

Dynamique cellulaire L3 Biologie-Santé, EN11097

Programme :

- 1 Traffic intracellulaire
- 2 Transport
- 3 Cytosquelette
- 4 Adhérence et mobilité
- 5 Signalisation
- 6 Intégration du signal
- 7 Cycle cellulaire 1
- 8 Cycle cellulaire 2
- 9 mort cellulaire 1
- 10 mort cellulaire 2

18 h cours, 12 h TD, 15 h TP



Responsable d'UE
Olivier Dellis
Olivier.dellis@universite-paris-saclay.fr

MCC : examen final sur l'ensemble du programme cours, TD et TP (coeff 0,8)
et contrôle continue sur TP (coeff. 0,2)

Quizz (eCampus) <-> Examen

Outils

eCampus,
inscription et activation du compte personnel
Supports de cours, TD, TP
Annales

Sessions visio, si besoin

Travail individuel ou en groupe

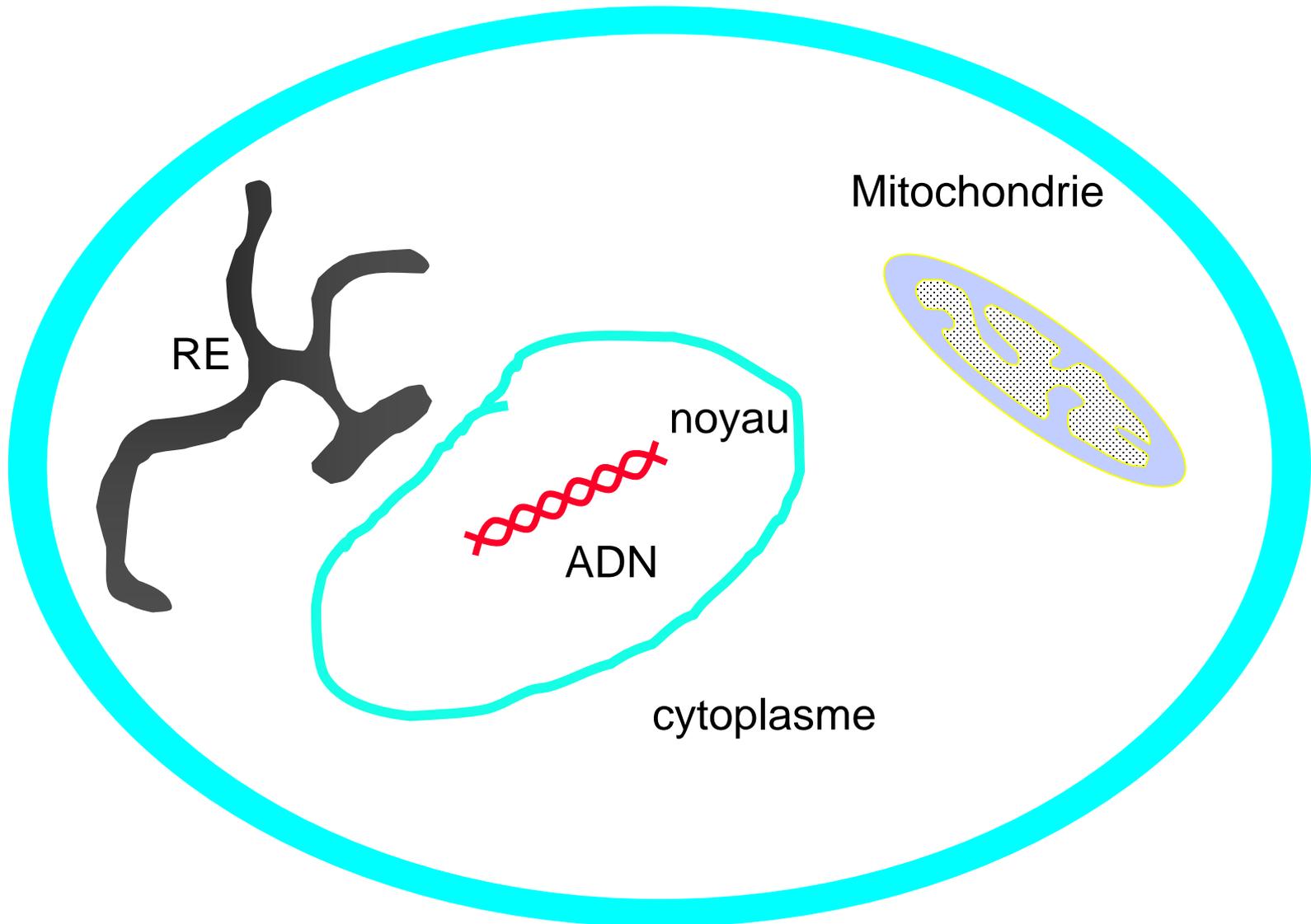
Quelques sources d'information

Livres et internet

- Jean-Claude Callen « Biologie Cellulaire », DUNOD
- Alberts et al. « Molecular Biology of the Cell », Garland Science
- Lodish et al., « Molecular Cell Biology » Freeman
- Vidéos « vésicules », « endosomes », « exocytose », etc.

1 Traffic intracellulaire

Les compartiments des cellules eucaryotes



La protéine après sa synthèse

Les destinations:

Cytoplasme

Membrane cytoplasmique

Espace extracellulaire

Mitochondries

noyaux

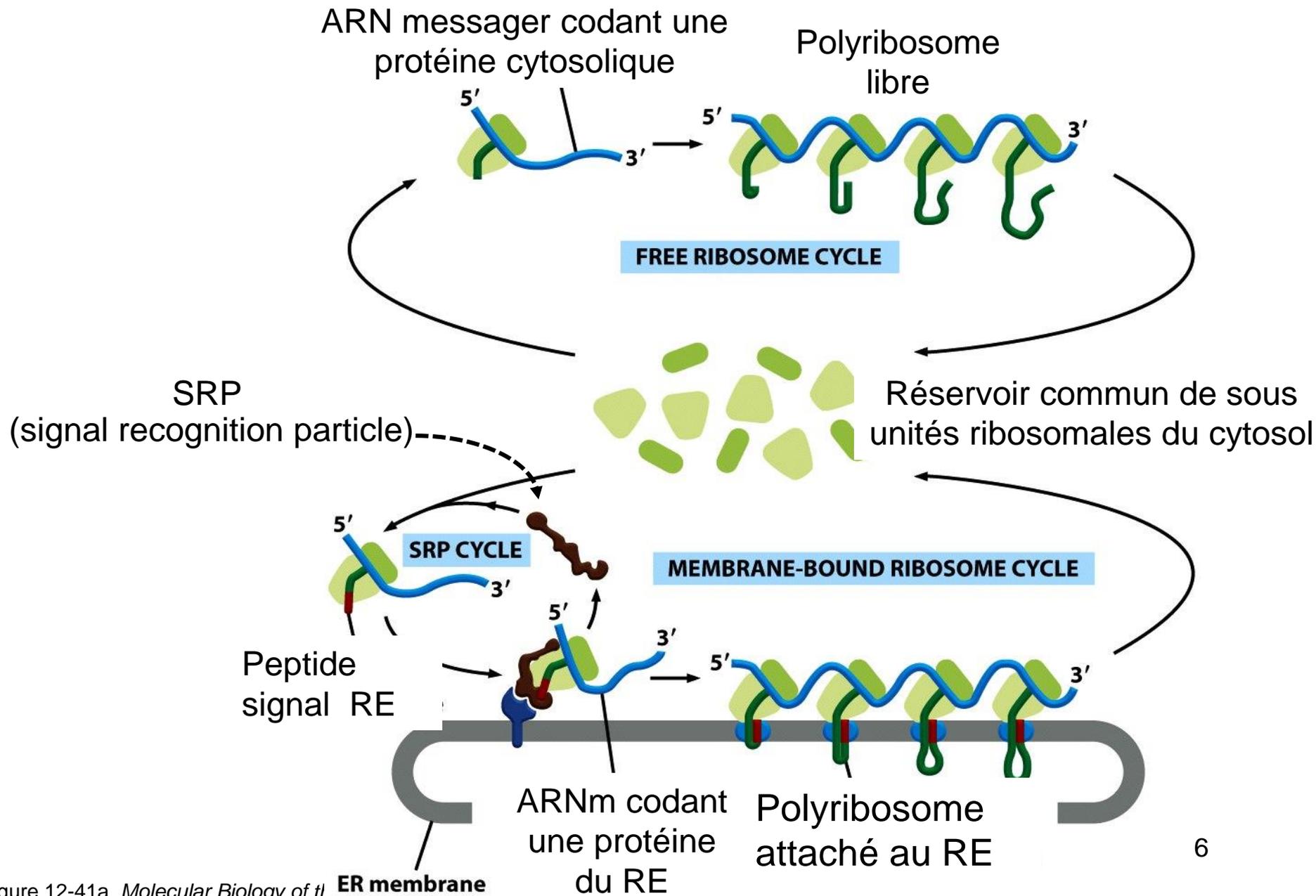
Autres organites

Obstacle : membranes =>

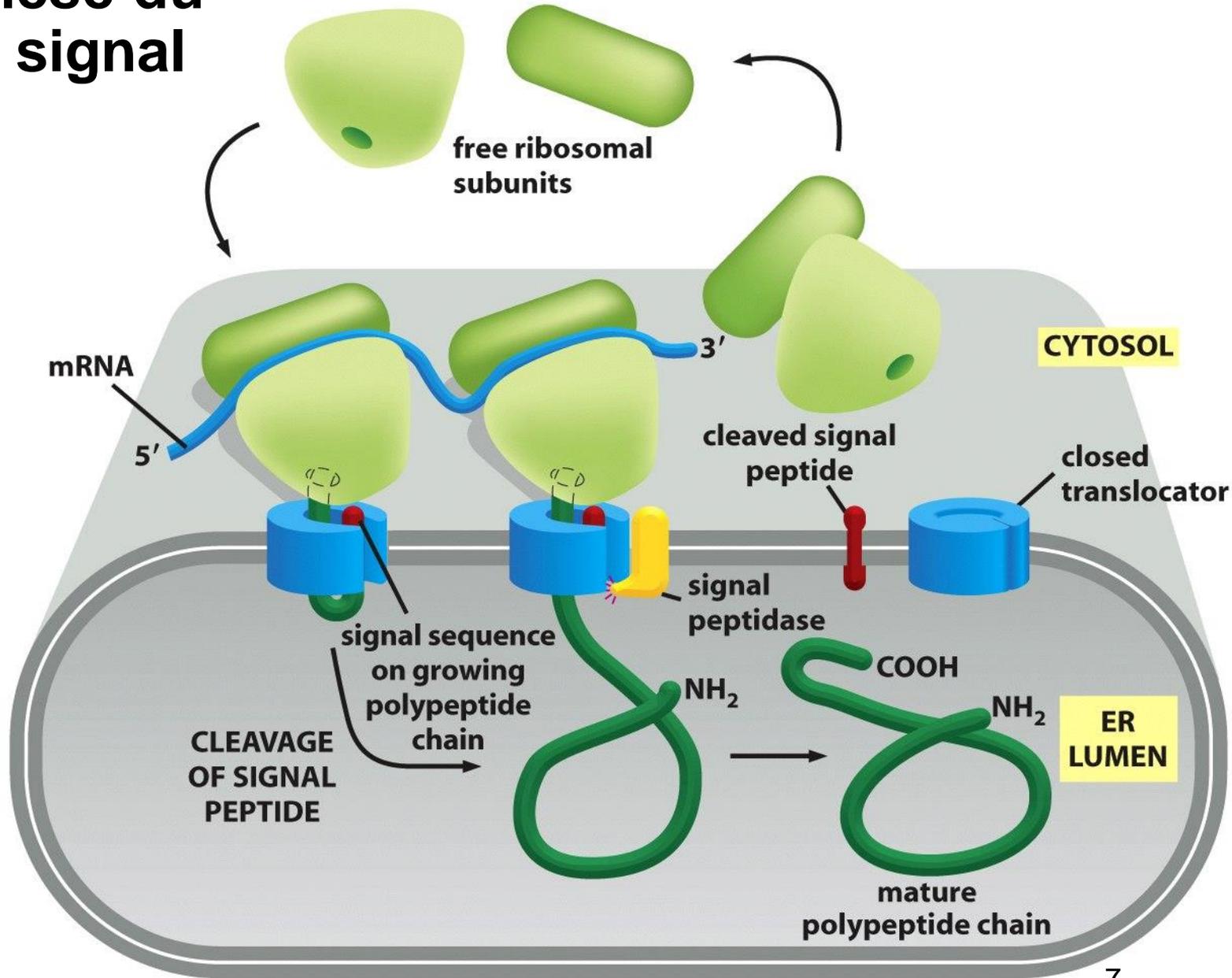
Signaux d'adressage et mécanismes de passage membranaire

