Lodish | Berk | Kaiser | Krieger
Bretscher | Ploegh | Amon | Scott

Biologie moléculaire de la cellule

Traduction de P. L. Masson et C. Sanlaville

4e édition

de boeck

NOTO
VERSION NUMÉRIQUE

SOMMAIRE

Partie I Fondements chimiques et moléculaires

1 Molécules, cellules et évolution 1

2 Les fondements chimiques 23

3 La structure et la fonction des protéines 59

Partie II Génétique et biologie moléculaire

4 Les mécanismes moléculaires élémentaires de la génétique 115

5 Les techniques de la génétique moléculaire 171

6 Les gènes, la génomique et les chromosomes 223

7 Le contrôle transcriptionnel de l'expression des gènes 279

8 Le contrôle post-transcriptionnel des gènes 345

Partie III Structure et fonction de la cellule

9 Cultiver, visualiser et perturber les cellules 397

10 La structure des biomembranes 443

11 Le transport des ions et des petites molécules à travers les membranes 473

12 L'énergétique cellulaire 517

13 Transfert des protéines dans les membranes et les organites 577

14 Trafic vésiculaire, sécrétion et endocytose 627

15 Transduction des signaux et récepteurs couplés aux protéines G 673

16 Voies de signalisation qui contrôlent l'expression génique 721

17 Organisation cellulaire et mouvement I : microfilaments 773

18 Organisation cellulaire et mouvement II : microtubules et filaments intermédiaires 821

19 Le cycle cellulaire chez les eucaryotes 873

Partie IV Croissance et développement cellulaire

20 L'intégration cellulaire dans des tissus 925

21 Cellules souches, asymétrie cellulaire et mort cellulaire 977

22 Cellules nerveuses 1019

23 Immunologie 1059

24 Cancer 1113

TABLE DES MATIÈRES

Préface vii

Partie I Fondements chimiques et moléculaires

1 Molécules, cellules et évolution 1

1.1 Les molécules de la vie 4

Les protéines donnent leur structure aux cellules et effectuent la plupart des tâches cellulaires 6

Les acides nucléiques transportent l'information codée pour fabriquer des protéines aux moments et aux endroits adéquats 7

Les phospholipides sont les éléments de construction conservés de toutes les membranes cellulaires 10

1.2 Les génomes, l'architecture cellulaire et la fonction cellulaire 10

Les procaryotes comprennent les vraies bactéries et les archaebactéries 10

Escherichia coli est largement utilisée pour la recherche en biologie 13

Toutes les cellules eucaryotes possèdent un grand nombre d'organites et d'autres structures subcellulaires identiques 13

L'ADN cellulaire est empaqueté dans les chromosomes 15

Toutes les cellules eucaryotes utilisent un cycle similaire pour réguler leur division 15

1.3 Les cellules dans les tissus : les organismes unicellulaires et métazoaires utilisés pour la recherche en biologie moléculaire de la cellule 16

Des eucaryotes unicellulaires sont utilisés pour étudier les aspects fondamentaux de la structure et de la fonction des cellules eucaryotes 16

Les mutations chez la levure ont permis d'identifier des protéines essentielles du cycle cellulaire 17

La pluricellularité nécessite des adhérences cellule-cellule et cellule-matrice 17

Les tissus sont structurés en organes 18

Le plan corporel et les tissus rudimentaires se forment au début du développement embryonnaire 18

Les invertébrés, les poissons et d'autres organismes servent de systèmes expérimentaux pour l'étude du développement humain 19

Les souris sont fréquemment utilisées pour créer des modèles d'étude des maladies humaines 20

Les virus sont des parasites cellulaires qui sont largement utilisés dans la recherche en biologie moléculaire de la cellule 21

Les maladies génétiques révèlent des aspects importants de la fonction cellulaire 22

Les chapitres suivants présenteront davantage de données expérimentales expliquant l'origine de nos connaissances sur la structure et la fonction cellulaires 22

2 Les fondements chimiques 23

2.1 Les liaisons covalentes et les interactions non covalentes 24

La structure électronique d'un atome détermine le nombre et la géométrie des liaisons covalentes auxquelles il peut participer 25

Les électrons peuvent être partagés de manière égale ou inégale dans les liaisons covalentes 26

Les liaisons covalentes sont bien plus fortes et plus stables que les interactions non covalentes 28

Les interactions ioniques sont des attractions entre des ions de charges opposées 28

Les liaisons hydrogène sont des interactions non covalentes qui déterminent la solubilité de molécules non chargées dans l'eau 28

Les interactions de van der Waals sont des interactions attractives faibles créées par des dipôles transitoires 30

L'effet hydrophobe provoque l'adhérence des molécules non polaires entre elles 31

La complémentarité moléculaire due aux interactions non covalentes conduit à un ajustement structural de type clé-serrure entre les biomolécules 32

2.2 Les éléments chimiques de construction des cellules 33

Les protéines sont constituées d'acides aminés qui diffèrent uniquement par leur chaîne latérale 33

Cinq nucléotides différents sont utilisés pour construire les acides nucléiques 36

Les monosaccharides se lient covalemment en polysaccharides linéaires ou ramifiés 37

Les phospholipides s'associent non covalemment pour former la structure élémentaire en bicouche des biomembranes 40

2.3 Les réactions chimiques et l'équilibre chimique 43

Une réaction chimique est en équilibre lorsque les vitesses des réactions directe et inverse sont égales 43

La constante d'équilibre reflète l'avancée d'une réaction chimique 44

Dans les cellules, les réactions chimiques sont dans un état stationnaire 44

Les constantes de dissociation des réactions de liaison reflètent l'affinité des molécules en interaction 44

Les liquides biologiques ont des valeurs caractéristiques de pH 45

Les ions hydrogène sont libérés par des acides et captés par des bases 46

Les tampons maintiennent le pH des liquides intracellulaires et extracellulaires 47

2.4 L'énergétique biochimique 48

Plusieurs formes d'énergie sont importantes dans les systèmes biologiques 48

Les cellules peuvent transformer un type d'énergie en un autre 49

Le changement d'énergie libre détermine si une réaction chimique se produira spontanément 49

Le $\Delta G^{\circ\prime}$ d'une réaction peut être calculé à partir de son $K_{éq}$ 51

La vitesse d'une réaction dépend de l'énergie d'activation nécessaire pour que les réactifs atteignent un état de transition 51

La vie dépend du couplage de réactions chimiques défavorables à des réactions énergétiquement favorables 52

L'hydrolyse d'ATP libère une énergie libre importante et alimente de nombreux processus cellulaires 52

De l'ATP est créé durant la photosynthèse et la respiration 54

NAD^+ et FAD couplent de nombreuses réactions biologiques d'oxydation et de réduction 54

3 La structure et la fonction des protéines 59

3.1 La structure hiérarchique des protéines 61

La structure primaire d'une protéine est sa séquence linéaire d'acides aminés 61

La structure secondaire est formée des éléments centraux de l'architecture protéique 62

La structure tertiaire est le reploiement global d'une chaîne polypeptidique 64

Les différentes manières de décrire les conformations des protéines fournissent des informations distinctes 64

Les motifs structuraux sont des combinaisons régulières des structures secondaires 65

Les domaines sont des modules de structure tertiaire 67

De multiples polypeptides s'assemblent en structures quaternaires et en complexes supramoléculaires 68

Les membres des familles protéiques possèdent un ancêtre commun dans l'évolution 69

3.2 Le reploiement des protéines 70

Les liaisons peptidiques planes limitent les formes selon lesquelles les protéines peuvent se replier 71

La séquence d'acides aminés d'une protéine détermine la façon dont elle se replie 71

Le reploiement des protéines *in vivo* est facilité par des chaperons 72

Des protéines qui subissent un reploiement alternatif sont impliquées dans des maladies 76

3.3 La liaison des protéines et la catalyse enzymatique 77

La fixation spécifique des ligands sous-tend les fonctions de la plupart des protéines 77

Les enzymes sont des catalyseurs hautement spécifiques et efficaces 78

Le site actif d'une enzyme fixe des substrats et effectue la catalyse 79

Les protéases à sérine démontrent comment fonctionne le site actif d'une enzyme 80

Des enzymes appartenant à la même voie sont souvent associées physiquement les unes aux autres 84

3.4 La régulation de la fonction des protéines 85

La régulation de la synthèse et de la dégradation des protéines est une propriété fondamentale des cellules 85

Le protéasome est une machine moléculaire utilisée pour dégrader les protéines 85

L'ubiquitine marque les protéines cytosoliques pour qu'elles soient dégradées dans les protéasomes 87

Les liaisons non covalentes permettent la régulation allostérique ou coopérative des protéines 88

La fixation non covalente du calcium et celle du GTP sont largement utilisées comme commutateurs allostériques pour contrôler l'activité des protéines 88

La phosphorylation et la déphosphorylation régulent l'activité protéique de manière covalente 90

L'ubiquitination et la désubiquitination régulent l'activité protéique de manière covalente 90

Le clivage protéolytique active ou inactive de manière irréversible certaines protéines 92

La régulation d'ordre supérieur comprend le contrôle de la position et de la concentration des protéines 92

3.5 Purifier, détecter et caractériser les protéines 93

La centrifugation permet de séparer des particules de masse ou de densité différente 93

L'électrophorèse sépare les molécules en fonction de leur rapport charge : masse 94

La chromatographie liquide sépare les protéines en fonction de leur masse, leur charge ou leur affinité de liaison 96

Des tests utilisant des enzymes et des anticorps hautement spécifiques permettent de détecter des protéines individuelles 97

Les radioisotopes sont des outils indispensables pour détecter des molécules biologiques 99

La spectrométrie de masse permet de déterminer la masse et la séquence des protéines 101

La structure primaire d'une protéine peut être déterminée à l'aide de techniques chimiques et à partir de séquences de gènes 104

La conformation des protéines est déterminée grâce à des techniques physiques sophistiquées 104

3.6 La protéomique 106

La protéomique est l'étude de toutes les protéines ou d'un grand nombre d'entre elles dans un système biologique 106

Les techniques avancées de spectrométrie de masse sont essentielles pour l'analyse protéomique 108

Partie II Génétique et biologie moléculaire

4 Les mécanismes moléculaires élémentaires de la génétique 115

4.1 La structure des acides nucléiques 117

Un brin d'acide nucléique est un polymère linéaire qui possède une orientation définie 117

L'ADN natif est une double hélice formée de brins antiparallèles complémentaires 118

Les brins d'ADN peuvent se séparer de manière réversible 120

Les contraintes de torsion dans l'ADN sont relâchées par des enzymes 121

Les différents types d'ARN présentent des conformations variées en relation avec leurs fonctions 122

4.2 La transcription des gènes codant des protéines et la formation de l'ARNm fonctionnel 124

Un brin matrice d'ADN est transcrit par l'ARN polymérase en une chaîne complémentaire d'ARN 124

L'organisation des gènes diffère dans l'ADN procaryote et dans l'ADN eucaryote 126

Les ARNm précurseurs eucaryotes subissent une maturation pour former des ARNm fonctionnels 128

