

les cours du

PCEM

Cours de
**BIOLOGIE
CELLULAIRE**

3^e édition revue
et mise à jour



Pierre CAU
Raymond SEÏTE

ellipses

Cette troisième 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...). Il 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.

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 deux chapitres qui représentent une vision plus intégrée de l'ensemble des données, le premier concernant la synthèse des protéines et sa régulation, l'autre les mécanismes de la communication intercellulaire.

Chacun des chapitres est abondamment illustré par des schémas didactiques souvent originaux, destinés à faciliter la compréhension des données et leur mémorisation. Le choix des données exposées fait la plus large place possible à des exemples tirés de la pathologie humaine, pour bien montrer l'apport de la Biologie Cellulaire à la compréhension de la physiopathologie et des bases thérapeutiques. Une série de questions est annexée à chaque chapitre pour permettre au lecteur de tester ponctuellement ses connaissances.

Illustration de couverture : Macrophage alvéolaire humain
(microscopie électronique à balayage)



ISBN 2-7298-1138-9

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre 1 – La cellule, unité morphologique et fonctionnelle des êtres vivants.	19
La biologie cellulaire	
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.	26
III. La cellule des procaryotes.	27
IV. Un troisième groupe : les archaeobactéries	28
V. Les virus (acaryotes).	29
VI. Les agents pathogènes pour l'Homme sont très divers	30
D. Notions sur le cycle et les rythmes cellulaires.	31
I. Le cycle cellulaire	31
II. La vie cellulaire obéit à des rythmes : la chronobiologie.	34
E. Apoptose et nécrose : deux modalités de la mort cellulaire.	36
I. L'apoptose	36
II. La nécrose	38
Chapitre 2 – Constituants chimiques de la cellule	40
A. La matière vivante diffère de la matière inerte qui l'entoure et dont elle est issue par 3 caractères importants.	40
I. Sa composition chimique est caractérisée par la notion de sélectivité	40
II. Le phénomène de catalyse biologique.	40
III. Les mécanismes de régulation de la composition chimique	41
B. Constituants minéraux	41
I. L'eau	41
II. Sels minéraux.	42
C. Constituants organiques	42
I. Leur organisation, les réactions chimiques qui les modifient.	42
II. Les glucides constituent la plus abondante source de l'énergie chimique nécessaire au métabolisme cellulaire.	43
III. Les lipides sont des éléments très divers définis non par une structure de base commune, mais par leurs caractères de solubilité	46
IV. Protides, protéines sont les constituants principaux de la matière vivante, indispensables à sa structure et à son fonctionnement	48
V. Les acides nucléiques contrôlent l'édification des macromolécules protéiques et leur séquence peptidique	59
VI. Nucléotides	66
Chapitre 3 – Méthodes d'étude en biologie cellulaire	72
A. Introduction	72
B. La microscopie	72
I. Des tissus aux constituants morphologiques élémentaires des cellules.	72
II. La visualisation de marqueurs à l'échelle cellulaire et subcellulaire.	74
III. La microscopie quantitative	78
C. La biochimie	80
I. Des tissus aux molécules entrant dans leur composition.	80
II. La fabrication d'outils : deux exemples	81

D. La biologie et la génétique moléculaires	81
I. L'étude de l'ADN et de ses produits, ARN et protéines	81
II. Les applications	82
E. L'électrophysiologie	84
F. L'étude de cellules vivantes	85
I. Les cultures cellulaires	85
II. L'étude de cultures cellulaires	86
III. Une application des cultures cellulaires : la fabrication des anticorps monoclonaux	87
G. Un exemple d'intégration de plusieurs techniques	90
I. L'état des connaissances autour des années 1900	90
II. Les années 1940	90
III. Les années 1960	90
IV. Les années 1970 à 1984	91
V. Les années 1980	91
VI. Depuis 1984, les travaux concernant le Rn-ACh se sont enrichis des données de la biologie moléculaire	93
VII. La fin du XX ^e siècle a vu d'autres découvertes	95
Résumé : l'intérêt d'une approche multidisciplinaire	96