Maturation des protéines

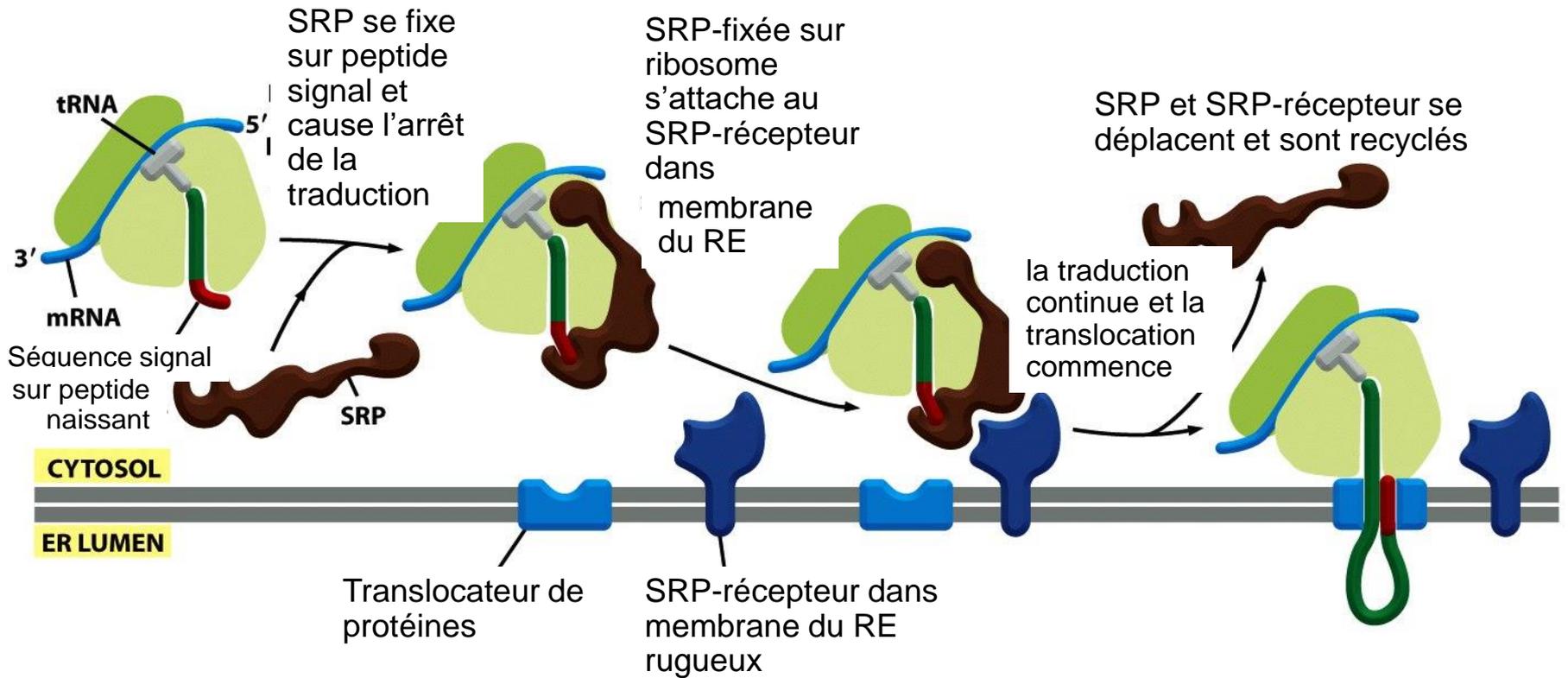
Localisation des ribosomes et protéines



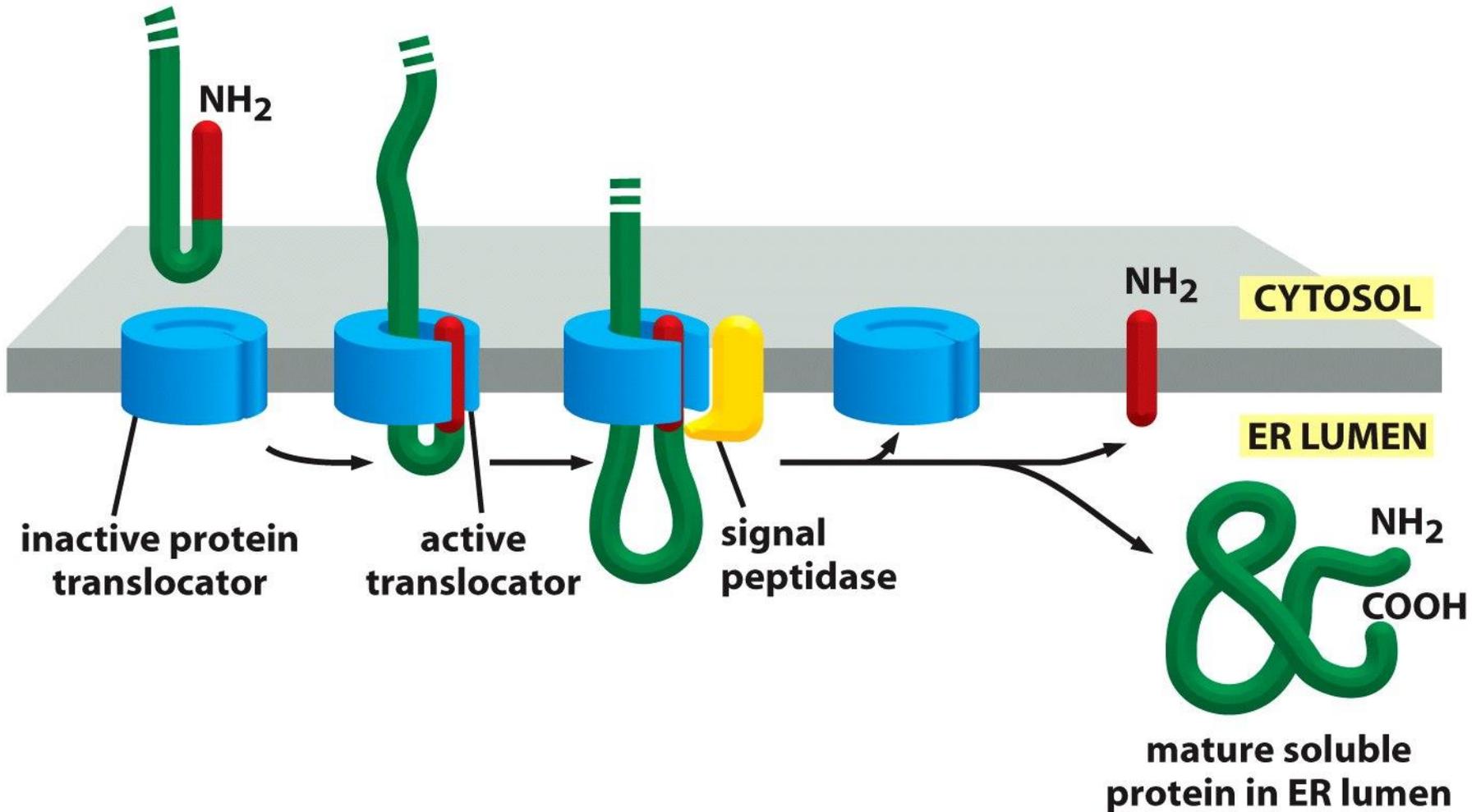
L'hypothèse du peptide signal



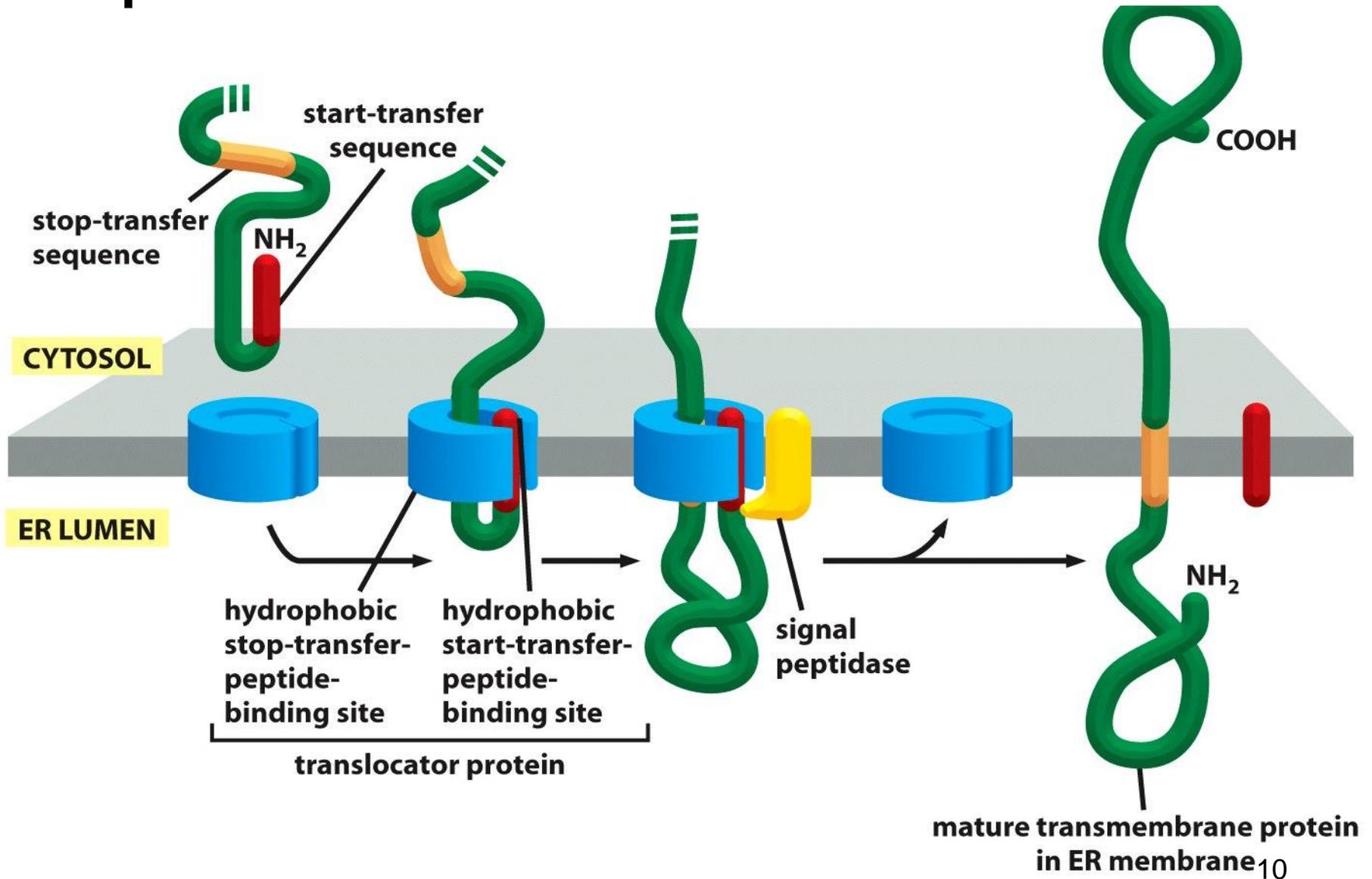
Mode de fonctionnement de la SRP



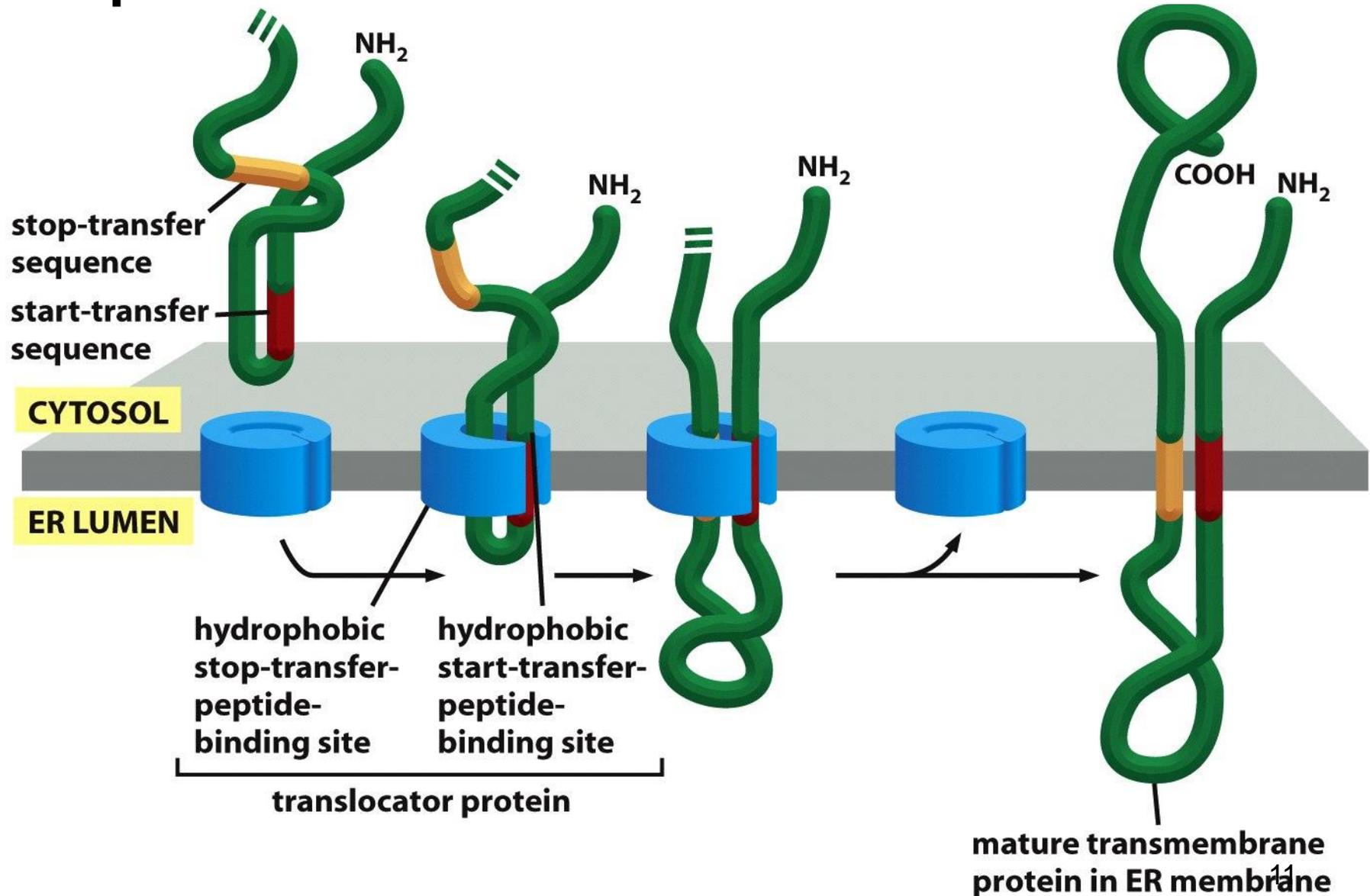
Insertion de protéines à topologie diverse 1 : protéine soluble dans RE



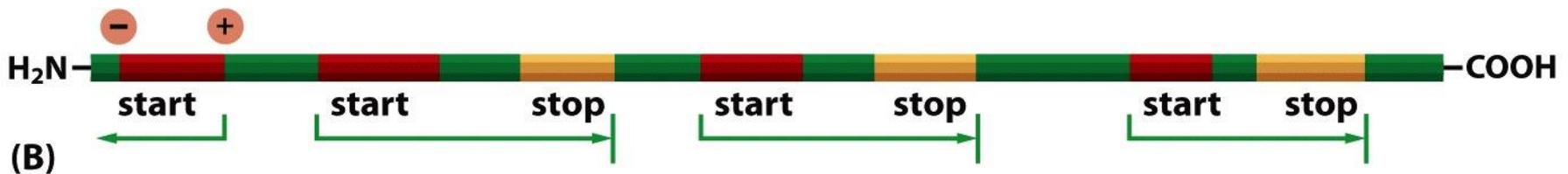
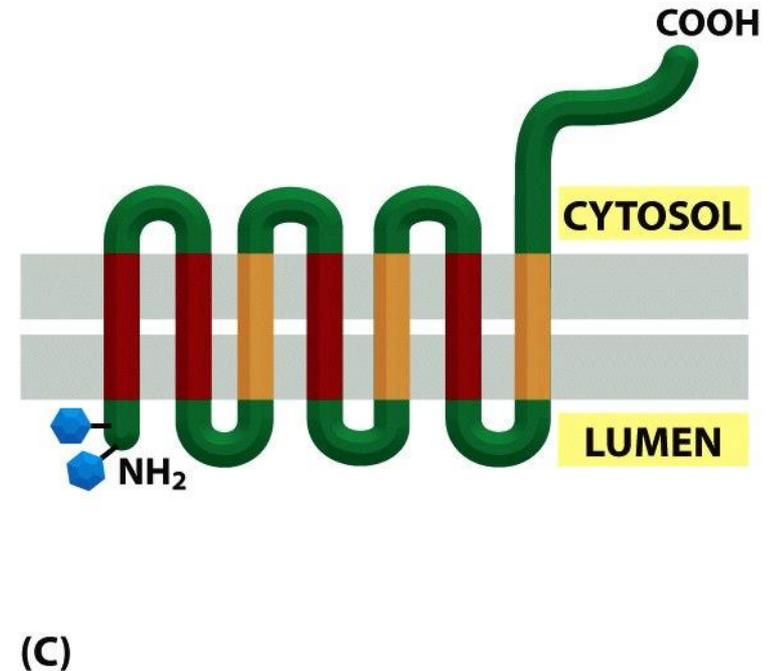
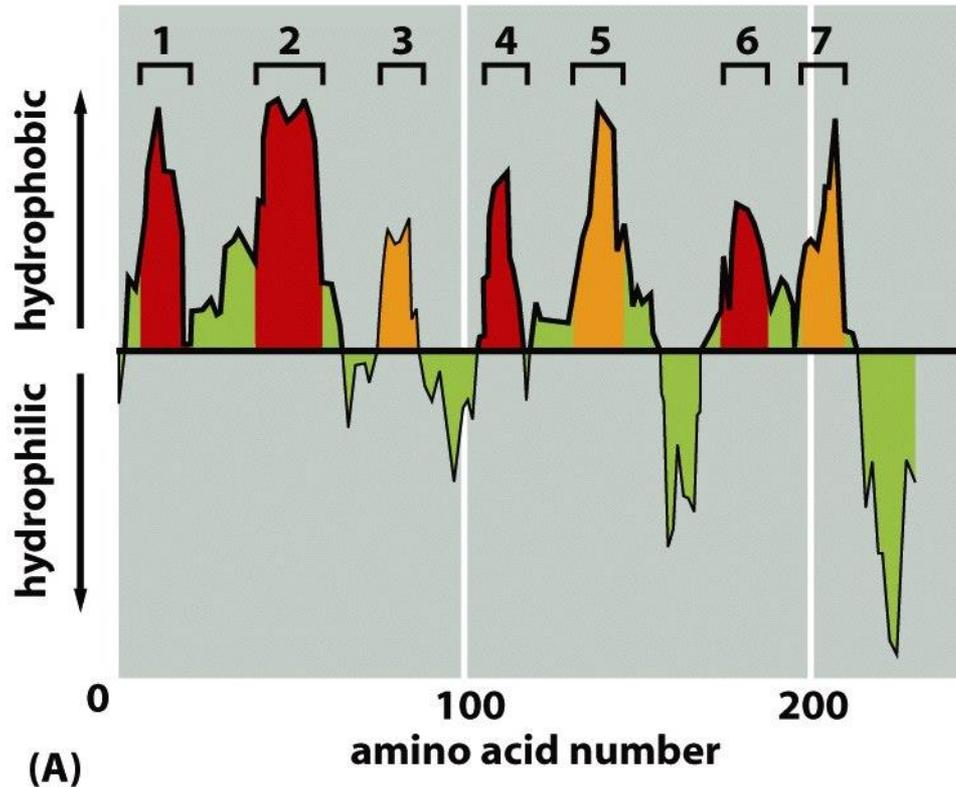
Insertion de protéines à topologie diverse 2 : protéine à un domaine transmembranaire



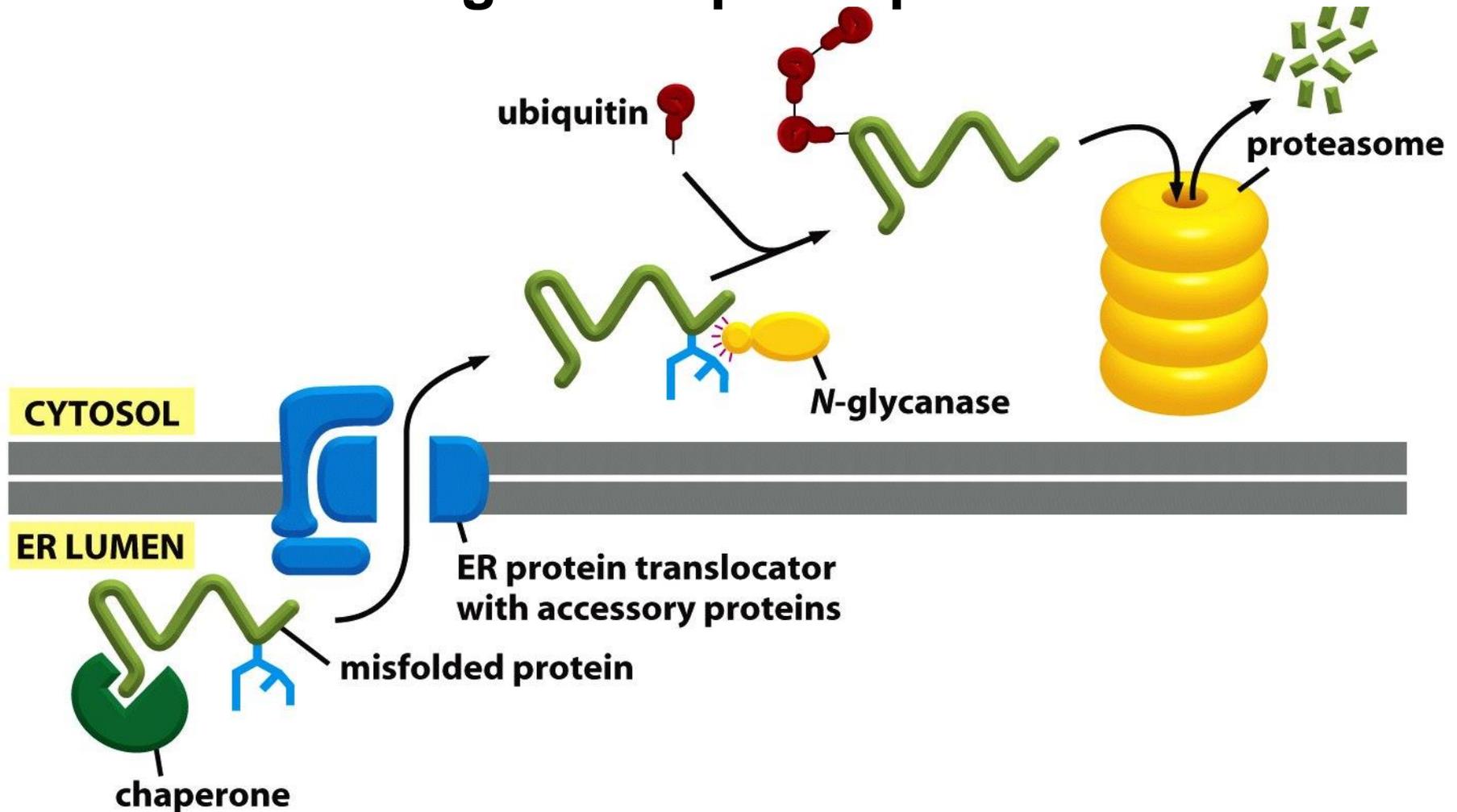
Insertion de protéines à topologie diverse 3 : protéine à 2 domaines transmembranaires



Insertion de protéines à topologie diverse 4 : protéine à 7 domaines transmembranaires



