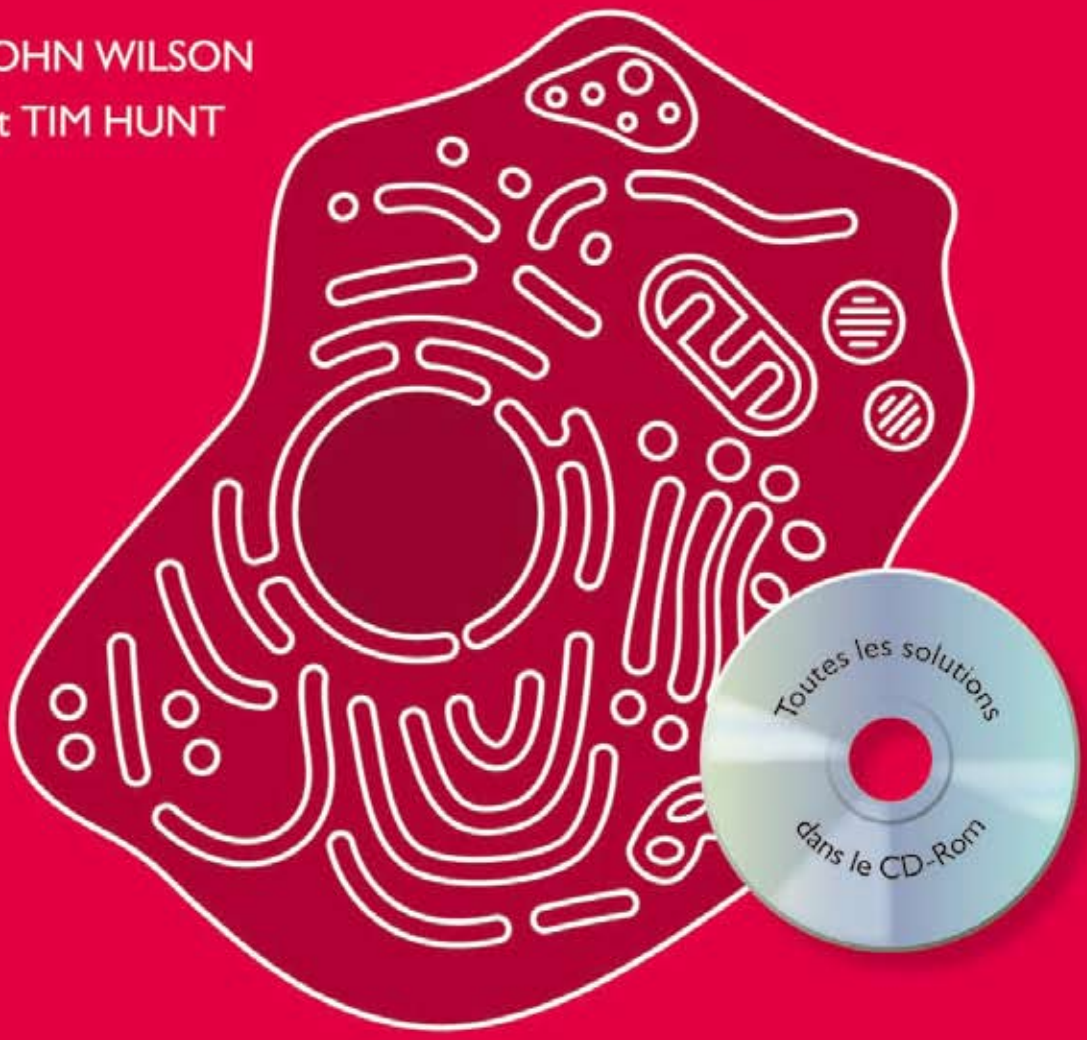
Biologie moléculaire de

LA CELLULE

Cinquième édition

Livre d'exercices

JOHN WILSON
et TIM HUNT



Médecine Sciences
Publications

Lavoisier

Préface

«Vous savez, pour découvrir les propriétés des choses, la bonne méthode consiste à les déduire de l'expérimentation. »

Isaac Newton, 1672

Ce Livre d'exercices se veut une sorte de commentaire suivi de la cinquième édition de l'ouvrage *Biologie moléculaire de la cellule*, par Alberts et al. Comme nous l'avons écrit dans les précédentes préfaces, nous aimerions encourager nos lecteurs à poser des questions aussi bien qu'à accepter et à apprendre les histoires que raconte ce « livre intimidant ». Toutefois, dans la vie réelle, la connaissance et la compréhension proviennent de la recherche, ce qui implique la curiosité, l'étonnement, le doute, la critique et le débat. Avancer à l'aveuglette à travers le brouillard de l'incertitude au cours d'un projet de recherche est un processus lent et souvent décourageant ; les moments de découverte (même si l'on est chanceux) sont très rares. Néanmoins, ces moments occupent le devant de la scène et nous avons tenté de nous focaliser sur eux quand nous avons été capables de les présenter sous la forme d'un exercice. De cette manière, chez l'étudiant comme chez l'enseignant, nous espérons encourager une approche interrogatrice de la cellule et de la biologie. Sans curiosité, il n'y aurait ni science, ni scientifiques.

Nous avons élaboré ensemble des problèmes pendant plus de vingt ans, et la révision qui a conduit à cette nouvelle édition du *Livre d'exercices* nous a pris plus de trois ans. Il y a différentes choses nouvelles dans cette édition. Nous sommes fiers de dire que ces 20 chapitres correspondent désormais aux vingt premiers chapitres de *Biologie moléculaire de la cellule*, ce qui signifie qu'il y a trois chapitres entièrement nouveaux : sur la microscopie (Chapitre 9), sur la matrice extracellulaire et les interactions cellule-cellule (Chapitre 19) et sur le cancer (Chapitre 20). Par ailleurs, l'organisation de chaque chapitre a fait l'objet d'une révision majeure, outre de légères modifications et ajouts aux problèmes existants. Comme précédemment, les sections commencent par une liste de termes apparaissant en gras dans *Biologie moléculaire de la cellule*. Comme test simple de mémoire et de compréhension, nous avons ajouté un nouveau type de problème, que nous appelons « Définitions », où nous demandons au lecteur de définir ces termes à partir d'une description en une phrase de leur signification. La section suivante « Vrai/Faux » est constituée d'un ensemble de déclarations simples, dont la vérité doit être décidée et justifiée par le lecteur. Viennent ensuite des questions courtes que nous appelons « Problèmes de réflexion », calqués sur les types de problèmes présentés dans *L'Essentiel de la biologie cellulaire* par Alberts et al. Certains sont plus difficiles que d'autres, certains sont enjoués, certains sont sérieux, mais tous sont conçus pour faire réfléchir le lecteur. Après vient une section intitulée « Calculs », conçue pour aider à surmonter les aspects quantitatifs de la biologie cellulaire. Les calculs dans ce livre sont pour la plupart très simples, impliquant en général uniquement la conversion d'unités, mais ils fournissent un cadre solide de réflexion sur la cellule. Est-ce que les récepteurs de surface cellulaire sont clairsemés dans la membrane plasmique ou au contraire très nombreux ? Est-ce que les molécules diffusent lentement dans une cellule, ou en un clin d'œil ? Est-ce que la chromatine occupe la plupart du volume nucléaire, ou seulement une infime partie ? L'analyse numérique de ces questions est très importante si l'on veut avoir une idée de la base moléculaire de la biologie cellulaire. Enfin, la dernière mais pas la moindre, arrive la section « Analyse de données » qui contient des problèmes construits à partir de travaux de recherche, et qui forme sans doute la partie la plus importante du livre. Notre tâche à l'origine a été de concevoir des problèmes basés sur des expériences de façon à permettre aux lecteurs de se faire une meilleure idée de la manière dont la connaissance biologique est obtenue. Il est extrêmement important de se demander sans cesse « Comment savons-nous cela ? Quelle en est la preuve ? », ou de se demander comment on peut être amené à découvrir certaines choses. Ce n'est pas du tout évident car la pre-

mière découverte est souvent le fruit d'une observation chanceuse, résultat du travail sur un projet de recherche totalement différent. En fait, cela prend pour la plupart d'entre nous des années d'expérience de recherche pour comprendre la façon dont un simple fait « peut illuminer une région éloignée, jusqu'ici dans l'ombre » (Boveri, 1902). Voir comment ces minuscules fragments de preuve donnent lieu à la « grande découverte » nécessite souvent une imagination considérable ainsi qu'une certaine discipline, pour savoir quel sera le poids de ces éléments de preuve. Nous espérons avoir été, parfois au moins, en mesure de capter l'essence de la façon dont les expériences conduisent à la compréhension. Cependant, pour rendre justice aux auteurs de ces expériences que nous utilisons dans ces problèmes, nous recommandons vivement le recours aux documents originaux, dont nous fournissons toujours les références.

