

Contrôle de la prolifération, différenciation et survie des cellules

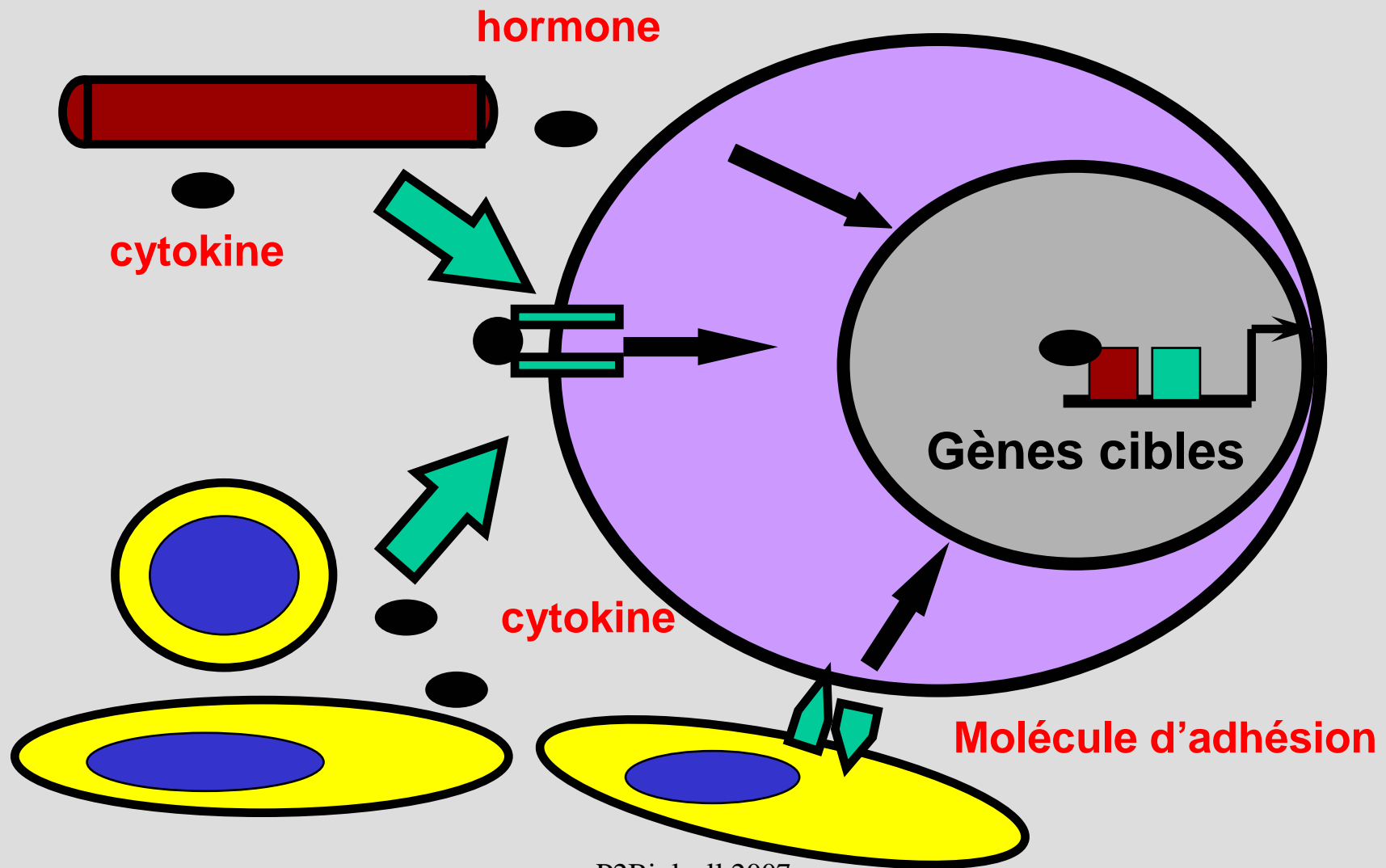
Les protéines de régulation:

- *les protéines transcriptionnelles

- *les cytokines (facteurs de croissance et de différenciation)
et leur récepteurs

- *les molécules d'adhésion

(cytokines et molécules d'adhésion agissent via les protéines
Transcriptionnelles)



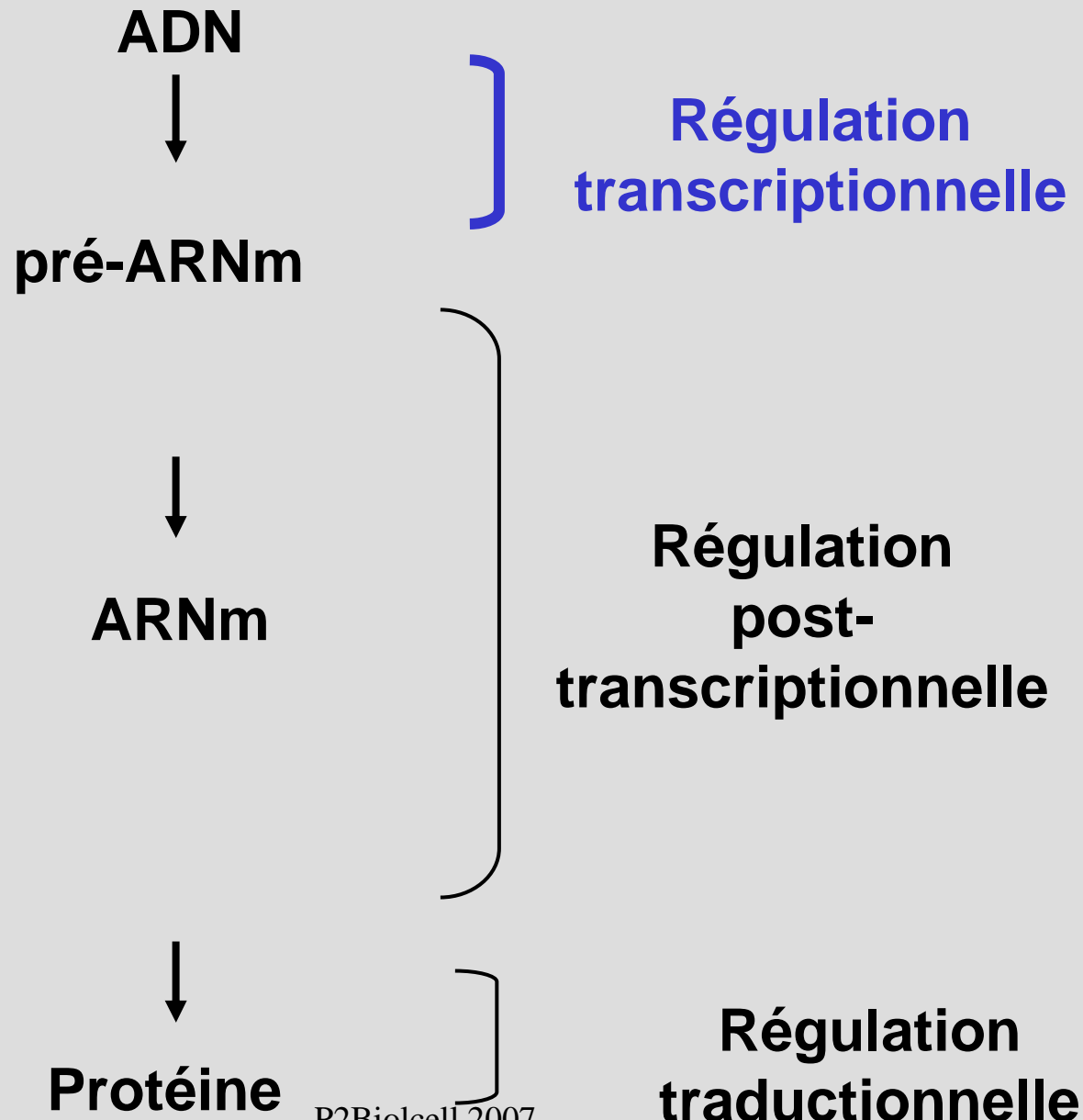
Contrôle de la prolifération, différenciation et survie des cellules

Les protéines de régulation:

Sont elles-mêmes contrôlées:

taux d'ARNm synthétisés, édités, exportés
maturation de la protéine
adressage de la protéine
dégradation de la protéine

Contrôle des éléments clés de la vie de la cellule est la résultante
de tous des ces différents contrôles spécifiques



Régulation transcriptionnelle

La transcription démarre grâce à
des facteurs de transcription

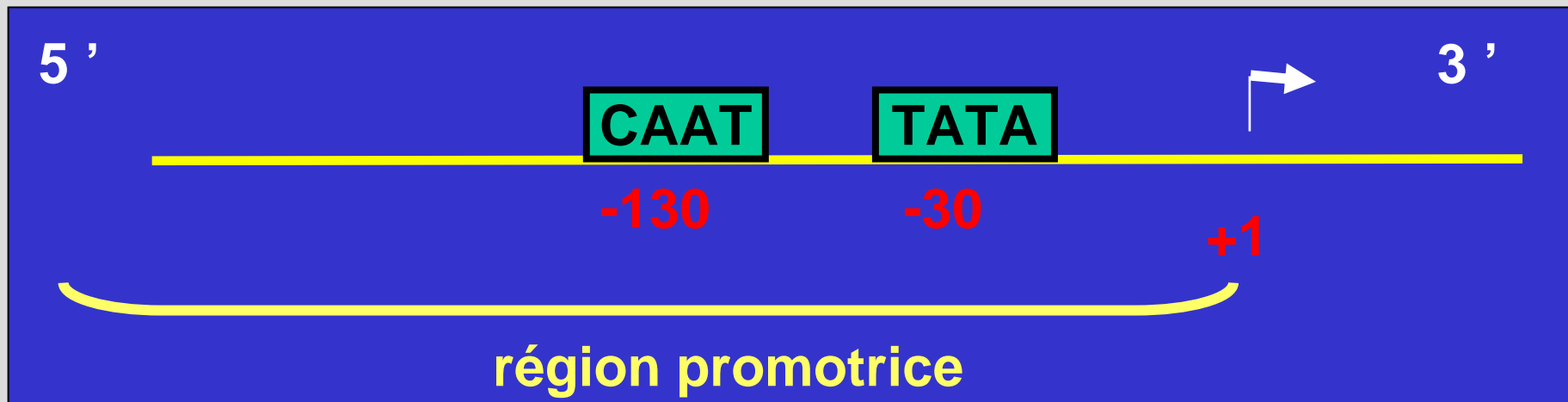
Les facteurs de transcription se fixent sur l'ADN
dans la **région promotrice** des gènes

