

Première partie :

Les compartiments cellulaires.

Toute synthèse de protéines débute dans le cytoplasme (sauf 1% qui sont des prot. Mitochondriales)

Certaines doivent remplir leur fonction ailleurs que dans le cytoplasme

Trois types de transport :

Transport « gated »

Transport transmembranaire

Transport vésiculaire

Transport « Gated » Ex : pore nucléaire

Figure de la structure d'un pore nucléaire figure 12-12

Pas complètement fermé : petites mol. Entrent par transport passif, les grosses entrent par transport actif.

Tous les cas de transport actif ont besoin d'un signal (une suite d'aa chargés positivement (Lys+Arginine))

Le signal est reconnu par une protéine facteur cytosolique qui va amener cette protéine au pore nucléaire.

(Cette étape de ciblage n'a pas besoin d'énergie)

Ensuite le pore sera ouvert, ce qui nécessite de l'ATP, et la protéine peut se rendre dans le noyau,

Contrôle

Les facteurs cytosoliques nécessitent parfois une hormone pour être active

Ce transport peut être arrêté en masquant le signal de localisation nucléaire sur la protéine nucléaire.

Type deux : transport membranaire.

Deux types : Pour les mitochondries, et pour le Réticulum Endoplasmique Rugueux (RER)

Mitochondries :

(Figure p.91 12-23)

La protéine a un signal (20-60 aa basiques espacés à intervalles réguliers dans le peptide signal.) Ce signal se trouve à l'extrémité amino-terminale.

Un récepteur sur la surface de la mitochondrie va ancrer la protéine et l'amener près d'un pore

Le pore protéique traverse les deux membranes. La protéine sera insérée dans la matrice, le peptide signal sera coupé, et la protéine mature se retrouve dans la matrice.

La protéine doit être insérée sous une forme linéaire. Pour ce faire, des chaperons moléculaires la gardent linéaire pendant le processus de translocation. Ces protéines s'associent à la protéine lors de sa synthèse, et sont déphosphorylées lors de ce processus. Les protéines hsp70 se dissocient lors de la translocation, tandis que les hsp60 s'associent à la protéine dans la mitochondrie, pour la tirer dans la matrice.

Hsp70 (du côté cytoplasmique)

Hsp60 (du côté de la mitochondrie)

Figure des HSP! 12-24

Le gradient électrochimique entre le cytoplasme et la mitochondrie aide aussi à initier la translocation.

Il y a donc trois étapes qui ont besoin d'énergie lors de la translocation de la protéine :

1 : Enlever les Hsp70 cytoplasmiques

2-Créer le gradient électrochimique.

3-Enlever les Hsp60 dans la mitochondrie.

Une dernière chose!

Protéines peuvent être à plusieurs endroits :

Membrane externe

Espace inter membranaire (

Membrane interne

Matrice. (on vient de le voir)

Membrane externe

Pas besoin de signal : une partie de la protéine, hydrophobe, interrompt la translocation, et la protéine reste dans la membrane.

Membrane interne

Deux possibilités : (Voir la figure ci-dessous)

Possibilité A : pénètre complètement dans la matrice, le peptide signal est coupé, ce qui expose le 2^e peptide signal, très hydrophobe, qui amène la protéine à la membrane interne.

Possibilité B : La translocation est interrompue lorsque le 2^e peptide signal est reconnu, et reste dans la membrane interne, Et la partie supérieure de la protéine entre dans l'espace inter membranaire.

Espace inter membranaire : Suite à A ou B, le 2^e peptide signal est coupé pour libérer la protéine dans l'espace inter membranaire.

Dernière Figure 12-25

Passons maintenant au RER : Le plus grand receveur de protéines : il reçoit les protéines de sécrétion, des lysosomes et celles destinées à la membrane plasmique.

