

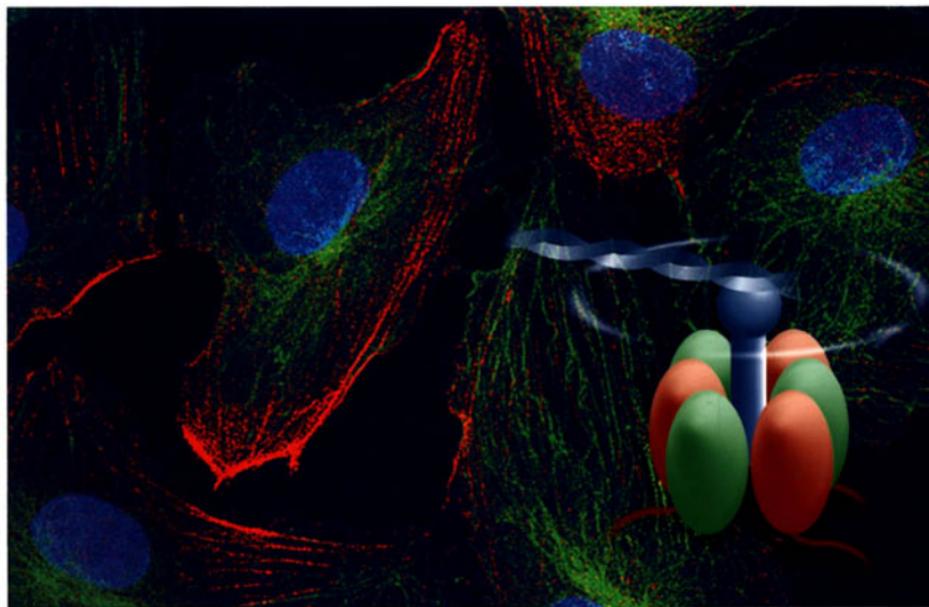


# ÉLÉMENTS DE BIOLOGIE

À L'USAGE D'AUTRES DISCIPLINES

DE LA STRUCTURE AUX FONCTIONS

■ Sous la direction de  
**Philippe TRACQUI et Jacques DEMONGEOT**





ÉLÉMENTS DE BIOLOGIE  
À L'USAGE D'AUTRES DISCIPLINES

DE LA STRUCTURE AUX FONCTIONS

## *Grenoble Sciences*

Grenoble Sciences poursuit un triple objectif :

- réaliser des ouvrages correspondant à un projet clairement défini, sans contrainte de mode ou de programme,
- garantir les qualités scientifique et pédagogique des ouvrages retenus,
- proposer des ouvrages à un prix accessible au public le plus large possible.

Chaque projet est sélectionné au niveau de Grenoble Sciences avec le concours de referees anonymes. Puis les auteurs travaillent pendant une année (en moyenne) avec les membres d'un comité de lecture interactif, dont les noms apparaissent au début de l'ouvrage. Celui-ci est ensuite publié chez l'éditeur le plus adapté.

(Contact : Tél. : (33)4 76 51 46 95 - E-mail : Grenoble.Sciences@ujf-grenoble.fr)

Deux collections existent chez EDP Sciences :

- la *Collection Grenoble Sciences*, connue pour son originalité de projets et sa qualité
- *Grenoble Sciences - Rencontres Scientifiques*, collection présentant des thèmes de recherche d'actualité, traités par des scientifiques de premier plan issus de disciplines différentes.

### *Directeur scientifique de Grenoble Sciences*

Jean BORNAREL, Professeur à l'Université Joseph Fourier, Grenoble 1

### *Comité de lecture pour "Éléments de biologie"*

- ◆ Georgia BARLOVATZ-MEIMON, Professeur à l'Université de Paris 12
- ◆ Antoine DELON, Professeur à l'Université Joseph Fourier de Grenoble
- ◆ Michel THELLIER, Professeur à l'Université de Rouen
- ◆ Paulette VIGNAIS, Directeur de recherche au CEA de Grenoble
- ◆ Pierre VIGNAIS, Professeur à l'Université Joseph Fourier de Grenoble

Grenoble Sciences reçoit le soutien  
du **Ministère de la Jeunesse, de l'Éducation nationale et de la Recherche**,  
de la **Région Rhône-Alpes**, du **Conseil général de l'Isère**  
et de la **Ville de Grenoble**.

Illustration de couverture : Alice GIRAUD

d'après un schéma de Gérard KLEIN (figure 9, chapitre I) et une photo d'Alain DUPERRAY  
(Cytosquelette d'une cellule endothéliale prise en microscopie de fluorescence :  
les noyaux sont colorés en bleu, les filaments d'actine en rouge et les microtubules en vert).

ISBN 2-86883-587-2

© EDP Sciences, 2003

**ÉLÉMENTS DE BIOLOGIE  
À L'USAGE D'AUTRES DISCIPLINES**

**DE LA STRUCTURE AUX FONCTIONS**

Sous la direction de

**Philippe TRACQUI et Jacques DEMONGEOT**



17, avenue du Hoggar  
Parc d'Activité de Courtabœuf, BP 112  
91944 Les Ulis Cedex A, France

# ***Ouvrages Grenoble Sciences édités par EDP Sciences***

## ***Collection Grenoble Sciences***

Chimie. Le minimum à savoir (*J. Le Coarer*) - Electrochimie des solides (*C. Déportes et al.*) - Thermodynamique chimique (*M. Oturan & M. Robert*) - Chimie organo-métallique (*D. Astruc*)

