

Chapitre 1- Introduction à la biochimie

P. Gauduchon, L. Coulbault, S. Allouche et H. Lincet

I. Préambule

La biochimie est la discipline scientifique qui étudie les molécules de la matière vivante (biomolécules). Elle cherche à déterminer leurs structures, leurs interactions, les réactions chimiques dont elles sont issues et auxquelles elles participent, qui constituent le **métabolisme**. Plus globalement, elle cherche à déterminer les rôles que jouent ces molécules au sein des processus biologiques, et, par la même, à élucider les bases du fonctionnement d'une cellule ou d'un organisme vivant. La biochimie fournit ainsi l'assise nécessaire à la compréhension des phénomènes biologiques, laquelle requiert le passage de l'approche réductionniste (étude des propriétés des constituants d'un système) à une approche intégrée, basée sur l'étude des propriétés des ensembles de constituants en interaction les uns avec les autres (biologie systémique). Dans le domaine médical et pharmaceutique, la biochimie fournit une **base essentielle** à la compréhension des maladies, au diagnostic et au développement de traitements efficaces.

Un être vivant (cellule ou organisme pluricellulaire) est un système chimique compartimenté, auto-organisé, qui s'entretient en échangeant de l'énergie et de la matière avec l'environnement et en les transformant, par le biais de processus chimiques, en ses propres constituants, accumule de l'information, et se perpétue dans le temps. La biochimie, science des bases chimiques de la vie, couvre donc un vaste champ d'investigation, avec de forts recouvrements avec des disciplines comme la biologie moléculaire et la génétique moléculaire, englobant des domaines de la biologie cellulaire, de la microbiologie et de la physiologie. Les lois de la physique et de la chimie s'appliquent aux systèmes vivants : la biochimie s'appuie sur les disciplines physicochimiques (physique, thermodynamique, chimie physique, minérale et organique).

II. Biochimie et santé

La compréhension des maladies, leur prévention et leur traitement nécessite la connaissance de leur base biochimique. En fait, les recherches en biochimie et en médecine s'enrichissent de manière réciproque. Un exemple historique est celui de l'étude de la drépanocytose. On peut également citer les recherches dans le domaine du cancer, qui ont contribué à la caractérisation de voies de régulation biochimique majeures, comme celles de la prolifération et de la mort cellulaire. D'autres exemples seront évoqués tout au long de cet ouvrage.

Toutes les maladies sont des manifestations d'anomalies de processus biochimiques, résultant de modifications de réactions chimiques ou de la structure

de biomolécules. Les maladies résultant d'erreurs innées du métabolisme, découvertes grâce aux travaux précurseurs de Archibald Garrod (1857-1936), en sont une illustration. Les agents physiques, chimiques ou biologiques causes de certaines maladies altèrent la structure de molécules cibles, bloquent des réactions catalysées par des **enzymes**, ou encore détournent à leur profit le métabolisme cellulaire. Les réactions immunologiques, comme par exemple les maladies auto-immunes, résultent du dysfonctionnement des voies biochimiques sur lesquelles repose le fonctionnement du système immunitaire. Les déséquilibres nutritionnels ou hormonaux ont un impact sur le métabolisme général et/ou sur le fonctionnement des organes.

La biochimie clinique tire profit des progrès de la connaissance des mécanismes physiopathologiques des maladies, et des méthodes d'analyse (chimie analytique), pour identifier et mettre en œuvre des marqueurs biochimiques, qui constituent des indicateurs biologiques de l'état de santé d'une personne. Un marqueur est un composé, souvent une protéine, présent dans les fluides biologiques, dont les teneurs chez des groupes homogènes de patients sont suffisamment éloignées d'un point de vue statistique des teneurs chez un groupe représentatif de sujets en bonne santé, pour que sa mesure ait un caractère discriminant. Les marqueurs biochimiques trouvent leur intérêt à tous les niveaux de la chaîne qui va de l'exposition aux facteurs de risque endogènes et exogènes, à la prise en charge thérapeutique des patients. Citons quelques exemples. Le dosage de la cotinine (un métabolite de la nicotine) dans les urines constitue un marqueur d'imprégnation tabagique. Le dosage du glucose sanguin est un marqueur de diagnostic des diabètes sucrés. Le dosage de l'albumine du sérum, marqueur nutritionnel le plus utilisé, participe au diagnostic, au pronostic et à la prise en charge des situations de dénutrition chronique.

