

Université des Sciences et de la technologie d'Oran Mohamed Boudiaf

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biotechnologie

Module: Biochimie cellulaire et fonctionnelle

Parcours: L3 Biochimie

Responsable du module: Mme Errouane Kheira

Chapitre1: Compartimentation fonctionnelle de la cellule

Cours1: Vue d'ensemble

1. Introduction

La cellule (en latin *cellula* signifie petite chambre) est l'unité structurale, fonctionnelle et reproductrice constituant tout ou partie d'un être vivant. Chaque cellule est une entité vivante qui, dans le cas d'organismes multicellulaires, fonctionne de manière autonome, mais coordonnée avec les autres. Les cellules de même type sont réunies en tissus, eux-mêmes réunis en organes.

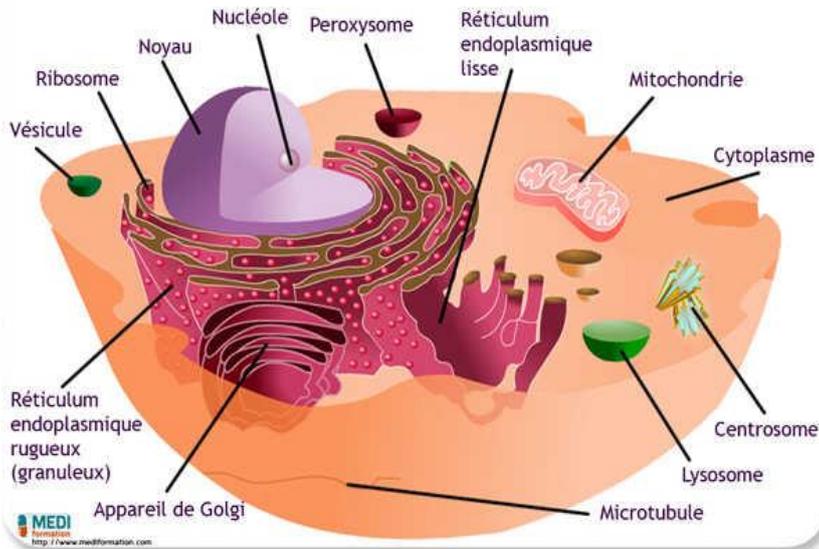
2. Principales structures cellulaires

Il existe deux types fondamentaux de cellules selon qu'elles possèdent ou non un noyau:

Les procaryotes dont l'ADN est libre dans le cytoplasme (les bactéries par exemple). Ils comprennent les eubactéries et les archéobactéries ;

Les eucaryotes qui ont une organisation complexe, de nombreux organites et dont le noyau est entouré d'une membrane nucléaire.

Vue d'ensemble d'une cellule eucaryote



3. Compartiments des cellules eucaryotes

Contrairement aux bactéries, les cellules eucaryotes sont organisées en compartiments limités par une membrane et fonctionnellement distincts. Les protéines jouent un rôle essentiel dans la compartimentation d'une cellule eucaryote. Elles catalysent les réactions qui se produisent dans chaque compartiment (organite). Elles servent aussi de marqueurs spécifiques de l'organite (noyau, RE, ribosomes, AG, mitochondrie, lysosome.....etc).

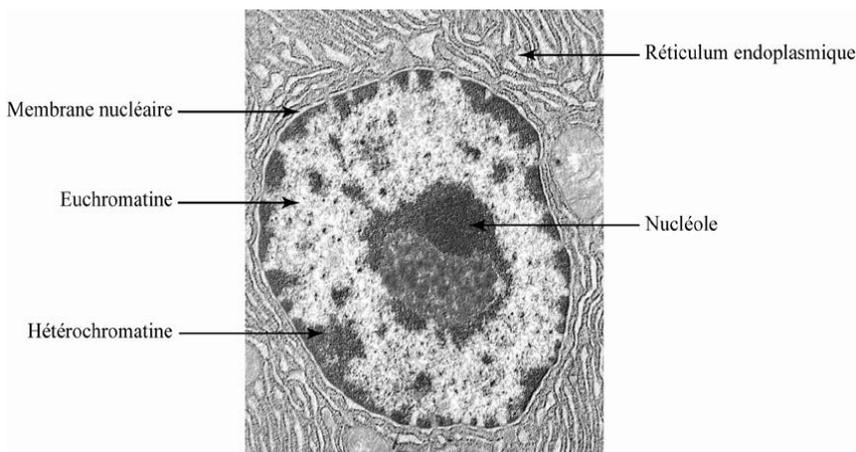
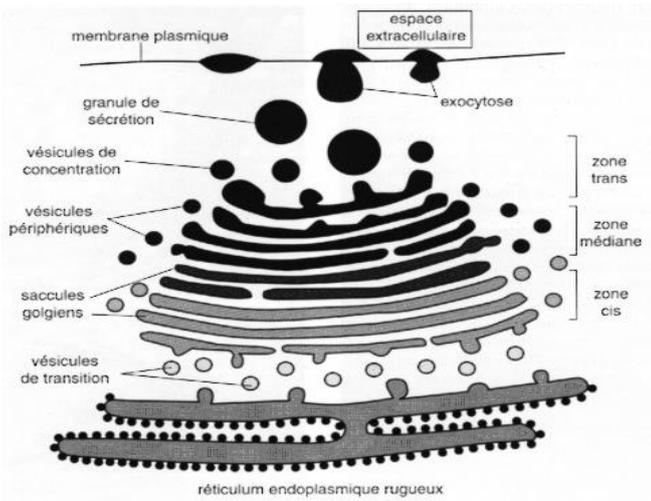
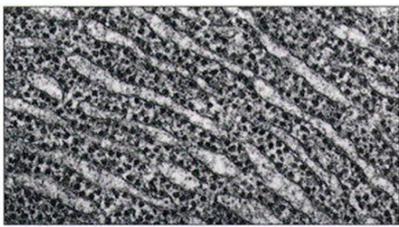


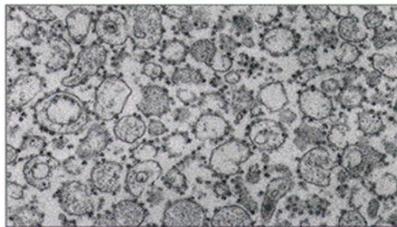
Fig Noyau



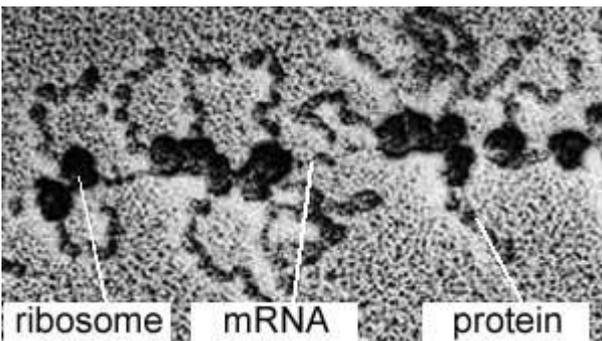
Réticulum endoplasmique rugueux et microsomes rugueux



(A) 200 nm



(B) 200 nm



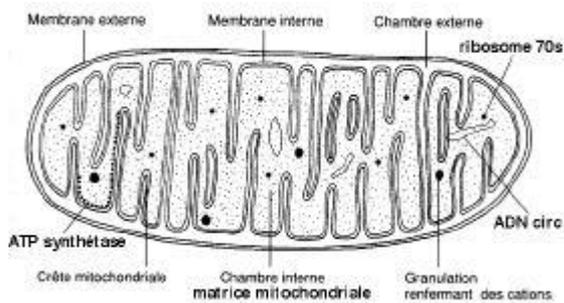
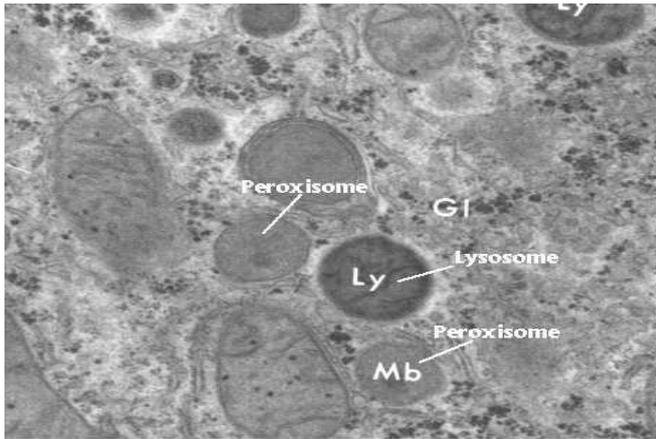


Fig. RE/ AG/microsomes/ribosomes/lysosomes/mitochondrie/peroxisome

Chapitre2: Biomembranes

Cours2: a-Composition des membranes

a-1Définition

Biomembrane = membrane cellulaire, partie intégrante du protoplasme

***la membrane plasmique**: aussi appelée membrane cytoplasmique ou plasmalemme, c'est la membrane qui est localisée au contact du cytoplasme, à la frontière entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule.

a-2 Différents rôles :

- Perception et la transmission de l'information
- Régulation des échanges entre les compartiments et de la composition moléculaire et ionique : liée aux propriétés de perméabilité contrôlée vis à vis des molécules.
- Participe aux mouvements cellulaires du muscle ou le flagelle du spermatozoïde, phagocytose, endocytose etc)

a-3 Caractéristiques de la membrane

Les structures membranaires sont trop fines pour être observées au microscope à lumière (optique). La membrane est quasi invisible, ou limitée à un fin liseré.

La microscopie électronique révèle, sur les coupes ultrafines de cellules ou tissus fixés au glutaraldéhyde puis contrastées par les métaux lourds (tétroxyde d'osmium ou permanganate de potassium).

En microscopie électronique, on peut déterminer l'épaisseur de la membrane plasmique.

La membrane à aspect tri lamellaire: deux feuilletts denses séparés par un feuillet clair.

Une *image tripartite* constante pour toutes les biomembranes, quelle qu'en soit l'origine. Cette image tripartite fondamentale montre une zone centrale claire de 4 nm d'épaisseur environ, prise en sandwich entre deux bandes sombres; l'ensemble mesure 7,5 à 10 nm d'épaisseur, selon le type de membrane examiné.

Architecture moléculaire des membranes (*le modèle membranaire « en mosaïque fluide »*).

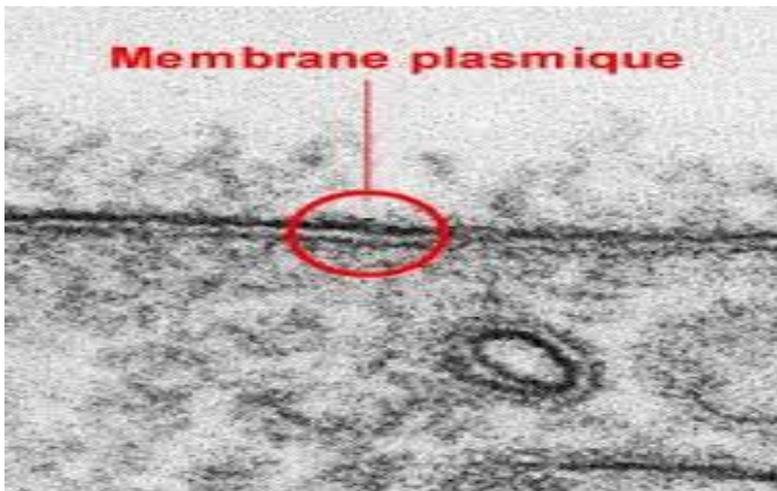


Fig.

a-5-Composition de la membrane: analyse chimique

* La membrane est majoritairement composée :

-De molécules lipidiques du fait de leur petite taille.

- et de protéines.

Les lipides forment une double couche qui est relativement imperméable au passage de la plupart des molécules hydrosolubles.

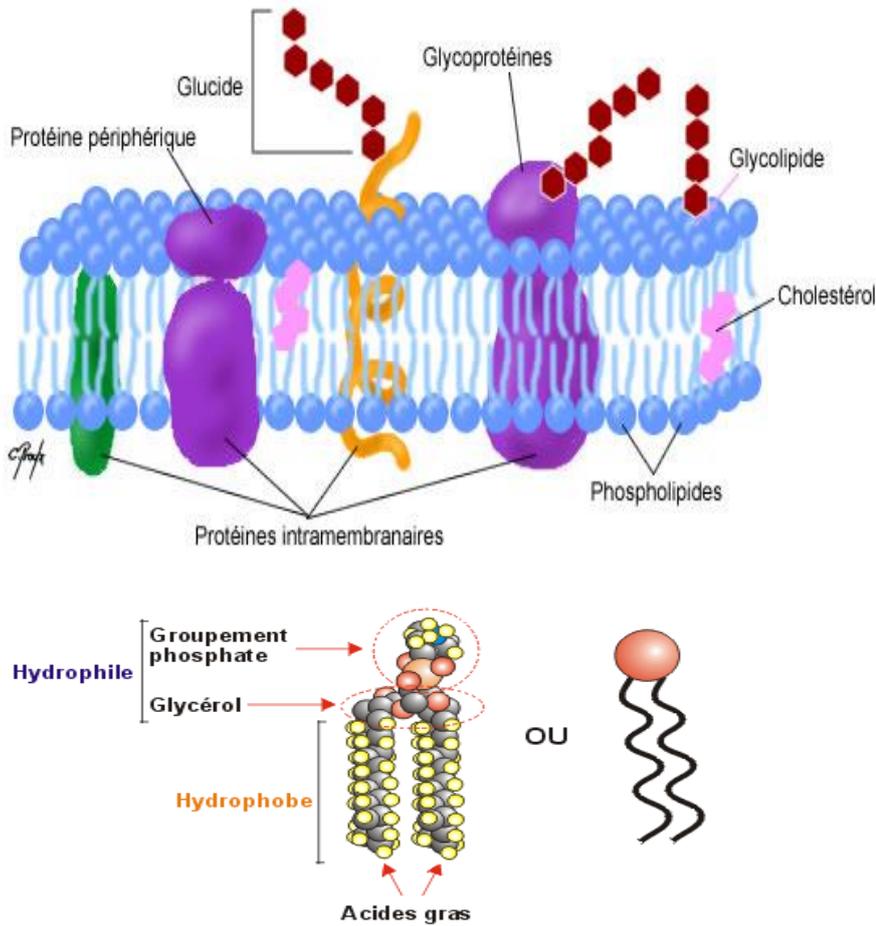


Fig.

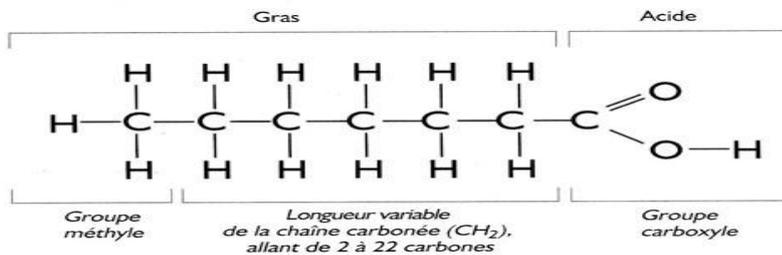
- **A*La partie polaire:** Elle forme un film souple composée d'un *plan* de:
 - 1 : phosphate estérifié
 - 2 :- par une molécule polaire
 - 3 : et relié à une molécule hydrophobe
- **B*La partie non polaire:** C'est un film d'acides gras , disposés de telle sorte qu'ils ne forment pas de motif de type cristallin, ce qui garantit à la membrane un bon compromis entre cohérence, résistance (forces de Van der Waals) et souplesse, avec des propriétés électriques intéressantes, la membrane isolant en quelque sorte la cellule et ses organites.

La partie glycérol-phosphate est hydrophile alors que les AG sont hydrophobes. On représente souvent les phospholipides par une boule, la portion hydrophile, et deux "pattes", les acides gras hydrophobes.

Structure acide gras : Un acide carboxylique à chaîne aliphatique

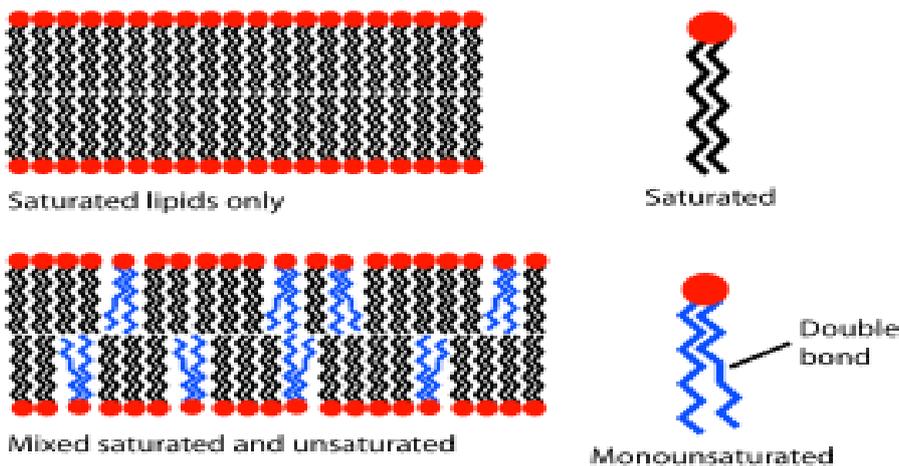
Il existe 02 types d'AG=

Acide gras saturé et insaturé.



Exemple d'un acide gras insaturé

Fig. : Représentation de l'effet des phospholipides à acides gras monoinsaturés lorsqu'ils sont insérés dans une bicouche lipidique autrement constituée de lipides à acides gras saturés.



(% de la masse membranaire)

Membranes plasmiques

Oligodendrocytes	80%
Erythrocyte	43%
Bactéries Gram +	25%

Membranes d'organites intracellulaires

Noyaux	35%
Face interne de la mitochondrie	24%
Réticulum endoplasmique	33%

a-5-1 : Lipides

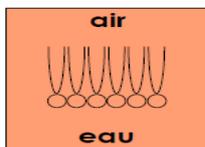
Ils représentent environ **la moitié de la masse membranaire**.

Ils sont de plusieurs types mais Tous **amphiphiles**. Elles forment soit des micelles soit des bicouches (=liposome) **Fig.**

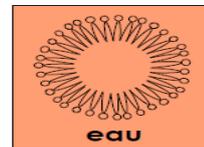
La bicouche lipidique est un fluide bidimensionnel

En solution aqueuse, les lipides se rassemblent en structures particulière

monocouche



micelle



liposome

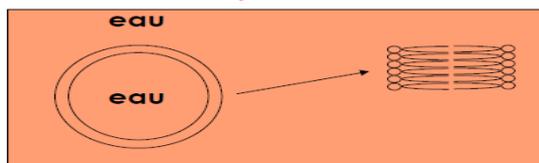


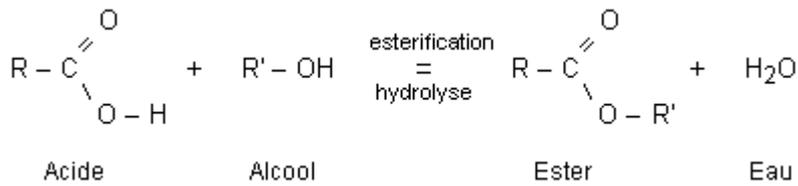
Fig.

Il existe deux types de phospholipides:

1-Ceux constitués avec de la sphingosine

2-Ceux constitués de deux acides gras, une molécule de glycérol-3-phosphate (alcool) et un alcool azoté.

Ils sont souvent insaturés sur un brin d'acide gras.



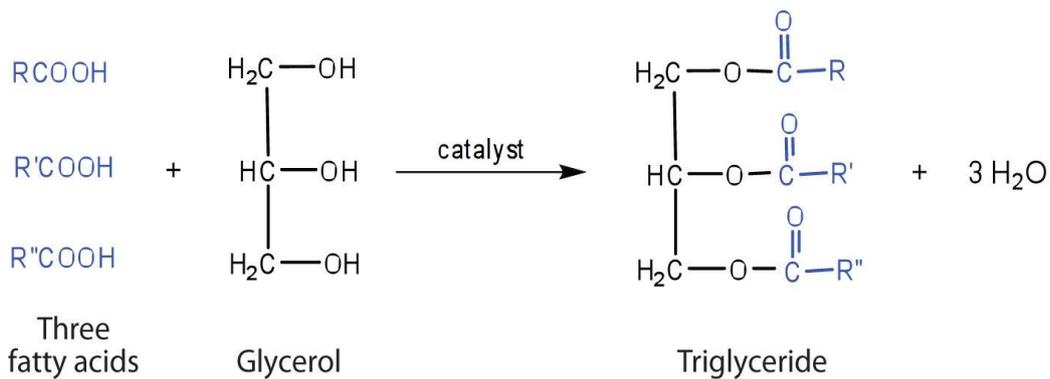
Rôle=

Biologiquement les lipides ont un double rôle:

*Très énergétique

*Composant très important de la cellule

*Structure et réserve (triglycérides)



Dans la membrane plasmique:

Les lipides sont animés de mouvements permanents:

*Rotation

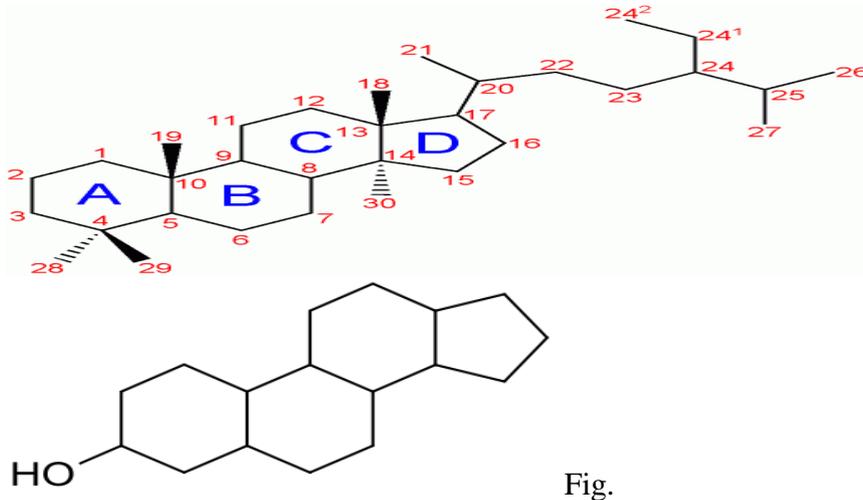
*Déplacements latéraux à la vitesse de 2µm /seconde

*Mouvement de bascule d'une monocouche à l'autre c'est le « flip -flop » qui est assez rare. Il faut en effet, beaucoup d'énergie pour faire traverser la couche hydrophobe par la tête polaire du lipide.

a-5-1.1 Cholestérol:

Le cholestérol représente 30% des lipides membranaires.

Le cholestérol est un lipide de la famille des stérols Fig.



Rôle cholestérol:

Les liposomes formés à partir de phospholipides seuls sont très fluides, l'addition du cholestérol diminue cette fluidité et augmente la stabilité de la bicouche.

Il fluidifie la membrane car:

- il empêche sa gélification en évitant la cristallisation des acides gras,
- et diminue la perméabilité membranaire aux molécules hydrosolubles.

Il a un rôle de « tampon thermique » :

- à 37 °C, il limite le mouvement des phospholipides, donc la fluidité membranaire diminue;
- à des températures plus basses, il empêche l'entassement des phospholipides.

Le Cholestérol est un composant majeur des membranes cellulaires animales (il est absent chez le végétal et chez les procaryotes, on trouve le stérol, chez les végétaux) qui contribue à leur stabilité et au maintien de leurs structures en s'intercalant entre les phospholipides Fig..

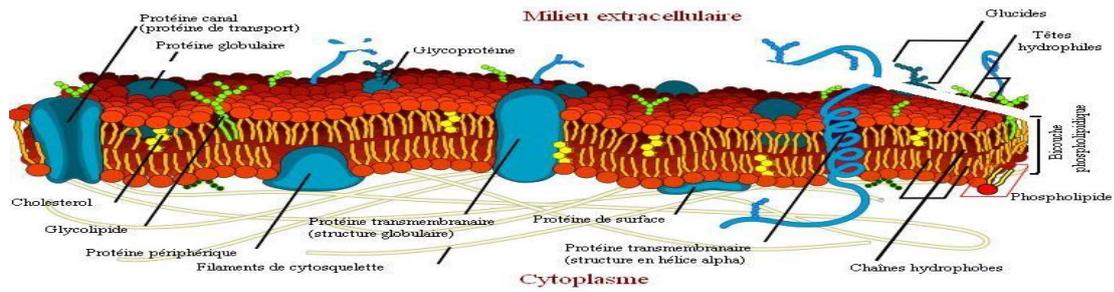
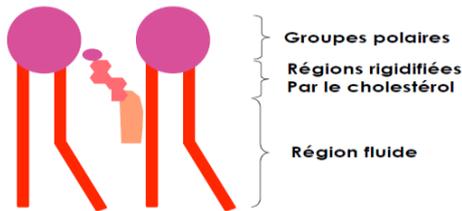
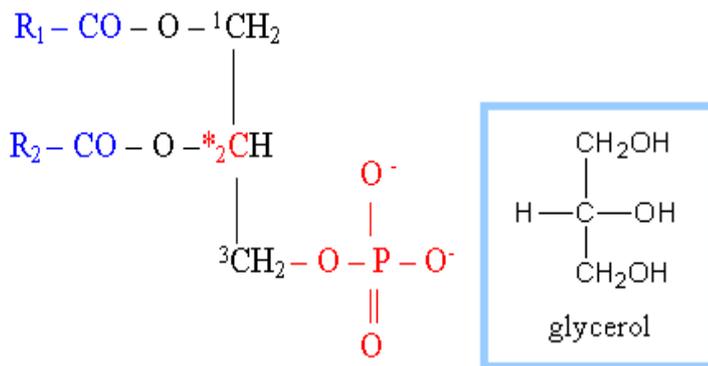


Fig.



a-5-1.2 Glycérophospholipides



Différentes classes de glycérophospholipides (Fig.)

