

À LA CLINIQUE

DE LA BIOLOGIE

# BIOCHIMIE PATHOLOGIQUE

ASPECTS MOLÉCULAIRES ET CELLULAIRES

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

Médecine-Sciences  

---

Flammarion

Collection de la biologie à la clinique

BL261

Jacques DELATTRE

Geneviève DURAND

Jean-Claude JARDILLIER

# Biochimie pathologique

Aspects moléculaires et cellulaires

*Préface du Professeur B. Roques*



24652  $\frac{24}{6}$

Médecine-Sciences

Flammarion

4, rue Casimir-Delavigne, 75006 Paris

# Sommaire

Préface B. ROQUES.....	XV
Avant-propos.....	XVII
<b>Chapitre 1. De l'information au fonctionnement intégré : introduction à la biologie cellulaire</b> 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
<b>Chapitre 2. Mécanismes biochimiques de l'expression du génome des eucaryotes</b> B. HAINQUE.....	13
Aspects généraux de l'expression du génome.....	13
Caractéristiques des régions sources de l'information.....	13
Expression et traitement de l'information.....	14
Transcription des gènes de classe I et formation des ARNr 18S, 5,8S et 28S.....	16
Structure et signaux du promoteur et formation du complexe de pré-initiation.....	16
Initiation, élongation, terminaison et ré-initiation.....	18
Maturation du pré-ARNr 45S.....	19
Transcription des gènes de classe III.....	21
Promoteurs à localisation « interne ».....	21
Promoteurs à localisation conventionnelle.....	22
Initiation, élongation, terminaison et ré-initiation.....	23
Maturation des pré-ARNt et des snARN.....	23
Transcription des gènes de classe II codant les ARNm.....	23
Transcription et modifications nécessaires de la structure chromatinième.....	24
Motifs des promoteurs basaux.....	25
Formation du complexe de pré-initiation.....	26
Initiation et élongation de la transcription.....	28
Signaux des régions proximales et distales des promoteurs et autres sites de régulation.....	29
Facteurs activateurs et co-activateurs dans la régulation de la transcription.....	31
Promoteurs alternatifs.....	32
Modifications de l'extrémité 5' des pré-ARNm : formation d'une structure « coiffe ».....	33
Enzymes intervenant dans la modification de l'extrémité 5' des pré-ARNm.....	33
Couplage entre la transcription et la formation de la coiffe.....	33
Différents rôles de la coiffe.....	33
Modifications de l'extrémité 3' des pré-ARNm et fin de la transcription.....	33
Signaux spécifiant le clivage et la polyadénylation.....	34
Machinerie protéique du processus de clivage-polyadénylation.....	34
Couplage entre la transcription et le processus de clivage-polyadénylation.....	35
Anomalies touchant l'extrémité 3' des ARNm et pathologies.....	35
Excision des introns et épissage des exons.....	35
Définition des exons et des introns.....	35
Séquences consensus dans les sites d'épissage.....	37
Les deux réactions de transestérification.....	37

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

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

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

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

Fonction des présénilines : un rôle central dans la protéolyse membranaire .....	249
Clivage de l'APP et de Notch .....	249
Interrelations présénilines et $\gamma$ -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
<b>Chapitre 15. Anomalies du métabolisme énergétique</b> 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 $\beta$ -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 hyperlactémie : cycle de « points redox » .....	269
Aspects thérapeutiques .....	270
<b>Chapitre 16. Biochimie des pathologies héréditaires des échanges membranaires</b> 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-phénotypie .....	278
Diagnostic biochimique de la mucoviscidose .....	278
Hémochromatose génétique .....	280
Métabolisme du fer chez le sujet sain .....	281
Fer du compartiment transport .....	282
Gène(s) <i>HFE</i> de l'hémochromatose .....	283
Diagnostic biochimique .....	283
Conclusion .....	285
<b>Chapitre 17. Maladies à prions</b> J.-L. LAPLANCHE .....	287
Introduction : des virus lents aux prions .....	287
Manifestations des maladies humaines .....	288
Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique .....	288
Maladies à prions d'origine génétique .....	289
Maladies à prions acquises par contamination .....	289
Quelle est la nature de l'agent causal ? .....	289
Des propriétés biologiques atypiques .....	290
Des caractéristiques physicochimiques d'extrême résistance .....	291

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

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<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> 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.



9 782257 109460

FM 0946-03-11