

# LES EXTR@S DU C2P1

## EXTR@ N°3 BIOCHIMIE

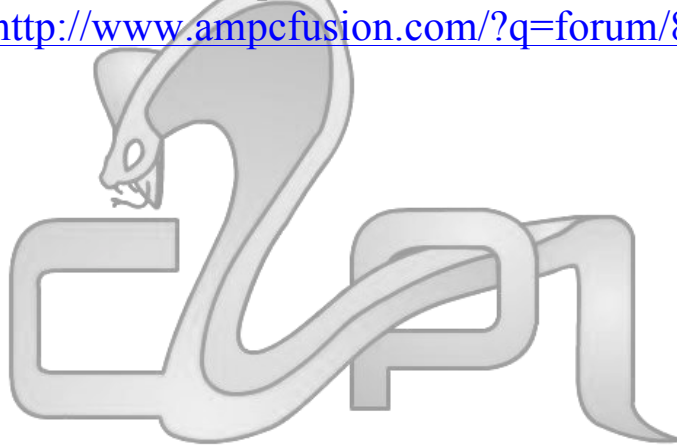
Les extr@s sont un outil pédagogique vous permettant de revoir vos cours à travers les points essentiels et les questions que vous vous posez le plus couramment. Les explications sont dispensées par les RM et leur équipe.

Les extr@s sont une aide dans votre apprentissage voire compréhension des différents cours, mais en aucun cas un substitut à vos cours magistraux ou TD.

Il vous est conseillé de consulter ce document après votre cours magistral afin d'éclaircir les concepts les plus flous et vérifier votre assimilation des notions de bases.

Si des questions persistent, n'hésitez pas à aller sur le forum :

<http://www.ampcfusion.com/?q=forum/8>



Cercle Cartésien des PAES – C2P1

Bureau T203 \* 45, rue des Saints-Pères 75006 Paris

Local TP15 \* 4, avenue de l'Observatoire 75006 Paris

01 42 86 40 59 \* [contact@c2p1.fr](mailto:contact@c2p1.fr) \* <http://c2p1.fr>

## Biologie Cellulaire, C'est Partie ! (puis on oublie pas nos petits Acides Aminés non plus ...)

---

### Les Réponses des Big Boss :

J'ai eu l'occasion d'envoyer quelques questions au professeur Hainque, j'ai ouvert un topic sur le forum du C2P1 (hébergé par le site de l'AMPC) avec ses propre réponses, je vous conseil vivement d'aller voir ce qu'il dit ☺

→ <http://www.ampcfusion.com/?q=node/17701>

- NB : Si vous n'êtes pas encore inscrit sur le forum faites le sinon vous ne pourrez pas voir ces réponses)

### - Petits Topos :

#### Savoir Différencier $\alpha/\beta$ et $\alpha+\beta$ :

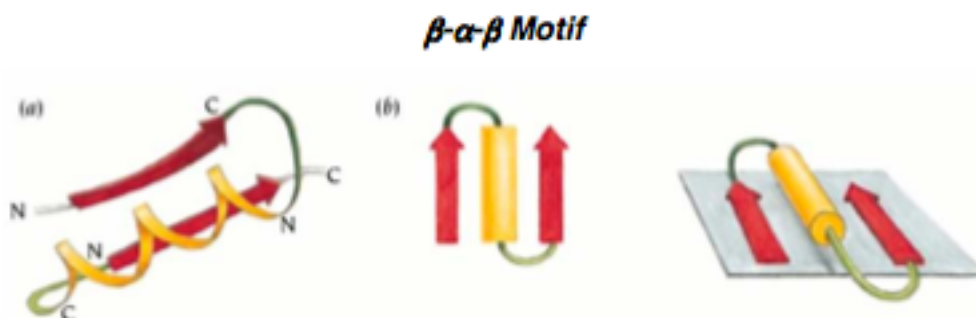
Dans nos explication jusqu'ici on a été un peu rigide sur les définitions, il s'est avéré que nous avions à moitié tord.

Jusqu'ici la méthode pour repérer de l' $\alpha/\beta$  qu'on vous donnait était de voir si l'enchaînement des structure secondaire était un enchaînement « parfait et ininterrompu » de motif  $\beta\text{-}\alpha\text{-}\beta$ .

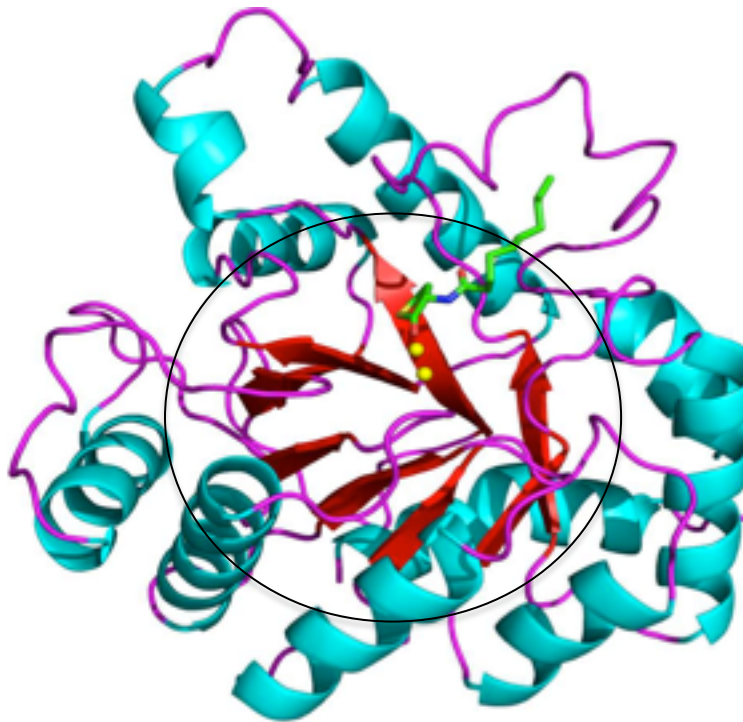
→ En fait, la nature n'est pas si rigide, et repérer ces motifs est pas mal pour se mettre sur la piste de l' $\alpha/\beta$  mais un petit bug dans cet enchaînement ne suffit pas à infirmer l'  $\alpha/\beta$ .

Mais du coup quel est l'argument suprême ? Si vous allez voir sur le forum ce qu'a répondu Hainque, ce fameux argument suprême est l'agencement des brins bêta entre eux. En effet vous vous rappelez que si on les laisse faire, les brins bêta auront plutôt tendance à s'organiser de manière antiparallèle car cette combinaison est plus stable. En revanche, dans le cadre d'un domaine  $\alpha/\beta$  les motifs  $\beta\text{-}\alpha\text{-}\beta$  vont entraîner un certain agencement des brins bêta entre eux qui vont être forcé de se mettre de manière parallèle.

En effet, à l'échelle d'un simple motif on voit déjà cela :



Du coup à l'échelle de tout un domaine :

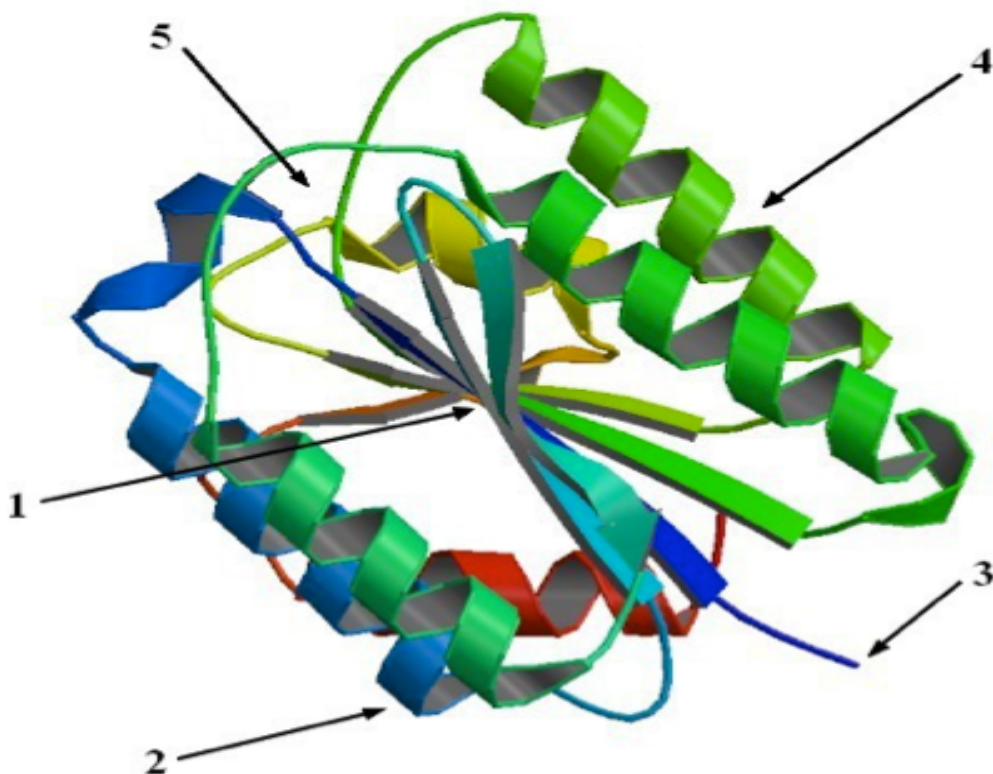


On remarque bien alors les feuillet bêta parallèles typique d'un domaine alpha/bêta, plus besoin de chercher des « bug » d'enchaînement de structure secondaire

Du coup on en arrive au point qui fâche : « ouiii mais au tuto 1 alors ??? ». En effet on s'est trompé ☹ ..

