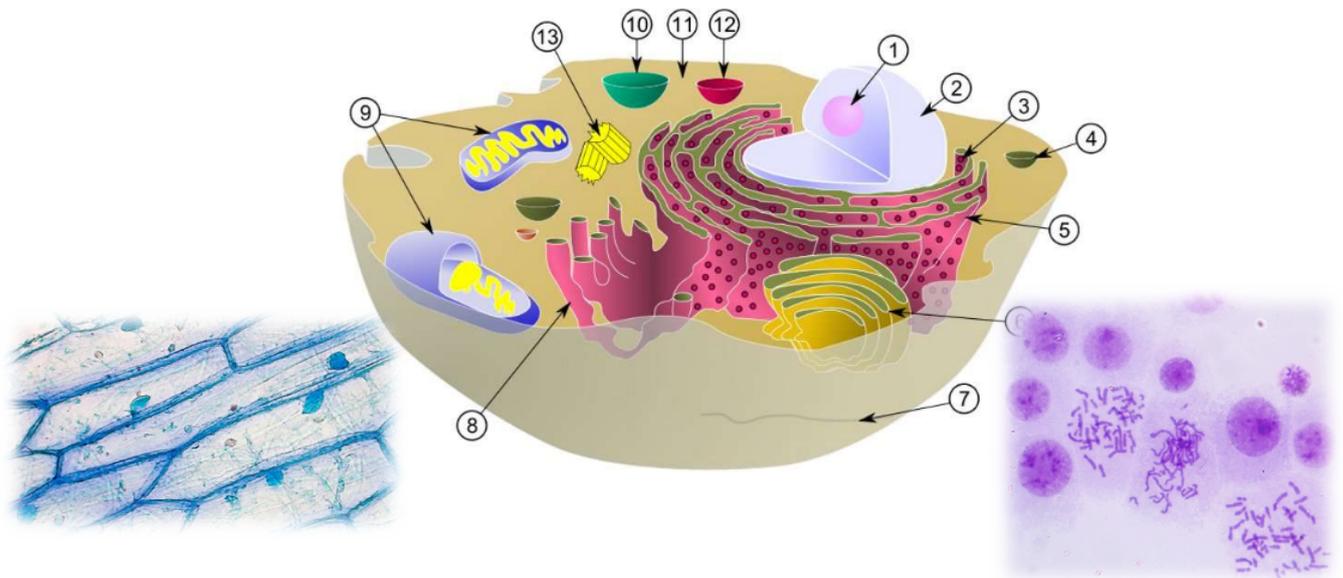


**Institut Villebon-*Georges Charpak***

**Licence 1 Sciences et Technologies**

## **Socle Biologie**

# **Biologie Moléculaire et Cellulaire**



**Partie 1 : abrégé de Biologie Cellulaire**

*Ce document a été rédigé par Franck Brouillard puis modifié d'après les suggestions des étudiants de la promotion 2016 de l'Institut Villebon-Georges Charpak. Il n'a pas pour vocation à être copié et diffusé à l'extérieur de cet établissement.*

## **Objectifs du document**

Au début du premier semestre de la Licence Science et Technologies, les étudiants abordent en cours trois des mécanismes essentiels de la biologie moléculaire : la réplication, la transcription de l'ADN et la traduction des protéines. Il nous semble difficile, et peu pertinent d'un point de vue pédagogique, de dissocier complètement ces processus moléculaires du contexte cellulaire dans lequel ils se déroulent. Il est évident que la biologie moléculaire enseignée au cours de la première année de licence doit être une biologie moléculaire de la cellule.

Cette ressource a été conçue pour permettre aux étudiants d'acquérir, en parallèle des premiers cours de biologie moléculaire, les notions fondamentales sur l'organisation structurale et fonctionnelle de la cellule eucaryote. Les concepts théoriques de base de la biologie cellulaire y sont présentés de manière synthétique, sans entrer dans le détail des mécanismes moléculaires et sans aborder non plus les pratiques expérimentales qui ont permis de les forger. Les aspects expérimentaux de cette biologie seront abordés par les enseignants en cours, TD et TP.

Au-delà des premiers cours de biologie moléculaire, cette ressource constitue également une introduction indispensable aux cours de biologie qui porteront sur le cycle cellulaire et ultérieurement sur les échanges de matière et d'informations entre les cellules et leur environnement, la transduction du signal, et le métabolisme énergétique. Elle doit aussi permettre aux étudiants qui voudraient poursuivre l'apprentissage de la biologie en troisième année de disposer, à ce moment-là de leur parcours, d'un document pratique et synthétique permettant de revoir les notions de base de la biologie cellulaire.

