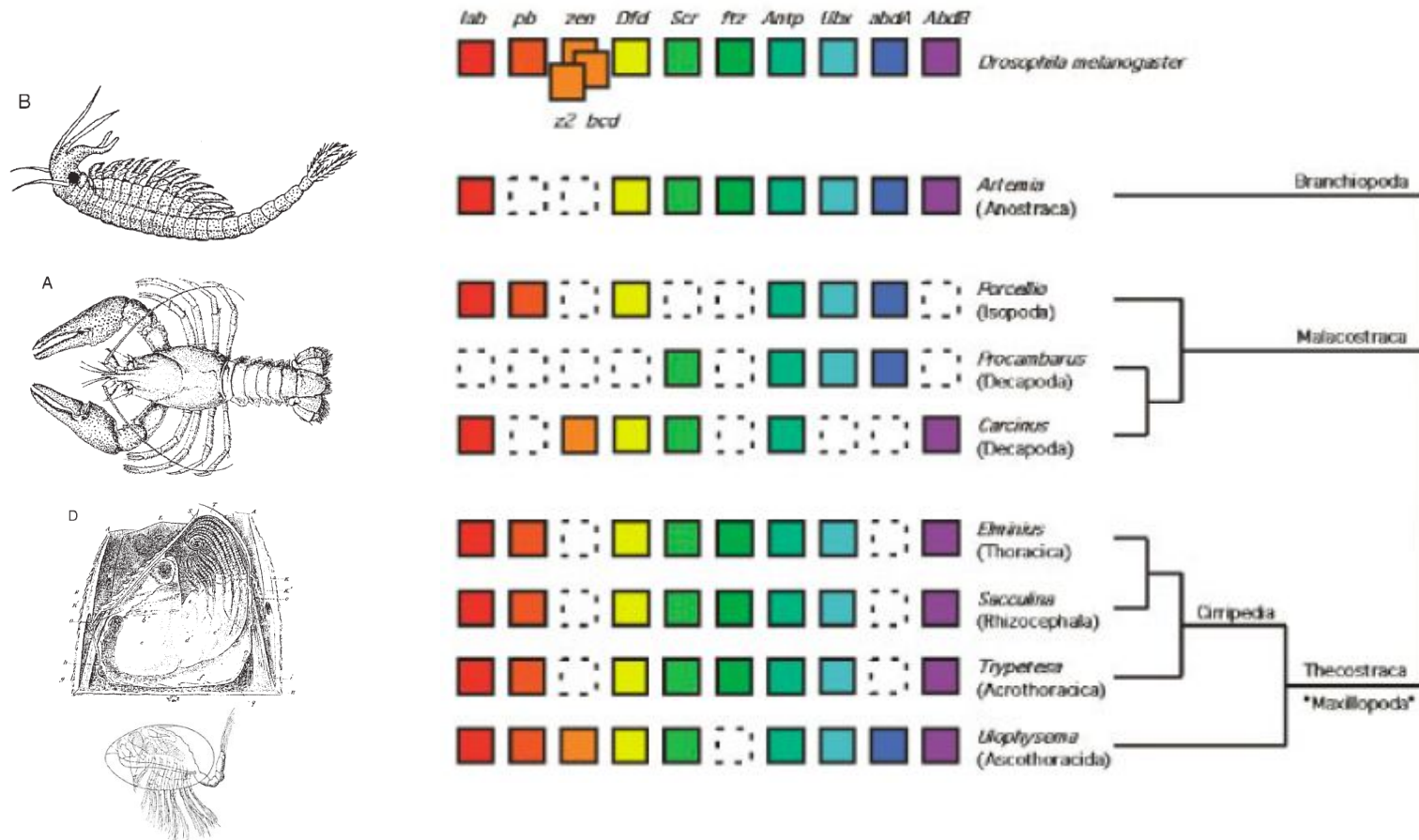
a: © Juergen Berger/Photo Researchers, Inc.; b: F. R. Turner, Indiana University

