

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

Biologie moléculaire de la cellule

| Traduction de P. L. Masson et C. Sanlaville

| 4^e édition



de boeck



TABLE DES MATIÈRES

Préface

Partie I Fondements chimiques et moléculaires

1 Molécules, cellules et évolution

1.1 Les molécules de la vie

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

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

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

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

Les procaryotes comprennent les vraies bactéries et les archaebactéries

Escherichia coli est largement utilisée pour la recherche en biologie

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

L'ADN cellulaire est empaqueté dans les chromosomes

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

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

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

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

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

Les tissus sont structurés en organes

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

vii 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 motifs structuraux sont des combinaisons régulières des structures secondaires	65
Les monosaccharides se lient covalamment en polysaccharides linéaires ou ramifiés	37	Les domaines sont des modules de structure tertiaire	67
Les phospholipides s'associent non covalamment pour former la structure élémentaire en bicouche des biomembranes	40	De multiples polypeptides s'assemblent en structures quaternaires et en complexes supramoléculaires	68
2.3 Les réactions chimiques et l'équilibre chimique	43	Les membres des familles protéiques possèdent un ancêtre commun dans l'évolution	69
Une réaction chimique est en équilibre lorsque les vitesses des réactions directe et inverse sont égales	43	3.2 Le repliement des protéines	70
La constante d'équilibre reflète l'avancée d'une réaction chimique	44	Les liaisons peptidiques planes limitent les formes selon lesquelles les protéines peuvent se replier	71
Dans les cellules, les réactions chimiques sont dans un état stationnaire	44	La séquence d'acides aminés d'une protéine détermine la façon dont elle se replie	71
Les constantes de dissociation des réactions de liaison reflètent l'affinité des molécules en interaction	44	Le repliement des protéines <i>in vivo</i> est facilité par des chaperons	72
Les liquides biologiques ont des valeurs caractéristiques de pH	45	Des protéines qui subissent un repliement alternatif sont impliquées dans des maladies	76
Les ions hydrogène sont libérés par des acides et captés par des bases	46	3.3 La liaison des protéines et la catalyse enzymatique	77
Les tampons maintiennent le pH des liquides intracellulaires et extracellulaires	47	La fixation spécifique des ligands sous-tend les fonctions de la plupart des protéines	77
2.4 L'énergétique biochimique	48	Les enzymes sont des catalyseurs hautement spécifiques et efficaces	78
Plusieurs formes d'énergie sont importantes dans les systèmes biologiques	48	Le site actif d'une enzyme fixe des substrats et effectue la catalyse	79
Les cellules peuvent transformer un type d'énergie en un autre	49	Les protéases à sérine démontrent comment fonctionne le site actif d'une enzyme	80
Le changement d'énergie libre détermine si une réaction chimique se produira spontanément	49	Des enzymes appartenant à la même voie sont souvent associées physiquement les unes aux autres	84
Le ΔG° d'une réaction peut être calculé à partir de son K_{eq}	51	3.4 La régulation de la fonction des protéines	85
La vitesse d'une réaction dépend de l'énergie d'activation nécessaire pour que les réactifs atteignent un état de transition	51	La régulation de la synthèse et de la dégradation des protéines est une propriété fondamentale des cellules	85
La vie dépend du couplage de réactions chimiques défavorables à des réactions énergétiquement favorables	52	Le protéasome est une machine moléculaire utilisée pour dégrader les protéines	85
L'hydrolyse d'ATP libère une énergie libre importante et alimente de nombreux processus cellulaires	52	L'ubiquitine marque les protéines cytosoliques pour qu'elles soient dégradées dans les protéasomes	87
De l'ATP est créé durant la photosynthèse et la respiration	54	Les liaisons non covalentes permettent la régulation allostérique ou coopérative des protéines	88
NAD ⁺ et FAD couplent de nombreuses réactions biologiques d'oxydation et de réduction	54	La fixation non covalente du calcium et celle du GTP sont largement utilisées comme commutateurs allostériques pour contrôler l'activité des protéines	88
3 La structure et la fonction des protéines	59	La phosphorylation et la déphosphorylation régulent l'activité protéique de manière covalente	90
3.1 La structure hiérarchique des protéines	61	L'ubiquitination et la dés-ubiquitination régulent l'activité protéique de manière covalente	90
La structure primaire d'une protéine est sa séquence linéaire d'acides aminés	61	Le clivage protéolytique active ou inactive de manière irréversible certaines protéines	92
La structure secondaire est formée des éléments centraux de l'architecture protéique	62	La régulation d'ordre supérieur comprend le contrôle de la position et de la concentration des protéines	92
La structure tertiaire est le repliement global d'une chaîne polypeptidique	64		
Les différentes manières de décrire les conformations des protéines fournissent des informations distinctes	64		

