

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	7
SOMMAIRE.....	11
I - COMPARTIMENTATION CELLULAIRE.....	13
<i>Gérard KLEIN - Michel SATRE</i>	
1. Organisation des procaryotes.....	15
2. Les eucaryotes ont une structuration compartimentée.....	17
2.1. Les organites intracellulaires.....	20
2.2. Le fractionnement subcellulaire.....	20
2.3. Le rôle central des mitochondries.....	22
2.3.1. Mitochondries et bioénergétique cellulaire.....	23
2.3.2. Rôle central des mitochondries dans le contrôle de la mort cellulaire programmée.....	26
2.4. Les lysosomes : des organites au contenu acide qui contiennent une riche panoplie d'enzymes de dégradation.....	27
3. Conclusion.....	28
Références.....	28
II - ÉLÉMENTS DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE : LE MATÉRIEL HÉRÉDITAIRE.....	31
<i>Olivier COHEN - Jacques DEMONGEOT</i>	
1. Brève histoire de la génétique de MENDEL à MONOD.....	31
2. Structure et dynamique de l'ADN.....	36
2.1. Structure de base.....	36
2.2. Dénaturation-réassociation de l'ADN.....	39
2.3. Dynamique de l'ADN.....	39
3. Organisation de l'ADN : chromatine et chromosomes.....	39
3.1. La structure de base, fibre de 100 Å de diamètre.....	40
3.2. La superstructure de base, fibre de 300 Å de diamètre.....	40
3.3. Organisation en chromosomes.....	40
3.3.1. Morphologie commune.....	41
3.3.2. Aspects en microscopie optique.....	42
Aspects généraux	
Signification des bandes	
3.3.3. Aspects en microscopie électronique.....	42
3.4. Dimension du génome haploïde.....	42
4. Différentes sortes d'ADN.....	43
4.1. L'ADN « noble » : les gènes.....	43
4.1.1. Définition.....	43

	Le gène est l' <i>unité d'hérédité</i>	
	Le gène est un <i>message</i>	
4.1.2.	Structure d'un gène.....	44
	La région en amont (5') est une région de régulation	
	La partie transcrite est constituée	
4.1.3.	Classement des gènes	45
	Les gènes uniques ou quasi-uniques	
	Les familles de gènes	
	Les superfamilles	
4.1.4.	Une catégorie à part : les gènes domestiques	46
4.1.5.	Les pseudo-gènes	
4.2.	L'ADN répété	46
4.2.1.	L'ADN hautement répétitif	46
4.2.2.	L'ADN moyennement répétitif	46
5.	Expression des gènes	47
5.1.	Transcription.....	47
5.2.	Maturation des ARNm	47
5.2.1.	Fixation d'une coiffe méthylée	48
5.2.2.	Polyadénylation	48
5.2.3.	Epissage ou excision des introns du transcrit primaire	48
5.3.	La traduction.....	48
5.3.1.	Les acteurs	48
5.3.2.	Les différentes étapes	51
	L'initiation	
	L'élongation	
	La terminaison et le re-largage du ribosome	
6.	Régulation de l'expression des gènes	52
6.1.	Chez les procaryotes	52
6.1.1.	Les opérons inductibles	53
6.1.2.	Les opérons répressibles.....	53
6.2.	Dans les systèmes eucaryotes	53
6.2.1.	L'environnement chromatinien des gènes actifs	53
6.2.2.	Zones super-enroulées et ADN de type Z	53
6.2.3.	Régulation par méthylation	54
6.2.4.	Régulation transcriptionnelle	54
	Les éléments cis-régulateurs	
	Les facteurs trans-régulateurs	
	Régulation par choix du promoteur	
6.2.5.	Régulation post-transcriptionnelle	55
	Epissage alternatif ou différentiel	
	Multiplicité du site de polyadénylation	
	Modulation de la durée de vie des ARNm	
	Stockage des ARNm	
6.2.6.	Régulation de la traduction	56
7.	Maintien de l'intégrité de l'ADN	56
7.1.	Réplication de l'ADN	56
7.1.1.	Aspects généraux	56

