Introduction à la biologie cellulaire et moléculaire

INTRODUCTION À LA BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE

Un manuel libre pour les étudiantes et étudiants de premier cycle en biologie cellulaire et moléculaire à l'Université d'Ottawa

ELAINE BEAULIEU

Université d'Ottawa
Ottawa, Ontario

Introduction à la biologie cellulaire et moléculaire Droit d'auteur © 2023 par Elaine Beaulieu est sous licence License Creative Commons Attribution - Pas d'utilisation commerciale - Partage dans les mêmes conditions 4.0 International, sauf indication contraire.

Cette licence Creative Commons vous permet de sauvegarder, réutiliser, reproduire et adapter ce livre, en partie ou en entier, gratuitement, à conditions que l'auteur soit mentionné, que l'utilisation soit de nature non commerciale et que les adaptions soient partagées sous la même licence.

TABLE DES MATIÈRES

Droits d'auteur xi

Préface xii

Remerciements xiv

Partie I. Chapitre 1 L'étude de la vie

1.1 La science de la biologie 3

1.2 Thèmes et concepts de la biologie 16

Termes clés 26

Résumé du chapitre 30

Partie II. Chapitre 2 Les fondements chimiques de la vie

2.1 Atomes, isotopes, ions et molécules : Les éléments constitutifs 33

2.2 Eau 52

2.3 Carbone 63

Termes clés 72

Résumé du chapitre 78

Partie III. Chapitre 3 Les macromolécules biologiques

3.1 Synthèse des macromolécules biologiques 83

3.2 Glucides 86

3.3 Lipides 100

3.4 Protéines 111
3.5 Acides nucléiques 124
Termes clés 132
Résumé du chapitre 136

Partie IV. Chapitre 4 Structure cellulaire

4.1 Étudier les cellules 141
4.2 Cellules procaryotes 145
4.3 Cellules eucaryotes 148
4.4 Le système endomembrane et les protéines 160
4.5 Le cytosquelette 165
4.6 Connexions entre les cellules et les activités cellulaires 173
Termes clés 179
Résumé du Chapitre 183

Partie V. Chapitre 5 La structure et la fonction des membranes plasmiques

5.1 Composants et structure 189
5.2 Transport passif 198
5.3 Transport actif 211
5.4 Transport de cargo volumineux 216
Termes clés 223
Résumé du chapitre 226

Partie VI. Chapitre 6 Métabolisme

6.1 Énergie et métabolisme 231
6.2 Énergie potentielle, cinétique, libre et d'activation 238
6.3 Les lois de la thermodynamique 247
6.4 ATP : Adénosine Triphosphate 252
6.5 Enzymes 256
Termes clés 269
Résumé du chapitre 272

Partie VII. Chapitre 7 Respiration cellulaire

7.1 Énergie dans les systèmes vivants 277
7.2 La glycolyse 286
7.3 Oxydation du pyruvate et cycle de l'acide citrique 291
7.4 Phosphorylation oxydative 297
7.5 Métabolisme sans oxygène 304
7.6 Liens entre les voies métaboliques des glucides, des protéines et des lipides 309
7.7 Régulation de la respiration cellulaire 314
Termes clés 319
Résumé du chapitre 321

Partie VIII. Chapitre 9 La communication cellulaire

9.1 Molécules de signalisation et récepteurs cellulaires 327
9.2 Propagation du signal 346
9.3 Réponse au signal 352
9.4 Signalisation dans les organismes unicellulaires 359
Termes clés 365

Résumé du chapitre 368

Partie IX. Chapitre 10 La reproduction cellulaire

10.1 La division cellulaire 373
10.2 Le cycle cellulaire 379
10.3 Le contrôle du cycle cellulaire 393
10.4 Le cancer et le cycle cellulaire 403
10.5 La division de la cellule procaryote 408
Termes clés 413
Résumé du chapitre 417

Partie X. Chapitre 14 Structure et fonction de l'ADN

14.1 Fondement historique de la compréhension moderne 421
14.2 Structure et séquençage de l'ADN 428
14.3 Principes de base de la réplication de l'ADN 438
14.4 Réplication de l'ADN chez les procaryotes 443
14.5 Réplication de l'ADN chez les eucaryotes 448
14.6 Réparation de l'ADN 453
Termes clés 460
RÉSUMÉ DU CHAPITRE 462

Partie XI. Chapitre 15 Gènes et protéines

15.1 Le code génétique 467
15.2 Transcription des procaryotes 476
15.3 Transcription eucaryote 481

15.4 Maturation de l'ARN chez les eucaryotes 488
15.5 Ribosomes et synthèse des protéines 497
TERMES CLÉS 508
RÉSUMÉ DU CHAPITRE 512

Partie XII. Chapitre 16 Expression génique

16.1 Régulation de l'expression génique 517
16.2 Régulation des gènes chez les procaryotes 523
16.3 Régulation épigénétique des gènes chez les eucaryotes 530
16.4 Régulation des gènes de transcription eucaryotes 535
16.5 Régulation post-transcriptionnelle des gènes eucaryotes 539
16.6 Régulation traductionnelle et post-traductionnelle des gènes eucaryotes 544
16.7 Cancer et régulation génétique 547
TERMES CLÉS 552
RÉSUMÉ DU CHAPITRE 555

DROITS D'AUTEUR

Introduction à la biologie cellulaire et moléculaire

Elaine Beaulieu, Ph.D., Département de biologie, Université d'Ottawa (ORCID iD)

2023

Sauf avis contraire, ce manuel est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution 4.0 International.

Conception de la couverture par Mélanie Brunet à l'aide de Canva.
Image : Cell Seen Under Microscope par Fayette Reynolds M.S., Pexels, Licence Pexels

Ce manuel est une traduction et adaptation de *Biology 2e* par Mary Ann Clark, Matthew Douglas et Jung Choi, publié par OpenStax (2018-2023), CC BY 4.0.

PRÉFACE

Ce livre a été créé pour mes étudiants et étudiantes de biologie cellulaire et moléculaire de premier cycle à l'Université d'Ottawa.

De façon générale, peu de ressources éducatives en biologie sont disponibles en français. Lorsqu'elles sont disponibles, elles le sont souvent à des coûts exorbitants. Quelques ressources éducatives libres (REL) existent en anglais, mais la traduction de ces ouvrages est souvent laborieuse et coûteuse. Un effort de démocratisation de l'accès à l'éducation par le biais d'un accès plus inclusif au matériel pédagogique est né à l'Université d'Ottawa il y a quelques années, en partenariat avec la Bibliothèque et le Service d'appui à l'enseignement et à l'apprentissage (SAEA). Ce programme de développement de ressources éducatives libres (REL) m'a permis d'envisager la production d'un manuel gratuit pour mes étudiants et étudiantes de biologie cellulaire et moléculaire, qui déboursaient jusqu'à environ 150 $ (CA) pour leur manuel de cours.

Une ressource éducative libre (REL) sur la biologie cellulaire et moléculaire existait déjà en anglais. Le manuel *Biology 2e* de Rice University/OpenStax est une ressource éducative libre extraordinaire et l'équipe de OpenStax a généreusement accepté que j'en fasse une traduction libre pour mon cours.

Avec l'aide financière octroyée par l'entremise du programme de subvention REL de la Bibliothèque de l'Université d'Ottawa, l'appui de Mélanie Brunet, bibliothécaire chargée du programme, et des étudiantes qui ont participé à la traduction des figures et la construction du livre dans Pressbooks, nous avons terminé une première version de la traduction de *Biology 2e*, que nous avons intitulée *Introduction à la biologie cellulaire et moléculaire*.

La numérotation des chapitres dans cette version en français suit la numérotation des chapitres du texte anglais original. Les chapitres traduits et disponibles depuis mai 2023 sont les suivants :

- Chapitre 1 – L'étude de la vie
- Chapitre 2 – Les fondements chimiques de la vie
- Chapitre 4 – Structure cellulaire
- Chapitre 5 – La structure et la fonction des membranes plasmiques
- Chapitre 10 – La reproduction cellulaire

Les chapitres suivants sont disponibles depuis janvier 2024 :

- Chapitre 3 – Les macromolécules biologiques
- Chapitre 6 – Métabolisme
- Chapitre 7 – Respiration cellulaire

Nous espérons qu'avec l'appui continuel de l'Université d'Ottawa, la traduction complète des unités du livre *Biologie 2e* de OpenStax portant sur la biologie cellulaire et moléculaire sera terminée d'ici 2025.

Toute personne désireuse d'adapter cette traduction française en entièreté ou en partie pour son cours est encouragée à le faire.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier l'équipe de OpenStax qui a accepté que je traduise le manuel de référérence *Biology 2e* qu'ils ont créé.

Je tiens également à remercier la Bibliothèque de l'Université d'Ottawa pour la création de ce programme de développement des REL et leur support financier en 2021, 2022 et 2023, totalisant près de 15 000 $.

Un remerciement particulier à Mélanie Brunet, bibliothécaire chargée du programme de subvention REL et de l'éducation ouverte, pour son immense soutien professionnel et technique.

Finalement, un immense merci aux étudiantes du premier cycle en sciences à l'Université d'Ottawa qui ont participé à la traduction et la création de cet ouvrage :

Dourra Assani

Erica Anderson

Nour El Khatib

« It takes a village » – Proverbe d'origine africaine

PARTIE I

CHAPITRE 1 L'ÉTUDE DE LA VIE



Figure 1.1. Cette image provenant de NASA est un composite de plusieurs vues satellite de la Terre. Pour reconstruire l'image de la Terre, les scientifiques de NASA combine des observations de plusieurs différentes parties de la planète. (crédit : NASA/GSFC/NOAA/USGS).

Aperçu du chapitre

1.1 La science de la biologie

1.2 Thèmes et concepts de la biologie

Vue de l'espace, la Terre n'offre aucun indice sur la diversité des formes de vie qui y résident. Les scientifiques croient que les premières formes de vie sur Terre étaient des micro-organismes qui existaient pendant des milliards d'années dans l'océan avant l'apparition des plantes et des animaux. Les mammifères, les oiseaux et les fleurs qui nous sont si familiers sont tous relativement récents et sont apparus il y aplusde de 130 à 250 millions d'années. Les premiers représentants du genre Homo, auquel nous appartenons, habitent cette planète depuis seulement 2,5 millions d'années, et ce n'est qu'au cours des 300 000 dernières années que les humains ont commencé à ressembler à l'humain moderne.

1.1 LA SCIENCE DE LA BIOLOGIE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Identifier les caractéristiques communes des sciences naturelles
- Résumer les étapes de la méthode scientifique
- Comparer le raisonnement inductif avec le raisonnement déductif
- Décrire les objectifs de la science fondamentale et de la science appliquée

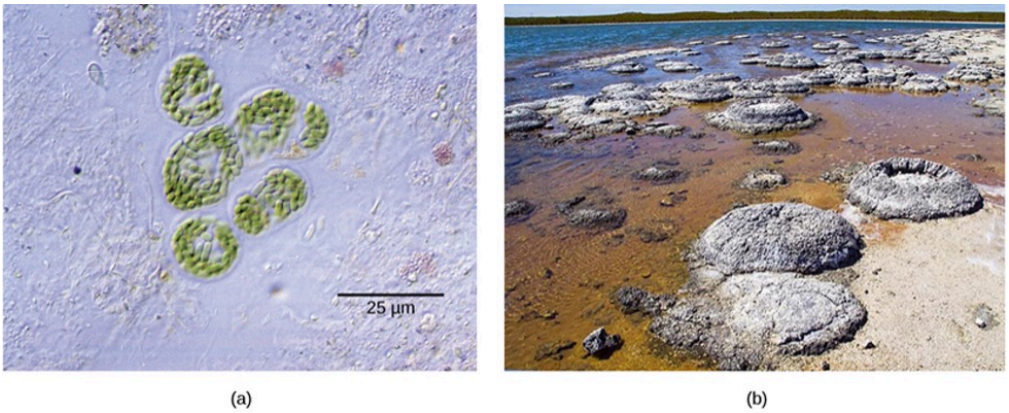


Figure 1.2 Anciennement appelé des algues bleues-verts ces a) cyanobactéries, magnifiés 300x sous un microscope optique, sont parmi les formes de vies les plus anciennes sur Terre. Ces b) stromatolithes le long de la côte du lac Thétis au Sud de l'Australie sont d'anciennes structures formées par des dépôts de cyanobactéries dans l'eau peu profonde. (crédit a) : modification du travail par NASA; crédit b) : modification du travail par Ruth Ellison; échelle de grandeur par Matt Russell)

Qu'est-ce que la biologie ? En termes simples, la **biologie**est l'étude de la vie. Il s'agit d'une définition très large, car la portée de la biologie est vaste. Les biologistes peuvent étudier n'importe quoi, de la vue microscopique ou submicroscopique d'une cellule aux écosystèmes et à l'ensemble de la planète vivante (Figure 1.2). En écoutant l'actualité quotidienne, vous vous rendrez compte rapidement des nombreux aspects de la biologie dont nous discutons chaque jour. Par exemple, les sujets de nouvelles récentes comprennent les éclosions d'*Escherichia coli* (Figure 1.3) dans les épinards et la contamination par Salmonelladans le beurre d'arachide. Parmi les autres sujets abordés, mentionnons les efforts visant à trouver un remède contre le SIDA, la maladie d'Alzheimer et

le cancer. À l'échelle mondiale, de nombreux chercheurs sont déterminés à trouver des moyens de protéger la planète, de résoudre les problèmes environnementaux et de réduire les effets des changements climatiques. Toutes ces activités diverses sont liées à différentes facettes de la discipline de la biologie.

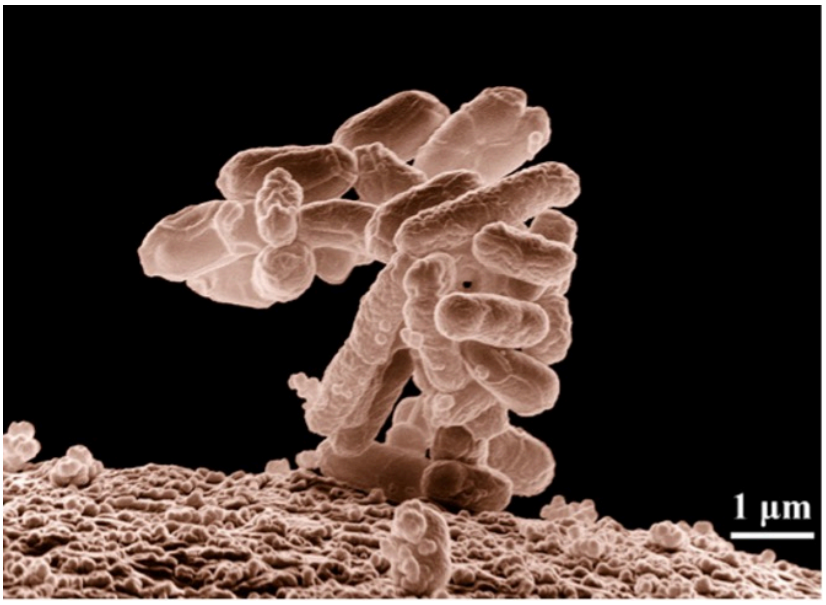


Figure 1.3 Dans cette micrographie électronique à balayage, les bactéries *Escherichia coli* (*E. coli*) sont des résidentes normalles de notre tube digestif. Elles aident dans l'absorption de la vitamine K, parmi autres nutriments. Cependant, des souches virulentes causent parfois des maladies entériques. (crédit : Eric Erbe, colorisation digitale par Christopher Pooley, USDA, ARS, EMU)

Le processus de la science

La biologie est une science, mais qu'est-ce que la science exactement ? Qu'est-ce que l'étude de la biologie partage avec d'autres disciplines scientifiques ? Nous pouvons définir la **science** (du latin *scientia* , qui signifie « connaissance ») comme des connaissances qui couvrent les vérités générales ou le fonctionnement des lois générales, surtout lorsqu'elles sont acquises et testées par la méthode scientifique. Il ressort clairement de cette définition que l'application d'une méthode scientifique joue un rôle majeur dans la science. La **méthode scientifique** est une méthode de recherche comportant des étapes définies qui comprennent des expériences et une observation attentive.

Nous examinerons en détail les étapes de la méthode scientifique plus tard, mais l'un des aspects les plus importants de cette méthode est la mise à l'essai d'hypothèses au moyen d'expériences reproductibles. Une **hypothèse** est une explication suggérée d'un événement, que l'on peut tester. Bien que l'utilisation de la méthode scientifique soit inhérente à la science, elle ne permet pas de déterminer ce qu'est la science. En effet,

il est relativement facile d'appliquer la méthode scientifique à des disciplines comme la physique et la chimie, mais lorsqu'il s'agit de disciplines comme l'archéologie, la psychologie et la géologie, la méthode scientifique devient moins applicable à mesure que la répétition d'expériences devient plus difficile.

Toutefois, ces domaines d'études sont toujours des sciences. Considérez l'archéologie — même si on ne peut pas effectuer d'expériences reproductibles, des hypothèses peuvent encore être étayées. Par exemple, un archéologue peut émettre l'hypothèse qu'une culture ancienne existait en se fondant sur la découverte d'un morceau de poterie. Il ou elle pourrait formuler d'autres hypothèses au sujet de diverses caractéristiques de cette culture, qui pourraient être correctes ou fausses grâce à un appui continu ou à des contradictions d'autres constatations. Une hypothèse peut devenir une théorie vérifiée. Une **théorie** est une explication testée et confirmée d'observations ou de phénomènes. Par conséquent, il serait peut-être préférable de définir la science comme des domaines d'études qui tentent de comprendre la nature de l'univers.

Sciences naturelles

Qu'attendez-vous à voir dans un musée des sciences naturelles ? Des grenouilles ? Des plantes ? Des squelettes de dinosaures ? Des expositions sur le fonctionnement du cerveau ? Un planétarium ? Des pierres précieuses et des minéraux ? Peut-être tout ce qui précède ? La science englobe des domaines aussi divers que l'astronomie, la biologie, l'informatique, la géologie, la logique, la physique, la chimie et les mathématiques (Figure 1.4). Cependant, les scientifiques considèrent les domaines scientifiques liés au monde physique et à ses phénomènes et processus comme des **sciences naturelles**. Ainsi, un musée des sciences naturelles peut contenir n'importe lequel des objets énumérés ci-dessus.

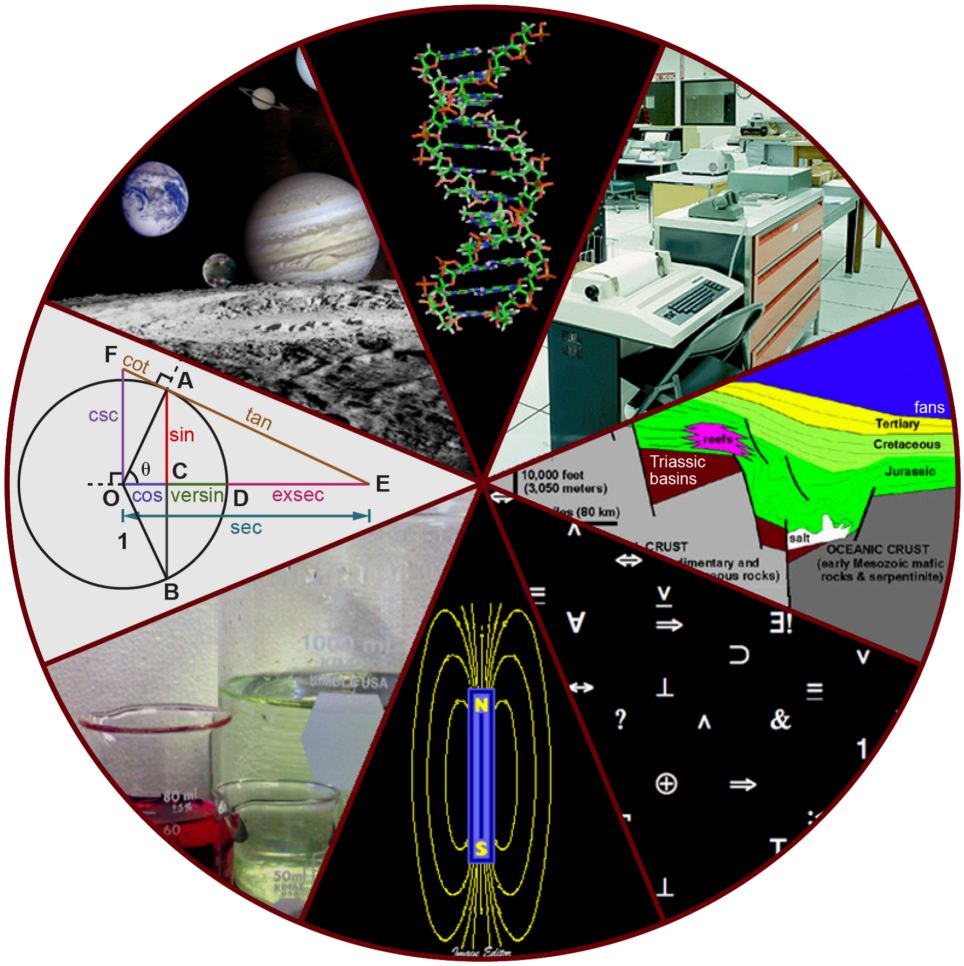


Figure 1.4 La diversité des domaines scientifiques inclue l'astronomie, la biologie, l'informatique, la géologie, le logique, la physique, la chimie, les mathématiques et plusieurs autres domaines. (crédit : "Image Editor"/Flickr)

Cependant, il n'y a pas d'accord complet lorsqu'il s'agit de définir ce que comprennent les sciences naturelles. Pour certains experts, les sciences naturelles sont l'astronomie, la biologie, la chimie, les sciences de la terre et la physique. D'autres chercheurs choisissent de diviser les sciences naturelles en **sciences de la vie**, qui étudient les êtres vivants et comprennent la biologie, et les **sciences physiques**, qui étudient la matière non vivante et comprennent l'astronomie, la géologie, la physique et la chimie. Certaines disciplines comme la biophysique et la biochimie s'appuient à la fois sur les sciences de la vie et les sciences physiques et sont interdisciplinaires. Certains qualifient les sciences naturelles de « sciences pures » parce qu'elles reposent sur l'utilisation de données quantitatives. Les sciences sociales qui étudient la société et le comportement humain sont plus susceptibles d'utiliser des évaluations qualitatives pour mener des enquêtes et des conclusions.

Il n'est pas surprenant que les sciences naturelles de la biologie aient de nombreuses branches ou sous-disciplines. Les biologistes cellulaires étudient la structure et la fonction cellulaire, tandis que les biologistes qui étudient l'anatomie étudient la structure d'un organisme entier. Cependant, les biologistes qui étudient la physiologie se concentrent sur le fonctionnement interne d'un organisme. Certains domaines de la biologie

se concentrent uniquement sur des types particuliers d'êtres vivants. Par exemple, les botanistes explorent les plantes, tandis que les zoologistes se spécialisent dans les animaux.

Raisonnement scientifique

Une chose est commune à toutes les disciplines de science : un objectif ultime de « savoir ». La curiosité et la recherche sont les forces motrices du développement de la science. Les scientifiques cherchent à comprendre le monde et son fonctionnement. Pour ce faire, ils utilisent deux méthodes de pensée logique : le raisonnement inductif et le raisonnement déductif.

Le **raisonnement inductif** est une forme de pensée logique qui utilise des observations connexes pour arriver à une conclusion générale. Ce type de raisonnement est courant en science descriptive. Un scientifique de la vie comme un biologiste fait des observations et les enregistre. Ces données peuvent être qualitatives ou quantitatives, et on peut compléter les données brutes par des dessins, des images, des photos ou des vidéos. À partir de nombreuses observations, le scientifique peut déduire des conclusions (inductions) fondées sur des données probantes. Le raisonnement inductif consiste à formuler des généralisations déduites à partir d'une observation attentive et à analyser une grande quantité de données. Les études sur le cerveau en fournissent un exemple. Dans ce type de recherche, les scientifiques observent de nombreux cerveaux vivants pendant que les gens participent à une activité particulière, comme la visualisation d'images d'aliments. Le scientifique prédit ensuite que la partie du cerveau qui « s'allume » au cours de cette activité est la partie qui contrôle la réponse au stimulus sélectionné, dans ce cas, des images d'aliments. L'absorption excessive de dérivés radioactifs du sucre par les zones actives du cerveau provoque l' « éclairage » des différentes zones. Les scientifiques utilisent un scanneur pour observer l'augmentation de la radioactivité qui en résulte. Ensuite, les chercheurs peuvent stimuler cette partie du cerveau pour voir si des réponses similaires se produisent.

Le raisonnement déductif ou la déduction est le type de logique utilisé dans la science fondée sur des hypothèses. Dans le raisonnement déductif, le modèle de pensée évolue dans la direction opposée au raisonnement inductif. Le **raisonnement déductif** est une forme de pensée logique qui utilise un principe général ou une loi pour prédire des résultats précis. À partir de ces principes généraux, un scientifique peut déduire et prédire les résultats précis qui seraient valides tant que les principes généraux sont valides. Les études sur les changements climatiques peuvent illustrer ce type de raisonnement. Par exemple, les scientifiques peuvent prédire que si le climat se réchauffe dans une région donnée, la répartition des plantes et des animaux devrait changer.

Les deux types de pensée logique sont liés aux deux voies principales de l'étude scientifique : la science descriptive et la science fondée sur des hypothèses. La **science descriptive (ou découverte)**, qui est habituellement inductive, vise à observer, à explorer et à découvrir, tandis que la **science fondée sur des hypothèses**, qui est habituellement déductive, commence par une question ou un problème précis et une réponse ou une solution potentielle que l'on peut mettre à l'essai. La frontière entre ces deux formes d'étude est souvent floue, et la plupart des travaux scientifiques combinent les deux approches. La limite floue devient évidente lorsque l'on pense à la facilité avec laquelle l'observation peut mener à des questions précises. Par

exemple, dans les années 1940, un homme a observé que les graines qui collaient à ses vêtements et le pelage de son chien avaient une minuscule structure de crochet. En les regardant de plus près, il a découvert que le dispositif d'adhésion était plus fiable qu'une fermeture à glissière. Il a finalement essayé de trouver le meilleur matériau qui agissait de la même façon et a produit la fermeture auto-agrippante communément connue aujourd'hui sous le nom de Velcro. La science descriptive et la science fondée sur des hypothèses sont en dialogue continu.

La méthode scientifique

Les biologistes étudient le monde vivant en posant des questions à ce sujet et en cherchant des réponses fondées sur des données scientifiques. Connue sous le nom de méthode scientifique, cette approche est également commune à d'autres sciences. La méthode scientifique a été utilisée même dans l'antiquité, mais l'Anglais Sir Francis Bacon (1561—1626) l'a d'abord documenté (Figure 1.5). Il a mis en place des méthodes inductives pour la recherche scientifique. La méthode scientifique n'est pas utilisée uniquement par les biologistes ; les chercheurs de presque tous les domaines d'étude peuvent l'appliquer comme méthode logique et rationnelle de résolution de problèmes.



Figure 1.5 Les historiens donnent crédit à Francis Bacon (1561-1626) comme étant le premier à définir la méthode scientifique. (crédit : Paul van Somer)

Le processus scientifique commence généralement par une observation (souvent un problème à résoudre) qui mène à une question. Pensons à un problème simple qui commence par une observation et appliquons la méthode scientifique pour résoudre le problème. Un lundi matin, un élève arrive en classe et découvre rapidement que la salle de classe est trop chaude. C'est une observation qui décrit aussi un problème : la salle de classe est trop chaude. L'élève pose ensuite une question : « Pourquoi la salle de classe est-elle si chaude ? »

Proposition d'une hypothèse

Rappelons qu'une hypothèse est une explication suggérée que l'on peut mettre à l'essai. Pour résoudre un problème, on peut proposer plusieurs hypothèses. Par exemple, une hypothèse pourrait être : « La salle de classe est chaude parce que personne n'a allumé la climatisation ». Cependant, il pourrait y avoir d'autres réponses à la question et, par conséquent, on peut proposer d'autres hypothèses. Une deuxième hypothèse pourrait être : « La salle de classe est chaude parce qu'il y a une panne d'électricité, et donc la climatisation ne fonctionne pas. »

Une fois que l'on a choisi une hypothèse, l'élève peut faire une prédiction. Une prédiction est semblable à

une hypothèse, mais elle a généralement le format « Si... alors... ». Par exemple, la prédiction de la première hypothèse pourrait être : « *Si* l'élève allume la climatisation, *alors* la salle de classe ne sera plus trop chaude ».

Mise à l'essai d'une hypothèse

Une hypothèse valide doit pouvoir être testée. Elle devrait également être **falsifiable**, ce qui signifie que les résultats expérimentaux peuvent la réfuter. Fait important, la science ne prétend pas « prouver » quoi que ce soit parce que les connaissances scientifiques sont toujours sujettes à modification avec des renseignements supplémentaires. Cette étape — l'ouverture aux idées réprouvées — est ce qui distingue les sciences des non-sciences. La présence du surnaturel, par exemple, n'est ni testable ni falsifiable. Pour tester une hypothèse, un chercheur effectuera une ou plusieurs expériences visant à éliminer une ou plusieurs des hypothèses. Chaque expérience comprendra une ou plusieurs variables et un ou plusieurs témoins. Une **variable** est toute partie de l'expérience qui peut varier ou changer au cours de l'expérience. Le **groupe témoin** a toutes les caractéristiques du groupe expérimental, sauf qu'il n'est pas assujetti à la manipulation supposée par le chercheur. Par conséquent, si les résultats du groupe expérimental diffèrent de ceux du groupe témoin, la différence doit être attribuable à la manipulation supposée, plutôt qu'à un facteur externe. Recherchez les variables et les contrôles dans les exemples qui suivent. Pour tester la première hypothèse, l'élève doit savoir si la climatisation est allumée. Si la climatisation est allumée mais ne fonctionne pas, il devrait y avoir une autre raison, et l'élève devrait rejeter cette hypothèse. Pour tester la deuxième hypothèse, l'élève pourrait vérifier si les lumières de la salle de classe sont fonctionnelles. Dans l'affirmative, il n'y a pas de panne de courant et l'élève devrait rejeter cette hypothèse. Les élèves doivent tester chaque hypothèse en effectuant des expériences appropriées. Sachez que le rejet d'une hypothèse ne permet pas de déterminer si l'on peut ou non accepter les autres hypothèses. Elle élimine simplement une hypothèse qui n'est pas valide (Figure 1.6) [lien vers *Biology 2e*]. À l'aide de la méthode scientifique, l'élève rejette les hypothèses qui ne sont pas compatibles avec les données expérimentales.

Bien que cet exemple de « classe chaude » soit basé sur des résultats d'observation, d'autres hypothèses et expériences pourraient avoir des contrôles plus clairs. Par exemple, une élève pourrait assister à la classe le lundi et se rendre compte qu'elle avait de la difficulté à se concentrer sur le cours. Une observation pour expliquer cet événement pourrait être : « Quand je prends le petit déjeuner avant les cours, je suis mieux en mesure de faire attention. » L'étudiant pourrait alors concevoir une expérience avec un témoin pour tester cette hypothèse.

En science fondée sur des hypothèses, les chercheurs prédisent des résultats précis à partir d'une prémisse générale. Nous appelons ce type de raisonnement « déductif » : la déduction passe du général au particulier. Cependant, l'inverse du processus est également possible : parfois, les scientifiques tirent une conclusion générale à partir d'un certain nombre d'observations précises. Nous appelons ce type de raisonnement « inductif », et il passe du particulier au général. Les chercheurs utilisent souvent le raisonnement inductif et déductif en tandem pour faire progresser les connaissances scientifiques (Figure 1.7) [lien vers *Biology 2e*]. Au cours des dernières années, une nouvelle approche de vérification des hypothèses s'est développée à la suite d'une croissance exponentielle des données déposées dans diverses bases de données. À l'aide d'algorithmes

informatiques et d'analyses statistiques de données dans les bases de données, un nouveau domaine de la « recherche sur les données » (aussi appelé recherche « *in silico* ») fournit de nouvelles méthodes d'analyse des données et de leur interprétation. Cela augmentera la demande de spécialistes en biologie et en informatique, une occasion de carrière prometteuse.

La méthode scientifique peut sembler trop rigide et structurée. Il est important de garder à l'esprit que, bien que les scientifiques suivent souvent cette séquence, il y a de la souplesse. Parfois, une expérience mène à des conclusions qui favorisent un changement d'approche. Souvent, une expérience apporte des questions scientifiques entièrement nouvelles au casse-tête. Souvent, la science ne fonctionne pas de façon linéaire. Au lieu de cela, les scientifiques tirent continuellement des inférences et font des généralisations, en identifiant des tendances au fur et à mesure que leurs recherches se poursuivent. Le raisonnement scientifique est plus complexe que la méthode scientifique ne le laisse supposer. Remarquez aussi que nous pouvons appliquer la méthode scientifique à la résolution de problèmes qui ne sont pas nécessairement de nature scientifique.

Deux types de science : Science fondamentale et science appliquée

La communauté scientifique a débattu depuis quelques décennies de la valeur des différents types de sciences. Est-il utile de poursuivre des recherches scientifiques pour simplement acquérir des connaissances, ou est-ce que les connaissances scientifiques n'ont de la valeur que si nous pouvons les appliquer à la résolution d'un problème particulier ou à l'amélioration de nos vies ? Cette question porte sur les différences entre deux types de sciences : la science fondamentale et la science appliquée.

La **science fondamentale** ou science « pure » vise à élargir les connaissances, peu importe l'application à court terme de ces connaissances. Elle n'est pas axée sur la mise au point d'un produit ou d'un service ayant une valeur publique ou commerciale immédiate. Le but immédiat de la science fondamentale est la connaissance dans l'intérêt du savoir, bien que cela ne signifie pas qu'en fin de compte, cela donnera lieu à une application pratique.

En revanche, la **science appliquée** ou la « technologie » vise à utiliser la science pour résoudre des problèmes du monde réel, ce qui permet, par exemple, d'améliorer le rendement d'une culture, de trouver un remède à une maladie particulière ou de sauver des animaux menacés par une catastrophe naturelle (Figure 1.8). En science appliquée, le problème est généralement défini pour le chercheur.



Figure 1.8 Après le passage de l'ouragan Irma dans les Caraïbes et en Floride en 2017, des milliers de bébés écureuils comme celui-ci ont été éjectés de leur nid. Grâce à la science appliquée, les scientifiques ont su comment réhabiliter les écureuils. (crédit : audreyjm529, Flickr)

Certaines personnes peuvent percevoir la science appliquée comme « utile » et la science fondamentale comme « inutile ». Une question que ces personnes pourraient poser à un scientifique qui prônait l'acquisition de connaissances serait la suivante : « À quoi ça sert ? » Cependant, un examen attentif de l'histoire des sciences révèle que les connaissances de base ont donné lieu à de nombreuses applications remarquables de grande valeur. De nombreux scientifiques pensent qu'une compréhension fondamentale de la science est nécessaire avant que les chercheurs développent une application. Par conséquent, la science appliquée repose sur les résultats que les chercheurs génèrent grâce à la science fondamentale. D'autres scientifiques pensent qu'il est temps de passer de la science fondamentale pour trouver des solutions à des problèmes réels. Les deux approches sont valides. Il est vrai qu'il y a des problèmes qui exigent une attention immédiate ; cependant, les scientifiques trouveraient peu de solutions sans l'aide de la vaste base de connaissances que la science fondamentale génère.

Un exemple de la façon dont les sciences fondamentales et appliquées peuvent travailler ensemble pour résoudre des problèmes pratiques est survenu après la découverte de la structure de l'ADN qui a mené à une compréhension des mécanismes moléculaires régissant la réplication de l'ADN. Des brins d'ADN, uniques chez tous les humains, se trouvent dans nos cellules, où ils fournissent les instructions nécessaires à la vie. Lorsque l'ADN se réplique, il produit de nouvelles copies de lui-même, peu de temps avant qu'une cellule ne se divise. La compréhension des mécanismes de réplication de l'ADN a permis aux scientifiques de mettre au point des techniques de laboratoire que les chercheurs utilisent maintenant pour identifier les maladies

génétiques, identifier les personnes qui se trouvaient sur les lieux d'un crime et déterminer la paternité. Sans science fondamentale, il est peu probable que la science appliquée puisse exister.

Un autre exemple du lien entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée est le Projet Génome Humain, une étude dans laquelle les chercheurs ont analysé et cartographié chaque chromosome humain pour déterminer la séquence précise des sous-unités d'ADN et l'emplacement exact de chaque gène. (Le gène est l'unité de base de l'hérédité représentée par un segment d'ADN spécifique qui code pour une molécule fonctionnelle. La collection complète de gènes d'une personne est son génome.) Les chercheurs ont étudié d'autres organismes moins complexes dans le cadre de ce projet afin de mieux comprendre les chromosomes humains. Le Projet Génome Humain (Figure 1.9) s'est appuyé sur la recherche fondamentale sur des organismes simples et, plus tard, sur le génome humain. Un objectif final important est finalement devenu l'utilisation des données pour la recherche appliquée, la recherche de remèdes et de diagnostics précoces pour des maladies génétiquement apparentées.

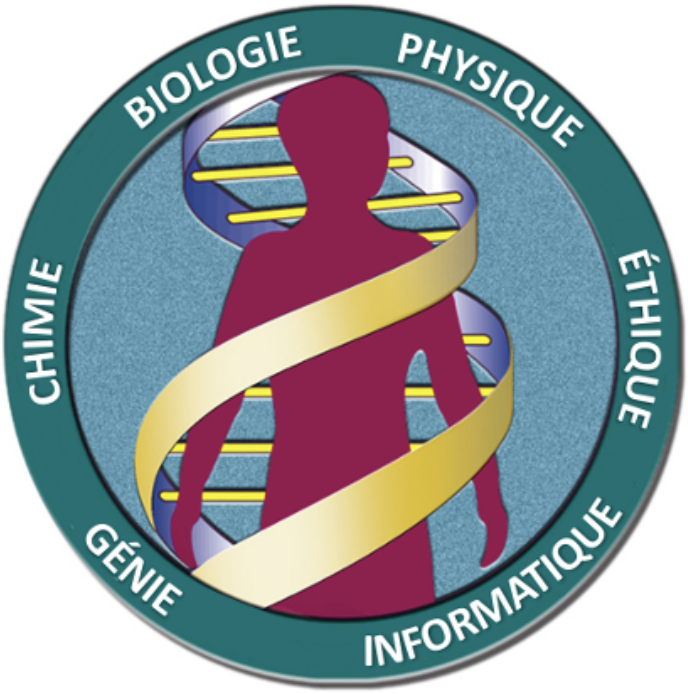


Figure 1.9 Le projet du génome humain est le fruit d'une collaboration de 13 ans entre des chercheurs travaillant dans différents domaines scientifiques. Les chercheurs ont achevé le projet, qui a permis de séquencer l'intégralité du génome humain, en 2003. (crédit : the U.S. Department of Energy Genome Programs (http://genomics.energy.gov)

Bien que les scientifiques planifient habituellement soigneusement les efforts de recherche en sciences fondamentales et en sciences appliquées, notez que certaines découvertes sont faites par **sérendipité**, c'est-à-

dire au moyen d'un accident chanceux ou d'une surprise chanceuse. Le biologiste écossais Alexander Fleming a découvert la pénicilline lorsqu'il a accidentellement laissé ouverte une boîte de Pétri de bactéries *Staphylococcus*. Une moisissure indésirable s'est développée sur le plat, tuant la bactérie. La curiosité de Fleming pour étudier la raison de la mort bactérienne, suivie de ses expériences, a conduit à la découverte de l'antibiotique pénicilline, qui est produite par le champignon *Penicillium*. Même dans le monde hautement organisé de la science, la chance, lorsqu'elle est combinée à un esprit observateur et curieux, peut mener à des percées inattendues.

Rapports sur les travaux scientifiques

Que la recherche scientifique soit une science fondamentale ou appliquée, les scientifiques doivent partager leurs conclusions afin que d'autres chercheurs puissent élargir leurs découvertes et s'appuyer sur celles-ci. La collaboration avec d'autres scientifiques (lors de la planification, de la réalisation et de l'analyse des résultats) est importante pour la recherche scientifique. Pour cette raison, des aspects importants du travail d'un scientifique sont la communication avec ses pairs et la diffusion des résultats à ses pairs. Les scientifiques peuvent partager les résultats en les présentant lors d'une réunion ou d'une conférence scientifique, mais cette approche ne peut atteindre que quelques privilégiés qui sont présents. La plupart des scientifiques présentent plutôt leurs résultats dans des manuscrits évalués par des pairs qui sont publiés dans des revues scientifiques. Les **manuscrits évalués par les pairs** sont des articles scientifiques que les collègues ou les pairs d'un scientifique examinent. Ces collègues sont des personnes qualifiées, souvent des experts dans le même domaine de recherche, qui jugent si le travail du scientifique convient ou non à la publication. Le processus d'examen par les pairs permet de s'assurer que la recherche dans un document scientifique ou une proposition de subvention est originale, significative, logique et approfondie. Les propositions de subvention, qui sont des demandes de financement de la recherche, font également l'objet d'un examen par les pairs. Les scientifiques publient leurs travaux afin que d'autres scientifiques puissent reproduire leurs expériences dans des conditions similaires ou différentes afin d'approfondir les résultats.

Un article scientifique est très différent de l'écriture créative. Bien que la créativité soit requise pour concevoir des expériences, il existe des lignes directrices fixes pour la présentation des résultats scientifiques. Premièrement, la rédaction scientifique doit être brève, concise et exacte. Un article scientifique doit être succinct, mais suffisamment détaillé pour permettre aux pairs de reproduire les expériences.

Le document scientifique comprend plusieurs sections précises : introduction, matériels et méthodes, résultats et discussion (IMRD). Cette structure est parfois appelée le format « IMRD ». Il y a habituellement des sections de reconnaissance et de référence ainsi qu'un **résumé** (résumé concis) au début du document. Il peut y avoir d'autres sections selon le type de texte et la revue où il sera publié. Par exemple, certains documents de synthèse nécessitent un aperçu.

L'**introduction** commence par des renseignements brefs mais généraux sur ce qui est connu dans le domaine. Une bonne introduction donne également la justification du travail. Elle justifie le travail effectué et mentionne brièvement la fin de l'article, où le chercheur présentera l'hypothèse ou la question qui motive

la recherche. L'introduction fait référence aux travaux scientifiques publiés par d'autres personnes et nécessite donc des citations suivant le style de la revue. Utiliser le travail ou les idées d'autrui sans citation appropriée est un **plagiat**.

La section sur **les matériaux et les méthodes** comprend une description complète et exacte des substances utilisées par les chercheurs, ainsi que de la méthode et des techniques qu'ils utilisent pour recueillir des données. La description doit être suffisamment détaillée pour permettre à un autre chercheur de répéter l'expérience et d'obtenir des résultats similaires, mais elle n'a pas besoin d'être verbeuse. Cette section comprendra également de l'information sur la façon dont les chercheurs ont effectué les mesures et les types de calculs et d'analyses statistiques qu'ils ont utilisés pour examiner les données brutes. Bien que la section sur les matériaux et les méthodes donne une description exacte des expériences, elle n'en traite pas.

Certaines revues exigent une section sur les résultats suivie d'une section de discussion, mais il est plus courant de combiner les deux. Si la revue ne permet pas de combiner les deux sections, la section des **résultats** décrit simplement les constatations sans autre interprétation. Les chercheurs présentent les résultats sous forme de tableaux ou de graphiques, mais ils ne présentent pas d'information en double. Dans la section de **discussion**, les chercheurs interpréteront les résultats, décriront comment les variables peuvent être reliées et tenteront d'expliquer les observations. Il est indispensable de mener une recherche documentaire approfondie pour situer les résultats dans le contexte de recherches scientifiques publiées antérieurement. Par conséquent, les chercheurs incluent également des citations appropriées dans cette section.

Enfin, la section des **conclusions** résume l'importance des résultats expérimentaux. Bien que le document scientifique réponde presque certainement à une ou plusieurs questions scientifiques soulevées par les chercheurs, toute bonne recherche devrait mener à plus de questions. Par conséquent, un document scientifique bien fait permet aux chercheurs et aux autres de poursuivre et d'approfondir les résultats.

Les **articles de synthèse** ne suivent pas le format de l'IMRAD parce qu'ils ne présentent pas de conclusions scientifiques originales ou de documentation primaire. Au lieu de cela, ils résument et commentent les constatations qui ont été publiées en tant que documentation principale et comprennent généralement des sections de référence détaillées.

1.2 THÈMES ET CONCEPTS DE LA BIOLOGIE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Identifier et décrire les propriétés de la vie
- Décrire les niveaux d'organisation parmi les êtres vivants
- Reconnaître et interpréter un arbre phylogénétique
- Dresser des exemples de différentes sous-disciplines en biologie

La biologie est la science qui étudie la vie, mais qu'est-ce que la vie exactement ? Cela peut sembler une question absurde avec une réponse évidente, mais il n'est pas toujours facile de définir la vie. Par exemple, une branche de la biologie appelée virologie étudie les virus, qui présentent certaines des caractéristiques des entités vivantes, mais en manquent d'autres. Bien que les virus puissent attaquer les organismes vivants, causer des maladies et même se reproduire, ils ne répondent pas aux critères que les biologistes utilisent pour définir la vie. Par conséquent, les virologues ne sont pas des biologistes, à proprement parler. De même, certains biologistes étudient l'évolution moléculaire précoce qui a donné naissance à la vie. Puisque les événements qui ont précédé la vie ne sont pas des événements biologiques, ces scientifiques sont également exclus de la biologie au sens strict du terme.

Depuis ses débuts, la biologie a été aux prises avec trois questions : Quelles sont les propriétés partagées qui rendent quelque chose « vivant » ? Une fois que nous savons que quelque chose est vivant, comment pouvons-nous trouver des niveaux d'organisation significatifs dans sa structure ? Enfin, face à la remarquable diversité de la vie, comment organiser les différents types d'organismes pour mieux les comprendre ? Au fur et à mesure que les scientifiques découvrent de nouveaux organismes, les biologistes continuent de chercher des réponses à ces questions et à d'autres questions.

Propriétés de la vie

Tous les organismes vivants partagent plusieurs caractéristiques ou fonctions clés : ordre, sensibilité ou réponse à l'environnement, reproduction, adaptation, croissance et développement, régulation / homéostasie, traitement de l'énergie et évolution. Considérées ensemble, ces huit caractéristiques servent à définir la vie.

Organisation



Figure 1.10 Un crapaud représente une structure hautement organisée composée de cellules, de tissus, d'organes et de systèmes d'organes. (crédit : "Ivengo"/Wikimedia Commons)

Les organismes sont des structures hautement organisées et coordonnées composées d'une ou de plusieurs cellules. Même les organismes unicellulaires très simples sont remarquablement complexes : à l'intérieur de chaque cellule, les atomes comprennent des molécules. Celles-ci comprennent à leur tour des organites cellulaires et d'autres inclusions cellulaires. Dans les organismes multicellulaires (Figure 1.10), des cellules semblables forment des tissus. Les tissus, à leur tour, collaborent à la création d'organes (structures corporelles ayant une fonction distincte). Les organes travaillent ensemble pour former des systèmes d'organes.

Sensibilité ou réponse aux stimuli



Figure 1.11 Les feuilles de cette plante sensible (*Mimosa pudica*) vont s'affaisser et plier immédiatement lorsqu'elles sont touchées. Après quelques minutes, la plante retourne à son état original. (crédit : Alex Lomas)

Les organismes réagissent à divers stimuli. Par exemple, les plantes peuvent se pencher vers une source de lumière, grimper sur des clôtures et des murs ou réagir au toucher (Figure 1.11). Même les petites bactéries peuvent se déplacer vers ou s'éloigner des produits chimiques (un processus appelé *chimiotaxie*) ou de la lumière (*phototaxie*). Le mouvement vers un stimulus est une réponse positive, tandis que l'éloignement d'un stimulus est une réponse négative.

Reproduction

Les organismes unicellulaires se reproduisent en dupliquant d'abord leur ADN, puis en le divisant également au fur et à mesure que la cellule se prépare à se diviser pour former deux nouvelles cellules. Les organismes multicellulaires produisent souvent des cellules reproductrices spécialisées — gamètes, ovocytes et spermatozoïdes. Après la fécondation (fusion d'un ovocyte et d'un spermatozoïde), un nouvel individu se développe. Lors de la reproduction, l'ADN contenant des gènes est transmis à la progéniture d'un organisme. Ces gènes font en sorte que la progéniture appartiendra à la même espèce et aura des caractéristiques similaires, comme la taille et la forme.

Adaptation

Tous les organismes vivants présentent une « adaptation » à leur environnement. Les biologistes qualifient cet ajustement d'adaptation, et c'est une conséquence de l'évolution par sélection naturelle, qui opère dans chaque lignée d'organismes reproducteurs. Des exemples d'adaptations sont variés et uniques, allant de l'Archaea

résistant à la chaleur qui vit dans des sources chaudes en ébullition à la longueur de la langue d'un papillon qui se nourrit de nectar qui correspond à la taille de la fleur dont il se nourrit. Les adaptations améliorent le potentiel reproducteur des individus qui les présentent, y compris leur capacité de survivre pour se reproduire. Les adaptations ne sont pas constantes. À mesure que l'environnement change, la sélection naturelle fait en sorte que les caractéristiques des individus d'une population suivent ces changements.

Croissance et développement

Les organismes se développent en raison de gènes qui fournissent des instructions précises qui orienteront la croissance et le développement cellulaires. Cela permet de s'assurer que les jeunes d'une espèce (Figure 1.12) grandissent et présentent plusieurs des mêmes caractéristiques que leurs parents.



Figure 1.12 Bien qu'ils ne se ressemblent pas, ces chatons ont hérité des gènes de leurs deux parents et partagent plusieurs caractéristiques avec les deux parents. (crédit : Rocky Mountain Feline Rescue)

Réglementation et homéostasie

Même les plus petits organismes sont complexes et nécessitent de multiples mécanismes de regulation pour coordonner les fonctions internes, réagir aux stimuli et gérer les stress environnementaux. Deux exemples de fonctions internes régulées dans un organisme sont le transport des éléments nutritifs et la circulation sanguine. Les organes (groupes de tissus qui travaillent ensemble) remplissent des fonctions précises, comme le transport de l'oxygène dans tout le corps, l'élimination des déchets, l'apport de nutriments à chaque cellule et le refroidissement du corps.



Figure 1.13 Des ours polaires (*Ursus maritimus*) et autres mammifères vivant dans des régions recouvertes de glace maintiennent leur température corporelle en générant de la chaleur et en diminuant la perte de chaleur à travers d'une fourrure épaisse et une couche de gras dense sous leur peau. (crédit : "longhorndave"/Flickr)

Pour fonctionner correctement, les cellules nécessitent des conditions appropriées telles que la température, le pH et la concentration appropriée de divers produits chimiques. Ces conditions peuvent toutefois changer d'un moment à l'autre. Les organismes sont capables de maintenir des conditions internes dans une fourchette étroite presque constamment, malgré les changements environnementaux, grâce à l'**homéostasie** (littéralement, l' « état stable »). Par exemple, un organisme doit réguler la température corporelle par le biais du processus de thermorégulation. Les organismes qui vivent dans les climats froids, comme l'ours blanc (Figure 1.13), ont des structures corporelles qui les aident à résister aux basses températures et à conserver la chaleur corporelle. Les structures qui aident à ce type d'isolation comprennent la fourrure, les plumes, et la graisse. Dans les climats chauds, les organismes ont des méthodes (comme la transpiration chez les humains ou le halètement chez les chiens) qui les aident à évacuer l'excès de chaleur corporelle.

Traitement de l'énergie



Figure 1.14 La condor de Californie (*Gymnogyps californianus*) utilise des sources d'énergie chimique dérivé des aliments pour voler. Cet oiseau a une étiquette sur l'aile qui aide les biologistes à identifier l'individu. (crédit : Pacific Southwest Region U.S. Fish and Wildlife Service)

Tous les organismes utilisent une source d'énergie pour leurs activités métaboliques. Certains organismes captent l'énergie du soleil et la convertissent en énergie chimique dans les aliments. D'autres utilisent de l'énergie chimique dans les molécules qu'ils consomment comme aliment (Figure 1.14).

Évolution

La diversité de la vie sur Terre est le résultat de mutations ou de changements aléatoires dans le matériel héréditaire au fil du temps. Ces mutations permettent aux organismes de s'adapter à un environnement changeant. Un organisme qui évolue des caractéristiques adaptés à l'environnement aura un plus grand succès reproductif, sous réserve des forces de sélection naturelle.

Niveaux d'organisation des êtres vivants

Les êtres vivants sont très organisés et structurés, suivant une hiérarchie que nous pouvons examiner à une petite ou grande échelle. L'**atome** est l'unité de matière la plus petite et la plus fondamentale qui conserve les propriétés d'un élément. Il est constitué d'un noyau entouré d'électrons. Les atomes forment des molécules. Une **molécule** est une structure chimique constituée d'au moins deux atomes maintenus ensemble par une ou plusieurs liaisons chimiques. De nombreuses molécules importantes sur le plan biologique sont des **macromolécules**, de grosses molécules généralement formées par polymérisation (un polymère est une grosse molécule qui est fabriquée en combinant des unités plus petites appelées monomères, qui sont plus simples que les macromolécules). Un exemple de macromolécule est l'acide désoxyribonucléique (ADN) (Figure 1.15), qui contient les instructions pour la structure et le fonctionnement de tous les organismes vivants.

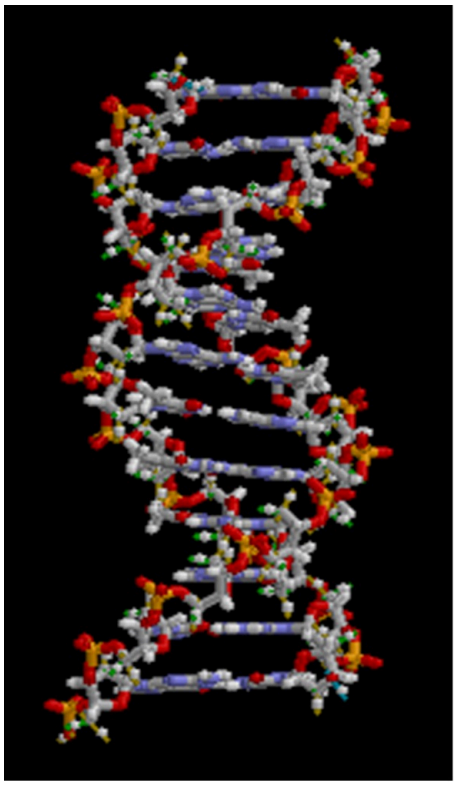


Figure 1.15 Toutes molécules, cette molécule d'ADN incluse, sont comprise d'atomes. (crédit : "brian0918"/Wikimedia Commons)

Certaines cellules contiennent des agrégats de macromolécules entourées de membranes. Nous les appelons **organites**. Les organites sont de petites structures qui existent à l'intérieur des cellules. Des exemples d'organites comprennent les mitochondries et les chloroplastes, qui remplissent des fonctions indispensables :

les mitochondries produisent de l'énergie pour alimenter la cellule, tandis que les chloroplastes permettent aux plantes vertes d'utiliser l'énergie de la lumière solaire pour produire des sucres. Tous les êtres vivants sont faits de cellules. La **cellule** elle-même est la plus petite unité fondamentale de structure et de fonction chez les organismes vivants. (Cette exigence est la raison pour laquelle les scientifiques ne considèrent pas les virus vivants : ils ne sont pas constitués de cellules. Pour fabriquer de nouveaux virus, ils doivent envahir et détourner le mécanisme reproducteur d'une cellule vivante. Ce n'est qu'alors qu'ils pourront obtenir les matériaux dont ils ont besoin pour se reproduire.) Certains organismes sont constitués d'une seule cellule et d'autres sont multicellulaires. Les scientifiques classent les cellules comme procaryotes ou eucaryotes. Les **procaryotes** sont des organismes unicellulaires qui n'ont pas de noyau. En revanche, les cellules des **eucaryotes** ont des organites membranaires et un noyau avec une membrane nucléaire .

Chez les gros organismes, les cellules se combinent pour **former des tissus**, qui sont des groupes de cellules similaires qui remplissent des fonctions similaires ou connexes. Les **organes** sont des collections de tissus regroupés et remplissent une fonction commune. Les organes sont présents non seulement chez les animaux, mais aussi chez les plantes. Un **système d'organes** est un niveau d'organisation supérieur composé d'organes fonctionnellement apparentés. Les mammifères ont de nombreux systèmes d'organes. Par exemple, le système circulatoire transporte le sang à travers le corps. Il comprend des organes tels que le cœur et les vaisseaux sanguins. Les **organismes** sont des entités vivantes individuelles. Par exemple, chaque arbre d'une forêt est un organisme. Les procaryotes unicellulaires et les eucaryotes unicellulaires sont également des organismes que les biologistes appellent généralement des micro-organismes.

Les biologistes appellent collectivement tous les individus d'une espèce vivant dans une région donnée une **population**. Par exemple, une forêt peut comprendre de nombreux pins, qui représentent la population de pins de cette forêt. Différentes populations peuvent vivre dans la même zone spécifique. Par exemple, la forêt où se trouvent les pins comprend des populations de plantes florifères, d'insectes et de populations microbiennes. Une **communauté** est la somme des populations qui habitent une région particulière. Par exemple, tous les arbres, les fleurs, les insectes et les autres populations d'une forêt forment la communauté de la forêt. La forêt elle-même est un écosystème. Un **écosystème** se compose de tous les êtres vivants d'une zone particulière ainsi que des parties abiotiques et non vivantes de cet environnement, comme l'azote dans le sol ou l'eau de pluie. Au plus haut niveau de l'organisation (Figure 1.16) [lien vers *Biology 2e*], la **biosphère** est la collection de tous les écosystèmes et représente les zones de vie sur Terre. Elle comprend la terre, l'eau et même l'atmosphère dans une certaine mesure.

La diversité de la vie

La biologie en tant que science, a une large portée grâce à la grande diversité de la vie sur terre. La source de cette diversité est **l'évolution**, le processus de changement graduel d'une population ou d'une espèce au fil du temps. Les biologistes évolutionnistes étudient l'évolution des êtres vivants dans tout, du monde microscopique aux écosystèmes.

Un arbre phylogénétique (Figure 1.17) peut résumer l'évolution de diverses formes de vie sur Terre. Il s'agit d'un diagramme montrant les relations évolutives entre les espèces biologiques fondées sur des similitudes et des différences dans les traits génétiques ou physiques ou les deux. Les nœuds et les branches forment un arbre phylogénétique. Les nœuds internes représentent des ancêtres et sont des points d'évolution lorsque, d'après des données scientifiques, les chercheurs croient qu'un ancêtre a divergé pour former deux nouvelles espèces. La longueur de chaque branche est proportionnelle au temps écoulé depuis la scission.

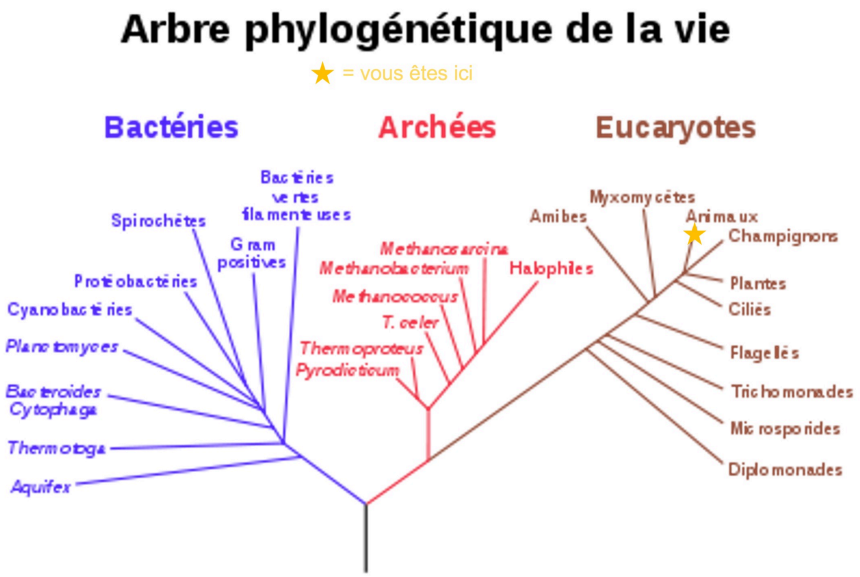


Figure 1.17 Le microbiologiste Carl Woese a construit cet arbre phylogénétique à partir des données qu'il a obtenues en séquençant les gènes de l'ARN ribosomique. L'arbre montre la séparation des organismes vivants en trois domaines : Bactéries, Archées et Eucaryotes. Les bactéries et les archées sont des procaryotes, des organismes unicellulaires dépourvus d'organites intracellulaires. (crédit : Eric Gaba; NASA Astrobiology Institute)

Branches de l'étude biologique

La portée de la biologie est vaste et comporte donc de nombreuses branches et sous-disciplines. Les biologistes peuvent poursuivre l'une de ces sous-disciplines et travailler dans un domaine plus ciblé. Par exemple, la **biologie moléculaire** et la **biochimie** étudient les processus biologiques aux niveaux moléculaire et chimique, y compris les interactions entre des molécules telles que l'ADN, l'ARN et les protéines, ainsi que la façon dont elles sont régulées. La **microbiologie**, l'étude des microorganismes, est l'étude de la structure et de la fonction des organismes unicellulaires. Il s'agit d'une branche assez large en soi, et selon le sujet d'étude, il y a aussi des physiologistes microbiens, des écologistes et des généticiens, entre autres.

Un autre domaine d'étude biologique, la **neurobiologie**, étudie la biologie du système nerveux et, bien

qu'il s'agisse d'une branche de la biologie, il s'agit également d'un domaine d'études interdisciplinaire appelé neurosciences. En raison de sa nature interdisciplinaire, cette sous-discipline étudie différentes fonctions du système nerveux à l'aide d'approches moléculaires, cellulaires, développementales, médicales et informatiques.



Figure 1.20 Des chercheurs travaillent sur l'excavation des fossiles de dinosaures à Castellón, Espagne. (crédit : Mario Modesto)

La **paléontologie**, une autre branche de la biologie, utilise des fossiles pour étudier l'histoire de la vie (Figure 1.20). La **zoologie** et la **botanique** sont l'étude des animaux et des plantes, respectivement. Les biologistes peuvent également se spécialiser comme biotechnologues, écologistes ou physiologistes, pour ne nommer que quelques domaines. Il ne s'agit là que d'un petit échantillon des nombreux domaines que les biologistes peuvent poursuivre.

La biologie est le point culminant des réalisations des sciences naturelles depuis leur création jusqu'à aujourd'hui. Fait intéressant, c'est le berceau des sciences émergentes, comme la biologie de l'activité cérébrale, le génie génétique des organismes sur mesure et la biologie de l'évolution qui utilise les outils de laboratoire de la biologie moléculaire pour retracer les premiers stades de la vie sur Terre. Une analyse des manchettes, qu'il s'agisse de reportages sur les vaccins, une espèce nouvellement découverte, le dopage sportif ou un aliment génétiquement modifié, démontre à quel point la biologie est active et importante dans notre monde de tous les jours.

TERMES CLÉS

arbre phylogénétique
: diagramme montrant les relations évolutives entre diverses espèces biologiques fondées sur des similitudes et des différences dans les traits génétiques ou physiques ou les deux ; essentiellement, une hypothèse concernant les liens évolutifs

article de synthèse
: document qui résume et commente les constatations qui ont été publiées en tant que documentation principale

atome
: l'unité de matière la plus petite et la plus fondamentale qui conserve les propriétés d'un élément

biochimie
: étude de la chimie des organismes biologiques

biologie
: l'étude de la vie

biologie moléculaire
: étude des processus biologiques et de leur régulation au niveau moléculaire, y compris les interactions entre molécules telles que l'ADN, l'ARN et les protéines

biosphère
: l'ensemble tous les écosystèmes de la Terre

botanique
: étude des plantes

cellule
: la plus petite unité fondamentale de structure et de fonction chez les êtres vivants

communauté
: ensemble de populations habitant une région particulière

conclusion
: section d'un article scientifique qui résume l'importance des résultats expérimentaux

discussion
: section d'un article scientifique dans lequel l'auteur interprète les résultats expérimentaux, décrit comment les variables peuvent être reliées et tente d'expliquer le phénomène en question

écosystème
: tous les êtres vivants d'une région donnée, ainsi que les parties abiotiques et non vivantes de cet environnement

eucaryote

organisme ayant des cellules qui ont des noyaux et des organites membranaires

évolution

le processus de changement graduel d'une population ou d'une espèce au fil du temps

falsifiable

pouvant être réfuté par des résultats expérimentaux

homéostasie

capacité d'un organisme à maintenir des conditions internes constantes

hypothèse

explication suggérée pour une observation, que l'on peut mettre à l'essai

introduction

section d'ouverture d'un document scientifique, qui fournit des renseignements généraux sur ce qui était connu dans le domaine avant la recherche mentionnée dans le document

macromolécule

grosse molécule, généralement formée par la fusion de molécules plus petites

manuscrit évalué par les pairs

document scientifique que les collègues d'un scientifique examinent (qui sont des experts dans le domaine d'études)

matériaux et méthodes

section d'un document scientifique qui comprend une description complète des substances, des méthodes et des techniques utilisées par les chercheurs pour recueillir des données

méthode scientifique

méthode de recherche comportant des étapes définies qui comprennent l'observation, la formulation d'une hypothèse, la mise à l'essai et la confirmation ou la falsification de l'hypothèse

microbiologie

étude de la structure et de la fonction des micro-organismes

molécule

structure chimique constituée d'au moins deux atomes maintenus ensemble par une ou plusieurs liaisons chimiques

neurobiologie

étude de la biologie du système nerveux

organe

collecte de tissus apparentés regroupés et remplissant une fonction commune

organite

les petites structures qui existent à l'intérieur des cellules et qui remplissent des fonctions cellulaires

organisme

entité vivante individuelle

paléontologie

étude de l'histoire de la vie au moyen de fossiles

plagiat

utiliser le travail ou les idées d'autrui sans mention appropriée, ce qui donne l'impression fausse que ce sont les idées originales de l'auteur

population

tous les individus d'une espèce vivant dans une zone donnée

procaryote

organisme unicellulaire qui n'a pas d'organites et qui n'a pas de noyaux entourés d'une membrane nucléaire

raisonnement déductif

forme de pensée logique qui utilise un énoncé général inclusif pour prédire des résultats précis

raisonnement inductif

forme de pensée logique qui utilise des observations connexes pour arriver à une conclusion générale

résultats

section d'un article scientifique dans lequel l'auteur raconte les découvertes expérimentales et présente des figures, des images, des diagrammes, des graphiques et des tableaux pertinents, sans autre interprétation

résumé

section d'ouverture d'un document scientifique qui résume la recherche et les conclusions

science

les connaissances qui couvrent les vérités générales ou le fonctionnement des lois générales, en particulier lorsqu'elles sont acquises et testées par la méthode scientifique

science descriptive

(aussi, science de la découverte) forme de science qui vise à observer, à explorer et à examiner

science fondée sur des hypothèses

une forme de science qui commence par une question précise et des réponses potentielles pouvant être testées

sciences appliquées

forme de science qui vise à résoudre des problèmes du monde réel

sciences de la vie

domaine des sciences, comme la biologie, qui étudie les êtres vivants

sciences fondamentales

la science qui cherche à élargir les connaissances et la compréhension, peu importe l'application à court terme de ces connaissances

sciences naturelles

domaine scientifique lié au monde physique et à ses phénomènes et processus

sciences physiques

domaine des sciences, comme la géologie, l'astronomie, la physique et la chimie, qui étudie la matière non vivante

sérendipité

un accident chanceux ou une surprise chanceuse

système d'organes

le niveau d'organisation qui consiste en des organes interactifs fonctionnellement apparentés

témoin

partie d'une expérience qui ne change pas au cours de l'expérience

théorie

une explication testée et confirmée d'observations ou de phénomènes

tissus

groupe de cellules similaires exerçant des fonctions connexes

variable

partie d'une expérience que l'expérimentateur peut modifier ou changer

zoologie

étude des animaux

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

1.1 La science de la biologie

La biologie est la science qui étudie les organismes vivants et leurs interactions les uns avec les autres et avec leur environnement. La science tente de décrire et de comprendre la nature de l'univers en tout ou en partie par des moyens rationnels. La science a de nombreux domaines. Les domaines liés au monde physique et à ses phénomènes sont les sciences naturelles.

La science peut être fondamentale ou appliquée. Le principal objectif de la science fondamentale est d'élargir les connaissances sans s'attendre à une application pratique à court terme de ces connaissances. Toutefois, l'objectif premier de la recherche appliquée est de résoudre des problèmes pratiques.

La science utilise deux types de raisonnement logique. Le raisonnement inductif utilise des résultats particuliers pour produire des principes scientifiques généraux. Le raisonnement déductif est une forme de pensée logique qui prédit les résultats en appliquant des principes généraux. Le point commun de la recherche scientifique est l'utilisation de la méthode scientifique, un processus par étapes qui consiste à faire des observations, à définir un problème, à poser des hypothèses, à tester ces hypothèses et à tirer une ou plusieurs conclusions. L'essai fait appel à des contrôles appropriés. Les scientifiques présentent leurs résultats dans des articles scientifiques évalués par des pairs et publiés dans des revues scientifiques. Un document de recherche scientifique comprend plusieurs sections bien définies : introduction, matériel et méthodes, résultats et, enfin, discussion finale. Les documents de synthèse résument les recherches menées dans un domaine particulier au cours d'une période donnée.

1.2 Thèmes et concepts de la biologie

La biologie est la science de la vie. Tous les organismes vivants partagent plusieurs propriétés clés telles que l'ordre, la sensibilité ou la réponse aux stimuli, la reproduction, la croissance et le développement, la régulation, l'homéostasie et le traitement de l'énergie. Les êtres vivants sont des éléments hautement organisés d'une hiérarchie qui comprend les atomes, les molécules, les organites, les cellules, les tissus, les organes et les systèmes d'organes. À leur tour, les biologistes regroupent les organismes en populations, communautés, écosystèmes et biosphère. La grande diversité de la vie d'aujourd'hui a évolué à partir d'organismes ancestraux moins diversifiés au fil plusieurs milliards d'années. Nous pouvons utiliser un arbre phylogénétique pour montrer les relations évolutives entre les organismes.

La biologie est très vaste et englobe de nombreuses branches et sous-disciplines. Par exemple, la biologie moléculaire, la microbiologie, la neurobiologie, la zoologie et la botanique, entre autres.

PARTIE II

CHAPITRE 2 LES FONDEMENTS CHIMIQUES DE LA VIE



Figure 2.1 Les atomes sont les éléments constitutifs des molécules de l'univers – l'air, le sol, l'eau, les roches... – ainsi que des cellules de tous les organismes vivants. Dans ce modèle de molécule organique, les atomes de carbone (noir), d'hydrogène (blanc), d'azote (bleu), d'oxygène (rouge) et de phosphore (jaune) sont de taille atomique proportionnelle. Les bâtonnets argentés indiquent les liaisons chimiques. (crédit : modification du travail par Christian Guthier)

Aperçu du chapitre

2.1 Atomes, isotopes, ions et molécules : Les éléments constitutifs

2.2 Eau

2.3 Carbone

Les éléments dans diverses combinaisons englobent toute la matière, y compris les êtres vivants. Parmi les éléments les plus abondants dans les organismes vivants, mentionnons le carbone, l'hydrogène, l'azote, l'oxygène, le soufre et le phosphore. Ceux-ci forment les acides nucléiques, les protéines, les glucides et les lipides qui sont les composants fondamentaux de la matière vivante. Les biologistes doivent comprendre ces éléments constitutifs importants et les structures uniques des atomes qui composent des molécules, ce qui permet la formation de cellules, de tissus, de systèmes organiques et d'organismes entiers.

Tous les processus biologiques suivent les lois de la physique et de la chimie, donc pour comprendre le fonctionnement des systèmes biologiques, il est important de comprendre la physique et la chimie sous-jacentes. Par exemple, l'écoulement du sang dans le système circulatoire suit les lois de la physique qui régissent

les modes d'écoulement des fluides. La décomposition des grosses molécules complexes d'aliments en molécules plus petites — et la conversion de celles-ci pour libérer de l'énergie à stocker dans l'adénosine triphosphate (ATP) — est une série de réactions chimiques qui suivent les lois chimiques. Les propriétés de l'eau et la formation de liaisons hydrogène sont essentielles à la compréhension des processus vivants. La reconnaissance des propriétés des acides et des bases est importante, par exemple, pour notre compréhension du processus digestif. Par conséquent, les principes fondamentaux de la physique et de la chimie sont importants pour mieux comprendre les processus biologiques.

2.1 ATOMES, ISOTOPES, IONS ET MOLÉCULES : LES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Définir la matière et les éléments
- Décrire l'interrelation entre les protons, les neutrons et les électrons
- Comparer les façons dont les électrons peuvent être donnés ou partagés entre les atomes
- Expliquer comment les éléments naturels se combinent pour créer des molécules, des cellules, des tissus, des systèmes d'organes et des organismes

À son niveau le plus fondamental, la vie est composée de matière. La **matière** est toute substance qui occupe l'espace et qui a une masse. Les **éléments** sont des formes uniques de matière ayant des propriétés chimiques et physiques particulières qui ne peuvent pas se décomposer en substances plus petites par des réactions chimiques ordinaires. Il y a 118 éléments, mais seulement 98 sont présents à l'état naturel. Les autres éléments sont instables et obligent les scientifiques à les synthétiser en laboratoire.

Chaque élément est désigné par son symbole chimique, qui est une seule lettre majuscule ou, lorsque la première lettre est déjà « prise » par un autre élément, une combinaison de deux lettres. Certains éléments suivent le terme anglais pour l'élément, comme C pour le carbone et Ca pour le calcium. Les symboles chimiques d'autres éléments proviennent de leurs noms latins. Par exemple, le symbole du sodium est Na, faisant référence au *natrium*, le mot latin pour sodium.

Les quatre éléments communs à tous les organismes vivants sont l'oxygène (O), le carbone (C), l'hydrogène (H) et l'azote (N). Dans le monde non vivant, les éléments se trouvent dans des proportions différentes, et certains éléments communs aux organismes vivants sont relativement rares sur la terre, comme le montre le Tableau 2.1. Par exemple, l'atmosphère est riche en azote et en oxygène, mais contient peu de carbone et d'hydrogène, tandis que la croûte terrestre, bien qu'elle contienne de l'oxygène et une petite quantité d'hydrogène, contient peu d'azote et de carbone. Malgré leurs différences d'abondance, tous les éléments et les réactions chimiques entre eux obéissent aux mêmes lois chimiques et physiques, qu'ils fassent partie du monde vivant ou non vivant.

Tableau 2.1 Pourcentage approximative des éléments dans des organismes vivants (humains) comparé au monde non-vivant

Élément	Vie (Humains)	Atmosphère	Croûte de la Terre
Oxygène (O)	65%	21%	46%
Carbone (C)	18%	traces	traces
Hydrogène (H)	10%	traces	0.1%
Azote (N)	3%	78%	traces

La structure de l'atome

Pour comprendre comment les éléments se réunissent, nous devons d'abord discuter du plus petit composant ou élément de construction de l'élément, l'atome. Un **atome** est la plus petite unité de matière qui conserve toutes les propriétés chimiques de l'élément. Par exemple, un atome d'or possède toutes les propriétés de l'or, comme sa réactivité chimique. Une pièce d'or est simplement un très grand nombre d'atomes d'or moulés en forme de pièce de monnaie et contient de petites quantités d'autres éléments connus sous le nom d'impuretés. Nous ne pouvons pas décomposer les atomes d'or en quelque chose de plus petit tout en conservant les propriétés de l'or.

Un atome est composé de deux zones : le **noyau**, qui est au centre de l'atome et contient des protons et des neutrons. La zone la plus externe de l'atome maintient ses électrons en orbite autour du noyau, comme l'illustre la Figure 2.2. Les atomes contiennent des protons, des électrons et des neutrons, entre autres particules subatomiques. L'isotope le plus courant de l'hydrogène (H) est la seule exception et est composé d'un proton et d'un électron sans neutrons.

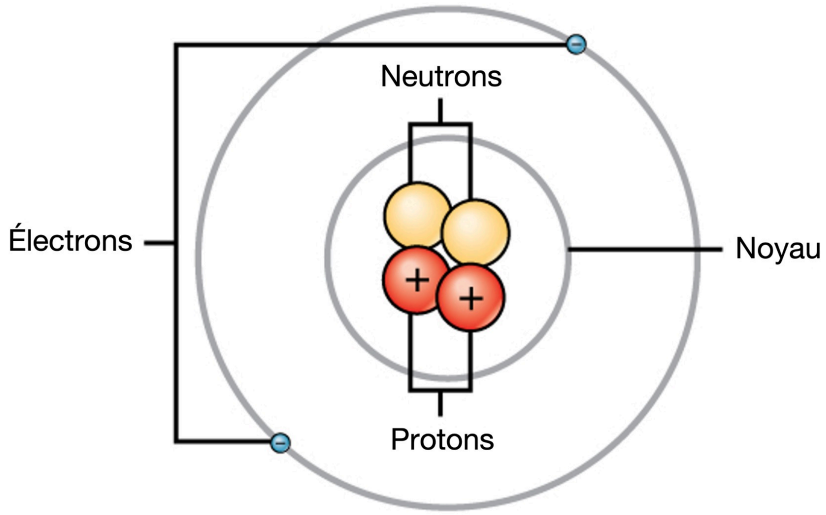


Figure 2.2 Les éléments, comme l'hélium représenté ici, sont constitués d'atomes. Les atomes sont constitués de protons et de neutrons situés dans le noyau, et d'électrons placés dans des orbites entourant le noyau.

Les protons et les neutrons ont à peu près la même masse, soit environ 1,67 x 10^{-24} grammes. Les scientifiques définissent arbitrairement cette quantité de masse comme une unité de masse atomique (uma) ou un Dalton, comme le montre le Tableau 2.2. Bien que leur masse soit semblable, les protons et les neutrons diffèrent par leur charge électrique. Un **proton** est chargé positivement, tandis qu'un **neutron** n'est pas chargé. Par conséquent, le nombre de neutrons dans un atome contribue de façon significative à sa masse, mais pas à sa charge. Les **électrons** ont une masse beaucoup plus petite que les protons, pesant seulement 9,11 x 10^{-28} grammes, soit environ 1/1800 d'une unité de masse atomique. Par conséquent, ils ne contribuent pas beaucoup à la masse atomique globale d'un élément. Par conséquent, lorsqu'on considère la masse atomique, il est habituel d'ignorer la masse des électrons et de calculer la masse de l'atome en fonction du nombre de protons et de neutrons seulement. Bien qu'ils ne contribuent pas de façon significative à la masse, les électrons contribuent grandement à la charge de l'atome, car chaque électron a une charge négative égale à la charge positive du proton. Dans les atomes neutres non chargés, le nombre d'électrons qui orbitent le noyau est égal au nombre de protons à l'intérieur du noyau. Dans ces atomes, les charges positives et négatives s'annulent mutuellement, conduisant à un atome sans charge nette.

En tenant compte de la taille des protons, des neutrons et des électrons, la majeure partie du volume de l'atome — plus de 99 % — est l'espace vide. Avec tout cet espace vide, on peut se demander pourquoi les objets dits solides ne se traversent pas. La raison pour laquelle ils ne le font pas est que les électrons qui entourent tous les atomes sont chargés négativement et que les charges négatives se repoussent mutuellement.

Tableau 2.2. Protons, Neutrons et Électrons

	Charge	Mass (uma)	Localisation
Proton	+1	1	noyau
Neutron	0	1	noyau
Électron	−1	0	orbitales

Numéro atomique et masse

Les atomes de chaque élément contiennent un nombre caractéristique de protons et d'électrons. Le nombre de protons détermine le **numéro atomique** d'un élément, que les scientifiques utilisent pour distinguer un élément d'un autre. Le nombre de neutrons est variable, ce qui donne des isotopes, qui sont des formes différentes d'un même atome qui ne varient que par le nombre de neutrons qu'ils possèdent. Ensemble, le nombre de protons et de neutrons détermine le nombre de masse d'un élément, comme l'illustre la Figure 2.3 [lien vers *Biology 2e*]. Notez que nous ne tenons pas compte de la faible contribution de la masse des électrons dans le calcul du nombre de masse. Nous pouvons utiliser cette approximation de la masse pour calculer facilement le nombre de neutrons d'un élément en soustrayant simplement le nombre de protons du nombre de masse. Comme les isotopes d'un élément auront des nombres de masse légèrement différents, les scientifiques déterminent également la **masse atomique**, qui est la moyenne calculée du nombre de masse pour ses isotopes naturels. Souvent, le nombre obtenu contient une fraction. Par exemple, la masse atomique du chlore (Cl) est de 35,45 parce que le chlore est composé de plusieurs isotopes, certains (la majorité) ayant une masse atomique 35 (17 protons et 18 neutrons) et d'autres ayant une masse atomique 37 (17 protons et 20 neutrons).

Isotopes

Les **isotopes** sont des formes différentes d'un élément qui a le même nombre de protons, mais un nombre différent de neutrons. Certains éléments, comme le carbone, le potassium et l'uranium, ont des isotopes naturels. Le carbone 12 contient six protons, six neutrons et six électrons ; par conséquent, il a un nombre de masse de 12 (six protons et six neutrons). Le carbone 14 contient six protons, huit neutrons et six électrons ; sa masse atomique est de 14 (six protons et huit neutrons). Ces deux formes alternatives de carbone sont des isotopes. Certains isotopes peuvent émettre des neutrons, des protons et des électrons, et atteindre une configuration atomique plus stable (niveau d'énergie potentielle plus faible) ; il s'agit d'isotopes radioactifs ou de **radio-isotopes**. La désintégration radioactive (le carbone 14 se désintègre pour devenir éventuellement de l'azote 14) décrit la perte d'énergie qui se produit lorsque le noyau d'un atome instable libère un rayonnement.

Lien avec l'évolution

Datation au carbone

Le carbone est normalement présent dans l'atmosphère sous forme de composés gazeux comme le dioxyde de carbone et le méthane. Le carbone 14 (14C) est un radio-isotope naturel qui est créé dans l'atmosphère à partir du 14N (azote) atmosphérique par l'ajout d'un neutron et la perte d'un proton à cause des rayons cosmiques. Il s'agit d'un processus continu, donc plus de 14C sont toujours créés. Comme un organisme vivant incorpore le 14C initialement sous forme de dioxyde de carbone fixé dans le processus de photosynthèse, la quantité relative de 14C dans son corps est égale à la concentration de 14C dans l'atmosphère. Lorsqu'un organisme meurt, il n'ingère plus 14C, de sorte que le rapport entre 14C et 12C diminuera à mesure que le 14C se désintègre graduellement à 14N par un processus appelé désintégration bêta — émission d'électrons ou de positrons. Cette désintégration émet de l'énergie dans un processus lent.

Après environ 5 730 ans, la moitié de la concentration initiale de 14C reconvertira à 14N. Nous appelons le temps qu'il faut à la moitié de la concentration initiale d'un isotope pour se désintégrer à sa forme plus stable sa demi-vie. Parce que la demi-vie du 14C est longue, les scientifiques l'utilisent pour dater des objets autrefois vivants tels que les vieux os ou le bois. En comparant le rapport entre la concentration de 14C dans un objet et la quantité de 14C dans l'atmosphère, les scientifiques peuvent déterminer la quantité d'isotope qui ne s'est pas encore décomposée. Sur la base de ce montant, la Figure 2.4 montre que nous pouvons calculer l'âge du matériel, comme le mammouth nain, avec précision s'il n'est pas beaucoup plus vieux qu'environ 50 000 ans. D'autres éléments ont des isotopes dont les demi-vies sont différentes. Par exemple, le 40K (potassium 40) a une demi-vie de 1,25 milliard d'années et 235U (uranium 235) a une demi-vie d'environ 700 millions d'années. Grâce à la datation radiométrique, les scientifiques peuvent étudier l'âge des fossiles ou d'autres restes d'organismes disparus afin de comprendre comment les organismes ont évolué à partir d'espèces antérieures.



Figure 2.4 Des scientifiques peuvent déterminer l'âge des restants contenant du carbone qui sont âgées de moins d'environ 50 000 ans, comme ce mammouth, en utilisant la datation par le carbone. (crédit : Bill Faulkner, NPS)

Le tableau périodique

Le **tableau périodique** organise et affiche différents éléments. Conçu par le chimiste russe Dmitri Mendeleev (1834—1907) en 1869, le tableau regroupe des éléments qui, bien qu'uniques, partagent certaines propriétés chimiques avec d'autres éléments. Les propriétés des éléments sont responsables de leur état physique à température ambiante : il peut s'agir de gaz, de solides ou de liquides. Les éléments ont également une **réactivité chimique** spécifique, la capacité de se combiner et de se lier chimiquement les uns aux autres.

Dans le tableau périodique de la Figure 2.5, les éléments sont organisés et affichés en fonction de leur numéro atomique et sont disposés en une série de rangées et de colonnes basées sur des propriétés chimiques et physiques communes. En plus de fournir le numéro atomique de chaque élément, le tableau périodique affiche également la masse atomique de l'élément. En regardant le carbone, par exemple, son symbole (C) et son nom apparaissent, ainsi que son numéro atomique de six (dans le coin supérieur gauche) et sa masse atomique de 12,01.

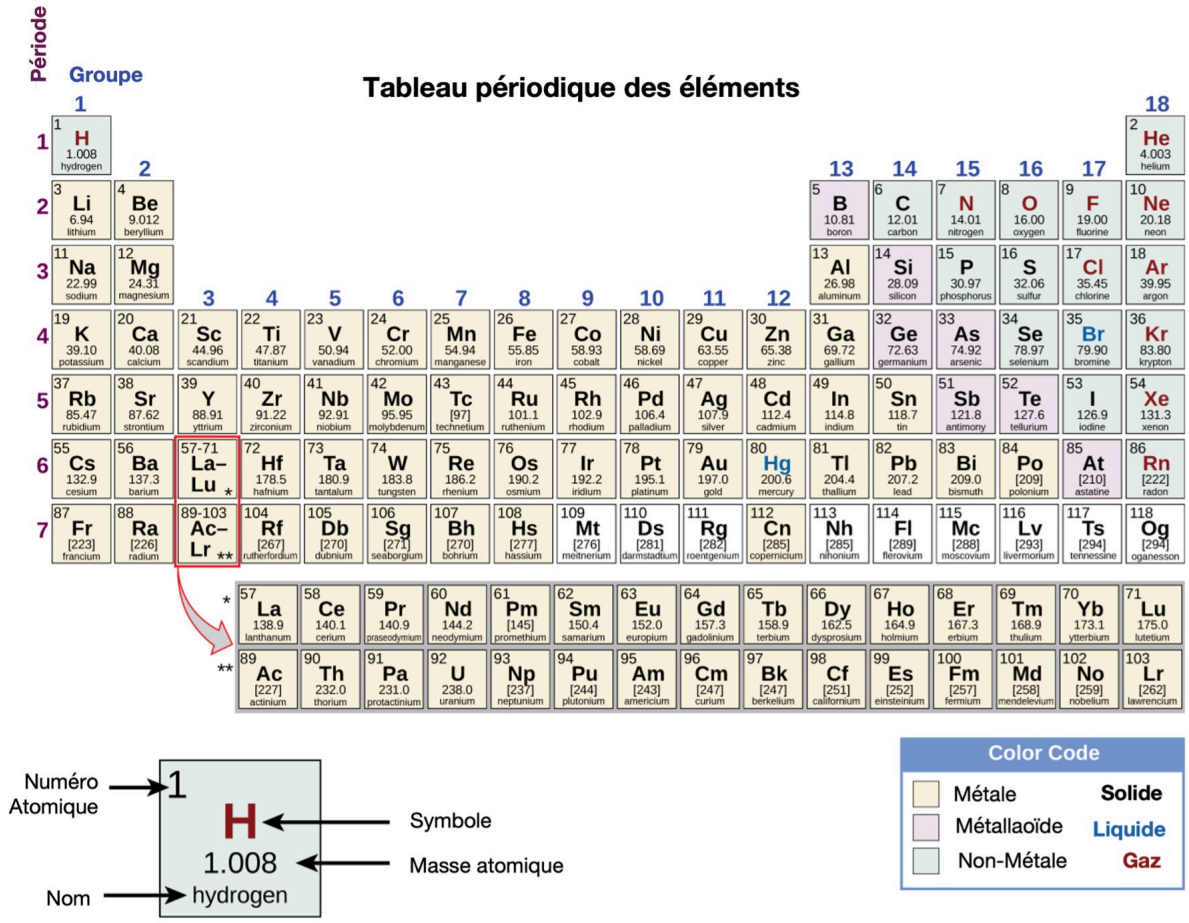


Figure 2.5 Le tableau périodique montre la masse atomique et le numéro atomique de chaque élément. Le numéro atomique apparait par-dessus le symbole de l'élément et la masse atomique approximative apparait en-dessous.

Le tableau périodique regroupe les éléments en fonction des propriétés chimiques. Les scientifiques fondent les différences de réactivité chimique entre les éléments sur le nombre et la distribution spatiale des électrons d'un atome. Les atomes qui réagissent chimiquement et se lient les uns aux autres forment des molécules. Les **molécules** sont simplement deux atomes ou plus chimiquement liés. Logiquement, lorsque deux atomes se lient chimiquement pour former une molécule, leurs électrons, qui forment la zone la plus externe de chaque atome, se réunissent d'abord au fur et à mesure que les atomes forment une liaison chimique.

Les couches électroniques et le modèle Bohr

Il est à noter qu'il existe un lien entre le nombre de protons dans un élément, le numéro atomique qui distingue un élément d'un autre et le nombre d'électrons qu'il possède. Dans tous les atomes électriquement neutres,

le nombre d'électrons est le même que le nombre de protons. Ainsi, chaque élément, au moins lorsqu'il est électriquement neutre, a un nombre caractéristique d'électrons égal à son numéro atomique.

En 1913, le scientifique danois Niels Bohr (1885—1962) a mis au point un premier modèle de l'atome. Le modèle de Bohr montre que l'atome est un noyau central contenant des protons et des neutrons, les électrons étant en **orbitales** circulaires à des distances spécifiques du noyau, comme l'illustre la Figure 2.6. Ces orbites forment des couches électroniques ou des niveaux d'énergie, ce qui permet de visualiser le nombre d'électrons dans les couches les plus extérieures. Ces niveaux d'énergie sont désignés par un chiffre et le symbole « n ». Par exemple, 1n représente le premier niveau d'énergie situé le plus près du noyau.

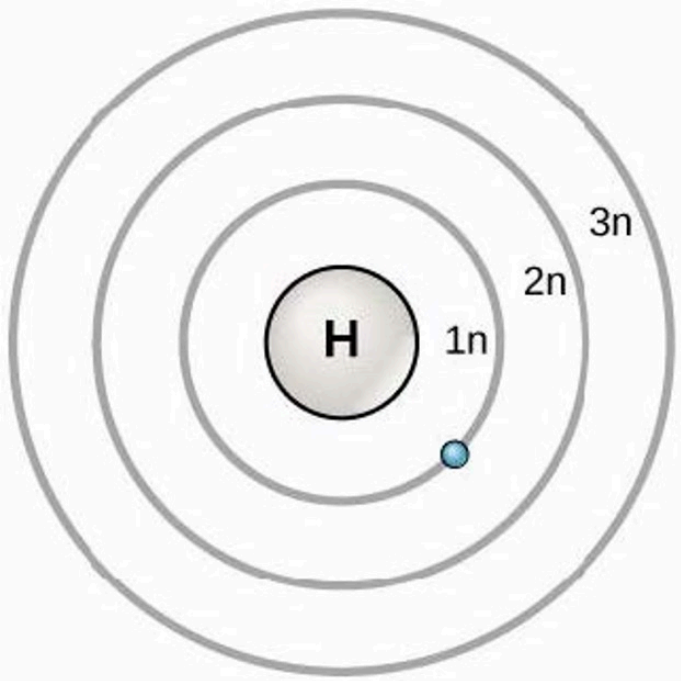


Figure 2.6 En 1913, Niels Bohrs a développé le modèle de Bohr dans lequel les électrons existent dans des enveloppes principales. Un électron se trouve normalement dans la coquille d'énergie la plus basse disponible, qui est la plus proche du noyau. L'énergie d'un photon de lumière peut le faire passer dans une enveloppe d'énergie plus élevée, mais cette situation est instable et l'électron se désintègre rapidement pour revenir à l'état fondamental. Lors de ce processus, un photon de lumière est émis.

Les électrons remplissent les orbitales dans un ordre cohérent : ils remplissent d'abord les orbitales les plus proches du noyau, puis ils continuent à remplir les orbitales d'énergie croissante plus loin du noyau. S'il y a plusieurs orbitales d'énergie égale, elles se remplissent d'un électron dans chaque niveau d'énergie avant d'ajouter un deuxième électron. Les électrons du niveau d'énergie le plus externe déterminent la stabilité

énergétique de l'atome et sa tendance à former des liaisons chimiques avec d'autres atomes pour former des molécules.

Dans des conditions normalisées, les atomes remplissent d'abord les enveloppes internes, ce qui entraîne souvent un nombre variable d'électrons dans la couche la plus externe. La couche la plus à l'intérieur comporte un maximum de deux électrons, mais les deux enveloppes d'électrons suivantes peuvent chacune avoir un maximum de huit électrons. C'est ce qu'on appelle la **règle de l'octet**, qui stipule, à l'exception de la couche la plus interne, que les atomes sont plus stables sur le plan énergétique lorsqu'ils ont huit électrons dans leur **couche de valence**, la couche électronique la plus externe. La Figure 2.7 [lien vers *Biology 2e*] montre des exemples de certains atomes neutres et de leurs configurations électroniques. Notez que dans la Figure 2.7 [lien vers *Biology 2e*], l'hélium a une enveloppe électronique extérieure complète, et que deux électrons remplissent sa première et seule couche. De même, le néon a une enveloppe extérieure complète de 2n contenant huit électrons. En revanche, le chlore et le sodium ont respectivement sept électrons et un électron dans leur couche extérieure, mais théoriquement, ils seraient plus stables sur le plan énergétique s'ils suivaient la règle de l'octet et en avaient huit.

Comprendre que l'organisation du tableau périodique est basée sur le nombre total de protons (et d'électrons) nous aide à savoir comment les électrons se répartissent entre les couches. Le tableau périodique est divisé en colonnes et en rangées en fonction du nombre d'électrons et de leur emplacement. Examinez de plus près certains des éléments de la colonne d'extrême droite du tableau de la Figure 2.5. Les atomes d'hélium (He), de néon (Ne) et d'argon (Ar) du groupe 18 ont tous des couches d'électrons extérieures remplies, ce qui rend inutile de partager des électrons avec d'autres atomes pour atteindre la stabilité. Ils sont très stables en tant qu'atomes uniques. Parce qu'ils ne sont pas réactifs, les scientifiques les appellent **gaz inertes** (ou **gaz rares**). Comparons cela aux éléments du groupe 1 de la colonne de gauche. Ces éléments, y compris l'hydrogène (H), le lithium (Li) et le sodium (Na), ont tous un électron dans leur couche extérieure. Cela signifie qu'ils peuvent obtenir une configuration stable et une couche extérieure remplie en donnant ou en partageant un électron avec un autre atome ou une molécule comme l'eau. L'hydrogène donnera ou partagera son électron pour atteindre cette configuration, tandis que le lithium et le sodium donneront leur électron pour devenir stables. À la suite de la perte d'un électron chargé négativement, ils deviennent des **ions** chargés positivement. Les éléments du groupe 17, y compris le fluor et le chlore, ont sept électrons dans leur couche extérieure, de sorte qu'ils ont tendance à remplir cette couche d'un électron provenant d'autres atomes ou molécules, ce qui en fait des ions chargés négativement. Les éléments du groupe 14, dont le carbone est le plus important pour les systèmes vivants, ont quatre électrons dans leur enveloppe extérieure, ce qui leur permet d'établir plusieurs liaisons covalentes (voir ci-dessous) avec d'autres atomes. Ainsi, les colonnes du tableau périodique représentent l'état partagé potentiel des couches d'électrons externes de ces éléments, qui est responsable de leurs caractéristiques chimiques similaires.

Orbitales d'électrons

Bien qu'utile pour expliquer la réactivité et la liaison chimique de certains éléments, le modèle de Bohr ne reflète pas exactement la façon dont les électrons se répartissent spatialement autour du noyau. Ils n'encerclent pas le noyau comme la terre tourne autour du soleil, mais nous les trouvons dans des **orbitales d'électrons**. Ces formes relativement complexes résultent du fait que les électrons se comportent non seulement comme des particules, mais aussi comme des ondes. Les équations mathématiques de la mécanique quantique, que les scientifiques appellent des fonctions d'onde, peuvent prédire avec un niveau défini de probabilité où un électron peut se trouver à un moment donné. Les scientifiques appellent la zone où un électron est le plus susceptible de se trouver son orbitale.

Rappelons que le modèle de Bohr illustre la configuration de la couche électronique d'un atome. À l'intérieur de chaque couche électronique se trouvent des sous-couches, et chaque sous-couche comporte un nombre déterminé d'orbitales contenant des électrons. Bien qu'il soit impossible de calculer exactement l'emplacement d'un électron, les scientifiques savent qu'il est très probablement situé à l'intérieur de sa trajectoire orbitale. Les lettres s, *p*, *d* et *f* désignent les sous-couches. La sous-couche *s* est de forme sphérique et a une orbitale. La couche principale 1n n'a qu'une seule orbitale *s* , qui peut contenir deux électrons. La couche principale 2n comporte une sous-couche *s* et une sous-couche *p* , et peut contenir un total de huit électrons. La sous-couche *p* comporte trois orbitales en forme d'haltères, comme l'illustre la Figure 2.8. Les sous-couches *d* et *f* ont des formes plus complexes et contiennent respectivement cinq et sept orbitales. Nous ne les montrons pas dans l'illustration. La couches principale 3n a des sous-couches *s*, *p* et *d* et peut contenir 18 électrons. La couche principale 4n a des orbitales *s*, *p*, *d* et *f* et peut contenir 32 électrons. En s'éloignant du noyau, le nombre d'électrons et d'orbitales dans les niveaux d'énergie augmente. En progressant d'un atome à l'autre dans le tableau périodique, nous pouvons déterminer la structure des électrons en ajoutant un électron supplémentaire dans la prochaine orbitale disponible.

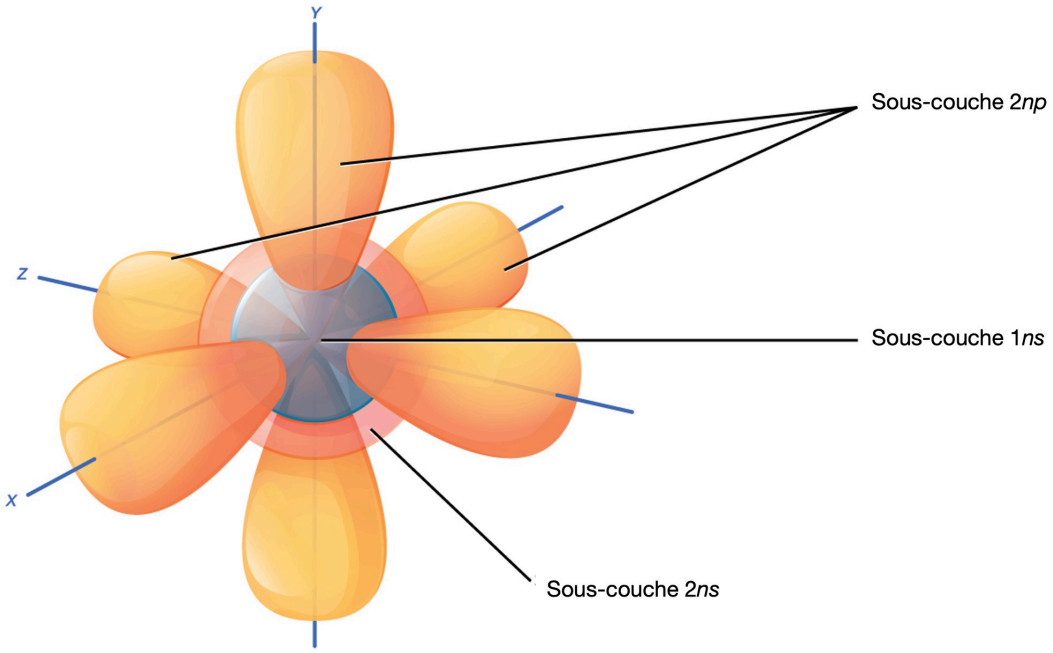


Figure 2.8 Les sous-couches *s* ont une forme sphérique. Les couches principales 1n et 2n possèdent tous les deux une orbitale *s*, mais la taille de la sphère est plus grande dans l'orbitale 2n. Chaque sphère est un orbitale distincte. Trois orbitales en forme de poire comprennent des sous-couches *p*. La couche principale 2n possède une sous-couche *p*, mais pas la couche 1.

L'orbitale la plus proche du noyau, l'orbitale 1s, peut contenir jusqu'à deux électrons. Cette orbitale est équivalente à la couche électronique la plus interne du modèle de Bohr. Les scientifiques l'appellent l'orbitale 1*s* parce qu'elle est sphérique autour du noyau. L'orbitale 1*s* est l'orbitale la plus proche du noyau, et elle est toujours remplie en premier, avant tout autre remplissage orbital. L'hydrogène a un électron ; par conséquent, il n'occupe qu'un seul point à l'intérieur de l'orbitale de 1*s*. Nous désignons cela comme 1s1, où le 1 en exposant fait référence à l'électron à l'intérieur de l'orbitale 1*s*. L'hélium a deux électrons ; par conséquent, il peut remplir complètement l'orbitale 1*s* avec ses deux électrons. Nous désignons cela comme 1s2, en référence aux deux électrons de l'hélium dans l'orbitale de 1*s*. Sur la Figure 2.5 du tableau périodique, l'hydrogène et l'hélium sont les deux seuls éléments de la première rangée (période). C'est parce qu'ils n'ont que des électrons dans leur première couche, l'orbitale 1*s*. L'hydrogène et l'hélium sont les deux seuls éléments qui ont le 1*s* et aucune autre orbitale électronique à l'état neutre.

La deuxième couche électronique peut contenir huit électrons. *Cette couche contient une autre orbitale sphérique et trois orbitales p* en forme d'haltères, chacune pouvant contenir deux électrons, comme le montre la Figure 2.8. Après le remplissage orbital de 1*s*, la seconde couche électronique se remplit, remplissant d'abord son orbitale de 2*s*, puis ses trois orbitales *p*. Chaque orbitales *p* se remplit avec un seul électron. Une fois que chaque orbitale *p* a un électron, elle peut en ajouter un deuxième. Le lithium (Li) contient trois électrons qui occupent la première et la deuxième couche. Deux électrons remplissent l'orbitale 1*s*, et le troisième électron remplit ensuite l'orbitale 2*s*. Sa **configuration électronique** est de 1*s*2 2*s*1. Par ailleurs, le néon (Ne) a un total

de dix électrons : deux sont dans son orbitale la plus interne de 1*s* et huit remplissent sa deuxième couches (deux dans la 2*s* et trois orbitales *p*). Il s'agit donc d'un gaz inerte et énergiquement stable sous forme d'un seul atome qui forme rarement une liaison chimique avec d'autres atomes. Les éléments plus gros ont des orbitales supplémentaires, comprenant la troisième couche d'électrons. Bien que les concepts de couches électroniques et d'orbitales soient étroitement liés, les orbitales fournissent une représentation plus précise de la configuration électronique d'un atome parce que le modèle orbital spécifie les différentes formes et orientations spéciales de toutes les zones que les électrons peuvent occuper.

Réactions chimiques et molécules

Tous les éléments sont plus stables lorsque leur couche extérieure est remplie d'électrons selon la règle de l'octet. En effet, il est énergiquement favorable pour les atomes d'être dans cette configuration et cela les rend stables. Cependant, comme tous les éléments n'ont pas assez d'électrons pour remplir leurs couches les plus extérieures, les atomes forment des **liaisons chimiques** avec d'autres atomes, obtenant ainsi les électrons dont ils ont besoin pour atteindre une configuration électronique stable. Lorsque deux atomes ou plus se lient chimiquement l'un à l'autre, la structure chimique résultante est une molécule. La molécule d'eau familière, H_2O, est composée de deux atomes d'hydrogène et d'un atome d'oxygène. Ceux-ci se lient ensemble pour former de l'eau, comme l'illustre la Figure 2.9. Les atomes peuvent former des molécules en donnant, en acceptant ou en partageant des électrons pour remplir leurs couches extérieures.

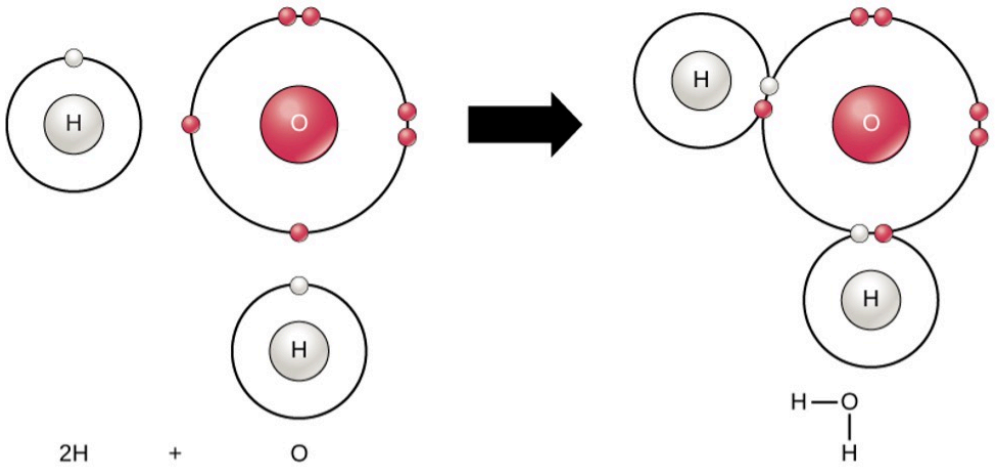


Figure 2.9 Deux atomes ou plus peuvent se lier entre eux pour former une molécule. Lorsque deux hydrogènes et un oxygène partagent des électrons par le biais de liaisons covalentes, cela forme une molécule d'eau.

Des **réactions chimiques** se produisent lorsque deux atomes ou plus se lient ensemble pour former des molécules ou lorsque les atomes liés se séparent. Les scientifiques appellent les substances utilisées au début

d'une réaction chimique des **réactifs** (habituellement sur le côté gauche d'une équation chimique), et nous appelons les substances à la fin **produits** de réaction (habituellement sur le côté droit d'une équation chimique). Nous dessinons habituellement une flèche entre les réactifs et les produits pour indiquer la direction de la réaction chimique. Cette direction n'est pas toujours une « voie à sens unique ». Pour créer la molécule d'eau ci-dessus, l'équation chimique serait la suivante :

$$2H + O \rightarrow H_2O$$

Un exemple de réaction chimique simple est la décomposition des molécules de peroxyde d'hydrogène, chacune étant constituée de deux atomes d'hydrogène liés à deux atomes d'oxygène (H_2O_2). Le peroxyde d'hydrogène réactif se décompose en eau, contenant un atome d'oxygène lié à deux atomes d'hydrogène (H_2O), et en oxygène, qui est composé de deux atomes d'oxygène liés (O_2). Dans l'équation ci-dessous, la réaction comprend deux molécules de peroxyde d'hydrogène et deux molécules d'eau. Il s'agit d'un exemple d'**équation chimique équilibrée**, où le nombre d'atomes de chaque élément est le même de chaque côté de l'équation. Selon la loi de conservation de la matière, le nombre d'atomes avant et après une réaction chimique doit être égal, de sorte qu'aucun atome ne soit, dans des circonstances normales, créé ou détruit.

$$2H_2O_2 \text{ (peroxyde d'hydrogène)} \rightarrow 2H_2O \text{ (eau)} + O_2 \text{ (oxygène)}$$

Même si tous les réactifs et produits de cette réaction sont des molécules (chaque atome reste lié à au moins un autre atome), seuls le peroxyde d'hydrogène et l'eau sont représentatifs des **composés** : ils contiennent des atomes de plus d'un type d'élément. Comme le montre la Figure 2.10, l'oxygène moléculaire se compose de deux atomes d'oxygène doublement liés et n'est pas classé comme composé, mais comme molécule homonucléaire.

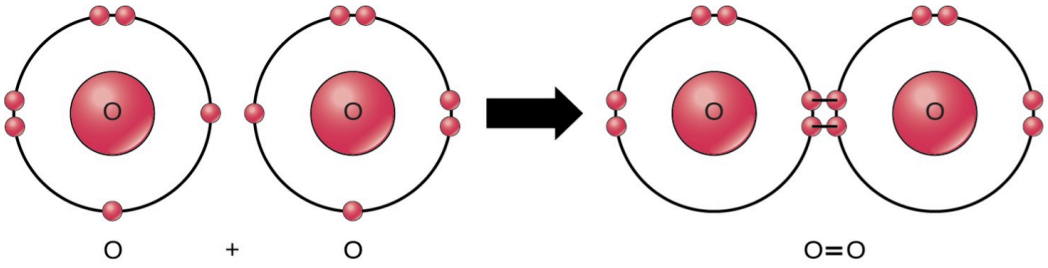


Figure 2.10 Une double liaison relie les atomes d'oxygène dans une molécule d'O_2.

Certaines réactions chimiques, comme celle ci-dessus, peuvent se dérouler dans une direction jusqu'à ce qu'elles perdent tous les réactifs. Les équations qui décrivent ces réactions contiennent une flèche unidirectionnelle et sont **irréversibles**. Les **réactions réversibles** sont celles qui peuvent aller dans les deux sens. Dans les réactions réversibles, les réactifs se transforment en produits, mais lorsque la concentration du produit dépasse un certain seuil (caractéristique de la réaction particulière), certains de ces produits se reconvertissent en réactifs. À ce stade, les désignations de produit et de réactif s'inversent. Ces allers-retours se poursuivent jusqu'à ce qu'un certain équilibre relatif entre les réactifs et les produits se produise — un état appelé **équilibre**. Une

équation chimique avec une flèche à double pointes pointant vers les réactifs et les produits indique souvent ces situations réversibles.

Par exemple, dans le sang humain, les ions d'hydrogène en excès (H^+) se lient aux ions bicarbonate (HCO_3^-) formant un état d'équilibre avec l'acide carbonique (H_2CO_3). Si nous ajoutons de l'acide carbonique à ce système, une partie de celui-ci se convertirait en ions bicarbonate et hydrogène.

$$HCO_3^- + H^+ \leftrightarrow H_2CO_3$$

Cependant, les réactions biologiques atteignent rarement un équilibre parce que les concentrations des réactifs ou des produits, ou les deux, changent constamment, souvent lorsque le produit d'une réaction est un réactif pour un autre. Pour revenir à l'exemple de l'excès d'ions hydrogène dans le sang, la formation d'acide carbonique sera la principale direction de la réaction. Cependant, l'acide carbonique peut également quitter le corps sous forme de gaz carbonique (par exhalation) au lieu de se reconvertir en ion bicarbonate, ce qui entraîne la réaction vers la droite par la **loi de l'action de masse**. Ces réactions sont importantes pour maintenir l'homéostasie dans notre sang.

$$HCO_3^- + H^+ \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$$

Ions et liaisons ioniques

Certains atomes sont plus stables lorsqu'ils gagnent ou perdent un électron (ou peut-être deux) et forment des ions. Cela remplit leur enveloppe électronique la plus externe et les rend plus stables sur le plan énergétique. Comme le nombre d'électrons n'est pas égal au nombre de protons, chaque ion a une charge nette. Les **cations** sont des ions positifs qui se forment en perdant des électrons. Les ions négatifs se forment en acquérant des électrons, que nous appelons des anions. Nous désignons les **anions** par leur nom élémentaire et changeons la fin par « -ure », de sorte que l'anion du chlore est le chlorure et l'anion du soufre est le sulfure.

Les scientifiques qualifient ce mouvement d'électrons d'un élément à un autre comme un **transfert d'électrons**. Comme l'illustre la Figure 2.11, le sodium (Na) ne contient qu'un électron dans son enveloppe externe. Il faut moins d'énergie pour que le sodium donne cet électron que pour accepter sept électrons de plus pour remplir la couche extérieure. Si le sodium perd un électron, il a maintenant 11 protons, 11 neutrons et seulement 10 électrons, ce qui le laisse avec une charge globale de +1. Nous l'appelons maintenant un ion sodium. Le chlore (Cl) dans son état d'énergie le plus faible (appelé état fondamental) a sept électrons dans sa couche extérieure. Encore une fois, il est plus énergetiquement efficace pour le chlore de gagner un électron que d'en perdre sept. Par conséquent, il a tendance à obtenir un électron pour créer un ion avec 17 protons, 17 neutrons et 18 électrons, ce qui lui donne une charge négative nette (-1). Nous l'appelons maintenant un ion chlorure. Dans cet exemple, le sodium donnera son seul électron pour vider sa couche, et le chlore

acceptera cet électron pour remplir sa couche. Les deux ions satisfont maintenant à la règle des octets et ont des couches extérieures complètes. Comme le nombre d'électrons n'est plus égal au nombre de protons, chacun est maintenant un ion et a une charge +1 (cation sodium) ou -1 (anion chlorure). Il est à noter que ces transactions ne peuvent normalement avoir lieu que simultanément : pour qu'un atome de sodium perde un électron, il doit être en présence d'un récepteur approprié comme un atome de chlore.

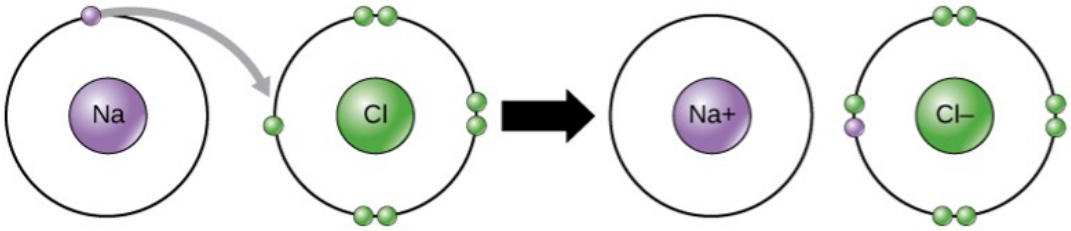


Figure 2.11 Lors de la formation d'un composé ionique, les métaux perdent des électrons et les non-métaux en gagnent pour former un octuple.

Des **liaisons ioniques** se forment entre les ions ayant des charges opposées. Par exemple, les ions sodium chargés positivement et les ions chlorure chargés négativement se lient ensemble pour former des cristaux de chlorure de sodium, ou sel de table, créant une molécule cristalline à charge nette nulle.

Les physiologistes désignent certains sels comme des **électrolytes** (y compris le sodium, le potassium et le calcium), des ions nécessaires à la conduction de l'influx nerveux, des contractions musculaires et de l'équilibre hydrique. De nombreuses boissons sportives et compléments alimentaires fournissent ces ions pour remplacer ceux qui sont perdus du corps par la transpiration pendant l'exercice.

Liaisons covalentes et autres liens et interactions

Une autre façon de satisfaire à la règle de l'octet consiste à partager des électrons entre les atomes pour former des **liaisons covalentes**. Ces liaisons sont plus fortes et beaucoup plus communes que les liaisons ioniques dans les molécules d'organismes vivants. Nous trouvons couramment des liaisons covalentes dans les molécules organiques à base de carbone, comme notre ADN et les protéines. Nous trouvons également des liaisons covalentes dans des molécules inorganiques comme H_2O, CO_2 et O_2. Les liaisons peuvent partager une, deux ou trois paires d'électrons, formant respectivement des liaisons simples, doubles et triples. Plus il y a de liaisons covalentes entre deux atomes, plus leur connexion est forte. Ainsi, les liaisons triples sont les plus fortes.

La force des différents niveaux de liaison covalente est l'une des principales raisons pour lesquelles les organismes vivants ont de la difficulté à acquérir de l'azote pour la construction de leurs molécules, même si l'azote moléculaire, N_2, est le gaz le plus abondant dans l'atmosphère. L'azote moléculaire se compose de deux atomes d'azote triples liés l'un à l'autre et, comme pour toutes les molécules, le partage de ces trois paires d'électrons entre les deux atomes d'azote permet de remplir leurs couches électroniques externes, ce qui rend la

molécule plus stable que les atomes d'azote individuels. Cette forte liaison triple rend difficile pour les systèmes vivants de séparer cet azote afin de l'utiliser comme constituant des protéines et de l'ADN.

La formation de molécules d'eau est un exemple de liaison covalente. Les liaisons covalentes lient les atomes d'hydrogène et d'oxygène qui se combinent pour former des molécules d'eau comme le montre la Figure 2.9. L'électron de l'hydrogène répartit son temps entre la couche extérieure incomplète des atomes d'hydrogène et la couche extérieure incomplète des atomes d'oxygène. Pour remplir complètement la couche extérieure de l'oxygène, qui a six électrons mais qui serait plus stable avec huit, deux électrons (un de chaque atome d'hydrogène) sont nécessaires : d'où la formule bien connue H_2O. Les deux éléments partagent les électrons pour remplir la couche extérieure de chacun, ce qui les rend les plus stables.

Liaisons covalentes polaires

Il existe deux types de liaisons covalentes : polaires et non polaires. Dans une **liaison covalente polaire**, la Figure 2.12 montre que les atomes partagent inégalement les électrons et sont plus attirés par un noyau que l'autre. En raison de la distribution inégale des électrons entre les atomes de différents éléments, une charge légèrement positive ($\delta+$) ou légèrement négative ($\delta—$) se développe. Cette charge partielle est une propriété importante de l'eau et est responsable pour bon nombre de ses caractéristiques.

L'eau est une molécule polaire, les atomes d'hydrogène acquérant une charge positive partielle et l'oxygène une charge négative partielle. Cela se produit parce que le noyau de l'atome d'oxygène est plus attrayant pour les électrons des atomes d'hydrogène que le noyau d'hydrogène ne l'est pour les électrons de l'oxygène. Ainsi, l'oxygène a une **électronégativité** plus élevée que l'hydrogène et les électrons partagés passent plus de temps près du noyau d'oxygène que le noyau des atomes d'hydrogène, ce qui donne aux atomes d'oxygène et d'hydrogène des charges légèrement négatives et positives, respectivement. Une autre façon de le dire est qu'il est plus probable de trouver un électron partagé près d'un noyau d'oxygène que de le trouver près d'un noyau d'hydrogène. Quoi qu'il en soit, l'électronégativité relative de l'atome contribue à développer des charges partielles chaque fois qu'un élément est beaucoup plus électronégatif que l'autre, et les charges générées par ces liaisons polaires peuvent ensuite être utilisées pour former des liaisons hydrogène basées sur l'attraction de charges partielles opposées. (Les liaisons hydrogène, dont nous discutons en détail ci-dessous, sont des liaisons faibles entre des atomes d'hydrogène légèrement chargés positivement et des atomes légèrement chargés négativement dans d'autres molécules.) Étant donné que les macromolécules contiennent souvent des atomes qui diffèrent par leur électronégativité, les liaisons polaires sont souvent présentes dans les molécules organiques.

Liaisons covalentes non polaires

Des **liaisons covalentes non polaires** se forment entre deux atomes du même élément ou entre des éléments différents qui partagent également les électrons. Par exemple, l'oxygène moléculaire (O_2) est non polaire parce que les électrons se répartissent également entre les deux atomes d'oxygène.

La Figure 2.12 montre également un autre exemple de liaison covalente non polaire — le méthane (CH_4). Le carbone a quatre électrons dans sa couche la plus externe et il en a besoin quatre de plus pour la remplir. Il obtient ces quatre atomes à partir de quatre atomes d'hydrogène, chaque atome fournissant un, ce qui fait une enveloppe extérieure stable de huit électrons. Le carbone et l'hydrogène n'ont pas la même électronégativité, mais sont similaires ; ainsi, des liaisons non polaires se forment. Les atomes d'hydrogène ont chacun besoin d'un électron pour leur couche la plus externe, qui est remplie lorsqu'elle contient deux électrons. Ces éléments partagent les électrons à parts égales entre les carbones et les atomes d'hydrogène, créant ainsi une molécule covalente non polaire.

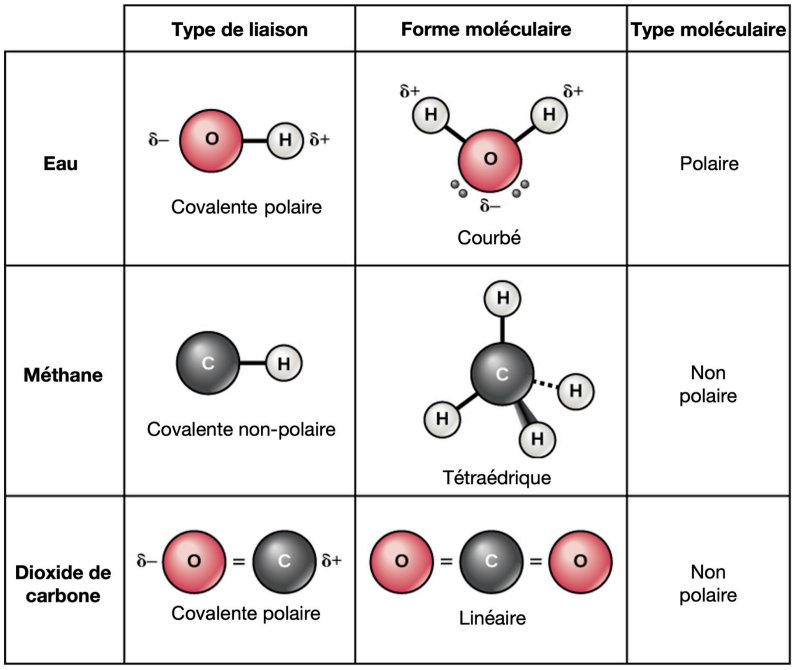


Figure 2.12 Le caractère polaire ou non polaire d'une molécule dépend à la fois du type de liaison et de la forme moléculaire. L'eau et le dioxyde de carbone ont tous deux des liaisons covalentes polaires, mais le dioxyde de carbone est linéaire, de sorte que les charges partielles de la molécule s'annulent.

Liaisons hydrogène et interactions Van Der Waals

Les liaisons ioniques et covalentes entre les éléments nécessitent de l'énergie pour se rompre. Les liaisons ioniques ne sont pas aussi fortes que les liaisons covalentes, ce qui détermine leur comportement dans les systèmes biologiques. Cependant, les liaisons ne sont pas toutes ioniques ou covalentes. Des liaisons plus faibles peuvent également se former entre les molécules. Deux liaisons faibles qui se produisent fréquemment sont les liaisons hydrogène et les interactions van der Waals. Sans ces deux types de liens, la vie telle que nous la connaissons n'existerait pas. Les liaisons hydrogène fournissent un grand nombre des propriétés essentielles et vitales de l'eau et stabilisent également les structures des protéines et de l'ADN, le bloc constitutif des cellules.

Lorsque des liaisons covalentes polaires contenant de l'hydrogène se forment, l'hydrogène contenu dans cette liaison a une charge légèrement positive parce que l'électron de l'hydrogène est tiré plus fortement vers l'autre élément et s'éloigne de l'hydrogène. Comme l'hydrogène est légèrement positif, il sera attiré par les charges négatives voisines. Lorsque cela se produit, une faible interaction se produit entre le δ+ de l'hydrogène d'une molécule et la charge δ- de la molécule sur une autre molécule avec les atomes les plus électronégatifs, habituellement l'oxygène. Les scientifiques appellent cette interaction une **liaison hydrogène**. Ce type de liaison est courant et se produit régulièrement entre les molécules d'eau. Les liaisons hydrogène individuelles sont faibles et facilement rompues ; toutefois, elles se produisent en très grand nombre dans l'eau et dans les polymères organiques, créant ainsi une force majeure en combinaison. Les liaisons hydrogène sont également responsables de la compression de la double hélice de l'ADN.

Tout comme les liaisons hydrogène, **les interactions de van der Waals** sont des attraits ou des interactions faibles entre molécules. Les attractions de van der Waals peuvent se produire entre deux molécules ou plus et dépendent de légères fluctuations des densités d'électrons, qui ne sont pas toujours symétriques autour d'un atome. Pour que ces attractions se produisent, les molécules doivent être très proches les unes des autres. Ces liaisons — ainsi que les liaisons ioniques, covalentes et hydrogène — contribuent à la structure tridimensionnelle des protéines dans nos cellules, qui est nécessaire à leur bon fonctionnement.

Connexion carrière

Chimiste pharmaceutique

Les chimistes pharmaceutiques sont chargés de mettre au point de nouveaux médicaments et d'essayer de déterminer le mode d'action des médicaments anciens et nouveaux. Ils participent à toutes les étapes du processus de mise au point de médicaments. Nous pouvons trouver des médicaments dans l'environnement naturel ou nous pouvons les synthétiser en laboratoire. Dans de nombreux cas, les chimistes changent chimiquement les médicaments potentiels de la nature en laboratoire pour les rendre plus sécuritaires et plus efficaces, et parfois des versions synthétiques de médicaments remplacent la version que nous trouvons dans la nature.

Après la découverte ou la synthèse initiale d'un médicament, le chimiste met au point le médicament, peut-être en le modifiant chimiquement, en le testant pour voir s'il est toxique, puis en concevant des méthodes pour une production efficace à grande échelle. Ensuite, le processus d'approbation du médicament à usage humain commence. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) s'occupe de l'approbation des médicaments. Il s'agit d'une série d'expériences à grande échelle sur des sujets humains pour s'assurer que le médicament n'est

pas nocif et traite efficacement la condition pour laquelle il est destiné. Ce processus prend souvent plusieurs années et nécessite la participation de médecins et de scientifiques, en plus des chimistes, pour effectuer les tests et obtenir l'approbation.

Le paclitaxel (Taxol), un médicament anticancéreux utilisé pour traiter le cancer du sein, est un exemple d'un médicament qui a été découvert dans un organisme vivant. Ce médicament a été découvert dans l'écorce de l'if du Pacifique. Un autre exemple est l'aspirine, isolée de l'écorce de saule. Trouver des médicaments signifie souvent tester des centaines d'échantillons de plantes, de champignons et d'autres formes de vie pour voir s'ils contiennent des composés biologiquement actifs. Parfois, la médecine traditionnelle peut donner à la médecine moderne des indices sur l'endroit où trouver un composé actif. Par exemple, l'humain utilise l'écorce de saule pour fabriquer des médicaments depuis des milliers d'années, remontant à l'Égypte ancienne. Cependant, ce n'est qu'à la fin des années 1800 que les scientifiques et les compagnies pharmaceutiques ont purifié et commercialisé la molécule d'aspirine, l'acide acétylsalicylique, à des fins humaines.

À l'occasion, les médicaments mis au point pour un usage particulier ont des effets imprévus qui permettent une autre utilisation non connexe. Par exemple, les scientifiques ont initialement mis au point le médicament minoxidil (Rogaine) pour traiter l'hypertension artérielle. Lorsqu'il a été testé sur des humains, les chercheurs ont remarqué que les personnes prenant le médicament faisaient pousser de nouveaux cheveux. Finalement, la société pharmaceutique a commercialisé le médicament à des hommes et des femmes atteints d'alopécie pour restaurer les cheveux perdus.

Enfin, un chimiste pharmaceutique peut découvrir des effets négatifs ou même l'absence d'effets. Au début des années 1960, des inventeurs, des médecins et même un sénateur américain ont fait l'éloge des propriétés anticancéreuses d'un nouveau médicament, le Krebiozen, et ont commencé à le commercialiser et à le vendre de façon agressive. Grâce à la spectrométrie infrarouge, la chimiste de la FDA Alma Levant Hayden et son équipe ont découvert que le « médicament miracle » n'était rien de plus qu'un composé courant appelé créatine. La carrière d'un chimiste pharmaceutique peut comprendre le travail de détective, l'expérimentation et la mise au point de médicaments, le tout dans le but d'améliorer la santé des êtres humains.

2.2 EAU

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire les propriétés de l'eau essentielles au maintien de la vie utile
- Expliquer pourquoi l'eau est un excellent solvant
- Fournir des exemples des propriétés cohésives et adhésives de l'eau
- Discuter du rôle des acides, des bases et des tampons dans l'homéostasie

Pourquoi les scientifiques consacrent-ils du temps à chercher de l'eau sur d'autres planètes ? Pourquoi l'eau est-elle si importante ? C'est parce que l'eau est essentielle à la vie telle que nous la connaissons. L'eau est l'une des molécules les plus abondantes et la plus essentielle à la vie sur Terre. L'eau représente environ 60 à 70 % du corps humain. Sans elle, la vie telle que nous la connaissons n'existerait tout simplement pas.

La polarité de la molécule d'eau et la liaison hydrogène qui en résulte font de l'eau une substance unique aux propriétés spéciales qui sont intimement liées aux processus de la vie. À l'origine, la vie a évolué dans un environnement aqueux, et la plus grande partie de la chimie cellulaire et du métabolisme d'un organisme se produisent à l'intérieur du contenu aqueux du cytoplasme de la cellule. Les propriétés spéciales de l'eau sont sa capacité calorifique élevée et sa chaleur latente de vaporisation, sa capacité à dissoudre les molécules polaires, ses propriétés cohésives et adhésives, et sa dissociation en ions qui entraîne la production de pH. La compréhension de ces caractéristiques de l'eau aide à élucider son importance pour le maintien de la vie.

Polarité de l'eau

L'une des propriétés importantes de l'eau est qu'elle est composée de molécules polaires : l'hydrogène et l'oxygène des molécules d'eau (H_2O) forment des liaisons covalentes polaires. Bien qu'il n'y ait pas de charge nette dans une molécule d'eau, la polarité de l'eau crée une charge légèrement positive sur l'hydrogène et une charge légèrement négative sur l'oxygène, ce qui contribue aux propriétés d'attraction de l'eau. L'eau génère des charges parce que l'oxygène est plus électronégatif que l'hydrogène, ce qui rend plus probable qu'un électron partagé soit près du noyau d'oxygène que le noyau hydrogène, générant ainsi la charge négative partielle près de l'**oxygène**.

En raison de la polarité de l'eau, chaque molécule d'eau attire d'autres molécules d'eau en raison des charges opposées entre les molécules d'eau, formant des liaisons hydrogène. L'eau attire ou est attirée par d'autres

molécules et ions polaires. Nous appelons une substance polaire qui interagit facilement avec l'eau ou qui se dissout dans l'eau **hydrophile** (hydro = « eau » ; -phile = « amour »). En revanche, les molécules non polaires comme les huiles et les graisses n'interagissent pas bien avec l'eau, comme le montre la Figure 2.13. La vinaigrette au vinaigre et à l'huile (une solution aqueuse acide) en est un bon exemple. Nous appelons de tels composés non polaires **hydrophobes** (hydro- = « eau » ; -phobe = « peur »).

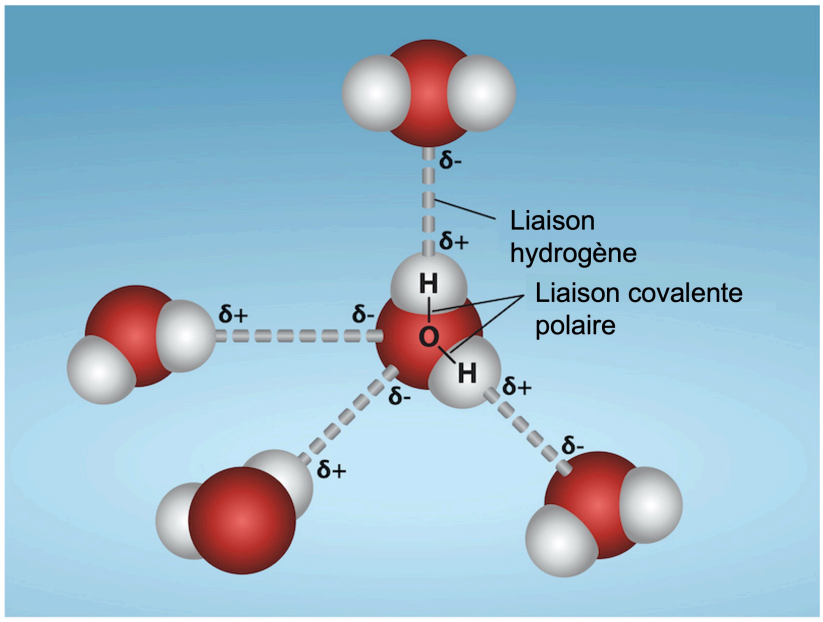


Figure 2.13 La polarité de l'eau. La polarité de l'eau est due aux électronégativités différentes de l'hydrogène et de l'oxygène. Par conséquent, des liaisons hydrogène se forment lorsque l'oxygène légèrement négatif d'une molécule d'eau est attiré par l'hydrogène légèrement positif d'une autre molécule d'eau. Crédit : Rao, A., Fletcher, S., Ryan, K., Tag, A. et Hawkins, A. Département de biologie, Texas A&M University.

États de l'eau : Gaz, liquide et solide

La formation de liaisons hydrogène est une qualité importante de l'eau liquide qui est essentielle à la vie telle que nous la connaissons. Comme les molécules d'eau établissent des liaisons hydrogène les unes avec les autres, l'eau adopte des caractéristiques chimiques uniques par rapport à d'autres liquides et, comme les êtres vivants ont une teneur élevée en eau, il est essentiel de comprendre ces caractéristiques chimiques pour comprendre la vie. Dans l'eau liquide, les liaisons hydrogène se forment et se rompent constamment lorsque les molécules d'eau glissent les unes sur les autres. Le mouvement des molécules d'eau (énergie cinétique) provoque la rupture des liaisons en raison de la chaleur contenue dans le système. Lorsque la chaleur monte à mesure que l'eau bout, l'énergie cinétique plus élevée des molécules d'eau provoque la rupture complète des liaisons hydrogène et permet aux molécules d'eau de s'échapper dans l'air sous forme de gaz (vapeur ou vapeur d'eau). Sinon,

lorsque la température de l'eau diminue et que l'eau gèle, les molécules d'eau forment une structure cristalline maintenue par liaison hydrogène (il n'y a pas assez d'énergie pour rompre les liaisons hydrogène) qui rend la glace moins dense que l'eau liquide, phénomène que l'on ne voit pas lorsque d'autres liquides se solidifient.

La densité plus faible de l'eau sous sa forme solide est due à la façon dont les liaisons hydrogène s'orientent lorsqu'elles gèlent : les molécules d'eau s'écartent plus loin par rapport à l'eau liquide. Chez la plupart des autres liquides, la solidification occasionnée par une chute de température comprend la diminution de l'énergie cinétique entre les molécules, ce qui leur permet de se comprimer encore plus étroitement que sous forme liquide et de donner au solide une densité plus élevée que le liquide.

La densité plus faible de glace, comme le montre la Figure 2.14, est une anomalie qui la fait flotter à la surface de l'eau liquide, comme dans un iceberg ou des glaçons dans un verre d'eau. Dans les lacs et les étangs, de la glace se forme à la surface de l'eau, créant une barrière isolante qui protège les animaux et la flore de l'étang contre le gel. Sans cette couche de glace isolante, les plantes et les animaux vivant dans l'étang gèleraient dans le bloc de glace solide et ne pourraient pas survivre. L'expansion de la glace par rapport à l'eau liquide cause l'effet néfaste de la congélation sur les organismes vivants. Les cristaux de glace qui se forment lors de la congélation rompent les membranes délicates essentielles au fonctionnement des cellules vivantes, les endommageant irréversiblement. Les cellules ne peuvent survivre à la congélation que si un autre liquide comme le glycérol remplace temporairement l'eau qu'elles contiennent.

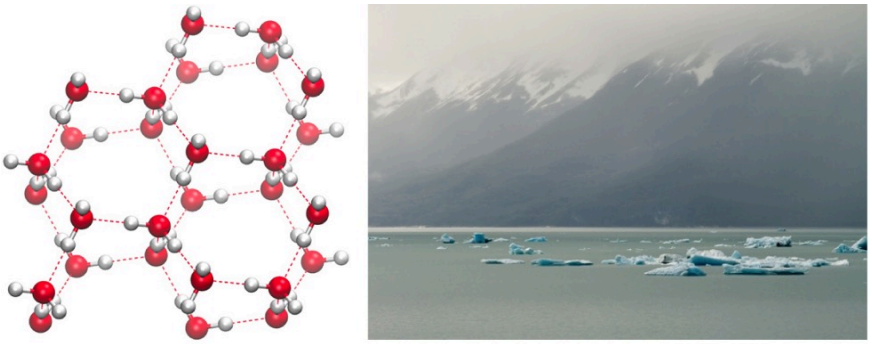


Figure 2.14 La liaison hydrogène rend la glace moins dense que l'eau liquide. La structure (a) en treillis de la glace la rend moins dense que les molécules de l'eau liquide qui circulent librement, ce qui lui permet de (b) flotter sur l'eau. Crédit (a) : modification du travail par Jane Whitney, image crée en utilisant le logiciel Visual Molecular Dynamics (VMD)1; crédit (b) : modification du travail par Carlos Ponte.

Capacité calorifique élevée de l'eau

La capacité calorifique élevée de l'eau est une propriété causée par la liaison hydrogène entre les molécules d'eau. L'eau a la **chaleur spécifique** la plus élevée de tous les liquides. Nous définissons la chaleur spécifique comme la quantité de chaleur qu'un gramme d'une substance doit absorber ou perdre pour changer sa température

d'un degré Celsius. Pour l'eau, cette quantité est d'une **calorie**. Il faut donc beaucoup de temps à chauffer l'eau et beaucoup de temps à refroidir. En fait, la chaleur spécifique de l'eau est environ cinq fois plus élevée que celle du sable. Cela explique pourquoi la terre se rafraîchit plus rapidement que la mer. En raison de sa capacité thermique élevée, les animaux à sang chaud utilisent de l'eau pour disperser plus uniformément la chaleur dans leur corps : elle agit de la même manière que le système de refroidissement d'une voiture, transportant la chaleur des endroits chauds aux endroits froids, ce qui fait que le corps maintient une température plus uniforme.

Chaleur latente de vaporisation de l'eau

L'eau a également une **chaleur latente de vaporisation élevée**, soit la quantité d'énergie nécessaire pour transformer un gramme d'une substance liquide en gaz. Une quantité considérable d'énergie thermique (586 cal) est nécessaire pour accomplir ce changement dans l'eau. Ce processus se produit à la surface de l'eau. À mesure que l'eau liquide se réchauffe, la liaison hydrogène rend difficile la séparation des molécules d'eau liquide, ce qui est nécessaire pour qu'elle pénètre dans sa phase gazeuse (vapeur). Par conséquent, l'eau agit comme un dissipateur thermique ou un réservoir de chaleur et nécessite beaucoup plus de chaleur pour bouillir qu'un liquide comme l'éthanol (alcool de grain), dont la liaison hydrogène avec d'autres molécules d'éthanol est plus faible que la liaison hydrogène de l'eau. Finalement, lorsque l'eau atteint son point d'ébullition de 100° Celsius (212° Fahrenheit), la chaleur peut rompre les liaisons hydrogène entre les molécules d'eau, et l'énergie cinétique (mouvement) entre les molécules d'eau leur permet de s'échapper du liquide sous forme de gaz. Même en dessous de son point d'ébullition, les molécules individuelles de l'eau acquièrent suffisamment d'énergie des autres molécules d'eau pour que certaines molécules d'eau de surface puissent s'échapper et se vaporiser : nous appelons ce processus **évaporation**.

Le fait que les liaisons hydrogène doivent être rompues pour que l'eau s'évapore signifie que les liaisons utilisent une quantité importante d'énergie dans le processus. Au fur et à mesure que l'eau s'évapore, l'énergie est absorbée par le procédé, ce qui permet de refroidir l'environnement où l'évaporation a lieu. Dans de nombreux organismes vivants, y compris chez les humains, l'évaporation de la sueur, qui est à 90 % d'eau, permet à l'organisme de se refroidir afin de maintenir l'homéostasie de la température corporelle.

Propriétés du solvant de l'eau

Comme l'eau est une molécule polaire avec des charges légèrement positives et légèrement négatives, les ions et les molécules polaires peuvent facilement se dissoudre dans cette molécule. Par conséquent, nous considérons l'eau comme étant un **solvant**, une substance capable de dissoudre d'autres molécules polaires et composés ioniques. Les charges associées à ces molécules formeront des liaisons hydrogène avec l'eau, entourant la

particule avec des molécules d'eau. Nous appelons cela une **sphère d'hydratation**, ou une couche d'hydratation, comme l'illustre la Figure 2.15 et sert à garder les particules séparées ou dispersées dans l'eau.

Lorsque nous ajoutons des composés ioniques à l'eau, les ions individuels réagissent avec les régions polaires des molécules d'eau et leurs liaisons ioniques sont perturbées dans le processus de **dissociation**. La dissociation se produit lorsque des atomes ou des groupes d'atomes se détachent des molécules et forment des ions. Considérons le sel de table (NaCl ou chlorure de sodium) : lorsque nous ajoutons des cristaux de NaCl à l'eau, les molécules de NaCl se dissocient en ions Na^+ et Cl^-, et des sphères d'hydratation se forment autour des ions, comme l'illustre la Figure 2.15. La charge partiellement négative de l'oxygène de la molécule d'eau entoure l'ion sodium chargé positivement. La charge partiellement positive de l'hydrogène sur la molécule d'eau entoure l'ion chlorure chargé négativement.

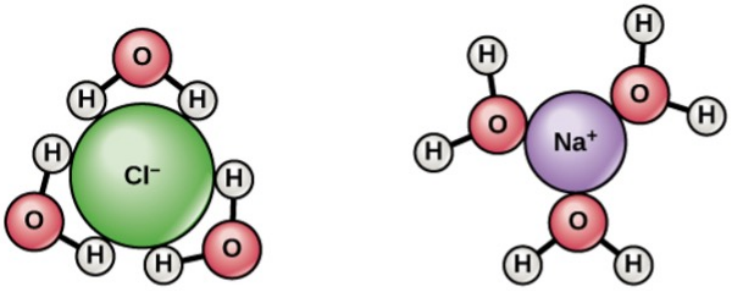


Figure 2.15 Quand on mélange le sel de table (NaCl) dans de l'eau, il se forme des sphères d'hydratation autour des ions.

Propriétés cohésives et adhésives de l'eau

Avez-vous déjà rempli un verre d'eau, puis ajouté lentement quelques gouttes de plus ? Avant qu'elle ne déborde, l'eau forme un dôme au-dessus du rebord du verre. Cette eau peut rester au-dessus du verre en raison de sa propriété de **cohésion**. En cas de cohésion, les molécules d'eau sont attirées les unes vers les autres (en raison de la liaison hydrogène), ce qui maintient les molécules ensemble à l'interface liquide-gaz (eau-air), bien qu'il n'y ait plus de place dans le verre.

La cohésion permet la **tension superficielle**, la capacité d'une substance à résister à la rupture lorsqu'elle est placée sous tension ou contrainte. C'est aussi pourquoi l'eau forme des gouttelettes sur une surface sèche plutôt que de s'aplatir par gravité. Lorsque nous plaçons un petit morceau de papier sur une gouttelette d'eau, le papier flotte sur le dessus même si le papier est plus dense (plus lourd) que l'eau. La cohésion et la tension superficielle maintiennent intactes les liaisons hydrogène des molécules d'eau et soutiennent l'élément flottant sur le dessus. Il est même possible de « faire flotter » une aiguille sur un verre d'eau si vous la placez doucement sans rompre la tension superficielle, comme le montre la Figure 2.16.

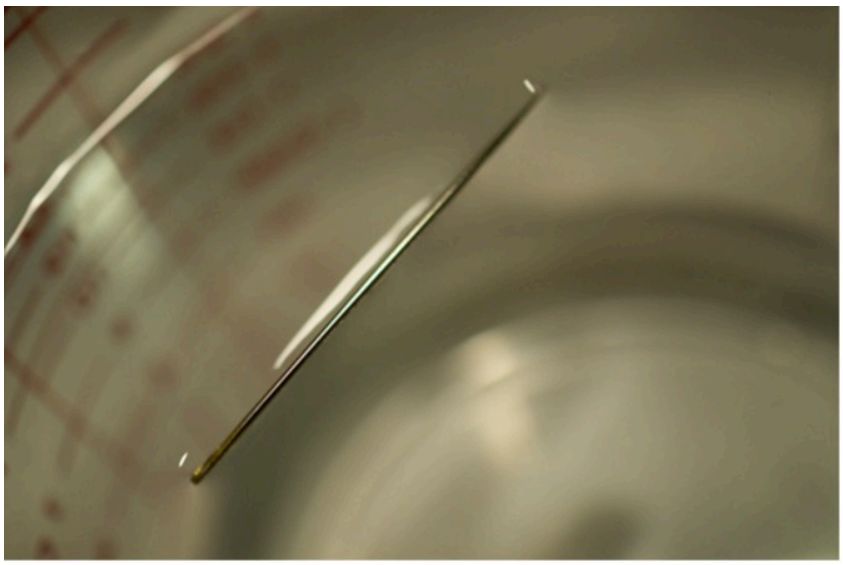


Figure 2.16 Le poids d'une aiguille tire la surface vers le bas. En même temps, la tension de surface tire vers le haut, qui suspend l'aiguille sur la surface de l'eau et l'empêche de couler. Remarquez l'indentation de l'eau autour de l'aiguille. Crédit : Cory Zanker.

Ces forces cohésives sont liées à la propriété d'**adhésion** de l'eau ou à l'attraction entre les molécules d'eau et d'autres molécules. Cette attraction est parfois plus forte que les forces cohésives de l'eau, surtout lorsque l'eau est exposée à des surfaces chargées comme celles à l'intérieur de minces tubes de verre appelés tubes capillaires. On observe une adhérence lorsque l'eau « monte » sur le tube placé dans un verre d'eau : remarquez que l'eau semble plus haute sur les côtés du tube qu'au milieu. En effet, les molécules d'eau sont attirées par les parois de verre chargées du capillaire plus qu'elles ne le sont les unes aux autres et y adhèrent donc. Nous appelons ce type d'adhésion **action capillaire**, comme l'illustre la Figure 2.17.

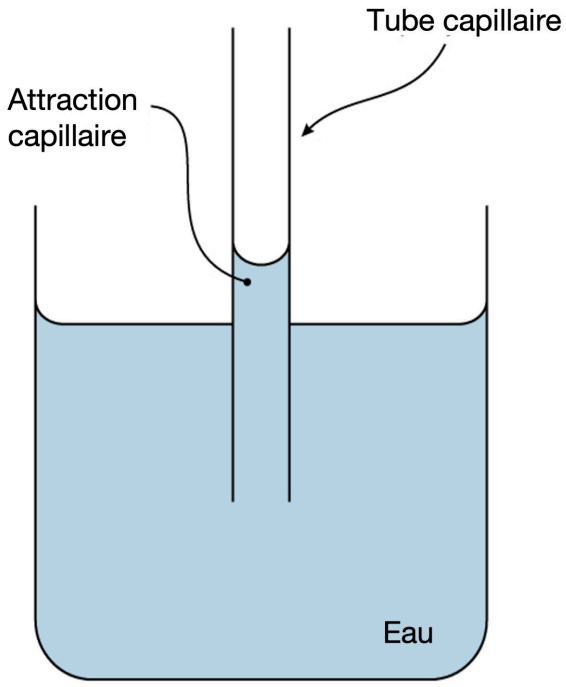


Figure 2.17 Les forces d'adhésion exercé par la surface interne du verre dépassent les forces cohésives entre les molécules d'eau, provoquant une action capillaire dans le tube en verre. Crédit : modification du travail par Pearson-Scott Foresman, donné au Wikimedia Foundation.

Pourquoi les forces cohésives et adhésives sont-elles importantes à vie ? Les forces cohésives et adhésives sont importantes pour transporter l'eau des racines aux feuilles des plantes. Ces forces créent une « traction » sur la colonne d'eau. Cette attraction résulte de la tendance des molécules d'eau qui s'évaporent à la surface de la plante à rester reliées aux molécules d'eau en dessous d'elles, et donc elles sont traînées. Les plantes utilisent ce phénomène naturel pour aider à transporter l'eau de leurs racines à leurs feuilles. Sans ces propriétés de l'eau, les plantes seraient incapables de recevoir l'eau et les minéraux dissous dont elles ont besoin. Dans un autre exemple, des insectes comme le percuteur d'eau, comme le montre la Figure 2.18, utilisent la tension superficielle de l'eau pour rester à flot sur la couche superficielle de l'eau et même s'y accoupler.

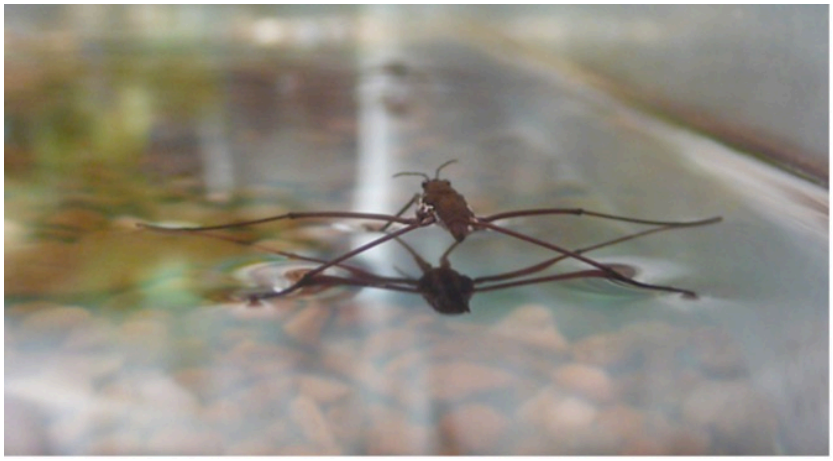


Figure 2.18 Les propriétés cohésives et adhésives de l'eau permettent à cette araignée d'eau (*Gerris sp.*) de rester à flot. Crédit : Tim Vickers.

pH, tampons, acides et bases

Le pH d'une solution indique son acidité ou sa basicité.

$$H_2O(I) \leftrightarrow H^+(aq) + OH^-(aq)$$

Vous avez peut-être utilisé du papier **tournesol** ou du papier filtre à pH traité avec un colorant naturel soluble dans l'eau comme indicateur de pH. Il évalue la quantité d'acide (acidité) ou de base (basicité) dans une solution. Vous en avez peut-être même utilisé pour vérifier si l'eau d'une piscine est bien traitée. Dans les deux cas, le test de pH mesure la concentration des ions hydrogène dans une solution donnée.

Les ions hydrogène se génèrent spontanément dans l'eau pure par la dissociation (ionisation) d'un faible pourcentage de molécules d'eau en un nombre égal d'ions hydrogène (H^+) et d'ions hydroxyde (OH^-). Alors que les ions hydroxyde sont maintenus en solution par leur liaison hydrogène avec d'autres molécules d'eau, les ions hydrogène, constitués de protons nus, sont immédiatement attirés vers des molécules d'eau non ionisées, formant des ions hydronium (H_3O^+). Pourtant, par convention, les scientifiques font référence aux ions hydrogène et à leur concentration comme s'ils étaient libres dans cet état dans l'eau liquide.

La concentration d'ions hydrogène se dissociant de l'eau pure est de 1×10^{-7} moles d'ions H^+ par litre d'eau. Les moles (mol) sont un moyen d'exprimer la quantité d'une substance (qui peut être des atomes, des molécules, des ions, etc.). Une mole représente le poids atomique d'une substance, exprimé en grammes, qui correspond à la quantité de la substance contenant autant d'unités qu'il y a d'atomes dans 12 grammes de ^{12}C. Mathématiquement, une mole équivaut à $6{,}02 \times 10^{23}$ particules de la substance. Par conséquent, 1 mole d'eau équivaut à $6{,}02 \times 10^{23}$ molécules d'eau. Nous calculons le pH comme étant la valeur négative du logarithme de base 10 de cette concentration. Le $\log^{10}$ de 1×10^{-7} est -7,0, et la valeur négative de ce chiffre (indiqué par

le « p » de « pH ») donne un pH de 7,0, qui est également un pH neutre. Le pH à l'intérieur des cellules humaines et du sang est un exemple de deux zones du corps où le pH presque neutre est maintenu.

Les lectures de pH non neutres résultent de la dissolution d'acides ou de bases dans l'eau. En utilisant le logarithme négatif pour générer des nombres entiers positifs, des concentrations élevées d'ions hydrogène produisent un faible indice de pH, tandis que de faibles niveaux d'ions hydrogène entraînent un pH élevé. Un **acide** est une substance qui augmente la concentration des ions hydrogène (H^+) dans une solution, habituellement en faisant dissocier l'un de ses atomes d'hydrogène. Une **base** fournit des ions hydroxydes (OH^-) ou d'autres ions chargés négativement qui se combinent avec des ions hydrogène, réduisant ainsi leur concentration dans la solution et augmentant ainsi le pH. Dans les cas où la base libère des ions hydroxyde, ces ions se lient aux ions hydrogène libres, générant de nouvelles molécules d'eau.

Plus l'acide est fort, plus il donne de H^+ facilement. Par exemple, l'acide chlorhydrique (HCl) se dissocie complètement en ions hydrogène et chlorure et est très acide, tandis que les acides contenus dans le jus de tomate ou le vinaigre ne se dissocient pas complètement et sont des acides faibles. À l'inverse, les bases fortes sont les substances qui donnent facilement de l'OH ou qui prennent des ions hydrogène. L'hydroxyde de sodium (NaOH) et de nombreux nettoyants ménagers sont très alcalins et libère l'OH^- rapidement lorsque nous les plaçons dans l'eau, augmentant ainsi le pH. Un exemple de solution basique faible est l'eau de mer, dont le pH est proche de 8,0. Ce pH est suffisamment proche d'un pH neutre que les organismes marins se sont adaptés pour vivre et prospérer dans un environnement salin.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'**échelle de pH** est un logarithme inverse et varie de 0 à 14 (Figure 2.19). Tout ce qui est inférieur à 7,0 (allant de 0,0 à 6,9) est acide, et tout ce qui est supérieur à 7,0 (de 7,1 à 14,0) est alcalin. Les pH extrêmes de 7,0 dans les deux sens sont habituellement inhospitaliers pour la vie. Le pH à l'intérieur des cellules (6,8) et le pH dans le sang (7,4) sont tous deux très proches du neutre. Cependant, l'environnement dans l'estomac est très acide, avec un pH de 1 à 2. Par conséquent, comment les cellules de l'estomac survivent-elles dans un environnement aussi acide ? Comment maintiennent-elles de façon homéostatique le pH quasi neutre à l'intérieur ? La réponse est qu'elles ne peuvent pas le faire et qu'elles meurent constamment. L'estomac produit constamment de nouvelles cellules pour remplacer les cellules mortes, que les acides gastriques digèrent. Les scientifiques estiment que le corps humain remplace complètement la muqueuse de l'estomac tous les sept à dix jours.

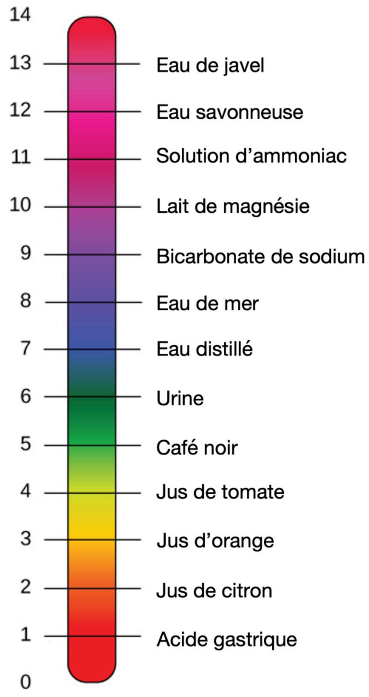


Figure 2.19 L'échelle pH mesure la concentration d'ions d'hydrogène (H^+) dans une solution. Crédit : modification du travail par Edward Stevens.

Comment les organismes dont le corps a besoin d'un pH quasi neutre peuvent-ils ingérer des substances acides et basiques (un humain qui boit du jus d'orange, par exemple) et survivre ? Les tampons sont la clé. Les **tampons** absorbent facilement l'excès de H^+ ou d'OH^-, maintenant le pH du corps soigneusement dans la plage étroite requise pour la survie. Le maintien d'un pH sanguin constant est essentiel au bien-être d'une personne. Le tampon qui maintient le pH du sang humain comprend l'acide carbonique (H_2CO_3), l'ion bicarbonate (HCO_3^-) et le dioxyde de carbone (CO_2). Lorsque les ions bicarbonate se combinent avec les ions hydrogène libres et deviennent de l'acide carbonique, ils éliminent les ions hydrogène et atténuent les changements de pH. De même, comme le montre la Figure 2.20, l'excès d'acide carbonique peut se transformer en gaz carbonique que nous expirons par les poumons. Cela empêche un trop grand nombre d'ions hydrogène libres de s'accumuler dans le sang et de réduire dangereusement le pH du sang. De même, si trop d'OH pénètre dans le système, l'acide carbonique se combinera avec lui pour créer du bicarbonate, ce qui abaisse le pH. Sans ce système tampon, le pH de l'organisme fluctuerait suffisamment pour mettre en péril la survie.

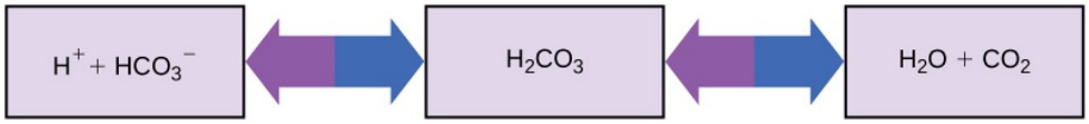


Figure 2.20 Ce diagramme illustre le processus de tamponnage du pH sanguin par l'organisme. Les flèches bleues indiquent le processus d'augmentation du pH à mesure que du CO_2 est produit. Les flèches violettes indiquent le processus inverse : l'abaissement du pH lorsque davantage de bicarbonate est produit.

D'autres exemples de tampons sont les antiacides que certaines personnes utilisent pour traiter un excès d'acide gastrique. Bon nombre de ces médicaments en vente libre fonctionnent de la même manière que les tampons sanguins, habituellement avec au moins un ion capable d'absorber l'hydrogène et de modérer le pH, apportant un soulagement à ceux qui souffrent de « brûlures d'estomac » après avoir mangé. Les propriétés uniques de l'eau qui contribuent à cette capacité d'équilibrer le pH, ainsi que les autres caractéristiques de l'eau, sont essentielles au maintien de la vie sur Terre.

2.3 CARBONE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer pourquoi le carbone est important pour la vie
- Décrire le rôle des groupes fonctionnels dans les molécules biologiques

De nombreuses molécules complexes appelées macromolécules, comme les protéines, les acides nucléiques (ARN et ADN), les glucides et les lipides, comprennent des cellules. Les macromolécules sont un sous-ensemble de **molécules organiques** (tout liquide, solide ou gaz contenant du carbone) qui sont particulièrement importantes pour la vie. La composante fondamentale de toutes ces macromolécules est le carbone. L'atome de carbone possède des propriétés uniques qui lui permettent de former des liaisons covalentes avec jusqu'à quatre atomes différents, ce qui rend cet élément polyvalent idéal pour servir de composant structurel de base, ou « squelette », des macromolécules.

Les atomes de carbone individuels ont une couche électronique incomplète la plus externe. Avec un numéro atomique de 6 (six électrons et six protons), les deux premiers électrons remplissent la couche intérieure, laissant entrer quatre électrons dans la seconde couche. Par conséquent, les atomes de carbone peuvent former jusqu'à quatre liaisons covalentes avec d'autres atomes pour satisfaire à la règle de l'octet. La molécule de méthane en donne un exemple : elle a la formule chimique CH_4. Chacun de ses quatre atomes d'hydrogène forme une seule liaison covalente avec l'atome de carbone en partageant une paire d'électrons. Il en résulte une couche extérieure remplie.

Hydrocarbures

Les **hydrocarbures** sont des molécules organiques constituées entièrement de carbone et d'hydrogène, comme le méthane (CH_4) décrit ci-dessus. Nous utilisons souvent des hydrocarbures dans notre vie quotidienne comme carburant, comme le propane dans un gril à gaz ou le butane dans un briquet. Les nombreuses liaisons covalentes entre les atomes dans les hydrocarbures emmagasinent une grande quantité d'énergie qui se libère lorsque ces molécules brûlent (oxydent). Le méthane, excellent combustible, est la molécule d'hydrocarbure la plus simple, avec un atome de carbone central lié à quatre atomes d'hydrogène différents, comme l'illustre la Figure 2.21. La forme de ses orbitales électroniques détermine la forme de la géométrie de la molécule de méthane, où les atomes résident en trois dimensions. Les carbones et les quatre atomes d'hydrogène forment un

tétraèdre à quatre faces triangulaires. Pour cette raison, nous décrivons le méthane comme ayant une géométrie tétraédrique.

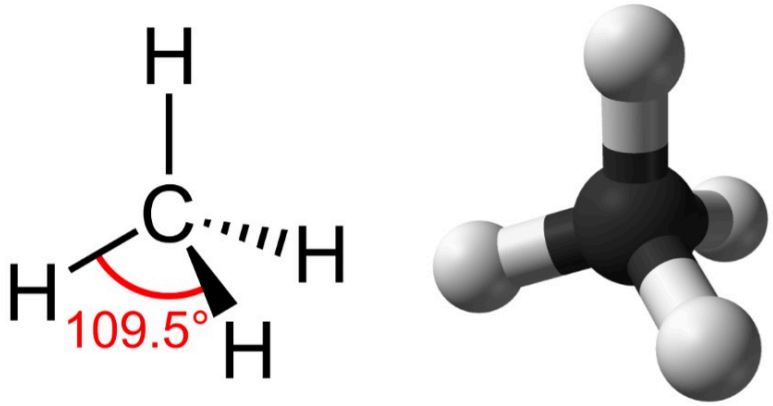


Figure 2.21 Le méthane a une géométrie tétraédrique, avec chacun de ses quatre atomes d'hydrogène séparé par 109.5°.

En tant que colonne vertébrale des grandes molécules d'êtres vivants, les hydrocarbures peuvent exister sous forme de chaînes de carbone linéaires, d'anneaux de carbone ou de combinaisons des deux. De plus, les liaisons carbone-carbone individuelles peuvent être des liaisons covalentes simples, doubles ou triples, et chaque type de liaison affecte la géométrie de la molécule d'une manière spécifique. Cette forme tridimensionnelle ou la conformation des grandes molécules de la vie (macromolécules) est essentielle à leur fonctionnement.

Chaînes d'hydrocarbures

Les liaisons successives entre les atomes de carbone forment des chaînes hydrocarbonées. Celles-ci peuvent être ramifiées ou non ramifiées. De plus, les différentes géométries de liaisons covalentes simples, doubles et triples d'une molécule modifient la géométrie globale de la molécule, comme l'illustre la Figure 2.22. Les hydrocarbures éthane, éthylène et éthyne servent d'exemples de la façon dont les différentes liaisons carbone-carbone affectent la géométrie de la molécule. Les noms des trois molécules commencent par le préfixe « eth- », qui est le préfixe de deux hydrocarbures carbonés. Les suffixes « -ane », « -ène » et « -yne » font référence à la présence de liaisons carbone-carbone simples, doubles ou triples, respectivement. Ainsi, le propane, le propène et le propyne suivent le même schéma avec trois molécules de carbone, le butane, le butène et le butyne pour quatre molécules de carbone, et ainsi de suite. Les liaisons doubles et triples modifient la géométrie de la molécule : les liaisons simples permettent une rotation le long de l'axe de la liaison ; tandis que les doubles liaisons mènent à une configuration plane et des liaisons triples à une liaison linéaire. Ces géométries ont un impact important sur la forme qu'une molécule particulière peut prendre.

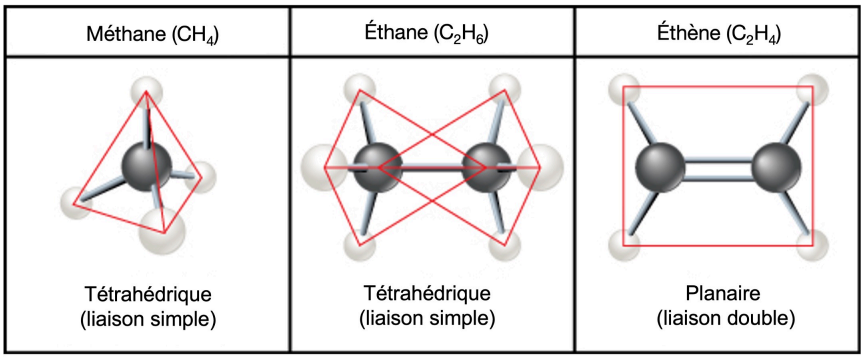


Figure 2.22 Lorsque le carbone forme des liaisons simples avec d'autres atomes, la forme est tétraédrique. Lorsque deux atomes de carbone forment une double liaison, la forme est plane. Les liaisons simples, comme celles de l'éthane, peuvent pivoter. Les doubles liaisons, comme celles de l'éthène, ne peuvent pas pivoter, de sorte que les atomes situés de part et d'autre sont fixes (immobiles).

Anneaux d'hydrocarbures

Jusqu'à présent, les hydrocarbures dont nous avons parlé sont des **hydrocarbures aliphatiques**, qui sont constitués de chaînes linéaires d'atomes de carbone. Un autre type d'hydrocarbure, l'**hydrocarbure aromatique**, est constitué de cycles fermés d'atomes de carbone avec des liaisons simples et doubles alternées. Nous trouvons des structures cycliques dans les hydrocarbures aliphatiques, parfois avec la présence de doubles liaisons, ce que nous pouvons voir en comparant la structure du cyclohexane au benzène à la Figure 2.23. Des exemples de molécules biologiques qui incorporent le cycle benzénique comprennent certains acides aminés et le cholestérol et ses dérivés, y compris les hormones oestrogène et testostérone. On trouve également le cycle benzénique dans l'herbicide 2,4-D. Le benzène est un composant naturel du pétrole brut et a été classé comme cancérogène. Certains hydrocarbures contiennent à la fois des portions aliphatiques et aromatiques. Le bêta-carotène est un exemple d'un tel hydrocarbure.

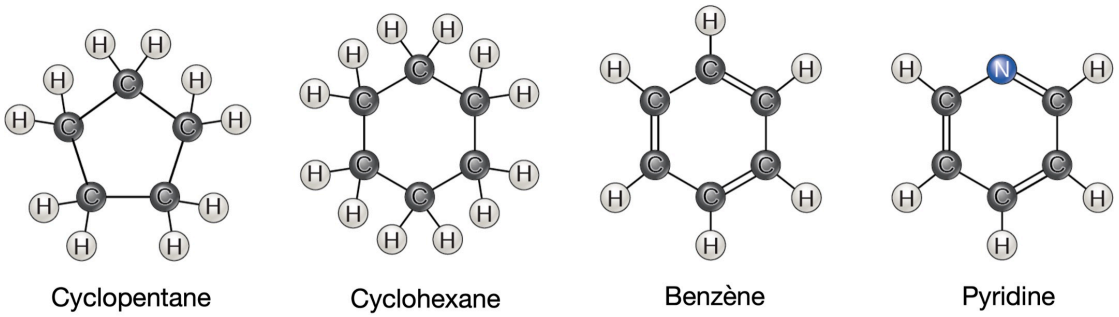


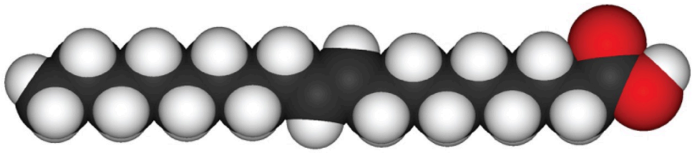
Figure 2.23 Le carbone peut former des cycles de cinq et six carbones. Des liaisons simples ou doubles peuvent lier les carbones dans le cycle et l'azote peut substituer le carbone.

Isomères

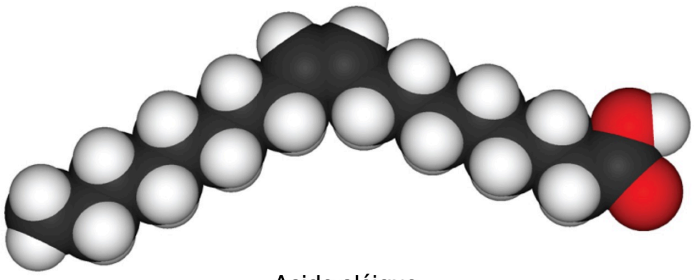
Le placement tridimensionnel des atomes et des liaisons chimiques dans les molécules organiques est essentiel à la compréhension de leur chimie. Nous appelons des molécules qui partagent la même formule chimique, mais qui diffèrent par le placement (structure) de leurs atomes et/ou liaisons chimiques **isomères**. Les **isomères structuraux** (comme le butane et l'isobutane dans la Figure 2.24a [lien vers *Biology 2e*]) diffèrent par le placement de leurs liaisons covalentes : les deux molécules ont quatre carbones et dix hydrocarbures (C_4H_{10}), mais la disposition différente des atomes à l'intérieur des molécules conduit à des différences dans leurs propriétés chimiques. Par exemple, le butane peut être utilisé comme combustible pour les briquets et les torches, tandis que l'isobutane peut servir de frigorigène et de propulseur dans les bombes aérosols.

Les **isomères géométriques** sont alternativement des placements similaires de leurs liaisons covalentes, mais ils diffèrent dans la façon dont ces liaisons sont faites avec les atomes environnants, en particulier dans les doubles liaisons carbone-carbone. Dans la molécule simple de butène (C_4H_8), les deux groupes méthyle (CH_3) peuvent se trouver sur un côté ou l'autre de la liaison covalente double au centre de la molécule, comme l'illustre la Figure 2.24b [lien vers *Biology 2e*]. Lorsque les carbones sont liés du même côté de la double liaison, il s'agit de la configuration *cis*. S'ils se trouvent sur des côtés opposés de la double liaison, il s'agit d'une configuration *trans*. Dans la configuration *trans*, les carbones forment une structure plus ou moins linéaire, tandis que les carbones dans la configuration *cis* font un virage (changement de direction) du squelette en carbone.

Dans les triglycérides (graisses et huiles), les longues chaînes carbonées connues sous le nom d'acides gras peuvent contenir des doubles liaisons, qui peuvent être en configuration *cis* ou *trans*, comme l'illustre la Figure 2.25. Les graisses ayant au moins une double liaison entre les atomes de carbone sont des graisses insaturées. Lorsque certaines de ces liaisons sont en configuration *cis*, la courbure qui en résulte dans le squelette carboné de la chaîne signifie que les molécules de triglycérides ne peuvent pas se rapprocher, de sorte qu'elles restent liquides (huile) à température ambiante. Par ailleurs, les triglycérides à double liaison *trans* (communément appelés gras trans) contiennent des acides gras relativement linéaires qui peuvent se rapprocher à température ambiante et former des graisses solides. Dans l'alimentation humaine, les gras trans sont liés à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de sorte que de nombreux fabricants d'aliments ont réduit ou éliminé leur utilisation au cours des dernières années. Contrairement aux graisses insaturées, nous appelons les triglycérides sans double liaison entre les atomes de carbone graisses saturées, ce qui signifie qu'elles contiennent tous les atomes d'hydrogène disponibles. Les graisses saturées sont solides à température ambiante et sont habituellement d'origine animale.



Acide éliadique



Acide oléique

Figure 2.25 Ces modèles compacts montre un acide gras *cis* (acide oléique) et *trans* (acide éliadique). Remarquez le coude dans la molécule causé par la configuration *cis*.

Énantiomères

Les **énantiomères** sont des molécules qui partagent la même structure chimique et les mêmes liaisons chimiques, mais qui diffèrent par le placement tridimensionnel des atomes, de sorte qu'il s'agit d'images miroir non superposables. La Figure 2.26 montre un exemple d'acide aminé alanine, où les deux structures ne sont pas superposables. Dans la nature, les formes L des acides aminés sont prédominantes dans les protéines. Certaines formes D d'acides aminés sont observées dans les parois cellulaires des bactéries et des polypeptides d'autres organismes. De même, la forme D du glucose est le principal produit de la photosynthèse et nous voyons rarement la forme L de la molécule dans la nature.

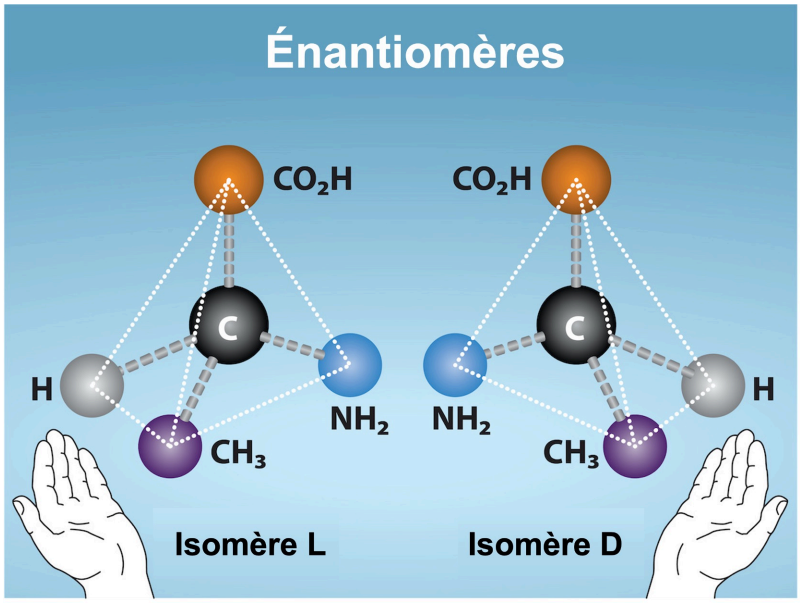


Figure 2.26 Les énantiomères sont des molécules qui sont des images miroir l'une de l'autre et qui ne sont pas superposables. Le système de dénomination L/D vient des mots latins pour gauche et droite : laevus et dexter, respectivement. Cet exemple montre les isomères L et D de l'acide aminé alanine. Crédit : Rao, A., Hawkins, A., Fletcher, S. et Ryan K. Département de biologie, Texas A&M University.

Groupes fonctionnels

Les **groupes fonctionnels** sont des groupes d'atomes qui se trouvent à l'intérieur des molécules et qui confèrent des propriétés chimiques spécifiques à ces molécules. Nous les trouvons le long du « squelette carbone » des macromolécules. Des chaînes et/ou des anneaux d'atomes de carbone avec substitution occasionnelle d'un élément tel que l'azote ou l'oxygène forment ce squelette carboné. Les molécules ayant d'autres éléments dans leur squelette carboné sont des **hydrocarbures substitués**.

Les groupes fonctionnels d'une macromolécule sont habituellement fixés au squelette carboné à un ou plusieurs endroits différents le long de sa chaîne et/ou de sa structure annulaire. Chacun des quatre types de macromolécules — protéines, lipides, glucides et acides nucléiques — possède son propre ensemble caractéristique de groupes fonctionnels qui contribuent grandement à ses différentes propriétés chimiques et à sa fonction dans les organismes vivants.

Un groupe fonctionnel peut participer à des réactions chimiques spécifiques. La Figure 2.27 montre certains des groupes fonctionnels importants dans les molécules biologiques. Ils comprennent : hydroxyle, méthyle, carbonyle, carboxyle, amino, phosphate et sulfhydryle. Ces groupes jouent un rôle important dans la formation de molécules comme l'ADN, les protéines, les glucides et les lipides. Nous classons habituellement les groupes fonctionnels comme hydrophobes ou hydrophiles selon leurs caractéristiques de charge ou de polarité. Un

exemple de groupe hydrophobe est la molécule de méthyle non polaire. Parmi les groupes fonctionnels hydrophiles, on trouve le groupe carboxyle dans les acides aminés, certaines chaînes latérales d'acides aminés et les acides gras qui forment des triglycérides et des phospholipides. Ce groupe carboxyle s'ionise pour libérer des ions hydrogène (H^+) du groupe COOH, ce qui donne le groupe COO^- chargé négativement. Cela contribue à la nature hydrophile de toute molécule sur laquelle il se trouve. D'autres groupes fonctionnels, comme le groupe carbonyle, ont un atome d'oxygène partiellement chargé négativement qui peut former des liaisons hydrogène avec les molécules d'eau, ce qui rend la molécule plus hydrophile.

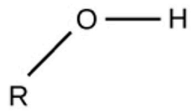
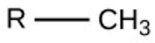
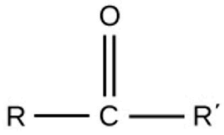
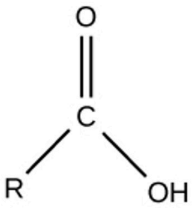
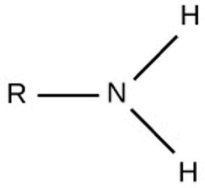
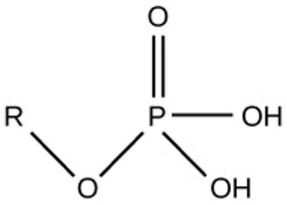
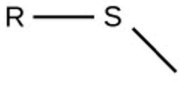
Groupe fonctionnel	Structure	Propriétés
Hydroxyle		Polaire
Méthyle		Non polaire
Carbonyle		Polaire
Carboxyle		Charger, s'ionize pour libérer H^+. Puisque des groupes carboxyle peuvent libérer des ions H^+ en solution, ils sont considérés comme acides.
Amine		Charger, accepte H^+ pour former NH_3^{+}. Puisque des groupes amine peuvent enlever des ions H^+ d'une solution, ils sont considérés comme bases.
Phosphate		Charger, s'ionize pour libérer H^+. Puisque des groupes phosphate peuvent libérer des ions H^+ en solution, ils sont considérés comme acides.
Sulfhydryle		Polaire

Figure 2.27 Ces groupes fonctionnels sont retrouvés dans plusieurs molécules biologiques différentes. R, aussi connu comme groupe R ou chaîne latérale, est une abréviation pour n'importe groupe qui contient un atome de carbone ou d'hydrogène qui est attaché au restant de la molécule.

Les liaisons hydrogène entre les groupes fonctionnels (au sein d'une même molécule ou entre différentes molécules) sont importantes pour le fonctionnement de nombreuses macromolécules et les aident à se replier correctement et à maintenir la forme appropriée pour le fonctionnement. Les liaisons hydrogène sont

également impliquées dans divers processus de reconnaissance, comme l'appariement de bases complémentaires de l'ADN et la liaison d'une enzyme à son substrat, comme l'illustre la Figure 2.28.