3.5 Purifier, détecter et caractériser les protéines	93	L'épissage alternatif de l'ARN augmente le nombre de protéines exprimées à partir d'un seul gène eucaryote	129
La centrifugation permet de séparer des particules de masse ou de densité différente	93	4.3 Le décodage de l'ARNm par les ARNt	131
L'électrophorèse sépare les molécules en fonction de leur rapport charge : masse	94	L'ARN messenger porte l'information provenant de l'ADN, selon un code génétique à trois lettres	131
La chromatographie liquide sépare les protéines en fonction de leur masse, leur charge ou leur affinité de liaison	96	La structure repliée de l'ARNt favorise sa fonction de décodeur	133
Des tests utilisant des enzymes et des anticorps hautement spécifiques permettent de détecter des protéines individuelles	97	Un appariement non standard se produit souvent entre les codons et les anticodons	134
Les radioisotopes sont des outils indispensables pour détecter des molécules biologiques	99	Les acides aminés sont activés lorsqu'ils sont liés covalamment à des ARNt	135
La spectrométrie de masse permet de déterminer la masse et la séquence des protéines	101	4.4 La synthèse des protéines sur les ribosomes, étape par étape	136
La structure primaire d'une protéine peut être déterminée à l'aide de techniques chimiques et à partir de séquences de gènes	104	Les ribosomes sont les machines de synthèse des protéines	136
La conformation des protéines est déterminée grâce à des techniques physiques sophistiquées	104	Le méthionyl-ARNt ^{Met} reconnaît le codon d'amorçage AUG	137
3.6 La protéomique	106	L'amorçage de la traduction se produit généralement près du codon AUG le plus proche de l'extrémité 5' d'un ARNm	137
La protéomique est l'étude de toutes les protéines ou d'un grand nombre d'entre elles dans un système biologique	106	Au cours de l'allongement de la chaîne, chaque aminoacyl-ARNt entrant passe par trois sites ribosomiaux	140
Les techniques avancées de spectrométrie de masse sont essentielles pour l'analyse protéomique	108	La traduction est terminée par des facteurs de relargage lorsqu'un codon stop est atteint	142
Partie II Génétique et biologie moléculaire		Les polysomes et le recyclage rapide des ribosomes augmentent l'efficacité de la traduction	142
4 Les mécanismes moléculaires élémentaires de la génétique	115	Les protéines de la superfamille des GTPases interviennent dans plusieurs étapes du contrôle de la qualité de la traduction	143
4.1 La structure des acides nucléiques	117	Les mutations non-sens provoquent la terminaison prématurée de la synthèse protéique	143
Un brin d'acide nucléique est un polymère linéaire qui possède une orientation définie	117	4.5 La réplication de l'ADN	145
L'ADN natif est une double hélice formée de brins antiparallèles complémentaires	118	Les ADN polymérases ont besoin d'une amorce pour débiter la réplication	145
Les brins d'ADN peuvent se séparer de manière réversible	120	L'ADN double brin est déroulé et les brins fils sont formés au niveau de la fourche de réplication de l'ADN	145
Les contraintes de torsion dans l'ADN sont relâchées par des enzymes	121	Plusieurs protéines participent à la réplication de l'ADN	147
Les différents types d'ARN présentent des conformations variées en relation avec leurs fonctions	122	La réplication de l'ADN se déroule dans les deux sens à partir de chaque origine	149
4.2 La transcription des gènes codant des protéines et la formation de l'ARNm fonctionnel	124	4.6 La réparation et la recombinaison de l'ADN	151
Un brin matrice d'ADN est transcrit par l'ARN polymérase en une chaîne complémentaire d'ARN	124	Les ADN polymérases introduisent des erreurs de copie mais peuvent les corriger	151
L'organisation des gènes diffère dans l'ADN procaryote et dans l'ADN eucaryote	126	Les lésions chimiques ou dues aux radiations dans l'ADN peuvent créer des mutations	151
Les ARNm précurseurs eucaryotes subissent une maturation pour former des ARNm fonctionnels	128	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	Les ADNc préparés par la transcription inverse d'ARNm cellulaires peuvent être clonés pour produire des banques d'ADNc	186
Deux systèmes utilisent la recombinaison pour réparer les cassures doubles brins dans l'ADN	155	Les banques d'ADN peuvent être criblées par une hybridation avec une sonde oligonucléotidique	188
La recombinaison homologue peut réparer les lésions de l'ADN et créer de la diversité génétique	156	Les banques génomiques de levure peuvent être construites à l'aide de vecteurs navettes et criblées par complémentarité fonctionnelle	188
4.7 Les virus : des parasites du système génétique des cellules	160	L'électrophorèse sur gel permet de séparer l'ADN du vecteur, des fragments clonés	191
La plupart des gammes d'hôtes des virus sont limitées	160	La réaction en chaîne de la polymérase amplifie une séquence spécifique d'ADN à partir d'un mélange complexe	192
Les capsides virales sont des successions régulières d'un ou de quelques types de protéines	160	Les molécules clonées d'ADN sont séquencées rapidement par des méthodes basées sur la PCR	195
Les virus peuvent être clonés et comptés par un dosage des plaques de lyse	160	5.3 L'utilisation de fragments clonés d'ADN pour étudier l'expression des gènes	198
Les cycles de croissance des virus lytiques aboutissent à la mort des cellules hôtes	161	Les techniques d'hybridation permettent de détecter des fragments spécifiques d'ADN et des ARNm	198
L'ADN viral est intégré dans le génome de la cellule hôte lors de certains cycles non lytiques de croissance viraux	164	Les micro-alignements d'ADN peuvent être utilisés pour évaluer simultanément l'expression de nombreux gènes	199
5 Les techniques de la génétique moléculaire	171	L'analyse de groupes de gènes par de multiples expériences d'expression permet d'identifier des gènes co-régulés	200
5.1 L'analyse génétique des mutations pour identifier et étudier les gènes	172	Les systèmes d'expression d' <i>E. coli</i> peuvent produire de grandes quantités de protéines à partir de gènes clonés	201
Les allèles mutants récessifs et dominants ont généralement des effets opposés sur la fonction d'un gène	172	Les vecteurs plasmidiques d'expression peuvent être conçus pour être utilisés dans des cellules animales	203
La ségrégation des mutations dans les expériences de croisements entre lignées pures révèle leur dominance ou leur récessivité	173	5.4 Localiser et identifier des gènes de maladies humaines	206
On peut utiliser des mutations conditionnelles pour étudier des gènes essentiels chez la levure	175	Les maladies monogéniques présentent l'un des trois principaux modes de transmission	206
Les mutations létales récessives chez les diploïdes peuvent être identifiées par endogamie et conservées chez des hétérozygotes	176	Les polymorphismes d'ADN sont utilisés pour la cartographie de liaison génétique des mutations humaines	207
Les tests de complémentarité permettent de déterminer si des mutations récessives différentes se trouvent dans le même gène	177	Les études de liaison génétique permettent de cartographier des gènes de maladies avec une résolution proche de 1 centimorgan	208
Les doubles mutants sont utiles pour déterminer l'ordre dans lequel interviennent les protéines	178	Il faut une analyse plus précise pour localiser un gène de maladie dans un ADN cloné	209
La suppression génétique et la létalité synthétique révèlent l'interaction ou la redondance des protéines	179	De nombreuses maladies héréditaires sont dues à des défauts génétiques multiples	210
Les gènes peuvent être identifiés d'après leur position cartographique sur le chromosome	180	5.5 Inactiver la fonction de gènes spécifiques chez les eucaryotes	212
5.2 Le clonage de l'ADN et la caractérisation	182	On peut remplacer par recombinaison homologue les gènes normaux de levure par des allèles mutants	212
Les enzymes de restriction et les ADN ligases permettent l'insertion de fragments d'ADN dans des vecteurs de clonage	183	La transcription des gènes liés à un promoteur régulé peut être contrôlée expérimentalement	213
Les vecteurs plasmidiques d' <i>E. coli</i> sont adaptés au clonage de fragments isolés d'ADN	184	Des gènes spécifiques peuvent être définitivement inactivés dans la lignée germinale des souris	213
Les banques d'ADNc représentent les séquences de gènes codant des protéines	185	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	Les produits des gènes mitochondriaux ne sont pas exportés	248
L'ARN interférence provoque l'inactivation des gènes en détruisant l'ARNm correspondant	216	Les mitochondries ont évolué à partir d'un seul événement endosymbiotique impliquant une bactérie de type <i>Rickettsia</i>	249
6 Les gènes, la génomique et les chromosomes	223	Le code génétique mitochondrial diffère du code nucléaire standard	249
6.1 La structure des gènes eucaryotes	225	Les mutations dans l'ADN mitochondrial peuvent provoquer plusieurs maladies génétiques chez l'homme	250
La plupart des gènes eucaryotes contiennent des introns et produisent des ARNm codant des protéines uniques	225	Les chloroplastes contiennent de grands ADN codant souvent plus d'une centaine de protéines	251
On trouve des unités de transcription simples et complexes dans les génomes eucaryotes	225	6.5 La génomique : une analyse de la structure et de l'expression des gènes dans des génomes complets	252
Les gènes codant des protéines peuvent être solitaires ou appartenir à une famille de gènes	227	Les séquences stockées suggèrent des fonctions pour les gènes et les protéines nouvellement identifiés	252
Les produits des gènes abondamment utilisés sont codés par de multiples copies de gènes	229	La comparaison de séquences apparentées de différentes espèces fournit des indices sur les relations des protéines au cours de l'évolution	253
Les gènes qui ne codent pas de protéine codent des ARN fonctionnels	230	On peut identifier des gènes dans des séquences d'ADN génomique	253
6.2 L'organisation chromosomique des gènes et de l'ADN non codant	231	Le nombre de gènes codant des protéines dans le génome d'un organisme n'est pas directement lié à sa complexité biologique	254
Les génomes de nombreux organismes contiennent de l'ADN non fonctionnel	231	6.6 L'organisation structurale des chromosomes eucaryotes	256
La plupart des ADN de séquences simples sont concentrés dans des positions chromosomiques spécifiques	232	La chromatine existe sous forme étirée et sous forme condensée	256
La prise d'empreintes d'ADN repose sur des différences de longueur d'ADN de séquence simple	233	Les modifications des queues d'histones contrôlent la condensation de la chromatine et sa fonction	258
L'ADN intercalaire non classifié occupe une partie importante du génome	233	Les protéines non histones servent d'armature aux longues boucles de chromatine	263
6.3 Les éléments transposables (mobiles) d'ADN	234	D'autres protéines non histones régulent la transcription et la réplication	265
Le déplacement des éléments mobiles implique un intermédiaire d'ADN ou d'ARN	235	6.7 La morphologie et les éléments fonctionnels des chromosomes eucaryotes	266
Les transposons d'ADN sont présents chez les procaryotes et les eucaryotes	236	Le nombre, la taille et la forme des chromosomes lors de la métaphase sont spécifiques de chaque espèce	266
Les rétrotransposons à LTR se comportent comme des rétrovirus intracellulaires	238	Au cours de la métaphase, on peut distinguer les chromosomes par leur profil de bandes et leur coloration	267
Les rétrotransposons sans LTR se transposent grâce à un mécanisme différent	240	La coloration des chromosomes et le séquençage de l'ADN révèlent l'évolution des chromosomes	268
D'autres ARN rétrotransposés sont présents dans l'ADN génomique	243	Les chromosomes polytènes interphasiques apparaissent par amplification de l'ADN	269
Les éléments mobiles d'ADN ont significativement influencé l'évolution	243	Trois éléments fonctionnels sont nécessaires à la réplication et à la transmission stable des chromosomes	270
6.4 Les ADN des organites	245	La longueur et la complexité des séquences centromériques sont très variables	271
Les mitochondries contiennent de multiples molécules d'ADNmt	245	L'addition de séquences télomériques par la télomérase empêche le raccourcissement des chromosomes	273
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		

