

INTRO UNE INTRODUCTION À DUCTION TION

PHYSIQUE ET BIOLOGIE

De la molécule au vivant

Jean-François Allemand
et Pierre Desbiolles



**Collection « Une Introduction à »
dirigée par Michèle Leduc et Michel Le Bellac**

Physique et biologie

De la molécule au vivant

Jean-François Allemand et Pierre Desbiolles



17, avenue du Hoggar
Parc d'activités de Courtabœuf, BP 112
91944 Les Ulis Cedex A, France

Dans la même collection

Les atomes froids

Erwan Jahier, préface de M. Leduc

ISBN : 978-2-7598-0440-5 • 160 pages • 20 €

Le laser

Fabien Bretenaker et Nicolas Treps, préface de C. H. Townes

ISBN : 978-2-7598-0517-4 • 180 pages • 20 €

Le monde quantique

Michel Le Bellac, préface d'A. Aspect

ISBN : 978-2-7598-0443-6 • 232 pages • 25 €

Les planètes : les nôtres et les autres

Thérèse Encrenaz, préface de J. Lequeux

ISBN : 978-2-7598-0444-3 • 192 pages • 22 €

Naissance, évolution et mort des étoiles

James Lequeux

ISBN : 978-2-7598-0638-6 • 162 pages • 20 €

Mathématiques des marchés financiers

Mathieu Le Bellac et Arnaud Viricel, préface de J.-P. Bouchaud

ISBN : 978-2-7598-0690-4 • 200 pages • 21 €

Le nucléaire expliqué par des physiciens

Bernard Bonin, préface d'Étienne Klein

ISBN : 978-2-7598-0671-3 • 288 pages • 29 €

*Retrouvez tous nos ouvrages et nos collections sur
<http://www.edition-sciences.com>*

Imprimé en France.

© 2012, EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, BP 112, Parc d'activités de Courtabœuf,
91944 Les Ulis Cedex A

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle). Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au : Centre français d'exploitation du droit de copie, 3, rue Hautefeuille, 75006 Paris. Tél. : 01 43 26 95 35.

ISBN 978-2-7598-0677-5

Les coordinateurs, les contributeurs

Ce livre est un ouvrage collectif. Il est le fruit du travail d'une dizaine de personnes.

Les coordinateurs



Jean-François Allemand est professeur à l'École normale supérieure. Il est ancien élève de l'École normale supérieure de Cachan, agrégé de physique, docteur de l'université Pierre et Marie Curie. Il a enseigné la biophysique en L3, en master et dans des écoles pour doctorants à des physiciens, des chimistes ou des biologistes. Il mène ses activités de recherche au sein du laboratoire de physique statistique de l'ENS sur les propriétés élastiques de l'ADN, les moteurs moléculaires travaillant sur l'ADN, *in vitro* et *in vivo* par des techniques de micromanipulations et de fluorescence.



Pierre Desbiolles est inspecteur général de l'éducation nationale. Ancien élève de l'École normale supérieure, agrégé de physique, docteur en physique quantique, il a été professeur à l'université Pierre et Marie Curie. Il a mené toutes ses activités de recherche à l'École normale supérieure, au sein du laboratoire Kastler Brossel. Après avoir travaillé dans le domaine des atomes froids, en particulier sur la condensation de Bose-Einstein, il a mené des expériences utilisant la microscopie de fluorescence pour étudier les interactions entre ADN et protéines, à l'échelle de la molécule unique.

Les contributeurs

Olivier Bénichou, David Bensimon, Laurent Bourdieu, Vincent Croquette, Maxime Dahan, Sylvie Hénon, Jean-François Léger, Giuseppe Lia, Pascal Martin, Terence Strick, Cécile Sykes et Raphaël Voituriez ont participé avec enthousiasme à la rédaction de ce livre.

Table des matières

Les coordinateurs, les contributeurs	iii
Préface	vii
Avant-propos	xi
1 Quelques éléments de biologie	1
1.1 Introduction	1
1.2 À l'échelle cellulaire	2
1.3 À l'échelle moléculaire	14
2 Microscopie de fluorescence pour l'imagerie cellulaire	31
2.1 Introduction	31
2.2 La fluorescence	32
2.3 Sondes fluorescentes pour la biologie	34
2.4 La microscopie de fluorescence	38
2.5 L'imagerie de molécules individuelles	44
2.6 Conclusion et perspectives	49
Bibliographie	50
3 Études mécaniques sur molécules uniques : considérations générales	53
3.1 Éléments de biologie moléculaire	53
3.2 Avantages et inconvénients des études sur molécules uniques	57
3.3 Ordres de grandeur des paramètres d'intérêt à l'échelle de la molécule unique	60
3.4 Techniques de manipulation de molécules uniques	62
3.5 Comparaison de ces différentes techniques	65
3.6 Propriétés mécaniques de l'ADN	67
3.7 Conclusion	73
Bibliographie	74
4 Les moteurs moléculaires	75
4.1 Un moteur rotatif : l'ATP synthase	75
4.2 Les myosines : un exemple de moteur linéaire	82