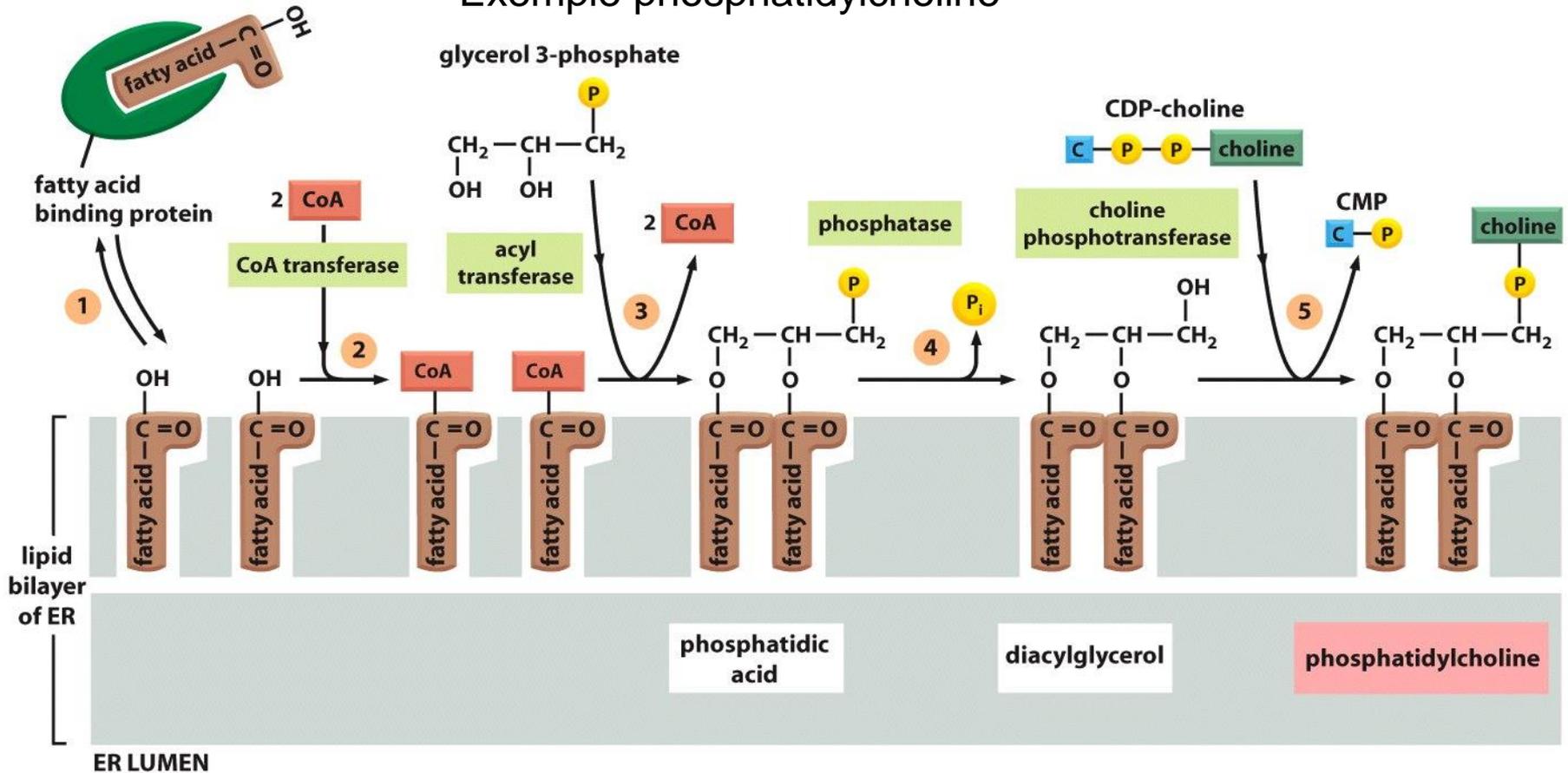
Les protéines mal repliées sont expulsées du RE et dégradées par le protéasome



Un excès de protéines mal repliées dans le RE provoque une réponse spécifique de stress du RE (UPR) qui vise à augmenter la capacité du RE à replier les protéines.

Le RE est aussi le lieu de synthèse de la majorité des lipides membranaires

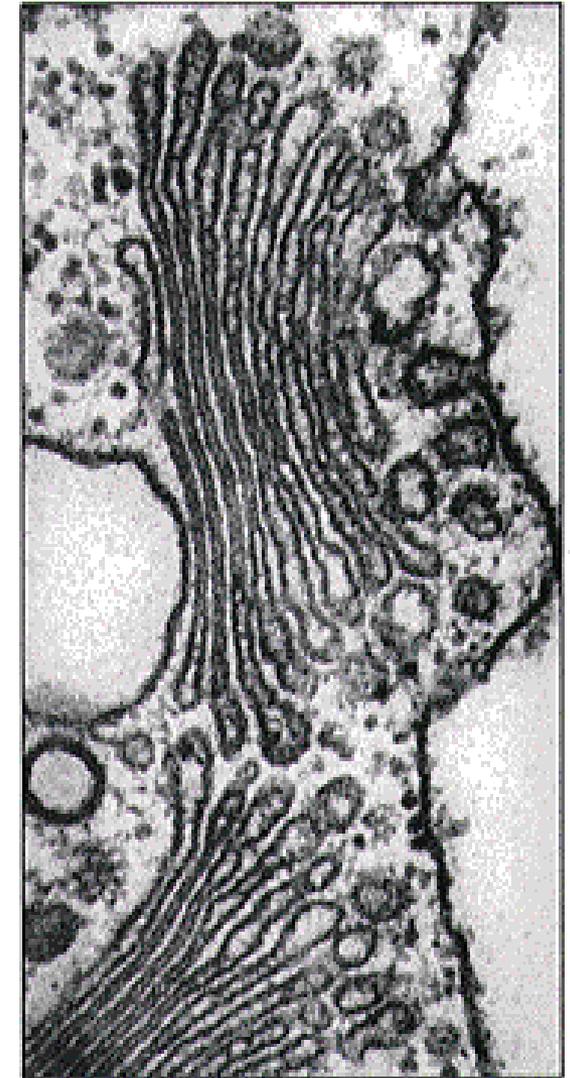
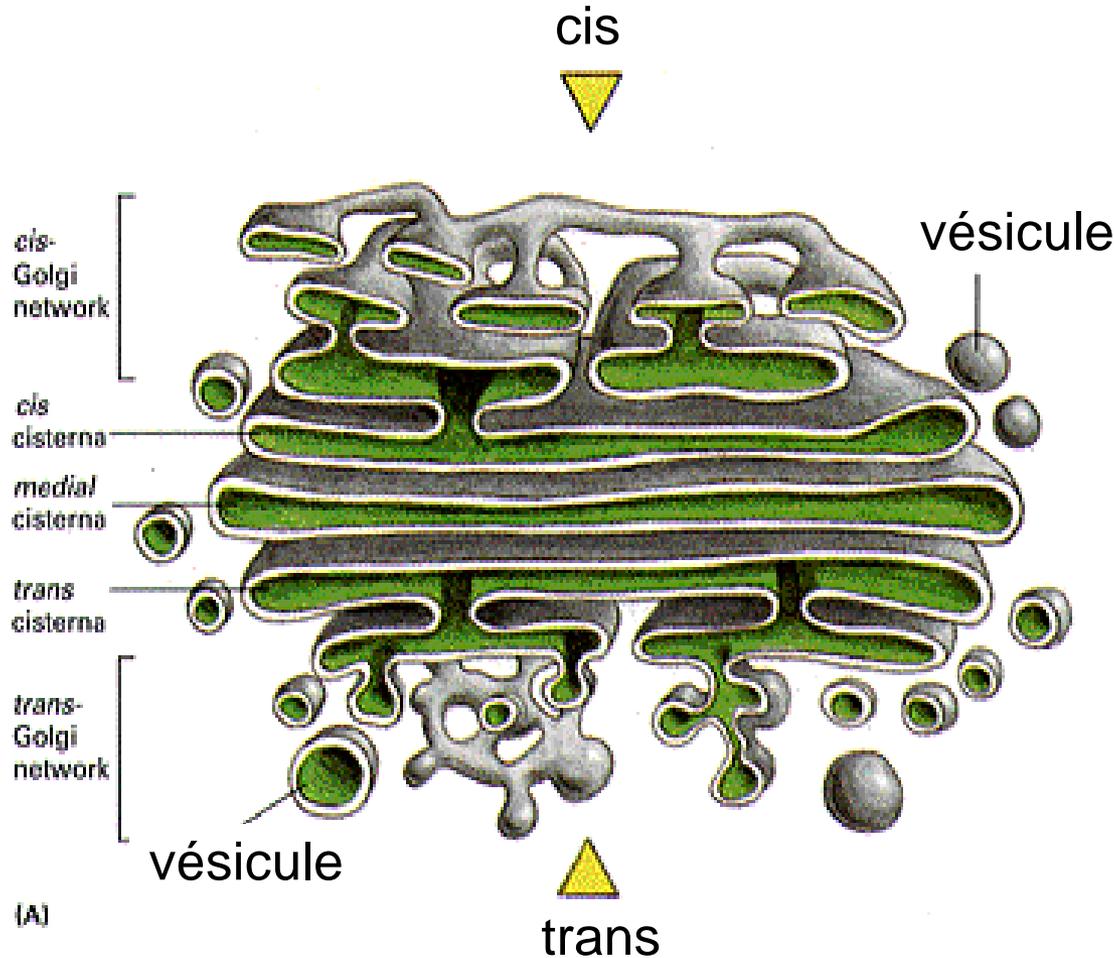
Exemple phosphatidylcholine



Un transporteur de lipides, la « scramblase », va équilibrer les deux faces de la membrane du RE

Maturation des protéines dans l'appareil de Golgi

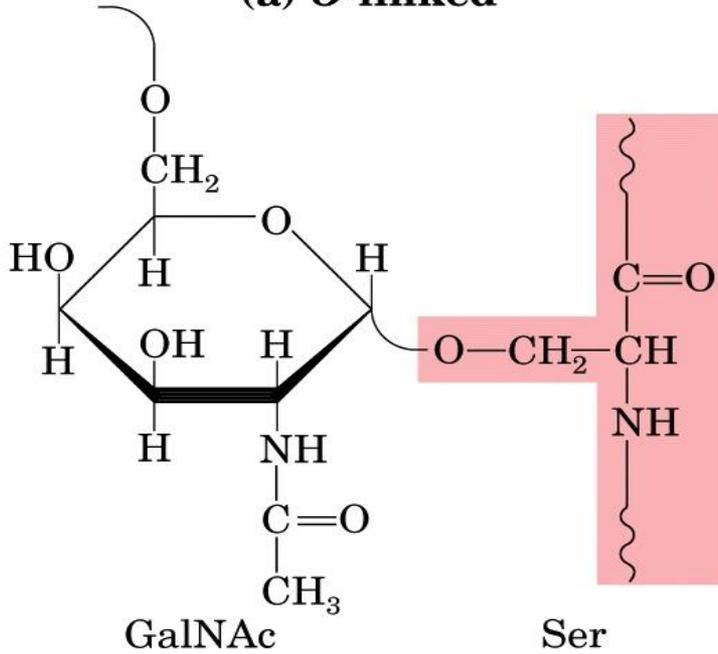
- Protéolyse
- Glycosylation
- Repliement



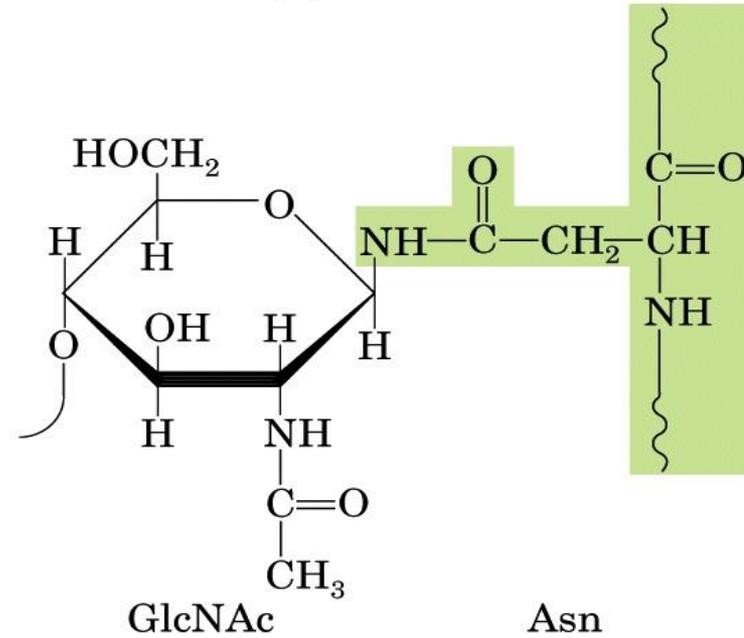
200
nm

Glycoprotéines sont modifiés dans l'appareil de Golgi

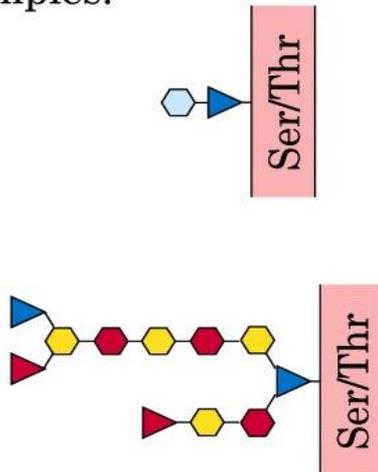
(a) O-linked



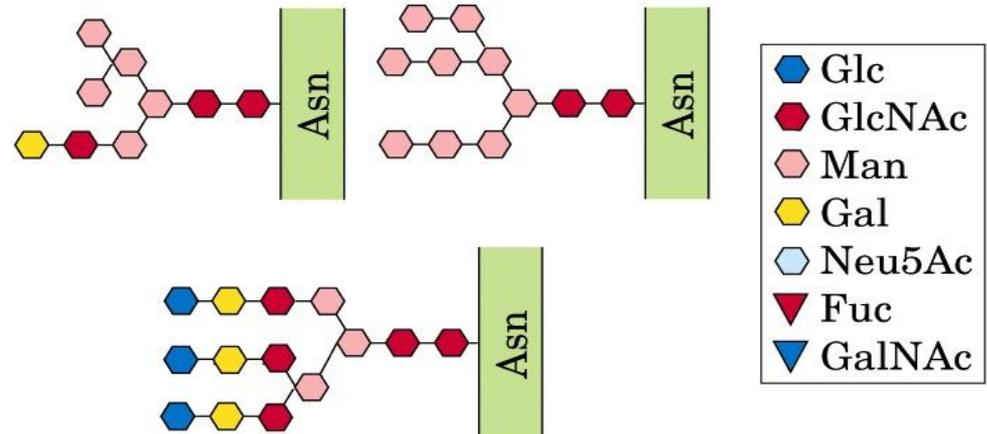
(b) N-linked



Exemples:

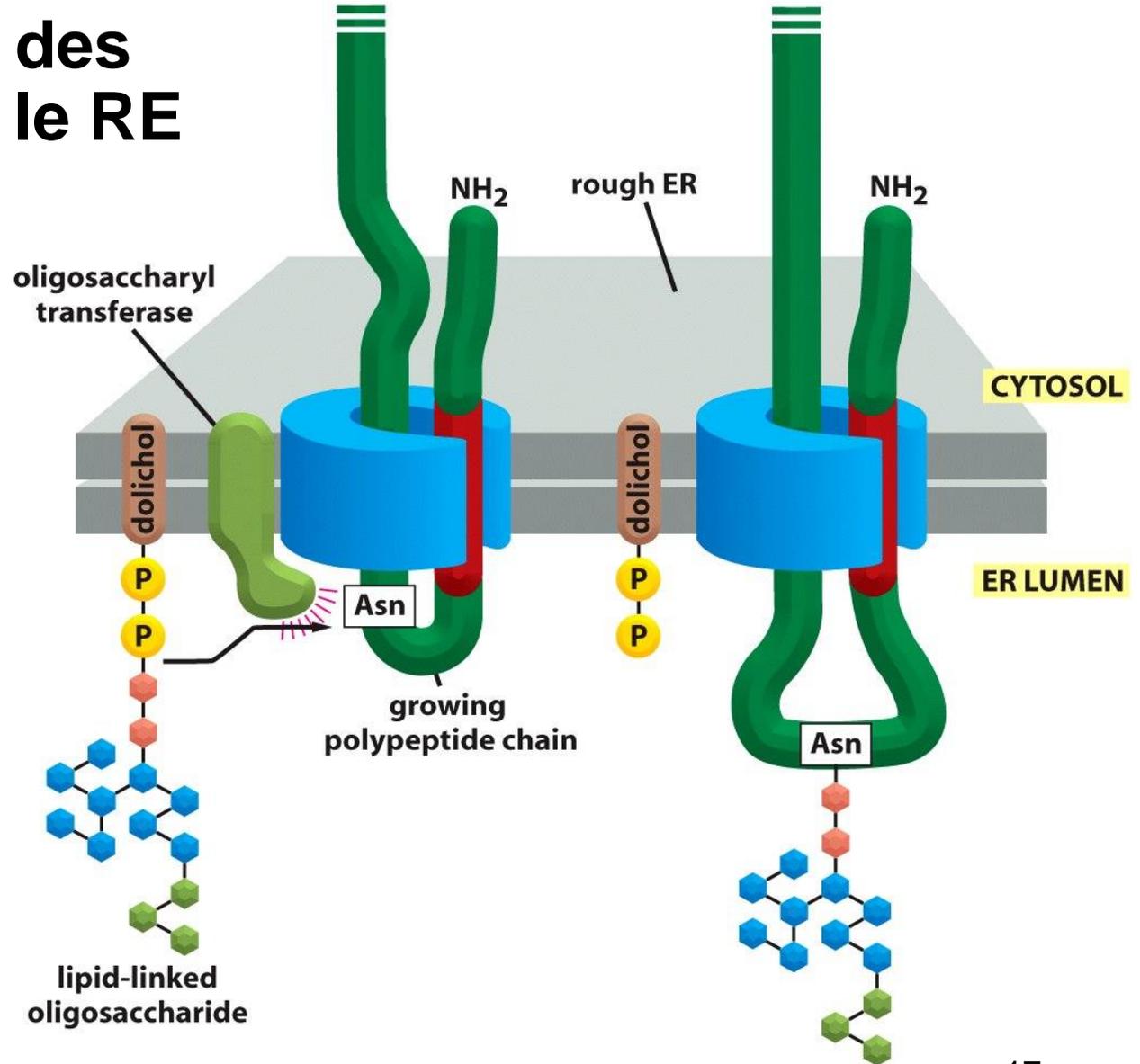


Exemples:

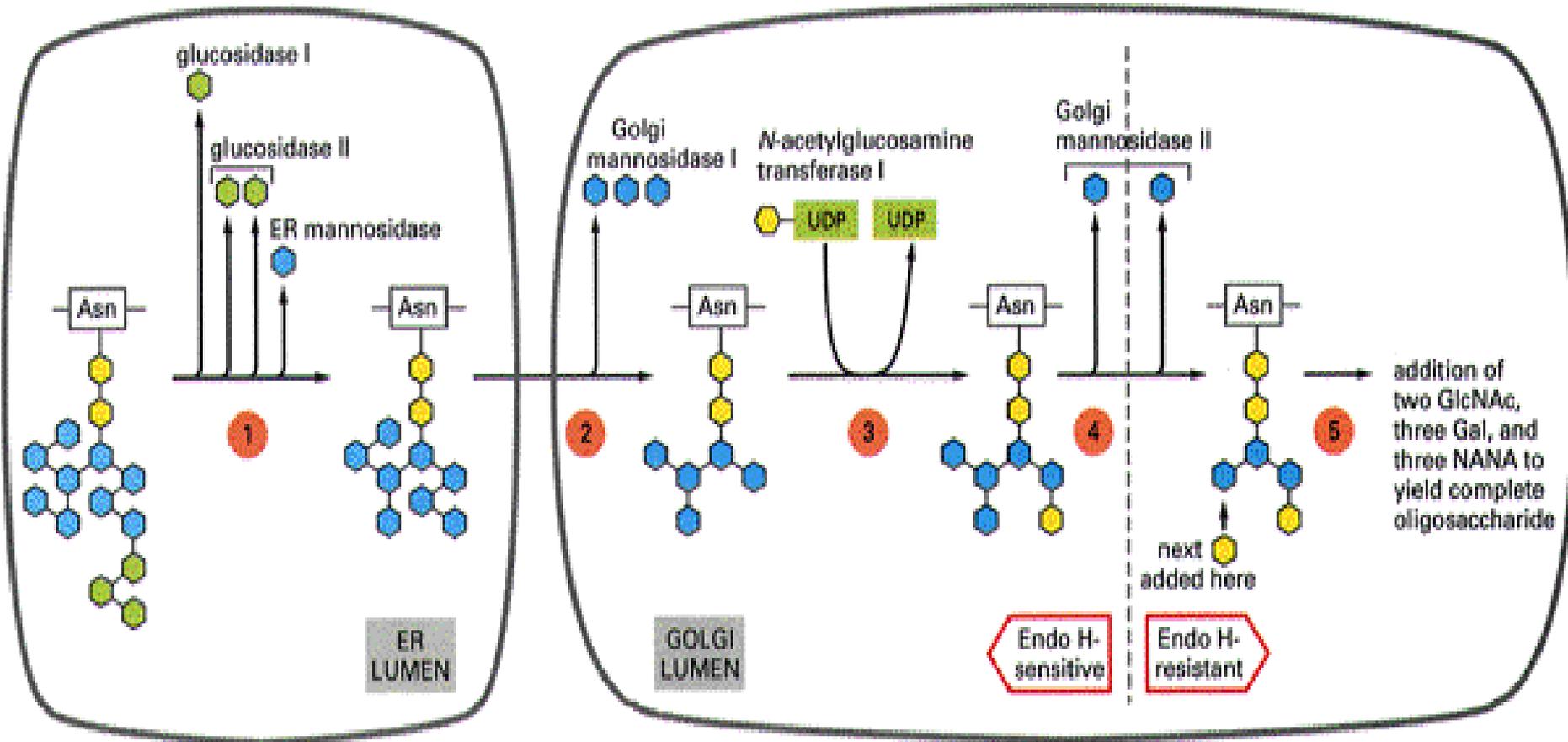


- Glc
- GlcNAc
- Man
- Gal
- Neu5Ac
- Fuc
- GalNAc

Début de glycosylation des protéines dans le RE



Glycosylation des protéines par étape dans le RE et l'appareil de Golgi

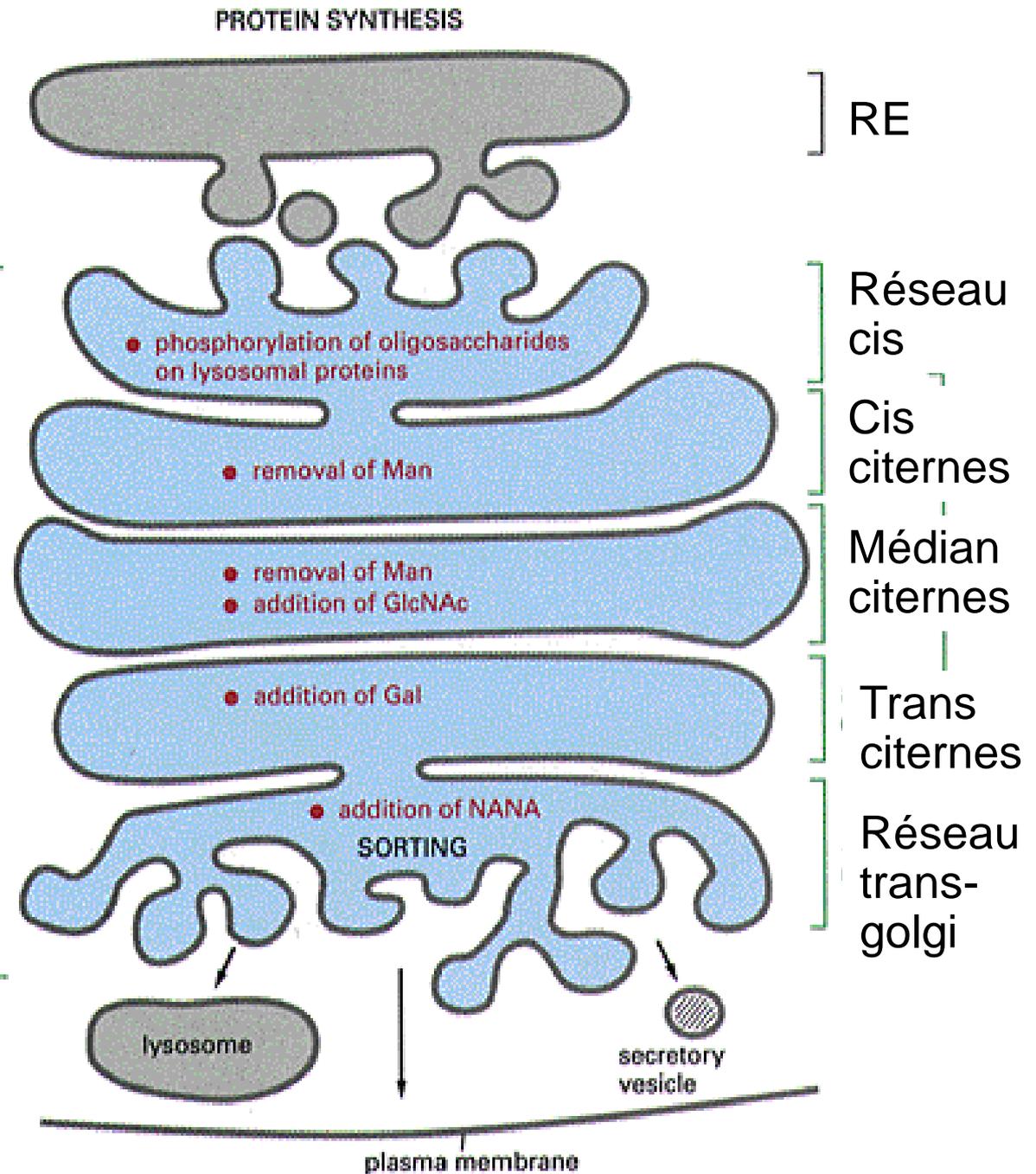


KEY: ● = N-acetylglucosamine (GlcNAc) ● = mannose (Man) ● = glucose (Glc)

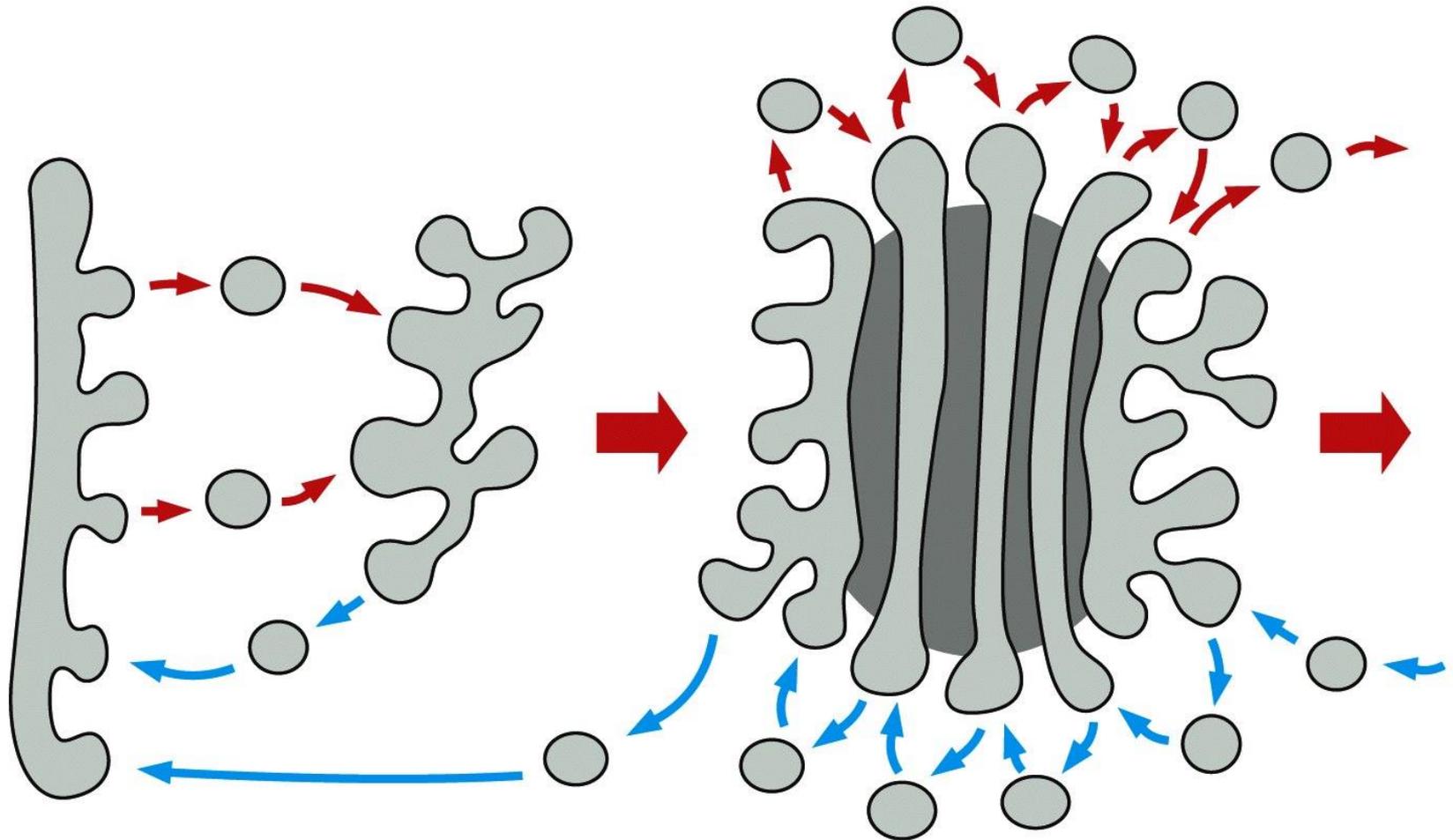
Objectifs: repliement, contrôle qualité, stabilité, interactions...