A) les facteurs généraux

la région promotrice reconnue
par les facteurs généraux

et par l'ARN Pol II

comprend
une séquence **TATA**
une séquence **CAAT**



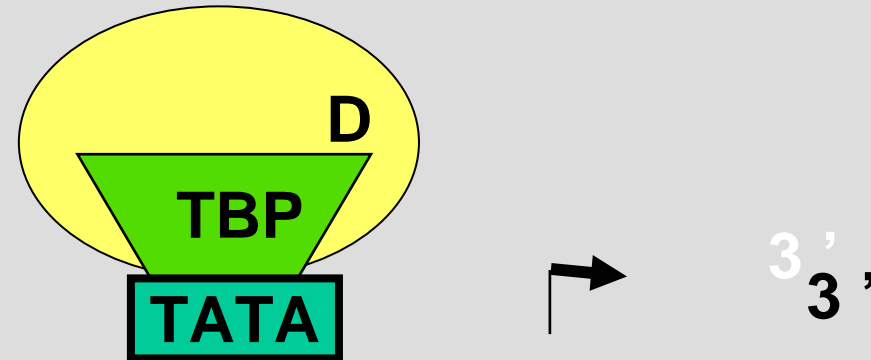
Les facteurs généraux

TFII A,B,....H
(TF= Transcription factor)
(II pour ARN pol II)

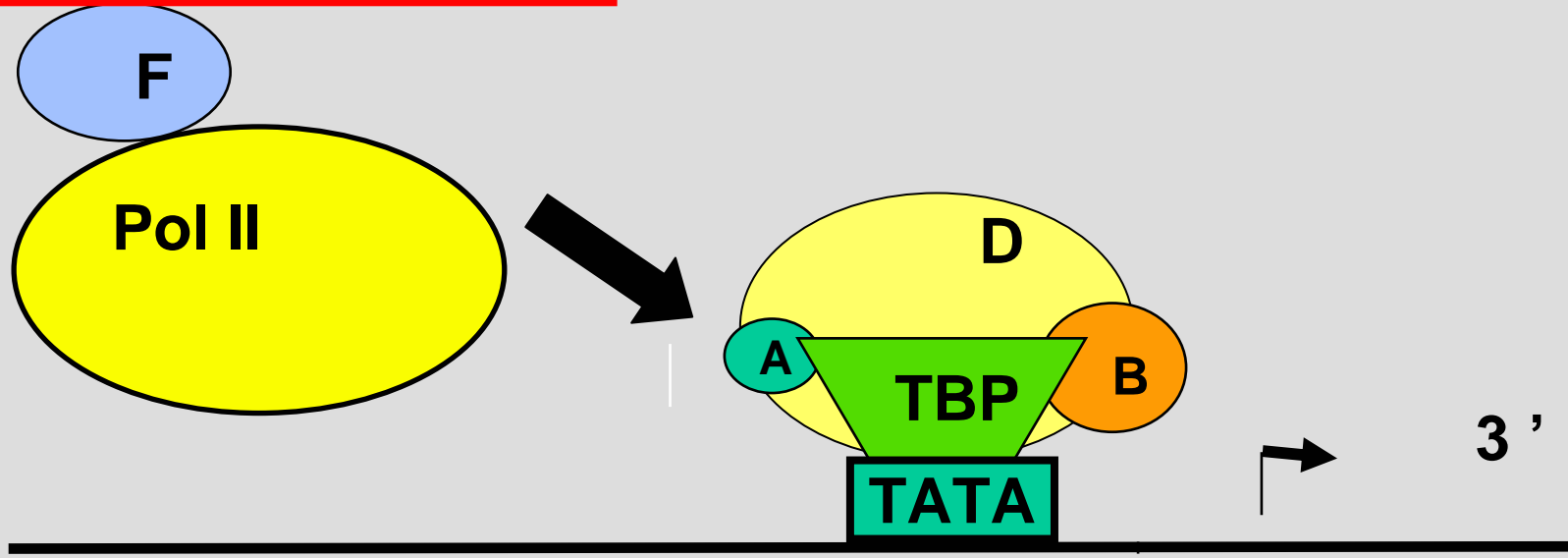
la **TATA binding protein (TBP)**
fait partie du complexe **TFIID**

Recrutement des TF et Pol II

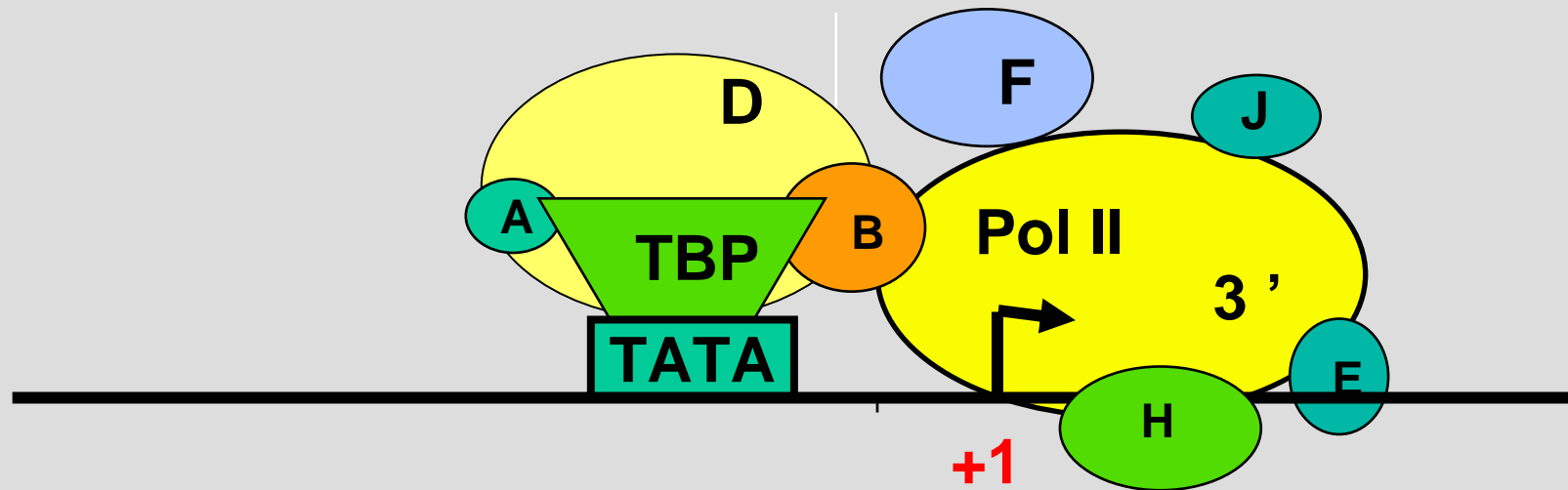
1) TBP (TFIID) se fixe Sur TATA



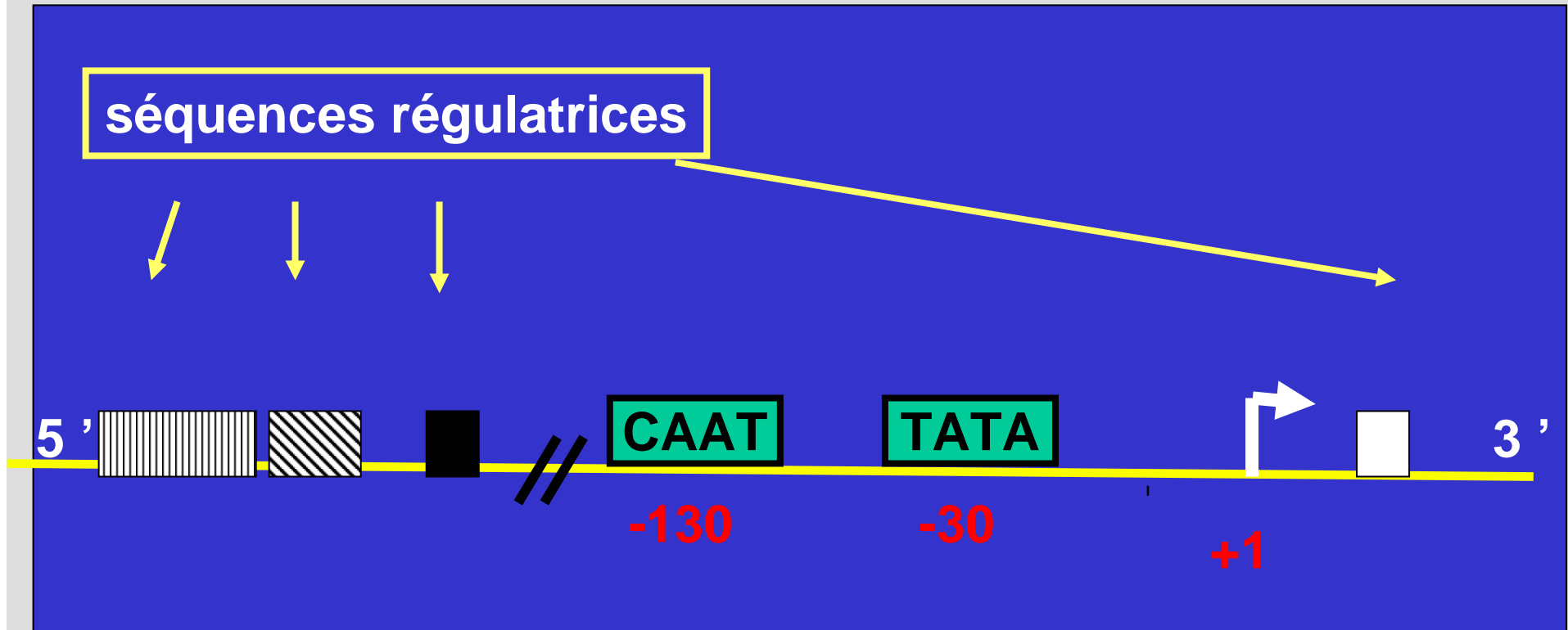
2) TFII F apporte Pol II)