Les recherches en biochimie et en nutrition ont entretenu des rapports étroits dès leur origine. La compréhension de l'importance d'un apport alimentaire optimal de certaines substances dans le maintien de l'état de santé prend tout son intérêt en médecine préventive. Ainsi, l'établissement du lien entre la carence en **vitamine** et certaines maladies (scorbut, rachitisme, etc...) et l'élucidation du rôle biochimique de ces substances, a permis de mettre en place des traitements par administration de la vitamine manquante. Un autre exemple est le traitement des déficits en acides aminés dans les situations de malnutrition. Des approches nutritionnelles sont également préconisées dans la prévention de l'athérosclérose et de certains cancers. La biochimie, la chimie thérapeutique et la pharmacologie entretiennent des relations étroites. Les études biochimiques permettent en effet de préciser le **mode d'action des médicaments**, et l'origine de leurs effets secondaires. Elles guident ainsi la conception et l'évaluation d'analogues plus efficaces et moins toxiques. La compréhension des mécanismes biochimiques responsables d'une maladie constitue une base rationnelle au développement de nouveaux médicaments. Ceux-ci peuvent être dirigés contre des cibles moléculaires primaires (enzymes, récepteurs, etc...) dont l'altération est considérée comme causale, ou contre des cibles secondaires, impliquées dans les manifestations de la maladie, comme l'inflammation. De même, l'élucidation des mécanismes biochimiques d'action des toxiques permet la conception et la validation d'antidotes, et la compréhension des phénomènes de susceptibilité individuelle.

En conclusion, des connaissances solides en biochimie s'avèrent indispensables à la pratique de la médecine, de la pharmacie et des sciences biomédicales sous tous leurs aspects.

III. Quelques étapes dans l'histoire de la discipline¹

1. Les précurseurs

On considère Antoine-Laurent Lavoisier (1743-1794), fondateur de la chimie moderne et initiateur de l'analyse élémentaire, comme le précurseur de la biochimie métabolique. Il est le premier à poser le phénomène de la **respiration** sur un terrain chimique, en faisant le lien entre respiration et combustion, sur la base de la **consommation de dioxygène** lors de ces deux processus. Avec le physicien Pierre-Simon de Laplace (1749-1827), il introduit les bases de l'énergétique animale, en montrant que la respiration entraîne un **dégagement calorique**.

2. Les découvertes en biochimie structurale

a. Les éléments chimiques de base

A la fin du XVIII^e siècle, de nombreuses substances organiques d'origine animale et végétale sont isolées et purifiées. Au début de XIX^e siècle, la synthèse chimique de l'urée par Friedrich Wöhler (1800-1882) commence à ébranler la notion de vitalisme, selon laquelle la chimie des êtres vivants serait une chimie spécifique, non reproductible en dehors du vivant. L'analyse chimique élémentaire des composés organiques (sucres, graisses, albuminoïdes) progresse grâce notamment aux travaux de Louis Joseph Gay-Lussac (1778-1850), et du groupe de Justus von Liebig (1803-1873).