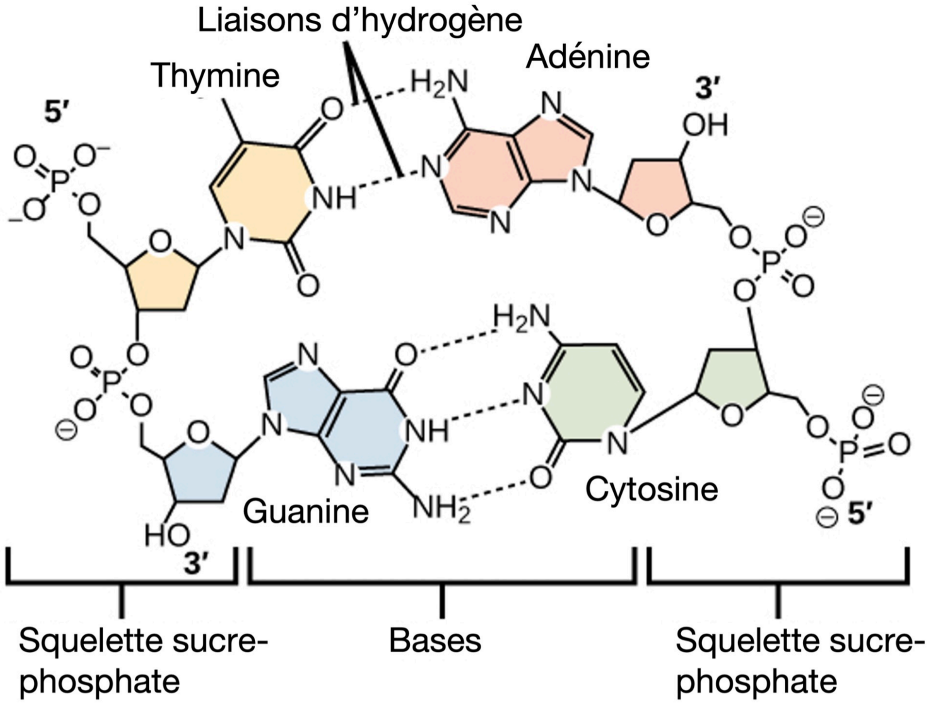


Figure 2.28 Les liaisons hydrogène relient deux brins d'ADN pour créer la structure en double hélice.

TERMES CLÉS

acide

molécule qui donne des ions hydrogène et augmente la concentration d'ions hydrogène dans une solution

action capillaire

se produit parce que les molécules d'eau sont attirées par des charges sur les surfaces internes de structures tubulaires étroites comme des tubes de verre, attirant les molécules d'eau sur les côtés des tubes

adhésion

attraction entre les molécules d'eau et d'autres molécules

anion

ion négatif formé par un atome gagnant un ou plusieurs électrons

atome

la plus petite unité de matière qui conserve toutes les propriétés chimiques de l'élément

base

molécule qui donne des ions hydroxydes ou se lie autrement aux ions hydrogène en excès et diminue la concentration des ions hydrogène dans une solution

calorie

quantité de chaleur nécessaire pour changer la température d'un gramme d'eau d'un degré Celsius

capacité calorifique spécifique

la quantité de chaleur qu'un gramme d'une substance doit absorber ou perdre pour changer sa température d'un degré Celsius

cation

ion positif formé par un atome perdant un ou plusieurs électrons

chaleur de vaporisation de l'eau

grande quantité d'énergie requise pour que l'eau liquide se transforme en vapeur d'eau

cohésion

les forces intermoléculaires entre les molécules d'eau causées par la nature polaire de l'eau ; responsables de la tension superficielle

composé

substance composée de molécules constituées d'atomes d'au moins deux éléments différents

configuration des électrons

disposition des électrons dans la couche électronique d'un atome (par exemple, 1s22s22p6)

couche valence

couche extérieure d'un atome

dissociation

libération d'un ion à partir d'une molécule de sorte que la molécule originale est maintenant constituée d'un ion et des restes chargés de l'original, par exemple lorsque l'eau se dissocie en H+ et OH-

échelle de pH

échelle allant de zéro à 14 qui est inversement proportionnelle à la concentration des ions hydrogène dans une solution

électrolyte

ions nécessaires à la conduction de l'influx nerveux, aux contractions musculaires et à l'équilibre hydrique

électron

Particule subatomique chargée négativement qui réside à l'extérieur du noyau dans l'orbitale d'électrons ; manque de masse fonctionnelle et a une charge négative de -1 unité

électronégativité

capacité de certains éléments à attirer des électrons (souvent des atomes d'hydrogène), à acquérir des charges négatives partielles dans les molécules et à créer des charges positives partielles sur les atomes d'hydrogène

élément

l'une des 118 substances uniques qui ne peuvent pas se décomposer en substances plus petites ; chaque élément a des propriétés uniques et un nombre spécifié de protons

énantiomères

molécules qui partagent la structure globale et les modèles de liaison, mais qui diffèrent dans la façon dont les atomes sont placés en trois dimensions de sorte qu'elles soient des images en miroir

équation chimique équilibrée

déclaration d'une réaction chimique avec le nombre de chaque type d'atome égalisé pour les produits et les réactifs

équilibre

état stable de la concentration relative du réactif et du produit dans les réactions chimiques réversibles en système fermé

évaporation

passer de l'état liquide à l'état gazeux à la surface d'un plan d'eau, des feuilles d'une plante ou de la peau d'un organisme

gaz inerte

(aussi gaz rare) avec couche électronique extérieure remplie qui ne réagit pas avec d'autres atomes

gaz rare

voir gaz inerte

groupe fonctionnel

groupe d'atomes qui fournit ou confère une fonction spécifique à un squelette carboné

hydrocarbure

molécule qui se compose uniquement de carbone et d'hydrogène

hydrocarbure aliphatique

hydrocarbure constitué d'une chaîne linéaire d'atomes de carbone

hydrocarbure aromatique

hydrocarbure constitué d'anneaux fermés d'atomes de carbone

hydrocarbure substitué

chaîne ou cycle hydrocarboné contenant un atome d'un autre élément à la place de l'un des carbones du squelette

hydrophile

décrit les ions ou les molécules polaires qui interagissent bien avec d'autres molécules polaires comme l'eau

hydrophobe

décrit les molécules non polaires et non chargées qui n'interagissent pas bien avec les molécules polaires comme l'eau

interaction van der Waals

très faible interaction entre les molécules en raison de charges temporaires attirant des atomes très rapprochés les uns des autres

ion

atome ou groupe chimique qui ne contient pas un nombre égal de protons et d'électrons

isomère géométrique

isomère ayant des motifs de liaison similaires qui diffèrent par le placement des atomes le long d'une double liaison covalente

isomères

molécules qui diffèrent les unes des autres même si elles partagent la même formule chimique

isomères structuraux

molécules qui partagent une formule chimique, mais qui diffèrent dans le placement de leurs liaisons chimiques

isotope

une ou plusieurs formes d'un élément dont le nombre de neutrons est différent

liaison chimique

interaction entre deux atomes identiques ou différents qui entraîne la formation de molécules

liaison covalente

type de liaison forte formée entre deux atomes d'éléments identiques ou différents ; se forme lorsque les électrons sont partagés entre les atomes

liaison covalente non polaire

type de liaison covalente qui se forme entre les atomes lorsque les électrons sont partagés également entre eux

liaison covalente polaire

type de liaison covalente qui se forme à la suite d'un partage inégal des électrons, ce qui entraîne la création de zones de molécules légèrement chargées positivement et négativement

liaison hydrogène

liaison faible entre des atomes d'hydrogène légèrement chargés positivement et des atomes légèrement chargés négativement dans d'autres molécules

liaison ionique

liaison chimique qui se forme entre des ions ayant des charges opposées (cations et anions)

loi de l'action de masse

loi chimique stipulant que la vitesse d'une réaction est proportionnelle à la concentration des substances réactives

masse atomique

moyenne calculée de l'indice de masse des isotopes d'un élément

matière

tout ce qui a de la masse et qui occupe de l'espace

molécule

deux atomes ou plus liés chimiquement ensemble

molécule organique

toute molécule contenant du carbone (à l'exception du dioxyde de carbone)

neutron

particule non chargée qui réside dans le noyau d'un atome ; a une masse d'une unité de masse atomique (UMA)

noyau

noyau d'un atome ; contient des protons et des neutrons

numéro atomique

nombre total de protons dans un atome

numéro de masse

nombre total de protons et de neutrons dans un atome

orbitale

zone entourant le noyau ; contient des électrons

orbitale d'électrons

la façon dont les électrons sont spatialement répartis autour du noyau ; la zone où nous sommes le plus susceptibles de trouver un électron

papier pH

voir papier tournesol

papier tournesol

(aussi papier pH) papier filtre traité avec un colorant naturel soluble dans l'eau qui change de couleur à mesure que le pH de l'environnement change afin de l'utiliser comme indicateur de pH

produit

molécule qui est le résultat d'une réaction chimique

proton

particule chargée positivement qui réside dans le noyau de l'atome ; a une masse d'une UMA et une charge de +1

radioisotope

isotope qui émet un rayonnement composé de particules subatomiques pour former des éléments plus stables

réactif

molécule qui participe à une réaction chimique

réaction chimique

processus menant à la réorganisation des atomes dans les molécules

réaction chimique irréversible

réaction chimique où les réactifs procèdent de façon unidirectionnelle pour former des produit

réaction chimique réversible

réaction chimique qui fonctionne de façon bidirectionnelle, où les produits peuvent se transformer en réactifs si leur concentration est suffisamment élevée

réactivité chimique

la capacité de se combiner et de se lier chimiquement les uns aux autres

règle de l'octet

règle par laquelle les atomes sont plus stables lorsqu'ils contiennent huit électrons dans leurs couches les plus extérieures

solvant

substance capable de dissoudre une autre substance

sphère d'hydratation

lorsqu'une molécule d'eau polaire entoure des molécules chargées ou polaires, les maintenant dissoutes et en solution

tableau périodique

organigramme des éléments indiquant le numéro atomique et la masse atomique de chaque élément ; fournit des renseignements clés sur les propriétés des éléments

tampon

substance qui résiste à un changement de pH en absorbant ou en libérant des ions hydrogène ou hydroxyde

tension superficielle

tension à la surface d'un corps de liquide qui empêche les molécules de se séparer ; créée par les forces cohésives attrayantes entre les molécules du liquide

transfert d'électrons

mouvement des électrons d'un élément à un autre ; important dans la création de liaisons ioniques

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

2.1 Atomes, isotopes, ions et molécules : Les éléments constitutifs

La matière est tout ce qui occupe l'espace et qui a une masse. Elle est composée d'éléments. Tous les 98 éléments qui se produisent naturellement possèdent des qualités uniques qui leur permettent de se combiner de diverses façons pour créer des molécules qui, à leur tour, se combinent pour former des cellules, des tissus, des systèmes d'organes et des organismes. Les atomes, qui sont constitués de protons, de neutrons et d'électrons, sont les plus petites unités d'un élément qui conserve toutes les propriétés de cet élément. Les électrons peuvent transférer, partager ou provoquer des disparités de charge entre les atomes pour créer des liaisons, y compris des liaisons ioniques, covalentes et hydrogène, ainsi que des interactions van der Waals.

2.2 Eau

L'eau possède de nombreuses propriétés essentielles au maintien de la vie. C'est une molécule polaire qui permet de former des liaisons hydrogène. Les liaisons hydrogène permettent aux ions et aux autres molécules polaires de se dissoudre dans l'eau. Par conséquent, l'eau est un excellent solvant. Les liaisons hydrogène entre les molécules d'eau font en sorte que l'eau ait une capacité calorifique élevée, ce qui signifie qu'il faut beaucoup de chaleur supplémentaire pour augmenter sa température. À mesure que la température augmente, les liaisons hydrogène entre l'eau se rompent continuellement et se forment de nouveau. Cela permet à la température globale de demeurer stable, bien que de l'énergie soit ajoutée au système. L'eau a également une chaleur de vaporisation élevée, ce qui est essentiel à la façon dont les organismes se refroidissent en évaporant la sueur. Les forces cohésives de l'eau permettent la propriété de la tension superficielle, tandis que nous voyons ses propriétés adhésives lorsque l'eau monte à l'intérieur des tubes capillaires. La valeur du pH est une mesure de la concentration d'ions hydrogène dans une solution et est l'une des nombreuses caractéristiques chimiques qui sont fortement réglementées chez les organismes vivants par l'homéostasie. Les acides et les bases peuvent modifier les valeurs du pH, mais les tampons tendent à modérer les changements qu'ils provoquent. Ces propriétés de l'eau sont intimement liées aux processus biochimiques et physiques effectués par les organismes vivants, et la vie serait très différente si ces propriétés étaient modifiées, si elles pouvaient exister.

2.3 Carbone

Les propriétés uniques du carbone en font une partie centrale des molécules biologiques. Le carbone se lie à l'oxygène, à l'hydrogène et à l'azote de façon covalente pour former les nombreuses molécules importantes

pour la fonction cellulaire. Le carbone a quatre électrons dans sa couche la plus externe et peut former quatre liaisons. Le carbone et l'hydrogène peuvent former des chaînes ou des anneaux d'hydrocarbures. Les groupes fonctionnels sont des groupes d'atomes qui confèrent des propriétés spécifiques aux chaînes ou aux cycles d'hydrocarbures (ou d'hydrocarbures substitués) qui définissent leurs caractéristiques chimiques globales et leur fonction.

PARTIE III

CHAPITRE 3 LES MACROMOLÉCULES BIOLOGIQUES



Figure 3.1 Les aliments tels que le pain, les fruits et le fromage sont des sources riches en macromolécules biologiques. Crédit : image modifiée à partir d'une image crée par Bengt Nyman.

Aperçu du chapitre

3.1 Synthèse des macromolécules biologiques

3.2 Glucides

3.3 Lipides

3.4 Protéines

3.5 Acides nucléiques

Les aliments fournissent à l'organisme les nutriments dont il a besoin pour survivre. Nombre de ces nutriments essentiels sont des macromolécules biologiques, c'est-à-dire de grosses molécules, nécessaires à la vie. Différentes combinaisons de molécules organiques plus petites (monomères) permettent de construire ces macromolécules (polymères). De quelles macromolécules biologiques spécifiques les êtres vivants ont-ils besoin ? Comment ces molécules se forment-elles ? Quelles sont leurs fonctions ? Nous examinons ces questions dans ce chapitre

3.1 SYNTHÈSE DES MACROMOLÉCULES BIOLOGIQUES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Comprendre la synthèse des macromolécules
- Expliquer les réactions de déshydratation (ou de condensation) et d'hydrolyse

Comme vous l'avez appris, les **macromolécules biologiques** sont de grosses molécules, nécessaires à la vie, qui sont construites à partir de molécules organiques plus petites. Il existe quatre grandes classes de macromolécules biologiques (glucides, lipides, protéines et acides nucléiques). Chacun d'entre eux est un composant cellulaire important et remplit un large éventail de fonctions. Combinées, ces molécules constituent la majorité de la masse sèche d'une cellule (rappelons que l'eau constitue la majorité de sa masse complète). Les macromolécules biologiques sont organiques, c'est-à-dire qu'elles contiennent du carbone. En outre, ils peuvent contenir de l'hydrogène, de l'oxygène, de l'azote et d'autres éléments mineurs.

Synthèse par déshydratation

La plupart des macromolécules sont constituées de sous-unités uniques, ou blocs de construction, appelés **monomères**. Les monomères se combinent entre eux par des liaisons covalentes pour former des molécules plus grandes appelées **polymères**. Ce faisant, les monomères libèrent des molécules d'eau en tant que sous-produits. Ce type de réaction est une **synthèse par déshydratation**, ce qui signifie « assembler en perdant de l'eau ».

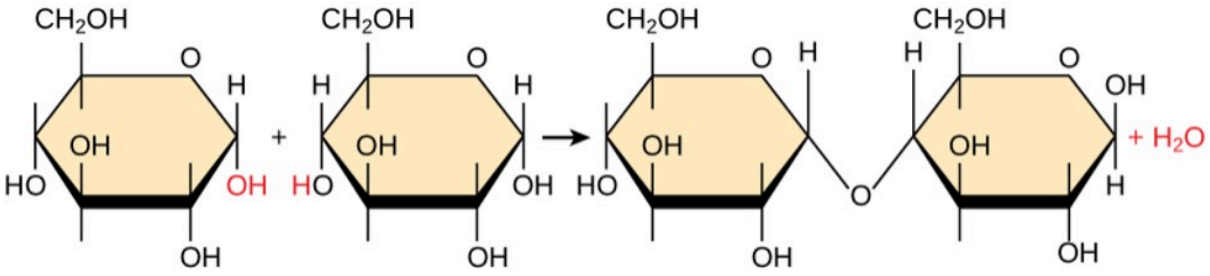


Figure 3.2 Dans la réaction de déshydratation ci-dessus, deux molécules de glucose se lient pour former le disaccharide maltose. Lors de ce processus, une molécule d'eau est formée.

Dans une réaction de synthèse par déshydratation (Figure 3.2) l'hydrogène d'un monomère se combine avec le groupe hydroxyle d'un autre monomère, libérant une molécule d'eau. En même temps, les monomères partagent des électrons et forment des liaisons covalentes. Au fur et à mesure que d'autres monomères s'y ajoutent, cette chaîne de monomères répétitifs forme un polymère. Différents types de monomères peuvent se combiner dans de nombreuses configurations, donnant naissance à un groupe varié de macromolécules. Un même type de monomère peut se combiner de différentes manières pour former plusieurs polymères différents. Par exemple, les monomères de glucose sont les constituants de l'amidon, du glycogène et de la cellulose.

Hydrolyse

Les polymères se décomposent en monomères lors de l'hydrolyse. Une réaction chimique se produit lorsqu'une molécule d'eau est insérée le long de la liaison. La rupture d'une liaison covalente avec cette molécule d'eau dans le composé permet d'atteindre cet objectif (Figure 3.3). Au cours de ces réactions, le polymère se divise en deux composants : une partie gagne un atome d'hydrogène (H^+) et l'autre gagne une molécule d'hydroxyle (OH^-) à partir d'une molécule d'eau divisée.

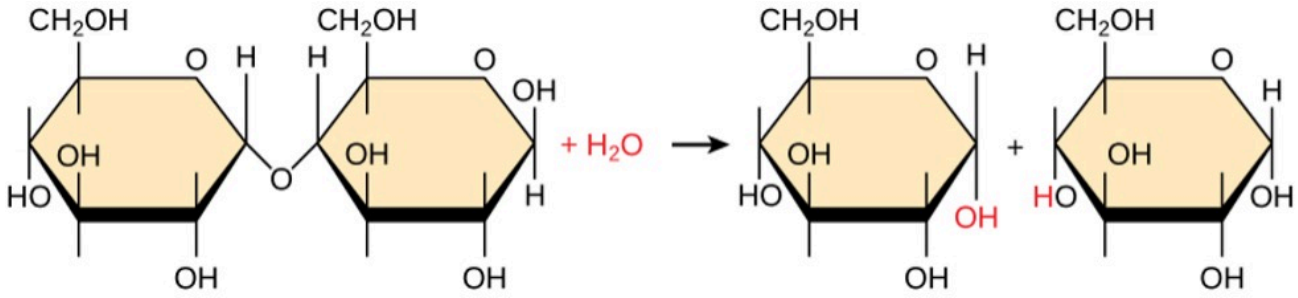


Figure 3.3 Dans cette réaction d'hydrolyse, le disaccharide maltose est décomposé pour former deux monomères de glucose en ajoutant une molécule d'eau. Noter que cette réaction est l'inverse de la réaction de synthèse dans la Figure 3.2.

Les réactions de déshydratation et d'**hydrolyse** sont catalysées, ou « accélérées », par des enzymes spécifiques

; les réactions de déshydratation impliquent la formation de nouvelles liaisons, ce qui nécessite de l'énergie, tandis que les réactions d'hydrolyse rompent des liaisons et libèrent de l'énergie. Ces réactions sont similaires pour la plupart des macromolécules, mais chaque réaction de monomère et de polymère est spécifique à sa classe. Par exemple, les enzymes catalytiques du système digestif hydrolysent ou décomposent les aliments que nous ingérons en molécules plus petites. Cela permet aux cellules de notre corps d'absorber facilement les nutriments dans l'intestin. Une enzyme spécifique décompose chaque macromolécule. Par exemple, l'amylase, la sucrase, la lactase ou la maltase décomposent les hydrates de carbone. Des enzymes appelées protéases, tel que la pepsine et la peptidase, et l'acide chlorhydrique décomposent les protéines. Les lipases décomposent les lipides. Ces macromolécules décomposées fournissent l'énergie nécessaire aux activités cellulaires.

3.2 GLUCIDES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Discuter du rôle des hydrates de carbone dans les cellules et dans les matériaux extracellulaires des animaux et des plantes
- Expliquer la classification des glucides
- Liste des monosaccharides, disaccharides et polysaccharides courants

La plupart des gens connaissent les glucides, un type de macromolécule, surtout lorsqu'il s'agit de ce que nous mangeons. Pour perdre du poids, certaines personnes suivent des régimes « faibles en glucides ». Les athlètes, en revanche, font souvent le plein de glucides avant les compétitions importantes pour s'assurer qu'ils ont suffisamment d'énergie pour concourir à un niveau élevé. Les glucides sont en effet un élément essentiel de notre alimentation. Les céréales, les fruits et les légumes sont tous des sources naturelles de glucides qui fournissent de l'énergie à l'organisme, en particulier grâce au glucose, un sucre simple qui est un composant de l'**amidon** et un ingrédient de nombreux aliments de base. Les glucides ont également d'autres fonctions importantes chez l'homme, les animaux et les plantes.

Structures moléculaires

La formule stœchiométrique $(CH_2O)n$, où n est le nombre de carbones dans la molécule, représente les **hydrates de carbone**. En d'autres termes, le rapport entre le carbone, l'hydrogène et l'oxygène est de 1:2:1 dans les molécules d'hydrates de carbone. Cette formule explique également l'origine du terme « hydrate de carbone » : les composants sont le carbone (« carbo ») et les composants de l'eau (d'où le terme « hydrate »). Les scientifiques classent les glucides en trois sous-types : les monosaccharides, les disaccharides et les polysaccharides.

Monosaccharides

Les **monosaccharides** (mono- = « un » ; sacchar- = « doux ») sont des sucres simples, dont le plus courant est le glucose. Dans les monosaccharides, le nombre de carbones est généralement compris entre trois et sept. La plupart des noms de monosaccharides se terminent par le suffixe -ose. Si le sucre possède un groupe aldéhyde (groupe fonctionnel de structure R-CHO), il s'agit d'un aldose, et s'il possède un groupe cétone (groupe

fonctionnel de structure RC(=O)R'), il s'agit d'un cétose. Selon le nombre de carbones du sucre, il peut s'agir de trioses (trois carbones), de pentoses (cinq carbones) et/ou d'hexoses (six carbones). La Figure 3.4 illustre les monosaccharides.

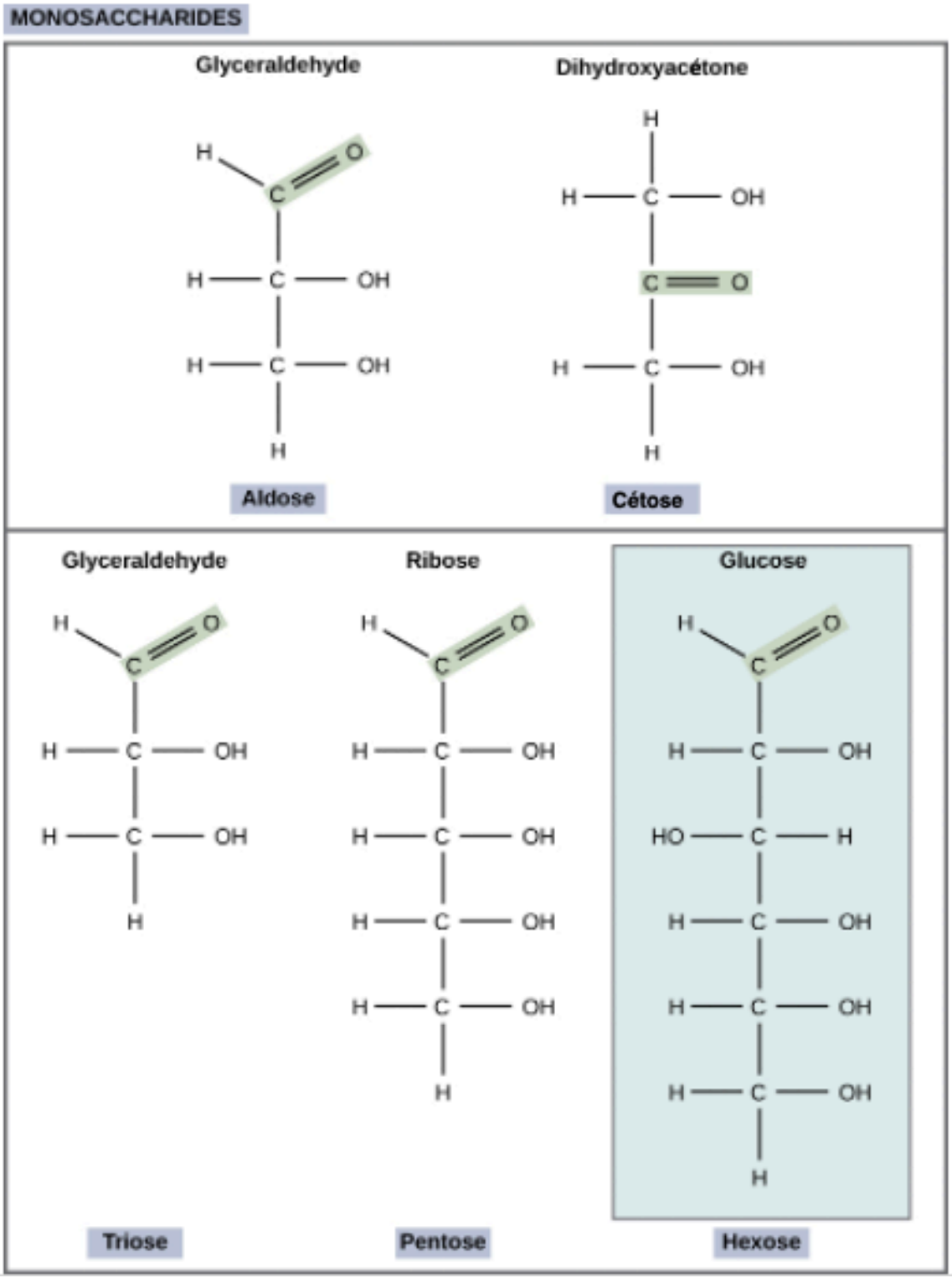


Figure 3.4 Les scientifiques classifient les monosaccharides en se basant sur la position du groupe carbonyle et le numéro du carbone dans le squelette de la molécule. Des aldoses possèdent un groupe carbonyle (indiqué en vert) à la fin de la chaine carbonée et les cétoses ont un groupe carbonyle au milieu de la chaine carbonée. Les trioses, pentoses et hexoses ont des squelettes de trois, cinq et six carbones, respectivement.

La formule chimique du glucose est $C_6H_{12}O_6$. Chez l'humain, le glucose est une importante source d'énergie. Au cours de la respiration cellulaire, le glucose libère de l'énergie qui contribue à la production d'adénosine triphosphate (ATP). Les plantes synthétisent le glucose à partir du dioxyde de carbone et de l'eau, et le glucose fournit à son tour l'énergie nécessaire à la plante. Les humains et les autres animaux qui se nourrissent de plantes obtiennent souvent du glucose à partir de l'amidon catabolisé (décomposition cellulaire de molécules plus grosses).

Le galactose (qui fait partie du lactose, ou sucre du lait) et le fructose (que l'on trouve dans le saccharose, dans les fruits) sont d'autres monosaccharides courants. Bien que le glucose, le galactose et le fructose aient tous la même formule chimique ($C_6H_{12}O_6$), ils diffèrent structurellement et chimiquement (et sont des isomères) en raison de la disposition différente des groupes fonctionnels autour du carbone asymétrique. Tous ces monosaccharides ont plus d'un carbone asymétrique (Figure 3.5).

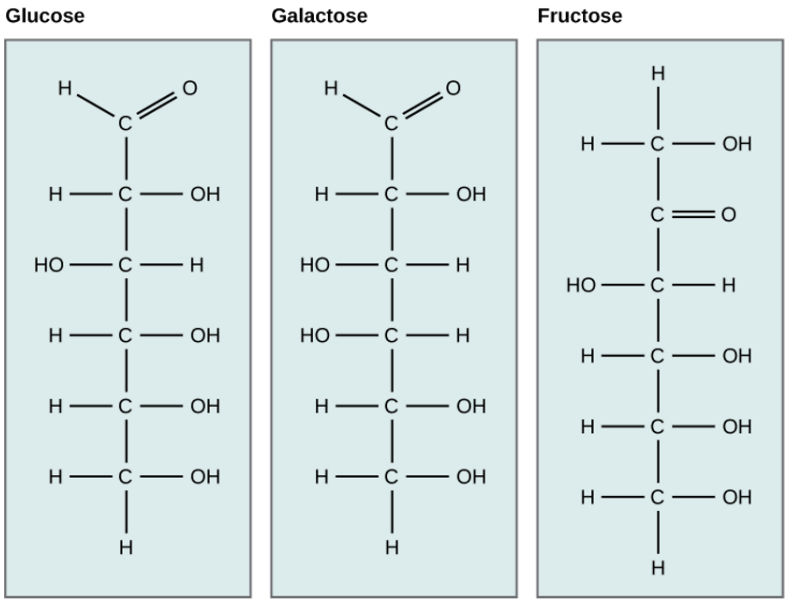


Figure 3.5 Le glucose, le galactose et le fructose sont tous des hexoses. Ils sont des isomères structuraux, ce qui veut dire qu'ils ont tous la même formule chimique ($C_6H_{12}O_6$), mais une configuration atomique différente. De quel type de sucres s'agit-il, aldose ou cétose ?

Le glucose, le galactose et le fructose sont des monosaccharides isomères (hexoses), c'est-à-dire qu'ils ont la même formule chimique, mais des structures légèrement différentes. Le glucose et le galactose sont des aldoses, et le fructose est un cétose.

Les monosaccharides peuvent se présenter sous la forme d'une chaîne linéaire ou de molécules en forme d'anneau. Dans les solutions aqueuses, ils se présentent généralement sous forme d'anneaux (Figure 3.6). Le glucose sous forme d'anneau peut avoir deux arrangements différents du groupe hydroxyle (OH) autour du carbone anomérique (carbone 1 qui devient asymétrique dans le processus de formation de l'anneau). Si le

groupe hydroxyle se trouve sous le carbone numéro 1 du sucre, il est en position alpha (α), et s'il se trouve au-dessus du plan, il est en position bêta (β).

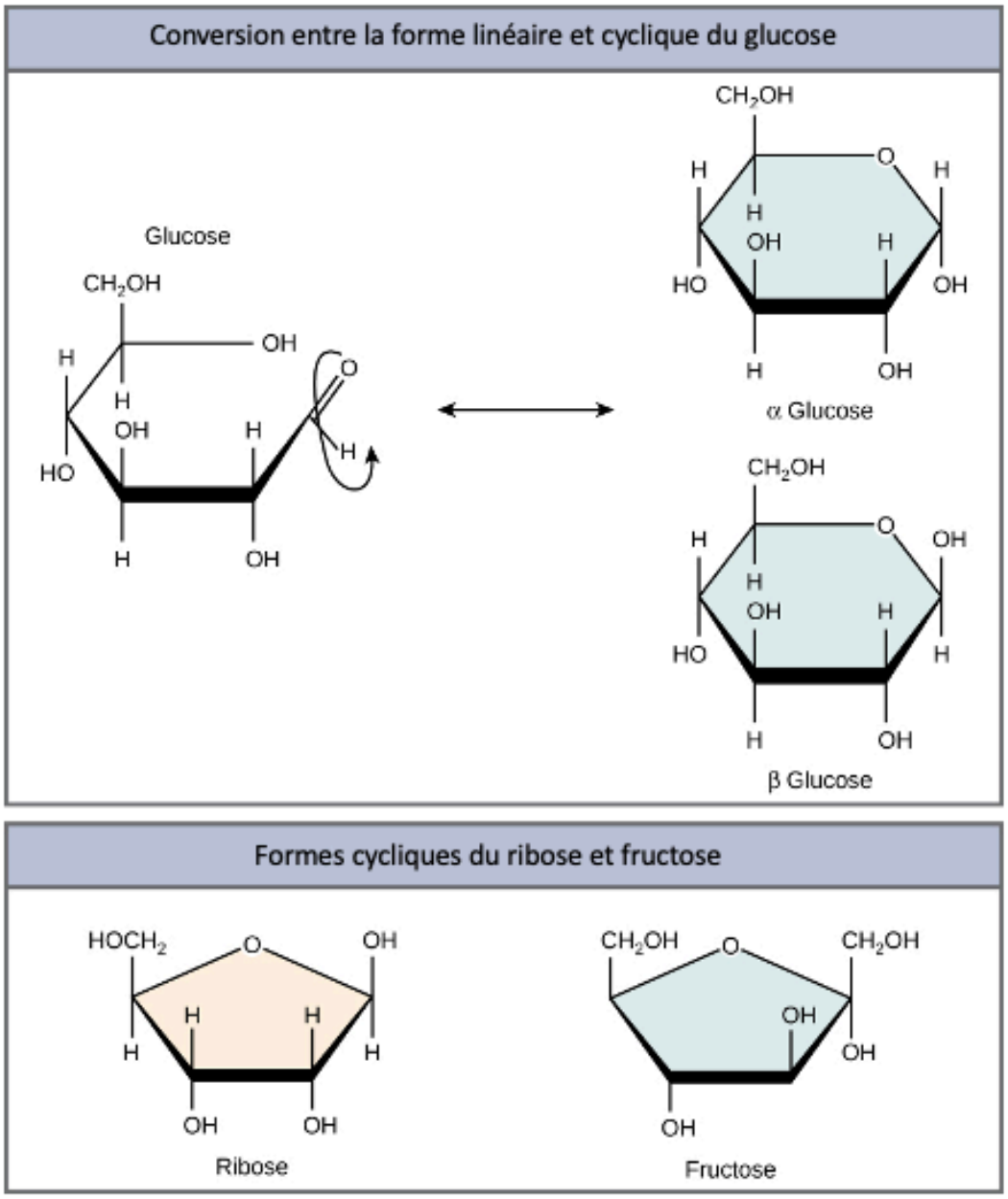


Figure 3.6 Des monosaccharides à cinq et six carbones existent en équilibre entre des formes linéaires et cycliques. Quand le cycle se forme, la chaine latérale se verrouille dans une position α ou β. Le fructose et le ribose forme aussi des cycles, malgré qu'ils forment des cycles à cinq carbones au lieu d'un cycle à six carbones, comme le glucose.

Disaccharides

Les **disaccharides** (di- = « deux ») se forment lorsque deux monosaccharides subissent une réaction de déshydratation (ou une réaction de condensation ou une synthèse de déshydratation). Au cours de ce processus, le groupe hydroxyle d'un monosaccharide se combine avec l'hydrogène d'un autre monosaccharide, libérant une molécule d'eau et formant une liaison covalente. Une liaison covalente se forme entre une molécule d'hydrate de carbone et une autre molécule (dans ce cas, entre deux monosaccharides). Les scientifiques appellent cela une **liaison glycosidique** (Figure 3.7). Les liaisons glycosidiques (ou liaisons glycosidiques) peuvent être de type alpha ou bêta. Une liaison alpha est formée lorsque le groupe OH sur le carbone-1 du premier glucose est en dessous du plan de l'anneau, et une liaison bêta est formée lorsque le groupe OH sur le carbone-1 est au-dessus du plan de l'anneau.

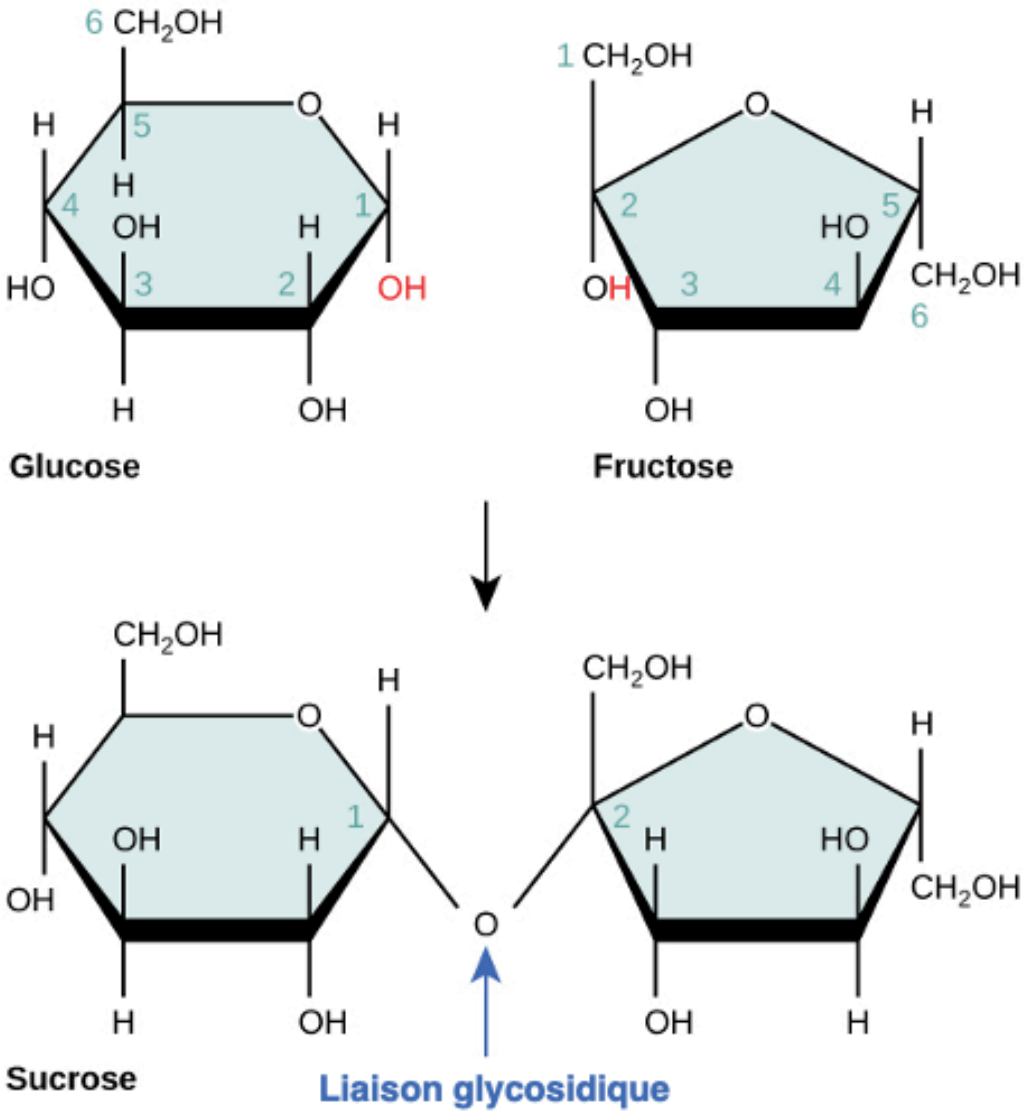


Figure 3.7 Le sucrose se forme quand un monomère de glucose et un monomère de fructose fusionnent grâce à une réaction de déshydratation, et forme une liaison glycosidique. Lors de ce processus, une molécule d'eau est perdue. Par convention, les atomes de carbones dans un monosaccharide sont numérotée commençant par le carbone terminal le plus prêt du groupe carbonyle. Dans le sucrose, la liaison glycosidique se forme entre le carbone 1 du glucose et le carbone 2 du fructose.

Les disaccharides les plus courants sont le lactose, le maltose et le saccharose (Figure 3.8). Le lactose est un disaccharide composé des monomères glucose et galactose. Il est naturellement présent dans le lait. Le maltose, ou sucre de malt est un disaccharide formé par une réaction de déshydratation entre deux molécules de glucose. Le disaccharide le plus courant est le saccharose, ou sucre de table, qui est composé de monomères de glucose et de fructose.

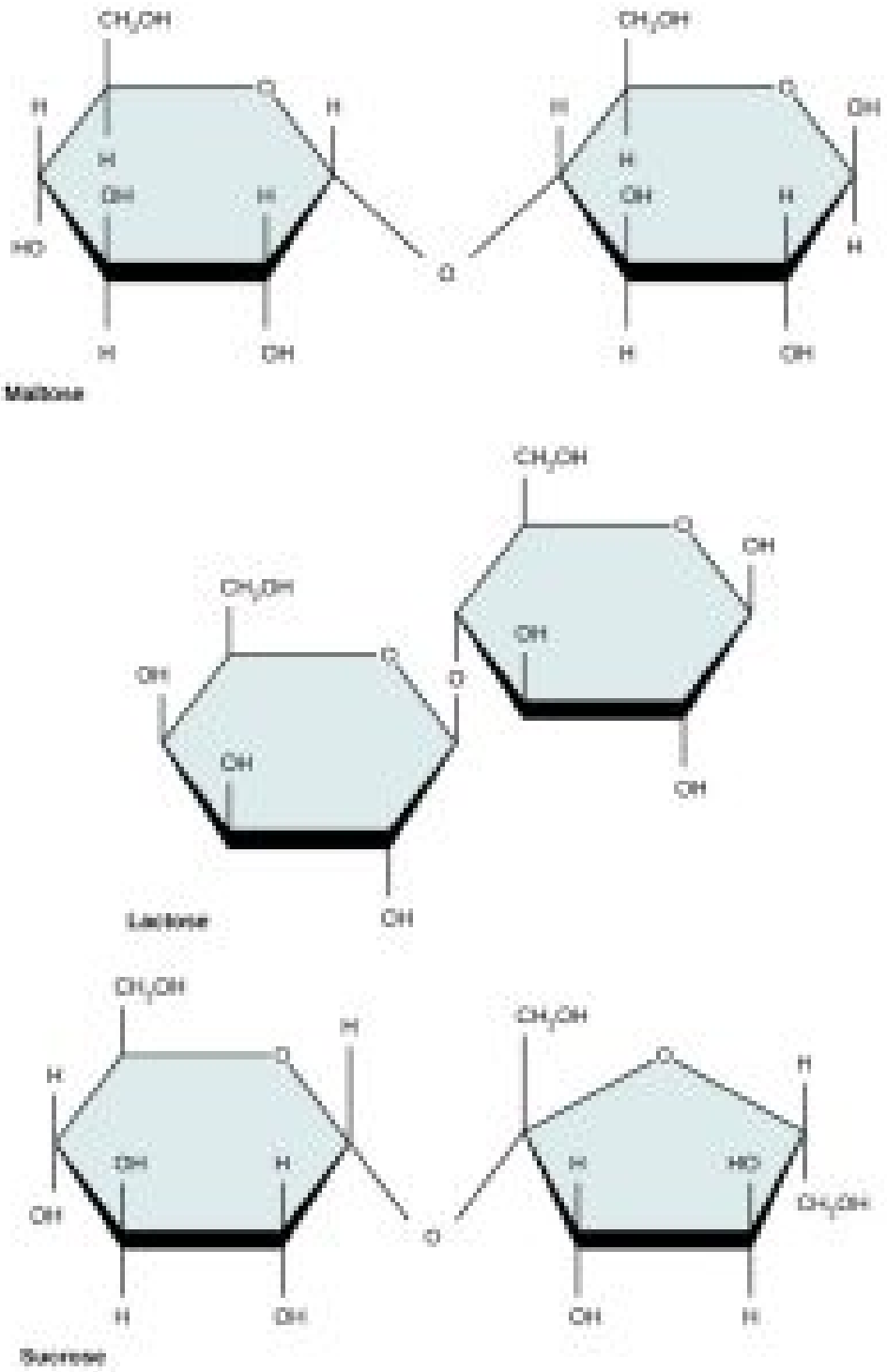


Figure 3.8 Les disaccharides les plus courants sont le maltose (sucre de céréales), le lactose (sucre de lait) et le saccharose (sucre de table).

Polysaccharides

Une longue chaîne de monosaccharides liés par des liaisons glycosidiques est un **polysaccharide** (poly- = «

nombreux »). La chaîne peut être ramifiée ou non, et peut contenir différents types de monosaccharides. Le poids moléculaire peut être de 100 000 daltons ou plus en fonction du nombre de monomères assemblés. L'amidon, le glycogène, la cellulose et la chitine sont les principaux exemples de polysaccharides.

Les plantes stockent les sucres sous forme d'amidon. Dans les plantes, un mélange d'amylose et d'amylopectine (deux polymères de glucose) comprend ces sucres. Les plantes sont capables de synthétiser le glucose et elles stockent l'excédent de glucose, au-delà de leurs besoins énergétiques immédiats, sous forme d'amidon dans différentes parties de la plante, notamment les racines et les graines. L'amidon contenu dans les graines sert de nourriture à l'embryon lors de la germination et peut également constituer une source d'alimentation pour les humains et les animaux. Les enzymes décomposent l'amidon consommé par l'homme. Par exemple, une amylase présente dans la salive catalyse ou décompose cet amidon en molécules plus petites, telles que le maltose et le glucose. Les cellules peuvent alors absorber le glucose.

L'amidon de glucose comprend des monomères qui sont reliés par des liaisons glycosidiques α 1-4 ou α 1-6. Les chiffres 1-4 et 1-6 font référence au numéro de carbone des deux résidus qui se sont joints pour former la liaison. Comme l'illustre la Figure 3.9, les chaînes monomères de glucose non ramifiées (uniquement des liaisons α 1-4) forment l'amidon, tandis que l'amylopectine est un polysaccharide ramifié (liaisonsα 1-6 aux points de ramification).

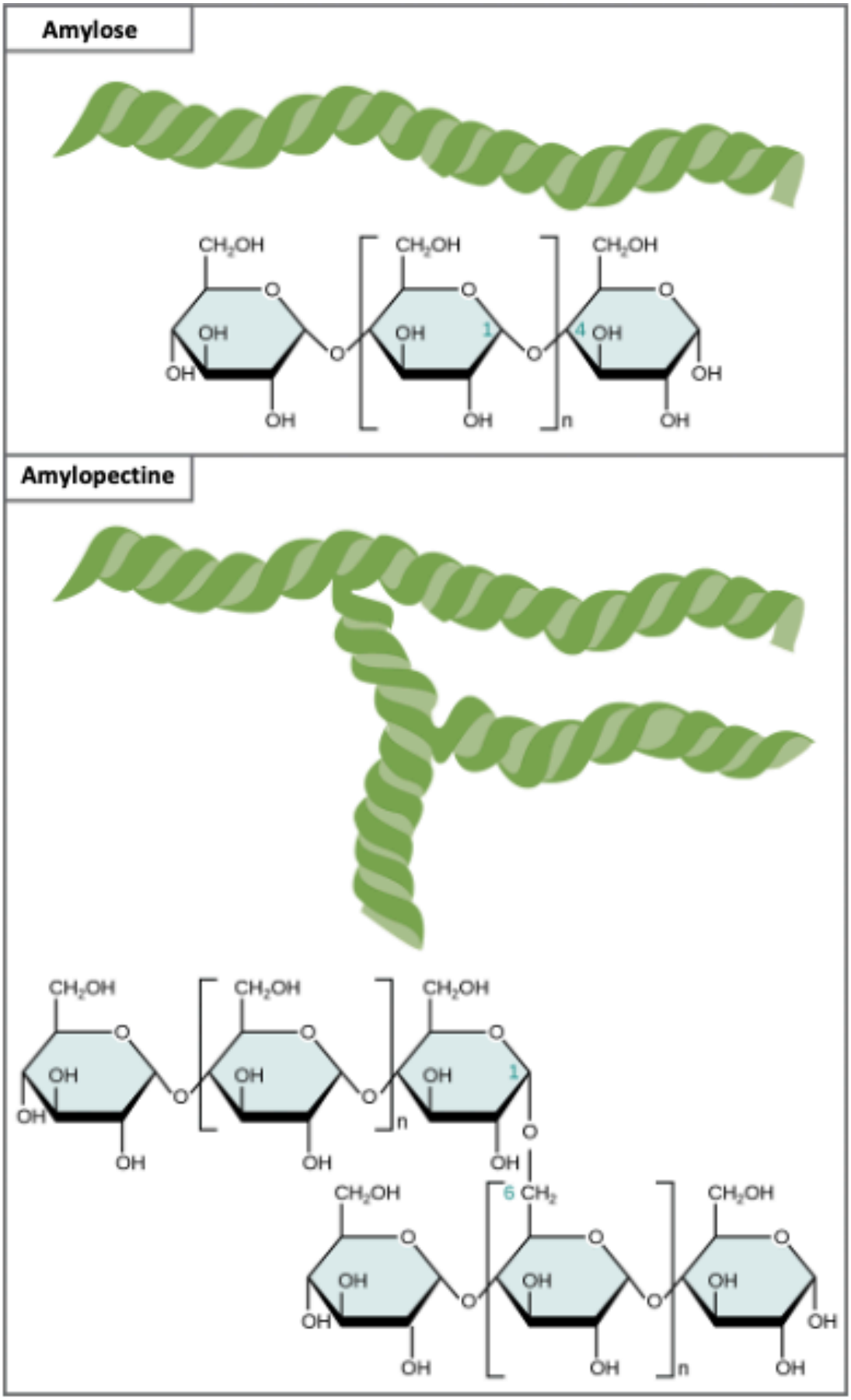

Amylose
CH2OH
O
OH
OH
OH
1
4
n
Amylopectine
6 CH2

Figure 3.9 L'amylose et l'amylopectine sont deux formes différentes d'amidon. Les chaînes monomèriques de glucose non ramifiées comprennent l'amylose (liaisons glycosidiques α 1-4) et l'amylopectine (liaisons glycosidiques α 1-4 et α 1-6). En raison de la façon dont les monomères sont liées, les chaînes de glucose ont une structure hélicoïdale. Le glycogène (non illustré) a une structure similaire à celle de l'amylopectine, mais il est plus ramifié.

Le **glycogène** est la forme de stockage du glucose chez l'homme et les autres vertébrés et est composé de monomères de glucose. Le glycogène est l'équivalent animal de l'amidon. Il s'agit d'une molécule hautement ramifiée, généralement stockée dans les cellules du foie et des muscles. Lorsque la glycémie diminue, le glycogène se décompose pour libérer du glucose dans un processus que les scientifiques appellent la glycogénolyse.

La **cellulose** est le biopolymère naturel le plus abondant. La cellulose constitue principalement la paroi cellulaire d'une plante. Cela permet à la cellule d'avoir un support structurel. Le bois et le papier sont essentiellement de nature cellulosique. Des monomères de glucose reliés par des liaisons glycosidiques β 1-4 forment la cellulose. (Figure 3.10).

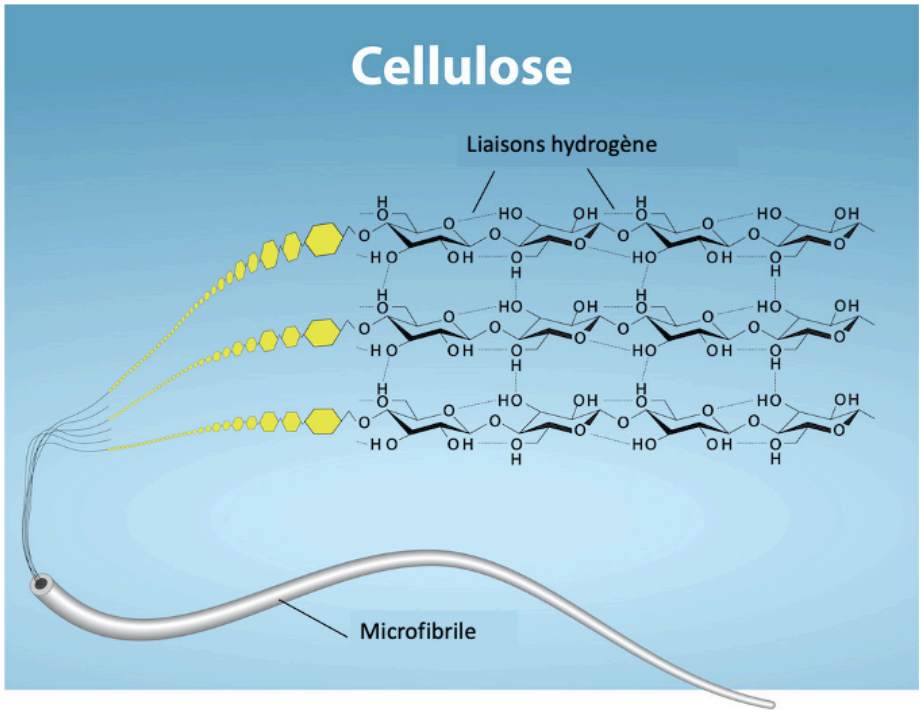


Figure 3.10 La cellulose est un composé organique constitué de chaînes linéaires formées de centaines ou de milliers de molécules de glucose liées entre elles. Les monomères de glucose forment des liaisons hydrogène qui maintiennent fermement les chaînes côte à côte et forment des microfibrilles solides. Cette rigidité est un élément structurel important des parois cellulaires des plantes. (crédit : Ryan, K. Rao, A. et Hawkins, A. Department of Biology, Texas A&M University)

Comme le montre la Figure 3.10 un monomère de glucose sur deux est inversé dans la cellulose, et les monomères sont étroitement groupés sous forme de longues chaînes étendues. C'est ce qui confère à la cellulose sa rigidité et sa grande résistance à la traction, qui sont si importantes pour les cellules végétales. Alors que les enzymes digestives humaines ne peuvent pas décomposer la liaison β 1-4, les herbivores tels que les vaches, les koalas et les buffles sont capables, avec l'aide de la flore spécialisée de leur estomac, de digérer le matériel végétal riche en cellulose et de l'utiliser comme source de nourriture. Chez certains de ces animaux, des espèces de bactéries et de protistes résident dans le rumen (partie du système digestif de l'herbivore) et sécrètent l'enzyme cellulase. L'appendice des animaux de pâturage contient également des bactéries qui digèrent la cellulose, ce qui lui confère un rôle important dans le système digestif des ruminants. Les cellulases peuvent décomposer la cellulose en monomères de glucose que les animaux utilisent comme source d'énergie. Les termites sont également capables de décomposer la cellulose grâce à la présence dans leur corps d'autres organismes qui sécrètent des cellulases.

Les glucides remplissent diverses fonctions chez les différents animaux. Les arthropodes (insectes, crustacés et autres) ont un squelette externe, l'exosquelette, qui protège les parties internes de leur corps (comme l'abeille de la Figure 3.11). Cet exosquelette est constitué d'une macromolécule biologique, la **chitine**, qui est un polysaccharide contenant de l'azote. Il est constitué d'unités répétitives de *N-acétyl-β-d-glucosamine*, qui est un sucre modifié. La chitine est également un composant majeur des parois cellulaires des champignons. Les champignons ne sont ni des animaux ni des plantes et forment un royaume à part entière dans le domaine Eukarya.



Figure 3.11 Des insects ont un exosquelette extérieur dur composé de chitine, un type de polysaccharide. (crédit : Louise Docker)

Connexion carrières

Diététicien(ne) agréé(e)

L'obésité est un problème de santé mondial, et de nombreuses maladies telles que le diabète et les maladies cardiaques sont de plus en plus répandues à cause de l'obésité. C'est l'une des raisons pour lesquelles les gens font de plus en plus appel aux diététiciens pour obtenir des conseils. Les diététiciens aident à planifier des programmes de nutrition pour les individus dans différents contextes. Ils travaillent souvent avec des patients dans des établissements de soins de santé, où ils élaborent des plans nutritionnels pour traiter et prévenir les maladies. Par exemple, les diététiciens peuvent enseigner à un patient diabétique comment gérer sa glycémie en mangeant les bons types et les bonnes quantités d'hydrates de carbone. Les diététiciens peuvent également travailler dans des maisons de retraite, des écoles et des cabinets privés.

Pour devenir diététicien(ne) agréé(ne), il faut obtenir au moins une licence en diététique, en nutrition, en technologie alimentaire ou dans un domaine connexe. En outre, les diététiciens agréés doivent suivre un programme de stage supervisé et passer un examen national. Les personnes qui font carrière dans la diététique suivent des cours de nutrition, de chimie, de biochimie, de biologie, de microbiologie et de physiologie humaine. Les diététiciens doivent devenir des experts en chimie et en physiologie (fonctions biologiques) des aliments (protéines, glucides et lipides).

Les bienfaits des glucides

Les glucides sont-ils bons pour la santé ? Certaines personnes pensent que les glucides sont mauvais et qu'il faut les éviter. Certains régimes interdisent totalement la consommation de glucides, sous prétexte qu'un régime pauvre en glucides permet de perdre du poids plus rapidement. Cependant, les glucides constituent une part importante du régime alimentaire de l'humain depuis des milliers d'années. Des objets provenant d'anciennes civilisations montrent la présence de blé, de riz et de maïs dans les entrepôts de nos ancêtres.

Dans le cadre d'une alimentation équilibrée, nous devrions compléter les glucides par des protéines, des

vitamines et des graisses. Sur le plan calorique, un gramme de glucides apporte 4,3 Kcal. À titre de comparaison, les graisses fournissent 9 Kcal/g, un ratio moins souhaitable. Les glucides contiennent des éléments solubles et insolubles. La partie insoluble, les fibres, est principalement constituée de cellulose. Les fibres ont de nombreux usages. Il favorise un transit intestinal régulier en ajoutant du volume et régule le taux de consommation de glucose dans le sang. Les fibres contribuent également à éliminer l'excès de cholestérol de l'organisme. Les fibres se lient au cholestérol dans l'intestin grêle, puis s'attachent au cholestérol et empêchent les particules de cholestérol de passer dans la circulation sanguine. Le cholestérol quitte ensuite l'organisme par les selles. Les régimes riches en fibres jouent également un rôle protecteur en réduisant l'apparition du cancer du côlon. En outre, un repas contenant des céréales complètes et des légumes procure une sensation de satiété. En tant que source immédiate d'énergie, le glucose se décompose au cours du processus de respiration cellulaire, qui produit de l'ATP, la monnaie énergétique de la cellule. Sans consommer de glucides, nous réduisons la disponibilité de « l'énergie instantanée ». L'élimination des glucides du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pour certaines personnes, mais une telle mesure n'est pas forcément saine pour tout le monde.

3.3 LIPIDES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire les quatre principaux types de lipides
- Expliquer le rôle des graisses dans le stockage de l'énergie
- Différencier les acides gras saturés des acides gras insaturés
- Décrire les phospholipides et leur rôle dans les cellules
- Définir la structure de base d'un stéroïde et certaines fonctions des stéroïdes
- Expliquer comment le cholestérol contribue à maintenir la nature fluide de la membrane plasmique

Les **lipides** comprennent un groupe diversifié de composés qui sont en grande partie de nature non polaire. En effet, il s'agit d'hydrocarbures qui comportent principalement des liaisons non polaires entre le carbone et le carbone ou entre le carbone et l'hydrogène. Les molécules non polaires sont hydrophobes (« craignant l'eau »), ou insolubles dans l'eau. Les lipides remplissent de nombreuses fonctions différentes dans une cellule. Les cellules stockent l'énergie pour une utilisation à long terme sous forme de graisses. Les lipides permettent également aux plantes et aux animaux de s'isoler de l'environnement (Figure 3.12). Par exemple, ils aident à garder les oiseaux et les mammifères aquatiques au sec lorsqu'ils forment une couche protectrice sur la fourrure ou les plumes en raison de leur nature hydrophobe. Les lipides sont également les éléments constitutifs de nombreuses hormones et sont un constituant important de toutes les membranes cellulaires. Les lipides comprennent les graisses, les huiles, les cires, les phospholipides et les stéroïdes.



Figure 3.12 Des lipides hydrophobique dans la fourrure de mammifières aquatiques, tels que cette loutre de rivière, les protègent des éléments. (crédit : Ken Bosma)

Graisses et huiles

Une molécule de graisse est constituée de deux composants principaux : le glycérol et les acides gras. Le glycérol est un composé organique (alcool) à trois carbones, cinq hydrogènes et trois groupes hydroxyles (OH). Les acides gras sont constitués d'une longue chaîne d'hydrocarbures à laquelle est attaché un groupe carboxyle, d'où le nom « acide gras ». Le nombre de carbones dans l'acide gras peut varier de 4 à 36. Les plus courants sont ceux qui contiennent de 12 à 18 carbones. Dans une molécule de graisse, les acides gras s'attachent à chacun des trois carbones de la molécule de glycérol par une liaison ester passant par un atome d'oxygène (Figure 3.13).

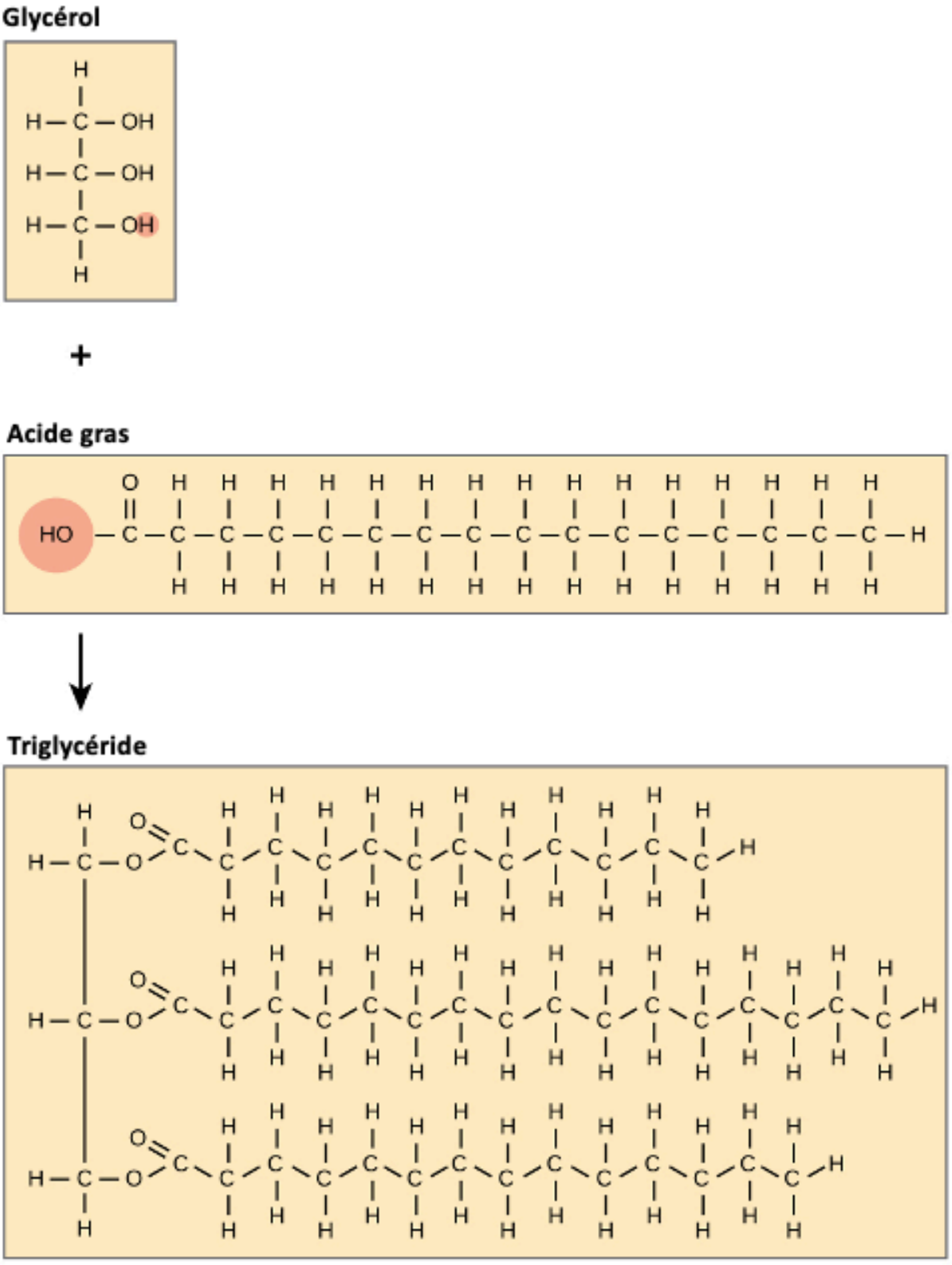


Figure 3.13 La liaison de trois acides gras à une squelette de glycérol dans une réaction de déshydratation forme le triglycéride. Trois molécules d'eau sont libérées lors de ce processus.

Lors de la formation de la liaison ester, trois molécules d'eau sont libérées. Les trois acides gras du triacylglycérol peuvent être similaires ou dissemblables. Les graisses sont également appelées **triacylglycérols** ou **triglycérides** en raison de leur structure chimique. Certains acides gras ont des noms communs qui précisent leur origine. Par exemple, l'acide palmitique, un **acide gras saturé**, est dérivé du palmier. L'acide arachidique est dérivé de l'*Arachis hypogea,* le nom scientifique des arachides.

Les acides gras peuvent être saturés ou insaturés. Dans une chaîne d'acide gras, s'il n'y a que des liaisons simples entre les carbones voisins de la chaîne d'hydrocarbures, l'acide gras est saturé. Les acides gras saturés sont saturés en hydrogène. En d'autres termes, le nombre d'atomes d'hydrogène attachés au squelette de carbone est maximisé. L'acide stéarique est un exemple d'acide gras saturé (Figure 3.14).

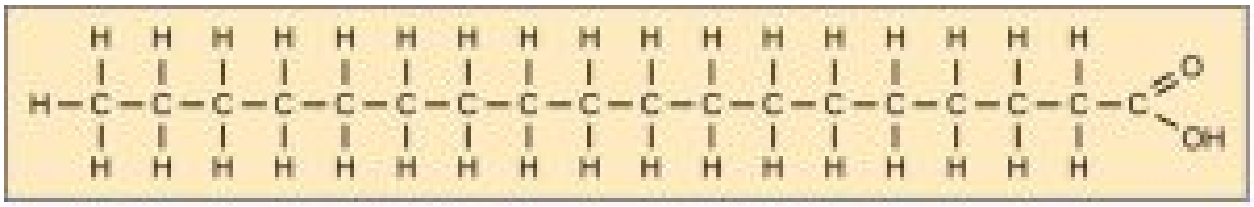


Figure 3.14 L'acide stéarique est un acide gras saturé commun.

Lorsque la chaîne d'hydrocarbures contient une double liaison, l'acide gras est **insaturé**. L'acide oléique est un exemple d'acide gras insaturé (Figure 3.15).

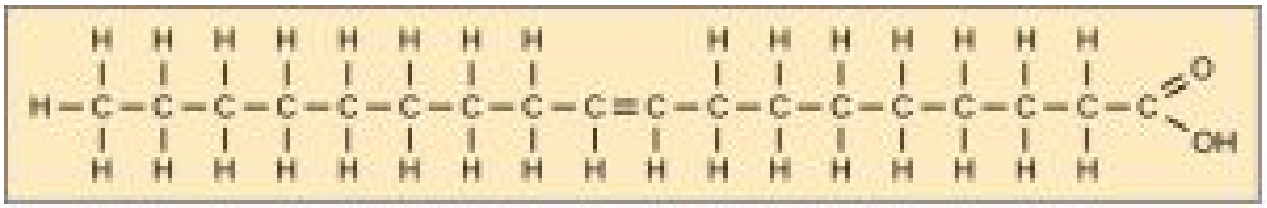


Figure 3.15 L'acide oléique est un acide gras insaturé commun.

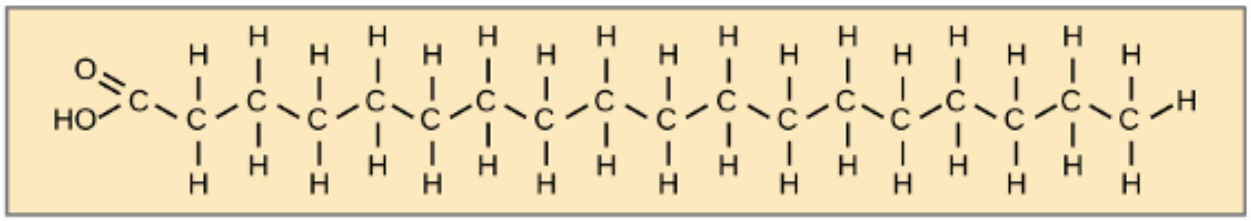
La plupart des graisses insaturées sont liquides à température ambiante. Nous appelons cela des huiles. Si la molécule comporte une seule double liaison, il s'agit d'une graisse monoinsaturée (par exemple, l'huile d'olive), et si elle comporte plus d'une double liaison, il s'agit d'une graisse polyinsaturée (par exemple, l'huile de canola).

Lorsqu'un acide gras ne comporte pas de double liaison, il s'agit d'un acide gras saturé, car il n'est pas possible d'ajouter de l'hydrogène aux atomes de carbone de la chaîne. Une graisse peut contenir des acides gras similaires ou différents attachés au glycérol. Les acides gras longs et rectilignes avec des liaisons simples sont généralement compacts et solides à température ambiante. Les graisses animales contenant de l'acide stéarique et de l'acide palmitique (courantes dans la viande) et les graisses contenant de l'acide butyrique (courantes dans le beurre) sont des exemples de graisses saturées. Les mammifères stockent les graisses dans des

cellules spécialisées, les adipocytes, où les globules gras occupent la majeure partie du volume de la cellule. Les plantes stockent des graisses ou des huiles dans de nombreuses graines et les utilisent comme source d'énergie pendant le développement des plantules. Les graisses ou huiles insaturées sont généralement d'origine végétale et contiennent des acides gras insaturés *cis*. *Cis* et *trans* indiquent la configuration de la molécule autour de la double liaison. Si les hydrogènes sont présents dans le même plan, il s'agit d'un corps gras cis. Si les atomes d'hydrogène se trouvent sur deux plans différents, il s'agit d'une **graisse trans**. La double liaison *cis* provoque une courbure qui empêche les acides gras de se tasser, ce qui les maintient liquides à température ambiante (Figure 3.16). L'huile d'olive, l'huile de maïs, l'huile de colza et l'huile de foie de morue sont des exemples de graisses insaturées. Les graisses insaturées contribuent à réduire le taux de cholestérol dans le sang, tandis que les graisses saturées favorisent la formation de plaques dans les artères.

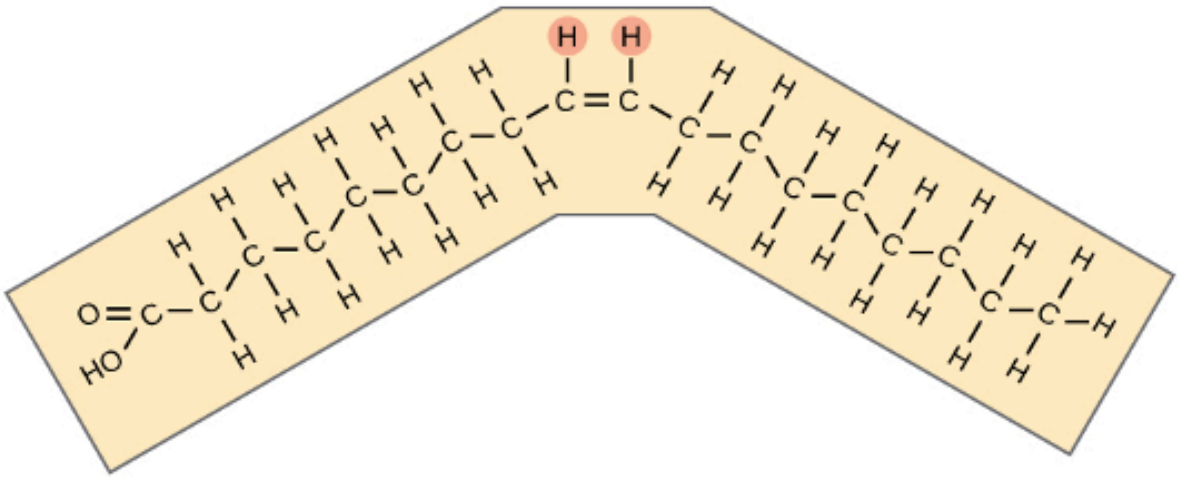
Acide gras saturé

Acide stéarique



Acide gras insaturé

Acide oléique *cis*



Acide oléique *trans*

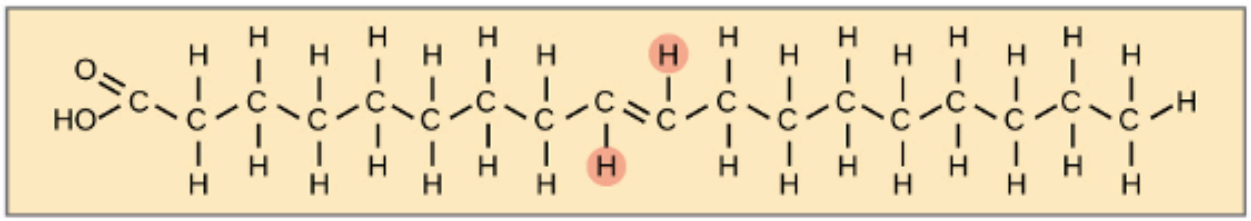


Figure 3.16 Les acides gras saturés ont des chaînes d'hydrocarbures reliées uniquement par des liaisons simples. Les acides gras insaturés ont une ou plusieurs doubles liaisons. Chaque double liaison peut être en configuration *cis* ou *trans*. Dans la configuration *cis*, les deux hydrogènes se trouvent du même côté de la chaîne d'hydrocarbures. Dans la configuration *trans*, les hydrogènes sont situés sur des côtés opposés. Une double liaison *cis* provoque un coude dans la chaîne.

Graisses trans

L'industrie alimentaire hydrogénise artificiellement les huiles pour les rendre semi-solides et leur donner la consistance souhaitée pour de nombreux produits alimentaires transformés. En termes simples, on fait

barboter de l'hydrogène dans les huiles pour les solidifier. Au cours de ce processus d'hydrogénation, les doubles liaisons de la conformation *cis* de la chaîne d'hydrocarbures peuvent se transformer en doubles liaisons de la conformation *trans*.

La margarine, certains types de beurre de cacahuète et le shortening sont des exemples de graisses trans artificiellement hydrogénées. Des études récentes ont montré qu'une augmentation des graisses trans dans l'alimentation humaine peut entraîner une augmentation des taux de lipoprotéines de faible densité (LDL), ou « mauvais » cholestérol, qui peuvent à leur tour entraîner le dépôt de plaques dans les artères, ce qui provoque des maladies cardiaques. De nombreux restaurants fast-food ont récemment interdit l'utilisation des acides gras trans, et les étiquettes des produits alimentaires doivent indiquer la teneur en acides gras *trans*.

Acides gras oméga

Les acides gras essentiels sont ceux dont le corps humain a besoin, mais qu'il ne synthétise pas. Par conséquent, ils doivent être absorbés par ingestion via le régime alimentaire. Les acides gras **oméga-3** (comme ceux de la Figure 3.17) entrent dans cette catégorie et sont l'un des deux seuls connus pour l'humain (l'autre étant l'acide gras oméga-6). Il s'agit d'acides gras polyinsaturés et oméga-3 parce qu'une double liaison relie le troisième carbone de l'extrémité de la chaîne d'hydrocarbures à son carbone voisin.

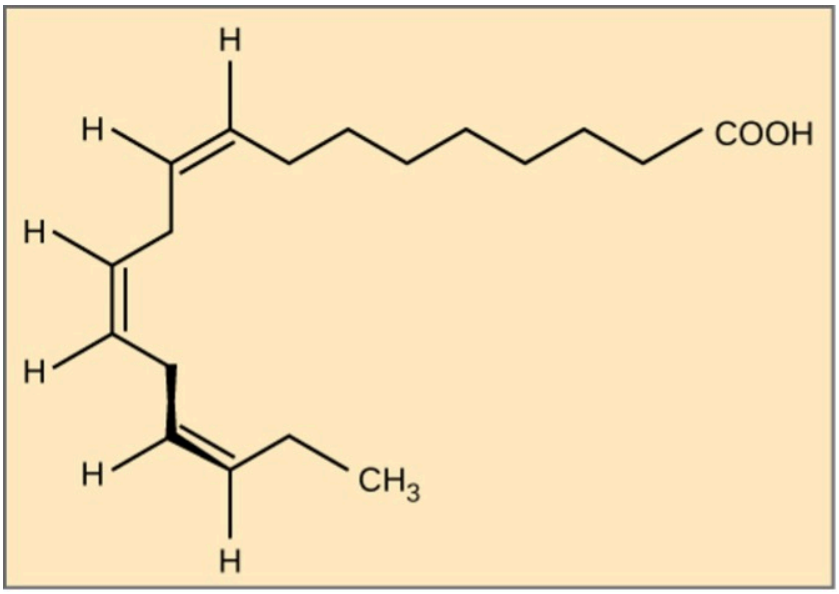


Figure 3.17 L'acide alphalinolénique est un exemple d'une acide gras oméga-3. Ça possède trois doubles liens cis et comme résultat, a une forme incurvée. Pour clareté, le diagramme ne montre pas les carbones. Pour chaque carbone à lien simple deux hydrogènes y sont associé, que le diagramme ne montre pas.

Le carbone le plus éloigné du groupe carboxyle est appelé carbone oméga (ω). Si la double liaison se situe entre

le troisième et le quatrième carbone à partir de cette extrémité, il s'agit d'un acide gras oméga-3. Les acides gras oméga-3 sont importants sur le plan nutritionnel, car l'organisme ne les fabrique pas. Ils comprennent l'acide alpha-linoléique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), qui sont tous des acides gras polyinsaturés. Le saumon, la truite et le thon sont de bonnes sources d'acides gras oméga-3. La recherche indique que les acides gras oméga-3 réduisent le risque de mort subite par crise cardiaque, diminuent les triglycérides dans le sang, réduisent la pression artérielle et préviennent la thrombose en inhibant la coagulation sanguine. Ils réduisent également l'inflammation et peuvent contribuer à réduire le risque de certains cancers chez les animaux.

Comme les glucides, les graisses ont reçu une très mauvaise publicité. Il est vrai que l'excès d'aliments frits et d'autres aliments « gras » entraîne une prise de poids. Cependant, les graisses ont des fonctions importantes. De nombreuses vitamines sont liposolubles et les graisses constituent une forme de stockage à long terme des acides gras, source d'énergie. Ils servent également d'isolant pour le corps. Par conséquent, nous devrions consommer régulièrement des graisses « saines » en quantités modérées.

Cires

La **cire** recouvre les plumes de certains oiseaux aquatiques et la surface des feuilles de certaines plantes. En raison de leur nature hydrophobe, les cires empêchent l'eau d'adhérer à la surface (Figure 3.18). Les cires sont constituées de longues chaînes d'acides gras estérifiées par des alcools à longue chaîne.



Figure 3.18 Les lipides incluent les couches cireuses de certaines feuilles. (crédit : Roger Griffith)

Phospholipides

Les **phospholipides** sont des constituants majeurs de la membrane plasmique qui forment la couche externe des cellules. Comme les graisses, elles sont constituées de chaînes d'acides gras attachées à un squelette de glycérol ou de sphingosine. Cependant, au lieu de trois acides gras attachés comme dans les triglycérides, il y a deux acides gras formant le diacylglycérol, et un groupe phosphate modifié occupe le troisième carbone du squelette du glycérol (Figure 3.19). Un groupe phosphate seul attaché à un diacylglycérol n'est pas considéré comme un phospholipide. Il s'agit du phosphatidate (diacylglycérol 3-phosphate), précurseur des phospholipides. Un alcool modifie le groupe phosphate. La phosphatidylcholine et la phosphatidylsérine sont deux phospholipides importants présents dans les membranes plasmiques.

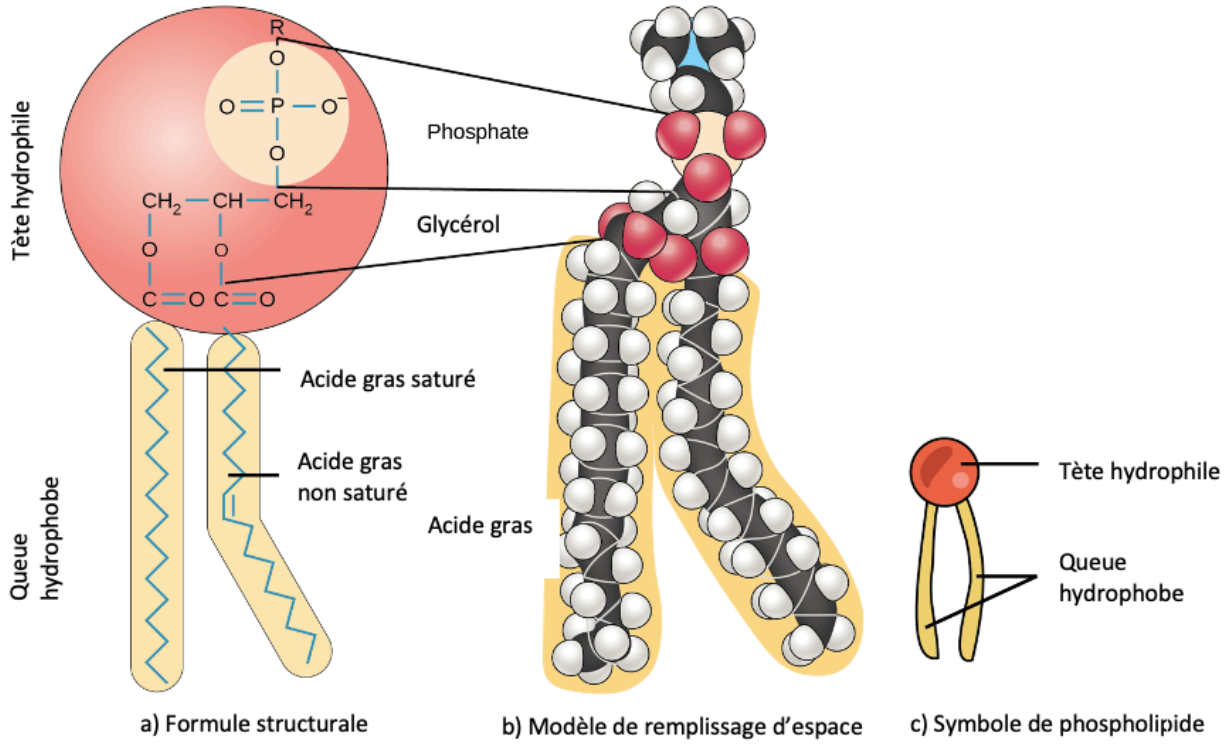


Figure 3.19 Un phospholipide est une molécule composée de deux acides gras et d'un groupe phosphate modifié attaché à un squelette de glycérol. L'ajout d'un groupement chimique chargé ou polaire peut modifier le phosphate.

Un phospholipide est une molécule amphipathique, c'est-à-dire qu'elle possède une partie hydrophobe et une partie hydrophile. Les chaînes d'acides gras sont hydrophobes et ne peuvent pas interagir avec l'eau, tandis que le groupe contenant du phosphate est hydrophile et interagit avec l'eau (Figure 3.20).

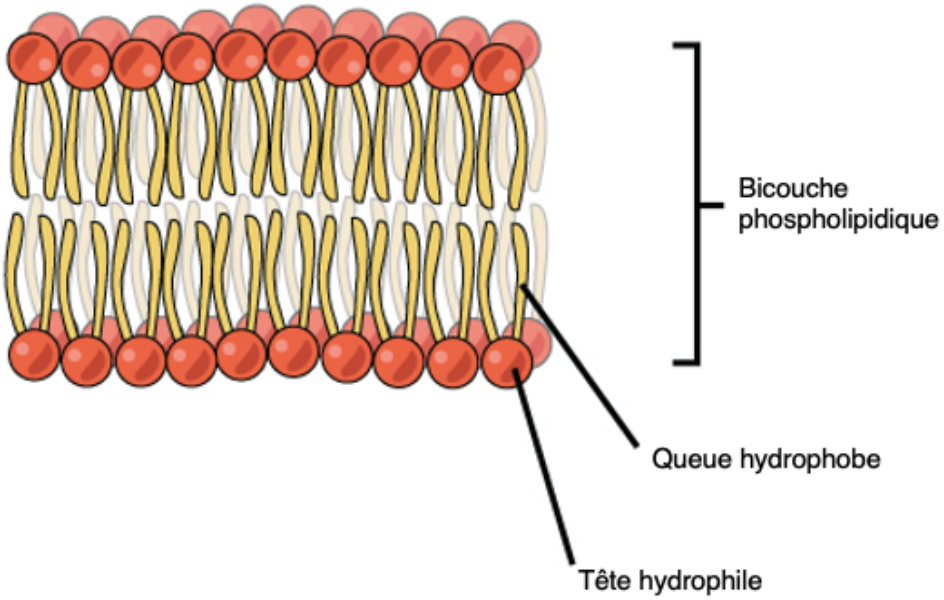


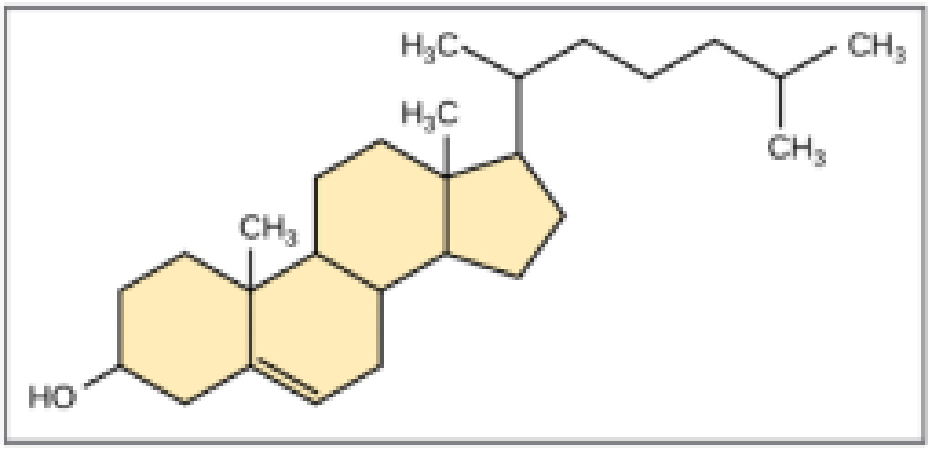
Figure 3.20 La bicouche phospholipidique est une composante majeure de toutes les membranes cellulaires. Les têtes hydrophiles font face à la solution aqueuse. Les queues hydrophobes sont emprisonner au milieu de la bicouche.

La tête est la partie hydrophile et la queue contient les acides gras hydrophobes. Dans une membrane, une bicouche de phospholipides forme la matrice de la structure. Les queues des acides gras des phospholipides sont tournées vers l'intérieur, à l'abri de l'eau, tandis que le groupe phosphate est tourné vers le côté aqueux extérieur (Figure 3.20).

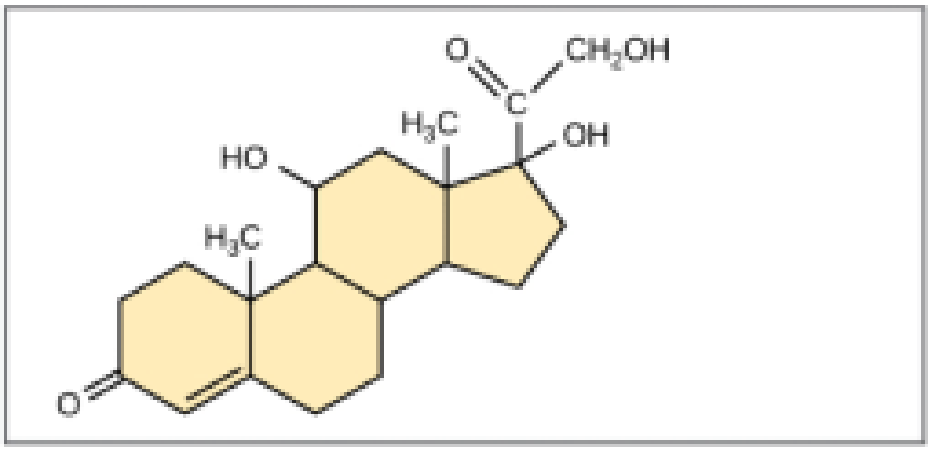
Les phospholipides sont responsables du caractère dynamique de la membrane plasmique. Si une goutte de phospholipides est placée dans l'eau, elle forme spontanément une structure que les scientifiques appellent une micelle, où les têtes de phosphate hydrophiles sont tournées vers l'extérieur et les acides gras vers l'intérieur de la structure.

Stéroïdes

Contrairement aux phospholipides et aux graisses dont nous avons parlé précédemment, les **stéroïdes** ont une structure en anneau fusionnée. Bien qu'ils ne ressemblent pas aux autres lipides, les scientifiques les regroupent avec eux parce qu'ils sont également hydrophobes et insolubles dans l'eau. Tous les stéroïdes ont quatre anneaux de carbone liés et plusieurs d'entre eux, comme le cholestérol, ont une courte queue (Figure 3.21). De nombreux stéroïdes possèdent également le groupe fonctionnel -OH, ce qui les classe dans la catégorie des alcools (stérols).



Cholestérol



Cortisol

Figure 3.21 Les stéroïdes tels que le cholestérol et le cortisol sont constitués de quatre anneaux d'hydrocarbures fusionnés.

Le cholestérol est le stéroïde le plus courant. Le foie synthétise le cholestérol et est le précurseur de nombreuses hormones stéroïdes telles que la testostérone et l'estradiol, que les gonades et les glandes endocrines sécrètent. Il est également le précurseur de la vitamine D. Le cholestérol est également le précurseur des sels biliaires, qui contribuent à l'émulsification des graisses et à leur absorption ultérieure par les cellules. Bien que les laïcs parlent souvent de manière négative du cholestérol, celui-ci est nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Les stérols (cholestérol dans les cellules animales, phytostérol dans les plantes) sont des composants de la membrane plasmique des cellules et se trouvent dans la bicouche phospholipidique.

3.4 PROTÉINES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire les fonctions des protéines dans la cellule et dans les tissus
- Discuter de la relation entre les acides aminés et les protéines
- Expliquer les quatre niveaux d'organisation des protéines
- Décrire les liens entre la forme et la fonction des protéines

Les **protéines** sont l'une des molécules organiques les plus abondantes dans les systèmes vivants et possèdent la gamme de fonctions la plus diversifiée de toutes les macromolécules. Les protéines peuvent être structurelles, régulatrices, contractiles ou protectrices. Elles peuvent servir au transport, au stockage ou aux membranes, ou encore être des toxines ou des enzymes. Chaque cellule d'un système vivant peut contenir des milliers de protéines, chacune ayant une fonction unique. Leurs structures, comme leurs fonctions, sont très variées. Elles sont toutes, cependant, des polymères d'acides aminés disposés dans une séquence linéaire.

Types et fonctions des protéines

Les **enzymes**, produites par les cellules vivantes, sont des catalyseurs de réactions biochimiques (comme la digestion) et sont généralement des protéines complexes ou conjuguées. Chaque enzyme est spécifique du substrat (un réactif qui se lie à une enzyme) sur lequel elle agit. L'enzyme peut contribuer aux réactions de décomposition, de réarrangement ou de synthèse. Les enzymes qui décomposent leurs substrats sont appelées enzymes cataboliques. Les enzymes qui construisent des molécules plus complexes à partir de leurs substrats sont des enzymes anaboliques, et les enzymes qui affectent le taux de réaction sont des enzymes catalytiques. Il est à noter que toutes les enzymes augmentent la vitesse de réaction et sont donc des catalyseurs organiques. Un exemple d'enzyme est l'amylase salivaire, qui hydrolyse son substrat, l'amylose, un composant de l'amidon.

Les **hormones** sont des molécules de signalisation chimique, généralement de petites protéines ou des stéroïdes, sécrétées par les cellules endocrines qui agissent pour contrôler ou réguler des processus physiologiques spécifiques, notamment la croissance, le développement, le métabolisme et la reproduction. Par exemple, l'insuline est une hormone protéique qui aide à réguler le taux de glucose dans le sang. Le Tableau 3.1 énumère les principaux types et fonctions des protéines.

Tableau 3.1 Types de protéines et leurs fonctions

Type	Exemples	Fonctions
Enzymes digestives	Amylase, lipase, pepsine, trypsine	Aide à cataboliser les nutriments en unités monomériques
Transport	Hémoglobine, albumine	Transporte des substances dans le sang ou la lymphe à travers le corps
Structurale	Actine, tubuline, kératine	Construction des différentes structures, comme le cytosquelette
Hormone	Insuline, thyroxine (T4)	Coordonne l'activité des différents systèmes de l'organisme
Défense	Immunoglobulines	Protège le corps des agents pathogènes étrangers
Contractile	Actine, myosine	Contraction musculaire
Entreposage	Protéines de stockage des légumineuses, blanc d'œuf (albumine)	Alimenter les premiers stades du développement de l'embryon ou de la semence.

Les protéines ont des formes et des poids moléculaires différents. Certaines protéines ont une forme globulaire, tandis que d'autres sont de nature fibreuse. Par exemple, l'hémoglobine est une protéine globulaire, alors que le collagène, présent dans notre peau, est une protéine fibreuse. La forme des protéines est essentielle à leur fonction, et de nombreux types de liaisons chimiques permettent de maintenir cette forme. Les changements de température, de pH et l'exposition à des produits chimiques peuvent entraîner des modifications permanentes de la forme de la protéine, conduisant à une perte de fonction ou à une **dénaturation**. Toutes les protéines sont composées de différents arrangements des 20 mêmes types d'acides aminés. Deux nouveaux acides aminés rares ont été découverts récemment (la sélénocystéine et la pyrrolysine), et d'autres découvertes pourraient s'ajouter à la liste.

Acides aminés

Les **acides aminés** sont les monomères qui composent les protéines. Chaque acide aminé a la même structure fondamentale, qui consiste en un atome de carbone central, ou carbone alpha (α), lié à un groupe amino (NH_2), à un groupement carboxyle (COOH) et à un atome d'hydrogène. Chaque acide aminé possède également un autre atome ou groupe d'atomes lié à l'atome central, appelé groupe R (Figure 3.22).

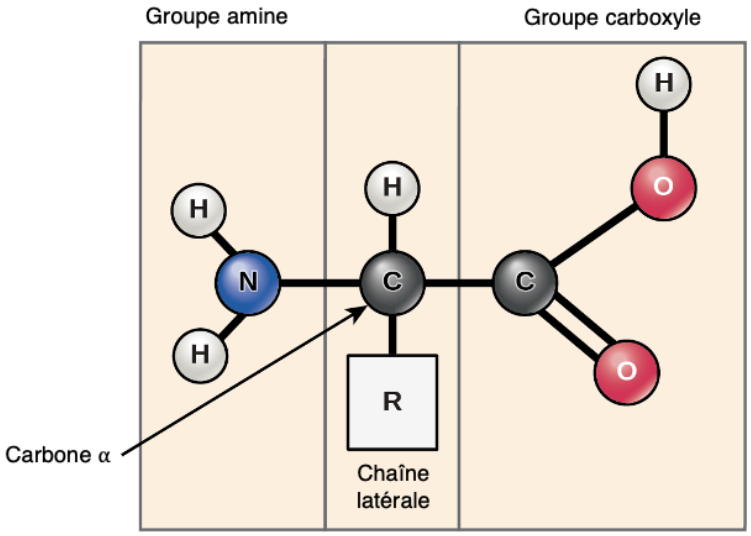


Figure 3.22 Des acides aminés ont un carbone central asymétrique à lequel un groupement amine, un groupement carboxyle, un atome d'hydrogène et une chaîne latérale (groupement R) sont attachés.

Les scientifiques utilisent le nom « acide aminé » parce que ces acides contiennent à la fois un groupe amino et un groupe acide carboxyle dans leur structure de base. Comme nous l'avons mentionné, il y a 20 acides aminés communs présents dans les protéines. Neuf d'entre eux sont des acides aminés essentiels pour l'humain, car le corps humain ne peut pas les produire et nous les obtenons par notre alimentation. Pour chaque acide aminé, le groupe R (ou chaîne latérale) est différent (Figure 3.23).

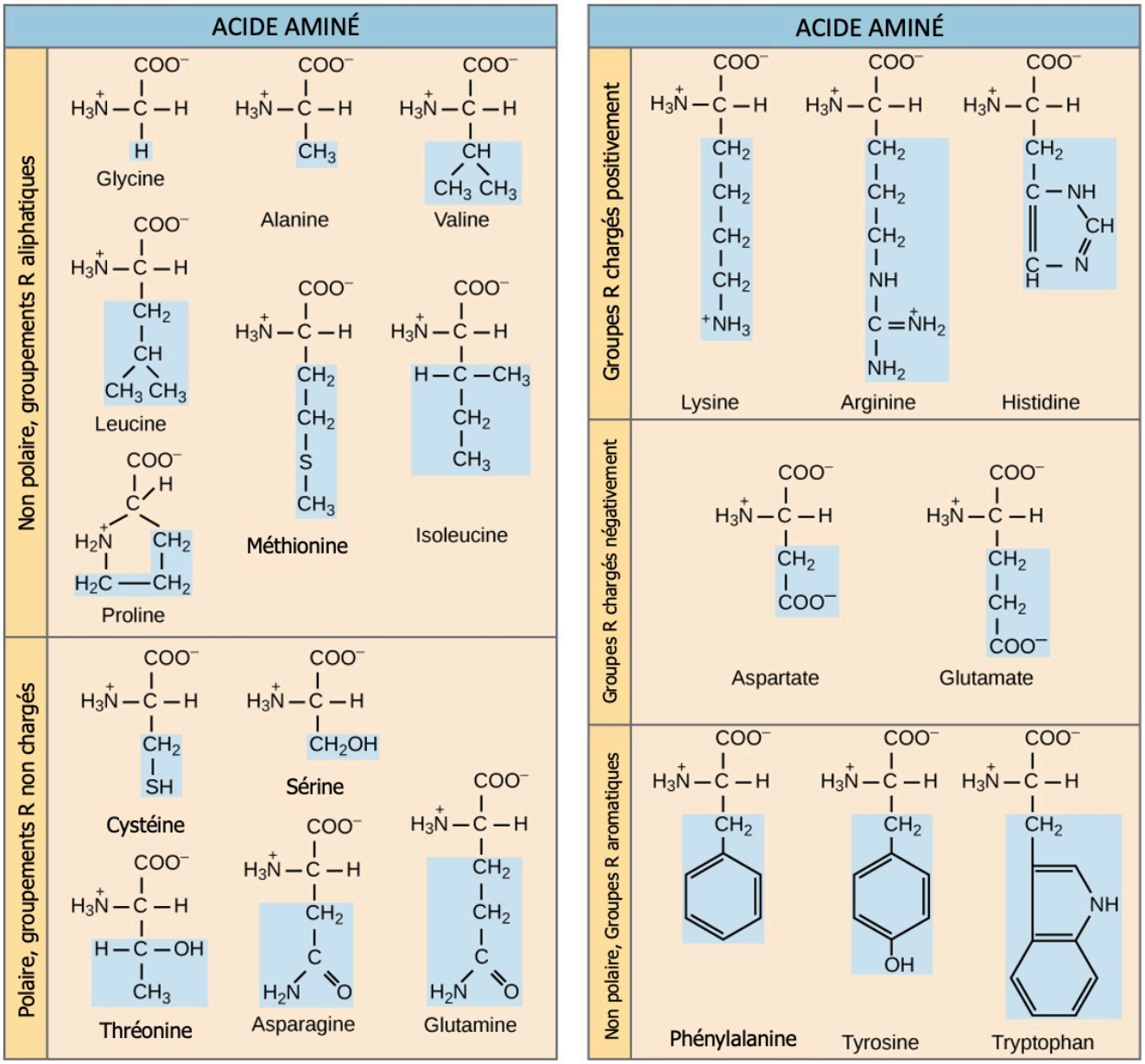


Figure 3.23 Il existe 20 acides aminés que l'on retrouve couramment dans les protéines, chacun ayant un groupement R (chaîne latérale) qui varie d'un acide aminé à l'autre et détermine sa nature chimique.

La nature chimique de la chaîne latérale détermine la nature de l'acide aminé (c'est-à-dire s'il est acide, basique, polaire ou non polaire). Par exemple, le groupe R de l'acide aminé glycine est un atome d'hydrogène. Les acides aminés tels que la valine, la méthionine et l'alanine sont de nature non polaire ou hydrophobe, tandis que les acides aminés tels que la sérine, la thréonine et la cystéine sont polaires et ont des chaînes latérales hydrophiles. Les chaînes latérales de la lysine et de l'arginine étant chargées positivement, ces acides aminés sont également des acides aminés basiques. La proline possède un groupe R lié au groupe amino, formant une structure en anneau. La proline est une exception à la structure standard de l'acide aminé, car son groupe aminé n'est pas séparé de la chaîne latérale (Figure 3.23).

Les acides aminés sont représentés par une lettre majuscule ou une abréviation de trois lettres. Par exemple, la lettre V ou le symbole à trois lettres val représentent la valine. Tout comme certains acides gras sont essentiels à un régime alimentaire, certains acides aminés sont également nécessaires. Ces acides aminés essentiels pour l'humain comprennent l'isoleucine, la leucine et la cystéine. Les acides aminés essentiels sont ceux qui sont nécessaires à la construction des protéines dans l'organisme, mais pas ceux que l'organisme produit. Les acides aminés essentiels varient d'un organisme à l'autre.

La séquence et le nombre d'acides aminés déterminent en fin de compte la forme, la taille et la fonction de la protéine. Une liaison covalente, ou **liaison peptidique**, s'attache à chaque acide aminé, à partir duquel une réaction de déshydratation se forme. Le groupe carboxyle d'un acide aminé et le groupe amino de l'acide aminé entrant se combinent, libérant une molécule d'eau. La liaison qui en résulte est la liaison peptidique (Figure 3.24).

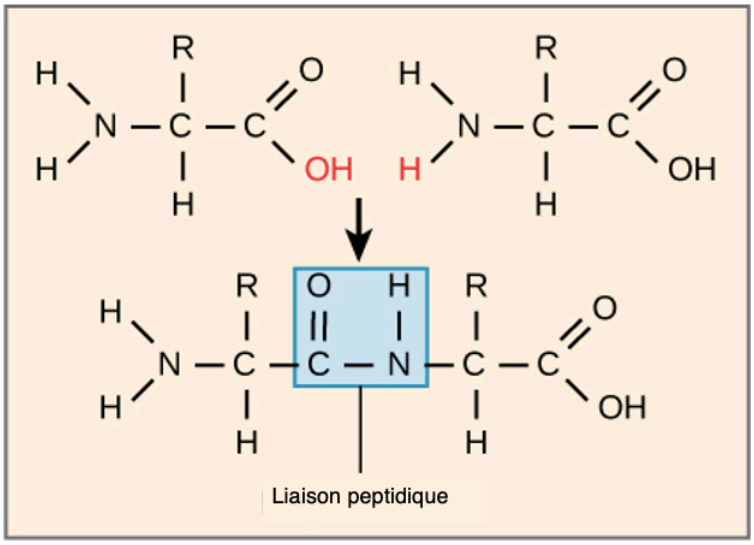


Figure 3.24 La formation d'une liaison peptidique est une réaction de synthèse par déshydratation. Le groupement carboxyle d'un acide aminé est lié au groupement amino de l'acide aminé entrant. Ce faisant, il libère une molécule d'eau.

Les produits formés par ces liaisons sont des peptides. Au fur et à mesure que d'autres acides aminés se joignent à cette chaîne en croissance, la chaîne résultante est un polypeptide. Chaque polypeptide possède un groupe amino libre à l'une de ses extrémités. Cette extrémité est le terminal N, ou terminal amino, et l'autre extrémité a un groupe carboxyle libre, également le terminal C ou carboxyle. Bien que les termes « polypeptide » et « protéine » soient parfois utilisés de manière interchangeable, un polypeptide est techniquement un polymère d'acides aminés, tandis que le terme protéine est utilisé pour un ou plusieurs polypeptides qui se sont combinés, qui ont souvent des groupes prosthétiques non peptidiques liés, qui ont une forme distincte et qui ont une fonction unique. Après la synthèse des protéines (traduction), la plupart des protéines sont modifiées. Ces modifications sont connues sous le nom de modifications post-traductionnelles. Ils peuvent

subir un clivage, une phosphorylation ou nécessiter l'ajout d'autres groupes chimiques. Ce n'est qu'après ces modifications que la protéine est complètement fonctionnelle.

Lien avec l'évolution

Signification évolutive du cytochrome

Le cytochrome c est un composant important de la chaîne de transport d'électrons, qui fait partie de la respiration cellulaire, et il est normalement situé dans l'organite cellulaire, la mitochondrie. Cette protéine possède un groupe prosthétique hème, et l'ion central de l'hème se réduit et s'oxyde alternativement lors du transfert d'électrons. Parce que le rôle de cette protéine essentielle dans la production d'énergie cellulaire est crucial, elle n'a que très peu évolué depuis des millions d'années. Le séquençage des protéines a montré qu'il existe une homologie considérable de la séquence des acides aminés du cytochrome c entre les différentes espèces. En d'autres termes, nous pouvons évaluer la parenté évolutive en mesurant les similitudes ou les différences entre les séquences d'ADN ou de protéines de diverses espèces.

Les scientifiques ont déterminé que le cytochrome c humain contient 104 acides aminés. Pour chaque molécule de cytochrome c provenant de différents organismes que les scientifiques ont séquencés à ce jour, 37 de ces acides aminés apparaissent dans la même position dans tous les échantillons de cytochrome c. Cela indique qu'il pourrait y avoir eu un ancêtre commun. En comparant les séquences protéiques de l'homme et du chimpanzé, les scientifiques n'ont pas trouvé de différence de séquence. Lorsque les chercheurs ont comparé les séquences de l'homme et du singe rhésus, la seule différence se situait au niveau d'un acide aminé. Dans une autre comparaison, le séquençage entre l'homme et la levure montre une différence en 44e position.

Structure des protéines

Comme nous l'avons vu précédemment, la forme d'une protéine est essentielle à sa fonction. Par exemple, une enzyme peut se lier à un substrat spécifique dans un site actif. Si ce site actif est modifié en raison de changements locaux ou de changements dans la structure globale de la protéine, l'enzyme peut être incapable de se lier au substrat. Pour comprendre comment la protéine obtient sa forme ou sa conformation finale, nous devons comprendre les quatre niveaux de structure des protéines : primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire.

Structure primaire

La séquence unique des acides aminés dans une chaîne polypeptidique constitue sa **structure primaire**. Par exemple, l'insuline, hormone pancréatique, comporte deux chaînes polypeptidiques, A et B, qui sont reliées entre elles par des liaisons disulfures. L'acide aminé N terminal de la chaîne A est la glycine, tandis que l'acide aminé C terminal est l'asparagine (Figure 3.25). Les séquences d'acides aminés des chaînes A et B sont uniques à l'insuline.

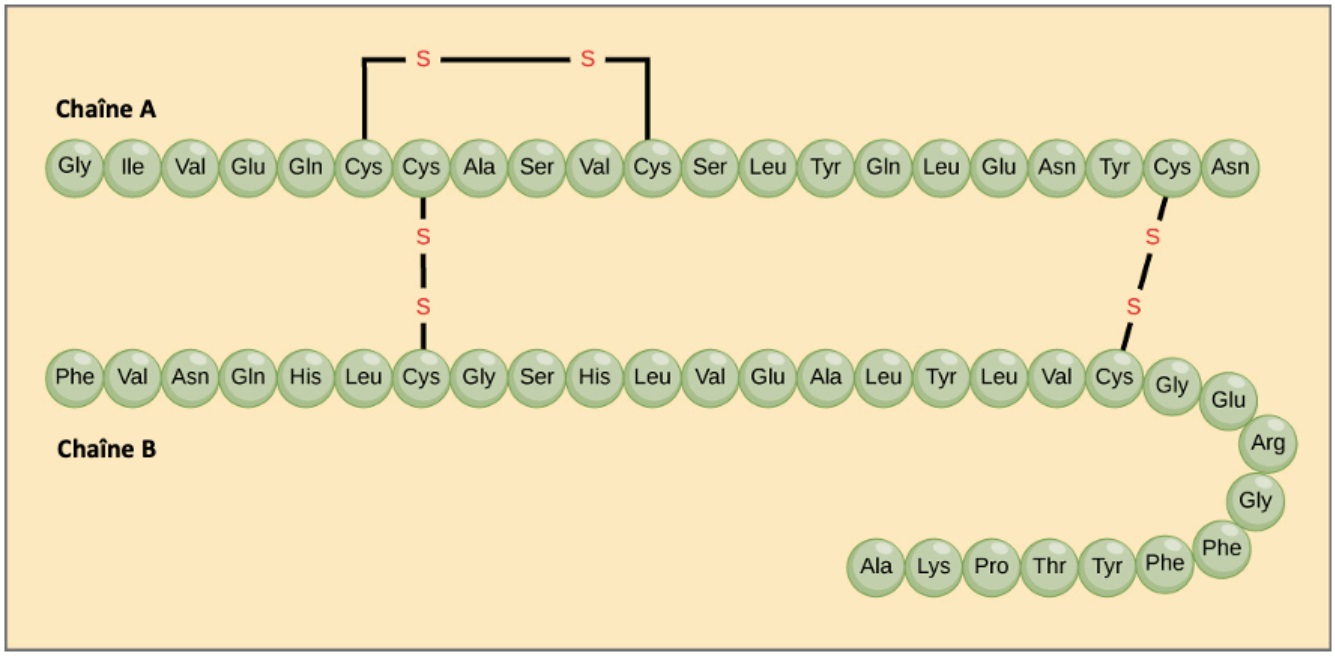


Figure 3.25 L'insuline sérique bovine est une hormone protéique composée de deux chaînes peptidiques, A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés). Dans chaque chaîne, les abréviations à trois lettres représentent les noms des acides aminés dans la séquence où ils sont présents dans la structure primaire. L'acide aminé cystéine (cys) possède un groupement sulfhydryle (SH) comme chaîne latérale. Deux groupements sulfhydryles peuvent réagir en présence d'oxygène pour former une liaison disulfure (S-S). Deux liaisons disulfure relient les chaînes A et B, et une troisième aide la chaîne A à se plier dans la bonne conformation. Notez que toutes les liaisons disulfures ont la même longueur, mais nous les avons dessinées de tailles différentes pour plus de clarté.

Le gène codant la protéine détermine en fin de compte la séquence unique de chaque protéine. Une modification de la séquence nucléotidique de la région codante du gène peut conduire à l'ajout d'un acide aminé différent à la chaîne polypeptidique en croissance, ce qui entraîne une modification de la structure et de la fonction de la protéine. Dans la drépanocytose, la chaîne β de l'hémoglobine (dont une petite partie est représentée à la Figure 3.26) présente une substitution d'un seul acide aminé, ce qui entraîne une modification de la structure et de la fonction de la protéine. Plus précisément, la valine de la chaîne β remplace l'acide aminé glutamique. Le plus remarquable est qu'une molécule d'hémoglobine est composée de deux chaînes alpha et de deux chaînes bêta qui comprennent chacune environ 150 acides aminés. La molécule compte donc environ

600 acides aminés. La différence structurelle entre une molécule d'hémoglobine normale et une molécule drépanocytaire – qui réduit considérablement l'espérance de vie – réside dans un seul acide aminé sur les 600. Ce qui est encore plus remarquable, c'est que trois nucléotides codent chacun ces 600 acides aminés, et qu'un seul changement de base (mutation ponctuelle), 1 sur 1800 bases, est à l'origine de la mutation.

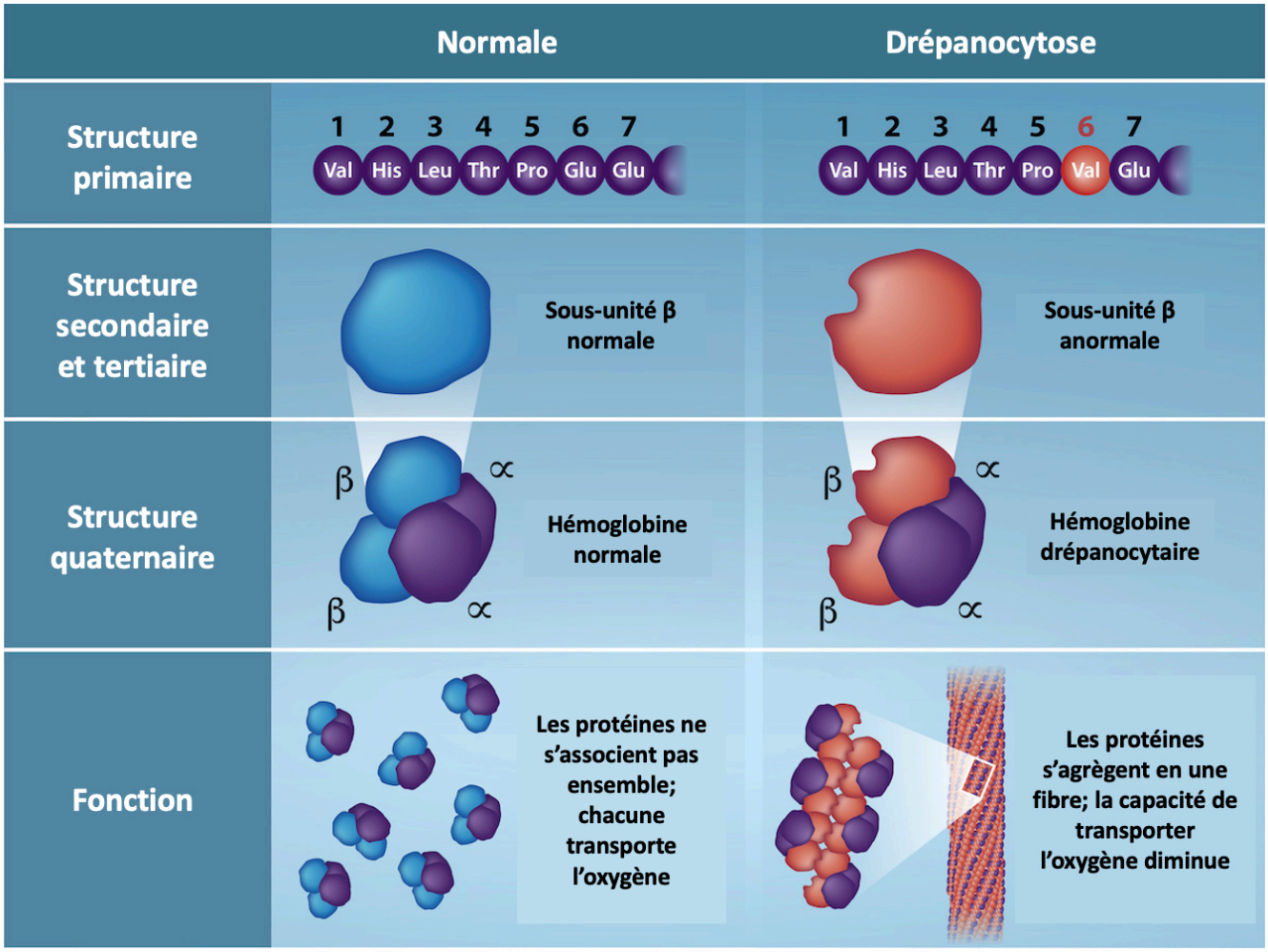


Figure 3.26 En raison de la modification d'un acide aminé dans la structure primaire (séquence de la protéine), les molécules d'hémoglobine forment de longues fibres qui déforment les globules rouges en structures biconcaves, ou en forme de disque, et leur donnent une forme de croissant ou de « faucille », ce qui obstrue les vaisseaux sanguins (Figure 3.27). La chaîne bêta (β) de l'hémoglobine a une longueur de 147 acides aminés, mais une seule substitution d'acide aminé dans la séquence primaire entraîne des changements dans les structures secondaires, tertiaires et quaternaires et cause l'anémie falciforme (drépanocytose). Dans l'hémoglobine normale, l'acide aminé en position six est le glutamate. Dans l'hémoglobine drépanocytaire, le glutamate est remplacé par la valine.

En raison de la modification d'un acide aminé de la chaîne, les molécules d'hémoglobine forment de longues fibres qui déforment les globules rouges biconcaves, ou en forme de disque, et leur donnent une forme de croissant ou de « faucille » qui obstrue les vaisseaux sanguins (Figure 3.27). Cela peut entraîner une myriade

de problèmes de santé graves tels que l'essoufflement, les vertiges, les maux de tête et les douleurs abdominales chez les personnes touchées par cette maladie. William Warrick Cardozo a montré que la drépanocytose est une maladie héréditaire, ce qui signifie que la différence dans la région d'encodage du gène spécifique est transmise des parents aux enfants. L'hérédité de ces caractéristiques est déterminée par une combinaison de gènes des deux parents, et ces très petites différences peuvent avoir des répercussions importantes sur les organismes.

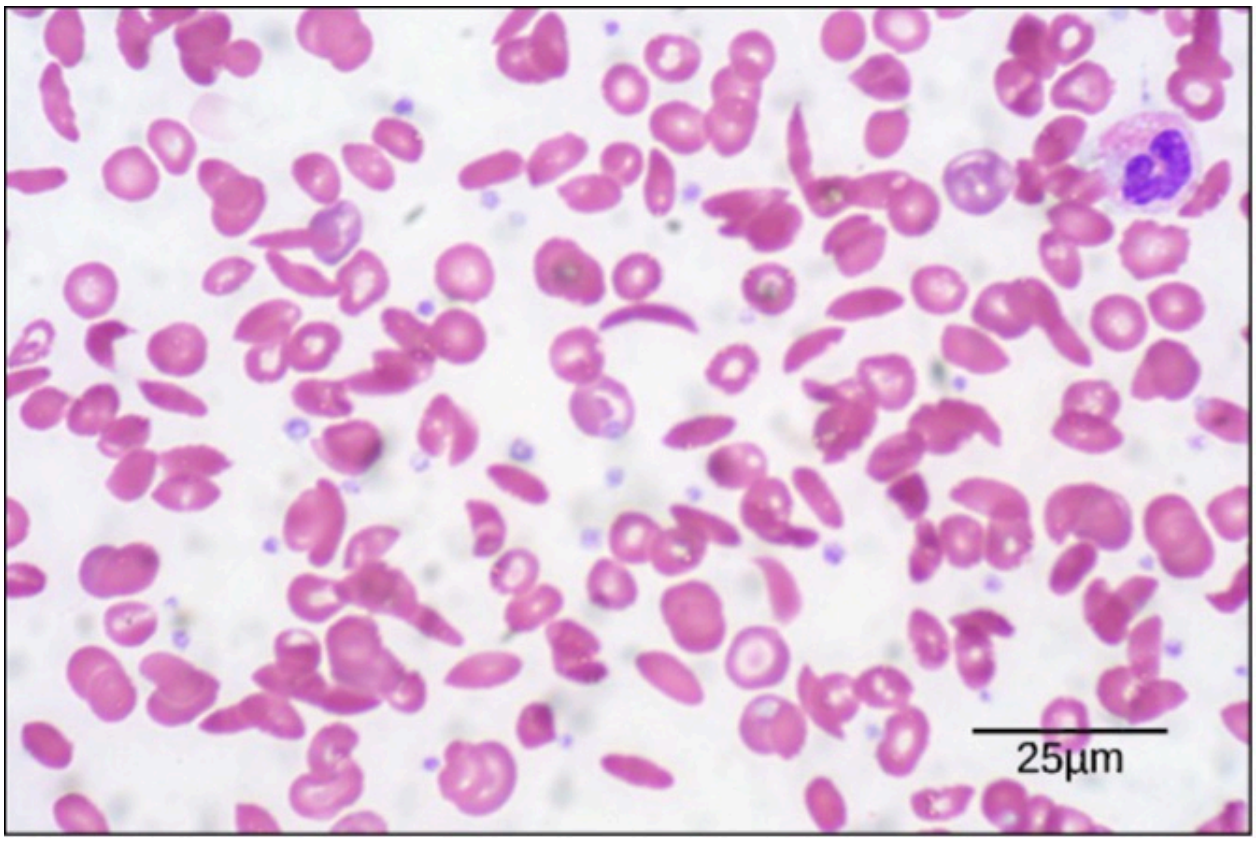


Figure 3.27 Dans ce frottis sanguin, visualisé à une magnification de 535x en utilisant la microscopie à fond clair, des cellules falciformes ont une forme de crescent de lune, tandis que des cellules normales ont une forme de disque. (crédit : modification du travail par Ed Uthman ; barre d'échelle par Matt Russell)

Structure secondaire

Le repliement local du polypeptide dans certaines régions donne lieu à la **structure secondaire** de la protéine. Les structures les plus courantes sont l'**hélice *α*** et le **feuillet *β plissé*** (Figure 3.28). Les deux structures sont maintenues en forme par des liaisons hydrogène. Les liaisons hydrogène se forment entre l'atome d'oxygène du groupe carbonyle d'un acide aminé et un autre acide aminé situé quatre acides aminés plus loin dans la chaîne.

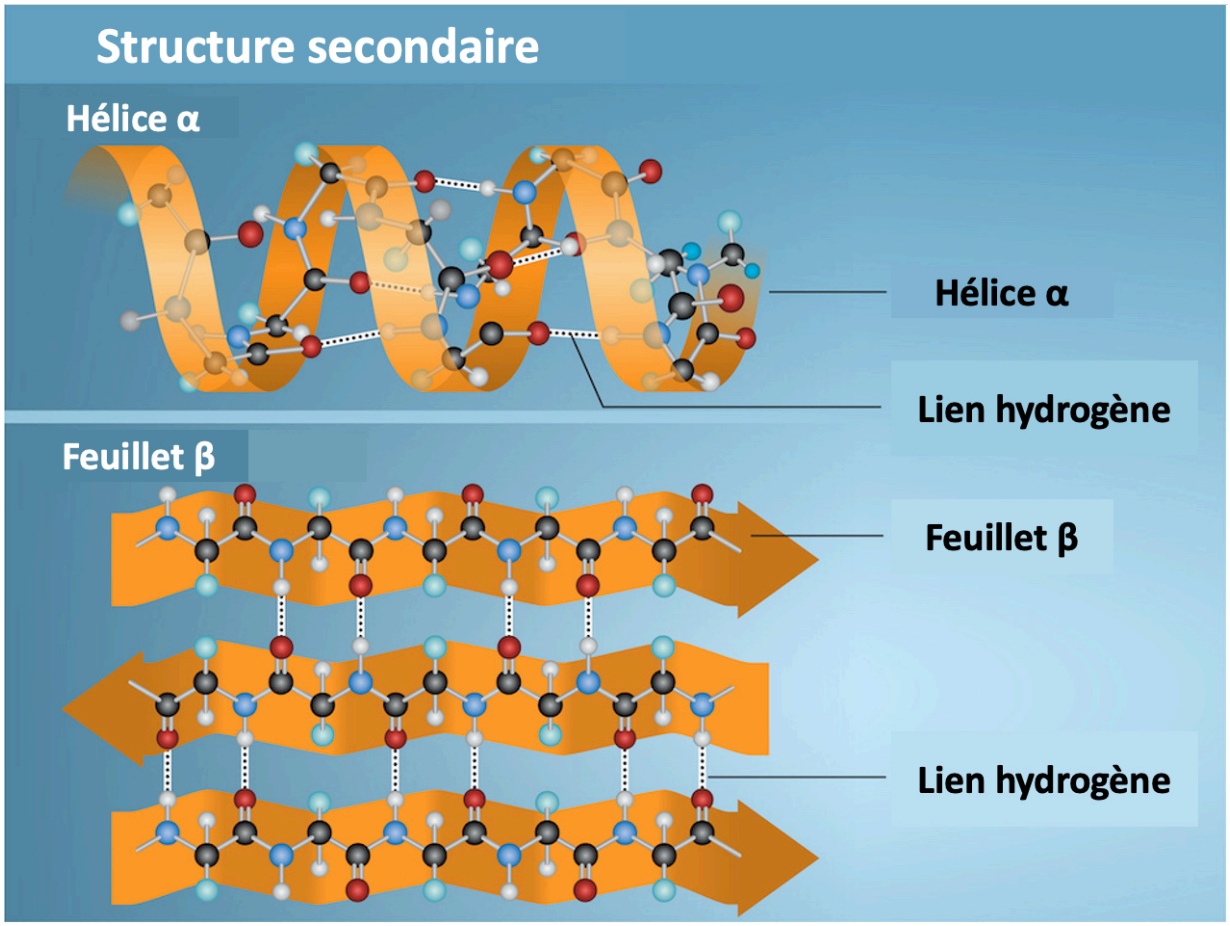


Figure 3.28 L'hélice α et le feuillet β sont des structures protéiques secondaires formées lorsque des liaisons hydrogène se forment entre l'oxygène du carbonyle et l'hydrogène de l'amine dans le squelette du peptide. Certains acides aminés ont une propension à former une hélice α tandis que d'autres favorisent la formation d'un feuillet β. Noir = carbone, blanc = hydrogène, bleu = azote et rouge = oxygène. (crédit : Rao, A., Ryan, K. Fletcher, S. et Tag, A. Département de biologie, Texas A&M University)

Chaque tour hélicoïdal d'une hélice alpha comporte 3,6 résidus d'acides aminés. Les groupes R du polypeptide (les groupes variants) dépassent de la chaîne d'hélice *α*. Dans le feuillet *β plissé*, la liaison hydrogène entre les atomes du squelette de la chaîne polypeptidique forme les « plis ». Les groupes R sont attachés aux carbones et s'étendent au-dessus et au-dessous des plis. Les segments plissés s'alignent parallèlement ou antiparallèlement les uns aux autres et des liaisons hydrogène se forment entre l'atome d'hydrogène partiellement positif du groupe amino et l'atome d'oxygène partiellement négatif du groupe carbonyle du squelette peptidique. Les structures en *hélice α* et en feuillets *β* sont présentes dans la plupart des protéines globulaires et fibreuses et jouent un rôle structurel important.

Structure tertiaire

La **structure** tridimensionnelle unique du polypeptide est sa **structure tertiaire** (Figure 3.29). Cette

structure est en partie due aux interactions chimiques à l'œuvre sur la chaîne polypeptidique. Les interactions entre les groupes R créent principalement la structure tertiaire tridimensionnelle complexe de la protéine. La nature des groupes R des acides aminés concernés peut s'opposer à la formation des liaisons hydrogène que nous avons décrites pour les structures secondaires standard. Par exemple, les groupes R de même charge se repoussent et ceux de charge différente s'attirent (liaisons ioniques). Lors du repliement des protéines, les groupes R hydrophobes des acides aminés non polaires se trouvent à l'intérieur de la protéine, tandis que les groupes R hydrophiles se trouvent à l'extérieur. Les scientifiques appellent également les premiers types d'interaction des interactions hydrophobes. L'interaction entre les chaînes latérales de cystéine forme des liaisons disulfures en présence d'oxygène, la seule liaison covalente qui se forme lors du repliement des protéines.

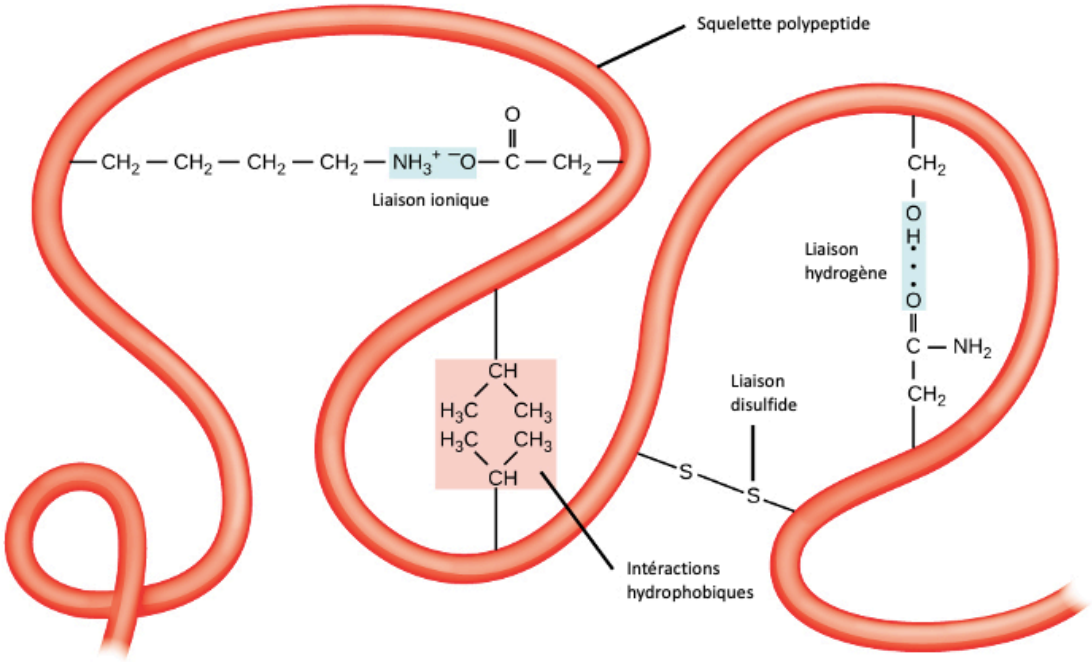


Figure 3.29 Une variété d'intéractions chimiques détermine la structure tertiaire d'une protéine. Ceci inclut des intéractions hydrophobes, liaisons ioniques, ponts hydrogène, et des liaisons disulfides.

Toutes ces interactions, faibles et fortes, déterminent la forme tridimensionnelle finale de la protéine. Lorsqu'une protéine perd sa forme tridimensionnelle, elle peut ne plus être fonctionnelle.

Structure du quaternaire

Dans la nature, certaines protéines sont formées de plusieurs polypeptides, ou sous-unités, et l'interaction de ces sous-unités forme la **structure quaternaire**. De faibles interactions entre les sous-unités contribuent à

stabiliser la structure globale. Par exemple, l'insuline (une protéine globulaire) possède une combinaison de liaisons hydrogène et disulfure qui lui permet de s'agglutiner en forme de boule. L'insuline est au départ un polypeptide unique et perd certaines séquences internes en présence de modifications post-traductionnelles après avoir formé les liaisons disulfures qui maintiennent les chaînes restantes ensemble. La soie (une protéine fibreuse), en revanche, a une structure en feuillets β qui résulte de la liaison hydrogène entre différentes chaînes.

La Figure 3.30 illustre les quatre niveaux de structure des protéines (primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire).

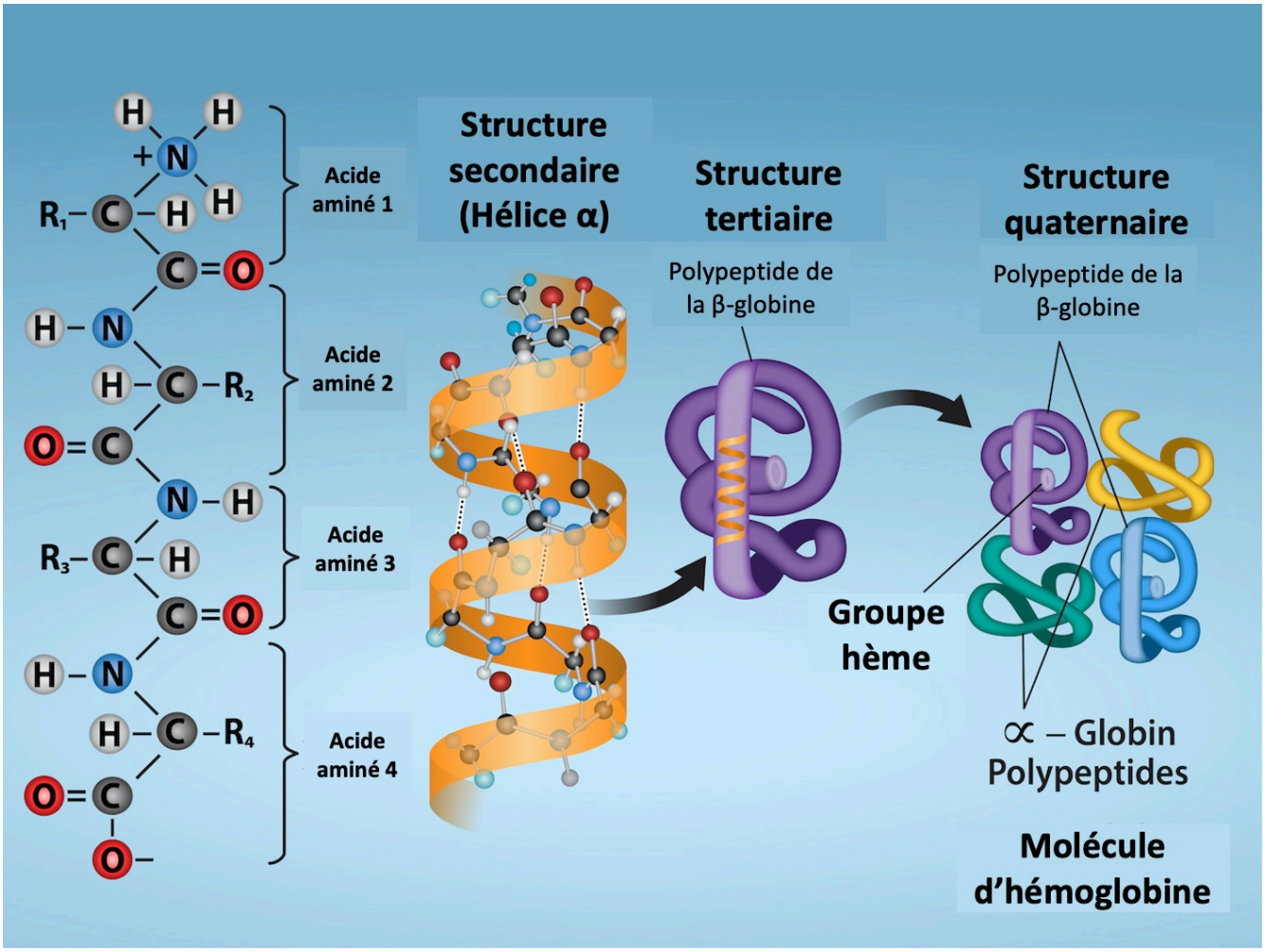


Figure 3.30 Observez les quatre niveaux de structure des protéines dans cette illustration. (crédit : Rao, A. Ryan, K. et Tag, A. Département de biologie, Texas A&M University)

Dénaturation et repliement des protéines

Chaque protéine possède une séquence et une forme uniques que des interactions chimiques maintiennent ensemble. Si la protéine est soumise à des changements de température, de pH ou à une exposition à des produits chimiques, la structure de la protéine peut changer, perdant sa forme sans perdre sa séquence primaire

dans ce que les scientifiques appellent la dénaturation. La dénaturation est souvent réversible, car la structure primaire du polypeptide est conservée dans le processus si l'agent dénaturant est retiré, ce qui permet à la protéine de reprendre sa fonction. Parfois, la dénaturation est irréversible et entraîne une perte de fonction. La friture d'un œuf est un exemple de dénaturation irréversible des protéines. La protéine de l'albumine contenue dans le blanc d'œuf liquide se dénature lorsqu'elle est placée dans une poêle chaude. Toutes les protéines ne se dénaturent pas à des températures élevées. Par exemple, les bactéries qui survivent dans les sources chaudes ont des protéines qui fonctionnent à des températures proches de l'ébullition. L'estomac est également très acide, son pH est bas et il dénature les protéines dans le cadre du processus de digestion ; cependant, les enzymes digestives de l'estomac conservent leur activité dans ces conditions.

Le pliage des protéines est essentiel à leur fonctionnement. Les scientifiques pensaient à l'origine que les protéines elles-mêmes étaient responsables du processus de pliage. Ce n'est que récemment que les chercheurs ont découvert qu'elles sont souvent aidées dans le processus de repliement par des protéines auxiliaires, ou **chaperons** (ou chaperonines), qui s'associent à la protéine cible pendant le processus de repliement. Ils agissent en empêchant l'agrégation des polypeptides qui composent la structure complète de la protéine et se dissocient de la protéine une fois que la protéine cible est repliée.

3.5 ACIDES NUCLÉIQUES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire la structure des acides nucléiques et définir les deux types d'acides nucléiques
- Expliquer la structure et le rôle de l'ADN
- Expliquer la structure et le rôle de l'ARN

Les **acides nucléiques** sont les macromolécules les plus importantes pour la continuité de la vie. Ils portent le plan génétique de la cellule et les instructions nécessaires à son fonctionnement.

ADN et ARN

Les deux principaux types d'acides nucléiques sont l'**acide désoxyribonucléique (ADN)** et l'**acide ribonucléique (ARN)**. L'ADN est le matériel génétique de tous les organismes vivants, des bactéries unicellulaires aux mammifères multicellulaires. Il se trouve dans le noyau des eucaryotes et dans les organites, les chloroplastes et les mitochondries. Chez les procaryotes, l'ADN n'est pas enfermé dans une enveloppe membraneuse.

L'ensemble du contenu génétique de la cellule est son génome, et l'étude des génomes est la génomique. Dans les cellules eucaryotes, mais pas dans les procaryotes, l'ADN forme un complexe avec des protéines histones pour former la chromatine, la substance des chromosomes eucaryotes. Un chromosome peut contenir des dizaines de milliers de gènes. De nombreux gènes contiennent les informations nécessaires à la fabrication de produits protéiques. D'autres gènes codent pour des produits ARN. L'ADN contrôle toutes les activités cellulaires en activant ou désactivant les gènes.

L'autre type d'acide nucléique, l'ARN, est principalement impliqué dans la synthèse des protéines. Les molécules d'ADN ne quittent jamais le noyau, mais utilisent un intermédiaire pour communiquer avec le reste de la cellule. Cet intermédiaire est **l'ARN messager (ARNm).** D'autres types d'ARN, comme l'ARN ribosomique (ARNr), les ARN de transfert (ARNt) et les microARN, sont impliqués dans la synthèse des protéines et sa régulation.

L'ADN et l'ARN sont constitués de monomères que les scientifiques appellent **nucléotides**. Les nucléotides se combinent entre eux pour former un **polynucléotide**, l'ADN ou l'ARN. Chaque nucléotide est composé de trois éléments : une base azotée, un sucre pentose (cinq carbones) et un groupe phosphate (Figure 3.31).

Chaque base azotée d'un nucléotide est attachée à une molécule de sucre, elle-même attachée à un ou plusieurs groupes phosphates.

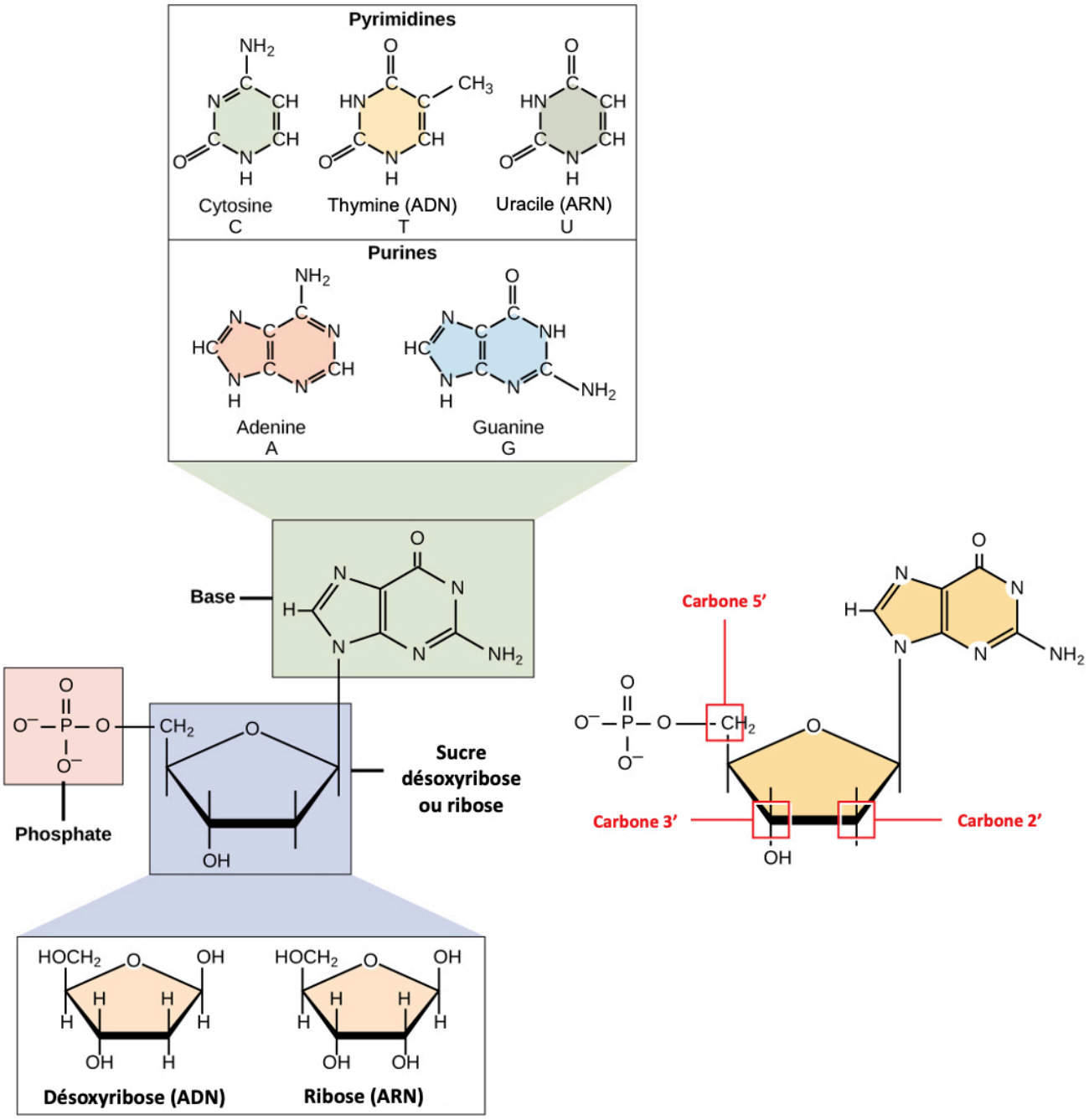


Figure 3.31 Un nucléotide se compose de trois éléments : une base azotée, un sucre pentose et un ou plusieurs groupements phosphates. Les résidus carbonés du pentose sont numérotés de 1' à 5' (le « prime » distingue les carbones du ribose de ceux de la base azotée). La base est attachée à la position 1' du ribose et le phosphate est attaché à la position 5'. Lorsqu'un polynucléotide se forme, le phosphate 5' du nucléotide entrant s'attache au groupe hydroxyle 3' à l'extrémité de la chaîne nucléotidique en croissance. Les nucléotides contiennent deux types de pentoses : le désoxyribose (présent dans l'ADN) et le ribose (présent dans l'ARN). La structure du désoxyribose est similaire à celle du ribose, mais il possède un H au lieu d'un OH en position 2'. Les bases peuvent être divisées en deux catégories : les purines et les pyrimidines. Les purines ont une structure à double anneau, tandis que les pyrimidines ont un anneau simple.

Les bases azotées, composants importants des nucléotides, sont des molécules organiques et sont ainsi

nommées parce qu'elles contiennent du carbone et de l'azote. Ce sont des bases parce qu'elles contiennent un groupe amino qui a le potentiel de lier un hydrogène supplémentaire, et donc de diminuer la concentration d'ions hydrogène dans son environnement, ce qui la rend plus basique. Chaque nucléotide de l'ADN contient l'une des quatre bases azotées possibles : adénine (A), guanine (G), cytosine (C) et thymine (T).

Les scientifiques classent l'adénine et la guanine parmi les **purines**. La structure primaire de la purine est constituée de deux anneaux carbone-azote. Les scientifiques classent la cytosine, la thymine et l'uracile dans la catégorie des **pyrimidines**, dont la structure primaire est constituée d'un seul anneau carbone-azote (Figure 3.31). Chacun de ces anneaux de base carbone-azote est associé à différents groupes fonctionnels. En biologie moléculaire, les bases azotées sont désignées par les symboles A, T, G, C et U. L'ADN contient A, T, G et C, tandis que l'ARN contient A, U, G et C.

Le sucre pentose de l'ADN est le désoxyribose et celui de l'ARN est le ribose (Figure 3.31). La différence entre les sucres est la présence du groupe hydroxyle sur le deuxième carbone du ribose et de l'hydrogène sur le deuxième carbone du désoxyribose. Les atomes de carbone de la molécule de sucre sont numérotés 1′, 2′, 3′, 4′ et 5′ (1′ se lit comme « prime »). Le résidu phosphate s'attache au groupe hydroxyle du carbone 5′ d'un sucre et au groupe hydroxyle du carbone 3′ du sucre du nucléotide suivant, ce qui forme une liaison 5′-3′ **phosphodiester**. Une simple réaction de déshydratation comme les autres liaisons reliant les monomères dans les macromolécules ne forme pas la liaison phosphodiester. Sa formation implique l'élimination de deux groupes phosphates. Un polynucléotide peut comporter des milliers de liaisons phosphodiester de ce type.

Structure à double hélice de l'ADN

L'ADN a une structure en double hélice (Figure 3.32). Le sucre et le phosphate se trouvent à l'extérieur de l'hélice et forment le squelette de l'ADN. Les bases azotées sont empilées à l'intérieur, comme une paire de marches d'escalier. Les liaisons hydrogène relient les paires entre elles. Chaque paire de base de la double hélice est séparée de la paire de base suivante par 0,34 nm. Les deux brins de l'hélice sont orientés dans des directions opposées, ce qui signifie que l'extrémité en carbone 5′ d'un brin fait face à l'extrémité en carbone 3′ du brin correspondant. (Les scientifiques appellent cela une orientation antiparallèle, qui est importante pour la réplication de l'ADN et dans de nombreuses interactions entre les acides nucléiques).

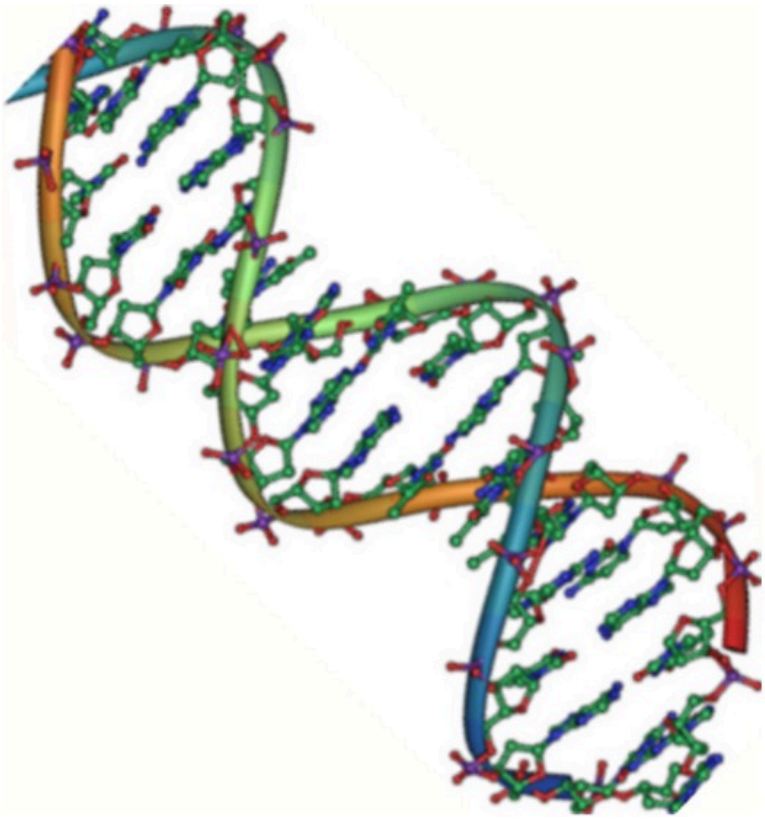


Figure 3.32 L'ADN est une double helix antiparallèle. La squelette phosphate (indiqué par les lignes courbées) est à l'extérieur, et les bases sont à l'intérieur. Chaque base d'un brin interagit par liaison hydrogène avec une base du brin opposé. (crédit : Jerome Walker/Dennis Myts)

Seuls certains types d'appariement de bases sont autorisés. Par exemple, une certaine purine ne peut s'associer qu'à une certaine pyrimidine. Cela signifie que A peut s'apparier avec T et que G peut s'apparier avec C, comme le montre la Figure 3.33. Il s'agit de la règle complémentaire de base. En d'autres termes, les brins d'ADN sont complémentaires les uns des autres. Si la séquence d'un brin est AATTGGCC, le brin complémentaire aura la séquence TTAACCGG. Lors de la réplication de l'ADN, chaque brin se copie, ce qui donne une double hélice d'ADN fille contenant un brin d'ADN parental et un brin nouvellement synthétisé.

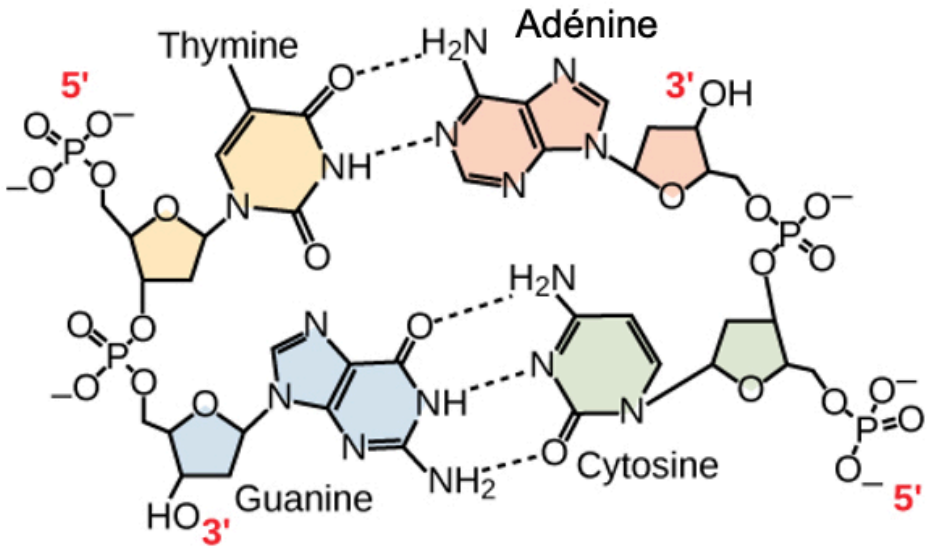


Figure 3.33 Dans une molécule d'ADN double brin, les deux brins sont antiparallèles l'un à l'autre, de sorte qu'un brin va de 5' à 3' et l'autre de 3' à 5'. Le squelette de phosphate est situé à l'extérieur, et les bases sont au milieu. L'adénine forme des liaisons hydrogène (ou paires de bases) avec la thymine, et la guanine forme des paires de bases avec la cytosine.

ARN

L'acide ribonucléique, ou ARN, est principalement impliqué dans le processus de synthèse des protéines sous la direction de l'ADN. L'ARN est généralement monocaténaire et se compose de ribonucléotides liés par des liaisons phosphodiester. Un ribonucléotide de la chaîne d'ARN contient du ribose (le sucre pentose), une des quatre bases azotées (A, U, G et C) et le groupe phosphate.

Il existe quatre grands types d'ARN : l'ARN messager (ARNm), l'ARN ribosomal (ARNr), les ARN de transfert (ARNt) et les microARN (miARN). Le premier, l'ARNm, transmet le message de l'ADN, qui contrôle toutes les activités cellulaires. Si une cellule doit synthétiser une certaine protéine, le gène de ce produit s'active et l'ARN messager se synthétise dans le noyau. La séquence de base de l'ARN est complémentaire de la séquence codante de l'ADN à partir de laquelle elle a été copiée. Cependant, dans l'ARN, la base T est absente et U est présent à la place. Si le brin d'ADN a une séquence AATTGCGC, la séquence de l'ARN complémentaire est UUAACGCG. Dans le cytoplasme, l'ARNm interagit avec les ribosomes et d'autres machines cellulaires (Figure 3.34).

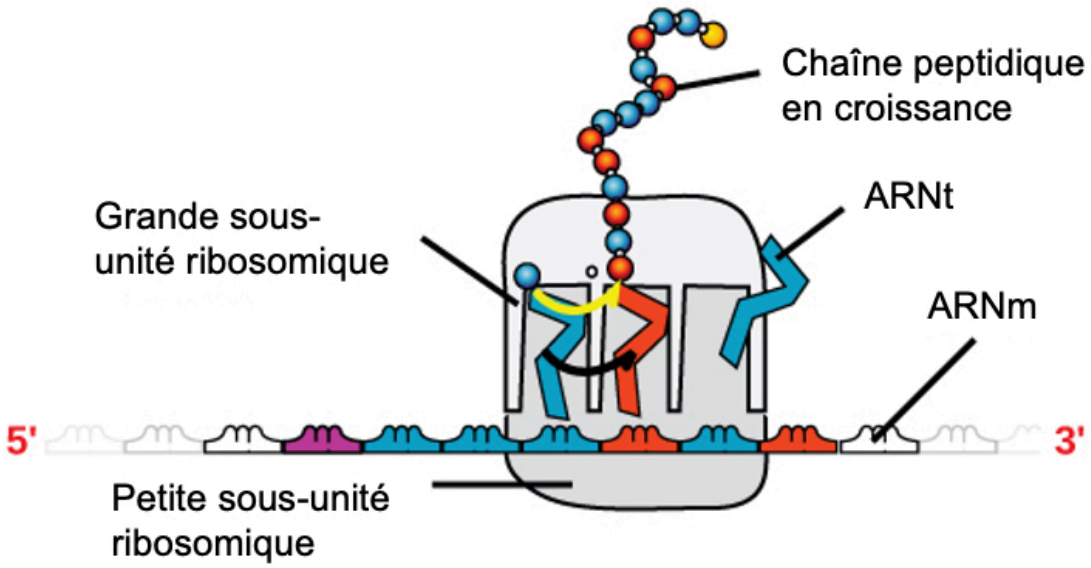


Figure 3.34 Un ribosome se compose de deux parties : une grande sous-unité et une petite sous-unité. L'ARNm se trouve entre les deux sous-unités. Une molécule d'ARNt reconnaît un codon sur l'ARNm, s'y lie par appariement de bases complémentaires et ajoute l'acide aminé correct à la chaîne peptidique en croissance.

L'ARNm est lu par des ensembles de trois bases appelés codons. Chaque codon code pour un seul acide aminé. De cette manière, l'ARNm est lu et la protéine est fabriquée. L'**ARN ribosomal (ARNr)** est un constituant majeur des ribosomes sur lesquels l'ARNm se fixe. L'ARNr assure le bon alignement de l'ARNm et des ribosomes. L'ARNr du ribosome a également une activité enzymatique (peptidyl-transférase) et catalyse la formation de liaisons peptidiques entre deux acides aminés alignés. L'**ARN de transfert (ARNt)** est l'un des plus petits des quatre types d'ARN, d'une longueur de 70 à 90 nucléotides. Il transporte l'acide aminé correct vers le site de synthèse de la protéine. C'est l'appariement des bases entre l'ARNt et l'ARNm qui permet à l'acide aminé correct de s'insérer dans la chaîne polypeptidique. Les microARN sont les plus petites molécules d'ARN et leur rôle consiste à réguler l'expression des gènes en interférant avec l'expression de certains messages d'ARNm. Le Tableau 3.2 résume les caractéristiques de l'ADN et de l'ARN.

Tableau 3.2 Caractéristiques de l'ADN et de l'ARN

	ADN	ARN
Fonction	Contient l'information génétique	Impliqué dans la synthèse des protéines
Emplacement	Demeure dans le noyau	Part du noyau
Structure	Double hélice	Généralement brin simple
Sucre	Désoxyribose	Ribose
Pyrimidines	Cytosine, thymine	Cytosine, uracile
Purines	Adénine, guanine	Adénine, guanine

Bien que l'ARN soit un brin unique, la plupart des types d'ARN présentent un important appariement intramoléculaire des bases entre les séquences complémentaires, créant ainsi une structure tridimensionnelle prévisible essentielle à leur fonction.

Comme vous l'avez appris, le flux d'informations dans un organisme va de l'ADN à l'ARN et aux protéines. L'ADN dicte la structure de l'ARNm dans un processus que les scientifiques appellent la **transcription**, et l'ARN dicte la structure de la protéine dans un processus que les scientifiques appellent la **traduction**. Il s'agit du dogme central de la vie, qui s'applique à tous les organismes ; toutefois, des exceptions à la règle se produisent dans le cas des infections virales.

TERMES CLÉS

acide aminé
: monomère d'une protéine ; possède un carbone central ou carbone alpha auquel sont attachés un groupe amino, un groupe carboxyle, un hydrogène et un groupe R ou une chaîne latérale ; le groupe R est différent pour les 20 acides aminés les plus courants

acide désoxyribonucléique (ADN)
: molécule à double hélice qui porte l'information héréditaire de la cellule

acide gras insaturé
: hydrocarbure à longue chaîne qui possède une ou plusieurs doubles liaisons dans la chaîne d'hydrocarbures

acide gras saturé
: hydrocarbure à longue chaîne avec des liaisons covalentes simples dans la chaîne carbonée ; le nombre d'atomes d'hydrogène attachés au squelette carboné est maximisé

acide nucléique
: macromolécule biologique qui porte le plan génétique de la cellule et transmet les instructions nécessaires à son fonctionnement.

acide ribonucléique (ARN)
: molécule monocaténaire, souvent à paires de bases internes, qui participe à la synthèse des protéines

amidon
: hydrate de carbone de stockage dans les plantes

ARN de transfert (ARNt)
: ARN qui transporte les acides aminés activés vers le site de synthèse des protéines sur le ribosome

ARN messager (mRNA)
: ARN qui transmet les informations de l'ADN aux ribosomes lors de la synthèse des protéines

ARN ribosomique (ARNr)
: ARN qui assure l'alignement correct de l'ARNm et des ribosomes pendant la synthèse des protéines et catalyse la formation de la liaison peptidique

cellulose
: polysaccharide qui constitue la paroi cellulaire des plantes ; il fournit un support structurel à la cellule

chaperon
: (également, chaperonine) protéine qui aide la protéine naissante dans le processus de repliement

chitine

type de glucide qui forme le squelette extérieur de tous les arthropodes, y compris les crustacés et les insectes ; il forme également les parois cellulaires des champignons

cire

lipide composé d'un acide gras à longue chaîne estérifié à un alcool à longue chaîne ; sert de revêtement protecteur à certaines plumes, à la fourrure des mammifères aquatiques et aux feuilles

dénaturation

perte de forme d'une protéine suite à des changements de température, de pH ou d'exposition à des produits chimiques

disaccharide

deux monomères de sucre qu'une liaison glycosidique relie

enzyme

catalyseur d'une réaction biochimique qui est généralement un complexe ou une protéine conjuguée

feuillet bêta plissé (β plissé)

structure secondaire des protéines dans laquelle la liaison hydrogène forme des « plis » entre les atomes du squelette de la chaîne polypeptidique

glucide

macromolécule biologique dans laquelle le rapport entre le carbone, l'hydrogène et l'oxygène est de 1:2:1 ; les hydrates de carbone servent de source d'énergie et de support structurel aux cellules et forment l'exosquelette cellulaire des arthropodes

glycogène

glucides de stockage chez les animaux

graisses oméga

type de graisse polyinsaturée dont l'organisme a besoin ; la numérotation des oméga-carbones commence par l'extrémité méthyle ou l'extrémité la plus éloignée de l'extrémité carboxylique

graisses trans

graisse formée artificiellement par hydrogénation des huiles, ce qui entraîne une disposition des doubles liaisons différente de celle des lipides naturels

hormone

molécule de signalisation chimique, généralement une protéine ou un stéroïde, sécrétée par les cellules endocrines, qui agit pour contrôler ou réguler des processus physiologiques spécifiques

hydrolyse

réaction qui provoque la décomposition de grosses molécules en molécules plus petites en utilisant de l'eau

liaison glycosidique

liaison formée par une réaction de déshydratation entre deux monosaccharides avec élimination d'une molécule d'eau

liaison peptidique

liaison formée entre deux acides aminés par une réaction de déshydratation

lipide

macromolécule non polaire et insoluble dans l'eau

macromolécule biologique

grande molécule nécessaire à la vie, construite à partir de molécules organiques plus petites

monomère

plus petite unité de molécules plus grandes qui sont des polymères

monosaccharide

unité unique ou monomère d'hydrates de carbone

nucléotide

monomère des acides nucléiques ; contient un sucre pentose, un ou plusieurs groupes phosphates et une base azotée

phosphodiester

liaison chimique covalente qui maintient ensemble les chaînes de polynucléotides avec un groupe phosphate reliant les deux sucres pentoses des nucléotides voisins

phospholipide

principal constituant des membranes ; composé de deux acides gras et d'un groupe phosphate attachés à un squelette de glycérol

polymère

chaîne de résidus de monomères liés par des liaisons covalentes ; la polymérisation est le processus de formation de polymères à partir de monomères par condensation

polynucléotide

longue chaîne de nucléotides

polypeptide

longue chaîne d'acides aminés reliée par des liaisons peptidiques

polysaccharide

longue chaîne de monosaccharides ; peut être ramifiée ou non ramifiée

protéines

macromolécule biologique constituée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés

purine

type de base azotée dans l'ADN et l'ARN ; l'adénine et la guanine sont des purines

pyrimidine

type de base azotée dans l'ADN et l'ARN ; la cytosine, la thymine et l'uracile sont des pyrimidines

stéroïde

type de lipide composé de quatre anneaux d'hydrocarbures fusionnés formant une structure plane

structure en hélice alpha (hélice α)

type de structure secondaire de la protéine formée par le pliage du polypeptide en forme d'hélice avec des liaisons hydrogène stabilisant la structure

structure primaire

séquence linéaire d'acides aminés dans une protéine

structure quaternaire

association de sous-unités polypeptidiques discrètes dans une protéine

structure secondaire

structure régulière que les protéines forment par liaison hydrogène intramoléculaire entre l'atome d'oxygène d'un résidu d'acide aminé et l'hydrogène attaché à l'atome d'azote d'un autre résidu d'acide aminé

structure tertiaire

conformation tridimensionnelle d'une protéine, y compris les interactions entre les éléments structurels secondaires ; formée par les interactions entre les chaînes latérales des acides aminés

synthèse par déshydratation

(également, condensation) réaction qui relie les molécules de monomères, en libérant une molécule d'eau pour chaque liaison formée

traduction

processus par lequel l'ARN dirige la formation de la protéine

transcription

processus par lequel l'ARN messager se forme sur un modèle d'ADN

triacylglycérol (ou triglycéride)

molécule de graisse constituée de trois acides gras liés à une molécule de glycérol

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

3.1 Synthèse des macromolécules biologiques

Les protéines, les glucides, les acides nucléiques et les lipides constituent les quatre grandes catégories de macromolécules biologiques, c'est-à-dire de grosses molécules nécessaires à la vie et construites à partir de molécules organiques plus petites. Les macromolécules sont constituées d'unités simples que les scientifiques appellent monomères et qui sont reliées par des liaisons covalentes pour former des polymères plus grands. Le polymère est plus que la somme de ses parties : il acquiert de nouvelles caractéristiques et conduit à une pression osmotique bien inférieure à celle formée par ses ingrédients. Il s'agit d'un avantage important pour le maintien des conditions osmotiques cellulaires. Un monomère s'unit à un autre monomère en libérant des molécules d'eau, ce qui entraîne la formation d'une liaison covalente. Les scientifiques appellent cela des réactions de déshydratation ou de condensation. Lorsque les polymères se décomposent en unités plus petites (monomères), ils utilisent une molécule d'eau pour chaque liaison rompue par ces réactions. Ces réactions sont des réactions d'hydrolyse. Les réactions de déshydratation et d'hydrolyse sont similaires pour toutes les macromolécules, mais chaque réaction de monomère et de polymère est spécifique à sa classe. Les réactions de déshydratation nécessitent généralement un investissement d'énergie pour la formation de nouvelles liaisons, tandis que les réactions d'hydrolyse libèrent généralement de l'énergie en rompant des liaisons.

3.2 Glucides

Les glucides sont un groupe de macromolécules qui constituent une source d'énergie vitale pour la cellule et fournissent un support structurel aux cellules végétales, aux champignons et à tous les arthropodes, dont les homards, les crabes, les crevettes, les insectes et les araignées. Les scientifiques classent les glucides en monosaccharides, disaccharides et polysaccharides en fonction du nombre de monomères dans la molécule. Les monosaccharides sont liés par des liaisons glycosidiques qui se forment à la suite de réactions de déshydratation, formant des disaccharides et des polysaccharides avec élimination d'une molécule d'eau pour chaque liaison formée. Le glucose, le galactose et le fructose sont des monosaccharides courants, tandis que les disaccharides courants sont le lactose, le maltose et le saccharose. L'amidon et le glycogène, exemples de polysaccharides, sont les formes de stockage du glucose chez les plantes et les animaux, respectivement. Les longues chaînes de polysaccharides peuvent être ramifiées ou non. La cellulose est un exemple de polysaccharide non ramifié, tandis que l'amylopectine, un constituant de l'amidon, est une molécule hautement ramifiée. Le stockage du glucose, sous forme de polymères tels que l'amidon ou le glycogène, le rend

légèrement moins accessible au métabolisme ; cependant, cela l'empêche de s'échapper de la cellule ou de créer une pression osmotique élevée qui pourrait amener la cellule à absorber une quantité excessive d'eau.

3.3 Lipides

Les lipides sont une classe de macromolécules non polaires et hydrophobes par nature. Les principaux types sont les graisses et les huiles, les cires, les phospholipides et les stéroïdes. Les graisses sont une forme d'énergie stockée et sont également connues sous le nom de triacylglycérols ou triglycérides. Les graisses sont composées d'acides gras et de glycérol ou de sphingosine. Les acides gras peuvent être insaturés ou saturés, en fonction de la présence ou de l'absence de doubles liaisons dans la chaîne d'hydrocarbures. S'il n'y a que des liaisons simples, il s'agit d'acides gras saturés. Les acides gras insaturés peuvent avoir une ou plusieurs doubles liaisons dans la chaîne d'hydrocarbures. Les phospholipides constituent la matrice de la membrane. Ils ont un squelette de glycérol ou de sphingosine auquel sont attachées deux chaînes d'acides gras et un groupe contenant du phosphate. Les stéroïdes constituent une autre classe de lipides. Leur structure de base comporte quatre anneaux de carbone fusionnés. Le cholestérol est un type de stéroïde et un constituant important de la membrane plasmique, où il contribue à maintenir la nature fluide de la membrane. C'est également le précurseur des hormones stéroïdiennes telles que la testostérone.

3.4 Protéines

Les protéines sont une classe de macromolécules qui remplissent diverses fonctions pour la cellule. Ils contribuent au métabolisme en agissant en tant qu'enzymes, transporteurs ou hormones, et fournissent un soutien structurel. Les éléments constitutifs des protéines (monomères) sont les acides aminés. Chaque acide aminé possède un carbone central qui se lie à un groupe amino, un groupe carboxyle, un atome d'hydrogène et un groupe R ou une chaîne latérale. Il existe 20 acides aminés courants, dont chacun diffère par le groupe R. Une liaison peptidique relie chaque acide aminé à ses voisins. Une longue chaîne d'acides aminés est un polypeptide.

Les protéines sont organisées à quatre niveaux : primaire, secondaire, tertiaire et (facultatif) quaternaire. La structure primaire est la séquence unique des acides aminés. Le repliement local du polypeptide pour former des structures telles que l'hélice α et le feuillet β *plissé* constitue la structure secondaire. La structure tridimensionnelle globale est la structure tertiaire. Lorsque deux polypeptides ou plus se combinent pour former la structure complète de la protéine, la configuration est la structure quaternaire de la protéine. La forme et la fonction des protéines sont intimement liées. Tout changement de forme causé par des variations de température ou de pH peut entraîner la dénaturation des protéines et une perte de fonction.

3.5 Acides nucléiques

Les acides nucléiques sont des molécules composées de nucléotides qui dirigent les activités cellulaires telles que la division cellulaire et la synthèse des protéines. Chaque nucléotide est composé d'un sucre pentose, d'une base azotée et d'un groupe phosphate. Il existe deux types d'acides nucléiques : ADN et ARN. L'ADN porte le plan génétique de la cellule et le transmet des parents à la progéniture (sous forme de chromosomes). Il présente une structure en double hélice, les deux brins étant orientés dans des directions opposées, reliées par des liaisons hydrogène et complémentaires l'un de l'autre. L'ARN est un polymère simple brin composé de nucléotides liés entre eux et constitués d'un sucre pentose (ribose), d'une base azotée et d'un groupe phosphate. L'ARN est impliqué dans la synthèse des protéines et sa régulation. L'ARN messager (ARNm) se copie à partir de l'ADN, s'exporte du noyau vers le cytoplasme et contient les informations nécessaires à la construction des protéines. L'ARN ribosomal (ARNr) fait partie des ribosomes sur le site de la synthèse des protéines, tandis que l'ARN de transfert (ARNt) transporte l'acide aminé sur le site de la synthèse des protéines. Le microARN régule l'utilisation de l'ARNm pour la synthèse des protéines.

PARTIE IV

CHAPITRE 4 STRUCTURE CELLULAIRE

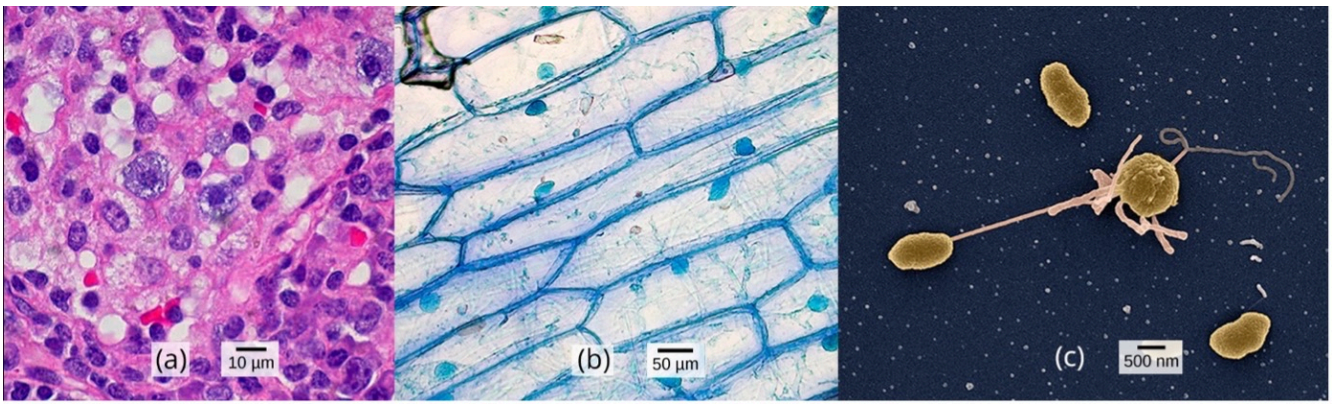


Figure 4.1 (a) Cellules de sinus nasal (vues au microscope optique), (b) cellules d'oignon (vues au microscope optique), et (c) cellules bactériennes *Vibrio tasmaniensis* (vues au microscope électronique à balayage) proviennent d'organismes très différents, mais partagent toutes certaines caractéristiques de base de la structure cellulaire. (crédit (a) : modification du travail d'Ed Uthman, MD ; crédit (b) : modification du travail d'Umberto Salvagnin ; crédit (c) : modification du travail d'Anthony D'Onofrio, William H. Fowle, Eric J. Stewart, et Kim Lewis du laboratoire Lewis de l'Université Northeastern ; données de la barre d'échelle de Matt Russell)

Aperçu du chapitre

4.1 Étudier les cellules

4.2 Cellules procaryotes

4.3 Cellules eucaryotes

4.4 Le système endomembrane et les protéines

4.5 Le cytosquelette

4.6 Connexions entre les cellules et les activités cellulaires

Fermez les yeux et imaginez un mur de briques. Quel est le bloc de base du mur ? Il s'agit d'une seule brique. Comme un mur de briques, les cellules sont les éléments constitutifs qui composent votre corps.

Votre corps possède plusieurs types de cellules, chacune étant spécialisée dans un but précis. Tout comme nous utilisons une variété de matériaux pour construire une maison, le corps humain est construit à partir de nombreux types de cellules. Par exemple, les cellules épithéliales protègent la surface du corps et recouvrent les organes et les cavités corporelles à l'intérieur. Les cellules osseuses aident à soutenir et à protéger le corps. Les

cellules du système immunitaire combattent les bactéries envahissantes. De plus, le sang et les cellules sanguines transportent des nutriments et de l'oxygène dans tout le corps tout en éliminant le dioxyde de carbone. Chacun de ces types de cellules joue un rôle vital au cours de la croissance, du développement et de l'entretien quotidien de l'organisme. Cependant, malgré leur énorme variété, les cellules de tous les organismes, même aussi divers que les bactéries, l'oignon et l'humain, partagent certaines caractéristiques fondamentales.

4.1 ÉTUDIER LES CELLULES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire le rôle des cellules dans les organismes
- Comparaison et contraste de la microscopie optique et de la microscopie électronique
- Résumer la théorie cellulaire

Une cellule est la plus petite unité d'un être vivant. Qu'il s'agisse d'une cellule (comme une bactérie) ou de plusieurs cellules (comme un humain), nous appelons cela un organisme. Ainsi, les cellules sont les éléments constitutifs de base de tous les organismes.

Plusieurs cellules d'un même type qui s'interconnectent les unes aux autres et remplissent une fonction commune forment des tissus. Ces tissus se combinent pour former un organe (votre estomac, votre cœur ou votre cerveau), et plusieurs organes forment un système organique (comme le système digestif, le système circulatoire ou le système nerveux). Plusieurs systèmes qui fonctionnent ensemble forment un organisme (comme un être humain). Ici, nous examinerons la structure et la fonction des cellules.

Il existe de nombreux types de cellules, que les scientifiques regroupent en deux grandes catégories : procaryotes et eucaryotes. Par exemple, nous classons les cellules animales et végétales comme des cellules eucaryotes, tandis que nous classons les cellules bactériennes comme des cellules procaryotes. Avant de discuter des critères permettant de déterminer si une cellule est procaryote ou eucaryote, nous examinerons d'abord comment les biologistes étudient les cellules.

Microscopie

La taille des cellules varie. À quelques exceptions près, nous ne pouvons pas voir des cellules individuelles à l'œil nu, de sorte que les scientifiques utilisent des microscopes (micro- = « petit » ; -scope = « regarder ») pour les étudier. Un **microscope** est un instrument qui amplifie un objet. Nous photographions la plupart des cellules au microscope, de sorte que nous pouvons appeler ces images micrographes.

L'optique des lentilles d'un microscope modifie l'orientation de l'image que l'utilisateur voit. Un spécimen à l'endroit et orienté vers la droite sur la lame du microscope apparaîtra à l'envers et orienté vers la gauche lorsqu'on le voit au microscope, et vice versa. De même, si l'on déplace la lame vers la gauche en regardant au microscope, elle semblera se déplacer vers la droite, et si on la déplace vers le bas, elle semblera remonter. Cela

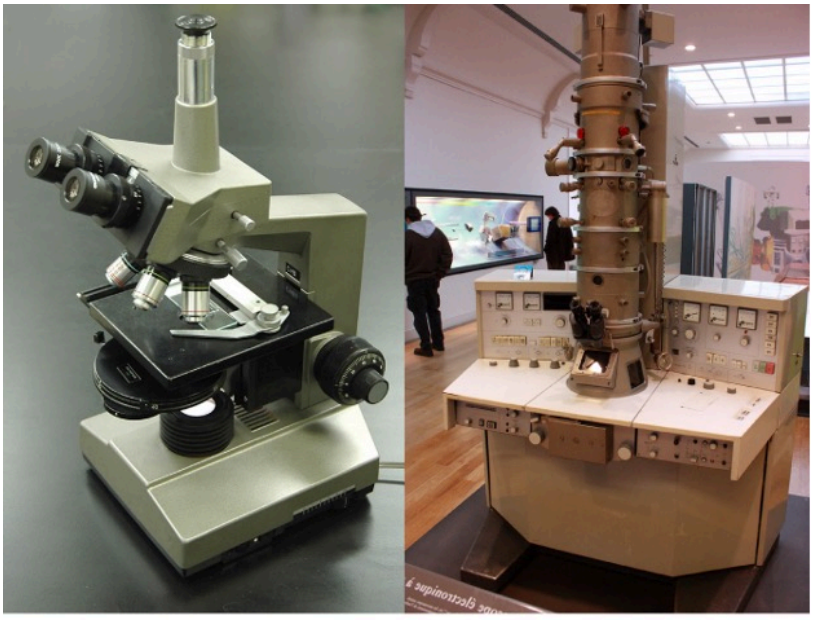
se produit parce que les microscopes utilisent deux ensembles de lentilles pour agrandir l'image. En raison de la façon dont la lumière se déplace dans les lentilles, ce système à deux lentilles produit une image inversée (binoculaires ou microscopes à dissection, fonctionnent de la même manière, mais comprennent un système de grossissement supplémentaire qui fait paraître l'image finale comme étant verticale).

Microscopes optiques

Pour vous donner une idée de la taille des cellules, un globule rouge humain typique mesure environ huit millionièmes de mètre ou huit micromètres (abrégé en huit μm) de diamètre. Le bout d'une aiguille mesure environ deux millièmes de mètre (deux mm) de diamètre. Cela signifie que l'on pourrait mettre environ 250 globules rouges sur la tête d'une aiguille.

La plupart des microscopes d'étudiants sont des **microscopes** optiques (Figure 4.2a). La lumière visible passe et est diffractée par le système de lentilles pour permettre à l'utilisateur de voir l'échantillon. Les microscopes optiques sont avantageux pour observer les organismes vivants, mais comme les cellules individuelles sont généralement transparentes, leurs composants ne peuvent être distingués à moins qu'ils ne soient colorés avec des teintures spéciales. Cependant, la coloration tue habituellement les cellules.

Les microscopes optiques que les étudiants de premier cycle utilisent couramment en laboratoire amplifient jusqu'à 400 fois environ. Deux paramètres importants en microscopie sont le grossissement et le pouvoir de résolution. Le grossissement est le processus d'agrandissement de l'apparence d'un objet. Le pouvoir de résolution est la capacité du microscope à distinguer deux structures adjacentes : plus la résolution est élevée, meilleures sont la clarté et le détail de l'image. Lorsqu'on utilise des lentilles à immersion dans l'huile pour étudier de petits objets, le grossissement augmente habituellement jusqu'à 1 000 fois. Afin de mieux comprendre la structure et la fonction cellulaires, les scientifiques utilisent généralement des microscopes électroniques.



(a) (b)

Figure 4.2 (a) La plupart des microscopes optiques d'un laboratoire de biologie peuvent grossir les cellules jusqu'à environ 400 fois et ont une résolution d'environ 200 nanomètres. (b) Les microscopes électroniques permettent un grossissement beaucoup plus important, 100 000 fois, et ont une résolution de 50 picomètres. (crédit (a) : modification du travail par « GcG »/Wikimedia Commons ; crédit (b) : modification du travail par Evan Bench)

Microscopes électroniques

Contrairement aux microscopes optiques, **les microscopes électroniques** (Figure 4.2b) utilisent un faisceau d'électrons plutôt qu'un faisceau de lumière. Non seulement cela permet un grossissement plus élevé et, par conséquent, plus de détails (Figure 4.3), mais il fournit également un pouvoir de résolution plus élevé. La méthode de préparation de l'échantillon pour la visualisation au microscope électronique tue l'échantillon. Les électrons ont de courtes longueurs d'onde (plus courtes que les photons) qui se déplacent le mieux dans le vide, de sorte que nous ne pouvons pas voir les cellules vivantes au microscope électronique.

Dans un microscope électronique à balayage, un faisceau d'électrons se déplace d'avant en arrière à travers la surface d'une cellule, ce qui donne les détails des caractéristiques de la surface de la cellule. Dans un microscope électronique à transmission, le faisceau d'électrons pénètre dans la cellule et fournit des détails sur les structures internes d'une cellule. Comme vous pouvez l'imaginer, les microscopes électroniques sont beaucoup plus gros et coûteux que les microscopes optiques.