Les phospholipides des eucaryotes sont de plusieurs types, on trouve principalement:

- *Phosphatidylsérines (PS) 9%
- *Phosphatidyléthanolamines(PE) 11%
- *Phosphatidylcholines (PC) 18%
- *Phosphatidylinositols(PI) 4%
- *Phosphatidyl glycerol (PG) 0%

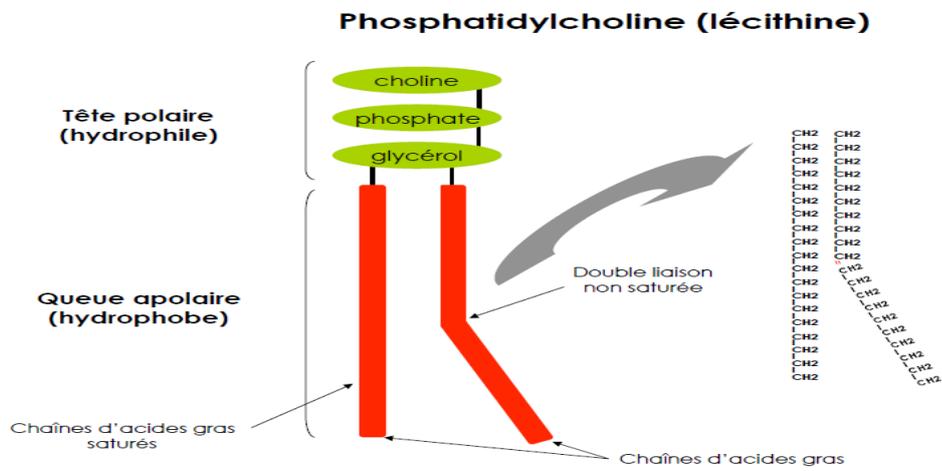
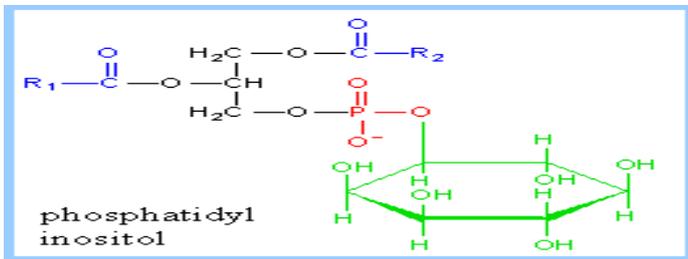
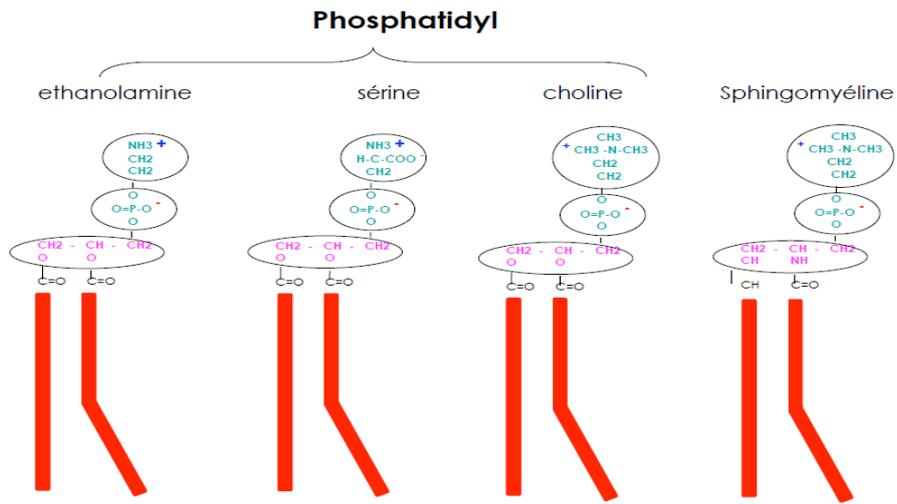


Fig.

Compositions lipidiques des différentes membranes (% du poids total des lipides membranaires)

	Membrane plasmique	Mitochondrie	Réticulum endoplasmique	E. coli
Cholestérol	17	3	6	0
PDE	7	35	17	70
PDS	4	2	5	trace
PDC	24	39	40	0
GLP	7	trace	trace	0

Rq: Le cholestérol est important pour la membrane plasmique mais est absent des bactéries

Glycolipides uniquement dans les membranes plasmiques des eucaryotes

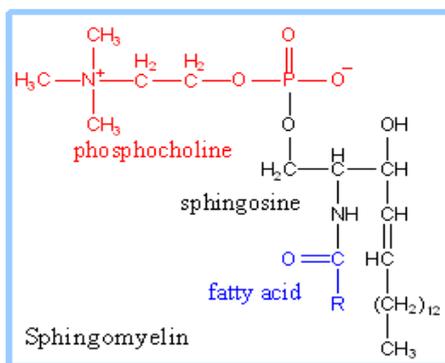
a-5-1.3 Glycolipides

*Glycolipides 5% composants de la membrane, résultant essentiellement de l'estérification ou de l'amidification d'acides gras par des oses ou des sucres aminés.

Deux types: glycéroglycolipide et sphingolipide.

a-5-1.4 Sphingomyéline

Sphingomyéline 14% des composants membranes



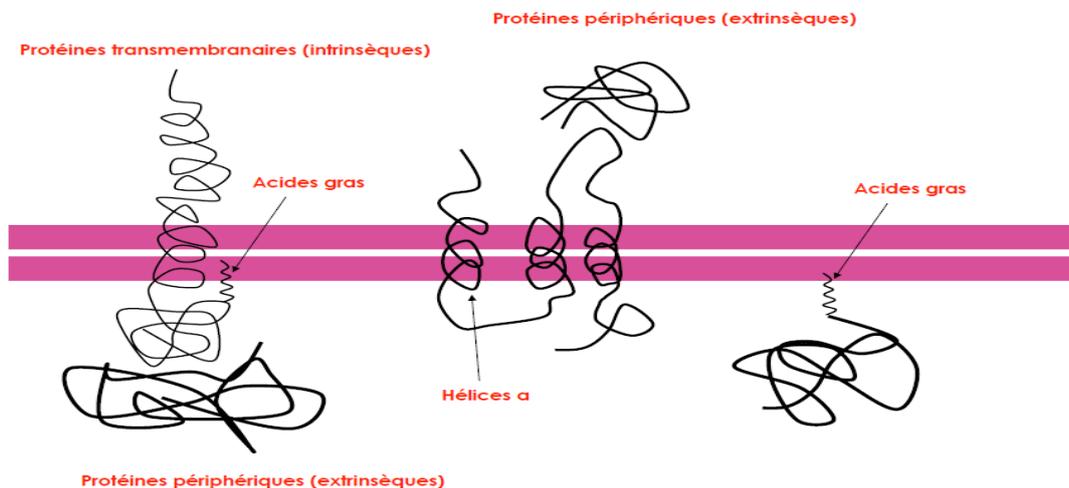
Chez l'Homme, les sphingomyélines constituent environ 85 % de tous les sphingolipides.

Certaines sphingomyélines ont un rôle dans la transduction de signaux extracellulaires en messenger intracellulaire.

a-5-2 Protéines :

Les protéines ne forment pas le feuillet clair, placé entre les deux feuillets sombres que l'on voit au MET (microscope électronique à transmission) mais elles sont encastrées entre les lipides qui servent de milieu de dispersion.

- Types protéines (Fig.)
- On distingue:
 - 1*les protéines intégrées qui pénètrent dans la zone centrale hydrophobe de la bicouche lipidique par l'intermédiaire d'un court peptide hydrophobe.
 - 2*Certaines entre elles peuvent traverser la bicouche de part en part ce sont les protéines transmembranaires.
 - 3*les protéines périphériques ou extrinsèques qui sont liées aux autres protéines ou aux têtes hydrophiles des lipides.



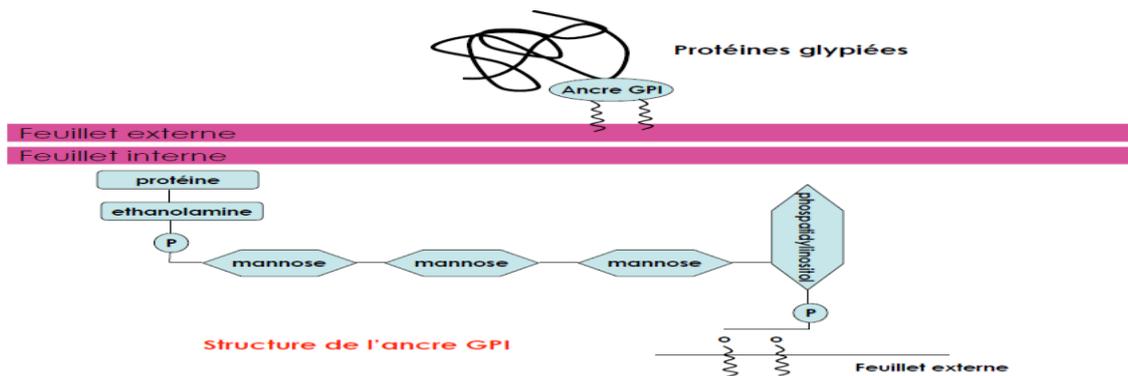
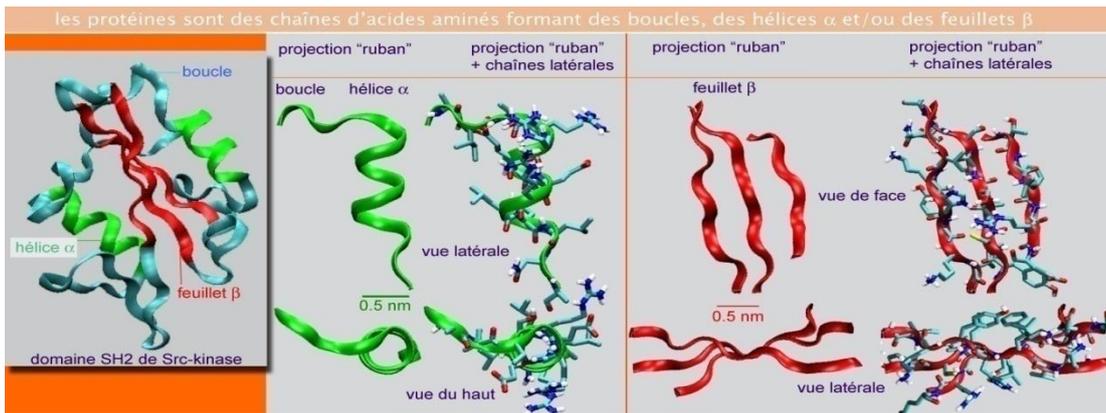


Fig.

Rôle protéines membranaires

Une cinquantaine de protéines ont été isolées et caractérisées; elles peuvent être regroupées en 5 catégories principales:

- 1*Protéines transporteurs = permettent à un substrat d'entrer et (ou) sortir de la cellule Fig..
- 2*Protéines réceptrices de signaux extérieurs qui transmettent cette information au noyau, directement ou via un second messenger.
- 3*Protéines à activité enzymatique
- 4*Protéines de reconnaissance à la base des processus d'histocompatibilité (Fig.)

- *Protéines dites de structure, liées au réseau de cytosquelette

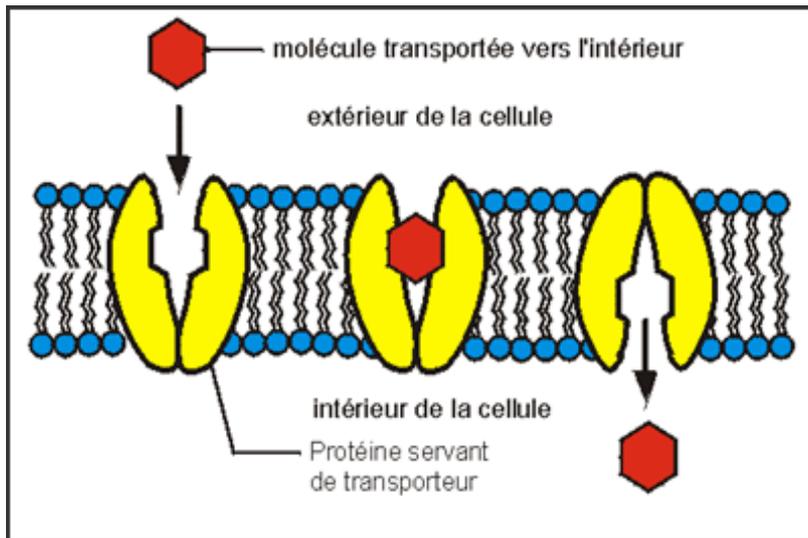


Fig.

Les domaines sont les unités fondamentales de l'organisation des protéines

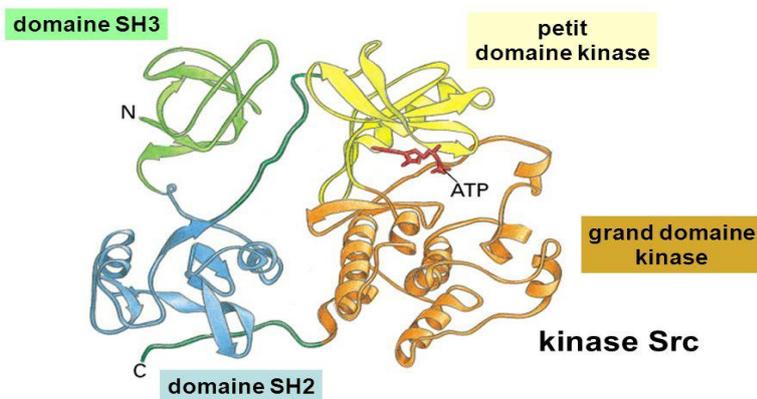


Fig.

a-5-3 Glucides

Tous les eucaryotes portent des glucides sur la face extérieure de leur membrane. Ce sont les chaînes polyholosidiques.

Les glucides sont liés de façon covalente aux protéines membranaires et avec une moindre fréquence aux lipides.

* Ces glucides se retrouvent au niveau des autres membranes cellulaires (RE, golgi, lysosomes sauf mitochondries et plaste) où ils sont toujours dirigés vers la face luminale.

*Les chaînes d'oligosaccharides liées aux protéines et aux lipides forment glycocalyx.

Chapitre2: Biomembranes

Cours3: b-Architecture biomoléculaire des membranes

Introduction

En biologie cellulaire, la membrane désigne un assemblage de molécules en un double feuillet séparant la cellule de son environnement et délimitant le cytoplasme cellulaire ainsi que les organites à l'intérieur de celui-ci. La membrane est un ensemble complexe de lipides de protéines et de sucres régulant les échanges de matière entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule ou entre deux compartiments cellulaire par des transporteurs, bourgeonnement de vésicules, phagocytose...

Les composants clé de la membrane biologique sont les phospholipides. On parle de membrane plasmique ou plasmalemme lorsque celle-ci délimite une cellule. On parle de membrane intracellulaire ou endomembrane lorsqu'elle délimite un organe.

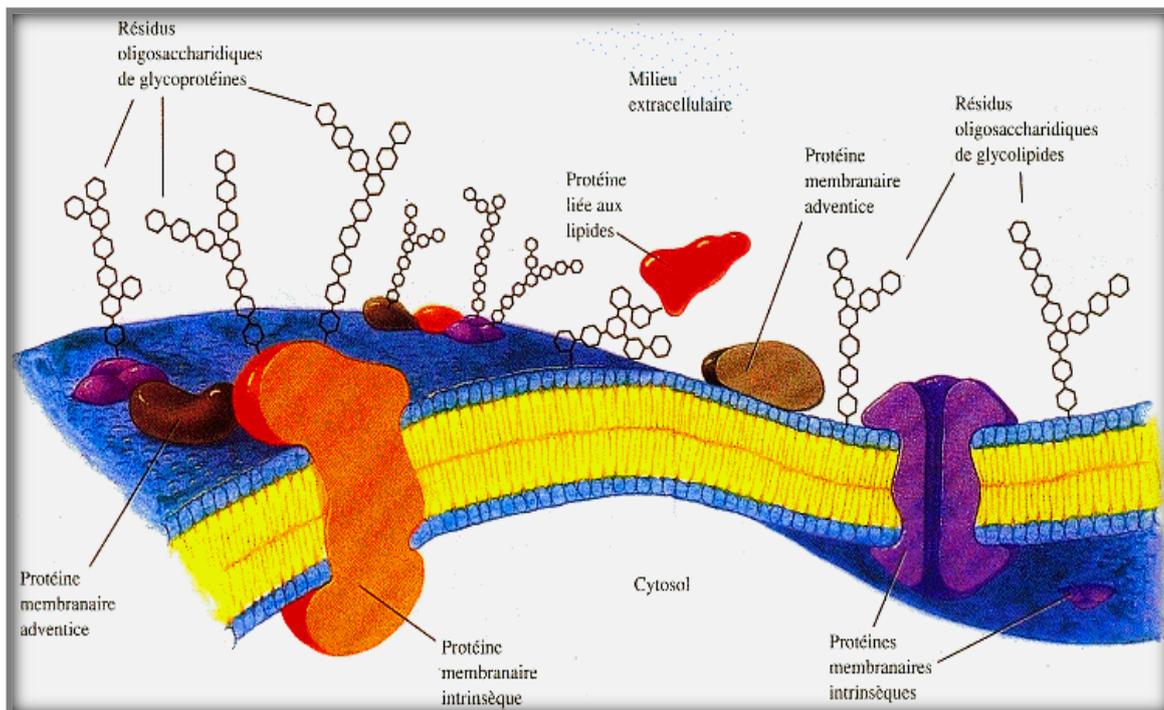
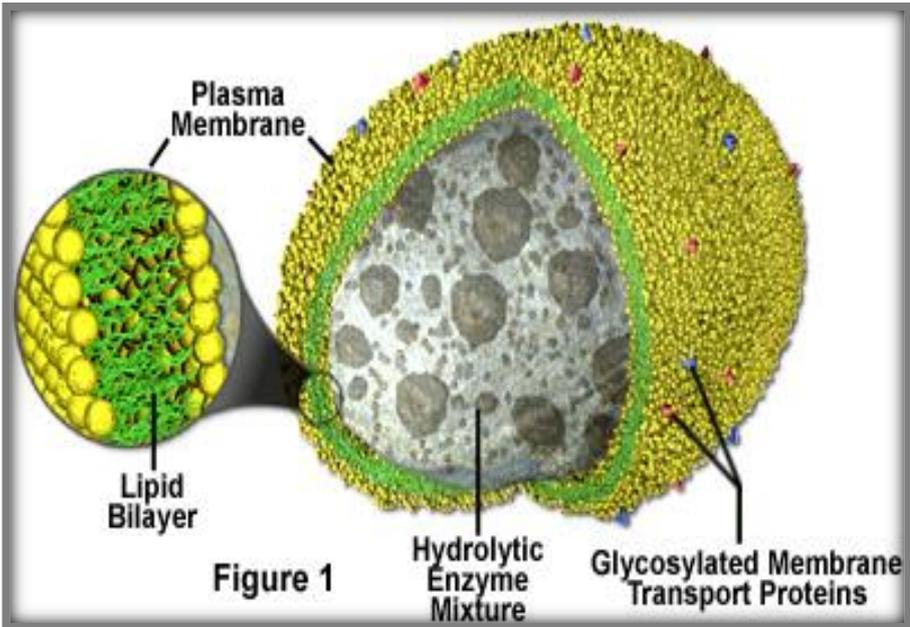
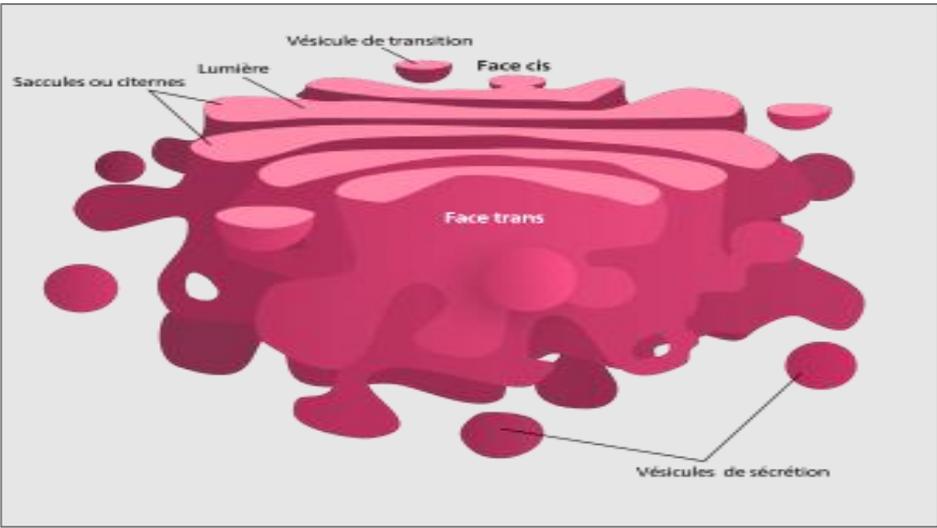
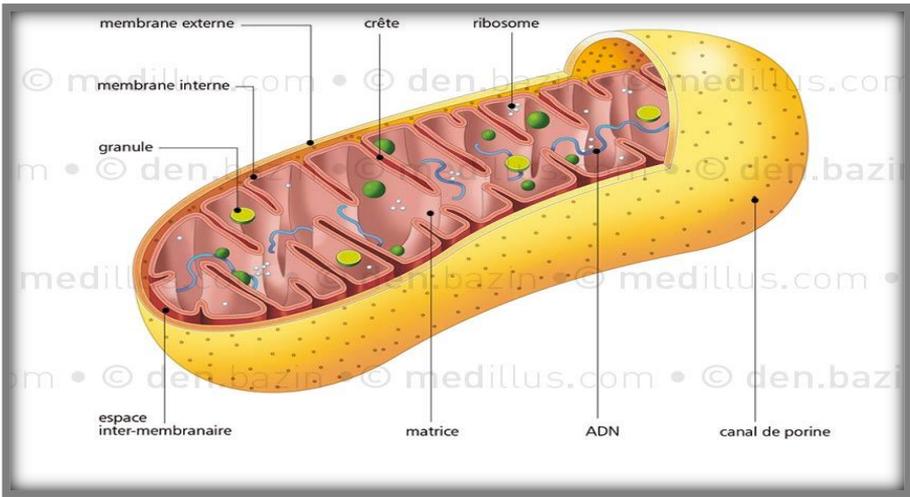


Fig. Architecture biomoléculaire des membranes



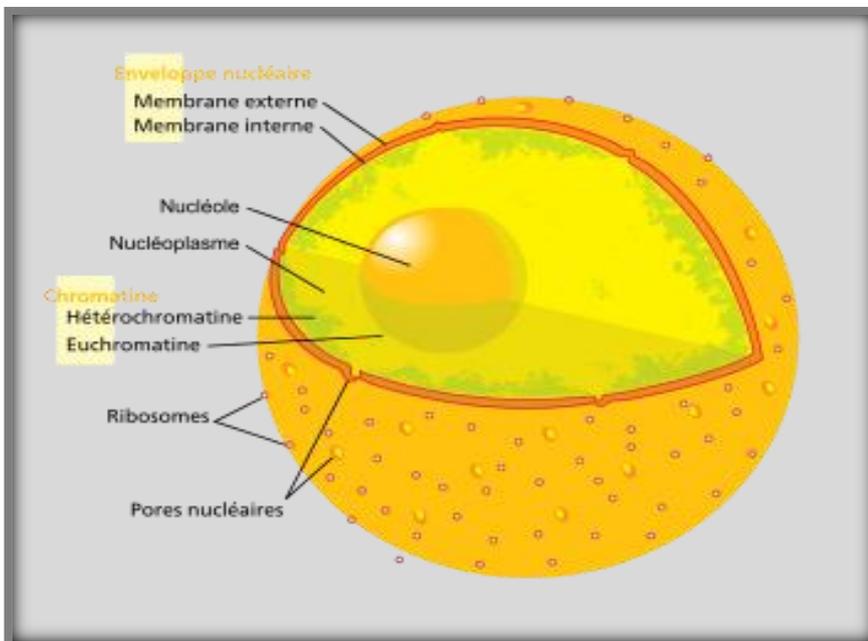
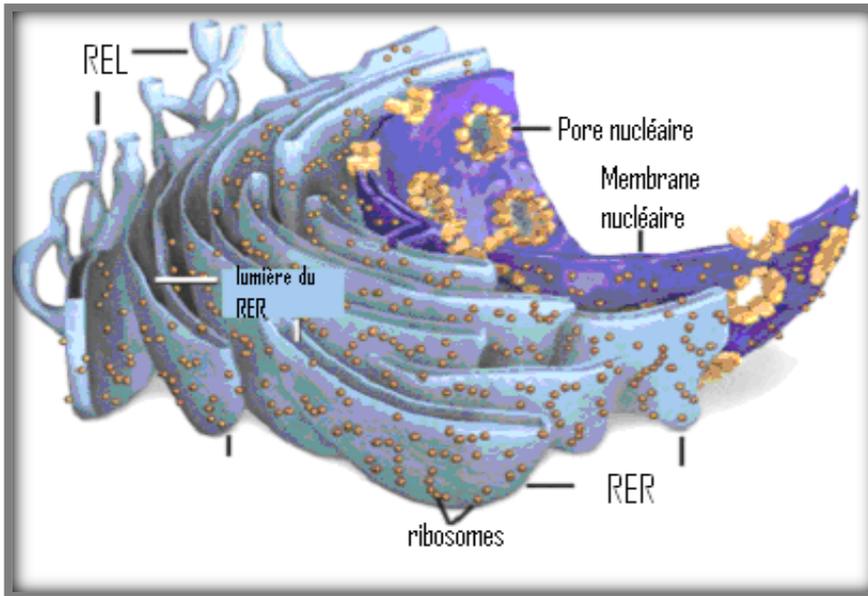


Fig. Membrane mitochondriale/lysosomale/golgienne/de RE/ et nucléaire

Chapitre1: Biomembranes

Cours4: Les échanges membranaires

Introduction

* tous les échanges se font à travers la membrane qui assure une perméabilité sélective pour les petites molécules.