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 <i>lac</i> 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 <i>in vivo</i> 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 macromolécules entrent et sortent du noyau par des complexes du pore nucléaire	365
Les ARN non codants dirigent la répression épigénétique chez les métazoaires	331	Les pré-ARNm présents dans les spliceosomes ne sont pas exportés hors du noyau	367
Les plantes et la levure fissile utilisent la méthylation des histones et de l'ADN dirigée par de courts ARN	333	La protéine Rev du VIH régule le transport des ARNm viraux non épissés	368
7.8 D'autres systèmes eucaryotes de transcription	336	8.4 Les mécanismes cytoplasmiques du contrôle post-transcriptionnel	370
L'amorçage de la transcription par Pol I et Pol III est analogue à l'amorçage par Pol II	336	Les micro-ARN répriment la traduction d'ARNm spécifiques	371
Les ADN mitochondriaux et chloroplastiques sont transcrits par des ARN polymérases spécifiques des organites	338	L'ARN interférence induit la dégradation d'ARNm de séquences parfaitement complémentaires	373
8 Le contrôle post-transcriptionnel des gènes	345	La polyadénylation cytoplasmique permet la traduction de certains ARNm	374
8.1 La maturation des pré-ARNm eucaryotes	348	Les ARNm sont dégradés dans le cytoplasme par plusieurs mécanismes	375
La coiffe en 5' est ajoutée aux ARN naissants peu après l'amorçage de la transcription	348	La synthèse des protéines peut être régulée globalement	376
Un groupe varié de protéines des RNPhn contenant des domaines conservés de liaison à l'ARN s'associe aux pré-ARNm	349	Les protéines séquence-spécifiques de liaison à l'ARN contrôlent la traduction d'ARNm spécifiques	379
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	Des mécanismes de surveillance empêchent la traduction des ARNm dont la maturation est incorrecte	380
Au cours de l'épissage, les ARNsn s'apparient avec le pré-ARNm	352	La localisation des ARNm permet la synthèse des protéines au niveau de régions spécifiques dans le cytoplasme	380
Les spliceosomes, assemblés à partir des RNPsn et d'un pré-ARNm, effectuent l'épissage	353	8.5 La maturation de l'ARNr et de l'ARNt	384
L'allongement des chaînes par l'ARN polymérase II est couplé à la présence de facteurs de maturation de l'ARN	356	Les gènes des pré-ARNr sont similaires chez tous les eucaryotes et jouent le rôle d'organiseurs nucléolaires	384
Les protéines SR contribuent à la définition des exons dans les longs pré-ARNm	356	Les petits ARN nucléolaires participent à la maturation des pré-ARNr	385
Les introns du groupe II doués d'auto-excision ont fourni des preuves de l'évolution des ARNsn	357	Les introns du groupe I doués d'auto-excision furent les premiers exemples découverts d'ARN catalytiques	389
Le clivage en 3' et la polyadénylation des pré-ARNm sont étroitement couplés	358	Les pré-ARNt subissent des modifications importantes dans le noyau	390
Des exonucléases nucléaires dégradent l'ARN excisé des pré-ARNm	359	Les corps nucléaires sont des domaines nucléaires spécialisés fonctionnellement	391
8.2 La régulation de la maturation des pré-ARNm	360	Partie III Structure et fonction de la cellule	
L'épissage alternatif crée des transcrits avec différentes combinaisons d'exons	361	9 Cultiver, visualiser et perturber les cellules	397
Une cascade d'épissages régulés d'ARN contrôle la différenciation sexuelle de la drosophile	361	9.1 Les cellules en culture	398
Les répresseurs et les activateurs de l'épissage contrôlent l'épissage au niveau de sites alternatifs	362	La culture des cellules animales nécessite un milieu riche en nutriments et des surfaces solides particulières	398
L'édition des ARN modifie les séquences des pré-ARNm	364	Les cultures cellulaires primaires et les souches cellulaires ont une durée de vie finie	399
8.3 Le transport de l'ARNm à travers l'enveloppe nucléaire	365	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 <i>in vivo</i>	401	La rupture des cellules permet de libérer leurs organites et leurs autres constituants	427
Les cellules hybrides appelées hybridomes produisent des anticorps monoclonaux abondants	402	La centrifugation permet de séparer de nombreux types d'organites	427
9.2 La microscopie photonique : explorer la structure des cellules et visualiser les protéines dans les cellules	404	Les anticorps spécifiques des organites sont utiles pour préparer des organites hautement purifiés	429
La résolution du microscope photonique est voisine de 0,2 µm	404	La protéomique révèle la composition en protéines des organites	430
La microscopie à contraste de phase et la microscopie à contraste interférentiel différentiel permettent d'observer des cellules vivantes non marquées	405	9.5 La perturbation de fonctions cellulaires spécifiques	430
Les échantillons utilisés en microscopie doivent souvent être fixés, coupés et marqués pour rendre visibles des détails subcellulaires	408	Les substances chimiques sont couramment utilisées en biologie cellulaire	430
La microscopie par fluorescence permet de localiser et de quantifier des molécules spécifiques dans des cellules vivantes	408	Les criblages chimiques permettent d'identifier de nouveaux médicaments spécifiques	430
La détermination des concentrations intracellulaires de Ca^{2+} et de H^+ à l'aide de colorants fluorescents sensibles aux ions	409	Les petits ARN interférents (ARNsi) peuvent supprimer l'expression de protéines spécifiques	432
La microscopie par immunofluorescence permet de détecter des protéines spécifiques dans des cellules fixées	409	Les criblages génétiques utilisant l'ARNsi chez le nématode <i>C. elegans</i>	434
Le marquage par des protéines fluorescentes permet de visualiser des protéines spécifiques dans les cellules vivantes	411	EXPÉRIENCE CLASSIQUE 9.1 La séparation des organites	441
La microscopie confocale et la microscopie à déconvolution fournissent des images fines d'objets fluorescents en trois dimensions	411	10 La structure des biomembranes	443
La microscopie TIRF fournit une imagerie exceptionnelle dans un plan focal	415	10.1 La bicouche lipidique : composition et organisation structurale	445
La microscopie FRAP révèle la dynamique des composants cellulaires	415	Les phospholipides forment spontanément des bicouches	445
Le FRET mesure les distances entre des chromophores	416	Les bicouches phospholipidiques forment un compartiment clos entourant un espace aqueux interne	446
La microscopie de super-résolution permet de localiser les protéines avec une précision de l'ordre du nanomètre	418	Les biomembranes contiennent trois classes principales de lipides	448
9.3 La microscopie électronique : une imagerie à haute résolution	419	La plupart des lipides et de nombreuses protéines peuvent se déplacer latéralement dans les biomembranes	450
Des molécules ou des structures isolées peuvent être observées après un marquage négatif ou un ombrage métallique	419	La composition lipidique influence les propriétés physiques des membranes	452
Les cellules et les tissus sont sectionnés en coupes fines pour être observés par microscopie électronique	420	La composition lipidique est différente dans les feuillettes exoplasmique et cytosolique	453
La microscopie immunoélectronique permet de localiser les protéines au niveau ultrastructural	421	Le cholestérol et les sphingolipides se regroupent avec des protéines spécifiques dans des microdomaines membranaires	454
La microscopie cryoélectronique permet de visualiser des spécimens sans les fixer ni les marquer	421	Les cellules stockent les lipides en excès dans des gouttelettes lipidiques	454
La microscopie électronique à balayage de spécimens recouverts de métal révèle les caractéristiques de surface	423	10.2 Les protéines membranaires : structure et fonctions élémentaires	455
9.4 L'isolement et la caractérisation des organites cellulaires	424	Les protéines interagissent de trois façons avec les membranes	456
Les organites de la cellule eucaryote	424	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 covalamment ancrent certaines protéines aux membranes	460