Introduction à la mécanique statistique (*E. Belorizky & W. Gorecki*) - Mécanique statistique. Exercices et problèmes corrigés (*E. Belorizky & W. Gorecki*) - La symétrie en mathématiques, physique et chimie (*J. Sivardière*) - La cavitation. Mécanismes physiques et aspects industriels (*J.P. Franc et al.*) - La turbulence (*M. Lesieur*) - Magnétisme : I Fondements, II Matériaux et applications (*sous la direction d'E. du Trémolet de Lacheisserie*) - Du Soleil à la Terre. Aéronomie et météorologie de l'espace (*J. Liliensten & P.L. Blelly*) - Sous les feux du Soleil. Vers une météorologie de l'espace (*J. Liliensten & J. Bornarel*) - Mécanique. De la formulation lagrangienne au chaos hamiltonien (*C. Gignoux & B. Silvestre-Brac*) - La mécanique quantique. Problèmes résolus, Tomes 1 et 2 (*V.M. Galitsky, B.M. Karnakov & V.I. Kogan*) - Analyse statistique des données expérimentales (*K. Protassov*)

Exercices corrigés d'analyse, Tomes 1 et 2 (*D. Alibert*) - Introduction aux variétés différentielles (*J. Lafontaine*) - Analyse numérique et équations différentielles (*J.P. Demailly*) - Mathématiques pour les sciences de la vie, de la nature et de la santé (*F. & J.P. Bertrandias*) - Approximation hilbertienne. Splines, ondelettes, fractales (*M. Attéia & J. Gaches*) - Mathématiques pour l'étudiant scientifique, Tomes 1 et 2 (*Ph.J. Haug*)

Bactéries et environnement. Adaptations physiologiques (*J. Pelmont*) - Enzymes. Catalyseurs du monde vivant (*J. Pelmont*) - La plongée sous-marine à l'air. L'adaptation de l'organisme et ses limites (*Ph. Foster*) - L'ergomotricité. Le corps, le travail et la santé (*M. Gendrier*) - Endocrinologie et communications cellulaires (*S. Idelman & J. Verdeti*)

L'Asie, source de sciences et de techniques (*M. Soutif*) - La biologie, des origines à nos jours (*P. Vignais*) - Naissance de la physique. De la Sicile à la Chine (*M. Soutif*)

Minimum Competence in Scientific English (*J. Upjohn, S. Blattes & V. Jans*) - Listening Comprehension for Scientific English (*J. Upjohn*) - Speaking Skills in Scientific English (*J. Upjohn, M.H. Fries & D. Amadis*)

## ***Grenoble Sciences - Rencontres Scientifiques***

Radiopharmaceutiques. Chimie des radiotraceurs et applications biologiques (*sous la direction de M. Comet & M. Vidal*) - Turbulence et déterminisme (*sous la direction de M. Lesieur*) - Méthodes et techniques de la chimie organique (*sous la direction de D. Astruc*)

## LES AUTEURS

**Philippe TRACQUI**, chargé de recherche au CNRS, est responsable de l'équipe *Dynamique Cellulaire (DynaCell)* dans le laboratoire TIMC-IMAG, UMR du CNRS. Il a participé à la mise en place de différents enseignements pluri-disciplinaires, en particulier à l'université Joseph Fourier de Grenoble. Ses recherches expérimentales et théoriques actuelles concernent des processus morphogénétiques associés aux interactions mécaniques cellules-matrice extracellulaire. Il est lauréat 2001 du prix GRAMMATICAKIS-NEUMAN de l'Académie des sciences pour ses travaux en mathématiques appliquées à la biologie.

**Jacques DEMONGEOT**, professeur à la faculté de médecine, est responsable du département d'*Information médicale* au CHU de Grenoble, membre de l'Institut universitaire de France et directeur, à l'UJF, de l'école doctorale *Ingénierie pour le vivant*. Il dirige une UMR du CNRS, le laboratoire TIMC-IMAG (*Techniques de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition*), rattaché à l'Institut d'Informatique et de Mathématiques Appliquées de Grenoble. Ses travaux de recherche actuels portent, entre autres, sur les propriétés de réseaux de gènes, les points de fragilité chromosomiques et le contrôle de la gastrulation.

**Gérard KLEIN** est directeur de recherche au CNRS. Il s'intéresse aux processus de différenciation et de développement chez l'amibe sociale *Dictyostelium discoideum* pour décrypter les mécanismes ancestraux de la mort cellulaire programmée.

**Michel SATRE**, directeur de recherche au CNRS, est responsable d'une unité mixte de recherche CEA - CNRS et université Joseph Fourier de Grenoble. Ses travaux de recherche actuels portent sur l'endocytose et l'adhérence cellulaire en utilisant les atouts génétiques et biochimiques d'un organisme modèle, l'amibe sociale *Dictyostelium discoideum*.

**Olivier COHEN** est professeur en informatique médicale à la faculté de médecine et médecin généticien au CHU de Grenoble. Il est le créateur et le responsable de la plate-forme HC Forum, dédiée au recueil des données de patients atteints de maladies génétiques.

**Didier GRUNWALD** est chercheur au CEA, spécialiste en cytométrie de flux, en particulier dans ses applications concernant le cycle cellulaire et la cytogénétique. Il est responsable de la plate-forme d'imagerie cellulaire dans le département DRDC (*Réponse et Dynamique Cellulaires*) du CEA de Grenoble.

**Xavier RONOT** est directeur d'études à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes. Il consacre sa recherche depuis de nombreuses années à l'analyse de la prolifération cellulaire au moyen de marqueurs fluorescents vitaux associés aux méthodes de cytométrie.

**Pierre-Simon JOUK** est professeur de génétique à la faculté de médecine et médecin généticien au CHU de Grenoble. Son domaine de recherche et d'activité clinique est essentiellement celui des malformations et des pathologies du développement.

**Alain DUPERRAY** est directeur de recherche à l'INSERM. Ses recherches portent sur les mécanismes moléculaires impliqués lors du passage des globules blancs (inflammation) et des cellules cancéreuses (dissémination des métastases) à travers la paroi vasculaire.

**Marie Madeleine GIRAUD GUILLE** est biologiste, directrice d'études à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes. Elle dirige l'équipe *Matériaux du vivant* du laboratoire de *Chimie de la matière condensée* à l'université Pierre & Marie Curie de Paris. Ses thèmes de recherche portent sur les tissus squelettiques, les analogues biologiques des cristaux liquides et les substituts tissulaires.