La protéine aura donc deux signaux :

1-

Je vous recommande fortement de regarder les figures du chapitre 12, parce que ça sert à rien de tout vous dire

Deuxième partie de Boileau

1. cycle cellulaire

- ❑ définition : cycle de la vie d'une cellule qui se divise
- ❑ Il y a 4 grandes phases présentent ds TOUTES les cellules eucaryotes

G1 = croissance de la cellule : production de membrane, d'organelles.

S = synthèse de l'ADN – répllication de l'ADN – la cell réplique son ADN (syn)

G2 = 2^e phase de croissance, celle-ci consiste en la vérification de la cell à savoir si elle est prête à se diviser. Il y a des mécanismes qui

s'assure que la cell a bel et bien tout ce qu'il lui faut pour passer à la phase mitotique (M) On vérifie la quantité de membrane et l'ADN répliqué.

M = phase mitotique, division cellulaire

- Il y a une 5^e phase pour les cellules eucaryotes pluricellulaire, il s'agit de la phase Go correspondant à une phase de repos.
- PQ les cell pluricellulaires ont-elles besoin d'une 5^e phase ? Æ Ds les cell unicellulaires, le milieu propice à la division cellulaire n'est pas continu, or lorsque les cell unicellulaires st exposées à ce milieu, elles en profite pr se diviser de façon maximale. Par contre, les cellules pluricellulaires st tjrs en contact avec un milieu favorables. DONC, les cellules qui ne sont pas appelées à se diviser [(eg)hépatocytes : 1x/année, par stimulation : GF] doivent ê ds un état latent. Elles st donc en phase Go (elles sont quiescentes) où leur activité métabolique correspond à seulement 20 % d'une cellules en phase G1, seulement pour assurer les fonctions vitales. Elles ne peuvent donc pas se diviser.

NB Les cell en phase Go ont une activité métabolique diminuée, cependant elles st aussi fonctionnelles que les autres.

- Go = les cell st ds un état de quiescences : ie. Arrêt de développement Æ majorité des cell somatiques

2. mécanisme de contrôle

NB Même s'il n'y a pas de 5^e phase chez les unicellulaires, il y a des mécanismes de contrôle le sur le cycle de la division cellulaire. Or, même si les conditions st favorables pr les unicellulaires, si la grosseur de la cell n'est pas adéquate, elle n'ira pas en phase M. Il y a donc des mécanismes de contrôles chez les pluricellulaires & chez les unicellulaires.

1) G1 Æ S : point de contrôle G1

- croissance de la cell ?
- environnement favorable ?

2) G2 Æ M : point de contrôle G2

- croissance de la cell
- environnement favorable ?
- répllication de l'ADN ok ?

3) M : point de contrôle M

- Le point de contrôle M est équivalent pr les 2. Il consiste en la vérification de l'alignement correct des chromosomes à l'équateur de la cell et qu'il st bien attachés aux microtubules pr leur ségrégation.

- Unicellulaire : le mécanisme de contrôle le + imp = le point de contrôle G2

- Pluricellulaire : le mécanisme de contrôle le + imp = le point de contrôle G1

NB PR UNE CELL PLURICELLULAIRE, IL FAUT QU'IL Y AIT UNE STIMULATION EXTÉRIEURE = FACTEUR DE CROISSANCE

3. exemple de mécanisme de contrôle (point de contrôle G2) chez les levures (eucaryotes unicellulaire)

- protéines impliquées :
 - CDC_2 = kinase
 - CDC_{13} = cycline
 - CDC_{25} = phosphatase
 - Wee = kinase (inactivatrice)
 - Cak = kinase (activatrice)
 - Mik = kinase (inactivatrice)

□ RÔLES :

CDC_2 Æ (kinase) enzyme capable d'utiliser l'ATP pr transférer un phosphate à un substrat (tjr une prot)

CDC_{13} Æ se lie à la kinase & l'active

Donc, pour que la CDC_2 soit active, elle doit être complexée à la cycline (CDC_{13})

CDC_{25} Æ senseur de la taille de la cellule, mais **active** CDC_2 si taille = ok, en rendant Mik et Wee inactif, car elle enlève les phosphates.