4.3	Un moteur sur l'ADN : l'ARN polymérase	89
4.4	Conclusion	96
	Bibliographie	97
5	Mécanique et motilité cellulaires	99
5.1	Propriétés mécaniques des cellules eucaryotes	100
5.2	Mouvement cellulaire ou motilité cellulaire	110
5.3	Systèmes simplifiés pour une étude contrôlée	114
5.4	Conclusion et perspectives	117
	Bibliographie	118
6	Les photons explorateurs de l'activité neuronale	119
6.1	Introduction	119
6.2	Codage de l'information	121
6.3	Enregistrements optiques de l'activité neuronale	125
6.4	Organisation fonctionnelle du cortex à l'échelle d'une colonne corticale	129
6.5	Microarchitecture d'une colonne corticale	132
6.6	Dynamique de populations neuronales	135
6.7	Perspectives	137
	Bibliographie	139
7	Principes physiques de la mécanosensibilité auditive	141
7.1	Propriétés psychophysiques de l'audition	141
7.2	L'amplificateur cochléaire	144
7.3	Les cellules mécanosensorielles ciliées	148
7.4	L'oscillation « critique » comme principe général de détection auditive .	159
	Bibliographie	162
8	Stratégies de recherche intermittentes	163
8.1	Introduction	163
8.2	Comportements de recherche intermittents chez les animaux	165
8.3	Modèle de recherche intermittente	166
8.4	Minimiser le temps de recherche	167
8.5	Les animaux ont-ils vraiment intérêt à suivre les stratégies de Lévy ? . .	168
8.6	Comment une protéine trouve-t-elle son site cible sur l'ADN ?	169
8.7	Transport actif intermittent de vésicules en milieu cellulaire	171
8.8	Optimisation de la constante cinétique	172
8.9	Des résultats robustes	174
8.10	Conclusion	175
	Bibliographie	176

Préface

Jacques PROST, *directeur de recherche au CNRS, directeur de l'ESPCI ParisTech, membre de l'Académie des sciences.*

Les physiciens s'intéressent à la biologie depuis très longtemps. Dans plusieurs chapitres de cet ouvrage les apports historiques de Hooke et de van Leeuwenhoek au xvii^e siècle sont cités à juste titre. L'identification de la cellule comme brique élémentaire du vivant doit tout au développement du microscope optique dont ils furent des pionniers. Plus récemment, au cours du vingtième siècle, c'est à peu près un apport expérimental majeur par décennie et un apport conceptuel tous les quinze ans dus à la physique. L'explosion d'activité à l'interface physique-biologie de ces vingt dernières années fait donc suite à une longue tradition d'intérêt porté par les physiciens au monde du vivant. C'est l'ampleur de l'investissement des physiciens qui est nouvelle. De la femto-seconde dans l'étude des mécanismes de biocatalyse aux temps géologiques dans la modélisation des processus d'évolution, de la fraction de nanomètre dans la structure des protéines aux échelles macroscopiques de la biologie du développement, voire aux échelles continentales pour la dynamique des populations, les physiciens ont montré une curiosité insatiable. Ils ont aussi montré que la physique était utile, surtout comme l'expliquent très bien les coordinateurs de cet ouvrage, lorsqu'ils savent, ce qui est le cas pour les contributeurs de ce livre, collaborer étroitement avec les biologistes. Michèle Leduc et Michel Le Bellac ont eu raison de demander à Jean-François Allemand et Pierre Desbiolles de réaliser un ouvrage accessible à tous qui puisse donner une idée des résultats impressionnants qui ont été acquis ces vingt dernières années à l'interface physique-biologie. L'explosion d'activité et les succès associés méritent d'être connus.

J'imagine très bien les hésitations de Jean-François et Pierre au moment du choix du contenu du manuscrit. Certaines omissions étaient certes évidentes : qui réalise aujourd'hui que l'électrophorèse, la centrifugation, la spectrographie de masse ont été un jour des sujets de recherche de physique ? Ces techniques sont devenues des outils de la biologie au quotidien. Il en va de même pour la microscopie électronique,

la cristallographie et la résonance magnétique nucléaire, devenues « biologie structurale ». Les très belles expériences d'optique ultra-rapide permettant d'étudier les mécanismes intimes de biocatalyse auraient pu être choisies, mais bien qu'éminemment physiques, elles cherchent à répondre à des questions plus « chimiques » que physiques. Jean-François et Pierre auraient pu aussi penser aux processus d'adaptation en biologie, à la physique des réseaux protéiques, à la physique statistique du repliement des protéines ou des ARN, à celle des processus d'évolution, de la résistance bactérienne aux antibiotiques, à la physique des tissus, etc. La liste est longue.

Le choix de Jean-François et Pierre est logique et cohérent. Deux types d'études ont connu une évolution particulièrement spectaculaire ces deux dernières décennies : les études mécaniques sur molécules uniques, et l'approche physique de la cellule. Il était alors naturel, d'introduire les notions qui permettent de comprendre ces études : concepts de base de la biologie cellulaire, techniques de choix pour mener ces études en commençant évidemment par la microscopie de fluorescence qui a tant apporté à la biologie depuis la découverte des « green fluorescent proteins », que le biologiste sait insérer à volonté dans le code cellulaire et s'en servir de « reporter » pour étudier tel ou tel mécanisme. L'exposé, tout en restant très abordable, va jusqu'à décrire les derniers développements qui permettent d'obtenir des résolutions bien inférieures aux limites de résolutions théoriques des microscopes optiques. Rassurez-vous, les lois de la physique sont bien respectées !

