

**TOUT EN  
FICHES**

*Sous la direction de*  
**Daniel Boujard**  
Professeur à l'université Rennes 1

**LE COURS DE**  
**BIOLOGIE CELLULAIRE  
ET MOLÉCULAIRE**

**4<sup>e</sup>  
ÉDITION**

**LICENCE, SANTÉ, CAPES**

**Bruno Anselme**  
Professeur en BCPST 2 au lycée Fénélon (Paris)

**Christophe Cullin**  
Professeur à l'université de Bordeaux

**Céline Raguénès-Nicol**  
Maître de conférence à l'université Rennes 1

**DUNOD**

Illustration de couverture :  
© Vertyr – shutterstock.com

<p>Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.</p> <p>Le Code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements</p>	<p>d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.</p> <p>Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).</p>
--	--



© Dunod, 2012, 2015, 2019, 2022

11, rue Paul Bert, 92240 Malakoff

[www.dunod.com](http://www.dunod.com)

ISBN 978-2-10-084052-6

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

# Table des matières

Remerciements	X
Avant-propos	XI
Comment utiliser cet ouvrage ?	XII

## Partie 1 Introduction

### Chapitre 1 Les fondements de la biologie cellulaire

Fiche 1	La théorie cellulaire	2
Fiche 2	Les constituants des êtres vivants	4
Fiche 3	L'origine des cellules	6
Fiche 4	La diversité des cellules	8
Fiche 5	Les virus aux frontières du vivant	10
Fiche 6	Les techniques de la microscopie*	12
Fiche 7	Le fractionnement cellulaire*	14
<i>Focus</i>	<i>Des systèmes très sophistiqués</i>	16
<i>QCM</i>		17

### Chapitre 2 Biochimie et bioénergétique

Fiche 8	La chimie de la vie cellulaire	20
Fiche 9	La thermodynamique de la vie cellulaire	22
Fiche 10	Les aspects mécaniques de la vie cellulaire	24
Fiche 11	L'eau et les molécules organiques	26
Fiche 12	Les petites molécules organiques	28
Fiche 13	Les glucides	30
Fiche 14	Les lipides	32
Fiche 15	Les acides nucléiques	34
Fiche 16	Les macromolécules	36
Fiche 17	La stabilité des macromolécules	38
Fiche 18	Les niveaux structuraux des protéines	40
Fiche 19	Cinétique et thermodynamique de la cellule	42
Fiche 20	L'enthalpie libre et le métabolisme	44
Fiche 21	L'énergie cellulaire	46
Fiche 22	Les conversions énergétiques	48
Fiche 23	Les enzymes « michaeliennes »	50
Fiche 24	Les enzymes allostériques	52
Fiche 25	Les techniques d'étude des protéines*	54
Fiche 26	L'électrophorèse*	56
<i>Focus</i>	<i>Les prions</i>	58
<i>QCM</i>		59

\* : fiches techniques

## Partie 2 Du gène à la fonction

### Chapitre 3 Structuration de l'ADN

Fiche 27	La structure de l'ADN	62
Fiche 28	L'organisation des génomes	64
Fiche 29	La structure du gène	66
Fiche 30	De l'ADN au chromosome	68
Fiche 31	La réplication de l'ADN	70
Fiche 32	La cohésion des chromosomes	72
Fiche 33	Les mécanismes de mutation	74
Fiche 34	Surveillance et réparation de l'ADN	76
Fiche 35	La recombinaison homologue	78
Fiche 36	La transposition	80
Fiche 37	Télomérase et longévité	82
Fiche 38	Les techniques classiques de séquençage du génome*	84
Fiche 39	Les techniques haut débit de séquençage du génome*	86
Fiche 40	La PCR*	88
Fiche 41	Les technologies de l'ADN recombinant*	90
Fiche 42	L'édition des génomes	92
Focus	<i>La découverte de la double hélice</i>	94
QCM		95

### Chapitre 4 De l'ADN aux protéines

Fiche 43	La découverte du code génétique	98
Fiche 44	Les différentes classes d'ARN	100
Fiche 45	Les grandes étapes de la transcription chez les procaryotes	102
Fiche 46	Les grandes étapes de la transcription chez les eucaryotes	104
Fiche 47	L'épissage	106
Fiche 48	Modification en 5' et 3' des ARNm	108
Fiche 49	Les ARNt	110
Fiche 50	Les ribosomes	112
Fiche 51	Les grandes étapes de la traduction	114
Fiche 52	Les modifications post-traductionnelles	116
Fiche 53	Les méthodes d'étude du transcriptome*	118
Fiche 54	Les méthodes d'étude du protéome*	120
Focus	<i>Les protéinopathies</i>	122
QCM		123

### Chapitre 5 Le contrôle de l'expression des gènes

Fiche 55	Le contrôle de la transcription chez les procaryotes	126
Fiche 56	Le contrôle de la transcription chez les eucaryotes	128
Fiche 57	Les régulateurs de la transcription	130
Fiche 58	L'épissage alternatif	132
Fiche 59	Les contrôles post-transcriptionnels	134
Fiche 60	Les facteurs de transcription	136
Fiche 61	L'édition des ARN	138
Fiche 62	La modification épigénétique	140
Fiche 63	L'empreinte génomique	142
Fiche 64	Clonage et reprogrammation nucléaire	144
Fiche 65	La production de protéines recombinantes*	146

Fiche 66	L'immunoprécipitation de la chromatine*	148
<i>Focus</i>	<i>L'inactivation du chromosome X</i>	150
<i>QCM</i>		151

## Partie 3 Organisation de la cellule

### Chapitre 6 Les membranes cellulaires

Fiche 67	Unicité et diversité des membranes	154
Fiche 68	La biosynthèse des lipides membranaires	156
Fiche 69	Structure et dynamique des membranes	158
Fiche 70	L'asymétrie des membranes	160
Fiche 71	Les types de protéines membranaires	162
Fiche 72	La diversité des fonctions membranaires	164
Fiche 73	Fonction de compartimentation et perméabilité des membranes	166
Fiche 74	La diffusion facilitée	168
Fiche 75	Le transport actif primaire	170
Fiche 76	Le co-transport	172
Fiche 77	Ions, membranes et potentiel électrique	174
Fiche 78	Le potentiel de membrane	176
Fiche 79	L'influx nerveux	178
Fiche 80	La diversité des potentiels d'action	180
Fiche 81	Les modèles d'études de la membrane	182
Fiche 82	Le suivi de Particule Unique (SPT)*	184
Fiche 83	La fluorescence*	186
<i>Focus</i>	<i>Canalopathie – Blocage de canaux</i>	188
<i>QCM</i>		189

### Chapitre 7 Les compartiments cellulaires et l'adressage des protéines

Fiche 84	La compartimentation de la cellule	192
Fiche 85	Du cytoplasme vers le noyau	194
Fiche 86	Le transport vers les peroxysomes	196
Fiche 87	Le transport vers les mitochondries et les chloroplastes	198
Fiche 88	L'envoi des protéines dans le réticulum endoplasmique (RE)	200
Fiche 89	La maturation et le repliement des protéines dans le réticulum endoplasmique	202
Fiche 90	La translocation des protéines hors du réticulum : ERAD et UPR	204
Fiche 91	Les protéines chaperonnes	206
Fiche 92	Les protéines intrinsèquement désordonnées et les organelles non membranaires	208
Fiche 93	Le protéasome et l'ubiquitination	210
Fiche 94	Les méthodes d'étude de l'adressage cellulaire*	212
<i>Focus</i>	<i>Les pathologies associées au dysfonctionnement du RE</i>	214
<i>QCM</i>		215

### Chapitre 8 Le transport vésiculaire

Fiche 95	Les mécanismes moléculaires du transport vésiculaire	218
Fiche 96	Du RE vers le Golgi	220
Fiche 97	Les protéines résidentes du RE	222
Fiche 98	Les compartiments golgiens	224
Fiche 99	Du Golgi aux lysosomes	226
Fiche 100	Le transport vésiculaire et l'exocytose	228
Fiche 101	L'endocytose	230
Fiche 102	Les vésicules extracellulaires	232

Fiche 103	L'autophagie et la mitophagie	234
Fiche 104	La levure pour l'étude du transport	236
<i>Focus</i>	<i>Endocytose, exocytose, synapse et botox</i>	238
<i>QCM</i>		239

## Chapitre 9 La bioénergétique cellulaire

Fiche 105	Les oxydations et phosphorylations sur le substrat	242
Fiche 106	La chaîne respiratoire aérobie	244
Fiche 107	Les métabolismes oxydatifs anaérobies	246
Fiche 108	La production d'ATP par les ATPsynthases	248
Fiche 109	Les métabolismes d'autotrophie au carbone	250
Fiche 110	L'exploitation de la lumière dans le chloroplaste	252
Fiche 111	Photosystèmes, pouvoir réducteur et énergie chimique	254
Fiche 112	La production de glucides	256
Fiche 113	La diversification des assimilats	258
Fiche 114	La photorespiration	260
Fiche 115	Le génome des mitochondries et des plastes	262
Fiche 116	Dynamique mitochondriale : entre fusion et fission	264
<i>Focus</i>	<i>Pathologies mitochondriales</i>	266
<i>QCM</i>		267

## Chapitre 10 Le cytosquelette des eucaryotes

Fiche 117	Différents filaments pour structurer la cellule	270
Fiche 118	Les filaments intermédiaires	272
Fiche 119	Les tubulines et l'assemblage dynamique des microtubules	274
Fiche 120	Les structures associées aux microtubules	276
Fiche 121	Les microfilaments d'actine	278
Fiche 122	Moteurs protéiques et mouvements intracellulaires	280
Fiche 123	Le cytosquelette des cellules musculaires squelettiques	282
Fiche 124	Le mécanisme de la contraction des cellules musculaires squelettiques	284
Fiche 125	Cytosquelette et motilité cellulaire	286
Fiche 126	La cryomicroscopie électronique	288
<i>Focus</i>	<i>Les myopathies, des pathologies du cytosquelette</i>	290
<i>QCM</i>		291

## Chapitre 11 La communication cellulaire

Fiche 127	Les récepteurs à protéine G	294
Fiche 128	Les récepteurs à activité kinasique	296
Fiche 129	Les cascades de kinase dans la cellule	298
Fiche 130	Protéolyse et transduction	300
Fiche 131	Des voies très conservées	302
Fiche 132	Cytosquelette et voies de signalisation	304
Fiche 133	Les voies de signalisation chez les plantes	306
Fiche 134	La méthode double hybride*	308
<i>Focus</i>	<i>Les diabètes sucrés</i>	310
<i>QCM</i>		311