Les citernes de l'appareil de Golgi

Appareil de Golgi

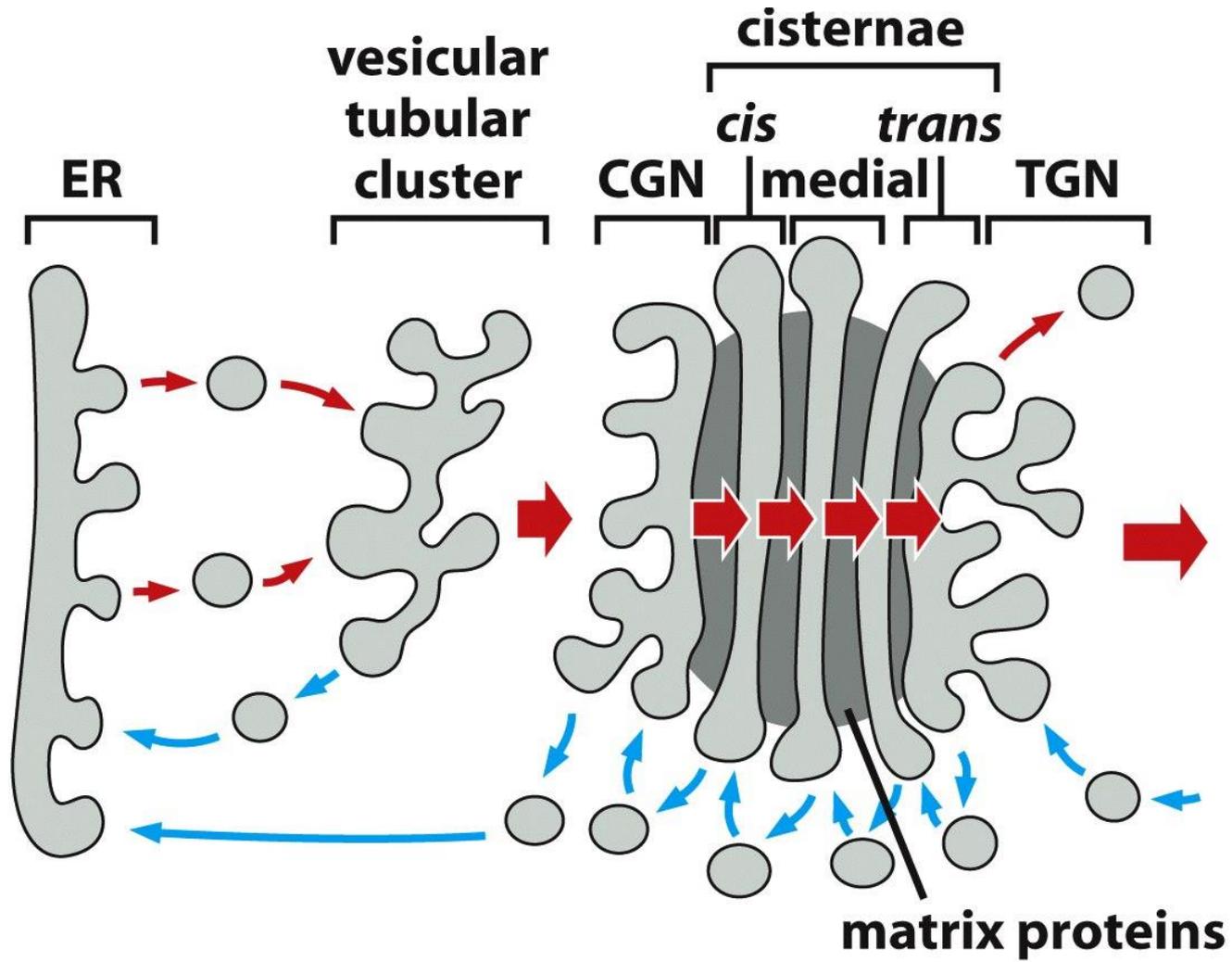


Deux modèles de transport à travers l'appareil de Golgi - 1



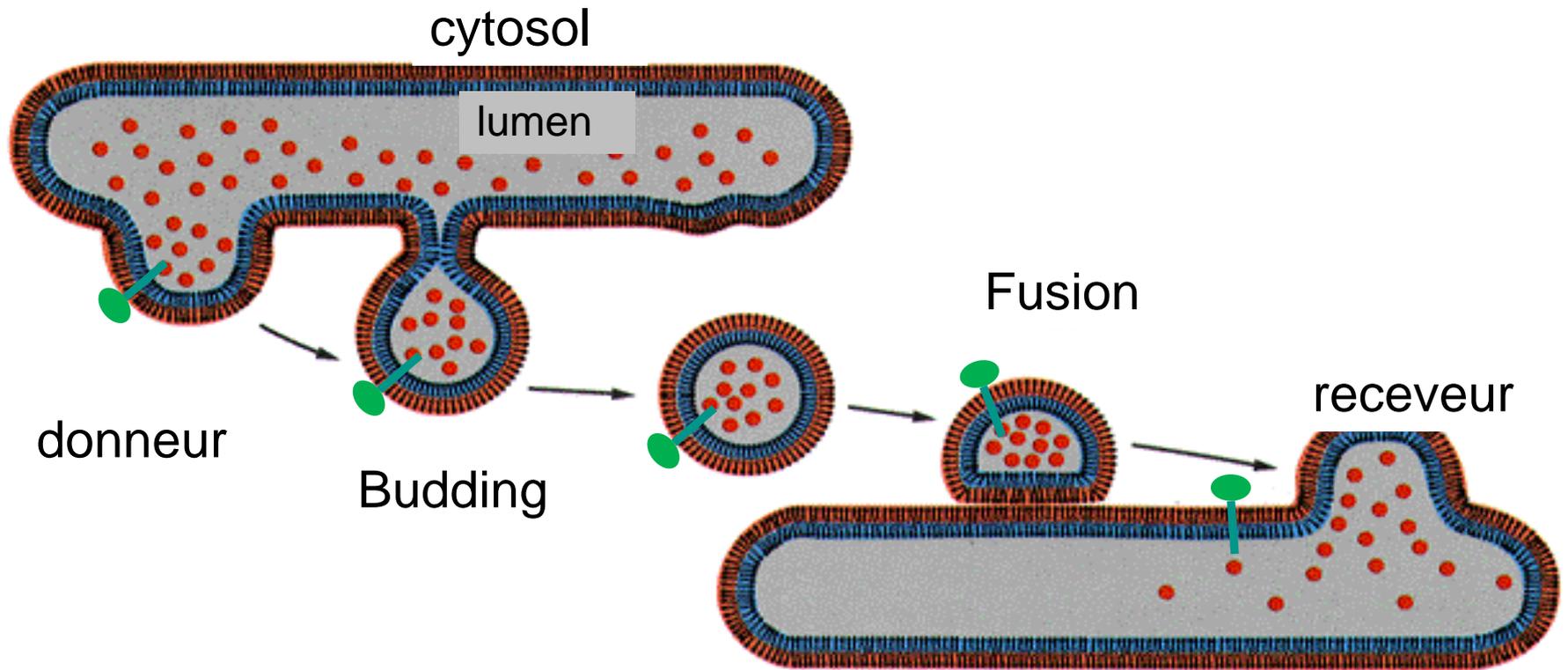
VESICULAR TRANSPORT MODEL

Deux modèles de transport à travers l'appareil de Golgi - 2



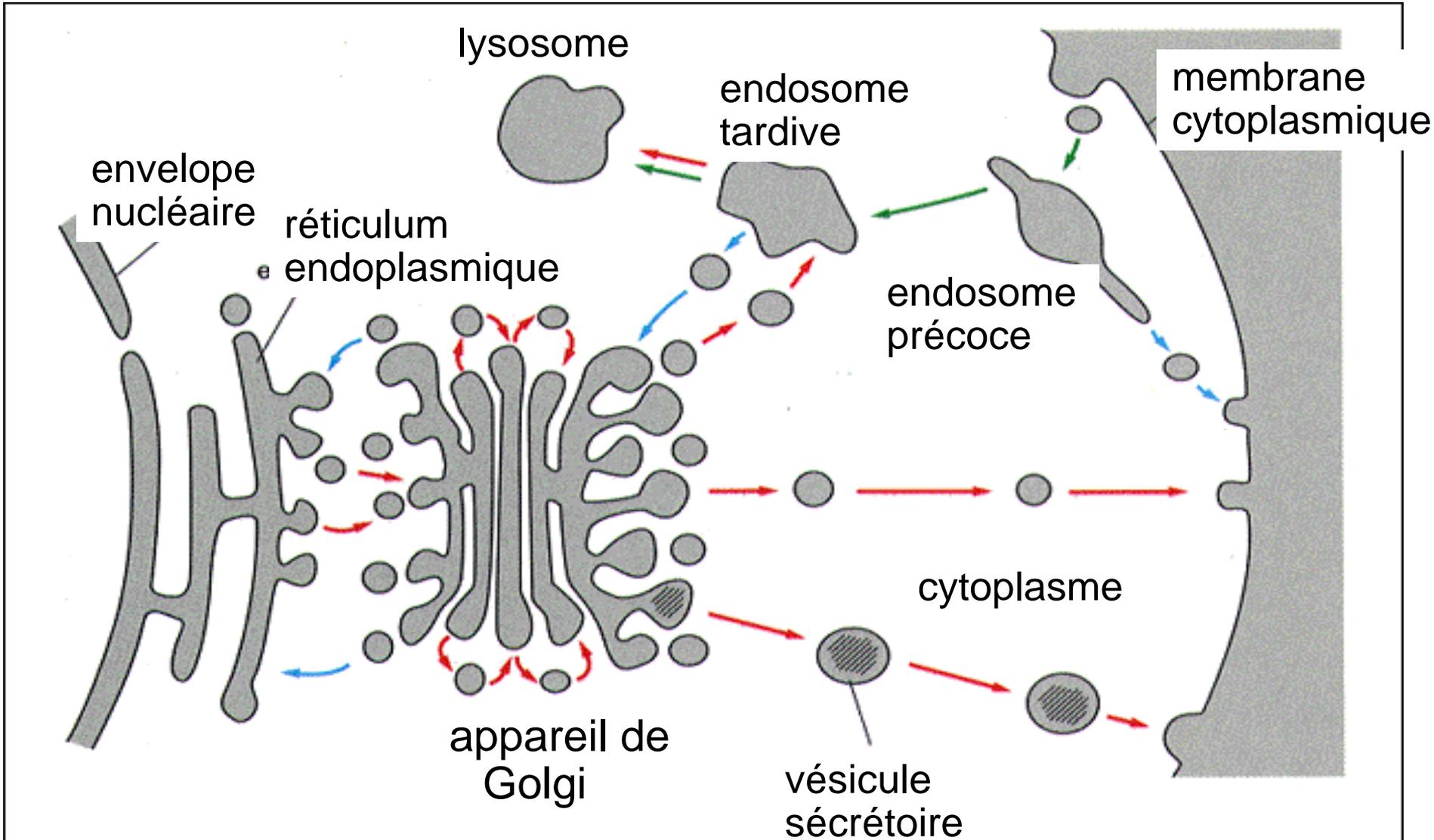
CISTERNAL MATURATION MODEL

Bourgeonnement et fusion de vésicules de transport



Maintien de la topologie des protéines membranaires

Les voies de transport vésiculaire



Certaines protéines portent des peptides signaux pour l'entrée et leur rétention dans les compartiments membranaires

Signal et récepteur

Insertion co-traductionnelle:

Réticulum endoplasmique => Appareil de Golgi

Insertion post-traductionnelle:

Mitochondries

Chloroplastes

Peroxisomes

Noyau

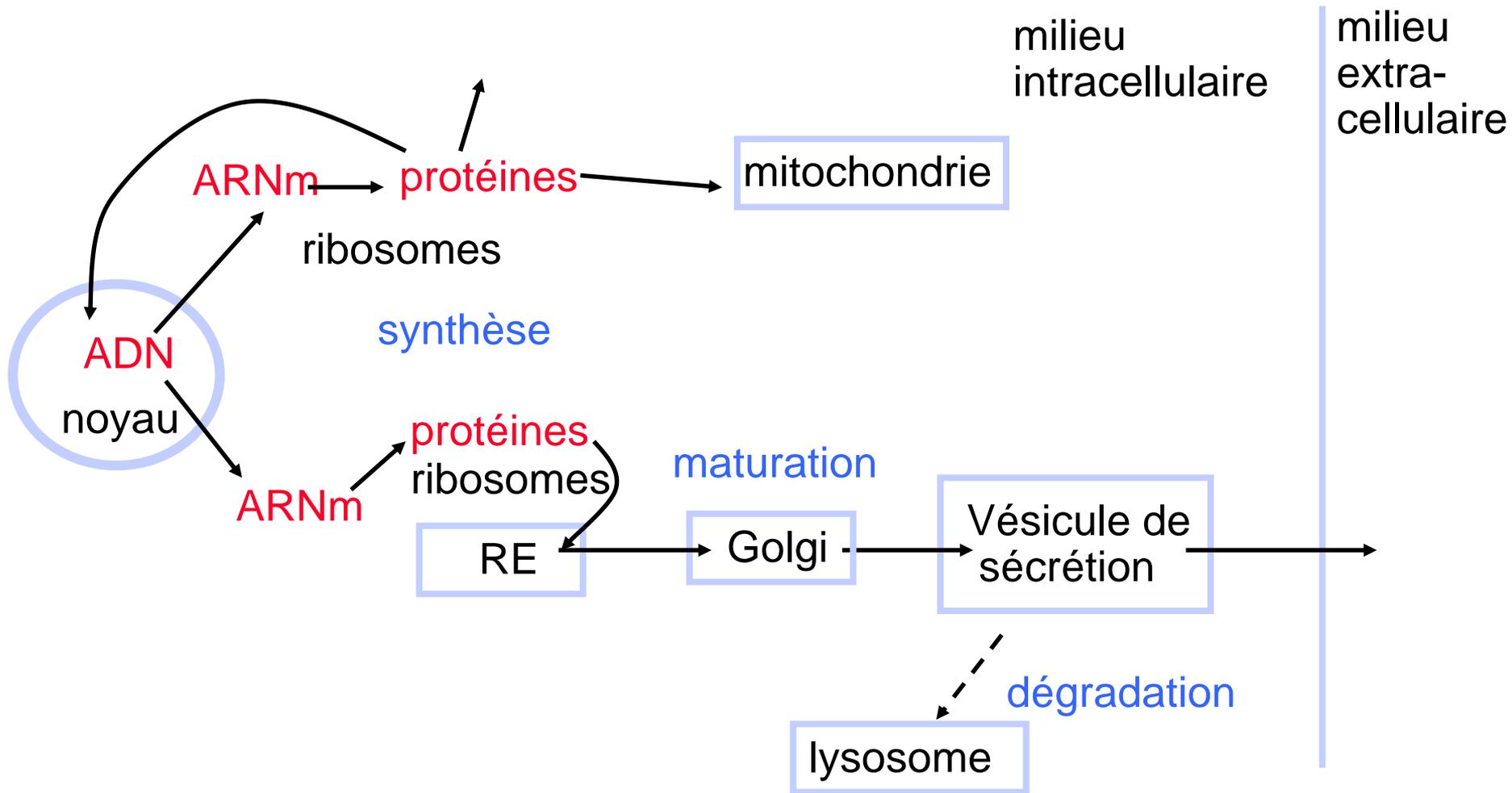
Peptides signaux typiques

Table 12–3 Some Typical Signal Sequences

FUNCTION OF SIGNAL SEQUENCE	EXAMPLE OF SIGNAL SEQUENCE
Import into nucleus	-Pro-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val-
Export from nucleus	-Leu-Ala-Leu-Lys-Leu-Ala-Gly-Leu-Asp-Ile-
Import into mitochondria	⁺ H ₃ N-Met-Leu-Ser-Leu-Arg-Gln-Ser-Ile-Arg-Phe-Phe-Lys-Pro-Ala-Thr-Arg-Thr-Leu-Cys-Ser-Ser-Arg-Tyr-Leu-Leu-
Import into plastid	⁺ H ₃ N-Met-Val-Ala-Met-Ala-Met-Ala-Ser-Leu-Gln-Ser-Ser-Met-Ser-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Ser-Asn-Ser-Phe-Leu-Gly-Gln-Pro-Leu-Ser-Pro-Ile-Thr-Leu-Ser-Pro-Phe-Leu-Gln-Gly-
Import into peroxisomes	-Ser-Lys-Leu-COO ⁻
Import into ER	⁺ H ₃ N-Met-Met-Ser-Phe-Val-Ser-Leu-Leu-Leu-Val-Gly-Ile-Leu-Phe-Trp-Ala-Thr-Glu-Ala-Glu-Gln-Leu-Thr-Lys-Cys-Glu-Val-Phe-Gln-
Return to ER	-Lys-Asp-Glu-Leu-COO ⁻

Some characteristic features of the different classes of signal sequences are highlighted in color. Where they are known to be important for the function of the signal sequence, positively charged amino acids are shown in *red* and negatively charged amino acids are shown in *green*. Similarly, important hydrophobic amino acids are shown in *white* and hydroxylated amino acids are shown in *blue*. ⁺H₃N indicates the N-terminus of a protein; COO⁻ indicates the C-terminus.

Résumé des voies de circulation des protéines



Résumé

Le voyage d'une protéine

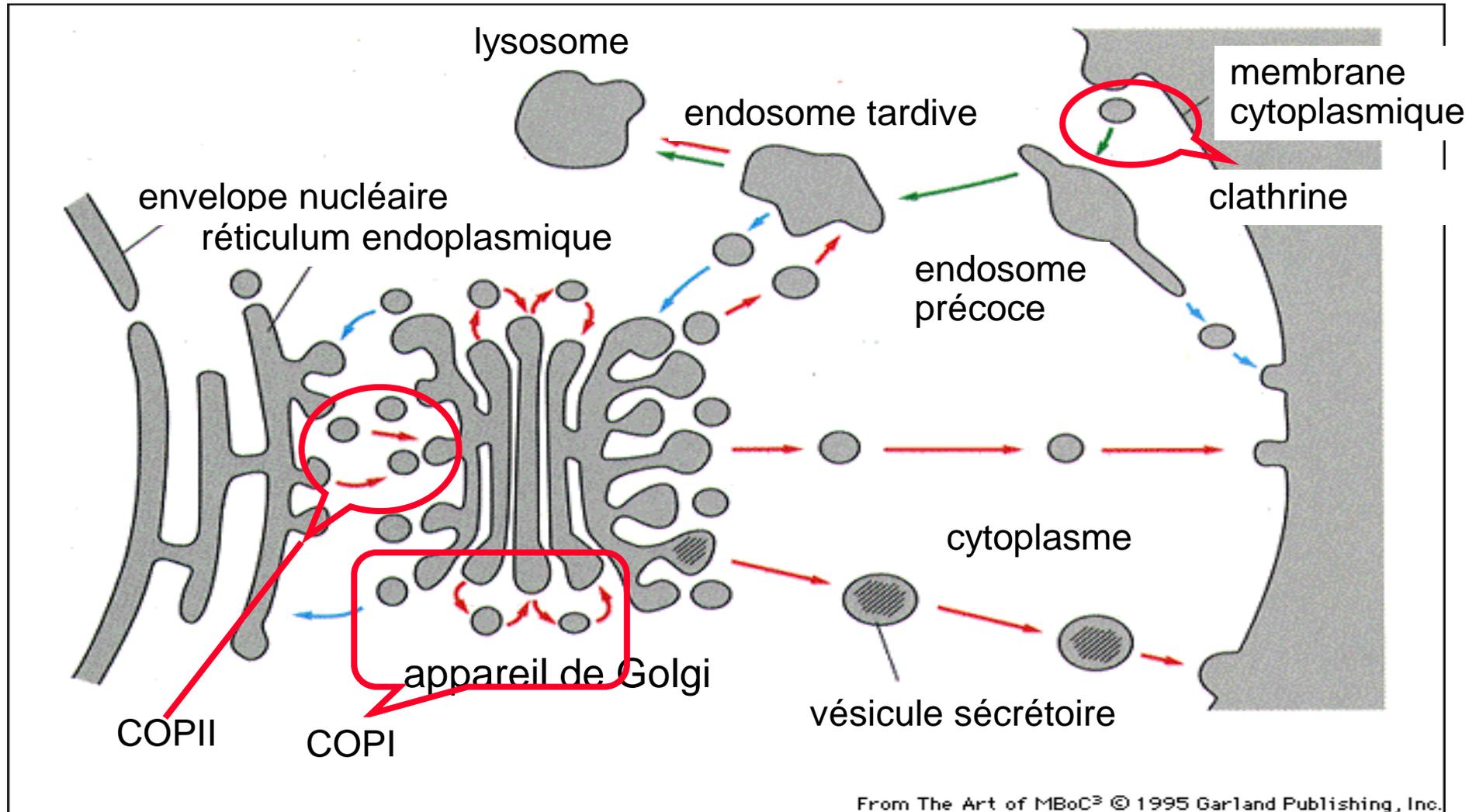
- Après leur synthèse, les protéines arrivent à leur destination à l'aide de signaux d'adressage et de mécanismes de transport transmembranaire
- Premier choix entre synthèse par ribosome libre et ribosome attaché au RE
- La topologie d'une protéine membranaire dépend de son insertion dans la membrane du RE
- L'appareil de Golgi est un lieu de maturation des protéines
- La glycosylation commence dans le RE et continue dans l'appareil de Golgi
- Le transport entre compartiments membranaires s'effectue par des vésicules de transport (bourgeoisement et fusion)

Import – export de grosses molécules

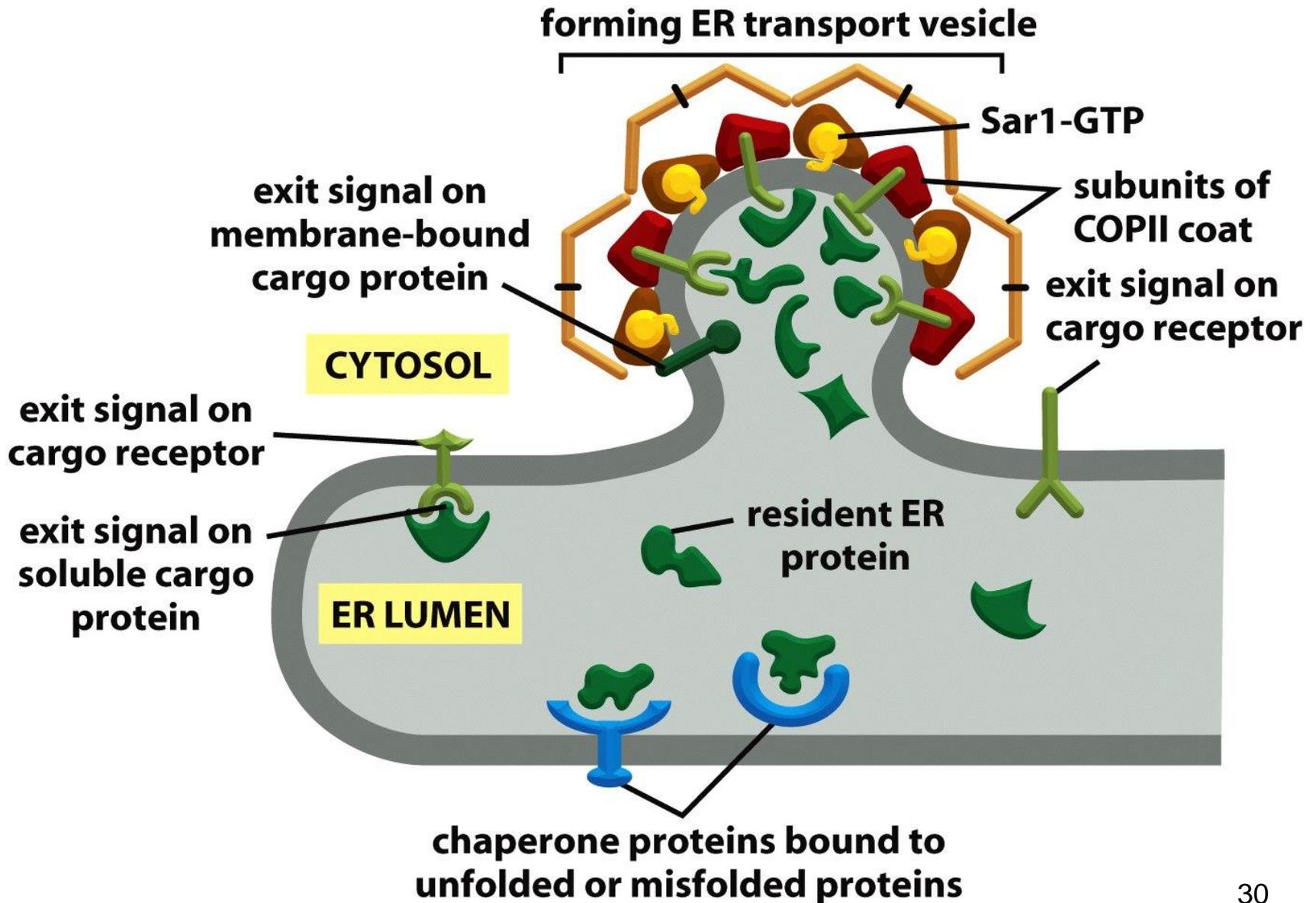
Endocytose - exocytose

- **Transport par vésicule (granule)**
- **Volume modulable**
- **Fission / fusion avec la membrane cytoplasmique**
- **Fonction vitale, ex : endocytose LDL, exocytose insuline**

