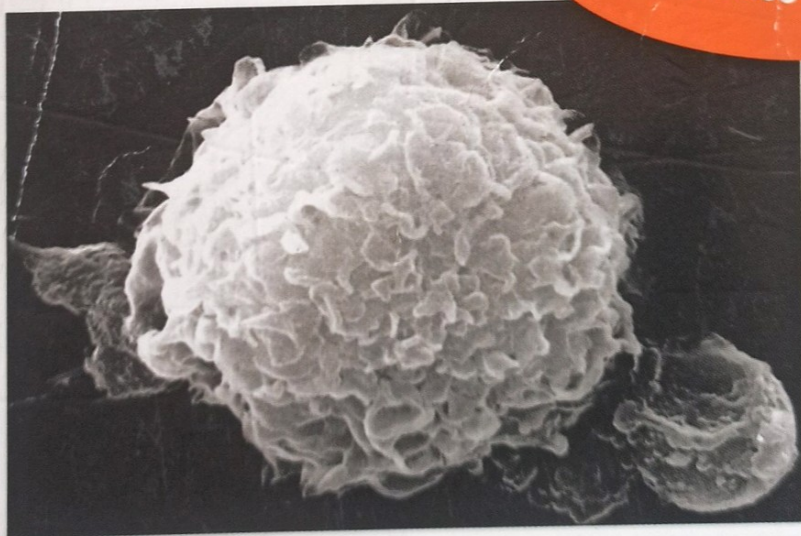


les cours du
PCEM

Cours de
**BIOLOGIE
CELLULAIRE**

4^e édition
revue et mise à jour



Pierre CAU
Raymond SEÏTE

ellipses

La quatrième édition revue et mise à jour du *Cours de Biologie Cellulaire* est destinée aux étudiants du premier cycle des facultés de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie et plus généralement aux étudiants en Biologie (sciences, écoles vétérinaires, classes préparatoires, master...).

Cet ouvrage pourra être consulté avec profit par tous ceux qui ressentent la nécessité d'actualiser leurs connaissances dans un domaine en pleine évolution et qui est devenu indispensable à la compréhension des grandes fonctions biologiques et à celle de leurs dérèglements. Peut-être cet ouvrage pourrait-il aussi convaincre les rédacteurs des nouveaux programmes que la Biologie Cellulaire a toute sa place dans l'enseignement de la médecine ?...

Ce cours présente en treize chapitres les bases de Biologie Cellulaire, en commençant par un exposé de la théorie cellulaire, une présentation résumée et analytique des notions de base de la Chimie cellulaire, un exposé des principales Méthodes d'étude qui sont le point de départ du progrès des connaissances dans le domaine. Les compartiments cellulaires sont ensuite abordés successivement, de la membrane plasmique au noyau. L'ouvrage se termine par un avant-dernier chapitre concernant la régulation de l'expression des gènes, qui introduit des notions apparues récemment mais très importantes en Biologie et en Médecine, l'épigénétique, les microARN et les cellules souches. Le dernier chapitre aborde les mécanismes de la communication intercellulaire, qui représentent une vision plus intégrée de l'ensemble des données.

Chacun des chapitres est abondamment illustré par des schémas didactiques souvent originaux, destinés à faciliter la compréhension des données et leur mémorisation. Chaque chapitre se termine par une liste sélectionnée de sites web comportant de l'iconographie, des séquences animées, des séquences vidéo. Certaines de ces séquences ont été publiées sur le site web des périodiques en supplément des articles scientifiques, dont la référence bibliographique est mentionnée.

L'ouvrage est couplé à la troisième édition du *Livre d'exercices corrigés et commentés de Biologie Cellulaire* illustrant les deux types de questions posées à l'examen : les unes sur les schémas, les autres abordant des problèmes expérimentaux publiés dans la littérature scientifique et portant sur des pathologies humaines. Les étudiants sont amenés à réfléchir et à discuter sur les protocoles expérimentaux et sur les résultats obtenus.