Nous espérons que l'organisation et le classement des problèmes permettront à la fois aux étudiants et aux enseignants de trouver ce qu'ils cherchent. Dans la mesure du possible, l'ordre des questions suit de près *Biologie moléculaire de la cellule*.

Un autre grand changement dans cette édition nous satisfait aussi beaucoup : nous avons choisi de placer les réponses à tous les problèmes sur un CD inclus dans ce livre. Nous pensons que cela est une excellente chose pour les lecteurs. Beaucoup de problèmes sont difficiles et ne sont pas vraiment destinés à être posés lors d'un examen. Nous espérons plutôt que les lecteurs seront intrigués (comme nous l'avons été) par les questions que nous posons et, après y avoir réfléchi, que certains voudront connaître la réponse, savoir quelle forme prend la discussion, comment arrive-t-on à réfléchir à ce type particulier de problème. Ayant utilisé ces questions nous-mêmes, nous savons qu'un problème même accompagné de sa solution peut servir de base à une discussion stimulante en classe. Et si les étudiants se disent à l'avance que quelques problèmes seront posés à un examen, ils seront motivés pour être aux prises avec le raisonnement qui se cache derrière *toutes* les réponses – un lot de connaissance.

Une autre différence par rapport aux éditions précédentes est qu'une sélection de questions du *Livre d'exercices* apparaît maintenant à la fin de chaque chapitre du livre de cours *Biologie moléculaire de la cellule*. Nous avons choisi ces problèmes en consultation avec les auteurs de *Biologie moléculaire de la cellule* afin de souligner les questions importantes du texte et couvrir l'éventail des types de problèmes. Nous sommes heureux de la sélection finale, elle comprend certains de nos favoris de toujours. Les solutions à tous ces problèmes sont publiées dans une partie distincte à la fin du *Livre d'exercices*. Nous espérons que, grâce à ce changement, beaucoup plus de lecteurs du livre de cours essayeront de travailler les problèmes.

Comme toujours, nous aimerions avoir des échos de la part de nos lecteurs car, en dépit de nos efforts, nous avons peut-être fait des erreurs. Vous pouvez envoyer vos commentaires ou vos questions par email à John Wilson (jwilson@bcm.edu) ou à Tim Hunt (tim.hunt@cancer.org.uk) et nous ferons de notre mieux pour y répondre.

Deux choses à savoir

Le nombre d'avogadro (6,02 × 10^{23} molécules/mole)

Le nombre d'Avogadro (*N*) est peut-être la constante la plus importante des sciences moléculaires et il apparaît sans cesse dans ce livre. Savez-vous comment il a été déterminé ? Pas nous, ou nous l'avions oublié si nous l'avons jamais su. Comment peut-on mesurer le nombre de molécules dans une mole ? Et qui a été le premier à le faire ? Vous ne trouverez pas cette information dans les ouvrages de biologie modernes, d'une part parce que cela appartient à l'histoire ancienne, d'autre part parce que c'était une affaire de physiciens ; de sacrément bons physiciens par-dessus le marché, comme nous allons le voir.

Amadeo Avogadro n'avait aucune idée du nombre de molécules contenu dans 22,4 l d'un gaz. Son hypothèse, présentée en 1811, était simplement que des volumes égaux de tous les gaz contenaient le même nombre de molécules, indépendamment de leur taille ou de leur densité. Ce n'est que bien plus tard, quand la réalité des molécules a été plus largement acceptée et quand la base microscopique des propriétés gazeuses a été résolue, que les premières estimations ont été tentées. Un enseignant de lycée autrichien nommé Josef Loschmidt utilisa la théorie cinétique des gaz récemment développée par James Clerk Maxwell pour estimer combien de molécules il y avait dans un centimètre cube d'air. Maxwell avait tiré d'une expression décrivant la viscosité d'un gaz – viscosité qui est proportionnelle à la densité du gaz – une expression décrivant la vélocité moyenne des molécules et leur trajectoire libre moyenne. Cette dernière pouvait être estimée si on connaissait la taille et le nombre de molécules. Loschmidt a simplement émis l'hypothèse que, quand un gaz est condensé en un liquide, ses molécules s'entassent de façon aussi serrée que possible, comme des oranges sur l'étal d'un marchant de fruits, et, à partir de là, il a été capable d'obtenir une valeur assez précise du nombre d'Avogadro. Comme on pouvait s'y attendre, en Autriche, on appelle souvent *N* le « nombre de Loschmidt ». En fait, ce n'est qu'en 1909 que le terme « nombre d'Avogadro » a été proposé par Jean Perrin, qui a remporté le prix Nobel de Physique 1926 (sa conférence est disponible sur le site web du Nobel et la lecture de son livre sur les atomes [*Les Atomes*, 1913] est fortement recommandée – et accessible. On a dit de cet ouvrage qu'il constituait le meilleur livre de physique du XXe siècle).

Vous serez peut-être étonné de découvrir, comme nous l'avons été, qu'estimer le nombre d'Avogadro a constitué un important sujet de la thèse de doctorat d'Albert Einstein. La merveilleuse biographie d'Einstein par Abraham Pais, *Subtle is the Lord* (sous-titrée *The Science and the Life of Albert Einstein*, 1982 Oxford University Press) consacre le chapitre 5, « La réalité des molécules », à cette période de la vie et du travail du grand physicien. Einstein a découvert trois voies indépendantes pour estimer *N* : à partir de la viscosité de solutions de saccharose diluées ; à partir de son analyse du mouvement brownien ; et à partir de la dispersion de la lumière par les gaz à proximité du point critique, y compris le bleu du ciel. Parce que le ciel est cinq millions de fois moins brillant que la lumière solaire directe, le nombre d'Avogadro est égal à 6,02 × 10^{23}. N'est-ce pas romantique ?

Mais Einstein n'eut pas le dernier mot sur ce sujet. En effet, selon Pais, il a fait dans sa thèse « une erreur élémentaire mais non sans gravité », qui a été corrigée plus tard, et c'est vraiment Perrin qui a synthétisé le domaine entier avec ses expériences sur le mouvement brownien. Le discours de présentation du Nobel contient ces lignes :

> « Ses mesures [celles de Perrin] sur le mouvement brownien ont montré que la théorie d'Einstein était en parfait accord avec la réalité. À travers ces mesures, une nouvelle détermination du nombre d'Avogadro a été obtenue. »

Ni la physique ni les mathématiques ne sont faciles à suivre dans la plupart des méthodes de comptage des molécules, mais deux de ces méthodes sont simples à comprendre. La première est issue de la désintégration radioactive et vient d'un autre physicien lauréat du prix Nobel, Ernest Rutherford. Quand le radium se désintègre, il émet des particules alpha, qui sont des noyaux d'hélium. Si vous pouvez compter les événements de désintégration radioactive avec un compteur Geiger et mesurer le volume d'hélium

émis, vous pouvez estimer le nombre d'Avogadro. La seconde méthode est bien plus moderne. Vous pouvez observer de grandes protéines et de grands acides nucléiques avec l'aide d'un microscope électronique.

Calculs et analyse des unités

Un grand nombre des exercices de ce livre font intervenir des calculs. Quand les calculs sont basés sur une équation (par exemple, l'équation de Nernst et l'équation du volume d'une sphère), nous donnons l'équation avec une rapide explication des symboles et souvent leurs valeurs. Cependant, de nombreux calculs impliquent la conversion de l'information d'une forme en une autre forme, équivalente. Par exemple, si la concentration d'une protéine est de 10^{-9} M, combien de molécules de cette protéine seront présentes dans un noyau mammalien dont le volume est de 500 μm^3 ? Ici, une concentration est donnée en M (moles/l), alors que la réponse désirée est un nombre de molécules par noyau ; les deux valeurs sont exprimées sous des formes « nombre/volume » et le problème est de convertir l'une en l'autre.