Duplication et modifications des clusters HOX



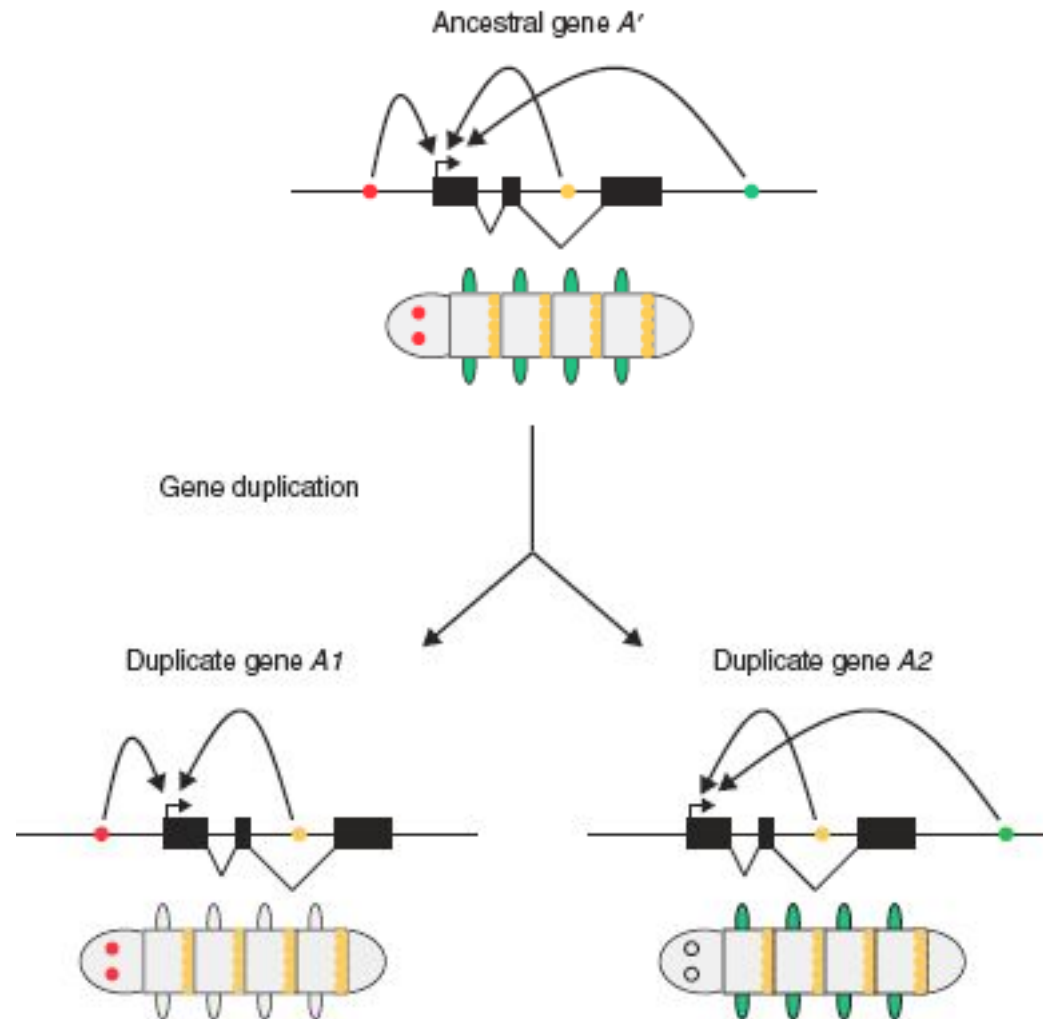
- Ce module code pour des facteurs de transcription, spécifiques aux métazoaires (sauf les éponges): lien avec la symétrie et l'organisation
- Les clusters HOX sont très similaires d'une espèce à l'autre
- Il suffit d'en enlever un (exemple des Tunicates)
- Duplication du cluster HOX chez les tétrapodes (2X) et les téléostes (3X)