Illustration de couverture :

Macrophage alvéolaire humain
(microscopie électronique à balayage)



TABLE DES MATIÈRES

Chapitre 1 La cellule, unité morphologique et fonctionnelle des êtres vivants. La biologie cellulaire	19
A. Origine et importance de la théorie cellulaire.....	19
B. La Biologie Cellulaire	20
C. Aperçu général sur l'architecture et les fonctions cellulaires.....	22
I. La cellule eucaryote animale	22
II. De la cellule eucaryote aux tissus et aux organes.....	25
III. La cellule des procaryotes	26
IV. Un troisième groupe : les archaebactéries.....	27
V. Les virus (acaryotes).....	28
VI. Les agents pathogènes pour l'Homme sont très divers	30
D. Prolifération et mort cellulaires : cycle cellulaire, chronobiologie, mort cellulaire programmée (apoptose)	30
I. Introduction	30
II. Le cycle cellulaire	30
III. La vie cellulaire obéit à des rythmes : la chronobiologie	35
IV. La mort cellulaire programmée ou apoptose	36
IV. Apoptose et cycle cellulaire	39
Chapitre 2 Constituants chimiques de la cellule	41
A. La matière vivante diffère de la matière inerte par 3 caractères importants.....	41
I. Sa composition chimique est caractérisée par la notion de sélectivité	41
II. Le phénomène de catalyse biologique	41
III. Les mécanismes de régulation de la composition chimique	42
B. Constituants minéraux	42
I. L'eau	42
II. Sels minéraux.....	43
C. Constituants organiques	44
I. Leur organisation, les réactions chimiques qui les modifient	44
II. Les glucides constituent la plus abondante source de l'énergie chimique nécessaire au métabolisme cellulaire	44
III. Les lipides sont des éléments très divers définis non par une structure de base commune, mais par leurs caractères de solubilité	48
IV. Protides, protéines sont les constituants principaux de la matière vivante, indispensables à sa structure et à son fonctionnement	50
V. Les acides nucléiques contrôlent l'édification des macromolécules protéiques et leur séquence peptidique	60
VI. Nucléotides	68
CHAPITRE 3 Méthodes d'étude en biologie cellulaire	74
A. Introduction.....	74
B. La microscopie.....	74
I. Des tissus aux constituants morphologiques élémentaires des cellules	74
II. La visualisation de marqueurs à l'échelle cellulaire et subcellulaire	76
III. La microscopie quantitative	79
C. La biochimie.....	81
I. Des tissus aux molécules entrant dans leur composition	81
II. La fabrication d'outils : deux exemples	82

D. La biologie et la génétique moléculaires	83
I. L'étude de l'ADN et de ses produits, ARN et protéines	83
II. Les applications	83
E. L'électrophysiologie	87
F. L'étude de cellules vivantes	87
I. Les cultures cellulaires	87
II. L'étude de cultures cellulaires	88
III. Une application des cultures cellulaires : la fabrication des anticorps monoclonaux	89
G. L'interprétation des données d'une expérience nécessite la comparaison a vec une (des) expérience(s) témoin(s)	93
H. Un exemple d'intégration de plusieurs techniques : Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine localisé à la synapse neuromusculaire	94
I. L'état des connaissances autour des années 1900.	94
II. Les années 1940	95
III. Les années 1960	95
IV. Les années 1970 à 1984	95
V. Les années 1980	97
VI. Depuis 1984, les travaux concernant le Rn-ACh se sont enrichis des données de la biologie moléculaire	97
VII. La fin du XX ^e , le début du XXI ^e siècle ont vu d'autres découvertes.	99
résumé : l'intérêt d'une approche multidisciplinaire	101

CHAPITRE 4 La membrane plasmique

104

A. Généralités	104
I. La membrane plasmique est une enveloppe continue qui sépare le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire	104
II. Elle constitue une frontière par laquelle la cellule interagit avec son environnement .	104
III. La membrane plasmique présente cinq caractéristiques	104
B. La membrane plasmique est composée très majoritairement de protéines et de lipides	105
I. Les lipides constituent environ la moitié du poids sec de la membrane plasmique. .	105
II. Les protéines constituent environ la moitié du poids sec de la membrane plasmique.	106
III. Les sucres sont présents en faible quantité	109
C. Architecture fonctionnelle de la membrane plasmique	110
I. Les lipides sont organisés en une bicouche englobant les protéines intrinsèques . .	110
II. La membrane plasmique est asymétrique	111
III. La membrane plasmique présente des mouvements de ses constituants à l'échelle moléculaire	112
IV. La membrane plasmique présente des modifications de sa composition chimique par disparition ou clivage enzymatique <i>in situ</i> de certains de ses lipides et protéines .	116
V. Des régions de la membrane permettent l'augmentation de la surface d'échange avec le milieu extracellulaire	117
D. La membrane plasmique joue quatre rôles majeurs.	118
I. La communication intercellulaire par l'intermédiaire de signaux chimiques est abordée dans le chapitre 13 « Communication intercellulaire »	118
II. L'adhérence des cellules entre elles et à la matrice extracellulaire fait intervenir des molécules spécialisées de la membrane plasmique	119
III. Les phénomènes de transport au travers de la membrane plasmique peuvent être divisés en deux grands groupes	119
IV. La motilité cellulaire fait intervenir le cytosquelette et la membrane plasmique au travers de l'endo-exocytose et des phénomènes d'adhérence	120
E. Membrane plasmique et adhérence intercellulaire ou entre cellule et matrice extracellulaire	121
I. Introduction	121
II. Les CAM de la Superfamille des Immunoglobulines (Ig)	125