Tous les TFII et la PolII sur TATA forme:
Complexe transcriptionnel de base



B) Les facteurs spécifiques:
des séquences régulatrices spécifiques en 5' ou en 3'



Les facteurs spécifiques de régulation de la transcription sont des **protéines transcriptionnelles**

Caractéristiques d'une protéine transcriptionnelle

A) Se fixe à l'ADN

domaine de fixation à l'ADN

B) Localisation nucléaire

Séquence NLS (nuclear localisation signal)

C) Interagit avec d'autres protéines transcriptionnelles (domaine de dimérisation)

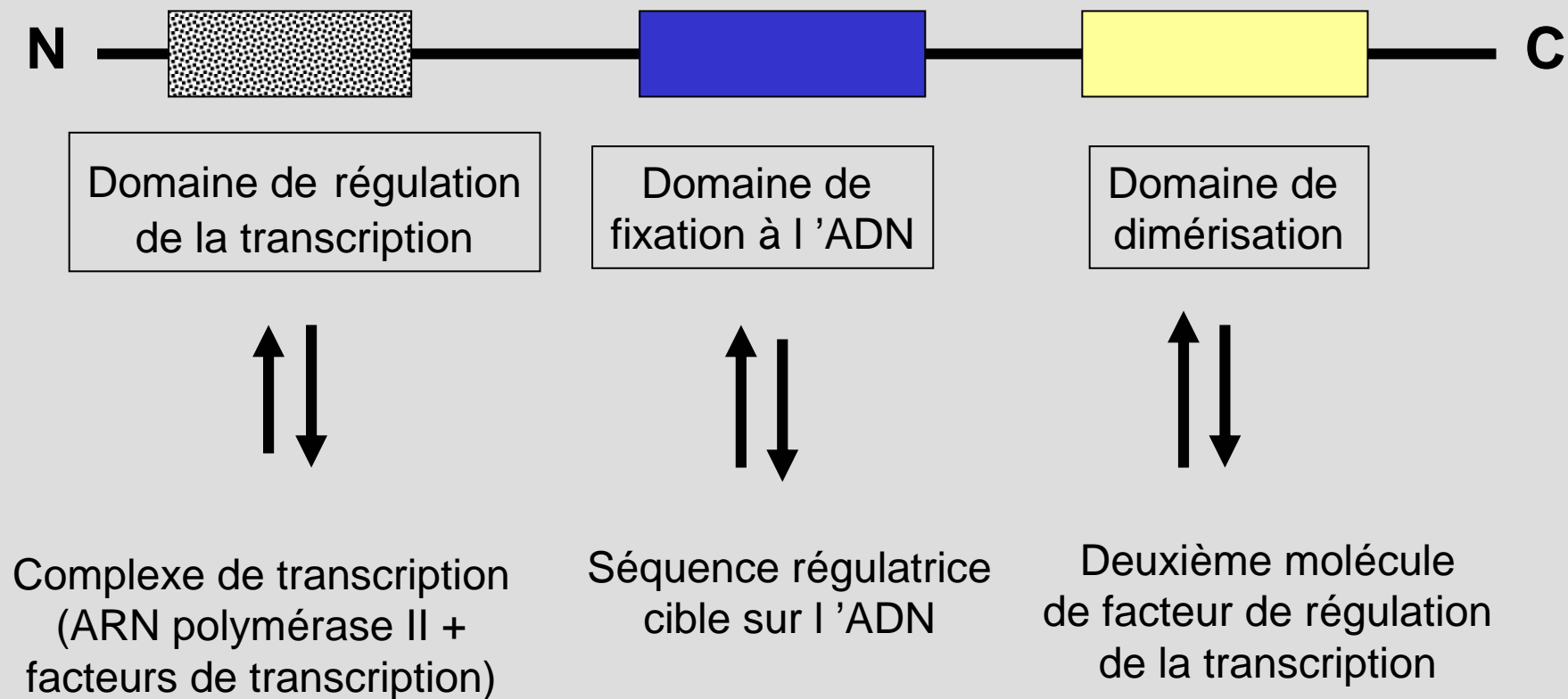
Homodimères

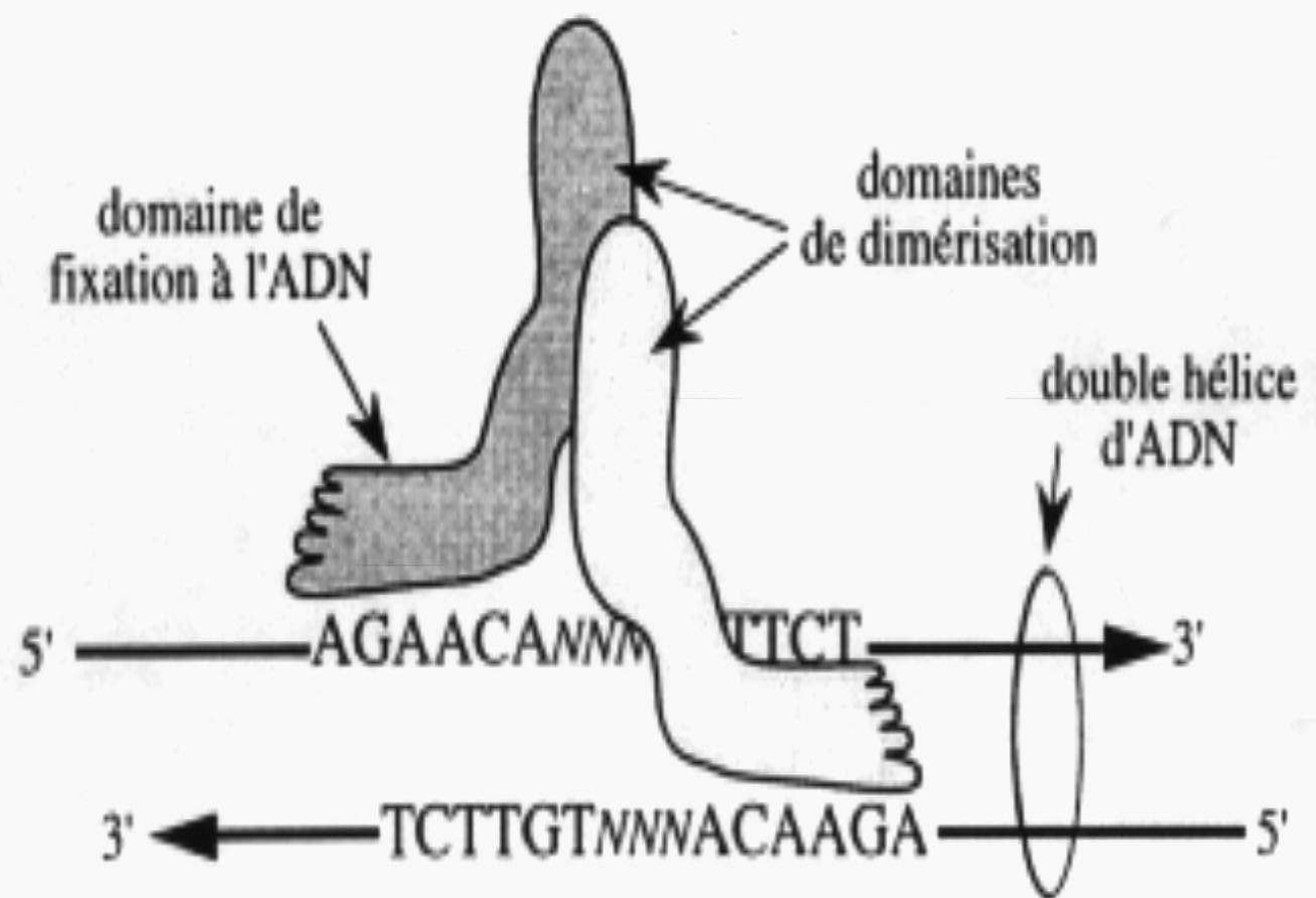
Hétérodimères

D) Interagit avec d'autres protéines du complexe transcriptionnel (coactivateurs)

E) activation nécessaire (sites de Phosphorylations)

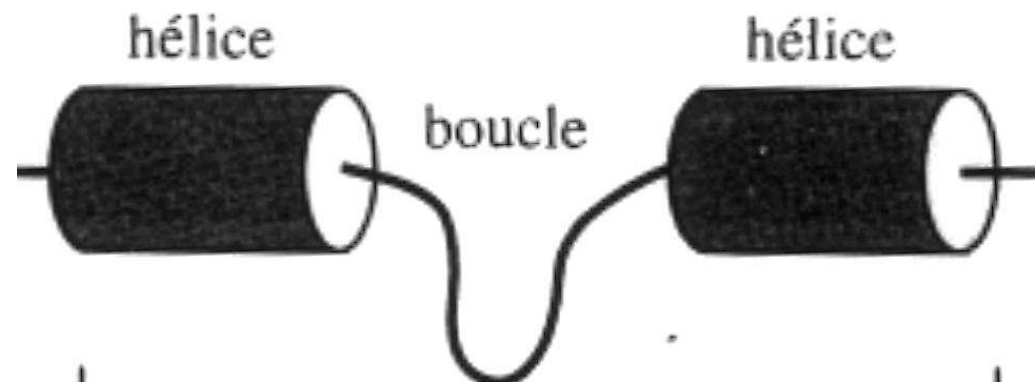
Domaines spécifiques des protéines transcriptionnelles