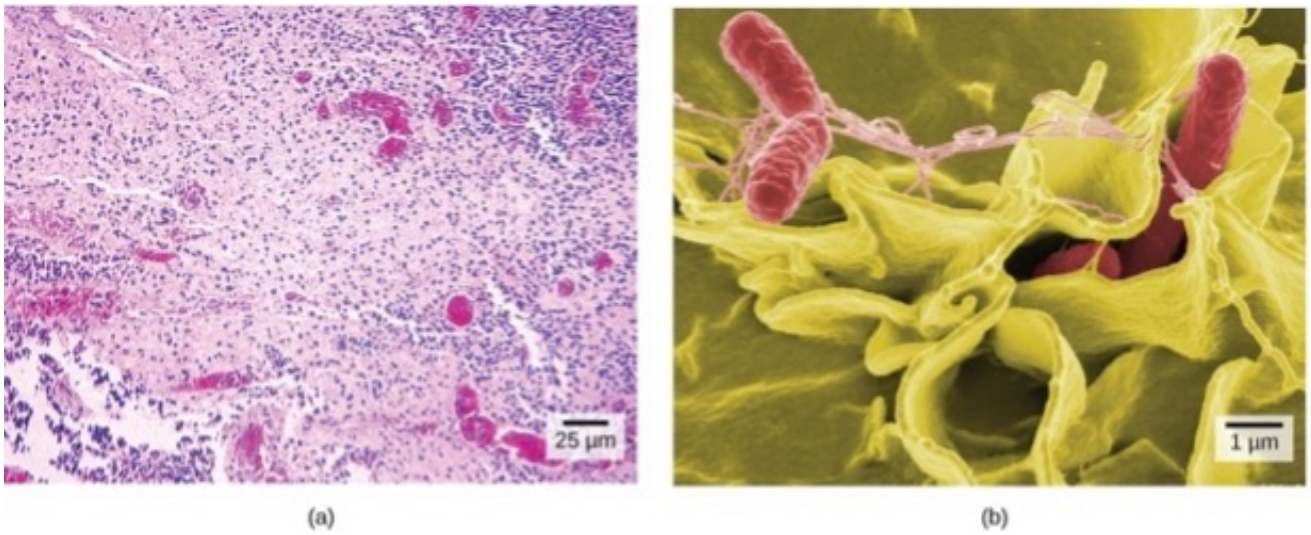


Figure 4.3 (a) Ces bactéries de salmonelles apparaissent comme de minuscules points violets lorsqu'on les observe au microscope optique. (b) Cette micrographie au microscope électronique à balayage montre des bactéries salmonelles (en rouge) envahissant des cellules humaines (en jaune). Même si la figure (b) montre un spécimen de Salmonelle différent de la figure (a), vous pouvez observer l'augmentation comparative du grossissement et des détails. (crédit (a) : modification du travail par CDC/Armed Forces Institute of Pathology, Charles N. Farmer, Rocky Mountain Laboratories ; crédit (b) : modification du travail par NIAID, NIH ; données de la barre d'échelle de Matt Russell)

Théorie cellulaire

Les microscopes que nous utilisons aujourd'hui sont beaucoup plus complexes que ceux que le commerçant néerlandais Antony van Leeuwenhoek utilisait dans les années 1600. Qualifié dans la fabrication de lentilles, van Leeuwenhoek observait les mouvements d'organismes unicellulaires, qu'il appelait collectivement des « animalcules ».

Dans la publication *Micrographia* de 1665, le scientifique expérimental Robert Hooke a inventé le terme « cellule » pour désigner les structures en forme de boîte qu'il observait lorsqu'il regardait le tissu de liège à travers une lentille. Dans les années 1670, van Leeuwenhoek découvre des bactéries et des protozoaires. Les progrès ultérieurs dans les lentilles, la construction de microscopes et les techniques de coloration ont permis à d'autres scientifiques de voir certains composants à l'intérieur des cellules.

Vers la fin des années 1830, le botaniste Matthias Schleiden et le zoologiste Theodor Schwann étudient les tissus et proposent la **théorie des cellules unifiées**, selon laquelle une ou plusieurs cellules forment tous les êtres vivants, que la cellule est l'unité de base de la vie et que de nouvelles cellules proviennent de cellules existantes. Rudolf Virchow a par la suite apporté une contribution importante à cette théorie.

4.2 CELLULES PROCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Nommer des exemples d'organismes procaryotes et eucaryotes
- Comparer les cellules procaryotes et eucaryotes
- Décrire la taille relative des différentes cellules
- Expliquer pourquoi les cellules doivent être petites

Les cellules appartiennent à l'une des deux grandes catégories suivantes : procaryotes et eucaryotes. Nous ne classons que les organismes à prédominance unicellulaire Bactéries et Archaea comme procaryotes (pro- = « avant » ; -kary- = « noyau »). Les cellules animales, les plantes, les champignons et les protistes sont tous des eucaryotes (eu- = « vrai »).

Composants des cellules procaryotes

Toutes les cellules partagent quatre composantes communes : 1) une membrane plasmique, un revêtement extérieur qui sépare l'intérieur de la cellule de son environnement ; 2) un cytoplasme, constitué d'un cytosol semblable à de la gelée dans la cellule, dans lequel il y a d'autres composants cellulaires ; 3) l'ADN, le matériel génétique de la cellule ; et 4) les ribosomes, qui synthétisent les protéines. Cependant, les procaryotes diffèrent des cellules eucaryotes de plusieurs façons.

Un **procaryote** est un organisme simple, principalement unicellulaire qui n'a pas de noyau ou de tout autre organite lié à la membrane. Nous allons bientôt constater que cette situation est très différente chez les eucaryotes. L'ADN procaryote se trouve dans la partie centrale de la cellule : le **nucléoïde** (Figure 4.5).

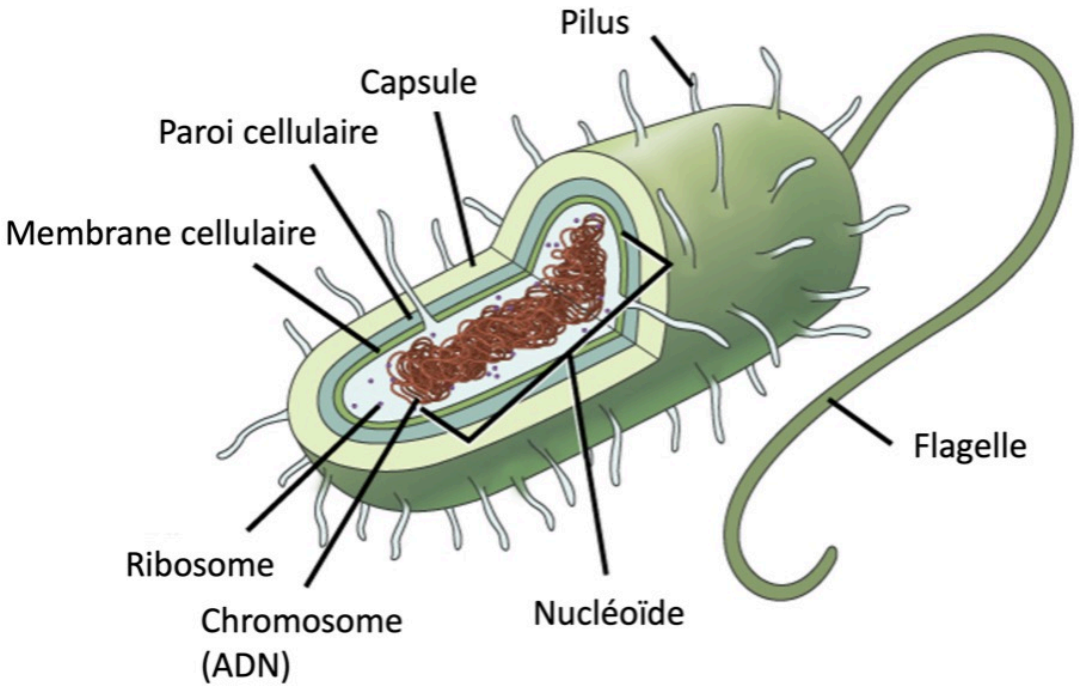


Figure 4.5 Cette figure montre la structure générale d'une cellule procaryote. Tous les procaryotes possèdent de l'ADN chromosomique localisé dans un nucléole, des ribosomes, une membrane cellulaire et une paroi cellulaire. Les autres structures illustrées sont présentes chez certaines bactéries, mais pas toutes.

La plupart des procaryotes ont une paroi cellulaire peptidoglycane et beaucoup ont une capsule polysaccharidique (Figure 4.5). La paroi cellulaire agit comme une couche de protection supplémentaire, aide la cellule à conserver sa forme et prévient la déshydratation. La capsule permet à la cellule de se fixer aux surfaces de son environnement. Certains procaryotes ont des flagelles, des pili ou des fimbriae. Les flagelles sont utilisées pour la locomotion. Les pili échangent du matériel génétique pendant la conjugaison, processus par lequel une bactérie transfère du matériel génétique à une autre par contact direct. Les bactéries utilisent des fimbriae pour se fixer à une cellule hôte.

Taille des cellules

De 0,1 à 5,0 μm de diamètre, les cellules procaryotes sont significativement plus petites que les cellules eucaryotes, dont le diamètre varie de 10 à 100 μm (Figure 4.6). La petite taille des procaryotes permet aux ions et aux molécules organiques qui y pénètrent de se diffuser rapidement vers d'autres parties de la cellule. De même, tous les déchets produits dans une cellule procaryote peuvent se diffuser rapidement. Ce n'est pas le cas des cellules eucaryotes, qui ont développé différentes adaptations structurelles pour améliorer le transport intracellulaire.

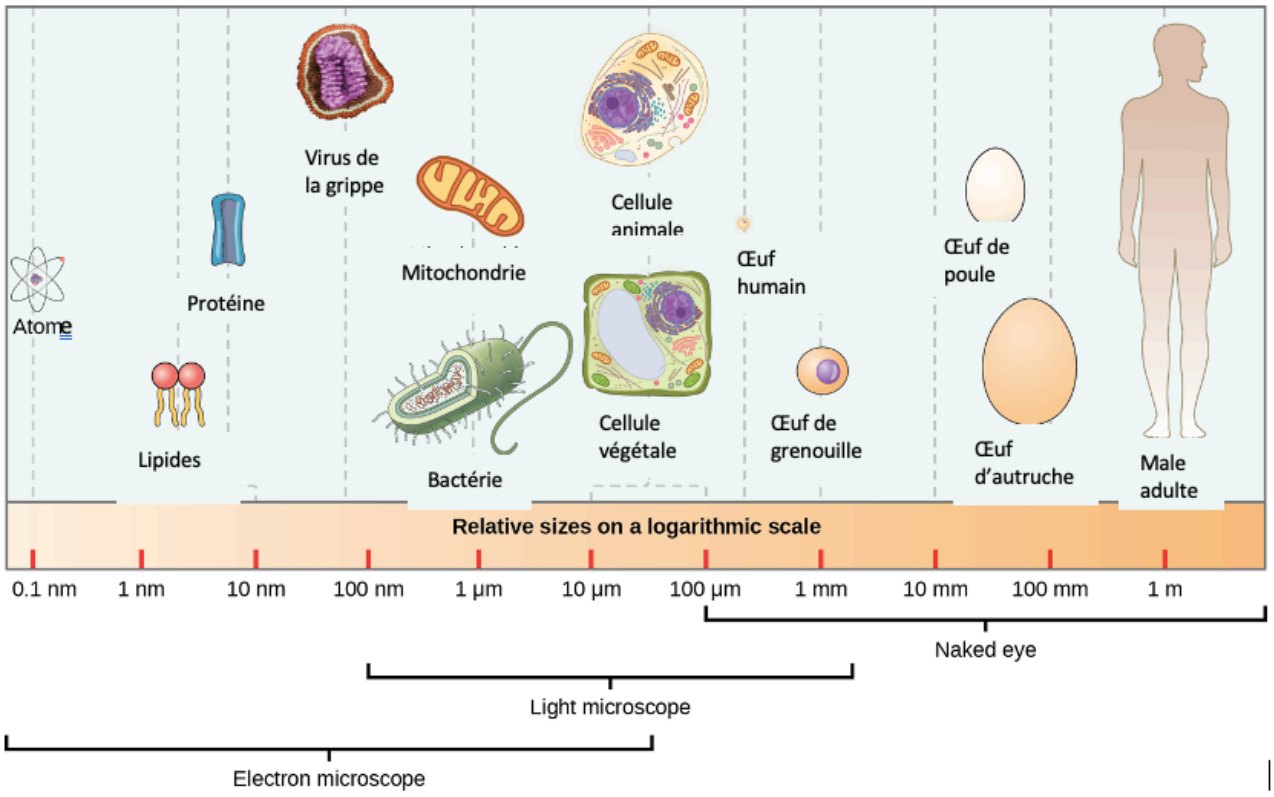


Figure 4.6 Cette figure montre les tailles relatives des microbes sur une échelle logarithmique (rappelons que chaque unité d'augmentation sur une échelle logarithmique représente une multiplication par 10 de la quantité mesurée).

Une petite taille, en général, est nécessaire pour toutes les cellules, qu'elles soient procaryotes ou eucaryotes. Examinons pourquoi il en est ainsi. Premièrement, nous examinerons la superficie et le volume d'une cellule type. Les cellules ne sont pas toutes de forme sphérique, mais la plupart ont tendance à être quasi-sphériques. Vous vous souvenez peut-être, d'après votre cours de géométrie au secondaire, que la formule pour la surface d'une sphère est de 4r2, alors que la formule pour son volume est de 4r3/3. Ainsi, à mesure que le rayon d'une cellule augmente, sa surface augmente en fonction du carré de son rayon, mais son volume augmente à mesure que le cube de son rayon augmente (beaucoup plus rapidement). Par conséquent, à mesure que la taille d'une cellule augmente, son rapport surface-volume diminue. Ce même principe s'appliquerait si la cellule avait la forme d'un cube (Figure 4.7 [lien vers *Biology 2e*]). Si la cellule devient trop grosse, la membrane plasmique n'aura pas une surface suffisante pour supporter la vitesse de diffusion requise pour augmenter le volume. En d'autres termes, à mesure qu'une cellule grandit, elle devient moins efficace. Une façon de devenir plus efficace est de se diviser. D'autres façons sont d'augmenter la surface par pliage de la membrane cellulaire, de devenir plate ou mince et allongée, ou de développer des organites qui effectuent des tâches précises. Ces adaptations mènent au développement de cellules plus sophistiquées, que nous appelons des cellules eucaryotes.

4.3 CELLULES EUCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire la structure des cellules eucaryotes
- Comparer les cellules animales avec les cellules végétales
- Indiquer le rôle de la membrane plasmique
- Résumer les fonctions des principaux organites cellulaires

Avez-vous déjà entendu l'expression; « la forme suit la fonction » ? C'est une philosophie que de nombreuses industries suivent. En architecture, cela signifie que des bâtiments devraient être construits pour soutenir les activités qui seront menées à l'intérieur de ceux-ci. Par exemple, un gratte-ciel devrait comprendre plusieurs ascenseurs. Un hôpital devrait avoir une salle d'urgence facilement accessible.

Notre monde naturel utilise également le principe de forme qui suit la fonction, particulièrement en biologie cellulaire, et cela deviendra clair lorsque nous explorerons les cellules eucaryotes (Figure 4.8 [lien vers *Biology 2e*]). Contrairement aux cellules procaryotes, les cellules **eucaryotes** ont : 1) un noyau lié à la membrane ; 2) de nombreux **organites** liés à la membrane comme le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les chloroplastes, les mitochondries et d'autres ; et 3) plusieurs chromosomes en forme de tige. Parce qu'une membrane entoure le noyau de la cellule eucaryote, elle a un « vrai noyau ». Le mot « organite » signifie « petit organe » et, comme nous l'avons déjà mentionné, les organites ont des fonctions cellulaires spécialisées, tout comme les organes de votre corps ont des fonctions spécialisées.

À ce stade, il devrait être clair pour vous que les cellules eucaryotes ont une structure plus complexe que celle des cellules procaryotes. Les organites permettent de compartimenter différentes fonctions dans différentes zones de la cellule. Avant de passer aux organites, examinons d'abord deux composantes importantes de la cellule : la membrane plasmique et le cytoplasme.

La membrane plasmique

Comme les procaryotes, les cellules eucaryotes ont une **membrane plasmique** (Figure 4.9), une bicouche phospholipidique avec des protéines intégrées qui séparent le contenu interne de la cellule de son environnement. Un phospholipide est une molécule lipidique ayant deux chaînes d'acides gras et un groupe contenant des phosphates. La membrane plasmique contrôle le passage des molécules organiques, des ions,

de l'eau et de l'oxygène à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. Les déchets (comme le dioxyde de carbone et l'ammoniac) quittent également la cellule en passant par la membrane plasmique.

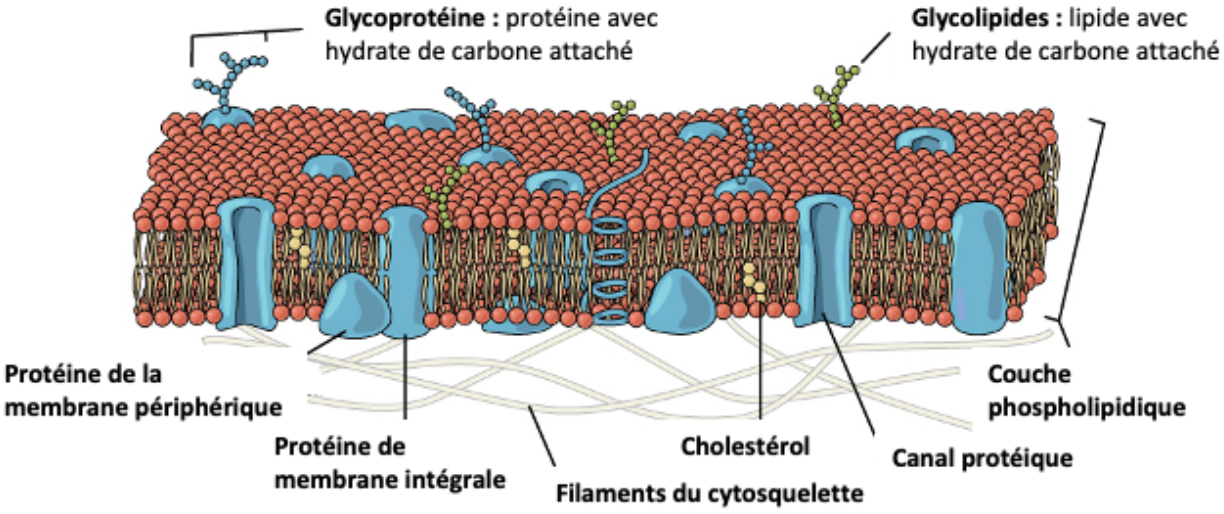


Figure 4.9 La membrane plasmique eucaryote est une bicouche phospholipidique dans laquelle sont intégrés des protéines et du cholestérol.

Les membranes plasmiques des cellules spécialisées dans l'absorption se replient en projections digitales que nous appelons microvillosités (singulier = microvillosités (Figure 4.10). De telles cellules tapissent généralement l'intestin grêle, l'organe qui absorbe les nutriments des aliments digérés. Il s'agit d'un excellent exemple de fonction qui suit la forme. Les personnes atteintes de la maladie cœliaque ont une réponse immunitaire au gluten, qui est une protéine du blé, de l'orge et du seigle. La réponse immunitaire endommage les microvillosités et, par conséquent, les personnes atteintes ne peuvent pas absorber les nutriments. Cela entraîne la malnutrition, les crampes et la diarrhée. Les patients atteints de la maladie cœliaque doivent suivre un régime sans gluten.

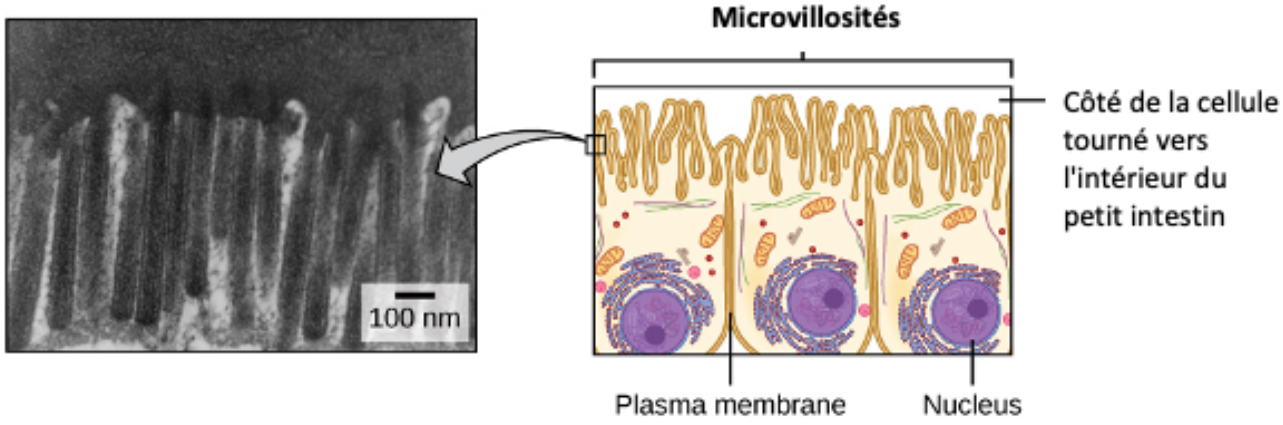


Figure 4.10 Les microvillosités, telles qu'elles apparaissent sur les cellules qui tapissent l'intestin grêle, augmentent la surface disponible pour l'absorption. Ces microvillosités se trouvent uniquement sur la zone de la membrane plasmique qui fait face à la cavité à partir de laquelle les substances seront absorbées. (crédit « micrographie»: modification du travail de Louisa Howard)

Le cytoplasme

Le **cytoplasme** est la région entière de la cellule entre la membrane plasmique et l'enveloppe nucléaire (une structure dont nous discuterons sous peu). Il est composé d'organites en suspension dans le **cytosol** semblable à un gel, le cytosquelette et divers produits chimiques (Figure 4.8 [lien vers *Biology 2e*]). Même si le cytoplasme est constitué de 70 à 80 % d'eau, il a une consistance semi-solide grâce aux protéines qu'il contient. Cependant, les protéines ne sont pas les seules molécules organiques du cytoplasme. Le glucose et d'autres sucres simples, les polysaccharides, les acides aminés, les acides nucléiques, les acides gras et les dérivés du glycérol sont également présents. Les ions de sodium, de potassium, de calcium et de nombreux autres éléments se dissolvent également dans le cytoplasme. De nombreuses réactions métaboliques, y compris la synthèse des protéines, ont lieu dans le cytoplasme.

Le noyau

Habituellement, le noyau est l'organite le plus important dans une cellule (Figure 4.8 [lien vers *Biology 2e*]). Le **noyau** (pluriel = noyaux) renferme l'ADN de la cellule et dirige la synthèse des ribosomes et des protéines. Examinons cela plus en détails (Figure 4.11).

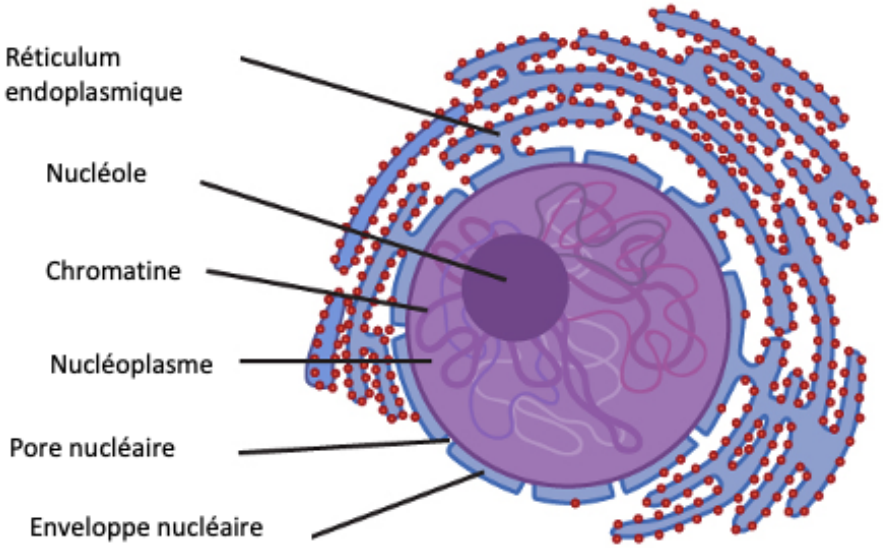


Figure 4.11 Le noyau stocke la chromatine (ADN plus protéines) dans une substance gélatineuse appelée le nucléoplasme. Le nucléole est une région de chromatine condensée où se produit la synthèse des ribosomes. On appelle la limite du noyau l'enveloppe nucléaire. Elle est constituée de deux bicouches phospholipidiques : une membrane externe et une membrane interne. La membrane nucléaire est en continuité avec le réticulum endoplasmique. Les pores nucléaires permettent aux substances d'entrer et de sortir du noyau.

L'enveloppe nucléaire

L'**enveloppe nucléaire** est une structure à double membrane qui constitue la partie la plus externe du noyau (Figure 4.11). Les membranes interne et externe de l'enveloppe nucléaire sont des bicouches phospholipidiques.

L'enveloppe nucléaire est ponctuée de pores qui contrôlent le passage des ions, des molécules et de l'ARN entre le nucléoplasme et le cytoplasme. Le **nucléoplasme** est le fluide semi-solide à l'intérieur du noyau, où l'on trouve la chromatine et le nucléole.

Chromatine et chromosomes

Pour comprendre la chromatine, il est utile d'explorer d'abord les **chromosomes**, structures du noyau qui sont constituées d'ADN, le matériel héréditaire. Vous vous souvenez peut-être que chez les procaryotes, l'ADN est organisé en un seul chromosome circulaire. Chez les eucaryotes, les chromosomes sont des structures linéaires. Chaque espèce eucaryote possède un nombre précis de chromosomes dans le noyau de chaque cellule. Par exemple, les humains possèdent 46 chromosomes, tandis que les mouches des fruits en possèdent 8. Les chromosomes ne sont visibles et ne peuvent être distingués les uns des autres que lorsque la cellule s'apprête à

se diviser. Lorsque la cellule est dans les phases de croissance et de maintien de son cycle de vie, les protéines se fixent aux chromosomes, et elles ressemblent à un groupe de fils déroulés et enchevêtrés. Nous appelons ces complexes protéines-chromosomiques non enroulés: **chromatine** (Figure 4.12). La chromatine décrit le matériau qui compose les chromosomes sous forme condensée et décondensée.

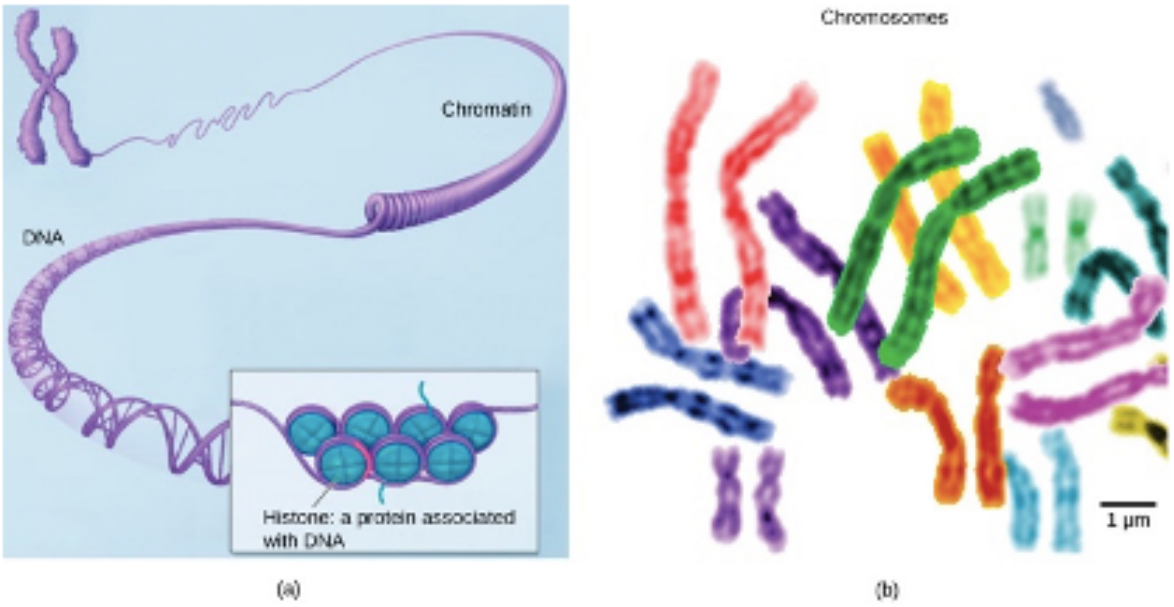


Figure 4.12 (a) Cette image montre les différents niveaux d'organisation de la chromatine (ADN et protéines). (b) Cette image montre des chromosomes condensés et appariés. (crédit b : modification du travail par NIH ; données de la barre d'échelle de Matt Russell)

Le nucléole

Nous savons déjà que le noyau dirige la synthèse des ribosomes, mais comment fait-il cela ? Certains chromosomes ont des sections d'ADN codant l'ARN ribosomique. Une zone de coloration sombre dans le noyau appelée **nucléole** (pluriel = nucléoles) est une zone où l'ARN ribosomique est activement transcrit. Les protéines ribosomiques sont transportées du cytoplasme dans le noyau associées afin d'assembler les sous-unités ribosomiques. Celles-ci sont ensuite transportées à travers les pores de l'enveloppe nucléaire jusqu'au cytoplasme.

Ribosomes

Les **ribosomes** sont les structures cellulaires responsables de la synthèse des protéines. Lorsque nous les voyons au microscope électronique, les ribosomes apparaissent sous forme de grappes (polyribosomes) ou de petits points uniques qui flottent librement dans le cytoplasme. Ils peuvent être fixés au côté cytoplasmique de la membrane plasmique ou au côté cytoplasmique du réticulum endoplasmique et à la membrane externe de

l'enveloppe nucléaire (Figure 4.8 [lien vers *Biology 2e*]). La microscopie électronique nous montre que les ribosomes, qui sont de gros complexes protéiques et d'ARN, sont constitués de deux sous-unités, grandes et petites (Figure 4.13). Les ribosomes reçoivent leurs « ordres » de synthèse protéique à partir du noyau où l'ADN se transcrit en ARN messager (ARNm). L'ARNm se déplace vers les ribosomes, qui traduisent le code fourni par la séquence des bases azotées dans l'ARNm en un ordre spécifique d'acides aminés dans une protéine. Les acides aminés sont les éléments constitutifs des protéines.

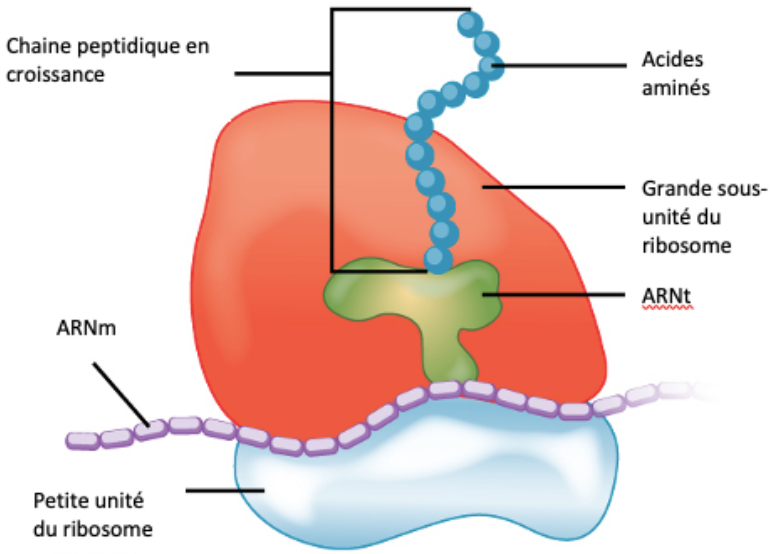


Figure 4.13 Une grande sous-unité (en haut – orange) et une petite sous-unité (en bas – bleue) constituent les ribosomes. Au cours de la synthèse des protéines, les ribosomes assemblent les acides aminés en protéines.

Comme la synthèse des protéines est une fonction essentielle de toutes les cellules (y compris les enzymes, les hormones, les anticorps, les pigments, les composants structuraux et les récepteurs de surface), il y a des ribosomes dans pratiquement toutes les cellules. Les ribosomes sont particulièrement abondants dans les cellules qui synthétisent de grandes quantités de protéines. Par exemple, le pancréas est responsable de la création de plusieurs enzymes digestives et les cellules qui produisent ces enzymes contiennent de nombreux ribosomes. Ainsi, nous voyons un autre exemple de fonction qui suit la forme.

Mitochondries

Les scientifiques appellent souvent les **mitochondries** (singulier = mitochondrie) des « centrales » ou des « usines énergétiques » de cellules végétales et animales parce qu'elles sont responsables de la fabrication de l'adénosine triphosphate (ATP), la principale molécule porteuse d'énergie de la cellule. L'ATP représente

l'énergie stockée à court terme de la cellule. La respiration cellulaire est le processus de fabrication de l'ATP en utilisant l'énergie chimique du glucose et d'autres nutriments. Dans les mitochondries, ce procédé utilise de l'oxygène et produit du dioxyde de carbone comme déchet. En fait, le dioxyde de carbone que vous expirez à chaque respiration provient des réactions cellulaires qui produisent du dioxyde de carbone en tant que sous-produit.

En accord avec notre thème de la forme qui suit la fonction, il est important de souligner que les cellules musculaires ont une très forte concentration de mitochondries qui produisent de l'ATP. Vos cellules musculaires ont besoin d'énergie considérable pour garder votre corps en mouvement. Lorsque vos cellules ne reçoivent pas suffisamment d'oxygène, elles ne produisent pas beaucoup d'ATP. Au lieu de cela, la production d'acide lactique accompagne la petite quantité d'ATP qu'ils produisent en l'absence d'oxygène.

Les mitochondries sont des organites à double membrane de forme ovale (Figure 4.14) qui ont leurs propres ribosomes et ADN. Chaque membrane est une bicouche phospholipidique incorporée à des protéines. La couche interne présente des plis appelés crêtes mitochondriales. Nous appelons la zone entourée des plis la matrice mitochondriale. Les crêtes mitochondriales et la matrice ont des rôles différents dans la respiration cellulaire.

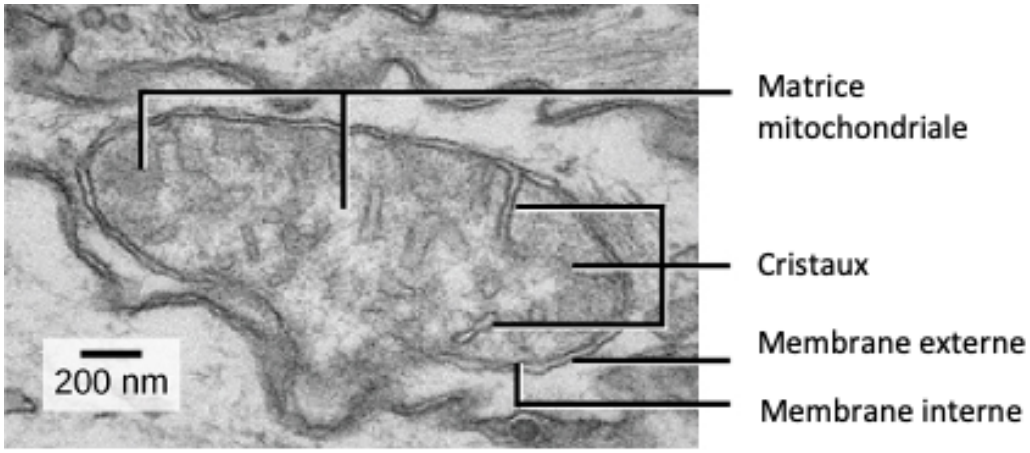


Figure 4.14 Cette micrographie électronique montre une mitochondrie à travers un microscope électronique. Cet organite possède une membrane externe et une membrane interne. La membrane interne contient des plis, appelés crêtes, qui augmentent sa surface. On appelle l'espace entre les deux membranes l'espace intermembranaire, et l'espace à l'intérieur de la membrane interne la matrice mitochondriale. La synthèse de l'ATP a lieu sur la membrane interne. (crédit : modification du travail de Matthew Britton ; données de la barre d'échelle de Matt Russell)

Peroxysomes

Les **peroxysomes** sont de petits organites ronds entourés de membranes uniques. Ils réalisent des réactions d'oxydation qui décomposent les acides gras et les acides aminés. Ils détoxifient également de nombreux

poisons qui peuvent pénétrer dans l'organisme. (Bon nombre de ces réactions d'oxydation libèrent du peroxyde d'hydrogène, H_2O_2, ce qui nuirait aux cellules ; cependant, lorsque ces réactions se limitent aux peroxysomes, les enzymes décomposent sans risque le H_2O_2 en oxygène et en eau). Par exemple, les peroxysomes présents dans les cellules hépatiques détoxifient l'alcool. Les glyoxysomes, qui sont des peroxysomes spécialisés dans les plantes, sont responsables de la conversion des graisses stockées en sucres. Les cellules végétales contiennent de nombreux types différents de peroxysomes qui jouent un rôle dans le métabolisme, la défense pathogène et la réponse au stress, pour n'en citer que quelques-uns.

Vésicules et vacuoles

Les **vésicules** et les **vacuoles** sont des sacs reliés à la membrane et utilisés pendant l'entreposage et le transport. Outre le fait que les vacuoles sont un peu plus grosses que les vésicules, il existe une distinction très subtile entre elles. Les membranes vésiculaires peuvent fusionner avec la membrane plasmique ou avec d'autres systèmes membranaires à l'intérieur de la cellule. De plus, certains agents, comme les enzymes dans les vacuoles végétales, décomposent les macromolécules. La membrane de la vacuole ne fusionne pas avec les membranes d'autres composants cellulaires.

Cellules animales par rapport aux cellules végétales

À ce stade, vous savez que chaque cellule eucaryote possède une membrane plasmique, un cytoplasme, un noyau, des ribosomes, des mitochondries, des peroxysomes et, dans certains cas, des vacuoles, mais il existe des différences significatives entre les cellules animales et végétales. Bien que les cellules animales et végétales aient des centres d'organisation des microtubules (COMT), les cellules animales ont également des centrioles associés au COMT : un complexe que nous appelons le centrosome. Les cellules animales ont chacune un centrosome et des lysosomes, alors que la plupart des cellules végétales ne les ont pas. Les cellules végétales ont une paroi cellulaire, des chloroplastes et d'autres plastes spécialisés, et une grande vacuole centrale, tandis que les cellules animales ne les ont pas.

Le centrosome

Le **centrosome** est un centre organisateur de microtubules qui se trouve près des noyaux de cellules animales. Il contient une paire de centrioles, deux structures perpendiculaires l'une à l'autre (Figure 4.15). Chaque centriole est un cylindre de neuf triplés de microtubules.

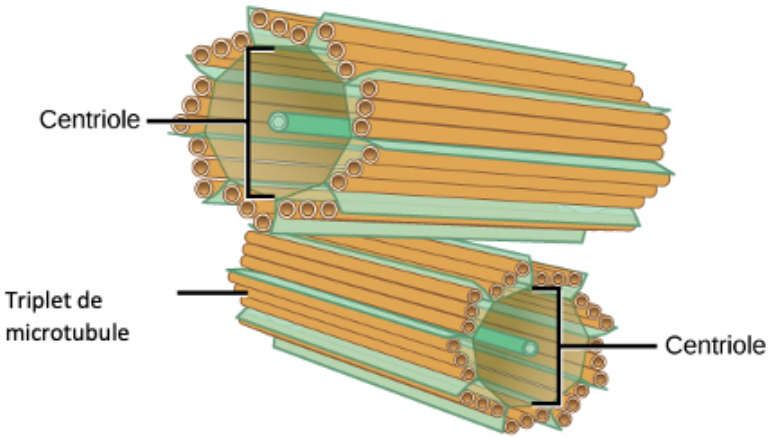


Figure 4.15 Le centrosome est constitué de deux centrioles qui se trouvent à angle droit l'un par rapport à l'autre. Chaque centriole est un cylindre composé de neuf triplets de microtubules, eux-même constitués de sous-unités protéiques nommées tubuline. Des protéines qui ne sont pas des tubulines (indiquées par les lignes vertes) maintiennent les triplets de microtubules ensemble.

Le centrosome (l'organite d'où proviennent tous les microtubules) se réplique avant qu'une cellule ne se divise, et les centrioles semblent jouer un rôle dans la traction des chromosomes dupliqués vers les extrémités opposées de la cellule divisée. Cependant, la fonction exacte du centriole dans la division cellulaire n'est pas claire, car les cellules dont le centrosome a été retiré peuvent encore se diviser, et les cellules végétales, qui n'ont pas de centrosomes, peuvent se diviser.

Lysosomes

Les cellules animales ont un autre ensemble d'organites que la plupart des cellules végétales ne possèdent pas : les lysosomes. Les **lysosomes** sont le « système disgestif » de la cellule. Dans les cellules végétales, les processus digestifs se déroulent à l'intérieur de vacuoles. Les enzymes présentes dans les lysosomes aident à décomposer les protéines, les polysaccharides, les lipides, les acides nucléiques et même les organites usés. Ces enzymes sont actives à un pH beaucoup plus bas que celui du cytoplasme. Par conséquent, le pH à l'intérieur des lysosomes est plus acide que le pH du cytoplasme. De nombreuses réactions qui se produisent dans le cytoplasme n'ont pas pu se produire à un faible pH, donc encore une fois, l'avantage de compartimenter la cellule eucaryote en organites est évident.

La paroi cellulaire

Si vous examinez la Figure 4.8 [lien vers *Biology 2e*], le diagramme des cellules végétales, vous verrez une structure externe à la membrane plasmique. Il s'agit de la **paroi cellulaire**, un revêtement rigide qui protège

la cellule, fournit un soutien structurel et donne forme à la cellule. Les cellules fongiques et certaines cellules protistes ont également des parois cellulaires. Alors que le composant principal des parois cellulaires procaryotes est le peptidoglycane, la principale molécule organique de la paroi cellulaire de la plante (et de certains protistes) est la cellulose (Figure 4.16), un polysaccharide composé d'unités de glucose. Avez-vous déjà remarqué que lorsque vous mordez un légume cru, comme le céleri, il croque ? C'est parce que vous déchirez les parois rigides des cellules de céleri avec vos dents.

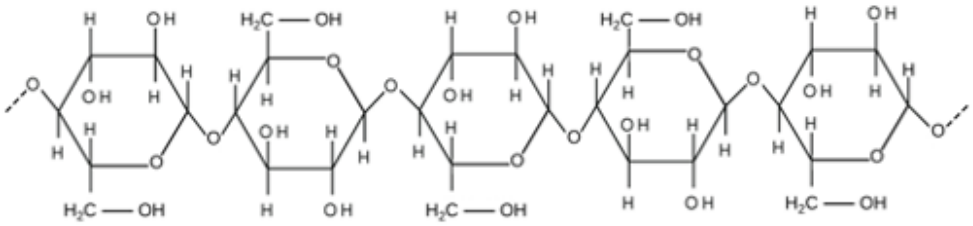


Figure 4.16 La cellulose est une longue chaîne de molécules de β-glucose reliées par une liaison 1-4. Les lignes pointillées à chaque extrémité de la figure indiquent une série de beaucoup plus d'unités de glucose. La taille de la page rend impossible la représentation d'une molécule de cellulose entière.

Chloroplastes

Tout comme les mitochondries, les chloroplastes ont leur propre ADN et leurs propres ribosomes, mais les chloroplastes ont une fonction entièrement différente. Les **chloroplastes** sont des organites de cellules végétales qui effectuent la photosynthèse. La photosynthèse est la série de réactions qui transforment le dioxyde de carbone, l'eau et l'énergie lumineuse en glucose et en oxygène. Il s'agit d'une différence majeure entre les plantes et les animaux. Les plantes (autotrophes) sont capables de fabriquer leurs propres aliments, comme les sucres utilisés dans la respiration cellulaire pour fournir l'énergie ATP générée dans les mitochondries végétales. Les animaux (hétérotrophes) doivent ingérer leur nourriture.

Comme les mitochondries, les chloroplastes ont des membranes externe et interne, mais dans l'espace fermé par la membrane interne d'un chloroplaste se trouve un ensemble de sacs membranaires remplis de liquide interconnectés et empilés que nous appelons les thylakoïdes (Figure 4.17). Chaque pile de thylakoïdes est un granum (pluriel = grana). Nous appelons le liquide enfermé par la membrane interne qui entoure le granum « stroma ».

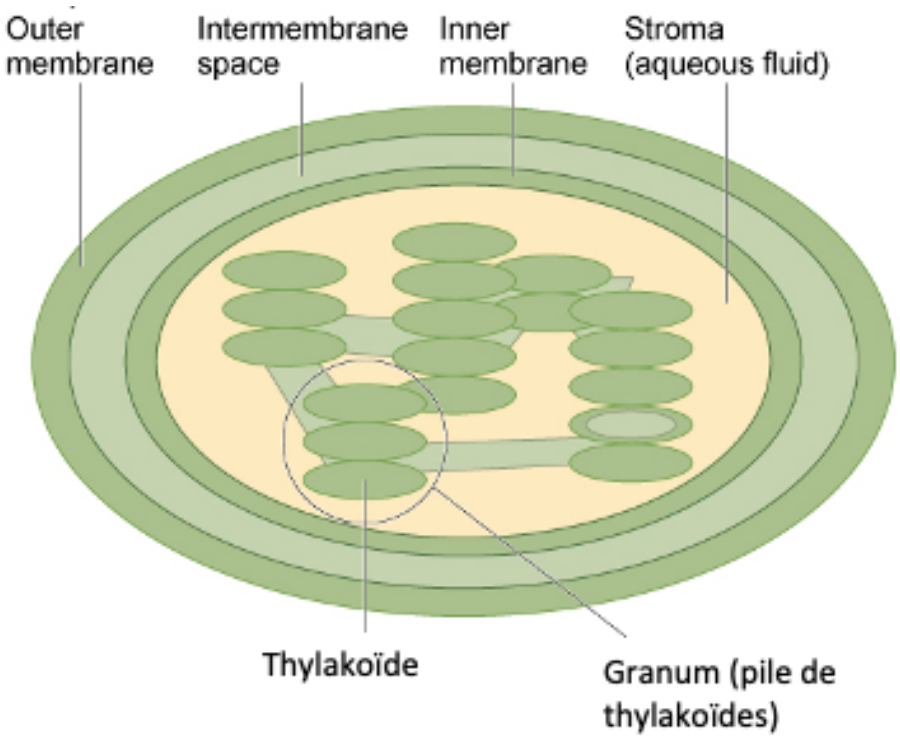


Figure 4.17 Le chloroplaste possède une membrane externe, une membrane interne et des structures membranaires, les thylakoïdes, qui sont empilées en grana. L'espace situé à l'intérieur des membranes des thylakoïdes est appelé l'espace thylakoïdiens. Les réactions de captage de la lumière ont lieu dans les membranes des thylakoïdes, et la synthèse des sucres a lieu dans le liquide situé à l'intérieur de la membrane interne, que nous appelons le stroma. Les chloroplastes possèdent également leur propre génome, qui est contenu dans un seul chromosome circulaire.

Les chloroplastes contiennent un pigment vert, la **chlorophylle**, qui capte l'énergie lumineuse qui entraîne les réactions de la photosynthèse. Comme les cellules végétales, les protistes photosynthétiques possèdent également des chloroplastes. Certaines bactéries effectuent la photosynthèse, mais leur chlorophylle n'est pas reléguée en organite.

La vacuole centrale

Auparavant, nous avons mentionné les vacuoles comme étant des composants essentiels des cellules végétales. Si vous regardez la Figure 4.8b [lien vers *Biology 2e*], vous verrez que les cellules végétales ont chacune une grande vacuole centrale qui occupe la majeure partie de la surface de la cellule. La **vacuole centrale** joue un rôle clé dans la régulation de la concentration d'eau de la cellule dans des conditions environnementales changeantes. Avez-vous déjà remarqué que si vous oubliez d'arroser une plante pendant quelques jours, elle flétrit ? En effet, à mesure que la concentration en eau dans le sol devient inférieure à la concentration en eau de la plante, l'eau sort des vacuoles centrales et du cytoplasme. Au fur et à mesure que la vacuole centrale se

rétrécit, elle laisse la paroi cellulaire sans support. Cette perte de soutien aux parois cellulaires de la plante donne un aspect flétri.

La vacuole centrale soutient également l'expansion de la cellule. Lorsque la vacuole centrale contient plus d'eau, la cellule devient plus grosse sans avoir à investir beaucoup d'énergie dans la synthèse du nouveau cytoplasme.

4.4 LE SYSTÈME ENDOMEMBRANE ET LES PROTÉINES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Dresser la liste des composants du système endomembranaire
- Reconnaître la relation entre le système endomembranaire et ses fonctions

Le système endomembranaire (endo = « à l'intérieur ») est un groupe de membranes et d'organites (Figure 4.18 [lien vers *Biology 2e*]) dans les cellules eucaryotes qui agissent ensemble pour modifier, empaqueter et transporter les lipides et des protéines. Il comprend l'enveloppe nucléaire, les lysosomes et les vésicules, dont nous avons déjà parlé, ainsi que le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, que nous aborderons sous peu. Bien qu'elle ne soit pas techniquement à l'intérieur de la cellule, la membrane plasmique est incluse dans le système endomembranaire parce que, comme vous le verrez, elle interagit avec les autres organites endo-membraneux. Le système endomembranaire ne comprend ni les mitochondries ni les membranes chloroplastiques.

Le réticulum endoplasmique

Le **réticulum endoplasmique (RE)** (Figure 4.18 [lien vers *Biology 2e*]) est une série de sacs et de tubules membraneux interconnectés qui modifient collectivement les protéines et synthétisent les lipides. Toutefois, ces deux fonctions ont lieu dans des zones distinctes du réticulum endoplasmique : le RE rugueux et le RE lisse, respectivement.

Nous appelons la partie creuse des tubules du RE le lumen ou l'espace ci sternal. La membrane du RE, qui est une bicouche phospholipidique incorporée à des protéines, est continue avec l'enveloppe nucléaire.

RE rugueux

Les scientifiques ont nommé le **réticulum endoplasmique rugueux (RER)** comme tel parce que les ribosomes attachés à sa surface cytoplasmique lui donnent une apparence cloutée lorsqu'ils le regardent au microscope électronique (Figure 4.19).

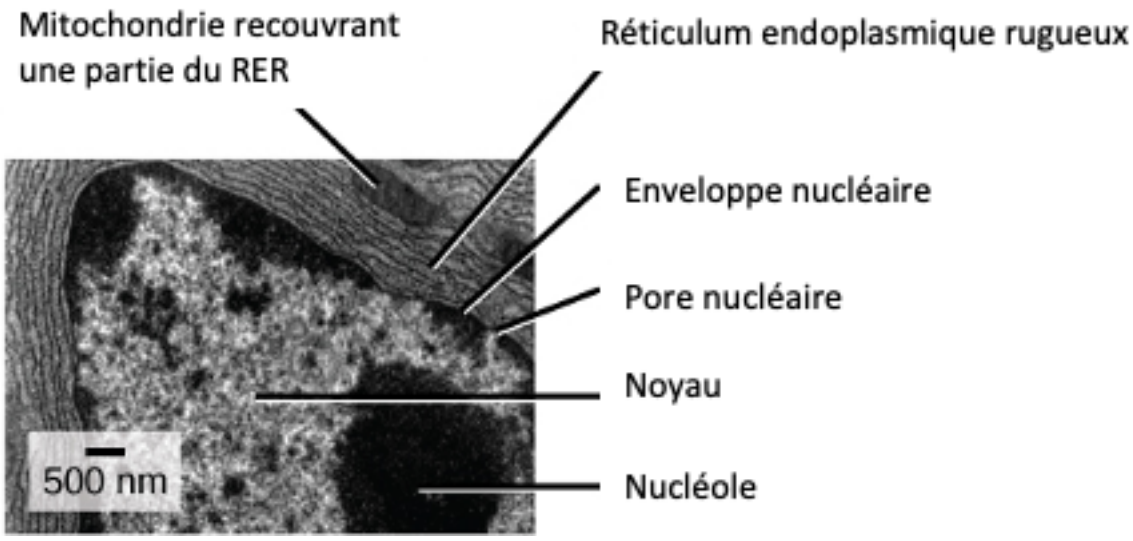


Figure 4.19 Cette micrographie électronique à transmission montre le réticulum endoplasmique rugueux et d'autres organites dans une cellule pancréatique. (crédit : modification du travail de Louisa Howard)

Les ribosomes transfèrent leurs protéines nouvellement synthétisées dans le lumen du RER où ils subissent des modifications structurelles, comme le pliage ou l'acquisition de chaînes latérales. Ces protéines modifiées s'intègrent dans les membranes cellulaires — le RE, et les membranes du RE et des autres organites. Les protéines peuvent également sécréter de la cellule (comme les hormones protéiques, les enzymes). Le RER fabrique également des phospholipides pour les membranes cellulaires.

Si les phospholipides ou les protéines modifiées ne sont pas destinés à rester dans le RER, ils atteindront leur destination par des vésicules de transport qui bourgeonnent à partir de la membrane du RER (Figure 4.18 [lien vers *Biology 2e*]).

Étant donné que le RER est engagé dans la modification des protéines (comme les enzymes, par exemple) qui sécrètent de la cellule, vous auriez raison de supposer que le RER est abondant dans les cellules qui sécrètent des protéines. C'est le cas des cellules hépatiques, par exemple.

RE lisse

Le **réticulum endoplasmique lisse (REL)** est continu avec le RER, mais il contient peu ou pas de ribosomes sur sa surface cytoplasmique (Figure 4.18 [lien vers *Biology 2e*]). Les fonctions du REL comprennent la synthèse des glucides, des lipides et des hormones stéroïdes ; la désintoxication des médicaments et des poisons ; et le stockage des ions calcium.

Dans les cellules musculaires, un REL spécialisé, le réticulum sarcoplasmique, est responsable du stockage des ions calcium nécessaires pour déclencher les contractions coordonnées des cellules musculaires.

L'appareil de Golgi

Nous avons déjà mentionné que les vésicules peuvent bourgeonner du RE et transporter leur contenu ailleurs, mais où vont les vésicules ? Avant d'atteindre leur destination finale, les lipides ou protéines contenus dans les vésicules de transport doivent encore être triés, emballés et étiquetés afin qu'ils se retrouvent au bon endroit. Le tri, le marquage, l'emballage et la distribution des lipides et des protéines ont lieu dans l'**appareil de Golgi** (aussi appelé corps de Golgi), une série de sacs membraneux aplatis (Figure 4.20).

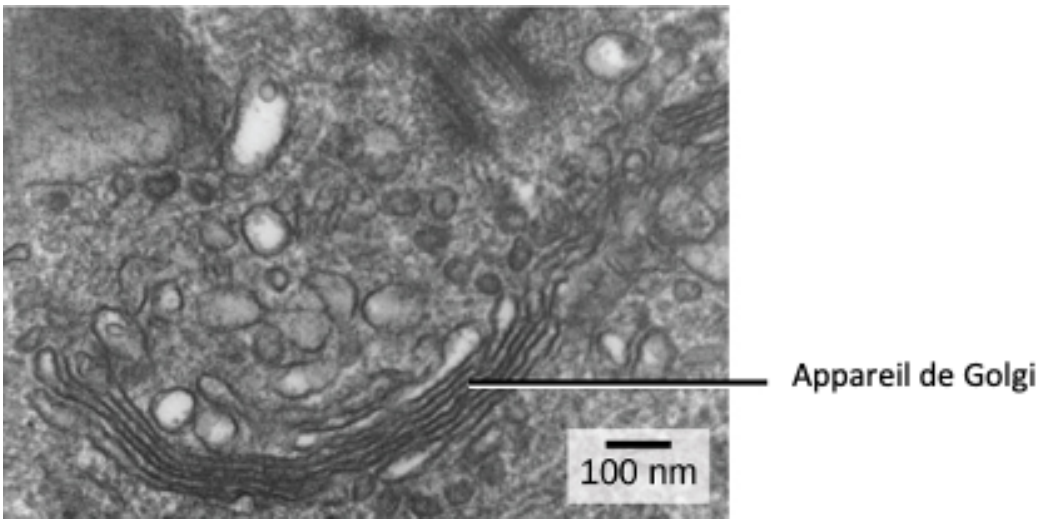


Figure 4.20 L'appareil de Golgi de ce globule blanc est visible sous la forme d'une pile d'anneaux semi-circulaires et aplatis dans la partie inférieure de l'image. Vous pouvez voir plusieurs vésicules près de l'appareil de Golgi. (crédit : modification du travail de Louisa Howard)

Le côté de l'appareil de Golgi qui se trouve le plus près du RE est appelé la face *cis*. Le côté opposé est la face *trans*. Les vésicules de transport qui se sont formées à partir du RE se déplacent vers la face *cis*, se fusionnent avec elle et vident leur contenu dans le lumen de l'appareil Golgi. Au fur et à mesure que les protéines et les lipides traversent l'appareil de Golgi, ils subissent d'autres modifications qui leur permettent d'être triés. La modification la plus fréquente est l'ajout de courtes chaînes de molécules de sucre. Ces protéines et lipides nouvellement modifiés se marquent ensuite avec des groupes phosphates ou d'autres petites molécules afin de se rendre à leurs destinations appropriées.

Enfin, les protéines modifiées et marquées sont conditionnées dans des vésicules sécrétoires qui bourgeonnent de la face *trans* de l'appareil de Golgi. Bien que certaines de ces vésicules déposent leur contenu dans d'autres parties de la cellule où elles seront utilisées, d'autres vésicules sécrétoires fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent leur contenu à l'extérieur de la cellule.

Dans un autre exemple de fonction qui suit la forme, les cellules qui exercent une grande activité sécrétoire

(comme les cellules des glandes salivaires qui sécrètent des enzymes digestives ou les cellules du système immunitaire qui sécrètent des anticorps) ont une abondance de Golgi.

Dans les cellules végétales, l'appareil de Golgi a le rôle supplémentaire de synthétiser des polysaccharides, dont certains sont incorporés dans la paroi cellulaire et d'autres sont utilisés par d'autres parties de la cellule.

Lysosomes

En plus de leur rôle de composant digestif et d'installation de recyclage organique des cellules animales, les lysosomes font partie du système endomembranaire. Les lysosomes utilisent également leurs enzymes hydrolytiques pour détruire les agents pathogènes (organismes pathogènes) qui pourraient pénétrer dans la cellule. Un bon exemple de cela se produit dans les macrophages, un groupe de globules blancs qui font partie du système immunitaire de votre corps. Dans un processus que les scientifiques appellent phagocytose ou endocytose, une section de la membrane plasmique du macrophage invagine (se replie) et engloutit un agent pathogène. La section invaginée, avec l'agent pathogène à l'intérieur, se sépare ensuite de la membrane plasmique et devient une vésicule. La vésicule se fusionne avec un lysosome. Les enzymes hydrolytiques du lysosome détruisent ensuite l'agent pathogène (Figure 4.21).

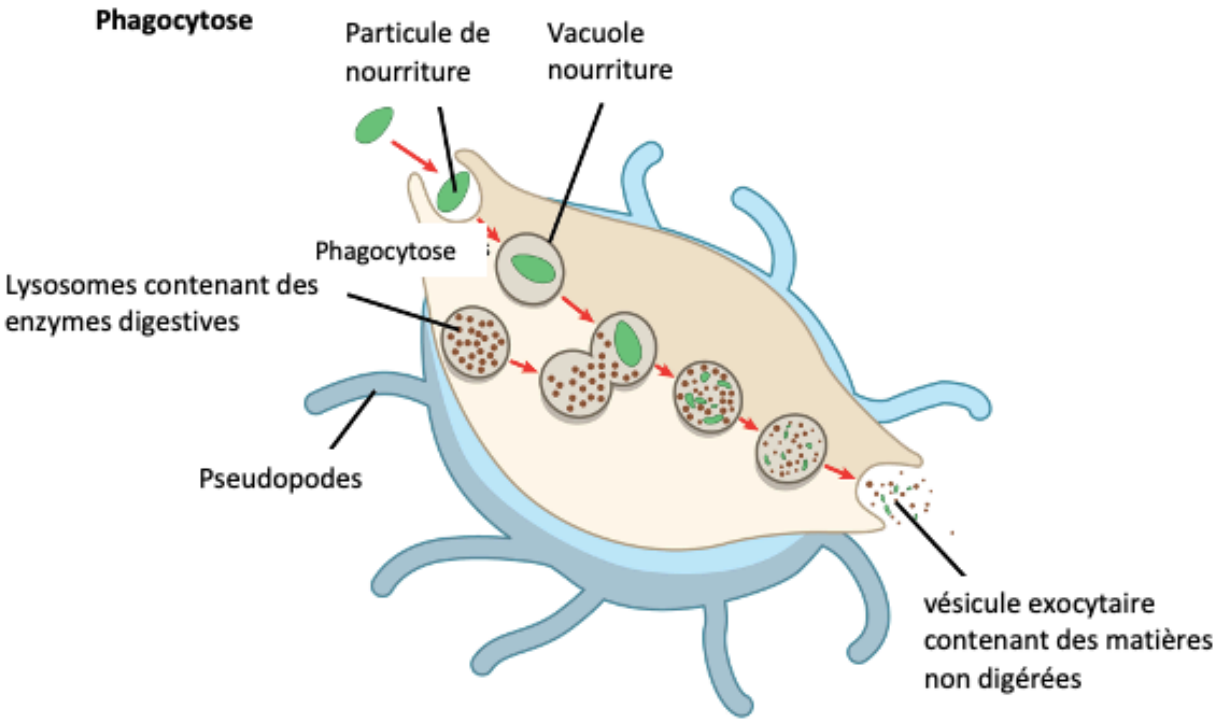


Figure 4.21 Un macrophage a englouti (phagocyté) une bactérie potentiellement pathogène et fusionne ensuite avec les lysosomes à l'intérieur de la cellule pour détruire l'agent pathogène. D'autres organites sont présents dans la cellule mais, pour simplifier, nous ne les montrons pas.

4.5 LE CYTOSQUELETTE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire le cytosquelette
- Comparer les rôles des microfilaments, des filaments intermédiaires et des microtubules
- Comparer les cils et les flagelles
- Résumer les différences entre les composants des cellules procaryotes, des cellules animales et des cellules végétales

Si vous retiriez tous les organites d'une cellule, est-ce que la membrane plasmique et le cytoplasme seraient les seuls composants restants ? Non. Dans le cytoplasme, il y aurait encore des ions et des molécules organiques, ainsi qu'un réseau de fibres protéiques qui aident à maintenir la forme de la cellule, à fixer certains organites dans des positions spécifiques, à permettre au cytoplasme et aux vésicules de se déplacer à l'intérieur de la cellule et à permettre aux cellules des organismes multicellulaires de se déplacer. Collectivement, les scientifiques appellent ce réseau de fibres protéiques le **cytosquelette**. Il existe trois types de fibres dans le cytosquelette : les microfilaments, les filaments intermédiaires et les microtubules (Figure 4.22). Ici, nous examinerons chacun.

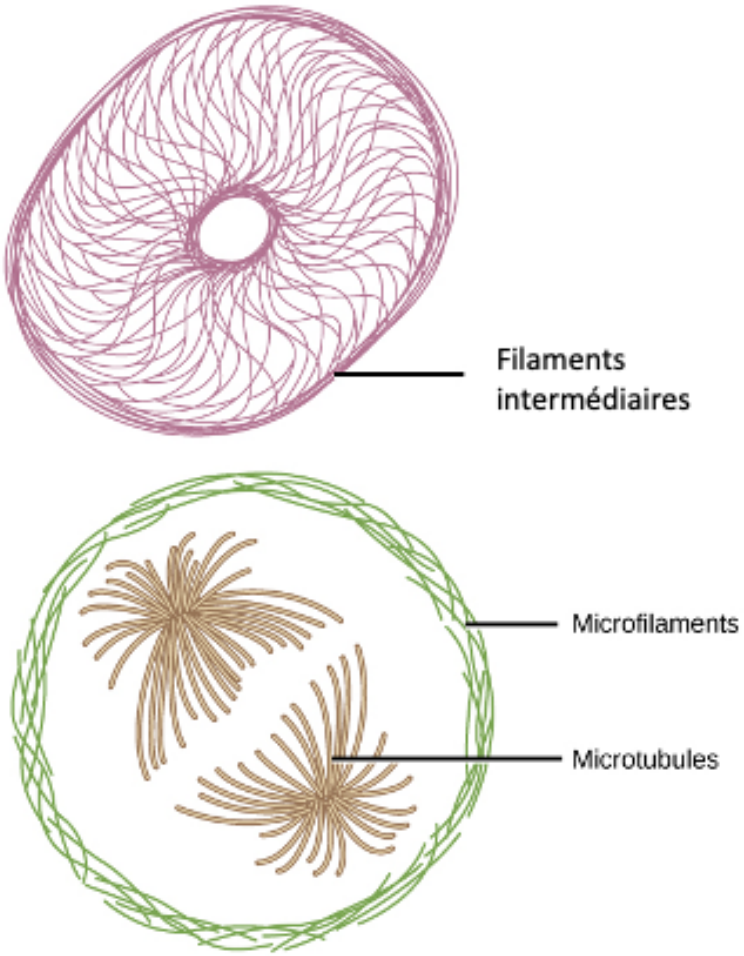


Figure 4.22 Les microfilaments d'actine épaississent le cortex autour du périmètre interne de la cellule. Comme des élastiques, ils résistent à la tension. Des microtubules se trouvent à l'intérieur de la cellule, où ils sont construit (polymérisé) ou déconstruit (dépolymérisé) de façon dynamique. Des filaments intermédiaires existent dans toute la cellule et maintiennent les organites en place.

Microfilaments

Parmi les trois types de fibres protéiques du cytosquelette, les **microfilaments** sont les plus étroits. Ils fonctionnent dans un mouvement cellulaire, ont un diamètre d'environ 7 nm et sont constitués de deux brins entrelacés de protéines globulaires, que nous appelons actine (Figure 4.23). Pour cette raison, nous appelons également les microfilaments « filaments d'actine ».

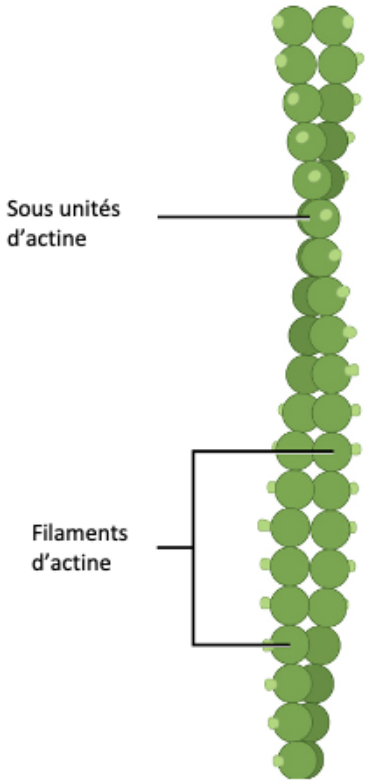


Figure 4.23 Deux brins d'actine entrelacés constituent les microfilaments.

L'ATP permet à l'actine d'assembler sa forme filamenteuse, qui sert de piste au mouvement d'une protéine motrice que nous appelons la myosine. Cela permet à l'actine de s'engager dans des événements cellulaires nécessitant un mouvement, comme la division cellulaire dans les cellules eucaryotes et le flux cytoplasmique, qui est le mouvement circulaire du cytoplasme cellulaire dans les cellules végétales. L'actine et la myosine sont abondantes dans les cellules musculaires. Lorsque vos filaments d'actine et de myosine glissent l'un sur l'autre, vos muscles se contractent.

Les microfilaments confèrent également une certaine rigidité et une certaine forme à la cellule. Ils peuvent se dépolymériser (démonter) et se reformer rapidement, ce qui permet à une cellule de changer de forme et de se déplacer. Les globules blancs (les cellules qui combattent les infections de votre corps) font bon usage de cette capacité. Ils peuvent se déplacer vers un site d'infection et phagocyter l'agent pathogène.

Filaments intermédiaires

Plusieurs brins de protéines fibreuses qui sont enroulés ensemble composent des filaments intermédiaires (Figure 4.24). Les éléments du cytosquelette tirent leur nom du fait que leur diamètre, de 8 à 10 nm, se situe entre ceux des microfilaments et des microtubules.



Figure 4.24 Les filaments intermédiaires sont constitués de plusieurs brins entrelacés de protéines fibreuses.

Les **filaments intermédiaires** n'ont aucun rôle dans le mouvement cellulaire. Leur fonction est purement structurelle. Ils supportent une tension, maintenant ainsi la forme de la cellule, et ancrent le noyau et d'autres organites en place. La Figure 4.22 montre comment les filaments intermédiaires créent un échafaudage de soutien à l'intérieur de la cellule.

Les filaments intermédiaires constituent le groupe d'éléments cytosquelettiques le plus diversifié. Plusieurs types de protéines fibreuses se trouvent dans les filaments intermédiaires. Vous connaissez probablement le mieux la kératine, la protéine fibreuse qui renforce vos cheveux, vos ongles et l'épiderme de la peau.

Microtubules

Comme leur nom l'indique, les microtubules sont de petits tubes creux. Des dimères polymérisés de α-tubuline et de β-tubuline, deux protéines globulaires, forment les parois du microtubule (Figure 4.25). Avec un diamètre d'environ 25 nm, les **microtubules** sont les composants les plus larges des cytosquelettes. Ils aident la cellule à résister à la compression, fournissent une piste le long de laquelle les vésicules se déplacent à travers la cellule et tirent les chromosomes répliqués vers les extrémités opposées d'une cellule en division. Comme les microfilaments, les microtubules peuvent se démonter et se réformer rapidement.

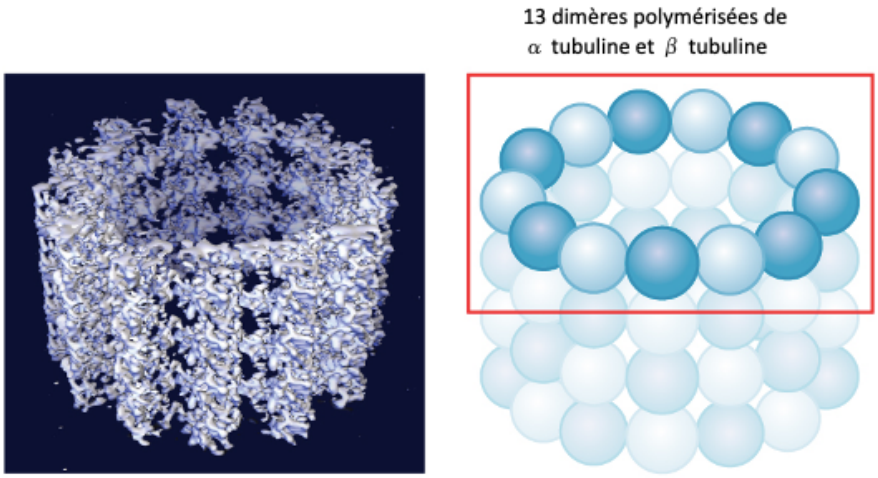


Figure 4.25 Les microtubules sont creux. Leurs parois sont constituées de 13 dimères polymérisés d'α-tubuline et de β-tubuline (image de droite). L'image de gauche montre la structure moléculaire du tube.

Les microtubules sont également les éléments structuraux des flagelles, des cils et des centrioles (ces derniers sont les deux corps perpendiculaires du centrosome). Dans les cellules animales, le centrosome est le centre organisateur des microtubules. Dans les cellules eucaryotes, les flagelles et les cils sont très différents sur le plan structurel de leurs homologues des procaryotes, comme nous le verrons ci-dessous.

Flagelles et cils

Les **flagelles** (singulier = flagelle) sont de longues structures ressemblant à des cheveux qui s'étendent à partir de la membrane plasmique et permettent à une cellule entière de se déplacer (par exemple, le sperme, *Euglena* et certains procaryotes). Lorsqu'elle est présente, la cellule n'a qu'un flagelle ou quelques flagelles. Cependant, lorsque des **cils** (singulier = cil) sont présents, bon nombre d'entre eux s'étendent le long de toute la surface de la membrane plasmique. Il s'agit de structures courtes ressemblant à des cheveux qui déplacent des cellules entières (comme des paramécies) ou des substances le long de la surface externe de la cellule (par exemple, les cils des cellules qui tapissent les trompes de Fallope qui déplacent l'ovule vers l'utérus, ou les cils tapissant les cellules des voies respiratoires qui piègent les particules et les déplacent vers vos narines.)

Malgré leurs différences de longueur et de nombre, les flagelles et les cils partagent un arrangement structurel commun des microtubules appelé « éventail 9 + 2 ». C'est un nom approprié, car un seul flagelle ou cil est constitué d'un anneau de neuf doublets de microtubules, entourant un seul doublet de microtubules au centre (Figure 4.26).

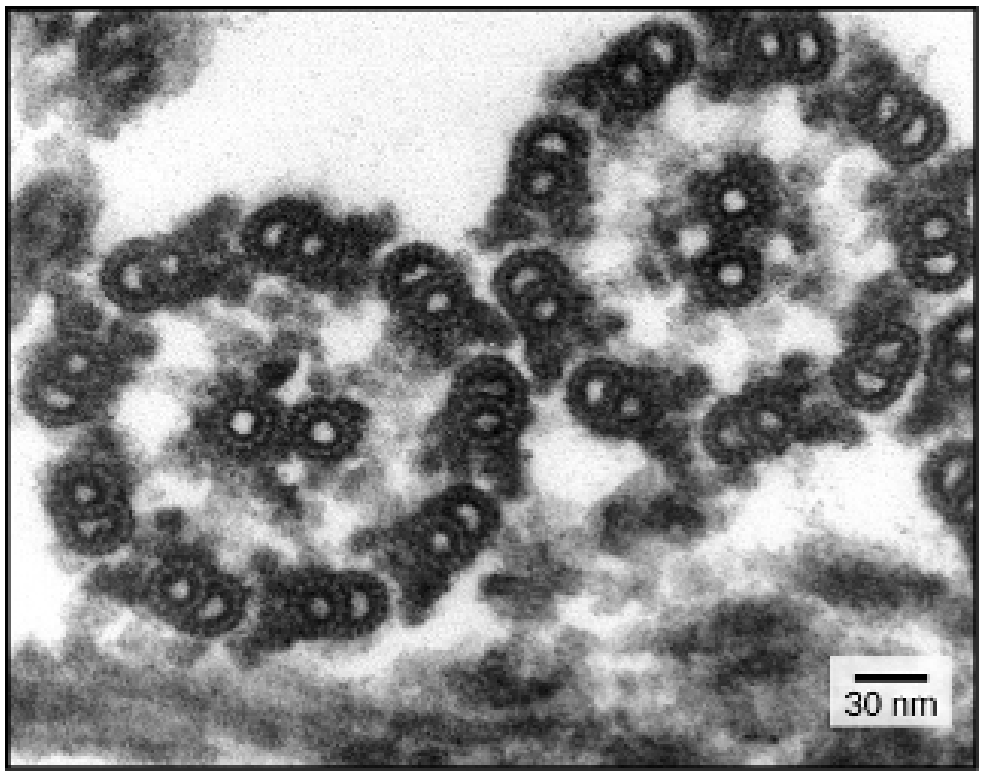


Figure 4.26 Cette micrographie électronique à transmission de deux flagelles montre le réseau 9 + 2 des microtubules : neuf doublets de microtubules entourent un seul doublet de microtubules. (crédit : modification des travaux de la Dartmouth Electron Microscope Facility, Dartmouth College ; données de Matt Russell)

Vous avez maintenant effectué une vaste enquête sur les composants des cellules procaryotes et eucaryotes. Pour un résumé des composants cellulaires dans les cellules procaryotes et eucaryotes, voir le Tableau 4.1.

Tableau 4.1 Composantes des cellules procaryotes et eucaryotes

Composante cellulaire	Fonction	Présent en procaryotes?	Présent en cellules animales?	Présent en cellules végétales?
Membrane plasmique	Sépare la cellule de l'environment externe; contrôle le passage des molécules organiques, ions, eau, oxygène et déchêts	Oui	Oui	Oui
Cytoplasme	Fournit la pression de turgescence aux cellules végétales sous forme de liquide à l'intérieur de la vacuole centrale; site de nombreuses réactions métaboliques; milieu dans lequel se trouvent les organites.	Oui	Oui	Oui
Nucléole	corps sombre à l'intérieur du noyau, responsable de l'assemblage des sous-unités du ribosome.	Non	Oui	Oui
Noyau	organite cellulaire qui abrite l'ADN de la cellule et dirige la synthèse des ribosomes et des protéines	Non	Oui	Oui
Ribosomes	Synthèse de protéines	Oui	Oui	Oui
Mitochondrie	production ATP/respiration cellulaire	Non	Oui	Oui
Peroxysomes	petit organite rond qui contient du peroxyde d'hydrogène, oxyde les acides gras et les acides aminés et détoxifie de nombreux poisons.	Non	Oui	Oui
Vesicules and vacuoles	Entreposage et transport; fonction digestif dans des cellules végétales	Non	Oui	Oui
Centrosome	Rôle non-spécifiée dans la division cellulaire dans les cellules animales; Source des microtubules dans des cellules animales	Non	Oui	Non
Lysosomes	Digestion des macromolecules; recyclage des organites	Non	Oui	Certains
Paroi cellulaire	Protection, support structurale, maintenir la forme cellulaire	Oui, majoritairement peptidoglycan	Non	Oui, majoritairment cellulose
Chloroplastes	Photosynthèse	Non	Non	Oui
Réticulum endoplasmique	Modifie des protéines et synthétizes des lipides	Non	Oui	Oui
Appareil de Golgi	Modifie, trie, étiquette et conditionne les lipides et les protéines en vue de leur distribution.	Non	Oui	Oui
Cytosquelette	Maintient la forme de la cellule, secure les organites dans des positions spécifiques, permet le cytoplasme et les vésicules de se déplacer dans la cellule, permet des organismes unicellulaire de bouger de façon indépendente	Oui	Oui	Oui

Composante cellulaire	Fonction	Présent en procaryotes?	Présent en cellules animales?	Présent en cellules végétales?
Flagelle	Locomotion cellulaire	Certains	Certains	Non, sauf pour certaines cellules spermes végétales
Cils	Locomotion cellulaire, movement des particles le long de la surface externe de la membrane plasmique et filtration	Certains	Certains	Non

4.6 CONNEXIONS ENTRE LES CELLULES ET LES ACTIVITÉS CELLULAIRES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire la matrice extracellulaire
- Dresser des exemples de la façon dont les cellules végétales et animales communiquent avec les cellules adjacentes
- Résumer les rôles des jonctions serrées, des desmosomes, des jonctions communicantes et des plasmodesmes

Vous savez déjà que les tissus sont un groupe de cellules similaires qui travaillent ensemble. Comme vous pouvez vous y attendre, si les cellules doivent travailler ensemble, elles doivent communiquer entre elles, tout comme vous devez communiquer avec les autres si vous travaillez sur un projet de groupe. Jetons un coup d'œil à la façon dont les cellules communiquent entre elles.

Matrice extracellulaire de cellules animales

Alors que les cellules de la plupart des organismes multicellulaires libèrent des matériaux dans l'espace extracellulaire, les cellules animales seront citées comme exemple. Les principaux composants de ces matériaux sont les protéines, et la protéine la plus abondante est le collagène. Les fibres de collagène sont entrelacées avec des protéoglycanes, qui sont des molécules protéiques contenant des glucides. Collectivement, nous appelons ces matériaux la **matrice extracellulaire** (Figure 4.27). Non seulement la matrice extracellulaire maintient les cellules ensemble pour former un tissu, mais elle permet également aux cellules du tissu de communiquer entre elles. Comment cela peut-il se produire ?

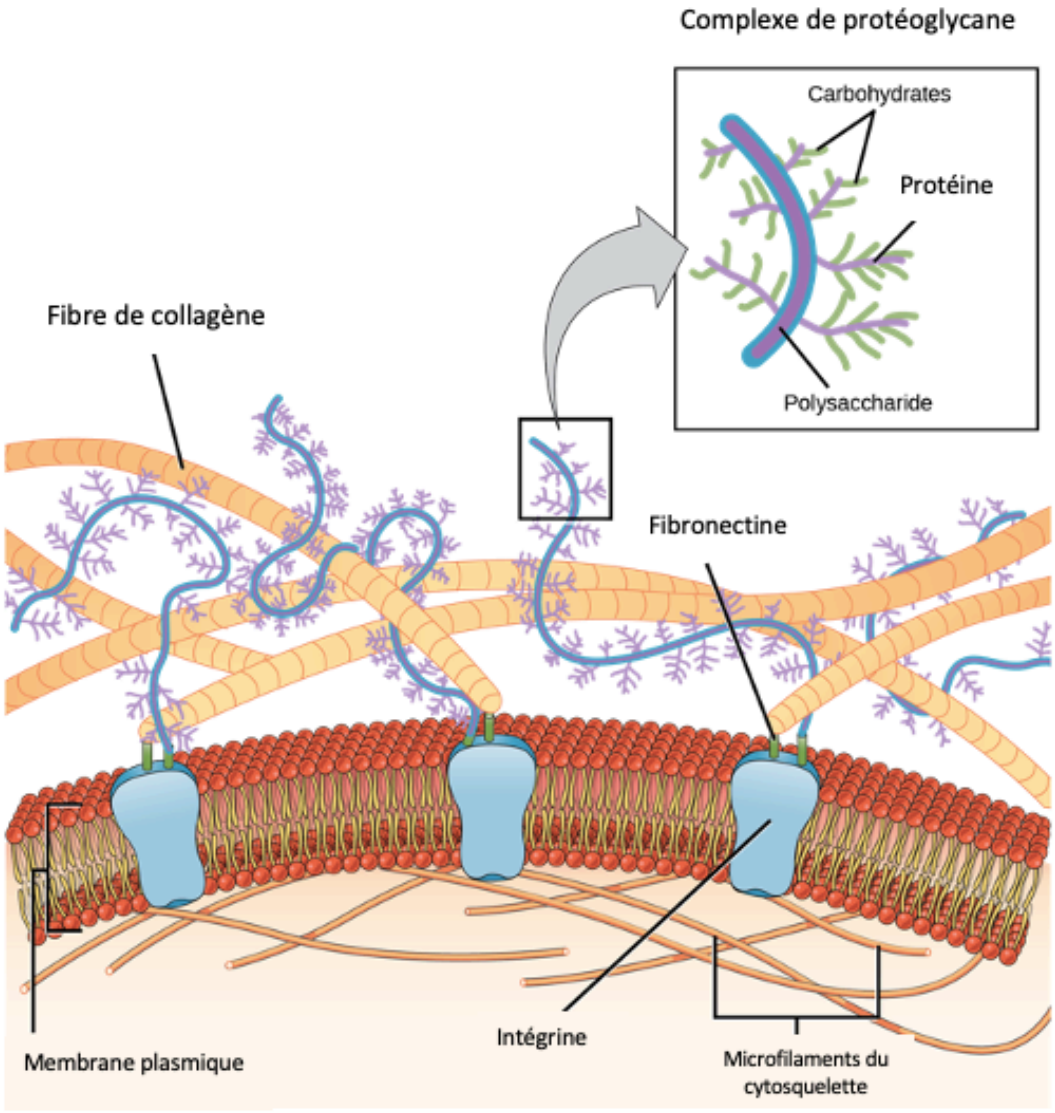


Figure 4.27 La matrice extracellulaire est constituée d'un réseau de protéines et d'hydrates de carbone.

Les cellules ont des récepteurs protéiques sur les surfaces extracellulaires de leurs membranes plasiques. Lorsqu'une molécule à l'intérieur de la matrice se lie au récepteur, elle modifie la structure moléculaire du récepteur. Le récepteur, à son tour, modifie la conformation des microfilaments juste à l'intérieur de la membrane plasmique. Ces changements conformationnels déclenchent des signaux chimiques à l'intérieur de la cellule qui atteignent le noyau et activent ou « désactivent » la transcription de sections d'ADN spécifiques, ce qui affecte la production de protéines associées, modifiant ainsi les activités au sein de la cellule.

La coagulation sanguine est un exemple du rôle de la matrice extracellulaire dans la communication cellulaire. Lorsque les cellules qui bordent un vaisseau sanguin sont endommagées, elles affichent un récepteur protéique, que nous appelons facteur tissulaire. Lorsque le facteur tissulaire se lie à un autre facteur de la

matrice extracellulaire, il amène les plaquettes à adhérer à la paroi du vaisseau sanguin endommagé, stimule la contraction des cellules musculaires lisses adjacentes dans le vaisseau sanguin (resserrant ainsi le vaisseau sanguin) et déclenche une série d'étapes qui stimulent les plaquettes à produire des facteurs de coagulation.

Jonctions intercellulaires

Les cellules peuvent également communiquer entre elles par contact direct ou par jonction intercellulaire. Il existe des différences dans la façon dont les cellules végétales et animales et les cellules fongiques communiquent. Les plasmodesmes sont des jonctions entre les cellules végétales, tandis que les contacts avec les cellules animales comprennent des jonctions serrées, des jonctions ouvertes (ou jonctions communicantes) et des desmosomes (et hémidesmosomes).

Plasmodesmes

En général, les longues étendues des membranes plasmatiques des cellules végétales voisines ne peuvent pas se toucher, car la paroi cellulaire qui entoure chaque cellule les sépare (figure 4.8). Comment une plante peut-elle transférer l'eau et d'autres éléments nutritifs du sol de ses racines, de ses tiges et de ses feuilles ? Ce transport utilise principalement les tissus vasculaires (xylème et phloème). Il existe également des modifications structurelles, que nous appelons **plasmodesmes** (singulier = plasmodesme). De nombreux canaux qui passent entre les parois cellulaires adjacentes des cellules végétales relient leur cytoplasme et permettent le transport des matières d'une cellule à l'autre, et donc dans toute la plante (Figure 4.28).

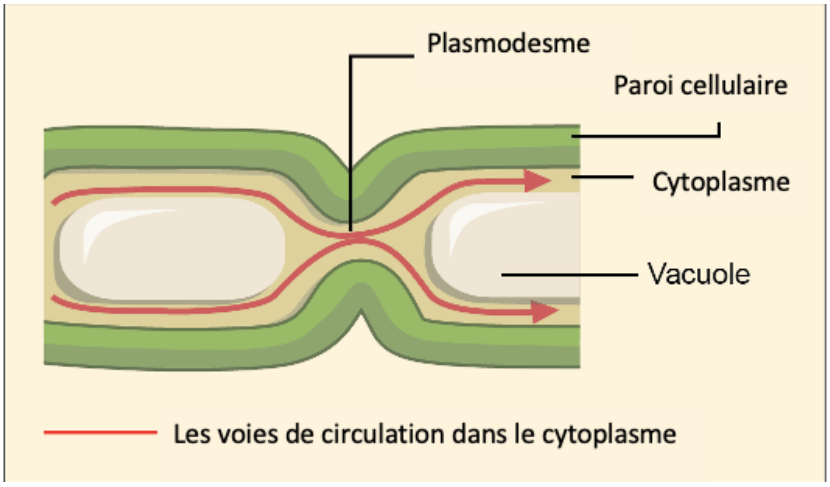


Figure 4.28 Un plasmodesme est un canal situé entre les parois cellulaires de deux cellules végétales adjacentes. Les plasmodesmes permettent aux matériaux de passer du cytoplasme d'une cellule végétale au cytoplasme d'une cellule adjacente.

Jonctions serrées

Une **jonction serrée** est un joint étanche entre deux cellules animales adjacentes (Figure 4.29). Les protéines (principalement deux protéines appelées claudines et occludines) maintiennent fermement les cellules l'une contre l'autre.

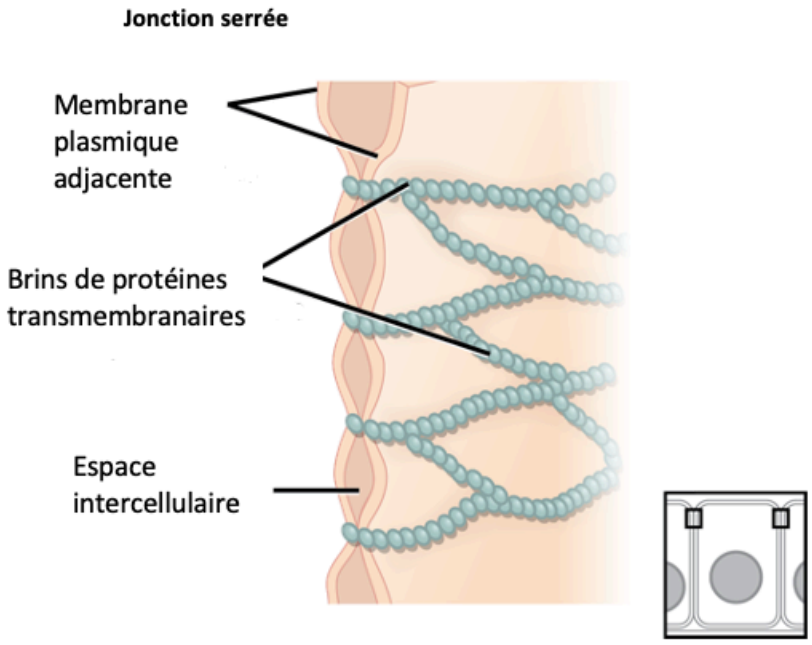


Figure 4.29 Les jonctions serrées forment des connexions étanches entre les cellules animales adjacentes. Les protéines créent l'adhérence des jonctions serrées. (crédit : modification du travail de Mariana Ruiz Villareal)

Cette adhérence étroite empêche les matériaux de fuir entre les cellules ; des jonctions serrées se trouvent généralement dans les tissus épithéliaux qui tapissent les organes internes et les cavités, et constituent la majeure partie de la peau. Par exemple, les jonctions serrées des cellules épithéliales qui tapissent votre vessie empêchent l'urine de s'écouler dans l'espace extracellulaire.

Desmosomes

Les **desmosomes** ne sont présents que dans les cellules animales, qui agissent comme des soudures entre les cellules épithéliales adjacentes (Figure 4.30). Les cadhérines, protéines courtes dans la membrane plasmique, se connectent à des filaments intermédiaires pour créer des desmosomes. Les cadhérines relient deux cellules adjacentes et maintiennent les cellules dans une formation semblable à une feuille dans les organes et les tissus qui s'étirent, comme la peau, le cœur et les muscles.

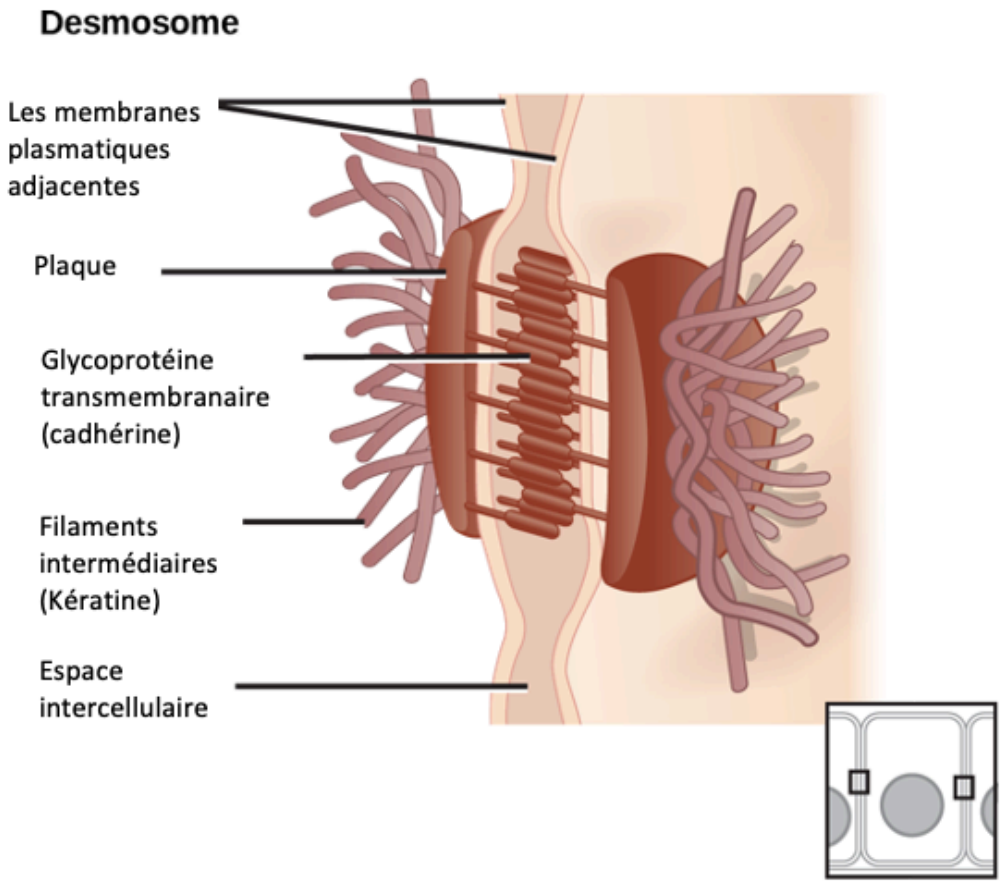


Figure 4.30 Un desmosome forme une soudure ponctuelle très forte entre les cellules. Il est créé par la liaison de cadhérines et de filaments intermédiaires. (crédit : modification du travail de Mariana Ruiz Villareal)

Jonction ouvertes (ou jonction communicantes)

Les jonctions ouvertes dans les cellules animales ressemblent à des plasmodesmes dans les cellules végétales du fait qu'elles sont des canaux entre les cellules adjacentes qui permettent le transport d'ions, de nutriments et d'autres substances qui permettent aux cellules de communiquer (Figure 4.31). Sur le plan structurel, cependant, les jonctions ouvertes et les plasmodesmes diffèrent.

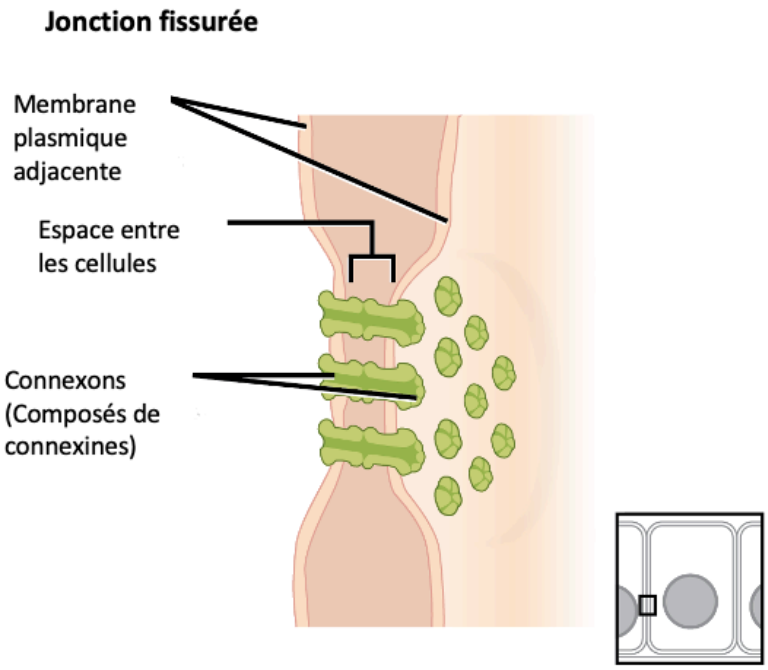


Figure 4.31 Une jonction ouverte est un pore tapissé de protéines qui permet à l'eau et aux petites molécules de passer entre des cellules animales adjacentes. (crédit : modification des travaux de Mariana Ruiz Villareal)

Des jonctions ouvertes se développent lorsqu'un ensemble de six protéines (connexines) dans la membrane plasmique s'organisent dans une configuration allongée semblable à un beignet – un connexon. Lorsque les pores du connexon (« trous de beignet ») dans les cellules animales adjacentes s'alignent, un canal se forme entre les deux cellules. Les jonctions ouvertes sont particulièrement importantes dans le muscle cardiaque. Le signal électrique pour que le muscle se contracte passe efficacement par les connexons, ce qui permet aux cellules du muscle cardiaque de se contracter en tandem.

TERMES CLÉS

appareil de Golgi

organite eucaryote composé d'une série de membranes empilées qui trient, étiquettent et conditionnent les lipides et les protéines en vue de leur distribution

cellule eucaryote

cellule comportant un noyau membranaire et plusieurs autres compartiments ou sacs membranaires

centrosome

région des cellules animales composée de deux centrioles qui sert de centre d'organisation des microtubules

chlorophylle

pigment vert qui capte l'énergie lumineuse à l'origine des réactions lumineuses de la photosynthèse

chloroplaste

organite de la cellule végétale qui réalise la photosynthèse

chromatine

complexe protéine-ADN dont les chromosomes sont constitués

chromosome

structure du noyau comprenant la chromatine qui contient l'ADN, le matériel héréditaire

cilium

(pluriel = cils) structure courte, ressemblant à un cheveu, qui s'étend en grand nombre à partir de la membrane plasmique et qui sert à déplacer une cellule entière ou à déplacer des substances le long de la surface extérieure de la cellule

cytoplasme

région entière située entre la membrane plasmique et l'enveloppe nucléaire, composée d'organites suspendus dans le cytosol gélifié, du cytosquelette et de diverses substances chimiques

cytosquelette

réseau de fibres protéiques qui, collectivement, maintient la forme de la cellule, fixe certains organites dans des positions spécifiques, permet au cytoplasme et aux vésicules de se déplacer à l'intérieur de la cellule et permet aux organismes unicellulaires de se déplacer de manière indépendante

cytosol

matière gélatineuse du cytoplasme dans laquelle les structures cellulaires sont suspendues

desmosome

type de jonction d'ancrage entre des cellules épithéliales adjacentes, qui agit un peu comme du velcro

(or rivet) de façon à bien retenir les cellules ensemble ; ils se forment lorsque les cadhérines de la membrane plasmique s'attachent aux filaments intermédiaires

enveloppe nucléaire

structure à double membrane qui constitue la partie la plus externe du noyau

filament intermédiaire

composant du cytosquelette, composé de plusieurs brins fibreux entrelacés de protéines, qui supporte la tension, soutient les jonctions cellule-cellule et ancre les cellules aux structures extracellulaires

flagelle

(pluriel = flagelle) longue structure en forme de poil qui s'étend de la membrane plasmique et fait bouger la cellule ; les structures des flagelle procaryotes et des flagelles eucaryotes sont très différentes

jonction ouverte ou communicante

canal entre deux cellules animales adjacentes qui permet aux ions, aux nutriments et aux substances de faible poids moléculaire de passer entre les cellules, ce qui permet à ces dernières de communiquer

jonction serrée ou jonction étanche

réseau protéique qui crée un joint étanche entre deux cellules épithéliales animales adjacentes ; le réseau forme une ceinture autour des cellules, empêchant le contenu extérieur (de l'intestin par exemple) de passer à l'intérieur du tissue

lysosome

organite d'une cellule animale qui fonctionne comme le composant digestif de la cellule ; il décompose les protéines, les polysaccharides, les lipides, les acides nucléiques et même les organites usés

matrice extracellulaire

matériau sécrété par les cellules animales ou fongiques qui assure la protection mécanique et l'ancrage des cellules dans le tissu

membrane plasmique

bicouche phospholipidique contenant des protéines incorporées (intégrales) ou attachées (périphériques), qui sépare le contenu interne de la cellule de son environnement

microfilament (d'actine)

élément le plus étroit du cytosquelette ; il assure la rigidité et la forme de la cellule et permet les mouvements cellulaires

microscope

instrument permettant de grossir un objet

microscope électronique

instrument qui grossit un objet à l'aide d'un faisceau d'électrons qui passe et se courbe à travers un système de lentilles pour visualiser un spécimen

microscope optique

instrument qui grossit un objet à l'aide d'un faisceau de lumière visible qui passe et se courbe à travers un système de lentilles pour visualiser un spécimen

microtubule

élément le plus large du cytosquelette ; il aide la cellule à résister à la compression, fournit une voie le long de laquelle les vésicules se déplacent dans la cellule, tire les chromosomes répliqués vers les extrémités opposées d'une cellule en division et constitue l'élément structurel des centrioles, des flagelles et des cils

mitochondrie

(singulier = mitochondrie) organites cellulaires responsables de la respiration cellulaire, ce qui permet de produire de l'ATP, la principale molécule énergétique de la cellule

noyau

organite cellulaire qui abrite l'ADN de la cellule et dirige la synthèse des ribosomes et des protéines

nucléoïde

région centrale d'une cellule procaryote où se trouve le chromosome

nucléole

corps sombre à l'intérieur du noyau, responsable de l'assemblage des sous-unités du ribosome

nucléoplasme

fluide semi-solide à l'intérieur du noyau qui contient la chromatine et le nucléole

organite

compartiment ou sac à l'intérieur d'une cellule

paroi cellulaire

enveloppe cellulaire rigide composée de diverses molécules qui protège la cellule, fournit un support structurel et donne une forme à la cellule

peroxysome

petit organite rond qui contient du peroxyde d'hydrogène, oxyde les acides gras et les acides aminés et détoxifie de nombreux poisons

plasmodesme

(pluriel = plasmodesme) canal qui passe entre les parois cellulaires de cellules végétales adjacentes, relie leur cytoplasme et permet le transport de matériaux d'une cellule à l'autre

procaryote

organisme unicellulaire dépourvu de noyau ou de tout autre organite membranaire

réticulum endoplasmique (RE)

série de structures membranaires interconnectées au sein des cellules eucaryotes qui modifient collectivement les protéines et synthétisent les lipides

réticulum endoplasmique lisse (SER)

région du réticulum endoplasmique qui présente peu ou pas de ribosomes sur sa surface cytoplasmique et qui synthétise les glucides, les lipides et les hormones stéroïdes, détoxifie certaines substances chimiques (comme les pesticides, les médicaments et les polluants environnementaux) et stocke les ions calcium

réticulum endoplasmique rugueux (RER)

région du réticulum endoplasmique parsemée de ribosomes et chargée de la modification des protéines et de la synthèse des phospholipides

ribosome

structure cellulaire qui effectue la synthèse des protéines

système endomembranaire

groupe d'organites et de membranes dans les cellules eucaryotes qui travaillent ensemble pour modifier, emballer et transporter les lipides et les protéines

théorie cellulaire

voir théorie cellulaire unifiée

théorie cellulaire unifiée

concept biologique selon lequel tous les organismes sont constitués d'une ou de plusieurs cellules ; la cellule est l'unité de base de la vie ; et de nouvelles cellules naissent à partir de cellules existantes

vacuole

sac membranaire, un peu plus grand qu'une vésicule, qui joue un rôle dans le stockage et le transport cellulaires

vacuole centrale

grand organite de la cellule végétale qui régule le compartiment de stockage de la cellule, retient l'eau et joue un rôle important dans la croissance cellulaire en tant que site de dégradation des macromolécules

vésicule

petit sac membranaire qui joue un rôle dans le stockage et le transport cellulaires ; sa membrane est capable de fusionner avec la membrane plasmique et les membranes du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

4.1 L'étude des cellules

Une cellule est la plus petite unité de vie. La majorité des cellules sont si petites que nous ne pouvons pas les voir à l'œil nu. C'est pourquoi les scientifiques utilisent des microscopes pour étudier les cellules Les microscopes électroniques offrent un grossissement plus élevé, une résolution plus élevée et plus de détails que les microscopes optiques. La théorie de la cellule stipule que tous les organismes vivants sont constitués d'une ou plusieurs cellules, que la cellule est l'unité de base de la vie et que de nouvelles cellules ne peuvent naître qu'à partir de cellules existantes.

4.2 Cellules procaryotes

Les procaryotes sont des organismes unicellulaires appartenant aux domaines des bactéries et des archées. Tous les procaryotes possèdent une membrane plasmique, un cytoplasme, des ribosomes et de l'ADN qui n'est pas lié à la membrane. La plupart ont des parois cellulaires en peptidoglycane et beaucoup ont des capsules en polysaccharide. Le diamètre des cellules procaryotes varie de 0,1 à 5,0 μm.

Au fur et à mesure que la taille d'une cellule augmente, son rapport surface/volume diminue. Si la cellule devient trop grande, la surface de la membrane plasmique ne sera pas suffisante pour supporter le taux de diffusion nécessaire, due à l'augmentation du volume.

4.3 Cellules eucaryotes

Comme la cellule procaryote, la cellule eucaryote possède une membrane plasmique, un cytoplasme et des ribosomes. Cependant, la cellule eucaryote est généralement plus grande que la cellule procaryote, possède un véritable noyau (c'est-à-dire qu'une membrane entoure son ADN) et possède d'autres organites membranaires qui permettent de compartimenter les fonctions. La membrane plasmique est une bicouche de phospholipides entourée de protéines. Le nucléole du noyau est le site d'assemblage des ribosomes. Les ribosomes se trouvent soit dans le cytoplasme, soit attachés au réticulum endoplasmique. Ils effectuent la synthèse des protéines. Les mitochondries participent à la respiration cellulaire. Elles sont responsables de la majorité de l'ATP produit dans la cellule. Les peroxysomes hydrolysent les acides gras, les acides aminés et certaines toxines. Les vésicules et les vacuoles sont des compartiments de stockage et de transport. Dans les cellules végétales, les vacuoles participent également à la dégradation des macromolécules.

Les cellules animales possèdent également un centrosome et des lysosomes. Le centrosome est constitué de

deux corps perpendiculaires l'un à l'autre, les centrioles, et a un rôle inconnu dans la division cellulaire. Les lysosomes sont les organites digestifs des cellules animales.

Les cellules végétales et les cellules de type végétal possèdent chacune une paroi cellulaire, des chloroplastes et une vacuole centrale. La paroi cellulaire végétale, dont le principal composant est la cellulose, protège la cellule, lui fournit un support structurel et lui donne sa forme. La photosynthèse a lieu dans les chloroplastes. La vacuole centrale peut s'étendre sans avoir à produire davantage de cytoplasme.

4.4 Le système endomembranaire et les protéines

Le système endomembranaire comprend l'enveloppe nucléaire, les lysosomes, les vésicules, le RE et l'appareil de Golgi, ainsi que la membrane plasmique. Ces composants cellulaires travaillent ensemble pour modifier, emballer, étiqueter et transporter les protéines et les lipides qui forment les membranes.

Le RE rugueux modifie les protéines et synthétise les phospholipides dans les membranes cellulaires. Le RE lisse synthétise les glucides, les lipides et les hormones stéroïdes, participe à la détoxification des médicaments et des poisons et stocke les ions calcium. Le tri, l'étiquetage, l'emballage et la distribution des lipides et des protéines ont lieu dans l'appareil de Golgi. Le bourgeonnement du RE rugueux et des membranes de Golgi crée les lysosomes. Les lysosomes digèrent les macromolécules, recyclent les organites usés et détruisent les agents pathogènes.

4.5 Le cytosquelette

Le cytosquelette comporte trois types d'éléments protéiques différents. Il s'agit, du plus étroit au plus large, des microfilaments (filaments d'actine), des filaments intermédiaires et des microtubules. Les biologistes associent souvent les microfilaments à la myosine. Ils assurent la rigidité et la forme de la cellule et facilitent les mouvements cellulaires. Les filaments intermédiaires supportent la tension mécanique et ancrent le noyau et d'autres organites. Les microtubules aident la cellule à résister à la compression, servent de pistes aux protéines motrices qui transportent les vésicules dans la cellule et tirent sur les chromosomes répliqués, vers les extrémités opposées d'une cellule en division. Ils constituent également l'élément structurel des centrioles, des flagelles et des cils.

4.6 Connexions entre les cellules et activités cellulaires

Les cellules animales communiquent par l'intermédiaire de leurs matrices extracellulaires et sont reliées entre elles par des jonctions serrées, des desmosomes et des jonctions ouvertes. Les cellules végétales sont connectées et communiquent entre elles par l'intermédiaire des plasmodesmes.

Lorsque des récepteurs protéiques situés à la surface de la membrane plasmique d'une cellule animale se lient à une substance de la matrice extracellulaire, une chaîne de réactions s'enclenche et modifie les activités qui se

déroulent à l'intérieur de la cellule. Les plasmodesmes sont des canaux entre des cellules végétales adjacentes, tandis que les jonctions ouvertes sont des canaux entre des cellules animales adjacentes. Cependant, leurs structures sont très différentes. Une jonction serrée est un joint étanche entre deux cellules adjacentes, tandis qu'un desmosome agit un peu comme du velcro.

PARTIE V

CHAPITRE 5 LA STRUCTURE ET LA FONCTION DES MEMBRANES PLASMIQUES



Figure 5.1 Malgré son apparente agitation, la gare de Grand Central fonctionne avec un haut niveau d'organisation : Les personnes et les objets se déplacent d'un endroit à l'autre, ils traversent ou sont contenus dans certaines limites, et ils assurent un flux constant dans le cadre d'une activité plus vaste. Par analogie, les fonctions d'une membrane plasmique impliquent des mouvements à l'intérieur de la cellule et à travers les activités des frontières. (crédit : modification du travail de Randy Le'Moine)

Aperçu du chapitre

5.1 Composants et structure

5.2 Transport passif

5.3 Transport actif

5.4 Transport en vrac

La membrane plasmique, la membrane cellulaire, a de nombreuses fonctions, mais la plus fondamentale est de définir les frontières de la cellule et de maintenir une cellule fonctionnelle. La membrane plasmique

est sélectivement perméable. Cela signifie que la membrane permet à certains matériaux d'entrer ou de sortir librement de la cellule, tandis que d'autres matériaux ne peuvent pas se déplacer librement, mais nécessitent une structure spécialisée et parfois même des investissements énergétiques pour le franchissement.

5.1 COMPOSANTS ET STRUCTURE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Comprendre le modèle de mosaïque des fluides membranaires cellulaires
- Décrire les fonctions phospholipides, protéiques et glucidiques dans les membranes
- Discuter de la fluidité de la membrane

La membrane plasmique d'une cellule définit la cellule, décrit ses frontières et détermine la nature de son interaction avec son environnement (voir le Tableau 5.1 pour un résumé). Les cellules excluent certaines substances, en prennent d'autres et en excrètent encore d'autres, le tout en quantités contrôlées. La membrane plasmique doit être très souple pour permettre à certaines cellules, comme les globules rouges et les globules blancs, de changer de forme lorsqu'elles traversent des capillaires étroits. Ce sont les fonctions les plus évidentes de la membrane plasmique. De plus, la surface de la membrane plasmique porte des marqueurs qui permettent aux cellules de se reconnaître mutuellement, ce qui est essentiel à la formation des tissus et des organes au début du développement, et qui joue plus tard un rôle dans la distinction entre le « soi » et le « non-soi » de la réponse immunitaire.

Parmi les fonctions les plus sophistiquées de la membrane plasmique, on compte la capacité des récepteurs de protéines intégrales complexes à transmettre des signaux. Ces protéines agissent à la fois comme récepteurs d'entrée extracellulaires et comme activateurs de traitement intracellulaire. Ces récepteurs membranaires fournissent des sites de fixation extracellulaires pour des effecteurs comme les hormones et les facteurs de croissance, et ils activent les cascades de réponse intracellulaire lorsque leurs effecteurs sont liés. Parfois, les virus détournent des récepteurs (VIH, virus de l'immunodéficience humaine, en est un exemple) qui les utilisent pour entrer dans les cellules, et parfois, les gènes codant les récepteurs deviennent mutés, ce qui entraîne un dysfonctionnement du processus de transduction du signal avec des conséquences désastreuses.

Modèle de la mosaïque fluide

Les scientifiques ont identifié la membrane plasmique dans les années 1890 et ses composants chimiques en 1915. Les principaux composants qu'ils ont identifiés étaient les lipides et les protéines. En 1935, Hugh Davson et James Danielli proposent la structure de la membrane plasmique. Il s'agit du premier modèle que d'autres membres de la communauté scientifique ont largement accepté. Elle était fondée sur l'aspect « voie

ferrée » de la membrane plasmique dans les premières micrographies électroniques. Davson et Danielli ont émis l'hypothèse que la structure de la membrane plasmique ressemble à un sandwich. Ils ont fait l'analogie entre les protéines et le pain, et les lipides à la garniture. Dans les années 1950, les progrès de la microscopie, notamment la microscopie électronique à transmission (MET), ont permis aux chercheurs de voir que le noyau de la membrane plasmique était constitué d'une double couche plutôt que d'une seule couche. En 1972, S.J. Singer et Garth L. Nicolson ont proposé un nouveau modèle qui fournit des observations microscopiques et explique mieux la fonction de la membrane plasmique.

L'explication, le **modèle de la mosaïque fluide**, a quelque peu évolué au fil du temps, mais elle tient compte encore mieux de la structure et de la fonction de la membrane plasmique telle que nous la comprenons maintenant. Le modèle de la mosaïque fluide décrit la structure de la membrane plasmique comme une mosaïque de composants — y compris les phospholipides, le cholestérol, les protéines et les hydrates de carbone — qui confèrent à la membrane un caractère fluide. Les membranes du plasma varient de 5 à 10 nm d'épaisseur. À titre de comparaison, les globules rouges humains, visibles par microscopie optique, mesurent environ 8 μm de largeur, soit environ 1 000 fois plus larges qu'une membrane plasmique. La membrane ressemble un peu à un sandwich (Figure 5.2).

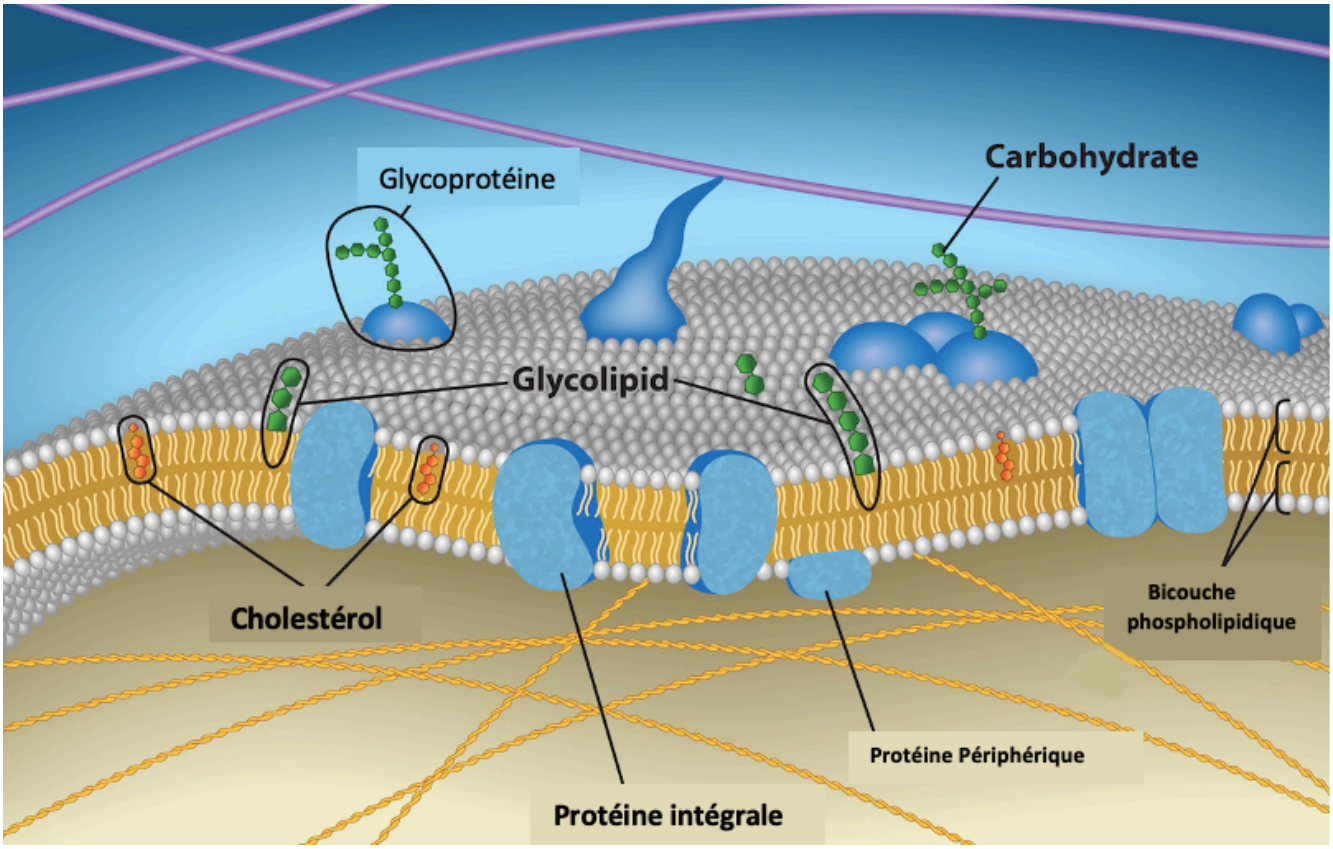


Figure 5.2 Le modèle de mosaïque fluide de la membrane plasmique décrit la membrane plasmique comme une combinaison fluide de phospholipides, de cholestérol et de protéines. Les glucides attachés aux lipides (glycolipides) et aux protéines (glycoprotéines) s'étendent depuis la surface de la membrane tournée vers l'extérieur. (crédit : Rao, A., Ryan, K., Fletcher, S., Hawkins, A. et Tag, A. Département de biologie, Texas A&M University)

Les principaux composants d'une membrane plasmique sont les lipides (phospholipides et cholestérol), les protéines et les glucides attachés à certains lipides et protéines. Un phospholipide est une molécule constituée de glycérol, de deux acides gras et d'un groupe de tête lié au phosphate. Le cholestérol, un autre lipide composé de quatre cycles de carbone fondu, est situé le long des phospholipides au cœur de la membrane. Les proportions de protéines, de lipides et de glucides dans la membrane plasmique varient selon le type de cellule, mais pour une cellule humaine typique, les protéines représentent environ 50 % de la composition en masse, les lipides (de tous les types) représentent environ 40 % et les glucides représentent les 10 % restants. Cependant, la concentration en protéines et en lipides varie selon les membranes cellulaires. Par exemple, la myéline, une excroissance de la membrane des cellules spécialisées qui isole les axones des nerfs périphériques, ne contient que 18 % de protéines et 76 % de lipides. La membrane interne mitochondriale contient 76 % de protéines et seulement 24 % de lipides. La membrane plasmique des globules rouges humains est constituée de 30 % de lipides. Les glucides ne sont présents que sur la surface extérieure de la membrane plasmique et sont attachés aux protéines, formant des **glycoprotéines** ou s'ils sont attachés aux lipides, formant des **glycolipides**.

Phospholipides

Le tissu principal de la membrane comprend des molécules amphiphiles phospholipides. Les zones **hydrophiles** ou « aimantes d'eau » de ces molécules (qui ressemblent à une collection de boules dans l'interprétation du modèle par un artiste) (Figure 5.2) sont en contact avec le fluide aqueux à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. Les molécules **hydrophobes**, ou qui détestent l'eau, ont tendance à être non polaires. Ils interagissent avec d'autres molécules non polaires lors de réactions chimiques, mais n'interagissent généralement pas avec les molécules polaires. Lorsqu'elles sont placées dans l'eau, les molécules hydrophobes ont tendance à former une boule ou une grappe. Les régions hydrophiles des phospholipides forment des liaisons hydrogène avec l'eau et d'autres molécules polaires à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule. Ainsi, les surfaces de la membrane qui font face à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule sont hydrophiles. En revanche, l'intérieur de la membrane cellulaire est hydrophobe et n'interagit pas avec l'eau. Par conséquent, les phospholipides forment une excellente membrane cellulaire à deux couches qui sépare le fluide à l'intérieur de la cellule du fluide à l'extérieur de la cellule.

Une molécule phospholipidique (Figure 5.3) est constituée d'un squelette de glycérol à trois carbones avec deux molécules d'acides gras fixées aux carbones 1 et 2, et d'un groupe contenant du phosphate attaché au troisième carbone. Cette disposition donne à la molécule globale une zone de tête (le groupe contenant du phosphate), qui a un caractère polaire ou une charge négative, et une zone de queue (les acides gras), qui n'a aucune charge. La tête peut former des liaisons hydrogène, mais la queue ne peut pas. Les scientifiques appellent une molécule ayant une zone chargée positivement ou négativement et une zone non chargée, ou non polaire, **amphiphile** ou « à double amour ».

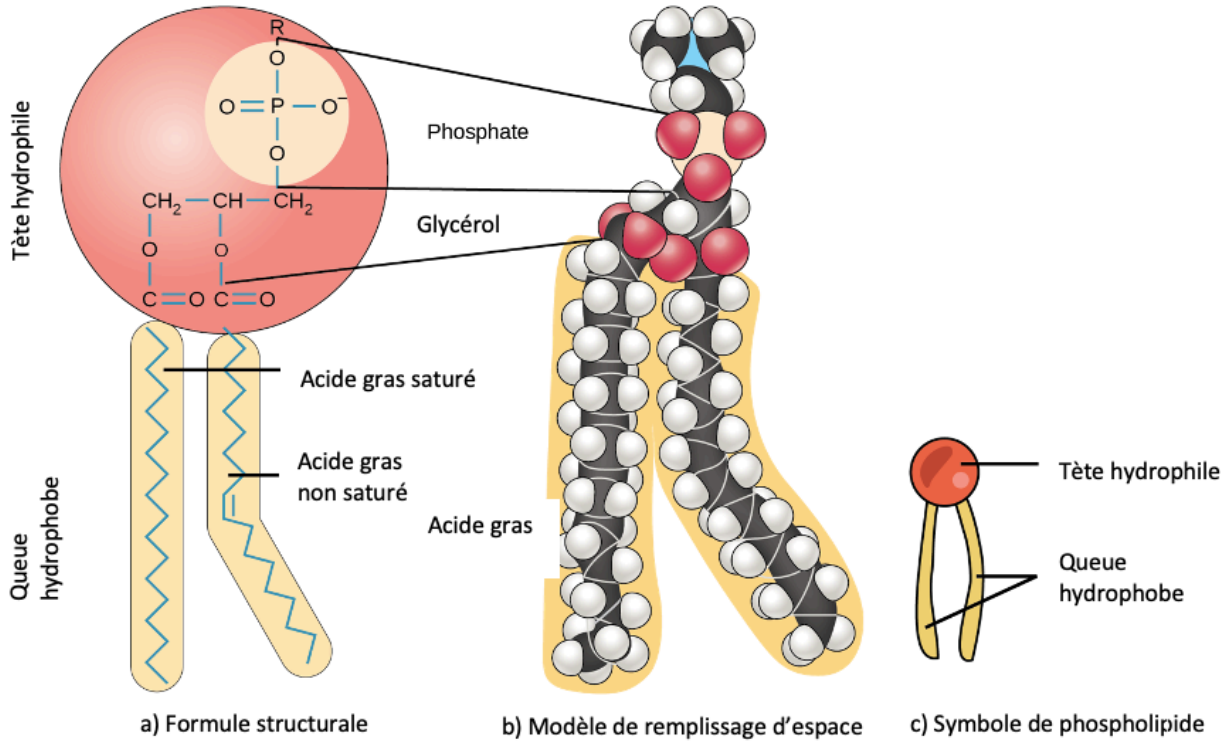


Figure 5. 3 Une tête hydrophile et deux queues hydrophobes constituent cette molécule de phospholipide. Le groupe de tête hydrophile consiste en un groupe contenant du phosphate attaché à une molécule de glycérol. Les queues hydrophobes, contenant chacune un acide gras saturé ou insaturé, sont de longues chaînes hydrocarbonées.

Cette caractéristique est essentielle à la structure de la membrane plasmique parce que, dans l'eau, les phospholipides s'organisent avec leurs queues hydrophobes face à face et leurs têtes hydrophiles tournées vers l'extérieur. De cette façon, ils forment une bicouche lipidique — une barrière phospholipidique double couche qui sépare l'eau et les autres matières d'un côté de l'eau et d'autres matériaux de l'autre côté. Les phospholipides chauffés dans une solution aqueuse forment habituellement spontanément de petites sphères ou gouttelettes (micelles ou liposomes), leurs têtes hydrophiles formant l'extérieur et leur queue hydrophobe à l'intérieur (Figure 5.4).

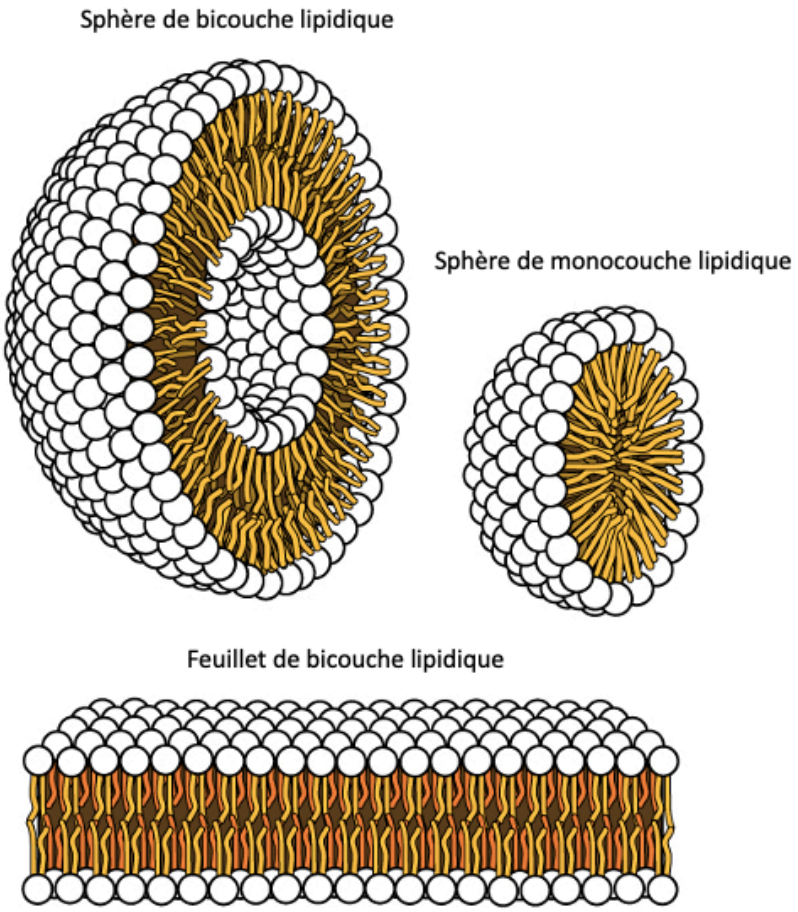


Figure 5.4 Dans une solution aqueuse, les phospholipides se disposent généralement avec leurs têtes polaires tournées vers l'extérieur et leurs queues hydrophobes tournées vers l'intérieur. (crédit : modification des travaux de Mariana Ruiz Villareal)

Protéines

Les protéines constituent le deuxième composant majeur des membranes plasmiques. Les **protéines intégrales**, ou intégrines, comme leur nom l'indique, s'intègrent complètement dans la structure membranaire, et leurs régions hydrophobes couvrant la membrane interagissent avec la région hydrophobe des bicouches phospholipides (Figure 5.2). Les protéines membranaires intégrales à passage unique ont habituellement un segment transmembranaire hydrophobe composé de 20 à 25 acides aminés. Certaines ne couvrent qu'une partie de la membrane, s'associant à une seule couche, tandis que d'autres s'étendent d'un côté à l'autre et sont exposées de chaque côté. Jusqu'à 12 segments protéiques uniques comprennent des protéines complexes, qui sont largement pliées et incorporées dans la membrane (Figure 5.5). Ce type de protéine a une ou plusieurs zones hydrophiles et une ou plusieurs zones légèrement hydrophobes. Cette disposition des zones protéiques oriente la protéine le long des phospholipides, la zone hydrophobe de la protéine étant adjacente

aux queues des phospholipides et la ou les zones hydrophiles de la protéine dépassant de la membrane et en contact avec le cytosol ou le liquide extracellulaire.

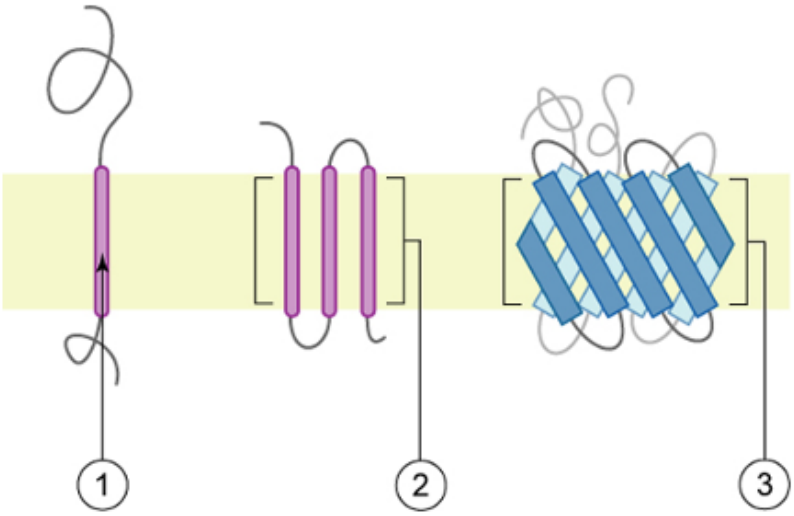


Figure 5.5 Les protéines de la membrane intégrale peuvent avoir une ou plusieurs hélices alpha qui traversent la membrane (exemples 1 et 2), ou des feuillets plissé bêta qui traversent la membrane (exemple 3). (crédit : « Foobar »/Wikimedia Commons)

Les **protéines périphériques** se trouvent sur les surfaces extérieures et intérieures des membranes, fixées soit aux protéines intégrales, soit aux phospholipides. Les protéines périphériques, ainsi que les protéines intégrales, peuvent servir d'enzymes, d'attaches structurales pour les fibres du cytosquelette ou de sites de reconnaissance de la cellule. Les scientifiques appellent parfois ces protéines « spécifiques aux cellules ». L'organisme reconnaît ses propres protéines et attaque les protéines étrangères associées aux pathogènes invasifs.

Glucides

Les glucides sont le troisième composant principal de la membrane plasmique. Ils se trouvent toujours sur la surface extérieure des cellules et sont liés soit aux protéines (formant des glycoprotéines), soit aux lipides (formant des glycolipides) (Figure 5.2). Ces chaînes glucidiques peuvent être constituées de 2 à 60 unités de monosaccharide et peuvent être droites ou ramifiées. Avec les protéines périphériques, les glucides forment des sites spécialisés à la surface cellulaire qui permettent aux cellules de se reconnaître mutuellement. Ces sites ont des modèles uniques qui permettent la reconnaissance cellulaire, tout comme les traits faciaux propres à chaque personne permettent aux individus de la reconnaître. Cette fonction de reconnaissance est très importante pour les cellules, car elle permet au système immunitaire de faire la distinction entre les cellules corporelles (« soi ») et les cellules ou tissus étrangers (« non-soi »). Des types similaires de glycoprotéines et de glycolipides

se trouvent à la surface des virus et peuvent changer fréquemment, ce qui empêche les cellules immunitaires de les reconnaître et de les attaquer.

Nous désignons collectivement ces glucides sur la surface extérieure de la cellule — les composants glucidiques des glycoprotéines et des glycolipides — sous le nom de glycocalyx (ce qui signifie « enrobage de sucre »). Le glycocalyx est très hydrophile et attire de grandes quantités d'eau à la surface de la cellule. Cela contribue à l'interaction de la cellule avec son environnement aqueux et à la capacité de la cellule à obtenir des substances dissoutes dans l'eau. Comme nous l'avons mentionné plus haut, le glycocalyx est également important pour l'identification cellulaire, l'autodétermination ou la non-autodétermination et le développement embryonnaire, et il est utilisé dans les attachements de cellules à cellules pour former des tissus.

Fluidité membranaire

La caractéristique de la mosaïque de la membrane aide à illustrer sa nature. Les protéines et les lipides intégraux existent dans la membrane sous forme de molécules séparées mais faiblement attachées. Ceux-ci ressemblent aux carreaux multicolores distincts d'une mosaïque, et ils flottent, se déplaçant quelque peu les uns par rapport aux autres. Cependant, la membrane n'est pas comme un ballon qui peut se dilater et se contracter ; elle est plutôt rigide et peut éclater si elle est pénétrée ou si une cellule reçoit trop d'eau. Cependant, en raison de sa nature mosaïque, une aiguille très fine peut facilement pénétrer une membrane plasmique sans provoquer son éclatement, et la membrane se referme lorsque l'on extrait l'aiguille.

Les caractéristiques de la mosaïque de la membrane expliquent une partie, mais pas la totalité de sa fluidité. Il y a deux autres facteurs qui aident à maintenir cette caractéristique de fluide. L'un des facteurs est la nature des phospholipides eux-mêmes. Sous leur forme saturée, les acides gras contenus dans les queues phospholipides sont saturés d'atomes d'hydrogène liés. Il n'y a pas de doubles liaisons entre les atomes de carbone adjacents. Il en résulte des queues relativement droites. En revanche, les acides gras insaturés ne contiennent pas un nombre maximal d'atomes d'hydrogène, mais ils contiennent des doubles liaisons entre les atomes de carbone adjacents. Une double liaison entraîne une courbure de la chaîne de carbone d'environ 30 degrés (Figure 5.3).

Ainsi, si des températures décroissantes compriment les acides gras saturés avec leur queue droite, ils se pressent les uns sur les autres, formant une membrane dense et assez rigide. Si les acides gras insaturés sont comprimés, les « plis » dans leur queue écartent les molécules phospholipides adjacentes, ce qui maintient un certain espace entre les molécules phospholipides. Cette « marge de manœuvre » aide à maintenir la fluidité de la membrane à des températures auxquelles les membranes contenant des résidus d'acides gras saturés dans leurs phospholipides « gèlent » ou se solidifient. La fluidité relative de la membrane est particulièrement importante dans un environnement froid. Un environnement froid comprime habituellement les membranes composées en grande partie d'acides gras saturés, ce qui les rend moins fluides et plus susceptibles de se rompre. De nombreux organismes (les poissons en sont un exemple) sont capables de s'adapter aux environnements froids en modifiant la proportion d'acides gras insaturés dans leurs membranes en réponse à une température plus basse.

Les animaux ont un composant membranaire supplémentaire qui aide à maintenir la fluidité. Le cholestérol, qui se trouve à côté des phospholipides dans la membrane, a tendance à atténuer les effets de la température sur la membrane. Ainsi, ce lipide fonctionne comme un tampon, empêchant les températures plus basses d'inhiber la fluidité et empêchant les températures accrues d'augmenter trop la fluidité. Ainsi, le cholestérol étend, dans les deux sens, la plage de température dans laquelle la membrane est convenablement fluide et, par conséquent, fonctionnelle. Le cholestérol remplit également d'autres fonctions, comme l'organisation de grappes de protéines transmembranaires en radeaux lipidiques.

Tableau 5.1 Composantes et fonctions de la membrane cellulaire

Composante	**Localisation**
Phospholipide	Endroit centrale de la membrane
Cholestérol	Attaché entre phospholipides et entre les deux couches phospholipidiques
Protéines intégrales	Intégré dans les couches phospholipidique; ne doit pas pénétré les deux couches
Protéines périphériques	Sur la surface interne ou externe de la bicouche phospholipidique; n'est pas intégré dans les phospholipides
Glucides (composantes des glycoprotéines et glycolipides)	Généralement attaché à des protéines sur la surface externe de la membrane phospholipidique

5.2 TRANSPORT PASSIF

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer pourquoi et comment le transport passif se produit
- Comprendre les processus d'osmose et de diffusion
- Définir la tonicité et sa pertinence pour le transport passif

Les membranes plasmiques doivent permettre à certaines substances d'entrer et de sortir d'une cellule, et empêcher certaines matières nocives d'entrer et certaines matières essentielles de sortir. En d'autres termes, les membranes plasmiques sont **sélectivement perméables**— elles laissent passer certaines substances, mais pas d'autres. Si elles perdaient cette sélectivité, la cellule ne pourrait plus se soutenir et elle serait détruite. Certaines cellules ont besoin de plus grandes quantités de substances spécifiques. Elles doivent avoir un moyen d'obtenir ces matériaux à partir de fluides extracellulaires. Cela peut se produire passivement, car certains matériaux se déplacent d'avant en arrière, ou la cellule peut avoir des mécanismes spéciaux qui facilitent le transport. Certains matériaux sont si importants pour une cellule qu'elle consacre une partie de son énergie, à hydrolyser l'adénosine triphosphate (ATP), pour obtenir ces matériaux. Les globules rouges utilisent une partie de leur énergie pour faire exactement cela. La plupart des cellules dépensent la majeure partie de leur énergie pour maintenir un déséquilibre des ions sodium et potassium entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule, ainsi que pour la synthèse des protéines.

Les formes les plus directes de transport membranaire sont passives. Le **transport passif** est un phénomène naturel qui n'exige pas que la cellule exerce son énergie pour accomplir le mouvement. Dans le cas du transport passif, les substances passent d'une zone de concentration plus élevée à une zone de concentration plus faible. Un espace physique dans lequel il y a une plage de concentrations de substance unique a un **gradient de concentration**.

Perméabilité sélective

Les membranes plasmiques sont asymétriques : l'intérieur de la membrane n'est pas identique à son extérieur. Il existe une différence considérable entre la gamme de phospholipides et de protéines entre les deux folioles qui forment une membrane. À l'intérieur de la membrane, certaines protéines servent à ancrer la membrane aux fibres du cytosquelette. Il y a des protéines périphériques à l'extérieur de la membrane qui se lient aux éléments

de la matrice extracellulaire. Les glucides, attachés aux lipides ou aux protéines, se trouvent également sur la surface extérieure de la membrane plasmique. Ces complexes d'hydrates de carbone aident la cellule à se lier aux substances requises dans le liquide extracellulaire. Cela ajoute considérablement à la nature sélective de la membrane plasmique (Figure 5.7).

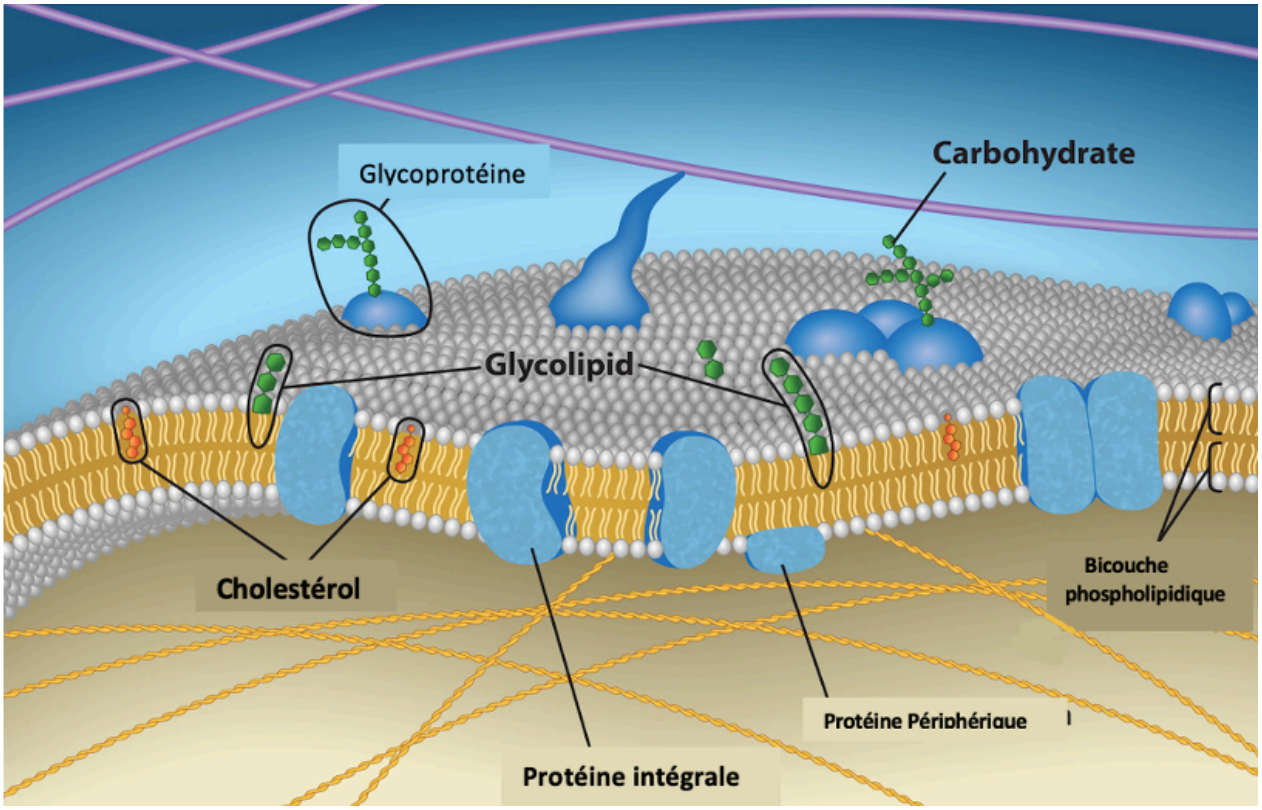


Figure 5.7 La surface extérieure de la membrane plasmique n'est pas identique à sa surface intérieure. (crédit : Rao, A., Ryan, K., Fletcher, S., Hawkins, A. et Tag, A. Département de biologie, Texas A&M University)

Rappelons que les membranes plasmiques sont amphiphiles : Ils ont des zones hydrophiles et hydrophobes. Cette caractéristique aide à déplacer certains matériaux à travers la membrane et entrave le mouvement des autres. Les matières non polaires et liposolubles de faible poids moléculaire peuvent facilement glisser à travers le noyau lipidique hydrophobe de la membrane. Des substances comme les vitamines liposolubles A, D, E et K passent facilement à travers les membranes plasmiques du tube digestif et d'autres tissus. Les médicaments liposolubles et les hormones pénètrent facilement dans les cellules et se transportent facilement dans les tissus et les organes de l'organisme. Les molécules d'oxygène et de dioxyde de carbone n'ont aucune charge et passent à travers les membranes par simple diffusion.

Les substances polaires posent des problèmes pour la membrane. Bien que certaines molécules polaires se connectent facilement à l'extérieur de la cellule, elles ne peuvent pas facilement traverser le noyau lipidique de la membrane plasmique. De plus, bien que les petits ions puissent facilement glisser à travers les espaces de

la mosaïque de la membrane, leur charge les empêche de le faire. Les ions comme le sodium, le potassium, le calcium et le chlorure doivent avoir des moyens spéciaux de pénétrer les membranes plasmiques. Les sucres simples et les acides aminés ont également besoin de l'aide de diverses protéines transmembranaires (canaux) pour se transporter à travers les membranes plasmiques.

Diffusion

La **diffusion** est un processus passif de transport. Une seule substance passe d'une concentration élevée à une zone de faible concentration jusqu'à ce que la concentration soit égale dans un espace. Vous êtes familier(ère) avec la diffusion de substances dans l'air. Par exemple, pensez à quelqu'un qui ouvre une bouteille d'ammoniac dans une pièce remplie de gens. L'ammoniac gazeux est à sa concentration la plus élevée dans la bouteille. Sa concentration la plus faible se trouve aux bords de la pièce. La vapeur d'ammoniac se diffuse ou se répand loin de la bouteille, et graduellement, de plus en plus de gens sentiront l'ammoniac au fur et à mesure qu'il se répand. Les matériaux se déplacent dans le cytosol de la cellule par diffusion, et certains matériaux se déplacent à travers la membrane plasmique par diffusion (Figure 5.8). La diffusion ne dépense pas d'énergie. Au contraire, les gradients de concentration sont une forme d'énergie potentielle qui se dissipe au fur et à mesure que le gradient est éliminé.

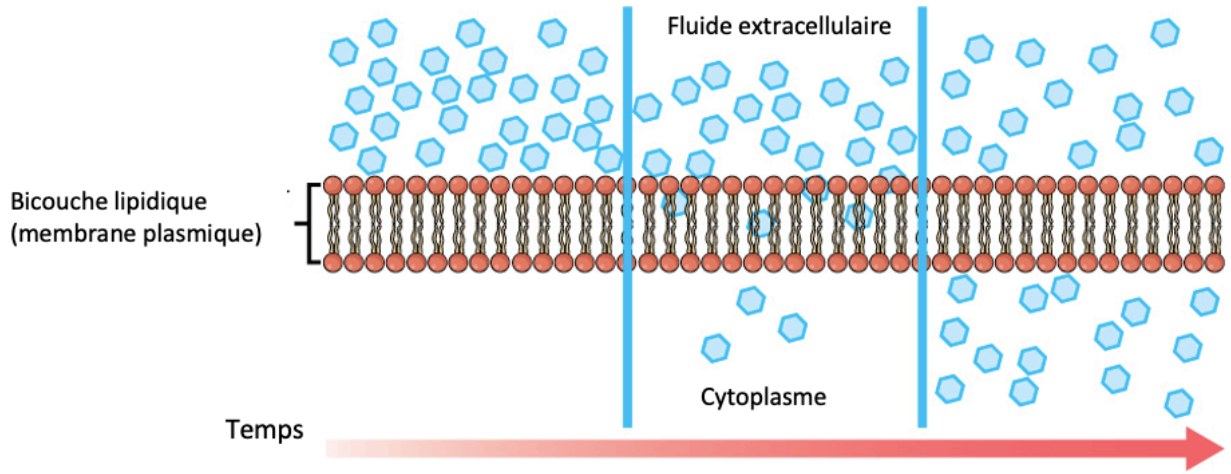


Figure 5.8 La diffusion à travers une membrane perméable fait passer une substance d'une zone de forte concentration (le liquide extracellulaire, dans ce cas) vers le bas de son gradient de concentration (dans le cytoplasme). (crédit : modification du travail de Mariana Ruiz Villareal)

Chaque substance distincte dans un milieu, comme le liquide extracellulaire, a son propre gradient de concentration, indépendant des gradients de concentration des autres matières. De plus, chaque substance se diffusera selon ce gradient. Au sein d'un système, il y aura différents taux de diffusion de diverses substances dans le milieu.

Facteurs qui influent sur la diffusion

Les molécules se déplacent constamment de façon aléatoire, à une vitesse qui dépend de leur masse, de leur environnement et de la quantité d'énergie thermique qu'elles possèdent, qui à son tour est fonction de la température. Ce mouvement tient compte de la diffusion des molécules à travers le milieu dans lequel elles se trouvent. Une substance se déplace dans n'importe quel espace à sa disposition jusqu'à ce qu'elle se répartit uniformément dans l'ensemble. Une fois qu'une substance s'est complètement diffusée dans un espace, éliminant son gradient de concentration, les molécules se déplacent toujours dans l'espace, mais il n'y aura pas de mouvement *net* du nombre de molécules d'une zone à l'autre. Nous appelons cette absence de gradient de concentration dans lequel la substance n'a pas de mouvement net l'équilibre dynamique. Bien que la diffusion se produira en présence d'un gradient de concentration d'une substance, plusieurs facteurs influent sur le taux de diffusion.

- Étendue du gradient de concentration : Plus la différence de concentration est grande, plus la diffusion est rapide. Plus la distribution de la matière se rapproche de l'équilibre, plus le taux de diffusion est lent.
- Masse des molécules en cours de diffusion : Les molécules plus lourdes se déplacent plus lentement ; par conséquent, elles se diffusent plus lentement. L'inverse est vrai pour les molécules plus légères.
- Température : Des températures plus élevées augmentent l'énergie et, par conséquent, le mouvement des molécules, ce qui augmente le taux de diffusion. Les températures plus basses diminuent l'énergie des molécules, diminuant ainsi le taux de diffusion.
- Densité du solvant : À mesure que la densité d'un solvant augmente, le taux de diffusion diminue. Les molécules ralentissent parce qu'elles ont plus de difficulté à traverser le milieu plus dense. Si le milieu est moins dense, la diffusion augmente. Comme les cellules utilisent principalement la diffusion pour déplacer les matériaux à l'intérieur du cytoplasme, toute augmentation de la densité du cytoplasme inhibera le mouvement des matériaux. Un exemple de ceci est une personne souffrant de déshydratation. À mesure que les cellules du corps perdent de l'eau, le taux de diffusion diminue dans le cytoplasme et les fonctions des cellules se détériorent. Les neurones ont tendance à être très sensibles à cet effet. La déshydratation entraîne souvent une perte de conscience et peut-être un coma en raison de la diminution du taux de diffusion dans les cellules.
- Solubilité : Comme nous l'avons discuté plus tôt, les matières non polaires ou liposolubles traversent les membranes plasmatiques plus facilement que les matériaux polaires, ce qui permet un taux de diffusion plus rapide.
- Surface et épaisseur de la membrane plasmique : L'augmentation de la surface augmente le taux de diffusion, tandis qu'une membrane plus épaisse le réduit.
- Distance parcourue : Plus la distance que doit parcourir une substance est grande, plus le taux de diffusion est lent. Cela impose une limite supérieure à la taille des cellules. Une grosse cellule sphérique mourra parce que les nutriments ou les déchets ne peuvent pas atteindre ou quitter le centre de la cellule, respectivement. Par conséquent, les cellules doivent être de petite taille, comme dans le cas de nombreux

procaryotes, ou être aplaties, comme c'est le cas pour de nombreux eucaryotes unicellulaires.

Une variation de la diffusion est le processus de filtration. Lors de la filtration, le matériau se déplace selon son gradient de concentration à travers une membrane. Parfois, la pression augmente le taux de diffusion, ce qui fait que les substances filtrent plus rapidement. Cela se produit dans le rein, où la pression artérielle force de grandes quantités d'eau et de substances **dissoutes associées, ou solutés**, à sortir du sang et à pénétrer dans les tubules rénaux. Dans ce cas, le taux de diffusion dépend presque totalement de la pression. L'un des effets de l'hypertension artérielle est l'apparition de protéines dans l'urine, qui « passe » à une pression anormalement élevée.

Facilitation du transport

Lors d'un **transport facilité** ou d'une diffusion facilitée, les matières se diffusent à travers la membrane plasmique à l'aide de protéines membranaires. Il existe un gradient de concentration qui permettrait à ces matériaux de se diffuser dans la cellule sans dépenser d'énergie cellulaire. Cependant, ces matériaux sont des ions de molécules polaires que les parties hydrophobes de la membrane cellulaire repoussent. Les protéines de transport facilitées protègent ces matériaux de la force répulsive de la membrane, ce qui leur permet de se diffuser dans la cellule.

La matière transportée se fixe d'abord aux récepteurs de protéines ou de glycoprotéines sur la surface extérieure de la membrane plasmique. Cela permet de retirer la matière du liquide extracellulaire dont la cellule a besoin. Les substances passent ensuite à des protéines intégrales spécifiques qui facilitent leur passage. Certaines de ces protéines intégrales sont des collections de feuilles bêta plissées qui forment un pore ou un canal à travers la bicouche phospholipidique. D'autres sont des protéines porteuses qui se lient à la substance et facilitent sa diffusion à travers la membrane.

Protéines-canal

Les protéines intégrales impliquées dans le transport facilité sont des **protéines de transport**, et elles fonctionnent comme des canaux pour le matériau ou les porteurs. Dans les deux cas, il s'agit de protéines transmembranaires. Les canaux sont propres à la substance transportée. Les **protéines-canal** ont des domaines hydrophiles exposés aux fluides intracellulaires et extracellulaires. De plus, ils ont un canal hydrophile à travers leur noyau qui fournit une ouverture hydratée à travers les couches membranaires (Figure 5.9). Le passage à travers le canal permet aux composés polaires d'éviter la couche centrale non polaire de la membrane plasmique qui ralentirait ou empêcherait autrement leur entrée dans la cellule. Les **aquaporines** sont des protéines de canal qui permettent à l'eau de passer à travers la membrane à un taux très élevé.

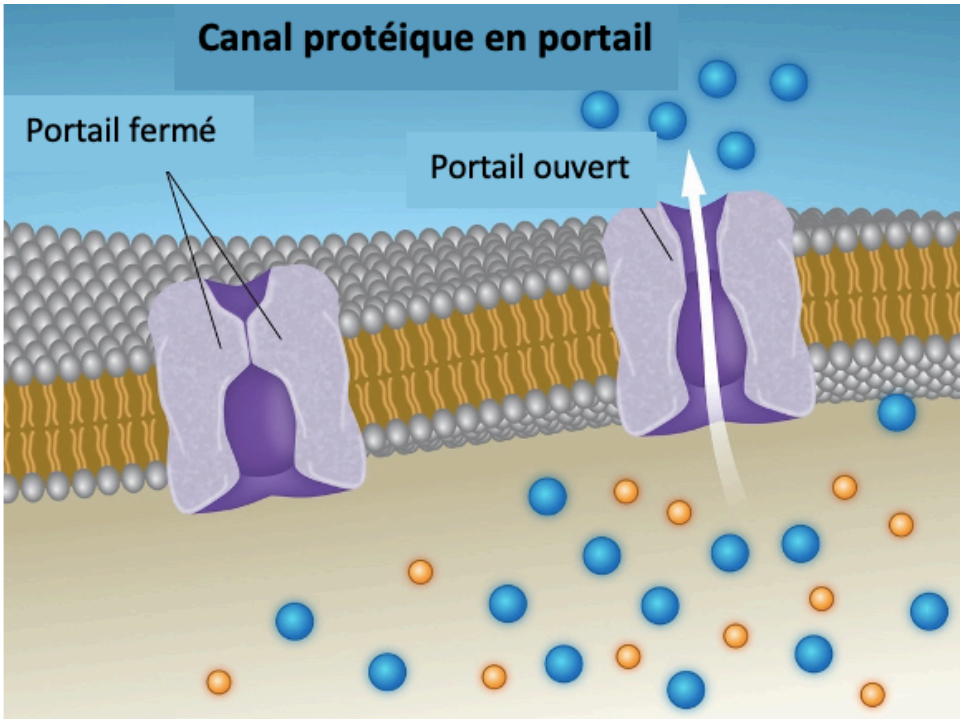


Figure 5.9 Protéines de canaux ioniques. Les protéines des canaux ioniques sont des portails. Lorsqu'ils sont fermés, aucun ion ne peut les traverser. Cependant, lorsqu'un canal s'ouvre, certains ions se diffusent à travers le canal. Les protéines de canal sont hautement spécifiques, ne laissant passer qu'un ion spécifique ou un sous-ensemble d'ions. (crédit : Rao, A., Ryan, K., Tag, A. et Fletcher, S. Département de biologie, Texas A&M University)

Les protéines de canal sont ouvertes en tout temps ou elles sont « fermées », ce qui contrôle l'ouverture du canal. Lorsqu'un ion particulier se fixe à la protéine du canal, il peut contrôler l'ouverture, ou d'autres mécanismes ou substances peuvent être impliqués. Dans certains tissus, les ions sodium et chlorure passent librement par des canaux ouverts, tandis que dans d'autres tissus, une porte doit s'ouvrir pour permettre le passage. Un exemple de ceci se produit dans le rein, où il y a les deux formes de canaux dans différentes parties des tubules rénaux. Les cellules impliquées dans la transmission des impulsions électriques, comme les cellules nerveuses et musculaires, ont des canaux fermés pour le sodium, le potassium et le calcium dans leurs membranes. L'ouverture et la fermeture de ces canaux modifient les concentrations relatives de ces ions sur les côtés opposés de la membrane, ce qui facilite la transmission électrique le long des membranes (dans le cas des cellules nerveuses) ou la contraction musculaire (dans le cas des cellules musculaires).

Transporteurs

Un autre type de protéine incorporée dans la membrane plasmique est un **transporteur**. Cette protéine bien nommée se lie à une substance et, par conséquent, déclenche un changement de sa propre forme, en déplaçant la molécule liée de l'extérieur de la cellule vers son intérieur (Figure 5.10). Selon le gradient, le matériau

peut se déplacer dans la direction opposée. Les protéines porteuses sont généralement spécifiques à une seule substance. Cette sélectivité ajoute à la sélectivité globale de la membrane plasmique. Les scientifiques ne comprennent pas bien le mécanisme exact du changement de forme. Les protéines peuvent changer de forme lorsque leurs liaisons hydrogène sont touchées, mais cela peut ne pas expliquer complètement ce mécanisme. Chaque protéine porteuse est spécifique à une substance, et il y a un nombre fini de ces protéines dans toute membrane. Cela peut causer des problèmes lors du transport d'une quantité suffisante de matériel pour que la cellule fonctionne correctement. Lorsque toutes les protéines sont liées à leurs ligands, elles sont saturées et le taux de transport est à son maximum. L'augmentation du gradient de concentration à ce stade ne se traduira pas par une augmentation du taux de transport.

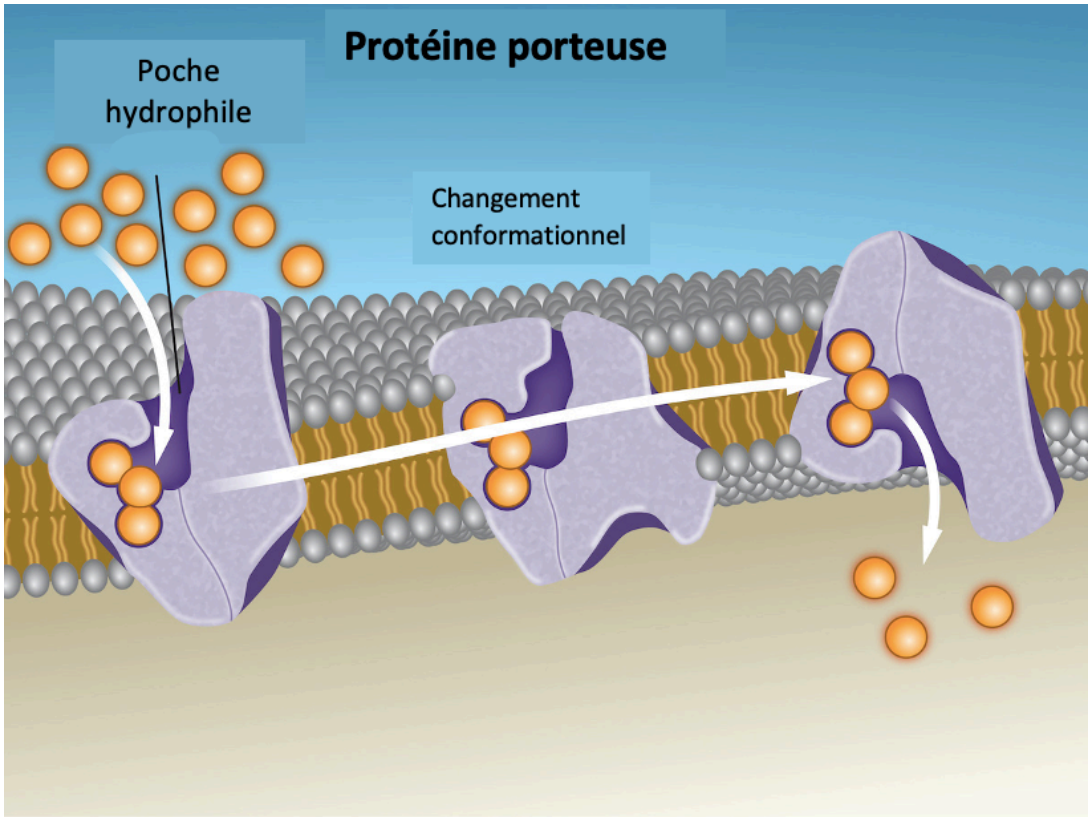


Figure 5.10 Certaines substances sont capables de descendre leur gradient de concentration à travers la membrane plasmique à l'aide de protéines porteuses. Les protéines porteuses changent de forme lorsqu'elles déplacent les molécules à travers la membrane. (crédit : Rao, A., Tag, A. et Fletcher, S. Département de biologie, Texas A&M University)

Un exemple de ce processus se produit dans le rein. Dans une partie, le rein filtre le glucose, l'eau, les sels, les ions et les acides aminés dont le corps a besoin. Ce filtrat, qui comprend le glucose, réabsorbe ensuite dans une autre partie du rein. Comme il n'y a qu'un nombre limité de protéines porteuses pour le glucose, s'il y a plus de glucose que les protéines peuvent supporter, l'excédent n'est pas transporté et le corps l'excrète par l'urine. Chez

une personne diabétique, le terme est « répandre du glucose dans l'urine ». Un groupe différent de protéines porteuses, les protéines de transport du glucose ou les GLUT, interviennent dans le transport du glucose et d'autres sucres hexoses à travers les membranes plasmiques du corps.

Les protéines des canaux et des protéines porteuses transportent le matériel à des vitesses différentes. Les protéines de canal transportent beaucoup plus rapidement que les protéines porteuses. Les protéines de canal facilitent la diffusion à un rythme de dizaines de millions de molécules par seconde, tandis que les protéines porteuses agissent à un rythme de mille à un million de molécules par seconde.

Osmose

L'osmose est le mouvement des molécules d'eau libre à travers une membrane semi-perméable selon le gradient de concentration de l'eau à travers la membrane, qui est inversement proportionnel à la concentration des solutés. Alors que la diffusion transporte la matière à travers les membranes et à l'intérieur des cellules, l'osmose *ne transporte que l'eau* à travers une membrane et la membrane limite la diffusion des solutés dans l'eau. Sans surprise, les aquaporines qui facilitent le mouvement de l'eau jouent un rôle important dans l'osmose, surtout dans les globules rouges et les membranes des tubules rénaux.

Mécanisme

L'osmose est un cas particulier de diffusion. L'eau, comme d'autres substances, passe d'une zone à forte concentration de molécules d'eau libre à une faible concentration de molécules d'eau libre. Ce qui pose une question évidente : Qu'est-ce qui fait bouger l'eau ? Imaginez un bécher muni d'une membrane semi-perméable séparant les deux côtés ou moitiés (Figure 5.11). Sur les deux côtés de la membrane, le niveau d'eau est le même, mais il existe différentes concentrations de substance dissoute, ou **soluté**, qui ne peuvent traverser la membrane (autrement, le soluté traversant la membrane équilibrerait les concentrations de chaque côté). Si le volume de la solution des deux côtés de la membrane est le même, mais que les concentrations du soluté sont différentes, il y a des quantités différentes d'eau, le solvant, de chaque côté de la membrane.

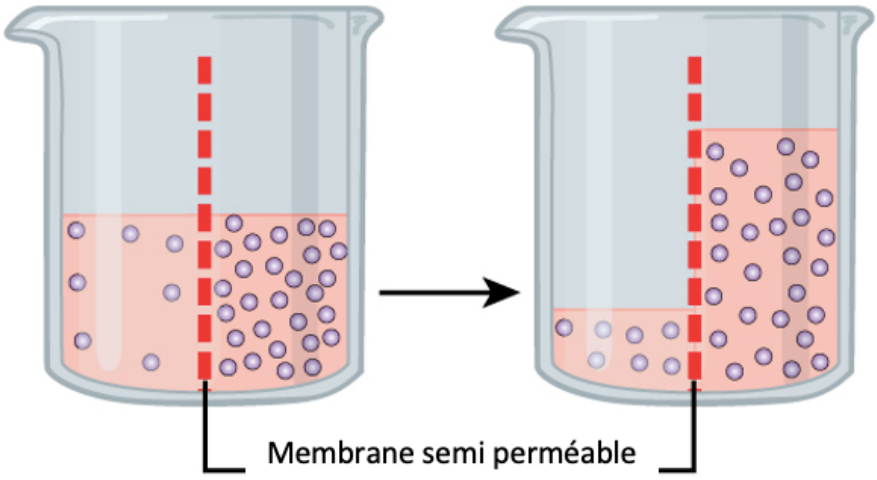


Figure 5.11 Dans l'osmose, l'eau se déplace toujours d'une zone de concentration d'eau plus élevée vers une zone de concentration plus faible. Dans le schéma, le soluté ne peut pas traverser la membrane sélectivement perméable, mais l'eau peut le faire.

Pour illustrer cela, imaginez deux tasses pleines d'eau. L'une contient une seule cuillère à thé de sucre, tandis que l'autre contient un quart de tasse de sucre. Si le volume total des solutions dans les deux tasses est le même, quelle tasse contient le plus d'eau ? Parce que la grande quantité de sucre dans la deuxième tasse prend beaucoup plus de place que la cuillère à thé de sucre dans la première tasse, la première tasse contient plus d'eau.

Pour revenir à l'exemple du bécher, rappelez-vous qu'il contient un mélange de soluté de chaque côté de la membrane. Un principe de diffusion est que les molécules se déplacent et se répandent uniformément dans tout le milieu si elles le peuvent. Cependant, seul le matériau capable de traverser la membrane diffusera à travers celle-ci. Dans cet exemple, le soluté ne peut pas diffuser à travers la membrane, mais l'eau le peut. L'eau présente un gradient de concentration dans ce système. Ainsi, l'eau diffusera le long de son gradient de concentration, traversant la membrane jusqu'au côté où elle est moins concentrée. Cette diffusion de l'eau à travers la membrane — l'osmose — se poursuivra jusqu'à ce que le gradient de concentration de l'eau atteigne zéro ou jusqu'à ce que la pression hydrostatique de l'eau équilibre la pression osmotique. L'osmose se produit constamment dans les systèmes vivants.

Tonicité

La **tonicité** décrit comment une solution extracellulaire peut modifier le volume d'une cellule en affectant l'osmose. La tonicité d'une solution est souvent directement corrélée à l'osmolarité de la solution. L'**osmolarité** décrit la concentration totale de soluté de la solution. Une solution à faible osmolarité contient un plus grand nombre de molécules d'eau par rapport au nombre de solutés. Une solution à haute osmolarité contient moins de molécules d'eau par rapport aux solutés. Dans une situation où une membrane perméable à l'eau, mais pas

au soluté sépare deux osmolarités différentes, l'eau se déplace du côté de la membrane avec une osmolarité plus faible (et plus d'eau) vers le côté avec une osmolarité plus élevée (et moins d'eau). Cet effet est logique si vous vous souvenez que le soluté ne peut pas se déplacer à travers la membrane et que, par conséquent, le seul composant du système qui peut se déplacer — l'eau — se déplace le long de son propre gradient de concentration. Une distinction importante relative aux systèmes vivants est que l'osmolarité mesure le nombre de particules (qui peuvent être des molécules) dans une solution. Par conséquent, une solution trouble avec des cellules peut avoir une osmolarité plus faible qu'une solution limpide, si la deuxième solution contient plus de molécules dissoutes qu'il n'y a de cellules.

Solutions hypotoniques

Les scientifiques utilisent trois termes — hypotonique, isotonique et hypertonique — pour relier l'osmolarité de la cellule à l'osmolarité du liquide extracellulaire qui contient les cellules. Dans une situation **hypotonique**, le liquide extracellulaire a une osmolarité plus faible que le liquide à l'intérieur de la cellule, et l'eau pénètre dans la cellule. (Dans les systèmes vivants, le point de référence est toujours le cytoplasme, de sorte que le préfixe *hypo* signifie que le liquide extracellulaire a une concentration de soluté plus faible, ou une osmolarité plus faible, que le cytoplasme cellulaire.) Cela signifie également que le liquide extracellulaire a une concentration d'eau plus élevée dans la solution que la cellule. Dans cette situation, l'eau suivra son gradient de concentration et pénètre dans la cellule.

Solutions hypertoniques

En ce qui concerne une solution **hypertonique**, le préfixe *hyper* – fait référence au liquide extracellulaire ayant une osmolarité plus élevée que le cytoplasme de la cellule ; par conséquent, le liquide contient moins d'eau que la cellule. Comme la cellule a une concentration d'eau relativement plus élevée, l'eau quittera la cellule.

Solutions isotoniques

Dans une solution **isotonique**, le liquide extracellulaire a la même osmolarité que la cellule. Si l'osmolarité de la cellule correspond à celle du liquide extracellulaire, il n'y aura pas de mouvement net de l'eau à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule, bien que l'eau entre et sort toujours. Les cellules sanguines et les cellules végétales dans les solutions hypertoniques, isotoniques et hypotoniques prennent des apparences caractéristiques (Figure 5.12) [lien vers *Biology 2e*].

Tonicité dans les systèmes vivants

Dans un environnement hypotonique, l'eau pénètre dans une cellule et la cellule gonfle. Dans un état isotonique, les concentrations relatives de soluté et de solvant sont égales des deux côtés de la membrane. Il

n'y a pas de mouvement net de l'eau ; par conséquent, il n'y a pas de changement dans la taille de la cellule. Dans une solution hypertonique, l'eau quitte une cellule et la cellule se rétrécit. Si la condition hypo- ou hyper- condition devient excessive, les fonctions de la cellule sont compromises et la cellule peut être détruite.

Un globule rouge éclate, ou lyse, lorsqu'il gonfle au-delà de la capacité de dilatation de la membrane plasmique. Rappelez-vous que la membrane ressemble à une mosaïque, avec des espaces discrets entre les molécules qui la composent. Si la cellule gonfle et que les espaces entre les lipides et les protéines deviennent trop gros, la cellule se décompose.

En revanche, lorsque des quantités excessives d'eau quittent un globule rouge, la cellule se rétrécit ou crénelle. Cela a pour effet de concentrer les solutés laissés dans la cellule, de rendre le cytosol plus dense et d'interférer avec la diffusion à l'intérieur de la cellule. La capacité de la cellule à fonctionner sera compromise et peut également entraîner la mort de la cellule.

Divers êtres vivants ont des moyens de contrôler les effets de l'osmose — un mécanisme que nous appelons osmorégulation. Certains organismes, comme les plantes, les champignons, les bactéries et certains protistes, ont des parois cellulaires qui entourent la membrane plasmique et empêchent la lyse cellulaire dans une solution hypotonique. La membrane plasmique ne peut se dilater que jusqu'à la limite de la paroi cellulaire, de sorte que la cellule ne lyse pas. Le cytoplasme des plantes est toujours légèrement hypertonique par rapport à l'environnement cellulaire, et l'eau pénètre toujours dans une cellule si de l'eau est disponible. Cette entrée d'eau produit une turgescence qui raidit les parois cellulaires de la plante (Figure 5.13). Chez les plantes non ligneuses, la turgescence soutient la plante. Inversement, si vous n'arrosez pas la plante, le liquide extracellulaire deviendra hypertonique et l'eau quittera la cellule. Dans cette condition, la cellule ne rétrécit pas parce que la paroi cellulaire n'est pas souple. Cependant, la membrane cellulaire se détache de la paroi et resserre le cytoplasme. Nous appelons cela la **plasmolyse**. Les plantes perdent la turgescence dans cette condition et se flétrissent (Figure 5.14).

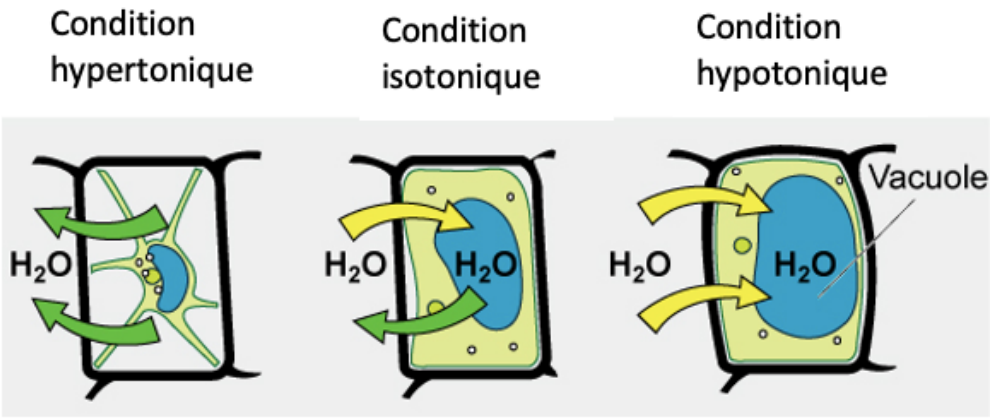


Figure 5.13 La pression de turgescence dans une cellule végétale dépend de la tonicité de la solution dans laquelle elle baigne. (crédit : modification des travaux de Mariana Ruiz Villareal)



Figure 5.14 Sans une quantité d'eau suffisante, la plante de gauche a perdu sa pression de turgescence, ce qui est visible dans son flétrissement. L'arrosage de la plante (à droite) permet de rétablir la pression de turgescence. (crédit : Victor M. Vicente Selvas)

La tonicité est une préoccupation pour tous les êtres vivants. Par exemple, les paramécies et les amibes, qui sont des protistes dépourvus de parois cellulaires, ont des vacuoles contractiles. Cette vésicule recueille l'excès d'eau de la cellule et la pompe, ce qui empêche la cellule de se lyser lorsqu'elle absorbe l'eau de son environnement (Figure 5.15).

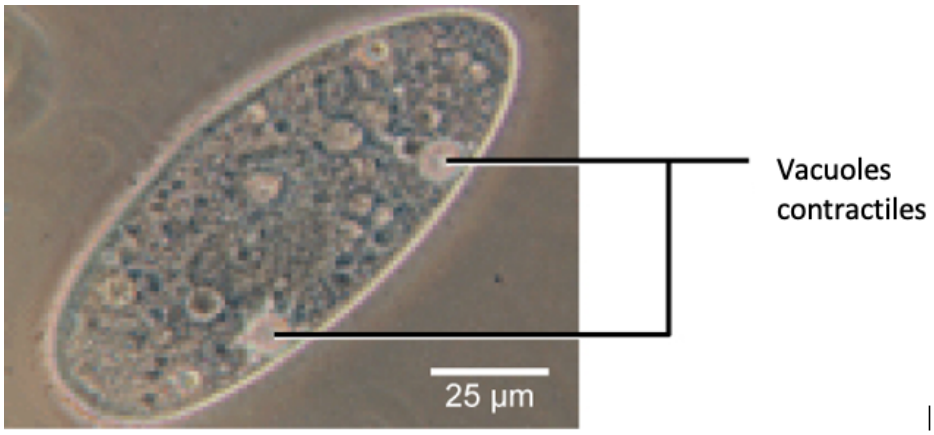


Figure 5.15 La vacuole contractile d'une paramécie, visualisée ici par microscopie optique à champ clair à un grossissement de 480x, pompe continuellement l'eau du corps de l'organisme pour l'empêcher d'éclater dans un milieu hypotonique. (crédit : modification des travaux des NIH ; données de Matt Russell)

De nombreux invertébrés marins ont des niveaux internes de sel correspondant à leur environnement, ce qui les rend isotoniques avec l'eau dans laquelle ils vivent. Toutefois, les poissons doivent dépenser environ cinq

pour cent de leur énergie métabolique pour maintenir l'homéostasie osmotique. Les poissons d'eau douce vivent dans un environnement hypotonique à leurs cellules. Ces poissons absorbent activement le sel par leurs branchies et excrètent de l'urine diluée pour se débarrasser de l'excès d'eau. Les poissons d'eau salée vivent dans l'environnement inverse, qui est hypertonique à leurs cellules, et ils sécrètent du sel par leurs branchies et excrètent de l'urine très concentrée.

Chez les vertébrés, les reins régulent la quantité d'eau dans le corps. Les osmorécepteurs sont des cellules spécialisées du cerveau qui surveillent la concentration de soluté dans le sang. Si les concentrations de soluté augmentent au-delà d'une certaine plage, une hormone se libère, ce qui ralentit la perte d'eau par le rein et dilue le sang à des concentrations plus sûres. Les animaux ont également des concentrations élevées d'albumine, que le foie produit, dans leur sang. Cette protéine est trop grosse pour passer facilement à travers les membranes plasmiques et joue un rôle important dans le contrôle des pressions osmotiques appliquées aux tissus.

5.3 TRANSPORT ACTIF

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Comprendre comment les gradients électrochimiques affectent les ions
- Distinguer entre le transport actif primaire et le transport actif secondaire

Les mécanismes de **transport actif** nécessitent l'énergie de la cellule, habituellement sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Si une substance doit pénétrer dans la cellule en fonction de son gradient de concentration, c'est-à-dire si la concentration de la substance à l'intérieur de la cellule est supérieure à sa concentration dans le fluide extracellulaire (et vice versa), la cellule doit utiliser de l'énergie pour déplacer la substance. Certains mécanismes de transport actifs déplacent les matériaux de faible poids moléculaire, comme les ions, à travers la membrane. D'autres mécanismes transportent des molécules beaucoup plus grosses.

Gradient électrochimique

Nous avons discuté des gradients de concentration simples — les concentrations différentielles d'une substance dans un espace ou une membrane — mais dans les systèmes vivants, les gradients sont plus complexes. Comme les ions entrent et sortent des cellules et parce que les cellules contiennent des protéines qui ne se déplacent pas à travers la membrane et qui sont principalement chargées négativement, il y a aussi un gradient électrique, une différence de charge, à travers la membrane plasmique. L'intérieur des cellules vivantes est électriquement négatif par rapport au liquide extracellulaire dans lequel elles sont baignées, et en même temps, les cellules ont des concentrations plus élevées de potassium (K+) et des concentrations de sodium (Na+) plus faibles que le liquide extracellulaire. Ainsi, dans une cellule vivante, le gradient de concentration de Na+ a tendance à l'entraîner dans la cellule, et son gradient électrique (un ion positif) l'entraîne également vers l'intérieur chargé négativement. Cependant, la situation est plus complexe pour d'autres éléments comme le potassium. Le gradient électrique du K+, un ion positif, le fait entrer dans la cellule, mais le gradient de concentration du K+ fait sortir le K+ de la cellule (Figure 5.16) [lien vers *Biology 2e*]. Nous appelons le gradient de concentration combiné et la charge électrique qui affecte un ion son **gradient électrochimique**.

