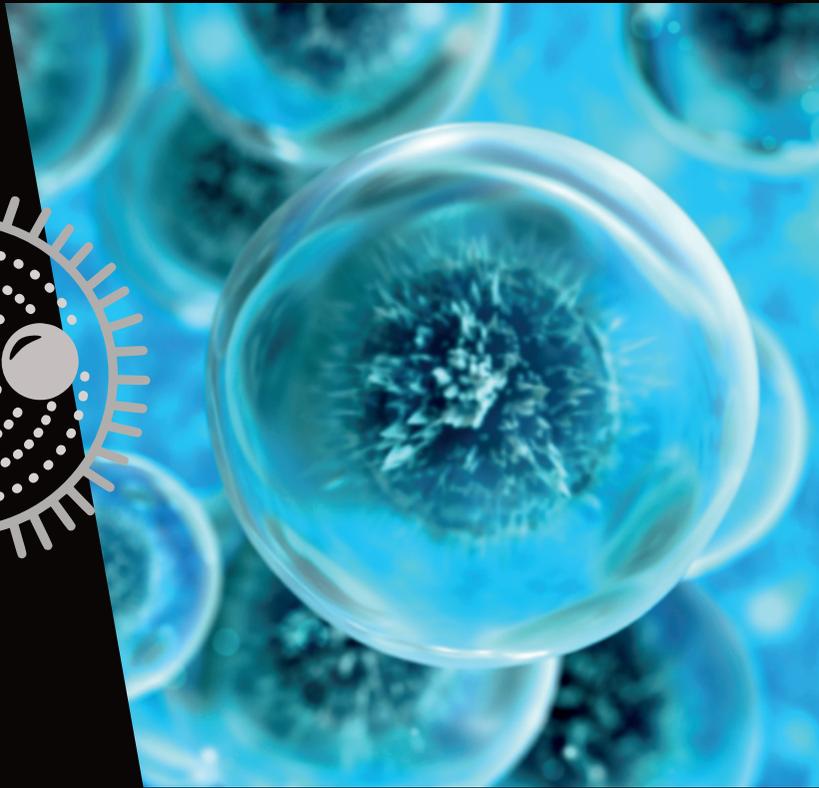
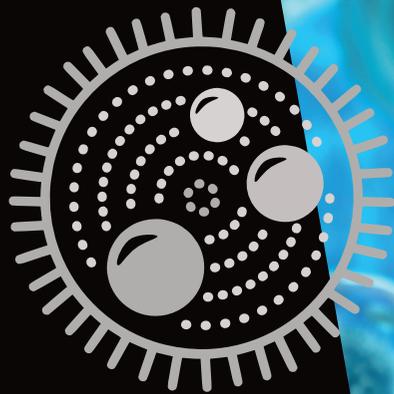


LODISH | BERK | KAISER | KRIEGER
BRETSCHER | PLOEGH | MARTIN | YAFFE | AMON

Biologie moléculaire de la cellule

Traduction de Pierre L. Masson
et de Chrystelle Sanlaville

5^e édition



+ EN LIGNE



OFFERT

Le glossaire

deboeck **B**
SUPÉRIEUR

Biologie moléculaire de la cellule

Chez le même éditeur

FORET, Dico de bio, 4^e éd.

FORET, Dictionnaire des sciences de la vie

GRIFFITHS, WESSLER, LEWONTIN, CARROLL, Introduction à l'analyse génétique, 5^e éd.

KARP, Biologie cellulaire et moléculaire, 4^e éd.

MOUSSARD, Biochimie et biologie moléculaire, 2^e éd.

MOUSSARD, QCM de biochimie et de biologie moléculaire

PRATT, CORNELLY, Biochimie, 2^e éd.

PRESCOTT, WILLEY, SHERWOOD, WOOLVERTON, Microbiologie, 5^e éd.

RAVEN, JOHNSON, MASON, LOSOS, DUNCAN, Biologie, 5^e éd.

RAVEN, EVERT, EICHHORN, Biologie végétale, 3^e éd.

VOET, VOET, Biochimie, 3^e éd.

LODISH | BERK | KAISER | KRIEGER
BRETSCHER | PLOEGH | MARTIN | YAFFE | AMON

Biologie moléculaire de la cellule

5^e édition

Traduction de Pierre L. Masson et de Chrystelle Sanlaville

deboeck **B**
SUPÉRIEUR

Ouvrage original

Molecular Cell Biology, ninth edition, First published in the United States by W.H. Freeman and Company. Copyright © 2021, 2016, 2013 and 2008 by W.H. Freeman and Company
All rights reserved.

Molecular Cell Biology, 9^e édition, première publication aux États-Unis par W.H. Freeman and Company. Copyright © 2021, 2016, 2013 et 2008 par W.H. Freeman and Company
Tous droits réservés.

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans votre domaine de spécialisation, consultez notre site web :

www.deboecksuperieur.com

© De Boeck Supérieur s.a., 2022
Rue du Bosquet, 7, B-1348 Louvain-la-Neuve
Pour la traduction et l'adaptation en français

5^e édition 2022

Tous droits réservés pour tous pays.
Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Dépôt légal : 2022/13647/139
Bibliothèque nationale, Paris : août 2022
Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles : 2022/13647/139

ISBN : 978-2-8073-3037-5

DÉDIÉ À LA MÉMOIRE D'ANGELIKA AMON,

amie, collègue et coauteur appréciée,

À NOS ÉTUDIANTS ET À NOS PROFESSEURS,

de qui nous continuons à apprendre,

ET À NOS FAMILLES,

pour leur soutien, leurs encouragements et leur affection.

A propos des auteurs



HARVEY LODISH est professeur de biologie et professeur de génie biologique au Massachusetts Institute of Technology et membre fondateur du Whitehead Institute for Biomedical Research. Le Dr Lodish est également membre de la National Academy of Sciences et de l'American Academy of Arts and Sciences et fut Président (2004) de l'American Society for Cell Biology. Il est connu pour ses travaux sur la physiologie des membranes cellulaires, en particulier la biosynthèse de nombreuses protéines de surface, ainsi que sur le clonage et l'analyse fonctionnelle de plusieurs protéines réceptrices de surface, telles que les récepteurs de l'érythropoïétine et du TGF- β . Son laboratoire étudie également les longs ARN non codants et les micro-ARN qui régulent le développement et la fonction des cellules hématopoïétiques et des adipocytes. Le Dr Lodish donne des cours de premier et de deuxième cycle en biologie cellulaire et en biotechnologie. *Crédit photo : John Soares*



ARNOLD BERK est président de la chaire de Molecular Cell Biology dans le département de Microbiology, Immunology, and Molecular Genetics et est membre du Molecular Biology Institute à University of California, Los Angeles. Le Dr Berk est également membre de l'American Academy of Arts and Sciences. Il est l'un des découvreurs de l'épissage de l'ARN et des mécanismes de contrôle des gènes dans les virus. Son laboratoire étudie les interactions moléculaires qui régulent l'initiation de la transcription dans les cellules de mammifères, en se concentrant en particulier sur les protéines régulatrices des adénovirus. Il enseigne un cours avancé de premier cycle en biologie cellulaire du noyau et un cours de deuxième cycle en biochimie de l'expression génétique. *Crédit photo : Penny Jennings/UCLA Department of Chemistry & Biochemistry*



CHRIS A. KAISER est professeur titulaire de la chaire Amgen Inc. au Department of Biology au Massachusetts Institute of Technology. Il a également été directeur du département et doyen du MIT. Son laboratoire utilise des méthodes génétiques et de biologie cellulaire pour comprendre comment les protéines membranaires et sécrétées nouvellement synthétisées sont repliées et stockées dans les compartiments de la voie sécrétoire. Le Dr Kaiser est reconnu comme un éducateur de haut niveau au MIT, où il a enseigné la génétique à des étudiants de premier et deuxième cycles pendant de nombreuses années. *Crédit photo : Chris Kaiser*



MONTY KRIEGER est professeur titulaire de la chaire Whitehead au Department of Biology au Massachusetts Institute of Technology et membre associé principal du Broad Institute du MIT et de Harvard. Le Dr Krieger est également membre de National Academy of Sciences. Il a reçu de nombreux prix pour son enseignement novateur de la biologie et de la physiologie humaine au premier cycle universitaire, ainsi que pour ses cours de biologie cellulaire au deuxième cycle universitaire. Son laboratoire a contribué à notre compréhension du trafic membranaire à travers l'appareil de Golgi et a cloné et caractérisé des protéines réceptrices importantes pour la reconnaissance des pathogènes et le mouvement du cholestérol dans et hors des cellules, y compris le récepteur HDL. *Crédit photo : Monty Krieger*



ANTHONY BRETSCHER est professeur de biologie cellulaire à Cornell University et membre du Weill Institute for Cell and Molecular Biology. Son laboratoire est bien connu pour l'identification et la caractérisation de nouveaux composants du cytosquelette d'actine et l'élucidation de leurs fonctions biologiques en relation avec la polarité cellulaire et le trafic membranaire. Pour ces travaux, son laboratoire exploite des procédés biochimiques, génétiques et de biologie cellulaire dans deux systèmes modèles, les cellules épithéliales des vertébrés et la levure bourgeonnante. Il est membre de l'American Academy of Arts and Sciences. Le Dr Bretscher enseigne la biologie cellulaire aux étudiants de premier cycle à l'université Cornell. *Crédit photo : Anthony Bretscher*



HIDDE PLOEGH est un des chercheurs principaux de Program of Cellular and Molecular Medicine au Boston Children's Hospital, où il étudie la biochimie du système immunitaire. Membre de la National Academy of Science et de l'American Academy of Arts and Sciences, il est l'un des principaux chercheurs mondiaux dans le domaine de la compréhension moléculaire des cellules du système immunitaire et des mécanismes par lesquels les virus échappent à la détection du système immunitaire. Avant d'occuper son poste actuel, il était professeur au Massachusetts Institute of Technology et à la Harvard Medical School, où il enseignait l'immunologie et la biologie cellulaire. *Crédit photo : Hidde Ploegh*



KELSEY C. MARTIN est professeur de chimie biologique et de psychiatrie ainsi que doyenne de la David Geffen School of Medicine à University of California, Los Angeles. Elle est l'ancienne présidente du Biological Chemistry Department. Son laboratoire étudie la manière dont l'expérience modifie les connexions entre les neurones du cerveau pour stocker les souvenirs à long terme – un processus connu sous le nom de *plasticité synaptique*. Elle a apporté d'importantes contributions à l'élucidation des mécanismes moléculaires et biologiques cellulaires qui sous-tendent ce processus. Mme Martin enseigne les principes de base des neurosciences aux étudiants de premier cycle, aux étudiants diplômés, aux étudiants en médecine et en médecine dentaire. *Crédit photo : Phuong Pham*



MICHAEL B. YAFFE est professeur titulaire de la chaire de sciences David H. Koch aux Departments of Biology and Biological Engineering au Massachusetts Institute of Technology et membre associé principal du Broad Institute du MIT et de Harvard. Il est également le rédacteur en chef académique de la revue *Science Signaling*. Son laboratoire étudie la réponse cellulaire au stress et aux blessures, et est bien connu pour la découverte et la caractérisation de domaines protéiques modulaires et de protéine kinases qui forment des circuits de signalisation moléculaire. Le Dr Yaffe donne des cours de premier cycle en biochimie et des cours de deuxième cycle en biologie cellulaire, pour lesquels il a reçu de nombreux prix. Il enseigne également aux étudiants en médecine et aux résidents de l'unité de soins intensifs du Beth Israel Deaconess Medical Center, où il est médecin traitant. *Crédit photo : Michael B. Yaffe, Koch Institute for Integrative Cancer Research*



ANGELIKA AMON est professeur de biologie au Massachusetts Institute of Technology, membre du Koch Institute for Integrative Cancer Research, et chercheuse au Howard Hughes Medical Institute. Elle est également membre de National Academy of Sciences. Son laboratoire étudie les mécanismes moléculaires qui régissent la ségrégation des chromosomes pendant la mitose et la méiose, ainsi que les conséquences – l'aneuploïdie – lorsque ces mécanismes échouent pendant la prolifération cellulaire normale et le développement du cancer. Le Dr Amon donne des cours de premier et de deuxième cycles en biologie cellulaire et en génétique. *Crédit photo : Pamela DiFraia/Koch Institute/MIT*

Un texte fondé sur l'expérimentation et la recherche

Biologie moléculaire de la cellule met

l'accent sur les expériences qui permettent notre compréhension de la biologie cellulaire, en faisant participer les étudiants aux percées passionnantes qui jalonnent l'histoire de ces découvertes et suggèrent son avenir.



Il existe un bon équilibre entre les preuves expérimentales et les concepts. Souvent, si un étudiant peut comprendre comment l'information a été obtenue, cela l'aide à comprendre la matière.

— Jamie Snyder, *California State Polytechnic University, Pomona*

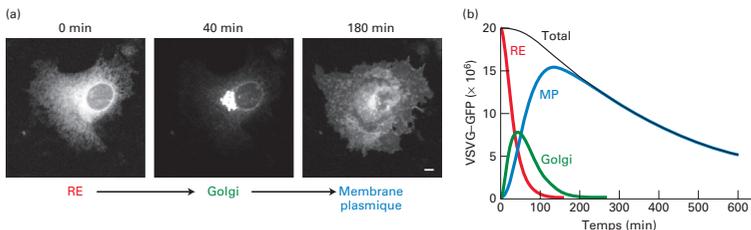
est nécessaire de marquer une cohorte de protéines dans un compartiment précoce afin de suivre leur transfert ultérieur vers des compartiments ultérieurs au fil du temps. Deuxièmement, il est nécessaire d'avoir un moyen d'identifier le compartiment dans lequel une protéine marquée réside. Nous décrivons ici deux procédures expérimentales modernes permettant d'observer le trafic intracellulaire d'une protéine sécrétoire dans presque tous les types de cellules.

Dans les deux procédés, un gène codant une glycoprotéine membranaire abondante (protéine G) du virus de la stomatite vésiculaire (VSV) est introduit dans des cellules de mammifères en culture, soit par transfection, soit simplement en infectant les cellules avec le virus. Les cellules transfectées produisent efficacement la protéine G du VSV, qui est ensuite insérée dans la membrane du RE. L'utilisation d'un gène muté codant une protéine G du VSV sensible à la température permet aux chercheurs d'activer et de désactiver le transport ultérieur de cette protéine. À la température restrictive de 40 °C, la protéine G nouvellement produite est mal repliée et donc retenue dans le RE par les mécanismes de contrôle de la qualité décrits au chapitre 13, alors qu'à la température permissive de 32 °C, la protéine est correctement repliée et transportée par la voie sécrétoire vers la surface cellulaire. Il est important de noter que le mauvais repliement de la protéine G sensible à la température est réversible ; ainsi, lorsque des cellules synthétisant une protéine G mutée sont cultivées à 40 °C puis déplacées à 32 °C, la protéine G mutée mal repliée qui s'était accumulée dans le RE se replie et est transportée normalement. Cette utilisation astucieuse d'une mutation sensible à la température définit en fait une cohorte de protéines dont le transport ultérieur peut être suivi.

Dans deux variantes de ce procédé de base, le transport de la protéine G du VSV est surveillé par des techniques différentes. Les études utilisant ces deux tests modernes de transport ont abouti à la même conclusion que les premières expériences de Palade : dans les cellules de mammifères, le transport vésiculaire d'une molécule protéique depuis son site de synthèse sur le RE rugueux jusqu'à son arrivée à la membrane plasmique prend de 30 à 60 minutes.

Microscopie de la protéine G du VSV marquée par la GFP Pour suivre le transport de la protéine G du VSV, on utilise un gène hybride dans lequel le gène viral est fusionné au gène codant la protéine fluorescente verte (GFP, *green fluorescent protein*), une protéine fluorescente naturelle (voir chapitre 4). Le gène hybride est transfecté dans des cellules en culture par des techniques décrites au chapitre 6. Lorsque les cellules exprimant la forme thermosensible de la protéine hybride (VSVG-GFP) sont cultivées à la température restrictive, la VSVG-GFP s'accumule dans le RE, qui apparaît au microscope à fluorescence comme un réseau membranaire en dentelle. Lorsque les cellules passent ensuite à une température permissive, on peut voir la protéine de fusion se déplacer d'abord vers les membranes du complexe de Golgi, qui sont densément concentrées au bord du noyau, puis vers la surface de la cellule (figure 14-3a). En observant la distribution de la molécule VSVG-GFP à différents moments après le passage des cellules à la température permissive, les chercheurs ont déterminé combien de temps la protéine de fusion réside dans chaque organe de la voie sécrétoire (figure 14-3b).

Détection des modifications des oligosaccharides spécifiques au compartiment Une deuxième façon de suivre le transport des protéines sécrétoires tire parti des modifications de leurs chaînes latérales glucidiques qui se produisent à différentes étapes de la voie sécrétoire. Pour comprendre cette méthode, rappelons que de nombreuses protéines sécrétoires quittant le RE portent une ou plusieurs copies de l'oligosaccharide lié à N $\text{Man}_3(\text{GlcNAc})_2$, qui sont synthétisées et attachées aux protéines sécrétoires dans le RE (voir figure 13-18). Au fur et à mesure qu'une protéine se déplace dans le complexe de Golgi, différentes enzymes localisées dans les citernes du Golgi, *cis*, *médian* et *trans* catalysent une série ordonnée de modifications de ces chaînes de $\text{Man}_3(\text{GlcNAc})_2$, comme nous le verrons dans une section ultérieure de ce chapitre. Par exemple, les glycosidases qui résident spécifiquement dans le compartiment *cis*-Golgi coupent séquentiellement les résidus de mannose de l'oligosaccharide central pour produire une forme coupée, $\text{Man}_1(\text{GlcNAc})_2$. En surveillant l'élagage de l'oligosaccharide lié à N, les scientifiques peuvent distinguer la

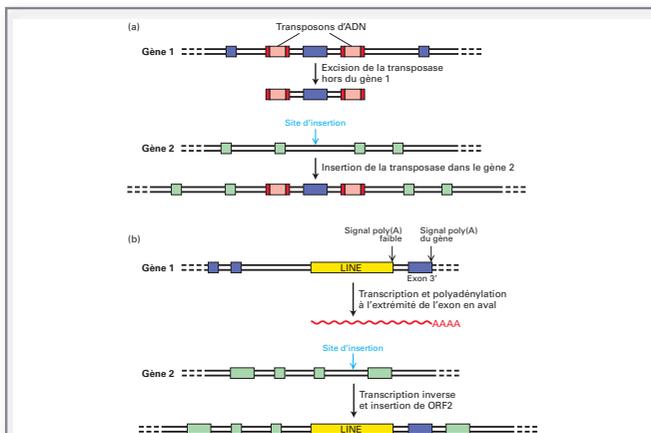
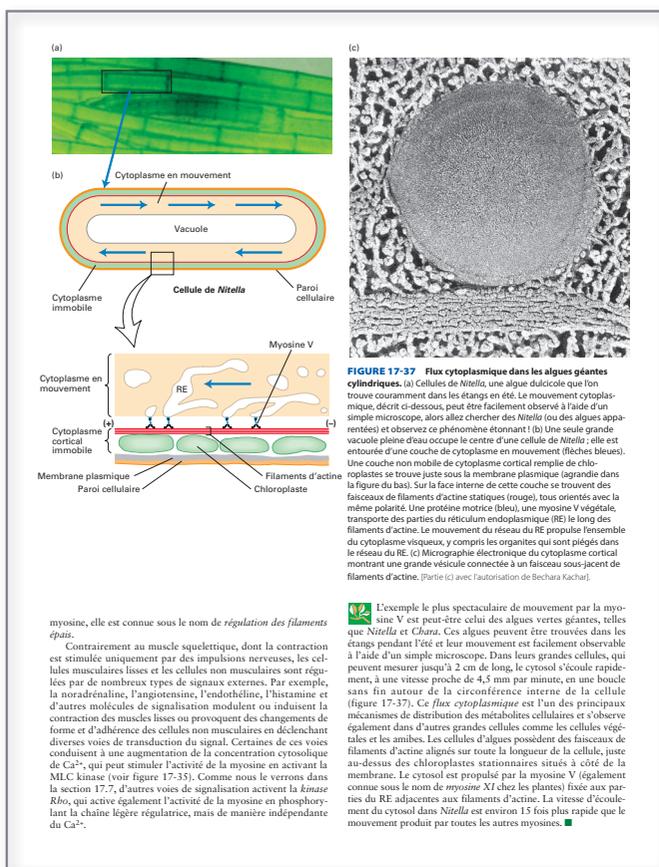


EXPÉRIENCE FIGURE 14-3 Le transport des protéines par la voie sécrétoire peut être visualisé par microscopie à fluorescence sur des cellules produisant une protéine membranaire marquée par la GFP. Des cellules en culture ont été transfectées avec un gène codant la glycoprotéine membranaire G du virus VSV G fusionné au gène de la protéine fluorescente verte (GFP). Une version mutée sensible à la température du gène viral a été utilisée afin que la protéine hybride nouvellement produite (VSVG-GFP) soit retenue dans le RE à 40 °C, mais soit libérée pour le transport à 32 °C. (a) Micrographies de fluorescence des cellules juste avant et à deux moments après qu'elles ont été exposées à la température inférieure. Pour aller du RE vers le Golgi

puis à la surface cellulaire, le VSVG-GFP a pris 180 minutes. La barre d'échelle est de 5 µm. (b) Tracé de la quantité de VSVG-GFP dans le réticulum endoplasmique (RE), le Golgi et la membrane plasmique (MP) à différents moments après le passage à la température permissive. La cinétique du transport d'un organe à l'autre peut être reconstruite à partir de l'analyse informatique de ces données. La diminution de la fluorescence totale qui se produit à des moments ultérieurs résulte probablement d'une lente inactivation de la fluorescence de la GFP. [Jennifer Lippincott-Schwartz et Koret Hirschberg, Metabolism Branch, National Institute of Child Health and Human Development].

Des connexions pertinentes pour les étudiants

Des liens médicaux sont intégrés tout au long des chapitres pour permettre aux étudiants d'apprécier les applications cliniques des sciences fondamentales qu'ils apprennent.



de l'exon du gène 1 dans le gène 2. (b) L'intégration d'un exon dans un autre gène par transposition d'un LINE. Certains LINE possèdent des signaux poly(A) faibles. Si l'un de ces LINE se trouve dans l'intron le plus en 3' du gène 1, au cours de la transposition, sa transcription peut se poursuivre au-delà de ses propres signaux poly(A) et continuer dans l'exon en 3' ; transcrivant alors les signaux de choc et de polyadénylation du gène 1 lui-même. Cet ARN peut ensuite subir une transcription inverse et être intégré par la protéine ORF2 des LINE (voir Figure 7-17) dans un intron du gène 2, introduisant ainsi un nouvel exon en 3' (provenant du gène 1) dans le gène 2.

à l'évolution de nouvelles combinaisons de séquences d'amplificateurs. Celles-ci contrôlent à leur tour les gènes spécifiques exprimés dans des types cellulaires particuliers et la quantité de la protéine codée produite dans les organismes actuels, comme nous le verrons au chapitre suivant.

Ces considérations suggèrent que l'hypothèse initiale selon laquelle les éléments mobiles d'ADN sont des parasites moléculaires totalement égoïstes est fautive. Au lieu de cela, ces éléments ont profondément contribué à l'évolution des organismes pluricellulaires en favorisant (1) la création de familles de gènes par duplication des gènes, (2) la création de nouveaux gènes par brassage d'exons préexistants et (3) la formation de régions régulatrices plus complexes qui offrent un contrôle à multiples facettes de l'expression des gènes. Actuellement, les chercheurs essaient d'explorer les mécanismes de transposition pour insérer des gènes thérapeutiques chez des patients, dans le but de créer une thérapie génique.

Un processus analogue à celui décrit dans la Figure 7-19a est largement responsable de la propagation rapide de la résistance aux antibiotiques parmi les bactéries pathogènes, un problème majeur dans la médecine actuelle. Les gènes bactériens codant des enzymes qui inactivent les antibiotiques (gènes de résistance aux antibiotiques) se sont retrouvés flanqués de séquences d'insertion, créant des transposons résistants aux médicaments. L'utilisation massive d'antibiotiques en médecine et en agriculture a conduit à la sélection positive des transposons résistants aux médicaments. On trouve souvent ces transposons intégrés dans des plasmides conjuguants. Les plasmides conjuguants codent des protéines qui provoquent la réplication et le transfert des plasmides dans d'autres cellules bactériennes – même des cellules d'autres espèces bactériennes apparentées – grâce à un tube macromoléculaire complexe appelé pilus. Ces plasmides, les *facteurs R* (pour résistance aux médicaments), peuvent porter de multiples gènes de résistance aux médicaments introduits par transposition et sélectionnés dans des environnements dans lesquels les antibiotiques sont utilisés pour stériliser des surfaces comme les hôpitaux. Les facteurs R ont conduit à la propagation rapide de la résistance à de multiples antibiotiques parmi les bactéries pathogènes. Enrayer la propagation des facteurs R est un défi essentiel pour la médecine moderne.

Les connexions relatives à la biologie végétale mettent en lumière la biotechnologie végétale et les aspects uniques de la biologie cellulaire des plantes.

J'apprécie les nombreux exemples médicaux des plus intéressants mis en exergue de manière explicite sur base de découvertes biologiques déterminantes, notamment Ras dans la transformation oncogène, HER2 dans le cancer du sein, « enfant bulle », etc. Beaucoup d'étudiants en médecine qui suivent mon cours de biologie cellulaire, auraient envie d'un tel ouvrage.

— Adam Bohnert, Louisiana State University

En rédigeant la neuvième édition de *Biologie moléculaire de la cellule*, nous avons intégré bon nombre des avancées spectaculaires réalisées au cours des quatre dernières années dans le domaine des sciences biomédicales, grâce notamment aux nouvelles technologies expérimentales qui ont révolutionné de nombreux domaines. Les techniques rapides de séquençage de l'ADN, alliées à des méthodes efficaces pour générer et étudier les mutations dans des organismes modèles et pour cartographier les mutations pathogènes chez l'homme, ont permis de mieux comprendre les fonctions de nombreux composants cellulaires, y compris des centaines de gènes humains qui affectent des maladies telles que le diabète et le cancer.

L'exploration des développements les plus récents dans le domaine est toujours une priorité lors de la rédaction d'une nouvelle édition, mais il est également important pour nous de communiquer clairement les bases de la biologie cellulaire en éliminant autant de détails superflus que possible pour concentrer l'attention sur les concepts fondamentaux de la biologie cellulaire. À cette fin, outre l'introduction de nouvelles découvertes et technologies, nous avons rationalisé et réorganisé plusieurs chapitres afin de clarifier les processus et les concepts pour les étudiants.

Nouveau co-auteur, Michael B. Yaffe

La neuvième édition de *Biologie moléculaire de la cellule* accueille un nouveau membre dans notre équipe d'auteurs. Le Dr Yaffe est professeur titulaire de la chaire de sciences David H. Koch aux Departments of Biology and Biological Engineering au Massachusetts Institute of Technology et membre associé principal du Broad Institute du MIT et de Harvard. Il est également le rédacteur en chef académique de la revue *Science Signaling*. Son laboratoire étudie la réponse cellulaire au stress et aux blessures et est bien connu pour la découverte et la caractérisation de domaines protéiques modulaires et de protéine kinases qui forment des circuits de signalisation moléculaire. Le Dr Yaffe donne des cours de premier cycle en biochimie et de deuxième cycle en biologie cellulaire, pour lesquels il a reçu de nombreux prix. Il enseigne également aux étudiants en médecine et aux résidents de l'unité de soins intensifs du Beth Israel Deaconess Medical Center, où il est médecin traitant.

Un contenu revu et corrigé

La neuvième édition de *Biologie moléculaire de la cellule* comprend des chapitres nouveaux et améliorés :

- Le chapitre 5, « Mécanismes fondamentaux de la génétique moléculaire », a été réorganisé. Il commence par la structure et la réplication de l'ADN, puis la réparation et la recombinaison de l'ADN. Une nouvelle description sur la capacité de l'ADN à transporter l'information a été ajoutée, ainsi que l'utilisation du code génétique pour la prévision des effets des mutations.

- Le chapitre 7, « Gènes, chromatine et chromosomes », a été renommé afin qu'il reflète notre meilleure compréhension du rôle de la chromatine dans l'expression des gènes. La section 7.4 fournit des détails sur les différences moléculaires entre l'euchromatine et l'hétérochromatine, les processus qui se produisent lorsque des régions de la chromatine passent d'une forme à l'autre, ainsi que les modifications des protéines et les voies de signalisation qui provoquent ces passages.
- « Structure biomembranaire » (chapitre 10) a été déplacé plus tard dans la partie II du livre (auparavant chapitre 7) pour précéder directement « Transport transmembranaire des ions et des petites molécules » et améliorer la progression de la partie II.
- La partie « Énergétique cellulaire » (chapitre 12) a été révisée afin que l'énergétique soit abordée du point de vue de l'optimisation du rendement. De nouvelles discussions ont été ajoutées sur les mouvements mitochondriaux intra- et intercellulaires ainsi que sur les sites de contact membranaire (SCM).
- Le chapitre 19, « Le cycle cellulaire eucaryote », s'ouvre désormais sur une vue d'ensemble du cycle cellulaire, présentée sous la forme d'une histoire, décrivant le flux de la phase G₁ à la phase M, puis le retour à la phase G₁. La section 19.3 présente nos dernières connaissances sur les boucles de rétroaction et les modifications des protéines qui contrôlent le cycle cellulaire. Les figures ont été largement révisées et de nombreuses nouvelles figures ont été ajoutées, fournissant des aperçus des processus de régulation étagés qui contrôlent les kinases cyclines-dépendantes et montrant clairement comment les complexes protéiques réalisent les nombreuses étapes soigneusement contrôlées du cycle cellulaire.
- « Répondre à l'environnement cellulaire » (chapitre 21) est un nouveau chapitre. Il couvre de nombreuses voies de signalisation importantes par lesquelles les cellules répondent aux changements de nutriments dans leur environnement – glucose, acides aminés, cholestérol et oxygène – ainsi qu'aux changements de température et au contact avec la matrice extracellulaire et les autres cellules. Les rythmes circadiens sont également abordés.

Nouvelles découvertes, nouvelles méthodologies

- *Schizosaccharomyces pombe* (contrôle du cycle cellulaire) (Ch. 1)
- Évolution et génomique de l'homme de Néandertal (Ch. 1)
- Séquençage de l'ARN d'une seule cellule et identification de nouveaux types de cellules (Ch. 1 et 6)
- Accent mis sur la régulation de l'activité des protéines (Ch. 3)
- Couverture accrue des kinases : arbre généalogique, structure des kinases et régulation (Ch. 3)
- Percées récentes dans la prédiction de la structure des protéines (Ch. 3)
- Condensats biomoléculaires, y compris les méthodes pour les étudier et les identifier (Ch. 3)

- Mécanismes et fonctions actualisés des chaperons et des protéasomes (Ch. 3)
- Méthodes iTRAQ et TMT pour l'analyse simultanée et multiplex d'échantillons (Ch. 3)
- Résolution actualisée de la cryoEM (Ch. 3)
- Utilisation du marquage dépendant de la proximité, catalysé par une enzyme, couplé à la spectrométrie de masse pour la localisation des protéines dans les cellules (Ch. 3)
- Génération et utilisation d'organoïdes (Ch. 4)
- Utilisation de l'optogénétique (Ch. 4)
- Nouvelle description sur la capacité de l'ADN à transporter l'information (Ch. 5)
- Nouvelle description sur la lecture du code génétique pour la prédiction des effets des mutations (Ch. 5)
- Nouvelle description de la méthylation pour la distinction des brins parents et des brins filles (Ch. 5)
- Nouvelle section sur l'analyse globale des combinaisons de doubles mutants qui révèlent des réseaux de fonctions génétiques (Ch. 6)
- Description élargie sur les bibliothèques d'ADNc et leurs limites (Ch. 6)
- Nouvelle section sur les gènes médicalement importants identifiés par des allèles qui protègent contre les maladies (Ch. 6)
- Nouvelle section sur l'identification des mutations causales dans les cellules cancéreuses (Ch. 6)
- Description actualisée sur l'édition du génome par CRISPR-Cas (Ch. 6)
- Section révisée sur la structure de la chromatine (Ch. 7)
- Nouvelle section sur l'emballage de la chromatine dans le noyau et informations actualisées sur le rôle des complexes protéiques SMC dans la compaction de la chromatine (Ch. 7)
- Modèles de microscopie cryo-électronique du complexe de préinitiation (Ch. 8)
- Nouvelle section sur les condensats transcriptionnels (Ch. 8)
- Nouvelle section sur la transcription en rafale (Ch. 8)
- Mise à jour de la description sur le spliceosome (Ch. 9)
- Nouvelle section sur l'épissage anormal de l'ARN et les maladies (Ch. 9)
- Description élargie et mise à jour sur les pompes à protons de classe V (Ch. 11)
- Description actualisée des canaux K^+ (Ch. 11)
- Description élargie sur le symporteur bactérien Na^+ galactose (Ch. 11)
- Description élargie sur l'échangeur d'anions 1 (Ch. 11)
- Description nouvelle et mise à jour de la structure et de la dynamique des mitochondries (p. ex., fusion et fission) basée sur la microscopie à super-résolution (p. ex., incidence rasante – microscopie à illumination structurée) (Ch. 12)
- Mise à jour sur la relation entre les mitochondries et la maladie de Parkinson (Ch. 12)
- Nouvelle description des sites de contact avec la membrane (Ch. 12)
- Mise à jour de la description de la structure des supercomplexes de la chaîne de transport d'électrons (Ch. 12)
- Réorganisation et mise à jour de la couverture de la photosynthèse (Ch. 12)
- Mise à jour de la description des mécanismes qui protègent les cellules des dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet, pendant le transport des photoélectrons (Ch. 12)
- Familles de récepteurs humains couplés aux protéines G (Ch. 15)
- Thérapie génique pour corriger une forme de cécité humaine (Ch. 15)
- Structure et activation du récepteur de l'insuline (Ch. 16)
- Récepteurs de l'interleukine 2 (IL-2) et thérapie génique pour corriger le déficit immunitaire combiné sévère (Ch. 16)
- Structure moléculaire de la gamma-sécrétase (Ch. 16)
- Signalosomes géants de surface cellulaire (Ch. 16)
- Nouvelle description de l'augmine, amorce des microtubules (Ch. 18)
- Nouvelle section sur le positionnement du fuseau pendant la mitose (Ch. 18)
- Nouvelle section sur la régulation de l'anneau contractile pendant la cytocynèse (Ch. 18)
- Nouvelles sections sur la découverte des cyclines et la régulation cycline-CDK (Ch. 19)
- Approches basées sur les phosphates γ marqués au thiol pour identifier les substrats des CDK par génie génétique (Ch. 19)
- Description actualisée sur les ubiquitine ligases SCF et le complexe promoteur d'anaphase (Ch. 19)
- Nouvelles sections sur la manière dont les boucles de rétroaction et les domaines de liaison phosphosérine/thréonine contrôlent le cycle cellulaire (Ch. 19).
- Description élargie des kinases de type Aurora et Polo (Ch. 19)
- Nouvelle section sur la duplication des centrosomes (Ch. 19).
- Couverture étendue et actualisée de la cytocynèse (Ch. 19)
- Mise à jour de la description sur les dommages à l'ADN et la surveillance du cycle cellulaire (Ch. 19)
- Mécanisme d'adhérence de la protocadhérine et rôle dans le codage à barres des neurones (Ch. 20)
- Mise à jour de la description de la mécanotransduction (Ch. 20)
- Mise à jour de la description de l'activation des intégrines, y compris une nouvelle description des trois modèles de conformation (Ch. 20)
- Mécanisme de la signalisation inside-out et outside-in et de la mécanotransduction assurée par la taline (Ch. 20)
- Description mise à jour sur les glycoprotéines liées à O et les oligosaccharides liés à O par le mannose (Ch. 20)
- Mise à jour de la description du transport paracellulaire dépendant de la claudine (Ch. 20)
- Mise à jour de la description de la structure et de la composition des plasmodesmes végétaux (Ch. 20)
- Nouvelle section sur les condensats biomoléculaires et l'adhérence (Ch. 20)
- Mises à jour approfondies sur les molécules d'adhérence des plantes et la mécanotransduction (Ch. 20)
- Description mise à jour et étendue sur la voie mTOR et l'intégration des signaux de croissance cellulaire avec les niveaux de nutriments et d'énergie (Ch. 21)
- Nouvelle section sur HIF-1 α et la réponse des cellules aux faibles niveaux d'oxygène (Ch. 21)
- Nouvelle section sur la réponse aux chocs thermiques (Ch. 21)
- Nouvelle section sur les rythmes circadiens (Ch. 21)
- Description mise à jour et élargie sur la mécanotransduction (Ch. 21)
- Mise à jour et développement de la description des cellules des cryptes intestinales qui se différencient pour reconstituer les cellules souches intestinales (Ch. 22)
- Mise à jour de la description de Cdc42 et des boucles de rétroaction qui contrôlent la polarité cellulaire (Ch. 22)
- Nouvelle section sur les signaux « mangez-moi » de la phosphatidylsérine sur les cellules apoptotiques (Ch. 22)

- Mise à jour de la description de la nécroptose, une forme inflammatoire de mort cellulaire programmée (Ch. 22).
- Plusieurs figures révisées pour illustrer clairement les neurones et les structures neuronales (Ch. 23)
- Description élargie de la barrière hémato-encéphalique (Ch. 23)
- Nouvelle description des récepteurs Piezo1 et Piezo2 (Ch. 23)
- Nouvelle section sur les cellules tueuses naturelles (NK), désormais appelées *ILC* (Ch. 24)
- Nouvelle description de l'immunité de groupe et les avantages des vaccinations infantiles (Ch. 24)
- Nouvelle section sur les immunothérapies dans le traitement du cancer (Ch. 25)
- Mise à jour de la description du séquençage du génome du cancer (Ch. 25)



Connexions médicales

De nombreuses avancées dans le domaine de la biologie cellulaire et moléculaire fondamentale ont conduit à de nouveaux traitements contre le cancer et d'autres maladies humaines. Des exemples de ces progrès médicaux sont présentés tout au long des chapitres afin de donner aux étudiants une idée des applications cliniques de la science fondamentale qu'ils apprennent. Nombre de ces applications reposent sur une compréhension détaillée des complexes multiprotéiques dans les cellules – des complexes qui catalysent les mouvements cellulaires, régulent la transcription, la réplication et la réparation de l'ADN, coordonnent le métabolisme et relient les cellules aux autres cellules ainsi qu'aux protéines et aux glucides dans leur environnement extracellulaire.

- Les stéréoisomères de petites molécules en tant que médicaments – les molécules stériquement pures ont des effets différents des mélanges (Ch. 2).
- Le cholestérol est hydrophobe et doit être transporté par les transporteurs lipoprotéiques LDL et HDL (Ch. 2)
- Les acides aminés essentiels doivent être fournis dans l'alimentation du bétail (Ch. 2)
- Les graisses saturées, insaturées et trans : leurs structures moléculaires et leurs conséquences nutritionnelles (Ch. 2)
- Mauvais repliement des protéines et amyloïdes dans les maladies neurodégénératives telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson (Ch. 3)
- Les petites molécules qui inhibent l'activité enzymatique peuvent être utilisées comme médicaments (aspirine) ou dans la guerre chimique (gaz sarin) (Ch. 3)
- Les petites molécules qui inhibent le protéasome sont utilisées pour traiter certains cancers (Ch. 3).
- Les perturbations des GTPases, GAP, GEF et GDI par des mutations et des agents pathogènes sont à l'origine d'une grande variété de maladies (Ch. 3).
- La technologie de l'impression 3-D peut être utilisée pour faire pousser des organes de remplacement (Ch. 4).
- Les anticorps monoclonaux peuvent être utilisés comme outils diagnostiques et thérapeutiques en médecine (Ch. 4).
- Les mutations des protéines de réparation des mésappariements conduisent au cancer colorectal héréditaire sans polypose (Ch. 5).
- Des protéines de réparation par excision des nucléotides ont été identifiées chez des patients atteints de xeroderma pigmentosum (Ch. 5).
- Les structures à haute résolution des ribosomes sont utilisées dans la conception de nouveaux antibiotiques (Ch. 5).
- L'allèle drépanocytaire est un exemple d'allèle qui présente à la fois des propriétés dominantes et récessives selon le phénotype examiné (Ch. 6).
- Les microréseaux d'ADN peuvent être utiles comme outils de diagnostic médical (Ch. 6).
- Les techniques d'ADN recombinant sont utilisées pour produire en masse des protéines utiles sur le plan thérapeutique, comme l'insuline et le G-CSF (Ch. 6).
- Les répétitions microsatellites ont tendance à s'étendre et peuvent provoquer des maladies neuromusculaires comme la maladie de Huntington et la dystrophie myotonique (Ch. 7).
- Les éléments transposables L1 peuvent causer des maladies génétiques en s'insérant dans de nouveaux sites du génome (Ch. 7).
- Le brassage d'exons peut entraîner une résistance bactérienne aux antibiotiques, un défi croissant dans les hôpitaux (Ch. 7).
- La télomérase est anormalement activée dans la plupart des cancers (Ch. 7).
- Les sous-unités TFIIF ont été identifiées pour la première fois sur la base de mutations de ces sous-unités qui provoquent des défauts dans la réparation de l'ADN associés à une ARN polymérase bloquée (Ch. 8).
- Le VIH code la protéine Tat, qui inhibe la terminaison de la transcription par l'ARN polymérase II (Ch. 8).
- Des oligonucléotides synthétiques sont utilisés dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (Ch. 9).
- Des mutations dans les activateurs d'épissage peuvent provoquer le saut d'exon, comme dans l'amyotrophie spinale (Ch. 9).
- Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe de maladies des cellules sanguines caractérisées par une production dérégulée de myélocytes anormaux (globules blancs phagocytaires). Des mutations dans certains gènes de facteurs d'épissage qui modifient la fonction des protéines ont été identifiées chez les patients atteints de SMD.
- La thalassémie résulte généralement de mutations dans les sites d'épissage du globingène qui diminuent l'efficacité de l'épissage mais n'empêchent pas l'association du pré-ARNm avec les snRNP (Ch. 9).
- Les groupes sanguins ABO sont déterminés par les glucides attachés aux glycoprotéines à la surface des érythrocytes (Ch. 10).
- L'athérosclérose, qui se caractérise par l'accumulation de cholestérol, d'autres lipides et d'autres substances biologiques dans une artère, est responsable de la majorité des décès dus aux maladies cardiovasculaires aux États-Unis.
- Les niveaux d'aquaporine 2 contrôlent le taux de résorption de l'eau de l'urine formée par le rein (Ch. 11).
- Certains patients atteints de mucoviscidose sont traités avec une petite molécule qui permet à une protéine mutante de circuler normalement à la surface des cellules (Ch. 11).
- Des inhibiteurs du symporteur Na^+ /glucose humain SGLT2 sont en cours de développement ou ont été approuvés pour le traitement du diabète de type II. Les antidépresseurs et autres médicaments thérapeutiques, ainsi que les drogues, ciblent les symporteurs Na^+ en raison de leur rôle dans la recapture et le recyclage des neurotransmetteurs (Ch. 11).
- Les médicaments qui inhibent l'ATPase Na^+/K^+ dans les cellules du muscle cardiaque sont utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive (Ch. 11).
- La réhydratation est un moyen simple et efficace de traiter le choléra et d'autres maladies causées par des agents pathogènes intestinaux (Ch. 11).

- Les mutations du CIC-7, un canal ionique chlorure, entraînent un défaut de résorption osseuse caractéristique de l'ostéopérose, une maladie osseuse héréditaire (Ch. 11).
- La sensibilité des ribosomes mitochondriaux aux antibiotiques de la classe des aminoglycosides, dont le chloramphénicol, peut entraîner une toxicité chez les patients (Ch. 12)
- Les mutations et les grandes délétions de l'ADNmt provoquent certaines maladies, comme la neuropathie optique héréditaire de Leber et le syndrome de Kearns-Sayre (Ch. 12).
- Des mutations dans deux gènes codant les protéines PINK1 et Parkin sont responsables de la maladie de Parkinson héréditaire à début précoce (Ch. 12).
- Le cyanure est toxique car il bloque la production d'ATP dans les mitochondries (Ch. 12).
- Les espèces réactives de l'oxygène sont des sous-produits du transport des électrons qui peuvent endommager les cellules.
- L'activité de l'antiporteur ATP/ADP a été étudiée pour la première fois il y a plus de 2000 ans par l'examen des effets des herbes toxiques.
- Une forme héréditaire d'emphysème résulte d'un mauvais repliement des protéines dans le réticulum endoplasmique (Ch. 13).
- Les mutations autosomiques récessives qui provoquent un assemblage défectueux des peroxysomes peuvent entraîner plusieurs défauts de développement souvent associés à des anomalies craniofaciales, comme celles associées au syndrome de Zellweger (Ch. 13).
- Certains cas de fibrose kystique sont causés par des mutations de la protéine CFTR qui empêchent le déplacement de ce canal chlorure du RE vers la surface cellulaire (Ch. 14).
- L'étude des maladies de stockage lysosomal a permis de mettre en évidence des éléments clés de la voie de tri lysosomal (Ch. 14).
- La maladie héréditaire de l'hypercholestérolémie familiale résulte de diverses mutations du gène LDLR (Ch. 14).
- L'EGF stimule la prolifération de nombreux types de cellules épithéliales. Dans environ 25 % des cancers du sein, les cellules tumorales présentent des taux élevés d'un type particulier de récepteur de l'EGF, appelé HER2 (Ch. 15).
- L'agoniste isoproterenol se lie plus fortement aux récepteurs sensibles à l'épinéphrine sur les cellules musculaires lisses des bronches que l'épinéphrine et est utilisé pour traiter l'asthme bronchique, la bronchite chronique et l'emphysème (Ch. 15).
- Certaines toxines bactériennes (par exemple, *Bordetella pertussis*, *Vibrio cholerae*, certaines souches d'*E. coli*) catalysent une modification d'une protéine G dans les cellules intestinales, augmentant l'AMPc intracellulaire, ce qui entraîne une perte d'électrolytes et de fluides (Ch. 15).
- En 2017, la Food and Drug Administration américaine a approuvé la première thérapie génique humaine in vivo aux États-Unis pour traiter la cécité basée sur une enzyme RPE65 défectueuse (Ch. 15).
- Les anticorps monoclonaux qui se lient à HER2 et bloquent ainsi la signalisation par l'EGF sont utiles pour traiter les tumeurs qui surexpriment HER2 (Ch. 16).
- Les protéines Ras mutantes qui se lient au GTP mais ne peuvent pas l'hydrolyser, et qui sont donc bloquées dans un état actif lié au GTP, contribuent à la transformation oncogène (Ch. 16).
- Des inhibiteurs puissants et sélectifs de Raf sont testés cliniquement chez des patients atteints de mélanomes causés par des protéines Raf mutantes (Ch. 16).
- La délétion du gène PTEN dans plusieurs types de cancers avancés entraîne la perte de la protéine PTEN, ce qui contribue à la croissance incontrôlée des cellules (Ch. 16).
- L'épo et le G-CSF sont utilisés pour augmenter le nombre de globules rouges chez les patients souffrant de maladies rénales et au cours de certains traitements anticancéreux qui affectent la formation de cellules sanguines dans la moelle osseuse.
- De nombreux cas d'immunodéficience combinée sévère (SCID) résultent d'une déficience de la chaîne gamma du récepteur de l'IL-2 et peuvent être traités par thérapie génique (Ch. 16).
- De nombreuses tumeurs présentent des mutations inactivatrices des récepteurs du TGF- β ou des protéines Smad et sont résistantes à l'inhibition de la croissance par le TGF- β (Ch. 16).
- Des niveaux élevés de β -caténine libre, causés par une signalisation Wnt hyperactive aberrante, sont associés à l'activation de gènes favorisant la croissance dans de nombreux cancers (Ch. 16).
- L'activation inappropriée de la signalisation Hh associée aux cils primaires est la cause de plusieurs types de tumeurs (Ch. 16).
- L'activité accrue des ADAM peut favoriser le développement du cancer et des maladies cardiaques (Ch. 16).
- Les anémies sphérocytaires héréditaires peuvent être causées par des mutations de la spectrine, de la bande 4.1 et de l'ankyrine (Ch. 17).
- La dystrophie musculaire de Duchenne affecte la protéine dystrophine, entraînant un affaiblissement progressif des muscles squelettiques (Ch. 17).
- Les cardiomyopathies hypertrophiques résultent de diverses mutations des protéines de la machinerie contractile du cœur (Ch. 17).
- Les tests sanguins qui mesurent le taux de troponines cardiaques spécifiques sont utilisés pour déterminer la gravité d'une crise cardiaque (Ch. 17).
- Certains médicaments (par exemple, la colchicine) lient les dimères de tubuline et les empêchent de se polymériser en microtubules, tandis que d'autres (par exemple, le taxol) lient les microtubules et empêchent leur dépolymérisation (Ch. 18).
- Les défauts dans LIS1 provoquent la lissencéphalie de Miller-Dieker au début du développement du cerveau, entraînant des anomalies (Ch. 18).
- Certaines maladies, comme l'ADPKD et le syndrome de Bardet-Biedl, ont été attribuées à des défauts du cil primaire et du transport intraflagellaire (Ch. 18).
- Les filaments de kératine jouent un rôle important dans le maintien de l'intégrité structurelle des tissus épithéliaux en renforçant mécaniquement les connexions entre les cellules.
- Les mutations du gène humain de la lamine A sont à l'origine d'une grande variété de maladies appelées laminopathies (Ch. 18).
- Dans les cohésinopathies, les mutations des sous-unités de cohésion ou des facteurs de charge de cohésion perturbent l'expression de gènes essentiels au développement, ce qui entraîne des anomalies des membres et du crâne et des déficiences intellectuelles (Ch. 19).
- Des mutations de la protéine de réparation de l'ADN BRCA1 sont à l'origine du cancer du sein familial (Ch. 19).
- L'aneuploïdie entraîne une mauvaise régulation des gènes et peut contribuer au développement du cancer. Les ovules aneuploïdes sont en grande partie dus à une mauvaise ségrégation des chromosomes lors de la méiose I ou à une non disjonction, ce qui entraîne une fausse couche ou le syndrome de Down (Ch. 19).

- La protéine CDHR3 permet aux rhinovirus de classe C (RV-C) de se lier aux cellules épithéliales des voies respiratoires, d'y pénétrer et de se répliquer, provoquant des maladies respiratoires et exacerbant l'asthme.
- La cadhérine desmoglérine est la cible prédominante des autoanticorps dans la maladie de la peau qu'est le pemphigus vulgaire (Ch. 20).
- Certains agents pathogènes, comme le virus de l'hépatite C et la bactérie entérique *Vibrio cholerae*, ont évolué pour exploiter les molécules des jonctions serrées.
- Les mutations des gènes de connexine sont à l'origine de diverses maladies (Ch. 20).
- Les défauts de la membrane basale glomérulaire peuvent entraîner une insuffisance rénale (Ch. 20).
- Dans les cellules privées d'ascorbate, les chaînes de collagène pro- α ne sont pas suffisamment hydroxylées pour former le support structurel du collagène nécessaire à la santé des vaisseaux sanguins, des tendons et de la peau, ce qui entraîne le scorbut (Ch. 20).
- Les mutations affectant le collagène de type I et ses protéines associées provoquent diverses maladies, dont l'ostéogenèse imparfaite (Ch. 20).
- Diverses maladies, impliquant souvent des anomalies squelettiques et cardiovasculaires (p. ex., le syndrome de Marfan), résultent de mutations dans les gènes codant les protéines structurelles des fibres élastiques ou les protéines qui contribuent à leur bon assemblage (Ch. 20).
- Les connexions entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette sont défectueuses dans la dystrophie musculaire (Ch. 20).
- Le déficit d'adhérence leucocytaire est causé par un défaut génétique qui entraîne l'incapacité des leucocytes à combattre les infections, augmentant ainsi la susceptibilité aux infections bactériennes répétées (Ch. 20).
- Le diabète sucré se caractérise par une mauvaise régulation de la glycémie, qui peut entraîner des complications majeures en l'absence de traitement (Ch. 21).
- Les gènes codant les composants de la voie mTORC1 sont mutés dans de nombreux cancers, et les inhibiteurs de mTOR associés à d'autres traitements peuvent supprimer la croissance tumorale (Ch. 21).
- Dans les tumeurs rénales présentant une mutation du gène von Hippel-Landau (VHL), la perte de l'activité de la protéine VHL entraîne une augmentation de l'expression des gènes cibles de Hif-1 α , dont le VEGF (Ch. 21).
- L'importance des rythmes circadiens va de l'utilisation des cellules dans les cultures de tissus à des troubles tels que la maladie d'Alzheimer et les troubles du spectre autistique (Ch. 21).
- Comme les cellules iPS peuvent être dérivées de cellules somatiques de patients atteints de maladies difficiles à comprendre, elles se sont avérées précieuses pour la découverte des bases moléculaires et cellulaires de plusieurs affections, notamment la sclérose latérale amyotrophique (SLA) (Ch. 22).
- Les cellules souches de la moelle osseuse transplantée peuvent générer tous les types de cellules sanguines fonctionnelles, ce qui rend ces greffes utiles pour les patients atteints de certaines maladies sanguines héréditaires ainsi que pour les patients cancéreux ayant subi une irradiation ou une chimiothérapie (Ch. 22).
- Les canalopathies, dont certaines formes d'épilepsie, sont causées par des mutations dans les gènes qui codent les canaux ioniques (Ch. 23).
- L'anesthésique topique lidocaïne agit en se liant à des résidus d'acides aminés le long du canal Na⁺ dépendant du voltage, le verrouillant dans un état ouvert mais occlus (Ch. 23).
- La cause de la sclérose en plaques n'est pas connue, mais elle semble impliquer soit la production par l'organisme d'autoanticorps qui réagissent avec la protéine basique de la myéline, soit la sécrétion de protéases qui détruisent les protéines de la myéline (Ch. 23).
- La myéline périphérique est une cible des maladies auto-immunes, impliquant principalement la formation d'anticorps contre P0 (Ch. 23).
- Le rôle clé de VAMP dans l'exocytose des neurotransmetteurs est illustré par le mécanisme d'action de la toxine botulique (Ch. 23).
- Les transporteurs de neurotransmetteurs sont les cibles de diverses drogues d'abus (p. ex., la cocaïne) ainsi que de médicaments thérapeutiques couramment utilisés en psychiatrie (par exemple, Prozac, Zoloft, Paxil) (Ch. 23).
- Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine produits dans les neurones du cerveau sont importants pour l'apprentissage et la mémoire ; la perte de ces récepteurs est observée dans la schizophrénie, l'épilepsie, la toxicomanie et la maladie d'Alzheimer (Ch. 23).
- La capacité à détecter certaines odeurs varie considérablement d'une personne à l'autre (Ch. 23).
- La traduction synaptique des ARNm localisés est essentielle à la formation et à la plasticité des circuits neuronaux en fonction de l'expérience ; les altérations de ce processus entraînent des troubles du développement neurologique et cognitif (Ch. 23).
- Les personnes présentant des défauts dans la fonction du gène RAG n'ont pas de cellules B et souffrent d'une immunodéficience grave (Ch. 24).
- La ciclosporine, un immunosuppresseur, inhibe l'activité de la calcineurine par la formation d'un complexe ciclosporine-cyclophiline, permettant ainsi la réussite d'une greffe de tissu allogène (Ch. 24).
- Les vaccins induisent une immunité protectrice contre une variété d'agents pathogènes (Ch. 24).
- Le système immunitaire peut également contribuer à la lutte contre le cancer (Ch. 24).
- Une meilleure compréhension de la biologie cellulaire moléculaire des tumeurs révolutionne la façon dont les cancers sont diagnostiqués et traités (Ch. 25).
- Utilisation de la perte de réparation de l'ADN dans les tumeurs pour une chimiothérapie ciblée (Ch. 25).
- Le cancer du sein comme exemple de l'influence des techniques de la biologie cellulaire moléculaire sur le traitement curatif et palliatif du cancer (Ch. 25).

Liens avec la biologie végétale

Les développements dans les domaines de l'agriculture, des sciences de l'environnement et de la production d'énergie alternative ont démontré que la biologie moléculaire et cellulaire des plantes est de plus en plus pertinente dans nos vies. La compréhension de la photosynthèse et des chloroplastes n'est que le début de la biologie végétale. Tout au long du texte, nous avons mis l'accent sur des sujets spécifiques aux plantes, notamment les

aspects de la structure et de la fonction cellulaires qui leur sont propres, le développement des plantes et les applications de la biotechnologie végétale visant à résoudre des problèmes en agriculture et en médecine.

- Les plantes vasculaires ont des parois cellulaires rigides et utilisent la pression de turgescence pour se tenir debout et croître (Ch. 1).
- On a produit des plantes transgéniques qui surexpriment l'antiporteur vacuolaire Na^+/H^+ et qui peuvent donc pousser avec succès dans des sols à forte concentration de sel (Ch. 11).
- La transformation du chloroplaste a permis de créer des plantes résistantes aux infections ainsi que des plantes qui peuvent être utilisées pour fabriquer des médicaments à base de protéines (Ch. 12).
- Chez les algues vertes géantes comme la *Nitella*, le cytosol s'écoule rapidement grâce à l'utilisation de la myosine V (Ch. 17).
- La formation du fuseau et la cytokinèse ont des caractéristiques uniques chez les plantes (Ch. 18).
- La Dionée attrape-mouche est un exemple bien connu de mécanosensibilité végétale macroscopique (Ch. 20).
- L'expression d'un groupe d'enzymes dégradant les parois cellulaires et leur remodelage des parois cellulaires en dégradant la pectine jouent un rôle clé dans la détermination de la vitesse et de l'étendue du ramollissement des fruits (Ch. 20).
- Les méristèmes sont des niches pour les cellules souches des plantes (Ch. 22).
- Une boucle de rétroaction négative maintient la taille de la population de cellules souches apicales des pousses (Ch. 22).
- Le méristème des racines ressemble au méristème des pousses dans sa structure et sa fonction (Ch. 22).

Remerciements

Cette édition n'aurait pas été possible sans la collaboration attentive et engagée de nos partenaires éditeurs chez Macmillan Learning. Nous remercions Daryl Fox, Sandy Lindelof, Lisa Lockwood, Will Moore, Debbie Hardin, Katrina Mangold, Karen S. Misler, Nathan Livingston, Tracey Kuehn, Jennifer MacMillan, Krystyna Borgen, Cassandra Korsvik, Lisa Kinne, Peter Jacoby, Diana Blume, Paul Rohloff, Natasha Wolfe, John Callahan, Matt McAdams, Keri deManigold et Daniel Comstock pour leur travail et leur volonté de faire des heures supplémentaires pour produire un livre qui excelle à tous égards.

Nous tenons tout particulièrement à souligner le talent et l'engagement de nos éditeurs de texte, Michael Zierler, Maria Lokshin et Anna Bristow. Ce sont des rédacteurs remarquables. Merci pour tout ce que vous avez fait pour cette édition.

Nous sommes également redevables à H. Adam Steinberg pour son sens pédagogique et son élaboration de magnifiques modèles et illustrations moléculaires.

Nous tenons à remercier ceux dont les contributions directes aux éditions précédentes continuent d'influencer cette édition, en particulier Ruth Steyn.

Merci à notre propre personnel : Sally Bittancourt, Diane Bush, Mary Anne Donovan, Carol Eng, James Evans, Julie Knight, George Kokkinogenis, Guicky Waller, Nicki Watson et Rob Welsh.

Nous remercions tout particulièrement nos familles de nous avoir inspirés et de nous avoir accordé le temps nécessaire pour travailler sur un tel ouvrage, ainsi que nos mentors et conseillers de nous avoir encouragés dans nos études et de nous avoir enseigné une grande partie de ce que nous savons : (Harvey

Lodish) ma femme, Pamela ; mes enfants et petits-enfants Heidi et Eric Steinert et Emma et Andrew Steinert ; Martin Lodish, Kristin Schardt, et Sophia, Joshua et Tobias Lodish ; et Stephanie Lodish, Bruce Peabody, et Isaac et Violet Peabody ; les mentors Norton Zinder et Sydney Brenner ; ainsi que David Baltimore et Jim Darnell pour leur collaboration aux premières éditions de ce livre ; (Arnold Berk) ma femme, Sally, Jerry Berk, Shirley Berk, Angelina Smith, David Clayton, et Phil Sharp ; (Chris A. Kaiser) ma femme, Kathy O'Neill, mes mentors David Botstein et Randy Schekman ; (Monty Krieger) ma femme, Nancy Krieger, mes parents I. Jay Krieger et Mildred Krieger, mes enfants Joshua et Ilana Krieger et Jonathan Krieger et Sofia Colucci, et mes petits-enfants Joaquin, Alejandro, et Ari Krieger ; mes mentors Robert Stroud, Michael Brown, et Joseph Goldstein ; (Anthony Bretscher) ma femme, Janice, et mes filles Heidi et Erika, et mes conseillers A. Dale Kaiser et Klaus Weber ; (Kelsey C. Martin) mon mari, Joel Braslow, mes enfants Seth, Ben, Sam et Maya, mon père George M. Martin, et mes mentors Ari Helenius et Eric Kandel ; (Michael B. Yaffe) ma femme Sung- Yun Pai et mes fils Samkyu et Minkyu, et mes mentors Himan Sternlicht et Lewis Cantley ; (Angelika Amon) mon mari, Johannes Weis, Theresa et Clara Weis, Gerry Fink et Frank Solomon.

Enfin, de nombreux collègues nous ont apporté une aide précieuse dans la mise à jour, la révision et la réécriture de ce livre. Nous remercions les personnes suivantes qui ont généreusement donné de leur temps et de leur expertise en contribuant à des chapitres spécifiques dans leurs domaines d'intérêt, en nous fournissant des informations détaillées sur leurs cours, ou en lisant et en commentant un ou plusieurs chapitres.

Jennifer Achiro, *University of California, Los Angeles*

Christa Adam, *Prairie State College*

R. Claudio Aguilar, *Purdue University–Main Campus*

Mohammed AlQuraishi, *Harvard University*

Kyle Anderson, *University of Saskatchewan*

Dragana Antic, *University of California, Berkeley Extension*

David Baker, *University of Washington*

Benjamin Barad, *The Scripps Research Institute*

David P. Bartel, *Whitehead Institute for Biomedical Research*

Uwe Beffert, *Boston University*

Jeffrey Benovic, *Philadelphia University and Thomas Jefferson University*

Michael W. Black, *California Polytech State University, San Luis Obispo*

Jonathan Bogan, *Yale University, Yale School of Medicine*

Adam Bohnert, *Louisiana State University & A&M College*

Jim Bonacum, *University of Illinois Springfield*

Roberto Botelho, *Ryerson University*

Federica Brandizzi, *Michigan State University, East Lansing*

Chloe Bulinski, *Columbia University in the City of New York*

Sharon K. Bullock, *University of North Carolina at Charlotte*

Dean Buonomano, *University of California, Los Angeles*

Samantha Butler, *University of California, Los Angeles*

Kevin P. Campbell, *University of Iowa*

Steve Carr, *Broad Institute*

David C. Chan, *California Institute of Technology*

Chaoping Chen, *Fort Lewis College*

James Darnell, *Rockefeller University*

Zhicheng Dou, *Clemson University*

Arri Eisen, *Emory University*

Ray Enke, *University of Delaware*

Irene M. Evans, *Rochester Institute of Technology*

Daniel Finley, *Harvard Medical School*

Christine M. Fleet, *Emory & Henry College*

James C. Fleet, *Purdue University–Main Campus*

Kenneth Frauwirth, *University of Maryland College Park*

Margaret Fuller, *Stanford University*

Mary Gehring, *Whitehead Institute and Massachusetts Institute of Technology*

Michael A. Glotzer, *University of Chicago*

Daniel A. Gold, *Saint Edward's University*

Alfred Goldberg, *Harvard Medical School*

Ben Goult, *University of Kent*

Berthold Gottgens, *Wellcome Trust; MRC Stem Cell Institute; Cambridge University*

Eric Guisbert, *Florida Institute of Technology–Melbourne*

Ronald G. Haller, *University of Texas Southwestern Medical Center*

Wendy Hanna-Rose, *Pennsylvania State University—Main Campus*

Craig Hart, *Louisiana State University & A&M College*

Ian C. Haydon, *University of Washington*

Andreas Herrlich, *Washington University School of Medicine*

Barry H. Honig, *Columbia University*

Richard O. Hynes, *Massachusetts Institute of Technology*

Mack Ivey, *University of Arkansas—Fayetteville*

Rudolf Jaenisch, *Whitehead Institute and Massachusetts Institute of Technology*

Michael G. Jonz, *University of Ottawa*

Torah Kachur, *University of Alberta, Edmonton*

Fedor Karginov, *University of California, Riverside*

Naohiro Kato, *Louisiana State University & A&M College*

Randy Kaufman, *Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute*

Amy Keating, *Massachusetts Institute of Technology*

Eirini Kefalogianni, *Washington University School of Medicine*

Thomas Keller, *Florida State University—Tallahassee*

Greg Kelly, *University of Western Ontario*

Baljit Khakh, *University of California, Los Angeles*

Lou W. Kim, *Florida International University*

Maria Krasilnikova, *Pennsylvania State University—Main Campus*

Arnold Kriegstein, *University of California, San Francisco*

Iwo Kucinsky, *Wellcome Trust—MRC Stem Cell Institute—Cambridge University*

Salil Lachke, *University of Delaware*

Pranav Lalgudi, *Massachusetts Institute of Technology*

Vivienne K. Y. Lam, *University of British Columbia*

Eric Lander, *Broad Institute and Massachusetts Institute of Technology*

Daniel Leahy, *University of Texas at Austin*

Pulin Li, *Whitehead Institute and Massachusetts Institute of Technology*

Song-Tao Liu, *University of Toledo*

Andrew Lombardo, *Cornell University*

Richard L. Londrville, *University of Akron*

Sebastian Lourido, *Whitehead Institute and Massachusetts Institute of Technology*

Quentin Machingo, *Manhattan College*

Anita Mandal, *Edwards Waters College*

Emilie Marcus, *University of California, Los Angeles*

Heidi McBride, *McGill University*

Mill Miller, *Wright State University—Main Campus*

Vamsi Mootha, *Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School*

Aristidis Moustakas, *Uppsala University*

Alexander Murashov, *East Carolina University*

Brion W. Murray, *Turning Point Therapeutics*

Hao Nguyen, *California State University, Sacramento*

Benjamin Novitch, *University of California, Los Angeles*

Oliver R. Oakley, *Eastern Kentucky University*

Yuki Oka, *California Institute of Technology*

Jamie Parker, *Fordham University—Bronx*

Joel Parker, *State University of New York, Plattsburgh*

Samantha Parks, *Georgia State University*

Ardem Patapoutian, *The Scripps Research Institute*

Mark Peifer, *University of North Carolina*

Richard Posner, *Northern Arizona University*

Marianne Poxleitner, *Gonzaga University*

Peter Reddien, *Whitehead Institute and Massachusetts Institute of Technology*

David Reich, *Harvard Medical School*

Kacper B. Rogala, *Whitehead Institute*

Rajat Rohatgi, *Stanford University*

Jatin Roper, *Duke University Medical School*

Joel Rovnak, *Colorado State University—Fort Collins*

Richard Roy, *McGill University*

Alapakkam Sampath, *UCLA School of Medicine*

Philip J. Santangelo, *Georgia Institute of Technology*

Gabriela S. Schlau-Cohen, *Massachusetts Institute of Technology*

Felix Schweizer, *University of California, Los Angeles*

Hao Shen, *University of Washington*

Peter Sicinski, *Harvard Medical School*

Jamie Siders, *Ohio Northern University*

Jeffrey D. Singer, *Portland State University*

Jonathan Snow, *Barnard College*

Jamie C. Snyder, *California Polytech State University—Pomona*

Michelle Snyder, *Towson University*

Merav Socolovsky, *University of Massachusetts Medical School*

Bao-Liang Song, *Wuhan University*

Kay Song, *Georgia State University*

Susan Spencer, *Saint Louis University*

Timothy Springer, *Boston Children's Hospital and Harvard Medical School*

Christine Suetterlin, *University of California, Irvine*

Sergei I. Sukharev, *University of Maryland*

Aurelian Tartar, *Nova Southeastern University*

Alison Taylor, *Harvard University*

Robert G. Van Buskirk, *State University of New York, Binghamton*

Matthew G. Vander Heiden, *Massachusetts Institute of Technology*

John P. Vessey, *University of Guelph*

Crystal M. Weyman, *Cleveland State University*

Forest White, *Massachusetts Institute of Technology*

Amy M. Wiles, *Mercer University—Macon*

Roderick Wilson, *University of Connecticut—Stamford*

Hao Wu, *Boston Children's Hospital and Harvard Medical School*

Hao Xu, *University of Southern Mississippi*

Yukiko Yamashita, *University of Michigan*

Omer Yilmaz, *Massachusetts Institute of Technology*

Junying Yuan, *Harvard Medical School*

Riasat Zaman, *Cornell University*

Partie I Fondements chimiques et moléculaires

- 1 Évolution : molécules, gènes, cellules et organismes 1
- 2 Les fondements chimiques 34
- 3 La structure et la fonction des protéines 70
- 4 Cultiver et visualiser les cellules 138

Partie II Génétique et biologie moléculaire

- 5 Les mécanismes génétiques moléculaires fondamentaux 177
- 6 Les techniques de la génétique moléculaire 227
- 7 Les gènes, la chromatine et les chromosomes 277
- 8 Contrôle transcriptionnel de l'expression génique 323
- 9 Le contrôle post-transcriptionnel des gènes 384
- 10 Structure des biomembranes 442

Partie III Structure et fonction de la cellule

- 11 Transport transmembranaire des ions et des petites molécules 470
- 12 L'énergétique cellulaire 512
- 13 Transfert des protéines dans les membranes et les organites 576
- 14 Trafic vésiculaire, sécrétion et endocytose 622
- 15 Récepteurs, hormones et signalisation cellulaire 661
- 16 Voies de signalisation par lesquelles des facteurs de croissance et des cytokines contrôlent l'expression génique 705
- 17 Organisation cellulaire et mouvement I : microfilaments 752
- 18 Organisation et mouvement des cellules II : microtubules et filaments intermédiaires 796
- 19 Le cycle cellulaire chez les eucaryotes 847

Partie IV Croissance et développement cellulaire

- 20 L'intégration cellulaire dans des tissus 901
- 21 Réagir à l'environnement cellulaire 958
- 22 Cellules souches, asymétrie cellulaire et mort cellulaire régulée 990
- 23 Cellules du système nerveux 1042
- 24 Immunologie 1093
- 25 Cancer 1149

Table des matières

Avant-propos	ix	Les chloroplastes contiennent des compartiments internes dans lesquels se déroule la photosynthèse	21
Partie I Fondements chimiques et moléculaires		De nombreuses structures semblables à des organites ne sont pas délimitées par une membrane	21
1 Évolution : molécules, gènes, cellules et organismes	1	Toutes les cellules eucaryotes utilisent un cycle similaire pour réguler leur division	21
1.1 Les molécules de la vie	6	1.4 Les organismes eucaryotes unicellulaires fréquemment utilisés pour la recherche en biologie cellulaire	22
Les protéines donnent leur structure aux cellules et effectuent la plupart des tâches cellulaires	7	Les levures sont utilisées pour étudier les aspects fondamentaux de la structure et de la fonction des cellules eucaryotes	22
Les acides nucléiques transportent l'information codée pour fabriquer des protéines aux moments et aux endroits adéquats	8	Les mutations chez la levure ont permis d'identifier des protéines essentielles du cycle cellulaire	24
Les phospholipides sont les éléments de construction conservés de toutes les membranes cellulaires	11	Des études sur l'algue <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> ont permis de développer une technique puissante pour étudier la fonction cérébrale	25
Un contrôle qualité de l'ensemble des macromolécules cellulaires est essentiel à la vie	12	Le parasite responsable du paludisme possède de nouveaux organites qui lui permettent de suivre un cycle biologique remarquable	25
1.2 La structure et la fonction des cellules procaryotes	12	1.5 Structure, fonction, évolution et différenciation des métazoaires	27
Les procaryotes appartiennent à deux règnes : les archaebactéries et les eubactéries	14	La pluricellularité exige des adhérences cellule-cellule et cellule-matrice	27
De nombreuses bactéries, y compris <i>Escherichia coli</i> , sont largement utilisées pour la recherche en biologie	14	L'épithélium est apparu tôt au cours de l'évolution	27
1.3 La structure et la fonction des cellules eucaryotes	14	Les cellules sont organisées en tissus et les tissus, en organes	27
Le cytosquelette remplit de nombreuses fonctions importantes	15	La génomique a révélé des aspects importants de l'évolution des métazoaires et de la fonction cellulaire	28
Le noyau contient le génome d'ADN, les dispositifs nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN ainsi qu'une matrice fibreuse	15	Le développement utilise un ensemble conservé de facteurs transcriptionnels maîtres et implique des modifications épigénétiques de l'ADN et de ses protéines histones associées	29
Le réticulum endoplasmique est le site de synthèse de la plupart des protéines membranaires et sécrétées ainsi que de nombreux lipides	17	1.6 Les organismes métazoaires largement utilisés pour la recherche en biologie cellulaire	31
Le complexe de Golgi assure le tri des protéines sécrétées et de nombreuses protéines membranaires jusqu'à leur destination finale dans la cellule	18	<i>Drosophila melanogaster</i> et <i>Caenorhabditis elegans</i> sont utilisés pour identifier les gènes qui régulent le développement animal	31
Les endosomes transportent les protéines et les particules de l'extérieur vers l'intérieur des cellules	18	Les planaires sont utilisées pour étudier les cellules souches et la régénération des tissus	32
Les lysosomes sont des centres de recyclage cellulaire	19	Les études menées sur les poissons, les souris et d'autres organismes vertébrés contribuent à l'étude des maladies et du développement humain	32
Les vacuoles des plantes stockent de l'eau, des ions et de petites molécules de nutriments tels que des sucres et des acides aminés	19	Les maladies génétiques humaines révèlent des aspects importants de la fonction cellulaire	32
Les peroxysomes et les glyoxysomes des plantes métabolisent les acides gras et d'autres petites molécules sans produire d'ATP à partir d'ADP et de P _i	19	Des expériences de séquençage unicellulaire sans biais permettent d'identifier de nombreux types cellulaires nouveaux	33
Les mitochondries sont les principaux sites de production de l'ATP dans les cellules aérobies	20		

Les chapitres suivants décriront de nombreuses techniques expérimentales et fourniront bien davantage de données expérimentales qui expliquent l'origine de nos connaissances sur la structure et la fonction cellulaires	33	Les ions hydrogène sont libérés par des acides et captés par des bases	58
		Les tampons maintiennent le pH des liquides intracellulaires et extracellulaires	58
2 Les fondements chimiques	34	2.4 L'énergétique biochimique	60
2.1 Les liaisons covalentes et les interactions non covalentes	36	Plusieurs formes d'énergie sont importantes dans les systèmes biologiques	60
La structure électronique d'un atome détermine le nombre et la géométrie des liaisons covalentes auxquelles il peut participer	36	Les cellules sont capables de transformer un type d'énergie en un autre	61
Les liaisons covalentes ne sont pas toutes équivalentes : les électrons peuvent être partagés de manière égale ou inégale à l'intérieur des liaisons covalentes	37	Le changement d'énergie libre détermine si une réaction chimique se produira spontanément	61
Les liaisons covalentes sont bien plus solides et bien plus stables que les interactions non covalentes	39	Le ΔG° d'une réaction peut être calculé à partir de son K_{eq}	63
Les liaisons ioniques sont des interactions non covalentes formées par l'attraction électrostatique entre des ions de charges opposées	39	La vitesse d'une réaction dépend de l'énergie d'activation nécessaire pour que les réactifs atteignent un état de transition	63
Les liaisons hydrogène sont des interactions non covalentes qui déterminent les propriétés de l'eau et la solubilité des molécules non chargées dans l'eau	40	La vie dépend du couplage de réactions chimiques défavorables et de réactions chimiques énergétiquement favorables	64
Les interactions de van der Waals sont des interactions attractives faibles créées par des dipôles transitoires	41	L'hydrolyse d'ATP libère une énergie libre importante et alimente de nombreux processus cellulaires	64
L'effet hydrophobe provoque l'adhérence des molécules non polaires entre elles	42	De l'ATP est produit pendant la photosynthèse et la respiration	65
La complémentarité moléculaire due aux interactions covalentes conduit à un ajustement de type clé-serrure entre les biomolécules	43	Le NAD ⁺ et le FAD assurent le couplage de nombreuses réactions biologiques d'oxydation et de réduction	66
2.2 Les éléments chimiques de construction des cellules	44	3 La structure et la fonction des protéines	70
Les protéines sont constituées d'acides aminés qui diffèrent uniquement par leur chaîne latérale	45	3.1 La structure hiérarchique des protéines	72
Cinq nucléotides différents sont utilisés pour construire les acides nucléiques	48	La structure primaire d'une protéine est sa séquence linéaire d'acides aminés	72
Les monosaccharides s'associent covalamment en polysaccharides linéaires ou ramifiés	49	Les structures secondaires sont les éléments fondamentaux de l'architecture des protéines	74
Les phospholipides s'associent par des liaisons non covalentes pour former la structure élémentaire en bicouche des biomembranes	51	Les motifs structuraux sont des combinaisons régulières des structures secondaires	76
2.3 Les réactions chimiques et l'équilibre chimique	54	La structure tertiaire est le repliement global d'une chaîne polypeptidique	77
Une réaction chimique est en équilibre lorsque la vitesse de la réaction directe est égale à la vitesse de la réaction inverse	55	Les différentes manières de décrire la conformation des protéines fournissent des types distincts d'informations	78
La constante d'équilibre reflète l'avancée d'une réaction chimique	55	Les domaines sont des modules de structure tertiaire	79
Les réactions chimiques sont dans un état stationnaire dans les cellules	55	Comparer les séquences et les structures des protéines fournit des informations sur les fonctions des protéines et l'évolution	80
Les constantes de dissociation des réactions de liaison reflètent l'affinité des molécules en interaction	56	Il existe quatre grandes catégories structurales de protéines	82
Les liquides biologiques possèdent des valeurs caractéristiques de pH	57	De multiples polypeptides s'assemblent en structures quaternaires, complexes supramoléculaires et condensats biomoléculaires	83
		3.2 Le repliement des protéines	87
		Les liaisons peptidiques planes limitent les formes suivant lesquelles les protéines peuvent se replier	87
		Le repliement des protéines est catalysé par des proline isomérases	88
		La séquence d'acides aminés d'une protéine détermine la façon dont elle se replie	88

Le repliement des protéines <i>in vivo</i> est facilité par des chaperons	89	Des tests utilisant des enzymes et des anticorps hautement spécifiques permettent de détecter des protéines individuelles	121
Des protéines anormalement repliées peuvent former des plaques amyloïdes impliquées dans des maladies	94	Les radio-isotopes sont des outils indispensables pour détecter des molécules biologiques	124
3.3 La liaison des protéines et la catalyse enzymatique	95	La spectrométrie de masse permet de déterminer la masse et la séquence des protéines	126
La fixation spécifique des ligands sous-tend les fonctions de la plupart des protéines	95	La structure primaire d'une protéine peut être déterminée à l'aide de techniques chimiques et à partir de séquences de gènes	128
Les enzymes sont des catalyseurs hautement spécifiques et efficaces	97	La conformation des protéines est déterminée grâce à des techniques physiques sophistiquées	129
Le site actif d'une enzyme fixe des substrats et effectue la catalyse	97	3.6 La protéomique	132
Les protéases à sérine démontrent comment fonctionne le site actif d'une enzyme	99	La protéomique est l'étude de toutes les protéines ou d'un grand sous-groupe de protéines dans un système biologique	132
Des enzymes appartenant à la même voie sont souvent associées physiquement les unes aux autres	103	Les techniques avancées de spectrométrie de masse sont essentielles pour l'analyse protéomique	133
3.4 La régulation de la fonction des protéines	104	4 Cultiver et visualiser les cellules	138
La régulation de la synthèse et de la dégradation des protéines est une propriété fondamentale des cellules	104	4.1 Faire pousser et étudier des cellules en culture	139
Le protéasome est une machine moléculaire utilisée pour dégrader les protéines	104	La culture des cellules animales nécessite un milieu riche en nutriments et des surfaces solides particulières	139
L'ubiquitine marque les protéines cytosoliques pour qu'elles soient dégradées dans les protéasomes	106	Les cultures cellulaires primaires et les souches cellulaires ont une durée de vie finie	140
La liaison non covalente permet la régulation allostérique ou coopérative des protéines	107	Les cellules transformées peuvent croître indéfiniment en culture	140
La fixation non covalente du calcium et celle du GTP sont largement utilisées comme commutateurs allostériques pour contrôler l'activité des protéines	108	La cytométrie en flux permet de séparer des types cellulaires différents	141
La modification covalente des protéines permet de réguler leurs activités	110	La croissance des cellules dans des cultures bidimensionnelles et tridimensionnelles imite l'environnement <i>in vivo</i>	142
La phosphorylation et la déphosphorylation régulent l'activité protéique de manière covalente	110	Les cellules souches peuvent se différencier en culture pour former des organoïdes	143
La structure et la fonction de la protéine kinase A est typique de nombreuses kinases	110	Les hybridomes produisent des anticorps monoclonaux abondants	144
L'activité des protéines kinases est souvent régulée par la phosphorylation de la kinase	111	Une grande variété de processus biologiques cellulaires peut être étudiée grâce à des cellules en culture	146
L'ubiquitination et la désubiquitination régulent l'activité protéique de manière covalente	113	Les médicaments sont couramment utilisés pour la recherche en biologie cellulaire	146
Le clivage protéolytique active ou inactive de manière irréversible certaines protéines	114	4.2 La microscopie photonique : explorer la structure des cellules et visualiser les protéines dans les cellules	148
La régulation d'ordre supérieur comprend le contrôle de la position et de la concentration des protéines	115	La résolution du microscope photonique traditionnel est voisine de 0,2 µm	150
3.5 Purifier, détecter et caractériser les protéines	116	La microscopie à contraste de phase et la microscopie à contraste interférentiel différentiel permettent d'observer des cellules vivantes non marquées	150
La centrifugation permet de séparer des particules de masse ou de densité différente	116	Obtenir l'image de détails subcellulaires nécessite souvent la fixation, la coupe et le marquage des échantillons	151
L'électrophorèse sépare les molécules en fonction de leur rapport charge:masse	117		
La chromatographie en phase liquide sépare les protéines en fonction de leur masse, leur charge ou leur affinité de liaison	119		

La microscopie à fluorescence permet de localiser et de quantifier des molécules spécifiques dans des cellules vivantes	152
Les concentrations ioniques intracellulaires peuvent être déterminées grâce à des colorants fluorescents sensibles aux ions	152
La microscopie à immunofluorescence permet de détecter des protéines spécifiques dans des cellules fixées	153
Le marquage par des protéines fluorescentes permet de visualiser des protéines spécifiques dans les cellules vivantes	154
La microscopie confocale et la microscopie à déconvolution fournissent des images fines d'objets fluorescents en trois dimensions	155
La microscopie à excitation biphotonique permet d'obtenir des images en profondeur dans des échantillons tissulaires	157
La microscopie TIRF fournit des images exceptionnelles dans un plan focal	158
La microscopie FRAP révèle la dynamique des composants cellulaires	159
Le FRET mesure les distances entre des fluorochromes	160
L'optogénétique permet à la lumière de réguler des événements de manière spatiale et temporelle	162
Les objets fluorescents éclairés par une source ponctuelle peuvent être localisés à une résolution de l'ordre du nanomètre	162
La microscopie à super-résolution permet de localiser les protéines avec une précision de l'ordre du nanomètre	163
La microscopie à feuillet de lumière permet d'obtenir rapidement des images des cellules dans des tissus vivants	165
4.3 La microscopie électronique : une imagerie à haute résolution	166
Des molécules ou des structures isolées peuvent être observées après un marquage négatif ou un ombrage métallique	167
Les cellules et les tissus sont sectionnés en coupes fines pour être observés par microscopie électronique	168
La microscopie immunoélectronique permet de localiser les protéines au niveau ultrastructural	169
La microscopie cryoélectronique permet de visualiser des échantillons sans les fixer ni les marquer	169
La microscopie électronique à balayage d'échantillons recouverts de métal révèle les caractéristiques de surface	170
4.4 L'isolement des organites cellulaires	172
La rupture des cellules permet de libérer leurs organites et leurs autres constituants	173
La centrifugation permet de séparer de nombreux types d'organites	173
Les anticorps spécifiques des organites sont utiles pour préparer des organites hautement purifiés	174
La protéomique révèle la composition en protéines des organites	175

Partie II Génétique et biologie moléculaire

5 Les mécanismes génétiques moléculaires fondamentaux 177

5.1 La structure en double hélice de l'ADN 179

L'ADN natif est une double hélice constituée de brins antiparallèles complémentaires	180
Les brins d'ADN peuvent se séparer de manière réversible	182
Les molécules d'ADN peuvent subir des contraintes de torsion	184

5.2 La réplication de l'ADN 185

Les ADN polymérases ont besoin d'une matrice et d'une amorce pour répliquer l'ADN	185
L'ADN double brin est déroulé et les brins fils sont formés au niveau de la fourche de réplication de l'ADN	186
Une fourche de réplication avance en coopérant avec plusieurs protéines	187
La réplication de l'ADN se déroule dans les deux sens à partir de chaque origine	189

5.3 La réparation et la recombinaison de l'ADN 190

Les lésions chimiques ou dues aux radiations dans l'ADN peuvent créer des mutations	191
Les systèmes de réparation de l'ADN par excision à haute fidélité reconnaissent et réparent les lésions	191
L'excision des bases répare les mésappariements T-G et les bases endommagées	192
L'excision des mésappariements répare d'autres mésappariements et de petites insertions ou délétions	192
L'excision des nucléotides répare les adduits chimiques qui déforment l'ADN	193
Deux systèmes utilisent la recombinaison pour réparer les cassures doubles brins dans l'ADN	193
La recombinaison homologue peut réparer des lésions dans l'ADN et créer de la diversité génétique	194

5.4 La transcription des gènes codant des protéines et la formation de l'ARNm 199

Un brin matrice d'ADN est transcrit par l'ARN polymérase en un brin complémentaire d'ARN	200
Les ARNm précurseurs eucaryotes subissent une maturation pour former des ARNm fonctionnels	202
L'épissage alternatif de l'ARN augmente le nombre de protéines exprimées à partir d'un seul gène eucaryote	204

5.5 Le décodage de l'ARNm par les ARNt 205

L'ARN messenger porte l'information provenant de l'ADN, organisée en un code génétique à trois lettres	206
La structure repliée de l'ARNt favorise ses fonctions de décodage	207

Un appariement non standard des paires de bases se produit souvent entre les codons et les anticodons	208
Les acides aminés sont liés à leurs ARNt isoaccepteurs avec une grande précision	209

5.6 La synthèse des protéines sur les ribosomes, étape par étape 210

Les ribosomes sont les machines de synthèse des protéines	210
Le méthionyl-ARNt ^{Met} reconnaît le codon d'amorçage AUG	212
L'amorçage de la traduction chez les eucaryotes se produit généralement au niveau du premier codon AUG en aval de l'extrémité 5' d'un ARNm	213
Au cours de l'allongement de la chaîne, chaque aminoacyl-ARNt entrant passe par trois sites ribosomiques	213
La traduction est terminée par des facteurs de relargage lorsqu'un codon stop est atteint	216
Les polysomes et le recyclage rapide des ribosomes augmentent l'efficacité de la traduction	217
Les protéines de la superfamille des GTPases interviennent dans plusieurs étapes du contrôle qualité de la traduction	218
Il est possible de dépasser des mutations non-sens en supprimant des mutations dans l'ARNt	218

5.7 Les virus : des parasites du système génétique des cellules 219

La plupart des gammes d'hôtes des virus sont limitées	219
Les capsides virales sont des successions régulières d'un ou de quelques types de protéines	220
Les cycles de croissance des virus lytiques aboutissent à la mort des cellules hôtes	221
L'ADN viral s'intègre dans le génome de la cellule hôte lors de certains cycles non lytiques de croissance virale	222

6 Les techniques de la génétique moléculaire 227

6.1 L'analyse génétique des mutations pour identifier et étudier les gènes 228

Les allèles mutants récessifs et dominants ont généralement des effets opposés sur la fonction d'un gène	229
La ségrégation des mutations dans les expériences de croisement révèle la dominance ou la récessivité	230
On peut utiliser des mutations conditionnelles pour étudier des gènes essentiels chez la levure	231
Les mutations létales récessives chez les diploïdes peuvent être identifiées par endogamie et conservées chez des hétérozygotes	232
Les tests de complémentation permettent de déterminer si des mutations récessives différentes se trouvent dans le même gène	233
Les doubles mutants sont utiles pour déterminer l'ordre dans lequel interviennent les protéines	234

La suppression génétique et la létalité synthétique peuvent révéler l'interaction ou la redondance des protéines	235
L'analyse globale de combinaisons de doubles mutants peut révéler des réseaux de fonctions de gènes	236

6.2 Le clonage et la caractérisation de l'ADN 237

Les enzymes de restriction et les ADN ligases permettent l'insertion de fragments d'ADN dans des vecteurs de clonage	238
Des fragments isolés d'ADN peuvent être clonés dans des vecteurs plasmidiques d' <i>E. coli</i> .	239
Les banques génomiques de levure peuvent être construites à l'aide de vecteurs navettes et subir un criblage par complémentation fonctionnelle	240
Les banques d'ADNc représentent les séquences de gènes codant des protéines	241
La réaction en chaîne par polymérase amplifie une séquence spécifique d'ADN à partir d'un mélange complexe	242
Les molécules clonées d'ADN peuvent être séquencées rapidement par des méthodes basées sur la PCR	245

