

Physique des objets biologiques: des molécules aux systèmes

(nano-mètre)

(> micron)

Rémi Monasson

(monasson « at » lpt.ens.fr)

L'apport de la physique à la biologie est instrumental et conceptuel.

Chapîtres du cours

- 1 Organisation et contenu du cours
Hydrodynamique pour la cellule
- 2 Entropie, interactions et fluctuations
- 3 Filaments (du cytosquelette)
- 4 Moteurs moléculaires
- 5 Hybridation: structures de l'ADN et de l'ARN
- 6 Elasticité de polymères et mesures de force
- 7 Protéines : structure, séquence et évolution
- 8 Réseaux de régulation
- 9 Neurosciences (I) : biophysique du neurone et plasticité synaptique
- 10 Neurosciences (II) : réseaux neuronaux

Chapîtres du cours

1 Organisation et contenu du cours
Hydrodynamique pour la cellule

2 Entropie, interactions et fluctuations

concepts et outils physiques

3 Filaments (du cytosquelette)

4 Moteurs moléculaires

5 Hybridation: structures de l'ADN et de l'ARN

6 Elasticité de polymères et mesures de force

7 Protéines : structure, séquence et évolution

niveau moléculaire

8 Réseaux de régulation

9 Neurosciences (I) : biophysique des neurones et de leurs interactions

10 Neurosciences (II) : réseaux neuronaux et fonctions cognitives
(mémoire, représentation de l'espace , ...)

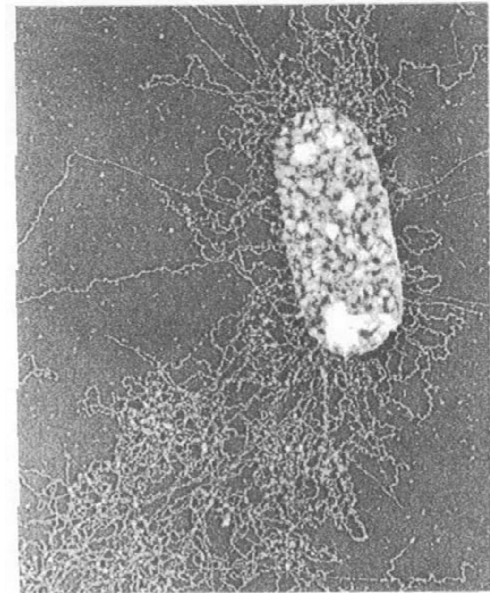
*niveau des
« systèmes »*

Le point de vue de la cellule biologique

- (1) Tout organisme vivant est composé de une ou plusieurs cellules.
La cellule est l'unité structurale de la vie.
- (2) Une cellule peut naître uniquement d'une division d'une cellule préexistante.
- (3) L'échelle de la cellule est intermédiaire entre celles de la molécule et celle du réseau ou organisme multi-cellulaire (=système biologique)

Une cellule détruite d' *Escherichia coli* (détergents).
On observe l'ADN sortant.

Keeton, Gould Biological Sciences 5th Edition,
Norton Company NY



—
1 μm

Description de la cellule vivante

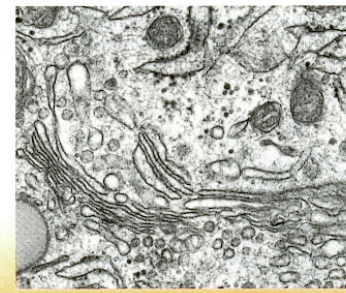
- 1) Compartiments
- 2) Programme génétique
- 3) Reproduction
- 4) Consommation d'énergie
- 5) Réactions chimiques
- 6) Activités mécaniques
- 7) Stimulations externes
- 8) Autorégulation

70% H₂O

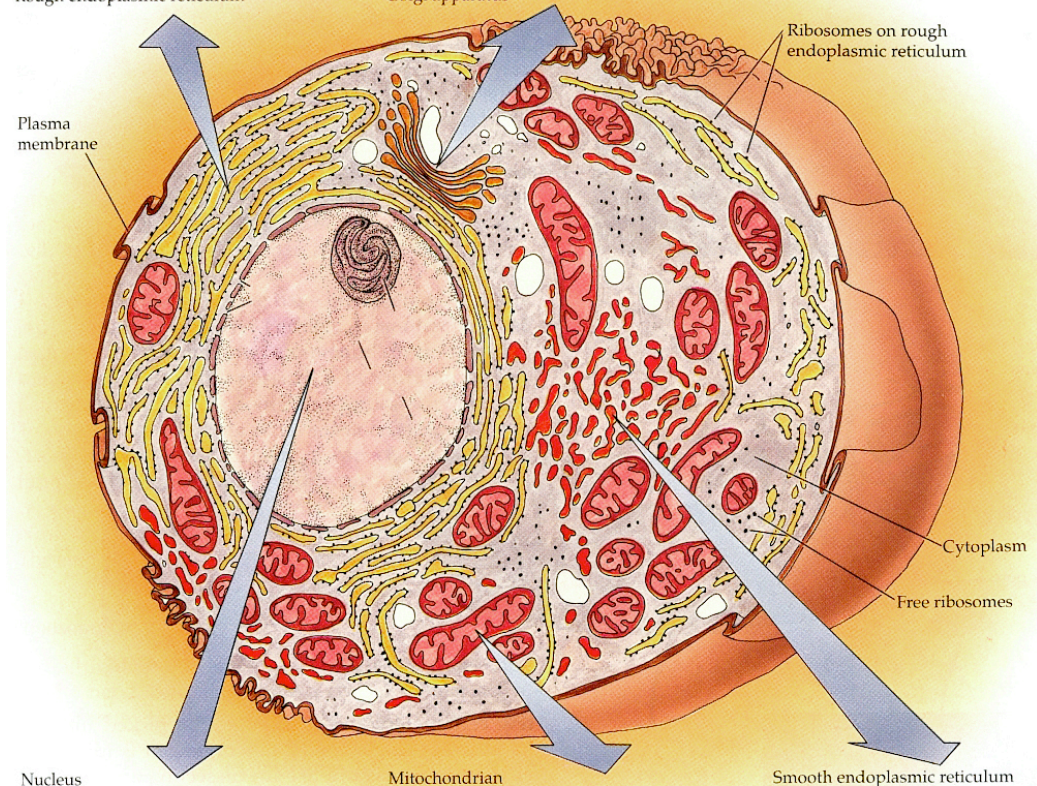
Amphi 2



Rough endoplasmic reticulum



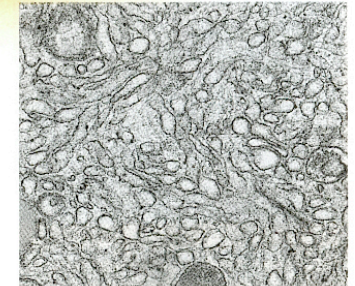
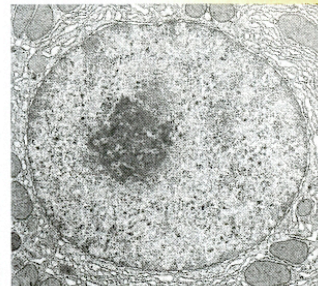
Golgi apparatus



Nucleus

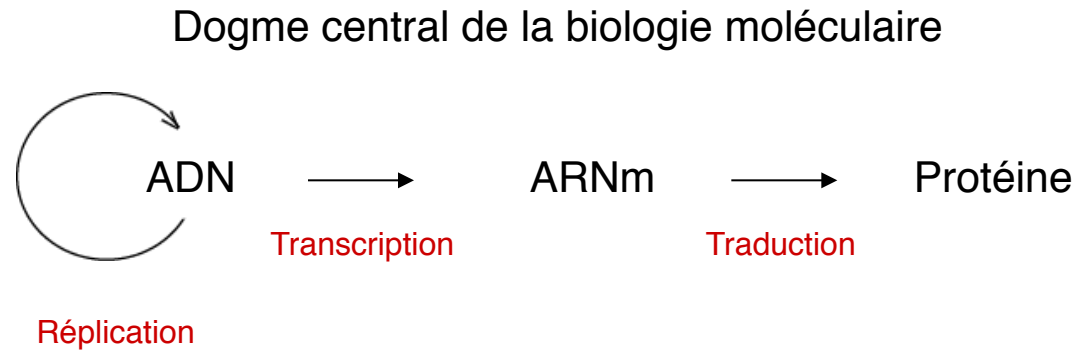
Mitochondrion

Smooth endoplasmic reticulum



Constituants moléculaires

- ADN
- ARN
- Protéines
- Phospholipides



Le tout est dynamique, un va-et-vient continu.

ADN

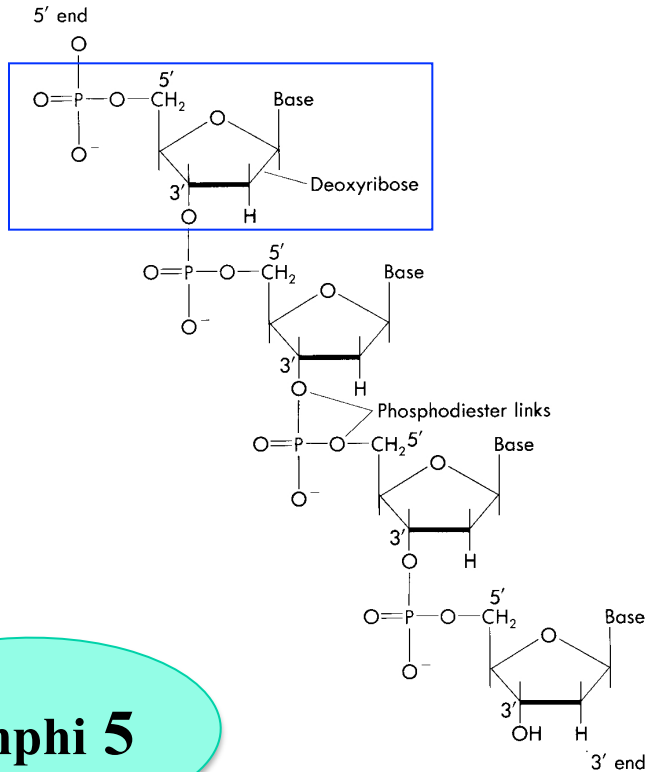
Phosphate
Sucre
Base

Desoxyribose
T A C G

ARN

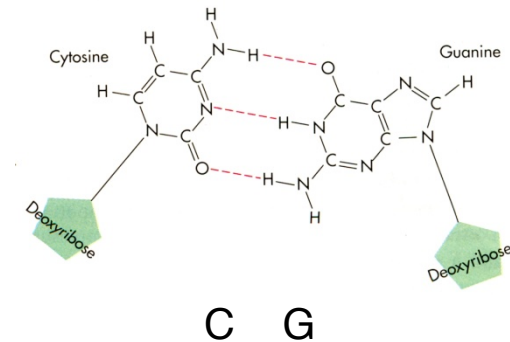
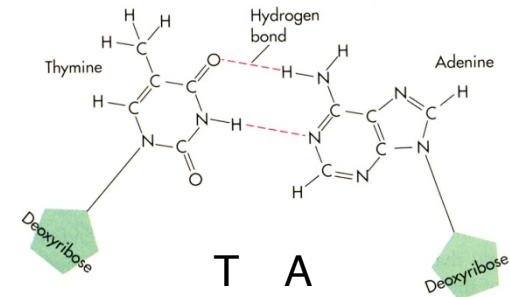
Ribose
U A C G

