

Sommaire

Préface B. ROQUES.....	XV
Avant-propos	XVII
Chapitre 1. De l'information au fonctionnement intégré : introduction à la biologie cellulaire Ch. POÛS	1
Information gigogne et emboîtement des échelles	1
Comment traduire l'information en faits biologiques	2
Vers une approche de la complexité : les apports du tri et de la compartimentation	2
Diversité fonctionnelle et organisation des protéines structurales : l'exemple du cytosquelette.....	3
Tri des isoformes d'actine et de myosine	3
Modifications post-traductionnelles de la tubuline et organisation du cytoplasme	3
Diversité fonctionnelle et formation des compartiments membranaires	6
Adressage et contrôle de qualité dans le réticulum endoplasmique.....	6
Adressage vers l'appareil de Golgi et la membrane plasmique.....	8
Conclusion : quelles approches pour la biologie de demain ?	10
Chapitre 2. Mécanismes biochimiques de l'expression du génome des eucaryotes B. HAINQUE.....	13
Aspects généraux de l'expression du génome.....	13
Caractéristiques des régions sources de l'information	13
Expression et traitement de l'information	14
Transcription des gènes de classe I et formation des ARNr 18S, 5,8S et 28S.....	16
Structure et signaux du promoteur et formation du complexe de pré-initiation.....	16
Initiation, élongation, terminaison et ré-initiation	18
Maturation du pré-ARNr 45S	19
Transcription des gènes de classe III	21
Promoteurs à localisation « interne »	21
Promoteurs à localisation conventionnelle	22
Initiation, élongation, terminaison et ré-initiation	23
Maturation des pré-ARNt et des snARN	23
Transcription des gènes de classe II codant les ARNm	23
Transcription et modifications nécessaires de la structure chromatinienne	24
Motifs des promoteurs basaux	25
Formation du complexe de pré-initiation	26
Initiation et élongation de la transcription.....	28
Signaux des régions proximales et distales des promoteurs et autres sites de régulation	29
Facteurs activateurs et co-activateurs dans la régulation de la transcription	31
Promoteurs alternatifs	32
Modifications de l'extrémité 5' des pré-ARNm : formation d'une structure « coiffe ».....	33
Enzymes intervenant dans la modification de l'extrémité 5' des pré-ARNm	33
Couplage entre la transcription et la formation de la coiffe	33
Différents rôles de la coiffe	33
Modifications de l'extrémité 3' des pré-ARNm et fin de la transcription.....	33
Signaux spécifiant le clivage et la polyadénylation	34
Machinerie protéique du processus de clivage-polyadénylation	34
Couplage entre la transcription et le processus de clivage-polyadénylation	35
Anomalies touchant l'extrémité 3' des ARNm et pathologies	35
Excision des introns et épissage des exons	35
Définition des exons et des introns.....	35
Séquences consensus dans les sites d'épissage	37
Les deux réactions de transestérification	37

Constituants de la machinerie d'épissage ou « spliceosome »	37
Assemblage de spliceosome majeur	38
Anomalies de l'épissage à l'origine de pathologies.	39
Système de surveillance des ARNm	40
Contrôle de qualité de l'épissage.	40
Marque de l'épissage : relations avec le transport et la surveillance des ARNm.	41
Transport des ARNm matures vers le cytoplasme	41
Détection des codons stop prématurés.	41
Dégradation des ARNm par le système NMD.	42
Système NMD et modulation de processus pathologiques ou physiologiques.	42
Édition des pré-ARNm et des ARNm	42
Stabilité des ARNm.	44
Certains ARNm n'ont pas de queue polyA : exemple des histones	44
La plupart des ARNm sont polyadénylés et protégés par des protéines de liaison	44
Malgré la queue polyA, certains ARNm ont des temps de demi-vie assez courts.	45
Certains motifs dans la partie 3'UTR sont des sites reconnus par des endonucléases.	45
Conclusion	45
Chapitre 3. La séquence du génome humain : un nouvel outil de la pathologie J. WEISSENBACH	47
Origine du Projet Génome Humain	47
Pourquoi séquencer les génomes ?	47
Déroulement du projet	48
Cartographie du génome humain	48
Carte génétique	48
Carte physique	50
Séquençage	50
Analyse de la séquence	51
Identification des gènes	51
Fonction des produits des gènes.	53
Impact sur la pathologie : vers une médecine moléculaire	54
Maladies monogéniques	54
Maladies multifactorielles	55
Chapitre 4. Radicaux libres et anti-oxydants D. BONNEFONT-ROUSSELOT, P. THÉRON et J. DELATTRE	59
Définition d'un radical libre.	60
Sources et réactivité des principaux radicaux libres et espèces activées de l'oxygène	60
Radicaux superoxyde ($O_2^{\cdot-}$).	60
Radicaux hydroxyle ($\cdot OH$)	63
Monoxyde d'azote ($\cdot NO$)	64
Composés oxygénés non radicalaires	64
Systèmes de défense anti-oxydants	65
Systèmes enzymatiques	65
Systèmes non enzymatiques	67
Oxydation des molécules biologiques	69
Oxydation des lipides.	69
Oxydation des protéines et des acides aminés	75
Oxydation des acides nucléiques.	77
Réparation des molécules biologiques	78
Réparation des lipides	78
Réparation des protéines et des acides aminés	78
Réparations des acides nucléiques	78
Marqueurs biologiques du stress oxydant	79
Radicaux libres	79
Systèmes anti-oxydants	79
Marqueurs de la peroxydation lipidique.	80
Marqueurs de l'oxydation des protéines et des acides aminés	80
Marqueurs de l'oxydation des acides nucléiques	80
Conclusion	81
Chapitre 5. Athérosclérose : concepts actuels N. MOATTI	83
Plaque athéroscléreuse : une évolution lente et progressive	83