**Jean-Pierre MAZAT**, professeur à l'université de Bordeaux 2, est responsable du laboratoire *Physiologie mitochondriale*, qui développe des approches théoriques et expérimentales pour comprendre le rôle des mitochondries dans la bioénergétique cellulaire normale et pathologique.

**Alain BARDOU** est directeur de recherche à l'INSERM de Rennes. Spécialiste de l'électrophysiologie cardiaque, il a participé, dès la fin des années 1960, au développement du premier service hospitalier de réanimation et de stimulation cardiaque en Europe. On lui doit un important travail de recherche clinique, expérimental et également théorique sur la fibrillation ventriculaire.

**Patrick MOUCHET** est maître de conférence et praticien hospitalier à la faculté de médecine de Grenoble. Il s'intéresse essentiellement au traitement de l'information dans le système nerveux, principalement par le biais des relations structure-fonction, à partir d'études neuro-anatomiques et de la modélisation des neurones des ganglions de la base chez le primate.

Avec la collaboration de

**James TABONY**, chercheur au CEA de Grenoble, spécialiste reconnu pour ses travaux de recherche sur l'organisation des microtubules et l'action des champs externes sur la mise en place du cytosquelette.

**Nicolas GLADE**, post-doctorant au CEA de Grenoble, est l'auteur d'une dizaine d'articles récents, expérimentaux et théoriques, sur le rôle de la gravité dans l'organisation du cytosquelette.

## AVANT-PROPOS

Dans un texte sur l'interdisciplinarité<sup>1</sup>, Edgar MORIN affirmait : ... la « révolution biologique » des années 1950 est née d'empiétements, de contacts, de transferts entre disciplines aux marges de la physique, de la chimie, et de la biologie. Ce sont des physiciens comme SCHRÖDINGER qui ont projeté sur l'organisme biologique les problèmes de l'organisation physique. Puis des chercheurs marginaux ont essayé de déceler l'organisation du patrimoine génétique à partir des propriétés chimiques de l'ADN. On peut dire que la biologie moléculaire est née de concubinages « illégitimes ». Elle n'avait aucun statut disciplinaire dans les années 1950 et n'en a acquis un en France qu'après les prix NOBEL de MONOD, JACOB et LWOFF<sup>2</sup>. Cette biologie moléculaire s'est alors autonomisée, puis elle a eu à son tour tendance à se clore, voire même à devenir impérialiste, mais ceci, comme diraient CHANGEUX et KIPLING, est une autre histoire.

De fait, l'accélération de l'accumulation massive des données en biologie, la limite réductionniste atteinte par le séquençage des génomes et la remontée génome-transcriptome-protéome engagée aujourd'hui montrent que la biologie seule ne viendra pas à bout de la complexité du vivant. Le décroisement des disciplines, l'émergence de thématiques et de champs disciplinaires nouveaux sont des nécessités clairement reconnues aujourd'hui, en particulier par les grands organismes de recherches nationaux.

Comment alors assurer le dialogue entre biologistes, mathématiciens, physiciens, informaticiens... ? Comment passer de la pluridisciplinarité, rencontre autour d'un thème commun entre enseignants et chercheurs de disciplines distinctes, mais où chacun conserve la spécificité de ses concepts et méthodes, à l'interdisciplinarité, qui suppose un dialogue et l'échange de connaissances, de concepts et de méthodes entre deux ou plusieurs disciplines ?

Le but de cet ouvrage est de contribuer au développement de l'interdisciplinarité en proposant au lecteur non-biologiste un ensemble limité mais pertinent des connaissances nécessaires pour comprendre les fondements et les enjeux actuels des recherches en biologie animale et en médecine.

L'originalité de ce livre se situe à plusieurs niveaux. C'est d'abord un ouvrage collectif, rédigé par des auteurs biologistes, médecins, mais aussi mathématiciens,

---

1. E. MORIN - Sur l'interdisciplinarité. *Bulletin Interactif du Centre International de Recherches et Etudes transdisciplinaires* 2 (Juin 1994).

2. en 1965.

ayant une pratique concrète de l'interdisciplinarité dans leurs activités de recherche et d'enseignement. D'autre part, la présentation sélective des thèmes traités dans cet ouvrage est proposée dans une perspective intégrative de la biologie animale, qui part de la structure de la cellule pour amener le lecteur à découvrir l'organisation dynamique de quelques grandes fonctions physiologiques comme les fonctions cardiaques et neuronales. Enfin, notre souci a été de mettre en avant aussi souvent que possible, dans les chapitres mais surtout par le biais d'annexes spécifiques, un éclairage et un prolongement des connaissances qui puisse renvoyer le lecteur physicien ou mathématicien à un savoir et à des questions familières dans sa discipline d'origine.

Ainsi, le chapitre VII *La cinétique enzymatique et le contrôle des flux* apparaîtra comme le plus mathématique, tandis que le chapitre VI *Matrices extracellulaires* sera plus familier au physicien à travers les analogies proposées avec les cristaux liquides. Il en est de même pour les phénomènes de propagation d'onde et de conductivité électrique présentés dans les derniers chapitres non seulement d'un point de vue fondamental (chapitre VIII *Éléments d'électrophysiologie*), mais également dans des contextes physiologiques (chapitre X *Éléments de neurophysiologie*) et pathologiques (chapitre IX *Éléments de physiologie et de physiopathologie cardiaques*).

Nous avons proposé une hiérarchisation des connaissances qui se veut attractive, en partant de la structure de la cellule (chapitre I *Compartimentation cellulaire*) et de son matériel héréditaire (chapitre II *Éléments de génétique moléculaire*) pour aller vers une dynamique cellulaire qui s'exprime dans le temps (chapitre III *Croissance et multiplication cellulaire*) et dans l'espace (chapitre IV *Morphogènes et champs morphogénétiques*), afin de mettre en œuvre un ensemble d'interactions et de voies de signalisation (chapitre V *Molécules d'adhérence et signalisation cellulaire*) qui s'expriment au sein d'un milieu extracellulaire organisé (chapitre VI *Matrices extracellulaires*) pour définir la forme et la fonction d'un tissu ou d'un organe. Une trame commune a été définie pour chaque chapitre, qui commence par une mise en perspective historique du sujet et se termine par des développements plus récents ou la présentation d'axes de recherche.

