

INTRODUCTION

1. Introduction

A. Origine et évolution des cellules.

1/ 1e cellule (progénote): 3,8 à 3,5 milliards d'années (1 milliard après la naissance de la terre).

Membrane: phospholipidique.

ARN: autoréplication, possibilité de traduction.

2/ Cellules procaryotes: 3,5 milliards d'années (ADN circulaire).

-archéobactéries.

-eubactéries (E-coli): 10^6 paires de bases (extrêmophile).

Paroi.

MP.

ADN (pas de membrane nucléaire).

Ribosomes + polysaccharides + peptides.

Les archéobactéries:

Elles vivent dans des sources d'eau chaude et sulfureuse, c'est à dire à une température supérieure à 80°C et à un pH inférieur à 2.

Elles vivent aussi dans des eaux salées comme la mer morte, et fonctionnent en anaérobie en produisant du méthane.

Les eubactéries:

Elles se trouvent dans l'intestin, l'eau ou la terre.

3/ Cellules eucaryotes (cytosquelette): association symbiotique de procaryotes: endosymbiose.

Unicellulaire: 2 milliards d'années: levures, amibes.

Organisme pluricellulaire: 1 milliard d'années: plantes, animaux.

Procaryote: 10^6 pb.

Eucaryote: 10^7 à 3.10^9 pb.

Les eucaryotes les plus simple se divisent toutes les 2h, facilement mutable.

Schéma 1

Rq: en rouge sont notées les tailles de génome.

L'homme possède 25 000 gènes et 100 000 ARN.

La différence d'avec le chimpanzé qui possède 99% de génome commun réside dans le fait que ces derniers ne connaissent que l'épissage simple à la différence de l'homme qui utilise aussi l'épissage alternatif.

Rq: La drosophile possède 15 000 gènes.

En bref:

Une cellule ancestrale a donné un procaryote et un eucaryote ancestral.

Le procaryote a donné les archéobactéries d'une part et les eubactéries (E.coli) d'autre part. Ce dernier est à l'origine des mitochondries et des chondroplastes.

L'eucaryote ancestral a donné d'une part l'eucaryote pluricellulaire, et d'autre part l'eucaryote unicellulaire autonome. Le 1e est à l'origine des animaux (ver nématode: caenorhabditis elegans (10^8 pb), drosophile: melanogaster (10^8 pb), grenouille ($1,5 \times 10^9$ pb), souris ($2,5 \times 10^9$ pb), homme (3×10^9 pb)) et des végétaux (Lys: 9×10^9 pb). Le 2e est à l'origine des levures (saccharomyces cerevisiae (10^7 pb)), et des amibes de terreau (dictyostelium discoideum (10^7 pb)).

Le cytosquelette joue un rôle fondamental dans la division cellulaire.

Récapitulatif:

Noyau: pas de membrane nucléaire (procaryote)/ présent (eucaryote).

Taille: 1 à 10 microns (procaryote)/ 10 à 100 microns (eucaryote).

Cytosquelette: absent (procaryote)/ présent (eucaryote).

Organites cytoplasmiques: peu ou pas (procaryote)/ présents (eucaryote).

Contenu ADN (pb): $0,5 \times 10^6$ à 5×10^6 (= 5000 protéines différentes) (procaryote)/ 10^9 à 3×10^9 (eucaryote).

Chromosome: ADN circulaire (procaryote)/ ADN linéaire (eucaryote).

B. Les cellules: modèles d'études expérimentales.

1/ E-coli

Simple car facile à cultiver.

Division toute les 20 à 60min soit en une nuit pas loin de 5 milliards de bactéries.

Pratique en biologie moléculaire (BM).

2/ Levures: saccharomyces cerevisiae.

Division toute les 2h.

Leland Hartwell (prix nobel en 2001):

-a introduit la notion de point de contrôle.

-collection de mutants sensible à la température.

-le cycle cellulaire est stoppé si l'ADN est endommagé en G1 ou G2 ou si l'ADN est mal aligné (dans ce cas arrêt avant mitose).

Étude sur la structure et fonction des cellules.

Manipulation génétique.

Réplication ADN: transcription, devenir ARN.

Synthèse protéique.

Régulation de la division.

3/ Dictyostelium discoideum (amibe)

Mouvement cellulaire.

Signalisation cellulaire.

Interaction cellule-cellule.

Amibe:

-cellule très mobile.

-se déplace grâce aux pseudopodes (extensions cytoplasmiques).

4/ Ver nématode: caenorhabditis elegans.