Polymérisation par liaisons phosphodiester



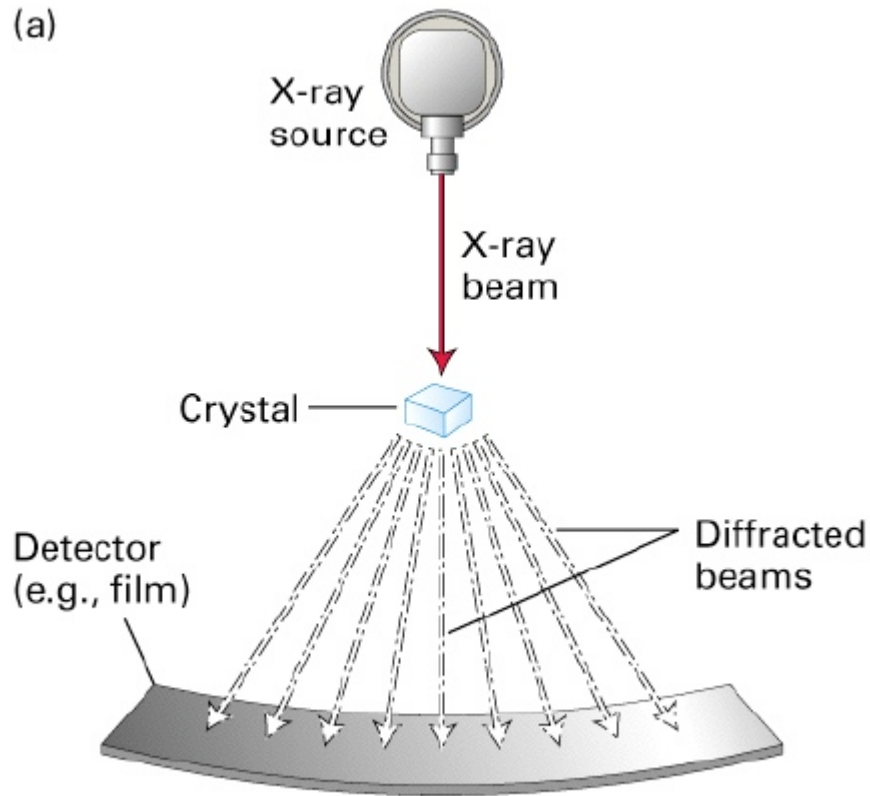
Liaisons hydrogènes entre les bases

Pyrimidine - Purine

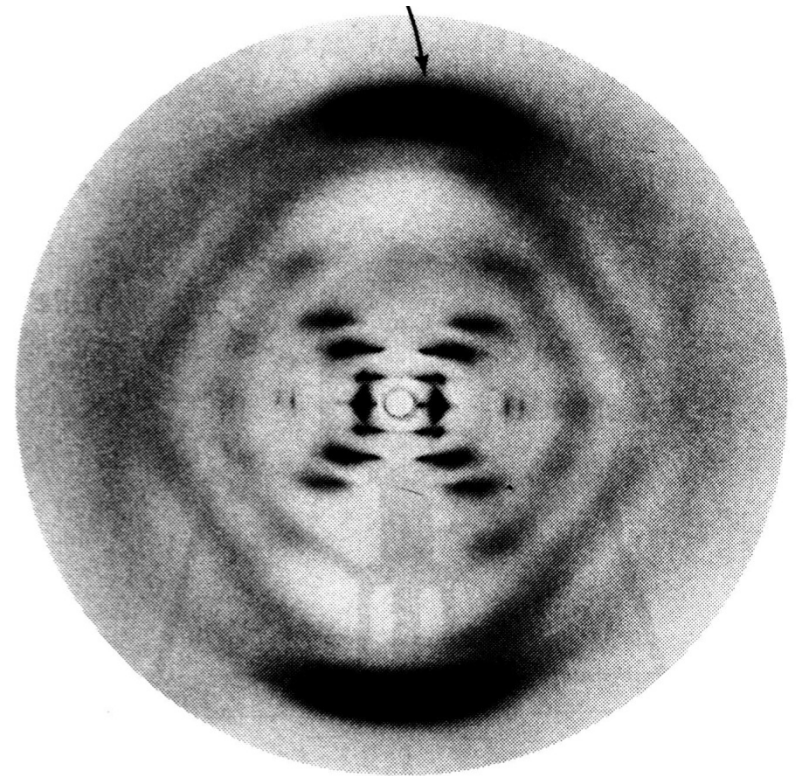


Amphi 5

Structure determination by x-ray scattering



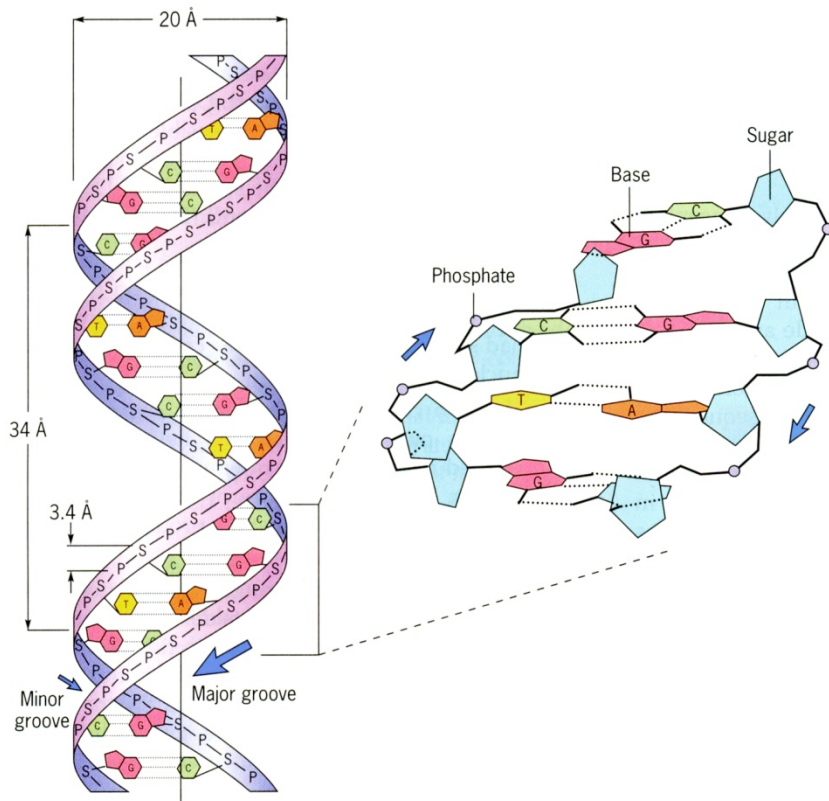
Diffraction pattern of the DNA double helix



Rosalind Franklin

J. Watson – F. Crick 1952

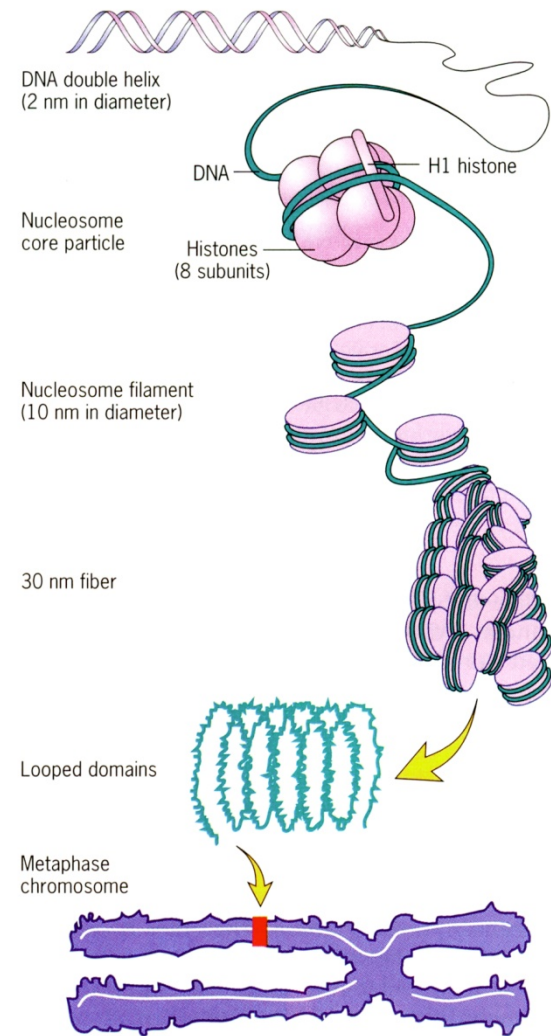
Double hélice de l'ADN



Information génétique: ...GTCAGTAAC...

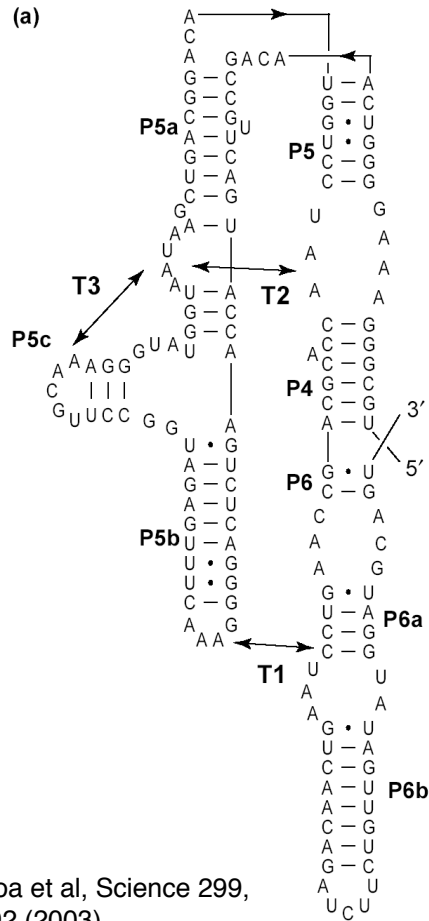
	# bases	longueur
Bactériophage λ :	48 kb	16 μm
<i>E-coli</i> :	4 Mb	1.3 mm
Homme :	3 Gb	1 m

Organisation hiérarchique de la chromatine

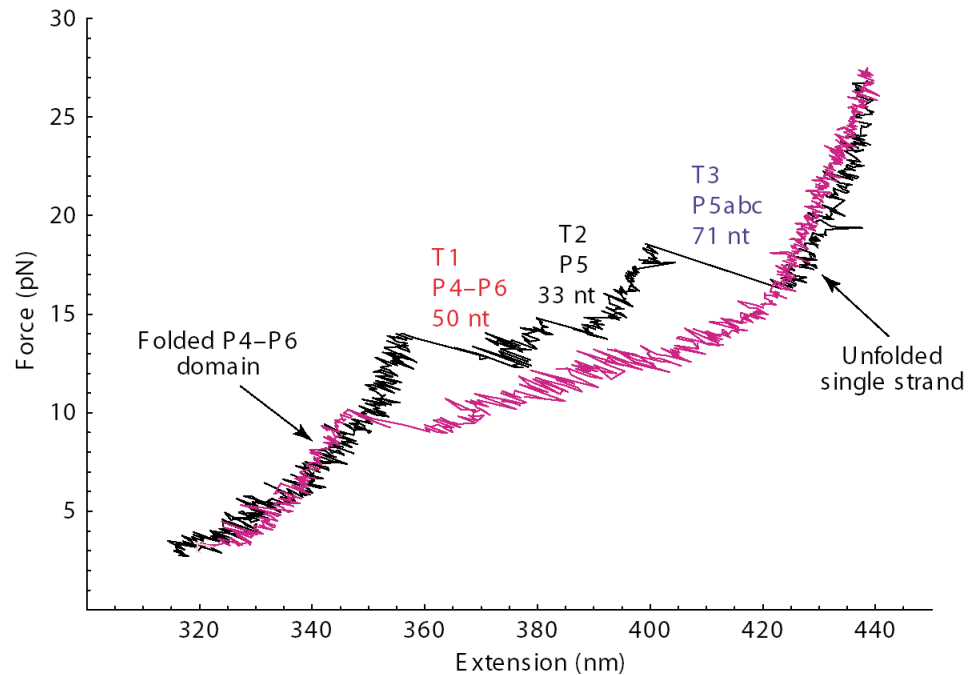
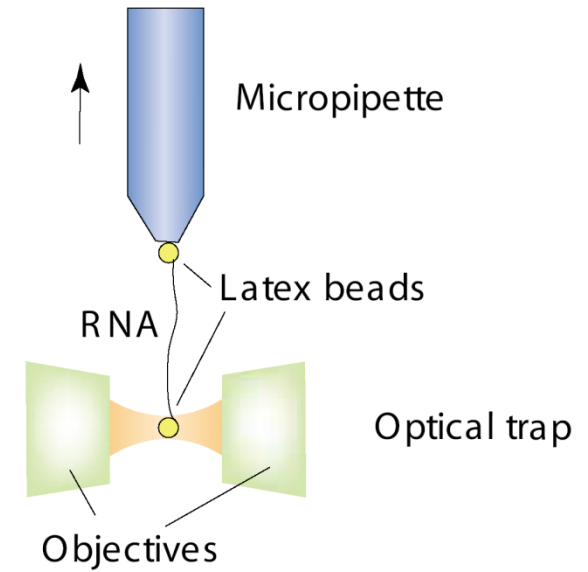