## SOMMAIRE

<b>I. QUELQUES GENERALITES SUR LA CELLULE EUCARYOTE</b> .....	6
I.1 Les dimensions des objets qui constituent la cellule? .....	11
<i>Les organites cellulaires font généralement moins d'un <math>\mu\text{m}</math> de diamètre</i> .....	11
<i>Le noyau est une grosse structure intracellulaire</i> .....	11
<i>Les cellules de l'organisme humain font de 7 à 100 <math>\mu\text{m}</math> de diamètre</i> .....	12
I.2 La cellule eucaryote est compartimentée .....	12
<i>Une compartimentation des activités métaboliques</i> .....	12
<i>Une réorganisation permanente des structures cellulaires et des molécules</i> .....	13
<b>II.</b> .....	<b>LA</b>
<b>MEMBRANE PLASMIQUE</b> .....	14
II.1 Ultrastructure de la membrane plasmique .....	14
II.2 Composition chimique et organisation de la membrane plasmique .....	14
II.3 Fonctions associées à la membrane plasmique .....	15
<i>La membrane plasmique assure la réception d'informations extracellulaires</i> .....	15
<i>La membrane plasmique contrôle les échanges de matière entre la cellule et son environnement</i> .	16
<b>III. LE NOYAU</b> .....	17
III.1 La chromatine .....	17
III.2 Il existe différentes catégories de chromatine .....	17
<i>La chromatine est l'association d'ADN chromosomique et de protéines</i> .....	19
<i>A quoi correspond un « chromosome » en début d'interphase ?</i> .....	19
<i>L'euchromatine correspond à des régions d'ADN qui peuvent être transcrites</i> .....	20
III.3 Le nucléole .....	20
<i>Les nucléoles sont des centres de fabrication des sous unités ribosomales</i> .....	21
III.4 L'enveloppe nucléaire et la lamina .....	23
<i>La microscopie électronique permet d'observer la structure de l'enveloppe nucléaire</i> .....	23
<i>La membrane nucléaire régule les échanges nucléocytoplasmiques</i> .....	23
<i>La lamina est un élément du nucléosquelette</i> .....	23
<b>IV. LE CYTOSOL ET LE CYTOSQUELETTE</b> .....	25
IV.1 Trois grands types de structures constituent le cytosquelette .....	25
<i>Les microfilaments d'actine s'organisent de différentes manières</i> .....	26
<i>Les microfilaments d'actine peuvent être associés à des moteurs moléculaires</i> .....	27
<i>Les microtubules de la cellule sont majoritairement des structures labiles</i> .....	27
<i>Des moteurs moléculaires déplacent différentes structures sur les microtubules</i> .....	28

<i>Les filaments intermédiaires jouent un rôle mécanique et architectural</i> .....	28
IV.2 <i>Composition des principales structures du cytosquelette</i> .....	29
<i>Des câbles et des tubules résultant de la polymérisation d'unités protéiques</i> .....	29
<i>Les microtubules sont des structures polarisées</i> .....	29
<i>Une grande diversité de filaments intermédiaires</i> .....	30
IV.3 <i>Le cytosol est un gel aqueux riche en protéines</i> .....	30
IV.4 <i>Le cytosol est un carrefour du métabolisme</i> .....	31
<b>V. LE SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE: RETICULUM ENDOPLASMIQUE, APPAREIL DE GOLGI ET</b>	
<b>LYSOSOMES</b> .....	32
V.1 <i>Le réticulum endoplasmique (RE)</i> .....	32
<i>REG et REL : le réticulum endoplasmique est constitué de deux types de structures</i> .....	32
<i>Le réticulum endoplasmique est le lieu de synthèse de constituants des membranes de la cellule</i> .....	33
<i>Le réticulum endoplasmique est le lieu de synthèse des protéines destinées à être sécrétées</i> .....	33
<i>Comment explique-t-on la synthèse de certaines protéines au niveau du REG ?</i> .....	34
<i>Le RE est un compartiment où s'effectuent différentes réactions du métabolisme</i> .....	36
V.2 <i>L'appareil de Golgi</i> .....	37
<i>Les dyctiosomes de l'appareil de Golgi sont formés de saccules</i> .....	37
<i>Des vésicules permettent le transport de matériaux d'un compartiment à l'autre</i> .....	38
<i>Le Golgi est un compartiment où s'effectuent des modifications de protéines en provenance du RE</i> .....	38
<i>Un tri des protéines s'effectue au niveau de l'appareil de Golgi</i> .....	38
<i>Le voyage des protéines transmembranaires et des protéines de sécrétion</i> .....	39
V.3 <i>Les Lysosomes</i> .....	42
<i>Les lysosomes sont de petites vésicules contenant des hydrolases</i> .....	42
<i>L'ensemble des lysosomes constitue l'appareil digestif de la cellule eucaryote</i> .....	42
<i>La phagocytose et la pinocytose sont deux façons de pratiquer l'hétérophagie</i> .....	43
<i>Les hydrolases des lysosomes sont des protéines N-glycosylées activées à pH acide</i> .....	45
<b>VI. LES MITOCHONDRIES</b> .....	46
<i>La mitochondrie présente deux membranes</i> .....	46
<i>Les mitochondries ont leur propre ADN</i> .....	47
<i>Le passage de matière à travers la membrane interne mitochondriale est étroitement régulé</i> .....	47
<i>Un compartiment où s'effectuent des réactions du catabolisme, de l'anabolisme et qui présente d'autres fonctions</i> .....	47

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1</i> : représentation schématique d'une cellule eucaryote animale. ....	8
<i>Figure 2</i> : Les différents dispositifs de jonctions cellulaires (exemple des cellules épithéliales) 9	9
<i>Figure 3</i> : représentation schématique d'une cellule eucaryote végétale. ....	10
<i>Figure 4</i> : échelle relative des molécules et des structures biologiques ....	11
<i>Figure 5</i> : organisation des lipides de la membrane plasmique. ....	14
<i>Figure 6</i> : le noyau de la cellule eucaryote et la compaction de l'ADN chromosomique ....	18
<i>Figure 7</i> : modèle de la biogenèse des sous unités ribosomales dans le nucléole. ....	22
<i>Figure 8</i> : les principales structures du cytosquelette. ....	25
<i>Figure 9</i> : la dynéine et la kinésine, deux exemples de moteur moléculaire permettant des déplacements de structures sur des microtubules. ....	28
<i>Figure 10</i> : le réticulum endoplasmique. ....	33
<i>Figure 11</i> : le mécanisme d'action de la SRP. ....	34
<i>Figure 12</i> : Fixation du précurseur oligosaccharidique à 14 résidus (oses) sur une asparagine au moment du passage du polypeptide dans le translocon ....	35
<i>Figure 13</i> : un dictyosome de l'appareil de Golgi. ....	37
<i>Figure 14</i> : l'appareil de Golgi fonctionne comme un centre de tri pour des molécules en provenance du RE. ....	39
<i>Figure 15</i> : devenir des protéines transmembranaires et des protéines de sécrétion synthétisées au niveau du REG.....	40
<i>Figure 16</i> : les lysosomes constituent l'appareil digestif de la cellule eucaryote ....	43
<i>Figure 17</i> : l'exocytose et l'endocytose. ....	44
<i>Figure 18</i> : ultrastructure de la mitochondrie.....	46

## I.1 QUELQUES GENERALITES SUR LA CELLULE EUCARYOTE

La microscopie a permis au 20<sup>ème</sup> siècle de distinguer deux grands types d'organismes en fonction de leur organisation cellulaire : les procaryotes et les eucaryotes (du grec *eu*, vrai et *caryon*, noyau). Bien qu'elle soit encore utilisée par les biologistes, cette classification des organismes ne correspond cependant pas à la classification phylogénétique contemporaine selon laquelle le monde vivant se répartit plutôt en trois grands domaines, les Bactéries, les Archées et les Eucaryotes.