Ces deux types de calculs utilisent des constantes et des facteurs de conversion qui peuvent être ou non inclus dans le problème. L'équation de Nernst, par exemple, utilise la constante des gaz parfaits R ($2{,}0 \times 10^{-3}$ kcal/°K mole) et la constante de Faraday F (23 kcal/V mole). Et la conversion de moles/l en molécules/noyau nécessite le nombre d'Avogadro N ($6{,}02 \times 10^{23}$ molécules/mole). Toutes les constantes, tous les symboles et les facteurs de conversion utilisés dans cet ouvrage sont listés sur la face interne de la couverture (avec le code génétique standard, le code à une lettre des acides aminés, des formules géométriques utiles et des données concernant des radio-isotopes communs utilisés en biologie).

Pour chaque type de calcul, nous recommandons fortement la puissante stratégie générale connue sous le terme d'analyse des unités (ou analyse des dimensions). Si les unités (par exemple, des moles/l) sont données avec les nombres dans les calculs, elles constituent un contrôle interne permettant de vérifier si les nombres ont été correctement combinés entre eux. Si vous avez fait une erreur de mathématique, les unités ne vous aideront pas, mais si, par exemple, vous avez divisé des valeurs au lieu de les multiplier, les unités de la réponse seront aberrantes : elles crieront « erreur ». Considérez la conversion de 10^{-9} M (moles/l) en molécules/noyau. Dans la conversion des moles en molécules, multipliez-vous ou divisez-vous 10^{-9} par $6{,}02 \times 10^{23}$ (le nombre d'Avogadro) ? Si les unités sont incluses, la réponse est claire :

$$\frac{10^{-9}\ \text{moles}}{\text{l}} \times \frac{6 \times 10^{23}\ \text{molécules}}{\text{mole}} = \frac{6 \times 10^{14}\ \text{molécules}}{\text{l}} \quad \textbf{OUI}$$

$$\frac{10^{-9}\ \text{moles}}{\text{l}} \times \frac{\text{mole}}{6 \times 10^{23}\ \text{molécules}} = \frac{1{,}7 \times 10^{-35}\ \text{mole}^2}{\text{molécules l}} \quad \textbf{NON}$$

De la même manière, dans la conversion des litres en noyau, le but est d'organiser les facteurs de conversion pour transformer les unités en la forme désirée :

$$\frac{6 \times 10^{14}\ \text{molécules}}{\text{l}} \times \frac{1\ \text{l}}{1\,000\ \text{ml}} \times \frac{\text{ml}}{\text{cm}^3} \times \frac{\text{cm}^3}{(10^4\ \mu\text{m})^3} \times \frac{500\ \mu\text{m}^3}{\text{noyau}} = \frac{300\ \text{molécules}}{\text{noyau}}$$

Si vous faites ce calcul avec des nombres purs, vous devez vous préoccuper de savoir à chaque étape s'il faut diviser ou multiplier. Par contre, si vous unissez les unités aux nombres, la décision est évidente. Il est important de comprendre que n'importe quel groupe de facteurs de conversion (corrects) donnera la même réponse. Si vous êtes plus à l'aise en convertissant les litres en onces, parfait, tant que vous connaissez une suite de facteurs de conversion permettant de transformer au final les onces en μm^3.

Pour manipuler les unités dans les calculs, quelques règles simples existent :

1. Des quantités dotées d'unités différentes ne peuvent être ni ajoutées ni soustraites. (Vous ne pouvez pas soustraire 3 mètres de 10 kcal.)
2. Des quantités dotées d'unités différentes peuvent être multipliées ou divisées ; il faut juste multiplier ou diviser les unités en même temps que les nombres. (Vous pouvez multiplier 3 mètres par 10 kcal ; la réponse est égale à 30 kcal mètres.)
3. Tous les exposants sont dépourvus d'unités. (Vous ne pouvez pas utiliser $10^{0\ \text{ml}}$.)
4. Vous ne pouvez pas extraire le logarithme d'une quantité avec des unités.

Tout au long de cet ouvrage, nous avons inclus les unités de chaque élément dans chacun des calculs. Si les unités sont arrangées de façon à ce qu'elles s'éliminent et qu'il ne reste plus, dans la réponse, que les bonnes unités, les nombres se débrouilleront tout seuls.

Sommaire

Chapitre 1 Cellules et génomes **1**

CARACTÉRISTIQUES UNIVERSELLES DES CELLULES SUR TERRE 1

DIVERSITÉ DES GÉNOMES ET ARBRE PHYLOGÉNÉTIQUE 4

INFORMATION GÉNÉTIQUE CHEZ LES EUCARYOTES 6

Chapitre 2 Chimie et biosynthèse cellulaires **11**

COMPOSANTS CHIMIQUES DE LA CELLULE 11

CATALYSE ET UTILISATION DE L'ÉNERGIE PAR LES CELLULES 23

LES CELLULES OBTIENNENT DE L'ÉNERGIE DES ALIMENTS 30

Chapitre 3 Protéines **39**

FORME ET STRUCTURE DES PROTÉINES 39

FONCTION DES PROTÉINES 47

Chapitre 4 ADN, chromosomes et génomes **63**

STRUCTURE ET FONCTION DE L'ADN 63

L'ADN CHROMOSOMIQUE ET SON EMPAQUETAGE DANS LA FIBRE DE CHROMATINE 65

RÉGULATION DE LA STRUCTURE CHROMATINIENNE 72

STRUCTURE GLOBALE DES CHROMOSOMES 76

COMMENT ÉVOLUENT LES GÉNOMES 81

Chapitre 5 Réplication, réparation et recombinaison de l'ADN **87**

CONSERVATION DES SÉQUENCES ADN 87

MÉCANISME DE RÉPLICATION DE L'ADN 88

INITIATION ET FIN DE LA RÉPLICATION DE L'ADN DANS LES CHROMOSOMES 96

RÉPARATION DE L'ADN 103

RECOMBINAISON HOMOLOGUE 111

TRANSPOSITION ET RECOMBINAISON CONSERVATIVE SPÉCIFIQUE DE SITE 114

Chapitre 6 Les cellules lisent le génome : de l'ADN aux protéines **119**

DE L'ADN À L'ARN 119

DE L'ARN AUX PROTÉINES 134

LE MONDE ARN ET LES ORIGINES DE LA VIE 147

Chapitre 14 Conversion énergétique : mitochondries et chloroplastes **315**

MITOCHONDRIE 315

LES CHAÎNES DE TRANSPORT DES ÉLECTRONS ET LEURS POMPES À PROTONS 322

CHLOROPLASTES ET PHOTOSYNTHÈSE 329

SYSTÈME GÉNÉTIQUE DES MITOCHONDRIES ET DES PLASTES 336

Chapitre 15 Communication cellulaire **343**

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA COMMUNICATION CELLULAIRE 343

SIGNALISATION PAR LES RÉCEPTEURS MEMBRANAIRES COUPLÉS AUX PROTÉINES G ET PETITS MÉDIATEURS INTRACELLULAIRES 352

SIGNALISATION PAR LES RÉCEPTEURS MEMBRANAIRES COUPLÉS À UNE ENZYME 361

VOIES DE SIGNALISATION DÉPENDANTES DE LA PROTÉOLYSE RÉGULÉE DE PROTÉINES RÉGULATRICES DE GÈNES LATENTS 367

SIGNALISATION CHEZ LES VÉGÉTAUX 370

Chapitre 16 Cytosquelette **373**

AUTOASSEMBLAGE ET STRUCTURE DYNAMIQUE DES FILAMENTS DU CYTOSQUELETTE 373

LES CELLULES PEUVENT RÉGULER LEURS FILAMENTS CYTOSQUELETTIQUES 382

MOTEURS MOLÉCULAIRES 388

CYTOSQUELETTE ET COMPORTEMENT CELLULAIRE 391

Chapitre 17 Cycle cellulaire **403**

VUE D'ENSEMBLE DU CYCLE CELLULAIRE 403

SYSTÈME DE CONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE 407

PHASE S 410

MITOSE 413

CYTOCINÈSE 427

CONTRÔLE DE LA DIVISION ET DE LA CROISSANCE CELLULAIRE 430

Chapitre 18 Apoptose **439**

Chapitre 19 Jonctions cellulaires, adhésion cellulaire et matrice extracellulaire **445**