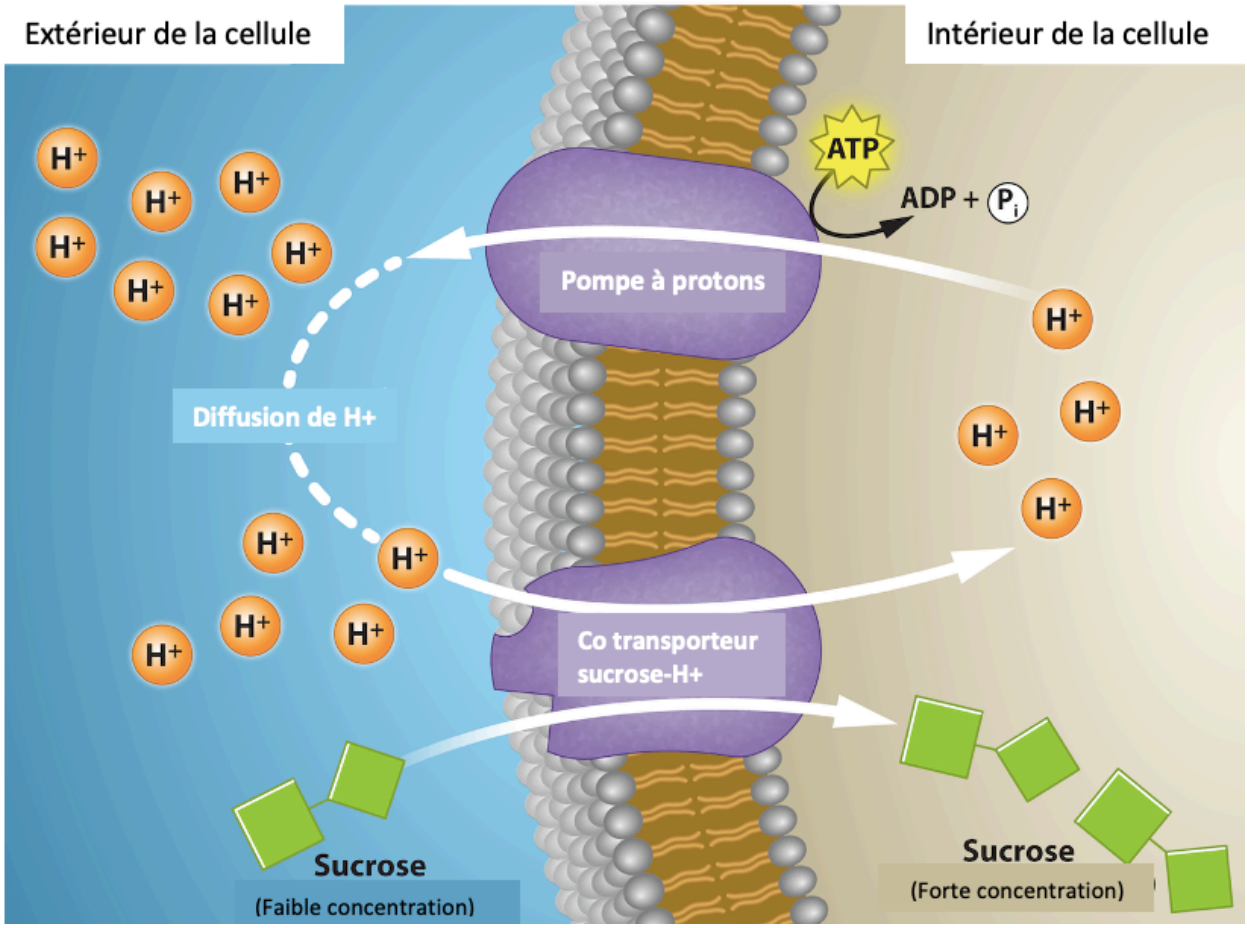


Figure 5.17 Le gradient de protons fournit de l'énergie à un transporteur actif secondaire. La pompe à protons crée un gradient électrochimique de protons (ions hydrogène, H+) en utilisant l'ATP pour entraîner le transport actif primaire. Ce gradient permet le cotransport/transport secondaire du saccharose contre son gradient de concentration, car les protons descendent le gradient de concentration via la protéine du cotransporteur membranaire. (crédit : Rao, A. Tag, A. et Ryan, K. Département de biologie, Texas A&M University)

Déplacement à l'encontre d'un gradient

Pour déplacer les substances contre une concentration ou un gradient électrochimique, la cellule doit utiliser de l'énergie. Cette énergie provient de l'ATP généré par le métabolisme de la cellule. Les mécanismes de transport actifs, ou **pompes**, agissent contre les gradients électrochimiques. Les petites substances passent constamment à travers les membranes plasmiques. Le transport actif maintient les concentrations d'ions et d'autres substances dont les cellules vivantes ont besoin face à ces mouvements passifs. Une cellule peut dépenser une grande partie de son apport en énergie métabolique pour maintenir ces processus. (Un globule rouge utilise la majeure partie de son énergie métabolique pour maintenir le déséquilibre entre les niveaux extérieurs et intérieurs de sodium et de potassium dont la cellule a besoin.) Comme les mécanismes de transport actif dépendent du métabolisme d'une cellule pour l'énergie, ils sont sensibles à de nombreux poisons métaboliques qui interfèrent avec l'apport d'ATP.

Il existe deux mécanismes de transport de matériaux de faible poids moléculaire et de petites molécules. Le **transport actif primaire** déplace les ions à travers une membrane et crée une différence de charge à travers cette membrane, qui dépend directement de l'ATP. Le **transport actif secondaire** ne nécessite pas directement l'ATP : il s'agit plutôt du mouvement du matériau dû au gradient électrochimique établi par le transport actif primaire.

Transporteurs pour le transport actif

Une adaptation membranaire importante pour le transport actif est la présence de protéines porteuses spécifiques ou de pompes pour faciliter le mouvement : il existe trois types de protéines ou **porteurs** (Figure 5.18). Un **uniport** porte un ion ou une molécule spécifique. Un **symport** transporte deux ions ou molécules différents, tous deux dans la même direction. Un **antiport** transporte également deux ions ou molécules différents, mais dans des directions différentes. Tous ces transporteurs peuvent également transporter de petites molécules organiques non chargées, comme le glucose. Ces trois types de protéines porteuses sont également en diffusion facilitée, mais ils n'ont pas besoin de l'ATP pour fonctionner dans ce processus. Quelques exemples de pompes pour le transport actif sont la Na^+-K^+ATPase, qui transporte les ions sodium et potassium, et la H^+-K^+ATPase, qui transporte des ions hydrogène et potassium. Ces deux protéines sont porteuses d'antiports. Deux autres protéines porteuses sont la Ca^{2+} ATPase et la H^+ ATPase, qui ne transportent que des ions calcium et des ions hydrogène, respectivement. Les deux sont des pompes.

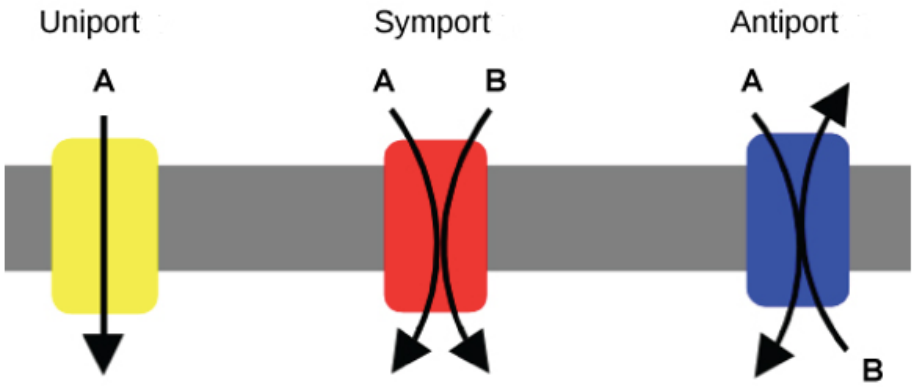


Figure 5.18 Un uniporteur transporte une molécule ou un ion. Un symporteur transporte deux molécules ou ions différents, tous deux dans la même direction. Un antiporteur transporte également deux molécules ou ions différents, mais dans des directions différentes. (crédit : modification de l'œuvre de « Lupask »/Wikimedia Commons)

Transport actif primaire

Le transport actif primaire qui fonctionne avec le transport actif du sodium et du potassium permet le

transport actif secondaire. La deuxième méthode de transport est toujours active parce qu'elle dépend de l'utilisation de l'énergie comme le transport primaire (Figure 5.19).

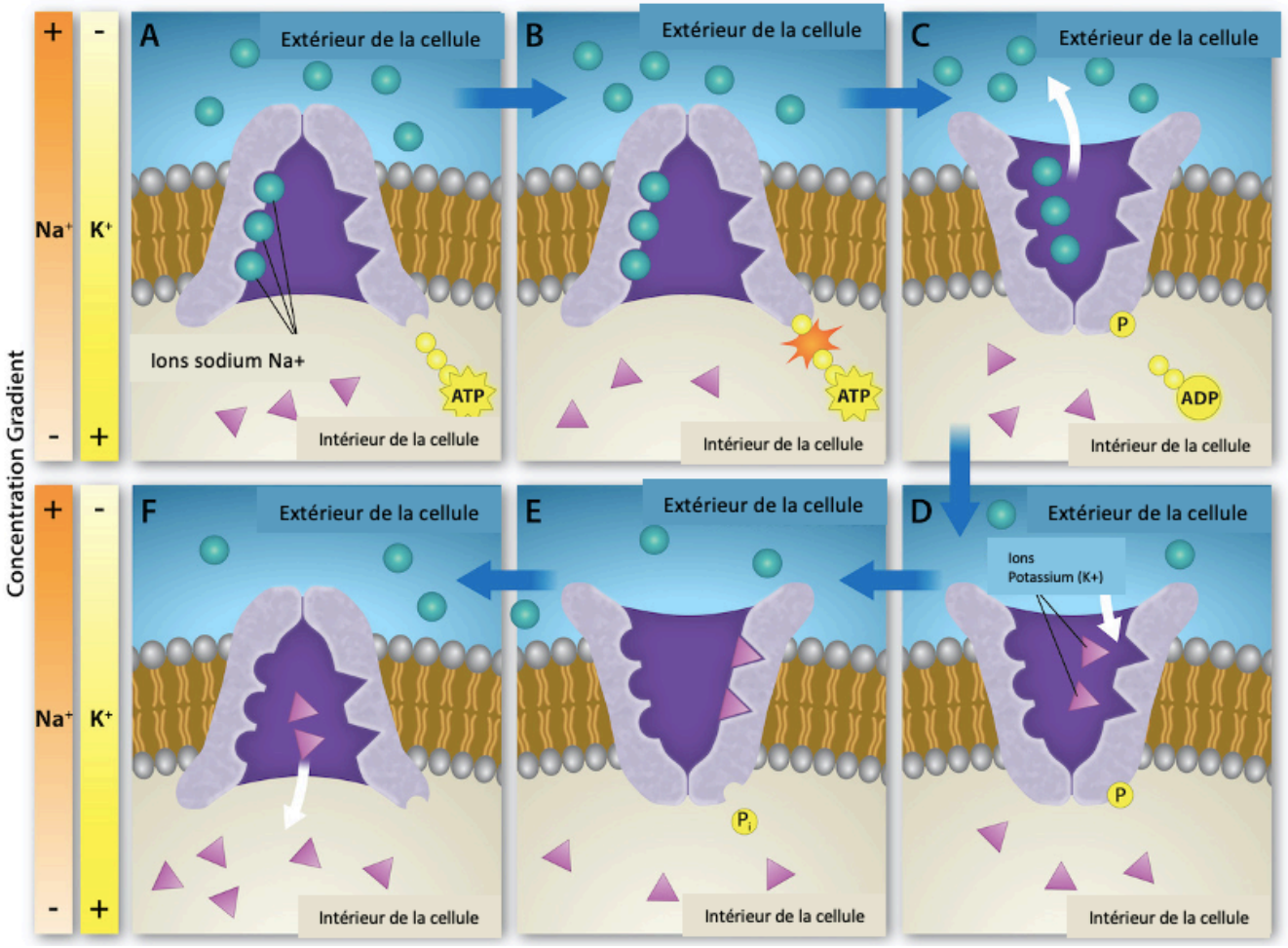


Figure 5.19 La pompe sodium-potassium est un exemple de transport actif primaire qui déplace des ions, en l'occurrence des ions sodium et potassium, à travers une membrane contre leurs gradients de concentration. L'énergie est fournie par l'hydrolyse de l'ATP. Trois ions sodium sortent de la cellule pour deux ions potassium qui y entrent. Cela crée un gradient électrochimique qui est crucial pour les cellules vivantes. (crédit : Rao, A., Ryan, K. et Fletcher, S. Département de biologie, Texas A&M University)

L'une des pompes les plus importantes dans les cellules animales est la pompe sodium-potassium (Na^+-K^+ATPase), qui maintient le gradient électrochimique (et les concentrations correctes de Na+ et K+) dans les cellules vivantes. La pompe sodium-potassium déplace K^+ dans la cellule tout en déplaçant Na^+ en même temps, à un rapport de trois Na^+ pour chaque deux ions K^+ déplacés. La Na^+-K^+ATPase existe sous deux formes, selon son orientation vers l'intérieur ou l'extérieur de la cellule et son affinité pour les ions sodium ou potassium. Le processus comporte les six étapes suivantes.

1. L'enzyme étant orientée vers l'intérieur de la cellule, le transporteur a une affinité élevée pour les ions

sodium. Trois ions se lient à la protéine.
2. Le transporteur protéique hydrolyse l'ATP et un groupe phosphate de faible énergie s'y rattache.
3. Par conséquent, le support change de forme et se réoriente vers l'extérieur de la membrane. L'affinité de la protéine pour le sodium diminue et les trois ions sodium quittent le support.
4. Le changement de forme augmente l'affinité du porteur pour les ions potassium, et deux de ces ions se fixent à la protéine. Par la suite, le groupe phosphate de faible énergie se détache du support.
5. Lorsque le groupe phosphate est éliminé et que les ions potassium sont attachés, la protéine porteuse se repositionne vers l'intérieur de la cellule.
6. La protéine porteuse, dans sa nouvelle configuration, a une affinité réduite pour le potassium, et les deux ions se déplacent dans le cytoplasme. La protéine a maintenant une affinité plus élevée pour les ions sodium, et le processus recommence.

Plusieurs choses se sont produites à la suite de ce processus. À ce stade, il y a plus d'ions sodium à l'extérieur de la cellule qu'à l'intérieur et plus d'ions potassium à l'intérieur qu'à l'extérieur. Pour tous les trois ions sodium qui sortent, deux ions potassium entrent. Il en résulte que l'intérieur est légèrement plus négatif par rapport à l'extérieur. Cette différence de charge est importante pour créer les conditions nécessaires au processus secondaire. La pompe sodium-potassium est donc une **pompe électrogène** (une pompe qui crée un déséquilibre de charge), créant un déséquilibre électrique à travers la membrane et contribuant au potentiel de la membrane.

Transport actif secondaire (co-transport)

Le transport actif secondaire utilise l'énergie cinétique des ions sodium pour amener d'autres composés, contre leur gradient de concentration dans la cellule. À mesure que les concentrations d'ions sodium s'accumulent à l'extérieur de la membrane plasmique en raison du processus de transport actif primaire, cela crée un gradient électrochimique. Si une protéine de canal existe et est ouverte, les ions sodium diminueront de son gradient de concentration à travers la membrane. Ce mouvement transporte d'autres substances qui doivent être attachées à la même protéine de transport pour que les ions sodium se déplacent à travers la membrane (Figure 5.20 [lien vers *Biology 2e*]). De nombreux acides aminés, ainsi que le glucose, pénètrent dans une cellule de cette façon. Ce procédé secondaire stocke également des ions hydrogène à haute énergie dans les mitochondries de cellules végétales et animales afin de produire de l'ATP. L'énergie potentielle qui s'accumule dans les ions hydrogène emmagasinés se traduit par une énergie cinétique lorsque les ions traversent la protéine ATP synthase, et cette énergie convertit ensuite l'ADP en ATP.

5.4 TRANSPORT DE CARGO VOLUMINEUX

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire l'endocytose, y compris la phagocytose, la pinocytose et l'endocytose médiée par les récepteurs
- Comprendre le processus de l'exocytose

En plus de déplacer de petits ions et molécules à travers la membrane, les cellules doivent également éliminer et capter des molécules et des particules plus grosses (voir le Tableau 5.2 pour des exemples). Certaines cellules sont même capables d'engloutir des micro-organismes unicellulaires entiers. Vous avez peut-être correctement posé l'hypothèse que lorsqu'une cellule absorbe et libère de grosses particules, elle a besoin d'énergie. Cependant, une grosse particule ne peut pas traverser la membrane, même avec l'énergie fournie par la cellule.

Endocytose

L'**endocytose** est un type de transport actif qui déplace des particules, comme de grosses molécules, des parties de cellules et même des cellules entières, dans une cellule. Il existe différentes variations d'endocytose, mais toutes partagent une caractéristique commune : la membrane plasmique de la cellule se replie, formant une poche autour de la particule cible. La poche se coince, ce qui fait que la particule se renferme dans une nouvelle vésicule intracellulaire formée à partir de la membrane plasmique.

Phagocytose

La phagocytose (la condition de « manger des cellules ») est le processus par lequel une cellule absorbe de grosses particules, comme d'autres cellules ou des particules relativement grosses. Par exemple, lorsque des micro-organismes envahissent le corps humain, un type de globule blanc, un neutrophile, éliminera les envahisseurs par ce processus, entourant et engloutissant le micro-organisme, que le neutrophile détruit ensuite (Figure 5.21).

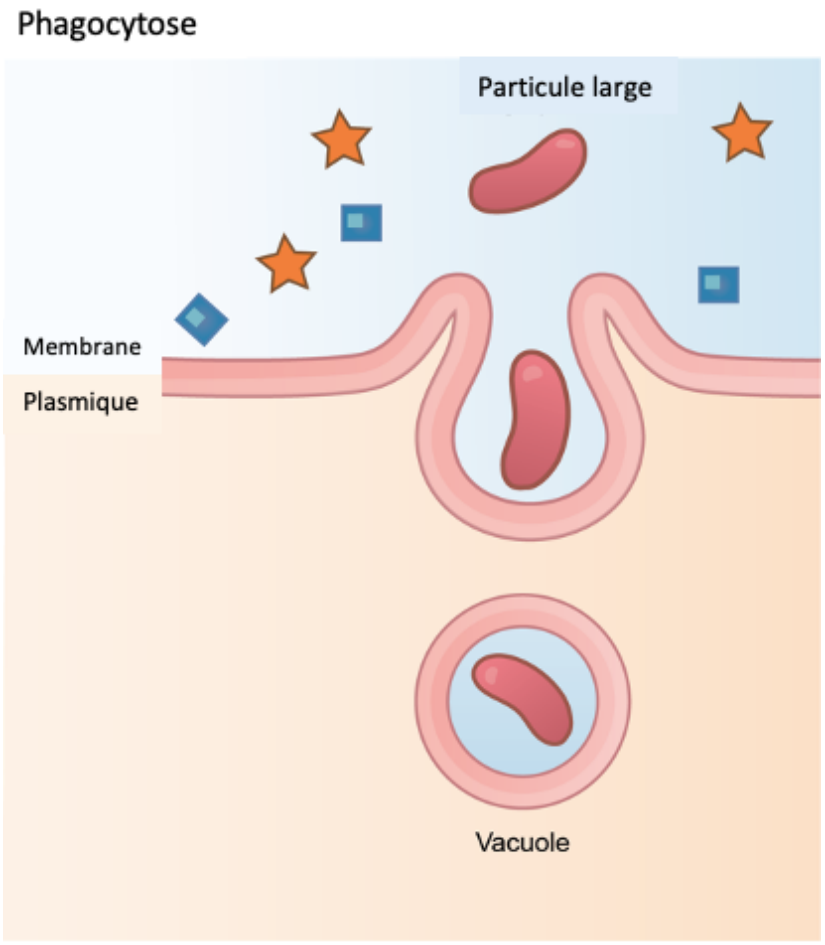


Figure 5.21 Lors de la phagocytose, la membrane cellulaire entoure la particule et l'engloutit. (crédit : modification du travail de Mariana Ruiz Villareal)

En préparation à la phagocytose, une partie de la surface vers l'intérieur de la membrane plasmique est recouverte de la protéine **clathrine**, ce qui stabilise la section de cette membrane. La partie revêtue de la membrane s'étend ensuite à partir du corps de la cellule et entoure la particule et finit par l'enfermer. Une fois que la vésicule contenant la particule est enfermée dans la cellule, la clathrine se désengage de la membrane et la vésicule se fusionne avec un lysosome pour décomposer le matériau dans le compartiment nouvellement formé (endosome). Lorsque des nutriments accessibles provenant de la dégradation du contenu vésiculaire ont été extraits, l'endosome nouvellement formé fusionne avec la membrane plasmique et libère son contenu dans le liquide extracellulaire. La membrane endosomique redevient une partie de la membrane plasmique.

Pinocytose

Une variante de l'endocytose est la **pinocytose**. Cela signifie littéralement « consommation de cellules ». Découvert par Warren Lewis en 1929, cet embryologiste et biologiste cellulaire américain a décrit un processus

selon lequel il supposait que la cellule prenait délibérément du liquide extracellulaire. En réalité, il s'agit d'un processus qui prend en compte les molécules, y compris l'eau, dont la cellule a besoin à partir du liquide extracellulaire. La pinocytose donne une vésicule beaucoup plus petite que la phagocytose, et la vésicule n'a pas besoin de fusionner avec un lysosome (Figure 5.22).

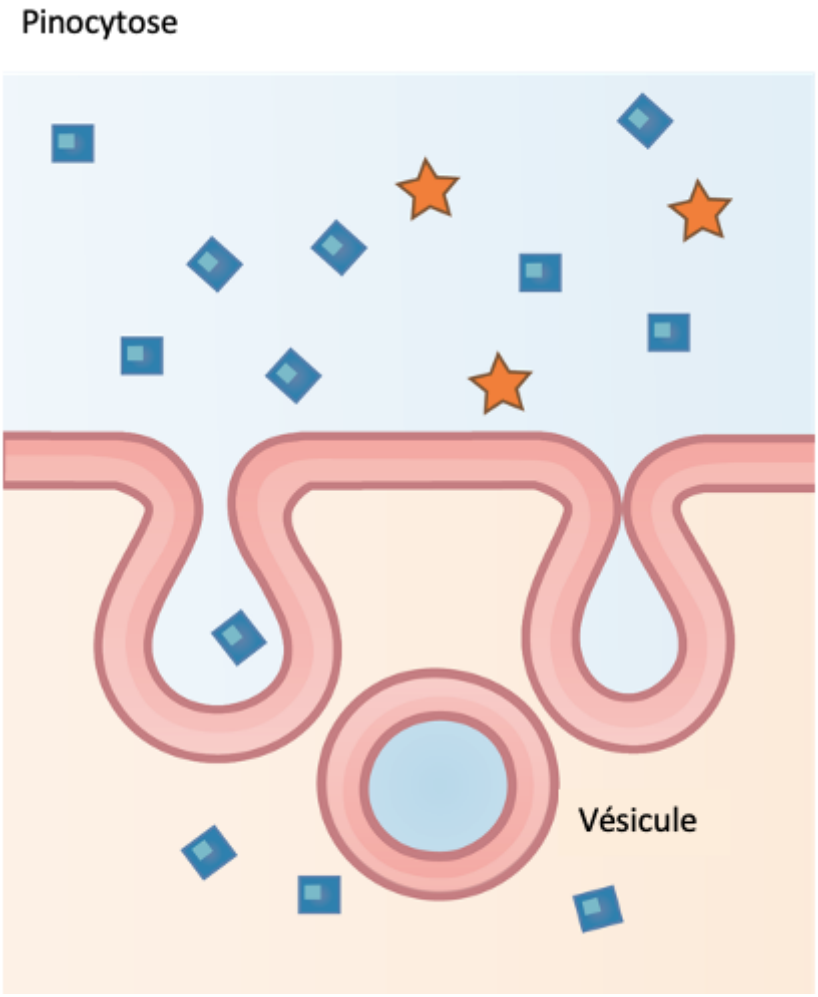


Figure 5.22 Dans la pinocytose, la membrane cellulaire s'invagine, entoure un petit volume de fluide et se pince. (crédit : modification du travail de Mariana Ruiz Villareal)

Une variante de la pinocytose est la **potocytose**. Ce procédé utilise une protéine d'enrobage, la **cavéoline**, du côté cytoplasmique de la membrane plasmique, qui remplit une fonction similaire à celle de la clathrine. Les cavités de la membrane plasmique qui forment les vacuoles ont des récepteurs membranaires et des radeaux lipidiques en plus de la cavéoline. Les vacuoles ou les vésicules formées dans les cavéoles (cavéole singulière) sont plus petites que celles de la pinocytose. La potocytose amène de petites molécules dans la cellule et les transporte à travers la cellule pour leur libération de l'autre côté, un processus que nous appelons la transcytose.

Endocytose médiée par les récepteurs

Une variation ciblée de l'endocytose utilise des protéines réceptrices dans la membrane plasmique qui ont une affinité de liaison spécifique pour certaines substances (Figure 5.23).

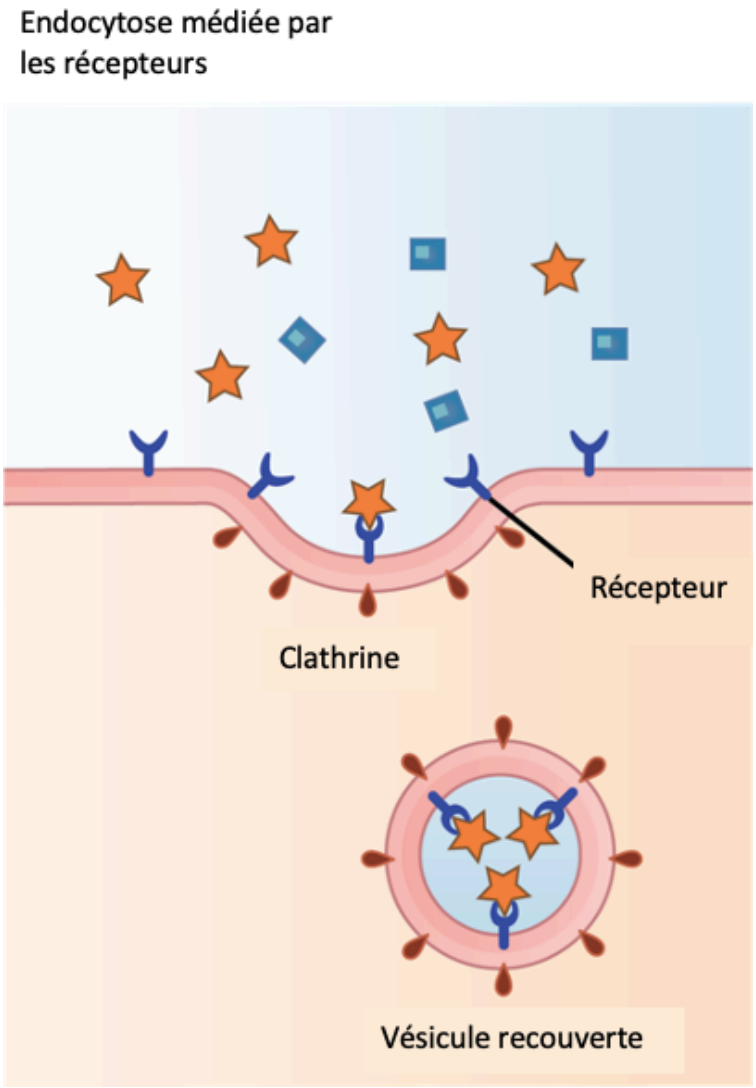


Figure 5.23 Dans l'endocytose médiée par les récepteurs, l'absorption de substances par la cellule cible un seul type de substance qui se lie au récepteur sur la surface externe de la membrane cellulaire. (crédit : modification des travaux de Mariana Ruiz Villareal)

Dans l'**endocytose médiée par les récepteurs**, comme dans la phagocytose, la clathrine se fixe au côté cytoplasmique de la membrane plasmique. Si l'absorption d'un composé dépend de l'endocytose médiée par les récepteurs et que le procédé est inefficace, la matière ne sera pas retirée des liquides tissulaires ou du sang. Au lieu de cela, il restera dans ces liquides et augmentera en concentration. L'échec de l'endocytose médiée par

les récepteurs cause certaines maladies humaines. Par exemple, l'endocytose médiée par les récepteurs élimine les lipoprotéines de faible densité ou les LDL (ou « mauvais » cholestérol) du sang. Dans le cas de maladie génétique humaine familiale hypercholestérolémie, les récepteurs LDL sont défectueux ou complètement absents. Les personnes atteintes de cette maladie ont des taux de cholestérol potentiellement mortels dans le sang, parce que leurs cellules ne peuvent pas éliminer les particules de LDL.

Bien que l'endocytose médiée par les récepteurs soit conçue pour amener dans la cellule des substances spécifiques qui se trouvent normalement dans le liquide extracellulaire, d'autres substances peuvent pénétrer dans la cellule au même endroit. Les virus de la grippe, la diphtérie et la toxine cholérique ont tous des sites qui réagissent de façon croisée avec les sites normaux de liaison aux récepteurs et entrent dans les cellules.

Exocytose

Le processus inverse de déplacement de la matière dans une cellule est le processus d'exocytose. L'**exocytose** est le contraire des processus dont nous avons parlé ci-dessus dans le sens qu'elle vise à expulser la matière de la cellule dans le liquide extracellulaire. Les déchets sont enveloppés dans une membrane et fusionnent avec l'intérieur de la membrane plasmique. Cette fusion ouvre l'enveloppe membraneuse à l'extérieur de la cellule, et les déchets sont expulsés dans l'espace extracellulaire (Figure 5.24). D'autres exemples de cellules libérant des molécules par exocytose comprennent la sécrétion de protéines de la matrice extracellulaire et la sécrétion de neurotransmetteurs dans la fente synaptique par les vésicules synaptiques.

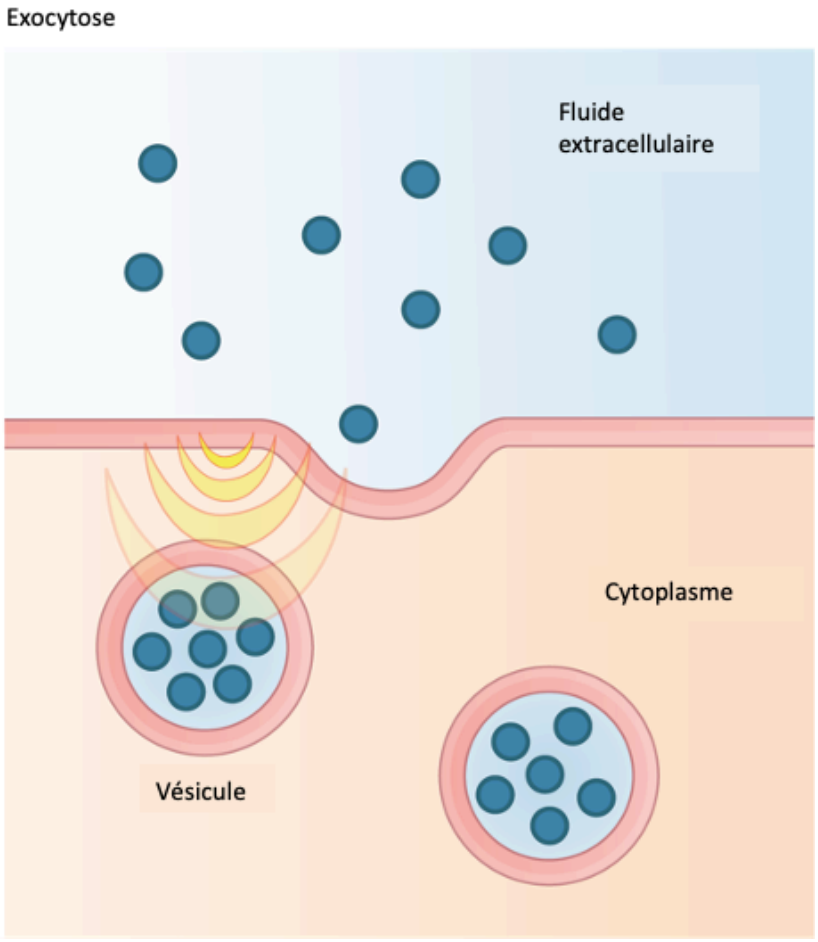


Figure 5.24 Lors de l'exocytose, des vésicules contenant des substances fusionnent avec la membrane plasmique. Le contenu est ensuite libéré vers l'extérieur de la cellule. (crédit: modification du travail de Mariana Ruiz Villareal)

Tableau 5.2 Méthodes de transport, besoins énergétiques et types de matériaux transportés

Méthode de transport	**Actif/ Passif**	**Matériaux transportés**
Diffusion	Passif	Matériau à faible poids moléculaire
Osmose	Passif	Eau
Transport/diffusion facilitée	Passif	Sodium, potassium, calcium, glucose
Transport actif primaire	Actif	Sodium, potassium, calcium
Transport actif secondaire	Actif	Acide aminé, lactose
Phagocytose	Actif	macromolécules larges, cellules entières ou structures cellulaires
Pinocytose et potocytose	Actif	Petites molécules (liquide/eau)
Endocytose médiée par les récepteurs	Actif	Large quantité de macromolécules

TERMES CLÉS

amphiphile

molécule possédant une zone polaire ou chargée et une zone non polaire ou non chargée, capable d'interagir avec des environnements hydrophiles et hydrophobes

antiporteur

transporteur qui achemine deux ions ou petites molécules dans des directions différentes

aquaporine

protéine-canal qui permet à l'eau de traverser la membrane à une vitesse très élevée

cavéoline

protéine qui recouvre la face cytoplasmique de la membrane plasmique et participe au processus d'absorption des liquides par potocytose

clathrine

protéine qui recouvre la surface de la membrane plasmique orientée vers l'intérieur; elle permet l'invagination de la membrane, et la formation de vésicules, contribuant ainsi à l'endocytose et la phagocytose

diffusion

processus de transport passif d'une matière de faible poids moléculaire en fonction de son gradient de concentration

endocytose

type de transport actif qui déplace des substances, y compris des fluides et des particules, à l'intérieur d'une cellule

endocytose médiée par le récepteur

variante de l'endocytose qui implique l'utilisation de protéines de liaison spécifiques dans la membrane plasmique pour des molécules ou des particules spécifiques, et des puits recouverts de clathrine qui deviennent des vésicules recouvertes de clathrine

exocytose

processus d'évacuation d'un matériau hors d'une cellule

glycolipide

combinaison d'hydrates de carbone et de lipides

glycoprotéine

combinaison d'hydrates de carbone et de protéines

gradient de concentration

zone de forte concentration adjacente à une zone de faible concentration

gradient électrochimique

force électrique et chimique combinée qui produit un gradient

hydrophile

molécule ayant la capacité de se lier à l'eau ; « aimant l'eau »

hydrophobe

molécule qui n'a pas la capacité de se lier à l'eau ; « qui déteste l'eau »

hypertonique

situation dans laquelle le liquide extracellulaire a une osmolarité plus élevée que le liquide à l'intérieur de la cellule, ce qui entraîne un déplacement de l'eau hors de la cellule

hypotonique

situation dans laquelle le liquide extracellulaire a une osmolarité plus faible que le liquide à l'intérieur de la cellule, ce qui entraîne un mouvement de l'eau vers la cellule

isotonique

situation dans laquelle le liquide extracellulaire a la même osmolarité que le liquide à l'intérieur de la cellule, ce qui fait qu'il n'y a pas de mouvement net d'eau vers l'intérieur ou vers l'extérieur de la cellule

modèle de la mosaïque fluide

décrit la structure de la membrane plasmique comme une mosaïque de composants comprenant des phospholipides, du cholestérol, des protéines, des glycoprotéines et des glycolipides (chaînes de sucre attachées aux protéines ou aux lipides, respectivement), ce qui lui confère un caractère fluide (fluidité)

osmolarité

quantité totale de solutés dissous dans une quantité spécifique de solution

osmose

transport de l'eau à travers une membrane semi-perméable en fonction du gradient de concentration de l'eau à travers la membrane qui résulte de la présence d'un soluté qui ne peut pas traverser la membrane

perméabilité sélective

caractéristique d'une membrane qui laisse passer certaines substances (également appelée semi-perméable)

pinocytose

variante de l'endocytose qui importe du liquide extracellulaire et des macromolécules dont la cellule a besoin

plasmolyse

détachement de la membrane cellulaire de la paroi cellulaire et resserrement de la membrane cellulaire lorsqu'une cellule végétale se trouve dans une solution hypertonique

pompe

mécanisme de transport actif qui fonctionne contre les gradients électrochimiques

pompe à ion

pompe qui crée un déséquilibre de charge

potocytose

variante de la pinocytose qui utilise une protéine de revêtement différente (la cavéoline au lieu de clathrine) sur la face cytoplasmique de la membrane plasmique

protéine-canal

protéine membranaire qui permet à une substance de traverser la membrane plasmique en passant par son noyau creux

protéine de transport

protéine membranaire qui facilite le passage d'une substance à travers une membrane en la liant

protéine intégrale

protéine intégrée dans la structure de la membrane qui interagit largement avec les chaînes d'hydrocarbures des lipides membranaires et qui recouvre souvent la membrane

protéine périphérique

protéine située à la surface de la membrane plasmique, soit du côté extérieur, soit du côté intérieur

soluté

substance dissoute dans un liquide pour former une solution

symporteur

transporteur qui achemine deux ions ou petites molécules différents, tous deux dans la même direction

tonicité

quantité de soluté dans une solution

transport actif

méthode de transport de molécules ou matières nécessitant de l'énergie

transport actif primaire

transport actif qui déplace des ions ou de petites molécules à travers une membrane et qui peut créer une différence de charge à travers cette membrane

transport actif secondaire

mouvement de matière résultant du transport actif primaire vers le gradient électrochimique

transporteur

protéine membranaire ou pompes spécifiques qui déplace une substance à travers la membrane plasmique

transport facilité

processus par lequel une molécule se déplace le long d'un gradient de concentration (d'une concentration élevée à une concentration faible) à l'aide de protéines membranaires intégrales

transport passif

méthode de transport de matière à travers une membrane qui ne nécessite pas d'énergie

uniporteur

transporteur qui transporte un seul ion ou une seule molécule spécifique

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

5.1 Composants et structure

Les scientifiques modernes qualifient la membrane plasmique de modèle de mosaïque fluide. La membrane plasmique est constituée d'une bicouche de phospholipides, dans laquelle les queues hydrophobes des acides gras sont en contact les unes avec les autres. La membrane est parsemée de protéines, dont certaines recouvrent la membrane. Certaines de ces protéines servent à transporter des matériaux à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule. Des glucides sont attachés à certaines des protéines et des lipides sur la surface de la membrane orientée vers l'extérieur, formant des complexes qui servent de motifs de reconnaissances entre les cellules. La nature fluide de la membrane est due à la température, à la configuration de la queue des acides gras (dont certains sont courbés par des doubles liaisons), à la présence de cholestérol dans la membrane et à la nature mosaïque des protéines et des combinaisons protéines-glucides, qui ne sont pas fermement fixées en place. Les membranes plasmiques entourent et définissent les frontières des cellules. Cependant elles ne sont pas statiques, elles sont dynamiques et en perpétuel mouvement.

5.2 Transport passif

Les formes de transport passif, soit la diffusion et l'osmose, déplacent des matériaux de faible poids moléculaire à travers les membranes. Les substances diffusent à partir de zones à forte concentration vers les zones à faible concentration, et ce processus se poursuit jusqu'à ce que la substance se répartisse uniformément dans un système (équilibre de part et autre de la membrane). Dans les solutions contenant plus d'une substance, chaque type de molécule diffuse selon son propre gradient de concentration, indépendamment des autres substances qui diffusent. De nombreux facteurs peuvent affecter la vitesse de diffusion, tels que le gradient de concentration, la diffusion, la taille des particules et la température du système.

Dans les systèmes vivants, la membrane plasmique assure la médiation entre les substances qui entrent dans les cellules et celles qui en sortent. Certaines substances diffusent facilement à travers la membrane, tandis que d'autres sont entravées et ne peuvent passer que grâce à des protéines spécialisées telles que les canaux et les transporteurs. La chimie des êtres vivants se produit dans des solutions aqueuses, et l'équilibre des concentrations de ces solutions est un problème permanent. Dans les systèmes vivants, la diffusion de certaines substances serait lente ou difficile sans les protéines membranaires qui facilitent le transport.

5.3 Transport actif

Le transport des ions est à la fois influencé par leur gradient de concentration et leur gradient électrique. Un ion positif, par exemple, peut diffuser dans une nouvelle zone, en suivant son gradient de concentration, mais s'il diffuse dans une zone de charge positive nette, son gradient électrique entrave sa diffusion. Lorsqu'il s'agit d'ions dans des solutions aqueuses, il faut tenir compte des combinaisons électrochimiques et du gradient de concentration, plutôt que du seul gradient de concentration. Les cellules vivantes ont besoin de certaines substances qui existent à l'intérieur de la cellule à des concentrations plus élevées que dans l'espace extracellulaire. Le déplacement des substances contre leurs gradients électrochimiques nécessite de l'énergie de la part de la cellule. Le transport actif utilise l'énergie stockée dans l'ATP pour alimenter ce transport. Le transport actif de substances de petite taille moléculaire fait appel à des protéines intégrales de la membrane cellulaire pour déplacer ces substances. Ces protéines sont analogues à des pompes. Certaines pompes, qui assurent le transport actif primaire, s'associent directement à l'ATP pour agir. Dans le cotransport (ou transport actif secondaire), l'énergie du transport primaire peut faire entrer une autre substance dans la cellule et remonter son gradient de concentration.

5.4 Transport par endocytose et exocytose

Les méthodes de transport actif nécessitent l'utilisation directe d'ATP pour alimenter le transport. Dans un processus que les scientifiques appellent l'endocytose (parfois phagocytose), une cellule peut engloutir de grosses particules, telles que des macromolécules, des parties de cellules ou des cellules entières. Lors de l'endocytose, une partie de la membrane s'invagine et s'enroule autour d'une molécule, la membrane plasmique se referme derrière le cargo, et une vésicule cytoplasmique enveloppe maintenant la molécule entièrement. La cellule décompose le contenu des vésicules, les particules étant soit utilisées comme nourriture, soit éliminées. La pinocytose est un processus similaire à plus petite échelle. La membrane plasmique s'invagine et produit une petite vésicule de liquide provenant de l'extérieur de la cellule. La pinocytose importe du liquide extracellulaire contenant des substances dont la cellule a besoin. La cellule expulse ses déchets d'une manière similaire, mais inversée. Elle pousse une vacuole membranaire vers la membrane plasmique, ce qui permet à la vacuole de fusionner avec la membrane et de s'incorporer à la structure membranaire, libérant ainsi son contenu vers l'extérieur.

PARTIE VI

CHAPITRE 6 MÉTABOLISME



Figure 6.1 Un colibri a besoin de l'énergie pour maintenir des longues périodes de vol. L'oiseau obtient son énergie en consommant de la nourriture et transformant les nutriments en énergie à travers une série de réaction biochimiques. Les muscles de vol des oiseaux sont extrêmement efficaces en production d'énergie. (crédit : modification du travail par Cory Zanker)

Aperçu du chapitre

6.1 Énergie et métabolisme

6.2 Énergie potentielle, cinétique, libre et d'activation

6.3 Les lois de la thermodynamique

6.4 ATP : Adénosine Triphosphate

6.5 Enzymes

Pratiquement toutes les tâches effectuées par les organismes vivants nécessitent de l'énergie. Les organismes ont besoin d'énergie pour effectuer des travaux lourds et faire de l'exercice, mais les êtres humains utilisent également une quantité considérable d'énergie lorsqu'ils réfléchissent et même pendant leur sommeil. Les cellules vivantes de chaque organisme utilisent constamment de l'énergie. Les organismes importent des nutriments et d'autres molécules. Ils métabolisent (décomposent) et éventuellement synthétisent de nouvelles molécules. Si nécessaire, les molécules se modifient, se déplacent autour de la cellule et peuvent se répartir dans l'ensemble de l'organisme. Par exemple, les grandes protéines qui composent les muscles sont activement construites à partir de molécules plus petites. Les glucides complexes se décomposent en sucres simples que la cellule utilise comme source d'énergie. Tout comme il faut de l'énergie pour construire et démolir un bâtiment, il faut de l'énergie pour synthétiser et décomposer les molécules. En outre, les molécules de signalisation

telles que les hormones et les neurotransmetteurs sont transportées entre les cellules. Les cellules ingèrent et décomposent les bactéries et les virus. Les cellules doivent également exporter des déchets et des toxines pour rester en bonne santé, et de nombreuses cellules doivent nager ou déplacer les matériaux environnants grâce au mouvement de battement des appendices cellulaires tels que les cils et les flagelles.

Les processus cellulaires que nous avons énumérés ci-dessus nécessitent un apport régulier d'énergie. D'où vient cette énergie et sous quelle forme ? Comment les cellules vivantes obtiennent-elles de l'énergie et comment l'utilisent-elles ? Ce chapitre aborde les différentes formes d'énergie et les lois physiques qui régissent le transfert d'énergie. Ce chapitre décrit également comment les cellules utilisent l'énergie et la reconstituent, et comment les réactions chimiques dans la cellule se déroulent avec une grande efficacité.

6.1 ÉNERGIE ET MÉTABOLISME

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer les voies métaboliques et décrire les deux principaux types de voies métaboliques
- Discuter du rôle des réactions chimiques dans le transfert d'énergie

Les scientifiques utilisent le terme **bioénergétique** pour parler du concept de flux d'énergie (Figure 6.2) dans les systèmes vivants, tels que les cellules. Les processus cellulaires tels que la construction et la décomposition de molécules complexes se produisent par le biais de réactions chimiques progressives. Certaines de ces réactions chimiques sont spontanées et libèrent de l'énergie, tandis que d'autres nécessitent de l'énergie pour se produire. Tout comme les êtres vivants doivent continuellement consommer de la nourriture pour reconstituer ce qu'ils ont utilisé, les cellules doivent continuellement obtenir plus d'énergie pour reconstituer ce que les nombreuses réactions chimiques exigeant de l'énergie qui ont lieu en permanence utilisent. Toutes les réactions chimiques qui se produisent à l'intérieur des cellules, y compris celles qui utilisent et libèrent de l'énergie, constituent le **métabolisme** de la cellule.

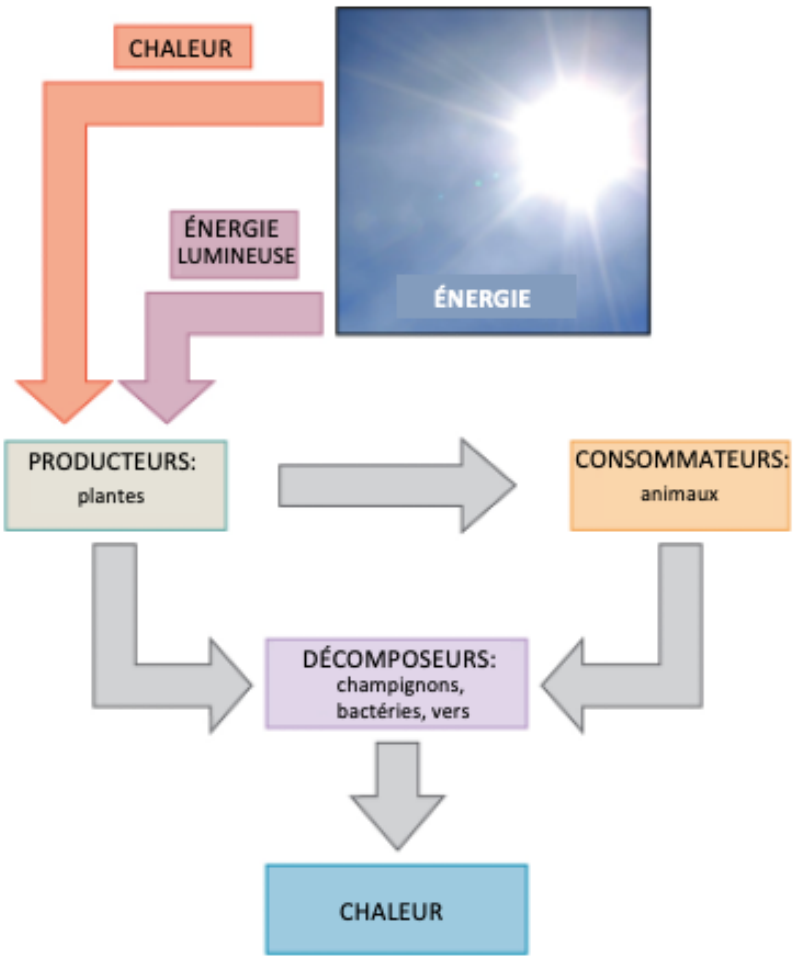


Figure 6.2 La plupart des formes de vie sur terre tirent leur énergie du soleil. Les plantes utilisent la photosynthèse pour capter la lumière du soleil et les herbivores mangent ces plantes pour obtenir de l'énergie. Les carnivores mangent les herbivores et les décomposeurs digèrent les matières végétales et animales.

Métabolisme des glucides

Le métabolisme (réactions chimiques) du sucre (un glucide simple) est un exemple classique des nombreux processus cellulaires qui utilisent et produisent de l'énergie. Les êtres vivants consomment du sucre comme principale source d'énergie, car les molécules de sucre ont une énergie considérable stockée dans leurs liaisons. L'équation suivante décrit la décomposition du glucose, un sucre simple :

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + \text{énergie}$$

Les glucides consommés proviennent d'organismes photosynthétiques tels que les plantes (Figure 6.3). Au

cours de la photosynthèse, les plantes utilisent l'énergie de la lumière solaire pour convertir le gaz carbonique (CO_2) en molécules de sucre, comme le glucose ($C_6H_{12}O_6$). Comme ce processus implique la synthèse d'une molécule plus grande, stockant de l'énergie, il nécessite un apport d'énergie pour se produire. L'équation suivante (remarquez qu'elle est l'inverse de l'équation précédente) décrit la synthèse du glucose :

$$6CO_2 + 6H_2O + \text{énergie} \rightarrow C_6H_{12}O_6 + 6O_2$$

Au cours des réactions chimiques de la photosynthèse, l'énergie se présente sous la forme d'une molécule très énergétique que les scientifiques appellent ATP, ou adénosine triphosphate. Il s'agit de la principale source d'énergie de toutes les cellules. Tout comme le dollar est la monnaie que nous utilisons pour acheter des biens, les cellules utilisent les molécules d'ATP comme monnaie d'énergie pour effectuer un travail immédiat. Le sucre (glucose) est stocké sous forme d'amidon ou de glycogène. Les polymères stockant l'énergie comme ceux-ci se décomposent en glucose pour fournir des molécules d'ATP.

L'énergie solaire est nécessaire pour synthétiser une molécule de glucose lors des réactions de photosynthèse. Dans la photosynthèse, l'énergie lumineuse du soleil se transforme d'abord en énergie chimique qui se stocke temporellement dans les molécules porteuses d'énergie ATP et NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate). La photosynthèse utilise ensuite l'énergie stockée dans l'ATP et le NADPH pour construire une molécule de glucose à partir de six molécules de CO_2. Ce processus est analogue à la prise d'un petit-déjeuner le matin, qui permet d'acquérir de l'énergie pour le corps et de l'utiliser plus tard dans la journée. Dans des conditions idéales, l'énergie de 18 molécules d'ATP est nécessaire pour synthétiser une molécule de glucose lors des réactions de photosynthèse. Les molécules de glucose peuvent également se combiner et se transformer en d'autres types de sucre. Lorsqu'un organisme consomme des sucres, les molécules de glucose finissent par pénétrer dans la cellule vivante de chaque organisme. À l'intérieur de la cellule, chaque molécule de sucre est décomposée par une série complexe de réactions chimiques. Le but de ces réactions est de récolter l'énergie stockée dans les molécules de sucre. L'énergie récoltée produit des molécules d'ATP à haute énergie, qui effectuent un travail, alimentant de nombreuses réactions chimiques dans la cellule. La quantité d'énergie nécessaire pour fabriquer une molécule de glucose à partir de six molécules de dioxyde de carbone est de 18 molécules d'ATP et de 12 molécules de NADPH (chacune étant énergétiquement équivalente à trois molécules d'ATP), soit un total de 54 équivalents de molécules nécessaires à la synthèse d'une molécule de glucose. Ce processus est un moyen fondamental et efficace pour les cellules de générer l'énergie moléculaire dont elles ont besoin.



Figure 6.3 Des plantes, comme ce chêne et gland, utilisent de l'énergie du soleil pour faire du sucre et autres molécules organiques. Les plantes et animaux (comme cet l'écureuil) utilisent la respiration cellulaire pour dérivé de l'énergie à partir des molécules organiques que les plantes ont produit originalement. (crédit « gland » : modification du travail par Noel Reynolds ; crédit « écureuil » : modification du travail par Dawn Huczek)

Voies métaboliques

Les processus de fabrication et de décomposition des molécules de sucre illustrent deux types de voies métaboliques. Une voie métabolique est une série de réactions biochimiques interconnectées qui convertissent une ou plusieurs molécules de substrat, étape par étape, à travers une série d'intermédiaires métaboliques, pour finalement donner un ou plusieurs produits finaux. Dans le cas du métabolisme du sucre, la première voie métabolique synthétise le sucre à partir de molécules plus petites, et l'autre voie décompose le sucre en molécules plus petites. Les scientifiques appellent ces deux processus opposés – le premier nécessitant de l'énergie et le second en produisant – respectivement les voies anaboliques (construction) et cataboliques (dégradation). Par conséquent, le métabolisme comprend la construction (anabolisme) et la dégradation (catabolisme).

Lien avec l'évolution

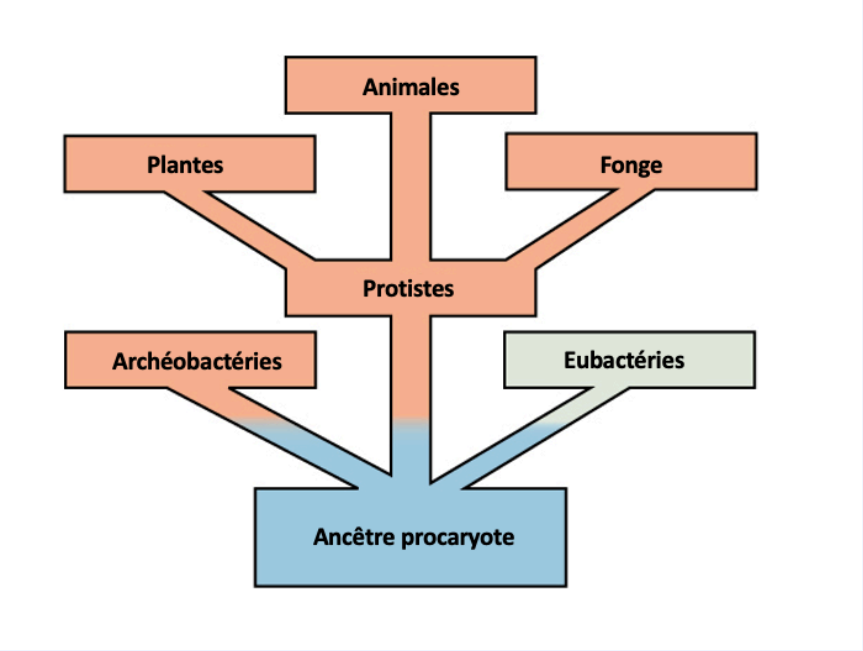


Figure 6.4 Cet arbre montre l'évolution des différentes branches de la vie. La dimension verticale est le temps. Les premières formes de vie, en bleu, utilisaient un métabolisme anaérobie pour obtenir de l'énergie à partir de leur environnement.

Évolution des voies métaboliques

La complexité du métabolisme ne se résume pas à la seule compréhension des voies métaboliques. La complexité du métabolisme varie d'un organisme à l'autre. La photosynthèse est la voie principale par laquelle les organismes photosynthétiques tels que les plantes (les algues planctoniques réalisent la majorité de la photosynthèse dans le monde) récoltent l'énergie solaire et la convertissent en hydrates de carbone. Le sous-produit de la photosynthèse est l'oxygène, dont certaines cellules ont besoin pour effectuer la respiration cellulaire. Au cours de la respiration cellulaire, l'oxygène contribue à la décomposition catabolique des composés carbonés, tels que les hydrates de carbone. Parmi les produits, on trouve le CO2 et l'ATP. En outre, certains eucaryotes réalisent des processus cataboliques sans oxygène (fermentation), c'est-à-dire qu'ils réalisent ou utilisent un métabolisme anaérobie.

Les organismes ont probablement évolué vers un métabolisme anaérobie pour survivre (les

organismes vivants sont apparus il y a environ 3,8 milliards d'années, lorsque l'atmosphère était dépourvue d'oxygène). Malgré les différences entre les organismes et la complexité du métabolisme, les chercheurs ont découvert que toutes les branches de la vie partagent certaines des mêmes voies métaboliques, ce qui suggère que tous les organismes ont évolué à partir du même ancêtre commun (Figure 6.4). Il est prouvé qu'au fil du temps, les voies ont divergé, ajoutant des enzymes spécialisées pour permettre aux organismes de mieux s'adapter à leur environnement, augmentant ainsi leurs chances de survie. Cependant, le principe sous-jacent reste que tous les organismes doivent récolter l'énergie de leur environnement et la convertir en ATP pour assurer leurs fonctions cellulaires.

Voies anaboliques et cataboliques

Les voies **anaboliques** nécessitent un apport d'énergie pour synthétiser des molécules complexes à partir de molécules plus simples. La synthèse du sucre à partir du CO_2 en est un exemple. D'autres exemples sont la synthèse de grandes protéines à partir de blocs d'acides aminés et la synthèse de nouveaux brins d'ADN à partir de blocs d'acides nucléiques. Ces processus biosynthétiques sont essentiels à la vie de la cellule, se déroulent en permanence et nécessitent de l'énergie que l'ATP et d'autres molécules à haute énergie comme le NADH (nicotinamide adénine dinucléotide) et le NADPH fournissent (Figure 6.5).

L'ATP est une molécule importante que les cellules doivent avoir en quantité suffisante à tout moment. La décomposition des sucres illustre comment une seule molécule de glucose peut stocker suffisamment d'énergie pour produire une grande quantité d'ATP, soit 36 à 38 molécules. Il s'agit d'une voie **catabolique**. Les voies cataboliques impliquent la dégradation (ou la décomposition) de molécules complexes en molécules plus simples. L'énergie moléculaire stockée dans les liaisons moléculaires complexes est libérée dans les voies cataboliques et récoltée de manière à produire de l'ATP. D'autres molécules stockant de l'énergie, telles que les graisses, se décomposent également par des réactions cataboliques similaires pour libérer de l'énergie et produire de l'ATP (Figure 6.5).

Il est important de savoir que les réactions chimiques de la voie métabolique ne se produisent pas spontanément. Une protéine appelée enzyme facilite ou catalyse chaque étape de la réaction. Les enzymes sont importantes pour catalyser tous les types de réactions biologiques – celles qui nécessitent de l'énergie comme celles qui en libèrent.

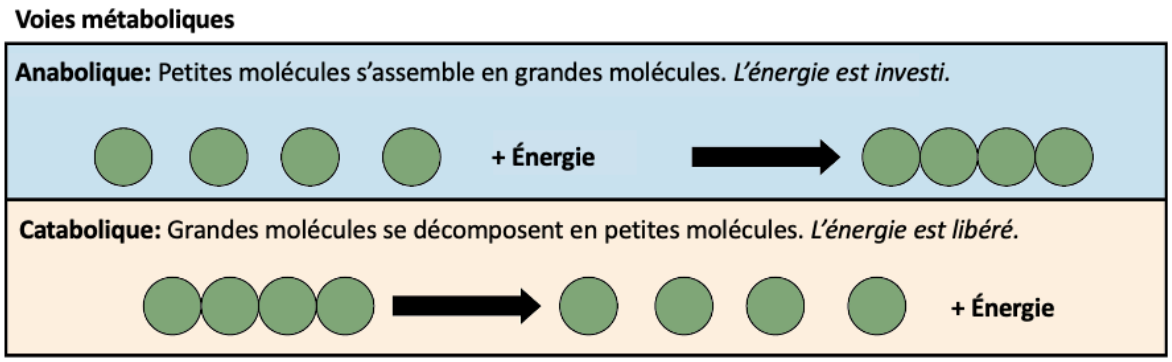


Figure 6.5 Les voies anaboliques sont celles qui nécessitent de l'énergie pour synthétiser des molécules plus complexes. Les voies cataboliques sont celles qui génèrent de l'énergie en décomposant les molécules plus complexes en molécules plus simples. Les deux types de voies sont nécessaires pour maintenir l'équilibre énergétique de la cellule.

6.2 ÉNERGIE POTENTIELLE, CINÉTIQUE, LIBRE ET D'ACTIVATION

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Définir le terme « énergie »
- Expliquer la différence entre l'énergie cinétique et l'énergie potentielle
- Discuter des concepts d'énergie libre et d'énergie d'activation
- Décrire les réactions endergoniques et exergoniques

Nous définissons l'énergie comme la capacité à effectuer un travail. Comme vous l'avez appris, l'énergie existe sous différentes formes. Par exemple, l'énergie électrique, l'énergie lumineuse et l'énergie thermique sont des types d'énergie différents. S'il s'agit là de types d'énergie familiers que l'on peut voir ou sentir, il en existe un autre qui est beaucoup moins tangible. Les scientifiques associent cette énergie à quelque chose d'aussi simple qu'un objet au-dessus du sol. Pour comprendre la manière dont l'énergie circule dans les systèmes biologiques, il est important de mieux connaître les différents types d'énergie qui existent dans le monde physique.

Types d'énergie

Lorsqu'un objet est en mouvement, il y a de l'énergie. Par exemple, un avion en vol produit une énergie considérable. En effet, les objets en mouvement sont capables d'effectuer un changement ou un travail. Pensez à une boule de démolition. Même une boule de démolition se déplaçant lentement peut causer des dommages considérables à d'autres objets. Cependant, une boule de démolition qui n'est pas en mouvement est incapable d'effectuer un travail. L'énergie des objets en mouvement est l'**énergie cinétique**. Une balle qui roule à toute vitesse, une personne qui marche, le mouvement rapide d'une molécule dans l'air (qui produit de la chaleur) et le rayonnement électromagnétique comme la lumière ont tous de l'énergie cinétique.

Et si nous soulevions cette même boule de démolition immobile à deux étages au-dessus d'une voiture à l'aide d'une grue ? Si la boule de démolition suspendue est immobile, peut-on lui associer de l'énergie ? La réponse est oui. La boule de démolition suspendue possède une énergie associée qui est fondamentalement différente de l'énergie cinétique des objets en mouvement. Cette forme d'énergie résulte du *potentiel de* travail de la boule de démolition. Si nous relâchons la boule, elle fonctionnera. Comme ce type d'énergie se réfère au potentiel de travail, nous l'appelons **énergie potentielle**. Les objets transfèrent leur énergie cinétique et potentielle de

la manière suivante : La boule de démolition étant immobile, son énergie cinétique est nulle et son énergie potentielle est de 100 %. Une fois que la boule est libérée, son énergie cinétique commence à augmenter parce qu'elle prend de la vitesse sous l'effet de la gravité. Simultanément, en s'approchant du sol, elle perd de l'énergie potentielle. À mi-chute, elle possède 50 % d'énergie cinétique et 50 % d'énergie potentielle. Juste avant de toucher le sol, la balle a presque perdu son énergie potentielle et possède une énergie cinétique presque maximale. Parmi les autres exemples d'énergie potentielle, on peut citer l'énergie de l'eau retenue derrière un barrage (Figure 6.6) ou une personne qui s'apprête à sauter en parachute depuis un avion.



Figure 6.6 L'eau derrière un barrage possède une énergie potentielle. Lorsque l'eau est en mouvement, tel qu'une chute d'eau ou une rivière avec un courant rapide, elle exerce une énergie cinétique. (crédit « barrage » : modification du travail par « Pascal »/Flicker; crédit « chute » : modification du travail par Frank Gualtieri)

Nous associons l'énergie potentielle non seulement à l'emplacement de la matière (comme un enfant assis sur une branche d'arbre), mais aussi à la structure de la matière. Un ressort posé sur le sol possède une énergie potentielle s'il est comprimé ; il en va de même pour un élastique tendu. L'existence même des cellules vivantes dépend fortement de l'énergie potentielle structurelle. Au niveau chimique, les liaisons qui maintiennent les atomes des molécules ensemble ont une énergie potentielle. Rappelons que les voies cellulaires anaboliques nécessitent de l'énergie pour synthétiser des molécules complexes à partir de molécules plus simples, et que les voies cataboliques libèrent de l'énergie lorsque les molécules complexes se décomposent. Le fait que la rupture de certaines liaisons chimiques puisse libérer de l'énergie implique que ces liaisons ont une énergie potentielle. En fait, il y a de l'énergie potentielle stockée dans les liaisons de toutes les molécules alimentaires que nous mangeons, que nous finissons par utiliser. En effet, ces liaisons peuvent libérer de l'énergie lorsqu'elles sont rompues. Les scientifiques appellent le type d'énergie potentielle qui existe dans les liaisons chimiques et qui se libère lorsque ces liaisons se rompent l'**énergie chimique** (Figure 6.7). L'énergie chimique est responsable de la fourniture aux cellules vivantes de l'énergie provenant des aliments. La rupture des liaisons moléculaires au sein des molécules de carburant entraîne la libération de l'énergie.

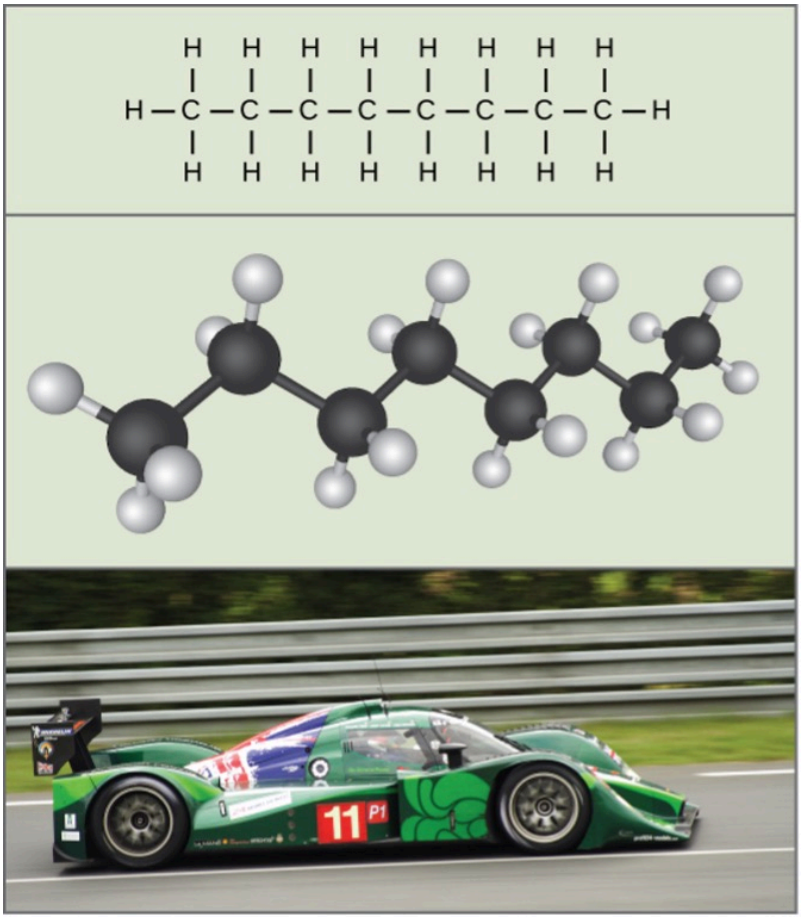


Figure 6.7 Les molécules d'essence contiennent de l'énergie chimique dans les liaisons chimiques. Cette énergie se transforme en énergie cinétique qui permet à une voiture de rouler sur un circuit. (crédit « auto » : modification du travail par Russell Trow).

Énergie libre

Après avoir appris que les réactions chimiques libèrent de l'énergie lorsque les liaisons qui stockent l'énergie se rompent, une autre question importante se pose : comment quantifier et exprimer les réactions chimiques avec l'énergie associée ? Comment comparer l'énergie libérée par une réaction à celle d'une autre réaction ? Nous utilisons une mesure de l'**énergie libre** pour quantifier ces transferts d'énergie. Les scientifiques appellent cette énergie libre l'énergie libre de Gibbs (abrégée par la lettre G), d'après Josiah Willard Gibbs, le scientifique qui a mis au point cette mesure. Selon la deuxième loi de la thermodynamique, tous les transferts d'énergie impliquent la perte d'une partie de l'énergie sous une forme inutilisable telle que la chaleur, ce qui entraîne une entropie. L'énergie libre de Gibbs se réfère spécifiquement à l'énergie qui est produite lors d'une réaction

chimique et qui est disponible après avoir pris en compte l'entropie. En d'autres termes, l'énergie libre de Gibbs est l'énergie utilisable, c'est-à-dire l'énergie disponible pour effectuer un travail.

Toute réaction chimique implique une variation de l'énergie libre, appelée delta G (ΔG). Nous pouvons calculer le changement d'énergie libre pour tout système qui subit un tel changement, comme une réaction chimique. Pour calculer ΔG, il faut soustraire la quantité d'énergie perdue en entropie (notée ΔS) de la variation totale d'énergie du système. L'énergie totale du système est l'**enthalpie** et nous la désignons par ΔH. La formule pour calculer ΔG est la suivante, où le symbole T fait référence à la température absolue en Kelvin (degrés Celsius + 273) :

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Nous exprimons le changement d'énergie libre standard d'une réaction chimique comme une quantité d'énergie par mole du produit de la réaction (soit en kilojoules ou kilocalories, kJ/mol ou kcal/mol ; 1 kJ = 0,239 kcal) dans des conditions standard de pH, de température et de pression. Nous calculons généralement les conditions standard de pH, de température et de pression à pH 7,0 dans les systèmes biologiques, à 25 degrés Celsius et à 100 kilopascals (1 atm de pression), respectivement. Il convient de noter que les conditions cellulaires varient considérablement par rapport à ces conditions standard, de sorte que les valeurs ΔG calculées pour les réactions biologiques seront différentes à l'intérieur de la cellule.

Réactions endergoniques et réactions exergoniques

Si de l'énergie est libérée lors d'une réaction chimique, la valeur résultant de l'équation ci-dessus sera un nombre négatif. En d'autres termes, les réactions qui libèrent de l'énergie ont un $\Delta G < 0$. Un ΔG négatif signifie également que les produits de la réaction ont moins d'énergie libre que les réactifs, car ils ont cédé de l'énergie libre au cours de la réaction. Les scientifiques appellent les réactions qui ont un ΔG négatif et qui libèrent donc de l'énergie libre des **réactions exergoniques**. Réfléchissez : *exergonique*signifie que l'énergie *sort du* système. Ces réactions sont également appelées réactions spontanées, car elles peuvent se produire sans ajouter d'énergie au système. Comprendre quelles réactions chimiques sont spontanées et libèrent de l'énergie libre est extrêmement utile pour les biologistes, car ces réactions peuvent être exploitées pour effectuer des travaux à l'intérieur de la cellule. Il faut faire une distinction importante entre le terme « spontané » et l'idée d'une réaction chimique qui se produit immédiatement. Contrairement à l'usage courant du terme, une réaction spontanée n'est pas une réaction qui se produit soudainement ou rapidement. La rouille du fer est un exemple de réaction spontanée qui se produit lentement, petit à petit, au fil du temps.

Si une réaction chimique nécessite un apport d'énergie plutôt qu'une libération d'énergie, le ΔG de cette réaction sera positif. Dans ce cas, les produits ont plus d'énergie libre que les réactifs. On peut donc considérer les produits des réactions comme des molécules stockant de l'énergie. Ces réactions chimiques sont appelées **réactions endergoniques** et ne sont pas spontanées. Une réaction endergonique ne se produit pas d'elle-même sans apport d'énergie libre.

Reprenons l'exemple de la synthèse et de la dégradation de la molécule alimentaire, le glucose. N'oubliez pas que la construction de molécules complexes (telles que les sucres) à partir de molécules plus simples est un processus anabolique qui nécessite de l'énergie. Par conséquent, les réactions chimiques impliquées dans les processus anaboliques sont des réactions endergoniques. Par ailleurs, le processus catabolique de décomposition du sucre en molécules plus simples libère de l'énergie dans une série de réactions exergoniques. Comme dans l'exemple de la rouille, la décomposition du sucre implique des réactions spontanées, mais ces réactions ne se produisent pas instantanément. La Figure 6.8 présente d'autres exemples de réactions endergoniques et exergoniques. Les sections suivantes fourniront plus d'informations sur ce qui est nécessaire pour que même les réactions spontanées se déroulent plus efficacement.

Lien visuel

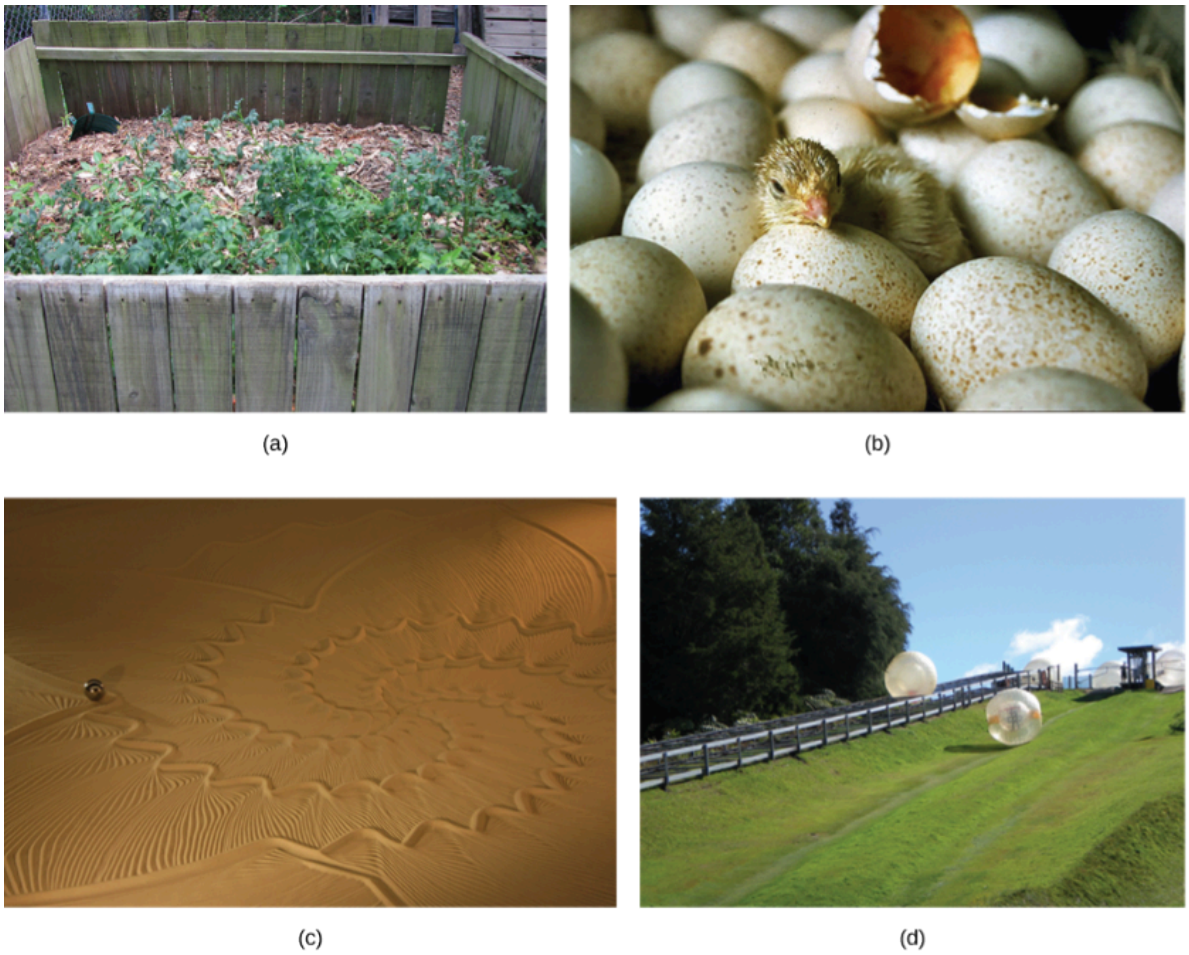


Figure 6.8 Cette figure démontre des exemples de processus endergoniques (qui requiert de l'énergie) et processus exergoniques (qui libèrent de l'énergie). Il s'agit (a) d'un tas de compost qui se décompose, (b) d'un poussin qui se développe à partir d'un œuf fécondé, (c) de la destruction d'un art du sable, et (d) d'une balle qui dévale une colline. (crédit a : modification du travail par Natalie Maynor ; crédit b : modification du travail par USDA ; crédit c : modification du travail par « Athlex »/Flickr; crédit d : modification du travail par Harry Malsch)

Un concept important dans l'étude du métabolisme et de l'énergie est celui de l'équilibre chimique. La plupart des réactions chimiques sont réversibles. Elles peuvent se déplacer dans les deux sens, en libérant de l'énergie dans l'environnement dans un sens et en absorbant de l'énergie dans l'environnement dans l'autre sens (Figure 6.9). Il en va de même pour les réactions chimiques impliquées dans le métabolisme cellulaire,

telles que la décomposition et la construction des protéines, respectivement en acides aminés individuels et à partir de ceux-ci. Dans un système fermé, les réactifs subissent des réactions chimiques dans les deux sens jusqu'à ce qu'ils atteignent un état d'équilibre, c'est-à-dire un état où l'énergie libre est la plus faible possible et où l'entropie est maximale. Pour éloigner les réactifs et les produits d'un état d'équilibre, il faut de l'énergie. Des réactifs ou des produits doivent être ajoutés, retirés ou modifiés. Si une cellule était un système fermé, ses réactions chimiques atteindraient l'équilibre et elle mourrait parce qu'il n'y aurait plus assez d'énergie libre pour effectuer le travail nécessaire au maintien de la vie. Dans une cellule vivante, les réactions chimiques se rapprochent constamment de l'équilibre, mais ne l'atteignent jamais. En effet, une cellule vivante est un système ouvert. Les matériaux entrent et sortent, la cellule recycle les produits de certaines réactions chimiques dans d'autres réactions, et il n'y a jamais d'équilibre chimique. Ainsi, les organismes vivants sont dans une lutte constante contre l'équilibre et l'entropie, qui demande de l'énergie. Cet apport constant d'énergie provient en fin de compte de la lumière du soleil, qui produit des nutriments dans le processus de photosynthèse.

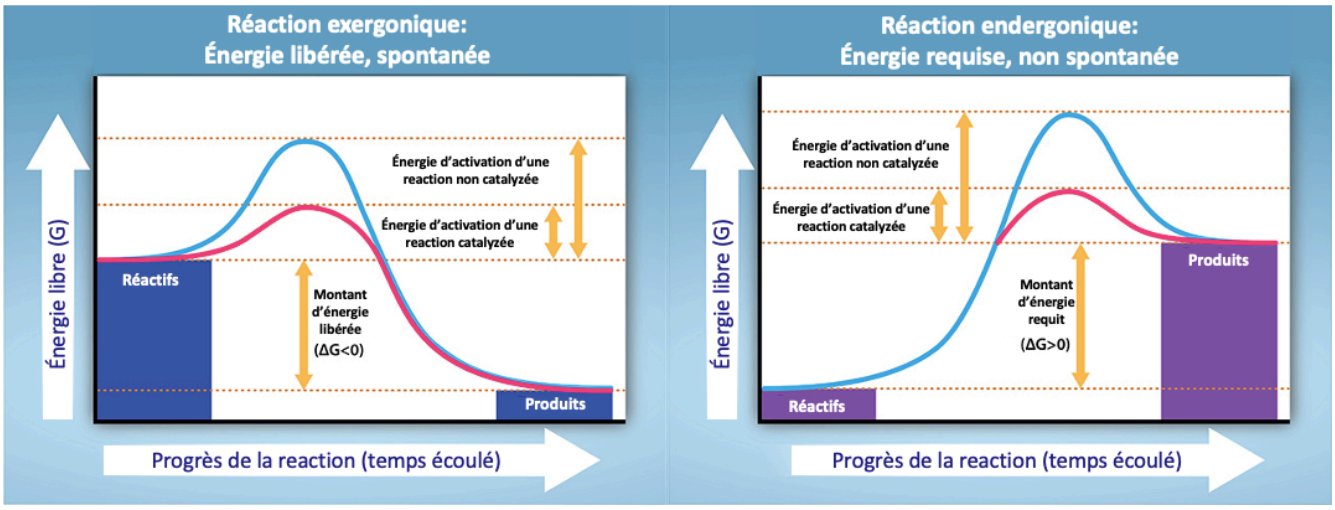


Figure 6.9 Des réactions exergonique et endergoniques résulte dans un changement dans l'énergie libre de Gibbs (G). Des réactions exergoniques, en net, libère de l'énergie et sont des réactions spontanées. Des réaction endergoniques, en net, requiert un investissement d'énergie pour procédée et ne sont pas des réactions spontanées. Les réactions endergoniques et exergoniques requiert une énergie d'activation initiale pour assurer que la réaction procède. (crédit : Tag, A., Rao, A., Fletcher, S. and Ryan, A. Department of Biology, Texas A&M University)

Énergie d'activation

Il existe un autre concept important à prendre en compte concernant les réactions endergoniques et exergoniques. Même les réactions exergoniques nécessitent un petit apport d'énergie avant de pouvoir procéder à leurs étapes de libération d'énergie. Ces réactions entraînent une libération nette d'énergie, mais nécessitent une certaine quantité d'énergie initiale. Les scientifiques appellent cette petite quantité d'énergie nécessaire

pour que toutes les réactions chimiques se produisent l'**énergie d'activation** (ou énergie libre d'activation) (Figure 6.10).

Pourquoi une réaction ΔG négative, qui libère de l'énergie, a-t-elle besoin d'une certaine quantité d'énergie pour se produire ? La raison réside dans les étapes qui se déroulent lors d'une réaction chimique. Lors des réactions chimiques, certaines liaisons chimiques se brisent et de nouvelles se forment. Par exemple, lorsqu'une molécule de glucose se décompose, les liaisons entre les atomes de carbone de la molécule se brisent. Comme il s'agit de liaisons qui stockent de l'énergie, elles libèrent de l'énergie lorsqu'elles sont rompues. Cependant, pour les mettre dans un état permettant la rupture des liaisons, la molécule doit être quelque peu déformée. Un faible apport d'énergie est nécessaire pour atteindre cet état de contorsion. Cet état déformé est l'**état de transition**, soit un état instable à haute énergie. C'est pourquoi les molécules réactives ne restent pas longtemps dans leur état de transition, mais passent très rapidement aux étapes suivantes de la réaction chimique. Les diagrammes d'énergie libre illustrent les profils d'énergie pour une réaction donnée. Le fait que la réaction soit exergonique ou endergonique détermine si les produits du diagramme existeront dans un état énergétique inférieur ou supérieur à celui des réactifs et des produits. Cependant, indépendamment de cette mesure, l'état de transition de la réaction existe à un niveau d'énergie plus élevé que celui des réactifs, et l'énergie d'activation est donc toujours positive.

D'où provient l'énergie d'activation nécessaire aux réactifs chimiques ? La source d'énergie d'activation nécessaire pour faire avancer les réactions est généralement l'énergie thermique provenant de l'environnement. L'**énergie thermique** (l'énergie totale de liaison des réactifs ou des produits dans une réaction chimique) accélère le mouvement des molécules, augmentant la fréquence et la force de leurs collisions. Elle déplace également légèrement les atomes et les liaisons au sein de la molécule, les aidant ainsi à atteindre leur état de transition. C'est pourquoi le chauffage d'un système entraîne une augmentation de la fréquence des réactions chimiques au sein de ce système. L'augmentation de la pression dans un système a le même effet. Une fois que les réactifs ont absorbé suffisamment d'énergie thermique de leur environnement pour atteindre l'état de transition, la réaction se poursuit.

L'énergie d'activation d'une réaction particulière détermine la vitesse à laquelle elle se déroule. Plus l'énergie d'activation est élevée, plus la réaction chimique est lente. L'exemple de la rouille du fer illustre une réaction intrinsèquement lente. Cette réaction se produit lentement dans le temps en raison de son énergie d'activation élevée. En outre, la combustion de nombreux combustibles, qui est fortement exergonique, se produira à un taux négligeable à moins qu'une chaleur suffisante provenant d'une étincelle ne surpasse leur énergie d'activation. Cependant, lorsqu'elles commencent à brûler, les réactions chimiques dégagent suffisamment de chaleur pour poursuivre le processus de combustion, en fournissant l'énergie d'activation aux molécules de combustible environnantes. Comme pour ces réactions en dehors des cellules, l'énergie d'activation de la plupart des réactions cellulaires est trop élevée pour que l'énergie thermique puisse être surmontée de manière efficace. En d'autres termes, pour que des réactions cellulaires importantes se produisent à des taux appréciables (nombre de réactions par unité de temps), leurs énergies d'activation doivent être abaissées (Figure 6.10). Les scientifiques appellent cela la catalyse. C'est une très bonne chose pour les cellules vivantes. Les macromolécules

importantes, telles que les protéines, l'ADN et l'ARN, emmagasinent une quantité considérable d'énergie et leur décomposition est exergonique. Si la température cellulaire fournissait à elle seule suffisamment d'énergie thermique pour que ces réactions exergoniques franchissent leurs

Lien visuel

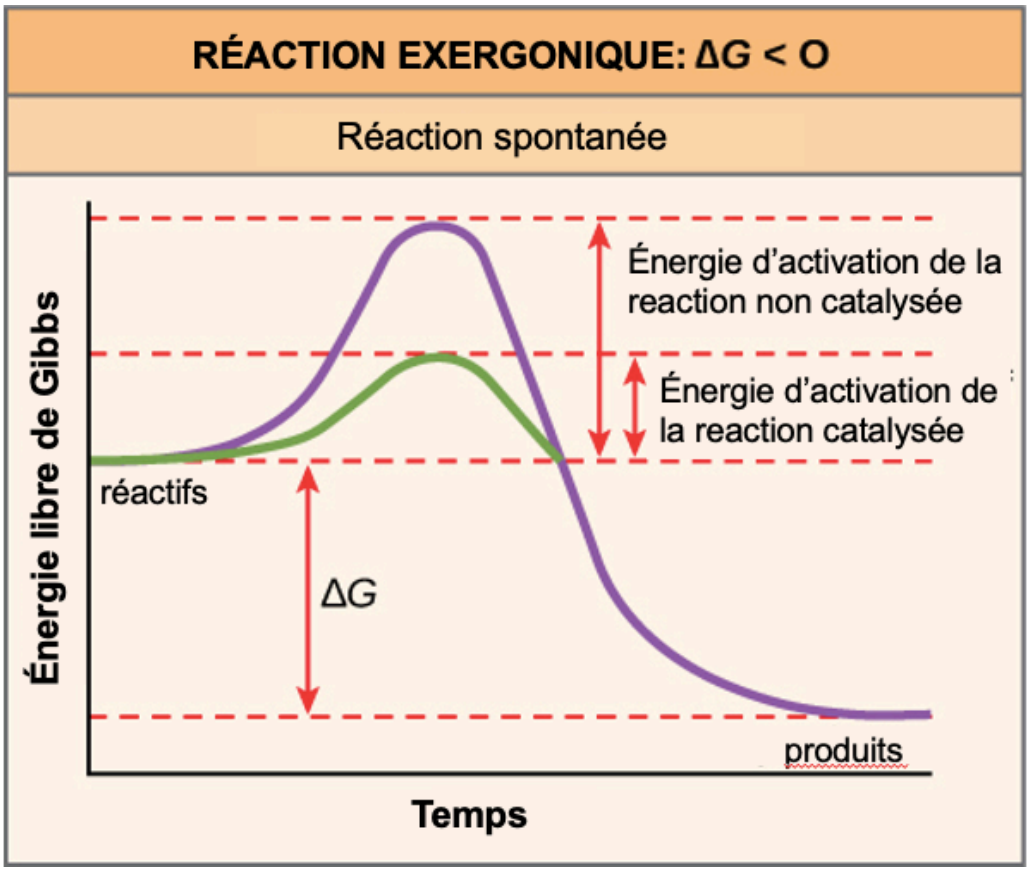


Figure 6.10 L'énergie d'activation est l'énergie requise pour qu'une réaction procède et est abaissé si la réaction est catalysée. L'axe horizontale de ce diagramme décrit la séquence des évènements au cours du temps.

6.3 LES LOIS DE LA THERMODYNAMIQUE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Discuter du concept d'entropie
- Expliquer les première et deuxième lois de la thermodynamique

La **thermodynamique** est l'étude de l'énergie et du transfert d'énergie dans la matière physique. La matière et son environnement pertinents pour un cas particulier de transfert d'énergie sont classés comme un système, et tout ce qui se trouve en dehors de ce système est l'environnement. Par exemple, lorsqu'on chauffe une casserole d'eau sur la cuisinière, le système comprend la cuisinière, la casserole et l'eau. Transferts d'énergie à l'intérieur du système (entre la cuisinière, la casserole et l'eau). Il existe deux types de systèmes : les systèmes ouverts et les systèmes fermés. Un système ouvert est un système dans lequel l'énergie et la matière peuvent être transférées entre le système et son environnement. Le système de la cuisinière est ouvert, car il peut perdre de la chaleur dans l'air. Un système fermé est un système qui peut transférer de l'énergie, mais pas de matière à son environnement.

Les organismes biologiques sont des systèmes ouverts. Les échanges d'énergie entre eux et leur environnement, car ils consomment des molécules qui stockent de l'énergie et libèrent de l'énergie dans l'environnement en effectuant un travail. Comme toutes les choses du monde physique, l'énergie est soumise aux lois de la physique. Les lois de la thermodynamique régissent le transfert d'énergie dans et entre tous les systèmes de l'univers.

La première loi de la thermodynamique

La première loi de la thermodynamique traite de la quantité totale d'énergie dans l'univers. Elle indique que cette quantité totale d'énergie est constante. En d'autres termes, il y a toujours eu et il y aura toujours exactement la même quantité d'énergie dans l'univers. L'énergie existe sous différentes formes. Selon la première loi de la thermodynamique, l'énergie peut être transférée d'un endroit à un autre ou se transformer en différentes formes, mais elle ne peut être ni créée ni détruite. Les transferts et les transformations d'énergie ont lieu en permanence autour de nous. Les ampoules électriques transforment l'énergie électrique en énergie lumineuse. Les poêles à gaz transforment l'énergie chimique du gaz naturel en énergie thermique. Les plantes réalisent l'une des transformations énergétiques les plus utiles sur le plan biologique : la conversion de l'énergie

solaire en énergie chimique stockée dans les molécules organiques (Figure 6.2). La Figure 6.11 présente des exemples de transformations énergétiques.

Le défi pour tous les organismes vivants est d'obtenir de l'énergie de leur environnement sous des formes qu'ils peuvent transférer ou transformer en énergie utilisable pour effectuer un travail. Les cellules vivantes ont évolué pour relever ce défi avec brio. L'énergie chimique stockée dans les molécules organiques telles que les sucres et les graisses est transformée par une série de réactions chimiques cellulaires en énergie dans les molécules d'ATP. L'énergie contenue dans les molécules d'ATP est facilement accessible pour effectuer un travail. Parmi les exemples de travaux que les cellules doivent effectuer, citons la construction de molécules complexes, le transport de matériaux, le mouvement de battement des cils ou des flagelles, la contraction des fibres musculaires pour créer un mouvement et la reproduction.

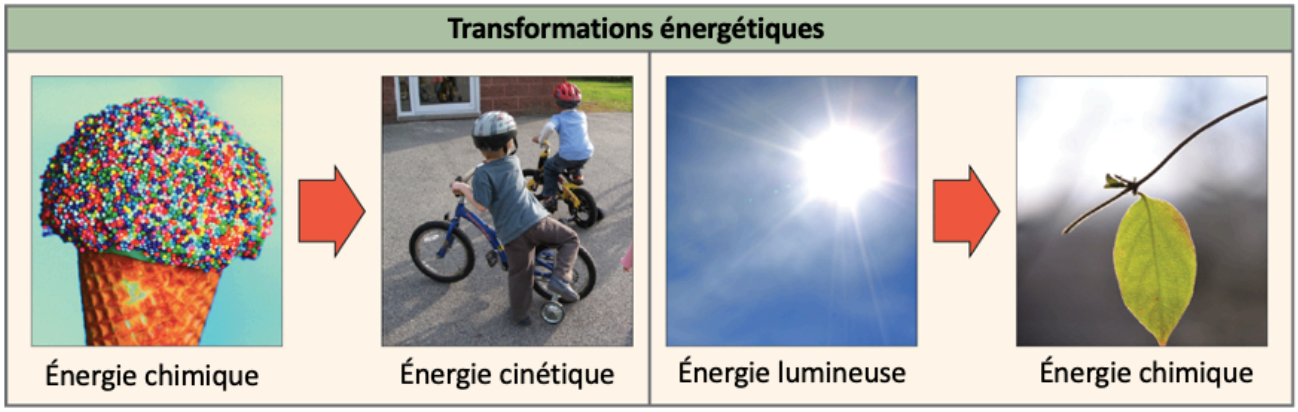


Figure 6.11 Voici des exemples d'énergie qui transfert d'un système à un autre et est transformé d'une forme à une autre. Des humains peuvent convertir l'énergie chimique dans la nourriture, comme ce cornet de crème glacée, en énergie cinétique (l'énergie du mouvement pour conduire une bicyclette). Des plantes peuvent convertir la radiation électromagnétique (énergie lumineuse) provenant du soleil en énergie chimique. (crédit « crème glacée » : modification du travail par D. Sharon Pruitt; crédit « enfants sur bicyclettes » : modification du travail par Michelle Riggen-Ransom; crédit « feuille » : modification du travail par Cory Zanker)

La deuxième loi de la thermodynamique

Les tâches principales d'une cellule vivante, à savoir l'obtention, la transformation et l'utilisation de l'énergie pour travailler, peuvent sembler simples. Cependant, la deuxième loi de la thermodynamique explique pourquoi ces tâches sont plus difficiles qu'il n'y paraît. Aucun des transferts d'énergie dont nous avons parlé, ainsi que tous les transferts et transformations d'énergie dans l'univers, n'est totalement efficace. Dans chaque transfert d'énergie, une certaine quantité d'énergie est perdue sous une forme inutilisable. Dans la plupart des cas, il s'agit d'énergie thermique. D'un point de vue thermodynamique, les scientifiques définissent l'**énergie thermique** comme l'énergie qui se transfère d'un système à un autre sans effectuer de travail. Par exemple, lorsqu'un avion vole dans l'air, il perd une partie de son énergie sous forme d'énergie thermique en raison

du frottement avec l'air environnant. Ce frottement réchauffe l'air en augmentant temporairement la vitesse des molécules d'air. De même, une partie de l'énergie est perdue sous forme d'énergie thermique au cours des réactions métaboliques cellulaires. C'est une bonne chose pour les créatures à sang chaud comme nous, car l'énergie thermique nous aide à maintenir notre température corporelle. Au sens strict, aucun transfert d'énergie n'est totalement efficace, car une partie de l'énergie est perdue sous une forme inutilisable.

Un concept important dans les systèmes physiques est celui de l'ordre et du désordre (ou du hasard). Plus un système perd d'énergie dans son environnement, moins il est ordonné et plus il est aléatoire. Les scientifiques appellent **entropie** la mesure du caractère aléatoire ou désordonné d'un système. Une entropie élevée signifie un désordre important et une faible énergie (Figure 6.12). Pour mieux comprendre l'entropie, pensez à la chambre d'un étudiant. Si l'on n'y met pas d'énergie ou de travail, la pièce deviendra rapidement désordonnée. Il existerait dans un état très désordonné, à forte entropie. L'énergie doit être mise dans le système, sous la forme d'un travail et d'un rangement de la part de l'élève, afin de ramener la pièce à un état de propreté et d'ordre. Cet état est celui d'une faible entropie. De même, une voiture ou une maison doit être constamment entretenue afin de la maintenir dans un état ordonné. Laissée à elle-même, l'entropie d'une maison ou d'une voiture augmente progressivement par la rouille et la dégradation. Les molécules et les réactions chimiques ont également des quantités variables d'entropie. Par exemple, lorsque les réactions chimiques atteignent un état d'équilibre, l'entropie augmente, et lorsque les molécules à forte concentration en un endroit se diffusent et se répandent, l'entropie augmente également.

Lien scientifique

Transfert d'énergie et entropie résultante

Mettez en place une expérience simple pour comprendre comment l'énergie est transférée et comment il en résulte un changement d'entropie.

1. Prenez un bloc de glace. Il s'agit d'eau sous forme solide, qui présente donc un ordre structurel élevé. Cela signifie que les molécules ne peuvent pas bouger beaucoup et qu'elles sont dans une position fixe. La température de la glace est de 0°C. Par conséquent, l'entropie du système est faible.
2. Laissez fondre la glace à température ambiante. Quel est l'état des molécules dans l'eau liquide ? Comment le transfert d'énergie a-t-il eu lieu ? L'entropie du système est-elle plus ou moins élevée ? Pourquoi ?
3. Chauffez l'eau jusqu'au point d'ébullition. Qu'arrive-t-il à l'entropie du système lorsque

l'eau est chauffée ?

Pensez à tous les systèmes physiques de cette manière : les êtres vivants sont très ordonnés et ont besoin d'un apport constant d'énergie pour se maintenir dans un état de faible entropie. Lorsque les systèmes vivants absorbent des molécules stockant de l'énergie et les transforment par le biais de réactions chimiques, ils perdent une certaine quantité d'énergie utilisable au cours du processus, car aucune réaction n'est totalement efficace. Elles produisent également des déchets et des sous-produits qui ne sont pas des sources d'énergie utiles. Ce processus augmente l'entropie de l'environnement du système. Étant donné que tout transfert d'énergie entraîne une perte d'énergie utilisable, la deuxième loi de la thermodynamique stipule que tout transfert ou transformation d'énergie augmente l'entropie de l'univers. Même si les êtres vivants sont très ordonnés et maintiennent un état de faible entropie, l'entropie totale de l'univers augmente constamment en raison de la perte d'énergie utilisable à chaque transfert d'énergie qui se produit. Essentiellement, les êtres vivants mènent un combat permanent contre l'augmentation constante de l'entropie universelle.

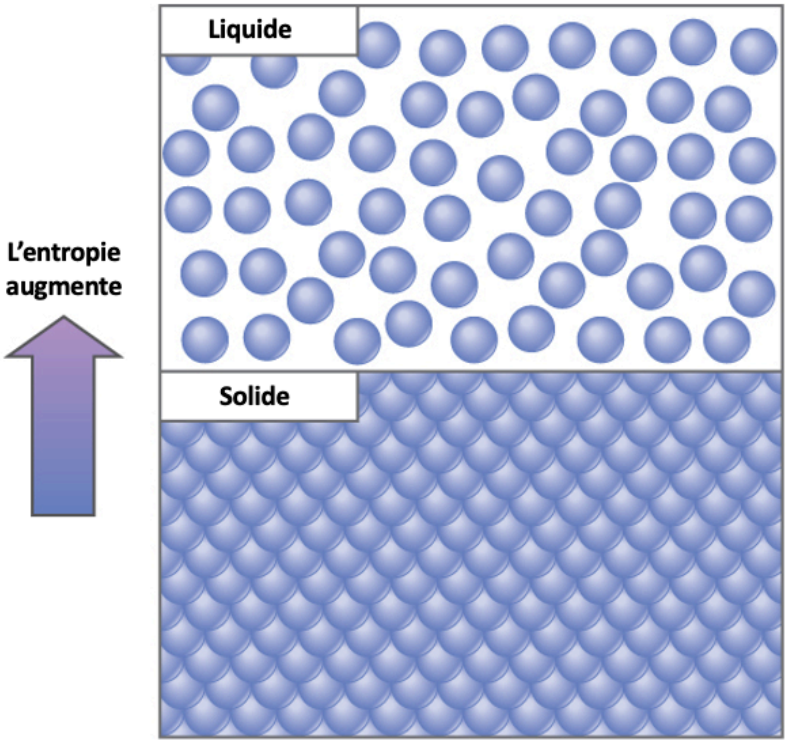


Figure 6.12 L'entropie est une mesure du désordre dans un système. Des gaz ont une entropie plus élevée que des liquides et des liquides ont une entropie plus élevée que des solides.

6.4 ATP : ADÉNOSINE TRIPHOSPHATE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer le rôle de l'ATP en tant que monnaie d'échange de l'énergie cellulaire
- Décrire comment l'énergie est libérée par l'hydrolyse de l'ATP

Même les réactions exergoniques, qui libèrent de l'énergie, nécessitent une petite quantité d'énergie d'activation pour se produire. En revanche, les réactions endergoniques nécessitent un apport d'énergie beaucoup plus important, car leurs produits ont plus d'énergie libre que leurs réactifs. Au sein de la cellule, d'où provient l'énergie nécessaire à ces réactions ? La réponse se trouve dans une molécule de fourniture d'énergie que les scientifiques appellent l'**adénosine triphosphate**, ou **ATP**. Il s'agit d'une petite molécule relativement simple (Figure 6.13), mais qui contient, dans certaines de ses liaisons, le potentiel d'une poussée rapide d'énergie qui peut être exploitée pour effectuer un travail cellulaire. Considérez cette molécule comme la principale monnaie énergétique des cellules, de la même manière que l'argent est la monnaie que les gens échangent pour obtenir les choses dont ils ont besoin. L'ATP alimente la majorité des réactions cellulaires nécessitant de l'énergie.

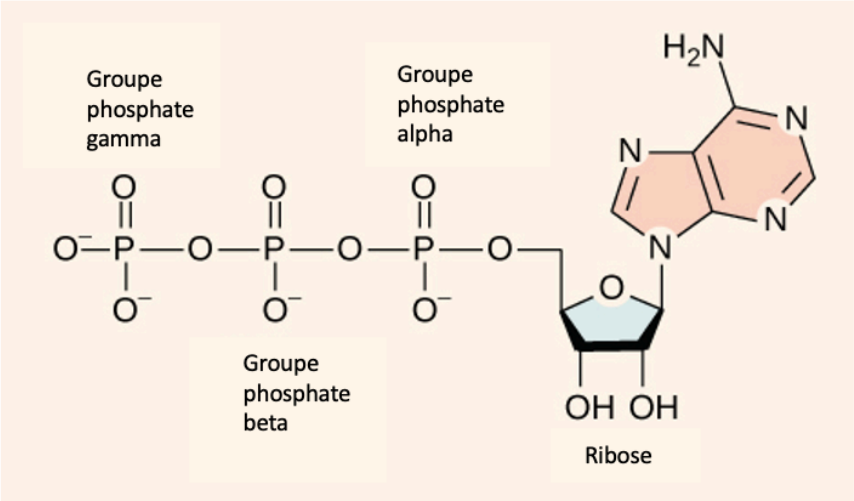


Figure 6.13 L'ATP est l'unité énergétique primaire de la cellule. Ça possède une squelette adénosine avec trois groupes phosphates.

Comme son nom l'indique, l'adénosine triphosphate est composée d'adénosine liée à trois groupes phosphates

(Figure 6.13). L'adénosine est un nucléoside composé de la base azotée adénine et d'un sucre à cinq carbones, le ribose. Les trois groupes phosphates, dans l'ordre du plus proche au plus éloigné du sucre ribose, sont l'alpha, le bêta et le gamma. Ensemble, ces groupes chimiques constituent une centrale énergétique. Cependant, toutes les liaisons de cette molécule n'existent pas dans un état d'énergie particulièrement élevé. Les deux liaisons qui relient les phosphates sont également des liaisons à haute énergie **(liaisons phosphoanhydrides)** qui, lorsqu'elles sont rompues, libèrent suffisamment d'énergie pour alimenter toute une série de réactions et de processus cellulaires. Ces liaisons à haute énergie sont les liaisons entre les deuxième et troisième (ou bêta et gamma) groupes phosphates et entre les premier et deuxième groupes phosphates. Ces liaisons sont à « haute énergie » parce que les produits de cette rupture de liaison – l'adénosine diphosphate (ADP) et un groupe phosphate inorganique (Pi) – ont une énergie libre considérablement inférieure à celle des réactifs : ATP et molécule d'eau. Comme cette réaction se produit en utilisant une molécule d'eau, il s'agit d'une réaction d'hydrolyse. En d'autres termes, l'ATP s'hydrolyse en ADP dans la réaction suivante :

$$ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_i + \text{énergie libre}$$

Comme la plupart des réactions chimiques, l'hydrolyse de l'ATP en ADP est réversible. La réaction inverse régénère l'ATP à partir de l'ADP +Pi. Les cellules dépendent de la régénération de l'ATP tout comme les gens dépendent de la régénération de l'argent dépensé par le revenu. Comme l'hydrolyse de l'ATP libère de l'énergie, la régénération de l'ATP doit nécessiter un apport d'énergie libre. Cette équation exprime la formation d'ATP :

$$ADP + P_i + \text{énergie libre} \rightarrow ATP + H_2O$$

Deux questions importantes restent en suspens en ce qui concerne l'utilisation de l'ATP comme source d'énergie. Quelle est la quantité exacte d'énergie libre libérée lors de l'hydrolyse de l'ATP et comment cette énergie libre effectue-t-elle le travail cellulaire ? Le ΔG calculé pour l'hydrolyse d'une mole d'ATP en ADP et Pi est de -7,3 kcal/mole (-30,5 kJ/mol). Puisque ce calcul est vrai dans des conditions standard, on peut s'attendre à ce qu'une valeur différente existe dans des conditions cellulaires. En fait, le ΔG pour l'hydrolyse d'une mole d'ATP dans une cellule vivante est presque le double de la valeur dans des conditions normales : -14 kcal/mol (-57 kJ/mol).

L'ATP est une molécule très instable. S'il n'est pas utilisé rapidement pour effectuer un travail, l'ATP se dissocie spontanément en ADP + Pi, et l'énergie libre libérée au cours de ce processus est perdue sous forme de chaleur. La deuxième question que nous avons posée ci-dessus porte sur la manière dont la libération d'énergie par hydrolyse de l'ATP effectue un travail à l'intérieur de la cellule. Cela dépend d'une stratégie que les scientifiques appellent le **couplage énergétique**. Les cellules couplent la réaction exergonique de l'hydrolyse de l'ATP, ce qui leur permet de se poursuivre. Un exemple de couplage énergétique utilisant l'ATP implique une pompe ionique transmembranaire extrêmement importante pour la fonction cellulaire. Cette pompe sodium-potassium (pompe Na^+/K^+) fait sortir le sodium de la cellule et fait entrer le potassium dans la cellule (Figure

6.14). Un pourcentage important de l'ATP d'une cellule alimente cette pompe, car les processus cellulaires font entrer une quantité considérable de sodium dans la cellule et en font sortir du potassium. La pompe travaille constamment pour stabiliser les concentrations cellulaires de sodium et de potassium. Pour que la pompe effectue un cycle (exportation de trois ions Na^+ et importation de deux ions K^+), une molécule d'ATP doit s'hydrolyser. Lorsque l'ATP s'hydrolyse, son phosphate gamma ne s'envole pas simplement, mais se transfère sur la protéine de la pompe. Les scientifiques appellent ce processus de liaison d'un groupe phosphate à une molécule la phosphorylation. Comme dans la plupart des cas d'hydrolyse de l'ATP, un phosphate de l'ATP est transféré sur une autre molécule. Dans un état phosphorylé, la pompe Na^+/K^+ a plus d'énergie libre et est amenée à subir un changement de conformation. Ce changement lui permet de libérer du Na^+ à l'extérieur de la cellule. Elle lie ensuite le K^+ extracellulaire, ce qui, par un autre changement de conformation, entraîne le détachement du phosphate de la pompe. Cette libération de phosphate déclenche la libération de K^+ à l'intérieur de la cellule. Essentiellement, l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP est couplée à l'énergie nécessaire pour alimenter la pompe et transporter les ions Na^+ et K^+. L'ATP effectue le travail cellulaire en utilisant cette forme de base de couplage énergétique par phosphorylation.

Lien visuel

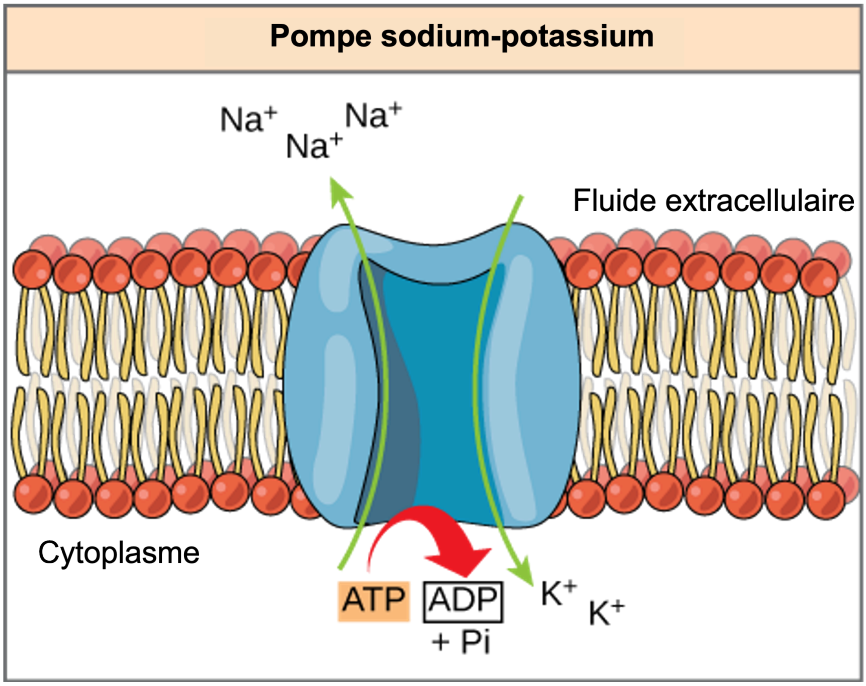


Figure 6.14 La pompe sodium-potassium est un exemple de couplage énergétique. L'énergie dérivée de l'hydrolyse exergonique d'ATP pompe des ions de sodium et potassium à travers la membrane cellulaire.

Souvent, au cours des réactions métaboliques cellulaires, telles que la synthèse et la dégradation des nutriments, certaines molécules doivent modifier légèrement leur conformation pour devenir des substrats pour l'étape suivante de la série de réactions. Par exemple, lors des toutes premières étapes de la respiration cellulaire, lorsqu'une molécule de glucose se décompose au cours du processus de glycolyse. Dans la première étape, l'ATP est nécessaire pour phosphoryler le glucose, créant ainsi un intermédiaire instable, mais à haute teneur énergétique. Cette réaction de phosphorylation entraîne un changement de conformation qui permet à la molécule de glucose phosphorylée de se transformer en fructose, un sucre phosphorylé. Le fructose est un intermédiaire nécessaire à la progression de la glycolyse. Ici, la réaction exergonique de l'hydrolyse de l'ATP s'associe à la réaction endergonique de conversion du glucose en un intermédiaire phosphorylé dans la voie. Une fois de plus, l'énergie libérée par la rupture d'une liaison phosphate au sein de l'ATP a été utilisée pour phosphoryler une autre molécule, créant ainsi un intermédiaire instable et entraînant un important changement de conformation.

6.5 ENZYMES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire le rôle des enzymes dans les voies métaboliques
- Expliquer comment les enzymes fonctionnent comme des catalyseurs moléculaires
- Discuter de la régulation des enzymes par divers facteurs

Une substance qui favorise une réaction chimique est un catalyseur, et les molécules spéciales qui catalysent les réactions biochimiques sont des enzymes. Presque toutes les enzymes sont des protéines, composées de chaînes d'acides aminés, et elles ont pour tâche essentielle d'abaisser les énergies d'activation des réactions chimiques à l'intérieur de la cellule. Pour ce faire, les enzymes se lient aux molécules réactives et les maintiennent de manière à faciliter les processus de rupture et de formation des liaisons chimiques. Il est important de se rappeler que les enzymes ne modifient pas le ΔG de la réaction. En d'autres termes, ils ne changent rien au fait qu'une réaction soit exergonique (spontanée) ou endergonique. En effet, ils ne modifient pas l'énergie libre des réactifs ou des produits. Ils ne font que réduire l'énergie d'activation nécessaire pour atteindre l'état de transition (Figure 6.15).

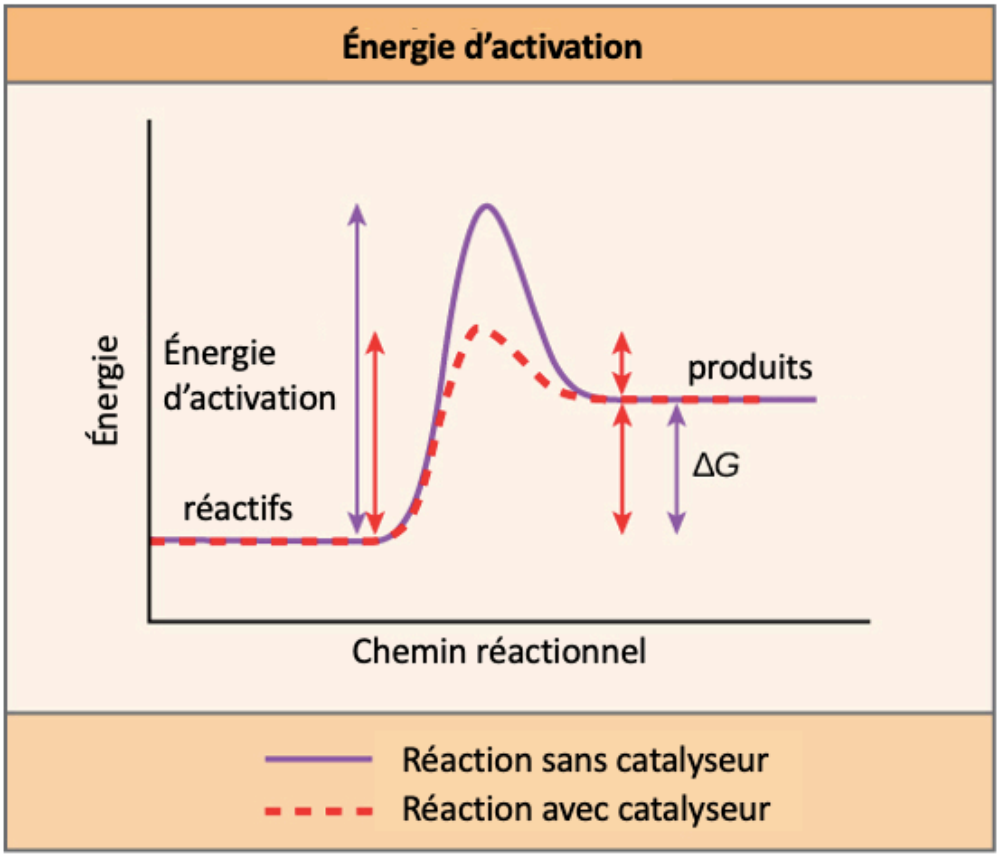


Figure 6.15 Les enzymes baisse l'énergie d'activation, mais n'ont aucun effet sur l'énergie libre de la réaction.

Site actif de l'enzyme et spécificité du substrat

Les réactifs chimiques auxquels une enzyme se lie sont les **substrats** de l'enzyme. Il peut y avoir un ou plusieurs substrats, en fonction de la réaction chimique concernée. Dans certaines réactions, un substrat à réaction unique se décompose en plusieurs produits. Dans d'autres cas, deux substrats peuvent s'assembler pour créer une molécule plus grande. Deux réactifs peuvent également entrer dans une réaction, se modifier tous les deux et quitter la réaction sous la forme de deux produits. L'endroit de l'enzyme où le substrat se fixe est le **site actif** de l'enzyme. C'est là que se déroule l'« action ». Les enzymes étant des protéines, il existe une combinaison unique de résidus d'acides aminés (également chaînes latérales ou groupes R) dans le site actif. Chaque résidu est caractérisé par des propriétés différentes. Ils peuvent être grands ou petits, faiblement acides ou basiques, hydrophiles ou hydrophobes, chargés positivement ou négativement, ou neutres. La combinaison unique des résidus d'acides aminés, de leurs positions, séquences, structures et propriétés, crée un environnement chimique très spécifique au sein du site actif. Cet environnement spécifique est adapté pour se lier, même brièvement, à un (ou plusieurs) substrat(s) chimique(s) spécifique(s). C'est en raison de cette correspondance entre l'enzyme et ses substrats (qui s'adapte pour trouver le meilleur ajustement entre l'état de transition et le site actif), semblable à un casse-tête, que les enzymes sont connues pour leur spécificité. Le « meilleur

ajustement » résulte de la forme et de l'attraction du groupe fonctionnel de l'acide aminé sur le substrat. Il existe une enzyme spécifiquement adaptée à chaque substrat et, par conséquent, à chaque réaction chimique, mais il existe également une certaine flexibilité.

Le fait que les sites actifs soient parfaitement adaptés à des conditions environnementales spécifiques signifie également qu'ils sont soumis à des influences environnementales locales. Il est vrai que l'augmentation de la température ambiante accroît généralement la vitesse des réactions, qu'elles soient catalysées par des enzymes ou autres. Cependant, l'augmentation ou la diminution de la température en dehors d'une plage optimale peut affecter les liaisons chimiques à l'intérieur du site actif de telle sorte qu'elles sont moins aptes à lier les substrats. Les températures élevées finissent par provoquer la **dénaturation** des enzymes, comme d'autres molécules biologiques, un processus qui modifie les propriétés naturelles de la substance. De même, le pH de l'environnement local peut également affecter la fonction enzymatique. Les résidus d'acides aminés du site actif ont leurs propres propriétés acides ou basiques qui sont optimales pour la catalyse. Ces résidus sont sensibles aux changements de pH qui peuvent altérer la façon dont les molécules de substrat se lient. Les enzymes sont conçues pour fonctionner au mieux dans une certaine plage de pH et, comme pour la température, des valeurs extrêmes de pH environnemental (acide ou basique) peuvent entraîner la dénaturation des enzymes.

Forme induite et fonction enzymatique

Pendant de nombreuses années, les scientifiques ont pensé que la liaison enzyme-substrat s'effectuait de manière simple, selon le principe « clé et verrou ». Ce modèle affirmait que l'enzyme et le substrat s'emboîtaient parfaitement en une seule étape instantanée. Cependant, la recherche actuelle soutient une vision plus affinée que les scientifiques appellent l'**ajustement induit** (Figure 6.16). Ce modèle développe le modèle « clé et verrou » en décrivant une interaction plus dynamique entre l'enzyme et le substrat. Lorsque l'enzyme et le substrat se rencontrent, leur interaction provoque un léger changement dans la structure de l'enzyme qui confirme un arrangement idéal de liaison entre l'enzyme et l'état de transition du substrat. Cette liaison idéale maximise la capacité de l'enzyme à catalyser sa réaction.

Lorsqu'une enzyme lie son substrat, elle forme un complexe enzyme-substrat. Ce complexe abaisse l'énergie d'activation de la réaction et favorise sa progression rapide de plusieurs façons. À la base, les enzymes favorisent les réactions chimiques qui impliquent plus d'un substrat en réunissant les substrats dans une orientation optimale. La région appropriée (atomes et liaisons) d'une molécule est juxtaposée à la région appropriée de l'autre molécule avec laquelle elle doit réagir. Les enzymes favorisent également la réaction du substrat en créant un environnement optimal au sein du site actif pour que la réaction se produise. Certaines réactions chimiques peuvent mieux se dérouler dans un environnement légèrement acide ou non polaire. Les propriétés chimiques qui résultent de la disposition particulière des résidus d'acides aminés dans un site actif créent l'environnement parfait pour que les substrats spécifiques d'une enzyme réagissent.

Vous avez appris que l'énergie d'activation requise pour de nombreuses réactions comprend l'énergie impliquée dans la manipulation ou la légère déformation des liaisons chimiques afin qu'elles puissent se rompre facilement et permettre à d'autres de se reformer. L'action enzymatique peut faciliter ce processus.

Le complexe enzyme-substrat peut abaisser l'énergie d'activation en déformant les molécules du substrat de manière à faciliter la rupture des liaisons, ce qui permet d'atteindre l'état de transition. Enfin, les enzymes peuvent également réduire les énergies d'activation en participant à la réaction chimique elle-même. Les résidus d'acides aminés peuvent fournir certains ions ou groupes chimiques qui forment des liaisons covalentes avec les molécules de substrat, étape nécessaire du processus de réaction. Dans ces cas, il est important de se rappeler que l'enzyme retournera toujours à son état initial à la fin de la réaction. L'une des propriétés caractéristiques des enzymes est qu'elles restent finalement inchangées par les réactions qu'elles catalysent. Après avoir catalysé une réaction, une enzyme libère son (ses) produit(s).

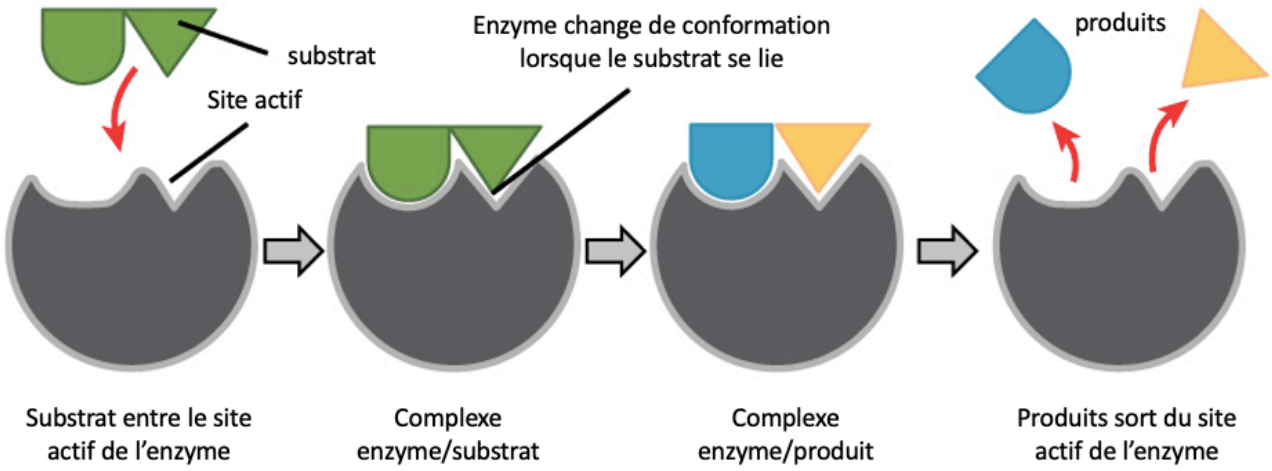


Figure 6.16 Selon le modèle d'ajustement induit, l'enzyme et le substrat subissent des changements dynamiques de conformation au cours de leur interaction. L'enzyme déforme le substrat dans son état de transition, augmentant ainsi la vitesse de la réaction.

Contrôle du métabolisme par la régulation enzymatique

L'idéal serait de disposer d'un scénario dans lequel toutes les enzymes codées dans le génome d'un organisme existeraient en abondance et fonctionneraient de manière optimale dans toutes les conditions cellulaires, dans toutes les cellules et à tout moment. En réalité, c'est loin d'être le cas. Divers mécanismes garantissent que cela ne se produise pas. Les besoins et les conditions cellulaires varient d'une cellule à l'autre et changent au sein des cellules individuelles au fil du temps. Les enzymes nécessaires et les besoins énergétiques des cellules de l'estomac sont différents de ceux des cellules de stockage des graisses, des cellules de la peau, des cellules sanguines et des cellules nerveuses. En outre, une cellule digestive travaille beaucoup plus dur pour traiter et décomposer les nutriments pendant la période qui suit de près un repas que pendant les nombreuses heures qui suivent un repas. Les quantités et la fonctionnalité des différentes enzymes varient en fonction des exigences et des conditions cellulaires.

Étant donné que les taux des réactions biochimiques sont contrôlés par l'énergie d'activation et que les enzymes abaissent et déterminent les énergies d'activation des réactions chimiques, les quantités relatives et le fonctionnement de la variété d'enzymes au sein d'une cellule déterminent en fin de compte quelles réactions se dérouleront et à quelle vitesse. Cette détermination est étroitement contrôlée. Dans certains environnements cellulaires, des facteurs environnementaux tels que le pH et la température contrôlent en partie l'activité enzymatique. Il existe d'autres mécanismes par lesquels les cellules contrôlent l'activité des enzymes et déterminent la vitesse à laquelle les différentes réactions biochimiques se produisent.

Régulation moléculaire des enzymes

Les enzymes peuvent être régulées de manière à favoriser ou à réduire leur activité. Il existe de nombreux types de molécules qui inhibent ou favorisent la fonction enzymatique, et divers mécanismes existent pour ce faire. Par exemple, dans certains cas d'inhibition enzymatique, une molécule inhibitrice est suffisamment similaire à un substrat pour se lier au site actif et empêcher simplement le substrat de se lier. Dans ce cas, l'enzyme est inhibée par **inhibition compétitive**, car une molécule inhibitrice entre en compétition avec le substrat pour la liaison au site actif (Figure 6.17). En revanche, dans l'**inhibition non compétitive**, une molécule inhibitrice se lie à l'enzyme à un endroit autre que le site actif, appelé site allostérique, mais parvient néanmoins à empêcher la liaison du substrat au site actif. Certaines molécules inhibitrices se lient aux enzymes à un endroit où leur liaison induit un changement de conformation qui réduit l'activité de l'enzyme, celle-ci ne catalysant plus efficacement la conversion du substrat en produit.

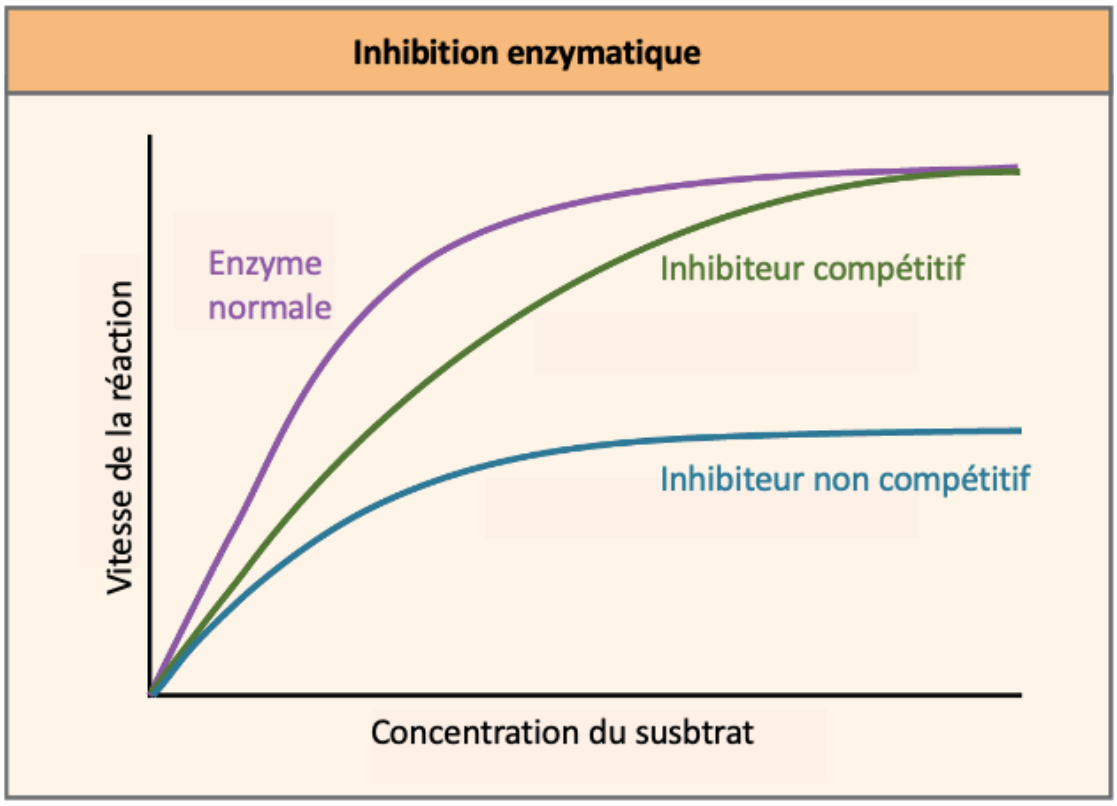


Figure 6.17 L'inhibition compétitive et non compétitive affectent la vitesse de la réaction de façons différentes. Des inhibiteurs compétitifs affectent la vitesse initiale, mais n'affectent pas la vitesse maximale ; tandis que des inhibiteurs non compétitifs affectent la vitesse maximale.

Certaines molécules inhibitrices se lient aux enzymes à un endroit où leur liaison induit un changement de conformation qui réduit l'affinité de l'enzyme pour son substrat. Ce type d'inhibition est une **inhibition allostérique** (Figure 6.18). La plupart des enzymes à régulation allostérique comportent plus d'un polypeptide, ce qui signifie qu'elles ont plus d'une sous-unité protéique. Lorsqu'un inhibiteur allostérique se lie à une enzyme, tous les sites actifs des sous-unités protéiques sont légèrement modifiés de sorte qu'ils lient leurs substrats avec moins d'efficacité. Il existe des activateurs allostériques et des inhibiteurs. Les activateurs allostériques se fixent à des endroits d'une enzyme éloignés du site actif, induisant un changement de conformation qui augmente l'affinité du ou des sites actifs de l'enzyme pour son ou ses substrats.

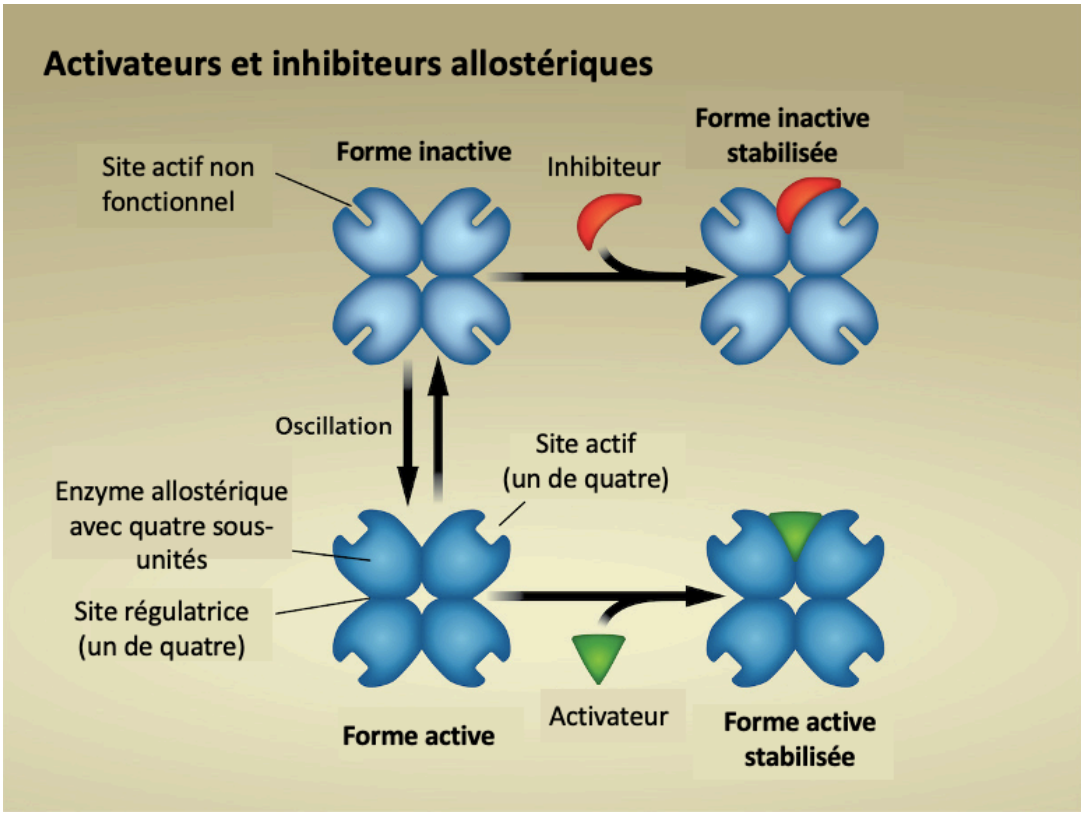


Figure 6.18 Les inhibiteurs allostériques modifient le site actif de l'enzyme afin de réduire ou d'empêcher la liaison du substrat. En revanche, les activateurs allostériques modifient le site actif de l'enzyme de sorte que l'affinité pour le substrat augmente. (crédit : Rao, A., Hawkins, A., Fletcher, S. and Tag, A. Department of Biology, Texas A&M University)

Lien quotidien



Figure 6.19 Vous êtes-vous demandé comment des drogues pharmaceutiques sont développés ? (crédit : Deborah Austin)

Découverte de médicaments par la recherche d'inhibiteurs d'enzymes clés dans des voies spécifiques

Les enzymes sont des composants clés des voies métaboliques. La compréhension du fonctionnement des enzymes et de la manière dont elles peuvent être régulées est un principe clé pour le développement de nombreux médicaments pharmaceutiques (Figure 6.19) sur le marché aujourd'hui. Les biologistes travaillant dans ce domaine collaborent avec d'autres scientifiques, généralement des chimistes, pour concevoir des médicaments.

Prenons l'exemple des statines, une classe de médicaments qui réduit le taux de cholestérol. Ces composés sont essentiellement des inhibiteurs de l'enzyme HMG-CoA réductase. La HMG-CoA réductase est l'enzyme qui synthétise le cholestérol à partir des lipides dans l'organisme. En inhibant cette enzyme, le médicament réduit le taux de cholestérol synthétisé dans l'organisme. De même, l'acétaminophène, populairement commercialisé sous le nom de Tylenol, est un inhibiteur de l'enzyme cyclo-oxygénase. Bien qu'il soit efficace pour soulager la fièvre et l'inflammation (douleur), les scientifiques ne comprennent pas encore complètement son mécanisme d'action.

Comment les médicaments sont-ils développés ? L'un des premiers défis du développement d'un médicament est d'identifier la molécule spécifique qu'il est censé cibler. Dans le cas des

statines, la HMG-CoA réductase est la cible du médicament. Les chercheurs identifient les cibles grâce à des recherches minutieuses en laboratoire. L'identification de la cible ne suffit pas. Les scientifiques doivent également savoir comment la cible agit à l'intérieur de la cellule et quelles réactions se déroulent mal en cas de maladie. Une fois que les chercheurs ont identifié la cible et la voie d'accès, le processus de conception du médicament proprement dit commence. Au cours de cette étape, les chimistes et les biologistes travaillent ensemble pour concevoir et synthétiser des molécules capables de bloquer ou d'activer une réaction particulière. Toutefois, ce n'est qu'un début : si un prototype de médicament réussit à remplir sa fonction, il doit subir de nombreux tests, des expériences in vitro jusqu'aux essais cliniques, avant d'obtenir l'approbation de la FDA pour être mis sur le marché.

De nombreuses enzymes ne fonctionnent pas de manière optimale, voire pas du tout, si elles ne sont pas liées à d'autres molécules d'aide non protéiques spécifiques, soit de manière temporaire par des liaisons ioniques ou hydrogène, soit de manière permanente par des liaisons covalentes plus fortes. Les **cofacteurs** et les **coenzymes** sont deux types de molécules d'aide. La liaison à ces molécules favorise une conformation et une fonction optimales pour leurs enzymes respectives. Les cofacteurs sont des ions inorganiques tels que le fer (Fe^{++}) et le magnésium (Mg^{++}). Un exemple d'enzyme nécessitant un ion métallique comme cofacteur est l'enzyme qui construit les molécules d'ADN, l'ADN polymérase, qui a besoin d'un ion zinc lié (Zn^{++}) pour fonctionner. Les coenzymes sont des molécules organiques auxiliaires, dont la structure atomique de base est composée de carbone et d'hydrogène, qui sont nécessaires à l'action des enzymes. Les sources les plus courantes de coenzymes sont les vitamines alimentaires (Figure 6.20). Certaines vitamines sont des précurseurs des coenzymes et d'autres agissent directement comme coenzymes. La vitamine C est une coenzyme pour de multiples enzymes qui participent à la construction du collagène, un composant important du tissu conjonctif. Une étape importante de la dégradation du glucose pour produire de l'énergie est la catalyse par un complexe multienzyme que les scientifiques appellent le pyruvate déshydrogénase. La pyruvate déshydrogénase est un complexe de plusieurs enzymes qui nécessite un cofacteur (un ion magnésium) et cinq coenzymes organiques différents pour catalyser sa réaction chimique spécifique. Par conséquent, la fonction enzymatique est en partie régulée par l'abondance de divers cofacteurs et coenzymes, que l'alimentation de la plupart des organismes fournit.

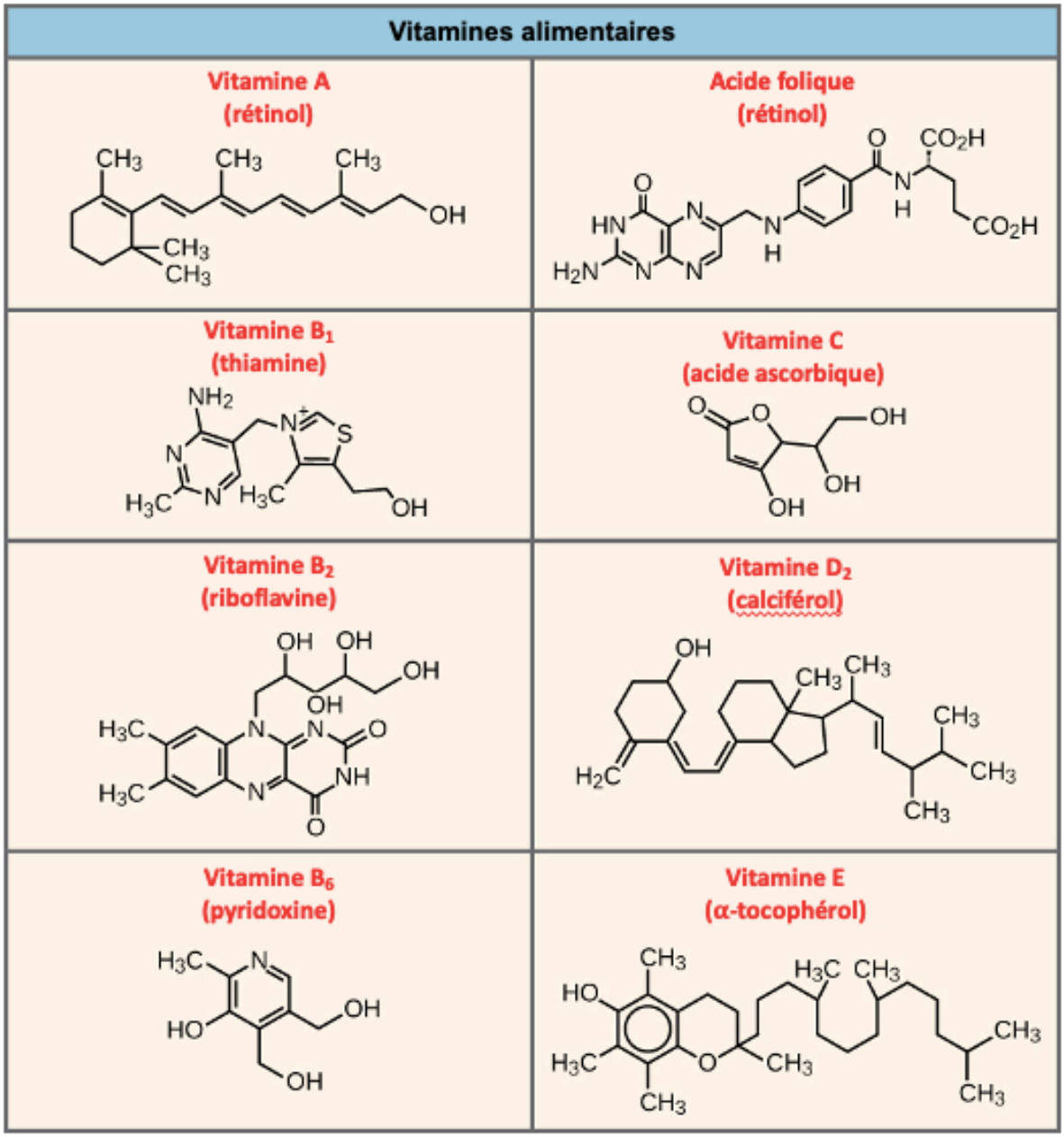


Figure 6.20 Les vitamines sont d'importants coenzymes ou précurseurs de coenzymes et sont nécessaires au bon fonctionnement des enzymes. Les gélules multivitaminées contiennent généralement des mélanges de toutes les vitamines à différents pourcentages.

Compartimentage enzymatique

Dans les cellules eucaryotes, les molécules telles que les enzymes sont généralement compartimentées en différents organites. Cela permet un autre niveau de régulation de l'activité enzymatique. Les enzymes nécessaires à certains processus cellulaires sont parfois hébergées séparément avec leurs substrats, ce qui permet des réactions chimiques plus efficaces. Parmi les exemples de ce type de régulation enzymatique basée sur la localisation et la proximité, on peut citer les enzymes impliquées dans les dernières étapes de la respiration

cellulaire, qui ont lieu exclusivement dans les mitochondries, et les enzymes impliquées dans la digestion des débris cellulaires et des matériaux étrangers, qui se trouvent dans les lysosomes.

La rétro-inhibition dans les voies métaboliques

Les molécules peuvent réguler la fonction des enzymes de plusieurs façons. Cependant, une question majeure demeure : Que sont ces molécules et d'où viennent-elles ? Certains sont des cofacteurs et des coenzymes, des ions et des molécules organiques, comme vous l'avez appris. Quelles sont les autres molécules présentes dans la cellule qui assurent la régulation enzymatique, comme la modulation allostérique et l'inhibition compétitive et non compétitive ? La réponse est qu'une grande variété de molécules peut jouer ces rôles. Il s'agit notamment de médicaments pharmaceutiques et non pharmaceutiques, de toxines et de poisons provenant de l'environnement. Les sources les plus pertinentes de molécules régulatrices d'enzymes, en ce qui concerne le métabolisme cellulaire, sont peut-être les produits des réactions métaboliques cellulaires elles-mêmes. De manière très efficace et élégante, les cellules ont évolué pour utiliser les produits de leurs propres réactions pour l'inhibition en retour de l'activité enzymatique. La **rétro-inhibition** consiste à utiliser le produit d'une réaction pour réguler sa propre production (Figure 6.21). La cellule répond à l'abondance de produits spécifiques en ralentissant leur production lors de réactions anaboliques ou cataboliques. Ces produits de réaction peuvent inhiber les enzymes qui ont catalysé leur production par les mécanismes que nous avons décrits ci-dessus.

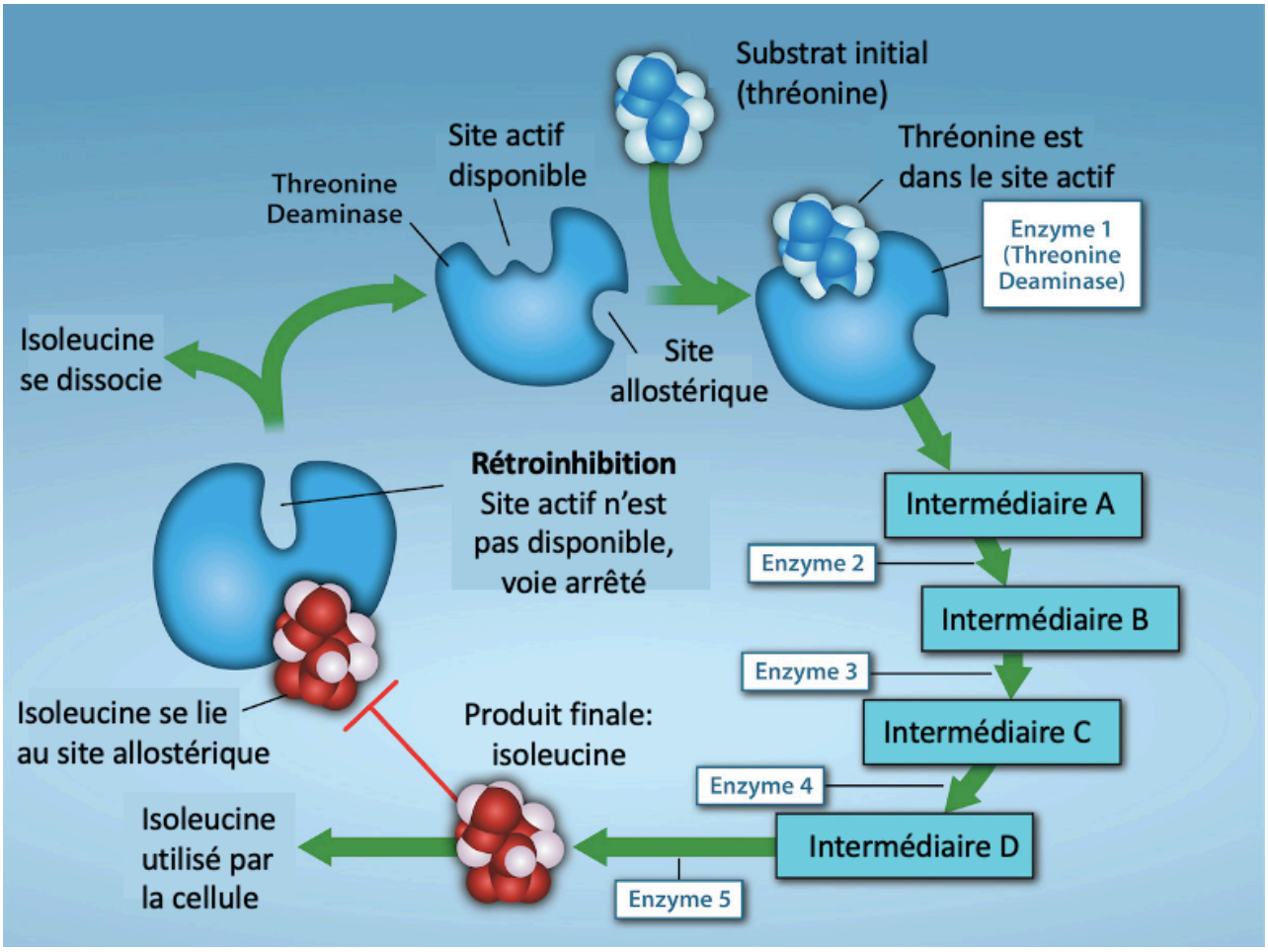


Figure 6.21 Les voies métaboliques sont une série de réactions catalysées par plusieurs enzymes. La rétro-inhibition, où le produit final de la voie inhibe une étape en amont, est un mécanisme de régulation important dans les cellules. Les voies métaboliques sont une série de réactions catalysées par plusieurs enzymes (Intermédiaires A – D, Enzymes 1 – 5). Il y a rétro-inhibition lorsque le produit final de la voie (ici l'isoleucine) inhibe une enzyme en amont (indiquée par la barre rouge). Dans cet exemple, l'isoleucine se lie à la thréonine désaminase (au niveau du site allostérique) et empêche la thréonine de se lier au site actif de cette enzyme, bloquant ainsi efficacement cette voie métabolique. Lorsque les niveaux d'isoleucine diminuent, la thréonine se lie au site actif de la thréonine désaminase et la voie métabolique reprend. Il s'agit d'un mécanisme de régulation important dans les cellules pour inhiber la surproduction d'un produit. (crédit : Rao, A., Ryan, K., Tag, A., Hawkins, A. and Fletcher S. Department of Biology, Texas A&M University)

La production d'acides aminés et de nucléotides est contrôlée par une inhibition en retour. En outre, l'ATP est un régulateur allostérique de certaines des enzymes impliquées dans la dégradation catabolique du sucre, le processus qui produit l'ATP. Ainsi, lorsque l'ATP est abondante, la cellule peut empêcher sa production ultérieure. Rappelez-vous que l'ATP est une molécule instable qui peut se dissocier spontanément en ADP et en phosphate inorganique. S'il y avait trop d'ATP dans une cellule, une grande partie de l'ATP serait perdue. Par ailleurs, l'ADP sert de régulateur allostérique positif (activateur allostérique) pour certaines des mêmes enzymes

que l'ATP inhibe. Ainsi, lorsque les niveaux relatifs d'ADP sont élevés par rapport à l'ATP, la cellule est incitée à produire davantage d'ATP par le biais du catabolisme des sucres.

TERMES CLÉS

ajustement induit

ajustement dynamique entre l'enzyme et son substrat, dans lequel les deux composants modifient leur structure pour permettre une liaison idéale

anabolique

(également, anabolisme) voies qui nécessitent un apport d'énergie pour synthétiser des molécules complexes à partir de molécules plus simples

ATP

l'adénosine triphosphate, la monnaie énergétique de la cellule

bioénergie

étude de l'énergie circulant dans les systèmes vivants

catabolique

(ou catabolisme) voies par lesquelles des molécules complexes se décomposent en molécules plus simples

chaleur

l'énergie transférée d'un système à un autre qui ne constitue pas du travail (énergie du mouvement des molécules ou des particules)

coenzyme

petite molécule organique, telle qu'une vitamine ou son dérivé, qui est nécessaire pour renforcer l'activité d'une enzyme

cofacteur

ion inorganique, tel que les ions de fer et de magnésium, nécessaire à la régulation optimale de l'activité enzymatique

couplage énergétique

processus au cours duquel l'énergie libérée par une réaction est utilisée pour entraîner une autre réaction

dénaturer

processus qui modifie les propriétés naturelles d'une substance

endergonique

décrit les réactions chimiques qui nécessitent un apport d'énergie

énergie chimique

énergie potentielle dans les liaisons chimiques qui se libère lorsque ces liaisons sont rompues

énergie cinétique

type d'énergie qui se produit avec des objets ou des particules en mouvement

énergie d'activation

l'énergie nécessaire pour que les réactions se produisent

énergie libre

l'énergie libre de Gibbs est l'énergie utilisable, c'est-à-dire l'énergie disponible pour effectuer un travail

énergie potentielle

type d'énergie qui a le potentiel d'effectuer un travail ; énergie stockée

énergie thermique

énergie de liaison totale des réactifs ou des produits dans une réaction chimique

enthalpie

l'énergie totale d'un système

entropie (S)

mesure du caractère aléatoire ou désordonné d'un système

état de transition

état instable à haute énergie (forme intermédiaire entre le substrat et le produit) survenant au cours d'une réaction chimique

exergonique

décrit les réactions chimiques qui libèrent de l'énergie libre

inhibition allostérique

l'inhibition par un événement de liaison sur un site différent du site actif, qui induit un changement de conformation et réduit l'affinité de l'enzyme pour son substrat

inhibition compétitive

type d'inhibition dans lequel l'inhibiteur entre en compétition avec la molécule de substrat en se liant au site actif de l'enzyme

liaison phosphoanhydride

qui relie les phosphates dans une molécule d'ATP

métabolisme

toutes les réactions chimiques qui ont lieu à l'intérieur des cellules, y compris l'anabolisme et le catabolisme

rétro-inhibition

l'effet d'un produit dans une séquence de réactions qui diminue sa production ultérieure en inhibant l'activité de la première enzyme dans la voie qui le produit

site actif

région spécifique de l'enzyme à laquelle le substrat se lie

substrat

molécule sur laquelle l'enzyme agit

thermodynamique

étude de l'énergie et du transfert d'énergie dans la matière physique

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

6.1 Énergie et métabolisme

Les cellules remplissent les fonctions vitales par le biais de diverses réactions chimiques. Le métabolisme d'une cellule fait référence aux réactions chimiques qui ont lieu à l'intérieur de celle-ci. Certaines réactions métaboliques impliquent la décomposition de substances chimiques complexes en substances plus simples, comme la décomposition de grandes macromolécules. Les scientifiques appellent ce processus le catabolisme, et nous associons ces réactions à une libération d'énergie. À l'autre extrémité du spectre, l'anabolisme fait référence aux processus métaboliques qui construisent des molécules complexes à partir de molécules plus simples, comme la synthèse des macromolécules. Les processus anaboliques nécessitent de l'énergie. La synthèse et la dégradation du glucose sont des exemples de voies anaboliques et cataboliques, respectivement.

6.2 Énergie potentielle, cinétique, libre et d'activation

L'énergie se présente sous différentes formes. Les objets en mouvement effectuent un travail physique, et l'énergie cinétique est l'énergie des objets en mouvement. Les objets qui ne sont pas en mouvement peuvent avoir la possibilité d'effectuer un travail et disposent donc d'une énergie potentielle. Les molécules ont également de l'énergie potentielle, car la rupture des liaisons moléculaires peut libérer de l'énergie. Les cellules vivantes dépendent de la récupération de l'énergie potentielle des liaisons moléculaires pour effectuer leur travail. L'énergie libre est une mesure de l'énergie disponible pour effectuer un travail. L'énergie libre d'un système change lors des transferts d'énergie tels que les réactions chimiques, et les scientifiques désignent ce changement par le terme ΔG.

Le ΔG d'une réaction peut être négatif ou positif, ce qui signifie que la réaction libère de l'énergie ou en consomme, respectivement. Une réaction dont le ΔG est négatif et qui produit de l'énergie est une réaction exergonique. Une réaction dont le ΔG est positif et qui nécessite un apport d'énergie est une réaction endergonique. Les réactions exergoniques sont spontanées parce que leurs produits ont moins d'énergie que leurs réactifs. Les produits des réactions endergoniques ont un état d'énergie plus élevé que les réactifs, il s'agit donc de réactions non spontanées. Cependant, toutes les réactions (y compris les réactions $-\Delta G$ spontanées) nécessitent un apport initial d'énergie pour atteindre l'état de transition dans lequel elles se dérouleront. Cet apport initial d'énergie est l'énergie d'activation.

6.3 Les lois de la thermodynamique

Pour étudier l'énergie, les scientifiques utilisent le terme « système » pour désigner la matière et son environnement impliqués dans les transferts d'énergie. Tout ce qui se trouve à l'extérieur du système est l'environnement. Les cellules uniques sont des systèmes biologiques. Nous pouvons considérer que les systèmes présentent un certain degré d'ordre. Il faut de l'énergie pour rendre un système plus ordonné. Plus un système est ordonné, plus son entropie est faible. L'entropie est une mesure du désordre d'un système. Plus un système est désordonné, plus son énergie est faible et plus son entropie est élevée.

Les lois de la thermodynamique sont une série de lois qui décrivent les propriétés et les processus de transfert d'énergie. La première loi stipule que la quantité totale d'énergie dans l'univers est constante. Cela signifie que l'énergie ne peut être ni créée ni détruite, mais seulement transférée ou transformée. La deuxième loi de la thermodynamique stipule que tout transfert d'énergie implique une perte d'énergie sous une forme inutilisable, telle que l'énergie thermique, ce qui entraîne un système plus désordonné. En d'autres termes, aucun transfert d'énergie n'est totalement efficace et tous les transferts tendent vers le désordre.

6.4 ATP Adénosine Triphosphate

L'ATP est la principale molécule fournissant de l'énergie aux cellules vivantes. L'ATP est composée d'un nucléotide, d'un sucre à cinq atomes de carbone et de trois groupes phosphates. Les liaisons qui relient les phosphates (liaisons phosphoanhydrides) ont un contenu énergétique élevé. L'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP en ADP + Pi assure le travail cellulaire. Les cellules utilisent l'ATP pour effectuer un travail en couplant la réaction exergonique de l'hydrolyse de l'ATP avec des réactions endergoniques. L'ATP donne son groupe phosphate à une autre molécule par le biais de la phosphorylation. La molécule phosphorylée se trouve dans un état énergétique plus élevé et est moins stable que sa forme non phosphorylée, et l'énergie supplémentaire apportée par le phosphate permet à la molécule de subir sa réaction endergonique.

6.5 Enzymes

Les enzymes sont des catalyseurs chimiques qui accélèrent les réactions chimiques à des températures physiologiques en abaissant leur énergie d'activation. Les enzymes sont généralement des protéines constituées d'une ou plusieurs chaînes polypeptidiques. Les enzymes ont un site actif qui fournit un environnement chimique unique, composé de certains groupes R d'acides aminés (résidus). Cet environnement unique est parfaitement adapté pour convertir des réactifs chimiques particuliers pour cette enzyme, que les scientifiques appellent substrats, en intermédiaires instables qu'ils appellent états de transition. Les enzymes et les substrats se lient avec un ajustement induit, ce qui signifie que les enzymes subissent de légers ajustements de conformation au contact du substrat, conduisant à une liaison complète et optimale. Les enzymes se lient aux substrats et catalysent les réactions de quatre manières différentes : en rassemblant les substrats dans une

orientation optimale, en compromettant les structures de liaison des substrats de sorte que les liaisons puissent se rompre plus facilement, en fournissant des conditions environnementales optimales pour qu'une réaction se produise, ou en participant directement à leur réaction chimique en formant des liaisons covalentes transitoires avec les substrats.

L'action enzymatique doit être régulée de manière à ce que, dans une cellule donnée et à un moment donné, les réactions souhaitées se catalysent et que les réactions indésirables ne se catalysent pas. Les enzymes sont régulées par les conditions cellulaires, telles que la température et le pH. Elles sont également régulées par leur emplacement dans la cellule, parfois compartimentées de sorte qu'elles ne peuvent catalyser des réactions que dans certaines circonstances. L'inhibition et l'activation des enzymes par d'autres molécules sont d'autres moyens importants de régulation des enzymes. Les inhibiteurs peuvent agir de manière compétitive, non compétitive ou allostérique. Les inhibiteurs non compétitifs sont généralement allostériques. Les activateurs peuvent également améliorer la fonction enzymatique de manière allostérique. La méthode la plus courante par laquelle les cellules régulent les enzymes des voies métaboliques est l'inhibition par rétroaction. Lors de la rétro-inhibition, les produits de la voie métabolique servent d'inhibiteurs (généralement allostériques) d'une ou plusieurs enzymes (généralement la première enzyme engagée de la voie) impliquées dans la voie qui les produit.

PARTIE VII

CHAPITRE 7 RESPIRATION CELLULAIRE



Figure 7.1 Cette usine d'énergie géothermique transforme de l'énergie thermique provenant du sol à de l'énergie électrique, qui peut être facilement utilisé. (crédit : modifié à partir d'un document du Département de la Défense américaine)

Aperçu du chapitre

7.1 Énergie dans les systèmes vivants

7.2 Glycolyse

7.3 Oxydation du pyruvate et cycle de l'acide citrique

7.4 Phosphorylation oxydative

7.5 Métabolisme sans oxygène

7.6 Liens entre les voies métaboliques des glucides, des protéines et des lipides

7.7 Régulation de la respiration cellulaire

La centrale électrique de la Figure 7.1 convertit l'énergie d'une forme à une autre qui peut être utilisée plus facilement. Ce type de centrale commence par l'énergie thermique souterraine (chaleur) et la transforme en énergie électrique qui sera transportée vers les maisons et les usines. À l'instar d'une centrale génératrice, les plantes et les animaux doivent également prendre l'énergie de l'environnement et la convertir en une forme que leurs cellules peuvent utiliser. La masse et son énergie emmagasinée pénètrent dans le corps d'un organisme sous une forme et sont converties en une autre forme qui peut alimenter les fonctions vitales de l'organisme. Dans le processus de photosynthèse, les plantes et les autres producteurs photosynthétiques prennent de l'énergie sous forme de lumière (énergie solaire) et la convertissent en énergie chimique sous forme de glucose, qui emmagasine cette énergie dans ses liaisons chimiques. Ensuite, une série de voies métaboliques,

collectivement appelées respiration cellulaire, extrait l'énergie des liaisons du glucose et la convertit en une forme que tous les êtres vivants peuvent utiliser.

7.1 ÉNERGIE DANS LES SYSTÈMES VIVANTS

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Discuter de l'importance des électrons dans le transfert d'énergie dans les systèmes vivants
- Expliquer comment l'ATP est utilisé par les cellules comme source d'énergie

La production d'énergie au sein d'une cellule implique de nombreuses voies chimiques coordonnées. La plupart de ces voies sont des combinaisons de réactions d'oxydation et de réduction, qui se produisent en même temps. Une réaction d'oxydation retire un électron d'un atome d'un composé, et l'ajout de cet électron à un autre composé est une réaction de réduction. Comme l'oxydation et la réduction se produisent habituellement ensemble, ces paires de réactions sont appelées réactions de réduction de l'oxydation, ou **réactions d'oxydoréduction**.

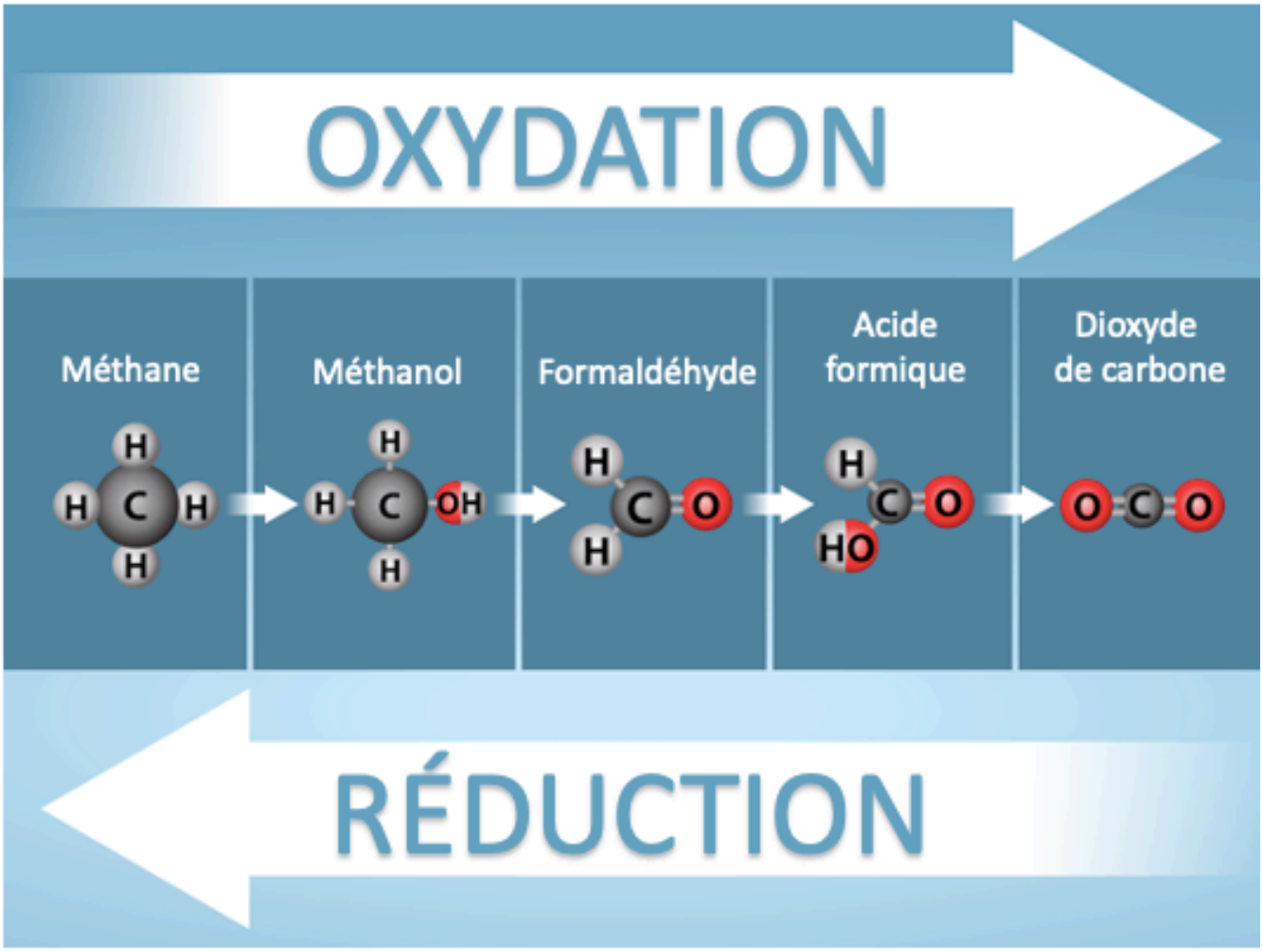


Figure 7.2 Étapes d'oxydation et réduction d'un atome de carbone. Des électrons sont perdus du carbone lorsque le méthane est oxydé en dioxyde de carbone. La perte d'électrons est accompagnée par une perte d'énergie. Des électrons sont gagnés lors de la réduction du dioxyde de carbone au méthane. Le gain d'un électron est accompagné par un gain d'énergie potentielle et souvent par le gain d'un proton (H^+). Crédit : Ryan, K., Rao, A.and Fletcher, S. Department of Biology, Texas A&M University.

Électrons et énergie

L'élimination d'un électron d'une molécule (l'oxydant) entraîne une diminution de l'énergie potentielle du composé oxydé. Cependant, l'électron (parfois en tant que partie d'un atome d'hydrogène) ne reste pas non lié dans le cytoplasme d'une cellule. L'électron est plutôt déplacé vers un deuxième composé, ce qui réduit le second composé. *Le déplacement d'un électron d'un composé à un autre élimine une certaine énergie potentielle du premier composé (le composé oxydé) et augmente l'énergie potentielle du deuxième composé (le composé réduit).* Le transfert d'électrons entre molécules est important parce que la majeure partie de l'énergie stockée dans les atomes et utilisée pour les fonctions des piles à combustible se présente sous forme d'électrons de haute énergie. Le transfert d'énergie sous forme d'électrons de haute énergie permet à la cellule de transférer et d'utiliser l'énergie de façon incrémentielle — en petits paquets plutôt qu'en une seule rafale destructive.

Ce chapitre met l'accent sur l'extraction de l'énergie des aliments ; vous verrez qu'en suivant le chemin des transferts, vous suivez la trajectoire des électrons qui se déplacent dans les voies métaboliques.

Transporteurs d'électrons

Dans les systèmes vivants, une petite classe de composés agit comme des navettes d'électrons : ils se lient et transportent des électrons de haute énergie entre les composés dans des voies biochimiques. Les principaux vecteurs d'électrons que nous examinerons proviennent de la vitamine B et sont des dérivés de nucléotides. Ces composés peuvent être facilement réduits (c'est-à-dire qu'ils acceptent les électrons) ou oxydés (ils perdent des électrons). Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) (Figure 7.3) est dérivé de la vitamine B3, la niacine. Le NAD^+ est la forme oxydée de la molécule ; le NADH est la forme réduite de la molécule après avoir accepté deux électrons et un proton (qui, ensemble, sont l'équivalent d'un atome d'hydrogène avec un électron supplémentaire). Il est à noter que si un composé comporte un « H », il est généralement réduit (p. ex. NADH est la forme réduite de NAD).

Le NAD^+ peut accepter des électrons d'une molécule organique selon l'équation générale suivante :

$$\underset{\text{agent réducteur}}{RH} + \underset{\text{agent oxydant}}{NAD^+} \rightarrow \underset{\text{molécule réduite}}{NADH} + \underset{\text{molécule oxydée}}{R}$$

Lorsque des électrons sont ajoutés à un composé, *il est réduit*. Un composé qui en réduit un autre est appelé agent réducteur. Dans l'équation ci-dessus, l'humidité relative est un agent réducteur et le NAD^+ est réduit en NADH. Lorsque les électrons sont retirés d'un composé, *celui-ci est oxydé*. Un composé qui en oxyde un autre est appelé agent oxydant. Dans l'équation ci-dessus, le NAD^+ est un agent oxydant et l'humidité relative est oxydée en R.

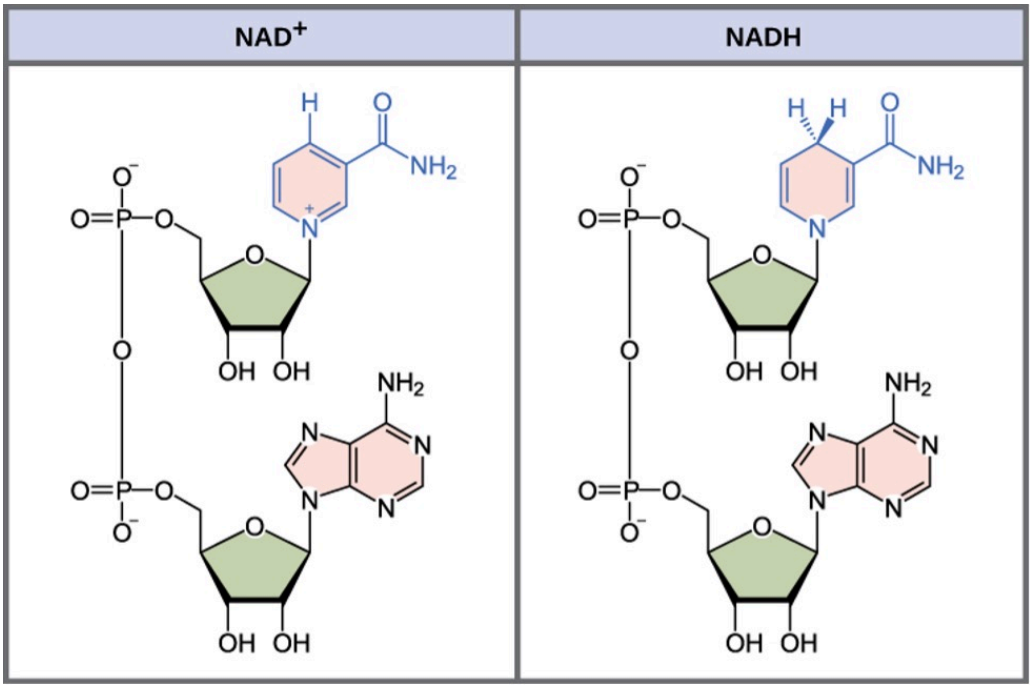


Figure 7.3 La forme oxydé du porteur d'électrons (NAD^+) est démontré à gauche, et la forme réduite (NADH) est démontré à droite. La base azotée en NADH possède un hydrogène de plus et deux électrons de plus que NAD^+.

De même, la flavine adénine dinucléotide (FAD^+) est dérivée de la vitamine B2, aussi appelée riboflavine. Sa forme réduite est $FADH_2$. Une deuxième variante du NAD, le NADP, contient un groupement phosphate supplémentaire. Le NAD^+ et le FAD^+ sont largement utilisés dans l'extraction d'énergie des sucres, et le NADP joue un rôle important dans les réactions anabolisantes et la photosynthèse des plantes.

ATP dans les systèmes vivants

Une cellule vivante ne peut pas stocker des quantités importantes d'énergie libre. Un excès d'énergie libre entraînerait une augmentation de la chaleur dans la cellule, ce qui entraînerait un mouvement thermique excessif qui pourrait endommager puis détruire la cellule. Une cellule doit plutôt être en mesure de gérer cette énergie de manière à permettre à la cellule d'emmagasiner l'énergie en toute sécurité et de la libérer pour utilisation seulement au besoin. Pour ce faire, les cellules vivantes utilisent le composé adénosine triphosphate (ATP). L'ATP est souvent appelée la « monnaie énergétique » de la cellule et, comme la monnaie, ce composé polyvalent peut être utilisé pour répondre à tous les besoins énergétiques de la cellule. Comment ? Il fonctionne de la même façon qu'une batterie rechargeable.

Lorsque l'ATP est décomposé, habituellement par l'élimination de son groupement phosphate terminal, de l'énergie est libérée. L'énergie est utilisée pour effectuer le travail de la cellule, habituellement lorsque le phosphate libéré se lie à une autre molécule, ce qui l'active. Par exemple, dans le travail mécanique de la contraction musculaire, l'ATP fournit l'énergie nécessaire pour déplacer les protéines musculaires contractiles.

Rappelez-vous le travail de transport actif de la pompe sodium-potassium dans les membranes cellulaires. L'ATP modifie la structure de la protéine intégrale qui fonctionne comme pompe, changeant son affinité pour le sodium et le potassium. De cette façon, la cellule effectue un travail en pompant des ions contre leurs gradients électrochimiques.

Structure et fonction de l'ATP

Au cœur de l'ATP se trouve une molécule d'adénosine monophosphate (AMP), composée d'une molécule d'adénine liée à une molécule de ribose et à un seul groupement phosphate (Figure 7.4). Le ribose est un sucre à cinq carbones présent dans l'ARN, et l'AMP est l'un des nucléotides de l'ARN. L'ajout d'un deuxième groupement phosphate à cette molécule de base entraîne la formation d'adénosine diphosphate (ADP) ; l'ajout d'un troisième groupement phosphate forme le triphosphate d'adénosine (ATP).

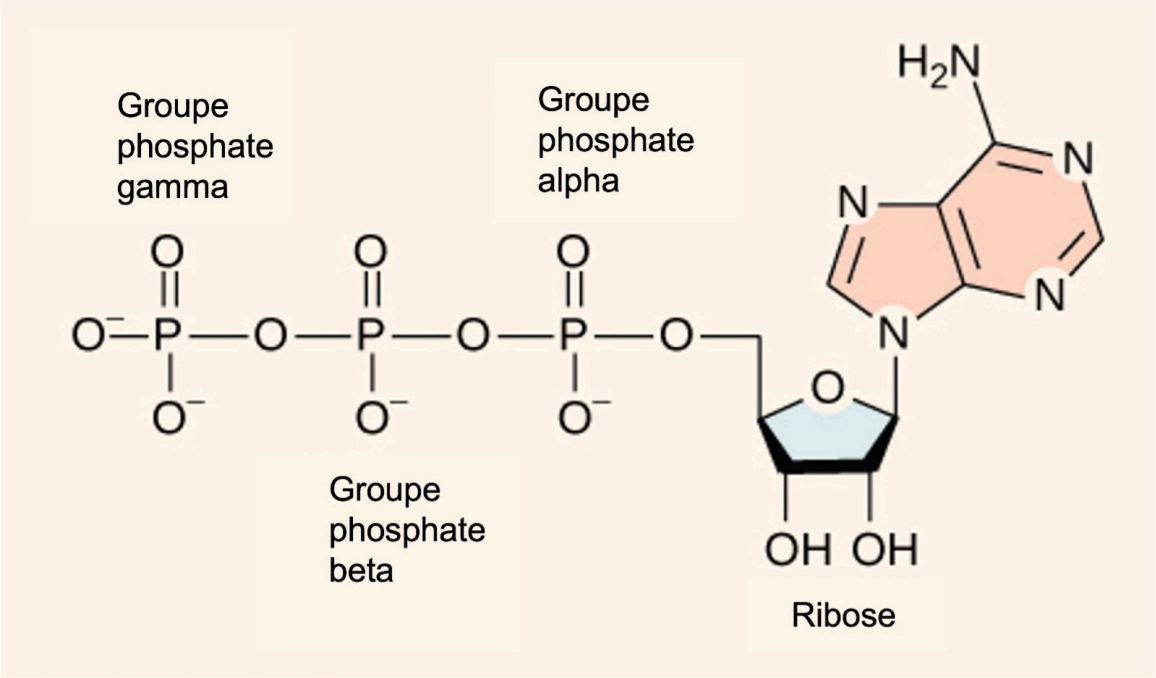


Figure 7.4 L'ATP (adénosine triphosphate) possède trois groupes phosphate qui peuvent être enlevé par l'hydrolyse (addition d'H_2O) pour former l'ADP (adénosine diphosphate) ou l'AMP (adénosine monophosphate). Les charges négatives sur le groupe phosphate se repoussent naturellement et requiert de l'énergie pour les liées ensemble, libérant de l'énergie quand les liaisons sont brisées.

L'ajout d'un groupement phosphate à une molécule nécessite de l'énergie. Les groupements phosphatés sont chargés négativement et se repoussent les uns les autres lorsqu'ils sont disposés en série, comme ils le sont dans l'ADP et l'ATP. Cette répulsion rend les molécules ADP et ATP intrinsèquement instables. La libération d'un ou de deux groupements phosphates par l'ATP, un processus appelé **déphosphorylation**, libère de l'énergie.

Énergie provenant de l'ATP

L'hydrolyse est le processus qui consiste à séparer des macromolécules complexes. Pendant l'hydrolyse, l'eau est divisée, ou lysée, et l'atome d'hydrogène (H^+) ainsi qu'un groupement hydroxyle (OH^-), ou *hydroxyde,* sont ajoutés à la molécule plus grande. L'hydrolyse de l'ATP produit de l'ADP, avec un ion phosphate inorganique (Pi), et la libération d'énergie libre. Pour réaliser des processus nécessaires à la vie, l'ATP est continuellement décomposé en ADP et, comme une batterie rechargeable, l'ADP est continuellement régénérée en ATP par la réinsertion d'un troisième groupement phosphate. L'eau, qui a été décomposée en atome d'hydrogène et en groupement hydroxyle (hydroxyde) pendant l'hydrolyse de l'ATP, est régénérée lorsqu'un troisième phosphate est ajouté à la molécule ADP, ce qui transforme l'ATP.

Évidemment, il faut injecter de l'énergie dans le système pour régénérer l'ATP. D'où vient cette énergie ? Dans presque tous les êtres vivants sur Terre, l'énergie provient du métabolisme du glucose, du fructose ou du galactose, tous les isomères dont la formule chimique est $C_6H_{12}O_6$, mais dont la configuration moléculaire est différente. De cette façon, l'ATP est un lien direct entre l'ensemble limité de voies exergonique du catabolisme du glucose et la multitude de voies endergoniques qui alimentent les cellules vivantes.

Phosphorylation

Rappelons que, dans certaines réactions chimiques, les enzymes peuvent se lier à plusieurs substrats qui réagissent les uns avec les autres sur l'enzyme, formant ainsi un complexe intermédiaire. Un complexe intermédiaire est une structure temporaire qui permet à l'un des substrats (comme l'ATP) et aux réactifs de réagir plus facilement les uns avec les autres ; dans les réactions mettant en cause l'ATP, ce dernier est l'un des substrats et l'ADP est un produit. Au cours d'une réaction chimique endergonique, l'ATP forme un complexe intermédiaire avec le substrat et l'enzyme dans la réaction. Ce complexe intermédiaire permet à l'ATP de transférer son troisième groupement phosphate, avec son énergie, au substrat, un processus appelé phosphorylation. La **phosphorylation** fait référence à l'ajout du phosphate (P). Cela est illustré par la réaction générique suivante, dans laquelle A et B représentent deux substrats différents :

$$\text{A + enzyme + ATP} \rightarrow [\text{A – enzyme – ~P}] \rightarrow \text{B + enzyme + ADP + ion phosphate}$$

Lorsque le complexe intermédiaire se décompose, l'énergie est utilisée pour modifier le substrat et le convertir en un produit de la réaction. La molécule ADP et un ion phosphate libre sont libérés dans le milieu et peuvent être recyclés par métabolisme cellulaire.