* lorsqu'il s'agit de macromolécules et de particules, celles-ci entrent dans la cellule ou en sortent grâce à un mécanisme particulier que l'on appelle l'endocytose.

*la membrane plasmique étant la partie la plus externe de la cellule, c'est par elle que l'information concernant la qualité du milieu extérieur ou la nature des cellules voisines sera transmise au génome (=Ensemble du matériel génétique).

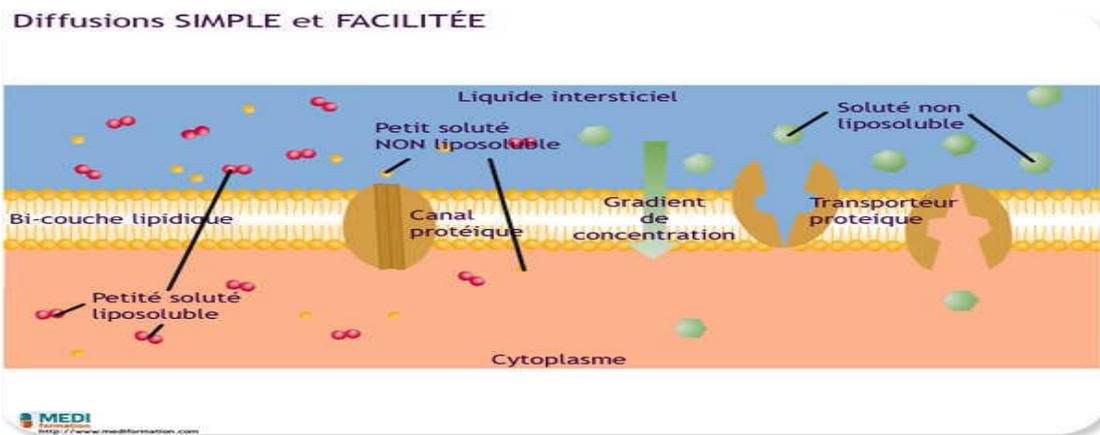
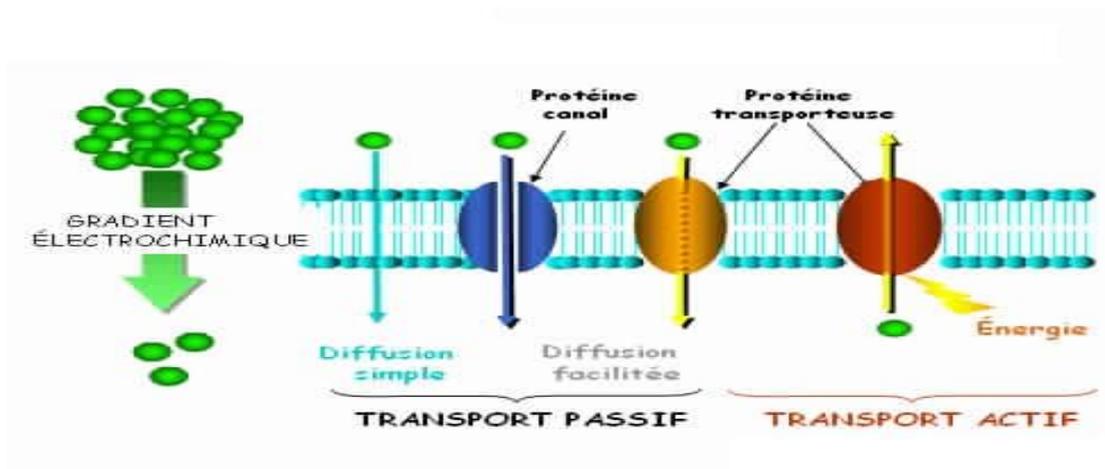


Fig. Les différents passages de substance via la membrane

I. Perméabilité

* Les petites molécules non polaires, diffusent rapidement et la vitesse de leur passage est proportionnelle à leur taille.

*Les petites molécules chargées électriquement sont incapables de traverser une bicouche lipidique quelle que soit leur taille.

La membrane assure donc un transport spécifique, sélectif, adapté aux besoins de la cellule:

I1- Transport passif=échanges assurés par la membrane plasmique sont réalisés conformément au gradient de concentration.

Transport passif peut être réalisé par :

I.1.1- Diffusion simple à travers la bicouche de phospholipides.

I.1.2 - Diffusion facilitée = en passant par un canal protéique ou grâce à un transporteur spécifique
Toutes les molécules polaires ne peuvent pas diffuser librement à travers la membrane sont transportées à travers la membrane par :

-des transporteurs spécifiques ; perméases

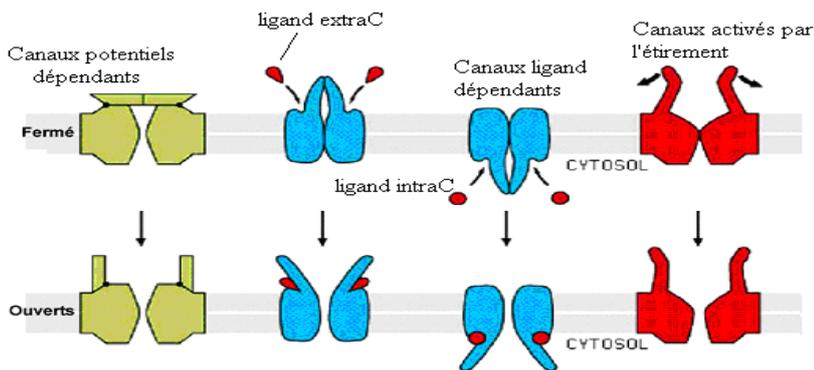
-ou des protéines qui forment des canaux transmembranaires

I.1.2.1 Les protéines qui forment les **canaux** sont formés de telle sorte qu'ils peuvent s'ouvrir et se refermer afin de réguler le flux d'ions et de **petites molécules polaires**.

I.1.2.2 Les molécules de taille plus importante traversent la membrane grâce à des **perméases**.

Les canaux : Les électrolytes ne peuvent pas traverser une bicouche lipidique, ils traversent donc la membrane en passant par ce type de protéines.

Les canaux peuvent aussi être à ouverture intermittente, ne laissant diffuser l'électrolyte qu'à la suite d'un signal.



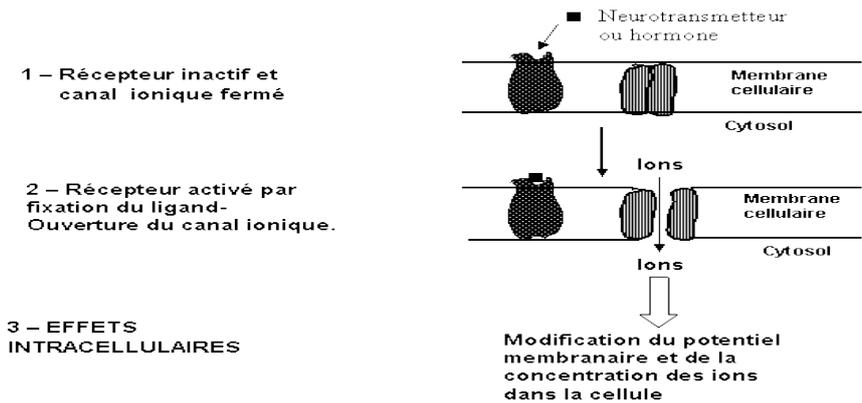


Fig.

- *Le transporteur ou le canal trans-membranaire peuvent assurer le passage d'une seule molécule à la fois=il s'agit d'un transport **uniport**.
- *lorsque le transporteur entraine 02 molécules il s'agit d'un co-transport, si les molécules sont transportées dans le même sens le co-transport est dit **symport**.
- *si elles sont entraînées en sens inverse, c'est-à-dire si une molécule **entre dans la cellule** alors que **l'autre en sort** alors c'est un transport **antiport**. **Fig.**

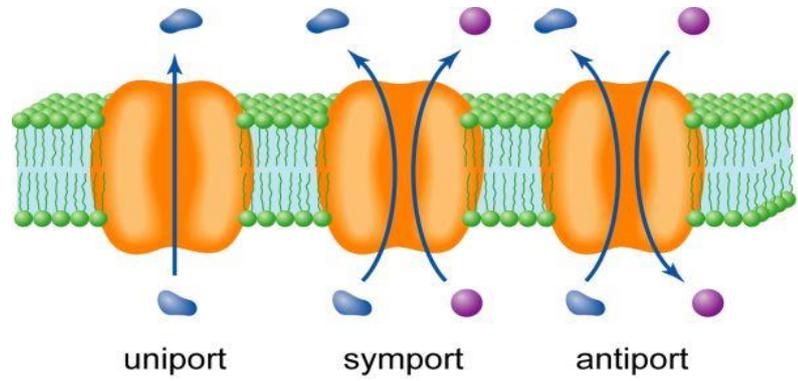


Fig.

Etapas de la diffusion facilitée (Fig.).

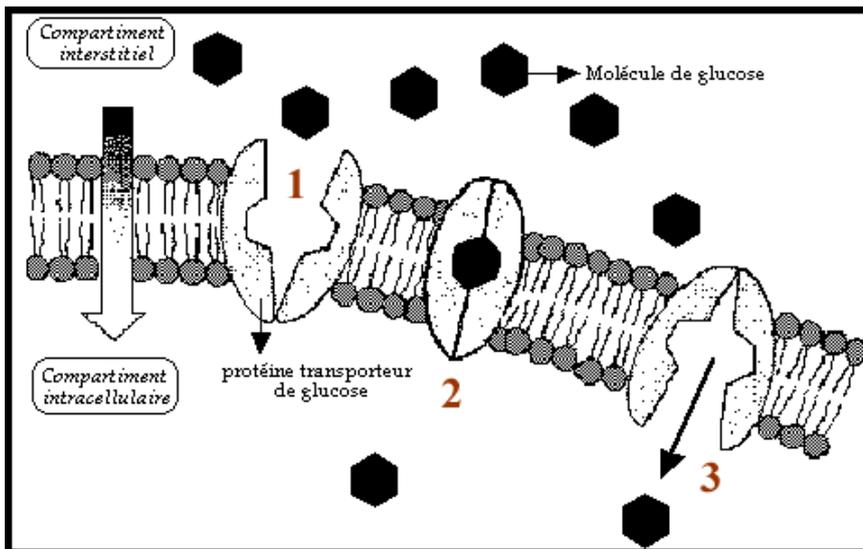
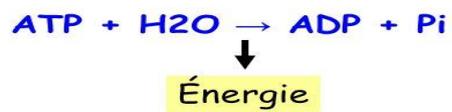


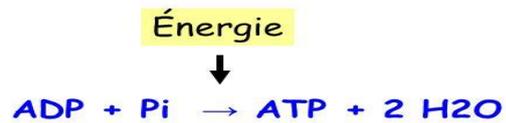
Fig.

I.2-Transport actif Fig.

La réaction d'hydrolyse de l'ATP est une réaction **exergonique**



La réaction de synthèse de l'ATP est une réaction **endergonique**



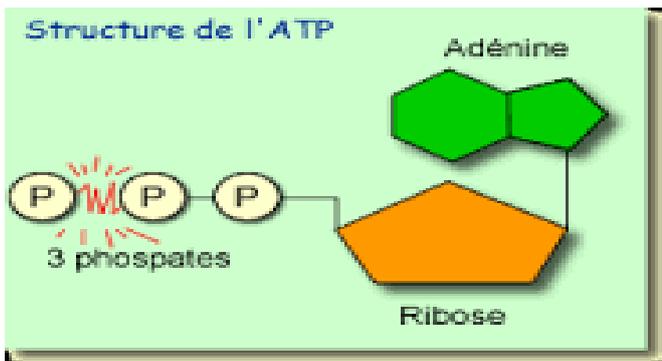
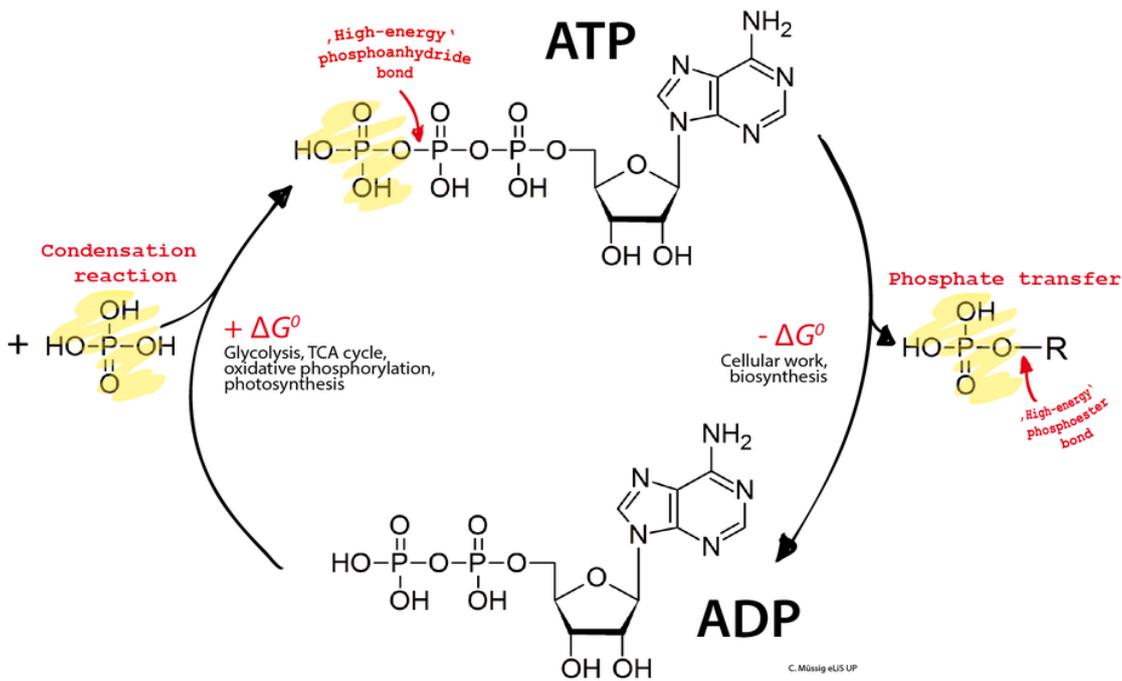


Fig.

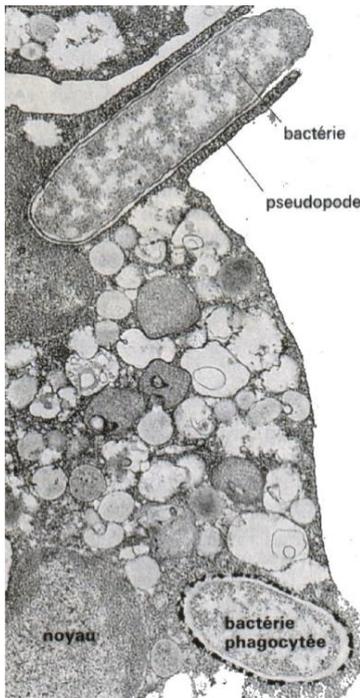
II échanges de macromolécules et de particules=phagocytose, pinocytose, endocytose, exocytose

Introduction

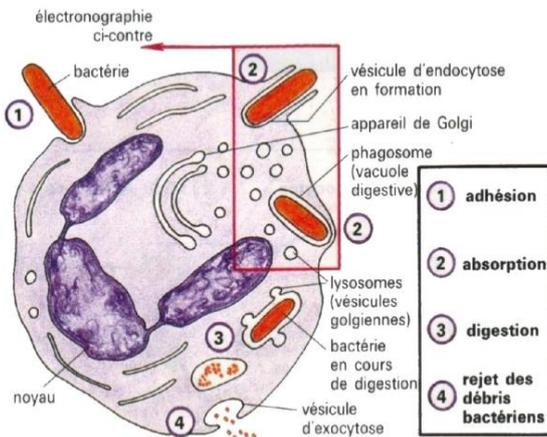
Lorsque la substance qui doit pénétrer ou sortir de la cellule est de grande taille. Elle ne traverse pas la membrane plasmique mais est emballée dans une vésicule creuse dont la paroi est formée par la membrane.

Les cellules rejettent leurs déchets ou des substances sécrétées.

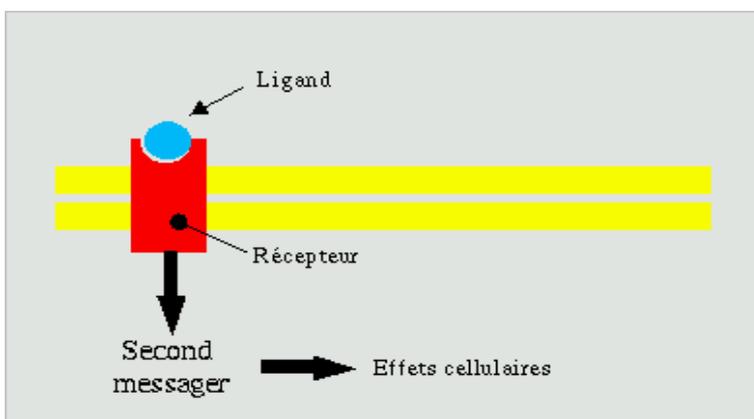
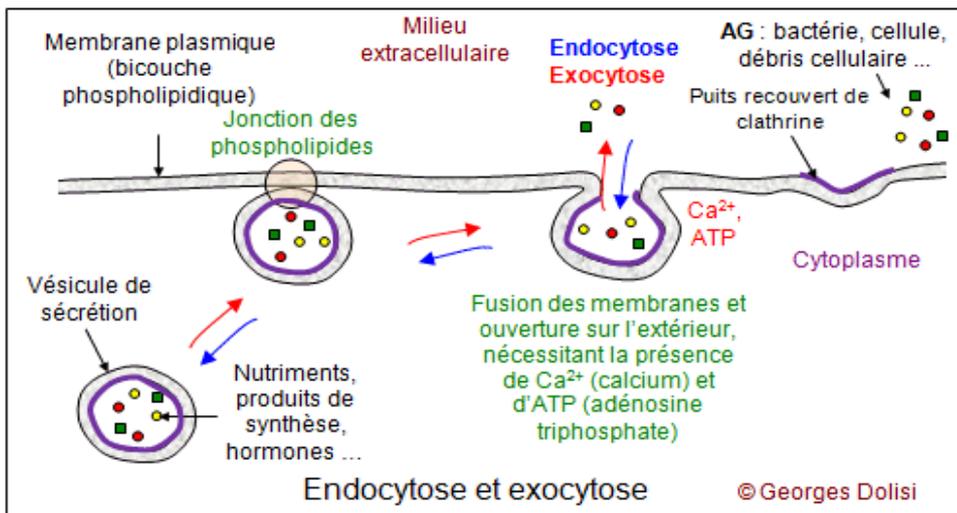
II.1 Phagocytose



Phagocytose : mécanisme



2 = absorption = endocytose
4 = rejet = exocytose



II.2 Endocytose

L'endocytose, tout comme la pinocytose (un type d'endocytose consistant en une internalisation de liquide).

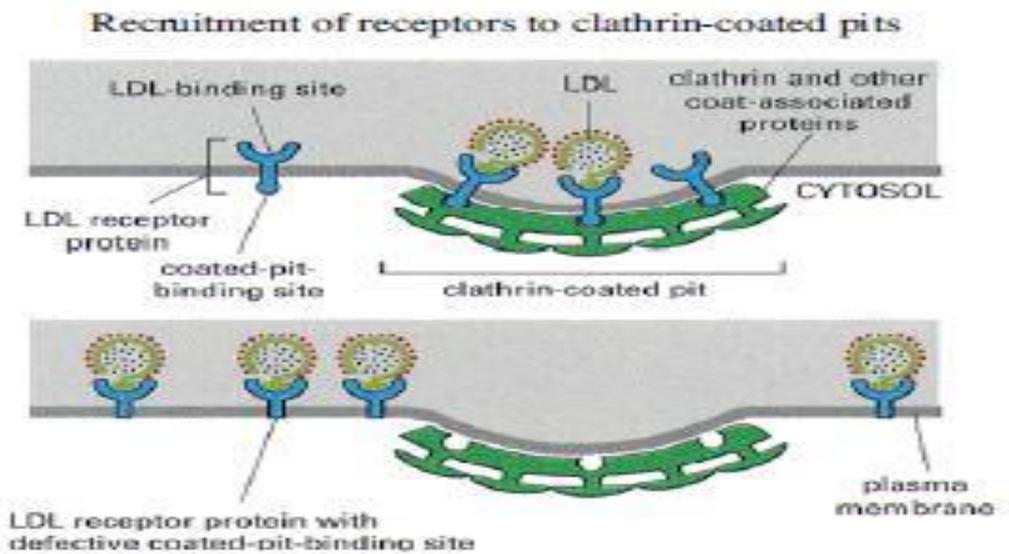


Fig.

II.3 Exocytose

L'exocytose peut être conséquence de la phagocytose : les particules ingérées après dégradation par les lysosomes forment des résidus qui sont rejetés hors de la cellule.

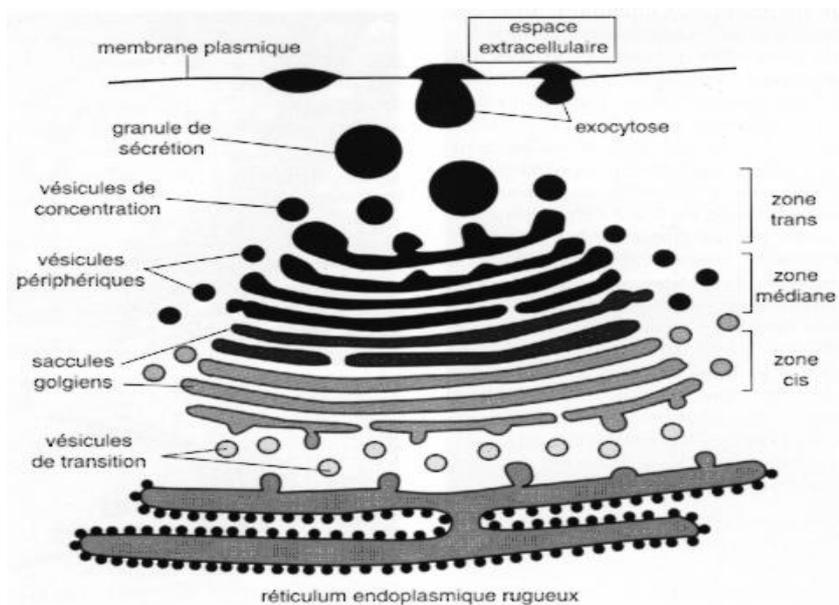


Fig.: au niveau de l'appareil de Golgi

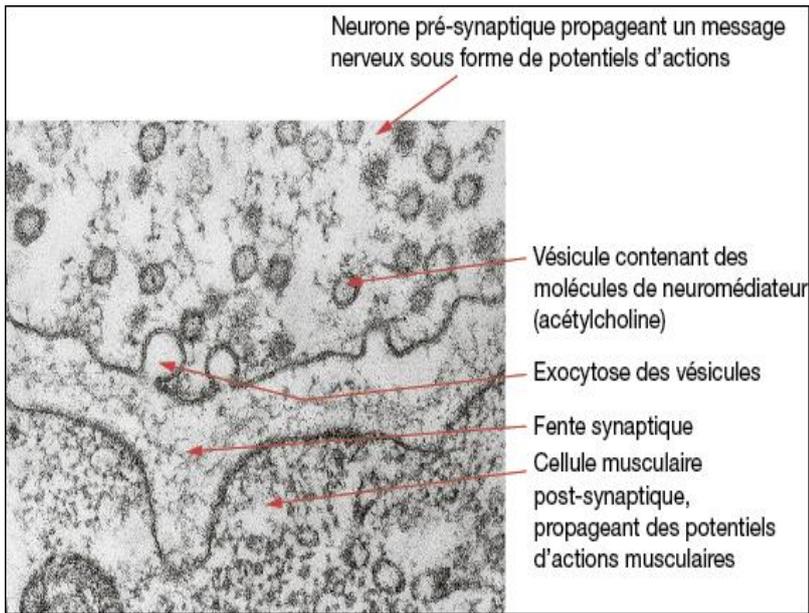


Fig. Neuromédiateur ou neurotransmetteurs stockés ds des vésicules puis secrétés dans l'espace synaptique au moment de l'arrivée d'un potentiel d'action.