Tandis que la caractérisation chimique des sucres et des acides aminés se développe, Louis Pasteur (1822-1895), étudiant la déviation de la lumière polarisée par les cristaux de tartrate, introduit en 1848 la notion d'asymétrie moléculaire. Jacobus Vant'hoff (1852-1911) et Joseph Le Bel (1847-1930) publie la théorie du carbone tétravalent comme base explicative de cette asymétrie, et Emil Fisher (1852-1919) isole différents **stéréoisomères** du glucose.

b. Les protéines

Le terme « protéine » est introduit en 1838 pour désigner une fraction essentielle des « substances albumineuses », substances azotées formant par chauffage un précipité blanc. Dès 1820, les acides aminés sont reconnus comme constituants des protéines : leur isolement et leur caractérisation structurale prendra plus d'un siècle. Emil Fisher y apporte une contribution majeure, et propose, simultanément avec Franz Hofmeister (1850-1922), leur mode covalent de liaison au sein des protéines : la **liaison peptidique**. La diversité moléculaire des protéines s'impose progressivement, et une classification se met en place, tandis que les techniques chromatographiques se développent. En 1953, Frederick Sanger (1918-) publie la première séquence en acides aminés d'une protéine, celle de l'**insuline**. En 1956, Vernon Ingram (1924-2006) démontre que le remplacement d'un acide aminé par un autre au sein de la séquence de l'hémoglobine humaine (substitution ponctuelle) est suffisant pour conduire à une protéine anormale (hémoglobine S), responsable de la **drépanocytose**. En 1957, choisissant la ribonucléase comme protéine

¹ Pour plus de détails concernant l'histoire de la biochimie, vous pouvez vous référer à l'article suivant « La Biologie des origines à nos jours, une histoire des idées et des hommes », de Pierre Vignais, EDP Sciences, 2001.

modèle, Christian Anfinsen (1916-1995) et son équipe montrent que la séquence en acides aminés d'une protéine conditionne le **repliement** de la chaîne polypeptidique et l'activité de la protéine.

Exploitant les techniques de diffraction des rayons X récemment apparues, Linus Pauling (1901-1994) et Robert Corey (1897-1971) déterminent les propriétés structurales de la liaison peptidique, et, en 1951, décrivent **l'arrangement structural** des chaînes polypeptidiques en hélice α et feuillet β plissés. La résolution de la structure tridimensionnelle de différentes protéines par radiocristallographie, dans les années 1960, avec notamment les travaux de John Kendrew (1917-1997) et de Max-Ferdinand Perutz (1914-2002) ouvre la voie à la compréhension des bases moléculaires de leur activité biologique. La découverte des propriétés allostériques de certaines protéines, et la proposition de modèles explicatifs par Jacques Monod (1910-1976), Jeffries Wyman (1901-1995) et Jean-Pierre Changeux (1936-), d'une part, Daniel Koshland (1920-2007) d'autre part, débouche sur l'élucidation des mécanismes de régulation de cette activité.

c. Les acides nucléiques

Cherchant à déterminer la composition chimique des cellules du pus dans les zones d'infection bactérienne, Johann Friedrich Miescher (1844-1895) montre dans les années 1860 qu'une substance contenue dans le noyau de ces cellules, possédant une teneur élevée en phosphore, diffère des autres substances connues, et la nomme *nucléine*. Albrecht Kossel (1853-1927) confirme ces travaux, et participe, avec d'autres, au développement de la chimie des acides nucléiques, avec l'isolement et l'identification des bases, du **ribose** et du **désoxyribose**. En 1884, Kossel avait découvert les histones : en 1947, Alfred Mirsky (1900-1974) montre que les chromosomes sont constitués d'histones et d'acide désoxyribonucléique (ADN).

La purification de l'ADN de sperme de saumon par Rudolf Signer (1903-1990) permet l'obtention d'images de diffraction des rayons X compatibles avec une structure hélicoïdale. Rosalind Franklin (1920-1958) montre l'effet de l'hydratation sur les images de diffraction, suggérant l'existence de deux formes, A et B, pour l'ADN. En 1952, elle obtient des images de diffraction de la forme B qui la conduisent à postuler, en février 1953, l'existence de deux brins enroulés l'un autour de l'autre. Francis Crick (1916-2004) et James Watson (1928-) publient en avril de la même année le modèle de la double hélice et formule l'hypothèse d'un mécanisme de réplication semi-conservatrice, validée en 1958 par les expériences de Matthew Meselson (1930-) et Franklin Stahl (1929-). Grâce à la mise au point de méthodes de séquençage, Frederick Sanger publie, en 1977, la première séquence d'un ADN génomique, celui du phage ϕ X174. Avec la découverte, dans les années 1960, des acides ribonucléiques (ARN) de transfert et des ARN messagers, puis des ribozymes, s'ouvre le champ des ARN fonctionnels, en pleine expansion à l'heure actuelle après la découverte de l'ARN interférence et des microARN.