1 μm chromosome $\sim$ 1 cm ADN $\sim$ 7.5 MO

Repliement de l'ARN



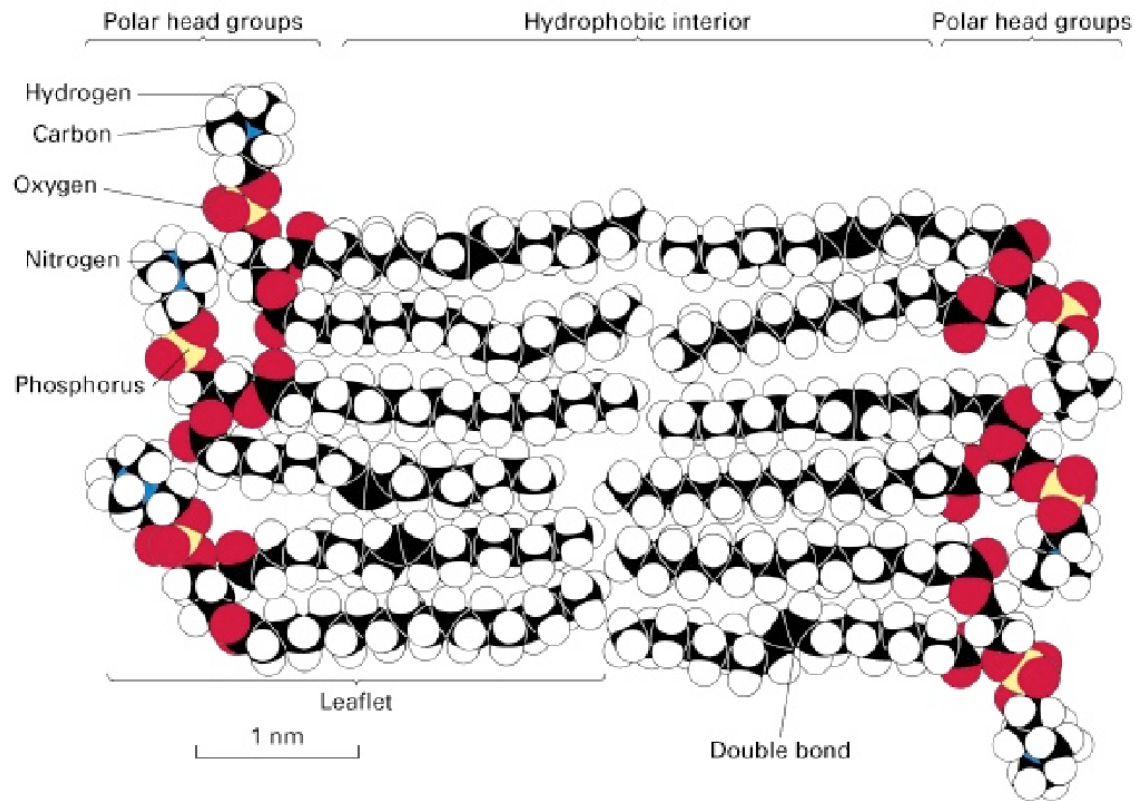
$$kT_{300K} = 25 \text{ meV} = 4 \text{ pN nm}$$



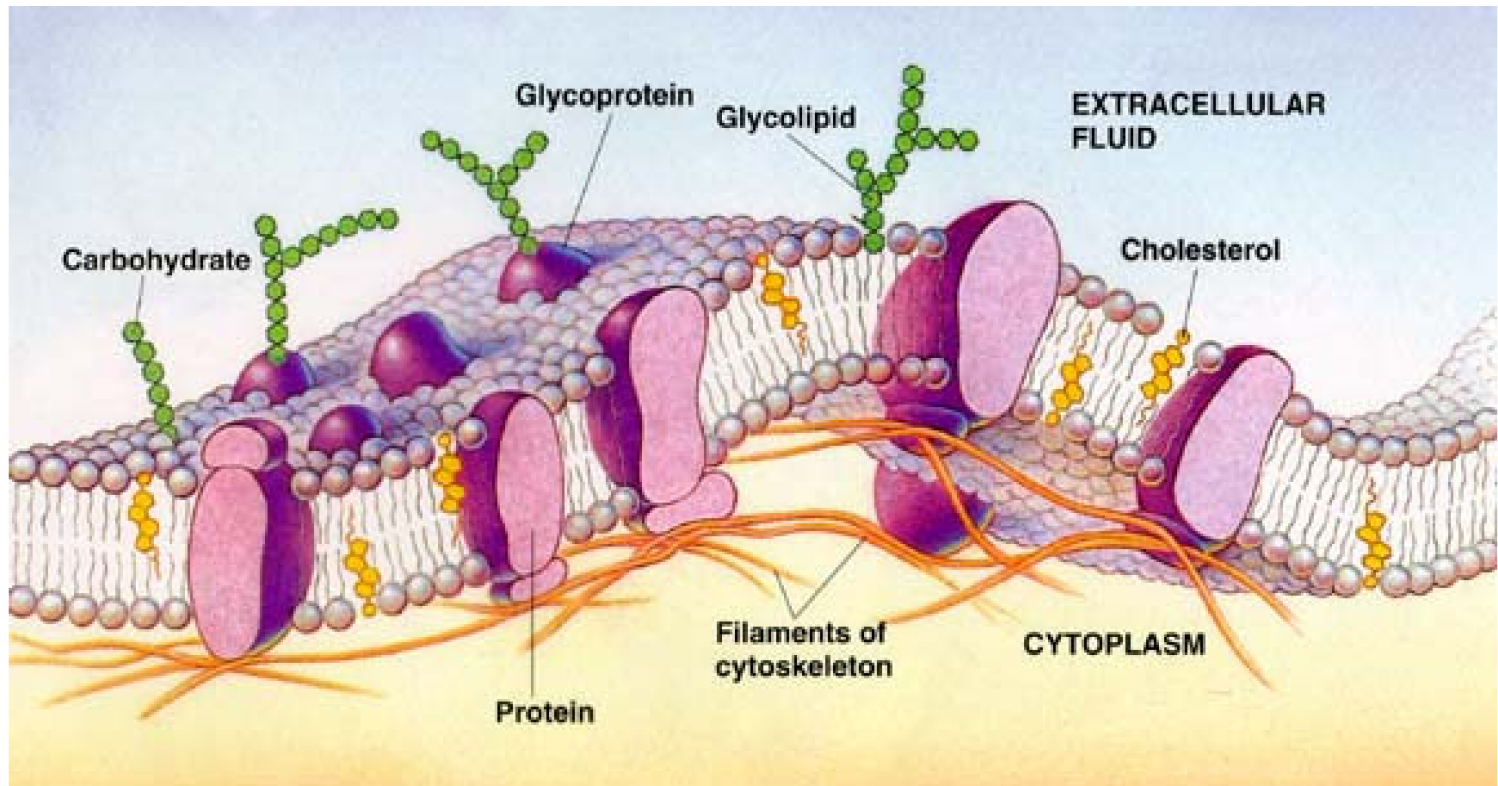
Amphi 6

Les phospholipides, briques élémentaires des membranes

A cause d'un caractère amphiphile ces molécules s'assemblent spontanément sous forme de bicouches



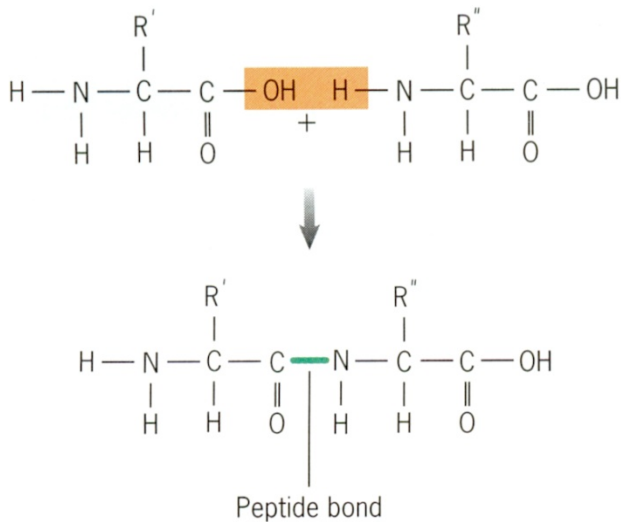
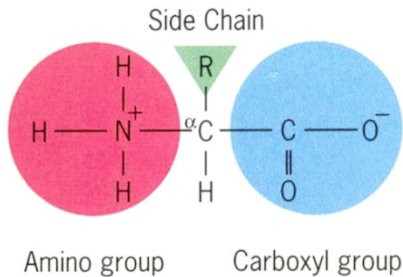
Membranes: liquides 2D comme matrice pour des unités fonctionnelles



Amphi 3

Protéines

Polymérisation des acides aminés



Trois nucléotides successifs de l'ARNm codent pour une acide aminée

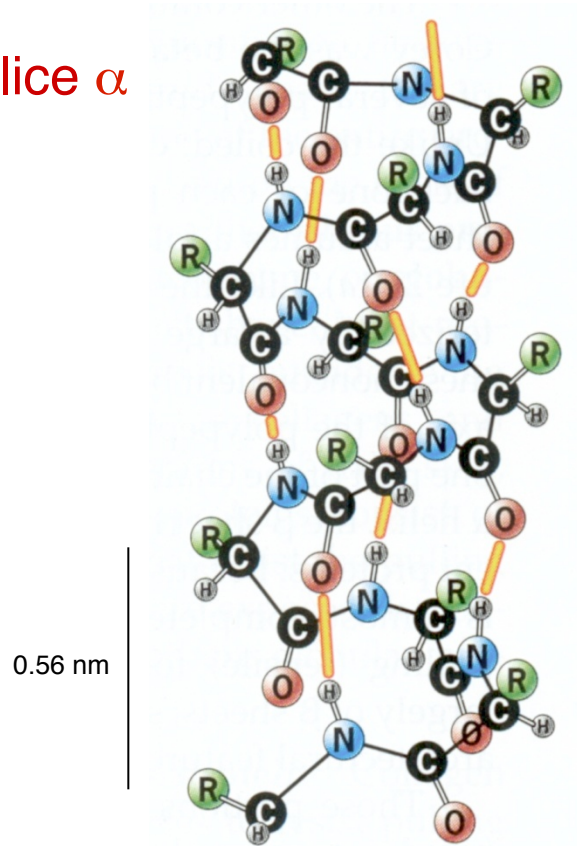
ex: UGC code la cystéine
CAC code la histidine

Code génétique

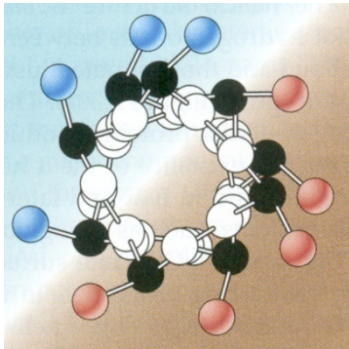
FIRST POSITION (5' END)	SECOND POSITION				THIRD POSITION (3' END)
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Stop	Stop	A
	Leu	Ser	Stop	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