En fait la protéine qu'on vous a mis est assez complexe car on retrouve des arguments pour l'alpha/bêta et l'alpha+bêta, et notre argument d'autorité de l'enchaînement des structures secondaire tombant à l'eau, on est en fait en présence d'une structure en alpha/bêta

**Petit débriefing de cette structure :** On rappelle ici ce qu'on a mit au tuto :



**Question 47 : A propos de la figure 9, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?**

B. C'est une architecture en tonneau  $\alpha/\beta$ .

**FAUX-** Une architecture en tonneau alpha/Bêta c'est ce que vous avez à la page 132 de votre premier poly, vous voyez que ça n'a rien à voir. Après est-ce que c'est alpha/bêta ou alpha+beta ?

→ jusque là tout va bien ☺

Idéalement il faudrait partir d'une des extrémités de la chaîne et voir si les motifs  $\alpha - \beta - \alpha - \beta - \dots$  etc s'enchaînent bien. Ici c'est un peu dur à voir, surtout que c'est en noir et blanc... Comment faire ???

Quand vous êtes face à cette situation essayer de voir si il n'y a pas un « bug » quelque part, et là il y en a un beau quand on fait gaffe : la boucle un peu au dessus de la flèche 5 relie deux hélice alpha entre elles, donc impossible que l'enchaînement  $\alpha - \beta - \alpha - \beta - \dots$  etc soit in-interrompu ! Du coup on change de vision des chose : on a de l'alpha, du beta et pas d'ordre particulier → domaine alpha + bêta.

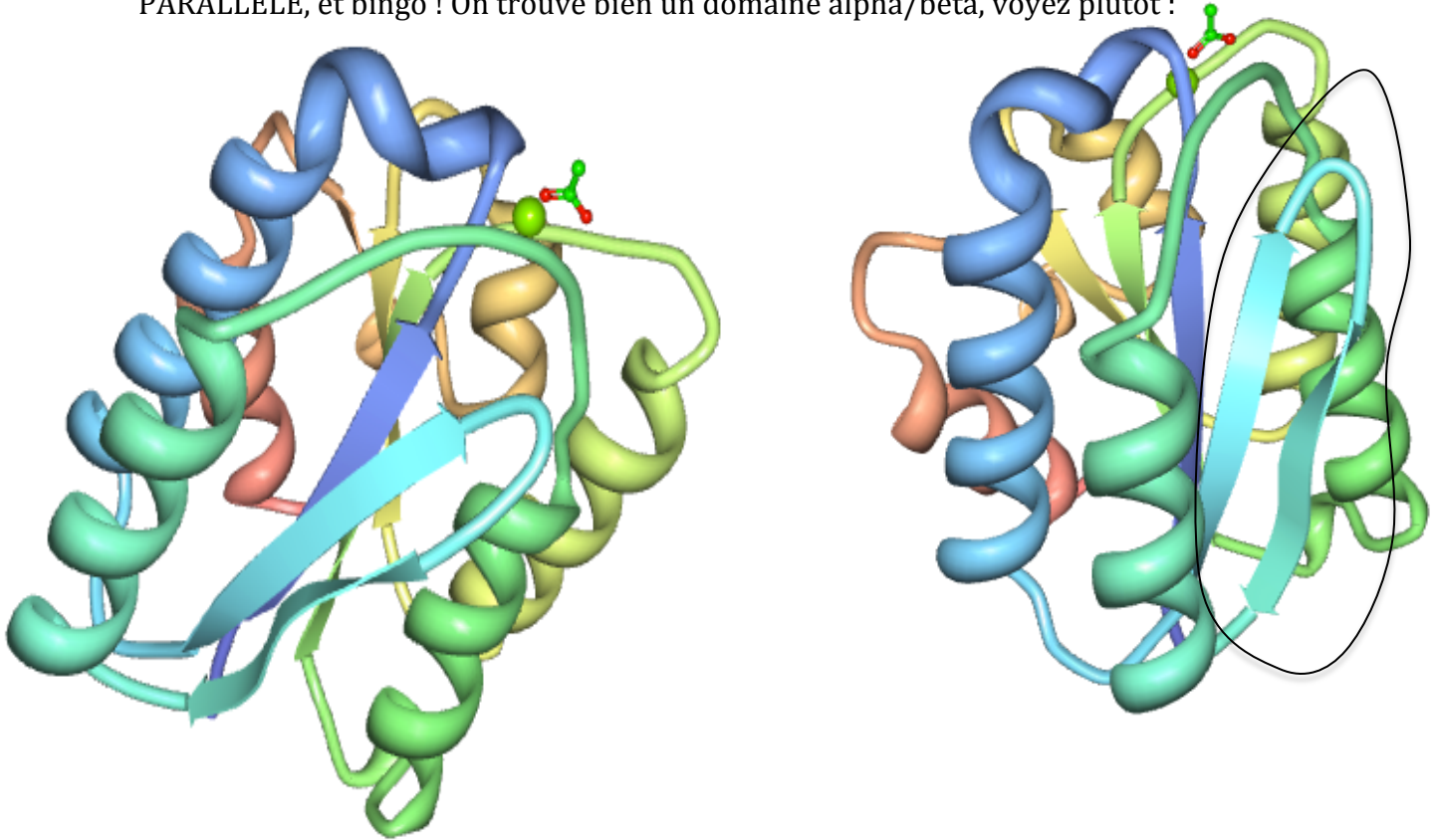
→ Nouvelle méthode du coup :

Dans cette structure en effet si on suit l'enchaînement des structure secondaire on a quelque chose d'un peu atypique pour de l'alpha/bêta, puisque en déroulant on trouve :



Soit :  $\beta - \alpha - \beta - \beta - \alpha - \alpha - \beta - \alpha - \beta - \alpha - \beta - \alpha$  donc en vu de ces bugs dans l'enchaînement on avait conclu à de l'alpha + bêta ..

Donc si on se fixe au nouvelle argument d'autorité : la structure en alpha/bêta impose l'agencement des brins bêta (ou du moins de la majorité des brins bêta) de manière PARALLELE, et bingo ! On trouve bien un domaine alpha/bêta, voyez plutôt :

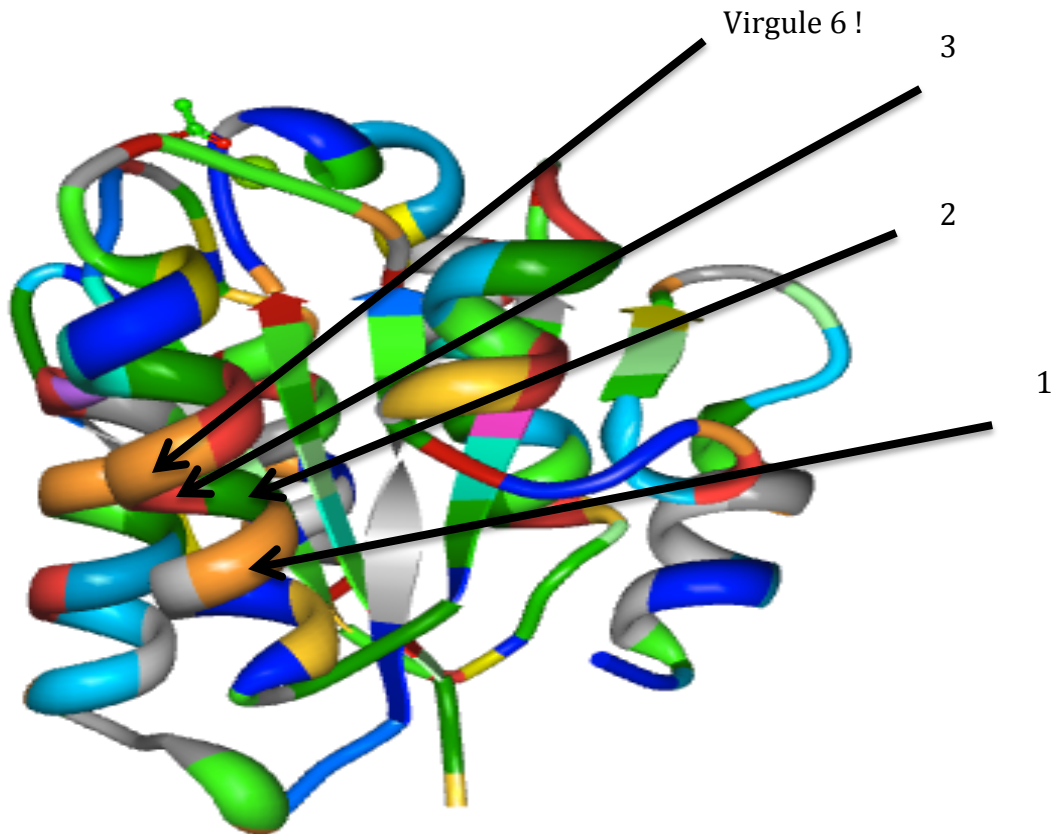


→ même si là il y a en premier plan à droite entouré deux brins bêta qui foutent la merde car ils sont en anti-parallèle mais ce n'est pas l'agencement majoritaire des brins bêta dans cette structure donc on reste sur de l'alpha/bêta.

**Tiens au passage :** (juste par ce que j'adore le logiciel pour visualiser les protéine :D)  
Petite question de cours,

→ Combien de résidus y a t'il par tour de sbire sur une Hélice alpha ????

**Réponse :** On compte Trois virgule 6 résidus par tours de Spire, voyez plutôt la magnifique protéine du tuto coloriée AA par AA :



→ bref, tout ça pour vous dire que certes c'est chiant à apprendre par cœur, mais ce que vous apprenez se retrouve dans la Vrai Vie :D !!! Pas si inutile que ça la Bioch' Hein ? (désolé il se fait tard ..)

