

À LA CLINIQUE

DE LA BIOLOGIE

BIOCHIMIE PATHOLOGIQUE

ASPECTS MOLÉCULAIRES ET CELLULAIRES

J. Delattre
G. Durand
J.-C. Jardillier

Médecine-Sciences
Flammarion

À LA CLINIQUE

DE LA BIOLOGIE

BIOCHIMIE PATHOLOGIQUE

J. Delattre • G. Durand • J.-C. Jardillier

La collection « De la biologie à la clinique » est une série d'ouvrages destinés à enseigner les sciences biologiques aux étudiants des 1^{er} et 2^e cycles : le lien entre les sciences dites fondamentales et l'application des concepts et des techniques à la clinique.

Le livre : S'appuyant sur les avancées majeures en génétique, biologie moléculaire et cellulaire et biochimie, l'ouvrage aborde les maladies en étudiant, à l'échelle moléculaire et cellulaire, les processus physiologiques dont l'altération est à l'origine de l'état pathologique.

Sont essentiellement envisagées les maladies affectant une part importante de la population, comme l'athérosclérose, le diabète et l'ostéoporose, les pathologies dont l'incidence est en augmentation, comme par exemple, l'obésité, la maladie d'Alzheimer ou les maladies à prions, ainsi que des affections plus rares et jusqu'alors mal connues, comme les anomalies héréditaires du métabolisme énergétique ou des échanges membranaires, pour lesquelles la compréhension des mécanismes responsables devrait permettre une meilleure prise en charge, mais aussi une prévention plus efficace car mieux ciblée.

Cet ouvrage aborde également les retombées du décryptage du génome pour la prévention et le traitement de certains désordres métaboliques.

Les auteurs : L'ouvrage, réunissant plus d'une vingtaine de spécialistes hospitalo-universitaires ou hospitaliers choisis pour leur compétence dans le domaine étudié, est coordonné par :

- Jacques Delattre, Professeur de Biochimie,
- Geneviève Durand, Professeur de Biochimie,
- Jean-Claude Jardillier, Professeur de Biochimie et de Biologie moléculaire, tous trois reconnus pour leurs travaux en biochimie pathologique.

Le public : Étudiants en Médecine, Pharmacie, Biologie ; médecins, biologistes, pharmaciens et chercheurs.



FM 0946-03-II

Sommaire

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

Constituants de la machinerie d'épissage ou « spliceosome »	3
Assemblage de spliceosome majeur	3
Anomalies de l'épissage à l'origine de pathologies	3
Système de surveillance des ARNm	4
Contrôle de qualité de l'épissage	4
Marque de l'épissage : relations avec le transport et la surveillance des ARNm	4
Transport des ARNm matures vers le cytoplasme	4
Détection des codons stop prématurés	4
Dégradation des ARNm par le système NMD	4
Système NMD et modulation de processus pathologiques ou physiologiques	4
Édition des pré-ARNm et des ARNm	4
Stabilité des ARNm	4
Certains ARNm n'ont pas de queue polyA : exemple des histones	4
La plupart des ARNm sont polyadénylés et protégés par des protéines de liaison	4
Malgré la queue polyA, certains ARNm ont des temps de demi-vie assez courts	4
Certains motifs dans la partie 3'UTR sont des sites reconnus par des endonucléases	4
Conclusion	4
Chapitre 3. La séquence du génome humain : un nouvel outil de la pathologie J. WEISSENBACH	4
Origine du Projet Génome Humain	4
Pourquoi séquencer les génomes ?	4
Déroutement du projet	4
Cartographie du génome humain	4
Carte génétique	4
Carte physique	5
Séquençage	5
Analyse de la séquence	5
Identification des gènes	5
Fonction des produits des gènes	5
Impact sur la pathologie : vers une médecine moléculaire	5
Maladies monogéniques	5
Maladies multifactorielles	5
Chapitre 4. Radicaux libres et anti-oxydants D. BONNEFONT-ROUSSELOT, P. THÉRON et J. DELATTRE	5
Définition d'un radical libre	6
Sources et réactivité des principaux radicaux libres et espèces activées de l'oxygène	6
Radicaux superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)	6
Radicaux hydroxyle ($\cdot OH$)	6
Monoxyde d'azote ($\cdot NO$)	6
Composés oxygénés non radicalaires	6
Systèmes de défense anti-oxydants	6
Systèmes enzymatiques	6
Systèmes non enzymatiques	6
Oxydation des molécules biologiques	6
Oxydation des lipides	6
Oxydation des protéines et des acides aminés	7
Oxydation des acides nucléiques	7
Réparation des molécules biologiques	7
Réparation des lipides	7
Réparation des protéines et des acides aminés	7
Réparations des acides nucléiques	7
Marqueurs biologiques du stress oxydant	7
Radicaux libres	7
Systèmes anti-oxydants	7
Marqueurs de la peroxydation lipidique	8
Marqueurs de l'oxydation des protéines et des acides aminés	8
Marqueurs de l'oxydation des acides nucléiques	8
Conclusion	8
Chapitre 5. Athérosclérose : concepts actuels N. MOATTI	8
Plaque athéroscléreuse : une évolution lente et progressive	8