3. Les découvertes en biochimie métabolique

a. La découverte des catalyseurs biologiques

Nutrition et digestion sont des sujets d'étude importants au début du XIX^e siècle. Le physiologiste Claude Bernard (1813-1878) découvre le rôle de la sécrétion pancréatique dans la digestion des graisses, le rôle du foie dans la sécrétion du

glucose dans le sang, et isole le **glycogène** hépatique, révélant la fonction glycogénique du foie. Claude Bernard extrait du foie un «ferment diastasique» qui libère le glucose à partir du glycogène, à l'instar de l'action sur l'amidon de la diastase extraite de l'orge germé par Anselme Payen (1795-1871) et Jean-François Persoz (1805-1868). La comparaison de la glycogénèse animale et de la fabrication d'amidon par les végétaux, argumente en faveur d'une analogie au plan métabolique entre végétaux et animaux. Claude Bernard introduit la notion de constance des conditions de vie dans le milieu intérieur des organismes vivants, essentielle à l'affranchissement par rapport aux variations du milieu extérieur, concept repris par Walter Cannon (1871-1945) sous le terme d'**homéostasie**.

En 1810, Gay-Lussac avait montré que la fermentation du sucre de raisin par la levure aboutissait à la formation d'éthanol et de CO₂. Le rôle direct de la levure vivante ayant été établi un peu plus tard, cet organisme unicellulaire devient un modèle d'étude grâce auquel se construit la théorie de la catalyse enzymatique.

En 1835, Jöns Berzelius (1779-1848) introduit le concept de **catalyse chimique**. En 1878, Wilhelm Kühne (1837-1900) propose d'appeler «**enzyme**» le principe catalytique contenu dans la levure. En 1897, Eduard Buchner (1860-1917) montre qu'un extrait limpide de levure, ne contenant plus de cellules vivantes ni de débris membranaires, permet la transformation du glucose en éthanol. Cette expérience montre qu'une substance soluble, extractible (la zymase, que Buchner suppose de nature protéique), et non la cellule elle-même, porte le pouvoir de fermentation : elle signe la fin des théories vitalistes. Dans les années 1890, Emil Fisher montre que la transformation d'oses ou de glycosides par des préparations enzymatiques dépend de leur configuration spatiale, élément fondateur de la notion de **stéréospécificité** dans la catalyse enzymatique. Les lois fondamentales de la cinétique enzymatique sont formulées au tout début du XX^e siècle par Victor Henri, puis par Leonor Michaelis et Maud Menten, qui introduisent en 1913 la notion de complexe enzyme-substrat. Quarante-cinq années plus tard, Daniel Koshland (1920-2007) introduit la théorie de l'adaptation induite («**induced fit**»), sur la base de données suggérant une flexibilité dans la structure enzymatique.

La démonstration de la nature protéique des enzymes est apportée pour la première fois par James Sumner (1887-1955), qui cristallise, en 1926, l'uréase et montre qu'un antisérum de lapin dirigé contre une solution d'uréase précipite l'activité uréase. Le concept est généralisé grâce à la cristallisation et à la purification d'enzymes pancréatiques, dont la ribonucléase A. La synthèse chimique complète de cette enzyme à partir d'acides aminés, réalisée par Robert Bruce Merrifield (1921-2006) en 1969, permet d'établir définitivement qu'aucune autre espèce moléculaire n'explique l'activité catalytique. En 1965, l'équipe de David Phillips (1924-1999) publie la première structure tridimensionnelle d'une enzyme, le lysozyme de blanc d'œuf, et la description moléculaire du **site actif**. En 1980, Sidney Altman (1939-) et Thomas Cech (1947-), étudiant l'épissage de l'ARN ribosomal de *Tetrahymena*, montrent pour la première fois qu'un ARN peut avoir une activité catalytique (ribozyme), démontrant ainsi que les catalyseurs biologiques ne sont pas tous des protéines.