Tous les glycolipides et protéines transmembranaires sont orientés de manière asymétrique dans la bicouche	461	Il existe quatre grandes classes de pompes mues par l'ATP	483
Les motifs de liaison aux lipides aident à diriger les protéines périphériques vers la membrane	462	Les pompes à ions mues par l'ATP créent et maintiennent des gradients ioniques à travers les membranes cellulaires	485
Les protéines peuvent être extraites des membranes par des détergents ou des solutions salines hautement concentrées	462	Le relâchement musculaire dépend d'ATPases à Ca^{2+} qui pompent les ions Ca^{2+} du cytosol vers le réticulum sarcoplasmique	486
10.3 Les phospholipides, les sphingolipides et le cholestérol : synthèse et déplacement intracellulaire	464	Le mécanisme d'action de la pompe à Ca^{2+} est connu en détail	486
Les acides gras sont assemblés à partir d'éléments de construction de deux carbones de long par plusieurs enzymes importantes	465	La calmoduline régule les pompes de la membrane plasmique qui contrôlent les concentrations cytosoliques de Ca^{2+}	487
Les petites protéines cytosoliques facilitent les déplacements des acides gras	465	L'ATPase à Na^+/K^+ maintient les concentrations intracellulaires de Na^+ et de K^+ dans les cellules animales	489
Les acides gras sont incorporés dans des phospholipides essentiellement sur la membrane du RE	465	Les ATPases à H^+ de classe V maintiennent l'acidité des lysosomes et des vacuoles	490
Les flippases déplacent les phospholipides d'un feuillet membranaire vers le feuillet opposé	467	Les protéines ABC exportent une large gamme de substances chimiques et de toxines hors de la cellule	491
Le cholestérol est synthétisé par des enzymes dans le cytosol et la membrane du RE	467	Certaines protéines ABC font basculer les phospholipides et d'autres substrats liposolubles d'un feuillet membranaire à l'autre	492
Le cholestérol et les phospholipides sont transportés d'un organite à l'autre par plusieurs mécanismes	468	Le régulateur transmembranaire ABC de la mucoviscidose (CFTR) est un canal à chlorure et non une pompe	494
11 Le transport des ions et des petites molécules à travers les membranes	473	11.4 Les canaux de fuite et le potentiel membranaire de repos	495
11.1 Une vue d'ensemble du transport transmembranaire	474	Le déplacement sélectif des ions crée un gradient électrique transmembranaire	495
Seuls les gaz et quelques petites molécules non chargées traversent les membranes par diffusion passive	474	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
Trois classes principales de protéines membranaires transportent les molécules et les ions à travers les biomembranes	475	Les canaux ioniques sont sélectifs pour certains ions grâce à un « filtre sélectif » moléculaire	497
11.2 Le transport facilité de l'eau et du glucose	477	La technique de patch-clamp permet de mesurer le déplacement des ions à travers des canaux individuels	499
Le transport par uniport est plus rapide et plus spécifique que la diffusion passive	477	Les canaux ioniques supposés peuvent être caractérisés grâce à la combinaison des techniques d'expression dans un ovocyte et de patch-clamp	501
Le faible K_m de l'uniporteur GLUT1 lui permet de transporter du glucose dans la plupart des cellules de mammifères	478	11.5 Le co-transport par des symporteurs et des antiporteurs	502
Le génome humain code une famille de protéines GLUT transportant des sucres	479	L'entrée de Na^+ dans les cellules de mammifères est favorisée thermodynamiquement	502
Les transporteurs protéiques peuvent être étudiés à l'aide de membranes artificielles et de cellules recombinantes	480	Les symporteurs à Na^+ permettent aux cellules animales d'importer des acides aminés et du glucose contre des gradients de concentration élevés	502
La pression osmotique entraîne le passage de l'eau à travers les membranes	480	Les symporteurs bactériens à $\text{Na}^+/\text{acide aminé}$ révèlent le fonctionnement du symport	504
Les aquaporines augmentent la perméabilité des membranes cellulaires à l'eau	481	Un antiporteur à Na^+ couplé à Ca^{2+} régule la force de contraction du muscle cardiaque	504
11.3 Les pompes mues par l'ATP et l'environnement ionique intracellulaire	483	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 stoechiométrie 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	La topologie d'une protéine membranaire peut souvent être déduite de sa séquence	592
Le flux linéaire d'électrons à travers les photosystèmes végétaux PSII et PSI produit une force proton-motrice, de l'O ₂ et du NADPH	561	13.3 Modifications des protéines, repliement et contrôle de qualité dans le RE	594
Un complexe producteur d'oxygène est situé sur la surface luminale du centre réactionnel de PSII	562	Un oligosaccharide préformé lié à N est ajouté à de nombreuses protéines dans le RE rugueux	595
De multiples mécanismes protègent les cellules contre les lésions dues à des espèces réactives d'oxygène au cours du transport photoélectronique	563	Des chaînes latérales oligosaccharidiques peuvent faciliter le repliement et la stabilité des glycoprotéines	596
Le flux cyclique d'électrons à travers PSI crée une force proton-motrice mais pas de NADPH ni d'O ₂	564	Les liaisons disulfure se forment et sont réarrangées par des protéines dans la lumière du RE	596
Les activités relatives des photosystèmes I et II sont régulées	565	Les chaperons et autres protéines du RE facilitent le repliement et l'assemblage des protéines	598
12.7 Le métabolisme du CO₂ au cours de la photosynthèse	567	Des protéines mal repliées dans le RE induisent l'expression de catalyseurs de repliement protéique	599
La rubisco fixe le CO ₂ dans le stroma des chloroplastes	567	Les protéines non assemblées ou mal repliées dans le RE sont souvent transportées dans le cytosol pour y être dégradées	600
La synthèse de saccharose à l'aide du CO ₂ fixé se termine dans le cytosol	567	13.4 Adressage des protéines aux mitochondries et chloroplastes	601
La lumière et la rubisco activase stimulent la fixation de CO ₂	569	Des séquences signal N-terminales amphipathiques dirigent des protéines vers la matrice mitochondriale	603
La photorespiration est en compétition avec la fixation du carbone et est réduite dans les plantes qui utilisent la voie en C ₄	569	L'importation d'une protéine mitochondriale requiert des récepteurs sur la membrane externe et des translocons dans les deux membranes	603
13 Transfert des protéines dans les membranes et les organites	577	Des expériences au moyen de protéines chimériques ont révélé des modalités importantes de l'importation mitochondriale	605
13.1 Adressage des protéines vers et à travers la membrane du RE	579	Trois apports d'énergie sont nécessaires à l'importation des protéines dans les mitochondries	606
Des expériences de <i>pulse chase</i> avec des membranes purifiées du RE ont démontré que des protéines sécrétées traversent la membrane du RE	579	Des signaux et voies multiples adressent des protéines dans les sous-compartiments mitochondriaux	606
Une séquence signal N-terminale et hydrophobe adresse les protéines sécrétoires naissantes au RE	580	L'adressage des protéines du stroma des chloroplastes est semblable à l'importation des protéines de la matrice mitochondriale	610
La translocation cotraductionnelle requiert deux protéines hydrolysant le GTP	582	Les protéines sont adressées aux thylacoïdes par des mécanismes apparentés à la translocation à travers la membrane cytoplasmique des bactéries	610
Le passage à travers le translocon de polypeptides en croissance est entraîné par la traduction	583	13.5 Adressage des protéines aux peroxysomes	612
L'hydrolyse de l'ATP fournit l'énergie nécessaire à la translocation post-traductionnelle de certaines protéines sécrétoires chez la levure	584	Un récepteur cytosolique adresse les protéines avec une séquence SKL C-terminale à la matrice du peroxysome	612
13.2 Insertion des protéines membranaires dans le RE	587	Les protéines de la membrane et de la matrice des peroxysomes sont incorporées par des voies différentes	613
Plusieurs classes topologiques de protéines membranaires sont synthétisées sur le RE	587	13.6 Transport dans et hors du noyau	615
Des séquences internes stop-transfert et signal-ancrage déterminent la topologie des protéines à un seul passage	588	De grandes et petites molécules entrent et sortent du noyau par les complexes des pores nucléaires	615
Les protéines à passages multiples contiennent plusieurs séquences topogènes	591	Des récepteurs de transport nucléaire accompagnent, dans le noyau, des protéines contenant un signal de localisation nucléaire	617
Une ancre phospholipidique attache certaines protéines de surface cellulaire à la membrane	592		