Chapitre 9. Introduction à la nutrition humaine : bases conceptuelles et applications	M.-P. VASSON	13
Bases physiologiques et biochimiques de la nutrition		13
Digestion des aliments et absorption des nutriments		13
Métabolisme des nutriments		13
Rôles biologiques des nutriments		14
Régulateurs de l'état nutritionnel		14
Adaptations métaboliques aux variations d'apport nutritionnel		14
Applications à une stratégie nutritionnelle		14
Apports nutritionnels conseillés et équilibre alimentaire		15
Exploration de l'état nutritionnel		15
Modes d'alimentation		15
Conclusion : avancées de la recherche en nutrition et perspectives		15
Chapitre 10. Génétique et nutrition	Cl. JUNIEN	16
Une science émergente : la nutriginétique		16
Le génome humain		16
Retombées du programme de séquençage du génome		16
Terrain génétique		16
Les deux sources de variabilité individuelle dans la réponse aux xénobiotiques		16
Influence des pratiques alimentaires sur les gènes : la nutriginomique		16
Influence du terrain génétique sur les pratiques alimentaires : la nutriginétique		16
Prémices de la nutriginétique		17
Des modèles animaux très instructifs		17
Risque cardiovasculaire et lipides		17
Quelques exemples de nutriginétique		17
Vers une médecine prédictive et une alimentation préventive		17
Chapitre 11. Diabète sucré	D. CHEVENNE et D. PORQUET	17
Généralités		17
Critères de diagnostic		17
Classification		17
Épidémiologie		17
Physiologie de la sécrétion insulinaire		18
Structure et synthèse de l'insuline		18
Sécrétion de l'insuline par la cellule β		18
Le récepteur de l'insuline et sa voie de signalisation		18
Diabète de type 1		18
Étiopathogénie du diabète de type 1 auto-immun		18
Génétique		18
Diabète de type 2		18
Étiopathogénie		18
Génétique		19
Syndrome d'insulinorésistance		19
Cytokines sécrétées par l'adipocyte		19
Acides gras libres		19
Hyperinsulinémie		19
Hexosamines		19
<i>Plasma cell differentiation factor 1</i> (PC-1)		19
IPG		19
Formes monogéniques du diabète		19
MODY		19
Diabètes d'origine mitochondriale		19
Défauts d'origine génétique altérant l'activité de l'insuline		19
Insulinorésistances liées à des altérations génétiques de PPAR- γ		19
Syndromes lipodystrophiques		19
Diabète au cours de la grossesse		19
Complications spécifiques		19
Physiopathologie des complications		19
Traitement		19
Complications chroniques des diabètes sucrés		19
Micro-angiopathies et macro-angiopathies		19
Physiopathologie des complications chroniques		19