Chapitre2: Biomembranes

Cours5: Protéines d'adhésion et de reconnaissance cellulaire

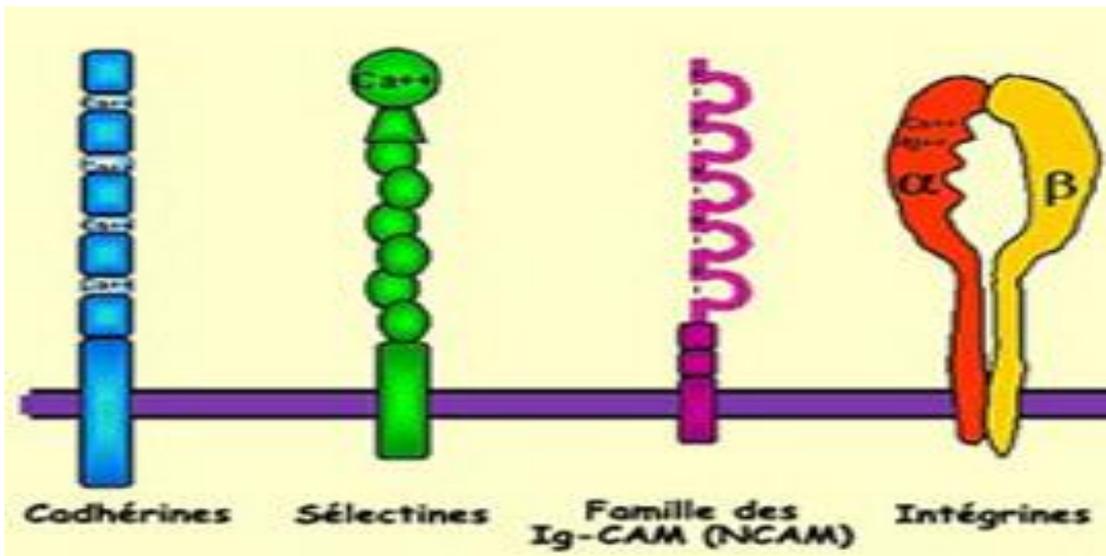
1. Principales Protéines d'adhésion

L'adhérence cellulaire est assurée par plusieurs **familles de protéines:**

*CAM (= **cell-adhesion-molecules**)

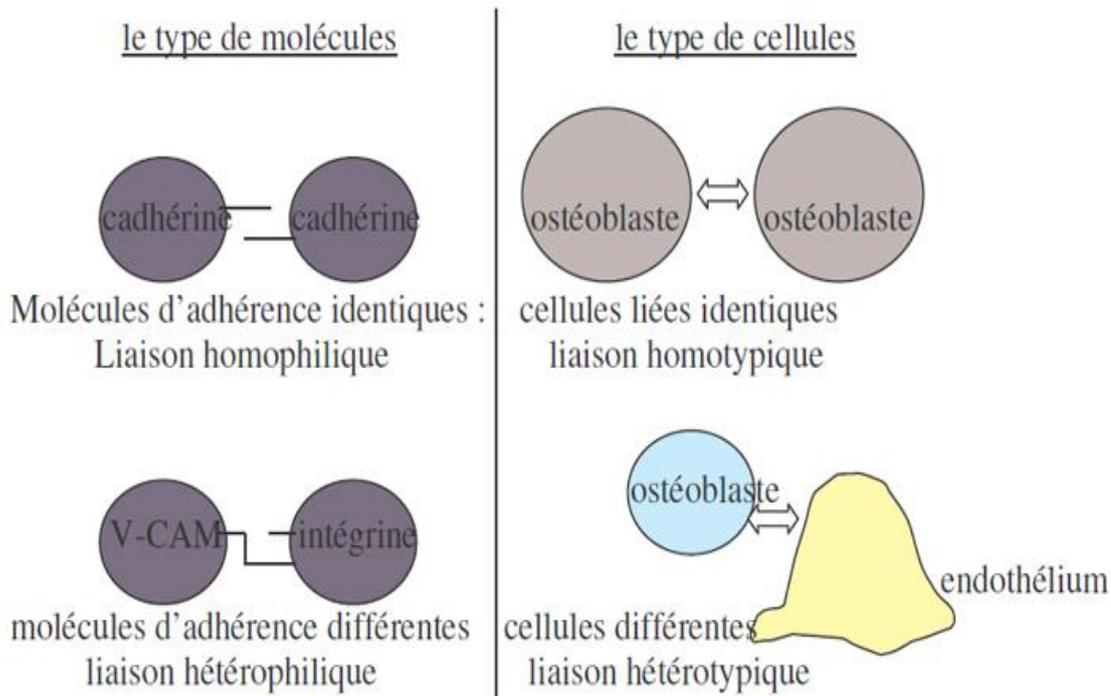
*Cadhérine

*Intégrine



1.1 /CAM

Les CAM peuvent être identiques d'une cellule à l'autre. Elles établissent des liaisons homotypiques. Elles peuvent être aussi différentes mais complémentaires, les liaisons sont dites hétérotypiques.



1.2/ Intégrines

Les deux principales fonctions des intégrines sont :

*Attachement de la cellule à la matrice extracellulaire ;

*Transduction des signaux de la matrice extracellulaire vers la cellule.

1.3/Cadhérines (ou CDH)

Les **cadhérines** sont une classe de glycoprotéines qui s'expriment à la surface cellulaire.

Chapitre2: Biomembranes

Cours 6: Expression d'antigène

1. Définition :

Une cellule présentatrice d'antigène est une cellule du système immunitaire qui présente des parties d'éléments intrus à des lymphocytes T. Il peut s'agir de monocytes, de macrophages, de lymphocytes B ou de cellules dendritiques.

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont au cœur de ce processus. Des chaînes polypeptidiques du corps étranger sont présentées par le CMH de classe II, toujours associé au CMH de classe I, qui joue le rôle de carte d'identité corporelle. En d'autres termes, c'est « un ami présentant une identité ennemie ».

Les lymphocytes T reçoivent l'information et peuvent enclencher la réponse ciblée grâce à la reconnaissance de signatures spécifiques. On passe d'une réponse immunitaire non spécifique (destruction d'un élément quelconque du non-soi) à une réponse immunitaire spécifique (destruction d'un élément précis du non soi).

2. Mécanismes de réponse immunitaire

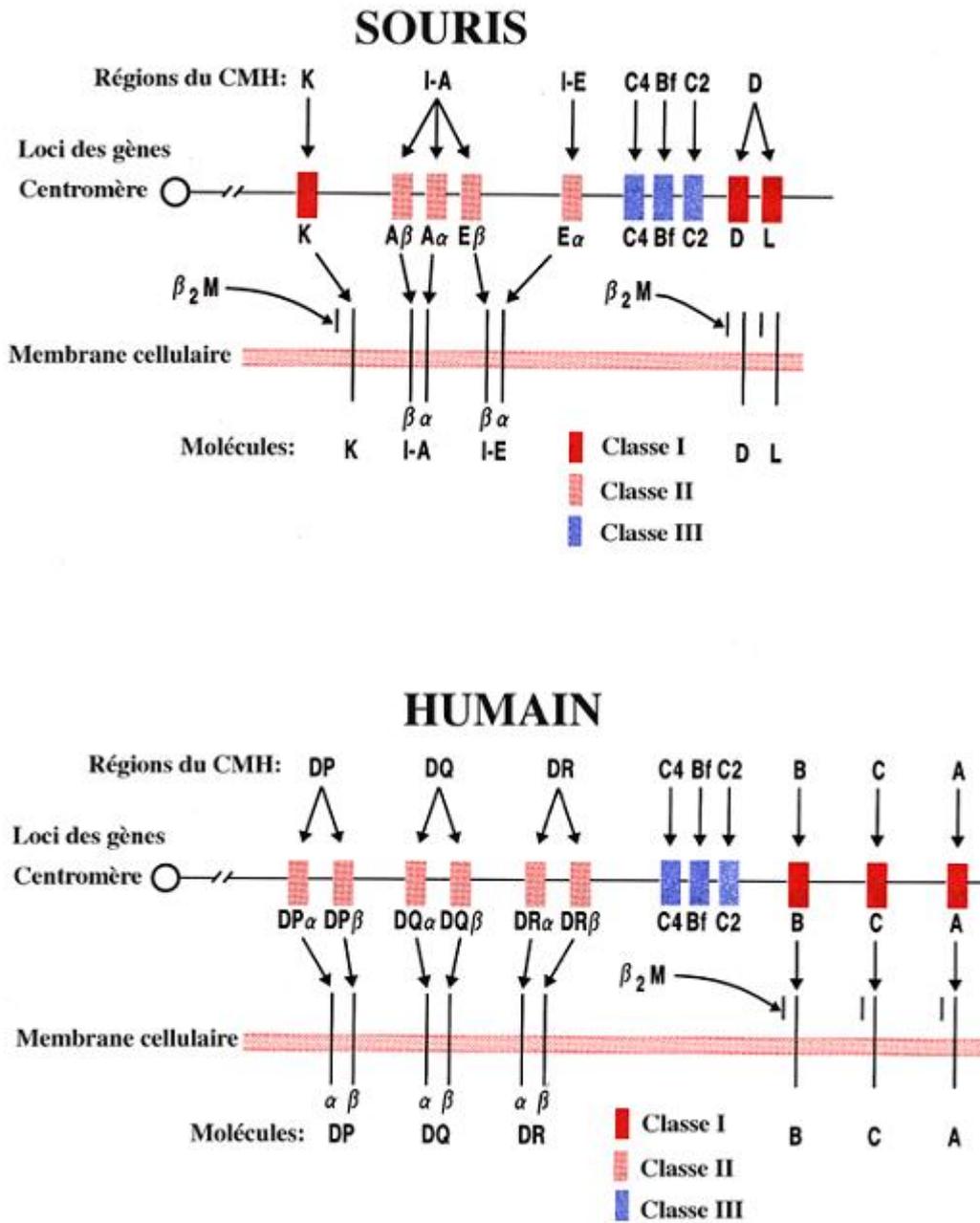


Fig.: Les complexes majeurs d'histocompatibilité murin et humain.

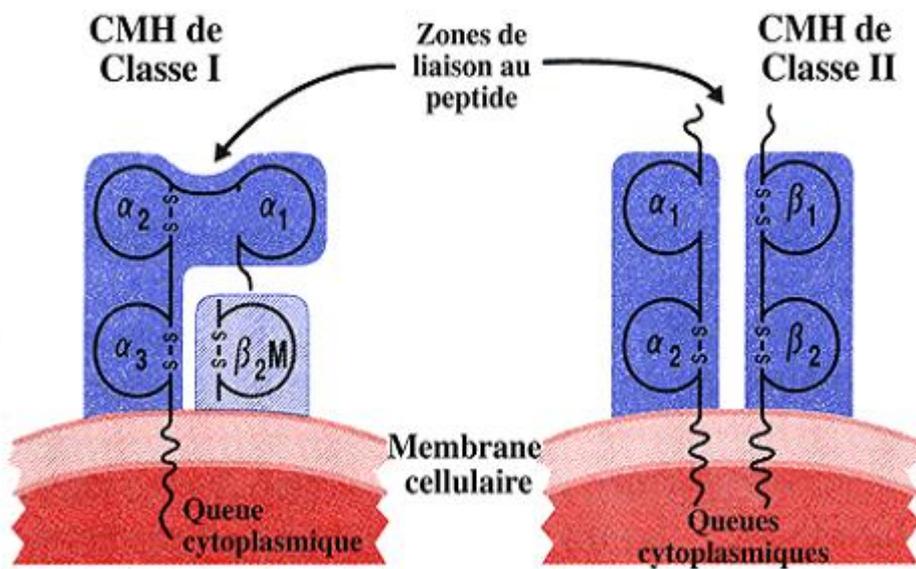


Fig.: La structure des CMH de classe I et de classe II.

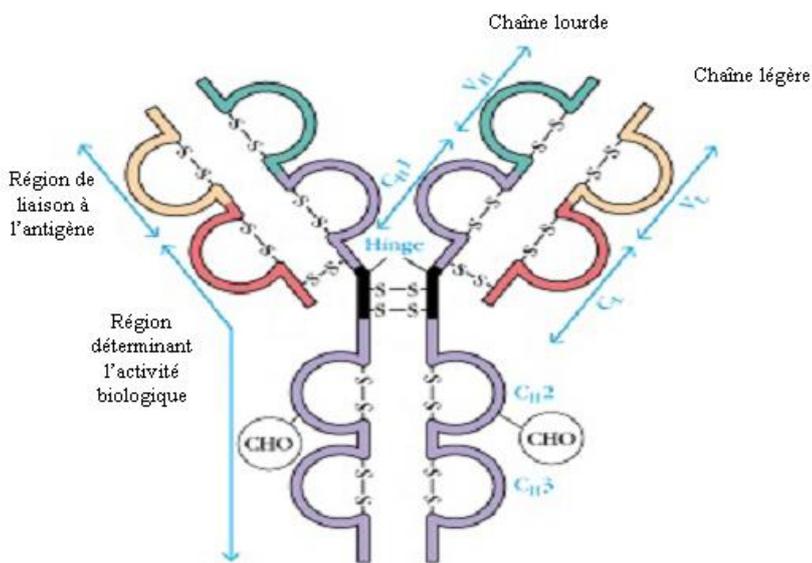


Fig.: Schéma d'une immunoglobuline. C : parties constantes, V : parties variables.

Chapitre2: Biomembranes

Cours 7: Récepteur, désensibilisation et régulation de la réponse cellulaire

1. Définition de la désensibilisation

Diminution de la réponse de l'organisme à un médicament ou à tout autre agent exogène.

2. Causes de la désensibilisation

Les agonistes sont susceptibles de produire une désensibilisation suite à une utilisation prolongée:

Désensibilisation Aigüe

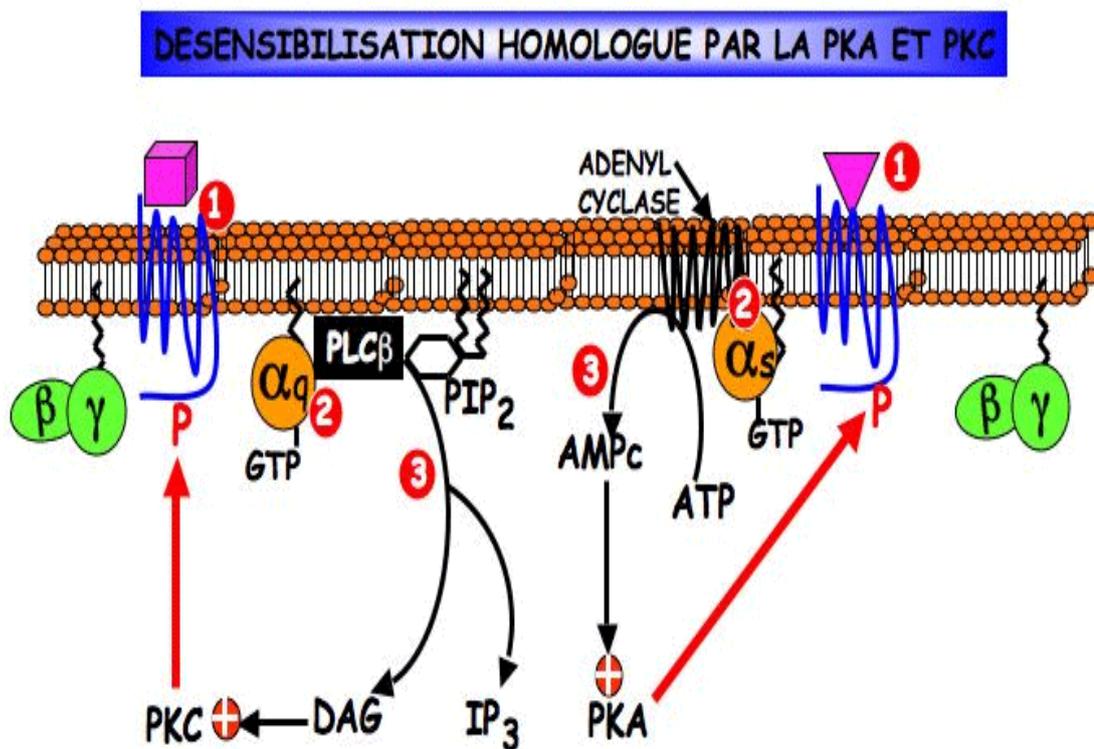
Désensibilisation SubAigüe.

3. Types de la désensibilisation

Désensibilisation Homologue

Désensibilisation Hétérologue.

4. Mécanisme désensibilisation Fig.



ATTENUATION DU SIGNAL RCPG: DESENSIBILISATION

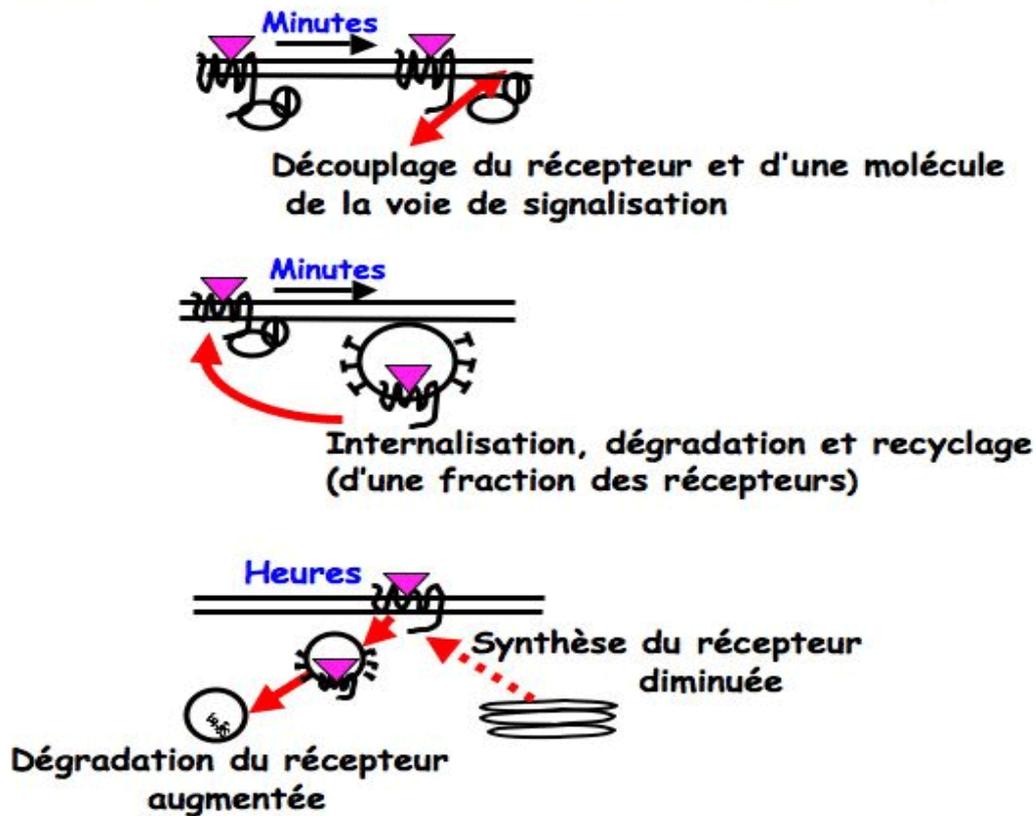


Fig.

Chapitre3: Relation structure-fonction de la cellule

Cours 8: a-Biosynthèse des lipides

1. Synthèse des acides gras

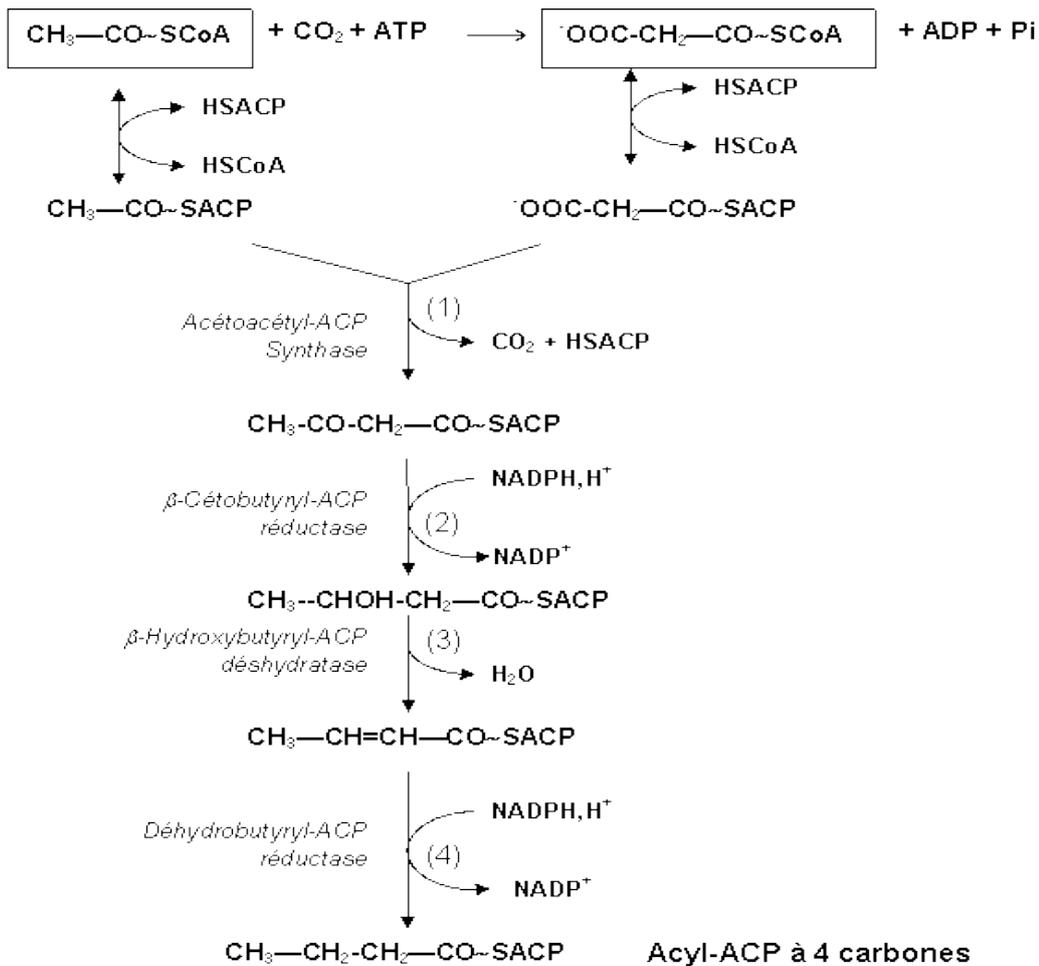
Chez l'animal, La synthèse des acides gras est entièrement cytosolique.

Toute biosynthèse comme la synthèse des lipides nécessite :

1* de l'énergie apportée par l'ATP

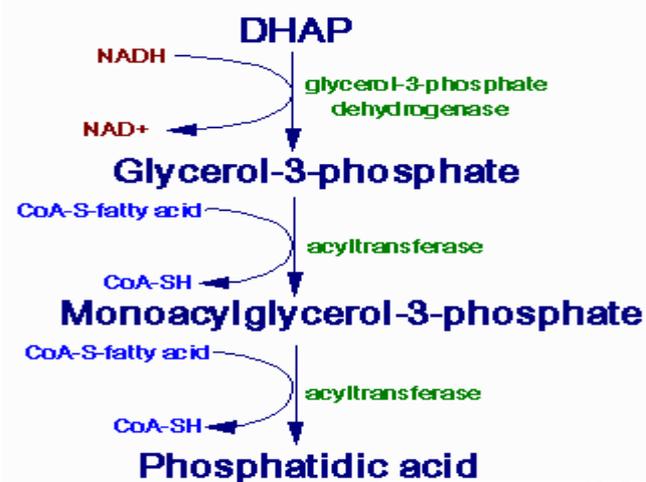
2*du pouvoir réducteur, fourni sous forme de NADPH, H^+ provenant essentiellement du fonctionnement de la voie des pentoses phosphates.

3* des précurseurs, le seul précurseur de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA.