b. Exploration des voies métaboliques

A partir de la fin du XIX^e siècle, l'exploration de la chimie cellulaire s'enrichit progressivement de nouvelles techniques. Carl Ludwig met au point vers 1860 la perfusion d'organes isolés, puis vient la méthode sur tranches minces de tissus et les techniques de mesure des échanges gazeux (appareil de Warburg). L'utilisation

d'inhibiteurs enzymatiques, le marquage moléculaire par des isotopes stables, à partir des années 1930, puis par des isotopes radioactifs (^{14}C , ^{32}P , ...), principalement à partir des années 1950, contribuent largement à la caractérisation des voies métaboliques. Les années 1950 voient également l'émergence des méthodes de culture *in vitro* de cellules animales, et de séparation des organites cellulaires, permettant une analyse des échanges métaboliques à l'échelle subcellulaire. L'introduction des techniques de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) permet, dans les années 1980, le retour à l'étude du métabolisme cellulaire *in vivo*.

1. La glycolyse

Arthur Harden (1865-1940) et William Young (1878-1942) montrent en 1906 que le phosphate est nécessaire à la fermentation du glucose par des extraits acellulaires de levure. Ils ouvrent ainsi la voie, dans les années 1920-1930, à l'identification, par eux-mêmes et d'autres groupes, des **intermédiaires phosphorylés de la glycolyse**. L'identification de tous les intermédiaires de cette voie, chez la levure et dans le tissu musculaire, par les équipes de Gustav Embden (1874-1933) et d'Otto Meyerhof (1884-1951) aboutit à la démonstration que ce sont des étapes identiques catalysées par des enzymes similaires qui conduisent du **glucose au pyruvate** dans ces deux systèmes. Etendu à d'autres systèmes vivants, dont les bactéries, ce constat montre que la glycolyse est une voie métabolique quasi-universelle, conservée au cours de l'évolution.

La découverte de l'adénosine **triphosphate (ATP)**, en 1929, par Karl Lohmann (1898-1978), et celle d'autres dérivés phosphorylés, débouche sur la notion de mise en réserve de l'énergie dans ces composés : en 1941, Fritz Lipmann (1899-1986) développe le concept de **liaisons riches en énergie**. Au cours de la même période, les travaux du groupe d'Otto Warburg (1883-1970), et ceux de Theodor Bücher (1914-1997), démontrent la possibilité de couplage entre une réaction d'oxydoréduction (réduction du NAD^+ en NADH , H^+) et la synthèse d'ATP à partir d'ADP grâce à la formation, par incorporation de phosphate inorganique, d'un intermédiaire à haut potentiel de transfert de groupement phosphoryle (« **phosphorylation au niveau du substrat** »).

A partir des années 1960, se développe l'étude des régulations métaboliques à l'échelle moléculaire. Ainsi, l'observation que le flux glycolytique, dans la levure ou le muscle, peut adopter un régime oscillatoire, et la mise en évidence des **propriétés allostériques** d'enzymes clés de la glycolyse et du métabolisme du glycogène, débouchent sur l'analyse fine de la régulation de la glycolyse et, au niveau physiologique, sur celle de la glycémie.