Wee Æ senseur de la taille de la cellule, mais **inactive** CDC_2 si taille n'est pas ok, en la phosphorylant

Cak Æ phosphorylation de CDC_2 pr le rendre actif

Mik Æ senseur de la taille de la cellule, mais **inactive** CDC_2 si taille π ok, en le phosphorylant

□ ÉTAPES :

1^e condition d'activation de CDC_2 Æ si elle se lie à la cycline

NB Le fait que le CDC_2 soit lié avec la cycline = essentielle pr être actif MAIS PAS SUFFISANT → intervention de d'autres protéines

2^e Activation du complexe CDC_2 cycline Æ phosphorylation de CDC_2 par Cak

SI LA CELLULE NE RÉPOND PAS AUX CRITÈRES DU POINT DE CONTRÔLE G2 :

3^e Inactivation du complexe CDC_2 cycline Æ Wee et Mik vont phosphoryler CDC_2 et par le même fait, le rendre inactif fi empêche CDC_2 d'utiliser l'ATP pr être actif

4^e Lorsque la taille des cellules augmente, CDC_{25} inactive Mik et Wee en ôtant les phosphates et CDC_2 cycline = actif.

- ❑ RÉSULTAT si CDC_2 cycline π actif : la cell ne peut pas passer en phase M, car le complexe CDC_2 cycline est INACTIF.

PQ LA CELL NE SE DIVISE PAS ? CAR $\rightarrow$ LE COMPLEXE CDC_2 CYCLINE ACTIF EST NÉCESSAIRE À L'ACCOMPLISSEMENT DE LA MITOSE DS SON ENSEMBLE.

NB Mécanisme G2 = Fondamental et Très conservé : aussi bien chez les levure que chez les cell mammifères.

- π même mol, ms même mécanisme pr G1

4. Comment une cell peut passer de la phase $G_0 \rightarrow G_1$

- ❑ On sait que chez le cellulaire, il y a une étape de plus dans le cycle cellulaire, soit la phase G_0 . Cela permet aux cellules de se multiplier au besoin. Par exemple, les cellules comme les neurones et les cellules musculaires ne se divisent pas chez l'adulte, donc elles demeurent en phase G_0 .
- ❑ Même si les conditions sont favorables, les cellules se diviseront seulement si le milieu de culture contient des subs régulatrices : **facteur de croissance** ($G_0 \rightleftharpoons G_1$)

5. Exemple de contrôle chez les cellules eucaryotes pluricellulaires

(pt de contrôle $G_1 : G_1 \rightarrow S$)

Modèle #1

$\rightarrow$ **(eg)** les fibroblastes pr se diviser ont besoin d'un GF = PDGF : platelet-derived growth factor. Membrane plasmique des fibroblastes ont récepteurs de PDGF $\rightleftharpoons$ liaison ligand-récepteur $\rightleftharpoons$ stimulation de la division. Le PDGF est un dimère.

PQ présence de PDGF = Fragmentation des plaquettes sanguines + libération de PDGF par celles-ci : QD = blessure favoriser cicatrisation

NB chaque type de cellule a une certaine spécificité pour son ou ses facteurs de croissance.

Étapes :

Résumé : blessure $\rightleftharpoons$ plaquettes synthétisent et libèrent PDGF $\rightleftharpoons$ récepteurs de PDGF sur la mem plasmique des fibroblastes $\rightleftharpoons$ association PDGF + récepteur $\rightleftharpoons$ dimérisation $\rightleftharpoons$ rapprochement des récepteurs $\rightleftharpoons$ autophosphorylation du domaine intracellulaire des récepteurs (récepteurs thysosine-kinase) $\rightleftharpoons$ organisation du complexe de signalisation : Grb-2 (prot informative intracellulaire) s'associe aux récepteurs de PDFG intracellulaires phosphorylés * $\rightleftharpoons$ association de GNR (GEF ou GNDP)* à Grb-2 $\rightleftharpoons$ liaison GNR à un site allostérique de RAS $\rightleftharpoons$ activation RAS (échange son GDP-GTP) $\rightleftharpoons$ interaction de RAS + une kinase (Map KKK, ou Raf, présente ds le cytosol) $\rightleftharpoons$