7.1.2. Aspects morphologiques	56
Chez les procaryotes	
Chez les eucaryotes	
7.1.3. Aspects biochimiques : la fourche de réplication.....	57
7.2. Systèmes de réparation de l'ADN	57
7.2.1. Altérations de l'ADN	57
7.2.2. Les systèmes de réparation de l'ADN	58
8. Pathologies de l'ADN–Les mutations	58
8.1. Définition.....	58
8.2. Conséquences de la mutation.....	59
8.2.1. Mutations d'une séquence non-codante.....	59
8.2.2. Mutations dans les régions codantes.....	59
8.2.3. Mutations à effet quantitatif	59
8.2.4. Mutations silencieuses.....	59
8.2.5. Mutations instables	59
9. Conclusions et perspectives	60
Références.....	63
Annexe 1 - L'expérience princes de MILLER et l'ARN archétypal.....	66
<i>Jacques DEMONGEOT</i>	
Annexe 2 - Notion de réseau de régulation génétique.....	70
<i>Jacques DEMONGEOT</i>	
III - CROISSANCE ET MULTIPLICATION CELLULAIRE	73
<i>Didier GRUNWALD - Xavier RONOT</i>	
1. Le cycle cellulaire : une division qui multiplie	74
2. De la quantité à la complexité : la prolifération organisée	76
2.1. Procaryotes <i>versus</i> eucaryotes	76
2.2. Les organismes pluricellulaires : cycle et développement.....	77
2.3. La différenciation : de la pluripotence à la fonction unique	78
3. Problèmes et limites du cycle cellulaire	79
3.1. Problèmes	79
3.2. Limites	80
4. Méthodes d'étude du cycle cellulaire	80
5. Application de la CMF à l'étude du cycle cellulaire.....	82
5.1. Analyse monoparamétrée.....	82
5.1.1. Etude de la prolifération.....	83
5.1.2. Mesure de la ploïdie (index en ADN).....	85
5.2. Analyse multiparamétrée	86
5.2.1. Marquage des cellules en phase S par incorporation de BrdU	86
5.2.2. Mesure de la durée du cycle.....	87
5.2.3. Cycle cellulaire et contenu en ARN	88
5.2.4. Cycle cellulaire et contenu en protéines	89
Références.....	90

IV - MORPHOGÈNES ET CHAMPS MORPHOGÉNÉTIQUES93*Pierre-Simon JOUK*

1. Introduction.....	93
2. La drosophile, animal modèle de la génétique du développement	94
2.1. Ovogenèse et folliculogenèse	95
2.2. Embryogenèse	97
3. L'établissement de l'information positionnelle.....	99
3.1. La mise en place des axes corporels du zygote sous la dépendance de gènes maternels.....	99
3.1.1. Mise en place de l'axe antéro-postérieur	99
3.1.2. Mise en place de l'axe dorso-ventral	102
3.2. Les gènes de segmentation.....	104
3.2.1. Les gènes gap.....	105
3.2.2. Les gènes pair-rule	105
3.2.3. Les gènes de polarité segmentaire	108
3.3. La spécification des segments : les gènes homéotiques	109
4. Conclusions et perspectives	110
Pour en savoir plus	111

Annexe - Information positionnelle, gradient morphogénétique**et modèles de réaction-diffusion113***Philippe TRACQUI*

A1. Codage par seuils et formalisation du modèle du drapeau français	114
A2. De un à deux morphogènes : le couple activateur-inhibiteur dans les modèles de réaction-diffusion	117
A2.1. Extension du cadre conceptuel proposée par A. TURING.....	117
A2.2. Un exemple associant régulation temporelle et organisation spatiale	118
A3. Information positionnelle et facteurs mécaniques	120

V - MOLÉCULES D'ADHÉRENCE ET SIGNALISATION CELLULAIRE125*Alain DUPERRAY*

1. Les molécules d'adhérence cellulaire	126
1.1. Les sélectines.....	127
1.2. Les intégrines.....	128
1.3. La superfamille des immunoglobulines.....	129
1.4. Les cadhérines	130
2. Le cytosquelette	131
2.1. Les microfilaments.....	132
2.2. Les microtubules	133
2.3. Les filaments intermédiaires	133
3. Les jonctions intercellulaires.....	133
3.1. Jonctions serrées.....	133
3.2. Jonctions d'ancrage	134
3.2.1. Jonctions cellule/cellule	134
3.2.2. Jonctions cellule/matrice extracellulaire.....	135