III. Les cadhérines constituent une deuxième superfamille de CAM.	128
IV. Les sélectines constituent une troisième famille de CAM.	130
V. Les intégrines jouent à la fois le rôle de CAM et de SAM.	131
VI. Les jonctions intercellulaires sont des domaines de membrane spécialisées pour l'adhérence intercellulaire ou avec la matrice extracellulaire.	133
E. Les phénomènes de transport sans mouvements de la membrane plasmique.	146
I. Ces transports sont classés selon deux critères distincts.	146
II. Les transports passifs sans perméase.	146
III. Les transports passifs avec perméase.	147
IV. Les transports actifs avec perméase.	149
V. Le transport des ions au travers de la membrane plasmique génère le potentiel de membrane ou potentiel de repos.	150
G. Les phénomènes de transport nécessitant des mouvements de la membrane plasmique : le transport des macromolécules.	151
I. Quelques définitions.	151
II. L'endocytose.	151
III. L'exocytose.	159
IV. Mécanismes communs et rôles de l'exo/endocytose.	161
H. Biosynthèse et renouvellement de la membrane plasmique.	162
I. Ce phénomène de renouvellement est permanent.	162
II. Les étapes de la biosynthèse et du renouvellement de la membrane plasmique.	162
III. Le fonctionnement cellulaire normal provoque l'apparition de « déchirures mécaniques » de la membrane plasmique.	164
résumé.	164

CHAPITRE 5 Relations des cellules avec la matrice extracellulaire.

Polarité cellulaire	167
A. Introduction.	167
I. La matrice extracellulaire.	167
II. La polarité cellulaire.	168
B. La matrice extracellulaire associe trois types de composants.	168
I. Les fibres.	168
II. Les glycoprotéines assurent les interactions entre eux des constituants de la matrice et leur adhérence avec les cellules.	172
III. Les polysaccharides.	173
C. La lame basale.	175
I. Distribution.	175
II. Morphologie.	175
III. Composition.	175
IV. Les cellules au contact avec la lame basale possèdent des récepteurs spécifiques pour chacun de ses constituants.	177
V. La lame basale est synthétisée à la fois par les cellules adjacentes, entourées par ou en contact avec elle, et par les cellules conjonctives, dans une interaction réciproque.	178
VI. Fonctions de la lame basale et de ses constituants.	179
D. Les molécules de la matrice extracellulaire contrôlent la polarité cellulaire.	182
I. Les fibroblastes, cellules propres de la matrice extracellulaire, présentent un certain degré de polarisation.	182
II. Les cellules des épithéliums unistratifiés représentent le modèle de cellule polarisée.	183
III. L'établissement puis le maintien de la polarité ont pour conséquence une orientation dans le fonctionnement des cellules et lors des échanges avec leur environnement.	186
IV. La mise en place puis l'entretien de la polarité cellulaire fait intervenir des mécanismes et des signaux d'adressage qui diffèrent selon les domaines membranaires.	188
E. Le remodelage de la matrice joue un rôle très important, en particulier au cours du cancer.	191