Selon l'analyse phylogénétique, les Eucaryotes constituent 4 des 6 règnes (animaux, végétaux, champignons et protistes<sup>1</sup>) de la classification des organismes vivants. Tous ces organismes, très différents en apparence, partagent néanmoins le même type d'organisation cellulaire : les cellules eucaryotes sont toutes pourvues d'un **noyau** délimité par une enveloppe nucléaire et présentent une compartimentation de leur cytoplasme par des structures délimitées par des endomembranes<sup>2</sup>.

Au-delà de cette apparente unité structurale, les différents types cellulaires qui composent un même organisme eucaryote peuvent avoir des tailles et des morphologies très variées. Chez les animaux par exemple, le diamètre des cellules qui composent l'organisme peut varier de 5 à plus de 100  $\mu\text{m}$ <sup>3 4</sup> et les formes des cellules peuvent aller de la simple sphère, au disque biconcave typique du globule rouge, jusqu'à des formes très complexes, comme celle très ramifiée de certains neurones par exemple. Certaines cellules animales présentent une surface plissée (**Figure 1**) et donc une surface d'échange avec leur environnement relativement importante. C'est le cas notamment de certaines cellules de l'épithélium intestinal<sup>5</sup> dont les microvillosités constituent de nombreux replis (**Figure 2**) permettent d'optimiser l'absorption intestinale. On peut noter que plusieurs types de cellules eucaryotes animales sont pourvues d'appendices appelés cils. Ces structures peuvent avoir des fonctions très différentes en fonction des cellules. Les cils des cellules de l'épithélium des voies respiratoires des mammifères assurent un battement régulier qui permet de déplacer la couche de liquide qui recouvre l'épithélium et de faire remonter les corps étrangers (poussières, micro-organismes,...) piégés dans le mucus vers les voies aériennes

---

<sup>1</sup> **Protistes** : organismes eucaryotes du règne des Protistes qui vivent soit sous forme d'individus isolés, soit sous forme de colonies, voire plus rarement d'organismes pluricellulaires et qui présentent des modes de nutrition et de reproduction très variés. Les protistes sont définis par rapport à ce qu'ils ne sont pas : il s'agit en fait d'eucaryotes qui ne sont ni des animaux, ni des plantes, ni des champignons. Les « protistes » constituent un groupe d'organismes qui correspond seulement à une partie des descendants d'un ancêtre commun.

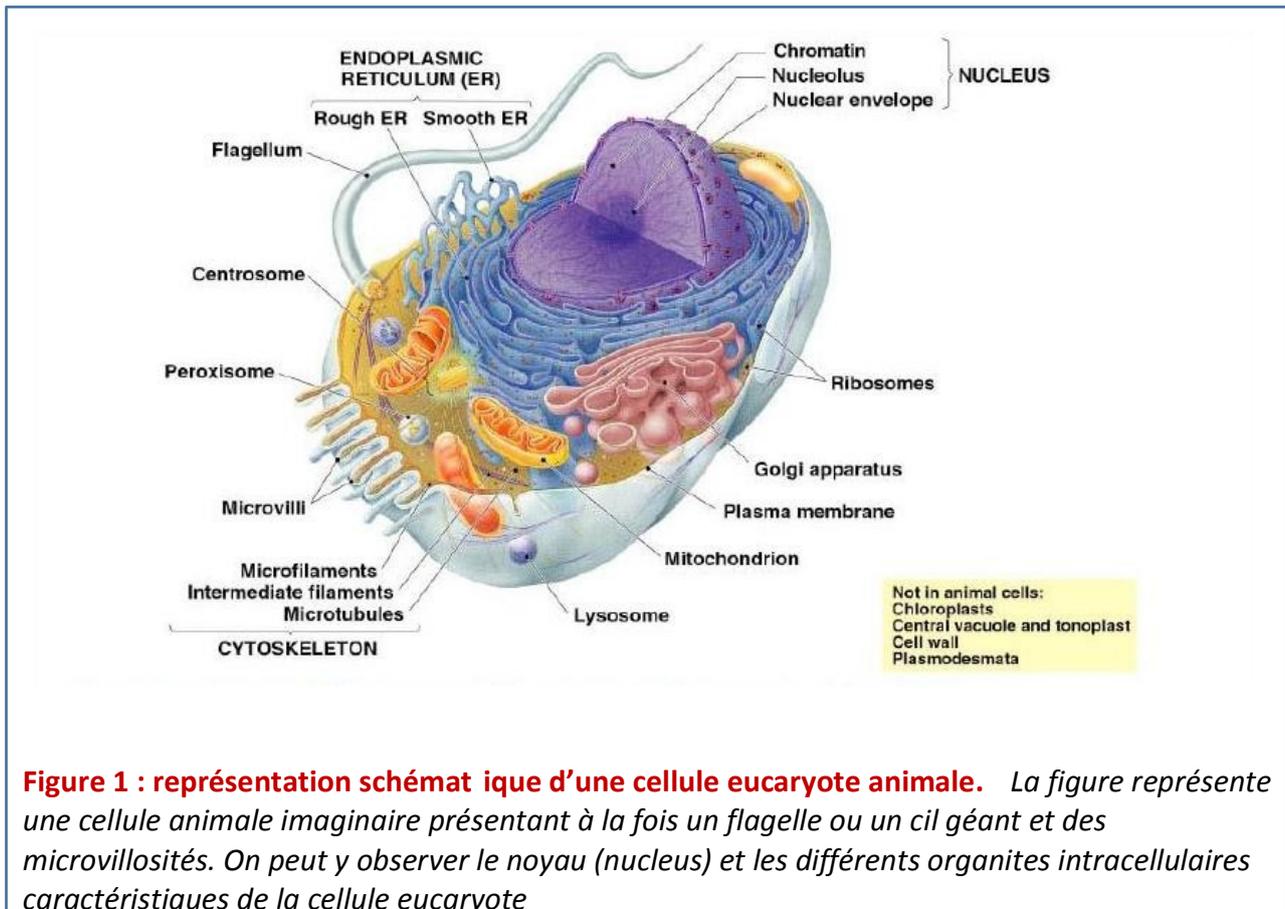
<sup>2</sup> **Endomembranes** : membranes intracellulaires