Chapitre 4 – La membrane plasmique 99

A. Généralités	99
I. La membrane plasmique est une enveloppe continue qui sépare le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire	99
II. Elle constitue une frontière par laquelle la cellule interagit avec son environnement	99
III. La membrane plasmique présente cinq caractéristiques	99
B. La membrane plasmique est composée très majoritairement de protéines et de lipides	100
I. Les lipides constituent environ la moitié du poids sec de la membrane plasmique	101
II. Les protéines constituent environ la moitié du poids sec de la membrane plasmique	102
III. Les sucres sont présents en faible quantité	105
C. Architecture fonctionnelle de la membrane plasmique	105
I. Les lipides sont organisés en une bicouche englobant les protéines intrinsèques	105
II. La membrane plasmique est asymétrique	106
III. La membrane plasmique présente des mouvements de ses constituants à l'échelle moléculaire	108
IV. La membrane plasmique présente des modifications de sa composition chimique par disparition ou clivage enzymatique in situ de certains de ses lipides et protéines	111
V. Des régions de la membrane permettent l'augmentation de la surface d'échange avec le milieu extracellulaire	112
D. La membrane plasmique joue trois rôles principaux	114
I. La communication intercellulaire par l'intermédiaire de signaux chimiques	114
II. L'adhérence des cellules entre elles et à la matrice extracellulaire fait intervenir des molécules spécifiques de la membrane plasmique	114
III. Les phénomènes de transports au travers de la membrane plasmique peuvent être divisés en deux grands groupes	114
E. Membrane plasmique et adhérence intercellulaire ou entre la cellule et la matrice extracellulaire	116
I. Introduction	116
II. Les CAM de la Superfamille des Immunoglobulines (Ig)	120
III. Les cadhérines constituent une deuxième superfamille de CAM	122
IV. Les sélectines constituent une troisième famille de CAM	124
V. Les intégrines jouent à la fois le rôle de CAM et de SAM	125
VI. Les jonctions intercellulaires sont des domaines de membrane spécialisées pour l'adhérence intercellulaire ou avec la matrice extracellulaire	127

E. Les phénomènes de transport sans mouvements de la membrane plasmique	140
I. La cellule contrôle en permanence les échanges au travers de la membrane plasmique	140
II. Ces transports sont classés selon deux critères distincts	140
III. Les transports passifs sans perméase	140
IV. Les transports passifs avec perméase	141
V. Les transports actifs avec perméase	142
G. Les phénomènes de transport nécessitant des mouvements de la membrane plasmique : le transport des macromolécules	144
I. Quelques définitions	144
II. L'endocytose	145
III. L'exocytose	152
IV. Mécanismes communs et rôles de l'exo / endocytose	153
H. Biosynthèse et renouvellement de la membrane plasmique	155
I. Ce phénomène de renouvellement est permanent	155
II. Les étapes de la biosynthèse et du renouvellement de la membrane plasmique ...	155
III. Le fonctionnement cellulaire normal provoque l'apparition de « déchirures mécaniques » de la membrane plasmique qui doivent être immédiatement réparées pour éviter la mort cellulaire	157
Résumé	157

Chapitre 5 – Relations des cellules avec la matrice extracellulaire.

Polarité cellulaire

160

A. Introduction	160
I. La matrice extracellulaire	160
II. La polarité cellulaire	161
B. La matrice extracellulaire associe trois types de composants	162
I. Les fibres	162
II. Les glycoprotéines	166
III. Les polysaccharides	167
C. La lame basale	168
I. Distribution	169
II. Morphologie	169
III. Composition	169
IV. Les cellules au contact avec la lame basale possèdent des récepteurs spécifiques pour chacun de ses constituants	171
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	171
VI. Fonctions de la lame basale et de ses constituants	173
D. Les molécules de la matrice extracellulaire contrôlent la polarité cellulaire	176
I. Les fibroblastes, cellules propres de la matrice extracellulaire, présentent un certain degré de polarisation	176
II. Les cellules des épithéliums unistratifiés représentent le modèle de cellule polarisée	177
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	182
Résumé	184

Chapitre 6 – Le compartiment cytosolique

187

A. Généralités	187
I. Le cytoplasme de la cellule eucaryote est subdivisé en deux groupes de compartiments	187
II. Le cytosol correspond au surnageant qui reste après sédimentation de tout le matériel particulaire	187

III. La richesse du cytosol en protéines lui confère des propriétés importantes.	188
B. Le cytosol n'a pas d'ultrastructure particulière	188
C. Principales fonctions du cytosol	189
I. Le cytosol est un carrefour métabolique.	189
II. Le métabolisme du glucose, la glycolyse et la production d'énergie dans le cytosol.	190
III. Le cytosol, site de synthèse, de modifications et d'adressage des protéines	193
IV. Le cytosol, site de dégradation des protéines	199
V. Le cytosol, destination finale de matériaux internalisés	206
D. Trois acteurs principaux du cytosol	207
I. Chaperons moléculaires et protéines de choc thermique	207
II. Les protéines G	214
III. Le calcium et les molécules associées	219
Résumé	222