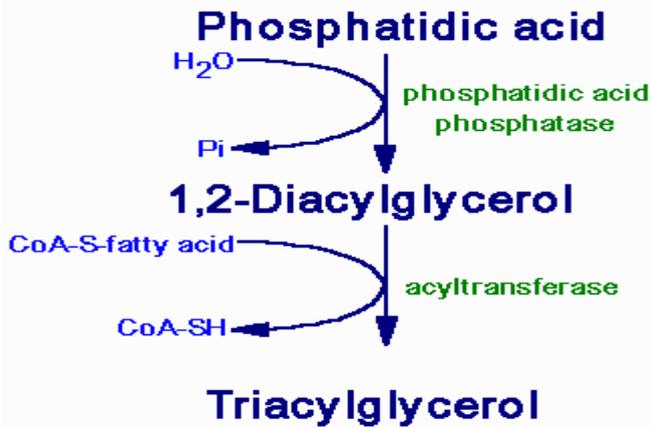
2. Synthèse des Triglycérides

Phosphatidic Acid Synthesis



M. Javed Abbas M.D. ©

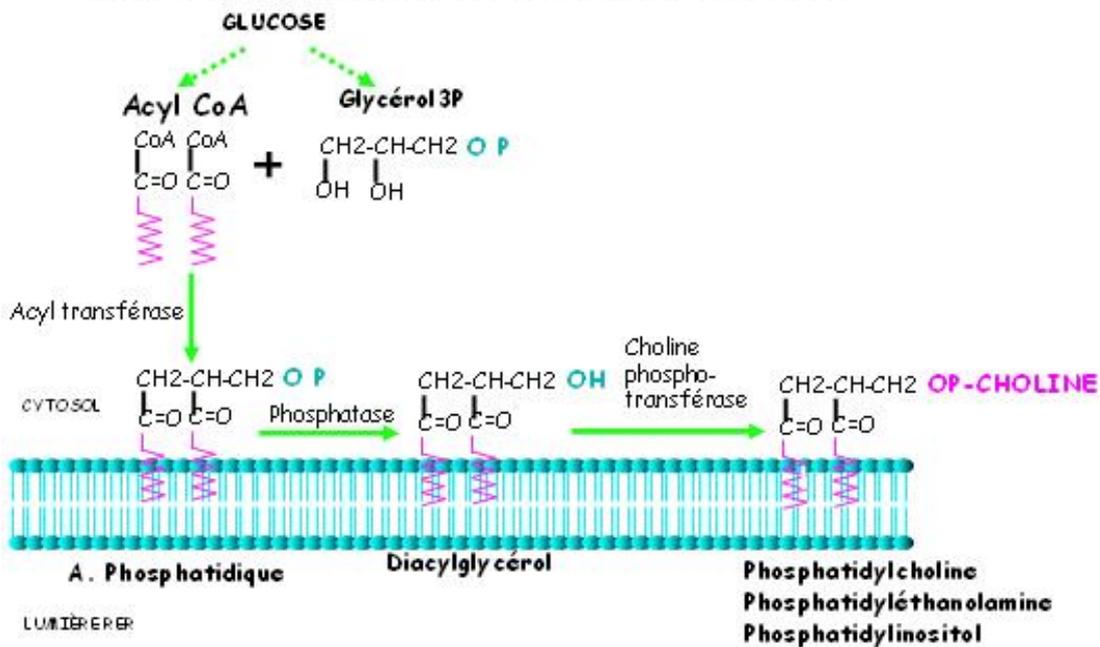
Triacylglycerol Synthesis



M. Javed Abbas M.D. ©

3. Synthèse des glycérophospholipides

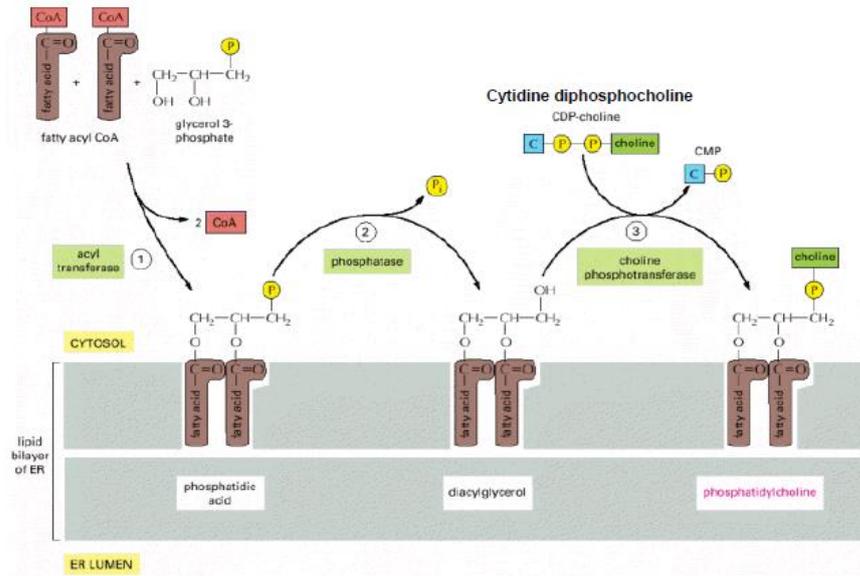
VOIE DE SYNTHÈSE DE LA PHOSPHATIDYLCHOLINE



LUMIÈRE ER

© M. Gilbert pour FacBio

Synthèse de certains lipides membranaires



Toutes les enzymes intervenant dans la synthèse sont dans la membrane du REL, le site actif tourné vers le cytosol

Chapitre3: Relation structure-fonction de la cellule

Cours 9: b-Biosynthèse des protéines membranaires et des protéines de sécrétion

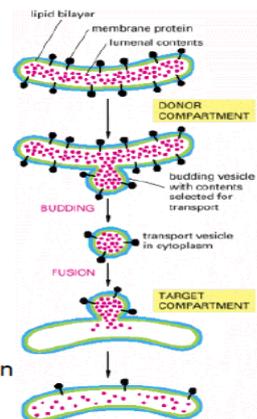
1. Devenir des protéines synthétisées à partir des ribosomes liés au RER.

Devenir des protéines synthétisées dans le RE

La plupart des protéines fabriquées dans le RE gagne le Golgi par l'intermédiaire de vésicules de transport qui bourgeonnent à partir de RER

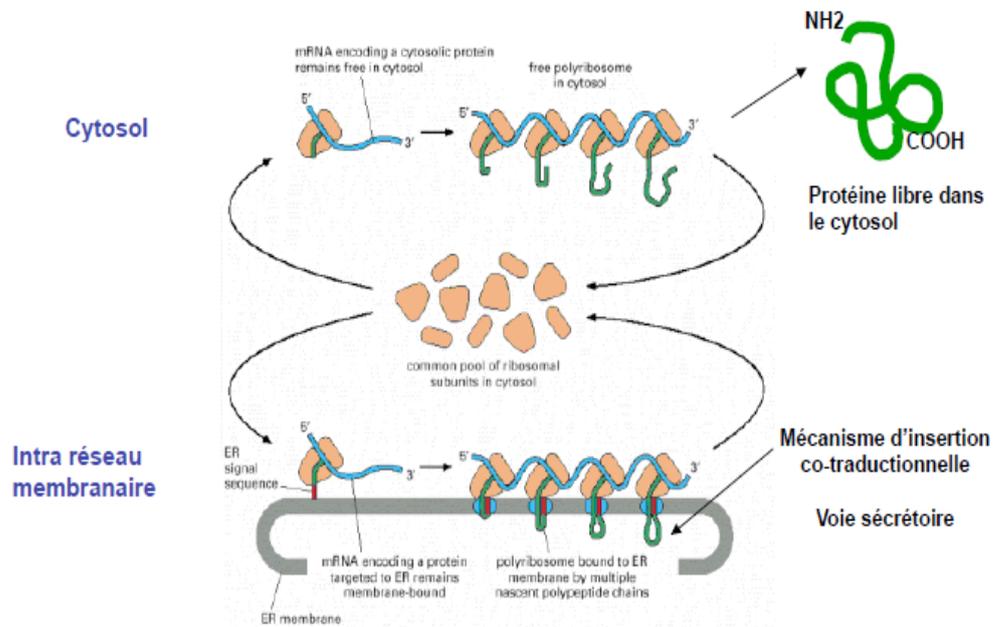
- Protéines solubles:
 - sécrétées vers l'extérieur par exocytose
 - dirigées vers la lumière des lysosomes
- Protéines transmembranaires ou lipides
 - membrane plasmique
 - membrane des lysosomes

○ D'autres protéines sont résidentes du RE
 Séquence signal de rétention dans le RE (KDEL en Ct) reconnue par un récepteur spécifique du RER

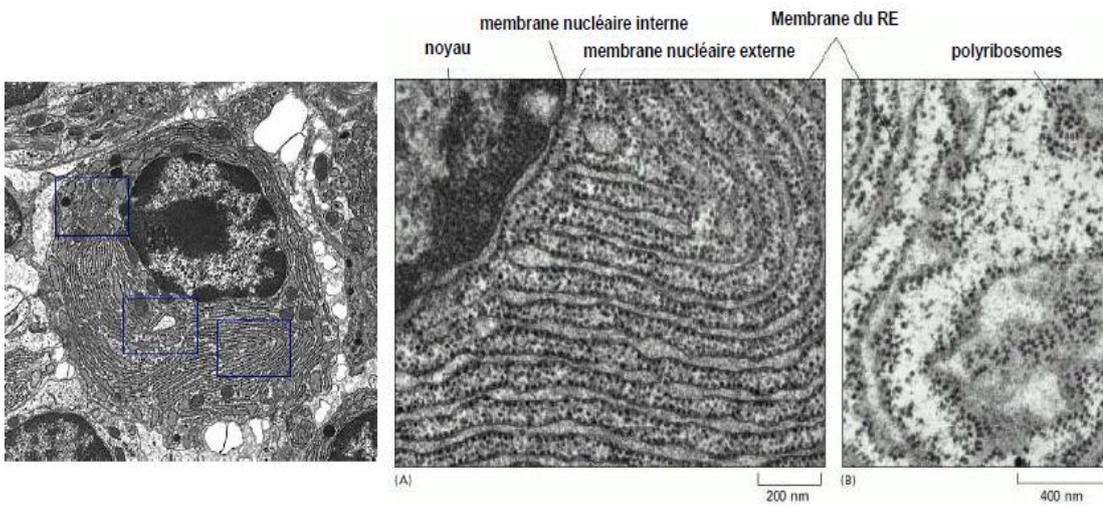


2. Synthèse des protéines

Deux voies de synthèse des protéines

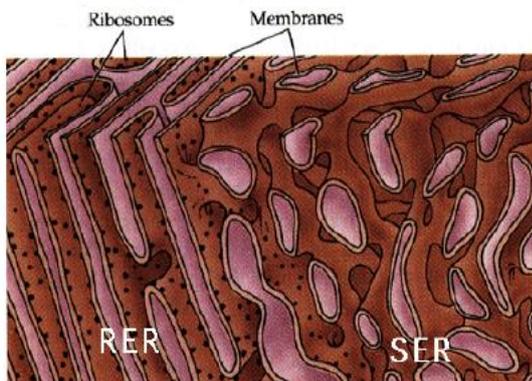
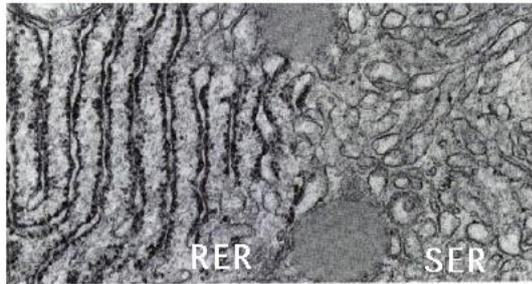


Le réticulum endoplasmique



- Ensemble polymorphe de cavités plus ou moins dilatées (cisternes)
 - Limité par une seule membrane
 - Compartiment formé d'un seul sac fermé
 - Peut représenter 50 - 60% de la surface des membranes cellulaires totales
-

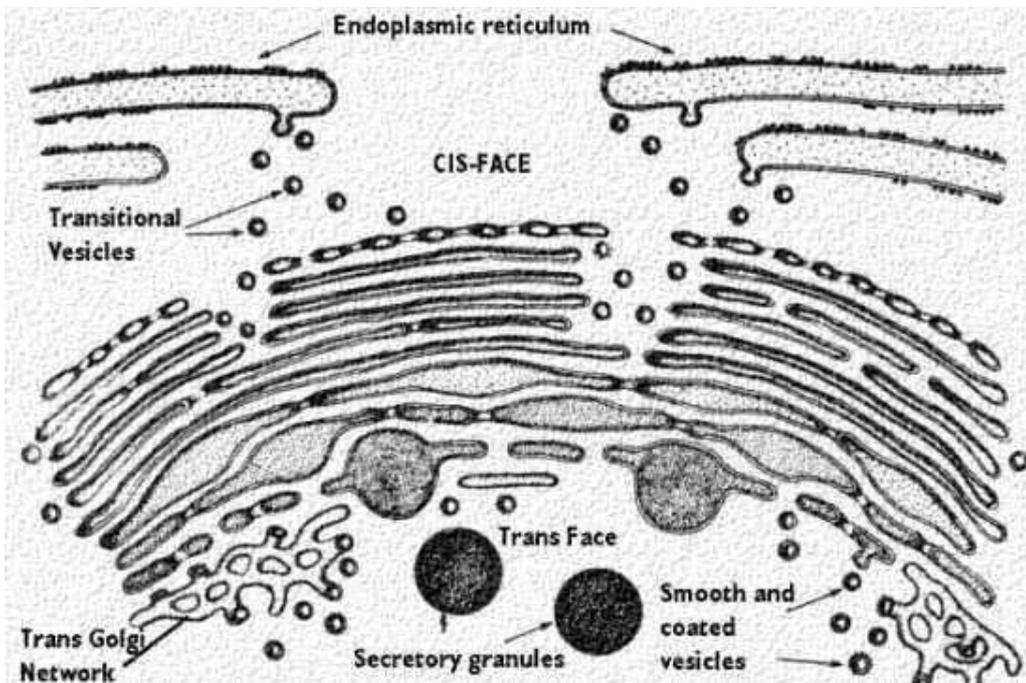
Deux types de RE



Le réticulum endoplasmique rugueux ou granulaire (RER)

Surface externe tapissée de ribosomes

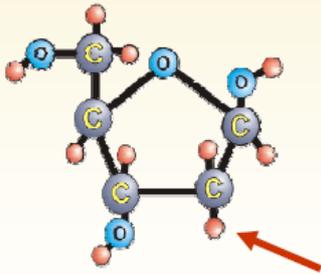
Le réticulum endoplasmique lisse ou agrulaire (REL)



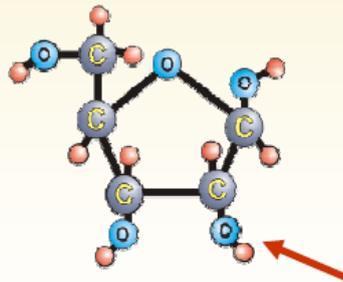
2.1 Etape nucléaire :

ARN diffère de l'ADN:

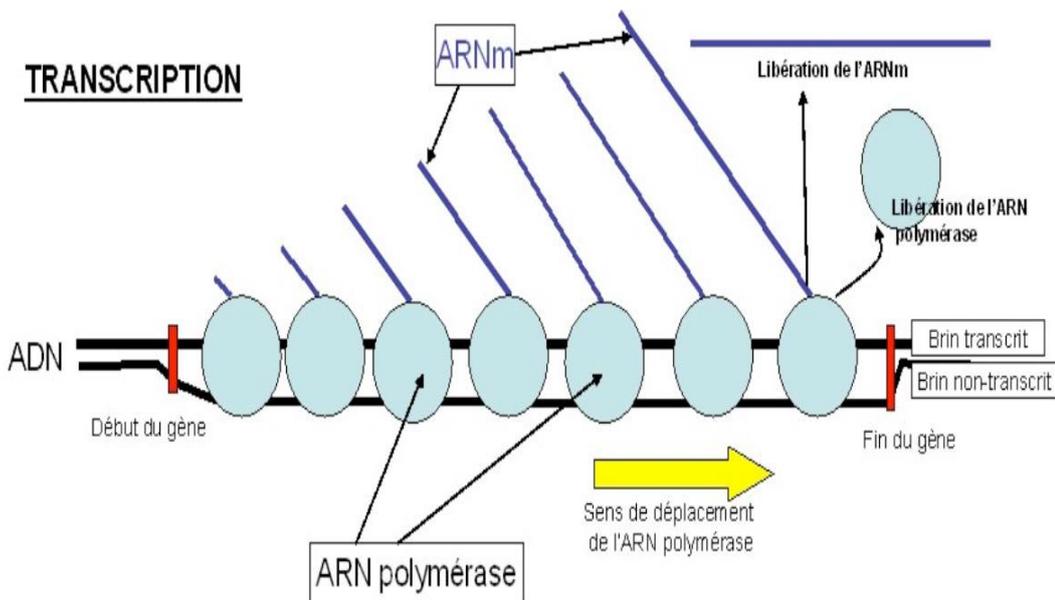
Sucre des nucléotides = **ribose** et non désoxyribose comme dans l'ADN d'où le nom ARN, acide **ribonucléique**.



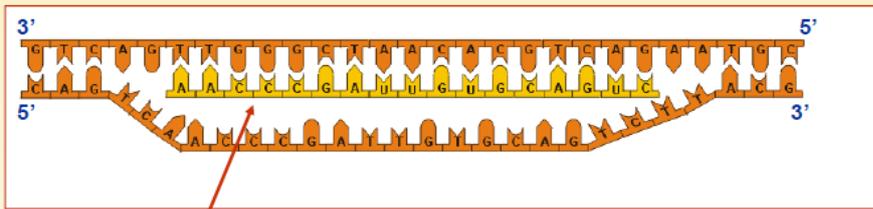
Désoxyribose



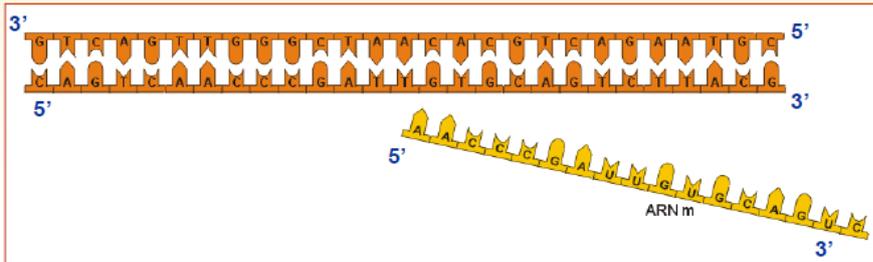
Ribose



L'ARNm peut sortir du noyau par les pores de l'enveloppe nucléaire



Copie du gène en ARN = **ARNm** (*ARN messenger*)



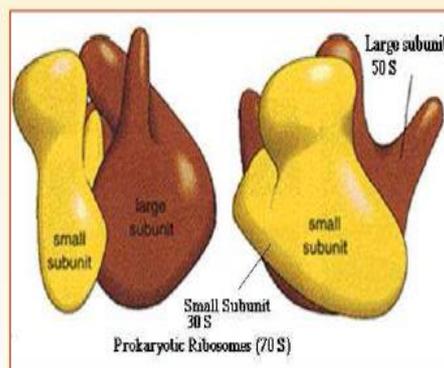
L'ARNm se détache et la molécule d'ADN se referme

2.2 Etape cytoplasmique

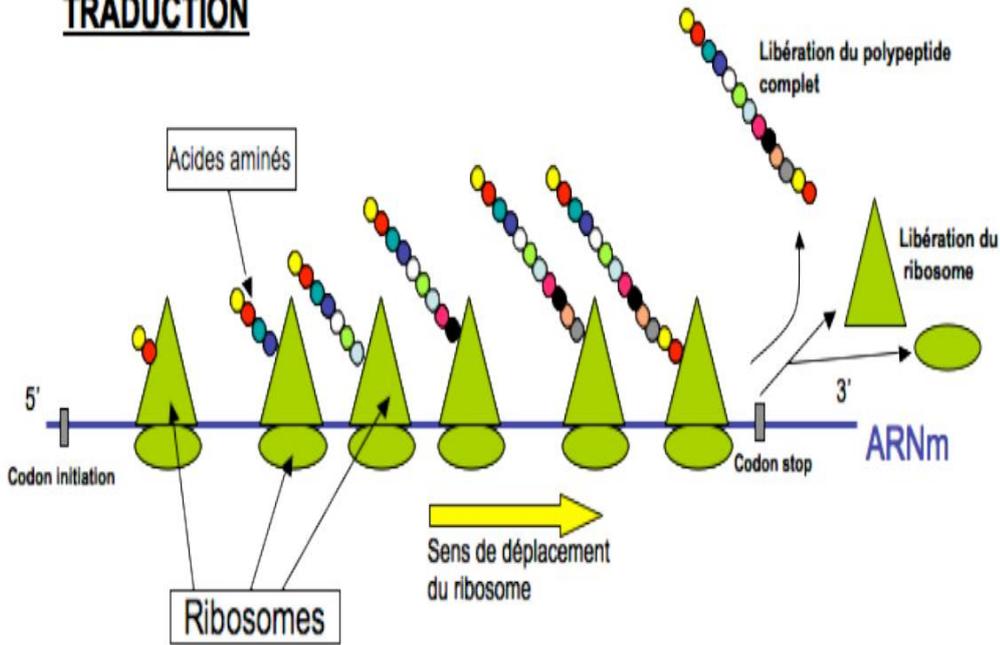
Les ribosomes

Plus petites structures cellulaires : visibles au microscope électronique seulement.

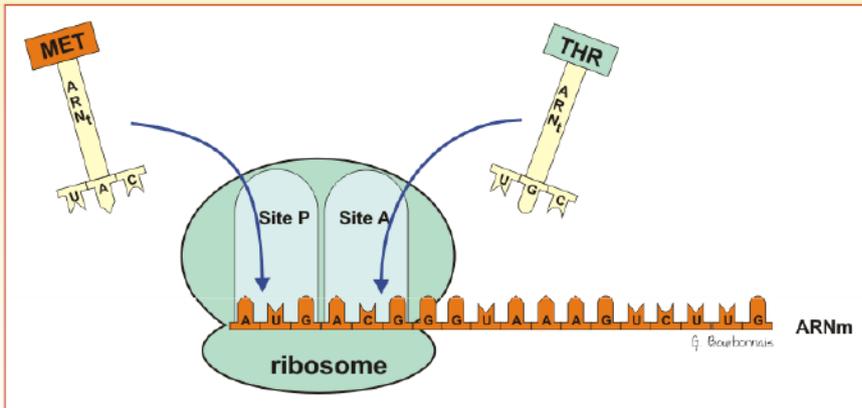
Formés de deux sous-unités: une petite et une grande



TRADUCTION



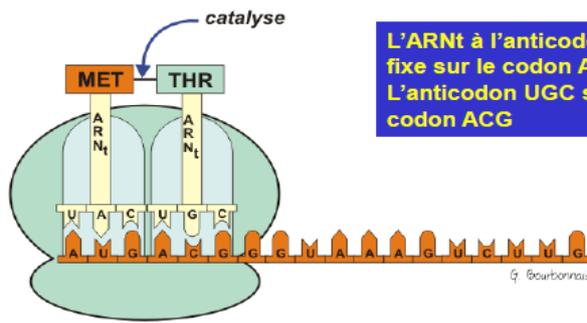
Mécanisme de la traduction



Le brin d'ARNm s'attache au ribosome.
En fait, il s'attache d'abord à la petite unité. C'est à ce moment que la grosse unité vient se fixer. Donc, les deux unités ne s'assemblent que lorsque l'ARNm se fixe à la petite unité.

Deux ARNt peuvent se fixer par leur anticodon sur l'ARNm au niveau du ribosome (un sur la zone appelée site P et l'autre sur la zone appelée site A).

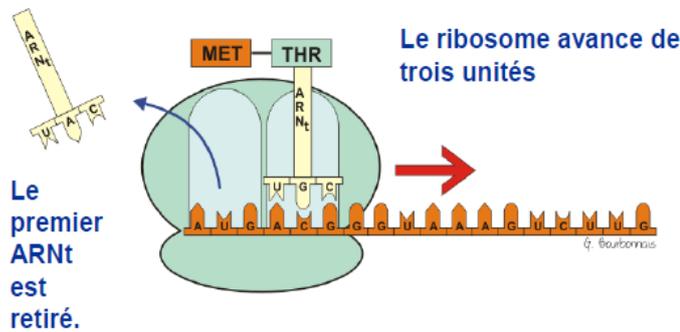
Liaison codon-anticodon de deux ARNt (il y a deux sites de liaison sur le ribosome).



L'ARNt à l'anticodon UAC se fixe sur le codon AUG.
L'anticodon UGC se fixe sur le codon ACG

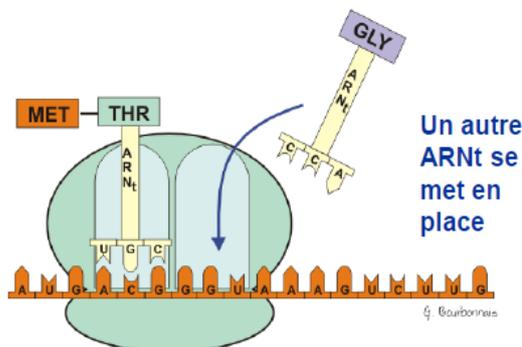
Chaque ARNt se fixe par son anticodon sur trois nucléotides de l'ARNm. Ces trois nucléotides de l'ARNm constituent ce qu'on appelle un codon.