Plus de cellules germinales (1000 à 2000) que somatiques (959).

Mutants → anomalies du développement.

Étude de la mort cellulaire programmée = apoptose.

5/ Mouche drosophile mélanogaster

Étude et fonction des gènes du développement (polarité).

6/ Vertébrés

Cellules de mammifères en culture.

Œufs de grenouille (1mm de diamètre).

Souris transgénique.

$G1 \rightarrow S \rightarrow G2 \rightarrow M$.

Peut s'arrêter en G1 ou G2 si anomalie d'ADN.

Peut s'arrêter en M si les chromosomes ne sont pas bien alignés.

Un virus est un acaryote.

C. Outils de la biologie cellulaire.

1/ MO

2/ ME

3/ Fractionnement subcellulaire

4/ Cultures:

-croissance et différenciation cellulaire.

-réplication virale.

2. Biochimie de la cellule.

A. Composition.

1/ Hydrates de carbone

2/ Lipides

3/ Acides nucléiques

4/ Protéines

B. Information génétique.

3. Structure et fonctions des composants de la cellule (cours de biologie cellulaire).

4. Régulation de la vie cellulaire (4e et dernière partie de la biologie cellulaire).

- métabolisme cellulaire
- cycle cellulaire → division cellulaire
- mort cellulaire
- dérégulation: cellules cancéreuses, apoptose accrue

A. Interaction cellule-cellule et cellule-MEC.

1/ Interactions cellulaires (molécules d'adhérence ou molécules apparentées).

1.1/ Interactions stables: jonctions.

- jonction serrée
- jonction gap (= ouverte)
- jonction adhérente
- desmosome

1.2/ Interactions transitoires

- au cours du développement
- entre cellules du système immunitaire
- entre GB et sites de l'inflammation

2/ Interaction cellule-MEC (molécules de type SAM).

Points de contact focaux (actine).

Hémidesmosomes (filaments intermédiaires).

3/ Rôle de ces interactions.

3.1/ Cohésion tissulaire.

3.2/ Transmission de tension mécanique.

3.3/ Communication.

B. Communication via molécules signalantes.

- signal
- récepteur
- réaction intracellulaire:
- métabolisme
- mouvement
- prolifération et différenciation
- mort

Endocrine, paracrine, juxtacrine, autocrine et intracrine.

C. Prolifération cellulaire.

Caractéristique la plus fondamentale d'une cellule.

Contrôlée et coordonnée.

D. Prolifération corrélée à la différenciation cellulaire → mort.

-prolifération et différenciation: modèle d'étude (cellules sanguines, cellules épidermiques).

-mort de la cellule programmée.

E. Apoptose: cellule cancéreuse.

OBJECTIF GÉNÉRAL

Comprendre que dans un organisme pluricellulaire:

1. Les cellules d'un tissu sont maintenues en place par l'adhérence des cellules entre elles. L'adhérence implique des structures fonctionnelles.

2.

3. Les jonctions sont des structures dynamiques qui interagissent avec le cytosquelette.

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

Structures fonctionnelles.

1. Jonctions serrées (JS).

-jonction perméable: jonction étanche.

= tight junction= zonula occludens.

A. Morphologie:

ex: l'épithélium intestinal.

1/ MO:

L'utilisation d'un traceur soluble ne rend pas compte des fusions.

2/ ME:

-ME par cryofracture: ceinture de chaînes de scellage.

-ME classique: on voit les points de fusions.

B. Biochimie.

1. Protéines.

1.1 Caractéristiques: en relation avec le cytosquelette.

-ZO1: zonula occludens (220KDa).

-ZO2: zonula occludens (160KDa).

(-Cinguline).

Ce sont des protéines extrinsèques, côté cytoplasme.

1.2 Intrinsèques.

-occludine (comme une fermeture éclair).

-cadherine.

-claudine.

2. Lipides: phospholipides avec têtes polaires qui se font face au centre de la membrane plasmique.

3. Filaments du cytosquelette.

-actine (+++)

-spectrine

→ chaînes de scellage.

Selon les tissus → perméabilité (propre à chaque tissu).

C. Aspects fonctionnels et dynamiques.

JS: étanchéité.

D. Étanchéité.

a) mesure de la résistance électrique transépithéliale (Ω/cm^2).

-tubule rénal: $6\ \Omega/\text{cm}^2$ (1 chaîne de scellage).

-intestin: $30\ \Omega/\text{cm}^2$ (5 chaînes de scellage).

-estomac: $1500\ \Omega/\text{cm}^2$ (8 chaînes de scellage).

b) efficacité.