## Chapitre 12 Cycle cellulaire et apoptose

Fiche 135	Les modalités de la division cellulaire	314
Fiche 136	Le chromosome mitotique et les phases de la mitose	316

Fiche 137	La mécanique mitotique	318
Fiche 138	Le cycle cellulaire et son contrôle	320
Fiche 139	Les morts cellulaires	322
Fiche 140	Division cellulaire et apoptose	324
Fiche 141	Le modèle <i>C. elegans</i> et la découverte de l'apoptose	326
Fiche 142	La culture cellulaire animale*	328
<i>Focus</i>	<i>La découverte du MPF</i>	330
<i>QCM</i>		331

## Partie 4 Les cellules en société

### Chapitre 13 Jonctions cellulaires et matrice extracellulaire

Fiche 143	Les matrices extracellulaires animales	334
Fiche 144	Les matrices extracellulaires végétales	336
Fiche 145	L'adhérence des cellules	338
Fiche 146	Jonctions cellulaires – Communications entre cytoplasmes	340
Fiche 147	Jonctions serrées et polarité cellulaire	342
Fiche 148	Les cadhérines	344
Fiche 149	Les intégrines	346
Fiche 150	Les CAM	348
Fiche 151	La culture primaire*	350
Fiche 152	Les synapses	352
Fiche 153	L'intégration nerveuse par les neurones	354
<i>Focus</i>	<i>Pathologie des jonctions cellulaires</i>	356
<i>QCM</i>		357

### Chapitre 14 Vie et mort des organismes multicellulaires

Fiche 154	La méiose et la recombinaison génétique	360
Fiche 155	La détermination du sexe	362
Fiche 156	La fécondation	364
Fiche 157	Organisation des axes embryonnaires	366
Fiche 158	Les gènes homéotiques	368
Fiche 159	Le modèle drosophile	370
Fiche 160	Les mécanismes cellulaires de la gastrulation	372
Fiche 161	Les cellules souches pluripotentes	374
Fiche 162	Les cellules souches pluripotentes induites	376
Fiche 163	Les cellules souches embryonnaires et la transgénèse	378
Fiche 164	Le développement des plantes	380
Fiche 165	La sénescence répllicative	382
Fiche 166	La sénescence métabolique ou chronologique	384
<i>Focus</i>	<i>Dolly</i>	386
<i>QCM</i>		387

### Chapitre 15 Organisation et renouvellement des tissus

Fiche 167	Les grandes catégories de tissus	390
Fiche 168	Les épithéliums	392
Fiche 169	Les tissus conjonctifs	394
Fiche 170	Le renouvellement des tissus	396
Fiche 171	Les cellules souches adultes	398
Fiche 172	Le renouvellement des tissus musculaires	400
Fiche 173	Le renouvellement des cellules sanguines	402

Fiche 174	L'angiogenèse	404
Fiche 175	Les cellules souches neurales	406
Fiche 176	L'ingénierie des cellules souches adultes*	408
Fiche 177	La cytométrie en flux*	410
<i>Focus</i>	<i>Thérapie génique et maladie des « bébés bulles »</i>	412
<i>QCM</i>		413

## Chapitre 16 Le système immunitaire

Fiche 178	Les cellules de l'immunité	416
Fiche 179	Reconnaissance des pathogènes et premières défenses	418
Fiche 180	Le système du complément	420
Fiche 181	La réponse inflammatoire	422
Fiche 182	Les médiateurs de l'inflammation et les anti-inflammatoires	424
Fiche 183	Phagocytose et production de radicaux libres	426
Fiche 184	Interférons et Natural Killer : d'autres réponses innées aux virus	428
Fiche 185	Les lymphocytes ont des récepteurs spécifiques d'antigènes	430
Fiche 186	Origine et diversité des récepteurs B et T	432
Fiche 187	Les protéines du CMH, structure et propriétés	434
Fiche 188	Le développement des lymphocytes et l'apprentissage du soi cellulaire	436
Fiche 189	L'apprêtement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T	438
Fiche 190	Les cellules présentatrices d'antigènes	440
Fiche 191	Les LT CD4 <sup>+</sup> effecteurs dirigent les réponses immunes adaptatives	442
Fiche 192	Les cytokines	444
Fiche 193	La réponse immune adaptative à médiation cellulaire	446
Fiche 194	La production des anticorps au cours de la réponse humorale	448
Fiche 195	Le rôle des anticorps dans les mécanismes de défense	450
Fiche 196	Tolérance et points de contrôle immunitaire	452
Fiche 197	La mémoire immunitaire	454
Fiche 198	L'utilisation des anticorps au laboratoire*	456
<i>Focus</i>	<i>L'immunité des muqueuses</i>	458
<i>QCM</i>		459

## Chapitre 17 Les cancers

Fiche 199	Les types de cancers	462
Fiche 200	Propriétés des cellules tumorales	464
Fiche 201	Les bases moléculaires de la cancérisation	466
Fiche 202	Oncogènes et suppresseurs de tumeurs	468
Fiche 203	Les agents transformants externes	470
Fiche 204	Les facteurs intrinsèques favorisant les cancers	472
Fiche 205	Le développement d'une tumeur	474
Fiche 206	Envahissement par les métastases	476
Fiche 207	Principe des traitements classiques anti-tumoraux	478
Fiche 208	Les thérapies ciblées	480
Fiche 209	Immunothérapie des cancers	482
<i>Focus</i>	<i>p53, gardienne du génome</i>	484
<i>QCM</i>		485
Glossaire		487
Index		492
Crédits iconographiques		498

# Table des fiches techniques

Fiche 6	Les techniques de la microscopie	12
Fiche 7	Le fractionnement cellulaire	14
Fiche 25	Les techniques d'étude des protéines	54
Fiche 26	L'électrophorèse	56
Fiche 38	Les techniques classiques de séquençage du génome	84
Fiche 39	Les techniques haut débit de séquençage du génome	86
Fiche 54	Les méthodes d'étude du protéome	120
Fiche 65	La production de protéines recombinantes	146
Fiche 66	L'immunoprécipitation de la chromatine	148
Fiche 82	Le suivi de Particules Unique (SPT)	184
Fiche 83	La fluorescence	186
Fiche 94	Les méthodes d'étude de l'adressage cellulaire	212
Fiche 126	La cryomicroscopie électronique	288
Fiche 134	La méthode double hybride	308
Fiche 142	La culture cellulaire animale	328
Fiche 151	La culture primaire	350
Fiche 176	L'ingénierie des cellules souches adultes	408
Fiche 177	La cytométrie en flux	410
Fiche 198	L'utilisation des anticorps au laboratoire	456

# Remerciements

L'ensemble des chapitres de ce manuel a fait l'objet d'une relecture attentive. Les auteurs souhaitent remercier vivement :

- Vincent Leclerc, de l'université de Strasbourg, pour le travail remarquable de relecture qu'il a effectué. Aucune fiche n'a été épargnée par ses critiques, toujours pertinentes, et cet ouvrage lui doit beaucoup.

L'ensemble du manuscrit a été revu, chacun dans sa spécialité, par les membres du comité de lecture.

Un grand merci à :

- Guisepe Baldacci de l'université Paris Diderot ;
- Nathalie Davoust-Nataf de l'École Normale Supérieure de Lyon ;
- Hélène Vincent-Schneider de l'université Paris-Sud ;
- Laurence Duchesne, Reynald Gillet, Christophe Héligon, Sébastien Huet, Jean-François Hubert, Claire Piquet-Pellorce et Daniel Thomas, l'équipe rennaise de biologie cellulaire qui a été fortement mise à contribution.

Merci également à :

- Alain Fautrel de la plate-forme d'histopathologie de Rennes pour ses nombreuses illustrations ;
- Charlotte Brigand du plateau de culture cellulaires de l'UMR 6026 (université de Rennes 1) ;
- Georges Baffet, chercheur à l'Inserm (université de Rennes 1) pour leur contribution à l'iconographie.

Enfin, merci à Alain Gerfaud pour la réalisation de nombreuses figures de ce manuel et pour sa patience parfois mise à rude épreuve.

Pour la 4<sup>e</sup> édition, merci de leur relecture à Francis Omilli et Laurence Fontaine.

# Avant-propos

Le prix Nobel de Chimie 2014 a été remis à Eric Betzig, Stephen Hell et William Moerner pour le développement récent de technique de microscopie à fluorescence permettant de visualiser le vivant à l'échelle nanoscopique.

Citer un prix Nobel de chimie dans l'avant-propos d'un manuel de Biologie peut paraître curieux. En fait cela témoigne simplement qu'en ce début de XXI<sup>e</sup> siècle les frontières de la biologie ont été déplacées.

En autorisant l'observation dans des cellules vivantes à des résolutions nanométriques, il devient possible de voir **dans la cellule vivante** le déplacement ou le changement de formes des molécules qui la constituent.

La frontière entre la biochimie et la biologie cellulaire s'efface. Le décryptage des mécanismes de fonctionnement de la cellule de l'échelle moléculaire à l'organisme sans discontinuité ouvre de nouvelles perspectives pour comprendre le vivant.

L'enseignement de la biologie cellulaire doit tenir compte de ces ruptures. Ce « cours en fiche » a pour vocation de donner aux étudiants des connaissances actualisées sur l'organisation à l'échelle moléculaire de la cellule puis d'aborder comment ces ensembles moléculaires contribuent au fonctionnement de la cellule. Mais les cellules sont multiples et se spécialisent dans les organismes pluricellulaires. C'est cette « cellule en société » qui sera étudiée dans les derniers chapitres.

Cet ouvrage est destiné aux étudiants de licence et à ceux qui préparent les concours de l'enseignement. Il s'adresse donc à un public varié aux connaissances diverses. L'avantage de la formule « en fiches » est qu'elle permet une lecture différenciée. Nous espérons ainsi que ce livre pourra accompagner le lecteur sur plusieurs années.

# Comment utiliser

## Chapitre 6 Les membranes cellulaires

### Objectifs

La cellule, plus petite unité du vivant, constitue avant tout une unité spatiale délimitée par une membrane biologique qui sépare le dedans du dehors. Il n'existe cependant pas une mais des membranes biologiques, en particulier chez les eucaryotes.