Après leur fixation, les acides aminés qu'ils transportent sont reliés entre eux (le catalyseur est constitué d'une partie de l'ARN du ribosome et non d'une enzyme protéique).



Le premier ARNt est retiré.

Le ribosome avance de trois unités



Un autre ARNt se met en place

- Le code génétique est :
- -Universel
- -Non ambigu : à un codon correspond un seul et unique acide aminé
- -Dégénéré : à un acide aminé peuvent correspondre plusieurs codons
- -La nature dégénérée du code a pour conséquence sa redondance .

Cette traduction est réalisée par triplets de nucléotides, appelés codons.

le code génétique									
Première lettre (côté 5')	Deuxième lettre								Troisième lettre (côté 3')
	U		C		A		G		
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G

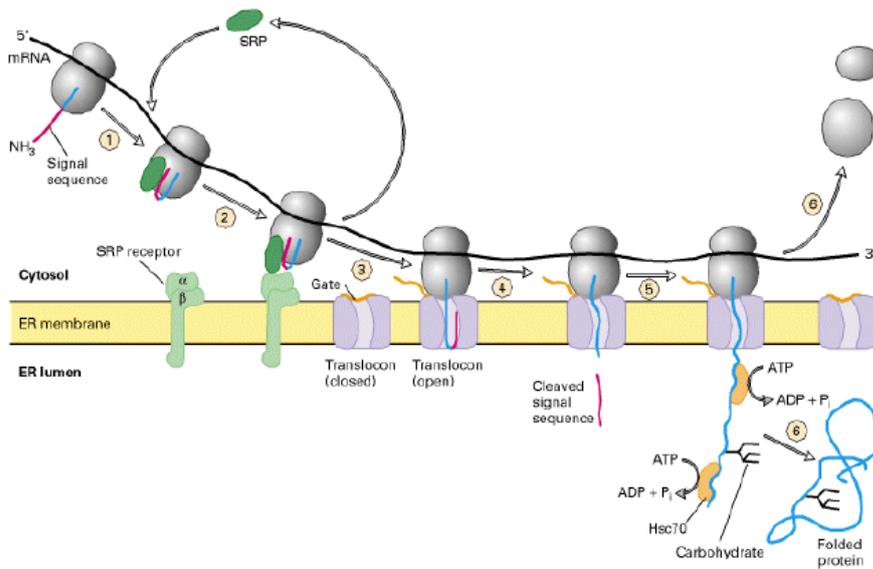
UAG = Ambre UGA = Opale UAA = Ocre

2. 3 Transfert des acides aminés :

Pour synthétiser la protéine, il faut:

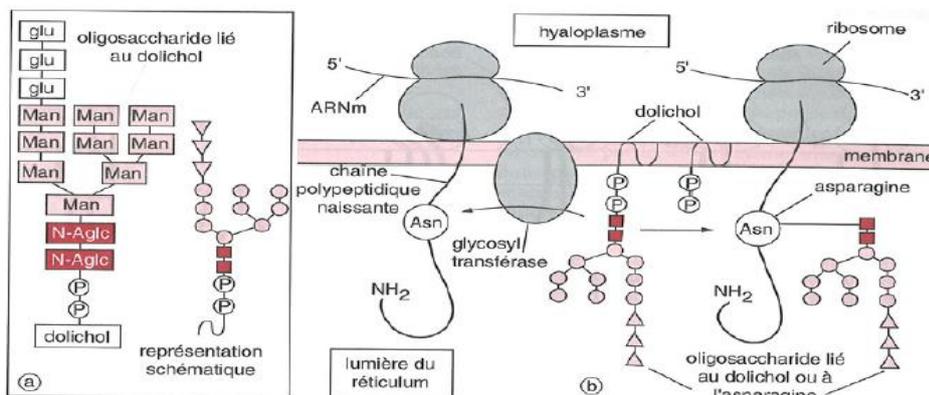
- ARNm = information (la recette)
- Ribosome = machine à assembler les acides aminés
- Acides aminés = pièces de construction
- ARNt (ARN de transfert) = molécules qui transportent les acides aminés du cytoplasme au ribosome où ils sont assemblés en protéine.

Le peptide signal et l'adressage au RE



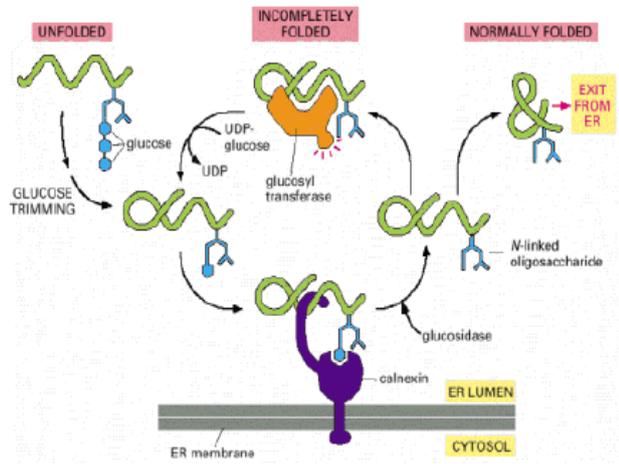
Le peptide signal sert de moyen de reconnaissance pour diriger les protéines sécrétées vers la membrane du RER.
Il guide aussi les précurseurs de toutes les protéines fabriquées dans le RER (solubles et membranaires)

Modification des protéines dans le RE: Glycosylation

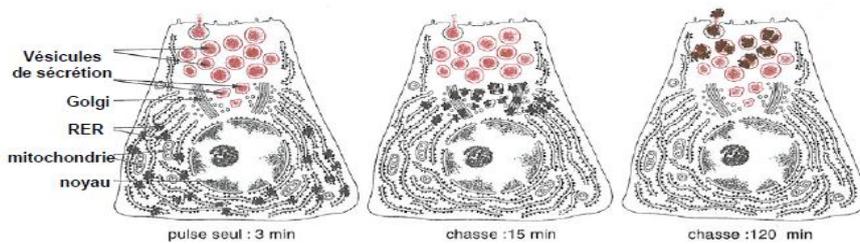


La fixation du motif oligosaccharidique sur la protéine a lieu sur un résidu asparagine.
On parle de N-glycosylation dans le RE.
D'autres enzymes, les glycosidases, élaguent ces motifs dans le RE puis par la suite dans le Golgi.

Glycosylation et contrôle du repliement des protéines



Les protéines sécrétées



Incorporation de leucine tritiée de type pulse-chasse suivie d'autoradiographie.
On observe un déplacement de la radioactivité dans le temps: RE > Golgi > lumière de la glande

Chapitre3: Relation structure-fonction de la cellule

Cours 10: Le système ubiquitine/protéasome

1. Introduction

Le système ubiquitine/protéasome joue un rôle majeur dans la protéolyse intracellulaire. De nombreux composants de ce système sont des complexes protéiques dont l'architecture multimérique et modulaire permet l'intégration fonctionnelle de plusieurs activités enzymatiques dans une même structure ou le partage d'un même module fonctionnel par plusieurs protéines. Ces propriétés concourent à l'étonnante efficacité et à l'extraordinaire spécificité de cette voie protéolytique.

La protéolyse intracellulaire est une fonction cellulaire essentielle. Au-delà de ses rôles reconnus depuis longtemps, comme l'élimination des protéines anormales ou surnuméraires, elle assure aussi une charge, dont l'importance biologique n'a été perçue que récemment, qui consiste en la destruction nécessaire et réglée de nombreuses protéines contrôlant des processus biologiques aussi importants que la prolifération, la différenciation, l'apoptose et la réponse au stimulus extracellulaire.

Chez les eucaryotes, l'un des acteurs majeurs de la protéolyse intracellulaire est un système multi-enzymatique sophistiqué, le système ubiquitine/ protéasome, qui fonctionne en deux grandes étapes.

2. Ubiquitine

L'ubiquitine est une protéine de 76 acides aminés servant, elle-même, de marqueur de protéines à éliminer.

3. Protéasomes

Les protéasomes sont des complexes enzymatiques multiprotéiques que l'on retrouve chez les eucaryotes, ainsi que chez quelques bactéries.

Leur fonction principale est de dégrader les protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes de manière ciblée.

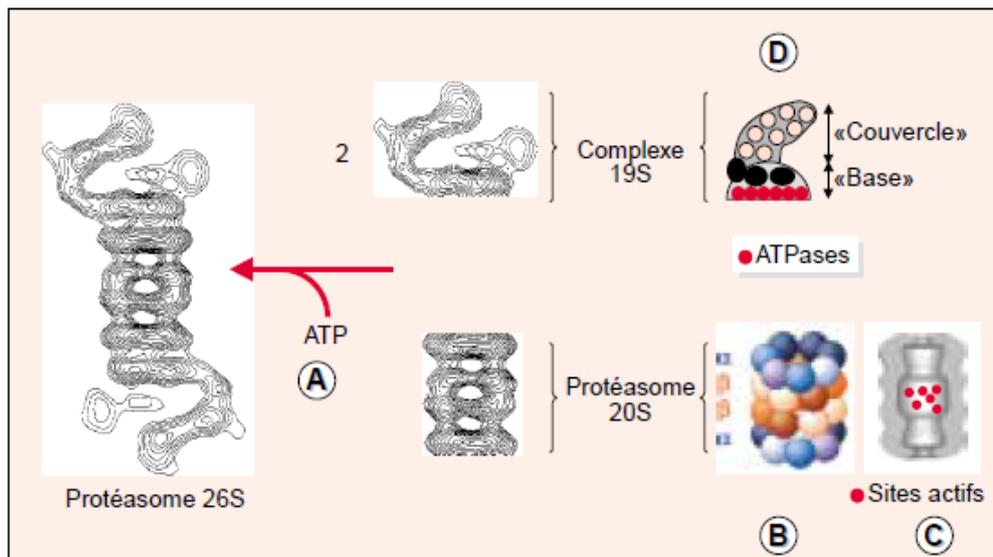


Figure 3. Organisation du protéasome 26S. Le protéasome 26S est formé par l'association du protéasome 20S et du complexe régulateur 19S. Cette association est dépendante de l'énergie (A). Sur la figure, le protéasome est présenté tel qu'il apparaît en microscopie électronique [16]. Il existe une certaine flexibilité dans l'interaction 20S/19S. Cependant, il n'est pas encore clair si cette possibilité de rotation possède un rôle fonctionnel. Le protéasome 20S est un cylindre creux formé par 4 anneaux (B) définissant une cavité interne composée de trois chambres. La chambre centrale est la plus grande et constitue le site d'hydrolyse des substrats (C); représentation en coupe). Les anneaux extérieurs sont composés de sous-unités dites de type α apparentées et sont identiques. Ils assurent l'association du 20S avec ses complexes régulateurs et contrôlent la pénétration des substrats dans la chambre de protéolyse par des mécanismes allostériques. Les deux anneaux internes sont eux aussi identiques entre eux et sont composés de sous-unités dites de type β présentant de fortes homologies structurales. Ils portent les activités protéolytiques du protéasome. Cinq activités catalytiques différentes ont été caractérisées biochimiquement à ce jour mais seulement 3 d'entre elles ont été localisées physiquement (activités chymotrypsine-like, trypsine-like et postglutamyl ou caspase-like) sur les sous-unités X, Y et Z. Ces dernières

4. Le processus d'ubiquitination

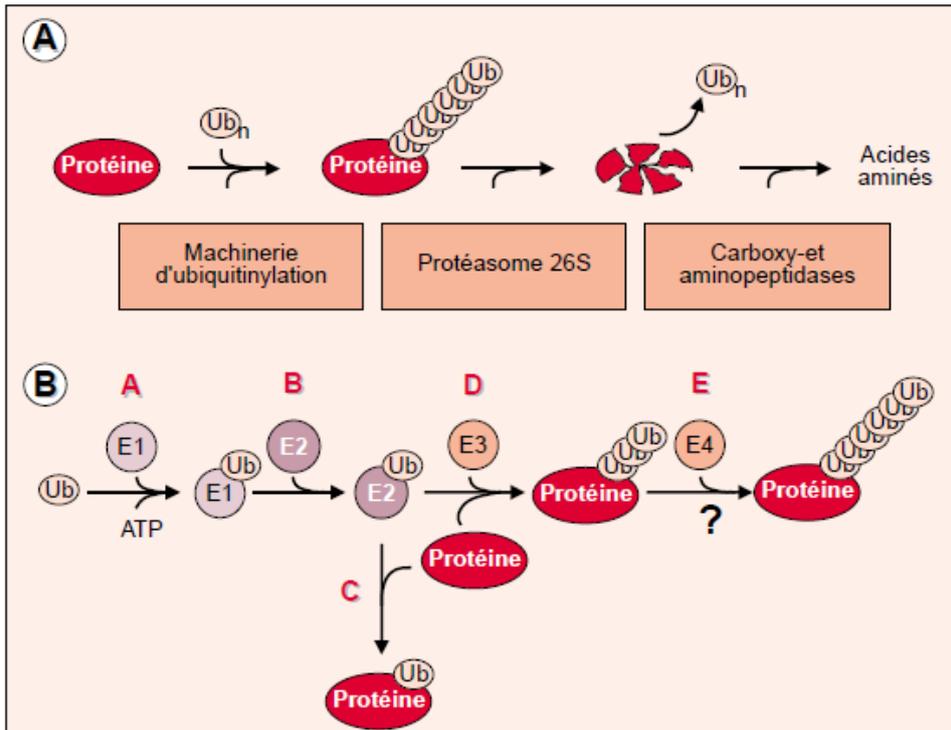


Figure 1. **Le système ubiquitine/protéasome.** **A. Les étapes de la dégradation des protéines ubiquitinylées.** Les protéines substrats sont marquées de manière covalente par des chaînes d'ubiquitine. Il n'est pas exclu que l'ajout de chaînes puisse intervenir à différents sites sur le même substrat. Dans de nombreuses situations, l'ubiquitinylation est hautement réglée tant au niveau des substrats qu'à celui des enzymes d'ubiquitinylation dont, respectivement, la reconnaissance et l'activité peuvent être modulées par les cascades de signalisation intracellulaire. Les protéines ubiquitinylées sont reconnues par le protéasome 26S qui les hydrolyse en oligopeptides de 3 à 20 acides aminés tandis que l'ubiquitine est recyclée. Les produits de protéolyse sont ensuite dégradés en acides aminés par des carboxypeptidases et des aminopeptidases cellulaires. **B. La cascade des enzymes d'ubiquitinylation.** E1 (ubiquitin-activating enzyme) active l'Ub et la fixe par une liaison thioester (a), puis la transfère sur une E2 (ubiquitin-conjugating enzyme ou Ubc), qui fixe également l'Ub par un thioester (b). Parfois, in vitro, l'E2 peut transférer seule l'Ub sur la protéine (c), mais cette réaction est généralement peu efficace. Dans la grande majorité des cas, un troisième facteur (dit E3, ou ubiquitin-protein ligase) est nécessaire pour l'ubiquitinylation efficace du substrat (d). Enfin, un dernier composant, dit E4, a récemment été identifié [24] et jouerait un rôle dans l'allongement des chaînes de poly-Ub de certains substrats (e).

Chapitre3: Relation structure-fonction de la cellule

Cours 11: Mitochondrie

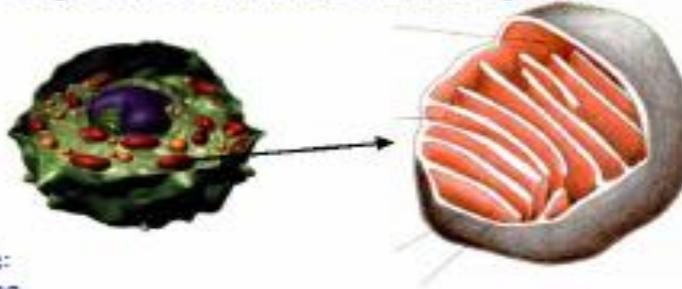
1. Caractéristiques générales

- *Organite cytoplasmique à double membranes
- *Uniquement chez les eucaryotes
- *Dans tous les types cellulaires sauf les globules rouges
- *Chaque cellule contient 1000 à 3000 mitochondries selon les types cellulaires
- *Production énergétique de la cellule (ATP)
- *Possèdent son propre génome (semi autonome)
- *Se déplacent grâce aux interactions avec le cytosquelette.

2. Historique

Mitochondrie

Benda 1902 donne le nom de mitochondrie
Du grec mitos: filament, et kondria: granule



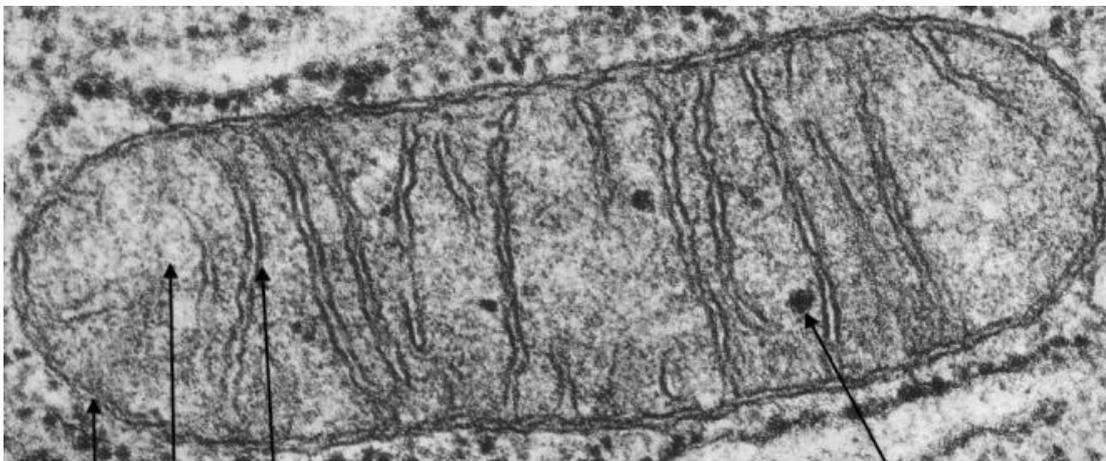
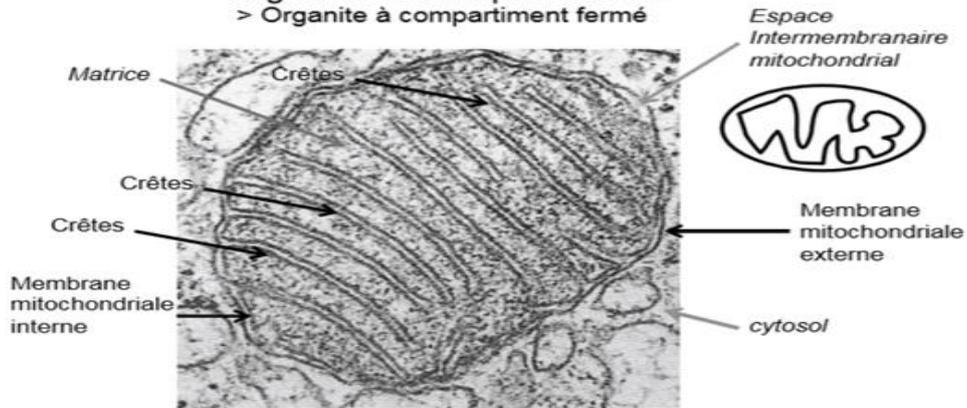
Est un organe:

- Semi autonome
- Spécifique des eucaryotes aérobies
- Pas chez les procaryotes
- L'ADN est d'origine maternelle
- Est le principale fournisseur d'énergie de la cellule

3. Morphologie

Ultra structure mitochondriale

Organisation compartimentée
> Organite à compartiment fermé



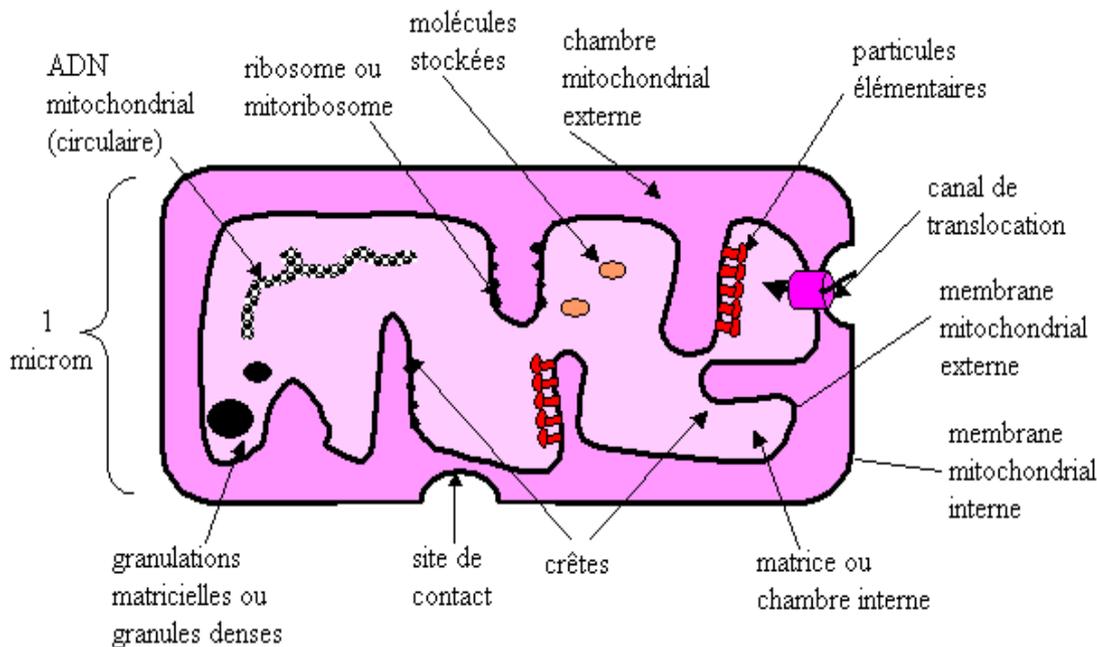
mitochondrie (MET X 20 000)

1

2

3

4



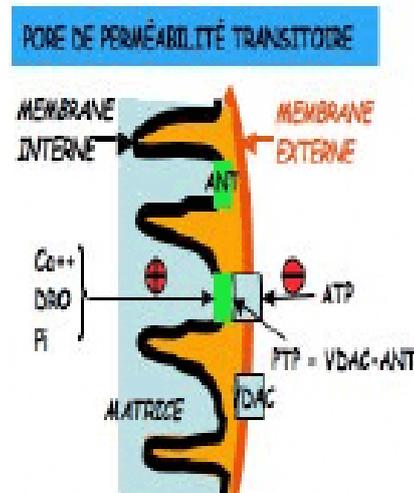
La membrane mitochondriale externe

- Elle est constituée: **Protéines** (60%), et lipides 40%
- Des porines 30KDa: transport passif de molécules avec un PM de moins de 10 KDa.
- Des pores anioniques voltage-dépendants (VDCA) chez la levure et chez l'homme PTP permeability transition pore.
- Des récepteurs d'importation TOM, reconnaissent les séquences d'adressage des protéines d'origine cytosolique destinée au mito.
- Des complexes d'importation du cholestérol, pour la synthèse des stéroïdes
- La protéine bcl-2 blocage de l'apoptose
- Une acyl-CoA synthétase: elle active les acides gras en les transformant en acyl-CoA.
- Porines capables de se lier à MAPs
- Des molécules de cytochrome b5 qui participent aux réactions de transfert des électrons

La membrane mitochondriale interne

a) Morphologie

- Elle est formée crêtes, dirigés vers l'intérieur de la mitochondrie et
- Le nombre de crêtes varie selon l'activité mitochondriale (respiration cellulaire, oxydation des acides gras...).
- Les crêtes se présentent sous des formes très variées:
 - En forme de bouteilles aplaties
 - Sacculaires
 - Lamellaires comme dans les myosites
 - Tubulaires, dans les cellules qui secrètent des stéroïdes



Grâce aux crêtes, la membrane interne est multipliée par cinq

Composition Membrane interne

Elle est imperméable aux:

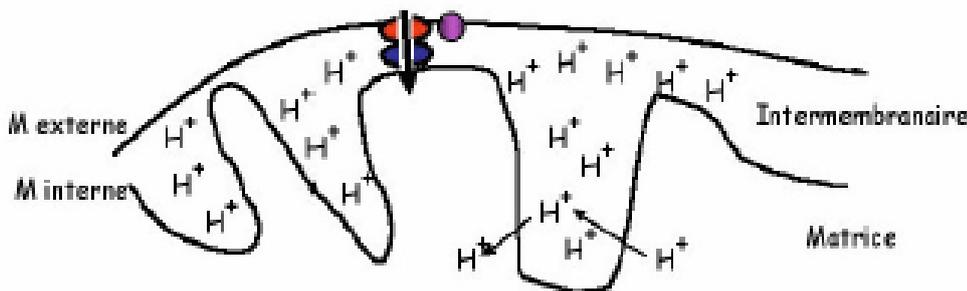
- Protons, aux coenzymes (NAD et NADH₂), aux nucléotides (AMP, ADP, ATP, GDP, GTP), au malate, au fumarate, à l'oxaloacétate...