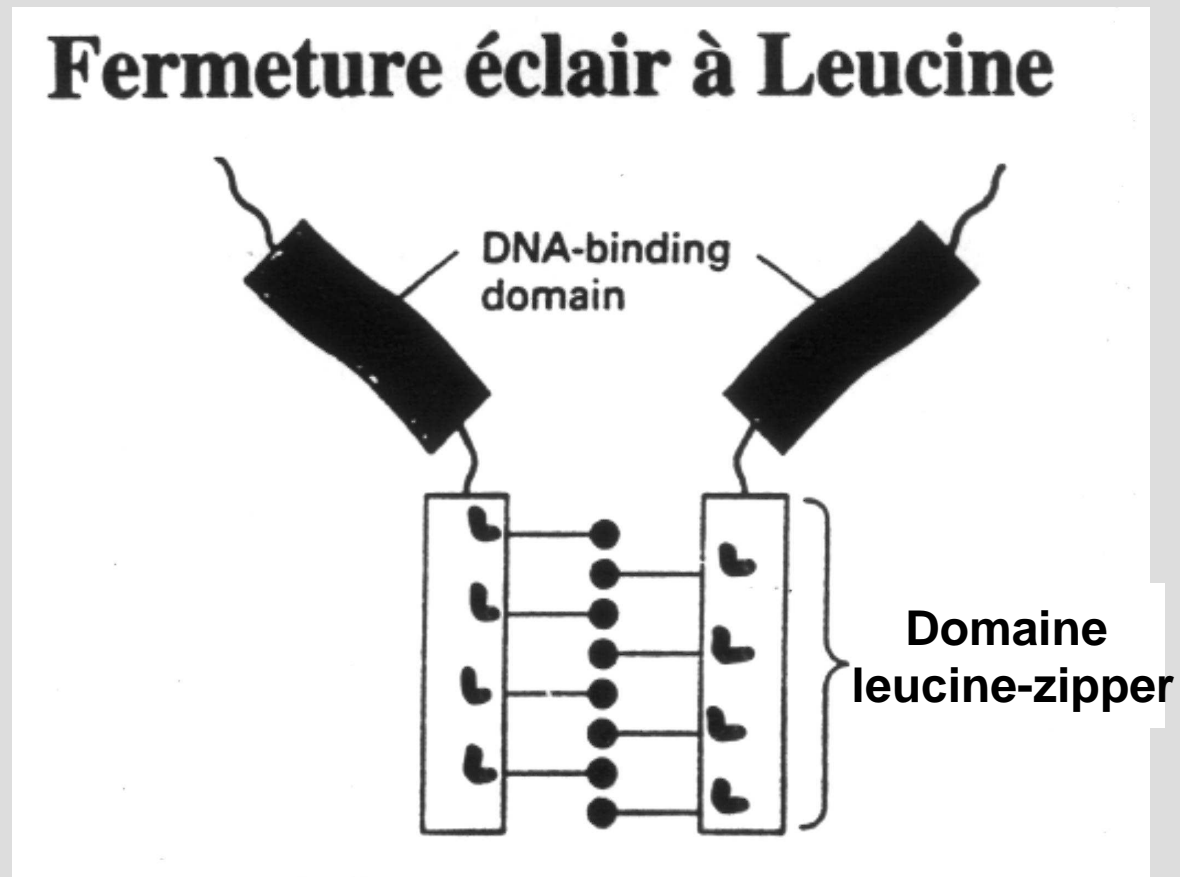
Structure des protéines transcriptionnelles

a) Hélice-coude(boucle)-hélice
(l'une des deux hélices interagit avec l'ADN)

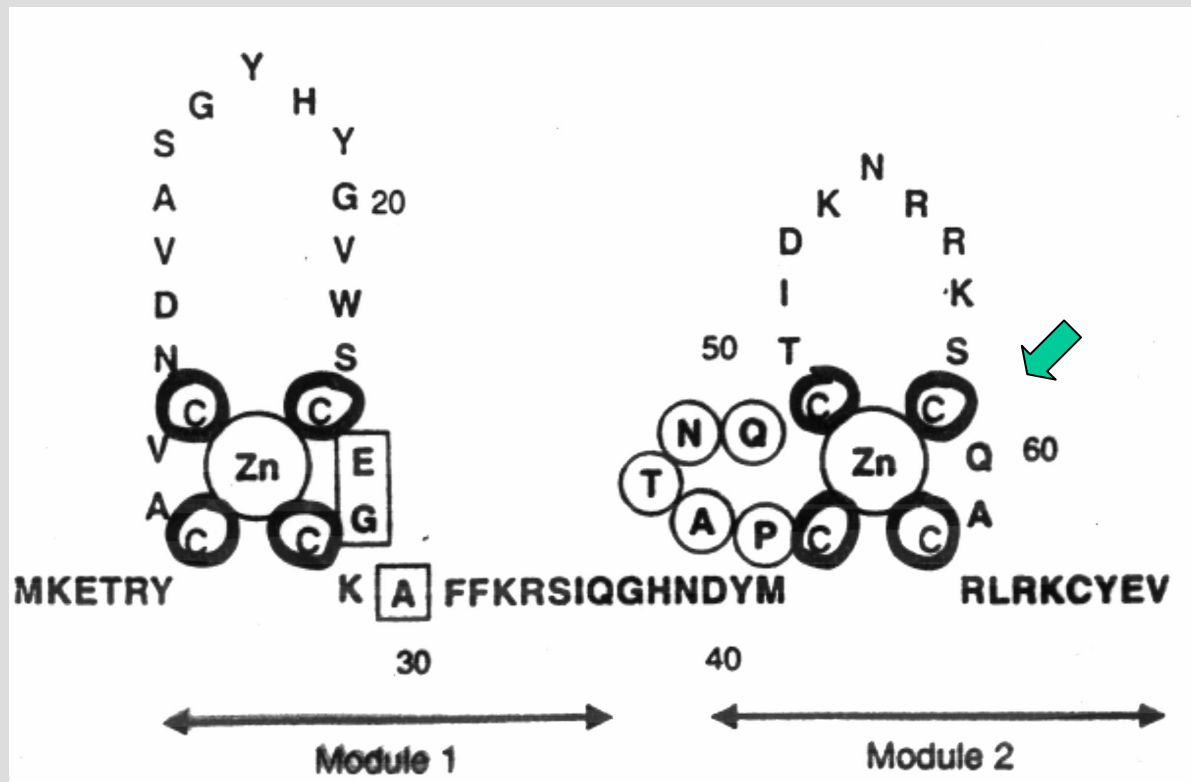


b) fermeture éclair (leucine zipper)

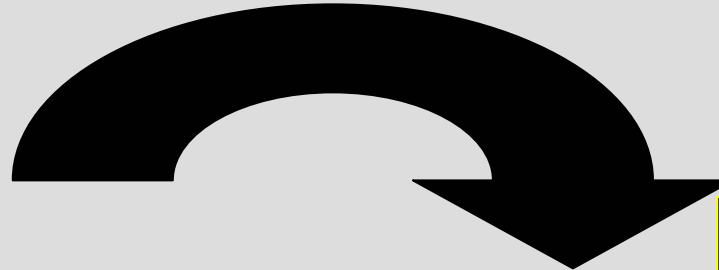
**Association de deux protéines transcriptionnelles
par une fermeture éclair**



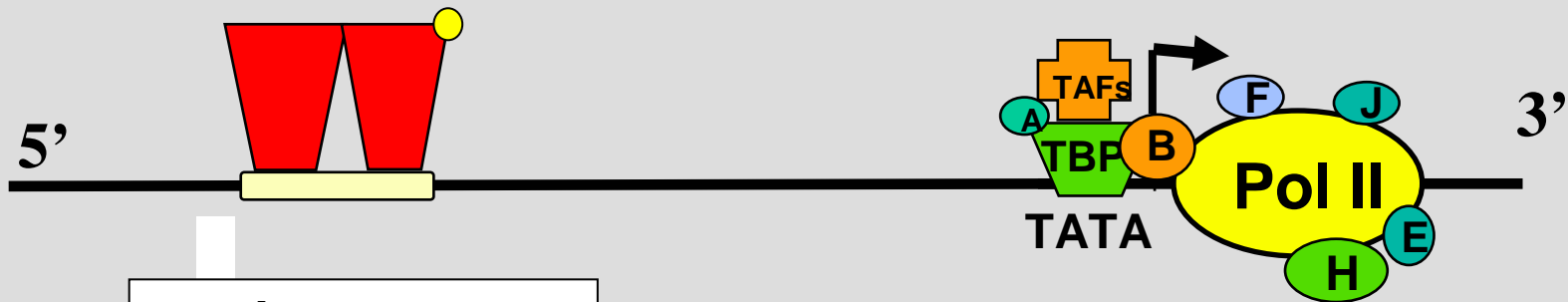
c) à doigt de zinc
(un atome de zinc interagit avec 4 cystéines,



?