Structures secondaires des protéines

Hélice α



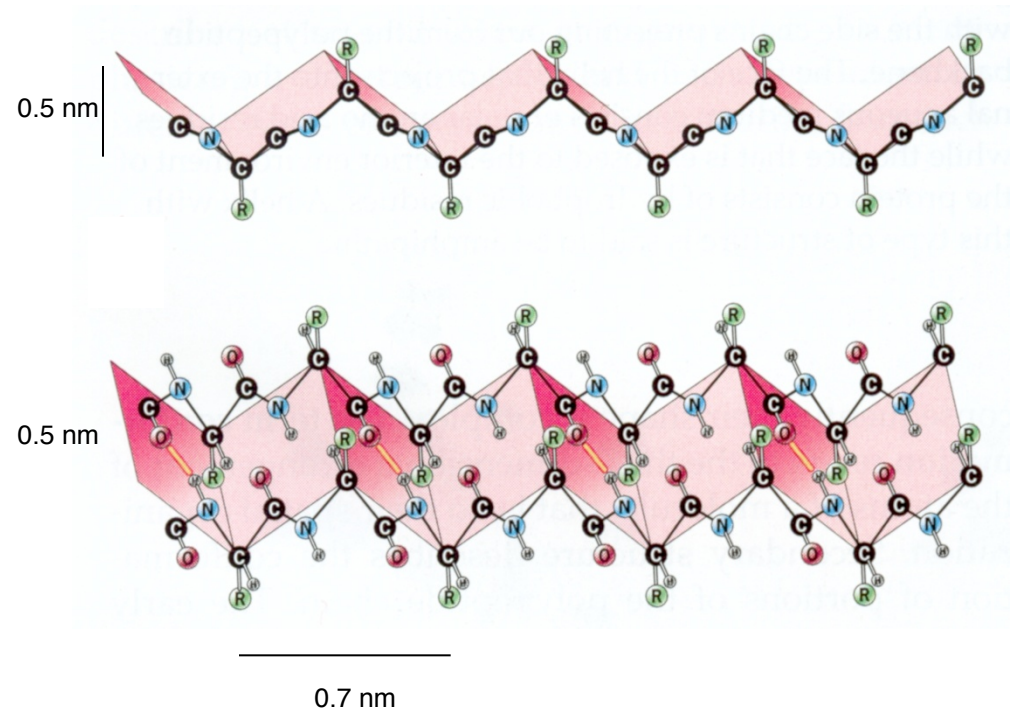
eau



0.5 nm

protéine

Feuillet β

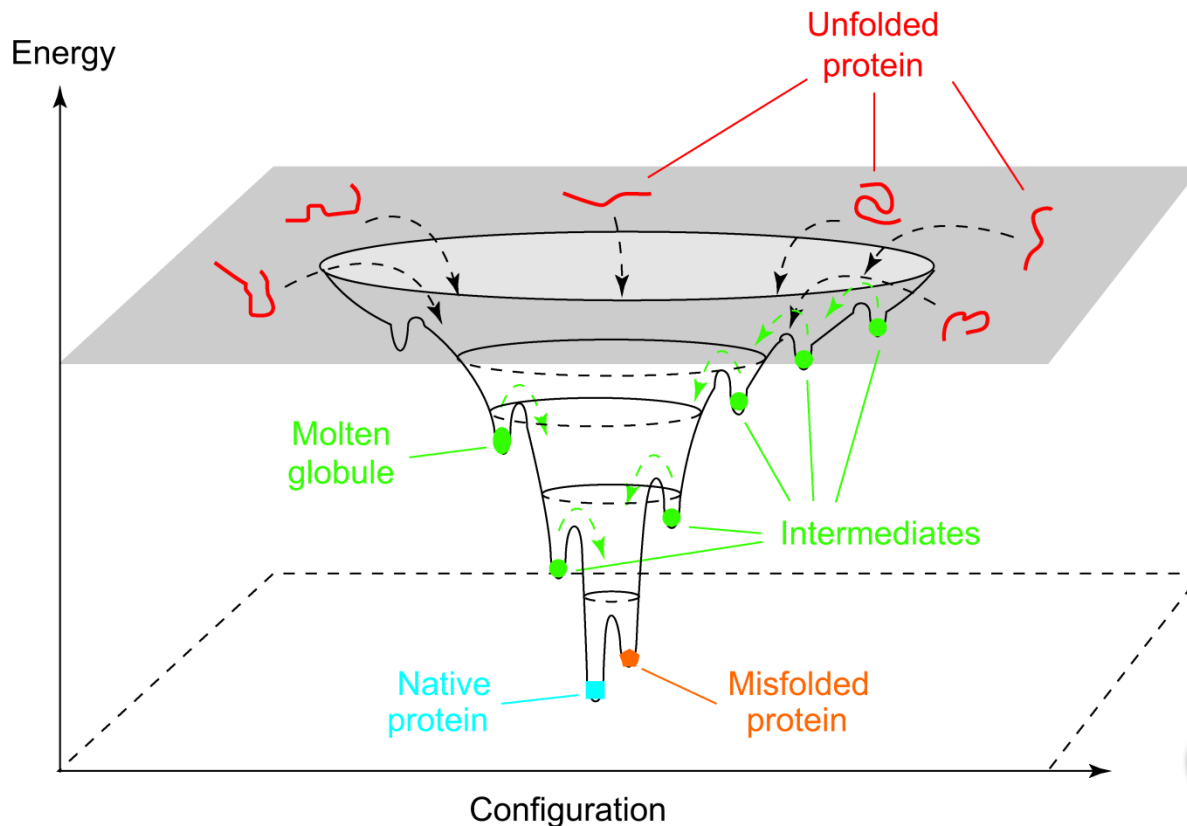


Repliement spontané d'une protéine

Recherche aléatoire parmi toutes les conformations?

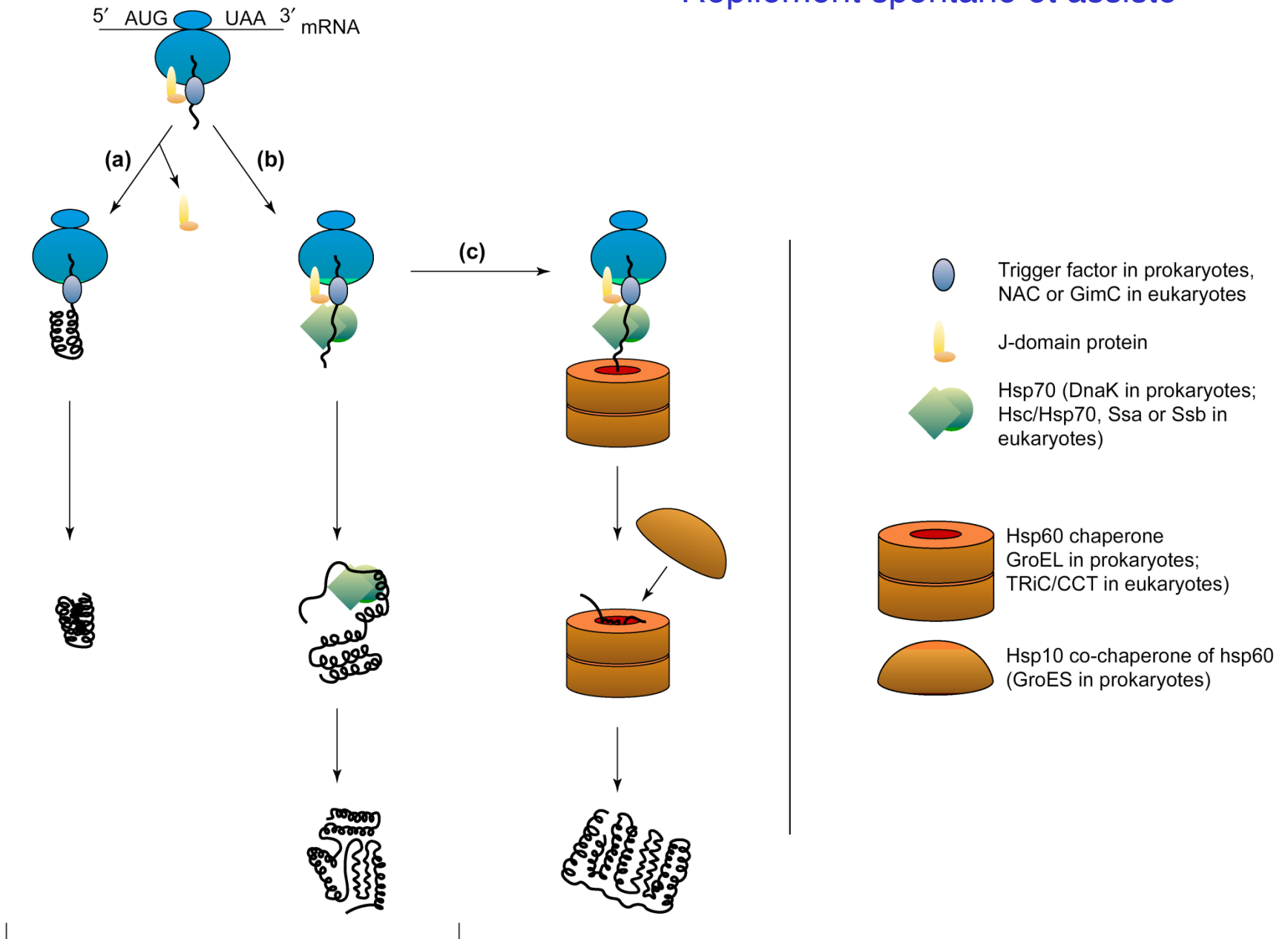
Estimation de la durée de repliement d'une protéine de 100aa: 10^9 années!

Durées de repliement observées: de $\sim \mu\text{s}$ à $\sim \text{s}$

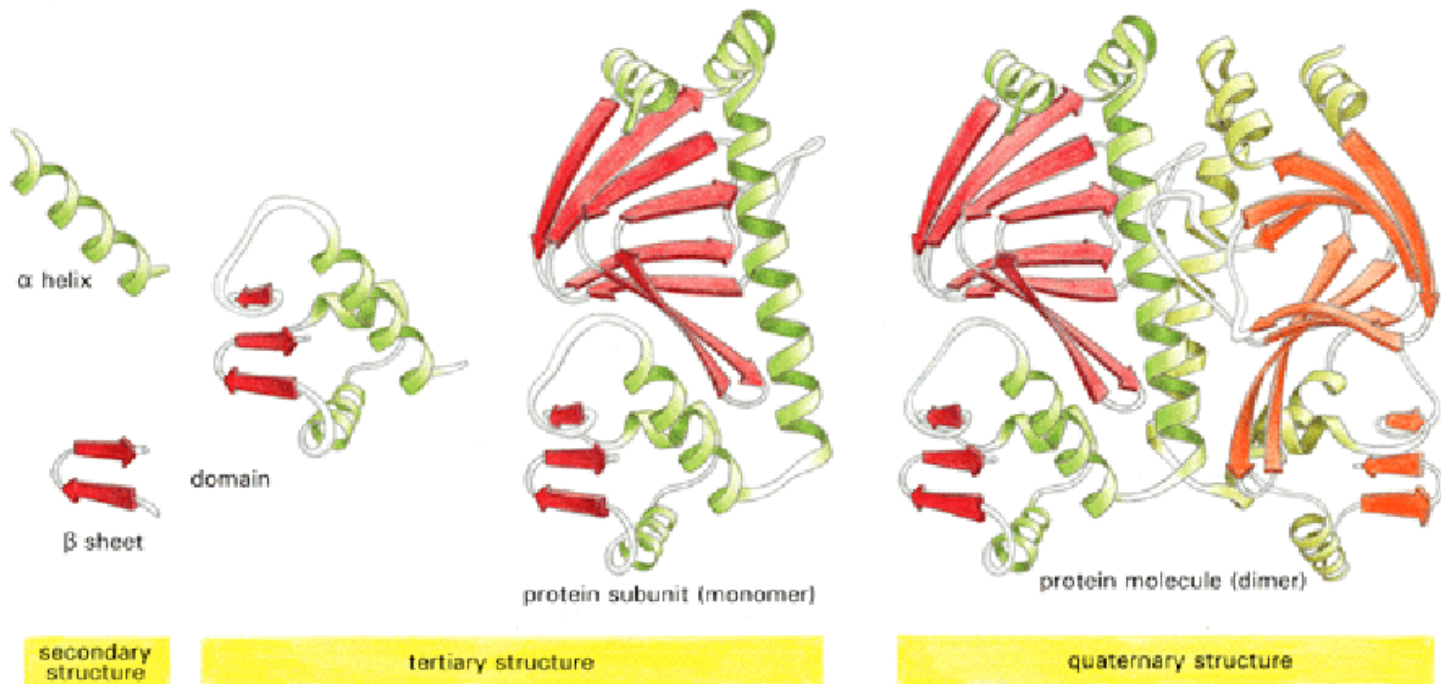


Amphi 7

Repliement spontané et assisté



Trois niveaux d'organisation d'une protéine



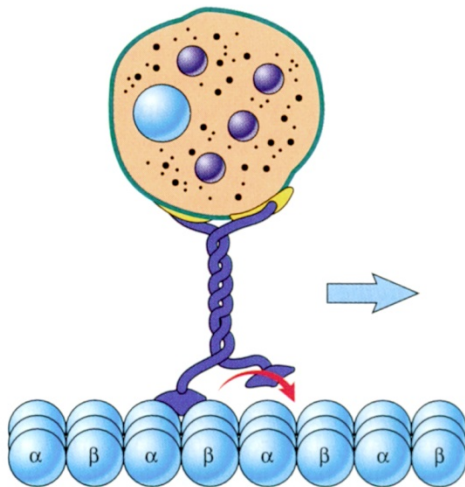
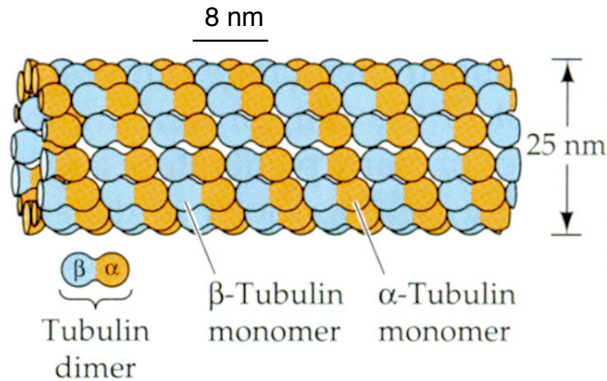
Amphi 8

Quelques processus enzymatiques réalisés par les protéines

La kinésine: un moteur qui consomme de l'ATP

Microtubules comme support mécanique de la cellule.
Sont les plus rigides des trois types majeurs de filaments.