Les limites *a priori* de ce type d'ouvrage, qui touche à la fois la biologie moléculaire, la biologie cellulaire et la physiologie, sont évidentes : il existe différents livres traitant en détail les différents aspects évoqués ici, dont le fameux *Biologie moléculaire de la cellule*, dont les rééditions successives (la quatrième cette année !) jalonnent le parcours des étudiants et chercheurs biologistes. Le pari qui est fait ici est de proposer au non-spécialiste une approche plus synthétique et plus systémique le conduisant à une première familiarisation avec les « acteurs » biologiques à l'œuvre, les moyens d'étude et la terminologie utilisée. Ces connaissances permettront ensuite au lecteur une immersion plus facile dans la lecture d'ouvrages ou d'articles scientifiques spécialisés, dont certains sont indiqués en complément dans la bibliographie de chaque chapitre.

Nous espérons que le lecteur mathématicien, physicien, informaticien..., qu'il soit étudiant en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> cycle, enseignant ou chercheur, trouvera dans ce livre de quoi asseoir et nourrir ses discussions avec les biologistes. Nous espérons aussi que cet ouvrage pourra lui permettre d'identifier plus précisément des domaines de recherche et d'application où les compétences acquises dans sa formation d'origine pourront être utilisées avec profit dans ses collaborations actuelles ou futures avec des biologistes et des médecins. Certaines parties de l'ouvrage, qui renvoient à des domaines de connaissance plus spécialisés et récents, pourront également compléter les connaissances d'un lecteur biologiste.

Réalisé dans le prolongement d'une école de biologie théorique soutenue par la formation permanente du CNRS et par la Société Francophone de Biologie Théorique<sup>3</sup>, nous espérons que cet ouvrage constituera un outil pédagogique apprécié par les étudiants, enseignants et chercheurs qui s'engagent aujourd'hui dans des travaux interdisciplinaires en biologie.

Nous tenons également à remercier nos collègues du comité de lecture pour leurs remarques et propositions très constructives.

Philippe TRACQUI et Jacques DEMONGEOT

---

3. <http://www.necker.fr/sfbt/>

*Cette page est laissée intentionnellement en blanc.*

# SOMMAIRE

<b>I</b>	<b>COMPARTIMENTATION CELLULAIRE</b>	13
	<i>Gérard KLEIN - Michel SATRE</i>	
<b>II</b>	<b>ELÉMENTS DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE : LE MATÉRIEL HÉRÉDITAIRE</b>	31
	<i>Olivier COHEN - Jacques DEMONGEOT</i>	
	<i>Annexe II-1 - Jacques DEMONGEOT</i>	
	L'expérience princeps de MILLER et l'ARN archétypal	
	<i>Annexe II-2 - Jacques DEMONGEOT</i>	
	Notion de réseau de régulation génétique	
<b>III</b>	<b>CROISSANCE ET MULTIPLICATION CELLULAIRE</b>	73
	<i>Didier GRUNWALD - Xavier RONOT</i>	
<b>IV</b>	<b>MORPHOGÈNES ET CHAMPS MORPHOGÉNÉTIQUES</b>	93
	<i>Pierre-Simon JOUK</i>	
	<i>Annexe IV - Philippe TRACQUI</i>	
	Information positionnelle, gradient morphogénétique et modèles de réaction-diffusion	
<b>V</b>	<b>MOLÉCULES D'ADHÉRENCE ET SIGNALISATION CELLULAIRE</b>	125
	<i>Alain DUPERRAY</i>	
	<i>Annexe V-1 - James TABONY - Nicolas GLADE</i>	
	Auto-organisation biologique et structures hors-équilibre : l'exemple des microtubules	
	<i>Annexe V-2 - Philippe TRACQUI</i> - Caractérisation des forces de traction cellulaires	
	<i>Annexe V-3 - Alain DUPERRAY</i> - Les moteurs moléculaires	
<b>VI</b>	<b>MATRICES EXTRACELLULAIRES</b>	
	<b>ANALOGUES BIOLOGIQUES DE CRISTAUX LIQUIDES</b>	157
	<i>Marie Madeleine GIRAUD GUILLE</i>	
<b>VII</b>	<b>CINÉTIQUE ENZYMATIQUE ET CONTRÔLE DES FLUX</b>	175
	<i>Jean-Pierre MAZAT</i>	
	<i>Annexe VII - Jean-Pierre MAZAT</i>	
	Principales linéarisations de l'équation de MICHAELIS-HENRI	
<b>VIII</b>	<b>ELÉMENTS D'ÉLECTROPHYSIOLOGIE</b>	207
	<i>Alain BARDOU</i>	
<b>IX</b>	<b>ELÉMENTS DE PHYSIOLOGIE ET DE PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUES</b>	227
	<i>Alain BARDOU</i>	
	<i>Annexe IX - Alain BARDOU</i>	
	Simulation d'ondes de propagation et fibrillation ventriculaire	
<b>X</b>	<b>ELÉMENTS DE NEUROPHYSIOLOGIE</b>	253
	<i>Patrick MOUCHET</i>	
	<i>Annexe X - Patrick MOUCHET</i>	
	Rôle fonctionnel de la connectivité et des coordinations neuronales dans un système sensoriel : exemple du premier relais des voies olfactives	
<b>GLOSSAIRE</b>		291
	Les mots figurant dans le glossaire sont indiqués en gras dans le texte	
<b>INDEX</b>		313

*Cette page est laissée intentionnellement en blanc.*

# Chapitre I

## COMPARTIMENTATION CELLULAIRE

Gérard KLEIN - Michel SATRE

Depuis la formulation de la théorie cellulaire, habituellement attribuée au botaniste Matthias Jakob SCHLEIDEN et au zoologiste Theodor SCHWANN (1839), il est reconnu que **la cellule est l'unité de base du monde vivant**. C'est l'entité structurée la plus simple qui a les fonctions caractéristiques de la vie et les travaux de recherche dans les différents domaines de la biologie ont mis en évidence les principes généraux d'organisation et de fonctionnement des cellules <sup>1</sup>.