Un soixante de protéines constituent la MI elles sont en majorité hydrophobes:

- Cytochromes P450: son site actif est localisé dans la matrice, enzymes de la synthèse des hormones stéroïdes.
- Adrenoxine et d'adrenoxine réductase, transports des électrons entre le NADPH et le cytochrome P450
- Les antiports ATP/ADP

L'espace inter membranaire

- Très étroit lieu de transit pour molécules de taille inférieur a 10000 daltons
- Contiennent des ions H^+
- Protéines comme:
 - Cytochrome C
 - Les procaspases impliqués dans l'apoptose
 - Créatine kinase
 - Myokinase
 - Cytidine diphosphate kinase



La matrice

Ce compartiment contient:

- Des molécules d'ADNmt circulaire
- Des molécules d'ARNmt et des ARNt
- Des mitoribosomes
- Toutes les enzymes impliqués dans la réplication, la transcription et la traduction de l'ADNmt
- Des granulations denses, accumulation des cations, calcium et magnésium
- Des enzymes de l'oxydation de l'acide pyruvique, dans la β -oxydation des acides gras
- La succinate déshydrogénase impliquée dans le cycle du Krebs, et des NADH et NADPH mt: transports des électrons

Le génome mitochondriale

L'ADNmt

- Est circulaire, bicatenaire:
- 16 Kb chez l'homme
- 63 Kb chez *Neurospora crassa*
- 78 Kb chez *Saccharomyces cerevisiae*
- 4 à 5 molécules d'ADN par mito des hépatocytes
- ADN associé à une histone mitochondriale

Les gènes

- Les gènes ne possèdent pas des introns comme les Procaryotes
- Le brin lourd ou H code pour:
 - a. 12 sous-unités de la chaîne respiratoire
 - b. Les ARN ribosomiaux
 - c. 14 ARN de transfert
- Le brin léger ou L contient 9 gènes:
 - a. Un gène code les sous-unités du complexe I de la chaîne respiratoire
 - b. 8 pour les ARNt

Le génome mitochondrial ne fonctionne pas comme celui du noyau:

Le code génétique est différent, le même codon ne code pas les mêmes amino acides

Les ARNm ne possèdent ni séquence initiale, ni séquence terminale
Il n'existe qu'un seul promoteur par brin d'ADN

500 protéines sont synthétisées dans le cytosol et transférées aux mitochondries

Transmission du génome mitochondriale

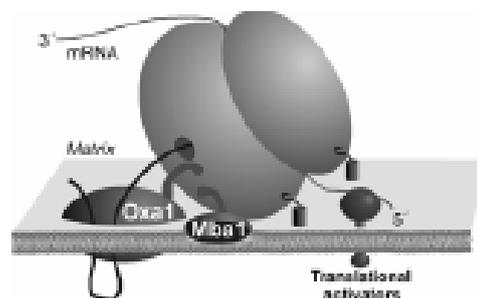
Chez les mammifères, les mito sont transmises par la mère

Les mitoribosomes

Deux sous-unités:

- 25 à 33 S
- 35 à 45 S

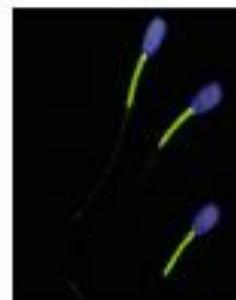
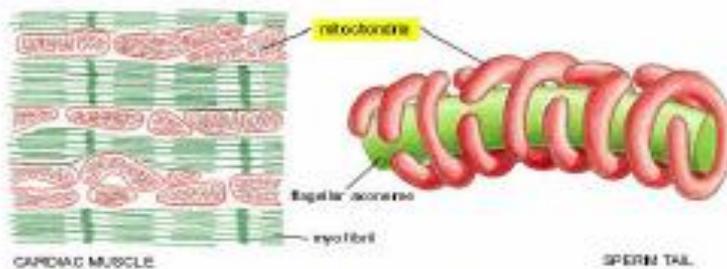
La quasi totalité des protéines des mitoribosomes, est cytoplasmique



Synthèse, par la mitochondrie, des protéines mitochondriales

- Génome mt humaine 16569pb
2 ARNr, 22ARNT et 10 polypeptides.
Une partie des sous-unités des protéines est codé par l'ADN nucléaire.
- Les acides aminés nécessaires pour la synthèse sont importés du cytosol
- L'ARNm est polymérisé à partir d'une enzyme d'origine cytosolique
- Comme dans les bactéries le codon d'initiation est la n-formyl-méthionine et non la méthionine chez les eucaryotes
- Le code génétique de l'ADNm diffère de celui de l'ADN nucléaire.

4. Localisation



Taille varie entre 0,5um a 7um

spermatozoïdes

Leur activité varie avec la cellule

Leur localisation cellulaire dépend de la demande d'énergie.

5. Fonctions des mitochondries

1. Respiration cellulaire
2. Fonctions de synthèse

3. Régulation calcique

4. Mitochondrie et vieillissement (Apoptose)

Chapitre4: Glycosylation des macromolécules et rôle biologique

Cours 12: Glycoprotéines, glycolipides

I Glycoprotéines

1. Définition Glycoprotéines

Une glycoprotéine est une protéine portant un groupement de polysaccharides et une chaîne polypeptidique. C'est un hétéroside formé d'un motif glucidique fixé de façon covalente à une chaîne polypeptidique.

2. Principales glycoprotéines

a*Les hormones hypophysaires : LH et FSH (hormones sexuelles)

b* Les glycoprotéines du plasma

c* la thyroglobuline =produite dans la glande thyroïde

d*Les glycoprotéines lectines

e*ribonucléase et la désoxyribonucléase, produites par le pancréas

3. Types de liaison de glycosylation

a. N-glycosylation

b. O-glycosylation

4. Lieu de la Glycosylation

Le sucre situé le plus à l'extérieur d'une chaîne glucidique liée à une protéine est souvent l'acide N-acétylneuraminique, chargé négativement, qui aide à tenir les protéines éloignées les unes des autres.

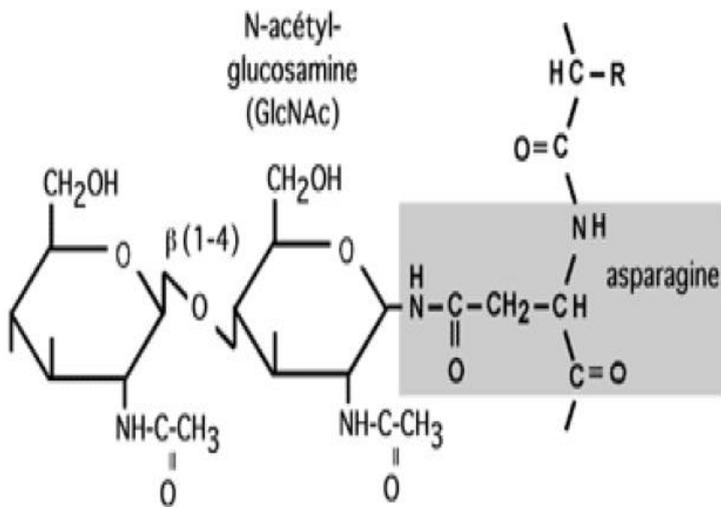
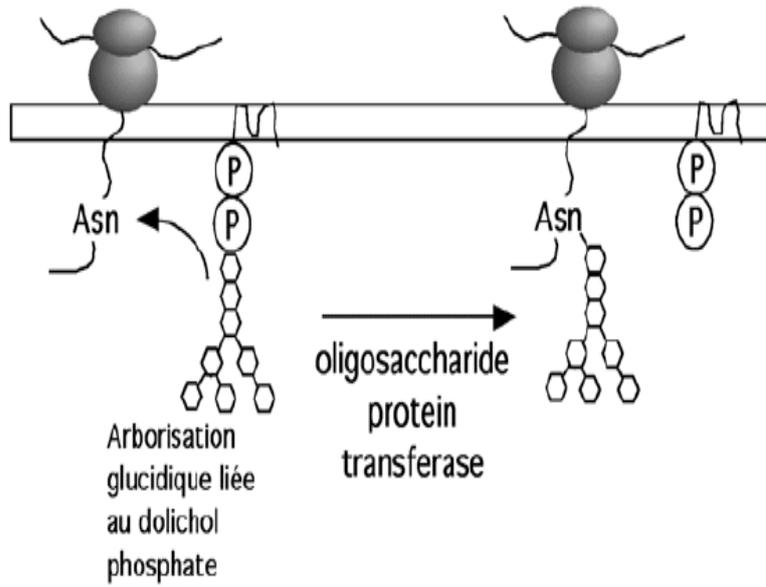
La glycosylation des protéines est présente dans toutes les cellules eucaryotes.

Elle se retrouve aussi chez les bactéries, une découverte assez récente d'ailleurs.

La majeure partie des glycoprotéines se trouve sur la face externe de la membrane plasmique, avec la partie glycosylée pendouillant dans le milieu extracellulaire;

Il existe cependant aussi des glycoprotéines intracellulaires.

5. Mécanisme de la glycosylation (voir Fig.)



6. Intérêt de la glycosylation

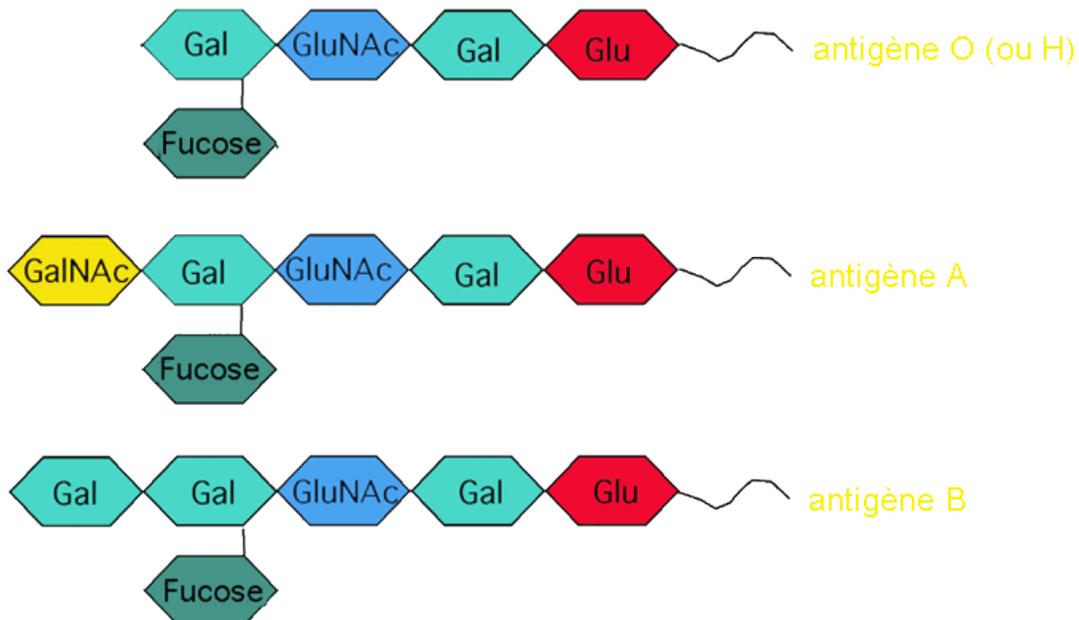
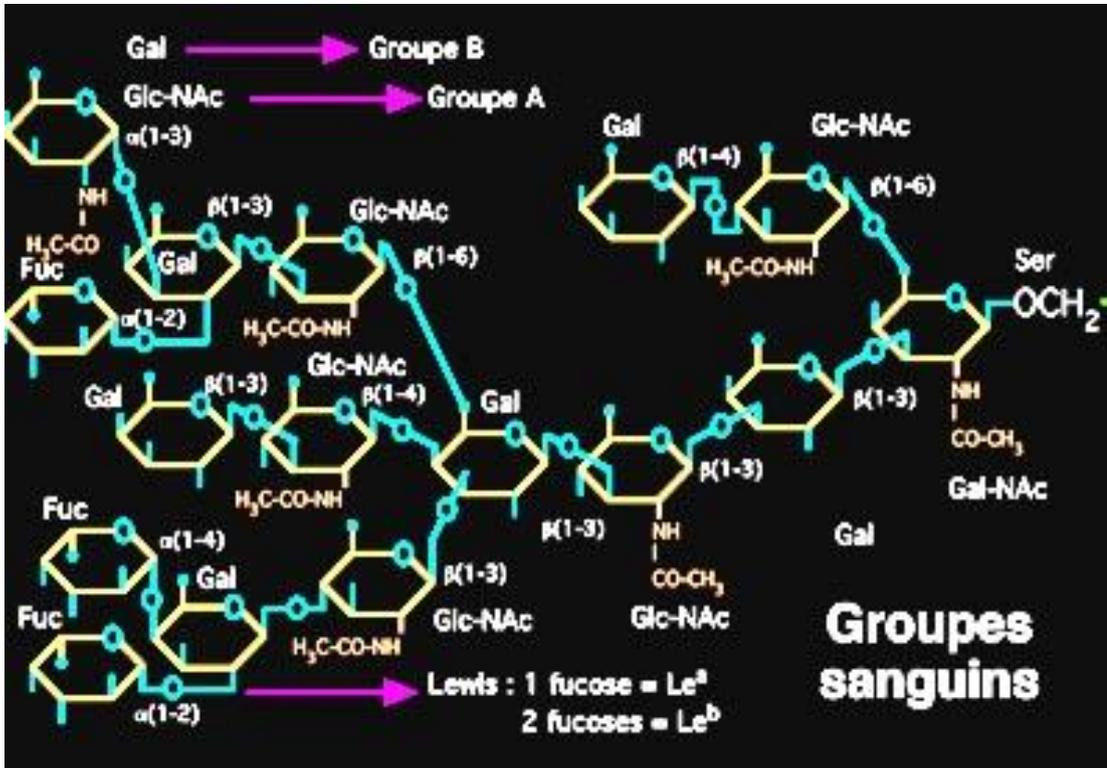
*Elles permettent la reconnaissance spécifique par d'autres protéines comme les lectines.

*Elles interviennent dans l'interaction cellule-cellule : contact, transfert d'information, ...

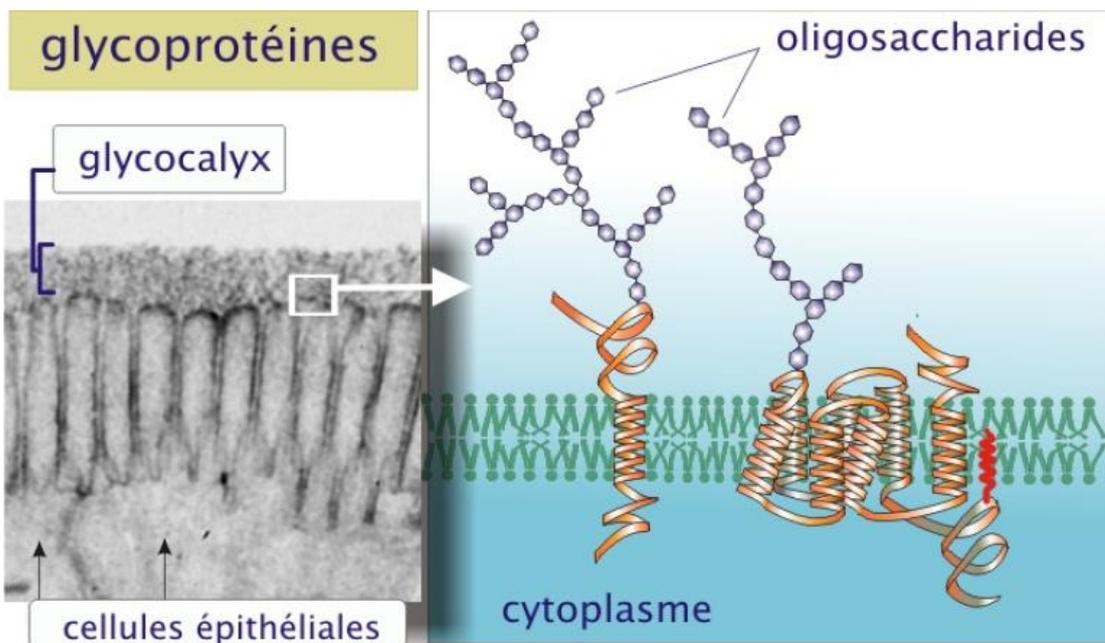
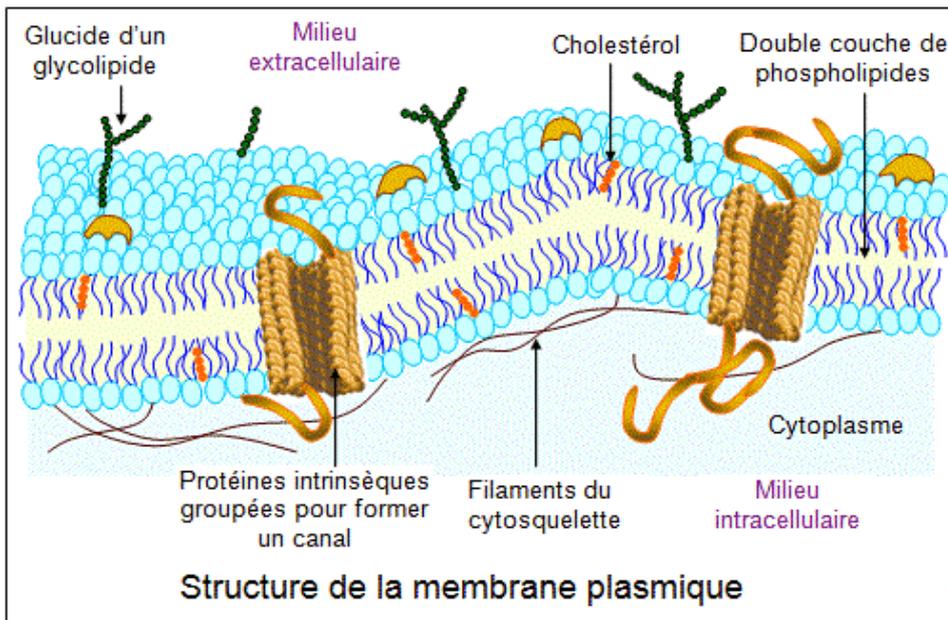
*Elles influencent le repliement des protéines.

*Elles protègent les protéines contre les protéases.

7. Glycoprotéines des groupes sanguins



8. Glycoprotéines des membranes cellulaires



II Glycolipides

1. Définition

Les **glycolipides** résultent essentiellement de l'estérification ou de l'amidification d'acide gras par des oses ou des sucres aminés.

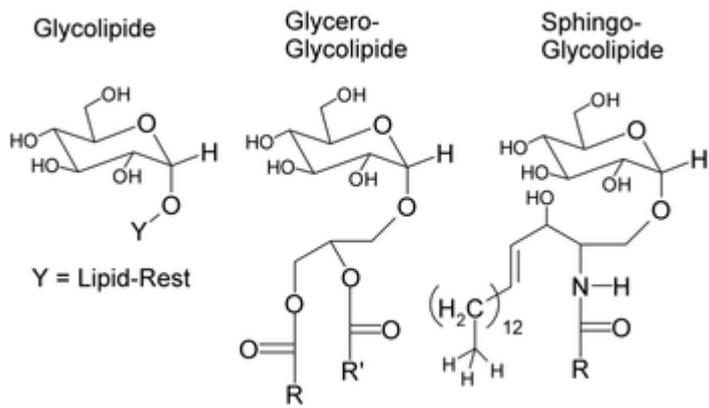


Fig. Glycolipides

2. Rôle biologique

Les glycolipides jouent un rôle dans la reconnaissance moléculaire au niveau des membranes cellulaires.

Quelques groupes de glycolipides :

- Galactolipide
- Glycosphingolipide
- Glycosylphosphatidylinositol

Chapitre5: Transduction de signal et régulation de la fonction cellulaire

Cours 13: Amplification du signal via les seconds messagers

a-Cascade phospholipases C et D

1. Introduction:

La transduction de signal désigne le mécanisme par lequel une cellule répond à l'information qu'elle reçoit, par des agents chimiques ou autres signaux. Elle commande une cascade de signaux secondaires, internes à la cellule ("signalling") ou externes (ex: action sur d'autres types cellulaires via des interleukines), et des processus cellulaires internes (métabolisme, cycle cellulaire,...).

2. Principaux mécanismes de transduction du signal:

- ⊙ Signalling calcique (Ca^{2+})
- ⊙ Signalling par les Protéines G
- ⊙ Protéines kinases
- ⊙ Phospholipases

3. Les Phospholipases

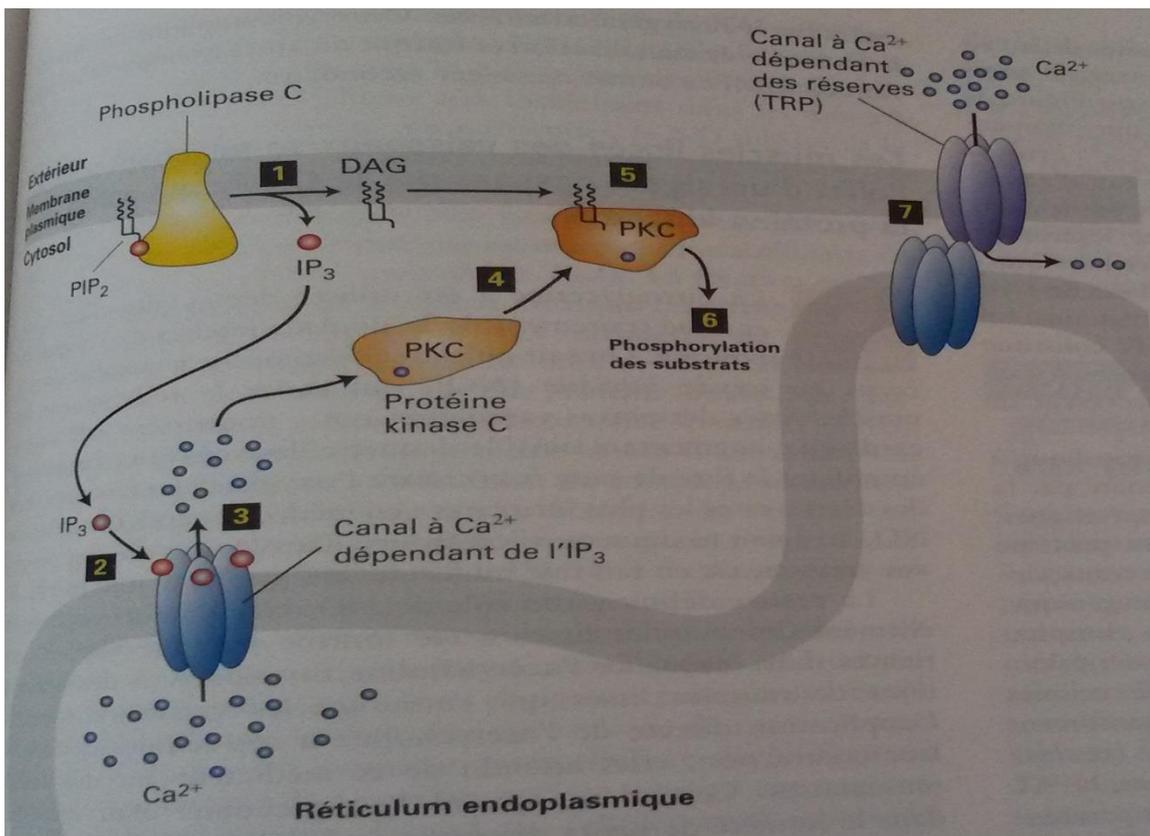
- ⊙ Les Phospholipases sont des enzymes qui hydrolysent les phospholipides. On distingue selon le site d'action de l'enzyme :
- ⊙ La phospholipase A1 (PLA1)
- ⊙ La phospholipase A2 (PLA2)
- ⊙ La phospholipase B (PLB)
- ⊙ La phospholipase C (PLC)
- ⊙ La phospholipase D (PLD)

4. La phospholipase C

- ⊙ La phospholipase C est un enzyme cytosolique a translocation membranaire lorsqu'il est activé.
- ⊙ Cet enzyme catalyse la réaction d'hydrolyse du PIP2 (phosphatidylinositol 4,5-biphosphate), localisé dans la membrane cellulaire, en IP3 (inositol-1,4,5-triphosphate) et DAG (1,2-diacylglycérol ou diglycéride).