Phosphorylation du substrat

L'ATP est générée par deux mécanismes pendant la dégradation du glucose. Quelques molécules d'ATP sont générées (c'est-à-dire régénérées à partir de l'ADP) en conséquence directe des réactions chimiques qui se

produisent dans les voies cataboliques. Un groupement phosphate est éliminé d'un réactif intermédiaire dans la voie, et l'énergie libre de la réaction est utilisée pour ajouter le troisième phosphate à une molécule ADP disponible, ce qui produit de l'ATP (Figure 7.5). Cette méthode très directe de phosphorylation est appelée **phosphorylation au niveau du substrat.**

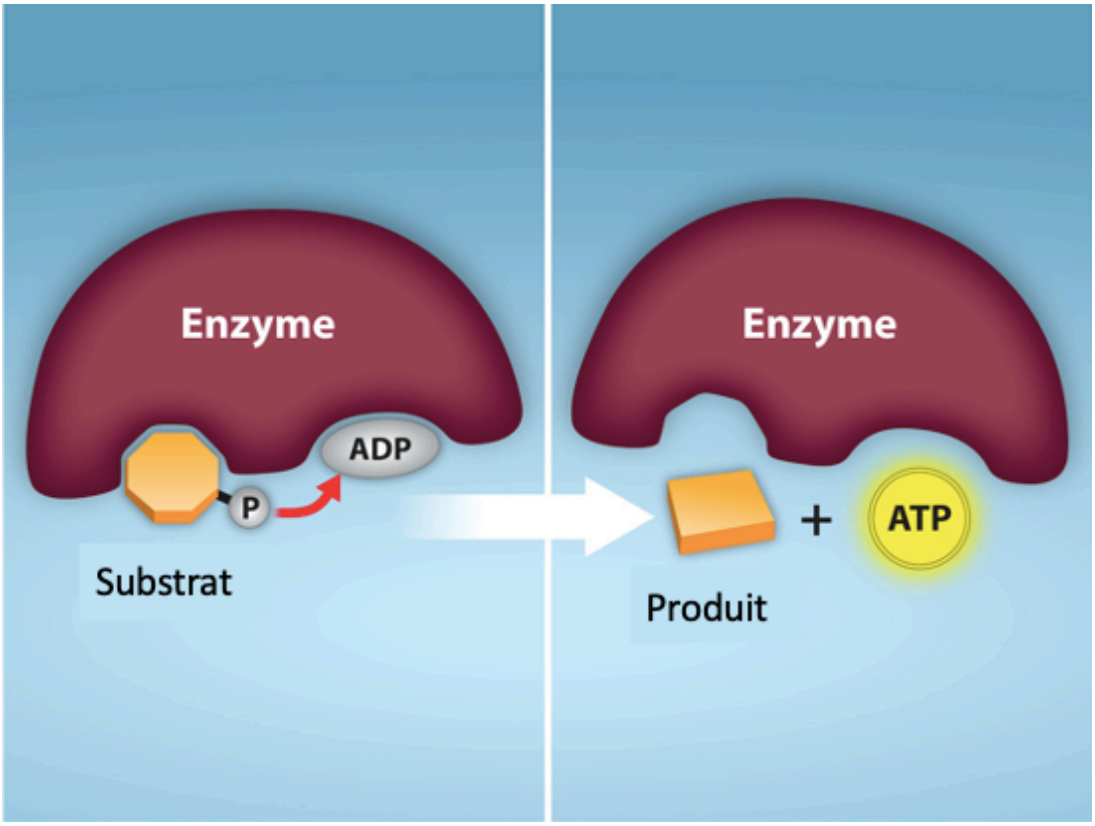


Figure 7.5 Dans des réactions de phosphorylation, le troisième phosphate d'ATP (phosphate gamma), est attaché à une protéine. Dans une phosphorylation au niveau du substrat, un groupe phosphate qui est attaché de façon covalente à une autre molécule est transféré de l'ADP pour former l'ATP. (crédit : Rao, A., Ryan, K. and Fletcher, S. Department of Biology, Texas A&M University)

Phosphorylation oxydative

Toutefois, la majeure partie de l'ATP produite pendant le catabolisme du glucose provient d'un processus beaucoup plus complexe, la chimiosmose, qui se produit dans les mitochondries (Figure 7.6) dans une cellule eucaryote ou dans la membrane plasmatique d'une cellule procaryote. **La chimiosmose**, un processus de production d'ATP dans le métabolisme cellulaire, est utilisée pour produire 90 % de l'ATP produite pendant le catabolisme du glucose et est également la méthode utilisée dans les réactions lumineuses de la photosynthèse pour exploiter l'énergie de la lumière solaire. La production d'ATP par chimiosmose est appelée **phosphorylation oxydative** en raison de l'implication de l'oxygène dans le processus.

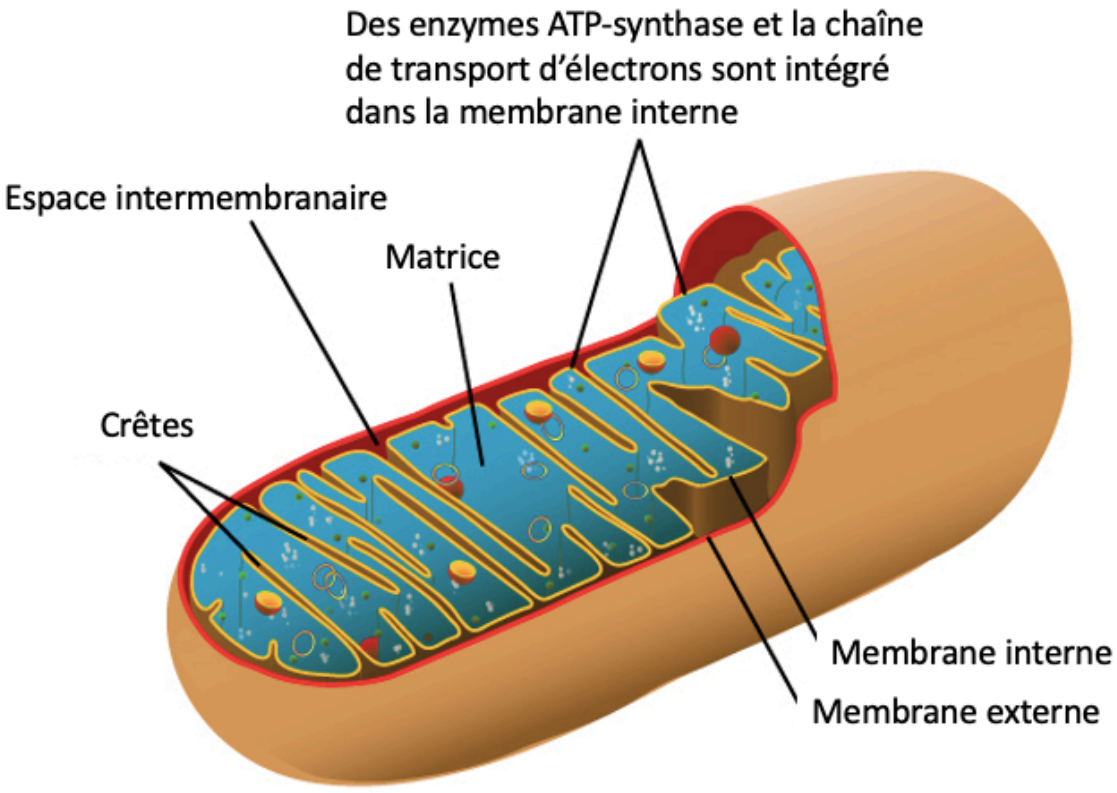


Figure 7.6 Dans des eucaryotes, la phosphorylation oxydative prend place dans la mitochondrie. Dans des procaryotes, ce processus prend place dans la membrane plasmique. (crédit : modification du travail par Mariana Ruiz Villareal)

Connexion carrières

Médecin de la maladie mitochondriale

Que se passe-t-il lorsque les réactions critiques de la respiration cellulaire ne se déroulent pas correctement ? Cela peut se produire dans les maladies mitochondriales, qui sont des troubles génétiques du métabolisme. Les troubles mitochondriaux peuvent découler de mutations de

l'ADN nucléaire ou mitochondrial, et ils entraînent la production d'énergie inférieure à la normale dans les cellules du corps. Dans le cas du diabète de type 2, par exemple, l'efficacité de l'oxydation du NADH est réduite, ce qui a une incidence sur la phosphorylation oxydative, mais pas sur les autres étapes de la respiration. Les symptômes des maladies mitochondriales peuvent comprendre une faiblesse musculaire, un manque de coordination, des épisodes semblables à un accident vasculaire cérébral et une perte de la vision et de l'ouïe. La plupart des personnes touchées sont diagnostiquées pendant l'enfance, bien qu'il y ait certaines maladies à l'âge adulte. L'identification et le traitement des troubles mitochondriaux sont un domaine médical spécialisé. La préparation pédagogique de cette profession nécessite une formation collégiale, suivie d'une faculté de médecine avec spécialisation en génétique médicale. Les généticiens médicaux peuvent être agréés par le conseil d'administration de l'American Board of Medical Genetics et s'associer à des organisations professionnelles vouées à l'étude des maladies mitochondriales, comme la Mitochondrial Medicine Society et la Society for Inherited Metabolic Disorders.

7.2 LA GLYCOLYSE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire le résultat global en termes de molécules produites pendant la dégradation chimique du glucose par glycolyse
- Comparer la production de glycolyse en termes de molécules d'ATP et de molécules de NADH produites

Comme vous l'avez lu, presque toute l'énergie utilisée par les cellules vivantes leur vient dans les liens du glucose. La **glycolyse** est la première étape de la décomposition du glucose pour extraire l'énergie nécessaire au métabolisme cellulaire. En fait, presque tous les organismes vivants effectuent la glycolyse dans le cadre de leur métabolisme. Le procédé n'utilise pas d'oxygène directement et est donc appelé **anaérobie**. La glycolyse se produit dans le cytoplasme des cellules procaryotes et eucaryotes. Le glucose pénètre dans les cellules hétérotrophes de deux façons. L'une des méthodes consiste en un transport actif secondaire dans lequel le transport a lieu contre le gradient de concentration de glucose. L'autre mécanisme utilise un groupe de protéines intégrales appelées **protéines GLUT**, également connues sous le nom de transporteurs de glucose. Ces transporteurs facilitent la diffusion du glucose.

La glycolyse commence par la structure en forme d'anneau à six carbones d'une seule molécule de glucose et se termine par deux molécules d'un sucre à trois carbones appelé **pyruvate.** La glycolyse comporte deux phases distinctes. La première partie de la voie de la glycolyse emprisonne la molécule de glucose dans la cellule et utilise l'énergie pour la modifier afin que la molécule de sucre à six carbones puisse être divisée uniformément en deux molécules de trois carbones. La deuxième partie de la glycolyse extrait l'énergie des molécules et la stocke sous forme d'ATP et de NADH. N'oubliez pas qu'il s'agit de la forme réduite de NAD^+.

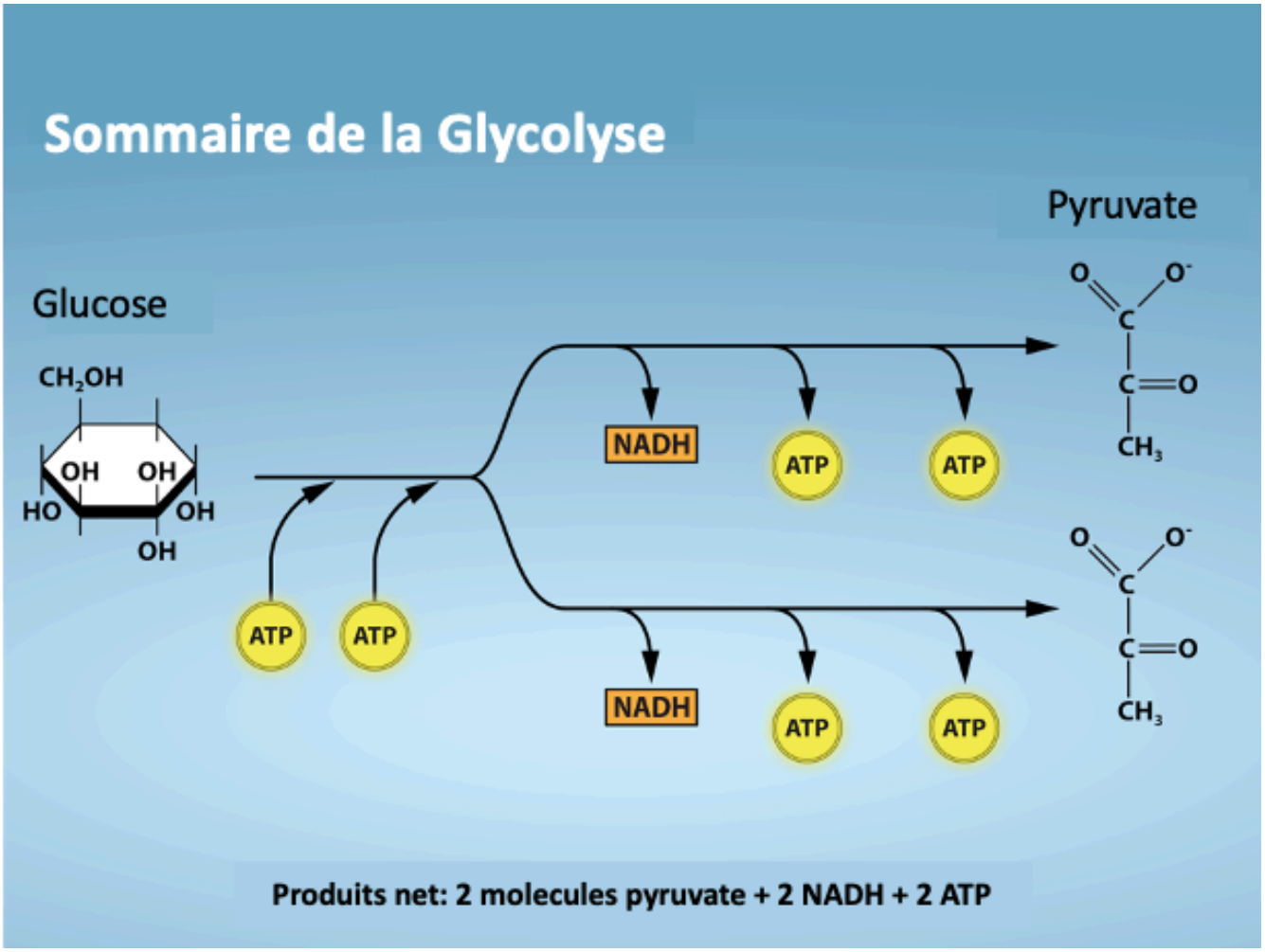


Figure 7.7 La glycolyse commence avec une phase d'investissement d'énergie qui requit 2 molécules d'ATP pour phosphoryler la molécule de glucose initiale. Par la suite, l'intermédiaire à 6 carbones est divisé en 2, des sucres à 3-carbones. Dans la phase de libération d'énergie, chaque sucre à 3-carbones est oxydé en pyruvate avec l'énergie transférer pour former NADH et 2 ATP. (crédit : Rao, A. and Ryan, K. Department of Biology, Texas A&M University)

Première moitié de la glycolyse (étapes nécessitant de l'énergie)

Étape 1. La première étape de la glycolyse (Figure 7.8) est catalysée par l'hexokinase, une enzyme à grande spécificité qui catalyse la phosphorylation des sucres à six carbones. L'hexokinase phosphoryle le glucose en utilisant l'ATP comme source de phosphate, ce qui produit du glucose-6-phosphate, une forme de glucose plus réactive. Cette réaction empêche la molécule de glucose phosphorylé de continuer à interagir avec les protéines GLUT, et elle ne peut plus quitter la cellule parce que le phosphate chargé négativement ne lui permettra pas de traverser l'intérieur hydrophobe de la membrane plasmatique.

Étape 2. À la deuxième étape de la glycolyse, une isomérase convertit le glucose-6-phosphate en un de ses isomères, le fructose-6-phosphate (cet isomère a un phosphate fixé à l'emplacement du sixième carbone du cycle). Une **isomérase** est une enzyme qui catalyse la conversion d'une molécule en un de ses isomères. (Ce

changement du phosphoglucose au phosphofructose permet la division éventuelle du sucre en deux molécules de trois carbones.)

Étape 3. La troisième étape est la phosphorylation du fructose-6-phosphate, catalysé par l'enzyme. Une deuxième molécule d'ATP donne un phosphate de haute énergie au fructose-6-phosphate, produisant du fructose-1,6- bisphosphate. Dans cette voie, la phosphofructokinase est une enzyme limitant la vitesse. Elle est active lorsque la concentration d'ADP est élevée ; elle est moins active lorsque les niveaux d'ADP sont faibles et que la concentration d'ATP est élevée. Par conséquent, s'il y a suffisamment d'ATP dans le système, la voie ralentit. Il s'agit d'un type d'inhibition du produit final, puisque l'ATP est le produit final du catabolisme du glucose.

Étape 4. Les phosphates de haute énergie nouvellement ajoutés déstabilisent davantage le fructose-1,6-bisphosphate. La quatrième étape de la glycolyse utilise une enzyme, l'aldolase, pour cliver le fructose-1,6-bisphosphate en deux isomères tricarbonés : le phosphate de dihydroxyacétone et le glycéraldéhyde-3-phosphate.

Étape 5. À la cinquième étape, une isomérase transforme le dihydroxyacétone-phosphate en son isomère, le glycéraldéhyde-3-phosphate. Ainsi, la voie se poursuivra avec deux molécules d'un glycéraldéhyde-3-phosphate. À ce stade de la voie, il y a un investissement net d'énergie provenant de deux molécules d'ATP dans la dégradation d'une molécule de glucose.

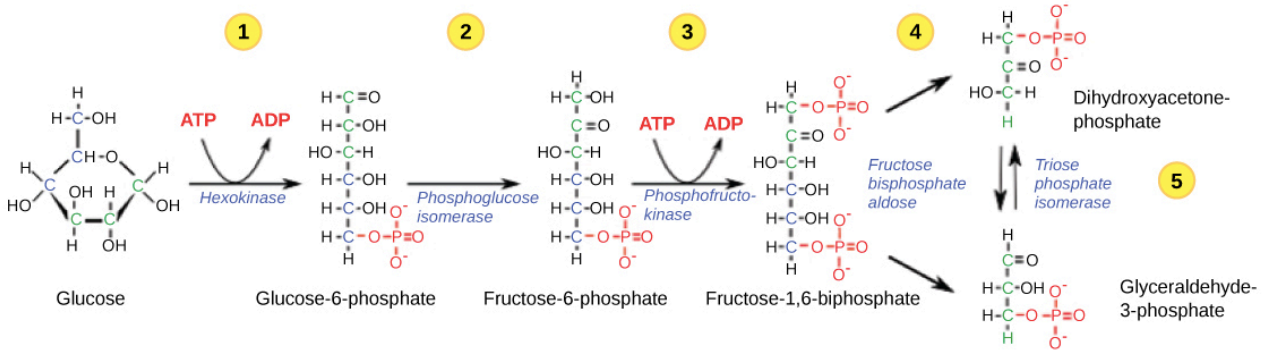


Figure 7.8 La première moitié de la glycolyse utilisent deux molécules d'ATP lors de la phosphorylation de glucose, qui est ensuite divisé en deux molécules à trois carbones.

Deuxième moitié de la glycolyse (étapes de libération d'énergie)

Jusqu'à présent, la glycolyse a coûté à la cellule deux molécules d'ATP et a produit deux petites molécules de sucre à trois carbones. Ces deux molécules entreront la seconde moitié de la voie, et une énergie suffisante sera extraite pour rembourser les deux molécules ATP utilisées comme investissement initial et produire un profit pour la cellule de deux molécules d'ATP supplémentaires et de deux molécules de NADH à énergie encore plus élevée.

Étape 6. La sixième étape de la glycolyse (Figure 7.9) consiste à oxyder le sucre (glycéraldéhyde-3-phosphate),

en extrayant des électrons de haute énergie, qui sont captés par le porteur d'électrons NAD^+, ce qui produit du NADH. Le sucre est ensuite phosphorylé par l'ajout d'un deuxième groupement phosphate, ce qui produit du 1,3-bisphosphoglycérate. Il est à noter que le deuxième groupement phosphate n'a pas besoin d'une autre molécule d'ATP.

Encore une fois, il y a un facteur limitatif potentiel pour cette voie. La poursuite de la réaction dépend de la disponibilité de la forme oxydée du porteur d'électrons, NAD^+. Par conséquent, le NADH doit être oxydé continuellement en NAD^+ afin de maintenir cette étape. Si le NAD^+ n'est pas disponible, la deuxième moitié de la glycolyse ralentit ou cesse. Si l'oxygène est disponible dans le système, le NADH sera oxydé facilement, quoiqu'indirectement, et les électrons de haute énergie provenant de l'hydrogène rejeté dans ce procédé seront utilisés pour produire de l'ATP. Dans un environnement sans oxygène, une autre voie (la fermentation) peut fournir l'oxydation du NADH en NAD^+.

Étape 7. À la septième étape, catalysée par la phosphoglycérate kinase (une enzyme nommée pour la réaction inverse), le 1,3-bisphosphoglycérate donne un phosphate de haute énergie à l'ADP, formant ainsi une molécule d'ATP. (Il s'agit d'un exemple de phosphorylation au niveau du substrat.) Un groupement carbonyle sur le 1,3-bisphosphoglycérate est oxydé en groupement carboxyle, et le 3-phosphoglycérate est formé.

Étape 8. À la huitième étape, le groupement phosphate restant du 3-phosphoglycérate passe du troisième carbone au deuxième carbone, produisant du 2-phosphoglycérate (un isomère du 3-phosphoglycérate). L'enzyme catalysant cette étape est une mutase (isomérase).

Étape 9. L'énolase catalyse la neuvième étape. Cette enzyme entraîne la perte d'eau du 2-phosphoglycérate de sa structure ; il s'agit d'une réaction de déshydratation qui entraîne la formation d'une double liaison qui augmente l'énergie potentielle de la liaison phosphate restante et produit du phosphoénolpyruvate (PEP).

Étape 10. La dernière étape de la glycolyse est catalysée par l'enzyme pyruvate kinase (l'enzyme dans ce cas est nommée pour la réaction inverse de conversion du pyruvate en PEP) et entraîne la production d'une deuxième molécule d'ATP par phosphorylation au niveau du substrat et du composé acide pyruvique (ou sa forme de sel, le pyruvate). De nombreuses enzymes dans les voies enzymatiques sont nommées pour les réactions inverses, car l'enzyme peut catalyser des réactions avant et inverses (ces réactions peuvent avoir été décrites initialement par la réaction inverse qui a lieu in vitro, dans des conditions non physiologiques).

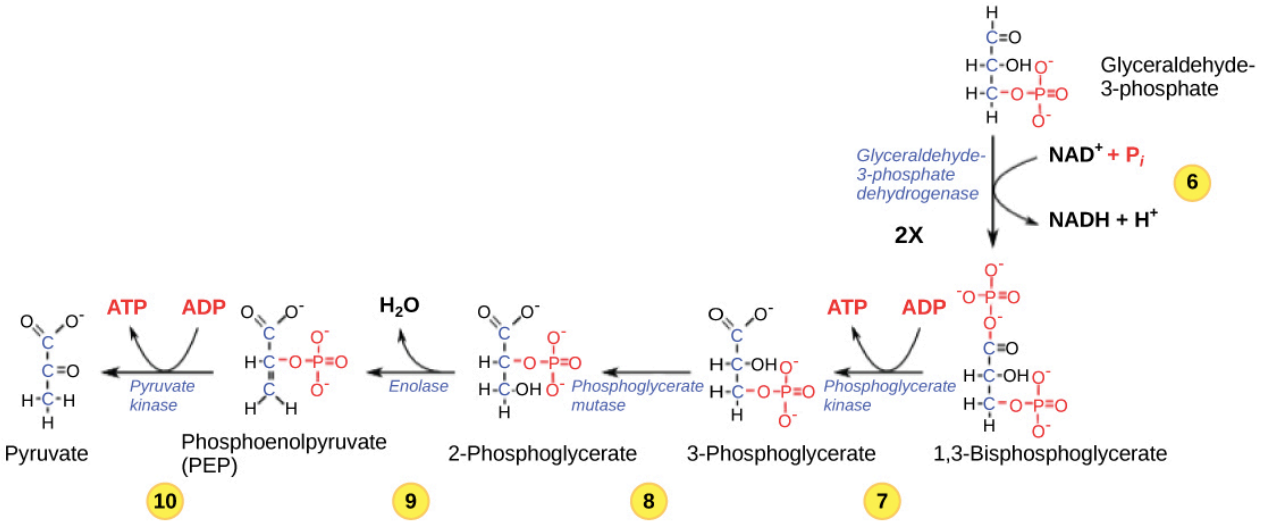


Figure 7.9 La deuxième moitié de la glycolyse implique la phosphorylation sans investissement d'ATP (étape 6) et produit deux molécules NADH et quatre molécules d'ATP par molécule de glucose.

Résultats de la glycolyse

La glycolyse commence par le glucose et produit deux molécules de pyruvate, quatre nouvelles molécules d'ATP et deux molécules de NADH. (Remarque : deux molécules d'ATP sont utilisées dans la première moitié de la voie pour préparer le cycle à six carbones en vue du clivage, de sorte que la cellule a un ***gain net de deux molécules d'ATP et de deux molécules*** **NADH** pour son utilisation). Si la cellule ne peut pas cataboliser davantage les molécules de pyruvate, elle ne récoltera que deux molécules d'ATP à partir d'une molécule de glucose. Les globules rouges des mammifères matures n'ont pas de mitochondries et ne sont donc pas capables d'utiliser la **respiration aérobie** — le processus par lequel les organismes convertissent l'énergie en présence d'oxygène — et la glycolyse est leur seule source d'ATP. Si la glycolyse est interrompue, ces cellules perdent leur capacité de maintenir leurs pompes sodium-potassium et finissent par mourir.

La dernière étape de la glycolyse n'aura pas lieu si la pyruvate kinase, l'enzyme qui catalyse la formation du pyruvate, n'est pas disponible en quantité suffisante. Dans ce cas, toute la voie de la glycolyse se poursuivra, mais seulement deux molécules d'ATP seront produites dans la seconde moitié. Par conséquent, le pyruvate kinase est une enzyme limitant la vitesse de la glycolyse.

7.3 OXYDATION DU PYRUVATE ET CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer comment une voie circulaire, comme le cycle de l'acide citrique, diffère fondamentalement d'une voie biochimique linéaire, comme la glycolyse
- Décrire comment le pyruvate, produit de la glycolyse, est préparé en vue de son entrée dans le cycle de l'acide citrique

Si de l'oxygène est disponible, la respiration aérobie ira de l'avant. Dans les cellules eucaryotes, les molécules de pyruvate produites à la fin de la glycolyse sont transportées dans les mitochondries, qui sont les sites de respiration cellulaire. Là, le pyruvate est transformé en un groupement acétyle qui sera ramassé et activé par un composé porteur appelé coenzyme A (acétyl-coenzyme A). Le composé qui en résulte est appelé **acétyl-coenzyme A**. L'acétyl-coenzyme A est dérivé de la vitamine B5, l'acide pantothénique. L'acétyl-coenzyme A peut être utilisé de diverses façons par la cellule, mais sa fonction principale est d'administrer le groupement acétyle dérivé du pyruvate à l'étape suivante de la voie du catabolisme du glucose.

Ventilation du pyruvate

Pour que le pyruvate, produit de la glycolyse, entre dans la voie suivante, il doit subir plusieurs changements. La conversion est un processus en trois étapes (Figure 7.10).

Étape 1. Un groupement carboxyle est éliminé du pyruvate, libérant une molécule de dioxyde de carbone dans le milieu environnant. Cette réaction crée un groupement hydroxyéthyle à deux carbones lié à l'enzyme (pyruvate déshydrogénase). Il convient de noter qu'il s'agit du premier des six carbones de la molécule de glucose originale à être éliminé. (Cette étape a lieu deux fois parce qu'il y a *deux* molécules de pyruvate produites à la fin de la glycolyse pour chaque molécule de glucose métabolisée en anaérobiose ; par conséquent, deux des six carbones auront été éliminés à la fin des deux étapes.)

Étape 2. Le groupement hydroxyéthyle est oxydé en un groupement acétyle, et les électrons sont captés par NAD^+, formant ainsi du NADH. Les électrons de haute énergie provenant du NADH seront utilisés plus tard pour produire de l'ATP.

Étape 3. Le groupement acétyle lié à l'enzyme est transféré dans la coenzyme A, ce qui produit une molécule d'acétyl-coenzyme A.

Il est à noter qu'au cours de la deuxième étape du métabolisme du glucose, chaque fois qu'un atome de carbone est éliminé, il est lié à deux atomes d'oxygène, ce qui produit du dioxyde de carbone, l'un des principaux produits finaux de la respiration cellulaire.

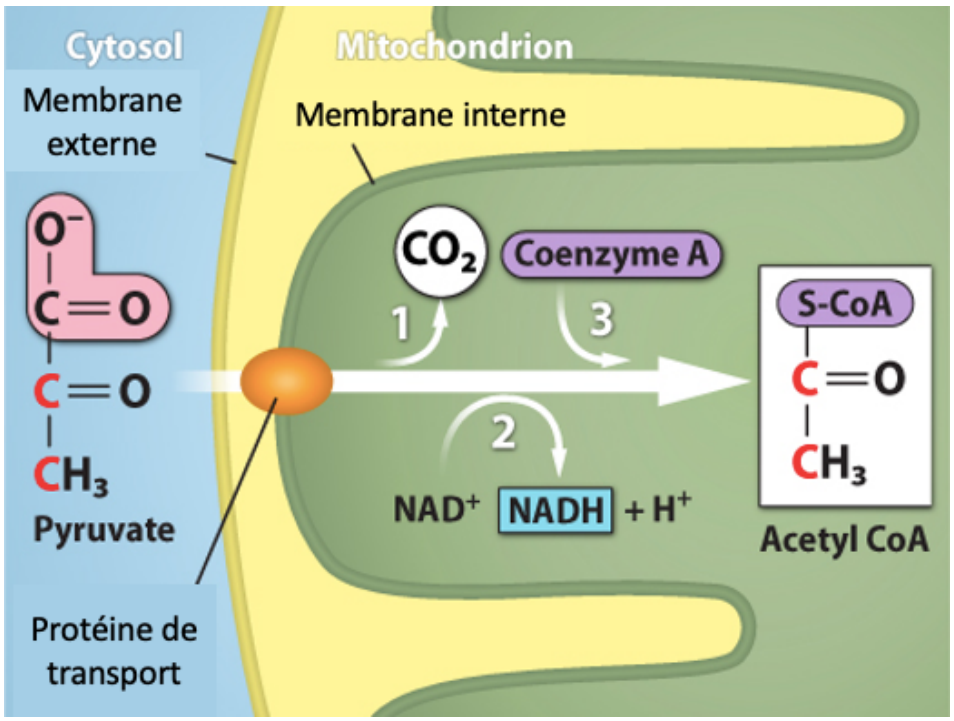


Figure 7.10 Lors de l'entrée dans la matrice mitochondriale, un complexe multienzymatique convertit le pyruvate en acétyl-CoA. Lors du processus, le dioxyde de carbone est libéré et une molécule de NADH est formé. (crédit : Rao, A., Ryan, K. and Tag, A. Department of Biology, Texas A&M University)

Acétyl-coenzyme A au CO_2

En présence d'oxygène, l'acétyl-coenzyme A envoie son groupement acétyle (2C) à une molécule à quatre carbones, l'oxaloacétate, pour former du citrate, une molécule à six carbones avec trois groupements carboxyles ; cette voie permettra de récolter le reste de l'énergie extractible de ce qui a commencé comme une molécule de glucose et de libérer les quatre molécules de CO_2 restantes. Cette voie unique est appelée par différents noms : le **cycle de l'acide citrique** (pour le premier intermédiaire formé — l'acide citrique, ou citrate — lorsque l'acétate se joint à l'oxaloacétate), le **cycle TCA** (parce que l'acide citrique ou le citrate et l'isocitrate sont des acides tricarboxyliques) et le **cycle de Krebs**, après Hans Krebs, qui a identifié les étapes de la voie dans les années 1930 dans les muscles de vol des pigeons.

Cycle de l'acide citrique

Tout comme la conversion du pyruvate en acétyl-coenzyme A, le cycle de l'acide citrique se déroule dans la matrice des mitochondries. Presque toutes les enzymes du cycle de l'acide citrique sont solubles, à l'exception de l'enzyme succinate déshydrogénase, qui est incorporée dans la membrane interne de la mitochondrie. Contrairement à la glycolyse, le cycle de l'acide citrique est une boucle fermée : la dernière partie de la voie régénère le composé utilisé à la première étape. Les huit étapes du cycle sont une série de réactions d'oxydoréduction, de déshydratation, d'hydratation et de décarboxylation qui produisent deux molécules de dioxyde de carbone, un GTP/ATP, et les vecteurs réduits NADH et $FADH_2$ (Figure 7.11). *Il s'agit d'une voie aérobie, car le NADH et le $FADH_2$ produits doivent transférer leurs électrons vers la voie suivante du système, qui utilisera de l'oxygène.* Si ce transfert n'a pas lieu, les étapes d'oxydation du cycle de l'acide citrique ne se produisent pas non plus. Il est à noter que le cycle de l'acide citrique produit très peu d'ATP directement et ne consomme pas directement d'oxygène.

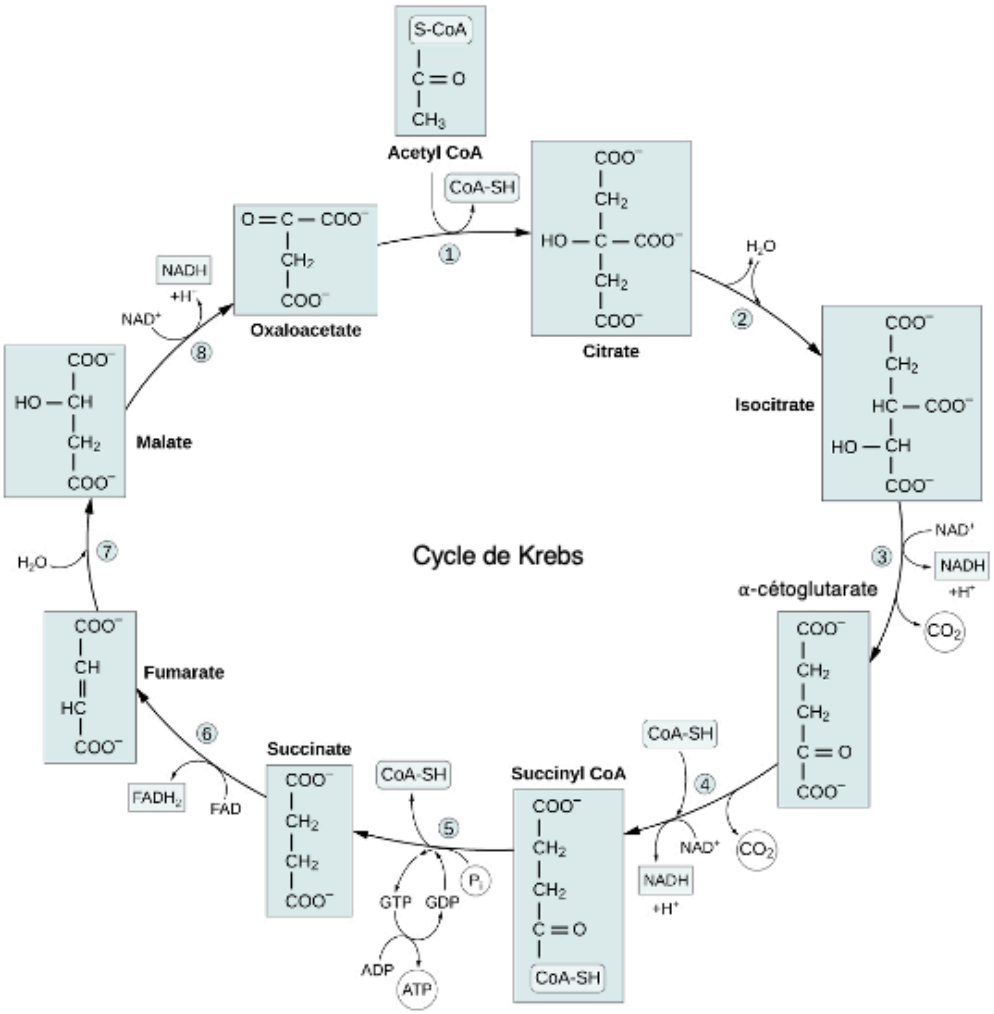


Figure 7.11 Dans le cycle de Krebs, le groupe acétyle d'acétyle CoA est attaché à oxaloacétate, une molécule à quatre carbones pour former une molécule à six carbones, citrate. À travers une série d'étapes, citrate est oxydé, libérant deux molécules de dioxyde de carbone pour chaque groupe acétyle qui entre le cycle. Lors de ce processus, trois molécules NAD^+ sont réduite en NADH, une molécule FAD est réduite en $FADH_2$, et un ATP ou GTP (dépendant sur le type de cellule) est produite (par phosphorylation au niveau du substrat). Parce que le produit final du cycle de Krebs est aussi le premier réactif, c'est un cycle continu autant qu'il y a un nombre suffisant de réactifs.

Étapes du cycle de l'acide citrique

Étape 1. Avant la première étape, une phase de transition se produit au cours de laquelle l'acide pyruvique est converti en acétyl-coenzyme A. Ensuite, la première étape du cycle commence : Cette étape de condensation combine le groupement acétyle bicarboné avec une molécule d'oxaloacétate de quatre carbones pour former une molécule de citrate à six carbones. L'acétyl-coenzyme A est lié à un groupement sulfhydryle (-SH) et se diffuse pour finalement se combiner à un autre groupement acétyle. Cette étape est irréversible parce qu'elle est très exergonique. La vitesse de cette réaction est contrôlée par la rétroaction négative et la quantité d'ATP

disponible. Si les niveaux d'ATP augmentent, le taux de cette réaction diminue. Si l'ATP est en pénurie, le tarif augmente.

Étape 2. À la deuxième étape, le citrate perd une molécule d'eau et en gagne une autre lorsque le citrate est converti en son isomère, l'isocitrate.

Étape 3. À la troisième étape, l'isocitrate est oxydé, produisant une molécule de cinq carbones, l'α cétoglutarate, ainsi qu'une molécule de CO_2 et deux électrons, ce qui réduit le NAD^+ en NADH. Cette étape est également réglementée par la rétroaction négative de l'ATP et du NADH et par un effet positif d'ADP.

Étape 4. Les étapes 3 et 4 sont à la fois des étapes d'oxydation et de décarboxylation qui, comme nous l'avons vu, libèrent des électrons qui réduisent le NAD^+ en NADH et libèrent des groupements carboxyliques qui forment des molécules de CO_2. L'alpha-cétoglutarate est le produit de l'étape 3, et un groupement succinyle est le produit de l'étape 4. La CoA se lie au groupement succinyle pour former du succinyle CoA. L'enzyme qui catalyse la quatrième étape est régulée par l'inhibition de rétroaction de l'ATP, du succinyl CoA et du NADH.

Étape 5. À l'étape 5, un groupement carboxyle est substitué à la coenzyme A et une liaison à haute énergie est formée. Cette énergie est utilisée dans la phosphorylation au niveau du substrat (lors de la conversion du groupement succinyle en succinate) pour former la guanine triphosphate (GTP) ou l'ATP. Il existe deux formes d'enzyme, appelées isoenzymes, pour cette étape, selon le type de tissu animal dans lequel elles se trouvent. Une forme se trouve dans les tissus qui utilisent de grandes quantités d'ATP, comme les muscles cardiaques et squelettiques. Ce formulaire produit l'ATP. La deuxième forme de l'enzyme se trouve dans les tissus qui ont un nombre élevé de voies anabolisantes, comme le foie. Ce formulaire produit le GTP. Le GTP est équivalent sur le plan énergétique à l'ATP, mais son utilisation est plus restreinte. En particulier, la synthèse des protéines utilise principalement le GTP.

Étape 6. La sixième étape est un processus de déshydratation qui convertit le succinate en fumarate. Deux atomes d'hydrogène sont transférés au FAD^+, ce qui le réduit en $FADH_2$. (Remarque : l'énergie contenue dans les électrons de ces hydrogènes est insuffisante pour réduire le NAD^+, mais suffisante pour réduire la FAD^+.) Contrairement au NADH, ce vecteur demeure attaché à l'enzyme et transfère les électrons directement à la chaîne de transport des électrons. Ce procédé est rendu possible par la localisation de l'enzyme catalysant cette étape à l'intérieur de la membrane interne de la mitochondrie.

Étape 7. L'eau est ajoutée par hydrolyse au fumarate au cours de l'étape sept, et du malate est produit. La dernière étape du cycle de l'acide citrique régénère l'oxaloacétate en oxydant le malate. Une autre molécule de NADH est ensuite produite au cours du procédé.

Produits du cycle de l'acide citrique

Deux atomes de carbone entrent dans le cycle de l'acide citrique de chaque groupement acétyle, représentant quatre des six carbones d'une molécule de glucose. Deux molécules de dioxyde de carbone sont libérées à chaque tour du cycle ; toutefois, elles ne contiennent pas nécessairement les plus récents atomes de carbone ajoutés. Les deux atomes de carbone d'acétyle finiront par être libérés à la fin du cycle ; par conséquent, les six atomes de carbone de la molécule de glucose originale sont éventuellement incorporés dans le dioxyde de

carbone. Chaque tour du cycle forme trois molécules de NADH et une molécule $FADH_2$. Ces vecteurs se raccorderont à la dernière partie de la respiration aérobie, la chaîne de transport des électrons, pour produire des molécules ATP. Un GTP ou un ATP est également établi dans chaque cycle. Plusieurs des composés intermédiaires du cycle de l'acide citrique peuvent être utilisés dans la synthèse d'acides aminés non essentiels ; par conséquent, le cycle est **amphibolique** (catabolique et anabolisant).

7.4 PHOSPHORYLATION OXYDATIVE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrivez comment les électrons se déplacent dans la chaîne de transport des électrons et expliquez ce qui arrive à leurs niveaux d'énergie pendant ce processus
- Expliquer comment un gradient de protons (H^+) est établi et maintenu par la chaîne de transport des électrons

Vous venez de lire sur deux voies du catabolisme du glucose — la glycolyse et le cycle de l'acide citrique — qui génèrent l'ATP. Cependant, la majeure partie de l'ATP produite pendant le catabolisme aérobie du glucose ne provient pas directement de ces voies. Elle est plutôt dérivée d'un processus qui commence par déplacer les électrons dans une série de porteurs d'électrons qui subissent des réactions d'oxydoréduction. Ce processus amène les ions hydrogène à s'accumuler dans l'espace intermembranaire. Par conséquent, un gradient de concentration se forme dans lequel les ions hydrogène se diffusent hors de l'espace intermembranaire dans la matrice mitochondriale en passant par l'ATP synthase. Le courant des ions hydrogène alimente l'action catalytique de l'ATP synthase, qui phosphoryle l'ADP et produit de l'ATP.

Chaîne de transport d'électrons

La chaîne de transport des électrons (Figure 7.12) est la dernière composante de la respiration aérobie et est la seule partie du métabolisme du glucose qui utilise l'oxygène atmosphérique. L'oxygène se diffuse continuellement dans les tissus végétaux (généralement par les stomates), ainsi que dans les champignons et les bactéries ; toutefois, chez les animaux, l'oxygène pénètre dans l'organisme par divers systèmes respiratoires. Le transport d'électrons est une série de réactions d'oxydoréduction qui ressemble à une course de relais ou à une chaîne de seaux en ce sens que les électrons passent rapidement d'un composant à l'autre, jusqu'au point final de la chaîne où les électrons réduisent l'oxygène moléculaire et, avec les protons associés, produisent de l'eau. Il y a quatre complexes composés de protéines, marqués I à IV dans la Figure 7.12, et l'agrégation de ces quatre complexes, ainsi que des porte-électrons accessoires mobiles associés, est appelée chaîne de transport des électrons. La chaîne de transport des électrons est présente avec de multiples copies dans la membrane mitochondriale interne des eucaryotes et dans la membrane plasmatique des procaryotes.

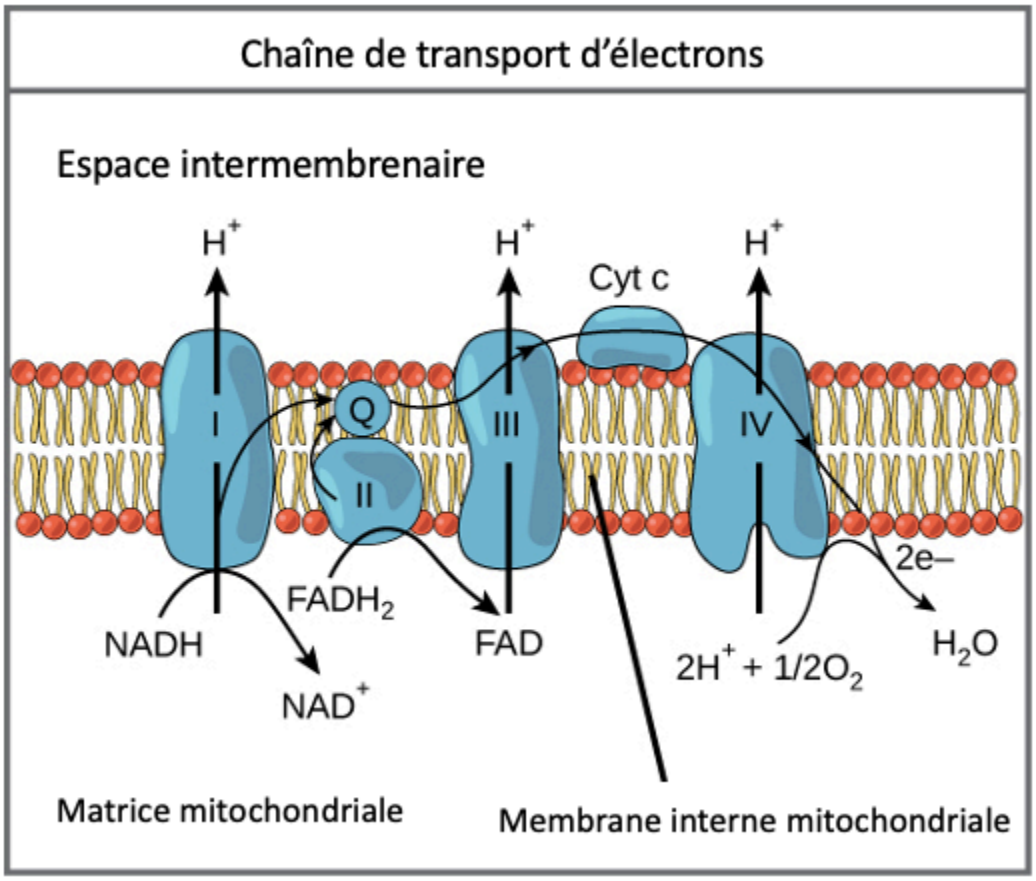


Figure 7.12 La chaîne de transport d'électrons est une série de porteurs d'électrons intégré dans la membrane interne mitochondriale qui transporte les électrons de NADH et $FADH_2$ à l'oxygène moléculaire. Lors du processus, des protons sont pompés de la matrice mitochondriale à l'espace intermembrenaire et l'oxygène est réduite pour former de l'eau.

Complexe I

Premièrement, deux électrons sont transportés vers le premier complexe via le NADH. Ce complexe, marqué **I**, est composé de flavine mononucléotide (FMN) et d'une protéine contenant du fer et du soufre (Fe-S). La FMN, qui est dérivée de la vitamine B2 (aussi appelée riboflavine), est l'un des nombreux groupement prosthétiques ou cofacteurs de la chaîne de transport des électrons. Un **groupement prosthétique** est une molécule non protéique nécessaire à l'activité d'une protéine. Les groupements prosthétiques sont des molécules non peptidiques organiques ou inorganiques liées à une protéine qui facilite sa fonction. Les groupements prosthétiques comprennent les coenzymes, qui sont une famille d'enzymes prosthétiques. L'enzyme du complexe I est la NADH déshydrogénase et est composée de 44 chaînes polypeptidiques distinctes. Le complexe I peut pomper quatre ions hydrogène à travers la membrane à partir de la matrice dans l'espace intermembranaire, et c'est de cette façon que le gradient d'ions hydrogène est établi et maintenu entre les deux compartiments séparés par la membrane mitochondriale interne.

Q et complexe II

Le complexe II reçoit directement le $FADH_2$, qui ne passe pas par le complexe I. Le composé reliant le premier et le deuxième complexe au troisième est l'**ubiquinone** B. La molécule Q est soluble dans les lipides et se déplace librement dans le noyau hydrophobe de la membrane. Une fois réduite (QH_2), l'ubiquinone achemine ses électrons au complexe suivant de la chaîne de transport des électrons. Q reçoit les électrons dérivés du NADH du complexe I et les électrons dérivés du $FADH_2$ du complexe II. Cette enzyme et le $FADH_2$ forment un petit complexe qui achemine les électrons directement dans la chaîne de transport des électrons, en contournant le premier complexe. Étant donné que ces électrons contournent et n'activent donc pas la pompe à protons dans le premier complexe, moins de molécules d'ATP sont fabriquées à partir des électrons $FADH_2$. *Le nombre de molécules d'ATP finalement obtenues est directement proportionnel au nombre de protons pompés à travers la membrane mitochondriale interne.*

Complexe III

Le troisième complexe est composé du cytochrome b – une autre protéine Fe-S, composée d'un centre Rieske (centre 2Fe-2S) et de protéines du cytochrome c. Ce complexe est aussi appelé cytochrome oxidoréductase. Les protéines cytochromes ont un groupement prosthétique d'hèmes. La molécule hémique est semblable à celle de l'hémoglobine, mais elle transporte des électrons et non de l'oxygène. Par conséquent, l'ion fer à son cœur est réduit et oxydé au fur et à mesure qu'il passe les électrons, fluctuant entre différents états d'oxydation : Fe^{2+} (réduit) et Fe^{3+} (oxydé). Les molécules hémiques dans les cytochromes ont des caractéristiques légèrement différentes en raison des effets des différentes protéines qui les lient, ce qui donne des caractéristiques légèrement différentes à chaque complexe. Le complexe III pompe les protons à travers la membrane et fait passer ses électrons au cytochrome c pour le transport vers le quatrième complexe de protéines et d'enzymes. (Le cytochrome c reçoit des électrons de Q ; toutefois, alors que Q transporte des paires d'électrons, le cytochrome c ne peut en accepter qu'un à la fois.)

Complexe IV

Le quatrième complexe est composé des protéines du cytochrome c, a et a3. Ce complexe contient deux groupements hémiques (un dans chacun des deux cytochromes, a et a3) et trois ions cuivre (une paire de Cu A et un Cu B dans le cytochrome a3). Les cytochromes maintiennent une molécule d'oxygène très serrée entre les ions fer et cuivre jusqu'à ce que l'oxygène soit complètement réduit par le gain de deux électrons. L'oxygène réduit prélève ensuite deux ions hydrogène du milieu environnant pour produire de l'eau (H_2O). L'élimination des ions hydrogène du système contribue au gradient ionique qui constitue le fondement du processus de chimiosmose.

Chimiosmose

Dans la chimiosmose, l'énergie libre provenant de la série de réactions d'oxydoréduction décrite est utilisée pour pomper les ions hydrogène (protons) à travers la membrane mitochondriale. La distribution inégale des ions H^+ à travers la membrane établit à la fois des gradients de concentration et des gradients électriques (donc un gradient électrochimique), en raison de la charge positive des ions hydrogène et de leur agrégation sur un côté de la membrane.

Si la membrane était continuellement ouverte à une simple diffusion par les ions hydrogène, les ions auraient tendance à se répandre dans la matrice, sous l'effet des concentrations produisant leur gradient électrochimique. Rappelons que de nombreux ions ne peuvent pas se diffuser à travers les régions non polaires des membranes phospholipides sans l'aide des canaux ioniques. De même, les ions hydrogène dans l'espace matriciel ne peuvent traverser la membrane mitochondriale interne que par une protéine membranaire intégrale appelée ATP synthase (Figure 7.13). Cette protéine complexe agit comme une minuscule génératrice, tourné par la force des ions hydrogène qui la diffusent, vers le bas de leur gradient électrochimique. Le tournage de parties de cette machine moléculaire facilite l'ajout d'un phosphate à l'ADP, formant de l'ATP, *en utilisant l'énergie potentielle du gradient ionique hydrogène*.

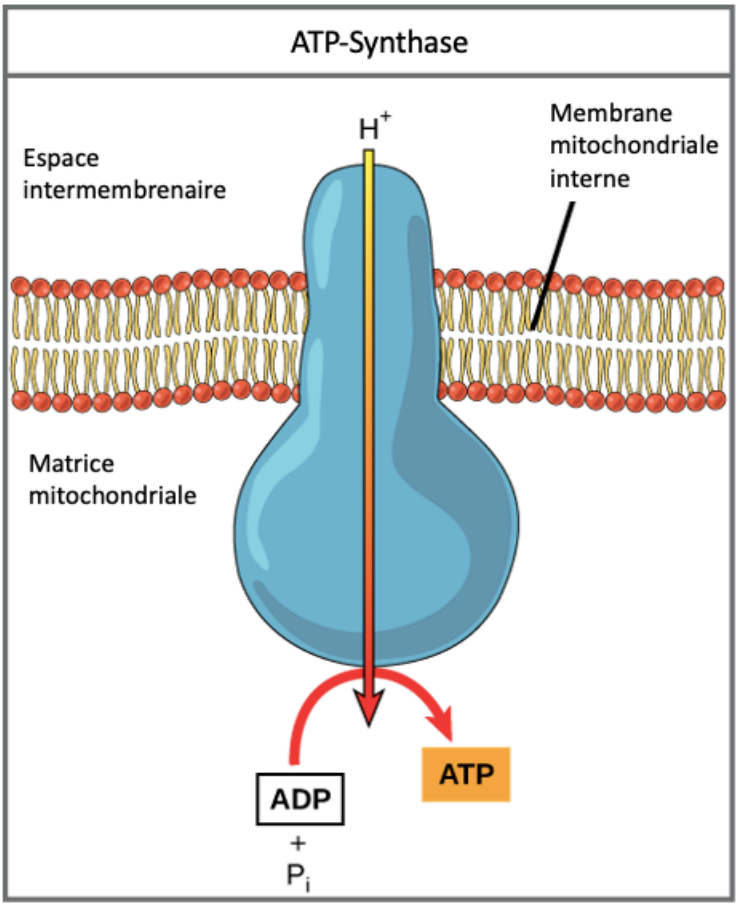


Figure 7.13 ATP-synthase est une machine moléculaire complexe qui utilisent un gradient de protons (H^+) pour former l'ADP, l'ATP et le phosphate inorganique (P_i). (crédit : modification du travail par Klaus Hoffmeier)

La chimiosmose (Figure 7.14) est utilisée pour produire 90 % de l'ATP produite pendant le catabolisme aérobie du glucose ; c'est aussi la méthode utilisée dans les réactions lumineuses de la photosynthèse pour exploiter l'énergie de la lumière solaire dans le processus de photophosphorylation. Rappelons que la production d'ATP par chimiosmose dans les mitochondries est appelée phosphorylation oxydative. Le résultat global de ces réactions est la production d'ATP à partir de l'énergie des électrons retirés des atomes d'hydrogène. À l'origine, ces atomes faisaient partie d'une molécule de glucose. À la fin de la voie, les électrons sont utilisés pour réduire une molécule d'oxygène en ions oxygène. Les électrons supplémentaires sur l'oxygène attirent les ions hydrogène (protons) du milieu environnant, et de l'eau se forme. Ainsi, l'oxygène est le dernier accepteur d'électrons dans la chaîne de transport des électrons.

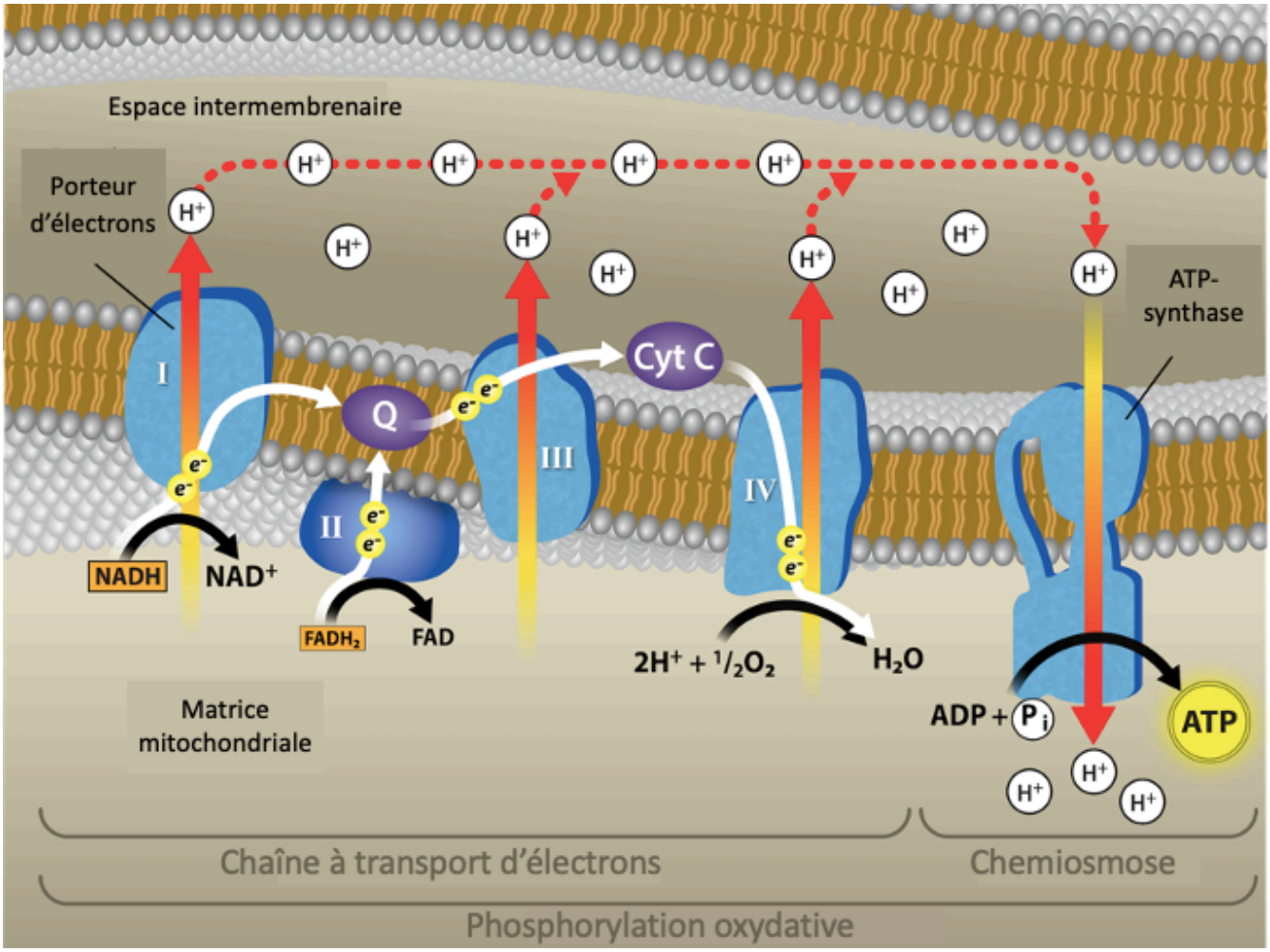


Figure 7.14 Lors de la phosphorylation oxydative, le gradient pH formé par la chaîne à transport d'électrons est utilisé par l'ATP-synthase pour former l'ATP. (crédit : Rao, A., Ryan, K., Fletcher, S. and Tag, A. Department of Biology, Texas A&M University)

Le cyanure inhibe la cytochrome c oxydase, un composant de la chaîne de transport d'électrons. En cas d'empoisonnement au cyanure, le pH de l'espace intermembranaire devrait-il augmenter ou diminuer ? Quel serait l'effet du cyanure sur la synthèse de l'ATP ?

Rendement de l'ATP

Le nombre de molécules d'ATP générées par le catabolisme du glucose varie. Par exemple, le nombre d'ions hydrogène que les complexes de chaînes de transport d'électrons peuvent pomper à travers la membrane varie d'une espèce à l'autre. Une autre source de variance provient de la navette d'électrons à travers les membranes des mitochondries. (Le NADH généré par la glycolyse ne peut pas facilement pénétrer dans les mitochondries.) Ainsi, les électrons sont captés à l'intérieur des mitochondries par NAD^+ ou FAD^+. Comme vous l'avez appris plus tôt, ces molécules FAD^+ peuvent transporter moins d'ions ; par conséquent, moins de molécules d'ATP

sont générées lorsque le FAD^+ agit comme vecteur. Le NAD^+ est utilisé comme transporteur d'électrons dans le foie et le FAD^+ agit dans le cerveau.

Un autre facteur qui influe sur le rendement des molécules d'ATP générées par le glucose est le fait que les composés intermédiaires dans ces voies sont également utilisés à d'autres fins. Le catabolisme du glucose est lié aux voies qui construisent ou décomposent tous les autres composés biochimiques dans les cellules, et le résultat est quelque peu plus difficile que les situations idéales décrites jusqu'à présent. Par exemple, des sucres autres que le glucose sont introduits dans la voie glycolytique pour l'extraction d'énergie. De plus, les sucres à cinq carbones qui forment les acides nucléiques sont fabriqués à partir d'intermédiaires de la glycolyse. Certains acides aminés non essentiels peuvent être fabriqués à partir d'intermédiaires de la glycolyse et du cycle de l'acide citrique. Les lipides, comme le cholestérol et les triglycérides, sont également fabriqués à partir d'intermédiaires dans ces voies, et les acides aminés et les triglycérides sont décomposés en énergie par ces voies. Dans l'ensemble, dans les systèmes vivants, ces voies de catabolisme du glucose extraient environ 34 % de l'énergie contenue dans le glucose, le reste étant libéré sous forme de chaleur.

7.5 MÉTABOLISME SANS OXYGÈNE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Discuter de la différence fondamentale entre la respiration cellulaire anaérobie et la fermentation
- Décrire le type de fermentation qui se produit facilement dans les cellules animales et les conditions qui déclenchent cette fermentation

En respiration aérobie, l'accepteur final d'électrons est une molécule d'oxygène, O_2. En cas de respiration aérobie, l'ATP sera alors produit à partir de l'énergie des électrons de haute énergie transportés par le NADH ou le $FADH_2$ vers la chaîne de transport des électrons. S'il n'y a pas de respiration aérobie, le NADH doit être réoxydé en NAD^+ pour être réutilisé comme vecteur d'électrons pour que la voie glycolytique se poursuive. Comment cela se fait-il ? Certains systèmes vivants utilisent une molécule organique comme accepteur final d'électrons. Les procédés qui utilisent une molécule organique pour régénérer le NAD^+ à partir du NADH sont collectivement appelés **fermentation**. En revanche, dans certains systèmes vivants, la chaîne de transport des électrons (CTE) utilise une molécule inorganique comme accepteur final d'électrons, ce qu'on appelle la respiration cellulaire anaérobie. Les deux processus permettent aux organismes de convertir l'énergie pour leur utilisation en l'absence d'oxygène. Les deux méthodes sont appelées **respiration cellulaire anaérobie**, dans lesquelles les organismes convertissent l'énergie pour leur utilisation en l'absence d'oxygène.

Respiration cellulaire anaérobie

Certains procaryotes, dont certaines espèces des domaines Bacteria et Archaea, utilisent la respiration anaérobie. Par exemple, un groupe d'archées appelés méthanogènes réduit le dioxyde de carbone en méthane pour oxyder le NADH. Ces micro-organismes se trouvent dans le sol et dans le tractus digestif des ruminants, comme les vaches et les moutons. De même, les bactéries sulfates, dont la plupart sont anaérobies (Figure 7.15), réduisent le sulfate en sulfure d'hydrogène pour régénérer le NAD^+ à partir du NADH.

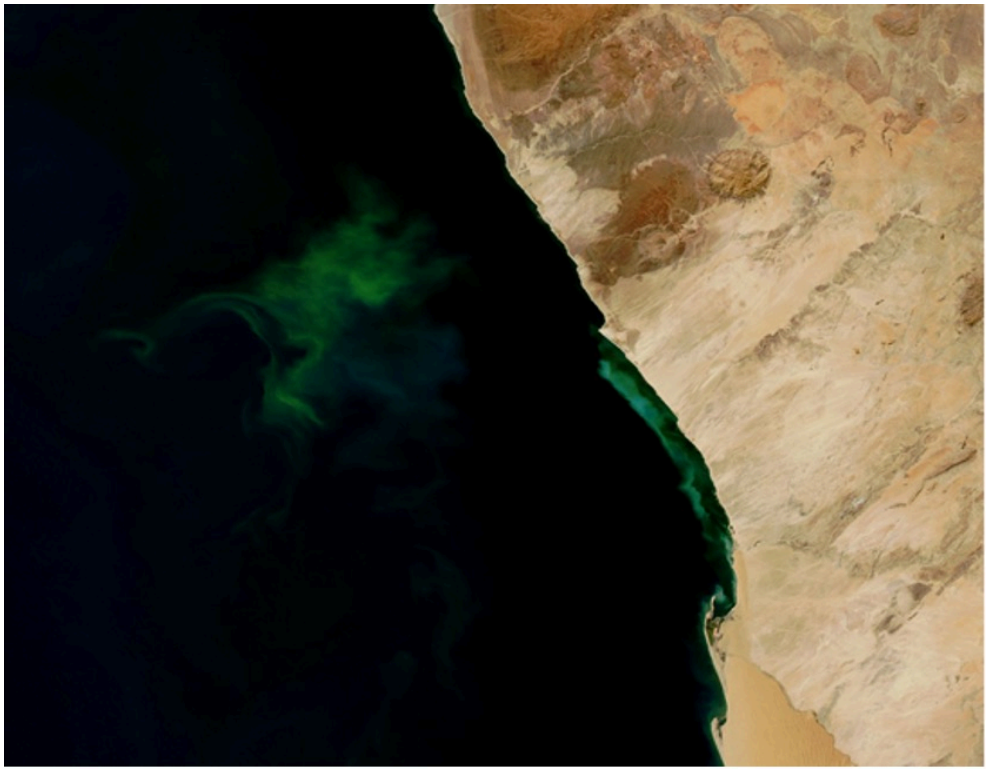


Figure 7.15 La couleur verte observe dans ces eaux côtiers provient d'un éruption de bactérie produisant de l'hydrogène sulfide. Ces bactéries anaérobiques et sulfate-réduisant libère de l'hydrogène sulfide gazeux quand ils décomposent les algues dans l'eau. (crédit : modifcation du travail par NASA/Jeff Schmaltz, MODIS Land Rapid Response Team at NASA GSFC, Visible Earth Catalog of NASA images)

Fermentation de l'acide lactique

La méthode de fermentation utilisée par les animaux et certaines bactéries, comme celles du yogourt, est la fermentation à l'acide lactique (Figure 7.16). Ce type de fermentation est couramment utilisé dans les globules rouges des mammifères, qui ne possèdent pas de mitochondries, et dans les muscles squelettiques dont l'apport en oxygène est insuffisant pour permettre la respiration aérobie (c'est-à-dire dans les muscles utilisés jusqu'au point de fatigue). Dans les muscles, l'accumulation d'acide lactique doit être éliminée par la circulation sanguine, et lorsque l'acide lactique perd un hydrogène, le lactate qui en résulte est amené dans le foie pour un métabolisme plus poussé. Les réactions chimiques de la fermentation lactique sont les suivantes :

$$\text{Acide pyruvique} + \text{NADH} \leftrightarrow \text{acide lactique} + \text{NAD}^+$$

L'enzyme utilisée dans cette réaction est le lactate déshydrogénase (LDH). La réaction peut se dérouler dans l'une ou l'autre direction, mais la réaction de gauche à droite est inhibée par des conditions acides. On croyait autrefois qu'une telle accumulation d'acide lactique provoquait une raideur musculaire, de la fatigue et des

douleurs, bien que des recherches plus récentes contestent cette hypothèse. Une fois que l'acide lactique a été retiré du muscle et circulé dans le foie, il peut être reconverti en acide pyruvique et catabolique davantage pour obtenir de l'énergie.

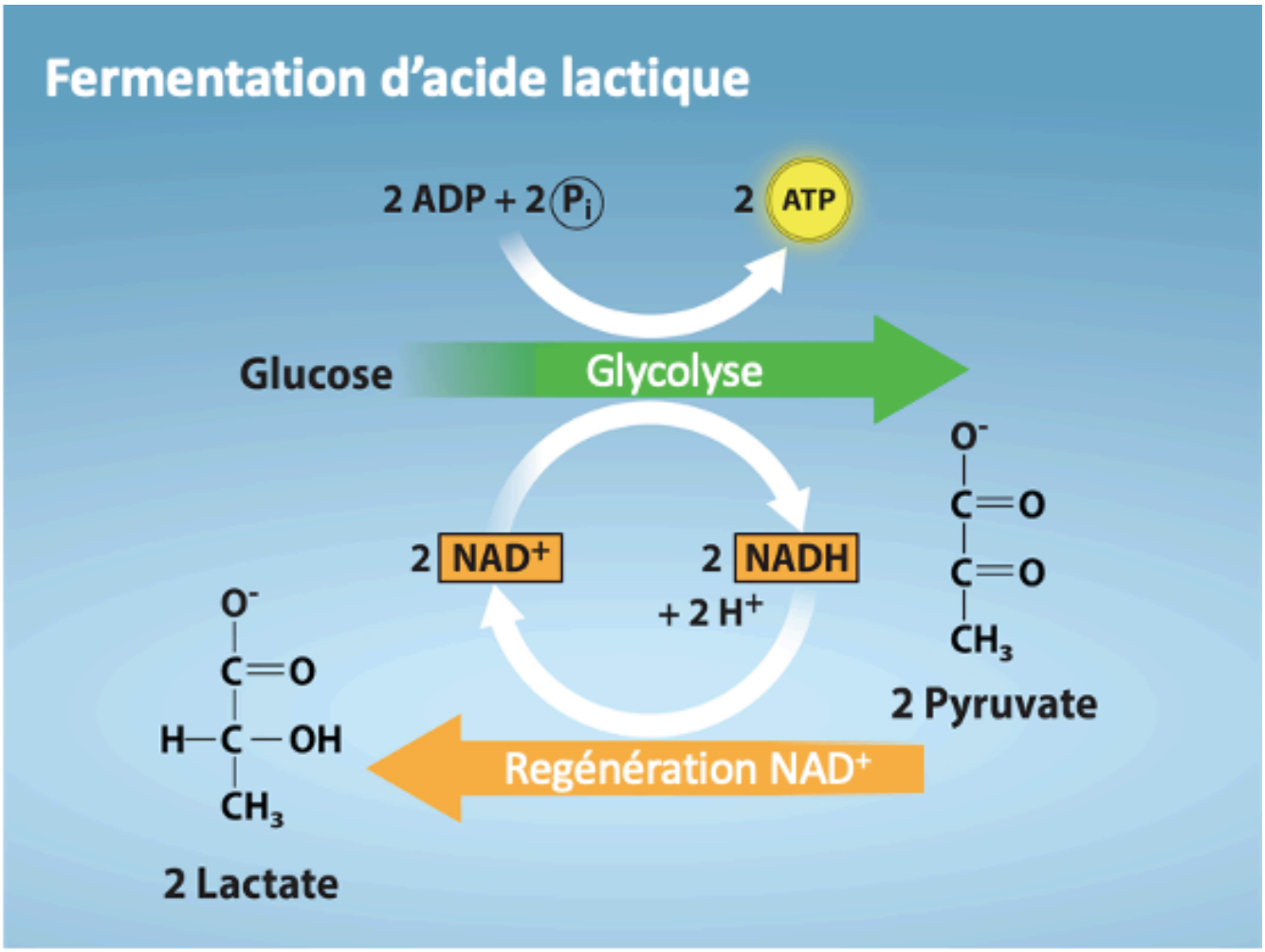


Figure 7.16 Lors de la glycolyse, le glucose est oxydé en pyruvate lorsque NAD^+ est réduite en NADH. Deux molécules d'ATP sont aussi produite par phosphorylation au niveau du substrat. Lors d'absence d'oxygène dans certaines types de cellules, la fermentation permets la réduction de pyruvate en lactate et la réoxydation de NADH en NAD^+. La régénération de NAD^+ permets la glycolyse de continuer à produire de l'ATP par la phosphorylation au niveau du substrat. (crédit : Rao, A., Ryan, K., Tag, A., and Fletcher, S. Department of Biology, Texas A&M University)

Fermentation de l'alcool

Un autre procédé de fermentation familier est la fermentation de l'alcool (Figure 7.17), qui produit de l'éthanol. La première réaction chimique de fermentation de l'alcool est la suivante (le CO_2 ne participe pas à la deuxième réaction) :

$$\text{Acide pyruvique} + H^+ \rightarrow CO_2 + \text{acétaldéhyde} + \text{NADH} + H^+ \rightarrow \text{éthanol} + NAD^+$$

La première réaction est catalysée par le pyruvate décarboxylase, une enzyme cytoplasmique, avec une coenzyme du pyrophosphate de thiamine (TPP, dérivée de la vitamine B1 et aussi appelée thiamine). Un groupement carboxyle est éliminé de l'acide pyruvique, ce qui libère du dioxyde de carbone sous forme de gaz. La perte de dioxyde de carbone réduit la taille de la molécule d'un carbone, produisant de l'acétaldéhyde. La deuxième réaction est catalysée par l'alcool déshydrogénase pour oxyder le NADH en NAD^+ et réduire l'acétaldéhyde en éthanol. La fermentation de l'acide pyruvique par la levure produit l'éthanol présent dans les boissons alcoolisées. La tolérance à l'éthanol de la levure varie, variant d'environ 5 % à 21 %, selon la souche de levure et les conditions environnementales.



Figure 7.17 La fermentation du jus de raisin en vin produit le CO_2 comme produit secondaire. Des réservoirs à fermentation possèdent des valves afin que la pression dedans les réservoirs créer par le dioxyde de carbone peut être libéré.

Autres types de fermentation

D'autres méthodes de fermentation ont lieu dans les bactéries. *Il convient de noter que de nombreux procaryotes sont facultativement anaérobies.* Cela signifie qu'ils peuvent passer de la respiration aérobie à la fermentation, selon la disponibilité de l'oxygène libre. Certains procaryotes, comme *Clostridia*, sont des anaérobies obligatoires. Les anaérobies obligatoires vivent et croissent en l'absence d'oxygène moléculaire. L'oxygène est un

poison pour ces micro-organismes et les tue en cas d'exposition. Il convient également de noter que toutes les formes de fermentation, à l'exception de la fermentation lactique, produisent du gaz. La production de types particuliers de gaz est utilisée comme indicateur de la fermentation de certains glucides, ce qui joue un rôle dans l'identification en laboratoire des bactéries. Diverses méthodes de fermentation sont utilisées par divers organismes pour assurer un approvisionnement adéquat en NAD^+ pour la sixième étape de la glycolyse. Sans ces voies, cette étape ne se produirait pas, et l'ATP ne pourrait pas être prélevé à partir de la dégradation du glucose.

7.6 LIENS ENTRE LES VOIES MÉTABOLIQUES DES GLUCIDES, DES PROTÉINES ET DES LIPIDES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Discuter des liens entre les voies métaboliques des glucides, la glycolyse et le cycle de l'acide citrique avec les voies métaboliques des protéines et des lipides
- Expliquer pourquoi les voies métaboliques ne sont pas considérées comme des systèmes fermés

Vous avez appris le catabolisme du glucose, qui fournit de l'énergie aux cellules vivantes. Mais les êtres vivants consomment des composés organiques autres que le glucose pour se nourrir. Comment un sandwich à la dinde finira-t-il par être de l'ATP dans vos cellules ? Cela se produit parce que toutes les voies cataboliques des glucides, des protéines et des lipides finissent par se relier à la glycolyse et aux voies du cycle de l'acide citrique (voir la Figure 7.19). Les voies métaboliques doivent être considérées comme poreuses et interconnectées, c'est-à-dire que les substances entrent par d'autres voies et que les intermédiaires partent pour d'autres voies. Ces voies ne sont pas des systèmes fermés ! Bon nombre des substrats, intermédiaires et produits d'une voie particulière sont des réactifs dans d'autres voies.

Liens entre les autres sucres et le métabolisme du glucose

Le **glycogène**, un polymère du glucose, est une molécule de stockage d'énergie chez les animaux. Lorsqu'il y a suffisamment d'ATP, l'excès de glucose est stocké sous forme de glycogène dans les cellules hépatiques et musculaires. Le glycogène sera hydrolysé en monomères de glucose 1-phosphate (G-1-P) si le taux de sucre dans le sang baisse. La présence de glycogène comme source de glucose permet de produire de l'ATP pendant une plus longue période pendant l'exercice. Le glycogène est décomposé en glucose-1-phosphate (G-1-P) et converti en glucose-6-phosphate (G-6-P) dans les cellules musculaires et hépatiques, et ce produit entre dans la voie glycolytique.

Le saccharose est un disaccharide avec une molécule de glucose et une molécule de fructose liées ensemble par une liaison glycosidique. Le fructose est l'un des trois monosaccharides « alimentaires », ainsi que le glucose et le galactose (qui font partie du lactose disaccharide de sucre du lait), qui sont absorbés directement

dans la circulation sanguine pendant la digestion. Le catabolisme du fructose et du galactose produit le même nombre de molécules d'ATP que le glucose.

Liens entre les autres sucres et le métabolisme du glucose

Les protéines sont hydrolysées par une variété d'enzymes dans les cellules. La plupart du temps, les acides aminés sont recyclés dans la synthèse de nouvelles protéines. Toutefois, s'il y a un excès d'acides aminés ou si le corps est dans un état de famine, certains acides aminés seront mis en dérivation dans les voies du catabolisme du glucose (Figure 7.18). Il est très important de noter que chaque acide aminé doit voir son groupement aminé retiré avant d'entrer dans ces voies. Le groupement amino est converti en ammoniac. Chez les mammifères, le foie synthétise l'urée à partir de deux molécules d'ammoniac et d'une molécule de dioxyde de carbone. Ainsi, l'urée est le principal déchet chez les mammifères, produit à partir de l'azote provenant des acides aminés, et elle quitte le corps dans l'urine. Il est à noter que les acides aminés peuvent être synthétisés à partir des intermédiaires et des réactifs du cycle de respiration cellulaire.

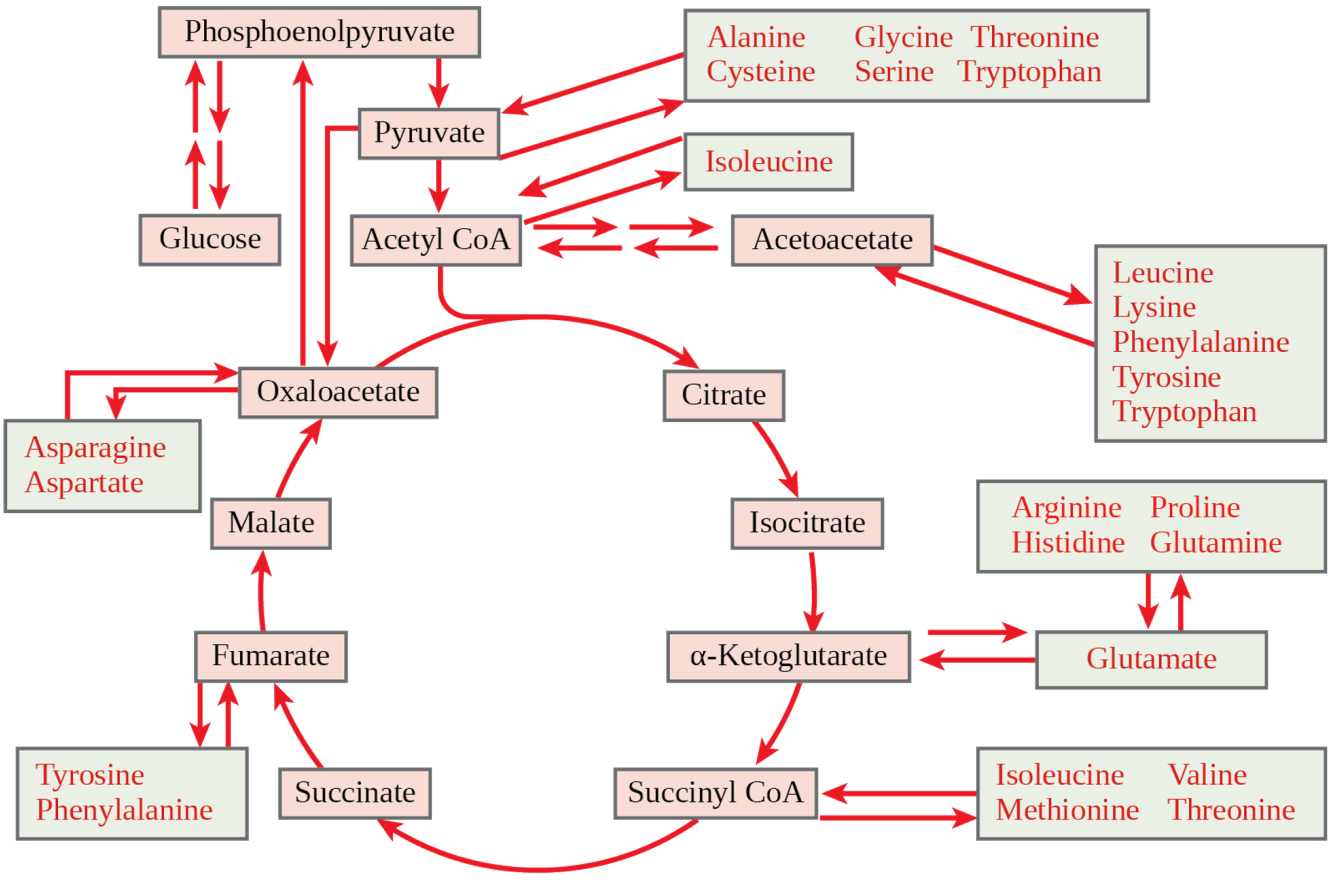


Figure 7.18 Les squelettes carbones de certains acides aminés (indiqués en boites) derivé des protéines qui peuvent rentrer dans le cycle d'acide citrique. (crédit : modification du travail par Mikael Häggström)

Liens entre les métabolismes des lipides et du glucose

Les lipides reliés à la voie du glucose comprennent le cholestérol et les triglycérides. Le cholestérol est un lipide qui contribue à la flexibilité des membranes cellulaires et est un précurseur des hormones stéroïdiennes. La synthèse du cholestérol commence par les groupements acétyles et se poursuit dans une seule direction. Le processus ne peut pas être inversé.

Les triglycérides, fabriqués à partir de la liaison du glycérol et de trois acides gras, sont une forme de stockage d'énergie à long terme chez les animaux. Les animaux peuvent produire la plus grande partie des acides gras dont ils ont besoin. Les triglycérides peuvent être fabriqués et décomposés par certaines parties des voies de catabolisme du glucose. Le glycérol peut être phosphorylé en glycérol-3-phosphate, qui se poursuit par glycolyse. Les acides gras sont catabolisés dans un processus appelé bêta-oxydation, qui se produit dans la matrice des mitochondries et convertit leurs chaînes d'acides gras en unités à deux carbones de groupements acétyle. Les groupements acétyle sont ramassés par la CoA pour former de l'acétyl CoA qui passe dans le cycle de l'acide citrique.

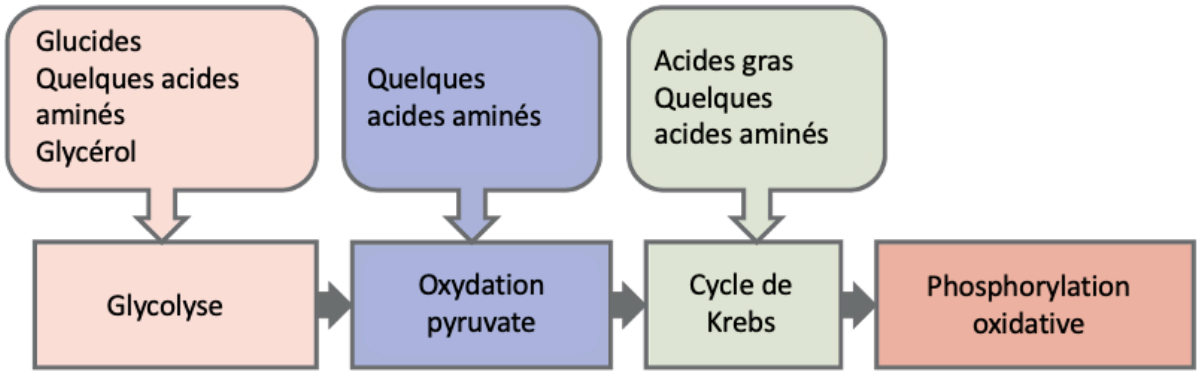


Figure 7.19 Le glycogène du foie et des muscles, parmi autres glucides, hydrolysé en glucose-1-phosphate, ensemble avec des gras et protéines, peut entrer les voies cataboliques pour les glucides.

Lien avec l'évolution

Voies de photosynthèse et métabolisme cellulaire

Les processus de photosynthèse et de métabolisme cellulaire consistent en plusieurs voies très complexes. On pense généralement que les premières cellules sont apparues dans un environnement aqueux — une « soupe » de nutriments — peut-être à la surface de certaines argiles poreuses, peut-être dans des milieux marins chauds. Si ces cellules se reproduisent avec succès et que leur nombre augmente de façon constante, il s'ensuit que les cellules commenceraient à appauvrir les éléments nutritifs du milieu dans lequel elles vivaient à mesure qu'elles transforment les éléments nutritifs en composants de leur propre corps. Cette situation hypothétique aurait entraîné une sélection naturelle favorisant les organismes qui pourraient exister en utilisant les nutriments qui restent dans leur environnement et en manipulant ces éléments nutritifs en matériaux avec lesquels ils pourraient survivre. La sélection favoriserait les organismes qui pourraient extraire la valeur maximale des nutriments auxquels ils avaient accès.

Une première forme de photosynthèse s'est développée qui exploitait l'énergie du soleil en utilisant l'eau comme source d'atomes d'hydrogène, mais cette voie ne produisait pas d'oxygène libre (photosynthèse anoxygène). (Un autre type de photosynthèse anoxygène ne produisait pas d'oxygène libre parce qu'il n'utilisait pas l'eau comme source d'ions hydrogène ; il utilisait plutôt des matériaux comme le sulfure d'hydrogène et, par conséquent, du soufre.) On pense que la glycolyse s'est développée à ce moment-là et qu'elle pourrait tirer profit des sucres simples produits, mais que ces réactions n'ont pas permis d'extraire complètement l'énergie emmagasinée dans les glucides. L'apparition de la glycolyse était probablement antérieure à l'évolution de la photosynthèse, car elle était bien adaptée pour extraire l'énergie des matières qui s'accumulaient spontanément dans la « soupe primaire ». Une forme ultérieure de photosynthèse utilisait l'eau comme source d'électrons et d'hydrogène et produisait de l'oxygène libre. Au fil du temps, l'atmosphère s'est oxygénée, mais pas avant que l'oxygène libère des métaux oxydés dans l'océan et crée une couche de « rouille » dans les sédiments, ce qui a permis de dater l'apparition des premiers photosynthétiseurs oxygénés. Les êtres vivants se sont adaptés pour exploiter cette nouvelle atmosphère qui a permis à la respiration aérobie telle que nous la connaissons d'évoluer. Lorsque le processus complet de photosynthèse oxygénique s'est développé et que l'atmosphère est devenue oxygénée, les cellules ont finalement pu utiliser l'oxygène expulsé par photosynthèse pour extraire beaucoup plus d'énergie des molécules de sucre en utilisant le cycle de l'acide citrique et la phosphorylation oxydative.

7.7 RÉGULATION DE LA RESPIRATION CELLULAIRE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire comment l'inhibition de la rétroaction influerait sur la production d'un intermédiaire ou d'un produit dans une voie
- Identifier le mécanisme qui contrôle le taux de transport des électrons dans la chaîne de transport des électrons

La respiration cellulaire doit être régulée afin de fournir des quantités équilibrées d'énergie sous forme d'ATP. La cellule doit également générer un certain nombre de composés intermédiaires qui sont utilisés dans l'anabolisme et le catabolisme des macromolécules. Sans contrôle, les réactions métaboliques s'immobiliseraient rapidement à mesure que les réactions vers l'avant et vers l'arrière atteignaient un état d'équilibre. Les ressources seraient utilisées de façon inappropriée. Une cellule n'a pas besoin de la quantité maximale d'ATP qu'elle peut produire en tout temps : parfois, la cellule doit shunter certains des intermédiaires vers des voies de production d'acides aminés, de protéines, de glycogènes, de lipides et d'acides nucléiques. Bref, la cellule doit contrôler son métabolisme.

Mécanismes de réglementation

Divers mécanismes sont utilisés pour contrôler la respiration cellulaire. Il existe un certain type de contrôle à chaque stade du métabolisme du glucose. L'accès du glucose à la cellule peut être régulé à l'aide des **protéines GLUT** qui transportent le glucose (Figure 7.20). Différentes formes de la protéine GLUT contrôlent le passage du glucose dans les cellules de tissus spécifiques.

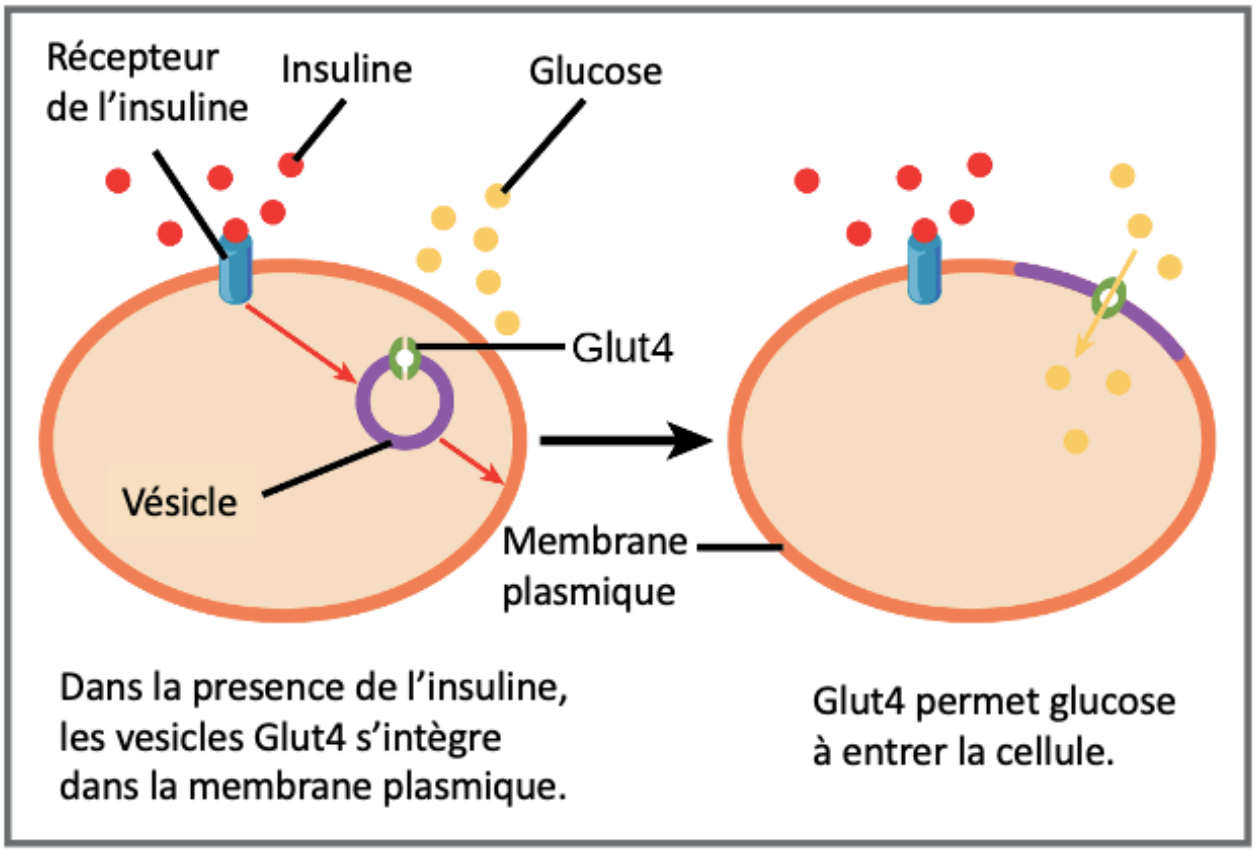


Figure 7.20 GLUT4 est un transporteur de glucose qui est conservé dans des vésicules. Une cascade d'évènements se produit quand l'insuline interagit avec un récepteur dans la membrane plasmique qui stimule la fusion des vésicules contenant GLUT-4 avec la membrane plasmique afin que le glucose soit transporter dans la cellule.

Certaines réactions sont contrôlées par la présence de deux enzymes différentes, une pour les deux directions d'une réaction réversible. Les réactions qui sont catalysées par une seule enzyme peuvent atteindre l'équilibre et retarder la réaction. En revanche, si deux enzymes différentes (chacune spécifique pour une direction donnée) sont nécessaires pour une réaction réversible, la possibilité de contrôler la vitesse de la réaction augmente et l'équilibre n'est pas atteint.

Un certain nombre d'enzymes impliquées dans chacune des voies, en particulier l'enzyme catalysant la première réaction engagée de la voie, sont contrôlées par la fixation d'une molécule à un site allostérique de la protéine. Les molécules les plus couramment utilisées à ce titre sont les nucléotides ATP, ADP, AMP, NAD^+ et NADH. Ces régulateurs, les effecteurs allostériques, peuvent augmenter ou diminuer l'activité enzymatique, selon les conditions prédominantes. L'effecteur allostérique modifie la structure stérique de l'enzyme, ce qui affecte habituellement la configuration du site actif. Cette modification de la structure de la protéine (l'enzyme) augmente ou diminue son affinité pour son substrat, ce qui a pour effet d'augmenter ou de diminuer le taux de réaction. La fixation signale à l'enzyme. Cette liaison peut augmenter ou diminuer l'activité de l'enzyme, fournissant ainsi un mécanisme de rétroaction. Ce type de contrôle de rétroaction est efficace tant que le

produit chimique qui l'affecte est attaché à l'enzyme. Une fois que la concentration globale de la substance chimique diminue, elle se diffuse loin de la protéine, et le contrôle est relâché.

Contrôle des voies cataboliques

Les enzymes, les protéines, les vecteurs d'électrons et les pompes qui jouent un rôle dans la glycolyse, le cycle de l'acide citrique et la chaîne de transport des électrons ont tendance à catalyser les réactions non réversibles. Autrement dit, si la réaction initiale a lieu, la voie s'engage à poursuivre les réactions restantes. La libération d'une activité enzymatique particulière dépend des besoins énergétiques de la cellule (comme en témoignent les niveaux d'ATP, d'ADP et d'AMP).

Glycolyse

Le contrôle de la glycolyse commence par la première enzyme de la voie, l'hexokinase (Figure 7.21). Cette enzyme catalyse la phosphorylation du glucose, ce qui aide à préparer le composé pour le clivage à une étape ultérieure. La présence du phosphate chargé négativement dans la molécule empêche également de quitter la cellule. Lorsque l'hexokinase est inhibée, le glucose se diffuse hors de la cellule et ne devient pas un substrat pour les voies respiratoires dans ce tissu. Le produit de la réaction de l'hexokinase est le glucose-6-phosphate, qui s'accumule lorsqu'une enzyme ultérieure, la phosphofructokinase, est inhibée.

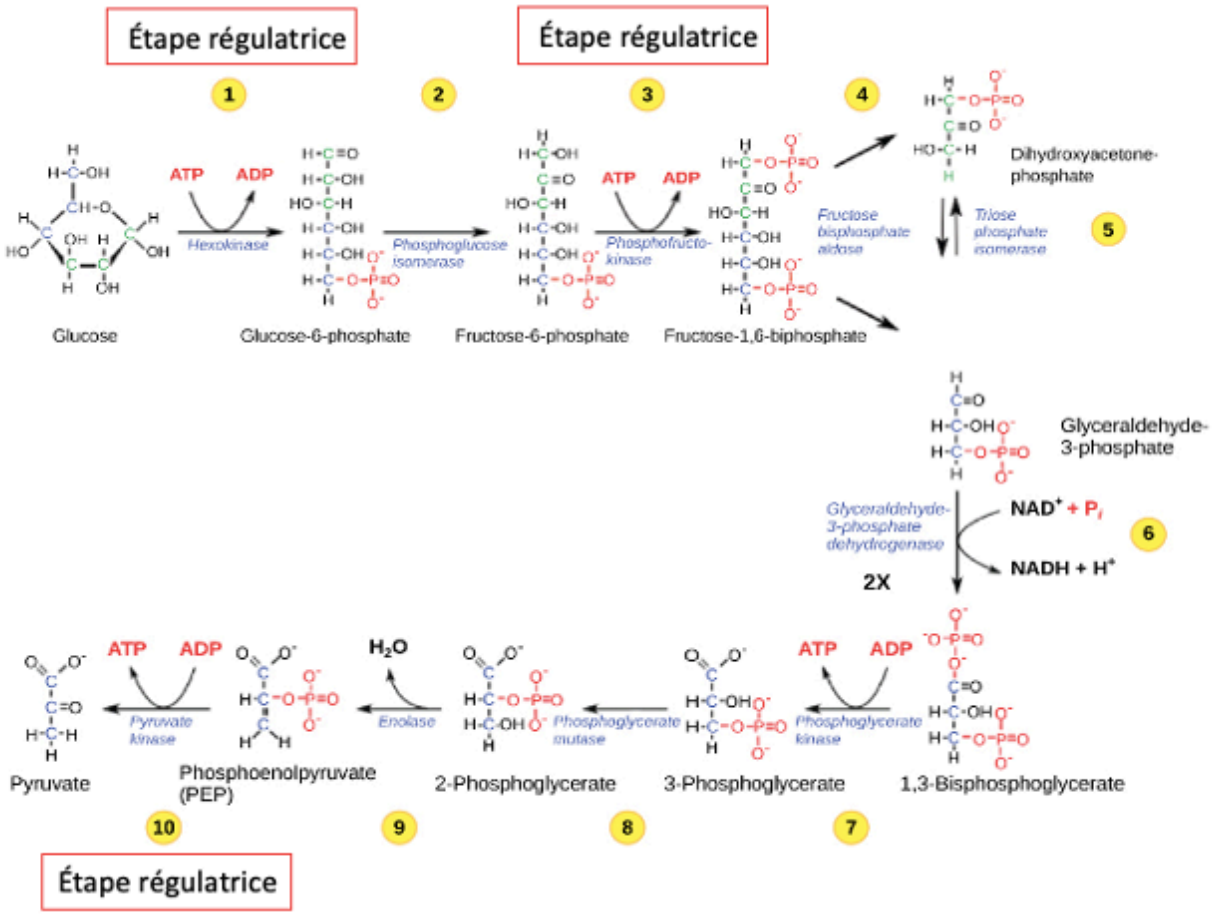


Figure 7.21 La voie de la glycolyse est principalement régulé aux trois étapes enzymatiques clés indiquées (1, 3 et 10). Notez que les deux premières étapes régulées ont lieu tôt dans la voie et impliquent l'hydrolyse d'ATP.

La phosphofructokinase est la principale enzyme contrôlée dans la glycolyse. Des concentrations élevées d'ATP ou de citrate ou un pH plus faible et plus acide diminuent l'activité de l'enzyme. Une augmentation de la concentration de citrate peut survenir en raison d'un blocage du cycle de l'acide citrique. La fermentation, avec sa production d'acides organiques comme l'acide lactique, explique souvent l'acidité accrue d'une cellule ; toutefois, les produits de la fermentation ne s'accumulent généralement pas dans les cellules.

La dernière étape de la glycolyse est catalysée par le pyruvate kinase. Le pyruvate produit peut être catabolisé ou converti en acide aminé alanine. Si l'on n'a pas besoin de plus d'énergie et que l'alanine est en quantité suffisante, l'enzyme est inhibée. L'activité de l'enzyme augmente lorsque les niveaux de fructose-1,6-bisphosphate augmentent. (Rappelons que le fructose-1,6-bisphosphate est un intermédiaire dans la première moitié de la glycolyse.) La régulation de la pyruvate kinase implique la phosphorylation par une kinase (pyruvate kinase), ce qui donne une enzyme moins active. La déphosphorylation par une phosphatase la réactive. Le pyruvate kinase est également réglementée par l'ATP (un effet allostérique négatif).

Si plus d'énergie est nécessaire, plus de pyruvate sera converti en acétyl-coenzyme A par l'action du pyruvate

déshydrogénase. Si des groupements acétyle ou du NADH s'accumulent, la réaction est moins nécessaire et la vitesse diminue. Le pyruvate déshydrogénase est également régulé par phosphorylation : une kinase la phosphoryle pour former une enzyme inactive, et une phosphatase la réactive. La kinase et la phosphatase sont également réglementées.

Cycle de l'acide citrique

Le cycle de l'acide citrique est contrôlé par les enzymes qui catalysent les réactions qui produisent les deux premières molécules du NADH (Figure 7.11). *Ces enzymes sont l'isocitrate déshydrogénase et de l'α-cétoglutarate déshydrogénase.* Lorsque des niveaux adéquats d'ATP et de NADH sont disponibles, les taux de ces réactions diminuent. Lorsqu'il faut plus d'ATP, comme en témoigne la hausse des niveaux d'ADP, le taux augmente. L'alpha-cétoglutarate déshydrogénase sera également touchée par les concentrations de succinyle CoA — un intermédiaire subséquent du cycle — entraînant une diminution de l'activité. Une diminution de la vitesse de fonctionnement de la voie à ce stade n'est pas nécessairement négative, car les niveaux accrus de l'*α-cétoglutarate* non utilisé par le cycle de l'acide citrique peuvent être utilisés par la cellule pour la synthèse des acides aminés (glutamate).

Chaîne de transport d'électrons

Les enzymes spécifiques de la chaîne de transport des électrons ne sont pas affectées par l'inhibition de la rétroaction, mais le taux de transport des électrons par la voie est influencé par les niveaux d'ADP et d'ATP. Une plus grande consommation d'ATP par une cellule est indiquée par une accumulation d'ADP. À mesure que l'utilisation de l'ATP diminue, la concentration d'ADP diminue et, maintenant, l'ATP commence à s'accumuler dans la cellule. Ce changement dans la concentration relative de l'ADP par rapport à l'ATP déclenche le ralentissement de la chaîne de transport des électrons par la cellule.

TERMES CLÉS

acétyl-coenzyme A
: combinaison d'un groupement acétyle dérivé de l'acide pyruvique et de la coenzyme A, qui est faite à partir d'acide pantothénique (une vitamine du groupe B)

anaérobie
: procédé qui n'utilise pas d'oxygène

ATP synthase
: (aussi F1F0 ATP synthase) complexe protéique incorporé dans la membrane qui ajoute un phosphate à l'ADP avec l'énergie provenant de protons diffusant à travers celui-ci

chimiosmose
: procédé dans lequel il y a production d'adénosine triphosphate (ATP) dans le métabolisme cellulaire par la participation d'un gradient de protons à travers une membrane

cycle de Krebs
: (aussi cycle de l'acide citrique) nom alternatif du cycle de l'acide citrique, nommé en l'honneur de Hans Krebs, qui a identifié pour la première fois les étapes de la voie dans les années 1930 dans les muscles de vol des pigeons ; voir cycle de l'acide citrique

cycle de l'acide citrique
: (aussi cycle de Krebs) série de réactions chimiques catalysées par des enzymes d'importance capitale dans toutes les cellules vivantes pour l'extraction de l'énergie des glucides

cycle de l'ATC
: (aussi cycle de l'acide citrique) nom alternatif du cycle de l'acide citrique, nommé d'après le nom du groupe de l'acide citrique, l'acide tricarboxylique (ATC) ; voir cycle de l'acide citrique

déphosphorylation
: élimination d'un groupement phosphate d'une molécule

fermentation
: le processus de régénération du NAD+ avec un composé inorganique ou organique servant d'accepteur final d'électrons ; se produit en l'absence d'oxygène

glycolyse
: processus de décomposition du glucose en deux molécules de trois carbones avec production d'ATP et de NADH

groupement prosthétique
: (également cofacteur prosthétique) lié à une protéine qui facilite la fonction de la protéine

isomérase

enzyme qui convertit une molécule en son isomère

phosphorylation

l'ajout d'un phosphate de haute énergie à un composé, habituellement un intermédiaire métabolique, une protéine ou un ADP

phosphorylation au niveau du substrat

production d'ATP à partir de l'ADP à partir de l'énergie excédentaire provenant d'une réaction chimique et d'un groupement phosphate à partir d'un réactif

phosphorylation oxydative

production d'ATP par chimiosmose en présence d'oxygène

protéine GLUT

protéine membranaire intégrale qui transporte le glucose

pyruvate

le sucre à trois carbones qui peut être décarboxylé et oxydé pour produire de l'acétyl-coenzyme A, qui entre dans le cycle de l'acide citrique dans des conditions aérobies ; produit final de la glycolyse

réaction d'oxydoréduction

réaction chimique qui consiste à coupler une réaction d'oxydation et une réaction de réduction

respiration aérobie

processus dans lequel les organismes convertissent l'énergie en présence d'oxygène

respiration cellulaire anaérobie

processus dans lequel les organismes convertissent l'énergie pour leur utilisation en l'absence d'oxygène

ubiquinone

transporteur d'électrons soluble dans la chaîne de transport d'électrons qui relie le premier ou le deuxième complexe au troisième

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

7.1 Énergie dans les systèmes vivants

L'ATP sert de monnaie d'énergie pour les cellules. Elle permet à la cellule d'emmagasiner brièvement l'énergie et de la transporter à l'intérieur de la cellule pour soutenir les réactions chimiques endergoniques. La structure de l'ATP est celle d'un nucléotide à ARN auquel sont attachés trois phosphates. Comme l'ATP est utilisé pour l'énergie, un ou deux groupements phosphatés sont détachés, et l'ADP ou l'AMP sont produits. L'énergie dérivée du catabolisme du glucose est utilisée pour convertir l'ADP en ATP. Lorsque l'ATP est utilisé dans une réaction, le troisième phosphate est temporairement attaché à un substrat dans le cadre d'un processus appelé phosphorylation. Les deux processus de régénération de l'ATP utilisés conjointement avec le catabolisme du glucose sont la phosphorylation au niveau du substrat et la phosphorylation oxydative par chimiosmose.

7.2 Glycolyse

La glycolyse est la première voie du cytoplasme utilisée dans la dégradation du glucose pour extraire l'énergie. Il s'agit probablement de l'une des premières voies métaboliques à évoluer et il est utilisé par presque tous les organismes sur Terre. La glycolyse se compose de deux parties : la première partie prépare le cycle à six carbones du glucose pour le clivage en deux sucres tricarbonés. L'ATP est investie dans le processus au cours de cette moitié afin de dynamiser la séparation. La deuxième moitié de la glycolyse extrait l'ATP et les électrons de haute énergie des atomes d'hydrogène et les fixe au NAD^+. Deux molécules d'ATP sont investies dans la première moitié et quatre molécules d'ATP sont formées par phosphorylation du substrat au cours de la seconde moitié. Cela produit un gain net de deux molécules d'ATP et de deux molécules de NADH pour la cellule.

7.3 Oxydation du pyruvate et cycle de l'acide citrique

En présence d'oxygène, le pyruvate est transformé en un groupement acétyle attaché à une molécule porteuse de la coenzyme A. L'acétyl-coenzyme A qui en résulte peut entrer dans plusieurs voies, mais le plus souvent, le groupement acétyle est administré au cycle de l'acide citrique pour un catabolisme plus poussé. Lors de la conversion du pyruvate en groupement acétyle, une molécule de dioxyde de carbone et deux électrons de haute énergie sont éliminés. Le dioxyde de carbone est responsable de deux (conversion de deux molécules de pyruvate) des six carbones de la molécule de glucose originale. Les électrons sont captés par NAD^+, et le NADH transporte les électrons vers une voie ultérieure pour la production de l'ATP. À ce stade, la molécule de glucose qui est entrée dans la respiration cellulaire a été complètement oxydée. L'énergie chimique potentielle

stockée dans la molécule de glucose a été transférée aux vecteurs d'électrons ou a été utilisée pour synthétiser quelques ATP.

Le cycle de l'acide citrique est une série de réactions d'oxydoréduction et de décarboxylation qui élimine les électrons de haute énergie et le dioxyde de carbone. Les électrons, stockés temporairement dans des molécules de NADH et de $FADH_2$, sont utilisés pour produire de l'ATP dans une voie subséquente. Une molécule de GTP ou d'ATP est produite par phosphorylation au niveau du substrat à chaque tour du cycle. Il n'y a pas de comparaison entre la voie cyclique et la voie linéaire.

7.4 Phosphorylation oxydative

La chaîne de transport des électrons est la partie de la respiration aérobie qui utilise l'oxygène libre comme accepteur final des électrons retirés des composés intermédiaires dans le catabolisme du glucose. La chaîne de transport des électrons est composée de quatre grands complexes multiprotéiques intégrés dans la membrane mitochondriale interne et de deux petits transporteurs d'électrons diffusibles qui transportent des électrons entre eux. Les électrons passent par une série de réactions d'oxydoréduction, avec une petite quantité d'énergie libre utilisée en trois points pour transporter les ions hydrogène à travers une membrane. Ce processus contribue au gradient utilisé dans la chimiosmose. Les électrons qui traversent la chaîne de transport des électrons perdent graduellement de l'énergie. Les électrons de haute énergie donnés à la chaîne par le NADH ou le $FADH_2$ complètent la chaîne, car les électrons de faible énergie réduisent les molécules d'oxygène et forment de l'eau. Le niveau d'énergie libre des électrons passe d'environ 60 kcal/mol dans le NADH ou 45 kcal/mol dans le $FADH_2$ à environ 0 kcal/mol dans l'eau. Les produits finaux de la chaîne de transport des électrons sont l'eau et l'ATP. Un certain nombre de composés intermédiaires du cycle de l'acide citrique peuvent être détournés vers l'anabolisme d'autres molécules biochimiques, comme les acides aminés non essentiels, les sucres et les lipides. Ces mêmes molécules peuvent servir de sources d'énergie pour les voies du glucose.

7.5 Métabolisme sans oxygène

Si le NADH ne peut pas être oxydé par respiration aérobie, un autre accepteur d'électrons est utilisé. La plupart des organismes utilisent une forme quelconque de fermentation pour réaliser la régénération du NAD^+, assurant ainsi la poursuite de la glycolyse. La régénération du NAD^+ en fermentation n'est pas accompagnée d'une production d'ATP ; par conséquent, le potentiel du NADH de produire de l'ATP à l'aide d'une chaîne de transport des électrons n'est pas utilisé.

7.6 Liens entre les voies métaboliques des glucides, des protéines et des lipides

La dégradation et la synthèse des glucides, des protéines et des lipides sont reliées aux voies du catabolisme du

glucose. Les sucres simples sont le galactose, le fructose, le glycogène et le pentose. Ceux-ci sont catabolisés pendant la glycolyse. Les acides aminés des protéines sont reliés au catabolisme du glucose par le pyruvate, l'acétyl-coenzyme A et les composantes du cycle de l'acide citrique. La synthèse du cholestérol commence par les groupements acétyles, et les composants des triglycérides proviennent du glycérol-3-phosphate issu de la glycolyse et des groupements acétyle produits dans les mitochondries à partir du pyruvate.

7.7 Régulation de la respiration cellulaire

La respiration cellulaire est contrôlée par divers moyens. L'entrée du glucose dans une cellule est contrôlée par les protéines de transport qui facilitent le passage du glucose à travers la membrane cellulaire. La plupart du contrôle des processus respiratoires se fait par le contrôle d'enzymes spécifiques dans les voies. Il s'agit d'un type de mécanisme de rétroaction négative qui éteint les enzymes. Les enzymes réagissent le plus souvent aux niveaux des nucléosides disponibles ATP, ADP, AMP, NAD^+ et FAD^+. D'autres intermédiaires de la voie affectent également certaines enzymes dans les systèmes.

PARTIE VIII

CHAPITRE 9 LA COMMUNICATION CELLULAIRE

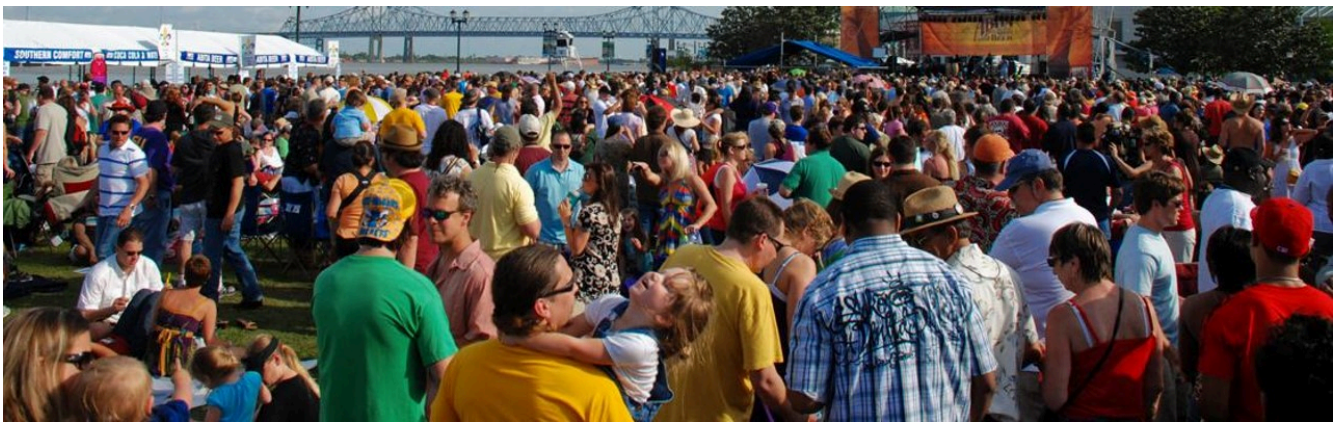


Figure 9.1 Vous est-il déjà arrivé d'être séparé d'un ami au milieu d'une foule ? Si c'est le cas, vous connaissez le défi que représente la recherche d'une personne entourée de milliers d'autres personnes. Si vous et votre ami avez un téléphone portable, vous avez de bonnes chances de vous retrouver. La capacité d'un téléphone portable à envoyer et à recevoir des messages en fait un outil de communication idéal.

Aperçu du chapitre

9.1 Molécules de signalisation et récepteurs cellulaires

9.2 Propagation du signal

9.3 Réponse au signal

9.4 Signalisation dans les organismes unicellulaires

Imaginez ce que serait la vie si vous et les personnes qui vous entourent ne pouviez pas communiquer. Vous ne pourriez pas exprimer vos souhaits à d'autres personnes, ni poser des questions sur le lieu où vous vous trouvez. L'organisation sociale dépend de la communication entre les individus qui la composent ; sans communication, la société se désagrège.

Comme pour les personnes, il est essentiel que les cellules individuelles puissent interagir avec leur environnement. Cela vaut aussi bien pour un organisme unicellulaire se développant dans une flaque d'eau que pour un grand animal vivant dans la savane. Afin de répondre correctement aux stimuli externes, les cellules ont développé des mécanismes de communication complexes capables de recevoir un message, de transférer l'information à travers la membrane plasmique et de produire des changements à l'intérieur de la cellule en réponse au message.

Dans les organismes multicellulaires, les cellules envoient et reçoivent constamment des messages chimiques pour coordonner les actions d'organes, de tissus et de cellules éloignés. La capacité d'envoyer des messages rapidement et efficacement permet aux cellules de coordonner et d'ajuster leurs fonctions.

Bien que la nécessité d'une communication cellulaire dans les grands organismes semble évidente, même les organismes unicellulaires communiquent entre eux. Les cellules de levure se signalent les unes aux autres afin de trouver d'autres cellules de levure pour la reproduction. Certaines formes de bactéries coordonnent leurs actions afin de former de grands complexes appelés biofilms ou d'organiser la production de toxines pour éliminer les organismes concurrents. La capacité des cellules à communiquer par le biais de signaux chimiques est apparue dans les organismes unicellulaires et a été essentielle pour l'évolution des organismes multicellulaires. Le fonctionnement efficace et relativement exempt d'erreurs des systèmes de communication est vital pour la vie telle que nous la connaissons.

9.1 MOLÉCULES DE SIGNALISATION ET RÉCEPTEURS CELLULAIRES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire quatre types de mécanismes de signalisation présents dans les organismes multicellulaires
- Comparer les récepteurs internes avec les récepteurs transmembranaires
- Reconnaître la relation entre la structure d'un ligand et son mécanisme d'action

Il existe deux types de communication dans le monde des cellules vivantes. La communication entre les cellules est appelée signalisation intercellulaire et la communication à l'intérieur d'une cellule est appelée signalisation intracellulaire. Pour se souvenir de cette distinction, il suffit de comprendre l'origine latine des préfixes : inter- signifie « entre » (par exemple, les lignes qui se croisent sont celles qui s'entrecroisent) et intra- signifie « à l'intérieur » (comme dans l'intraveineuse).

Les signaux chimiques sont émis par les cellules de signalisation sous la forme de petites molécules, généralement volatiles ou solubles, appelées ligands. Un ligand est une molécule qui se lie à une autre molécule spécifique et qui, dans certains cas, délivre un signal au cours du processus. Les ligands peuvent donc être considérés comme des molécules de signalisation. Les ligands interagissent avec les protéines des cellules cibles, qui sont des cellules affectées par les signaux chimiques ; ces protéines sont également appelées récepteurs. Les ligands et les récepteurs existent en plusieurs variétés ; cependant, un ligand spécifique a un récepteur spécifique qui ne lie généralement que ce ligand. Il est par contre possible que des ligands de structures semblables puissent liés le même récepteur. Pensez par exemple à la caféine, dont la structure chimique ressemble à celle de l'adénosine. Dans notre cerveau, la caféine se lie au récepteur de l'adénosine et lui fait compétition, prévenant par le fait même le signal de l'adénosine, ce qui favorise un état d'éveil.

Voies de communication

Il existe quatre voies de communication (ou signalisation) chimique dans les organismes multicellulaires : la signalisation paracrine, la signalisation endocrinienne, la signalisation autocrine et la signalisation directe à travers les jonctions communicantes (figure 9.2). La principale différence entre les différentes voies de

communication est la distance parcourue par le signal dans l'organisme pour atteindre la cellule cible. Il convient de noter que toutes les cellules ne sont pas affectées par les mêmes signaux.

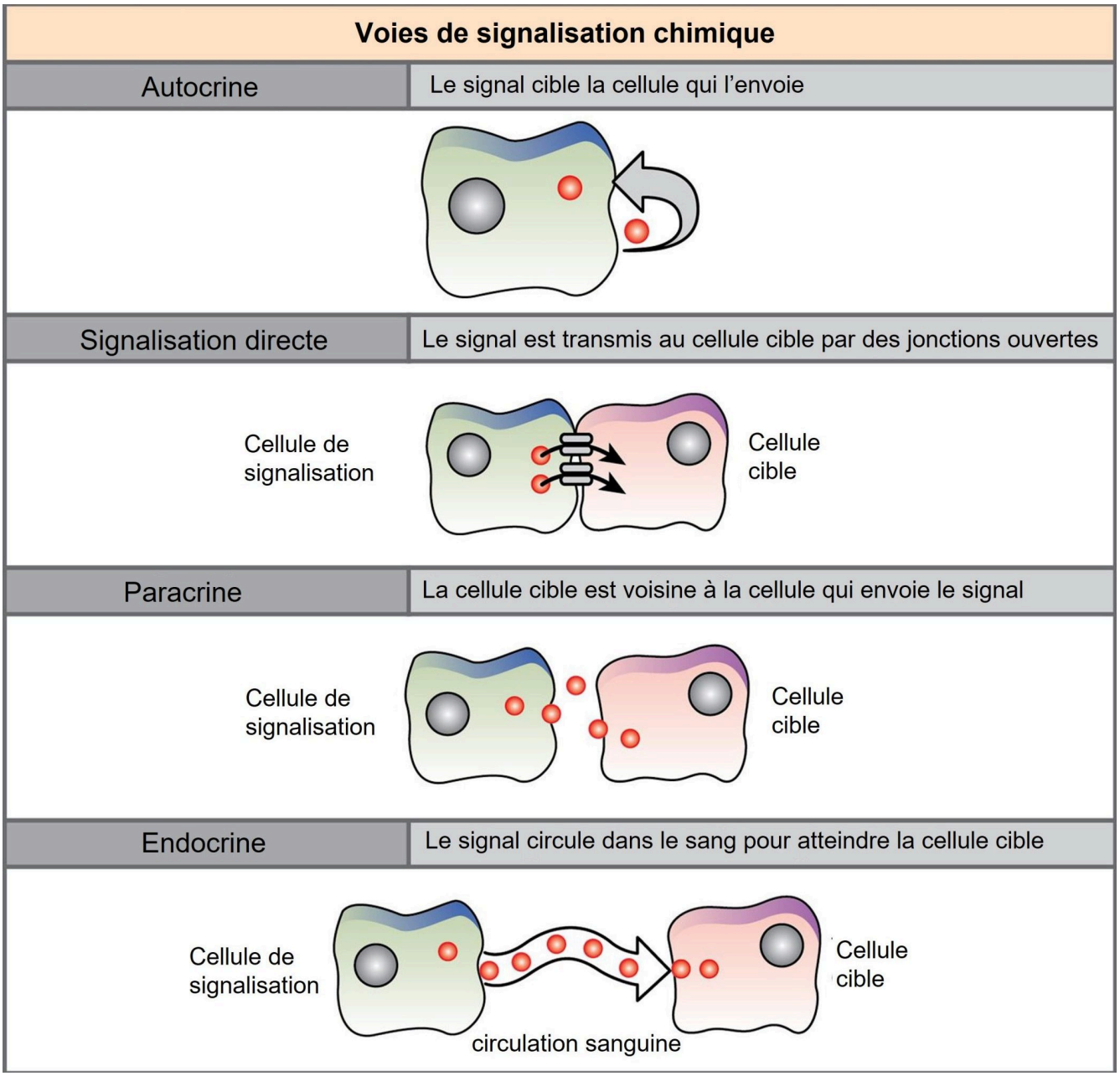


Figure 9.2. Dans la signalisation chimique, une cellule peut émettre un message qu'elle captera ensuite elle-même (signalisation autocrine), un message qui cible une cellule connectée par des jonctions ouvertes (signalisation directe), une cellule voisine (signalisation paracrine) ou une cellule distante (signalisation endocrine). La signalisation paracrine agit sur les cellules voisines, la signalisation endocrine utilise le système circulatoire pour transporter les ligands, et la signalisation autocrine agit sur la cellule émettrice. La signalisation via les jonctions ouvertes implique que les molécules de signalisation se déplacent directement entre les cellules adjacentes.

Signalisation paracrine

Les signaux qui agissent localement entre des cellules proches les unes des autres sont appelés signaux paracrines. Les signaux paracrines se déplacent par diffusion à travers la matrice extracellulaire. Ces types de signaux suscitent généralement des réponses rapides qui ne durent qu'un court laps de temps. Afin de maintenir la réponse localisée, les molécules de ligand paracrine sont normalement rapidement dégradées par des enzymes ou éliminées par les cellules voisines. L'élimination des signaux rétablit le gradient de concentration pour le signal, ce qui leur permet de diffuser rapidement dans l'espace intracellulaire s'ils sont libérés à nouveau.

Un exemple de signalisation paracrine est le transfert de signaux à travers les synapses entre les cellules nerveuses. Une cellule nerveuse se compose d'un corps cellulaire, de plusieurs prolongements courts et ramifiés appelés dendrites qui reçoivent les stimuli, et d'un long prolongement appelé axone, qui transmet les signaux à d'autres cellules nerveuses ou à des cellules musculaires. La jonction entre les cellules nerveuses où se produit la transmission des signaux est appelée synapse. Un signal synaptique est un signal chimique qui circule entre les cellules nerveuses. Les signaux à l'intérieur des cellules nerveuses sont propagés par des impulsions électriques rapides. Lorsque ces impulsions atteignent l'extrémité de l'axone, le signal se poursuit jusqu'à la dendrite de la cellule suivante grâce à la libération de ligands chimiques appelés neurotransmetteurs par la cellule présynaptique (la cellule émettrice du signal). Les neurotransmetteurs sont transportés sur de très petites distances (20-40 nanomètres) entre les cellules nerveuses, appelées synapses chimiques (figure 9.3). La faible distance entre les cellules nerveuses permet au signal de voyager rapidement, ce qui permet une réponse immédiate, telle que « Enlève ta main de la cuisinière ».

Lorsque le neurotransmetteur se lie au récepteur à la surface de la cellule postsynaptique (cellule qui reçoit le message), le potentiel électrochimique de la cellule cible change et l'impulsion électrique suivante est lancée. Les neurotransmetteurs libérés dans la synapse chimique sont rapidement dégradés ou réabsorbés par la cellule présynaptique, de sorte que la cellule nerveuse réceptrice peut se rétablir rapidement et être prête à répondre rapidement au prochain signal synaptique.

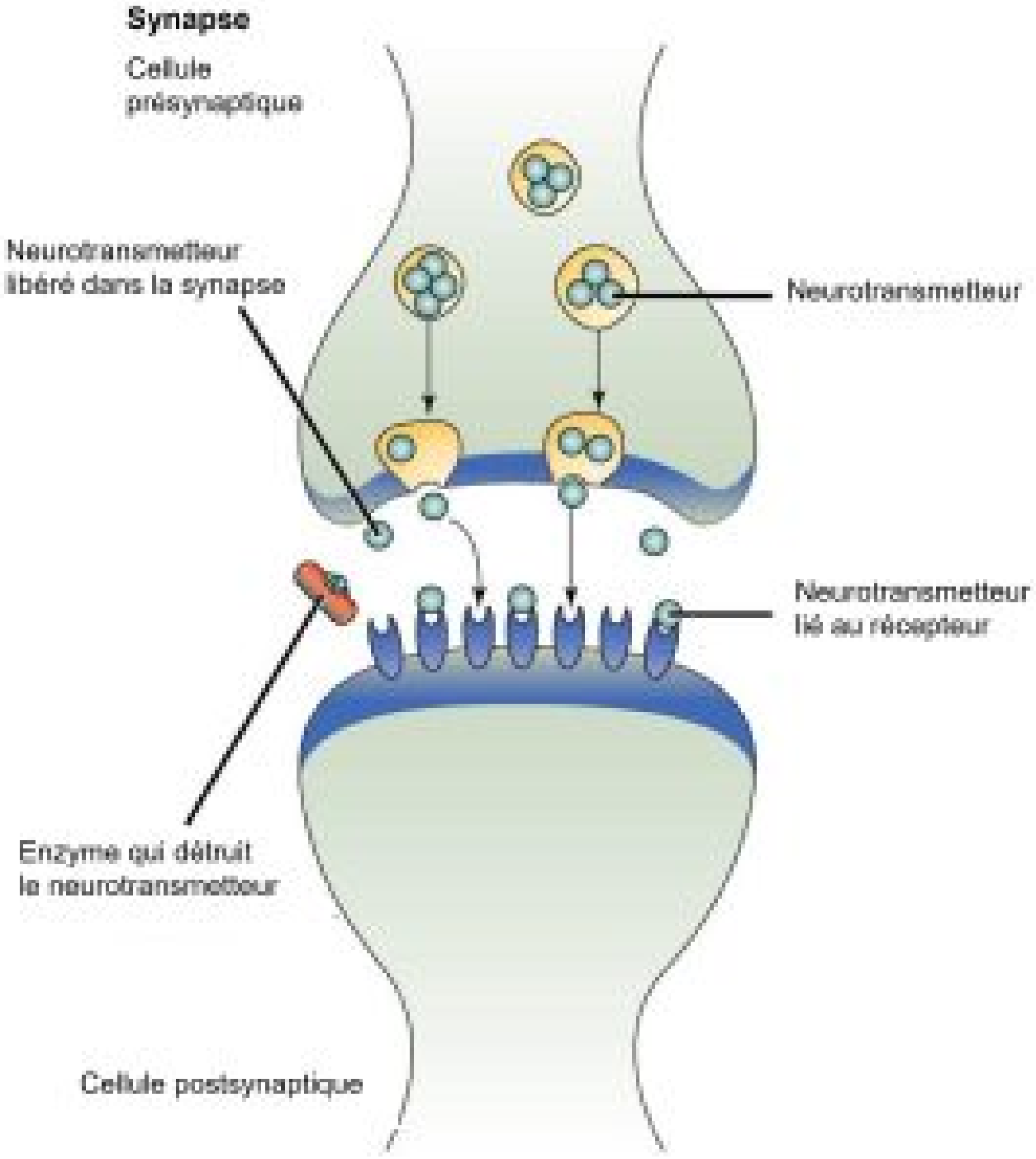


Figure 9.3. La distance entre la cellule présynaptique et la cellule postsynaptique, appelée fente synaptique, est très petite et permet une diffusion rapide du neurotransmetteur. Les enzymes présentes dans la fente synaptique dégradent certains types de neurotransmetteurs pour mettre fin au signal.

Signalisation endocrinienne

Les signaux provenant de cellules éloignées sont appelés signaux endocriniens et proviennent des cellules endocrines. (Dans l'organisme, de nombreuses cellules endocrines sont situées dans les glandes endocrines,

telles que la glande thyroïde, l'hypothalamus et l'hypophyse). Ces types de signaux produisent généralement une réponse plus lente, mais ont un effet plus durable. Les ligands libérés dans le cadre de la signalisation endocrinienne sont appelés hormones, des molécules de signalisation qui sont produites dans une partie du corps, mais qui affectent d'autres régions du corps à une certaine distance.

Les hormones parcourent les grandes distances entre les cellules endocrines et leurs cellules cibles par l'intermédiaire de la circulation sanguine, qui est un moyen relativement lent de se déplacer dans le corps. En raison de leur mode de transport, les hormones se diluent et sont présentes en faibles concentrations lorsqu'elles agissent sur leurs cellules cibles. Cela diffère de la signalisation paracrine, dans laquelle les concentrations locales de ligands peuvent être très élevées.

Signalisation autocrine

Les signaux autocrines sont produits par des cellules de signalisation qui peuvent également se lier au ligand libéré. Cela signifie que la cellule de signalisation et la cellule cible peuvent être la même cellule ou une cellule similaire (le préfixe auto- signifie autonome, ce qui rappelle que la cellule de signalisation s'envoie un signal à elle-même). Ce type de signalisation se produit souvent au cours du développement précoce d'un organisme afin de s'assurer que les cellules se développent dans les tissus appropriés et assument les fonctions adéquates. La signalisation autocrine régule également la sensation de douleur et les réponses inflammatoires. En outre, si une cellule est infectée par un virus, elle peut se signaler pour subir une mort cellulaire programmée, tuant ainsi le virus. Dans certains cas, les cellules voisines du même type sont également influencées par le ligand libéré. Dans le développement embryonnaire, ce processus de stimulation d'un groupe de cellules voisines peut contribuer à orienter la différenciation de cellules identiques vers le même type de cellules, garantissant ainsi un développement adéquat.

Signalisation directe à travers les jonctions communicantes (ou jonctions ouvertes)

Les jonctions communicantes (ou jonctions ouvertes) chez les animaux et les plasmodesmes chez les plantes sont des connexions entre les membranes plasmiques de cellules voisines. Ces canaux remplis de liquide permettent à de petites molécules de signalisation, appelées médiateurs intracellulaires, de se répandre entre les deux cellules. Les petites molécules ou les ions, tels que les ions calcium (Ca^{2+}), peuvent se déplacer entre les cellules, mais les grosses molécules, telles que les protéines et l'ADN, ne peuvent pas passer par les canaux. La spécificité des canaux permet aux cellules de rester indépendantes, mais de transmettre rapidement et facilement des signaux. Le transfert de molécules de signalisation communique l'état actuel de la cellule qui se trouve juste à côté de la cellule cible ; cela permet à un groupe de cellules de coordonner leur réponse à un signal qu'une seule d'entre elles peut avoir reçu. Chez les plantes, les plasmodesmes sont omniprésents, faisant de la plante entière un gigantesque réseau de communication.

Types de récepteurs

Les récepteurs sont des protéines situées dans la cellule cible ou à sa surface qui lient le ligand. Il existe deux types de récepteurs : les récepteurs internes et les récepteurs transmembranaires (à la surface des cellules).

Récepteurs internes

Les récepteurs internes, également appelés récepteurs intracellulaires ou cytoplasmiques, se trouvent dans le cytoplasme de la cellule et répondent à des molécules ligands hydrophobes capables de traverser la membrane plasmique. Une fois à l'intérieur de la cellule, nombre de ces molécules se lient à des protéines qui agissent comme des régulateurs de la synthèse de l'ARNm (transcription) pour médier l'expression des gènes. L'expression des gènes est le processus cellulaire qui transforme l'information contenue dans l'ADN d'une cellule en une séquence d'acides aminés, qui forme finalement une protéine. Lorsque le ligand se lie au récepteur interne, un changement de conformation est déclenché qui expose un site de liaison à l'ADN sur la protéine. Le complexe ligand-récepteur se déplace dans le noyau, puis se lie à des régions régulatrices spécifiques de l'ADN chromosomique et favorise l'initiation de la transcription (figure 9.4). La transcription est le processus qui consiste à copier l'information contenue dans l'ADN d'une cellule dans une forme spéciale d'ARN appelée ARN messager (ARNm) ; la cellule utilise l'information contenue dans l'ARNm (qui se déplace dans le cytoplasme et s'associe aux ribosomes) pour relier des acides aminés spécifiques dans le bon ordre, produisant ainsi une protéine. Les récepteurs internes peuvent influencer directement l'expression des gènes sans devoir transmettre le signal à d'autres récepteurs ou messagers.

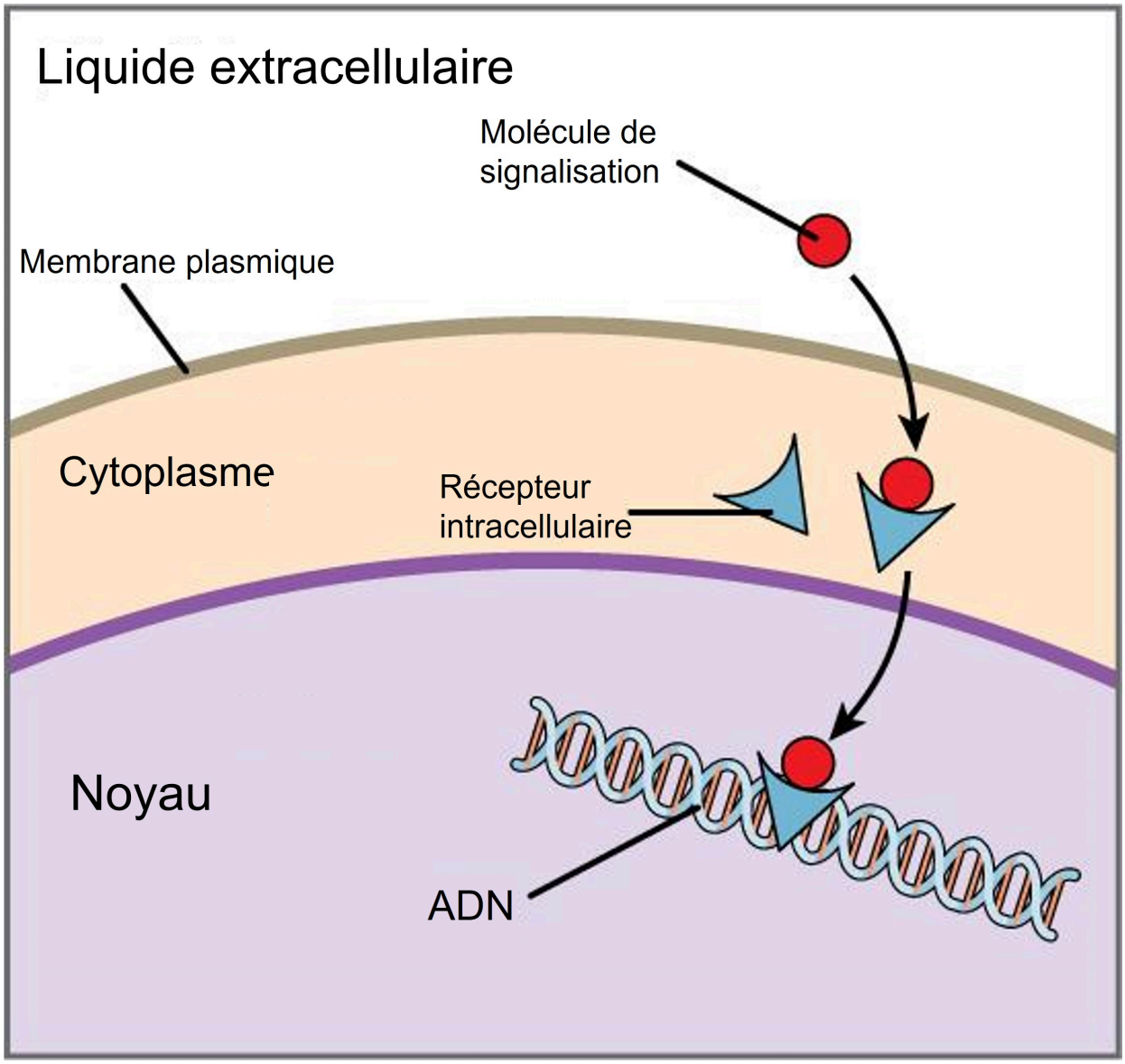


Figure 9.4. Généralement, les molécules de signalisation hydrophobes diffusent à travers la membrane plasmique et interagissent avec des récepteurs intracellulaires dans le cytoplasme. De nombreux récepteurs intracellulaires sont des facteurs de transcription qui interagissent avec l'ADN dans le noyau et régulent l'expression des gènes.

Récepteurs transmembranaires

Les récepteurs transmembranaires (ou simplement membranaires), sont des protéines ancrées dans la membrane cytoplasmique qui se lient à des molécules ligands extracellulaires (situées à l'extérieur de la cellule). Ce type de récepteur traverse la membrane plasmique et assure la transduction du signal, par laquelle un signal extracellulaire est converti en un signal intracellulaire. Les ligands qui interagissent avec les récepteurs de la surface cellulaire n'entrent pas dans la cellule qu'ils affectent. Les récepteurs de la surface cellulaire sont également appelés protéines ou marqueurs spécifiques des cellules, car ils sont propres à chaque type de cellule.

Les protéines réceptrices de la surface cellulaire étant essentielles au fonctionnement normal des cellules, il n'est pas surprenant qu'un dysfonctionnement de l'une d'entre elles puisse avoir de graves conséquences. Il a été démontré que des erreurs dans les structures protéiques de certaines molécules réceptrices jouent un rôle dans l'hypertension, l'asthme, les maladies cardiaques et le cancer.

Chaque récepteur de la surface cellulaire possède trois composants principaux : un domaine externe de liaison au ligand appelé domaine extracellulaire, une région hydrophobe traversant la membrane appelée domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire à l'intérieur de la cellule. La taille et l'étendue de chacun de ces domaines varient considérablement en fonction du type de récepteur.

LIEN AVEC L'ÉVOLUTION

Comment les virus reconnaissent un hôte

Contrairement aux cellules vivantes, de nombreux virus n'ont pas de membrane plasmique ni aucune des structures nécessaires au maintien d'une vie métabolique. Certains virus sont simplement composés d'une enveloppe protéique inerte renfermant de l'ADN ou de l'ARN. Pour se reproduire, les virus doivent envahir une cellule vivante, qui sert d'hôte, et prendre le contrôle de l'appareil cellulaire de l'hôte. Mais comment un virus reconnaît-il son hôte?

Les virus se lient souvent aux récepteurs de la surface cellulaire de la cellule hôte. Par exemple, le virus de la grippe humaine se lie spécifiquement à des récepteurs situés sur les membranes des cellules du système respiratoire. Les différences chimiques entre les récepteurs de la surface cellulaire des différents hôtes font qu'un virus qui infecte une espèce spécifique (par exemple, l'humain) ne peut souvent pas infecter une autre espèce (par exemple, les poulets).

Cependant, les virus ont de très petites quantités d'ADN ou d'ARN par rapport à l'humain et, par conséquent, la reproduction virale peut se produire rapidement. La reproduction virale produit invariablement des erreurs qui peuvent entraîner des changements dans les virus nouvellement produits ; ces changements signifient que les protéines virales qui interagissent avec les récepteurs de la surface cellulaire peuvent évoluer de manière à se lier aux récepteurs d'un nouvel hôte. Ces changements se produisent de manière aléatoire et assez souvent au cours du cycle de reproduction d'un virus, mais ils n'ont d'importance que si un virus doté de nouvelles propriétés de liaison entre en contact avec un hôte approprié. Dans le cas de la grippe, cette situation peut se produire dans des environnements où les animaux et les personnes sont en contact étroit, comme les élevages de volailles et de porcs.1 Une fois qu'un virus franchit l'ancienne « barrière des espèces » pour atteindre un nouvel hôte, il peut se propager

rapidement. Les scientifiques surveillent de près les virus nouvellement apparus (appelés virus émergents) dans l'espoir que cette surveillance puisse réduire la probabilité d'épidémies virales à l'échelle mondiale.

Les récepteurs à la surface des cellules (ou transmembranaires), sont impliqués dans la plupart des signaux des organismes multicellulaires. Il existe trois catégories générales de récepteurs transmembranaires : les récepteurs couplés aux canaux ioniques, les récepteurs couplés aux protéines G et les récepteurs enzymes.

Les récepteurs couplés aux canaux ioniques sont des complexes protéiques, c'est-à-dire qu'ils sont formés de plusieurs protéines qui s'assemblent en un seul complexe, qui traverse la membrane plasmique plusieurs fois pour former une sorte de canal à travers lequel peut passer des ions. Les acides aminés en contact avec les phospholipides de la membrane plasmique sont souvent des acides aminés hydrophobes. À l'inverse, les acides aminés qui tapissent l'intérieur du canal sont hydrophiles pour permettre le passage de l'eau ou des ions. Lorsqu'un ligand se lie à la région extracellulaire du canal, il se produit un changement de conformation dans la structure de la protéine qui permet le passage d'ions tels que le sodium, le calcium, le magnésium et l'hydrogène (Figure 9.5).

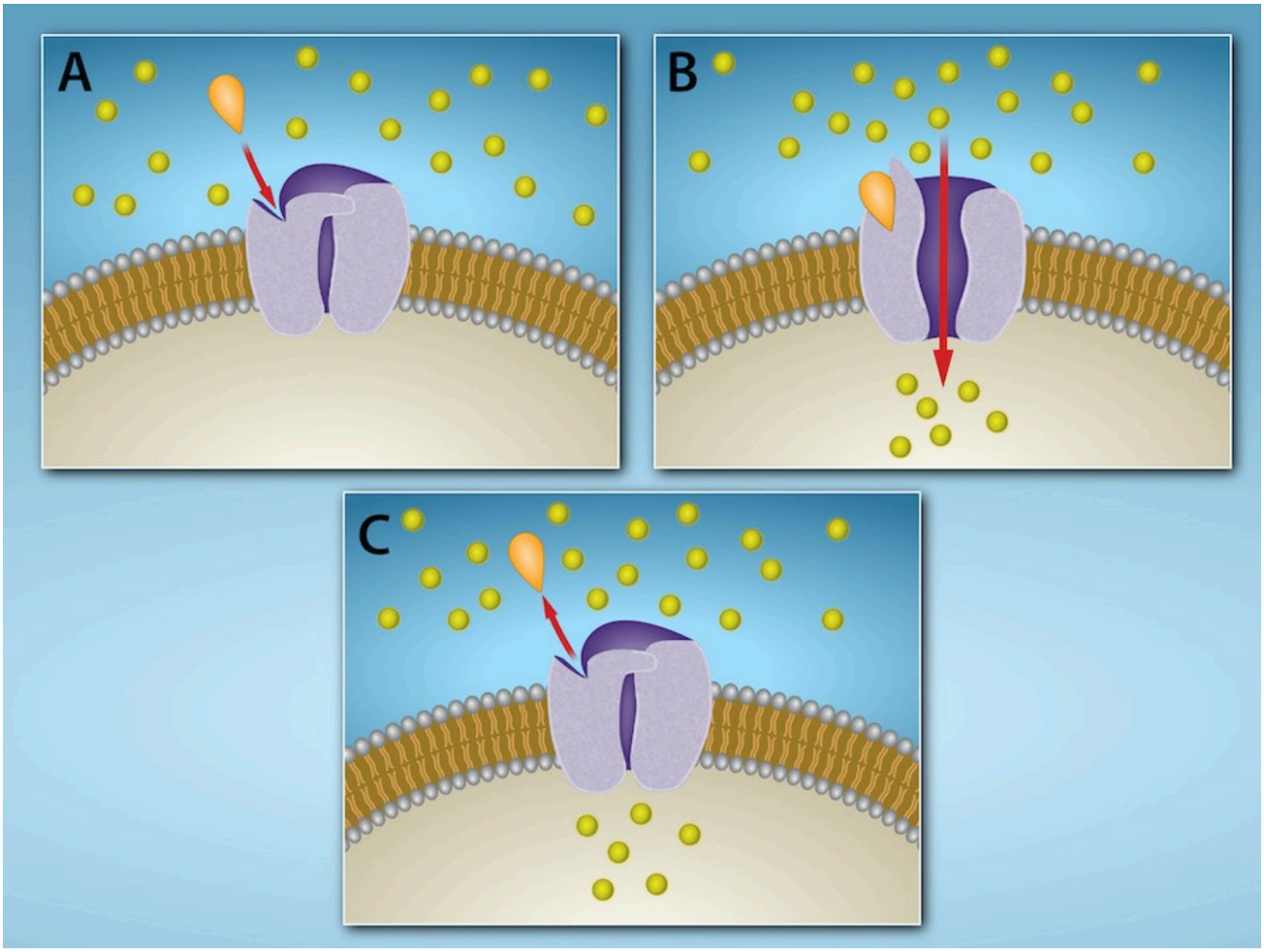


Figure 9.5 Les récepteurs couplés à un canal ionique forment un pore à travers la membrane plasmique et permettent de contrôler le flux d'ions entrant et sortant de la cellule. La liaison d'une molécule de signalisation avec le récepteur couplé à un canal ionique provoque l'ouverture du port et permet alors aux ions d'entrer ou de sortir de la cellule. Lorsque le signal est retiré, le pore (ou canal) se referme et empêche les ions de passer.

Les récepteurs couplés aux protéines G lient un ligand et activent une protéine membranaire appelée protéine G. La protéine G activée interagit alors avec un canal ionique ou une enzyme dans la membrane (figure 9.6). Tous les récepteurs couplés aux protéines G possèdent sept domaines transmembranaires, mais chaque récepteur possède son propre domaine extracellulaire et son propre site de liaison à la protéine G.

La signalisation cellulaire à l'aide de récepteurs couplés aux protéines G se produit sous la forme d'une série d'événements cycliques. Avant que le ligand ne se lie, la protéine G inactive peut se lier à un site nouvellement révélé sur le récepteur, spécifique à sa liaison. Lorsque le ligand se lie au récepteur, le changement de forme qui en résulte active la protéine G, qui libère la guanosine diphosphate (GDP) et capte la guanosine 3-phosphate (GTP). Les sous-unités de la protéine G se divisent ensuite en sous-unité α et sous-unité $\beta\gamma$. L'un ou les deux fragments de ces protéines G peuvent alors activer d'autres protéines. Après un certain temps, la sous-unité α

de la protéine G hydrolyse le GTP en GDP, s'auto-inactivant par le fait même, et la sous-unité βγ est inactivée. Les sous-unités se réassocient pour former la protéine G inactive et le cycle recommence.

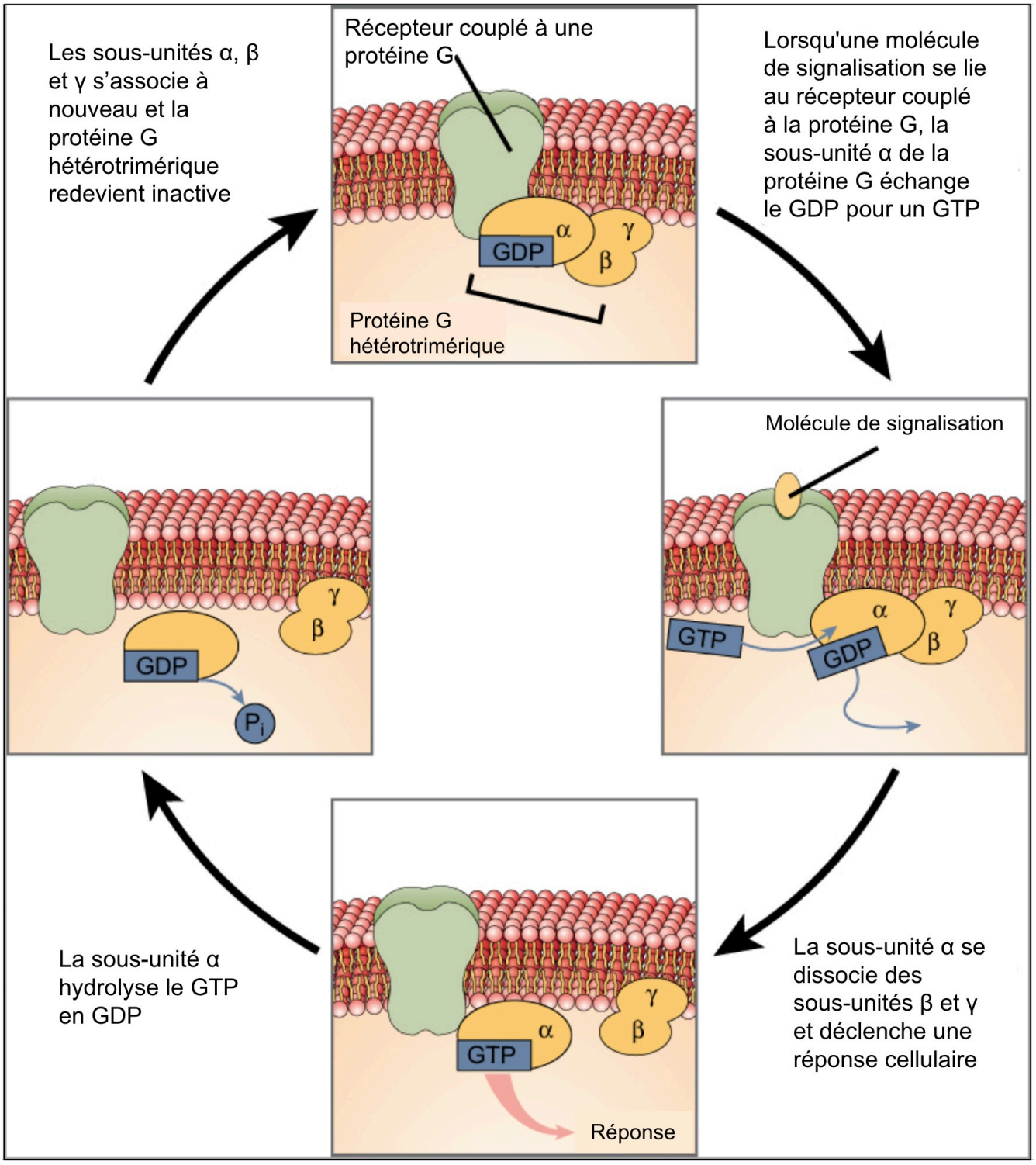
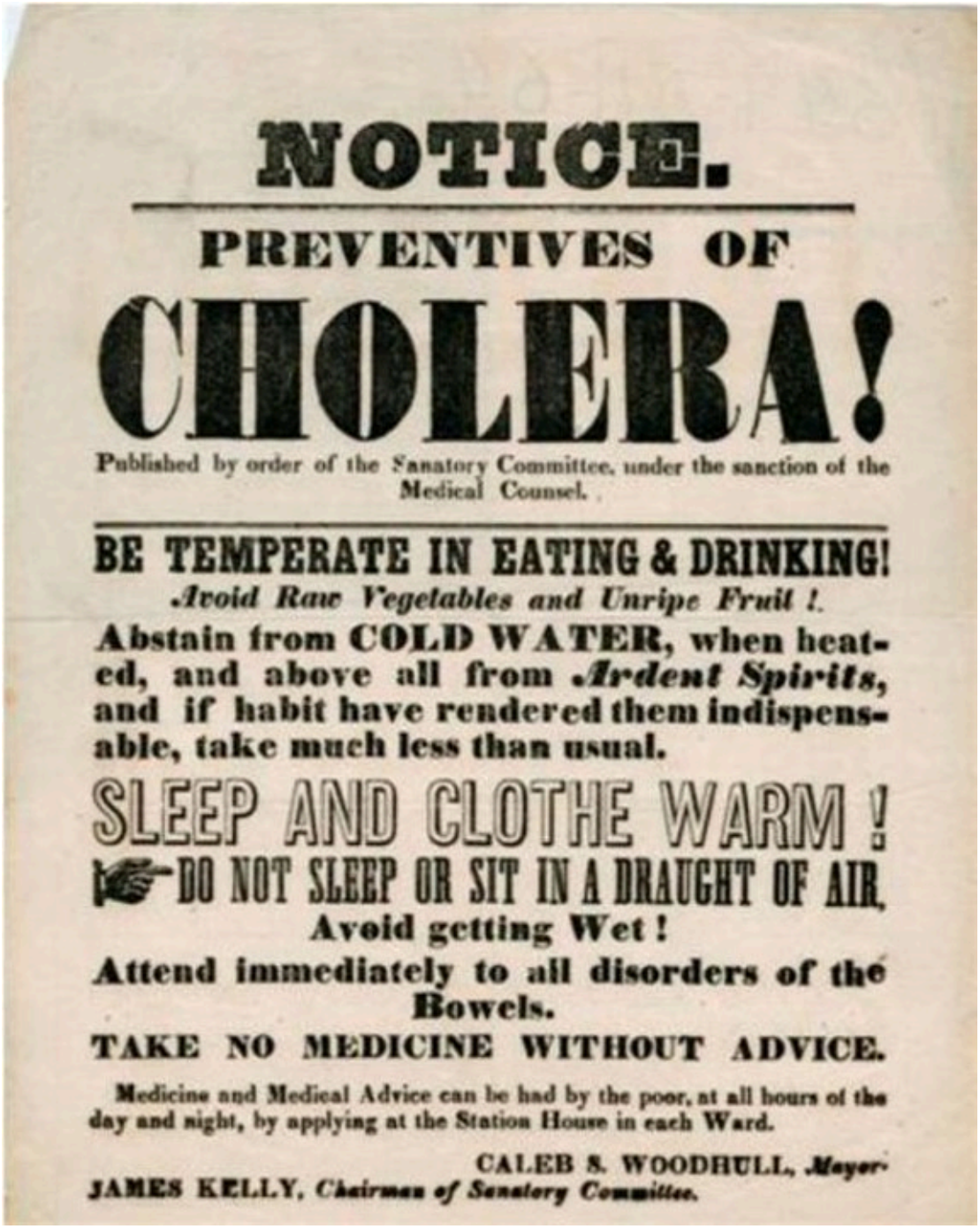


Figure 9.6. Les protéines G hétérotrimériques ont trois sous-unités : **α**, **β** et **γ**. Lorsqu'une molécule de signalisation se lie à un récepteur couplé à une protéine G dans la membrane plasmique, une molécule de GDP associée à la sous-unité **α** est échangée contre une molécule de GTP. Les sous-unités **β** et **γ** se dissocient de la sous-unité **α** et une réponse cellulaire est déclenchée soit par la sous-unité **α**, soit par la paire **βγ** dissociée. L'hydrolyse du GTP en GDP met fin au signal.

Les récepteurs couplés aux protéines G ont fait l'objet d'études approfondies et nous avons beaucoup appris sur leur rôle dans le maintien de la santé. Les bactéries pathogènes pour l'homme peuvent libérer des poisons qui interrompent la fonction de récepteurs spécifiques couplés aux protéines G, ce qui entraîne des maladies telles que la coqueluche, le botulisme et le choléra. Dans le cas du choléra (Figure 9.7), par exemple, la bactérie Vibrio cholerae, présente dans l'eau, produit une toxine, la toxine cholérique, qui se lie aux cellules de l'intestin grêle. La toxine pénètre ensuite dans les cellules intestinales, où elle modifie une protéine G qui contrôle l'ouverture d'un canal de chlorure et le rend continuellement actif, ce qui entraîne d'importantes pertes de fluides dans l'organisme et une déshydratation potentiellement mortelle.



NOTICE.

PREVENTIVES OF

CHOLERA!

Published by order of the Sanatory Committee, under the sanction of the Medical Counsel.

BE TEMPERATE IN EATING & DRINKING!

Avoid Raw Vegetables and Unripe Fruit !.

Abstain from COLD WATER, when heated, and above all from *Ardent Spirits*, and if habit have rendered them indispensable, take much less than usual.

SLEEP AND CLOTHE WARM !

DO NOT SLEEP OR SIT IN A DRAUGHT OF AIR.

Avoid getting Wet !

Attend immediately to all disorders of the Bowels.

TAKE NO MEDICINE WITHOUT ADVICE.

Medicine and Medical Advice can be had by the poor, at all hours of the day and night, by applying at the Station House in each Ward.

CALEB S. WOODHULL, *Mayor.*

JAMES KELLY, *Chairman of Sanatory Committee.*

Figure 9.7 Transmis principalement par de l'eau contaminée, le choléra est une cause majeure de décès dans les pays en développement et dans les régions où les catastrophes naturelles interrompent l'accès à l'eau potable. L'assainissement moderne des eaux élimine la menace d'épidémies de choléra, comme celle qui a balayé la ville de New York en 1866. Cette affiche de l'époque montre qu'à l'époque, on ne comprenait pas le mode de transmission de la maladie.

Les récepteurs enzymes sont des récepteurs de la surface cellulaire avec des domaines intracellulaires qui possèdent eux-même un domaine enzymatique ou sont associés à une enzyme. Les récepteurs enzymes ont

normalement de grands domaines extracellulaires et intracellulaires, mais la région qui traverse la membrane est constituée d'une seule région peptidique en forme d'hélice α. Lorsqu'un ligand se lie au domaine extracellulaire, la conformation du récepteur change, activant l'enzyme. L'activation de l'enzyme déclenche une chaîne d'événements au sein de la cellule qui aboutit finalement à une réponse. Un exemple de ce type de récepteur enzymatique est le récepteur de la tyrosine kinase (figure 9.8). Une kinase est une enzyme qui transfère les groupes phosphates de l'ATP à une autre protéine. Le récepteur de la tyrosine kinase transfère des groupes phosphates aux molécules de tyrosine (résidus de tyrosine). Tout d'abord, les molécules de signalisation se lient au domaine extracellulaire de deux récepteurs de tyrosine kinase situés à proximité. Les deux récepteurs voisins se lient alors, ou se dimérisent. Des phosphates sont ensuite ajoutés aux résidus de tyrosine dans le domaine intracellulaire des récepteurs (par autophosphorylation des récepteurs). Les résidus phosphorylés peuvent alors transmettre le signal au messager suivant dans le cytoplasme.

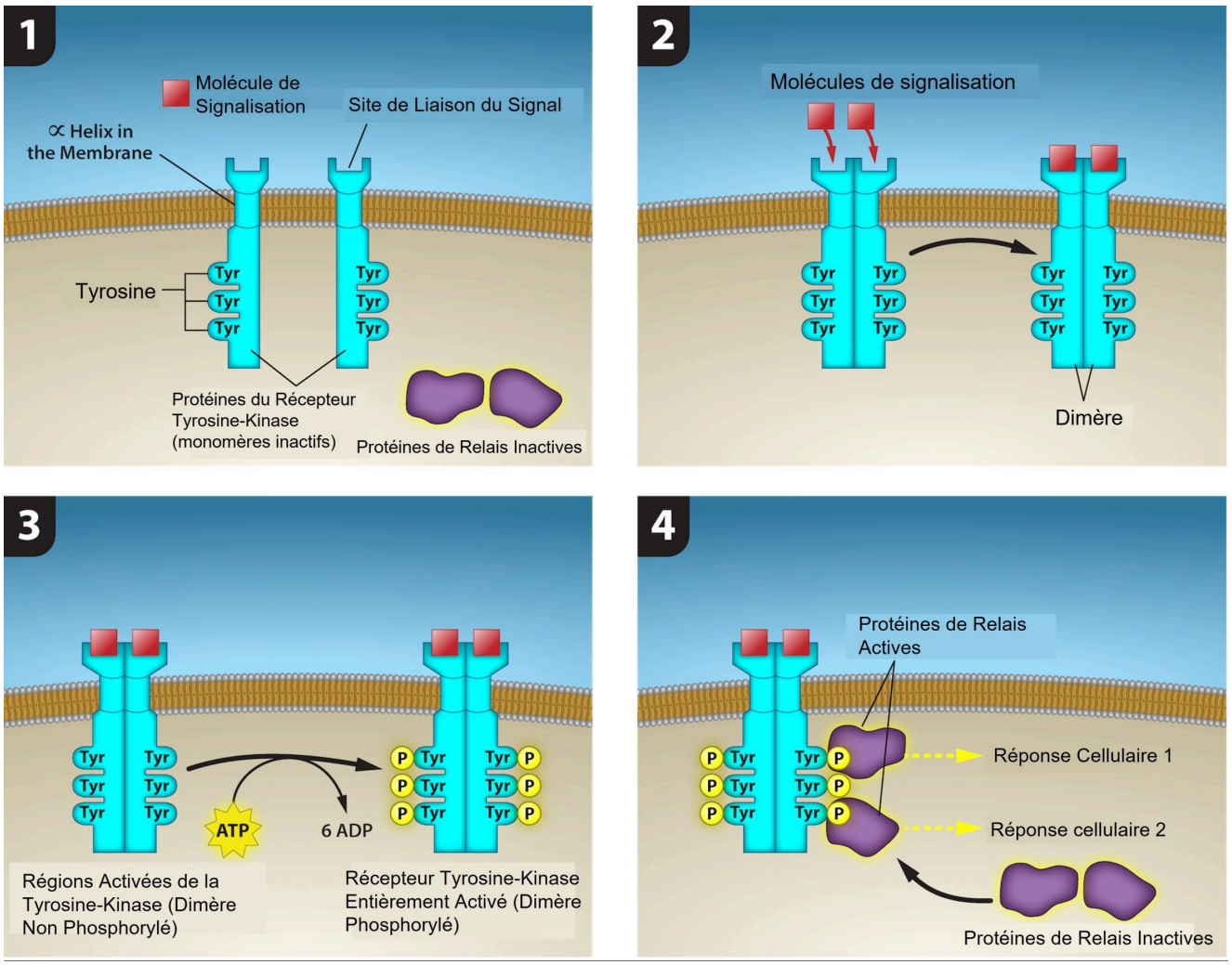


Figure 9.8. Un récepteur tyrosine kinase est un récepteur lié à une enzyme, doté d'une région transmembranaire hélicoïdale unique et de domaines extracellulaires et intracellulaires. 2) La liaison d'une molécule de signalisation au domaine extracellulaire entraîne la dimérisation du récepteur. 3) Les résidus tyrosine du domaine intracellulaire sont alors autophosphorylés, 4) ce qui déclenche une réponse cellulaire en aval. Le signal est interrompu par une phosphatase qui élimine les phosphates des résidus phosphotyrosine.

Molécules de signalisation

Produits par les cellules de signalisation et se liant ensuite aux récepteurs des cellules cibles, les ligands agissent comme des signaux chimiques qui se déplacent vers les cellules cibles pour coordonner les réponses. Les types de molécules qui servent de ligands sont incroyablement variés et vont des petites protéines aux petits ions comme le calcium (Ca^{2+}).

Petits ligands hydrophobes

Les petits ligands hydrophobes peuvent diffuser directement à travers la membrane plasmique et interagir avec les récepteurs internes. Les hormones stéroïdiennes sont des membres importants de cette classe de ligands. Les stéroïdes sont des lipides dont le squelette hydrocarboné comporte quatre anneaux fusionnés ; différents stéroïdes ont différents groupes fonctionnels attachés au squelette carboné. Les hormones stéroïdiennes comprennent l'hormone sexuelle féminine, l'estradiol, qui est un type d'œstrogène, l'hormone sexuelle masculine, la testostérone, et le cholestérol, qui est un composant structurel important des membranes biologiques et un précurseur des hormones stéroïdiennes (figure 9.9). Les hormones thyroïdiennes et la vitamine D sont d'autres hormones hydrophobes. Pour être solubles dans le sang, les ligands hydrophobes doivent se lier à des protéines porteuses pendant qu'ils sont transportés dans la circulation sanguine.

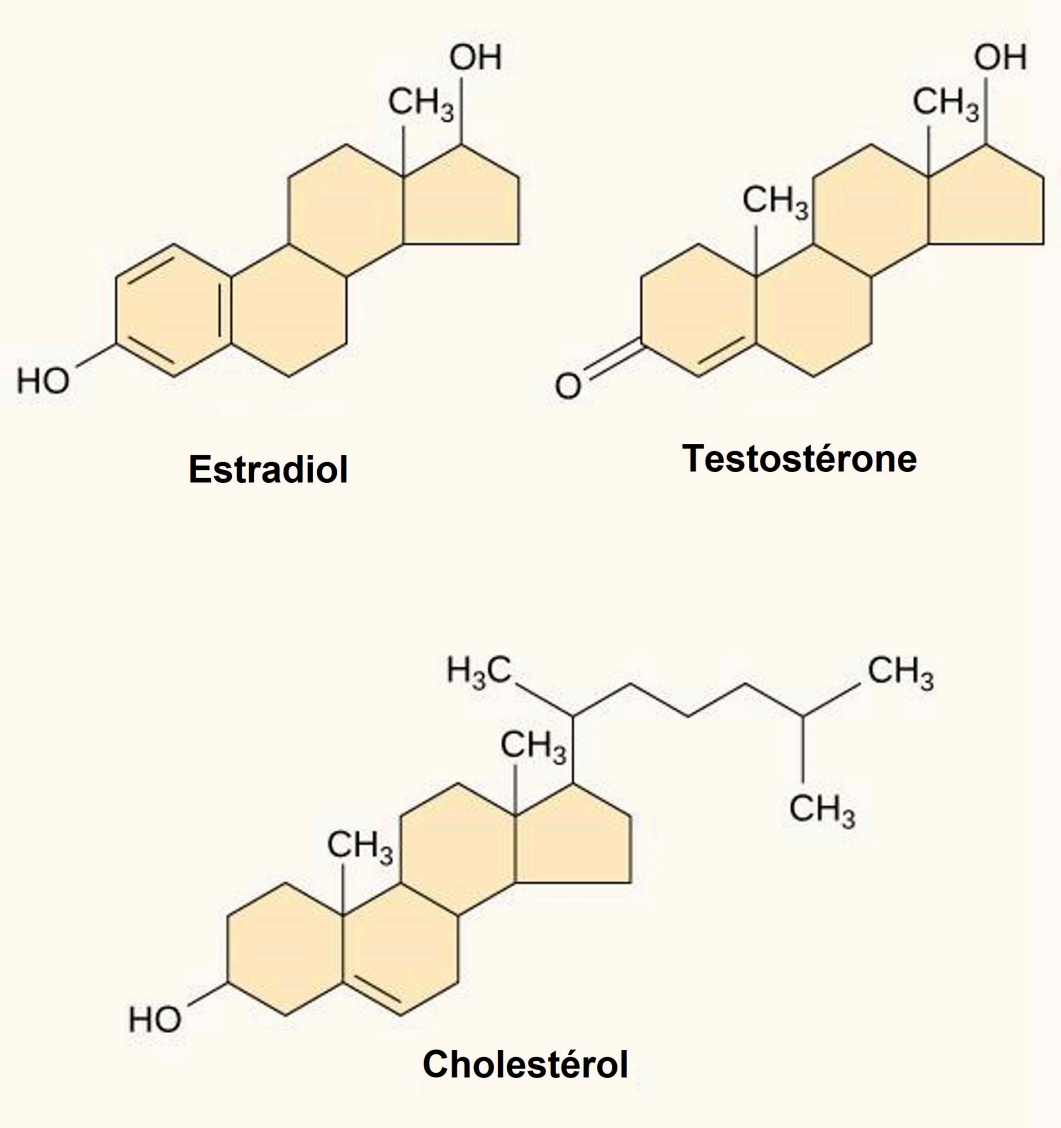


Figure 9.9. Les hormones stéroïdes ont une structure chimique similaire à celle de leur précurseur, le cholestérol. Comme ces molécules sont petites et hydrophobes, elles peuvent diffuser directement à travers la membrane plasmique dans la cellule, où elles interagissent avec des récepteurs intracellulaires.

Ligands solubles dans l'eau

Les ligands hydrosolubles sont polaires et ne peuvent donc pas traverser la membrane plasmique sans aide ; parfois, ils sont trop gros pour traverser la membrane. Au lieu de cela, la plupart des ligands hydrosolubles se lient au domaine extracellulaire des récepteurs de la surface cellulaire. Ce groupe de ligands est très diversifié et comprend des petites molécules, des peptides et des protéines.

Autres ligands

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz qui agit également comme un ligand. Il est capable de se diffuser directement à travers la membrane plasmique et l'un de ses rôles est d'interagir avec les récepteurs des muscles lisses et d'induire une relaxation du tissu. Le NO a une demi-vie très courte et ne fonctionne donc que sur de courtes distances. La nitroglycérine, un traitement des maladies cardiaques, agit en déclenchant la libération de NO, qui provoque la dilatation des vaisseaux sanguins, rétablissant ainsi le flux sanguin vers le cœur. Le NO est mieux connu depuis peu, car la voie qu'il affecte est ciblée par des médicaments prescrits pour la dysfonction érectile, tels que le Viagra (l'érection implique une dilatation des vaisseaux sanguins).

Notes de bas de page

1 A. B. Sigalov, The School of Nature. IV. Learning from Viruses, Self/Nonself 1, no. 4 (2010): 282-298. Y. Cao, X. Koh, L. Dong, X. Du, A. Wu, X. Ding, H. Deng, Y. Shu, J. Chen, T. Jiang, Rapid Estimation of Binding Activity of Influenza Virus Hemagglutinin to Human and Avian Receptors, PLoS One 6, no. 4 (2011): e18664.

9.2 PROPAGATION DU SIGNAL

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer comment la liaison d'un ligand déclenche la transduction du signal dans la cellule.
- Reconnaître le rôle de la phosphorylation dans la transmission des signaux intracellulaires
- Évaluer le rôle des seconds messagers dans la transmission des signaux

Une fois qu'un ligand se lie à un récepteur, le signal est transmis à travers la membrane et dans le cytoplasme. La poursuite d'un signal de cette manière est appelée transduction du signal. La transduction du signal n'a lieu qu'avec les récepteurs de la surface cellulaire, qui ne peuvent pas interagir avec la plupart des composants de la cellule tels que l'ADN. Seuls les récepteurs internes sont capables d'interagir directement avec l'ADN dans le noyau pour initier la synthèse des protéines.

Lorsqu'un ligand se lie à son récepteur, il se produit des changements de conformation qui affectent le domaine intracellulaire du récepteur. Les changements conformationnels du domaine extracellulaire lors de la liaison du ligand peuvent se propager à travers la région transmembranaire du récepteur et conduire à l'activation du domaine intracellulaire ou de ses protéines associées. Dans certains cas, la fixation du ligand entraîne la dimérisation du récepteur, ce qui signifie que deux récepteurs se lient l'un à l'autre pour former un complexe stable appelé dimère. Un dimère est un composé chimique formé par l'union de deux molécules (souvent identiques). La liaison des récepteurs de cette manière permet à leurs domaines intracellulaires d'entrer en contact étroit et de s'activer mutuellement.

La liaison du ligand initie une voie de transduction

Une fois que le ligand est lié au récepteur à la surface de la cellule, l'activation des composants intracellulaires du récepteur déclenche une chaîne d'événements appelée la voie de transduction, parfois appelée cascade de signalisation. Dans une voie de transduction, les seconds messagers et les protéines activées interagissent avec des protéines spécifiques, qui sont à leur tour activées dans une réaction en chaîne qui conduit finalement à un changement dans une ou plusieurs activité de la cellule (figure 9.10), tel qu'une augmentation du métabolisme ou de l'expression d'un gène spécifique. On appelle ce changement de l'activité cellulaire la réponse au signal. Les événements de la cascade se produisent en série, un peu comme le courant d'une rivière. Les interactions

qui se produisent avant un certain point sont définies comme des événements en amont, et les événements qui se produisent après ce point sont appelés événements en aval.

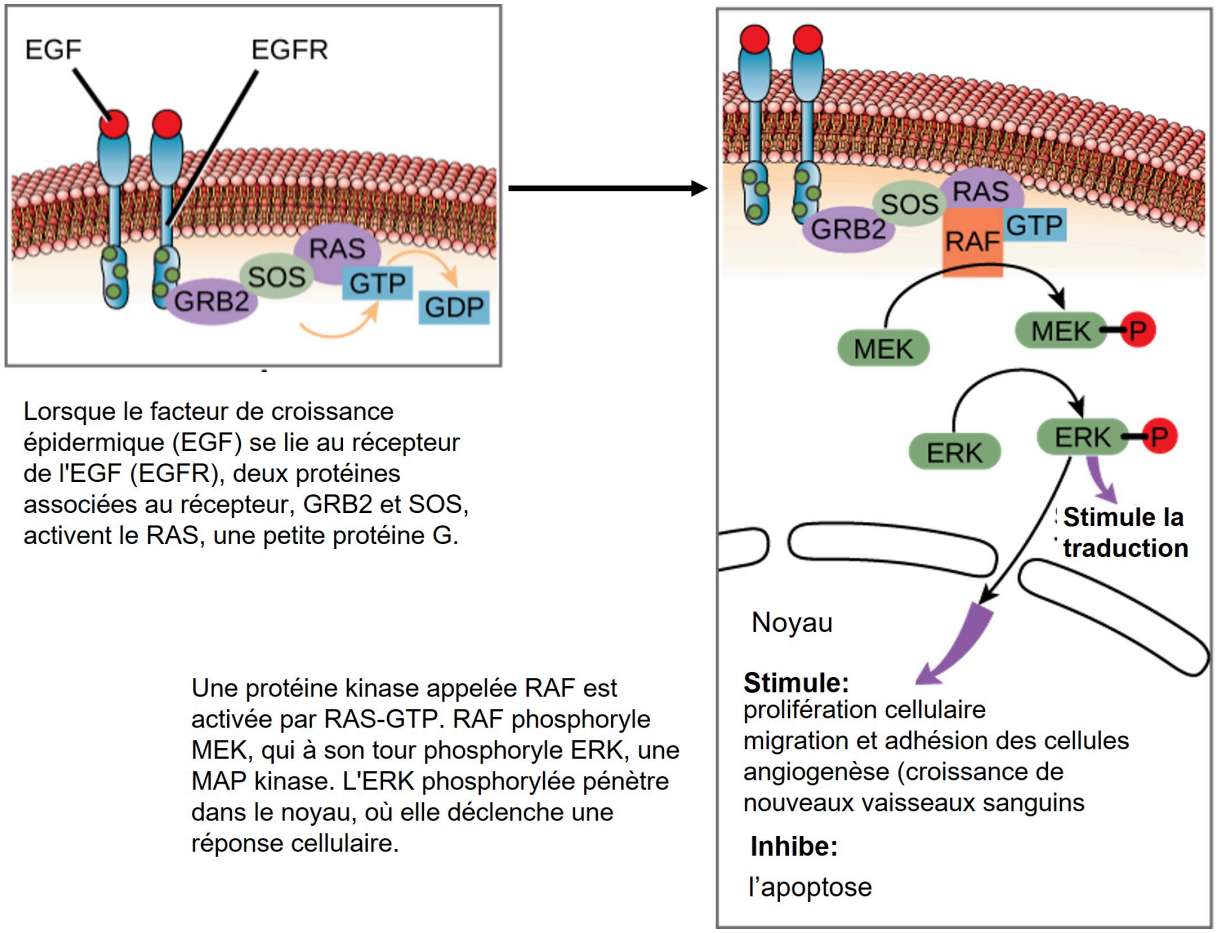


Figure 9.10. Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) est un récepteur tyrosine kinase impliqué dans la régulation de la croissance cellulaire, la cicatrisation des plaies et la réparation des tissus. Lorsque l'EGF se lie à l'EGFR, une cascade d'événements en aval entraîne la croissance et la division de la cellule. Si l'EGFR est activé à des moments inappropriés, une croissance cellulaire incontrôlée peut se produire.

Vous pouvez constater que les voies de transduction peuvent se compliquer très rapidement, car la plupart des protéines cellulaires peuvent affecter différents événements en aval de la réponse, en fonction des conditions au sein de la cellule. Une voie unique peut diverger lors de la cascade de signalisation, de façon à activer des voies de transduction multiples qui donneront des réponses différentes à partir d'un même signal. Un autre élément de complication est l'intégration des signaux des voies, dans laquelle les signaux de deux ou plusieurs récepteurs différents activent la même réponse dans la cellule. L'intégration des signaux permet de s'assurer que plusieurs exigences externes sont satisfaites avant qu'une cellule ne s'engage dans une réponse spécifique. Ces variations de réponse cellulaire, dépendamment de la divergence et/ou de l'intégration des voies de transduction, sont dues aux différences d'expression des protéines dans les différents types de cellules.

Les effets des signaux extracellulaires peuvent également être amplifiés par des cascades enzymatiques. Au

début du signal, un seul ligand se lie à un seul récepteur. Cependant, l'activation d'une enzyme couplé à un récepteur peut activer de nombreuses copies d'un composant de la cascade de signalisation, ce qui amplifie le signal à chaque étape de la voie de transduction.

Mécanismes de signalisation intracellulaire

L'induction d'une voie de transduction dépend de la modification d'un composant cellulaire par une enzyme. De nombreuses modifications enzymatiques peuvent se produire, et elles sont reconnues à tour de rôle par le composant suivant en aval. Voici quelques-uns des événements les plus courants de la signalisation intracellulaire.

Phosphorylation

L'une des modifications chimiques les plus courantes dans les voies de signalisation est l'ajout d'un groupe phosphate [PO4]3- à une molécule telle qu'une protéine dans un processus appelé phosphorylation. Le phosphate peut être ajouté à un nucléotide tel que le GMP pour former le GDP ou le GTP. Les phosphates sont également souvent ajoutés aux résidus de sérine, thréonine et tyrosine des protéines, où ils remplacent le groupe hydroxyle de l'acide aminé (figure 9.11). Le transfert du phosphate est catalysé par une enzyme appelée kinase. Les différentes kinases sont nommées d'après le substrat qu'elles phosphorylent. La phosphorylation des résidus sérine et thréonine active souvent les enzymes. La phosphorylation des résidus de tyrosine peut soit affecter l'activité d'une enzyme, soit créer un site de liaison qui interagit avec les composants en aval de la cascade de signalisation. La phosphorylation peut activer ou inactiver des enzymes, et l'inversion de la phosphorylation, la déphosphorylation par une phosphatase, inversera l'effet.