Un deuxième type de récepteur de transport nucléaire accompagne, dans le noyau, des protéines contenant un signal d'exportation nucléaire	619	L'agrégation protéique dans le <i>trans</i> -Golgi peut intervenir dans l'adressage des protéines vers des vésicules à sécrétion régulée	651
La plupart des ARNm sont exportés du noyau par un mécanisme indépendant de Ran	619	Certaines protéines sont clivées après leur sortie du <i>trans</i> -Golgi	651
14 Trafic vésiculaire, sécrétion et endocytose 627		Diverses voies adressent les protéines membranaires à la région apicale ou basolatérale des cellules polarisées	
14.1 Techniques d'étude de la voie sécrétoire 629		14.5 Endocytose dépendant de récepteur 654	
Le transport d'une protéine par la voie sécrétoire peut être quantifié dans des cellules vivantes	629	Des cellules captent des lipides du sang sous la forme de complexes lipoprotéiques bien délimités	656
Des mutants de levure ont permis l'identification des phases principales du transport vésiculaire et des composants impliqués	632	Des récepteurs pour les lipoprotéines de basse densité et d'autres ligands contiennent des signaux d'adressage qui les destinent à l'endocytose	657
Des systèmes acellulaires permettent l'analyse de chacune des étapes du transport vésiculaire	633	Le pH acide des endosomes tardifs cause la dissociation de la plupart des complexes récepteur-ligand	658
14.2 Mécanismes moléculaires du bourgeonnement et de la fusion des vésicules 634		La voie endocytaire livre du fer aux cellules sans dissociation du complexe récepteur-transferrine dans les endosomes	659
L'assemblage d'un manteau protéique déclenche la formation de la vésicule et la sélection de la cargaison moléculaire	634	14.6 Diriger des protéines membranaires et des composants du cytosol dans les lysosomes 661	
Une série conservée de protéines commutatrices GTPasiques contrôle l'assemblage des différents manteaux vésiculaires	635	Des endosomes multivésiculaires séparent les protéines membranaires destinées à la membrane lysosomiale des protéines destinées à la dégradation lysosomiale	661
Des séquences d'adressage dans les protéines de la cargaison établissent des contacts spécifiques avec les protéines du manteau	636	Les rétrovirus bourgeonnent de la membrane plasmique par un processus similaire à la formation des endosomes multivésiculaires	663
Les GTPases Rab contrôlent l'amarrage des vésicules aux membranes cibles	638	La voie autophagique livre des protéines cytosoliques ou des organites entiers aux lysosomes	664
Des paires de protéines SNARE assurent la fusion des vésicules avec les membranes cibles	639	EXPÉRIENCE CLASSIQUE 14.1 Suivre une protéine hors de la cellule 671	
La dissociation des complexes SNARE après la fusion membranaire est assurée par l'hydrolyse de l'ATP	639	15 Transduction des signaux et récepteurs couplés aux protéines G 673	
14.3 Phases précoces de la voie sécrétoire 640		15.1 Transduction du signal : du signal extracellulaire à la réponse cellulaire 675	
Des vésicules COPII assurent le transport du RE vers le Golgi	640	Les molécules de signalisation peuvent agir localement ou à distance	675
Des vésicules COPI assurent le transport rétrograde dans le Golgi et du Golgi vers le RE	642	La liaison de molécules de signalisation active des récepteurs sur des cellules cibles	676
Le transport antérograde à travers le Golgi se fait par maturation cisternale	643	Des protéine kinases et phosphatases interviennent dans pratiquement toutes les voies de signalisation	677
14.4 Phases tardives de la voie sécrétoire 646		Des protéines liant le GTP sont fréquemment impliquées dans la transduction des signaux marche/arrêt	678
Les vésicules couvertes de clathrine et/ou de protéines adaptatrices assurent le transport à partir du <i>trans</i> -Golgi	646	Les « seconds messagers » intracellulaires transmettent et amplifient les signaux de nombreux récepteurs	679
La dynamine est requise pour la fermeture et la libération des vésicules de clathrine	647	15.2 Étude des récepteurs de la surface cellulaire et des protéines de transduction du signal 681	
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		