Chapitre 7 – La mitochondrie 225

A. Généralités.	225
I. La mitochondrie possède une double membrane d'enveloppe	225
II. La mitochondrie exerce deux fonctions principales	225
III. La mitochondrie participe à d'autres voies métaboliques	225
IV. Elle possède son propre génome	225
B. Morphologie et composition chimique	226
I. En microscopie optique	226
II. Ultrastructure et composition chimique	226
C. La mitochondrie est la principale source d'ATP des cellules eucaryotes	232
I. Le cytosol produit trois types de molécules utilisées par la mitochondrie pour la synthèse d'ATP	233
II. Les étapes mitochondriales de la respiration cellulaire	233
III. La production énergétique globale par molécule de glucose	239
D. La mitochondrie exerce d'autres fonctions majeures souvent en relation avec d'autres compartiments	240
I. La synthèse des hormones stéroïdes.	241
II. La synthèse de phospholipides exportés et membranaires, de cholestérol	242
III. La synthèse d'acides aminés	243
IV. Mitochondries et ions calcium	243
V. Les mitochondries jouent un rôle majeur dans le déclenchement et la régulation de la mort cellulaire	244
E. Naissance, vie et mort des mitochondries	245
I. Les mitochondries possèdent un génome qui leur est propre.	245
II. L'origine des mitochondries	247
III. L'importation dans les mitochondries des protéines synthétisées dans le cytosol sous le contrôle du génome nucléaire	248
IV. La mise en place des protéines synthétisées dans la matrice sous le contrôle du génome mitochondrial n'est pas encore élucidée	251
V. Les phospholipides membranaires des mitochondries sont synthétisés à la surface du feuillet cytosolique du réticulum endoplasmique	251
VI. Renouvellement et mort des mitochondries	251
Résumé	252

Chapitre 8 – Les peroxysomes 254

A. Généralités.	254
B. Morphologie et composition chimique	254
I. Ultrastructure	254
II. Composition chimique du peroxysome	255

C. Fonctions des peroxysomes.	257
D. Biogenèse et renouvellement des peroxysomes.	257
I. L'ensemble de leurs constituants, membranaires ou matriciels, sont adressés aux peroxysomes après avoir été synthétisés dans le cytosol.	257
II. Les peroxysomes proviennent du bourgeonnement du réseau particulaire et canaliculaire existant.	259
III. Vie et mort des peroxysomes.	260
Résumé.	260
Chapitre 9 – Le Cytosquelette	262
A. Généralités.	262
I. Le cytosquelette regroupe des polymères fibreux auxquels sont associées d'autres protéines.	262
II. Les éléments du cytosquelette se localisent dans les trois sous-compartiments suivants de la cellule eucaryote.	263
III. Le terme de cytosquelette est impropre : il ne rend pas compte des remaniements permanents de ses constituants.	264
IV. Le terme de cytosquelette est impropre : il ne rend pas compte des phénomènes dynamiques que il sous-tend.	265
B. Les filaments intermédiaires (FI) et leurs protéines associées représentent des polymères « stabilisés ».	267
I. Ils sont présents dans le cytosol et le nucléoplasme.	267
II. Les FI sont des polymères de protéines fibreuses.	268
III. 4 familles de protéines constituent la superfamille des FI.	270
IV. Les protéines associées aux FI.	271
V. Les FI confèrent aux cellules leur stabilité mécanique, comme l'illustrent des maladies génétiques ou acquises.	272
C. Les microtubules et leurs protéines associées (MAP).	275
I. Les microtubules sont des tubes creux formés par la polymérisation de protéines globulaires, les tubulines.	275
II. Les microtubules cytosoliques sont des polymères « instables ».	275
III. Les protéines associées aux MT (MAP) jouent plusieurs rôles distincts.	278
IV. Centrioles, cils, flagelles et corpuscules basaux représentent des polymères « stabilisés » de microtubules et de MAP.	281
V. Les mouvements des cils et des flagelles permettent le déplacement du milieu péricellulaire et celui des cellules.	284
VI. Microtubules et MAP participent à l'organisation du cytosol, celle des compartiments membranaires et aux transports intracellulaires.	285
D. Les microfilaments (MF) d'actine et les protéines associées à l'actine.	288
I. Les microfilaments d'actine sont de fins filaments résultant de la polymérisation d'une protéine globulaire, l'actine.	288
II. Les protéines associées aux MF d'actine.	289
III. Les MF d'actine et leurs protéines associées présentent 3 types d'organisation dans les cellules.	294
IV. L'organisation et le fonctionnement du cytosquelette d'actine sont contrôlés par des signaux d'origine extracellulaire relayés par des protéines G monomériques.	302
V. L'actine est utilisée par des agents pathogènes pour envahir la cellule, s'y déplacer puis quitter enfin la cellule infectée.	303
E. Les interactions entre le cytosquelette, la membrane plasmique, les CAM, les SAM, la matrice extracellulaire ou la lame basale.	304
I. Interactions entre le cytosquelette, la membrane plasmique et les CAM : les jonctions intercellulaires des cellules épithéliales polarisées.	304
II. Interactions non jonctionnelles entre les MF d'actine et la membrane plasmique.	305
III. Interactions entre les MF d'actine, la membrane plasmique, les SAM et la matrice extracellulaire ou la lame basale.	307
Résumé.	309