6.3 Utiliser l'information contenue dans la séquence pour identifier les gènes et en déduire leurs fonctions 248

La plupart des gènes peuvent être facilement identifiés dans des séquences d'ADN génomique	249
Les principes de la bioinformatique peuvent être utilisés pour déduire les conséquences fonctionnelles probables des mutations	249
La fonction et les origines des gènes et des protéines au cours de l'évolution peuvent être déduites de leur séquence	250
La comparaison de séquences apparentées appartenant à différentes espèces peut fournir des indices sur les relations des protéines au cours de l'évolution	250
La complexité biologique d'un organisme n'est pas liée directement au nombre de gènes codant des protéines dans son génome	252

6.4 Localiser et identifier les gènes qui spécifient les caractères humains 253

Les maladies monogéniques présentent l'un des trois modes de transmission possibles	253
Les polymorphismes d'ADN sont utilisés comme marqueurs pour la cartographie de liaison génétique des mutations humaines	255
Les études de liaison génétique permettent de cartographier des gènes de maladies avec une résolution proche de 1 Mpb	256
Il faut une analyse plus précise pour localiser un gène de maladie dans un ADN cloné	257
La plupart des maladies héréditaires sont dues à de multiples défauts génétiques	258

Identifier les facteurs de risque génétiques des caractères complexes	258	La plupart des ADN de séquence simple sont concentrés en des positions chromosomiques spécifiques	286
Des gènes importants d'un point de vue médical peuvent être identifiés grâce aux allèles qui protègent de la maladie	259	La prise d'empreintes génétiques d'ADN repose sur des différences de longueur des ADN de séquence simple	287
L'identification des mutations responsables dans les cellules cancéreuses	260	L'ADN intergénique non classifié occupe une partie importante du génome	288
6.5 Utiliser des fragments clonés d'ADN pour étudier l'expression des gènes	260	7.3 Les éléments transposables (mobiles) de l'ADN	289
Les techniques d'hybridation <i>in situ</i> permettent de détecter des ARN spécifiques	261	Le déplacement des éléments mobiles implique un intermédiaire d'ADN ou d'ARN	289
Les micro-alignements d'ADN peuvent être utilisés pour évaluer simultanément l'expression de nombreux gènes	261	La plupart des éléments mobiles chez les bactéries sont des transposons d'ADN appelés séquences d'insertion	290
L'analyse de groupes de gènes par de multiples expériences d'expression permet d'identifier des gènes co-régulés	263	Les transposons eucaryotes d'ADN se déplacent en utilisant un mécanisme de « couper-coller »	291
Le séquençage des ADNc permet l'analyse de l'expression des gènes dans les cellules individuelles	263	Les rétrotransposons à LTR se comportent comme des rétrovirus intracellulaires	292
Les systèmes d'expression d' <i>E. coli</i> peuvent produire de grandes quantités de protéines à partir de gènes clonés	264	Les rétrotransposons sans LTR se transposent grâce à un mécanisme différent	295
Les vecteurs plasmidiques d'expression peuvent être conçus pour être utilisés dans des cellules animales	265	D'autres ARN rétrotransposés sont présents dans l'ADN génomique	297
6.6 Modifier la fonction de gènes spécifiques grâce à la conception	268	Les éléments mobiles d'ADN ont significativement influencé l'évolution	298
On peut remplacer des gènes normaux de levure par des allèles mutants, par recombinaison homologue	268	7.4 L'organisation structurale de la chromatine et des chromosomes eucaryotes	300
Les systèmes CRISPR modifiés par génie génétique permettent une édition précise du génome	269	La chromatine est constituée de nucléosomes	300
La recombinaison des cellules somatiques peut inactiver des gènes dans des tissus spécifiques de souris	272	La structure de la chromatine est conservée parmi les eucaryotes	303
L'ARN interférence provoque l'inactivation des gènes en détruisant l'ARNm correspondant	272	La chromatine est une chaîne désordonnée de nucléosomes empaquetés ensemble à des densités de concentration différentes dans le noyau	303
7 Les gènes, la chromatine et les chromosomes	277	Les modifications des queues d'histones contrôlent la condensation de la chromatine et sa fonction	304
7.1 La structure et l'organisation des gènes eucaryotes	278	D'autres protéines non histones régulent la transcription et la réplication	311
La plupart des gènes d'eucaryotes pluricellulaires contiennent des introns et produisent des ARNm codant des protéines uniques	279	7.5 La morphologie et les éléments fonctionnels des chromosomes eucaryotes	313
On trouve des unités de transcription simples et complexes dans les génomes eucaryotes	280	Le nombre, la taille et la forme des chromosomes lors de la métaphase sont spécifiques de chaque espèce	313
Les gènes codant des protéines peuvent être solitaires ou appartenir à une famille de gènes	282	Au cours de la métaphase, on peut distinguer les chromosomes par leur profil de bandes et par peinture chromosomique	313
Les produits des gènes abondamment utilisés sont codés par de multiples exemplaires de gènes	284	La peinture chromosomique et le séquençage de l'ADN révèlent l'évolution des chromosomes	313
Les gènes qui ne codent pas de protéine codent des ARN fonctionnels	284	Les chromosomes polytènes interphasiques apparaissent par amplification de l'ADN	316
7.2 L'organisation chromosomique des gènes et de l'ADN non codant	286	Trois éléments fonctionnels sont nécessaires à la réplication et à la transmission stable des chromosomes	318
Les génomes de nombreux organismes contiennent une fraction importante d'ADN non codants	286	La longueur et la complexité des séquences centromériques sont très variables	318
		L'addition de séquences télomériques par la télomérase empêche le raccourcissement des chromosomes	319

8 Contrôle transcriptionnel de l'expression génique 323

8.1 Aperçu de la transcription eucaryote 326

Les éléments régulateurs dans l'ADN eucaryote se trouvent à la fois à proximité et à plusieurs kilobases des sites de début de la transcription.	327
Trois ARN polymérase nucléaires eucaryotes catalysent la formation de différents ARN	329
Le domaine clamp permet à l'ARN polymérase II de transcrire de longs segments d'ADN	331
La plus grande sous-unité de l'ARN polymérase II possède une répétition essentielle à l'extrémité carboxylique	332

8.2 Promoteurs de l'ARN polymérase II et facteurs de transcription généraux 333

L'ARN polymérase II initie la transcription au niveau des séquences d'ADN correspondant à la coiffe 5' des ARNm.	333
La boîte TATA, les initiateurs et les îlots CpG fonctionnent comme des promoteurs dans l'ADN eucaryote.	333
Les facteurs de transcription généraux positionnent l'ARN polymérase II aux sites de début de transcription et contribuent à l'initiation.	336
Les facteurs d'élongation régulent les étapes initiales de la transcription dans la région proximale du promoteur	339

8.3 Séquences régulatrices des gènes codant des protéines et les protéines par lesquelles ils fonctionnent 340

Les éléments proximaux du promoteur contribuent à la régulation des gènes eucaryotes	340
Des amplificateurs distants stimulent souvent la transcription par l'ARN polymérase II	341
La plupart des gènes eucaryotes sont régulés par plusieurs éléments de contrôle de la transcription	342
L'empreinte à la DNase I et l'EMSA détectent les interactions protéine-ADN	343
Les activateurs sont composés de domaines fonctionnels distincts	345
Un répresseur est l'inverse fonctionnel d'un activateur	346
Les domaines de liaison à l'ADN peuvent être classés en de nombreux types structurels	347
Des domaines d'activation et de répression de structure diverse régulent la transcription	349
Les interactions entre facteurs de transcription augmentent les possibilités de contrôle des gènes	350
Formation de complexes multiprotéiques sur les amplificateurs	352

8.4 Mécanismes moléculaires de la répression et de l'activation de la transcription 354

La formation de l'hétérochromatine réduit au silence l'expression génique à hauteur des télomères, près des centromères et dans d'autres régions.	354
---	-----

Les répresseurs peuvent diriger la désacétylation des histones sur des gènes spécifiques	355
Les activateurs peuvent diriger l'acétylation des histones sur des gènes spécifiques	358
Les complexes de remodelage de la chromatine contribuent à l'activation ou à la répression de la transcription	358
Les facteurs de transcription pionniers initient l'activation génique pendant la différenciation cellulaire	359
Le complexe Mediator forme un pont moléculaire entre les domaines d'activation et la Pol II	359
Les condensats transcriptionnels augmentent considérablement le taux d'initiation de la transcription	361
La transcription se produit en rafales	365

8.5 Régulation de l'activité des facteurs de transcription 366

Les sites hypersensibles à la DNase I reflètent l'histoire du développement de la différenciation cellulaire	366
Les récepteurs nucléaires sont régulés par des hormones liposolubles	368
Tous les récepteurs nucléaires partagent un domaine de structure commune	368
Les éléments de réponse des récepteurs nucléaires contiennent des répétitions inversées ou directes	369
La liaison d'une hormone à un récepteur nucléaire régule son activité en tant que facteur de transcription	369
Les métazoaires régulent la transition de l'ARN polymérase II de l'initiation à l'élongation	370
La terminaison de la transcription est également régulée	371

8.6 Régulation épigénétique de la transcription 372

La méthylation de l'ADN régule la transcription	372
La méthylation de lysines spécifiques d'histones est liée aux mécanismes épigénétiques de répression des gènes	373
Contrôle épigénétique par les complexes Polycomb et Trithorax	375
Les longs ARN non codants dirigent la répression épigénétique chez les métazoaires	377

8.7 Autres systèmes eucaryotes de transcription 380

L'initiation de la transcription par Pol I et Pol III est analogue à celle de Pol II	380
--	-----

9 Le contrôle post-transcriptionnel des gènes 384

9.1 La maturation des pré-ARNm eucaryotes 387

La coiffe en 5' est ajoutée aux ARN naissants peu après l'initiation de la transcription	387
L'élongation de la chaîne par l'ARN polymérase II est couplé à la présence de facteurs de maturation de l'ARN	388

Un ensemble diversifié de protéines avec des domaines conservés de liaison à des ARN s'associe aux pré-ARNm	389	La polyadénylation cytoplasmique favorise la traduction de certains ARNm	422
L'épissage se produit à hauteur de séquences courtes et conservées dans les pré-ARNm par deux réactions de transestérification	391	La synthèse des protéines peut être régulée de manière globale	423
Au cours de l'épissage, les ARNsn s'apparient aux bases du pré-ARNm pour sélectionner les sites d'épissage et guider les réactions de transestérification.	392	Les protéines de liaison à l'ARN spécifiques de séquence contrôlent la traduction d'ARNm spécifiques	424
Les splicéosomes catalysent l'épissage des pré-ARNm	393	Des mécanismes de surveillance empêchent la traduction d'ARNm de maturation incorrecte	425
Le clivage en 3' et la polyadénylation des pré-ARNm sont étroitement couplés	398	La localisation des ARNm permet la production de protéines dans des régions spécifiques du cytoplasme.	428
9.2 Régulation de la maturation des pré-ARNm	400	9.5 Maturation des ARNr et des ARNt	431
D'autres protéines nucléaires contribuent à la sélection des sites d'épissage dans les longs pré-ARNm de l'homme et des autres vertébrés.	400	Les gènes des pré-ARNr sont similaires chez tous les eucaryotes et fonctionnent comme organisateurs nucléolaires	431
Expression et fonction des isoformes de protéines apparentées de canal K ⁺ dans les cellules ciliées de l'oreille interne des vertébrés	402	Les petits ARN nucléolaires contribuent à la maturation des pré-ARNr	432
La régulation de l'épissage de l'ARN par les amplificateurs et les inactivateurs d'épissage contrôle la différenciation sexuelle de la drosophile.	403	Les introns du groupe I auto-épissés ont été les premiers exemples d'ARN catalytique	436
Les répresseurs et activateurs d'épissage contrôlent l'épissage aux sites alternatifs	404	Les pré-ARNt subissent d'importantes modifications dans le noyau	436
Expression des isoformes de <i>Dscam</i> dans les neurones rétiniens de la drosophile	404	9.6 Les corps nucléaires sont des domaines nucléaires fonctionnellement spécialisés	438
Épissage anormal de l'ARN et maladie	405	Corps de Cajal	438
Les introns du groupe II auto-épissés fournissent des indices sur l'évolution des ARNsn	408	Speckles nucléaires	438
Les exonucléases nucléaires et l'exosome dégradent l'ARN exclu des pré-ARNm	409	Paraspeckles nucléaires	439
La maturation de l'ARN résout le problème de la transcription pervasive du génome dans les cellules de mammifères	410	Corps nucléaires de la leucémie promyélocytaire (LPM)	439
L'édition de l'ARN modifie les séquences de certains pré-ARNm	411	Fonctions nucléolaires en plus de la synthèse des sous-unités ribosomiques	440
9.3 Transport de l'ARNm à travers l'enveloppe nucléaire	412	10 Structure des biomembranes	442
Les protéines SR assurent l'exportation nucléaire de l'ARNm	413	10.1 La bicouche lipidique : composition et organisation structurale	444
Les pré-ARNm associés aux splicéosomes ne sont pas exportés du noyau	414	Les phospholipides forment spontanément des bicouches	444
La protéine Rev du VIH régule le transport des ARNm viraux non épissés	415	Les bicouches phospholipidiques forment un compartiment scellé entourant un espace aqueux interne	445
9.4 Mécanismes cytoplasmiques de contrôle post-transcriptionnel	417	Les biomembranes contiennent trois classes principales de lipides	447
La concentration d'un ARNm dans le cytoplasme est déterminée par sa vitesse de synthèse et sa vitesse de dégradation.	417	La plupart des lipides et de nombreuses protéines sont mobiles latéralement dans les biomembranes	449
La dégradation des ARNm dans le cytoplasme se produit par plusieurs mécanismes	417	La composition des lipides influe sur les propriétés physiques des membranes	450
Les microARN répriment la traduction et induisent la dégradation d'ARNm spécifiques	419	La composition lipidique diffère entre feuillet exoplasmique et cytosolique	452
L'interférence par ARN induit la dégradation d'ARNm strictement complémentaires	421	Le cholestérol et les sphingolipides se regroupent avec des protéines spécifiques dans des microdomaines membranaires	453
		Les cellules stockent les lipides excédentaires dans des gouttelettes lipidiques	454

10.2 Protéines membranaires : structure et fonctions de base 455

- Les protéines interagissent avec les membranes de trois manières différentes 455
- La plupart des protéines transmembranaires contiennent des hélices α qui traversent la membrane 455
- Les multiples brins β des porines forment des « barils » s'étendant sur toute la membrane 458
- Des lipides attachés de manière covalente ancrent certaines protéines aux membranes 459
- Toutes les protéines transmembranaires et les glycolipides sont orientés de manière asymétrique dans la bicouche 460
- Les motifs de liaison aux lipides aident à cibler les protéines périphériques sur la membrane 461
- Les protéines peuvent être extraites des membranes par des détergents ou des solutions salines concentrées 461

10.3 Phospholipides, sphingolipides et cholestérol : synthèse et mouvement intracellulaire 464

- Les acides gras sont assemblés à partir de blocs de construction à deux carbones par plusieurs enzymes importantes. 464
- De petites protéines cytosoliques facilitent le mouvement des acides gras 464
- Les acides gras sont incorporés dans les phospholipides principalement de la membrane du RE. 465
- Les flippases déplacent les phospholipides d'un feuillet membranaire au feuillet opposé 465
- Le cholestérol est synthétisé par des enzymes dans le cytosol et la membrane du RE 466
- Le cholestérol et les phospholipides sont transportés entre les organites par plusieurs mécanismes 467

- Le faible K_m de l'uniporteur GLUT1 lui permet de transporter le glucose dans la plupart des cellules de mammifères 475
- Le génome humain code une famille de protéines GLUT de transport du sucre 477
- Les protéines de transport peuvent être étudiées à l'aide de membranes artificielles et de cellules recombinantes 477
- La pression osmotique provoque le déplacement de l'eau à travers les membranes 478
- Les aquaporines augmentent la perméabilité à l'eau des membranes cellulaires 478

11.3 Pompes mues par l'ATP et environnement ionique intracellulaire 480

- Il existe quatre grandes classes de pompes mues par l'ATP 480
- Les pompes ioniques mues par l'ATP génèrent et maintiennent les gradients ioniques à travers les membranes cellulaires. 482
- La relaxation musculaire dépend des ATPases à Ca^{2+} qui pompent le Ca^{2+} du cytosol vers le réticulum sarcoplasmique 482
- Le mécanisme d'action de la pompe à Ca^{2+} est connu en détail 483
- L'ATPase à Na^+/K^+ maintient les concentrations intracellulaires de Na^+ et de K^+ dans les cellules animales 484
- Les ATPases à H^+ de classe V maintiennent l'acidité des lysosomes et des vacuoles 486
- Les protéines ABC exportent une grande variété de médicaments et de toxines hors de la cellule 487
- Certaines protéines ABC « retournent » les phospholipides et autres substrats liposolubles d'un feuillet membranaire à l'autre. 491
- Le régulateur transmembranaire ABC de la muco-viscidose est un canal à chlorure, et non une pompe 491

11.4 Canaux de fuite et potentiel membranaire de repos 494

- Le mouvement sélectif des ions crée un gradient électrique transmembranaire 494
- Le potentiel membranaire de repos des cellules animales dépend en grande partie du flux sortant d'ions K^+ par les canaux K^+ ouverts. 495
- Les canaux ioniques sont sélectifs pour certains ions grâce à un filtre de sélectivité moléculaire. 496
- La technique de patch-clamp permet de mesurer le déplacement des ions à travers des canaux individuels 498
- Les canaux ioniques supposés peuvent être caractérisés grâce à la combinaison des techniques d'expression dans un ovocyte et de patch-clamp. 499

11.5 Cotransport par les symporteurs et les antiporteurs 500

- L'entrée du Na^+ dans les cellules de mammifères est favorisée par la thermodynamique 500

Partie III Structure et fonction de la cellule

11 Transport transmembranaire des ions et des petites molécules 470

11.1 Aperçu du transport transmembranaire 471

- Seuls les gaz et les petites molécules non chargées traversent les membranes par simple diffusion 471
- Trois grandes classes de protéines membranaires transportent les molécules et les ions à travers les membranes cellulaires. 472

11.2 Transport facilité du glucose et de l'eau 474

- Le transport unipolaire est plus rapide et plus spécifique que la simple diffusion 475

Les symporteurs liés au Na ⁺ permettent aux cellules animales d'importer des sucres, dont le glucose et le galactose, ainsi que des acides aminés, malgré des gradients de concentration élevés.	501	Les codes génétiques mitochondriaux peuvent différer du code nucléaire standard.	526
Un symporteur Na ⁺ /aminoacide bactérien révèle le fonctionnement d'un symport	503	Les mutations de l'ADN mitochondrial provoquent plusieurs maladies génétiques chez l'homme	526
Un antiporteur de Ca ²⁺ lié au Na ⁺ régule la force de la contraction du muscle cardiaque	504	12.4 Dynamique des mitochondries et des sites de contact membranaires entre mitochondries et RE	527
Plusieurs cotransporteurs régulent le pH cytosolique	504	Les mitochondries sont des organites dynamiques	527
Un antiporteur d'anions est essentiel au transport du CO ₂ par les érythrocytes	504	La fonction et la dynamique des mitochondries peuvent dépendre de contacts directs avec d'autres organites	529
De nombreuses protéines de transport permettent aux vacuoles végétales d'accumuler des métabolites et des ions	505	12.5 Cycle de l'acide citrique et oxydation des acides gras	531
11.6 Transport transcellulaire	507	Dans la première partie de l'étape II, le pyruvate est converti en acétyl CoA et en électrons de haute énergie	531
De multiples protéines de transport sont nécessaires pour déplacer le glucose et les acides aminés à travers les épithéliums	507	Dans la deuxième partie de l'étape II, le cycle de l'acide citrique oxyde le groupe acétyle de l'acétyl CoA en CO ₂ et génère des électrons de haute énergie	533
La thérapie de réhydratation simple dépend du gradient osmotique créé par l'absorption de glucose et de Na ⁺	508	Les transporteurs de la membrane mitochondriale interne aident à maintenir des concentrations cytosoliques et matricielles appropriées de NAD ⁺ et de NADH	534
Les cellules pariétales acidifient le contenu de l'estomac tout en maintenant un pH cytosolique neutre	508	L'oxydation mitochondriale des acides gras génère de l'ATP	534
La résorption osseuse nécessite la fonction coordonnée d'une pompe à protons de classe V et d'un canal chlorure spécifique	509	L'oxydation peroxysomale des acides gras ne génère pas d'ATP	536
12 L'énergétique cellulaire	512	12.6 La chaîne de transport des électrons et la génération de la force proton-motrice	537
12.1 La chimiosmose, le transport des électrons, la force proton-motrice et la synthèse de l'ATP	514	L'oxydation du NADH et du FADH ₂ libère une quantité substantielle d'énergie	537
12.2 Première étape de la récupération de l'énergie du glucose : la glycolyse	515	Le transport d'électrons dans la mitochondrie est couplé au pompage des protons	537
Au cours de la glycolyse (première étape), les enzymes cytosoliques transforment le glucose en pyruvate.	516	Les électrons libèrent de l'énergie lorsqu'ils descendent à travers une série de transporteurs d'électrons	538
La vitesse de la glycolyse est ajustée pour répondre aux besoins de la cellule en ATP	517	Quatre grands complexes multiprotéiques (I-IV) couplent le transport d'électrons au pompage de protons à travers la membrane mitochondriale interne	540
Le glucose est fermenté lorsque l'oxygène est rare	518	Les potentiels de réduction des transporteurs d'électrons dans la chaîne de transport d'électrons favorisent le flux d'électrons du NADH vers O ₂	544
12.3 La structure des mitochondries	520	Les complexes multiprotéiques de la chaîne de transport d'électrons s'assemblent en supercomplexes	545
Les mitochondries sont des organites abondants et multifonctionnels	520	Les espèces réactives de l'oxygène sont des sous-produits du transport des électrons	547
Les mitochondries possèdent deux membranes de structures et de fonctions distinctes	520	Des expériences utilisant des complexes purifiés de la chaîne de transport d'électrons ont permis d'établir la stœchiométrie du pompage des protons	548
Les mitochondries contiennent de l'ADN et ont évolué à partir d'un événement endosymbiotique unique impliquant une alphaprotéobactérie.	523	La force proton-motrice dans les mitochondries est due en grande partie à un gradient de tension à travers la membrane interne	548
La taille, la structure et la capacité de codage de l'ADNmt varient considérablement entre les organismes	524	12.7 Exploitation de la force proton-motrice pour la synthèse de l'ATP	550
L'ADN mitochondrial est situé dans la matrice et transféré pendant la mitose aux cellules filles par héritage cytoplasmique	525	Le mécanisme de synthèse de l'ATP est commun aux bactéries, aux mitochondries et aux chloroplastes	550
Les produits des gènes de mitochondrie ne sont pas exportés	525		

L'ATP Synthase comprend des complexes multiprotéiques F_0 et F_1	551	13 Transfert des protéines dans les membranes et les organites	576		
La rotation de la sous-unité γ de F_1 , entraînée par le mouvement des protons à travers F_0 , permet la synthèse de l'ATP	553				
Plusieurs protons doivent passer par l'ATP synthase pour produire un ATP	554				
La rotation de l'anneau c de F_0 est entraînée par les protons circulant dans les canaux transmembranaires	555				
L'échange ATP-ADP et le transport des phosphates à travers la membrane mitochondriale interne sont nécessaires pour fournir l'ADP et les phosphates nécessaires à la synthèse de l'ATP	557				
La vitesse d'oxydation mitochondriale dépend normalement des niveaux d'ADP	558				
Les mitochondries de la graisse brune utilisent la force proton-motrice pour générer de la chaleur	558				
12.8 Chloroplastes et photosynthèse	559			13.1 Ciblage des protéines vers et à travers la membrane du RE	579
Les membranes thylacoïdes des chloroplastes sont les sites de la photosynthèse dans les plantes	559			Des expériences de pulse chase avec des membranes du RE purifiées ont démontré que des protéines sécrétées traversent la membrane du RE	579
Les chloroplastes contiennent de longs ADN qui codent souvent plus d'une centaine de protéines	560			Une séquence signal hydrophobe N-terminale destine les protéines sécrétoires naissantes vers le RE	580
L'absorption de la lumière par les photosystèmes des chloroplastes fournit l'énergie qui entraîne la synthèse de NADPH et d'ATP et la génération de O_2 à partir de H_2O	561	La translocation cotraductionnelle est initiée par deux protéines hydrolysant le GTP	581		
Trois des quatre étapes de la photosynthèse se déroulent sur la membrane thylacoïde et seulement pendant l'illumination	561	Le passage des polypeptides en croissance à travers le translocon est entraîné par la traduction	582		
Les étapes 1 et 2 de la photosynthèse convertissent la lumière du soleil en électrons de haute énergie qui génèrent une force proton-motrice et du NADPH	561	L'hydrolyse de l'ATP permet la translocation post-traductionnelle de certaines protéines sécrétoires dans la levure	585		
Les complexes d'antennes centrales et les complexes photocollecteurs augmentent l'efficacité de la photosynthèse	564	13.2 Insertion des protéines membranaires dans le RE	586		
De multiples mécanismes protègent les cellules contre les dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène pendant le transport des électrons	564	Plusieurs classes topologiques de protéines membranaires intégrales sont synthétisées dans le RE	587		
12.9 Utilisation de l'énergie lumineuse pour générer de l'oxygène moléculaire, du NADPH et de l'ATP dans les étapes 1 à 3 de la photosynthèse	566	Des séquences internes d'ancrage stop-transfert et d'ancrage de signal déterminent la topologie des protéines à passage unique	588		
Les trois premières étapes de la photosynthèse	566	Protéines de type IV (à passages multiples)	591		
Les activités relatives des photosystèmes I et II sont régulées	569	Une ancre phospholipidique fixe certaines protéines de surface à la membrane	592		
12.10 L'ATP et le NADPH entraînent la fixation du carbone dans le cycle de Calvin et la synthèse des glucides dans l'étape 4 de la photosynthèse	570	La topologie d'une protéine membranaire peut souvent être déduite de sa séquence	593		
Rubisco fixe le CO_2 dans le stroma du chloroplaste	570	13.3 Modifications, repliement et contrôle de qualité des protéines dans le RE	595		
La photorespiration entre en compétition avec la fixation du carbone et est réduite dans les plantes en C_4	572	Un oligosaccharide lié à N préformé est ajouté à de nombreuses protéines dans le RE rugueux	595		
		Les chaînes latérales des oligosaccharides peuvent favoriser le repliement et la stabilité des glycoprotéines	596		
		Les liaisons disulfure sont formées et réarrangées par les protéines dans la lumière du RE	597		
		Les chaperons et autres protéines du RE facilitent le repliement et l'assemblage des protéines	598		
		Les protéines mal repliées dans le RE induisent l'expression de catalyseurs de repliement des protéines	600		
		Les protéines non assemblées ou mal repliées dans le RE sont souvent transportées vers le cytosol pour y être dégradées	601		
		13.4 Adressage des protéines vers les mitochondries et les chloroplastes	602		
		Les séquences amphipathiques N-terminales d'adressage dirigent les protéines vers la matrice mitochondriale	603		
		L'importation des protéines mitochondriales nécessite des récepteurs de la membrane externe et des translocons dans les deux membranes	604		
		Des études avec des protéines chimériques démontrent des caractéristiques importantes de l'importation de protéines mitochondriales	605		

Trois apports énergétiques sont nécessaires pour importer des protéines dans les mitochondries	605	Des ensembles appariés de protéines SNARE assurent la fusion des vésicules avec les membranes cibles	635
Plusieurs signaux et voies adressent les protéines aux compartiments mitochondriaux	606	La dissociation des complexes SNARE après la fusion des membranes est provoquée par l'hydrolyse de l'ATP	636
L'importation des protéines stromales du chloroplaste est similaire à celle des protéines de la matrice mitochondriale	609	14.3 Premières étapes de la voie sécrétoire	636
Les protéines sont adressées aux thylacoïdes par des mécanismes liés à la translocation des protéines bactériennes	610	Les vésicules COPII assurent le transport du RE vers le Golgi	637
13.5 Adressage des protéines peroxysomales	612	Les vésicules COPI assurent le transport rétrograde au sein du Golgi et du Golgi au RE	638
Un récepteur cytosolique adresse à la matrice peroxysomale les protéines ayant une séquence SKL C-terminale	612	Le transport antérograde à travers le Golgi s'effectue par maturation cisternale	639
Les protéines de la membrane peroxysomale et de la matrice sont incorporées par des voies différentes	613	14.4 Étapes tardives de la voie sécrétoire	642
13.6 Transport vers et hors du noyau	614	Des vésicules recouvertes de clathrine et de protéines adaptatrices assurent le transport à partir du trans-Golgi	642
Les petites et grandes molécules entrent et sortent du noyau par les complexes des pores nucléaires	614	La dynamine est nécessaire au pincement des vésicules recouvertes de clathrine	643
Les récepteurs de transport nucléaire escortent dans le noyau les protéines contenant des signaux de localisation nucléaire	616	Les résidus de mannose 6-phosphate dirigent les enzymes résidentes vers les lysosomes	644
Un deuxième type de récepteur de transport nucléaire escorte hors du noyau les protéines contenant des signaux d'exportation nucléaire	618	L'étude des maladies lysosomales de stockage a révélé des composants clés de la voie de triage lysosomale	645
La plupart des ARNm sont exportés du noyau par un mécanisme indépendant de Ran	618	L'agrégation des protéines dans le <i>trans</i> -Golgi peut servir au tri des protéines vers les vésicules sécrétoires régulées	645
		Certaines protéines subissent un traitement protéolytique après avoir quitté le <i>trans</i> -Golgi	647
		Des voies distinctes trient les protéines membranaires vers la région apicale ou basolatérale des cellules polarisées	648
		14.5 Endocytose dépendant de récepteurs	649
		Les cellules absorbent les lipides du sang sous la forme de grands complexes lipoprotéiques bien définis.	650
		Les récepteurs des ligands macromoléculaires contiennent des signaux de triage qui les destinent à l'endocytose.	651
		Le pH acide des endosomes tardifs entraîne la dissociation de la plupart des complexes récepteur-ligand.	653
		L'endocytose dépendant de récepteurs peut réguler à la baisse les récepteurs de signalisation	654
		14.6 Diriger des protéines membranaires et des composants du cytosol pour leur dégradation dans les lysosomes	654
		Les endosomes multivésiculaires séparent les protéines membranaires destinées à la membrane lysosomale des protéines destinées à la dégradation lysosomale.	655
		Les rétrovirus bourgeonnent de la membrane plasmique par un processus similaire à la formation des endosomes multivésiculaires.	656
		La voie autophagique livre des protéines cytosoliques ou des organites entiers aux lysosomes	657
14 Trafic vésiculaire, sécrétion et endocytose	622		
14.1 Techniques d'étude de la voie sécrétoire	625		
Le transport d'une protéine par la voie sécrétoire peut être testé dans des cellules vivantes	625		
Des mutants de levure définissent les principales étapes et les composants du transport vésiculaire	627		
Les tests de transport acellulaire permettent la distinction des différentes étapes du transport vésiculaire.	628		
14.2 Mécanismes moléculaires du bourgeonnement et de fusion des vésicules	629		
L'assemblage d'un manteau protéique conduit à la formation de la vésicule et à la sélection des cargaisons moléculaires	630		
Un ensemble conservé de protéines commutatrices GTPasiques contrôle l'assemblage de différents manteaux de vésicules.	631		
Des séquences d'adressage dans les protéines de cargaison établissent des contacts spécifiques avec des protéines du manteau	633		
Les GTPases Rab contrôlent l'arrimage des vésicules sur les membranes cibles	633		

15 Récepteurs, hormones et signalisation cellulaire 661

15.1 Les voies de transduction du signal : du signal extracellulaire à la réponse cellulaire 663

Les molécules de signalisation peuvent agir localement ou à distance	663
Les voies de transduction du signal peuvent produire dans les cellules des changements rapides et à court terme ou lents et à long terme, ou les deux	664
Les récepteurs sont des protéines allostériques qui activent des voies de transduction du signal	664
Les récepteurs peuvent se trouver dans le cytosol, le noyau ou sur la membrane de la surface cellulaire	664
La plupart des récepteurs ne se lient qu'à un seul type de ligand ou à un groupe de ligands très proches	665
La plupart des récepteurs se lient à leurs ligands avec une forte affinité.	665
Les seconds messagers sont utilisés dans la plupart des voies de transduction du signal	667
Les protéines kinases et phosphatases participent aux voies de transduction du signal en modifiant de manière covalente et ainsi en activant ou en inhibant une grande variété de protéines qui contrôlent les états cellulaires.	667
Des protéines de liaison au GTP sont fréquemment utilisées dans les voies de transduction du signal comme interrupteurs marche/arrêt (on/off).	668
L'amplification du signal et la répression par rétroaction caractérisent la plupart des voies de transduction du signal	669

15.2 Étude des récepteurs de surface cellulaire et des protéines de transduction des signaux 670

Des tests de liaison servent à la détection des récepteurs, à la mesure de leur affinité et à la détermination de leur spécificité.	670
La réponse cellulaire quasi-maximale à une molécule de signalisation ne nécessite généralement pas l'activation de tous les récepteurs	671
La sensibilité d'une cellule aux signaux externes est déterminée par le nombre de récepteurs à la surface de la cellule et leur affinité pour le ligand	671
Des analogues chimiques des molécules de signalisation servent à l'étude des récepteurs et sont largement utilisés comme médicaments	672
Les récepteurs peuvent être purifiés par des techniques de chromatographie d'affinité	672
L'activité des protéines kinases peut être étudiée par les techniques d'immunoprécipitation et d'affinité.	673
Immunoprécipitation des kinases	673
Empreinte western avec un anticorps monoclonal spécifique d'un acide aminé phosphorylé dans une protéine	673

Les protéines de transduction du signal se liant au GTP peuvent être isolées et leurs activités mesurées à l'aide du procédé pull-down	674
Les concentrations de Ca^{2+} libre dans la matrice mitochondriale, le RE et le cytosol peuvent être mesurées avec des protéines fluorescentes dirigées	674

15.3 Structure et mécanisme des récepteurs couplés aux protéines G 676

Tous les récepteurs couplés aux protéines G partagent la même structure de base	676
Les récepteurs couplés aux protéines G activés par un ligand catalysent l'échange du GTP contre le GDP sur la sous-unité α d'une protéine G hétérotrimérique	679
Différentes protéines G sont activées par différents RCPG et régulent à leur tour différentes protéines effectrices.	681
L'analyse des RCPG a permis d'identifier d'importantes hormones humaines	681

15.4 Régulation du métabolisme de nombreuses cellules : les récepteurs couplés aux protéines G qui activent ou inhibent l'adénylate cyclase 683

L'adénylate cyclase est stimulée et inhibée par différents complexes récepteur-ligand	683
L'AMPC active la protéine kinase A en libérant ses sous-unités inhibitrices	683
Le catabolisme du glycogène est stimulé par l'activation de la PKA induite par des hormones	685
Une amplification du signal survient dans la voie de dégradation du glycogène AMPc-PKA	687
L'activation de la PKA par l'AMPC produit des réponses diverses dans différents types de cellules	687
CREB relie l'AMPC et la PKA à l'activation de la transcription génique	688
Des protéines d'ancrage localisent les effets de l'AMPC dans des régions spécifiques de la cellule	688
De multiples mécanismes de rétroaction suppriment la signalisation par la voie GPCR/AMPC/PKA	689

15.5 Régulation des sécrétions protéiques et de la contraction musculaire : les ions Ca^{2+} comme seconds messagers dans de multiples voies de transduction des signaux 692

Les produits de l'hydrolyse du lipide membranaire phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate par la phospholipase C augmentent les taux de Ca^{2+} cytosolique	693
Libération du Ca^{2+} du RE déclenchée par l' IP_3	694
Transport de Ca^{2+} déclenché par IP_3 du RE vers la matrice mitochondriale	694
Le canal SOC (<i>store-operated</i> Ca^{2+}) dans la membrane plasmique	695

Les boucles de rétroaction dans le RE et dans le cycle cytosolique du Ca^{2+} déclenchent des oscillations dans la concentration cytosolique de Ca^{2+}	696	Les récepteurs à tyrosine kinase sont liés à Ras par des protéines adaptatrices	717
DAG active la protéine kinase C	697	La liaison de Sos à Ras inactive entraîne un changement de conformation qui déclenche un échange de GTP contre du GDP	718
L'intégration des seconds messagers Ca^{2+} et AMPc régule la glycolyse	697	Les signaux passent de Ras activée à une cascade de protéine kinases aboutissant à la MAP kinase	718
15.6 Vision : comment l'œil perçoit la lumière	698	La MAP kinase régule l'activité de nombreux facteurs de transcription contrôlant les gènes de réponse précoce	720
La lumière active la rhodopsine dans les bâtonnets oculaires	698	De multiples mécanismes de rétroaction limitent l'activation de la MAP kinase	721
L'activation de la rhodopsine par la lumière conduit à la fermeture des canaux cationiques dépendants de la GMPc	700	Les protéines d'échafaudage isolent l'une de l'autre les voies distinctes de la MAP kinase dans la même cellule	722
L'amplification du signal rend la voie de transduction du signal de la rhodopsine extrêmement sensible	700	16.3 Voies de transduction du signal phospho-inositide	724
L'arrêt rapide de la voie de transduction du signal de la rhodopsine est essentiel à la résolution temporelle de la vision	700	La phospholipase C_γ est activée par de nombreux RTK et récepteurs de cytokines	724
La phosphorylation de la rhodopsine et la liaison de l'arrestine mettent fin au signal de la rhodopsine activée (R^*) par la lumière	701	Le recrutement de la PI-3 kinase aux récepteurs activés entraîne une accumulation de phosphatidylinositol-3-phosphates dans la membrane plasmique et l'activation de plusieurs kinases en aval	724
L'hydrolyse du GTP met fin au signal provenant du G_{act} GTP activé	702	La protéine kinase B activée induit de nombreuses réponses cellulaires	725
Les bâtonnets s'adaptent à des intensités lumineuses variables grâce au trafic intracellulaire de l'arrestine et de la transducine	702	La voie de la PI-3 kinase est régulée négativement par la phosphatase PTEN	726
16 Voies de signalisation par lesquelles des facteurs de croissance et des cytokines contrôlent l'expression génique	705	16.4 Cytokines, récepteurs de cytokines et voie de signalisation JAK/STAT	727
16.1 Facteurs de croissance et leurs récepteurs à tyrosine kinase	709	Les cytokines régulent le développement et la fonction de nombreux types de cellules	727
La liaison d'un ligand au domaine extracellulaire d'un RTK entraîne la dimérisation et l'activation de sa tyrosine kinase cytosolique intrinsèque	709	La liaison d'une cytokine à son récepteur active une ou plusieurs protéine tyrosine kinases JAK qui lui sont étroitement liées	728
Les homo- et hétéro-oligomères des récepteurs du facteur de croissance épidermique lient des membres de la famille des facteurs de croissance épidermique	711	Les kinases JAK phosphorylent et activent les facteurs de transcription STAT	730
Homodimères des récepteurs de l'EGF	711	De multiples mécanismes suppriment la signalisation des récepteurs de cytokines	730
Hétérodimères du récepteur de l'EGF avec HER2	712	Phosphotyrosine phosphatases	731
La fixation du ligand au récepteur d'EGF et la dimérisation du récepteur entraînent celle des domaines kinasiques asymétriques et actifs.	712	Protéines SOCS	732
Transduction du signal après activation des RTK : les résidus de phosphotyrosine du récepteur sont des surfaces de liaison aux domaines SH2 de multiples protéines	713	16.5 Facteurs de croissance de la famille TGF-β, leurs récepteurs à sérine kinases et les facteurs de transcription Smad qu'ils activent	733
L'endocytose dépendante de récepteurs et la dégradation lysosomiale amortissent la signalisation des RTK	714	Les protéines TGF- β sont stockées sous une forme inactive dans la matrice extracellulaire	733
16.2 Voie de transduction du signal Ras/MAP Kinase	716	Trois récepteurs protéiques distincts du TGF- β participent à sa liaison et à la transduction du signal	735
Ras, une protéine commutatrice GTPasique, opère en aval de la plupart des RTK et des récepteurs de cytokines	717	Activés les récepteurs RI du TGF- β phosphorylent les facteurs de transcription Smad	735
		Le complexe R-Smad/co-Smad active l'expression de gènes distincts dans différents types de cellules	737
		Les boucles de rétroaction négative limitent la signalisation du TGF- β /Smad	737

16.6 Voies de transduction du signal qui utilisent un clivage protéique régulé et spécifique : précurseurs de Notch/Delta et de l'EGF 738

- Lors de la liaison avec Delta, le récepteur Notch est clivé, ce qui libère un facteur de transcription constitutif 738
- Les métalloprotéases catalysent le clivage de nombreuses protéines de signalisation de la surface cellulaire 740

16.7 Voies de transduction de signal qui utilisent la dégradation protéasomique des composants de signalisation : Wnt, Hedgehog et les nombreuses hormones qui activent NF- κ B 740

- La signalisation Wnt empêche la destruction d'un facteur de transcription par un complexe protéique cytosolique 741
- Les gradients de concentration de la protéine Wnt sont essentiels pour de nombreuses étapes du développement 743
- La signalisation Hedgehog atténue la répression de l'expression d'un gène cible 744
- Apprêtement du précurseur protéique de Hh 744
- Les récepteurs de Hh, Patched et Smoothened, et la voie de signalisation en aval ont été décrits initialement par des études génétiques du développement de la drosophile 745
- Régulation par rétroaction de la signalisation Hh 745
- La signalisation Hedgehog chez les vertébrés nécessite des cils primaires 746
- La dégradation d'une protéine inhibitrice active le facteur de transcription NF- κ B 747
- Des signalosomes géants avec des échafaudages de chaînes de polyubiquitine relient de nombreux récepteurs de surface cellulaire à des protéines en aval dans la voie NF- κ B 749

17 Organisation cellulaire et mouvement I : microfilaments 752

17.1 Microfilaments et les structures d'actine 755

- L'actine est ancienne, abondante et très conservée 755
- Les monomères d'actine G s'assemblent en longs polymères hélicoïdaux d'actine F 756
- L'actine F a une polarité structurale et fonctionnelle 757

17.2 Dynamique des filaments d'actine 758

- La polymérisation de l'actine in vitro se déroule en trois étapes 758
- Les filaments d'actine croissent plus rapidement aux extrémités (+) qu'aux extrémités (-) 760
- Le défilement des filaments d'actine est accéléré par la profiline et la cofiline 761

- La thymosine- β_4 fournit un réservoir d'actine pour la polymérisation 762
- Des coiffes protéiques bloquent l'assemblage et le désassemblage aux extrémités des filaments d'actine 762

17.3 Mécanismes d'assemblage des filaments d'actine 763

- Les formines assemblent des filaments non ramifiés 763
- Le complexe Arp2/3 amorce l'assemblage des filaments ramifiés 764
- La polymérisation de l'actine peut fournir l'énergie nécessaire aux mouvements intracellulaires 766
- Fonction des microfilaments dans l'endocytose 767
- Les toxines qui perturbent le pool de monomères d'actine sont utiles pour les études de la dynamique de l'actine 769

17.4 Organisation des structures cellulaires à base d'actine 770

- Les protéines de réticulation organisent les filaments d'actine en faisceaux ou en réseaux 770
- Les protéines adaptatrices relient les filaments d'actine aux membranes 770

17.5 Les myosines : protéines motrices basées sur l'actine 773

- Les myosines possèdent des domaines aux fonctions distinctes : tête, cou et queue 774
- Les myosines constituent une grande famille de protéines motrices mécano-chimiques 775
- Les changements de conformation de la tête de la myosine couplent l'hydrolyse de l'ATP au mouvement 777
- Les têtes de myosine font des pas distincts le long des filaments d'actine 777

17.6 Mouvements dépendants de la myosine 780

- Les filaments épais de myosine et les filaments minces d'actine des muscles squelettiques glissent les uns sur les autres pendant la contraction 780
- Le muscle squelettique est structuré par des protéines de stabilisation et d'échafaudage 781
- La contraction du muscle squelettique est régulée par le Ca^{2+} et les protéines de liaison à l'actine 782
- L'actine et la myosine II forment des faisceaux contractiles dans des cellules non musculaires 783
- Des mécanismes dépendant de la myosine régulent la contraction des cellules musculaires lisses et non musculaires 784
- La myosine V transporte des vésicules le long des filaments d'actine 785

17.7 Migration cellulaire : mécanisme, signalisation et chimiotactisme 787

- La migration cellulaire coordonne la génération de force avec l'adhérence cellulaire et le recyclage membranaire 788

Les petites protéines liant le GTP Cdc42, Rac et Rho contrôlent l'organisation de l'actine	790
La migration cellulaire implique la régulation coordonnée de Cdc42, Rac et Rho.	791
Les cellules migrantes sont dirigées par des molécules chimiotactiques	793

18 Organisation et mouvement des cellules II : microtubules et filaments intermédiaires 796

18.1 Structure et organisation des microtubules 797

Les parois des microtubules sont des structures polarisées construites à partir de dimères de tubuline $\alpha\beta$	797
Les microtubules sont assemblés à partir des MTOC pour générer diverses configurations	799

18.2 Dynamique des microtubules 802

Les microtubules individuels présentent une instabilité dynamique	802
L'assemblage localisé ainsi que l' <i>exploration et capture</i> contribuent à l'organisation des microtubules	805
Des médicaments affectant la polymérisation de la tubuline sont utiles expérimentalement et dans le traitement de maladies	805

18.3 Régulation de la structure et de la dynamique des microtubules 806

Les microtubules sont stabilisés par des protéines de liaison latérale	806
Les +TIP régulent les propriétés et les fonctions de l'extrémité (+) des microtubules	807
D'autres protéines de liaison aux extrémités favorisent également le désassemblage des microtubules	807
Des protéines de rupture régulent également la dynamique des microtubules	809

18.4 Kinésines et dynéines : protéines motrices basées sur les microtubules 809

Les organites des axones sont transportés le long des microtubules dans les deux sens	810
La kinésine-1 assure le transport antérograde des vésicules le long des axones vers les extrémités (+) des microtubules.	810
Les kinésines forment une grande superfamille de protéines aux fonctions variées	812
La kinésine-1 est un moteur processif	812
Les dynéines motrices transportent les organites vers les extrémités (-) des microtubules	814
Les kinésines et les dynéines coopèrent dans le transport des organites à travers la cellule	817
Les modifications de la tubuline distinguent différentes classes de microtubules et leur accessibilité aux moteurs	818

18.5 Cils et flagelles : structures de surface à base de microtubules 820

Les cils et les flagelles des eucaryotes contiennent de longs microtubules en doublet pontés par des moteurs de dynéine	820
Les battements ciliaires et flagellaires sont produits par le glissement contrôlé des microtubules du doublet externe	820
Le transport intraflagellaire déplace du matériel vers le haut et le bas des cils et des flagelles	820
Les cils primaires sont des organites sensoriels sur les cellules en interphase	823
Les défauts du cil primaire sont à l'origine de nombreuses maladies	825

18.6 La mitose 825

Les centrosomes se dupliquent au début du cycle cellulaire en préparation de la mitose	825
La mitose se déroule en cinq étapes	826
Le fuseau mitotique contient trois classes de microtubules	828
La dynamique des microtubules augmente de façon spectaculaire en mitose	828
Les chromosomes sont capturés et orientés pendant la prométaphase	829
Les chromosomes dupliqués sont alignés par les moteurs et la dynamique des microtubules	831
Le complexe passager chromosomique régule la fixation des microtubules aux kinétochores	832
L'anaphase A déplace les chromosomes vers les pôles par raccourcissement des microtubules	833
L'anaphase B sépare les pôles par l'action combinée des kinésines et de la dynéine	833
Le fuseau est centré et orienté par une voie dépendante de la dynéine/dynactine	834
La cytokinèse divise la cellule dupliquée en deux	835
Les cellules végétales réorganisent leurs microtubules et construisent une nouvelle paroi cellulaire durant la mitose	836

18.7 Filaments intermédiaires 837

Les filaments intermédiaires sont assemblés à partir de dimères de sous-unités	838
Les filaments intermédiaires sont dynamiques	839
Les protéines de filaments intermédiaires cytoplasmiques sont exprimées de manière spécifique au tissu	839
Les lamines tapissent la face interne de l'enveloppe nucléaire pour fournir au noyau organisation et rigidité	841
Les lamines sont désassemblées de manière réversible par phosphorylation pendant la mitose	842

18.8 Coordination et coopération entre les éléments du cytosquelette 843

Les protéines associées aux filaments intermédiaires contribuent à l'organisation cellulaire	843
Les microfilaments et les microtubules coopèrent pour transporter les mélanosomes	843

Cdc42 coordonne les microtubules et les microfilaments pendant la migration cellulaire	844
L'avancement des cônes de croissance neuronaux est coordonné par les microfilaments et les microtubules	844

19 Le cycle cellulaire chez les eucaryotes 847

19.1 Aperçu du cycle cellulaire 848

G ₁ contrôle l'entrée en phase S	849
La phase G ₂ prépare la cellule à la mitose et à la division cellulaire	849
La mitose et la cytokinèse se déroulent durant la phase M	850

19.2 Organismes modèles et méthodes d'étude du cycle cellulaire 852

Les levures bourgeonnantes et à fission sont de puissants systèmes pour l'analyse génétique du cycle cellulaire	852
Les ovocytes et les embryons précoces d'amphibiens facilitent la caractérisation biochimique du fonctionnement du cycle cellulaire	854
Les cellules en culture permettent l'étude de la régulation du cycle cellulaire mammalien	855
Les chercheurs utilisent de multiples outils pour étudier le cycle cellulaire	855

19.3 Progression et contrôle du cycle cellulaire : boucles de rétroaction et modifications post-traductionnelles 856

Les kinases dépendantes des cyclines sont de petites protéine kinases qui requièrent pour leur activité une sous-unité régulatrice de cycline	857
Les cyclines déterminent l'activité des CDK	859
Les CDK sont régulées par une phosphorylation activatrice ou inhibitrice	861
Les inhibiteurs de CDK permettent un contrôle supplémentaire de l'activité de la cycline-CDK	863
Les concentrations de cyclines sont régulées par l'activation transcriptionnelle et la dégradation protéique assurée par l'ubiquitine	863
Les domaines liant la phosphosérine ou la phosphothréonine sont les derniers composants moléculaires dont nous devons parler pour comprendre la régulation cycline-CDK	865
Des études de spectrométrie de masse et des CDK génétiquement modifiées ont conduit à la découverte de nouveaux substrats et fonctions des CDK	865

19.4 La transition de la phase G₁ à la phase S et la réplication de l'ADN 867

La transition G ₁ /S chez la levure bourgeonnante est contrôlée par les complexes cycline-CDK	867
La transition de phase G ₁ -S chez les métazoaires implique le contrôle par la cycline-CDK du facteur de transcription E2F par l'intermédiaire de son régulateur Rb	867

Les signaux extracellulaires régissent l'entrée dans le cycle cellulaire	868
La dégradation d'un inhibiteur de CDK en phase S déclenche la réplication de l'ADN	869
La réplication à chaque origine est initiée une fois et une seule au cours du cycle cellulaire	871
Les brins d'ADN dupliqués se lient pendant la réplication	873

19.5 La transition G₂/M et le moteur irréversible de la mitose 875

L'activation abrupte des CDK mitotiques par des boucles de rétroaction positive initie la mitose	876
Les CDK mitotiques induisent la dislocation de l'enveloppe nucléaire	876
Les centrosomes se dupliquent pendant la phase S et se séparent pendant la mitose	879
Les CDK mitotiques, les kinases de type polo et les kinases Aurora pilotent l'assemblage du fuseau mitotique qui se fixe aux kinétochores des chromosomes condensés	879
La condensation des chromosomes facilite la ségrégation des chromosomes	882

19.6 Fuseau mitotique, ségrégation des chromosomes et sortie de mitose 884

Le clivage des cohésines par la séparase initie la ségrégation des chromosomes	884
L'APC/C active la séparase par l'ubiquitinylation de la sécurine	884
L'inactivation des CDK mitotiques et la déphosphorylation des protéines déclenchent la sortie de mitose	886
La cytokinèse crée deux cellules filles	887

19.7 Mécanismes de surveillance dans la régulation du cycle cellulaire 889

Le système de réaction aux lésions de l'ADN arrête la progression du cycle cellulaire et recrute les mécanismes de réparation de l'ADN lorsque celui-ci est endommagé	889
La voie du point de contrôle de l'assemblage du fuseau empêche la ségrégation des chromosomes tant que ceux-ci ne sont pas correctement fixés au fuseau mitotique	892

19.8 Méiose : un type particulier de division cellulaire 894

Des signaux extracellulaires et intracellulaires régulent la formation des cellules germinales	894
Plusieurs caractéristiques distinguent la méiose de la mitose	894
La recombinaison et une sous-unité de cohésine spécifique à la méiose sont nécessaires à la ségrégation spécialisée des chromosomes en méiose I	897
La coorientation des kinétochores frères est essentielle à la ségrégation des chromosomes en méiose I	898

Partie IV Croissance et développement cellulaire

20 L'intégration cellulaire dans des tissus 901

20.1 Adhérence entre cellules ainsi qu'entre cellules et matrice : un aperçu 903

- Les molécules d'adhérence cellulaire se lient les unes aux autres et à des protéines intracellulaires 904
- La matrice extracellulaire participe à l'adhérence, à la signalisation et à d'autres fonctions 905
- L'acquisition de molécules d'adhérence à facettes multiples a permis l'évolution de divers tissus animaux 908
- Les molécules d'adhérence cellulaire assurent la mécanotransduction 909

20.2 Jonctions entre cellules ainsi qu'entre cellules et matrice extracellulaire (MEC) et leurs molécules d'adhérence 911

- Les cellules épithéliales ont des surfaces apicale, latérale et basale distinctes 911
- Trois types de jonctions assurent de nombreuses interactions intercellulaires et cellule-matrice 912
- Les cadhérines assurent les adhérences cellulaires dans les jonctions adhérentes et les desmosomes 913
- Les intégrines assurent les adhérences cellule-matrice, y compris celles des hémidesmosomes des cellules épithéliales 918
- Les jonctions serrées isolent les cavités corporelles et limitent la diffusion des composants membranaires 920
- Les jonctions communicantes composées de connexines permettent aux petites molécules de passer directement entre les cytosols des cellules adjacentes 923
- Les nanotubes tunnel peuvent servir au couplage métabolique et au transfert d'organites entre cellules animales 925

20.3 Matrice extracellulaire I : lame basale 926

- La lame basale sert de base à l'assemblage des cellules dans les tissus 927
- La laminine, une protéine matricielle multiadhésive, aide à réticuler les composants de la lame basale 928
- Le collagène de type IV, qui forme des feuillets, est un des composants structurels principaux de la lame basale 928
- Le perlécane, un protéoglycane, établit des liens croisés entre les composants de la lame basale et les récepteurs de la surface cellulaire 931

20.4 Matrice extracellulaire II : tissu conjonctif 932

- Les collagènes fibrillaires sont les principales protéines fibreuses de la MEC des tissus conjonctifs 932
- Le collagène fibrillaire est sécrété et assemblé en fibrilles à l'extérieur de la cellule 933

- Les collagènes de type I et II s'associent aux collagènes non fibrillaires pour former diverses structures 934
- Les protéoglycanes et leurs GAG constitutifs jouent des rôles divers dans la MEC 935
- L'hyaluronane résiste à la compression, facilite la migration cellulaire et confère au cartilage ses propriétés de gel 937
- Les fibronectines relient les cellules et la MEC, influençant la forme, la différenciation et le mouvement des cellules 938
- Des fibres élastiques permettent à de nombreux tissus de subir des étirements et relâchements répétés 941
- Les métalloprotéases remodelent et dégradent la matrice extracellulaire 942

20.5 Interactions adhésives dans les cellules mobiles et non mobiles 943

- Les intégrines assurent l'adhérence et relaient les signaux entre les cellules et leur environnement tridimensionnel 943
- La régulation de l'adhérence et de la signalisation dépendante des intégrines contrôle la fonction et le mouvement des cellules 944
- Dans la dystrophie musculaire, les connexions entre la MEC et le cytosquelette sont défectueuses 948
- Les IgCAM assurent l'adhérence intercellulaire dans divers tissus, notamment les neuronaux 949
- Le mouvement des leucocytes dans les tissus est orchestré par une séquence d'interactions adhésives programmée avec précision 949

20.6 Tissus végétaux 951

- La paroi cellulaire d'une plante est une MEC dont la structure lamellaire est faite de fibrilles de cellulose dans une matrice de polysaccharides et de glycoprotéines 952
- Le relâchement de la paroi cellulaire permet la croissance des cellules végétales 953
- Les plasmodesmes connectent directement les cytosols des cellules adjacentes 953
- Les molécules dont dépendent les plantes pour l'adhérence et la mécanotransduction sont différentes de celles des animaux 955

21 Réagir à l'environnement cellulaire 958

21.1 Réguler la glycémie 960

- L'insuline et le glucagon travaillent ensemble pour maintenir un taux de glycémie stable 960
- Une augmentation de la glycémie déclenche la sécrétion d'insuline par les cellules des îlots pancréatiques 960
- Dans les cellules adipeuses et musculaires, l'insuline déclenche la fusion des vésicules intracellulaires contenant le transporteur de glucose GLUT4 avec la membrane plasmique, augmentant ainsi le taux d'absorption du glucose 961

Dans le foie, l'insuline inhibe la synthèse du glucose, accélère la glycolyse et favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène	963		
21.2 Intégrer les signaux de croissance cellulaire et les niveaux de nutriments et d'énergie	964		
Le complexe mTORC1 actif stimule de nombreuses voies de transduction de signaux anaboliques	965		
L'activation de la kinase mTORC1 nécessite des acides aminés, un rapport ATP:AMP élevé et l'activation des voies de transduction du signal en aval des récepteurs des facteurs de croissance	966		
21.3 Réagir aux changements des niveaux de cholestérol et d'acides gras insaturés	970		
La biosynthèse des acides gras et du cholestérol ainsi que l'importation du cholestérol sont régulées au niveau de la transcription génique	970		
La protéine SCAP du réticulum endoplasmique détecte le niveau de cholestérol cellulaire	970		
La protéolyse intramembranaire régulée de SREBP dans le Golgi libère un facteur de transcription bHLH qui maintient des niveaux appropriés de phospholipides et de cholestérol	971		
21.4 Réagir à une faible teneur en oxygène	972		
Induction du gène de l'érythropoïétine à de faibles niveaux d'oxygène	972		
La détection de l'oxygène et l'expression régulée de Hif-1 α sont une propriété de toutes les cellules nucléées de mammifères	973		
La fonction et la stabilité du Hif-1 α sont inhibées à des niveaux d'oxygène ambiants	973		
Une famille conservée de facteurs de transcription sensibles à l'oxygène, présente chez les plantes et les animaux, est régulée par l'ajout post-traductionnel d'un résidu d'arginine	974		
21.5 Réagir à des températures élevées	976		
La réaction au choc thermique est induite par des chaînes polypeptidiques non repliées	976		
La réponse au choc thermique est régulée principalement par des facteurs de transcription apparentés chez tous les eucaryotes, appelés <i>facteurs de choc thermique</i> , y compris HSF1 chez l'homme	977		
21.6 Distinguer jour et nuit : rythmes circadiens	978		
L'horloge circadienne de la plupart des organismes repose sur une boucle de rétroaction négative	979		
L'horloge circadienne chez les bactéries : une solution différente	980		
Noyau suprachiasmatique : horloge principale chez les mammifères	980		
21.7 Percevoir et réagir à l'environnement physique	982		
La voie de la cascade kinasique Hippo chez la drosophile et les mammifères	982		
Régulation de la cascade kinasique Hippo par les interactions des cellules avec la matrice extracellulaire et par la tension sur les filaments d'actine	984		
La voie Hippo et l'embryogenèse précoce	985		
22 Cellules souches, asymétrie cellulaire et mort cellulaire régulée	990		
22.1 Embryogenèse précoce des mammifères, cellules souches embryonnaires et cellules	992		
La fécondation unifie le génome	992		
Le clivage de l'embryon de mammifère conduit aux premiers événements de différenciation	992		
Les cellules pluripotentes de la masse cellulaire interne sont la source des cellules ES	993		
De multiples facteurs contrôlent la pluripotence des cellules ES	994		
Le clonage animal montre que les changements épigénétiques survenant au cours de la différenciation peuvent être inversés	996		
Les cellules somatiques peuvent générer des cellules iPS	997		
Les cellules iPS spécifiques au patient peuvent être utilisées pour développer des traitements potentiels de nombreuses maladies	998		
Les cellules ES et iPS peuvent générer des cellules humaines différenciées fonctionnelles	998		
22.2 Cellules souches et niches dans les organismes multicellulaires	1002		
Les planaires adultes contiennent des cellules souches pluripotentes	1002		
Des cellules souches somatiques multipotentes donnent naissance à la fois à des cellules souches et à des cellules différenciées	1003		
Des cellules souches de différents tissus occupent des niches durables	1004		
Les cellules souches de la lignée germinale de nombreux organismes produisent des spermatozoïdes ou des ovocytes	1004		
Les cellules souches intestinales génèrent en permanence toutes les cellules de l'épithélium intestinal	1005		
Wnt et R-Spondines sont essentiels à la fonction des cellules souches intestinales Lgr5 ⁺	1007		
Les cellules souches hématopoïétiques forment toutes les cellules sanguines et toutes les cellules du système immunitaire	1009		
Caractérisation des cellules souches hématopoïétiques par la transplantation	1009		

Niches des cellules souches hématopoïétiques et de nombreuses cellules progénitrices hématopoïétiques	1011
Régulation de la production de cellules hématopoïétiques différenciées	1012
Les méristèmes sont des niches pour les cellules souches chez les plantes	1013
Une boucle de rétroaction négative maintient la taille de la population des cellules souches apicales des tiges	1013
La structure et la fonction du méristème racinaire ressemblent à celles du méristème de pousse	1015

22.3 Mécanismes de polarité cellulaire et de division cellulaire asymétrique 1015

Le programme de polarité intrinsèque dépend d'une boucle de rétroaction positive impliquant Cdc42	1016
La polarisation cellulaire avant la division cellulaire suit une hiérarchie commune d'étapes	1017
Le trafic membranaire polarisé permet à la levure de croître de manière asymétrique pendant l'accouplement	1018
Les protéines Par dirigent l'asymétrie cellulaire dans l'embryon du nématode	1020
Les protéines Par et d'autres complexes de polarité sont impliqués dans la polarité des cellules épithéliales	1022
La voie de polarité planaire des cellules oriente les cellules dans un épithélium	1023
Les protéines Par sont impliquées dans la division asymétrique des cellules souches	1025

22.4 Mort cellulaire et sa régulation 1027

La plupart des morts cellulaires programmées se produisent par apoptose	1028
Des protéines conservées au cours de l'évolution participent à la voie apoptotique	1029
Les caspases amplifient le signal apoptotique initial et détruisent les principales protéines cellulaires	1031
Phosphatidylsérine : un signal « mangez-moi » à la surface des cellules apoptotiques	1032
Les neurotrophines favorisent la survie des neurones	1032
Les mitochondries jouent un rôle central dans la régulation de l'apoptose des cellules des vertébrés	1035
Les protéines proapoptotiques Bax et Bak forment des pores et des trous dans la membrane extérieure de la mitochondrie	1035
La libération des protéines SMAC/DIABLO des mitochondries favorise également l'activation des caspases	1037
Les facteurs trophiques induisent l'inactivation de Bad, une protéine BH3-seulement proapoptotique	1037
Chez les vertébrés, l'apoptose est induite par des protéines proapoptotiques BH3-seulement qui sont activées par des stress environnementaux	1038
L'apoptose et la nécroptose peuvent être déclenchées par le facteur de nécrose tumorale, le ligand Fas et les protéines de mort apparentées	1039

23 Cellules du système nerveux 1042

23.1 Neurones et glie : les éléments constitutifs du système nerveux 1044

L'information circule dans les neurones, des dendrites aux axones	1044
Les informations se déplacent le long des axones sous forme d'un flux ionique pulsé appelé potentiels d'action	1045
Les informations circulent entre les neurones via les synapses	1045
Le système nerveux utilise des circuits de signalisation composés de plusieurs types de neurones	1046
Les cellules gliales forment des gaines de myéline et soutiennent les neurones	1047
Les cellules souches neurales forment les cellules nerveuses et gliales du système nerveux central	1048

23.2 Canaux ioniques dépendant du voltage et propagation des potentiels d'action 1052

L'amplitude du potentiel d'action est proche de E_{Na} et est causée par l'influx de Na^+ par les canaux Na^+ ouverts	1052
L'ouverture et la fermeture séquentielles des canaux Na^+ et K^+ dépendants du voltage génèrent des potentiels d'action	1052
Les potentiels d'action se propagent de façon unidirectionnelle sans diminution	1055
Tous les canaux ioniques dépendants du voltage ont une structure similaire	1055
Les hélices α S4 sensibles au voltage se déplacent en réaction à la dépolarisation de la membrane	1056
Le mouvement du segment inactivant le canal dans le pore ouvert bloque le flux d'ions	1059
La myélinisation augmente la vitesse de la conduction des impulsions	1059
Les potentiels d'action « sautent » de nœud en nœud dans les axones myélinisés	1060
Deux types de glie produisent les gaines de myéline	1061
Canaux ioniques activés par la lumière et optogénétique	1063

23.3 Communication au niveau des synapses 1065

La formation des synapses nécessite l'assemblage des structures présynaptiques et postsynaptiques	1065
Les neurotransmetteurs sont transportés dans les vésicules synaptiques par des protéines antiport liées à H^+	1068
Trois pools de vésicules synaptiques chargées de neurotransmetteur sont présents dans la terminaison présynaptique	1070
L'afflux de Ca^{2+} déclenche la libération de neurotransmetteurs	1070
Une protéine liant le calcium régule la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique	1070
Les mouches mutantes dépourvues de dynamine ne peuvent pas recycler les vésicules synaptiques	1072

La signalisation aux synapses est interrompue par la dégradation ou la récupération des neurotransmetteurs	1073	Il existe plusieurs isotypes d'immunoglobulines, chacun exerçant des fonctions différentes	1104
L'ouverture des canaux cationiques dépendants de l'acétylcholine entraîne une contraction musculaire	1074	Chaque cellule B naïve produit une immunoglobuline unique	1106
Les cinq sous-unités du récepteur nicotinique de l'acétylcholine contribuent au canal ionique	1075	Les domaines d'immunoglobuline ont un pli caractéristique composé de deux feuillets β stabilisés par une liaison disulfure	1108
Les cellules nerveuses intègrent de nombreuses entrées pour prendre la décision tout ou rien de générer un potentiel d'action	1076	La région constante d'une immunoglobuline détermine ses propriétés fonctionnelles	1108
Les jonctions communicantes permettent une communication directe entre les neurones et entre les cellules gliales	1076		
23.4 Détection de l'environnement : toucher, douleur, goût et odorat	1077	24.3 Origine génétique de la diversité des anticorps et développement des cellules B	1109
Les mécanorécepteurs sont des canaux cationiques dépendants	1078	Un gène fonctionnel de chaîne légère nécessite l'assemblage des segments géniques V et J	1109
Les récepteurs de la douleur sont également des canaux cationiques dépendants	1079	Le réarrangement du locus de la chaîne lourde implique les segments géniques V, D et J	1111
Cinq goûts primaires sont perçus par des sous-ensembles de cellules dans chaque bourgeon gustatif	1080	L'hypermutation somatique permet la production et la sélection d'anticorps aux affinités améliorées	1113
Le plus grand groupe de récepteurs couplés aux protéines G détecte les odeurs	1083	Le développement des cellules B nécessite l'apport d'un récepteur précellulaire	1113
Chaque neurone olfactif exprime un seul type de récepteur d'odeur	1084	Au cours d'une réponse adaptative, les lymphocytes B passent de la production d'Ig membranaires à celle d'Ig sécrétées	1115
		Les cellules B peuvent changer l'isotype d'Ig qu'elles produisent	1116
23.5 Formation et stockage des souvenirs	1086	24.4 CMH et présentation antigénique	1117
Les souvenirs se forment en modifiant le nombre ou la force des synapses entre les neurones	1086	Le CMH détermine la capacité de deux individus non apparentés de la même espèce à accepter ou à rejeter des greffons	1117
L'hippocampe est nécessaire à la formation de la mémoire	1088	L'activité létale des cellules T cytotoxiques est spécifique d'un antigène et restreinte au CMH	1118
De multiples mécanismes moléculaires contribuent à la plasticité synaptique	1088	Des cellules T aux propriétés fonctionnelles différentes sont guidées par deux classes distinctes de molécules du CMH	1118
La formation des mémoires à long terme nécessite l'expression des gènes	1090	Les molécules du CMH sont hautement polymorphes, lient des antigènes peptidiques et interagissent avec le récepteur des cellules T	1120
		Pour la présentation de l'antigène, les fragments protéiques forment avec les produits du CMH des complexes qui sont exposés à la surface des cellules	1123
		La voie du CMH de classe I présente des antigènes cytosoliques	1123
		La voie du CMH de classe II présente des antigènes livrés par la voie endocyttaire	1125
24 Immunologie	1093	24.5 Cellules T, leurs récepteurs et leur développement	1129
24.1 Aperçu des défenses de l'hôte	1095	La structure du récepteur des cellules T ressemble à la partie F(ab) d'une immunoglobuline	1129
Les agents pathogènes pénètrent dans l'organisme par différentes voies et se reproduisent dans divers sites	1095	Les gènes d'un TCR sont réarrangés d'une manière similaire à ceux d'une immunoglobuline	1131
Les cellules des systèmes immunitaires inné et adaptatif circulent dans tout l'organisme et s'infiltrent dans les tissus et les ganglions lymphatiques	1096	De nombreux résidus variables des TCR sont codés dans les jonctions entre segments géniques V, D et J	1132
Les barrières mécaniques et chimiques constituent un premier front contre les pathogènes	1098	La signalisation par les récepteurs antigéniques déclenche la prolifération et la différenciation des cellules T et B	1132
L'immunité innée constitue une deuxième ligne de défense	1098		
L'inflammation, réaction complexe à toute lésion, implique à la fois les immunités innée et adaptative et contribue à la destruction des pathogènes	1100		
La spécificité est une caractéristique de l'immunité adaptative, la troisième ligne de défense	1102		
24.2 Immunoglobulines : structure et fonction	1103		
Les immunoglobulines ont une structure conservée composée de chaînes lourdes et légères	1103		

Les cellules T qui reconnaissent les molécules du CMH passent par une sélection positive et négative au cours de leur développement	1134
Les lymphocytes T s'engagent dans la lignée CD ou CD8 dans le thymus	1135
Les cellules T ont besoin de deux types de signaux pour une activation complète	1136
Les cellules T cytotoxiques porteuses du corécepteur CD8 sont spécialisées dans la lyse cellulaire	1137
Les lymphocytes T sécrètent un ensemble de cytokines qui servent de signaux pour d'autres cellules du système immunitaire	1138
Les cellules T auxiliaires sont classées en sous-ensembles distincts en fonction de leur production de cytokines et de l'expression de marqueurs de surface	1138
Les cellules lymphoïdes innées régulent l'inflammation et la réponse immunitaire globale	1138
Les leucocytes se déplacent en réaction aux signaux chimiotactiques des chimiokines	1139

24.6 Collaboration des cellules immunitaires dans la réponse adaptative **1140**

Les récepteurs de type Toll perçoivent une variété de motifs macromoléculaires dérivés de pathogènes	1140
L'engagement des récepteurs Toll-Like entraîne l'activation des cellules présentatrices d'antigènes	1143
La production d'anticorps de haute affinité nécessite une collaboration entre les cellules B et T	1143
Les vaccins suscitent une immunité protectrice contre une variété de pathogènes	1145
Le système immunitaire protège contre le cancer	1146

25 Cancer **1149**

25.1 En quoi les cellules tumorales diffèrent des cellules normales **1151**

La composition génétique de la plupart des cellules cancéreuses est radicalement modifiée	1152
La prolifération incontrôlée est une caractéristique universelle du cancer	1152
Les fonctions d'entretien cellulaire sont fondamentalement altérées dans les cellules cancéreuses	1153
À la suite de l'altération des interactions intercellulaires, les cellules cancéreuses forment des organes hétérogènes	1154
La croissance tumorale nécessite la formation de nouveaux vaisseaux sanguins	1155
L'invasion et les métastases sont des étapes tardives de l'oncogenèse	1155

25.2 Bases génétiques et génomiques du cancer **1157**

Les carcinogènes induisent un cancer en endommageant l'ADN	1157
Certains carcinogènes ont été associés à des cancers spécifiques	1157
Des syndromes familiaux associés à une perte de la réparation de l'ADN peuvent conduire au cancer	1158
Des mutations somatiques dans la voie de réaction aux dommages de l'ADN sont oncogènes	1159
Le séquençage du génome de cancer révèle une énorme diversité de mutations somatiques	1160
Les oncogènes ont été découverts par leur association à des virus tumoraux	1160
Des moteurs oncogènes uniques peuvent être activés par des réarrangements chromosomiques	1162
La prédisposition héréditaire au cancer a permis l'identification de certains facteurs oncogènes	1163
Des mutations pilotes oncogènes ont été identifiées dans de nombreux gènes	1164
On peut identifier des mutations pilotes oncogènes en comparant les génomes des cancers	1164
Les mutations pilotes oncogènes peuvent causer un gain ou une perte de fonction	1164
Les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes opèrent souvent dans la même voie	1166
Des microARN peuvent favoriser et inhiber l'oncogenèse	1167
Les modifications épigénétiques peuvent contribuer à l'oncogenèse	1167

25.3 La dérégulation de la croissance cellulaire et des voies de développement déclenche l'oncogenèse **1168**

Des mutations de récepteurs peuvent provoquer une prolifération en l'absence de facteurs de croissance externes	1168
De nombreuses mutations oncogènes activent de manière constitutive des protéines transductrices de signaux	1169
Des voies de contrôle de croissance régulent finalement l'initiation du cycle cellulaire	1170
Une production inappropriée de facteurs de transcription nucléaires peut induire une transformation	1171
Les aberrations des voies de signalisation qui contrôlent le développement sont associées à de nombreux cancers	1172
Reconstruction expérimentale du modèle multi-mutations pour le cancer	1172
La succession des mutations oncogènes peut être retracée dans les cancers du côlon	1173
Le développement du cancer peut être étudié dans des modèles animaux	1174
La biologie cellulaire moléculaire change la façon dont le cancer est diagnostiqué et traité	1176

25.4 **Comment échapper à la mort cellulaire programmée et à la surveillance immunitaire** **1177**

Des mutations pilotes oncogènes permettent aux cellules cancéreuses d'échapper à l'apoptose	1177
p53 peut activer soit le point de contrôle des dommages à l'ADN, soit l'apoptose en réponse aux dommages à l'ADN	1178
Le système immunitaire est une deuxième ligne de défense contre la formation du cancer	1179
Le microenvironnement tumoral et l'immunoédition limitent la capacité du système immunitaire à détecter et à tuer les tumeurs établies	1179
L'activation du système immunitaire offre des perspectives très prometteuses pour la thérapie du cancer	1181

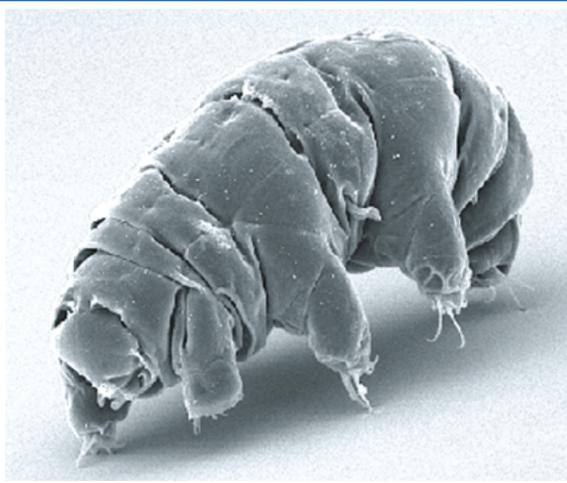
Index

I-1

Glossaire (en ligne)



www.lienmini.fr/33037-glossaire



Les tardigrades sont de minuscules invertébrés de 0,05 mm de long. Leur évolution leur permet de survivre à des conditions extrêmes qui tuent d'autres formes de vie. Ce sont les seuls organismes métazoaires connus pour survivre à une exposition à une combinaison mortelle de faible pression et de rayonnement intense dans l'espace. [Schokraie E., Warnken U., Hotz-Wagenblatt A., Grohme M. A., Hengherr S., et al. 2012. Comparative proteome analysis of *Milnesium tardigradum* in early embryonic state versus adults in active and anhydrobiotic state. *PLoS ONE* 7(9): e45682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045682>]

Évolution : molécules, gènes, cellules et organismes

SOMMAIRE

- | | |
|---|--|
| <p>1.1 Les molécules de la vie</p> <p>1.2 La structure et la fonction des cellules procaryotes</p> <p>1.3 La structure et la fonction des cellules eucaryotes</p> <p>1.4 Les organismes eucaryotes unicellulaires fréquemment utilisés pour la recherche en biologie cellulaire</p> | <p>1.5 Structure, fonction, évolution et différenciation des métazoaires</p> <p>1.6 Les organismes métazoaires largement utilisés pour la recherche en biologie cellulaire</p> |
|---|--|

Rien n'a de sens en biologie, sauf à la lumière de l'évolution.

— Theodosius Dobzhansky, 1973, essai dans
American Biology Teacher 35:125-129

La biologie est une science qui diffère fondamentalement de la physique et de la chimie. Elle traite des propriétés immuables de la matière qui peuvent être décrites à l'aide d'équations mathématiques. Les systèmes biologiques suivent évidemment les lois de la chimie et de la physique, mais la biologie est une science historique, car les formes et les structures du monde vivant actuel sont le résultat de milliards d'années d'évolution. Du point de vue de l'évolution, tous les organismes vivants ou disparus appartiennent à un même arbre généalogique qui s'étend des organismes unicellulaires primitifs présents dans un passé lointain jusqu'aux animaux, végétaux et micro-organismes variés de l'époque actuelle (Figure 1-1, Tableau 1-1). Charles Darwin a apporté une contribution essentielle en énonçant le principe de la sélection naturelle : les organismes subissent une variation aléatoire et sont en compétition les uns avec les autres pour trouver les ressources nécessaires dans leur environnement. Seuls les organismes capables de survivre et de se reproduire sont en mesure de transmettre leurs caractères génétiques aux générations suivantes (Figure 1-2).

De prime abord, l'univers biologique semble incroyablement varié – des fougères minuscules aux immenses sapins, des bactéries unicellulaires et des protozoaires visibles seulement au microscope jusqu'aux animaux pluricellulaires en tout genre. Découvrir que tous les organismes vivants sont constitués de cellules a été l'une des avancées les plus remarquables de la biologie. En effet, les cellules existent en une variété incroyable de tailles et de formes (Figure 1-3). Certaines se déplacent rapidement et présentent des structures à évolution rapide comme on peut le voir en filmant des amibes et des rotifères. D'autres sont quasiment immobiles et stables d'un point de vue structural. L'oxygène tue certaines cellules, mais représente une nécessité absolue pour d'autres. Dans les organismes pluricellulaires, la plupart des cellules sont étroitement liées à d'autres cellules. Même si certains organismes unicellulaires vivent isolés (Figure 1-3a), d'autres forment des colonies ou vivent en étroite association avec d'autres types d'organismes (Figure 1-3b, d) comme les bactéries qui aident les plantes à extraire l'azote de l'air ou celles qui vivent dans nos intestins et facilitent la digestion de nos aliments.

Pourtant, sous cette gamme incroyable de formes biologiques se cache une puissante uniformité. Du fait de nos ancêtres communs, tous les systèmes biologiques sont constitués de cellules contenant les mêmes types de molécules chimiques. Leur

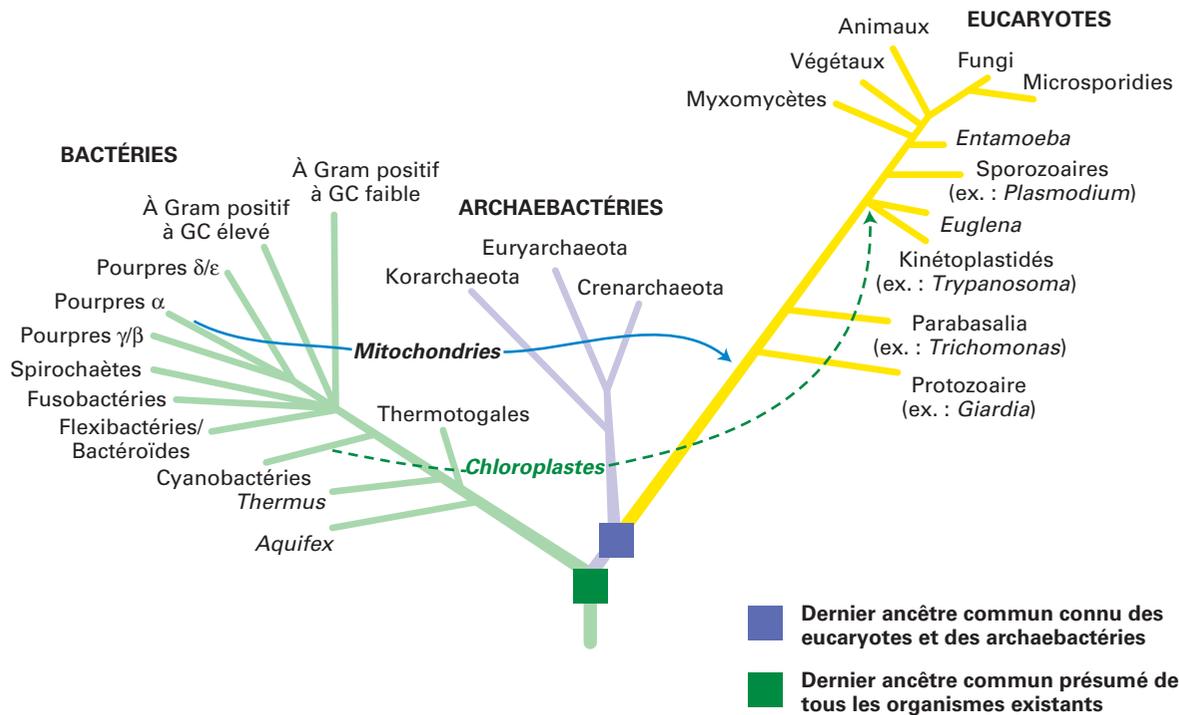


FIGURE 1-1 Tous les organismes vivants descendent d'une même cellule ancestrale. Tous les organismes, de la simple bactérie aux mammifères complexes, ont probablement évolué à partir du même ancêtre unicellulaire. Cet arbre phylogénétique présente les relations entre les trois principales lignées d'organismes. La structure de l'arbre a été établie initialement à partir de critères morphologiques : les créatures dont l'aspect est voisin étaient représentées les plus proches les unes des autres. Plus récemment, les séquences d'ADN et de protéines découvertes chez les organismes ont été considérées comme des critères plus informatifs pour définir les relations entre les organismes. Plus les similitudes entre ces séquences

macromoléculaires sont fortes, plus les organismes sont présumés étroitement apparentés. Les arbres basés sur des comparaisons morphologiques et des enregistrements fossiles semblent assez cohérents avec ceux construits grâce aux données moléculaires. Cet arbre phylogénétique possède des branches. Les organismes tels que les bactéries échangent des fragments de leur génome d'ADN les uns avec les autres. Il semble que les mitochondries et les chloroplastes proviennent d'une bactérie primitive qui a élu domicile dans les organismes ayant donné naissance aux eucaryotes actuels. [Données de J. R. Brown, 2005, « Universal tree of life », in *Encyclopedia of Life Sciences*, Wiley InterScience (en ligne).]

organisation et leur fonctionnement au niveau cellulaire reposent sur des principes similaires. Même si les types élémentaires de molécules biologiques ont été conservés au cours des milliards d'années d'évolution, la manière dont ils sont assemblés pour former des cellules et des organismes en fonctionnement a connu des changements considérables.

Nous savons désormais que les gènes, qui sont chimiquement constitués d'acide désoxyribonucléique (ADN), déterminent en dernier lieu la structure biologique et préservent l'intégration de la fonction cellulaire. De nombreux gènes sont copiés en ARN messagers (ARNm) qui induisent à leur tour la synthèse de protéines spécifiques, les principales molécules constituant les structures cellulaires, qui sont responsables de la quasi-totalité des activités cellulaires. Les modifications de la structure et de l'organisation des gènes ou mutations fournissent la variation aléatoire qui permet l'apparition de changements dans la structure et la fonction biologiques. Même si la grande majorité des mutations aléatoires n'a pas d'effet visible sur la fonction d'un gène ou d'une protéine, un grand nombre de ces mutations sont néfastes et quelques-unes seulement offrent un avantage à l'organisme du point de vue de l'évolution. Chez tous les organismes, des mutations dans l'ADN apparaissent en permanence. Ceci permet au fil du temps la création de petites modifications dans les structures et les fonctions cellulaires qui peuvent se révéler bénéfiques.

Il est très rare que des structures cellulaires totalement nouvelles soient créées. Le plus souvent, des structures cellulaires existantes subissent des changements qui permettent une meilleure adaptation de l'organisme à de nouvelles conditions. Des changements minimes dans une protéine peuvent provoquer des modifications importantes de sa fonction ou supprimer l'intégralité de celle-ci.

Par exemple, chez un organisme particulier, un gène peut être dupliqué sous l'effet du hasard. Un exemplaire du gène et de la protéine qu'il code peuvent conserver la fonction d'origine alors qu'au cours du temps, le second exemplaire du gène subit des mutations, produisant une protéine avec une fonction légèrement différente, voire totalement nouvelle. Au cours de l'évolution de certains organismes, l'intégralité du génome a été dupliquée. Ceci a permis aux exemplaires en double de nombreux gènes de subir des mutations et d'acquies de nouvelles fonctions. L'organisation cellulaire des organismes joue un rôle fondamental dans ce processus. En effet, elle permet l'apparition de ces changements à la suite de petites modifications dans des cellules déjà évoluées, leur conférant alors de nouvelles capacités. En conséquence, des organismes étroitement apparentés possèdent des gènes et des protéines très similaires et des organisations cellulaires et tissulaires très proches.

Les organismes pluricellulaires, y compris le corps humain, sont constitués d'éléments si étroitement interdépendants

TABLEAU 1-1 • Le calendrier de l'évolution de la vie sur Terre, déterminé grâce aux enregistrements fossiles et aux analyses récentes de séquences d'ADN

Il y a 4 600 millions d'années	La planète Terre se forme à partir de matériaux tournant autour du jeune Soleil.
Il y a ~3 500 millions d'années	Des cellules ressemblant à des procaryotes apparaissent. Ces organismes primordiaux sont chimiotrophes : ils utilisent du dioxyde de carbone comme source de carbone et oxydent des matériaux inorganiques pour en extraire de l'énergie.
Il y a 3 000 millions d'années	Les cyanobactéries effectuant la photosynthèse apparaissent. Elles utilisent l'eau comme agent réducteur, rejetant ainsi l'oxygène comme déchet.
Il y a 1 850 millions d'années	Les cellules eucaryotes unicellulaires apparaissent.
Il y a 1 200 millions d'années	Les organismes pluricellulaires simples évoluent. Ils sont constitués essentiellement de colonies cellulaires de complexité limitée.
Il y a 580 à 500 millions d'années	La plupart des phylums modernes d'animaux commencent à apparaître dans les enregistrements fossiles au cours de l'explosion cambrienne.
Il y a 535 millions d'années	Diversification principale des organismes vivants dans les océans : chordés, arthropodes (p. ex. trilobites, crustacés), échinodermes, mollusques, brachiopodes, foraminifères, radiolaires, etc.
Il y a 485 millions d'années	Apparition des premiers vertébrés avec de vrais os (les poissons dépourvus de mâchoires).
Il y a 434 millions d'années	Apparition des premiers végétaux primitifs au sol.
Il y a 225 millions d'années	Apparition des premiers dinosaures (prosauropodes) et des poissons téléostéens.
Il y a 220 millions d'années	Les forêts de gymnospermes dominent le paysage. Les herbivores atteignent des tailles importantes.
Il y a 215 millions d'années	Apparition des premiers mammifères.
Il y a 65,5 millions d'années	Un événement d'extinction à la limite crétacé-tertiaire éradique environ la moitié des espèces animales, notamment tous les dinosaures.
Il y a 6,5 millions d'années	Apparition des premiers hominidés.
Il y a ~2 millions d'années	Apparition des premiers membres du genre <i>Homo</i> dans les enregistrements fossiles.
Il y a ~450 000 ans	Apparition de l'homme de Neandertal.
Il y a ~300 000 ans	Apparition de l'homme moderne du point de vue anatomique en Afrique.
Il y a 40 000 ans	Extinction de l'homme de Neandertal

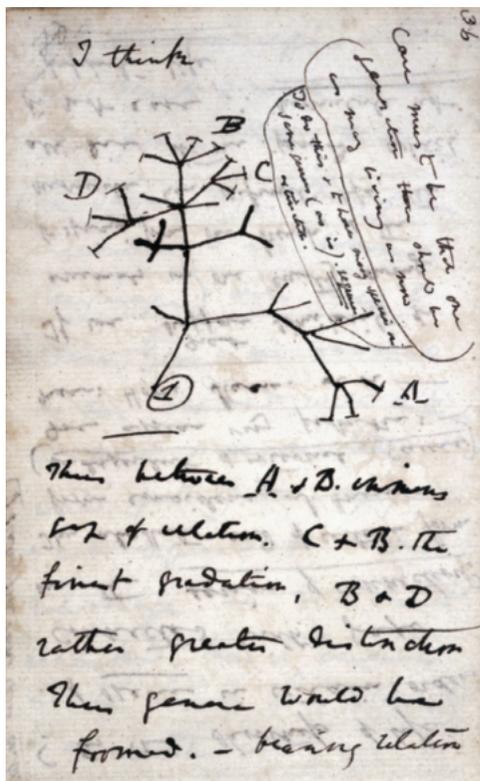


FIGURE 1-2 Le premier arbre phylogénétique dans un cahier de Charles Darwin. Un an après son voyage épique sur le HMS *Beagle*, Darwin avait déjà commencé à formuler son concept de sélection naturelle, qui sera publié dans son ouvrage *De l'Origine des espèces* (1859). On voit ici la page 36 de son cahier « B » datant de 1837 sur La Transmutation des espèces. Il a écrit « Hypothèse » au-dessus de son premier arbre phylogénétique. Dans *De l'Origine des espèces*, il décrit plus en détail l'histoire évolutive des organismes vivants et éteints et présente un arbre phylogénétique hypothétique plus élaboré. [Page 36 du Cahier « B » de Charles Darwin publié en 1837 dans la *Transmutation des espèces*.]