Amphis 3 et 4



La kinésine avance par pas de 8nm le long d'un microtubule et consomme 1 ATP/pas.

$\sim \mu\text{m}$

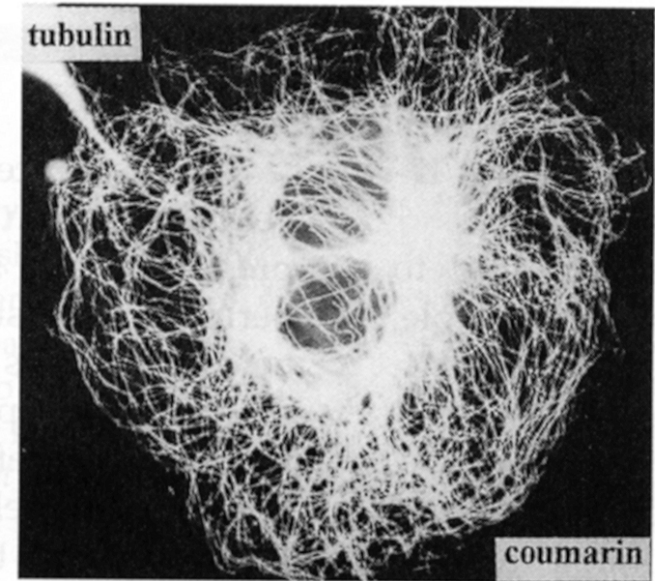
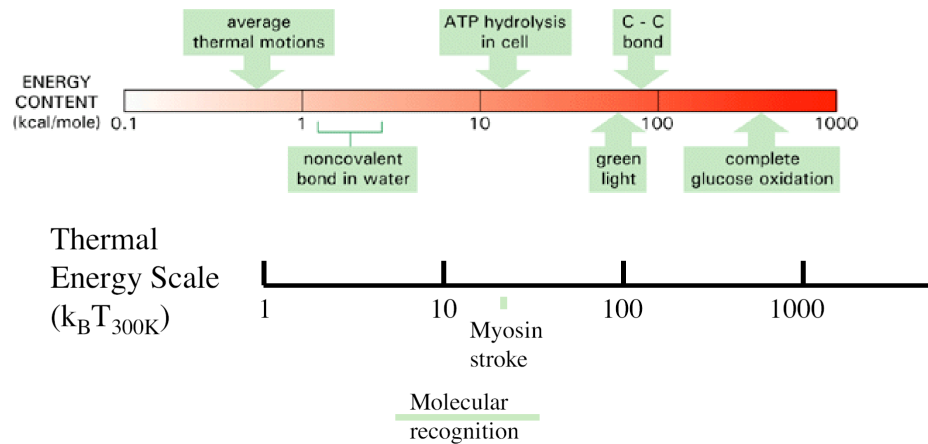


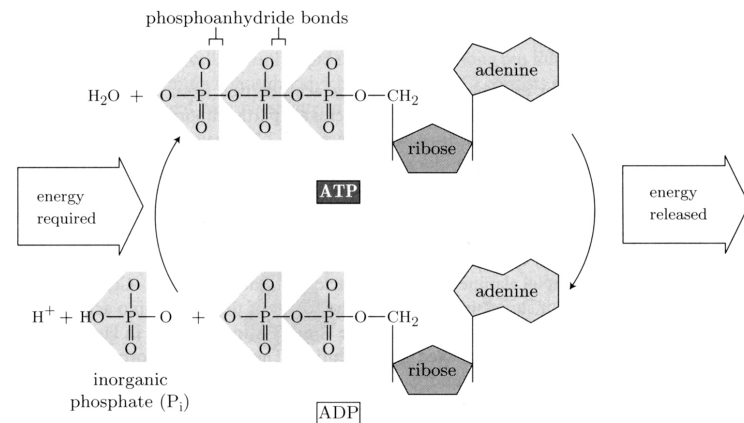
Image de fluorescence des microtubules
d'une cellule.

Ordres de grandeurs d' énergie de la cellule

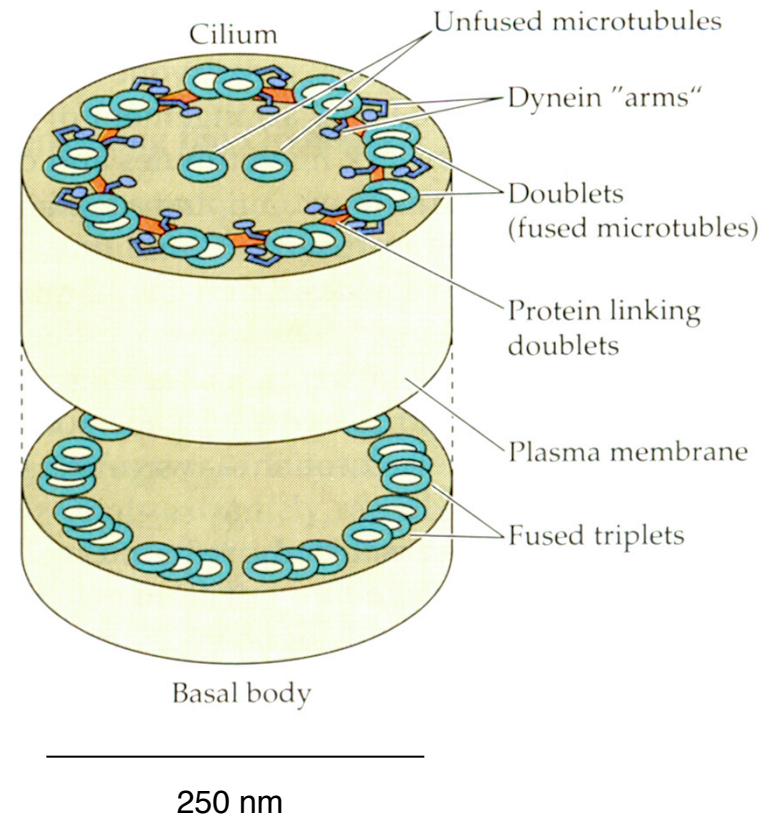
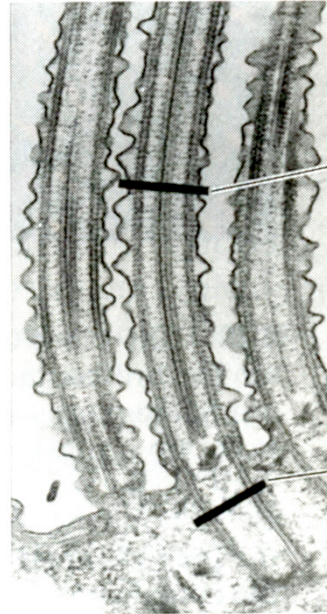
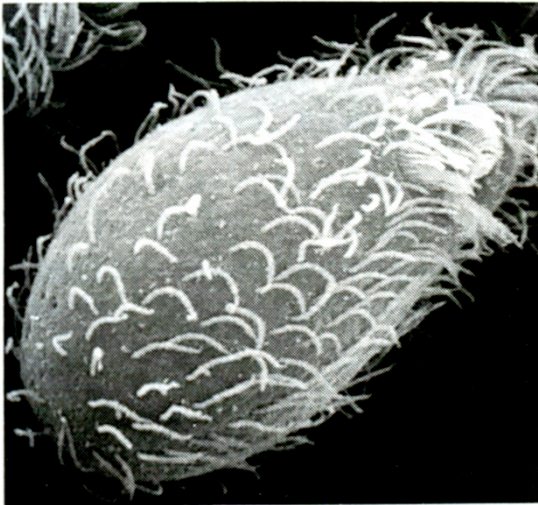
$$1k_B T_{300K} = 25 \text{ meV} = 4 \text{ pNnm} = 0.6 \text{ kcal/Mol} = 2.5 \text{ kJ/Mol}$$



Hydrolyse de l' ATP:
source d' énergie pour de nombreux
réactions biochimiques dans la cellule