Avec ces nouvelles connaissances, il devient naturel d'essayer de comprendre les expériences sur molécules uniques. De fait les premières expériences sur molécules uniques ont été effectuées sur des canaux ioniques membranaires dans les années 1970. Une amélioration considérable des mesures des courants de faible intensité avait ouvert ce champ d'investigation. De manière semblable, dans les années 1990, les mesures de faibles forces, typiquement le pico-newton, et la visualisation des molécules ont ouvert la voie à une série d'expériences superbes sur des molécules à propriétés mécaniques exceptionnelles. Là encore, l'exposé, tout en gardant la simplicité requise pour une large audience, va jusqu'aux derniers développements des techniques du domaine. Leur illustration avec les propriétés mécaniques de l'ADN montre le degré de connaissance que l'on est aujourd'hui capable d'obtenir sur cette molécule dépositaire de notre identité. Et ce n'est pas un jeu ésotérique de physicien ! Nous avons besoin de connaître toutes ces propriétés si nous voulons comprendre les mécanismes intimes de la vie !

La suite logique concerne alors les expériences sur des molécules uniques appelées « moteurs moléculaires ». Ces molécules sont de véritables moteurs : elles consomment de l'énergie chimique, et sont capables de fournir un travail mécanique. Certaines, comme la superbe F1 ATPase, peuvent aussi fonctionner à l'inverse, et c'est même sa fonction physiologique naturelle : elle transforme l'énergie mécanique en énergie chimique. L'ARN polymérase fournit à la fois un travail mécanique et

provoque des transformations chimiques très spécifiques. Les notions de thermodynamique s'appliquent très bien, pourvu que l'on fasse des moyennes correctes, et l'étude des fluctuations se révèle très riche. Si un seul des moteurs décrits dans ce chapitre est déficient, c'est la vie qui disparaît ! Ce domaine des moteurs et des « machines » actives sur l'ADN et l'ARN a pris une très grande importance et plusieurs chapitres auraient pu lui être consacrés. Jean-François et Pierre ont su garder une taille raisonnable tout en donnant une bonne mesure de l'importance des questions abordées.

Il était alors naturel de passer à l'échelle cellulaire. Si les moteurs sont d'une complexité redoutable, la cellule l'est infiniment plus. Dans la continuité des chapitres précédents, les auteurs ont choisi de restreindre le discours aux propriétés mécaniques et au mouvement cellulaire, plus facilement accessibles au physicien. Ils nous initient aux subtilités du monde où la viscosité domine (la vie à faible « nombre de Reynolds ») ainsi qu'à celles du cytosquelette avec ou sans moteurs ! La cellule un « homonculus » ? Pas tout à fait, mais elle a l'intégralité des informations nécessaires à la formation de l'individu !

De la cellule à l'organe, il n'y a qu'un pas et quoi de plus noble que le cerveau ? Le choix était là encore bien naturel. Je me souviens de Pierre Gilles de Gennes expliquant, en préambule d'un cours remarquable sur le fonctionnement du cerveau, que de nombreux physiciens célèbres mais vieillissants s'étaient passionnés en vain pour ce sujet. Rassurez-vous, ce sont des physiciens dans la force de l'âge qui nous décrivent les progrès spectaculaires acquis ces dernières années dans la connaissance du cerveau ! À la lecture de ce chapitre on est convaincu que sous peu on en comprendra les rouages.

Essentiellement tourné vers l'expérience, il fallait bien que ce livre ait au moins un chapitre décrivant une avancée théorique. Là encore les choix possibles étaient nombreux. L'optimisation des stratégies de recherche des échelles moléculaires aux échelles animales est un très bel exemple de l'utilisation de la physique statistique à des problèmes concrets et elle illustre très bien le type de concept que la théorie a pu introduire. Après la lecture de ce chapitre vous n'irez plus chercher vos clés sous le seul réverbère allumé ! Vous prendrez exemple sur votre chien, courant dans une direction avec conviction, puis furetant apparemment au hasard pendant un certain temps et ainsi de suite ! Je ne suis pas sûr que cette technique remplace une bonne mémoire, mais vous verrez qu'elle est très efficace à bien des échelles.

Je vous encourage donc à vous plonger dans la lecture de ce livre. Vous y trouverez de nombreuses informations nécessaires à la compréhension du vivant et je suis convaincu que vous aurez envie d'en connaître encore plus une fois ce livre terminé. C'est, je pense, exactement dans ce but qu'il a été conçu.

This page intentionally left blank

Avant-propos

Le vivant est complexe et cette complexité peut le rendre intimidant. Comment appréhender et expliquer des phénomènes aussi divers que le fonctionnement du cerveau, le développement embryonnaire, le stockage et l'utilisation du code génétique, ou son évolution au cours du temps ? Comment décrire et modéliser le fonctionnement d'un organisme qui contient plusieurs milliers de gènes en interaction et soumis à des contraintes extérieures ?

Dans leur spécialité, les physiciens et les chimistes ont entrepris une tâche qui pourrait sembler similaire. Dans ce qui paraissait d'une complexité inextricable, ils ont su identifier des phénomènes fondamentaux, les décrire à l'aide de modèles simples, établir des analogies entre des domaines qui semblaient lointains et construire des théories unificatrices. Le vivant peut-il être réduit de la même manière ? Rien n'est moins certain, tant les difficultés semblent nombreuses. Contrairement aux systèmes physiques et chimiques les plus simples, les organismes vivants sont des systèmes hors d'équilibre qui meurent sans un apport régulier d'énergie. Des macromolécules souvent fragiles et parfois difficiles à isoler, tels les acides nucléiques et les protéines, y jouent un rôle essentiel. Physiciens et chimistes sont rarement confrontés à des systèmes comportant une aussi grande variété de constituants en interaction, dans lesquels un déterminisme semble parfois naître du hasard. Cette complexité fait du vivant en quelque sorte une nouvelle frontière pour les sciences physiques et chimiques. Non par les énergies ou les échelles de taille en jeu, mais par la complexité des acteurs et de leurs interactions et la nécessité de considérer justement de multiples échelles de taille et d'énergie. En étroite collaboration avec leurs collègues biologistes, qui apportent d'irremplaçables connaissances et compétences, et auxquels ils n'ont ni vocation ni prétention à se substituer, des physiciens et des chimistes se sont lancés dans l'aventure de la recherche dite « aux interfaces ». Forts de progrès techniques ou conceptuels, dans l'étude des systèmes complexes par exemple, ils abordent de manière quantitative dans leur laboratoire des questions biologiques encore ouvertes, en utilisant des outils qui leur sont familiers.