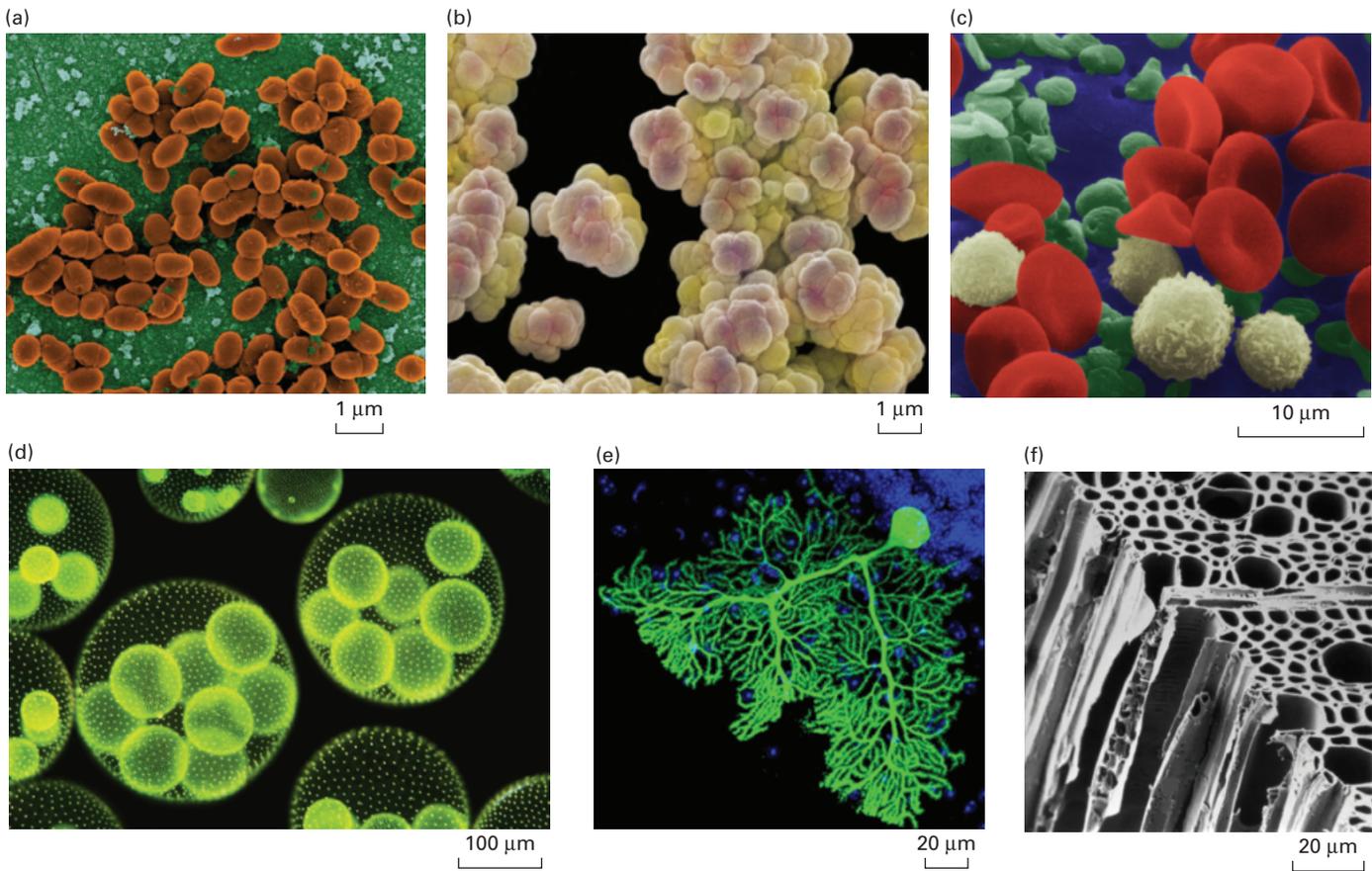


FIGURE 1-3 Les cellules existent en une variété extraordinaire de formes et de tailles. Une partie de la variété morphologique des cellules est illustrée dans ces photographies. Outre leur morphologie, les cellules diffèrent également par leur capacité de déplacement, leur organisation interne (cellules procaryotes ou eucaryotes) et leurs activités métaboliques. (a) Eubactéries : *Lactococcus lactis*, utilisées pour produire des fromages tels que le Roquefort, le Brie et le Camembert. Remarquez les cellules en cours de division. (b) Une masse d'archaebactéries (*Methanosarcina*) qui produisent leur énergie en convertissant du dioxyde de carbone et de l'hydrogène gazeux en méthane. Certaines espèces qui vivent dans les estomacs des ruminants produisent plus de 150 litres de méthane gazeux par jour. (c) Des cellules du sang humain, colorées à l'aide de colorants artificiels. Les cellules rouges sont des érythrocytes porteurs d'oxygène, les cellules blanches (leucocytes) appartiennent au système immunitaire et combattent l'infection et les fragments cellulaires colorés en vert sont des plaquettes qui colmatent les plaies et induisent la coagulation sanguine. (d) Une algue verte unicellulaire

formant des colonies, *Volvox aureus*. Les surfaces des grosses sphères contiennent des milliers de cellules individuelles, visibles sous la forme de points bleus ou verts. Les masses jaunes à l'intérieur sont des colonies filles constituées chacune de nombreuses cellules. (e) Un neurone de Purkinje unique du cervelet capable d'établir plus d'une centaine de milliers de connexions avec d'autres cellules grâce à son réseau ramifié de dendrites. La cellule peut être visualisée grâce à l'introduction d'un gène codant la protéine fluorescente verte. Le corps cellulaire avec son noyau est la structure en forme d'ampoule que l'on aperçoit en haut à droite. (f) Les cellules végétales dans des plantes vasculaires sont maintenues fermement en place, soutenues par un squelette rigide de cellulose. Les espaces entre les cellules sont réunis en tubes pour transporter l'eau et la nourriture. [Partie (a) Dr Gary Gaugler/Science Source. Partie (b) Power and Syred/Science Source. Partie (c) Science Source. Partie (d) micro_photo/Getty Images. Partie (e) aimablement communiquée par le Dr Helen M. Blau (Faculté de médecine de l'Université Stanford) et le Dr Clas B. Johansson (Karolinska Institutet). Partie (f) Biophoto Associates/Science Source.]

qu'aucun d'eux ne peut être parfaitement compris si on le considère de manière isolée. Les organismes contiennent des organes, les organes sont composés de tissus, les tissus sont constitués de cellules et les cellules sont formées de molécules (Figure 1-4). L'unité des systèmes vivants est coordonnée par de nombreux niveaux d'interrelation : les molécules transportent des messages d'un organe à un autre et d'une cellule à une autre. Les tissus sont délimités et intégrés à d'autres tissus grâce à des molécules sécrétées par des cellules. En généralisant, tous les niveaux suivants lesquels les systèmes biologiques peuvent être décomposés sont reliés les uns aux autres.

Pour en savoir plus sur les systèmes biologiques cependant, nous devons examiner une petite fraction d'un système vivant à la fois. La biologie des cellules est un point de départ logique, car

un organisme peut être considéré comme un ensemble de cellules en interaction, qui se rapprochent le plus des unités biologiques autonomes existantes. Le dernier ancêtre commun de toute vie sur Terre était une cellule unique (voir Figure 1-1). Au niveau cellulaire, l'ensemble du monde vivant présente des similitudes remarquables. Toutes les cellules utilisent les mêmes éléments moléculaires de construction. Elles possèdent des méthodes semblables de stockage, d'entretien et d'expression de l'information génétique ainsi que des processus similaires pour le métabolisme de l'énergie, le transport moléculaire, la transmission du signal, le développement et la structure.

Dans ce chapitre, nous présenterons les caractéristiques communes des cellules. Nous commencerons par une brève discussion sur les principales petites molécules et macromolécules

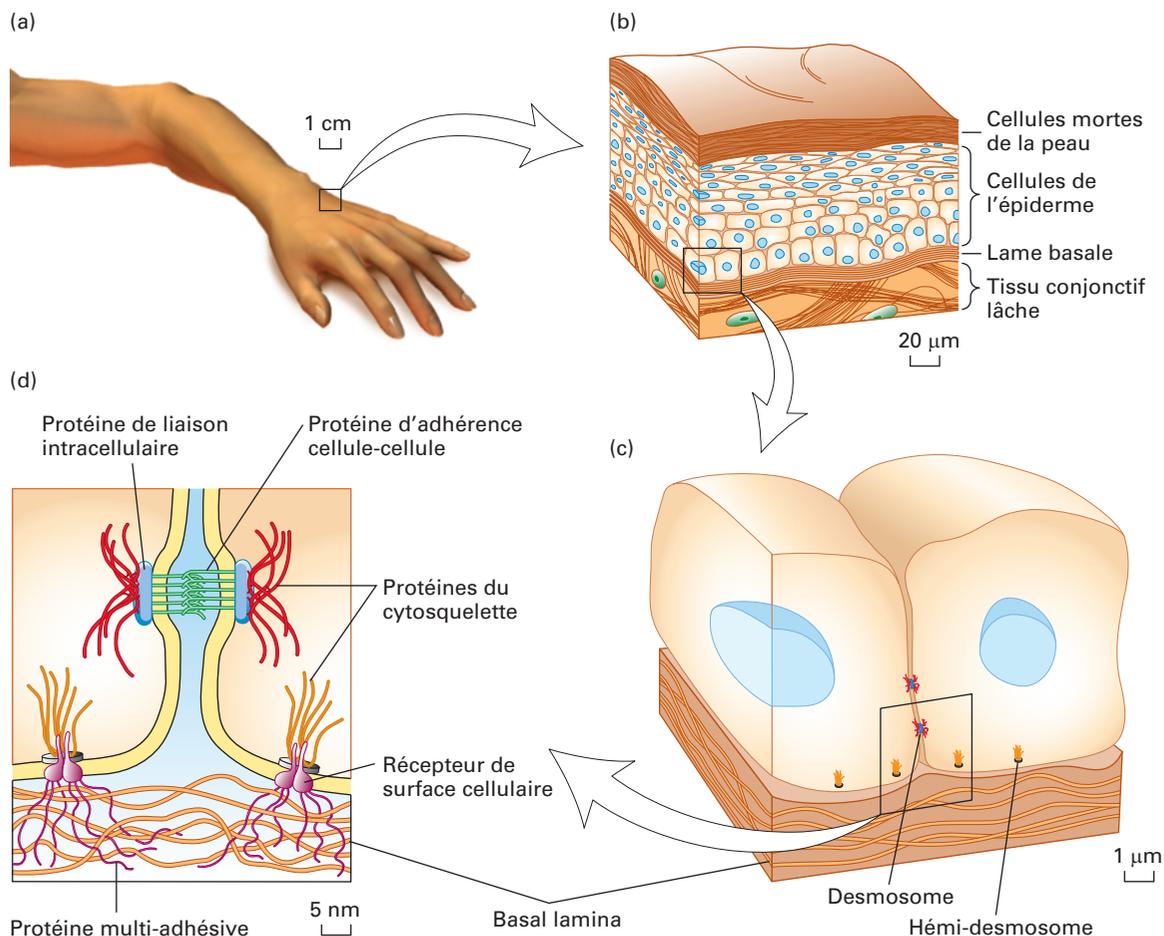


FIGURE 1-4 Les systèmes vivants tels que le corps humain sont constitués d'éléments étroitement imbriqués. (a) La surface de la main est couverte d'un organe vivant, la peau, qui est formée de plusieurs couches de tissu. (b) Un revêtement externe de cellules cutanées mortes et dures protège le corps des blessures, des infections et de la déshydratation. Cette couche est constamment renouvelée par des cellules épidermiques vivantes qui donnent également naissance aux cheveux et aux poils chez les animaux. Des couches plus profondes de tissu musculaire et de tissu conjonctif confèrent à la peau son tonus

et sa fermeté. (c) Les tissus sont formés grâce à des structures subcellulaires d'adhérence (desmosomes et héli-desmosomes) qui relient les cellules les unes aux autres ainsi qu'à une couche sous-jacente de fibres de soutien. (d) Au cœur de l'adhérence cellulaire se trouvent ses composants structuraux : les molécules phospholipidiques qui constituent la membrane à la surface de la cellule et les grosses protéines. Les molécules de protéines qui traversent la membrane cellulaire forment souvent des liaisons fortes avec des fibres internes et externes constituées de multiples protéines.

présentes dans les systèmes biologiques. Nous traiterons ensuite des aspects fondamentaux de la structure et de la fonction cellulaires conservés chez les organismes actuels, en nous intéressant d'abord aux **organismes procaryotes** – les organismes unicellulaires sans noyau – et à leur utilisation pour l'étude des molécules élémentaires de la vie. Nous traiterons ensuite de la structure et de la fonction des **cellules eucaryotes** – des cellules possédant un noyau défini – en nous intéressant à leurs nombreux organites. Cette discussion sera suivie d'une section décrivant l'utilisation des organismes eucaryotes unicellulaires dans les recherches des aspects élémentaires de la biologie moléculaire et cellulaire. Nous étudierons en détail les levures et la possibilité de créer et d'analyser des mutations dans des gènes essentiels à la vie. Nous examinerons également le parasite responsable du paludisme, en nous concentrant sur les transformations d'envergure subies par cette cellule chez ses hôtes, l'homme et le moustique.

Nous aborderons ensuite la structure et la fonction des métazoaires – les animaux pluricellulaires – en nous intéressant aux interactions intercellulaires qui permettent la formation des tissus et des organes. Nous possédons désormais les séquences

complètes des génomes de nombreux métazoaires ainsi que celles de plusieurs milliers d'organismes procaryotes et d'eucaryotes unicellulaires. Ces séquences ont fourni des informations considérables sur l'évolution des gènes et des organismes. Nous verrons comment les données concernant ces séquences ont conduit au développement de nombreuses techniques informatiques et fondées sur les données – les domaines de la *génomique* et de la *bio-informatique* – qui ont déjà enrichi considérablement nos connaissances sur la biologie. L'analyse des séquences complètes de milliers d'ADN humains a permis par exemple d'identifier des mutations dans de nombreux gènes responsables de maladies humaines. Grâce à l'analyse d'échantillons anciens d'ADN, nous avons pu établir la relation qui existe entre les êtres humains actuels et l'homme de Neandertal disparu. Nous savons que le génome de nombreux êtres humains actuels peut contenir jusqu'à 2 % d'ADN dérivé de l'homme de Neandertal à la suite d'unions qui se sont produites plusieurs milliers d'années auparavant (Figure 1-5). Ce type d'étude de l'ADN a également permis d'élucider les déplacements migratoires entrepris par nos ancêtres humains au sein de l'Afrique et à partir de celle-ci

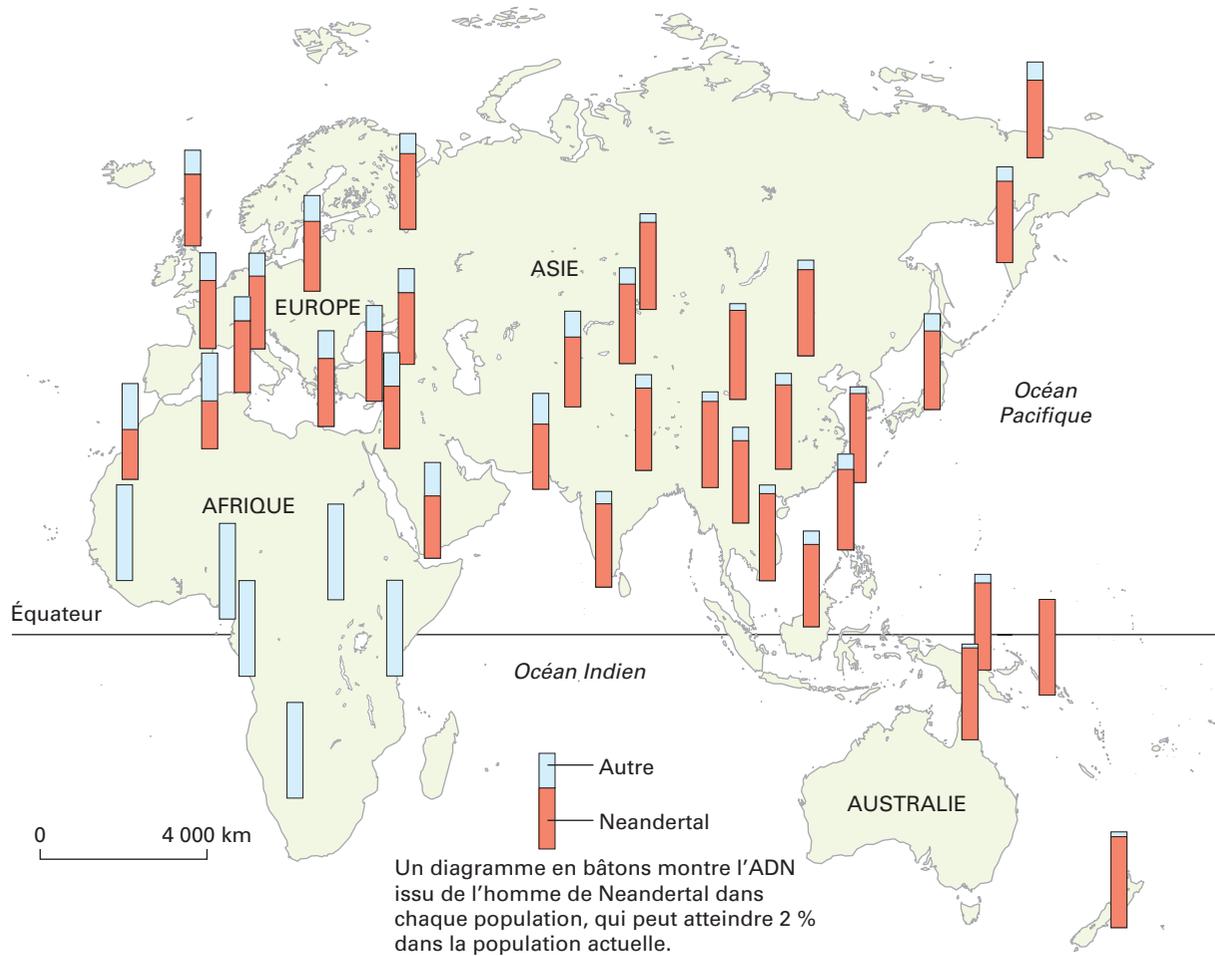


FIGURE 1-5 Proportions approximatives de l'ADN de l'homme de Neandertal présent chez les êtres humains actuels. L'union des êtres humains avec les Neandertal dans un lointain passé se retrouve très probablement dans l'Europe actuelle. Jusqu'à 2 % de l'ADN des humains de notre époque correspondent à une séquence dérivée de l'ADN néandertalien. Ce graphique indique la quantité d'ADN de Neandertal chez les êtres humains dans des lieux différents, par rapport au maximum observé. Le génome complet de l'homme de Neandertal a été séquencé initialement à partir de plusieurs os datant de ~40 000 ans retrouvés dans une grotte en Croatie. L'homme de

Neandertal s'est sans nul doute d'abord uni avec des ancêtres des êtres humains modernes en Eurasie. Nous pouvons remarquer différents segments de l'ADN néandertalien encore présents chez plusieurs peuples modernes non africains. L'ADN de l'homme de Neandertal est quasiment absent chez les personnes indigènes vivant en Afrique du Sud, sans doute parce que la grande majorité de leurs ancêtres n'a jamais rencontré l'homme de Neandertal. [Données provenant de : « Map » d'Oliver Uberti, copyright © 2018 par David Reich & Eugenie Reich ; d'après *Who We Are and How We Got Here: Ancient DNA and the New Science of the Human Past* par David Reich, Pantheon Books.]

jusqu'à leurs lieux d'habitation actuels. L'analyse des ARN messagers présents dans des cellules humaines individuelles a conduit à la découverte de types totalement nouveaux de cellules dans le corps humain. Les progrès continuels de la génomique et de la bio-informatique associés au développement de l'intelligence artificielle et de l'apprentissage par machine permettront certainement dans les prochaines années de lever le mystère sur de nombreux autres aspects de la biologie et des maladies humaines.

Dans la dernière section de ce chapitre, nous présenterons plusieurs métazoaires abondamment étudiés – la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*, le ver nématode *Caenorhabditis elegans*, les planaires et le poisson zèbre *Brachydanio rerio*. Tous ont joué un rôle particulier dans la découverte des rôles conservés de nombreux gènes dans le développement et la fonction des métazoaires. Nous verrons de quelle manière la quantité croissante de données génétiques analysées en permanence permet d'affiner les relations évolutives entre les organismes et d'approfondir notre compréhension du développement, des fonctions et des maladies de l'homme. En effet, l'évolution sert d'outil de recherche aux biologistes : si un gène et sa protéine sont conservés chez tous les métazoaires, mais sont absents des organismes unicellulaires,

la protéine remplit probablement une fonction importante chez tous les métazoaires et peut donc être étudiée chez l'organisme métazoaire le plus adapté à cette recherche. La structure et la fonction de nombreux types de cellules métazoaires sont également conservées. Grâce à cela, nous comprenons désormais en détail la structure et la fonction de nombreux types cellulaires, y compris celles des cellules des muscles et du foie et des feuillettes de cellules épithéliales qui tapissent les intestins et constituent notre peau. Mais de nombreuses autres cellules – en particulier les multiples types cellulaires qui forment notre système nerveux et notre système immunitaire – recèlent encore des mystères à résoudre. Une expérimentation plus approfondie en biologie cellulaire est nécessaire sur ces systèmes cellulaires et d'autres encore, ainsi que sur les organes qui forment notre corps.

1.1 Les molécules de la vie

Même si les polymères de grande taille sont au cœur de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire, c'est au niveau des petites molécules que sont définis tous les processus cellulaires.

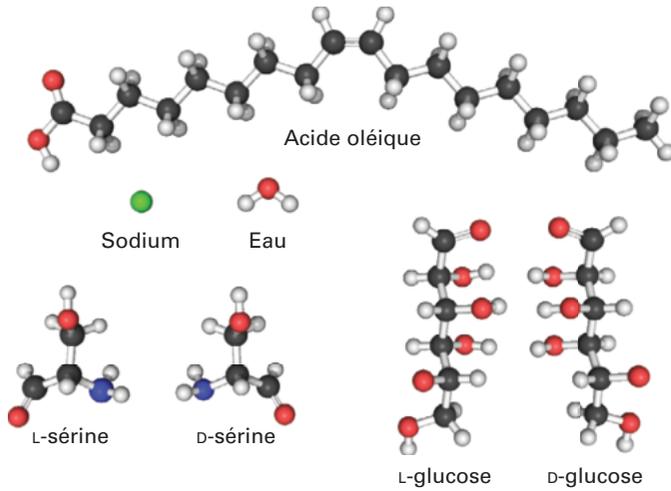


FIGURE 1-6 Certaines des nombreuses petites molécules présentes dans les cellules. Seules les formes L des acides aminés tels que la sérine sont incorporées dans les protéines et non leurs images en miroir de forme D. Seule la forme D du glucose et non son image en miroir L peut être métabolisée en dioxyde de carbone et en eau.

L'eau, les ions inorganiques et une large gamme de molécules organiques relativement petites (Figure 1-6) représentent 75 à 80 % de la masse de la matière vivante et l'eau, près de 75 % du volume d'une cellule. Ces petites molécules servent de substrat à un grand nombre des réactions chimiques qui se déroulent dans la cellule, y compris les réactions du métabolisme énergétique et de la transmission des signaux cellulaires. Les cellules acquièrent ces petites molécules de différentes façons. Les ions, l'eau et de nombreuses petites molécules organiques sont importés dans la cellule (voir Chapitre 11). D'autres petites molécules sont synthétisées à l'intérieur de la cellule, souvent grâce à une série de réactions chimiques (voir Chapitre 12).

L'empreinte de l'évolution est visible même dans les structures de nombreuses petites molécules telles que les sucres, les vitamines et les acides aminés. Par exemple, tous les acides aminés à l'exception de la glycine possèdent un atome de carbone asymétrique. Pourtant, seul le stéréoisomère L est incorporé dans les protéines, jamais le stéréoisomère D. De même, on trouve toujours le stéréoisomère D du glucose dans les organismes et jamais son image en miroir, le stéréoisomère L (voir Figure 1-6). À un stade précoce de l'évolution biologique, notre ancêtre cellulaire commun a acquis la capacité de catalyser des réactions chimiques qui agissent sur un stéréoisomère plutôt que sur l'autre. On ignore cependant de quelle manière ces sélections se sont produites, mais ces choix sont désormais fixés.

Les petites molécules présentes dans les cellules remplissent des rôles variés. Par exemple, la petite molécule d'**adénosine triphosphate (ATP)** conservée universellement stocke l'énergie chimique facilement disponible dans deux de ses liaisons chimiques (Figure 1-7). Lorsque l'une de ces liaisons riches en énergie dans l'ATP est rompue, formant de l'ADP (**adénosine diphosphate**) et du phosphate inorganique, HPO_4^{2-} , souvent abrégé en P_i , l'énergie libérée peut servir à alimenter des processus nécessitant de l'énergie tels que la contraction musculaire ou la biosynthèse des protéines. Pour obtenir l'énergie nécessaire à la fabrication de l'ATP, de nombreux types cellulaires dégradent des molécules de nourriture. Par exemple, lorsqu'un sucre est dégradé en dioxyde de carbone et en eau, l'énergie stockée dans les liaisons chimiques de la molécule de sucre est libérée et une

grande partie de celle-ci est capturée dans les liaisons riches en énergie de l'ATP (voir Chapitre 12). Les cellules bactériennes, végétales et animales sont toutes capables de fabriquer de l'ATP grâce à ce processus. De plus, les plantes et quelques autres organismes peuvent capter de l'énergie à partir de la lumière du soleil pour former de l'ATP au cours de la **photosynthèse**. Certains procaryotes vivant dans des environnements extrêmes produisent de l'ATP en catalysant des réactions avec des composés réduits comme le sulfure d'hydrogène (H_2S).

D'autres petites molécules (telles que les hormones comme l'adrénaline et l'histamine) servent de signal pour diriger les activités des cellules (voir Chapitres 15 et 16). Les neurones (cellules nerveuses) communiquent entre eux en libérant de petites molécules de signalisation comme la sérotonine et en les détectant (voir Chapitre 23). Les effets physiologiques puissants d'un événement effrayant par exemple résultent de la libération instantanée d'une petite hormone dans le corps, l'adrénaline, qui mobilise la « réaction de fuite ou combat » (voir Chapitre 15).

Certaines petites molécules (**monomères**) peuvent être associées en **polymères** (également appelés **macromolécules**) grâce à la répétition d'un même type de réaction de formation de liaison chimique covalente. Les cellules produisent trois types de macromolécules de grande taille : les polysaccharides, les protéines et les acides nucléiques. Les sucres par exemple sont les monomères utilisés pour élaborer des polysaccharides. Des polymères différents de D-glucose forment la cellulose que l'on trouve dans les parois des cellules végétales (voir Chapitre 20) et le glycogène, une forme de stockage du glucose présente dans le foie et les muscles (voir Chapitre 15). La cellule veille à fournir le mélange adéquat de petites molécules nécessaires comme précurseurs pour la synthèse des macromolécules.

Les protéines donnent leur structure aux cellules et effectuent la plupart des tâches cellulaires

Les protéines, qui sont les chevaux de labour de la cellule, sont les plus abondantes et les plus polyvalentes des macromolécules cellulaires d'un point de vue fonctionnel. Les cellules assemblent 20 **acides aminés** différents (voir Figure 2-14) en chaînes linéaires ayant chacune une séquence définie pour former des protéines qui ont le plus souvent une longueur comprise entre 100 et 1 000 acides aminés. Au cours de sa polymérisation ou juste après celle-ci, une chaîne linéaire d'acides aminés se replie en une forme complexe, conférant une structure tridimensionnelle et une fonction particulières à la protéine (Figure 1-8). Les êtres humains se procurent leurs acides aminés soit en les synthétisant à partir d'autres molécules, soit en dégradant les protéines qu'ils mangent.

Les protéines exercent des fonctions variées dans la cellule. Un grand nombre d'entre elles sont des **enzymes** qui accélèrent (catalysent) des réactions chimiques impliquant de petites molécules ou des macromolécules (voir Chapitre 3). Certaines protéines catalysent les étapes de la synthèse de l'ensemble des protéines. D'autres catalysent la synthèse des macromolécules telles que l'ADN et l'ARN (voir Chapitre 5). D'autres protéines encore forment de longues fibres qui servent de composants structuraux à une cellule, par exemple en constituant un squelette interne appelé **cytosquelette**. Des protéines associées au cytosquelette assurent le mouvement de structures subcellulaires telles que les chromosomes, et même de cellules entières, en utilisant l'énergie stockée dans les liaisons chimiques de l'ATP (voir Chapitres 17 et 18). D'autres protéines encore relient des cellules adjacentes ou constituent des parties de la matrice extracellulaire (voir Figure 1-4). Les protéines peuvent jouer le rôle de capteurs, changeant de forme

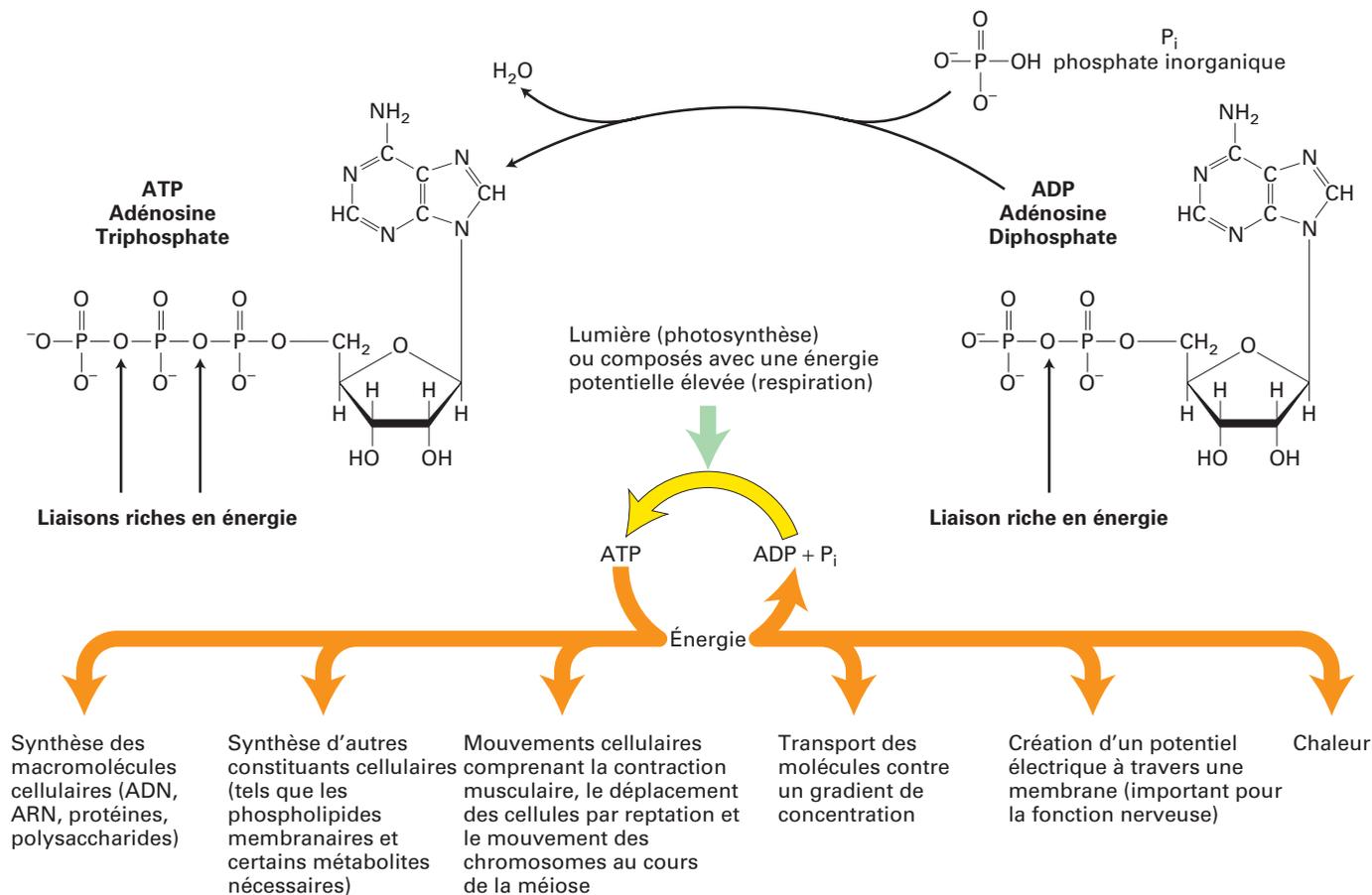


FIGURE 1-7 L'adénosine triphosphate (ATP) est la molécule la plus courante utilisée par les cellules pour capturer et transférer de l'énergie. L'ATP est formé à partir d'adénosine diphosphate (ADP) et de phosphate inorganique (P_i) grâce à la photosynthèse chez les

plantes et les algues photosynthétiques, et à la dégradation des sucres et des graisses dans la plupart des cellules. L'énergie libérée par la rupture (par hydrolyse) de P_i à partir de l'ATP fournit l'énergie de nombreux processus cellulaires.

en fonction de la température, de la concentration ionique ou d'autres propriétés spécifiant un changement cellulaire. De nombreuses protéines enchâssées dans la membrane délimitant la surface de la cellule (membrane plasmique) importent et exportent différents ions et petites molécules (voir Chapitre 11). Certaines protéines telles que l'insuline sont des hormones. D'autres sont des récepteurs hormonaux qui fixent leur protéine ou leur petite molécule cible et produisent ensuite un signal qui régule un aspect spécifique de la fonction cellulaire (voir Chapitres 15 et 16). D'autres classes importantes de protéines se fixent à des segments spécifiques de l'ADN, activant ou inactivant ainsi des gènes (voir Chapitre 8). En réalité, une grande partie de la biologie moléculaire correspond à l'étude de la fonction de protéines spécifiques dans des types cellulaires particuliers.

Les acides nucléiques transportent l'information codée pour fabriquer des protéines aux moments et aux endroits adéquats

La macromolécule qui attire le plus l'attention du public est l'acide désoxyribonucléique (ADN). Ses propriétés fonctionnelles font d'elle le « chef d'orchestre » de la cellule. La structure tridimensionnelle de l'ADN a été proposée initialement par James D. Watson et Francis H. C. Crick en 1953 d'après l'analyse aux

rayons X d'un cristal d'ADN par Rosalind Franklin. La molécule d'ADN est constituée de deux brins hélicoïdaux enroulés autour d'un axe commun pour former une **double hélice** (Figure 1-9). La structure en double hélice de l'ADN, l'une des plus belles constructions de la nature, est essentielle au phénomène de l'**hérédité**, le transfert des caractéristiques déterminées génétiquement d'une génération à la suivante.

Les brins d'ADN sont composés de monomères appelés **nucléotides**. On qualifie souvent ces monomères de *bases*, car leur structure comporte des bases organiques cycliques (voir Chapitre 5). Quatre nucléotides différents, abrégés en A, T, C et G, sont associés pour former un brin d'ADN dont les bases se projettent vers l'intérieur à partir du squelette du brin. Deux brins s'associent grâce à des liaisons hydrogène établies entre les bases présentes dans les brins et s'enroulent en formant une double hélice. Chaque double hélice d'ADN présente une construction simple : lorsqu'un brin possède un A, l'autre brin possède en face un T et chaque C est associé à un G (voir Figure 1-9). Cet appariement **complémentaire** des deux brins est si puissant que si des brins complémentaires sont séparés, ils se rapparieront spontanément l'un avec l'autre dans des conditions appropriées de concentration saline et de température. Cette propriété est essentielle à la réplication de l'ADN et à la transmission héréditaire, comme nous le verrons au Chapitre 5 et sous-tend

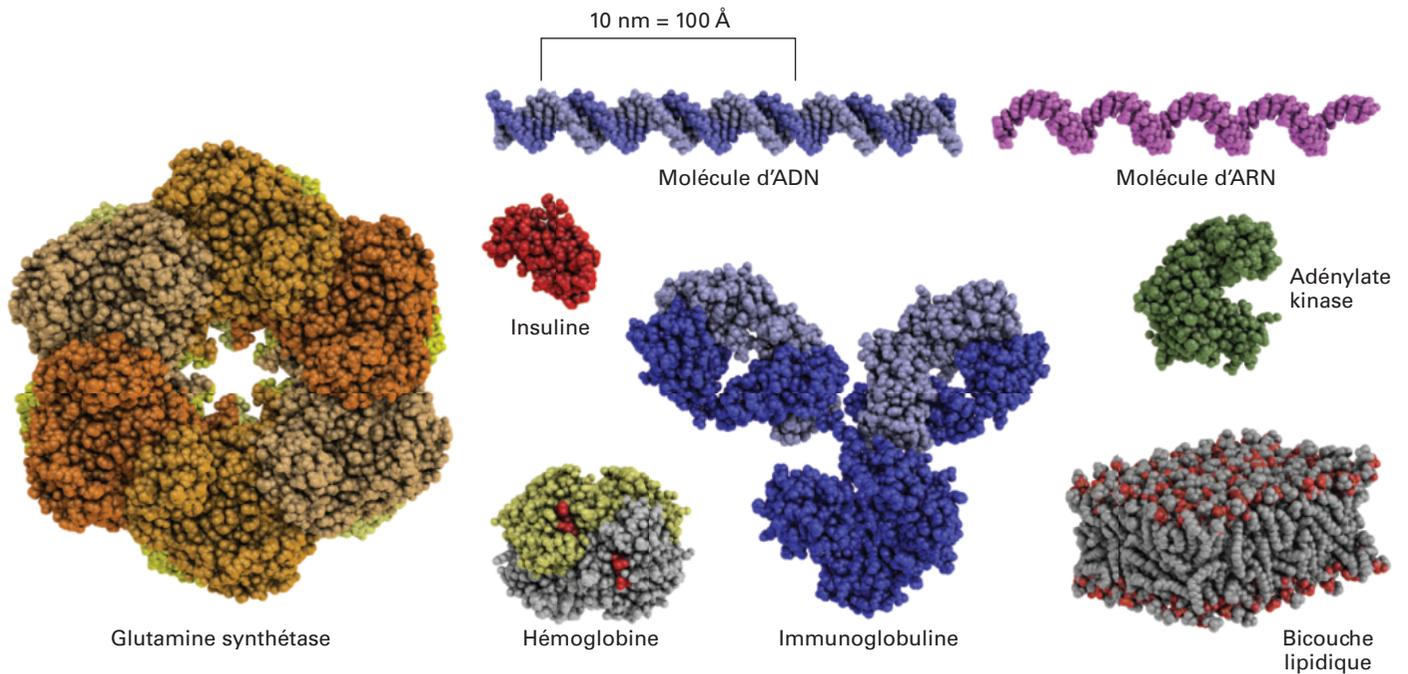


FIGURE 1-8 Des modèles de quelques protéines représentatives dessinés à la même échelle et comparés à un fragment d'une bicouche lipidique, une molécule d'ADN double brin et une molécule d'ARN simple brin. Chaque protéine a une forme tridimensionnelle définie maintenue grâce à de nombreuses liaisons chimiques covalentes et non covalentes. Les protéines illustrées comprennent des enzymes (glutamine synthétase et adénylate kinase), un anticorps (immunoglobuline), une hormone (insuline) et le transporteur

d'oxygène (hémoglobine) dans les globules rouges. [Données relatives à la glutamine synthétase d'après H. S. Gill et D. Eisenberg, 2001, *Biochemistry* **40**:1903–1912, PDB ID 1fpy. Données relatives à l'insuline d'après E. N. Baker et al., 1988, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **319**:369–456, PDB ID 4ins. Données relatives à l'hémoglobine d'après G. Fermi et al., 1984, *J. Mol. Biol.* **175**:159–174, PDB ID 2hhb. Données relatives à l'immunoglobuline d'après L. J. Harris et al., 1998, *J. Mol. Biol.* **275**:861–872, PDB ID 1igy. Données relatives à l'adénylate kinase d'après G. Bunkoczi et al., PDB ID 2c9y.]

également un grand nombre des techniques permettant d'étudier l'ADN, détaillées au Chapitre 6.

L'information génétique transportée par l'ADN est contenue dans sa *séquence*, l'ordre linéaire des nucléotides le long d'un brin. Des segments spécifiques d'ADN appelés *gènes* portent les instructions permettant la fabrication de protéines spécifiques. La plupart des bactéries possèdent quelques milliers de gènes codant des protéines. Les levures et d'autres eucaryotes unicellulaires en ont environ 5 000. Les êtres humains et autres métazoaires possèdent 13 000 à 23 000 gènes tandis que de nombreuses plantes en ont davantage (Tableau 1-2).

Comme nous le verrons plus loin dans ce chapitre, de nombreux gènes de bactéries spécifient des séquences de protéines qui catalysent des réactions universelles telles que le métabolisme du glucose et la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Ces gènes et les protéines qu'ils codent sont conservés chez

l'ensemble des organismes vivants. C'est pourquoi les études menées sur les fonctions des gènes et des protéines dans des cellules bactériennes ont permis d'approfondir nos connaissances sur les réactions élémentaires du vivant. De même, de nombreux gènes chez les eucaryotes unicellulaires tels que les levures codent des protéines qui sont conservées chez tous les eucaryotes, mais n'existent pas chez les procaryotes. Nous verrons comment les levures ont été utilisées pour étudier les processus tels que la division cellulaire et ont permis de grandes avancées dans la connaissance de maladies humaines comme le cancer.

De quelle manière l'information stockée dans les séquences d'ADN est-elle transformée en protéines ? Les cellules utilisent deux processus en série (Figure 1-10). Dans le premier d'entre eux appelé **transcription**, la région codant la protéine dans un gène est copiée en un **acide ribonucléique (ARN)** simple brin dont la séquence est identique à celle de l'un des deux brins de

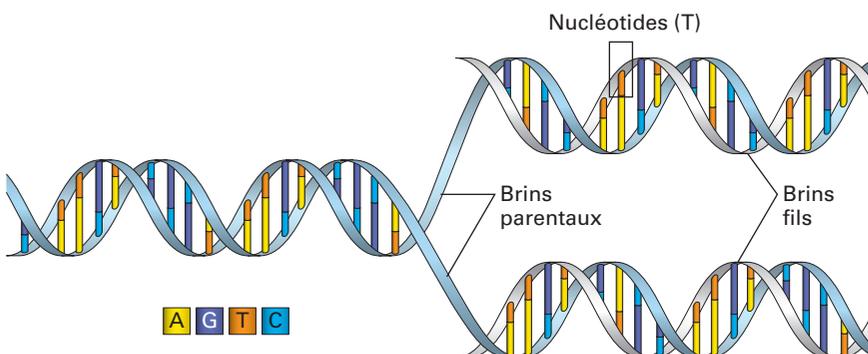


FIGURE 1-9 L'ADN est formé de deux brins complémentaires enroulés l'un autour de l'autre en une double hélice. La double hélice est stabilisée par des liaisons hydrogène faibles entre les bases A et T d'une part et entre les bases C et G d'autre part, et par des interactions entre les bases empilées. Au cours de la réplication, les deux brins sont déroulés et servent de matrices pour la synthèse des brins complémentaires. Le résultat est la formation de deux copies identiques de la double hélice d'origine, contenant chacune l'un des deux brins initiaux et un nouveau brin fils (complémentaire).

TABLEAU 1-2 • Les tailles des génomes des organismes utilisés pour la recherche en biologie moléculaire de la cellule dont le génome a été entièrement séquencé

	Paires de bases (millions)	Nombre approximatif de protéines codées*	Chromosomes [†]	Référence
Eubactéries				
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0,58	500	1	a
<i>Helicobacter pylori</i>	1,67	1 500	1	a
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,83	1 600	1	a
<i>Escherichia coli</i>	4,64	4 100	1	a
<i>Bacillus subtilis</i>	4,22	4 200	1	a
Archaeobactéries				
<i>Methanococcus jannaschii</i>	1,74	1 800	1	a
<i>Sulfolobus solfataricus</i>	2,99	3 000	1	a
Eucaryotes unicellulaires				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12,16	6 700	16	b
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	120,4	14 400	17	b
<i>Plasmodium falciparum</i>	23,26	5 400	14	b
Eucaryotes pluricellulaires (métazoaires)				
<i>Drosophila melanogaster</i>	168,74	13 900	6	b
<i>Caenorhabditis elegans</i>	100,29	20 500	6	b
<i>Schmidtea mediterranea</i> (planaire)	480	> 20 000 [‡]	4	c
<i>Danio rerio</i> (poisson zèbre)	1 412,46	26 500	25	b
<i>Gallus gallus</i> (poule)	1 072,54	15 500	33	b
<i>Mus musculus</i> (souris)	3 480,96	23 100	21	b
<i>Homo sapiens</i> (homme)	3 326,74	20 800	24	b
<i>Arabidopsis thaliana</i>	135,67	27 400	5	b

*Les nombres de protéines codées sont des estimations actuelles arrondies à la centaine la plus proche d'après les séquences de l'ADN génomique. Ils seront très probablement légèrement différents entre les bactéries et les archaeobactéries en raison de l'inclusion de gènes nouvellement découverts qui codent de très petites protéines et modestement chez les eucaryotes en raison de gènes de petite taille récemment découverts et de pseudogènes qui ne sont pas exprimés.

[†]Seuls les chromosomes nucléaires sont comptabilisés chez les eucaryotes, y compris les chromosomes sexués distincts chez les métazoaires.

[‡]Valeur prédite.

SOURCE : Tableau aimablement communiqué par le Dr Juan Alvarez-Dominguez. Références : a, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/> ; b, <http://ensemblgenomes.org/> ; c, <http://www.genome.gov/12512286>.

l'ADN double brin. Une enzyme de grande taille, l'ARN polymérase, catalyse la liaison des nucléotides en une chaîne d'ARN en utilisant l'ADN comme matrice. Dans les cellules eucaryotes, le produit initial d'ARN subit une maturation en une molécule plus petite d'ARN messenger qui quitte le noyau pour gagner le cytoplasme, la région de la cellule située en dehors du noyau. Là, le ribosome, une énorme machine moléculaire complexe constituée à la fois d'ARN et de protéines, exécute le deuxième processus appelé traduction. Au cours de la traduction, le ribosome assemble et relie les acides aminés les uns aux autres suivant l'ordre précis dicté par la séquence d'ARNm selon le code génétique qui est quasiment universel. Nous examinerons en détail les composants de la cellule responsables de la transcription et de la traduction au Chapitre 5.

Outre son rôle dans le transfert de l'information du noyau vers le cytoplasme, l'ARN peut servir de structure pour construire une machine moléculaire. Le ribosome, par exemple, est formé de quatre chaînes d'ARN qui se fixent à plus de 50 protéines, formant ainsi un lecteur d'ARNm et un synthétiseur de protéines efficaces et remarquablement précis. Même si la plupart des réactions chimiques dans les cellules sont catalysées par des protéines, certaines d'entre elles telles que la formation par les ribosomes des liaisons peptidiques reliant les acides aminés en protéines sont catalysées par des molécules d'ARN.

Bien avant le séquençage de l'intégralité du génome humain, seuls 10 % environ de l'ADN humain codé semblaient formés de gènes codant des protéines. Pendant de nombreuses années, les 90 % restants ont même été considérés comme de l'« ADN

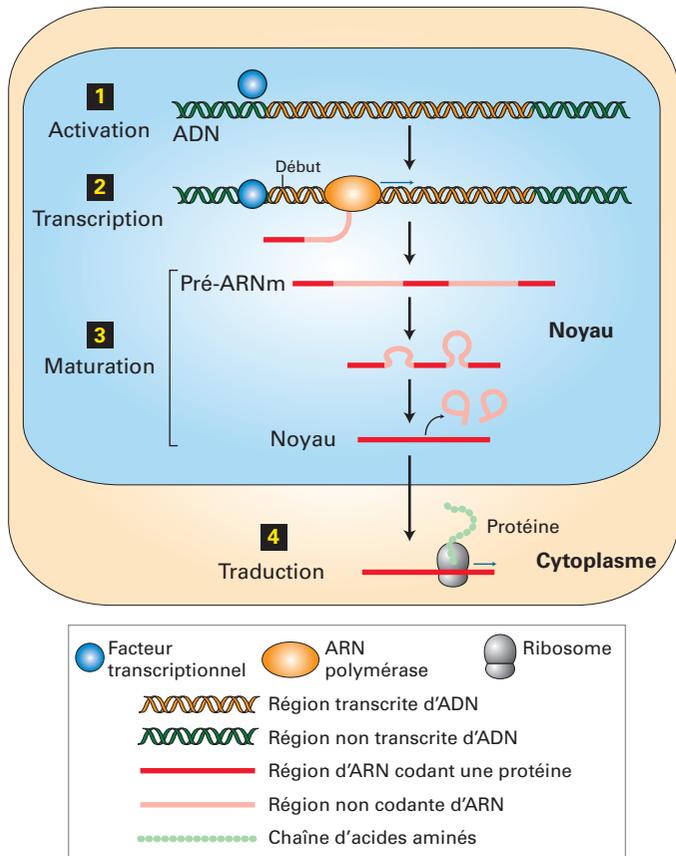


FIGURE 1-10 Dans les cellules eucaryotes, l'information codée dans l'ADN est convertie en séquences d'acides aminés de protéines grâce à un processus en plusieurs étapes. Étape 1 : les facteurs transcriptionnels et d'autres protéines se fixent aux régions régulatrices des gènes spécifiques qu'ils contrôlent pour les activer. Étape 2 : l'ARN polymérase commence la transcription d'un gène activé en une position spécifique, le site de début de la transcription. La polymérase se déplace le long de l'ADN en reliant les nucléotides en un transcrit simple brin de pré-ARNm, en utilisant l'un des brins d'ADN comme matrice. Étape 3 : le transcrit dont la séquence nucléotidique est identique à celle du brin complémentaire du brin matrice subit une maturation pour retirer les séquences non codantes (introns). Étape 4 : l'ARN messager nature (ARNm) gagne le cytoplasme où il est fixé par des ribosomes qui lisent sa séquence et assemblent une protéine en reliant chimiquement les acides aminés un par un en une chaîne linéaire.

poubelle » (*junk DNA* en anglais) ! Ces dernières années cependant, nous avons appris que la majeure partie de ce soi-disant ADN poubelle est en réalité copiée en milliers de molécules d'ARN qui, bien que ne codant pas de protéines, remplissent des rôles aussi importants dans la cellule (voir Chapitre 9). Malgré tout, nous connaissons désormais la fonction d'un très petit nombre seulement de ces ARN non codants abondants.

Comme les enzymes, certaines molécules d'ARN appelées **ribozymes** catalysent des réactions chimiques comme l'illustre l'ARN à l'intérieur d'un ribosome. De nombreux scientifiques soutiennent l'hypothèse d'un *monde d'ARN* et pensent que des molécules d'ARN capables de se répliquer elles-mêmes étaient les précurseurs des formes actuelles de vie, il y a des milliards d'années. Le monde d'ARN a progressivement évolué vers l'univers d'ADN, d'ARN et de protéines tel qu'on le connaît dans les organismes actuels.

Tous les organismes doivent pouvoir contrôler où et quand sont transcrits leurs gènes. Presque toutes les cellules de notre

corps contiennent l'intégralité du jeu de gènes humains. Cependant, dans chaque type cellulaire, seuls certains de ces gènes sont actifs, ou activés et utilisés pour fabriquer des protéines. Par exemple, les cellules du foie produisent certaines protéines qui ne sont pas synthétisées par les cellules musculaires et vice versa. De plus, de nombreuses cellules répondent à des signaux externes ou à des changements des conditions extérieures en activant ou en inactivant des gènes spécifiques, adaptant ainsi le répertoire de protéines aux besoins du moment. Il est fréquent que les gènes codant des protéines contiennent deux parties : la région codante qui spécifie la séquence d'acides aminés d'une protéine et la région régulatrice qui fixe des protéines spécifiques appelées **facteurs transcriptionnels** jouant le rôle de commutateurs en activant ou en réprimant la transcription de gènes particuliers, comme nous le verrons au Chapitre 8. De cette façon, la région régulatrice contrôle le moment et les cellules dans lesquelles la protéine codée par le gène est fabriquée.

Les phospholipides sont les éléments de construction conservés de toutes les membranes cellulaires

La vie dépend de l'existence d'une membrane de surface délimitant les cellules, qui forme une interface entre une cellule et son environnement. Chez les eucaryotes, les membranes entourent également l'ensemble des compartiments internes appelés *organites*. De petites molécules appelées *phospholipides* se regroupent spontanément, formant alors la structure basique de ces feuilletts membranaires. Chacune de ces molécules bipartites possède une tête « qui aime l'eau » (hydrophile) et une queue « qui déteste l'eau » (hydrophobe) constituées de chaînes d'acides gras. Les membranes cellulaires sont composées principalement d'une bicouche (deux couches) de molécules de phospholipides. Les deux couches phospholipidiques d'une membrane sont orientées avec toutes leurs têtes hydrophiles dirigées vers la surface interne ou externe de la membrane et les queues hydrophobes enfouies à l'intérieur de celle-ci (Figure 1-11). Des quantités plus

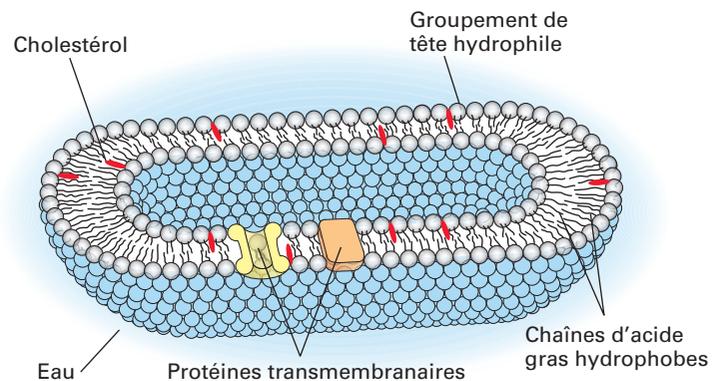


FIGURE 1-11 L'intérieur aqueux des cellules est entouré de la membrane plasmique, qui est une couche de phospholipides à deux feuilletts. Les molécules de phospholipides y sont orientées avec leurs chaînes d'acides gras hydrophobes (lignes ondulées noires) faisant face à l'intérieur et leurs groupements hydrophiles de tête (sphères) face à l'extérieur. Par conséquent, les deux côtés de la membrane sont tapissés de groupements de tête, essentiellement des phosphates chargés, adjacents aux espaces aqueux à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. Toutes les membranes biologiques ont la même structure phospholipidique élémentaire en bicouche. Du cholestérol (en rouge) et différentes protéines sont enchâssés dans la bicouche. L'espace intérieur a en réalité un volume bien plus important par rapport à la membrane plasmique que ne le montre la figure.

faibles d'autres lipides tels que le cholestérol sont intégrées dans cette armature phospholipidique. Les membranes cellulaires sont extrêmement minces par rapport à la taille d'une cellule. Si vous grossissez une bactérie ou une cellule de levure environ 10 000 fois pour qu'elle atteigne la taille d'un terrain de football, la membrane plasmique sera environ aussi épaisse qu'une feuille de papier !

Les membranes phospholipidiques sont imperméables à l'eau, à tous les ions et à la quasi-totalité des petites molécules hydrophiles. Par conséquent, dans chaque cellule, chacune des membranes contient également des groupes de protéines qui permettent la traversée d'ions et de petites molécules spécifiques. D'autres protéines membranaires servent à fixer la cellule à d'autres cellules ou à des polymères qui l'entourent (voir Figure 1-4). D'autres encore donnent à la cellule sa forme ou permettent une modification de celle-ci. Nous en apprendrons davantage sur les membranes et la façon dont les molécules les traversent dans les Chapitres 10 et 11.

Les nouvelles cellules résultent toujours de la division cellulaire de cellules parentales. Nous avons vu que les deux brins de l'ADN parental servent de matrice pour la synthèse de nouvelles molécules d'ADN. Ainsi, chaque molécule fille d'ADN possède la même séquence que la molécule mère. Parallèlement, les nouvelles membranes sont fabriquées grâce à l'incorporation de phospholipides et de protéines dans des membranes existantes à l'intérieur de la cellule mère et sont ensuite divisées par fission entre les cellules filles. Par conséquent, comme la synthèse d'ADN, la synthèse des membranes repose également sur l'utilisation d'une structure parentale comme matrice.

Un contrôle qualité de l'ensemble des macromolécules cellulaires est essentiel à la vie

Toutes les cellules sont constamment soumises à des substances chimiques et des radiations dangereuses susceptibles d'endommager les macromolécules qu'elles contiennent. Les cellules dépensent une quantité importante de leur énergie pour s'assurer que les molécules endommagées, en particulier l'ADN, sont réparées ou dégradées. Les protéines peuvent remplir leur fonction uniquement lorsqu'elles sont repliées dans leur structure

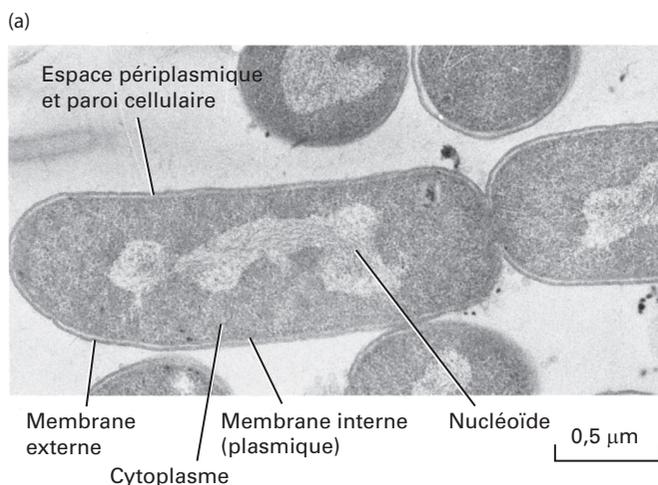


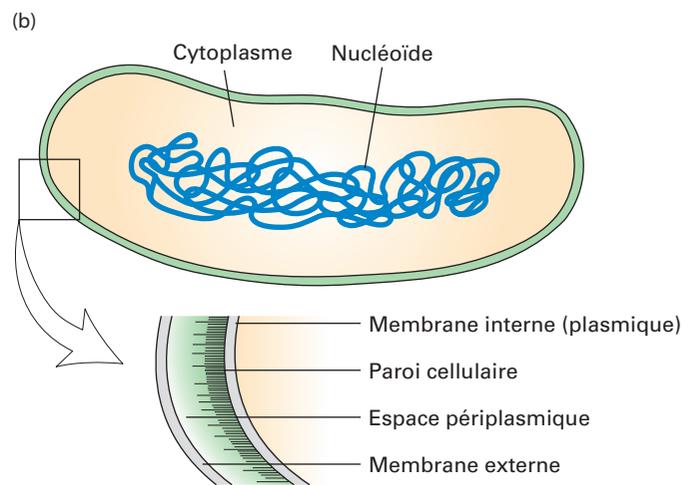
FIGURE 1-12 Les cellules procaryotes ont une structure relativement simple. (a) La micrographie électronique d'une coupe fine d'*Escherichia coli*, une bactérie intestinale courante. Le nucléotide, constitué de l'ADN bactérien, n'est pas délimité par une membrane. *E. coli* et les autres bactéries à Gram négatif sont entourées de deux membranes séparées par l'espace périplasmique. La paroi cellulaire

tridimensionnelle correcte (voir Figure 1-8). Les protéines qui ne peuvent pas se replier ou qui se déplient à la suite de perturbations comme une température élevée, sont généralement rapidement dégradées par des enzymes à l'intérieur de la cellule, libérant les acides aminés qui les constituent. Ceux-ci seront ensuite réutilisés pour fabriquer de nouvelles protéines. De temps à autre cependant, des protéines mal repliées s'agrègent les unes aux autres à l'intérieur de la cellule et l'endommagent. Comme nous le verrons au Chapitre 3, ces agrégats protéiques qui se forment au cours du temps dans les neurones cérébraux semblent être à l'origine de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives.

Les rayonnements ultraviolets et gamma ainsi que de nombreuses substances chimiques peuvent endommager l'ADN, provoquant alors des changements dans la séquence normale de cet ADN. De telles mutations peuvent induire des erreurs dans la réplication de l'ADN et empêcher cette séquence de diriger la synthèse de la protéine correcte. Les cellules possèdent plusieurs mécanismes, traités au Chapitre 5, pour réparer ces dégâts dans l'ADN et inverser la mutation pour reformer la séquence normale. Parfois, les mutations ne sont pas réparées et peuvent provoquer la mort de la cellule ou les mutations non réparées peuvent entraîner la synthèse des protéines dans une cellule inadéquate ou au mauvais moment et entraîner la croissance incontrôlée de la cellule. Le Chapitre 25 décrit en détail la manière dont de nombreux types de mutations survenant au cours de la vie d'un individu peuvent provoquer un cancer.

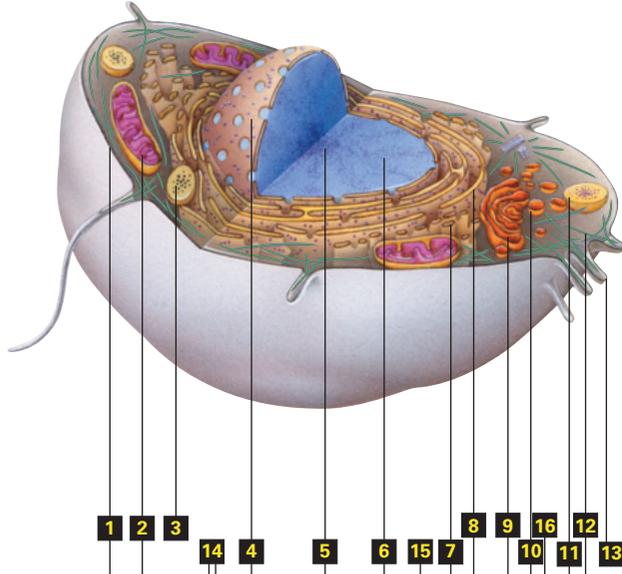
1.2 La structure et la fonction des cellules procaryotes

L'univers biologique est constitué de deux types de cellules : procaryotes et eucaryotes. Les cellules procaryotes telles que les bactéries sont formées d'un compartiment fermé unique délimité par une membrane plasmique. Elles ne possèdent pas de noyau défini et leur organisation interne est relativement simple (Figure 1-12). Les cellules eucaryotes au contraire comportent un noyau défini délimité par une membrane et des membranes internes de grande taille qui délimitent les organites (Figure 1-13).

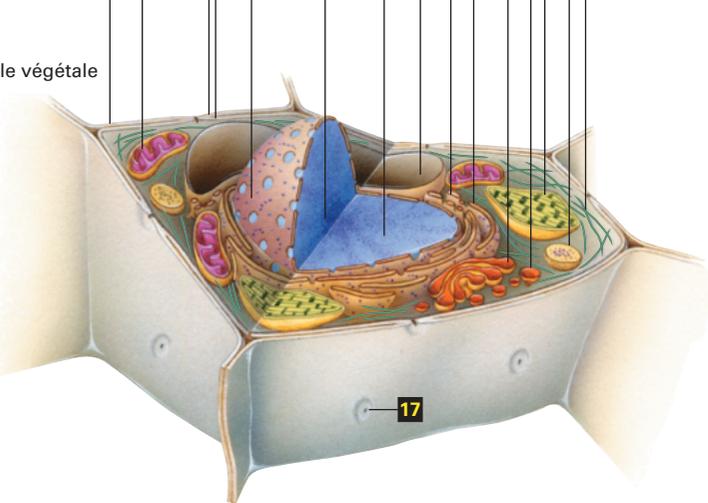


fine est adjacente à la membrane interne. (b) Le dessin montre le nucléotide (en bleu) et un agrandissement des couches qui entourent le cytoplasme dans une bactérie à Gram négatif. L'essentiel de la cellule est constitué d'eau, de protéines, d'ions et d'autres molécules qui sont trop petites pour être représentées à l'échelle de cette figure. [Partie (a) aimablement communiquée par I. D. J. Burdett et R. G. E. Murray.]

(a)
Cellule animale



Cellule végétale



- 1** La membrane plasmique contrôle le déplacement des molécules vers l'intérieur et vers l'extérieur de la cellule et intervient dans la transmission du signal entre les cellules et dans l'adhérence cellulaire.
- 2** Les mitochondries, qui sont entourées d'une double membrane, créent de l'ATP par oxydation du glucose et des acides gras.
- 3** Les lysosomes, qui possèdent une lumière acide, dégradent les matériaux internalisés par la cellule et les membranes cellulaires et organismes usés.
- 4** L'enveloppe nucléaire, une double membrane, délimite le contenu du noyau. La membrane nucléaire externe est continue avec le RE rugueux.
- 5** Le nucléole est un sous-compartiment nucléaire dans lequel la majeure partie de l'ARNr d'une cellule est synthétisée.
- 6** Le noyau est rempli de chromatine, qui est constituée d'ADN et de protéines. Il s'agit du site de synthèse de l'ARNm et de l'ARNt.
- 7** Le réticulum endoplasmique (RE) lisse contient des enzymes qui synthétisent les lipides et détoxifient certaines molécules hydrophobes.
- 8** Le réticulum endoplasmique (RE) rugueux intervient dans la synthèse, la maturation et le tri des protéines sécrétées, des protéines lysosomales et de certaines protéines membranaires.
- 9** Le complexe de Golgi fait subir une maturation et trie les protéines sécrétées, les protéines lysosomales et les protéines membranaires synthétisées sur le RE rugueux.
- 10** Les vésicules sécrétoires stockent les protéines sécrétées et fusionnent avec la membrane plasmique pour libérer leur contenu.
- 11** Les peroxysomes contiennent des enzymes qui dégradent les acides gras en molécules plus petites utilisées pour la biosynthèse et détoxifient également certaines molécules.
- 12** Les fibres du cytosquelette forment des réseaux et des faisceaux qui soutiennent les membranes cellulaires, aident à organiser les organites et participent au déplacement des cellules.
- 13** Les microvillosités augmentent la surface destinée à l'absorption des nutriments provenant du milieu environnant.
- 14** La paroi cellulaire, composée majoritairement de cellulose, aide à maintenir la forme de la cellule et offre une protection contre les perturbations mécaniques.
- 15** La vacuole stocke l'eau, les ions et les nutriments, dégrade les macromolécules et intervient dans l'allongement de la cellule pendant sa croissance.
- 16** Les chloroplastes, qui effectuent la photosynthèse, sont entourés d'une double membrane et contiennent un réseau de sacs internes délimités par une membrane.
- 17** Les plasmodesmes sont des jonctions cellulaires en forme de tubes qui couvrent toute la longueur de la paroi cellulaire et relient les cytoplasmes de cellules végétales adjacentes.

(b)

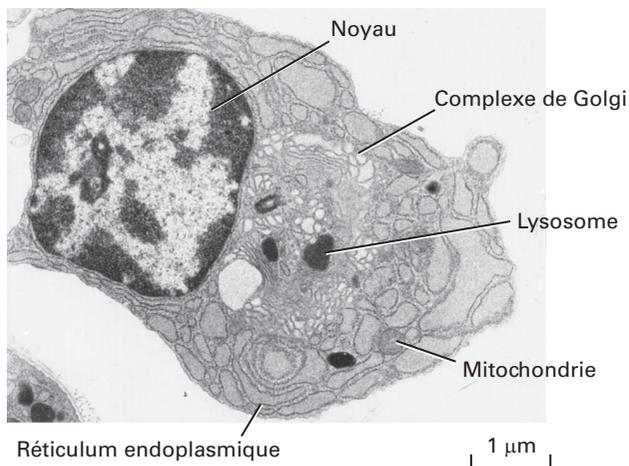


FIGURE 1-13 L'organisation subcellulaire des cellules eucaryotes.

(a) Une vue d'ensemble schématisée d'une cellule animale (*en haut*) et d'une cellule végétale (*en bas*) types avec leurs principales structures secondaires. Chaque type cellulaire ne contient pas la totalité des organites, granules et structures fibreuses représentés ici et d'autres structures secondaires peuvent être présentes dans certains types cellulaires. Il existe également une variation considérable de la forme et du nombre d'organites et de structures secondaires d'une cellule à l'autre. (b) Une micrographie électronique d'un plasmocyte, un type de globule blanc qui sécrète des anticorps, montrant certains des plus gros organites. Les organites ne sont pas tous marqués. [Partie (b) Aimablement communiquée par I. D. J. Burdett et R. G. E. Murray.]

Les procaryotes appartiennent à deux règnes : les archaebactéries et les eubactéries

Ces dernières années, une analyse détaillée des séquences d'ADN appartenant à différents organismes procaryotes a révélé deux règnes distincts : les eubactéries souvent appelées simplement « bactéries » et les *archaebactéries* (voir Figure 1-1). Les eubactéries sont des organismes unicellulaires. Elles comprennent les cyanobactéries photosynthétiques ou « algues bleu-vert ». La Figure 1-12 illustre la structure générale d'une cellule type d'eubactérie. Les cellules d'archaebactéries possèdent une structure similaire. Les cellules bactériennes ont généralement une taille comprise entre 1 et 2 µm et sont constituées d'un compartiment fermé unique contenant le cytoplasme et délimité par la membrane plasmique. Le génome est formé d'une molécule circulaire unique d'ADN double brin. De nombreux procaryotes contiennent de petites molécules supplémentaires d'ADN circulaire appelées *plasmides*. Même si les cellules bactériennes ne possèdent pas de noyau défini, l'ADN est intensivement replié dans la région centrale de la cellule appelée *nucléotide*. De nombreuses protéines sont localisées précisément dans le cytosol ou le nucléotide ou encore dans la membrane plasmique ou la paroi cellulaire, ce qui indique la présence d'une organisation structurale et fonctionnelle élaborée.

La plupart des ribosomes sont présents dans le cytoplasme. Au contraire des ARNm chez les eucaryotes (voir Figure 1-10), les ARNm bactériens ne subissent pas de maturation ou seulement une maturation limitée. Comme il n'y a pas de membrane barrière entre l'ADN bactérien et le cytoplasme, les ribosomes peuvent se fixer à un ARNm dès qu'il est synthétisé par l'ARN polymérase. C'est pourquoi, chez les procaryotes, la transcription et la traduction sont simultanées.

Les cellules bactériennes possèdent une paroi cellulaire adjacente à la face externe de la membrane plasmique. La paroi cellulaire est formée de couches de peptidoglycanes – un complexe de protéines et d'oligosaccharides – qui aident à protéger la cellule et à maintenir sa forme. Certaines bactéries (comme *E. coli*) possèdent une paroi cellulaire interne mince et une membrane externe séparée de la paroi cellulaire interne par l'espace périplasmique. Ces bactéries ne se colorent pas à l'aide de la technique de Gram et sont donc classées parmi les bactéries à Gram négatif. D'autres bactéries (comme *Bacillus polymyxa*) qui possèdent une paroi cellulaire plus épaisse, mais n'ont pas de membrane externe, absorbent la coloration de Gram et sont donc classées parmi les bactéries à Gram positif.

Outre les différences de séquence d'ADN par rapport aux eubactéries, les archaebactéries possèdent des membranes cellulaires dont la composition diffère fortement de celle des bactéries et des eucaryotes. De nombreuses archaebactéries se développent dans des environnements inhabituels et souvent extrêmes qui ressemblent probablement aux conditions qui régnaient lors de l'apparition de la vie sur Terre. Par exemple, les halophiles (« qui aiment le sel ») ont besoin de concentrations élevées de sel pour survivre et les thermoacidophiles (« qui aiment la chaleur et l'acide ») se développent dans des sources sulfureuses chaudes (80 °C) dont le pH peut fréquemment descendre en dessous de 2.

De nombreuses bactéries, y compris *Escherichia coli*, sont largement utilisées pour la recherche en biologie

Escherichia coli appartient à la lignée bactérienne. C'est un organisme expérimental très utilisé qui, dans la nature, est courant dans les sols et les intestins des animaux. *E. coli* et plusieurs autres bactéries possèdent de nombreux avantages en tant

qu'organismes expérimentaux. Elles se développent rapidement sur un milieu simple et peu coûteux contenant du glucose et des sels, dans lequel elles peuvent synthétiser tous les acides aminés, lipides et vitamines nécessaires ainsi que d'autres petites molécules essentielles. Comme toutes les bactéries, *E. coli* possède des mécanismes élégants pour contrôler l'activité des gènes, qui sont désormais bien compris. Au fil du temps, les chercheurs ont élaboré des systèmes performants pour l'analyse génétique de cet organisme. L'utilisation de ces systèmes est facilitée par la petite taille des génomes bactériens, la facilité d'obtention de mutants, l'existence de techniques permettant de transférer des gènes dans des bactéries, la somme colossale de connaissances disponibles sur le contrôle des gènes bactériens et les fonctions des protéines, ainsi que la relative simplicité de la cartographie des gènes les uns par rapport aux autres dans le génome bactérien. Nous verrons au Chapitre 6 qu'*E. coli* est largement utilisée aujourd'hui dans de nombreux types de recherches sur l'ADN recombinant.

Les bactéries comme *E. coli* qui se développent dans des environnements variés tels que les sols et les intestins humains possèdent environ 4 000 gènes codant pratiquement le même nombre de protéines (voir Tableau 1-2). Certaines bactéries responsables de maladies qui se développent uniquement à l'intérieur des cellules humaines telles que *Chlamydia* possèdent seulement ~1 000 gènes. Elles prélèvent des acides aminés et d'autres nutriments dans leurs cellules hôtes et leur évolution a conduit à la disparition de leurs gènes codant les enzymes qui catalysent des réactions impliquées dans la synthèse des acides aminés et de certains lipides. D'autres bactéries parasites telles que celles de l'espèce *Mycoplasma* possèdent un nombre de gènes encore plus restreint.

Un grand nombre de gènes bactériens codant des protéines essentielles à la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines et à la fonction membranaire sont conservés chez tous les organismes. Une grande partie de nos connaissances sur ces processus cellulaires a été découverte grâce à des études sur *E. coli* et d'autres bactéries. Par exemple, certaines protéines membranaires d'*E. coli* qui importent des acides aminés à travers la membrane plasmique sont étroitement apparentées du point de vue de leur séquence, de leur structure et de leur fonction à des protéines membranaires de cellules cérébrales de mammifères qui importent de petites molécules assurant la transmission du signal entre les nerfs, que l'on appelle des *neurotransmetteurs* (voir Chapitres 11 et 23).

Dans tout ce chapitre, nous traiterons des organismes eucaryotes qui ont été choisis comme sujets d'étude, comme *E. coli*, en raison de la simplicité de leur croissance et de leur étude. De nombreuses bactéries peuvent bien sûr provoquer des maladies graves. La recherche sur les bactéries responsables de maladies se concentre souvent sur la compréhension de leur biologie propre et sur la recherche d'antibiotiques capables de les tuer sélectivement tout en épargnant leurs hôtes humains ou animaux – par exemple, des médicaments qui bloquent la formation de certaines parties de la paroi cellulaire.

1.3 La structure et la fonction des cellules eucaryotes

Les eucaryotes regroupent tous les membres du règne végétal et du règne animal ainsi que les protozoaires (*proto*, « primitif » ; *zoan*, « animal »), qui sont exclusivement unicellulaires et comprennent les fungi et les amibes. Les cellules eucaryotes ont généralement une taille comprise entre 10 et 100 µm. Le plus souvent, elles sont bien plus grandes que les bactéries. Un fibroblaste humain type – une cellule de tissu conjonctif – a un diamètre voisin de 15 µm, avec un volume et un poids sec plusieurs milliers de

fois supérieurs à ceux d'une cellule d'*E. coli*. Une amibe – un protozoaire unicellulaire – peut avoir un diamètre cellulaire voisin de 0,5 mm, soit plus de 30 fois celui d'un fibroblaste.

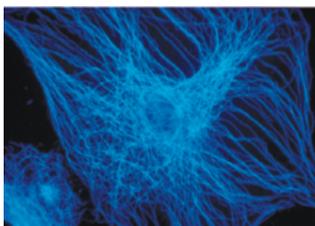
Les cellules eucaryotes, comme les cellules procaryotes, sont entourées d'une membrane plasmique. Cependant, au contraire des cellules procaryotes, toutes les cellules eucaryotes (à l'exception des globules rouges humains) contiennent également des membranes internes étendues qui délimitent des compartiments subcellulaires spécifiques, les **organites** (voir Figure 1-13). Le **cytosol** – la partie du cytoplasme dépourvue d'organites – contient de l'eau, des ions dissous, de petites molécules et de nombreux types de protéines. Les cellules de végétaux et de fungi sont entourées d'une paroi cellulaire qui donne une forme rigide à la cellule et permet également son expansion rapide.

Toutes les cellules eucaryotes possèdent un grand nombre d'organites et d'autres structures subcellulaires identiques, ce qui atteste de leur origine commune dans l'évolution. De nombreux organites sont entourés d'une membrane phospholipidique unique, mais le noyau, la mitochondrie et le chloroplaste sont délimités par deux membranes. Chaque membrane d'organite et chaque espace à l'intérieur de l'organite abritent un ensemble unique et spécifique de protéines qui permet à chaque type d'organite d'exercer une fonction physiologique distincte. Par exemple, la production d'ATP à partir d'ADP et de P_i a lieu dans les mitochondries et les chloroplastes. De nombreux lipides, protéines membranaires et protéines destinées à être sécrétées à partir des cellules sont synthétisés dans le réticulum endoplasmique rugueux. De nombreuses protéines vétustes ou mal repliées sont dégradées dans les lysosomes et les acides aminés qui les constituent sont recyclés. Comme une usine fabriquant des automobiles ou des ordinateurs, cette compartimentation des fonctions permet à la cellule de fonctionner efficacement comme une unité.

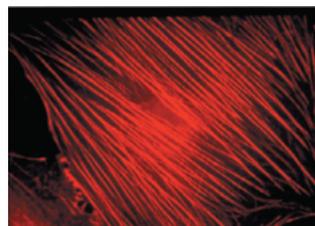
Les membranes définissant ces compartiments subcellulaires contiennent des protéines qui contrôlent leur composition ionique interne. Ainsi, la composition interne de chaque compartiment diffère généralement de celle du cytosol environnant et des compartiments des autres organites. Nous décrirons ici les organites communs à toutes les cellules eucaryotes ainsi que plusieurs autres présents uniquement dans certains types d'eucaryotes. Nous commencerons par les protéines qui donnent leur forme aux cellules eucaryotes et permettent l'organisation des organites.

Le cytosquelette remplit de nombreuses fonctions importantes

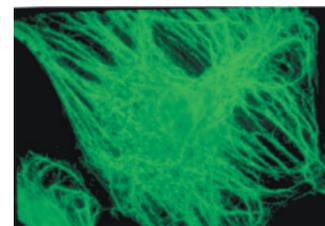
Le cytoplasme contient un ensemble de protéines fibreuses appelées collectivement **cytosquelette** (voir Chapitres 17 et 18). Trois



Microtubules



Microfilaments



Filaments intermédiaires

FIGURE 1-14 Les trois types de filaments du cytosquelette ont des distributions caractéristiques dans les cellules de mammifères. Trois images de la même cellule. Un fibroblaste en culture a été traité par un détergent pour être rendu perméable aux grosses molécules, puis traité par trois préparations différentes d'anticorps. Chaque anticorps se fixe spécifiquement à des monomères de protéines formant un type de filaments et est chimiquement lié à un colorant fluorescent

différent (bleu, rouge ou vert). Lorsqu'on regarde la cellule marquée sous un microscope à fluorescence, on remarque la position des filaments liés à une préparation particulière anticorps-colorant. Dans ce cas, les microtubules sont colorés en bleu, les microfilaments d'actine en rouge et les filaments intermédiaires en vert. Les trois systèmes de fibres contribuent à la forme et au mouvement des cellules. [Aimablement communiqué par V. Small.]

classes de fibres constituent le cytosquelette : les **microtubules** (20 nm de diamètre) formés de polymères de la protéine tubuline, les **microfilaments** (7 nm de diamètre) constitués de la protéine actine et les **filaments intermédiaires** (10 nm de diamètre). Toutes ces fibres sont de longues chaînes constituées de multiples copies d'une ou plusieurs petites sous-unités protéiques (Figure 1-14). Le cytosquelette remplit de nombreuses fonctions essentielles. Il confère sa solidité et sa rigidité à la cellule, aidant ainsi à préserver sa forme. Ceci est probablement le plus évident dans les neurones, à l'intérieur desquels des microtubules et d'autres fibres permettent la formation de longues protubérances minces (voir Figure 1-3e et Chapitre 23) – qui saillent du corps cellulaire et permettent à chaque neurone de remplir ses fonctions spécialisées. Certaines fibres du cytosquelette fournissent les rails le long desquels se déplacent de nombreux organites, ce qui permet d'assurer leur localisation à l'endroit correct du cytosol. D'autres fibres jouent des rôles essentiels dans la motilité cellulaire et, dans les cellules musculaires, sont responsables de la capacité de contraction. Le plus important concerne la division cellulaire et la ségrégation des chromosomes et des organites dans les deux cellules filles. Elles ne pourraient pas avoir lieu sans la structure organisationnelle fournie par le cytosquelette microtubulaire et ses protéines associées (Chapitre 19).

Les **cils** et les **flagelles** ressemblent à des extensions en forme de doigts qui se forment à partir de la surface de la cellule. Entourés par la membrane plasmique, ils contiennent un faisceau de microtubules qui leur donne leur forme et, en association avec des protéines motrices, leur permet de battre rythmiquement. Ils propulsent des matériaux à travers les surfaces épithéliales (Figure 1-15), permettent aux spermatozoïdes de nager et poussent les ovules à travers l'oviducte (voir Chapitre 18). Comme nous le détaillerons au Chapitre 16, la plupart des cellules de vertébrés contiennent au moins un cil qui joue un rôle essentiel dans la transmission du signal entre les cellules.

Le noyau contient le génome d'ADN, les dispositifs nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN ainsi qu'une matrice fibreuse

Dans une cellule en cours de croissance ou de différenciation, le **noyau**, le plus gros organite des cellules animales, est le site de la réplication de l'ADN et de la synthèse de l'ARN ribosomique, de l'ARNm et d'une grande variété d'ARN non codants (voir Chapitres 5 et 8). Le noyau est entouré de deux membranes correspondant chacune à une bicouche phospholipidique contenant de nombreux types différents de protéines (Figure 1-16). La

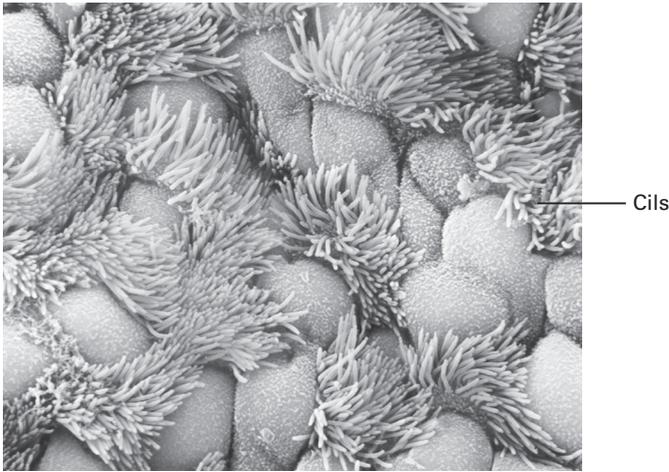


FIGURE 1-15 La surface de l'épithélium cilié tapissant une trachée de mammifère vue sous microscope électronique à balayage. Des cils qui battent possèdent un cœur composé de microtubules, évacuent le mucus et les particules étrangères hors des voies respiratoires, maintenant les poumons et les voies respiratoires propres. [NIBSC/ Science Source.]

membrane nucléaire interne définit le noyau. Dans la plupart des cellules, la membrane nucléaire externe et le réticulum endoplasmique sont continus, ce qui est également le cas entre l'espace compris entre les membranes nucléaires interne et externe et la lumière – la cavité centrale – du réticulum endoplasmique

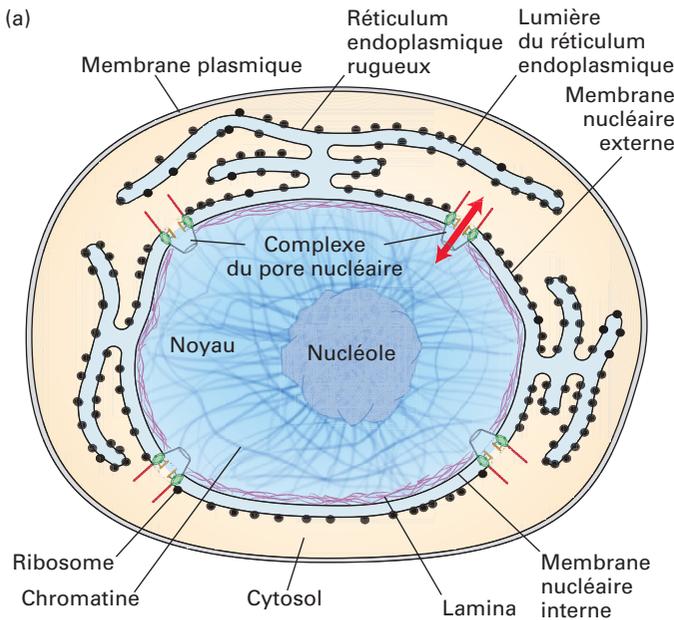
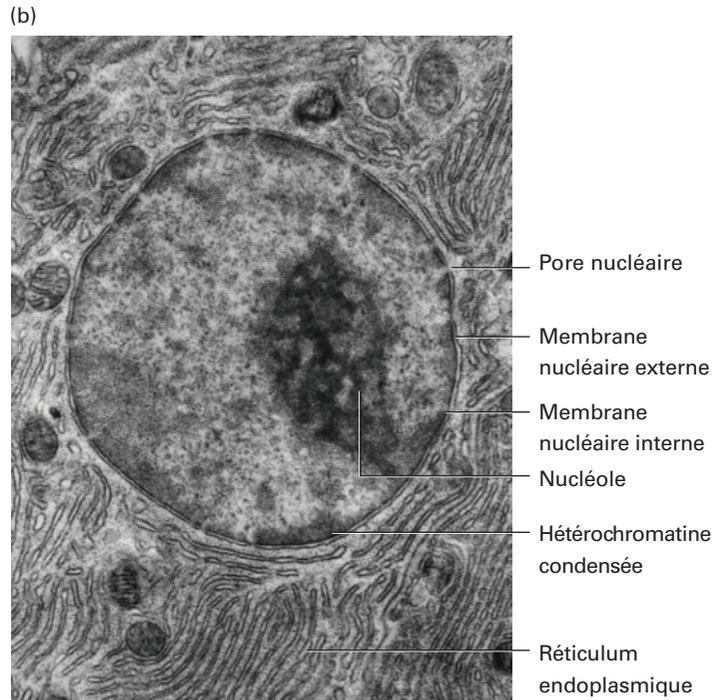


FIGURE 1-16 La structure du noyau. (a) Une représentation schématique de la structure d'un noyau cellulaire type et de la communication entre la membrane nucléaire externe et le réticulum endoplasmique rugueux. Les petits points noirs fixés à la membrane du réticulum endoplasmique rugueux sont des ribosomes qui synthétisent la membrane et les protéines sécrétées. La flèche rouge indique le déplacement bidirectionnel des molécules entre le noyau et le cytosol à travers les pores nucléaires. Pour plus de simplicité, un grand nombre des organites présents dans le cytoplasme (voir Figure 1-13) ne sont

(Figure 1-16a). Les deux membranes nucléaires semblent se réunir au niveau des **complexes des pores nucléaires**, des structures en forme d'anneau constituées de protéines membranaires spécifiques enchâssées dans les membranes internes et externes. Les ARN et les protéines se déplacent entre le noyau et le cytosol à travers les pores nucléaires (flèche rouge dans la Figure 1-16a). La structure des pores nucléaires et le transport régulé des matériaux à travers ceux-ci seront détaillés aux Chapitres 9 et 13. Des protéines de filaments intermédiaires appelées **lamines** forment un réseau bidimensionnel, la **lamina nucléaire**, qui adhère à la surface intérieure de la membrane interne, lui conférant sa forme et sa rigidité. La lamina se rompt au début de la division cellulaire et s'assemble à nouveau après la séparation des deux cellules filles, comme nous le verrons en détail au Chapitre 19.