133	Chapitre 12. Obésité M. GUERRE-MILLO ET J.-Ph. BASTARD	203
133	Étiologie de l'obésité	204
133	Environnement et facteurs génétiques	204
137	Obésités monogéniques	205
144	Acteurs du contrôle de la prise alimentaire	208
144	Contrôle à court terme	208
147	Contrôle à long terme	209
149	La cellule adipeuse au cœur de l'homéostasie énergétique	210
150	Adipogenèse	211
155	Métabolisme adipocytaire	212
159	Fonction sécrétoire et endocrine	214
159	Particularités des adipocytes viscéraux	216
	Thérapeutique et prévention de l'obésité	216
163	Diminuer l'absorption de calories	216
	Augmenter la dépense énergétique	218
163		
164	Chapitre 13. Bases cellulaires et moléculaires du remodelage osseux physiologique et de ses principaux	
164	déséquilibres pathologiques S. KAMEL et G. DURAND	221
164		
166	Remodelage osseux	221
166	Rappel sur la structure et l'anatomie de l'os	221
169	Différentes phases du remodelage osseux	222
170	Cellules impliquées dans le remodelage osseux	223
170	Ostéoclaste et résorption osseuse	223
171	Ostéoblaste et formation osseuse	225
172	Contrôle du remodelage osseux	228
174	Régulation de la résorption osseuse ostéoclastique	228
	Régulation de la formation osseuse	230
	Principaux désordres pathologiques du remodelage osseux	231
177	Ostéoporose	231
	Maladie osseuse de Paget	234
	Cancers secondaires des os	235
177	Exploration biochimique du remodelage osseux	235
177	Données générales	235
178	Principaux marqueurs du remodelage osseux	236
181	Principales variations physiologiques et pathologiques	236
181	Utilité clinique des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose	237
183		
184	Conclusion	237
188		
188	Chapitre 14. Maladie d'Alzheimer : gènes, protéines et espoirs thérapeutiques I. CEBALLOS-PICOT	239
188		
189	Introduction : prospective historique	239
189	Phénotype neuropathologique de la maladie d'Alzheimer	240
190	Symptômes caractéristiques	240
191	Atteintes macroscopiques cérébrales et perte neuronale	241
192	Lésions neuropathologiques typiques	241
192	Voies de la neurotransmission touchées	243
192	Diagnostics actuels	244
193	Épidémiologie	244
193	Génétique de la maladie d'Alzheimer	244
193	Mutations du gène APP : une cause très rare de forme familiale	245
193	Mutations des gènes présénilines : la cause la plus fréquente des formes familiales	246
194	L'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E est un facteur de risque génétique majeur	246
194	Autres altérations génétiques prédisposant à la maladie d'Alzheimer	246
195	Corrélations génotype/phénotype : apport des modèles expérimentaux	246
196	Les mutations de l'APP augmentent la production du peptide amyloïde βA42	247
196	Les mutations des présénilines augmentent la production du peptide βA42	247
197	L'apo E4 est un co-facteur de l'amyloïdogenèse	247
197	Origine du peptide β-amyloïde : biologie cellulaire du précurseur du peptide β-amyloïde	248
197	Expression, hétérogénéité et fonction de l'APP	248
198	APP et homéostasie du cuivre	248
199	Trafic, protéolyse de l'APP et formation du peptide β-amyloïde	249

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

249	Aucune structure évocatrice d'un micro-organisme en microscopie électronique.....	291
249	Le caractère transmissible est associé à une protéine	291
249	La protéine prion est codée par l'hôte	292
250	Quelle est la fonction de PrP ^c ?	292
251	PrP ^{Sc} : l'isoforme anormale de PrP ^c	294
251	Bases moléculaires de la barrière d'espèces	294
251	Différents modèles de l'agent transmissible	296
252	Modèle du prion	296
254	Modèle du virus	297
254	Modèle du virion	298
254	Des molécules de type prion chez la levure	298
257	Quels outils diagnostiques le biologiste peut-il proposer ?	298
259	Explorations biologiques usuelles du LCR	299
259	Marqueurs de destruction neuronale dans le LCR	299
259	Protéine 14-3-3	299
259	Conclusion	299
260	Liste des abréviations	301
260	Index	305
261		
261		
263		
264		
264		
266		
267		
268		
269		
270		
271		
271		
271		
273		
274		
275		
275		
275		
276		
277		
277		
278		
278		
280		
281		
282		
283		
283		
285		
287		
287		
288		
288		
289		
289		
289		
290		
291		