### C. C'est une architecture $\alpha + \beta$ .

**VRAI-** Voir B. On appelle cette architecture un « Twist », faites gaffe il est pas vu dans la partie du cours sur les domaines, mais bien avant, p.87 ☺

**ARCHI FAUX DU COUP**, Désolé si on vous a embrouillé ☹ ...

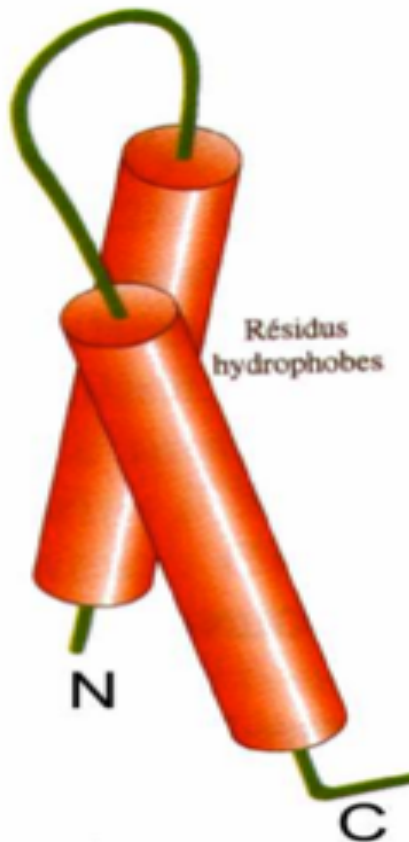
### D. On peut observer dans cette protéine un motif « *d'Helix Hairpin* ».

**VRAI-** « Helix Hairpin » est le petit nom anglais du motif « Hélice-Boucle-Hélice », donc oui on en voit une belle avec les deux hélices alpha du premier plan reliées entre elles par une longue boucle (la fameuse boucle qui nous a permis de réfuter l'item B, notez donc qu'on ne verra en effet jamais de motif hélice-boucle-hélice dans un domaine alpha/bêta !)

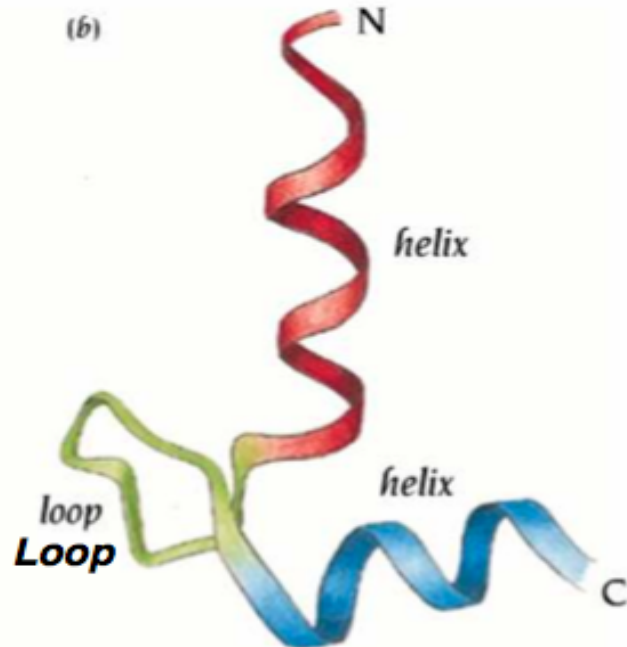
→ GRÂCE À LA REMARQUE D'UN P1, JE ME SUIS RENDU COMPTE QUE CET ITEM ÉTAIT ÉGALEMENT FAUX .....

→ JE M'EXPLIQUE : En fait il y a une différence entre Hélice Hairpin et Hélice boucle Hélice, même si celle-ci est minime on ne peut pas dire que ce sont exactement les mêmes superstructures secondaires.

Voilà un Helice Hairpin :



Voilà un Hélice-boucle-Hélice :



→ La différence se retrouve surtout au niveau du tassement des hélice, dans l'hélice hairpin l'angle formé par les deux hélices est globalement de 20° alors que dans l'hélice boucle hélice cette angle est beaucoup plus libre. Ce ne sont donc pas strictement des synonymes..

→ Vous n'êtes pas sans remarquer que du coup tous les items de la question sont faux ... Dès la mise en ligne des sujets (jeudi) je modifierais donc les classement, mais en soit ça ne va pas changer grand chose.

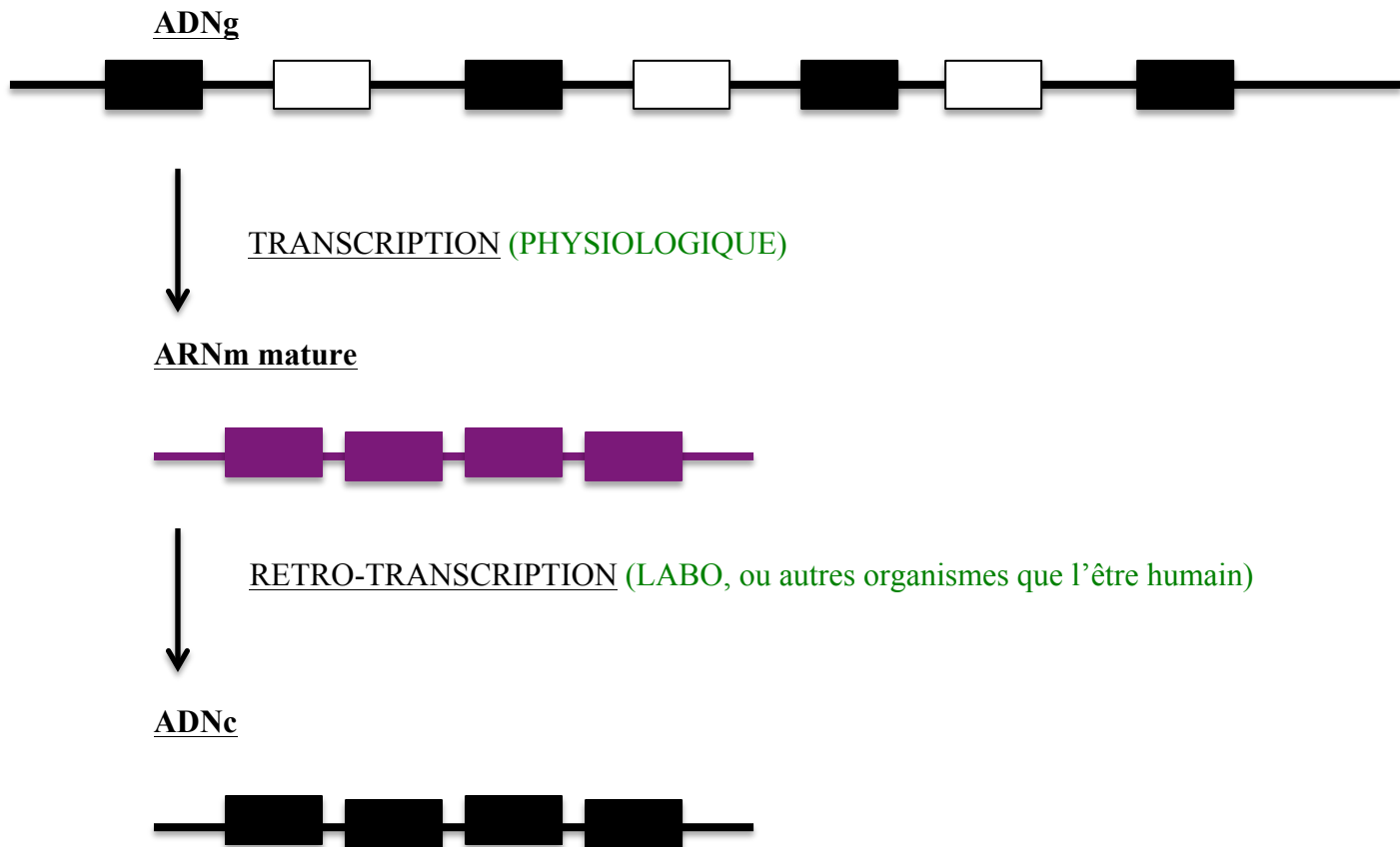
. **Mise au point :**

- **ADNg** = ADN génomique, ça correspond à TOUT l'ADN du génome. Par exemple on prend une cellule, on casse la membrane, on casse la membrane nucléaire et hop ! On tombe sur les Chromosomes.

Si on déplie ces chromosomes on a tout l'ADN génomique double brin. Du coup ce qu'il faut surtout comprendre c'est que « ADNg » est composé d'**exon ET d'introns** !



- **ADNc** = ADN complémentaire correspond par contre à un ADN complémentaire simple brin qui est artificiellement synthétisé en laboratoire obtenue par rétrotranscription d'un ARNm. Du coup cet ADNc **n'a pas d'intron** !



→ L'ADNc est pratique pour étudier l'expression d'un gène :

Protocole : on isole une cellule, on purifie les ARNm, on rétro-transcrit en labo puis les ADNc obtenus sont analysables par toutes les méthodes d'étude de l'ADN, qui ne marcheraient pas forcément sur de l'ARNm.

## BELDJORD VS PAES = ROUND 1

**C'est partie avec la BIOLOGIE MOLECULAIRE :D !!!!! On regarde déjà si on a bien tout compris dans ce premier cours de Beldjord (CM6) :**

Dans les Grands Remaniements de l'ADN, on retrouve la FUSION de gène, le Pr Beldjord vous l'illustre par plusieurs pathologies. On va s'intéresser un peu à tout ça ☺ :

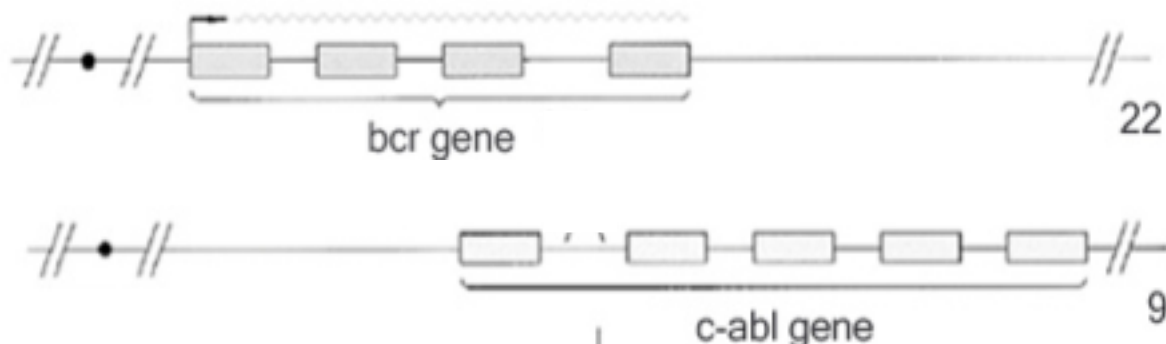
NB : vous n'avez pas à apprendre les exemples de pathologies données, c'est vraiment pas le but, mais je trouve ça plus sympa de remettre des mécanismes pathologiques dans leur contexte, d'où les questions qui suivent.