<sup>3</sup>

<sup>4</sup>  $\mu\text{m}$ =1 micromètre=1.10<sup>-6</sup> m

<sup>5</sup> Un **épithélium** est un tissu mince formé d'une ou de plusieurs couches superposées de cellules jointives, solidarisées par des systèmes de jonction et reposant sur une lame basale (protéines et glycoprotéines) qui les séparent du tissu conjonctif sous-jacent (Figure 2). On distingue les épithéliums de revêtement qui couvrent les cavités et les surfaces et les épithéliums glandulaires qui assurent la sécrétion de certaines molécules.

supérieures. Les cils des cellules ciliées de l'oreille interne constituent quant à eux un organe mécanosensible qui assurent la transduction d'une onde de pression sonore ou d'une accélération de la tête en un signal électrique qui se propage ensuite le long de voies nerveuses jusqu'au cerveau. Les flagelles sont une autre catégorie d'appendice que l'on peut observer sur certaines cellules eucaryotes. Chez les mammifères, une seule catégorie de cellules est pourvue d'un flagelle: les spermatozoïdes. A l'instar des protozoaires flagellés (des eucaryotes du règne des protistes), le flagelle des spermatozoïdes est un organe de locomotion qui permet le déplacement de la cellule dans son environnement.



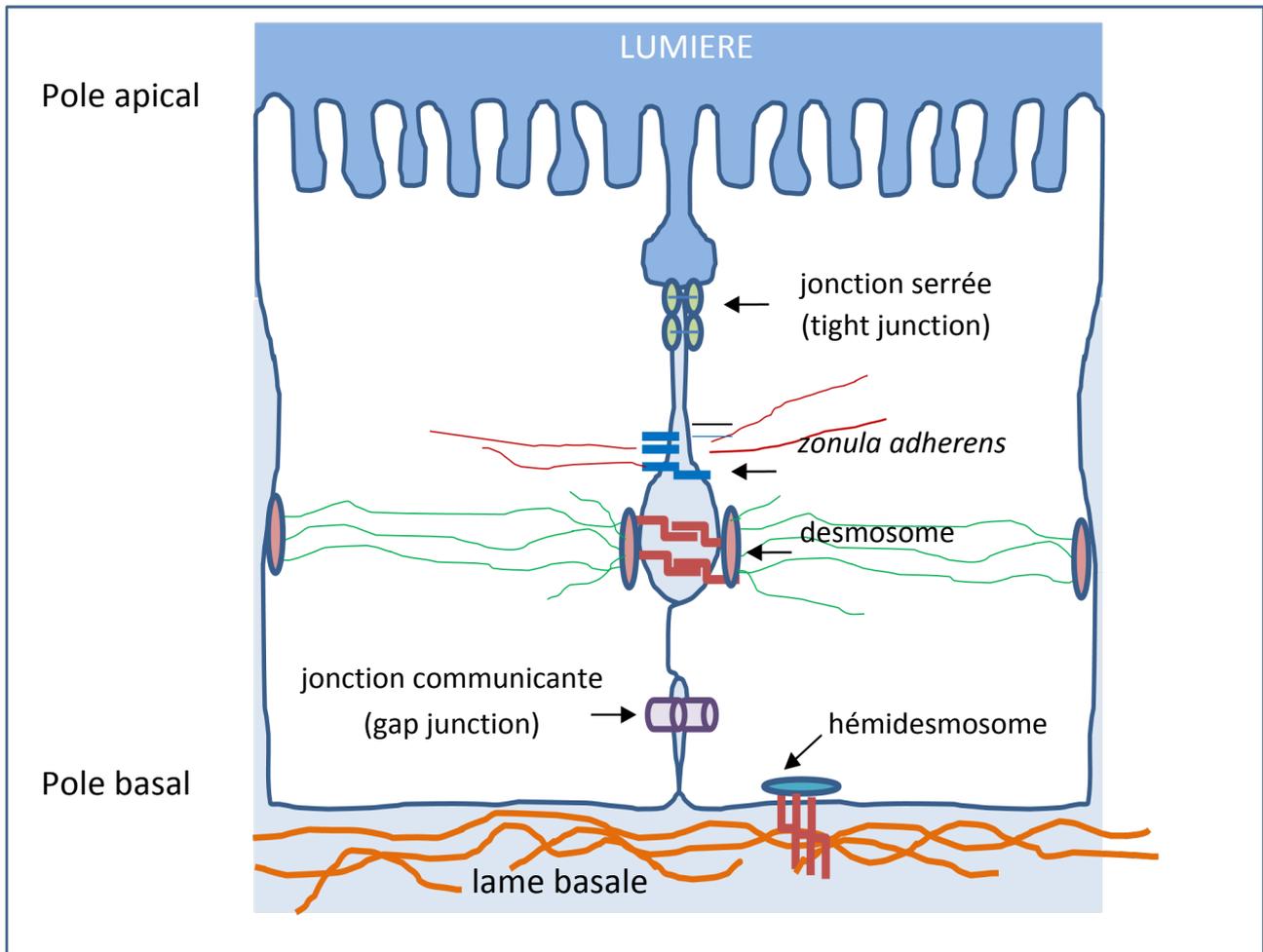
Chez les animaux pluricellulaires, les cellules forment des **tissus**. Un tissu est un ensemble coopératif de cellules et de leurs sécrétions extracellulaires<sup>6</sup> constituant une association territoriale (localisée dans l'espace) et fonctionnelle (dans laquelle les cellules sont spécialisées dans une ou plusieurs fonctions communes).