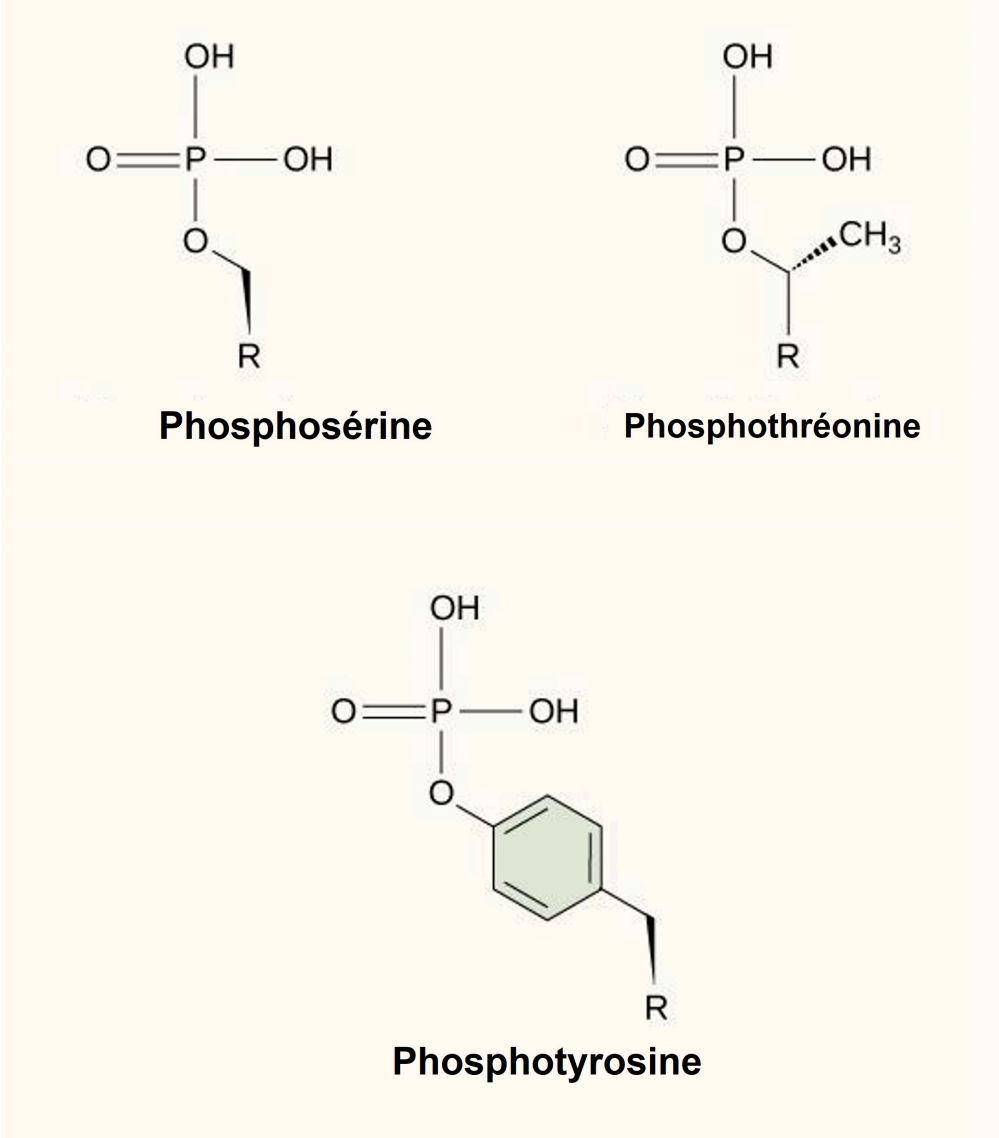


FIgure 9.11. Lors de la phosphorylation des protéines, un groupe phosphate (PO4-3) est ajouté aux résidus des acides aminés sérine, thréonine ou tyrosine.

Les seconds messagers

Les seconds messagers sont de petites molécules qui propagent un signal suite à la liaison de la molécule de signalisation (ligand) au récepteur. Ces molécules contribuent à diffuser un signal dans le cytoplasme en modifiant le comportement de certaines protéines cellulaires. Trois seconds messagers sont particulièrement communs dans les voies de transduction des cellules animales : le calcium, l'AMP cyclique (AMPc) et les phospholipides d'inositol, soit le diacylglycérol (DAG) et l'inositol triphosphate (IP3).

L'ion calcium est un second messager très répandu. La concentration libre d'ions calcium (Ca2+) dans une cellule est très faible, car les pompes ioniques de la membrane plasmique l'éliminent continuellement en utilisant l'adénosine-5′-triphosphate (ATP). À des fins de signalisation, le Ca2+ est stocké dans des vésicules

cytoplasmiques, telles que le réticulum endoplasmique et les mitochondries, ou est accessible depuis l'extérieur de la cellule. Lors de la signalisation, les récepteurs couplés aux canaux ioniques spécifiques aux ions calcium, une fois liées à leur ligand, permettent aux niveaux élevés de Ca2+ présents à l'extérieur de la cellule ou dans les compartiments de stockage intracellulaires de diffuser dans le cytoplasme. La diffusion des ions calcium dans le cytoplasme augmente la concentration de Ca2+ cytoplasmique, et comme leur concentration augmente, ils peuvent maintenant servir de second messager. La réponse à l'augmentation de Ca2+ varie et dépend du type de cellule concerné. Par exemple, dans les cellules β du pancréas, la signalisation du Ca2+ conduit à la libération de l'insuline, et dans les cellules musculaires, une augmentation du Ca2+ conduit à des contractions musculaires.

L'AMP cyclique (AMPc) est un autre second messager utilisé dans de nombreux types de cellules. L'AMP cyclique est synthétisée par l'enzyme adénylate cyclase à partir de l'ATP (figure 9.12). Le rôle principal de l'AMPc dans les cellules est de se lier à une enzyme appelée la protéine kinase AMPc-dépendante (PKA) et de l'activer. La PKA régule de nombreuses voies métaboliques vitales : elle phosphoryle les résidus de sérine et de thréonine de ses protéines cibles, les activant au passage. La PKA est présente dans de nombreux types de cellules, et les protéines cibles sont différentes dans chaque type de cellule. Ces différences sont à l'origine de la variation des réponses à l'AMPc dans les différentes cellules.

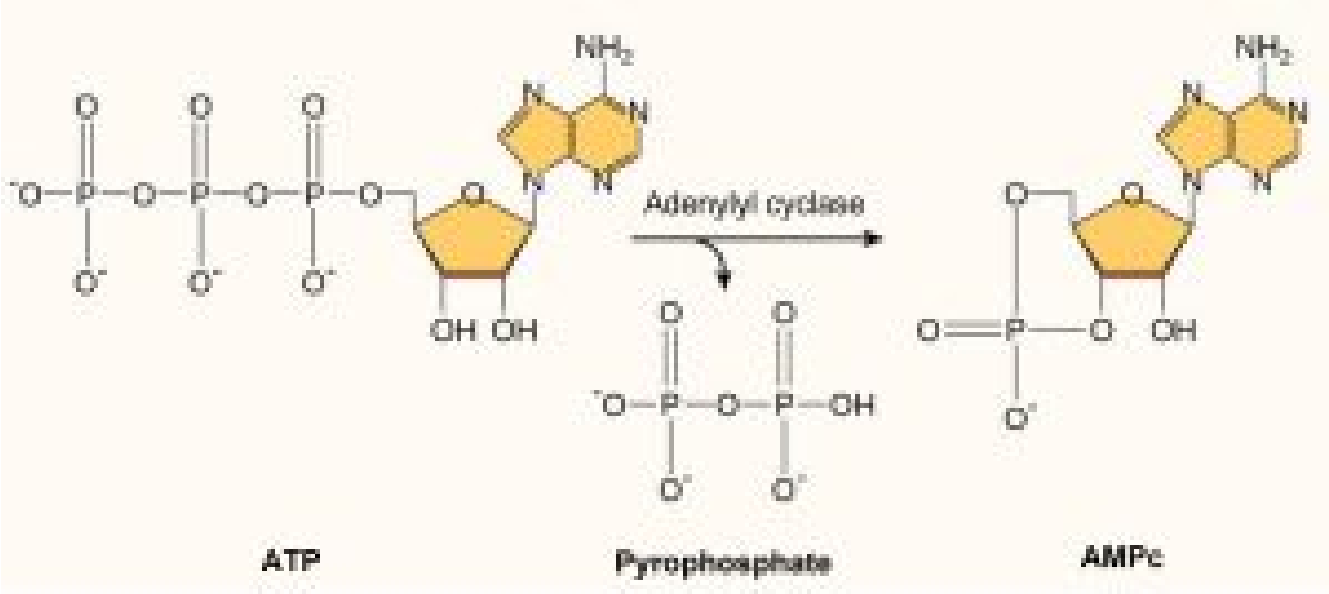


Figure 9.12. Ce diagramme montre le mécanisme de formation de l'AMP cyclique (AMPc). L'AMPc sert de second messager pour activer ou inactiver des protéines dans la cellule. Le signal se termine lorsqu'une enzyme appelée phosphodiestérase convertit l'AMPc en AMP.

Présents en faibles concentrations dans la membrane plasmique, les phospholipides d'inositol sont des phospholipides dans la membrane cytoplasmique qui peuvent également être transformés en seconds messagers. Comme ces molécules sont des composants membranaires, elles sont situées à proximité des récepteurs transmembranaires et peuvent facilement interagir avec eux. Le phosphatidylinositol (PI) est le

principal phospholipide qui joue un rôle dans la signalisation cellulaire. Des enzymes appelées kinases phosphorylent le PI pour former du PI-phosphate (PIP) et du PI-bisphosphate (PIP2).

L'enzyme phospholipase C clive le PIP2 pour former du diacylglycérol (DAG) et de l'inositol triphosphate (IP3) (Figure 9.13). Ces produits du clivage du PIP2 servent de seconds messagers. Le diacylglycérol (DAG) demeure ancré dans la membrane plasmique et active la protéine kinase C (PKC), qui phosphoryle alors les résidus sérine et thréonine de ses protéines cibles. L'IP3 diffuse dans le cytoplasme et se lie aux récepteurs à canaux ioniques spécifiques à IP3 du réticulum endoplasmique pour libérer du Ca2+ à partir des réserves contenues dans le réticulum endoplasmique, ce qui stimule davantage la PKC et poursuit la cascade de signalisation.

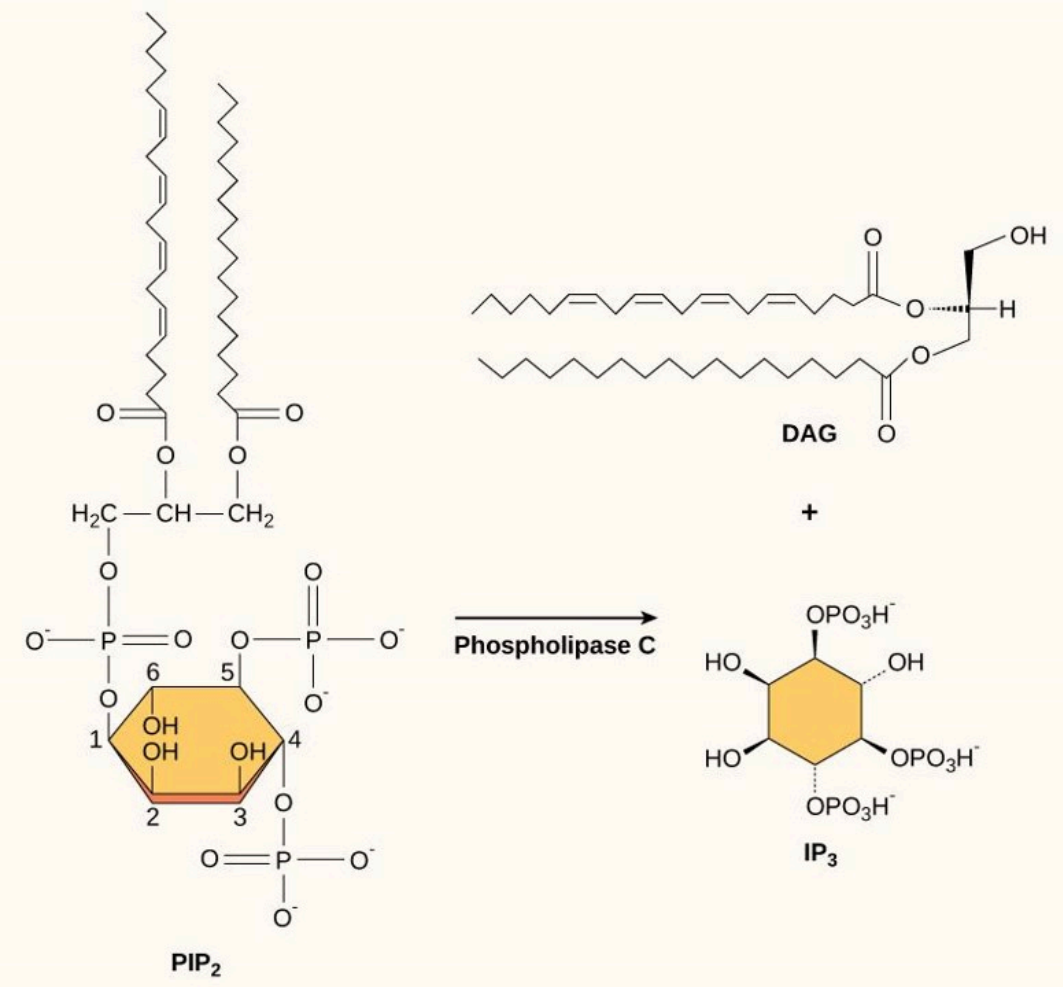


Figure 9.13
L'enzyme phospholipase C décompose le PIP2 en IP3 et DAG, qui servent tous deux de seconds messagers.

9.3 RÉPONSE AU SIGNAL

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire comment les voies de signalisation dirigent l'expression des protéines, le métabolisme cellulaire et la croissance des cellules.
- Identifier la fonction de la PKC, la PKA et des MAPK dans les voies de transduction du signal
- Reconnaître le rôle de l'apoptose dans le développement et le maintien d'un organisme sain

À l'intérieur de la cellule, les ligands se lient à leurs récepteurs internes, ce qui leur permet d'agir directement sur l'ADN de la cellule et sur les mécanismes de production de protéines. Grâce à des voies de transduction du signal, les récepteurs de la membrane plasmique produisent divers effets sur la cellule. Les résultats des voies de signalisation sont extrêmement variés et dépendent du type de cellule impliquée ainsi que des conditions externes et internes. Un petit échantillon de réponses est décrit ci-dessous.

Expression génétique

Certaines voies de transduction régulent la transcription de l'ARN. D'autres régulent la traduction des protéines à partir de l'ARNm. La MAP kinase ERK est un exemple de protéine qui régule la traduction dans le noyau. La voie MAPK/ERK (également connue sous le nom de voie Ras-Raf-MEK-ERK) est une chaîne de protéines dans la cellule qui communique un signal à partir d'un récepteur à la surface de la cellule jusqu'à l'ADN nucléaire. La MAPK ERK est activée dans une cascade de phosphorylation lorsque le facteur de croissance épidermique (EGF) se lie au récepteur de l'EGF (voir figure 9.10). Après sa phosphorylation, ERK entre dans le noyau et active une protéine kinase qui, à son tour, régule la traduction des protéines (figure 9.14).

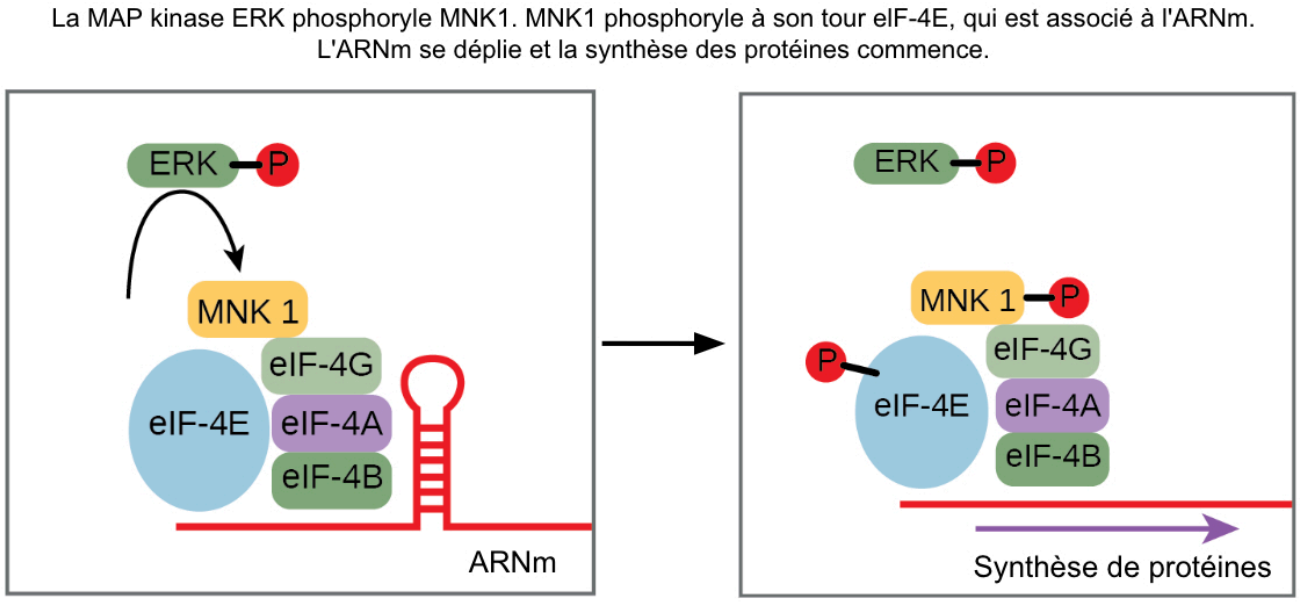


Figure 9.14. ERK est une MAP kinase qui active la traduction lorsqu'elle est phosphorylée. ERK phosphoryle MNK1, qui phosphoryle à son tour eIF-4E, un facteur d'initiation de l'élongation qui, avec d'autres facteurs d'initiation, est associé à l'ARNm. Lorsque eIF-4E est phosphorylé, l'ARNm se déplie, ce qui permet à la synthèse protéique de commencer dans le noyau. (Voir la figure 9.10 pour la voie de phosphorylation qui active ERK).

Un autre mécanisme de régulation des gènes fait intervenir la PKC, une protéine qui agit comme un inhibiteur. Un inhibiteur est une molécule qui se lie à une protéine et l'empêche de fonctionner ou réduit sa fonction. Dans ce cas, l'inhibiteur est une protéine appelée Iκ-B, qui se lie à la protéine régulatrice NF-κB. (Le symbole κ représente la lettre grecque kappa). Lorsque Iκ-B est lié à NF-κB, le complexe ne peut pas entrer dans le noyau de la cellule, mais lorsque Iκ-B est phosphorylé par la PKC, il ne peut plus lier NF-κB, et NF-κB (un facteur de transcription) peut entrer dans le noyau et initier la transcription de l'ARN. Dans ce cas, la phosphorylation a pour effet d'inactiver un inhibiteur et d'activer ainsi le processus de transcription.

Augmentation du métabolisme cellulaire

Le résultat d'une autre voie de signalisation affecte les cellules musculaires. L'activation des récepteurs β-adrénergiques des cellules musculaires par l'adrénaline entraîne une augmentation de l'AMP cyclique (AMPc) à l'intérieur de la cellule. Également connue sous le nom d'épinéphrine, l'adrénaline est une hormone (produite par la glande suprarénale située au sommet du rein) qui prépare l'organisme à faire face à des situations d'urgence de courte durée. L'AMP cyclique active la PKA (protéine kinase A), qui phosphoryle à son tour deux enzymes. La première enzyme favorise la dégradation du glycogène en activant le glycogène phosphorylase kinase (GPK) intermédiaire qui, à son tour, active le glycogène phosphorylase (GP) qui catabolise le glycogène en ses monomères de glucose constitutifs. (Rappelons que l'organisme convertit l'excès de glucose en glycogène

pour le stocker à court terme. Lorsque l'on a besoin d'énergie, le glycogène est rapidement reconverti en glucose). La phosphorylation de la seconde enzyme, le glycogène synthase (GS), inhibe sa capacité à former du glycogène à partir du glucose. De cette manière, une cellule musculaire obtient une réserve de glucose prête à l'emploi en activant sa formation par la dégradation du glycogène et en inhibant l'utilisation du glucose pour former du glycogène, évitant ainsi un cycle futile de dégradation et de synthèse du glycogène. Le glucose est alors disponible pour être utilisé par la cellule musculaire en réponse à une soudaine poussée d'adrénaline – le réflexe de « combat ou fuite ».

Croissance cellulaire

Les voies de signalisation cellulaire jouent également un rôle majeur dans la division cellulaire. Normalement, les cellules ne se divisent pas à moins d'être stimulées par des signaux provenant d'autres cellules. Les ligands qui favorisent la croissance cellulaire sont appelés facteurs de croissance. La plupart des facteurs de croissance se lient à des récepteurs membranaires qui ont un des domaines enzymatique tyrosines kinases intracellulaires. Ces récepteurs à la surface des cellules sont appelés récepteurs tyrosine kinases (RTK). L'activation des RTK déclenche une voie de signalisation qui comprend une protéine G monomérique appelée RAS, qui active la voie des MAP kinases décrite précédemment. L'enzyme MAP kinase stimule alors l'expression de protéines qui interagissent avec d'autres composants cellulaires pour initier la division cellulaire.

CONNEXIONS CARRIÈRES

Biologiste du cancer

Les biologistes du cancer étudient les origines moléculaires du cancer dans le but de développer de nouvelles méthodes de prévention et des stratégies de traitement qui inhiberont la croissance des tumeurs sans nuire aux cellules normales de l'organisme. Comme indiqué précédemment, les voies de signalisation contrôlent la croissance cellulaire. Ces voies de signalisation sont contrôlées par des protéines de signalisation, qui sont à leur tour exprimées par des gènes. Les mutations de ces gènes peuvent entraîner un mauvais fonctionnement des protéines de signalisation. Cela empêche la cellule de réguler son cycle cellulaire, ce qui déclenche une division cellulaire non limitée et peut devenir un cancer. Les gènes qui régulent les protéines de signalisation constituent un type d'oncogène, c'est-à-dire un gène susceptible de provoquer un cancer. Le gène codant la RAS est un oncogène qui a été découvert à l'origine lorsque des mutations de

la protéine RAS ont été associées au cancer. D'autres études ont montré que 30 % des cellules cancéreuses présentent une mutation du gène RAS qui entraîne une croissance incontrôlée. Si elle n'est pas maîtrisée, la division cellulaire incontrôlée peut conduire à la formation de tumeurs et de métastases, c'est-à-dire à la croissance de cellules cancéreuses dans de nouveaux endroits du corps.

Les biologistes du cancer ont pu identifier de nombreux autres oncogènes qui contribuent au développement du cancer. Par exemple, HER2 est un récepteur de surface cellulaire qui est présent en quantités excessives dans 20 % des cancers du sein humains. Les biologistes du cancer ont réalisé que la duplication du gène entraînait une surexpression de HER2 chez 25 % des patientes atteintes d'un cancer du sein et ont mis au point un médicament appelé Herceptin (trastuzumab). Herceptin est un anticorps monoclonal qui cible HER2 pour qu'il soit éliminé par le système immunitaire. Le traitement par Herceptin permet de contrôler la signalisation par HER2. L'utilisation de Herceptin en association avec la chimiothérapie a permis d'augmenter le taux de survie global des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

De plus amples informations sur la recherche en biologie du cancer sont disponibles sur le site web de la National Cancer Institute (https://www.cancer.gov/research/areas/biology).

Mort cellulaire

Lorsqu'une cellule est endommagée, superflue ou potentiellement dangereuse pour un organisme, elle peut déclencher un mécanisme de mort cellulaire programmée, ou apoptose. L'apoptose permet à une cellule de mourir d'une manière contrôlée qui empêche la libération de molécules potentiellement nuisibles à l'extérieur de la cellule. Il existe de nombreux points de contrôle internes qui surveillent la santé d'une cellule ; si des anomalies sont observées, une cellule peut spontanément déclencher le processus d'apoptose. Cependant, dans certains cas, tels qu'une infection virale ou une division cellulaire incontrôlée due à un cancer, les mécanismes normaux de contrôle et d'équilibre de la cellule échouent. Des signaux externes peuvent également déclencher l'apoptose. Par exemple, la plupart des cellules animales normales possèdent des récepteurs qui interagissent avec la matrice extracellulaire, un réseau de glycoprotéines qui fournit un support structurel aux cellules d'un organisme. La liaison des récepteurs cellulaires à la matrice extracellulaire déclenche une cascade de signalisation à l'intérieur de la cellule. Toutefois, si la cellule s'éloigne de la matrice extracellulaire, la signalisation cesse et la cellule subit l'apoptose. Ce système empêche les cellules de se déplacer dans l'organisme et de proliférer de manière incontrôlée, comme c'est le cas pour les cellules tumorales qui forment des métastases.

Un autre exemple de signalisation externe conduisant à l'apoptose se produit dans le développement des

cellules T. Les lymphocytes T sont des cellules immunitaires qui se lient aux macromolécules et aux particules étrangères et les ciblent pour qu'elles soient détruites par le système immunitaire. Normalement, les cellules T ne ciblent pas les protéines du « soi » (celles de leur propre organisme), un processus qui peut conduire à des maladies auto-immunes. Afin de développer leur capacité à distinguer le soi du non-soi, les cellules T immatures sont soumises à un dépistage visant à déterminer si elles se lient à des protéines dites du soi. Si le récepteur du lymphocyte T se lie aux protéines du soi, la cellule déclenche l'apoptose pour éliminer la cellule potentiellement dangereuse.

L'apoptose est également essentielle au développement embryologique normal. Chez les vertébrés, par exemple, les premiers stades du développement comprennent la formation de tissus semblable à une toile entre les doigts et les orteils (figure 9.15). Au cours du développement normal, ces cellules inutiles doivent être éliminées, ce qui permet la formation de doigts et d'orteils complètement séparés. Un mécanisme de signalisation cellulaire déclenche l'apoptose, qui détruit les cellules situées entre les doigts en développement.



Figure 9.15 La coupe histologique du pied d'un embryon de souris de 15 jours, visualisée au microscope optique, révèle des zones de tissu entre les orteils. Ces tissues interdigitaux seront éliminés par apoptose avant que la souris n'atteigne son âge gestationnel complet, soit 27 jours.

Terminaison de la cascade de signaux

La signalisation aberrante souvent observée dans les cellules tumorales est la preuve que l'arrêt d'un signal au moment opportun peut être tout aussi important que l'initiation d'un signal. L'une des méthodes pour arrêter un signal spécifique consiste à dégrader le ligand ou à l'éliminer afin qu'il ne puisse plus accéder à son récepteur. L'une des raisons pour lesquelles les hormones hydrophobes telles que l'œstrogène et la testostérone déclenchent des événements durables est qu'elles se lient à des protéines porteuses. Ces protéines permettent aux molécules insolubles d'être solubles dans le sang, mais elles protègent également les hormones de la dégradation par les enzymes circulantes.

À l'intérieur de la cellule, de nombreuses enzymes différentes inversent les modifications cellulaires résultant des cascades de signalisation. Par exemple, les phosphatases sont des enzymes qui enlèvent le groupe phosphate attaché aux protéines par les kinases dans un processus appelé déphosphorylation. L'AMP cyclique (AMPc) est dégradé en AMP par la phosphodiestérase, et la libération des réserves de calcium est inversée par les pompes à Ca2+ situées dans les membranes externes et internes de la cellule.

9.4 SIGNALISATION DANS LES ORGANISMES UNICELLULAIRES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire comment les levures unicellulaires utilisent la signalisation cellulaire pour communiquer entre elles
- Relier le rôle de la détection du quorum à la capacité de certaines bactéries à former des biofilms.

La signalisation intracellulaire permet aux bactéries de répondre aux signaux environnementaux, tels que les niveaux de nutriments. Certains organismes unicellulaires libèrent également des molécules pour se signaler les uns aux autres.

Signalisation dans la levure

Les levures sont des eucaryotes (champignons), et les composants et processus trouvés dans les signaux des levures sont similaires à ceux des signaux des récepteurs transmembranaires des cellules dans les organismes multicellulaires. Les levures bourgeonnantes (figure 9.16) sont capables de participer à un processus similaire à la reproduction sexuelle, qui implique que deux cellules haploïdes (cellules avec la moitié du nombre normal de chromosomes) se combinent pour former une cellule diploïde (une cellule avec deux jeux de chaque chromosome, ce qui est le cas des cellules normales du corps humain). Afin de trouver une autre cellule de levure haploïde prête à s'accoupler, les levures bourgeonnantes sécrètent une molécule de signalisation appelée facteur d'accouplement. Lorsque le facteur d'accouplement se lie aux récepteurs de la surface cellulaire d'autres cellules de levure situées à proximité, celles-ci interrompent leur cycle de croissance normal et déclenchent une cascade de signalisation cellulaire comprenant des protéines kinase et des protéines liant le GTP, similaires aux protéines G.

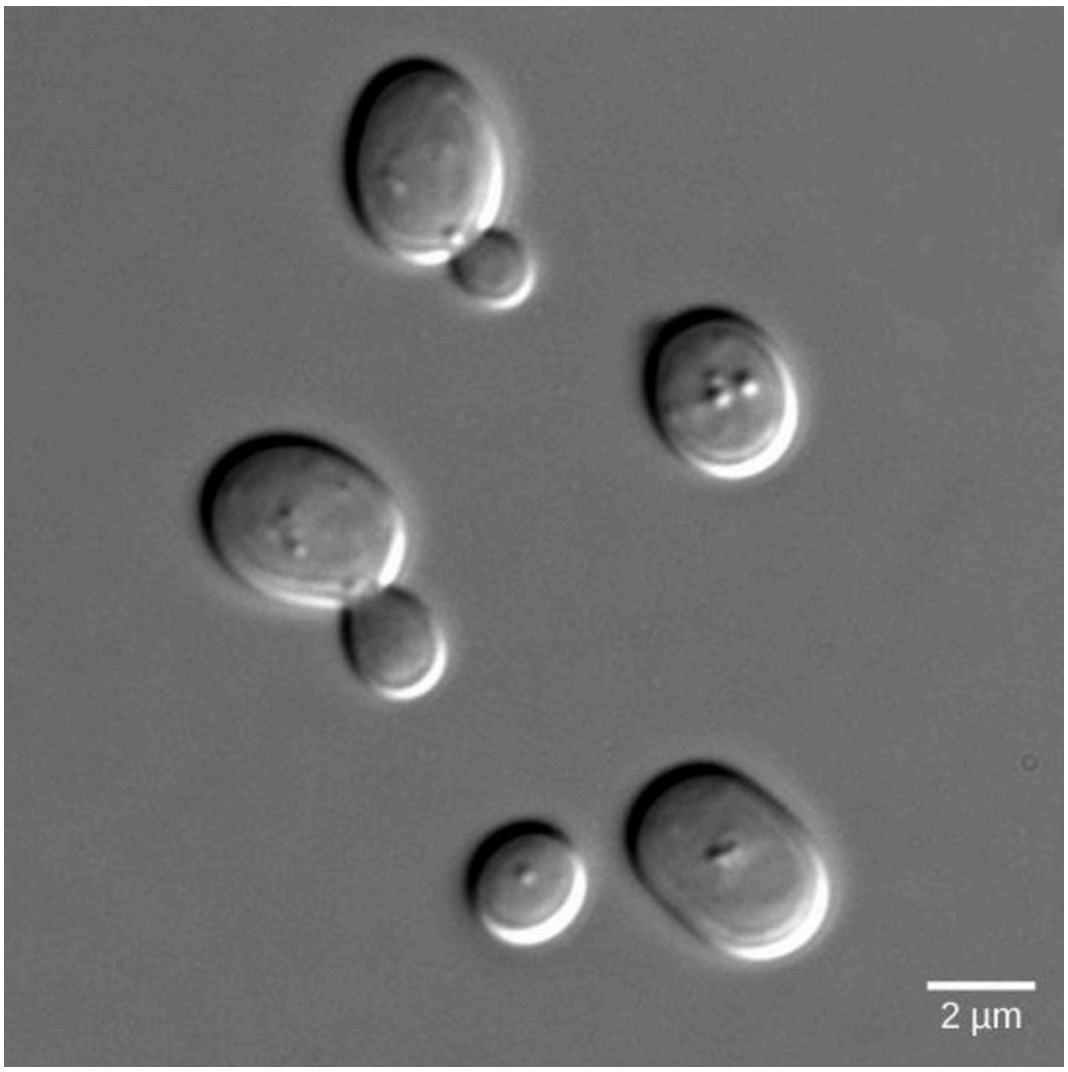


Figure 9.16 Les cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae* en bourgeonnement peuvent communiquer en libérant des molécules de signalisation appelées facteurs de reconnaissance sexuel. Dans cette micrographie, les levures sont visualisées à l'aide de la microscopie à contraste d'interférence différentiel, une technique de microscopie optique qui renforce le contraste de l'échantillon.

Signalisation chez les bactéries

La signalisation chez les bactéries leur permet de surveiller les conditions extracellulaires, de s'assurer que les quantités de nutriments sont suffisantes et d'éviter les situations dangereuses. Dans certaines circonstances, cependant, les bactéries communiquent entre elles.

La première preuve de communication bactérienne a été observée chez une bactérie qui entretient une relation symbiotique avec le calmar hawaïen. Lorsque la densité de population des bactéries atteint un certain niveau, l'expression de gènes spécifiques est déclenchée et les bactéries produisent des protéines bioluminescentes qui émettent de la lumière. Le nombre de cellules présentes dans l'environnement (densité

cellulaire) étant le facteur déterminant de la signalisation, la signalisation bactérienne a été baptisée détection du quorum. En politique et dans le monde des affaires, le quorum est le nombre minimum de membres devant être présents pour voter sur une question.

La détection du quorum utilise des autoinducteurs comme molécules de signalisation. Les autoinducteurs sont des molécules de signalisation sécrétées par les bactéries pour communiquer avec d'autres bactéries du même type. Les autoinducteurs sécrétés peuvent être de petites molécules hydrophobes, telles que l'acyl-homosérine lactone (AHL), ou des peptides ; chaque type de molécule a un mode d'action différent. Lorsque l'AHL pénètre dans les bactéries cibles, il se lie aux facteurs de transcription, qui activent ou inactivent l'expression des gènes selon le cas. Lorsque le nombre de bactéries augmente, la concentration de l'autoinducteur augmente également, ce qui déclenche une expression accrue de certains gènes, y compris des autoinducteurs, et entraîne un cycle d'autoamplification, également connu sous le nom de boucle de rétroaction positive (figure 9.17). Les autoinducteurs peptidiques stimulent des voies de signalisation plus complexes qui comprennent des kinases bactériennes. Les réponses des bactéries suite à l'exposition aux autoinducteurs peuvent être très importantes. La bactérie pathogène Pseudomonas aeruginosa possède 616 gènes différents qui répondent aux autoinducteurs.

Certaines espèces de bactéries qui utilisent la détection du quorum forment des biofilms, des colonies complexes de bactéries (contenant souvent plusieurs espèces) qui échangent des signaux chimiques pour coordonner la libération de toxines qui attaqueront l'hôte. Les biofilms bactériens (Figure 9.18) sont parfois présents sur les équipements médicaux. Lorsque les biofilms envahissent des implants tels que les prothèses de hanche ou de genou ou les stimulateurs cardiaques, ils peuvent provoquer des infections potentiellement mortelles.

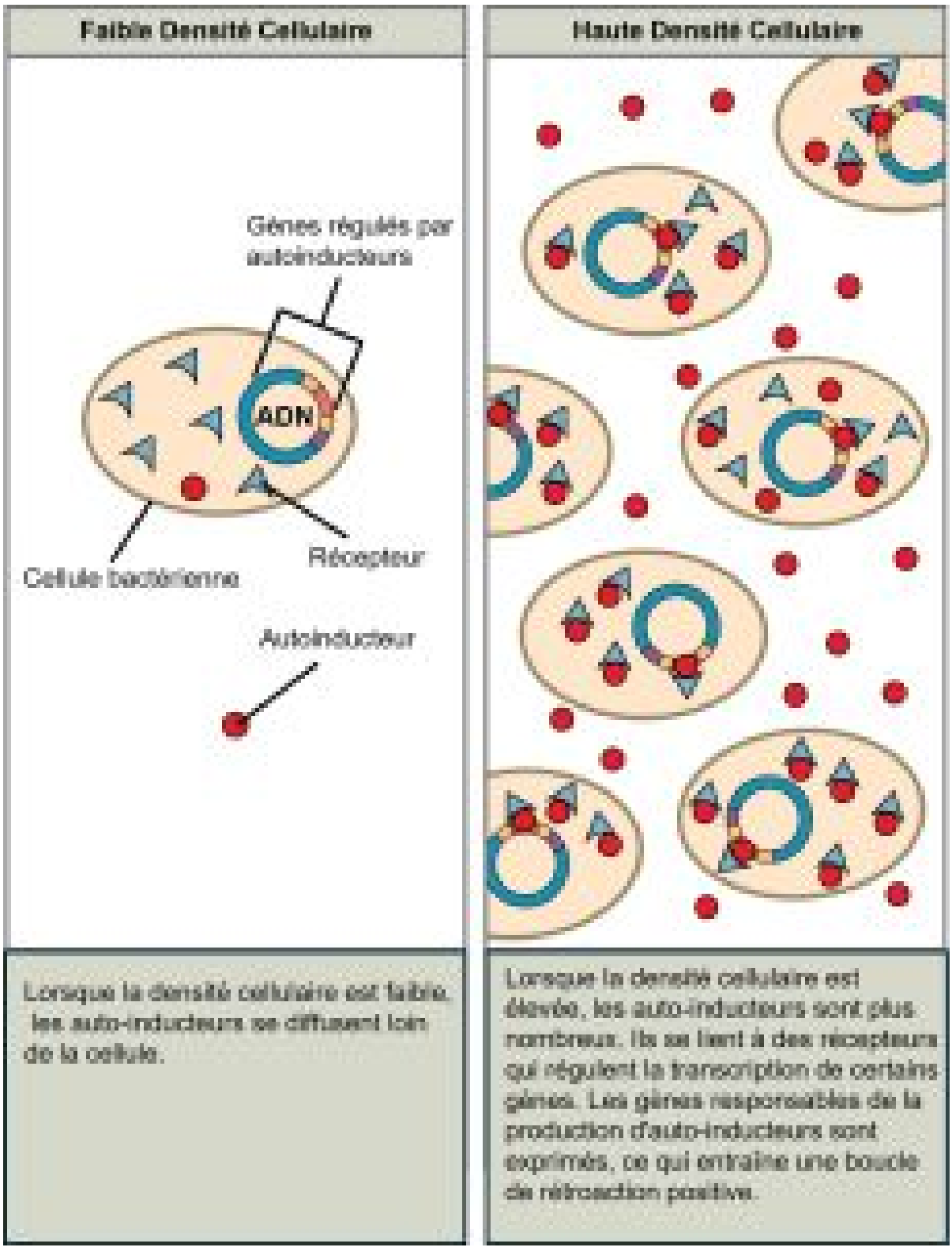


Figure 9.17. Les autoinducteurs sont de petites molécules ou protéines produites par les bactéries qui régulent l'expression des gènes.

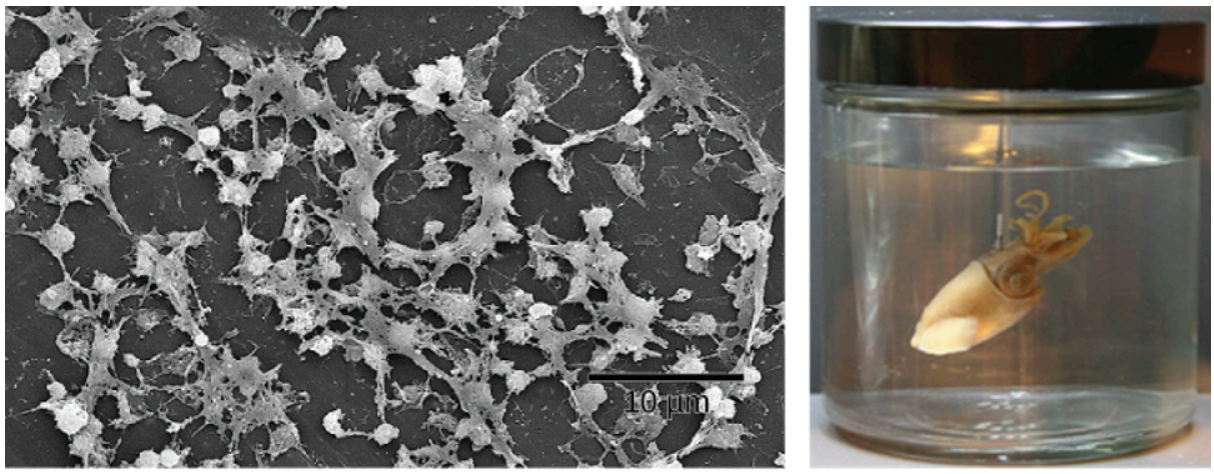


Figure 9.18 La communication cellule-cellule permet à ces bactéries (a) *Staphylococcus aureus* de travailler ensemble pour former un biofilm à l'intérieur du cathéter d'un patient hospitalisé, vu ici au microscope électronique à balayage. *S. aureus* est la principale cause des infections nosocomiales. (b) Le calmar à queue courte d'Hawaï entretient une relation symbiotique avec la bactérie bioluminescente *Vibrio fischeri*. La luminescence rend le calmar difficile à voir pour les prédateurs se situant sous le calmar, car elle élimine son ombre. En échange de son camouflage, le calmar fournit de la nourriture à la bactérie. Les bactéries *V. fischeri* vivant librement ne produisent pas de luciférase, l'enzyme responsable de la luminescence, mais les *V. fischeri* vivant en symbiose avec le calmar en produisent. Le quorum sensing détermine si la bactérie doit produire l'enzyme luciférase. (crédit a : modifications du travail par CDC/Janice Carr ; crédit b : modifications du travail par Cliff1066/Flickr)

La recherche sur les détails de la détection du quorum a permis de progresser dans la culture des bactéries à des fins industrielles. Des découvertes récentes suggèrent qu'il serait possible d'exploiter les voies de signalisation bactériennes pour contrôler la croissance bactérienne ; ce processus pourrait remplacer ou soutenir les antibiotiques qui ne sont plus efficaces dans certaines situations.

LIEN AVEC L'ÉVOLUTION

La communication cellulaire chez les levures

La première forme de vie cellulaire sur notre planète était probablement constituée d'organismes procaryotes unicellulaires qui avaient peu d'interactions entre eux. Alors que certains signaux externes sont émis entre différentes espèces d'organismes unicellulaires, la majorité des signaux émis au sein des bactéries et des levures ne concernent que d'autres membres de la même

espèce. L'évolution de la communication cellulaire est une nécessité absolue pour le développement des organismes multicellulaires, et on pense que cette innovation a pris environ 2 milliards d'années pour apparaître dans les premières formes de vie.

Les levures sont des eucaryotes unicellulaires et possèdent donc un noyau et des organites caractéristiques de formes de vie plus complexes. La comparaison des génomes des levures, des vers nématodes, des mouches des fruits et des humains illustre l'évolution de systèmes de signalisation de plus en plus complexes qui permettent le fonctionnement interne efficace de l'humain et d'autres formes de vie complexes.

Les kinases sont une composante majeure de la communication cellulaire, et les études de ces enzymes illustrent la connectivité évolutive de différentes espèces. Les levures possèdent 130 types de kinases. Des organismes plus complexes tels que les vers nématodes et les mouches des fruits comptent respectivement 454 et 239 kinases. Sur les 130 types de kinases de la levure, 97 appartiennent aux 55 sous-familles de kinases que l'on trouve dans d'autres organismes eucaryotes. La seule déficience évidente observée chez les levures est l'absence totale de tyrosine kinase. On suppose que la phosphorylation des résidus de tyrosine est nécessaire pour contrôler les fonctions plus sophistiquées du développement, de la différenciation et de la communication cellulaire utilisées dans les organismes multicellulaires.

Comme les levures contiennent de nombreuses classes de protéines de signalisation identiques à celles des humains, ces organismes sont idéaux pour étudier les cascades de signalisation. Les levures se multiplient rapidement et sont des organismes beaucoup plus simples que les humains ou d'autres animaux multicellulaires. Par conséquent, les cascades de signalisation sont également plus simples et plus faciles à étudier, bien qu'elles contiennent des contreparties similaires à la signalisation humaine.2

Notes de bas de page

2G. Manning, G.D. Plowman, T. Hunter, S. Sudarsanam, « Evolution of Protein Kinase Signaling from Yeast to Man », Trends in Biochemical Sciences 27, no. 10 (2002): 514–520.

TERMES CLÉS

AMP cyclique (AMPc)
second messager dérivé de l'ATP

apoptose
mort cellulaire programmée

autoinducteur
molécule de signalisation sécrétée par les bactéries pour communiquer avec les autres bactéries de son espèce

cellule cible
cellule qui possède un récepteur pour un signal ou un ligand provenant d'une cellule de signalisation

cellule de signalisation
cellule qui libère des molécules de signalisation permettant la communication avec une autre cellule

cellule endocrine
cellule qui libère des ligands impliqués dans la signalisation endocrine (hormones)

détection du quorum
méthode de communication cellulaire utilisée par les bactéries qui les informe de l'abondance de bactéries similaires (ou différentes) dans l'environnement.

diacylglycérol (DAG)
produit de clivage du PIP2 utilisé pour la signalisation à l'intérieur de la membrane plasmique

dimère
composé chimique formé par l'union de deux molécules

dimérisation
(des protéines réceptrices) interaction de deux protéines réceptrices pour former un complexe fonctionnel appelé dimère

domaine extracellulaire
région d'un récepteur de surface cellulaire situé à la surface de la cellule

facteur d'accouplement
molécule de signalisation sécrétée par les cellules de levure pour communiquer aux cellules de levure voisines qu'elles sont prêtes à s'accoupler

facteur de croissance
ligand qui se lie aux récepteurs de la surface des cellules et stimule la croissance cellulaire

inhibiteur
molécule qui se lie à une protéine (généralement une enzyme) et l'empêche de fonctionner

inositol triphosphate (IP3)
produit de clivage du PIP2 utilisé pour la signalisation au sein de la cellule

intégration des signaux
interaction de signaux provenant de deux ou plusieurs récepteurs différents de la surface cellulaire qui fusionnent pour activer la même réponse dans la cellule

kinase
enzyme qui catalyse le transfert d'un groupe phosphate de l'ATP à une autre molécule

ligand
molécule produite par une cellule de signalisation qui se lie à un récepteur spécifique, délivrant ainsi un signal.

médiateur intracellulaire
(également, second messager) petite molécule qui transmet des signaux à l'intérieur d'une cellule.

neurotransmetteur
ligand chimique qui transmet un signal d'une cellule nerveuse à l'autre

phosphatase
enzyme qui enlève le groupe phosphate d'une molécule qui a été préalablement phosphorylée

phosphodiestérase
enzyme qui dégrade l'AMPc, produisant de l'AMP, pour mettre fin à la signalisation

phospholipide d'inositol
lipide présent en faible concentration dans la membrane plasmique et transformé en second messager ; son groupe de tête hydrophile est l'inositol (un hydrate de carbone)

protéine kinase AMPc-dépendante
(également appelée protéine kinase A ou PKA) kinase activée par la liaison à l'AMPc

récepteur
protéine dans ou sur une cellule cible qui se lie à des ligands

Récepteur couplé à la protéine G
récepteur de la surface cellulaire qui active les protéines G couplées à la membrane pour transmettre un signal du récepteur aux composants membranaires voisins.

récepteurs couplés à un canal ionique
récepteur à la surface de la cellule qui forme un canal à la membrane plasmique, qui s'ouvre lorsqu'un ligand se lie au domaine extracellulaire (canaux ligand-dépendants).

récepteur enzyme
récepteur de surface cellulaire ayant un domaine enzymatique intracellulaire ou un domain intracellulaire associé à une ou des enzymes

récepteur interne
(également, récepteur intracellulaire) protéine réceptrice située dans le cytosol d'une cellule et se liant aux ligands qui traversent la membrane plasmique.

récepteur transmembranaire
: protéine à la surface des cellules qui transmet un signal de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur, même si le ligand ne pénètre pas dans la cellule.

second messager
: petite molécule non protéique qui propage un signal à l'intérieur de la cellule après que l'activation d'un récepteur ait provoqué sa libération

signal autocrine
: signal envoyé et reçu par la même cellule ou des cellules voisines similaires

signal endocrinien
: signal à longue distance délivré par des ligands (hormones) qui voyagent dans le système circulatoire d'un organisme depuis la cellule émettrice du signal jusqu'à la cellule cible.

signal paracrine
: signal entre des cellules proches qui est délivré par des ligands voyageant dans le milieu liquide dans l'espace entre les cellules

signalisation intercellulaire
: communication entre les cellules

signalisation intracellulaire
: la communication au sein des cellules

signal synaptique
: signal chimique (neurotransmetteur) qui circule entre les cellules nerveuses

synapse chimique
: petit espace entre les terminaisons des axones et les dendrites des cellules nerveuses où sont libérés les neurotransmetteurs

transduction du signal
: propagation du signal dans le cytoplasme (et parfois aussi dans le noyau) de la cellule

voie de signalisation
: (également cascade de signalisation ou voie de transduction) chaîne d'événements qui se produit dans le cytoplasme de la cellule pour propager le signal de la membrane plasmique afin de produire une réponse.

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

9.1 Molécules de signalisation et récepteurs cellulaires

Les cellules communiquent par des signaux inter- et intracellulaires. Les cellules de signalisation sécrètent des ligands qui se lient aux cellules cibles et déclenchent une chaîne d'événements dans la cellule cible. Les quatre catégories de communication dans les organismes multicellulaires sont la signalisation paracrine, la signalisation endocrine, la signalisation autocrine et la signalisation directe à travers les jonctions communicantes. La signalisation paracrine s'effectue sur de courtes distances. Les signaux endocriniens sont transportés sur de longues distances dans la circulation sanguine par les hormones, et les signaux autocrines sont reçus par la cellule qui a envoyé le signal ou par d'autres cellules voisines du même type. Les jonctions communicantes permettent à de petites molécules, y compris des molécules de signalisation, de circuler entre les cellules voisines.

Les récepteurs internes se trouvent dans le cytoplasme de la cellule. Ici, ils y lient des molécules ligands qui traversent la membrane plasmique ; ces complexes récepteur-ligand se déplacent vers le noyau et interagissent directement avec l'ADN cellulaire. Les récepteurs de la surface cellulaire transmettent un signal de l'extérieur de la cellule vers le cytoplasme. Les récepteurs couplés à un canal ionique, lorsqu'ils sont liés à leurs ligands, forment un pore dans la membrane plasmique à travers lequel certains ions peuvent passer. Les récepteurs couplés à la protéine G interagissent avec une protéine G sur le côté cytoplasmique de la membrane plasmique, favorisant l'échange du GDP lié pour le GTP et interagissant avec d'autres enzymes ou canaux ioniques pour transmettre un signal. Les récepteurs enzymes transmettent un signal de l'extérieur de la cellule à l'intérieur, par l'intermédiaire de leur domaine enzymatique intracellulaire. La fixation du ligand entraîne l'activation du domaine enzymatique ou de l'enzyme associée au récepteur. Les petits ligands hydrophobes (comme les stéroïdes) sont capables de pénétrer la membrane plasmique et de se lier à des récepteurs internes. Les ligands hydrophiles solubles dans l'eau ne peuvent pas traverser la membrane ; ils se lient aux récepteurs membranaires, qui transmettent le signal à l'intérieur de la cellule.

9.2 Propagation du signal

La liaison du ligand au récepteur permet la transduction du signal dans la cellule. La chaîne d'événements qui transmet le signal à travers la cellule est appelée voie de transduction ou cascade de signalisation. Les

voies de transduction sont souvent très complexes en raison de l'interaction entre différentes protéines. La phosphorylation des molécules par des enzymes appelées kinases est une composante majeure des cascades de signalisation cellulaire. La phosphorylation ajoute un groupe phosphate aux résidus de sérine, thréonine et tyrosine d'une protéine, modifiant leur forme et activant ou inactivant la protéine. Les petites molécules telles que les nucléotides peuvent également être phosphorylées. Les seconds messagers sont de petites molécules non protéiques utilisées pour transmettre un signal à l'intérieur d'une cellule. Les ions calcium (Ca2+), l'AMP cyclique (AMPc), le diacylglycérol (DAG) et l'inositol triphosphate (IP3) sont des exemples de seconds messagers.

9.3 Réponse au signal

Le déclenchement d'une voie de signalisation est une réponse à des stimuli externes. Cette réponse peut prendre différentes formes, notamment la synthèse de protéines, une modification du métabolisme de la cellule, la croissance cellulaire ou même la mort cellulaire. De nombreuses voies influencent la cellule en déclenchant l'expression des gènes, et les méthodes utilisées sont très nombreuses. Certaines voies activent des enzymes qui interagissent avec des facteurs de transcription de l'ADN. D'autres modifient les protéines et les amènent à changer de place dans la cellule. En fonction de l'état de l'organisme, les cellules peuvent réagir en stockant l'énergie sous forme de glycogène ou de graisse, ou en la mettant à disposition sous forme de glucose. Une voie de transduction du signal permet aux cellules musculaires de répondre aux besoins immédiats en énergie sous forme de glucose. La croissance cellulaire est presque toujours stimulée par des signaux externes appelés facteurs de croissance. Une croissance cellulaire incontrôlée conduit au cancer, et des mutations dans les gènes codant pour les composants protéiques des voies de signalisation sont souvent trouvées dans les cellules tumorales. La mort cellulaire programmée, ou apoptose, est importante pour éliminer les cellules endommagées ou inutiles. L'utilisation de la signalisation cellulaire pour organiser le démantèlement d'une cellule garantit que les molécules nocives du cytoplasme ne sont pas libérées dans les espaces entre les cellules, comme c'est le cas lors d'une mort incontrôlée, la nécrose. L'apoptose assure également le recyclage efficace des composants de la cellule morte. La fin de la cascade de signalisation cellulaire est très importante pour que la réponse à un signal soit appropriée à la fois en termes de temps et d'intensité. La dégradation des molécules de signalisation et la déphosphorylation des intermédiaires phosphorylés de la voie par les phosphatases sont deux moyens de mettre fin aux signaux dans la cellule.

9.4 Signalisation dans les organismes unicellulaires

Les levures et les organismes multicellulaires ont des mécanismes de signalisation similaires. Les levures utilisent des récepteurs de surface cellulaire et des cascades de signalisation pour communiquer des informations sur l'accouplement avec d'autres cellules de levure. La molécule de signalisation sécrétée par les levures est appelée facteur d'accouplement.

La signalisation bactérienne est appelée détection du quorum. Les bactéries sécrètent des molécules de signalisation appelées autoinducteurs, qui sont soit de petites molécules hydrophobes, soit des signaux à base de peptides. Les autoinducteurs hydrophobes, tels que l'AHL, lient les facteurs de transcription et affectent directement l'expression des gènes. Les molécules à base de peptides lient les kinases et déclenchent des cascades de signalisation dans les cellules.

PARTIE IX

CHAPITRE 10 LA REPRODUCTION CELLULAIRE

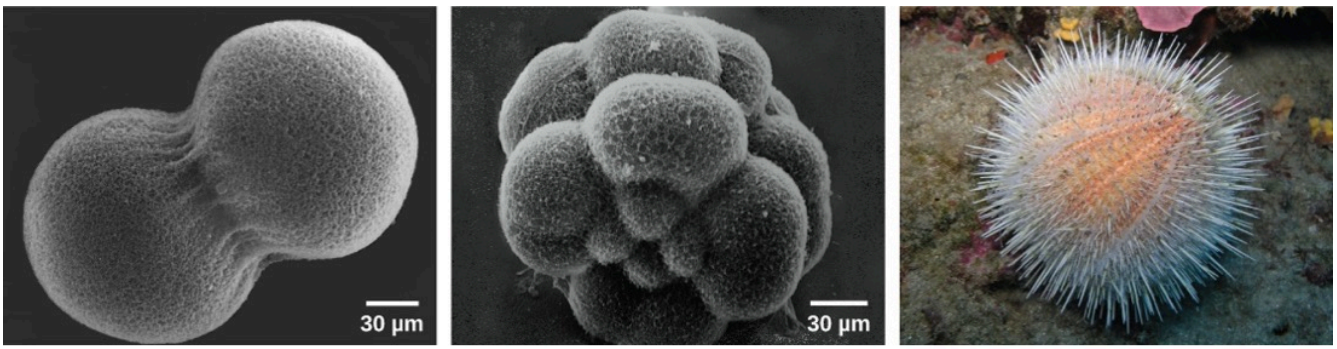


Figure 10.1 Un oursin commence sa vie sous la forme d'une seule cellule diploïde (zygote) qui (a) se divise par division cellulaire pour former deux cellules filles génétiquement identiques, visibles ici par microscopie électronique à balayage (MEB). Après quatre cycles de division cellulaire, (b) il y a 16 cellules, comme on le voit sur cette image MEB. Après de nombreux cycles de division cellulaire, la cellule individuelle se développe en un organisme multicellulaire complexe, comme le montre cet oursin mature (crédit a : modifié à partir du travail de Evelyn Spiegel, Louisa Howard ; crédit b : modification du travail d'Evelyn Spiegel, Louisa Howard ; crédit c : modification du travail par Marco Busdraghi ; données de barre d'échelle de Matt Russell)

Aperçu du chapitre

10.1 La division cellulaire
10.2 Le cycle cellulaire
10.3 Le contrôle du cycle cellulaire
10.4 Le cancer et le cycle cellulaire
10.5 La division de la cellule procaryote

Comme tout autre organisme se reproduisant par voie sexuée, un humain commence à vivre sous la forme d'un ovule fécondé (embryon) ou zygote. Dans l'espèce humaine, des milliards de divisions cellulaires contrôlées sont nécessaires pour produire un humain multicellulaire complexe constitué de billions de cellules. Le zygote unicellulaire original est ainsi l'ancêtre de toutes les cellules de notre corps. Cependant, une fois qu'un humain a atteint l'âge adulte, la reproduction cellulaire est toujours nécessaire pour réparer et régénérer les tissus, et parfois pour augmenter sa taille! En fait, la division cellulaire est le mécanisme utilisé par tous les organismes multicellulaires pour assurer la croissance, l'entretien et la réparation des cellules et des tissus. La division cellulaire est étroitement régulée, et la défaillance occasionnelle de ce contrôle peut avoir des

conséquences fatales. Les organismes unicellulaires peuvent également utiliser la division cellulaire comme un moyen de reproduction.

10.1 LA DIVISION CELLULAIRE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de :

- Décrire la structure des génomes procaryotes et eucaryotes
- Faire la distinction entre les chromosomes, les gènes et les caractères
- Décrire les mécanismes de la compaction chromosomique

La reproduction des cellules, grâce au cycle cellulaire, est à la base même de la continuité de la vie. Le cycle cellulaire est une séquence ordonnée d'événements qui décrit les étapes de la vie d'une cellule, de la division d'une cellule mère à la production de deux cellules filles génétiquement identiques.

ADN génomique

Avant de discuter des étapes qu'une cellule doit suivre pour répliquer et diviser son ADN, il est nécessaire de bien comprendre la structure et la fonction de l'information génétique d'une cellule. Sous la forme d'une molécule d'ADN à double brin, l'ADN d'une cellule est son génome. Chez les procaryotes, le génome est composé d'une simple molécule d'ADN à double brin qui prend la forme d'une boucle ou d'un cercle (Figure 10.2) Le nucléoïde est la région de la cellule qui contient ce matériel génétique. Certains procaryotes ont également de plus petites boucles d'ADN appelées plasmides qui ne sont pas essentiels à une croissance normale. Les bactéries peuvent échanger leurs plasmides avec d'autres bactéries, et parfois recevoir de nouveaux gènes bénéfiques qu'elles peuvent ajouter à leur ADN chromosomique. La résistance aux antibiotiques est un trait qui se répand souvent au sein d'une colonie bactérienne grâce à l'échange de plasmides entre des donneurs résistants vers des cellules receveuses.

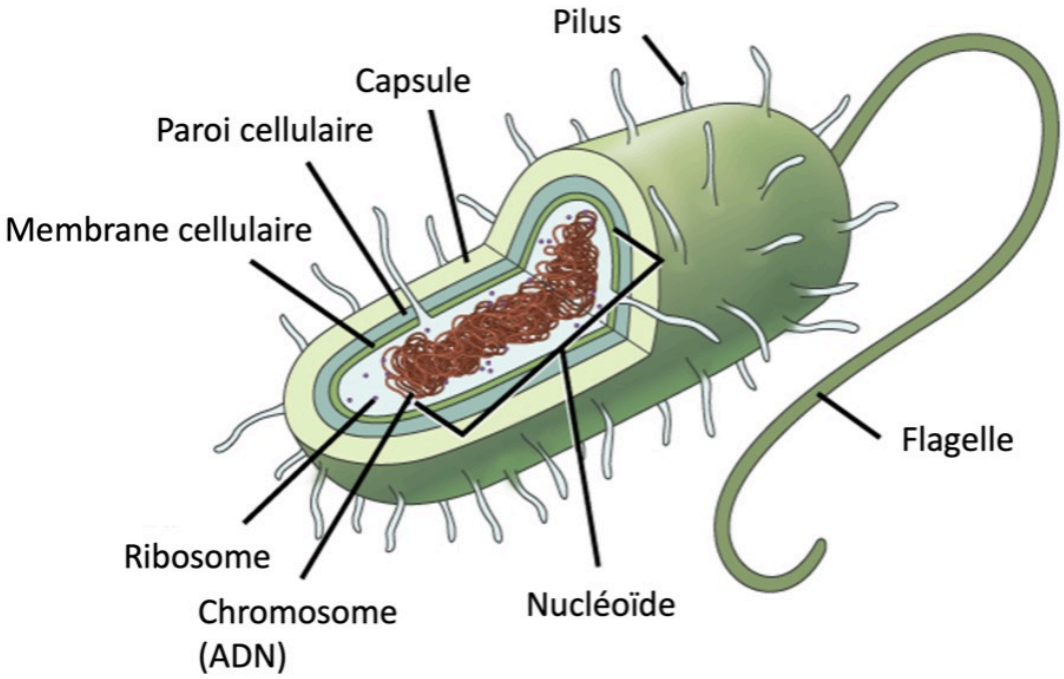


Figure 10.2 Les procaryotes, y compris les bactéries et les archées, possèdent un seul chromosome circulaire situé dans une région centrale appelée nucléoïde.

Chez les eucaryotes, le génome est constitué de plusieurs molécules d'ADN à double brin linéaires (Figure 10.3). Chaque espèce d'eucaryotes possède un nombre caractéristique de chromosomes dans le noyau de ses cellules. Les cellules du corps humain (cellules somatiques) ont 46 chromosomes, alors que les gamètes humains (spermatozoïdes ou ovules) n'en ont que 23 chacun. Une cellule somatique typique contient deux jeux de chromosomes appariés ou homologues (un jeu provenant de chaque parent biologique) – une configuration que l'on appelle diploïde. (Nota : La lettre n est utilisée pour représenter un jeu de chromosomes; par conséquent, un organisme diploïde est désigné sous le terme 2n.) Les cellules humaines qui contiennent un jeu de chromosomes sont appelées des gamètes, ou des cellules sexuelles; il s'agit des ovules et des spermatozoïdes, que l'on désigne par cellules 1n ou haploïdes.

Au moment de la fécondation, chaque gamète apporte un jeu de chromosomes, créant ainsi une cellule diploïde qui contient des paires de chromosomes appelés chromosomes homologues (« qui correspondent à »). Les chromosomes homologues sont de la même longueur et ont des segments de nucléotides spécifiques, appelés gènes, situés exactement au même endroit, ou locus. Les gènes, c'est-à-dire les unités fonctionnelles des chromosomes, déterminent des caractères particuliers en codant pour des protéines spécifiques. Les traits sont des variations de ces caractères. Par exemple, la couleur des cheveux est un caractère, et les traits correspondront aux cheveux blonds, bruns, noirs, et toutes les nuances de ces couleurs.

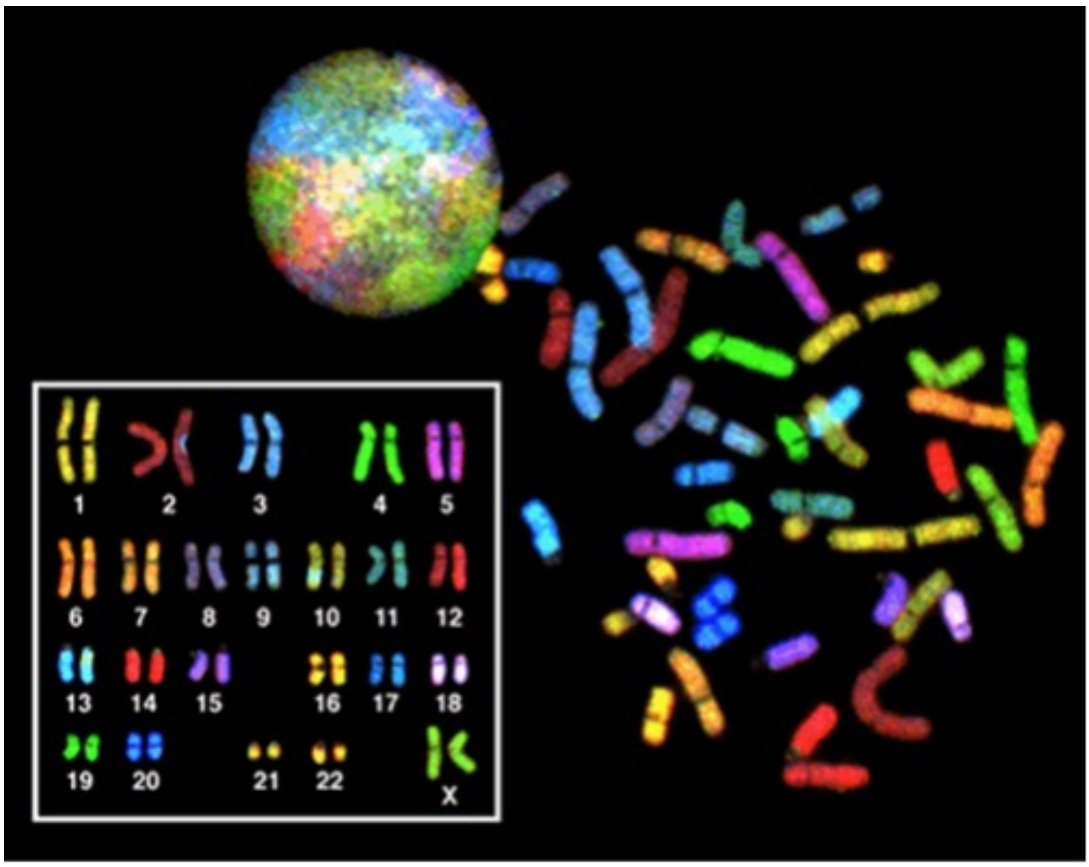


Figure 10.3 Il y a 23 paires de chromosomes homologues dans une cellule somatique humaine femelle. Les chromosomes condensés sont vus à l'intérieur du noyau (en haut), retirés d'une cellule au cours de la mitose (également appelée caryocinèse ou division nucléaire) et étalés sur une lame (à droite), et disposés artificiellement selon leur longueur (à gauche) ; une telle disposition est appelée caryotype. Dans cette image, les chromosomes ont été exposés à des colorants fluorescents pour différencier les différents chromosomes. Une méthode de coloration appelée « peinture de chromosome » utilise des colorants fluorescents qui mettent en évidence les chromosomes de différentes couleurs. (crédit : National Human Genome Project/NIH)

Chaque copie d'une paire de chromosomes homologues provient d'un parent différent; par conséquent, les différents gènes (allèles) ne sont pas identiques, bien qu'ils codent pour les mêmes traits, par exemple la « couleur des cheveux ». Les différences entre les individus d'une même espèce résultent de la combinaison de gènes hérités des deux parents. Même une légère différence dans la séquence des nucléotides d'un gène peut produire un trait différent. Par exemple, il existe trois séquences génétiques possibles sur le chromosome humain qui portent le code pour le groupe sanguin : la séquence A, la séquence B et la séquence O. Sachant que toutes les cellules humaines diploïdes possèdent deux copies du chromosome qui détermine le groupe sanguin, le groupe sanguin (le trait) est déterminé par les deux allèles du gène marqueur qui sont hérités. Il est possible d'avoir deux copies de la même séquence génétique sur les deux chromosomes homologues, avec une sur chacun d'entre eux (par exemple, AA, BB ou OO), ou deux séquences différentes, comme AB, AO ou BO.

Apparemment, les variations mineures de traits, telles que le groupe sanguin, la couleur des yeux et la

chiralité, contribuent à la variation naturelle qui existe au sein d'une espèce, mais même s'ils semblent mineurs, ces traits peuvent être connectés à l'expression d'autres traits encore inconnus. Toutefois, si la séquence entière d'ADN d'une paire quelconque de chromosomes homologues humains est comparée, la différence est bien inférieure à un pour cent. Les chromosomes sexuels, X et Y, sont la seule exception à la règle de l'uniformité des chromosomes homologues : À part un faible pourcentage d'homologie nécessaire pour produire des gamètes avec précision, les gènes que l'on retrouve sur les chromosomes X et Y sont différents.

Structure et compaction des chromosomes chez les eucaryotes

Si l'ADN de tous les 46 chromosomes d'un noyau de cellule humaine était étalé bout à bout, il mesurerait environ deux mètres; toutefois, son diamètre ne serait que de 2 nm ! Sachant que la taille d'une cellule humaine typique est d'environ 10 μm (100 000 cellules alignées bout à bout pour faire un mètre), l'ADN doit être empaqueté de façon serrée pour pouvoir rentrer dans le noyau d'une cellule. Mais il doit en même temps être facilement accessible pour permettre l'expression des gènes. C'est pour cette raison que les longs brins d'ADN sont condensés dans des chromosomes compacts durant certaines étapes du cycle cellulaire. La compaction des chromosomes se fait de plusieurs façons.

Au premier niveau de la compaction, les fragments courts de la double hélice d'ADN s'enroulent autour d'un cœur formé de huit histones, à des intervalles réguliers sur toute la longueur du chromosome (Figure 10.4). Le complexe ADN-histones s'appelle la chromatine. L'unité ADN-histone en forme de perle s'appelle le nucléosome, et l'ADN qui relie les nucléosomes entre eux s'appelle l'ADN lieur. Une molécule d'ADN sous cette forme est environ sept fois plus courte qu'une double hélice sans histones, et les perles mesurent environ 10 nm de diamètre, par contraste avec le diamètre de 2 nm d'une double hélice d'ADN.

Le second niveau de compaction survient lorsque les nucléosomes et l'ADN lieur qui les sépare s'enroulent eux aussi en une fibre de chromatine de 30 nm. Cette spirale condense encore davantage le chromosome qui est maintenant 50 fois plus court que sous sa forme étendue.

Au troisième niveau de compaction, diverses protéines fibreuses sont utilisées pour « empaqueter la chromatine ». Ces protéines fibreuses veillent également à ce que chaque chromosome d'une cellule non proliférative occupe une région particulière du noyau qui ne chevauche pas celle d'un autre chromosome (voir l'image de la partie supérieure de la Figure 10.3).

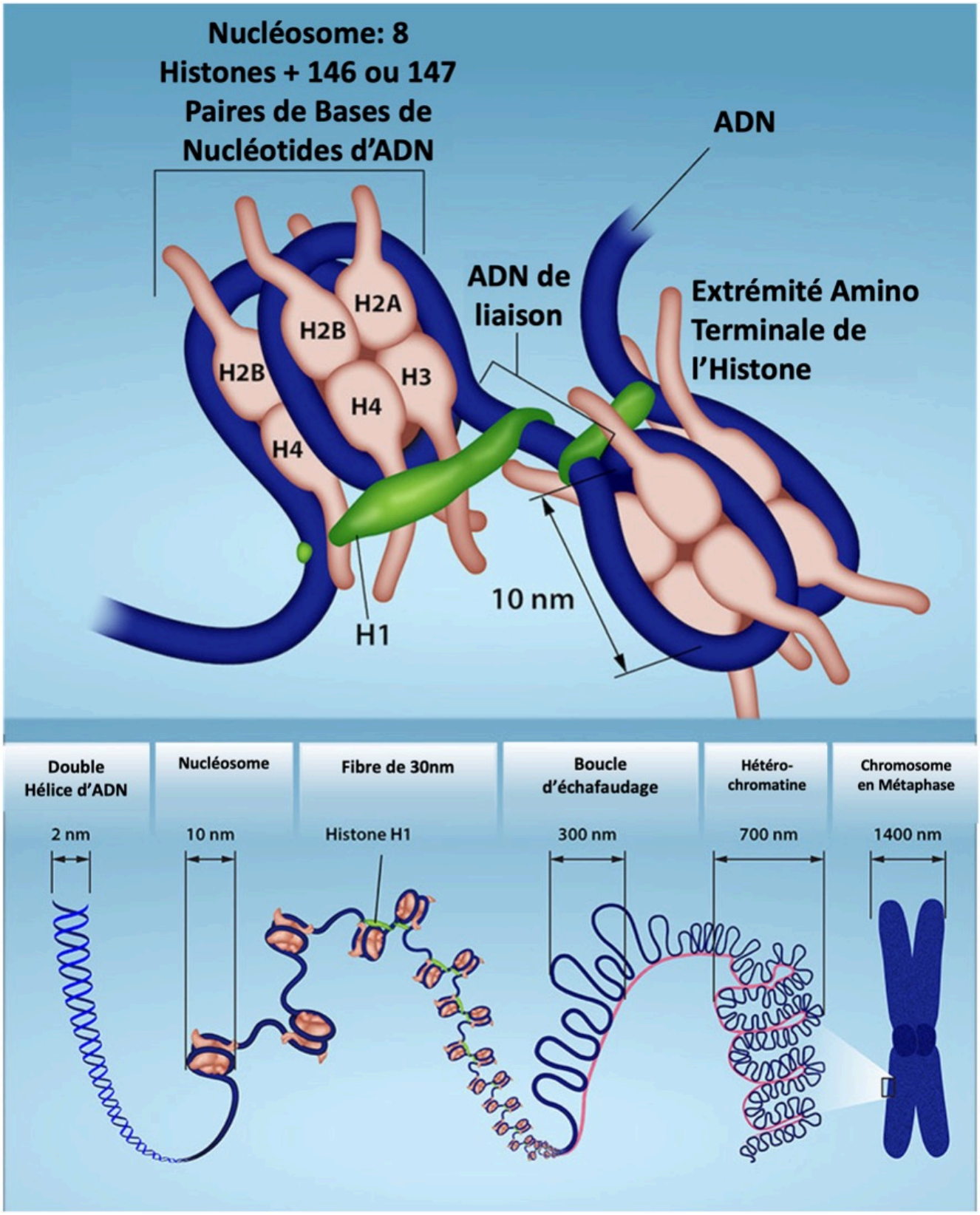


Figure 10.4 Chaque chromosome linéaire d'une cellule eucaryote est emballé dans la chromatine, une combinaison d'ADN et de protéines. L'hélice d'ADN double brin s'associe aux histones centrales pour former des nucléosomes. Ces nucléosomes sont ensuite organisés en une fibre de 30 nm par l'histone de liaison, H1.

La fibre s'associe ensuite à d'autres protéines pour former des boucles et l'empaquetage en hétérochromatine d'ordre supérieur. L'emballage de l'ADN atteint son état le plus condensé au cours de la métaphase pendant la mitose, en préparation à la séparation des chromosomes. L'empaquetage de la chromatine est dynamique et subit des changements réversibles en réponse à des modifications de l'expression génétique et du cycle cellulaire. (crédit : Rao, A., Ryan, K. Fletcher, S. Hawkins, A. et Tag, A. Département de biologie, Texas A&M University)

La réplication de l'ADN survient dans la phase S de l'interphase, qui ne fait techniquement pas partie de la mitose, mais qui la précède toujours. Après la réplication, les chromosomes sont composés de deux chromatides sœurs accolées. Lorsqu'elles sont complètement compactes, les paires de chromosomes empaquetés de façon identique sont liées entre elles au moyen des protéines cohésines. Le centromère est la région où la liaison entre les chromatides sœurs est la plus étroite. Les chromatides sœurs accolées, dont le diamètre est d'environ 1 μm, sont visibles grâce à un microscope optique. La région centromérique est hautement condensée et apparaîtra donc comme une zone étranglée.

Lien vers l'apprentissage

Cette animation illustre les différents niveaux de l'empaquetage chromosomique.

Cliquez pour voir le contenu (https://www.openstax.org/l/Packaged_DNA) (en anglais)

10.2 LE CYCLE CELLULAIRE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de :

- Décrire les trois étapes de l'interphase
- Discuter du comportement des chromosomes pendant la caryocinèse/mitose
- Expliquer comment le contenu cytoplasmique est divisé pendant la caryocinèse
- Définir l'état quiescent G_0

Le cycle cellulaire est une série ordonnée d'événements qui implique la croissance et la division cellulaires et qui entraîne la formation de deux cellules filles. Les cellules qui sont sur le point de se diviser traversent des étapes de croissance, de réplication d'ADN et de division nucléaire et cytoplasmique précisément chronométrées et rigoureusement contrôlées dont le résultat final est la production de deux cellules identiques (clones). Le cycle cellulaire comporte deux principales phases : l'interphase et la phase mitotique (Figure 10.5). L'interphase est caractérisée par la croissance de la cellule et la réplication de l'ADN. Pendant la phase mitotique, l'ADN répliqué et le contenu cytoplasmique sont séparés, et le cytoplasme cellulaire est généralement divisé grâce à un troisième procédé du cycle cellulaire appelé la cytocinèse. Il convient toutefois de noter que l'interphase et la mitose (caryocinèse) peuvent se produire sans cytocinèse, auquel cas des cellules à plusieurs noyaux (cellules multinucléées) sont formées.

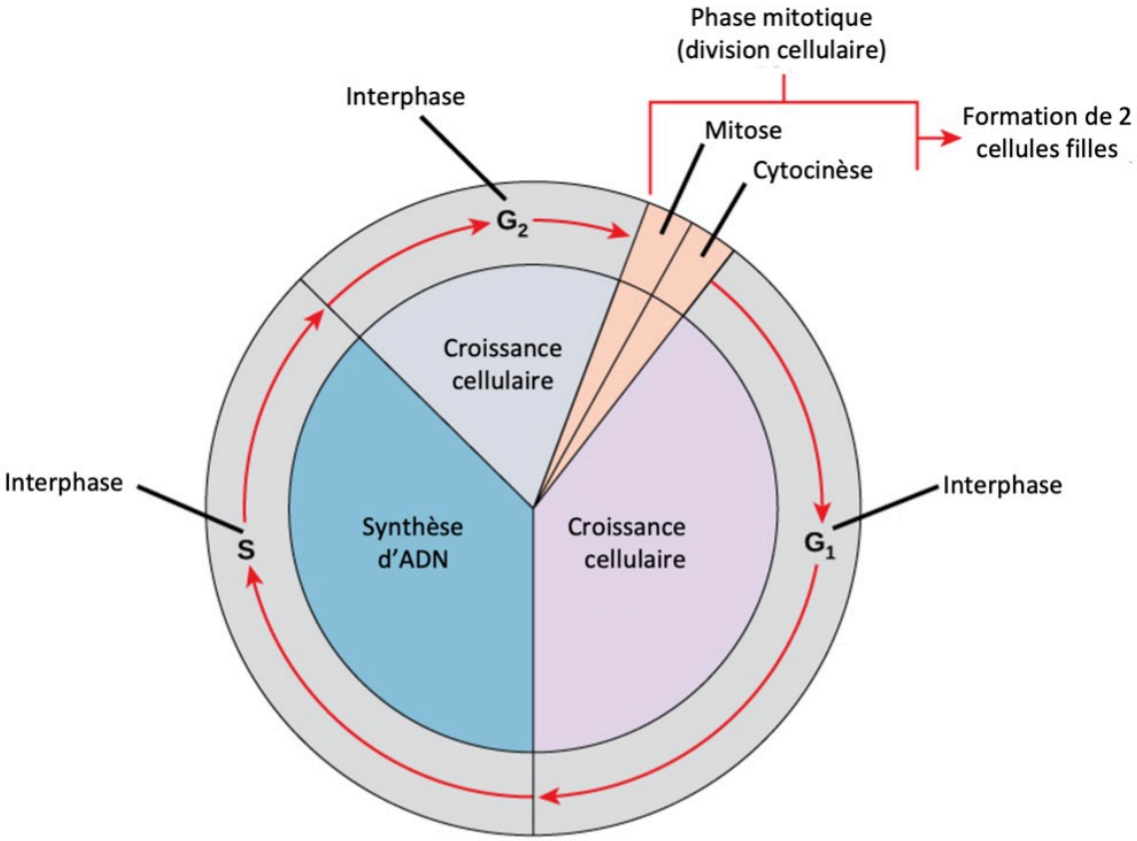


Figure 10.5 Le cycle cellulaire des organismes multicellulaires comprend l'interphase et la phase mitotique. Pendant l'interphase, la cellule croît et l'ADN nucléaire est dupliqué. L'interphase est suivie de la phase mitotique. Pendant la phase mitotique, les chromosomes dupliqués sont séparés et répartis dans les noyaux des cellules filles. Après la mitose, le cytoplasme est généralement divisé également par la cytokinèse, ce qui résulte en deux cellules filles génétiquement identiques.

Interphase

Pendant l'interphase, la cellule subit les processus de croissance normaux tout en se préparant à se diviser. Pour qu'une cellule passe de l'interphase à la phase mitotique, de nombreuses conditions internes et externes doivent être satisfaites. Les trois étapes de l'interphase sont la phase G_1, la phase S et la phase G_2.

Phase G_1 (premier intervalle)

La première étape de l'interphase s'appelle la phase G_1 (premier intervalle), parce qu'au niveau microscopique, on voit peu de changement. Toutefois, pendant la phase G_1, la cellule est très active sur le plan biochimique. La cellule accumule des matériaux nécessaires à la construction de l'ADN chromosomique et des protéines associées et elle se fait une réserve d'énergie suffisante pour finir la tâche de répliquer chaque chromosome dans le noyau.

Phase S (synthèse de l'ADN)

Tout au long de l'interphase, l'ADN nucléaire demeure dans une structure de chromatine semi-condensée. Dans la phase S, la réplication de l'ADN peut se faire grâce aux mécanismes qui entraînent la formation de paires de molécules d'ADN identiques – les chromatides sœurs – qui sont solidement attachées à la région centromérique. Le centrosome est également répliqué pendant la phase S. Les deux centrosomes de chromosomes homologues produiront le fuseau mitotique, l'appareil qui orchestre le mouvement des chromosomes pendant la mitose. Par exemple, à peu près au centre de chaque cellule animale, les centrosomes sont associés à une paire d'objets en forme de tige, les centrioles, qui sont positionnés perpendiculairement l'un par rapport à l'autre. Les centrioles contribuent à organiser la division cellulaire. Il faut toutefois noter que les centrioles ne sont pas présents dans les centrosomes d'autres organismes eucaryotes, tels que les plantes et la majorité des champignons.

Phase G_2 (second intervalle)

Dans la phase G_2, la cellule réapprovisionne ses réserves d'énergie et synthétise les protéines nécessaires à la manipulation et au mouvement des chromosomes. Certains organites sont répliqués, et le cytosquelette est démonté pour fournir les ressources nécessaires à la phase mitotique. Une croissance cellulaire additionnelle peut avoir lieu pendant la phase G_2. Les derniers préparatifs en vue de la phase mitotique doivent être terminés avant que la cellule puisse entamer la première étape de la mitose.

La phase mitotique

La phase mitotique est un processus à plusieurs étapes pendant lequel les chromosomes répliqués sont alignés, séparés, et se déplacent vers deux nouvelles cellules sœurs identiques. La première partie de la phase mitotique s'appelle la caryocinèse, ou la division cellulaire. Comme nous l'avons vu, la seconde partie de la phase mitotique (souvent considérée comme un processus distinct de la mitose et qui lui est subséquent) s'appelle la cytocinèse, c'est-à-dire la séparation physique des composants cytoplasmiques en deux cellules sœurs.

Lien vers l'apprentissage

Examinez de nouveau les étapes de la mitose sur ce site : http://openstax.org/l/Cell_cycle_mito (en anglais).

Caryocinèse (mitose)

La caryocinèse, aussi appelée mitose, se divise en une série de phases – la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase – qui entraînent la division du noyau de la cellule (Figure 10.6).

Lien visuel

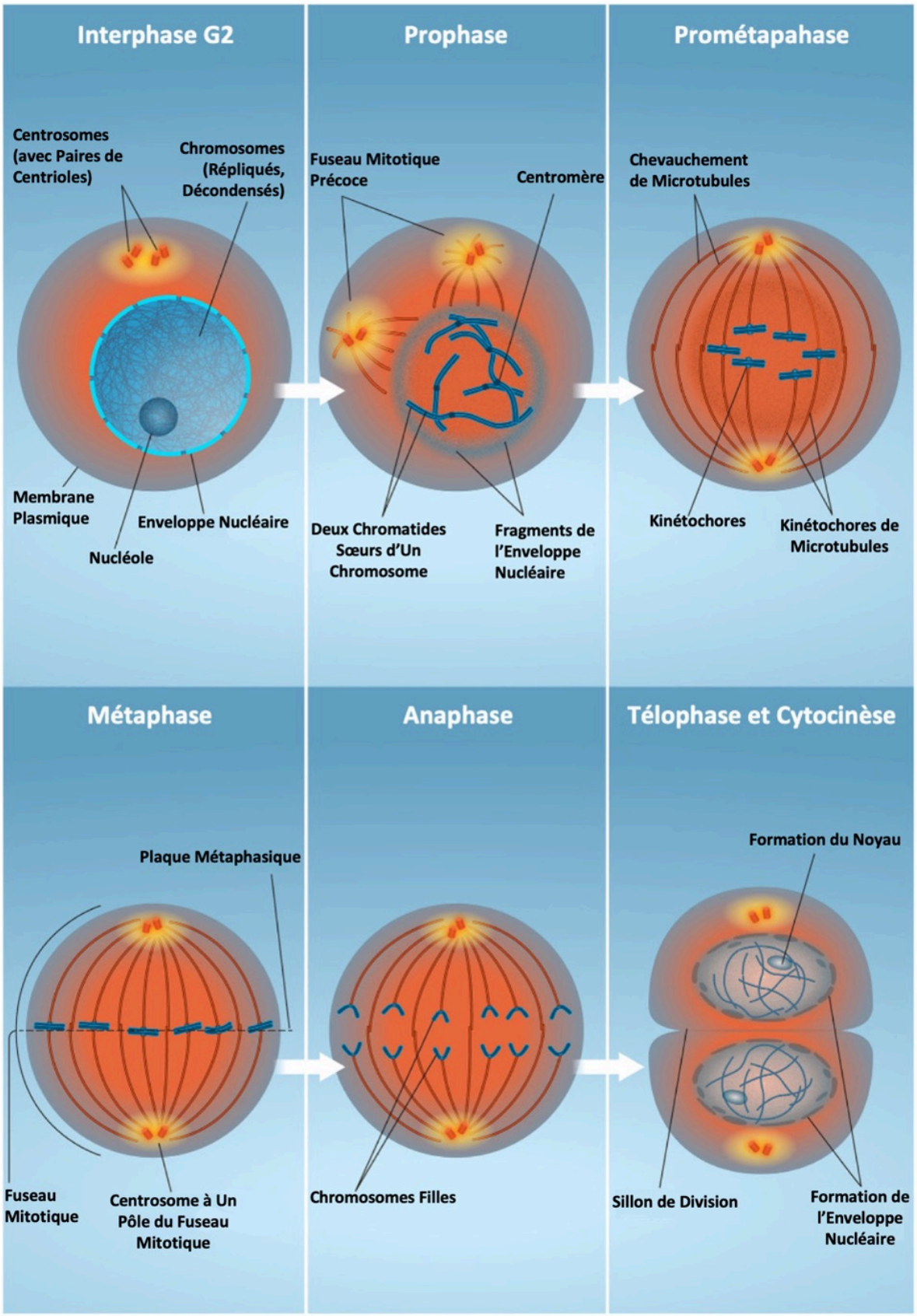

Interphase G2
Centrosomes (avec Paires de Centrioles)
Chromosomes (Répliqués, Décondensés)
Membrane Plasmique
Enveloppe Nucléaire
Nucléole
Prophase
Fuseau Mitotique Précoce
Centromère
Deux Chromatides Sœurs d'Un Chromosome
Fragments de l'Enveloppe Nucléaire
Prométapahase
Chevauchement de Microtubules
Kinétochores
Kinétochores de Microtubules
Métaphase
Plaque Métaphasique
Fuseau Mitotique
Centrosome à Un Pôle du Fuseau Mitotique
Anaphase
Chromosomes Filles
Télophase et Cytocinèse
Formation du Noyau
Sillon de Division
Formation de l'Enveloppe Nucléaire

Figure 10.6 Phase G_2 de l'interphase – La dernière étape de l'interphase est le deuxième intervalle, G_2. Pendant cette étape, les cellules se développent, refont le plein d'énergie et synthétisent les macromolécules nécessaires, comme les protéines et les lipides. **Mitose** – Lorsque la G_2 est terminée, la cellule entre en mitose. Bien que la mitose comporte 5 phases, à l'exception de la transition entre la métaphase et l'anaphase, ces phases ne sont pas distinctes et se déroulent comme un processus continu. La prophase est la première étape de la mitose. L'enveloppe nucléaire commence à se décomposer et les chromosomes se condensent et sont maintenant visibles. Les fibres du fuseau mitotique commencent à apparaître et les centrosomes se déplacent vers les pôles opposés. **Prométaphase** – Les chromosomes continuent à se condenser et sont plus visibles. Les kinétochores apparaissent au niveau du centromère et les microtubules des kinétochores se fixent. Les centrosomes continuent à se déplacer vers les pôles opposés. **Métaphase** – Le fuseau mitotique est complètement développé et les centrosomes sont aux pôles opposés. Les chromosomes sont alignés au niveau de la « plaque équatoriale », et chaque chromatide sœur repose sur un côté de la plaque, les fibres du fuseau y étant attachées. **Anaphase** – Les chromatides sœurs sont écartées par les fibres du fuseau et sont séparées les unes des autres. Chaque chromatide est maintenant un chromosome. **Télophase et cytokinèse** – Les chromosomes arrivent aux pôles opposés et commencent à se décondenser et à devenir moins visibles. L'enveloppe nucléaire se réassemble et commence à entourer chaque nouvel ensemble de chromosomes. Le fuseau mitotique assemblé se décompose et la division du cytoplasme commence par la cytokinèse. Cette séparation physique en deux cellules est un processus remarquablement différent dans les cellules végétales et animales.
Crédit : Rao, A., Hawkins, A.et Fletcher, S. Département de biologie, Texas A&M University.

Parmi les énoncés suivants, lequel est l'ordre exact dans lequel se déroulent les événements de la mitose?

1. Les chromatides sœurs s'alignent sur la plaque équatoriale. Le kinétochore s'attache au fuseau mitotique. Le noyau se reforme et la cellule se divise. Les cohésines se scindent et les chromatides sœurs se séparent.
2. Le kinétochore s'attache au fuseau mitotique. Les cohésines se scindent et les chromatides sœurs se séparent. Les chromatides sœurs s'alignent sur la plaque équatoriale. Le noyau se reforme et la cellule se divise.
3. Le kinétochore s'attache aux cohésines. Les chromatides sœurs s'alignent sur la plaque équatoriale. Le kinétochore se scinde et les chromatides sœurs se séparent. Le noyau se reforme et la cellule se divise.
4. Le kinétochore s'attache au fuseau mitotique. Les chromatides sœurs s'alignent sur la plaque équatoriale. Les cohésines se scindent et les chromatides sœurs se séparent. Le noyau se reforme et la cellule se divise.

Prophase (la « première phase ») : l'enveloppe du noyau commence à se dissoudre en petites vésicules, et les organites membranaires (tels que le complexe de Golgi [l'appareil de Golgi] et le réticulum endoplasmique)

se scindent et se dispersent vers la périphérie de la cellule. Le nucléole disparaît (se disperse) également, et les centrosomes commencent à se déplacer vers les pôles opposés de la cellule. Les microtubules qui formeront le fuseau mitotique s'étendent entre les centrosomes, les éloignant de plus en plus l'un de l'autre à mesure que les fibres des microtubules s'allongent. Les chromatides sœurs commencent à s'enrouler plus étroitement grâce aux protéines condensines et deviennent alors visibles au microscope optique.

Prométaphase (la « première phase de changement ») : De nombreux processus commencés lors de la prophase se poursuivent. Ce qui reste de l'enveloppe nucléaire se désagrège davantage, et le fuseau mitotique continue de se développer au fur et à mesure que les microtubules s'assemblent et s'allongent sur toute la longueur de l'ancienne zone nucléaire. Les chromosomes deviennent de plus en plus condensés et discrets. Chaque chromatide sœur développe une structure protéinique appelée kinétochore dans sa région centromérique (Figure 10.7). Les protéines du kinétochore attirent et lient les microtubules du fuseau mitotique.

Au fur et à mesure que les microtubules s'étendent des centrosomes, certains entrent en contact avec les kinétochores et forment une liaison solide. Une fois qu'une fibre mitotique s'attache à un chromosome, celui-ci sera orienté jusqu'à ce que les kinétochores des chromatides sœurs fassent face à des pôles opposés. À la fin du processus, toutes les chromatides sœurs seront attachées aux microtubules par leurs kinétochores aux pôles opposés. Les microtubules du fuseau qui n'interagissent pas avec les chromosomes s'appellent des microtubules polaires. Ces microtubules se chevauchent les uns les autres entre les deux pôles et contribuent à l'élongation de la cellule. Les microtubules de l'aster se situent près des pôles, facilitent l'orientation du fuseau et sont nécessaires à la régulation de la mitose.

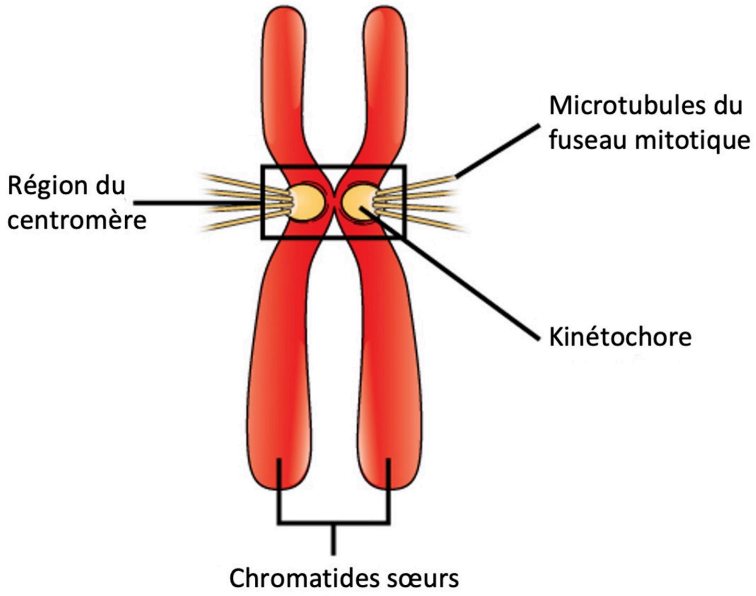


Figure 10.7 Pendant la prométaphase, les microtubules du fuseau mitotique provenant des pôles opposés se fixent à chaque chromatide sœur au niveau du kinétochore. En anaphase, la connexion entre les chromatides sœurs se rompt et les microtubules tirent les chromosomes vers les pôles opposés.

Métaphase (la « phase de changement ») : Tous les chromosomes sont alignés sur un plan appelé la plaque équatoriale, ou plan équatorial, à peu près à mi-chemin entre les deux pôles de la cellule. Les chromatides sœurs sont toujours étroitement connectées l'une à l'autre par les cohésines. À ce moment-là, les chromosomes sont condensés au maximum.

Anaphase (« phase en haut ») : Les cohésines se dégradent, et les chromatides sœurs se séparent au niveau du centromère. Chaque chromatide, maintenant appelée un chromosome unique, est rapidement tirée vers le centrosome auquel son microtubule est attaché. La cellule devient visiblement allongée (en forme ovale) au fur et à mesure que les microtubules polaires se glissent les uns contre les autres au niveau de la plaque équatoriale où ils se chevauchent.

Télophase (la « phase de distance ») : les chromosomes rejoignent les pôles opposés et commencent à se décondenser (à se dérouler), se relâchant encore une fois en une configuration de chromatine plus allongée. Les fuseaux mitotiques sont dépolymérisés en monomères de tubuline qui seront utilisés pour assembler les composants cytosquelettiques de chaque cellule fille. Des enveloppes nucléaires se forment autour des chromosomes, et des nucléosomes apparaissent au sein de la zone nucléaire.

Cytocinèse

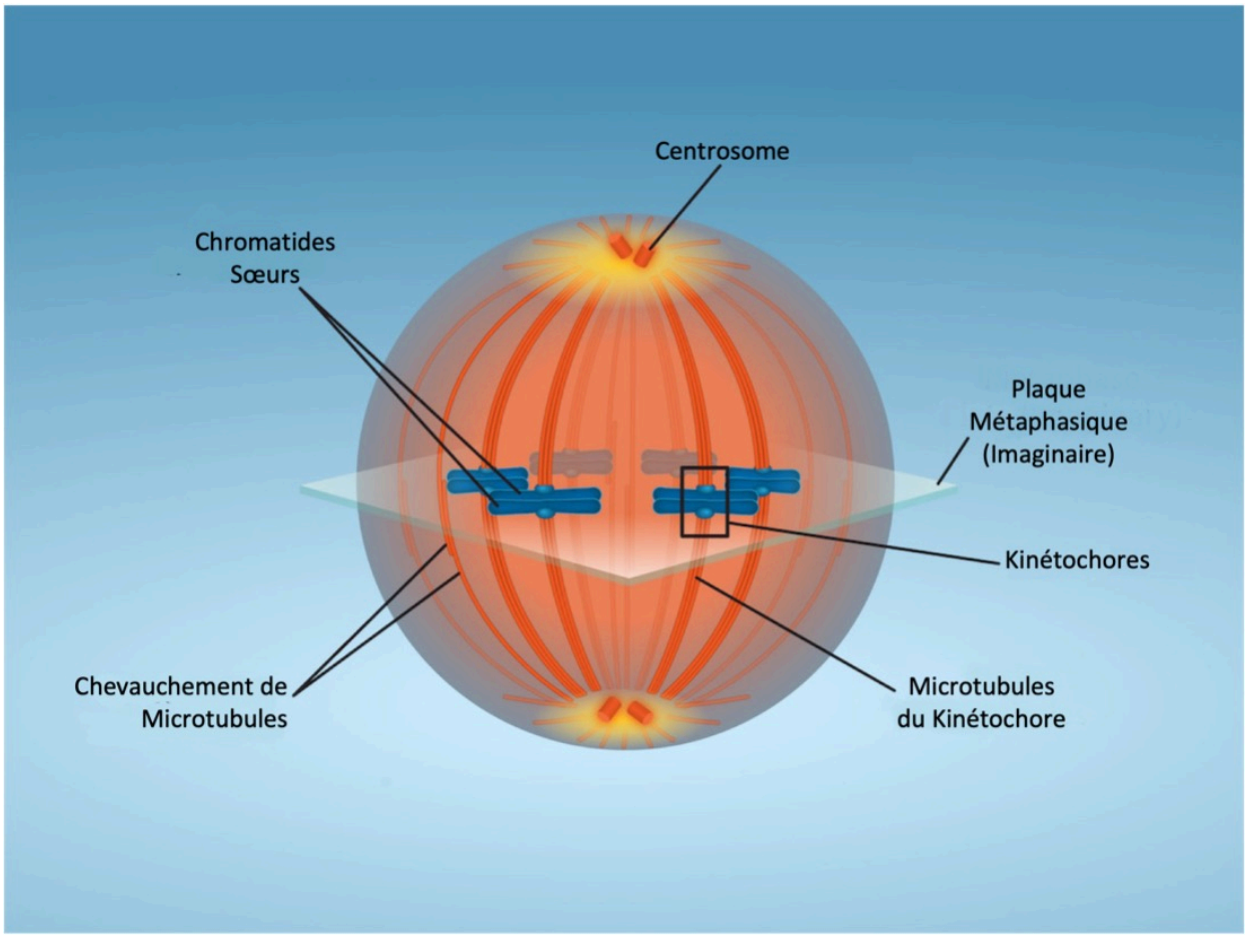


Figure 10.8 Cellule mitotique en métaphase. Le fuseau de microtubules a terminé l'alignement des chromosomes sur la plaque métaphasique en vue de la séparation des chromatides sœurs pendant l'anaphase. (crédit : Fletcher, S., Ryan, K. et Rao, A., Département de biologie, Texas A&M University)

La cytocinèse, ou « mouvement cellulaire », est souvent considérée comme la seconde étape principale de la phase mitotique, au cours de laquelle la division cellulaire se termine par la séparation physique des composants cytoplasmiques en deux cellules sœurs. Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment, la cytocinèse peut également être considérée comme une phase distincte, qui peut ou non suivre la mitose. Si la cytocinèse a lieu, la division cellulaire est complète lorsque les composants de la cellule ont été répartis et complètement séparés en deux cellules filles. Bien que les étapes de la mitose soient similaires pour la plupart des eucaryotes, le processus de la cytocinèse est très différent pour les eucaryotes qui ont des parois cellulaires, comme les cellules végétales.

Dans les cellules animales, la cytocinèse commence généralement au cours de la dernière partie de l'anaphase. Un anneau de constriction composé de filaments d'actine se crée juste à l'intérieur de la membrane plasmatique, à l'endroit de l'ancienne plaque équatoriale. Les filaments d'actine tirent l'équateur de la cellule

vers l'intérieur, formant une fissure. Cette fissure s'appelle le sillon de division. Le sillon se creuse à mesure que l'anneau d'actine se contracte, et finalement, la membrane se fend en deux (Figure 10.9).

Dans les cellules végétales, une nouvelle paroi cellulaire se forme entre les deux cellules filles. Pendant l'interphase, l'appareil de Golgi accumule des enzymes, des protéines structurales et des molécules de glucose avant de se désagréger en vésicules et de se disperser dans la cellule en division. Pendant la télophase, ces vésicules golgiennes sont transportées sur les microtubules pour former un phragmoplaste (une structure vésiculaire) sur la plaque équatoriale. Là, les vésicules fusionnent à partir du centre vers les parois cellulaires; cette structure s'appelle une plaque cellulaire. À mesure que les vésicules s'unissent les unes aux autres, la plaque cellulaire s'élargit jusqu'à fusionner avec les parois cellulaires, à la périphérie de la cellule. Les enzymes utilisent le glucose accumulé entre les couches membranaires pour construire une nouvelle paroi cellulaire. Les membranes golgiennes se fondent dans la membrane plasmatique de chaque côté de la nouvelle paroi cellulaire (Figure 10.9).

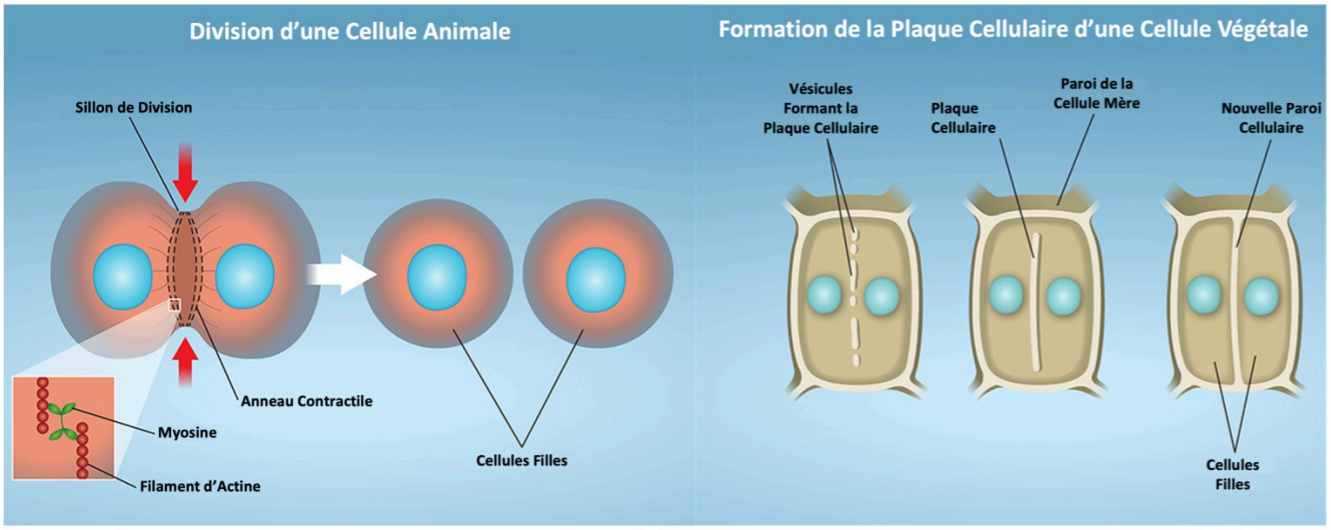


Figure 10.9 Division d'une cellule animale – La contraction des filaments d'actine par la myosine tire l' » équateur » de la cellule, provoquant une invagination de la cellule (une fissure appelée sillon de division). Le sillon de division devient continuellement plus profond jusqu'à ce qu'il finisse par diviser la cellule en deux nouvelles cellules filles indépendantes. **Formation de la paroi cellulaire végétale** – Un mélange d'enzymes, de protéines et de molécules de glucose est transporté par des vésicules vers le centre de la cellule. Ces vésicules se construisent continuellement les unes sur les autres jusqu'à ce qu'une paroi cellulaire complètement nouvelle ait émergé et que deux nouvelles cellules soient formées, indépendantes l'une de l'autre. Crédit : Rao, A., Ryan, K., Hawkins, A.et Fletcher, S. Département de biologie, Texas A&M University.

Phase G_0

Toutes les cellules n'ont pas le même genre de cycle cellulaire classique au cours duquel une cellule fille nouvellement constituée entre immédiatement dans les phases préparatoires de l'interphase, suivies juste après par la phase mitotique et la cytocinèse. Dans la phase G_0, les cellules ne se préparent pas activement à se

diviser. La cellule se trouve dans un état quiescent (d'inactivité) qui se produit lorsque les cellules sortent du cycle cellulaire. Certaines cellules entrent en phase G_0 en raison de conditions environnementales comme la disponibilité des nutriments, ou la stimulation par des facteurs de croissance. La cellule demeurera dans cet état quiescent jusqu'à ce que les conditions s'améliorent ou jusqu'à ce qu'un signal externe déclenche le démarrage de la phase G_1. D'autres cellules qui ne se divisent que rarement ou même jamais, telles que les cellules du muscle cardiaque adulte ou les cellules nerveuses, demeurent en permanence en phase G_0.

Lien avec la méthode scientifique

Déterminer le temps passé dans chaque étape du cycle cellulaire.

Problème : Combien de temps une cellule passe-t-elle dans l'interphase par rapport au temps qu'elle passe dans chaque étape de la mitose?

Contexte : Une lame microscopique préparée avec la coupe transversale d'une blastula de corégone montrera des cellules figées à diverses étapes du cycle cellulaire. (Nota : Il n'est pas visuellement possible de séparer les étapes de l'interphase l'une de l'autre, mais les étapes mitotiques sont facilement identifiables.) Si 100 cellules sont examinées, le nombre de cellules dans chaque étape identifiable du cycle cellulaire donnera une idée approximative du temps qu'il faut pour que la cellule termine cette étape.

Énoncé du problème : Compte tenu des événements inclus dans l'ensemble de l'interphase et de ceux qui se produisent à chaque étape de la mitose, estimez la durée de chaque étape sur la base d'un cycle cellulaire de 24 heures. Avant de commencer, formulez votre hypothèse.

Testez votre hypothèse : Testez votre hypothèse en faisant ce qui suit :

1. Placez une lame microscopique fixée et teintée de coupes transversales de la blastula du corégone sous la lentille objective de balayage d'un microscope optique.
2. Localisez et centrez l'une des coupes en utilisant la lentille objective à faible puissance de votre microscope. Remarquez que la coupe est un cercle composé de dizaines de cellules individuelles étroitement empaquetées.
3. Passez maintenant à la lentille objective à puissance moyenne et recentrez. Avec cette lentille, les cellules individuelles sont clairement visibles, mais les chromosomes sont encore très petits.
4. Passez maintenant à la lentille objective à haute puissance et déplacez lentement la lame de gauche à droite, puis de haut en bas, pour voir toutes les cellules dans la coupe (Figure

10.10). En faisant un balayage, vous remarquerez que la majorité des cellules ne subissent pas de mitose, mais sont dans l'interphase du cycle cellulaire.

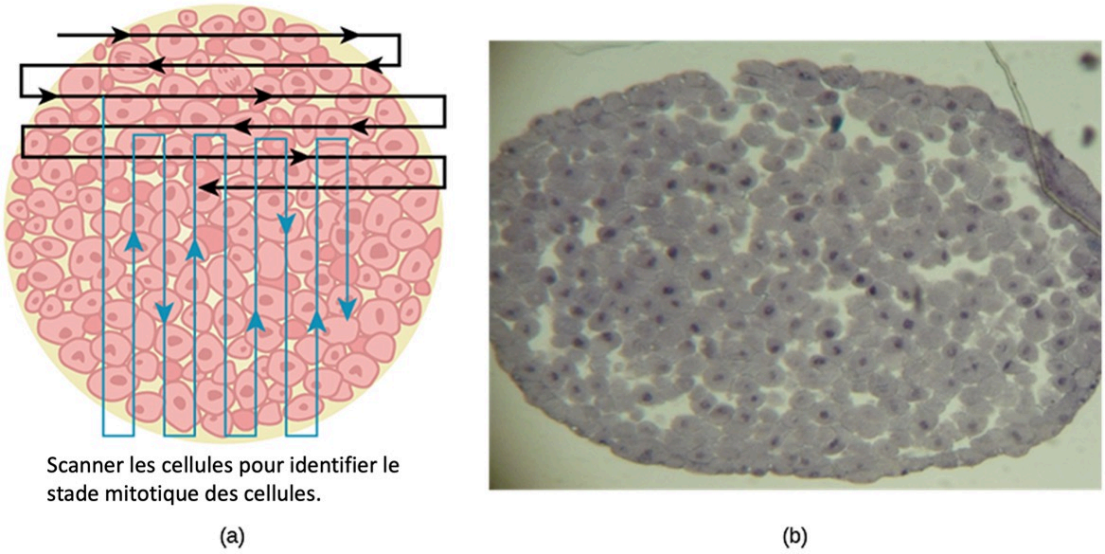


Figure 10.10 Balayez lentement des cellules de blastula de corégone avec l'objectif haute puissance comme illustré sur l'image (a) pour identifier leur stade mitotique. (b) Une image microscopique des cellules scannées est présentée. (crédit « micrographie » : modification du travail de Linda Flora ; données de la barre d'échelle de Matt Russell)

5. Exercez-vous à reconnaître les différentes étapes du cycle cellulaire en vous servant des dessins (Figure 10.6)
6. Une fois que vous pouvez facilement faire votre identification, commencez à enregistrer l'étape de chaque cellule que vous voyez, en balayant la coupe de la blastula de gauche à droite, puis de haut en bas.
7. Notez vos observations et arrêtez-vous lorsque vous avez identifié 100 cellules.
8. Plus la taille de l'échantillon est grande (le nombre total de cellules observées), plus les résultats seront précis. Si possible, rassemblez et enregistrez les données de groupe avant de calculer les pourcentages et de proposer des estimations.

Formulez vos observations : Faites un tableau semblable au Tableau 10.1 et notez vos observations à l'intérieur.

Tableau 10.1 Résultats de l'identification des étapes des cellules

Phase ou étape	Totaux d'individus	Totaux de groupes	Pourcentage
Interphase			
Prophase			
Metaphase			
Anaphase			
Télophase			
Cytocinèse			
Totaux	100	100	100 pourcent

Analysez vos données/Rapportez vos résultats : Pour déterminer le temps que les cellules de la blastula d'un corégone passent dans chaque étape, multipliez le pourcentage (enregistré sous forme décimale) par 24 heures. Faites un tableau semblable au Tableau 10.2 pour illustrer vos données.

Tableau 10.2 Estimation de la durée de l'étape du cycle cellulaire

Phase or Stage	Percentage	Duréeen heures
Interphase		
Prophase		
Metaphase		
Anaphase		
Télophase		
Cytocinèse		

Tirez une conclusion : Vos résultats confirment-ils l'estimation de vos durées? Avez-vous obtenu des résultats inattendus? Le cas échéant, discutez des événements dans cette étape qui auraient pu contribuer au temps calculé.

10.3 LE CONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de :

- Comprendre comment le cycle cellulaire est contrôlé par des mécanismes qui sont à la fois internes et externes à la cellule
- Expliquer comment les trois « points de contrôle » internes surviennent à la fin de la phase G_1, à la transition entre les phases G_2 et M et durant la métaphase
- Décrire les molécules qui contrôlent le cycle cellulaire grâce à une régulation positive et négative

La durée du cycle cellulaire est extrêmement variable, même au sein des cellules d'un organisme unicellulaire. Chez les humains, la fréquence du renouvellement cellulaire va de quelques heures, au premier stade du développement embryonnaire, à une moyenne de deux à cinq jours pour les cellules épithéliales, jusqu'à une vie humaine entière passée en phase G_0 pour des cellules spécialisées, comme les neurones du cortex ou les cellules du muscle cardiaque.

Le temps qu'une cellule passe dans chaque phase du cycle cellulaire varie également. Lorsque des cellules de mammifères à prolifération rapide sont développées en culture (en dehors de l'organisme sous des conditions de culture optimales), le cycle cellulaire dure environ 24 heures. Dans les cellules humaines à prolifération rapide avec un cycle cellulaire de 24 heures, la phase G_1 dure environ neuf heures, la phase S dure 10 heures, la phase G_2 dure environ 4 heures 30 et la phase M dure approximativement 30 minutes. À titre de comparaison, dans les ovules fécondés (et embryons précoces) des mouches à fruits, le cycle cellulaire est terminé en huit minutes environ. Ceci s'explique parce que le noyau de l'ovule fécondé se divise de nombreuses fois par la mitose, mais ne subit pas de cytocinèse avant qu'un « zygote » multinucléé ne soit produit, avec de nombreux noyaux situés le long de la périphérie de la membrane cellulaire, ce qui raccourcit la durée du cycle de la division cellulaire. Chez les « invertébrés » et les « vertébrés », le moment où les événements du cycle cellulaire se produisent est contrôlé par des mécanismes qui sont à la fois internes et externes à la cellule.

Régulation du cycle cellulaire par des événements externes

L'initiation et l'inhibition de la division cellulaire sont toutes les deux déclenchées par des événements externes

à la cellule lorsqu'elle est sur le point d'entamer le processus de réplication. Un événement peut être aussi simple que la mort de cellules voisines ou aussi radical que la sécrétion d'hormones de croissance, comme l'hormone de croissance humaine (HGH ou hGH). Un manque de HGH peut inhiber la division cellulaire, provoquant le nanisme, alors qu'un excès de HGH peut causer le gigantisme. L'entassement des cellules peut aussi inhiber la division cellulaire. Pas contraste, la taille de la cellule est un facteur susceptible d'initier la division cellulaire : À mesure que la cellule grossit, elle devient inefficace sur le plan physiologique, en raison de l'accroissement de son rapport surface/volume. La solution à ce problème est la division.

Quelle que soit la source du message, la cellule en reçoit le signal et une série d'événements à l'intérieur de la cellule lui permettent d'entrer en interphase. À partir de ce moment-là, il faut que chaque paramètre nécessaire à chacune des phases du cycle cellulaire soit présent sinon le cycle ne peut continuer.

Régulation aux points de contrôle internes

Il est essentiel que les cellules filles créées soient la réplication exacte de la cellule mère. Des erreurs dans la réplication ou la distribution des chromosomes entraînent des mutations qui peuvent être transmises à chaque nouvelle cellule produite à partir d'une cellule anormale. Pour éviter qu'une cellule compromise continue de se diviser, des mécanismes de surveillance internes interviennent aux trois principaux points de contrôle du cycle cellulaire : Un point de contrôle est l'un des nombreux points du cycle d'une cellule eucaryote capable d'arrêter la progression d'une cellule vers l'étape suivante jusqu'à ce que les conditions soient de nouveau favorables. Ces points de contrôle sont situés à la fin de la phase G_1, à la transition entre G_2 et M, et durant la métaphase (Figure 10.11).

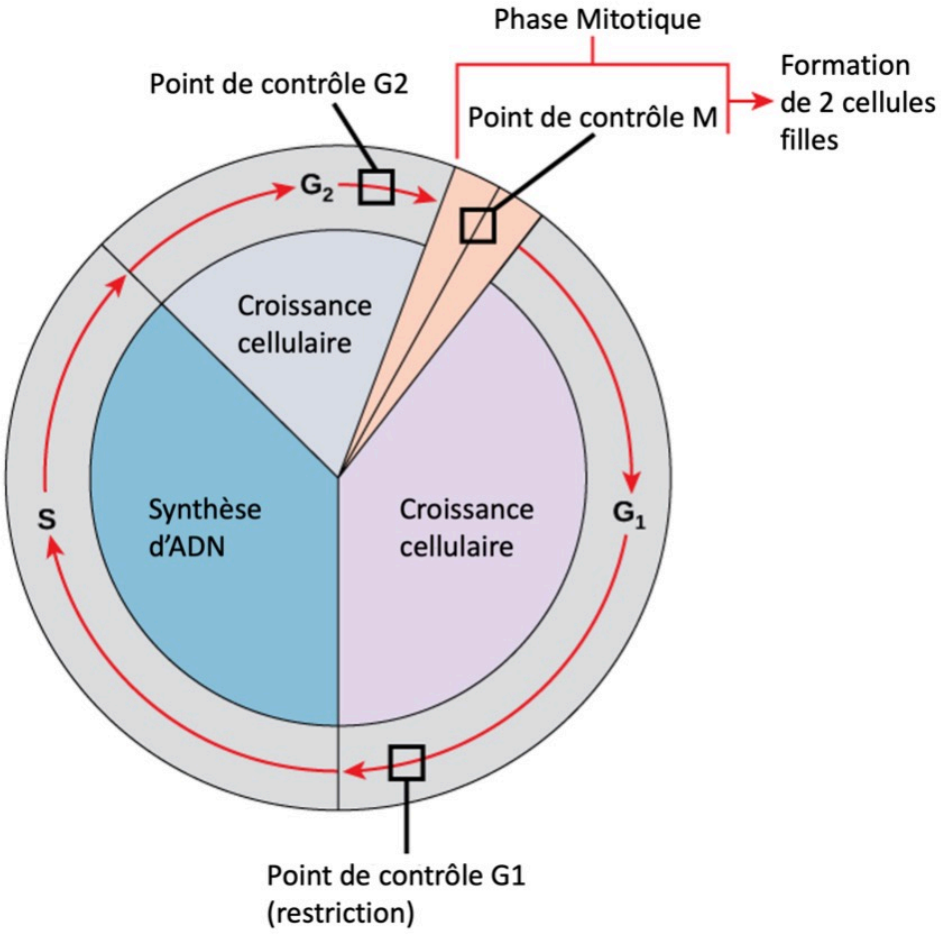


Figure 10.11 Trois points de contrôle régule le cycle cellulaire. L'intégrité de l'ADN est évaluée au point de contrôle G_1. La duplication adéquate des chromosomes est évaluée au point de contrôle G_2. L'attachement de chaque kinétochore à une fibre du fuseau est évalué au point de contrôle M.

Le point de contrôle G_1

Le point de contrôle G_1 détermine si les conditions sont favorables pour que la division cellulaire puisse se poursuivre. Le point de contrôle G_1, aussi appelé le point de restriction (dans les levures), est l'endroit où la cellule s'engage irréversiblement dans le processus de la division cellulaire. Des facteurs externes, comme les facteurs de croissance, influencent énormément le passage d'une cellule à travers le point de contrôle G_1. En plus de vérifier si les réserves et la taille de la cellule sont adéquates, le point de contrôle G_1 examine si l'ADN génomique a subi une lésion éventuelle. Une cellule qui ne satisfait pas à tous les critères ne pourra progresser vers la phase S. La cellule peut interrompre le cycle et essayer de corriger la condition problématique, ou alors, elle peut se diriger vers la phase G_0 et attendre de recevoir des signaux additionnels lorsque les conditions s'améliorent.

Le point de contrôle G_2

Le point de contrôle G_2 interdit l'entrée dans la phase mitotique si certaines conditions ne sont pas remplies. Tout comme au point de contrôle G_1, la taille de la cellule et les réserves de protéines sont évaluées. Toutefois, le rôle le plus important du point de contrôle G_2 est de veiller à ce que les chromosomes aient été répliqués et que l'ADN répliqué n'ait subi aucune lésion. Si les mécanismes du point de contrôle détectent des problèmes avec l'ADN, le cycle cellulaire est arrêté, et la cellule essaie de terminer la réplication de l'ADN ou de réparer l'ADN endommagé.

Le point de contrôle M

Le point de contrôle M entre en jeu lorsque l'étape de la métaphase de la caryocinèse est presque terminée. Le point de contrôle M est également connu sous le nom de point de contrôle du fuseau, parce qu'il détermine si les chromatides sœurs sont correctement attachées aux microtubules du fuseau. Sachant que la séparation des chromatides sœurs durant l'anaphase est une étape irréversible, le cycle ne peut progresser que lorsque les kinétochores de chaque paire de chromatides sœurs sont fermement attachés à au moins deux fibres du fuseau issues des pôles opposés de la cellule.

Lien vers l'apprentissage

Regardez ce qui se passe aux points de contrôle G_1, G_2 et M en visitant ce site Web (http://openstax.org/l/cell_checkpnts) pour visualiser une animation du cycle cellulaire (en anglais).

Molécules régulatrices du cycle cellulaire

En plus des points de contrôle internes, il existe deux groupes de molécules intracellulaires qui régulent le cycle cellulaire. Ces molécules régulatrices peuvent soit favoriser la progression de la cellule vers la phase suivante (régulation positive), soit l'interrompre (régulation négative). Les molécules régulatrices peuvent agir individuellement, ou elles peuvent influer sur l'activité ou la production d'autres protéines régulatrices. Par conséquent, la défaillance d'une seule molécule régulatrice n'aura probablement aucun effet sur le cycle cellulaire, surtout si plus d'un mécanisme contrôle le même événement. Une molécule régulatrice qui

fonctionne mal ou pas du tout peut cependant avoir des répercussions vastes et potentiellement fatales à la cellule si de multiples processus sont affectés.

Régulation positive du cycle cellulaire

Deux groupes de protéines, les cyclines et les kinases cycline-dépendantes (Cdk) sont des protéines régulatrices positives. Elles sont responsables de la progression de la cellule à travers les divers points de contrôle. Au cours du cycle cellulaire, les niveaux des quatre cyclines fluctuent selon un parcours prévisible (Figure 10.12). Des signaux externes et internes déclenchent des augmentations de la concentration des cyclines. Après que la cellule passe à la prochaine étape du cycle cellulaire, les cyclines qui étaient activées à l'étape précédente sont dégradées par des enzymes cytoplasmiques, comme le montre la Figure 10.12 ci-dessous.

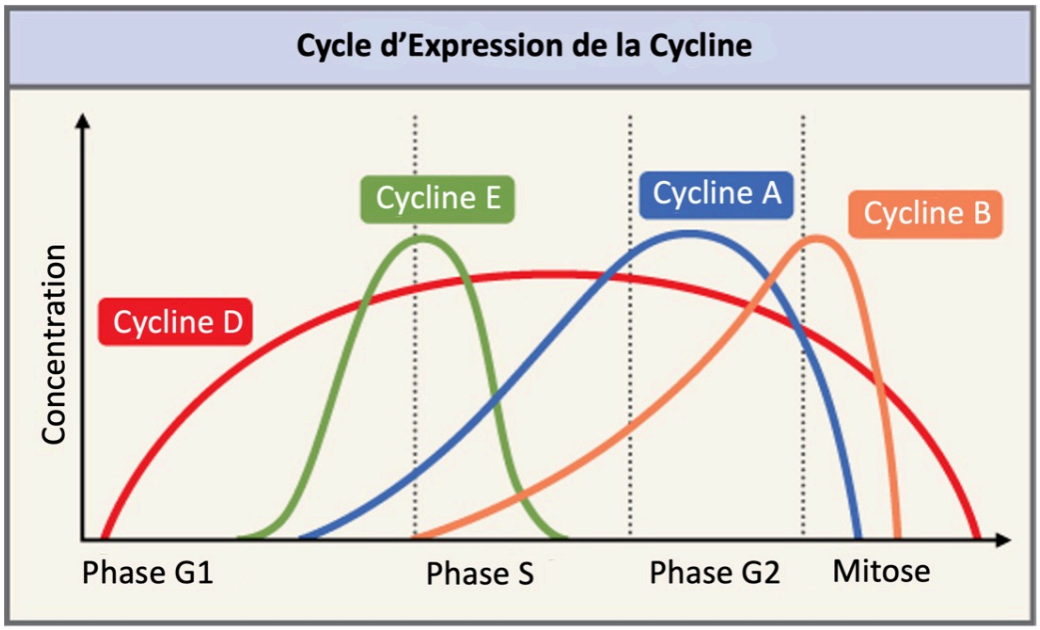


Figure 10.12 Les concentrations des protéines cyclines évoluent tout au long du cycle cellulaire. Il existe une corrélation directe entre l'accumulation des cyclines et les trois principaux points de contrôle du cycle cellulaire. Notez également la forte baisse des niveaux de cycline après chaque point de contrôle (la transition entre les phases du cycle cellulaire), lorsque la cycline est dégradée par des enzymes cytoplasmiques. (crédit : modification du travail de « WikiMiMa »/Wikimedia Commons)

Les cyclines régulent le cycle cellulaire uniquement lorsqu'elles sont étroitement liées aux Cdk. Pour être totalement activé, le complexe Cycline/Cdk doit également être phosphorylé dans des endroits spécifiques pour activer le complexe. Comme toutes les kinases, les Cdk sont des enzymes (kinases) qui, à leur tour, phosphorylent d'autres protéines. La phosphorylation active la protéine en changeant sa forme. Les protéines phosphorylées par des Cdk interviennent dans la progression de la cellule vers la prochaine phase. (Figure

10.13). Les niveaux de Cdk sont relativement stables au cours du cycle cellulaire; cependant, les concentrations de cyclines fluctuent et déterminent le moment où sont formés les complexes Cycline/Cdk. Les différentes cyclines et kinases cycline-dépendantes se lient à des moments précis dans le cycle cellulaire et par conséquent, elles interviennent dans la régulation de différents points de contrôle.

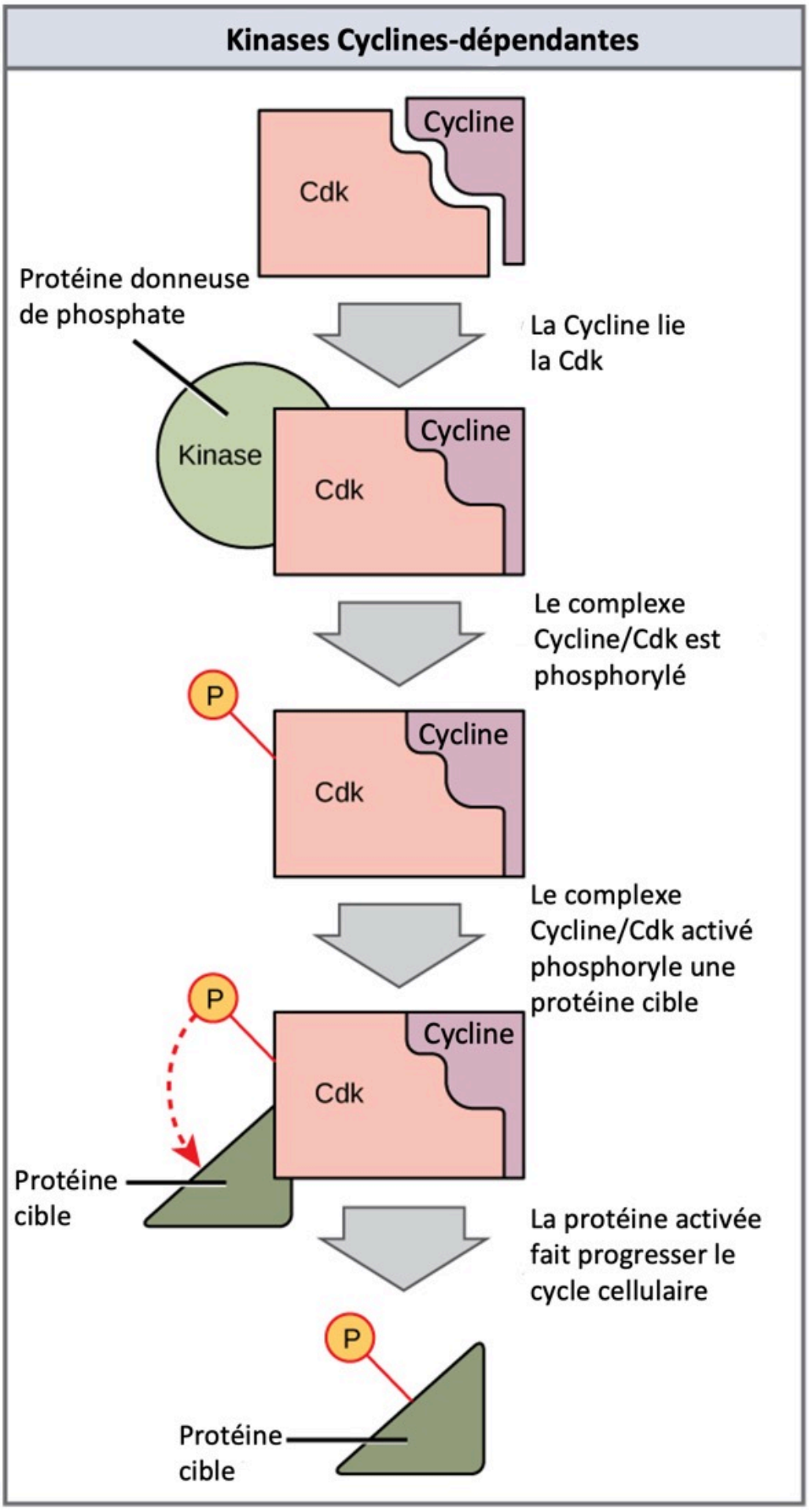

Kinases Cyclines-dépendantes
Cycline
Cdk
Protéine donneuse de phosphate
La Cycline lie la Cdk
Kinase
Cycline
Cdk
Le complexe Cycline/Cdk est phosphorylé
P
Cycline
Cdk
Le complexe Cycline/Cdk activé phosphoryle une protéine cible
P
Cycline
Cdk
Protéine cible
La protéine activée fait progresser le cycle cellulaire
P
Protéine cible

Figure 10.13 Les kinases dépendantes des cyclines (Cdk) sont des protéines kinases qui, lorsqu'elles sont pleinement activées, peuvent phosphoryler et donc activer d'autres protéines qui font avancer le cycle cellulaire après un point de contrôle. Pour être complètement activée, une Cdk doit se lier à une cycline, puis être phosphorylée par une autre kinase.

Les fluctuations cycliques des niveaux de cyclines étant largement dépendantes du stade du cycle cellulaire, et non d'événements spécifiques, la régulation du cycle cellulaire se fait généralement par des molécules Cdk seules ou par des complexes Cycline/Cdk. Sans une concentration particulière de complexes Cycline/Cdk complètement activés, le cycle cellulaire ne peut pas passer à travers les points de contrôle.

Bien que les cyclines soient les principales molécules régulatrices qui déterminent l'élan vers l'avant du cycle cellulaire, il existe plusieurs autres mécanismes qui règlent avec précision la progression du cycle avec des effets négatifs, plutôt que positifs. Ces mécanismes vont essentiellement bloquer la progression du cycle cellulaire jusqu'à ce que les conditions problématiques soient résolues. Les molécules qui empêchent l'activation complète des Cdk s'appellent des inhibiteurs de Cdk. Nombre de ces molécules inhibitrices surveillent, directement ou indirectement, un événement particulier du cycle cellulaire. Les molécules inhibitrices ne débloqueront les Cdk que lorsqu'un événement particulier qu'elles surveillent sera achevé.

Régulation négative du cycle cellulaire

Le second groupe de molécules qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire est constitué de molécules régulatrices négatives qui interrompent le cycle cellulaire. Rappelons-nous que dans la régulation positive, les molécules actives favorisent la progression du cycle.

La protéine du rétinoblastome (Rb), la p53 et la p21 sont les molécules régulatrices négatives les mieux comprises. Les protéines du rétinoblastome sont un groupe de protéines présentes dans de nombreuses cellules qui interviennent dans la suppression des tumeurs. Il convient de noter ici que les désignations 53 et 21 renvoient aux masses moléculaires fonctionnelles des protéines (p) en kilodaltons (un dalton est égal à une unité de masse atomique, qui est égale à un proton ou un neutron ou 1 g/mol). Ce que nous savons sur la régulation du cycle cellulaire provient en grande partie de travaux de recherche réalisés avec des cellules qui ont perdu leur contrôle régulateur. Ces trois protéines régulatrices ont été découvertes endommagées ou ne fonctionnant pas dans des cellules qui avaient commencé à se répliquer de manière anarchique (p. ex. cellules devenues cancéreuses). Dans chaque cas, la principale cause de la progression effrénée de la cellule à travers le cycle cellulaire était une copie défectueuse de la protéine régulatrice.

Les protéines Rb, p53 et p21 agissent surtout au point de contrôle G_1. La protéine p53 est une protéine qui possède plusieurs fonctions et a un impact important sur l'engagement d'une cellule vers la division, parce qu'elle agit en présence d'ADN endommagé dans des cellules qui subissent les processus préparatoires de la phase G_1. Si p53 détecte des lésions dans l'ADN, elle interrompt le cycle cellulaire, puis sollicite l'aide d'enzymes spécifiques pour réparer l'ADN. Si l'ADN ne peut être réparé, p53 peut déclencher l'apoptose, ou encore le

suicide de la cellule, afin d'éviter la prolifération de chromosomes endommagés. L'augmentation des niveaux de p53 déclenche la production de p21. La protéine p21 fait respecter l'interruption du cycle dictée par p53 en liant et en inhibant l'activité des complexes Cycline/Cdk. À mesure que le stress exercé sur la cellule s'intensifie, de plus hauts niveaux de p53 et de p21 s'accumulent, ce qui réduit les chances que la cellule passe en phase S.

Rb surveille principalement la taille de la cellule, et exerce son influence régulatrice sur d'autres protéines régulatrices positives. À l'état activé et déphosphorylé, Rb se lie à des protéines appelées facteurs de transcription, ou plus couramment, E2F (Figure 10.13). Les facteurs de transcription « activent » des gènes spécifiques, permettant la production de protéines codées par ces gènes. Lorsque Rb est liée à un E2F, la production de protéines nécessaires à la transition G_1/S est inhibée. À mesure que la taille de la cellule augmente, Rb est lentement phosphorylée jusqu'à ce qu'elle devienne inactive. Rb libère E2F, lequel peut maintenant activer le gène qui produit la protéine nécessaire à la transition, et cette inhibition particulière est alors levée. Pour que la cellule réussisse à passer à travers chaque point de contrôle, tous les régulateurs positifs doivent être « activés », et tous les régulateurs négatifs doivent être « désactivés ».

Lien visuel

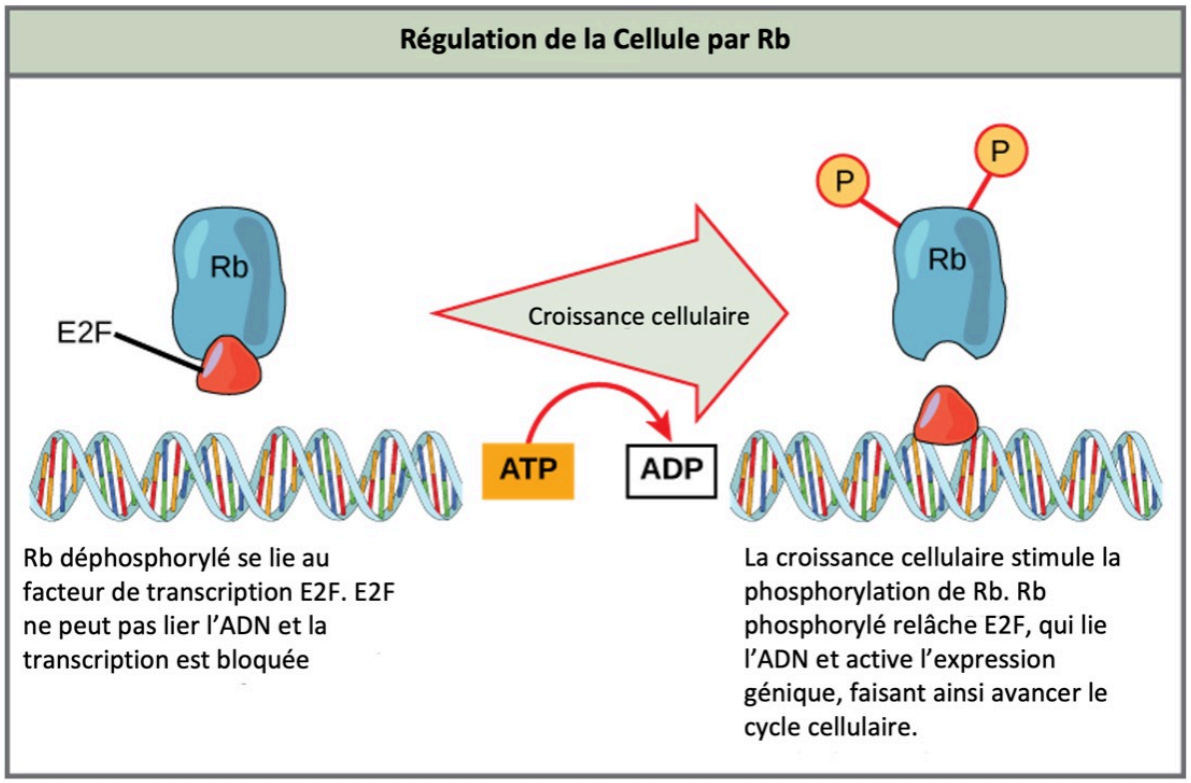


Figure 10.14 Rb arrête le cycle cellulaire et relâche son frein en réponse à la croissance cellulaire.

La protéine Rb et d'autres protéines qui exercent une régulation négative sur le cycle cellulaire sont parfois appelées des suppresseurs de tumeurs. D'après vous, pourquoi est-il approprié de désigner ces protéines par le terme « suppresseur de tumeur »?

10.4 LE CANCER ET LE CYCLE CELLULAIRE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de :

- Décrire comment une croissance cellulaire incontrôlée provoque le cancer
- Comprendre comment les proto-oncogènes sont des gènes de cellules normales qui deviennent oncogènes à la suite d'une mutation
- Décrire le fonctionnement des suppresseurs de tumeurs
- Expliquer comment les suppresseurs de tumeurs ayant subi une mutation provoquent le cancer

Le cancer englobe de nombreuses maladies différentes causées par un mécanisme commun : une croissance cellulaire incontrôlée. Malgré les niveaux de redondance et de chevauchement des mesures de contrôle du cycle cellulaire, des erreurs peuvent se produire. Un des processus critiques surveillés par le système des points de contrôle du cycle cellulaire est la réplication appropriée de l'ADN pendant la phase S. Même si tous les contrôles du cycle cellulaire fonctionnent correctement, un petit pourcentage d'erreurs de réplication (ou mutations) sera transmis aux cellules filles. Si des changements à la séquence de nucléotides de l'ADN surviennent dans la partie codante d'un gène et ne sont pas corrigés, une mutation génétique peut se produire. Tous les cancers commencent lorsqu'une mutation génétique produit une protéine anormale qui joue un rôle important dans la reproduction de la cellule.

Le changement cellulaire qui résulte de la protéine anormale peut être mineur : peut-être une liaison tardive entre la Cdk et la cycline ou un détachement d'une protéine Rb de son ADN cible alors qu'elle est encore à l'état phosphorylé. Toutefois, même des erreurs minimes peuvent permettre à des erreurs subséquentes de se produire plus facilement. Avec le temps, de petites erreurs non corrigées sont passées d'une cellule mère aux cellules filles et elles sont amplifiées, car chaque génération produit de plus en plus de protéines défectueuses à partir d'un ADN endommagé qui n'a pas été réparé. Au bout d'un certain temps, le cycle cellulaire s'accélère, parce que l'efficacité des mécanismes de contrôle et de réparation diminue. La croissance incontrôlée des cellules porteuses de la mutation génétique devance celle des cellules normales dans la même zone et une tumeur (« -ome ») peut en résulter.

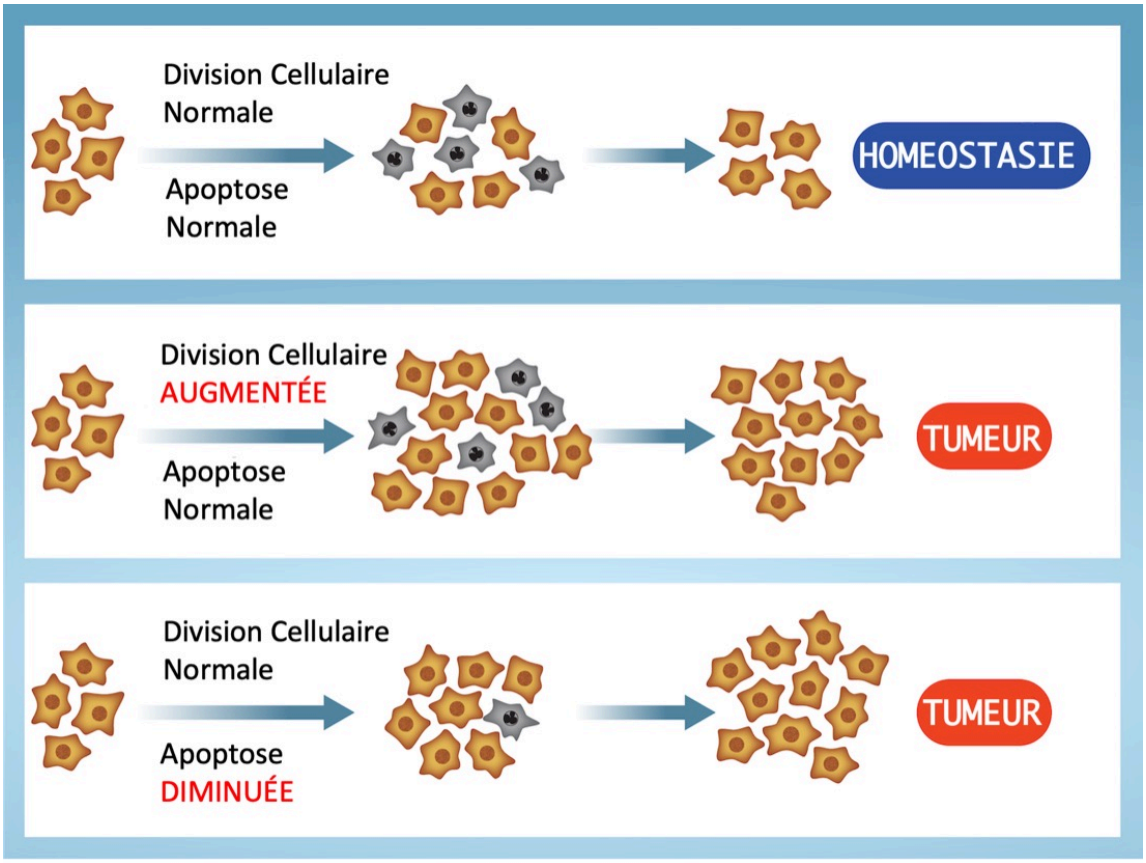


Figure 10.15 Division cellulaire et apoptose. Dans un organisme adulte, la division cellulaire normale est équilibrée par l'apoptose (mort cellulaire programmée) pour maintenir un nombre constant de cellules en homéostasie. Une augmentation de la division cellulaire ou une diminution de l'apoptose entraîne une augmentation du nombre de cellules et la formation de tumeurs. (crédit : Rao, A. et Ryan, K. Département de biologie, Texas A&M University)

Proto-oncogènes

Les gènes qui codent pour les protéines qui interviennent dans la régulation positive du cycle cellulaire s'appellent des proto-oncogènes. Les proto-oncogènes sont des gènes normaux qui, après avoir subi une mutation particulière, deviennent oncogènes – des gènes qui provoquent la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. Examinez ce qui peut se passer dans le cycle cellulaire d'une cellule contenant depuis peu un oncogène. Dans certains cas, la modification de la séquence ADN entraînera la production d'une protéine qui fonctionne moins bien (ou pas du tout). Le résultat est néfaste pour la cellule et il l'empêchera probablement de terminer son cycle cellulaire; toutefois, l'organisme ne subira aucun préjudice, parce que la mutation n'ira pas plus loin. Si une cellule ne peut se reproduire, la mutation ne se propage pas et le dommage est minime. Parfois, une mutation génétique peut tout de même causer un changement qui augmente l'activité d'un régulateur positif. Par exemple, une mutation qui permet à une Cdk d'être activée sans être jumelée à une cycline pourrait autoriser la cellule à passer à travers un point de contrôle avant que

toutes les conditions nécessaires aient été satisfaites. Si les cellules filles qui en résultent sont trop endommagées pour subir de nouvelles divisions cellulaires, la mutation ne serait pas propagée et l'organisme ne subirait aucun préjudice. Cependant, si les cellules filles atypiques sont autorisées à subir de nouvelles divisions cellulaires, les générations subséquentes de cellules peuvent accumuler davantage de mutations, et certaines de ces mutations peuvent toucher d'autres gènes qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire.

Le gène Cdk dans l'exemple ci-dessus est un des nombreux gènes qui sont considérés comme des proto-oncogènes. En plus des protéines régulatrices du cycle cellulaire, toute protéine qui influe sur le cycle peut être modifiée d'une façon telle qu'elle peut contourner les points de contrôle du cycle cellulaire. Un oncogène est un gène qui, lorsqu'il est modifié, entraîne une accélération de la progression du cycle cellulaire.

Gènes suppresseurs de tumeurs

Tout comme les proto-oncogènes, de nombreuses protéines qui interviennent dans la régulation négative du cycle cellulaire ont été découvertes dans des cellules devenues cancéreuses. Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des segments d'ADN qui codent pour des protéines régulatrices négatives, le type de régulateurs qui, lorsqu'ils sont activés, peuvent empêcher qu'une cellule subisse une division incontrôlée. La fonction collective des protéines à gènes suppresseurs de tumeurs les mieux connues, la Rb, la p53 et la p21, est de dresser un obstacle à la progression du cycle cellulaire jusqu'à ce que certains événements soient terminés. Une cellule qui transporte une forme de régulateur négatif ayant subi une mutation pourrait être incapable d'interrompre le cycle cellulaire en cas de problème. Les suppresseurs de tumeurs agissent comme les freins d'une voiture : Des freins qui fonctionnent mal peuvent entraîner un accident de voiture!

Dans plus de 50 pour cent des cellules tumorales humaines, on a observé que les gènes p53 avaient subi une mutation. Cette découverte n'est pas surprenante si l'on considère les multiples rôles de la protéine p53 au point de contrôle G1. Une cellule ayant une p53 anormale peut ne pas détecter les erreurs présentes dans l'ADN génomique (Figure 10.16). Même si une p53 partiellement fonctionnelle arrive à détecter des mutations, elle peut ne plus être capable de lancer un signal aux enzymes nécessaires à la réparation de l'ADN. Quoi qu'il en soit, l'ADN endommagé demeurera non réparé. À ce moment-là, une p53 fonctionnelle jugerait que la cellule n'est pas récupérable et elle déclencherait la mort programmée de la cellule (l'apoptose). La version endommagée de la p53 découverte dans les cellules cancéreuses ne peut toutefois pas déclencher l'apoptose.

Lien visuel

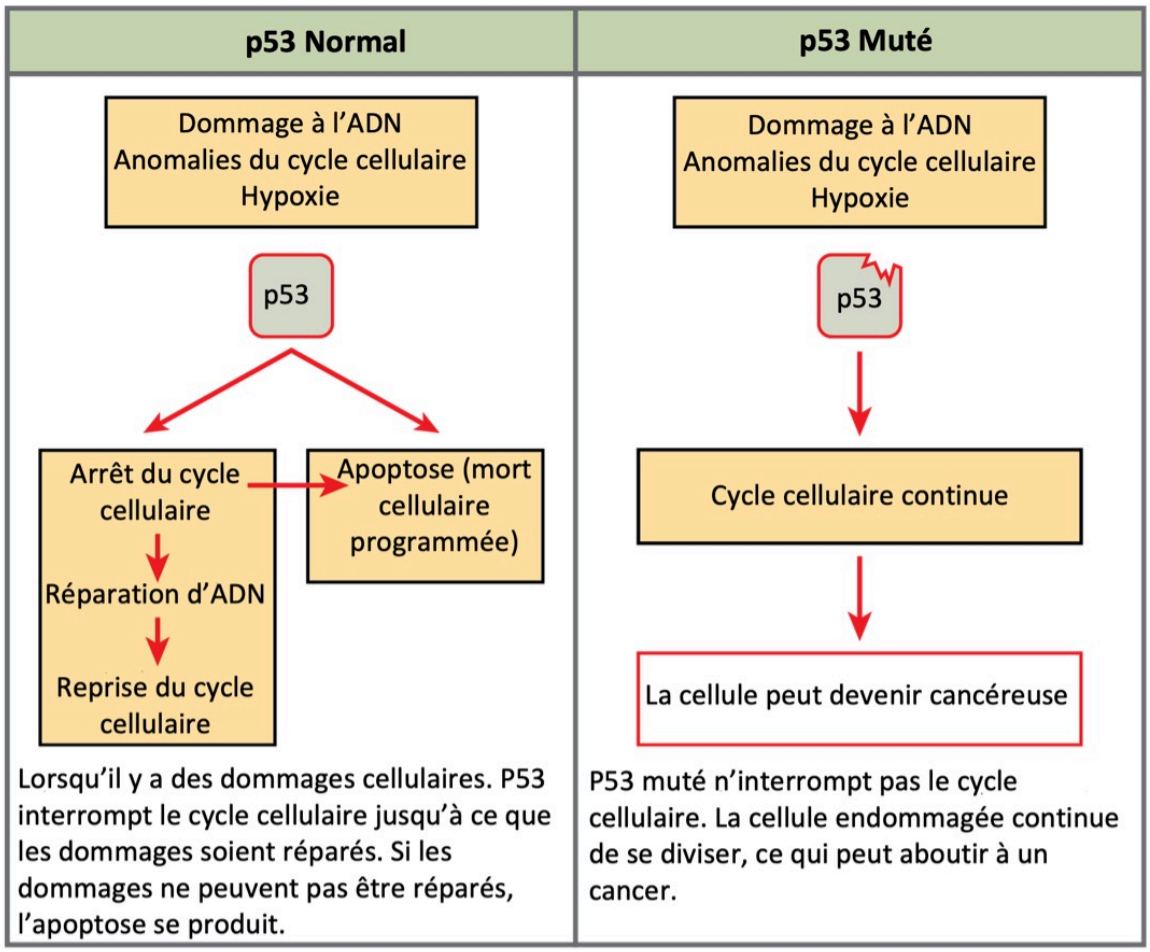


Figure 10.16 Le rôle du p53 normal est de surveiller l'ADN et l'apport en oxygène (l'hypoxie est une condition d'apport réduit en oxygène). Si des dommages sont détectés, p53 déclenche des mécanismes de réparation. Si les réparations échouent, p53 signale l'apoptose. Une cellule dont la protéine p53 est anormale ne peut pas réparer l'ADN endommagé et ne peut donc pas signaler l'apoptose. Les cellules dont la protéine p53 est anormale peuvent devenir cancéreuses. (crédit : modification des travaux de Thierry Soussi)

Le virus du papillome humain peut provoquer le cancer du col de l'utérus. Le virus code pour la protéine E6, qui se lie à p53. D'après vous, en vous basant sur ce fait et sur ce que vous connaissez de p53, quel sera l'effet de la liaison d'E6 sur l'activité de p53?

1. E6 active p53

2. E6 désactive p53
3. E6 fait subir une mutation à p53
4. La liaison d'E6 induit la dégradation de p53

La perte de la fonction de p53 a d'autres répercussions sur le cycle cellulaire. Ayant subi une mutation, p53 pourrait être incapable de déclencher la production de p21. En l'absence de niveaux adéquats de p21, l'activation des Cdk n'est pas bloquée efficacement. Essentiellement, en l'absence d'une p53 complètement fonctionnelle, le point de contrôle G_1 est gravement compromis et la cellule peut passer directement de G_1 à S, que les conditions internes et externes soient satisfaites ou non. À la fin de ce cycle cellulaire raccourci, deux cellules filles naissent, ayant hérité le gène p53 muté. Compte tenu des mauvaises conditions dans lesquelles la cellule mère s'est reproduite, il est probable que les cellules filles auront acquis d'autres mutations en plus du gène suppresseur de tumeur défectueux. Les cellules telles que ces cellules filles accumulent rapidement à la fois des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs qui ne fonctionnent pas. Encore une fois, le résultat est la croissance d'une tumeur.

Lien vers l'apprentissage

Regardez une animation sur la façon dont le cancer provient d'erreurs dans le cycle cellulaire.

Cliquer pour visualiser le contenu (https://www.openstax.org/l/cancer) (en anglais)

10.5 LA DIVISION DE LA CELLULE PROCARYOTE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de :

- Décrire le processus de la fission binaire chez les procaryotes
- Expliquer comment FtsZ et la tubuline sont des exemples d'homologie

Les procaryotes, tels que les bactéries, produisent des cellules filles par fission binaire. Pour les organismes unicellulaires, la division cellulaire est le seul moyen de produire de nouveaux individus. Chez les cellules procaryotes et chez les cellules eucaryotes, le résultat de la reproduction cellulaire est une paire de cellules filles qui sont génétiquement identiques à la cellule mère. Chez les organismes unicellulaires, les cellules filles sont individuelles.

Certaines étapes sont nécessaires pour arriver à une progéniture clonée. L'ADN génomique doit être répliqué et ensuite réparti dans les cellules filles; le contenu cytoplasmique doit aussi être divisé entre les deux cellules pour leur donner la machinerie cellulaire nécessaire à leur survie. Comme nous l'avons vu avec les cellules bactériennes, le génome consiste en un chromosome circulaire unique; par conséquent, le processus de la division cellulaire est simplifié. La caryocinèse est inutile, parce qu'il n'y a pas de véritable noyau et il n'est donc pas nécessaire de diriger une copie des multiples chromosomes dans chaque cellule fille. Ce type de division cellulaire s'appelle la fission binaire (procaryote).

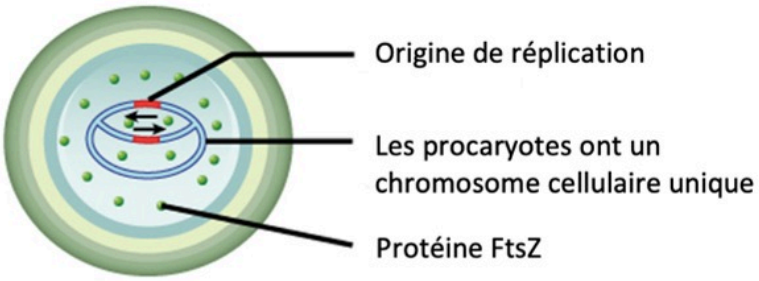
Fission binaire

En raison de la simplicité relative des procaryotes, la division cellulaire est un processus moins compliqué et beaucoup plus rapide que la division cellulaire des eucaryotes. Si vous vous rappelez l'information générale sur la division cellulaire dont nous avons parlé au début de ce chapitre, le chromosome circulaire unique des bactéries occupe une position particulière dans la cellule, la région nucléoïde (Figure 10.2). Bien que l'ADN du nucléoïde soit associé à des protéines qui aident à donner une taille compacte à la molécule, il n'y a pas de protéines histones et donc les procaryotes n'ont pas de nucléosomes. Chez les bactéries, les protéines de compactage sont toutefois apparentées aux cohésines et condensines qui interviennent dans la compaction du chromosome chez les eucaryotes.

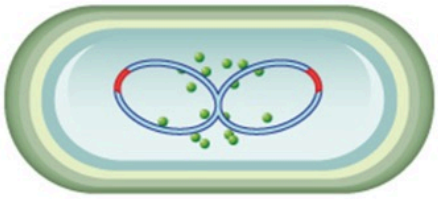
Le chromosome bactérien est attaché à la membrane plasmatique à peu près au point médian de la cellule. La réplication, ou l'origine, commence à proximité du site où le chromosome se lie à la membrane plasmatique (Figure 10.17). La réplication de l'ADN est bidirectionnelle, les deux brins de la boucle s'écartant simultanément de l'origine. À mesure que les deux brins se forment, chaque point d'origine s'écarte en se détachant de la paroi cellulaire pour se diriger vers le côté opposé de la cellule. La cellule s'allonge et la membrane croissante aide au transport des chromosomes. Une fois que les chromosomes ont libéré le point médian de la cellule allongée, la séparation cytoplasmique commence. La formation d'un anneau constitué d'unités répétitives d'une protéine appelée FtsZ (abréviation de l'anglais *filamenting temperature-sensitive mutant Z*, ou « mutant Z thermosensible filamenteux ») dirige la partition entre les nucléoïdes. La formation de l'anneau de FtsZ déclenche l'accumulation d'autres protéines qui travaillent ensemble pour rassembler sur le site les matériaux nécessaires à la nouvelle membrane et la nouvelle paroi cellulaire. Un septum se forme entre les nucléoïdes des cellules filles, s'allongeant graduellement de la périphérie vers le centre de la cellule. Lorsque les nouvelles parois cellulaires sont en place, les cellules filles se séparent.

Fission Binaire chez les Procaryotes

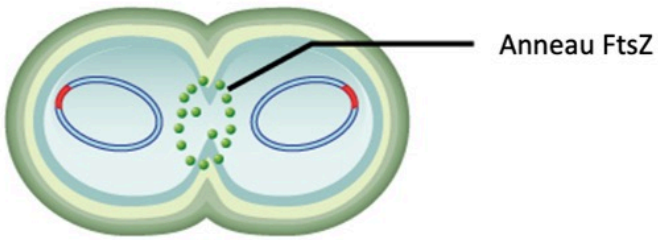
La réplication du chromosome circulaire procaryote commence à l'origine de réplication et continue dans les deux directions au même moment. **1**



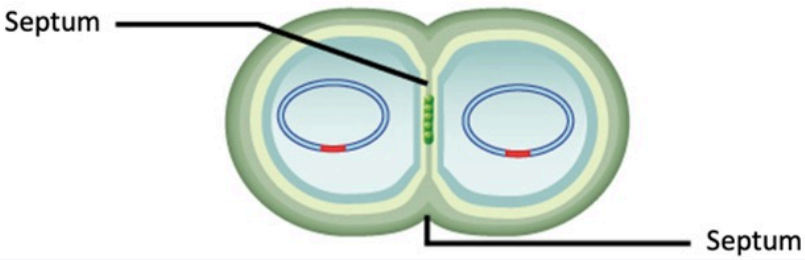
La cellule commence à s'allonger. Les protéines FtsZ migrent vers le centre de la cellule. **2**



Les chromosomes dupliqués se séparent et continuent de s'éloigner l'un de l'autre vers les extrémités opposées de la cellule. Les protéines FtsZ forment un anneau autour de la périphérie du point central situé entre les chromosomes **3**



L'anneau de FtsZ dirige la formation d'un septum qui divise la cellule. Les matériaux de la membrane plasmique et de la paroi cellulaire s'accumulent. **4**



Après la formation complète du septum, la cellule se divise en deux, formant ainsi deux cellules filles. FtsZ se disperse dans le cytoplasme des nouvelles cellules. **5**

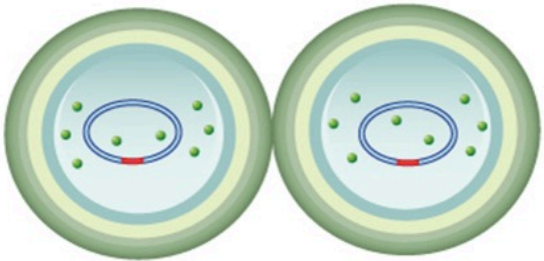


Figure 10.17 Ces images montrent les étapes de la fission binaire chez les procaryotes. (crédit : modification du travail de « Mcstrother »/Wikimedia Commons)

Lien avec l'évolution

Fuseau mitotique

La précision du moment et de la formation du fuseau mitotique est critique au succès de la division cellulaire des eucaryotes. Les cellules procaryotes, quant à elles, ne subissent pas de caryocinèse et n'ont donc pas besoin d'un fuseau mitotique. Toutefois, la protéine FtsZ, qui joue un rôle essentiel dans la cytocinèse procaryote, possède une structure et une fonction très similaires à celles de la tubuline, le matériau de construction des microtubules à la base des fibres du fuseau mitotique nécessaires à la division nucléaire des eucaryotes. Les protéines FtsZ peuvent former des filaments, des anneaux et d'autres structures tridimensionnelles d'une façon très similaire à celle qu'utilise la tubuline pour former les microtubules, les centrioles et divers composants du cytosquelette. De plus, la FtsZ et la tubuline utilisent toutes les deux la même source d'énergie, la GTP (guanosine triphosphate), pour rapidement assembler et démonter des structures complexes.

La FtsZ et la tubuline sont considérées comme des structures homologues dérivées d'origines évolutives communes. Dans cet exemple, la FtsZ est l'ancêtre de la tubuline (une protéine dérivée de l'évolution). Alors que les deux protéines sont présentes dans des organismes qui existent encore aujourd'hui, la fonction de la tubuline a évolué et s'est diversifiée énormément depuis son évolution de la FtsZ procaryote originale. Un relevé des composants de l'assemblage mitotique présents dans des eucaryotes unicellulaires actuels révèle l'existence d'étapes intermédiaires cruciales aux complexes génomes délimités par une membrane des eucaryotes multicellulaires (Tableau 10.3).

Tableau 10.3 Appareil de division cellulaire de divers organismes

	Structure du matériel génétique	**Division du matériel nucléaire**	Séparation des cellules filles
Procaryotes	Il n'y a pas de noyau. Le chromosome circulaire unique existe dans une région du cytoplasme appelée le nucléoïde.	Se produit grâce à la fission binaire. À mesure que le chromosome est répliqué, les deux copies se déplacent vers des côtés opposés de la cellule grâce à un mécanisme inconnu.	Les protéines FtsZ s'assemblent en un anneau qui pince la cellule en deux.
Quelques protistes	Des chromosomes linéaires sont présents dans le noyau.	Les chromosomes s'attachent à l'enveloppe nucléaire qui demeure intacte. Le fuseau mitotique passe à travers l'enveloppe et allonge la cellule. Absence de centriole.	Les microfilaments forment un sillon de division qui pince la cellule en deux.
D'autres protistes	Des chromosomes linéaires enroulés autour de protéines histones sont présents dans le noyau.	Un fuseau mitotique se forme à partir des centrioles et passe à travers la membrane nucléaire qui demeure intacte. Les chromosomes s'attachent au fuseau mitotique, qui sépare à son tour les chromosomes et allonge la cellule.	Les microfilaments forment un sillon de division qui pince la cellule en deux.
Cellules animales	Des chromosomes linéaires sont présents dans le noyau.	Un fuseau mitotique se forme à partir des centrosomes. L'enveloppe nucléaire se dissout. Les chromosomes s'attachent au fuseau mitotique, qui sépare à son tour les chromosomes et allonge la cellule.	Les microfilaments forment un sillon de division qui pince la cellule en deux.

TERMES CLÉS

anaphase
phase de la mitose au cours de laquelle les chromatides sœurs sont séparées l'une de l'autre

caryocinèse
division nucléaire mitotique

centriole
structure en forme de tige, constituée de microtubules, et située au centre du centrosome de chaque cellule animale

centromère
région où les chromatides sœurs sont liées l'une à l'autre; une zone étranglée dans les chromosomes condensés

chromatide
unique molécule d'ADN constituée de deux brins d'ADN répliqué et de protéines associées liés ensemble au centromère

chromosomes homologues
chromosomes ayant la même morphologie et des gènes situés aux mêmes emplacements; les organismes diploïdes possèdent des paires de chromosomes homologues (des homologues), chaque homologue étant issu d'un parent différent

condensine
protéine qui contribue à l'enroulement des chromatides sœurs durant la prophase

cycle cellulaire
série ordonnée d'événements qui implique la croissance et la division cellulaires et qui résulte en la formation de deux cellules filles

cycline
une des protéines qui agit en conjonction avec les kinases cycline-dépendantes et aide à réguler le cycle cellulaire en phosphorylant des protéines clés; les concentrations de cyclines fluctuent tout au long du cycle cellulaire

cytocinèse
suite à la mitose, division cytoplasmique qui résulte en la formation de deux cellules filles

diploïde
cellule, noyau ou organisme contenant deux jeux de chromosomes (2 n)

fission binaire
processus de division cellulaire chez les procaryotes

FtsZ

protéine semblable à la tubuline et composant du cytosquelette procaryote qui intervient dans la cytocinèse procaryote (origine du nom : *Filamenting temperature-sensitive mutant Z*, ou mutant Z thermosensible filamenteux)

fuseau mitotique

appareil composé de microtubules qui orchestrent le mouvement des chromosomes pendant la mitose

gamète

cellule reproductive haploïde ou cellule sexuelle (spermatozoïde, grain de pollen ou ovule)

gène

unité physique et fonctionnelle de l'hérédité, une séquence d'ADN qui code pour une protéine

gène suppresseur de tumeur

segment de l'ADN qui code pour des protéines régulatrices qui empêchent l'emballement de la division cellulaire

génome

ensemble de l'information génétique d'une cellule ou d'un organisme

haploïde

cellule, noyau ou organisme qui contient un seul jeu de chromosome (n)

histone

une des nombreuses protéines basiques similaires, hautement conservées, à faible poids moléculaire présentes dans la chromatine de toutes les cellules eucaryotes; elle s'associe à l'ADN pour former des nucléosomes

interphase

période du cycle cellulaire qui mène à la mitose et comprend les phases G1, S et G2 (la période intermédiaire entre deux divisions cellulaires consécutives)

kinase cycline-dépendante (Cdk)

une des protéines kinases qui aide à réguler le cycle cellulaire en se liant à la cycline; elle agit en phosphorylant d'autres protéines qui sont activées ou désactivées par phosphorylation

kinétochore

structure protéinique associée au centromère de chaque chromatide sœur qui attire et lie les microtubules du fuseau durant la prométaphase

locus

position d'un gène sur un chromosome

métaphase

étape de la mitose au cours de laquelle les chromosomes sont alignés au niveau de la plaque équatoriale

mitose

(aussi appelée caryocinèse) période du cycle cellulaire au cours de laquelle les chromosomes répliqués sont séparés en noyaux identiques; elle inclut la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase

nucléosome

sous-unité de chromatine constituée d'un court segment d'ADN enroulé autour d'un cœur formé de protéines histones

oncogène

version mutée d'un gène normal impliqué dans la régulation positive du cycle cellulaire

origine

(aussi appelée ORI) région du chromosome procaryote où débute la réplication (origine de réplication)

p21

protéine régulatrice du cycle cellulaire qui interrompt le cycle cellulaire; ses niveaux sont contrôlés par la protéine p53

p53

protéine régulatrice du cycle cellulaire qui régule la croissance cellulaire et surveille la présence de lésions dans l'ADN; elle interrompt la progression du cycle cellulaire si l'ADN est endommagé et elle induit l'apoptose

phase G_0

distincte de la phase G1 de l'interphase; une cellule en G0 ne se prépare pas à se diviser

phase G_1

(appelée également premier intervalle) première phase de l'interphase caractérisée par la croissance cellulaire pendant la mitose

phase G_2

(appelée également second intervalle) troisième phase de l'interphase pendant laquelle la cellule termine ses préparatifs en vue de la mitose

phase mitotique

période du cycle cellulaire au cours de laquelle les chromosomes répliqués sont répartis en deux noyaux et le contenu cytoplasmique est divisé; elle inclut la caryocinèse (mitose) et la cytocinèse

phase S

seconde étape, ou étape de synthèse, de l'interphase au cours de laquelle la réplication de l'ADN se produit

plaque cellulaire

structure synthétisée au cours de la cytocinèse des cellules végétales par les vésicules golgiennes, formant une structure temporaire (le phragmoplaste) et se fusionnant à la plaque équatoriale; cette structure finit par former les parois cellulaires qui séparent les cellules filles

plaque équatoriale

plan équatorial à mi-chemin des deux pôles d'une cellule où les chromosomes s'alignent durant la métaphase

point de contrôle du cycle cellulaire

mécanisme qui vérifie si une cellule eucaryote est suffisamment prête pour passer à travers les diverses phases du cycle cellulaire

prométaphase

étape de la mitose au cours de laquelle la membrane nucléaire se dissout et les fibres du fuseau mitotique s'attachent aux kinétochores

prophase

étape de la mitose au cours de laquelle les chromosomes se condensent et le fuseau mitotique commence à se former

protéine du rétinoblastome (Rb)

molécule régulatrice qui exerce un contrôle négatif sur le cycle cellulaire en interagissant avec le facteur de transcription (E2F)

proto-oncogène

gène normal qui devient un oncogène à la suite d'une mutation

quiescent

désigne l'état d'une cellule qui exécute ses fonctions normales et qui n'a pas commencé les préparatifs en vue de la division cellulaire

septum

structure formée dans une cellule bactérienne en préparation de la séparation de la cellule en deux cellules sœurs

sillon de division

étranglement formé par un anneau d'actine au cours de la cytocinèse des cellules animales qui mène à la division cytoplasmique

télophase

étape de la mitose au cours de laquelle les chromosomes arrivent à des pôles opposés, se décondensent et sont entourés d'une nouvelle enveloppe nucléaire

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

10.1 La division cellulaire

Les procaryotes possèdent un chromosome circulaire unique constitué d'ADN à double brin, alors que les eucaryotes possèdent de multiples chromosomes linéaires constitués de chromatine enroulée autour de histones, le tout étant entouré d'une membrane nucléaire. Les 46 chromosomes des cellules somatiques humaines sont composés de 22 paires d'autosomes (paires jumelées) et d'une paire de chromosomes sexuels, qui peut ou non être jumelée. Il s'agit de l'état 2 n ou diploïde. Les gamètes humains possèdent 23 chromosomes, ou un jeu complet de chromosomes; un jeu de chromosomes est complet avec l'un des chromosomes sexuels, X ou Y. Il s'agit de l'état n ou haploïde. Les gènes sont des segments d'ADN qui portent le code d'une molécule spécifique (une protéine ou l'ARN). Les traits d'un organisme sont déterminés par les gènes hérités de chaque parent. Les chromosomes répliqués sont composés de deux chromatides sœurs. Les chromosomes sont compactés grâce à toute une série de mécanismes au cours de certaines étapes du cycle cellulaire. Plusieurs catégories de protéines interviennent dans l'organisation et l'empaquetage de l'ADN chromosomique en une structure hautement condensée. Le complexe de condensine compacte les chromosomes, et la structure condensée qui en résulte est nécessaire à la ségrégation chromosomique durant la mitose.

10.2 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est une séquence ordonnée d'événements. Les cellules qui sont sur le point de se diviser traversent une série d'étapes précisément chronométrées et rigoureusement contrôlées. Chez les eucaryotes, le cycle cellulaire consiste en une longue période préparatoire, appelée l'interphase, au cours de laquelle les chromosomes sont répliqués. L'interphase comporte les phases G_1, S et G_2. La phase mitotique commence avec la caryocinèse (mitose), qui consiste en cinq étapes : la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. La dernière étape de la division cellulaire, parfois considérée comme la dernière étape de la phase mitotique, est la cytocinèse, au cours de laquelle les composants du cytoplasme des cellules filles sont séparés grâce à la formation d'un anneau d'actine (chez les cellules animales) ou d'une plaque cellulaire (chez les cellules végétales).

10.3 Le contrôle du cycle cellulaire

Chaque étape du cycle cellulaire est surveillée par des contrôles internes appelés points de contrôle. Il existe

trois principaux points de contrôle dans le cycle cellulaire : un premier à la fin de la phase G_1, un second au moment de la transition entre les phases G_2 et M, et un troisième au cours de la métaphase. Des molécules régulatrices positives permettent à la cellule de progresser vers la prochaine étape de la division cellulaire. Des molécules régulatrices négatives surveillent les conditions cellulaires et peuvent interrompre le cycle jusqu'à ce que certains critères soient satisfaits.

10.4 Le cancer et le cycle cellulaire

Le cancer est le résultat d'une division cellulaire anarchique causée par une défaillance des mécanismes de régulation du cycle cellulaire. La perte du contrôle commence avec un changement dans la séquence ADN d'un gène qui porte le code d'une des molécules régulatrices. De mauvaises instructions entraînent la formation d'une protéine qui ne fonctionne pas comme elle le devrait. Toute perturbation du système de contrôle peut autoriser la transmission d'autres erreurs aux cellules filles. Chaque division cellulaire successive produira des cellules filles encore plus endommagées. Après un certain temps, tous les points de contrôle cessent de fonctionner, et les cellules à prolifération rapide supplantent les cellules normales, résultant en la formation d'une tumeur ou en une leucémie (cancer du sang).

10.5 La division de la cellule procaryote

Dans les deux types de division cellulaire (procaryote et eucaryote), l'ADN génomique est répliqué et chaque copie est attribuée à une cellule fille. En outre, le contenu cytoplasmique est divisé également et distribué aux nouvelles cellules. Toutefois, il y a de nombreuses différences entre la division cellulaire des procaryotes et des eucaryotes. Les bactéries possèdent un chromosome circulaire unique, mais pas de noyau. Par conséquent, la mitose (caryocinèse) n'est pas nécessaire dans la division cellulaire des bactéries. La cytocinèse bactérienne est induite par un anneau composé d'une protéine appelée FtsZ. Le développement interne de matériaux nécessaires à la formation de la membrane et de la paroi cellulaire qui se produit à la périphérie des cellules entraîne la formation d'un septum qui servira à construire les parois cellulaires distinctes des cellules filles.

PARTIE X

CHAPITRE 14 STRUCTURE ET FONCTION DE L'ADN



Professeure Elaine Beaulieu visiting the National Museums Scotland in Edinburgh, where Dolly the sheep is displayed.

Aperçu du chapitre

14.1 Fondement historique de la compréhension moderne

14.2 Structure et séquençage de l'ADN

14.3 Principes de base de la réplication de l'ADN

14.4 Réplication de l'ADN chez les procaryotes

14.5 Réplication de l'ADN chez les eucaryotes

14.6 Réparation de l'ADN

Les trois lettres « ADN » sont maintenant devenues synonymes de résolution de crimes et de tests génétiques. L'ADN peut être récupéré dans les cheveux, le sang ou la salive. L'ADN de chaque personne est unique et il est possible de détecter des différences entre les individus au sein d'une espèce sur la base de ces caractéristiques uniques.

L'analyse de l'ADN a de nombreuses applications pratiques au-delà de la criminalistique. Chez l'humain,

les tests d'ADN sont appliqués à de nombreuses utilisations : détermination de la paternité, généalogie, identification des agents pathogènes, recherche archéologique, traçage des épidémies et étude des schémas de migration humaine. Dans le domaine médical, l'ADN est utilisé dans le diagnostic, le développement de nouveaux vaccins et le traitement du cancer. Il est maintenant possible de déterminer la prédisposition à certaines maladies en examinant les gènes.

Chaque cellule humaine possède 23 paires de chromosomes : un ensemble de chromosomes est hérité du parent féminin et l'autre ensemble est hérité du parent masculin. Il existe également un génome mitochondrial, hérité exclusivement du parent féminin, qui peut être impliqué dans des troubles génétiques héréditaires. Sur chaque chromosome, il y a des milliers de gènes qui sont responsables de la détermination du génotype et du phénotype de l'individu. Un gène est défini comme une séquence d'ADN qui code pour un produit fonctionnel. Le génome haploïde humain contient 3 milliards de paires de bases et compte entre 20 000 et 25 000 gènes fonctionnels.

14.1 FONDEMENT HISTORIQUE DE LA COMPRÉHENSION MODERNE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer le principe de transformation de l'ADN
- Décrire les expériences clés qui ont permis d'identifier que l'ADN est le matériel génétique
- Énoncer et expliquer les règles de Chargaff

Notre compréhension actuelle de l'ADN a commencé avec la découverte des acides nucléiques, suivie du développement du modèle à double hélice. Dans les années 1860, Friedrich Miescher (Figure 14.2), médecin de profession, a isolé des produits chimiques riches en phosphate à partir de globules blancs (leucocytes). Il a nommé ces produits chimiques (qui seraient finalement connus sous le nom d'ADN) nucléine parce qu'ils étaient isolés des noyaux des cellules.



Figure 14.2 Friedrich Miescher (1844-1895) a découvert les acides nucléiques.

Un demi-siècle plus tard, en 1928, le bactériologiste britannique Frederick Griffith a fait rapport de la première démonstration de la transformation bactérienne – un processus dans lequel l'ADN externe est absorbé par une cellule, modifiant ainsi sa morphologie et sa physiologie. Griffith a mené ses expériences avec Streptococcus pneumoniae, une bactérie qui cause la pneumonie. Griffith a travaillé avec deux souches de cette bactérie appelées rugueuse (R) et lisse (S). (Les deux types de cellules ont été appelés « rugueuse » et « lisse » après l'apparition de leurs colonies cultivées sur une plaque de gélose nutritive.)

La souche R est non pathogène (ne cause pas de maladie). La souche S est pathogène (causant la maladie) et possède une capsule à l'extérieur de sa paroi cellulaire. La capsule permet à la cellule d'échapper aux réponses immunitaires de la souris hôte.

Lorsque Griffith a injecté la souche S vivante à des souris, elles sont mortes d'une pneumonie. En revanche, lorsque Griffith a injecté la souche R vivante à des souris, elles ont survécu. Dans une autre expérience, lorsqu'il a injecté à des souris la souche S tuée par la chaleur, elles ont également survécu. Cette expérience a montré que

la capsule seule n'était pas la cause de la mort. Dans une troisième série d'expériences, un mélange de souche R vivante et de souche S tuée par la chaleur a été injecté à des souris et, à sa grande surprise, les souris sont mortes. En isolant les bactéries vivantes de la souris morte, seule la souche S de la bactérie a été récupérée. Lorsque cette souche S isolée a été injectée à des souris fraîches, les souris sont mortes. Griffith a conclu que quelque chose était passé de la souche S tuée par la chaleur à la souche R vivante et l'avait transformée en souche S pathogène. Il a appelé cela le principe transformant (Figure 14.3). Ces expériences sont maintenant connues sous le nom d'expériences de transformation de Griffith.