L'épissage alternatif de l'ARN augmente le nombre de protéines exprimées à partir d'un seul gène eucaryote 129

4.3 Le décodage de l'ARNm par les ARNt 131

L'ARN messager porte l'information provenant de l'ADN, selon un code génétique à trois lettres 131

La structure repliée de l'ARNt favorise sa fonction de décodeur 133

Un appariement non standard se produit souvent entre les codons et les anticodons 134

Les acides aminés sont activés lorsqu'ils sont liés covalemment à des ARNt 135

4.4 La synthèse des protéines sur les ribosomes, étape par étape 136

Les ribosomes sont les machines de synthèse des protéines 136

Le méthionyl-ARNt$_i^{Met}$ reconnaît le codon d'amorçage AUG 137

L'amorçage de la traduction se produit généralement près du codon AUG le plus proche de l'extrémité 5′ d'un ARNm 137

Au cours de l'allongement de la chaîne, chaque aminoacyl-ARNt entrant passe par trois sites ribosomiaux 140

La traduction est terminée par des facteurs de relargage lorsqu'un codon stop est atteint 142

Les polysomes et le recyclage rapide des ribosomes augmentent l'efficacité de la traduction 142

Les protéines de la superfamille des GTPases interviennent dans plusieurs étapes du contrôle de la qualité de la traduction 143

Les mutations non-sens provoquent la terminaison prématurée de la synthèse protéique 143

4.5 La réplication de l'ADN 145

Les ADN polymérases ont besoin d'une amorce pour débuter la réplication 145

L'ADN double brin est déroulé et les brins fils sont formés au niveau de la fourche de réplication de l'ADN 145

Plusieurs protéines participent à la réplication de l'ADN 147

La réplication de l'ADN se déroule dans les deux sens à partir de chaque origine 149

4.6 La réparation et la recombinaison de l'ADN 151

Les ADN polymérases introduisent des erreurs de copie mais peuvent les corriger 151

Les lésions chimiques ou dues aux radiations dans l'ADN peuvent créer des mutations 151

Les systèmes de réparation par excision à haute fidélité de l'ADN reconnaissent et réparent les lésions 152

L'excision des bases répare les mésappariements T·G et les bases endommagées 153

L'excision des mésappariements répare d'autres mésappariements et de petites insertions ou délétions 153

L'excision des nucléotides répare les adduits chimiques qui déforment l'ADN 154

Deux systèmes utilisent la recombinaison pour réparer les cassures doubles brins dans l'ADN 155

La recombinaison homologue peut réparer les lésions de l'ADN et créer de la diversité génétique 156

4.7 Les virus : des parasites du système génétique des cellules 160

La plupart des gammes d'hôtes des virus sont limitées 160

Les capsides virales sont des successions régulières d'un ou de quelques types de protéines 160

Les virus peuvent être clonés et comptés par un dosage des plages de lyse 160

Les cycles de croissance des virus lytiques aboutissent à la mort des cellules hôtes 161

L'ADN viral est intégré dans le génome de la cellule hôte lors de certains cycles non lytiques de croissance viraux 164

5 Les techniques de la génétique moléculaire 171

5.1 L'analyse génétique des mutations pour identifier et étudier les gènes 172

Les allèles mutants récessifs et dominants ont généralement des effets opposés sur la fonction d'un gène 172

La ségrégation des mutations dans les expériences de croisements entre lignées pures révèle leur dominance ou leur récessivité 173

On peut utiliser des mutations conditionnelles pour étudier des gènes essentiels chez la levure 175

Les mutations létales récessives chez les diploïdes peuvent être identifiées par endogamie et conservées chez des hétérozygotes 176

Les tests de complémentation permettent de déterminer si des mutations récessives différentes se trouvent dans le même gène 177

Les doubles mutants sont utiles pour déterminer l'ordre dans lequel interviennent les protéines 178

La suppression génétique et la létalité synthétique révèlent l'interaction ou la redondance des protéines 179

Les gènes peuvent être identifiés d'après leur position cartographique sur le chromosome 180

5.2 Le clonage de l'ADN et la caractérisation 182

Les enzymes de restriction et les ADN ligases permettent l'insertion de fragments d'ADN dans des vecteurs de clonage 183

Les vecteurs plasmidiques d'*E. coli* sont adaptés au clonage de fragments isolés d'ADN 184

Les banques d'ADNc représentent les séquences de gènes codant des protéines 185

Les ADNc préparés par la transcription inverse d'ARNm cellulaires peuvent être clonés pour produire des banques d'ADNc 186

Les banques d'ADN peuvent être criblées par une hybridation avec une sonde oligonucléotidique 188

Les banques génomiques de levure peuvent être construites à l'aide de vecteurs navettes et criblées par complémentation fonctionnelle 188

L'électrophorèse sur gel permet de séparer l'ADN du vecteur, des fragments clonés 191

La réaction en chaîne de la polymérase amplifie une séquence spécifique d'ADN à partir d'un mélange complexe 192

Les molécules clonées d'ADN sont séquencées rapidement par des méthodes basées sur la PCR 195

5.3 L'utilisation de fragments clonés d'ADN pour étudier l'expression des gènes 198

Les techniques d'hybridation permettent de détecter des fragments spécifiques d'ADN et des ARNm 198

Les micro-alignements d'ADN peuvent être utilisés pour évaluer simultanément l'expression de nombreux gènes 199

L'analyse de groupes de gènes par de multiples expériences d'expression permet d'identifier des gènes co-régulés 200

Les systèmes d'expression d'*E. coli* peuvent produire de grandes quantités de protéines à partir de gènes clonés 201

Les vecteurs plasmidiques d'expression peuvent être conçus pour être utilisés dans des cellules animales 203

5.4 Localiser et identifier des gènes de maladies humaines 206

Les maladies monogéniques présentent l'un des trois principaux modes de transmission 206

Les polymorphismes d'ADN sont utilisés pour la cartographie de liaison génétique des mutations humaines 207

Les études de liaison génétique permettent de cartographier des gènes de maladies avec une résolution proche de 1 centimorgan 208

Il faut une analyse plus précise pour localiser un gène de maladie dans un ADN cloné 209

De nombreuses maladies héréditaires sont dues à des défauts génétiques multiples 210

5.5 Inactiver la fonction de gènes spécifiques chez les eucaryotes 212

On peut remplacer par recombinaison homologue les gènes normaux de levure par des allèles mutants 212

La transcription des gènes liés à un promoteur régulé peut être contrôlée expérimentalement 213

Des gènes spécifiques peuvent être définitivement inactivés dans la lignée germinale des souris 213

La recombinaison des cellules somatiques permet d'inactiver des gènes dans des tissus spécifiques 214

Les allèles négatifs dominants peuvent inhiber fonctionnellement certains gènes 215

L'ARN interférence provoque l'inactivation des gènes en détruisant l'ARNm correspondant 216

6 Les gènes, la génomique et les chromosomes 223

6.1 La structure des gènes eucaryotes 225

La plupart des gènes eucaryotes contiennent des introns et produisent des ARNm codant des protéines uniques 225

On trouve des unités de transcription simples et complexes dans les génomes eucaryotes 225

Les gènes codant des protéines peuvent être solitaires ou appartenir à une famille de gènes 227

Les produits des gènes abondamment utilisés sont codés par de multiples copies de gènes 229

Les gènes qui ne codent pas de protéine codent des ARN fonctionnels 230

6.2 L'organisation chromosomique des gènes et de l'ADN non codant 231

Les génomes de nombreux organismes contiennent de l'ADN non fonctionnel 231

La plupart des ADN de séquences simples sont concentrés dans des positions chromosomiques spécifiques 232

La prise d'empreintes d'ADN repose sur des différences de longueur d'ADN de séquence simple 233

L'ADN intercalaire non classifié occupe une partie importante du génome 233

6.3 Les éléments transposables (mobiles) d'ADN 234

Le déplacement des éléments mobiles implique un intermédiaire d'ADN ou d'ARN 235

Les transposons d'ADN sont présents chez les procaryotes et les eucaryotes 236

Les rétrotransposons à LTR se comportent comme des rétrovirus intracellulaires 238

Les rétrotransposons sans LTR se transposent grâce à un mécanisme différent 240

D'autres ARN rétrotransposés sont présents dans l'ADN génomique 243

Les éléments mobiles d'ADN ont significativement influencé l'évolution 243

6.4 Les ADN des organites 245

Les mitochondries contiennent de multiples molécules d'ADNmt 245

L'ADNmt est transmis par voie cytoplasmique 246

La taille, la structure et la capacité de codage des ADNmt varient considérablement d'un organisme à l'autre 246

Les produits des gènes mitochondriaux ne sont pas exportés 248

Les mitochondries ont évolué à partir d'un seul événement endosymbiotique impliquant une bactérie de type *Rickettsia* 249

Le code génétique mitochondrial diffère du code nucléaire standard 249

Les mutations dans l'ADN mitochondrial peuvent provoquer plusieurs maladies génétiques chez l'homme 250

Les chloroplastes contiennent de grands ADN codant souvent plus d'une centaine de protéines 251

6.5 La génomique : une analyse de la structure et de l'expression des gènes dans des génomes complets 252

Les séquences stockées suggèrent des fonctions pour les gènes et les protéines nouvellement identifiés 252

La comparaison de séquences apparentées de différentes espèces fournit des indices sur les relations des protéines au cours de l'évolution 253

On peut identifier des gènes dans des séquences d'ADN génomique 253

Le nombre de gènes codant des protéines dans le génome d'un organisme n'est pas directement lié à sa complexité biologique 254

6.6 L'organisation structurale des chromosomes eucaryotes 256

La chromatine existe sous forme étirée et sous forme condensée 256

Les modifications des queues d'histones contrôlent la condensation de la chromatine et sa fonction 258

Les protéines non histones servent d'armature aux longues boucles de chromatine 263

D'autres protéines non histones régulent la transcription et la réplication 265

6.7 La morphologie et les éléments fonctionnels des chromosomes eucaryotes 266

Le nombre, la taille et la forme des chromosomes lors de la métaphase sont spécifiques de chaque espèce 266

Au cours de la métaphase, on peut distinguer les chromosomes par leur profil de bandes et leur coloration 267

La coloration des chromosomes et le séquençage de l'ADN révèlent l'évolution des chromosomes 268

Les chromosomes polytènes interphasiques apparaissent par amplification de l'ADN 269

Trois éléments fonctionnels sont nécessaires à la réplication et à la transmission stable des chromosomes 270

La longueur et la complexité des séquences centromériques sont très variables 271

L'addition de séquences télomériques par la télomérase empêche le raccourcissement des chromosomes 273

7 Le contrôle transcriptionnel de l'expression des gènes 279

7.1 Le contrôle de l'expression des gènes chez les bactéries 282

L'amorçage de la transcription par l'ARN polymérase bactérienne nécessite une association avec un facteur sigma 282

L'amorçage de la transcription de l'opéron *lac* peut être réprimé ou activé 282

De petites molécules régulent l'expression de nombreux gènes bactériens par le biais d'activateurs et de répresseurs qui se fixent à l'ADN 284