Les organismes vivants se classent en deux catégories selon la complexité de l'agencement de leur matériel génétique : les **eucaryotes**, dont les cellules ont un noyau, et les **procaryotes**, dont les cellules n'en possèdent pas. Malgré leur extrême variété de taille ou de forme, tous les êtres vivants, de la **bactérie** à la baleine, sont apparentés dans leur composition chimique, leur plan et leurs fonctions. Comme l'a souligné le biologiste André LWOFF <sup>2</sup> : *...quand le monde vivant est considéré au niveau cellulaire, on découvre l'unité* [LWOFF, 1969].

**Les eucaryotes** vont de micro-organismes simples, comme les amibes ou les levures, jusqu'aux êtres les plus complexes, plantes ou animaux. Les eucaryotes partagent un grand nombre de caractéristiques fondamentales et les découvertes faites pour une espèce donnée s'appliquent le plus souvent directement à beaucoup d'autres. Les eucaryotes multicellulaires sont composés de différentes sortes de cellules spécialisées qui dépendent alors les unes des autres pour survivre au sein d'un organisme. Cette dépendance est relative car la plupart des cellules possèdent tout ce qui est indispensable pour vivre et se multiplier, sous une forme isolée et complètement séparée de leur organisme d'origine, si elles sont mises dans un environnement qui procure les nutriments, hormones et facteurs de croissance appropriés. Ainsi, la compréhension du fonctionnement normal ou pathologique des organismes complexes passe par l'analyse du fonctionnement de la cellule unitaire.

---

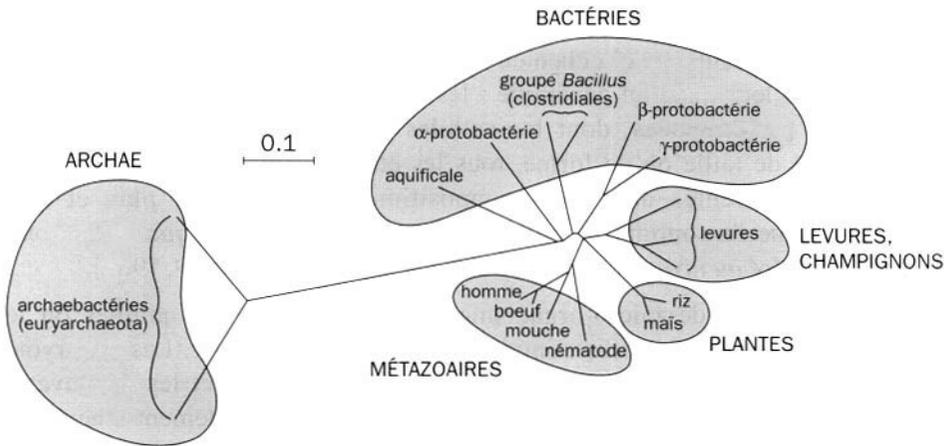
1. Les bases historiques de la biologie sont présentées dans l'ouvrage de Pierre VIGNAIS *La biologie des origines à nos jours. Une histoire des idées et des hommes*, 478 p., EDP Sciences (2001).

2. André WOLFF a reçu le prix NOBEL de Médecine en 1965, conjointement avec François JACOB et Jacques MONOD. Leurs découvertes ont jeté les bases de la biologie moléculaire.

En pratique, l'utilisation des cultures de cellules a d'ores et déjà permis de réduire l'emploi des animaux pour des recherches fondamentales en toxicologie ou physiologie. En médecine, la thérapie cellulaire est en phase de développement. Les cellules « souches » embryonnaires ou adultes qui sont capables de spécialisation et de prolifération laissent entrevoir des possibilités de remplacement de tissus et même d'organes malades ou endommagés [THOMSON *et al.*, 1998].

**Les procaryotes, ou bactéries** dans l'acception courante, se divisent en deux groupes séparés : les eubactéries et les archae (archaebactéries). Ces dernières vivent dans des environnements hostiles pour l'homme : absence d'oxygène (méthanogènes), forte concentration en sels (halophiles), températures élevées pouvant dépasser 100°C (thermophiles) et pH très acide (acidophiles). Les bactéries pathogènes qui nous entourent sont des eubactéries.

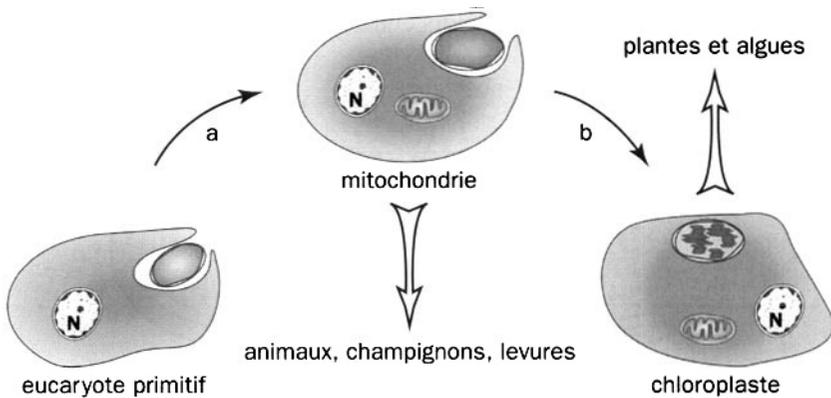
Portée par l'accumulation des données des séquençages génomiques et les progrès de la bio-informatique, l'étude de l'évolution est actuellement un sujet de premier plan et les résultats des analyses phylogénétiques montrent les parentés entre organismes et donnent des éclairages nouveaux sur les processus biologiques (figure 1).