**Question 1 : Définissez moi, là tout de suite, ce qu'est la fusion de gène**

**Réponse :** la fusion de gène est un réarrangement par double cassure de l'ADN dans deux gènes avec transposition de l'un dans l'autre. A l'intérieur d'un même chromosome ou entre deux chromosomes différents

### 1<sup>er</sup> Exemple : La fusion de gène dans la Leucémie Myéloïde

On sait que la Fusion Génique va avoir lieu entre les gènes **bcr** et **c-abl** :



**Question 2 :** Dessinez le gène de fusion correspondant sachant que la recombinaison se fait entre l'intron 3 de bcr et l'intron 1 de c-abl.

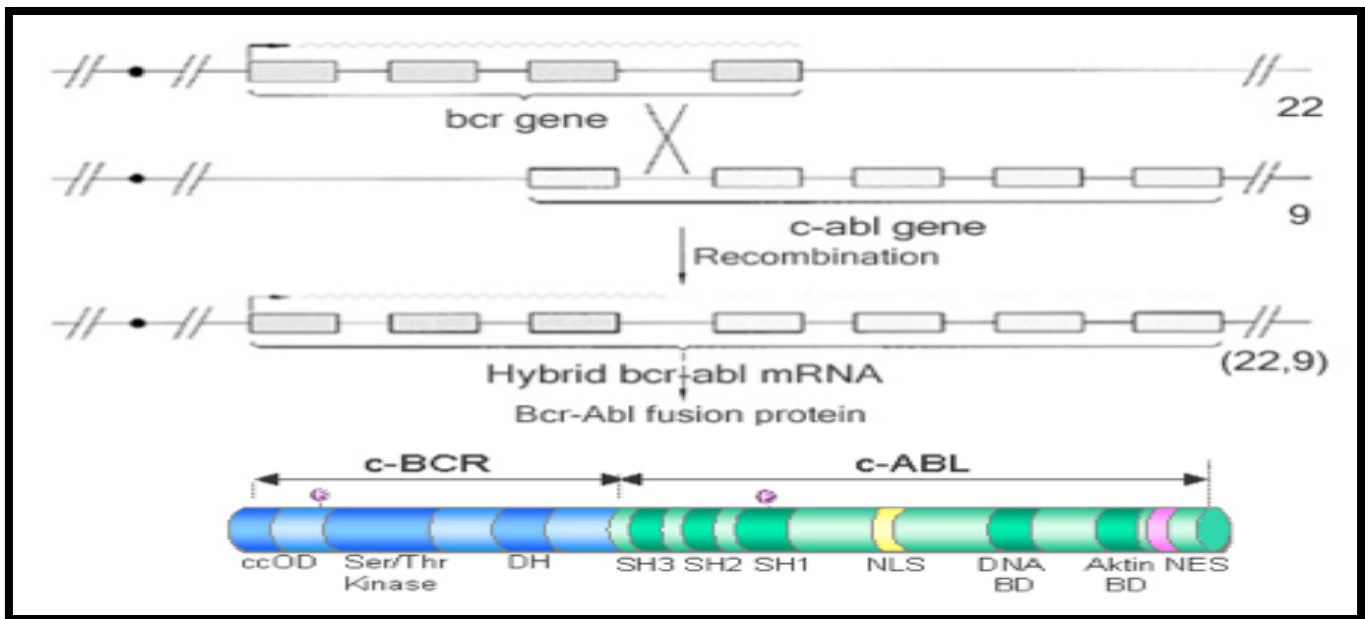
**De plus avec le pré-requis suivant :**

- on sait que c-abl est un « protooncogène », c'est à dire un gène de prédisposition au cancer, pouvant contribuer fortement à l'expression d'un phénotype de type cancéreux dans certain tissu dans certaines conditions.

- on sait que le gène bcr a un promoteur ULTRA puissant (permettant une transcription très importante du gène qui le suit)

➔ Du coup, une leucémie étant un cancer du sang, Expliquez pourquoi à la suite de cette fusion génique on aura un phénotype de type cancéreux.

Réponse : C'est une diapo du cours ☺



Le phénomène qu'on observe par cette fusion c'est le positionnement devant un gène risquant de faire développer un cancer (abl) un promoteur très puissant (celui de bcr). Du coup on entraîne une sur-expression d'un proto-oncogène et c'est cela qui induit le cancer au niveau de certaines lignées cellulaires du sang :

Comment Exactement ? Bah la le généticien sait pas trop pour la suite ☺ ... Heureusement que les Histologistes sont là :D (la diapo suivante ne vous rappelle rien ?

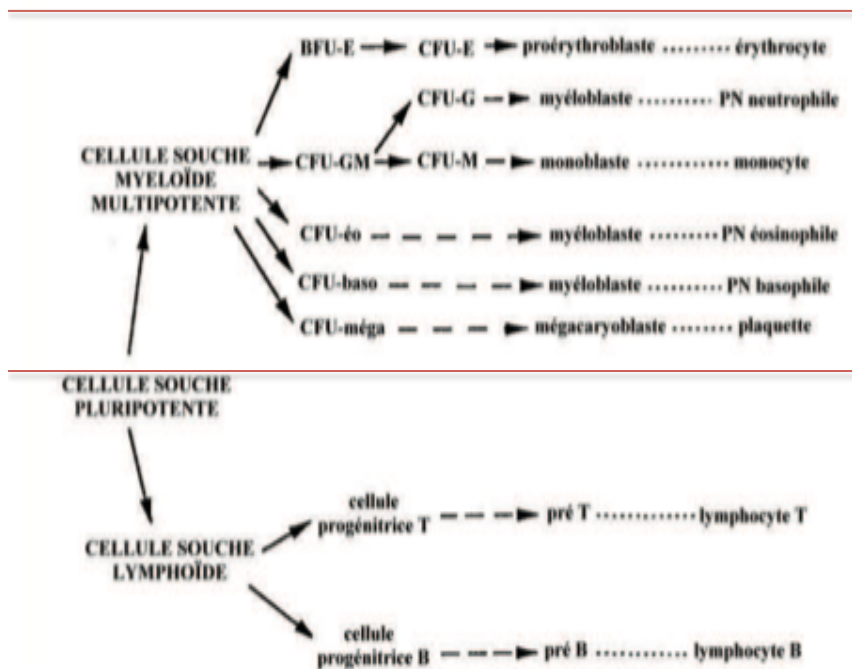


Figure 2 - Schéma général de l'hématopoïèse.

On s'est rendu compte que le cancer se développait principalement au niveau des cellules souches myéloïdes multipotente, tout de suite quand on voit que nos copains histologistes ont montré le nombre de dérivés possible à partir de cette voie, on comprend facilement la gravité de la maladie, tout ça à cause d'une petite fusion de gène.

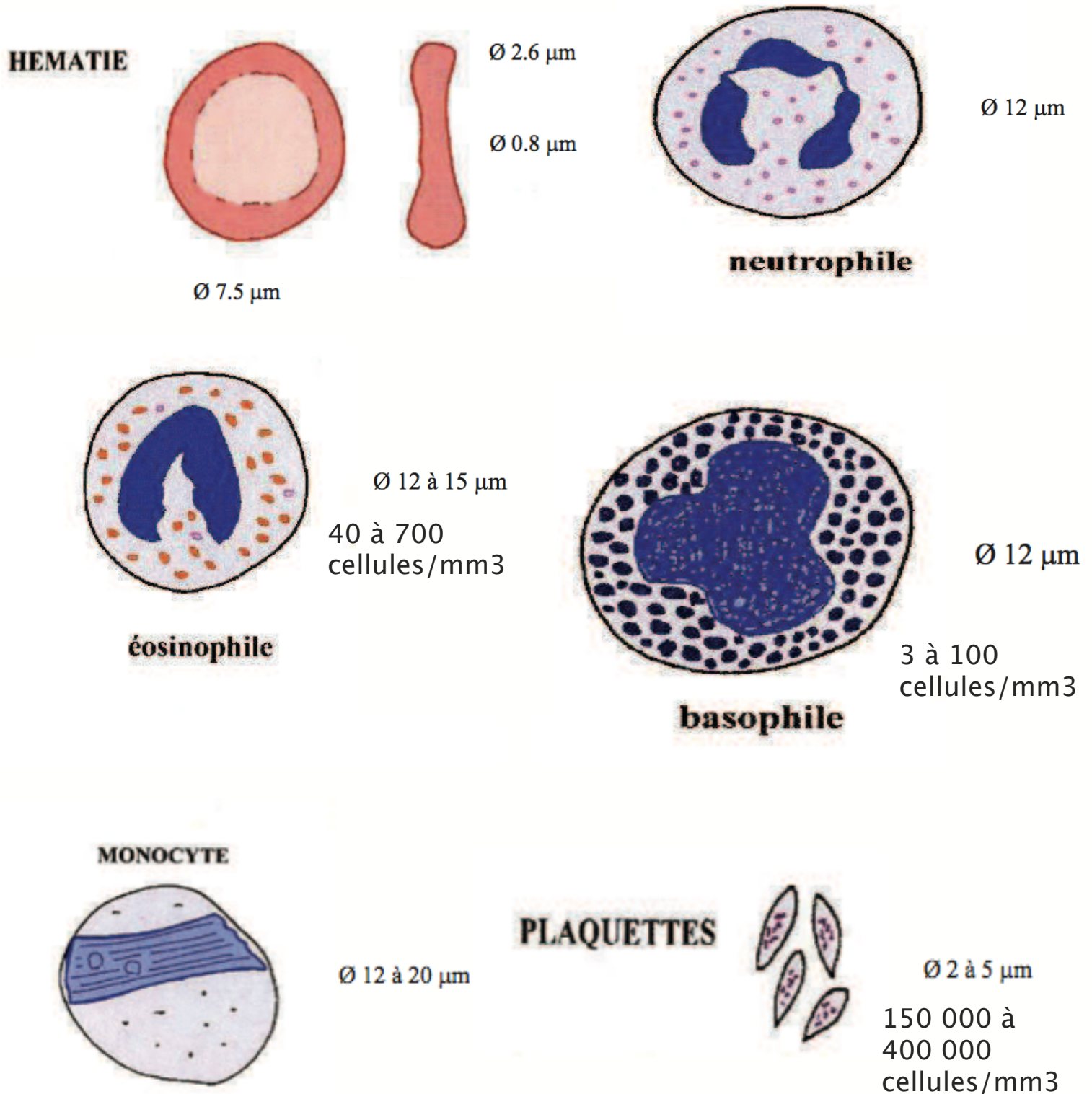
### Pourquoi ne pas réviser un peu son histo au passage ??