L'amorçage de la transcription à partir de certains promoteurs nécessite des facteurs sigma alternatifs 285

La transcription par le complexe ARN polymérase-σ^{54} est contrôlée par des activateurs qui se fixent loin du promoteur 285

De nombreuses réponses bactériennes sont contrôlées par des systèmes régulateurs à deux composants 285

Le contrôle de l'allongement de la transcription 286

7.2 Une vue d'ensemble du contrôle des gènes chez les eucaryotes 288

Les éléments régulateurs dans l'ADN eucaryote peuvent être situés près des sites de début de la transcription ou en être éloignés de plusieurs kilobases 289

Trois ARN polymérases eucaryotes catalysent la formation des différents ARN 290

La plus grosse sous-unité de l'ARN polymérase II possède une répétition carboxy-terminale essentielle 293

7.3 Les promoteurs de l'ARN polymérase II et les facteurs généraux de la transcription 295

L'ARN polymérase II amorce la transcription au niveau des séquences d'ADN correspondant aux ARNm de la coiffe en 5′ 295

La boîte TATA, les séquences d'amorçage et les îlots CpG servent de promoteurs dans l'ADN eucaryote 295

Les facteurs généraux de la transcription positionnent l'ARN polymérase II au niveau des sites de début de la transcription et l'aident pour l'amorçage 297

L'amorçage de la transcription *in vivo* par l'ARN polymérase II nécessite des protéines supplémentaires 301

Les facteurs d'allongement régulent les étapes initiales de la transcription dans la région proche du promoteur 301

7.4 Les séquences régulatrices dans les gènes codant des protéines et les protéines grâce auxquelles elles fonctionnent 302

Les éléments proches du promoteur aident à réguler les gènes eucaryotes 302

Des amplificateurs distants stimulent souvent la transcription par l'ARN polymérase II 303

La plupart des gènes eucaryotes sont régulés par de multiples éléments de contrôle de la transcription 304

Les techniques des empreintes et de gel retard permettent de détecter les interactions protéines-ADN 305

Les activateurs induisent la transcription et sont constitués de domaines fonctionnels distincts 305

Les répresseurs inhibent la transcription et d'un point de vue fonctionnel, représentent l'inverse des activateurs 307

Les domaines de liaison à l'ADN peuvent être classifiés en de nombreux types structuraux 308

Des domaines d'activation et de répression de structure diverse régulent la transcription 311

Les interactions des facteurs de transcription augmentent les options de contrôle des gènes 312

Des complexes multiprotéiques se forment sur les amplificateurs 314

7.5 Les mécanismes moléculaires de l'activation et de la répression de la transcription 315

La formation d'hétérochromatine inactive l'expression des gènes au niveau des télomères, près des centromères et dans d'autres régions 315

Les répresseurs peuvent induire la désacétylation des histones au niveau de gènes spécifiques 318

Des activateurs peuvent induire l'acétylation des histones au niveau de gènes spécifiques 318

Les facteurs de remodelage de la chromatine participent à l'activation ou à la répression de certains gènes 319

Le complexe médiateur forme un pont moléculaire entre les domaines d'activation et Pol II 320

Le système de levure dit « double hybride » 321

7.6 La régulation de l'activité des facteurs de la transcription 323

Tous les récepteurs nucléaires sont organisés en domaines 324

Les éléments de réponse aux récepteurs nucléaires contiennent des répétitions directes ou inversées 324

La fixation d'une hormone à un récepteur nucléaire régule son activité en tant que facteur transcriptionnel 325

Les métazoaires régulent la transition de Pol II de l'amorçage jusqu'à l'allongement 325

La terminaison par Pol II est également régulée 326

7.7 La régulation épigénétique de la transcription 327

La répression épigénétique par la méthylation de l'ADN 327

La méthylation des histones au niveau d'autres lysines spécifiques est liée aux mécanismes épigénétiques de répression des gènes 328

Le contrôle épigénétique par les complexes Polycomb et Trithorax 330
Les ARN non codants dirigent la répression épigénétique chez les métazoaires 331
Les plantes et la levure fissile utilisent la méthylation des histones et de l'ADN dirigée par de courts ARN 333

7.8 D'autres systèmes eucaryotes de transcription 336

L'amorçage de la transcription par Pol I et Pol III est analogue à l'amorçage par Pol II 336
Les ADN mitochondriaux et chloroplastiques sont transcrits par des ARN polymérases spécifiques des organites 338

8 Le contrôle post-transcriptionnel des gènes 345

8.1 La maturation des pré-ARNm eucaryotes 348

La coiffe en 5' est ajoutée aux ARN naissants peu après l'amorçage de la transcription 348
Un groupe varié de protéines des RNPhn contenant des domaines conservés de liaison à l'ARN s'associe aux pré-ARNm 349
L'excision des introns et l'épissage des exons se produisent au niveau de courtes séquences conservées dans les pré-ARNm grâce à deux réactions de transestérification 351
Au cours de l'épissage, les ARNsn s'apparient avec le pré-ARNm 352
Les spliceosomes, assemblés à partir des RNPsn et d'un pré-ARNm, effectuent l'épissage 353
L'allongement des chaînes par l'ARN polymérase II est couplé à la présence de facteurs de maturation de l'ARN 356
Les protéines SR contribuent à la définition des exons dans les longs pré-ARNm 356
Les introns du groupe II doués d'auto-excision ont fourni des preuves de l'évolution des ARNsn 357
Le clivage en 3' et la polyadénylation des pré-ARNm sont étroitement couplés 358
Des exonucléases nucléaires dégradent l'ARN excisé des pré-ARNm 359

8.2 La régulation de la maturation des pré-ARNm 360

L'épissage alternatif crée des transcrits avec différentes combinaisons d'exons 361
Une cascade d'épissages régulés d'ARN contrôle la différenciation sexuelle de la drosophile 361
Les répresseurs et les activateurs de l'épissage contrôlent l'épissage au niveau de sites alternatifs 362
L'édition des ARN modifie les séquences des pré-ARNm 364

8.3 Le transport de l'ARNm à travers l'enveloppe nucléaire 365

Les macromolécules entrent et sortent du noyau par des complexes du pore nucléaire 365
Les pré-ARNm présents dans les spliceosomes ne sont pas exportés hors du noyau 367
La protéine Rev du VIH régule le transport des ARNm viraux non épissés 368

8.4 Les mécanismes cytoplasmiques du contrôle post-transcriptionnel 370

Les micro-ARN répriment la traduction d'ARNm spécifiques 371
L'ARN interférence induit la dégradation d'ARNm de séquences parfaitement complémentaires 373
La polyadénylation cytoplasmique permet la traduction de certains ARNm 374
Les ARNm sont dégradés dans le cytoplasme par plusieurs mécanismes 375
La synthèse des protéines peut être régulée globalement 376
Les protéines séquence-spécifiques de liaison à l'ARN contrôlent la traduction d'ARNm spécifiques 379
Des mécanismes de surveillance empêchent la traduction des ARNm dont la maturation est incorrecte 380
La localisation des ARNm permet la synthèse des protéines au niveau de régions spécifiques dans le cytoplasme 380

8.5 La maturation de l'ARNr et de l'ARNt 384

Les gènes des pré-ARNr sont similaires chez tous les eucaryotes et jouent le rôle d'organisateurs nucléolaires 384
Les petits ARN nucléolaires participent à la maturation des pré-ARNr 385
Les introns du groupe I doués d'auto-excision furent les premiers exemples découverts d'ARN catalytiques 389
Les pré-ARNt subissent des modifications importantes dans le noyau 390
Les corps nucléaires sont des domaines nucléaires spécialisés fonctionnellement 391

Partie III Structure et fonction de la cellule

9 Cultiver, visualiser et perturber les cellules 397

9.1 Les cellules en culture 398

La culture des cellules animales nécessite un milieu riche en nutriments et des surfaces solides particulières 398
Les cultures cellulaires primaires et les souches cellulaires ont une durée de vie finie 399
Les cellules transformées peuvent croître indéfiniment en culture 400
La cytométrie en flux permet de séparer des types cellulaires différents 401

La croissance des cellules dans des cultures bidimensionnelles et tridimensionnelles imite l'environnement *in vivo* 401

Les cellules hybrides appelées hybridomes produisent des anticorps monoclonaux abondants 402

9.2 La microscopie photonique : explorer la structure des cellules et visualiser les protéines dans les cellules 404

La résolution du microscope photonique est voisine de 0,2 µm 404

La microscopie à contraste de phase et la microscopie à contraste interférentiel différentiel permettent d'observer des cellules vivantes non marquées 405

Les échantillons utilisés en microscopie doivent souvent être fixés, coupés et marqués pour rendre visibles des détails subcellulaires 408

La microscopie par fluorescence permet de localiser et de quantifier des molécules spécifiques dans des cellules vivantes 408

La détermination des concentrations intracellulaires de Ca^{2+} et de H^+ à l'aide de colorants fluorescents sensibles aux ions 409

La microscopie par immunofluorescence permet de détecter des protéines spécifiques dans des cellules fixées 409

Le marquage par des protéines fluorescentes permet de visualiser des protéines spécifiques dans les cellules vivantes 411

La microscopie confocale et la microscopie à déconvolution fournissent des images fines d'objets fluorescents en trois dimensions 411

La microscopie TIRF fournit une imagerie exceptionnelle dans un plan focal 415

La microscopie FRAP révèle la dynamique des composants cellulaires 415

Le FRET mesure les distances entre des chromophores 416

La microscopie de super-résolution permet de localiser les protéines avec une précision de l'ordre du nanomètre 418

9.3 La microscopie électronique : une imagerie à haute résolution 419

Des molécules ou des structures isolées peuvent être observées après un marquage négatif ou un ombrage métallique 419

Les cellules et les tissus sont sectionnés en coupes fines pour être observés par microscopie électronique 420

La microscopie immunoélectronique permet de localiser les protéines au niveau ultrastructural 421

La microscopie cryoélectronique permet de visualiser des spécimens sans les fixer ni les marquer 421

La microscopie électronique à balayage de spécimens recouverts de métal révèle les caractéristiques de surface 423

9.4 L'isolement et la caractérisation des organites cellulaires 424

Les organites de la cellule eucaryote 424

La rupture des cellules permet de libérer leurs organites et leurs autres constituants 427

La centrifugation permet de séparer de nombreux types d'organites 427

Les anticorps spécifiques des organites sont utiles pour préparer des organites hautement purifiés 429

La protéomique révèle la composition en protéines des organites 430

9.5 La perturbation de fonctions cellulaires spécifiques 430

Les substances chimiques sont couramment utilisées en biologie cellulaire 430

Les criblages chimiques permettent d'identifier de nouveaux médicaments spécifiques 430

Les petits ARN interférents (ARNsi) peuvent supprimer l'expression de protéines spécifiques 432

Les criblages génétiques utilisant l'ARNsi chez le nématode *C. elegans* 434

EXPÉRIENCE CLASSIQUE 9.1 La séparation des organites 441

10 La structure des biomembranes 443

10.1 La bicouche lipidique : composition et organisation structurale 445

Les phospholipides forment spontanément des bicouches 445

Les bicouches phospholipidiques forment un compartiment clos entourant un espace aqueux interne 446