La totalité de l'ADN d'un organisme s'appelle son **génome**. Dans les cellules procaryotes, une grande partie, voire l'intégralité de l'information génétique, réside dans une molécule unique d'ADN circulaire d'environ 1 mm de long. Cette molécule, repliée de nombreuses fois sur elle-même, est localisée dans la région centrale de la cellule d'une taille d'un micromètre (voir Figure 1-12 et Tableau 1-2). À l'inverse, l'ADN présent dans le noyau des cellules eucaryotes est réparti entre de nombreuses structures linéaires longues appelées **chromosomes**. La longueur et le nombre de chromosomes sont identiques dans toutes les cellules d'une espèce donnée, mais varient entre des espèces différentes (voir Tableau 1-2). Comme nous le verrons en détail au Chapitre 7, chaque chromosome est constitué d'une molécule unique d'ADN associée à de nombreuses histones et à d'autres



pas représentés. (b) Une micrographie électronique d'une cellule d'acinus pancréatique provenant de la chauve-souris *Myotis lucifugus*. Le nucléole est un sous-compartiment du noyau et n'est pas entouré d'une membrane. L'ARN ribosomique est produit dans le nucléole et les ribosomes sont assemblés à cet endroit à partir d'ARN ribosomique et de protéines ribosomiques. Les zones au marquage sombre dans le noyau hors du nucléole sont des régions constituées d'hétérochromatine, c'est-à-dire des régions de chromatine compacte qui ne peuvent pas être transcrites en ARN messager. [Partie (b) Don W. Fawcett/Science Source.]

protéines. Dans un noyau qui ne se divise pas, les chromosomes sont dispersés et ne sont pas suffisamment denses pour être observés au microscope photonique.

Les noyaux types contiennent plusieurs sous-compartiments, qui ne sont pas délimités par des membranes et remplissent des fonctions spécifiques. Le plus gros, le *nucléole*, regroupe les régions de plusieurs chromosomes différents contenant les gènes qui dirigent la synthèse de l'ARN ribosomique. C'est le site d'assemblage des ARN ribosomiques et des protéines ribosomiques en ribosomes.

Lorsqu'on regarde des cellules qui ne sont pas en cours de division au microscope électronique, les régions non nucléolaires du noyau, que l'on appelle le *nucléoplasme*, apparaissent comme des zones à coloration sombre et à coloration claire. Les zones sombres, qui sont souvent étroitement associées à la membrane nucléaire, contiennent de l'ADN concentré, condensé, qui ne peut pas être transcrit en ARN et que l'on appelle de l'*hétérochromatine* (voir Figure 1-16b).

Les chromosomes, fortement colorés par des colorants basiques, sont visibles sous microscope photonique et

électronique uniquement pendant la division cellulaire, lorsque l'ADN se compacte fortement (Figure 1-17). Même si la grande molécule d'ADN génomique chez les procaryotes est également associée à des protéines, l'organisation de l'ADN au sein d'un chromosome bactérien diffère fortement de son arrangement dans les chromosomes linéaires des cellules eucaryotes. Les chromosomes bactériens sont circulaires et sont associés à des protéines de types différents par rapport aux chromosomes eucaryotes.

Le réticulum endoplasmique est le site de synthèse de la plupart des protéines membranaires et sécrétées ainsi que de nombreux lipides

Nous avons indiqué plus haut que chaque type de membrane d'organite et l'espace intérieur de chaque organite contiennent un ensemble discret de protéines qui leur permet de remplir leur fonction spécifique. En effet, un tiers environ des protéines dans une cellule eucaryote sont présentes dans la membrane plasmique, dans une membrane d'organite spécifique ou dans

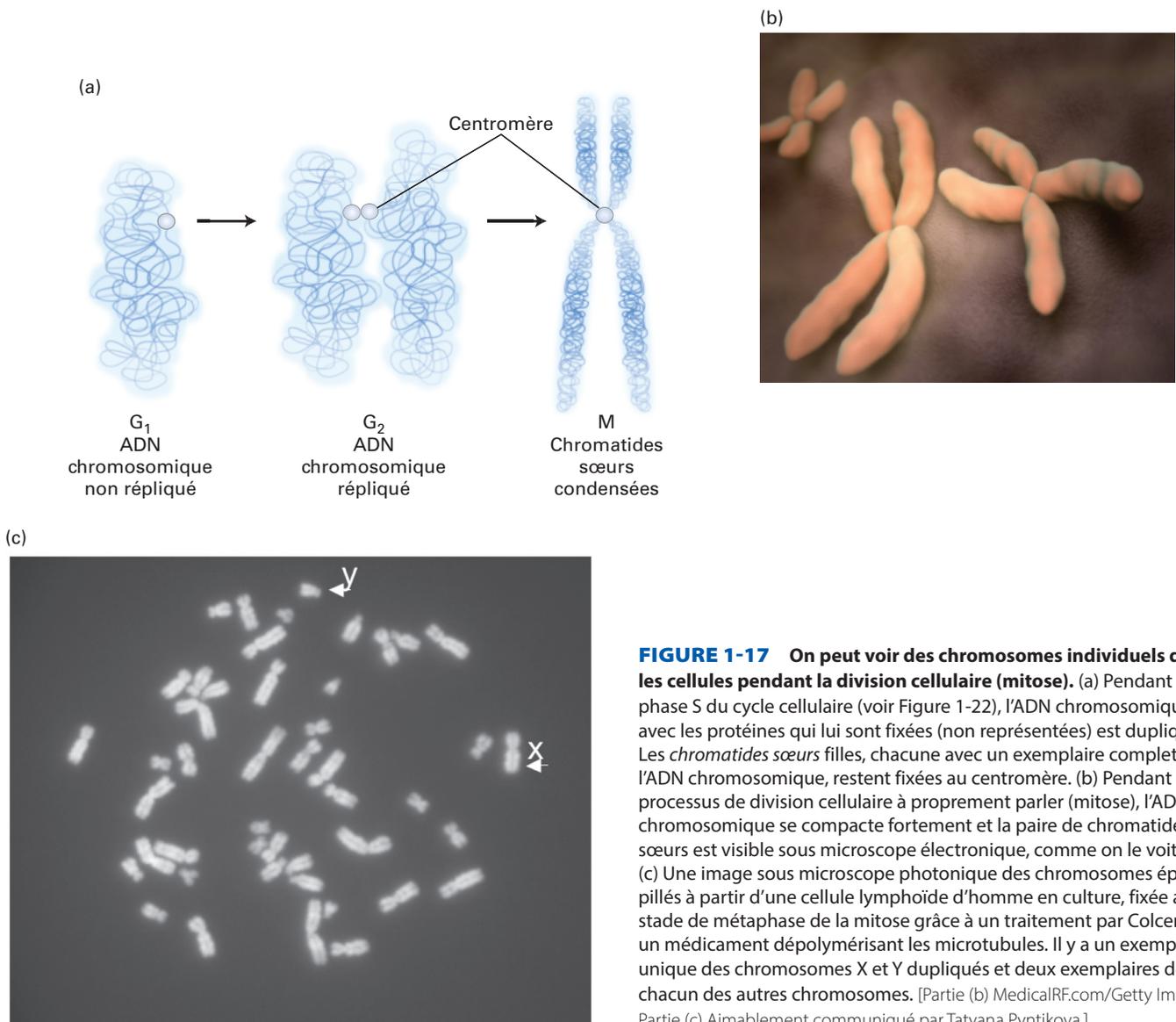


FIGURE 1-17 On peut voir des chromosomes individuels dans les cellules pendant la division cellulaire (mitose). (a) Pendant la phase S du cycle cellulaire (voir Figure 1-22), l'ADN chromosomique avec les protéines qui lui sont fixées (non représentées) est dupliqué. Les *chromatides sœurs* filles, chacune avec un exemplaire complet de l'ADN chromosomique, restent fixées au centromère. (b) Pendant le processus de division cellulaire à proprement parler (mitose), l'ADN chromosomique se compacte fortement et la paire de chromatides sœurs est visible sous microscope électronique, comme on le voit ici. (c) Une image sous microscope photonique des chromosomes éparpillés à partir d'une cellule lymphoïde d'homme en culture, fixée au stade de métaphase de la mitose grâce à un traitement par Colcemid®, un médicament dépolymérisant les microtubules. Il y a un exemplaire unique des chromosomes X et Y dupliqués et deux exemplaires de chacun des autres chromosomes. [Partie (b) MedicalRF.com/Getty Images. Partie (c) Aimablement communiqué par Tatyana Pyntikova.]

l'espace intérieur d'un organite. Par conséquent un grand nombre de protéines (et de lipides) doivent être synthétisées et affectées à différents emplacements – environ un tiers du protéome, la totalité des protéines fabriquées par une cellule eucaryote. La synthèse des lipides, des protéines sécrétées et de nombreux types de protéines membranaires a lieu sur l'organite qui possède la surface membranaire la plus importante dans une cellule eucaryote, le **réticulum endoplasmique (RE)**.

Le RE est un réseau étendu de sacs fermés et aplatis délimités par des membranes, appelés **citernes** (Figure 1-18, voir aussi Figure 1-16a). Il est généralement subdivisé en régions appelées **réticulum endoplasmique lisse** et **réticulum endoplasmique rugueux**. Le RE lisse s'appelle ainsi parce qu'il est dépourvu de ribosomes. C'est le site de synthèse des acides gras et des phospholipides. À l'inverse, la face cytosolique du réticulum endoplasmique rugueux est constellée de ribosomes. Ces ribosomes synthétisent certaines protéines des membranes et des organites et quasiment toutes les protéines sécrétées à partir de la cellule (voir Chapitre 13). Les protéines membranaires nouvellement synthétisées s'associent à la membrane du RE rugueux et les protéines qui doivent être sécrétées s'accumulent dans la **lumière**, l'intérieur aqueux de l'organite.

Le complexe de Golgi assure le tri des protéines sécrétées et de nombreuses protéines membranaires jusqu'à leur destination finale dans la cellule

Quelques minutes après la synthèse des protéines sécrétées et des protéines membranaires dans le RE rugueux, la plupart d'entre elles quittent l'organite à l'intérieur de petites vésicules de transport délimitées par des membranes d'environ 50 nm (0,05 µm) de diamètre. Ces vésicules, qui bourgeonnent à partir de régions du RE rugueux non revêtues de ribosomes, transportent les protéines jusqu'à un autre organite délimité par des membranes, le complexe de Golgi (voir Figure 1-18). Comme nous le verrons plus en détail au Chapitre 14, les protéines sécrétées et les protéines membranaires subissent une série de modifications chimiques catalysées par des enzymes dans le complexe de Golgi, qui sont essentielles au fonctionnement normal de ces protéines.

Une fois ces protéines modifiées dans le complexe de Golgi, elles sont transportées hors du complexe par un deuxième groupe de petites vésicules de ~0,05 µm de diamètre, qui bourgeonnent à partir d'une face du complexe de Golgi. Ces vésicules transportent les protéines jusqu'à la membrane plasmique, jusqu'aux lysosomes ou encore vers d'autres organites ou bien libèrent les protéines à partir de la cellule dans l'espace extracellulaire. Nous verrons également au Chapitre 14 comment les vésicules de transport intracellulaire sont formées, la manière dont elles dirigent des protéines spécifiques vers des membranes particulières et dont elles fusionnent avec ces membranes pour délivrer leur contenu.

Les endosomes transportent les protéines et les particules de l'extérieur vers l'intérieur des cellules

Même si les protéines de transport dans la membrane plasmique servent d'intermédiaires au déplacement des ions et des petites molécules vers l'intérieur de la cellule à travers la bicouche phospholipidique, les protéines, les particules telles que les virus et quelques autres macromolécules solubles dans le milieu extracellulaire sont transportées à l'intérieur de la cellule par **endocytose**. Au cours de ce processus, un fragment de la membrane plasmique bourgeonne vers l'intérieur – un procédé appelé *invagination* – formant un *puits recouvert*, dont la face cytosolique est tapissée d'un ensemble spécifique de protéines qui induisent la formation de ces vésicules. Le puits se forme à la suite du pincement de la membrane en une petite vésicule entourée de membrane de ~0,05 µm de diamètre qui contient les matériaux extracellulaires. La vésicule est transportée jusqu'à un **endosome** avec lequel elle fusionne. L'endosome est une station de tri formée d'une vésicule et de tubules tapissés de membrane (Figure 1-19). À partir de ce compartiment, certaines protéines membranaires sont recyclées et retournent vers la membrane plasmique. D'autres protéines membranaires sont transportées dans des vésicules qui fusionnent en dernier lieu avec des **lysosomes** pour y être dégradées. La voie endocytaire complète est décrite en détail au Chapitre 14.

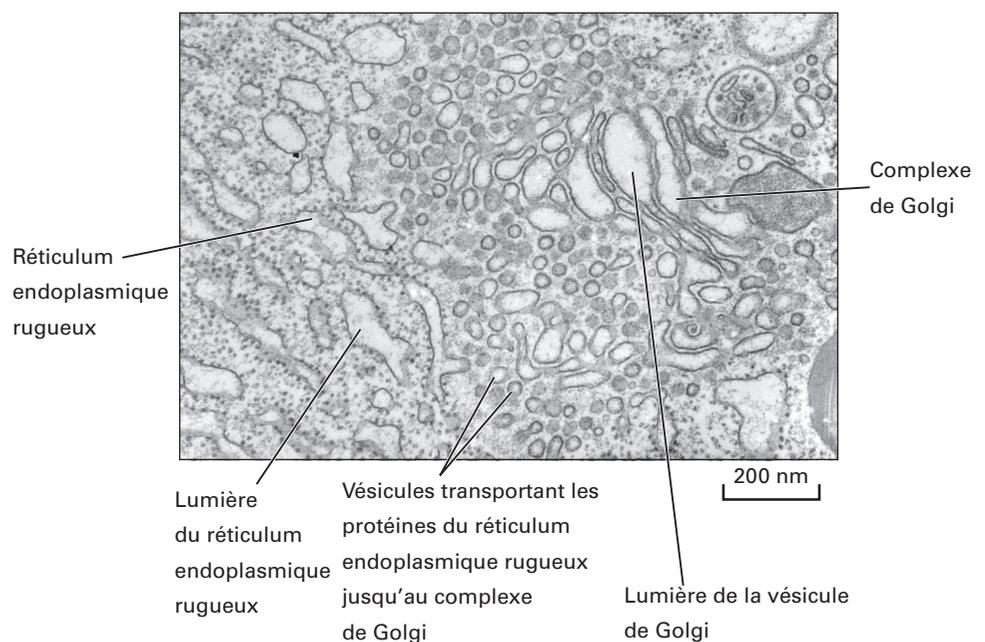


FIGURE 1-18 Le complexe de Golgi et le réticulum endoplasmique rugueux.

Une micrographie électronique d'une coupe de cellule hépatique humaine montre le réticulum endoplasmique rugueux parsemé d'un grand nombre de ribosomes et le complexe de Golgi ainsi que de nombreux ribosomes libres dans le cytosol. [Aimablement communiqué par George E. Palade EM Slide Collection, Université de Californie, San Diego.]

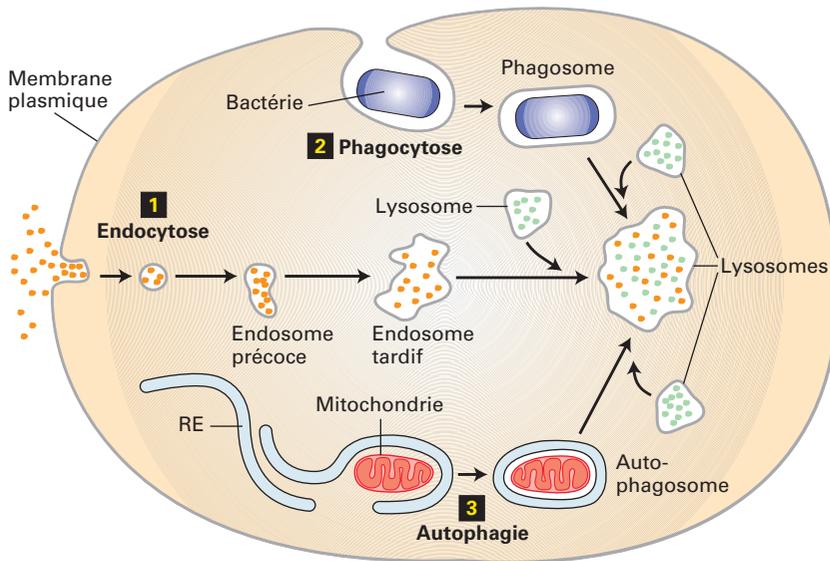


FIGURE 1-19 Les endosomes et d'autres structures cellulaires transportent des matériaux jusqu'aux lysosomes. Vue d'ensemble schématisée des trois voies de transport des matériaux jusqu'aux lysosomes. Dans la lumière acide d'un lysosome, les enzymes hydrolytiques dégradent les protéines, les acides nucléiques, les lipides et d'autres grosses molécules.

1 Les macromolécules solubles et les molécules fixées à des protéines à la surface de la cellule sont transportées à l'intérieur de la cellule par invagination de sections de la membrane plasmique, et délivrées aux lysosomes par la voie endocyttaire. Les endosomes fusionnent avec les lysosomes, en mélangeant leurs contenus.

2 Des cellules entières et d'autres grosses particules insolubles quittent la surface de la cellule pour gagner les lysosomes par la voie phagocyttaire. Les phagosomes fusionnent avec les lysosomes, en mélangeant leurs contenus.

3 Les organites usés et le cytoplasme brut sont transportés jusqu'aux lysosomes par la voie autophagique.

Les lysosomes sont des centres de recyclage cellulaire

Les lysosomes contiennent un groupe d'enzymes qui dégradent les polymères en leurs sous-unités monomériques. Présents exclusivement dans les cellules animales, les lysosomes sont responsables de la dégradation de nombreux composants devenus obsolètes pour la cellule ou l'organisme. À titre d'exemples, les nucléases dégradent l'ARN et l'ADN en leurs éléments constituants – les mononucléotides. Les protéases dégradent divers peptides et protéines en acides aminés. Les phosphatases retirent les groupements phosphate des mononucléotides, phospholipides et autres composants. D'autres enzymes encore dégradent les polysaccharides et lipides complexes en unités plus petites. Les petites molécules ainsi produites sont généralement réutilisées par la cellule pour fabriquer de nouveaux acides nucléiques, protéines et glucides. Toutes ces enzymes lysosomales, désignées sous le terme collectif d'*hydrolases acides*, fonctionnent plus efficacement aux valeurs acides de pH. Le pH acide de ~5,0 qui règne dans les lysosomes facilite la dénaturation des protéines, permettant alors aux hydrolases lysosomales d'agir. Ces enzymes sont moins actives au pH neutre des cellules et de la plupart des liquides extracellulaires. Par conséquent, si un lysosome libère ses enzymes dans le cytosol, dans lequel le pH est compris entre 7,0 et 7,3 celles-ci provoquent une dégradation limitée des composants cytosoliques. Le pH bas des lysosomes est créé par des protéines situées dans la membrane lysosomale qui pompent des protons (ions H^+) du cytosol vers la lumière du lysosome, comme nous le verrons en détail au Chapitre 11. Les lysosomes constituent un excellent exemple de la capacité des membranes intracellulaires à former des compartiments fermés dans lesquels la composition de la lumière (l'intérieur aqueux du compartiment) diffère fortement de celle du cytosol environnant.

Les organites vétustes sont dégradés dans un lysosome grâce à un processus appelé **autophagie** (« se manger soi-même »). Les matériaux absorbés dans une cellule par endocytose ou phagocytose peuvent également être dégradés dans les lysosomes (voir Figure 1-19). Dans la **phagocytose**, de grosses particules insolubles (p. ex. des bactéries) sont enveloppées par la membrane plasmique et internalisées. Les particules sont rapidement transportées jusqu'aux lysosomes pour y être dégradées. Les protéines

cytosoliques et nucléaires ne sont généralement pas dégradées dans les lysosomes, mais plutôt dans les protéasomes, de gros complexes multiprotéiques présents dans le cytoplasme (voir Chapitre 3).

Les vacuoles des plantes stockent de l'eau, des ions et de petites molécules de nutriments tels que des sucres et des acides aminés

La plupart des cellules végétales contiennent au moins une **vacuole** délimitée par une membrane. Différentes protéines membranaires présentes dans la membrane des vacuoles transportent de l'eau, des ions et de petites molécules de nutriments tels que des sucres et des acides aminés, du cytosol vers l'intérieur de la lumière des vacuoles. Le nombre et la taille des vacuoles dépendent à la fois du type de cellule et de son stade de développement. Une seule vacuole peut occuper jusqu'à 80 % d'une cellule végétale mature (Figure 1-20). Comme celle d'un lysosome, la lumière d'une vacuole contient un arsenal d'enzymes de dégradation et possède un pH acide conservé grâce à des protéines de transport similaires, situées dans la membrane des vacuoles. C'est pourquoi les vacuoles végétales peuvent également assurer une fonction de dégradation similaire à celle des lysosomes dans les cellules animales. Des vacuoles semblables de stockage sont présentes dans les algues vertes et de nombreux micro-organismes tels que les fungi.

Les peroxysomes et les glyoxysomes des plantes métabolisent les acides gras et d'autres petites molécules sans produire d'ATP à partir d'ADP et de P_i

Toutes les cellules animales (sauf les érythrocytes) et de nombreuses cellules de plantes et de fungi contiennent des **peroxy-somes**, une classe d'organites quasiment sphériques de 0,2 à 1,0 μm de diamètre. L'une des fonctions principales des peroxy-somes consiste à cataboliser (dégrader) les acides gras à longue chaîne en CO_2 . Comme nous le verrons au Chapitre 12, les mitochondries contiennent également des enzymes qui dégradent les acides gras en CO_2 , mais au contraire des mitochondries, les peroxy-somes ne synthétisent pas d'ATP à partir d'ADP et de P_i . Plusieurs des enzymes présentes dans les peroxy-somes sont des

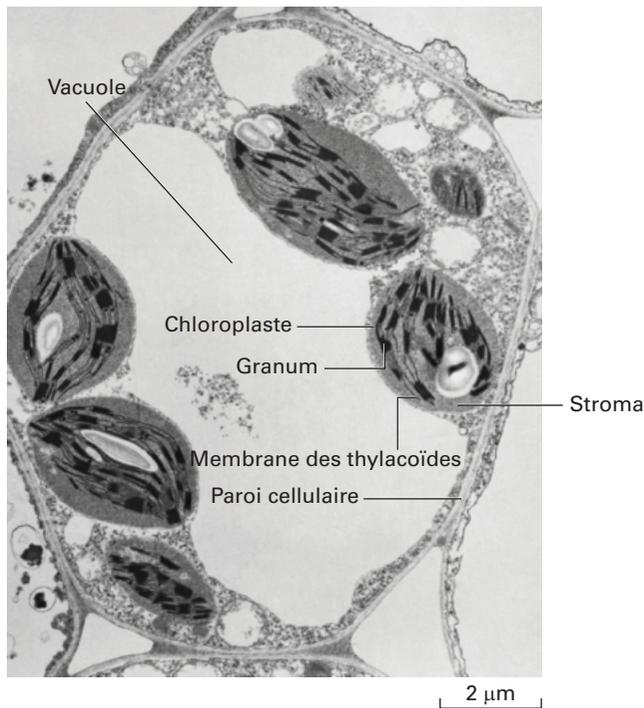


FIGURE 1-20 Micrographie électronique d'une coupe fine de cellule de feuille. Dans cette cellule, une grande vacuole unique occupe la majeure partie du volume de la cellule. Des fractions de cinq chloroplastes et de la paroi cellulaire sont également visibles. Remarquez les sous-compartiments internes dans les chloroplastes. [Biophoto Associates/Science Source.]

oxydases qui utilisent de l'oxygène moléculaire pour ajouter des atomes d'oxygène – un procédé appelé *oxydation* – à différentes substances organiques. Au cours de ce processus, elles forment du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), une substance corrosive. Les peroxydases contiennent également de grandes quantités de l'enzyme *catalase*, qui dégrade le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène (voir Chapitre 12).

Les graines des plantes contiennent des *glyoxysomes*, de petits organites qui oxydent les lipides stockés et les utilisent comme source de carbone et d'énergie pour la croissance. Ils ressemblent aux peroxydases et contiennent un grand nombre de types d'enzymes similaires ainsi que des enzymes supplémentaires qui convertissent les acides gras en précurseurs du glucose.

Les mitochondries sont les principaux sites de production de l'ATP dans les cellules aérobies

Les activités de l'ensemble des régions d'une cellule sont alimentées par l'énergie stockée dans les molécules d'ATP. Les principaux sites de production de l'ATP pendant le métabolisme aérobie (métabolisme nécessitant de l'oxygène) sont les **mitochondries** (Figure 1-21), qui peuvent occuper jusqu'à 25 % du volume du cytoplasme. La taille de ces organites complexes est généralement inférieure uniquement à celle du noyau, des vacuoles et des chloroplastes. Les deux membranes présentes dans toutes les mitochondries ont une composition et une fonction différentes. La **membrane mitochondriale externe** contient des protéines qui permettent à de nombreuses molécules de passer du cytosol à l'**espace intermembranaire** présent entre la membrane interne et la membrane externe. La **membrane mitochondriale interne**, nettement moins perméable, est composée d'environ 20 % de

lipides et de 80 % de protéines – une proportion de protéines supérieure à celle des autres membranes cellulaires. La surface de la membrane interne est fortement augmentée par de multiples replis ou **crêtes** qui saillent dans la **matrice**, l'espace aqueux central présent à l'intérieur de la membrane interne. Il faut un grand nombre de protéines dans la membrane interne pour assurer la dégradation aérobie des carburants nécessaires pour former l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique (voir Figure 1-7 et Chapitre 12).

Dans les cellules incapables de photosynthèse, les principaux carburants pour la synthèse de l'ATP sont les acides gras et le glucose. La dégradation aérobie complète de 1 molécule de glucose en dioxyde de carbone et en eau peut permettre de synthétiser jusqu'à 30 molécules d'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique (voir Figure 1-7). Dans les cellules eucaryotes, les étapes initiales de la dégradation du glucose se déroulent dans le cytosol, où sont fabriquées 2 molécules d'ATP par molécule de glucose. Les dernières étapes de l'oxydation de la synthèse d'ATP sont exécutées par des enzymes dans la matrice mitochondriale et la membrane interne (voir Chapitre 12), ce qui permet de créer jusqu'à 28 molécules d'ATP par molécule de glucose dans les mitochondries. De même, presque tout l'ATP formé par oxydation des acides gras en dioxyde de carbone est fabriqué dans les mitochondries. Les mitochondries peuvent donc être considérées comme les centrales énergétiques de la cellule.

Comme nous le verrons au Chapitre 12, selon la *théorie endosymbiotique* populaire, les mitochondries sont apparues par endocytose d'une bactérie aérobie ancienne par le précurseur d'une cellule eucaryote. La membrane plasmique bactérienne a évolué et s'est transformée en membrane mitochondriale interne. En effet, les mitochondries contiennent de petites molécules

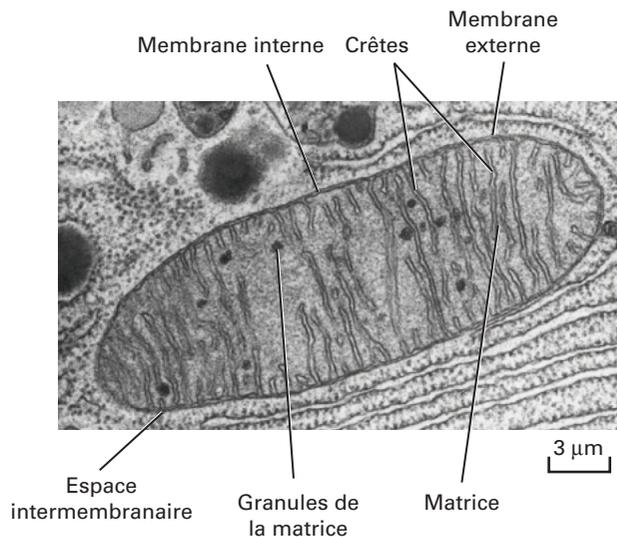


FIGURE 1-21 Micrographie électronique d'une mitochondrie dans une cellule du pancréas. La membrane externe lisse forme la frontière extérieure de la mitochondrie. La membrane interne est distincte de la membrane externe et est fortement invaginée pour former des feuillettes et des tubes appelés *crêtes*. L'ATP est produit par des protéines enchâssées dans les membranes des crêtes. L'espace aqueux présent entre les membranes interne et externe (l'espace intermembranaire) et l'espace présent à l'intérieur de la membrane interne (la matrice) contiennent chacun des protéines spécifiques importantes pour le métabolisme des sucres, des lipides et d'autres molécules. [Keith R. Porter/Science Source.]

d'ADN qui codent un nombre restreint de protéines mitochondriales et semblent être issues du génome d'ADN de cette ancienne bactérie ancestrale.

Les chloroplastes contiennent des compartiments internes dans lesquels se déroule la photosynthèse

À l'exception des vacuoles, les **chloroplastes** sont les organites les plus grands et les plus caractéristiques dans les cellules des végétaux et des algues vertes (voir Figure 1-20). Selon la théorie endosymbiotique (voir Chapitre 12), ces organites ont été formés par endocytose d'une bactérie photosynthétique primitive. La longueur des chloroplastes peut atteindre 10 µm et leur largeur est généralement comprise entre 0,5 et 2 µm, mais leur taille et leur forme varient en fonction de la cellule, en particulier chez les algues. Outre la membrane interne et la membrane externe qui délimitent un chloroplaste, cet organite contient également un système interne étendu de vésicules interconnectées délimitées par des membranes, appelées **thylacoïdes**, qui ont la forme de disques aplatis. Les thylacoïdes forment souvent des empilements que l'on appelle les *grana* et sont enchâssés dans une matrice aqueuse appelée *stroma*. Les membranes des thylacoïdes contiennent des pigments verts (chlorophylles) et d'autres pigments qui absorbent la lumière, ainsi que des enzymes qui produisent de l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique pendant la photosynthèse. Une partie de l'ATP est utilisée pour convertir le dioxyde de carbone en intermédiaires à trois carbones par des enzymes situées dans le stroma. Les intermédiaires sont ensuite exportés vers le cytosol et transformés en sucres.

Les mécanismes moléculaires de la formation de l'ATP dans les mitochondries et les chloroplastes sont très similaires, comme nous l'expliquerons au Chapitre 12. Outre le fait d'être entourés de deux membranes, les chloroplastes et les mitochondries présentent d'autres caractéristiques communes : tous deux migrent souvent d'un endroit à un autre à l'intérieur des cellules et ils contiennent leur propre ADN, qui code une partie des protéines essentielles de ces organites (voir Chapitre 12). Les protéines codées par l'ADN mitochondrial ou chloroplastique sont synthétisées sur des ribosomes présents dans les organites. Cependant, la majorité des protéines dans chaque organite est codée par de l'ADN nucléaire et synthétisée dans le cytosol. Ces protéines sont ensuite incorporées dans les organites et dirigées vers la membrane ou l'espace adéquat par des processus décrits au Chapitre 13.

De nombreuses structures semblables à des organites ne sont pas délimitées par une membrane

Outre les organites enveloppés d'une membrane, les cellules eucaryotes contiennent différentes sous-structures dans lesquelles des fonctions biochimiques importantes sont regroupées, mais ne sont pas entourées d'une membrane. Le diamètre de ces organites sans membrane va de 0,1 à 3 µm. L'un des exemples omniprésents est le **nucléole**, un sous-compartiment du noyau dans lequel l'ARN est synthétisé et les ribosomes sont assemblés (voir Figure 1-16b et Chapitre 9). D'autres sous-compartiments du noyau ont récemment pu être visualisés grâce aux nouvelles techniques de microscopie détaillées au Chapitre 4. Parmi ceux-ci figurent les **speckles nucléaires** (granules nucléaires), des sites au niveau desquels l'ARN polymérase et d'autres protéines

régulatrices des gènes sont concentrées et où les ARN messagers sont synthétisés et subissent leur maturation.

Les sous-compartiments du cytosol comprennent les **P bodies** (corpuscules de maturation), des sites au niveau desquels de nombreux ARN messagers sont dégradés et les **granules de stress cytosoliques**, des organites sans membrane dans lesquels sont stockés certains ARN messagers en attendant la réception du signal spécifiant leur traduction en protéines.

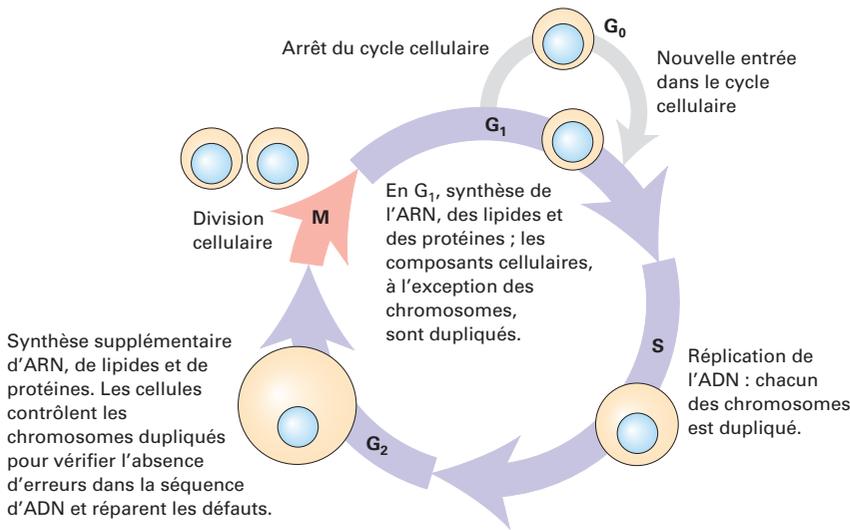
Même s'il reste beaucoup à apprendre sur l'organisation de ces organites sans membrane, des éléments récents suggèrent qu'ils sont formés grâce à de nombreuses interactions faibles, mais spécifiques, entre protéines et acides nucléiques qui excluent la phase aqueuse environnante. Leurs propriétés sont caractéristiques des gouttelettes lipidiques en suspension dans un autre liquide chimiquement distinct et on les qualifie souvent de **condensats biomoléculaires** (voir Chapitre 3). Leurs structures sont hautement dynamiques, car les protéines peuvent diffuser vers l'intérieur et vers l'extérieur de ces condensats. Il nous reste beaucoup à apprendre sur leur formation, leur structure et leurs fonctions biologiques.

Toutes les cellules eucaryotes utilisent un cycle similaire pour réguler leur division

Les eucaryotes unicellulaires, les animaux et les végétaux utilisent quasiment tous le même **cycle cellulaire**, la série d'événements qui prépare une cellule à se diviser et le même processus de division appelé **mitose**. Le cycle cellulaire eucaryote est généralement divisé en quatre étapes (Figure 1-22). Les chromosomes et l'ADN qu'ils transportent sont dupliqués au cours de la **phase S (synthèse)**. Les chromosomes répliqués se condensent (voir Figure 1-17) et se séparent pendant la **phase M (mitotique)** au cours de laquelle la cellule se divise et chaque cellule fille reçoit un exemplaire de chaque chromosome. Les phases M et S sont séparées par deux intermèdes (*gap* en anglais), la **phase G₁** et la **phase G₂**. Pendant ces phases, les ARNm, les protéines, les lipides et d'autres constituants cellulaires sont fabriqués et la taille de la cellule augmente.

Dans des conditions optimales, certaines bactéries telles qu'*E. coli* peuvent se diviser pour former deux cellules filles toutes les 20 minutes. La croissance et la division de la plupart des cellules eucaryotes nécessitent nettement plus de temps, généralement plusieurs heures. En outre, le cycle cellulaire chez les eucaryotes est étroitement régulé (voir Chapitre 19). Ce contrôle étroit évite la croissance excessive et non équilibrée des cellules et des tissus en cas d'absence de nutriments essentiels ou de certains signaux hormonaux. Certaines cellules hautement spécialisées chez les animaux adultes, telles que les neurones et les cellules du muscle cardiaque, se divisent rarement, voire jamais. Cependant, un organisme remplace généralement les cellules vétustes ou fabrique davantage de cellules en réponse à un nouveau besoin. Par exemple, de nouvelles cellules musculaires sont créées à partir de cellules souches indifférenciées en réponse à l'exercice ou à une lésion. La formation de globules rouges supplémentaires chez une personne qui se rend à une altitude plus élevée et a besoin de fixer davantage d'oxygène en est un autre exemple. La déficience fondamentale qui caractérise le cancer est la perte de la capacité de contrôle de la croissance et de la division des cellules. Au Chapitre 25, nous examinerons les événements moléculaires et cellulaires conduisant à la prolifération inappropriée et incontrôlée des cellules.

FIGURE 1-22 Pendant la croissance, toutes les cellules eucaryotes continuent à parcourir les quatre phases du cycle cellulaire. Dans les cellules en cours de prolifération, les quatre phases du cycle cellulaire se déroulent successivement. Chez l'homme, le cycle demande 10 à 20 heures en fonction du type de cellule et de son stade de développement. Les levures se divisent bien plus vite. Pendant l'interphase qui comprend les phases G₁, S et G₂, la cellule double approximativement sa masse. La réplication de l'ADN pendant la phase S laisse la cellule avec deux copies de chaque type de chromosome (voir Figure 1-17c). Pendant la phase mitotique (M), les chromosomes sont répartis équitablement entre les deux cellules filles et dans la plupart des cas, le cytoplasme se divise approximativement en deux grâce à une division le long de la ligne médiane. Dans certaines conditions telles qu'une privation de nourriture ou lorsqu'un tissu a atteint sa taille définitive, les cellules interrompent le cycle et restent dans une phase d'attente appelée G₀. Certains types de cellules en phase G₀ peuvent s'engager à nouveau dans le cycle cellulaire si les conditions changent.



1.4 Les organismes eucaryotes unicellulaires fréquemment utilisés pour la recherche en biologie cellulaire

Notre compréhension actuelle du fonctionnement moléculaire des cellules eucaryotes repose largement sur des études portant sur quelques types seulement d'organismes, souvent appelés *organismes modèles* (Figure 1-23). En raison de la conservation des gènes, protéines, organites, types cellulaires, etc., au cours de l'évolution, les découvertes concernant la structure et les fonctions biologiques réalisées chez un organisme expérimental s'appliquent souvent aux autres organismes. C'est pourquoi les chercheurs effectuent généralement leurs études sur l'organisme le plus adapté pour une réponse rapide et complète à la question posée, en sachant que les résultats obtenus chez un organisme seront probablement largement applicables.

Comme nous l'avons vu, les bactéries constituent d'excellents systèmes expérimentaux pour les études de plusieurs fonctions cellulaires, mais elles sont dépourvues des organites que l'on trouve chez les eucaryotes. Les eucaryotes unicellulaires tels que les levures sont utilisés pour étudier de nombreux aspects fondamentaux de la structure et de la fonction des cellules eucaryotes. Les organismes métazoaires tels que l'ascaride, la mouche du vinaigre et la souris sont nécessaires pour étudier des systèmes de tissus, d'organes et un développement plus complexes. Comme nous le verrons dans cette section et la suivante, ces métazoaires et d'autres encore sont largement utilisés pour comprendre les systèmes cellulaires et mécanismes complexes.

Les levures sont utilisées pour étudier les aspects fondamentaux de la structure et de la fonction des cellules eucaryotes

Un groupe d'eucaryotes unicellulaires, les levures, s'est révélé exceptionnellement utile pour l'analyse génétique et moléculaire de la formation des cellules eucaryotes et de leurs fonctions. Les levures et leurs cousines pluricellulaires, les moisissures, sont des fungi. Les fungi jouent un rôle écologique important dans la dégradation des restes des plantes et des animaux, ce qui permet leur réutilisation. Ils produisent également de nombreux

antibiotiques et servent à la fabrication du pain, de la bière et du vin.

La levure commune utilisée pour fabriquer le pain et la bière, *Saccharomyces cerevisiae* (Figure 1-24a), sera fréquemment citée dans cet ouvrage, car il s'agit d'un organisme expérimental extrêmement utile. *S. cerevisiae* est une cellule sphérique. Lors de sa division, une cellule fille bourgeonne à partir d'un côté de la cellule mère, puis s'en sépare (Figure 1-24a, b). Il existe des homologues d'un grand nombre des ~6 600 protéines différentes exprimées dans une cellule de *S. cerevisiae* (voir Tableau 1-2) chez la plupart, voire tous les eucaryotes. Ils sont importants pour la division cellulaire ou pour le fonctionnement des organites eucaryotes individuels. Une grande partie de nos connaissances à propos des protéines dans le réticulum endoplasmique et le complexe de Golgi, responsables de la sécrétion des protéines, provient d'études génétiques menées sur les levures (voir Chapitre 14). Les levures ont également joué un rôle essentiel pour identifier de nombreuses protéines qui régulent le cycle cellulaire et catalysent la réplication de l'ADN et sa transcription.

Les espèces de levures *Schizosaccharomyces pombe* et *S. cerevisiae* ont divergé il y a 300 à 600 millions d'années. *S. pombe* est également largement utilisée en recherche. Au contraire de *S. cerevisiae*, *S. pombe* est une cellule en forme de bâtonnet qui croît par allongement de ses extrémités. Comme les cellules humaines, elle se divise au niveau de sa ligne médiane (Figure 1-24c ; voir aussi Figure 1-22). Comme les cellules humaines, mais au contraire de *S. cerevisiae*, la plupart des gènes de *S. pombe* possèdent des introns éliminés des transcrits d'ARN lors de la maturation de ces derniers dans le noyau (voir Figure 1-10). *S. cerevisiae*, *S. pombe* et d'autres levures offrent de nombreux avantages aux biologistes moléculaires et cellulaires :

- Il est facile et peu coûteux de cultiver un grand nombre de cellules de levure à partir d'une cellule unique. Dans ces clones, les cellules sont génétiquement identiques et possèdent les mêmes propriétés chimiques. Les protéines individuelles ou les complexes multiprotéiques peuvent être purifiés à partir de grandes quantités de cellules, puis étudiés en détail.
- Les cellules de levure peuvent être haploïdes (avec un exemplaire de chaque chromosome) ou diploïdes (avec deux exemplaires de chaque chromosome) et les deux formes peuvent se

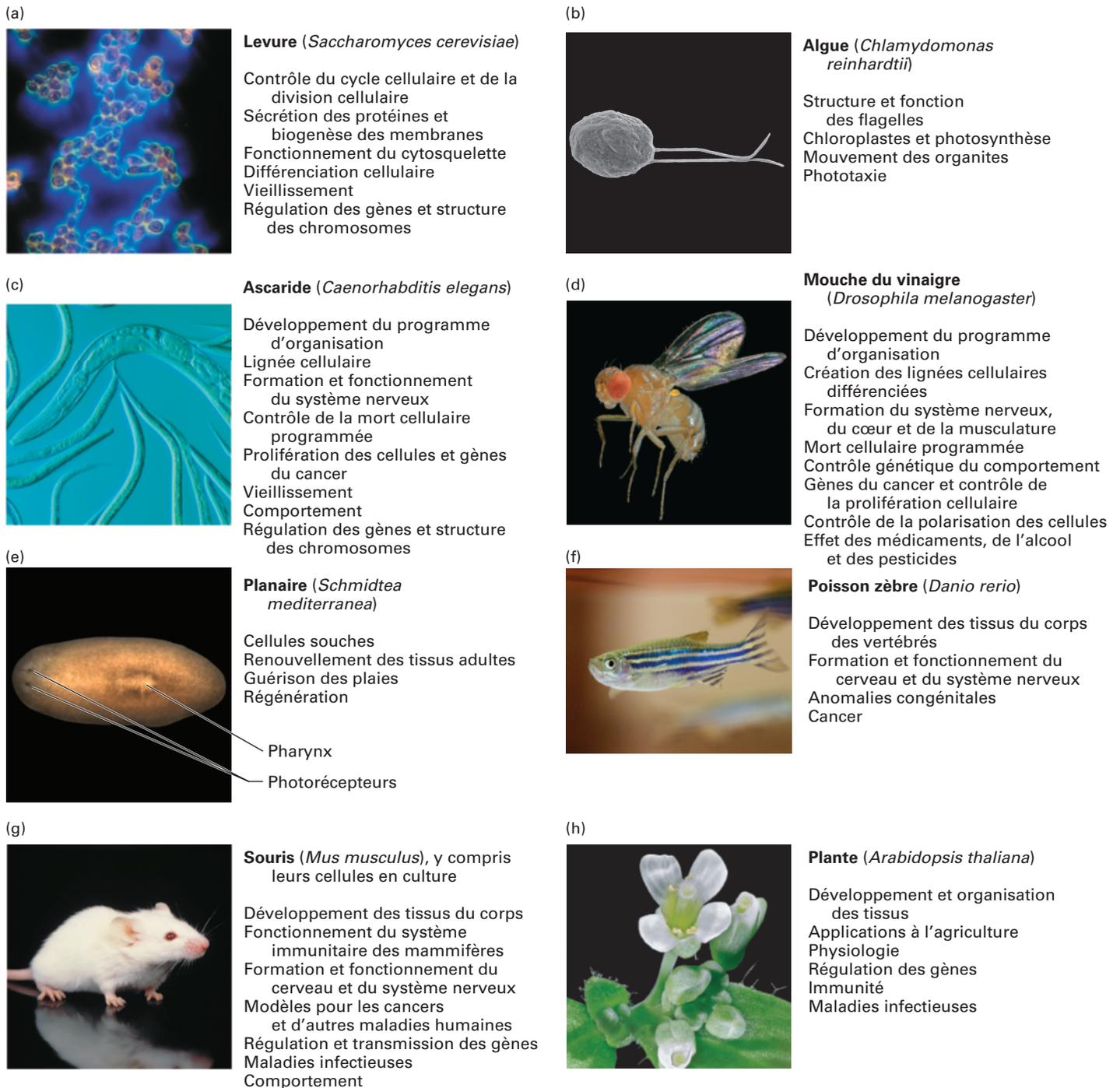


FIGURE 1-23 De nombreux organismes eucaryotes utilisés pour la recherche en biologie cellulaire présentent des avantages pour certains types d'études.

La levure *Saccharomyces cerevisiae* (a) possède l'organisation cellulaire d'un eucaryote, mais il s'agit d'un organisme unicellulaire relativement simple dont la culture et la manipulation génétique sont faciles. L'algue verte *Chlamydomonas reinhardtii* (b) est largement utilisée pour étudier la photosynthèse ainsi que la structure et la fonction des flagelles. Chez l'ascaride *Caenorhabditis elegans* (c) qui possède un petit nombre de cellules organisées d'une façon quasi identique dans chaque ver, la formation de chaque cellule individuelle peut être retracée. La mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster* (d), utilisée initialement pour découvrir les propriétés des chromosomes, a joué un rôle essentiel dans l'identification des gènes contrôlant le développement embryonnaire. L'évolution a conservé un grand nombre de ces gènes chez l'homme. Les planaires (e) sont des vers plats capables de régénérer n'importe quelle partie coupée du corps, y compris la tête et

les photorécepteurs. Les cellules souches qui donnent naissance à leurs nouvelles cellules et leurs nouveaux tissus sont largement étudiées. Le poisson zèbre *Danio rerio* (f) est utilisé pour des criblages génétiques rapides, lorsque l'on veut identifier des gènes qui contrôlent le développement des vertébrés et l'organogenèse. Parmi tous les systèmes animaux expérimentaux, les souris (*Mus musculus*) (g) sont les plus proches de l'homme du point de vue de l'évolution et ont donc servi de modèles pour étudier de nombreuses maladies génétiques et maladies infectieuses humaines. La plante *Arabidopsis thaliana* (h) de la famille de la moutarde est utilisée pour les criblages génétiques destinés à identifier des gènes impliqués dans presque tous les aspects de la vie des végétaux. [Partie (a) Michael Abbey/Science Source. Partie (b) William Dentler, Université du Kansas. Partie (c) Sinclair Stammers/Science Source. Partie (d) Darwin Dale/Science Source. Partie (e) Peter Reddien, MIT Whitehead Institute. Partie (f) Anthony Wallace/AFP/Getty Images. Partie (g) J. M. Labat/ Jacana/ Science Source. Partie (h) Darwin Dale/Science Source.]

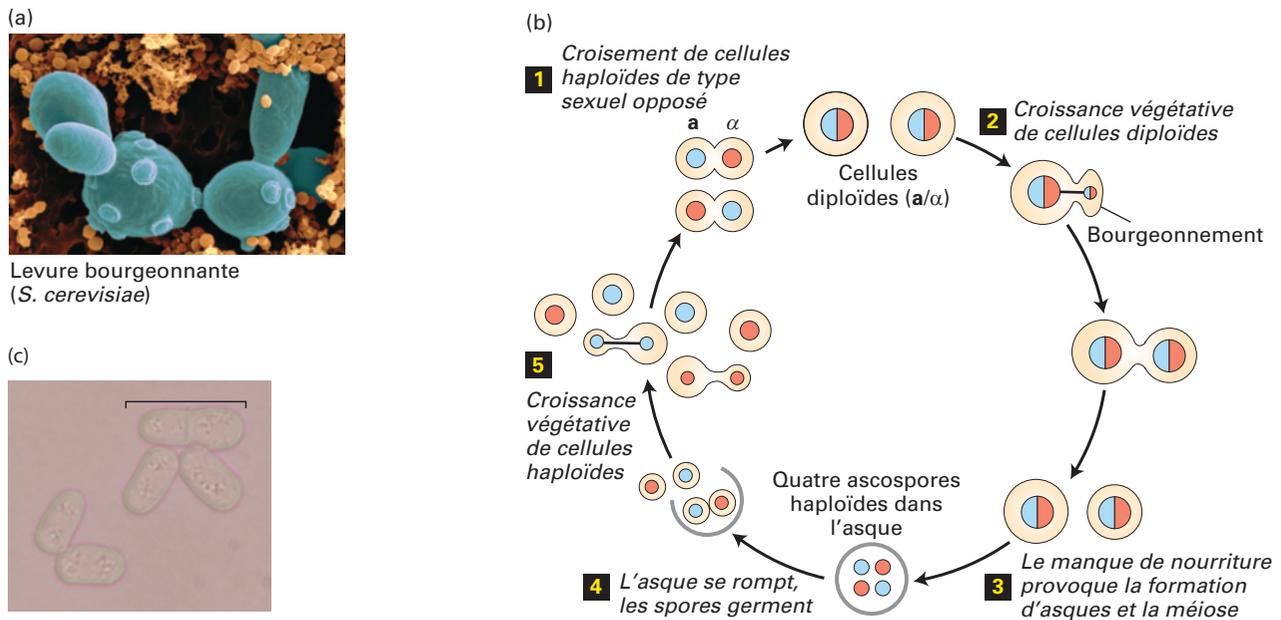


FIGURE 1-24 Les levures *Saccharomyces cerevisiae* et *Schizosaccharomyces pombe* peuvent se développer à la fois sous forme haploïde et sous forme diploïde et se reproduire de manière sexuée ou asexuée. (a) Une photographie prise sous microscope électronique à balayage de la levure bourgeonnante *Saccharomyces cerevisiae*. Ces cellules se développent à la suite d'un type inhabituel de mitose appelé *bourgeoisement mitotique*. Un noyau fils reste dans la cellule mère. L'autre noyau fils est transporté dans le bourgeon, qui grandit et est bientôt libéré en tant que nouvelle cellule. Après la libération de chaque bourgeon, il reste une cicatrice au niveau du site de bourgeoisement, ce qui permet de connaître le nombre de bourgeoisements antérieurs sur la cellule mère. Les cellules colorées en orange sont des bactéries. (b) Les cellules haploïdes de la levure *S. cerevisiae* peuvent avoir des types sexuels différents, appelés **a** (en bleu) et α (en orange). Les deux types contiennent une seule copie de chaque chromosome de levure, c'est-à-dire la moitié du nombre habituel, et se développent par bourgeoisement mitotique. Deux cellules haploïdes de type sexuel différent, une **a** et une α , peuvent fusionner pour former une cellule diploïde **a/** α . Une cellule haploïde **a** sécrète

une phéromone (protéine) appelée *facteur de conjugaison a* qui se fixe à un récepteur protéique présent à la surface d'une cellule α et inversement, une cellule α sécrète le facteur protéique α qui se fixe à un récepteur de surface différent sur la cellule **a**. Par conséquent, chaque type de cellule reconnaît le facteur de conjugaison produit par le type opposé et ces hormones déclenchent la fusion de la cellule **a** et de la cellule α . La cellule diploïde **a/** α contient deux copies de chaque chromosome. Les cellules diploïdes peuvent se multiplier par bourgeoisement mitotique d'une manière similaire aux cellules haploïdes. En cas de privation de nourriture, une cellule diploïde peut subir une méiose, un type particulier de division cellulaire, pour former quatre ascospores haploïdes. La rupture d'un asque libère quatre spores haploïdes, dont la germination produit des cellules haploïdes **a** et α . Ces cellules peuvent également se multiplier par voie asexuée. (c) Les cellules haploïdes et diploïdes de *Schizosaccharomyces pombe* présentent un cycle de division mitotique différent de celui de *S. cerevisiae*, qui ressemble davantage à celui des cellules humaines que celui de *S. cerevisiae*. Le trait correspond à une cellule en cours de division mitotique. [Partie (a) SCIMAT/Science Source. Partie (c) Roland Gromes.]

diviser par mitose. Grâce à cette capacité, l'isolement et la caractérisation des mutations dans des gènes codant des protéines essentielles de cellules de levure sont relativement simples, comme nous le verrons dans la section suivante.

- Les levures, comme de nombreux organismes, possèdent un cycle sexué qui permet l'échange de gènes entre les cellules. Dans des conditions de privation de nourriture, les cellules diploïdes subissent une méiose (voir Chapitre 19) pour former des cellules filles haploïdes. Les cellules haploïdes de *S. cerevisiae* peuvent être de deux types, les cellules **a** et α . Si des cellules haploïdes **a** et α se rencontrent, elles sécrètent des hormones qui induisent la fusion des deux cellules en une cellule diploïde **a/** α qui contient deux exemplaires de chaque chromosome, provenant de chacune des cellules parentales (Figure 1-24b).

En utilisant une seule espèce telle que *S. cerevisiae* comme organisme modèle, les résultats d'études menées par des dizaines de milliers de scientifiques dans le monde entier à l'aide de multiples techniques d'investigation peuvent être combinés pour comprendre plus précisément un type donné de cellule. Comme nous le verrons à maintes reprises dans cet ouvrage, les conclusions

basées sur les études de *S. cerevisiae* et *S. pombe* se sont souvent révélées vraies pour tous les eucaryotes. Ces conclusions ont permis d'étudier l'évolution de processus plus complexes chez les animaux et les plantes pluricellulaires.

Les mutations chez la levure ont permis d'identifier des protéines essentielles du cycle cellulaire

Des études biochimiques peuvent nous fournir de nombreuses informations sur une protéine isolée, mais elles ne peuvent pas prouver que cette protéine est nécessaire à la division cellulaire ou à tout autre processus cellulaire. L'importance d'une protéine est plus évidente si une mutation qui empêche sa synthèse ou la rend non fonctionnelle affecte négativement le processus étudié.

Dans une approche génétique classique, les scientifiques isolent et caractérisent des mutants dépourvus d'une capacité à effectuer une opération que peut exécuter un organisme normal. Souvent, des criblages génétiques d'envergure sont réalisés pour rechercher de nombreux individus différents (p. ex. des drosophiles, des cellules de levure) qui sont incapables d'effectuer un processus donné tel que la division cellulaire ou la formation

des muscles. Les mutations sont généralement induites en utilisant un traitement par un *mutagène*, un agent chimique ou physique créant des mutations de manière très aléatoire. Cependant, inactiver des gènes qui codent des protéines responsables d'un processus cellulaire essentiel tuera l'organisme. Par conséquent, comment peut-on isoler et conserver des cellules ou des organismes mutants qui présentent une déficience pour un processus tel que la division cellulaire ou la sécrétion des protéines, essentiel à leur survie ?

Il est possible d'isoler des organismes présentant une **mutation thermosensible**. Ces mutants peuvent se développer à la *température permissive*, mais pas à une autre température, généralement plus élevée, appelée *température non permissive*. Les cellules normales peuvent se développer à l'une ou l'autre température. Dans la plupart des cas, un mutant thermosensible synthétise une protéine altérée qui fonctionne à la température permissive, mais se déplie et n'est pas fonctionnelle à la température non permissive. Il est plus facile d'effectuer des criblages pour rechercher des mutations thermosensibles avec des organismes haploïdes tels que les levures, parce qu'elles possèdent une seule copie de chaque gène. De ce fait, une mutation aura une conséquence immédiate.

En analysant les effets de nombreuses mutations thermosensibles différentes qui altéraient la division de cellules haploïdes de levure, les généticiens ont découvert la plupart des gènes nécessaires à la croissance et à la division cellulaires sans savoir initialement quelles protéines ils codaient ou de quelle manière ces protéines participaient à ces processus. En général, le grand intérêt de la génétique est de révéler l'existence et la pertinence de toutes les protéines nécessaires à une fonction cellulaire particulière sans connaître initialement leur identité biochimique ou leur fonction moléculaire. Ces gènes définis par une mutation peuvent être isolés en utilisant les techniques de l'ADN recombinant traitées au Chapitre 6. Lorsqu'on dispose des gènes isolés, les protéines codées peuvent être produites dans un tube à essai ou dans des bactéries modifiées par génie génétique ou encore dans des cellules en culture. De cette manière, les biochimistes peuvent vérifier si les gènes nécessaires à la division cellulaire codent des protéines qui s'associent à d'autres protéines ou à de l'ADN ou qui catalysent des réactions chimiques particulières au cours de la division cellulaire (voir Chapitre 19).

La plupart de ces gènes impliqués dans le cycle cellulaire des levures se retrouvent également dans les cellules humaines. Les protéines codées par ces derniers possèdent des séquences d'acides aminés similaires. On dit que les protéines codées par des organismes différents, mais qui présentent des séquences d'acides aminés similaires sont **homologues**. Ces protéines possèdent souvent des fonctions identiques ou similaires. Une découverte remarquable a été réalisée : lorsqu'une protéine humaine régulant le cycle cellulaire est exprimée dans une cellule mutante de levure dans laquelle la protéine homologue de levure est déficiente, elle est capable de sauver la levure mutante (c'est-à-dire de permettre à la cellule de se développer normalement). Ceci démontre la capacité de la protéine à fonctionner dans un type très différent de cellule eucaryote. Ce résultat expérimental, associé à l'identification et à la caractérisation de nombreux autres gènes du cycle cellulaire, a valu un prix Nobel à Paul Nurse. Ce résultat était particulièrement remarquable, car il semble que l'ancêtre commun aux levures, aux plantes et aux êtres humains actuels ait vécu plus d'un milliard d'années auparavant. De toute évidence, le cycle cellulaire eucaryote et un grand nombre des gènes et des protéines qui le catalysent et le régulent ont évolué au début de l'évolution biologique et sont restés quasiment constants au cours d'une très longue période évolutive. Des études ultérieures ont

montré que les mutations dans de nombreuses protéines du cycle cellulaire des levures permettant une croissance cellulaire incontrôlée se retrouvent également souvent dans les cancers humains (voir Chapitre 25). Ceci atteste une fois encore des fonctions conservées importantes de ces protéines chez tous les eucaryotes.

Des études sur l'algue *Chlamydomonas reinhardtii* ont permis de développer une technique puissante pour étudier la fonction cérébrale

L'algue verte unicellulaire *Chlamydomonas reinhardtii* (voir Figure 1-23b), qui nage généralement à l'aide de ses deux longs flagelles, est largement utilisée dans les études de la structure, de la fonction et de l'assemblage de cet organisme. En raison notamment des techniques génétiques puissantes désormais disponibles, *Chlamydomonas* est également utilisée dans des études sur la formation des chloroplastes et la photosynthèse. Le génome de *Chlamydomonas* (voir Tableau 1-2) code bien plus de protéines que les génomes des levures, y compris des protéines flagellaires et des protéines nécessaires pour construire les chloroplastes, des organites absents des levures.

L'un des résultats importants de l'utilisation de cet organisme expérimental a été obtenu à partir d'études sur le phototaxisme, le comportement par lequel un organisme se déplace vers une source lumineuse ou s'en éloigne. *Chlamydomonas* a besoin de se rapprocher de la lumière pour effectuer la photosynthèse qui lui permet de produire l'énergie dont elle a besoin pour se développer et se diviser. Cependant, une lumière trop intense la repousse, car elle endommage les chloroplastes. Des études menées sur le phototaxisme de *Chlamydomonas* ont permis de découvrir deux protéines dans sa membrane plasmique qui, lorsqu'elles absorbent de la lumière, ouvrent un canal dans la membrane qui permet à des ions tels que Ca^{2+} de passer du milieu extracellulaire au cytosol, déclenchant alors des réponses phototaxiques. Comme nous le verrons en détail au Chapitre 23, les techniques de l'ADN recombinant ont été utilisées pour exprimer l'une de ces protéines dans des neurones spécifiques du cerveau de souris. Ceci a permis aux investigateurs d'activer seulement une ou quelques cellules dans le cerveau à l'aide d'une source ponctuelle de lumière. Ainsi, des études sur cette humble algue ont permis de développer un système expérimental important – l'optogénétique – pour étudier la fonction cérébrale.

Le parasite responsable du paludisme possède de nouveaux organites qui lui permettent de suivre un cycle biologique remarquable

Alors que les levures sont utilisées pour la fabrication du pain, de la bière, du vin et du fromage, certains eucaryotes unicellulaires sont responsables de maladies humaines graves et sont largement étudiés pour essayer de développer des vaccins ou des médicaments qui les tuent sans nuire à leur hôte humain. *Entamoeba histolytica* provoque la dysenterie, *Trichomonas vaginalis*, la vaginite et *Trypanosoma brucei*, la maladie du sommeil. Chaque année, le pire de ces protozoaires, *Plasmodium falciparum*, et des espèces apparentées sont responsables de plus de 200 millions de nouveaux cas de paludisme, une maladie qui tue 1,5 à 3 millions de personnes par an. Ces protozoaires colonisent alternativement les mammifères et les moustiques, modifiant leur morphologie et leur comportement en réponse aux signaux de chacun de ces environnements.

Le cycle biologique complexe de *Plasmodium* illustre magistralement la manière dont une cellule unique est capable de s'adapter à de multiples environnements (Figure 1-25a). En outre, la forme

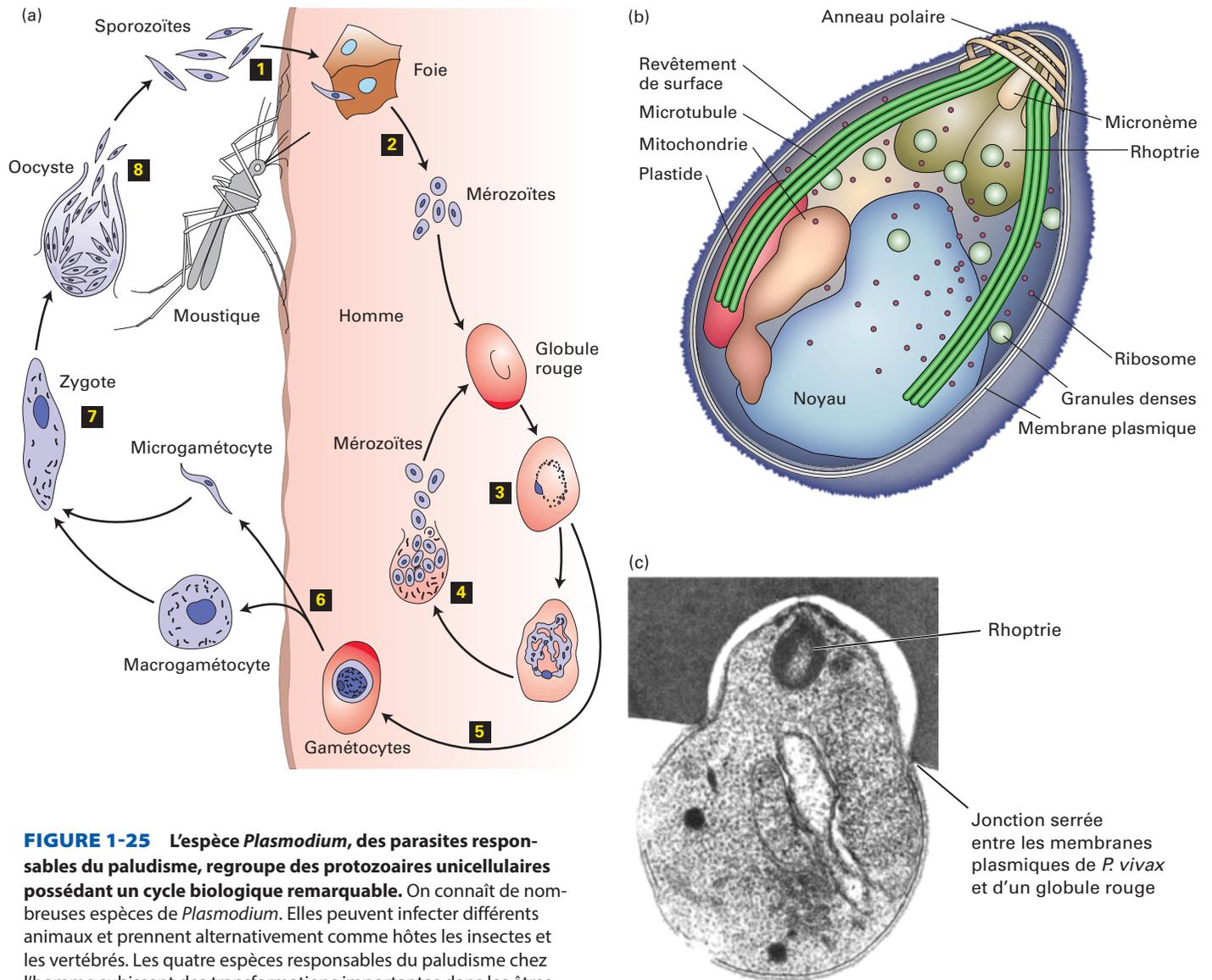


FIGURE 1-25 L'espèce *Plasmodium*, des parasites responsables du paludisme, regroupe des protozoaires unicellulaires possédant un cycle biologique remarquable. On connaît de nombreuses espèces de *Plasmodium*. Elles peuvent infecter différents animaux et prennent alternativement comme hôtes les insectes et les vertébrés. Les quatre espèces responsables du paludisme chez l'homme subissent des transformations importantes dans les êtres humains et les moustiques qui sont leurs hôtes. (a) Schéma du cycle biologique. Comme de nombreuses levures, *Plasmodium* passe une grande partie de son cycle biologique sous la forme d'un organisme haploïde avec un seul exemplaire de la plupart de ses gènes. Étape **1** : Les sporozoïtes haploïdes pénètrent dans un hôte humain lorsqu'un moustique *Anopheles* infecté pique une personne. Étape **2** : Ils migrent vers le foie où ils se développent en mérozoïtes qui sont libérés dans le sang. Les mérozoïtes diffèrent fortement des sporozoïtes. C'est pourquoi on qualifie cette transformation de métamorphose (du grec « se transformer » ou « de nombreuses formes »). Étape **3** : Les mérozoïtes circulants envahissent les globules rouges (GR) et se reproduisent dans ces cellules. Les protéines produites par certaines espèces de *Plasmodium* gagnent la surface des GR infectés, ce qui entraîne l'adhérence des cellules aux parois des vaisseaux sanguins. Ceci empêche les GR infectés de circuler jusqu'à la rate dans laquelle les cellules du système immunitaire détruiraient les GR et les organismes de *Plasmodium* qu'ils portent. Étape **4** : Après s'être développés et reproduits dans les GR pendant une période caractéristique de chaque espèce de *Plasmodium*, les mérozoïtes explosent brusquement de manière synchronisée à partir d'un grand nombre de cellules infectées. C'est cet événement qui est responsable de la fièvre et des frissons accompagnés de tremblements qui sont les symptômes bien connus du paludisme. Certains des mérozoïtes libérés infectent d'autres GR, ce qui crée un cycle de

reproduction et d'infection. Étape **5** : Enfin, certains mérozoïtes se développent en gamétocytes mâles et femelles, ce qui représente une autre métamorphose. Ces cellules ne se répliquent pas davantage et attendent d'être transférées vers un moustique anophèle lors d'une piqûre de celui-ci. Étape **6** : Dans l'estomac du moustique, les gamétocytes sont transformés en microgamétocytes (spermatozoïdes) ou macrogamétocytes (ovules), une autre métamorphose caractérisée par le développement de spermatozoïdes minces mobiles. Étape **7** : La fusion des spermatozoïdes et des ovules crée des zygotes diploïdes, qui s'implantent dans le revêtement de l'estomac et se développent en oocystes. Dans les oocystes, les parasites subissent une méiose – retrouvant leur contenu chromosomique haploïde – suivie de plusieurs cycles de mitose qui jouent le rôle d'usines de production des sporozoïtes. Étape **8** : La rupture d'un oocyste libère des milliers de sporozoïtes qui migrent vers les glandes salivaires, ce qui prépare à l'infection d'un autre hôte humain. (b) Organites du mérozoïte de *Plasmodium vivax*. Certains de ces organites sont présents exclusivement chez *Plasmodium* et des micro-organismes parasites eucaryotes apparentés. (c) Coupe d'un mérozoïte de *Plasmodium vivax* envahissant un globule rouge humain. Voir A. Cowman et B. Crabb, 2006, *Cell* **124**:755–766.

[Partie (c) Masamichi Aikawa.]

mérozoïte qui infecte les globules rouges contient plusieurs organites absents de la plupart des eucaryotes, qui permettent au parasite d'envahir un globule rouge, notamment les rhoptries, l'anneau polaire et les micronèmes, ainsi qu'un revêtement de surface flou à l'extérieur de la cellule (Figure 1-25b, c). L'entrée du parasite dans un globule rouge humain est déclenchée par la fixation de certaines protéines situées à la surface des cellules du parasite, à d'autres protéines présentes à la surface du globule rouge. Ceci s'accompagne de la sécrétion de protéines stockées dans les micronèmes et les rhoptries. Une jonction serrée se forme entre les deux membranes plasmiques et le revêtement flou est perdu lorsque les parasites pénètrent dans la cellule hôte (Figure 1-25c).

Toutes les transformations cellulaires qui se produisent pendant le cycle biologique de *Plasmodium* suivent les instructions codées dans le matériel génétique de ce parasite (voir Tableau 1-2). Le génome de *Plasmodium* possède quasiment le même nombre de gènes codant des protéines que la levure *S. cerevisiae*, mais près de deux tiers des gènes de *Plasmodium* semblent lui être spécifiques ainsi qu'aux parasites apparentés. Leurs nombreux gènes spécifiques attestent d'une distance évolutive importante entre ces parasites, les membres du genre **Apicomplexa** (voir Figure 1-1) et la plupart des autres eucaryotes, ainsi que la présence d'organites inhabituels nécessaires à leurs cycles biologiques complexes.

1.5 Structure, fonction, évolution et différenciation des métazoaires

L'évolution des organismes pluricellulaires a très probablement commencé lorsque les cellules sont restées associées en petites colonies après leur division au lieu de se séparer en cellules individuelles. Quelques procaryotes et les algues *Volvox* organisées en colonies (voir Figure 1-3d) ainsi que de nombreux fungi et moisissures présentent ce type de comportement social rudimentaire. La pluricellularité a cependant pris sa pleine mesure chez les organismes eucaryotes appelés *métazoaires* dont les cellules se sont différenciées et organisées en groupes ou tissus à l'intérieur desquels les différentes cellules exécutaient des fonctions spécialisées. Dans cette section, nous décrirons certaines caractéristiques essentielles des métazoaires : l'adhérence des cellules les unes aux autres, la communication entre les cellules et la régulation du développement qui permettent aux cellules adéquates d'être produites au bon moment et au bon endroit dans l'organisme.

La pluricellularité exige des adhérences cellule-cellule et cellule-matrice

Les cellules des végétaux supérieurs sont enchâssées dans un réseau de chambres formées par les parois cellulaires imbriquées entourant les cellules et sont reliées par des ponts cytoplasmiques appelés **plasmodesmes** (voir Figure 1-13a). Les cellules animales sont souvent « collées » ensemble en une chaîne, une boule ou un feuillet grâce à des protéines d'adhérence cellulaire présentes à leur surface, souvent appelées **molécules d'adhérence cellulaire** ou **MAC** (voir Figure 1-4d et Chapitre 20). Certaines MAC fixent les cellules les unes aux autres, d'autres types relient les cellules à des protéines fibreuses et des polymères sucrés (polysaccharides) qui forment la **matrice extracellulaire**, constituant une unité cohésive. Chez les animaux, les cellules reposent sur la matrice, qui permet la diffusion des nutriments à travers les cellules et l'évacuation des produits hors de celles-ci. Une matrice spécialisée particulièrement robuste appelée **lame basale**, constituée de polysaccharides et de multiples protéines telles que le collagène, forme une couche de soutien sous les feuillets cellulaires et empêche les agrégats

cellulaires de se déchirer (voir Figure 1-4). De nombreuses MAC et protéines de la matrice extracellulaire présentes chez l'homme, existent également chez les invertébrés, ce qui indique leur importance au cours de l'évolution des métazoaires.

De la même manière, un grand nombre des protéines et des petites molécules utilisées par les métazoaires comme molécules de transmission du signal sont conservées chez l'homme et de nombreux invertébrés, de même que leurs **récepteurs**, les protéines cellulaires qui fixent ces molécules de transmission du signal et déclenchent un effet chez la cellule qui reçoit ce signal.

L'épithélium est apparu tôt au cours de l'évolution

Les métazoaires, qui semblent avoir évolué dans un environnement salin semblable à un océan, ont dû résoudre un problème fondamental : séparer l'intérieur de l'organisme de l'extérieur. Les surfaces externes de tous les animaux métazoaires ainsi que les surfaces de leurs organes internes sont recouvertes d'un feuillet semblable à une couche de tissu appelé **épithélium**. Les épithéliums servent souvent de barrières et de surfaces protectrices comme l'illustrent les feuillets de cellules épidermiques qui constituent la peau (voir Figure 1-4). D'autres épithéliums ont une épaisseur d'une seule cellule et tapissent des organes internes comme l'intestin grêle où ils sont essentiels pour l'absorption et le transport des produits de la digestion (p. ex. glucose et acides aminés) dans le sang (voir Chapitre 11). Comme nous le verrons au Chapitre 20, les épithéliums situés en différents endroits du corps présentent des morphologies et exécutent des fonctions caractéristiques.

Les cellules qui forment des tissus épithéliaux sont dites *polarisées* parce que leurs membranes plasmiques sont organisées en deux régions distinctes au moins. En général, les surfaces distinctes d'une cellule épithéliale polarisée sont la surface **apicale** – le « sommet » de la cellule situé face à l'environnement externe – et les surfaces **basale** et **latérales** (désignées par le terme global de **basolatérales**) faisant face à l'intérieur de l'organisme. Comme le montre la Figure 1-4, la surface basale est généralement au contact d'une matrice extracellulaire sous-jacente, la lame basale. Comme nous le verrons au Chapitre 20, des protéines de jonction spécialisées situées dans la membrane plasmique basolatérale relient les cellules adjacentes les unes aux autres et fixent également les cellules à la lame basale.

Les cellules sont organisées en tissus et les tissus, en organes

Chez les métazoaires, les cellules ne travaillent pas de manière isolée. Souvent, des groupes spécialisés de cellules différenciées forment des tissus qui sont eux-mêmes les principaux composants des organes. Par exemple, un vaisseau sanguin est constitué de couches de différents types de tissus. La lumière d'un petit vaisseau sanguin est tapissée d'une couche de cellules endothéliales semblables à un feuillet, ou **endothélium**, qui empêche les cellules sanguines de s'échapper (Figure 1-26). Une couche de tissu musculaire lisse encercle l'endothélium et la lame basale et se contracte pour limiter l'écoulement du sang. En cas de frayer, la constriction de vaisseaux périphériques plus petits impose l'arrivée d'une plus grande quantité de sang vers les organes vitaux. La couche musculaire d'un vaisseau sanguin est entourée d'une couche externe de tissu conjonctif, un réseau de fibres et de cellules qui recouvre et protège les parois du vaisseau de l'étirement et de la rupture.

Cette hiérarchie des tissus se retrouve dans d'autres vaisseaux sanguins, qui diffèrent essentiellement par l'épaisseur des couches qui les forment. La paroi d'une artère principale doit résister à des perturbations importantes et par conséquent, est plus épaisse que

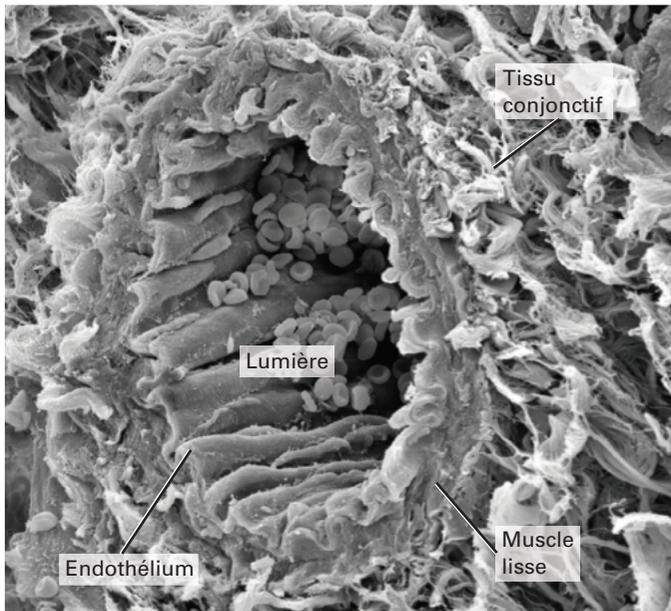


FIGURE 1-26 Tous les organes sont des arrangements organisés de différents tissus comme on le voit dans cette coupe transversale d'une petite artère (artériole). Le sang circule dans la lumière du vaisseau, qui est tapissée d'un feuillet fin de cellules endothéliales formant l'endothélium et de la lame basale sous-jacente. Ce tissu adhère à la couche sous-jacente de tissu musculaire lisse. La contraction de la couche musculaire contrôle l'écoulement du sang à travers le vaisseau. Une couche fibrillaire de tissu conjonctif entoure le vaisseau et le relie à d'autres tissus. [SPL/Science Source.]

celle d'un vaisseau mineur. La stratégie de regroupement et d'organisation en couches des différents tissus est également utilisée pour construire d'autres organes complexes. Dans chaque cas, la fonction de l'organe est déterminée par les fonctions spécifiques des tissus qui le composent et chaque type de cellules dans un tissu produit les groupes spécifiques de protéines qui permettent à ce tissu de remplir ses fonctions.

La génomique a révélé des aspects importants de l'évolution des métazoaires et de la fonction cellulaire

Les métazoaires – qu'il s'agisse d'invertébrés tels que la mouche du vinaigre *D. melanogaster* et l'ascaride *C. elegans*, ou de vertébrés comme la souris et l'homme – possèdent respectivement 13 000 et 26 000 gènes codant des protéines, soit environ deux à quatre fois plus que la levure (voir Tableau 1-2). Le séquençage de génomes complets a montré qu'un grand nombre de ces gènes sont conservés chez les métazoaires. Des études génétiques ont révélé qu'un grand nombre d'entre eux sont essentiels à la formation et à la fonction de tissus et d'organes spécifiques. C'est pourquoi de nombreux organismes répertoriés dans le Tableau 1-2 sont utilisés pour étudier les rôles de ces protéines conservées dans le développement et la fonction cellulaires.

Les génomes de l'homme et de la souris codent environ le même nombre de protéines que ceux de l'ascaride *C. elegans*, des grenouilles et des poissons et pourtant les cellules de mammifères contiennent près de 30 fois la quantité d'ADN d'un ascaride et deux à trois fois la quantité d'ADN des grenouilles et des poissons. Environ 10 % seulement de l'ADN humain codent des protéines. Nous savons désormais qu'une grande partie des 90 % restants de cet ADN remplit des fonctions importantes. Comme nous le verrons en détail au Chapitre 8, de nombreux segments d'ADN appelés *enhancers* (ou amplificateurs), se fixent à des

protéines qui régulent l'expression de gènes voisins. L'expression de nombreux gènes est contrôlée par un grand nombre de ces séquences régulatrices. Le contrôle par de multiples enhancers permet à chaque gène de mammifères d'induire la fabrication de la quantité précise d'ARNm et de protéines nécessaire à chacun des nombreux types différents de cellules.

D'autres segments d'ADN sont utilisés pour synthétiser les milliers de molécules d'ARN qui ne commandent pas la synthèse de protéines et dont la fonction dans la régulation de l'expression des gènes n'a été découverte que récemment. À titre d'exemples, des centaines de sortes différentes de micro-ARN, de 20 à 25 nucléotides de long, sont présentes en grandes quantités dans les cellules de métazoaires. Chaque micro-ARN se fixe à un groupe spécifique d'ARNm cibles et en réprime l'activité soit en inhibant la capacité de ces ARNm à être traduits en protéines, soit en déclenchant leur dégradation (voir Chapitre 9). Par ce moyen, chacun de ces petits ARN peut réguler indirectement l'activité de nombreux gènes.

Certains de ces ADN ne codant pas de protéines régulent probablement l'expression de gènes qui font de nous des êtres humains avec nos spécificités. En effet, les poissons et les êtres humains possèdent quasiment le même nombre de gènes codant des protéines – environ 20 000 – et pourtant, comme nous l'avons indiqué précédemment, la taille du génome humain représente plus du double de celle des poissons (voir Tableau 1-2). Le cerveau humain est capable d'accomplir des procédés mentaux complexes comme la lecture et l'écriture d'un livre. D'une façon ou d'une autre, ces 20 000 gènes humains sont finement régulés pour permettre de produire un cerveau humain comprenant près de 100 000 000 000 neurones, qui communiquent entre eux au niveau d'environ 100 000 000 000 000 sites d'interaction appelés *synapses*.

La **génomique** – l'étude des séquences complètes d'ADN des organismes – nous a montré la proximité importante entre les êtres humains et l'homme de Neandertal et nos parents non hominidés les plus proches, les grands singes (Figure 1-27). La séquence de l'ADN humain est identique à 99 % à la séquence d'ADN des chimpanzés et des bonobos. La différence de 1 % concerne environ 3 millions de paires de bases, mais explique d'une certaine façon les différences évidentes entre nos espèces, comme l'évolution du cerveau humain au cours des ~5 000 000 d'années écoulées depuis notre dernier ancêtre commun.

La génomique, couplée aux découvertes paléontologiques, indique que les êtres humains et les souris ont un mammifère ancestral commun qui vivait probablement 75 millions d'années auparavant. Malgré cela, les deux organismes contiennent quasiment le même nombre de gènes et près de 99 % des gènes codant des protéines chez la souris possèdent des homologues chez l'homme et vice versa. Plus de 90 % des génomes murin (de souris) et humain peuvent être répartis en régions de **synténie** – c'est-à-dire des segments d'ADN qui présentent le même ordre de séquences spécifiques d'ADN et de gènes le long d'un segment de chromosome. Cette observation suggère qu'une grande partie de l'ordre des gènes présents chez l'ancêtre commun le plus récent de l'homme et de la souris a été conservée dans les deux espèces (Figure 1-28). Les souris ne sont bien sûr pas des êtres humains. Elles leur sont apparentées. Elles ont développé des familles de gènes liées à l'immunité, à la reproduction et à l'olfaction qui reflètent probablement les différences entre les modes de vie de l'homme et de la souris.

Mais nous ne nous intéressons pas seulement à l'évolution humaine ! Les ours polaires vivent en Arctique et leur régime alimentaire riche en lipides est composé essentiellement de phoques. Un séquençage génomique récent a permis aux chercheurs de

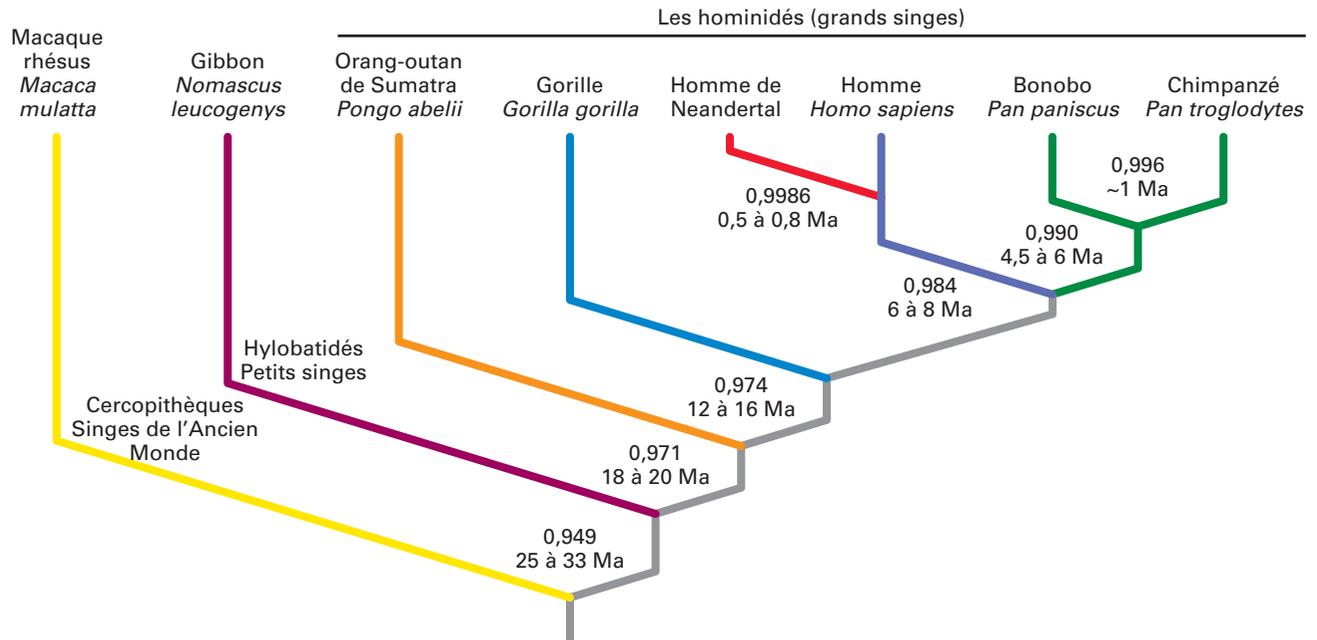


FIGURE 1-27 L'arbre phylogénétique reliant les singes, les grands singes et l'homme. Cet arbre phylogénétique regroupant les êtres humains, l'homme de Neandertal, les grands singes, un petit singe et un Catarhinien (singe de l'Ancien Monde) a été construit d'après des suppositions résultant de la divergence de leurs séquences d'ADN génomique. Les séquences d'ADN du génome complet ont été alignées et la divergence nucléotidique moyenne

entre des séquences uniques d'ADN a été estimée. Les estimations des périodes correspondant à l'apparition d'une divergence entre deux espèces indiquées au niveau de chaque embranchement ont été calculées en millions d'années d'après l'identité de leurs séquences d'ADN. ~1 Ma signifie : environ 1 million d'années ou moins. [Données provenant de D. P. Locke et al., 2011, *Nature* **469**:529–533 et K. Prüfer et al., 2014, *Nature* **505**:43.]

conclure que l'ancêtre commun le plus récent des ours polaires et de leurs cousins les ours bruns, qui vivent dans des climats tempérés est apparu il y a environ 500 000 ans – ce qui correspond seulement à 20 000 générations d'ours environ. Pendant une période évolutive relativement courte, le génome de l'ours polaire a acquis des changements dans de nombreux gènes régulant la fonction cardiovasculaire, le métabolisme des lipides et le développement du cœur, ce qui lui permet de consommer un régime alimentaire très riche en graisses.

Le développement utilise un ensemble conservé de facteurs transcriptionnels maîtres et implique des modifications épigénétiques de l'ADN et de ses protéines histones associées

Le lecteur attentif remarquera un paradoxe dans la discussion précédente : si en effet la plupart des gènes codant des protéines humaines sont communs aux grands singes et aux souris ainsi

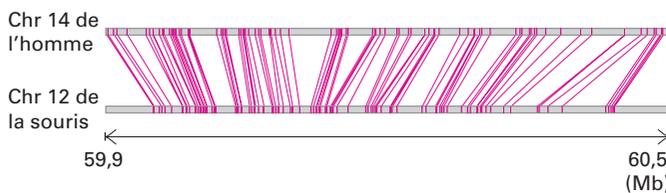


FIGURE 1-28 La conservation de la syntenie entre l'homme et la souris. On voit ici un segment de 510 000 paires de bases (pb) du chromosome 12 de la souris qui possède un ancêtre commun avec une section de 600 000 pb du chromosome 14 de l'homme. Les lignes roses relient les séquences spécifiques d'ADN conservées dans les deux génomes. Mb, 1 million de paires de bases. [Données provenant de Mouse Genome Sequencing Consortium, 2002, *Nature* **420**:520.]

qu'à de nombreuses mouches et vers, comment se fait-il que l'aspect et le fonctionnement de ces organismes soient si différents ? La réponse à cette question réside dans la manière dont ces gènes sont régulés au cours du développement de tous les métazoaires à partir d'une cellule unique, l'ovule fécondé. Comme nous l'apprenons aux Chapitres 7 et 8, chaque gène codant une protéine est associé à des séquences régulatrices d'ADN qui diffèrent selon l'organisme. Un grand nombre de ces séquences régulatrices fixe des protéines qui commandent l'expression du gène et par conséquent la quantité de la protéine qu'il spécifie dans des types particuliers de cellules. On qualifie certaines de ces protéines de *facteurs transcriptionnels maîtres* (*master transcription factors* en anglais). Ces protéines se fixent aux séquences régulatrices d'ADN, sont conservées dans l'ensemble de l'évolution et contrôlent le développement de types spécifiques de cellules en activant ou en réprimant des groupes de gènes, souvent à des stades différents ou successifs du développement.

Pendant le développement, un grand nombre des segments de chaque chromosome subit des modifications chimiques catalysées par des enzymes – appelées **modifications épigénétiques** – qui affectent la capacité des gènes à l'intérieur de ces segments à être transcrits en ARN. À titre d'exemple, l'addition de groupements méthyle (CH_3) à de multiples bases cytosines dans un segment d'ADN déclenche la formation d'hétérochromatine – de l'ADN concentré et condensé qui ne peut pas être transcrit en ARN. Les protéines histones liées à l'ADN peuvent subir de multiples sortes de modifications catalysées par des enzymes, certaines activant et d'autres inhibant la capacité de l'ARN polymérase à transcrire le gène adjacent en ARN. Comme nous le verrons en détail au Chapitre 8, un grand nombre de ces modifications sont répliquées et transmises aux cellules filles, un type d'hérédité cellulaire qui n'implique pas de changement dans la séquence nucléotidique primaire du génome d'ADN.