CADHÉRINES ET ADHÉSION CELLULE-CELLULE 445

JONCTIONS SERRÉES ET ORGANISATION DES ÉPITHÉLIUMS 449

PASSAGES DE CELLULE À CELLULE : JONCTIONS COMMUNICANTES ET PLASMODESMES 455

LAME BASALE 457

INTÉGRINES ET ADHÉSION CELLULE-MATRICE 459

MATRICE EXTRACELLULAIRE DES TISSUS CONJONCTIFS ANIMAUX 461

PAROI CELLULAIRE DE LA PLANTE 465

Chapitre 7 Contrôle de l'expression des gènes **151**

GÉNÉRALITÉS SUR LE CONTRÔLE DES GÈNES 151
MOTIFS DE LIAISON À L'ADN DANS LES PROTÉINES RÉGULATRICES DE GÈNES 153
MODE DE FONCTIONNEMENT DES COMMUTATEURS GÉNÉTIQUES 160
LES MÉCANISMES GÉNÉTIQUES MOLÉCULAIRES QUI CRÉENT DES TYPES CELLULAIRES SPÉCIALISÉS 172
CONTRÔLES POST-TRANSCRIPTIONNELS 182

Chapitre 8 Manipulation des protéines, l'ADN et l'ARN **191**

ISOLEMENT DES CELLULES ET CULTURE CELLULAIRE 191
PURIFICATION DES PROTÉINES 192
ANALYSE DES PROTÉINES 195
ANALYSE ET MANIPULATION DE L'ADN 203
ÉTUDE DE L'EXPRESSION ET DES FONCTIONS DES GÈNES 214

Chapitre 9 Observation des cellules **221**

OBSERVATION DES CELLULES AU MICROSCOPE OPTIQUE 221
OBSERVATION DES MOLÉCULES ET DES CELLULES AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE 228

Chapitre 10 Structure membranaire **231**

LA BICOUCHE LIPIDIQUE 231
LES PROTÉINES MEMBRANAIRES 238

Chapitre 11 Transport membranaire des petites molécules et propriétés électriques des membranes **243**

PRINCIPES DU TRANSPORT MEMBRANAIRE 243
PROTÉINES DE TRANSPORT ET TRANSPORT MEMBRANAIRE ACTIF 246
CANAUX IONIQUES ET PROPRIÉTÉS ÉLECTRIQUES DES MEMBRANES 252

Chapitre 12 Compartiments intracellulaires et tri des protéines **263**

COMPARTIMENTALISATION CELLULAIRE 263
TRANSPORT DES MOLÉCULES ENTRE LE NOYAU ET LE CYTOSOL 266
TRANSPORT DES PROTÉINES DANS LES MITOCHONDRIES ET LES CHLOROPLASTES 274
PEROXYSOMES 279
RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE 282

Chapitre 13 Transport vésiculaire intracellulaire **289**

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DU TRANSPORT MEMBRANAIRE ET ENTRETIEN DE LA DIVERSITÉ DES COMPARTIMENTS 289
TRANSPORT DEPUIS LE RE À TRAVERS L'APPAREIL DE GOLGI 296
TRANSPORT DEPUIS LE RÉSEAU *TRANS*-GOLGIEN VERS LES LYSOSOMES 302
TRANSPORT DANS LA CELLULE DEPUIS LA MEMBRANE PLASMIQUE : L'ENDOCYTOSE 305
TRANSPORT DEPUIS LE RÉSEAU *TRANS*-GOLGIEN VERS L'EXTÉRIEUR DE LA CELLULE : L'EXOCYTOSE 310

Chapitre 20 Cancer **469**

LE CANCER EST UN PROCESSUS MICRO-ÉVOLUTIF 469

PRÉVENTION DE CERTAINES CAUSES DE CANCER 472

DÉCOUVERTE DES GÈNES CRITIQUES DU CANCER 473

FONDEMENTS MOLÉCULAIRES DU COMPORTEMENT DES CELLULES CANCÉREUSES 477

TRAITEMENT DU CANCER : PRÉSENT ET AVENIR 481

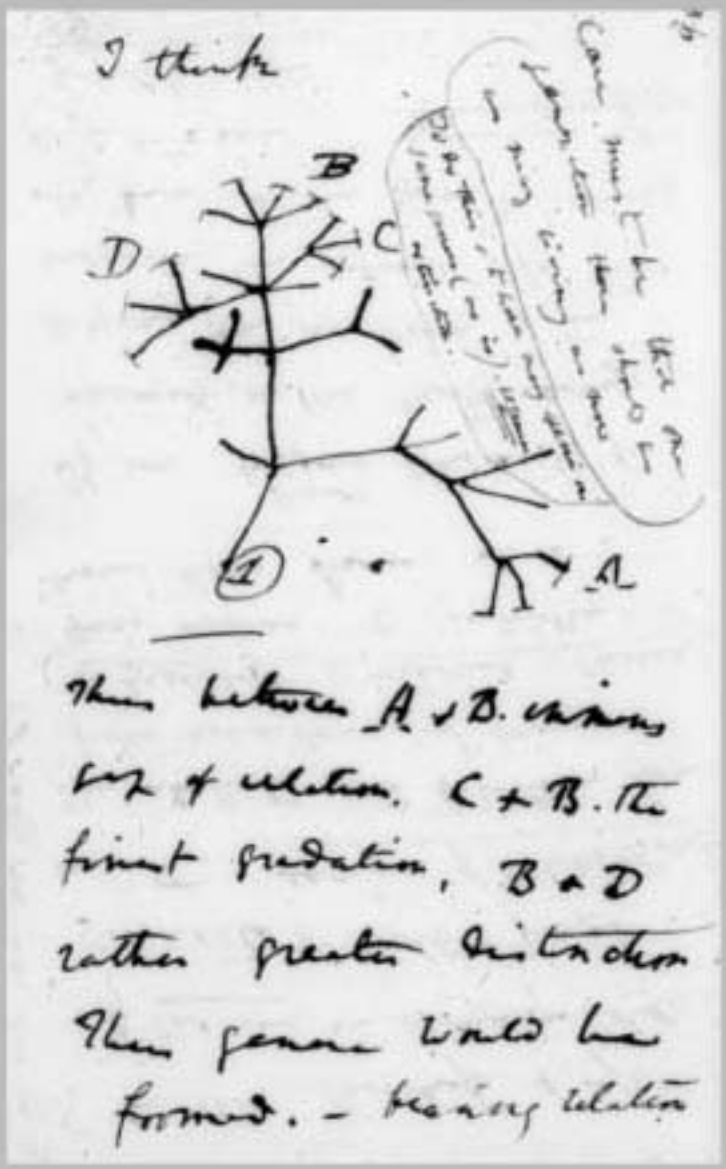
Solutions aux problèmes du livre de cours *Biologie moléculaire de la cellule*, cinquième édition **485**

Crédits **545**

Bibliographie **549**

Index **563**

Problèmes



La première esquisse connue de Darwin de l'arbre de vie (juillet 1837).
On peut lire :
"I think"
"Thus between A & B enormous gap of relation. C + B. The finest gradation, B + D rather greater distinction Thus genera would have formed. – bearing relation" [1]

Dans les bulles, ajoutées plus tard (probablement en 1839) :
"Case must be that one generation then sould be as many living as now"
"To do this & to have many species in same genus (as is) requires extinction." [2]

Voir Charles Darwin's Notebooks (1836-1844) : Geology, Transmutation of species, Metaphysical Enquiries. Edité par Paul Barrett, Peter Gautrey, Sandra Herbert et Sydney Smith. Ithaca : Bristish Museum (Natural History), Cornell University Press, et Cambridge University Press, 1987. Merci à David Kohn pour l'image et les commentaires utiles sur sa signification.

1 « Je pense »
« Ainsi entre A & B absence remarquable de relation. C + B. La plus fine gradation, B + D davantage de différences Ainsi se formeraient les genres. – relation de parenté »
2 « Le cas doit se présenter, de telle sorte qu'une génération soit composée d'autant d'êtres vivants qu'il y en a aujourd'hui »
« À cette fin et pour avoir beaucoup d'espèces dans un même genre (comme c'est le cas) l'extinction est requise ».