Les biomembranes contiennent trois classes principales de lipides 448

La plupart des lipides et de nombreuses protéines peuvent se déplacer latéralement dans les biomembranes 450

La composition lipidique influence les propriétés physiques des membranes 452

La composition lipidique est différente dans les feuillets exoplasmique et cytosolique 453

Le cholestérol et les sphingolipides se regroupent avec des protéines spécifiques dans des microdomaines membranaires 454

Les cellules stockent les lipides en excès dans des gouttelettes lipidiques 454

10.2 Les protéines membranaires : structure et fonctions élémentaires 455

Les protéines interagissent de trois façons avec les membranes 456

La plupart des protéines transmembranaires possèdent des hélices α traversant la membrane 456

De multiples brins β dans les porines forment des « tonneaux » transmembranaires 459

Les lipides fixés covalemment ancrent certaines protéines aux membranes 460

Tous les glycolipides et protéines transmembranaires sont orientés de manière asymétrique dans la bicouche 461

Les motifs de liaison aux lipides aident à diriger les protéines périphériques vers la membrane 462

Les protéines peuvent être extraites des membranes par des détergents ou des solutions salines hautement concentrées 462

10.3 Les phospholipides, les sphingolipides et le cholestérol : synthèse et déplacement intracellulaire 464

Les acides gras sont assemblés à partir d'éléments de construction de deux carbones de long par plusieurs enzymes importantes 465

Les petites protéines cytosoliques facilitent les déplacements des acides gras 465

Les acides gras sont incorporés dans des phospholipides essentiellement sur la membrane du RE 465

Les flippases déplacent les phospholipides d'un feuillet membranaire vers le feuillet opposé 467

Le cholestérol est synthétisé par des enzymes dans le cytosol et la membrane du RE 467

Le cholestérol et les phospholipides sont transportés d'un organite à l'autre par plusieurs mécanismes 468

11 Le transport des ions et des petites molécules à travers les membranes 473

11.1 Une vue d'ensemble du transport transmembranaire 474

Seuls les gaz et quelques petites molécules non chargées traversent les membranes par diffusion passive 474

Trois classes principales de protéines membranaires transportent les molécules et les ions à travers les biomembranes 475

11.2 Le transport facilité de l'eau et du glucose 477

Le transport par uniport est plus rapide et plus spécifique que la diffusion passive 477

La faible K_m de l'uniporteur GLUT1 lui permet de transporter du glucose dans la plupart des cellules de mammifères 478

Le génome humain code une famille de protéines GLUT transportant des sucres 479

Les transporteurs protéiques peuvent être étudiés à l'aide de membranes artificielles et de cellules recombinantes 480

La pression osmotique entraîne le passage de l'eau à travers les membranes 480

Les aquaporines augmentent la perméabilité des membranes cellulaires à l'eau 481

11.3 Les pompes mues par l'ATP et l'environnement ionique intracellulaire 483

Il existe quatre grandes classes de pompes mues par l'ATP 483

Les pompes à ions mues par l'ATP créent et maintiennent des gradients ioniques à travers les membranes cellulaires 485

Le relâchement musculaire dépend d'ATPases à Ca^{2+} qui pompent les ions Ca^{2+} du cytosol vers le réticulum sarcoplasmique 486

Le mécanisme d'action de la pompe à Ca^{2+} est connu en détail 486

La calmoduline régule les pompes de la membrane plasmique qui contrôlent les concentrations cytosoliques de Ca^{2+} 487

L'ATPase à Na^+/K^+ maintient les concentrations intracellulaires de Na^+ et de K^+ dans les cellules animales 489

Les ATPases à H^+ de classe V maintiennent l'acidité des lysosomes et des vacuoles 490

Les protéines ABC exportent une large gamme de substances chimiques et de toxines hors de la cellule 491

Certaines protéines ABC font basculer les phospholipides et d'autres substrats liposolubles d'un feuillet membranaire à l'autre 492

Le régulateur transmembranaire ABC de la mucoviscidose (CFTR) est un canal à chlorure et non une pompe 494

11.4 Les canaux de fuite et le potentiel membranaire de repos 495

Le déplacement sélectif des ions crée un gradient électrique transmembranaire 495

Le potentiel membranaire de repos dans les cellules animales dépend en grande partie du flux des ions K^+ vers l'extérieur par les canaux à K^+ ouverts 497

Les canaux ioniques sont sélectifs pour certains ions grâce à un « filtre sélectif » moléculaire 497

La technique de patch-clamp permet de mesurer le déplacement des ions à travers des canaux individuels 499

Les canaux ioniques supposés peuvent être caractérisés grâce à la combinaison des techniques d'expression dans un ovocyte et de patch-clamp 501

11.5 Le co-transport par des symporteurs et des antiporteurs 502

L'entrée de Na^+ dans les cellules de mammifères est favorisée thermodynamiquement 502

Les symporteurs à Na^+ permettent aux cellules animales d'importer des acides aminés et du glucose contre des gradients de concentration élevés 502

Les symporteurs bactériens à Na^+/acide aminé révèlent le fonctionnement du symport 504

Un antiporteur à Na^+ couplé à Ca^{2+} régule la force de contraction du muscle cardiaque 504

Plusieurs co-transporteurs régulent le pH cytosolique 505

Un antiporteur à anions est essentiel au transport de CO_2 par les globules rouges 506

De nombreux transporteurs protéiques permettent aux vacuoles des plantes d'accumuler des métabolites et des ions 507

11.6 Le transport transcellulaire 508

De multiples transporteurs protéiques sont nécessaires au déplacement du glucose et des acides aminés à travers les épithéliums 508

La thérapie par réhydratation simple dépend du gradient osmotique créé par l'absorption de glucose et de Na^+ 509

Les cellules pariétales acidifient le contenu de l'estomac en maintenant un pH cytosolique neutre 509

La résorption osseuse nécessite le fonctionnement coordonné d'une pompe à protons de classe V et d'un canal à chlorure spécifique 510

EXPÉRIENCE CLASSIQUE 11.1 Les obstacles au transport actif 515

12 L'énergétique cellulaire 517

12.1 La première étape de l'exploitation de l'énergie provenant du glucose : la glycolyse 519

Au cours de la glycolyse (étape I), les enzymes cytosoliques convertissent le glucose en pyruvate 520

La vitesse de la glycolyse est ajustée en fonction des besoins de la cellule en ATP 520

Le glucose subit une fermentation lorsque l'oxygène est rare 522

12.2 Les mitochondries et le cycle de l'acide citrique 524

Les mitochondries sont des organites dynamiques qui possèdent deux membranes de structures et de fonctions distinctes 524

Dans la première partie de l'étape II, le pyruvate est converti en acétyl-CoA et en électrons à haute énergie 526

Dans la seconde partie de l'étape II, le cycle de l'acide citrique oxyde le groupement acétyle de l'acétyl-CoA en CO_2 et produit des électrons à haute énergie 527

Les transporteurs dans la membrane mitochondriale interne aident à maintenir les concentrations appropriées de NAD^+ et NADH dans le cytosol et la matrice 529

L'oxydation mitochondriale des acides gras est couplée à la formation d'ATP 529

L'oxydation peroxysomiale des acides gras ne produit pas d'ATP 531

12.3 La chaîne respiratoire et la création de la force proton-motrice 532

L'oxydation du NADH et du $FADH_2$ libère une quantité importante d'énergie 532

Le transport électronique dans les mitochondries est couplé au pompage des protons 533

Les électrons se déplacent dans le sens de leur gradient grâce à une série de transporteurs d'électrons 534

Quatre gros complexes multiprotéiques couplent le transport d'électrons au pompage des protons à travers la membrane mitochondriale interne 535

Les potentiels de réduction des transporteurs d'électrons dans la chaîne respiratoire favorisent le flux d'électrons de NADH vers O_2 539

Les complexes multiprotéiques de la chaîne respiratoire s'assemblent en supercomplexes 540

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des sous-produits toxiques du transport d'électrons qui peuvent endommager les cellules 541

Des expériences utilisant des complexes purifiés de la chaîne respiratoire ont établi la stœchiométrie du pompage des protons 542

La force proton-motrice dans les mitochondries est due principalement à un potentiel électrique à travers la membrane interne 542

12.4 L'utilisation de la force proton-motrice pour synthétiser de l'ATP 544

Le mécanisme de synthèse de l'ATP est commun aux bactéries, aux mitochondries et aux chloroplastes 544

L'ATP synthase comporte les complexes multiprotéiques F_0 et F_1 546

La rotation de la sous-unité γ de F_1, due au passage des protons à travers F_0 permet la synthèse d'ATP 547

De multiples protons doivent traverser l'ATP synthase pour permettre la synthèse d'un ATP 549

La rotation de l'anneau c de F_0 est permise par le passage des protons à travers les canaux transmembranaires 549

L'échange ATP-ADP à travers la membrane mitochondriale interne est permis par la force proton-motrice 550

La vitesse de l'oxydation mitochondriale dépend en temps normal de la concentration d'ADP 551

Les mitochondries de la graisse brune utilisent la force proton-motrice pour produire de la chaleur 551

12.5 La photosynthèse et les pigments photorécepteurs 552

Les membranes des thylacoïdes dans les chloroplastes sont les sites de la photosynthèse chez les plantes 553

Trois des quatre étapes de la photosynthèse se produisent uniquement pendant la phase lumineuse 553

Chaque photon de la lumière possède une quantité définie d'énergie 555

Les photosystèmes comportent un centre réactionnel et des complexes photocollecteurs associés 555

Le transport photoélectronique à partir de la chlorophylle *a* chargée d'énergie du centre réactionnel produit une séparation de charges 556

Les antennes internes et les complexes photocollecteurs augmentent l'efficacité de la photosynthèse 557

12.6 L'analyse moléculaire des photosystèmes 559

L'unique photosystème des bactéries pourpres produit une force proton-motrice mais pas d'O_2 559

Les chloroplastes contiennent deux photosystèmes de fonction et de distribution distinctes 561

Le flux linéaire d'électrons à travers les photosystèmes végétaux PSII et PSI produit une force proton-motrice, de NO_2 et du NADPH 561

Un complexe producteur d'oxygène est situé sur la surface luminale du centre réactionnel de PSII 562

De multiples mécanismes protègent les cellules contre les lésions dues à des espèces réactives d'oxygène au cours du transport photoélectronique 563

Le flux cyclique d'électrons à travers PSI crée une force proton-motrice mais pas de NADPH ni d'O_2 564

Les activités relatives des photosystèmes I et II sont régulées 565

12.7 Le métabolisme du CO_2 au cours de la photosynthèse 567

La rubisco fixe le CO_2 dans le stroma des chloroplastes 567

La synthèse de saccharose à l'aide du CO_2 fixé se termine dans le cytosol 567

La lumière et la rubisco activase stimulent la fixation de CO_2 569

La photorespiration est en compétition avec la fixation du carbone et est réduite dans les plantes qui utilisent la voie en C_4 569