Activation



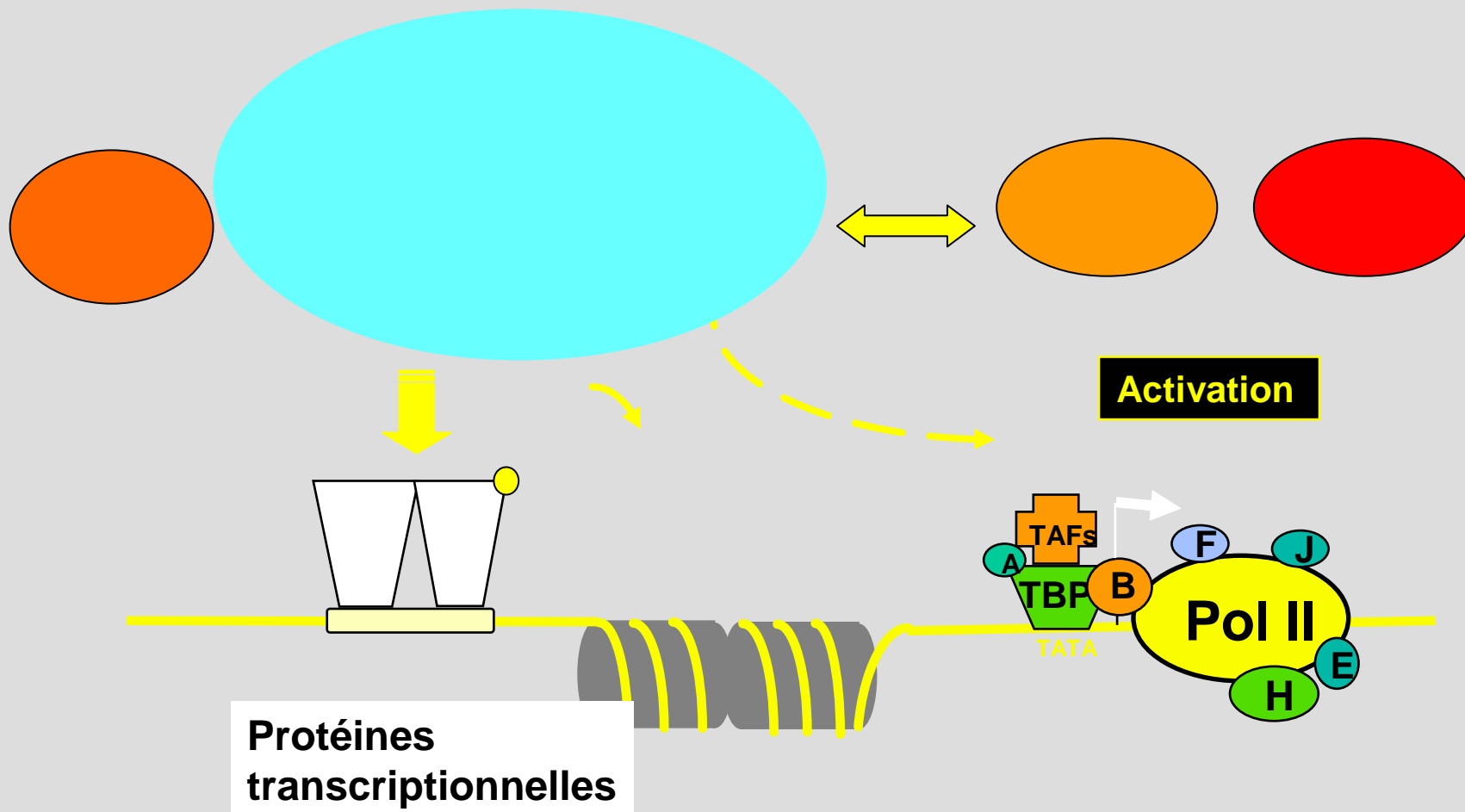
Protéines transcriptionnelles

Complexe transcriptionnel De base

Facteurs spécifiques

Facteurs généraux

Activation de la transcription par des complexes protéiques:



Les co-activateurs: activent de la transcription

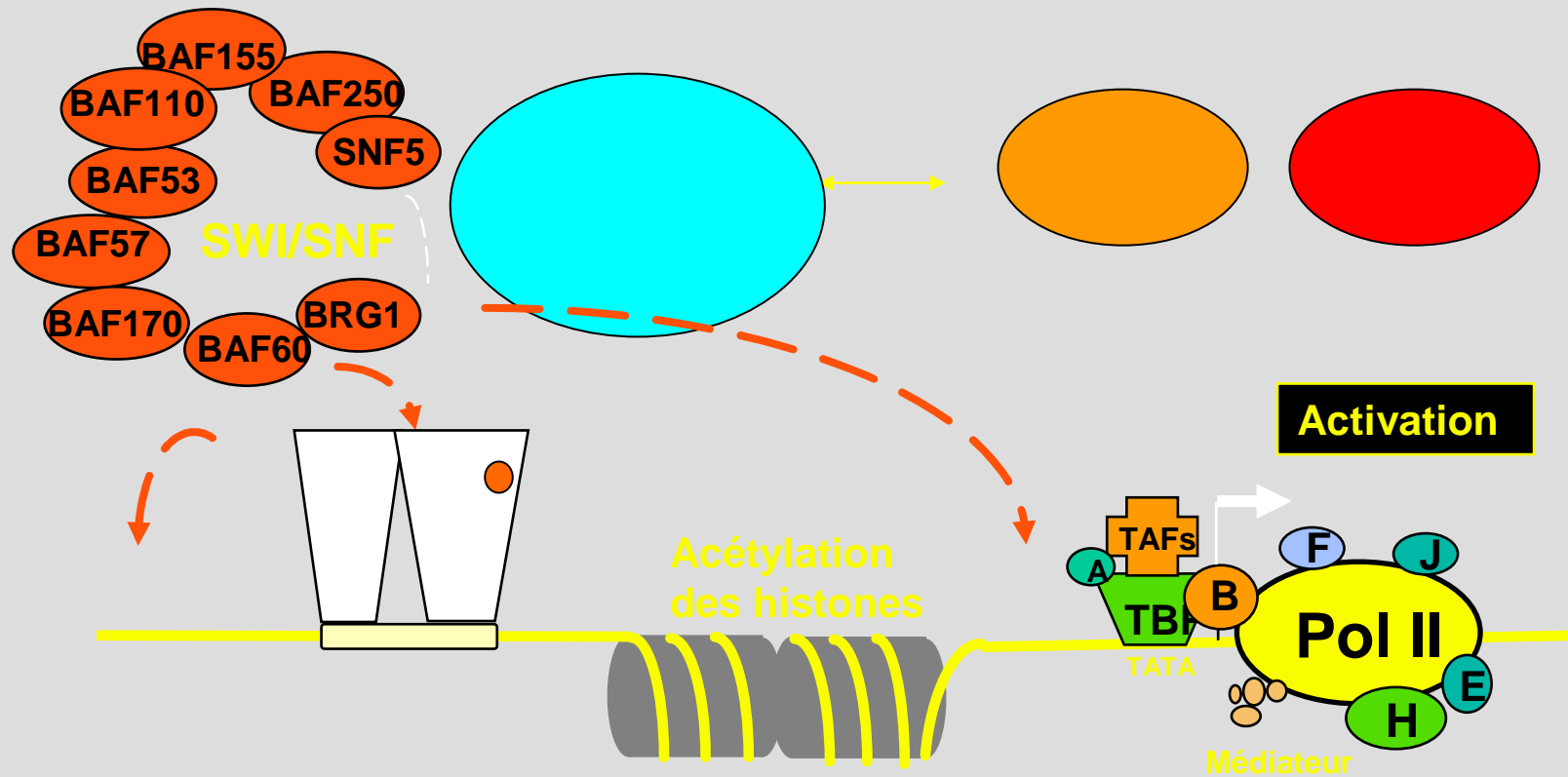
a) remodelage de la chromatine: gène accessible

b) déroulement de l'ADN du nucléosome par fixation d'un groupement acétyl sur des histones (histones acétylases (HAT))

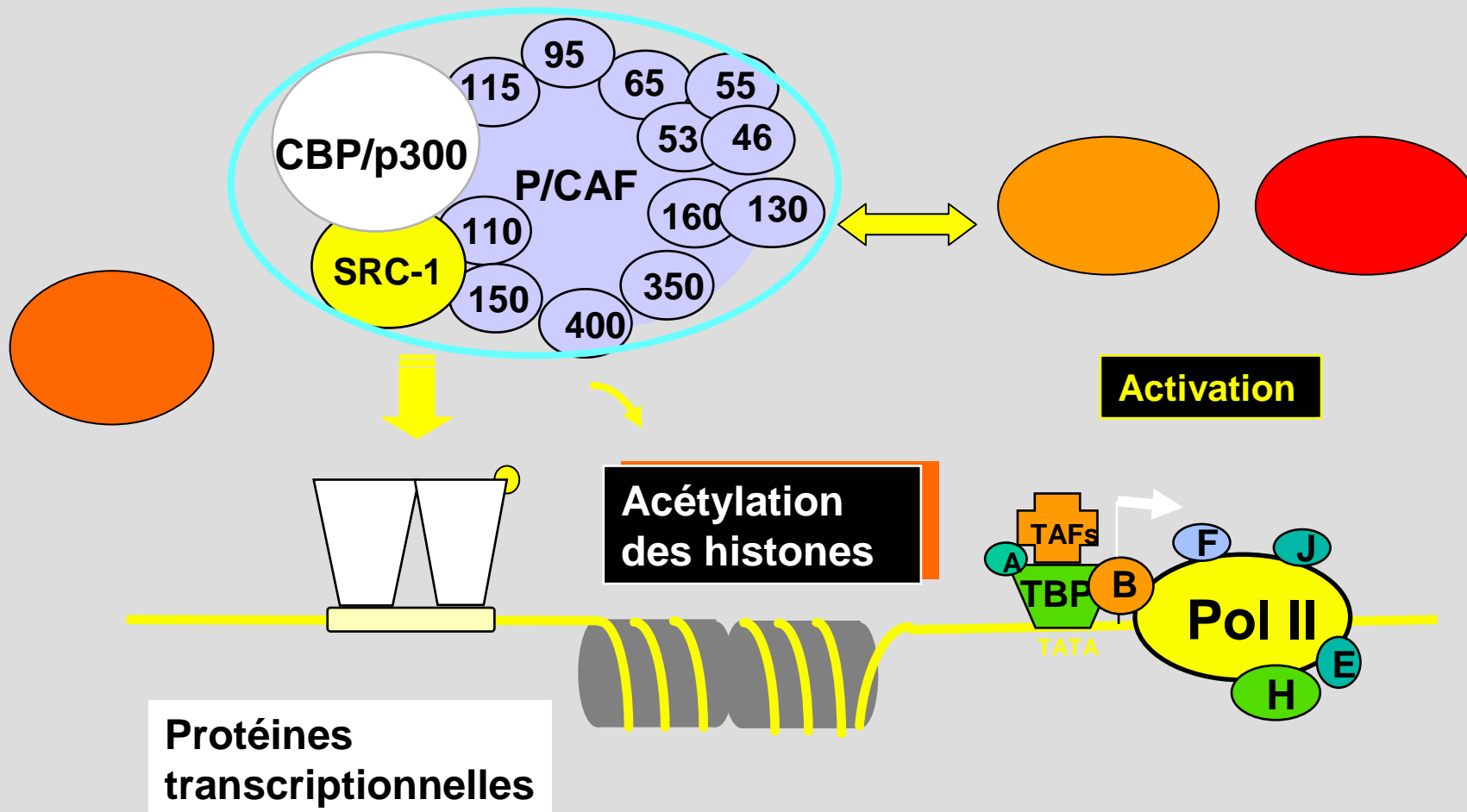
c) diminution de la méthylation des bases nucléotidiques de l'ADN (inhibition des méthyl transférases)