La constante de dissociation est une mesure de l'affinité d'un récepteur pour son ligand	681	L'activation de la protéine kinase A par l'AMPc produit des réponses variées dans différents types de cellules	702
Des tests de liaison servent à la détection des récepteurs et à la détermination de leur affinité et spécificité pour les ligands	682	Le signal est amplifié dans la voie AMPc-protéine kinase A	703
Une réponse cellulaire maximale à une molécule de signalisation ne nécessite généralement pas l'activation de tous les récepteurs	683	CREB lie l'AMPc et la protéine kinase A à l'activation de la transcription génique	703
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 protéines d'ancrage localisent les effets de l'AMPc dans des régions particulières de la cellule	704
Des récepteurs peuvent être purifiés par des techniques d'affinité	685	Plusieurs mécanismes régulent à la baisse la signalisation de la voie RCPG/AMPc/PKA	705
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	15.6 Récepteurs couplés aux protéines G qui déclenchent des augmentations du Ca^{2+} cytosolique	707
Tous les récepteurs couplés aux protéines G partagent la même structure de base	687	La phospholipase C activée génère deux seconds messagers importants dérivés du phosphatidylinositol, un lipide de la membrane	708
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	Le complexe Ca^{2+} -calmoduline intervient dans de nombreuses réponses cellulaires à des signaux externes	711
Différentes protéines G sont activées par différents RCPG et à leur tour régulent différentes protéines effectrices	691	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
15.4 Récepteurs couplés à des protéines G qui régulent des canaux ioniques	693	EXPÉRIENCE CLASSIQUE 15.1 Découverte de la transduction d'un signal – La stimulation de la synthèse de l'AMPc par le GTP	719
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	16 Voies de signalisation qui contrôlent l'expression génique	721
L'activation de la rhodopsine par la lumière conduit à la fermeture des canaux cationiques dépendant du GMPc	695	16.1 Récepteurs qui activent des protéine tyrosine kinases	723
Une amplification du signal rend la voie de transduction du signal de la rhodopsine extrêmement sensible	696	De nombreux facteurs qui régulent la division cellulaire et le métabolisme sont des ligands pour les récepteurs tyrosine kinase	723
Une terminaison rapide de la voie de transduction du signal de la rhodopsine est essentielle pour une vision aiguë	696	L'interaction avec son ligand provoque la dimérisation d'un RTK et entraîne l'activation de sa kinase intrinsèque	724
Les bâtonnets s'adaptent aux différents niveaux de lumière ambiante par le trafic intracellulaire d'arrestine et de transducine	698	Des récepteurs homo- et hétéro-oligomériques de facteurs de croissance épidermique lient des membres de la superfamille des facteurs de croissance épidermique	726
15.5 Récepteurs couplés aux protéines G qui activent ou inhibent une adénylate cyclase	699	Des cytokines influencent le développement de plusieurs types de cellules	728
Une adénylate cyclase est stimulée et inhibée par différents complexes récepteur-ligand	699	La liaison d'une cytokine active une protéine tyrosine kinase, JAK, étroitement associée au récepteur	728
Des études de structure ont établi comment $\text{G}_{\alpha s}$ -GTP lie et active l'adénylate cyclase	700	Les résidus de phosphotyrosine sont des surfaces de liaison pour de multiples protéines avec des domaines conservés	730
L'AMPc active une protéine kinase A par libération de sous-unités inhibitrices	701	Les domaines SH2 en action : les JAK kinases activent les facteurs de transcription STAT	730
Le métabolisme du glycogène est régulé par l'activation hormonale de la protéine kinase A	701	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	La dégradation d'une protéine inhibitrice active le facteur de transcription NF- κ B	757
Des études génétiques ont identifié, chez la drosophile, des protéines essentielles pour la transduction du signal dans la voie des Ras/MAP kinases	735	Des chaînes de polyubiquitine servent d'échafaudages liant des récepteurs à des protéines en aval dans la voie de NF- κ B	759
Les récepteurs à activité de tyrosine kinase et les JAK kinases sont liés à Ras par des protéines adaptatrices	737	16.6 Voies de signalisation contrôlées par clivage protéique : Notch/Delta, SREBP	760
La liaison de Sos pour inactiver Ras cause un changement de conformation qui déclenche le remplacement du GTP par du GDP	738	En liant Delta, le récepteur Notch est clivé et libère un composant à activité de facteur de transcription	760
Des signaux passent de Ras activée à une cascade de protéine kinases aboutissant à la MAP kinase	738	Des métalloprotéases matricielles catalysent le clivage de nombreuses protéines de signalisation à la surface cellulaire	761
La phosphorylation de la MAP kinase entraîne un changement de conformation qui amplifie son activité catalytique et favorise la dimérisation de la kinase	740	Un clivage inapproprié du précurseur de la protéine amyloïde peut conduire à la maladie d'Alzheimer	762
La MAP kinase régule l'activité de nombreux facteurs de transcription contrôlant des gènes de réponse précoce	741	Une protéolyse intramembranaire régulée de SREBP libère un facteur de transcription qui intervient dans le maintien des niveaux de phospholipides et de cholestérol	762
Des récepteurs couplés aux protéines G transmettent des signaux à la MAP kinase dans les voies de conjugaison de la levure	742	16.7 Intégration des réactions cellulaires aux multiples voies de signalisation	765
Des protéines échafaudage séparent les multiples voies des MAP-kinases dans les cellules eucaryotes	744	Insuline et le glucagon agissent ensemble pour maintenir une glycémie stable	765
16.3 Voies de signalisation des phospho-inositides	745	Plusieurs voies de transduction des signaux interagissent pour réguler la différenciation des adipocytes par PPAR γ , le maître régulateur transcriptionnel	767
La phospholipase C $_y$ est activée par certains RTK et récepteurs de cytokines	745	17 Organisation cellulaire et mouvement I : microfilaments	773
Le rapprochement de la PI-3 kinase des récepteurs stimulés par leur ligand conduit à la synthèse de trois phosphatidylinositols phosphorylés	745	17.1 Structures des microfilaments et de l'actine	776
L'accumulation de PI 3-phosphates dans la membrane plasmique conduit à l'activation de plusieurs kinases	746	L'actine est ancienne, abondante et hautement conservée	776
La protéine kinase B activée induit de nombreuses réponses cellulaires	747	Les monomères d'actine G s'assemblent pour former de longs polymères hélicoïdaux d'actine F	777
La voie PI-3 kinase est régulée négativement par la phosphatase PTEN	747	L'actine F a une polarité fonctionnelle et structurelle	778
16.4 Récepteurs à activité de sérine kinases qui activent Smad	748	17.2 Dynamique des filaments d'actine	779
Trois récepteurs protéiques distincts participent à la liaison du TGF- β et activent la transduction du signal	748	In vitro, l'actine polymérise en trois étapes	779
Les récepteurs du TGF- β , après leur activation, phosphorylent les facteurs de transcription Smad	749	Les filaments d'actine croissent plus vite à l'extrémité (+) qu'à l'extrémité (-)	779
Des boucles de rétroaction négative régulent la signalisation TGF- β /Smad	751	L'effet tapis roulant des filaments d'actine est accéléré par la profiline et la cofiline	782
16.5 Voies de signalisation contrôlées par ubiquitinylation : Wnt, Hedgehog et NF-κB	752	La thymosine- β 4 fournit un réservoir d'actine pour la polymérisation	782
La signalisation Wnt déclenche la libération d'un facteur de transcription à partir d'un complexe protéique cytosolique	752	Des coiffes protéiques bloquent l'assemblage et le démontage des extrémités des filaments d'actine	783
La signalisation Hedgehog lève l'inhibition de gènes cibles	753	17.3 Mécanismes d'assemblage des filaments d'actine	784
La signalisation Hedgehog chez les vertébrés implique des cils primaires	755	Les formines assemblent des filaments non ramifiés	784