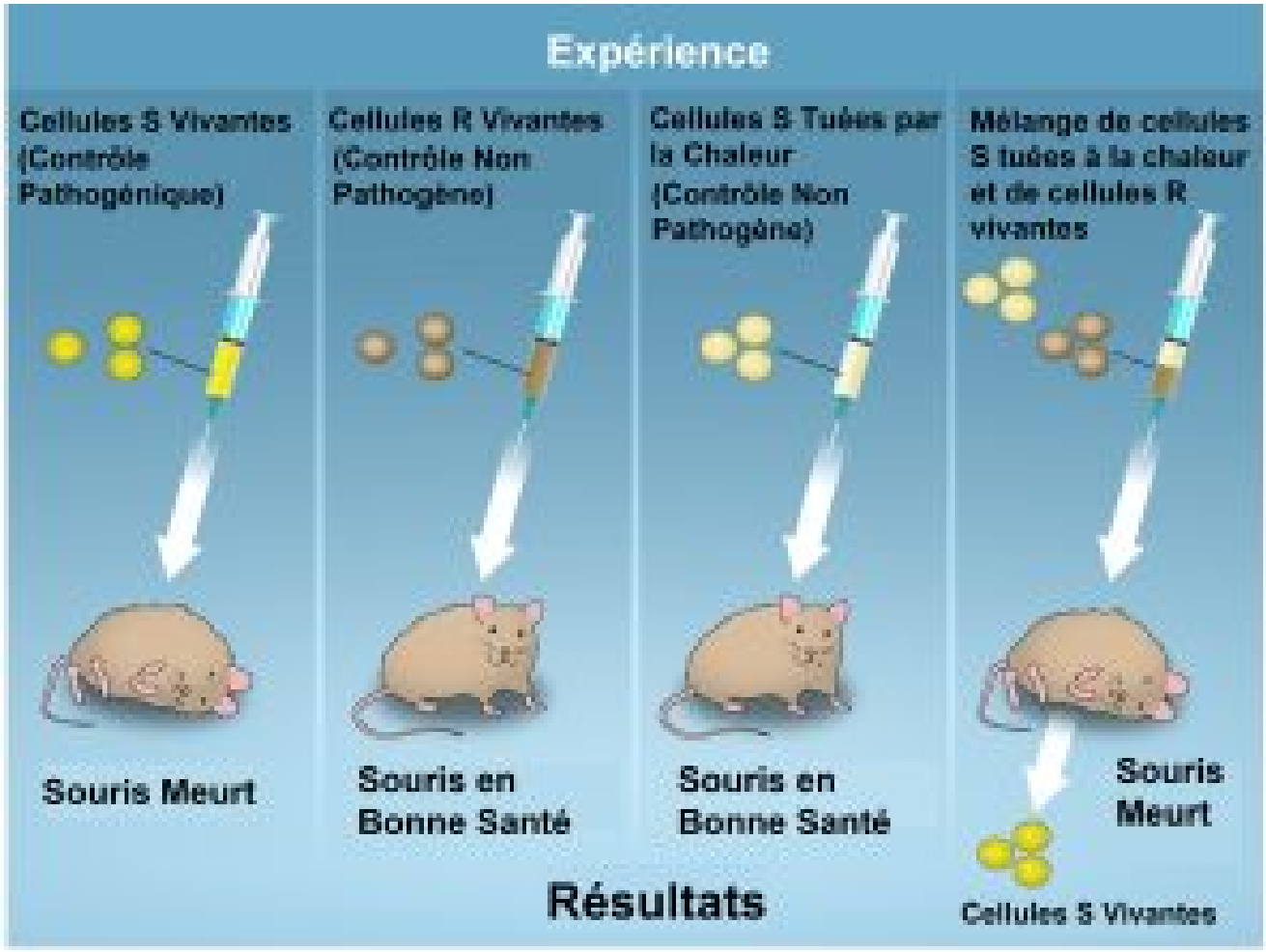


Figure 14.3 Deux souches de *S. pneumoniae* ont été utilisées dans les expériences de transformation de Griffith. La souche R vivante n'est pas pathogène. La souche S vivante est pathogène, causant la mort. Lorsque Griffith a injecté à une souris un mélange de la souche S tuée par la chaleur et de la souche R vivante, la souris est morte. La souche S vivante a été isolée de la souris morte. Griffith en a donc conclu que quelque chose est passé de la souche S tuée à la chaleur à la souche R vivante, transformant ainsi la souche R en souche S vivante.

Les scientifiques Oswald Avery, Colin MacLeod et Maclyn McCarty (1944) souhaitaient approfondir ce principe transformateur. Ils ont isolé la souche S des souris mortes et isolé les protéines et les acides nucléiques

(ARN et ADN), car ils étaient des candidats possibles pour la molécule de l'hérédité. Ils ont utilisé des enzymes qui ont spécifiquement dégradé chaque composant, puis ont utilisé chaque mélange séparément pour transformer la souche R. Ils ont constaté que lorsque l'ADN était dégradé, le mélange résultant n'était plus capable de transformer les bactéries, alors que toutes les autres combinaisons étaient capables de transformer les bactéries. Cela les a amenés à conclure que l'ADN était le principe transformant.

CONNEXIONS CARRIÈRES

Scientifique de la médecine légale

Les scientifiques médico-légaux ont utilisé des preuves d'analyse ADN pour la première fois pour résoudre une affaire d'immigration. L'histoire a commencé avec un adolescent revenant du Ghana à Londres pour être avec sa mère. Les autorités de l'immigration à l'aéroport se méfiaient de lui, pensant qu'il voyageait avec un faux passeport. Après beaucoup de persuasion, il fut autorisé à aller vivre avec sa mère, mais les autorités de l'immigration n'ont pas abandonné les poursuites contre lui. Tous les types de preuves, y compris des photographies, ont été fournies aux autorités, mais une procédure d'expulsion a néanmoins été engagée. À peu près à la même époque, le Docteur Alec Jeffreys de l'Université de Leicester au Royaume-Uni avait inventé une technique connue sous le nom d'empreinte génétique. Les autorités de l'immigration ont approché le Docteur Jeffreys pour obtenir de l'aide. Il a prélevé des échantillons d'ADN de la mère et de trois de ses enfants, ainsi que d'une mère sans lien de parenté, et a comparé les échantillons avec l'ADN du garçon. Comme le père biologique n'était pas présent, l'ADN des trois enfants a été comparé à l'ADN du garçon. Le Docteur Jeffreys a trouvé une correspondance entre l'ADN du garçon et celui de la mère et des trois frères et sœurs. Il a conclu que le garçon était bien le fils de la mère.

Les scientifiques médico-légaux analysent de nombreux objets, notamment des documents, de l'écriture, des armes à feu et des échantillons biologiques. Ils analysent le contenu en ADN des cheveux, du sperme, de la salive et du sang, et le comparent à une base de données de profils ADN de criminels connus. L'analyse comprend l'isolement de l'ADN, le séquençage et l'analyse des séquences. Les scientifiques médico-légaux doivent comparaître aux audiences du tribunal pour présenter leurs conclusions. Ils sont généralement employés dans les laboratoires criminels des agences gouvernementales de la ville et de l'État. Les généticiens qui développent les techniques de l'ADN travaillent également pour des organisations scientifiques et de recherche,

des industries pharmaceutiques et des laboratoires collégiaux et universitaires. Les étudiants souhaitant poursuivre une carrière de médecin légiste doivent avoir au moins un baccalauréat en chimie, biologie ou physique, et de préférence une certaine expérience de travail en laboratoire.

Bien que les expériences d'Avery, McCarty et McLeod aient démontré que l'ADN était la composante informationnelle transférée lors de la transformation, l'ADN était toujours considéré comme une molécule trop simple pour transporter de l'information biologique. Les protéines, avec leurs 20 acides aminés différents, ont été considérées comme des candidats plus probables. L'expérience décisive, menée par Martha Chase et Alfred Hershey en 1952, a fourni des preuves confirmatives que l'ADN était bien le matériel génétique et non les protéines. Chase et Hershey étudiaient un bactériophage, un virus qui infecte les bactéries. Les virus ont généralement une structure simple : une enveloppe protéique, appelée capside, et un noyau d'acide nucléique qui contient le matériel génétique (ADN ou ARN). Le bactériophage infecte la cellule bactérienne hôte en se fixant à sa surface, puis il injecte ses acides nucléiques à l'intérieur de la cellule. L'ADN du phage fait de multiples copies de lui-même en utilisant la machinerie hôte, et finalement la cellule hôte éclate, libérant un grand nombre de bactériophages. Hershey et Chase ont sélectionné des éléments radioactifs afin de distinguer spécifiquement les protéines de l'ADN des cellules infectées. Ils ont marqué un lot de phage avec du soufre radioactif, 35S, pour marquer l'enveloppe protéique. Un autre lot de phages a été marqué au phosphore radioactif, 32P. Parce que le phosphore se trouve dans l'ADN, mais pas dans les protéines, l'ADN et non la protéine serait marqué avec du phosphore radioactif. De même, le soufre est absent de l'ADN, mais présent dans plusieurs acides aminés tels que la méthionine et la cystéine.

Chaque lot de phages a été utilisé pour infecter les cellules séparément. Après l'infection, la suspension bactérienne de phage a été mise dans un mélangeur, ce qui a provoqué le détachement de la couche de phage de la cellule hôte. Les cellules exposées suffisamment longtemps pour que l'infection se produise ont ensuite été examinées pour voir laquelle des deux molécules radioactives était entrée dans la cellule. La suspension de phages et de bactéries a été centrifugé. Les cellules bactériennes, plus lourdes, se sont déposées et ont formé un culot, tandis que les particules de phages, plus légères, sont restées dans le surnageant. Dans le tube qui contenait le phage marqué 35S, le surnageant contenait le phage marqué radioactivement, alors qu'aucune radioactivité n'a été détectée dans le culot. Dans le tube qui contenait le phage marqué 32P, la radioactivité a été détectée dans le culot contenant les cellules bactériennes, et aucune radioactivité n'a été détectée dans le surnageant. Hershey et Chase ont conclu que c'était l'ADN du phage qui était injecté dans la cellule et contenait l'information pour produire plus de particules de phage, fournissant ainsi la preuve que l'ADN était le matériel génétique et non les protéines (Figure 14.4).

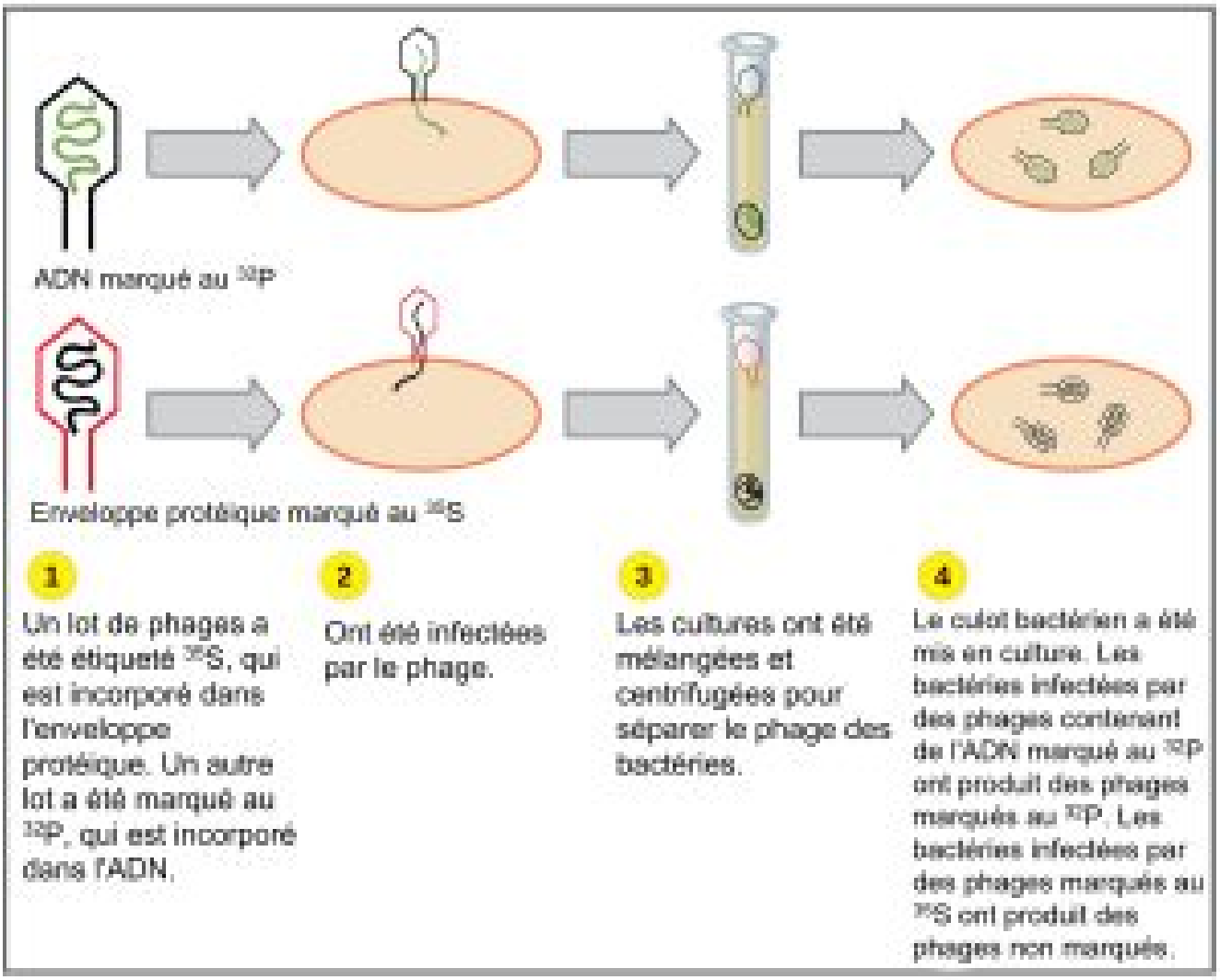


Figure 14.4 Dans les expériences de Hershey et Chase, les bactéries ont été infectées par des phages radiomarqués soit avec du 35S, qui marque les protéines, soit avec du 32P, qui marque l'ADN. Seul le 32P est entré dans les cellules bactériennes, ce qui indique que l'ADN est le matériel génétique.

À peu près à la même époque, le biochimiste autrichien Erwin Chargaff a examiné le contenu de l'ADN chez différentes espèces et a constaté que les quantités d'adénine, de thymine, de guanine et de cytosine n'étaient pas trouvées en quantités égales, et que les concentrations relatives des quatre bases nucléotidiques variaient d'une espèce à l'autre, mais pas dans les tissus d'un même individu ou entre des individus de la même espèce. Il a également découvert quelque chose d'inattendu : Que la quantité d'adénine était égale à la quantité de thymine, et la quantité de cytosine était égale à la quantité de guanine (c'est-à-dire A = T et G = C). Différentes espèces avaient des quantités égales de purines (A+G) et de pyrimidines (T+C), mais des rapports différents de A+T et G+C. Ces observations sont devenues connues sous le nom de règles de Chargaff. Les découvertes de Chargaff se sont avérées extrêmement utiles lorsque Watson et Crick se préparaient à proposer leur modèle

d'ADN à double hélice! Après avoir lu les dernières pages, vous pouvez constater que la science s'appuie sur des découvertes antérieures, parfois dans un processus lent et laborieux.

14.2 STRUCTURE ET SÉQUENÇAGE DE L'ADN

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire la structure de l'ADN
- Expliquer la méthode de séquençage de l'ADN de Sanger
- Discuter des similitudes et des différences entre l'ADN eucaryote et procaryote

Les éléments constitutifs de l'ADN sont les nucléotides. Les composants importants du nucléotide sont une base azotée (contenant de l'azote), un sucre à 5 atomes de carbone (pentose) et un groupe phosphate (Figure 14.5). Le nucléotide est nommé en fonction de la base azotée. La base azotée peut être une purine telle que l'adénine (A) et la guanine (G), ou une pyrimidine telle que la cytosine (C) et la thymine (T).

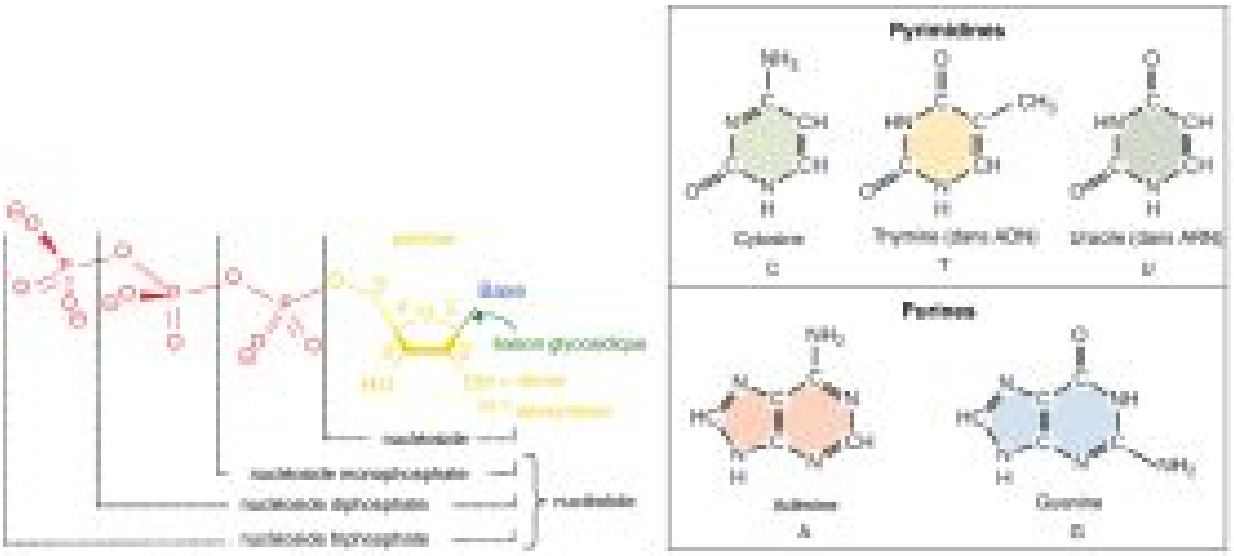


Figure 14.5 Les purines ont une structure à double anneau avec un anneau à six côtés fusionné à un anneau à cinq côtés. Les pyrimidines sont plus petites ; elles ont un seul anneau à 6 côtés.

Les purines ont une structure à double cycle avec un cycle à six chaînons fusionné à un cycle à cinq chaînons. Les pyrimidines sont de plus petite taille ; elles ont une structure cyclique unique à six chaînons.

Le sucre est le désoxyribose dans l'ADN et le ribose dans l'ARN. Les atomes de carbone du sucre à cinq atomes de carbone sont numérotés 1′, 2′, 3′, 4′ et 5′ (1′ est lu « un prime »). Le phosphate, qui rend l'ADN et l'ARN acides, est relié au carbone 5′ du sucre par la formation d'une liaison ester entre l'acide phosphorique et le groupe 5′-OH (un ester est un acide + un alcool). Dans les nucléotides de l'ADN, le carbone 3′ du sucre désoxyribose est attaché à un groupe hydroxyle (OH). Dans les nucléotides d'ARN, le carbone 2′ du sucre ribose contient également un groupe hydroxyle. La base est attachée au carbone 1′ du sucre.

Les nucléotides se combinent les uns avec les autres pour produire des liaisons phosphodiester. Le résidu phosphate attaché au carbone 5′ du sucre d'un nucléotide forme une deuxième liaison ester avec le groupe hydroxyle du carbone 3′ du sucre du nucléotide suivant, formant ainsi une liaison phosphodiester 5′-3′. Dans un polynucléotide, une extrémité de la chaîne a un phosphate 5′ libre et l'autre extrémité a un 3′-OH libre. On les appelle les extrémités 5′ et 3′ de la chaîne.

Dans les années 1950, Francis Crick et James Watson ont travaillé ensemble pour déterminer la structure de l'ADN à l'Université de Cambridge, en Angleterre. D'autres scientifiques comme Linus Pauling et Maurice Wilkins exploraient également activement ce domaine. Pauling avait précédemment découvert la structure secondaire des protéines en utilisant la cristallographie aux rayons X. Dans le laboratoire de Wilkins, la chercheuse Rosalind Franklin utilisait des méthodes de diffraction des rayons X pour comprendre la structure de l'ADN. Watson et Crick ont pu reconstituer le casse-tête de la molécule d'ADN sur la base des données de Franklin parce que Crick avait également étudié la diffraction des rayons X (Figure 14.6). En 1962, James Watson, Francis Crick et Maurice Wilkins ont reçu le prix Nobel de médecine. Malheureusement, Franklin était décédé à ce moment-là et les prix Nobel ne sont pas décernés à titre posthume.



Figure 14.6 La scientifique Rosalind Franklin a découvert le schéma de diffraction des rayons X de l'ADN, ce qui a permis d'élucider sa structure en double hélice.

Watson et Crick ont proposé que l'ADN soit composé de deux brins qui sont enroulés l'un autour de l'autre pour former une hélice dextrogyre (qui tourne dans le sens des aiguilles d'une montre). L'appariement des bases a lieu entre une purine et une pyrimidine sur des brins opposés, de sorte que A s'apparie avec T et G s'apparie avec C (suggéré par les règles de Chargaff). Ainsi, l'adénine et la thymine sont des paires de bases complémentaires, et la cytosine et la guanine sont également des paires de bases complémentaires. Les paires de bases sont stabilisées par des liaisons hydrogène : l'adénine et la thymine forment deux liaisons hydrogène et la cytosine et la guanine forment trois liaisons hydrogène. Les deux brins sont de nature antiparallèle ; c'est-à-dire que l'extrémité 3′ d'un brin fait face à l'extrémité 5′ de l'autre brin. Le sucre et le phosphate des nucléotides forment l'épine dorsale de la structure, tandis que les bases azotées sont empilées à l'intérieur, comme les barreaux d'une échelle. Chaque paire de bases est séparée de la paire de bases suivante par une distance de 0,34 nm, et chaque tour de l'hélice mesure 3,4 nm. Par conséquent, 10 paires de bases sont présentes par tour de

l'hélice. Le diamètre de la double hélice de l'ADN est de 2 nm, et il est uniforme partout. Seul l'appariement entre une purine et une pyrimidine et l'orientation antiparallèle des deux brins d'ADN peuvent expliquer le diamètre uniforme. La torsion des deux brins l'un autour de l'autre entraîne la formation de rainures majeures et mineures uniformément espacées (Figure 14.7).

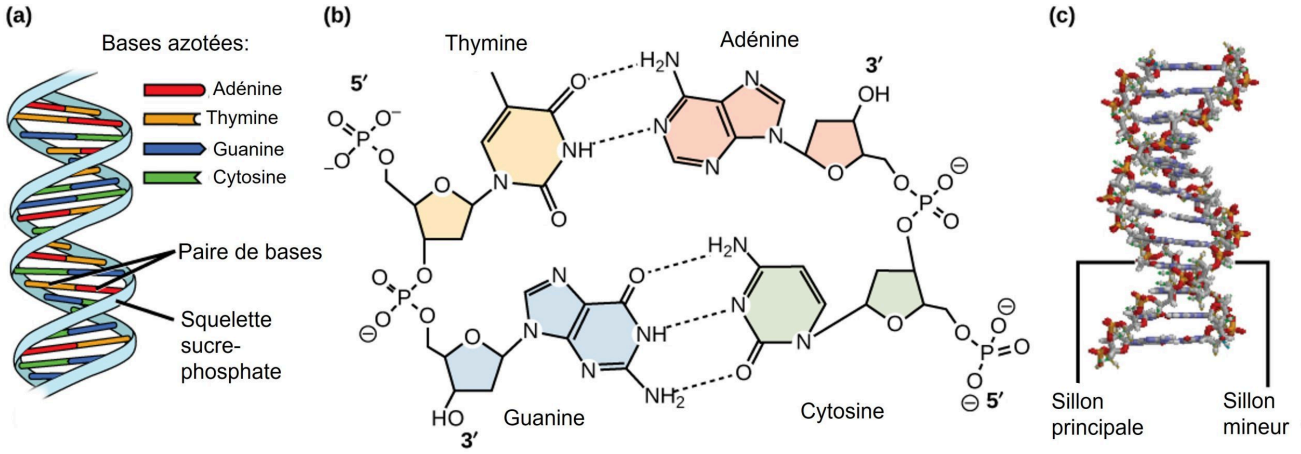


Figure 14.7 L'ADN possède (a) une structure en double hélice et (b) des liaisons phosphodiester. Les (c) sillons majeurs et mineurs sont des sites de liaison pour les protéines de liaison de l'ADN au cours de processus tels que la transcription (la copie de l'ARN à partir de l'ADN) et la réplication.

Techniques de séquençage de l'ADN

Jusque dans les années 1990, le séquençage de l'ADN (lecture de la séquence d'ADN) était un processus relativement long et coûteux. L'utilisation de nucléotides radiomarqués a également aggravé le problème pour des raisons de sécurité. Avec la technologie et les machines automatisées actuellement disponibles, le processus est moins cher, plus sûr et peut être achevé en quelques heures. Fred Sanger a mis au point la méthode de séquençage utilisée pour le projet de séquençage du génome humain, qui est largement utilisée aujourd'hui (Figure 14.8).

La méthode de séquençage est connue sous le nom de méthode de terminaison de la chaîne didésoxy. La méthode est basée sur l'utilisation de terminateurs de chaîne, les didésoxynucléotides (ddNTP). Les ddNTPSs diffèrent des désoxynucléotides par l'absence d'un groupe 3′ OH libre sur le sucre à cinq atomes de carbone. Si un ddNTP est ajouté à un brin d'ADN en croissance, la chaîne ne peut pas être étendue plus loin, car le groupe 3′ OH libre nécessaire pour ajouter un autre nucléotide n'est pas disponible. En utilisant un rapport prédéterminé entre les désoxynucléotides et les didésoxynucléotides, il est possible de générer des fragments d'ADN de différentes tailles.

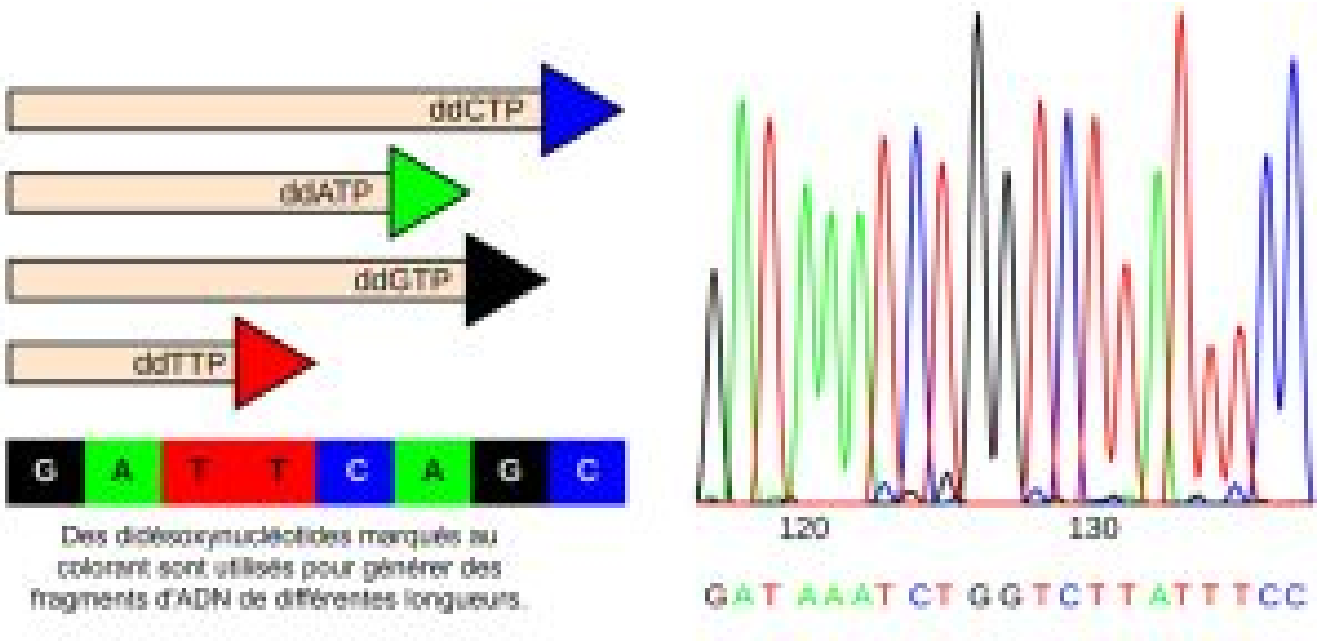


Figure 14.8 Dans la méthode de séquençage par terminaison de chaîne de Frederick Sanger, des didésoxynucléotides marqués avec un colorant sont utilisés pour générer des fragments d'ADN qui se terminent à différents endroits. L'ADN est séparé par électrophorèse capillaire en fonction de sa taille et l'ordre des fragments formés permet de lire la séquence d'ADN. La lecture de la séquence d'ADN est indiquée sur un électrophérogramme généré par un détecteur laser.

L'échantillon d'ADN à séquencer est dénaturé (séparé en deux brins en le chauffant à haute température). L'ADN est divisé en quatre tubes dans lesquels une amorce, l'ADN polymérase, et les quatre nucléosides triphosphates (A, T, G et C) sont ajoutés. De plus, des quantités limitées de l'un des quatre didésoxynucléosides triphosphates (ddCTP, ddATP, ddGTP et ddTTP) sont ajoutées à chaque tube respectivement. Les tubes sont étiquetés A, T, G et C selon le ddNTP ajouté. À des fins de détection, chacun des quatre didésoxynucléotides porte une étiquette fluorescente différente. L'allongement de la chaîne se poursuit jusqu'à ce qu'un nucléotide didésoxy fluorescent soit incorporé, après quoi aucun autre allongement n'a lieu. Une fois la réaction terminée, une électrophorèse est effectuée. Même une différence de longueur d'une seule base peut être détectée. La séquence est lue à partir d'un scanneur laser qui détecte le marqueur fluorescent de chaque fragment. Pour ses travaux sur le séquençage de l'ADN, Sanger a reçu un prix Nobel de chimie en 1980.

L'électrophorèse sur gel est une technique utilisée pour séparer des fragments d'ADN de différentes tailles. Habituellement, le gel est composé d'un produit chimique appelé agarose (un polymère polysaccharide extrait d'algues riche en résidus de galactose). La poudre d'agarose est ajoutée à un tampon et chauffée. Après refroidissement, la solution de gel est versée dans un plateau de coulage. Une fois le gel solidifié, l'ADN est chargé sur le gel et un courant électrique est appliqué. L'ADN a une charge négative nette et se déplace de l'électrode négative vers l'électrode positive. Le courant électrique est appliqué pendant suffisamment de temps pour permettre à l'ADN de se séparer en fonction de sa taille ; les plus petits fragments seront les plus éloignés du puits (où l'ADN a été chargé), et les fragments de poids moléculaire plus lourds seront les plus proches du

puits. Une fois l'ADN séparé, le gel est coloré avec un colorant spécifique à l'ADN pour le visualiser (Figure 14.9).

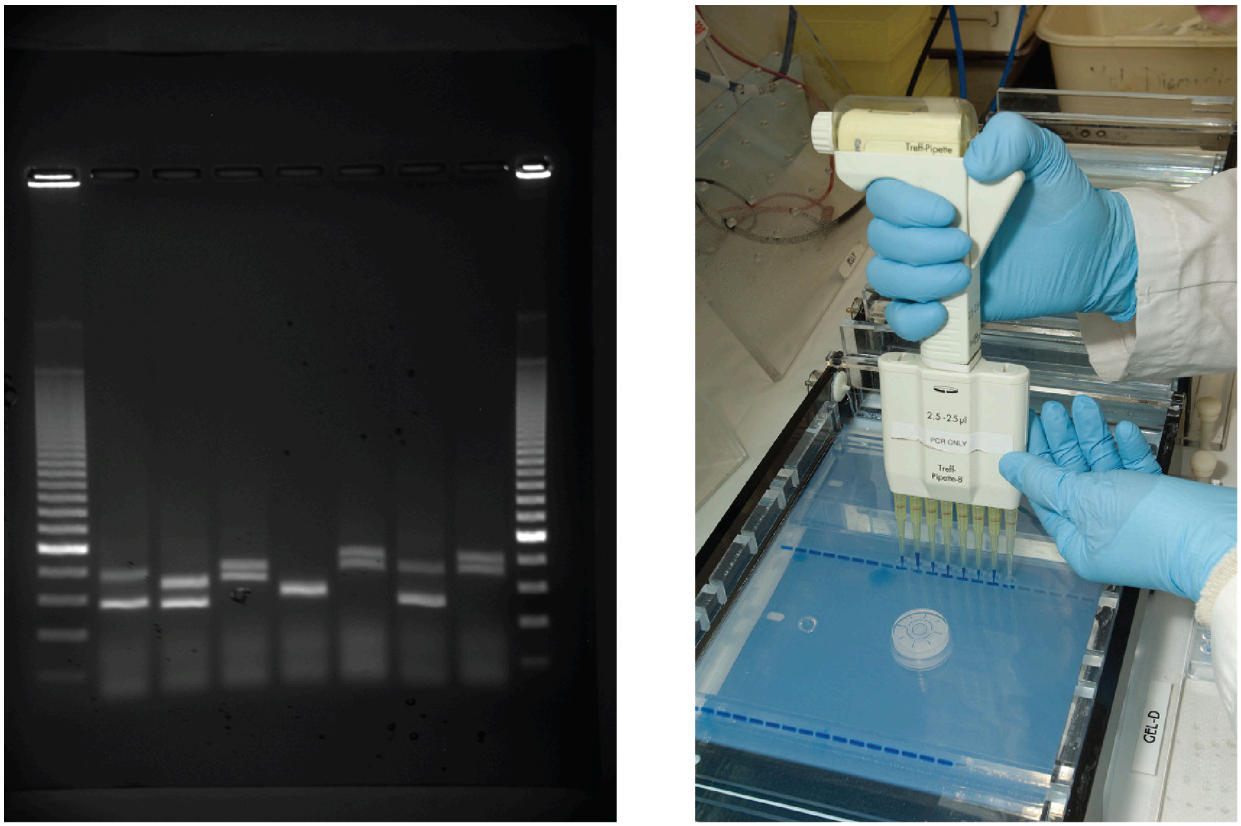


Figure 14.9 L'ADN peut être séparé en fonction de sa taille par électrophorèse sur gel.

LIEN AVEC L'ÉVOLUTION

Génome de Néandertal

Comment sommes-nous liés? La première ébauche de la séquence du génome de Néandertal a été récemment publiée par Richard E. Green et coll. en 2010.1 Les Néandertaliens sont les ancêtres les plus proches des humains actuels. On sait qu'ils ont vécu en Europe et en Asie occidentale (et maintenant, peut-être, en Afrique du Nord) avant de disparaître des archives fossiles il y a environ 30 000 ans. L'équipe de Green a étudié des restes fossiles vieux de près de 40 000 ans qui ont été sélectionnés sur des sites du monde entier. Des moyens extrêmement

sophistiqués de préparation des échantillons et de séquençage de l'ADN ont été utilisés en raison de la nature fragile des os et de la forte contamination microbienne. Dans leur étude, les scientifiques ont pu séquencer quelque quatre milliards de paires de bases. La séquence néandertalienne a été comparée à celle des humains actuels du monde entier. Après avoir comparé les séquences, les chercheurs ont constaté que le génome de Néandertal présentait une similitude de 2 à 3 % plus grande avec les personnes vivant en dehors de l'Afrique qu'avec les personnes en Afrique. Alors que les théories actuelles suggèrent que tous les humains actuels peuvent être retracés jusqu'à une petite population ancestrale en Afrique, les données du génome de Néandertal suggèrent un certain croisement entre les Néandertaliens et les premiers humains modernes.

Green et ses collègues ont également découvert des segments d'ADN chez les personnes en Europe et en Asie qui ressemblent davantage aux séquences néandertaliennes qu'à d'autres séquences humaines contemporaines. Une autre observation intéressante est que les Néandertaliens sont aussi étroitement liés aux habitants de Papouasie-Nouvelle-Guinée qu'à ceux de Chine ou de France. C'est surprenant, car les restes fossiles de Néandertal n'ont été localisés qu'en Europe et en Asie occidentale. Très probablement, des échanges génétiques ont eu lieu entre les Néandertaliens et les humains modernes lorsque les humains modernes ont émergé d'Afrique, avant la divergence des Européens, des Asiatiques de l'Est et des Papouasie-Nouvelle-Guinéens.

Plusieurs gènes semblent avoir subi des changements par rapport aux Néandertaliens au cours de l'évolution des humains actuels. Ces gènes sont impliqués dans la structure crânienne, le métabolisme, la morphologie de la peau et le développement cognitif. L'un des gènes qui présente un intérêt particulier est RUNX2, qui est différent chez les humains modernes et les Néandertaliens. Ce gène est responsable de l'os frontal proéminent, de la cage thoracique en forme de cloche et des différences dentaires observées chez les Néandertaliens. On suppose qu'un changement évolutif dans RUNX2 a joué un rôle important dans l'origine de l'humain moderne, et cela a affecté le crâne et le haut du corps.

L'empaquetage de l'ADN dans les cellules

Les procaryotes sont beaucoup plus simples que les eucaryotes dans beaucoup de leurs caractéristiques (Figure 14.10). La plupart des procaryotes contiennent un seul chromosome circulaire qui se trouve dans une zone du cytoplasme appelée nucléotide.

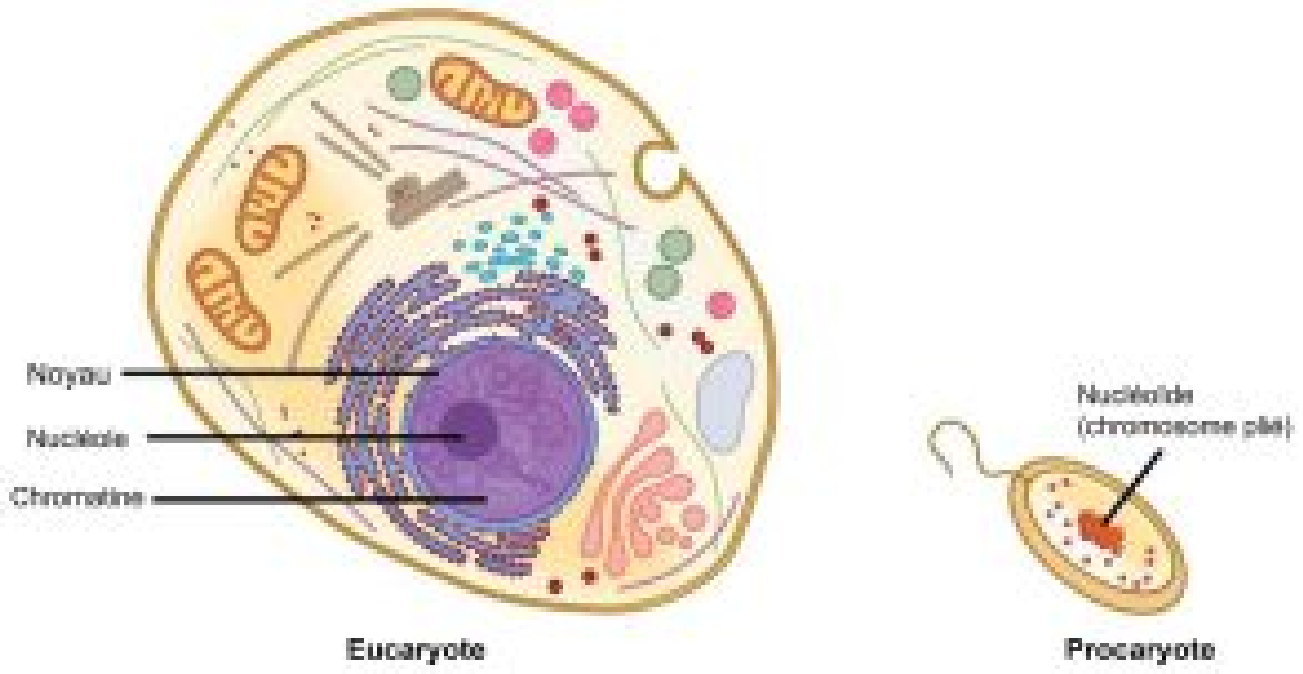


Figure 14.10 Un eucaryote contient un noyau bien défini, tandis que chez les procaryotes, le chromosome se trouve dans le cytoplasme, dans une zone appelée le nucléoïde.

La taille du génome de l'un des procaryotes les mieux étudiés, E. coli, est de 4,6 millions de paires de bases (environ 1,1 mm, si coupé et étiré). Alors, comment cela s'intègre-t-il dans une petite cellule bactérienne? L'ADN est déformé par ce que l'on appelle le super-enroulement. Le super-enroulement suggère que l'ADN est soit « sous-enroulé » (moins d'un tour d'hélice pour 10 paires de bases), soit « superenroulé » (plus d'un tour pour 10 paires de bases) par rapport à son état détendu normal. Certaines protéines sont connues pour être impliquées dans le superenroulement ; d'autres protéines et enzymes telles que l'ADN gyrase aident à maintenir la structure superenroulée.

Les eucaryotes, dont les chromosomes sont chacun constitués d'une molécule d'ADN linéaire, utilisent un type différent de stratégie d'empaquetage pour adapter leur ADN à l'intérieur du noyau (Figure 14.11). Au niveau le plus élémentaire, l'ADN est enroulé autour de protéines appelées histones pour former des structures appelées nucléosomes. Les histones sont des protéines conservées au cours de l'évolution qui sont riches en acides aminés basiques et forment un octamère composé de deux molécules de chacune des quatre histones différentes. Leur composition et leurs propriétés sont importantes pour comprendre l'expression des gènes et ont été partiellement découvertes sur la base des recherches de Marie M. Daly et Alfred E. Mirsky au début des années 1950. L'ADN (rappelez-vous, il est chargé négativement à cause des groupes phosphate) est étroitement enroulé autour du noyau des histones. Ce nucléosome est lié au suivant à l'aide d'un ADN de liaison. Ceci est également connu sous le nom de structure « collier de perles». À l'aide d'une cinquième histone, une chaîne de nucléosomes est ensuite compactée en une fibre de 30 nm, soit le diamètre de la structure. Les

chromosomes de métaphase sont encore plus condensés par association avec des protéines de structure. Au stade de la métaphase, les chromosomes sont les plus compacts, avec une largeur d'environ 700 nm.

En interphase, les chromosomes eucaryotes ont deux régions distinctes qui peuvent être distinguées par coloration. La région étroitement empaquetée est connue sous le nom d'hétérochromatine et la région moins dense est connue sous le nom d'euchromatine. L'hétérochromatine contient généralement des gènes qui ne sont pas exprimés et se trouve dans les régions du centromère et des télomères. L'euchromatine contient généralement des gènes qui sont transcrits, avec de l'ADN emballé autour des nucléosomes, mais pas plus compacté.

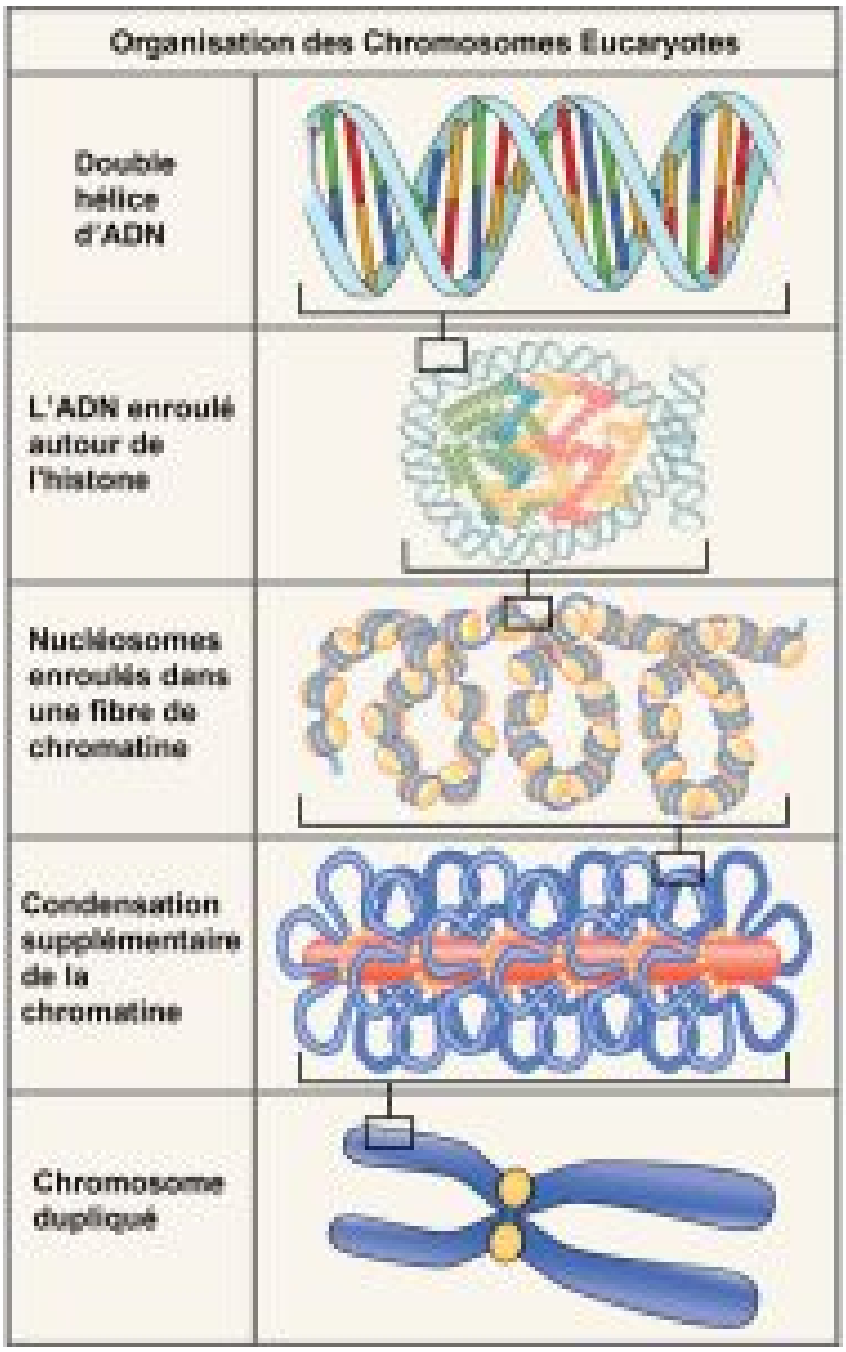


Figure 14.11 Ces figures illustrent le compactage du chromosome eucaryote.

Notes de bas de page

1Richard E. Green et coll., « A Draft Sequence of the Neandertal Genome », Science 328 (2010): 710-22.

14.3 PRINCIPES DE BASE DE LA RÉPLICATION DE L'ADN

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer comment la structure de l'ADN révèle le processus de réplication
- Décrire les expériences de Meselson et Stahl

L'élucidation de la structure de la double hélice a fourni un indice sur la façon dont l'ADN se divise et fait des copies de lui-même. Dans leur article de 1953, Watson et Crick ont écrit un euphémisme incroyable : « Il ne nous a pas échappé que l'appariement spécifique que nous avons postulé suggère immédiatement un mécanisme de copie possible pour le matériel génétique. » Avec des paires de bases spécifiques, la séquence d'un brin d'ADN peut être prédite à partir de son complément. Le modèle à double hélice suggère que les deux brins de la double hélice se séparent pendant la réplication, et que chaque brin sert de modèle à partir duquel le nouveau brin complémentaire est copié. Ce qui n'était pas clair, c'était le mécanisme par lequel les brins se séparaient. Trois modèles ont été suggérés (figure 14.12) : conservateur, semi-conservateur et dispersif.

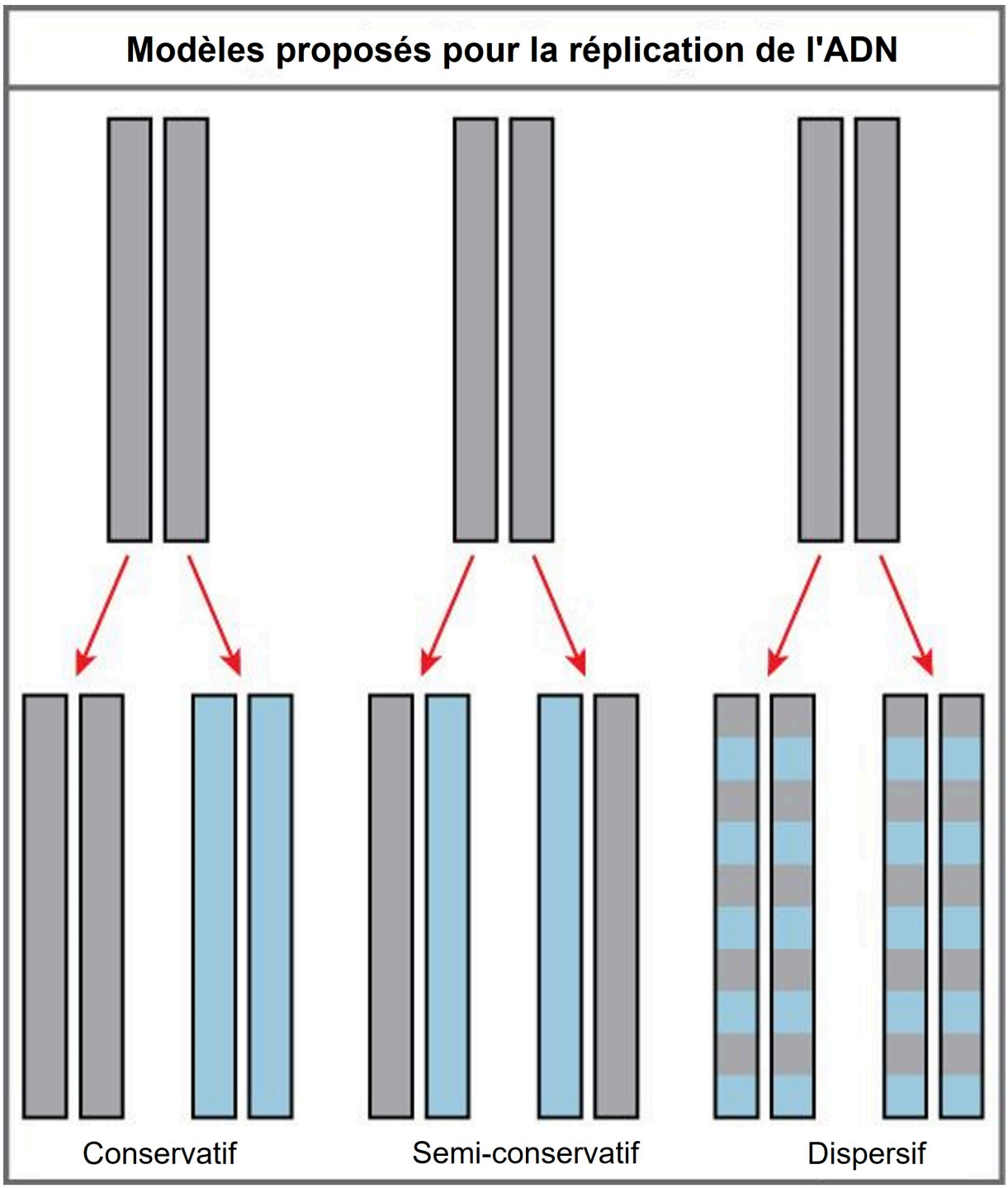


Figure 14.12 Les trois modèles proposés pour la réplication de l'ADN. Le gris indique les brins d'ADN d'origine et le bleu l'ADN nouvellement synthétisé.

Dans la réplication conservatrice, l'ADN parental reste ensemble et les brins filles nouvellement formés sont aussi ensemble. La méthode semi-conservatrice suggère que chacun des deux brins d'ADN parentaux agit comme un modèle pour la synthèse d'un nouvel ADN ; après réplication, chaque ADN double brin comprend un brin parental ou « ancien » et un « nouveau » brin. Dans le modèle de réplication dispersive, les deux

copies d'ADN ont des segments double brin d'ADN parental et des segments double brin d'ADN nouvellement synthétisé intercalés.

Meselson et Stahl étaient intéressés à comprendre comment l'ADN se réplique. Le principe chimique derrière leur expérience était le suivant : un double brin d'ADN ayant incorporé le 15N sera plus lourd, l'ADN ayant incorporé le 14N sera plus léger, et un double brin d'ADN ayant incorporé les deux (14N et 15N) aura un poids moyen en comparaison. Ils ont cultivé la bactérie E. coli pendant plusieurs générations dans un milieu contenant un isotope « lourd » de l'azote (15N), qui est incorporé dans les bases azotées, puis dans l'ADN (Figure 14.13). Donc à ce stade, l'ADN de toutes les bactéries était entièrement composé d'ADN lourd (15N).

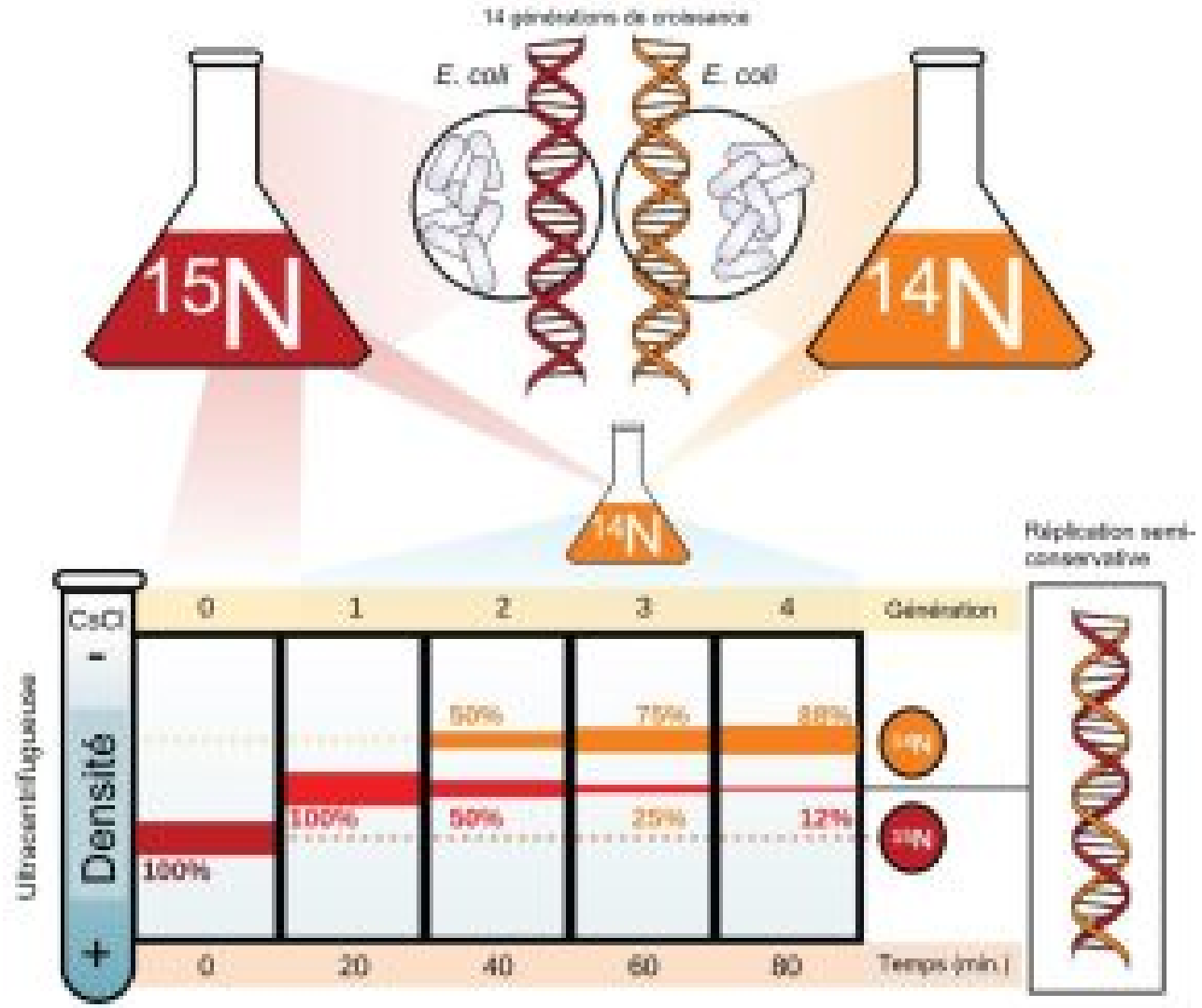


Figure 14.13 Meselson et Stahl ont fait des expériences avec la bactérie *E. coli* cultivée d'abord dans de l'azote lourd (15N) puis dans du (14N). L'ADN isolé de bactéries cultivées dans l'azote 15N (bande rouge) est plus lourd que l'ADN cultivé dans l'azote 14N (bande orange) et sédimente à un niveau inférieur lorsque centrifugé dans une solution de chlorure de césium. Après un premier cycle de division cellulaire, si on transfère la bactérie cultivée dans le 15N dans un milieu contenant du 14N, l'ADN sédimente à mi-chemin entre les niveaux de 15N et de 14N, ce qui indique qu'il contient maintenant cinquante pour cent (50%) de 14N. Lors des divisions cellulaires suivantes, une quantité croissante d'ADN ne contient plus que du 14N. Ces données soutiennent le modèle de réplication semi-conservative.

La culture d'E. coli a ensuite été placée dans un milieu contenant du 14N et laissée croître pendant plusieurs générations. Après chacune des générations, un échantillon de bactéries fut récolté et l'ADN fut isolé, puis centrifugé à grande vitesse dans une ultracentrifugeuse. Pour bien séparer l'ADN lourd de l'ADN léger pendant la centrifugation, l'ADN est chargé sur un gradient de sel comme le chlorure de césium ou le saccharose et tourné à des vitesses élevées de 50 000 à 60 000 tr/min. Dans ces circonstances, l'ADN forme une bande en fonction de sa densité flottante : la densité à l'intérieur du gradient auquel il flotte. L'ADN cultivé dans le 15N formera une bande à une position de densité plus élevée (c'est-à-dire plus bas dans le tube de centrifugation)

que celui cultivé dans le 14N. Meselson et Stahl ont noté qu'après une génération de croissance dans le 14N après qu'elles aient été déplacées du 15N, la bande unique observée était en position intermédiaire entre l'ADN des cellules cultivées exclusivement dans le 15N et le 14N. Cela suggère un mode de réplication semi-conservatrice ou dispersive. L'ADN récolté sur des cellules cultivées pendant deux générations en 14N formait deux bandes : une bande d'ADN était en position intermédiaire entre le 15N et le 14N, et l'autre correspondait à la bande d'ADN 14N. Ces résultats ne pouvaient s'expliquer que si l'ADN se réplique de manière semi-conservatrice. Et pour cette raison, les deux autres modèles ont donc été exclus.

Lors de la réplication de l'ADN, chacun des deux brins qui composent la double hélice sert de matrice à partir de laquelle de nouveaux brins sont copiés. Les nouveaux brins seront complémentaires aux brins parentaux ou « anciens ». Lorsque deux copies d'ADN filles sont formées, elles ont la même séquence et sont réparties de manière égale dans les deux cellules filles.

14.4 RÉPLICATION DE L'ADN CHEZ LES PROCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer le processus de réplication de l'ADN chez les procaryotes
- Discuter du rôle de différentes enzymes et protéines dans le soutien de ce processus

La réplication de l'ADN a été bien étudiée chez les procaryotes, principalement en raison de la petite taille du génome et de la grande variété de mutants disponibles. E. coli a 4,6 millions de paires de bases dans un seul chromosome circulaire et tout est répliqué en environ 42 minutes, en partant d'un seul site le long du chromosome et en faisant le tour du chromosome circulaire dans les deux sens. Cela signifie qu'environ 1 000 nucléotides sont ajoutés par seconde. Ainsi, le processus est assez rapide et se déroule sans trop d'erreurs.

La réplication de l'ADN utilise un grand nombre de protéines structurelles et d'enzymes, chacune jouant un rôle essentiel au cours du processus. L'un des principaux acteurs est l'enzyme ADN polymérase, également connue sous le nom d'ADN pol, qui ajoute des nucléotides un par un à la chaîne d'ADN en croissance qui est complémentaire au brin matrice. L'ajout de nucléotides nécessite de l'énergie ; cette énergie est obtenue à partir des nucléosides triphosphates ATP, GTP, TTP et CTP. Comme l'ATP, les autres NTP (nucléosides triphosphates) sont des molécules à haute énergie qui peuvent servir à la fois de source de nucléotides d'ADN et de source d'énergie qui alimente la polymérisation. Lorsque la liaison entre les phosphates est « rompue », l'énergie libérée est utilisée pour former la liaison phosphodiester entre le nucléotide entrant et la chaîne en croissance. Chez les procaryotes, trois principaux types de polymérases sont connus : ADN pol I, ADN pol II et ADN pol III. On peut dire que l'ADN pol III est l'enzyme principale nécessaire à la synthèse de l'ADN, que l'ADN pol I est une enzyme accessoire importante, tandis que l'ADN pol II est principalement nécessaire à la réparation.

Comment la machine de réplication sait-elle par où commencer? Il s'avère qu'il existe des séquences nucléotidiques spécifiques appelées origines de réplication où la réplication commence. E. coli n'a qu'une seule origine de réplication sur son chromosome unique (comme la plupart des procaryotes). Cette origine de réplication est une séquence d'environ 245 paires de bases et est riche en séquences AT. L'origine de la réplication est reconnue par certaines protéines qui se lient à ce site. Une enzyme appelée hélicase déroule l'ADN en brisant les liaisons hydrogène entre les paires de bases azotées. L'hydrolyse de l'ATP est nécessaire pour ce processus. Au fur et à mesure que l'ADN s'ouvre, des structures en forme de Y appelées fourches

de réplication se forment. Deux fourches de réplication sont formées à l'origine de la réplication et celles-ci s'étendent de manière bidirectionnelle au fur et à mesure que la réplication progresse. Les protéines de liaison simple brin enrobent les simples brins d'ADN près de la fourche de réplication pour empêcher l'ADN simple brin de se refermer en une double hélice. Les protéines de liaison simple brins protègent aussi l'ADN simple brin des nombreuses enzymes présentent dans le cytoplasme qui sont capables de digérer l'ADN simple brin.

L'ADN polymérase a deux restrictions importantes : elle n'est capable d'ajouter des nucléotides que dans la direction 5′ à 3′ (un nouveau brin d'ADN ne peut être synthétisé que dans cette direction). Elle a également besoin d'un groupe 3′-OH libre auquel elle peut ajouter des nucléotides en formant une liaison phosphodiester entre l'extrémité 3′-OH et le phosphate 5′ du nucléotide suivant. Cela signifie essentiellement qu'elle ne peut pas ajouter de nucléotides si un groupe 3′-OH libre n'est pas disponible. Alors comment ajoute-t-elle le premier nucléotide? Le problème est résolu à l'aide d'une amorce qui fournit l'extrémité libre 3′-OH. Une autre enzyme, l'ARN primase, synthétise un segment d'ARN d'environ cinq à dix nucléotides de long et complémentaire de l'ADN matrice. Parce que cette séquence amorce la synthèse de l'ADN, elle est appelée à juste titre l'amorce. L'ADN polymérase peut maintenant étendre cette amorce d'ARN, en ajoutant un par un des nucléotides complémentaires au brin matrice (Figure 14.14).

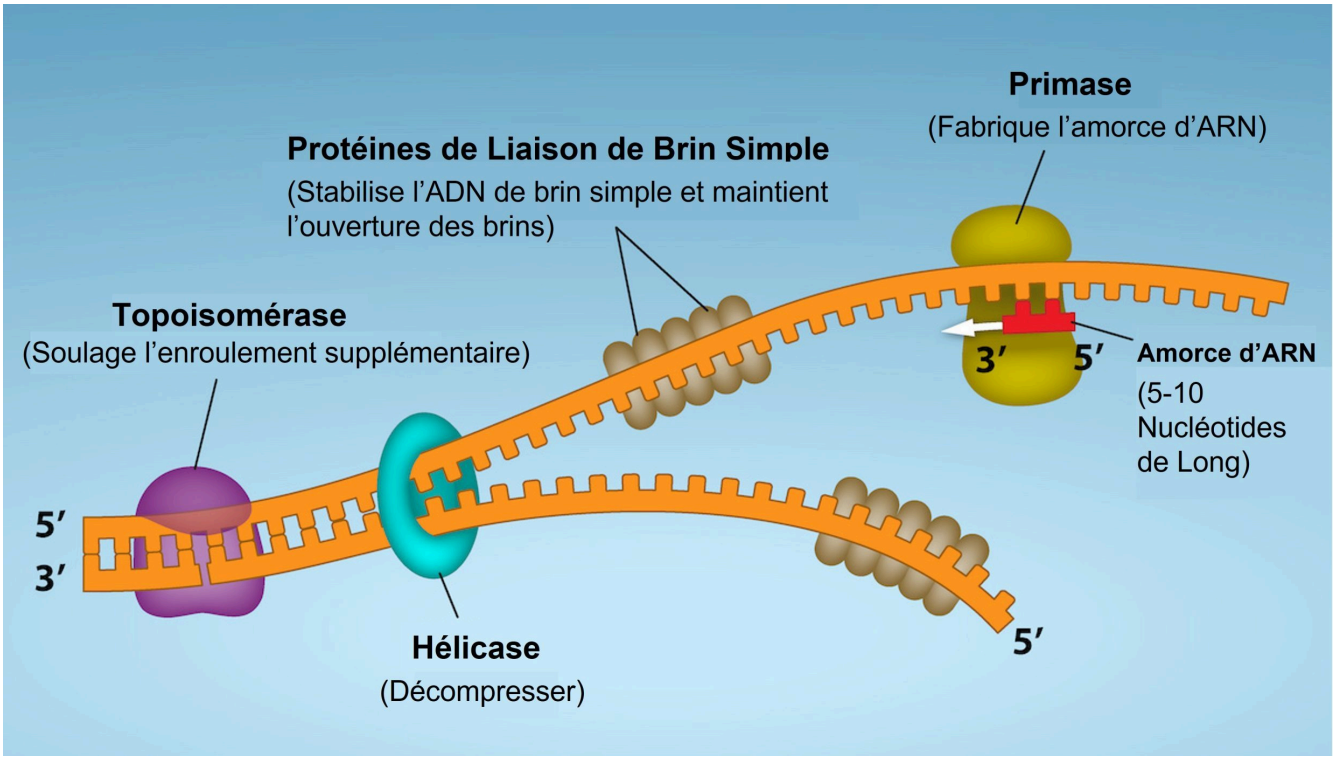


Figure 14.14 Une fourche de réplication se forme lorsque l'hélicase sépare les brins d'ADN à l'origine de la réplication. L'ADN a tendance à s'enrouler davantage en amont de la fourche de réplication. La topoisomérase coupe et recolle un des deux brins d'ADN en amont de la fourche de réplication, soulageant ainsi la pression résultant du superenroulement de l'ADN. Les protéines de liaison simple brin se lient à l'ADN simple brin pour empêcher la reformation de l'hélice. La primase synthétise une amorce d'ARN. L'ADN polymérase III utilise cette amorce pour synthétiser le brin nouveau d'ADN. Sur le brin continu, l'ADN est synthétisé en continu, tandis que sur le brin discontinu, l'ADN est synthétisé en courtes portions appelées fragments d'Okazaki. L'ADN polymérase I remplace l'amorce d'ARN par de l'ADN. L'ADN ligase scelle les liens phosphodiester entre les fragments d'Okazaki, réunissant les fragments en une seule molécule d'ADN.

La fourche de réplication se déplace à la vitesse de 1 000 nucléotides par seconde. Une topoisomérase (ou gyrase) empêche l'enroulement excessif de la double hélice d'ADN en avant de la fourche de réplication lorsque les deux brins d'ADN sont dissocié par l'hélicase; elle le fait en provoquant des entailles temporaires dans un brin de l'ADN, puis en la refermant. Parce que l'ADN polymérase ne peut synthétiser que dans la direction 5′ à 3′, et parce que la double hélice de l'ADN est antiparallèle, il y a un léger problème à la fourche de réplication. Les deux brins d'ADN matrice ont des orientations opposées : un brin est orienté dans la direction 5′ à 3′ et l'autre est orienté dans la direction 3′ à 5′. Un seul nouveau brin d'ADN, celui qui est complémentaire au brin d'ADN parental 3′ à 5′, peut être synthétisé en continu au fur et à mesure que la fourche de réplication avance. Ce brin synthétisé en continu est connu sous le nom de brin continu. L'autre brin, complémentaire à l'ADN parental 5′ à 3′, est synthétisé loin de la fourche de réplication, en petits fragments appelés fragments d'Okazaki, chacun nécessitant une amorce pour démarrer la synthèse. De nouveaux segments d'amorce sont déposés dans la direction de la fourche de réplication, mais chacun d'entre eux est orienté dans la direction

opposée à celle-ci. Les fragments d'Okazaki portent le nom du scientifique japonais qui les a découvert pour la première fois. Le brin avec les fragments d'Okazaki est connu sous le nom de brin discontinu.

Le brin continu peut être synthétisé à partir d'une seule amorce, tandis que le brin discontinu a besoin d'une nouvelle amorce pour chacun des courts fragments d'Okazaki. La direction globale du brin discontinu sera de 3′ à 5′, et celle du brin continu de 5′ à 3′. Une protéine appelée pince coulissante maintient l'ADN polymérase en place pendant qu'elle continue d'ajouter des nucléotides. La pince coulissante est une protéine en forme d'anneau qui se lie à l'ADN et maintient la polymérase en place. Au fur et à mesure de la synthèse, les amorces d'ARN sont remplacées par de l'ADN. Les amorces sont éliminées par l'activité exonucléase de l'ADN pol I, qui utilise l'ADN derrière l'ARN comme sa propre amorce et comble les lacunes laissées par l'élimination des nucléotides d'ARN et l'ajout de nucléotides d'ADN. Les brèches qui restent entre l'ADN nouvellement synthétisé (qui a remplacé l'amorce d'ARN) et l'ADN précédemment synthétisé sont scellées par l'enzyme ADN ligase, qui catalyse la formation de liaisons phosphodiester entre l'extrémité 3′-OH d'un nucléotide et l'extrémité phosphate 5′ de l'autre fragment.

Une fois le chromosome complètement répliqué, les deux copies d'ADN se déplacent dans deux cellules différentes lors de la division cellulaire.

Le processus de réplication de l'ADN peut être résumé comme suit :

1. L'ADN se déroule (ou dissocie) à l'origine de la réplication.
2. L'hélicase ouvre les fourches de réplication de manière bidirectionnelle.
3. Les protéines de liaison simple brin enrobent l'ADN autour de la fourche de réplication pour empêcher la réassociation de l'ADN en double brin.
4. La topoisomérase (ou gyrase) se lie à la région située en amont de la fourche de réplication pour empêcher le surenroulement de l'ADN.
5. La primase synthétise des amorces d'ARN complémentaires au brin d'ADN.
6. L'ADN polymérase III commence à ajouter des nucléotides à l'extrémité 3′-OH de l'amorce.
7. L'allongement du brin continu et du brin discontinu se poursuit.
8. Les amorces d'ARN sont éliminées par l'activité des exonucléases.
9. L'ADN pol I ajoute les nucléotides d'ADN manquants.
10. L'espace entre les deux fragments d'ADN est scellé par l'ADN ligase, qui aide à la formation de liaisons phosphodiester.

Le tableau 14.1 résume les enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN des procaryotes et les fonctions de chacune d'entre elles.

Tableau 14.1. Réplication de l'ADN chez les procaryotes : Enzymes et leurs fonctions

Enzyme/protéine	Fonction Spécifique
ADN pol I	Supprime l'amorce d'ARN et la remplace par de l'ADN nouvellement synthétisé.
ADN pol III	Enzyme principale qui ajoute des nucléotides dans le sens 5'-3'.
Hélicase	Ouvre l'hélice d'ADN en rompant les liaisons hydrogène entre les bases azotées.
Ligase	Scelle les espaces entre les fragments d'Okazaki pour créer un brin d'ADN continu.
Primase	Synthétise les amorces d'ARN nécessaires au démarrage de la réplication
Pince Coulissante	Aide à maintenir l'ADN polymérase en place lors de l'ajout de nucléotides
Topoisomérase	Aide à soulager la tension exercée sur l'ADN lors de son déroulement en provoquant des ruptures, puis en refermant l'ADN.
Protéines de liaison de brin simple	Se lie à l'ADN simple brin pour empêcher l'ADN de se rembobiner.

14.5 RÉPLICATION DE L'ADN CHEZ LES EUCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Discuter des similitudes et des différences entre la réplication de l'ADN chez les eucaryotes et les procaryotes
- Énoncer le rôle de la télomérase dans la réplication de l'ADN

Les génomes eucaryotes sont beaucoup plus complexes et plus grands que les génomes procaryotes. Les eucaryotes ont également un certain nombre de chromosomes linéaires différents. Le génome humain compte 3 milliards de paires de bases par ensemble haploïde de chromosomes, et 6 milliards de paires de bases sont répliquées pendant la phase S du cycle cellulaire. Il existe de multiples origines de réplication sur chaque chromosome eucaryote ; les humains peuvent avoir jusqu'à 100 000 origines de réplication dans le génome. Le taux de réplication est d'environ 100 nucléotides par seconde, beaucoup plus lent que la réplication procaryote. Chez la levure, qui est un eucaryote, des séquences spéciales connues sous le nom de séquences de réplication autonome (SRA) se trouvent sur les chromosomes. Ceux-ci sont équivalents à l'origine de la réplication chez *E. coli*.

Le nombre d'ADN polymérases chez les eucaryotes est beaucoup plus élevé que chez les procaryotes : 14 sont connus, dont cinq sont connus pour avoir des rôles majeurs lors de la réplication et ont été bien étudiés. Ils sont connus sous le nom de pol α, pol β, pol γ, pol δ et pol ε.

Les étapes essentielles de la réplication sont les mêmes que chez les procaryotes. Par contre, comme l'ADN eucaryote est lié à des histones pour former des structures appelées nucléosomes, celles-ci doivent être retirées puis remplacées pendant le processus de réplication, ce qui contribue à expliquer le taux de réplication plus lent chez les eucaryotes. La chromatine (le complexe que forme l'ADN et les protéines) peut subir certaines modifications chimiques, de façon à libérer l'ADN des histones et le rendre accessible aux enzymes de la machinerie de réplication de l'ADN. À l'origine de la réplication, un complexe de pré-réplication est assemblé avec d'autres protéines initiatrices. L'hélicase et d'autres protéines sont ensuite recrutées pour démarrer le processus de réplication (tableau 14.2).

Tableau 14.2. Différence entre la réplication procaryote et la réplication eucaryote

Propriété	Procaryotes	Eucaryotes
Origine de réplication	Singulier	Multiple
Taux de réplication	1000 nucleotides/s	50 à 100 nucleotides/s
Types d'AND polymérase	5	14
Telomérase	Pas présent	Présent
Suppression de l'amorce d'ARN	ADN pol I	RNase H
Élongation des brins	ADN pol III	Pol α, pol δ, pol ε
Pince coulissante	Pince coulissante	PCNA

Une hélicase utilisant l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP ouvre l'hélice de l'ADN. Des fourches de réplication se forment à chaque origine de réplication le long des chromosomes. L'ouverture de la double hélice provoque un enroulement excessif, ou surenroulement, dans l'ADN devant la fourche de réplication. Ceux-ci sont éliminés par l'action des topoisomérases. Les amorces sont formées par l'enzyme primase, et en utilisant l'amorce, l'ADN pol peut commencer la synthèse. Trois ADN polymérases sont alors impliqués : α, δ et ε. L'ADN pol α ajoute un court fragment d'ADN (20 à 30 nucléotides) à l'amorce d'ARN sur les deux brins, puis passe le relais à une deuxième polymérase. Alors qu'un des brins est synthétisé en continu par l'enzyme pol ε, le brin discontinu est synthétisé par le δ pol. Une protéine nommée pince coulissante, connue aussi sous le nom de PCNA (proliferating cell nuclear antigen), maintient l'ADN pol en place afin qu'elle ne glisse pas sur l'ADN. Lorsque la pol δ rencontre l'amorce d'ARN sur le brin discontinu, elle la déplace de la matrice d'ADN. L'amorce d'ARN est ensuite remplacée par des nucléotides d'ADN. Après le remplacement des amorces d'ARN par de l'ADN, les fragments d'Okazaki sur le brin discontinu sont liés par l'ADN ligase, qui forme la liaison phosphodiester.

Réplication des télomères

Contrairement aux chromosomes procaryotes, les chromosomes eucaryotes sont linéaires. Comme vous l'avez appris, l'enzyme ADN pol ne peut ajouter des nucléotides que dans la direction 5′ à 3′. Sur le brin continu, la synthèse se poursuit jusqu'à ce que la fin du chromosome soit atteinte. Sur le brin discontinu, l'ADN est synthétisé en courts tronçons, chacun étant initié par une amorce distincte. Lorsque la fourche de réplication atteint l'extrémité du chromosome linéaire, il n'y a aucun moyen de remplacer l'amorce à l'extrémité 5′ du brin inférieur. L'ADN aux extrémités du chromosome reste donc non apparié et, au fil du temps, ces extrémités,

appelées télomères, peuvent devenir progressivement plus courtes à mesure que les cellules continuent de se diviser.

Les télomères comprennent des séquences répétitives qui ne codent pour aucun gène particulier. Chez l'humain, une séquence de six paires de bases, TTAGGG, est répétée 100 à 1 000 fois dans les régions télomères. D'une certaine manière, ces télomères protègent l'ADN contre la perte de gènes lorsque les cellules continuent de se diviser. Les télomères sont ajoutés aux extrémités des chromosomes par une enzyme distincte, la télomérase (Figure 14.15), dont la découverte a aidé à comprendre comment ces extrémités chromosomiques répétitives sont maintenues. L'enzyme télomérase contient une partie catalytique et une molécule d'ARN intégré qui sert de matrice pour l'ajout d'ADN sur le brin discontinu. La télomérase se fixe à l'extrémité du chromosome, et des nucléotides d'ADN complémentaires à la matrice d'ARN sont ajoutés à l'extrémité 3′ du brin d'ADN. Une fois que l'extrémité 3′ de la matrice du brin discontinu est suffisamment allongée, l'ADN polymérase peut ajouter les nucléotides complémentaires aux extrémités des chromosomes. Ainsi, les extrémités des chromosomes sont répliquées.

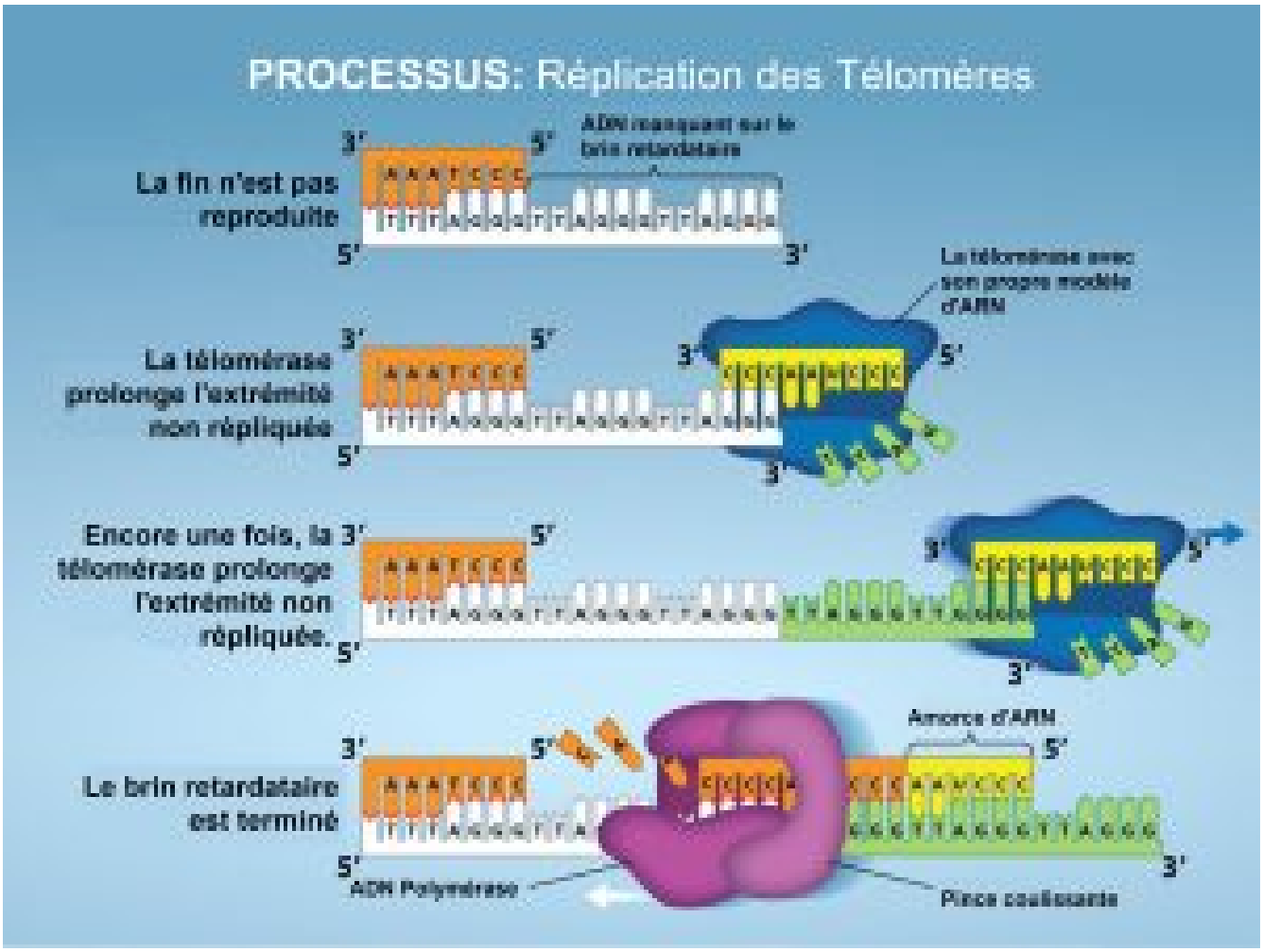


Figure 14.15 Les extrémités des chromosomes linéaires sont maintenues par l'action de l'enzyme télomérase.

La télomérase est généralement active dans les cellules germinales et les cellules souches adultes. Elle n'est pas active dans les cellules somatiques adultes. Pour la découverte de la télomérase et de son mécanisme d'action, Elizabeth Blackburn, Carol W. Greider et Jack W. Szostak (Figure 14.16) ont reçu le prix Nobel de médecine et de physiologie en 2009. Des recherches ultérieures utilisant des cellules HeLa (obtenues auprès d'Henrietta Lacks) ont confirmé que la télomérase est présente dans les cellules humaines. Et en 2001, des chercheurs, dont Diane L. Wright, ont découvert que la télomérase est nécessaire pour que les cellules des embryons humains prolifèrent rapidement.



Figure 14.16 Elizabeth Blackburn, lauréate du prix Nobel 2009, est la scientifique qui a découvert le fonctionnement de la télomérase.

La télomérase et le vieillissement

Les cellules qui subissent une division cellulaire continuent de voir leurs télomères raccourcis, car la plupart des cellules somatiques ne fabriquent pas de télomérase. Cela signifie essentiellement que le raccourcissement des télomères est associé au vieillissement. Avec l'avènement de la médecine moderne, des soins de santé préventifs et des modes de vie plus sains, la durée de vie humaine a augmenté et il y a une demande croissante pour que les gens paraissent plus jeunes et aient une meilleure qualité de vie en vieillissant.

En 2010, des scientifiques ont découvert que la télomérase peut inverser certaines conditions liées à l'âge chez

la souris. Cela peut avoir un potentiel en médecine régénérative. 2 Des souris déficientes en télomérase ont été utilisées dans ces études ; ces souris présentent une atrophie tissulaire, un épuisement des cellules souches, une défaillance des organes et une diminution des capacités de réparation des lésions tissulaires. La réactivation de la télomérase chez ces souris a provoqué l'extension des télomères, réduit les dommages à l'ADN, inversé la neurodégénérescence et amélioré la fonction des testicules, de la rate et des intestins. Ainsi, la réactivation des télomères peut avoir un potentiel pour traiter les maladies liées à l'âge chez l'humain.

Le cancer se caractérise par une division cellulaire incontrôlée de cellules anormales. Les cellules accumulent des mutations, prolifèrent de manière incontrôlable et peuvent migrer vers différentes parties du corps par un processus appelé métastase. Les scientifiques ont observé que les cellules cancéreuses ont des télomères considérablement raccourcis et que la télomérase est active dans ces cellules. Fait intéressant, ce n'est qu'après que les télomères aient été raccourcis dans les cellules cancéreuses que la télomérase est devenue active. Si l'action de la télomérase dans ces cellules peut être inhibée par des médicaments pendant le traitement du cancer, la division des cellules cancéreuses pouvant potentiellement être arrêtée.

Notes de bas de page

2Jaskelioff et coll., « Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice », Nature 469 (2011): 102-7.

14.6 RÉPARATION DE L'ADN

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Discuter des différents types de mutations dans l'ADN
- Expliquer les mécanismes de réparation de l'ADN

La réplication de l'ADN est un processus très précis, mais des erreurs peuvent parfois se produire, comme une ADN polymérase insérant une mauvaise base. Les erreurs non corrigées peuvent parfois entraîner de graves conséquences, comme le cancer. Les mécanismes de réparation corrigent les erreurs. Dans de rares cas, les erreurs ne sont pas corrigées, ce qui entraîne des mutations ; Dans d'autres cas, les enzymes de réparation sont elles-mêmes mutées ou défectueuses.

La plupart des erreurs lors de la réplication de l'ADN sont rapidement corrigées par la capacité de correction d'épreuve de l'ADN polymérase elle-même. (Figure 14.17). Lors de la correction d'épreuve, l'ADN pol lit la base nouvellement ajoutée avant d'ajouter la suivante, afin qu'une correction puisse être effectuée. La polymérase vérifie si la base nouvellement ajoutée s'est correctement appariée avec la base du brin complémentaire. S'il s'agit de la bonne base, le nucléotide suivant est ajouté. Si une base incorrecte a été ajoutée, l'enzyme effectue une coupure au niveau de la liaison phosphodiester et libère le mauvais nucléotide. Ceci est effectué par l'action d'exonucléase 3′ de l'ADN pol. Une fois que le mauvais nucléotide a été retiré, il peut être remplacé par le bon.

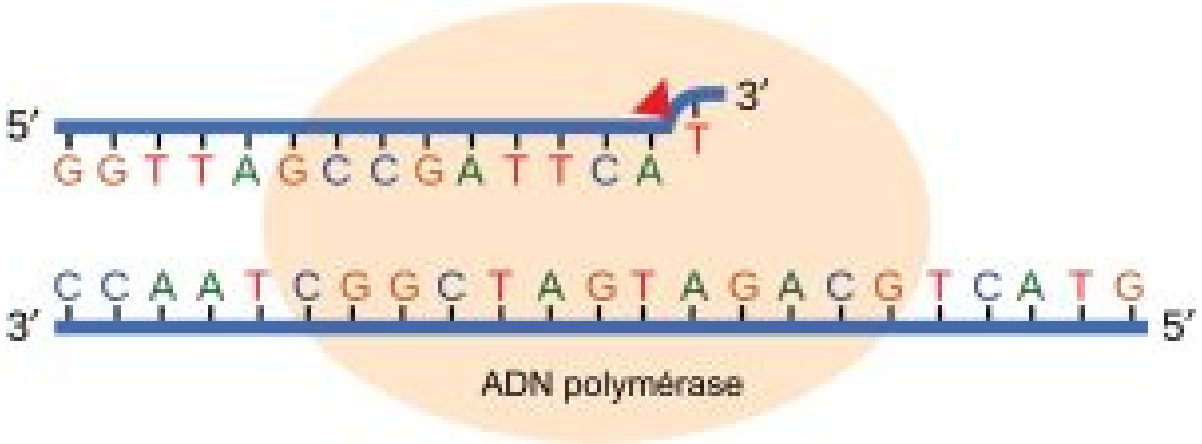


Figure 14.17 La correction d'épreuve par l'ADN polymérase corrige les erreurs lors de la réplication.

Certaines erreurs ne sont pas corrigées lors de la réplication, mais le sont une fois la réplication terminée ; ce type de réparation est connu sous le nom de réparation des mésappariements (Figure 14.18). Des enzymes de réparation spécifiques reconnaissent le nucléotide mal apparié et excisent la partie du brin qui le contient ; la région excisée est ensuite resynthétisée. Si le mésappariement n'est pas corrigé, cela peut entraîner des dommages plus permanents lorsque l'ADN non compatible est répliqué. Comment les enzymes de réparation des mésappariements reconnaissent-elles laquelle des deux bases est incorrecte? Chez E. coli, après réplication, la base azotée adénine acquiert un groupement méthyle ; le brin d'ADN parental aura des groupements méthyle, tandis que le brin nouvellement synthétisé en est dépourvu. Ainsi, l'ADN polymérase est capable d'éliminer les bases mal incorporées du brin non méthylé nouvellement synthétisé. Chez les eucaryotes, le mécanisme n'est pas très bien compris, mais on pense qu'il implique la reconnaissance de brèches non scellées par la ligase dans le nouveau brin, ainsi qu'une association continue à court terme de certaines des protéines de réplication avec le nouveau brin fille après la réplication.

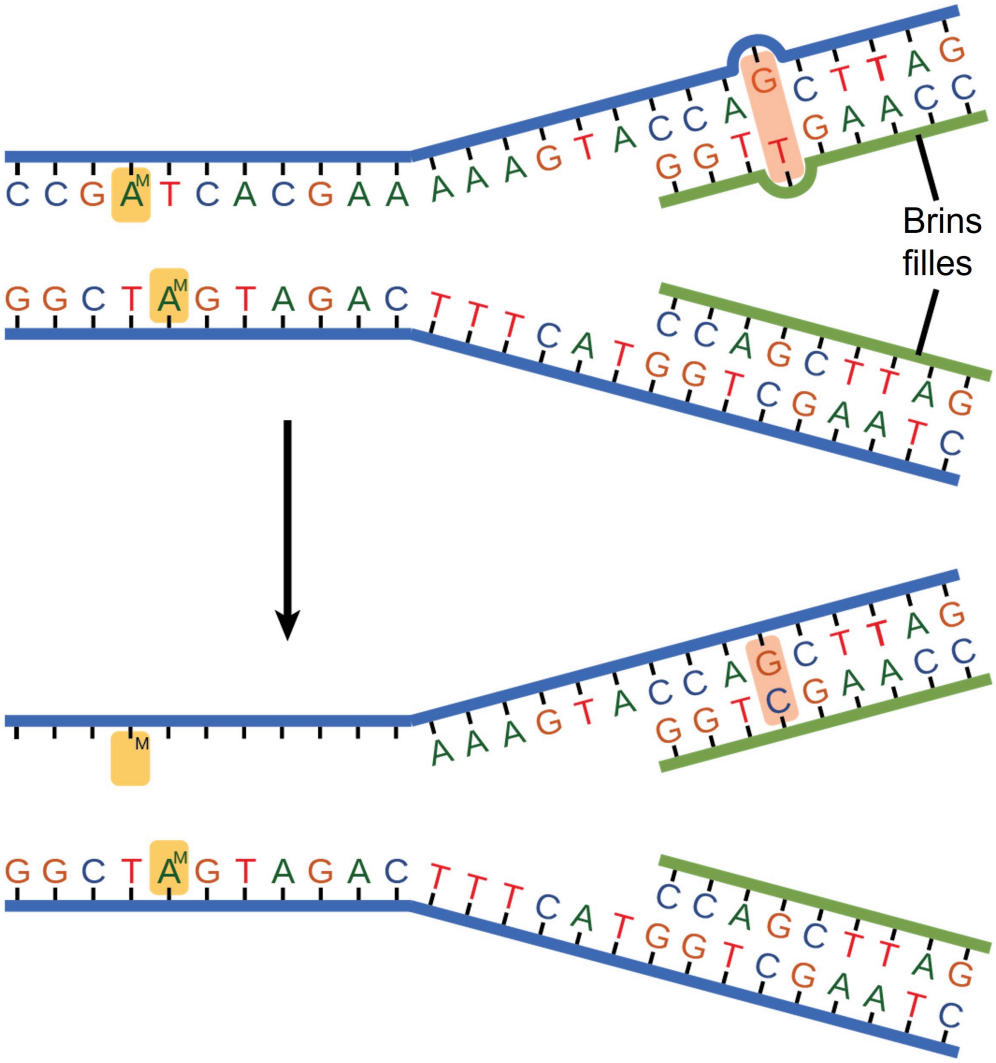


Figure 14.18 Dans la réparation des mésappariements, la base incorrectement ajoutée est détectée après la réplication. Les protéines de réparation des mésappariements détectent cette base et l'éliminent du brin nouvellement synthétisé. L'espace est alors comblé par la base correctement appariée.

Un autre type de mécanisme de réparation, la réparation par excision de nucléotides, est similaire à la réparation des mésappariements, sauf qu'elle est utilisée pour éliminer les bases endommagées plutôt que les bases mal appariées. Les enzymes de réparation remplacent les bases anormales en faisant une incision aux extrémités 3′ et 5′ de la base endommagée (Figure 14.19). Le segment d'ADN est retiré et remplacé par les nucléotides correctement appariés par l'action de l'ADN pol. Une fois les bases remplies, l'espace restant est scellé avec une liaison phosphodiester catalysée par l'ADN ligase. Ce mécanisme de réparation est souvent utilisé lorsque l'exposition aux UV provoque la formation de dimères de pyrimidine.

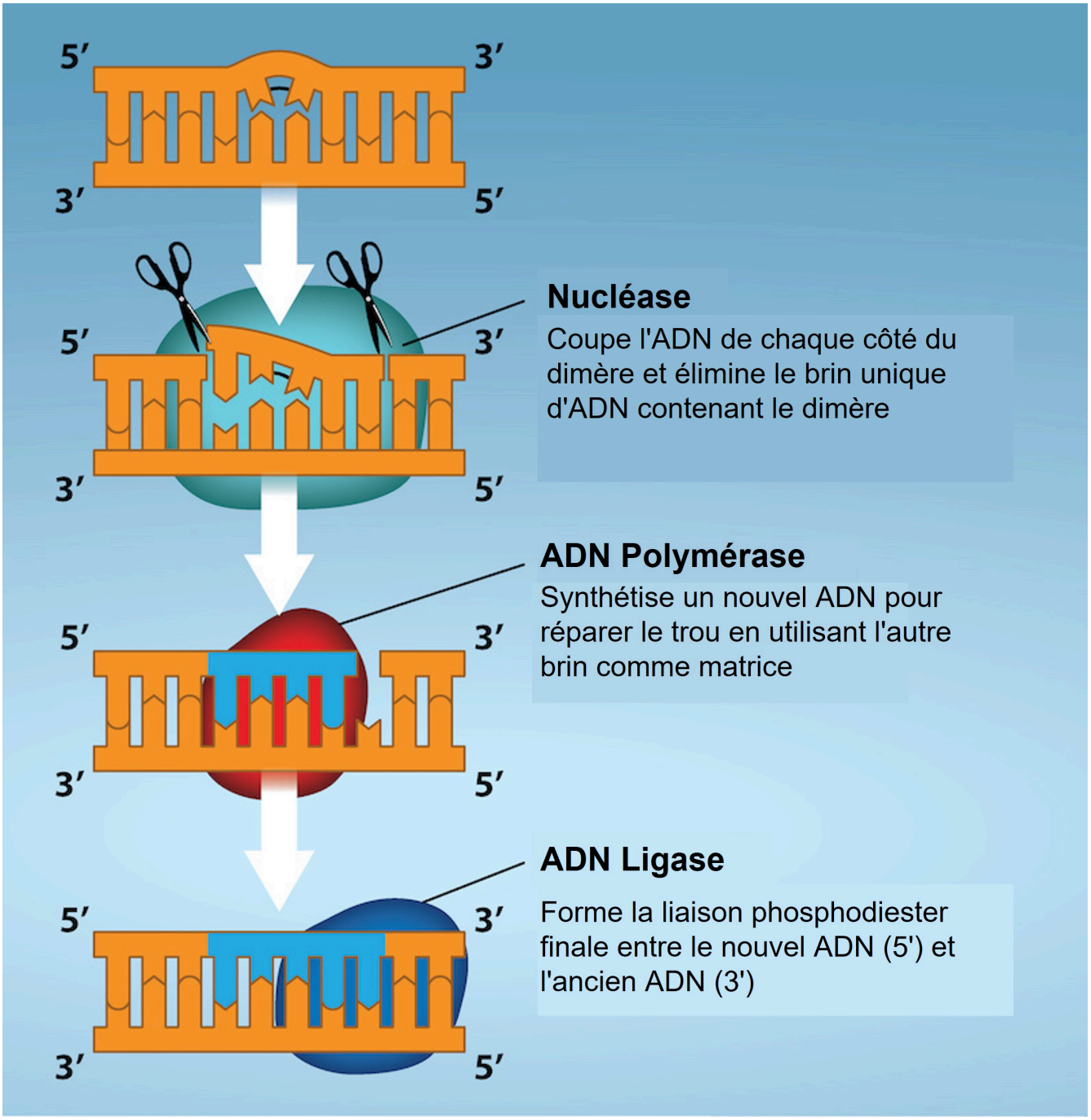


Figure 14.19 L'excision de nucléotides répare les dimères de thymine. Lorsqu'elles sont exposées aux UV, les thymines adjacentes peuvent former des dimères de thymine. Dans les cellules normales, les dimères sont excisées et remplacées.

Un exemple bien étudié d'erreurs non corrigées est observé chez les personnes souffrant de xeroderma pigmentosum (Figure 14.20). Les personnes touchées ont une peau très sensible aux rayons UV du soleil. Lorsque les individus sont exposés à la lumière UV, des dimères de pyrimidine, en particulier ceux de thymine, se forment ; les personnes atteintes de Xeroderma pigmentosum ne sont pas en mesure de réparer les

dommages. Ceux-ci ne sont pas réparés en raison d'un défaut dans les enzymes de réparation de l'excision des nucléotides, alors que chez les individus normaux, les dimères de thymine sont excisés et le défaut est corrigé. Les dimères de thymine déforment la structure de la double hélice de l'ADN, ce qui peut causer des problèmes lors de la réplication de l'ADN. Les personnes atteintes de xeroderma pigmentosum peuvent avoir un risque plus élevé de contracter un cancer de la peau que celles qui n'en sont pas atteintes.



Figure 14.20 La xérodermie pigmentaire est une maladie dans laquelle la dimérisation de la thymine due à l'exposition aux UV n'est pas réparée. L'exposition au soleil entraîne des lésions cutanées.

Les erreurs dans la réplication de l'ADN ne sont pas la seule raison pour laquelle des mutations apparaissent dans l'ADN. Les mutations, des variations dans la séquence nucléotidique d'un génome, peuvent également survenir en raison de dommages à l'ADN. Ces mutations peuvent être de deux types : induites ou spontanées. Les mutations induites sont celles qui résultent d'une exposition à des produits chimiques, aux rayons UV, aux rayons X ou à un autre agent environnemental. Par exemple, Charlotte Auerbach et J.M Robson ont découvert les effets mutagènes du gaz moutarde. Les mutations spontanées se produisent sans aucune exposition à un agent environnemental ; elles sont le résultat de réactions naturelles qui se produisent dans le corps.

Les mutations peuvent avoir un large éventail d'effets. Les mutations ponctuelles sont les mutations qui

affectent une seule paire de bases. Les mutations nucléotidiques les plus courantes sont les substitutions, dans lesquelles une base est remplacée par une autre. Ces substitutions peuvent être de deux types, soit des transitions, soit des transversions. La substitution de transition fait référence au remplacement d'une purine ou d'une pyrimidine par une base du même type ; par exemple, une purine telle que l'adénine peut être remplacée par la purine guanine. La substitution par transversion fait référence au remplacement d'une purine par une pyrimidine, ou vice versa ; par exemple, la cytosine, une pyrimidine, est remplacée par de l'adénine, une purine. Certaines mutations ponctuelles ne sont pas détectables dans le produit final ou phénotype ; celles-ci sont connues sous le nom de mutations silencieuses. Les mutations silencieuses sont généralement dues à une substitution dans des parties non-codantes de l'ADN, ou dans la troisième base d'un codon, qui représente souvent le même acide aminé que le codon d'origine. D'autres mutations ponctuelles peuvent entraîner le remplacement d'un acide aminé par un autre, ce qui peut altérer la fonction de la protéine. Les mutations ponctuelles qui génèrent un codon d'arrêt peuvent entraîner l'arrêt prématuré d'une protéine.

Certaines mutations peuvent entraîner une augmentation du nombre de copies d'un même codon. Celles-ci sont appelées expansions répétées de trinucléotides et entraînent des régions répétées du même acide aminé. Les mutations peuvent également être le résultat de l'ajout d'une ou plusieurs base, appelé insertion, ou de la suppression d'une ou plusieurs base, également appelée délétion. Si une insertion ou une délétion entraîne l'altération du cadre de lecture translationnel (une mutation par décalage du cadre de lecture), la protéine résultante est généralement non fonctionnelle. Parfois, un morceau d'ADN d'un chromosome peut être transféré sur un autre chromosome ou dans une autre région du même chromosome ; c'est ce qu'on appelle aussi la translocation. Ces types de mutations sont illustrés à la Figure 14.21.

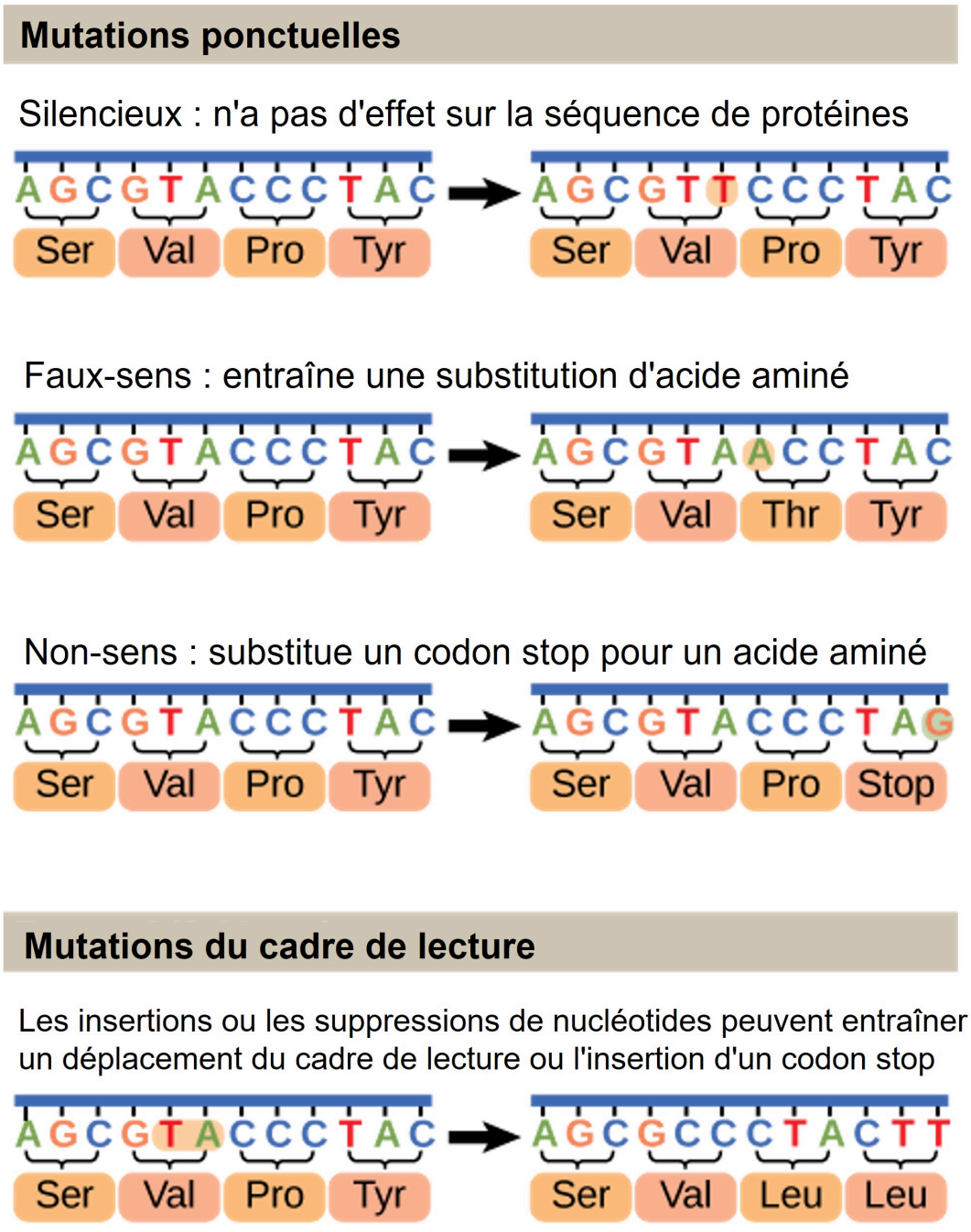


Figure 14.21 Les mutations du cadre de lecture peuvent entraîner des changements dans la séquence protéique codée par l'ADN.

Les mutations dans les gènes de réparation sont connues pour causer le cancer. De nombreux gènes de réparation mutés ont été impliqués dans certaines formes de cancer du pancréas, du côlon et du cancer colorectal. Les mutations peuvent affecter les cellules somatiques ou germinales. Si de nombreuses mutations s'accumulent dans une cellule somatique, elles peuvent entraîner des problèmes tels que la division cellulaire incontrôlée observée dans le cancer. Si une mutation a lieu dans les cellules germinales, la mutation sera transmise à la génération suivante, comme dans le cas de l'hémophilie et de la xeroderma pigmentosum.

TERMES CLÉS

amorce
: court tronçon de nucléotides nécessaire pour initier la réplication ; dans le cas de la réplication, l'amorce contient des nucléotides d'ARN

brin continu
: brin synthétisé en continu dans la direction 5′-3′, qui est synthétisé dans la direction de la fourche de réplication

brin discontinu
: pendant la réplication, le brin qui est répliqué en fragments courts et loin de la fourche de réplication

correction d'épreuve
: fonction exonucléase 3' à 5' de l'ADN pol dans laquelle elle lit la base nouvellement ajoutée avant d'ajouter la suivante et enlève une base mésappariée s'il y a lieu

électrophorèse
: technique utilisée pour séparer les fragments d'ADN en fonction de leur taille

fourche de réplication
: structure en forme d'Y formée lors du début de la réplication

fragment d'Okazaki
: fragment d'ADN synthétisé en courts tronçons sur le brin discontinu

hélicase
: lors de la réplication, cette enzyme aide à ouvrir l'hélice de l'ADN en brisant les liaisons hydrogène

ligase
: enzyme qui catalyse la formation d'une liaison phosphodiester entre les extrémités phosphate 5′ et 3′ OH de l'ADN

mutation
: variation de la séquence nucléotidique d'un génome

mutation induite
: mutation résultant d'une exposition à des produits chimiques ou à des agents environnementaux

mutation ponctuelle
: mutation qui affecte une seule base

mutation silencieuse
: mutation qui n'est pas exprimée

mutation spontanée

mutation qui se produit dans les cellules à la suite de réactions chimiques se déroulant naturellement sans exposition à un agent externe

pince coulissante

protéine en forme d'anneau qui maintient l'ADN pol sur le brin d'ADN

primase

enzyme qui synthétise l'amorce de l'ARN ; l'amorce est nécessaire pour que l'ADN pol commence la synthèse d'un nouveau brin d'ADN lors de la réplication

protéine de liaison simple brin

pendant la réplication, protéine qui se lie à l'ADN simple brin ; cela aide à séparer les deux brins d'ADN afin qu'ils puissent servir de modèles

réparation des mésappariements

type de mécanisme de réparation dans lequel les bases incompatibles sont supprimées après la réplication

réparation par excision de nucléotides

type de mécanisme de réparation de l'ADN dans lequel la mauvaise base, ainsi que quelques nucléotides en amont ou en aval, sont retirés

substitution de transition

lorsqu'une purine est remplacée par une purine ou qu'une pyrimidine est remplacée par une autre pyrimidine

substitution de transversion

lorsqu'une purine est remplacée par une pyrimidine ou qu'une pyrimidine est remplacée par une purine

télomérase

enzyme qui contient une partie catalytique et une matrice d'ARN intégrée ; elle a pour fonction de maintenir les télomères aux extrémités des chromosomes

télomère

ADN à l'extrémité des chromosomes linéaires

topoisomérase

enzyme qui empêche le surenroulement de l'ADN lorsque la réplication de l'ADN a lieu

transformation

processus dans lequel l'ADN externe est absorbé par une cellule

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

14.1 Fondement historique de la compréhension moderne

L'ADN a été isolé pour la première fois à partir de globules blancs par Friedrich Miescher, qui l'a appelé nucléine parce qu'il était isolé à partir de noyaux. Les expériences de Frederick Griffith avec des souches de Streptococcus pneumoniae ont fourni le premier indice que l'ADN pourrait être le principe transformant. Avery, MacLeod et McCarty ont montré que l'ADN est nécessaire à la transformation des bactéries. Des expériences ultérieures menées par Hershey et Chase à l'aide du bactériophage T2 ont prouvé que l'ADN est le matériel génétique. Chargaff a constaté que le rapport de A = T et C = G, et que le pourcentage de A, T, G et C est différent pour différentes espèces.

14.2 Structure et séquençage de l'ADN

Le modèle actuellement accepté de la structure en double hélice de l'ADN a été proposé par Watson et Crick. Certaines des caractéristiques saillantes sont que les deux brins qui composent la double hélice ont des séquences de base complémentaires et des orientations antiparallèles. L'alternance de sucres désoxyribose et de phosphates forme l'épine dorsale de la structure, et les bases azotées sont empilées comme des barreaux à l'intérieur. Le diamètre de la double hélice, 2 nm, est uniforme partout. Une purine s'apparie toujours avec une pyrimidine ; A s'apparie avec T et G s'apparie avec C. Un tour de l'hélice a 10 paires de bases. Les procaryotes sont beaucoup plus simples que les eucaryotes dans beaucoup de leurs caractéristiques. La plupart des procaryotes contiennent un seul chromosome circulaire. En général, les chromosomes eucaryotes contiennent une molécule d'ADN linéaire empaquetée dans des nucléosomes et ont deux régions distinctes qui peuvent être distinguées par coloration, reflétant différents états de compactage.

14.3 Principes de base de la réplication de l'ADN

Au cours de la division cellulaire, chaque cellule fille reçoit une copie de chaque molécule d'ADN par un processus connu sous le nom de réplication de l'ADN. Le chromosome unique d'un procaryote ou chaque chromosome d'un eucaryote est constitué d'une seule double hélice continue. Le modèle de réplication de l'ADN suggère que les deux brins de la double hélice se séparent pendant la réplication, et que chaque brin sert de matrice à partir de laquelle le nouveau brin complémentaire est copié. Dans le modèle de réplication conservatrice, l'ADN parental est conservé et l'ADN fille est nouvellement synthétisé. Le modèle de réplication semi-conservatrice suggère que chacun des deux brins d'ADN parental agit comme matrice pour la synthèse

d'un nouvel ADN ; après la réplication, chaque ADN double brin conserve le brin parental ou « ancien » et un brin « nouveau ». Le modèle dispersif suggérait que les deux copies de l'ADN auraient des segments d'ADN parental et d'ADN nouvellement synthétisés. L'expérience de Meselson et Stahl a soutenu le modèle de réplication semi-conservatrice, dans lequel un chromosome répliqué entier se compose d'un brin parental et d'un brin d'ADN nouvellement synthétisé.

14.4 Réplication de l'ADN chez les procaryotes

La réplication chez les procaryotes commence à partir d'une séquence trouvée sur le chromosome appelée l'origine de la réplication, le point auquel les deux brins d'ADN se dissocient grâce à l'hélicase. L'hélicase ouvre la double hélice de l'ADN, ce qui entraîne la formation d'une fourche de réplication bidirectionnelle. Les protéines de liaison simple brin se lient à l'ADN simple brin près de la fourche de réplication pour maintenir la fourche ouverte. La primase synthétise une amorce d'ARN pour initier la synthèse par l'ADN polymérase, qui ne peut ajouter des nucléotides qu'à l'extrémité 3'OH d'un brin d'amorce préalablement synthétisé. La synthèse des nouveaux brins d'ADN se fait selon leurs directions respectives de 5′ à 3′. Un brin est synthétisé en continu dans la direction de la fourche de réplication ; c'est ce qu'on appelle le brin continu. L'autre brin est synthétisé dans une direction éloignée de la fourche de réplication, dans de courts segments d'ADN connus sous le nom de fragments d'Okazaki. Ce brin est connu sous le nom de brin discontinu. Une fois la réplication terminée, les amorces d'ARN sont remplacées par des nucléotides d'ADN par l'ADN polymérase et l'ADN est scellé par la ligase, ce qui crée des liaisons phosphodiester entre le 3′-OH d'une extrémité et le phosphate 5′ de l'autre brin.

14.5 Réplication de l'ADN chez les eucaryotes

La réplication chez les eucaryotes commence à plusieurs origines de réplication. Le mécanisme est assez similaire à celui des procaryotes. Une amorce est nécessaire pour initier la synthèse, qui est ensuite prolongée par l'ADN polymérase. Un des brins d'ADN est synthétisé en continu, tandis que le brin discontinu est synthétisé en courts tronçons appelés fragments d'Okazaki. Les amorces d'ARN sont remplacées par des nucléotides d'ADN ; les fragments d'Okazaki sont liés en un brin continu par une ligase. Les extrémités des chromosomes posent un problème, car l'amorce d'ARN aux extrémités 5′ de l'ADN ne peut pas être remplacée par de l'ADN, et le chromosome se raccourcit progressivement. La télomérase, une enzyme avec une matrice d'ARN intégrée, prolonge les extrémités en copiant la matrice d'ARN et en prolongeant un brin du chromosome. L'ADN polymérase peut ensuite synthétiser le brin d'ADN complémentaire au brin allongé par la télomérase en utilisant les enzymes de réplication régulières. De cette façon, les extrémités des chromosomes sont protégées.

14.6 Réparation de l'ADN

L'ADN polymérase peut faire des erreurs lors de l'ajout de nucléotides. Elle édite l'ADN en relisant chaque nouvelle base ajoutée. Les bases incorrectes sont retirées et remplacées par la base correcte avant de continuer la synthèse. La plupart des erreurs sont corrigées lors de la réplication, mais lorsque cela ne se produit pas, le mécanisme de réparation des mésappariements est utilisé. Les enzymes de réparation des mésappariements reconnaissent la base mal appariée et l'excisent de l'ADN, la remplaçant par la bonne base. Dans un autre type de réparation, la réparation par excision de nucléotides, une base endommagée est retirée ainsi que quelques bases à l'extrémité 5′ et 3′, et celles-ci sont remplacées en copiant la matrice à l'aide de l'ADN polymérase. Les extrémités du fragment nouvellement synthétisé sont attachées au reste de l'ADN à l'aide de l'ADN ligase, ce qui crée une liaison phosphodiester.

La plupart des erreurs sont corrigées, et si elles ne le sont pas, elles peuvent entraîner une mutation, définie comme un changement permanent dans la séquence d'ADN. Les mutations peuvent être de plusieurs types, telles que la substitution, la délétion, l'insertion et les expansions répétées de trinucléotides. Les mutations dans les gènes de réparation peuvent entraîner de graves conséquences telles que le cancer. Des mutations peuvent être induites ou peuvent survenir spontanément.

PARTIE XI

CHAPITRE 15 GÈNES ET PROTÉINES

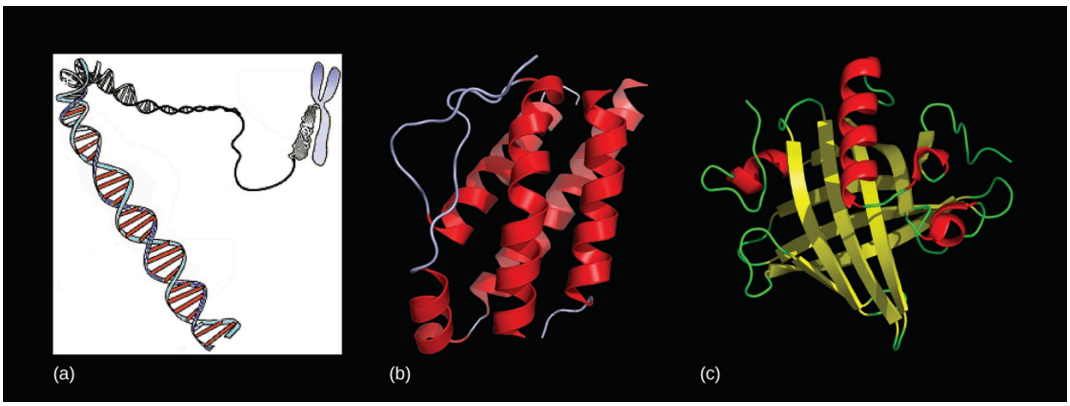


Figure 15.1. Les gènes, qui sont situés sur les chromosomes (a), sont des instructions organisées de façon linéaire pour la fabrication des molécules d'ARN et de protéines, nécessaires à tous les processus de la vie. La protéine interleukine-2 (b) et la protéine alpha-2u-globuline (c) ne sont que deux exemples de l'éventail des différentes structures moléculaires codées par les gènes.

Aperçu du chapitre

15.1 Code génétique

15.2 Transcription procaryote

15.3 Transcription eucaryote

15.4 Maturation de l'ARN chez les eucaryotes

15.5 Ribosomes et synthèse des protéines

Depuis la redécouverte des travaux de Mendel en 1900, la définition du gène est passée d'une unité abstraite de l'hérédité à une entité moléculaire tangible capable de se répliquer, de s'exprimer et de muter (figure 15.1). Les gènes sont composés d'ADN et sont disposés linéairement sur les chromosomes. Les gènes spécifient les

séquences d'acides aminés, qui sont les éléments constitutifs des protéines. À leur tour, les protéines sont responsables de l'orchestration de presque toutes les fonctions de la cellule. Les gènes et les protéines qu'ils codent sont absolument essentiels à la vie telle que nous la connaissons.

15.1 LE CODE GÉNÉTIQUE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer le « dogme central » de la synthèse ADN-protéine
- Décrire le code génétique et la manière dont la séquence de nucléotides prescrit la séquence d'acides aminés et de protéines.

Le processus cellulaire de transcription génère l'ARN messager (ARNm), une copie moléculaire mobile d'un ou de plusieurs gènes dont l'alphabet est composé de A, C, G et d'uracile (U). Les ribosomes traduisent l'information contenu dans la séquence nucléotidiques de l'ARNm en séquences d'acides aminés, résultant en un produit protéique. C'est le dogme central de la synthèse ADN-ARN-protéine : la transcription de l'ADN en ARNm, puis la traduction de l'ARNm en protéine. Les séquences de protéines sont constituées de 20 acides aminés courants ; on peut donc dire que l'alphabet des protéines est constitué de 20 « lettres » (figure 15.2). Les différents acides aminés ont des propriétés chimiques différentes (acides ou basiques, polaires ou non polaires) et des contraintes structurelles différentes. La variation de la séquence des acides aminés est responsable de l'énorme variation de la structure et de la fonction des protéines.

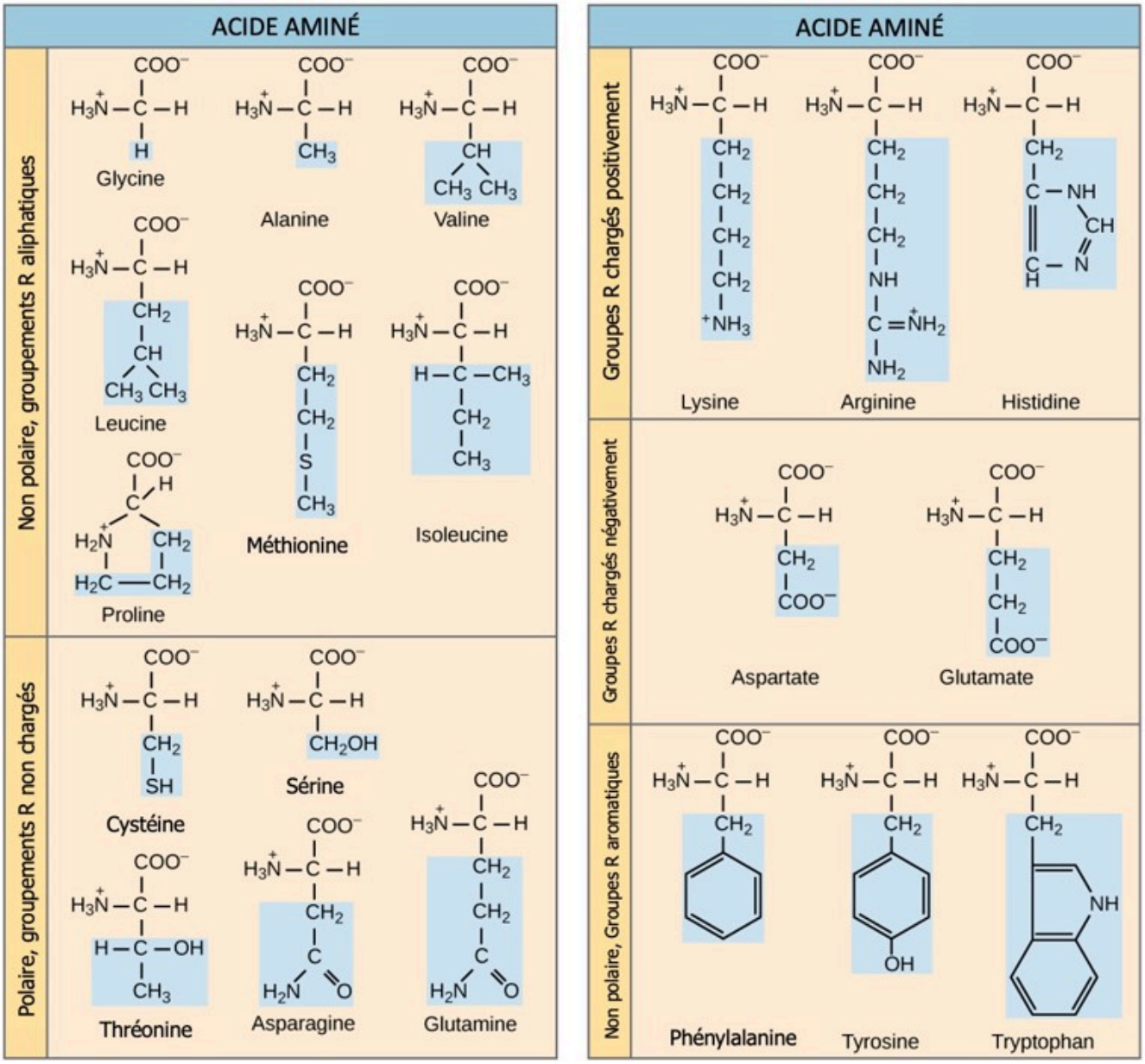


Figure 15.2 Représentation de la structure des 20 acides aminés dont nos protéines sont composées. Chaque acide aminé est composé d'un groupe aminé (NH3+), d'un groupe carboxyle (COO-) et d'une chaîne latérale (bleue). La chaîne latérale peut être non polaire, polaire ou chargée, ainsi que grande ou petite. C'est la diversité des chaînes latérales des acides aminés qui est à l'origine de l'incroyable variation de la structure et de la fonction des protéines.

Le dogme central : L'ADN code pour l'ARN ; l'ARN code pour les protéines

Le flux d'informations génétiques dans les cellules, de l'ADN à l'ARNm puis aux protéines, est décrit par le dogme central (figure 15.3), qui stipule que les gènes spécifient la séquence des ARNm, qui à leur tour

spécifient la séquence des acides aminés composant toutes les protéines. Le décodage d'une molécule en une autre est effectué par des protéines et des ARN spécifiques. L'information stockée dans l'ADN étant essentielle à la fonction cellulaire, il est intuitivement logique que la cellule fasse des copies de l'ARNm de cette information pour la synthèse des protéines, tout en gardant l'ADN lui-même intact et protégé. La copie de l'ADN en ARN est relativement simple, un nucléotide étant ajouté au brin d'ARNm pour chaque nucléotide lu dans le brin d'ADN. La traduction en protéine est un peu plus complexe, car trois nucléotides de l'ARNm correspondent à un acide aminé dans la séquence polypeptidique. Cependant, la traduction en protéine est toujours systématique et colinéaire, de sorte que les nucléotides 1 à 3 correspondent à l'acide aminé 1, les nucléotides 4 à 6 correspondent à l'acide aminé 2, et ainsi de suite.

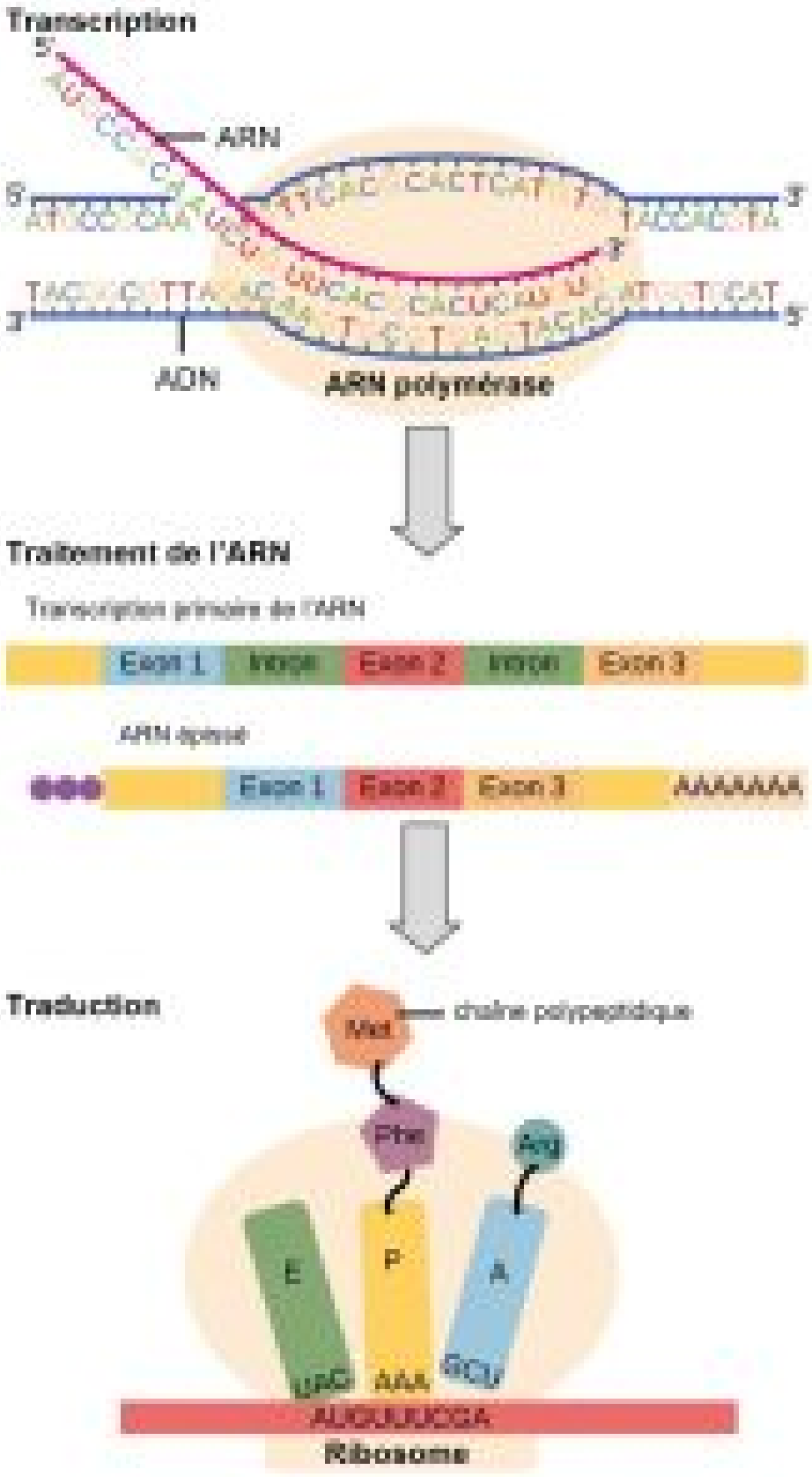


Figure 15.3 Les instructions codées dans l'ADN sont transcrites en ARN messager. Les ribosomes sont capables de lire l'information génétique inscrite sur

un brin d'ARN messager et d'utiliser cette information pour traduire le langage nucléique en langage protéique, soit les acides aminés des protéines.

Le code génétique est dégénéré et universel

Chaque acide aminé est défini par une séquence de trois nucléotides, des triplets, appelée codon. Étant donné le nombre différent de « lettres » dans les « alphabets » de l'ARNm et des protéines, les scientifiques ont émis l'hypothèse que les acides aminés individuels devaient être représentés par des combinaisons de nucléotides. Les doublets de nucléotides ne suffiraient pas à spécifier chaque acide aminé, car il n'y a que 16 combinaisons possibles de deux nucléotides (42). En revanche, il existe 64 triplets de nucléotides possibles (43), ce qui est bien plus que le nombre d'acides aminés. Les scientifiques ont émis l'hypothèse que les acides aminés étaient codés par des triplets de nucléotides et que le code génétique était « dégénéré ». En d'autres termes, un acide aminé donné peut être codé par plus d'un triplet de nucléotides. Cela a été confirmé expérimentalement par la suite : Francis Crick et Sydney Brenner ont utilisé le mutagène chimique proflavine pour insérer un, deux ou trois nucléotides dans le gène d'un virus. Lorsqu'un ou deux nucléotides sont insérés, les protéines normales ne sont pas produites. Lorsque trois nucléotides ont été insérés, la protéine a été synthétisée et a fonctionné. Cela démontre que les acides aminés doivent être spécifiés par des groupes de trois nucléotides. Ces triplets de nucléotides sont appelés codons. L'insertion d'un ou deux nucléotides modifie complètement le cadre de lecture du triplet, altérant ainsi le message pour chaque acide aminé suivant (figure 15.5). Bien que l'insertion de trois nucléotides ait entraîné l'insertion d'un acide aminé supplémentaire pendant la traduction, l'intégrité du reste de la protéine a été maintenue.

Les scientifiques ont minutieusement résolu le code génétique en traduisant des ARNm synthétiques in vitro et en séquençant les protéines qu'ils spécifiaient (figure 15.4).

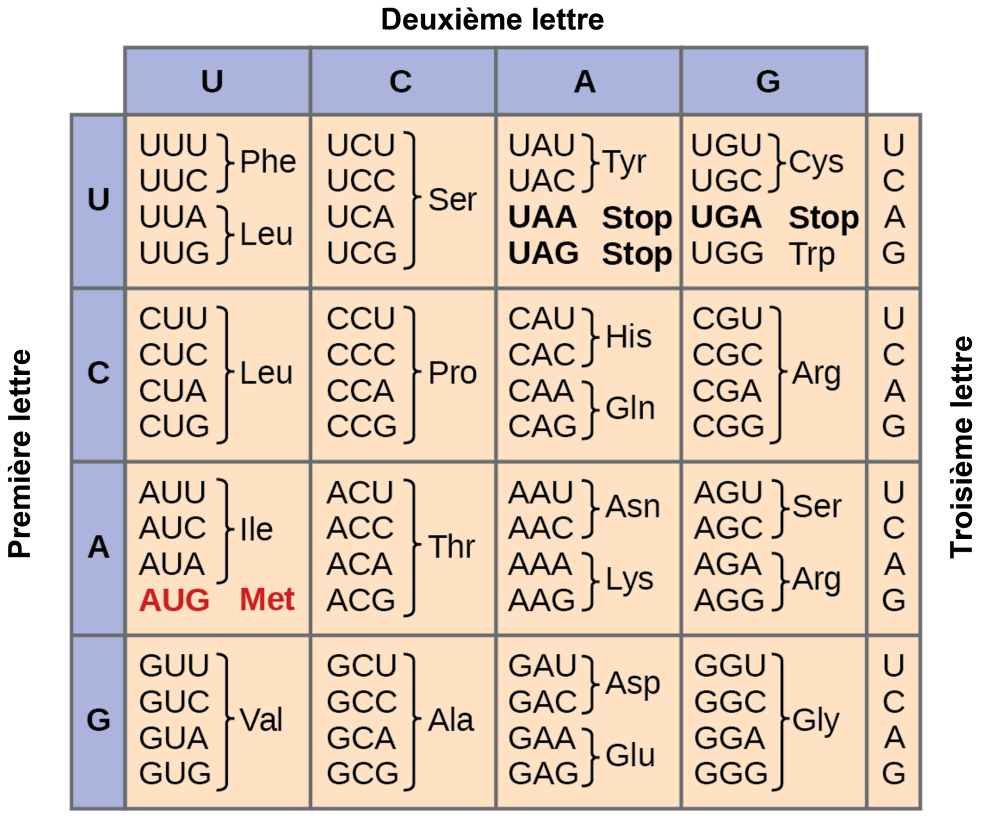


Figure 15.4 Cette figure montre le code génétique permettant de traduire chaque triplet de nucléotides de l'ARNm (codon) en un acide aminé ou en un signal de terminaison dans une protéine naissante. (crédit : modification d'un travail par le NIH)

Outre les codons qui commandent l'ajout d'un acide aminé spécifique à une chaîne polypeptidique, trois des 64 codons mettent fin à la synthèse des protéines et libèrent le polypeptide de la machinerie de traduction. Ces triplets sont appelés codons d'arrêt ou codons de terminaison or non-sens. Un autre codon, AUG, a également une fonction particulière. En plus de spécifier l'acide aminé méthionine, il sert également de codon initiateur pour initier la traduction. Le cadre de lecture pour la traduction est défini par le codon initiateur AUG, situé à l'extrémité 5′ de l'ARNm. Après le codon initiateur, l'ARNm est lu par groupes de trois jusqu'à ce qu'un codon de terminaison soit rencontré.

La disposition du tableau des codons révèle la structure du code. Il existe seize « blocs » de codons, chacun étant spécifié par le premier et le deuxième nucléotides des codons à l'intérieur du bloc, par exemple le bloc « AC* » qui correspond à l'acide aminé thréonine (Thr). Certains blocs sont divisés en une moitié pyrimidine, dans laquelle le codon se termine par U ou C, et une moitié purine, dans laquelle le codon se termine par A ou G. Certains acides aminés reçoivent un bloc entier de quatre codons, comme l'alanine (Ala), la thréonine (Thr) et la proline (Pro). Certains obtiennent la moitié pyrimidine de leur bloc, comme l'histidine (His) et l'asparagine (Asn). D'autres obtiennent la moitié purine de leur bloc, comme le glutamate (Glu) et la lysine (Lys). Notez que certains acides aminés reçoivent un bloc et un demi-bloc pour un total de six codons.

La spécification d'un seul acide aminé par plusieurs codons similaires est appelée « dégénérescence ». La dégénérescence serait un mécanisme cellulaire visant à réduire l'impact négatif des mutations aléatoires. Les codons qui spécifient le même acide aminé ne diffèrent généralement que par un nucléotide. En outre, les acides aminés dont les chaînes latérales sont chimiquement similaires sont codés par des codons similaires. Par exemple, l'aspartate (Asp) et le glutamate (Glu), qui occupent le bloc GA*, sont tous deux chargés négativement. Cette nuance du code génétique garantit qu'une mutation de substitution d'un seul nucléotide peut spécifier le même acide aminé mais n'avoir aucun effet ou spécifier un acide aminé similaire, empêchant la protéine d'être rendue complètement non fonctionnelle.

Le code génétique est presque universel. À quelques exceptions près, pratiquement toutes les espèces utilisent le même code génétique pour la synthèse des protéines. La conservation des codons signifie qu'un ARNm purifié codant pour la protéine de la globine du cheval pourrait être transféré dans une cellule de tulipe, et la tulipe synthétiserait la globine du cheval. Le fait qu'il n'y ait qu'un seul code génétique est une preuve puissante que toutes les formes de vie sur Terre ont une origine commune, surtout si l'on considère qu'il existe environ 1 084 combinaisons possibles de 20 acides aminés et de 64 codons triplets.

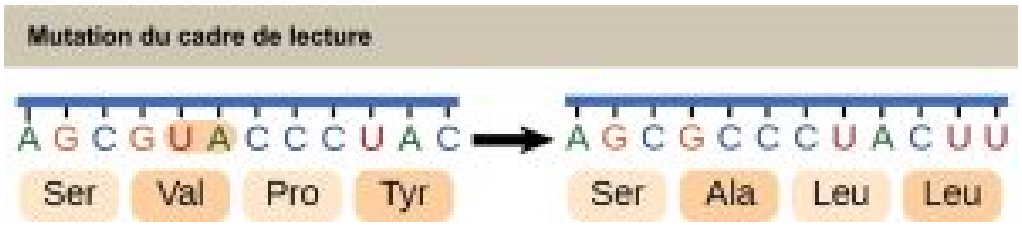


Figure 15.5 La suppression de deux nucléotides déplace le cadre de lecture d'un ARNm et modifie l'ensemble du message nucléique, créant une protéine non fonctionnelle ou interrompant complètement la synthèse protéique.

LIEN AVEC LA MÉTHODE SCIENTIFIQUE

Lien avec la méthode scientifique

Qui a le plus d'ADN : Un kiwi ou une fraise?

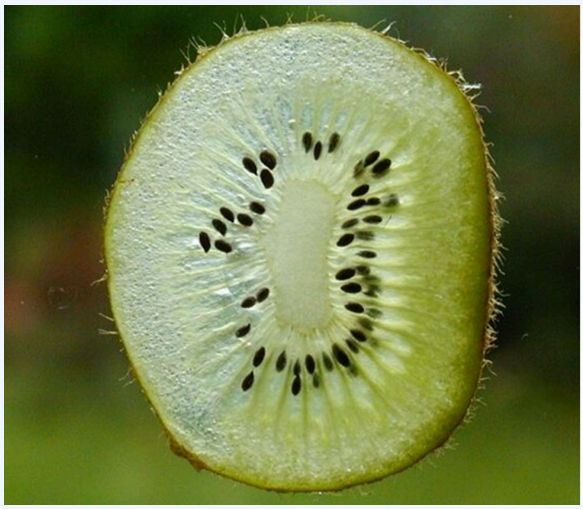



Figure 15.6 Pensez-vous qu'un kiwi ou une fraise contient plus d'ADN par fruit ?(crédit « kiwi » : « Kelbv »/Flickr ; crédit « fraise » : Alisdair McDiarmid)

Question: Est-ce qu'un kiwi et une fraise d'environ même taille (figure 15.6) auraient également à peu près la même quantité d'ADN?

Contexte: Les gènes sont portés par les chromosomes et sont constitués d'ADN. Tous les mammifères sont diploïdes, c'est-à-dire qu'ils possèdent deux copies de chaque chromosome. Cependant, toutes les plantes ne sont pas diploïdes. La fraise commune est octoploïde (8n) et le kiwi cultivé est hexaploïde (6n). Recherchez le nombre total de chromosomes dans les cellules de chacun de ces fruits et réfléchissez à la manière dont cela pourrait correspondre à la quantité d'ADN dans les noyaux cellulaires de ces fruits. Quels autres facteurs peuvent contribuer à la quantité totale d'ADN dans un seul fruit? Lisez la technique d'isolement de l'ADN pour comprendre comment chaque étape du protocole d'isolement permet de libérer et de précipiter l'ADN.

Hypothèse : Les fraises possèdent plus d'ADN que le kiwis. (Formuler l'hypothèse inverse, ie les kiwis ont plus d'ADN que le fraises serait aussi correct. Une hypothèse est formulée de façon à pouvoir y répondre oui ou non/vrai ou faux).

Testez votre hypothèse: Isolez l'ADN d'une fraise et d'un kiwi de taille similaire pour comparer leur quantité d'ADN. Réalisez l'expérience au moins en trois exemplaires pour chaque fruit.

- Préparez une bouteille de tampon d'extraction d'ADN à partir de 900 ml d'eau, 50 ml de détergent pour vaisselle et deux cuillères à café de sel de table. Mélangez par inversion

(boucher le couvercle et le retourner plusieurs fois).

- Broyez une fraise et un kiwi à la main dans un sac en plastique, ou à l'aide d'un mortier et d'un pilon, ou encore avec un bol en métal et l'extrémité d'un instrument émoussé. Broyez pendant au moins deux minutes par fruit.
- Ajoutez 10 ml de tampon d'extraction d'ADN à chaque fruit et mélangez bien pendant au moins une minute.
- Éliminez les débris cellulaires en filtrant chaque mélange de fruits à travers une étamine ou un tissu poreux et dans un entonnoir placé dans une éprouvette ou un récipient approprié.
- Versez de l'éthanol ou de l'isopropanol (alcool à friction) glacé dans le tube à essai. Vous devriez observer de l'ADN blanc précipité.
- Rassemblez l'ADN de chaque fruit en l'enroulant autour de tiges de verre séparées.

Notez vos observations : Comme vous ne mesurez pas quantitativement le volume d'ADN, vous pouvez noter pour chaque essai si les deux fruits ont produit les mêmes quantités d'ADN ou des quantités différentes observées à l'œil nu. Si l'un ou l'autre fruit a produit sensiblement plus d'ADN, notez-le également. Déterminez si vos observations sont cohérentes avec plusieurs morceaux de chaque fruit.

Analysez vos données : Avez-vous remarqué une différence évidente dans la quantité d'ADN produite par chaque fruit? Vos résultats sont-ils reproductibles?

Tirez une conclusion: Compte tenu de ce que vous savez du nombre de chromosomes dans chaque fruit, pouvez-vous conclure que le nombre de chromosomes est nécessairement lié à la quantité d'ADN? Pouvez-vous identifier les inconvénients de cette procédure? Si vous aviez accès à un laboratoire, comment pourriez-vous normaliser votre comparaison et la rendre plus quantitative?

15.2 TRANSCRIPTION DES PROCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Énumérez les différentes étapes de la transcription des procaryotes
- Discutez du rôle des promoteurs dans la transcription des procaryotes
- Décrivez comment et quand la transcription est terminée

Les procaryotes, qui comprennent les bactéries et les archées, sont pour la plupart des organismes unicellulaires qui, par définition, sont dépourvus de noyau membranaire et d'autres organites. Un chromosome bactérien est un cercle fermé qui, contrairement aux chromosomes eucaryotes, n'est pas organisé autour de protéines histones. La région centrale de la cellule dans laquelle réside l'ADN procaryote est appelée région du nucléoïde. En outre, les procaryotes possèdent souvent d'abondants plasmides, qui sont des molécules d'ADN circulaires plus courtes pouvant ne contenir qu'un ou quelques gènes. Les plasmides peuvent être transférés indépendamment du chromosome bactérien au cours de la division cellulaire et sont souvent porteurs de caractéristiques telles que celles liées à la résistance aux antibiotiques.

La transcription chez les procaryotes (et chez les eucaryotes) nécessite que la double hélice d'ADN se déroule partiellement dans la région de synthèse de l'ARNm. La région de déroulement est appelée bulle de transcription. La transcription se fait toujours à partir du même brin d'ADN pour chaque gène, appelé brin matrice. Le produit de l'ARNm est complémentaire du brin matrice et est presque identique à l'autre brin d'ADN, appelé brin non-matrice. La seule différence entre les nucléotides est que dans l'ARNm, tous les nucléotides T sont remplacés par des nucléotides U (figure 15.7). Dans une double hélice d'ARN, A peut se lier à U par deux liaisons hydrogène, tout comme dans l'appariement A-T dans une double hélice d'ADN.

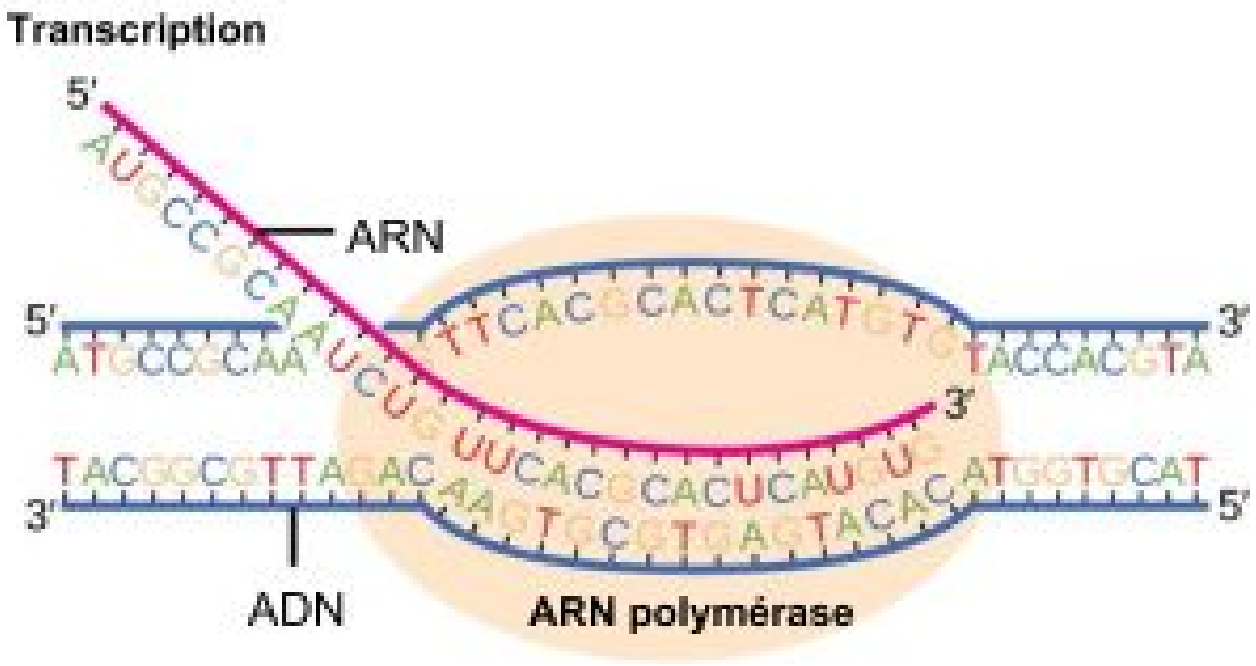


Figure 15.7 L'ARN messager est une copie du brin codant de l'ADN, à l'exception du nucléotide T, qui est substitué pour un U dans l'ARN. Cependant, les nouveaux nucléotides de l'ARNm s'apparient aux nucléotides du brin matrice (ou modèle). L'ARNm est synthétisé dans le sens 5'-3' à l'aide de l'enzyme ARN polymérase II. Lors de la lecture du brin matrice, l'ADN se déroule devant la polymérase, puis se referme en double hélice derrière elle.

La paire de nucléotides dans la double hélice d'ADN qui correspond au site à partir duquel le premier nucléotide 5′ de l'ARNm est transcrit est appelée le site +1, ou site d'initiation. Les nucléotides précédant le site d'initiation sont désignés par un « – » et sont appelés nucléotides en amont. Inversement, les nucléotides qui suivent le site d'initiation sont numérotés « + » et sont appelés nucléotides en aval.

Initiation de la transcription chez les procaryotes

Les procaryotes n'ont pas de noyau fermé par une membrane. Par conséquent, les processus de transcription, de traduction et de dégradation de l'ARNm peuvent tous se produire simultanément. Le niveau intracellulaire d'une protéine bactérienne peut rapidement être amplifié par de multiples événements de transcription et de traduction qui se produisent simultanément sur la même matrice d'ADN. Les génomes procaryotes sont très compacts et les transcrits procaryotes couvrent souvent plus d'un gène ou d'un cistron (une séquence codante pour une seule protéine). Les ARNm polycistroniques sont ensuite traduits pour produire plusieurs types de protéines.

Nous illustrerons la transcription en décrivant ce processus chez Escherichia coli, une espèce bactérienne bien étudiée. Bien qu'il existe certaines différences entre la transcription chez E. coli et la transcription chez les

archées, la compréhension de la transcription chez E. coli peut être appliquée à pratiquement toutes les espèces bactériennes.

ARN polymérase procaryote

Les procaryotes utilisent la même ARN polymérase pour transcrire tous leurs gènes. Chez E. coli, la polymérase est composée de cinq sous-unités polypeptidiques, dont deux sont identiques. Quatre de ces sous-unités, appelées α, α, β et β', constituent l'enzyme centrale de la polymérase. Ces sous-unités s'assemblent à chaque fois qu'un gène est transcrit et se désassemblent une fois la transcription terminée. Chaque sous-unité a un rôle unique ; les deux sous-unités α sont nécessaires pour assembler la polymérase sur l'ADN ; la sous-unité β se lie au ribonucléoside triphosphate qui fera partie de la molécule d'ARNm naissante ; et la sous-unité β' se lie au brin complémentaire de l'ADN. La cinquième sous-unité, le facteur σ (ou facteur sigma), n'intervient que dans l'initiation de la transcription. Il confère une spécificité transcriptionnelle de façon à ce que la polymérase ne synthétise l'ARNm qu'à partir de site d'initiation spécifique reconnu dans les promoteurs procaryotes. Sans facteur σ, l'enzyme centrale transcrirait à partir de sites aléatoires et produirait des molécules d'ARNm qui spécifieraient un charabia de protéines. La polymérase composée des cinq sous-unités est appelée holoenzyme.

Promoteurs procaryotes

Un promoteur est une séquence d'ADN sur laquelle la machinerie de transcription, y compris l'ARN polymérase, se fixe et initie la transcription. Dans la plupart des cas, les promoteurs se trouvent en amont des gènes qu'ils régulent. La séquence spécifique d'un promoteur est très importante, car elle détermine si le gène correspondant est transcrit tout le temps, une partie du temps ou rarement. Bien que les promoteurs varient d'un génome procaryote à l'autre, quelques éléments sont conservés au cours de l'évolution dans de nombreuses espèces. Dans les régions -10 et -35, en amont du site d'initiation, se trouvent deux séquences consensus du promoteur, c'est-à-dire des régions similaires à tous les promoteurs et à toutes les espèces bactériennes (figure 15.8). La séquence -10, appelée région -10, possède la séquence consensus TATAAT. La séquence -35 comporte la séquence consensus TTGACA. Ces séquences consensus sont reconnues et liées par le facteur σ. Une fois cette interaction établie, les sous-unités de l'enzyme centrale se lient au site. La région -10, riche en A-T, facilite le déroulement de la matrice d'ADN, et plusieurs liaisons phosphodiester sont établies. La phase d'initiation de la transcription se termine par la production de transcrits abortifs, qui sont des polymères d'environ 10 nucléotides qui sont fabriqués et libérés.

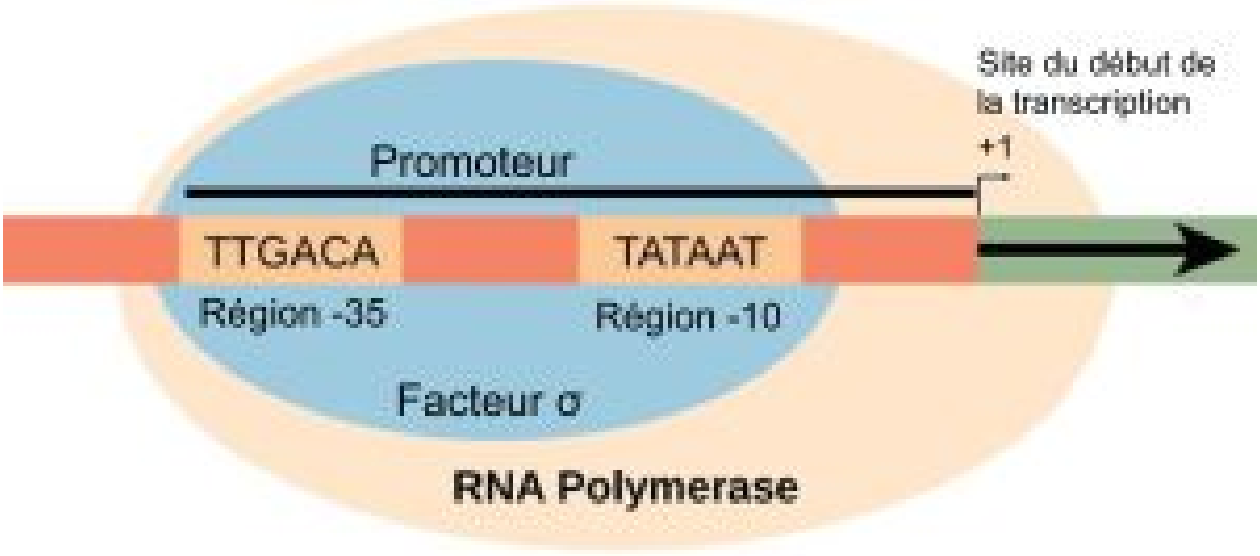


Figure 15.8 La sous-unité σ de l'ARN polymérase procaryote reconnaît les séquences consensus présentes dans la région du promoteur en amont du point de départ de la transcription. La sous-unité σ se dissocie de la polymérase après le début de la transcription.

Élongation et terminaison chez les procaryotes

La phase d'élongation de la transcription commence par la libération de la sous-unité σ (facteur σ) de la polymérase. La dissociation du facteur σ permet à l'enzyme centrale de se déplacer le long de la matrice d'ADN, synthétisant l'ARNm dans le sens 5′ vers 3′ à une vitesse d'environ 40 nucléotides par seconde. Au cours de l'élongation, l'ADN est continuellement déroulé devant l'enzyme centrale et réenroulé derrière elle. L'appariement des bases entre l'ADN et l'ARN n'est pas suffisamment stable pour maintenir la stabilité des composants de la synthèse de l'ARNm. Au lieu de cela, l'ARN polymérase agit comme un lien stable entre la matrice d'ADN et les brins d'ARN naissants afin de garantir que l'élongation n'est pas interrompue prématurément.

Signaux de terminaison des procaryotes

Une fois qu'un gène est transcrit, la polymérase procaryote doit recevoir l'ordre de se dissocier de la matrice d'ADN et de libérer l'ARNm nouvellement produit. Selon le gène transcrit, il existe deux types de signaux de terminaison. L'un est basé sur les protéines et l'autre sur l'ARN. La terminaison Rho-dépendante est contrôlée par la protéine Rho, qui suit la polymérase sur la chaîne d'ARNm en croissance. Vers la fin du gène, la polymérase rencontre une série de nucléotides G sur la matrice d'ADN et s'arrête. En conséquence, la protéine Rho entre en collision avec la polymérase. L'interaction avec Rho libère l'ARNm de la bulle de transcription.

La terminaison Rho-indépendante est contrôlée par des séquences spécifiques dans le brin complémentaire de l'ADN. Lorsque la polymérase s'approche de la fin du gène en cours de transcription, elle rencontre une

région riche en nucléotides C-G. L'ARNm se replie sur lui-même et les nucléotides complémentaires C-G se lient entre eux. Il en résulte une épingle à cheveux stable qui provoque l'arrêt de la polymérase dès qu'elle commence à transcrire une région riche en nucléotides A-T. La région complémentaire U-A de l'ARNm transcrit ne forme qu'une faible interaction avec l'ADN matrice. Ce phénomène, associé au blocage de la polymérase, induit une instabilité suffisante pour que l'enzyme centrale se détache et libère le nouveau transcrit d'ARNm.

Le processus de transcription s'achève à la fin de l'opération. Au moment où la terminaison se produit, la transcription procaryote a déjà été utilisée pour commencer la synthèse de nombreuses copies de la protéine codée, car ces processus peuvent se dérouler simultanément. L'unification de la transcription, de la traduction et même de la dégradation de l'ARNm est possible parce que tous ces processus se déroulent dans la même direction 5′ à 3′ et parce qu'il n'y a pas de compartiment membranaire dans la cellule procaryote (figure 15.9). En revanche, la présence d'un noyau dans les cellules eucaryotes empêche la transcription et la traduction simultanées.

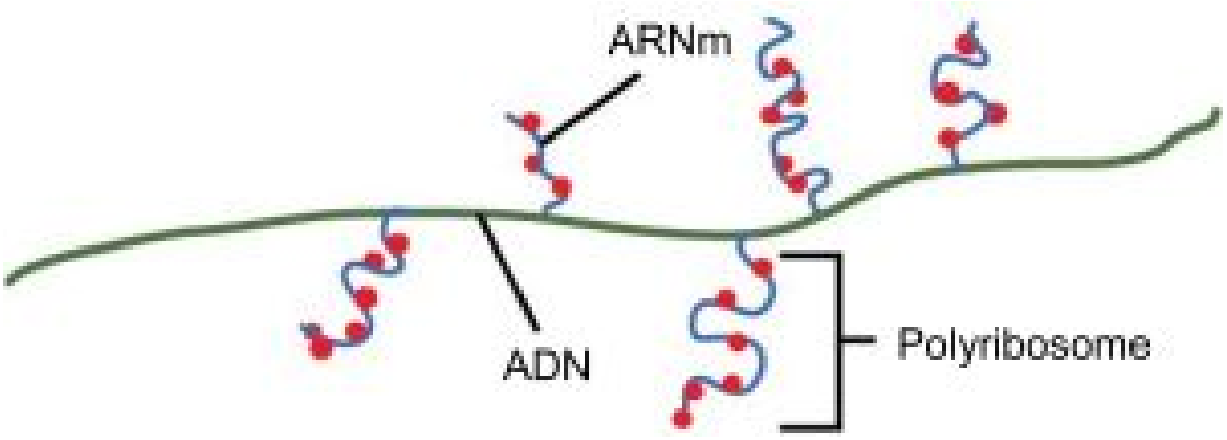


Figure 15.9 Plusieurs ARN polymérases peuvent simultanément faire la transcription d'un gène bactérien, et de nombreux ribosomes peuvent traduire simultanément un transcrit d'ARNm en protéines. De cette manière, une protéine spécifique peut rapidement atteindre une concentration élevée dans la cellule bactérienne.

15.3 TRANSCRIPTION EUCARYOTE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Énumérer les étapes de la transcription eucaryote
- Discuter du rôle des ARN polymérases dans la transcription
- Comparer et opposer les trois ARN polymérases
- Expliquer l'importance des facteurs de transcription

Les procaryotes et les eucaryotes effectuent fondamentalement le même processus de transcription, à quelques différences près. La différence la plus importante entre la transcription des procaryotes et celle des eucaryotes est due au fait que le noyau et les organites de ces derniers sont liés à une membrane. Les gènes étant dans le noyau, la cellule eucaryote doit pouvoir transporter son ARNm vers le cytoplasme et doit protéger son ARNm de la dégradation avant qu'il ne soit traduit. Les eucaryotes utilisent également trois polymérases différentes qui transcrivent chacune un sous-ensemble différent de gènes. Les ARNm des eucaryotes sont généralement monogéniques, c'est-à-dire qu'ils spécifient une seule protéine.

Initiation de la transcription chez les eucaryotes

Contrairement à la polymérase procaryote qui peut se lier seule à une matrice d'ADN, les eucaryotes ont besoin de plusieurs autres protéines, appelées facteurs de transcription généraux, pour se lier d'abord à la région promotrice et ensuite pour aider à recruter la polymérase appropriée.

Les trois ARN polymérases eucaryotes

Les caractéristiques de la synthèse de l'ARNm des eucaryotes sont nettement plus complexes que celles des procaryotes. Au lieu d'une polymérase unique composée de cinq sous-unités, les eucaryotes possèdent trois polymérases composées chacune de 10 sous-unités ou plus. Chaque polymérase eucaryote nécessite également un ensemble distinct de facteurs de transcription généraux pour l'amener à la matrice d'ADN.

L'ARN polymérase I est situé dans le nucléole, une sous-structure nucléaire spécialisée dans laquelle l'ARN ribosomique (ARNr) est transcrit, traité et assemblé en ribosomes (tableau 15.1). Les molécules d'ARNr sont considérées comme des ARN structurels, car elles ont un rôle cellulaire mais ne sont pas traduites en protéines.

Les ARNr sont des composants du ribosome et sont essentiels au processus de traduction. L'ARN polymérase I synthétise tous les ARNr à partir de l'ensemble des gènes ribosomiques 18S, 5,8S et 28S dupliqués en tandem. (La désignation « S » s'applique aux unités « Svedberg », une valeur non additive qui caractérise la vitesse à laquelle une particule se sédimente pendant la centrifugation).

Tableau 15.1. Localisation, produits et sensibilité des trois ARN polymérases eucaryotes

ARN Polymérase	Compartiment Cellulaire	Produit de Transcription	Sensibilité α-Amanitin
I	Nucléole	Tous les ARNrs sauf pour l'ARNr 5S	Insensible
II	Noyau	Tous les pré-ARNm nucléaires codant pour des protéines	Extrêmement sensible
III	Noyau	ARNr 5S, ARNt et petits ARN nucléaires	Modérément sensible

L'ARN polymérase II est situé dans le noyau et synthétise tous les pré-ARNm nucléaires codant pour des protéines. Les pré-ARNm eucaryotes subissent des modifications importantes après la transcription mais avant la traduction. Par souci de clarté, la discussion dans ce module sur la transcription et la traduction chez les eucaryotes utilisera le terme « ARNm » pour décrire uniquement les molécules matures et traitées qui sont prêtes à être traduites. L'ARN polymérase II est responsable de la transcription de la grande majorité des gènes eucaryotes.

L'ARN polymérase III est également situé dans le noyau. Cette polymérase transcrit une variété d'ARN structurels, dont le pré-ARNr 5S, les pré-ARN de transfert (pré-ARNt) et les petits pré-ARN nucléaires. Les ARNt jouent un rôle essentiel dans la traduction ; ils servent de « molécules adaptatrices » entre l'ARNm et la chaîne polypeptidique en croissance. Les petits ARN nucléaires ont diverses fonctions, notamment l'« épissage » des pré-ARNm et la régulation des facteurs de transcription généraux.

Un scientifique qui caractérise un nouveau gène peut déterminer quelle polymérase le transcrit en testant si le gène s'exprime en présence d'α-amanitine, une toxine oligopeptidique produite par l'amanite tue-mouches et d'autres espèces d'Amanita. Il est intéressant de noter que l'α-amanitine affecte les trois polymérases de manière très différente (tableau 15.1). L'ARN polymérase I est totalement insensible à l'α-amanitine, ce qui signifie que la polymérase peut transcrire l'ADN in vitro en présence de ce poison. L'ARN polymérase III est modérément sensible à la toxine. En revanche, l'ARN polymérase II est extrêmement sensible à l'α-amanitine. La toxine empêche l'enzyme de progresser le long de l'ADN et inhibe ainsi la transcription. La connaissance de la polymérase transcriptrice peut fournir des indices sur la fonction générale du gène étudié. Comme l'ARN

polymérase II transcrit la grande majorité des gènes, nous nous concentrerons sur cette polymérase dans nos discussions ultérieures sur les facteurs de transcription et les promoteurs des eucaryotes.

Promoteurs et facteurs de transcription de l'ARN polymérase II

Les promoteurs eucaryotes sont beaucoup plus grands et plus complexes que les promoteurs procaryotes. Cependant, tous deux ont une séquence similaire à la séquence -10 des procaryotes. Chez les eucaryotes, cette séquence est appelée boîte TATA et présente la séquence consensus TATAAA sur le brin codant. Il est situé entre -25 et -35 bases par rapport au site d'initiation (+1) (figure 15.10). Cette séquence n'est pas identique à la boîte -10 d'E. coli, mais elle conserve l'élément riche en A-T. La thermostabilité des liaisons A-T est faible, ce qui permet à la matrice d'ADN de se dérouler localement en vue de la transcription. Tous les gènes n'ont pas nécessairement une boîte TATA dans leur promoteur, d'autres éléments de recrutement des facteurs de transcription généraux et de l'ARN polymérase II existent.

Au lieu du simple facteur σ qui aide à lier l'ARN polymérase procaryote à son promoteur, les eucaryotes assemblent un complexe de facteurs de transcription nécessaires pour recruter l'ARN polymérase II sur un gène codant pour une protéine. Les facteurs de transcription qui se lient au promoteur sont appelés facteurs de transcription généraux. Ces facteurs généraux sont tous appelés TFII (pour facteur transcription/polymérase II) avec une lettre supplémentaire (A-J). Le complexe central est le TFIID, qui comprend une protéine de liaison avec la boîte TATA (TBP). Les autres facteurs de transcription généraux se mettent systématiquement en place sur la matrice d'ADN, chacun d'entre eux stabilisant davantage le complexe de préinitiation et contribuant au recrutement de l'ARN polymérase II.

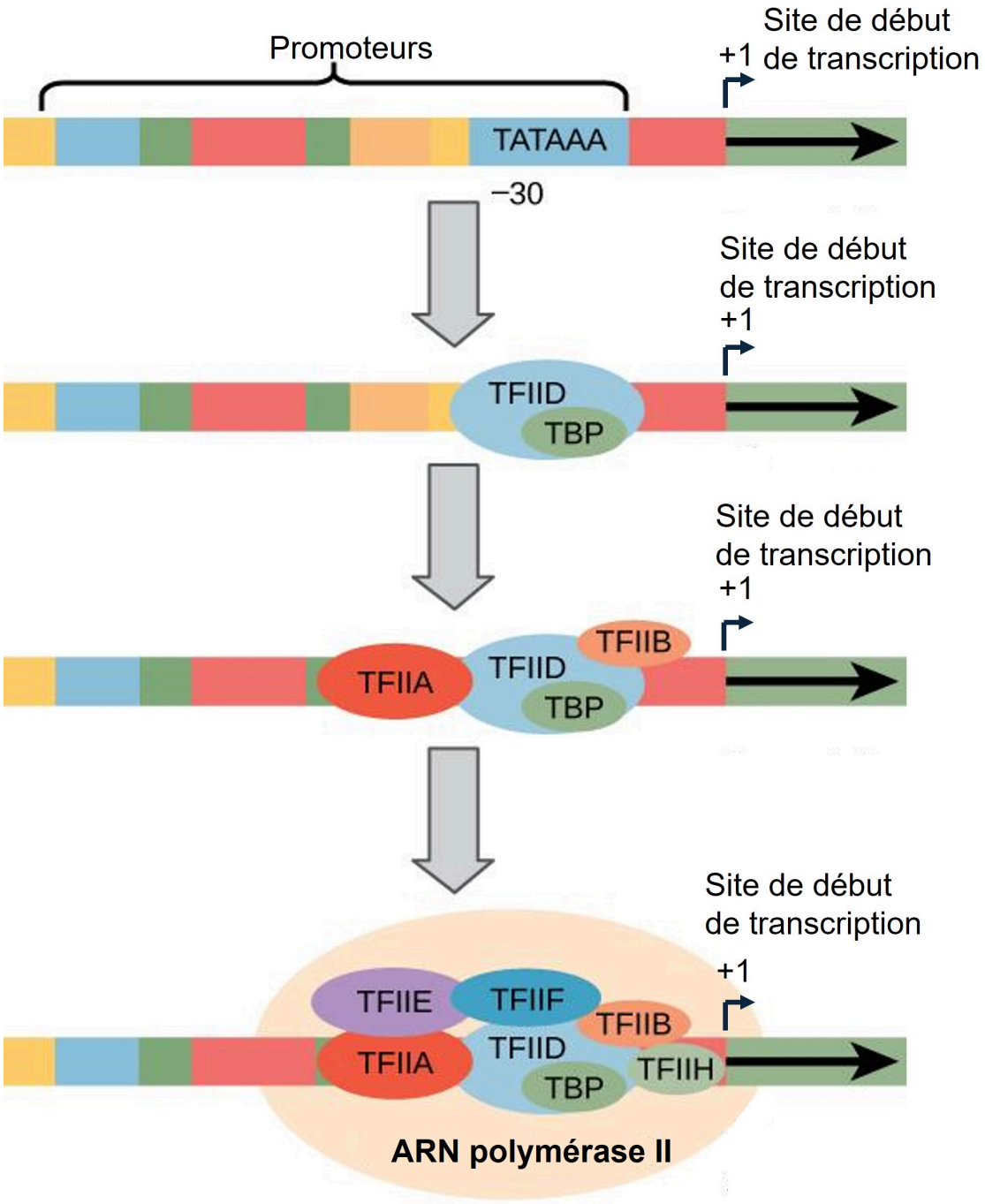


Figure 15.10 Représentation de l'anatomie typique du promoteur d'un gène transcrit par l'ARN polymérase II. Les facteurs de transcription généraux reconnaissent le promoteur et participent ensuite au recrutement de l'ARN polymérase II, le tout formant le complexe d'initiation de la transcription.

Certains promoteurs eucaryotes possèdent également une boîte CAAT conservée (GGCCAATCT) à environ -80. En amont de la boîte TATA, les promoteurs eucaryotes peuvent également contenir une ou plusieurs boîtes riches en GC (GGCG) ou des boîtes octamères (ATTTGCAT). Ces éléments lient des facteurs

cellulaires qui augmentent l'efficacité de l'initiation de la transcription et sont souvent identifiés dans les gènes les plus « actifs » qui sont constamment exprimés par la cellule.

Les facteurs de transcription généraux sont essentiels à la formation d'un complexe de préinitiation sur la matrice d'ADN qui recrute ensuite l'ARN polymérase II pour l'initiation de la transcription. La complexité de la transcription des eucaryotes ne s'arrête pas aux polymérases, aux facteurs de transcription généraux et aux promoteurs. Une armée d'autres facteurs de transcription spécifiques, qui se lient aux séquences d'ADN que l'on appelle enhanceurs et silenceurs (dérivées des expressions "enhancers" et "silencers" en anglais), contribue également à réguler la fréquence à laquelle le pré-ARNm est synthétisé à partir d'un gène. Les enhanceurs et les silenceurs affectent l'efficacité de la transcription, mais ne sont pas toujours nécessaires à son déroulement.

Structures des promoteurs des ARN polymérases I et III

Les processus qui amènent les ARN polymérases I et III à la matrice d'ADN impliquent des ensembles de facteurs de transcription légèrement moins complexes, mais le thème général est le même.

Les éléments promoteurs conservés des gènes transcrits par les polymérases I et III diffèrent de ceux transcrits par l'ARN polymérase II. L'ARN polymérase I transcrit les gènes qui ont deux séquences promotrices riches en GC dans la région -45 à +20. Ces séquences suffisent à elles seules à déclencher l'initiation de la transcription, mais les promoteurs comportant des séquences supplémentaires dans la région comprise entre -180 et -105 en amont du site d'initiation renforceront encore l'initiation. Les gènes qui sont transcrits par l'ARN polymérase III ont des promoteurs en amont ou des promoteurs qui se trouvent à l'intérieur des gènes eux-mêmes.

La transcription eucaryote est un processus étroitement régulé qui nécessite l'interaction de diverses protéines entre elles et avec le brin d'ADN. Bien que le processus de transcription chez les eucaryotes implique un investissement métabolique plus important que chez les procaryotes, il garantit que la cellule transcrit précisément les pré-ARNm dont elle a besoin pour la synthèse des protéines.

LIEN AVEC L'ÉVOLUTION

L'évolution des promoteurs

L'évolution des gènes est un concept familier. Des mutations peuvent se produire dans les gènes au cours de la réplication de l'ADN, et le résultat peut être bénéfique ou non pour la cellule. En modifiant une enzyme, une protéine structurelle ou un autre facteur, le processus de mutation peut transformer des fonctions ou des caractéristiques physiques. Cependant, les promoteurs eucaryotes et d'autres séquences régulatrices de gènes peuvent également évoluer. Prenons

l'exemple d'un gène qui, au fil des générations, devient de plus en plus précieux pour la cellule. Le gène code peut-être pour une protéine structurelle que la cellule doit synthétiser en abondance pour une certaine fonction. Si tel est le cas, il serait bénéfique pour la cellule que le promoteur de ce gène recrute plus efficacement les facteurs de transcription et augmente l'expression du gène.

Les scientifiques qui étudient l'évolution des séquences promotrices ont obtenu des résultats variables. Cela s'explique en partie par le fait qu'il est difficile de déterminer exactement où commence et où se termine un promoteur eucaryote. Certains promoteurs se trouvent à l'intérieur des gènes ; d'autres sont situés très en amont, voire en aval, des gènes qu'ils régulent. Cependant, lorsque les chercheurs ont limité leur examen aux séquences du promoteur central humain qui ont été définies expérimentalement comme des séquences qui lient le complexe de préinitiation, ils ont constaté que les promoteurs évoluent encore plus rapidement que les gènes codant pour des protéines.

On ne sait toujours pas comment l'évolution des promoteurs pourrait correspondre à l'évolution de l'humain ou d'autres organismes complexes. Cependant, l'évolution d'un promoteur pour produire plus ou moins d'un produit génétique donné est une alternative intrigante à l'évolution des gènes eux-mêmes.1

Élongation et terminaison chez les eucaryotes

Après la formation du complexe de préinitiation, la polymérase est libérée des autres facteurs de transcription et l'élongation peut se dérouler comme chez les procaryotes, la polymérase synthétisant le pré-ARNm dans le sens 5′ vers 3′. Comme nous l'avons vu précédemment, l'ARN polymérase II transcrit la majeure partie des gènes eucaryotes. Dans cette section, nous nous concentrerons donc sur la manière dont cette polymérase réalise l'élongation et la terminaison.

Bien que le processus enzymatique de l'élongation soit essentiellement le même chez les eucaryotes et les procaryotes, la matrice d'ADN est considérablement plus complexe. Lorsque les cellules eucaryotes ne se divisent pas, leurs gènes existent sous la forme d'une masse diffuse d'ADN et de protéines appelée chromatine. L'ADN est étroitement empaqueté autour de protéines histones chargées à intervalles répétés. Ces complexes ADN-histones, appelés collectivement nucléosomes, sont régulièrement espacés et comprennent 146 nucléotides d'ADN enroulés autour de huit histones comme un fil autour d'une bobine.

Pour que la synthèse des polynucléotides puisse avoir lieu, la machinerie de transcription doit déplacer les histones chaque fois qu'elle rencontre un nucléosome. Cette tâche est accomplie par un complexe protéique

spécial appelé FACT, qui signifie « facilite la transcription de la chromatine ». Ce complexe éloigne les histones de la matrice d'ADN au fur et à mesure que la polymérase se déplace le long de celle-ci. Une fois le pré-ARNm synthétisé, le complexe FACT remplace les histones pour recréer les nucléosomes.

La fin de la transcription est différente pour les différentes polymérases. Contrairement aux procaryotes, l'élongation par l'ARN polymérase II chez les eucaryotes a lieu 1 000 à 2 000 nucléotides au-delà de la fin du gène transcrit. Cette queue du pré-ARNm est ensuite éliminée par clivage lors de la transformation de l'ARNm. En revanche, les ARN polymérases I et III ont besoin de signaux de terminaison. Les gènes transcrits par l'ARN polymérase I contiennent une séquence spécifique de 18 nucléotides qui est reconnue par une protéine de terminaison. Le processus de terminaison de l'ARN polymérase III implique une épingle à cheveux de l'ARNm similaire à la terminaison de la transcription indépendante de Rho chez les procaryotes.

Notes de bas de page

1H Liang et coll., « Fast evolution of core promoters in primate genomes »,Molecular Biology and Evolution 25 (2008): 1239–44.

15.4 MATURATION DE L'ARN CHEZ LES EUCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire les différentes étapes de la maturation de l'ARNm chez les eucaryotes
- Comprendre l'importance des exons, des introns et de l'épissage pour les ARNm
- Expliquer comment les ARNt et les ARNr sont traités

Après la transcription, les pré-ARNm eucaryotes doivent subir plusieurs étapes de traitement avant d'être traduits. Les ARNt et les ARNr des eucaryotes (et des procaryotes) subissent également une transformation avant de pouvoir fonctionner comme composants de la machinerie de synthèse des protéines.

Traitement de l'ARNm

Le pré-ARNm eucaryote subit une transformation importante avant d'être prêt à être traduit. Les séquences codant pour les protéines eucaryotes ne sont pas continues, comme c'est le cas chez les procaryotes. Les séquences codantes (exons) sont interrompues par des séquences non codantes (introns), qui doivent être éliminées pour produire un ARNm traduisible. Les étapes supplémentaires de la maturation de l'ARNm eucaryote créent également une molécule dont la demi-vie est beaucoup plus longue que celle d'un ARNm procaryote. Les ARNm des eucaryotes durent plusieurs heures, alors que l'ARNm typique d'E. coli ne dure pas plus de cinq secondes.

Les pré-ARNm sont d'abord recouverts de protéines stabilisant l'ARN ; celles-ci protègent le pré-ARNm de la dégradation pendant qu'il est traité et exporté hors du noyau. Les trois étapes les plus importantes du traitement du pré-ARNm sont l'ajout de facteurs de stabilisation et de signalisation aux extrémités 5′ et 3′ de la molécule, et l'élimination des introns (figure 15.11). Dans de rares cas, la transcription de l'ARNm peut être « éditée » après sa transcription.

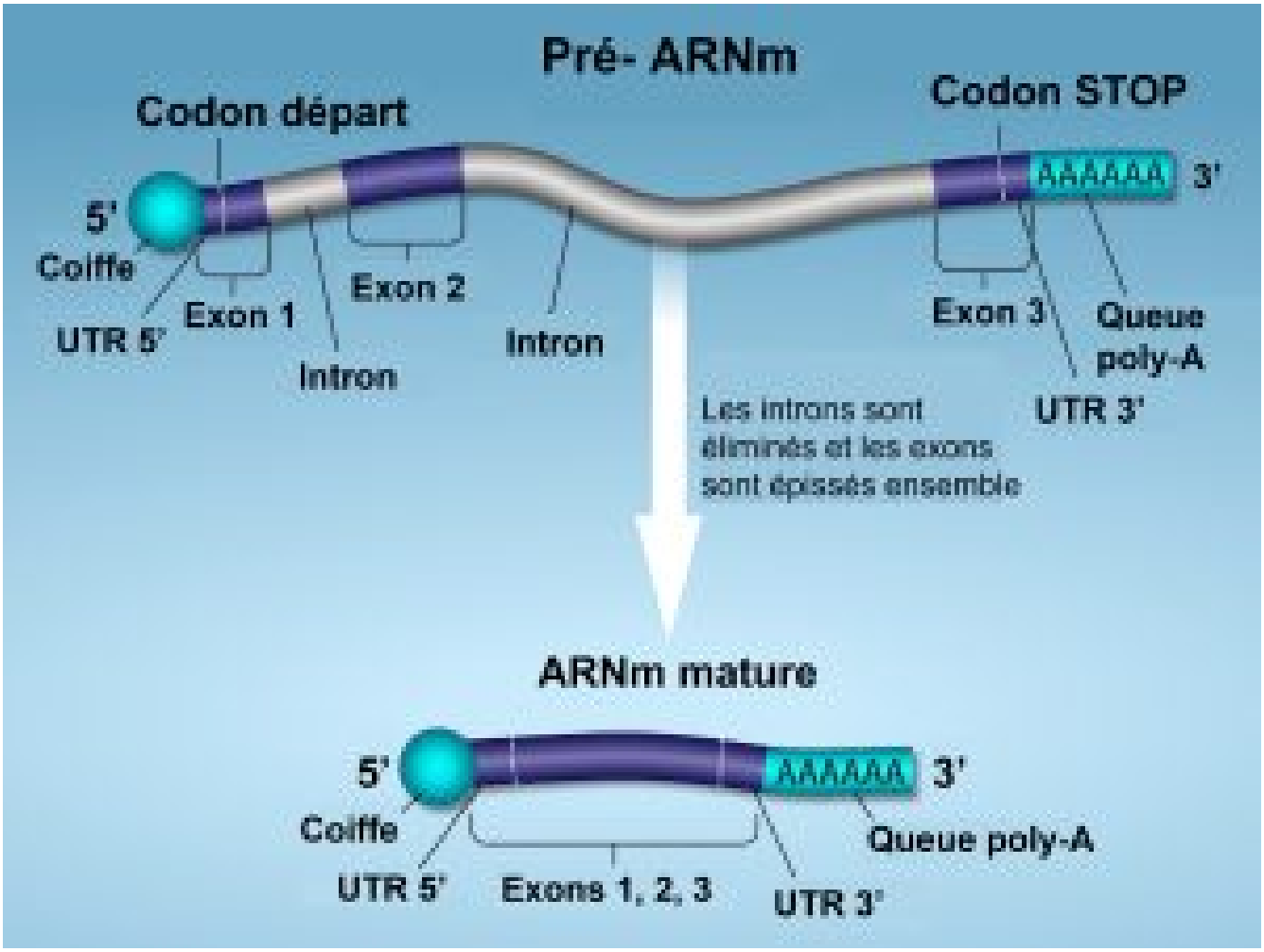


Figure 15.11 Maturations des pré-ARNm eucaryotes. Pour générer un ARNm fonctionnel, en plus de l'ajout de la coiffe en 5' et de la queue poly-A en 3', les introns doivent être éliminés avec précision et les exons doivent être réassemblés en une seule molécule. Les nucléotides situés en amont (vers la coiffe 5') du codon "Départ" de la traduction font partie de la région 5' non traduite (UTR 5'). Les nucléotides en aval (vers l'extrémité 3') du codon "Arrêt" forment la région 3' non traduite (UTR 3'). Les UTR 5' et 3' sont importants pour l'initiation de la traduction et la stabilité de l'ARNm.