cascade de phosphorylation b/t les kinases (présentes ds cytosol) Æ MapK (la dernière activée) pénètre dans le noyau Æ phosphoryle des fact de transcriptions Æ activation FT Æ activation gène qu'ils contrôlent Æ transcription de gènes (**réponse précoce**) Æ formation de prot (ds le cyto) : prot = d'autres FT Æ FT reviennent ds le noyau Æ activation d'autres gènes Æ transcription de ces autres gènes (**réponse tardive**) Æ prot ds le cyto : cycline, cdk...fi ces prot permettent à la cell de sortir de Go.

Je suis rendu Là! Salut Quoc

* Lorsque le Grb-2 (par son dom SH2) se lie aux domaines cytosolique du récepteurs, qd celui-ci est phosphorylés, cela permet le recrutement de +sieurs protéines informatives ds un complexe de transduction du signal au niveau membranaire. (voir pg155 codex & 11 notes de cours TH)

* GEF : permet d'activer interrupteur mol fi prot Ras

Récepteurs avec 3 domaines (extra, trans, intracellulaire) Æ liaison GF Æ Grb-2

Æ association du GEF (SOS) Æ active provoque échange GDP- GTP Æ activation Ras Æ Ras lié au GTP Æ lie kinase (Raf = Map kkk) Æ Map KK Æ MapK *

Lorsque la MapK est activée, elle peut migrer ds le noyau où se trouvent des FT inactifs

Æ phosphoryle des fact de transcriptions Æ activation FT Æ activation gène qu'ils contrôlent Æ transcription de gènes (**réponse précoce**) Æ formation de prot (ds le cyto) : prot = d'autres FT Æ FT reviennent ds le noyau Æ activation d'autres gènes Æ transcription de ces autres gènes (**réponse tardive**) Æ prot ds le cyto : cycline, cdk...fi

* kinase activée par un agent mitogène

- ❑ **Lorsque cdk et cycline st synthétisées suite à la réponse tardive, la cell est passés en phase G1 : ↑activité métabolique de la cell**
- ❑ **Qd toutes l'info est +ve cdk/cycline phosphoryle Rb pr passer de G1→ S**

Modèle #2 « contrôle de cdk/cycline par P53 »

Les facteurs de transcription sont actifs ds le noyau, ms Rb (supresseur de tumeur ou anti-oncogène) empêche les FT de la réponse précoce d'être transcrits. Ds ce modèle, la dernière kinase entre ds le noyau et phosphoryle Rb $\rightarrow$ Rb = inactif $\rightarrow$ activation des FT. Rb = supresseur de tumeur ou anti-oncogène, présence continue ds le noyau de la cell afin d'inactiver environ 30 FT* qui st essentiels pr passer de G1 $\rightarrow$ S

* série de prot et enz essentiels lors de la phase S : PS = contrôlée par TF* qui eux st contrôlés par Rb.

P53 = supresseur de tumeur ou anti-oncogène ; présent en très petite qté ds les cell saines, cependant, si dommage à l'ADN P53 est présent en très grande quantité ; qd il est présent il est tjr actif

Rôle : déclencher mécanisme d'apoptose et réparation de l'ADN

$\rightarrow$ P53 provoque la synthèse de P21 (inhibiteur de cdk/cycline)

- P21 se fixe à cdk/cycline $\rightarrow$ inactivation cdk/cycline

fi bloquer le passage G1 $\rightarrow$ Go ou ???

$\rightarrow$ P53 active la synthèse du gène BAX et qd prot BAX est synthétisée

fi enclencher apoptose cellulaire

point de contrôle G1 :

- le + imp pr pluricellulaire
- cdk2 et cyclineB st responsables du contrôle, ils st **essentiels, ms pas suffisants**.