Michèle Leduc et Michel Le Bellac nous ont demandé de faire un état des lieux, à un niveau accessible au plus grand nombre, des plus récents progrès de ce champ.

Il était impossible, dans un ouvrage d'environ 200 pages, de couvrir l'ensemble des systèmes étudiés et des approches développées au cours de la dernière décennie. Nous avons donc dû faire des choix, souvent arbitraires, guidés cependant. Physiciens de formation, nous avons privilégié des approches dans lesquelles la physique, et plus précisément l'optique ou la physique statistique, jouent un rôle essentiel. Renonçant à l'exhaustivité dans ce domaine même, nous avons par exemple éliminé tout ce qui concerne l'étude de structures (rayons X, RMN, microscopie électronique, etc.) car cet aspect mériterait à lui seul un ouvrage entier. Même si nos choix sont en définitive arbitraires, et donc forcément limitatifs, nous avons également voulu que les différents chapitres couvrent des échelles variées, allant de la molécule à l'organe en passant par la cellule. Enfin, en dehors de la contrainte de taille liée à celle de l'édition, l'aspect humain a également joué un rôle dans le choix des thèmes retenus. Nous avons sollicité des contributeurs reconnus par leurs pairs comme des experts dans leur domaine de recherche, avec lesquels nous avons de surcroît d'excellentes relations. Comme pour d'autres activités, la recherche est un travail d'équipe qui progresse souvent plus aisément lorsque les relations humaines y sont harmonieuses. Dans cette logique, nous avons privilégié la formation de binômes d'auteurs pour chaque chapitre.

Il nous a semblé souhaitable de commencer cet ouvrage par un exposé rapide d'éléments essentiels de biologie moléculaire et cellulaire. Même si une lecture complète de ce premier chapitre n'est en rien obligatoire pour aborder le reste de l'ouvrage, nous invitons le lecteur à l'explorer au cas où des éléments de biologie lui feraient défaut lors de la lecture d'autres chapitres. Après cet avant-propos viennent deux chapitres qui présentent des méthodes fondamentales pour l'étude du vivant aux échelles moléculaire et cellulaire : les techniques optiques spécifiques à ce champ d'investigation et les méthodes qui permettent de mesurer les forces infimes qui régissent ces échelles. Les notions développées dans ces deux chapitres sont souvent évoquées dans la suite de l'ouvrage. Les chapitres suivants montrent comment ces approches ont permis d'affiner notre compréhension du fonctionnement des moteurs moléculaires et de la mécanique cellulaire. Il était ensuite difficile de ne pas évoquer les plus récents progrès en neuroscience redevables aux très belles techniques optiques développées dans ce domaine. Nous avons ensuite voulu un chapitre dédié à l'audition, un domaine passionnant qui mobilise de nombreux concepts de physique et de biologie. Les avancées des dernières décennies dans ce domaine ont permis de proposer une description élaborée du fonctionnement du système auditif, de l'échelle moléculaire jusqu'à la psychoacoustique. Enfin, il nous a semblé intéressant de présenter les résultats de récents travaux sur la « recherche de cible », une notion qui intervient à des échelles très différentes du vivant, qu'il s'agisse de décrire les processus qui régissent les rencontres entre molécules dans un compartiment cellulaire ou ceux qui permettent à un prédateur de trouver sa proie.

Nous espérons que le lecteur prendra plaisir à lire cet ouvrage, et que cette introduction aux recherches les plus récentes conduites à l'interface entre la physique et la biologie lui donnera envie d'en apprendre encore plus.

1

Quelques éléments de biologie

Giuseppe LIA, *chercheur, Centre de génétique moléculaire, Gif-sur-Yvette.*
Terence STRICK, *chercheur au CNRS, Institut Jacques Monod, Paris.*

1 Introduction

Ce premier chapitre a pour objectif de faciliter la découverte de ce qui pourrait être pour le lecteur un continent nouveau : la biologie. Sans viser l'exhaustivité, il présente quelques concepts fondamentaux utiles pour placer dans le paysage des connaissances actuelles les sujets abordés dans les chapitres suivants. Ce premier chapitre présente d'abord une description de la brique élémentaire des organismes, la cellule, avant de se placer à une échelle moléculaire pour s'intéresser au support de l'information génétique, l'ADN. Même si la lecture complète de ce chapitre n'est pas indispensable à celle des chapitres suivants, tous indépendants et dans lesquels la plupart des termes techniques sont définis, elle permettra au lecteur de contextualiser leur contenu et de le replacer dans une perspective biologique. Ainsi la première partie, qui décrit la cellule, est utile pour aborder les chapitres 2, 5 et 7, et la seconde partie, qui concerne l'ADN, l'est pour aborder les chapitres 3, 4, 7 et 8. Le lecteur peu familier avec la biologie aura besoin de temps pour assimiler non seulement les concepts mais également le vocabulaire de la biologie et de la biochimie. Ce lecteur ne devra donc pas hésiter à arrêter sa lecture, faire des pauses, et à revenir sur les points qui lui semblent plus délicats. Un travail interdisciplinaire nécessite ce travail d'assimilation du vocabulaire et des modes de réflexion d'une discipline qui n'est pas celle de sa formation : c'est une des difficultés mais aussi une des richesses de ce type de recherches.