13 Transfert des protéines dans les membranes et les organites 577

13.1 Adressage des protéines vers et à travers la membrane du RE 579

Des expériences de *pulse chase* avec des membranes purifiées du RE ont démontré que des protéines sécrétées traversent la membrane du RE 579

Une séquence signal N-terminale et hydrophobe adresse les protéines sécrétoires naissantes au RE 580

La translocation cotraductionnelle requiert deux protéines hydrolysant le GTP 582

Le passage à travers le translocon de polypeptides en croissance est entraîné par la traduction 583

L'hydrolyse de l'ATP fournit l'énergie nécessaire à la translocation post-traductionnelle de certaines protéines sécrétoires chez la levure 584

13.2 Insertion des protéines membranaires dans le RE 587

Plusieurs classes topologiques de protéines membranaires sont synthétisées sur le RE 587

Des séquences internes stop-transfert et signal-ancrage déterminent la topologie des protéines à un seul passage 588

Les protéines à passages multiples contiennent plusieurs séquences topogènes 591

Une ancre phospholipidique attache certaines protéines de surface cellulaire à la membrane 592

La topologie d'une protéine membranaire peut souvent être déduite de sa séquence 592

13.3 Modifications des protéines, repliement et contrôle de qualité dans le RE 594

Un oligosaccharide préformé lié à *N* est ajouté à de nombreuses protéines dans le RE rugueux 595

Des chaînes latérales oligosaccharidiques peuvent faciliter le repliement et la stabilité des glycoprotéines 596

Les liaisons disulfure se forment et sont réarrangées par des protéines dans la lumière du RE 596

Les chaperons et autres protéines du RE facilitent le repliement et l'assemblage des protéines 598

Des protéines mal repliées dans le RE induisent l'expression de catalyseurs de repliement protéique 599

Les protéines non assemblées ou mal repliées dans le RE sont souvent transportées dans le cytosol pour y être dégradées 600

13.4 Adressage des protéines aux mitochondries et chloroplastes 601

Des séquences signal N-terminales amphipathiques dirigent des protéines vers la matrice mitochondriale 603

L'importation d'une protéine mitochondriale requiert des récepteurs sur la membrane externe et des translocons dans les deux membranes 603

Des expériences au moyen de protéines chimériques ont révélé des modalités importantes de l'importation mitochondriale 605

Trois apports d'énergie sont nécessaires à l'importation des protéines dans les mitochondries 606

Des signaux et voies multiples adressent des protéines dans les sous-compartiments mitochondriaux 606

L'adressage des protéines du stroma des chloroplastes est semblable à l'importation des protéines de la matrice mitochondriale 610

Les protéines sont adressées aux thylacoïdes par des mécanismes apparentés à la translocation à travers la membrane cytoplasmique des bactéries 610

13.5 Adressage des protéines aux peroxysomes 612

Un récepteur cytosolique adresse les protéines avec une séquence SKL C-terminale à la matrice du peroxysome 612

Les protéines de la membrane et de la matrice des peroxysomes sont incorporées par des voies différentes 613

13.6 Transport dans et hors du noyau 615

De grandes et petites molécules entrent et sortent du noyau par les complexes des pores nucléaires 615

Des récepteurs de transport nucléaire accompagnent, dans le noyau, des protéines contenant un signal de localisation nucléaire 617

Un deuxième type de récepteur de transport nucléaire accompagne, dans le noyau, des protéines contenant un signal d'exportation nucléaire 619

La plupart des ARNm sont exportés du noyau par un mécanisme indépendant de Ran 619

14 Trafic vésiculaire, sécrétion et endocytose 627

14.1 Techniques d'étude de la voie sécrétoire 629

Le transport d'une protéine par la voie sécrétoire peut être quantifié dans des cellules vivantes 629

Des mutants de levure ont permis l'identification des phases principales du transport vésiculaire et des composant impliqués 632

Des systèmes acellulaires permettent l'analyse de chacune des étapes du transport vésiculaire 633

14.2 Mécanismes moléculaires du bourgeonnement et de la fusion des vésicules 634

L'assemblage d'un manteau protéique déclenche la formation de la vésicule et la sélection de la cargaison moléculaire 634

Une série conservée de protéines commutatrices GTPasiques contrôle l'assemblage des différents manteaux vésiculaires 635

Des séquences d'adressage dans les protéines de la cargaison établissent des contacts spécifiques avec les protéines du manteau 636

Les GTPases Rab contrôlent l'amarrage des vésicules aux membranes cibles 638

Des paires de protéines SNARE assurent la fusion des vésicules avec les membranes cibles 639

La dissociation des complexes SNARE après la fusion membranaire est assurée par l'hydrolyse de l'ATP 639

14.3 Phases précoces de la voie sécrétoire 640

Des vésicules COPII assurent le transport du RE vers le Golgi 640

Des vésicules COPI assurent le transport rétrograde dans le Golgi et du Golgi vers le RE 642

Le transport antérograde à travers le Golgi se fait par maturation cisternale 643

14.4 Phases tardives de la voie sécrétoire 646

Les vésicules couvertes de clathrine et/ou de protéines adaptatrices assurent le transport à partir du *trans*-Golgi 646

La dynamine est requise pour la fermeture et la libération des vésicules de clathrine 647

Des résidus de mannose 6-phosphate destinent des protéines solubles aux lysosomes 648

L'étude des maladies de surcharge des lysosomes a mis en évidence d'importants composants impliqués dans le tri vers ces organites 649

L'agrégation protéique dans le *trans*-Golgi peut intervenir dans l'adressage des protéines vers des vésicules à sécrétion régulée 65

Certaines protéines sont clivées après leur sortie du *trans*-Golgi 65

Diverses voies adressent les protéines membranaires à la région apicale ou basolatérale des cellules polarisées 65

14.5 Endocytose dépendant de récepteur 654

Des cellules captent des lipides du sang sous la forme de complexes lipoprotéiques bien délimités 65

Des récepteurs pour les lipoprotéines de basse densité et d'autres ligands contiennent des signaux d'adressage qui les destinent à l'endocytose 65

Le pH acide des endosomes tardifs cause la dissociation de la plupart des complexes récepteur-ligand 65

La voie endocytaire livre du fer aux cellules sans dissociation du complexe récepteur-transferrine dans les endosomes 65

14.6 Diriger des protéines membranaires et des composants du cytosol dans les lysosomes 661

Des endosomes multivésiculaires séparent les protéines membranaires destinées à la membrane lysosomiale des protéines destinées à la dégradation lysosomiale 66

Les rétrovirus bourgeonnent de la membrane plasmique par un processus similaire à la formation des endosomes multivésiculaires 66

La voie autophagique livre des protéines cytosoliques ou des organites entiers aux lysosomes 66

EXPÉRIENCE CLASSIQUE 14.1 Suivre une protéine hors de la cellule 67

15 Transduction des signaux et récepteurs couplés aux protéines G 673

15.1 Transduction du signal : du signal extracellulaire à la réponse cellulaire 675

Les molécules de signalisation peuvent agir localement ou à distance 67

La liaison de molécules de signalisation active des récepteurs sur des cellules cibles 67

Des protéine kinases et phosphatases interviennent dans pratiquement toutes les voies de signalisation 67

Des protéines liant le GTP sont fréquemment impliquées dans la transduction des signaux marche/arrêt 67

Les « seconds messagers » intracellulaires transmettent et amplifientr les signaux de nombreux récepteurs 67

15.2 Étude des récepteurs de la surface cellulaire et des protéines de transduction du signal 681

La constante de dissociation est une mesure de l'affinité d'un récepteur pour son ligand 681

Des tests de liaison servent à la détection des récepteurs et à la détermination de leur affinité et spécificité pour les ligands 682

Une réponse cellulaire maximale à une molécule de signalisation ne nécessite généralement pas l'activation de tous les récepteurs 683

La sensibilité d'une cellule à des signaux externes est déterminée par le nombre de récepteurs de surface et leur affinité pour le ligand 684

Des récepteurs peuvent être purifiés par des techniques d'affinité 685

Immunoprécipitation et des techniques d'affinité peuvent être utilisées pour l'étude de l'activité des protéines de transduction du signal 685

15.3 Récepteurs couplés aux protéines G : structure et mécanisme 687

Tous les récepteurs couplés aux protéines G partagent la même structure de base 687

Des récepteurs couplés aux protéines G activés par leur ligand catalysent le remplacement du GDP par du GTP dans la sous-unité α d'une protéine G trimérique 689

Différentes protéines G sont activées par différents RCPG et à leur tour régulent différentes protéines effectrices 691

15.4 Récepteurs couplés à des protéines G qui régulent des canaux ioniques 693

Dans le muscle cardiaque, les récepteurs de l'acétylcholine activent une protéine G qui ouvre les canaux à K^+ 693

La lumière active des rhodopsines couplées aux protéines G dans les bâtonnets de l'œil 694

L'activation de la rhodopsine par la lumière conduit à la fermeture des canaux cationiques dépendant du GMPc 695

Une amplification du signal rend la voie de transduction du signal de la rhodopsine extrêmement sensible 696

Une terminaison rapide de la voie de transduction du signal de la rhodopsine est essentielle pour une vision aiguë 696

Les bâtonnets s'adaptent aux différents niveaux de lumière ambiante par le trafic intracellulaire d'arrestine et de transducine 698

15.5 Récepteurs couplés aux protéines G qui activent ou inhibent une adénylate cyclase 699

Une adénylate cyclase est stimulée et inhibée par différents complexes récepteur-ligand 699

Des études de structure ont établi comment $G_{\alpha s}$·GTP lie et active l'adénylate cyclase 700

L'AMPc active une protéine kinase A par libération de sous-unités inhibitrices 701

Le métabolisme du glycogène est régulé par l'activation hormonale de la protéine kinase A 701

L'activation de la protéine kinase A par l'AMPc produit des réponses variées dans différents types de cellules 702

Le signal est amplifié dans la voie AMPc-protéine kinase A 703

CREB lie l'AMPc et la protéine kinase A à l'activation de la transcription génique 703

Des protéines d'ancrage localisent les effets de l'AMPc dans des régions particulières de la cellule 704

Plusieurs mécanismes régulent à la baisse la signalisation de la voie RCPG/AMPc/PKA 705

15.6 Récepteurs couplés aux protéines G qui déclenchent des augmentations du Ca^{2+} cytosolique 707

La phospholipase C activée génère deux seconds messagers importants dérivés du phosphatidylinositol, un lipide de la membrane 708

Le complexe Ca^{2+}-calmoduline intervient dans de nombreuses réponses cellulaires à des signaux externes 711

Les muscles lisses vasculaires se relâchent sous l'effet d'un signal passant par la voie Ca^{2+}-oxyde nitrique-GMPc-protéine kinase G activée 711

L'intégration des seconds messagers, le Ca^{2+} et l'AMPc, régule la glycogénolyse 711

EXPÉRIENCE CLASSIQUE 15.1 Découverte de la transduction d'un signal – La stimulation de la synthèse de l'AMPc par le GTP 719