2. La respiration cellulaire

En 1857, Louis Pasteur avait observé que l'aération d'un bouillon de levure stimulait la croissance d'une population de levures, et provoquait une diminution de la production d'alcool par la fermentation. Cet « effet Pasteur » traduisait une meilleure récupération d'énergie à partir de la dégradation du glucose en présence d'oxygène, et correspond à la **respiration cellulaire**. Dans la première moitié du XX^e siècle, les travaux des groupes dirigés par Heinrich Wieland (1877-1957) et Otto Warburg, et ceux d'Albert Szent-György (1893-1986), portant sur les réactions de déshydrogénation/réduction et d'oxydation, convergent finalement vers la compréhension que le dioxygène est réduit en H_2O par des électrons libérés par des déshydrogénases à partir de métabolites, au cours de la respiration

par des déshydrogénases à partir de métabolites, au cours de la respiration cellulaire. La découverte des **cytochromes** par Keilin (1887-1963) et son groupe entre 1925 et 1940, et celle des **coenzymes NAD et FMN** vient compléter la reconstitution de la **chaîne respiratoire**. Etudiant le rôle des acides dicarboxyliques à quatre atomes de carbone, Albert Szent-György suggère qu'ils constituent un lien entre les nutriments et la chaîne des cytochromes ; cette découverte joue un rôle essentiel dans celle du **cycle de l'acide citrique** (cycle de Krebs) par Hans Adolf Krebs (1900-1981) en 1937. En 1930, Vladimir Engelhardt (1894-1971) montre l'existence d'un lien entre la respiration cellulaire et le métabolisme du phosphate. Dans les années 1940, Severo Ochoa (1905-1993), montre, dans des homogénats tissulaires de rats incubés avec des substrats du cycle de Krebs, la relation entre la quantité de phosphate incorporé dans l'ATP et la quantité de dioxygène consommé : la notion de **phosphorylation oxydative** est en place. En 1948-50, Eugene Kennedy (1919-) et Albert Lehninger (1917-1986) montrent que, chez les eucaryotes, la **mitochondrie** est le site du cycle de Krebs, de la phosphorylation oxydative et de la **β -oxydation des acides gras**. En 1961, Peter Mitchell (1920-1992) propose la **théorie chimiosmotique** de la phosphorylation oxydative. Dans les années 1960-1970, les groupes de Paul Boyer (1918-) et de John E. Walker (1941-) élucident la structure et le mécanisme moléculaire de fonctionnement de l'ATP synthétase. En 1981, Frederick Sanger et son groupe de Cambridge publient la séquence et l'organisation de l'ADN mitochondrial humain.

c. Biochimie des régulations

En 1902, les physiologistes Ernest Starling (1866-1927) et William Bayliss (1860-1924) montrent que la stimulation du duodénum agit sur la sécrétion pancréatique par l'intermédiaire d'un facteur transporté par le sang. Sur la base de cette observation, ils introduisent le concept de signalisation chimique, et créent le terme d'**hormone**. La théorie des « humeurs » diffusée par Hippocrate (460- ~ 370 av. J.-C.) devient obsolète. Au même moment, l'étude des causes du diabète conduit à la mise en évidence du rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie, et à la découverte que les cellules des îlots de Langerhans sécrètent le facteur « antidiabétique » : Jean de Meyer (1878-1934) propose d'appeler ce facteur **insuline** (« dans les îlots »). Les interactions entre médecine et chirurgie expérimentale conduisent au cours du XX^e siècle à la découverte et la caractérisation fonctionnelle de nombreuses hormones. Le premier facteur de croissance cellulaire est découvert en 1952 par la neurobiologiste Rita Levi-Montalcini (1909-) : il s'agit du facteur de croissance nerveux (NGF), qui provoque une croissance rapide des cellules nerveuses.