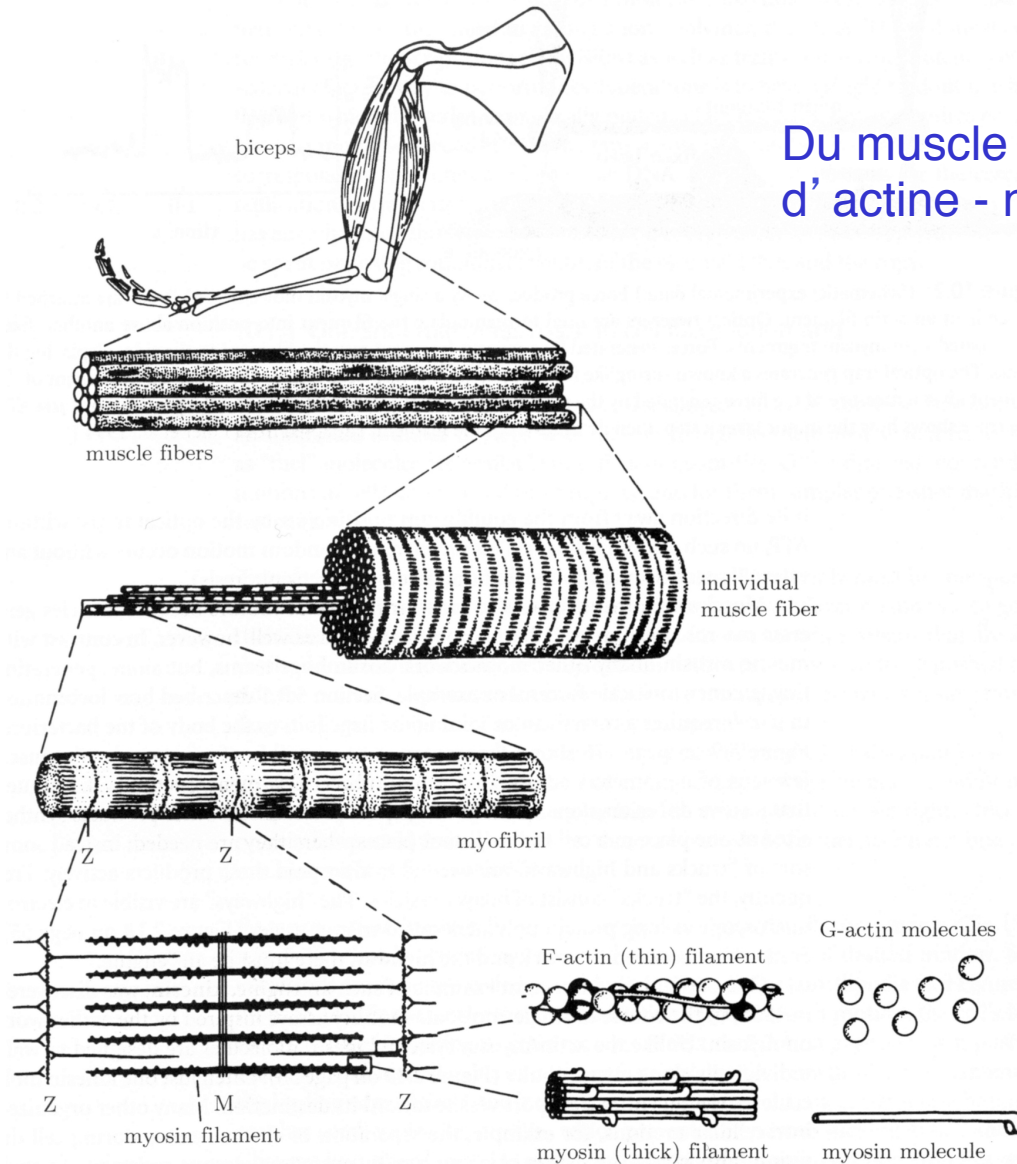


Battements des cils: microfilament et moteur dynéine



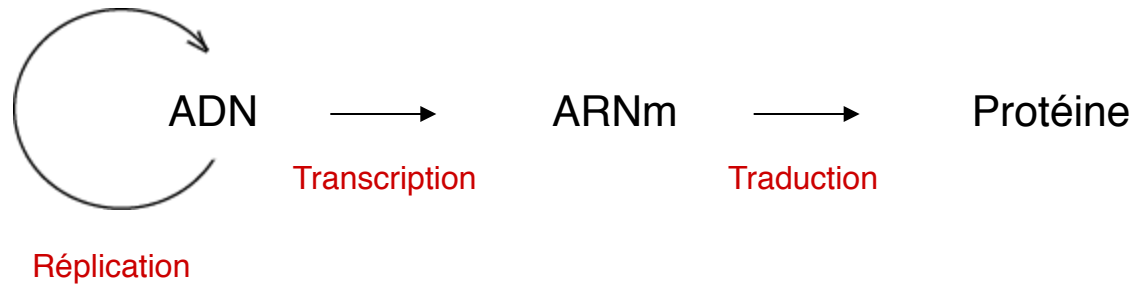
Amphi 1

Du muscle au système moléculaire d'actine - myosine

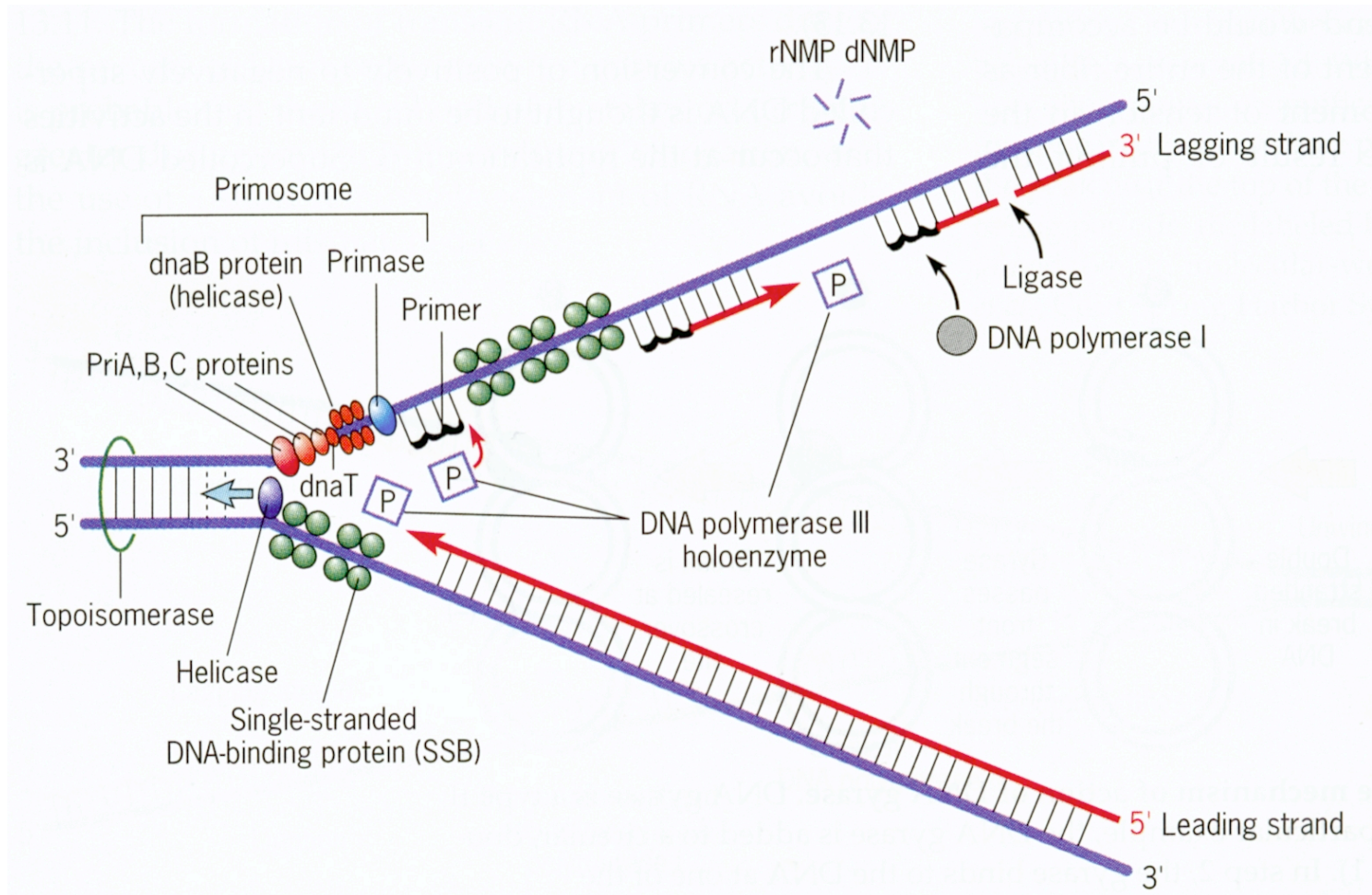


Synthèse enzymatique de bio polymères

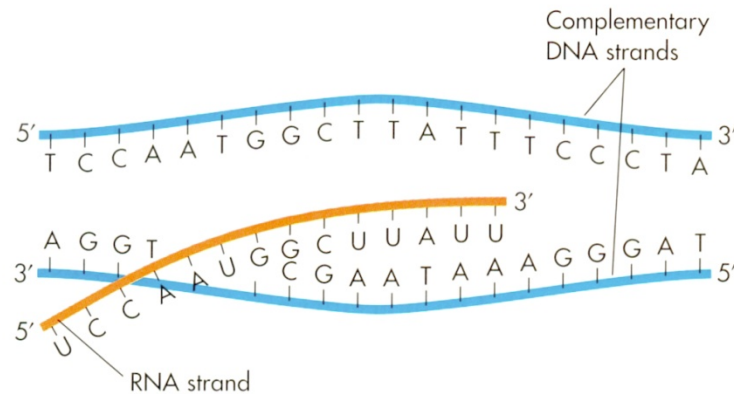
Flux d'information au sein de la cellule: de l'ADN aux protéines



Réplication de l'ADN



Transcription: de l'ADN à l'ARNm



T7 RNA polymérase

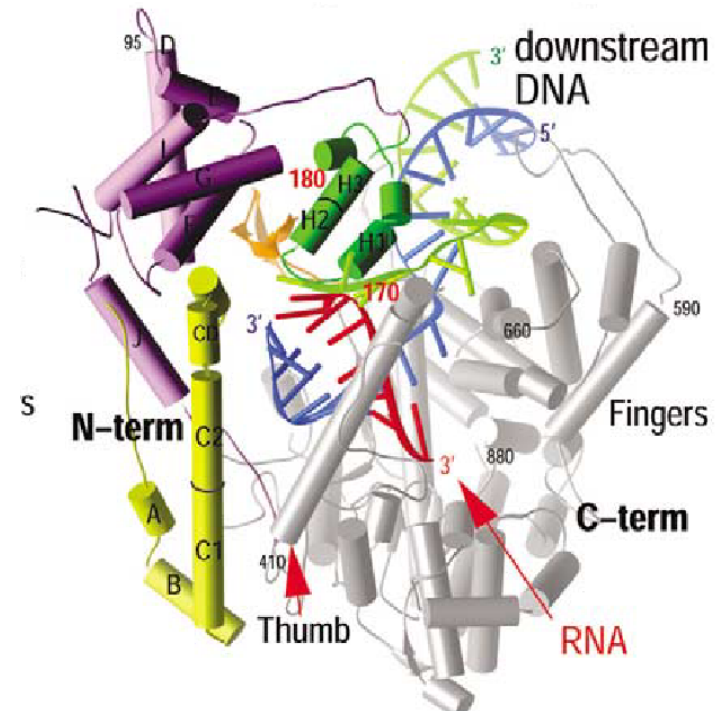
Taille: 10 nm, 883 aa, monomère

Vitesse: 250 nt/s, 80 nm/s

Taux d'erreur: 1/20000

Source d'énergie: rNTP

Structure du complexe d'élongation

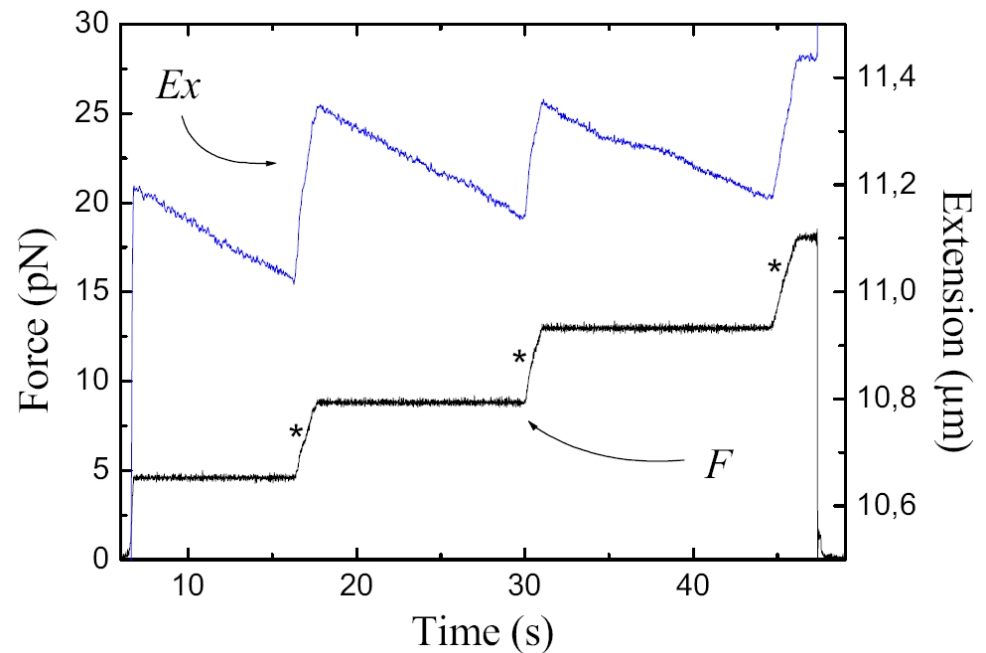
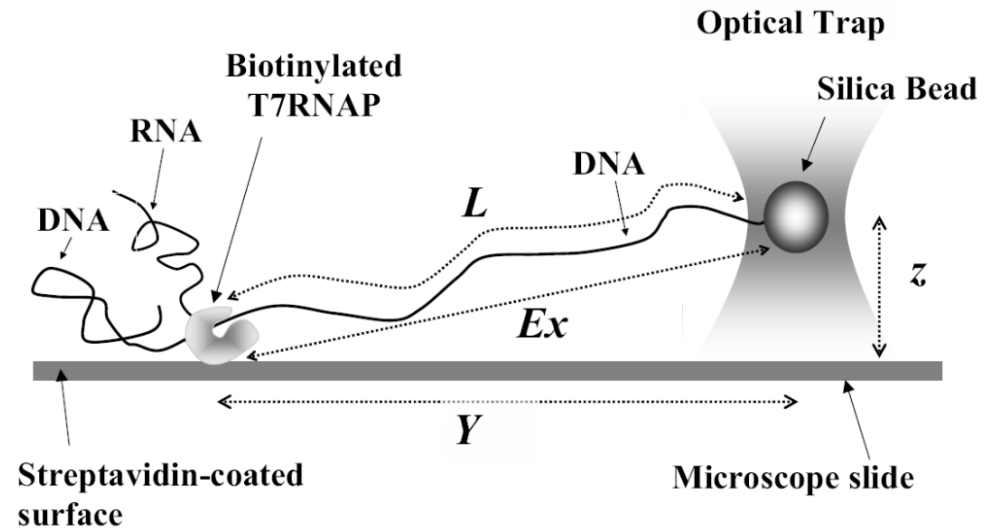