16 Voies de signalisation qui contrôlent l'expression génique 721

16.1 Récepteurs qui activent des protéine tyrosine kinases 723

De nombreux facteurs qui régulent la division cellulaire et le métabolisme sont des ligands pour les récepteurs tyrosine kinase 723

L'interaction avec son ligand provoque la dimérisation d'un RTK et entraîne l'activation de sa kinase intrinsèque 724

Des récepteurs homo- et hétéro-oligomériques de facteurs de croissance épidermique lient des membres de la superfamille des facteurs de croissance épidermique 726

Des cytokines influencent le développement de plusieurs types de cellules 728

La liaison d'une cytokine active une protéine tyrosine kinase, JAK, étroitement associée au récepteur 728

Les résidus de phosphotyrosine sont des surfaces de liaison pour de multiples protéines avec des domaines conservés 730

Les domaines SH2 en action : les JAK kinases activent les facteurs de transcription STAT 730

Plusieurs mécanismes inhibent la signalisation des RTK et des récepteurs de cytokines 731

16.2 Voie de la Ras/MAP kinase 734

Ras, un protéine commutatrice GTPasique, intervient en aval de la plupart des RTK et des récepteurs de cytokines 735

Des études génétiques ont identifié, chez la drosophile, des protéines essentielles pour la transduction du signal dans la voie des Ras/MAP kinases 735

Les récepteurs à activité de tyrosine kinase et les JAK kinases sont liés à Ras par des protéines adaptatrices 737

La liaison de Sos pour inactiver Ras cause un changement de conformation qui déclenche le remplacement du GTP par du GDP 738

Des signaux passent de Ras activée à une cascade de protéine kinases aboutissant à la MAP kinase 738

La phosphorylation de la MAP kinase entraîne un changement de conformation qui amplifie son activité catalytique et favorise la dimérisation de la kinase 740

La MAP kinase régule l'activité de nombreux facteurs de transcription contrôlant des gènes de réponse précoce 741

Des récepteurs couplés aux protéines G transmettent des signaux à la MAP kinase dans les voies de conjugaison de la levure 742

Des protéines échafaudage séparent les multiples voies des MAP-kinases dans les cellules eucaryotes 744

16.3 Voies de signalisation des phospho-inositides 745

La phospholipase C_γ est activée par certains RTK et récepteurs de cytokines 745

Le rapprochement de la PI-3 kinase des récepteurs stimulés par leur ligand conduit à la synthèse de trois phosphatidylinositols phosphorylés 745

L'accumulation de PI 3-phosphates dans la membrane plasmique conduit à l'activation de plusieurs kinases 746

La protéine kinase B activée induit de nombreuses réponses cellulaires 747

La voie PI-3 kinase est régulée négativement par la phosphatase PTEN 747

16.4 Récepteurs à activité de sérine kinases qui activent Smad 748

Trois récepteurs protéiques distincts participent à la liaison du TGF-β et activent la transduction du signal 748

Les récepteurs du TGF-β, après leur activation, phosphorylent les facteurs de transcription Smad 749

Des boucles de rétroaction négative régulent la signalisation TGF-β/Smad 751

16.5 Voies de signalisation contrôlées par ubiquitinylation : Wnt, Hedgehog et NF-κB 752

La signalisation Wnt déclenche la libération d'un facteur de transcription à partir d'un complexe protéique cytosolique 752

La signalisation Hedgehog lève l'inhibition de gènes cibles 753

La signalisation Hedgehog chez les vertébrés implique des cils primaires 755

La dégradation d'une protéine inhibitrice active le facteur de transcription NF-κB

Des chaînes de polyubiquitine servent d'échafaudages liant des récepteurs à des protéines en aval dans la voie de NF-κB

16.6 Voies de signalisation contrôlées par clivage protéique : Notch/Delta, SREBP 7

En liant Delta, le récepteur Notch est clivé et libère un composant à activité de facteur de transcription

Des métalloprotéases matricielles catalysent le clivage de nombreuses protéines de signalisation à la surface cellulaire

Un clivage inapproprié du précurseur de la protéine amyloide peut conduire à la maladie d'Alzheimer

Une protéolyse intramembranaire régulée de SREBP libère un facteur de transcription qui intervient dans le maintien des niveaux de phospholipides et de cholestérol

16.7 Intégration des réactions cellulaires aux multiples voies de signalisation 7

Insuline et le glucagon agissent ensemble pour maintenir une glycémie stable

Plusieurs voies de transduction des signaux interagissent pour réguler la différenciation des adipocytes par PPARγ, le maître régulateur transcriptionnel

17 Organisation cellulaire et mouvement I : microfilaments 7

17.1 Structures des microfilaments et de l'actine 77

L'actine est ancienne, abondante et hautement conservée

Les monomères d'actine G s'assemblent pour former de longs polymères hélicoïdaux d'actine F

L'actine F a une polarité fonctionnelle et structurelle

17.2 Dynamique des filaments d'actine 7

In vitro, l'actine polymérise en trois étapes

Les filaments d'actine croissent plus vite à l'extrémité (+) qu'à l'extrémité (–)

L'effet tapis roulant des filaments d'actine est accéléré par la profiline et la cofiline

La thymosine-β4 fournit un réservoir d'actine pour la polymérisation

Des coiffes protéiques bloquent l'assemblage et le démontage des extrémités des filaments d'actine

17.3 Mécanismes d'assemblage des filaments d'actine 78

Les formines assemblent des filaments non ramifiés

Le complexe Arp2/3 amorce l'assemblage des filaments ramifiés 785

Des mouvements intracellulaires puisent l'énergie nécessaire dans la polymérisation de l'actine 787

Des microfilaments interviennent dans l'endocytose 788

Des toxines qui perturbent le pool de monomères d'actine sont utiles pour l'étude de la dynamique de l'actine 789

17.4 Organisation des structures cellulaires basées sur l'actine 790

Des protéines d'interconnexion organisent les filaments d'actine en faisceaux ou réseaux 790

Des protéines adaptatrices attachent les filaments d'actine aux membranes 791

17.5 Myosines : protéines motrices basées sur l'actine 793

Dans les myosines, les domaines appelés tête, cou et queue exercent des fonctions distinctes 794

Les myosines constituent une vaste famille de protéines motrices mécanochimiques 796

Des changements de conformation dans la tête des myosines couplent l'hydrolyse de l'ATP au mouvement 797

Les têtes de myosine progressent le long des filaments d'actine à pas successifs 799

La myosine V progresse « main après main » le long d'un filament d'actine 799

17.6 Déplacements assurés par la myosine 801

Dans le muscle strié, des filaments épais et des filaments minces d'actine glissent l'un sur l'autre au cours de la contraction 801

Le muscle squelettique est structuré par des protéines de stabilisation et d'échafaudage 802

La contraction du muscle squelettique est régulée par le Ca^{2+} et des protéines liant l'actine 802

L'actine et la myosine II forment des faisceaux contractiles dans des cellules non musculaires 804

Des mécanismes dépendant de myosine régulent la contraction des cellules musculaires lisses et non musculaires 804

Les vésicules liées à la myosine-V sont transportées le long des filaments d'actine 805

17.7 Migration cellulaire : mécanisme, signalisation et chimiotactisme 808

La migration cellulaire coordonne la génération de force avec l'adhérence cellulaire et le recyclage membranaire 808

Les petites protéines liant le GTP, Cdc42, Rac et Rho contrôlent l'organisation de l'actine 810

La migration cellulaire implique la régulation coordonnée de Cdc42, de Rac et de Rho 812

La migration cellulaire est dirigée par des molécules chimiotactiques 813

Des gradients chimiotactiques modifient les taux de phosphoinositides entre l'avant et l'arrière d'une cellule 814

EXPÉRIENCE CLASSIQUE 17.1 La contraction musculaire 819

18 Organisation cellulaire et mouvement II : microtubules et filaments intermédiaires 821

18.1 Structure et organisation des microtubules 822

Les parois des microtubules sont des structures polarisées construites à partir de dimères de tubuline αβ 822

Les microtubules sont assemblés à partir des MTOC pour générer diverses organisations 824

18.2 Dynamique des microtubules 827

Des microtubules individuels montrent une instabilité dynamique 827

Un assemblage localisé et le mécanisme « recherche et capture » contribuent à organiser les microtubules 829

Les médicaments qui affectent la polymérisation de la tubuline sont utiles expérimentalement ainsi que dans le traitement de maladies 829

18.3 Régulation de la structure et de la dynamique des microtubules 830

Les microtubules sont stabilisés par des protéines se liant à leur côté 830

Les protéines +TIP régulent les propriétés et fonctions de l'extrémité (+) des microtubules 831

D'autres protéines de liaison aux extrémités régulent le démontage des microtubules 831

18.4 Kinésines et dynéines : protéines motrices basées sur les microtubules 833

Des organites dans les axones sont transportés le long de microtubules dans les deux sens 833

La kinésine-1 assure le transport antérograde des vésicules le long des axones vers l'extrémité (+) des microtubules 834

Les kinésines font partie d'une vaste famille de protéines exerçant diverses fonctions 836

La kinésine-1 est un moteur très processif 837

Les dynéines motrices transportent des organites vers l'extrémité (–) des microtubules 837

Les kinésines et les dynéines coopèrent dans les transports d'organites dans toute la cellule 841

Des modifications de la tubuline différencient les microtubules et leurs interactions avec les moteurs moléculaires 842

18.5 Cils et flagelles : structures de surface basées sur les microtubules 844

Les cils et flagelles des eucaryotes contiennent de longs doublets de microtubules pontés par des dynéines motrices 845

Les battements ciliaires et flagellaires sont produits par un glissement contrôlé des microtubules doublets externes 845

Un transport intraflagellaire déplace du matériel vers le haut et vers le bas dans les cils et les flagelles 846

Les cils primaires sont des organites sensoriels des cellules en interphase 847

Des défauts dans les cils primaires sont à la base de nombreuses maladies 848

18.6 Mitose 849

Les centrosomes se dupliquent tôt au cours du cycle cellulaire en préparation pour la mitose 849

La mitose peut être divisée en six phases 849

Le fuseau mitotique contient trois classes de microtubules 851

La dynamique des microtubules augmente considérablement durant la mitose 851

Les asters mitotiques sont séparés par la kinésine-5 et orientés par une dynéine 852

Les chromosomes sont capturés et orientés pendant la prométaphase 852

Les chromosomes dupliqués sont alignés par des moteurs moléculaires et la dynamique des microtubules 855

Le complexe passager chromosomique régule l'attachement des microtubules aux kinétochores 855

L'anaphase A déplace les chromosomes vers les pôles par raccourcissement des microtubules 856

L'anaphase B sépare les pôles par l'action combinée des kinésines et de la dynéine 857

Des mécanismes supplémentaires contribuent à la formation du fuseau 858

La cytocinèse divise en deux la cellule dupliquée 858

Les cellules végétales réorganisent leurs microtubules et construisent une nouvelle paroi cellulaire durant la mitose 859

18.7 Filaments intermédiaires 860

Les filaments intermédiaires sont assemblés à partir de sous-unités dimériques 861