Chimie et biosynthèse cellulaires

2

Dans ce chapitre

COMPOSANTS CHIMIQUES DE LA CELLULE 11
CATALYSE ET UTILISATION DE L'ÉNERGIE PAR LES CELLULES 23
COMMENT LES CELLULES TIRENT LEUR ÉNERGIE DES ALIMENTS 30

COMPOSANTS CHIMIQUES DE LA CELLULE

VOCABULAIRE À CONNAÎTRE

Acide	Groupement chimique	Molécule
Acide désoxyribonucléique (ADN)	Hydrolyse	Mole
Acide ribonucléique (ARN)	Hydrophile	Nombre d'Avogadro
Adénosine triphosphate (ATP)	Hydrophobe	Nucléotide
Attraction électrostatique	Ion hydronium (H_3O^+)	Poids atomique
Base	Liaison chimique	Poids moléculaire
Bicouche lipidique	Liaison covalente	Polaire
Echelle pH	Liaison hydrogène	Protéine
Force de van der Waals	Liaison peptidique	Proton (H^+)
Force hydrophobe	Liaison phosphodiester	Réaction de condensation
	Lipide	Sucre

DÉFINITIONS

Attribuez à chacune des définitions suivantes un terme de la liste ci-dessus.

2-1 Nombre d'atomes dans un gramme d'hydrogène (6×10^{23}), et l'équivalent du poids atomique ou moléculaire en grammes de n'importe quel élément ou molécule.

2-2 Force exercée par le réseau des liaisons d'hydrogène des molécules d'eau qui réunit deux surfaces non polaires pour exclure l'eau entre eux.

2-3 Groupe d'atomes liés ensemble par des liaisons covalentes.

2-4 Masse d'un atome par rapport à la masse d'un atome d'hydrogène. Essentiellement égal à la somme du nombre de protons et de neutrons.

2-5 Liaison non covalente dans laquelle un atome d'hydrogène électropositif est en partie partagé par deux atomes électropositifs.

2-6 Substance qui libère des protons lorsqu'elle est dissoute dans l'eau, formant un ion hydronium (H_3O^+).

2-7 Type de liaison non covalente (individuellement faible) qui se forme entre des atomes non polaires à proximité.

VRAI/FAUX

Déterminez si chacune de ces affirmations est vraie ou fausse et justifiez votre réponse.

2-8 Après 10 demi-vies, il ne reste environ que 1/1 000 de la radioactivité initiale.

2-9 Une solution de HCl 10^{-6} M a un pH de 8.

2-10 Les acides forts se lient aux protons fortement.

2-11 Des liaisons covalentes pourraient être utilisées à la place de liaisons non covalentes pour promouvoir la plupart des interactions entre macromolécules.

EXERCICES DE RÉFLEXION

2-12 On dit que la chimie organique des cellules vivantes est particulière pour deux raisons : elle se produit dans un environnement aqueux et réalise des réactions très complexes. Mais pensez-vous qu'elle soit si différente de la chimie organique réalisée dans les laboratoires de pointe ? Justifiez votre réponse.

2-13 La masse d'un atome d'hydrogène – et donc d'un proton – est presque exactement 1 dalton. Si les protons et les neutrons ont des masses pratiquement identiques et que la masse d'un électron est négligeable, tous les éléments ne devraient-ils pas avoir des masses atomiques à peu près entières ? Une lecture du tableau périodique montre que cette simple attente est déçue. Le chlore par exemple a une masse atomique de 35,5. Comment se fait-il que des éléments puissent avoir des masses atomiques non entières ?

2-14 Un atome de carbone contient six protons et six neutrons.

A. Quels sont son nombre atomique et son poids atomique ?

B. Combien possède-t-il d'électrons ?

C. Combien d'électrons supplémentaires doit-il ajouter pour combler sa couche la plus externe ? Comment cela affecte-t-il le comportement chimique du carbone ?

D. Le carbone dont le poids atomique est 14 est radioactif. En quoi sa structure diffère-t-elle de celle du carbone non radioactif ? Comment cette différence affecte-t-elle son comportement chimique ?

2-15 Quelques-uns des isotopes radioactifs utilisés fréquemment dans les expériences biologiques sont présentés dans le Tableau 2-1, accompagnés de certaines de leurs propriétés.

A. De quelle manière chacun de ces isotopes instables diffère-t-il dans sa structure atomique de l'isotope le plus commun pour cet élément, à savoir ^{12}C, ^{1}H, ^{32}S et ^{31}P ?

B. Le ^{32}P se désintègre en une structure stable en émettant une particule β – un électron – selon l'équation : $^{32}P \rightarrow {}^{32}S + e^-$. Le produit atome de soufre a le même poids atomique que l'atome de phosphore radioactif. Que s'est-il passé ?

C. Le ^{14}C, ^{3}H et le ^{35}S se désintègrent également en émettant un électron. (L'électron peut être facilement détecté, ce qui est une raison pour laquelle ces isotopes sont si utiles en biologie.) Écrivez les équations de désintégration pour chacun de ces isotopes radioactifs et indiquez si l'atome, produit de la réaction, est l'isotope le plus courant de l'élément généré par la désintégration.

D. Vous attendez-vous à ce que l'atome produit dans chacune de ces réactions soit chargé ou non chargé ? Justifiez votre réponse.

2-16 Imaginez qu'un phosphate ^{32}P ait été incorporé au squelette de l'ADN. Quand l'atome se désintègre, vous attendez-vous à ce que le squelette de l'ADN reste intact ? Justifiez votre réponse.

2-17 Comme cela est indiqué dans le tableau 2-1, le temps nécessaire pour que la moitié de la population des atomes radioactifs se désintègre (leur demi-vie) varie d'environ deux semaines pour le ^{32}P à plus de 5000 ans pour le ^{14}C. Imaginez que vous ayez créé deux atomes de ^{32}P aujourd'hui. Quand vous attendez-vous à voir le premier atome se désintégrer ? Quand se désintégrera le second atome ?

2-18 L'activité spécifique fait référence à la quantité de radioactivité par unité quantitative de substance ; dans le domaine de la biologie, elle est le plus souvent exprimée en prenant pour base la mole, par exemple en Ci/mmol. (un curie (Ci), qui est

Tableau 2-1 Isotopes radioactifs et certaines de leurs propriétés (Problème 2-15).

ISOTOPE RADIOACTIF	ÉMISSION	DEMI-VIES	ACTIVITÉ SPÉCIFIQUE MAXIMALE (Ci/mmol)
^{14}C	Particule β	5 730 ans	0,062
^{3}H	Particule β	12,3 ans	29
^{35}S	Particule β	87,4 jours	1 490
^{32}P	Particule β	14,3 jours	9 120

l'unité standard de désintégration radioactive, correspond à $2,22 \times 10^{12}$ désintégrations par minute (dpm)]. Si vous étudiez le tableau 2-1, vous verrez qu'il semble y avoir une relation inverse entre l'activité spécifique maximale et la demi-vie. À votre avis, est-ce seulement une coïncidence ou existe-t-il une raison sous-jacente à cela ? Justifiez votre réponse.

2-19 Les éléments C, H et O représentent 95 p. 100 de ceux qui constituent les organismes vivants (Figure 2-1). Ces atomes sont présents selon le ratio C:2H:O qui est la formule générale des hydrates de carbone CH_2O. Cela signifie-t-il que nous sommes presque entièrement faits de sucre ? Justifiez votre réponse.

2-20 Les propriétés chimiques des éléments sont déterminées par le comportement des électrons présents sur leur couche la plus externe.

A. Combien d'électrons peuvent se loger sur la première, la deuxième et la troisième couche d'un atome ?

B. Combien d'électrons les atomes de H, C, N, O, P et S perdent-ils ou gagnent-ils préférentiellement afin que leur couche la plus externe soit complètement remplie ?

C. Quelles sont les valences de H, C, N, O, P et S ?

2-21 Classez les processus de la liste suivante par contenu énergétique croissant :

A. Hydrolyse de l'ATP dans les cellules.

B. Mouvements thermiques moyens.

C. Liaison C–C.

D. Oxydation complète du glucose.

E. Liaison non covalente dans l'eau.

2-22 Pourquoi les liaisons covalentes polaires et les dipôles permanents qui en résultent sont-ils si importants en biologie ?

2-23 Les liaisons hydrogène et les forces de van der Waals jouent un rôle important dans les interactions entre molécules en biologie.