Au moins 3 couvertures différentes pour les vésicules

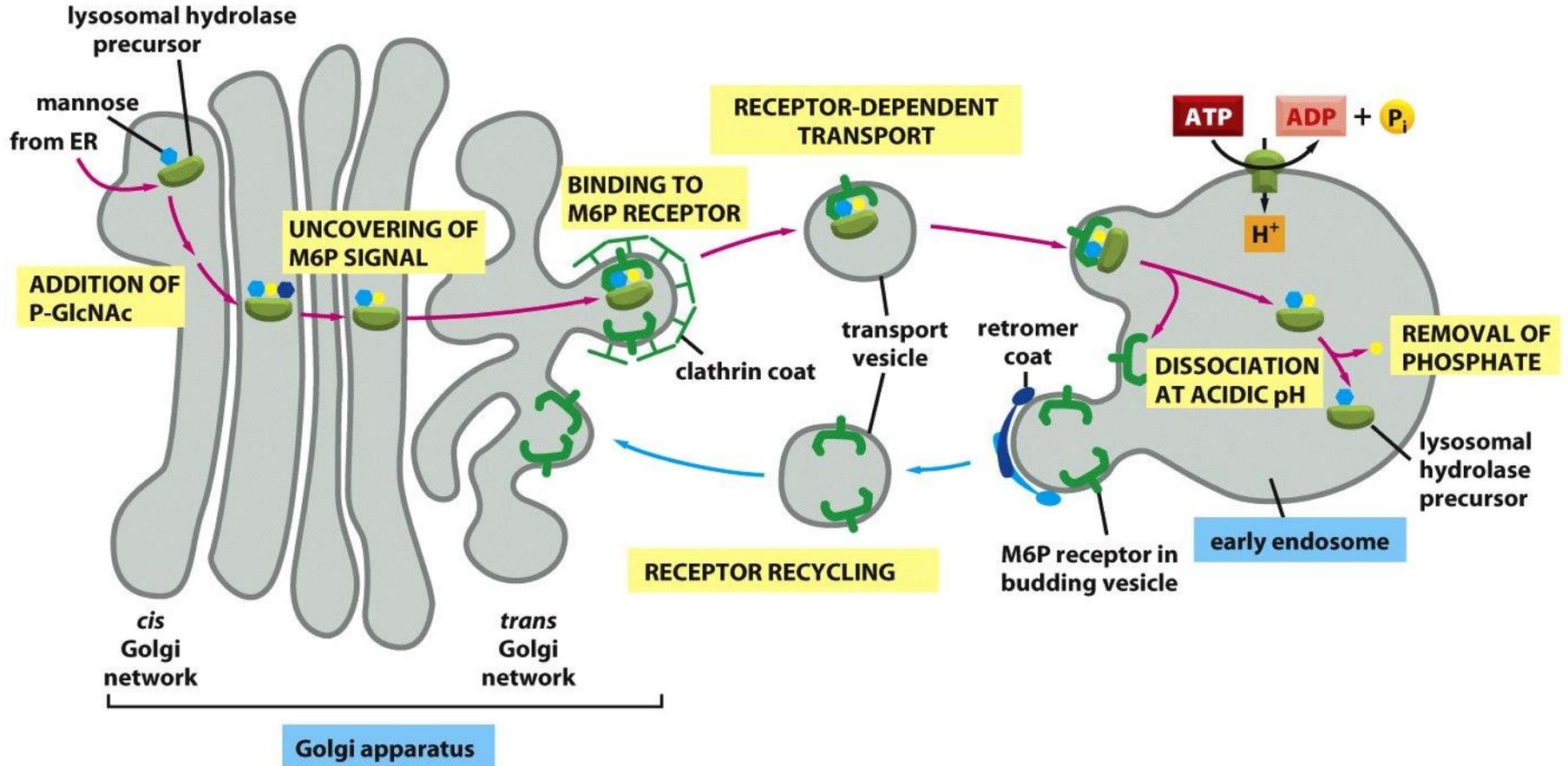


Sélection de cargaison et formation de vésicules



Le problème de tri sélectif dans les voies de transport vésiculaire

Exemple : tri lysosomal via mannose-6-phosphate



Transport rétrograde Golgi - RE

Retour des protéines du RE
(enzymes, chaperonnes...)
qui se sont échappées vers
le Golgi

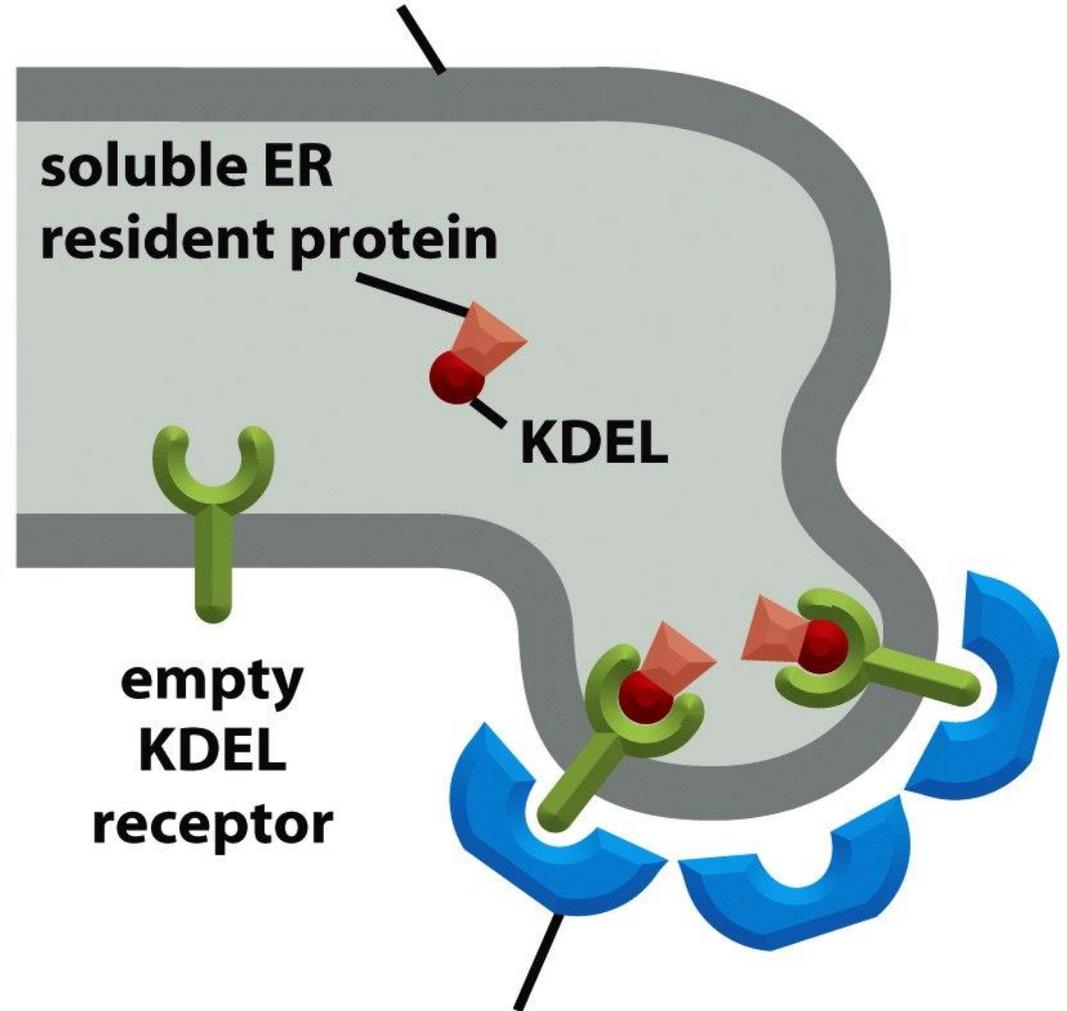
vesicular tubular cluster
or Golgi apparatus