L'expression des protéines des filaments intermédiaires est spécifique de tissus 862

Les filaments intermédiaires sont dynamiques 863

Des lamines et kératines défectueuses sont causes de nombreuses maladies 863

18.8 Coordination et coopération entre éléments du cytosquelette 865

Des protéines associées aux filaments intermédiaires contribuent à l'organisation cellulaire 8

Microfilaments et microtubules coopèrent dans le transport des mélanosomes 8

Cdc42 coordonne des microtubules et des microfilaments au cours de la migration cellulaire 8

La progression des cônes de croissance neuronaux est coordonnée par des microfilaments et des microtubules 8

19 Le cycle cellulaire chez les eucaryotes 87

19.1 Vue d'ensemble du cycle cellulaire et de son contrôle 87

Le cycle cellulaire est une série ordonnée d'événements aboutissant à la réplication cellulaire 8

Des kinases dépendant des cyclines contrôlent le cycle cellulaire eucaryote 8

Plusieurs principes fondamentaux régissent le cycle cellulaire 8

19.2 Organismes expérimentaux et méthodes d'étude du cycle cellulaire 87

Les levures bourgeonnantes et fissipares sont des modèles expérimentaux particulièrement utiles pour l'analyse génétique du cycle cellulaire 8

Les ovocytes et des embryons précoces de crapaud facilitent la caractérisation biochimique des mécanismes à la base du cycle cellulaire 8

Les mouches du vinaigre révèlent l'interaction entre développement et cycle cellulaire 8

L'étude des cellules en culture tissulaire a montré comment leur cycle est régulé chez les mammifères 8

Les chercheurs utilisent divers outils pour l'étude du cycle cellulaire 8

19.3 Régulation de l'activité CDK 8

Les kinases dépendant des cyclines sont de petites protéine kinases qui nécessitent une cycline comme sous-unité régulatrice de leur activité 8

Les cyclines déterminent l'activité des CDK 8

Les taux de cyclines sont principalement régulés par dégradation protéique 8

Les CDK sont régulées par phosphorylation activatrice et inhibitrice 8

Des inhibiteurs de CDK contrôlent l'activité des complexes cycline-CDK 8

Des allèles spéciaux de CDK ont conduit à la découverte des fonctions CDK 8

19.4 Engagement dans le cycle cellulaire et de réplication de l'ADN 89

[illegible] cellulaire est engagée irréversiblement [illegible] du cycle cellulaire appelé START 890

[illegible] de transcription E2F et son régulateur Rb [illegible] la transition G_1-S chez les métazoaires 891

[illegible] extracellulaires contrôlent le déclenchement [illegible] cellulaire 892

[illegible] d'un inhibiteur de CDK de phase S déclenche [illegible] de l'ADN 892

[illegible] à chaque origine est initiée une fois, [illegible] fois, pendant le cycle cellulaire 894

[illegible] dupliqués sont liés lors de la réplication 896

[illegible] Entrée en mitose 897

[illegible] précipitée des CDK mitotiques déclenche [illegible] 897

[illegible] mitotiques favorisent la dislocation de l'enveloppe [illegible] 898

[illegible] mitotiques induisent la formation du fuseau [illegible] 899

[illegible] des chromosomes facilite leur ségrégation 901

[illegible] Achèvement de la mitose : la ségrégation des chromosomes et la sortie de mitose 903

[illegible] des cohésines assuré par la séparase déclenche [illegible] des chromosomes 903

[illegible] active la séparase par ubiquitinylation de la sécurine 903

[illegible] des CDK mitotiques déclenche la sortie [illegible] 904

[illegible] crée deux cellules filles 905

[illegible] Mécanismes de surveillance dans la régulation du cycle cellulaire 906

[illegible] de contrôle établissent des contraintes [illegible] les erreurs dans le cycle cellulaire 907

[illegible] de contrôle de la croissance veille à ce que [illegible] n'entrent en cycle que si la biosynthèse [illegible] a été suffisante 907

[illegible] de l'ADN qui compromettent [illegible] induisent un blocage du cycle cellulaire 908

[illegible] de contrôle de l'assemblage du fuseau empêche [illegible] des chromosomes tant que ceux-ci ne sont [illegible] au fuseau mitotique 910

[illegible] de contrôle de la position du fuseau veille à ce que [illegible] soit partagé de manière égale entre les deux [illegible] 912

[illegible] Méiose : un type spécial de division cellulaire 913

[illegible] extracellulaires et intracellulaires régulent [illegible] en méiose 913

Plusieurs caractéristiques importantes distinguent la méiose de la mitose 915

La recombinaison et une sous-unité de cohésine spécifique de la méiose sont nécessaires pour la ségrégation chromosomique spécialisée en méiose I 915

La co-orientation des kinétochores frères est essentielle pour la ségrégation chromosomique en méiose I 918

La réplication de l'ADN est inhibée entre les deux divisions méiotiques 918

EXPÉRIENCE CLASSIQUE 19.1 Des invertébrés marins ont conduit à la découverte des cyclines 923

Partie IV Croissance et développement cellulaire

20 L'intégration cellulaire dans des tissus 925

20.1 Adhérence entre cellules ainsi qu'entre cellule et matrice : un aperçu 927

Des molécules d'adhérence cellulaire se lient l'une à l'autre et à des protéines intracellulaires 927

La matrice extracellulaire participe à l'adhérence, à la signalisation et à d'autres fonctions 929

L'évolution de molécules d'adhérence à multiples facettes a rendu possible le développement de divers tissus animaux 932

20.2 Jonctions entre cellules ainsi qu'entre cellules et matrice extracellulaire (MEC) et leurs molécules d'adhérence 933

Les cellules épithéliales ont des surfaces distinctes : apicale, latérale et basale 933

Trois types de jonctions assurent de nombreuse interactions entre cellules et entre cellules et MEC 934

Des cadhérines contribuent aux liaisons intercellulaires dans les jonctions adhérentes et dans les desmosomes 935

Les intégrines assurent les adhérences entre cellules et MEC, notamment dans les hémidesmosomes des cellules épithéliales 939

Les jonctions serrées isolent les cavités du corps et restreignent la diffusion des constituants membranaires 940

Les jonctions communicantes composées de connexines permettent aux petites molécules de passer directement entre cellules adjacentes 943

20.3 Matrice extracellulaire I : lame basale 945

La lame basale constitue les fondations des feuillets épithéliaux 946

La laminine, une protéine matricielle multiadhésive, contribue à interconnecter les composants de la lame basale 947

Le collagène de type IV formateur de feuillets est un composant structurel essentiel de la lame basale 947

Le perlécan, un protéoglycan, interconnecte des composants de la lame basale et des récepteurs de surface cellulaire 950

20.4 Matrice extracellulaire II : tissu conjonctif 951

Les collagènes fibrillaires sont les principales protéines fibreuses dans la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs 951

Le collagène fibrillaire est sécrété et assemblé en fibrilles hors de la cellule 952

Les collagènes de type I et II s'associent avec des collagènes non fibrillaires pour former diverses structures 953

Des protéoglycans et leurs GAG constitutifs jouent divers rôles dans la MEC 954

L'acide hyaluronique résiste à la compression, facilite la migration cellulaire et donne au cartilage ses propriétés de gel 956

Les fibronectines interconnectent des cellules et la matrice, agissant ainsi sur la forme, la différenciation et le mouvement des cellules 957

Des fibres élastiques permettent à de nombreux tissus de subir des étirements et relâchements répétés 959

Des métalloprotéases remodèlent et dégradent la matrice extracellulaire 960

20.5 Interactions adhésives des cellules mobiles et non mobiles 961

Des intégrines relaient des signaux entre des cellules et leur environnement tridimensionnel 961

Une régulation de l'adhérence dépendant d'une intégrine et une signalisation contrôlent le mouvement cellulaire 962

Des connexions entre MEC et cytosquelette sont défectueuses dans la dystrophie musculaire 964

Des IgCAM assurent l'adhérence intercellulaire dans des tissus neuronaux et autres 965

Les mouvements des leucocytes dans les tissus sont orchestrés par une séquence régulée de manière précise d'interactions adhésives 965

20.6 Tissus végétaux 967

La paroi des cellules végétales est une structure lamellaire de fibrilles de cellulose dans une matrice de glycoprotéines 968

Le relâchement de la paroi cellulaire permet l'allongement des cellules végétales 969

Dans les végétaux supérieurs, les plasmodesmes connectent directement les cytosols des cellules adjacentes 969

Seules quelques molécules d'adhérence ont été identifiées dans les plantes 970

21 Cellules souches, asymétrie cellulaire et mort cellulaire 977

21.1 Le début du développement des métazoaires et des cellules souches embryonnaires 979

La fécondation fusionne les génomes [illegible]

Le clivage de l'embryon des mammifères conduit aux premiers événements de différenciation [illegible]

La masse cellulaire interne est à l'origine des cellules souches embryonnaires (ES) [illegible]

De multiples facteurs contrôlent la pluripotence des cellules ES [illegible]

Le clonage des animaux montre qu'une différenciation peut être inversée [illegible]

Des cellules somatiques peuvent générer des cellules souches pluripotentes induites (iPS) [illegible]

21.2 Cellules souches embryonnaires et niches dans des organismes multicellulaires 986

Des cellules souches donnent naissance à la fois à des cellules souches ainsi qu'à des cellules en voie de différenciation [illegible]

Des cellules souches propres à différents tissus occupent des niches aptes à leur fonction [illegible]

Les cellules souches de la lignée germinale produisent des spermatozoïdes et des ovocytes [illegible]

Des cellules souches intestinales génèrent continuellement toutes les cellules de la muqueuse [illegible]

Des cellules souches neurales forment des cellules nerveuses et gliales dans le système nerveux central [illegible]

Des cellules souches hématopoïétiques forment toutes les cellules sanguines [illegible]

Les méristèmes sont des niches pour les cellules souches végétales [illegible]

21.3 Mécanismes de polarité cellulaire et division cellulaire asymétrique 997

Polarisation cellulaire et asymétrie avant la division cellulaire suivent une hiérarchie commune [illegible]

Un trafic membranaire polarisé permet à la levure de se développer de manière asymétrique lors de la reproduction sexuée [illegible]

Les protéines cellulaires Par dirigent l'asymétrie dans l'embryon de nématode [illegible]

Les protéines Par et d'autres complexes de polarité sont impliqués dans la polarité des cellules épithéliales [illegible]

La voie de polarité planaire des cellules oriente les cellules dans un épithélium [illegible]

Les protéines PAR sont également impliquées dans la division cellulaire asymétrique des cellules souches [illegible]

21.4 Mort cellulaire et sa régulation 1006

Mort cellulaire programmée ou apoptose 1007

Des protéines évolutivement conservées participent à la voie apoptotique 1007

Les caspases amplifient le signal apoptotique initial et détruisent les protéines cellulaires principales 1009

Des neurotrophines favorisent la survie des neurones 1010

Les mitochondries jouent un rôle central dans la régulation de l'apoptose dans les cellules de vertébrés 1011