I. Les cellules qui se déplacent dans la matrice extracellulaire, se frayent un chemin au travers de ses constituants	191
résumé	194
CHAPITRE 6 Le compartiment cytosolique	197
A. Généralités	197
I. Le cytoplasme de la cellule eucaryote est subdivisé en deux groupes de compartiments	197
II. Le cytosol correspond au surnageant qui reste après sédimentation de tout le matériel particulaire	197
III. Les interactions entre protéines cytosoliques conditionnent la viscosité du cytosol. .	198
IV. Le cytosol est un carrefour métabolique	198
B. Le métabolisme du glucose, la glycolyse et la production d'énergie dans le cytosol	199
I. Les voies de dégradation et de synthèse des glucides possèdent un carrefour commun et obligatoire, le glucose-6-phosphate	199
II. La glycolyse se déroule entièrement dans le cytosol	200
III. Le devenir du NADH cytosolique	200
IV. Le devenir du pyruvate	201
V. Le Glucose-6-P est aussi le point de départ de deux autres voies métaboliques	202
C. L'intervention du cytosol dans le métabolisme des lipides se traduit par la présence d'inclusions lipidiques	203
D. Le cytosol, site de synthèse, de modifications des protéines qui seront ensuite adressées à leurs compartiments de destination	204
I. La synthèse de toutes les protéines codées par le génome nucléaire débute dans le cytosol	204
II. L'adressage des protéines dépend d'un signal défini dans leur séquence peptidique. .	205
III. Les protéines subissent, pendant et après la traduction, des modifications « post-traductionnelles » souvent réversibles	206
E. Le cytosol, site de dégradation des protéines	210
I. La protéolyse est une fonction essentielle de la vie cellulaire	210
II. Protéasome, biosynthèse et renouvellement des protéines cytosoliques normales ...	211
III. La dégradation des protéines cytosoliques anormales s'effectue également dans les protéasomes	213
IV. Les protéasomes sont aussi responsables de la dégradation, dans le cytosol, de protéines qui ont été adressées au réticulum endoplasmique granulaire	214
V. Protéasome et réponse immunitaire	215
VI. Le protéasome active le facteur de régulation de la transcription NF- κ B	218
VII. Le protéasome est localisé dans le cytosol et dans le nucléoplasme où il joue deux rôles distincts	219
VIII. Le système ubiquitine-protéasome et pathologies humaines	219
F. Le cytosol, destination finale de matériaux provenant du milieu extracellulaire après leur internalisation	220
I. Une partie des nutriments utilisés par la cellule ont traversé la membrane plasmique via des perméases ou par diffusion	220
II. Après avoir été endocytés, d'autres matériaux entrent dans le cytosol à partir de compartiments membranaires	220
G. Quatre acteurs principaux du cytosol	221
I. Les chaperons moléculaires, présents dans toutes les cellules et très conservés au cours de l'évolution, jouent un rôle essentiel dans la vie cellulaire	221
II. A la différence des protéines chaperons, l'ubiquitine est fixée de manière covalente à des protéines	225
III. Les protéines G sont regroupées en deux superfamilles	227
IV. Les ions calcium et les molécules associées	232
résumé	236

CHAPITRE 7 La mitochondrie	238
A. Généralités	238
I. La mitochondrie possède une double membrane d'enveloppe	238
II. La mitochondrie exerce plusieurs fonctions principales	238
III. Elle possède son propre génome	238
B. Morphologie et composition chimique	239
I. Observées en microscopie optique, les mitochondries constituent un réseau dynamique plus ou moins ramifié qui se fragmente et fusionne en permanence	239
II. Observée en microscopie électronique en transmission, la mitochondrie est le seul organe de la cellule animale possédant deux membranes d'enveloppe	239
C. La mitochondrie est la principale source d'ATP des cellules eucaryotes	246
I. Le cytosol produit trois types de molécules utilisées par la mitochondrie pour la synthèse d'ATP	246
II. Les étapes mitochondriales de la respiration cellulaire	247
III. Une molécule de glucose produit 36 molécules d'ATP	254
D. La mitochondrie coopère avec les autres compartiments cellulaires	254
I. La synthèse des hormones stéroïdes dans les cellules endocrines spécialisées	254
II. La synthèse de phospholipides membranaires et exportés	256
III. La mitochondrie fournit le squelette carboné de certains acides aminés	256
IV. La mitochondrie et le cytosol coopèrent pour la synthèse de l'hème	256
V. Mitochondrie et ions calcium	256
VI. La mitochondrie intervient dans la défense cellulaire contre l'infection par des virus à ARN	257
VII. La mitochondrie joue un rôle majeur dans le déclenchement et la régulation de la mort cellulaire	258
E. Naissance, vie et mort des mitochondries	259
I. La mitochondrie possède un génome qui lui est propre	259
II. Les mitochondries proviennent de la division, de la fragmentation (fission) et/ou de la fusion de mitochondries préexistantes	262
III. L'importation dans la mitochondrie des protéines synthétisées dans le cytosol sous le contrôle du génome nucléaire	264
IV. Les protéines synthétisées sous le contrôle du génome mitochondrial sont insérées dans la membrane interne au cours de leur biosynthèse	266
V. Les phospholipides membranaires de la mitochondrie sont synthétisés à la surface du feuillet cytosolique du réticulum endoplasmique	266
VI. Renouvellement et mort des mitochondries	266
résumé	267
CHAPITRE 8 Le peroxysome	269
A. Généralités	269
B. Morphologie et composition chimique	269
I. Ultrastructure	270
II. Composition chimique du peroxysome	272
C. Fonctions des peroxysomes	272
D. Biogenèse et renouvellement des peroxysomes	272
I. Les peroxysomes proviennent du bourgeonnement d'un réseau canaliculaire existant, né du réticulum endoplasmique	272
II. Les protéines, membranaires ou matricielles, sont adressées au peroxysome après avoir été synthétisées dans le cytosol	273
III. Vie et mort des peroxysomes	275
résumé	275