A. Décrivez les différences et les similarités existant entre les forces de van der Waals et les liaisons hydrogène.

B. Lequel de ces deux types d'interaction se formera (1) entre deux hydrogènes liés à des atomes de carbone, (2) entre un atome d'azote et un hydrogène lié à un atome de carbone et (3) entre un atome d'azote et un hydrogène lié à un atome d'oxygène ?

2-24 L'oxygène et le soufre ont des propriétés chimiques similaires car ces deux éléments possèdent six électrons sur leur couche la plus externe. En effet, l'oxygène et le soufre forment tous deux des molécules avec deux atomes d'hydrogène : l'eau (H_2O) et le sulfure d'hydrogène (H_2S) (Figure 2-2). L'eau est un liquide tandis que l'H_2S est un gaz, bien que le soufre soit bien plus gros et bien plus lourd que l'oxygène. Proposez une explication à cette différence étonnante.

2-25 Que signifie la lettre p dans le terme pH ?

2-26 Imaginez que vous mettiez quelques cristaux de chlorure de sodium, d'acétate de potassium et de chlorure d'ammonium dans des béchers d'eau séparés. Prédisez les pH des solutions résultantes : seront-ils acides, neutres ou basiques ? Justifiez votre réponse.

2-27 L'acide aminé glycine (H_2NCH_2COOH) possède deux groupements ionisables : le groupement carboxylique (–COOH) acide et le groupement amine ($-NH_2$)

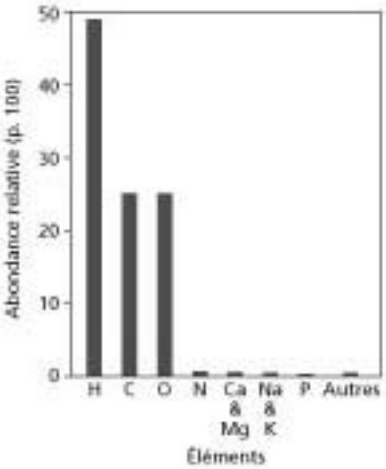


Figure 2-1 Abondance des éléments chez les organismes vivants (Problème 2-19).

Eau (H_2O)

Sulfure d'hydrogène (H_2S)

Figure 2-2 Modèle compact de H_2O et de H_2S (Problème 2-24).

basique. Quand on ajoute du NaOH à une solution de glycine de pH = 1, on obtient la courbe de titrage présentée dans la Figure 2-3.

A. Écrivez les expressions ($HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$) pour la dissociation des groupements carboxylique et amine.
B. Estimez les valeurs de p*K* pour les groupements carboxylique et amine de la glycine.
C. Indiquez les espèces ioniques prédominantes de la glycine à chaque point montré sur la courbe dans la figure 2-3.
D. Le point isoélectrique d'un soluté est le pH auquel il possède une charge nette nulle. Estimez le point isoélectrique de la glycine à partir de la courbe de la figure 2-3.

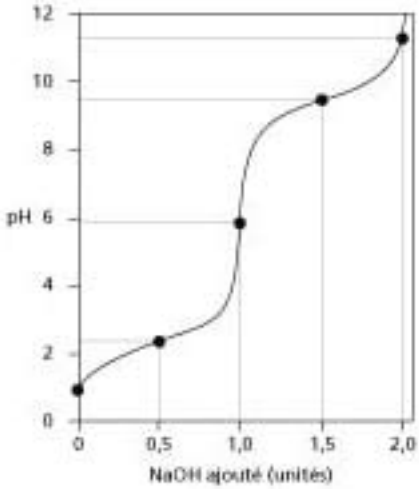


Figure 2-3 Titrage d'une solution de glycine (Problème 2-27). Une unité de OH^- correspond à la quantité nécessaire pour neutraliser totalement un groupement acide.

2-28 Vous voulez commander de la glycine auprès d'un fournisseur de produits chimiques, vous avez trois possibilités : glycine, sel de sodium de glycine et chlorhydrate de glycine. Écrivez les structures de ces trois composés.

2-29 À partir des valeurs de p*K* des acides aminés indiqués dans le Tableau 2-2, décidez lesquels correspondent aux courbes de titrage montrées dans la Figure 2-4.

2-30 Suggérez un ordre de classement pour les valeurs de p*K* (de la plus faible à la plus élevée) du groupement carboxylique de la chaîne latérale aspartate présente dans les environnements suivants sur une protéine. Justifiez votre classement.

1. Une chaîne latérale aspartate à la surface d'une protéine sans aucun autre groupement ionisable à proximité.
2. Une chaîne latérale aspartate enfouie dans une poche hydrophobe à la surface d'une protéine.
3. Une chaîne latérale aspartate dans une poche hydrophobe à côté d'une chaîne latérale glutamate.
4. Une chaîne latérale aspartate dans une poche hydrophobe à côté d'une chaîne latérale lysine.

2-31 Durant un sprint extrême, les muscles métabolisent du glucose de manière anaérobie, produisant une forte concentration d'acide lactique, ce qui abaisse le pH du sang et du cytosol. On pense que la baisse du pH dans des cellules diminue l'efficacité de certaines enzymes glycolytiques, ce qui réduit la vitesse de production d'ATP et amène les sprinters à éprouver de la fatigue bien avant

Tableau 2-2 Valeurs pour les groupements ionisables portés par différents acides aminés (Problème 2-29).

ACIDE AMINÉ	VALEURS DE p*K*		
	–COOH	$-NH_3^+$	GROUPEMENT R
Leucine	2,4	9,6	
Proline	2,0	10,6	
Glutamate	2,2	9,7	4,3 (carboxylique)
Histidine	1,8	9,2	6,0 (imidazole)
Cystéine	1,8	10,8	8,3 (sulfhydryle)
Arginine	1,8	9,0	12,5 (guanine)
Lysine	2,2	9,2	10,8 (amine)

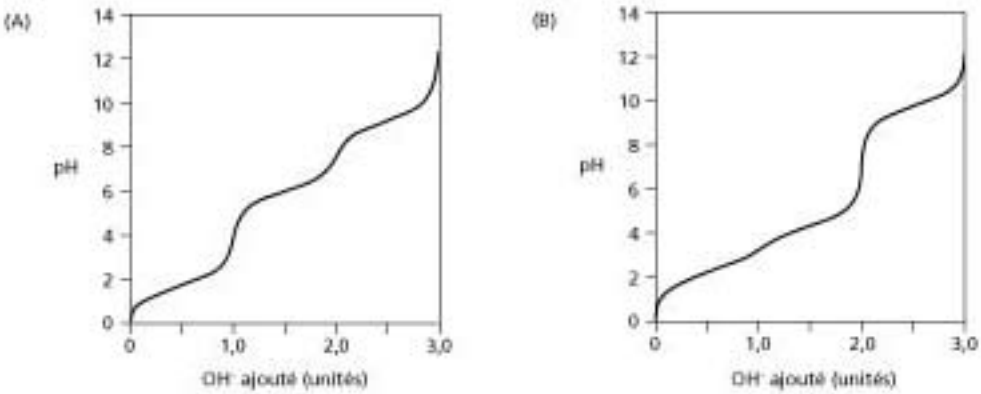


Figure 2-4 Courbes de titrage pour deux acides aminés (Problème 2-29).

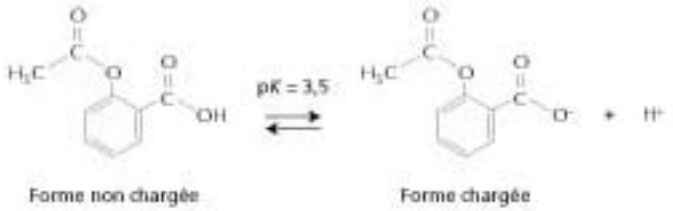


Figure 2-5 Aspirine (Problème 2-32).

que leurs réserves en carburant ne soient épuisées. Le tampon le plus important dans le système sanguin est le système tampon bicarbonate/CO_2.

$$\underset{(gas)}{CO_2} \rightleftharpoons \underset{(dis)}{CO_2} \xrightleftharpoons[2,3]{pK_1 =} H_2CO_3 \xrightleftharpoons[3,8]{pK_2 =} H^+ + HCO_3^- \xrightleftharpoons[10,3]{pK_3 =} H^+ + CO_3^{2-}$$

Pour améliorer leur performance, est-ce que vous conseilleriez aux sprinters de retenir leur respiration ou de respirer pendant une minute rapidement immédiatement avant la course ? Expliquez votre raisonnement.