Entre les cellules jointives se trouvent différents dispositifs moléculaires de jonction (**Figure 2**):

- les **jonctions serrées** ou « tight junctions » qui assurent une barrière d'étanchéité entre certaines cellules (les cellules épithéliales),

<sup>6</sup> Les **sécrétions extracellulaires** comprennent notamment les molécules qui constituent la matrice extracellulaire (un ensemble de glycoprotéines comme le collagène ou la fibronectine que l'on retrouve en abondance dans le tissu conjonctif) ou encore la lame basale des cellules épithéliales (un ensemble de différentes molécules protéiques comme les protéoglycans, le collagène de type IV et la fibronectine).

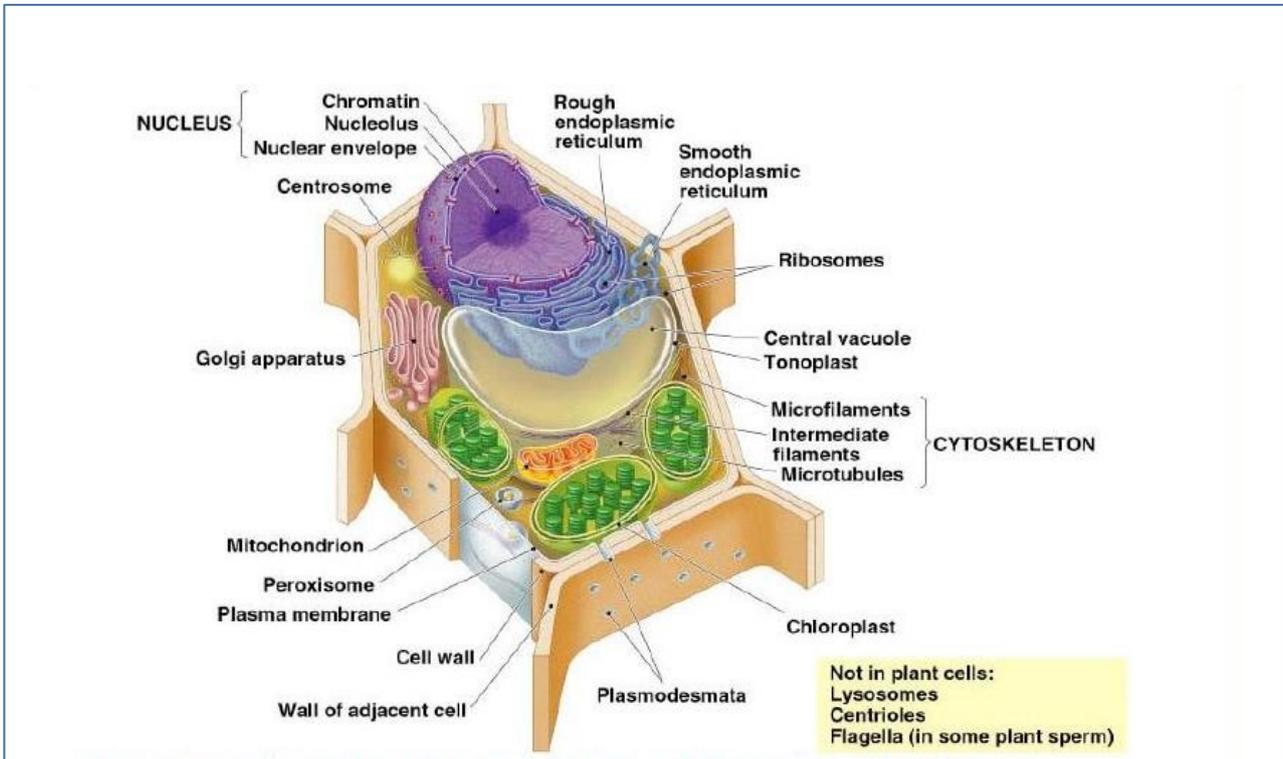
- les **jonctions communicantes** ou « gap junctions » qui permettent un passage de petites molécules entre cellules voisines,
- les **jonctions d'ancrage**. Certaines jonctions d'ancrage (la zonula adherens, les desmosomes) assurent un lien mécanique entre cellules voisines, d'autres (les hémidesmosomes) permettent aux cellules d'adhérer sur leur support de matrice extracellulaire ou de lame basale (dans le cas des cellules épithéliales).