La cascade de signalisation

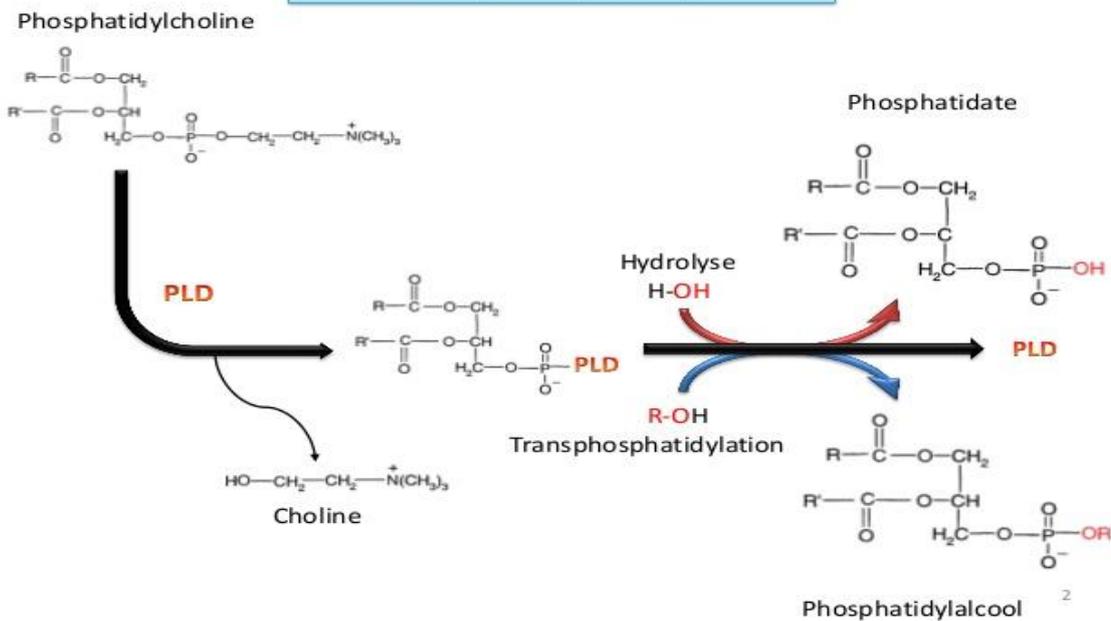
- ⊙ fixation d'un hormone sur un récepteur couplé au protéine G situé sur la membrane plasmique.
- ⊙ la fixation active la protéine G qui est constitué de plusieurs sous-unités(α - β - γ) la sous-unités α active la PLC.
- ⊙ La PLC clive la PIP₂ en donnant l'IP₃ et le DAG.



5. La phospholipase D

- ⊙ Une phospholipase D (PLAD) est une hydrolase de la membrane plasmique qui libère dans le cytosol la choline d'une phosphatidylcholine en laissant un acide phosphatidique résiduel :

Activité phospholipase D



b-Cascades Phospholipases A2/ eicosanoïdes

1-Phospholipases A2

- Les phospholipases A₂ se trouvent dans la plupart des tissus des mammifères ainsi que dans les venins d'insectes et de serpents¹. Ces derniers contiennent de grandes quantités de mélittine, un peptide de 26 résidus d'acides aminés qui joue le rôle d'activateur des phospholipases A₂.
- Lorsque l'acide gras libéré de la position 2 du glycérol est l'acide arachidonique, la métabolisation de celui-ci par une cyclo-oxygénase ou une lipoxygénase conduit à des eicosanoïdes, parmi lesquels des prostaglandines et des leucotriènes, qui sont des médiateurs de l'inflammation². C'est l'une des raisons des réactions inflammatoires violentes qui accompagnent les morsures de serpents et les piqûres d'insectes³. Certaines isoformes des phospholipases A₂ pourraient favoriser la genèse de l'athérome⁴, d'autres seraient protectrices⁵.

2-Définition des eicosanoïdes

- Les Eicosanoïdes sont des molécules-sigaux lipidiques basés sur un squelette à 20 atomes de Carbone, impliqués dans un grand nombre de processus physiologiques et pathologiques (inflammation, douleur,...).
- Ils sont synthétisés à partir d'Acides Gras Polyinsaturés à 20 Carbones dans presque toutes les cellules de l'organisme. Ils agissent de manière autocrine et paracrine car *leur demi-vie est très courte (~min)*.

- Il existe 2 grandes familles d'Eicosanoïdes :

-

- 2.1. Les Prostanoïdes, subdivisés en :

- Ø Prostaglandines

- Ø Prostacyclines

- Ø Thromboxanes

2.2. Les Leucotriènes

3. Effets sur différents processus physiologiques

Les Prostanoïdes (PGE2, PGI2)

- · Inhibent la sécrétion de HCl et de Pepsine
- · Stimulent la sécrétion de Bicarbonates
- · Stimulent la production du mucus protecteur
- · Stimulent l'irrigation de la muqueuse
- à Effet protecteur sur la muqueuse gastrique

Chapitre5: Transduction de signal et régulation de la fonction cellulaire

Cours 14: Amplification du signal via les cascades de MAP kinases

Protéine Kinase (A, B, C, CAM, MAP)

1. Introduction :

Les protéines kinases sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un groupe phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) sur l'hydroxyle des chaînes latérales des acides aminés ayant une fonction alcool : sérine, thréonine et tyrosine.

Les protéines kinases sont impliquées dans la régulation de l'activité des protéines cibles.

La phosphorylation est une modification post-traductionnelle capitale des protéines, qui intervient dans un très grand nombre de processus cellulaires (différenciation, division, prolifération, apoptose, ...) et en particulier dans les mécanismes de signalisation.

La phosphorylation induit des modifications structurales donc fonctionnelles très importantes de la protéine cible qui ont pour conséquences :

*Une augmentation ou une inhibition de son activité enzymatique

*Un changement de sa localisation cellulaire dans certains cas (facteurs de transcription par exemple)

_ L'association avec d'autres protéines.

La phosphorylation est une modification qui est reversée par la déphosphorylation catalysée par les protéines phosphatases.

2. Protéine Kinase A

La protéine kinase A (PKA) réfère à la famille d'enzymes dont l'activité est dépendante du niveau d'AMP cyclique (AMPC) dans la cellule.

La protéine kinase A a de nombreuses fonctions dans la cellule, en particulier elle régule les métabolismes du glycogène, du sucre et des lipides.

2. Protéine Kinase B

Akt ou protéine kinase B (PKB) ; C'est une protéine essentielle dans la signalisation des cellules des mammifère. Akt1 est impliqué dans la voie de signalisation de la survie cellulaire, en inhibant l'apoptose.

Akt1 est également capable d'induire la biosynthèse des protéines, et est de ce fait un élément clef dans les phénomènes cellulaires conduisant à l'hypertrophie des muscles squelettiques et la croissance des tissus en général. À partir du moment où Akt peut bloquer l'apoptose et par là favoriser la survie cellulaire,

Akt2 est un facteur impliqué dans la signalisation cellulaire de l'insuline. Il est nécessaire au transport du glucose.

3. Protéine kinase C

Les protéines kinases C (PKC) sont des enzymes cytoplasmiques à activité sérine thréonine kinase dont l'implication dans l'oncogenèse s'avère d'analyse complexe. Des dérégulations d'expression de certaines PKC ont été rapportées dans différentes tumeurs, mais il existe une grande variabilité des rôles de ces enzymes selon l'isoforme considéré ou le type cellulaire étudié (action pro- ou antiproliférative).

Même si la compréhension du rôle des PKC dans le développement tumoral est encore incomplète, différents agents sont dès à présent en cours d'évaluation. Cette revue propose une synthèse des données disponibles, insistant tout particulièrement sur les résultats cliniques.

4. Protéine kinase CAM

Les protéines kinases Ca^{2+} /calmoduline-dépendantes ou CAM kinases sont des kinases Sérine-Thréonine-dépendantes régulées par le complexe Ca^{2+} /calmoduline.

La CaMKII est impliquée dans de nombreuses cascades de signalisation, et est un médiateur putatif important de l'apprentissage et de la mémoire.

La CaMKII est aussi nécessaire pour l'homéostasie calcique, et la recapture du calcium dans les cardiomyocytes le transport d'ions chlore dans les épithéliums, la sélection positive des cellules T, et l'activation des cellules T CD8.

5. Protéine kinase MAP

Les Mitogen-activated protein kinases (MAPK) sont un ensemble de protéines kinases nécessaires à l'induction de la mitose dans les cellules eucaryotes.

Les MAP-K sont impliquées dans un certain nombre d'évènements de la vie de la cellule, comme la mitose, mais aussi très liées à des phénomènes apoptotiques, la différenciation ou encore la survie cellulaire. Ceci se fait en réponse à divers signaux externes : des facteurs mitogènes (le PDGF, par exemple), le stress osmotique cellulaire, le choc thermique ou encore un certain nombre de cytokines.

Les MAP-K sont retrouvées dans des cellules animales, végétales, humaines et dans les champignons.

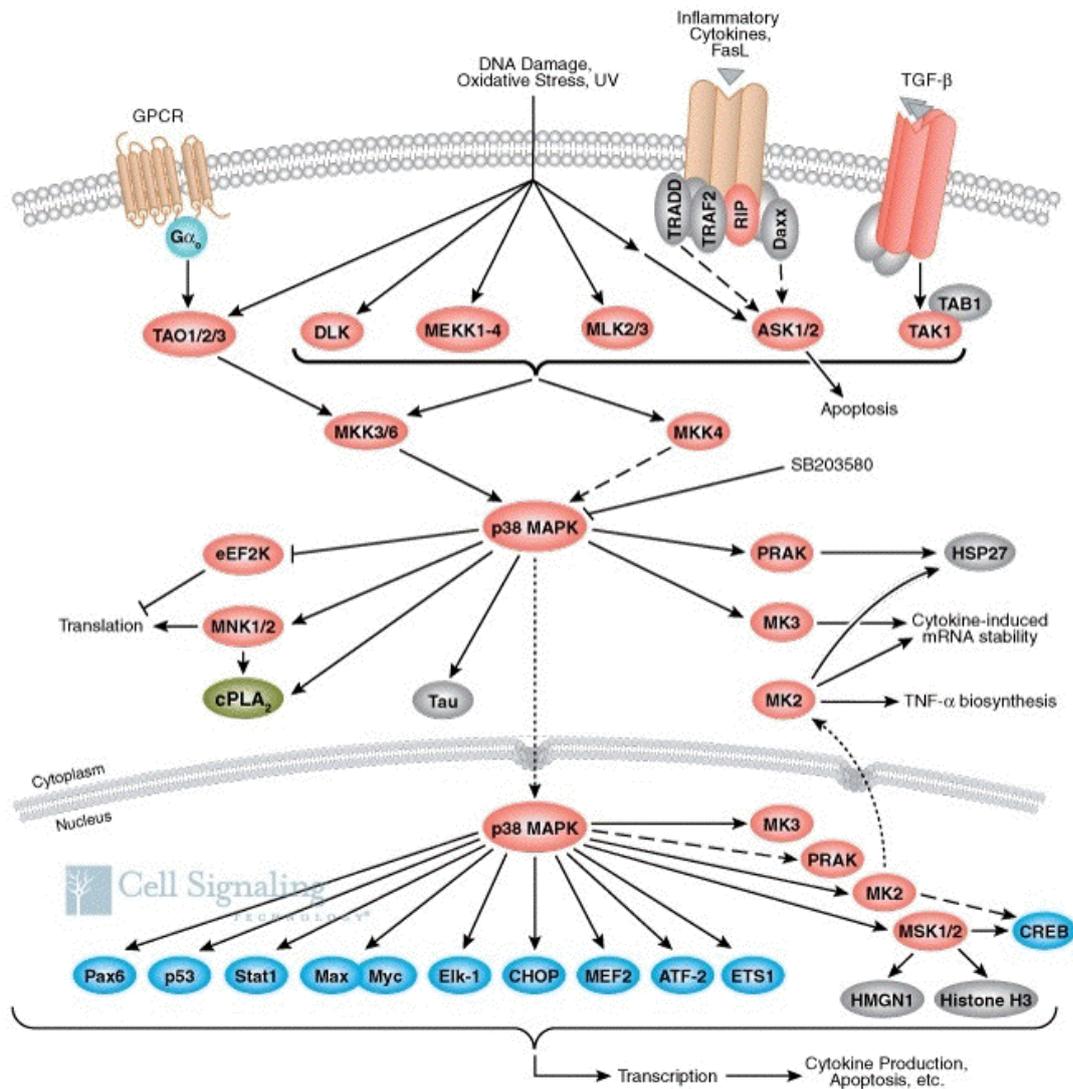


Fig. : La MAP-kinase p38 (p38 MAPK dans la figure ci-contre) est activée par phosphorylation de la Thr 180 et de la Tyr 182 par les kinases MKK3 et SEK.

La MAP-kinase p38 ainsi modifiée phosphoryle à son tour et active la MAPK-APK 2 (voir ci-après) qui active un certain nombre de facteurs de transcription dont ATF-2.

Chapitre 6: Anomalies de signalisation et pathologies

Cours 13 : Anomalie dans l'expression protéique et pathologie

1. Les protéines RAS

A/ Définition

Les protéines Ras sont une famille de protéines, avec un rôle de proto-oncogène. Une tumeur sur quatre chez l'Homme possède une mutation de ce gène. Les protéines issues de ce gène ont un poids moléculaire de 21000 dalton d'où leurs noms *p21*.

B / Activité

Elles agissent sur plusieurs voies métaboliques par activation de kinases

- Elles interviennent dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaire ainsi que dans l'organisation du cytosquelette. Elles favorisent l'autophagie, ce qui entraîne la transformation cancéreuse des cellules.

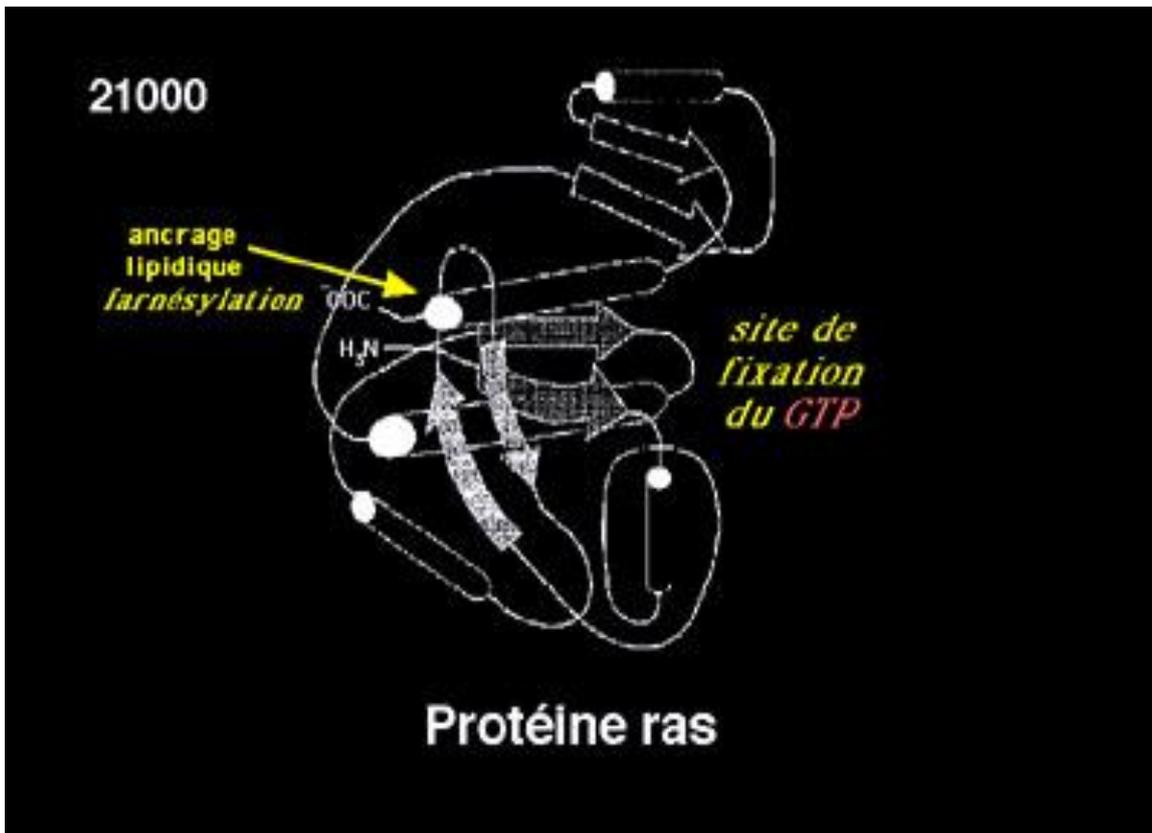


Fig.: La protéine RAS

2. les oncoprotéines

- Protéine dont la synthèse dans l'organisme est commandée par un oncogène, c'est-à-dire un gène altéré, susceptible d'être impliqué dans l'apparition d'une tumeur.

3. L'EGFR

- Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est une protéine monomérique transmembranaire à activité tyrosine kinase. Il devient un oncogène par acquisition d'une mutation activatrice, située essentiellement dans les exons 19 ou 21 du gène.

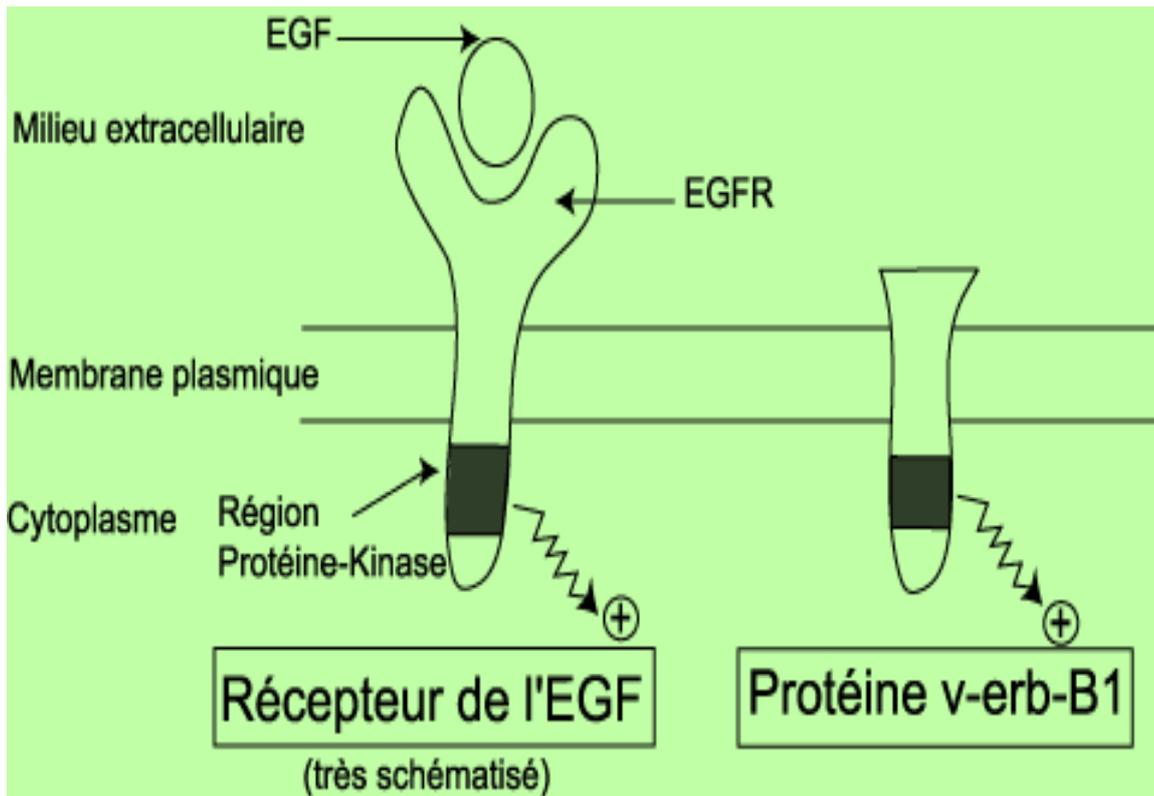


Fig. l'EGFR

4. les oncogènes

- Tout gène cellulaire, appelé proto-oncogène, susceptible de devenir, par suite d'une modification qualitative ou quantitative, un *gène transformant*, c'est-à-dire un gène capable de conférer expérimentalement le phénotype cancéreux (transformation) à une cellule normale eucaryote.
- L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner une activation anormale.
- Les oncogènes sont répartis en 6 grandes classes en fonction des oncoprotéines pour lesquels ils codent, on citera la plus importante dans notre études qui est l'EGFR.
- Leur mécanisme d'activation est multiple, on évoquera celui de la délétion qui aboutit le plus souvent à une perte de fonction, pouvant parfois entraîner une activation anormale si elle touche une région régulatrice.

5. Activation anormale de l'EGFR dans les cancers

Il a été démontré que l'EGFR jouait un rôle important dans la genèse de nombreux cancers épithéliaux dont les cancers colorectaux où ce récepteur est surexprimé dans 30 à 85 % des cas.

- L'activation oncogénique de l'EGFR dans les cancers peut se faire par plusieurs mécanismes :

– augmentation de son expression liée à une augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule. Ce mécanisme peut résulter d’une augmentation de la transcription ou d’une stabilité accrue de la protéine.

– mutations du gène de l’EGFR au niveau du domaine extracellulaire, responsables de la synthèse d’un récepteur anormal ayant perdu ce domaine et activé de manière constitutive.

– augmentation de la quantité de ligands de l’EGFR, en particulier le $TGF\alpha$, responsable d’une boucle autocrine d’activation continue de l’EGFR.

– amplification du gène de l’EGFR, fréquemment retrouvée dans les cancers broncho-pulmonaires, ORL et colorectaux.

• Les mutations récepteurs dans les cellules non somatiques sont associées à plusieurs formes de cancer, en particulier celui du sein et du poumon.

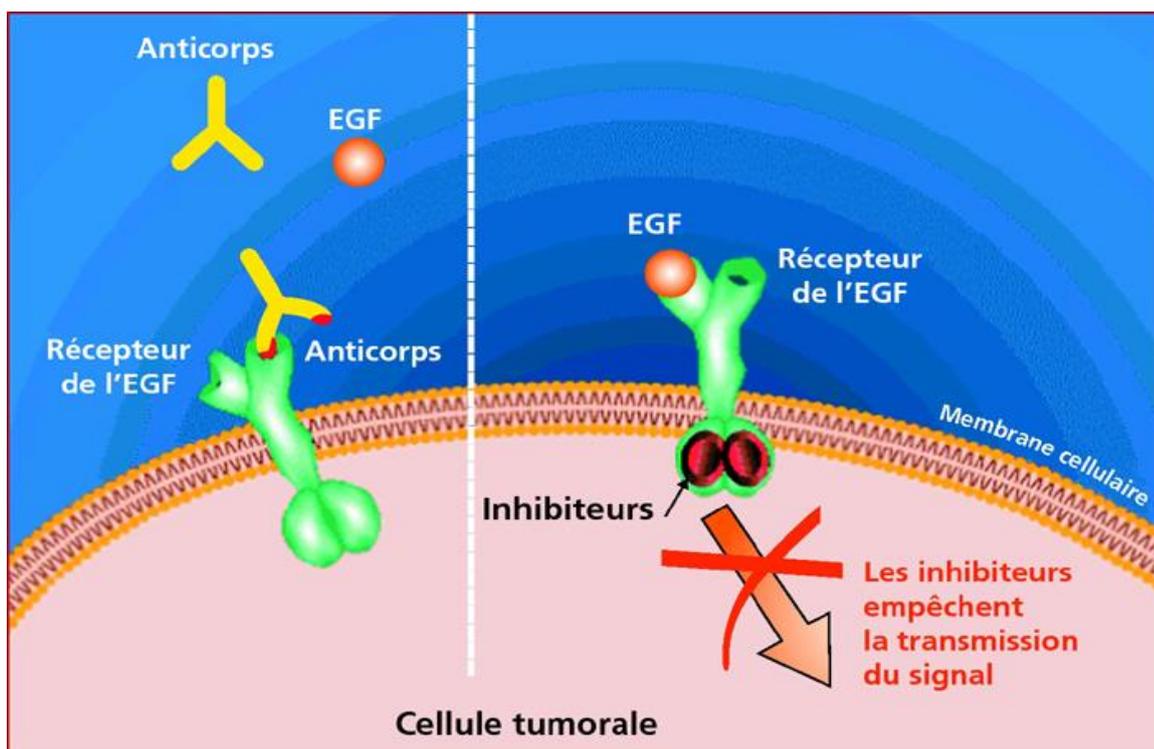


Fig : Schéma démontrant l’activation de l’EGFR

6. Pathologie lié à l’activation anormale de la voie RAS/MAPK

Concernant les protéines RAS, *KRAS* est un des oncogènes les plus fréquemment activés dans les cancers puisqu’environ 20 % des tumeurs humaines ont une mutation activatrice de ce gène.

Les cancers ayant une prévalence élevée de mutations de KRAS sont les cancers du pancréas , colorectaux, des voies biliaires , les cancers broncho-pulmonaires.

L'activation de la protéine RAS se fait par la présence d'une mutation faux-sens de *KRAS* qui leur confèrent un pouvoir oncogénique. La présence de telles mutations au niveau tumoral est responsable d'une activation acquise de la voie RAS/MAPK en aval de l'EGFR, et totalement indépendante de la fixation du ligand à ce dernier, ce qui confère aux cellules tumorales une résistance aux anticorps anti-EGFR dans les cancers colorectaux.