CHAPITRE 9 Le cytosquelette**277**

A. Généralités	277
I. Le cytosquelette regroupe des polymères fibreux auxquels sont associées d'autres protéines	277
II. Les éléments du cytosquelette se localisent dans les trois sous-compartiments suivants de la cellule eucaryote	278
III. Le terme de cytosquelette est impropre : il ne rend pas compte des remaniements permanents de ses constituants	279
IV. Le terme de cytosquelette est impropre : il ne rend pas compte des phénomènes dynamiques qu'il sous-tend	280
B. Les microfilaments (MF) d'actine et leurs protéines associées	282
I. Les microfilaments d'actine sont des polymères polarisés d'une protéine globulaire, l'actine.	282
II. Les protéines associées à l'actine	283
III. Les MF d'actine et leurs protéines associées présentent plusieurs types d'organisation dans les cellules	287
IV. Interactions des MF d'actine avec des CAM, des SAM et la matrice extracellulaire ou la lame basale.	294
C. Les microtubules et leurs protéines associées (MAP).	296
I. Les microtubules sont des tubes creux formés par la polymérisation de protéines globulaires, les tubulines	296
II. Les microtubules cytosoliques sont des polymères « instables »	296
III. Les protéines associées aux MT (MAP) jouent plusieurs rôles distincts	299
IV. Microtubules et MAP participent à l'organisation du cytosol, à celle des compartiments membranaires et aux transports intracellulaires.	303
V. Centrioles, cils, flagelles et corpuscules basaux représentent des polymères « stabilisés » de microtubules et de MAP	305
VI. Les mouvements des cils et des flagelles permettent le déplacement de cellules mobiles ou celui du milieu péricellulaire au contact de cellules fixées ..	307
D. Les filaments intermédiaires (FI) et leurs protéines associées représentent des polymères « stabilisés »	309
I. Les FI sont des polymères de protéines fibreuses	309
II. 4 familles de protéines constituent la superfamille des FI	310
III. Les FI sont présents dans le cytosol et le nucléoplasme	312
IV. Les protéines associées aux FI	313
V. Les FI confèrent aux cellules leur stabilité mécanique, comme l'illustrent des maladies génétiques ou acquises	315
E. Interactions entre les 3 types de cytosquelette, les protéines G monomériques de la famille Rho	317
I. L'organisation et le fonctionnement du cytosquelette sont contrôlés par des signaux d'origine extracellulaire relayés par des protéines G monomériques de la famille Rho	317
II. L'actine est utilisée par des agents pathogènes pour envahir la cellule, s'y déplacer puis quitter enfin la cellule infectée	318
III. Exemples de coopération entre les différents cytosquelettes	320
résumé	326

CHAPITRE 10 Le système endomembranaire**329**

A. Généralités	329
I. Plusieurs critères définissent le système endomembranaire	329
II. Les compartiments du système endomembranaire	331
III. Les « flux membranaires » assurent un transport simultané des membranes d'enveloppe et du contenu des cavités.	331
B. Le réticulum endoplasmique (RE).	336
I. Définition et caractéristiques morphologiques	336