soluble ER
resident protein

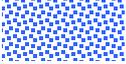
KDEL

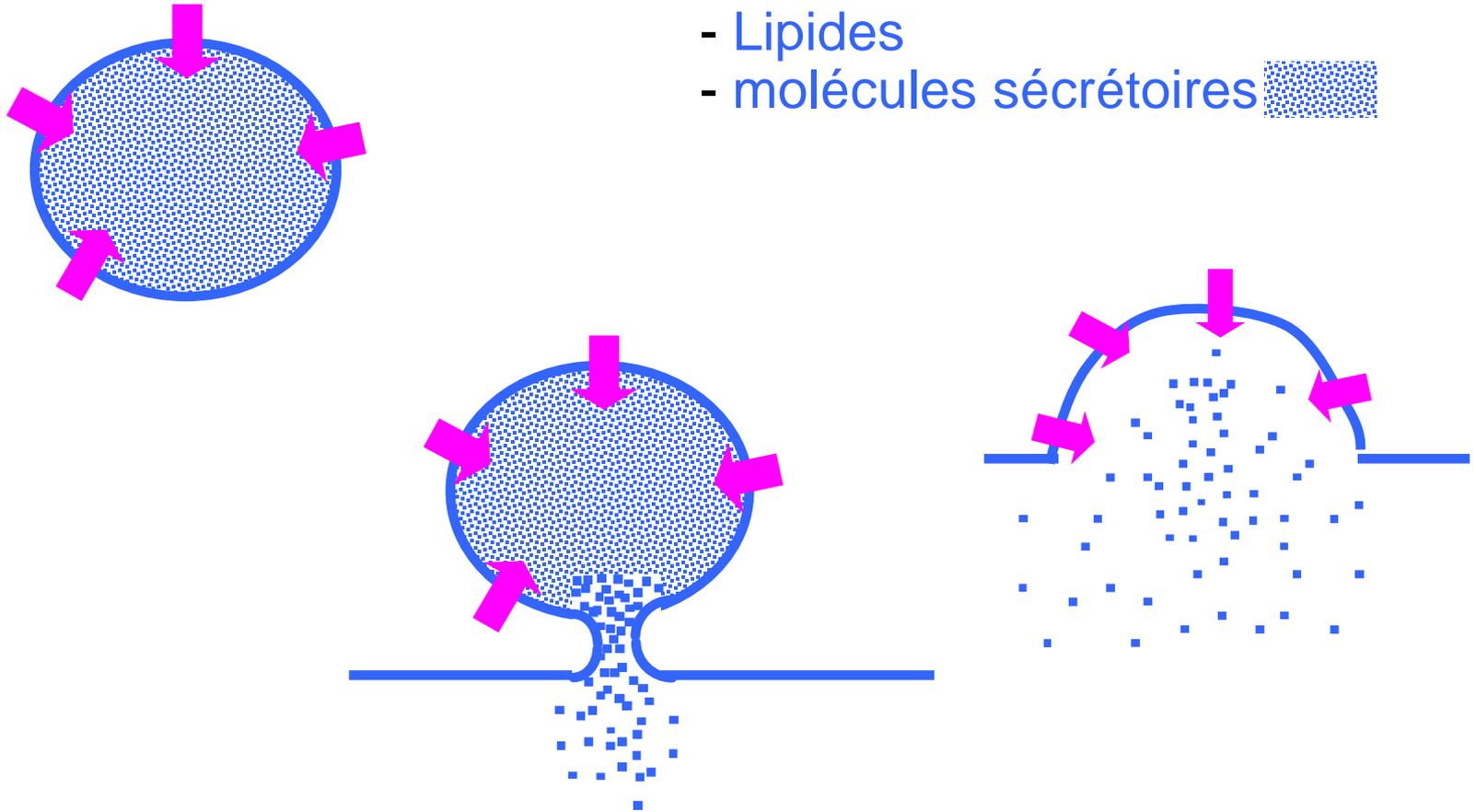
empty
KDEL
receptor

COPI coat



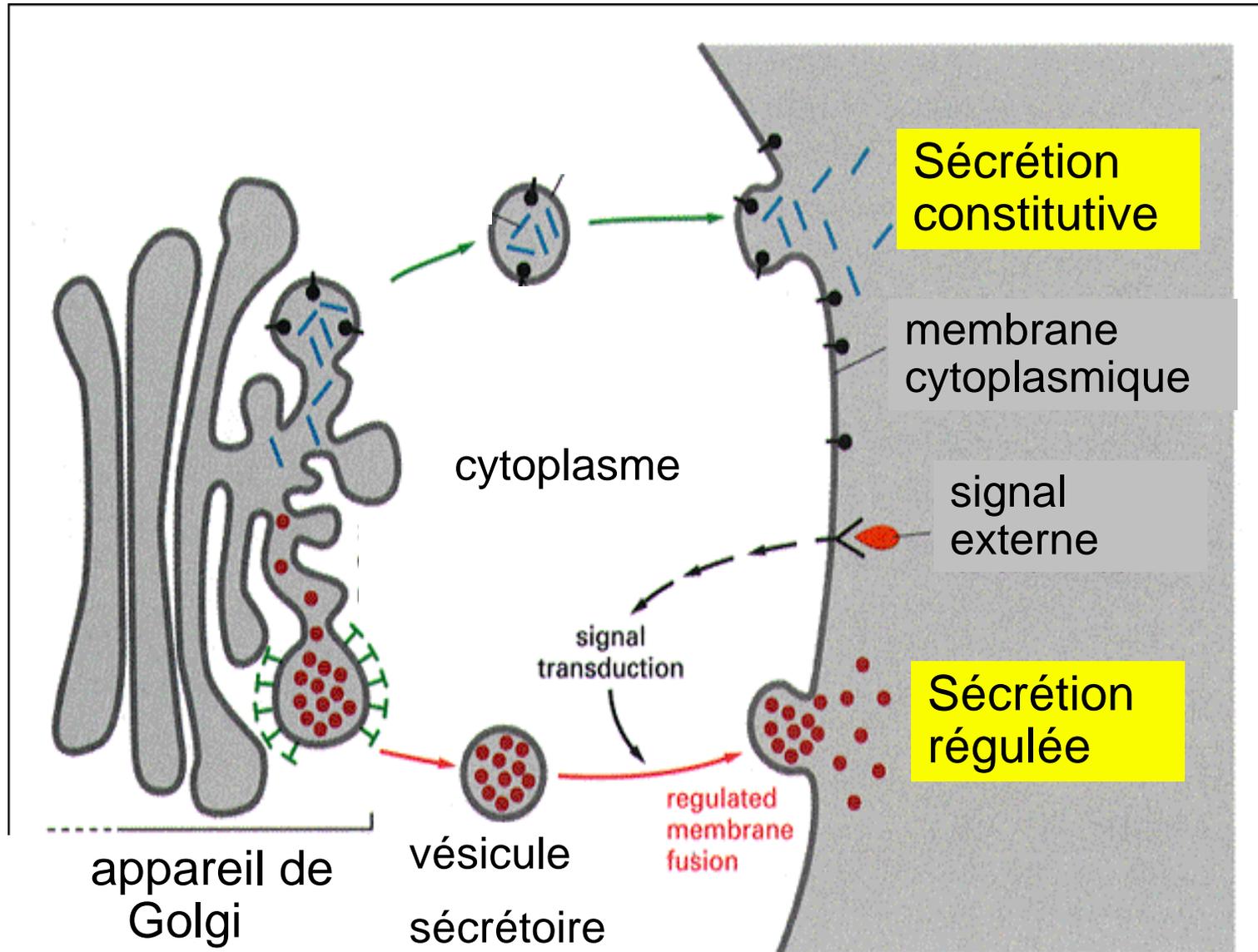
Le cargo des vésicules de transport

- Protéines membranaires
- Lipides
- molécules sécrétoires 

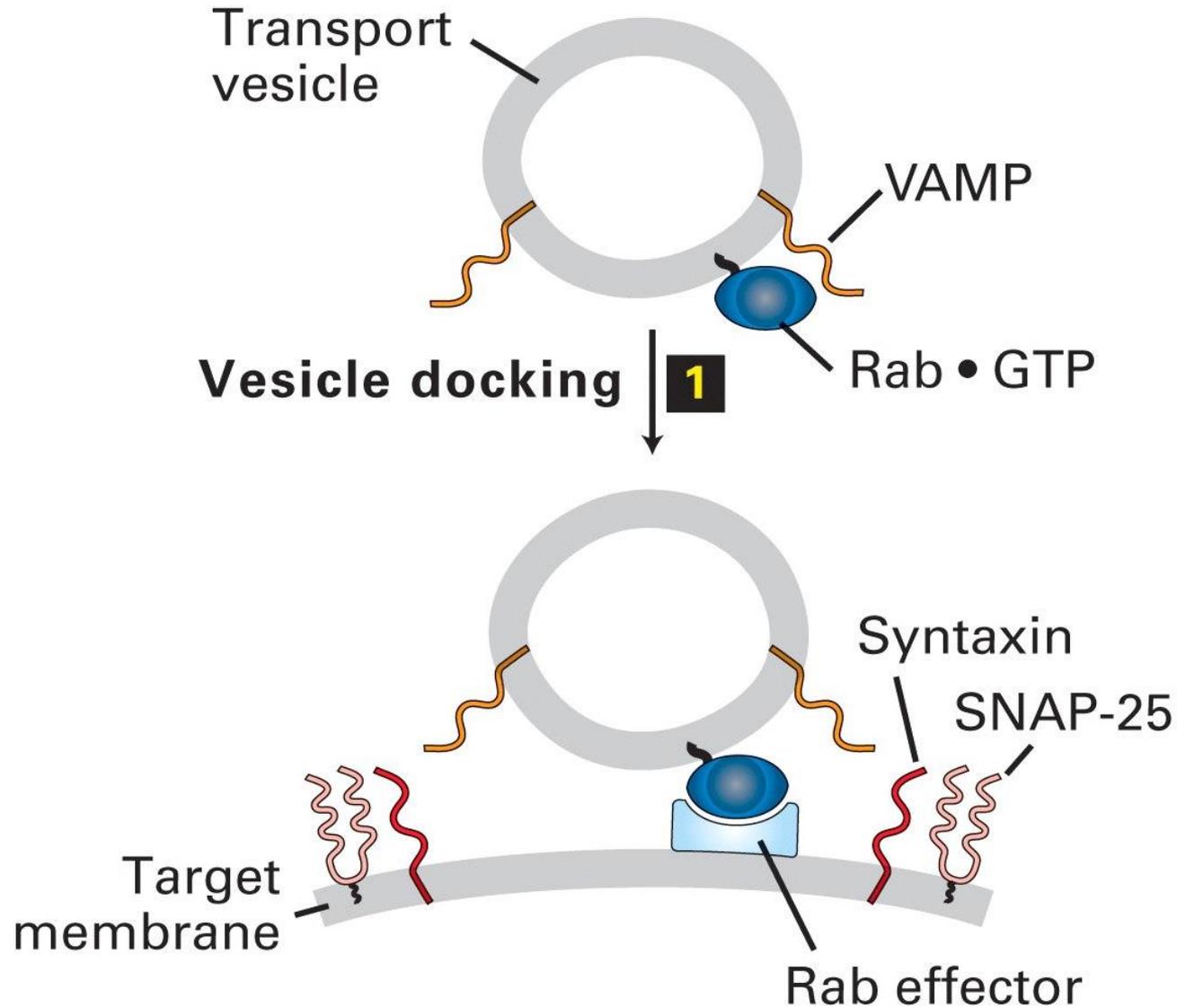


Cargo = molécule ou particule transportée

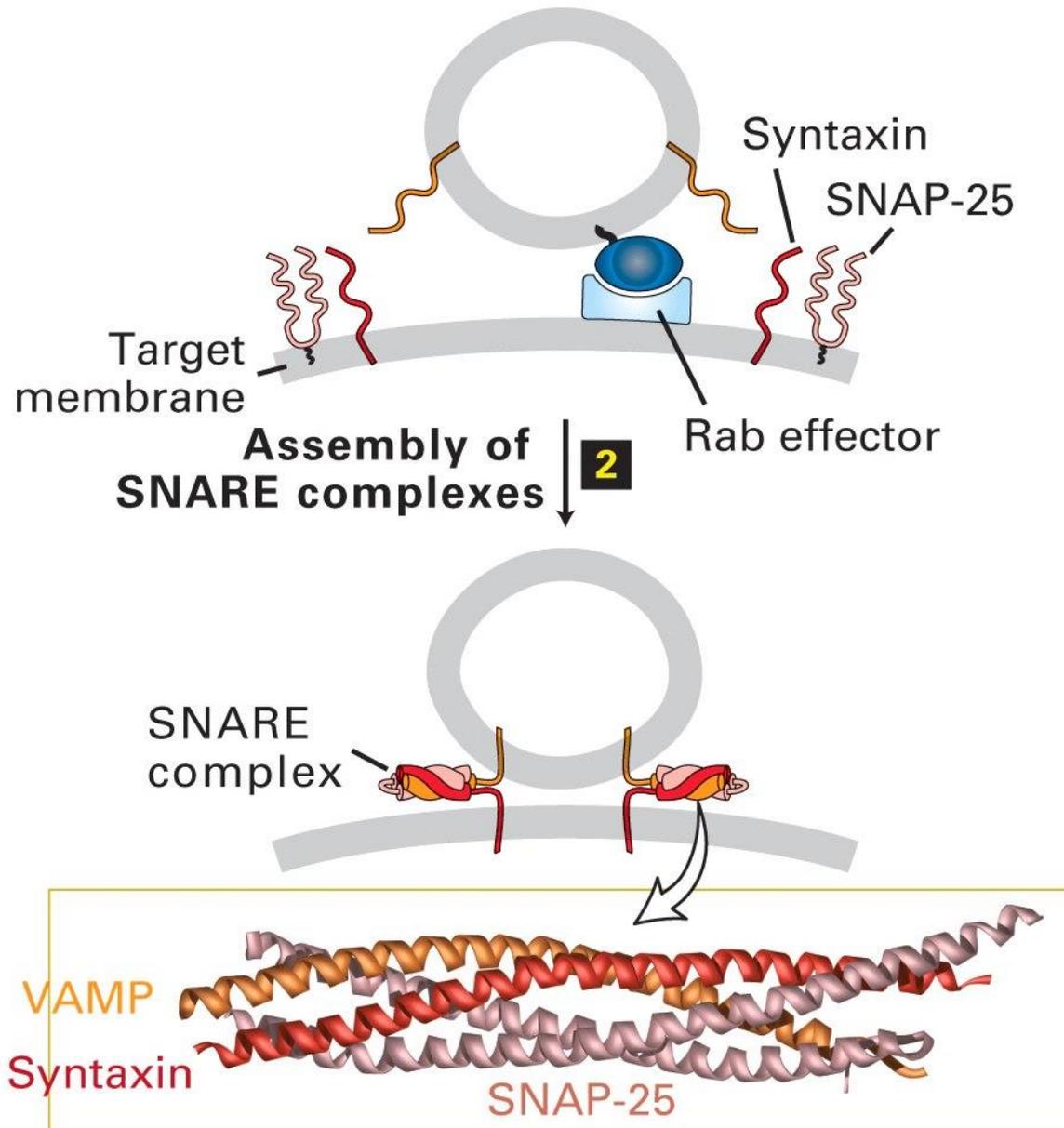
Sécrétion constitutive ou régulée



Le mécanisme de fusion des membranes 1

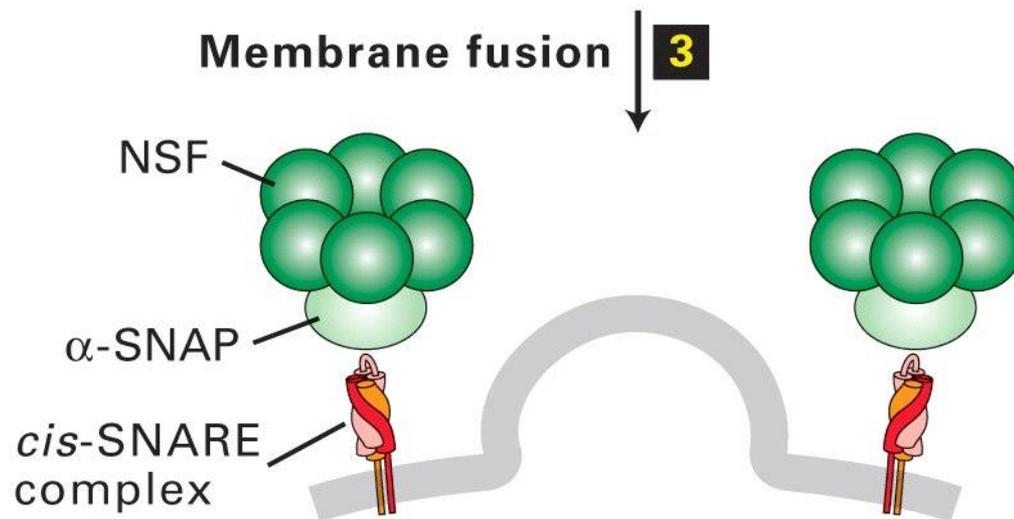
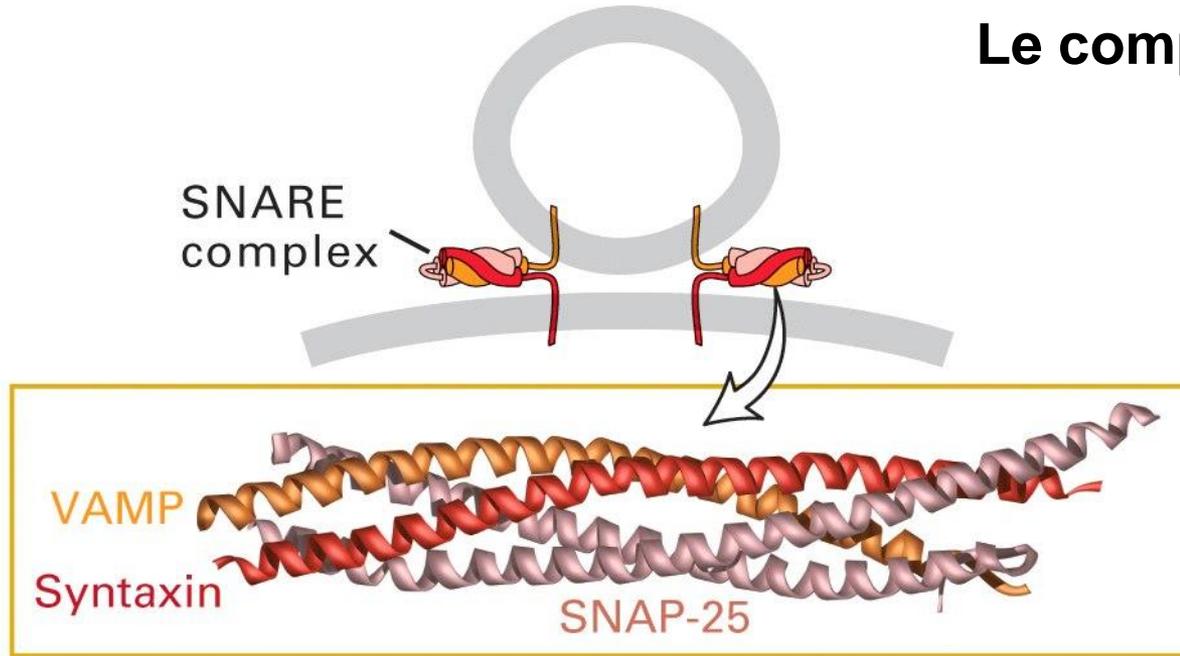


Le mécanisme de fusion des membranes 2

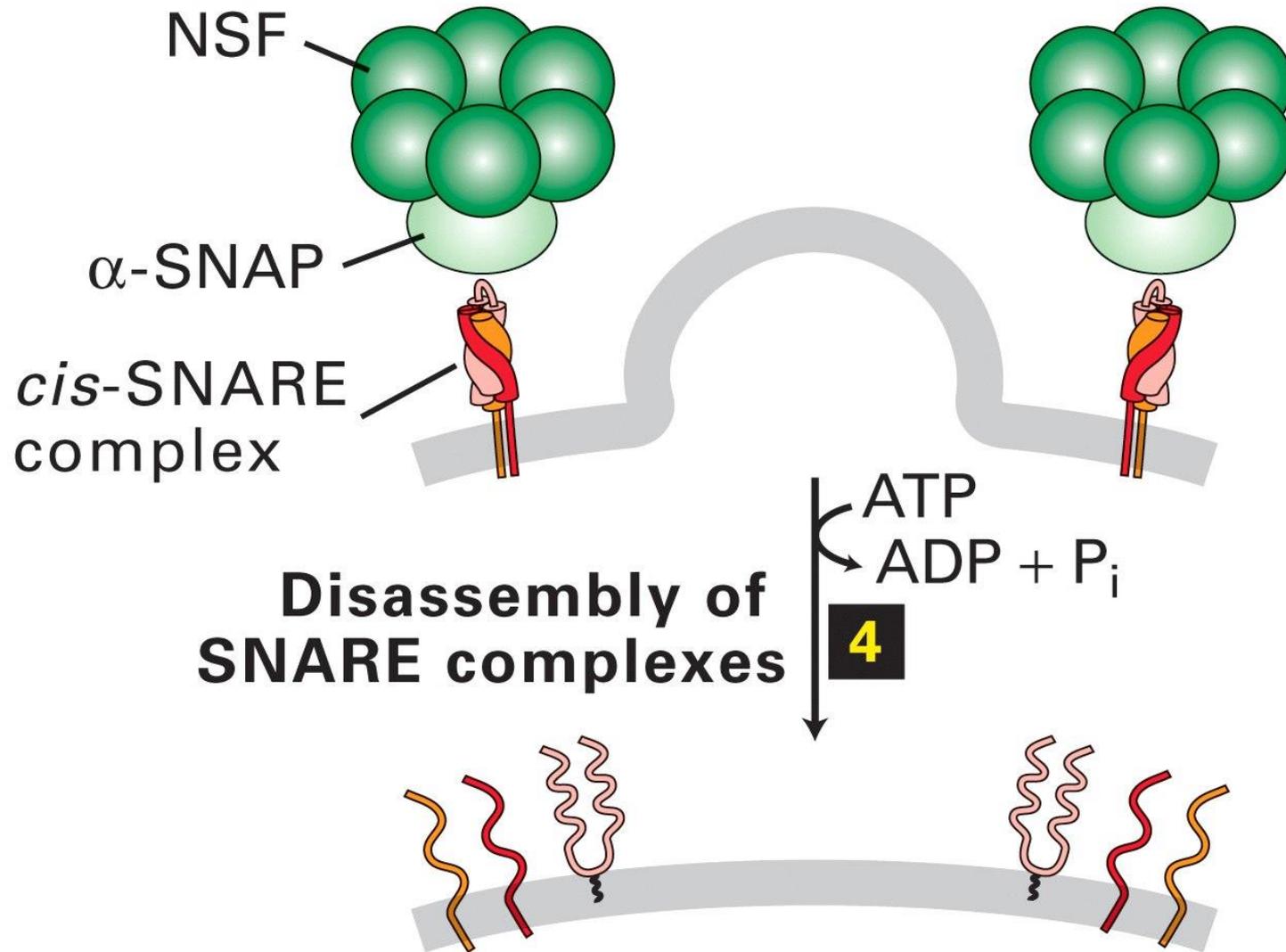


Le mécanisme de fusion des membranes 3

Le complexe SNARE



Le mécanisme de fusion des membranes 4



Les noms des SNAREs

NSF N-ethylmaleimide sensitive factor

α -SNAP soluble NSF attachment protein

SNARE = SNAP receptor

v-SNARE vesicle SNARE (VAMP 1 – 8)

t-SNARE target SNARE (Syntaxin 1 – 18; SNAP23, SNAP25, SNAP29)

SNAREs

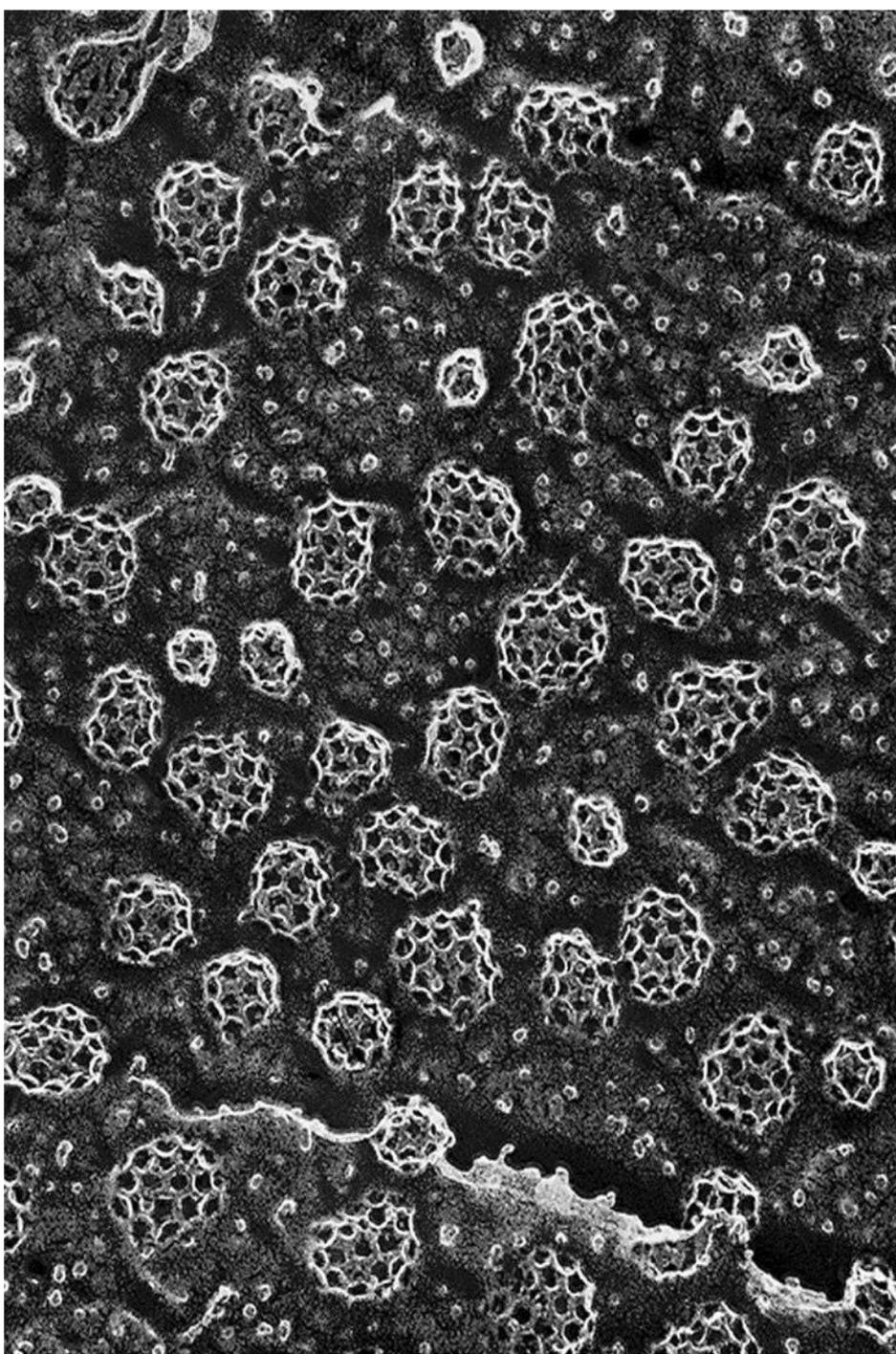
Petites protéines à domaines hélicales susceptible à former des superhélices de type « coiled coil »