Perte d'un gène du cluster HOX



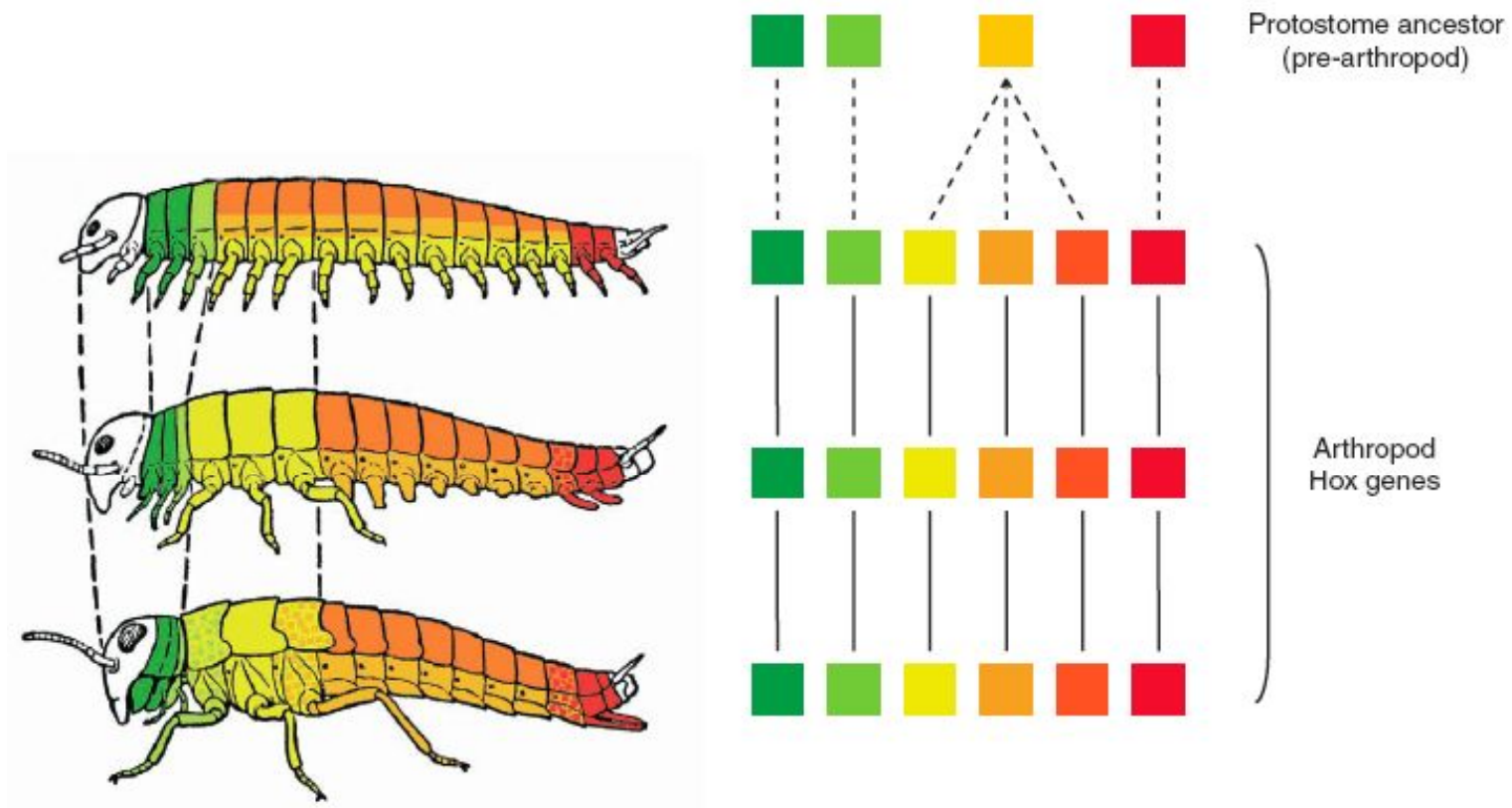
- Perte de l'abdomen chez les Cirripèdes
- Les Tagmates sont une variété de crustacés qui ont été remodelés au cours de l'évolution par perte d'un gène HOX
- etc....

Régulation de l'expression des homéobox



- SUBFUNCTIONNALIZATION AFTER DUPLICATION
- PATTERNING NEW EXPRESSION DOMAINS

Régulation des HOX chez les arthropodes



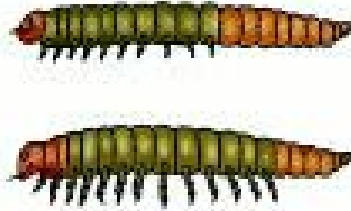
- Tous les arthropodes ont les mêmes gènes HOX, mais des plans d'organisation variés
- C'est l'expression des gènes HOX qui varie

Les gènes HOX contrôlent le plan d'organisation

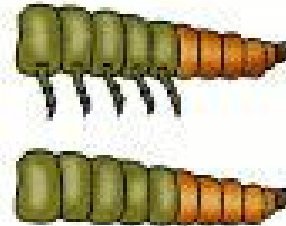
(A) Changes in Hox gene number



(B) Broad changes of Hox expression



(C) Subtle changes within Hox domains



(D) Changes in regulation or function of downstream genes



- **LA MODIFICATION DES GENES D'UN MODULE**

- MODIFICATION DE LA SEQUENCE PRIMAIRE DE GENES
- DUPLICATION GENIQUE ET NOMBRE DE SEGMENTS A/P

- **LA REGULATION DE L'EXPRESSION D'UN MODULE**

- DUPLICATION GENIQUE
- REGULATION DE L'EXPRESSION

Cellules souches