Toutes ces membranes présentent des propriétés générales tout en étant constituées d'une grande diversité de lipides et de protéines membranaires. Parmi les fonctions associées aux membranes biologiques possèdent une importance de transport sont essentielles. Toutes les membranes biologiques possèdent une différence de potentiel électrique transmembranaire. Et certaines disposent en plus d'une capacité à faire varier ce potentiel. L'étude de ces membranes nécessite des technologies particulières dont certaines sont en plein développement.

Les bonus web sur [dunod.com](http://dunod.com)

Testez vos connaissances sur ce chapitre avec le quiz en ligne corrigé et commenté!

17 chapitres  
auxquels sont associés  
des bonus web à retrouver  
sur [dunod.com](http://dunod.com)

209 fiches de cours en double-page  
Les notions essentielles avec des renvois  
pour naviguer d'une fiche à l'autre

« Autour  
du cours » :  
des conseils  
méthodologiques  
ou des anecdotes  
historiques

De très  
nombreux  
schémas

fiche  
180

## Le système du complément



En 1919, J. Bordet découvre que deux éléments du sérum sont indispensables à la destruction des bactéries : un composé thermostable présent chez les animaux déjà immunisés (les anticorps) et un composé thermostable commun à tous les animaux, et dont l'activité complémentaire celle des anticorps : le complément. Il reçoit le prix Nobel en 1919.

### 1. Nature et activation du système du complément

Il s'agit d'un ensemble de glycoprotéines solubles ou membranaires. Elles sont produites sous forme inactive par les macrophages et par les hépatocytes lors de la phase aigüe de l'inflammation. Les protéines C1 à C5 sont activées par protéolyse en cascade via des convertases jusqu'aux molécules effectrices. Les convertases sont elles-mêmes des assemblages de composants du complément.

#### La voie classique (voie a figure 1)

Le complexe C1 se lie soit à des anticorps (IgG et IgM) soit à des pentaxines (CRP par exemple) fixés sur des antigènes et est ainsi activé. La sous-unité C1s clive le facteur C4. La partie C4b se lie aux surfaces microbiennes et fixe C2 qui est clivé par la convertase C1s. L'ensemble C4bC2b forme une C3 convertase.



La notation C4bC2a est fréquemment retrouvée et précède la normalisation des notations depuis laquelle le fragment le plus gros est noté b.

#### La voie des lectines (voie b figure 1)

La *mannose binding lectine* (MBL) se fixe aux sucres des parois microbiennes et recrute MASP, une protéase. Celle-ci clive le facteur C4, ce qui aboutit comme dans la voie classique à la formation de la C3 convertase, C4bC2b.

#### La voie alterne, boucle d'amplification (voie c figure 1)

Lorsqu'il y a des lésions tissulaires, C3 peut se lyser spontanément dans le sérum. C3b se fixe de façon stable aux parois microbiennes en présence de facteur P (properdine). Cela permet le recrutement puis le clivage du facteur B pour former une C3 convertase alterne, C3bBb. Il y a alors une boucle d'amplification au contact des membranes microbiennes.

Toutes les voies d'activation du complément conduisent à la même séquence terminale : clivage du composé C3 en C3a et C3b, association de C3b aux C3 convertases pour créer des C5 convertases et clivage de C5.

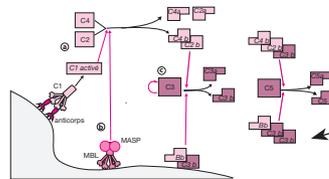


Figure 1 : Schéma simplifié des voies d'activation du complément

### 2. Les molécules effectrices du complément

■ **Activation cellulaire par les anaphylatoxines**  
Les composés C3a, C4a et C5a constituent les anaphylatoxines (responsables des chocs anaphylactiques). Ils exercent un chimiotactisme sur les leucocytes, permettent la dégranulation des basophiles et des mastocytes, augmentent la perméabilité vasculaire et l'inflammation.

#### Élimination des pathogènes et des déchets

C3b et C4b se lient aux parois microbiennes, aux complexes antigènes-anticorps et aux corps apoptotiques. Cela favorise la phagocytose (opsonisation) et l'élimination des antigènes grâce aux récepteurs du complément exprimés par les érythrocytes et les phagocytes. La production d'anticorps sera également exacerbée via les récepteurs CR3 sur les lymphocytes B.

#### Complexe d'attaque membranaire (CAM)

C5b se lie à C6 et C7 puis le complexe C5b67 s'attache aux membranes des pathogènes (virus, bactéries) avec C8. C9 est recruté et polymérise, formant un pore d'environ 10 nm qui provoque un choc osmotique et conduit à la mort du pathogène.

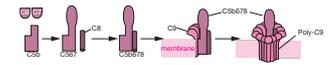


Figure 2 : Les stades de formation du complexe d'attaque membranaire

### 3. Les facteurs de régulation

Les sous-unités actives sont instables et donc rapidement inactivées ce qui supprime des actions délétères sur des cellules voisines. Il existe aussi des protéines de régulation de l'activation du complément, soit présentes sur les membranes des cellules hôtes telles que DAF (*Dissociation Acceleration factor*), MCP (*Membrane Cofactor Protein*), la protéine... soit libérées comme facteurs solubles (inhibiteur du C1, facteur H et I...).

Les points clés  
à retenir

# cet ouvrage ?

Les réponses commentées au verso

Des QCM en fin de chapitre pour s'auto-évaluer

**QCM** Indiquez la ou les réponses exactes. Les réponses sont au verso.

**12.1** La mitose :  
 a. donne toujours naissance à deux cellules  
 b. donne toujours naissance à deux noyaux  
 c. n'existe pas chez les plantes

**12.2** Lors de la métaphase :  
 a. les chromosomes homologues sont liés  
 b. la cohésine maintient deux copies de la même molécule d'ADN  
 c. les chromosomes sont stabilisés à l'équateur de la cellule

**12.3** Le fuseau achromatique :  
 a. oriente les mouvements des chromosomes  
 b. empêche l'étranglement final de la cellule  
 c. est constitué de microtubules

**12.4** La prophase :  
 a. se déroule avant la mitose  
 b. permet la réplication de l'ADN  
 c. voit la condensation des chromosomes dupliqués

**12.5** Les CDK :  
 a. empêchent le déroulement de la mitose  
 b. sont associées aux cyclines pour contrôler le cycle cellulaire  
 c. provoquent la mitose

**12.6** Le MPF :  
 a. est un facteur cytoplasmique  
 b. présente une activité cyclique lors du développement embryonnaire précoce  
 c. peut être transféré de cellule à cellule

**12.7** Les cellules des plantes :  
 a. réalisent la cytokinèse grâce au phragmoplaste  
 b. ont plusieurs noyaux  
 c. ne peuvent plus se diviser lorsque leur paroi est mise en place

**12.8** L'apoptose :  
 a. est une forme complexe de nécrose  
 b. n'implique pas l'éclatement de la cellule  
 c. fait intervenir des vacuoles autophagiques

**12.9** La protéine p53 :  
 a. peut bloquer le cycle cellulaire  
 b. peut provoquer l'apoptose  
 c. est une sous-unité du MPF

**12.10** Le PDGF :  
 a. est un signal mitogène  
 b. provoque la mitose des cellules  
 c. bloque la mitose des cellules

**331** Cycle cellulaire et apoptose

**Réponses**

**12.1** b. Au sens strict, le terme de mitose désigne les événements nucléaires de la division cellulaire. Ainsi, une mitose peut ne pas être suivie d'un cloisonnement et donner alors une seule cellule binucléaire. Les plantes font bien entendu des mitoses.

**12.2** b - c. La métaphase est une phase d'équilibre dynamique où chaque chromosome dupliqué est maintenu sur la plaque équatoriale. Les molécules dupliquées sont maintenues en contact grâce à la cohésine. Les chromosomes homologues restent indépendants.

**12.3** a - c. Le fuseau est un double réseau de microtubules, formé suite à la bipolarisation de la cellule résultant de la duplication des centrosomes. Les microtubules du fuseau guident et orientent les mouvements de la mitose.

**12.4** c. La prophase débute la mitose, bien après la phase S (duplication de l'ADN) et consiste en la condensation des chromosomes dupliqués.

**12.5** b. Les complexes cycline-kinase sont impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire. De nombreux autres protéines sont impliqués et interviennent aux différents points de contrôle du cycle. Certains contrôlent l'entrée en mitose, d'autres contrôlent l'entrée en phase S ou la sortie de S.

**12.6** a - b. Produit de façon cyclique dans la cellule, le MPF permet l'achèvement des divisions cellulaires de mitose lorsqu'elles sont bloquées et détent de division. C'est un élément cytoplasmique du contrôle de la division. Mais ce n'est en aucune sorte un message intercellulaire.

**12.7** a. Les cellules des plantes se comportent comme les cellules animales pour ce qui est des grandes lignes de leur division. Cependant, leur paroi squelettique abondante entrave par phragmoplaste. C'est pour cela qu'intervient un mode particulier de cytokinèse par phragmoplaste. Mais leur division a bien lieu.

**12.8** b - c. L'apoptose est une forme de mort cellulaire qui s'oppose à la nécrose, ce n'est pas une forme de nécrose. Alors que la nécrose libère dans l'interstitium des débris cytoplasmiques, l'apoptose répare son contenu sans éclater la cellule.

**12.9** a - b. La protéine p53 est impliquée dans de nombreux contrôles de cycle cellulaire, mais elle n'a pas de rapport avec le MPF. Elle est recrutée et activée lors de lésions portées à un cas de surpression mitogène, elle peut aussi faire basculer la cellule vers un programme d'apoptose.

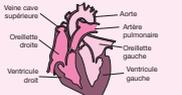
**12.10** a. Dérivé des plaquettes sanguines, le PDGF est un signal mitogène mais il ne déclenche pas nécessairement de mitose. Il stimule essentiellement la sortie de G1 des cellules, ce qui, à terme débouche sur une mitose.

**332**

Des focus biomédicaux ou historiques sur une page à la fin de chaque chapitre

**Focus** Pathologie des jonctions cellulaires

**La dysplasie arythmogène du ventricule droit**  
La dysplasie arythmogène du ventricule droit (DADV) est une cardiomyopathie évolutive caractérisée par une disparition de cardiomyocytes au bénéfice de tissu fibreux adipeux. Ce remplacement progressif finit par perturber fortement l'activité électrique cardiaque. En effet, les cardiomyocytes sont non seulement contractiles, mais aussi conducteurs de l'influx électrique qui traverse le myocarde lors de chaque contraction.