35 gènes chez les mammifères

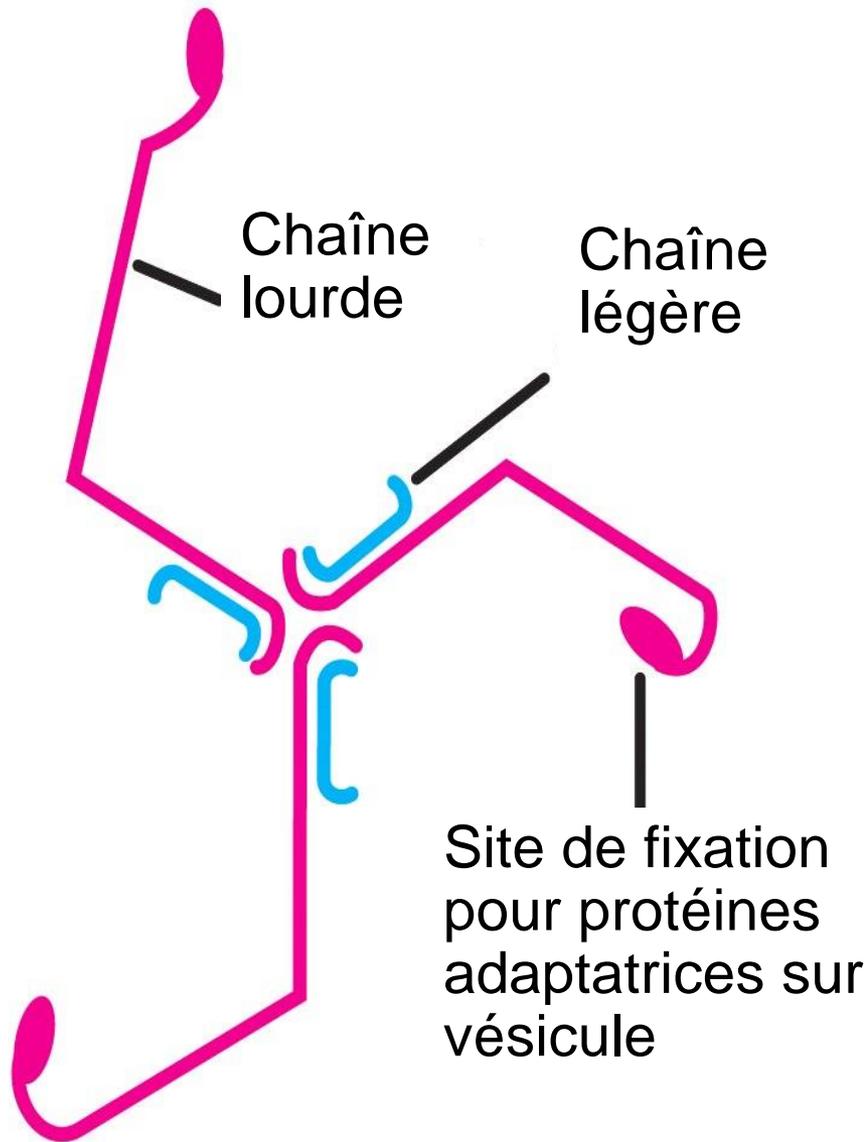
Typiquement, 4 hélices appartenant à 3 protéines différentes forment un complexe SNARE

Pas toutes les combinaisons possibles forment des complexes

**Vésicules
d'endocytose
couvertes de
clathrine**

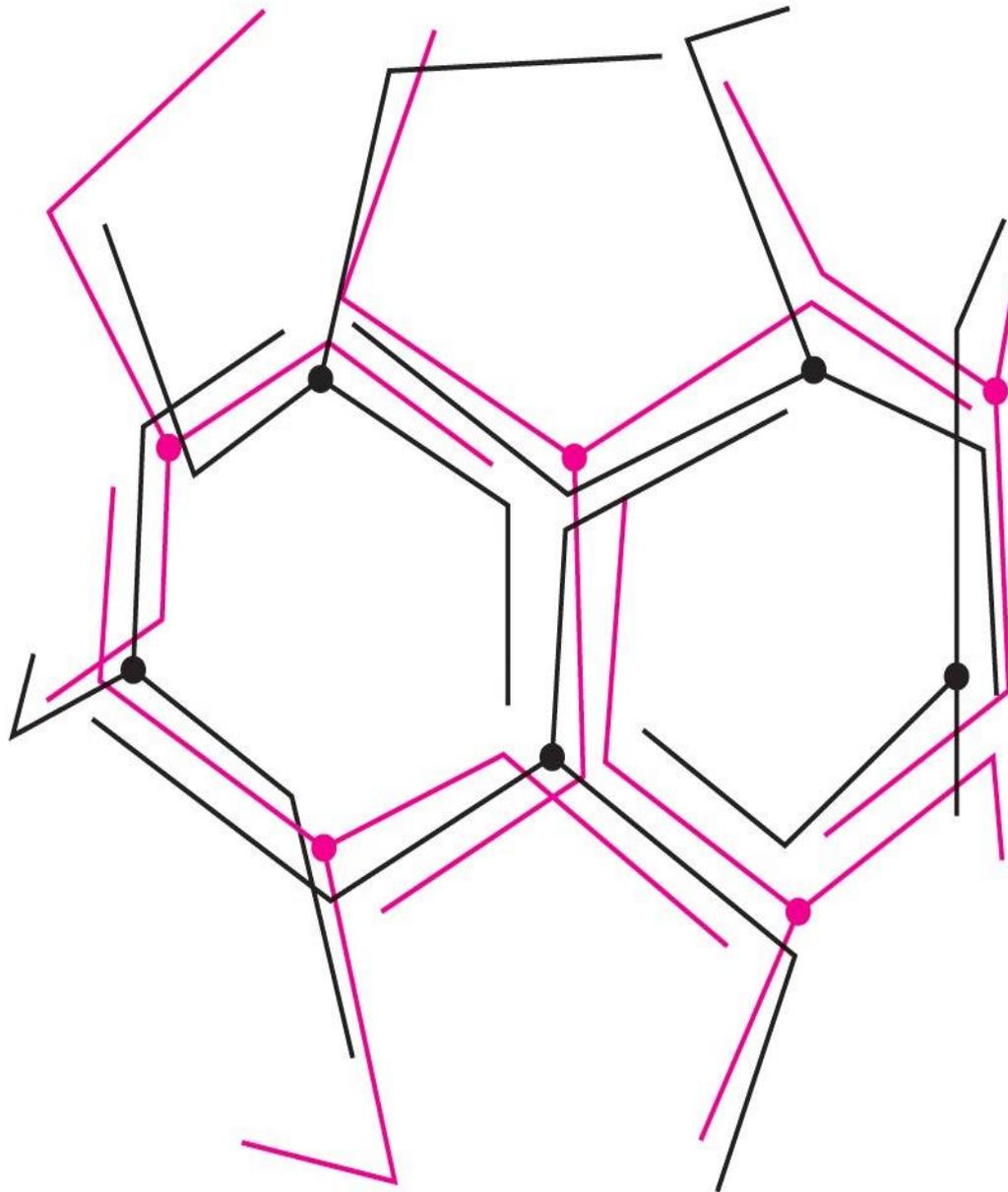


Triskelion



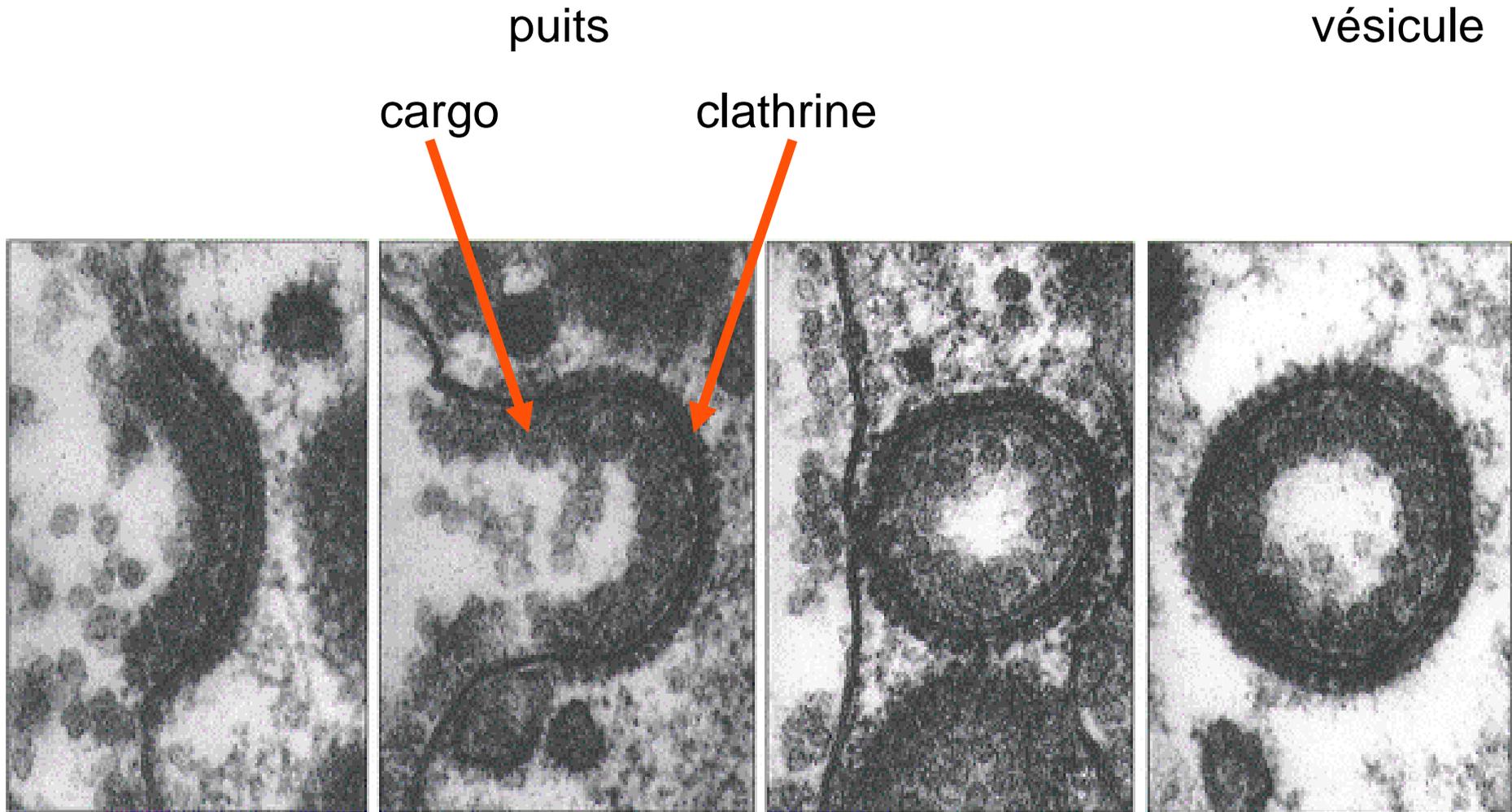
Clathrine

**2 protéines
avec une
structure
particulière**



**L'assemblage
d'une cage de
clathrine**

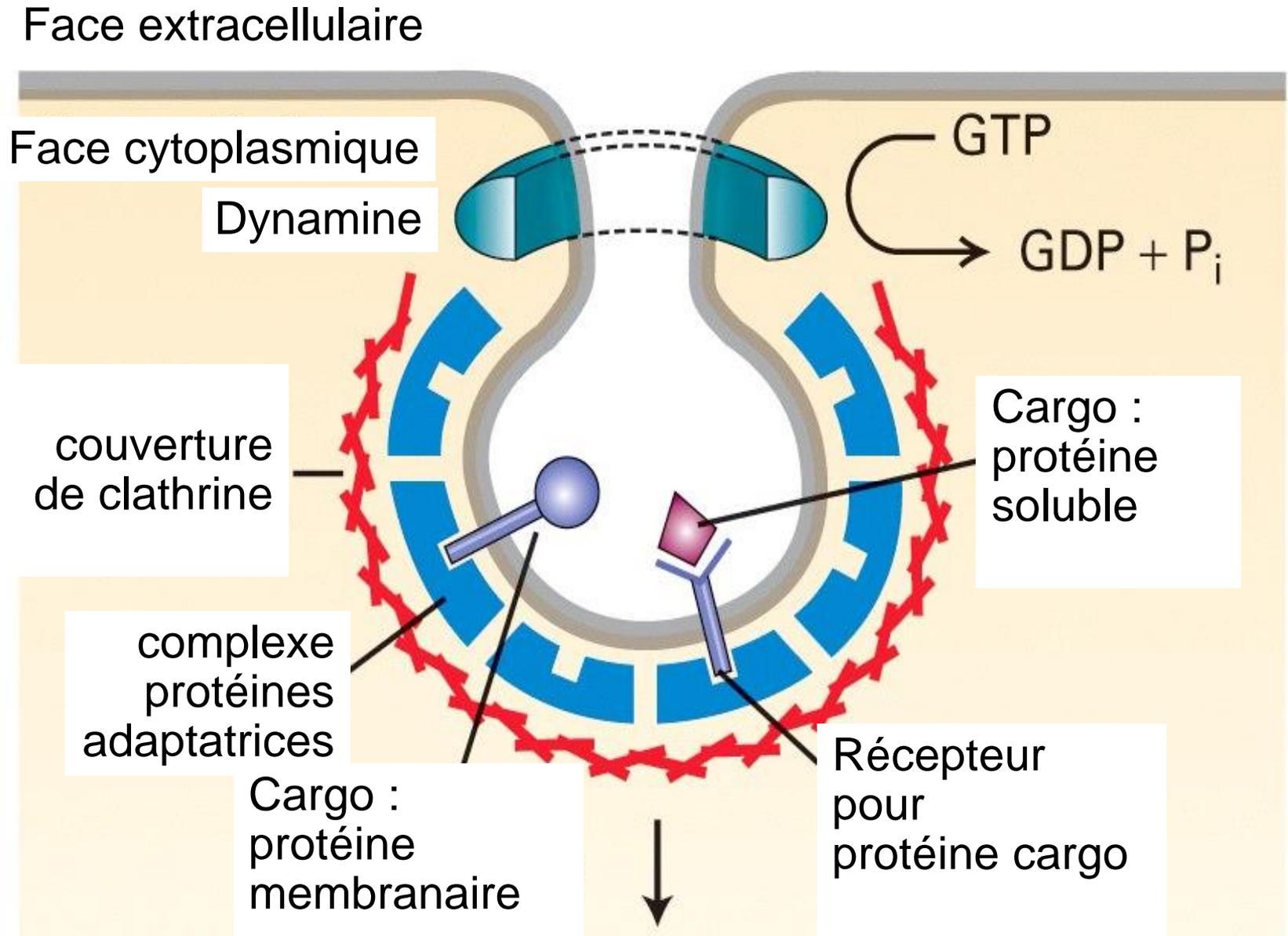
« Clathrin coated pit »

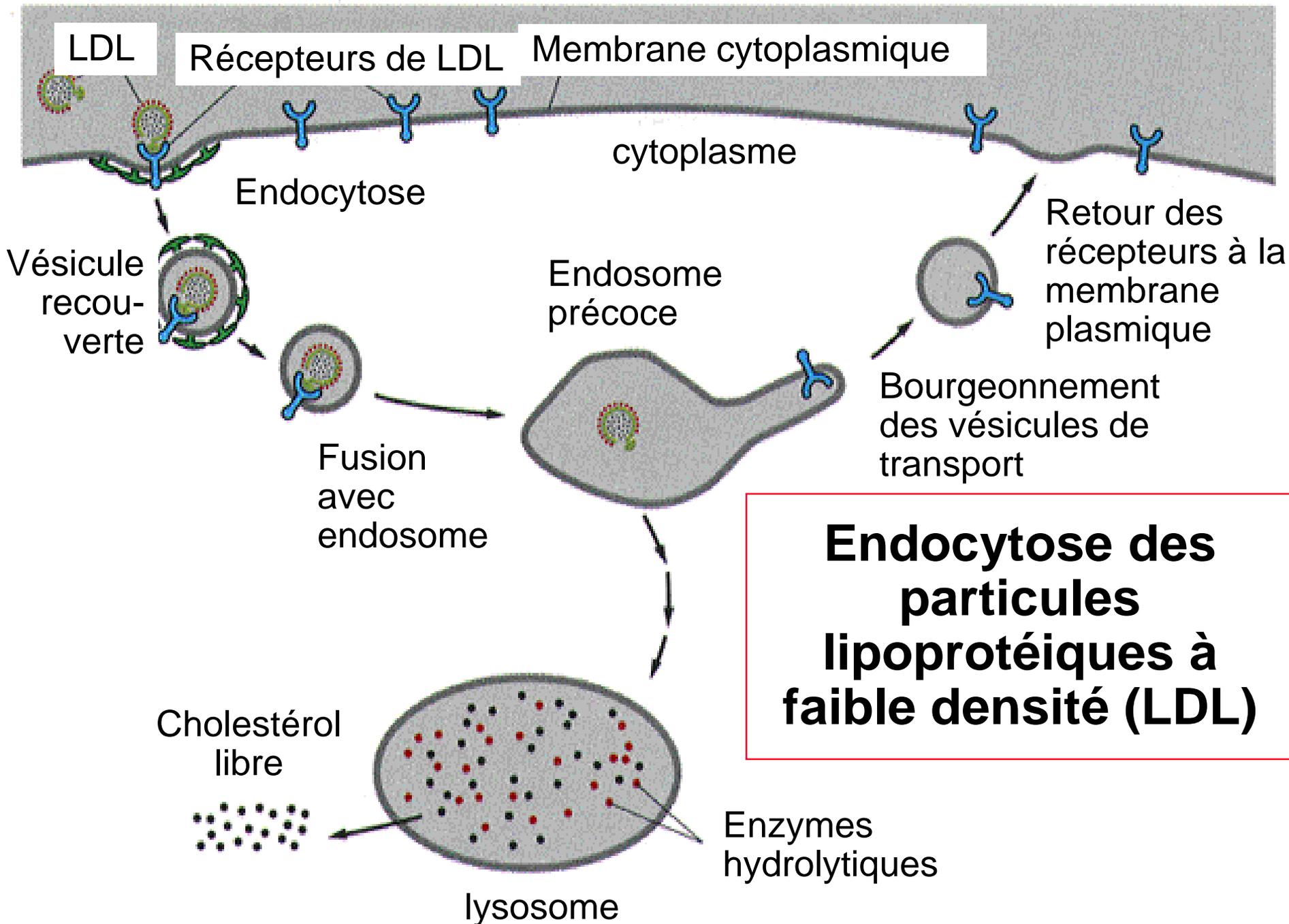


0.1 μm

Endocytose de particules de lipoprotéine dans un oocyte de poulet. Vésicules plus larges que dans d'autres cellules

Formation de vésicules à clathrine





Endocytose des particules lipoprotéiques à faible densité (LDL)

bactérie



pseudopode

Membrane
cytoplasmique

ishing, Inc.

Élimination des bactéries par phagocytose

Polynucléaire
neutrophile

1 μ m

From The Art of

Films :

- MBOC5, film 13.4
- Rab5-GFP endosomes
- Film Clathrine MBOC 13.1

Résumé

Exocytose et endocytose

- L'exocytose permet l'exportation de macromolécules et de petites molécules hydrophiles
- L'exocytose consiste à fusionner la membrane d'une vésicule avec la membrane cytoplasmique et exporter son contenu
- Les protéines SNARE permettent la fusion des membranes
- L'endocytose permet l'importation de molécules hydrophiles, de macromolécules et de complexes supramoléculaires
- L'endocytose consiste à détacher une vésicule de la membrane cytoplasmique et emporter des substances à internaliser
- Le matériel endocyté est recyclé ou dégradé

Questions pour aller plus loin

- Quelle pourcentage de membrane cellulaire correspond à la membrane plasmique et au réticulum endoplasmique respectivement?
- Comment peut-on obtenir des protéines membranaires à une hélice transmembranaire avec 2 orientations différentes (N-terminus orienté dans RE ou dans cytoplasme)?
- Qu'est-ce qu'on appelle un corps multivésiculaire? Quel est son rôle?