Chapitre 10 – Le système endomembranaire 312

A. Généralités	312
I. Plusieurs critères définissent le système endomembranaire	312
II. Les compartiments du système endomembranaire	314
III. Les « flux membranaires » assurent un transport simultané des membranes d'enveloppe et du contenu des cavités	314
B. Le réticulum endoplasmique (RE)	319
I. Définition et caractéristiques morphologiques	319
II. Certaines des fonctions du RE sont communes à l'ensemble des cellules eucaryotes	320
III. Les fonctions du RE dans des cellules spécialisées	340
C. L'appareil de Golgi	342
I. Définition morphologique, caractéristiques	342
II. Les fonctions de l'appareil de Golgi	344
III. Appareil de Golgi et pathologies	350
D. Les endosomes, les phagosomes	352
I. Définition et caractéristiques morphofonctionnelles	352
II. Le compartiment endosomal constitue un carrefour entre la membrane plasmique, le cytosol, le TGN et les lysosomes	353
E. Les lysosomes	358
I. Définition morphofonctionnelle	358
II. Composants caractéristiques des lysosomes	358
III. Les matériaux à dégrader dans le compartiment lysosomal y accèdent par 4 voies différentes	360
IV. Biogenèse, devenir et fonctions des lysosomes	362
V. Lysosomes et pathologie humaine	365
F. Les quatre étapes des flux membranaires	369
I. Le bourgeonnement, le détachement de vésicules recouvertes, la perte de leur revêtement	369
II. Transport et adressage du matériel transporté	374
III. La fusion de la membrane d'enveloppe des vésicules déshabillées avec celle du compartiment « receveur »	377
IV. Le flux membranaire vectoriel permanent	378
V. Le flux membranaire de retour entre le Golgi et le RE	381
Résumé	383

Chapitre 11 – Noyau, nucléole 387

A. Généralités	387
I. Deux critères morphologiques définissent le noyau des cellules eucaryotes	387
II. Métabolisme de l'ADN et échanges nucléo-cytoplasmiques au travers de l'enveloppe nucléaire sont les deux aspects des fonctions nucléaires	388
III. Le noyau disparaît pendant la mitose	390
IV. Noyau, pathologie cellulaire, examens cytologiques et anatomopathologiques	390
B. L'organisation de l'ADN dans le noyau	393
I. Le noyau contient plusieurs segments linéaires d'ADN organisés en double hélice, les chromosomes	393
II. Dans le nucléoplasme, l'ADN est compacté par association avec des protéines spécifiques, les histones	394
III. L'ADN associé aux histones présente plusieurs degrés de compaction dans le nucléoplasme	396
C. L'enveloppe nucléaire	397
I. L'enveloppe nucléaire est une citerne de réticulum endoplasmique interrompue par de nombreux pores nucléaires	397
II. Structure et composition chimique des pores nucléaires	398
III. Les mécanismes des échanges nucléo-cytoplasmiques au travers des pores	402