**Figure 1** Organisation du cœur

À l'extrémité de chaque cardiomyocyte, les liaisons sont assurées d'une part par des desmosomes, assurant la cohésion mécanique du tissu et d'autre part par des jonctions lacunaires (gap junctions) assurant la conduction électrique de l'influx. C'est une maladie grave responsable d'insuffisance cardiaque et pouvant même être à l'origine d'arrêt cardiaque par arythmie ventriculaire. Initialement, la maladie touche le ventricule droit mais elle peut ensuite atteindre le ventricule gauche.



**Figure 2** Les jonctions entre cellules cardiaques

La cause de la maladie semble être une atteinte des desmosomes, avec une origine familiale très fréquente. On a pu identifier quelques gènes associés à la pathologie, comme le Récepteur Cardiaque à la ryanodine (essentiel au couplage excitation-contraction) et surtout deux gènes codant des protéines impliquées dans le desmosome (desmoplakine et plakophiline 2). Le dysfonctionnement du desmosome entraînerait une dissociation des cellules, rompant ainsi la connexion électrique du myocarde. Les cellules cardiaques finissent par mourir et être remplacées par du tissu adipeux ou adipo-fibreux.

**Le pemphigus vulgaire**  
Les Pemphigus sont des maladies auto-immunes de la peau (et aussi des muqueuses). Ce sont des dermatoses bulleuses : les lésions de la peau désolidarisent les cellules et provoquent des soulèvements de l'épiderme en forme de bulles. Dans le pemphigus vulgaire, les auto-anticorps sont produits contre la desmogleïne, l'une des cadhérines intervenant dans les desmosomes. Le défaut de cette cadhérine entraîne la rupture des jonctions intercellulaires, d'où la formation de bulles.

**356**

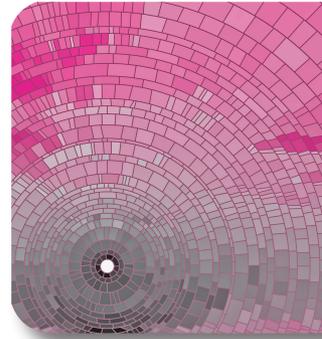
Retrouvez sur [www.dunod.com](http://www.dunod.com) :

- Des QCM corrigés et commentés
- Une sélection de sites web de référence
- Un lexique et des figures de référence



# Chapitre 1

# Les fondements de la biologie cellulaire



## Objectifs

La vie est affaire de cellules. Tous les êtres vivants sont constitués d'au moins une cellule et toute cellule est issue d'une autre cellule. Un organisme humain est constitué d'environ cent mille milliards de cellules.

Une cellule présente toutes les caractéristiques fondamentales du vivant : elle transfère différentes formes d'énergie de manière à effectuer un travail ; elle exprime une information génétique contenue dans des acides nucléiques ; elle échange avec son milieu de vie ; elle peut se reproduire, et enfin, elle meurt.

La vie des organismes pluricellulaires impose l'existence d'une communication entre les cellules, moyen essentiel de leur coordination.

Même si les cellules semblent être de très petite taille, elles présentent une très grande complexité mettant en jeu des centaines de milliers d'interactions de tous ordres, entre gènes, protéines, petites molécules, cytosquelette.

## Les bonus web sur [dunod.com](https://www.dunod.com)

Testez vos connaissances sur ce chapitre avec le quiz en ligne corrigé et commenté !

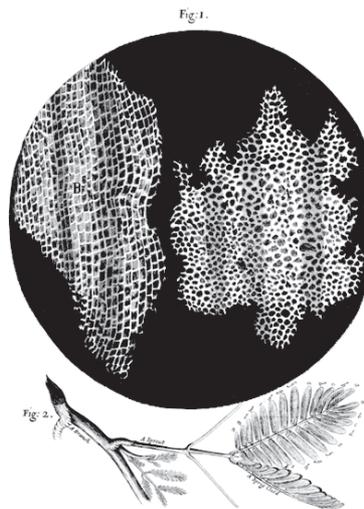
# La théorie cellulaire

L'idée selon laquelle les êtres vivants sont constitués d'une ou plusieurs cellules, fonctionnant toutes peu ou prou sur le même principe, est une idée maintenant assez ancienne qui s'est peu à peu imposée avec l'histoire de la microscopie.

## 1. L'histoire du mot cellule - les observations de Hooke

L'anglais R. Hooke (1635-1703) a réalisé des observations de tissus végétaux à l'aide d'un instrument assez rudimentaire. Le liège (figure 1) lui est apparu comme une juxtaposition de boîtes auxquelles il donna le nom de cellule.

Par la suite, le hollandais A. van Leeuwenhoek (1632-1723) mit au point le premier microscope. Il s'agissait d'un système de loupe simple et léger que l'on plaçait avec l'objet observé devant l'œil, comme pour une visée. Leeuwenhoek a pu atteindre des grossissements de l'ordre de 200 fois. Il fit de nombreuses observations et descriptions d'organismes unicellulaires, protozoaires et bactéries.



**Figure 1 : Observation de liège par R. Hooke**  
La structure du liège est manifestement cloisonnée, le tissu semblant formé de petites « boîtes », les cellules.

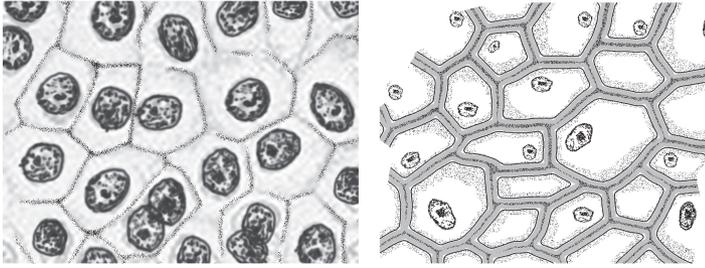
## 2. Schwann et la théorie cellulaire

La théorie cellulaire est née bien plus tard avec T. Schwann (1810-1882) et M. Schleiden (1804-1881). Ce zoologiste et ce botaniste affirment que tous les êtres vivants, même les plus complexes sont constitués de cellules ainsi que des produits de ces cellules.

R. Virchow (1821-1902) complète cette théorie en 1855 par une seconde affirmation : *omni cellula e cellula* : « Toute cellule provient d'une cellule ».

Une cellule, entourée d'une membrane lipidique qui sépare son cytoplasme de l'extérieur, est ainsi la plus petite unité vivante d'un organisme. À l'échelle subcellulaire, on connaît maintenant de nombreux systèmes complexes, objets des chapitres de ce

livre, mais aucun système subcellulaire ne réunit à lui seul l'ensemble des propriétés du vivant.



**Figure 2 : Tissu animal et tissu végétal**

L'observation d'un tissu complexe montre clairement l'organisation cellulaire. Cette constatation est particulièrement aisée pour un tissu végétal où les séparations entre cellules sont soulignées par la paroi squelettique. Dans un tissu animal, on peut deviner les limites entre cellules, mais seul le microscope électronique permet d'identifier les membranes.

### 3. Les liens entre cellules sont très divers

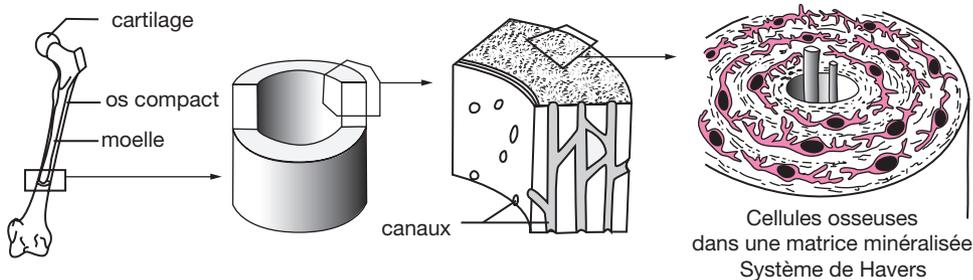
Si la cellule est l'unité de base des organismes pluricellulaires, les relations entre les cellules d'un tel organisme sont complexes.

Ainsi dans un tissu, c'est-à-dire un assemblage coordonné de cellules, on peut trouver des cellules jointives liées entre elles par des jonctions complexes ou séparées par des constituants extracellulaires qui forment des matrices.

Ces matrices peuvent être très abondantes (paroi squelettique des cellules végétales) et même prédominantes en volume et très rigides (tissu osseux). Dans le cas du sang, l'environnement des cellules n'est plus une matrice mais un liquide. Cependant, dans tous les cas, les contacts entre cellules sont assurés.

 Fiche 166

 Fiches 140, 141, 143



**Figure 3 : Organisation du tissu osseux**

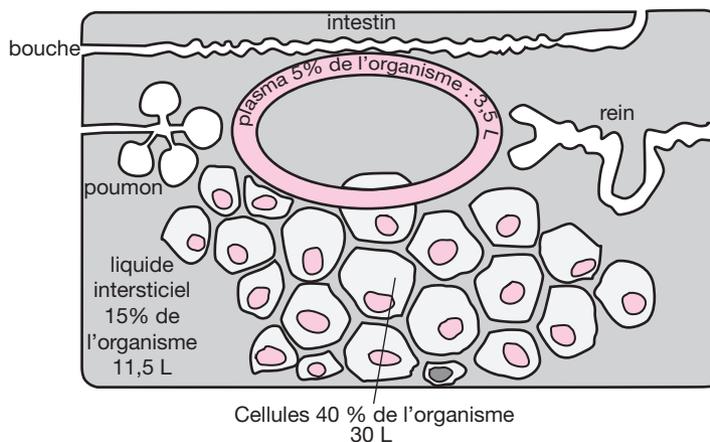
L'os est un tissu vivant et est à ce titre constitué de nombreuses cellules en contact les unes avec les autres : les ostéocytes. Cependant, les propriétés mécaniques de l'os sont dues à une matrice extracellulaire très rigide et surtout très abondante. Cela n'empêche cependant pas les contacts entre cellules.