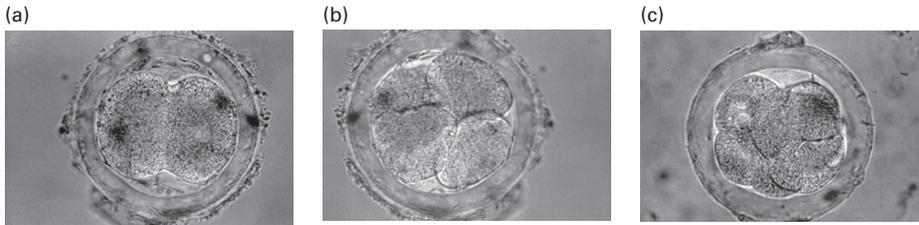


FIGURE 1-29 Les toutes premières divisions cellulaires d'un œuf fécondé ouvrent la voie à l'intégralité du développement ultérieur. Un embryon de souris en cours de développement est représenté (a) aux stades deux cellules, (b) quatre cellules et (c) huit cellules. L'embryon est entouré de membranes de soutien. Les étapes correspondantes dans le développement humain se déroulent dans les tout premiers jours qui suivent la fécondation. [Claude Edelman/Science Source.]

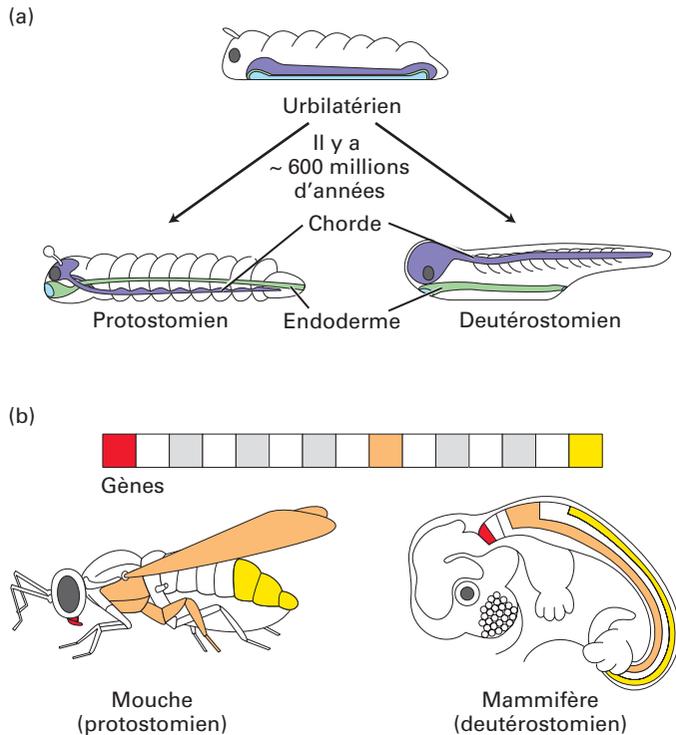


FIGURE 1-30 Des facteurs de transcription maîtres, conservés au cours de l'évolution, régulent les premiers processus du développement chez des animaux variés. (a) L'urbilatérien (*Urbilateria*) est l'ancêtre présumé de tous les protostomiens et deutérostomiens. Il vivait il y a environ 600 millions d'années. Les positions de la corde (en violet), de l'ectoderme de surface (essentiellement de la peau, en blanc) et de l'endoderme (principalement l'appareil digestif et les organes internes, en vert clair) sont indiquées. (b) Des facteurs transcriptionnels maîtres hautement conservés appelés protéines *Hox*, qui déterminent l'identité des segments du corps pendant le développement embryonnaire, sont présents à la fois chez les protostomiens et les deutérostomiens. Les gènes *Hox* sont organisés en groupes sur les chromosomes de la plupart, voire de tous les animaux. Ils codent des facteurs transcriptionnels maîtres apparentés qui contrôlent les activités d'autres gènes. Chez de nombreux animaux, des gènes *Hox* différents commandent le développement de segments distincts le long de l'axe tête-queue, comme l'indiquent les couleurs correspondantes. Chaque gène *Hox* est activé (par transcription) dans une région spécifique le long de l'axe tête-queue et contrôle la croissance et le développement des tissus dans ce segment. Par exemple, chez la souris, un deutérostomien, certains gènes *Hox* sont responsables des formes spécifiques des vertèbres. Les mutations affectant les gènes *Hox* chez la drosophile, un protostomien, entraînent la formation de parties du corps au mauvais endroit, comme l'apparition de pattes à la place des antennes sur la tête. Chez ces deux organismes, ces gènes fournissent une adresse le long de l'axe tête-queue et induisent la formation de structures aux endroits appropriés.

Les premiers stades du développement d'un embryon humain sont similaires à ceux de la souris. Ils se caractérisent par des divisions cellulaires rapides (Figure 1-29) suivies de la différenciation des cellules en tissus. Dans tous les organismes, le programme d'organisation embryonnaire – la disposition spatiale des types cellulaires (tissus) et des parties du corps – résulte de deux influences : un programme contenu dans les gènes qui spécifie le plan d'organisation du corps et des interactions cellulaires locales qui induisent différentes parties du programme.

À quelques exceptions près, les animaux présentent une symétrie axiale, c'est-à-dire que leurs côtés gauche et droit sont symétriques l'un de l'autre. Cet agencement le plus élémentaire du programme est codé dans le génome. Les biologistes du développement ont divisé le phylum des animaux présentant une symétrie bilatérale en deux grands groupes en fonction de l'endroit où se forment la bouche et l'anus dans l'embryon à un stade précoce de développement. Les **protostomiens** développent une bouche près d'une ouverture transitoire chez l'embryon à un stade précoce de développement (le **blastopore**) et possèdent une corde neurale ventrale. Les protostomiens englobent tous les vers, insectes et mollusques. Les **deutérostomiens** développent un anus près de cette ouverture transitoire chez l'embryon et possèdent un système nerveux central dorsal. Ils comprennent les échinodermes (tels que les étoiles de mer et les oursins) et les vertébrés. Les corps des protostomiens et des deutérostomiens sont divisés en segments distincts qui se forment au début du développement embryonnaire. Les protostomiens et les deutérostomiens ont probablement évolué à partir d'un ancêtre commun appelé *Urbilateria*, qui vivait environ 600 millions d'années auparavant (Figure 1-30a).

Un grand nombre de gènes de segmentation (*patterning genes* en anglais) codent des facteurs transcriptionnels maîtres qui contrôlent l'expression d'autres gènes et spécifient l'organisation générale d'un organisme, en commençant par les axes principaux du corps – antéro-postérieur (tête-queue), dorso-ventral (dos-ventre) et gauche-droite et en finissant par les segments du corps tels que la tête, le thorax, l'abdomen et la queue. La conservation de la symétrie axiale des vers les plus simples jusqu'aux mammifères s'explique par la présence de gènes de segmentation conservés dans leurs génomes. D'autres gènes de segmentation codent des protéines importantes pour l'adhérence cellulaire ou la transmission du signal dans les cellules. Ce vaste répertoire de gènes de segmentation permet l'intégration et la coordination d'événements dans différentes parties de l'embryon en cours de développement et donne à chaque segment du corps sa propre identité.

Il est remarquable de noter que de nombreux gènes de segmentation codant des facteurs transcriptionnels maîtres sont hautement conservés à la fois chez les protostomiens et les deutérostomiens (Figure 1-30b). Cette conservation du programme d'organisation reflète la pression évolutive qui préserve les points communs entre les mécanismes moléculaires et cellulaires contrôlant le développement chez différents organismes.

1.6 Les organismes métazoaires largement utilisés pour la recherche en biologie cellulaire

Un grand nombre d'organismes invertébrés et vertébrés se sont révélés incroyablement précieux pour la recherche en biologie cellulaire et continuent à fournir de nombreuses informations. Les organismes invertébrés dont les embryons à grosses cellules se développent hors de la mère (p. ex. les oursins et les étoiles de mer) sont extrêmement utiles pour suivre le devenir des cellules lorsqu'elles forment différents tissus et pour obtenir les extraits nécessaires aux études biochimiques. Ainsi, une protéine clé impliquée dans la régulation de la division cellulaire chez tous les eucaryotes, y compris l'homme, a d'abord été identifiée au cours d'études sur des embryons d'étoiles de mer et d'oursins, puis purifiée dans des extraits préparés à partir de ces embryons (voir Chapitre 19). On étudie d'autres organismes en raison de leur adaptation à des niches écologiques spécifiques. Les tardigrades, de minuscules invertébrés à 8 pattes de 0,5 mm de long, en sont un exemple (voir la photo à la première page du chapitre). Les tardigrades sont abondamment étudiés en raison de leur capacité à survivre en étant exposés à des températures extrêmes, des pressions élevées et basses, une déshydratation et une privation de nourriture. En effet, ils sont les seuls organismes connus à survivre à une exposition à une combinaison mortelle de basse pression et de rayonnement intense provenant du cosmos.

Quelques invertébrés – notamment le nématode *Caenorhabditis elegans*, la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster* et la planaire *Schmidtea mediterranea* – sont particulièrement adaptés à des approches expérimentales variées. Ces invertébrés ont été largement étudiés par des milliers de groupes de recherche utilisant de multiples technologies expérimentales. Des études sur ces invertébrés et d'autres encore ont fourni des informations importantes sur le développement animal et la fonction cellulaire et ont permis de comprendre de nombreuses maladies humaines.

Drosophila melanogaster et *Caenorhabditis elegans* sont utilisés pour identifier les gènes qui régulent le développement animal

D. melanogaster a été utilisée comme organisme expérimental à partir de 1910, lors de la création du laboratoire « Fly Room » par Thomas Hunt Morgan à l'Université Columbia. Elle est encore abondamment utilisée en recherche, car on peut l'élever facilement en laboratoire, elle possède seulement quatre paires de chromosomes, se reproduit rapidement et pond de nombreux œufs (voir Figure 1-23d). Chaque étape du développement de cet organisme – de l'œuf fécondé jusqu'à l'adulte mature en passant par les stades embryonnaires de larve et de pupa – est bien comprise. Plus important encore, des mutations dans de nombreux gènes essentiels pour le développement ont été caractérisées en détail et ceci a fourni des informations importantes sur les fonctions des protéines codées. Par exemple, de nombreux gènes importants pour le développement de l'œil de la drosophile ont été identifiés. L'un d'eux, *eyeless*, est le facteur transcriptionnel maître qui induit le développement de l'œil. Les yeux de la mouche et les yeux de l'homme ont une structure, une fonction et des connexions nerveuses très différentes. Néanmoins, *eyeless* chez la mouche et *Pax6* chez l'homme sont des protéines étroitement apparentées qui régulent les activités d'autres gènes et descendent du même gène ancestral. Des mutations dans les gènes *eyeless* et *Pax6* provoquent toutes deux des défauts majeurs lors de la formation de l'œil (Figure 1-31).

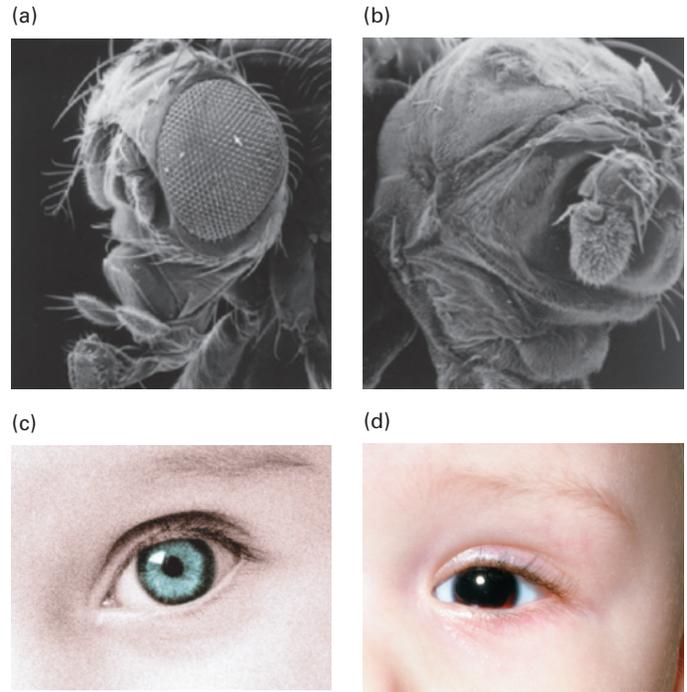


FIGURE 1-31 Des gènes homologues régulent le développement de l'œil chez la drosophile et chez l'homme. (a) Le développement des grands yeux à facettes chez la drosophile exige la présence d'un gène appelé *eyeless* (dont le nom provient du phénotype mutant). (b) Les mouches possédant des gènes *eyeless* inactivés n'ont pas d'yeux. (c) Les yeux humains normaux ont besoin du gène *Pax6*, l'homologue du gène *eyeless*. Les personnes chez lesquelles *Pax6* ne fonctionne pas sont atteintes de la maladie génétique *aniridie* qui correspond à une absence d'iris dans l'œil. *Eyeless* et *Pax6* codent des facteurs transcriptionnels maîtres étroitement apparentés qui régulent les activités d'autres gènes, sont homologues et descendent probablement du même gène ancestral. [Parties (a) et (b) aimablement communiquées par Andreas Hefti, Interdepartmental Electron Microscopy (IEM), Biocentre de l'Université de Bâle. Partie (c) © Simon Fraser/Science Source. Partie (d) © Mediscan/Alamy.]

L'ascaride *Caenorhabditis elegans* a été adopté comme organisme expérimental par Sydney Brenner dans les années 1960 seulement. Le ver adulte (voir Figure 1-23c) – d'environ 1 mm de long et de 70 μm de diamètre – peut soit être hermaphrodite (un ver possédant à la fois les organes mâles et femelles capable de s'autoféconder et d'engendrer des descendants viables) soit être un mâle (capable de féconder un hermaphrodite). Ce comportement inhabituel de reproduction présente de nombreux avantages pour isoler et caractériser rapidement des mutations affectant le développement ou la fonction cellulaire. L'hermaphrodite possède précisément 959 cellules somatiques (non germinales) tandis que le mâle en possède 1 031 (voir Figure 22-26d). Ces petits nombres de cellules sont disposés quasiment de manière identique chez chaque ver et les scientifiques ont retracé la lignée de chaque cellule somatique de *C. elegans*, depuis l'œuf fécondé jusqu'au ver mature en suivant le développement des vers vivants par microscopie (voir Figure 22-26c). Comme nous l'avons appris au Chapitre 22, un grand nombre des cellules qui apparaissent au cours du développement de *C. elegans* sont destinées à mourir à la suite d'un processus appelé **mort cellulaire programmée** ou **apoptose**. Un processus similaire utilisant des protéines semblables se déroule dans de nombreuses cellules humaines et l'absence de mort cellulaire programmée contribue au développement de nombreux cancers humains.

Les planaires sont utilisées pour étudier les cellules souches et la régénération des tissus

Chez les organismes unicellulaires, les deux cellules filles ressemblent généralement (mais pas toujours) à la cellule mère. De même, chez les organismes pluricellulaires, lorsqu'un grand nombre de types de cellules se divisent, les cellules filles ressemblent beaucoup à la cellule mère. Les cellules hépatiques par exemple se divisent en cellules hépatiques avec les mêmes caractéristiques et fonctions que leur parent, comme les cellules produisant de l'insuline dans le pancréas par exemple. À l'inverse, les **cellules souches** et certaines autres cellules indifférenciées peuvent produire de multiples sortes de cellules filles différenciées. Souvent, ces cellules se divisent de telle manière que les deux cellules filles sont différentes. Une telle **division cellulaire asymétrique** est caractéristique des cellules souches et est essentielle à la création de types cellulaires différents dans le corps (voir Chapitre 22). Souvent, l'une des cellules filles ressemble à sa cellule mère par le fait qu'elle reste indifférenciée et conserve sa capacité à donner naissance à de nombreux types de cellules différenciées. L'autre cellule fille se divise de nombreuses fois et chacune de ses propres cellules filles se différencie en plusieurs types spécifiques de cellules.

La planaire *Schmidtea mediterranea* est la plus connue pour sa capacité à régénérer des individus complets – avec une tête normale – à partir de minuscules parties du corps obtenues par dissection (voir Figure 1-23e). La planaire contient des cellules souches appelées *néoblastes* qui remplacent les cellules perdues par renouvellement normal. Dans certaines parties d'un animal disséqué, après plusieurs divisions cellulaires, les néoblastes produiront tous les types cellulaires nécessaires lors de la régénération. Ces cellules souches ont offert un système expérimental puissant pour découvrir comment se forment les têtes et les queues, constituées chacune de nombreux types cellulaires (voir Chapitres 16 et 22). Les hormones qui gouvernent les cellules souches dans différentes parties du corps pour produire des types spécifiques de cellules sont similaires à celles utilisées chez les mammifères, y compris l'homme, en cours de développement (voir Chapitre 16). Par conséquent, de futures études sur la régénération de la planaire pourraient expliquer aux scientifiques comment régénérer des parties du corps humain telles qu'une main ou un œil.

Les études menées sur les poissons, les souris et d'autres organismes vertébrés contribuent à l'étude des maladies et du développement humain

Le poisson zèbre *Danio rerio* (voir Figure 1-23f) est largement utilisé pour étudier le développement et les fonctions des organes absents chez les invertébrés, en particulier le cerveau et le système nerveux central. Son temps de génération – de l'œuf fécondé jusqu'aux œufs fils fécondés – est seulement de 3 mois, ce qui est court pour un vertébré. L'œuf fécondé devient rapidement transparent, ce qui permet de voir les organes en cours de développement. De plus, l'embryon se développe rapidement : les précurseurs de tous les organes principaux apparaissent dans les 36 heures qui suivent la fécondation.

Les souris (voir Figure 1-23g) possèdent un énorme avantage sur les autres organismes expérimentaux : elles sont plus étroitement apparentées à l'homme que tout autre animal et leur étude est associée à des approches génétiques puissantes depuis de nombreuses années. Les souris et les hommes ont des structures vivantes communes depuis des millénaires, des systèmes immunitaires similaires et sont sujets à des infections par un grand nombre de pathogènes identiques. Comme nous l'avons vu, les deux organismes contiennent quasiment le même nombre de gènes et près de 99 % des gènes codant des protéines chez la souris possèdent des homologues dans le génome humain et vice versa.

En utilisant Cas9 et d'autres systèmes expérimentaux décrits au Chapitre 6, les chercheurs peuvent inactiver n'importe quel gène désiré et donc supprimer la production de la protéine qu'il code. Cette approche est abondamment utilisée pour produire des versions animales des maladies génétiques humaines, chez les souris comme chez d'autres animaux. À titre d'exemple, les personnes atteintes d'un trouble du spectre autistique présentent des mutations dans des gènes codant des protéines spécifiques qui régulent le développement de types particuliers de cellules nerveuses. Pour comprendre le rôle de ces mutations, ces gènes ont été inactivés chez la souris et plus récemment chez les macaques. Ces animaux présentent souvent des symptômes de la pathologie humaine, y compris des actions répétées telles que des soins corporels excessifs, ce qui suggère fortement que la mutation humaine joue effectivement un rôle dans le déclenchement de ce trouble. Ces approches peuvent être utiles pour découvrir le rôle de gènes spécifiques dans des tâches intellectuelles plus complexes telles que l'apprentissage et la mémorisation ou pour l'étude de virus infectant uniquement les êtres humains et les primates non humains. Une fois qu'ils disposent de modèles animaux pour une maladie humaine, les chercheurs peuvent effectuer des études approfondies sur les défauts moléculaires responsables de la maladie et tester de nouveaux traitements, ce qui permet de limiter les tests de nouveaux médicaments sur l'homme.

Les maladies génétiques humaines révèlent des aspects importants de la fonction cellulaire

Nous avons insisté sur le fait que l'analyse d'organismes mutants dépourvus d'une protéine spécifique nous renseigne sur la fonction normale du gène et de la protéine qu'il code en temps normal. Même si nous ne pouvons pas induire de mutation chez l'homme comme nous pourrions le faire chez d'autres organismes, nous pouvons étudier les mutations qui apparaissent naturellement chez les êtres humains. Un grand nombre de maladies génétiques sont provoquées par des mutations dans une protéine unique. Par conséquent, des études menées sur les êtres humains atteints de ces maladies peuvent également nous éclairer sur la fonction normale de ces protéines. Considérons par exemple la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), le type le plus courant de maladies héréditaires associées à une dégénérescence musculaire, désignées sous l'appellation collective de *dystrophies musculaires*. La DMD est un trouble provoqué par des mutations dans le gène de la dystrophine situé sur le chromosome X. Elle affecte 1 garçon sur 3 300 et conduit à une insuffisance cardiaque ou respiratoire et au décès des patients, généralement vers la fin de l'adolescence ou au début de la vingtaine.

Le premier élément pour comprendre l'origine moléculaire de cette maladie a été révélé par le clonage du gène de la dystrophine. Comme nous le verrons en détail aux Chapitres 17 et 20, la très grosse protéine codée par ce gène se fixe à d'autres protéines dans les cellules musculaires pour former un gros complexe multiprotéique. Une extrémité de la longue molécule de dystrophine se fixe aux microfilaments d'actine qui appartiennent à l'appareil contractile (voir Figure 1-14). L'autre extrémité se fixe à un complexe de protéines présent dans la membrane plasmique des cellules musculaires (voir Figure 20-41). L'assemblage multiprotéique de grande taille résultant, le complexe dystrophine-glycoprotéines (DGC) fixe la laminine – une protéine de la matrice extracellulaire – au cytosquelette présent dans les cellules musculaires et évite que la cellule musculaire ne se déchire pendant les contractions. Des mutations dans la dystrophine ou d'autres composants du DGC peuvent perturber le lien établi par l'intermédiaire du DGC entre l'extérieur et l'intérieur des cellules musculaires, entraîner une faiblesse musculaire et finalement une

détérioration du muscle et la mort du patient. La première étape pour identifier le complexe dystrophine-glycoprotéines complet impliquait le clonage du gène codant la dystrophine à l'aide d'ADN provenant d'individus sains et de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.

Des expériences de séquençage unicellulaire sans biais permettent d'identifier de nombreux types cellulaires nouveaux

Combien de types différents de cellules constituent le corps d'une souris ou d'un être humain ? Certains types de cellules peuvent remplir des fonctions très importantes, mais comme elles sont présentes en quantité minuscule dans un organe ou un tissu spécifique, leur existence même peut être ignorée !

La nouvelle technique de séquençage d'ARN provenant d'une cellule unique (Chapitre 6) permet aux chercheurs d'identifier des types cellulaires présents en faible quantité seulement. La technique identifie les ~5 000 types d'ARN messager exprimés le plus abondamment dans une cellule unique isolée. Si les chercheurs appliquent cette technique à de nombreuses cellules individuelles isolées à partir d'un tissu, ils peuvent identifier de nouveaux types cellulaires qui possèdent des ARN messagers – et donc les protéines qu'ils codent – différents de ceux des types cellulaires connus.

Dans une étude récente utilisant le séquençage de l'ARN provenant d'une cellule unique, les chercheurs ont analysé des dizaines de milliers de cellules des voies respiratoires de la souris et de l'homme pour cartographier les emplacements physiques des types cellulaires et ont créé un atlas cellulaire du tissu. À l'aide d'un programme informatique destiné à analyser la ressemblance globale entre les types d'ARNm exprimés dans chaque cellule, les chercheurs ont facilement identifié six groupes de cellules qui exprimaient chacun une population similaire d'ARNm. Ces six groupes de cellules correspondaient aux six types cellulaires bien connus présents dans la trachée – les abondantes cellules basales, cellules de Clara et cellules ciliées et les cellules touffues, neuroendocrines et calciformes, plus rares. Un type cellulaire extrêmement rare, constituant environ 1 % de la population cellulaire, présentait un profil d'ARNm radicalement différent de celui des 6 autres groupes de cellules connus. L'équipe a baptisé cette nouvelle cellule *ionocyte pulmonaire*. De manière frappante, on a découvert que les ionocytes pulmonaires exprimaient le gène *CFTR* à des concentrations supérieures à celles de tout autre type cellulaire. La protéine *CFTR* est essentielle au fonctionnement des voies respiratoires. Les mutations dans le gène *CFTR* sont responsables de la mucoviscidose chez les êtres humains. Pendant des dizaines d'années, les chercheurs et les cliniciens ont supposé que le gène *CFTR* était souvent exprimé à faible concentration dans les cellules ciliées, un type de cellules présent dans l'intégralité des voies respiratoires. D'après les nouvelles données, la majorité de la protéine *CFTR* est exprimée uniquement dans quelques cellules (Figure 1-32) dont les chercheurs ignoraient même l'existence jusqu'à présent.

Les chapitres suivants décriront de nombreuses techniques expérimentales et fourniront bien davantage de données expérimentales qui expliquent l'origine de nos connaissances sur la structure et la fonction cellulaires

Dans des chapitres ultérieurs de cet ouvrage, nous traiterons des processus cellulaires de manière bien plus détaillée. Nous commencerons (au Chapitre 2) par une discussion sur la nature chimique des éléments de construction des cellules et sur les réactions chimiques élémentaires nécessaires pour comprendre les processus macromoléculaires traités plus loin. Nous poursuivrons

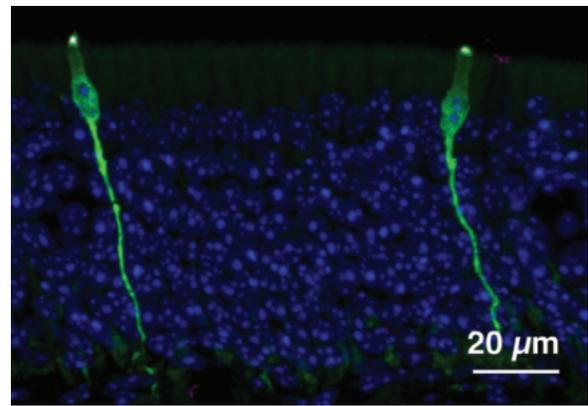
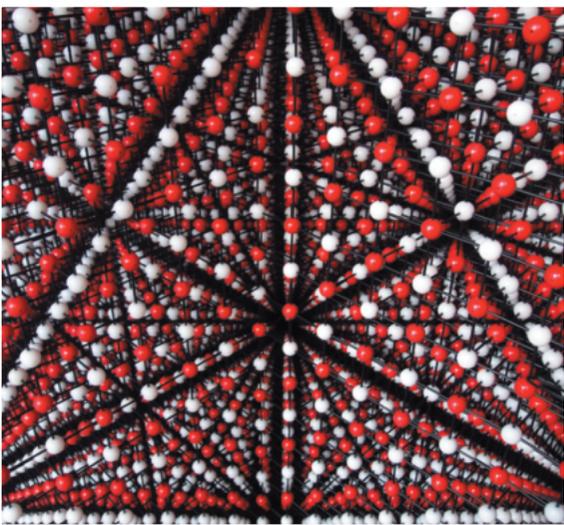


FIGURE 1-32 Un nouveau type cellulaire dans les voies respiratoires de la souris, identifié grâce au séquençage unicellulaire sans biais des ARN messagers. Les ionocytes – un type cellulaire mineur dans les voies respiratoires supérieures de la souris qui exprime la protéine *CFTR* – sont colorés en vert à l'aide d'un anticorps qui détecte une protéine exprimée uniquement dans ces cellules. Tous les noyaux des cellules sont marqués à l'aide d'un colorant bleu. En comptant le nombre de noyaux bleus dans la coupe tissulaire, on peut établir que les ionocytes représentent environ 1 % des cellules tapissant la trachée de souris (voie respiratoire). Ces cellules s'étendent à travers la couche de cellules épithéliales voisines jusqu'à la surface des voies respiratoires. Lire le texte pour savoir comment ces cellules ont été identifiées. [Republié avec l'autorisation de Nature Publishing Group, d'après D. Montoro et al., 2018. A revised airway epithelial hierarchy includes *CFTR*-expressing ionocytes. *Nature* **560**:319 ; autorisation transmise par Copyright Clearance Center, Inc.]

par la structure et la fonction des protéines (au Chapitre 3). Le Chapitre 4 traitera d'un grand nombre de techniques utilisées par les biologistes pour cultiver et fractionner les cellules et pour visualiser des protéines et structures spécifiques au sein des cellules. Le Chapitre 5 expliquera comment l'ADN est répliqué, les segments d'ADN sont copiés en ARN et les protéines sont synthétisées sur les ribosomes. Le Chapitre 6 décrira de nombreuses techniques utilisées pour étudier les gènes, l'expression des gènes et la fonction des protéines, y compris la création d'animaux avec des mutations génétiques spécifiques. La structure des gènes et des chromosomes ainsi que la régulation de l'expression des gènes seront expliquées aux Chapitres 7, 8 et 9. La structure des biomembranes sera l'objet du Chapitre 10. Le transport des ions et des petites molécules à travers les membranes sera traité au Chapitre 11. Le Chapitre 12 abordera l'énergétique cellulaire et les fonctions des mitochondries et des chloroplastes. La biogenèse des membranes, la sécrétion des protéines et la circulation des protéines – leur déplacement vers leurs destinations subcellulaires correctes – seront détaillées aux Chapitres 13 et 14. Les Chapitres 15 et 16 expliqueront les nombreux types de signaux et de récepteurs du signal utilisés par les cellules pour communiquer et réguler leurs activités. Le cytosquelette et les mouvements cellulaires seront décrits aux Chapitres 17 et 18. Le Chapitre 19 détaillera le cycle cellulaire et le mode de régulation de la division cellulaire. Les interactions entre les cellules d'une part, et entre les cellules et la matrice cellulaire d'autre part, qui permettent la formation des tissus et des organes seront l'objet du Chapitre 20. Un nouveau chapitre dans cette édition, le Chapitre 21, expliquera en détail la manière dont les cellules répondent aux changements de l'environnement – plus précisément aux changements des concentrations d'oxygène, de température, du jour et de la nuit et des concentrations de nutriments. Les derniers chapitres du livre détailleront des types importants de cellules spécialisées – les cellules souches (Chapitre 22), les neurones (Chapitre 23) et les cellules du système immunitaire (Chapitre 24). Le Chapitre 25 décrira le cancer et les nombreux types d'altérations possibles de la croissance et de la différenciation cellulaires par des mutations.

Les fondements chimiques



Un modèle de cristal de chlorure de sodium (NaCl). Cette photographie montre le modèle éclaté le plus grand jamais construit (haut de 3,1 m) d'un sel cristallin, élaboré à partir de 40 110 balles par Robert Krickl. [Dr Robert Krickl]

SOMMAIRE

- 2.1** Les liaisons covalentes et les interactions non covalentes
- 2.2** Les éléments chimiques de construction des cellules

- 2.3** Les réactions chimiques et l'équilibre chimique
- 2.4** L'énergétique biochimique

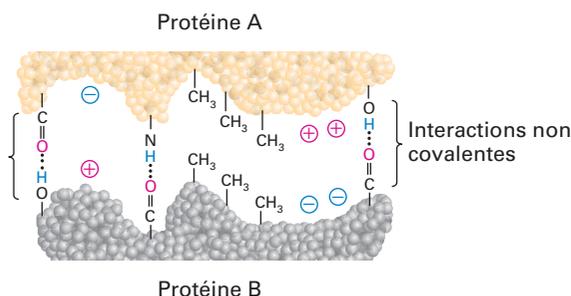
La vie d'une cellule dépend de milliers d'interactions chimiques et de réactions finement coordonnées les unes aux autres dans le temps et sous l'influence des instructions génétiques de la cellule et de son environnement. En comprenant ces interactions et ces réactions au niveau moléculaire, on peut commencer à répondre aux questions fondamentales sur la vie cellulaire : Comment une cellule extrait-elle les nutriments et l'information de son environnement ? Comment une cellule convertit-elle l'énergie stockée dans les nutriments, en travail pour le déplacement ou le métabolisme ? De quelle façon une cellule transforme-t-elle des nutriments en composants cellulaires nécessaires à sa survie ? De quelle manière une cellule transmet-elle ses informations génétiques à ses descendants et utilise-t-elle ces informations pour survivre et se développer ? Comment une cellule se lie-t-elle aux autres cellules pour former un tissu ? De quelle façon les cellules communiquent-elles les unes avec les autres, permettant ainsi le développement et la vie d'un organisme complexe ? L'un des objectifs de *Biologie moléculaire de la cellule* est de répondre à ces questions et à certaines autres sur la structure et la fonction des cellules et des organismes concernant les propriétés des molécules et des ions individuels.

Par exemple, les propriétés d'une molécule telle que l'eau contrôlent l'évolution, la structure et la fonction de toutes les cellules. Comprendre la biologie n'est pas possible sans mesurer la façon dont les propriétés de l'eau régulent la chimie de la vie. La

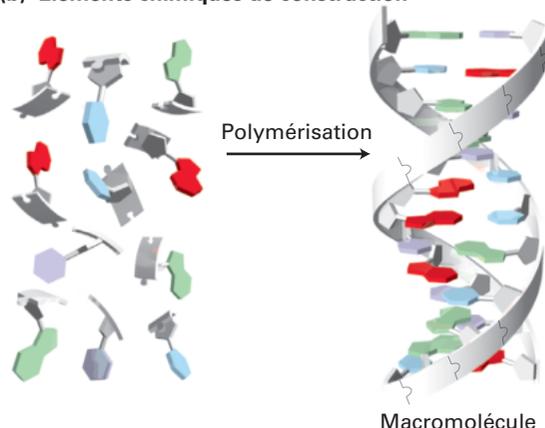
vie est apparue dans un environnement aqueux. L'eau constitue 70 à 80 % de la masse de la plupart des cellules. En réalité, l'eau est la molécule la plus abondante dans tous les systèmes biologiques. La masse restante des organismes est constituée de petites molécules et d'ions, et de combinaisons de ceux-ci en macromolécules plus grandes et assemblages macromoléculaires qui constituent la machinerie et l'architecture des cellules. Les petites molécules ont généralement des poids moléculaires inférieurs à 1 000 Daltons et comprennent les acides aminés (les éléments de construction des protéines), les nucléotides (les éléments de construction de l'ADN et de l'ARN), les lipides (les éléments de construction des biomembranes) et les sucres (les éléments de construction des glucides complexes). Les petites molécules et les ions constituent ensemble environ 7 % de la masse de la matière vivante.

De nombreuses biomolécules de la cellule (telles que les sucres) se dissolvent facilement dans l'eau. On qualifie ces molécules d'**hydrophiles** (« qui aiment l'eau »). D'autres (comme le cholestérol) sont des substances de type lipidique, grasses qui fuient l'eau. On qualifie ces molécules d'**hydrophobes** (« qui craignent l'eau »). D'autres molécules encore (telles que les phospholipides) contiennent à la fois des régions hydrophiles et des régions hydrophobes. Ces molécules sont dites **amphipathiques** ou **amphiphiles** (« qui aiment les deux »). Le fonctionnement harmonieux des cellules, des tissus et des organismes dépend

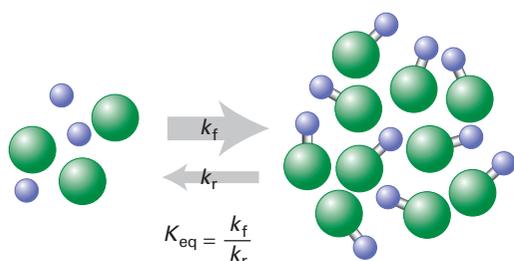
(a) Complémentarité moléculaire



(b) Éléments chimiques de construction



(c) Équilibre chimique



(d) Énergie chimique de liaison

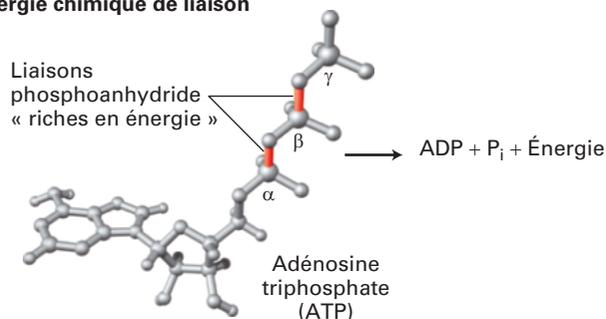


FIGURE 2-1 La chimie de la vie : quatre concepts élémentaires.

(a) La complémentarité moléculaire se trouve au cœur de toutes les interactions biomoléculaires (voir Section 2.1), comme lorsque deux protéines de formes et de propriétés chimiques complémentaires s'associent étroitement en un complexe. (b) De petites molécules servent d'éléments de construction pour des structures plus importantes (voir Section 2.2). Par exemple, pour produire la macromolécule qui transporte l'information – l'ADN – quatre éléments de construction qui sont de petits polynucléotides sont liés covalamment en longues chaînes (polymères) qui s'enroulent l'une autour de l'autre pour former la double hélice. (c) Les réactions chimiques sont réversibles et la

distribution des substances chimiques entre les composés de départ (à gauche) et les produits des réactions (à droite) dépend des constantes de vitesse des réactions directe (k_f , flèche du haut) et inverse (k_r , flèche du bas). Le rapport de ces constantes d'équilibre K_{eq} , donne une indication des quantités relatives des produits et des réactifs qui seront présents à l'équilibre (voir Section 2.3). (d) Dans de nombreux cas, la source d'énergie de ces réactions chimiques dans les cellules est l'hydrolyse de la molécule d'ATP (voir Section 2.4). Cette énergie est libérée lorsqu'une liaison phosphoanhydride hautement énergétique reliant les phosphates β et γ dans la molécule d'ATP (en rouge) est rompue par l'addition d'une molécule d'eau, formant de l'ADP et du P_i .

de toutes ces molécules, de la plus petite à la plus grande. En effet, la chimie du simple proton (H^+) peut être aussi importante pour la survie d'une cellule humaine que celle de la gigantesque molécule d'ADN (la masse de la molécule d'ADN du chromosome humain 1 correspond à $8,6 \times 10^{10}$ fois celle d'un proton !). Les interactions chimiques de toutes ces molécules, grandes et petites, avec l'eau et les unes avec les autres, définissent la nature de la vie.

Heureusement, bien que de nombreux types de biomolécules interagissent et réagissent dans des voies nombreuses et complexes pour former des cellules et des organismes fonctionnels, un nombre relativement faible de principes chimiques suffit à expliquer les réactions cellulaires au niveau moléculaire (Figure 2-1).

Tout d'abord, les molécules biologiques peuvent se fixer les unes aux autres là où leurs surfaces présentent des formes et des propriétés chimiques complémentaires – les surfaces chargées négativement avec les surfaces chargées positivement par exemple (Figure 2-1a). Deuxièmement, comme nous l'avons vu, les éléments chimiques de construction s'assemblent en macromolécules (Figure 2-1b). Troisièmement, ces assemblages sont

possibles, parce que les molécules sont capables de réagir pour former de nouveaux produits au cours de réactions chimiques qui peuvent se dérouler jusqu'à atteindre un équilibre chimique (Figure 2-1c) ou un état stationnaire. Enfin, les molécules libèrent l'énergie stockée dans leurs liaisons chimiques d'une manière contrôlée pour fournir l'énergie nécessaire au travail de la cellule (Figure 2-1d). Dans ce chapitre, nous reverrons ces principes clés que vous connaissez très bien pour certains d'entre eux, car quelques notions de chimie peuvent nous aider à mieux comprendre la biologie moléculaire de la cellule. Nous commencerons par les liaisons covalentes qui relient les atomes en molécules et les interactions non covalentes qui stabilisent les groupes d'atomes à l'intérieur des molécules ou entre celles-ci. Nous considérerons ensuite les éléments chimiques fondamentaux de construction des macromolécules et des assemblages moléculaires. Après avoir revu ces aspects de l'équilibre chimique qui sont les plus importants pour les systèmes biologiques, nous terminerons le chapitre par les principes fondamentaux d'énergie biochimique comprenant le rôle central de l'ATP (adénosine triphosphate) dans la capture et le transfert de l'énergie dans le métabolisme cellulaire.

2.1 Les liaisons covalentes et les interactions non covalentes

L'assemblage des atomes en molécules qui interagissent à leur tour les unes avec les autres sous-tend l'ensemble de la biologie. Les forces puissantes et faibles entre les atomes sont la « colle » qui maintient les molécules individuelles ensemble et permet les interactions entre des molécules différentes. Lorsque deux atomes partagent une même paire d'électrons, le résultat est une **liaison covalente** – un type de force puissante qui relie les atomes les uns aux autres en molécules. Lorsque deux atomes partagent plusieurs paires d'électrons, cela crée des liaisons covalentes multiples (par exemple des doubles ou triples liaisons). Les forces faibles des **interactions non covalentes** sont aussi importantes pour déterminer les propriétés et les fonctions des biomolécules telles que les protéines, les acides nucléiques, les glucides et les lipides. Dans cette section, nous traiterons d'abord des liaisons covalentes, puis nous envisagerons les quatre types principaux d'interactions non covalentes : les liaisons ioniques, les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et l'effet hydrophobe.

La structure électronique d'un atome détermine le nombre et la géométrie des liaisons covalentes auxquelles il peut participer

L'hydrogène, l'oxygène, le carbone, l'azote, le phosphore et le soufre sont les éléments les plus abondants dans les molécules biologiques. Ces atomes, qui existent rarement à l'état d'entités isolées, forment facilement des liaisons covalentes, en utilisant les électrons des orbitales électroniques les plus externes qui entourent leur noyau (Figure 2-2). En général, chaque type d'atome établit un nombre caractéristique de liaisons covalentes avec d'autres atomes. Ces liaisons possèdent une géométrie bien définie déterminée par la taille de l'atome et à la fois par la distribution des électrons autour du noyau et par le nombre d'électrons que l'atome peut partager. Dans certains cas, le nombre de liaisons covalentes stables qu'un atome peut établir est fixe : ainsi, le carbone forme toujours quatre liaisons covalentes. Dans d'autres cas, le nombre de liaisons covalentes stables peut varier. Par exemple, le soufre peut former deux, quatre ou encore six liaisons covalentes stables.

Tous les éléments biologiques de construction sont organisés autour de l'atome de carbone. Dans ces biomolécules

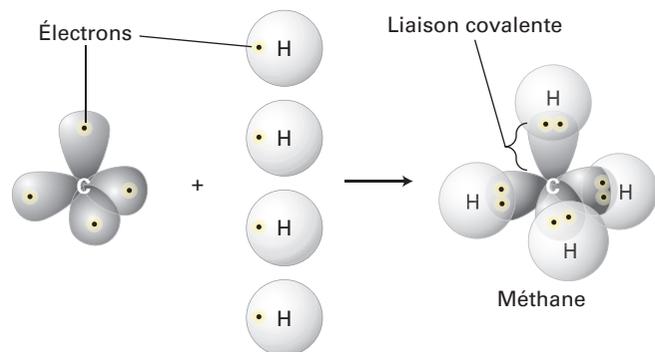
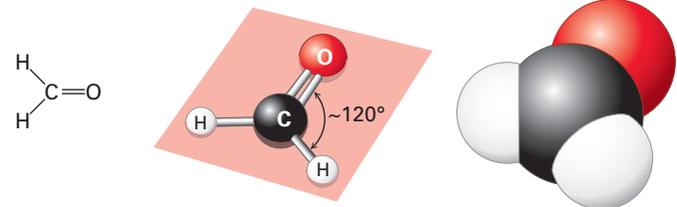


FIGURE 2-2 Les liaisons covalentes se forment grâce au partage des électrons. Les liaisons covalentes, les forces importantes qui maintiennent les atomes associés en molécules, se forment lorsque des atomes partagent les électrons de leurs orbitales électroniques les plus externes. Chaque atome forme un nombre défini de liaisons covalentes qui présente une géométrie définie.

organiques, chaque carbone se lie généralement à trois ou quatre autres atomes. [Le carbone peut également se fixer à deux autres atomes comme dans la molécule linéaire de dioxyde de carbone, CO_2 , qui possède deux doubles liaisons carbone oxygène ($\text{O}=\text{C}=\text{O}$). Toutefois, ce type d'arrangement de liaison du carbone n'existe pas dans les éléments biologiques de construction.] Comme l'illustre la Figure 2-3a pour le formaldéhyde, le carbone peut se lier à trois atomes, tous dans le même plan. L'atome de carbone forme deux liaisons simples avec deux atomes et une double liaison (deux paires partagées d'électrons) avec le troisième atome. En l'absence d'autres contraintes, les atomes réunis par une simple liaison peuvent généralement tourner librement autour de l'axe de la liaison, alors que c'est impossible autour d'une double liaison. La structure plane imposée par les doubles liaisons a une importance fondamentale pour les formes et la flexibilité des biomolécules telles que les phospholipides, les protéines et les acides nucléiques.

Le carbone peut également se lier à quatre plutôt qu'à trois atomes. Comme l'illustre le méthane (CH_4), lorsque le carbone est lié à quatre autres atomes, l'angle entre n'importe quel couple de liaisons est de $109,5^\circ$, et les positions des atomes liés représentent les quatre sommets d'un tétraèdre (Figure 2-3b). Cette géométrie définit les structures de nombreuses biomolécules. Un atome de carbone (ou n'importe quel autre atome) lié à quatre atomes ou groupements différents dans une configuration non plane est dit *asymétrique*. Les quatre atomes associés à un *atome de carbone asymétrique* selon une orientation tétraédrique

(a) Formaldéhyde



(b) Méthane

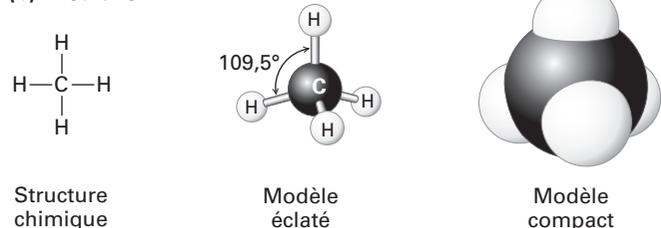


FIGURE 2-3 La géométrie des liaisons lorsque le carbone est lié covalamment à trois ou quatre autres atomes. (a) Un atome de carbone peut être lié à trois atomes, comme dans le formaldéhyde (CH_2O). Dans ce cas, les électrons disponibles du carbone participent à deux liaisons simples et à une double liaison, qui se trouvent toutes les trois dans le même plan. Au contraire des atomes liés par une liaison simple, qui peuvent généralement tourner librement autour de l'axe de la liaison, ceux reliés par une double liaison ne le peuvent pas. (b) Lorsqu'un atome de carbone forme quatre liaisons simples comme dans le méthane (CH_4), les atomes liés (tous des H dans ce cas) sont orientés dans l'espace selon une forme de tétraèdre. La représentation en lettres sur la gauche indique clairement la composition atomique de chaque molécule et la disposition de ses liaisons. Les modèles éclatés au centre illustrent l'arrangement géométrique des atomes et des liaisons, mais les diamètres des sphères représentant les atomes et leurs électrons non liés sont trop petits comparés aux longueurs réelles des liaisons. La taille des nuages électroniques dans les modèles compacts de droite représente plus fidèlement la structure en trois dimensions.

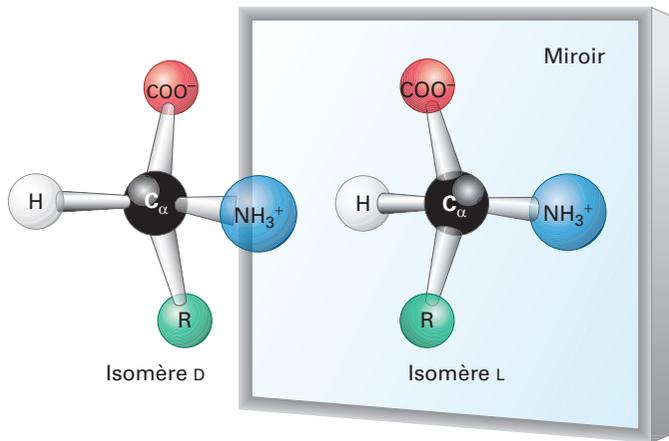


FIGURE 2-4 Des stéréoisomères. Dans les cellules, de nombreuses molécules contiennent au moins un atome de carbone asymétrique. La géométrie tétraédrique des liaisons formées par un atome de carbone asymétrique peut exister de deux manières dans l'espace tridimensionnel, produisant des molécules qui sont des images en miroir ou stéréoisomères l'une de l'autre. On voit ici la structure courante d'un acide aminé, avec son carbone asymétrique central et quatre groupements attachés, y compris le groupement R dont nous avons parlé dans la Section 2.2. Des acides aminés peuvent exister sous deux formes images en miroir, appelées L et D. Bien que les propriétés chimiques de tels stéréoisomères soient identiques, leurs activités biologiques sont distinctes. On trouve uniquement des acides aminés L dans les protéines.

peuvent être organisés dans l'espace tridimensionnel de deux manières différentes, produisant des molécules qui sont des images en miroir l'une de l'autre, une propriété appelée *chiralité* (« orientation latérale » du grec *cheir* qui signifie « main ») (Figure 2-4). Ces molécules sont qualifiées d'*isomères optiques* ou *stéréoisomères*. Dans les cellules, de nombreuses molécules contiennent au moins un atome de carbone asymétrique souvent appelé atome de *carbone chiral*. Les différents stéréoisomères d'une molécule exercent généralement des activités biologiques totalement différentes en raison de la disposition des atomes dans leur structure et donc, de leur capacité à interagir avec d'autres molécules.

 Certains médicaments sont des mélanges de stéréoisomères d'une petite molécule dont un seul stéréoisomère possède l'activité biologique recherchée, par exemple l'inhibition de l'activité d'une molécule spécifique de protéine. Malheureusement, le stéréoisomère qui possède l'activité biologique recherchée comme celui sans activité biologique peuvent tous deux avoir des effets indésirables potentiellement préjudiciables. L'utilisation d'un stéréoisomère pur synthétisé chimiquement à la place du mélange permet de fabriquer un médicament plus puissant avec des effets secondaires réduits. Par exemple, un stéréoisomère du médicament antidépresseur *citalopram* (Celexa) est 170 fois plus puissant que l'autre. Certains stéréoisomères ont des activités extrêmement différentes. Le Darvon est un analgésique alors que son stéréoisomère, le Novrad (*Darvon* écrit à l'envers), est un antitussif. L'un des stéréoisomères de la kétamine est un anesthésique tandis que l'autre provoque des hallucinations. ■

Le nombre typique de liaisons covalentes formées par des atomes courants dans les biomolécules est indiqué dans le Tableau 2-1. Un atome d'hydrogène établit une seule liaison covalente. Un atome d'oxygène forme généralement deux liaisons covalentes seulement, mais possède deux paires supplémentaires

TABLEAU 2-1 • Les propriétés de liaison des atomes les plus abondants dans les biomolécules

Atome et électrons périphériques	Nombre habituel de liaisons covalentes	Géométrie type de la liaison
H	1	
	2	
	2, 4 ou 6	
	3 ou 4	
	5	
	4	

d'électrons (indiquées par les points dans le tableau) qui peuvent participer à des interactions non covalentes. Ces électrons supplémentaires qui ne sont pas mis en commun dans une liaison covalente sont également appelés électrons *non liants*. Comme nous le verrons dans des chapitres ultérieurs, les électrons non liants peuvent jouer des rôles importants dans les réactions chimiques entre les biomolécules. Un atome de soufre forme deux liaisons covalentes dans le sulfure d'hydrogène (H₂S), mais peut également former six liaisons covalentes dans l'acide sulfurique (H₂SO₄) et ses dérivés soufrés. L'azote et le phosphore ont chacun cinq électrons à partager. Dans l'ammoniac (NH₃), l'atome d'azote forme trois liaisons covalentes. La paire d'électrons présente autour de l'atome qui n'est pas impliquée dans une liaison covalente peut prendre part à des interactions non covalentes. Dans l'ion ammonium (NH₄⁺), l'atome d'azote forme quatre liaisons covalentes qui présentent une géométrie tétraédrique. Un atome de phosphore forme souvent cinq liaisons covalentes, comme dans l'acide phosphorique (H₃PO₄) et ses dérivés phosphatés, qui constituent le squelette des acides nucléiques. Les groupements phosphate liés covalamment aux protéines jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'activité de nombreuses protéines et la molécule centrale de l'énergie cellulaire, l'ATP, contient trois groupements phosphate (voir Section 2.4). Le Tableau 2-2 fournit un résumé des liaisons covalentes et groupements fonctionnels courants qui confèrent des propriétés chimiques spécifiques aux molécules auxquelles ils appartiennent.

Les liaisons covalentes ne sont pas toutes équivalentes : les électrons peuvent être partagés de manière égale ou inégale à l'intérieur des liaisons covalentes

L'ampleur de la capacité d'un atome à attirer un électron s'appelle son *électronégativité*. Dans une liaison entre des atomes présentant une électronégativité identique ou similaire, les électrons impliqués dans la liaison sont partagés équitablement entre les deux atomes, comme dans le cas de la plupart des liaisons simples carbone-carbone (C—C) et des liaisons simples carbone-hydrogène (C—H). On qualifie ces liaisons de **non polaires**. Dans de nombreuses molécules cependant, les atomes

TABLEAU 2-2 • Des liaisons et des groupements fonctionnels courants dans les biomolécules

Groupements fonctionnels			
—OH Hydroxyle (alcool)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{—C—R} \end{array}$ Acyle (triacylglycérol)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{—C—} \end{array}$ Carbonyle (cétone)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{—C—O}^- \end{array}$ Carboxyle (acide carboxylique)
—SH Sulfhydre (Thiol)	—NH ₂ ou —NH ₃ ⁺ Amine (amines)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{—O—P—O}^- \\ \\ \text{O}^- \end{array}$ Phosphate (molécule phosphorylée)	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{—O—P—O—P—O}^- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$ Pyrophosphate (diphosphate)
Liaisons			
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{—C—O—C—} \\ \quad \end{array}$ Ester	$\begin{array}{c} \quad \\ \text{—C—O—C—} \\ \quad \end{array}$ Éther	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{—N—C—} \\ \end{array}$ Amide	

liés covalamment partageant des électrons possèdent des électro-négativités différentes qui se traduisent par un partage inégal des électrons. La liaison entre des atomes qui partagent des électrons de manière inégale est dite **polaire**.

Une extrémité d'une liaison polaire possède une charge négative partielle (δ^-), et l'autre extrémité, une charge positive partielle (δ^+). Dans une liaison O—H par exemple, l'atome d'oxygène est plus électronégatif que l'atome d'hydrogène. Par conséquent, les électrons formant la liaison covalente passent plus de temps autour de l'atome d'oxygène qu'autour de l'hydrogène. De ce fait, la liaison O—H possède un **dipôle électrique**, une charge positive séparée d'une charge égale, mais opposée (négative). L'ampleur de la charge δ^- sur l'atome d'oxygène d'un dipôle O—H correspond environ à 25 % de celle d'un électron. Il y a une charge δ^+ équivalente et opposée sur l'atome de H.

L'une des mesures courantes de l'amplitude de la séparation des charges ou force d'un dipôle s'appelle le **moment dipolaire** μ . Dans une liaison chimique, le moment dipolaire est le produit de la charge partielle sur chaque atome par la distance entre les deux atomes. De nombreuses molécules possèdent plusieurs dipôles. Dans ce cas, l'amplitude de la séparation de charge dans la molécule considérée dans son ensemble – le moment dipolaire de la molécule – dépend en partie des moments dipolaires de toutes ses liaisons chimiques individuelles et en partie de la géométrie de la molécule (les orientations relatives des moments dipolaires des liaisons individuelles).

Considérons l'exemple de l'eau (H₂O). Une molécule d'eau possède deux liaisons O—H et donc deux moments dipolaires individuels de liaison. Si l'eau était une molécule linéaire avec les deux liaisons présentes de part et d'autre exactement de l'atome de O, les deux dipôles à chaque extrémité de la molécule auraient une intensité identique, mais seraient orientés en sens inverse. Les deux moments dipolaires s'annuleraient mutuellement et le moment dipolaire de la molécule considérée dans son ensemble serait égal à zéro. Cependant, l'eau est une molécule

en forme de V, avec les dipôles individuels de ces deux liaisons O—H pointant tous deux vers l'oxygène. Une extrémité de la molécule d'eau (l'extrémité qui porte l'atome d'oxygène) possède une charge négative partielle et l'autre extrémité (celle qui porte les deux atomes d'hydrogène), une charge positive partielle. Par conséquent, la molécule considérée dans son ensemble est un dipôle avec un moment dipolaire bien défini (Figure 2-5). Ce moment dipolaire et les propriétés électroniques des atomes d'oxygène et d'hydrogène permettent à l'eau de former des interactions électrostatiques non covalentes avec d'autres molécules d'eau ou avec des molécules d'une autre sorte. Ces interactions jouent un rôle critique dans presque toutes les interactions biochimiques dans les cellules et les organismes, comme nous le verrons bientôt.

La double liaison O=P dans H₃PO₄ est un autre exemple important de polarité. Dans la structure de H₃PO₄ figurant en haut de la page suivante, les lignes représentent les liaisons

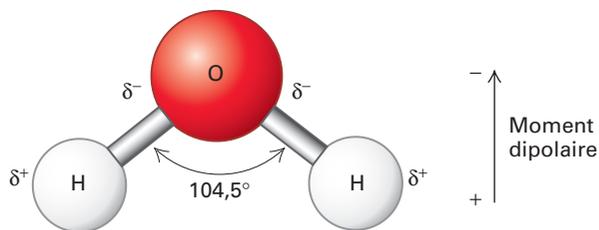
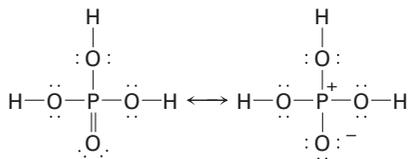


FIGURE 2-5 La nature dipolaire d'une molécule d'eau. Le symbole δ représente une charge partielle (une charge plus faible que celle d'un électron ou d'un proton). En raison de la différence d'électro-négativité entre H et O, chacune des liaisons H—O polaires dans l'eau possède un dipôle. Les tailles et orientations des dipôles de chacune des liaisons déterminent la distance et l'importance de la séparation des charges nettes, ou moment dipolaire, de la molécule.

simples et doubles et les électrons non liants sont représentés sous la forme de paires de points (chaque point représente un électron) :



En raison de la polarité de la double liaison O=P, H₃PO₄ peut également être représenté par la structure de droite, dans laquelle l'un des électrons provenant de la double liaison P=O reste davantage lié à l'atome de O, ce qui lui donne une charge négative et laisse l'atome P avec une charge positive. Ces charges sont importantes dans les interactions non covalentes. Aucun de ces deux modèles ne décrit exactement l'état électronique de H₃PO₄. La structure véritable peut être considérée comme un intermédiaire ou un hybride entre ces deux représentations comme l'indique la double flèche qui les sépare. De telles structures intermédiaires sont qualifiées d'*hybrides de résonance*.

Les liaisons covalentes sont bien plus solides et bien plus stables que les interactions non covalentes

On considère que les liaisons covalentes sont solides, car l'énergie nécessaire pour les rompre est bien supérieure à l'énergie thermique disponible à la température ambiante (25 °C) ou à la température du corps (37 °C). Par conséquent, elles sont stables à ces températures. Par exemple, l'énergie thermique disponible à 25 °C est d'environ 0,6 kilocalorie par mole (kcal/mol), tandis que l'énergie nécessaire pour rompre la liaison C—C dans l'éthane est environ 140 fois supérieure (Figure 2-6). Par conséquent, à température ambiante (25 °C), moins de 1 molécule sur 10¹² est rompue en une paire de molécules CH₃ contenant chacune un électron non liant et non apparié (que l'on appelle un *radical*).

L'énergie contenue dans les liaisons covalentes simples dans les molécules biologiques est similaire à l'énergie de la liaison C—C dans l'éthane. Comme il y a davantage d'électrons partagés entre les atomes appartenant à des doubles liaisons, leur rupture demande plus d'énergie que celle des simples liaisons. Par exemple, il faut 84 kcal/mol pour rompre une simple liaison C—O, mais 170 kcal/mol pour rompre une double liaison C=O. Les doubles liaisons les plus courantes dans les molécules biologiques sont C=O, C=N, C=C et P=O.

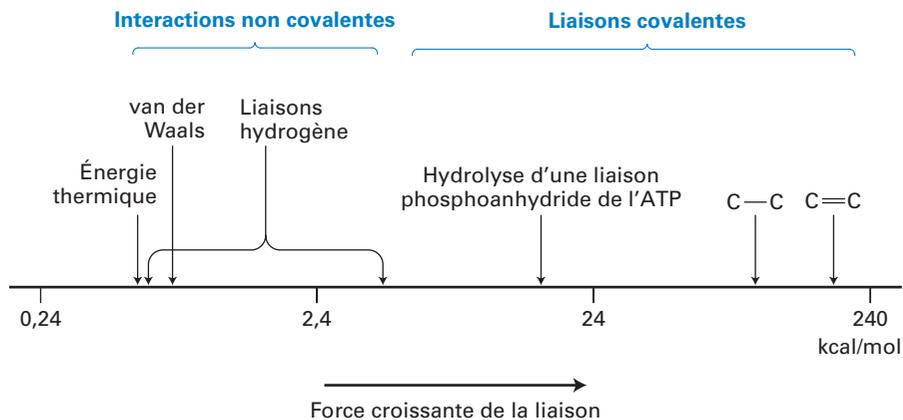
À l'inverse, l'énergie nécessaire pour rompre des interactions non covalentes est seulement de 1 à 5 kcal/mol, soit nettement moins que les énergies des liaisons covalentes (voir Figure 2-6). En effet, les interactions non covalentes sont suffisamment faibles pour être constamment formées et rompues à température ambiante. Bien que ces interactions faibles aient une existence transitoire aux températures physiologiques (25 à 37 °C), de multiples interactions non covalentes peuvent, comme nous le verrons, agir ensemble pour produire des associations très stables et spécifiques entre différentes parties d'une grande molécule ou entre différentes macromolécules. Les interactions protéine-protéine et protéine-acide nucléique sont de bons exemples de ce type d'interactions non covalentes. Nous allons voir ci-dessous les quatre principaux types d'interactions non covalentes et considérer leur rôle dans la liaison des biomolécules les unes aux autres ou à d'autres molécules.

Les liaisons ioniques sont des interactions non covalentes formées par l'attraction électrostatique entre des ions de charges opposées

Les liaisons ioniques (également appelées *interactions ioniques*) résultent de l'attraction d'un ion chargé positivement – un *cation* – et d'un ion chargé négativement – un *anion*. Dans le chlorure de sodium (NaCl) par exemple, l'électron de liaison fourni par l'atome de sodium est entièrement transféré à l'atome de chlore (Figure 2-7a). Au contraire des liaisons covalentes, les interactions ioniques n'ont pas d'orientation géométrique fixe ou spécifique, car le champ électrostatique autour d'un ion – son attraction pour une charge opposée – est uniforme dans toutes les directions. Dans le NaCl solide, les ions de charges opposées sont étroitement empaquetés suivant une organisation alternée, formant un réseau cristallin hautement ordonné typique des cristaux de sel (Figure 2-7b et figure au début de ce chapitre). L'énergie nécessaire pour rompre une interaction ionique dépend de la distance entre les ions et des propriétés électriques de l'environnement de ces ions.

Lorsque des sels solides se dissolvent dans l'eau, les ions se séparent les uns des autres et sont stabilisés par leurs interactions avec les molécules d'eau. Dans des solutions aqueuses, les ions simples ayant une importance biologique tels que Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ et Cl⁻, sont *hydratés*, c'est-à-dire entourés d'une couche stable de molécules d'eau maintenue en place par des interactions ioniques entre l'ion au centre et les extrémités de charges opposées des molécules d'eau, qui sont des dipôles (Figure 2-7c).

FIGURE 2-6 Les énergies relatives des liaisons covalentes et des interactions non covalentes. Les énergies des liaisons sont définies comme l'énergie nécessaire pour rompre un type donné de liaison. On voit ici les énergies nécessaires pour rompre différentes liaisons, indiquées sur une échelle logarithmique. Les liaisons covalentes, y compris les liaisons carbone-carbone simples (C—C) et doubles (C=C) sont 10 à 100 fois plus fortes que les interactions non covalentes. Celles-ci sont légèrement supérieures à l'énergie thermique de l'environnement à température ambiante (25 °C). De nombreux processus biologiques sont couplés à la libération d'énergie produite par l'hydrolyse d'une liaison phosphoanhydride dans l'ATP.



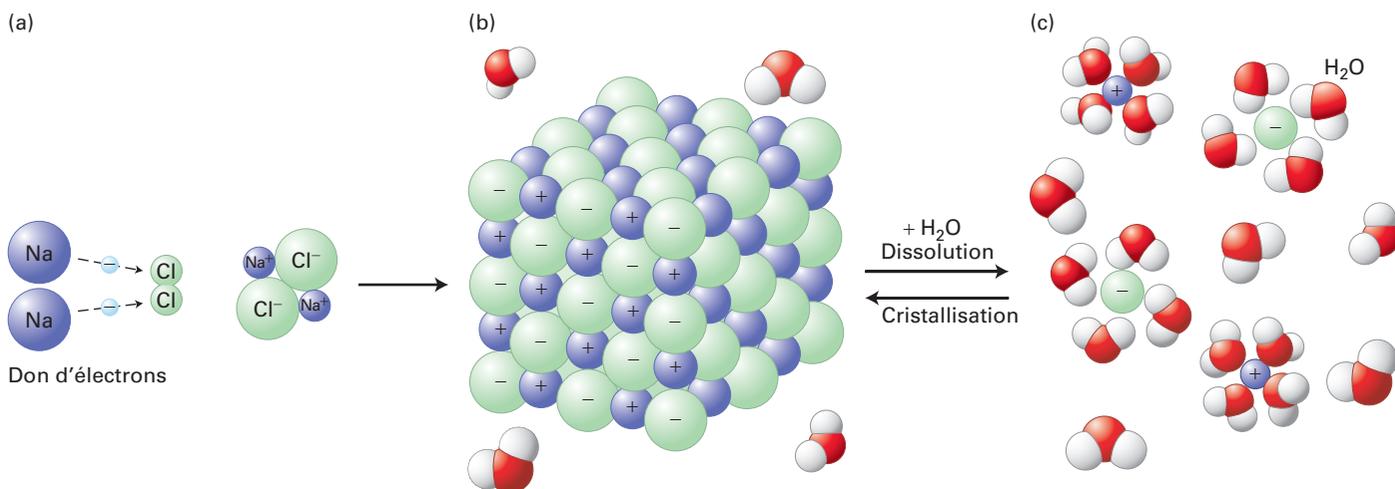


FIGURE 2-7 Les interactions électrostatiques des ions de charges opposées du sel (NaCl) sous forme de cristaux et en solution aqueuse. (a) Dans le sel de table sous forme de cristal, les atomes de sodium sont des ions chargés positivement (Na⁺) en raison de la perte d'un électron chacun, tandis que les atomes de chlorure sont chargés négativement (Cl⁻) en gagnant chacun un électron. (b) Sous forme solide, les composés ioniques constituent des assemblages parfaitement ordonnés, ou cristaux, d'ions étroitement empacés dans lesquels les ions chargés positivement et négativement s'équilibrent

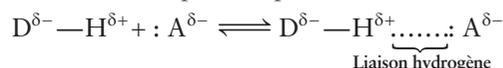
mutuellement. (c) Lorsque les cristaux sont dissous dans l'eau, les ions se séparent et leurs charges, qui ne sont désormais plus équilibrées par des ions immédiatement adjacents de charges opposées, sont stabilisées par des interactions avec l'eau polaire. Les molécules d'eau et les ions sont maintenus ensemble par des interactions électrostatiques entre les charges présentes sur l'ion et les charges partielles présentes sur les atomes d'oxygène et d'hydrogène de l'eau. En solution aqueuse, tous les ions sont entourés d'une coque d'hydratation de molécules d'eau.

De l'énergie est libérée lorsque des ions se fixent étroitement aux molécules d'eau et se répandent dans une solution aqueuse en raison de l'augmentation du désordre ou entropie (voir Section 2.4). La plupart des composés ioniques se dissolvent facilement dans l'eau, parce que cette énergie d'hydratation est supérieure à l'énergie de réseau qui stabilise la structure cristalline. Tout ou partie de la couche de solvatation aqueuse doit être retirée des ions lorsqu'ils interagissent directement avec les protéines. Par exemple, l'eau d'hydratation est perdue lorsque des ions passent à travers des pores protéiques dans la membrane cellulaire pendant la conduction nerveuse. La force relative de l'interaction entre deux ions de charges opposées, A⁻ et C⁺, dépend de la concentration d'autres ions dans une solution. Plus la concentration des autres ions (p. ex., Na⁺ et Cl⁻) est élevée, plus il y a d'opportunités pour A⁻ et C⁺ de participer à des interactions ioniques avec ces autres ions et donc plus l'énergie nécessaire pour rompre l'interaction entre A⁻ et C⁺ est faible. Par conséquent, augmenter les concentrations des sels tels que NaCl dans une solution de molécules biologiques peut affaiblir, voire rompre les interactions maintenant les biomolécules ensemble. Ce principe peut être exploité pour séparer les mélanges complexes de molécules en interaction, telles que les protéines, en leurs composants individuels purs.

Les liaisons hydrogène sont des interactions non covalentes qui déterminent les propriétés de l'eau et la solubilité des molécules non chargées dans l'eau

Une **liaison hydrogène** est l'interaction d'un atome d'hydrogène avec une charge positive partielle dans un dipôle tel que l'eau avec les électrons non appariés provenant d'un autre atome, appartenant à la même molécule ou à une molécule différente. Normalement, un atome d'hydrogène forme une liaison covalente avec un seul autre atome. Cependant, un atome d'hydrogène lié covalamment à un atome donneur électronégatif D peut

former une association faible supplémentaire, la liaison hydrogène, avec un atome accepteur A, qui doit posséder une paire d'électrons non liants disponibles pour l'interaction :



La liaison covalente D—H serait un peu plus longue s'il n'y avait pas de liaison hydrogène, car l'accepteur éloigne l'hydrogène du donneur. L'une des caractéristiques importantes de toutes les liaisons hydrogène est le fait d'imposer une orientation. Dans les liaisons hydrogène les plus fortes, l'atome donneur, qui est l'atome d'hydrogène, et l'atome accepteur sont alignés. Les liaisons hydrogène non linéaires sont plus faibles que les liaisons linéaires. Pourtant, de multiples liaisons hydrogène non linéaires aident à stabiliser les structures tridimensionnelles de nombreuses protéines.

Les liaisons hydrogène sont à la fois plus longues et plus faibles que les liaisons covalentes établies entre les mêmes atomes. Dans l'eau par exemple, la distance entre les noyaux des atomes d'hydrogène et d'oxygène formant une liaison hydrogène reliant deux molécules d'eau adjacentes est d'environ 0,27 nm, soit près de deux fois la longueur des liaisons covalentes O—H dans une molécule d'eau isolée (Figure 2-8a). La force d'une liaison hydrogène entre des molécules d'eau (approximativement 5 kcal/mol) est bien plus faible que celle d'une liaison covalente O—H (environ 110 kcal/mol), même si elle est nettement supérieure à celle de nombreuses autres liaisons hydrogène dans les molécules biologiques (1 à 2 kcal/mol). Les multiples liaisons hydrogène entre des molécules d'eau expliquent un grand nombre des propriétés fondamentales de l'eau, y compris ses points de fusion et d'ébullition inhabituellement élevés et sa capacité à dissoudre de nombreuses autres molécules.

La solubilité des substances non chargées dans un environnement aqueux dépend largement de leur capacité à établir des liaisons hydrogène avec l'eau. Par exemple, le groupement hydroxyle (—OH) dans les alcools (—CH₂OH) et le groupement amine

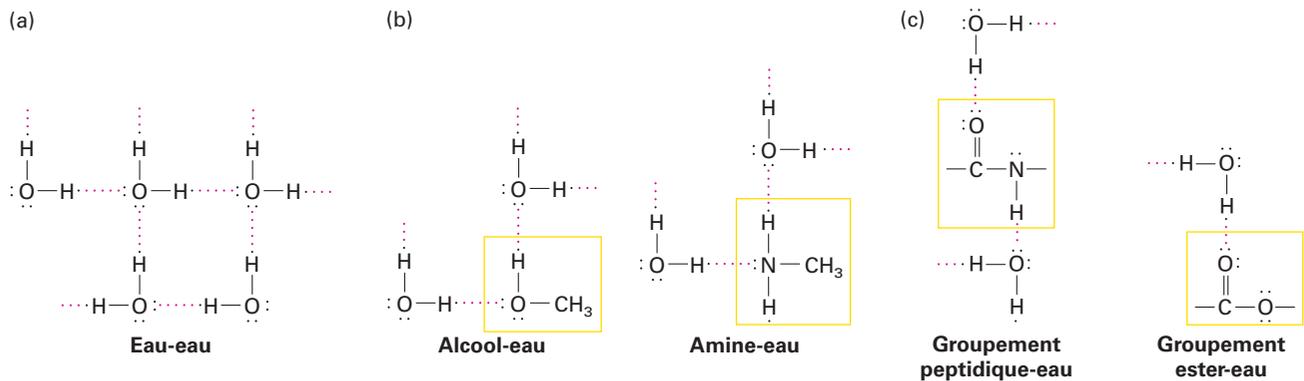


FIGURE 2-8 La formation de liaisons hydrogène des molécules d'eau entre elles et avec d'autres composés. Chaque paire d'électrons externes non liés dans un atome d'oxygène ou d'azote peut accepter un atome d'hydrogène au travers d'une liaison hydrogène. Les groupements hydroxyle et amine peuvent également former des liaisons hydrogène avec l'eau. (a) Dans l'eau liquide, chaque molécule d'eau forme des liaisons hydrogène transitoires avec plusieurs autres

molécules d'eau, créant ainsi un réseau dynamique de molécules liées par des liaisons hydrogène. (b) L'eau peut également former des liaisons hydrogène avec des alcools et des amines, ce qui explique la solubilité élevée de ces composés. (c) Le groupe ment peptidique et le groupe ment ester qui sont présents dans de nombreuses molécules participent fréquemment à des liaisons hydrogène avec l'eau ou avec des groupements polaires appartenant à d'autres molécules.

(—NH₂) dans les amines (—CH₂NH₂) peuvent former plusieurs liaisons hydrogène avec l'eau, ce qui permet à ces molécules de se dissoudre dans l'eau à des concentrations élevées (Figure 2-8b). En général, les molécules possédant des liaisons polaires qui établissent facilement des liaisons hydrogène avec l'eau, de même que des molécules et des ions chargés qui interagissent avec le dipôle dans l'eau, peuvent facilement se dissoudre dans l'eau, c'est-à-dire qu'ils sont hydrophiles. Outre des groupements hydroxyle et amine, de nombreuses molécules biologiques contiennent des groupements peptidiques et ester qui forment des liaisons hydrogène avec l'eau par le biais d'électrons non liés par ailleurs, présents sur les oxygènes de leurs carbonyles (Figure 2-8c). La cristallographie aux rayons X associée à l'analyse informatique permet une description précise de la distribution des électrons non liés les plus externes des atomes capables de participer à des liaisons hydrogène ainsi que des électrons impliqués dans des liaisons covalentes, comme l'illustre la Figure 2-9.

Les interactions de van der Waals sont des interactions attractives faibles créées par des dipôles transitoires

Lorsque deux atomes, quels qu'ils soient, s'approchent l'un de l'autre, ils créent une force d'attraction faible appelée **interaction de van der Waals**. Ces interactions résultent de fluctuations aléatoires transitoires dans la distribution des électrons de n'importe quel atome. Celles-ci donnent lieu à une distribution inégale transitoire des électrons, ce qui crée un dipôle temporaire. Si deux atomes liés non covalamment sont suffisamment proches l'un de l'autre, les électrons d'un atome perturbent les électrons de l'autre. Cette perturbation crée un dipôle transitoire dans le second atome et les deux dipôles s'attirent mutuellement faiblement (Figure 2-10). De même, une liaison covalente polaire dans une molécule attire un dipôle d'orientation inverse dans une autre molécule.

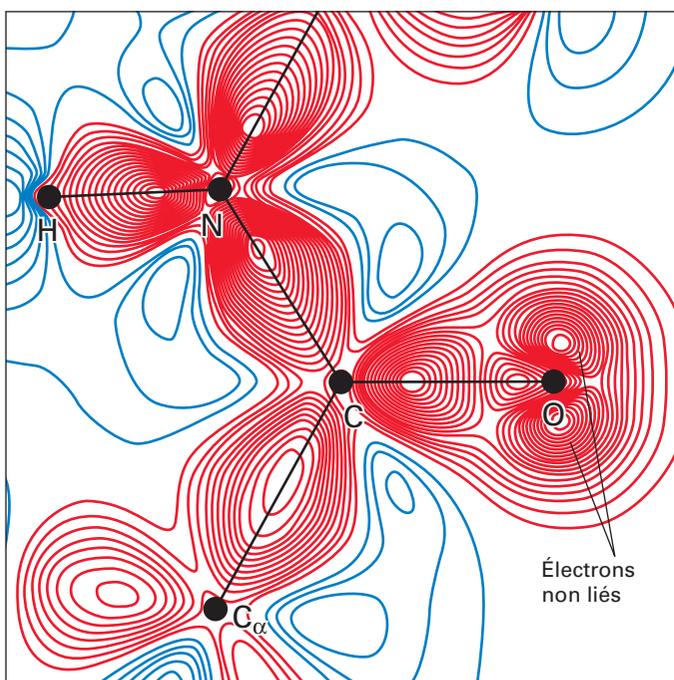


FIGURE 2-9 La distribution des électrons impliqués dans les liaisons et des électrons externes libres dans le groupe ment peptidique. Nous voyons ici une liaison peptidique reliant deux acides aminés dans une protéine appelée *crambine*. Aucune protéine n'a été mieux caractérisée structurellement que la crambine. Les lignes noires symbolisent les liaisons covalentes entre les atomes. Les lignes rouges (négatives) et bleues (positives) représentent les contours des charges déterminés par cristallographie aux rayons X et par des méthodes informatiques. Plus le nombre de lignes de contour est élevé, plus la charge est importante. La densité élevée des lignes rouges de contour entre atomes représente les liaisons covalentes (paires d'électrons partagées). Les deux groupes de lignes rouges de contour provenant de l'oxygène (O) qui ne sont pas impliquées dans une liaison covalente (ligne noire) représentent les deux paires d'électrons libres de l'oxygène qui sont disponibles pour participer à des liaisons hydrogène. La densité élevée des lignes bleues de contour près de l'atome d'hydrogène (H) lié à un atome d'azote (N) représente une charge positive partielle, ce qui indique que ce H peut participer à la formation d'une liaison hydrogène. [D'après Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 2000, **97**(7):3171–3176, Fig. 3A. Accurate protein crystallography at ultra-high resolution: Valence electron distribution in crambin, par Christian Jelsch et al., copyright (2000) National Academy of Sciences, États-Unis.]

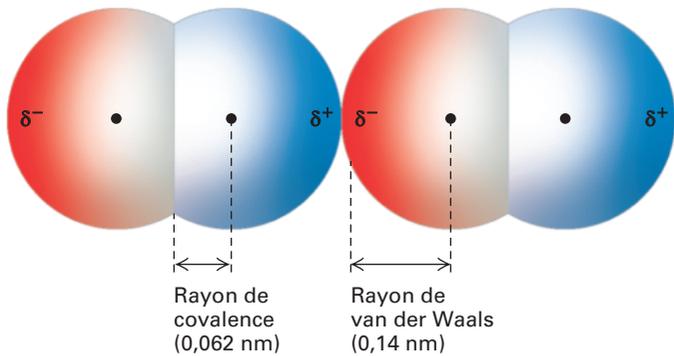


FIGURE 2-10 Deux molécules d'oxygène en contact de van der Waals. Dans ce modèle, le rouge indique les charges négatives et le bleu, les charges positives. Les dipôles transitoires dans les nuages électroniques de tous les atomes donnent lieu à des forces attractives faibles, appelées *interactions de van der Waals*. Chaque type d'atome possède un rayon de van der Waals caractéristique qui correspond à la distance à laquelle les interactions de van der Waals avec les autres atomes sont optimales. Puisque des atomes se repoussent mutuellement lorsqu'ils sont si proches que leurs électrons externes se chevauchent, le rayon de van der Waals est une mesure de la taille du nuage électronique entourant un atome. Le rayon de covalence indiqué ici correspond à la double liaison O=O. Le rayon de covalence de l'oxygène dans une simple liaison est légèrement supérieur.

Les interactions de van der Waals impliquant des dipôles transitoires ou des dipôles permanents, existent dans tous les types de molécules, qu'elles soient polaires ou non polaires. Les interactions de van der Waals sont en particulier responsables de la cohésion entre des molécules non polaires telles que l'heptane, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$, incapables de former des liaisons hydrogène ou des interactions ioniques l'une avec l'autre. La force des interactions de van der Waals diminue rapidement avec la distance. Par conséquent, ces interactions non covalentes peuvent se former uniquement lorsque les atomes sont suffisamment proches l'un de l'autre. Cependant, si les atomes sont trop proches l'un de l'autre, les charges négatives de leurs électrons créent une force de répulsion. Lorsque l'attraction de van der Waals entre deux atomes est égale à la répulsion entre leurs deux nuages électroniques, on dit que les atomes sont au contact de van der Waals. La force d'une interaction de van der Waals est voisine de 1 kcal/mol. Elle est donc plus faible que des liaisons hydrogène typiques et seulement légèrement plus élevée que l'énergie thermique moyenne des molécules à 25 °C. Par conséquent, de multiples interactions de van der Waals, une interaction de van der Waals avec d'autres interactions covalentes ou les deux sont nécessaires pour former des interactions de van der Waals – des attractions stables avec un intermédiaire au sein et entre les molécules.

L'effet hydrophobe provoque l'adhérence des molécules non polaires entre elles

Les molécules non polaires ne contiennent pas de groupements chargés, ne possèdent pas de moments dipolaires et ne sont pas non plus hydratées. C'est pourquoi elles sont insolubles ou presque insolubles dans l'eau, c'est-à-dire qu'elles sont hydrophobes. Les liaisons covalentes entre deux atomes de carbone et entre les atomes de carbone et d'hydrogène sont les liaisons non polaires les plus courantes dans les systèmes biologiques. Les **hydrocarbures** – des molécules constituées exclusivement de carbone et d'hydrogène – sont quasiment insolubles dans l'eau. Les triacylglycérols de grande taille (également appelés triglycérides)

qui constituent les graisses animales et huiles végétales sont également pratiquement insolubles dans l'eau. Comme nous le verrons plus tard, la majeure partie de ces molécules sont constituées de longues chaînes hydrocarbonées. Après avoir été mélangés dans l'eau, les triacylglycérols forment une phase séparée. La séparation de l'huile et du vinaigre à base d'eau dans une vinaigrette est un exemple qui nous est familier.

Les molécules non polaires ou les parties non polaires des molécules ont tendance à s'agréger dans l'eau en raison d'un phénomène appelé **effet hydrophobe**. Comme les molécules d'eau ne peuvent établir de liaison hydrogène avec des substances non polaires, elles tendent à former des cages relativement rigides en forme de pentagones ou d'hexagones autour des molécules non polaires, associées par des liaisons hydrogène (Figure 2-11, à gauche). Cet état est énergiquement défavorable, car il abaisse l'entropie, c'est-à-dire le désordre, de la population de molécules d'eau. (Le rôle de l'entropie dans les systèmes chimiques sera traité dans la Section 2.4.) Si des molécules non polaires dans un environnement aqueux s'agrégent avec leurs surfaces hydrophobes en face l'une de l'autre, la surface hydrophobe nette exposée à l'eau est réduite (Figure 2-11, à droite). Par conséquent, il faut moins d'eau pour former les cages entourant les molécules non polaires. L'entropie augmente par rapport à celle de l'état non agrégé et on atteint un état plus favorable énergiquement. Dans un sens, l'eau incite les molécules non polaires à s'agréger. Plutôt que la création d'une force d'attraction comme dans les liaisons hydrogène, l'effet hydrophobe consiste à éviter un état instable – c'est-à-dire des cages d'eau de grande taille autour de molécules non polaires individuelles.

Les molécules non polaires peuvent également s'associer, quoique faiblement, grâce à des interactions de van der Waals. Le résultat net de l'effet hydrophobe et des interactions de van der Waals est une très forte tendance des molécules hydrophobes dans l'eau à interagir les unes avec les autres plutôt qu'avec l'eau. On peut résumer ceci en disant que *les éléments se dissolvent dans ce qui leur ressemble*. Les molécules polaires se dissolvent

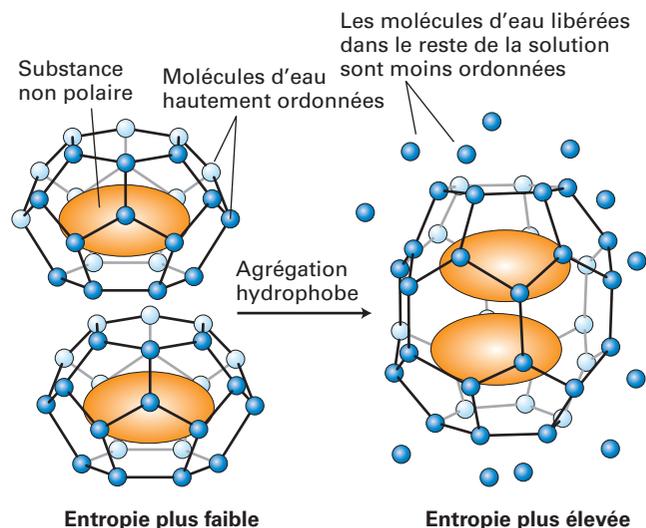


FIGURE 2-11 Une représentation schématique de l'effet hydrophobe. Des cages de molécules d'eau se forment autour des molécules non polaires en solution. Ces molécules d'eau en cage sont plus ordonnées que les molécules d'eau dans le liquide environnant. L'agrégation de molécules non polaires réduit le nombre de molécules d'eau impliquées dans la formation des cages hautement ordonnées, ce qui se traduit par une entropie plus élevée, plus favorable énergiquement (à droite) que l'état non agrégé (à gauche).

dans des solvants polaires tels que l'eau ; les molécules non polaires se dissolvent dans des solvants non polaires tels que l'hexane.

A Le cholestérol est une molécule hydrophobe bien connue (voir Section 2.2). Le cholestérol, les triglycérides et d'autres molécules faiblement solubles dans l'eau s'appellent des lipides. Au contraire des molécules hydrophiles telles que le glucose ou les acides aminés, les lipides ne se dissolvent pas facilement dans la partie liquide du sang, le système circulatoire aqueux qui transporte les molécules et les cellules dans le corps. Au lieu de cela, les lipides tels que le cholestérol doivent être véhiculés par des transporteurs hydrophiles particuliers appelés *lipoprotéines*, qui peuvent eux-mêmes se dissoudre dans le sang et être transportés dans l'ensemble du corps. Des centaines voire des milliers de lipides peuvent être empaquetés au centre, ou au cœur de chaque lipoprotéine. Le cœur hydrophobe est entouré de molécules amphipathiques dont les parties hydrophiles interagissent avec l'eau et les parties hydrophobes interagissent les unes avec les autres et avec le cœur du transporteur. L'empaquetage des lipides dans des lipoprotéines (traité au Chapitre 14) permet leur transport efficace dans le sang et rappelle les conteneurs permettant un transport efficace de marchandises à longue distance grâce à des cargos, des trains ou des camions.

Les lipoprotéines de haute densité (HDL pour *high density lipoprotein*) et les lipoprotéines de faible densité (LDL pour *low density lipoprotein*) sont deux transporteurs lipoprotéiques de ce type. Les HDL et les LDL sont associées respectivement à une diminution et à une augmentation des maladies cardiaques. C'est pourquoi on les qualifie souvent de *bon* et de *mauvais* cholestérol respectivement. En réalité, les molécules de cholestérol et leurs dérivés transportés à la fois par les HDL et les LDL sont quasiment identiques et aucun des deux n'est bon ou mauvais en lui-même. Cependant, les HDL et les LDL ont des effets différents sur les cellules. Le mauvais cholestérol ou LDL contribue à la formation d'amas sur la paroi des artères (appelée *athérosclérose*) et par conséquent aux maladies cardiaques et aux accidents vasculaires cérébraux. Les mécanismes associant les HDL à une diminution du risque de maladies cardiaques ne sont pas bien compris. ■

La complémentarité moléculaire due aux interactions covalentes conduit à un ajustement de type clé-serrure entre les biomolécules

Que ce soit à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules, les ions et les molécules entrent constamment en collision. Plus la concentration de deux types de molécules, quelles qu'elles soient, est élevée, plus la probabilité qu'elles se rencontrent est forte. Lorsque deux molécules se rencontrent, elles vont vraisemblablement simplement se repousser, car les interactions covalentes qui pourraient les associer sont faibles et ont une existence transitoire aux températures physiologiques. Toutefois, deux molécules différentes peuvent présenter une **complémentarité moléculaire**, un ajustement de type clé-serrure entre leurs formes, leurs charges ou d'autres propriétés physiques. Deux de ces molécules structurellement complémentaires peuvent former de multiples interactions non covalentes de courte portée. Lorsque deux de ces molécules entrent en collision, ces multiples interactions peuvent se traduire par leur association ou liaison.