Le complexe Arp2/3 amorce l'assemblage des filaments ramifiés	785	La migration cellulaire est dirigée par des molécules chimiotactiques	813
Des mouvements intracellulaires puisent l'énergie nécessaire dans la polymérisation de l'actine	787	Des gradients chimiotactiques modifient les taux de phosphoinositides entre l'avant et l'arrière d'une cellule	814
Des microfilaments interviennent dans l'endocytose	788	EXPÉRIENCE CLASSIQUE 17.1 La contraction musculaire	819
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	18 Organisation cellulaire et mouvement II : microtubules et filaments intermédiaires	821
Des protéines d'interconnexion organisent les filaments d'actine en faisceaux ou réseaux	790	18.1 Structure et organisation des microtubules	822
Des protéines adaptatrices attachent les filaments d'actine aux membranes	791	Les parois des microtubules sont des structures polarisées construites à partir de dimères de tubuline $\alpha\beta$	822
17.5 Myosines : protéines motrices basées sur l'actine	793	Les microtubules sont assemblés à partir des MTOC pour générer diverses organisations	824
Dans les myosines, les domaines appelés tête, cou et queue exercent des fonctions distinctes	794	18.2 Dynamique des microtubules	827
Les myosines constituent une vaste famille de protéines motrices mécano-chimiques	796	Des microtubules individuels montrent une instabilité dynamique	827
Des changements de conformation dans la tête des myosines couplent l'hydrolyse de l'ATP au mouvement	797	Un assemblage localisé et le mécanisme « recherche et capture » contribuent à organiser les microtubules	829
Les têtes de myosine progressent le long des filaments d'actine à pas successifs	799	Les médicaments qui affectent la polymérisation de la tubuline sont utiles expérimentalement ainsi que dans le traitement de maladies	829
La myosine V progresse « main après main » le long d'un filament d'actine	799	18.3 Régulation de la structure et de la dynamique des microtubules	830
17.6 Déplacements assurés par la myosine	801	Les microtubules sont stabilisés par des protéines se liant à leur côté	830
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	Les protéines +TIP régulent les propriétés et fonctions de l'extrémité (+) des microtubules	831
Le muscle squelettique est structuré par des protéines de stabilisation et d'échafaudage	802	D'autres protéines de liaison aux extrémités régulent le démontage des microtubules	831
La contraction du muscle squelettique est régulée par le Ca^{2+} et des protéines liant l'actine	802	18.4 Kinésines et dynéines : protéines motrices basées sur les microtubules	833
L'actine et la myosine II forment des faisceaux contractiles dans des cellules non musculaires	804	Des organites dans les axones sont transportés le long de microtubules dans les deux sens	833
Des mécanismes dépendant de myosine régulent la contraction des cellules musculaires lisses et non musculaires	804	La kinésine-1 assure le transport antérograde des vésicules le long des axones vers l'extrémité (+) des microtubules	834
Les vésicules liées à la myosine-V sont transportées le long des filaments d'actine	805	Les kinésines font partie d'une vaste famille de protéines exerçant diverses fonctions	836
17.7 Migration cellulaire : mécanisme, signalisation et chimiotactisme	808	La kinésine-1 est un moteur très processif	837
La migration cellulaire coordonne la génération de force avec l'adhérence cellulaire et le recyclage membranaire	808	Les dynéines motrices transportent des organites vers l'extrémité (-) des microtubules	837
Les petites protéines liant le GTP, Cdc42, Rac et Rho contrôlent l'organisation de l'actine	810	Les kinésines et les dynéines coopèrent dans les transports d'organites dans toute la cellule	841
La migration cellulaire implique la régulation coordonnée de Cdc42, de Rac et de Rho	812	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 cytokinèse 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 lames 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 865
- Microfilaments et microtubules coopèrent dans le transport des mélanosomes 865
- Cdc42 coordonne des microtubules et des microfilaments au cours de la migration cellulaire 866
- La progression des cônes de croissance neuronaux est coordonnée par des microfilaments et des microtubules 866

19 Le cycle cellulaire chez les eucaryotes 873

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

875

- Le cycle cellulaire est une série ordonnée d'événements aboutissant à la réplication cellulaire 875
- Des kinases dépendant des cyclines contrôlent le cycle cellulaire eucaryote 876
- Plusieurs principes fondamentaux régissent le cycle cellulaire 876

19.2 Organismes expérimentaux et méthodes d'étude du cycle cellulaire 877

- Les levures bourgeonnantes et fissipares sont des modèles expérimentaux particulièrement utiles pour l'analyse génétique du cycle cellulaire 877
- Les ovocytes et des embryons précoces de crapaud facilitent la caractérisation biochimique des mécanismes à la base du cycle cellulaire 878
- Les mouches du vinaigre révèlent l'interaction entre développement et cycle cellulaire 880
- L'étude des cellules en culture tissulaire a montré comment leur cycle est régulé chez les mammifères 881
- Les chercheurs utilisent divers outils pour l'étude du cycle cellulaire 881

19.3 Régulation de l'activité CDK

883

- Les kinases dépendant des cyclines sont de petites protéines kinases qui nécessitent une cycline comme sous-unité régulatrice de leur activité 884
- Les cyclines déterminent l'activité des CDK 885
- Les taux de cyclines sont principalement régulés par dégradation protéique 887
- Les CDK sont régulées par phosphorylation activatrice et inhibitrice 888
- Des inhibiteurs de CDK contrôlent l'activité des complexes cycline-CDK 888
- Des allèles spéciaux de CDK ont conduit à la découverte des fonctions CDK 889