La chimie du vivant est suffisamment originale pour être à l'origine d'une vaste branche de la chimie, la chimie organique. Cependant, la chimie organique ne fait pas tout le vivant : l'organisation logique des cellules, nous le verrons, est tout à fait essentielle. Néanmoins, une analyse rapide de la chimie des êtres vivants nous renseigne sur quelques grands principes de la vie.

## 1. L'eau, milieu de vie, milieu intérieur, constituant majeur

La chimie du vivant ne s'imagine pas sans eau. La vie est apparue sur la Terre dans l'eau liquide et cette eau liquide constitue l'essentiel du milieu de vie de toute cellule, tout comme l'essentiel de la composition des cellules.

Fiche 11



**Figure 1 : Les compartiments liquidiens d'un organisme humain**

Les chiffres indiqués correspondent à la quantité d'eau présente chez un homme de 75 kg. Les cellules sont remplies de solution aqueuse constituant le liquide cellulaire. Elles sont entourées de liquide interstitiel piégé dans les matrices et d'un milieu circulant, également liquide, le sang et la lymphe.

L'une des étapes de l'évolution des êtres vivants a été la conquête du milieu aérien, avec un affranchissement plus ou moins poussé vis-à-vis des contraintes hydriques du milieu. Il y a ainsi une assez grande diversité des teneurs en eau d'un organisme à l'autre.

**Tableau 1 : Teneur en eau de différents êtres vivants**

Homme	60 à 65 %
Méduse	98 %
Insecte	De 50 à 80 %
Graine	Environ 10 %
Feuille de laitue	97 %
Pomme de terre	79 %

## 2. Les principaux éléments

Les cellules sont constituées de molécules organiques, c'est-à-dire de molécules construites autour d'un schéma de squelette carboné de deux à quinze carbones environ. Des atomes d'hydrogène, d'oxygène et d'azote viennent diversifier ces molécules.

**Tableau 2 : Les éléments rencontrés dans le vivant**

Éléments majeurs	Carbone	C	19,3 %
	Hydrogène	H	9,3 %
	Azote	N	5,1 %
	Oxygène	O	62,8 %
	Phosphore	P	0,6 %
	Soufre	S	0,6 %
Principaux ions minéraux	Calcium	Ca	1,4 %
	Sodium	Na	0,3 %
	Potassium	K	0,2 %
	Magnésium	Mg	0,04 %
	Chlore	Cl	0,2 %
Oligo-éléments	Fer	Fe	0,005 %
	Silicium	Si	0,004 %
	Zinc	Zn	0,0025 %
	Cuivre	Cu	0,0004 %

En complément on trouve quelques éléments moins prépondérants mais pourtant essentiels, comme le phosphore et le soufre.

Enfin, quelques éléments, minoritaires mais tout aussi essentiels, forment les oligo-éléments.



### Exobiologie

Il est possible d'opérer une recherche de vie extraterrestre en partant d'une analyse chimique. Tout cela n'ayant de sens que pour détecter des formes de vie comparables à celle que nous connaissons.

L'eau est le premier axe de recherche ; la vie n'est concevable qu'en présence d'eau. Ainsi, la recherche de vie reposera en premier lieu sur la recherche d'eau liquide, présente en grande quantité et sur une durée assez longue.

Ensuite, on pourra faire une recherche d'éléments ou de molécules spécifiques du vivant. Une signature intéressante des êtres vivants concerne les isotopes du carbone. En effet, le monde vivant (par l'intermédiaire de la photosynthèse) fixe préférentiellement l'isotope 12 du carbone. Cela produit une matière organique appauvrie en carbone 13 par rapport au monde minéral. Des molécules appauvries en carbone 13 seraient donc la marque d'une activité biologique. C'est de cette manière que l'on recherche l'histoire du vivant dans les couches géologiques. La découverte extraterrestre d'un déséquilibre entre les deux isotopes pourrait alors être un indice d'une photosynthèse comparable à celle que nous connaissons.

# L'origine des cellules

Si l'on s'en tient simplement au précepte de R. Virchow, *omni cellula e cellula*, et que l'on y associe l'évolution des êtres vivants, l'idée d'une « première cellule » émerge assez rapidement. S'il est illusoire d'espérer connaître vraiment une telle première cellule, on peut imaginer les propriétés de la « dernière » cellule ayant engendré l'ensemble des êtres vivants actuellement connus.

## 1. Les êtres vivants sont en permanente évolution

Compte tenu du fait que l'évolution est réalisée sur la base de la reproduction avec variation, deux groupes apparentés d'êtres vivants ont toujours un ancêtre commun. La grande unité chimique et organisationnelle (sur le plan de la génétique, en particulier) impose d'envisager que tous les êtres vivants sont apparentés et que toutes les cellules descendent donc d'une cellule ancestrale.

## 2. Un ancêtre commun – l'arbre du vivant

L'apparementement entre deux êtres vivants peut être évalué de nombreuses manières, mais en particulier par la similitude entre les séquences d'ADN des cellules. Cette méthode a permis de construire l'arbre phylogénétique de l'ensemble des êtres vivants. Cet arbre n'a pas de racine, car il n'y a pas actuellement consensus sur la nature du groupe qui serait à l'origine des deux autres. C'est ainsi que l'on distingue :

- les eubactéries caractérisées par une paroi cellulaire à peptido-glycanes ;
- les archées qui présentent des lipides particuliers dans leur membrane ;
- les eucaryotes dont l'ADN est contenu dans un noyau.

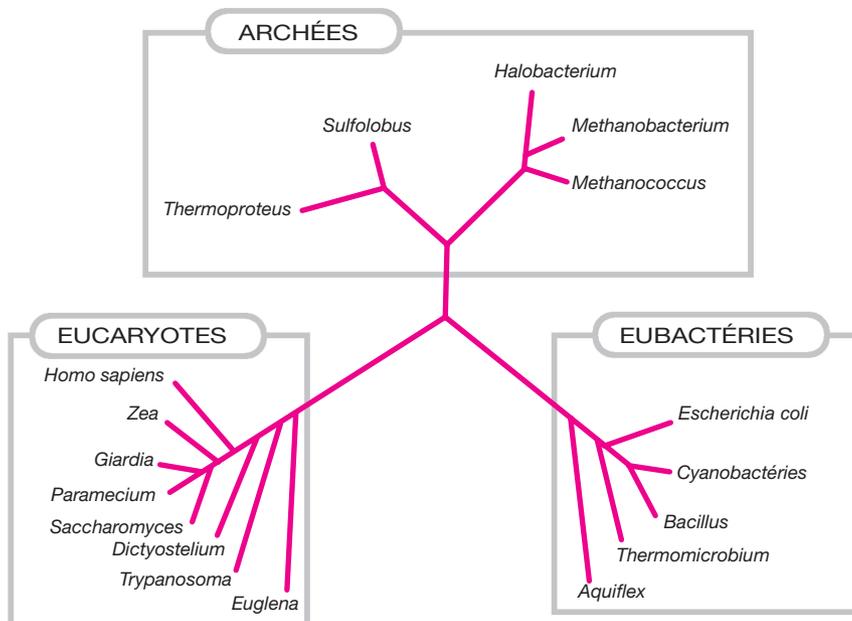
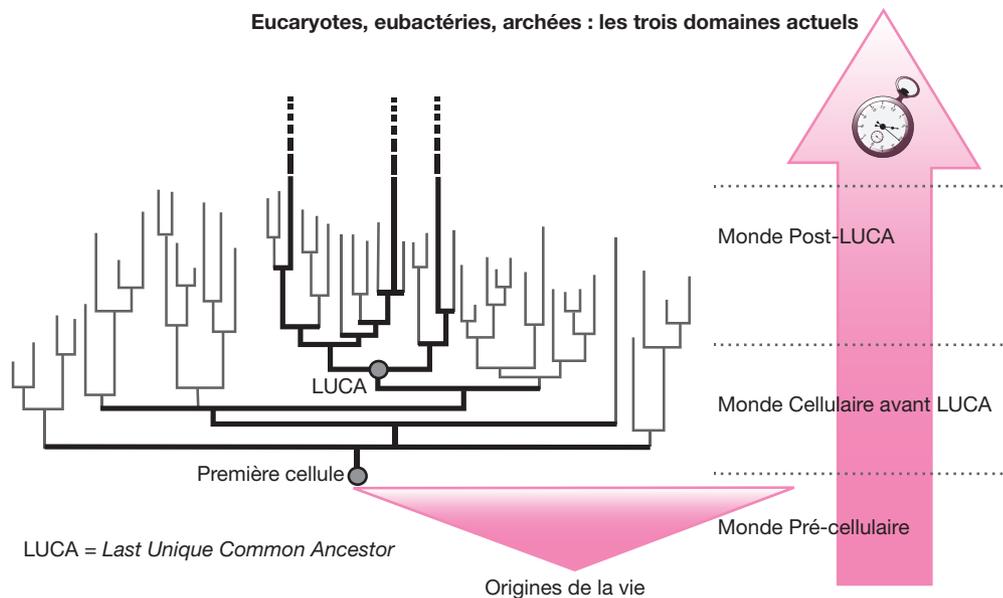


Figure 1 : L'arbre du vivant

### 3. LUCA n'est pas le premier être vivant

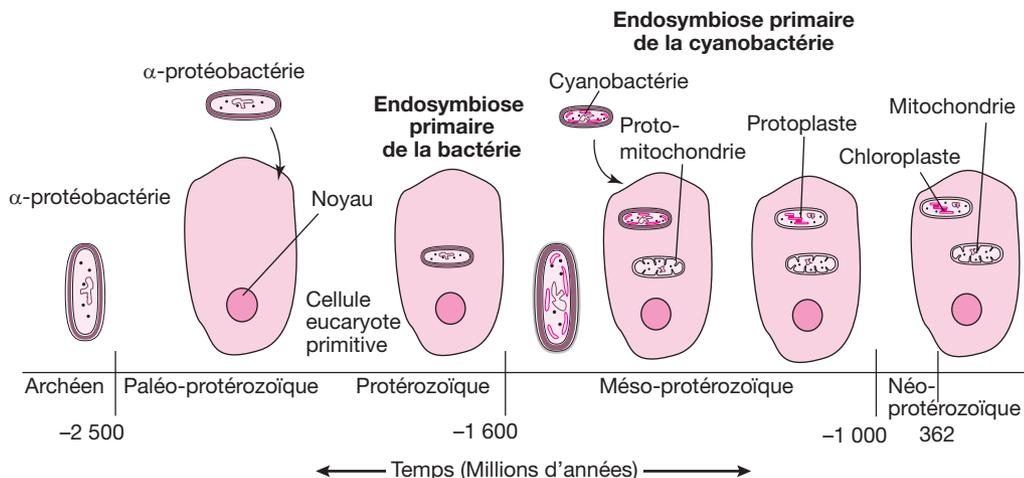
L'apparement de toutes les formes de vie actuelles impose d'envisager un ancêtre commun à qui on donne le nom de LUCA (*Last Unique Common Ancestor*). Cependant, LUCA n'est vraisemblablement pas le premier être vivant. Il a certainement coexisté avec d'autres êtres vivants faisant partie de groupes aujourd'hui éteints.