Les protéines pro-apoptotiques Bax et Bak forment des pores dans la membrane mitochondriale externe 1013

La libération du cytochrome *c* et des protéines SMAC/DIABLO à partir des mitochondries conduit à la formation de l'apoptosome et à l'activation des caspases 1013

Des facteurs trophiques induisent l'inactivation de Bad, une protéine BH3-only pro-apoptotique 1013

L'apoptose chez les vertébrés est régulée par des protéines pro-apoptotiques BH3-only qui sont activées par des agressions environnementales 1014

Le facteur de nécrose tumorale et des signaux de mort apparentés induisent la mort cellulaire en activant des caspases 1015

22 Cellules nerveuses 1019

22.1 Neurones et cellules gliales : éléments constitutifs du système nerveux 1020

L'information traverse les neurones allant des dendrites aux axones 1020

L'information circule le long des axones sous forme d'impulsions de flux ionique appelées potentiels d'action 1021

L'information passe d'un neurone à l'autre par des synapses 1022

Le système nerveux utilise des circuits de signalisation composés de neurones multiples 1022

Des cellules gliales forment des gaines de myéline et soutiennent les neurones 1023

22.2 Canaux ioniques dépendants du voltage et propagation des potentiels d'action 1025

L'amplitude du potentiel d'action est proche de E_{Na} et dépend de l'influx de Na^+ à travers des canaux à Na^+ ouverts 1025

L'ouverture et la fermeture séquentielles des canaux à Na^+ et à K^+ voltage-dépendants génèrent des potentiels d'action 1025

Les potentiels d'action se propagent de manière unidirectionnelle et sans s'atténuer 1029

Les cellules nerveuses peuvent propager de nombreux potentiels d'action en l'absence d'ATP 1029

Les hélices α S4 sensibles au voltage se déplacent en réaction à la dépolarisation membranaire 1030

Un mouvement du segment inactivant le canal dans le pore ouvert bloque le flux ionique 1032

La myélinisation augmente la vitesse de conduction de l'impulsion 1032

Les potentiels d'action « sautent » d'une nœud à l'autre dans les axones myélinisés 1033

Deux types de cellules gliales produisent des gaines de myéline 1033

22.3 Communication dans les synapses 1036

La formation de synapses requiert l'assemblage de structures pré- et postsynaptiques 1037

Les neurotransmetteurs sont transportés dans des vésicules synaptiques par des antiports protéiques liés à H^+ 1038

Des vésicules synaptiques chargées de neurotransmetteur sont localisées près de la membrane plasmique 1039

L'influx de Ca^{2+} déclenche la libération des neurotransmetteurs 1040

Une protéine liant le calcium régule la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique 1041

Des mouches mutantes dépourvues de dynamine ne peuvent pas recycler les vésicules synaptiques 1042

La signalisation au niveau des synapses se termine par la dégradation ou la recapture du neurotransmetteur 1042

L'ouverture de canaux cationiques dépendants de l'acétylcholine conduit à la contraction musculaire 1043

Toutes les cinq sous-unités du récepteur nicotinique de l'acétylcholine contribuent au canal ionique 1044

Les cellules nerveuses prennent une décision tout ou rien pour générer un potentiel d'action 1045

Les jonctions communicantes permettent à certains neurones de communiquer directement 1045

22.4 Sensibilité à l'environnement : toucher, douleur, goût et odeur 1047

Les mécanorécepteurs sont des canaux cationiques dépendants 1047

Les récepteurs de la douleur sont aussi des canaux cationiques dépendants 1048

Cinq saveurs fondamentales sont détectées par des sous-ensembles de cellules dans chaque bourgeon gustatif 1048

Une multitude de récepteurs détectent les odeurs 1050

Chaque neurone récepteur olfactif exprime un seul type de récepteur de molécule odorante 1051

23 Immunologie 1059

23.1 Vue d'ensemble des défenses de l'hôte 1061

Les agents pathogènes pénètrent dans l'organisme par différentes voies et se reproduisent dans différents sites 1061

Les leucocytes circulent dans tout le corps et s'installent dans les tissus et les ganglions lymphatiques 1061

Des limites mécaniques et chimiques forment une première couche de défense contre les pathogènes 1062

L'immunité innée constitue une deuxième ligne de défense lorsque les barrières mécaniques et chimiques ont été franchies 1062

L'inflammation est une réaction complexe à une blessure qui implique l'immunité innée et adaptative 1065

L'immunité adaptative, la troisième ligne de défense, se caractérise par sa spécificité 1066

23.2 Immunoglobulines : structure et fonction 1068

Les immunoglobulines ont une structure conservée composée de chaînes lourdes et légères 1068

Les immunoglobulines se répartissent en plusieurs isotypes, chacun exerçant des fonctions différentes 1068

Chaque cellule B produit une immunoglobuline unique, distribuée de manière clonale 1069

Une boucle composée de deux feuillets β stabilisés par un pont disulfure caractérise les domaines d'immunoglobulines 1071

La région constante d'une immunoglobuline détermine ses propriétés fonctionnelles 1072

23.3 Génération de la diversité des anticorps et développement des lymphocytes B 1073

Un gène de chaîne légère fonctionnel nécessite un assemblage de segments géniques V et J 1074

Le réarrangement du locus de chaîne lourde implique les segments géniques V, D et J 1075

L'hypermutation somatique permet la génération et la sélection d'anticorps avec des affinités améliorées 1077

Le développement des lymphocytes B nécessite la participation d'un récepteur de cellule pré-B 1077

Lors d'une réponse adaptative, les cellules B passent de la production d'Ig membranaire à celle d'Ig sécrétée 1079

Les cellules B peuvent commuter l'isotype d'immunoglobuline qu'elles produisent 1080

23.4 CMH et présentation antigénique 1081

Le CMH détermine la capacité de deux individus non apparentés de la même espèce d'accepter ou rejeter des greffes 1081

L'activité tueuse des cellules T cytotoxiques est spécifique d'un antigène et restreinte au CMH 1082

Les cellules T avec différentes propriétés fonctionnelles sont guidées par deux classes distinctes de molécules du CMH 1082

Les molécules du CMH lient des antigènes peptidiques et interagissent avec le récepteur des cellules T 1084

La présentation antigénique est le processus par lequel des fragments de protéines sont complexés à des produits du CMH et présentés à la surface cellulaire

La voie du CMH de classe I présente des antigènes cytosoliques

La voie du CMH de classe II présente des antigènes passant par la voie endocytaire

23.5 Lymphocytes T, récepteurs des lymphocytes T et développement des lymphocytes T

La structure du récepteur des cellules T ressemble à la portion F(ab) d'une immunoglobuline

Les gènes du TCR et ceux des immunoglobulines sont réarrangés de manière similaire

La diversité des récepteurs des cellules T est vaste, plusieurs des résidus variables étant codés dans les jonctions entre les segments géniques V, D et J

Des signaux transmis par des récepteurs spécifiques d'antigène déclenchent la prolifération et la différenciation des lymphocytes T et B

Les cellules T capables de reconnaître des molécules du CMH se développent en passant par un processus de sélection positive et négative

Les cellules T requièrent deux types de signaux pour être complètement activées

Les cellules T cytotoxiques portent le corécepteur CD8 et sont spécialisées dans l'induction de la mort cellulaire

Les cellules T produisent diverses cytokines qui transmettent des signaux à d'autres cellules immunitaires

Les lymphocytes T CD4 sont classés en trois grandes catégories en fonction de leur production de cytokines et de marqueurs de surface

Les leucocytes se déplacent en réponse à des signaux chimiotactiques fournis par des chimiokines

23.6 Collaboration des cellules du système immunitaire dans la réponse adaptative

Les récepteurs de type Toll détectent divers motifs macromoléculaires dérivés d'un pathogène

L'engagement des récepteurs de type Toll conduit à l'activation des cellules présentatrices d'antigène

La production d'anticorps de haute affinité nécessite une collaboration entre cellules B et T

Les vaccins induisent une immunité protectrice contre divers pathogènes

EXPÉRIENCE CLASSIQUE 23.1 Deux gènes ne deviennent plus qu'un : réarrangement somatique des gènes d'immunoglobulines

24 Cancer 1113

24.1 Cellules tumorales et début du cancer 1114

Les cellules tumorales métastatiques sont invasives et peuvent se répandre 1115

Les cancers proviennent habituellement de cellules prolifératives 1116

L'environnement local a un impact sur la formation de tumeur hétérogène par les cellules souches du cancer 1117

La croissance tumorale requiert la formation de nouveaux réseaux sanguins 1117

Des mutations spécifiques transforment des cellules en culture en cellules tumorales 1118

Le modèle des expositions multiples et successives (multi-hit) induisant le cancer est soutenu par plusieurs éléments de preuve 1119

Des mutations oncogènes successives peuvent être retrouvées dans les cancers du côlon 1121

Les cellules cancéreuses diffèrent des cellules normales de manière fondamentale 1122

L'analyse par micro-réseaux à ADN des profils d'expression peut révéler des différences subtiles entre cellules tumorales 1123

24.2 Fondement génétique du cancer 1124

Des mutations gain de fonction convertissent des proto-oncogènes en oncogènes 1125

Les virus qui causent un cancer contiennent des oncogènes ou activent des proto-oncogènes cellulaires 1127

Des mutations perte de fonction dans des gènes suppresseurs de tumeur sont oncogènes 1128

Des mutations héritées dans des gènes suppresseurs de tumeur augmentent le risque de cancer 1128

Des changements épigénétiques peuvent contribuer à l'oncogenèse 1129

24.3 Cancer et perturbations des voies régulatrices de la croissance 1131

Des modèles murins de cancer humain nous instruisent à propos du début et de la progression de la maladie 1131

Des récepteurs oncogènes peuvent favoriser la prolifération en l'absence de facteurs de croissance externe 1132

Des activateurs viraux des récepteurs de facteur de croissance agissent comme des oncoprotéines 1133

De nombreux oncogènes codent des protéines de signalisation constitutivement actives 1134

Une production inappropriée des facteurs de transcription nucléaire peut induire une transformation 1136

Des aberrations dans les voies de signalisation qui contrôlent le développement sont associées à de nombreux cancers 1137

La biologie cellulaire et moléculaire change la façon dont on traite le cancer 1138

24.4 Cancer et mutation des régulateurs de la division cellulaire et des points de contrôle 1140

Des mutations qui favorisent le passage non régulé de la phase G_1 à S sont oncogènes 1140

La perte de p53 abolit le point de contrôle des dommages causés à l'ADN 1141

Les gènes apoptotiques peuvent fonctionner comme des proto-oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeur 1143

Les micro-ARN sont une nouvelle classe de facteurs oncogènes 1143

24.5 Agents cancérigènes et gènes gardiens dans le cancer 1144

Les cancérigènes induisent un cancer en endommageant l'ADN 1145

Certains agents cancérigènes ont été liés à des cancers spécifiques 1145

Une perte des systèmes de réparation de l'ADN peut conduire au cancer 1146

L'expression de la télomérase contribue à l'immortalisation des cellules cancéreuses 1148

GLOSSAIRE G-1

INDEX I-1