De la plaque athéroscléreuse simple à la plaque instable : une évolution silencieuse.....	84
Facteurs de vulnérabilité des plaques athéroscléreuses.....	84
Composition et architecture de la plaque	85
Facteurs mécaniques.....	85
Localisation des lésions athéroscléreuses	85
L'athérosclérose : une pathologie multifactorielle.....	85
Facteurs de risque non modifiables	85
Facteurs de risque modifiables	85
L'athérogenèse : une interaction complexe entre les cellules de la paroi artérielle, des facteurs génétiques et environnementaux	87
Initiation de la lésion.....	87
Inflammation.....	87
Prévention de l'athérosclérose	89
Chapitre 6. Lipoprotéines et athérosclérose : mécanismes moléculaires et cellulaires J.-L. BEAUDEUX, J. DELATTRE et J. PEYNET	91
Lipoprotéines de basse densité.....	91
Modifications oxydatives des LDL : études expérimentales	91
Modifications oxydatives des LDL in vivo	93
Effets biologiques des LDL oxydées	95
Lipoprotéines de haute densité	99
Effet protecteur des HDL vis-à-vis de l'oxydation des LDL : transport et inactivation des hydroperoxydes lipidiques.....	100
Modifications des fonctions HDL oxydées	101
Altération des propriétés anti-inflammatoires des HDL au cours de la réponse à la phase aiguë	102
Lipoprotéine (a) Rappels sur la Lp (a)	103
Modifications oxydatives de la Lp (a)	104
Conclusion.....	105
Chapitre 7. Hyperhomocystéinémie et athérosclérose K. DEMUTH	109
Métabolisme de l'homocystéine.....	109
Hyperhomocystéinémie et athérosclérose.....	109
Mise en évidence de l'athérogénicité de l'hyperhomocystéinémie.....	109
Caractéristiques du facteur de risque « hyperhomocystéinémie »	112
Pathogénicité de l'hyperhomocystéinémie	112
Hypothèse lipidique.....	112
Hypothèse inflammatoire	113
Hypothèse unificatrice.....	114
Mécanismes moléculaires	114
Altération du statut thiol-redox de l'organisme	114
Altération des réactions de méthylation intracellulaire.....	115
Conclusion et perspectives	115
Chapitre 8. Polymorphisme des gènes du métabolisme des lipoprotéines et pharmacogénétique des hypolipidémiantes Th. BROUSSEAU, P. DURIEZ et J.-Ch. FRUCHART	117
Dyslipidémies génétiques et traitements.....	117
Composante génétique des dyslipidémies et interactions avec l'environnement	117
Traitement des dyslipidémies	118
Gènes du métabolisme des lipoprotéines contenant l'apo B	119
Rappel du métabolisme.....	119
Dyslipoprotéinémies par déficit en apo B	119
Hypercholestérolémies monogéniques	120
Polymorphisme de l'apo E et dyslipoprotéinémies multifactorielles	124
Génétique des hypertriglycéridémies	126
Polymorphisme génétique de la Lp (a) et athérosclérose	127
Gènes du transport inverse du cholestérol	127
Rappel de métabolisme.....	127
Hypo-alphalipoprotéinémies d'origine génétique.....	129
Hyperalphalipoprotéinémies par déficit en CETP.....	129
Perspectives.....	130
Conclusion.....	130