II. Certaines des fonctions du RE sont communes à l'ensemble des cellules eucaryotes	337
III. Les fonctions du RE dans des cellules spécialisées	358
C. L'appareil de Golgi	360
I. Définition morphologique, caractéristiques	360
II. Les fonctions de l'appareil de Golgi	361
III. Appareil de Golgi et pathologies	369
D. Les endosomes, les phagosomes	370
I. Définition et caractéristiques morphofonctionnelles	370
II. Le compartiment endosomal constitue un carrefour entre la membrane plasmique, le cytosol, le TGN et les lysosomes	372
E. Les lysosomes	377
I. Définition morphofonctionnelle	377
II. Composants caractéristiques des lysosomes	377
III. Les matériaux à dégrader dans le compartiment lysosomal y accèdent par 4 voies différentes (figure 10/43)	379
IV. Biogenèse, devenir et fonctions des lysosomes	381
V. Lysosomes et pathologie humaine	384
F. Les quatre étapes des flux membranaires	388
I. Le bourgeonnement, le détachement de vésicules recouvertes, la perte de leur revêtement	389
II. Transport et adressage du matériel transporté	393
III. La fusion de la membrane d'enveloppe des vésicules déshabillées avec celle du compartiment « receveur »	396
IV. Le flux membranaire vectoriel permanent	397
IV. Le flux membranaire de retour du Golgi au RE	400
résumé	403

CHAPITRE 11 Noyau, nucléole 407

A. Généralités	407
I. Trois caractéristiques définissent le noyau des cellules eucaryotes	407
II. Métabolisme de l'ADN et échanges nucléo-cytoplasmiques au travers de l'enveloppe nucléaire sont les deux aspects des fonctions nucléaires	409
III. Le noyau disparaît pendant la mitose	411
IV. Noyau, pathologie cellulaire, examens cytologiques et anatomopathologiques	411
B. L'organisation de l'ADN dans le noyau	414
I. Le noyau contient plusieurs segments linéaires d'ADN organisés en une double hélice, les chromosomes	414
II. Dans le nucléoplasme, l'ADN est compacté par association avec des protéines spécifiques, les histones	415
III. L'ADN associé aux histones présente plusieurs degrés de compaction dans le nucléoplasme	416
C. L'enveloppe nucléaire	418
I. L'enveloppe nucléaire est une citerne de réticulum endoplasmique interrompue par de nombreux pores nucléaires	418
II. Structure et composition chimique des pores nucléaires	420
III. Les mécanismes des échanges nucléo-cytoplasmiques au travers des pores	423
D. La matrice nucléaire	431
I. Sa définition est biochimique	431
II. Les lamines nucléaires	433
III. Les autres constituants fibreux de la matrice nucléaire	433
IV. La matrice est enfin constituée de diverses molécules qui ne sont pas solubilisées par les traitements classiques de préparation de la matrice	434
V. La matrice nucléaire structure la chromatine et organise son fonctionnement	437
VI. Enveloppe, matrice nucléaire et pathologies	439
E. Réplication de l'ADN et correction sur « épreuves »	439

III. La communication intercellulaire repose sur trois modalités principales	490
B. La communication intercellulaire par l'intermédiaire de signaux chimiques	491
I. Les 4 stratégies de la communication par signaux chimiques diffèrent en fonction de la « distance » qui sépare la cellule émettrice du signal de la cellule cible	491
II. La communication intercellulaire fait intervenir 3 principaux types de signaux	492
C. Les signaux hydrosolubles et leurs récepteurs membranaires	495
I. Les récepteurs membranaires sont répartis schématiquement en trois grands groupes	495
II. Les récepteurs membranaires couplés aux protéines G hétérotrimériques	496
III. Les protéines G trimériques régulent l'activité de plusieurs effecteurs différents et sont le support de multiples voies métaboliques et de réponses physiologiques variées	503
IV. Les récepteurs-enzymes	510
V. Les récepteurs canaux ioniques ligand-dépendants	519
D. Les signaux liposolubles, leurs récepteurs nucléaires	525
I. Généralités.	525
II. Structure des récepteurs nucléaires	526
III. Mécanisme d'action des récepteurs des hormones stéroïdes	527
IV. Réponses primaires et secondaires aux hormones stéroïdes	531
V. Récepteurs nucléaires et pathologie humaine.	532
E. Communication intercellulaire par des radicaux libres gazeux : le monoxyde d'azote (NO)	533
I. Les radicaux libres gazeux sont des médiateurs locaux	533
II. NO diffuse librement au travers des membranes et des fluides biologiques	533
III. Les NO-synthases (NOS) sont constitutives ou inducibles	533
IV. Les rôles de NO comme messenger intercellulaire	534
F. Adaptation de la cellule cible, régulation de la réponse, interactions entre voies de signalisation	536
Résumé.	539
Glossaire	542
Index	587