2 À l'échelle cellulaire

2.1 Structure générale de la cellule

La cellule est l'unité structurale et fonctionnelle fondamentale de tous les organismes vivants. Le terme cellule, qui dérive du mot latin *cella*, espace vide, fut utilisé pour la première fois en 1665 par Robert Hooke, le premier à observer des cellules végétales à l'aide d'un microscope rudimentaire. Cependant, il fallut attendre le milieu du XIX^e siècle pour affirmer que tous les êtres vivants étaient constitués de cellules.

Chaque cellule est une entité définie. Elle est isolée des autres cellules par une membrane cellulaire, parfois rigide comme chez les végétaux ou les bactéries, chez lesquels on parle alors de paroi cellulaire. L'intérieur de la cellule contient un grand nombre de substances chimiques et de structures subcellulaires qui rendent possible le fonctionnement de la cellule. La région dans laquelle est localisé le matériel génétique est, chez certains organismes appelés eucaryotes (comme par exemple les animaux), délimité par une membrane. On parle alors de noyau. Chez les autres, les procaryotes, dont par exemple les bactéries, il n'y a pas de paroi nucléaire et on parle alors de nucléoïde. Le milieu en dehors du noyau ou du nucléoïde se nomme le cytoplasme. Il contient toutes les machineries nécessaires au bon fonctionnement de la cellule (Fig. 1.1).

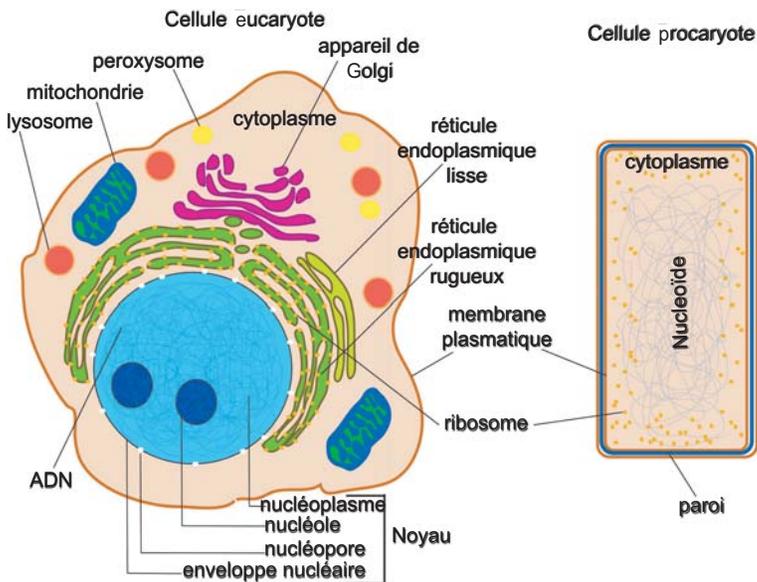


Figure 1.1. Schéma montrant l'organisation typique des cellules animales avec de multiples compartiments, et en particulier un noyau pour contenir le matériel génétique, et des cellules procaryotiques qui n'en possèdent pas.

Le cytoplasme regroupe l'ensemble des substances présentes à l'intérieur de la membrane cellulaire. C'est la principale région fonctionnelle de la cellule et l'endroit où se déroulent la plupart de ses activités. Chez les eucaryotes il est constitué de trois principaux éléments : le cytosol, les organelles et les inclusions que nous allons définir maintenant.

- Le cytosol est le liquide visqueux dans lequel les autres éléments du cytoplasme se trouvent en suspension. Il est en grande partie composé d'eau, et il contient des protéines solubles, des sels, et divers autres solutés.
- Les inclusions ne sont pas des éléments fonctionnels mais des substances chimiques qui peuvent être présentes ou non, selon le type de cellule considéré, (par exemple le glycogène, des pigments variés, des métaux, etc.).
- Les organelles constituent l'appareil métabolique de la cellule. Selon la présence ou non des organelles internes, tel le noyau, on classe les organismes vivants dans deux catégories : les procaryotes (eubactéries et archaées) et les eucaryotes (plantes, champignons, animaux et le reste des eucaryotes appelés protistes).

Chez les procaryotes il n'y a donc pas de compartiments internes dans la cellule, si bien que cette absence fait que le matériel génétique est directement en contact avec le cytoplasme. La membrane plasmique qui délimite la cellule est renforcée par une couche de peptidoglycanes (molécules constituées d'une partie peptidique et d'une partie glucidique). Cette couche forme la paroi bactérienne qui permet la résistance des bactéries aux chocs osmotiques, c'est-à-dire aux variations de pression dues aux différences de concentration entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule.

Chez tous les eucaryotes, les compartiments internes sont délimités par une membrane dont la composition est semblable à celle de la membrane cellulaire, de sorte que leur milieu interne peut être différent du cytosol qui les entoure. Ce cloisonnement est essentiel au fonctionnement de la cellule : sans lui, des milliers d'enzymes seraient mélangées au hasard et l'activité biochimique serait totalement aléatoire.