2-32 L'aspirine est un acide faible (Figure 2-5) qui entre dans le système sanguin par diffusion à travers les cellules des parois de l'estomac et de l'intestin grêle. L'aspirine traverse la membrane plasmique d'une cellule plus efficacement sous sa forme non chargée ; sous sa forme chargée, elle ne peut pas franchir la bicouche lipidique hydrophobe de la membrane. Le pH de l'estomac est d'environ 1,5 et celui de la lumière de l'intestin grêle est d'environ 6,0. La majorité de l'aspirine est-elle absorbée dans l'estomac ou dans l'intestin ? Expliquez votre raisonnement.

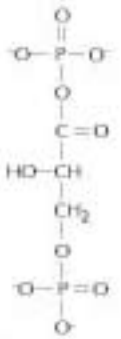
2-33 Y a-t-il quelque chose de faux et si oui, quoi, dans l'assertion suivante : « Quand on dissout du NaCl dans l'eau, les molécules d'eau les plus proches des ions tendent à s'orienter de telle sorte que leurs atomes d'oxygène pointent vers les ions sodium et se détournent des ions chlorure. Justifiez votre réponse.

2-34 Si les interactions non covalentes sont si faibles en environnement aqueux, comment peuvent-elles jouer un rôle important dans la stabilité du lien qui unit des molécules entre elles dans les cellules ?

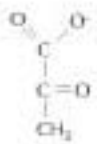
2-35 Les trois molécules de la Figure 2-6 contiennent les sept groupements réactifs les plus communs en biologie. La plupart des molécules dans la cellule sont constituées à partir de ces groupements fonctionnels. Indiquez et nommez les groupements fonctionnels dans ces molécules.

2-36 Les modèles éclaté et compact du glucose sont présentés dans la Figure 2-7. Dans les deux illustrations, il y a deux tailles différentes pour les atomes d'hydrogène (identifiées par des flèches). Est-ce correct ou bien s'agit-il d'une erreur ? Justifiez votre réponse.

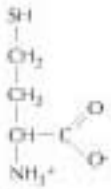
2-37 En solution, le D-glucose linéaire forme un cycle par réaction de l'oxygène de l'hydroxyle présent sur le carbone 5 avec le carbone du groupement aldéhyde à la position 1 (Figure 2-8A). En fonction du côté par lequel le carbone 1 est atta-



1,3-bisphosphoglycérate



Pyruvate



Cystéine

Figure 2-6 Trois molécules qui illustrent les sept groupements fonctionnels les plus communs en biologie (Problème 2-35) Le 1,3-bisphosphoglycérate et le pyruvate sont des intermédiaires dans la glycolyse et la cystéine est un acide aminé.

Les problèmes 3-30, 3-31 et 3-33 montrent les interactions non covalentes qui maintiennent les protéines ensemble.

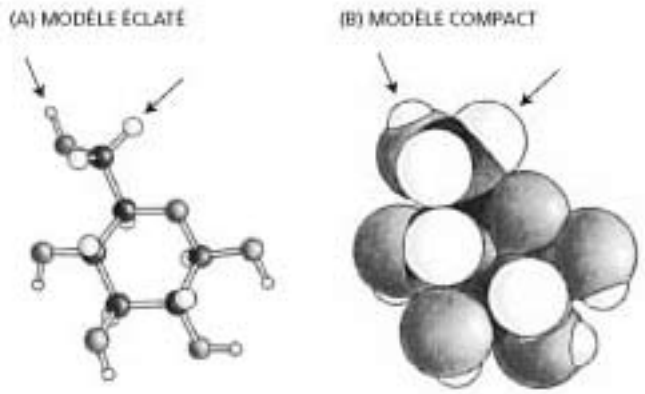


Figure 2-7 Modèles éclaté et compact d'une molécule de glucose (Problème 2-36). Les flèches désignent un « grand » et un « petit » atome d'hydrogène dans chaque modèle.

Contrôle de l'expression des gènes

7

Dans ce chapitre

GÉNÉRALITÉS SUR LE CONTRÔLE DES GÈNES 151

MOTIFS DE LIAISON À L'ADN DANS LES PROTÉINES RÉGULATRICES DE GÈNES 153

MODE DE FONCTIONNEMENT DES COMMUTATEURS GÉNÉTIQUES 160

LES MÉCANISMES GÉNÉTIQUES MOLÉCULAIRES QUI CRÉENT DES TYPES CELLULAIRES SPÉCIALISÉS 172

CONTRÔLES POST-TRANSCRIPTIONNELS 182

GÉNÉRALITÉS SUR LE CONTRÔLE DES GÈNES

VOCABULAIRE À CONNAÎTRE

Contrôle de l'activité protéique	Contrôle de la maturation de l'ARN	Contrôle transcriptionnel
Contrôle de la dégradation de l'ARNm	Contrôle traductionnel	Contrôle du transport de l'ARN
Contrôle de la localisation de l'ARN		

DÉFINITIONS

Attribuez à chacune des définitions suivantes un terme de la liste ci-dessus.

7-1 Régule l'exportation des ARN à partir du noyau.

7-2 Régule quand et combien de fois une séquence d'un gène donné est transcrite en ARN.

7-3 Régule la dégradation sélective des molécules d'ARNm dans le cytoplasme.

7-4 Régule la traduction des ARNm sélectionnés en protéine par les ribosomes.

7-5 Régule l'épissage et la modification des transcrits ARN.

VRAI/FAUX

Déterminez si chacune de ces affirmations est vraie ou fausse et justifiez votre réponse

7-6 Quand le noyau d'une cellule totalement différenciée de carotte est injecté dans un œuf de grenouille dont le nucléus a été ôté, le noyau injecté donneur est capable de programmer l'œuf receveur pour produire une carotte normale.

7-7 Les différents profils de protéines produites dans les différents types de cellules spécialisées sont le reflet exact des profils des ARNm exprimés.

EXERCICES DE RÉFLEXION

7-8 Une petite portion d'un gel bidimensionnel de protéines issues du cerveau humain est présentée dans la figure 7-1. Ces protéines ont été séparées d'après leur *taille* dans la première dimension et d'après leur charge électrique (point isoélectrique) dans la seconde. Toutes les taches ne correspondent pas à des produits géniques différents ; certaines représentent des formes modifiées de

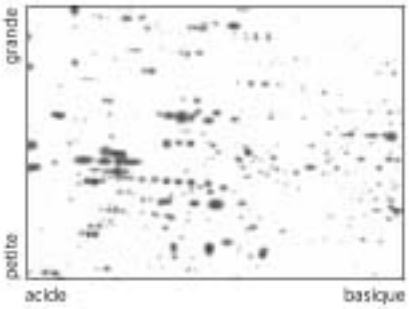


Figure 7-1 Séparation bidimensionnelle de protéines issues du cerveau humain (Problème 7-8). La séparation des protéines a été obtenue par électrophorèse en gel bidimensionnel. Seule une petite portion du spectre protéique est présentée.

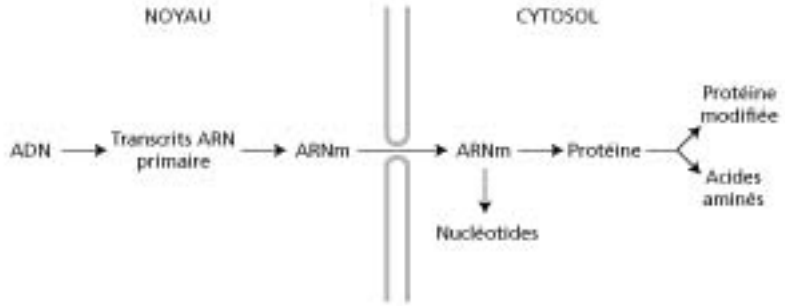


Figure 7-2 Sept étapes au cours desquelles l'expression génique eucaryote peut être contrôlée (Problème 7-10).

la même protéine qui migrent à différentes positions. Sélectionnez un ou deux ensembles de taches qui pourraient représenter des protéines différant par le nombre de phosphates qu'elles portent. Expliquez le principe de votre sélection.