**Figure 2 : Les différents dispositifs de jonctions cellulaires (exemple des cellules épithéliales).**

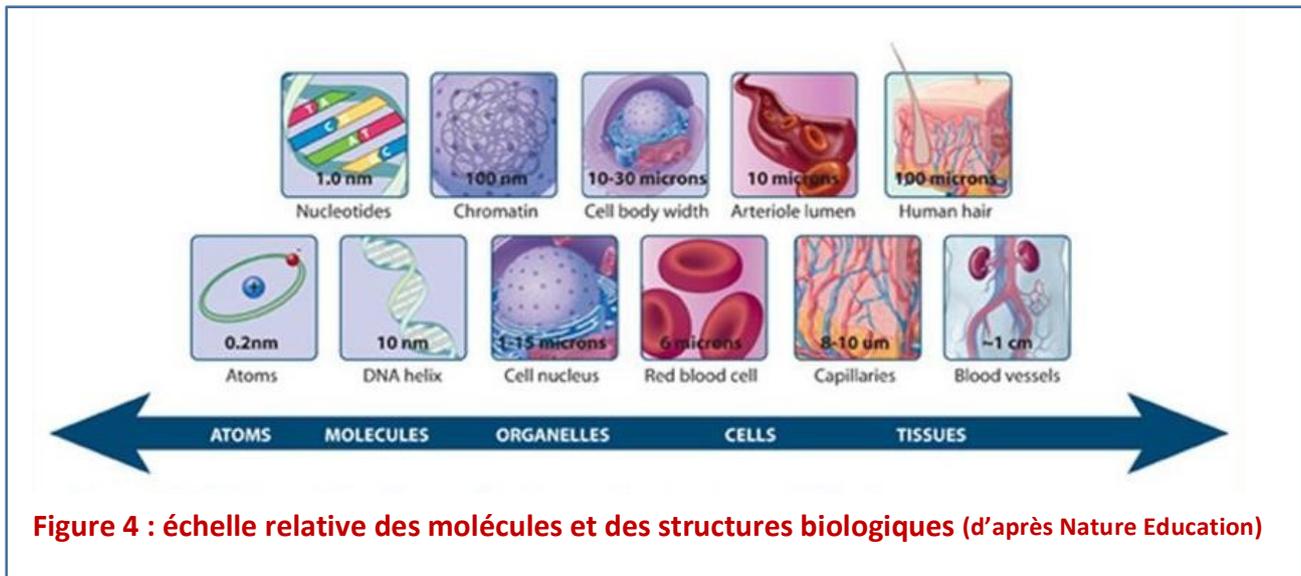
La cellule épithéliale constitue à la fois une barrière et un lieu d'échanges. C'est une cellule polarisée avec une répartition particulière des organites, un pôle apical tourné vers la lumière de la cavité et un pôle basal dirigé vers le tissu conjonctif sous-jacent et reposant sur une lame basale (sécrétions extracellulaires des cellules épithéliales). Les cellules formant un épithélium sont solidarisées par des jonctions étanches (jonctions serrées) situées au niveau du pôle apical des cellules et par des jonctions adhérentes (desmosomes, zonula adherens) qui assurent la cohésion mécanique entre les cellules. Des jonctions d'ancrage appelées hémidesmosomes permettent de fixer les cellules à la lame basale. Des jonctions communicantes entre les cellules voisines permettent le passage de petites molécules (métabolites, molécules signal) d'une cellule à l'autre. Les cellules de l'épithélium intestinal présentent des microvillosités, des replis de la membrane plasmique qui augmentent considérablement sa surface.

La cellule végétale (**Figure 3**) est dépourvue de lysosomes (voir chapitre 5, partie 3) et présente un centrosome (voir chapitre 4) sans centrioles. Elle se distingue notablement de la cellule animale par la présence de chloroplastes (organites où s'effectue la photosynthèse), d'une large vacuole centrale, d'une paroi cellulaire qui double la membrane plasmique du côté extracellulaire et qui présente des canaux de communication intercellulaire, les **plasmodesmes**.



**Figure 3 : représentation schématique d'une cellule eucaryote végétale.** La cellule végétale se distingue de la cellule animale par la présence de chloroplastes, d'une large vacuole centrale, d'une paroi cellulaire qui double la membrane plasmique du côté extracellulaire et qui présente des canaux de communication intercellulaire, les plasmodesmes. Cette cellule est dépourvue de lysosomes et de centrioles.

## I.1 Les dimensions des objets qui constituent la cellule



### ***Le nanomètre est l'unité de mesure des macromolécules de la cellule***

L'ADN mesure environ 10 nm d'épaisseur lorsqu'il est sous forme de fibre de type A<sup>7</sup> dans le noyau des cellules eucaryotes (voir chapitre 3). A titre de comparaison, des protéines comme les immunoglobulines (protéines de 150 000 Daltons<sup>8</sup>) mesurent 4 nm de long, 2,5 nm de large et 2,5 nm d'épaisseur environ. Une cellule contient environ un milliard de molécules protéiques, constituant à peu près 60% de sa masse sèche (déshydratée).

### ***Les organites cellulaires font généralement moins d'un µm de diamètre***

Les mitochondries ont un diamètre compris entre 0,1 et 0,5 µm environ. Leur longueur, très variable en fonction du type cellulaire, est de l'ordre de 1 à 2 µm.

Les lysosomes, petites vésicules présentes dans le cytoplasme, ont un diamètre compris entre 0,1 et 0,5 µm.

### ***Le noyau est une grosse structure intracellulaire***

Le noyau a un diamètre 1000 fois plus important que l'ADN qu'il contient, son diamètre est d'environ 5 à 10 µm.

<sup>7</sup> **La fibre A** correspond à de l'ADN enroulé autour de petites structures protéiques appelées histones et peu compacté, voir chapitre 3.

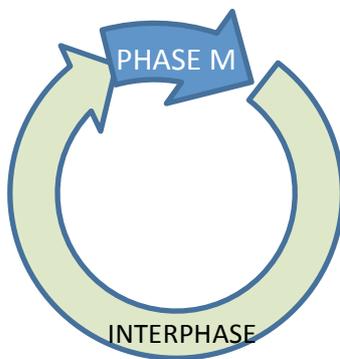
<sup>8</sup> Le **dalton** (symbole **Da**) est une unité de masse utilisée pour indiquer la masse à l'échelle d'un atome ou d'une molécule. Cette unité représente 1/12 de la masse de l'atome de Carbone 12 libre, au repos et dans son état fondamental, soit  $1.660538782(83) \times 10^{-27}$  kg. Le dalton est souvent combiné à des préfixes SI, comme k ou M, pour exprimer la masse de grosses molécules en kilodaltons, kDa ( $10^3$  Da), ou mégadaltons, MDa ( $10^6$  Da). Par définition, le carbone 12 a une masse de 12 Da.