D. La matrice nucléaire	409
I. Sa définition est biochimique	409
II. La lamine nucléaire	409
III. Les autres constituants fibreux de la matrice nucléaire	410
IV. La matrice est enfin constituée de diverses molécules qui ne sont pas solubilisées par les traitements classiques de préparation de la matrice	411
V. La matrice nucléaire structure la chromatine et organise son fonctionnement	412
E. Réplication de l'ADN et correction sur « épreuves »	416
F. Transcription et maturation des ARN non ribosomiaux	417
I. Les trois grandes familles d'ARN sont transcrites par trois complexes enzymatiques différents, les ARN polymérases.	417
II. La transcription des ARNm se déroule dans une boucle de la fibre d'ADN nucléosomique à proximité de MAR	417
III. Le gène comporte aussi des régions régulant sa transcription	418
IV. Les étapes de la transcription et de la maturation des ARNm	418
V. Après son transport dans le cytosol, l'ARNm apporte au ribosome l'information nécessaire à la synthèse protéique.	422
G. Le nucléole, site de biosynthèse des ribosomes, est aussi un compartiment nucléaire plurifonctionnel	424
I. L'ADN ribosomal est le modèle d'un gène amplifié chez les Eucaryotes	424
II. L'ADNr nucléolaire est transcrit par l'ARN polymérase I en un pré-ARNr qui subit une maturation dans le nucléole	425
III. Transcription et maturation des ARNr sont compartimentées au sein du nucléole. ...	427
IV. Le nucléole, compartiment pluri-fonctionnel, interagit avec les autres compartiments du nucléoplasme	430
H. Réparation de l'ADN pendant l'interphase	430
I. Les lésions de l'ADN sont multiples et très fréquentes	430
II. La cellule eucaryote dispose de plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN	431
Résumé	433

Chapitre 12 – Synthèse protéique, régulations, adressage des ARNm et des protéines

436

A. Généralités.	436
I. La synthèse protéique est un phénomène permanent	436
II. La différenciation cellulaire.	436
III. La différenciation cellulaire dépend de la régulation fine de l'expression des gènes.	436
B. Régulations pendant la transcription des ARNm.	439
I. La transcription d'un gène nécessite la décompaction partielle de la chromatine pour rendre la double hélice d'ADN accessible.	439
II. Les facteurs de régulation de la transcription se fixent à l'ADN au niveau des régions régulatrices des gènes	439
III. Le fixation d'un FRT régule la transcription de gènes cibles	442
IV. Des facteurs de régulation de la transcription sont indispensables à la différenciation cellulaire et tissulaire.	445
C. La régulation des ARNm.	446
I. La maturation et le devenir des ARNm.	446
II. Les ARNm sont adressés aux régions de la cellule au niveau desquelles ils sont traduits en protéines par les ribosomes	447
D. La synthèse des protéines, leur adressage	450
I. La protéosynthèse débute dans le cytosol.	450
II. Les protéines en cours de synthèse ou après leur synthèse sont soumises à des modifications dites post-traductionnelles.	450

III. L'adressage des protéines contribue à l'établissement et au maintien de l'état différencié des cellules.	451
Résumé	456
Chapitre 13 – Communication intercellulaire : la transmission chimique des informations	458
A. Introduction	458
I. La communication intercellulaire est l'une des caractéristiques des organismes pluricellulaires	458
II. Son importance en pathologie et en thérapeutique.	458
III. La communication intercellulaire repose sur trois modalités principales	458
B. La communication intercellulaire par l'intermédiaire de signaux chimiques	459
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	459
II. La communication intercellulaire fait intervenir 3 principaux types de signaux	460
C. Les signaux hydrosolubles et leurs récepteurs membranaires	463
I. Les récepteurs membranaires sont répartis schématiquement en trois grands groupes	463
II. Les récepteurs membranaires couplés aux protéines G hétérotrimériques	465
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	470
IV. Les récepteurs-enzymes	477
V. Les récepteurs canaux ioniques ligand-dépendants.	484
D. Les signaux liposolubles, leurs récepteurs nucléaires	490
I. Généralités.	490
II. Structure des récepteurs nucléaires	490
III. Mécanisme d'action des récepteurs des hormones stéroïdes	492
IV. Réponses primaires et secondaires aux hormones stéroïdes.	495
V. Récepteurs nucléaires et pathologie humaine.	497
E. Communication intercellulaire par des radicaux libres gazeux : le monoxyde d'azote (NO)	497
I. Les radicaux libres gazeux sont des médiateurs locaux	497
II. NO diffuse librement au travers des membranes et des fluides biologiques	497
III. Les NO-synthases (NOS) sont constitutives ou inductibles	498
IV. Les rôles de NO comme messenger intercellulaire	498
F. Adaptation de la cellule cible, régulation de la réponse, interactions entre voies de signalisation	500
Résumé	504
Réponses au contrôle des connaissances	507
Glossaire	509
Liste des figures	543
Index	553