La Figure 2-12 illustre la manière dont de multiples interactions faibles peuvent provoquer la liaison étroite de deux protéines hypothétiques. Nous verrons dans ce livre de nombreux exemples d'une telle complémentarité moléculaire entre protéines (voir p. ex. les Figures 16-9 et 16-18b). Quasiment aucun autre

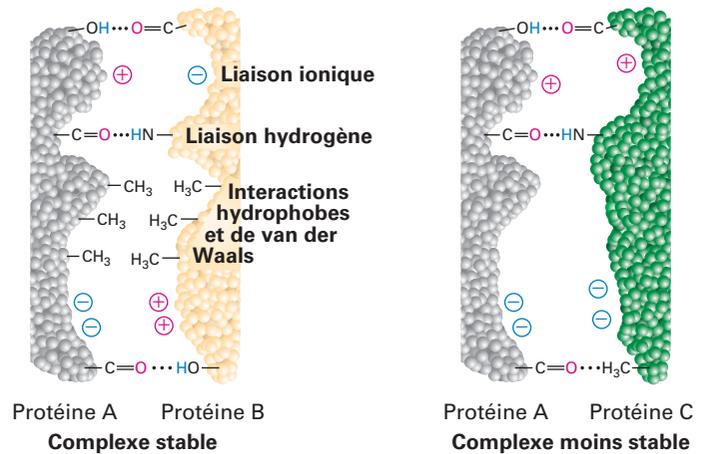


FIGURE 2-12 La complémentarité moléculaire permet la liaison étroite d'une protéine par le biais de multiples interactions non covalentes. Les formes, charges, polarité et hydrophobicité complémentaires de deux surfaces protéiques permettent de multiples interactions faibles dont l'ensemble produit une interaction forte et une liaison étroite. Les écarts par rapport à la complémentarité moléculaire affaiblissent fortement les liaisons. C'est pourquoi une région particulière de surface appartenant à n'importe quelle molécule peut généralement fixer étroitement une seule ou un nombre très limité d'autres molécules. La complémentarité des deux molécules de protéines à gauche leur permet de s'associer bien plus étroitement que les deux protéines non complémentaires à droite.

arrangement des mêmes groupements d'atomes sur les deux surfaces ne permettrait une association aussi étroite de ces molécules. Une telle complémentarité moléculaire entre des régions au sein d'une molécule de protéine lui permet de se replier en une forme tridimensionnelle unique (voir Chapitre 3). C'est également ce qui maintient les deux chaînes d'ADN associées en une double hélice (voir Chapitre 5). Des interactions similaires sous-tendent l'association de groupes de molécules en assemblages multimoléculaires complexes, entraînant par exemple la formation des fibres musculaires, des associations de cellules en tissus solides semblables à de la colle et de nombreuses autres structures cellulaires. Les anticorps qui aident à neutraliser les agents pathogènes (voir Chapitre 24) les fixent à l'aide de principes similaires de formes moléculaires complémentaires.

Selon le nombre et la force des interactions non covalentes entre les deux molécules et avec leur environnement, leur liaison peut être étroite ou lâche et par conséquent, durable ou transitoire. Plus l'*affinité* de deux molécules l'une pour l'autre est élevée, plus le nombre d'interactions non covalentes susceptibles de se former est élevé et plus elles peuvent s'associer étroitement l'une à l'autre. La constante de dissociation de liaison K_d , décrite dans la Section 2.3, est une mesure quantitative importante de l'affinité. Souvent en biologie cellulaire, les molécules doivent se fixer les unes aux autres, mais également être capables de se séparer ensuite (se dissocier). En d'autres termes, la liaison doit être réversible. C'est pourquoi la liaison ne doit pas être trop forte, sinon les molécules ne seront pas capables de se dissocier quand cela sera nécessaire. Il est important de savoir qu'un grand nombre des grosses molécules biologiques ne sont pas des structures dures et rigides, mais qu'elles sont plutôt malléables. Par conséquent, la liaison d'une molécule à une autre peut induire un changement de forme chez son partenaire de liaison. Lorsque la complémentarité moléculaire augmente après de telles interactions, ce processus est qualifié d'*ajustement induit*.

Comme nous le verrons au Chapitre 3, presque toutes les réactions chimiques qui se produisent dans des cellules dépendent des propriétés de liaison d'enzymes. Non seulement ces protéines accélèrent ou catalysent des réactions, mais elles le font avec un degré élevé de *spécificité* qui reflète leur capacité à se fixer étroitement à une seule ou quelques molécules apparentées seulement. La spécificité des interactions moléculaires et des réactions, qui dépend de la complémentarité moléculaire, est essentielle à de nombreuses réactions vitales.

CONCEPTS CLÉS DE LA SECTION 2.1

Les liaisons covalentes et les interactions non covalentes

- Les termes *hydrophile*, *hydrophobe* et *amphipathique/amphiphile* désignent respectivement la tendance des molécules à aimer l'eau, à être incapables d'interagir avec l'eau et à posséder des caractéristiques leur permettant de tolérer les deux. Les molécules hydrophiles se dissolvent généralement facilement dans l'eau, tandis que les molécules hydrophobes sont faiblement solubles, voire insolubles dans l'eau.
- Les liaisons covalentes sont constituées de paires d'électrons partagées par deux atomes. Les liaisons covalentes organisent les atomes d'une molécule selon une géométrie spécifique.
- Dans les cellules, de nombreuses molécules contiennent au moins un atome de carbone asymétrique, lié à quatre atomes différents. Ces molécules peuvent exister sous la forme de stéréoisomères (images en miroir) appelés D et L (voir Figure 2-4) qui possèdent des activités biologiques différentes. Presque tous les acides aminés sont des isomères L.
- Les électrons peuvent être partagés de manière égale ou inégale dans les liaisons covalentes. Les électrons dont l'électronégativité diffère forment des liaisons covalentes polaires dans lesquelles les électrons engagés dans les liaisons sont distribués de manière inégale. Une extrémité d'une liaison polaire possède une charge positive partielle tandis que l'autre extrémité a une charge négative partielle (voir Figure 2-5).
- Les liaisons covalentes sont stables dans les systèmes biologiques, car les énergies relativement élevées nécessaires pour les rompre (50 à 200 kcal/mol) sont bien plus élevées que l'énergie cinétique thermique disponible à la température ambiante (25 °C) ou à la température du corps (37 °C chez les mammifères).
- Les interactions non covalentes entre les atomes sont considérablement plus faibles que les liaisons covalentes, avec des énergies d'environ 1 à 5 kcal/mol (voir Figure 2-6).
- Il existe quatre types principaux d'interactions non covalentes dans les systèmes biologiques : les liaisons ioniques, les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions dues à l'effet hydrophobe.
- Les liaisons ioniques résultent de l'attraction électrostatique entre les charges positives et les charges négatives des ions. Dans les solutions aqueuses, tous les cations et les anions sont entourés d'une couche de molécules d'eau liées (voir Figure 2-7c). Augmenter la concentration de sel (p. ex. NaCl) dans une solution peut affaiblir la force, voire rompre les liaisons ioniques établies entre les biomolécules.

- Dans une liaison hydrogène, un atome d'hydrogène lié covalamment à un atome électronégatif s'associe à un atome accepteur dont les électrons non liants attirent l'hydrogène (voir Figure 2-8).
- Les interactions faibles de van der Waals entraînent l'attraction de dipôles transitoires associés à toutes les molécules. Elles peuvent se former lorsque deux atomes s'approchent étroitement l'un de l'autre (voir Figure 2-10).
- Dans un environnement aqueux, les molécules non polaires ou des parties non polaires de molécules plus grosses sont poussées l'une vers l'autre par l'effet hydrophobe, ce qui réduit l'importance de leur contact direct avec les molécules d'eau (voir Figure 2-11).
- La complémentarité moléculaire est l'ajustement de type clé-serrure entre des molécules dont les formes, les charges et d'autres propriétés physiques sont complémentaires. De multiples interactions non covalentes peuvent se créer entre des molécules complémentaires, ce qui provoque leur association étroite (voir Figure 2-12), mais ne peuvent pas se former entre des molécules qui ne sont pas complémentaires.
- Le degré élevé de spécificité de liaison qui résulte de la complémentarité moléculaire est l'une des caractéristiques qui sous-tend les interactions intermoléculaires en biologie et qui est fondamentale pour de nombreux processus essentiels à la vie.

2.2 Les éléments chimiques de construction des cellules

La construction de grosses **macromolécules** et de complexes macromoléculaires (groupes de macromolécules) à partir de sous-unités moléculaires plus petites, que l'on peut considérer comme des éléments de construction, est fréquente en biologie. Souvent, ces sous-unités sont similaires ou identiques. Les trois types principaux de macromolécules biologiques – les protéines, les acides nucléiques et les polysaccharides – sont tous des **polymères** constitués de multiples petites molécules liées covalamment ou **monomères** (Figure 2-13). Les **protéines** sont des polymères linéaires contenant jusqu'à plusieurs milliers d'acides aminés reliés par des **liaisons peptidiques**. Les **acides nucléiques** sont des polymères linéaires contenant des dizaines jusqu'à des millions de nucléotides reliés par des **liaisons phosphodiester**. Les **polysaccharides** sont des polymères linéaires ou ramifiés de monosaccharides (sucres) tels que le glucose, reliés par des **liaisons glycosidiques**.

Même si les véritables mécanismes de formation des liaisons covalentes entre les monomères sont complexes comme nous le verrons plus tard, la formation d'une liaison covalente entre deux monomères conduit généralement à la perte nette d'un hydrogène (H) à partir d'un monomère et d'un hydroxyle (OH) à partir de l'autre monomère – ou à la perte nette d'une molécule d'eau – et peut donc être considérée comme une *réaction de déshydratation*. Le clivage d'une liaison covalente dans un polymère est le résultat de la réaction inverse, c'est-à-dire l'addition d'eau, que l'on appelle l'*hydrolyse*. L'hydrolyse peut libérer un monomère unique à partir de l'extrémité du polymère ou scinder le polymère en deux polymères plus courts, généralement de longueur inégale, lorsque la cassure se produit quelque part à l'intérieur de la chaîne polymérique. Les liaisons covalentes reliant les monomères ensemble sont généralement stables dans les conditions biologiques normales (c'est-à-dire 37 °C, pH neutre),

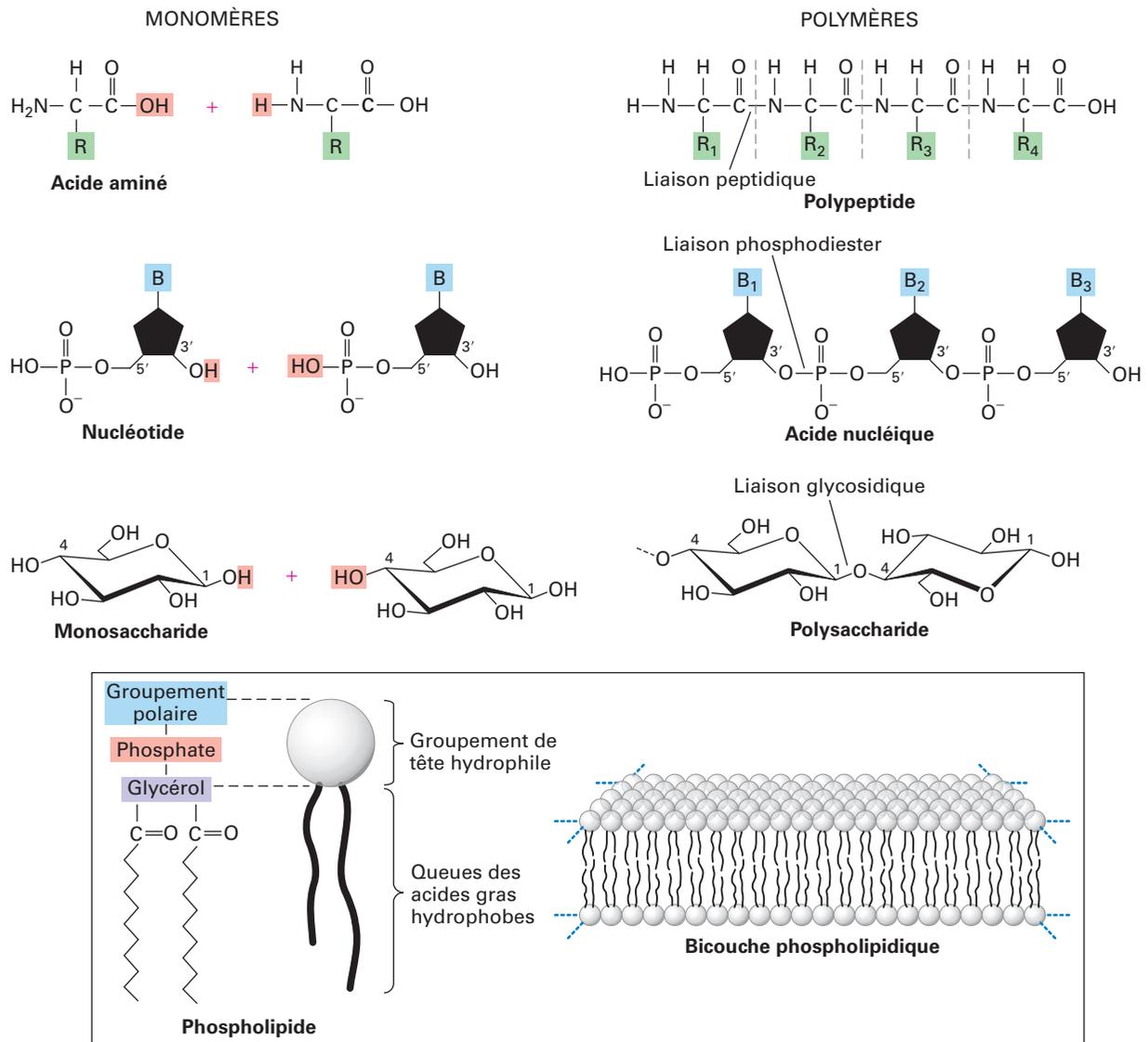


FIGURE 2-13 Une vue d'ensemble des principaux éléments chimiques de construction des cellules. *En haut* : Les trois principaux types de macromolécules biologiques sont tous assemblés par la polymérisation de nombreuses petites molécules (monomères) d'un type particulier : les protéines à partir d'acides aminés (voir Chapitre 3), les acides nucléiques à partir de nucléotides (voir Chapitre 5) et les

polysaccharides à partir de monosaccharides (sucres). Chaque monomère est lié covalamment en polymère grâce à une réaction dont le résultat net est la perte d'une molécule d'eau (déshydratation). *En bas* : Au contraire, les monomères phospholipidiques s'assemblent de façon non covalente en une bicouche, à l'origine de toutes les membranes cellulaires (voir Chapitre 10).

de sorte que ces polymères sont stables et peuvent exécuter une large gamme d'activités dans les cellules telles que le stockage d'informations, la catalyse de réactions chimiques, l'utilisation comme éléments structuraux pour définir la forme de la cellule et permettre ses mouvements et bien d'autres encore. Les complexes macromoléculaires peuvent également être assemblés à l'aide d'interactions non covalentes. La structure en deux couches ou *bicouche* des membranes cellulaires est constituée grâce à l'assemblage non covalent de plusieurs milliers de petites molécules appelées *phospholipides* (voir Figure 2-13).

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons aux éléments chimiques de construction des cellules – les acides aminés, les nucléotides, les sucres et les phospholipides. La structure, la fonction et l'assemblage des protéines, des acides nucléiques, des polysaccharides et des biomembranes seront traités dans des chapitres ultérieurs.

Les protéines sont constituées d'acides aminés qui diffèrent uniquement par leur chaîne latérale

Les éléments monomériques de construction des protéines sont 20 **acides aminés** qui – lorsqu'ils sont incorporés dans un polymère protéique – sont parfois appelés **résidus**. Tous les acides aminés possèdent une structure caractéristique constituée d'un **atome de carbone alpha** (C_α) central lié à quatre groupements chimiques différents (Figure 2-14) : un groupement amine ($-\text{NH}_2$), un groupement carboxyle ou acide carboxylique ($-\text{COOH}$) (d'où le nom d'*acide aminé*), un atome d'hydrogène (H) et un groupement variable appelé *chaîne latérale* ou *groupement R*. Dans tous les acides aminés, le carbone est asymétrique sauf dans la glycine, dont le groupement R est un hydrogène. Comme elles sont asymétriques, ces molécules peuvent exister sous deux formes images en miroir l'une de

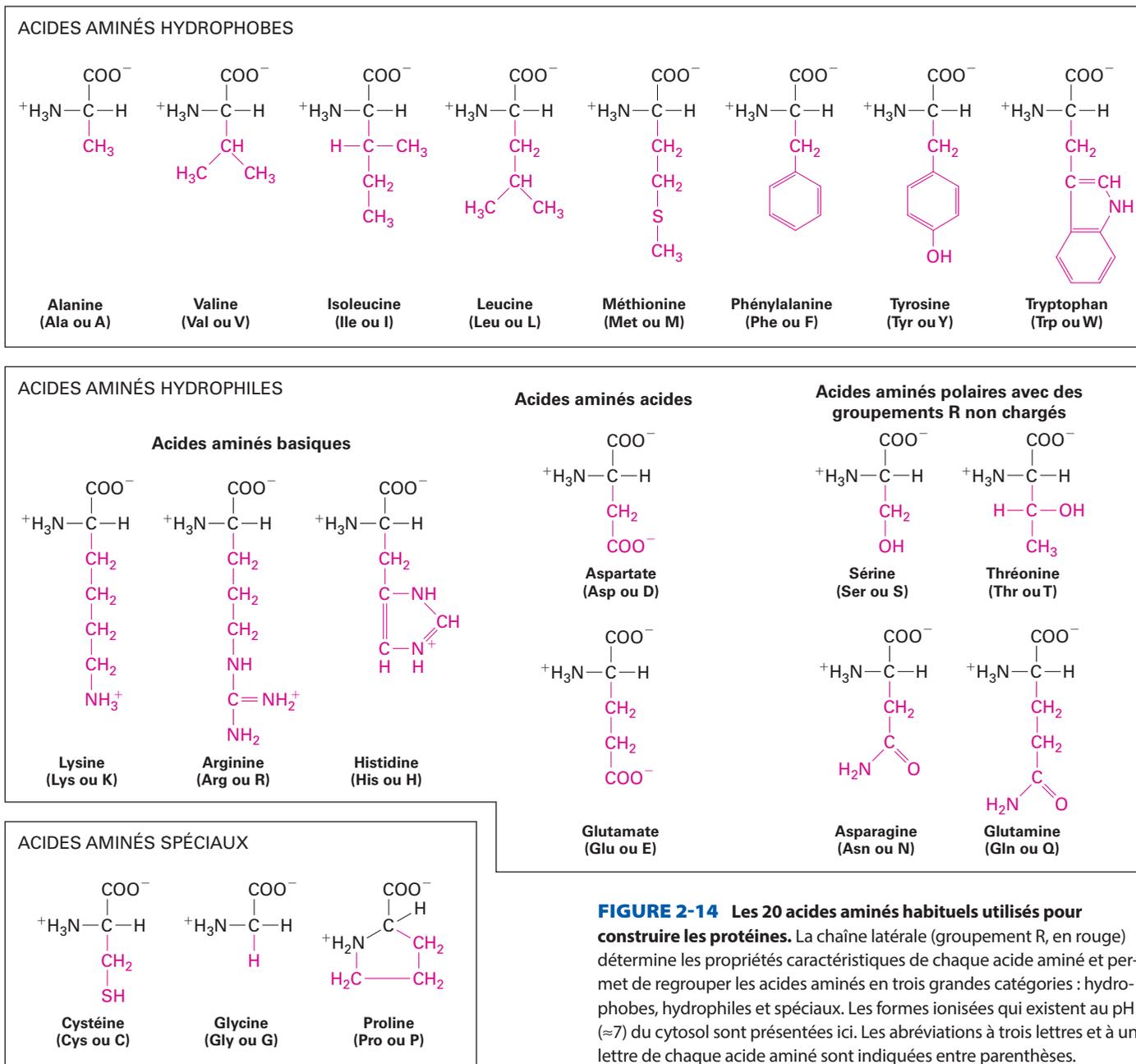


FIGURE 2-14 Les 20 acides aminés habituels utilisés pour construire les protéines. La chaîne latérale (groupement R, en rouge) détermine les propriétés caractéristiques de chaque acide aminé et permet de regrouper les acides aminés en trois grandes catégories : hydrophobes, hydrophiles et spéciaux. Les formes ionisées qui existent au pH (≈ 7) du cytosol sont présentées ici. Les abréviations à trois lettres et à une lettre de chaque acide aminé sont indiquées entre parenthèses.

l'autre appelée par convention *isomère D* (dextrogyre) et *isomère L* (lévogyre) (voir Figure 2-4). Les deux isomères ne peuvent être interconvertis (l'un rendu identique à l'autre) sans la rupture puis la reformation d'une liaison chimique dans l'un d'entre eux. À de rares exceptions près, on trouve seulement les formes L des acides aminés dans les protéines. Cependant, les acides aminés D sont majoritaires dans les parois des cellules bactériennes et d'autres produits microbiens.

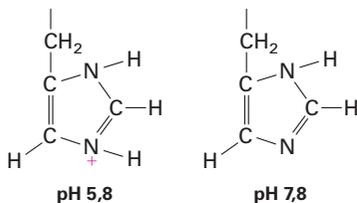
Pour comprendre les structures tridimensionnelles et les fonctions des protéines traitées en détail au Chapitre 3, vous devez bien connaître certaines des propriétés caractéristiques des acides aminés. Ces propriétés sont déterminées en partie par leur chaîne latérale. Vous n'avez pas besoin de mémoriser la structure détaillée de chaque type de chaîne latérale pour comprendre comment fonctionnent les protéines, car les acides aminés peuvent être classifiés en plusieurs grandes catégories d'après leur taille, leur

forme, leur charge, leur hydrophobicité (une mesure de leur solubilité dans l'eau) et la réactivité chimique de leur chaîne latérale (Figure 2-14).

Les acides aminés dont la chaîne latérale est non polaire s'appellent des *acides aminés hydrophobes* et sont faiblement solubles dans l'eau. Plus la chaîne latérale non polaire est longue, plus l'acide aminé est hydrophobe. Les chaînes latérales de l'*alanine*, la *valine*, la *leucine* et l'*isoleucine* sont des hydrocarbures linéaires ou ramifiés qui ne forment pas de cycle et sont donc qualifiés d'*acides aminés aliphatiques*. Ces acides aminés sont tous non polaires, comme la *méthionine* qui est similaire, à l'exception de la présence dans celle-ci d'un atome de soufre. La *phénylalanine*, la *tyrosine* et le *tryptophane* possèdent de grands cycles aromatiques hydrophobes dans leur chaîne latérale. Dans des chapitres ultérieurs, nous verrons en détail comment les chaînes latérales hydrophobes, sous l'influence de l'effet

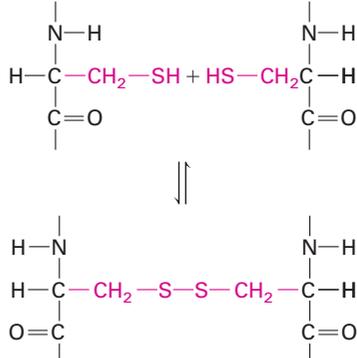
hydrophobe, se replie souvent vers l'intérieur des protéines ou tapissent les surfaces des protéines enchâssées dans les régions hydrophobes des biomembranes.

Les acides aminés qui possèdent des chaînes latérales polaires sont appelés *acides aminés hydrophiles*. Les plus hydrophiles de ces acides aminés sont le sous-groupe qui possède des chaînes latérales chargées (ionisées) au pH typique des liquides biologiques (~7) qui règne à la fois à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule (voir Section 2.3). L'*arginine* et la *lysine* possèdent des chaînes latérales chargées positivement et sont qualifiées d'*acides aminés basiques*. L'*acide aspartique* et l'*acide glutamique* ont des chaînes latérales chargées négativement en raison des groupements acide carboxylique présents dans leur chaîne latérale (leurs formes chargées s'appellent respectivement *aspartate* et *glutamate*) et sont qualifiés d'*acides aminés acides*. Un cinquième acide aminé, l'*histidine*, possède une chaîne latérale contenant un cycle avec deux azotes appelé *imidazole*. Le cycle imidazole peut passer d'un état chargé positivement à un état non chargé en réponse à de petits changements de l'acidité de son environnement (défini par le pH, voir Section 2.3) :



Les activités de nombreuses protéines sont modulées par des changements de l'acidité environnementale (pH) grâce à la protonation ou la déprotonation des chaînes latérales de leurs histidines. L'*asparagine* et la *glutamine* sont des acides aminés non chargés, mais possèdent des chaînes latérales polaires contenant des groupements amine capables de former facilement des liaisons hydrogène. De même, la *sérine* et la *thréonine* ne sont pas chargées, mais possèdent des groupements hydroxyle polaires qui participent également aux liaisons hydrogène avec d'autres molécules polaires.

Enfin, la *cystéine*, la *glycine* et la *proline* jouent des rôles particuliers dans les protéines en raison des propriétés uniques de leur chaîne latérale. La chaîne latérale de la cystéine contient un *groupement sulfhydryle* ($-SH$) réactif. Lors de la libération d'un proton (H^+), un groupement sulfhydryle est converti en un anion thiolate (S^-). Dans certaines enzymes, les anions thiolate peuvent jouer un rôle important dans la catalyse, en particulier dans certaines protéases qui détruisent les protéines. Dans de nombreuses protéines, en particulier celles qui sont sécrétées par les cellules ou qui s'étendent dans le liquide extracellulaire à partir de la membrane plasmique, chacun des deux groupements sulfhydryle peut être oxydé, libérant chacun un proton et un électron pour former une *liaison disulfure* covalente ($-S-S-$) :



Les liaisons disulfure servent à établir des régions avec des pontages (liaisons croisées, *crosslinks* en anglais) intramoléculaires ou entre deux chaînes séparées (pontage intermoléculaire). Les liaisons disulfure stabilisent la structure repliée de certaines protéines.

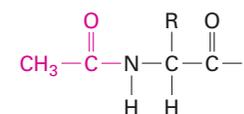
Le plus petit acide aminé, la *glycine*, possède un seul atome d'hydrogène comme groupement R. Sa petite taille lui permet de rentrer dans des espaces limités. Nous verrons un exemple de cet ajustement étroit lorsque nous examinerons la structure de la protéine la plus abondante chez l'homme, le *collagène* (voir Chapitre 20).

Au contraire des chaînes latérales des autres acides aminés habituels, la chaîne latérale de la *proline* se courbe sur elle-même pour former un cycle grâce à la liaison covalente à l'atome d'azote présent dans le groupement amine et lié au C_{α} . En conséquence, la protéine est très rigide et son groupement amine n'est pas disponible pour former des liaisons hydrogène typiques. La présence de la proline dans une protéine crée un coude rigide dans la chaîne polymérique, ce qui limite le repliement (ou le repliement) au voisinage du résidu proline.

Certains acides aminés sont plus abondants dans les protéines que d'autres. La cystéine, le tryptophane et la méthionine ne sont pas des acides aminés courants. À eux tous, ils constituent environ 5 % des acides aminés dans une protéine typique. Quatre acides aminés – la leucine (hydrophobe), la sérine (polaire), la lysine (chargée positivement) et l'acide glutamique (chargé négativement) – sont les acides aminés les plus abondants. Ils représentent 32 % de tous les résidus dans une protéine type. Cependant, les compositions en acides aminés de protéines particulières peuvent s'éloigner fortement de ces valeurs.

 L'homme et les autres mammifères sont capables de synthétiser 11 des 20 acides aminés. On appelle les neuf autres des *acides aminés essentiels*. Ils doivent être présents dans l'alimentation pour permettre la synthèse normale des protéines. Ces acides aminés essentiels sont la phénylalanine, la valine, la thréonine, le tryptophane, l'isoleucine, la méthionine, la leucine, la lysine et l'histidine. La présence de ces acides aminés essentiels dans la nourriture est fondamentale dans l'industrie de l'élevage. En effet, une variété génétiquement modifiée de maïs comportant un taux élevé de lysine est désormais utilisée pour favoriser la croissance des animaux. ■

Même si les cellules utilisent les 20 acides aminés présentés dans la Figure 2-14 lors de la synthèse initiale des protéines, une analyse des protéines cellulaires révèle qu'elles contiennent jusqu'à 100 acides aminés différents. Cette différence est due à des modifications covalentes par l'addition de différents groupements chimiques à certains acides aminés après leur incorporation dans les protéines (Figure 2-15). L'une des modifications importantes est l'addition de groupements acétyle (CH_3CO) aux acides aminés, une réaction appelée acétylation. L'acétylation du groupement amine du résidu N-terminal est la forme la plus fréquente de modification covalente des acides aminés et on estime qu'elle concerne 80 % de l'ensemble des protéines.



Extrémité N-terminale acétylée

Cette modification peut jouer un rôle important dans le contrôle de la durée de vie des protéines dans les cellules, car de nombreuses protéines non acétylées sont dégradées rapidement.

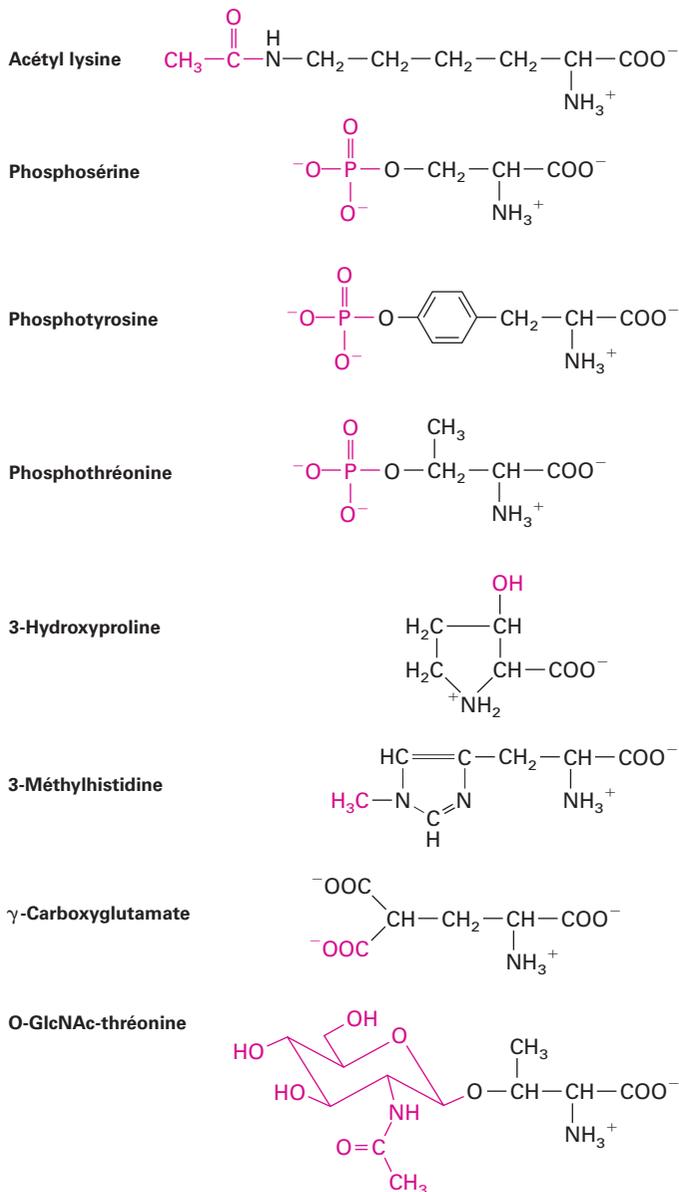


FIGURE 2-15 Les modifications courantes des chaînes latérales d'acides aminés dans les protéines. Ces résidus modifiés et de nombreux autres sont formés par l'addition de différents groupements chimiques (en rouge) aux chaînes latérales des acides aminés pendant ou après la synthèse d'une chaîne polypeptidique.

Une autre modification importante est l'addition d'un groupement phosphate (PO_4) à des groupements hydroxyle dans les résidus sérine, thréonine et tyrosine, une réaction appelée phosphorylation. Nous rencontrerons de nombreux exemples de protéines dont l'activité est régulée par des phosphorylations et des déphosphorylations réversibles. La phosphorylation d'azote dans la chaîne latérale de l'histidine est bien connue chez les bactéries, les fungi et les plantes, mais la prévalence et l'importance fonctionnelle de cette modification chez les eucaryotes supérieurs tels que les mammifères ne sont pas bien définies. Comme la phosphorylation et la déphosphorylation, la méthylation et la déméthylation contrôlées des chaînes latérales d'arginine et de lysine dans les protéines sont des processus régulateurs importants. Par exemple, la méthylation de ces chaînes latérales sur les protéines appelées *histones* est un régulateur important de l'expression des gènes chez les eucaryotes (voir Chapitre 8).

Les chaînes latérales de l'asparagine, de la sérine et de la thréonine sont des sites de glycosylation, c'est-à-dire de fixation de chaînes linéaires ou ramifiées de glucides. De nombreuses protéines sécrétées et protéines membranaires contiennent des résidus glycosylés et la modification réversible des groupements hydroxyle sur des sérines et des thréonines spécifiques par un sucre appelé *N-acétylglucosamine* semble également réguler les activités des protéines à l'intérieur de la cellule. D'autres modifications d'acides aminés présentes dans une sélection de protéines comprennent l'hydroxylation des résidus proline et lysine dans le collagène (voir Chapitre 20), la méthylation des résidus histidine dans les récepteurs membranaires et la γ -carboxylation du glutamate dans les facteurs de coagulation sanguine tels que la prothrombine. La désamidation de l'asparagine et de la glutamine pour former les acides aminés acides correspondants, l'aspartate et le glutamate, se produit également.

Cinq nucléotides différents sont utilisés pour construire les acides nucléiques

Deux sortes d'acides nucléiques chimiquement similaires, l'ADN (acide désoxyribonucléique) et l'ARN (acide ribonucléique), sont les principales molécules portant l'information génétique dans la cellule. Les ARN peuvent également faciliter la catalyse des réactions chimiques. Les polymères d'ADN et d'ARN sont construits à partir des monomères appelés nucléotides. Tous les nucléotides possèdent une structure commune en trois parties : un groupement phosphate est lié par une liaison phosphoester à un pentose (sucre à cinq carbones) qui est associé à son tour à une structure cyclique contenant de l'azote et du carbone généralement appelée *base* (Figure 2-16a). Dans l'ARN, le pentose est le ribose et dans l'ADN, le désoxyribose, qui possède un proton, plutôt qu'un groupement hydroxyle en position 2' (Figure 2-16b). (Nous décrirons les structures des sucres plus en détail à la page suivante.) Les bases *adénine*, *guanine* et *cytosine* (Figure 2-17) sont présentes à la fois dans l'ADN et l'ARN. La *thymine* existe uniquement dans l'ADN et l'uracile, seulement dans l'ARN. Les bases sont souvent abrégées respectivement en *A*, *G*, *C*, *T* et *U*. On utilise couramment les mêmes abréviations à une lettre pour désigner les nucléotides entiers dans les polymères d'acides nucléiques.

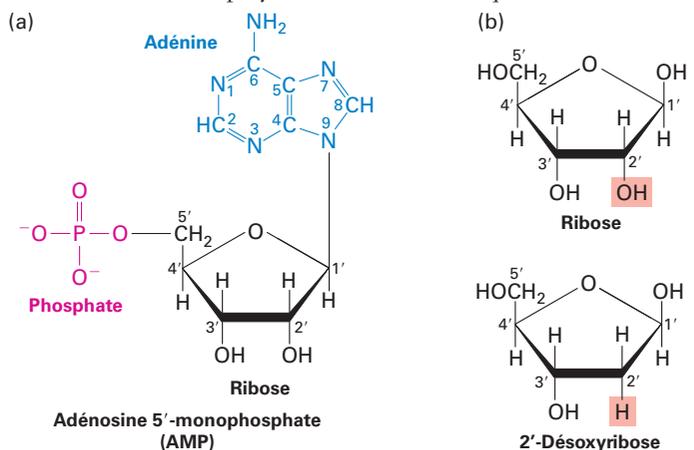


FIGURE 2-16 La structure habituelle des nucléotides. (a) L'adénosine 5'-monophosphate (AMP), un nucléotide présent dans l'ARN. Par convention, les atomes de carbone du pentose (sucre) dans les nucléotides sont numérotés avec des primes. Dans les nucléotides naturels, le carbone 1' est relié à la base (dans ce cas l'adénine) par une liaison β . La base (en bleu) et le phosphate lié au 5' hydroxyle (en rouge) sortent du plan défini par le cycle du sucre. (b) Le ribose et le désoxyribose, les pentoses de l'ARN et de l'ADN, respectivement.

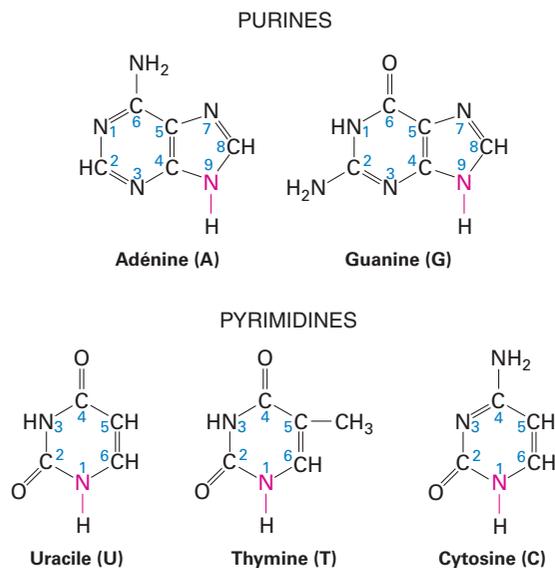
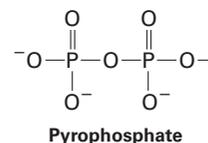


FIGURE 2-17 Les structures chimiques des bases principales dans les acides nucléiques. Dans les acides nucléiques et les nucléotides, l'azote 9 des purines et l'azote 1 des pyrimidines (en rouge) sont liés au carbone 1' du ribose ou du désoxyribose. U est présent uniquement dans l'ARN et T, seulement dans l'ADN. L'ARN et l'ADN contiennent tous deux A, G et C.

L'adénine et la guanine sont des **purines**, des bases qui contiennent une paire de cycles fusionnés. La cytosine, la thymine et l'uracile sont des **pyrimidines**, des bases qui comportent un seul cycle (voir Figure 2-17). Dans les nucléotides, l'atome de carbone α du sucre (ribose ou désoxyribose) est lié à l'atome d'azote présent en position 9 d'une purine (N_9) ou en position 1 d'une pyrimidine (N_1). Par exemple, l'association entre le désoxyribose et une purine dans l'adénosine 5'-monophosphate (AMP) est représentée dans la Figure 2-16a. En raison du groupement phosphate, les nucléotides sont acides : dans les conditions intracellulaires normales, le groupement phosphate libère des ions hydrogène (H^+) et se charge négativement (voir Figure 2-16a). La plupart des acides nucléiques dans les cellules sont associés à des protéines qui forment à la fois des interactions ioniques avec les phosphates chargés négativement et d'autres interactions non covalentes avec d'autres parties de l'acide nucléique.

Les cellules et les liquides extracellulaires dans les organismes contiennent de faibles concentrations de **nucléosides**, des combinaisons d'une base et d'un sucre sans groupement phosphate. Les nucléotides sont des nucléosides qui possèdent un, deux ou trois groupements phosphate liés covalamment au ribose par une liaison ester. Une liaison ester est une liaison covalente reliant un acide tel qu'un acide carboxylique ou un acide phosphorique à un alcool. La formation d'une telle liaison, appelée *estérification*, s'accompagne de la libération d'un groupement hydroxyle ($-OH$) à partir de l'acide et d'un proton (H) du groupement hydroxyle sur l'alcool qui forment ensemble une molécule d'eau. Dans un nucléotide, un acide phosphorique est estérifié avec le groupement 5' hydroxyle du ribose (voir Figure 2-16a). Les nucléosides monophosphate possèdent un seul phosphate estérifié (voir Figure 2-16a). Les nucléosides diphosphate contiennent un groupement pyrophosphate :



Les nucléosides triphosphate possèdent un troisième phosphate. Le Tableau 2-3 répertorie les noms des nucléosides et des nucléotides dans les acides aminés et les différentes formes de nucléosides phosphate. Plus tard dans ce chapitre (Section 2.4), nous considérerons en détail la structure du nucléoside triphosphate ATP (voir Figures 2-1d et 2-31). Les nucléosides triphosphate sont utilisés pour la synthèse des acides nucléiques, comme nous l'expliquerons au Chapitre 5. Parmi les fonctions qu'il accomplit dans la cellule, le GTP participe à la transmission intracellulaire du signal et joue le rôle de réservoir d'énergie, en particulier pour la synthèse protéique. L'ATP est le transporteur biologique d'énergie le plus largement utilisé.

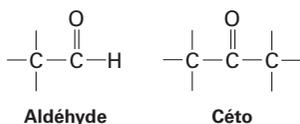
Les monosaccharides s'associent covalamment en polysaccharides linéaires ou ramifiés

Les éléments de construction des polysaccharides sont les sucres simples ou **monosaccharides**. Les monosaccharides sont des **glucides** qui sont littéralement des combinaisons liées covalamment d'atomes de carbone (« carbo ») et de molécules (« hydrate ») dans un rapport 1 pour 1 ($(CH_2O)_n$, où n est égal à 3, 4, 5, 6 ou 7.

TABLEAU 2-3 • Terminologie des nucléosides et des nucléotides

Bases	Purines		Pyrimidines		
	Adénine (A)	Guanine (G)	Cytosine (C)	Uracile (U) Thymine (T)	
Nucléosides	dans l'ARN	Adénosine	Guanosine	Cytidine	Uridine
	dans l'ADN	Désoxyadénosine	Désoxyguanosine	Désoxycytidine	Désoxythymidine
Nucléotides	dans l'ARN	Adénylate	Guanylate	Cytidylate	Uridylate
	dans l'ADN	Désoxyadénylate	Désoxyguanylate	Désoxycytidylate	Désoxythymidylate
Nucléosides monophosphate	AMP	GMP	CMP	UMP	
Nucléosides diphosphate	ADP	GDP	CDP	UDP	
Nucléosides triphosphate	ATP	GTP	CTP	UTP	
Déoxynucléosides mono-, di- et triphosphate	dAMP, etc.	dGMP, etc.	dCMP, etc.	dTMP, etc.	

Les **hexoses** ($n = 6$) et les **pentoses** ($n = 5$) sont les monosaccharides les plus courants. Tous les monosaccharides contiennent des groupements hydroxyle (—OH) et soit un groupement aldéhyde, soit un groupement céto :



De nombreux sucres importants biologiquement sont des hexoses, y compris le glucose, le mannose et le galactose (Figure 2-18). Le mannose est identique au glucose, mais l'orientation des groupements liés au carbone 2 est inversée : ce sont des stéréoisomères (ou *épimères*). De même, le galactose, un autre hexose, diffère du glucose uniquement par l'orientation de ses groupements fixés au carbone 4. L'interconversion du glucose et du mannose ou du galactose nécessite la rupture et la formation de liaisons covalentes. De telles réactions sont effectuées par des enzymes appelées *épimérasés*.

Le D-glucose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) est l'une des principales sources externes d'énergie pour la plupart des cellules chez les organismes pluricellulaires complexes. Il peut exister sous trois formes différentes : une structure linéaire et deux structures hémiacétaliques différentes (Figure 2-18a). Si le groupement aldéhyde présent sur le carbone 1 s'associe au groupement hydroxyle situé sur le carbone 5, le résultat est la formation de D-glucopyranose, un hémiacétal contenant un cycle à 6 atomes (cycle à 6 *sommets*).

Dans l'anomère α du D-glucopyranose, le groupement hydroxyle fixé au carbone 1 pointe *vers le bas* du cycle, comme le montre la Figure 2-18a. Dans l'anomère β , cet hydroxyle pointe *vers le haut*. En solution aqueuse, les anomères α et β s'interconvertissent facilement spontanément. À l'équilibre, il y a environ un tiers d'anomères α et deux tiers d'anomères β , et très peu sont sous forme linéaire ouverte. Comme les enzymes sont capables de distinguer les anomères α et β du D-glucose, ces formes jouent des rôles biologiques différents. La condensation du groupement hydroxyle sur le carbone 4 du glucose linéaire avec son groupement aldéhyde aboutit à la formation de D-glucofuranose, un hémiacétal contenant un cycle à 5 sommets. Bien que les trois formes de D-glucose existent dans les systèmes biologiques, le pyranose (cycle à six sommets) est de loin le plus abondant.

Le cycle pyranose dans la Figure 2-18a est représenté sous forme plane. En réalité, en raison de la géométrie tétraédrique de chacun des cinq atomes de carbone, la conformation la plus stable d'un cycle pyranose n'est pas plane, mais en forme de chaise. Dans cette conformation, chaque liaison entre un carbone du cycle et un carbone qui n'appartient pas au cycle (p. ex. H ou O) est soit quasiment perpendiculaire au cycle – qualifiée alors d'*axiale* (*a*) – soit pratiquement dans le plan du cycle – et qualifiée alors d'*équatoriale* (*e*) :

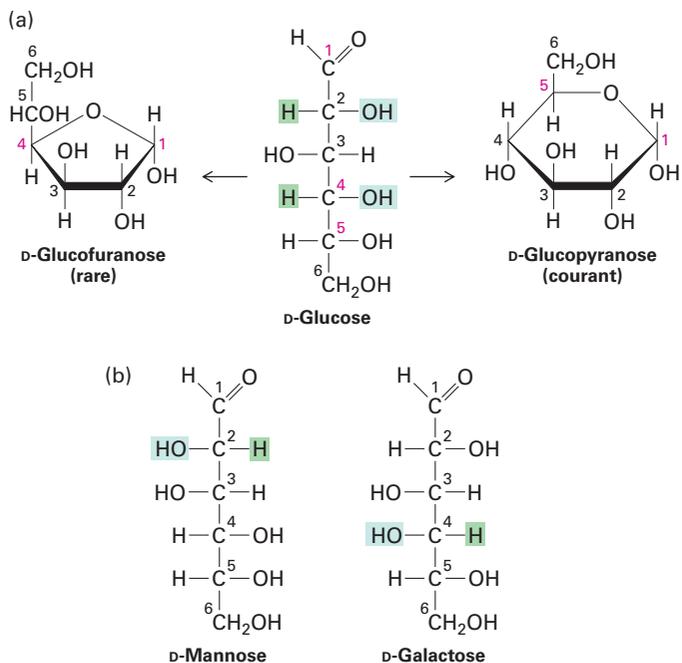
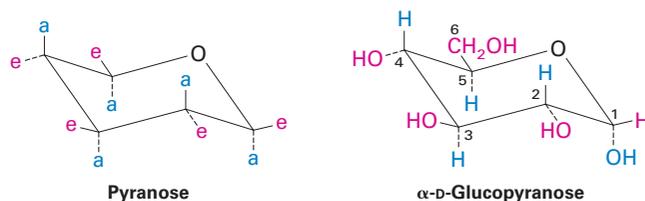
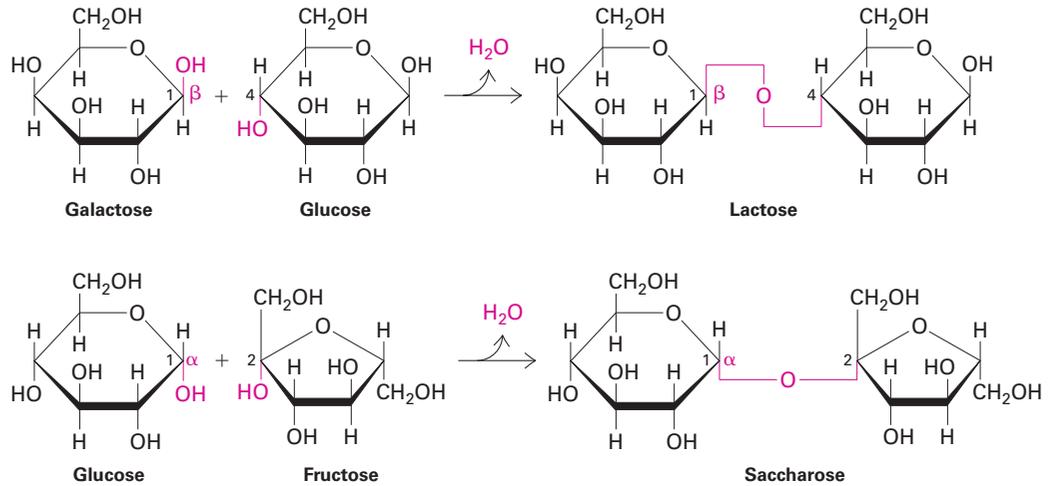


FIGURE 2-18 La structure chimique des hexoses. Tous les hexoses ont la même formule chimique ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) et contiennent un groupement aldéhyde ou un groupement céto. (a) Les formes cycliques du D-glucose sont produites à partir de la molécule linéaire par réaction de l'aldéhyde du carbone 1 avec l'hydroxyle du carbone 5 ou du carbone 4. Les trois formes sont facilement interconvertibles, bien que la forme pyranose (à droite) prédomine dans les systèmes biologiques. (b) Dans le D-mannose et le D-galactose, la configuration du H (en vert) et du OH (en bleu) liés à un atome de carbone diffère de leur configuration dans le glucose. Ces sucres, comme le glucose, existent principalement sous forme de pyranoses (cycles à 6 côtés).

Les **disaccharides**, formés à partir de deux monosaccharides, sont les polysaccharides les plus simples. Le lactose, un disaccharide constitué de galactose et de glucose, est le principal sucre du lait. Le disaccharide saccharose, composé de glucose et de fructose, est un produit essentiel dans la photosynthèse végétale et il est raffiné pour être transformé en sucre de table (Figure 2-19).

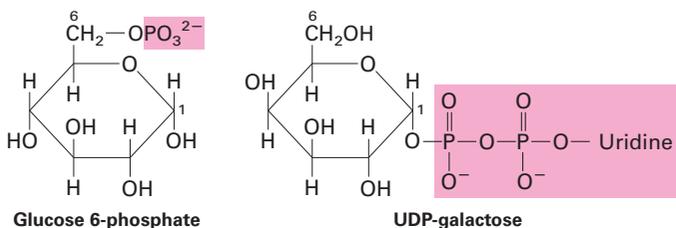
Les polysaccharides plus grands contiennent des dizaines voire des centaines d'unités monosaccharidiques. Ils peuvent servir de réservoirs de glucose, de composants structuraux et même d'adhésifs en aidant à maintenir les cellules associées en tissus. Le glucide de stockage le plus courant dans les cellules animales est le **glycogène**, un polymère ramifié et très long du glucose. Le glycogène peut représenter jusqu'à 10 % de la masse du foie. Le glucide essentiel de stockage dans les cellules végétales, l'**amidon**, est lui aussi un polymère du glucose. Il existe sous forme non ramifiée (amylose) et sous forme légèrement ramifiée (amylopectine). Le glycogène et l'amidon sont tous deux constitués d'un anomère du glucose. À l'inverse, la **cellulose**, le principal constituant des parois des cellules végétales est un polymère non ramifié de l'anomère β du glucose. La cellulose confère leur rigidité à de nombreuses structures végétales (voir Chapitre 20). Les enzymes humaines de la digestion sont capables d'hydrolyser les liaisons α glycosidiques dans l'amidon, mais pas les liaisons β glycosidiques dans la cellulose. De nombreuses espèces de plantes, bactéries et moisissures synthétisent des enzymes dégradant la cellulose. Les vaches et les termites peuvent aussi la dégrader, car ils possèdent dans leurs intestins des bactéries qui dégradent la cellulose. Les parois des cellules bactériennes sont constituées de **peptidoglycans** plutôt que de cellulose. Un peptidoglycane possède une chaîne polysaccharidique qui comporte des liaisons croisées sous la forme de pontages peptidiques, ce qui le rend responsable de

FIGURE 2-19 La formation des disaccharides lactose et saccharose. Dans toute liaison glycosidique, le carbone anomérique d'une molécule de sucre (en conformation α ou β) est lié à un oxygène d'hydroxyle d'une autre molécule de sucre. Les liaisons sont dénommées en fonction de la liaison : ainsi, le lactose contient une liaison $\beta(1\rightarrow4)$ et le saccharose, une liaison $\alpha(1\rightarrow2)$.



la rigidité et de la forme de la cellule. Les larmes humaines et les liquides gastro-intestinaux contiennent des lysozymes, des enzymes capables d'hydrolyser les peptidoglycanes dans la paroi des cellules bactériennes.

Les enzymes qui établissent les liaisons glycosidiques associant les monosaccharides en polysaccharides sont spécifiques de l'anomère α ou β d'un sucre et d'un groupement hydroxyle particulier d'un autre sucre. En principe, n'importe quel couple de molécules de sucres peut être lié de différentes façons, car chaque monosaccharide possède plusieurs groupements hydroxyle capables de participer à la formation des liaisons glycosidiques. En outre, tout monosaccharide a le potentiel de s'associer à plusieurs autres monosaccharides, créant ainsi un site de ramification et des polymères non linéaires. Les liaisons glycosidiques se forment généralement entre la chaîne polysaccharidique en cours d'allongement et la forme modifiée covalamment d'un monosaccharide. Ces modifications comprennent l'addition d'un phosphate (p. ex. glucose 6-phosphate) ou d'un nucléotide (p. ex. UDP-galactose) :



Les enzymes épimérasés qui interconvertissent différents monosaccharides interviennent généralement en utilisant les sucres des nucléotides plutôt que les sucres non modifiés ou *libres*.

De nombreux polysaccharides complexes contiennent des sucres modifiés qui sont liés covalamment à différents petits groupements, en particulier des groupements amine, sulfate et acétyle. Ce type de modifications est abondant dans les **glycosaminoglycanes**, des composants polysaccharidiques essentiels de la matrice extracellulaire que nous décrirons au Chapitre 20.

Comme vous pouvez le voir ici et comme vous le constaterez dans de nombreux exemples de ce livre, un groupe relativement simple de monosaccharides peut être assemblé en une large variété de polysaccharides avec des fonctions biologiques extrêmement différentes.

Les phospholipides s'associent par des liaisons non covalentes pour former la structure élémentaire en bicouche des biomembranes

Les biomembranes sont de grands feuillets flexibles avec une structure en bicouche. Elles servent à délimiter les cellules et les organites intracellulaires et constituent les surfaces externes de certains virus. Les membranes définissent littéralement la cellule (la membrane externe et le contenu de la cellule délimité par la membrane) et ce qui n'est pas la cellule (l'espace extracellulaire hors de la membrane). Au contraire des protéines, des acides nucléiques et des polysaccharides, les membranes sont assemblées par l'association *non covalente* des éléments de construction qui les composent. Les principaux éléments de construction de toutes les biomembranes sont les **phospholipides** dont les propriétés physiques sont responsables de la formation de la structure en bicouche en forme de feuillet des membranes. Outre les phospholipides, les biomembranes peuvent contenir différentes autres molécules, y compris du cholestérol, des glycolipides et des protéines. La structure et la fonction des biomembranes seront décrites en détail au Chapitre 10. Nous allons nous intéresser ici aux phospholipides présents dans les biomembranes.

Pour comprendre la structure d'une molécule de phospholipide, nous devons connaître chacun de ses constituants et leur mode d'assemblage. Comme nous allons le voir bientôt, une molécule de phospholipide est constituée de deux groupements d'acides gras non polaires à chaîne longue, liés (généralement par une liaison ester) à de petits groupements fortement polaires. Ces groupements polaires contiennent généralement une courte molécule organique telle que du glycérol (trihydroxypropane) et un phosphate (Figure 2-20).

Les **acides gras** sont constitués d'une chaîne hydrocarbonée fixée à un groupement carboxyle ($-\text{COOH}$). Comme le glucose, les acides gras représentent une source importante d'énergie pour de nombreuses cellules (voir Chapitre 12). Leur longueur varie, même si les acides gras prédominants dans les cellules ont un nombre pair d'atomes de carbone, typiquement 14, 16, 18 ou 20. Les principaux acides gras présents dans les phospholipides sont répertoriés dans le Tableau 2-4.

Les acides gras sont souvent représentés par l'abréviation $\text{C}_x\text{:y}$, dans laquelle x est le nombre de carbones dans la chaîne et y , le nombre de doubles liaisons. Les acides gras contenant 12 atomes de carbone ou plus sont quasiment insolubles en solution aqueuse

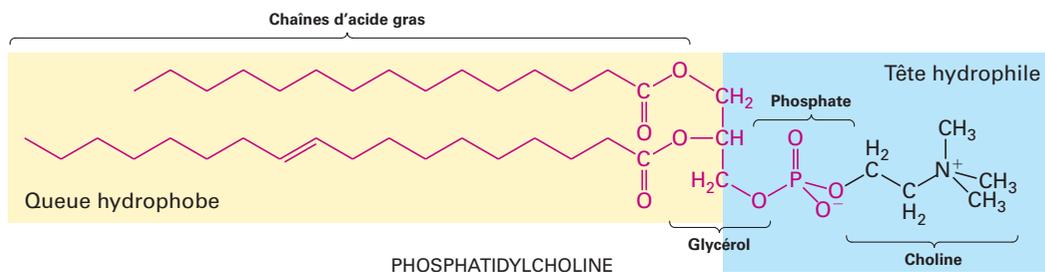


FIGURE 2-20 La phosphatidylcholine, un phosphoglycéride type. Tous les phosphoglycérides sont amphipathiques, en raison d'une queue hydrophobe (en jaune) et d'une tête hydrophile (en bleu) dans laquelle le glycérol est lié à un alcool par un groupement

phosphate. L'une ou l'autre des chaînes latérales d'acide gras d'un phosphoglycéride ou même les deux peuvent être saturées ou insaturées. Dans l'acide phosphatidique (en rouge), le phospholipide le plus simple, le phosphate, n'est pas lié à un alcool.

en raison de leurs longues chaînes hydrocarbonées hydrophobes. Les acides gras dans les liaisons carbone-carbone sont des liaisons simples, c'est-à-dire que les acides gras sont dépourvus de doubles liaisons carbone-carbone. On dit qu'ils sont **saturés**. Ceux qui possèdent au moins une double liaison carbone-carbone sont dits **insaturés**. Les acides gras saturés avec plusieurs doubles liaisons carbone-carbone sont qualifiés de **polyinsaturés**. Deux acides gras polyinsaturés *essentiels*, l'acide linoléique (C18:2) et l'acide linoléique (C18:3), ne peuvent pas être synthétisés par les mammifères et doivent être fournis par leur alimentation. Les mammifères sont capables de synthétiser d'autres acides aminés courants.

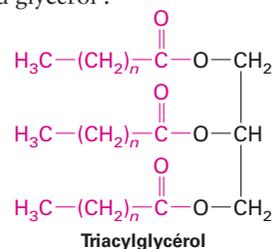
Dans les phospholipides, les acides gras sont liés covalamment à une autre molécule par estérification. Dans la molécule combinée formée par cette réaction, la partie provenant de l'acide gras s'appelle *groupement acyle* ou *groupement acide gras*. Les phospholipides les plus courants sont les **phosphoglycérides** qui contiennent deux groupements acyle fixés à deux des trois groupements hydroxyle du glycérol (voir Figure 2-20). D'autres types de phospholipides sont décrits au Chapitre 10 (voir aussi Figure 10-8).

Dans les phosphoglycérides, un groupement hydroxyle du glycérol est estérifié à un phosphate tandis que les deux autres sont normalement estérifiés avec des acides gras. Le phospholipide le plus simple, l'acide phosphatidique, contient seulement ces composants. Les phospholipides tels que l'acide phosphatidique sont non seulement des éléments de construction des membranes, mais représentent également des molécules importantes pour la transmission du signal. L'acide lysophosphatidique par exemple peut être un inducteur puissant de la division cellulaire (appelé **mitogène**). Dans ce phospholipide, la chaîne acyle en position 2 (fixée au groupement hydroxyle sur le carbone central du glycérol) a été éliminée, c'est pourquoi la molécule est

relativement soluble dans l'eau. Dans la plupart des phospholipides présents dans les membranes, le groupement phosphate est également estérifié à un groupement hydroxyle sur un autre composant hydrophile. Dans la phosphatidylcholine par exemple, le phosphate est lié covalamment à la petite molécule appelée *choline* (voir Figure 2-20).

Le phosphate chargé négativement ainsi que les groupements chargés ou polaires qui lui sont estérifiés, sont incapables d'interagir fortement avec l'eau. Le phosphate et son groupement estérifié associé constituent le groupement de *tête* d'un phospholipide qui est hydrophile, tandis que les chaînes d'acides gras – les *queues* – sont hydrophobes. D'autres phosphoglycérides courants et les groupements de tête associés sont représentés dans le Tableau 2-5. Les molécules telles que les phospholipides qui possèdent à la fois des régions hydrophobes et hydrophiles sont dites *amphipathiques*. Nous verrons au Chapitre 10 comment les propriétés amphipathiques des phospholipides sont responsables de leur assemblage en bicouches en forme de feuillets dans lesquels les queues d'acides gras pointent vers le centre du feuillet et les groupements de tête, vers l'extérieur en direction de l'environnement aqueux (voir Figure 2-13 en bas).

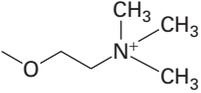
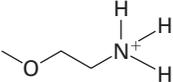
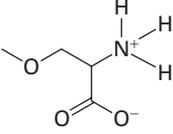
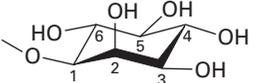
Les groupements acides gras peuvent également être liés covalamment dans d'autres molécules de lipides comme les **triacylglycérols** (ou **triglycérides**), qui contiennent trois groupements acyle estérifiés à du glycérol :



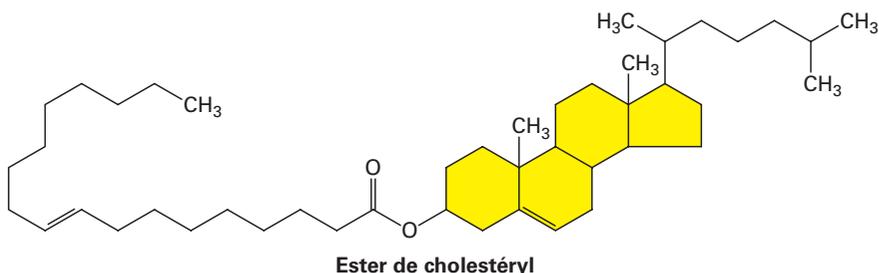
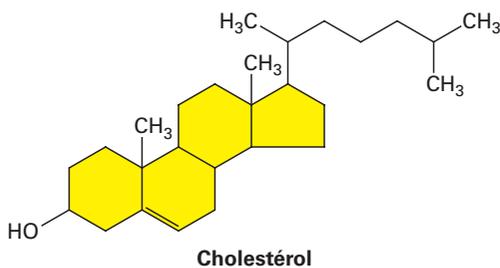
TABEAU 2-4 • Les propriétés de liaison des atomes les plus abondants dans les biomolécules

Nom courant de l'acide (forme ionisée entre parenthèses)	Abréviation	Formule chimique
Acides gras saturés		
Myristique (myristate)	C14:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
Palmitique (palmitate)	C16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
Stéarique (stéarate)	C18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
Acides gras insaturés		
Oléique (oléate)	C18:1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Linoléique (linoléate)	C18:2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Arachidonique (arachidonate)	C20:4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

TABLEAU 2-5 • Des phosphoglycérides et des groupements de tête courants

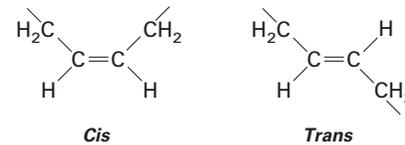
Phosphoglycérides courants	Groupe ment de tête
Phosphatidylcholine	 <p>Choline</p>
Phosphatidyléthanolamine	 <p>Éthanolamine</p>
Phosphatidylsérine	 <p>Sérine</p>
Phosphatidylinositol	 <p>Inositol</p>

Ils peuvent être liés covalamment au cholestérol qui est une molécule d'alcool très hydrophobe pour former des esters de cholestéryl :



Les triglycérides et les esters de cholestérol sont des molécules extrêmement insolubles dans l'eau dans lesquelles les acides gras et le cholestérol sont stockés ou transportés. Les triglycérides sont la forme de stockage des acides gras dans les adipocytes du tissu adipeux et sont les principaux composants des graisses alimentaires. Les esters de cholestérol et les triglycérides sont transportés d'un tissu à l'autre dans la circulation sanguine grâce à des transporteurs spécialisés appelés lipoprotéines (voir Chapitre 14).

 Nous avons vu plus haut que les acides gras, qui sont des composants essentiels des phospholipides et des triglycérides, peuvent être saturés ou insaturés. L'une des conséquences importantes de la double liaison carbone-carbone dans un acide gras insaturé est la possibilité de l'existence de deux configurations stéréoisomériques, *cis* et *trans*, autour de chacune de ces liaisons :



Une double liaison *cis* introduit un coude rigide dans la chaîne acyle, par ailleurs flexible, d'un acide gras saturé (Figure 2-21). En général, les acides gras insaturés dans les systèmes biologiques contiennent seulement des doubles liaisons *cis*. Les acides gras saturés dépourvus de ce coude peuvent s'agglomérer ensemble étroitement et possèdent donc des points de fusion plus élevés que les acides gras insaturés. Les principales molécules lipidiques dans le beurre sont des triglycérides avec des chaînes saturées d'acides gras, ce qui explique pourquoi le beurre est généralement solide à température ambiante. Les acides gras insaturés ou les chaînes d'acides gras avec le coude de la double liaison *cis* ne peuvent s'agglomérer aussi étroitement que les chaînes saturées d'acides gras. Par conséquent, les huiles végétales, constituées de triglycérides avec des groupements acides gras insaturés sont généralement liquides à température ambiante. Les huiles végétales et autres huiles similaires peuvent être partiellement hydrogénées pour convertir une partie de leurs chaînes d'acides gras insaturés en chaînes d'acides gras saturés. Par conséquent, l'huile végétale hydrogénée peut être structurée en blocs solides de margarine grâce à des moules. La conversion de certaines chaînes d'acides gras en acides gras *trans* appelés dans le langage populaire *graisses trans* est un sous-produit de la réaction d'hydrogénation. Ces *graisses trans*, présentes dans la margarine partiellement hydrogénée et d'autres aliments, ne sont pas naturelles. Les acides gras saturés et *trans* possèdent des propriétés physiques similaires. Par exemple, ils sont généralement solides à température ambiante. Leur consommation, par rapport à la consommation des graisses insaturées, est associée à une augmentation de la concentration plasmatique de cholestérol et est déconseillée par certains nutritionnistes. ■

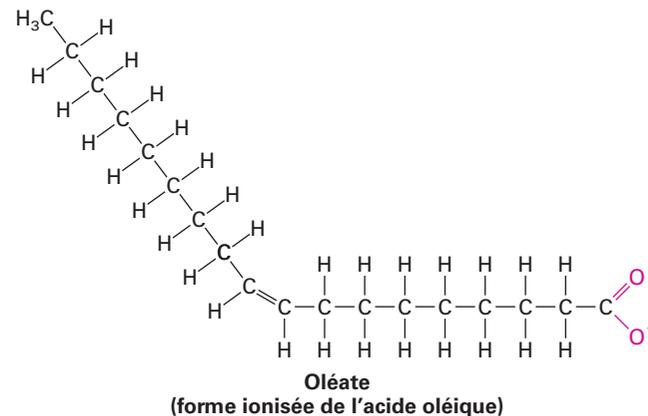
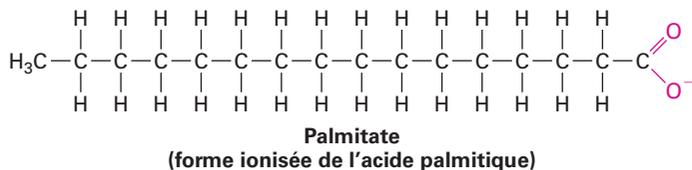


FIGURE 2-21 La conséquence d'une double liaison sur la forme des acides gras. Nous voyons ici les structures chimiques de la forme ionisée de l'acide palmitique, un acide gras saturé comportant 16 atomes de C et de l'acide oléique, un acide gras insaturé avec

18 atomes de C. Dans les acides gras saturés, la chaîne glucidique est souvent linéaire. La double liaison *cis* dans l'oléate crée un coude rigide dans la chaîne hydrocarbonée.

CONCEPTS CLÉS DE LA SECTION 2.2

Les éléments chimiques de construction des cellules

- Les macromolécules sont des polymères de sous-unités monomériques reliés par des liaisons covalentes résultant de réactions de déshydratation. On trouve trois grands types de macromolécules dans les cellules : les protéines, constituées d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques, les acides nucléiques, formés de nucléotides associés par des liaisons phosphodiester et les polysaccharides, composés de monosaccharides (sucres) reliés par des liaisons glycosidiques (voir Figure 2-13). Les phospholipides, la quatrième classe essentielle d'éléments de construction chimiques, s'assemblent non covalamment dans les biomembranes.
- Les différences de taille, de forme, de charge, d'hydrophobicité et de réactivité des chaînes latérales des 20 acides aminés déterminent les propriétés chimiques structurales des protéines (voir Figure 2-14). Les trois catégories générales dans lesquelles s'inscrivent les chaînes latérales sont hydrophobes, hydrophiles (basique, acide, polaire) et spéciales (voir Figure 2-14). Il est utile de se souvenir de la catégorie à laquelle appartiennent les acides aminés.
- Dans les nucléotides constituant l'ADN et l'ARN, les bases sont des cycles contenant du carbone et de l'azote fixés à un pentose (sucre). Ils forment deux groupes : les purines, qui possèdent deux cycles – l'adénine (A) et la guanine (G) – et les pyrimidines, avec un cycle – la cytosine (C), la thymine (T) et l'uracile (U) (voir Figure 2-17). On trouve A, G, T et C dans l'ADN, et A, G, U et C dans l'ARN.
- Le glucose et d'autres hexoses peuvent exister sous trois formes : une structure linéaire à chaîne ouverte, un cycle à six sommets (pyranose) et un cycle à cinq sommets (furanose) (voir Figure 2-18). Dans les systèmes biologiques, c'est la forme pyranose du D-glucose qui prédomine.
- Les liaisons glycosidiques sont formées entre l'anomère α ou l'anomère β d'un sucre et un groupement hydroxyle

appartenant à un autre sucre, ce qui conduit à la formation de disaccharides et d'autres polysaccharides (voir Figure 2-19).

- Les phospholipides sont des molécules amphipathiques avec une queue hydrophobe (souvent deux chaînes d'acides gras) reliées par une petite molécule organique (souvent du glycérol) à une tête hydrophile (voir Figure 2-20).
- La longue chaîne hydrocarbonée d'un acide gras peut être saturée (sans double liaison carbone-carbone) ou insaturée (avec une ou plusieurs doubles liaisons). Les substances grasses telles que le beurre qui possèdent essentiellement des chaînes saturées d'acides gras sont généralement solides à température ambiante, tandis que les graisses non saturées avec des doubles liaisons *cis* possèdent des chaînes coudées qui ne peuvent pas s'agglomérer étroitement ensemble et sont donc généralement liquides à température ambiante.

2.3 Les réactions chimiques et l'équilibre chimique

Nous allons maintenant orienter notre discussion vers les réactions chimiques au cours desquelles des liaisons, essentiellement des liaisons covalentes dans des *réactifs* chimiques, sont rompues et de nouvelles liaisons sont formées pour créer les *produits* de la réaction. À tout moment, plusieurs centaines de réactions chimiques différentes se produisent simultanément dans chaque cellule et de nombreuses substances chimiques peuvent, en principe, subir de multiples réactions chimiques. L'*avancée* des réactions et la *vitesse* à laquelle elles se déroulent déterminent la composition chimique des cellules. Dans cette section, nous traiterons des concepts d'équilibre et d'état stationnaire ainsi que des constantes de dissociation et du pH. Ces concepts apparaîtront régulièrement dans cet ouvrage, c'est pourquoi il est important qu'ils vous soient familiers. Dans la Section 2-4, nous verrons comment l'énergie influence l'avancée et la vitesse des réactions chimiques.

Une réaction chimique est en équilibre lorsque la vitesse de la réaction directe est égale à la vitesse de la réaction inverse

Lorsque l'on mélange des réactifs – avant la formation d'un produit quelconque – la vitesse de la réaction directe pour former les produits est déterminée en partie par la concentration initiale des réactifs qui détermine à son tour la probabilité que les réactifs entrent en collision et réagissent les uns avec les autres (Figure 2-22). À mesure que les produits réactionnels s'accumulent, la concentration de chaque réactif diminue, de même que la vitesse de la réaction directe. Pendant ce temps, certaines des molécules de produits commencent à participer à la réaction inverse, qui reforme les réactifs. La capacité d'une réaction à revenir en arrière s'appelle la *réversibilité microscopique*. La réaction inverse est lente au début, mais s'accélère avec l'augmentation de la concentration des produits. Finalement, les vitesses des réactions directes et inverses s'égalisent, de sorte que les concentrations des réactifs et des produits arrêtent de changer. On dit alors que le système se trouve en **équilibre chimique**.

Le rapport des concentrations des produits et des réactifs lorsqu'ils atteignent l'équilibre s'appelle la **constante d'équilibre** (K_{eq}). C'est une valeur fixe. Par conséquent, K_{eq} représente une mesure de l'avancée d'une réaction au moment où elle atteint l'équilibre. La vitesse d'une réaction chimique peut être augmentée par un **catalyseur**, une substance chimique qui accélère la création et la rupture des liaisons covalentes dans d'autres molécules mais n'est pas modifiée lui-même de façon définitive au cours d'une réaction. Même si un catalyseur augmente la vitesse d'une réaction, il ne modifie pas la constante d'équilibre (voir Section 2-4).

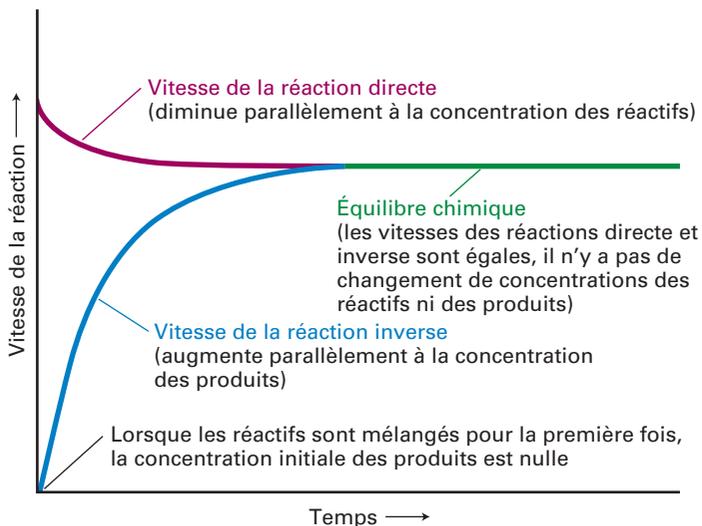
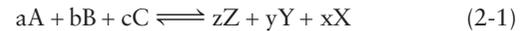


FIGURE 2-22 La dépendance vis-à-vis du temps des vitesses d'une réaction chimique. Les vitesses directe et inverse d'une réaction dépendent en partie des concentrations initiales des réactifs et des produits. La vitesse nette de la réaction directe diminue avec la concentration des réactifs, tandis que la vitesse nette de la réaction inverse augmente avec la concentration des produits. À l'équilibre, les vitesses des réactions directe et inverse sont égales et les concentrations des réactifs et des produits restent constantes.

La constante d'équilibre reflète l'avancée d'une réaction chimique

Quelle que soit la réaction chimique, K_{eq} dépend de la nature chimique des réactifs et des produits, de la température et de la pression (en particulier lorsque les réactions impliquent des gaz). Dans des conditions physiques standard (25 °C et une pression de 1 atm pour les systèmes biologiques), K_{eq} est toujours la même pour une réaction donnée, qu'un catalyseur soit présent ou non.

Considérons la réaction générale avec trois réactifs et trois produits,



où les lettres majuscules représentent des molécules ou des atomes particuliers et les lettres minuscules correspondent au nombre de chacun d'eux dans la réaction. Pour cette réaction, la formule de la constante d'équilibre est donnée par

$$K_{eq} = \frac{[X]^x [Y]^y [Z]^z}{[A]^a [B]^b [C]^c} \quad (2-2)$$

où les crochets représentent les concentrations des molécules. Dans l'Équation 2-2, les concentrations des réactifs et des produits sont celles qui sont présentes à l'équilibre. La vitesse de la réaction directe (de gauche à droite dans l'Équation 2-1) est

$$\text{Vitesse}_{\text{directe}} = k_f [A]^a [B]^b [C]^c$$

où k_f est la **constante de vitesse** pour la réaction directe. De même, la vitesse de la réaction inverse (de droite à gauche dans l'Équation 2-1) est

$$\text{Vitesse}_{\text{inverse}} = k_r [X]^x [Y]^y [Z]^z$$

où k_r est la constante de vitesse pour la réaction inverse. Ces équations des vitesses de réaction s'appliquent, que la réaction ait atteint ou non un équilibre. Il est important de se souvenir que la vitesse d'une réaction directe et la vitesse d'une réaction inverse peuvent évoluer en raison des changements de concentration des réactifs ou des produits. Pourtant, au même moment, les constantes de vitesse de la réaction directe et de la réaction inverse ne changent pas, c'est pour cela que l'on parle de *constante*. Il est fréquent de confondre vitesse et constante de vitesse. À l'équilibre, la vitesse de la réaction directe et la vitesse de la réaction inverse sont égales, c'est pourquoi $\text{Vitesse}_{\text{directe}}/\text{Vitesse}_{\text{inverse}} = 1$. En remaniant ces équations, nous pouvons exprimer la constante d'équilibre comme le rapport entre les constantes de vitesse :

$$K_{eq} = \frac{k_f}{k_r} \quad (2-3)$$

Le concept de K_{eq} est particulièrement utile lorsque l'on réfléchit à l'énergie libérée ou absorbée lors du déroulement d'une réaction chimique. Nous traiterons de ce concept plus en détail dans la Section 2.4.

Les réactions chimiques sont dans un état stationnaire dans les cellules

Dans les conditions appropriées et après une durée suffisante, une réaction biochimique unique réalisée dans un tube à essai finit par atteindre l'équilibre. À l'équilibre, les concentrations de réactifs et de produits ne changent pas avec le temps, car les vitesses de la réaction directe et de la réaction inverse sont égales. Dans les cellules cependant, de nombreuses réactions sont liées dans des voies dans lesquelles le produit d'une réaction ne reste

(a) Concentrations à l'équilibre dans un tube à essai



(b) Concentrations à l'état stationnaire dans une cellule



FIGURE 2-23 Une comparaison des réactions à l'équilibre et à l'état stationnaire. (a) Dans un tube à essai, une réaction biochimique ($A \rightarrow B$) finit par atteindre un équilibre dans lequel les vitesses des réactions directe et inverse sont égales (comme l'indique la longueur égale des flèches de la réaction) et les concentrations relatives des réactifs (A) et des produits (B) ne change pas (dans cet exemple, le rapport B:A à l'équilibre est de 9:3). (b) Dans les voies métaboliques intracellulaires, le produit B est généralement consommé, dans cet exemple par sa conversion en C. Un ensemble de réactions liées les unes aux autres se trouve dans un état stationnaire lorsque la vitesse de formation des intermédiaires (comme B) est égale à leur vitesse d'utilisation. Comme l'indique la longueur inégale des flèches, les réactions réversibles individuelles constituant une voie métabolique n'atteignent pas l'équilibre. De plus, les concentrations des intermédiaires à l'état stationnaire peuvent être différentes des concentrations qui existeraient à l'équilibre.

pas simplement inchangé ou est reconverti en réactifs par la réaction inverse. Par exemple, le produit d'une réaction peut servir de réactif dans une autre réaction ou être pompé hors de la cellule. Dans cette situation plus complexe, la réaction d'origine peut ne jamais atteindre un équilibre, car certaines des molécules de produits ne pourront jamais reformer les réactifs. Néanmoins, dans de telles conditions de non-équilibre, la vitesse de formation d'une substance peut être égale à la vitesse de sa consommation et par conséquent, la concentration de cette substance peut rester constante au cours du temps. Dans ces circonstances, le système de réactions associées pour produire et consommer cette substance est dit à l'état stationnaire (Figure 2-23). Ces réactions associées empêchent notamment l'accumulation d'un excès d'intermédiaires, ce qui protège les cellules des effets néfastes des intermédiaires qui sont toxiques à des concentrations élevées. Lorsque la concentration d'un produit au cours d'une réaction ne change pas au cours du temps, cela peut être la conséquence d'un état d'équilibre ou d'un état stationnaire. Dans les systèmes biologiques, lorsque les concentrations de métabolites comme la concentration de sucre dans le sang, ne changent pas au cours du temps – un état appelé *homéostasie* (du grec *homoios* signifiant « similaire » et de *stasis* signifiant « rester immobile ou stabilité ») – c'est une conséquence d'un état stationnaire plutôt que d'un état d'équilibre.

Les constantes de dissociation des réactions de liaison reflètent l'affinité des molécules en interaction

Le concept d'équilibre s'applique également à la liaison d'une molécule à une autre, même lorsque cela n'implique aucun changement covalent dans l'une ou l'autre molécule. De nombreux processus cellulaires importants dépendent de ce type de réactions de liaison qui impliquent la formation et la rupture de différentes interactions non covalentes plutôt que de liaisons covalentes, comme nous l'avons vu plus haut. Dans certains cas, la liaison non covalente peut être relativement faible ou lâche. Dans d'autres cas, cette liaison peut être très forte ou étroite. La fixation d'un **ligand** (par exemple l'hormone insuline

pour l'adrénaline) à son **récepteur** à la surface d'une cellule qui active une voie intracellulaire de transmission du signal en est un exemple courant (voir Chapitre 15). Un autre exemple est la fixation d'une protéine à une séquence spécifique de bases dans une molécule d'ADN, qui entraîne souvent l'augmentation ou la diminution de l'expression d'un gène voisin (voir Chapitre 8). Nous allons étudier ici l'approche la plus fréquemment utilisée pour réfléchir à la liaison (étroite ou lâche) de deux molécules l'une à l'autre.

Pour illustrer l'approche générale, calculons l'ampleur de la fixation d'une protéine (P) à une courte séquence particulière de A, T, G et C présente dans une molécule d'ADN relativement longue (D pour DNA) à l'équilibre, formant un complexe protéine-ADN (PD) :



Le plus souvent, les réactions de liaison sont décrites par la **constante de dissociation** (K_d), qui est l'inverse de la constante d'équilibre ($K_d = 1/K_{eq}$). Pour cette réaction de liaison, la constante de dissociation est calculée à partir des concentrations des trois composants lorsqu'ils sont à l'équilibre, grâce à l'équation :

$$K_d = \frac{[P][D]}{[PD]} \quad (2-4)$$

Il est important de noter que dans une telle réaction de liaison, lorsque la moitié de l'ADN est liée à la protéine (PD) et que l'autre moitié n'est pas liée (D), alors la concentration de PD est égale à celle de $[PD] = [D]$, et la concentration de P ($[P]$) est égale à K_d . Plus K_d est faible, plus la liaison entre P et D – qualifiée d'affinité de liaison plus élevée de P pour D – et donc plus la concentration de P nécessaire pour fixer la moitié de D est faible. Ceci peut parfois prêter à confusion. Souvenez-vous que plus K_d est *faible*, plus l'affinité de liaison est *élevée* et plus la liaison est étroite.

En général, la liaison d'une protéine à une séquence spécifique d'ADN possède un K_d de 10^{-10} M, où M représente la molarité, soit le nombre de moles par litre (mol/l). Pour mettre en rapport l'ampleur de cette constante de dissociation et le rapport intracellulaire entre ADN lié et ADN non lié, considérons l'exemple simple d'une cellule bactérienne dont le volume est de $1,5 \times 10^{-15}$ L et qui contient 1 molécule d'ADN et 10 molécules de protéines liées à l'ADN. Dans ce cas, étant donné un K_d de 10^{-10} M et la concentration totale de P dans la cellule ($\sim 111 \times 10^{-10}$ M, soit environ 100 fois supérieure au K_d), 99 % du temps, la séquence spécifique d'ADN à laquelle se fixe P aura une molécule de protéine P liée et 1 % du temps, cela ne sera pas le cas, même si la cellule contient seulement 10 molécules de la protéine ! À l'évidence, P et D ont une affinité élevée l'un pour l'autre et s'associent étroitement, ce que reflète la valeur faible de la constante de dissociation de leur liaison. Pour les liaisons protéine-protéine et protéine-ADN, les valeurs de K_d voisines de $\sim 10^{-9}$ M (nanomolaires) ou moins correspondent à des liaisons étroites, de $\sim 10^{-6}$ M (micromolaires) moyennement étroites et de $\sim 10^{-3}$ M (millimolaires), relativement faibles.

Une grosse macromolécule biologique telle qu'une protéine peut posséder plusieurs surfaces de liaison pour permettre la fixation simultanée de plusieurs molécules (Figure 2-24). Dans certains cas, ces réactions de liaison sont indépendantes, avec leurs propres valeurs distinctes de K_d qui sont indépendantes les unes des autres. Dans d'autres cas, la liaison d'une molécule sur un site d'une macromolécule peut modifier la forme tridimensionnelle ou conformation d'un site distant (un phénomène appelé **allostérie**, voir Chapitre 3). Ce changement de conformation

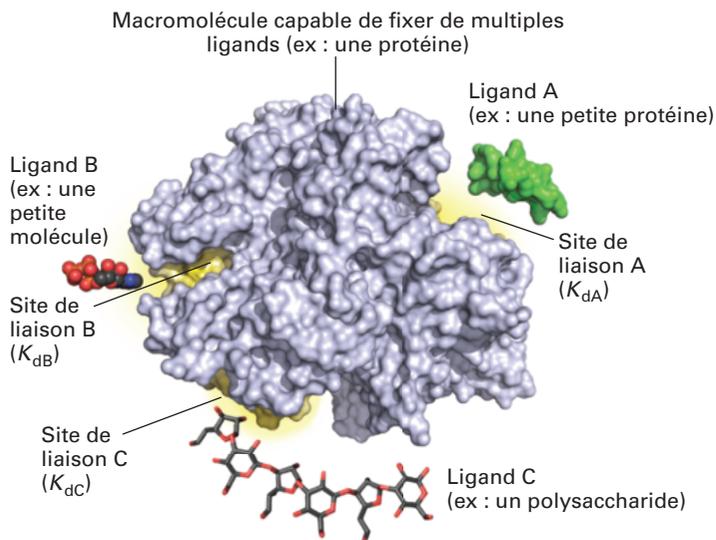


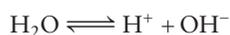
FIGURE 2-24 Les macromolécules peuvent avoir des sites de liaison différents pour de multiples ligands. Une grande macromolécule (comme une protéine, en violet) avec trois sites distincts de liaison (en jaune, A à C) est représentée. Chacun des trois sites de liaison présente une complémentarité moléculaire avec trois partenaires différents de liaison (ligands A à C) avec des constantes de dissociation distinctes (K_{dA} à K_{dC}).

modifie les interactions de liaison au niveau du site avec une autre molécule (ce qui change le K_d). Les modifications covalentes des chaînes latérales des acides aminés – mentionnées précédemment – influencent souvent les formes tridimensionnelles des sites de liaison nécessaires pour de telles interactions de liaison. Ces réactions de liaisons covalentes et non covalentes sont des mécanismes importants grâce auxquels une molécule peut modifier et donc réguler la structure et l'activité de liaison d'une autre molécule. Nous examinerons plus en détail ce mécanisme régulateur au Chapitre 3.

Les liquides biologiques possèdent des valeurs caractéristiques de pH

Le solvant dans les cellules et dans tous les liquides extracellulaires est l'eau. L'une des caractéristiques importantes de n'importe quelle solution aqueuse est la concentration d'ions hydrogène chargés positivement (H^+) et d'ions hydroxyle chargés négativement (OH^-). Comme ces ions sont les produits de dissociation de H_2O , ce sont des constituants de tous les systèmes vivants et ils sont libérés par de nombreuses réactions qui se déroulent entre des molécules au sein des cellules. Ces ions peuvent également être transportés vers l'intérieur ou vers l'extérieur des cellules, comme lorsque du suc gastrique extrêmement acide est sécrété par les cellules tapissant les parois de l'estomac.

Lorsqu'une molécule d'eau se dissocie, l'une de ses liaisons polaires $H-O$ se rompt. L'ion hydrogène résultant, souvent appelé *proton*, a une durée de vie courte à l'état d'ion libre et se combine rapidement avec une molécule d'eau pour former un ion hydronium (H_3O^+). Pour plus de facilité, nous noterons la concentration des ions hydrogène dans une solution $[H^+]$, même si cela représente en réalité la concentration des ions hydronium, $[H_3O^+]$. La dissociation de H_2O produit un ion OH^- pour chaque H^+ . La dissociation de l'eau est une réaction réversible :



À 25 °C, $[H^+][OH^-] \times 10^{-14} M^2$, de sorte que dans l'eau pure, $[H^+] \times [OH^-] = 10^{-7} M$.

La concentration des ions hydrogène dans une solution est exprimée traditionnellement par son **pH**, défini comme le log négatif de la concentration en ions hydrogène. Le pH de l'eau pure à 25 °C est de 7 :

$$pH = -\log[H^+] = \log \frac{1}{[H^+]} = \log \frac{1}{10^{-7}} = 7$$

Il est important de se souvenir qu'une différence de 1 unité de pH représente un rapport de 10 dans la concentration des protons. Sur l'échelle des pH, 7,0 est considéré comme neutre : les valeurs de pH inférieures à 7,0 correspondent à des solutions acides ($[H^+]$ plus élevées), et les valeurs supérieures à 7,0 indiquent les solutions basiques ou alcalines (Figure 2-25). Par exemple, le suc gastrique, riche en acide chlorhydrique (HCl) a un pH voisin de 1. Sa concentration $[H^+]$ est environ 1 million de fois supérieure à celle du cytoplasme dont le pH est voisin de 7,2 à 7,4.

Bien que le cytosol des cellules ait normalement un pH proche de 7,2, l'intérieur de certains organites dans les cellules eucaryotes (voir Chapitre 1) peut avoir un pH nettement plus bas. Le liquide interne (luminal) dans les lysosomes par exemple a un pH voisin de 4,5.