**Figure 2 :** La place de LUCA dans l'évolution du vivant

### 4. Mitochondries et chloroplastes : endosymbiose

Des arguments génétiques et phylogénétiques sur la parenté entre les ADN des chloroplastes et des mitochondries et ceux de bactéries ont permis d'établir l'origine de ces organites comme résultant d'une symbiose entre des ancêtres eucaryotes et des eubactéries capables pour les uns d'oxyder la matière organique avec l'oxygène comme accepteur final d'électrons et, pour les autres, de réaliser la photosynthèse.



**Figure 3 :** L'origine endosymbiotique des mitochondries et chloroplastes

# La diversité des cellules

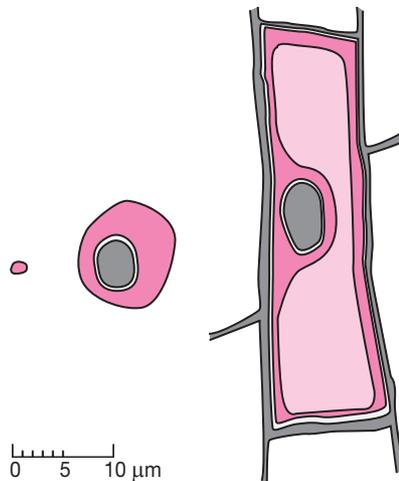
Organismes unicellulaires ou pluricellulaires sont formés de cellules ayant un métabolisme de base similaire. La spécialisation cellulaire s'accompagne de variations sur la cellule type ce qui donne une diversité de forme des cellules et des voies métaboliques spécifiques. Modes et milieux de vie sont ainsi extrêmement divers.

## 1. Des modalités métaboliques distinctes

Les êtres vivants ont des façons très diverses de se procurer l'énergie nécessaire à leur métabolisme cellulaire. On retrouve cependant des schémas récurrents essentiellement sous forme de chaînes membranaires de transfert d'électrons.

### ■ Diversité des métabolismes archées et eubactéries

Les eubactéries et les archées présentent une très grande diversité de mode d'approvisionnement en énergie. Certains exploitent l'énergie lumineuse et du sulfure d'hydrogène, d'autres de l'énergie lumineuse et de l'eau. D'autres oxydent grâce, par exemple, à l'oxygène des substrats minéraux comme le fer réduit ou l'ammoniaque. On trouve des bactéries dans pratiquement tous les milieux imaginables, sous la glace, proches des sources chaudes, avec ou sans oxygène, avec ou sans lumière. Ce monde non eucaryote semble marqué par une « inventivité métabolique » sans fin. Ce sont par ailleurs le plus souvent de très petites cellules avec une activité métabolique très intense et très rapide.



**Figure 1 : Tailles caractéristiques des grands types de cellules**

Une bactérie, une cellule animale, une cellule végétale : le rapport de taille est environ de 10 de l'une à l'autre de ces cellules.

### ■ Conformisme du métabolisme eucaryote

Les eucaryotes, inversement, sont étonnamment homogènes et ont tous adopté le même schéma :

- oxydation de matière organique pour les cellules hétérotrophes (respiration mitochondriale ou fermentation) ;

- photosynthèse (par le chloroplaste) et respiration pour les cellules autotrophes au carbone.

De plus, les modalités chimiques de ces processus ont été remarquablement bien conservées par l'évolution.

## 2. Des organismes unicellulaires : les cellules multifonctionnelles

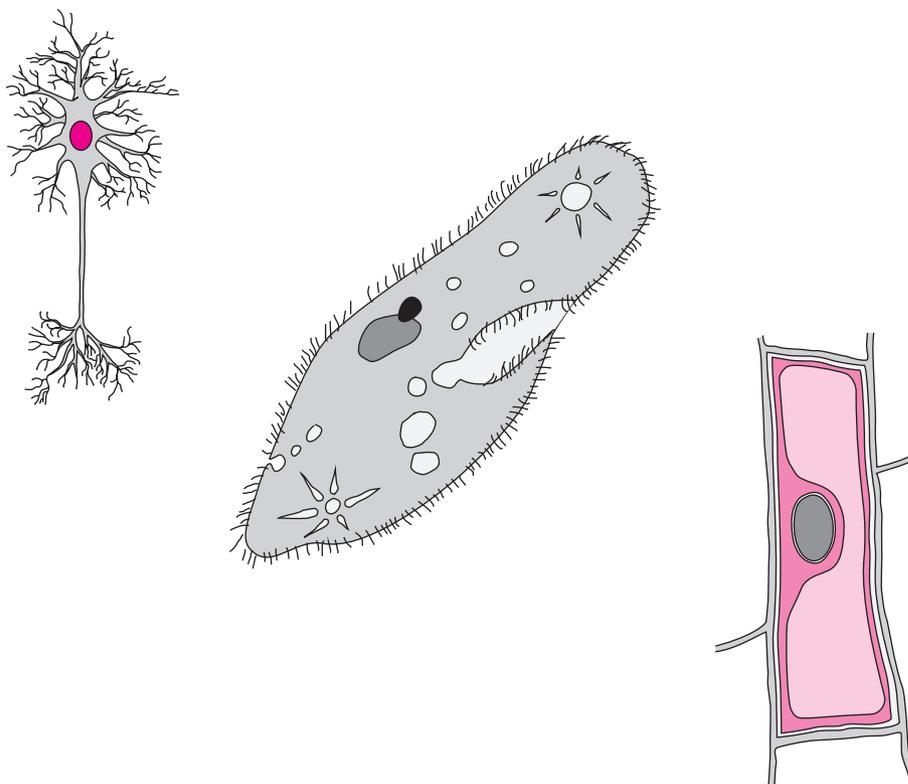
Le caractère pluricellulaire ne se rencontre guère que chez les eucaryotes, même si nombre d'entre eux sont unicellulaires. Les archées et les eubactéries sont des êtres vivants unicellulaires à quelques exceptions près. Cette unicellularité suppose l'existence de cellules « totipotentes », réalisant toutes les fonctions biologiques.

## 3. Des types cellulaires variés : les cellules différenciées

L'état pluricellulaire correspond à l'invention du partage du travail à l'échelle de l'organisme. Cela va de pair avec l'apparition de cellules parfois extrêmement différenciées qui se sont spécialisées. Les spécialisations peuvent être très spectaculaires comme dans le cas d'une cellule musculaire au cytosquelette quasi cristallin ou d'un globule rouge semblant réduit à une simple membrane et n'ayant plus aucun matériel génétique.

 Fiche 123

 Fiche 81



**Figure 2 : Quelques types cellulaires**

À gauche, un neurone, dont le corps cellulaire peut représenter une dizaine de micromètres, mais dont l'axone peut être extrêmement long (plusieurs dizaines de centimètres parfois). Au centre, une paramécie, organisme unicellulaire cilié. À droite, une cellule végétale de type parenchyme, dont la paroi squelettique épaisse de un à quelques micromètres est visible au microscope optique.

Focus chap. 2

Historiquement, on connaît les virus pour leurs effets avant de connaître leur nature et leur structure. Ces agents infectieux sont des parasites moléculaires qui dépendent obligatoirement d'une cellule hôte pour fournir l'énergie et la machinerie nécessaire à leur répliation. Leur inclusion dans le monde vivant est discutée puisque leur forme libre, le virion, est inerte. Composés au minimum de matériel génétique et d'une capsidie protéique, il existe des agents infectieux encore plus simples comme les viroïdes ou les prions.



Un virus est en quelque sorte une information génétique mobile équipée du matériel protéique facilitant l'infection de cellules hôtes.

## 1. Un parasitisme cellulaire détournant l'expression génétique des hôtes

L'exemple des bactériophages est tout à fait révélateur de la nature des virus. Les bactériophages sont des agents infectieux qui détruisent des colonies bactériennes sous forme de plages de lyse dans des boîtes de culture. Ces agents infectieux se multiplient : ils prolifèrent en détruisant les bactéries. On a d'abord pu les analyser chimiquement (ADN et protéines) et montrer qu'ils dirigent l'expression génétique des cellules bactériennes au profit de leur prolifération. Cela se fait en injectant à la cellule une information génétique virale qui commande et contrôle sa propre répliation et la synthèse de nouveaux virions. C'est ainsi que l'on a pu construire le cycle lytique d'un virus bactériophage.

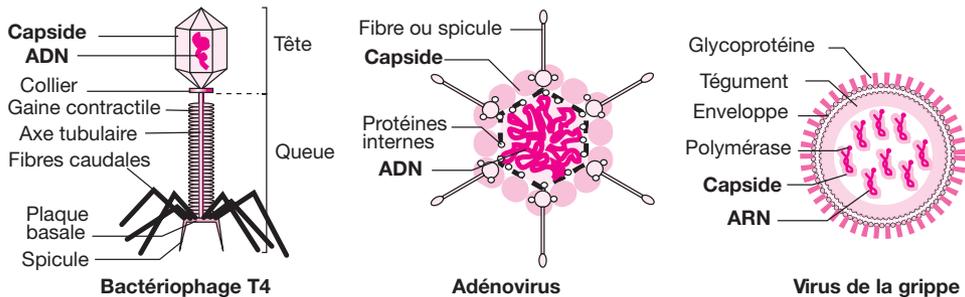


Figure 1 : Exemples de structures de virus

## 2. Une organisation simplifiée à l'extrême

Au-delà de la seule analyse chimique, la microscopie électronique à transmission a permis d'identifier la structure des virus.