### **Les cellules de l'organisme humain font de 7 à 100 $\mu\text{m}$ de diamètre**

Avec un diamètre de 7  $\mu\text{m}$ , les globules rouges sont parmi les plus petites cellules de l'organisme humain. Ces cellules peuvent ainsi passer à travers les capillaires sanguins dont le diamètre intérieur peut être inférieur à 10 $\mu\text{m}$ . A l'autre extrémité de l'échelle des tailles, les ovocytes humains peuvent avoir un diamètre supérieur à 100 $\mu\text{m}$ , c'est à dire de l'ordre de l'épaisseur d'un cheveu.

## **I.2 La cellule eucaryote est compartimentée**

Les cellules eucaryotes qui prolifèrent (qui se divisent) sont engagées dans un cycle perpétuel où les phases de division cellulaire (phase M) alternent avec des périodes d'**interphase**. Le schéma ci-dessous montre ainsi que l'interphase correspond à une période entre deux phases M. Dans la suite de ce cours nous considérerons uniquement l'anatomie de la cellule eucaryote en interphase.



*La cellule eucaryote qui prolifère est engagée dans un processus cyclique où des phases M (phases de division pendant lesquelles ont lieu la mitose) alternent avec des périodes d'interphase. L'interphase est toujours plus longue que la phase M.*

La cellule eucaryote en interphase est délimitée par la **membrane plasmique** et présente **un (ou plusieurs) noyau(x)**. En effet, certaines cellules sont polynuclées. C'est le cas des cellules musculaires et de certaines cellules hépatiques (les cellules du foie). Il faut noter que les globules rouges, appelés également érythrocytes ou encore hématies, sont des cellules qui se sont débarrassées de leur noyau et de leurs systèmes endomembranaires à une étape antérieure de leur évolution dans l'organisme.

### ***Une compartimentation des activités métaboliques***

Le volume compris entre l'enveloppe nucléaire et la membrane plasmique de la cellule correspond au **cytoplasme**.

Le cytoplasme des cellules eucaryotes présente plusieurs **organites cellulaires** (ou organelles) : des compartiments délimités par une ou deux membranes biologiques. On considère que du point de vue fonctionnel, les organites (mitochondries, lysosomes, dictyosomes de l'appareil de Golgi, citernes du réticulum endoplasmique, etc) correspondent à une compartimentation des processus biochimiques de synthèse et/ou de dégradation de molécules. Par exemple, les lysosomes et leurs dérivés sont le lieu de dégradation des macromolécules d'origine extra ou intracellulaire. Les mitochondries sont le lieu exclusif de nombreuses réactions du **métabolisme de dégradation** (le **catabolisme**<sup>9</sup>) mais sont aussi le siège de synthèses spécifiques, c'est-à-dire de réaction du **métabolisme de synthèse (ou anabolisme**<sup>10</sup>).

### ***Une réorganisation permanente des structures cellulaires et des molécules***

La majorité des constituants de la cellule, que ce soit les organites cellulaires ou les macromolécules protéiques ou lipidiques qu'elle contient, sont soumis à un renouvellement permanent en fonction des sollicitations physiologiques internes (par exemple, la phase du cycle cellulaire ou l'état énergétique de la cellule) et externes (par exemple la présence de signaux comme des hormones). Un remodelage permanent est également une caractéristique du **cytosquelette**, un ensemble de structures protéiques qui parcourent le cytoplasme et joue un rôle dans le maintien de la forme de la cellule et les divers mouvements cellulaires et intracellulaires (voir chapitre 4).

Loin d'être figée, la cellule est donc une structure en perpétuel remaniement.

---

<sup>9</sup> Le **catabolisme** est défini comme l'ensemble des réactions de dégradations moléculaires de l'organisme considéré. Il s'agit de la partie du métabolisme au cours de laquelle des molécules relativement grosses et complexes (sucres, lipides, protéines,...) sont dégradées en molécules plus petites et plus simples (CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>). L'énergie libérée au cours de cette phase est stockée sous forme de molécules d'ATP et de co-enzymes réduits (NADH, FADH<sub>2</sub>, NADPH).

<sup>10</sup> L'**anabolisme** est l'ensemble des réactions chimiques de synthèse moléculaire de l'organisme considéré. Il s'agit de la partie du métabolisme au cours de laquelle des molécules constitutives de l'organisme considéré (protéines, acides nucléiques, lipides, ...) vont être synthétisées à partir de molécules plus simples prélevées dans l'environnement. Le catabolisme et l'anabolisme sont les deux composantes opposées mais complémentaires du métabolisme. En effet, le catabolisme fournit l'énergie chimique nécessaire, voire certaines petites molécules, nécessaires aux réactions de synthèse de l'anabolisme.