2.2 La membrane cellulaire

La membrane cellulaire est une structure extrêmement fine (d'épaisseur 7 à 8 nm), constituée d'une double couche de molécules lipidiques parmi lesquelles sont disséminées des protéines (Fig. 1.2). La membrane est, globalement, constituée de lipides (40 %) et de protéines (60 %). La bicouche de lipides est composée en grande partie de phospholipides (des lipides portant un ion phosphate) et elle est relativement imperméable à la plupart des molécules hydrosolubles. Les phospholipides sont des molécules amphiphiles : elles ont une extrémité polaire, dite tête, contenant le groupement phosphate, et une extrémité non polaire, constituée de deux chaînes

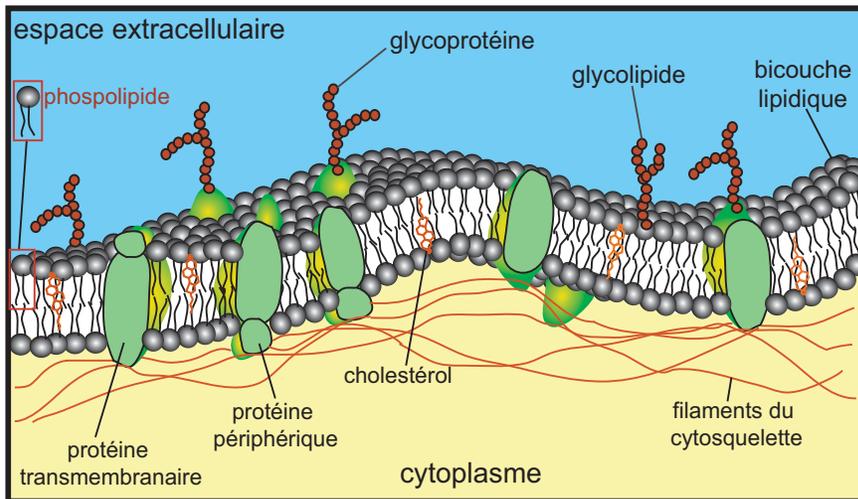


Figure 1.2. Schéma montrant la disposition des composants des membranes plasmiques dans la bicouche lipidique.

hydrocarbonées d'acides gras, dite queue. La tête polaire est hydrophile et interagit avec l'eau, alors que la queue non polaire est hydrophobe et s'éloigne spontanément de l'eau et des particules chargées. Ces caractéristiques propres aux phospholipides font que toutes les membranes biologiques s'organisent de la même façon, dite en « sandwichs ». Dans cette configuration, les molécules se disposent en deux feuillets parallèles de sorte que les queues hydrophobes se font face à l'intérieur de la membrane, et leurs têtes polaires sont exposées à l'eau qui se trouve à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. Cette orientation spontanée des phospholipides permet aux membranes biologiques de s'assembler automatiquement pour former des structures fermées, généralement sphériques. Environ 10 % des phospholipides qui font face à l'extérieur sont liés à des glucides et on les appelle glycolipides. La membrane contient également des quantités importantes de cholestérol, qui se dispose entre les queues des phospholipides et stabilise la membrane.

La membrane cellulaire est une structure fluide et très dynamique. Les molécules de lipides peuvent se déplacer latéralement, mais les interactions polaire-non polaire les empêchent de se retourner ou de passer d'une couche lipidique à l'autre. Il existe deux populations distinctes de protéines membranaires : les protéines intégrées qui sont insérées dans la bicouche lipidique et les protéines périphériques qui sont situées à la surface interne ou externe de la membrane plasmique. Certaines protéines de la membrane flottent librement mais d'autres, notamment les protéines périphériques, sont plus limitées dans leurs mouvements et semblent être « ancrées » aux structures internes de la cellule qui constituent le cytosquelette.

Chaque cellule doit en permanence puiser dans son environnement les quantités exactes de chacune des substances dont elle a besoin, et en parallèle elle doit empêcher l'entrée de toute substance excédentaire. Pour cela la membrane forme une barrière à perméabilité sélective ou différentielle. Le mouvement des substances à travers la membrane plasmique peut se produire de deux façons : active ou passive. Dans les mécanismes passifs, les molécules traversent la membrane sans que la cellule fournisse d'énergie et donc selon le gradient de concentration ou de potentiel électrique (dans le cas des ions). Les substances non polaires et liposolubles diffusent directement à travers la bicouche lipidique (substances comme l'oxygène, le gaz carbonique, les graisses et l'alcool). Les particules polaires ou chargées peuvent diffuser à travers la membrane si elles sont assez petites pour passer dans les pores constitués par les canaux protéiques. C'est le cas pour l'eau ou les molécules qui ne dépassent pas environ 0,8 nm de diamètre. Dans le cas de molécules plus grandes, il existe des protéines-canaux qui assurent le transfert d'ions ou de molécules spécifiques (on parle de diffusion facilitée). Comme de nombreuses molécules, notamment les protéines intracellulaires et certains ions, ne peuvent pas diffuser à travers la membrane plasmique, il existe une différence de pression entre les deux côtés de la membrane appelée pression osmotique. De façon générale, les phénomènes osmotiques, qui entraînent des modifications importantes du tonus cellulaire, se poursuivent jusqu'à ce que les pressions qui agissent sur la membrane (pressions osmotique et hydrostatique) soient égales. Dans les mécanismes actifs de transport, la cellule dépense une énergie métabolique (ATP) pour transporter la substance en question grâce à des protéines pompes qui traversent la membrane et luttent contre les gradients de concentration et de potentiel électrique (Fig. 1.3). Les systèmes de transports actifs qui ont été le plus étudiés sont la pompe à sodium, à potassium, à calcium, et à protons (voir le chapitre 4).