Réactions qui nécessitent de l'ATP

Le remodelage chromatinien est régulé par des complexes protéiques



L'acétylation des histones est régulée par des complexes protéiques -histone acetyl transférases



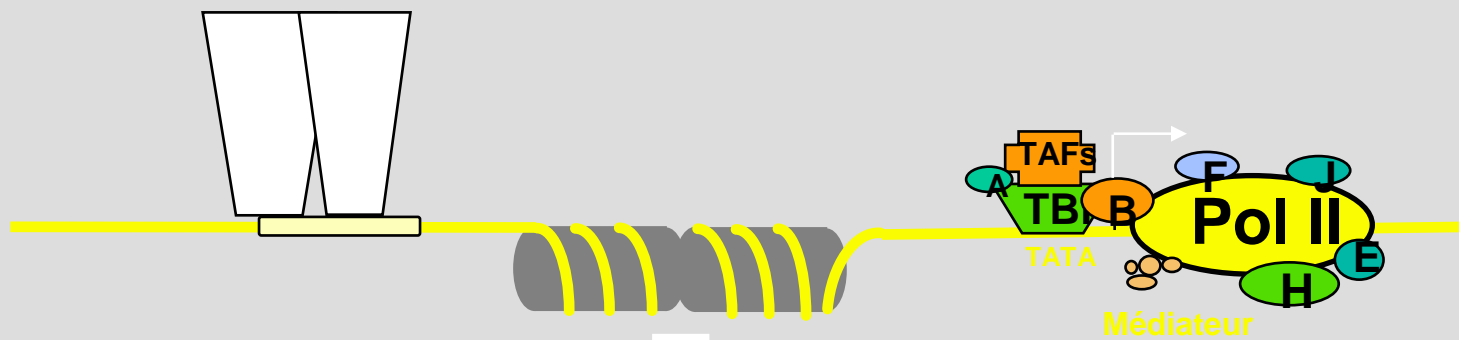
Les co-represseurs: inhibent de la transcription

90% du génome n'est pas transcrit
inhibition de la transcription est importante

a) **des enzymes spécifiques**

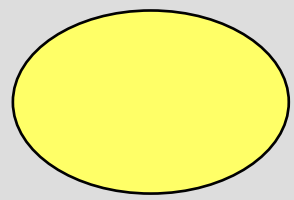
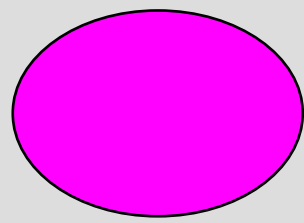
- histones déacétylases (HDAC) inhibent acétylation
- DNA méthylases qui **méthylent** des bases nucléotidiques de l'ADN
(MeCP = protéine qui se fixe sur des séquences méthylées)

b) **des protéines liées aux histones** inhibent la transcription



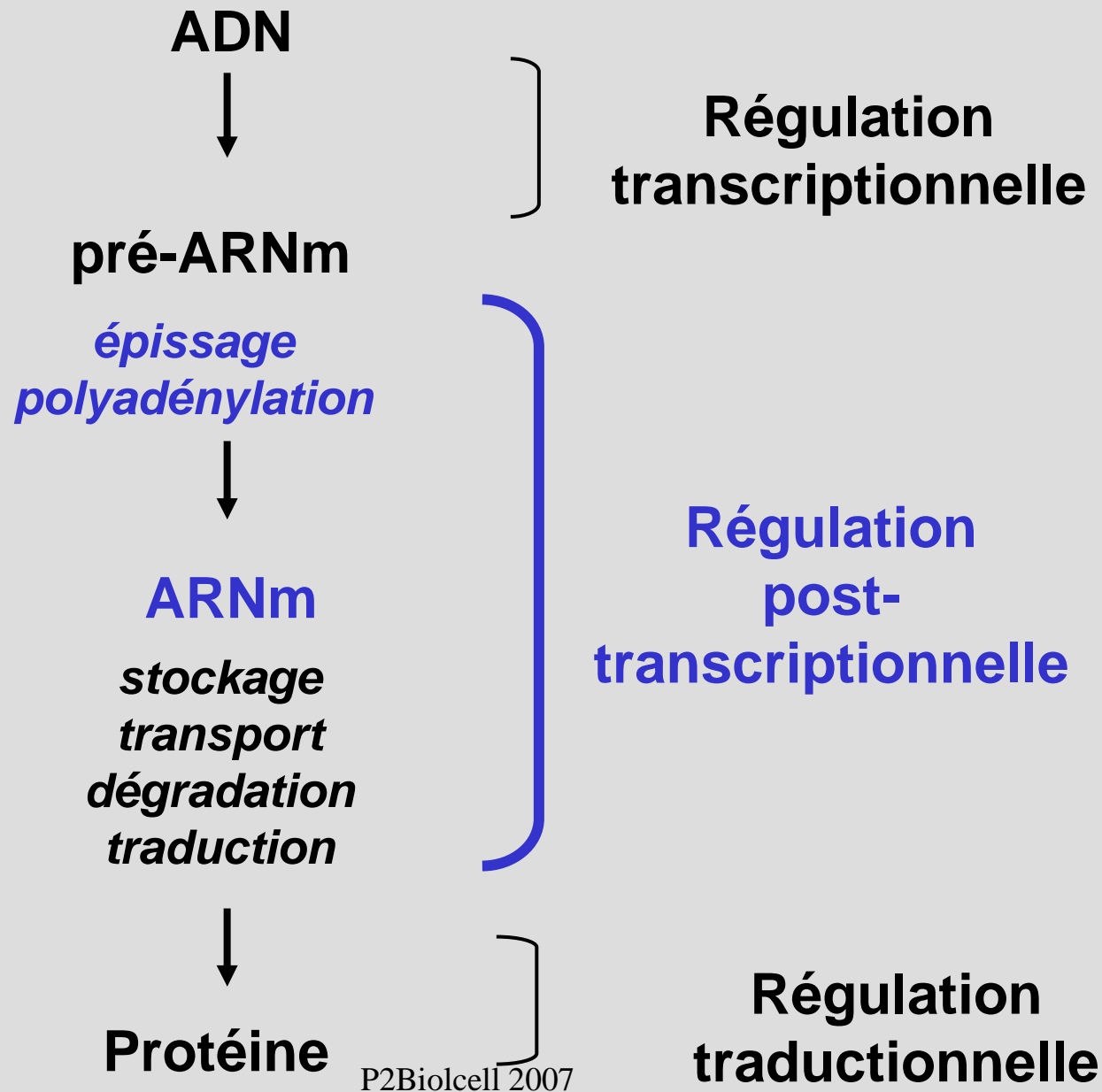
Désacétylation
des histones

Méthylation
de l'ADN



Répression

Régulation post-transcriptionnelle



B. CONTROLE DE L'ARN TRANSCRIT

à partir d'un même gène

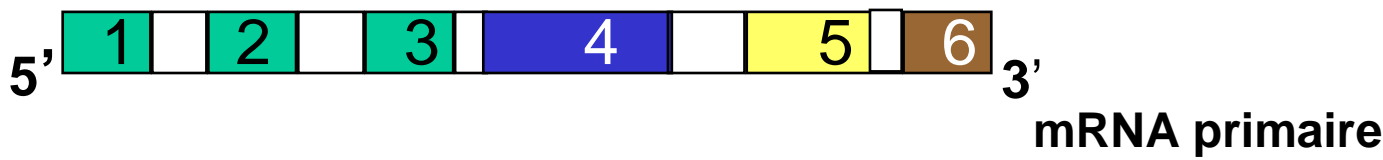
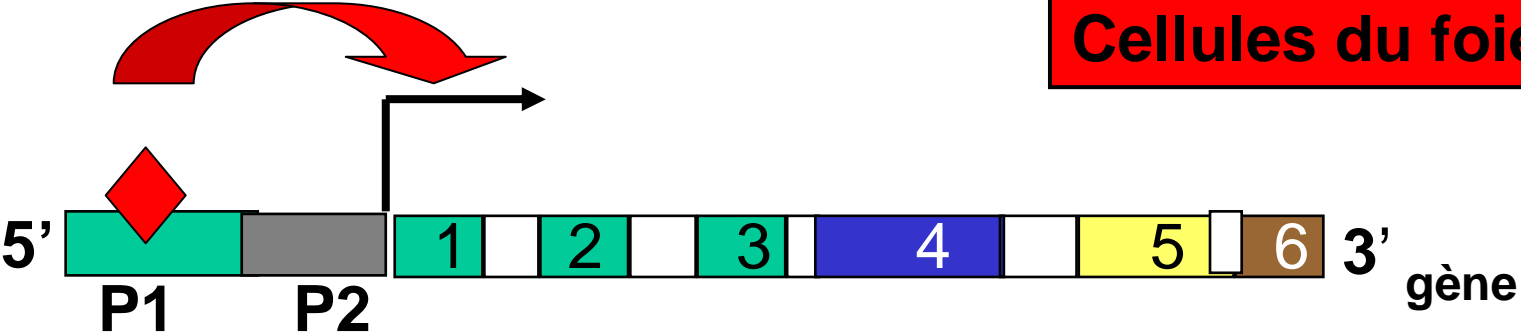
**B.1 Cas où le même ARNm est synthétisé
mais pas dans toutes les cellules**

**Due à l'utilisation d'un promoteur particulier
Activé par des protéines transcriptionnelles
spécifiques de la cellule**