-totale vis à vis des macromolécules.

-moins parfaite vis à vis des petites molécules.

-varie selon les cellules des tissus.

2. Polarité cellulaire.

a) définition: polarité (math): vecteur passant par le noyau de la cellule.

b) La polarité morphologique (de la cellule épithéliale intestinale).

JS corrélée à l'organisation des macromolécules (ex: protéines).

JS empêche la diffusion des protéines de diffuser du pôle basal aux faces latérales et inversement.

c) La polarité métabolique (découle directement de la polarité morphologique).

Voie d'absorption des nutriments.

Voie suivie par une protéine sécrétée par la cellule.
JS impliquée dans la défense vis-à-vis des agents pathogènes.

Sucre simple transporté par les entérocytes → sang.
Transporteur particulier pour le glucose car il laisse aussi passer le sodium (donc système symport); c'est le S Glut 1.
Rq: Le S de S Glut 1 signifie sodium.

Ce transporteur (S Glut 1), a besoin d'énergie pour transporter le glucose contre un gradient de concentration de glucose.

Puis, transport facilité (car transporteur) via les faces latérales.

Les JS forcent le sens: lumière → intracellulaire → sang.

Dans l'intestin, il y a aussi des cellules caliciformes (autre polarité). Sens unique vers la lumière intestinale.

d) Rôle du MEC dans la polarité.

ex: des cellules thyroïdiennes.

-Hormones (H) T3 et T4. La thyroglobuline iodée en est le précurseur. Les hormones thyroïdiennes sont entre autres faites à partir d'iode inorganique (alimentation) que l'estomac transforme en iodure. Cet iodure est capté par l'iodopérmease, pompe à iode qui nécessite de l'énergie (glande thyroïdienne). Elle est couplée à une pompe NaK-ATPase.

-Structure folliculaire:

-Pôle basal: iodopérmease, ATPase, récepteur TSH (Thyréo Stimulating Hormone).

THR (3aa) facilite la libération de TSH → récepteur au pôle basal → cascade de réactions).

-Dans la cellule: synthèse de la thyroglobuline.

-Pôle apical: avec JS: peroxydase.

Si les hormones thyroïdiennes diminuent, endocytose de thyroglobuline iodée → T3 + T4 + iode. T3 et T4 serviront par endogénèse à la constitution des hormones thyroïdiennes. C'est une des deux voies de formations des H thyroïdiennes, avec l'exogénèse.

Rôle du MEC dans la polarité:

-Morphologique.

-Fonctionnel.

-Culture sur film plastique → une couche de cellules non polarisé.

-Culture sur collagène → JS au pôle apical.

-Culture en milieu liquide et agitation → microfolicules + JS au pôle apical loin de la cavité.

-Idem puis adjonction de collagène → microfolicules + JS au pôle apical vers la cavité.

3. Rôle des molécules d'adhérence.

Modèle des cellules MDCK (Madin Darbi Canine Kydney, 1958).

Monocouche de cellules confluentes:

→ milieu avec Ca^{2+} → résistance électrique = $350 \Omega/\text{cm}^2$ et JS++.

→ milieu sans Ca^{2+} → résistance électrique = 0 → ajout Ca^{2+} → résistance électrique et JS++.

Les molécules d'adhérence ne peuvent s'associer qu'en présence de calcium.

4. La JS est une structure dynamique.

a) Apparaît en 15min in vitro.

c) S'organise et se désorganise partiellement ou totalement selon différentes circonstances physiologiques:

-renouvellement cellulaire.

-cycle menstruel.

d) Barrière sang/cerveau.

5. Modification JS en pathologie.

a) Calculs (lithiases) dans les voies biliaires: augmentation de la pression en amont → rupture JS → la bile (par les canalicules biliaires normalement hermétiques tant que les JS empêche le mélange à la circulation) rejoint l'espace de Diss et la circulation hépatique puis générale.

b) Toxine du choléra (se fixe sur JS).

2. Jonctions communicantes.

-Jonctions ouvertes= gap junctions.

-Permet la communication du cytoplasme de deux cellules voisines (passage de molécules de 2nm).

-Très répandues.

A. Morphologie.

1) MO: RAS.

2) ME:

-Classique: juxtaposition de deux MP sur 100nm avec fine bande de séparation de 2 à 3nm.

-Cryofracture: groupe de particules homogènes.

Un connexon est un hexamère de connexines.

Au moins deux connexons en regard l'un de l'autre dans des cellules voisines.
Ouverture/Fermeture du canal par rotation des molécules de connexines qui changent de conformation.