Cette perméabilité différentielle et les transports actifs des ions entraînent la création d'une différence de potentiel à travers la membrane, appelé potentiel de membrane. À l'état de repos, toutes les cellules de l'organisme présentent un potentiel de repos de la membrane qui se situe habituellement entre -20 et -200 millivolts (mV) selon l'organisme et le type de cellule. Par conséquent, toutes les cellules sont dites polarisées. Ce voltage (ou séparation des charges) n'existe qu'au niveau de la membrane. Si l'on pouvait additionner toutes les charges positives et négatives présentes dans le cytoplasme, on constaterait que l'intérieur de la cellule est électriquement neutre.

2.3 Organelles internes

Les cellules eucaryotes sont composées de différents compartiments que nous allons décrire succinctement (Fig. 1.1).

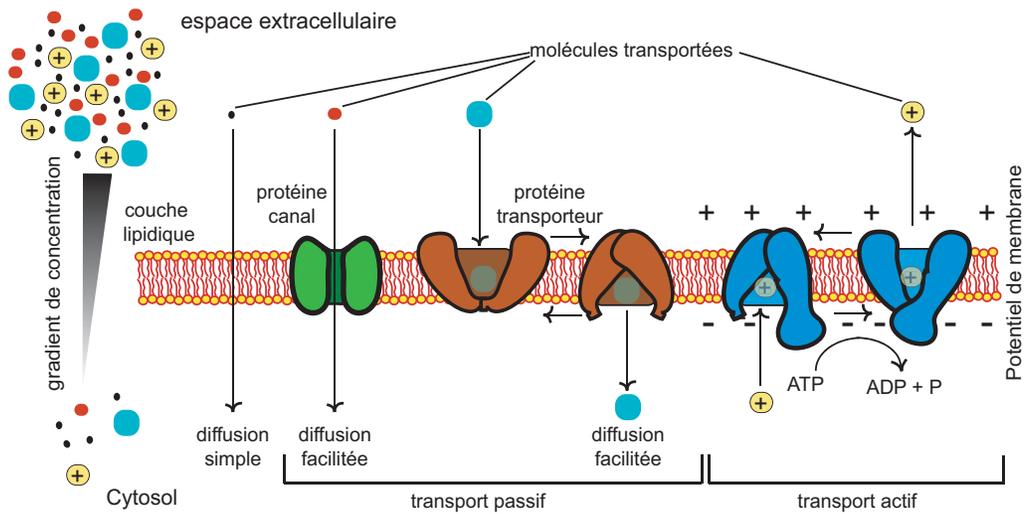


Figure 1.3. Schéma illustrant les différents types de transport le long la membrane plasmique. Les transports passifs s'effectuent toujours selon le gradient de concentration ou de potentiel électrique, par diffusion simple, à travers la bicouche lipidique, ou par diffusion facilitée par médiation de protéines canaux ou transporteur. Les transports actifs, en revanche, utilisent toujours l'énergie d'hydrolyse de la molécule d'ATP pour transporter les molécules contre leur gradient de concentration ou électrique. (Inspirée par la figure 11-4 du livre *Molecular Biology of the Cell*, Garland Publishing Inc.)

Le noyau

Le noyau, dont le diamètre moyen est de $5\ \mu\text{m}$, est le plus gros organelle de la cellule. Il peut être considéré comme le « coffre fort » de la cellule, car on y trouve le matériel génétique, matérialisé par la molécule d'ADN. Il comporte trois régions ou structures distinctes : l'enveloppe (membrane) nucléaire, les nucléoles et la molécule d'ADN. L'enveloppe nucléaire est formée par la superposition de deux couches lipidiques. La membrane nucléaire extérieure prolonge le reticulum endoplasmique (voir plus loin) du cytoplasme et est garnie de ribosomes sur sa face externe. À certains endroits, les deux membranes de l'enveloppe nucléaire sont fusionnées et forment des pores nucléaires. Les pores nucléaires permettent les échanges entre noyau et cytoplasme. À l'intérieur de la membrane nucléaire se trouve le nucléoplasme dans laquelle les nucléoles et l'ADN sont en suspension. La molécule d'ADN contenue dans le noyau possède une longueur énorme si on la compare à la taille du noyau (2 m de long pour l'ensemble de l'ADN d'une cellule humaine). Par conséquent, l'ADN doit être compacté sous forme de chromatine. Au cours de la division cellulaire, la chromatine se condense et s'enroule, formant les chromosomes. Chaque chromosome est donc une unité qui contient une partie de l'information génétique (chez l'Homme, l'ensemble de l'information génétique d'une cellule est stockée dans

stimulation doit vérifier la relation :

$$\bar{F} = A\bar{X} + B|\bar{X}|^2\bar{X}, \quad (7.2)$$

où l'impédance $A = (\mu_C - \mu) + i(\omega - \omega_C)$ et le terme $B = \Lambda b$ décrivent respectivement les composantes linéaire et non linéaire de la réponse. Dans le régime des faibles forces, le système présente une sensibilité $\chi = |\bar{X}|/|\bar{F}| = |1/A|$. On observe alors une résonance avec un maximum de sensibilité lorsque l'oscillateur est stimulé à sa fréquence caractéristique $\omega = \omega_C$ (Fig. 7.10A). La largeur de la résonance est donnée par $\Delta\omega_{\text{lin}} \cong 1/|\mu_C - \mu|$.