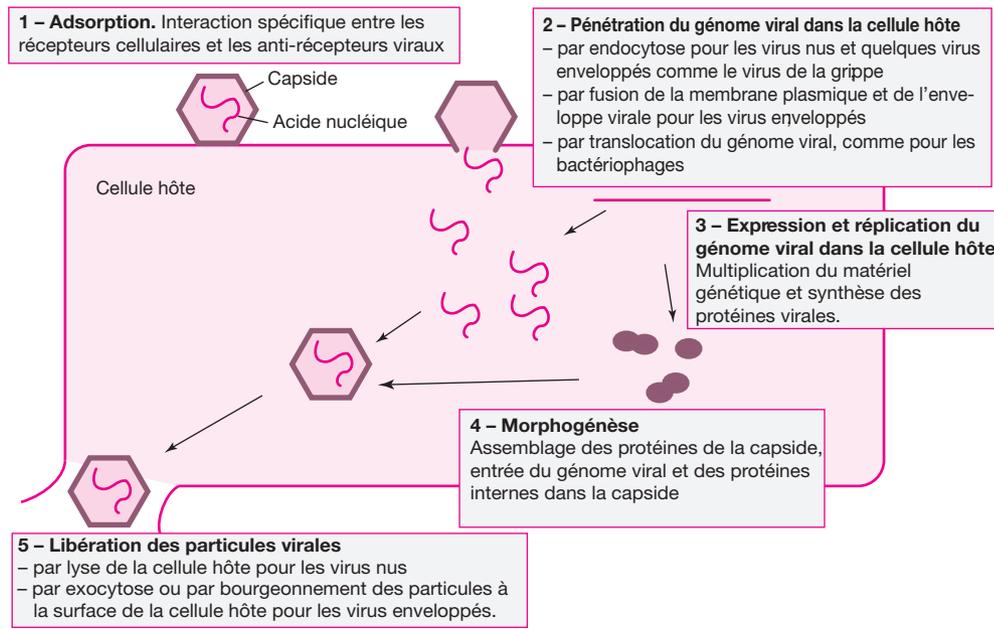
### ■ Capsidie protéique et matériel génétique

Un virus présente donc un matériel génétique, ADN ou ARN, double brin ou simple brin, entouré d'une capsidie protéique qui protège ce matériel, parfois entourée d'une bicouche lipidique avec des glycoprotéines appelée enveloppe. Les capsides adoptent souvent une structure quasi-cristalline, très régulière et répétitive, elles sont formées d'un petit nombre de protéines. Capsidie et enveloppe lipidique permettent l'introduction du matériel génétique viral dans le cytoplasme d'une cellule hôte. Par exemple les glyco-

protéines de surface, dits parfois anti-récepteurs viraux, reconnaissent des récepteurs d'entrée dans la cellule cible.

**Auto-assemblage des capsides**

L'assemblage de nouvelles capsides se fait spontanément à partir de ses constituants. Ainsi, dès lors que les protéines virales sont produites par le métabolisme de l'hôte, l'auto-assemblage de ces protéines en capside peut s'opérer.



**Figure 2 : Cycle lytique d'un virus nu**

**3. Diversité des virus**

On classe les virus selon la nature de leur matériel génétique, la symétrie de leur capside, la présence d'une enveloppe lipidique et selon les modalités de répllication dans leur cellule hôte. Le diamètre de leurs virions vont de 20 nm (parvovirus) à plus de 750 nm (mimivirus). Les familles de ces derniers virus géants remettent à nouveau en question la place des virus dans le vivant.

**Tableau 1 : Classification de certains virus**

	Virus à ADN				Virus à ARN					
	Double brin		Simple brin	Double brin	Simple brin			Polarité négative		
					Polarité positive					
Activité de rétro-transcription	Oui	-	-	-	-	Oui	-			
Classe selon Baltimore	Classe VII	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe VI	Classe V			
Enveloppé ou non	Enveloppé	Enveloppé	Nu	Nu	Nu	Enveloppé	Nu	Enveloppé	Enveloppé	
Symétrie de la capside	Icosaèdre	Icosaèdre	Icosaèdre	Icosaèdre	Icosaèdre	Icosaèdre	Hélice	Icosaèdre	Hélice	
Exemple	Virus de l'hépatite B	Virus herpes simplex (HSV)	Adéno-virus	Parvovirus	Rotavirus	Virus de la rubéole	Entéro-virus, poliovirus	Virus de la mosaïque du tabac	Rétrovirus (VIH)	Virus de la grippe, virus de la rage

# Les techniques de la microscopie

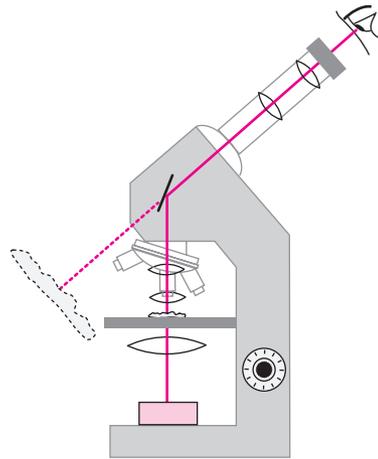
Les progrès de la biologie cellulaire sont directement liés à l'évolution des techniques d'observation du monde microscopique. Le terme « cellule » résulte directement des premières observations de R. Hooke. La connaissance de l'échelle subcellulaire date du  $xx^e$  siècle, avec l'invention de la microscopie électronique.

## 1. Le microscope optique : observation de tissus

### ■ La technique

Le principe du microscope optique est double : constitution, grâce à un objectif, d'une image de l'objet observé, puis observation de cette image grâce à un oculaire qui l'agrandit et la place à l'infini, permettant une observation confortable. L'ensemble permet d'agrandir l'image et d'augmenter sa résolution. Il existe une limite au pouvoir de résolution du microscope, qui est de quelques dixièmes de micromètre et lié à la longueur d'onde de la lumière visible.

L'objet observé est une coupe suffisamment plane pour être nette et suffisamment fine pour être traversée par la lumière qui permet d'observer l'objet. Cela n'interdit cependant pas d'observer plusieurs épaisseurs de cellules, et surtout d'observer des tissus vivants.



**Figure 1**  
Technique du microscope optique

### ■ Les techniques complémentaires

L'observation de cellules peut être améliorée de multiples manières par des techniques de coloration, de révélation (autoradiographie, fluorescence...). Quelques techniques microscopiques permettent d'améliorer dans certains cas le contraste ou la profondeur de champ, comme le contraste de phase ou la microscopie confocale.



Fiche 83

## 2. Le microscope électronique à transmission : les ultrastructures

### ■ Un principe semblable à la microscopie optique

Si l'on considère un faisceau d'électrons de la même manière qu'un faisceau de lumière, le microscope à transmission n'est pas très différent d'un microscope optique. Les lentilles de verre y sont remplacées par des lentilles magnétiques qui dévient les électrons selon le même principe. Les différences sont cependant grandes : un vide poussé doit être pratiqué dans l'enceinte du microscope, les coupes doivent être très fines ; ces deux contraintes interdisent l'observation de tissus vivants. En revanche, le pouvoir de résolution est très fortement amélioré : on peut observer des détails de l'ordre de quelques nanomètres. Récemment la cryomicroscopie électronique a révolutionné cette technique en permettant l'observation d'échantillons dans l'eau vitrifiée.



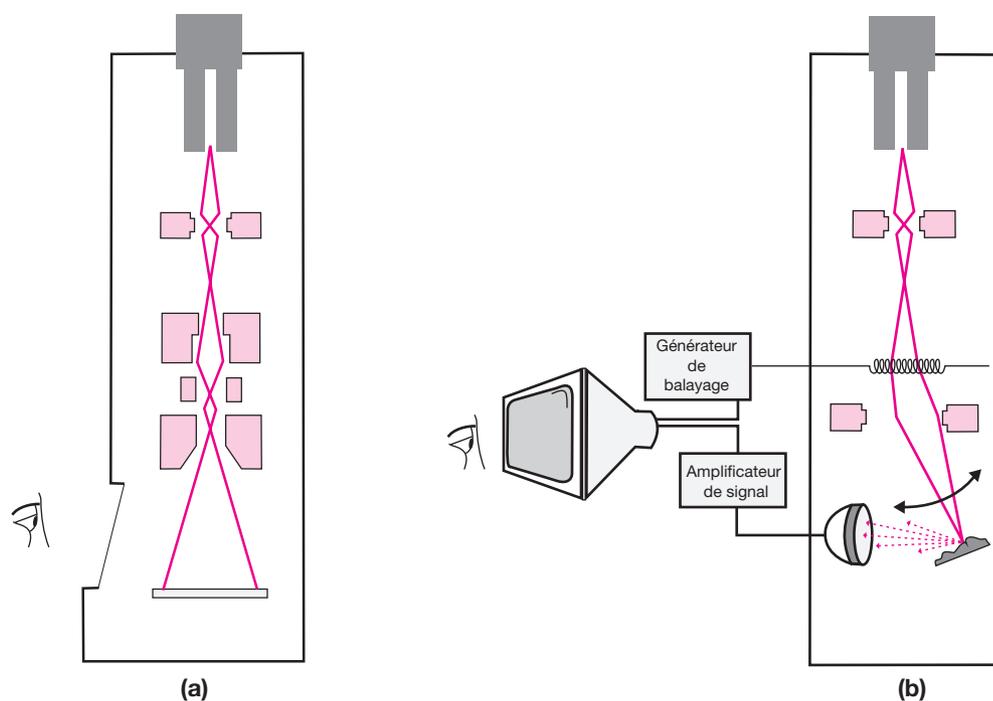
Fiche 126

## ■ La technique d'ombrage

L'ombrage métallique est un moyen d'observer des surfaces complexes et surtout de très petits objets (molécule d'ADN, par exemple) en projetant de façon oblique une fine couche métallique sur une surface. À l'image d'une lumière incidente rasante, cette projection provoque des dépôts de métal irréguliers (et opaques aux électrons), formant ainsi des ombres. On obtient donc une illusion de relief (à ne pas confondre avec les images obtenues avec un microscope à balayage).

## 3. Le microscope électronique à balayage : observation des surfaces

On peut poursuivre l'analogie entre les techniques électroniques et optiques avec le microscope électronique à balayage. Cet instrument est l'équivalent électronique de la loupe binoculaire : la surface de l'objet est « éclairée » par un faisceau d'électron (le balayage) et les faisceaux réfléchis par cette surface sont analysés. On obtient des images fines de surfaces, avec un effet de relief caractéristique, mais il est nécessaire soit de métalliser la surface, ce qui diminue la résolution, soit d'utiliser de faibles énergies, ce qui diminue aussi la résolution.