LIEN AVEC L'ÉVOLUTION

Édition de l'ARN chez les trypanosomes

Les trypanosomes sont un groupe de protozoaires comprenant l'agent pathogène Trypanosoma brucei, qui provoque le nagana chez le bétail et la maladie du sommeil chez l'humain dans

de vastes régions d'Afrique (figure 15.12). Le trypanosome est transporté par des mouches piqueuses du genre Glossina (communément appelées mouches tsé-tsé). Les trypanosomes, et pratiquement tous les autres eucaryotes, possèdent des organites appelés mitochondries qui fournissent de l'énergie chimique à la cellule. Les mitochondries sont des organites qui expriment leur propre ADN et qui seraient les vestiges d'une relation symbiotique entre un eucaryote et un procaryote englouti. L'ADN mitochondrial des trypanosomes présente une exception intéressante au dogme central : leurs pré-ARNm ne contiennent pas les informations correctes pour spécifier une protéine fonctionnelle. En général, cela est dû au fait qu'il manque plusieurs nucléotides U dans l'ARNm. La cellule effectue une étape supplémentaire de traitement de l'ARN appelée **édition de l'ARN** pour y remédier.



Figure 15.12 Trypanosoma brucei est l'agent responsable de la maladie du sommeil chez l'humain. Les ARNm de cet agent pathogène doivent être modifiés par l'ajout de nucléotides avant que la synthèse des protéines puisse avoir lieu. (crédit : modification du travail de Torsten Ochsenreiter)

D'autres gènes du génome mitochondrial codent pour des ARN guides de 40 à 80 nucléotides. Une ou plusieurs de ces molécules interagissent par appariement de bases complémentaires avec certains des nucléotides de la transcription du pré-ARNm. Cependant, l'ARN guide possède plus de nucléotides A que le pré-ARNm n'a de nucléotides U avec lesquels il peut se lier. Dans ces

régions, l'ARN guide est bouclé. Les extrémités 3' des ARN guides ont une longue queue poly-U, et ces bases U sont insérées dans les régions de la transcription du pré-ARNm où les ARN guides sont bouclés. Ce processus est entièrement médié par les molécules d'ARN. En d'autres termes, ce sont les ARN guides, et non les protéines, qui servent de catalyseurs dans l'édition de l'ARN.

L'édition de l'ARN n'est pas un phénomène propre aux trypanosomes. Dans les mitochondries de certaines plantes, presque tous les pré-ARNm sont édités. L'édition de l'ARN a également été identifiée chez des mammifères tels que les rats, les lapins et même les humains. Quelle pourrait être la raison évolutive de cette étape supplémentaire dans le traitement du pré-ARNm? Une possibilité est que les mitochondries, vestiges d'anciens procaryotes, disposent d'une méthode tout aussi ancienne basée sur l'ARN pour réguler l'expression des gènes. À l'appui de cette hypothèse, les modifications apportées aux pré-ARNm diffèrent selon les conditions cellulaires. Bien qu'il s'agisse d'une hypothèse, le processus d'édition de l'ARN pourrait être un vestige d'une époque primordiale où les molécules d'ARN, au lieu des protéines, étaient responsables de la catalyse des réactions.

Coiffe 5′

Alors que le pré-ARNm est encore en cours de synthèse, une coiffe de 7-méthylguanosine est ajoutée à l'extrémité 5′ de l'ARN par une liaison phosphate. Ce groupe fonctionnel protège l'ARNm naissant de la dégradation. En outre, les facteurs impliqués dans la synthèse des protéines reconnaissent la coiffe pour aider à initier la traduction par les ribosomes.

Queue poly-A 3'

Une fois l'élongation terminée, le pré-ARNm est coupé par une endonucléase entre une séquence consensus AAUAAA et une séquence riche en GU, laissant la séquence AAUAAA sur le pré-ARNm. Une enzyme appelée poly-A polymérase ajoute ensuite une chaîne d'environ 200 résidus A, appelée queue poly-A. Cette modification protège davantage le pré-ARNm de la dégradation et constitue également le site de liaison d'une protéine nécessaire à l'exportation de l'ARNm traité vers le cytoplasme.

Épissage des pré-ARNm

Les gènes eucaryotes sont composés d'exons, qui correspondent à des séquences codant pour des protéines (ex-

on signifie qu'elles sont exprimées), et de séquences intermédiaires appelées introns (int-ron indique leur rôle d'intermédiaire), qui peuvent être impliqués dans la régulation des gènes mais sont retirés du pré-ARNm au cours du traitement. Les séquences d'introns dans l'ARNm ne codent pas pour des protéines fonctionnelles.

La découverte des introns a surpris les chercheurs des années 1970, qui s'attendaient à ce que les pré-ARNm spécifient des séquences de protéines sans autre traitement, comme ils l'avaient observé chez les procaryotes. Les gènes des eucaryotes supérieurs contiennent très souvent un ou plusieurs introns. Ces régions peuvent correspondre à des séquences régulatrices ; cependant, la signification biologique de la présence de nombreux introns ou d'introns très longs dans un gène n'est pas claire. Il est possible que les introns ralentissent l'expression des gènes parce qu'il faut plus de temps pour transcrire les pré-ARNm contenant beaucoup d'introns. Par ailleurs, les introns peuvent être des séquences non fonctionnelles résultant de la fusion d'anciens gènes au cours de l'évolution. Cette hypothèse est étayée par le fait que des exons distincts codent souvent pour des sous-unités ou des domaines protéiques distincts. Dans la plupart des cas, les séquences d'introns peuvent être mutées sans affecter le produit protéique.

Tous les introns d'un pré-ARNm doivent être complètement et précisément éliminés avant la synthèse des protéines. Si le processus se trompe par un seul nucléotide, le cadre de lecture des exons réunis se décale et la protéine qui en résulte est dysfonctionnelle. Le processus de suppression des introns et de reconnexion des exons est appelé épissage (figure 15.13). Les introns sont enlevés et dégradés alors que le pré-ARNm se trouve encore dans le noyau. L'épissage se produit par un mécanisme spécifique à la séquence qui garantit que les introns seront supprimés et les exons réunis avec l'exactitude et la précision d'un seul nucléotide. Bien que l'intron lui-même soit non codant, le début et la fin de chaque intron sont marqués par des nucléotides spécifiques : GU à l'extrémité 5′ et AG à l'extrémité 3′ de l'intron. L'épissage des pré-ARNm est réalisé par des complexes de protéines et de molécules d'ARN appelés spliceosomes.

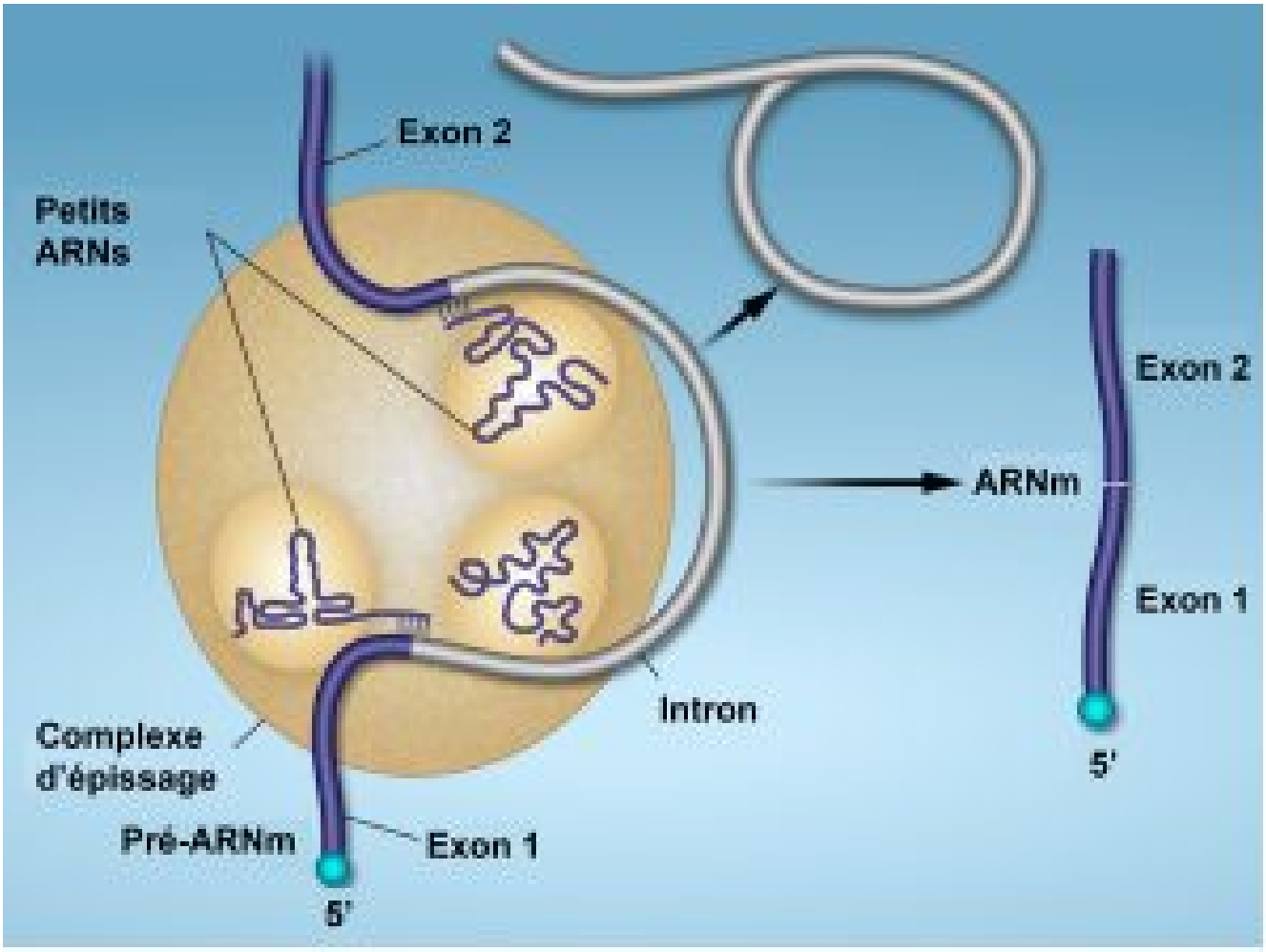


Figure 15.13 L'épissage des pré-ARNm implique l'élimination précise des introns du transcrit primaire de l'ARNm. Le processus d'épissage est catalysé par des complexes protéiques appelés centre d'épissage, composés de protéines et de molécules d'ARN appelées petits ARN nucléaires (pARNn). Les centres d'épissage reconnaissent les séquences aux extrémités 5' et 3' de l'intron.

Il convient de noter que plus de 70 introns individuels peuvent être présents et que chacun d'entre eux doit subir le processus d'épissage – en plus de la coiffe 5′ et de l'ajout d'une queue poly-A – juste pour générer une seule molécule d'ARNm traduisible.

Transformation des ARNt et des ARNr

Les ARNt et les ARNr sont des molécules structurelles qui jouent un rôle dans la synthèse des protéines ; cependant, ces ARN ne sont pas eux-mêmes traduits. Les pré-ARNr sont transcrits, traités et assemblés en ribosomes dans le nucléole. Les pré-ARNt sont transcrits et traités dans le noyau, puis libérés dans le cytoplasme où ils sont liés à des acides aminés libres pour la synthèse des protéines.

La plupart des ARNt et des ARNr des eucaryotes et des procaryotes sont d'abord transcrits sous la forme

d'une longue molécule-précurseur qui englobe plusieurs ARNr ou ARNt. Des enzymes clivent ensuite les précurseurs en sous-unités correspondant à chaque ARN structurel. Certaines bases des pré-ARNr sont méthylées, c'est-à-dire qu'un groupement fonctionnel méthyle (-CH3) est ajouté pour assurer la stabilité. Les molécules de pré-ARNt subissent également une méthylation. Comme pour les pré-ARNm, l'excision des sous-unités se produit dans les pré-ARNc eucaryotes destinés à devenir des ARNt ou des ARNr.

Les ARNr matures représentent environ 50 % de chaque ribosome. Certaines des molécules d'ARN d'un ribosome sont purement structurelles, tandis que d'autres ont des activités catalytiques ou de liaison. Les ARNt matures acquièrent une structure tridimensionnelle grâce à des régions locales d'appariement des bases, stabilisées par des liaisons hydrogène intramoléculaires. L'ARNt se replie pour positionner le site de liaison de l'acide aminé à une extrémité et l'anticodon à l'autre (figure 15.14). L'anticodon est une séquence de trois nucléotides dans un ARNt qui interagit avec un codon d'ARNm par appariement de bases complémentaires.

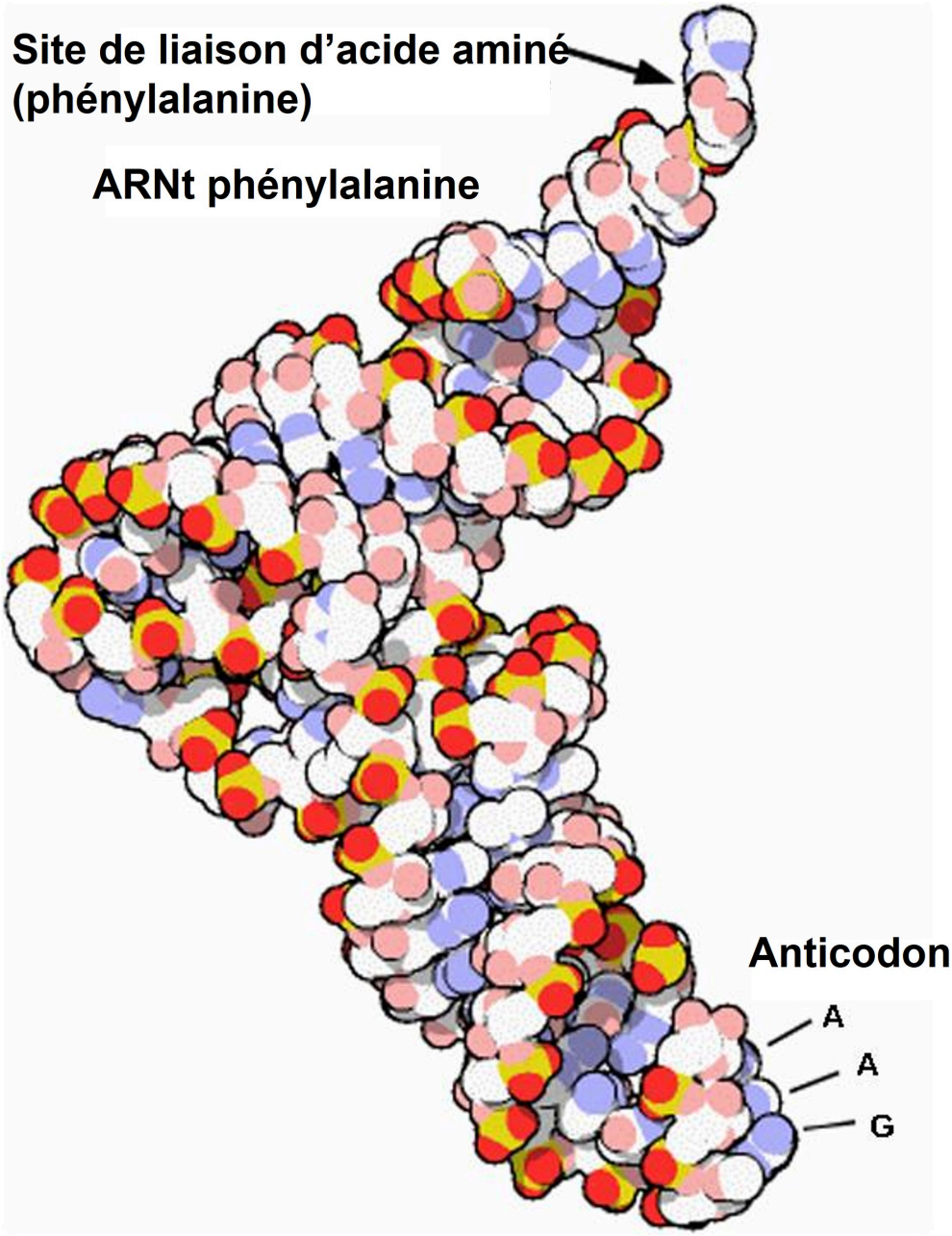


Figure 15.14 Voici un modèle compact d'une molécule d'ARNt qui ajoute l'acide aminé phénylalanine à une chaîne polypeptidique en croissance. L'anticodon AAG se lie au codon UUC de l'ARNm. L'acide aminé phénylalanine est fixé à l'autre extrémité de l'ARNt.

15.5 RIBOSOMES ET SYNTHÈSE DES PROTÉINES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire les différentes étapes de la synthèse des protéines
- Discuter du rôle des ribosomes dans la synthèse des protéines

La synthèse des protéines consomme plus d'énergie que tout autre processus métabolique. À leur tour, les protéines représentent plus de masse que tout autre composant des organismes vivants (à l'exception de l'eau), et les protéines remplissent pratiquement toutes les fonctions d'une cellule. Le processus de traduction, ou synthèse des protéines, implique le décodage d'un message d'ARNm en un produit polypeptidique. Les acides aminés sont assemblés de manière covalente par des liaisons peptidiques qui s'entrecroisent sur des longueurs allant d'environ 50 à plus de 1 000 résidus d'acides aminés. Chaque acide aminé possède un groupe aminé (NH_2) et un groupe carboxyle (COOH). Les polypeptides sont formés lorsque le groupe aminé d'un acide aminé forme une liaison amide (c'est-à-dire peptidique) avec le groupe carboxyle d'un autre acide aminé (figure 15.15). Cette réaction est catalysée par les ribosomes et génère une molécule d'eau.

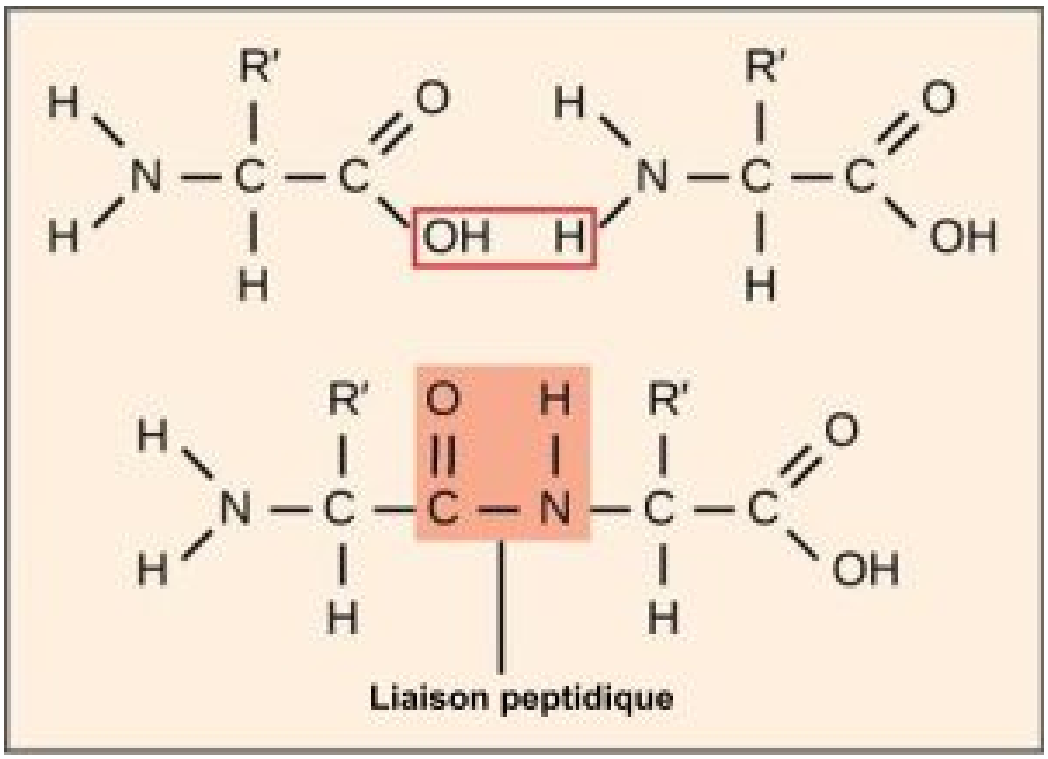


Figure 15.15 Une liaison peptidique relie l'extrémité carboxyle d'un acide aminé à l'extrémité amine d'un autre acide aminé, en expulsant une molécule d'eau. Pour des raisons de simplicité, seuls les groupes fonctionnels impliqués dans la liaison peptidique sont représentés sur cette image. Les désignations R et R' font référence au reste de la structure de chaque acide aminé.

Le mécanisme de synthèse des protéines

Outre le modèle d'ARNm, de nombreuses molécules et macromolécules contribuent au processus de traduction. La composition de chaque élément peut varier d'une espèce à l'autre ; par exemple, les ribosomes peuvent être constitués d'un nombre différent d'ARNr et de polypeptides en fonction de l'organisme. Cependant, les structures générales et les fonctions de la machinerie de synthèse des protéines sont comparables entre les bactéries et les cellules humaines. La traduction nécessite l'apport d'un modèle d'ARNm, de ribosomes, d'ARNt et de divers facteurs enzymatiques. (Remarque : Un ribosome peut être considéré comme une enzyme dont les sites de liaison des acides aminés sont spécifiés par l'ARNm).

Ribosomes

Avant même que l'ARNm ne soit traduit, la cellule doit investir de l'énergie pour construire chacun de ses ribosomes. Chez E. coli, il y a entre 10 000 et 70 000 ribosomes présents dans chaque cellule à un moment donné. Un ribosome est une macromolécule complexe composée d'ARNr structurels et catalytiques et de

nombreux polypeptides distincts. Chez les eucaryotes, le nucléole est entièrement spécialisé dans la synthèse et l'assemblage des ARNr.

Les ribosomes existent dans le cytoplasme des procaryotes et dans le cytoplasme et le réticulum endoplasmique rugueux des eucaryotes. Les mitochondries et les chloroplastes possèdent également leurs propres ribosomes dans la matrice et le stroma, qui ressemblent davantage aux ribosomes procaryotes (et présentent des sensibilités médicamenteuses similaires) que les ribosomes situés juste à l'extérieur de leurs membranes externes dans le cytoplasme. Les ribosomes se dissocient en petites et grandes sous-unités lorsqu'ils ne synthétisent pas de protéines et se réassocient lors de l'initiation de la traduction. Chez E. coli, la petite sous-unité est décrite comme 30S, et la grande sous-unité comme 50S, soit un total de 70S (rappelons que les unités de Svedberg ne sont pas additives). Les ribosomes de mammifères possèdent une petite sous-unité 40S et une grande sous-unité 60S, soit un total de 80S. La petite sous-unité est responsable de la liaison de la matrice de l'ARNm, tandis que la grande sous-unité lie séquentiellement les ARNt. Chaque molécule d'ARNm est traduite simultanément par de nombreux ribosomes, qui synthétisent tous la protéine dans le même sens : lecture de l'ARNm de 5′ à 3′ et synthèse du polypeptide de la terminaison N à la terminaison C. La structure complète ARNm/polyribosome est appelée polysome.

ARNt

Les ARNt sont des molécules d'ARN structurelles qui ont été transcrites à partir des gènes par l'ARN polymérase III. Selon l'espèce, 40 à 60 types d'ARNt existent dans le cytoplasme. Les ARN de transfert servent de molécules adaptatrices. Chaque ARNt porte un acide aminé spécifique et reconnaît un ou plusieurs codons de l'ARNm qui définissent l'ordre des acides aminés dans une protéine. Les ARNt aminoacylés se lient au ribosome et ajoutent l'acide aminé correspondant à la chaîne polypeptidique. Les ARNt sont donc les molécules qui « traduisent » le langage de l'ARN en langage des protéines.

Sur les 64 codons possibles de l'ARNm – ou combinaisons de triplets A, U, G et C – trois spécifient l'arrêt de la synthèse des protéines et 61 spécifient l'ajout d'acides aminés à la chaîne polypeptidique. Parmi ces 61 codons, un codon (AUG) code également pour l'initiation de la traduction. Chaque anticodon de l'ARNt peut s'apparier avec un ou plusieurs codons de l'ARNm correspondant à son acide aminé. Par exemple, si la séquence CUA se trouve sur une matrice d'ARNm dans le cadre de lecture appropriée, elle se lie à un ARNt de leucine exprimant la séquence complémentaire, GAU. La capacité de certains ARNt à correspondre à plus d'un codon est à l'origine de la structure en blocs du code génétique.

En tant que molécules adaptatrices de la traduction, il est surprenant que les ARNt puissent intégrer autant de spécificité dans un si petit paquet. Considérons que les ARNt doivent interagir avec trois facteurs : 1) ils doivent être reconnus par la bonne aminoacyl-synthétase (voir ci-dessous) ; 2) ils doivent être reconnus par les ribosomes ; et 3) ils doivent se lier à la bonne séquence de l'ARNm.

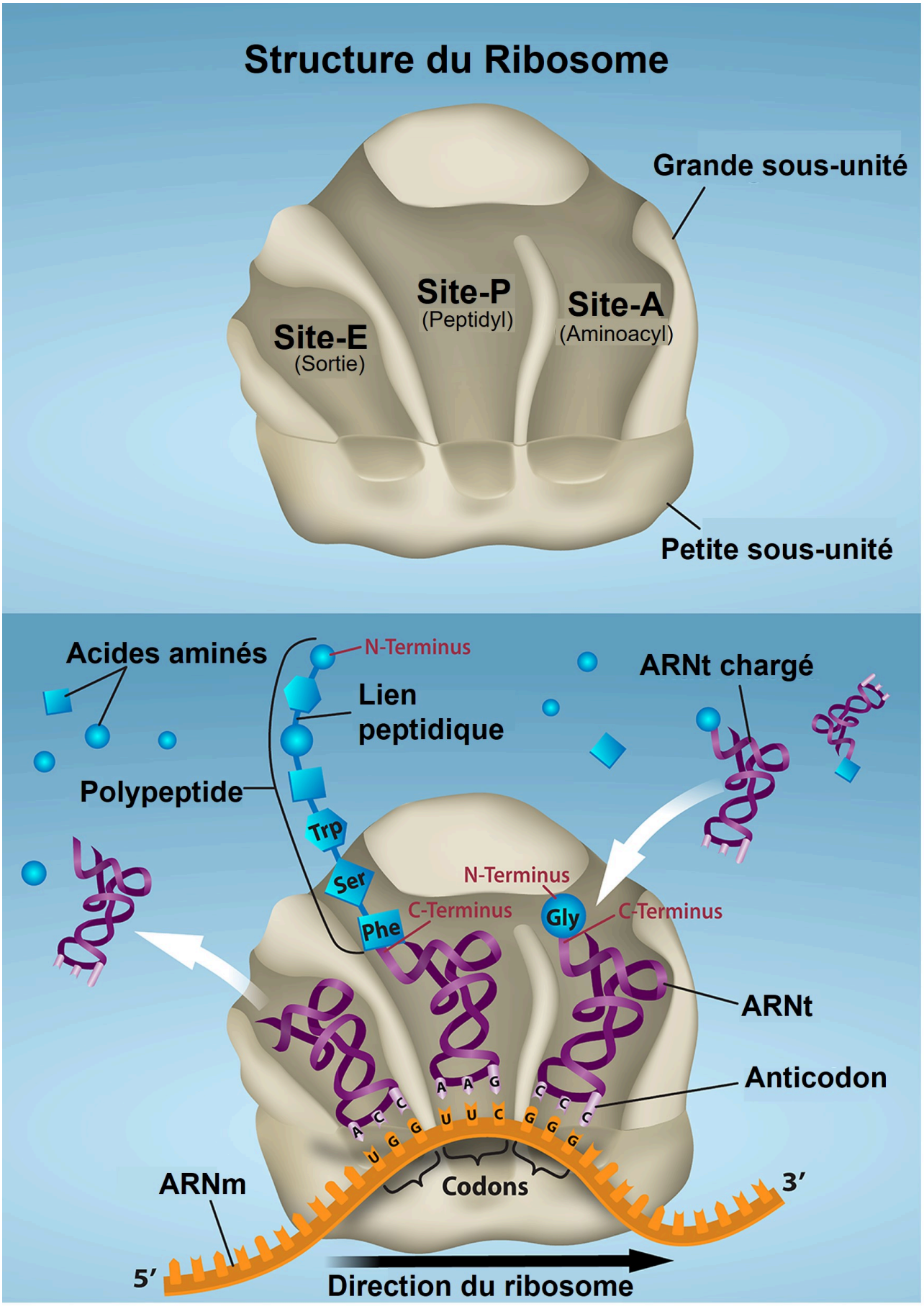

Structure du Ribosome
Grande sous-unité
Site-P
(Peptidyl)
Site-A
(Aminoacyl)
Site-E
(Sortie)
Petite sous-unité
Acides aminés
N-Terminus
Lien
peptidique
ARNt chargé
Polypeptide
Trp
Ser
Phe
N-Terminus
C-Terminus
Gly
C-Terminus
ARNt
Anticodon
A A G
C C C
A C C
U U C
G G G
U G G
Codons
ARNm
3′
5′
Direction du ribosome

Figure 15.16 Le ribosome est responsable de la traduction de l'ARNm en protéine. A. Le ribosome est composé d'une grande et d'une petite sous-unité ribosomale. L'assemblage des sous-unités sur l'ARNm forme trois sites de liaison à l'ARNt. B. Au cours de la traduction, les ARNt chargés pénètrent dans le site accepteur (site-A) et l'anticodon de l'ARNt s'apparie au codon de l'ARNm. Après que l'acide aminé entrant aie formé une liaison peptidique avec la chaîne polypeptidique en croissance, le ribosome se déplace de trois nucléotides vers l'extrémité 3' de l'ARNm. Ce mouvement transfère l'ARNt avec le polypeptide en croissance vers le site de liaison Peptidyl-ARNt (site-P) et permet à l'ARNt vide de sortir par le site de sortie (Site-E).

Aminoacyl-ARNt synthétase

Le processus de synthèse du pré-ARNt par l'ARN polymérase III ne crée que la partie ARN de la molécule adaptatrice. L'acide aminé correspondant doit être ajouté plus tard, une fois que l'ARNt est traité et exporté vers le cytoplasme. Grâce au processus de « chargement » de l'ARNt, chaque molécule d'ARNt est reliée à l'acide aminé correct par l'une des enzymes appelées aminoacyl-ARNt synthétases. Il existe au moins un type d'aminoacyl ARNt synthétase pour chacun des 20 acides aminés ; le nombre exact d'aminoacyl ARNt synthétases varie selon les espèces. Ces enzymes lient et hydrolysent d'abord l'ATP pour catalyser une liaison à haute énergie entre un acide aminé et l'adénosine monophosphate (AMP) ; une molécule de pyrophosphate est expulsée lors de cette réaction. L'acide aminé activé est ensuite transféré à l'ARNt et l'AMP est libérée. Le terme « charge » est approprié, puisque la liaison à haute énergie qui attache un acide aminé à son ARNt est ensuite utilisée pour conduire la formation de la liaison peptidique. Chaque ARNt porte le nom de son acide aminé.

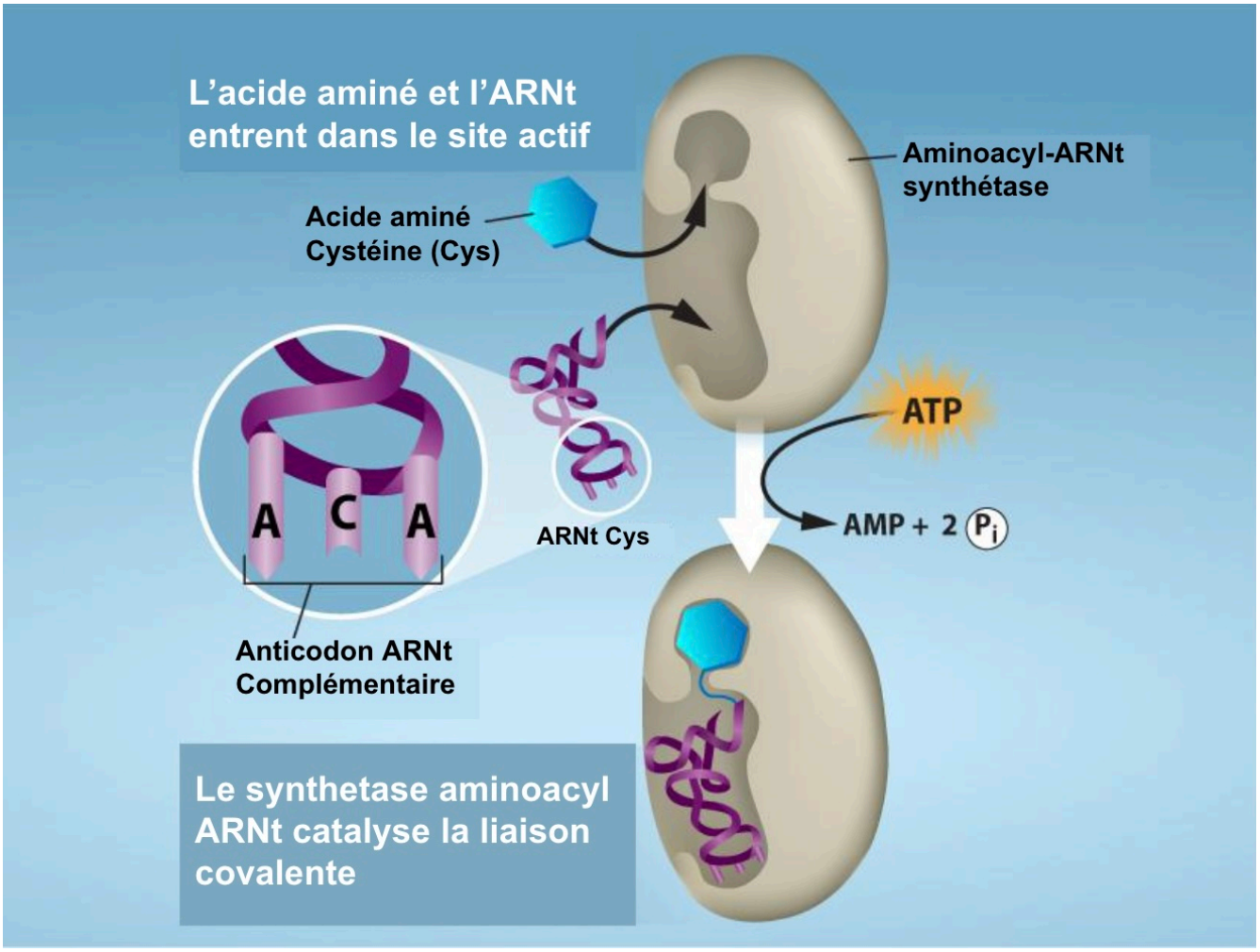


Figure 15.17. Charger un ARNt avec son acide aminé correspondant. Les aminoacyl-ARNt synthétases catalysent la formation de liaisons covalentes entre l'ARNt et son acide aminé correspondant. Il y a 20 aminoacyl-ARNt synthétases différentes, chacune spécifique pour un des 20 acides aminés. Toutes les aminoacyl-ARNt synthétases ont besoin d'énergie, sous forme d'ATP, pour s'assurer que le bon acide aminé soit attaché à l'ARNt possédant la bonne séquence anticodon.

Le mécanisme de la synthèse des protéines

Comme pour la synthèse de l'ARNm, la synthèse des protéines peut être divisée en trois phases : l'initiation, l'élongation et la terminaison. Le processus de traduction est similaire chez les procaryotes et les eucaryotes. Nous examinerons ici comment la traduction se produit chez E. coli, un procaryote représentatif, et nous préciserons les différences entre la traduction procaryote et la traduction eucaryote.

Début de la traduction

La synthèse des protéines commence par la formation d'un complexe d'initiation. Chez E. coli, ce complexe

comprend le petit ribosome 30S, la matrice d'ARNm, trois facteurs d'initiation (IFs ; IF-1, IF-2, et IF-3), et un ARNt initiateur spécial, appelé ARNtfMet.

Dans l'ARNm d'E. coli, une séquence en amont du premier codon AUG, appelée séquence Shine-Dalgarno (AGGAGG), interagit avec les molécules d'ARNr qui composent le ribosome. Cette interaction ancre la sous-unité ribosomale 30S au bon endroit sur la matrice de l'ARNm. Le guanosine triphosphate (GTP), qui est un nucléotide purique triphosphate, sert de source d'énergie pendant la traduction, à la fois au début de l'élongation et pendant la translocation du ribosome. La liaison de l'ARNm au ribosome 30S nécessite également l'IF-3.

L'ARNt initiateur interagit alors avec le codon initiateur AUG. Cet ARNt transporte l'acide aminé méthionine, qui est formylé après son attachement à l'ARNt. La formylation crée une « fausse » liaison peptidique entre le groupe carboxyle du formyle et le groupe aminé de la méthionine. La liaison du fMet-ARNtfMet est médiée par le facteur d'initiation IF-2. La fMet commence chaque chaîne polypeptidique synthétisée par E. coli, mais elle est généralement supprimée une fois la traduction terminée. Lorsqu'un AUG est rencontré pendant l'élongation de la traduction, une méthionine non formylée est insérée par un Met-ARNtMet régulier. Après la formation du complexe d'initiation, la petite sous-unité ribosomique 30S est rejointe par la grosse sous-unité 50S pour former le complexe de traduction. Chez les eucaryotes, un complexe d'initiation similaire se forme, comprenant l'ARNm, la petite sous-unité ribosomique 40S, les IF eucaryotes et les nucléosides triphosphates (GTP et ATP). La méthionine sur l'ARNt initiateur chargé, appelée Met-ARNti, n'est pas formylée. Cependant, le Met-ARNti se distingue des autres Met-ARNt par le fait qu'il peut se lier aux IF.

Au lieu de se déposer sur la séquence Shine-Dalgarno, le complexe d'initiation eucaryote reconnaît la coiffe de 7-méthylguanosine à l'extrémité 5′ de l'ARNm. Une protéine de liaison à la coiffe (CBP) et plusieurs autres IF assistent le mouvement du ribosome vers la coiffe 5′. Une fois arrivé à la coiffe, le complexe d'initiation suit l'ARNm dans le sens 5′ à 3′, à la recherche du codon de départ AUG. De nombreux ARNm eucaryotes sont traduits à partir du premier AUG, mais ce n'est pas toujours le cas. Selon les règles de Kozak, les nucléotides entourant l'AUG indiquent s'il s'agit du bon codon de départ. Les règles de Kozak stipulent que la séquence consensus suivante doit apparaître autour de l'AUG des gènes de vertébrés : 5′-gccRccAUGG-3′. Le R (pour purine) indique un site qui peut être A ou G, mais qui ne peut pas être C ou U. En fait, plus la séquence est proche de ce consensus, plus l'efficacité de la traduction est élevée.

Une fois l'AUG approprié identifié, les autres protéines et la CBP se dissocient, et la sous-unité 60S se lie au complexe composé du Met-ARNti, de l'ARNm et de la sous-unité 40S. Cette étape complète l'initiation de la traduction chez les eucaryotes.

Traduction, élongation et terminaison

Chez les procaryotes et les eucaryotes, les bases de l'élongation sont les mêmes, c'est pourquoi nous examinerons l'élongation du point de vue d'E. coli. Lorsque le complexe de traduction est formé, la région de liaison de l'ARNt du ribosome se compose de trois compartiments. Le site A (aminoacyl) lie les ARNt aminoacyl

chargés entrants. Le site P (peptidyl) lie les ARNt chargés portant des acides aminés qui ont formé des liaisons peptidiques avec la chaîne polypeptidique en croissance mais qui ne se sont pas encore dissociés de leur ARNt correspondant. Le site E (sortie ou exit) libère les ARNt déchargés (ou vide) afin qu'ils puissent être rechargés en acides aminés libres. Le méthionyl-ARNt initiateur occupe cependant le site P au début de la phase d'élongation de la traduction, tant chez les procaryotes que chez les eucaryotes.

Au cours de l'élongation de la traduction, le modèle d'ARNm fournit une spécificité de liaison à l'ARNt. Au fur et à mesure que le ribosome se déplace le long de l'ARNm, chaque codon de l'ARNm est enregistré et la liaison spécifique avec l'anticodon de l'ARNt chargé correspondant est assurée. Si l'ARNm n'était pas présent dans le complexe d'élongation, le ribosome lierait les ARNt de manière non spécifique et aléatoire.

L'élongation se déroule avec des ARNt chargés qui entrent et sortent séquentiellement du ribosome à mesure que chaque nouvel acide aminé est ajouté à la chaîne polypeptidique. Le déplacement d'un ARNt du site A à P à E est induit par des changements de conformation qui font avancer le ribosome de trois bases dans la direction 3′. L'énergie nécessaire à chaque étape du ribosome est fournie par des facteurs d'élongation qui hydrolysent le GTP. L'énergie du GTP est nécessaire à la fois pour la liaison d'un nouvel aminoacyl-ARNt au site A et pour sa translocation vers le site P après la formation de la liaison peptidique. Des liaisons peptidiques se forment entre le groupement aminé de l'acide aminé attaché à l'ARNt du site A et le groupe carboxyle de l'acide aminé attaché à l'ARNt du site P. La formation de chaque liaison peptidique est catalysée par la peptidyltransférase, une enzyme à base d'ARN intégrée à la sous-unité ribosomale 50S. L'énergie nécessaire à la formation de chaque liaison peptidique provient de la liaison à haute énergie reliant chaque acide aminé à son ARNt. Après la formation de la liaison peptidique, l'ARNt du site A qui contient maintenant la chaîne peptidique en croissance se déplace vers le site P, et l'ARNt du site P qui est maintenant vide se déplace vers le site E et est expulsé du ribosome (figure 15.18). Étonnamment, l'appareil de traduction d'E. coli ne prend que 0,05 seconde pour ajouter chaque acide aminé, ce qui signifie qu'une protéine de 200 acides aminés peut être traduite en seulement 10 secondes.

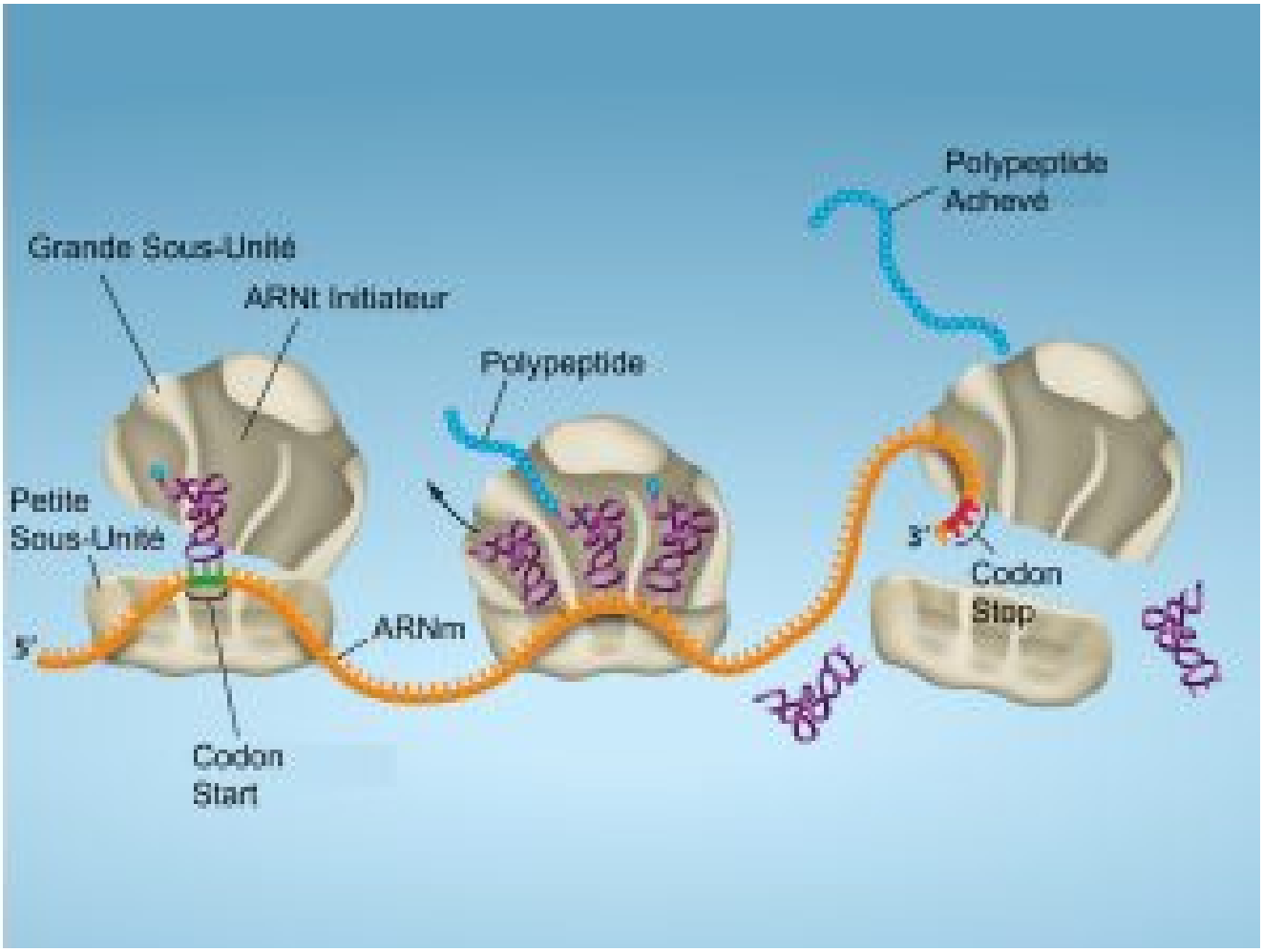


Figure 15.18 La traduction commence lorsqu'un anticodon de l'ARNt initiateur reconnaît un codon de départ sur l'ARNm lié à une petite sous-unité ribosomique. La grande sous-unité ribosomique rejoint la petite sous-unité et un deuxième ARNt est recruté. Au fur et à mesure que l'ARNm se déplace par rapport au ribosome, les ARNt successifs se déplacent dans le ribosome et la chaîne polypeptidique se forme. L'entrée d'un facteur de terminaison dans le site A met fin à la traduction et les composants se dissocient.

La fin de la traduction se produit lorsqu'un codon d'arrêt (ou non-sens) (UAA, UAG ou UGA) est rencontré. Lorsqu'ils s'alignent sur le site A, ces codons d'arrêt sont reconnus par des facteurs de terminaison qui ressemblent à des ARNt. Les facteurs de terminaison, tant chez les procaryotes que chez les eucaryotes, ordonnent à la peptidyltransférase d'ajouter une molécule d'eau à l'extrémité carboxyle du site P de l'acide aminé. Cette réaction force l'acide aminé du site P à se détacher de son ARNt, et la protéine nouvellement fabriquée est libérée. Les petites et grandes sous-unités ribosomiques se dissocient de l'ARNm et les unes des autres ; elles sont recrutées presque immédiatement dans un autre complexe d'initiation de la traduction. Après que de nombreux ribosomes aient terminé la traduction, l'ARNm est dégradé afin que les nucléotides puissent être réutilisés dans une autre réaction de transcription.

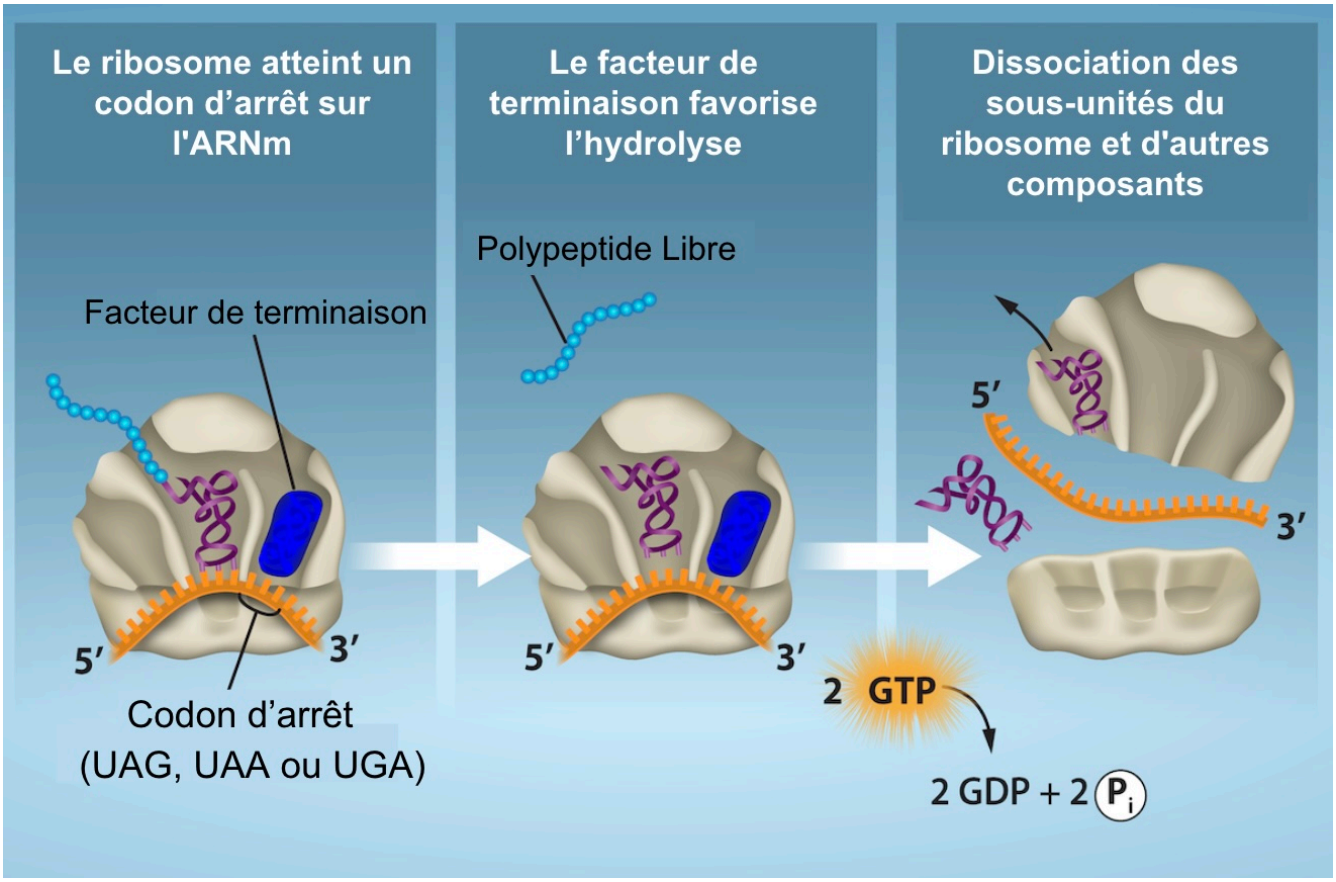


Figure 15.19. La terminaison de la traduction est active. La traduction est interrompue lorsqu'un codon d'arrêt se trouve dans le site A du ribosome. Comme il n'y a pas d'ARNt correspondant aux codons d'arrêt, le facteur de terminaison s'insère au site A et catalyse l'hydrolyse entre le dernier acide aminé et son ARNt. Cette hydrolyse libère l'extrémité carboxyle (C-term) de la protéine. D'autres facteurs utilisent l'énergie de l'hydrolyse du GTP pour désassembler les petites et grandes sous-unités ribosomiques et l'ARNm.

Modifications post-traductionnelles et ciblage des protéines

Pendant et après la traduction, les acides aminés individuels peuvent être modifiés chimiquement, des séquences de signaux peuvent être ajoutées et la nouvelle protéine peut être « repliée » dans une structure tridimensionnelle distincte à la suite d'interactions intramoléculaires. Une séquence signal est une courte séquence à l'extrémité N ou C terminale d'une protéine, qui la dirige vers un compartiment cellulaire spécifique. Ces séquences peuvent être considérées comme des « codes postaux » de la protéine vers sa destination finale et sont reconnues par des protéines de reconnaissance de signaux qui agissent comme des postières. Par exemple, une séquence signal terminale spécifique dirigera une protéine vers les mitochondries ou les chloroplastes (chez les plantes). Une fois que la protéine atteint sa destination cellulaire, la séquence signal est généralement coupée.

De nombreuses protéines se replient spontanément, mais certaines d'entre elles ont besoin de molécules

d'aide, appelées chaperones, pour éviter qu'elles ne s'agrègent au cours du processus compliqué de repliement. Même si une protéine est correctement spécifiée par son ARNm correspondant, elle peut prendre une conformation complètement dysfonctionnelle si des conditions anormales de température ou de pH l'empêchent de se replier correctement.

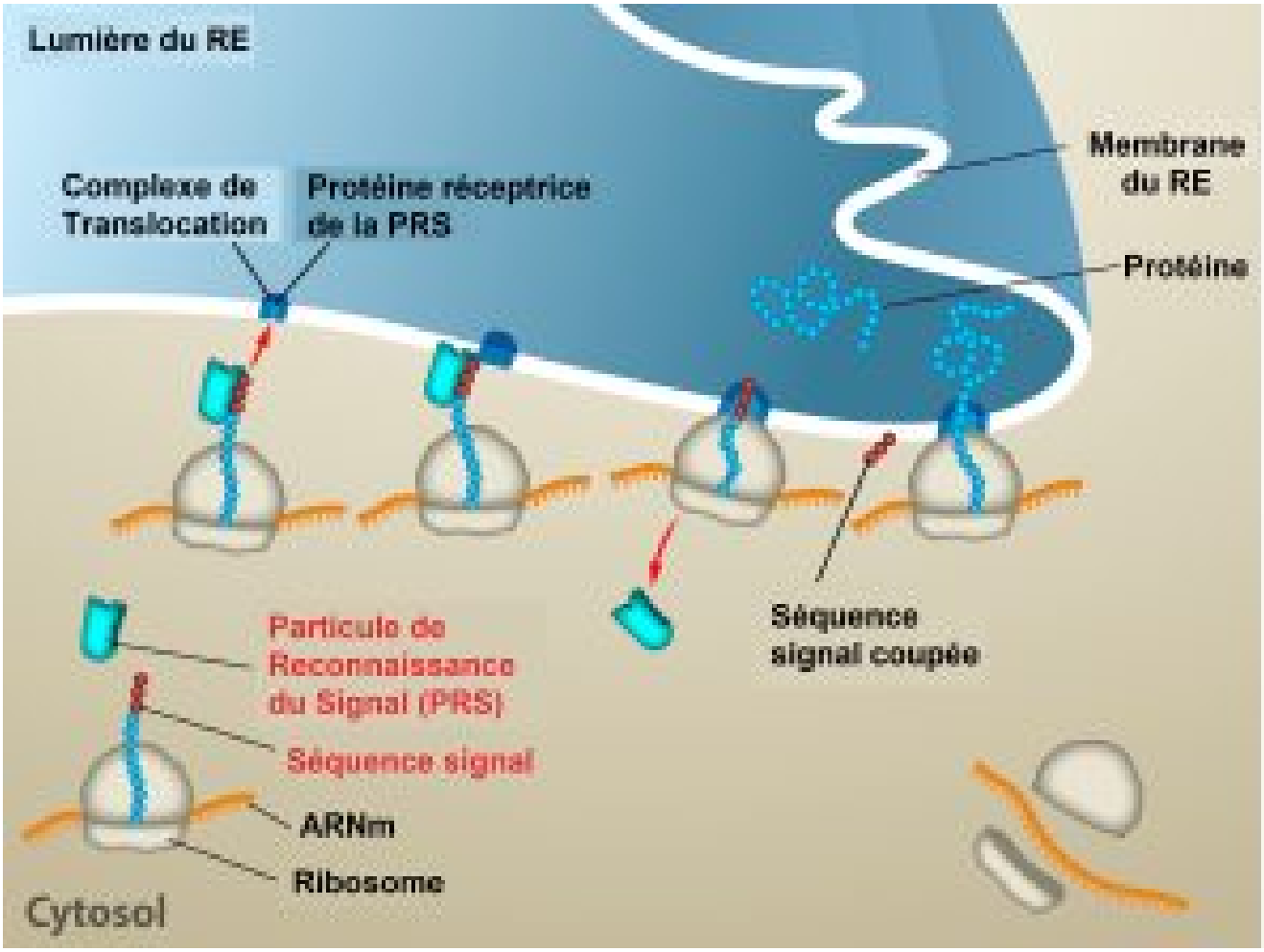


Figure 15.20 Certaines protéines sont traduites dans le RE. Les protéines qui seront sécrétées par la cellule ont une séquence signal à l'extrémité N-terminale, indiquant à la cellule que la protéine doit être traduite dans le RE. Le signal est reconnu par la particule de reconnaissance du signal (PRS) dès que les acides aminés sortent du ribosome, et le ribosome est dirigé vers le complexe de translocation dans membrane du RE. La protéine naissante passera directement du ribosome au lumen du RE en traversant le complexe de translocation, sans jamais toucher au cytoplasme. À partir du RE, les protéines peuvent être sécrétées à l'extérieur de la cellule par le biais du trafic de vésicules.

TERMES CLÉS

aminoacyl-ARNt synthétase
: enzyme qui « charge » les molécules d'ARNt en catalysant une liaison entre l'ARNt et l'acide aminé correspondant

anticodon
: séquence de trois nucléotides dans une molécule d'ARNt qui correspond à un codon d'ARNm

ARNt initiateur
: chez les procaryotes, appelé fMet-ARNtfMet; chez les eucaryotes, appelé tRNAi : un ARNt qui interagit avec un codon de départ, se lie directement au site P du ribosome et s'associe à une méthionine spéciale pour commencer une chaîne polypeptidique.

boîte CAAT
: (GGCCAATCT) séquence essentielle d'un promoteur eucaryote impliquée dans la liaison de facteurs de transcription

boîte riche en GC
: (GGCG) séquence non essentielle d'un promoteur eucaryote qui lie des facteurs cellulaires pour augmenter l'efficacité de la transcription ; peut être présente plusieurs fois dans un promoteur.

boîte TATA
: séquence du promoteur conservée chez les eucaryotes et les procaryotes, qui contribue à établir le site d'initiation de la transcription

brin complémentaire
: brin d'ADN qui spécifie la molécule d'ARNm complémentaire

bulle de transcription
: région de l'ADN localement déroulée qui permet la transcription de l'ARNm

en amont
: les nucléotides précédant le site d'initiation ; en général, les séquences vers l'extrémité 5′ par rapport à un site sur l'ARNm

boîte octamère
: (GGCG) séquence non essentielle d'un promoteur eucaryote qui lie des facteurs cellulaires pour augmenter l'efficacité de la transcription ; peut être présente plusieurs fois dans un promoteur.

brin non-matrice
: brin d'ADN qui n'est pas utilisé pour transcrire l'ARNm ; ce brin est identique à l'ARNm sauf que les nucléotides T de l'ADN sont remplacés par des nucléotides U dans l'ARNm

cadre de lecture

séquence de codons triplets dans l'ARNm qui spécifie une protéine particulière ; un déplacement du ribosome d'un ou deux nucléotides dans l'une ou l'autre direction abolit la synthèse de cette protéine

codon

trois nucléotides consécutifs dans l'ARNm qui spécifient l'insertion d'un acide aminé ou l'arrêt de la traduction d'une chaîne polypeptidique pendant la traduction

codon initiateur

AUG sur un ARNm à partir duquel la traduction commence ; spécifie toujours la méthionine

codon non-sens

l'un des trois codons de l'ARNm qui spécifie la terminaison de la traduction

coiffe 7-méthylguanosine

modification ajoutée à l'extrémité 5′ des pré-ARNm pour protéger l'ARNm de la dégradation et faciliter la traduction.

colinéaire

en termes d'ARN et de protéines, trois « unités » d'ARN (nucléotides) spécifient une « unité » de protéine (acide aminé) de manière consécutive.

complexe de préinitiation

groupe de facteurs de transcription généraux et d'autres protéines qui recrutent l'ARN polymérase II pour la transcription d'une matrice d'ADN

consensus

séquence d'ADN utilisée par de nombreuses espèces pour accomplir des fonctions identiques ou similaires.

dégénérescence

(du code génétique) décrit qu'un acide aminé donné peut être codé par plus d'un triplet de nucléotides ; le code est dégénéré, mais n'est pas ambigu.

dogme central

affirme que les gènes spécifient la séquence des ARNm, qui à leur tour spécifient la séquence des protéines

édition de l'ARN

modification directe d'un ou plusieurs nucléotides dans un ARNm déjà synthétisé

en aval

nucléotides suivant le site d'initiation dans le sens de la transcription de l'ARNm ; en général, séquences situées vers l'extrémité 3′ par rapport à un site de l'ARNm

épingle à cheveux

structure de l'ARN lorsqu'il se replie sur lui-même et forme des liaisons hydrogène intramoléculaires entre les nucléotides complémentaires

épissage

processus d'élimination des introns et de reconnexion des exons dans un pré-ARNm

exon

séquence présente dans l'ARNm, codant pour la protéine après l'épissage du pré-ARNm

FACT

complexe qui « facilite la transcription de la chromatine » en désassemblant les nucléosomes avant la transcription de l'ARN polymérase II et en les réassemblant après le passage de la polymérase.

holoenzyme

ARN polymérase procaryote composée de α, α, β, β' et σ; ce complexe est responsable de l'initiation de la transcription.

intron

les séquences intermédiaires non codantes pour les protéines qui sont épissées à partir de l'ARNm prémessager au cours de la maturation de la l'ARNm

peptidyltransférase

enzyme à base d'ARN intégrée à la sous-unité ribosomale 50S et catalysant la formation de liaisons peptidiques.

petit ARN nucléaire

molécules synthétisées par l'ARN polymérase III qui ont diverses fonctions, notamment l'épissage des pré-ARNm et la régulation des facteurs de transcription

plasmide

molécule d'ADN circulaire extrachromosomique, fermée de manière covalente, qui peut ne contenir qu'un ou quelques gènes ; fréquente chez les procaryotes

polysome

molécule d'ARNm traduite simultanément par de nombreux ribosomes allant tous dans la même direction

promoteur

séquence d'ADN à laquelle l'ARN polymérase et les facteurs associés se lient et initient la transcription.

queue poly-A

modification ajoutée à l'extrémité 3′ des pré-ARNm pour protéger l'ARNm de la dégradation et faciliter l'exportation de l'ARNm hors du noyau.

règles de Kozak

déterminent l'AUG d'initiation correcte dans un ARNm eucaryote ; la séquence consensus suivante doit apparaître autour de l'AUG : 5'-GCC(purine)CCAUGG-3' ; les bases en gras sont les plus importantes

séquence Shine-Dalgarno

(AGGAGG) ; initie la traduction procaryote en interagissant avec les molécules d'ARNr composant le ribosome 30S

séquence signal

courte queue d'acides aminés qui dirige une protéine vers un compartiment cellulaire spécifique

site d'initiation

nucléotide à partir duquel la synthèse de l'ARNm se fait dans le sens 5′ vers 3′ ; marqué par un « +1 ».

terminaison rho-dépendante

chez les procaryotes, terminaison de la transcription par une interaction entre l'ARN polymérase et la protéine rho au niveau d'une série de nucléotides G sur la matrice d'ADN

terminaison rho-indépendant

arrêt de la synthèse de l'ARNm procaryote dépendant de la séquence de terminaison ; causé par la formation d'une épingle à cheveux dans l'ARNm qui bloque la polymérase

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

15.1 Le code génétique

Le code génétique fait référence à l'alphabet de l'ADN (A, T, C, G), à l'alphabet de l'ARN (A, U, C, G) et à l'alphabet des polypeptides (20 acides aminés). Le dogme central décrit le flux d'informations génétiques dans la cellule, des gènes à l'ARNm et aux protéines. Les gènes sont utilisés pour produire de l'ARNm par le processus de transcription ; l'ARNm est utilisé pour synthétiser des protéines par le processus de traduction. Le code génétique est dégénéré, car les 64 codons triplets de l'ARNm ne spécifient que 20 acides aminés et trois codons non-sens. La plupart des acides aminés ont plusieurs codons similaires. Presque toutes les espèces de la planète utilisent le même code génétique.

15.2 Transcription des procaryotes

Chez les procaryotes, la synthèse de l'ARNm est initiée par une séquence promotrice sur la matrice d'ADN comprenant deux séquences consensus qui recrutent l'ARN polymérase. La polymérase procaryote se compose d'une enzyme centrale de quatre sous-unités protéiques et d'une protéine σ (ou facteur sigma) qui ne participe qu'à l'initiation. L'élongation synthétise l'ARNm dans le sens 5′ vers 3′ à une vitesse de 40 nucléotides par seconde. La terminaison libère l'ARNm et se produit soit par interaction avec la protéine rho, soit par formation d'une épingle à cheveux de l'ARNm.

15.3 Transcription eucaryote

Chez les eucaryotes, la transcription fait intervenir l'un des trois types de polymérases, en fonction du gène transcrit. L'ARN polymérase II transcrit tous les gènes codant pour les protéines, tandis que l'ARN polymérase I transcrit les gènes d'ARNr dupliqués en tandem et que l'ARN polymérase III transcrit divers petits ARN, comme les gènes de l'ARNr 5S, de l'ARNt et des petits ARN nucléaires. L'initiation de la transcription chez les eucaryotes implique la liaison de plusieurs facteurs de transcription généraux à des séquences promotrices complexes qui sont généralement situées en amont du gène à transcrire. L'ARNm est synthétisé dans le sens 5′ à 3′, et le complexe FACT déplace et réassemble les nucléosomes au passage de la polymérase. Alors que les ARN polymérases I et III terminent la transcription par des méthodes dépendant de protéines ou d'épingles à cheveux, l'ARN polymérase II transcrit pour 1 000 nucléotides ou plus au-delà de la matrice du gène et clive l'excès au cours de la maturation du pré-ARNm.

15.4 Maturation de l'ARN chez les eucaryotes

Les pré-ARNm eucaryotes sont modifiés par une coiffe de méthylguanosine en 5′ et une queue poly-A. Ces structures protègent l'ARNm mature de la dégradation et contribuent à son exportation hors du noyau. Les pré-ARNm subissent également un épissage, au cours duquel les introns sont supprimés et les exons sont reconnectés avec une précision d'un seul nucléotide. Seuls les ARNm terminés qui ont subi la coiffe 5′, la polyadénylation 3′ et l'épissage des introns sont exportés du noyau vers le cytoplasme. Les pré-ARNr et les pré-ARNt peuvent être traités par clivage intramoléculaire, épissage, méthylation et conversion chimique des nucléotides. Dans de rares cas, l'édition de l'ARN est également réalisée pour insérer les bases manquantes après la synthèse d'un ARNm.

15.5 Ribosomes et synthèse des protéines

Les acteurs de la traduction sont l'ARNm, les ribosomes, les ARNt et divers facteurs enzymatiques. La petite sous-unité ribosomique se lie à la matrice de l'ARNm soit au niveau de la séquence Shine-Dalgarno (procaryotes), soit au niveau de la coiffe 5′ (eucaryotes). La traduction commence à l'AUG d'initiation de la traduction sur l'ARNm, spécifiant la méthionine. La formation de liaisons peptidiques a lieu entre les acides aminés séquentiels correspondant à la matrice de l'ARNm par leurs ARNt selon le code génétique. Les ARNt chargés entrent dans le site A du ribosome et leur acide aminé se lie à l'acide aminé du site P. L'ensemble de l'ARNm est traduit par des « saults » de trois nucléotides du ribosome. Lorsqu'un codon non-sens est rencontré, un facteur de terminaison lie et dissocie les composants et libère la nouvelle protéine. Les modifications post-traductionnelles comme la modification chimique de la protéine ont lieu pendant et après la traduction.

PARTIE XII

CHAPITRE 16 EXPRESSION GÉNIQUE

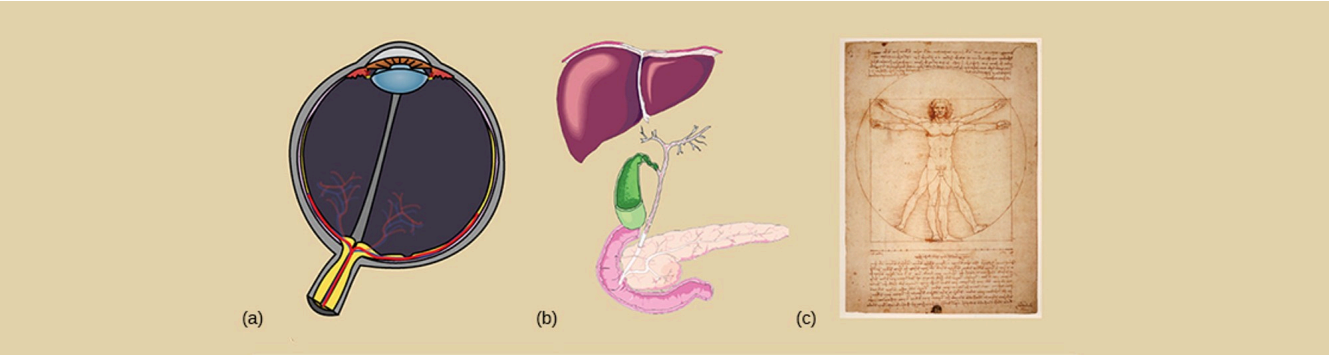


Figure 16.1 Le contenu génétique de chaque cellule somatique d'un organisme est le même, mais tous les gènes ne sont pas exprimés dans chaque cellule. Le contrôle de l'expression des gènes détermine si une cellule est (a) une cellule oculaire ou (b) une cellule hépatique. Ce sont les profils d'expression génique différentiels qui apparaissent dans les différentes cellules qui donnent naissance à (c) un organisme complet.

Aperçu du chapitre

16.1 Régulation de l'expression génique
16.2 Régulation des gènes chez les procaryotes
16.3 Régulation épigénétique des gènes chez les eucaryotes
16.4 Régulation des gènes chez les eucaryotes
16.5 Régulation post-transcriptionnelle des gènes eucaryotes
16.6 Régulation traductionnelle et post-traductionnelle des gènes eucaryotes
16.7 Cancer et régulation génétique

Chaque cellule somatique du corps contient généralement le même ADN. Parmi les exceptions, on peut citer les globules rouges, qui ne contiennent pas d'ADN à l'état mature, et certaines cellules du système immunitaire qui réarrangent leur ADN lors de la production d'anticorps. En général, cependant, les gènes qui déterminent si vous avez les yeux verts, les cheveux bruns et la vitesse à laquelle vous métabolisez les aliments sont les mêmes dans les cellules de vos yeux et de votre foie, même si ces organes fonctionnent très différemment. Si chaque cellule a le même ADN, comment se fait-il que les cellules ou les organes soient différents? Pourquoi les cellules de l'œil sont-elles si différentes de celles du foie?

Alors que chaque cellule partage le même génome et la même séquence d'ADN, chaque cellule n'active ou n'exprime pas le même ensemble de gènes. Chaque type de cellule a besoin d'un ensemble différent de protéines pour remplir sa fonction. Par conséquent, seul un petit sous-ensemble de protéines est exprimé dans une cellule. Pour que les protéines soient exprimées, l'ADN doit être transcrit en ARN et l'ARN doit être traduit en protéines. Dans un type de cellule donné, tous les gènes codés dans l'ADN ne sont pas transcrits en ARN ou traduits en protéines, car certaines cellules de notre corps ont des fonctions spécifiques. Les protéines spécialisées qui composent l'œil (iris, lentille et cornée) ne sont exprimées que dans l'œil, alors que les protéines spécialisées du cœur (cellules du nœud sinusal, muscle cardiaque et valves) ne sont exprimées que dans le cœur. À tout moment, seul un sous-ensemble de tous les gènes codés par notre ADN est exprimé et traduit en protéines. L'expression de gènes spécifiques est un processus hautement régulé avec de nombreux niveaux et étapes de contrôle. Cette complexité garantit l'expression appropriée dans la cellule appropriée au moment approprié.

16.1 RÉGULATION DE L'EXPRESSION GÉNIQUE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Discuter des raisons pour lesquelles chaque cellule n'exprime pas tous ses gènes en permanence.
- Décrire comment la régulation des gènes procaryotes s'effectue au niveau transcriptionnel
- Discuter de la manière dont la régulation des gènes eucaryotes se produit aux niveaux épigénétique, transcriptionnel, post-transcriptionnel, traductionnel et post-traductionnel.

Pour qu'une cellule fonctionne correctement, les protéines nécessaires doivent être synthétisées au bon moment et au bon endroit. Toutes les cellules contrôlent ou régulent la synthèse des protéines à partir des informations encodées dans leur ADN. Le processus d'activation d'un gène pour produire de l'ARN et des protéines est appelé expression génique. Qu'il s'agisse d'un organisme unicellulaire simple ou d'un organisme pluricellulaire complexe, chaque cellule contrôle le moment et la manière dont ses gènes sont exprimés. Pour que cela se produise, il doit y avoir des mécanismes chimiques internes qui contrôlent le moment où un gène est exprimé pour fabriquer de l'ARN et des protéines, la quantité de protéines fabriquées et le moment où il est temps d'arrêter la fabrication de ces protéines parce qu'elles ne sont plus nécessaires.

La régulation de l'expression génique permet d'économiser de l'énergie et de l'espace. Un organisme aurait besoin d'une quantité importante d'énergie pour exprimer chaque gène à tout moment, il est donc plus efficace sur le plan énergétique de n'activer les gènes que lorsqu'ils sont nécessaires. En outre, le fait de n'exprimer qu'un sous-ensemble de gènes dans chaque cellule permet d'économiser de l'espace, car l'ADN doit être déroulé de sa structure étroitement enroulée pour être transcrit et traduit. Les cellules devraient être énormes si chaque protéine était exprimée dans chaque cellule en permanence.

Le contrôle de l'expression génique est extrêmement complexe. Les dysfonctionnements de ce processus sont préjudiciables à la cellule et peuvent conduire au développement de nombreuses maladies, dont le cancer.

Expression génique des procaryotes et des eucaryotes

Pour comprendre comment l'expression génique est régulée, il faut d'abord comprendre comment un gène

code pour une protéine fonctionnelle dans une cellule. Ce processus se produit dans les cellules procaryotes et eucaryotes, mais de manière légèrement différente.

Les procaryotes sont des organismes unicellulaires dépourvus de noyau cellulaire, dont l'ADN flotte librement dans le cytoplasme de la cellule. Pour synthétiser une protéine, les processus de transcription et de traduction se déroulent presque simultanément. Lorsque la protéine résultante n'est plus nécessaire, la transcription s'arrête. Par conséquent, la principale méthode pour contrôler le type de protéine et la quantité de chaque protéine exprimée dans une cellule procaryote est la régulation de la transcription de l'ADN. Toutes les étapes suivantes se déroulent automatiquement. Lorsque davantage de protéines sont nécessaires, la transcription est plus importante. Par conséquent, dans les cellules procaryotes, le contrôle de l'expression génique se fait principalement au niveau transcriptionnel.

Les cellules eucaryotes, en revanche, possèdent des organelles intracellulaires qui ajoutent à leur complexité. Dans les cellules eucaryotes, l'ADN est contenu dans le noyau de la cellule et y est transcrit en ARN. L'ARN nouvellement synthétisé est ensuite transporté du noyau vers le cytoplasme, où les ribosomes traduisent l'ARN en protéines. Les processus de transcription et de traduction sont physiquement séparés par la membrane nucléaire ; la transcription ne se produit qu'à l'intérieur du noyau, et la traduction ne se produit qu'à l'extérieur du noyau, dans le cytoplasme. La régulation de l'expression génique peut intervenir à tous les stades du processus (figure 16.3). La régulation peut intervenir lorsque l'ADN est déroulé et détaché des nucléosomes pour se lier aux facteurs de transcription (niveau épigénétique), lorsque l'ARN est transcrit (niveau transcriptionnel), lorsque l'ARN est traité et exporté vers le cytoplasme après avoir été transcrit (niveau post-transcriptionnel), lorsque l'ARN est traduit en protéine (niveau traductionnel) ou après que la protéine a été fabriquée (niveau post-traductionnel).

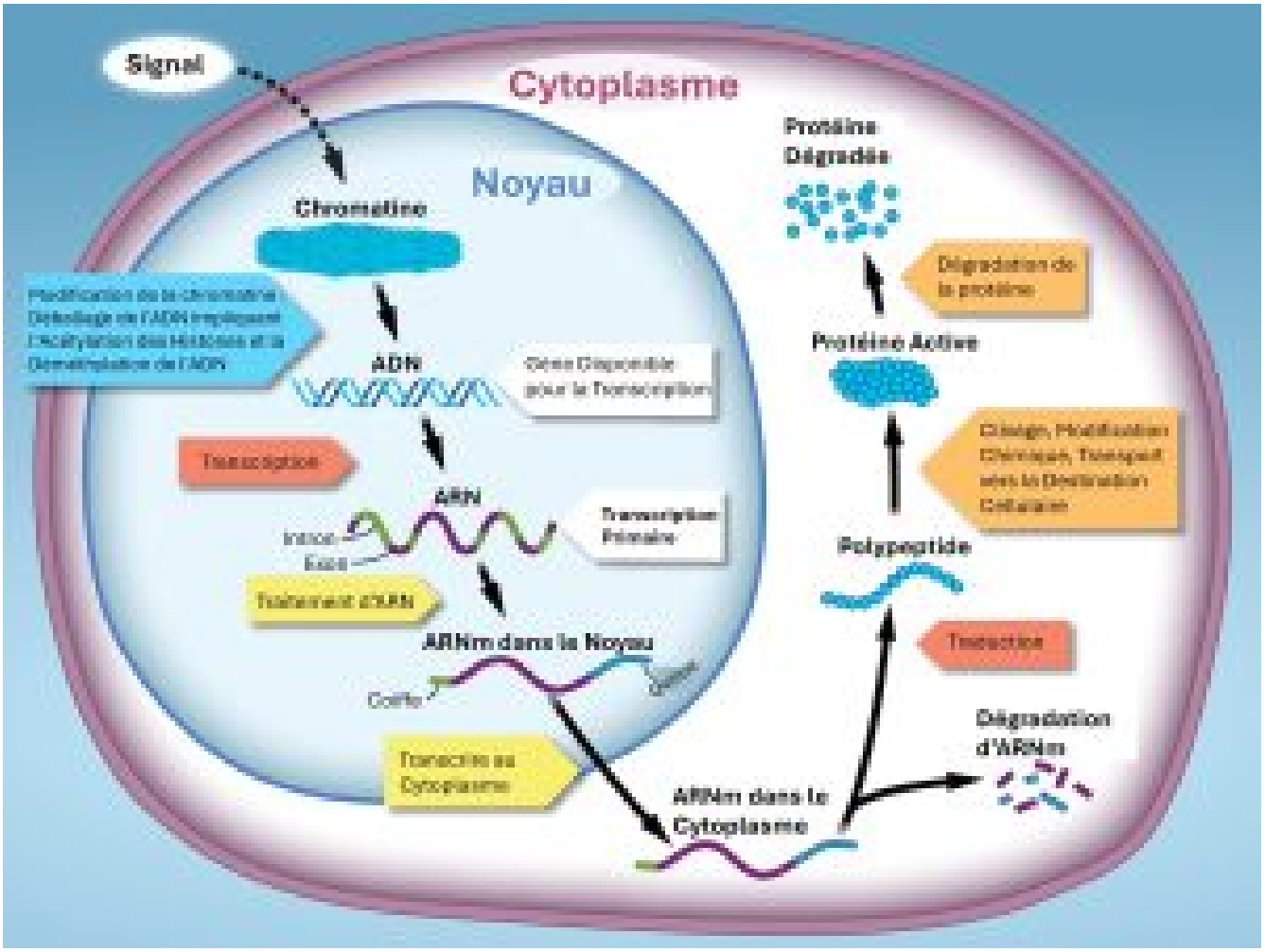


Figure 16.2 Lieux de régulation des gènes. La régulation de l'expression des gènes s'effectue à plusieurs niveaux, depuis l'ADN jusqu'au produit fonctionnel du gène, généralement une protéine. Elle commence par la structure de la chromatine qui rend l'ADN plus ou moins accessible à la transcription. Chez les eucaryotes, les transcrits primaires ou pré-ARNm doivent suivre un processus de maturation avant d'être traduits dans le cytoplasme. Le produit final, soit les protéines actives, dépend non seulement du taux de synthèse, mais aussi du taux de dégradation de l'ARNm et des protéines.

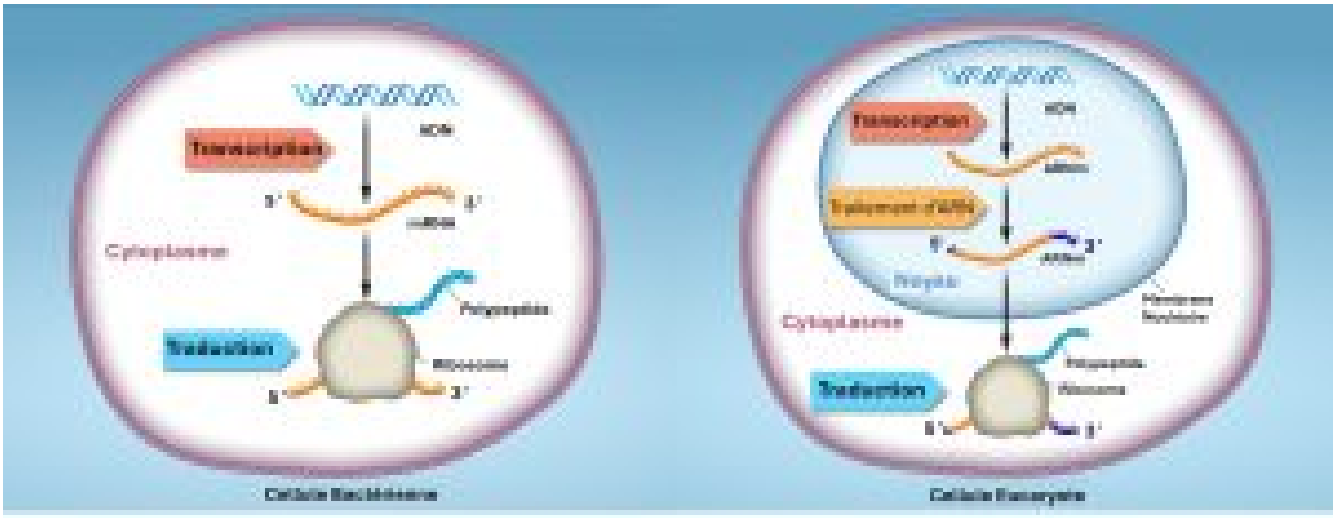


Figure 16.3 Régulation de la transcription et la traduction chez les procaryotes et les eucaryotes. A. La transcription et la traduction chez les procaryotes ont lieu simultanément dans le cytoplasme et la régulation s'effectue principalement au niveau de la transcription. B. L'expression des gènes eucaryotes est régulée au niveau de la transcription et de la maturation de l'ARN, qui ont lieu dans le noyau, et au niveau de la traduction des protéines, qui a lieu dans le cytoplasme. D'autres mécanismes régulateurs peuvent intervenir par le biais de modifications post-traductionnelles des protéines, tant chez les procaryotes que chez les eucaryotes.

Les différences de régulation de l'expression génique entre les procaryotes et les eucaryotes sont résumées dans le tableau suivant Tableau 16.1. La régulation de l'expression génique est abordée en détail dans les modules suivants.

Tableau 16.1. Différences dans la régulation de l'expression génétique des organismes procaryotes et eucaryotes

Organismes procaryotes	Organismes eucaryotes
Absence de noyau membranaire	Contenir le noyau
L'ADN se trouve dans le cytoplasme	L'ADN est confiné dans le compartiment nucléaire
La transcription de l'ARN et la formation des protéines se produisent presque simultanément	La transcription de l'ARN précède la formation des protéines et a lieu dans le noyau. La traduction de l'ARN en protéine a lieu dans le cytoplasme.
L'expression des gènes est régulée principalement au niveau transcriptionnel	L'expression des gènes est régulée à de nombreux niveaux (épigénétique, transcriptionnel, transfert nucléaire, post-transcriptionnel, traductionnel et post-translationnel).

LIEN AVEC L'ÉVOLUTION

Évolution de la régulation des gènes

Les cellules procaryotes ne peuvent réguler l'expression génique qu'en contrôlant la quantité de transcription. Au fur et à mesure de l'évolution des cellules eucaryotes, la complexité du contrôle de l'expression génique s'est accrue. Par exemple, l'évolution des cellules eucaryotes a entraîné la compartimentation d'importants composants et processus cellulaires. Une région nucléaire contenant l'ADN s'est formée. La transcription et la traduction ont été physiquement séparées dans deux compartiments cellulaires différents. Il est donc devenu possible de contrôler l'expression génique en régulant la transcription dans le noyau, mais aussi en contrôlant les niveaux d'ARN et la traduction des protéines présents à l'extérieur du noyau.

La plupart des régulations génétiques sont effectuées pour conserver les ressources cellulaires. Toutefois, d'autres processus réglementaires peuvent être défensifs. Des processus cellulaires

tels que le silençage des gènes se sont développés pour protéger la cellule contre les infections virales ou parasitaires. Si la cellule pouvait rapidement interrompre l'expression génique pendant une courte période, elle serait capable de survivre à une infection alors que d'autres organismes ne le pourraient pas. L'organisme a donc développé un nouveau processus qui l'a aidé à survivre et il a pu transmettre ce nouveau développement à sa progéniture.

16.2 RÉGULATION DES GÈNES CHEZ LES PROCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire les étapes de la régulation des gènes chez les procaryotes
- Expliquer les rôles des activateurs, des inducteurs et des répresseurs dans la régulation des gènes

L'ADN des procaryotes est organisé en un chromosome circulaire, condensé dans la région nucléoïde du cytoplasme de la cellule. Les protéines nécessaires à une fonction spécifique ou impliquées dans la même voie biochimique sont codées ensemble dans des blocs appelés opérons. Par exemple, tous les gènes nécessaires à l'utilisation du lactose comme source d'énergie sont codés les uns à côté des autres dans l'opéron lactose (ou lac) et transcrits dans un seul ARNm.

Dans les cellules procaryotes, il existe trois types de molécules régulatrices qui peuvent affecter l'expression des opérons : les répresseurs, les activateurs et les inducteurs. Les répresseurs et les activateurs sont des protéines produites dans la cellule. Les répresseurs et les activateurs régulent l'expression génique en se liant à des sites spécifiques de l'ADN adjacents aux gènes qu'ils contrôlent. En général, les activateurs se lient au site du promoteur, tandis que les répresseurs se lient aux régions de l'opérateur. Les répresseurs empêchent la transcription d'un gène en réponse à un stimulus externe, tandis que les activateurs augmentent la transcription d'un gène en réponse à un stimulus externe. Les inducteurs sont de petites molécules qui peuvent être produites par la cellule ou qui se trouvent dans l'environnement de la cellule. Les inducteurs activent ou répriment la transcription en fonction des besoins de la cellule et de la disponibilité du substrat.

L'opéron trp : Un opéron répressible

Les bactéries comme Escherichia coli ont besoin d'acides aminés pour survivre et sont capables d'en synthétiser un grand nombre. Le tryptophane est l'un de ces acides aminés qu'E. coli peut soit ingérer à partir de l'environnement, soit synthétiser à l'aide d'enzymes codées par cinq gènes. Ces cinq gènes se trouvent les uns à côté des autres dans ce que l'on appelle l'opéron tryptophane (trp) (figure 16.4). Les gènes sont transcrits en un seul ARNm, qui est ensuite traduit pour produire les cinq enzymes. Si le tryptophane est présent dans l'environnement, E. coli n'a pas besoin de le synthétiser et l'opéron trp est réprimé. Cependant, lorsque la

disponibilité du tryptophane est faible, l'interrupteur contrôlant l'opéron est activé, l'ARNm est transcrit, les protéines enzymatiques sont traduites et le tryptophane est synthétisé.

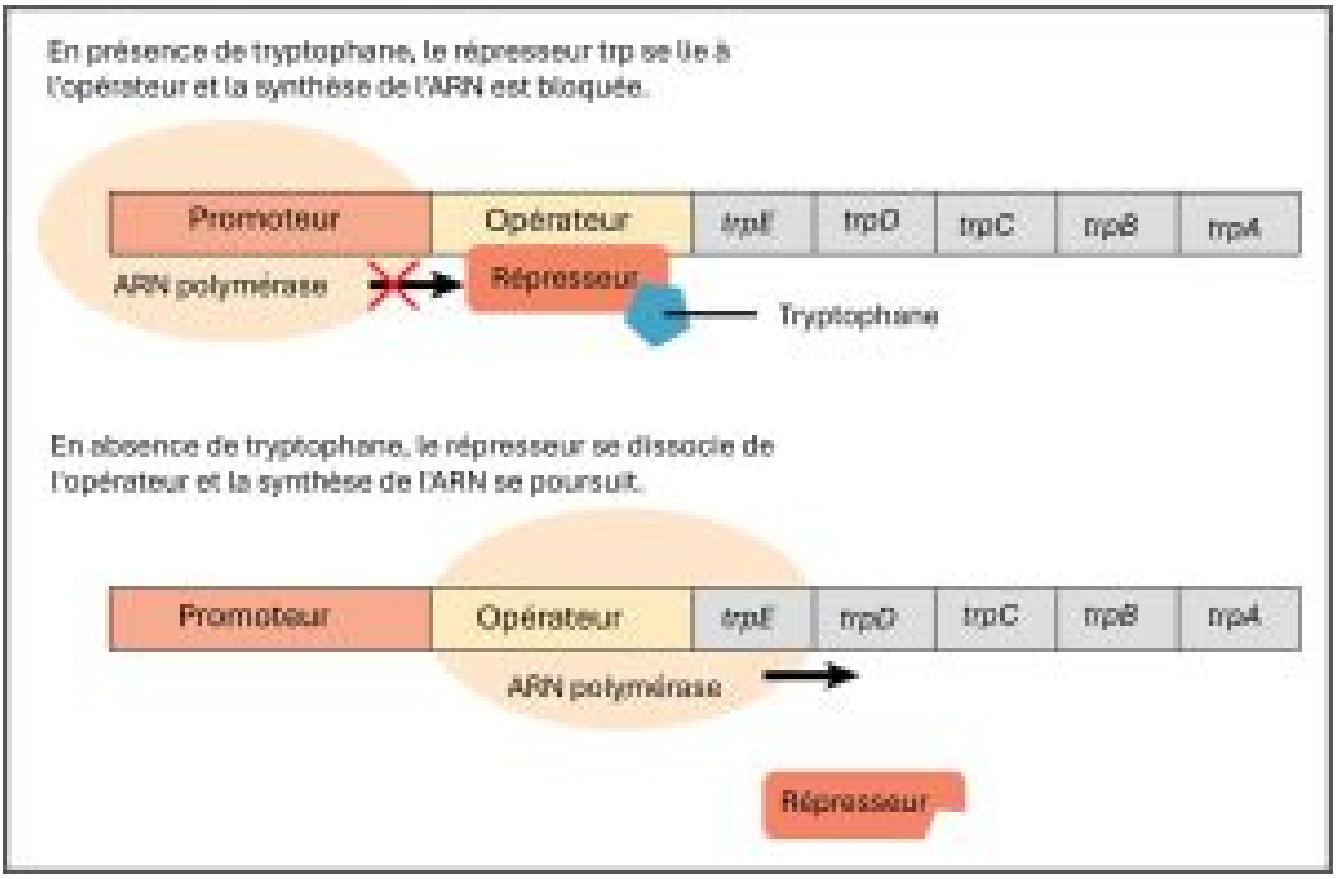


Figure 16.4 Les cinq gènes nécessaires à la synthèse du tryptophane chez *E. coli* sont situés les uns à côté des autres sur l'opéron trp. Lorsque le tryptophane est abondant, deux molécules de tryptophane activent le répresseur, qui se lie à la séquence opérateur et bloque la transcription. La liaison du répresseur sur la séquence opérateur empêche physiquement l'ARN polymérase de transcrire les gènes du tryptophane. En l'absence de tryptophane, le répresseur est inactif et ne se lie pas à l'opérateur : les gènes sont donc transcrits.

L'opéron trp comprend trois régions importantes : la région codante, l'opérateur trp et le promoteur trp. La région codante comprend les gènes des cinq enzymes de biosynthèse du tryptophane. Juste avant la région codante se trouve le site de départ de la transcription. La séquence promotrice, à laquelle l'ARN polymérase se lie pour initier la transcription, se situe avant ou « en amont » du site de démarrage de la transcription. Entre le promoteur et le site de départ de la transcription se trouve la région de l'opérateur.

L'opérateur trp contient le code ADN auquel la protéine répressive trp peut se lier. Cependant, le répresseur seul ne peut pas se lier à l'opérateur. Lorsque le tryptophane est présent dans la cellule, deux molécules de tryptophane se lient au répresseur trp, ce qui modifie la forme de la protéine répresseur pour qu'elle puisse

se lier à l'opérateur trp. La liaison du complexe tryptophane-répresseur à l'opérateur empêche physiquement l'ARN polymérase de se lier au promoteur et de transcrire les gènes en aval.

Lorsque le tryptophane n'est pas présent dans la cellule, le répresseur ne se lie pas à l'opérateur, la polymérase peut transcrire les gènes des enzymes et le tryptophane est synthétisé. Comme la protéine répressive se lie activement à l'opérateur pour maintenir les gènes éteints, on dit que l'opéron trp est régulé négativement et que les protéines qui se lient à l'opérateur pour réduire au silence l'expression de trp sont des régulateurs négatifs.

Protéine activatrice du catabolisme (CAP) : Un activateur transcriptionnel

Tout comme l'opéron trp est régulé négativement par les molécules de tryptophane, il existe des protéines qui se lient aux séquences promotrices et qui agissent comme des régulateurs positifs pour activer les gènes. Par exemple, lorsque le glucose est rare, les bactéries E. coli peuvent se tourner vers d'autres sources de sucre pour obtenir du carburant. Pour ce faire, il faut transcrire de nouveaux gènes pour traiter ces sucres alternatifs. Lorsque le taux de glucose baisse, l'AMP cyclique (AMPc) commence à s'accumuler dans la cellule. L'AMPc est une molécule de signalisation qui intervient dans le métabolisme du glucose et de l'énergie chez E. coli. L'AMPc accumulée se lie au régulateur positif, protéine activatrice du catabolisme (CAP), une protéine qui se lie aux promoteurs des opérons qui contrôlent le traitement des sucres alternatifs. Lorsque l'AMPc se lie à la protéine activatrice du catabolisme, le complexe se lie alors à la région promotrice des gènes nécessaires à l'utilisation des autres sources de sucre (figure 16.5). Dans ces opérons, un site de liaison CAP est situé en amont du site de liaison de l'ARN-polymérase dans le promoteur. La liaison CAP stabilise la liaison de l'ARN polymérase à la région promotrice et augmente la transcription des gènes codant pour les protéines associées.

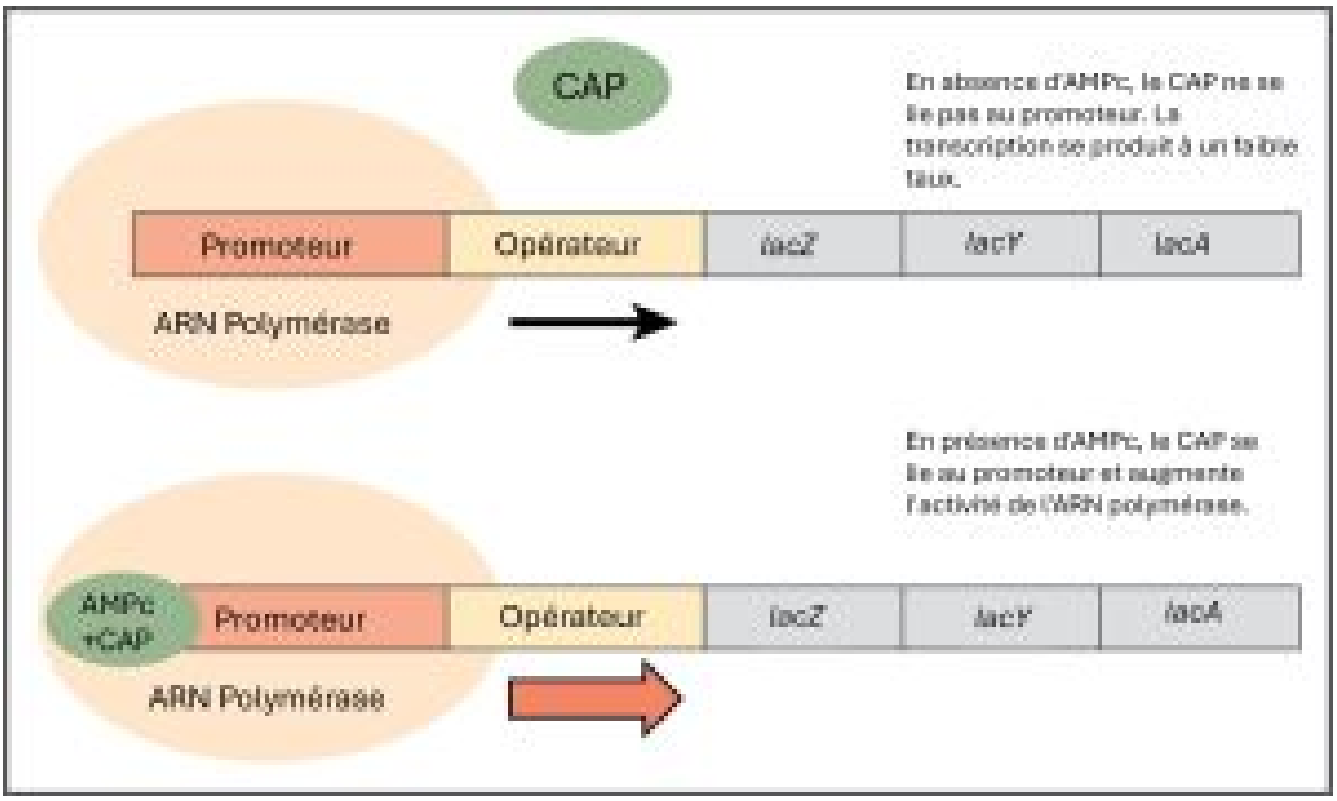


Figure 16.5 Activation de la transcription par la protéine activatrice du catabolisme (CAP). Lorsque les niveaux de glucose diminuent, E. coli peut utiliser d'autres sucres comme carburant, mais doit pour cela transcrire de nouveaux gènes. Lorsque les réserves de glucose deviennent limitées, les niveaux d'AMPc augmentent. L'AMPc se lie à la protéine activatrice du catabolisme (CAP), un activateur de la transcription, et le complexe CAP-AMPc se lie à une région promotrice en amont des gènes nécessaires à l'utilisation d'autres sources de sucre.

L'opéron lac: Un opéron inductible

Le troisième type de régulation génique dans les cellules procaryotes s'effectue par l'intermédiaire d'opérons inductibles, qui comportent des protéines qui se lient pour activer ou réprimer la transcription en fonction de l'environnement local et des besoins de la cellule. L'opéron lac est un opéron inductible typique. Comme mentionné précédemment, E. coli est capable d'utiliser d'autres sucres comme sources d'énergie lorsque les concentrations de glucose sont faibles. Le lactose est l'une de ces sources de sucre. L'opéron lac code les gènes nécessaires à l'acquisition et à la transformation du lactose provenant de l'environnement local. Le gène Z de l'opéron lac code pour la bêta-galactosidase, qui décompose le lactose en glucose et galactose.

Cependant, pour que l'opéron lac soit activé, deux conditions doivent être remplies. Tout d'abord, le taux de glucose doit être très bas ou inexistant. Deuxièmement, le lactose doit être présent. Ce n'est qu'en l'absence de glucose et en présence de lactose que l'opéron lac sera transcrit (figure 16.6). En l'absence de glucose, la liaison de la protéine CAP rend la transcription de l'opéron lac plus efficace. En présence de lactose, son métabolite, l'allolactose, se lie au répresseur lac et modifie sa conformation de manière à ce qu'il ne puisse pas se lier à

l'opérateur lac pour empêcher la transcription. Cette combinaison de conditions est logique pour la cellule, car il serait énergétiquement inutile de synthétiser les enzymes nécessaires à la transformation du lactose si le glucose était abondant ou si le lactose n'était pas disponible. Il convient de mentionner que l'opéron lac est transcrit à un taux très faible même en présence de glucose et en l'absence de lactose.

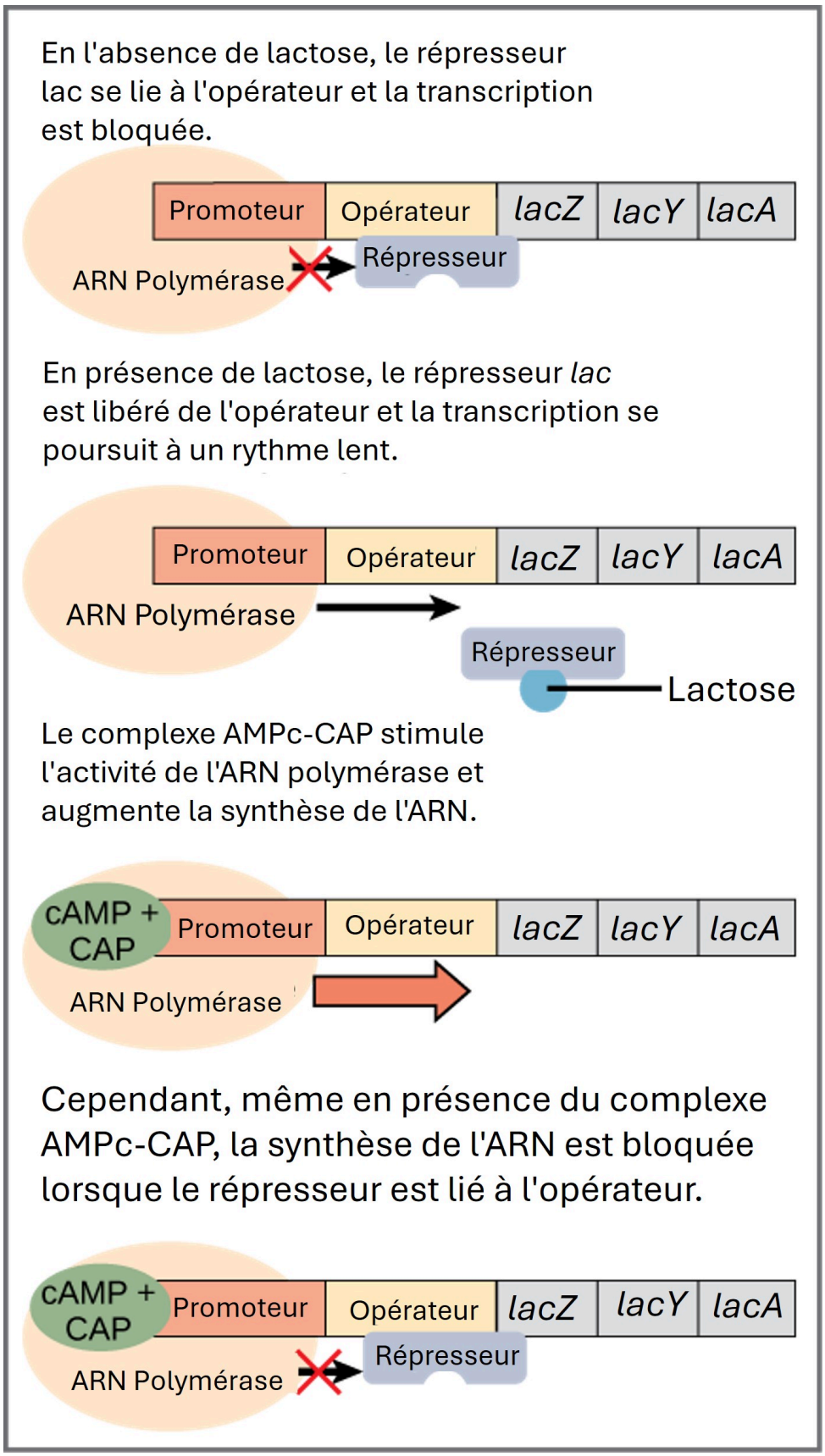


Figure 16.6 Régulation de l'opéron *lac*. La transcription de l'opéron *lac* est

soigneusement régulée afin que son expression ne se produise que lorsque le glucose est limité et que le lactose est présent pour servir de source de carburant alternative.

En présence de glucose, la protéine CAP ne parvient pas à se lier à la séquence promotrice pour activer la transcription. En l'absence de lactose, le répresseur se lie à l'opérateur pour empêcher la transcription. Si l'une de ces conditions est remplie, la transcription reste désactivée. Ce n'est qu'en l'absence de glucose et en présence de lactose que l'opéron lac est transcrit (tableau 16.2).

Tableau 16.1. Signaux qui Induisent ou Répriment la Transcription de l'Opéron lac

Glucose	Liens CAP	Lactose	Liaison de Répresseur	Transcription
+	-	-	+	Non
+	-	+	-	Quelques uns
-	+	-	+	Non
-	+	+	-	Oui

16.3 RÉGULATION ÉPIGÉNÉTIQUE DES GÈNES CHEZ LES EUCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Expliquer comment le remodelage de la chromatine contrôle l'accès à la transcription
- Décrire comment l'accès à l'ADN est contrôlé par la modification des histones
- Décrire le lien entre la méthylation de l'ADN et les modifications épigénétiques des gènes

L'expression des gènes eucaryotes est plus complexe que celle des gènes procaryotes, car les processus de transcription et de traduction sont physiquement séparés. Contrairement aux cellules procaryotes, les cellules eucaryotes peuvent réguler l'expression génique à différents niveaux. Les modifications épigénétiques sont des modifications héréditaires de l'expression génique qui ne résultent pas de changements dans la séquence de l'ADN. L'expression des gènes eucaryotes commence par le contrôle de l'accès à l'ADN. L'accès de la transcription à l'ADN peut être contrôlé de deux manières générales : le remodelage de la chromatine et la méthylation de l'ADN. Le remodelage de la chromatine modifie la façon dont l'ADN est associé aux histones chromosomiques. La méthylation de l'ADN est associée à des changements dans le développement et au silençage génique.

Contrôle épigénétique : Régulation de l'accès aux gènes dans le chromosome

Le génome humain code pour plus de 20 000 gènes, avec des centaines voire des milliers de gènes sur chacun des 23 chromosomes humains. L'ADN dans le noyau est précisément enroulé, plié et compacté en chromosomes pour qu'il s'insère dans le noyau. Il est également organisé de manière à ce que des segments spécifiques puissent être accessibles en fonction des besoins d'un type de cellule spécifique.

Le premier niveau d'organisation, ou d'empaquetage, est l'enroulement des brins d'ADN autour des protéines histones. Les histones regroupent et ordonnent l'ADN en unités structurelles appelées complexes nucléosomiques, qui peuvent contrôler l'accès des protéines aux régions de l'ADN (figure 16.7a). Au microscope électronique, cet enroulement de l'ADN autour des protéines histones pour former des nucléosomes ressemble à de petites perles sur un fil (figure 16.7b).

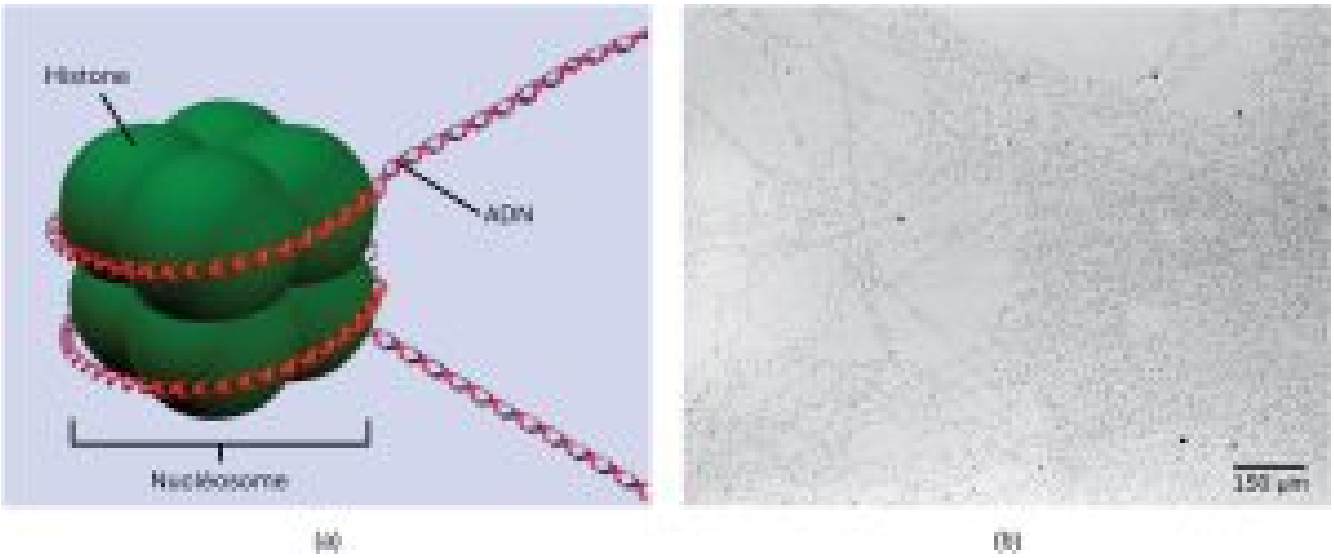


Figure 16.7 L'ADN est replié autour des protéines histones pour créer (a) des complexes de nucléosomes. Ces nucléosomes contrôlent l'accès des protéines à l'ADN sous-jacent. Au microscope électronique (b), les nucléosomes ressemblent à des perles sur un fil.

Ces perles (protéines d'histone) peuvent se déplacer le long de la corde (ADN) pour exposer différentes sections de la molécule. Si l'ADN codant pour un gène spécifique doit être transcrit en ARN, les nucléosomes entourant cette région de l'ADN peuvent glisser le long de l'ADN pour ouvrir cette région chromosomique spécifique et permettre à la machinerie transcriptionnelle (ARN polymérase) d'initier la transcription (figure 16.8).

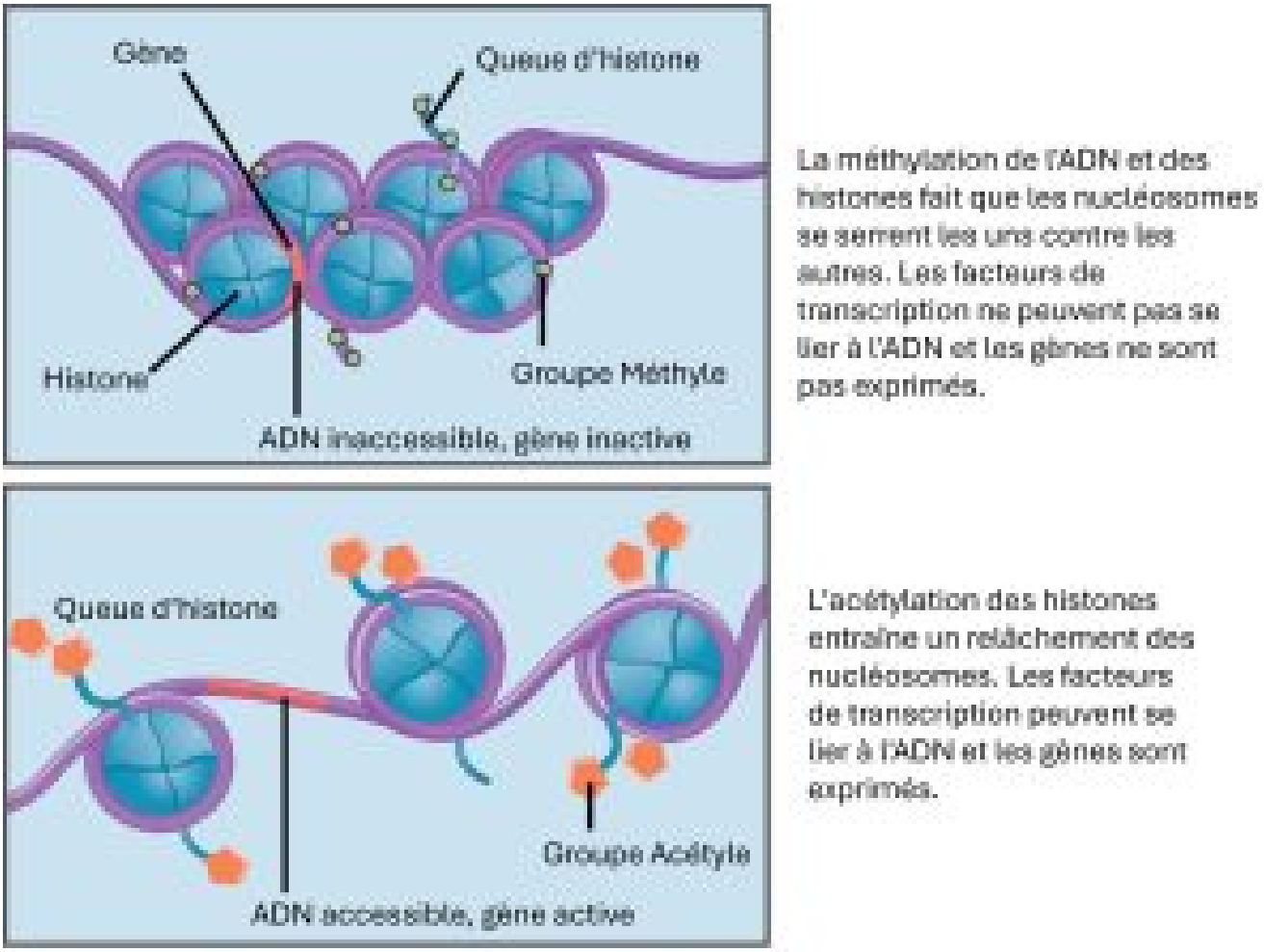


Figure 16.8 Les nucléosomes peuvent glisser le long de l'ADN. Lorsque les nucléosomes sont très rapprochés les uns des autres (en haut), les facteurs de transcription ne peuvent pas se lier à l'ADN et l'expression des gènes est bloquée. Lorsque les nucléosomes sont très espacés (en bas), l'ADN est exposé. Les facteurs de transcription peuvent se lier à l'ADN, ce qui permet l'expression des gènes. Les modifications apportées aux histones et à l'ADN affectent l'espacement des nucléosomes.

Le degré d'association des protéines histones avec l'ADN est régulé par des signaux présents à la fois sur les protéines histones et sur l'ADN. Ces signaux sont des groupes fonctionnels ajoutés aux protéines histones ou à l'ADN et déterminent si une région chromosomique doit être ouverte ou fermée (La figure 16.9 illustre les modifications apportées aux protéines histones et à l'ADN). Ces étiquettes ne sont pas permanentes, mais peuvent être ajoutées ou supprimées selon les besoins. Certains groupements chimiques (groupements phosphate, méthyle ou acétyle) sont attachés à des acides aminés spécifiques dans les « queues » d'histones à l'extrémité N-terminale de la protéine. Ces groupes ne modifient pas la séquence des bases de l'ADN, mais ils modifient le degré d'enroulement de l'ADN autour des protéines histones. L'ADN est une molécule chargée négativement et les histones non modifiées sont chargées positivement ; par conséquent, les changements de charge de l'histone modifieront le degré d'enroulement de la molécule d'ADN. En ajoutant des modifications chimiques telles que des groupes acétyles, la charge devient moins positive et la liaison de l'ADN aux histones

est relâchée. La modification de l'emplacement des nucléosomes et de l'étanchéité de la liaison des histones ouvre certaines régions de la chromatine à la transcription et en ferme d'autres.

La molécule d'ADN elle-même peut également être modifiée par méthylation. La méthylation de l'ADN se produit dans des régions très spécifiques appelées îlots CpG. Il s'agit de tronçons présentant une fréquence élevée de paires d'ADN de dinucléotides cytosine et guanosine (CG), que l'on trouve dans les régions promotrices des gènes. La cytosine de la paire CG peut être méthylée (ajout d'un groupe méthyle). Les gènes méthylés sont généralement réduits au silence, bien que la méthylation puisse avoir d'autres effets régulateurs. Dans certains cas, les gènes qui sont réduits au silence pendant le développement des gamètes d'un parent sont transmis dans leur état silencieux à la progéniture. Ces gènes sont dits imprégnés. Le régime alimentaire des parents ou d'autres conditions environnementales peuvent également affecter les schémas de méthylation des gènes, ce qui modifie l'expression génique. Les modifications de l'organisation de la chromatine interagissent avec la méthylation de l'ADN. Les ADN méthyltransférases semblent être attirés par les régions de la chromatine présentant des modifications spécifiques des histones. Les régions d'ADN fortement méthylées (hyperméthylées) avec des histones désacétylées sont étroitement condensées et transcriptionnellement inactives.

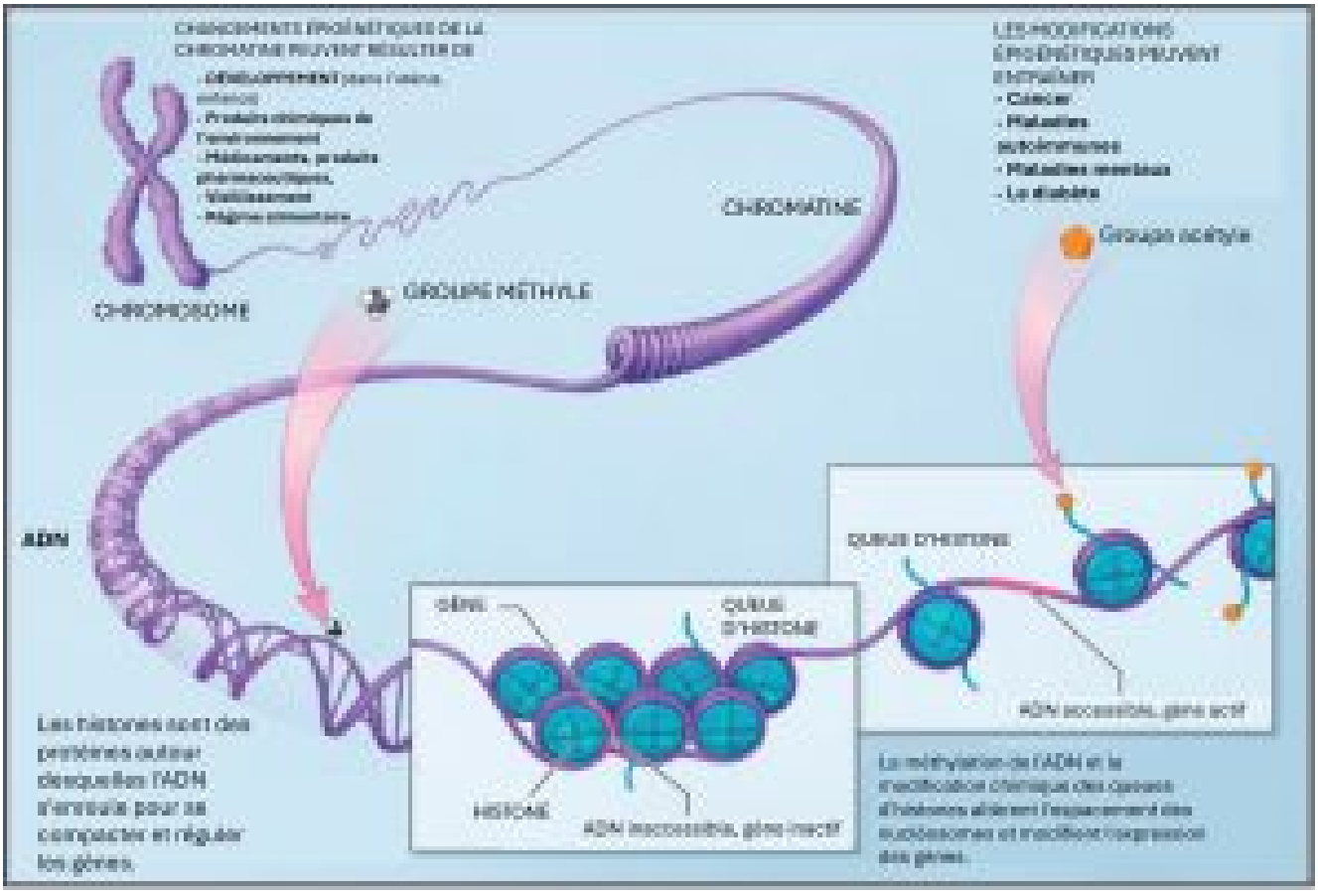


Figure 16.9 Les protéines histones et les nucléotides de l'ADN peuvent être modifiés chimiquement. Les modifications affectent l'espacement des nucléosomes et l'expression des gènes.

Les modifications épigénétiques ne sont pas permanentes, bien qu'elles persistent souvent à travers plusieurs cycles de division cellulaire et peuvent même traverser les générations. Le remodelage de la chromatine modifie la structure chromosomique (ouverte ou fermée) en fonction des besoins. Si un gène doit être transcrit, les protéines histones et l'ADN de la région chromosomique codant pour ce gène sont modifiés de manière à ouvrir la région promotrice pour permettre à l'ARN polymérase et à d'autres protéines, appelées facteurs de transcription, de se lier et d'initier la transcription. Si un gène doit rester désactivé, ou réduit au silence, les protéines histones et l'ADN subissent différentes modifications qui signalent une configuration chromosomique fermée. Dans cette configuration fermée, l'ARN polymérase et les facteurs de transcription n'ont pas accès à l'ADN et la transcription ne peut avoir lieu (figure 16.9).

16.4 RÉGULATION DES GÈNES DE TRANSCRIPTION EUCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Discuter du rôle des facteurs de transcription dans la régulation des gènes
- Expliquer comment les activateurs et les répresseurs (facteurs de transcription spécifiques) régulent l'expression génique

Comme pour les cellules procaryotes, la transcription des gènes chez les eucaryotes nécessite l'action d'une ARN polymérase qui se lie à une séquence d'ADN en amont d'un gène afin d'initier la transcription. Cependant, contrairement aux cellules procaryotes, l'ARN polymérase eucaryote a besoin d'autres protéines, ou facteurs de transcription, pour faciliter l'initiation de la transcription. L'ARN polymérase ne peut à elle seule initier la transcription dans les cellules eucaryotes. Il existe deux types de facteurs de transcription qui régulent la transcription des eucaryotes : Les facteurs de transcription généraux (ou basaux) se lient à la région du promoteur central pour aider au recrutement de l'ARN polymérase II. Des facteurs de transcription spécifiques se lient à diverses régions en dehors de la région du promoteur central et interagissent avec les protéines du promoteur central pour renforcer ou réprimer l'activité de la polymérase.

Le promoteur et la machinerie de transcription

Les gènes sont organisés de manière à faciliter le contrôle de leur expression. La région promotrice se situe immédiatement en amont de la séquence codante. Cette région peut être courte (quelques nucléotides seulement) ou très longue (des centaines de nucléotides). Plus le promoteur est long, plus il y a d'espace disponible pour que les protéines se lient. Cela permet également de mieux contrôler le processus de transcription. La longueur du promoteur est spécifique au gène et peut varier considérablement d'un gène à l'autre. Par conséquent, le niveau de contrôle de l'expression génique peut également varier considérablement d'un gène à l'autre. Le but du promoteur est de lier les facteurs de transcription qui contrôlent l'initiation de la transcription.

Dans la région du promoteur central, 25 à 35 bases en amont du site de départ de la transcription, se trouve la boîte TATA. La boîte TATA a la séquence de consensus 5′-TATAAA-3′. La boîte TATA est le site de liaison

d'un complexe protéique appelé TFIID, qui contient une protéine de liaison TATA (TATA binding protein ou TBP). La liaison de TFIID recrute d'autres facteurs de transcription généraux, notamment TFIIB, TFIIE, TFIIF et TFIIH. Certains de ces facteurs de transcription contribuent à lier l'ARN polymérase au promoteur, et d'autres à activer le complexe d'initiation de la transcription.

Outre la boîte TATA, d'autres sites de liaison sont présents dans certains promoteurs. Certains biologistes préfèrent limiter la portée du promoteur eucaryote au promoteur central, ou site de liaison de la polymérase, et qualifient ces sites supplémentaires d'éléments proximaux du promoteur, parce qu'ils se trouvent généralement à quelques centaines de paires de bases en amont du site de démarrage de la transcription. Des exemples de ces éléments sont la boîte CAAT, avec la séquence de consensus 5′-CCAAT-3′ et la boîte GC, avec la séquence de consensus 5′-GGGCGG-3′. Des facteurs de transcription spécifiques peuvent se lier à ces éléments proximaux du promoteur pour réguler la transcription des gènes. Un gène donné peut avoir sa propre combinaison de ces sites de liaison spécifiques des facteurs de transcription. Il existe des centaines de facteurs de transcription dans une cellule, chacun d'entre eux se liant spécifiquement à un motif de séquence d'ADN particulier. Lorsque les facteurs de transcription se lient au promoteur juste en amont du gène codé, on parle d'élément cis-régulateur, car il se trouve sur le même chromosome, juste à côté du gène. Les facteurs de transcription répondent à des stimuli environnementaux qui amènent les protéines à trouver leurs sites de liaison et à initier la transcription du gène nécessaire.

Enhanceurs (ou amplificateurs) et transcription

Dans certains gènes eucaryotes, des régions supplémentaires permettent d'augmenter ou de renforcer la transcription. Ces régions, appelées « enhanceurs », ne sont pas nécessairement proches des gènes qu'elles renforcent. Elles peuvent être situées en amont d'un gène, dans la région codante du gène, en aval d'un gène ou à des milliers de nucléotides de distance.

Les régions enhanceurs sont des séquences d'ADN, ou sites de liaison, pour des facteurs de transcription spécifiques. Lorsqu'un facteur de transcription protéique se lie à sa séquence enhanceur, la forme de la protéine change, ce qui lui permet d'interagir avec les protéines du site promoteur. Cependant, comme la région enhanceur peut être éloignée du promoteur, l'ADN doit se plier (se remodeler) pour permettre aux protéines des deux sites d'entrer en contact. Les protéines de remodelage de la chromatine aident à plier l'ADN et à rapprocher les régions enhanceurs du promoteur (figure 16.10). Ce changement de conformation permet l'interaction des protéines activatrices spécifiques liées aux enhanceurs (activateurs ou parfois répresseurs) avec les facteurs de transcription généraux liés à la région du promoteur et à l'ARN polymérase.

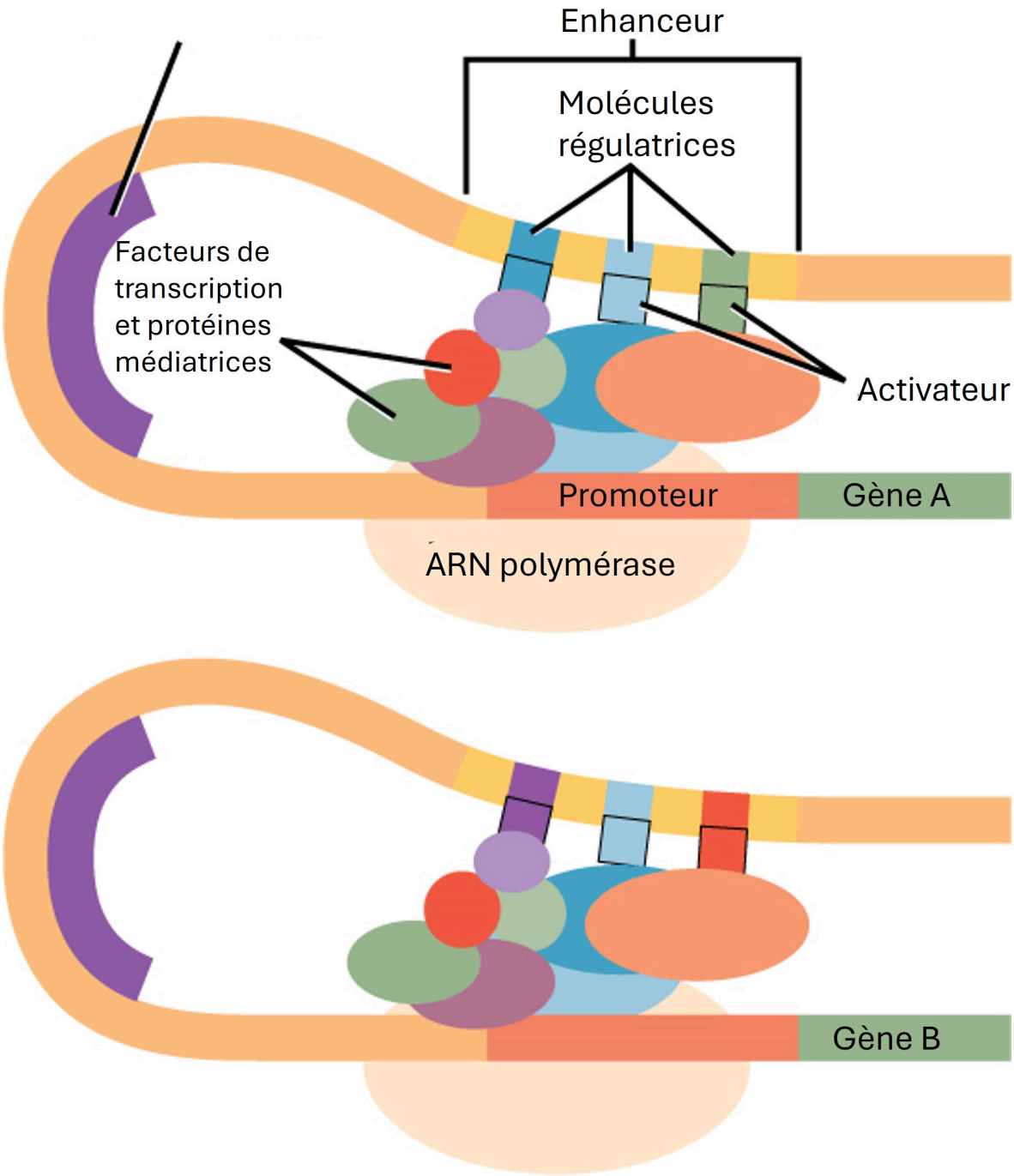


Figure 16.10 Un enhanceur est une séquence d'ADN qui favorise la transcription. Chaque enhanceur est constitué de courtes séquences d'ADN parfois appelées éléments de contrôle distaux, car on les retrouve souvent loin du promoteur (mais pas toujours). Les activateurs sont des facteurs de transcription spécifiques liés aux éléments de contrôle distaux. Ceux-ci interagissent avec les protéines médiatrices et les facteurs de transcription généraux situés sur le promoteur. Deux gènes différents peuvent avoir le même promoteur mais des éléments de contrôle distaux différents, ce qui permet une expression génique différentielle.

Désactiver les gènes : Répresseurs de la transcription

Comme les cellules procaryotes, les cellules eucaryotes disposent également de mécanismes pour empêcher la transcription. Les répresseurs transcriptionnels peuvent se lier aux régions promotrices ou enhanceurs et bloquer la transcription. Comme les activateurs de la transcription, les répresseurs répondent à des stimuli externes pour empêcher la liaison des facteurs de transcription activateurs.

16.5 RÉGULATION POST-TRANSCRIPTIONNELLE DES GÈNES EUCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Comprendre l'épissage de l'ARN et expliquer son rôle dans la régulation de l'expression génique
- Décrire l'importance de la stabilité de l'ARN dans la régulation des gènes

L'ARN est transcrit, mais doit être transformé en une forme mature avant que la traduction ne puisse commencer. Ce traitement qui a lieu après la transcription d'une molécule d'ARN, mais avant qu'elle ne soit traduite en protéine, est appelé modification post-transcriptionnelle. Comme pour les étapes épigénétiques et transcriptionnelles du traitement, cette étape post-transcriptionnelle peut également être régulée pour contrôler l'expression génique dans la cellule. Si l'ARN n'est pas modifié, transporté ou traduit, aucune protéine ne sera synthétisée.

L'épissage de l'ARN, première étape du contrôle post-transcriptionnel

Dans les cellules eucaryotes, la transcription de l'ARN contient souvent des régions, appelées introns, qui sont supprimées avant la traduction. Les régions de l'ARN qui codent pour les protéines sont appelées exons. (figure 16.11). Après la transcription d'une molécule d'ARN, mais avant qu'elle ne quitte le noyau pour être traduite, l'ARN est modifié et les introns sont éliminés par épissage. L'épissage est effectué par les spliceosomes, des complexes ribonucléoprotéiques capables de reconnaître les deux extrémités de l'intron, de couper le transcrit en ces deux points et de rassembler les exons pour la ligature.

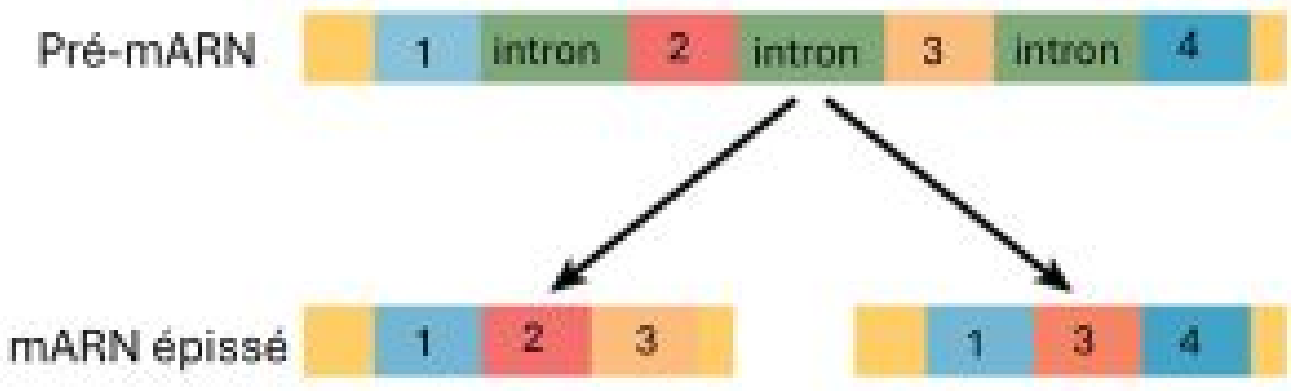


Figure 16.11 Le pré-ARNm peut être épissé de façon alternative pour créer différentes protéines.

LIEN AVEC L'ÉVOLUTION

Épissage alternatif de l'ARN

Dans les années 1970, on a observé pour la première fois des gènes présentant un épissage alternatif de l'ARN. L'épissage alternatif de l'ARN est un mécanisme qui permet de produire différents produits protéiques à partir d'un gène lorsque différentes combinaisons d'exons sont réunies pour former l'ARNm (figure 16.12). Cet épissage alternatif peut être aléatoire, mais il est plus souvent contrôlé et agit comme un mécanisme de régulation des gènes, la fréquence des différentes alternatives d'épissage étant contrôlée par la cellule comme un moyen de contrôler la production de différents produits protéiques dans différentes cellules ou à différents stades de développement. L'épissage alternatif est désormais considéré comme un mécanisme courant de régulation des gènes chez les eucaryotes ; selon une estimation, 70 % des gènes humains sont exprimés sous forme de protéines multiples par épissage alternatif. Bien qu'il existe de multiples façons d'épisser alternativement les transcriptions d'ARN, l'ordre original 5'-3' des exons est toujours conservé. En d'autres termes, une transcription contenant des exons 1 2 3 4 5 6 7 peut être épissé 1 2 4 5 6 7 ou 1 2 3 6 7, mais jamais 1 2 5 4 3 6 7.

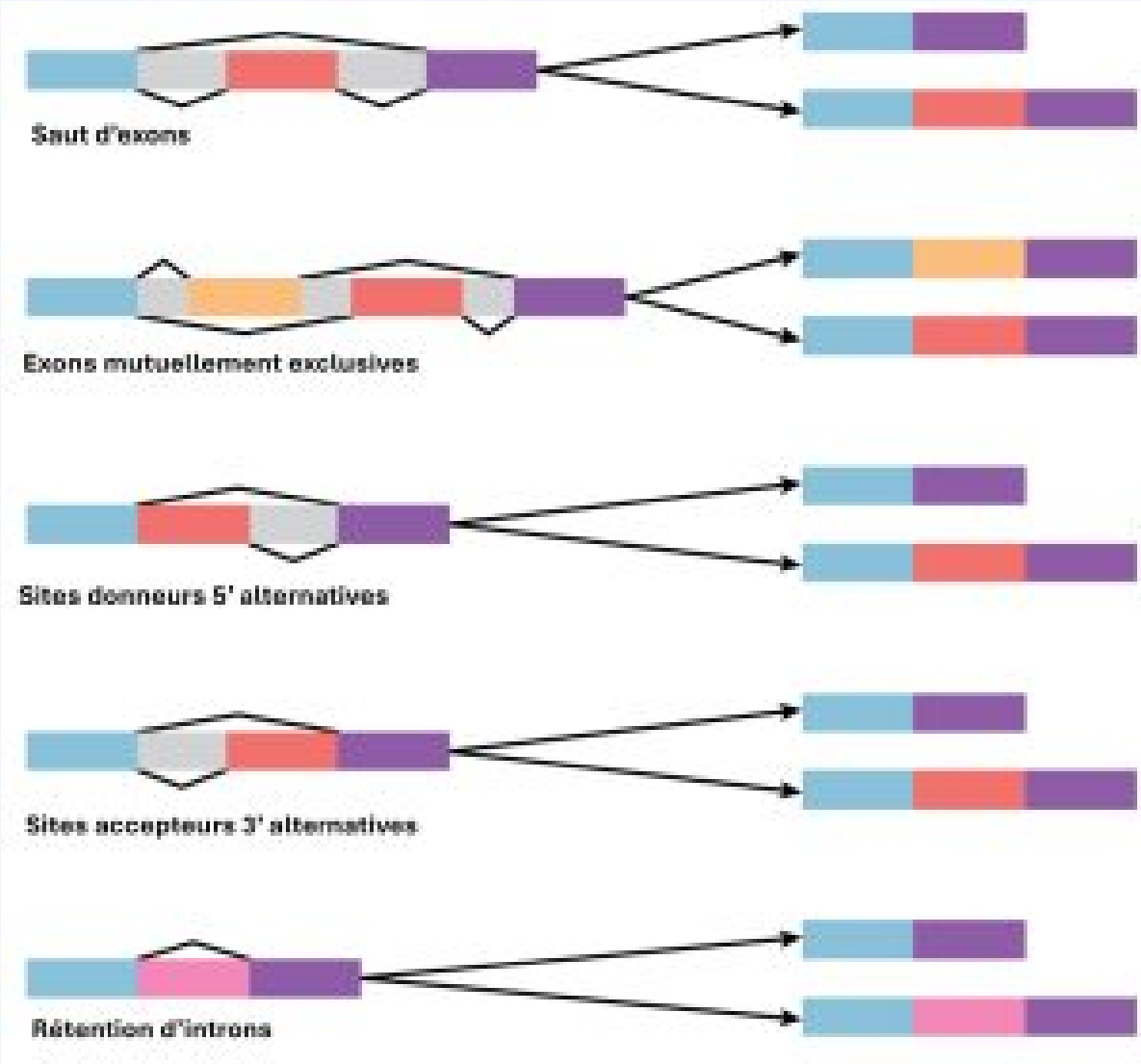


Figure 16.12 Il existe cinq modes fondamentaux d'épissage alternatif.

Comment l'épissage alternatif a-t-il pu évoluer? Les introns ont une séquence de reconnaissance de début et de fin ; il est facile d'imaginer que le mécanisme d'épissage n'identifie pas la fin d'un intron et trouve à la place la fin de l'intron suivant, supprimant ainsi deux introns et l'exon intermédiaire. En fait, il existe des mécanismes qui empêchent ce saut d'intron, mais des mutations sont susceptibles de les faire échouer. De telles « erreurs » produiraient plus que probablement une protéine non fonctionnelle. En effet, la cause de nombreuses maladies génétiques est un épissage anormal plutôt que des mutations dans une séquence codante.

Toutefois, l'épissage alternatif pourrait créer une variante de la protéine sans perte de la protéine d'origine, ce qui permettrait d'adapter la nouvelle variante à de nouvelles fonctions. La duplication des gènes a joué un rôle important dans l'évolution de nouvelles fonctions d'une manière similaire en fournissant des gènes qui peuvent évoluer sans éliminer la protéine fonctionnelle d'origine.

Question : Chez le serpent des blés Pantherophis guttatus, il existe plusieurs variantes de couleurs, y compris des serpents amélaniques dont les motifs de la peau ne présentent que des pigments rouges et jaunes. La cause de l'amélanisme chez ces serpents a été récemment identifiée comme étant l'insertion d'un élément transposable dans un intron du gène OCA2 (albinisme oculocutané). Comment l'insertion de matériel génétique supplémentaire dans un intron peut-elle conduire à une protéine non fonctionnelle?

Contrôle de la stabilité de l'ARN

Avant que l'ARNm ne quitte le noyau, il reçoit deux « coiffes » protectrices qui empêchent les extrémités du brin de se dégrader au cours de son voyage. Les exonucléases 5′ et 3′ peuvent dégrader les ARN non protégés. La coiffe 5′, placée à l'extrémité 5′ de l'ARNm, est généralement composée d'une molécule de guanosine triphosphate méthylée (GTP). Le GTP est placé « en arrière » sur l'extrémité 5′ de l'ARNm, de sorte que les carbones 5′ du GTP et le nucléotide terminal sont liés par trois phosphates. La queue poly-A, qui est attachée à l'extrémité 3′, est généralement composée d'une longue chaîne d'adénine nucléotides. Ces modifications protègent les deux extrémités de l'ARN de l'attaque des exonucléases.

Une fois que l'ARN est transporté dans le cytoplasme, il est possible de contrôler la durée pendant laquelle il y réside. Chaque molécule d'ARN a une durée de vie définie et se désintègre à un rythme spécifique. Ce taux de décomposition peut influencer la quantité de protéines présentes dans la cellule. Si le taux de désintégration augmente, l'ARN n'existera pas aussi longtemps dans le cytoplasme, ce qui réduira le temps disponible pour la traduction de l'ARNm. Inversement, si le taux de désintégration est réduit, la molécule d'ARNm restera plus longtemps dans le cytoplasme et une plus grande quantité de protéines pourra être traduite. Ce taux de décroissance est appelé stabilité de l'ARN. Si l'ARN est stable, il sera détecté plus longtemps dans le cytoplasme.

La liaison des protéines à l'ARN peut également influencer sa stabilité. Des protéines appelées protéines de liaison à l'ARN, ou RBP, peuvent se lier aux régions de l'ARNm situées juste en amont ou en aval de la région codant pour la protéine. Ces régions de l'ARN qui ne sont pas traduites en protéines sont appelées régions non traduites, ou UTR. Il ne s'agit pas d'introns (ceux-ci ont été supprimés dans le noyau). Il s'agit plutôt de régions qui régulent la localisation et la stabilité de l'ARNm ainsi que la traduction des protéines. La région située juste avant la région de codage des protéines est appelée UTR 5′, tandis que la région située après la région de codage

est appelée UTR 3′ (figure 16.13). La liaison des RBP à ces régions peut augmenter ou diminuer la stabilité d'une molécule d'ARN, en fonction de la RBP spécifique qui se lie.

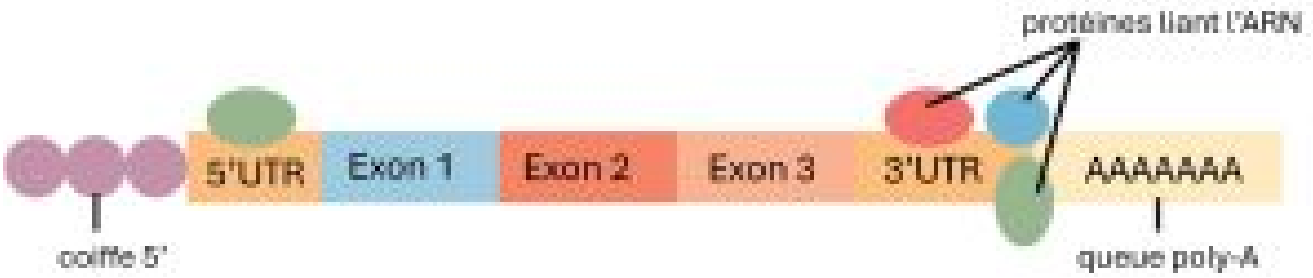


Figure 16.13 Sur l'ARNm, la région codant pour les protéines est flanquée des régions non traduites (UTR) 5' et 3'. La présence de protéines liant l'ARNm dans les régions 5' ou 3' non traduites influence la stabilité de la molécule d'ARN.

Stabilité de l'ARN et microARN

Outre les RBP qui se lient à l'ARN et en contrôlent (augmentent ou diminuent) la stabilité, d'autres éléments appelés microARN peuvent se lier à la molécule d'ARN. Ces microARN, ou miARN, sont de courtes molécules d'ARN d'une longueur de 21 à 24 nucléotides seulement. Les miARN sont fabriqués dans le noyau sous forme de pré-miARN plus longs. Ces pré-miARN sont découpés en miARN matures par une protéine appelée Dicer. Comme les facteurs de transcription et les RBP, les miARN matures reconnaissent une séquence spécifique et se lient à l'ARN ; cependant, les miARN s'associent également à un complexe ribonucléoprotéique appelé complexe de silençage induit par l'ARN (RISC). La séquence ARN du complexe RISC s'associe à une séquence complémentaire d'un ARNm et empêche la traduction du message ou entraîne la dégradation de l'ARNm.

16.6 RÉGULATION TRADUCTIONNELLE ET POST-TRADUCTIONNELLE DES GÈNES EUCARYOTES

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Comprendre le processus de traduction et discuter de ses facteurs clés
- Décrire comment le complexe d'initiation contrôle la traduction
- Expliquer les différents modes de contrôle post-traductionnel de l'expression génique

Après avoir été transporté dans le cytoplasme, l'ARNm est traduit en protéines. Le contrôle de ce processus dépend en grande partie de la molécule d'ARNm. Comme nous l'avons vu précédemment, la stabilité de l'ARNm aura un impact important sur sa traduction en protéine. Lorsque la stabilité change, la durée pendant laquelle l'ARNm est disponible pour la traduction change également.

Le complexe d'initiation et le taux de traduction

Comme la transcription, la traduction est contrôlée par des protéines qui se lient à l'ARNm et initient le processus. Dans la traduction, le complexe qui s'assemble pour lancer le processus est appelé complexe d'initiation de la traduction. Chez les eucaryotes, la traduction est initiée par la liaison du met-ARNi initiateur au ribosome 40S. Cet ARNt est amené au ribosome 40S par un facteur d'initiation protéique, le facteur d'initiation eucaryote 2 (eIF-2). La protéine eIF-2 se lie à la molécule à haute énergie guanosine triphosphate (GTP). Le complexe ARNt-eIF2-GTP se lie ensuite au ribosome 40S. Un deuxième complexe se forme sur l'ARNm. Plusieurs facteurs d'initiation différents reconnaissent la coiffe 5′ de l'ARNm et les protéines liées à la queue poly-A du même ARNm, de façon à ce que l'ARNm soit en forme de boucle. La protéine eIF4F, qui lie la coiffe, réunit le complexe de l'ARNm et le complexe du ribosome 40S. Le ribosome parcourt ensuite l'ARNm jusqu'à ce qu'il trouve un codon de départ AUG. Lorsque l'anticodon de l'ARNt initiateur et le codon de départ sont alignés, le GTP est hydrolysé, les facteurs d'initiation sont libérés et la grande sous-unité ribosomale 60S se lie pour former le complexe de traduction. La liaison de l'eIF-2 à l'ARN est contrôlée par la phosphorylation. Si l'eIF-2 est phosphorylé, il subit un changement de conformation et ne peut plus se

lier à la GTP. Le complexe d'initiation ne peut donc pas se former correctement et la traduction est entravée (figure 16.14). Lorsque l'eIF-2 n'est pas phosphorylé, le complexe d'initiation peut se former normalement et la traduction peut se poursuivre.

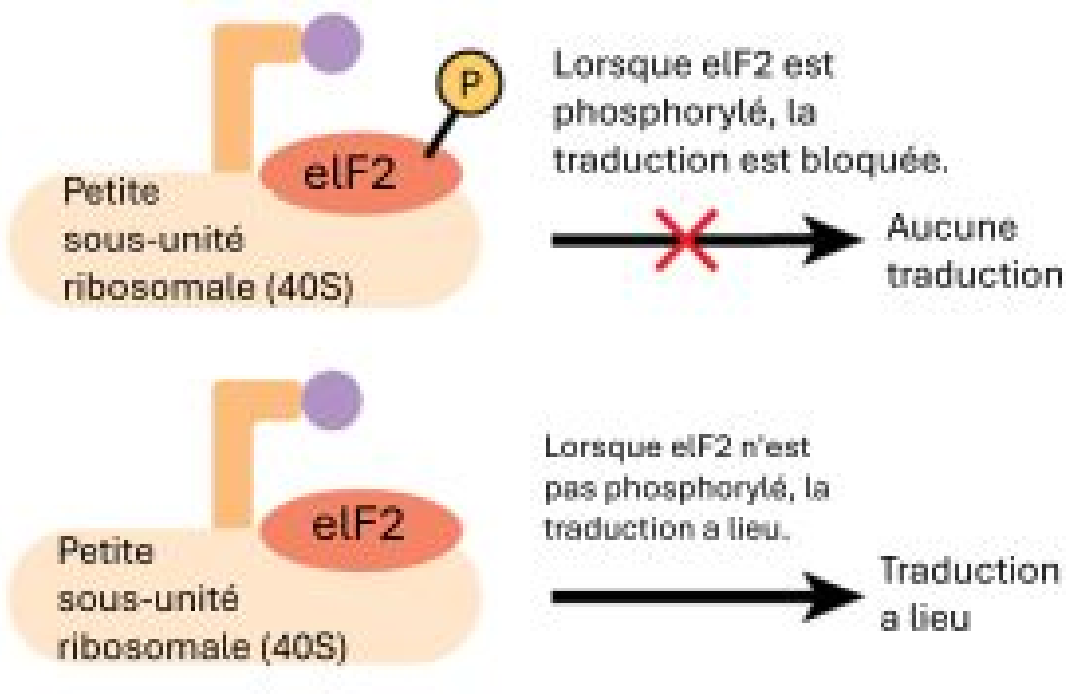


Figure 16.14 L'expression des gènes peut être contrôlée par des facteurs qui lient le complexe d'initiation de la traduction.

Modifications chimiques, activité des protéines et longévité

Les protéines peuvent être modifiées chimiquement par l'ajout de groupements tels que les groupements méthyle, phosphate, acétyle et ubiquitine. L'ajout ou le retrait de ces groupements régule l'activité des protéines ou la durée de leur présence dans la cellule. Parfois, ces modifications peuvent réguler l'emplacement d'une protéine dans la cellule, par exemple dans le noyau, dans le cytoplasme ou attachée à la membrane plasmique.

Des modifications chimiques se produisent en réponse à des stimuli externes tels que le stress, le manque de nutriments, la chaleur ou l'exposition aux rayons ultraviolets. Ces changements peuvent modifier l'accessibilité épigénétique, la transcription, la stabilité de l'ARNm ou la traduction, ce qui entraîne des changements dans l'expression de divers gènes. Il s'agit d'un moyen efficace pour la cellule de modifier rapidement les niveaux de protéines spécifiques en réponse à l'environnement. Les protéines étant impliquées à chaque étape de la régulation des gènes, la phosphorylation d'une protéine (en fonction de la protéine modifiée) peut modifier l'accessibilité au chromosome, peut modifier la transcription (en modifiant la liaison ou la fonction des facteurs de transcription), peut modifier le transport nucléaire (en influençant les modifications du complexe du pore nucléaire), peut modifier la stabilité de l'ARNm (en se liant ou non à l'ARNm pour réguler sa stabilité),

peut modifier la traduction (augmentation ou diminution), ou peut modifier les modifications post-traductionnelles (ajouter ou supprimer des phosphates ou d'autres modifications chimiques).

L'ajout d'un groupement d'ubiquitine à une protéine marque la dégradation de cette dernière. L'ubiquitine agit comme un drapeau indiquant que la durée de vie de la protéine est terminée. Ces protéines sont acheminées vers le protéasome, un organite qui a pour fonction d'éliminer les protéines (figure 16.15). L'un des moyens de contrôler l'expression génique consiste donc à modifier la longévité de la protéine.

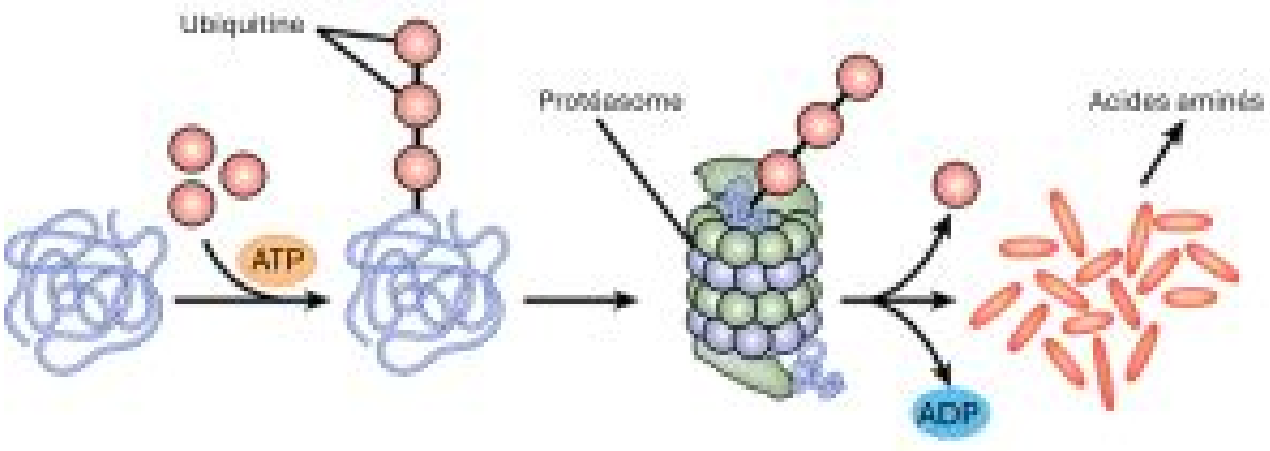


Figure 16.15 Les protéines portant des étiquettes d'ubiquitine sont marquées pour être dégradées par le protéasome.

16.7 CANCER ET RÉGULATION GÉNÉTIQUE

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette section, vous serez en mesure de faire ce qui suit :

- Décrire comment les modifications de l'expression génique peuvent provoquer un cancer
- Expliquer comment les modifications de l'expression génique à différents niveaux peuvent perturber le cycle cellulaire
- Discuter de la manière dont la compréhension de la régulation de l'expression génique peut conduire à une meilleure conception des médicaments.

Le cancer n'est pas une maladie unique, mais englobe de nombreuses maladies différentes. Dans les cellules cancéreuses, les mutations modifient le contrôle du cycle cellulaire et les cellules ne cessent pas de croître comme elles le devraient normalement. Les mutations peuvent également modifier le taux de croissance ou la progression de la cellule dans le cycle cellulaire. Un exemple de modification génétique qui altère le taux de croissance est l'augmentation de la phosphorylation de cycline B, une protéine qui contrôle la progression d'une cellule dans le cycle cellulaire et sert de protéine de contrôle du cycle cellulaire.

Pour que les cellules se déplacent à travers chaque phase du cycle cellulaire, elles doivent passer par des points de contrôle. Cela permet de s'assurer que la cellule a bien franchi l'étape et qu'elle n'a pas subi de mutation susceptible d'altérer sa fonction. De nombreuses protéines, dont cycline B, contrôlent ces points de contrôle. La phosphorylation de cycline B, un événement post-traductionnel, modifie sa fonction. Par conséquent, les cellules peuvent progresser dans le cycle cellulaire sans entrave, même s'il existe des mutations dans la cellule et que sa croissance doit être interrompue. Cette modification post-traductionnelle de cycline B l'empêche de contrôler le cycle cellulaire et contribue au développement du cancer.

Cancer : Maladie de la perturbation de l'expression génique

Le cancer peut être décrit comme une maladie caractérisée par une perturbation de l'expression génique. Il existe de nombreuses protéines qui sont activées ou désactivées (activation ou répression de gènes) et qui modifient considérablement l'activité globale de la cellule. Un gène qui n'est pas normalement exprimé dans cette cellule peut être activé et exprimé à des niveaux élevés. Cela peut être le résultat d'une mutation génétique

ou de changements dans la régulation des gènes (épigénétique, transcription, post-transcription, traduction ou post-traduction).

Des modifications de la régulation épigénétique, de la transcription, de la stabilité de l'ARN, de la traduction des protéines et du contrôle post-traductionnel peuvent être détectées dans le cancer. Bien que ces changements ne se produisent pas simultanément dans un même cancer, des changements à chacun de ces niveaux peuvent être détectés lors de l'observation d'un cancer sur différents sites chez différents individus. Par conséquent, des changements dans l'acétylation des histones (modification épigénétique qui conduit à l'expression génique), l'activation des facteurs de transcription par phosphorylation, l'augmentation de la stabilité de l'ARN, l'augmentation du contrôle de la traduction et la modification des protéines peuvent tous être détectés à un moment ou à un autre dans diverses cellules cancéreuses. Les scientifiques s'efforcent de comprendre les changements communs à l'origine de certains types de cancer ou la manière dont une modification peut être exploitée pour détruire une cellule tumorale.

Gènes suppresseurs de tumeur, oncogènes et cancer

Dans les cellules normales, certains gènes ont pour fonction d'empêcher une croissance cellulaire excessive et inappropriée. Il s'agit de gènes suppresseurs de tumeur, qui sont actifs dans les cellules normales pour empêcher une croissance cellulaire incontrôlée. Il existe de nombreux gènes suppresseurs de tumeur dans les cellules. Le gène suppresseur de tumeur le plus étudié est le gène p53, qui est muté dans plus de 50 % de tous les types de cancer. La protéine p53 elle-même fonctionne comme un facteur de transcription. Elle peut se lier à des sites dans les promoteurs des gènes pour initier la transcription. Par conséquent, la mutation de p53 dans le cancer modifiera considérablement l'activité transcriptionnelle de ses gènes cibles.

Les proto-oncogènes sont des régulateurs positifs du cycle cellulaire. Lorsqu'ils sont mutés, les proto-oncogènes peuvent devenir des oncogènes et provoquer un cancer. La surexpression ou suractivation de l'oncogène peut entraîner une croissance cellulaire incontrôlée. En effet, les oncogènes peuvent modifier l'activité transcriptionnelle, la stabilité ou la traduction des protéines d'un autre gène qui contrôle directement ou indirectement la croissance cellulaire. Un exemple d'oncogène impliqué dans le cancer est une protéine appelée myc. Myc est un facteur de transcription qui est activé de manière aberrante dans le lymphome de Burkett, un cancer du système lymphatique. La surexpression de myc transforme les cellules B normales en cellules cancéreuses qui continuent à se développer de manière incontrôlée. Un nombre élevé de cellules B peut entraîner la formation de tumeurs susceptibles d'entraver le fonctionnement normal de l'organisme. Les patients atteints du lymphome de Burkett peuvent développer des tumeurs sur leur mâchoire ou dans leur bouche qui interfèrent avec leur capacité à manger.

Cancer et altérations épigénétiques

L'inhibition des gènes par des mécanismes épigénétiques est également très fréquente dans les cellules

cancéreuses. Des modifications caractéristiques des protéines histones et de l'ADN sont associées aux gènes réduits au silence. Dans les cellules cancéreuses, la méthylation des résidus cytosine de l'ADN dans les îlots CpG des régions promotrices réprime l'expression de ces gènes. Les protéines histones qui entourent ces régions sont dépourvues de la modification par acétylation qui est présente lorsque les gènes sont exprimés dans les cellules normales. Cette combinaison de méthylation de l'ADN et de désacétylation des histones (modifications épigénétiques qui conduisent à l'extinction des gènes) est couramment observée dans le cancer. Lorsque ces modifications se produisent, le gène présent dans cette région chromosomique est réduit au silence. Les scientifiques comprennent de mieux en mieux comment les changements épigénétiques sont altérés dans le cancer. Comme ces changements sont temporaires et peuvent être inversés – par exemple, en empêchant l'action de la protéine histone désacétylase qui élimine les groupes acétyles, ou des enzymes ADN méthyl transférase qui ajoutent des groupes méthyles aux cytosines de l'ADN – il est possible de concevoir de nouveaux médicaments et de nouvelles thérapies pour tirer parti de la nature réversible de ces processus. En effet, de nombreux chercheurs testent la manière dont un gène réduit au silence peut être réactivé dans une cellule cancéreuse pour aider à rétablir des schémas de croissance normaux.

On pense que les gènes impliqués dans le développement de nombreuses autres maladies, allant des allergies à l'autisme en passant par l'inflammation, sont régulés par des mécanismes épigénétiques. Au fur et à mesure que nous approfondissons notre connaissance du contrôle des gènes, de nouvelles méthodes de traitement de maladies telles que le cancer apparaissent.

Cancer et contrôle transcriptionnel

Les altérations dans les cellules qui donnent naissance au cancer peuvent affecter le contrôle transcriptionnel de l'expression génique. Les mutations qui activent les facteurs de transcription, telle qu'une phosphorylation accrue, peuvent augmenter la liaison d'un facteur de transcription à son site de liaison dans un promoteur. Cela pourrait conduire à une activation transcriptionnelle accrue de ce gène, ce qui entraînerait une modification de la croissance cellulaire. Par ailleurs, une mutation dans l'ADN d'un promoteur ou d'un enhanceur peut augmenter la capacité de liaison d'un facteur de transcription. Cela pourrait également conduire à l'augmentation de la transcription et à l'expression aberrante des gènes que l'on observe dans les cellules cancéreuses.

Les chercheurs ont étudié comment contrôler l'activation transcriptionnelle de l'expression génique dans le cancer. L'identification du mode de liaison d'un facteur de transcription spécifique, ou d'une voie d'activation où un gène peut être désactivé, a permis de mettre au point de nouveaux médicaments et de nouvelles méthodes de traitement du cancer. Dans le cas du cancer du sein, par exemple, de nombreuses protéines sont surexprimées. Cela peut conduire à une phosphorylation accrue des facteurs de transcription clés qui augmentent la transcription. La surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) dans un sous-ensemble de cancers du sein en est un exemple. La voie de l'EGFR active de nombreuses protéines kinase qui, à leur tour, activent de nombreux facteurs de transcription qui contrôlent les gènes impliqués dans

la croissance cellulaire. De nouveaux médicaments qui empêchent l'activation de l'EGFR ont été développés et sont utilisés pour traiter ces cancers.

Cancer et contrôle post-transcriptionnel

Des changements dans le contrôle post-transcriptionnel d'un gène peuvent également être à l'origine d'un cancer. Récemment, plusieurs groupes de chercheurs ont montré que des cancers spécifiques présentaient une expression altérée des miARN. Comme les miARN se lient à l'UTR 3′ des molécules d'ARNm pour les dégrader, la surexpression de ces miARN pourrait nuire à l'activité cellulaire normale. Un trop grand nombre de miARN pourrait réduire considérablement la population d'ARNm, ce qui entraînerait une diminution de l'expression des protéines. Plusieurs études ont démontré une modification de la population de miARN dans des types de cancer spécifiques. Il semble que le sous-ensemble de miARN exprimé dans les cellules cancéreuses du sein est très différent du sous-ensemble exprimé dans les cellules cancéreuses du poumon ou même dans les cellules mammaires normales. Cela suggère que les altérations de l'activité des miARN peuvent contribuer à la croissance des cellules cancéreuses du sein. Ces types d'études suggèrent également que si certains miARN sont spécifiquement exprimés uniquement dans les cellules cancéreuses, ils pourraient constituer des cibles médicamenteuses potentielles. Il serait donc concevable que de nouveaux médicaments qui bloquent l'expression des miARN dans le cancer puissent constituer une méthode efficace de traitement du cancer.

Cancer et contrôle traductionnel/post-traductionnel

Il existe de nombreux exemples de modifications traductionnelles ou post-traductionnelles des protéines dans le cancer. Dans les cellules cancéreuses, on trouve des modifications allant de l'augmentation de la traduction d'une protéine à des changements dans la phosphorylation d'une protéine, en passant par des variantes d'épissage d'une protéine. L'expression d'une forme alternative d'une protéine peut avoir des résultats radicalement différents, comme le montrent les cellules cancéreuses du côlon. La protéine c-FLIP, une protéine impliquée dans la médiation de la voie de mort cellulaire, se présente sous deux formes : longue (c-FLIPL) et courte (c-FLIPS). Les deux formes semblent être impliquées dans le déclenchement de mécanismes de mort cellulaire contrôlée dans les cellules normales. Cependant, dans les cellules cancéreuses du côlon, l'expression de la forme longue entraîne une augmentation de la croissance cellulaire au lieu de la mort cellulaire. Il est clair que l'expression d'une mauvaise protéine modifie considérablement la fonction cellulaire et contribue au développement du cancer.

Nouveaux médicaments pour lutter contre le cancer : Thérapies ciblées

Les scientifiques utilisent ce que l'on sait de la régulation de l'expression génique dans les états pathologiques, y compris le cancer, pour développer de nouveaux moyens de traiter et de prévenir le développement de la maladie. De nombreux scientifiques conçoivent des médicaments sur la base des schémas d'expression génique dans les tumeurs individuelles. Cette idée, selon laquelle les thérapies et les médicaments peuvent être adaptés à un individu, a donné naissance au domaine de la médecine personnalisée. Grâce à une meilleure compréhension de la régulation et de la fonction des gènes, les médicaments peuvent être conçus pour cibler spécifiquement les cellules malades sans nuire aux cellules saines. Certains nouveaux médicaments, appelés thérapies ciblées, exploitent la surexpression d'une protéine spécifique ou la mutation d'un gène pour mettre au point un nouveau médicament destiné à traiter une maladie. L'un de ces exemples est l'utilisation de médicaments anti-récepteurs EGF pour traiter le sous-ensemble des tumeurs du cancer du sein qui présentent des niveaux très élevés de la protéine EGF. Il ne fait aucun doute que des thérapies plus ciblées seront mises au point à mesure que les scientifiques en apprendront davantage sur la manière dont les modifications de l'expression génique peuvent provoquer un cancer.

CONNEXIONS CARRIÈRES

Coordinateur d'essai clinique

Le coordinateur d'un essai clinique est la personne qui gère le déroulement d'un essai clinique. Ce travail consiste à coordonner les horaires et les rendez-vous des patients, à tenir des notes détaillées, à créer la base de données permettant de suivre les patients (en particulier pour les études de suivi à long terme), à s'assurer que la documentation appropriée a été obtenue et acceptée, et à travailler avec les infirmières et les médecins pour faciliter l'essai et la publication des résultats. Un coordinateur d'essai clinique peut avoir une formation scientifique, comme un diplôme d'infirmier, ou une autre certification. Les personnes qui ont travaillé dans des laboratoires scientifiques ou dans des bureaux cliniques sont également qualifiées pour devenir coordinateur d'essais cliniques. Ces emplois se situent généralement dans les hôpitaux ; toutefois, certaines cliniques et certains cabinets médicaux mènent également des essais cliniques et peuvent embaucher un coordinateur.

TERMES CLÉS

3′ UTR

région 3′ non traduite ; région située juste en aval de la région codant pour la protéine dans une molécule d'ARNm.

5′ UTR

région 5′ non traduite ; région située juste en amont de la région codant pour la protéine dans une molécule d'ARNm.

acétylation des histones

modification épigénétique conduisant à l'expression génique ; processus impliquant l'ajout ou l'élimination d'un groupement fonctionnel acétyle

activateur

protéine qui se lie aux opérateurs procaryotes pour augmenter la transcription

coiffe 5'

molécule de guanosine triphosphate (GTP) méthylée qui est attachée à l'extrémité 5′ d'un ARN messager pour protéger cette extrémité de la dégradation

complexe d'initiation

complexe protéique contenant l'eIF-2 qui démarre la traduction

Dicer

enzyme qui transforme le pré-miARN en forme mature du miARN

élément cis-régulateur

les sites de liaison des facteurs de transcription au sein du promoteur qui régulent la transcription d'un gène adjacent à celui-ci

élément trans

site de liaison d'un facteur de transcription situé en dehors du promoteur ou sur un autre chromosome, qui influence la transcription d'un gène particulier.

enhanceur

segment d'ADN situé en amont, en aval, peut-être à des milliers de nucléotides ou sur un autre chromosome, qui influence la transcription d'un gène spécifique.

épigénétique

les changements souvent temporaires de l'expression des gènes qui n'impliquent pas de modifications de la séquence de l'ADN

expression génique

les processus qui contrôlent l'activation ou la désactivation d'un gène

facteur de transcription
protéine qui se lie à l'ADN dans la région du promoteur (facteurs de transcription généraux) ou de l'enhanceur (facteurs de transcription spécifiques) et qui influence la transcription d'un gène

facteur d'initiation eucaryote 2 (eIF-2)
protéine qui se lie d'abord à un ARNm pour initier la traduction

grande sous-unité ribosomale 60S
deuxième sous-unité ribosomale, plus grande, qui se lie à l'ARNm pour le traduire en protéine

guanosine diphosphate (GDP)
molécule qui reste après que l'énergie a été utilisée pour commencer la traduction

guanosine triphosphate (GTP)
molécule fournissant de l'énergie qui se lie à l'eIF-2 et qui est nécessaire à la traduction

méthylation de l'ADN
modification épigénétique conduisant à la répression des gènes ; processus impliquant l'ajout d'un groupement méthyle à la molécule d'ADN

microRNA (miRNA)
petites molécules d'ARN (d'une longueur d'environ 21 nucléotides) qui se lient aux molécules d'ARNm pour les dégrader

myc
oncogène qui provoque le cancer dans de nombreuses cellules cancéreuses

régulateur négatif
protéine qui empêche la transcription

opérateur
région de l'ADN en dehors de la région promotrice qui lie les répresseurs qui contrôlent l'expression génique dans les cellules procaryotes.

opéron
ensemble de gènes impliqués dans une voie biochimique qui sont transcrits ensemble sous la forme d'un seul ARNm dans les cellules procaryotes

opéron inductible
opéron qui normalement réprimé mais peut être activé en fonction des besoins cellulaires et du milieu environnant

opéron lac
opéron dans les cellules procaryotes qui code les gènes nécessaires à la transformation et à l'absorption du lactose

opéron trp
série de gènes nécessaires à la synthèse du tryptophane dans les cellules procaryotes

petite sous-unité ribosomale 40S
sous-unité ribosomale qui se lie à l'ARNm pour le traduire en protéine

post-transcriptionnel
contrôle de l'expression génique après la création de la molécule d'ARNm, mais avant sa traduction en protéine

post-traductionnelle
le contrôle de l'expression génique après la création d'une protéine

protéasome
organelle qui dégrade les protéines

protéine activatrice du catabolisme (CAP)
protéine qui se complexe avec l'AMPc pour se lier aux séquences promotrices des opérons qui contrôlent la transformation des sucres lorsque le glucose n'est pas disponible et agit en activateur

protéine de liaison à l'ARN (RBP)
protéine qui se lie à l'UTR 3′ ou 5′ pour augmenter ou diminuer la stabilité de l'ARN

queue poly-A
une série de nucléotides d'adénine attachées à l'extrémité 3′ d'un ARNm pour protéger cette extrémité de la dégradation, favoriser son exportation à l'extérieur, du noyau et la traduction de l'ARNm.

région non traduite
segment de la molécule d'ARNm qui n'est pas traduite en protéine. Ces régions se situent avant (en amont ou 5′) et après (en aval ou 3′) la région codant pour la protéine.

régulateur positif
protéine qui augmente la transcription

répresseur
protéine qui se lie à l'opérateur des gènes procaryotes pour empêcher la transcription

RISC
complexe protéique qui se lie à l'ARNm avec le miARN pour le dégrader

site de démarrage de la transcription
site où commence la transcription (+1)

site de liaison du facteur de transcription
séquence d'ADN à laquelle un facteur de transcription se lie

stabilité de l'ARN
la durée pendant laquelle une molécule d'ARN reste intacte dans le cytoplasme

tryptophane
acide aminé qui peut être synthétisé par les cellules procaryotes en cas de besoin

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

16.1 Régulation de l'expression génique

Bien que toutes les cellules somatiques d'un organisme contiennent le même ADN, toutes les cellules de cet organisme n'expriment pas les mêmes protéines. Les organismes procaryotes expriment la plupart de leurs gènes la plupart du temps. Cependant, certains gènes ne sont exprimés que lorsqu'ils sont nécessaires. Les organismes eucaryotes, en revanche, n'expriment qu'un sous-ensemble de leurs gènes dans une cellule donnée. Pour exprimer une protéine, l'ADN est d'abord transcrit en ARN, qui est ensuite traduit en protéines, lesquelles sont ensuite dirigées vers des emplacements cellulaires spécifiques. Dans les cellules procaryotes, la transcription et la traduction se produisent presque simultanément. Dans les cellules eucaryotes, la transcription a lieu dans le noyau et est séparée de la traduction qui a lieu dans le cytoplasme. Chez les procaryotes, l'expression génique est principalement régulée au niveau transcriptionnel (il existe également une régulation épigénétique et post-traductionnelle), tandis que dans les cellules eucaryotes, l'expression génique est régulée aux niveaux épigénétique, transcriptionnel, post-transcriptionnel, traductionnel et post-traductionnel.

16.2 Régulation des gènes chez les procaryotes

La régulation de l'expression génique dans les cellules procaryotes se fait au niveau transcriptionnel. Il existe deux grands types de protéines qui contrôlent la transcription chez les procaryotes : les répresseurs et les activateurs. Les répresseurs se lient à une région opérateur pour bloquer l'action de l'ARN polymérase. Les activateurs se lient au promoteur pour renforcer la liaison de l'ARN polymérase. Les molécules inductrices peuvent augmenter la transcription soit en inactivant les répresseurs, soit en activant les protéines activatrices. Dans l'opéron trp, le répresseur trp est lui-même activé en se liant au tryptophane. Par conséquent, si le tryptophane n'est pas nécessaire, le répresseur est lié à l'opérateur et la transcription reste désactivée. L'opéron lac est activé par la protéine activatrice du catabolisme (CAP), qui se lie au promoteur pour stabiliser la liaison de l'ARN polymérase. La CAP est elle-même activée par l'AMPc, dont la concentration augmente lorsque la concentration de glucose diminue. Cependant, l'opéron lac nécessite également la présence de lactose pour que la transcription ait lieu. Le lactose inactive le répresseur lac et empêche la protéine répresseur de se lier à l'opérateur lac. Le répresseur étant inactivé, la transcription peut se poursuivre. Par conséquent, le glucose doit être absent et le lactose doit être présent pour que la transcription de l'opéron lac soit efficace.

16.3 Régulation épigénétique des gènes chez les eucaryotes

Dans les cellules eucaryotes, la première étape du contrôle de l'expression génique se produit au niveau épigénétique. Les mécanismes épigénétiques contrôlent l'accès à la région chromosomique pour permettre l'activation ou la désactivation des gènes. Le remodelage de la chromatine contrôle la façon dont l'ADN est empaqueté dans le noyau en régulant le degré d'enroulement de l'ADN autour des protéines histones. L'ADN lui-même peut être méthylé pour rendre les gènes sélectivement silencieux. L'ajout ou le retrait de modifications chimiques aux protéines histones ou à l'ADN signale à la cellule l'ouverture ou la fermeture d'une région chromosomique. Par conséquent, les cellules eucaryotes peuvent contrôler l'expression d'un gène en contrôlant l'accessibilité de ces gènes à la liaison de l'ARN polymérase et à ses facteurs de transcription.

16.4 Régulation des gènes de transcription eucaryotes

Pour démarrer la transcription, les facteurs généraux de transcription, tels que TFIID, TFIIB et d'autres, doivent d'abord se lier à la boîte TATA et recruter l'ARN polymérase à cet endroit. D'autres facteurs de transcription peuvent également se lier à d'autres éléments régulateurs du promoteur pour augmenter ou empêcher la transcription. Outre les séquences promotrices, les régions amplificatrices contribuent à augmenter la transcription. Les enhanceurs (amplificateurs) peuvent se trouver en amont, en aval, à l'intérieur d'un gène ou sur d'autres chromosomes. Les facteurs de transcription spécifiques liés aux régions enhanceurs peuvent soit augmenter, soit empêcher la transcription.

16.5 Régulation post-transcriptionnelle des gènes eucaryotes

Le contrôle post-transcriptionnel peut intervenir à n'importe quel stade après la transcription, y compris l'épissage de l'ARNm et la stabilité de l'ARNm. Une fois que l'ARNm est transcrit, il doit être traité pour créer un ARNm mature prêt à être traduit. Cela implique l'élimination des introns qui ne codent pas pour une protéine. Les spliceosomes se lient aux signaux qui marquent la frontière exon/intron pour éliminer les introns et lier les exons entre eux. Une fois cette étape franchie, l'ARNm est mature et peut être traduit. L'épissage alternatif peut produire plus d'un ARNm à partir d'un seul transcrit. Différents variants d'épissage peuvent être produits dans différentes conditions.

L'ARNm est synthétisé et épissé dans le noyau, mais doit être transporté dans le cytoplasme pour être traduit. L'ARNm est transporté vers le cytoplasme par le complexe du pore nucléaire. Une fois que l'ARNm se trouve dans le cytoplasme, la durée pendant laquelle il y réside avant d'être dégradé, appelée stabilité de l'ARNm, peut également être modifiée pour contrôler la quantité totale de protéines synthétisées. La stabilité de l'ARNm peut être augmentée, ce qui entraîne un temps de résidence plus long dans le cytoplasme, ou diminuée, ce qui entraîne un temps plus court et une synthèse protéique moins importante. La stabilité de l'ARNm est contrôlée par des protéines de liaison à l'ARN (RPB) et des microARN (miARN). Ces RPB et

miARN se lient à l'UTR 5′ ou à l'UTR 3′ de l'ARNm pour augmenter ou diminuer la stabilité de l'ARN. Les microARN associés aux complexes RISC peuvent réprimer la traduction ou entraîner la dégradation de l'ARNm.

16.6 Régulation traductionnelle et post-traductionnelle des gènes eucaryotes

La modification de l'état de l'ARNm ou de la protéine elle-même peut affecter la quantité de protéine, la fonction de la protéine ou la durée de sa présence dans la cellule. Pour traduire la protéine, un complexe initiateur de protéines doit s'assembler sur l'ARNm. Les modifications (telles que la phosphorylation) des protéines de ce complexe peuvent empêcher une traduction correcte. Une fois qu'une protéine a été synthétisée, elle peut être modifiée (phosphorylée, acétylée, méthylée ou ubiquitinée). Ces modifications post-traductionnelles peuvent avoir un impact considérable sur la stabilité, la dégradation ou la fonction de la protéine.

16.7 Cancer et régulation génétique

Le cancer peut être décrit comme une maladie caractérisée par une altération de l'expression génique. Des changements à tous les niveaux d'expression des gènes eucaryotes peuvent être détectés dans une forme de cancer à un moment donné. Pour comprendre comment les modifications de l'expression génique peuvent provoquer un cancer, il est essentiel de comprendre comment chaque étape de la régulation des gènes fonctionne dans les cellules normales. En comprenant les mécanismes de contrôle dans les cellules normales, non malades, les scientifiques pourront plus facilement comprendre les états pathologiques, y compris les états complexes comme le cancer.