À la bifurcation $\mu = \mu_C$, le système présente une propriété étonnante : si on le stimule à résonance ($\omega = \omega_C$), l'impédance A s'annule. La réponse du système est alors sous le contrôle du terme non-linéaire cubique et présente une croissance compressive qui est décrite par une loi de puissance : $\bar{X} \propto \bar{F}^{1/3}$ (Fig. 7.10B). La sensibilité χ varie quant à elle comme $F^{-2/3}$ et diverge donc formellement à faible force. Comme il n'existe plus de forces assez faibles pour laquelle la réponse croît linéairement, on parle de non-linéarité « essentielle » pour décrire le comportement du système au point critique. Notons que seul un système actif peut produire ce genre de comportement. Un système mécanique passif ne peut en effet annuler la friction hydrodynamique qui s'oppose au mouvement périodique imposé par la force extérieure. Pour y parvenir, il faut que le système soit capable de mobiliser des ressources énergétiques pour fournir un travail qui produit de la « friction négative ».

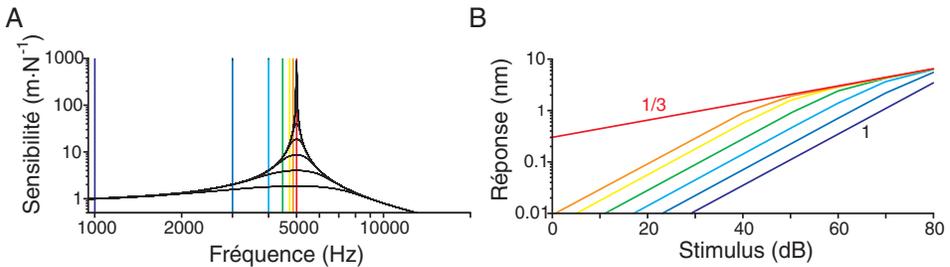


Figure 7.10. Amplification par oscillation critique ($f_c = 5$ kHz ; $\mu = \mu_C$). A) Sensibilité $\chi = |\bar{X}|/|\bar{F}|$ à un stimulus sinusoïdal $F = \bar{F}e^{i\omega t}$ en fonction de la fréquence $\omega/(2\pi)$ du stimulus pour six intensités \bar{F} de stimulation (de haut en bas : 0, 40, 50, 60, 70, 80 dB). B : Amplitude de la réponse \bar{X} en fonction de l'intensité \bar{F} de stimulation pour les 7 fréquences repérées en A par des lignes de couleurs. (Figure adaptée de Hudspeth AJ, Jülicher F, Martin P, *J Neurophysiol* 2010 ; 104:1219-29.)

Les détails cellulaires et moléculaires du processus actif qui conduit les cellules ciliées à amplifier les sons qui les stimulent ne sont pas complètement établis. Cependant, il est clair que la détection auditive repose sur l'activité d'oscillateurs auto-entretenus. Un oscillateur unique n'est performant que dans une gamme de fréquences restreinte autour de sa fréquence caractéristique. L'organe auditif doit donc renfermer une assemblée d'oscillateurs dont les fréquences sont distribuées dans une gamme suffisamment large pour couvrir le domaine de sensibilité auditive qui, rappelons-le, s'étend de 20 Hz à 20 kHz chez l'Homme.

Bibliographie

- [1] <http://www.cochlea.org/spe> Un site Internet en français qui propose une « promenade autour de la cochlée ». On y trouve de nombreuses illustrations et animations.
- [2] Moore BCJ. An introduction to the psychology of hearing, Elsevier, 2004. Un livre introductif aux propriétés psychophysiques de l'audition humaine.
- [3] Goldstein JL. Auditory nonlinearity. *J Acoust Soc Am* 1967 ; 41:676-89. Une étude pionnière de la non-linéarité auditive par le biais de la caractérisation des « sons fantômes » (produits de distorsion) qui sont perçus par l'oreille humaine lorsqu'elle est soumise simultanément à deux sons de fréquences rapprochées.
- [4] Manley GA. Evidence for an active process and a cochlear amplifier in nonmammals. *J Neurophysiol* 2001 ; 86:541-9. Une comparaison des caractéristiques auditives de différentes espèces.
- [5] Robles L, Ruggero MA. Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 2001 ; 81:1305-52. Une revue détaillée des différentes études mécaniques de la cochlée ayant conduit à l'émergence du concept « d'amplificateur cochléaire ».
- [6] Hudspeth AJ. Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. *Neuron* 2008 ; 59:530-45. Une revue permettant de faire le lien entre l'amplificateur auditif et la motilité des cellules mécano-sensorielles ciliées de l'oreille interne.
- [7] Martin P. Active hair-bundle motility of the hair cells of vestibular and auditory organs. In: Active processes and otoacoustic emissions in hearing (Manley GA, Popper AN, Fay RR, eds), p. 93-143. New York : Springer 2008. Une description complète de la touffe ciliaire : structure, transduction mécanoélectrique, propriétés mécaniques passives et actives (motilité), modélisation.
- [8] Ashmore J. Cochlear outer hair cell motility. *Physiol Rev* 2008 ; 88:173-210. Une revue détaillée de l'électromotilité des cellules ciliées externes de la cochlée des mammifères.
- [9] <http://www.ucl.ac.uk/silva/ear/research/ashmorelab>. Une vidéo spectaculaire permettant d'illustrer la propriété d'électromotilité : on y voit une cellule ciliée externe, isolée de la cochlée d'un cochon d'Inde, danser le rock !