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
Annexe 1 - Auto-organisation biologique et structures hors-équilibre :	
l'exemple des microtubules	144
<i>James TABONY - Nicolas GLADE</i>	
Annexe 2 - Caractérisation des forces de traction cellulaires	148
<i>Philippe TRACQUI</i>	
Annexe 3 - Les moteurs moléculaires.....	154
<i>Alain DUPERRAY</i>	
VI - MATRICES EXTRACELLULAIRES	
ANALOGUES BIOLOGIQUES DE CRISTAUX LIQUIDES	157
<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
<i>Jean-Pierre MAZAT</i>	
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

3. Conclusion générale et perspectives	200
Références	201
Annexe - Principales linéarisations de l'équation de MICHAELIS-HENRI	204
<i>Jean-Pierre MAZAT</i>	
A1. Linéarisation de LINEWEAVER et BURK	205
A2. Linéarisation d'EADIE-HOFSTEE	205
A3. Linéarisation de HANES-WOOLF.....	205
A4. Précision des expressions linéarisées	206
VIII - ELÉMENTS D'ÉLECTROPHYSIOLOGIE	207
<i>Alain BARDOU</i>	
1. Des origines au concept de potentiel d'action	207
2. La théorie ionique du potentiel transmembranaire de HODGKIN et HUXLEY	214
2.1. Le courant potassique	215
2.2. Expériences de voltage-clamp et modifications associées du modèle théorique.....	216
2.3. Le courant sodique	217
2.4. Evolution des constantes de temps avec la dépolarisation	219
3. Du voltage-clamp au patch-clamp	220
4. Conclusions et perspectives	224
Références	225
IX - ELÉMENTS DE PHYSIOLOGIE ET DE PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE	227
<i>Alain BARDOU</i>	
1. Extension de la théorie d'HODGKIN-HUXLEY à la cellule cardiaque.....	227
2. Genèse et propagation de l'excitation dans le cœur	232
3. De la propagation des potentiels d'action à l'électrocardiogramme	
Présentation de quelques arythmies cardiaques	236
3.1. Arythmies sinusales.....	238
3.2. Blocs affectant la conduction auriculo-ventriculaire	238
3.3. Tachycardies d'origine ectopique.....	241
3.4. La fibrillation auriculaire ou ventriculaire	242
4. Conclusions et perspectives	244
Références.....	245
Annexe - Simulation d'ondes de propagation et fibrillation ventriculaire	247
<i>Alain BARDOU</i>	
X - ELÉMENTS DE NEUROPHYSIOLOGIE	253
<i>Patrick MOUCHET</i>	
1. Introduction.....	253
2. Le neurone	254
2.1. Principales caractéristiques	254
2.1.1. Morphologie	254
2.1.2. Autres caractéristiques des neurones	258

2.2. Propriétés électriques des neurones	258
2.2.1. Structure électrotonique	258
2.2.2. Phénomènes régénératifs	261
3. Communications entre neurones	264
3.1. Synapses et fonctionnement synaptique	264
3.1.1. Position et morphologie des synapses	264
3.1.2. Les différentes familles de neurotransmetteurs	265
3.1.3. Processus de libération et récepteurs des neurotransmetteurs	268
3.1.4. Fixation aux récepteurs	270
Spécificité de la fixation	
Quelques caractéristiques des récepteurs aux neurotransmetteurs	
3.2. Conséquences de la transmission synaptique	272
3.2.1. Potentiels post-synaptiques	272
3.2.2. Intégration dendritique des informations reçues par le neurone	273
Intégration en mode passif	
Intégration en mode régénératif	
3.2.3. Plasticité synaptique	275
Modifications à court terme	
Modifications à long terme	
4. Quelques propriétés des ensembles de neurones	277
4.1. Fonctionnement collectif des groupes de neurones	277
4.2. Formes et rôles de la connectivité neuronale	278
4.3. Connectivité courte	278
4.4. La connectivité longue et son articulation avec la connectivité courte	280
5. Conclusions et perspectives	283
Principales abréviations	284
Références	284
Annexe - Rôle fonctionnel de la connectivité et des coordinations neuronales dans un système sensoriel : exemple du premier relais des voies olfactives	286
<i>Patrick MOUCHET</i>	
GLOSSAIRE	291
INDEX	315
TABLE DES MATIÈRES	321