B. Biochimie des connexines (Cx).

1) Glycoprotéines transmembranaires.

-Domaines extracellulaires: conservés.

-4 domaines intramembranaires (ex: hélice α). Le domaine n°3 constitue la paroi du canal.

2) Plusieurs connexines: de 26 à 43KDa, selon la taille de la boucle entre les domaines membranaires 2 et 3 et extrémité C terminale:

Cx 26: foie+++.

Cx 31: peau.

Cx 32: foie.

Cx 43: muscle lisse.

b) Propriétés différentes d'un tissu à l'autre.

c) Jonctions de composition homologue entre deux cellules voisines (même connexine).

C. Aspects fonctionnels et dynamiques.

1) Couplage métabolique: transport de cyt à cyt de petites molécules ($100 < PM < 1000$ daltons).

-Ions Na^+ , K^+ , Ca^{++} .

-Petits métabolites (oses, aa) et peptides.

-Nucléotides: ATP, ADP, AMP, AMP cyclique (= AMPc).

Ne peuvent pas passer les polysaccharides, protéines et acides nucléiques.

a) Passage d'AMPc.

Ex: la TSH augmente: la capacité d'iodure, la libération d'H thyroïdiennes.

Schéma 2

b) Passage de nucléotides.

ADN: 3×10^9 nucléotides/cellule haploïde.

Succession de dTTP, dCTP, dGTP, dATP.

Sucre: d= déoxyribose.

Base: T: thiamine; C: cytosine; G: guanine; A: adénine.

TP: triphosphate.

Les nucléotides traversent les jonctions gap.

Culture de cellules sauvages: TK^+ en présence de déoxythymidine (dT) tritiée.

Culture de cellules mutantes TK- et dT tritiée.
Co-culture de cellules sauvages + cellules mutantes.
Autoradiographie.

Comparaison des synapses électrique et chimique:

Synapse électrique:

Schéma 3

La taille de la fente synaptique est de l'ordre de 3,5nm.

Les deux cytoplasmes sont en contact.

Les informations nerveuses sont traduites en ions.

Le délai synaptique est quasi nul.

Le sens de transmission peut-être bidirectionnel.

Synapse chimique:

Schéma 4

La taille de la fente synaptique est environ 10 fois plus grande soit 35nm.

Les deux cytoplasmes ne sont pas en contact.

Le système de passage des informations nerveuses est beaucoup plus complexe.

Le délai synaptique est de plusieurs millisecondes.

Le sens de transmission est unidirectionnel.

b) Rôle de ces synapses.

-Propagation rapide des PA d'une cellule à l'autre → fuite des insectes, des poissons.

-Vertébrés >:

-hippocampe.

-cellules musculaires lisses de l'intestin → péristaltisme.

-cellules myocardiques → synchronisation.

Les jonctions gap dans l'intestin et le myocarde assurent la synchronisation des fibres musculaires.

3. Biosynthèse et renouvellement des jonctions communicantes.

a) Gaps: apparition très tôt au cours du développement embryonnaire.

b) Renouvellement des connexons par:

-Synthèse puis endocytose des vésicules contenant les connexons.

-Suivie de l'endocytose des connexons et dégradation lysosomiale.

-Turn-over de la connexine très rapide (ex: cœur, 1/2 vie: 1 à 2h).

4. Régulation.

a) De la synthèse et du renouvellement des JC.

Régulation hormonale.

ex: muscle lisse utérin (myomètre).

-Avant l'accouchement: augmentation de l'expression du gène de la Cx 43 → augmentation des jonctions pour une meilleure synchronisation des contractions à l'accouchement (couplage des myocytes lisses).

-Après l'accouchement, phénomène inverse (= d'endocytose).

b) De la perméabilité des jonctions.

-Variation de la concentration en ions calcium intracellulaire.

-Variation du pH intracellulaire.

5. Jonction gap et pathologie.

a) Mutation de Cx 43 → malformations cardiaques.

Quand une rupture de la membrane plasmique survient, l'entrée en Ca^{2+} et la sortie de K^+ , létale pour la cellule, est endigué par la fermeture des jonctions afin de ne pas provoquer une réaction en chaîne qui tueraient les cellules voisines.

b) Modification des jonctions au cours de certaines pathologies.

ex: suite à une ischémie tissulaire (foie par exemple), régénération du tissu et synthèse accrue de Cx.

Rq: l'ischémie provient de ischein: arrêter, et aïma: sang.

Rq: Un organisme humain comporte environ 10^{13} cellules.