**Figure 1 - Phylogénie des organismes vivants :  
l'exemple de la sous-unité catalytique de l'ATPase de type F1-Fo**

Cet arbre phylogénétique regroupe une sélection de 18 espèces. Elles ont été classées selon les similitudes dans les séquences de la sous-unité catalytique de l'ATPase de type F1-Fo, une **protéine** qui catalyse réversiblement la synthèse ou l'hydrolyse de l'ATP (voir § 2.3.1) et dont la fonction bioénergétique est bien conservée dans tous les organismes. Une séparation nette est apparente entre les animaux pluricellulaires ou métazoaires (mammifères, insectes, nématodes), les plantes, les levures puis les bactéries et les archae (archaebactéries). La distance des branches entre deux entrées correspond directement à leur éloignement évolutif. La barre d'échelle des distances correspond au nombre moyen de substitution d'acide aminé par position de séquence. Il est possible de combiner les données provenant de la comparaison des séquences de plusieurs protéines et de l'ARN ribosomique. Pour une discussion détaillée, voir [DOOLITTLE, 2000].

La vie est apparue sur la terre voilà 3,5 à 4 milliards d'années, d'abord dans les océans puis les continents ont été colonisés par des micro-organismes dont l'empilement en couches a formé un sol organique. Un scénario, qui s'appuie beaucoup sur les données de la biologie moléculaire, fait dériver toutes les cellules actuelles de communautés ancestrales d'entités primitives qui, progressivement, ont donné naissance aux organismes contemporains. Il y a 2 milliards d'années, les eucaryotes étaient déjà présents et, selon l'hypothèse endosymbiotique [LANG *et al.*, 1999], ils ont acquis les ancêtres des mitochondries et plastes actuels par la séquestration de bactéries qui sont ensuite devenues résidentes chez l'hôte (figure 2).



**Figure 2 - Hypothèse endosymbiotique**

Les mitochondries se sont formées après qu'une cellule eucaryote nucléée ancestrale ait englobé par phagocytose des bactéries qui ont pu persister dans le cytoplasme (a). Elles ont perdu leur autonomie en transférant la majeure partie de leur patrimoine génétique vers le noyau de l'hôte. Cette cellule eucaryote, possédant alors des mitochondries, va donner naissance aux animaux, champignons et levures. Ultérieurement, un mécanisme similaire mettant en jeu une **cyanobactérie** (b) a permis l'acquisition des chloroplastes et l'émergence de la lignée ancêtre des plantes et algues actuelles.

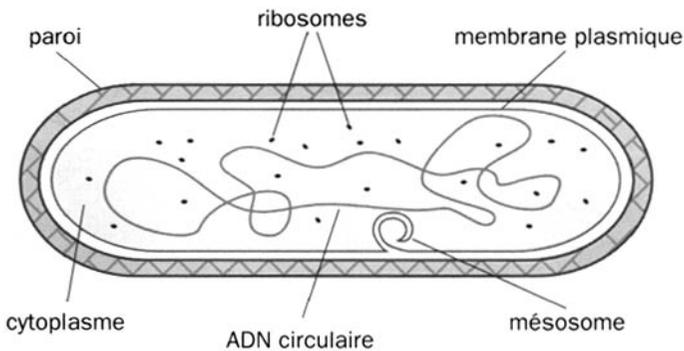
Ce chapitre va présenter les grandes lignes de l'organisation des cellules pro- et eucaryotes. L'exemple des mitochondries et des lysosomes a été choisi pour intégrer la compartimentation eucaryote dans la physiologie cellulaire.

## ***1. ORGANISATION DES PROCARYOTES***

Par leur croissance rapide, leur grande adaptabilité, la facilité de leur analyse génétique et leur relative simplicité, les **bactéries** sont un matériel de choix pour l'étude de la cellule, de ses fonctions physiologiques et de leurs régulations. C'est dans les années 1930 que les travaux des physiologistes et des biochimistes vont unir la biologie des procaryotes à celle des autres organismes. Au cours de la décennie 1990, la microbiologie cellulaire s'est imposée comme une discipline de base de la biologie moderne [COSSART *et al.*, 2000].

Les bactéries ont le plus souvent une petite taille (longueur moyenne de 0,5 à 1,5  $\mu\text{m}$ ). Elles sont divisées en deux classes en fonction de leur réponse à une méthode de coloration développée empiriquement par le microbiologiste danois Christian GRAM en 1884 : les bactéries Gram-positives sont de couleur violette et les bactéries Gram-négatives sont roses.

Les bactéries Gram-positives, comme les streptocoques, *Listeria* ou pneumocoques, ont deux barrières : la paroi et la membrane plasmique (figure 3). Les organismes Gram-négatifs, comme le colibacille *Escherichia coli* ou la bactérie gastrique *Helicobacter pylori*, ont en plus une membrane externe phospholipidique qui est perméable à la plupart des petites molécules de taille inférieure à 5 000 daltons (Da). La paroi se situe alors entre les deux membranes.



**Figure 3 - Schéma de l'organisation d'une bactérie Gram-positif**

La bactérie est entourée par une paroi externe et par une membrane phospholipidique (**membrane plasmique**) qui peut se replier pour donner des mésosomes. Le **cytoplasme** contient l'**ADN** et il est riche en **ribosomes** qui participent à la synthèse des protéines.

La paroi est une structure polymérique constituée principalement par des sucres et des acides aminés liés de façon covalente pour former un assemblage de peptidoglycanes (complexes de protéines et d'oligosaccharides). La pénicilline, découverte par Alexander FLEMING, est un antibiotique qui tue les bactéries en inhibant la synthèse de leurs parois d'où son action curative dans certaines maladies infectieuses. La pression osmotique intracellulaire étant supérieure à celle du milieu, les bactéries traitées, dont les parois fragilisées ne résistent plus à la différence de pression, vont gonfler par entrée d'eau et éclater.