$\rightarrow$ 50 % des cancers humains : P53 2 allèles inactives

$\rightarrow$ +s cancers st aussi associés à un défaut ds Rb

NB Seulement qd tous les paramètres st satisfaits que la cell passe de G1 $\rightarrow$ S

NB Pour qu'il y ait développement d'un cancer, il doit y avoir au moins 3 à 7 mécanismes de contrôle qui st défectueux.

Troisième partie de Boileau

- ❑ Les cancers st monoclonaux
- ❑ Les cancers st causés par modifications de la séquence s'ADN : mutation
- ❑ Agents transformants : virus, agents chimiques et radiation
- ❑ Mutation ds les gènes qui codent pr des mol impliquées ds le contrôle du cycle cellulaire $\rightarrow$ division incontrôlée $\rightarrow$ CANCER

- ❑ Oncogène = gène agit comme oncogène lorsqu'il stimule une cell à proliférer de façon anormale
- ❑ Mutation ponctuelle = modification chimique touchant un seul nucléotide ou qq nucléotides en même temps
- ❑ La +part des cancers humains st issus d'une seule cell sont ses mécanismes ont été déréglés

1^{ere} type de mutation = changement structuraux de n'importe quelles molécules impliquées ds le contrôle du cycle de division cellulaire.

(eg #1) mutation du récepteur PDGF :

Æ les récepteurs PDGF qui st synthétisés ne possèdent pas de domaine extracellulaire, seulement domaines transmembranaire et intracellulaire.

fi puisqu'ils n'ont plus de domaines extracellulaire, ils n'ont plus besoin d'avoir la liaison avec le ligand pr ê actifs ; il y a donc une stimulation constante

(eg #2) mutation ds la prot Ras :

Æ mutation qui fait en sorte que Ras n'a plus la capacité d'hydrolyser le GTP

- GAP a pour fonction d'aider Ras à hydrolyser le GTP, mais sans l'activité intrinsèque de Ras, GAP ne peut rien faire

⇒ **Ras est continuellement liée au GTP, donc il est continuellement actif, donc la cascade moléculaire n'a plus besoin d'être activé par ce qui se trouve en amont. Ras actif stimule en permanence la cascade kinase.**

Question : Est-ce qu'une cell qui subit une de ces mutations est cancérigène ?

NON, car **NB** la cascade impliquée ds le contrôle du cycle de division cellulaire provoque la synthèse de cdk, cycline et al... Æ complexe cdk/cycline (point d'intégration), il est nécessaire pr G1 Æ S mais il n'est pas suffisant.

NB Il faut plus qu'un événement pr provoquer un cancer, soit de 3 à 7.

→ **réponse secondaire ⇒ formation du complexe cdk/cycline → cell entre ds phase G1, donc la seule conséquence des mutations ci haut = entrée de la cell en G1**

Æ cdk/cycline doit avoir plus d'info

(??? Je croyais que lors de la rép 2nd, toutes les mol nécessaire à la transition phase S étaient synthétisée???)

- lors de la réponse tardive, toutes les mol nécessaires à la transition phase S sont synthétisées, cependant pour passer à cette phase, il faut que Rb soit désactivé afin qu'il active les FT qui st essentielles à la synthèse de l'ADN.

NB Fonction Rb = désactiver FT (environ 30) qui st nécessaires à la synthèse...

Question : Qu'est-ce qui peut emmener certaines de ces mol à être continuellement activée ?

Æ dommages causés à l'ADN qui ont été mal corrigés, avec l'âge, il y a accumulation des mutations fi cancer.