Yin et al, Science 298, 1387 (2002)

Transcription against an applied force

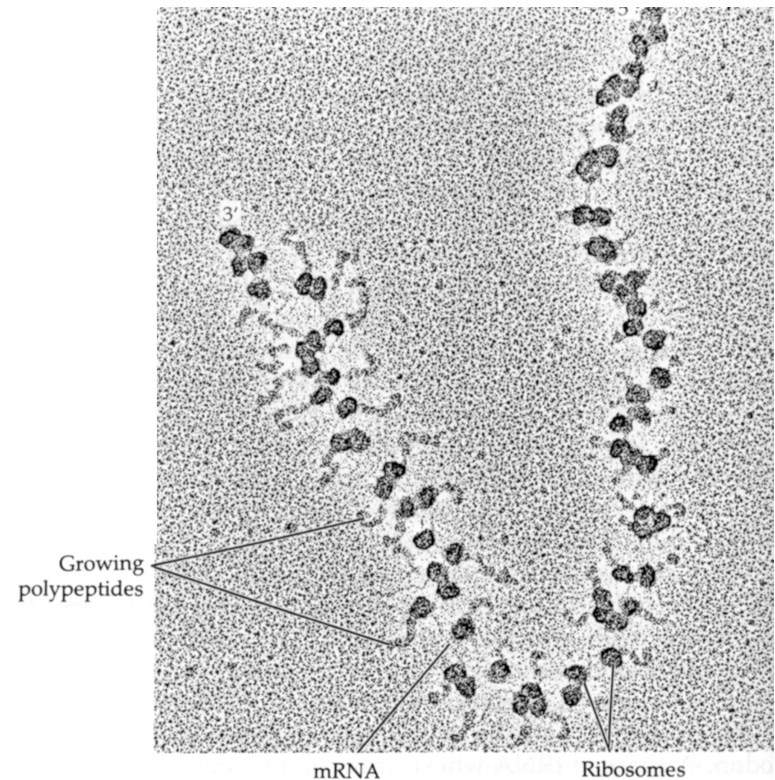
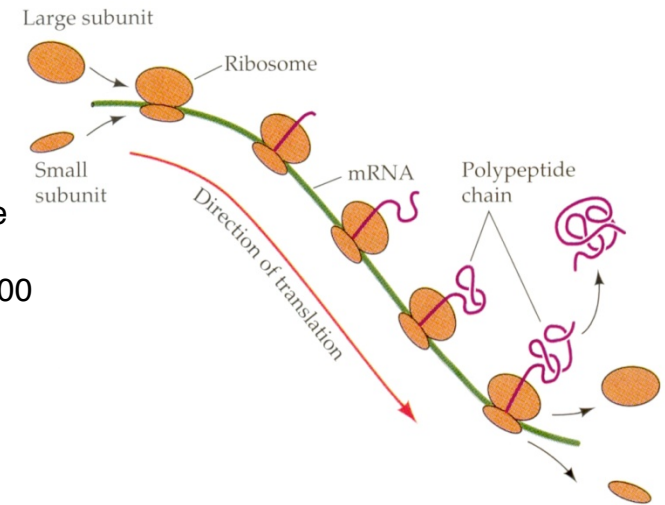
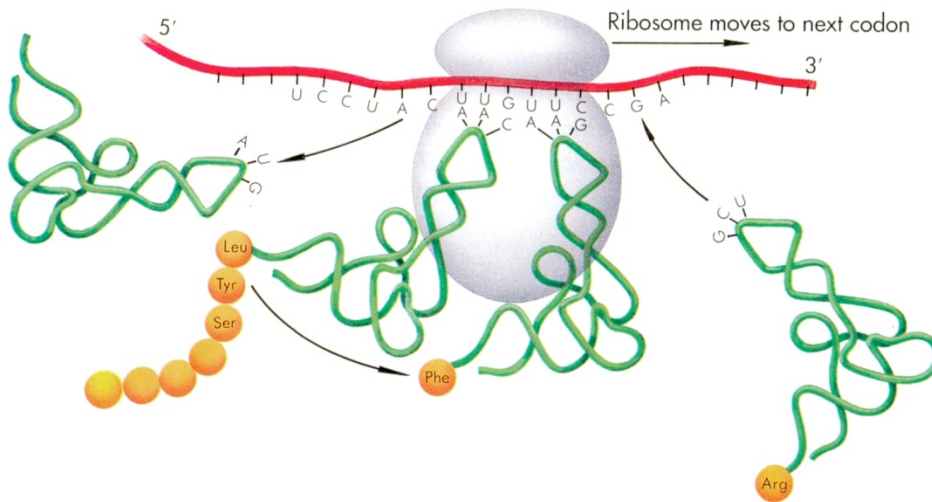
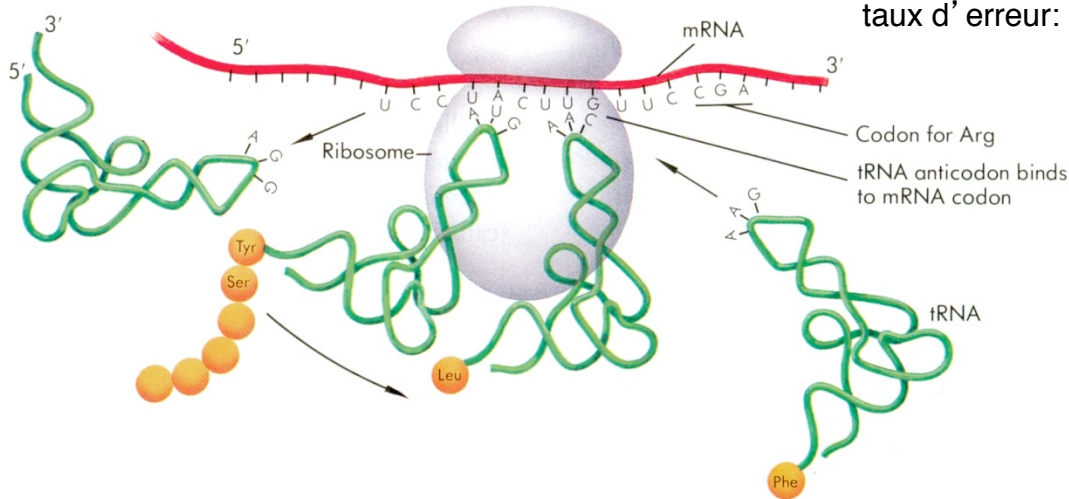
Amphi 6

P. Thomen, P. J. Lopez, U. Bockelmann,
J. Guillerez, M. Dreyfus, F. Heslot,
Biophys. J. 95, 2423 (2008)

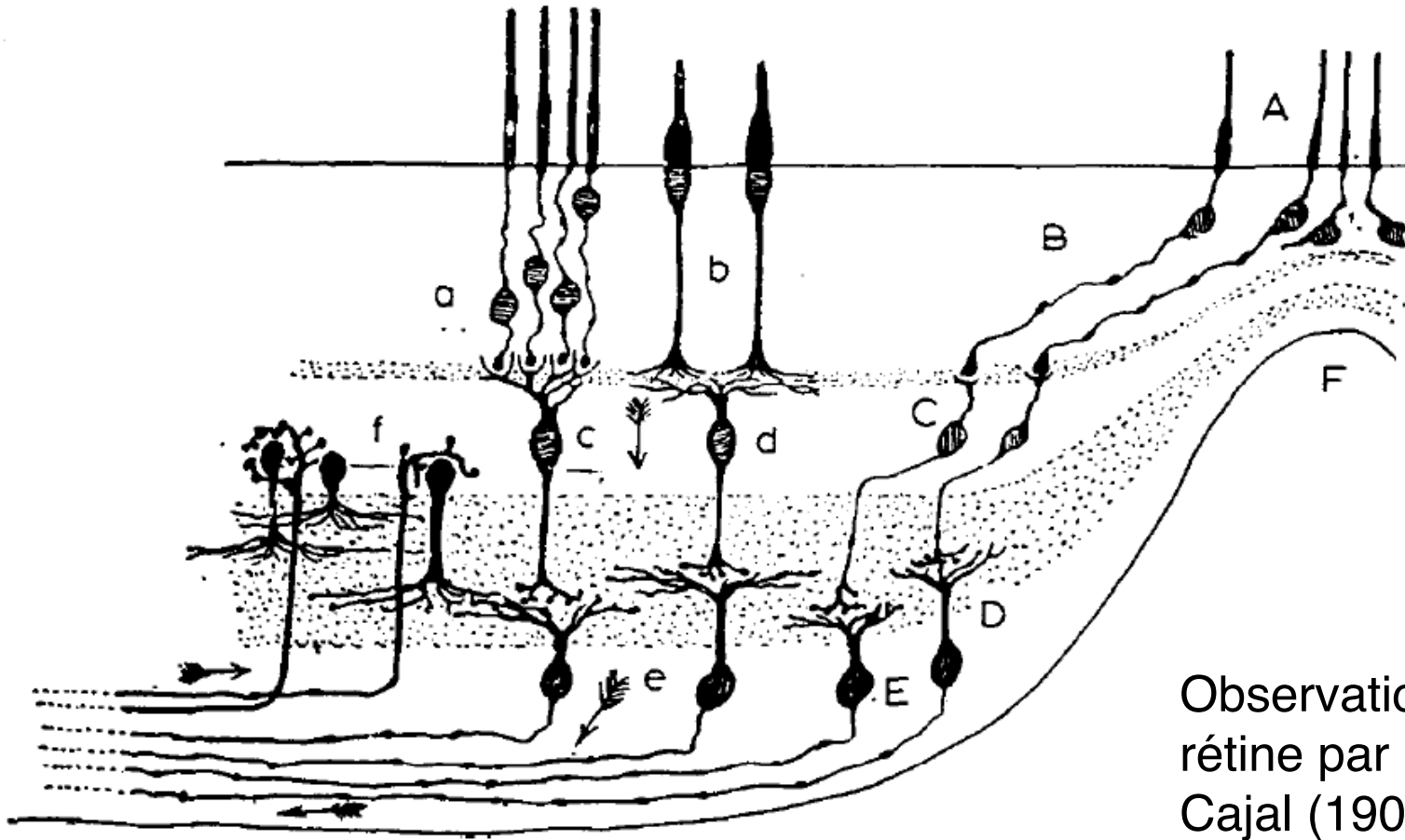


Traduction: de l' ARNm à la protéine

Ribosome:
2.6 MDalton
2/3 RNA 1/3 protéine
~20aa/s
taux d' erreur: 1/10000



Une cellule importante : le neurone



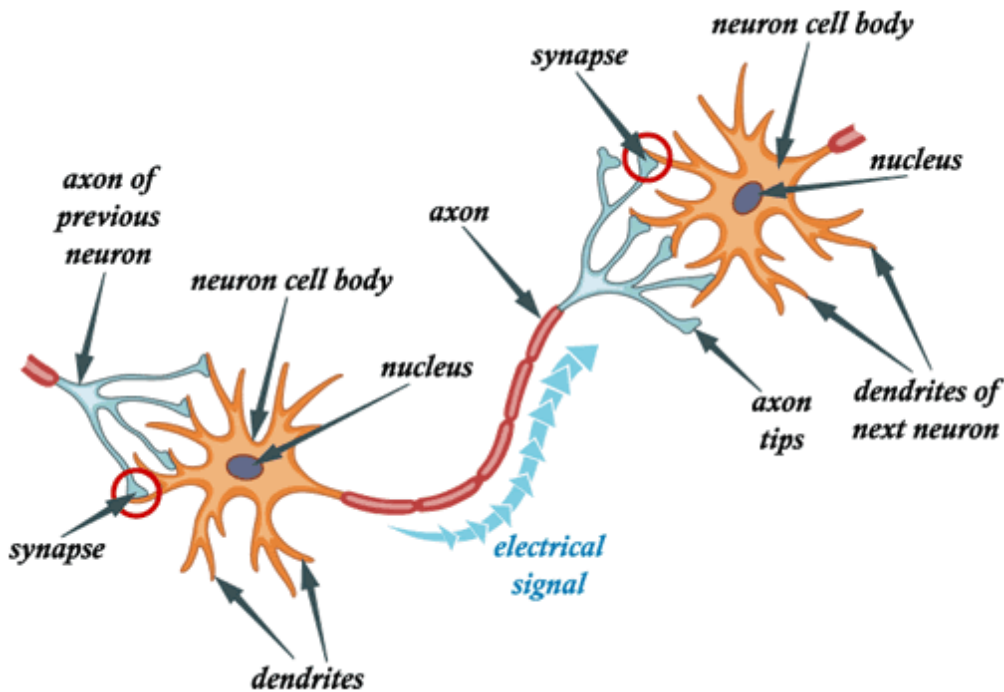
Observation de la
rétine par Ramon y
Cajal (1906)