**Figure 2 :** Technique du microscope électronique (a) à transmission ; (b) à balayage.

La purification des différents organites cellulaires nécessite la fragmentation des cellules. Leurs composants sont ensuite triés sur la base de leur taille, de leur densité ou de l'expression de marqueurs spécifiques.

## 1. L'homogénéisation des cellules

Les cellules isolées ou dissociées des tissus sont placées en suspension dans des solutions de pH et de pression osmotique appropriés, puis la membrane cellulaire est rompue. Pour les bactéries, levures et cellules végétales entourées d'une paroi, des enzymes adéquates sont ajoutées. Les principales techniques d'homogénéisation utilisent :

- des broyeurs mécaniques (type Ultraturax®) qui fonctionnent comme des mixeurs et servent surtout à dissocier les tissus ;
- des homogénéisateurs à piston (type Dounce®) qui écrasent les cellules entre le piston et la paroi interne du tube. En fonction de leur diamètre, ils dissocient les tissus ou cassent les cellules ;
- des ultrasons qui induisent des compressions/décompressions et déstructurent très efficacement les cellules. Ce procédé de cavitation ultrasonore est souvent appelé « sonication » ;
- des homogénéisateurs sous pression (type bombe à azote ou presse de French), des cycles de congélation/décongélation dans l'azote liquide ou des détergents doux qui solubilisent la membrane.

## 2. La séparation par centrifugation

Le développement de centrifugeuses à haute vitesse, ou ultracentrifugeuses, imposant des accélérations supérieures à 20 000 fois la pesanteur terrestre (20 000 g) a permis le fractionnement subcellulaire. La vitesse de sédimentation des particules dépend de leur taille, de leur forme (globulaire ou allongée) et de leur densité, elle est quantifiée par le coefficient de sédimentation donné en unités Svedberg (S).

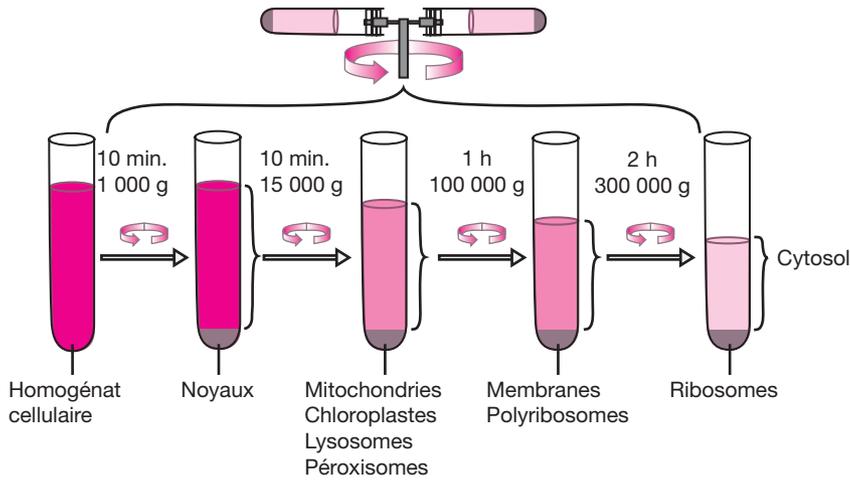
### ■ La centrifugation différentielle (figure 1)

Les particules sédimentent à une vitesse donnée, en fonction de leur taille et de leur densité, dans le tampon d'homogénéisation. Le procédé de purification des composants cellulaires peut être réalisé en plusieurs étapes, le surnageant étant chaque fois centrifugé plus vite et plus longtemps.

### ■ La centrifugation sur gradient de densité (figure 2)

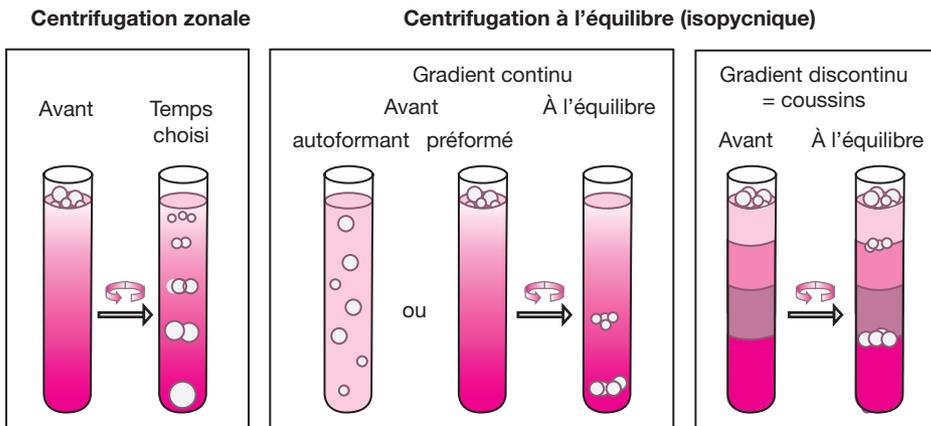
L'échantillon est déposé sur un gradient de densité puis centrifugé à une vitesse adaptée à la séparation des particules d'intérêt. Les molécules utilisées pour former les gradients peuvent être des sucres (saccharose), des sels métalliques (chlorure de césium CsCl), des colloïdes (Percoll). Il faut distinguer la centrifugation zonale de la centrifugation à l'équilibre.

- Lors d'une centrifugation zonale, la densité maximale du gradient est inférieure à la densité maximale des particules. Il y a donc une séparation basée sur la vitesse de sédimentation. La durée est contrôlée pour que les particules ne sédimentent pas jusqu'au fond du tube.



**Figure 1 : Les principales étapes de la centrifugation différentielle d'un homogénat cellulaire**

- Lors d'une centrifugation à l'équilibre (isopycnique), la densité maximale à la base du gradient est supérieure à la densité maximale des particules. La séparation est basée sur la densité. La durée de centrifugation peut être très longue jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint. Dans ces procédures, le gradient peut être continu ou discontinu, on parle alors de centrifugation « sur coussin ». Avec le chlorure de césium utilisé pour séparer différentes formes d'acides nucléiques (ADN génomique, plasmidique, ARN), le gradient n'est pas préformé. L'échantillon est mélangé à une solution concentrée de CsCl puis, au cours de la centrifugation, un gradient de CsCl se forme ce qui entraîne la séparation des acides nucléiques.



**Figure 2 : Les différents types de centrifugation sur gradient**

### 3. La séparation par immunoadsorption

La purification par centrifugation des composants subcellulaires a permis une très bonne caractérisation de nombreuses vésicules dans la cellule. S'il existe des marqueurs de surface caractéristiques (protéines transmembranaires), des anticorps monoclonaux peuvent être produits et utilisés pour une séparation par immunoadsorption sur support solide. Les anticorps sont greffés sur des billes de résine ou sur des billes magnétiques qui permettent la séparation physique des vésicules d'intérêt.



## FOCUS Des systèmes très sophistiqués

Schématiquement, on peut retenir que la dimension caractéristique d'une bactérie est le micromètre, celle d'une cellule animale est la dizaine de micromètres, celle d'une cellule végétale est la centaine de micromètres.

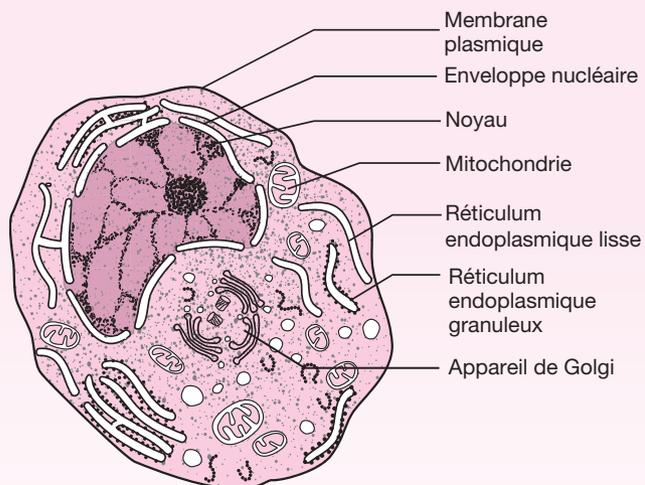
La taille réduite des cellules ne doit pas faire oublier qu'elles sont déjà largement assez grandes pour héberger des systèmes très nombreux et très complexes. La raison en est que le travail de base des cellules est un travail chimique qui s'effectue sur des molécules de quelques nanomètres, avec des outils (des protéines) d'un diamètre d'une à quelques dizaines de nanomètres.

Une comparaison simple peut être faite : les objets courants manipulés par une cellule sont des petites molécules (quelques nanomètres), les outils sont des protéines (dizaine de nanomètres) effectuant leur travail dans des sous-systèmes de la cellule mesurant de 100 nanomètres à un micromètre, le tout dans des cellules d'une dizaine de micromètres. De façon comparable, dans une société, des hommes (de taille 1 m) manipulent des objets de 10 cm (livres, outils, téléphone...) dans des sous-systèmes (maison, bureau, train...) d'une taille caractéristique de 10 à 100 m, le tout dans des villes de dimension kilométrique. Dans cette comparaison, le niveau de complexité de la cellule est celui d'une ville.

Le monde chimique est tellement microscopique, qu'il faut nous habituer à considérer une cellule comme un objet de très grande taille.

Les membranes biologiques forment des obstacles à la diffusion de la plupart des molécules organiques. Ce frein à la diffusion permet de séparer des milieux différents, de concentrer de confiner des molécules et donc des activités, de créer des gradients... Ce sont des édifices lipidiques d'environ 7,5 nanomètres d'épaisseur. Ces membranes délimitent des compartiments dont la longueur caractéristique est de l'ordre du micromètre.

On distinguera ainsi classiquement une membrane plasmique qui délimite la cellule. On trouve à l'intérieur de la cellule un noyau et divers organites délimités eux aussi par des systèmes membranaires. On distinguera le noyau, délimité par une enveloppe nucléaire (deux membranes), le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (réseaux de citernes et de vésicules, une membrane) et des organites énergétiques, les mitochondries (deux membranes). Dans le cas des cellules végétales chlorophylliennes, il faut ajouter un autre organite énergétique : le chloroplaste (deux membranes).



Ultrastructure schématique d'une cellule animale