Nb Si l'ADN est mal corrigé Æ mutation Æ donc pas détectable

(eg) P53 détecte les dommages précis, mais pas ap correction

Æ il y a des prédispositions génétiques au cancer

Æ une subs chimique cancérigène peut modifier qu'une seule base Æ erreur

2^e type de mutation = réarrangement des chromosomes

Æ certaines régions des chromosomes st + instables ou l'ADN à + tendance à se briser

- dans certains types de cancer :

a (petit dessin des gènes...)

b

Æ au niveau du bris et de la jonction, si il y a réarrangement d'une gène qui code pour une des prot responsables du contrôle cellulaire eg. MapKK Æ apporter le gène ds un autre contexte génétique Æ prot mutante (prot hybride ou de fusion = prot qui vient du gène recombéné)

fi n'a plus la même fonction si le gène n'est pas resté intact lors de la recombinaison.

Æ cependant si la région de contrôle = intacte par de contrôle, il n'y a pas de prob

2^e cause de cancer (15%) = VIRUS

Æ il y a 2 types de virus cancérigène

1. virus à ARN, principalement les rétrovirus

a) VIH

b) HTLV

- Structure similaire à génome ARN caractérisé par des régions qui sont de très très forts promoteurs à chaque extrémité.

Les promoteurs très puissants vont permettre au virus de synthétiser ses protéines dans la cellule infectée dans le cytoplasme (génome relâché dans le cytoplasme) la protéine polymérase copie l'ADN double brin de son génome à partir du cytoplasme vers le noyau et insère au hasard dans les chromosomes à partir du génome de la cellule hôte

gag → encapside génome viral → membrane interne → enveloppe → sort de la cellule

Les dommages possibles à la cellule proviennent de l'insertion d'ADN dans le génome si s'intègre près d'un gène
→ production de cette protéine là → dérèglement de la prolifération cellulaire

→ surproduction des protéines de régulation cellulaire → dérèglement

2. virus à ADN : papillome, herpès et hépatite

□ papillome

- petit génome : ADN circulaire (10 000- 100 000)

➤ **Attaque virale normale**

- utilise la machinerie cellulaire pour se répliquer & besoin de nombreuses enzymes pour se répliquer
- infecte les cellules qui ne sont pas en division cellulaire : cellules somatiques en quiescence
- le virus doit activer le mécanisme de la synthèse d'ADN de la cellule.
(comment ?_

Æ Papillome code pr 2 prot E6 et E7 Æ ces prot se fixent à P53 et Rb
Æ désactivation P53 et Rb (NB fonction de Rb = inactive FT pr des prot très essentielles ds le mécanisme de réplication de l'ADN)
fi libération des FT qui étaient inhibés par RB Æ activation gènes codant pr enz (eg polymérase, hélicase, primase...) Æ réplication du génome viral Æ million de copie du génome ds la cell Æ lyse de la cell Æ infection des cell voisines...

comment les prot E6 et E7 sont elles synthétisées = synthèse à partir du promoteur précoce en amont de l'origine de réplication
Promoteurs tardifs = en aval de l'origine de réplication et sert à la synthèse des prot formant la capsid du virus, qd assez Æ bcp virion ok Æ lyse cellulaire Æ infection des autres cell

➤ **Attaque virale anormale (mutation)**

- ❑ les génomes viraux st soumis, comme les génomes des cell, à des mutations
- ❑ Mutation en cause Æ inactivation de l'origine de réplication Æ infection non productive fi le virus ne se réplique pas Æ le génome demeure ds le noyau et il a le temps de s'insérer ds le génome de la cell Æ pas de lyse cellulaire, mais les prot E6 et E7 st produites continuellement Æ inhibition Rb persiste
- ❑ habituellement, le génome du virus n'a pas le temps de s'intégrer au génome de la cell, car la lyse de la cell arrive rapidement vu l'énorme qtité de virions produits

question : en quoi cela peut provoquer un cancer ?

- si inhibition de P53 et Rb, il n'y a plus (ou presque ???) de cascade apoptotique si dommage irréparable de l'ADN et les FT Æ synt prot qui sont impliqué ds la réplication de l'ADN st continuellement synthétisées