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

890

La division cellulaire est engagée irréversiblement à un point du cycle cellulaire appelé START	890	Plusieurs caractéristiques importantes distinguent la méiose de la mitose	915
Le facteur de transcription E2F et son régulateur Rb contrôle la transition G ₁ -S chez les métazoaires	891	La recombinaison et une sous-unité de cohésine spécifique de la méiose sont nécessaires pour la ségrégation chromosomique spécialisée en méiose I	915
Des signaux extracellulaires contrôlent le déclenchement du cycle cellulaire	892	La co-orientation des kinétochores frères est essentielle pour la ségrégation chromosomique en méiose I	918
La dégradation d'un inhibiteur de CDK de phase S déclenche la réplication de l'ADN	892	La réplication de l'ADN est inhibée entre les deux divisions méiotiques	918
La réplication à chaque origine est initiée une fois, et une seule fois, pendant le cycle cellulaire	894	EXPÉRIENCE CLASSIQUE 19.1 Des invertébrés marins ont conduit à la découverte des cyclines	923
Les brins d'ADN dupliqués sont liés lors de la réplication	896		
19.5 Entrée en mitose	897	Partie IV Croissance et développement cellulaire	
L'activation précipitée des CDK mitotiques déclenche la mitose	897		
Les CDK mitotiques favorisent la dislocation de l'enveloppe nucléaire	898	20 L'intégration cellulaire dans des tissus	925
Les CDK mitotiques induisent la formation du fuseau mitotique	899		
La condensation des chromosomes facilite leur ségrégation	901	20.1 Adhérence entre cellules ainsi qu'entre cellule et matrice : un aperçu	927
19.6 Achèvement de la mitose : la ségrégation des chromosomes et la sortie de mitose	903	Des molécules d'adhérence cellulaire se lient l'une à l'autre et à des protéines intracellulaires	927
Le clivage des cohésines assuré par la séparase déclenche la ségrégation des chromosomes	903	La matrice extracellulaire participe à l'adhérence, à la signalisation et à d'autres fonctions	929
l'APC/C active la séparase par ubiquitinylation de la sécurine	903	L'évolution de molécules d'adhérence à multiples facettes a rendu possible le développement de divers tissus animaux	932
L'inactivation des CDK mitotiques déclenche la sortie de mitose	904		
La cytokinèse crée deux cellules filles	905	20.2 Jonctions entre cellules ainsi qu'entre cellules et matrice extracellulaire (MEC) et leurs molécules d'adhérence	933
19.7 Mécanismes de surveillance dans la régulation du cycle cellulaire	906	Les cellules épithéliales ont des surfaces distinctes : apicale, latérale et basale	933
Les points de contrôle établissent des contraintes et évitent les erreurs dans le cycle cellulaire	907	Trois types de jonctions assurent de nombreuses interactions entre cellules et entre cellules et MEC	934
Le point de contrôle de la croissance veille à ce que les cellules n'entrent en cycle que si la biosynthèse des macromolécules a été suffisante	907	Des cadhérines contribuent aux liaisons intercellulaires dans les jonctions adhérentes et dans les desmosomes	935
Des altérations de l'ADN qui compromettent sa fonction induisent un blocage du cycle cellulaire	908	Les intégrines assurent les adhérences entre cellules et MEC, notamment dans les hémidesmosomes des cellules épithéliales	939
Le point de contrôle de l'assemblage du fuseau empêche la ségrégation des chromosomes tant que ceux-ci ne sont pas correctement attachés au fuseau mitotique	910	Les jonctions serrées isolent les cavités du corps et restreignent la diffusion des constituants membranaires	940
Le point de contrôle de la position du fuseau veille à ce que le noyau soit partagé de manière égale entre les deux cellules filles	912	Les jonctions communicantes composées de connexines permettent aux petites molécules de passer directement entre cellules adjacentes	943
19.8 Méiose : un type spécial de division cellulaire	913	20.3 Matrice extracellulaire I : lame basale	945
Des signaux extracellulaires et intracellulaires régulent l'entrée en méiose	913	La lame basale constitue les fondations des feuilletts 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 feuillet est un composant structurel essentiel de la lame basale	947
Le perlécane, 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 remodelent 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	979
Le clivage de l'embryon des mammifères conduit aux premiers événements de différenciation	979
La masse cellulaire interne est à l'origine des cellules souches embryonnaires (ES)	981
De multiples facteurs contrôlent la pluripotence des cellules ES	983
Le clonage des animaux montre qu'une différenciation peut être inversée	984
Des cellules somatiques peuvent générer des cellules souches pluripotentes induites (iPS)	984

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	986
Des cellules souches propres à différents tissus occupent des niches aptes à leur fonction	986
Les cellules souches de la lignée germinale produisent des spermatozoïdes et des ovocytes	987
Des cellules souches intestinales génèrent continuellement toutes les cellules de la muqueuse	988
Des cellules souches neurales forment des cellules nerveuses et gliales dans le système nerveux central	991
Des cellules souches hématopoïétiques forment toutes les cellules sanguines	993
Les méristèmes sont des niches pour les cellules souches végétales	995

21.3 Mécanismes de polarité cellulaire et division cellulaire asymétrique 997

Polarisation cellulaire et asymétrie avant la division cellulaire suivent une hiérarchie commune	998
Un trafic membranaire polarisé permet à la levure de se développer de manière asymétrique lors de la reproduction sexuée	998
Les protéines cellulaires Par dirigent l'asymétrie dans l'embryon de nématode	998
Les protéines Par et d'autres complexes de polarité sont impliqués dans la polarité des cellules épithéliales	1001
La voie de polarité planaire des cellules oriente les cellules dans un épithélium	1002
Les protéines PAR sont également impliquées dans la division cellulaire asymétrique des cellules souches	1004

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'un 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	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	1086
Des limites mécaniques et chimiques forment une première couche de défense contre les pathogènes	1062	La voie du CMH de classe I présente des antigènes cytosoliques	1087
L'immunité innée constitue une deuxième ligne de défense lorsque les barrières mécaniques et chimiques ont été franchies	1062	La voie du CMH de classe II présente des antigènes passant par la voie endocytaire	1089
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	23.5 Lymphocytes T, récepteurs des lymphocytes T et développement des lymphocytes T	1092
Les immunoglobulines ont une structure conservée composée de chaînes lourdes et légères	1068	La structure du récepteur des cellules T ressemble à la portion F(ab) d'une immunoglobuline	1093
Les immunoglobulines se répartissent en plusieurs isotypes, chacun exerçant des fonctions différentes	1068	Les gènes du TCR et ceux des immunoglobulines sont réarrangés de manière similaire	1093
Chaque cellule B produit une immunoglobuline unique, distribuée de manière clonale	1069	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	1095
Une boucle composée de deux feuillets β stabilisés par un pont disulfure caractérise les domaines d'immunoglobulines	1071	Des signaux transmis par des récepteurs spécifiques d'antigène déclenchent la prolifération et la différenciation des lymphocytes T et B	1095
La région constante d'une immunoglobuline détermine ses propriétés fonctionnelles	1072	Les cellules T capables de reconnaître des molécules du CMH se développent en passant par un processus de sélection positive et négative	1097
		Les cellules T requièrent deux types de signaux pour être complètement activées	1098
23.3 Génération de la diversité des anticorps et développement des lymphocytes B	1073	Les cellules T cytotoxiques portent le corécepteur CD8 et sont spécialisées dans l'induction de la mort cellulaire	1099
Un gène de chaîne légère fonctionnel nécessite un assemblage de segments géniques V et J	1074	Les cellules T produisent diverses cytokines qui transmettent des signaux à d'autres cellules immunitaires	1099
Le réarrangement du locus de chaîne lourde implique les segments géniques V, D et J	1075	Les lymphocytes T CD4 sont classés en trois grandes catégories en fonction de leur production de cytokines et de marqueurs de surface	1100
L'hypermutation somatique permet la génération et la sélection d'anticorps avec des affinités améliorées	1077	Les leucocytes se déplacent en réponse à des signaux chimiotactiques fournis par des chimiokines	1101
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	23.6 Collaboration des cellules du système immunitaire dans la réponse adaptative	1102
Les cellules B peuvent commuter l'isotype d'immunoglobuline qu'elles produisent	1080	Les récepteurs de type Toll détectent divers motifs macromoléculaires dérivés d'un pathogène	1102
23.4 CMH et présentation antigénique	1081	L'engagement des récepteurs de type Toll conduit à l'activation des cellules présentatrices d'antigène	1104
Le CMH détermine la capacité de deux individus non apparentés de la même espèce d'accepter ou rejeter des greffes	1081	La production d'anticorps de haute affinité nécessite une collaboration entre cellules B et T	1104
L'activité tueuse des cellules T cytotoxiques est spécifique d'un antigène et restreinte au CMH	1082	Les vaccins induisent une immunité protectrice contre divers pathogènes	1105
Les cellules T avec différentes propriétés fonctionnelles sont guidées par deux classes distinctes de molécules du CMH	1082	EXPÉRIENCE CLASSIQUE 23.1 Deux gènes ne deviennent plus qu'un : réarrangement somatique des gènes d'immunoglobulines	1111
Les molécules du CMH lient des antigènes peptidiques et interagissent avec le récepteur des cellules T	1084		

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 vaisseaux 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 G₁ 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