De plus en plus basique
(concentration décroissante de H^+)

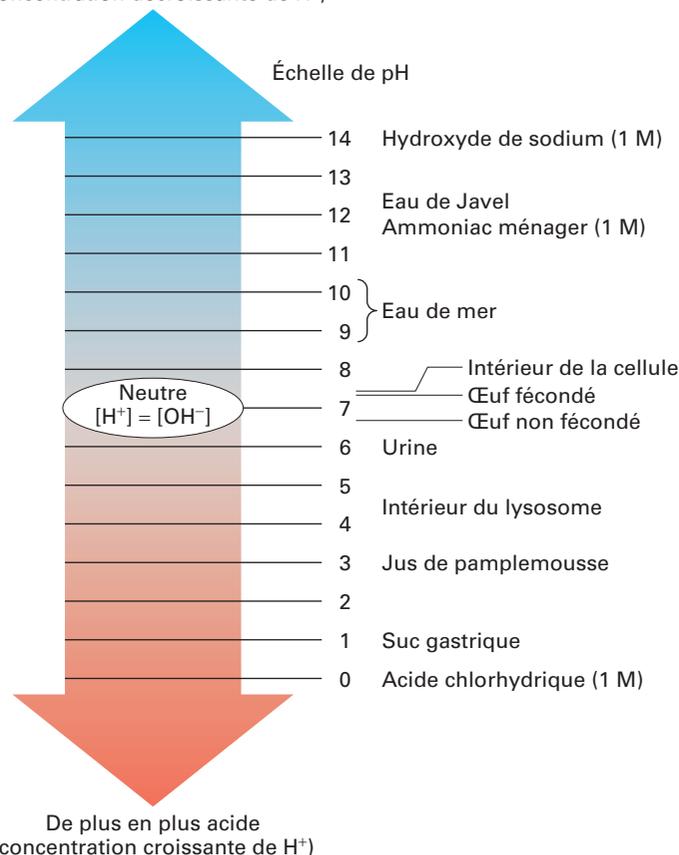


FIGURE 2-25 Les valeurs de pH de certaines solutions courantes. Le pH d'une solution aqueuse est le log négatif de la concentration en ions hydrogène. Les valeurs de pH de la plupart des liquides biologiques intracellulaires et extracellulaires sont voisins de 7 et sont minutieusement régulés pour permettre le fonctionnement correct des cellules, des organites et des sécrétions cellulaires. Les valeurs de pH des solutions d'ammoniac et d'acide chlorhydrique correspondent à des solutions à un molaire (1 M).

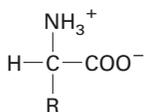
Les nombreuses enzymes de dégradation présentes dans les lysosomes remplissent leurs fonctions de manière optimale dans un environnement acide, tandis que leur action est inhibée dans l'environnement au pH quasi neutre du cytoplasme. Comme l'illustre cet exemple, le maintien d'un pH spécifique est essentiel au fonctionnement correct de certaines structures cellulaires. Par ailleurs, les écarts très importants du pH cellulaire peuvent jouer un rôle essentiel dans le contrôle de l'activité cellulaire. Par exemple, le pH du cytoplasme d'un œuf non fécondé d'oursin, un animal marin, est de 6,6. Dans la minute qui suit la fécondation cependant, le pH s'élève à 7,2, c'est-à-dire que $[H^+]$ diminue d'environ un quart de sa valeur d'origine, un changement nécessaire pour la croissance et la division ultérieures de l'œuf.

Les ions hydrogène sont libérés par des acides et captés par des bases

En général, un acide est une molécule, un ion ou un groupe chimique qui a tendance à libérer un ion hydrogène (H^+). Le groupement carboxyle ($-COOH$), qui tend à se dissocier en ion carboxylate chargé négativement ($-COO^-$) et en ion hydrogène, ainsi que l'acide chlorhydrique (HCl) en sont des exemples. Inversement, une base est une molécule, un ion ou un groupe chimique qui se combine facilement avec un H^+ . L'ion hydroxyle (OH^-), l'ammoniac (NH_3) qui forme l'ion ammonium (NH_4^+) et le groupement amine ($-NH_2$) en sont des exemples.

Lorsqu'un acide est ajouté à une solution aqueuse, $[H]$ augmente et le pH diminue. Inversement, lorsqu'une base est ajoutée à une solution aqueuse, $[H^+]$ diminue et le pH augmente. Comme $[H^+][OH^-] = 10^{-14} M^2$, toute augmentation de $[H^+]$ est couplée à une diminution proportionnelle de $[OH^-]$ et vice versa.

De nombreuses molécules biologiques contiennent à la fois des groupements acides et basiques. Par exemple, dans les solutions neutres ($pH = 7,0$), de nombreux acides aminés existent de manière prédominante sous une forme doublement ionisée dans laquelle le groupement carboxyle a perdu un proton et le groupement amine en a accepté un :



où R représente la chaîne latérale non chargée. Une telle molécule contenant un nombre égal d'ions positifs et d'ions négatifs s'appelle un *zwitterion*. Les zwitterions sont neutres, car ils ne possèdent pas de charge nette. Aux valeurs extrêmes de pH, seul l'un de ces deux groupements ionisables d'un acide aminé est chargé : le $-NH_2^+$ aux pH faibles ou le groupement $-COO^-$ aux pH élevés.

La réaction de dissociation d'un acide (ou d'un groupe chimique appartenant à une molécule plus grande), HA, peut s'écrire $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$. La constante d'équilibre de cette réaction appelée K_a (le a en indice correspond à « acide »), est définie par $K_a = [H^+][A^-]/[HA]$. Si l'on prend le logarithme des deux membres de l'équation et que l'on réorganise le résultat, on obtient une relation très utile entre la constante d'équilibre K_a et le pH :

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2-5)$$

où pK_a est égal à $-\log K_a$.

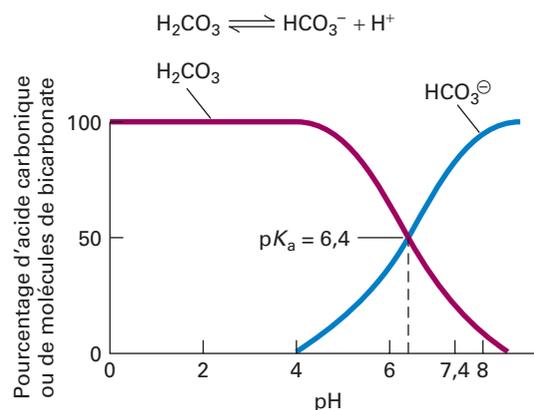


FIGURE 2-26 La relation entre le pH, le pK_a et la dissociation d'un acide. À mesure que le pH d'une solution d'acide carbonique passe de 0 à 8,5, le pourcentage du composé sous forme non dissociée ou non ionisée (H_2CO_3) diminue à partir de 100 % et celui de la forme ionisée augmente à partir de 0 %. Lorsque le pH (6,4) est égal au pK_a de l'acide, la moitié de l'acide carbonique est ionisée. Lorsque le pH dépasse 8, presque tout l'acide est ionisé sous forme de bicarbonate (HCO_3^-).

D'après cette expression communément appelée *équation de Hasselbalch*, on peut voir que le pK_a de n'importe quel acide est égal au pH auquel la moitié des molécules sont dissociées et la moitié sont neutres (non dissociées). Ceci est dû au fait que lorsque $[A^-] = [HA]$, $\log ([A^-]/[HA]) = 0$ et donc $pK_a = pH$. L'équation de Henderson-Hasselbalch nous permet de calculer le degré de dissociation d'un acide – c'est-à-dire le rapport entre les formes dissociées et les formes non dissociées – si le pH de la solution et le pK_a de l'acide sont connus. De manière expérimentale, en mesurant $[A^-]$ et $[HA]$ en fonction du pH de la solution, on peut calculer le pK_a de l'acide et donc la constante d'équilibre K_a pour la réaction de dissociation (Figure 2-26). Connaître le pK_a d'une molécule fournit non seulement une description importante de ses propriétés, mais nous permet aussi d'exploiter ces propriétés pour manipuler l'acidité d'une solution aqueuse et pour comprendre la manière dont les systèmes biologiques contrôlent cette caractéristique fondamentale de leurs liquides aqueux.

Les tampons maintiennent le pH des liquides intracellulaires et extracellulaires

Une cellule vivante au métabolisme actif doit maintenir un pH constant voisin de 7,2 à 7,4 dans le cytoplasme en dépit de la production métabolique de nombreux acides. Les cellules possèdent un réservoir de bases faibles et d'acides faibles appelés **tampons** qui garantissent le maintien du pH cytoplasmique de la cellule relativement constant malgré de petites fluctuations des quantités de H^+ ou de OH^- créées par le métabolisme, par la capture ou la sécrétion de molécules et d'ions par la cellule. Les tampons maintiennent un pH constant en absorbant l'excès de H^+ ou de OH^- quand ces ions sont ajoutés à la cellule ou sont produits par le métabolisme. Comme nous le verrons, les tampons sont plus efficaces pour éviter les changements dans le pH lorsque le pH de la solution est similaire au pK_a du tampon.

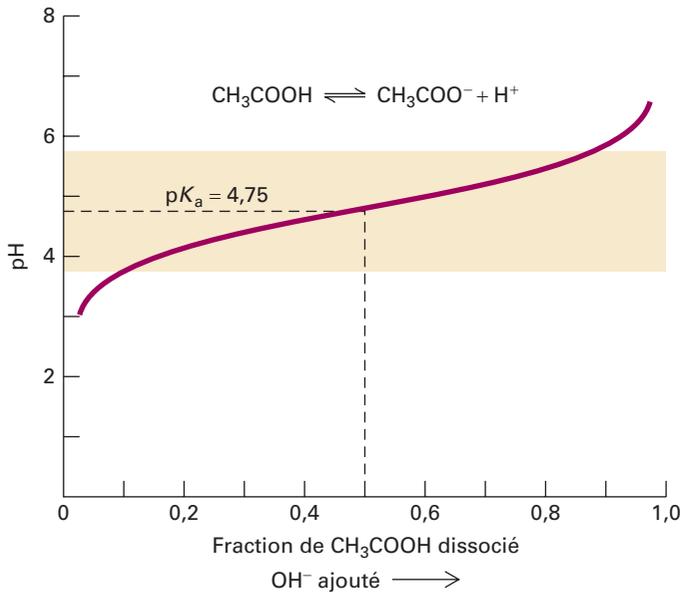


FIGURE 2-27 La courbe de titrage de l'acide acétique (CH_3COOH , un tampon). Le $\text{p}K_a$ de la dissociation de l'acide acétique en hydrogène et en ions acétate est de 4,75. À ce pH, la moitié des molécules d'acide acétique sont dissociées. Puisque le pH est mesuré en fonction d'une échelle logarithmique, la solution passe de 91 % de CH_3COOH à un pH de 3,75, à 9 % de CH_3COOH à un pH de 5,75. L'acide présente sa capacité maximale de tampon dans cette gamme de pH.

Considérons une solution tamponnée dont le pH est égal au $\text{p}K_a$ du tampon ($[\text{HA}] = [\text{A}^-]$). Si des acides (ou des bases) supplémentaires sont ajoutés à cette solution, le pH de la solution change, mais il change moins que si le tampon était absent. Ceci s'explique par le fait que les protons libérés par l'acide ajouté sont absorbés par la forme ionisée du tampon (A^-). De même, les ions hydroxyle libérés par la base ajoutée sont neutralisés par les protons libérés par le tampon non dissocié (HA). La capacité d'un tampon ou de toute autre substance à libérer des ions hydrogène ou à les absorber dépend en partie de l'ampleur de la capture ou de la libération préalable des protons par la substance, qui à son tour dépend du pH de la solution par rapport au $\text{p}K_a$ de la substance. La capacité d'un tampon à minimiser les changements du pH – sa *capacité tampon* – dépend de la concentration du tampon et de la relation entre sa valeur de $\text{p}K_a$ et le pH, qui est exprimée par l'équation de Henderson-Hasselbalch.

La courbe de titrage de l'acide acétique présentée dans la Figure 2-27 illustre l'effet du pH sur la fraction de molécules sous forme non ionisée (HA) et sous forme ionisée (A^-). Lorsque le pH est égal au $\text{p}K_a$, la moitié de l'acide acétique est dissociée (lignes en pointillés). À une unité de pH au-dessus du $\text{p}K_a$ d'un acide, 91 % des molécules sont sous la forme HA. À une unité de pH au-dessus du $\text{p}K_a$, 91 % des molécules se trouvent sous la forme A^- . Aux valeurs de pH distantes de plus d'une unité au-dessus ou au-dessous du $\text{p}K_a$ (régions non ombrées dans la Figure 2-27), la capacité tampon des acides faibles et des bases faibles décline rapidement. En d'autres termes, l'addition du même nombre de moles de bases – par exemple des ions hydroxyle ajoutés à de l'hydroxyde de sodium (NaOH) – à une solution contenant un mélange de HA et de A^- c'est-à-dire à un pH voisin du $\text{p}K_a$ entraînera un changement de pH plus faible

que celui qui aurait lieu si HA et A^- étaient absents ou si le pH était très éloigné de la valeur de $\text{p}K_a$.

Tous les systèmes biologiques contiennent un ou plusieurs tampons. Les ions phosphate, la forme ionisée de l'acide phosphorique, sont présents en quantité considérable dans les cellules et représentent un tampon important pour le maintien (effet tampon) du pH du cytoplasme. L'acide phosphorique (H_3PO_4) possède trois protons susceptibles de se dissocier, mais qui ne se dissocient pas simultanément. La perte de chaque proton peut être décrite par une réaction de dissociation et un $\text{p}K_a$ spécifiques comme le montre la Figure 2-28. Lorsque des ions hydroxyle sont ajoutés à une solution d'acide phosphorique, le changement de pH est bien plus brusque au niveau des valeurs de pH proches des trois valeurs de $\text{p}K_a$ (régions ombrées) que lorsque le pH de la solution est éloigné de tous les $\text{p}K_a$. La courbe de titrage de l'acide phosphorique montre que le $\text{p}K_a$ de la dissociation du deuxième proton est de 7,2. Par conséquent, à un pH de 7,2, environ 50 % des phosphates cellulaires sont sous forme de H_2PO_4^- et près de 50 % sont sous forme de HPO_4^{2-} selon l'équation de Henderson-Hasselbalch. Pour cette raison, le phosphate constitue un excellent tampon aux valeurs de pH voisines de 7,2, c'est-à-dire au pH approximatif du cytoplasme des cellules et au pH de 7,4, le pH du sang humain. Les groupements amine (lysine), guanidinium (arginine) et carboxylate (aspartate, glutamate) des chaînes latérales d'acides aminés dans les protéines ainsi que les groupements amine et carboxylate au niveau des extrémités N- et C-terminales des protéines peuvent également fixer et libérer des protons. Par conséquent, les protéines présentes en concentration élevée à l'intérieur des cellules et dans de nombreux liquides extracellulaires peuvent elles-mêmes servir de tampons.

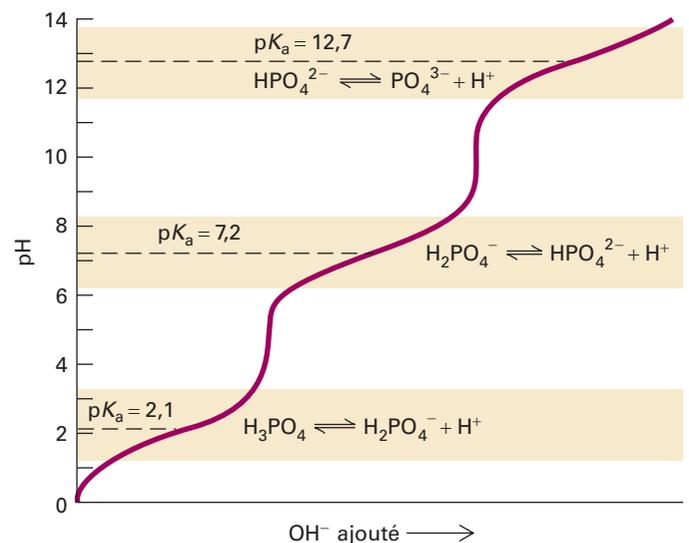


FIGURE 2-28 La courbe de titrage de l'acide phosphorique (H_3PO_4), un tampon très utilisé dans les systèmes biologiques. Cette molécule polyvalente en biologie possède trois atomes d'hydrogène qui se dissocient à des valeurs différentes de pH ; ainsi, l'acide phosphorique possède trois valeurs de $\text{p}K_a$ comme le montre le graphique. Les zones ombrées signalent les gammes de pH – une unité au-dessus et au-dessous de chacune des trois valeurs de $\text{p}K_a$ – où le pouvoir tampon de l'acide phosphorique est élevé. Dans ces régions, l'addition d'acide (ou de base) provoquera des changements relativement faibles du pH.

CONCEPTS CLÉS DE LA SECTION 2.3

Les réactions chimiques et l'équilibre chimique

- Une réaction chimique est à l'équilibre lorsque la vitesse de la réaction directe est égale à la vitesse de la réaction inverse et qu'il n'y a donc pas de changement net au cours du temps de la concentration des réactifs ou des produits.
- La constante d'équilibre K_{eq} d'une réaction reflète le rapport entre produits et réactifs à l'équilibre et constitue donc une mesure de l'avancée de la réaction et des stabilités relatives des réactifs et des produits.
- Le K_{eq} dépend de la température, de la pression et des propriétés chimiques des réactifs et des produits, mais est indépendant de la vitesse de la réaction et des concentrations initiales des réactifs et des produits.
- Pour n'importe quelle réaction, la constante d'équilibre K_{eq} est égale au rapport entre la constante de vitesse de la réaction directe et la constante de vitesse de la réaction inverse (k_f/k_r). Les vitesses de conversion des réactifs en produits et vice versa dépendent des constantes de vitesse et des concentrations des réactifs ou des produits.
- Dans les cellules, les réactions associées dans des voies métaboliques se trouvent généralement à l'état stationnaire et non à l'état d'équilibre. Dans cet état stationnaire, la vitesse de formation des intermédiaires est égale à la vitesse de leur utilisation (voir Figure 2-23). Par conséquent, les concentrations des intermédiaires ne changent pas.
- La constante de dissociation K_d pour la liaison non covalente de deux molécules est une mesure de l'importance de la liaison ou de la stabilité du complexe formé entre les molécules (p. ex. les complexes ligand-récepteur ou protéine-ADN). Plus K_d est faible, plus l'affinité de liaison est élevée et plus la liaison est étroite. Les valeurs de K_d voisines de $\sim 10^{-9}$ M (nanomolaires) correspondent à des liaisons étroites, de $\sim 10^{-6}$ M (micromolaires) moyennement étroites et de $\sim 10^{-3}$ M (millimolaires), relativement faibles.
- Le pH est le logarithme négatif de la concentration d'ions hydrogène ($-\log [H^+]$). Le pH du cytoplasme est normalement voisin de 7,2 à 7,4 alors que l'intérieur des lysosomes a un pH proche de 4,5.
- Les acides libèrent des protons (H^+), tandis que les bases les fixent.
- Les tampons sont des mélanges d'un acide faible (HA) et de sa base correspondante (A^-), qui minimisent le changement de pH d'une solution en cas d'addition d'acide ou de base. Les systèmes biologiques utilisent différents tampons pour maintenir leur pH dans un intervalle très étroit qui permet le fonctionnement optimal des biomolécules.

2.4 L'énergétique biochimique

La production, le stockage et l'utilisation de l'énergie sont essentiels à la vie cellulaire. L'énergie peut être définie comme la capacité à effectuer un travail, un concept qui s'applique aussi bien aux cellules qu'aux moteurs automobiles et aux centrales électriques. L'énergie stockée dans les liaisons chimiques peut être utilisée pour le travail chimique ou le déplacement physique des cellules. Dans cette section, nous verrons de quelle manière l'énergie influence l'avancée des réactions chimiques

(thermodynamique chimique) et les vitesses des réactions chimiques (cinétique chimique).

Plusieurs formes d'énergie sont importantes dans les systèmes biologiques

Il existe deux formes principales d'énergie : l'énergie cinétique et l'énergie potentielle. L'énergie cinétique est l'énergie du mouvement comme le déplacement des molécules. L'énergie potentielle est l'énergie stockée, par exemple l'énergie conservée dans les liaisons covalentes. L'énergie potentielle joue un rôle particulièrement important dans l'économie énergétique des cellules.

L'énergie thermique ou chaleur est une forme d'énergie cinétique, l'énergie du déplacement des molécules. Pour que la chaleur puisse accomplir son travail, elle doit passer d'une région d'une température supérieure dans laquelle la vitesse moyenne du mouvement moléculaire est plus importante, à une région de température inférieure. Bien qu'il puisse y avoir des différences de température entre les environnements internes et externes des cellules, ces gradients thermiques ne servent généralement pas de sources d'énergie pour les activités cellulaires. L'énergie thermique chez les animaux à sang chaud qui ont élaboré un mécanisme de thermorégulation au cours de l'évolution est utilisée principalement pour maintenir leur température corporelle constante. Il s'agit d'une fonction homéostatique importante, car les vitesses de nombreuses activités cellulaires dépendent de la température. Par exemple, le refroidissement des cellules de mammifères, de la température normale du corps de 37 °C jusqu'à 4 °C, peut littéralement geler ou interrompre de nombreux processus cellulaires (comme les mouvements membranaires intracellulaires). Une surchauffe peut être mortelle, car la chaleur perturbe les interactions non covalentes nécessaires au maintien des structures et des fonctions des macromolécules et des complexes macromoléculaires biologiques.

L'énergie de rayonnement est l'énergie cinétique des photons ou des ondes lumineuses. Cette forme d'énergie est essentielle à la biologie. L'énergie de rayonnement peut être convertie en énergie thermique, par exemple lorsque la lumière est absorbée par des molécules et que l'énergie est transformée en mouvement moléculaire. L'énergie de rayonnement absorbée par les molécules peut aussi changer leur structure électronique en déplaçant les électrons vers des orbitales d'énergie supérieure, d'où ils pourront plus tard libérer de l'énergie pour alimenter des réactions. Par exemple, au cours de la photosynthèse, l'énergie lumineuse absorbée par les molécules de pigments tels que la chlorophylle est ensuite convertie en énergie pour les liaisons chimiques (voir Chapitre 12).

L'énergie mécanique, une forme essentielle d'énergie cinétique en biologie, résulte généralement de la conversion d'énergie chimique stockée. Ainsi, les changements de longueur des filaments du cytosquelette alimentés par de l'énergie chimique créent des forces mécaniques qui poussent ou tirent les membranes et les organites (voir Chapitres 17 et 18).

L'énergie électrique – l'énergie servant à déplacer des électrons ou d'autres particules chargées – est encore une autre forme majeure d'énergie cinétique. L'énergie électrique a une importance particulière pour la fonction membranaire, comme dans les neurones possédant une activité électrique (voir Chapitres 11, 12 et 23).

Plusieurs formes d'énergie potentielle sont importantes en biologie. L'énergie potentielle chimique est fondamentale en biologie. Il s'agit de l'énergie stockée dans les liaisons reliant les atomes au sein des molécules. En effet, la plupart des réactions

biochimiques décrites dans ce livre impliquent la création ou la rupture d'au moins une liaison chimique covalente. En général, cette énergie doit être dépensée en formant des liaisons covalentes dans des biomolécules types et l'énergie est libérée lorsque ces liaisons sont rompues. Par exemple, la forte énergie potentielle contenue dans les liaisons covalentes du glucose peut être libérée par une combustion enzymatique contrôlée dans les cellules (voir Chapitre 12). Cette énergie est utilisée par la cellule pour de nombreux types de travaux.

L'énergie contenue dans un **gradient de concentration** est une deuxième forme d'énergie potentielle importante en biologie. Un gradient de concentration correspond à une différence de concentration d'une substance d'un côté d'une barrière telle qu'une membrane par rapport à l'autre côté de la barrière. Toutes les cellules établissent des gradients de concentration entre leurs liquides intérieurs et leurs liquides extérieurs en échangeant sélectivement des nutriments, des déchets et des ions avec leur environnement. En outre, les liquides dans les organites à l'intérieur des cellules (par exemple mitochondries, lysosomes) contiennent souvent des concentrations différentes d'ions et d'autres molécules par rapport à celles du cytosol. La concentration des protons dans un lysosome (pH ~4,5), comme nous l'avons vu dans la section précédente est environ 500 fois plus élevée que dans le cytosol (pH 7,2 à 7,4). Les gradients de concentration des protons de part et d'autre des membranes représentent un facteur important de la production d'énergie dans les mitochondries (voir Chapitre 12).

Le **potentiel électrique** – l'énergie de séparation des charges – est une troisième forme d'énergie potentielle dans les cellules. Par exemple, il existe un gradient de charge électrique d'environ 200 000 V par centimètre à travers les membranes plasmiques de la quasi-totalité des cellules. Nous verrons au Chapitre 11 comment sont créés et entretenus les gradients de concentration et les gradients de potentiel électrique. Nous verrons au Chapitre 12 de quelle manière ils sont convertis en énergie potentielle chimique.

Les cellules sont capables de transformer un type d'énergie en un autre

Selon la première loi de la thermodynamique, l'énergie n'est ni créée ni détruite, mais elle peut être convertie d'une forme en une autre. (Dans les réactions nucléaires, la masse est convertie en énergie, mais cela ne s'applique pas aux systèmes biologiques.) Les conversions énergétiques sont très importantes en biologie. Dans la photosynthèse par exemple, l'énergie de rayonnement de la lumière est transformée en énergie potentielle chimique dans les liaisons covalentes qui relient les atomes dans une molécule de saccharose ou d'amidon. Dans les muscles et les nerfs, l'énergie potentielle chimique stockée dans les liaisons covalentes est transformée respectivement en énergie cinétique pour la contraction musculaire et en énergie électrique pour la transmission nerveuse. Dans toutes les cellules, l'énergie potentielle – libérée par la rupture de certaines liaisons chimiques – est utilisée pour créer de l'énergie potentielle sous la forme de gradients de concentration et de gradients de potentiel électrique. De même, l'énergie stockée dans les gradients de concentration chimiques ou les gradients de potentiel électrique est utilisée pour synthétiser des liaisons chimiques afin de transporter des molécules d'un côté d'une membrane à l'autre pour créer un gradient de concentration. Ce dernier processus se déroule au cours du transport des nutriments tels que le glucose dans certaines cellules et du transport de nombreux déchets hors des cellules.

Comme toutes les formes d'énergie sont interconvertibles, elles peuvent être exprimées suivant les mêmes unités de mesure. Même si l'unité standard de l'énergie est le joule, les biochimistes utilisent traditionnellement une autre unité, la *calorie* (1 joule = 0,239 calorie). Une calorie correspond à la quantité d'énergie nécessaire pour élever la température d'un gramme d'eau de 1 °C. Dans tout ce livre, nous utiliserons la *kilocalorie* pour mesurer les changements énergétiques (1 kcal = 1 000 cal). Lorsque vous voyez ou entendez parler de « calories » dans la nourriture (notez le C majuscule) la plupart du temps, cela désigne des kilocalories.

Le changement d'énergie libre détermine si une réaction chimique se produira spontanément

Les réactions chimiques peuvent être divisées en deux types, au cours desquels l'énergie est soit absorbée soit libérée. Dans une réaction **exergonique** (« libérant de l'énergie »), les produits contiennent moins d'énergie que les réactifs. Les réactions exergoniques se déroulent spontanément. L'énergie est généralement libérée sous forme de chaleur (l'énergie du mouvement moléculaire) et se traduit le plus souvent par une augmentation de la température comme dans l'oxydation (brûlage) du bois. Dans une réaction **endergonique** (« absorbant de l'énergie »), les produits contiennent plus d'énergie que les réactifs et de l'énergie est absorbée à partir de l'environnement au cours de la réaction. En l'absence de source extérieure d'énergie pour alimenter une réaction endergonique, celle-ci ne peut avoir lieu. C'est grâce aux réactions endergoniques que les poches réfrigérantes instantanées souvent utilisées pour traiter les blessures permettent de refroidir rapidement une zone en dessous de la température ambiante. Lorsqu'on écrase la poche, les réactifs sont mélangés, ce qui déclenche la réaction.

L'énergie libre (G) ou *énergie libre de Gibbs*, qui tire son nom de J. W. Gibbs, est l'un des concepts fondamentaux pour savoir si une réaction est exergonique ou endergonique et donc si elle se produit spontanément ou non. Gibbs, qui a obtenu le premier doctorat en ingénierie en Amérique en 1863, a montré que « tous les systèmes évoluent de manière à minimiser leur énergie libre [G] ». En d'autres termes, une réaction chimique se produit spontanément lorsque l'énergie libre des produits est inférieure à l'énergie libre des réactifs. Dans le cas d'une réaction chimique, réactifs \rightleftharpoons produits, le **changement d'énergie libre**, ΔG , est indiqué par

$$\Delta G = G_{\text{produits}} - G_{\text{réactifs}}$$

La relation entre ΔG et le sens de n'importe quelle réaction chimique peut être résumée par trois propriétés :

- Si ΔG est négatif, la réaction directe (création de produits) a tendance à se produire spontanément et de l'énergie est généralement libérée lors de la réaction (réaction exergonique) (Figure 2-29a). Une réaction avec un ΔG négatif est qualifiée de thermodynamiquement favorable.
- Si ΔG est positif, la réaction directe ne se produit pas spontanément. Il faut ajouter de l'énergie au système afin de forcer les réactifs à se transformer en produits (réaction endergonique, Figure 2-29b).
- Si ΔG est nul, les réactions directe et inverse se déroulent à vitesse égale sans gain ni perte d'énergie. Il n'y a pas de conversion nette spontanée des réactifs en produits ou vice versa. Le système est à l'équilibre.

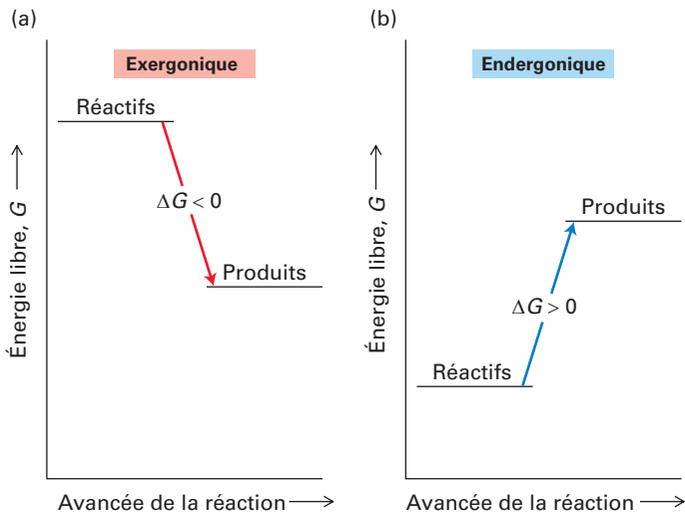


FIGURE 2-29 Les changements d'énergie libre (ΔG) d'une réaction exergonique et d'une réaction endergonique. (a) Dans les réactions exergoniques, l'énergie libre des produits est inférieure à celle des réactifs. Par conséquent, ces réactions se déroulent spontanément et de l'énergie est libérée à mesure que les réactions se déroulent. (b) Dans les réactions endergoniques, l'énergie libre des produits est supérieure à celle des réactifs et ces réactions ne se déroulent pas spontanément. Une source externe d'énergie doit être fournie si les réactifs doivent être convertis en produits.

Par convention, le *changement d'énergie libre standard* d'une réaction (ΔG°) correspond à la valeur du changement d'énergie libre dans les conditions de 298 K (25 °C), 1 atm de pression, un pH de 7,0 (comme dans l'eau pure) et des concentrations initiales de 1 M pour tous les réactifs et les produits à l'exception des protons dont la concentration reste constante à 10^{-7} M (pH 7,0). Les conditions de la plupart des réactions biologiques diffèrent de ces conditions standard, en particulier les concentrations des réactifs, qui sont généralement inférieures à 1 M et à la température des mammifères (37 °C).

L'énergie libre d'un système chimique peut être définie comme $G = H - TS$, où H est l'énergie de liaison ou **enthalpie** (H), du système, T est sa température en degrés Kelvin (K) et S est l'**entropie** (S), une mesure du caractère aléatoire ou du désordre. Selon la deuxième loi de la thermodynamique, la tendance naturelle de n'importe quel système isolé est d'aller vers un plus grand désordre, c'est-à-dire vers une augmentation de l'entropie. Par exemple, une goutte d'encre déposée dans un grand récipient d'eau va se répandre spontanément (devenir moins ordonnée) plutôt que de rester à l'état de goutte dans ce récipient. Une réaction peut se produire spontanément uniquement si les effets combinés des changements d'enthalpie et d'entropie conduisent à un ΔG plus faible. C'est-à-dire qu'à température constante, une réaction se déroule spontanément uniquement si le changement d'énergie libre, ΔG , dans l'équation suivante est négatif :

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2-6)$$

Dans une réaction chimique **exothermique** (« qui libère de la chaleur »), ΔH est négatif. Dans une réaction **endothermique** (« qui absorbe de la chaleur »), ΔH est positif. Les effets combinés des changements d'enthalpie et d'entropie déterminent si le ΔG d'une réaction est positif ou négatif et donc si la réaction a lieu spontanément. Une réaction exothermique ($\Delta H < 0$) dans

laquelle l'entropie augmente ($\Delta S > 0$) se déroule spontanément ($\Delta G < 0$). Une réaction endothermique ($\Delta H > 0$) se déroule spontanément si ΔS augmente suffisamment pour que le terme $T\Delta S$ puisse dépasser le ΔH positif.

De nombreuses réactions biologiques conduisent à une augmentation de l'ordre et donc à une diminution de l'entropie ($\Delta S < 0$). La réaction qui associe les acides aminés en une protéine en est un exemple évident. Une solution de molécules de protéines possède une entropie inférieure à celle d'une solution contenant les mêmes acides aminés non reliés, car le mouvement libre de chaque acide aminé dans une protéine est plus restreint (il y a un ordre plus grand) lorsqu'il est associé dans une longue chaîne que dans le cas inverse. C'est pourquoi lorsque les cellules synthétisent des polymères tels que des protéines à partir des monomères qui les constituent, la réaction de polymérisation se produit spontanément uniquement si les cellules sont capables de transférer efficacement de l'énergie à la fois pour former les liaisons qui maintiennent les monomères ensemble et pour compenser la perte d'entropie qui accompagne la polymérisation. Souvent, les cellules remplissent cette tâche en *couplant* ce type de réactions de synthèse qui abaissent l'entropie avec des réactions indépendantes qui présentent un ΔG hautement négatif, comme l'hydrolyse des nucléosides triphosphate (qui sera traitée plus loin dans cette section). De cette façon, les cellules peuvent utiliser les sources d'énergie présentes dans leur environnement pour construire des structures hautement organisées et des voies métaboliques essentielles à la vie.

Le changement réel d'énergie libre au cours d'une réaction est influencé par la température, la pression et les concentrations initiales des réactifs et des produits. C'est pourquoi il diffère généralement du changement d'énergie libre standard ΔG° . La plupart des réactions biologiques – comme d'autres qui se déroulent en solution aqueuse – sont également affectées par le pH de la solution. On peut estimer les changements d'énergie libre pour des températures et des concentrations initiales qui diffèrent des conditions standard en utilisant l'équation

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln Q = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[\text{produits}]}{[\text{réactifs}]} \quad (2-7)$$

où R est la constante des gaz égale à 1,987 cal/(degré.mol), T est la température (en degrés Kelvin) et Q est le rapport *initial* entre les produits et les réactifs. Pour une réaction $A + B \rightleftharpoons C$, dans laquelle deux molécules se combinent pour en former une troisième, Q dans l'Équation 2-7 est égal à $[C]/[A][B]$. Dans ce cas, une augmentation de la concentration initiale de $[A]$ ou $[B]$ se traduira par une valeur plus négative de G et conduira donc la réaction vers la formation spontanée de C .

Quel que soit le ΔG° pour une réaction biochimique particulière, celle-ci se déroulera spontanément dans les cellules, seulement si ΔG est négatif étant donné les concentrations intracellulaires des réactifs et des produits. Par exemple, la conversion du glycéraldéhyde 3-phosphate (G3P) en dihydroxyacétone phosphate (DHAP), deux intermédiaires de la dégradation du glucose dans la cellule (voir Chapitre 12),



a un ΔG° de $-1\,840$ cal/mol. Si les concentrations initiales de G3P et de DHAP sont égales, alors $\Delta G = \Delta G^\circ$, car $RT \ln[\text{produits}]/[\text{réactifs}] = 0$. Dans ce cas, la réaction réversible $\text{G3P} \rightleftharpoons \text{DHAP}$ se déroulera spontanément dans le sens de la formation de DHAP jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint. Cependant, si $[\text{DHAP}]$ initiale est de 0,1 M et si $[\text{G3P}]$ initiale est

de 0,001 M, les autres conditions étant standard, alors Q dans l'Équation 2-7 est égal à $0,1/0,001 = 100$, ce qui donne un ΔG de +887 cal/mol. Dans ces conditions, la réaction se déroulera dans le sens de la formation de G3P.

Le ΔG d'une réaction est indépendant de la vitesse de celle-ci. En effet, dans des conditions physiologiques normales, aucune ou seulement quelques réactions biochimiques nécessaires à la vie se produisent rapidement sans mécanisme permettant d'augmenter les vitesses réactionnelles. Comme nous le décrirons plus loin et plus en détail au Chapitre 30, les vitesses des réactions dans les systèmes biologiques sont généralement déterminées par l'activité des **enzymes**, des catalyseurs protéiques qui accélèrent la formation des produits à partir des réactifs sans modifier la valeur de ΔG .

Le ΔG° d'une réaction peut être calculé à partir de son K_{eq}

Un mélange chimique à l'équilibre se trouve dans un état stable correspondant à une énergie libre minimale. Pour qu'un système soit à l'équilibre ($\Delta G = 0$, $Q = K_{eq}$) dans des conditions standard, on peut écrire

$$\Delta G^\circ = -2,3RT \log K_{eq} = -1\,362 \log K_{eq} \quad (2-8)$$

(notez le changement en logarithme décimal). Par conséquent, si l'on détermine les concentrations des réactifs et des produits à l'équilibre (c'est-à-dire le K_{eq}), on peut calculer la valeur de ΔG° . Par exemple, le K_{eq} pour l'interconversion du glycéraldéhyde 3-phosphate en dihydroxyacétone phosphate ($G3P \rightleftharpoons DHAP$) est de 22,2 dans des conditions standard. Si l'on remplace cette valeur dans l'Équation 2-8, on peut facilement calculer le ΔG° pour cette réaction qui est de -1 840 cal/mol.

En réarrangeant l'Équation 2-8 et en prenant l'antilogarithme, on obtient

$$K_{eq} = 10^{-(\Delta G^\circ/2,3RT)} \quad (2-9)$$

D'après cette expression, il est évident que si ΔG° est négatif, l'exposant sera positif et K_{eq} sera donc supérieur à 1. Par conséquent, à l'équilibre, il y aura davantage de produits que de réactifs. En d'autres termes, la formation des produits à partir des réactifs sera favorisée. Inversement, si ΔG° est positif, l'exposant sera négatif et K_{eq} sera inférieur à 1. La relation entre K_{eq} et ΔG° intensifie encore l'influence des énergies libres relatives des réactifs et des produits sur l'ampleur du déroulement spontané d'une réaction.

La vitesse d'une réaction dépend de l'énergie d'activation nécessaire pour que les réactifs atteignent un état de transition

Au fur et à mesure de l'avancée d'une réaction chimique, les réactifs s'approchent l'un de l'autre. Certaines liaisons commencent à se former pendant que d'autres commencent à se rompre. Pour concevoir l'état des molécules pendant cette transition, il faut savoir qu'il existe des tensions dans les configurations électroniques des atomes et de leurs liaisons. Tous les atomes passent de l'état relativement stable des réactifs à un intermédiaire transitoire et à un état d'énergie supérieur au cours de la réaction (Figure 2-30). L'état d'une réaction chimique dans lequel le système se trouve à son niveau le plus élevé s'appelle l'**état de transition** et l'ensemble des réactifs dans cet état

s'appelle l'**intermédiaire de l'état de transition**. L'énergie nécessaire pour exciter les réactifs jusqu'à cet état d'énergie supérieur s'appelle l'**énergie d'activation** de la réaction. L'énergie d'activation est la différence d'énergie libre entre les réactifs et l'intermédiaire de l'état de transition. L'énergie d'activation est généralement représentée par ΔG^\ddagger , qui est analogue à la représentation du changement de l'énergie libre de Gibbs (ΔG) dont nous avons parlé. À partir de l'état de transition, l'ensemble des atomes peut soit libérer de l'énergie au fur et à mesure de la formation des produits de la réaction (la réaction se déroule vers la droite dans la Figure 2-30), soit libérer de l'énergie lorsque les atomes reviennent en arrière (réaction vers la gauche dans la Figure 2-30) et reformer les réactifs initiaux.

La vitesse (V) à laquelle les produits sont créés à partir des réactifs au cours de la réaction dans un ensemble donné de conditions (température, pression, concentrations des réactifs) dépend de la concentration des matériaux dans l'état de transition. Cette concentration dépendra à son tour de (1) la vitesse à laquelle les réactifs sont convertis en état de transition, qui dépend de l'énergie d'activation et (2) de la constante de vitesse caractéristique (ν) à laquelle les matériaux dans l'état de transition sont convertis en produits. Plus l'énergie d'activation est élevée, plus la fraction de réactifs qui atteignent l'état de transition est faible et plus la vitesse globale de la réaction est lente. La relation entre la concentration des réactifs, ν et V est

$$V = \nu [\text{réactifs}] \times 10^{-(\Delta G^\ddagger/2,3RT)}$$

À partir de cette équation, on peut voir que la baisse de l'énergie d'activation ΔG^\ddagger – c'est-à-dire la diminution de la différence d'énergie libre entre les réactifs et l'état de transition – conduit à une accélération de la vitesse globale de la réaction V . Une diminution de ΔG^\ddagger de 1,36 kcal/mol multiplie par 10 la vitesse de la

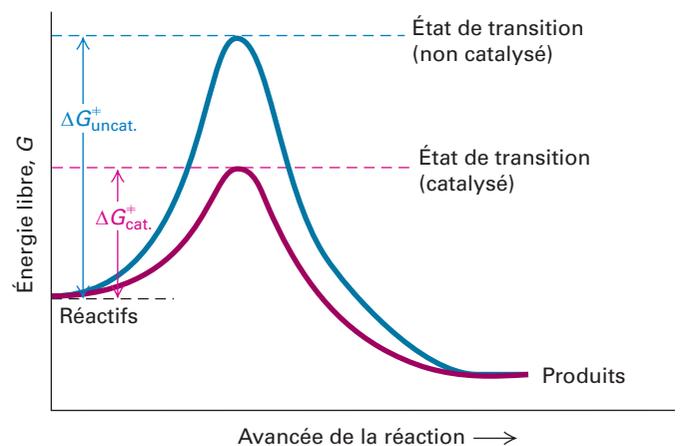


FIGURE 2-30 L'énergie d'activation de réactions chimiques non catalysées et catalysées. Cette voie réactionnelle imaginaire (en bleu) décrit les changements d'énergie libre G , au fur et à mesure du déroulement de la réaction. Une réaction aura lieu spontanément si l'énergie libre (G) des produits est inférieure à celle des réactifs ($\Delta G < 0$). Cependant, toutes les réactions chimiques passent par un (représenté ici) ou plusieurs états de transition à haute énergie et la vitesse d'une réaction est inversement proportionnelle à l'énergie d'activation (ΔG^\ddagger) qui est la différence d'énergie libre entre les réactifs et l'état de transition. Dans une réaction catalysée (en rouge), les énergies libres des réactifs et des produits restent constantes mais l'énergie libre de l'état de transition est abaissée, ce qui augmente la vitesse de la réaction.

réaction alors qu'une diminution de 2,72 kcal/mol la multiplie par 100. Par conséquent, des changements relativement faibles de ΔG^\ddagger peuvent entraîner des changements importants de la vitesse globale de la réaction.

Les catalyseurs tels que les enzymes (traités plus en détail au Chapitre 3) accélèrent les vitesses des réactions en abaissant l'énergie relative de l'état de transition et par conséquent, l'énergie d'activation nécessaire pour l'atteindre (voir Figure 2-30). Les énergies relatives des réactifs et des produits déterminent si une réaction est thermodynamiquement favorable (ΔG négatif), tandis que l'énergie d'activation détermine la rapidité de la formation des produits, c'est-à-dire la cinétique de la réaction. Les réactions thermodynamiquement favorables ne se produisent pas à des vitesses notables si les énergies d'activation sont trop élevées.

La vie dépend du couplage de réactions chimiques défavorables et de réactions chimiques énergétiquement favorables

Dans les cellules, de nombreux processus sont énergétiquement défavorables ($\Delta G > 0$) et ne se dérouleront pas spontanément. Citons par exemple la synthèse des protéines à partir des acides aminés et le transport d'une substance à travers la membrane plasmique, d'une concentration inférieure vers une concentration supérieure. Les cellules peuvent exécuter une réaction nécessitant de l'énergie ou endergonique ($\Delta G_1 > 0$) en la couplant avec une réaction libérant de l'énergie ou exergonique ($\Delta G_2 > 0$) si la somme des deux réactions possède un ΔG global net négatif.

Supposons par exemple que la réaction $A \rightleftharpoons B + X$ ait un ΔG de +5 kcal/mol et que la réaction $X \rightleftharpoons Y + Z$ possède un ΔG de -10 kcal/mol :



En l'absence de la seconde réaction, il y aurait bien davantage de A et de B à l'équilibre. Cependant, comme la conversion de X en Y + Z est une réaction tellement favorable, elle va tirer la première réaction vers la formation de B et la consommation de A. Les réactions énergétiquement défavorables dans les cellules sont souvent couplées à l'hydrolyse d'ATP qui libère de l'énergie.

L'hydrolyse d'ATP libère une énergie libre importante et alimente de nombreux processus cellulaires

Chez la quasi-totalité des organismes, le nucléotide triphosphate **adénosine triphosphate** ou **ATP** (Figures 2-1d et 2-31) est la molécule la plus importante pour capturer, stocker transitoirement puis transférer de l'énergie pour accomplir un travail comme la biosynthèse ou le mouvement mécanique. Souvent qualifié de *monnaie* énergétique de la cellule, l'ATP est une sorte d'énergie potentielle utilisable que les cellules peuvent *dépenser* pour alimenter leurs activités. L'histoire légendaire de l'ATP commence par sa découverte en 1929, simultanément semble-t-il par Kurt Lohmann qui travaillait avec le célèbre biochimiste Otto Meyerhof en Allemagne et qui a publié sa découverte en premier, et par les chercheurs moins connus Cyrus Fiske et Yellapragada SubbaRow aux États-Unis. [Il est intéressant de savoir que SubbaRow, qui mourut en 1948 à l'âge de 53 ans, avait également apporté des contributions essentielles au traitement de maladies majeures, notamment l'anémie (acide folique),

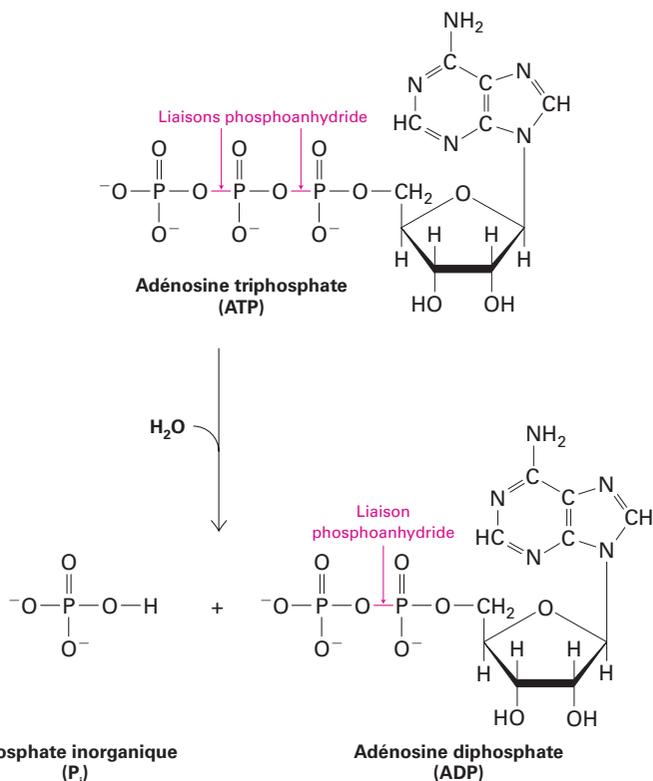
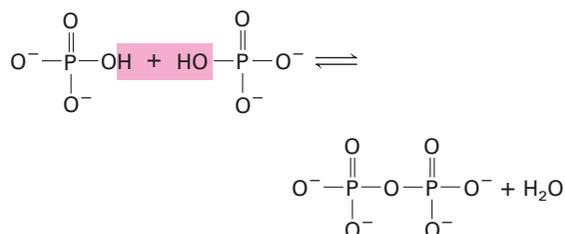


FIGURE 2-31 L'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP).

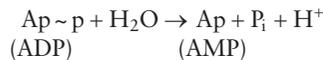
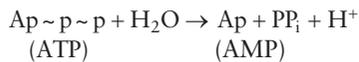
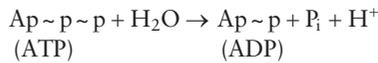
Les deux liaisons phosphoanhydride (en rouge) dans l'ATP (*en haut*), qui relient les trois groupements phosphate ont chacune un $\Delta G^{o'}$ d'environ -7,3 kcal/mol pour leur hydrolyse. L'hydrolyse de la liaison phosphoanhydride terminale grâce à l'addition d'eau entraîne la libération de phosphate et la création d'ADP. L'hydrolyse des liaisons phosphoanhydride de l'ATP est exergonique (Figure 2-29a), en particulier la dernière, et l'hydrolyse de ces liaisons représente la source d'énergie qui permet le déroulement de nombreuses réactions nécessitant de l'énergie dans les systèmes biologiques.

le cancer et la polyarthrite rhumatoïde (méthotrexate) ainsi que les infections bactériennes (premier antibiotique tétracycline.) On a montré dans les années 1930 que les contractions musculaires dépendaient de l'ATP. C'est Fritz Lipmann qui a avancé aux alentours de 1941 l'hypothèse du rôle d'intermédiaire principal de l'ATP dans le transfert d'énergie dans les cellules. De nombreux prix Nobel ont été décernés pour l'étude de l'ATP et de son rôle dans le métabolisme énergétique cellulaire. Son importance dans la compréhension de la biologie moléculaire de la cellule ne doit pas être sous-estimée.

L'énergie utile dans une molécule d'ATP est contenue dans ses **liaisons phosphoanhydride**. Ce sont des liaisons covalentes formées grâce à la condensation de deux molécules de phosphate accompagnée d'une perte d'eau :

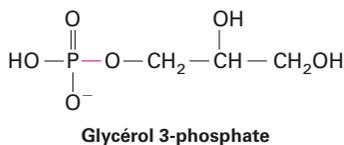


Comme on le voit dans la Figure 2-31, une molécule d'ATP possède deux liaisons phosphoanhydride essentielles (également appelées liaisons *phosphodiester*). La formation de ces liaisons (représentées ici par le symbole ~) dans l'ATP nécessite un apport d'énergie. Lorsque ces liaisons sont hydrolysées ou rompues par l'addition d'eau, cette énergie est libérée. L'hydrolyse d'une liaison phosphoanhydride dans chacune des réactions suivantes à un ΔG° hautement négatif d'environ $-7,3$ kcal/mol :



P_i désigne le phosphate inorganique (PO_4^{3-}) et PP_i le pyrophosphate inorganique, deux groupements phosphate reliés par une liaison phosphoanhydride. Comme le montrent les deux réactions du haut, l'élimination d'un groupement phosphate de l'ATP laisse de l'adénosine diphosphate (ADP) et l'élimination d'un groupement pyrophosphate de l'ATP laisse de l'adénosine monophosphate (AMP).

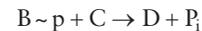
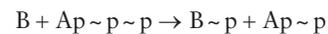
Une liaison phosphoanhydride ou toute autre *liaison riche en énergie* (souvent symbolisée par ~) ne diffère pas intrinsèquement des autres liaisons covalentes. Les liaisons riches en énergie libèrent simplement des quantités substantielles d'énergie lorsqu'on les hydrolyse. Par exemple, le ΔG° de l'hydrolyse d'une liaison phosphoanhydride dans l'ATP ($-7,3$ kcal/mol) vaut plus de trois fois le ΔG° de l'hydrolyse de la liaison phosphoester (en rouge) dans le glycérol 3-phosphate ($-2,2$ kcal/mol) :



L'une des raisons principales de cette différence réside dans le fait que l'ATP et ses produits d'hydrolyse, l'ADP et P_i sont chargés à pH neutre. Pendant la synthèse d'ATP, une grande quantité d'énergie doit être utilisée pour forcer les charges négatives présentes dans l'ADP et dans P_i à s'associer. Inversement, cette énergie est libérée lorsque l'ATP est hydrolysé en ADP et P_i . Par comparaison, la formation de la liaison phosphoester entre un hydroxyle non chargé dans le glycérol et P_i nécessite moins d'énergie, ce qui libère donc moins d'énergie en cas d'hydrolyse de cette liaison.

Les cellules ont élaboré au cours de l'évolution des mécanismes grâce auxquels les enzymes transfèrent l'énergie libre libérée par l'hydrolyse des liaisons phosphoanhydride vers d'autres molécules, ce qui alimente des réactions qui sans cela seraient énergétiquement défavorables. Par exemple, si le ΔG de la réaction $\text{B} + \text{C} \rightarrow \text{D}$ est positif, mais inférieur à la valeur absolue du ΔG pour l'hydrolyse d'ATP, la réaction peut être déplacée vers la droite en la couplant à l'hydrolyse de la liaison phosphoanhydride terminale dans l'ATP. Dans le mécanisme courant d'un tel *couplage énergétique*, une partie de l'énergie stockée dans cette liaison phosphoanhydride est transférée à l'un des réactifs (ici, B) grâce à la rupture de la liaison dans l'ATP et à la formation d'une liaison covalente entre le groupement phosphate libéré et

ce réactif. L'intermédiaire phosphorylé créé de cette façon peut ensuite réagir avec le réactif C pour former le produit D + P_i au cours d'une réaction qui possède un ΔG global négatif :



La réaction globale



est énergétiquement favorable ($\Delta G < 0$). De même, l'hydrolyse de GTP en GDP peut fournir l'énergie nécessaire pour accomplir le travail, y compris la synthèse de l'ATP (voir Chapitre 12), mais le plus souvent, l'hydrolyse de GTP est utilisée pour contrôler les systèmes cellulaires (p. ex. la synthèse protéique, la transmission de signaux hormonaux) plutôt que comme source d'énergie (voir Chapitre 15).

Un autre mécanisme de couplage de l'énergie consiste à utiliser l'énergie libérée par l'hydrolyse d'ATP pour modifier la conformation d'une molécule en un état contraint *riche en énergie*. À son tour, l'énergie stockée sous forme de contrainte conformationnelle peut être libérée lorsque la molécule se relâche et reprend sa conformation sans contrainte. Si ce processus de relâchement peut être couplé à une autre réaction, l'énergie libérée peut servir à alimenter des processus cellulaires.

Comme pour de nombreuses réactions de biosynthèse, le transport de molécules vers l'intérieur ou vers l'extérieur de la cellule présente souvent un ΔG positif et peut avoir lieu seulement s'il est accompagné d'un apport d'énergie. De telles réactions simples de transport n'impliquent pas *directement* la fabrication ou la rupture de liaisons covalentes. Par conséquent leur ΔG° est nul. Dans le cas d'une substance qui pénètre dans la cellule, l'Équation 2-7 devient

$$\Delta G = RT \ln \frac{[\text{C}_{\text{int}}]}{[\text{C}_{\text{ext}}]} \quad (2-10)$$

où $[\text{C}_{\text{int}}]$ est la concentration initiale de la substance à l'intérieur de la cellule et $[\text{C}_{\text{ext}}]$ est sa concentration à l'extérieur de la cellule. D'après l'Équation 2-10, on peut voir que ΔG est positif pour le transport d'une substance dans une cellule contre son gradient de concentration (lorsque $[\text{C}_{\text{int}}] > [\text{C}_{\text{ext}}]$). L'énergie nécessaire pour un tel transport vers l'aval est souvent fournie par l'hydrolyse d'ATP. À l'inverse, lorsqu'une substance se déplace dans le sens de son gradient de concentration ($[\text{C}_{\text{ext}}] > [\text{C}_{\text{int}}]$), ΔG est négatif. Un tel transport vers l'aval libère de l'énergie qui peut être couplée à une réaction ayant besoin d'énergie, comme le déplacement d'une autre substance contre son gradient de concentration à travers une membrane ou la synthèse de l'ATP lui-même (voir Chapitres 11 et 12).

De l'ATP est produit pendant la photosynthèse et la respiration

De l'ATP est hydrolysé en permanence pour fournir de l'énergie à de nombreuses activités cellulaires. Certaines estimations suggèrent que les êtres humains hydrolysent au quotidien une masse d'ATP égale à leur masse corporelle totale. À l'évidence, pour continuer à fonctionner, les cellules doivent constamment reformer leur stock d'ATP. Par conséquent, les cellules doivent obtenir de l'énergie de leur environnement utilisable pour resynthétiser de l'ATP. Pour la quasi-totalité des cellules, la source

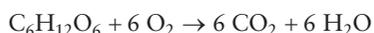
fondamentale d'énergie utilisée pour fabriquer de l'ATP est la lumière du soleil.

Certains organismes peuvent utiliser directement la lumière du soleil. Grâce au processus de la **photosynthèse**, les plantes, les algues et certaines bactéries photosynthétiques piègent l'énergie contenue dans la lumière du soleil et l'utilisent pour synthétiser de l'ATP à partir d'ADP et de P_i . Une grande partie de l'ATP produit lors de la photosynthèse est hydrolysée pour fournir de l'énergie permettant la conversion de dioxyde de carbone en sucre à six carbones, un processus appelé *fixation du carbone* :



Les sucres fabriqués pendant la photosynthèse sont une source de nutriments et donc d'énergie pour les organismes photosynthétiques qui les fabriquent et pour les organismes non photosynthétiques tels que les animaux, qui consomment les plantes directement ou indirectement en mangeant d'autres animaux qui ont eux-mêmes mangé ces végétaux. De cette façon, la lumière du soleil est la source directe ou indirecte d'énergie de la plupart des organismes (voir Chapitre 12).

Dans les plantes, chez les animaux et presque tous les autres organismes, l'énergie libre contenue dans les sucres et d'autres molécules dérivées de l'alimentation est libérée au cours des processus de **glycolyse** et de **respiration cellulaire**. Pendant la respiration cellulaire, des molécules riches en énergie contenues dans l'alimentation (p. ex. glucose) sont oxydées en dioxyde de carbone et en eau. L'oxydation complète du glucose



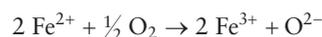
a un ΔG° de -686 kcal/mol et correspond à l'inverse de la fixation du carbone au cours de la photosynthèse. Les cellules utilisent un ensemble élaboré de réactions ayant pour intermédiaires des protéines, destiné à coupler l'oxydation de 1 molécule de glucose à la synthèse de 30 molécules d'ATP au maximum à partir de 30 molécules d'ADP. Cette dégradation (**catabolisme**) du glucose dépendante de l'oxygène (**aérobie**) est la principale voie permettant de créer de l'ATP dans toutes les cellules animales, toutes les cellules de végétaux non photosynthétiques et de nombreuses cellules bactériennes. Le catabolisme des acides gras peut également être une source importante d'ATP. Nous traiterons des mécanismes de la photosynthèse et de la respiration cellulaire au Chapitre 12.

Bien que l'énergie lumineuse captée au cours de la photosynthèse soit la principale source d'énergie chimique pour les cellules, il existe d'autres sources. Certains micro-organismes qui vivent dans les sources hydrothermales des grands fonds ou près d'elles, là où ne parvient aucune lumière solaire suffisante, récupèrent l'énergie nécessaire pour convertir l'ADP et le P_i en ATP à partir de l'oxydation de composés inorganiques réduits. Ces composés réduits proviennent des profondeurs de la terre et sont libérés au niveau des sources.

Le NAD^+ et le FAD assurent le couplage de nombreuses réactions biologiques d'oxydation et de réduction

Dans de nombreuses réactions chimiques, les électrons sont transférés d'un atome ou d'une molécule à un(e) autre. Ce transfert peut ou non accompagner la formation de nouvelles liaisons chimiques ou la libération d'énergie qui peut être couplée à d'autres réactions. La perte d'électrons à partir d'un atome ou d'une molécule s'appelle une **oxydation** et le gain d'électrons par

un atome ou une molécule s'appelle une **réduction**. Le retrait des électrons des chaînes latérales contenant un groupement sulfhydryle de deux acides aminés cystéine pour former une liaison disulfure, décrit dans la Section 2.2, est un exemple d'oxydation. Les électrons ne sont ni créés ni détruits au cours d'une réaction chimique, c'est pourquoi si un atome ou une molécule est oxydé(e), un(e) autre doit être réduit(e). Par exemple, l'oxygène attire les électrons des ions Fe^{2+} (ferreux) pour former des ions Fe^{3+} (ferriques), une réaction qui se déroule dans le cadre du processus de dégradation des glucides dans les mitochondries. Chaque atome d'oxygène reçoit deux électrons, un de chacun des deux ions Fe^{2+} :



Par conséquent, Fe^{2+} est oxydé et O_2 est réduit. Ces réactions dans lesquelles une molécule est réduite et une autre est oxydée sont souvent qualifiées de **réactions redox**. L'oxygène est un accepteur d'électrons dans de nombreuses réactions redox dans les cellules dans des conditions aérobies.

De nombreuses réactions d'oxydation et de réduction importantes en biologie impliquent le retrait ou l'addition d'atomes d'hydrogène (protons plus électrons) plutôt que le transfert d'électrons isolés. L'oxydation du succinate en fumarate qui se déroule dans les mitochondries en est un exemple (Figure 2-32). Les protons sont solubles en solution aqueuse (sous forme de H_3O^+), mais ce n'est pas le cas des électrons. C'est pourquoi ils doivent être transférés directement d'un atome ou d'une molécule vers un(e) autre sans intermédiaire dissous dans l'eau. Dans ce type de réactions d'oxydation, les électrons sont souvent transférés vers de petites molécules transportant des électrons parfois appelées *coenzymes*. Les transporteurs d'électrons de ce type les plus courants sont le NAD^+ (**nicotinamide adénine dinucléotide**), réduit en NADH et le FAD (**flavine adénine dinucléotide**), réduit en FADH_2 (Figure 2-33). Les formes réduites de ces coenzymes peuvent transférer des protons et des électrons vers d'autres molécules, ce qui provoque leur réduction.

Pour décrire les réactions redox telles que la réaction de l'ion ferreux (Fe^{2+}) et de l'oxygène (O_2), il est plus facile de les diviser en deux demi-réactions :

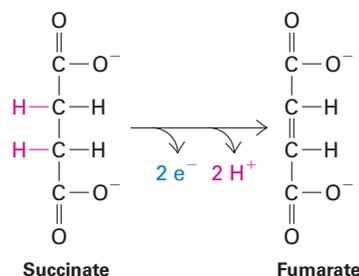
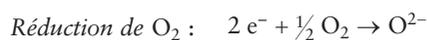


FIGURE 2-32 La conversion du succinate en fumarate. Dans cette réaction d'oxydation qui se produit dans les mitochondries au cours du cycle de l'acide citrique, le succinate perd deux électrons et deux protons. Ils sont transférés au FAD qui est alors réduit en FADH_2 .

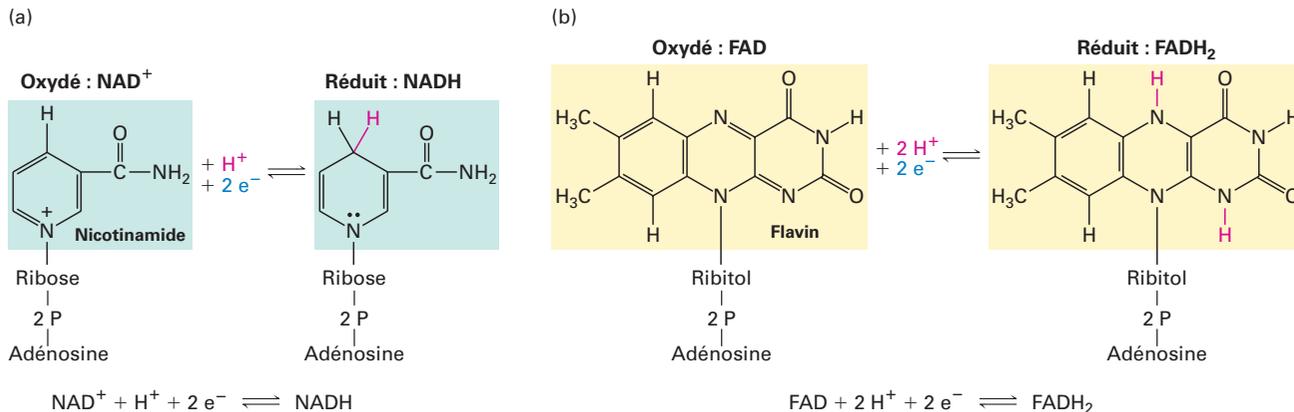
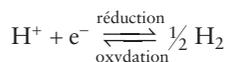


FIGURE 2-33 Les coenzymes transporteurs d'électrons NAD⁺ et FAD. (a) Le NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide) est réduit en NADH par l'addition simultanée de deux électrons et d'un proton. Dans de nombreuses réactions redox biologiques, une paire d'atomes hydrogène (deux protons et deux électrons) est enlevée d'une molécule. Dans certains cas, l'un des protons et les deux électrons sont transférés au NAD⁺ ; l'autre proton est libéré en solution. (b) Le FAD

(flavine adénine dinucléotide) est réduit en FADH₂ par l'addition de deux protons et deux électrons, comme dans la conversion du succinate en fumarate (voir Figure 2-32). Dans cette réaction à deux étapes, l'addition simultanée d'un électron et d'un proton produit comme intermédiaire une semi-quinone d'une faible durée de vie (non représentée) qui accepte ensuite un deuxième électron et un deuxième proton.

Dans ce cas, l'oxygène réduit (O²⁻) réagit facilement avec deux protons pour former une molécule d'eau (H₂O). La facilité avec laquelle un atome ou une molécule *gagne* un électron s'appelle son **potentiel de réduction (E)**. La tendance à *perdre* des électrons, le **potentiel d'oxydation**, a la même grandeur que le potentiel de réduction pour la réaction inverse, mais le signe opposé.

Les potentiels de réduction sont mesurés en volts (V) à partir d'un point zéro arbitraire défini comme le potentiel de réduction de la demi-réaction suivante dans des conditions standard (25 °C, 1 atm, avec des réactifs à la concentration de 1 M) :



La valeur du potentiel de réduction (*E*) pour une molécule ou un atome dans des conditions standard est son potentiel de réduction standard, *E*'₀. Une molécule ou un ion avec un *E*'₀ positif a une affinité plus élevée pour les électrons que l'ion H⁺ dans des conditions standard. Inversement, une molécule ou un ion avec un *E*'₀ négatif a une affinité plus faible pour les électrons que l'ion H⁺ dans des conditions standard. Comme les valeurs de Δ*G*'^o, les potentiels de réduction standard peuvent différer quelque peu de ceux que l'on observe dans les conditions régnant dans une cellule, car les concentrations des réactifs à l'intérieur d'une cellule ne sont pas de 1 M.

Dans une réaction redox, les électrons se déplacent spontanément vers des atomes ou des molécules qui possèdent des potentiels de réduction davantage positifs. En d'autres termes, une molécule possédant un potentiel de réduction plus négatif peut transférer des électrons spontanément vers (ou réduire) une molécule possédant un potentiel de réduction davantage positif. Dans ce type de réaction, le changement du potentiel électrique Δ*E* est la somme des potentiels de réduction et d'oxydation pour les deux demi-réactions. Le Δ*E* pour une réaction redox est lié au changement d'énergie libre Δ*G* par l'expression suivante :

$$\Delta G \text{ (cal/mol)} = -n (23\,064) \Delta E \text{ (volts)} \quad (2-11)$$

où *n* est le nombre d'électrons transférés. Notez qu'une réaction redox avec une valeur Δ*E* positive aura un Δ*G* négatif et tendra donc spontanément à se dérouler de gauche à droite.

CONCEPTS CLÉS DE LA SECTION 2.4

L'énergétique biochimique

- Le changement d'énergie libre, Δ*G*, est la mesure la plus utile pour prédire la probabilité que des réactions chimiques se déroulent spontanément dans des systèmes biologiques. Les réactions chimiques se déroulent généralement spontanément dans le sens dans lequel Δ*G* est négatif. La grandeur du Δ*G* est indépendante de la vitesse de la réaction. Une réaction avec un Δ*G* négatif est qualifiée de thermodynamiquement favorable.
- Le changement d'énergie libre chimique, Δ*G*'^o, est égal à $-2,3 RT \log K_{\text{eq}}$. Par conséquent, la valeur de Δ*G*'^o peut être calculée à partir des concentrations déterminées expérimentalement des réactifs et des produits à l'équilibre.
- La vitesse d'une réaction dépend de l'énergie d'activation nécessaire pour que les réactifs atteignent un état de transition. Les catalyseurs tels que les enzymes accélèrent les réactions en abaissant l'énergie d'activation de l'état de transition.
- Une réaction chimique avec un Δ*G* positif peut se dérouler spontanément si elle est couplée à une réaction avec un *G* négatif de plus grande valeur absolue.
- De nombreux processus par ailleurs défavorables énergétiquement sont permis par l'hydrolyse de liaisons phosphoanhydride dans l'ATP (voir Figure 2-31).
- Directement ou indirectement, l'énergie lumineuse captée lors de la photosynthèse chez les plantes, les algues et les bactéries photosynthétiques est la source fondamentale d'énergie chimique pour la quasi-totalité des cellules sur Terre.

- Une réaction d'oxydation (perte d'électrons) est toujours couplée à une réaction de réduction (gain d'électrons).
- Les réactions biologiques d'oxydation et de réduction sont souvent couplées grâce à des coenzymes transportant des électrons tels que NAD^+ et FAD (voir Figure 2-33).

Mots clés

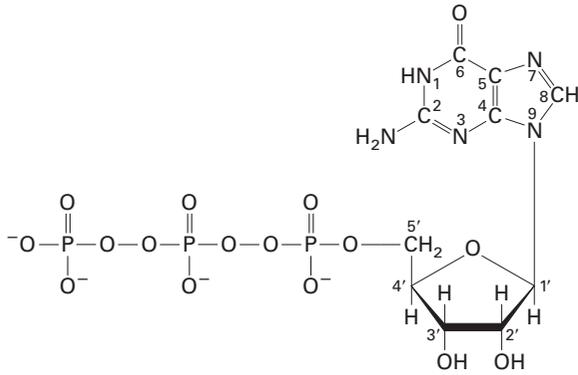
acide 58
 énergie d'activation 63
 adénosine triphosphate (ATP) 64
 aérobie 66
 allostérie 57
 atome de carbone alpha 45
 acide aminé 45
 amphipathique (ou amphiphile) 34
 anion 39
 base 58
 tampon 58
 glucide 49
 catabolisme 66
 catalyseur 55
 cation 39
 respiration cellulaire 66
 cellulose 50
 équilibre chimique 55
 énergie potentielle chimique 60
 gradient de concentration 61
 liaison covalente 36
 dipôle 38
 moment dipolaire 38
 disaccharide 50
 constante de dissociation (K_d) 56
 ADN (acide désoxyribonucléique) 48
 potentiel électrique 61
 endergonique 61
 endothermique 62
 enthalpie (H) 62
 entropie (S) 62
 enzyme 63
 constante d'équilibre (K_{eq}) 55
 exergonique 61
 exothermique 62
 FAD (flavine adénine dinucléotide) 66
 acides gras 51
 changement d'énergie libre (ΔG) 61
 glycogène 50
 glycolyse 66
 glycosaminoglycane 51
 liaison glycosidique 44
 hexose 50
 hydrocarbure 42
 liaison hydrogène 40
 hydrophile 34
 hydrophobe 34
 effet hydrophobe 42
 liaison ionique (interaction ionique) 39
 énergie cinétique 60
 ligand 56
 macromolécule 44
 mitogène 52
 complémentarité moléculaire 43
 monomère 44
 monosaccharide 49
 NAD^+ (nicotinamide adénine dinucléotide) 66
 interactions non covalentes 36
 non polaire 37
 acide nucléique 44
 nucléoside 49
 nucléotide 48
 oxydation 66
 potentiel d'oxydation 67
 liaison phosphodiester 44
 phosphoglycérade 52
 phospholipide 51
 photosynthèse 66
 polaire 38
 polymère 44
 polysaccharide 44
 polyinsaturé 52
 énergie potentielle 60
 protéine 44
 purine 49

pyrimidine 49
 constante de vitesse 55
 récepteur 56
 réaction redox 66
 réduction 66
 potentiel de réduction (E) 67
 résidu 45
 ARN (acide ribonucléique) 48
 saturé 52
 amidon 50
 état stationnaire 56
 stéréoisomère 37
 état de transition 63
 intermédiaire de l'état de transition 63
 triacylglycérol (triglycéride) 52
 insaturé 52
 interaction de van der Waals 41

Révision des concepts

1. Le gecko est un reptile qui possède la capacité étonnante de grimper sur des surfaces lisses, y compris du verre. Les geckos semblent se coller aux surfaces lisses grâce à des interactions de van der Waals établies entre les lamelles adhésives de leurs pieds et la surface lisse. En quoi cette technique d'adhérence est-elle plus avantageuse que des interactions covalentes ? Étant donné que les forces de van der Waals sont parmi les interactions moléculaires les plus faibles, comment les pattes du gecko peuvent-elles coller si efficacement ?
2. Le canal à K^+ est un exemple de protéine transmembranaire (une protéine qui traverse la bicouche phospholipidique de la membrane plasmique). Quel type d'acides aminés trouvera-t-on probablement (a) dans le revêtement du canal à travers lequel passent les ions K^+ , (b) au contact du cœur hydrophobe de la bicouche phospholipidique contenant les acides gras, (c) dans le domaine cytosolique de la protéine et (d) dans le domaine extracellulaire de la protéine ?
3. V-M-Y-F-E-N : il s'agit d'une séquence de peptide écrite à l'aide des abréviations à une lettre des acides aminés. Quelle est la charge nette de ce peptide à un pH de 7,0 ? Une enzyme appelée *protéine tyrosine kinase* peut fixer un phosphate au groupement hydroxyle d'une tyrosine (Y). Quelle est la charge nette du peptide à pH 7,0 après sa phosphorylation par une tyrosine kinase ? Quelle est l'origine probable du phosphate utilisé par la kinase pour cette réaction ?
4. Les liaisons disulfure aident à stabiliser la structure tridimensionnelle des protéines. Quels sont les acides aminés impliqués dans la formation des liaisons disulfure ? La formation d'une liaison disulfure provoque-t-elle l'augmentation ou la diminution de l'entropie (ΔS) ?
5. Dans les années 1960, le médicament *thalidomide* a été prescrit aux femmes enceintes pour traiter les nausées matinales. Malheureusement, le thalidomide a provoqué de graves malformations au niveau des membres des enfants de certaines des femmes qui avaient pris ce médicament et son utilisation contre les nausées matinales a été interrompue. On sait désormais que le thalidomide a été administré sous la forme d'un mélange de deux composés stéréoisomériques, l'un qui supprimait les nausées matinales et l'autre qui était responsable des malformations congénitales. Que sont les stéréoisomères ? Pourquoi deux composés si étroitement apparentés peuvent-ils avoir des effets physiologiques aussi différents ?

6. Donnez le nom du composé ci-dessous.

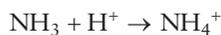


Ce nucléotide est-il un composant de l'ADN, de l'ARN ou des deux ? Citez une autre fonction de ce composé.

7. L'origine chimique de la spécificité des groupes sanguins réside dans les glucides présents à la surface des globules rouges. Les glucides peuvent présenter une grande diversité structurale. En effet, la complexité structurale des oligosaccharides susceptibles d'être formés à partir de quatre sucres est supérieure à celle des oligopeptides qui peuvent être formés à partir de quatre acides aminés. Quelle propriété des glucides permet cette plus grande diversité ?

8. Calculez le pH de 1 l d'eau pure à l'équilibre. De quelle manière le pH changera-t-il après la dissolution dans l'eau de 0,008 mol d'hydroxyde de sodium (NaOH), une base forte ? Calculez à présent le pH d'une solution aqueuse de 50 mM de l'acide faible 3-(N-morpholino) propane-1-sulfonique (MOPS) dont 61 % du soluté sont dans leur forme acide faible et 39 % dans leur forme de base conjuguée MOPS (le pK_a de MOPS est de 7,20). Quel est le pH final après l'addition de 0,008 mole de NaOH à 1 l de ce tampon MOPS ?

9. L'ammoniac (NH_3) est une base faible qui, dans des conditions acides, est protonée en ions ammonium au cours de la réaction suivante :



NH_3 traverse librement les membranes biologiques, y compris celles des lysosomes. Le lysosome est un organite présent dans les cellules dont le pH est voisin de 4,5 à 5,0. Le pH du cytoplasme est proche de 7,0. Quel est l'effet du contenu liquide

des lysosomes sur le pH lorsque les cellules sont exposées à de l'ammoniac ? *Remarque* : L'ammonium (NH_4^+) ne diffuse pas librement à travers les membranes.

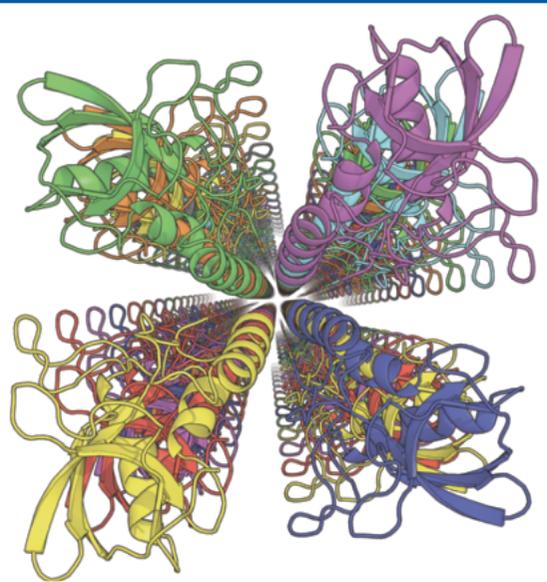
10. Considérons la réaction de liaison $L + R \rightarrow LR$, dans laquelle L est un ligand et R est son récepteur. Lorsque 1×10^{-3} M de L est ajouté à une solution contenant 5×10^{-2} M de R, 90 % de L se fixent pour former LR. Quel est le K_{eq} de cette réaction ? De quelle manière le K_{eq} sera-t-il affecté par l'addition d'une protéine qui facilite (catalyse) cette réaction de liaison ? Qu'est-ce que la constante de dissociation à l'équilibre K_d ?

11. Quel est l'état d'ionisation de l'acide phosphorique dans le cytoplasme ? Pourquoi l'acide phosphorique est-il un composé aussi important physiologiquement ?

12. Le ΔG° pour la réaction $X + Y \rightarrow XY$ est de $-1\,000$ cal/mol. Quel est le ΔG à 25 °C (298 °Kelvin) si les concentrations initiales de X, Y et XY sont toutes de 0,01 M ? Suggérez deux manières de rendre cette réaction énergétiquement favorable.

13. Selon les experts de la santé, les acides gras saturés, qui proviennent des graisses animales, sont un facteur essentiel de la formation des maladies cardiaques coronariennes. Qu'est-ce qui distingue un acide gras saturé d'un acide gras insaturé et à quoi le terme *saturé* fait-il référence ? Récemment, des acides gras *trans* insaturés ou graisses *trans*, qui augmentent la concentration totale de cholestérol dans le corps, ont également été impliqués dans les maladies cardiaques. En quoi le stéréoisomère *cis* diffère-t-il de la configuration *trans* et quel effet la configuration *cis* a-t-elle sur la structure de la chaîne d'acides gras ?

14. Les modifications chimiques des acides aminés contribuent à la diversité et à la fonction des protéines. Par exemple, la γ -carboxylation d'acides aminés spécifiques est nécessaire à la synthèse de certaines protéines biologiquement actives. Quel acide aminé particulier subit cette modification et quel est son intérêt biologique ? La warfarine, un dérivé de la coumarine qui est présente dans de nombreuses plantes, inhibe la γ -carboxylation de cet acide aminé et a été utilisée par le passé comme poison pour les rats. Actuellement, elle est également utilisée cliniquement pour l'homme. À quels patients peut-on prescrire de la warfarine et pourquoi ?



Une protéine fibreuse imaginaire à quatre brins, conçue par informatique, observée suivant l'axe de la fibre. En utilisant des méthodes avancées de conception des protéines, la séquence d'acides aminés de la nucléase (une protéine) du staphylocoque a été modifiée afin que les chaînes protéiques individuelles repliées (représentées en différentes couleurs) s'empilent en longs brins. Cette conception prédit que les quatre longs brins s'assembleraient en une fibre à quatre brins maintenus ensemble par la liaison des hélices hydrophobes situées au centre de la fibre. [Données de H. Shen et al., 2018, *Science* **362**:705–709.]

La structure et la fonction des protéines

SOMMAIRE

- | | |
|--|---|
| 3.1 La structure hiérarchique des protéines | 3.4 La régulation de la fonction des protéines |
| 3.2 Le repliement des protéines | 3.5 Purifier, détecter et caractériser les protéines |
| 3.3 La liaison des protéines et la catalyse enzymatique | 3.6 La protéomique |

Les protéines, qui sont des polymères d'acides aminés appelés *polypeptides*, se replient en structures tridimensionnelles de tailles et de formes très variées. Leur diversité tridimensionnelle reflète principalement les variations de leurs séquences d'acides aminés et de la longueur des polypeptides. En général, un polypeptide se replie en une ou plusieurs formes tridimensionnelles étroitement apparentées – appelées **conformations**. Pour bien comprendre la manière dont fonctionne une protéine, *sa fonction dérive souvent de sa structure tridimensionnelle et sa structure tridimensionnelle est elle-même déterminée par sa séquence d'acides aminés et par les interactions non covalentes qui stabilisent sa structure.*

Dans de nombreux cas, la conformation – et donc la fonction d'une protéine – peut changer lorsque la protéine s'associe de manière covalente ou non covalente à d'autres molécules ou ions. Grâce à ces associations, la fonction également appelée *activité* d'une protéine, peut être *régulée* (activée ou inactivée ou augmentée ou réduite) pour permettre aux cellules de s'adapter à des conditions variables.

Les conditions modifiées peuvent comprendre les changements de disponibilité des nutriments (Chapitre 21), la transmission de signaux hormonaux (Chapitres 15 et 16), la communication avec d'autres cellules (Chapitres 20 et 23), le stade développemental de l'organisme et la présence d'organismes pathogènes (Chapitre 24) ainsi que de nombreux autres facteurs.

Combien de protéines contient une cellule eucaryote type ? Nous pouvons calculer qu'un hépatocyte (une cellule du foie) de mammifère contient environ $7,9 \times 10^9$ molécules de protéines. (Ce calcul est détaillé dans la Section 3.1.) On estime qu'un hépatocyte contient environ 10 000 protéines différentes. Par conséquent, chaque cellule contient en moyenne près d'un million de molécules de chaque type de protéine. En réalité cependant, l'abondance des différentes protéines varie fortement, du récepteur protéique rare fixant l'insuline (2×10^4 molécules par cellule) à la protéine structurale actine abondante (5×10^8 molécules par cellule). Chaque cellule régule étroitement l'abondance

de chacune de ses protéines afin qu'elle soit présente suivant la quantité appropriée pour répondre aux besoins de la cellule à tout moment. Nous en apprendrons plus sur les mécanismes utilisés par les cellules pour réguler les concentrations de protéines plus loin dans ce chapitre et dans les Chapitres 8 et 9.

En raison de leurs nombreuses formes et propriétés chimiques différentes, les protéines sont capables d'accomplir un nombre extraordinaire de fonctions à l'intérieur comme à l'extérieur des cellules, qui sont essentielles à la vie ou qui offrent un avantage sélectif du point de vue de l'évolution à la cellule ou à l'organisme qui les contient. Il n'est donc pas surprenant que la caractérisation des structures et des activités des protéines – et la manière dont celles-ci changent en réponse à la régulation – soit un prérequis essentiel pour comprendre le fonctionnement des cellules. Une grande partie de cet ouvrage est consacrée à l'étude du mode d'action des protéines les unes sur les autres ou avec d'autres types de molécules (p. ex. l'ADN) afin de permettre aux cellules de vivre et de fonctionner correctement. Dans ce chapitre, nous insisterons sur les principes fondamentaux sous-tendant les structures et les fonctions des protéines et la régulation de leur activité. Nous examinerons également certaines des nombreuses méthodes qui permettent de les étudier.

Bien que leurs structures soient variées, la plupart des protéines peuvent être classées dans l'une des grandes classes fonctionnelles. Les *protéines structurales* par exemple déterminent la forme des cellules et de leur environnement extracellulaire et servent de guide ou de rails pour le déplacement intracellulaire des molécules et des organites. Elles sont généralement formées par l'assemblage de multiples sous-unités protéiques en grosses structures généralement très longues. Les *protéines d'échafaudage* réunissent d'autres protéines en réseaux ordonnés pour qu'elles remplissent des fonctions spécifiques plus efficacement que si elles restaient à l'état isolé. Les *enzymes* sont des protéines qui catalysent des réactions chimiques (parfois appelées *transformations moléculaires*). Ces transformations moléculaires sont les activités fondamentales des voies métaboliques (Chapitre 12). Elles peuvent également provoquer la modification des protéines, altérant ainsi leurs activités (p. ex. phosphorylation et déphosphorylation pour activer et inactiver d'autres protéines). Les *protéines membranaires de transport* sont enchâssées dans les membranes cellulaires et permettent le flux d'ions et de molécules à travers les membranes. Les *protéines régulatrices* servent de signaux, de capteurs et d'interrupteurs pour contrôler les activités des cellules en modifiant les fonctions d'autres protéines et d'autres gènes. Les protéines régulatrices comprennent les *protéines de transport du signal* (ou protéines de signalisation) telles que les hormones et les récepteurs présents à la surface des cellules qui transmettent des signaux extracellulaires à l'intérieur de celles-ci. Les *protéines motrices* sont responsables du *déplacement* d'autres protéines, organites et cellules – et même d'organismes complets. Il existe des protéines supplémentaires qui ne rentrent précisément dans aucune de ces classes. Par exemple, les poissons vivant dans les eaux froides – les notothenioïdes de l'Antarctique et les morues de l'Arctique – possèdent des protéines antigèle dans leur système circulatoire pour éviter la cristallisation de l'eau. Un grand nombre de protéines appartiennent à plusieurs classes comme les récepteurs du signal situés à la surface de la cellule qui sont des enzymes et des protéines régulatrices, car ils transmettent des signaux de l'extérieur vers l'intérieur des cellules en catalysant des réactions chimiques. Pour remplir efficacement leurs différentes missions, certaines protéines s'assemblent en très gros complexes souvent appelés *machines moléculaires*.

Comment les protéines accomplissent-elles des fonctions aussi variées ? Elles utilisent pour cela trois mécanismes simples. Le plus fondamental est la *fixation* : les protéines se fixent les unes aux autres, à d'autres macromolécules telles que l'ADN et à de petites molécules et des ions. La fixation est basée sur la complémentarité moléculaire entre une protéine et son partenaire de liaison, comme nous l'avons décrit au Chapitre 2. Un deuxième mécanisme est la *catalyse* enzymatique. Dans les enzymes, la conformation correcte de la protéine placera certaines chaînes latérales d'acides aminés et certains groupements carboxyle et amine de son squelette à des positions qui permettent la catalyse des réarrangements de liaisons covalentes dans d'autres molécules (appelées *substrats* de l'enzyme). Un troisième mécanisme est la *régulation* de l'activité protéique. En général, la forme ou l'activité d'une protéine est modifiée à la suite de l'association non covalente (fixation) ou covalente (catalyse) de molécules ou d'ions avec la protéine. Dans de nombreux cas, cette fixation ou cette catalyse induit un changement conformationnel dans la protéine qui influence son activité.

Pour comprendre parfaitement comment les protéines permettent aux cellules de vivre et de se développer, il faut identifier et caractériser toutes les protéines utilisées par une cellule. C'est un peu comme si les spécialistes de la biologie moléculaire de la cellule voulaient recenser la « liste complète des éléments » protéiques puis rédiger un « mode d'emploi » décrivant le fonctionnement de ces protéines. Recenser toutes les protéines est désormais plus envisageable grâce au séquençage des génomes – les jeux complets de gènes – de nombreux organismes. À partir de l'analyse informatique de la séquence d'un génome, les chercheurs sont capables de déduire les séquences d'acides aminés et le nombre approximatif de types différents codés par le génome (voir Chapitre 6). Il est également possible de déterminer les séquences et les quantités relatives d'une fraction importante d'ARN messagers (ARNm) dans des cellules individuelles ou de la plupart des ARNm (le transcriptome) à partir d'un ensemble de cellules similaires et donc d'en déduire le sous-groupe de protéines codées (*exprimées*) dans le génome dans un type donné de cellule. Le séquençage de l'ADN et celui de l'ARNm sont des méthodes indirectes pour caractériser la collection potentielle de protéines présentes dans les cellules. Il existe également des méthodes qui mesurent directement l'ensemble des protéines dans des échantillons de cellules. Nous en parlerons dans les Sections 3.5 et 3.6.

Le terme de *protéome* a été inventé pour désigner l'ensemble des protéines d'un organisme, d'un organe ou d'un type particulier de cellules dans un organisme. Le génome humain contient environ 21 500 gènes qui codent des protéines. Cependant, les variations dans la production d'ARNm telles que l'épissage alternatif (voir Chapitre 9) et plus de 100 types de modifications de protéines peuvent créer des centaines de milliers de protéines humaines différentes. En comparant les séquences et les structures de protéines de fonction inconnue à celles des protéines de fonction connue, les scientifiques peuvent souvent déduire une grande partie du rôle de ces protéines. Par le passé, la caractérisation de la fonction d'une protéine par des méthodes génétiques, biochimiques ou physiologiques précédait l'identification de cette protéine. Dans l'ère moderne de la génomique et de la protéomique, une protéine est souvent identifiée avant que sa fonction ne soit déterminée.