7-9 L'analyse à l'aide des puces à ADN (microarray) des profils d'abondance des ARNm dans différents types cellulaires humains montre que les niveaux d'expression de presque tous les gènes actifs sont différents. Les profils d'abondance des ARNm sont si caractéristiques des types cellulaires qu'ils peuvent être utilisés pour effectuer le typage de cellules humaines cancéreuses dont on ignore l'origine tissulaire. Toutefois, par définition, les cellules cancéreuses sont différentes de leur cellule précurseur non cancéreuse. Alors, à votre avis, comment les profils d'expression des ARNm peuvent-ils être utilisés pour déterminer l'origine tissulaire d'un cancer humain ?

7-10 En principe, une cellule eucaryote peut réguler l'expression génique à n'importe quelle étape de la voie qui relie l'ADN à la protéine active (Figure 7-2).

A. Placez les types de contrôle listés ci-dessous aux endroits appropriés sur le diagramme de la figure 7-2.
   1. Contrôle de la dégradation de l'ARNm
   2. Contrôle de l'activité de la protéine
   3. Contrôle de la maturation de l'ARN
   4. Contrôle de l'exportation hors du noyau et de la localisation
   5. Contrôle transcriptionnel
   6. Contrôle traductionnel

B. Parmi les types de contrôles listés ci-dessus, quels sont ceux pour lesquels la probabilité qu'ils soient utilisés chez la bactérie est très faible ?

ANALYSE DE DONNÉES

7-11 Lors du premier clonage d'une brebis à partir de cellules somatiques, le taux de succès a été très faible. Par exemple, seul 1 agneau (Dolly) est né des 277 zygotes qui avaient été reconstruits à partir de noyaux dérivés de cellules mammaires et d'œufs énucléés et non fécondés. D'autres expériences utilisant des noyaux de cellules embryonnaires ou fœtales d'agneau connurent un taux de succès supérieur, bien que toujours faible. Étant donné la rareté des réussites, il était important d'éliminer, comme origine d'agneaux nouveau-nés, les croisements survenus par inadvertance soit chez l'ovocyte donneur soit chez la mère porteuse. Pour déterminer si les animaux clonés dérivaient du noyau donneur, une analyse de microsatellites (séquences d'ADN courtes et répétées) a été menée. Quatre loci, comprenant de nombreuses séquences de longueurs différentes dans la population des moutons, ont été analysés chez les mères porteuses et les cellules donneuses (Figure 7-3).

A. Les résultats présentés dans la figure 7-3 indiquent-ils que les agneaux dérivent du noyau transplanté ou plutôt d'un croisement survenu par inadvertance ? Justifiez votre réponse.

B. À quoi les résultats auraient-ils ressemblé dans le cas contraire à celui que vous avez choisi dans la question A ?

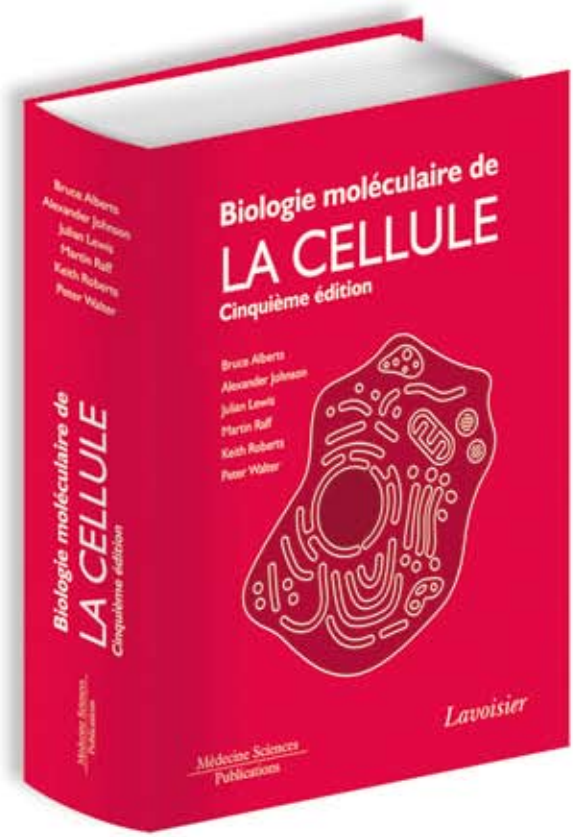
7-12 Des réarrangements génomiques programmés se produisent au cours du développement chez les mammifères lors de la genèse d'une diversité au sein du système immunitaire. Dans les cellules B par exemple, les segments variables (V) et constants (C) du gène immunoglobuline sont juxtaposés par délétion du long segment d'ADN qui les sépare dans d'autres cellules. La digestion de l'ADN germinal non réarrangé par une nucléase de restriction qui coupe l'ADN

Une exploration complète de l'u

Biologie moléculaire de la cellule, 5e éd.

Bruce ALBERTS, Alexander JOHNSON, Julian LEWIS,
Martin RAFF, Keith ROBERTS et Peter WALTER

Actualisée et enrichie, cette cinquième édition du livre de cours intègre toutes les avancées récentes réalisées dans le domaine de la biologie cellulaire et moléculaire, de la génétique, de l'épigénétique, de la génomique, ainsi que les nouvelles données concernant la thérapeutique, notamment le traitement du cancer.



Médecine Sciences Publications – Lavoisier
1728 pages - Quadri - 21 x 27,5 cm - 5e éd. 2011 - Relié
ISBN : 978-2-257-00096-5 - **159,50 €**

Biologie moléculaire de la cellule est l'outil idéal pour apprendre, réviser et réussir ses épreuves de biologie cellulaire dès la première année et tout au long de son cursus que ce soit en biologie, médecine ou pharmacie.

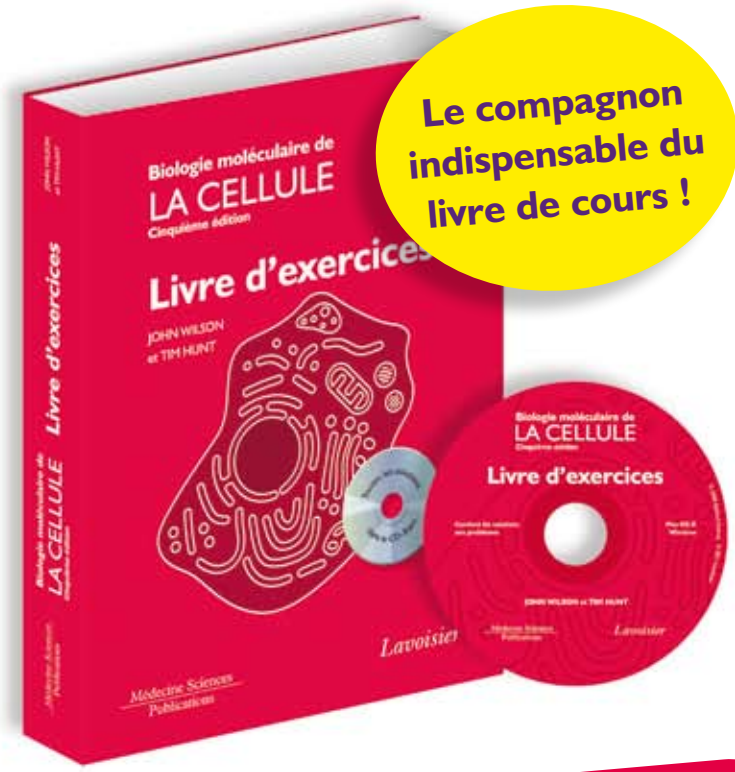
Médecine Sciences Publications

Lavoisier

nivers biochimique de la cellule !

Biologie moléculaire de la cellule, 5e éd.
Livre d'exercices

John WILSON, Tim HUNT



Le compagnon indispensable du livre de cours !

Complément indispensable au livre de cours, cet ouvrage est destiné à aider les étudiants à appréhender le mode de fonctionnement de la cellule grâce à des expériences et des calculs simples.

Médecine Sciences Publications – Lavoisier
608 pages - avec CD-Rom
21 x 27,5 cm - 5e éd. 2011 - Broché
ISBN : 978-2-257-00097-2 - **59,50 €**

Profitez de l'offre spéciale

« PACK ÉTUDIANT » :

~~219~~ € ► 179 €

Livre de cours
+ Livre d'exercices avec CD-Rom

Commandez !

Éditions Médecine Sciences Publications - Lavoisier - 14 rue de Provigny – 94236 Cachan Cedex - www.editions.Lavoisier.fr