Chapitre 9. Introduction à la nutrition humaine : bases conceptuelles et applications	M.-P. VASSON	133
Bases physiologiques et biochimiques de la nutrition		133
Digestion des aliments et absorption des nutriments		133
Métabolisme des nutriments		137
Rôles biologiques des nutriments		144
Régulateurs de l'état nutritionnel		144
Adaptations métaboliques aux variations d'apport nutritionnel.		147
Applications à une stratégie nutritionnelle		149
Apports nutritionnels conseillés et équilibre alimentaire		150
Exploration de l'état nutritionnel		155
Modes d'alimentation		159
Conclusion : avancées de la recherche en nutrition et perspectives		159
Chapitre 10. Génétique et nutrition	Cl. JUNIEN	163
Une science émergente : la nutriginétique		163
Le génome humain		164
Retombées du programme de séquençage du génome		164
Terrain génétique		164
Les deux sources de variabilité individuelle dans la réponse aux xénobiotiques		166
Influence des pratiques alimentaires sur les gènes : la nutriginomique		166
Influence du terrain génétique sur les pratiques alimentaires : la nutriginétique		169
Prémices de la nutriginétique		170
Des modèles animaux très instructifs		170
Risque cardiovasculaire et lipides		171
Quelques exemples de nutriginétique		172
Vers une médecine prédictive et une alimentation préventive		174
Chapitre 11. Diabète sucré	D. CHEVENNE et D. PORQUET	177
Généralités		177
Critères de diagnostic		177
Classification		177
Épidémiologie		178
Physiologie de la sécrétion insulinaire		181
Structure et synthèse de l'insuline		181
Sécrétion de l'insuline par la cellule β		183
Le récepteur de l'insuline et sa voie de signalisation		184
Diabète de type 1		188
Étiopathogénie du diabète de type 1 auto-immun		188
Génétique		188
Diabète de type 2		189
Étiopathogénie		189
Génétique		190
Syndrome d'insulinorésistance		191
Cytokines sécrétées par l'adipocyte		192
Acides gras libres		192
Hyperinsulinémie		192
Hexosamines		192
<i>Plasma cell differentiation factor 1</i> (PC-1)		193
IPG		193
Formes monogéniques du diabète		193
MODY		193
Diabètes d'origine mitochondriale		194
Défauts d'origine génétique altérant l'activité de l'insuline		194
Insulinorésistances liées à des altérations génétiques de PPAR- γ		195
Syndromes lipodystrophiques		196
Diabète au cours de la grossesse		196
Complications spécifiques		196
Physiopathologie des complications		197
Traitement		197
Complications chroniques des diabètes sucrés		197
Micro-angiopathies et macro-angiopathies		198
Physiopathologie des complications chroniques		199

Chapitre 12. Obésité M. GUERRE-MILLO ET J.-Ph. BASTARD	203
Étiologie de l'obésité	204
Environnement et facteurs génétiques	204
Obésités monogéniques	205
Acteurs du contrôle de la prise alimentaire	208
Contrôle à court terme	208
Contrôle à long terme	209
La cellule adipeuse au cœur de l'homéostasie énergétique	210
Adipogenèse	211
Métabolisme adipocytaire	212
Fonction sécrétoire et endocrine	214
Particularités des adipocytes viscéraux	216
Thérapeutique et prévention de l'obésité	216
Diminuer l'absorption de calories	216
Augmenter la dépense énergétique	218
 Chapitre 13. Bases cellulaires et moléculaires du remodelage osseux physiologique et de ses principaux déséquilibres pathologiques S. KAMEL ET G. DURAND	221
Remodelage osseux	221
Rappel sur la structure et l'anatomie de l'os	221
Différentes phases du remodelage osseux	222
Cellules impliquées dans le remodelage osseux	223
Ostéoclaste et résorption osseuse	223
Ostéoblaste et formation osseuse	225
Contrôle du remodelage osseux	228
Régulation de la résorption osseuse ostéoclastique	228
Régulation de la formation osseuse	230
Principaux désordres pathologiques du remodelage osseux	231
Ostéoporose	231
Maladie osseuse de Paget	234
Cancers secondaires des os	235
Exploration biochimique du remodelage osseux	235
Données générales	235
Principaux marqueurs du remodelage osseux	236
Principales variations physiologiques et pathologiques	236
Utilité clinique des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose	237
Conclusion	237
 Chapitre 14. Maladie d'Alzheimer : gènes, protéines et espoirs thérapeutiques I. CEBALLOS-PICOT	239
Introduction : prospective historique	239
Phénotype neuropathologique de la maladie d'Alzheimer	240
Symptômes caractéristiques	240
Atteintes macroscopiques cérébrales et perte neuronale	241
Lésions neuropathologiques typiques	241
Voies de la neurotransmission touchées	243
Diagnostics actuels	244
Épidémiologie	244
Génétique de la maladie d'Alzheimer	244
Mutations du gène APP : une cause très rare de forme familiale	245
Mutations des gènes présénilines : la cause la plus fréquente des formes familiales	246
L'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E est un facteur de risque génétique majeur	246
Autres altérations génétiques prédisposant à la maladie d'Alzheimer	246
Corrélations génotype/phénotype : apport des modèles expérimentaux	246
Les mutations de l'APP augmentent la production du peptide amyloïde βA42	247
Les mutations des présénilines augmentent la production du peptide βA42	247
L'apo E4 est un co-facteur de l'amyloïdogenèse	247
Origine du peptide β-amyloïde : biologie cellulaire du précurseur du peptide β-amyloïde	248
Expression, hétérogénéité et fonction de l'APP	248
APP et homéostasie du cuivre	248
Trafic, protéolyse de l'APP et formation du peptide β-amyloïde	249