Le concept de **signalisation chimique** et l'observation de la capacité des cellules à répondre à des stimuli externes vont de pair. Ils posent la question des mécanismes par lesquels une information de nature chimique est perçue par la cellule et déclenche une réponse cellulaire. Dans les années 1930-1940, Gerty Cori (1896-1957) et Carl Cori (1896-1984) avaient montré que la libération de glucose à partir du glycogène était due à une activation de la **glycogène phosphorylase**. Au début des années 1950, Earl Sutherland (1915-1974) découvre **l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique**, messenger chimique essentiel dans la voie de signalisation qui conduit de la stimulation des cellules hépatiques par l'adrénaline à l'activation de cette enzyme. L'AMP cyclique apparaît par la suite, aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes, comme un signal de difficulté

d'approvisionnement en énergie. Dans les années 1950 également, Edwin Krebs (1918-) et Edmund Fisher (1920-) montrent que la stimulation par l'adrénaline provoque la **phosphorylation** de la glycogène phosphorylase sur des résidus de sérine. Les travaux ultérieurs de nombreuses équipes ont mis en évidence le rôle essentiel de la phosphorylation des protéines dans la signalisation cellulaire. Parmi ceux-ci, la démonstration, en 1974, par J. Michael Bishop (1936-), Harold Varmus (1939-) et Dominique Stéhelin (1943-) que l'oncogène viral *v-src*, codant pour une forme mutée de la protéine tyrosine kinase SRC, possède un équivalent cellulaire, *c-src*, a ouvert la voie de la cancérologie moléculaire moderne.

Appréhender la signalisation chimique à l'échelle cellulaire et de l'organisme, c'est non seulement décrire les différents partenaires moléculaires qui constituent les différentes voies de signalisation, mais aussi identifier les principes généraux d'organisation et de régulation de ces voies. Une avancée importante dans ce domaine a été la mise en évidence de mécanismes de rétrocontrôles. On doit à Richard Yates (1930-) et Arthur Pardee (1921-), dans les années 1950, la démonstration que la cytidine triphosphate (CTP) régule négativement le flux au sein de la chaîne métabolique qui conduit à sa biosynthèse, en inhibant l'activité de l'enzyme qui catalyse la première réaction de cette voie, l'aspartate transcarbamylase. Le CTP se fixe sur un site spécifique à la surface de cette enzyme allostérique et provoque un changement conformationnel qui l'inhibe.

Issues de ces travaux précurseurs, les recherches visant à élucider les bases moléculaires de l'homéostasie métabolique et de l'adaptation des cellules et des organismes aux modifications de leur environnement débouchent aujourd'hui sur la notion de **réseaux de signalisation**. Au sein de ces réseaux, les nombreuses interactions entre les protéines et d'autres classes de molécules (ions, métabolites, lipides membranaires, ARN,...) permettent la propagation de l'information, notamment à partir des récepteurs de surface. En ce qui concerne les protéines et les ARN, on parle d'interactome, ensemble des interactions que ces macromolécules peuvent échanger au sein d'une cellule ou d'un organisme. On assiste parallèlement au développement de la métabolomique et de la métabonomique qui étudient, respectivement, l'état métabolique (métabolome) des cellules suite à un traitement (vision analytique), et le profil métabolique global d'un système vivant en réponse à des stimuli chimiques, biologiques ou génétiques. Les frontières traditionnelles entre les champs d'investigation de la biochimie, de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire s'estompent, et l'on assiste à l'émergence d'un champ disciplinaire intégré. Ainsi, des signaux de prolifération, de survie ou de mort cellulaire sont directement connectés à des modifications du statut métabolique des cellules et de leur besoin en énergie, en fonction des conditions imposées par leur environnement. Des partenaires protéiques initialement décrits comme régulateur de la prolifération ou de la survie cellulaire se révèlent être également des régulateurs essentiels de voies métaboliques.

Le défi majeur actuel concerne la compréhension du **fonctionnement intégré** des réseaux biochimiques, qui mobilise des disciplines au-delà de la biologie, dont les biomathématiques.

IV. Notions générales de thermodynamique

Les cellules, pour fonctionner, se diviser, vont « extraire » l'énergie chimique contenue dans les composés biologiques afin de stocker de l'énergie (ATP), de synthétiser des molécules complexes (protéines, phospholipides, polysaccharides) à