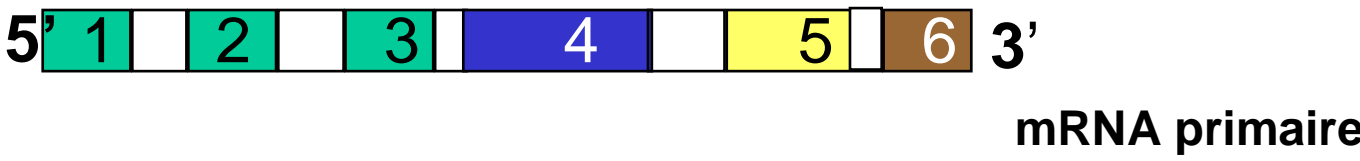
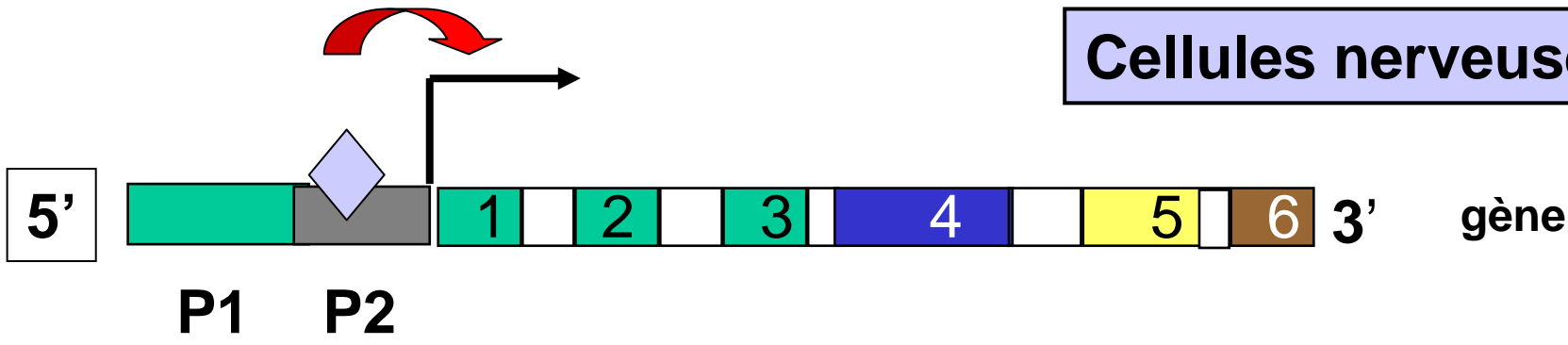
**le même ARN est produit
donc la même protéine est synthétisée**

Mais synthèse contrôlée dans une cellule spécifique

Cellules du foie



Cellules nerveuses

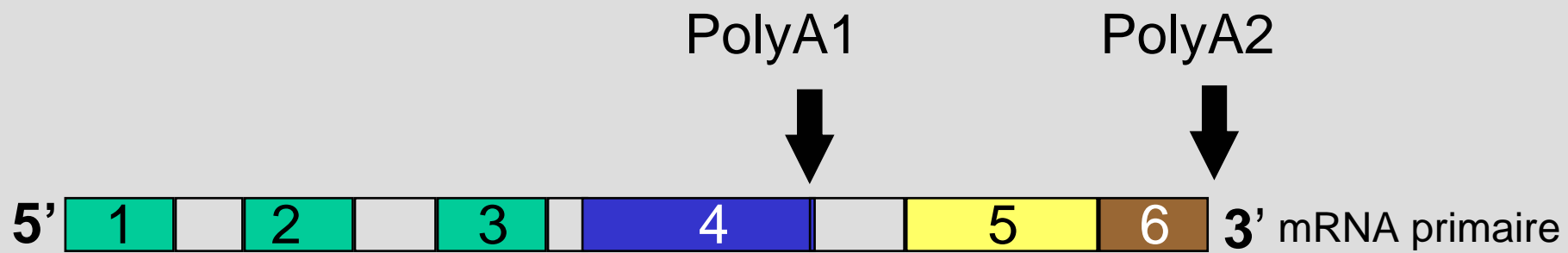


B.2 Cas où un ARNm différent est synthétisé

a) épissage alternatif

b) choix du site de Polyadénylation

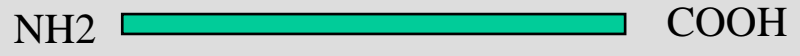
un ARN différent est produit donc protéine différente



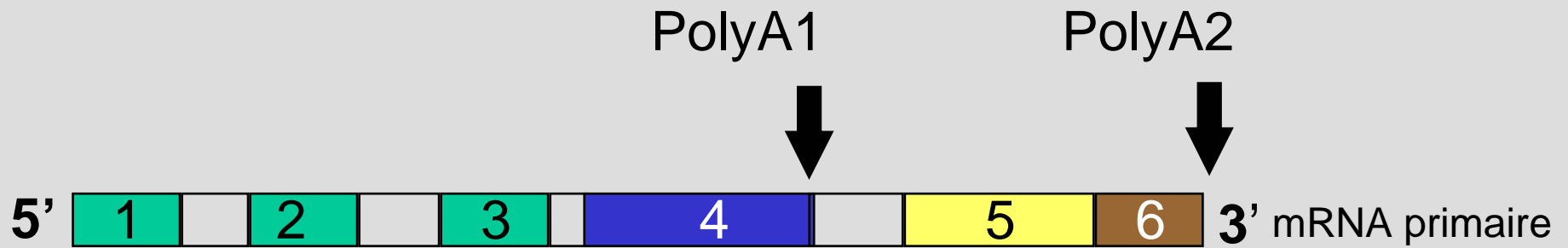
Dans la cellule nerveuse **Utilisation du site PolyA2**



Excision des introns et de l'exon 4

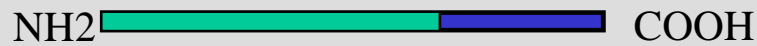
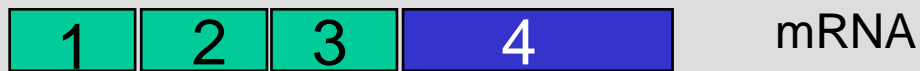
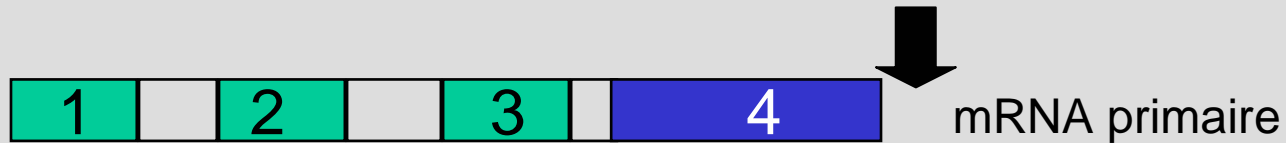


CGRP

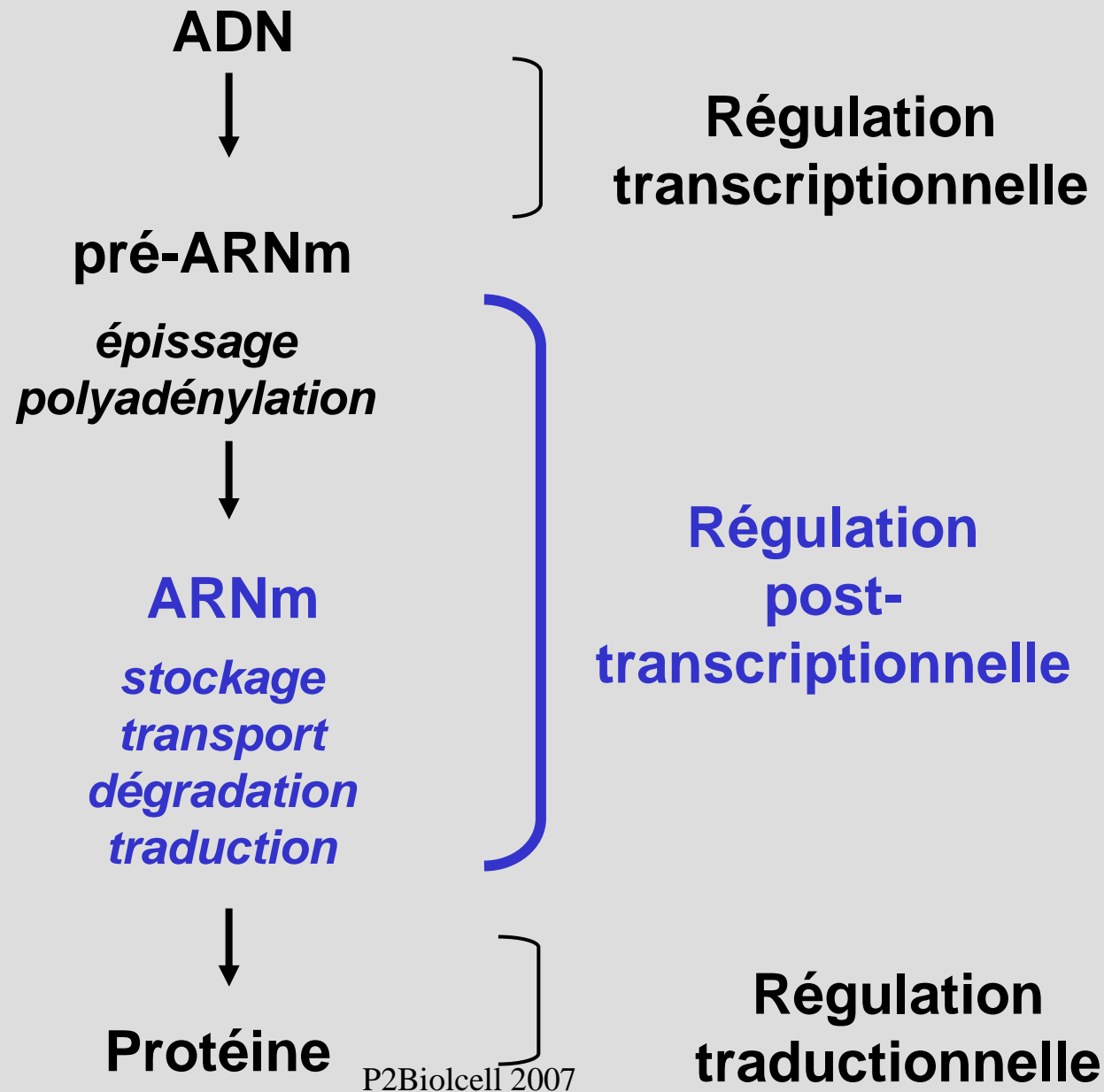


Dans la thyroïde

Utilisation du site PolyA1



calcitonine



C. CONTROLE DE LA QUANTITE d'ARNm

La quantité totale résulte

Taux de synthèse

Quantité transportée

Durée de vie

.1. Taux de synthèse

Contrôle transcriptionnel

2.Transport

Contrôle post-transcriptionnel

Facteurs de contrôle sont:

SnRNPS

Cap

Facteurs initiation de la traduction

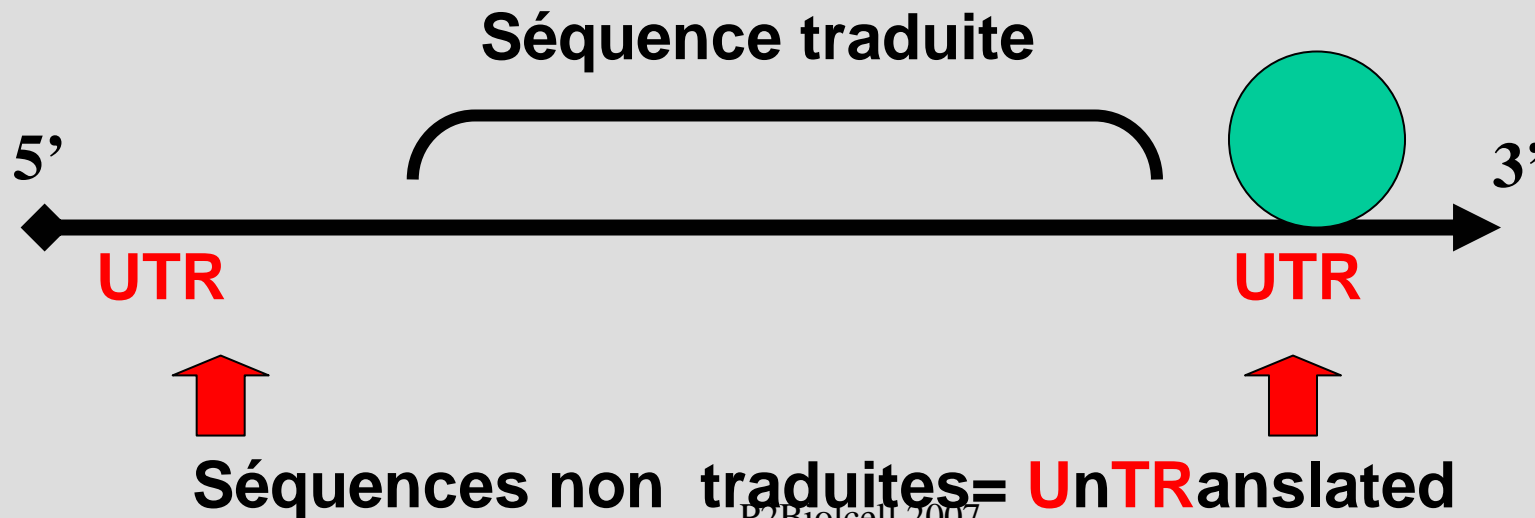
.3. Durée de vie

Contrôle post-transcriptionnel

A) Dépend de la protection de l'ARNm :

* Méthylation , cap, *queue polyA

*Des protéines qui se fixent sur les **séquences ARE** (dans la région 3'UTR)



Dégradation de l'ARN

a) Par des ribonucléases

**b) par des ARN antisens: séquence complémentaire
D'un autre ARN**

hybridation à l'ARNm et cible pour l'ARNaseH

c) par des ARN induits

par des agressions (les ARNi)

par des drogues:

ex: l'interféron active une ribonucléase latente

Contrôle traductionnel

Contrôle traductionnel

Contrôle

**la quantité
et la qualité des protéines synthétisées**

A. Diminution de l'étape d'initiation de la traduction

1. diminution de la taille des polysomes

2. Inhibition de l'initiation de la traduction

ex : la phosphorylation de IF2 provoque sa fixation sur une autre protéine (IF2B) (action antivirale des interférons)

B. Dégradation des protéines : protéolyse

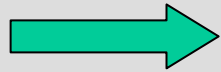
adaptation **rapide** de la quantité de protéine

protection de cellule et de l'organisme si protéine anormale

C.1. Lieu de la protéolyse :

- **systèmes à PH acide**
 - **= dans le système endomembranaire**
 - a) **endosomes**
 - b) **lysosomes**
- (hydrolases, proteases, peptidases)**

- **système à PH neutre = dans le cytosol**



- a) **les protéasomes**
- b) **les exopeptidases**

• **système à PH neutre=**

- **dans le reticulum endoplasmique, et la mitochondrie**

C.2. Exemple: Protéolyse au niveau du protéasome :

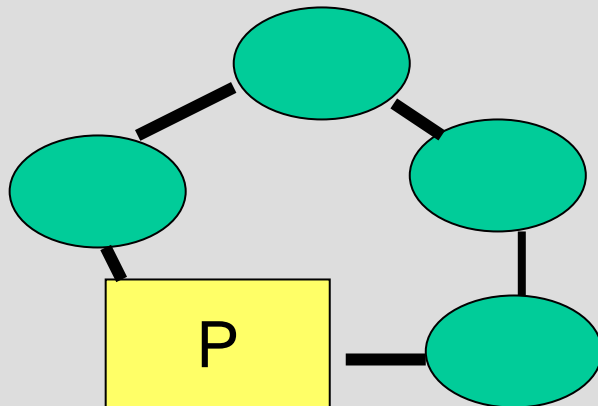
Le protéasome :
Complexe qui comprend

protéine à dégrader
+ **ubiquitines**
+ enzymes

L'ubiquitine est une **chaperonne**

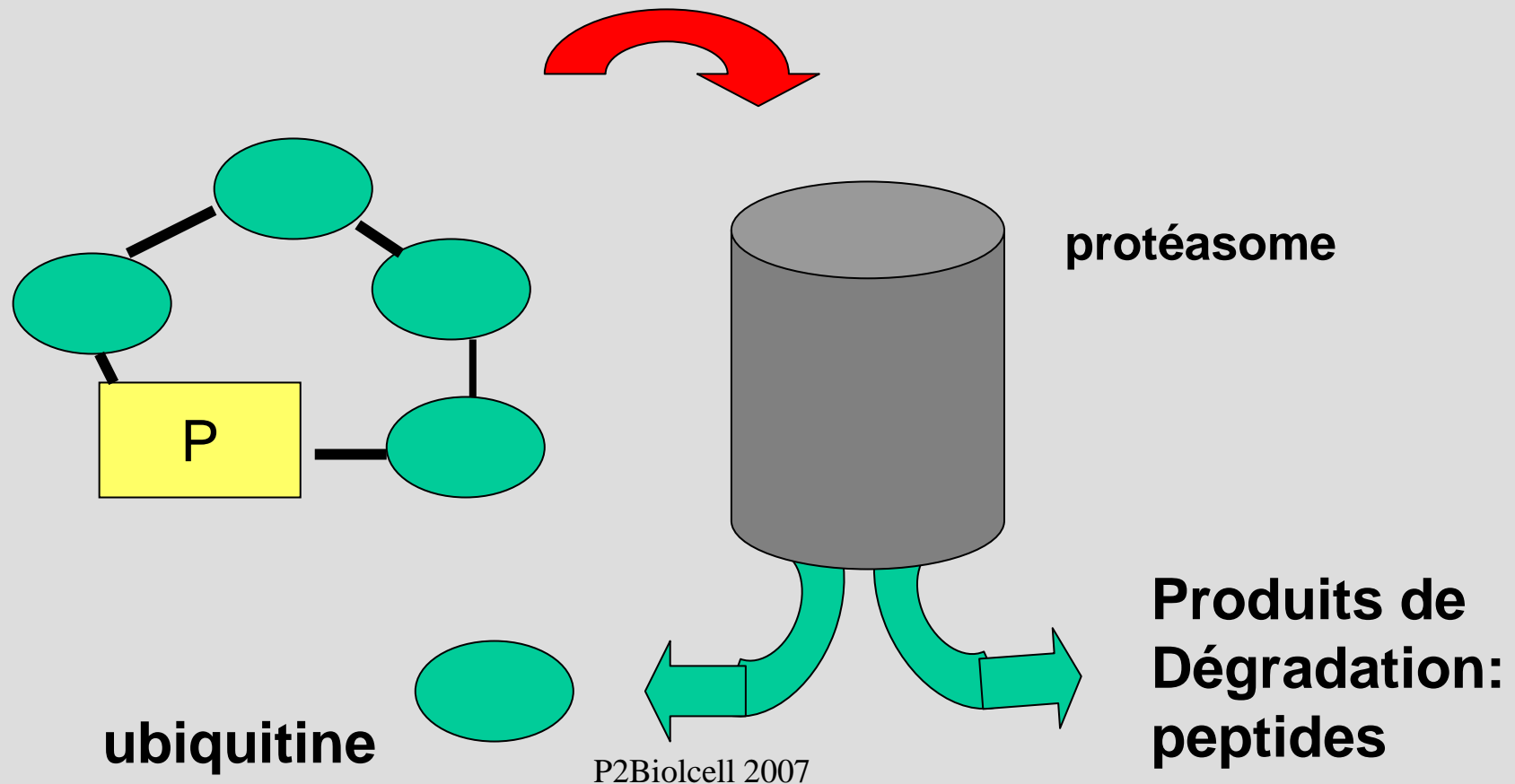
La protéolyse nécessite des étapes

*conjugaison à plusieurs molécules d'ubiquitine
(ubiquitinylation)



ubiquitine

* puis dégradation dans le protéasome
plusieurs protéases à PH neutre
et protéases à activité ATP asique



*** adressage des produits de dégradation
à différents compartiments cellulaires
(lysosome, cytosol, RE)**

C.3. Protéolyse au niveau du lysosome et de l'endosome

exemple :

**dissociation facteur de croissance-récepteur
dégradation du facteur de croissance
Recyclage du récepteur à la membrane**

Dégradation Protéique

Mécanisme clef de régulation en Biologie Cellulaire

Situation Normale

**protéines du cycle cellulaire,
ou protéines transcriptionnelles**

ex ; la cycline doit être dégradée pour permettre la mitose

Dégradation des produits « étrangers »
étape obligatoire pour la production des anticorps