→ Comme on vient de le dire, le remaniement touche la lignée des cellules souches myéloïdes. Celles ci donnent notamment :

- les érythrocytes
- les poly nucléaire neutrophiles
- les monocytes
- les polynucléaire eosinophiles
- les polynucléaires basophiles

→ Dites tout ce que vous savez sur ces différents types cellulaire en les redessinant et indiquant leurs diamètres respectifs ;

Réponse en image :



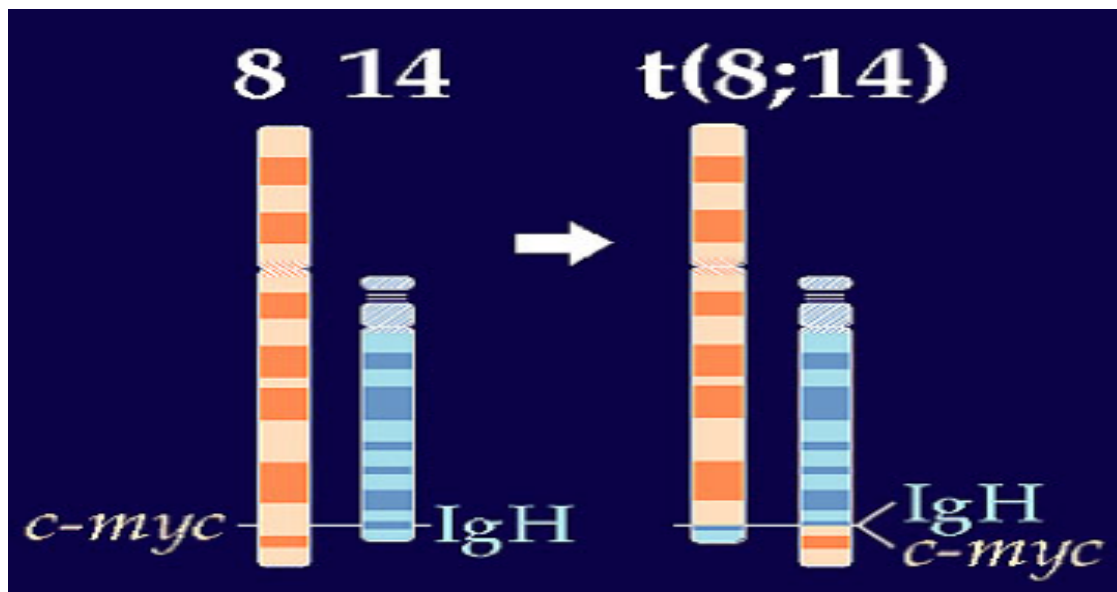
Bon, bah nous voilà rassuré ! Les histologistes font de la physiologie, ils étudient la structure des éléments du corps humain quand ceux-ci vont bien, on imagine qu'avec notre fusion génique toutes les structures décrites ici vont être altérées et notamment surexprimées ce qui explique bien un cancer du sang.

2<sup>ème</sup> Exemple : Le Lymphome de Burkitt :

Il s'agit là encore d'un cancer, mais qui est cette fois un peu plus visible ...



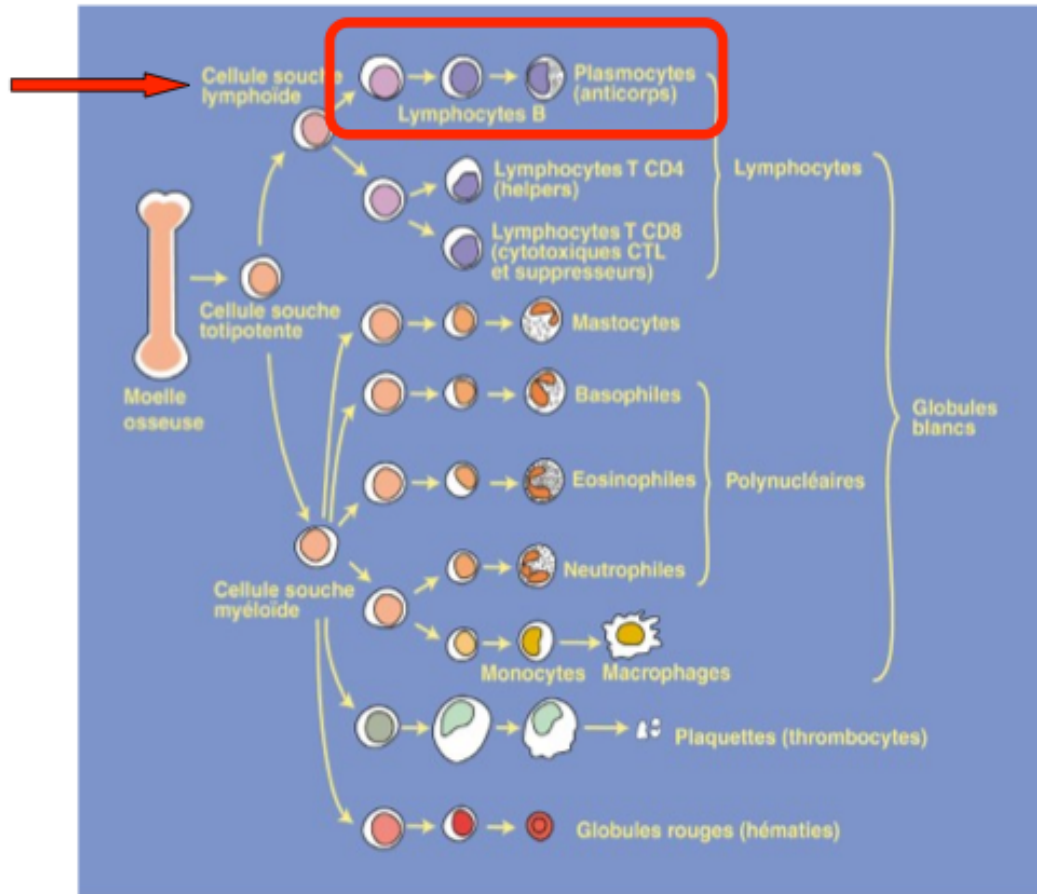
On sait là aussi qu'un mécanisme de fusion est impliqué entre un gène *c-myc* (chromosome 8) et un gène *IgH* (chromosome 14) codant pour une immunoglobuline.



- ➔ Quelle lignée cellulaire va être touchée par ce remaniement chromosomique à priori ? (indice : *IgH* = immunoglobuline)
- ➔ Lequel des deux gènes peut être qualifié de proto-oncogène ?
- ➔ Que peut-on imaginer de l'activité du promoteur de *c-myc* ?

**Réponse :**

Les cellules fabriquant des immunoglobulines sont les lymphocytes B, on va donc avoir un cancer au niveau de cette lignée :



Le gène considéré comme pro-oncogène est donc bien sûr le gène IgH (en soit, on se rend compte que tout gène mis en aval = après un promoteur puissant devient proto-oncogène). Il donne une surexpression cellulaire à cause du promoteur de c-myc qui doit être ultra puissant, et c'est cela qui explique le phénotype observé chez l'enfant avec des masses cellulaires tellement énormes qu'elle ont un impacte sur les tissus eux même avec quelque chose de largement visible à l'oeil nu.