Dans ce chapitre, nous commencerons notre étude sur la façon dont la structure d'une protéine donne naissance à sa fonction, un thème qui reviendra tout au long de ce livre (Figure 3-1). Dans la Section 3.1, nous apprendrons comment les chaînes

linéaires d'acides aminés sont organisées en une hiérarchie structurale tridimensionnelle. Dans la section suivante, nous verrons comment les protéines se replient pour former ces structures. Nous nous tournerons ensuite vers la fonction protéique, en nous intéressant davantage aux enzymes, ces protéines qui catalysent des réactions chimiques. Notre intérêt pour la structure et la fonction des protéines s'inscrit dans le cadre plus large de l'intérêt de la biologie cellulaire pour les principes associant structures et fonctions biologiques. Ces principes ont d'abord été formulés par les biologistes Johann von Goethe (1749-1832), Ernst Haeckel (1834-1919) et D'Arcy Thompson (1860-1948), dont le travail a eu une grande influence sur la biologie et au-delà. En effet, leurs idées ont largement influencé l'école de l'architecture organique apparue au début du XX^e siècle qui

repose essentiellement sur les principes « La forme suit la fonction » (Louis Sullivan) et « La forme est la fonction » (Frank Lloyd Wright). Après avoir envisagé la structure et la fonction des protéines, nous étudierons différents mécanismes utilisés par les cellules pour contrôler les activités et les durées de vie des protéines. Les mécanismes de contrôle les plus importants sont la liaison des effecteurs allostériques, la phosphorylation covalente et l'ubiquitination des protéines. Le chapitre se terminera par une discussion sur les techniques courantes pour identifier, isoler et caractériser des protéines, avec une discussion sur le champ émergent de la protéomique.

3.1 La structure hiérarchique des protéines

Nous allons considérer à présent l'architecture des protéines à leurs quatre niveaux d'organisation : primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire (Figure 3-2).

La structure primaire d'une protéine est sa séquence linéaire d'acides aminés

Comme nous l'avons vu au Chapitre 2, les protéines sont des polymères construits à partir de 20 types différents d'acides aminés. Les acides aminés individuels sont reliés les uns aux

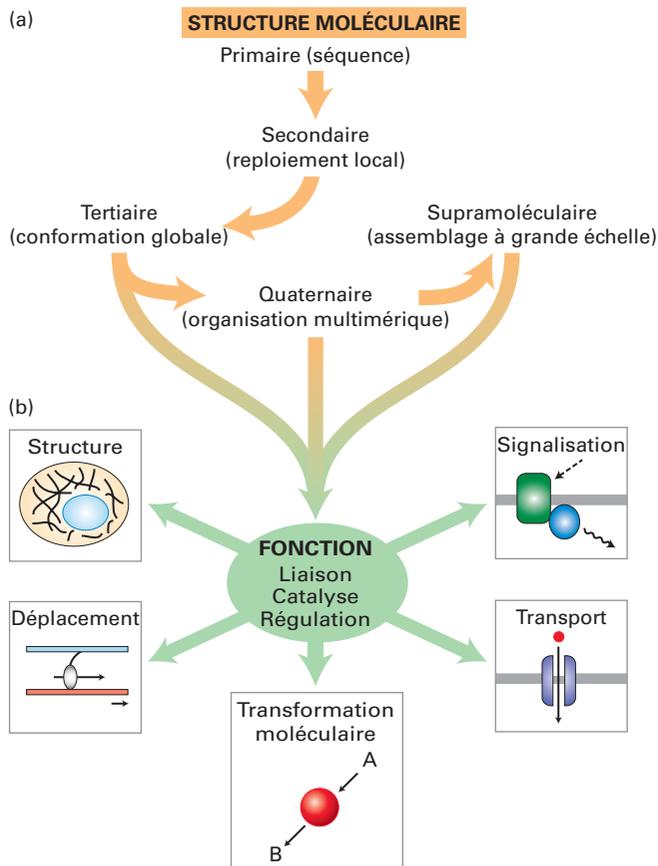


FIGURE 3-1 Une vue d'ensemble de la structure et de la fonction d'une protéine.

(a) Les protéines ont une structure hiérarchisée. La séquence linéaire des acides aminés d'un polypeptide reliés par des liaisons peptidiques (structure primaire) se replie localement en hélices ou en feuillets (structure secondaire) qui s'agglomèrent en une forme tridimensionnelle complexe (structure tertiaire). Certains polypeptides individuels s'associent en complexes (structure quaternaire) qui, dans certains cas, peuvent être très gros et formés de dizaines, voire de centaines de sous-unités (complexes supramoléculaires). (b) Les protéines remplissent de nombreuses fonctions, y compris l'organisation du génome, des organites, du cytoplasme, des complexes protéiques et des membranes dans l'espace tridimensionnel (structure), le contrôle de l'environnement et de la transmission de l'information (*transmission du signal*), le déplacement de petites molécules et d'ions à travers les membranes (*transport*), la catalyse de réactions chimiques qui se traduit par la *transformation moléculaire* d'une molécule en une autre, et la création de la force nécessaire aux déplacements (via les protéines motrices). Ces fonctions et d'autres encore naissent de mécanismes impliquant la *liaison*, la *catalyse* et la *régulation*.

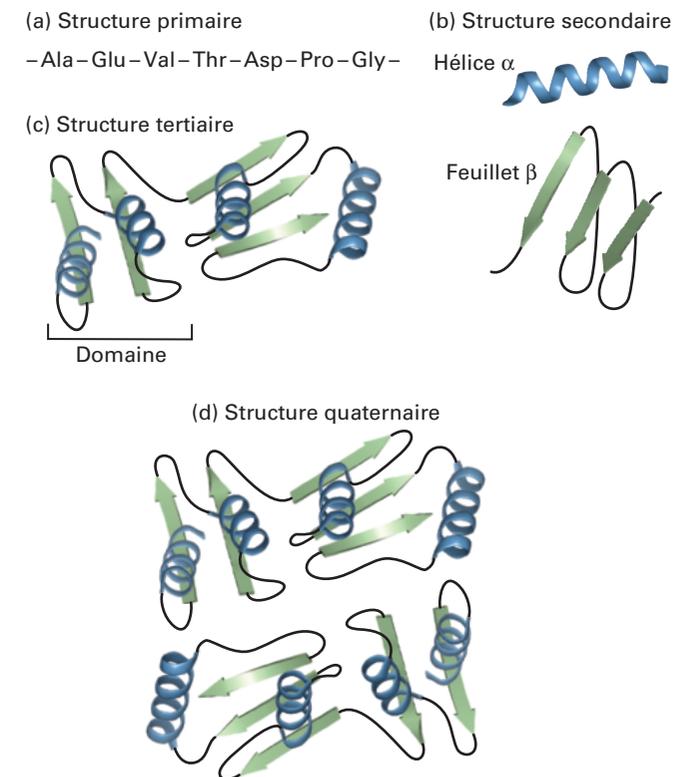


FIGURE 3-2 Quatre niveaux de hiérarchie dans les protéines.

(a) La séquence linéaire des acides aminés associés par des liaisons peptidiques s'appelle la structure primaire. (b) Le repliement local de la chaîne polypeptidique en hélices α et feuillets β représente la structure secondaire. (c) L'ensemble des éléments de structure secondaire avec différents coudes et boucles dans une même chaîne peptidique s'organise en une structure tertiaire stable plus grande et indépendante, qui peut comporter plusieurs domaines distincts. (d) Certaines protéines sont formées de plusieurs polypeptides associés les uns aux autres en une structure quaternaire.

Les structures secondaires sont les éléments fondamentaux de l'architecture des protéines

Le deuxième niveau de hiérarchie dans la structure protéique s'appelle la **structure secondaire**. Les structures secondaires sont des arrangements spatiaux stables de segments d'une chaîne polypeptidique, maintenus ensemble par des liaisons hydrogène entre des groupements amide et carbonyle du squelette et impliquant souvent des motifs structuraux répétés. La tendance d'un segment de chaîne polypeptidique à former une structure secondaire donnée, quelle qu'elle soit, dépend de sa séquence d'acides aminés (voir Section 3.2). Un seul polypeptide peut contenir plusieurs sortes de structures secondaires dans différentes régions de la chaîne, selon sa séquence. Les principales structures secondaires sont l'**hélice alpha** (α), le **feuillet bêta** (β) et le **coude bêta** (β *turn* en anglais), qui est une structure courte en forme de U. On dit des parties d'un polypeptide qui ne forment pas ces structures, mais peuvent néanmoins avoir une forme stable et bien définie, qu'elles ont une structure *irrégulière*. Le terme de *pelote aléatoire* (ou *pelote statistique*, *random coil* en anglais) s'applique à des parties très flexibles d'une chaîne polypeptidique qui n'ont pas de structure tridimensionnelle fixe stable. On dit des pelotes statistiques qu'elles sont *désordonnées*. Dans une protéine moyenne, 60 % de la chaîne polypeptidique existent sous forme d'hélices α et de feuillets β . Le reste de la molécule est composé de structures irrégulières, coudes et pelotes statistiques ou est désordonné. Par conséquent, les hélices α et les feuillets β sont les principaux éléments de soutien interne dans la plupart des protéines. Dans cette section, nous explorerons les formes des structures secondaires et les forces qui favorisent leur formation. Dans des sections ultérieures, nous examinerons la façon dont des groupes de structures secondaires se replient conjointement en arrangements plus complexes, de plus grande taille, appelés *structure tertiaire*.

L'hélice α Dans un segment polypeptidique replié en une hélice α , le squelette forme une structure en spirale dans laquelle l'atome d'oxygène du carbonyle de chaque liaison peptidique est associé par une liaison hydrogène à l'atome d'hydrogène de l'amide de l'acide aminé situé quatre résidus plus loin le long de la chaîne en direction de l'extrémité C-terminale (Figure 3-4). Dans une hélice α , tous les groupements amine et carboxyle du squelette sont associés par des liaisons hydrogène les uns avec les autres (conférant une stabilité importante à l'hélice) à l'exception du tout début et de la toute fin de l'hélice.

L'arrangement stable des acides aminés associés par des liaisons hydrogène dans l'hélice donne au squelette une forme cylindrique droite semblable à un bâtonnet, de laquelle saillent les chaînes latérales. La qualité hydrophile ou hydrophobe relative d'une hélice particulière dans une protéine est déterminée entièrement par les caractéristiques des chaînes latérales. Dans des protéines solubles dans l'eau (hydrosolubles), les hélices hydrophiles se retrouvent généralement au niveau des surfaces externes, là où elles peuvent interagir avec l'environnement aqueux, tandis que les hélices hydrophobes sont le plus souvent enfouies au cœur de la protéine repliée. Souvent, les protéines enchâssées dans le cœur hydrophobe des membranes cellulaires (voir Chapitre 10) traversent la membrane grâce à une ou plusieurs hélices hydrophobes longues de 20 à 25 résidus. La proline, un acide aminé, ne se trouve généralement pas dans les hélices α car la liaison covalente de son groupement amine avec un carbone de la chaîne latérale empêche sa participation à la stabilisation du squelette grâce à la formation de liaisons hydrogène normales. Alors que l'hélice α classique est la forme hélicoïdale la plus courante et la

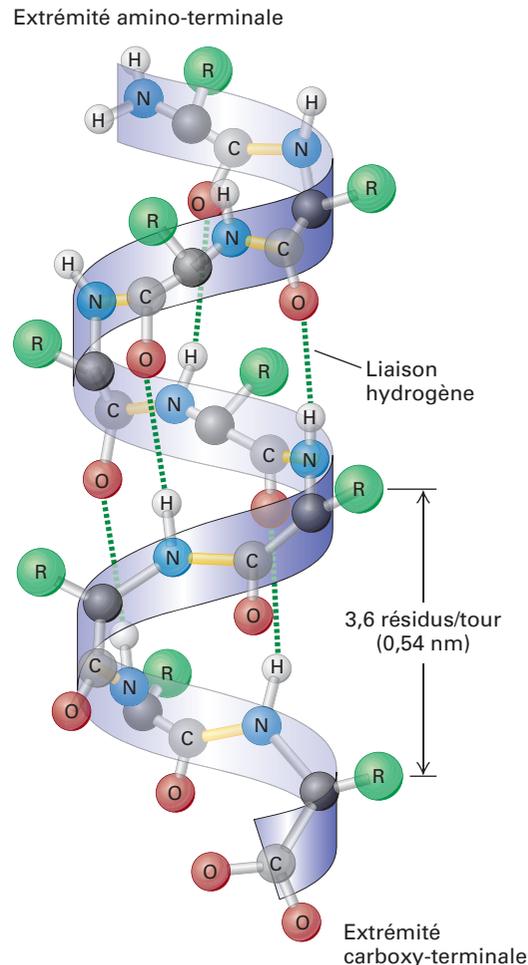


FIGURE 3-4 L'hélice α , une structure secondaire courante dans les protéines. Le squelette polypeptidique (représenté sous la forme d'un ruban) est replié en une spirale maintenue en place par des liaisons hydrogène entre les atomes d'oxygène et d'hydrogène du squelette, reliés à l'azote. Seuls les hydrogènes impliqués dans les liaisons sont représentés. De la surface externe de l'hélice dépassent les groupements R des chaînes latérales (en vert). Une spirale fait un tour complet tous les 3,6 résidus. Une hélice α de 36 acides aminés de long comporte 10 tours d'hélice et a une longueur de 5,4 nm (0,54 nm par tour).

plus intrinsèquement stable dans les protéines, il existe des variations mêmes légères, d'hélices plus étroitement ou plus lâchement enroulées. Par exemple, dans une hélice spécialisée appelée la torsade d'hélices (*coiled coil* en anglais) (décrite plusieurs sections plus loin), l'hélice est davantage resserrée (3,5 résidus et 0,51 nm par tour).

Le feuillet β Le feuillet β est formé de brins β empaquetés latéralement. Chaque brin β est un court (5 à 8 résidus) segment polypeptidique presque totalement étiré. Des liaisons hydrogène se forment entre l'atome d'oxygène du carbonyle de chaque résidu dans un brin β et l'atome d'hydrogène de l'amide d'un résidu présent dans un brin β adjacent, mais séparé. Ces liaisons hydrogène sont orientées perpendiculairement aux chaînes des atomes du squelette (Figure 3-5a). Ces brins β distincts (symbolisés par des flèches vertes et bleues sur la figure) peuvent appartenir à une seule chaîne polypeptidique, avec des boucles courtes ou longues entre les segments des brins β ou bien à des chaînes polypeptidiques différentes dans une protéine constituée de multiples polypeptides.

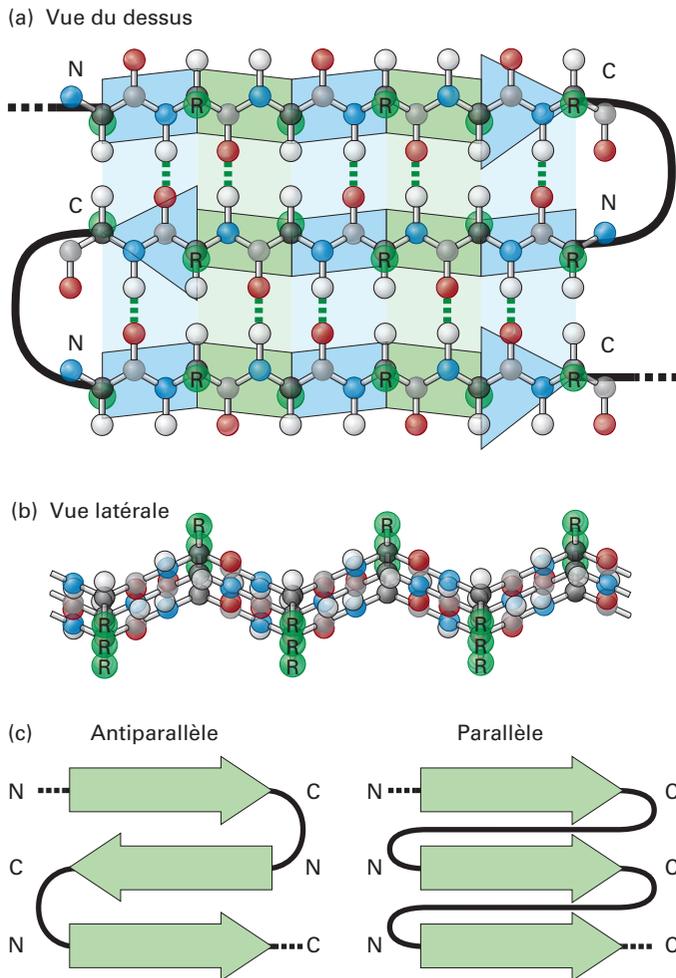


FIGURE 3-5 Le feuillet β , une autre structure secondaire courante dans les protéines. (a) Une vue du dessus d'un feuillet β à trois brins. Chaque brin est recouvert d'une flèche qui ressemble à un ruban alternant des segments bleus et verts, orientée dans le sens N \rightarrow C, avec les boucles des résidus de connexion symbolisées par des traits noirs épais. Dans ce feuillet β antiparallèle, chaque brin (flèche) pointe en sens opposé du brin adjacent. Les liaisons hydrogène stabilisatrices établies entre les brins du feuillet β sont représentées par des lignes vertes en pointillés. (b) Une vue latérale d'un feuillet β antiparallèle. La projection des groupements R (en vert) au-dessus et au-dessous du plan du feuillet est évidente dans cette représentation. Les angles fixes des liaisons peptidiques dans le squelette peptidique produisent un contour plissé représenté dans la partie (a) par les segments colorés alternés. (c) Une vue du dessus de deux feuillets β dans lesquels les orientations N \rightarrow C sont représentées par des flèches. Les brins individuels peuvent être antiparallèles et dans ce cas les brins pointent alternativement en sens inverse (*à gauche*), ou parallèles ; dans ce cas tous les brins pointent dans le même sens (*à droite*).

La Figure 3-5b montre comment deux brins β ou plus sont alignés en rangées adjacentes, formant un feuillet β aplati (ou simplement *feuillet aplati*) quasiment bidimensionnel. Les liaisons hydrogène dans le plan du feuillet maintiennent les brins β ensemble alors que les chaînes latérales saillent au-dessus ou au-dessous du plan. Les liaisons hydrogène dans le plan du feuillet maintiennent ensemble les brins β alors que les chaînes latérales saillent au-dessus ou au-dessous du plan. Les brins β adjacents peuvent être orientés (de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale) en sens inverse (antiparallèles) (voir

Figures 3-5a et 3-5 c, *à gauche*) ou dans le même sens (parallèles) (Figure 3-5c, *à droite*) l'un par rapport à l'autre. Dans certaines protéines, les feuillets β se recourbent et forment un cylindre appelé *tonneau β* (*β barrel* en anglais). Lorsque ces protéines sont enchâssées dans les membranes, le feuillet β cylindrique peut former un pore central hydrophile à travers lequel des ions et des petites molécules peuvent passer (voir Chapitre 10).

Le coude β Composés de quatre résidus, les coudes β (*β turn* en anglais) ressemblent à des virages en épingle à cheveux et sont situés à la surface de la protéine. Ils inversent le sens du squelette polypeptidique et sont souvent stabilisés par une liaison hydrogène établie entre leurs résidus terminaux (Figure 3-6). Ils aident les grandes protéines à se replier en structures très compactes. Le sens du squelette polypeptidique peut également être inversé par des segments plus longs du polypeptide qui forment des coudes ou des boucles avec des conformations variables.

Dans de nombreux cas, la structure secondaire d'un segment polypeptidique est déterminée essentiellement par sa séquence, même si dans certains cas, des interactions sur de longues distances entre différentes parties d'un polypeptide peuvent influencer la tendance de ces parties à former une structure secondaire donnée. Les relations entre la séquence d'acides aminés et la structure secondaire ont été analysées dans un grand nombre de structures protéiques connues (environ $\sim 50\,000$). Les chercheurs peuvent utiliser ces relations pour prédire les structures secondaires présentes dans la séquence d'une chaîne polypeptidique dont la structure n'a pas été déterminée (environ 250 millions de séquences sont connues, soit 86 milliards d'acides aminés !). Les chercheurs ont utilisé différentes méthodes sophistiquées pour prédire la structure secondaire, y compris des méthodes qui prennent en compte les relations évolutives ou qui utilisent l'intelligence artificielle (y compris l'apprentissage profond [*deep learning*] basé sur les réseaux de neurones artificiels). Ces prédictions ne sont pas parfaites, mais elles sont très bonnes. Lorsqu'on compare les prédictions de structure secondaire avec des structures déterminées expérimentalement, leur exactitude peut

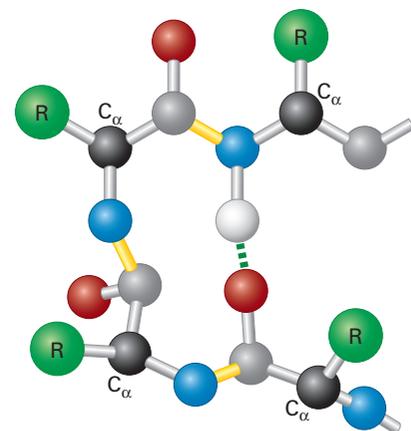


FIGURE 3-6 La structure d'un coude β . Constitué de quatre résidus, le coude β inverse le sens d'une chaîne polypeptidique (ce qui se traduit par un retournement de 180°). La glycine et la proline sont fréquentes dans les coudes β . L'absence de chaîne latérale de grande taille dans la glycine et la présence d'un coude intrinsèque dans la proline permettent au squelette polypeptidique de se replier en une forme étroite de U. Les carbones C_α des premier et quatrième résidus sont généralement distants de moins de 0,7 nm et ces résidus sont souvent reliés par une liaison hydrogène. Les coudes β facilitent le repliement des longs polypeptides en structures compactes.

atteindre 84 %. Il faut remarquer que les prédictions des hélices α sont meilleures que celles des feuillets β , elles-mêmes plus précises que celles des pelotes statistiques ou des boucles. Ces prédictions peuvent être utilisées pour prévoir les conséquences d'une mutation dans un gène influençant les structures secondaires de la protéine codée par ce gène et potentiellement, sa fonction.

Les motifs structuraux sont des combinaisons régulières des structures secondaires

Une combinaison particulière de deux structures secondaires ou davantage qui forment une structure tridimensionnelle distincte s'appelle un **motif structural** lorsqu'elle apparaît dans de multiples protéines. Un motif structural – ou *structure super-secondaire* – est souvent associé à une fonction spécifique comme la liaison d'un ion ou d'une petite molécule particulière, par exemple du calcium ou de l'ATP. Certains motifs structuraux sont stables après avoir été isolés du reste de la protéine et on les qualifie donc de *domaines structuraux*, comme nous le verrons bientôt. Cependant, d'autres motifs structuraux ne forment pas de structure thermodynamiquement stable et ne sont donc pas considérés comme des domaines structuraux indépendants.

L'un des motifs structuraux courants est la *torsade d'hélices* (*coiled coil* en anglais) constituée à partir d'hélices α . Dans ce motif, des hélices α provenant de deux, trois, voire quatre chaînes polypeptidiques séparées s'enroulent les unes autour des autres, formant alors une torsade d'hélices, dont elles tirent leur nom (Figure 3-7a). De nombreuses protéines, y compris des protéines fibreuses et des protéines régulatrices de l'ADN appelées *facteurs transcriptionnels* (voir Chapitre 8) s'assemblent en dimères ou en trimères en utilisant un motif en torsade d'hélices. Les hélices individuelles se fixent étroitement les unes aux autres, car chaque hélice possède une bande de chaînes latérales aliphatiques (hydrophobes, mais non aromatiques) (leucine, valine, etc.) située d'un côté de l'hélice, qui interagit avec une bande similaire dans l'hélice adjacente, piégeant ainsi les groupements hydrophobes pour les éloigner de l'eau et stabilisant l'assemblage de multiples hélices indépendantes. Ces bandes hydrophobes sont créées le long d'un seul côté de l'hélice, car la structure primaire de chaque hélice est composée d'unités répétées de sept acides aminés appelées heptades ou répétitions heptadiques dans lesquelles les chaînes latérales du premier et du quatrième résidu sont aliphatiques et les autres chaînes latérales sont souvent hydrophiles (voir Figure 3-7a). Comme les chaînes latérales hydrophiles s'étendent

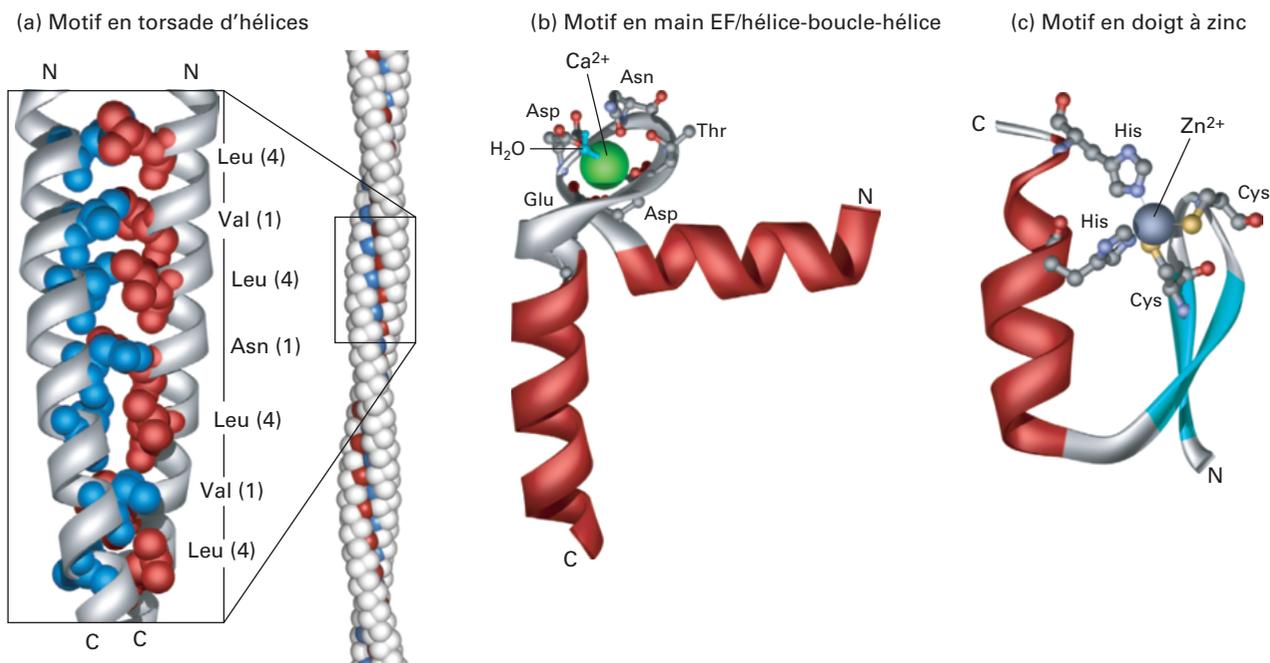


FIGURE 3-7 Les motifs de la structure secondaire des protéines.

(a) Ce motif en torsade d'hélices de deux brins parallèles (à gauche) se caractérise par deux hélices α enroulées l'une autour de l'autre. Le squelette des résidus est représenté sous la forme d'un ruban, comme illustré dans la Figure 3-4, et seuls les atomes de quelques chaînes latérales sont représentés sous la forme de boules. L'empaquetage des hélices est stabilisé par des interactions entre les chaînes latérales hydrophobes (rouges et bleues) présentes à intervalles réguliers le long de chaque brin et de la jointure des hélices entrelacées. Chaque hélice α présente une heptade répétée caractéristique avec un résidu hydrophobe aux positions 1 et 4 (mais pas toujours), comme indiqué. La nature en torsade d'hélices de ce motif structural est davantage apparente dans les longues torsades d'hélices contenant un grand nombre de ces motifs de séquence (à droite). (b) Une main EF, un type de motif hélice-boucle-hélice, est constituée de deux hélices reliées par une courte boucle dans une conformation spécifique. Le squelette des résidus est représenté sous la forme d'un ruban, comme illustré dans la Figure 3-4, et seuls les atomes de quelques chaînes latérales

sont représentés sous la forme de boules (atomes) et bâtonnets (liaisons). Ce motif structural est commun à de nombreuses protéines, y compris de nombreuses protéines régulatrices qui fixent du calcium et se lient à l'ADN. Dans les protéines qui fixent du calcium telles que la calmoduline, les atomes d'oxygène de cinq résidus appartenant à la boucle riche en glutamate et en aspartate et d'une molécule d'eau forment des liaisons ioniques avec un gros ion Ca^{2+} (en vert). (c) Le motif en doigt à zinc est présent dans de nombreuses protéines qui se lient à l'ADN et aident à réguler la transcription. Un ion Zn^{2+} est maintenu entre une paire de brins β (en bleu) et une hélice α (en rouge) par une paire de résidus cystéine et une paire de résidus histidine. Les deux résidus cystéine invariants occupent généralement les positions 3 et 6 et les deux résidus histidine invariants sont aux positions 20 et 24 de ce motif de 25 résidus. [Partie (a) Données de L. Gonzalez, Jr., D. N. Woolfson et T. Alber, 1996, *Nat. Struct. Biol.* **3**:1011–1018, PDB IDs 1zik and 2tma. Partie (b) Données de R. Chattopadhyaya et al., 1992, *J. Mol. Biol.* **228**:1177–1192, PDB ID 1c1l. Partie (c) Données de S. A. Wolfe, R. A. Grant, and C. O. Pabo, 2003, *Biochemistry* **42**:13401–13409, PDB ID 1llm.]

d'un côté de l'hélice et les chaînes latérales hydrophobes, du côté opposé, la structure globale de l'hélice est amphipathique. Du fait que la leucine apparaît fréquemment en quatrième position et que les chaînes latérales hydrophobes s'entrecroisent comme les dents d'une fermeture Éclair, ces motifs structuraux sont souvent appelés **fermetures Éclair à leucine** (*leucine zipper* en anglais).

Une répétition heptadique est un exemple de *motif de séquence*, un motif d'acides aminés présents dans un segment contigu dans une protéine que l'on peut trouver dans de nombreuses protéines et parfois, à de nombreux exemplaires au sein de la même protéine. Le motif de séquence peut être une copie exacte de la même séquence dans chaque protéine ou un motif formé de résidus similaires qui ne présentent pas exactement la même séquence, comme c'est le cas dans l'espacement habituel des résidus aliphatiques dans une répétition heptadique.

De nombreux autres motifs structuraux contiennent des hélices α . Un motif courant de fixation du calcium appelé **main EF** comporte deux courtes hélices α reliées par une boucle (Figure 3-7b). Ce motif structural, l'un des multiples motifs structuraux **hélice-coude-hélice** et **hélice-boucle-hélice**, est présent dans plus d'une centaine de protéines et est utilisé pour évaluer les concentrations de calcium. L'ion Ca^{2+} se fixe à des atomes d'oxygène dans des résidus conservés de la boucle lorsque la concentration de Ca^{2+} dans la cellule est suffisante. Parfois, cette liaison induit un changement conformationnel dans la protéine contenant la main EF, ce qui altère l'activité de la protéine. Par conséquent, les concentrations de calcium peuvent directement contrôler les structures et les fonctions de certaines protéines. Des motifs hélice-coude-hélice et **hélice-boucle-hélice basique** (bHLH pour *basic helix-loop-helix* en anglais) quelque peu différents sont utilisés pour la liaison des protéines à l'ADN et donc pour la régulation de l'activité des gènes (voir Chapitre 8). Un autre motif structural encore que l'on rencontre fréquemment dans les protéines qui fixent de l'ARN ou de l'ADN est le **doigt à zinc**. Ce motif contient trois structures secondaires – une hélice α et deux brins β dans une orientation antiparallèle – formant un faisceau en forme de doigt dont la structure est maintenue par un ion zinc (Figure 3-7c).

La relation entre la structure primaire d'une chaîne polypeptidique et le motif structural suivant lequel elle se replie n'est pas toujours évidente. Les séquences d'acides aminés responsables de n'importe quel motif structural peuvent être très similaires les unes aux autres. En d'autres termes, un *motif de séquence* commun peut aboutir à un motif structural commun. C'est le cas des répétitions heptadiques qui forment les torsades d'hélices. Cependant, il est également possible que des séquences d'acides aminés sans aucune ressemblance apparente se replient suivant un motif structural commun. Il n'est donc pas toujours possible de prédire quelles séquences d'acides aminés se replieront en un motif structural donné. Inversement, il est possible qu'un motif de séquence courant ne se replie pas en un motif structural bien défini. Parfois, de courts motifs de séquences présentant une abondance inhabituelle pour un acide aminé particulier, par exemple la proline, l'aspartate ou le glutamate, sont appelés *domaines*. Néanmoins, ces segments et d'autres courts segments contigus sont qualifiés de manière plus appropriée de *motifs de séquence* et non de domaines, ce qui a une signification distincte qui sera définie plus loin.

Nous rencontrerons de nombreux autres motifs dans nos discussions ultérieures sur les protéines dans ce chapitre et les suivants. La présence du même motif structural dans des protéines différentes avec des fonctions similaires indique clairement que ces combinaisons utiles de structures secondaires ont été conservées au cours de l'évolution.

La structure tertiaire est le repliement global d'une chaîne polypeptidique

La **structure tertiaire** fait référence à la conformation globale d'une chaîne polypeptidique – c'est-à-dire à l'arrangement tridimensionnel de tous ses résidus d'acides aminés. Au contraire des structures secondaires qui sont stabilisées uniquement par des liaisons hydrogène, la structure tertiaire est stabilisée essentiellement par des interactions hydrophobes entre des chaînes latérales non polaires, et des interactions de van der Waals et des liaisons hydrogène impliquant à la fois des chaînes latérales polaires et des groupements amine et carboxyle du squelette. Ces forces de stabilisation maintiennent ensemble des éléments de structure secondaire – les hélices α , les brins β , les coudes et les pelotes statistiques – et des motifs structuraux. Comme les interactions stabilisant les structures tertiaires sont souvent plus faibles que les interactions stabilisant les structures secondaires, la structure tertiaire d'une protéine n'est pas nécessairement fixée de manière rigide, mais elle subit de minuscules fluctuations continues. Certains segments dans la structure tertiaire d'une protéine peuvent être si mobiles qu'ils sont considérés comme désordonnés – c'est-à-dire dépourvus d'une structure tridimensionnelle stable bien définie. Cette variation dans la structure a des conséquences importantes pour la fonction et la régulation des protéines.

Les propriétés chimiques des chaînes latérales des acides aminés aident à définir la structure tertiaire. Dans certaines protéines – par exemple celles qui sont sécrétées à partir des cellules ou qui sont présentes à la surface des cellules face à l'environnement extracellulaire – des *liaisons disulfure* se forment entre les chaînes latérales des résidus cystéine. Les liaisons disulfure peuvent lier covalamment des régions des protéines, ce qui réduit la flexibilité de celles-ci et augmente la stabilité de leur structure tertiaire. Les acides aminés avec des chaînes latérales polaires hydrophiles chargées se trouvent généralement au niveau des surfaces externes des protéines hydrosolubles. En interagissant avec l'eau, ils augmentent la solubilité de la protéine dans l'eau. En outre, ces chaînes latérales polaires peuvent former des interactions non covalentes avec d'autres molécules hydrosolubles, y compris d'autres protéines. Au contraire, les acides aminés possédant des chaînes latérales non polaires hydrophobes sont généralement piégés loin des surfaces d'une protéine qui font face à l'eau, et dans de nombreux cas forment un cœur central hydro-insoluble. Cette observation a conduit au modèle de conformation protéique *en goutte d'huile*, en raison du caractère relativement hydrophobe ou *huileux* du cœur d'une protéine (Figure 3-8). Les chaînes latérales polaires hydrophiles non chargées sont présentes à la fois à la surface et au cœur des protéines hydrosolubles.

Comme on peut s'y attendre, notre capacité à prédire la structure tertiaire de la plupart des protéines à partir de leur structure primaire n'est pas aussi avancée que notre capacité à prédire la structure secondaire à partir de la séquence. Une méthode pour évaluer la qualité de la prédiction d'une structure tertiaire consiste à utiliser le score total du test de distance globale (une échelle de 0 à 100) qui compare la prédiction à une structure déterminée expérimentalement. Un score < 20 est à l'évidence une prédiction incorrecte. Les scores de 80 à 90 sont proches de l'identification des positions des atomes individuels et 100 est une prédiction parfaite. Les méthodes actuelles permettent des prédictions aux alentours de 57, ce qui offre une bonne représentation du repliement global de la chaîne, mais comporte souvent des erreurs importantes par rapport aux résultats expérimentaux. Actuellement, les prédictions sont meilleures pour les polypeptides plus courts (< 150 résidus).

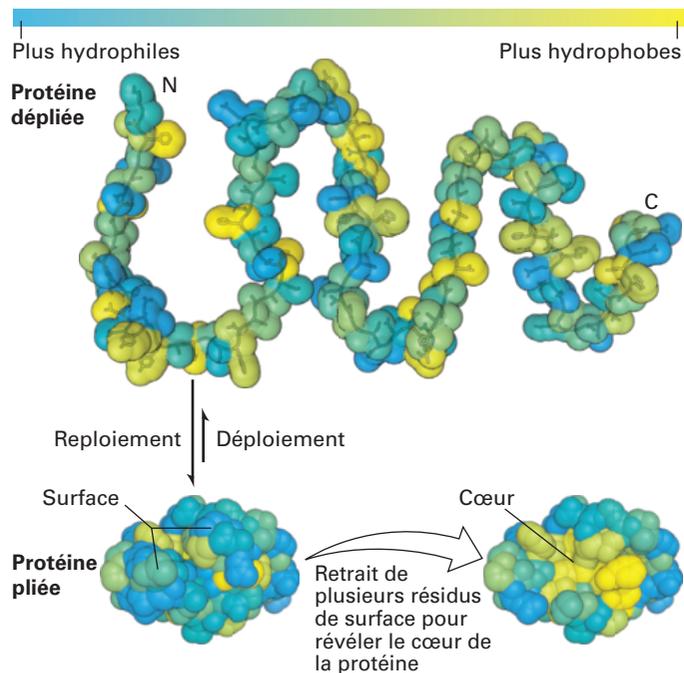


FIGURE 3-8 Le modèle en goutte d’huile du repliement des protéines. Les résidus hydrophobes et hydrophiles d’une chaîne polypeptidique peuvent être distribués dans l’ensemble de sa séquence linéaire comme on le voit dans la protéine dépliée (*en haut*). L’échelle de couleur représente les résidus les plus hydrophiles (en bleu) jusqu’aux plus hydrophobes (en jaune). Lorsque la protéine se replie (*en bas à gauche*), les chaînes latérales hydrophiles (chargées et polaires non chargées) sont souvent exposées à la surface de la protéine, où elles peuvent former des interactions stabilisatrices avec l’eau et les ions qui les entourent. À l’inverse, les résidus hydrophobes s’enfouissent généralement au cœur de la protéine, un peu comme des gouttes d’huile dans un liquide aqueux, en s’éloignant de l’environnement aqueux en raison de l’effet hydrophobe (voir Chapitre 2). Ces résidus centraux sont plus facilement visibles lorsque plusieurs résidus de surface ont été retirés (*en bas à droite*). [Données de M. C. Vaney et al., 1996, *Acta Crystallogr., Sect. D* **52**:505, PDB ID 193I]

Les différentes manières de décrire la conformation des protéines fournissent des types distincts d’informations

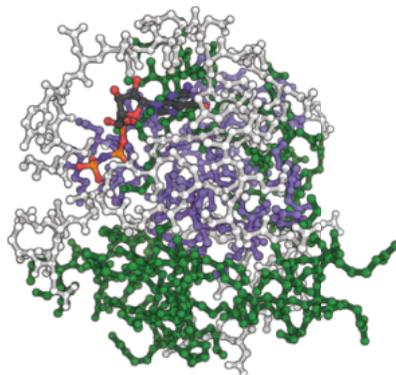
La façon la plus simple de représenter la structure tridimensionnelle d’une protéine consiste à tracer le trajet le long des atomes du squelette, quelquefois seulement entre les atomes C_{α} , en les matérialisant par une ligne continue appelée *trace du*

squelette C_{α} – ou un tube étroit – (Figure 3-9a). La représentation la plus complexe appelée *modèle éclaté* (*ball-and-stick method* en anglais) représente chaque atome (Figure 3-9b). La trace du squelette C_{α} montre le repliement global de la chaîne polypeptidique sans tenir compte des chaînes latérales des acides aminés. Le modèle éclaté (avec les boules représentant les atomes et les bâtons figurant les liaisons) détaille les interactions entre les atomes des chaînes latérales, y compris celles qui stabilisent la conformation de la protéine et interagissent avec d’autres

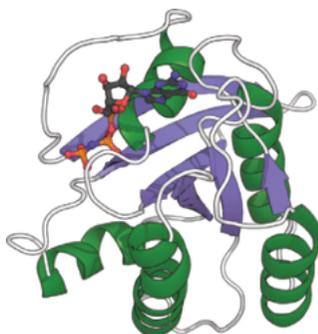
(a) Tracé des C_{α} du squelette



(b) Modèle éclaté



(c) Représentation en ruban



(d) Surface accessible au solvant

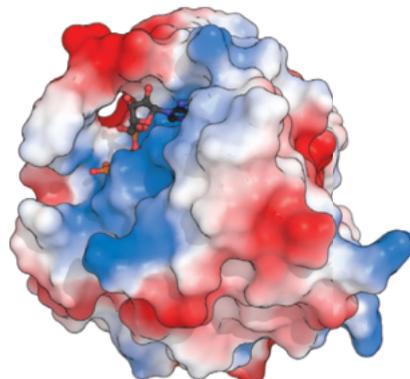
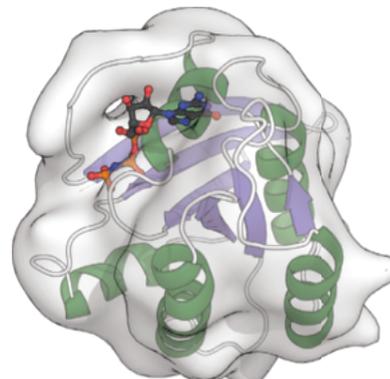


FIGURE 3-9 Cinq représentations pour visualiser la protéine Ras avec le GDP qui lui est lié.

(a) Le tracé des C_{α} du squelette montre la façon dont le polypeptide est étroitement empaqueté dans un petit volume. (b) Un modèle éclaté révèle la position de tous les atomes. (c) Une représentation en ruban montre l’organisation en hélices et en brins. (d) Un modèle de la surface accessible à l’eau révèle les nombreuses saillies et cavités à la surface de la protéine. Les régions de charge positive sont ombrées en violet, les régions de charge négative en rouge. (e) Un modèle hybride associe le modèle en ruban et le modèle avec une surface transparente. [Données de E. F. Pai et al., 1990, *EMBO J.* **9**:2351–2359, PDB ID 5p21.]

(e) Modèle hybride



molécules ainsi qu'avec les atomes du squelette. Même si ces deux représentations sont utiles, on n'y discerne pas toujours facilement les éléments de la structure secondaire. Un autre type de représentation appelé *diagramme en ruban* utilise des symboles pour représenter la structure secondaire – par exemple, des rubans enroulés ou des cylindres pleins pour les hélices α , des rubans plats ou des flèches pour les brins β et des brins flexibles et minces pour les coudes β , les pelotes statistiques et les boucles (Figure 3-9c). Dans une variation d'un diagramme en ruban élémentaire, les modèles éclaté ou compact des chaînes latérales sont fixés au ruban symbolisant le squelette, comme nous l'avons vu dans la Figure 3-7. De cette façon, les chaînes latérales qui nous intéressent peuvent être visualisées clairement dans le cadre de la structure secondaire représentée par les rubans.

Néanmoins, aucun de ces trois modes de représentation de la structure protéique ne comporte beaucoup d'informations sur les atomes présents à la surface de la protéine et au contact de l'environnement de celle-ci. Cette surface est intéressante, car c'est généralement là que les autres molécules se fixent à une protéine. Par conséquent, une autre façon utile de représenter les protéines consiste à montrer uniquement la surface et à utiliser des couleurs pour mettre en évidence des régions présentant un caractère chimique commun, comme l'hydrophobicité ou l'hydrophilie et des caractéristiques de charge comme des chaînes latérales positives (basiques) ou négatives (acides) (Figure 3-9d). De tels modèles révèlent la topographie de la surface de la protéine et la distribution des charges, toutes deux étant des caractéristiques importantes des sites de liaison, ainsi que les failles à la surface, là où d'autres molécules peuvent se fixer. Cette image représente une protéine telle qu'elle est « vue » par d'autres molécules. Les modèles hybrides (Figure 3-9e) combinent les caractéristiques de plusieurs types de représentation des protéines.

Les domaines sont des modules de structure tertiaire

Les régions distinctes de la structure protéique sont souvent qualifiées de **domaines**. Il existe trois grandes classes de domaines protéiques : fonctionnels, structuraux et topologiques. Un *domaine fonctionnel* est une région d'une protéine qui présente une activité particulière caractéristique de celle-ci, généralement même lorsque ce domaine est isolé du reste de la protéine. Ainsi, une région particulière d'une protéine peut être responsable de son activité catalytique (par exemple un domaine kinase qui ajoute covalentement un groupement phosphate à une autre molécule) ou une capacité de liaison (comme un domaine de liaison à l'ADN ou un domaine de liaison à une membrane). Les domaines fonctionnels sont souvent identifiés de manière expérimentale en réduisant une protéine à son fragment actif le plus petit à l'aide de **protéases**, des enzymes qui clivent une ou plusieurs liaisons peptidiques dans un polypeptide cible. Sinon, l'ADN codant une protéine peut être modifié de telle manière que lorsqu'il est utilisé pour produire une protéine, seule une région particulière – ou domaine – de la protéine complète est synthétisée. Il est donc possible de déterminer si des parties spécifiques d'une protéine sont responsables d'activités particulières exécutées par celle-ci. En effet, les domaines fonctionnels sont souvent également associés à des domaines structuraux correspondants.

Un *domaine structural* est une région d'environ 40 acides aminés de long ou davantage, organisée en une structure distincte unique et stable comprenant souvent un(e) ou plusieurs structures secondaires ou motifs structuraux. Un grand nombre de domaines structuraux peuvent se replier en leurs structures caractéristiques indépendamment du reste de la protéine dans

laquelle ils sont enchâssés. En conséquence, des domaines structuraux distincts peuvent être reliés les uns aux autres – parfois séparés par des segments de chaîne polypeptidique appelés *espaces* (*spacer* en anglais) – pour former une grande protéine à multiples domaines (un peu comme des perles sur un collier). Chacune des chaînes polypeptidiques dans l'hémagglutinine trimérique du virus de la grippe par exemple contient un domaine globulaire et un domaine fibreux (Figure 3-10a).

Les domaines structuraux sont également souvent des domaines fonctionnels au sens où ils possèdent une activité indépendante du reste de la protéine. Les domaines structuraux peuvent être incorporés sous la forme de modules dans différentes protéines. L'approche modulaire de l'architecture protéique est particulièrement facile à reconnaître dans les grandes protéines, qui sont souvent des mosaïques de différents domaines exécutant des activités distinctes et sont donc capables de remplir simultanément plusieurs fonctions. Chez les eucaryotes, jusqu'à 80 % des protéines possèdent de multiples domaines structuraux. L'organisation (ordre) des domaines au sein d'une protéine à multiples domaines s'appelle *l'architecture des domaines*. Pour bien comprendre, on peut comparer une protéine à une phrase. Les résidus d'acides aminés ressemblent aux lettres, aux espaces et aux signes de ponctuation tandis que les domaines structuraux ressemblent aux mots, chacun possédant son activité spécifique et, lorsqu'ils sont réunis tous ensemble forment une *phrase*, c'est-à-dire qu'ils créent une protéine avec une fonction distincte.

Des milliers de domaines structuraux ont été identifiés dans les protéines. Certains d'entre eux sont assez rares tandis que d'autres se retrouvent dans de nombreuses protéines différentes. En effet, certaines estimations indiquent que seulement neuf types principaux de domaines structuraux représentent jusqu'à un tiers de tous les domaines structuraux dans l'ensemble des protéines. Les domaines structuraux peuvent être reconnus dans les protéines dont les structures ont été déterminées par cristallographie aux rayons X, ou par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou encore à l'aide d'images obtenues par microscopie électronique (voir Section 3.5). Par exemple, le domaine du facteur de croissance épidermique (EGF, *epidermal growth factor* en anglais) est un domaine structural présent dans plusieurs protéines (Figure 3-11). L'EGF est une petite hormone peptidique soluble qui se fixe aux cellules de l'embryon ainsi qu'à la peau et au tissu conjonctif chez l'adulte, ce qui entraîne leur division. Elle est produite par un clivage protéolytique (rupture d'une liaison peptidique) entre des domaines EGF répétés dans la protéine précurseur de l'EGF, qui est ancrée dans la membrane plasmique grâce à un domaine transmembranaire. Les domaines EGF avec des séquences similaires, mais pas identiques, à celles présentes dans l'hormone peptidique EGF sont présents dans d'autres protéines et peuvent être libérés par protéolyse. Ces protéines comprennent l'activateur tissulaire du plasminogène (TPA), une protéase utilisée pour dissoudre les caillots sanguins chez les victimes d'attaques cardiaques, la protéine Neu, impliquée dans la différenciation embryonnaire et la protéine Notch, un récepteur protéique présent dans la membrane plasmique, qui intervient dans la transmission du signal et qui est importante pour le développement (voir Chapitre 16). Outre le domaine EGF, ces trois protéines possèdent d'autres domaines en commun avec d'autres protéines. Par exemple, le TPA possède un domaine trypsine, qui est un domaine fonctionnel dans certaines protéases.

Les régions des protéines qui sont définies grâce à leurs relations spatiales distinctes vis-à-vis du reste de la protéine s'appellent des *domaines topologiques*. Par exemple, certaines protéines associées à des membranes de la surface cellulaire

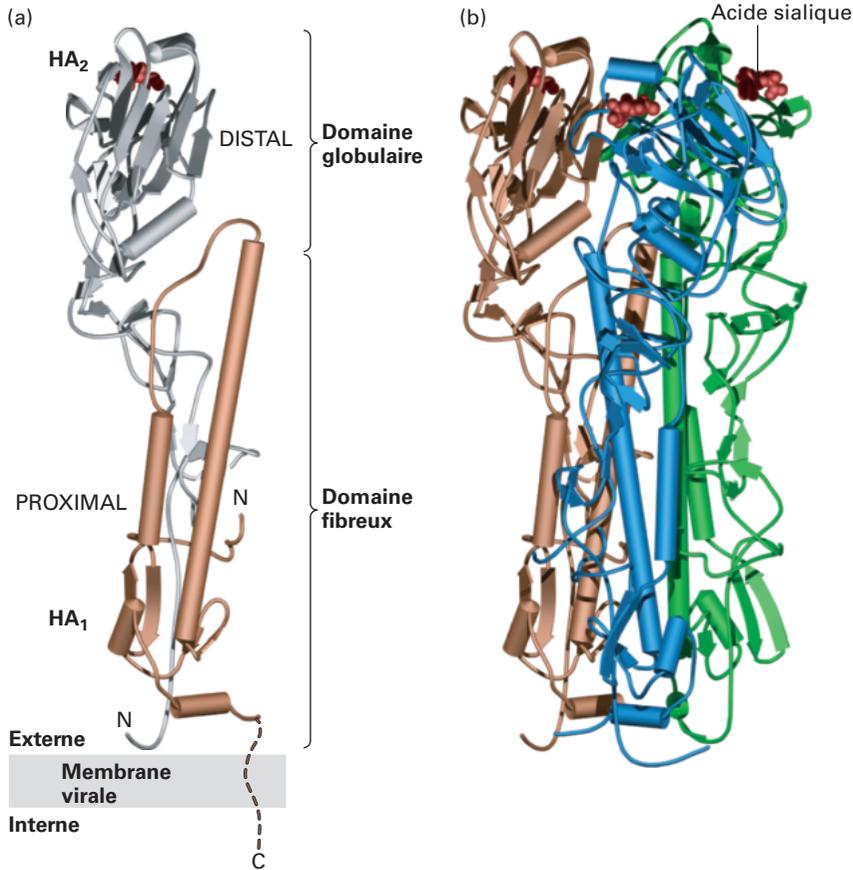


FIGURE 3-10 Les structures tertiaire et quaternaire. La protéine représentée ici, l'hémagglutinine (HA), est une protéine de surface du virus de la grippe. Cette longue molécule possède trois sous-unités identiques, composées de deux chaînes polypeptidiques chacune, HA₁ et HA₂. (a) La structure tertiaire de chaque sous-unité HA comprend le repliement de ses hélices et de ses brins en une structure compacte de 13,5 nm de long divisée en deux domaines. Le domaine le plus éloigné de la membrane (distal, de couleur argentée) est replié en une conformation globulaire. Le domaine le plus proche de la membrane (proximal, de couleur dorée) possède une conformation fibreuse allongée en raison de l'alignement de deux longues hélices α (cylindres) de HA₂ avec des brins β de HA₁. Les petits coudes et les boucles plus longues qui se trouvent généralement à la surface de la molécule relient les hélices et les brins dans chaque chaîne. (b) La structure quaternaire de HA est stabilisée par des interactions latérales entre les longues hélices (cylindres) dans les domaines fibreux des trois sous-unités (dorée, bleue et verte), formant une tige triple brin en torsade d'hélices. Chacun des domaines globulaires distaux de HA fixe de l'acide sialique (en rouge) à la surface des cellules cibles. Comme de nombreuses protéines membranaires, HA contient plusieurs chaînes glucidiques liées covalamment (non représentées). [Données de S. J. Gamblin et al., 2004, *Science* **303**:1838–1842, PDB ID 1ruz.]

peuvent avoir une région qui s'étend vers l'intérieur, dans le cytoplasme (domaine cytoplasmique), une partie enchâssée dans la membrane de la bicouche phospholipidique (domaine transmembranaire) et une partie qui s'étend vers l'extérieur, dans l'espace extracellulaire (domaine extracellulaire). Chacune de ces régions topologiques peut comprendre un ou plusieurs domaines structuraux et fonctionnels. Il est également fréquent d'appeler *domaine N-terminal* ou *domaine C-terminal* la région d'une protéine située respectivement au niveau de l'extrémité N-terminale ou au niveau de l'extrémité C-terminale.

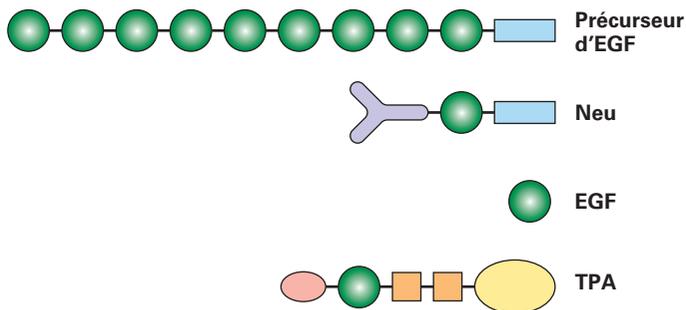


FIGURE 3-11 La nature modulaire des domaines protéiques. Le facteur épidermique de croissance (EGF) est produit par le clivage protéolytique d'une protéine précurseur contenant de multiples domaines EGF (en vert) et un domaine transmembranaire (en bleu). Un domaine EGF est également présent dans la protéine Neu et dans l'activateur de plasminogène tissulaire (TPA). Ces protéines contiennent également d'autres domaines largement distribués symbolisés par des formes et des couleurs. Voir I. D. Campbell & P. Bork, 1993, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **3**:385.

Au Chapitre 7, nous considérerons le mécanisme par lequel les segments des gènes qui correspondent aux domaines peuvent être remaniés au cours de l'évolution, conduisant à leur apparition dans de nombreuses protéines. Une fois qu'un domaine fonctionnel, structural ou topologique a été identifié et caractérisé dans une protéine, il est possible d'utiliser cette information pour rechercher des domaines similaires dans d'autres protéines et pour suggérer des fonctions potentiellement similaires pour ces domaines dans ces protéines.

Comparer les séquences et les structures des protéines fournit des informations sur les fonctions des protéines et l'évolution

Les analyses de nombreuses protéines différentes ont permis d'établir une relation entre la séquence d'acides aminés, la structure tridimensionnelle et la fonction des protéines. En règle générale, plus la similitude entre les séquences de deux chaînes polypeptidiques est importante, plus elles sont susceptibles de posséder des structures tridimensionnelles et des fonctions similaires. Même si cette approche comparative est très efficace, il faut toujours être prudent lorsqu'on attribue à une protéine ou à une partie d'une protéine, une fonction ou une structure similaire à celle d'une autre protéine uniquement d'après la ressemblance de leurs séquences d'acides aminés. Dans certains cas, des protéines avec des structures globales similaires présentent des fonctions différentes et à l'inverse, des protéines dont les séquences d'acides aminés ou les fonctions ne se ressemblent pas présentent des structures tertiaires repliées très similaires. Souvent cependant, ce type de comparaisons de séquences offre des informations importantes sur la structure et la fonction des protéines.

Les chercheurs ont davantage recours à l'utilisation des comparaisons de séquences protéiques pour étudier la structure et la fonction des protéines avec le séquençage de génomes et de transcriptomes d'un nombre croissant d'organismes, car de nombreuses séquences protéiques (~ 250 millions) ont été déduites des séquences d'acides nucléiques. En effet, la révolution moléculaire en biologie durant les dernières décennies du vingtième siècle a créé un nouveau type de classification biologique basé sur les ressemblances et les différences entre les séquences d'acides aminés des protéines. Les protéines qui possèdent un ancêtre commun sont dites **homologues**. La principale preuve d'**homologie** entre les protéines et donc de l'existence d'un ancêtre commun, est la similitude de leurs séquences, qui se reflète souvent dans la ressemblance de leurs structures. Nous pouvons décrire les protéines homologues comme appartenant à une *famille* et nous pouvons reconstituer leur arbre généalogique – leur degré de proximité ou d'éloignement les unes par rapport aux autres au niveau de l'évolution – en comparant leurs séquences. Généralement, plus des protéines sont étroitement apparentées, plus la ressemblance de leurs séquences est importante comparée à des protéines ayant un lien de parenté plus distant car, au cours de l'évolution, des altérations des séquences d'ADN se sont accumulées dans les gènes codant ces protéines. Les structures tridimensionnelles repliées des protéines homologues peuvent

(a)

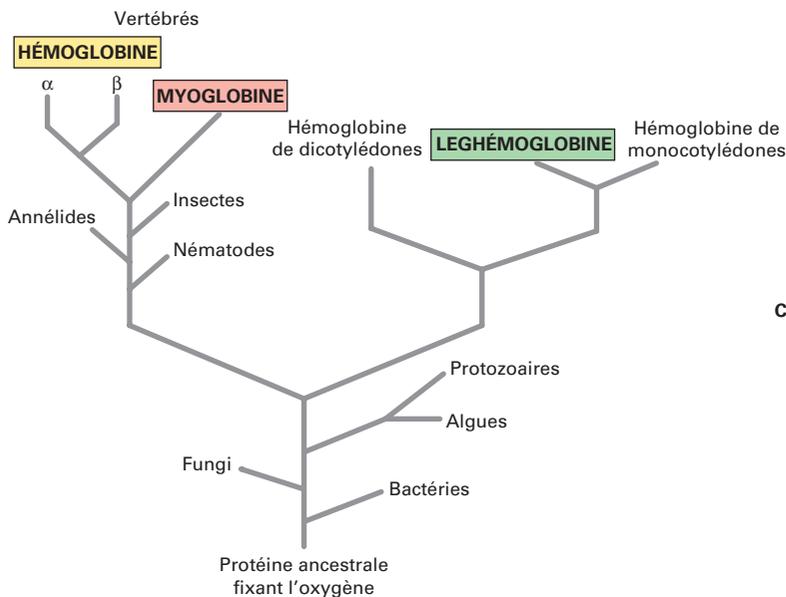


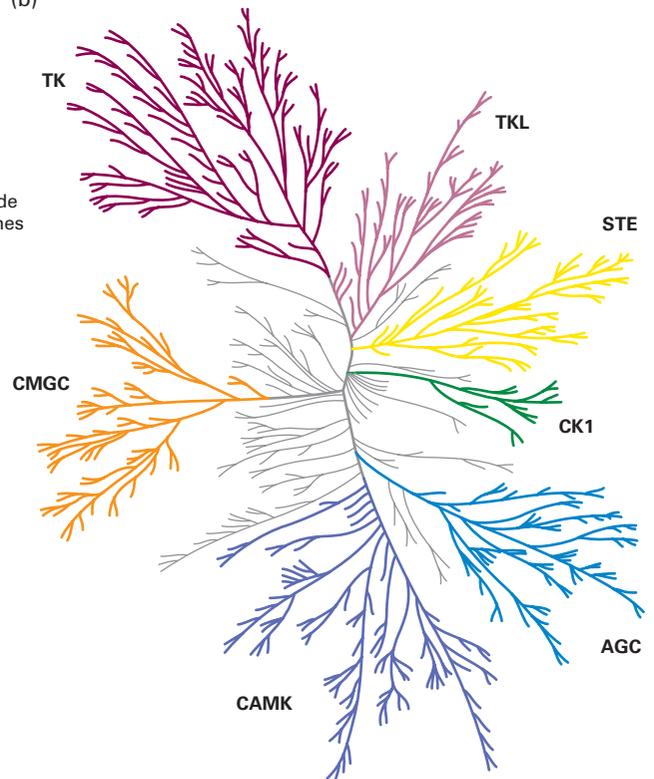
FIGURE 3-12 L'évolution des familles de protéines. (a) Une globine monomérique primitive fixant l'oxygène est supposée être l'ancêtre des hémoglobines du sang, des myoglobines des muscles et des leghémoglobines des plantes qui existent aujourd'hui. Les comparaisons de séquences ont révélé que l'évolution de la globine avait lieu en parallèle de l'évolution des animaux et des végétaux. Les changements fondamentaux se sont produits avec la divergence entre les globines des plantes et celles des animaux et avec la séparation de la myoglobine et de l'hémoglobine. Une duplication ultérieure du gène a donné naissance aux sous-unités α et β de l'hémoglobine. Voir R. C. Hardison, 1996, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* **93**:5675. (b) L'arbre généalogique de 478 kinases humaines (des protéines) se divise en 7 grands groupes

être similaires, même si des parties de leur structure primaire présentent peu d'indices d'homologie de séquence.

D'après leurs séquences, leurs ressemblances structurales, leurs histoires au cours de l'évolution et leurs fonctions, les protéines apparentées sont classées dans des ensembles hiérarchiques de protéines appelés *superfamilles*, *groupes*, *sous-groupes*, *familles* et *sous-familles*. La ressemblance entre les séquences des membres de chaque sous-famille est plus importante qu'avec les membres d'autres sous-familles au sein de la même famille. Initialement, des protéines avec des ressemblances relativement élevées de séquence (> 50 % de correspondances exactes d'acides aminés ou *identités*) et des fonctions ou des structures apparentées étaient définies comme une famille ayant un lien dans l'évolution tandis qu'une superfamille comprenait deux familles ou plus dans lesquelles les séquences interfamilles présentaient moins de correspondance qu'au sein d'une famille. Il est généralement admis que des protéines avec une identité de séquence voisine de 30 % présentent probablement des structures tridimensionnelles similaires. Toutefois, une telle importance d'identité de séquence n'est pas nécessaire pour que des protéines partagent des structures similaires.

La parenté entre des protéines homologues se conçoit plus facilement grâce à un diagramme en arbre (semblable à un arbre généalogique) basé sur des analyses de séquences. Par exemple, les séquences d'acides aminés des globines – les protéines

(b)



de familles de kinases (comprenant 405 kinases) appelés : CMGC, CAMK, AGC, CK1, STE, TKL et TK. Chacun d'eux contient des familles et des sous-familles. Nous décrivons les rôles essentiels des kinases appartenant à un grand nombre de ces groupes dans des chapitres ultérieurs. Par exemple les membres du groupe TK (tyrosine kinases) se distinguent parce qu'ils phosphorylent les chaînes latérales des résidus tyrosine. Un membre du groupe TK est le récepteur de l'hormone insuline (Chapitre 16). [Partie (b) republiée avec l'autorisation d'American Association for the Advancement of Science, d'après G. Manning et al., 2002, « The Protein Kinase Complement of the Human Genome » *Science* **298**:1912–1934 ; autorisation transmise par Copyright Clearance Center, Inc.]

hémoglobine et myoglobine ainsi que les protéines apparentées chez les bactéries, les végétaux et les animaux – suggèrent qu'elles ont évolué à partir d'une protéine monomérique ancestrale qui fixait l'oxygène (Figure 3-12a). Avec le temps, le gène de cette protéine ancestrale a changé lentement en raison de modifications aléatoires dans la séquence d'ADN et a commencé par diverger en lignées à l'origine des globines animales et végétales. Des changements ultérieurs ont donné lieu à la myoglobine, et après une duplication des gènes, aux sous-unités α et β de l'hémoglobine, une molécule tétramérique ($\alpha_2\beta_2$) du système circulatoire des vertébrés.

Une série de duplications et de divergences peut conduire à l'apparition d'une grande famille hautement ramifiée de gènes et des protéines correspondantes au sein d'un même organisme. La Figure 3-12b représente ce type d'arbre généalogique pour les 478 kinases humaines, des enzymes ayant évolué à partir d'un précurseur ancestral. Toutes ces kinases catalysent l'addition covalente d'un groupement phosphate de l'ATP vers le groupement hydroxyle des chaînes latérales de la sérine, la thréonine ou la tyrosine (~ 15 % de phosphorylate tyrosines) (voir Figure 2-15). Un petit nombre phosphoryle à la fois des sérines (ou des thréonines) et des tyrosines. On les appelle des kinases à *double spécificité*. Quarante kinases humaines supplémentaires ont évolué à partir d'autres précurseurs et il existe donc au total 518 kinases appartenant à ce que l'on appelle le *kinome humain*. Dans un arbre généalogique de cette ampleur, la somme des longueurs des lignées entre un membre et un autre est généralement proportionnelle à la distance évolutive entre ces deux protéines : plus la distance sur l'arbre entre deux membres de la même famille est courte, plus leurs séquences et généralement leurs structures et leurs fonctions se ressemblent. Souvent, l'analyse des profils de ramification des protéines dans ce type d'arbre généalogique est utilisée pour subdiviser les membres en groupes, familles et sous-familles (Figure 3-12b) plutôt que de s'appuyer sur une formule précise utilisant un pourcentage arbitraire d'identité de séquence pour définir les sous-familles, les familles, etc.

Il existe quatre grandes catégories structurales de protéines

Les protéines s'inscrivent généralement dans l'une des quatre grandes catégories structurales, d'après leur structure tertiaire : les *protéines globulaires*, les *protéines fibreuses*, les *protéines membranaires intrinsèques* (ou protéines intégrales de membrane) et les *protéines intrinsèquement désordonnées*. Ces quatre grandes catégories de protéines ne sont pas mutuellement exclusives : certaines protéines sont constituées de combinaisons de segments qui appartiennent à deux de ces catégories ou plus. Les *protéines globulaires* sont généralement hydrosolubles ; il s'agit de structures repliées de manière compacte, souvent sphéroïdes, qui comportent un mélange de structures secondaires (p. ex. voir la Figure 3.9). Les *protéines fibreuses* sont de grandes molécules allongées souvent étroites. Certaines protéines fibreuses sont constituées d'une longue chaîne polypeptidique comprenant de nombreuses copies en tandem d'une courte séquence d'acides aminés qui forme une structure secondaire répétée unique. Ces protéines fibreuses sont souvent constituées de chaînes polypeptidiques hélicoïdales comprenant des hélices α , des triples hélices (voir la structure du collagène, la protéine la plus abondante chez les mammifères, dans la Figure 20-26) et des superhélices (*coiled coil* en anglais) avec deux brins ou plus (voir Figure 3-7). D'autres protéines fibreuses sont formées de sous-unités protéiques globulaires répétées, telles que l'arrangement hélicoïdal des monomères d'actine G, une protéine, qui forme les microfilaments d'actine F (voir Chapitre 17).

Les protéines fibreuses, qui s'agrègent souvent en fibres multiprotéiques de grande taille, ne se dissolvent pas facilement dans l'eau, jouent le plus souvent un rôle structural ou participent aux mouvements cellulaires. Les *protéines membranaires intrinsèques* sont enchâssées dans la bicouche phospholipidique des membranes qui délimitent les cellules et les organites. Leurs domaines transmembranaires comprennent souvent une ou plusieurs hélices α d'environ 20 résidus de long et occasionnellement des tonneaux β . Elles seront traitées en détail au Chapitre 10.

Quelle que soit la catégorie de structure tertiaire d'une protéine, un ou plusieurs segments de la protéine peuvent être *désordonnés*, ce qui signifie qu'ils ne forment pas de structures thermodynamiquement stables. Les segments protéiques désordonnés ont une conformation exceptionnellement flexible et cette flexibilité semble essentielle à leurs activités fonctionnelles. Les régions désordonnées peuvent fournir des liaisons flexibles ou des ancrages entre des régions bien ordonnées d'une protéine, servir de sites de liaison pour d'autres protéines (Figure 3-13a), jouer le rôle de sites pour certains types de modifications post-traductionnelles des protéines [p. ex. addition covalente de groupements phosphate (phosphorylation) ou de sucres (glycosylation)], servir de cibles pour la digestion par la protéase qui régule l'activité protéique, inhiber l'activité de la protéine dans laquelle elles sont enchâssées (sites d'auto-inhibition) ou servir de signaux pour le tri intracellulaire des protéines (voir Chapitre 13). Les activités de nombreuses protéines contenant des segments désordonnés seront décrites dans des chapitres ultérieurs. Par exemple, la phosphorylation du domaine C-terminal désordonné (CTD) de l'ARN polymérase II (voir Figure 8-12), qui est constitué de multiples répétitions d'une séquence de sept acides aminés contenant de la proline, de la thréonine et de la sérine, régule des étapes essentielles de la synthèse d'ARNm (voir Chapitres 8 et 9). Les extrémités N-terminales des protéines histones qui contrôlent l'organisation de l'ADN dans la chromatine (voir Chapitre 7) sont des sites de modifications post-traductionnelles importantes et la région désordonnée FH1 riche en proline dans la protéine formine contrôle l'assemblage des filaments d'actine (voir Chapitre 17).

Un grand nombre des protéines dont nous parlerons dans ce livre adopte seulement une ou un tout petit nombre de conformations très étroitement apparentées lorsqu'elles se trouvent dans leur état fonctionnel normal, que l'on appelle l'*état natif*. Cependant, dans certaines protéines, la *totalité* de la chaîne polypeptidique est désordonnée. Ces protéines ne possèdent pas de structure bien ordonnée dans leur état fonctionnel natif. Au lieu de cela, leurs chaînes polypeptidiques sont très flexibles sans conformation déterminée. On appelle ces protéines des *protéines intrinsèquement désordonnées (IDP)*. Les protéines intrinsèquement désordonnées jouent en général le rôle de molécules de transmission du signal, de régulateurs des activités d'autres molécules ou d'armatures pour de multiples protéines, petites molécules et ions (p. ex. en fixant des ions via de multiples résidus chargés). Les segments désordonnés peuvent également être présents dans des protéines par ailleurs très structurées. Ces segments désordonnés s'appellent des *régions intrinsèquement désordonnées (IDR)*.

Les protéines intrinsèquement désordonnées et les segments désordonnés peuvent être identifiés expérimentalement grâce à diverses techniques biochimiques telles que les tests de sensibilité à la digestion par les protéases (les régions désordonnées présentent généralement une sensibilité plus élevée à la protéase) et une grande variété de techniques biophysiques, notamment la spectroscopie. Le désordre de ces segments protéiques ou d'une protéine entière semble résulter de la présence d'une séquence qui, par rapport à celle des protéines bien ordonnées, est plus riche en acides aminés polaires, en proline, possède une charge nette plus

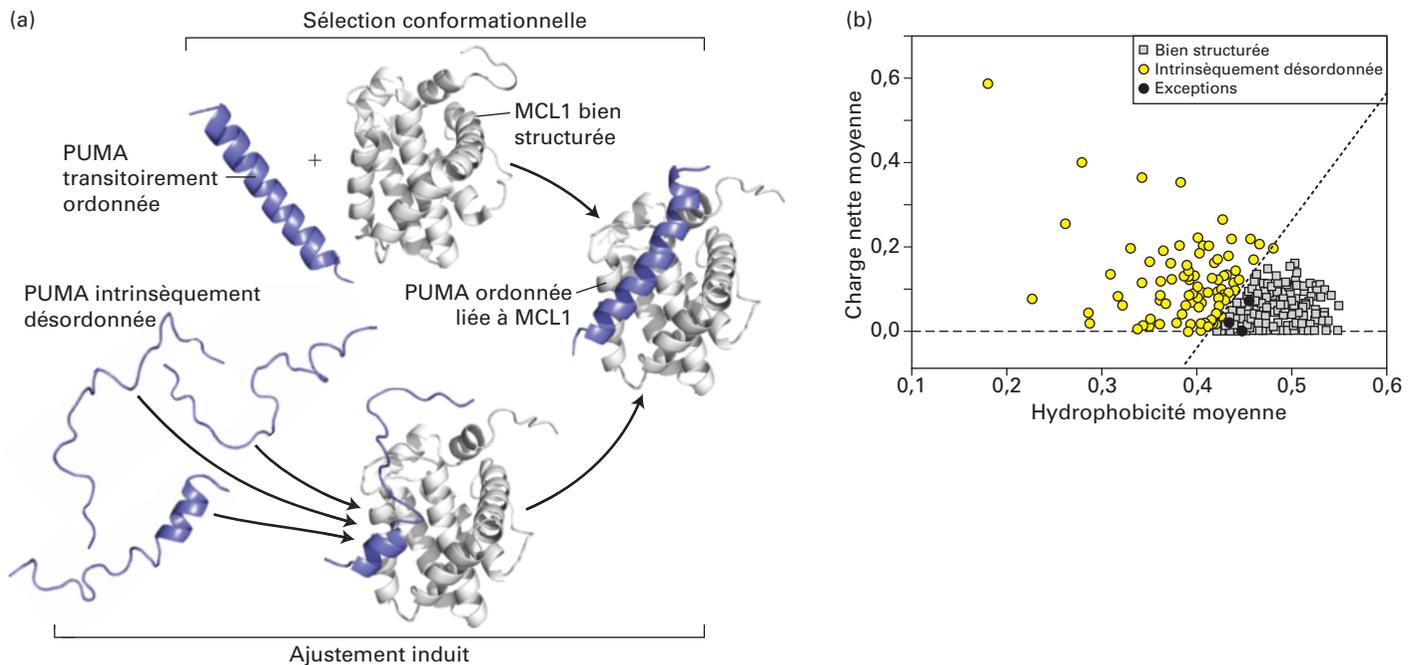


FIGURE EXPÉRIMENTALE 3-13 Des protéines intrinsèquement désordonnées : les mécanismes de liaison à des protéines bien ordonnées et l'identification basée sur l'hydrophobicité et la charge nette. (a) La liaison d'une protéine intrinsèquement désordonnée (PUMA, en bleu) à une protéine bien ordonnée (MCL1, en gris) induit la formation d'une structure bien définie dans la protéine préalablement désordonnée. Deux mécanismes ont été proposés pour la formation d'un complexe lié dans lequel les deux protéines sont structurées : la sélection conformationnelle (*voie du haut*) et l'ajustement induit (*voie du bas*). Dans la sélection conformationnelle, la protéine désordonnée (PUMA) adopte occasionnellement et transitoirement en solution la structure qu'elle aurait dans l'état lié. Le partenaire de liaison bien ordonné (MCL1) peut alors se fixer à (sélectionner) PUMA dans cette conformation ordonnée transitoire, formant alors un complexe lié relativement stable. Dans l'ajustement induit, la protéine désordonnée commence par se fixer au partenaire bien ordonné alors qu'elle est encore désordonnée puis, après leur association, est induite pour former la conformation ordonnée présente dans le complexe hétérodimérique relativement stable. Des expériences suggèrent que le mécanisme de l'ajustement induit décrit le

mieux la fixation de PUMA et MCL1. (b) Les séquences de 275 protéines globulaires monomériques bien ordonnées (carrés gris) et de 91 protéines intrinsèquement désordonnées (cercles noirs et jaunes) ont été utilisées pour calculer l'hydrophobicité moyenne par résidu dans chaque protéine en utilisant une échelle de 0 (le moins hydrophobe) à 1 (le plus hydrophobe, axe des x) et la charge nette moyenne par résidu à pH 7,0 (axe des y). Avec seulement trois exceptions (cercles noirs), les protéines définissent deux distributions distinctes : hydrophobicité faible, charge nette élevée (intrinsèquement désordonnée, cercles jaunes) et hydrophobicité élevée, charge nette faible (bien ordonnée, carrés gris). Les trois protéines désordonnées (cercles noirs) qui coïncident avec la population bien ordonnée contiennent chacune des segments importants dont on prédit le désordre (hydrophobicité faible, charge nette élevée), qui semblent supplanter le reste des séquences des protéines, qui sans cela pourraient induire une conformation bien ordonnée. [Partie (a) d'après J. M. Rogers, A. Steward et J. Clarke, 2013, « Folding and Binding of an Intrinsically Disordered Protein: Fast, but Not 'Diffusion-Limited' » *J. Am. Chem. Soc.* **135**(4):1415–1422 ; <https://doi.org/10.1021/ja309527h>. Partie (b) données de V. N. Uversky, J. R. Gillespie et A. L. Fink, 2000, *Proteins* **41**:415–427.]

élévée et contient moins de résidus hydrophobes (Figure 3-13b). Des algorithmes basés essentiellement sur le calcul de la composition en acides aminés – en particulier la charge nette et l'hydrophobicité – sont utilisés pour prédire les protéines ou segments de protéines désordonnés. Selon certaines estimations, près de 30 % ou plus des protéines eucaryotes possèdent au moins un segment désordonné de 50 résidus consécutifs ou plus. Dans certains cas, une protéine (ou une région) intrinsèquement désordonnée peut se transformer en une structure hautement ordonnée (voir Figure 3-13a).

De multiples polypeptides s'assemblent en structures quaternaires, complexes supramoléculaires et condensats biomoléculaires

Les protéines multimériques sont constituées de deux chaînes polypeptidiques ou plus, qui dans ce contexte s'appellent des *sous-unités*. Un quatrième niveau d'organisation structurale, la **structure quaternaire**, décrit le nombre (stœchiométrie), les

positions relatives et souvent les structures tertiaires des sous-unités dans les protéines polymériques. Les protéines multimériques sont constituées de nombres variés de sous-unités identiques (homomériques) ou différentes (hétéromériques) généralement maintenues ensemble par des liaisons non covalentes. L'hémagglutinine du virus de la grippe par exemple est un trimère formé de trois sous-unités identiques (homotrimère) (voir Figure 3-10). Souvent, les sous-unités monomériques individuelles d'une protéine multimérique ne peuvent fonctionner normalement sauf si elles sont assemblées en protéine multimérique. Dans d'autres cas, l'assemblage en une protéine multimérique permet à des protéines qui agissent séquentiellement dans une voie, d'augmenter leur efficacité de fonctionnement en raison de leur juxtaposition dans l'espace, un phénomène qualifié de *couplage métabolique*. Citons comme exemples classiques de ce couplage les acides gras synthases, des enzymes de fungi qui synthétisent les acides gras, et les polycétides synthases, de gros complexes multiprotéiques bactériens qui synthétisent un ensemble varié de molécules appelées *polycétides* ayant une importance pharmacologique, qui comprennent l'antibiotique érythromycine.

Les complexes supramoléculaires Le niveau le plus élevé dans la hiérarchie de la structure protéique est l'association des protéines en complexes supramoléculaires. Généralement, ces structures sont de très grande taille, contiennent des dizaines voire des centaines de chaînes polypeptidiques et parfois d'autres biopolymères tels que des acides nucléiques. Dans certains cas, la masse des structures supermoléculaires dépasse 1 mégadalton (MDa), leur taille approchant 30 à 300 nm. La capsidie qui contient les acides nucléiques d'un génome viral est un exemple de complexe supramoléculaire avec une fonction structurale. Les faisceaux de filaments cytosquelettiques qui soutiennent la membrane plasmique et lui donnent sa forme en sont un autre exemple.

D'autres complexes supramoléculaires se comportent comme des machines moléculaires. Ces complexes exécutent des processus cellulaires complexes en intégrant dans un assemblage de grande taille, de nombreuses protéines possédant chacune une fonction particulière. Par exemple, une machine transcriptionnelle est responsable de la synthèse de l'ARN messager (ARNm) en utilisant une matrice d'ADN. Les détails opérationnels de cette machine transcriptionnelle seront expliqués aux Chapitres 5 et 8. Elle est formée d'une ARN polymérase, elle-même étant une protéine multimérique et d'au moins 50 composants supplémentaires, y compris des facteurs généraux de la transcription, des protéines de liaison aux promoteurs, une hélicase et d'autres complexes protéiques (Figure 3-14). Les ribosomes, également traités au Chapitre 5, sont des machines complexes comportant de multiples protéines et acides nucléiques, qui synthétisent les protéines. L'un des assemblages multiprotéiques les plus complexes est le pore nucléaire, une structure qui permet aux macromolécules de circuler entre le noyau et le cytoplasme (voir Chapitre 13). Il est composé de multiples copies d'environ 30 protéines différentes et forme un assemblage dont la masse est estimée à environ 50 MDa. Les acides gras synthases et les polycétides synthases dont nous avons parlé plus haut sont également des machines moléculaires, comme dans le *supercomplexe* mitochondrial I/III₂/IV effectuant de nombreuses étapes de la chaîne de transport électronique qui fournit l'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP. Ce supercomplexe (Figure 12-23) comprend trois complexes supramoléculaires et plus de 64 chaînes polypeptidiques (voir Chapitre 12).

Les condensats biomoléculaires Une approche assez différente pour organiser de grandes collections de macromolécules est la création de **condensats biomoléculaires** qui pourraient jouer des rôles importants dans de nombreux aspects de la biologie cellulaire. Les condensats biomoléculaires sont des compartiments sans membrane à l'intérieur des cellules, que l'on compare souvent à des gouttelettes de liquide qui diffèrent chimiquement et physiquement de leur environnement. Dans les condensats biomoléculaires, de nombreuses copies d'une ou plusieurs macromolécules se séparent de la masse de liquide environnante au cours d'un processus appelé *séparation de phase liquide-liquide*. Cette séparation des phases permet à des macromolécules, souvent des protéines ou des protéines combinées à des ARN de s'assembler ou de se condenser en une région de concentration plus élevée que dans la masse de liquide environnante du cytosol ou du nucléoplasme (Figure 3-15). Au contraire des complexes supramoléculaires décrits ci-dessus, les condensats biomoléculaires peuvent avoir une taille variable (plusieurs centaines à plusieurs milliers de nanomètres) et leurs composants ne présentent généralement pas de stœchiométrie ni d'arrangement structural quaternaire fixe.

On peut se représenter un condensat biomoléculaire comme une alternative aux organites délimités par une membrane (tels que le réticulum endoplasmique [RE], l'appareil de Golgi, le

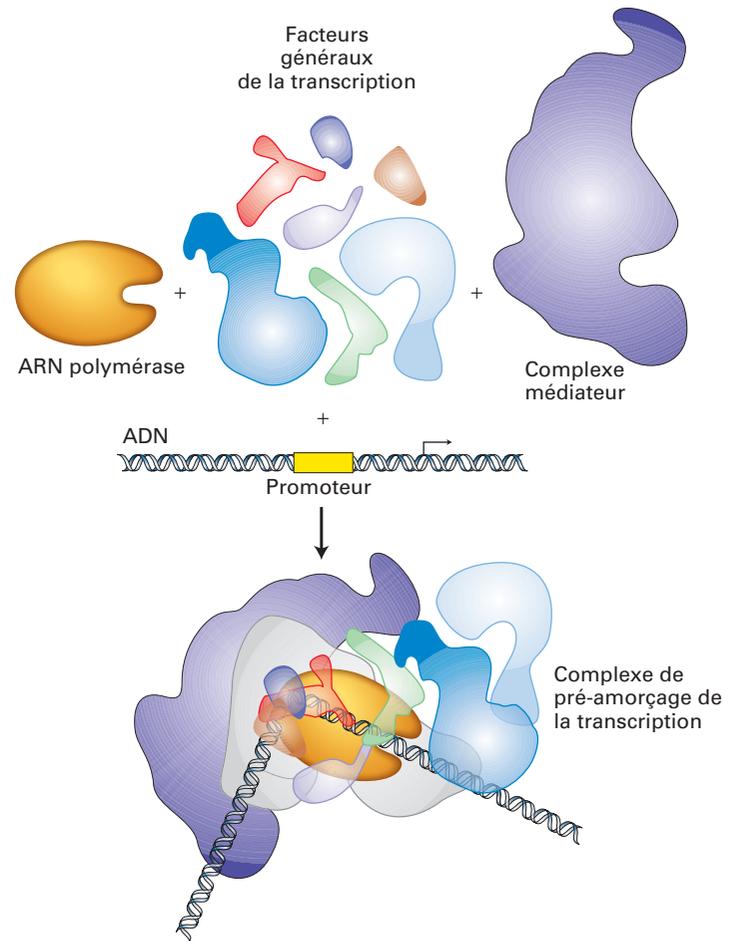


FIGURE 3-14 Une machine moléculaire : le complexe d'amorçage de la transcription. L'ARN polymérase centrale, les facteurs généraux de la transcription, un complexe médiateur contenant environ 20 sous-unités et d'autres complexes protéiques non représentés ici s'assemblent au niveau d'un promoteur dans l'ADN avant la synthèse de l'ARN correspondant. La polymérase effectue la transcription de l'ADN. Les protéines associées sont nécessaires à la fixation initiale de la polymérase à un promoteur spécifique. Remarquez que l'ADN est courbé dans le complexe de pré-amorçage de la transcription. Les multiples composants fonctionnent ensemble sous la forme d'une machine moléculaire.

lysosome ou la mitochondrie, voir Chapitre 1) pour concentrer des molécules dans une région définie de la cellule afin de faciliter la régulation intégrée de différentes activités cellulaires dans le temps et dans l'espace. Nous verrons au Chapitre 14 que des compartiments délimités par une membrane tels que les petites vésicules de transport peuvent fusionner pour mélanger leurs contenus et que ce type de vésicules est capable de bourgeonner ou de se séparer de structures de plus grande taille (p. ex. les vésicules membranaires se détachent du RE et fusionnent ensuite avec l'appareil de Golgi). Les condensats biomoléculaires peuvent également se séparer en gouttelettes de liquide plus petites (dispersion) ou fusionner (coalescence) en gouttelettes plus grosses, exactement comme des gouttes d'huile dans de l'eau, par exemple dans une vinaigrette. Ils peuvent également subir des transitions de phase de l'état liquide désordonné vers un gel plus ordonné, voire un état de type solide.

La capacité d'une protéine à former un condensat dépend de sa structure et de sa concentration ainsi que des conditions dans le liquide environnant, par exemple le pH, la force ionique, la température et la présence d'autres molécules. Dans une cellule,

LODISH | BERK | KAISER | KRIEGER
BRETSCHER | PLOEGH | MARTIN | YAFFE | AMON

Biologie moléculaire de la cellule

La référence en biologie cellulaire et moléculaire

Biologie moléculaire de la cellule est un savant dosage entre l'état de l'art de la biologie et la transmission du savoir à des étudiants qui découvrent ce domaine ou en recherchent un approfondissement.

Il a pour but de permettre la compréhension de la biologie cellulaire par le biais de l'expérience, en faisant participer les étudiants aux percées passionnantes qui jalonnent l'histoire de ces découvertes. Le contenu des chapitres est clair, abondamment illustré et des rubriques d'aide à l'apprentissage ponctuent le texte : mots-clés, exercices, résumés et révisions.

Des avancées médicales et technologiques

De nombreuses avancées dans le domaine de la biologie cellulaire et moléculaire ont conduit à de nouveaux traitements contre le cancer et d'autres maladies. Les nouvelles technologies sont décrites en détail pour mettre l'accent sur les retombées médicales. Des exemples de ces progrès médicaux et technologiques sont présentés tout au long des chapitres afin de donner aux étudiants une idée des applications cliniques.

Un contenu revu et corrigé

Cette nouvelle édition française s'est enrichie :

- ▶ de nouvelles découvertes : identification de nouvelles cellules, des gènes qui protègent des maladies, épissage anormal de l'ARN et maladies ;

- ▶ de nouvelles méthodologies : les méthodes iTRAQ et TMT pour l'analyse simultanée et multiplex d'échantillons, la résolution actualisée de la cryoEM ;

- ▶ d'un nouveau chapitre consacré à l'environnement cellulaire.

Ce chapitre traite des nombreuses voies de signalisation importantes par lesquelles les cellules répondent aux changements de nutriments dans leur environnement, glucose, acides aminés, cholestérol et oxygène, ainsi qu'aux changements de température et au contact avec la matrice extracellulaire.

..... **Pierre L. Masson**, Docteur en médecine, il a dirigé le laboratoire de médecine expérimentale de l'Institut de Duve à Bruxelles et a enseigné l'immunologie à l'UCL. Il a été doyen de la faculté de médecine de 1984 à 1989. Professeur émérite de l'Université catholique de Louvain.

..... **Chrystelle Sanlaville** est titulaire d'une maîtrise de biochimie de l'Université Paris VI. Après un stage dans un laboratoire de recherche sur les myopathies mitochondriales de Clermont-Ferrand, elle s'est consacrée à la traduction d'ouvrages de biochimie, génétique, etc. pour les éditions De Boeck Supérieur.

- Des encadrés reprenant les concepts clés
- Des questions d'autoévaluation
- Des applications médicales
- Le glossaire en ligne

Chez le même éditeur