Fonction des présénilines : un rôle central dans la protéolyse membranaire	249
Clivage de l'APP et de Notch	249
Interrelations présénilines et γ -sécrétase	249
Autres fonctions des présénilines	250
Connaissances actuelles des mécanismes de la maladie d'Alzheimer	251
Cascade pathogénique conduisant à la maladie d'Alzheimer	251
Anomalie de la voie de signalisation de wnt, peptide amyloïde et hyperphosphorylation des protéines tau	251
Rôle de l'amyloïde dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer et mécanismes d'action neurotoxique	252
Traiter et prévenir la maladie d'Alzheimer	254
Traitements symptomatiques ou palliatifs	254
Prévenir la formation des lésions constitue la clé des traitements de fond	254
Conclusion	257
Chapitre 15. Anomalies du métabolisme énergétique M. BRIVET et A. LEGRAND	259
Alternance métabolique entre l'état nourri et l'état de jeûne	259
État nourri	259
Début du jeûne	260
Jeûne	260
Début de l'état nourri	260
Homéostasie calorique	260
Anomalies aiguës du métabolisme énergétique	261
Anomalies de la β -oxydation mitochondriale des acides gras	261
Anomalies de la cétogenèse et de la cétolyse	263
Anomalies permanentes du métabolisme énergétique	264
Anomalies du carrefour pyruvate	264
Anomalies du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire	266
Stratégie diagnostique : intérêt de l'exploration fonctionnelle in vivo	267
Exploration d'une hypoglycémie : épreuve de jeûne	268
Exploration d'une hyperlactatémie : cycle de « points redox »	269
Aspects thérapeutiques	270
Chapitre 16. Biochimie des pathologies héréditaires des échanges membranaires G. FÉRARD	271
Malabsorption spécifique du glucose et du galactose. Glucosurie rénale familiale	271
Modes de transport intestinaux et rénaux du D-glucose	271
Malabsorption spécifique du glucose et du galactose	273
Glucosurie rénale familiale	274
Anomalies des transporteurs à <i>ATP-binding cassette</i> : le cas de la mucoviscidose	275
Rappels sur les transporteurs à <i>ATP-binding cassette</i> (TABC)	275
Pathologies humaines liées à des modifications des TABC	275
Mucoviscidose	276
Anomalies des transports épithéliaux de l'ion chlorure	277
Classifications des altérations de la protéine CFTR	277
Relations génotypie-phénotypie	278
Diagnostic biochimique de la mucoviscidose	278
Hémochromatose génétique	280
Métabolisme du fer chez le sujet sain	281
Fer du compartiment transport	282
Gène(s) <i>HFE</i> de l'hémochromatose	283
Diagnostic biochimique	283
Conclusion	285
Chapitre 17. Maladies à prions J.-L. LAPLANCHE	287
Introduction : des virus lents aux prions	287
Manifestations des maladies humaines	288
Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique	288
Maladies à prions d'origine génétique	289
Maladies à prions acquises par contamination	289
Quelle est la nature de l'agent causal ?	289
Des propriétés biologiques atypiques	290
Des caractéristiques physicochimiques d'extrême résistance	291

Aucune structure évocatrice d'un micro-organisme en microscopie électronique.....	291
Le caractère transmissible est associé à une protéine	291
La protéine prion est codée par l'hôte	292
Quelle est la fonction de PrP ^c ?	292
PrP ^{Sc} : l'isoforme anormale de PrP ^c	294
Bases moléculaires de la barrière d'espèces	294
Différents modèles de l'agent transmissible	296
Modèle du prion	296
Modèle du virus	297
Modèle du virion	298
Des molécules de type prion chez la levure	298
Quels outils diagnostiques le biologiste peut-il proposer ?	298
Explorations biologiques usuelles du LCR	299
Marqueurs de destruction neuronale dans le LCR.....	299
Protéine 14-3-3.....	299
Conclusion.....	299
Liste des abréviations	301
Index	305