**Bon, on reviens un peu plus en génétique :**

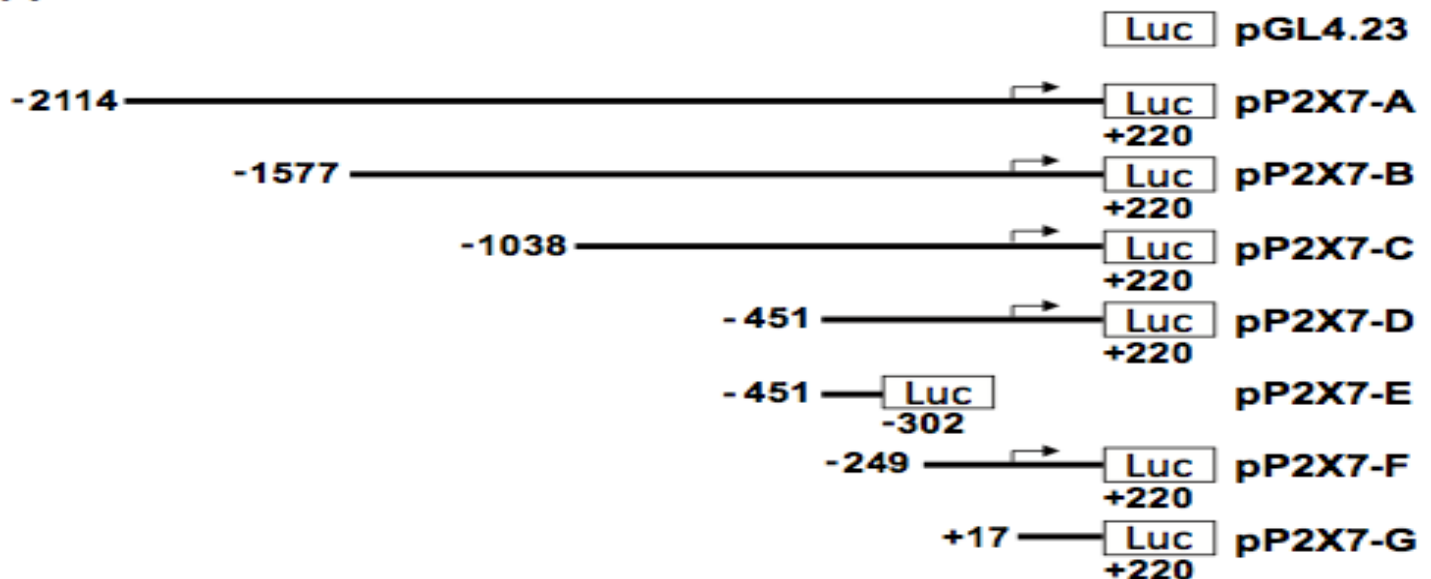
On nous dit ici que le promoteur de ce c-myc doit être assez puissant, mais on aimerait le vérifier.

➔ quel expérience proposez vous pour cela ?

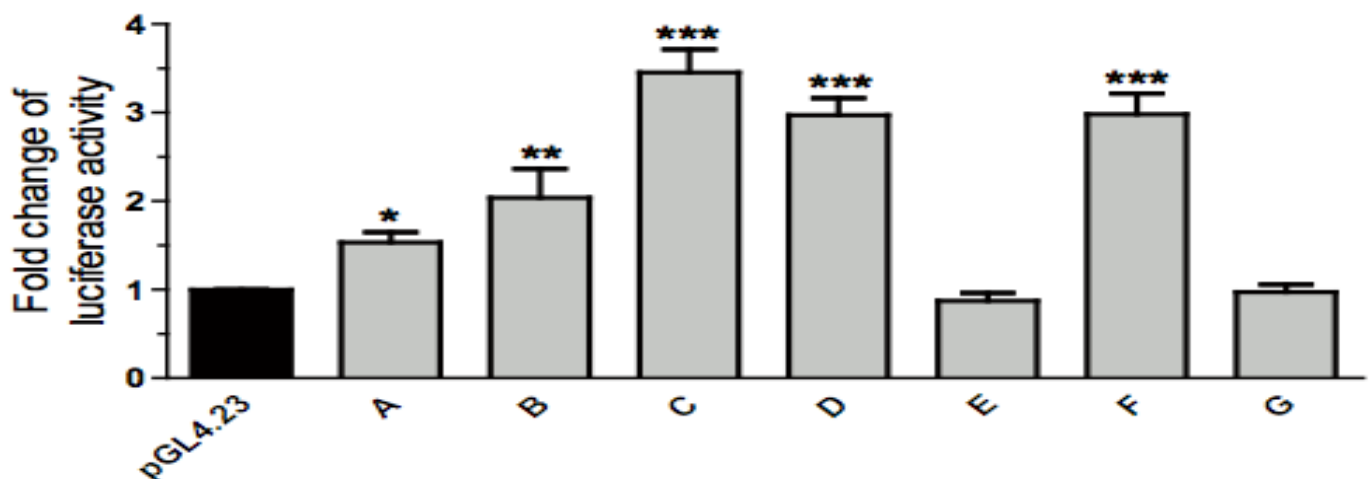
**Réponse :** une expérience de gène reporteur serait particulièrement adapter.

On met donc en place cette expérience : La régions de -2114 au nucléotide +1 est le promoteur de c-myc

A



B



**Question 3 : il y a 6 régions promotrices testées, indiquez les régions activatrices et inhibitrice de la transcription**

**Réponse :**

- (-2114 à -1577) : entre A et B l'activité de la luciférase augmente (bon, pas énormément non plus) du coup il s'agit d'une région inhibitrice de la transcription puisque la transcription se passe d'autant mieux que celle-ci n'est pas là !

- (-1577 à -1038) : avec le même raisonnement, on peut affirmer que cette région est une forte région inhibitrice de la transcription.

- (-1038 à -451) : il n'y a pas de différence d'expression énorme si ce n'est une légère diminution de celle-ci entre C et D : il s'agit donc d'une petite région activatrice puisque si on l'enlève la transcription se passe moins bien.

- (-302 à +220) = ah bah la par contre le retrait de cette région diminue fortement l'expression du gène (E), on peut donc dire qu'il s'agit d'une région activatrice.
- (-451 à -249) : pas de différence entre F et D, donc cette région ne joue à priori pas de rôle dans la transcription.
- (-249 à +17) : région activatrice.

**Bon là le truc c'est qu'on remarque que l'activité maximum de la luciférase mise en aval du promoteur de c-myc est de 3,5 .. C'est loin d'être assez important pour induire une expression telle qu'elle entraîne un quelconque cancer.**

**→ Qu'est ce qui pourrait expliquer alors le lymphome de Burkitt ?**

**Réponse :** Là faut surtout réfléchir à : quoi d'autre à part des promoteur proximaux peut entraîner la forte expression d'un gène ?

→ une mutation ailleurs dans le génome entraînant une surexpression des facteurs de transcriptions pour le promoteur de c-myc ?

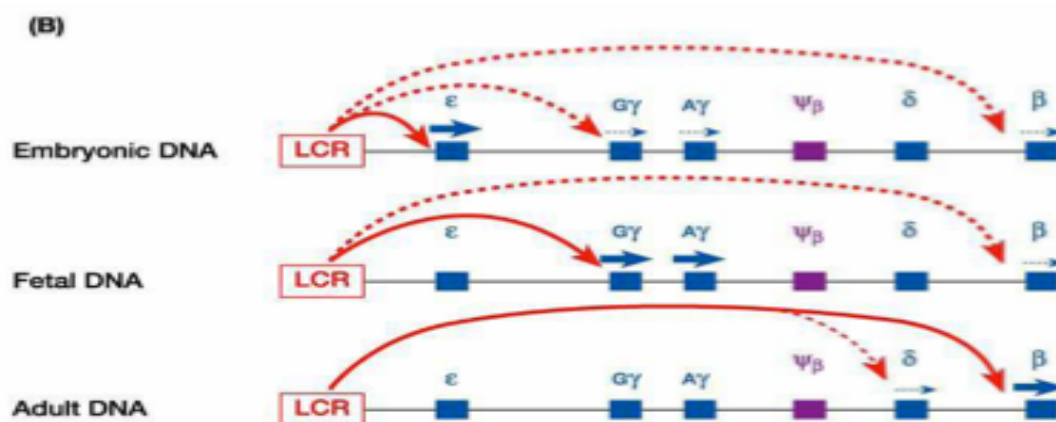
Certes, mais bon nous on nous a dit que dans le lymphome de Burkitt il n'y avait comme bug génétique qu'une fusion de gène, donc ça doit être autre chose ..

→ La fusion modifie l'affinité du promoteur pour les facteurs de transcription

Peu probable mais pourquoi pas ...

→ Un autre région située bien plus en amont, de type promoteur général distal assez puissant pourrait expliquer la forte expression de c-myc ainsi que celle igH si celui ci est pris dans la fusion de gène : c'est en effet l'hypothèse la plus probable, il ne faut pas oublier les LCR ☺ :

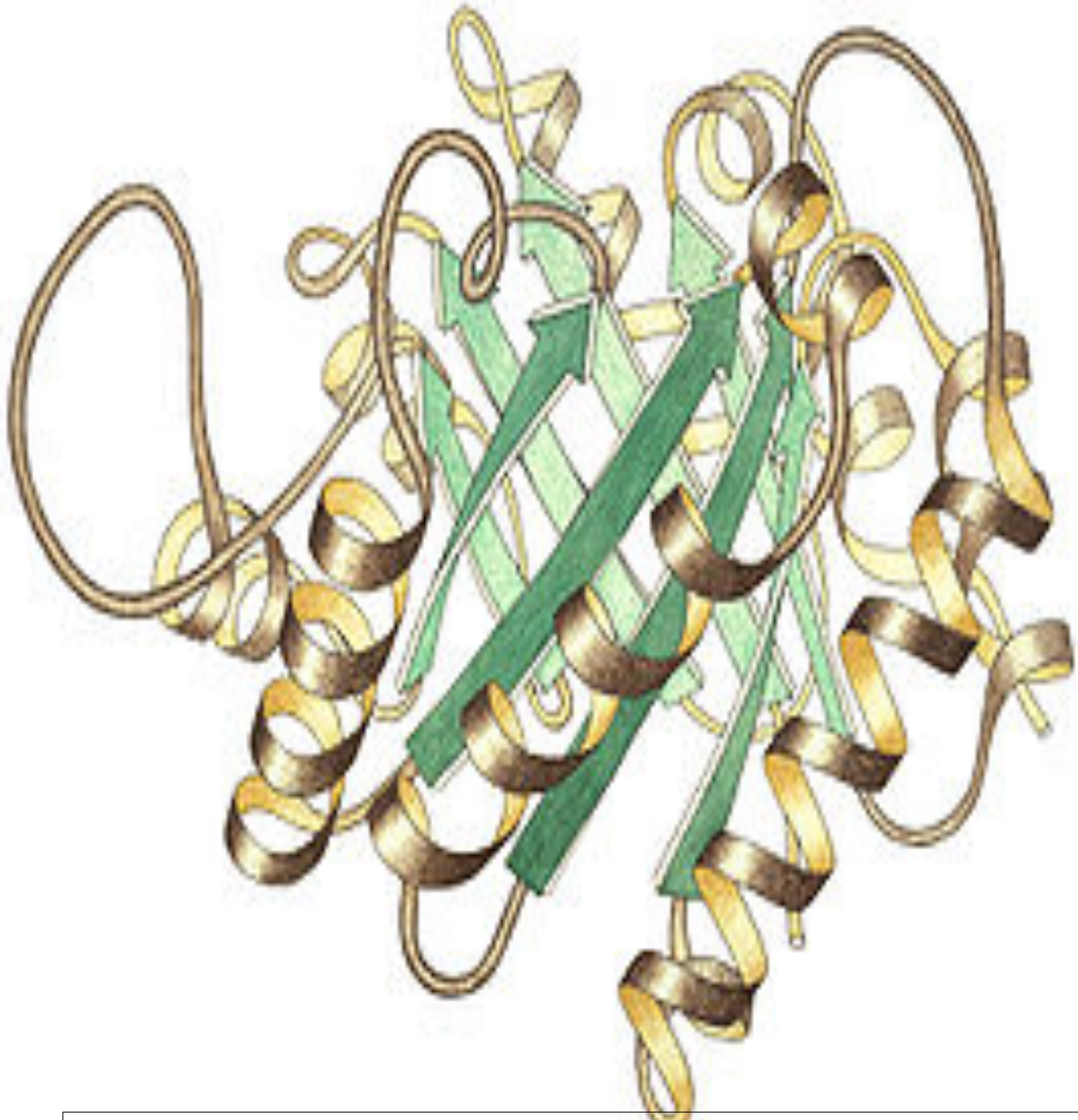
Voilà un exemple avec les gènes de la famille de la globine.