La **membrane plasmique** bactérienne constitue la vraie frontière avec le milieu extérieur. Formée d'une **bicouche phospholipidique**, elle est relativement perméable aux composés hydrophobes, aux gaz et à l'eau. Par contre, elle est imperméable à la plupart des composés que la cellule doit échanger avec son environnement : ions ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ...), sucres ou acides aminés. La membrane plasmique bactérienne contient des protéines de transport et de passage transmembranaire, qui permettent à tous les composés indispensables d'entrer ou de sortir de la bactérie. Le modèle classique d'organisation des lipides et des

protéines dans la membrane biologique est de type « mosaïque fluide » [SINGER & NICOLSON, 1972] et des protéines intégrales sont insérées dans la bicouche phospholipidique ou associées de manière périphérique (interactions protéine-protéine, ancrages spécifiques...). La bicouche phospholipidique est plus qu'un solvant à deux dimensions et elle module souvent la fonction des protéines membranaires ou périphériques.

L'**ADN circulaire** des bactéries est rassemblé dans le cytoplasme qui contient également de nombreux **ribosomes**, la machinerie de synthèse protéique. Les ribosomes catalysent une réaction chimique simple qui est de former des liaisons amide. Leur tâche cruciale est de choisir sans erreur les acides aminés qui s'ajoutent à la chaîne polypeptidique naissante en lisant les codons successifs sur l'**ARN messenger**. Le ribosome bactérien est constitué par 3 molécules d'ARN et plus de 50 protéines. Il s'organise en deux sous-unités (voir chapitre II, § 7). L'ARN de la grosse sous-unité a une fonction catalytique<sup>3</sup> : c'est un ribozyme [CECH, 2000].

Les maladies infectieuses provoquées par les bactéries restent une cause majeure de morbidité et de mortalité. Le problème est aggravé par divers facteurs comme la résistance de plus en plus fréquente à un éventail d'antibiotiques, l'émergence de nouveaux pathogènes ou le retour des pathogènes anciens, ainsi que par le manque de thérapeutiques innovantes et efficaces. Les séquences complètes de plus de 30 **génomés** bactériens sont connues à ce jour et plusieurs centaines seront disponibles dans les prochaines années. Ceci va donner de meilleures possibilités pour comprendre les éléments moléculaires de la virulence microbienne et développer rationnellement de nouvelles classes d'antibiotiques.

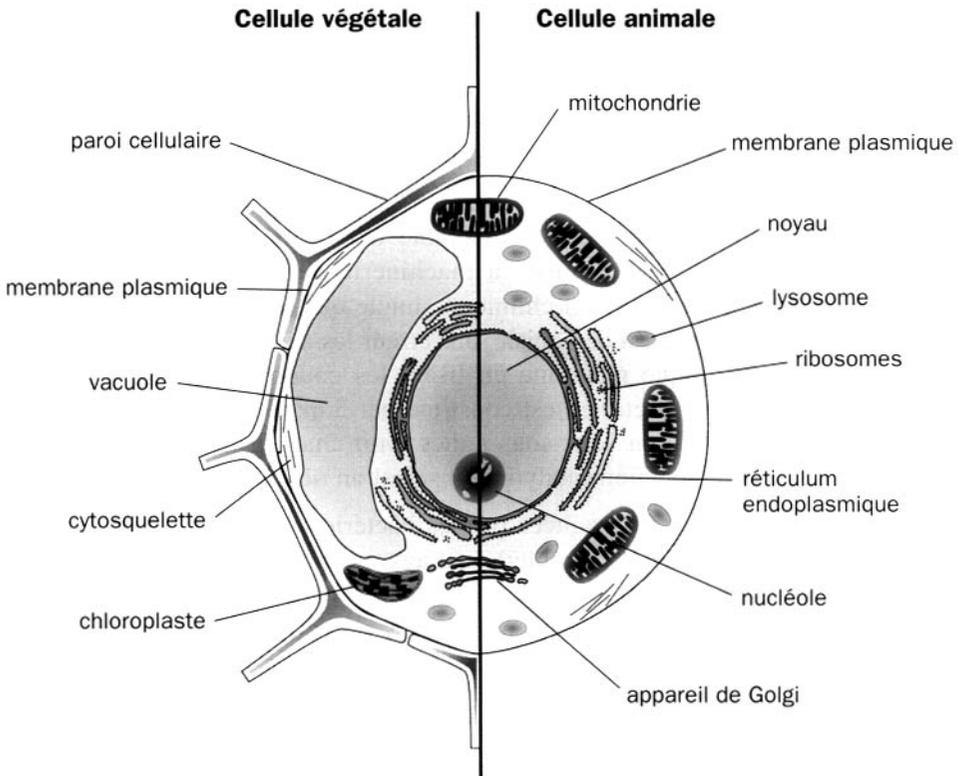
## 2. LES EUKARYOTES ONT UNE STRUCTURATION COMPARTIMENTÉE

Les cellules eucaryotes ont une taille moyenne de l'ordre de 20-25 µm. Elles sont limitées par la **membrane plasmique**, formée, comme chez les procaryotes, de deux feuilletts phospholipidiques. Les plantes, levures et champignons possèdent en plus une paroi rigide recouvrant la membrane plasmique (figure 4).

L'organisation dans le plan de la membrane plasmique est hétérogène et des microdomaines appelés radeaux, regroupent latéralement des glycosphingolipides, des phospholipides avec des acides gras saturés et du cholestérol [PRALLE *et al.*, 2000]. Les fonctions proposées pour les microdomaines concernent les processus de signalisation, l'attachement au **cytosquelette**, la formation de contacts intercellulaires (voir chapitre V) ou la production de vésicules de transport. L'organisation de la phase lipidique est proche de celle d'un **cristal liquide** (voir chapitre VI).

---

3. La mise en évidence des propriétés catalytiques de l'ARN a valu le prix NOBEL de Chimie à Sidney ALTMAN et Thomas CECH en 1989.