Le tissu cérébral est discontinu : il est fait de neurones, connectés à travers leurs axones et dendrites

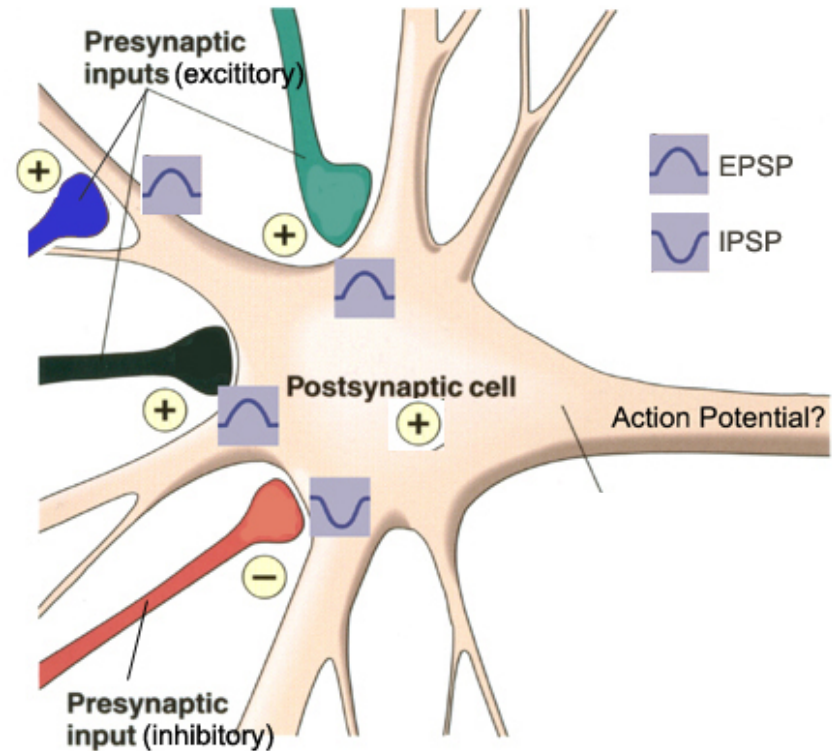
Hypothèse connexionniste : mémorisation par changement des connexions

Connexions entre neurones et plasticité

Transmission et pondération des signaux électriques entre neurones

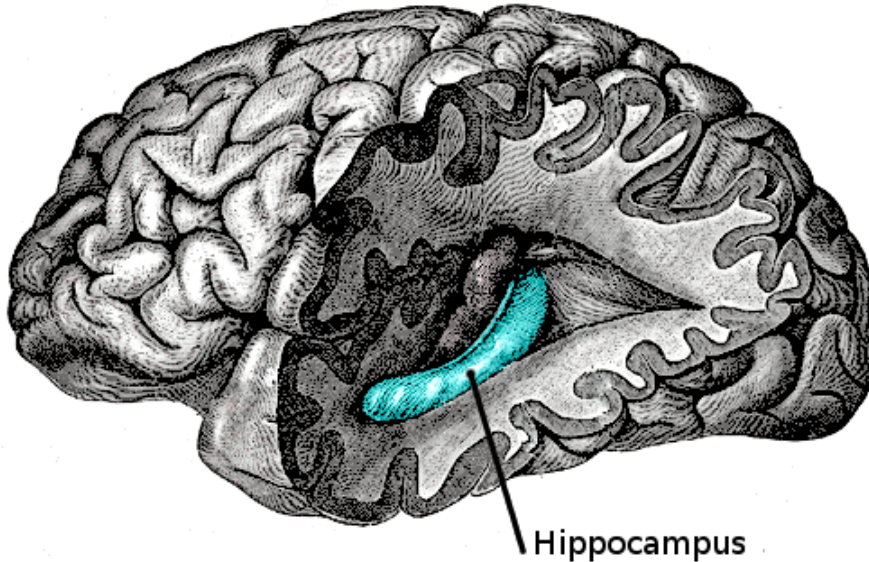


Amphi 9



EPSP, IPSP = Excitatory, Inhibitory Post-Synaptic Potentials

Une fonction cognitive fondamentale : la représentation de l'espace



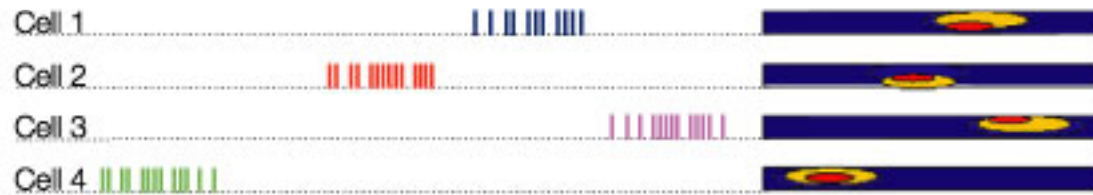
Humain : 30 millions de neurones

Rat : 300.000 neurones

'présents' chez tous les vertébrés

Enregistrements de l'activité : O'Keefe & Dostrovsky (1971)

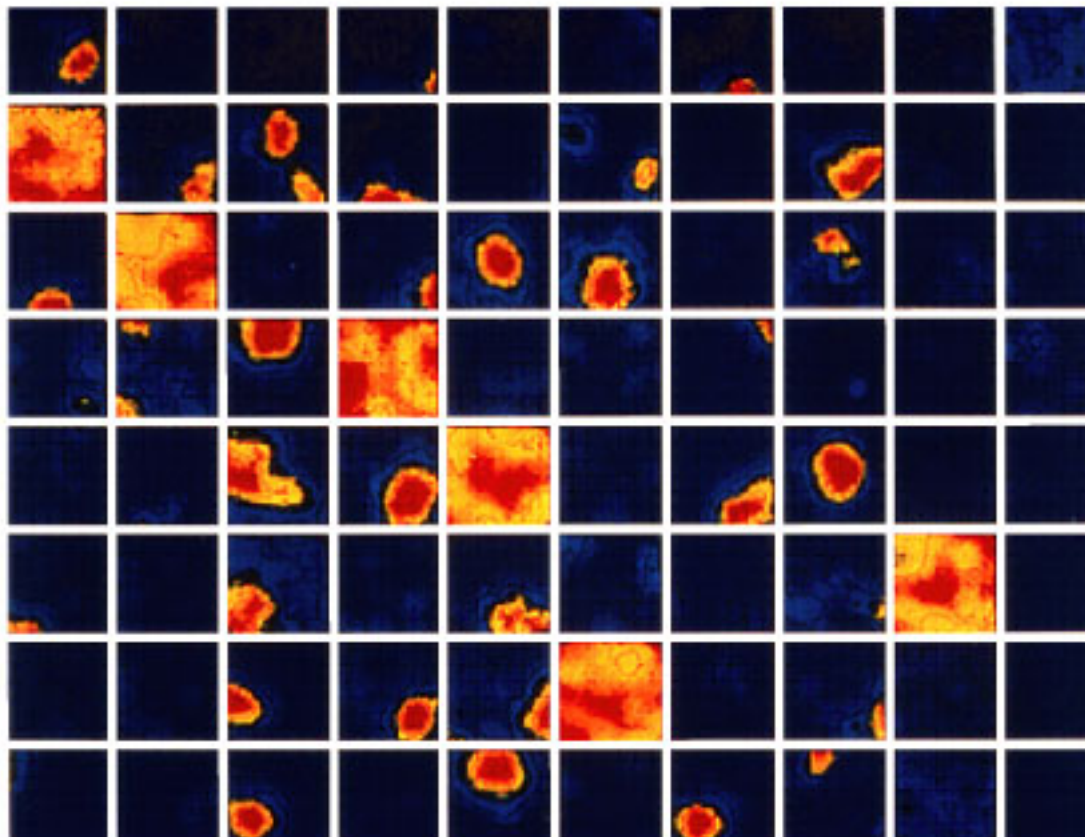
L'activité des neurones de l'hippocampe dépend de la position dans l'espace
(on les appelle les cellules de lieu)



4 cellules
en dimension
 $D=1$



**Cellules
de lieu
(1)**

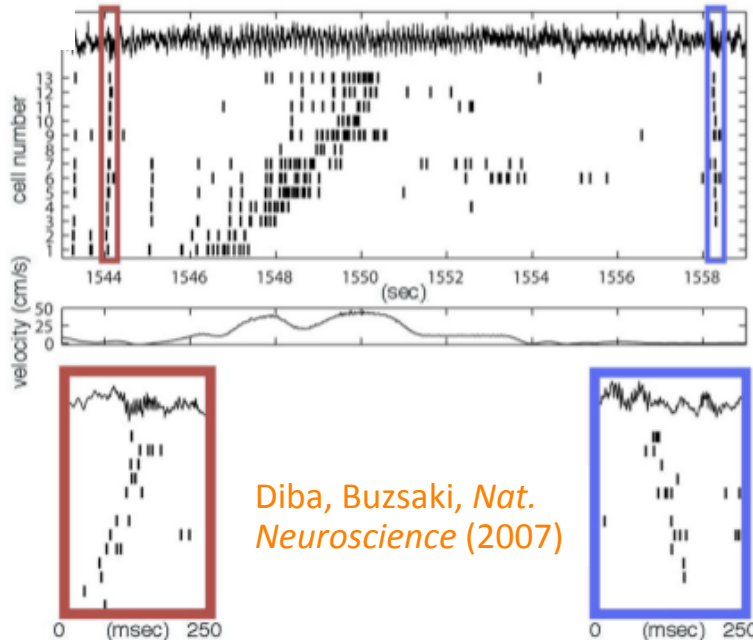
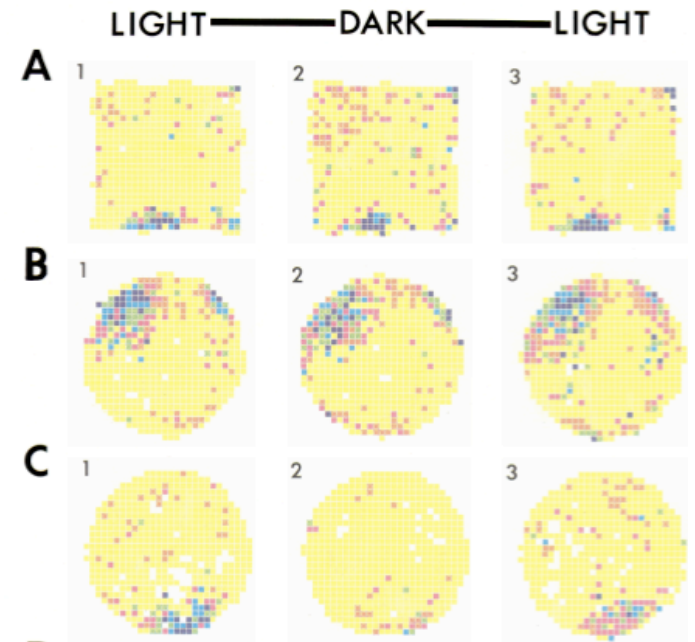


80 cellules
en dimension
 $D=2$

Cellules de lieu (2)

1. L'activité de ces cellules se maintient en l'absence de stimulus visuel

Quirk, Muller, Kubie, *J. Neuroscience* (1990)



Diba, Buzsaki, *Nat. Neuroscience* (2007)

2. L'activité peut être observée sur des échelles de temps comprimées

⇒ Activité générées de manière interne

⇒ Réseau???

Amphi 10

Organisation du cours

Cours de 8h30 à 10h30 les vendredis

Petites classes de 10h45 à 12h45

Contrôle le 20 novembre (écrit ou oral?)

Poly : complet sauf chapîtres 7 et 10 -> fournis plus tard