## Gammes : Protéines, à nous deux !

Vous êtes maintenant plein de sagesse et d'expérience avec les extr@ 1 et 2, prouvez le !

. Gamme 1 : Expliquez cette structure.

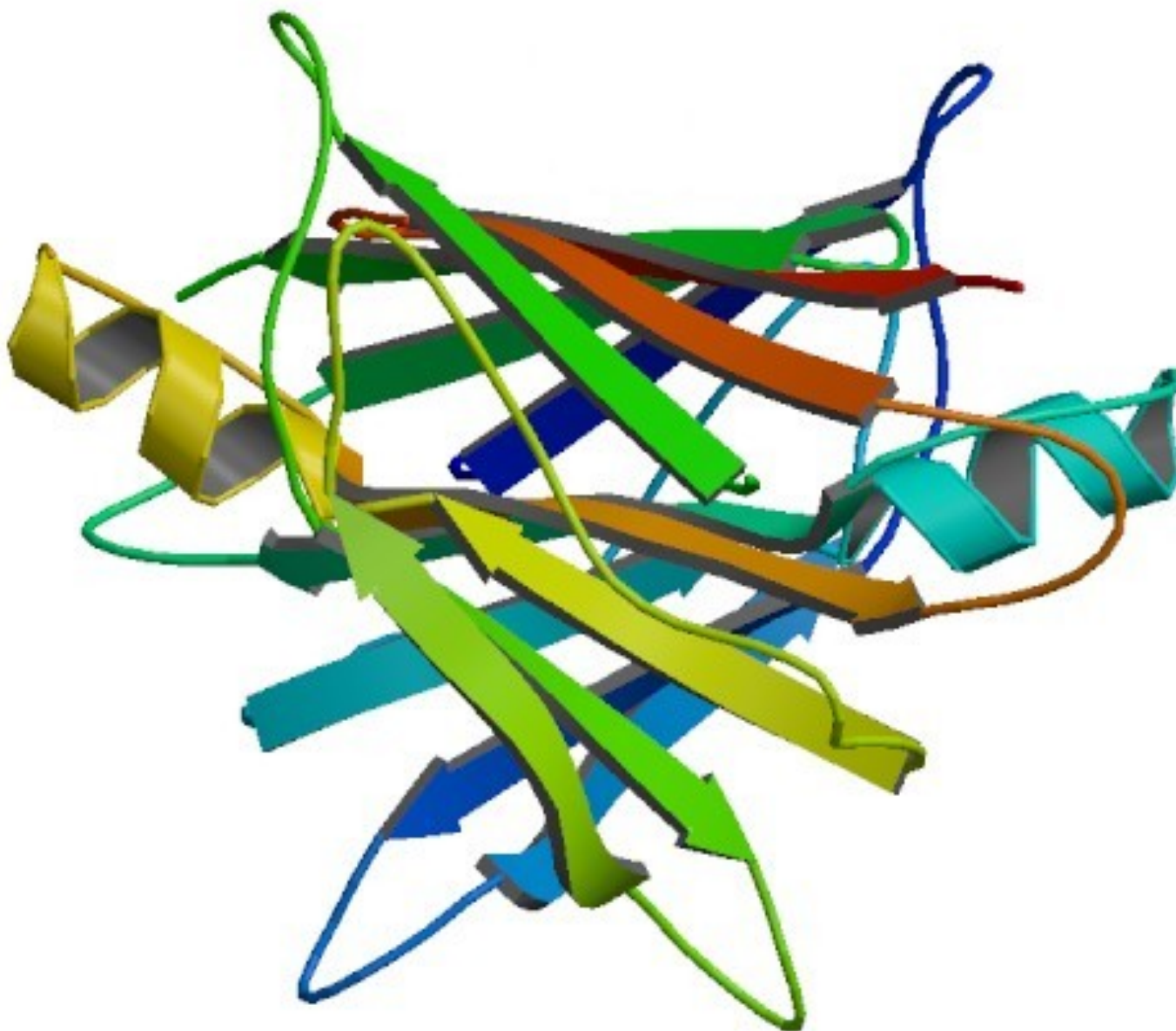


**Réponse** : Il s'agit d'une architecture en tonneau alpha/Bêta

En effet :

- on observe un enchaînement **bêta-alpha-bêta** (qui en plus semble ininterrompu ici)
- cet enchaînement particulier entraîne la formation de feuillet bêta parallèle (toutes les flèches représentant les brins sont dans le même sens)
- on ne voit pas l'intérieur de la protéine = architecture en tonneau.

**Gamme 2 : A quelle classe appartient cette protéine ? Expliciter sa structure tertiaire et quaternaire :**



**Réponse :** Cette protéine appartient à la classe  $\beta$ .

Ce n'est pas une classe  $\alpha+\beta$  car il y a trop peu d'hélice  $\alpha$  par rapport au brin  $\beta$ . On ne peut pas clairement distinguer dans un coins des hélices alpha organisées de manière cohérentes et dans l'autre des bêta avec une organisation propre

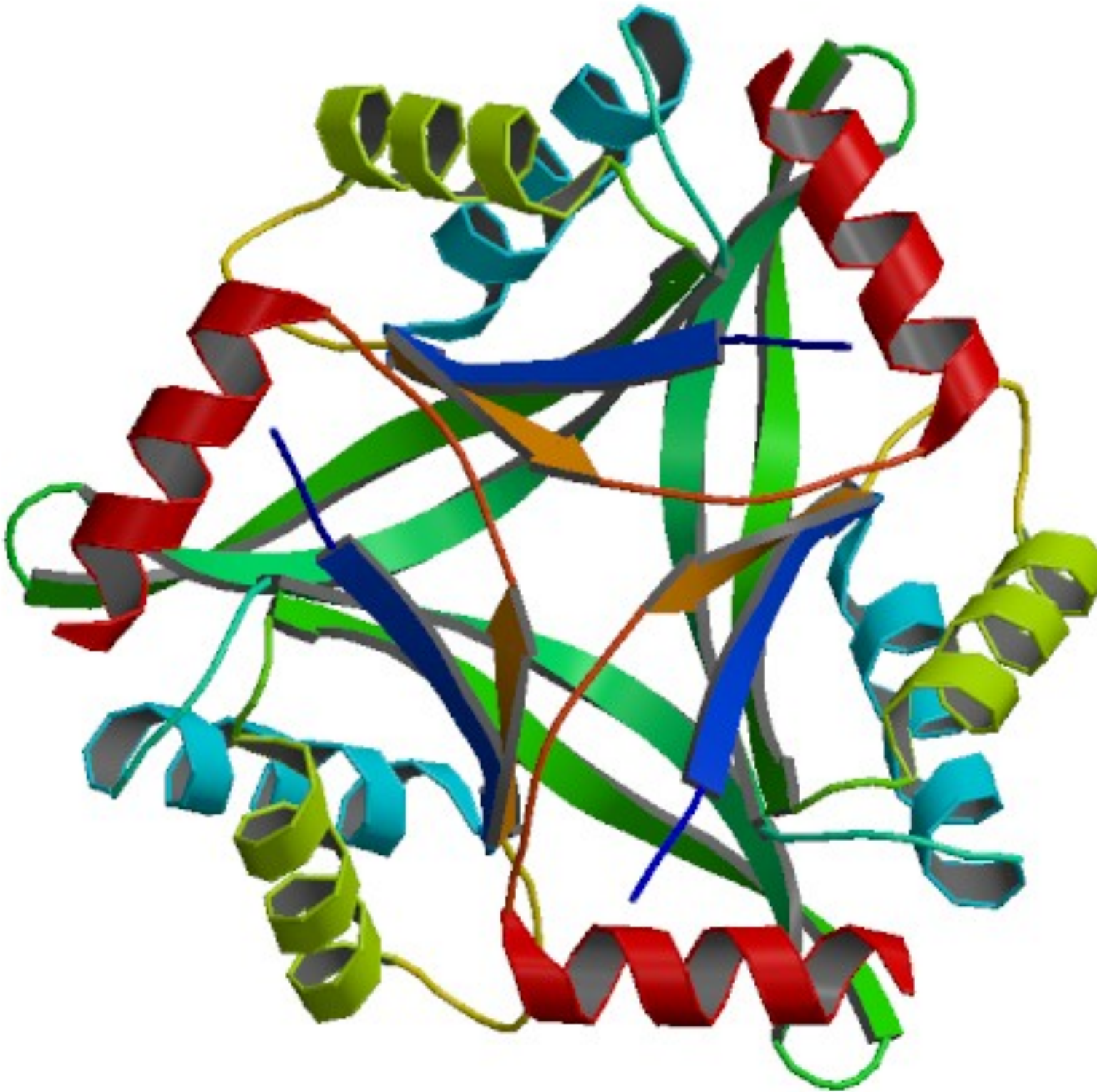
De plus, on rappelle que lorsque l'on parle de classe bêta, en anglais on dit « mainly bêta », c'est à dire « presque bêta » pour bien signaler q'une ou deux hélice alpha peuvent traîner

(je suis pas sûr qu'on ai toujours été ultra claire là dessus, on s'en excuse, mais après discussion avec le Pr Hainque, c'est la version à retenir.)