**Figure 4 - Schéma d'organisation comparée d'une cellule végétale et d'une cellule animale**

Les cellules eucaryotes se caractérisent par une compartimentation subcellulaire qui organise leur espace intérieur autour d'un ensemble de structures membranaires ayant une composition moléculaire qui leur est propre et une fonction métabolique définie. Elles possèdent un noyau, un réseau d'endomembranes (**réticulum endoplasmique**, appareil de Golgi, lysosome) et des mitochondries. Une paroi cellulosique rigide limite les cellules végétales qui se distinguent de plus par la présence de chloroplastes et d'une vacuole qui occupe une majeure partie du volume cellulaire. La compartimentation membranaire est accompagnée par la mise en place de gradients physico-chimiques (protons, calcium...). Elle varie dans le temps au cours de processus physiologiques comme la division cellulaire ou en réponse à des signaux **exogènes**. Ainsi, la régulation de cette organisation est un élément clé dans le développement cellulaire.

L'intérieur de la cellule eucaryote contient un noyau et divers autres organites. Il est structuré par un ensemble de fibres protéiques qui constituent le **cytosquelette** (voir chapitre V). Les organites définissent une organisation modulaire qui isole, dans l'espace et dans le temps, des réactions métaboliques et des processus qui seraient autrement incompatibles. La capacité à maintenir un grand nombre de compartiments intracellulaires, avec des compositions protéiques et phospholipidiques distinctes, est un trait caractéristique des eucaryotes. Les substances sont transportées d'un endroit à un autre, mais chaque compartiment maintient son identité. Les transports mettent en jeu des navettes vésiculaires et une série de protéines, conservées au cours de l'évolution, qui assurent le bourgeonnement des

3.3. Jonctions communicantes .....	135
4. Rôles des molécules d'adhérence dans la migration cellulaire .....	135
4.1. Extension du corps cellulaire .....	136
4.2. Formation des points d'ancrage .....	136
4.3. Forces de traction .....	137
4.4. Rétraction et détachement de l'arrière de la cellule .....	137
4.5. Régulation de la migration .....	137
5. Molécules d'adhérence et signalisation .....	139
6. La réaction inflammatoire : un exemple faisant intervenir les différents mécanismes d'adhérence.....	140
7. Utilisation des protéines fluorescentes pour l'étude de la dynamique des assemblages adhésifs .....	142
8. Conclusion .....	142
Références.....	143
<b>Annexe 1 - Auto-organisation biologique et structures hors-équilibre :</b> <b>l'exemple des microtubules .....</b>	<b>144</b>
<i>James TABONY - Nicolas GLADE</i>	
<b>Annexe 2 - Caractérisation des forces de traction cellulaires .....</b>	<b>148</b>
<i>Philippe TRACQUI</i>	
<b>Annexe 3 - Les moteurs moléculaires .....</b>	<b>154</b>
<i>Alain DUPERRAY</i>	
<b>VI - MATRICES EXTRACELLULAIRES</b>	
<b>ANALOGUES BIOLOGIQUES DE CRISTAUX LIQUIDES .....</b>	<b>157</b>
<i>Marie Madeleine GIRAUD GUILLE</i>	
1. Introduction.....	157
2. Un réseau complexe de macromolécules.....	158
2.1. Les collagènes .....	158
2.2. Les fibres élastiques .....	159
2.3. Les glycoprotéines.....	160
2.4. Les polysaccharides.....	161
3. Rôle des matrices extracellulaires et relations avec les cellules .....	163
3.1. Forme, protection, locomotion.....	163
3.2. Relations cellules-matrices .....	163
3.2.1. Adhésion des cellules à la matrice .....	163
3.2.2. Comportement de fibroblastes en culture .....	164
4. Assemblage de macromolécules de structure .....	165
4.1. Assemblage ordonné dans les tissus .....	165
4.2. Analogues biologiques des cristaux liquides .....	165
4.3. Validation à l'échelle moléculaire .....	165
5. Conclusion et perspectives .....	171
Pour en savoir plus .....	173

**VII - CINÉTIQUE ENZYMATIQUE ET CONTRÔLE DES FLUX** .....175*Jean-Pierre MAZAT*

1. La cinétique enzymatique.....	175
1.1. Introduction : pourquoi des enzymes ?.....	175
1.1.1. Les enzymes accélèrent les réactions du métabolisme .....	175
1.1.2. Les enzymes permettent un couplage entre des réactions dont l'une est thermodynamiquement défavorable.....	176
1.1.3. Les enzymes sont spécifiques .....	177
Spécificité de fixation	
Spécificité de réaction	
1.1.4. Les enzymes sont régulées .....	179
1.2. L'équation de MICHAELIS-HENRI .....	179
1.2.1. Historique.....	179
1.2.2. L'équation de MICHAELIS-MENTEN-HENRI .....	180
Le concept d'enzyme-substrat	
L'équilibre	
Approximation	
L'état stationnaire	
Propriétés d'une cinétique michaelienne	
L'équation de MICHAELIS-HENRI intégrée	
Les représentations d'une cinétique enzymatique michaelienne	
2. Le contrôle des flux métaboliques .....	185
2.1. Les coefficients de contrôle des flux .....	185
2.1.1. Introduction et historique .....	185
2.1.2. Etat stationnaire .....	187
2.1.3. Définitions .....	188
2.1.4. Détermination des coefficients de contrôle .....	189
Méthode	
Exemple 1	
Exemple 2	
Exemple 3	
Limitation à l'usage des inhibiteurs	
2.1.5. Relation de sommation.....	194
Conséquences de la relation de sommation	
Application	
2.1.6. Conclusion .....	195
2.2. Coefficients d'élasticité .....	195
2.2.1. Introduction.....	195
2.2.2. Définition : coefficient d'élasticité.....	196
2.2.3. Détermination des coefficients d'élasticité dans quelques cas simples .....	197
2.2.4. Relations de connexion avec les coefficients de contrôle des flux.....	197
2.2.5. Cas de 2 étapes consécutives .....	199
Variation des coefficients de contrôle de flux et des élasticités	
Détermination des coefficients de contrôle	
Cas d'une première étape irréversible	
Cas de la deuxième étape irréversible	
2.2.6. Conclusion.....	200