On observe qu'une seul chaine (car seulement deux extrémités visible, Nter et Cter), donc structure tertiaire = structure quaternaire.

On parlera donc d'une protéine constitué d'une seule sous unité avec une domaine bêta en sandwich (on remarque au passage que dans cette protéine les hélice alpha jouent un peu le rôle de boucle permettant de superposer les feuilletts bêta. On voit bien l'intérieur de la protéine, c'est un domaine en sandwich 😊)

**Gamme 3 :** Quelle est la classe et l'architecture de cette protéine ? Combien a-t-elle de sous unités ou domaines ?

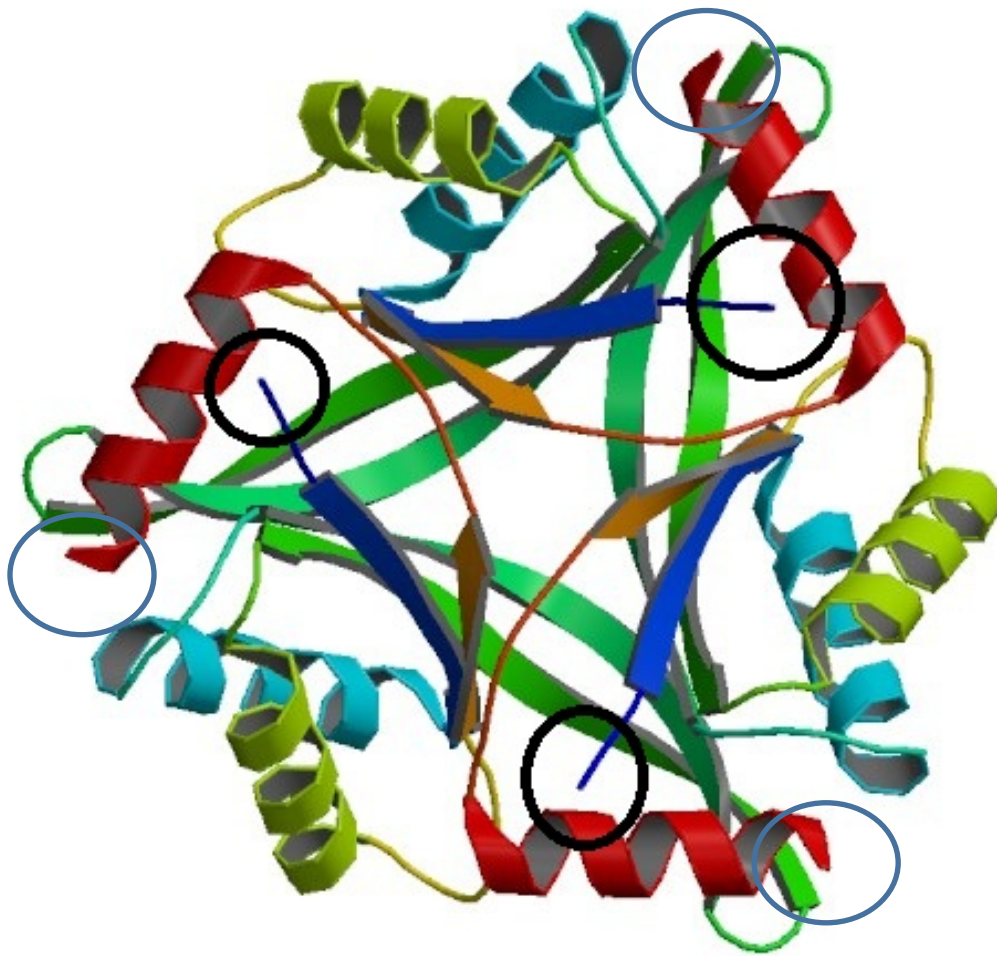


**Réponse :** Cette protéine a une architecture en sandwich  $\alpha+\beta$ .

Ce n'est pas une classe  $\alpha/\beta$  : dans une classe  $\alpha/\beta$ , il y a un enchaînement d'hélices  $\alpha$  et de brins  $\beta$ . Ce qui fait que les feuillet  $\beta$  sont parallèles dans cette classe. **Ce n'est pas le cas ici, les feuillet  $\beta$  de la protéine sont anti-parallèles.**

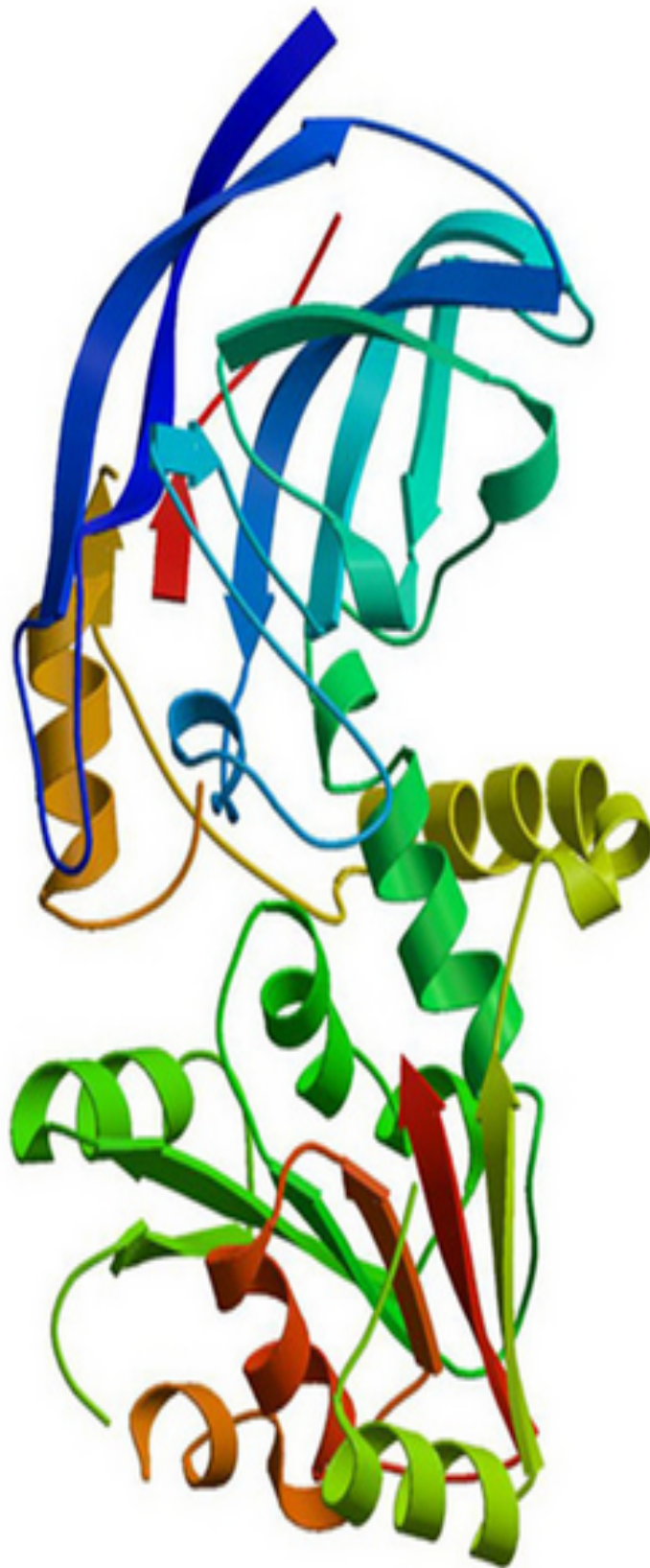
Et encore une fois, ici on parlera d'architecture en sandwich car on peut voir l'intérieur de la protéine.

Pour cette protéine, on doit parler de sous-unité et non pas de domaine. On peut voir qu'elle est constituée de 3 sous-unités identiques : on peut supposer que c'est un trimère. On aperçoit même l'extrémité Nter et Cter des sous-unités :



Le jour du concours, on ne vous demandera pas de compter les sous-unités de cette manière. Cette gamme est là pour vous aider à distinguer la notion de domaine et de sous-unité. (on alors on vous indiquera clairement les extrémités Nter et Cter)

**Gamme 4 : Combien de domaines possède cette protéine ? Quelles sont leur classe ?**



**Réponse :**

Les 2 cercles entourent donc 2 domaines :



Le domaine en haut appartient à la classe  $\beta$ .

Le domaine en bas appartient à la classe  $\alpha/\beta$ . On observe bien cet enchaînement  $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$  et des **feuilletés  $\beta$  parallèles**.

**NB :** Ici on peut pas trop dire entre architecture en sandwich ou tonneau, on observe simplement un feuillet bête twisté au centre du domaine.

LES EXTR@  
REVIENNENT DANS  
PAS LONGTEMPS,  
SOYEZ PRÊTS ....