## II. LA MEMBRANE PLASMIQUE

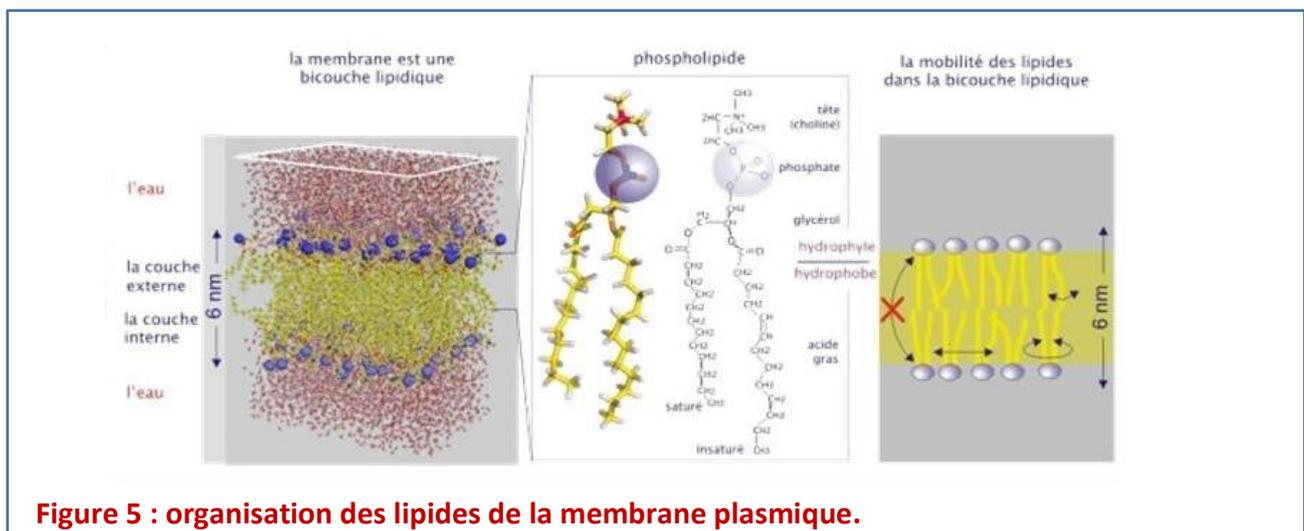
### II.1 Ultrastructure de la membrane plasmique

La membrane plasmique n'est observable qu'en microscopie électronique. En microscopie électronique sur coupe de tissu, elle apparaît à fort grossissement comme un film de  $7,5 \cdot 10^{-9}$  m (7,5 nm) d'épaisseur qui constitue l'interface entre la cellule et son environnement.

### II.2 Composition chimique et organisation de la membrane plasmique

L'analyse biochimique montre que la membrane plasmique est constituée de molécules protéiques (50% de sa masse) et lipidiques (également 50%). La taille des molécules lipidiques est petite (700 Da en moyenne) comparée à celle des molécules protéiques (> 10 000 Da). Il y a donc beaucoup plus de molécules lipidiques que de molécules protéiques.

Il existe une grande variabilité de lipides membranaires. Les plus abondants sont les **phospholipides** qui sont composés d'une tête polaire contenant un groupement phosphate et de deux bras hydrocarbonés (acides gras) présentant ou non une certaine courbure (**Figure 4, au centre**). Elle contient également du cholestérol<sup>11</sup>.



**Figure 5 : organisation des lipides de la membrane plasmique.**

La microscopie électronique montre une structure en double couche, on parle de **bicouche**.

<sup>11</sup> **Le cholestérol** est une molécule lipidique complexe (à 27 carbones), cyclisée, amphiphile qui peut s'insérer entre les phospholipides de la membrane plasmique.

La structure en double couche (**Figure 4**) est due aux propriétés **amphiphiles**<sup>12</sup> des phospholipides. Ceux-ci possèdent une partie hydrophile (aimant l'eau ou polaire) et une partie hydrophobe (craignant l'eau ou apolaire). Dans un environnement aqueux, les têtes polaires s'orientent spontanément vers l'extérieur, en contact avec les molécules d'eau avec lesquelles elles peuvent établir des liaisons faibles, et les bras apolaires vers l'intérieur de la membrane où les interactions avec l'eau sont minimisées.

La bicouche lipidique est relativement fluide du fait de la double mobilité, latérale et de rotation, des lipides.

La fluidité varie en fonction de plusieurs paramètres comme la nature des acides gras, la proportion de cholestérol et la température.

Il y a peu d'échanges de lipides d'une couche à l'autre de la membrane (mouvements verticaux ou flip-flop), ce qui permet le maintien de distributions asymétriques des différents lipides et confère ainsi des propriétés différentes aux feuillet membranaires.

Certaines techniques de microscopie électronique ainsi que l'analyse biochimique montrent que chaque couche contient des protéines appelées **protéines membranaires**. Certaines de ces protéines membranaires, dites **transmembranaires**, traversent la bicouche de part en part, d'autres sont associées par des liaisons covalentes ou par des liaisons faibles (on parle dans ce dernier cas de protéines extrinsèques) aux phospholipides ou aux protéines transmembranaires. La surface de la membrane plasmique est classiquement représentée comme une mer fluide de phospholipides et de protéines membranaires.

Toutes les membranes de la cellule présentent cette organisation, les différences se situant au niveau de la composition lipidique et protéique qui peut varier de manière significative d'une membrane à l'autre.

### II.3 Fonctions associées à la membrane plasmique

Constituant l'interface entre le milieu intra et extracellulaire, la membrane plasmique est naturellement le lieu des échanges de matière et d'informations entre la cellule et son environnement.

#### ***La membrane plasmique assure la réception d'informations extracellulaires***

Des **récepteurs** moléculaires situés dans la membrane plasmique permettent la reconnaissance spécifique de molécules informatives (hormones, neurotransmetteurs, etc.) provenant du milieu extracellulaire. La fixation spécifique de ces molécules informatives (qui constituent alors ce qu'on appelle des « ligands ») sur leurs récepteurs entraîne généralement à l'intérieur de la cellule une cascade d'évènements moléculaires qui répercutent le signal reçu en un effet intracellulaire: c'est la **transduction du signal**.

---

<sup>12</sup> **Amphiphile** : se dit d'une molécule qui comporte une partie polaire et une partie apolaire.

### ***La membrane plasmique contrôle les échanges de matière entre la cellule et son environnement***

La membrane plasmique permet ou non le passage des ions et des molécules et en contrôle les flux entrants et/ou sortants.

Les molécules hydrophobes comme les stéroïdes, les molécules liposolubles comme l'éthanol, mais aussi des petites molécules non chargées comme le dioxygène, le diazote et même l'eau, peuvent passer à travers la membrane par simple diffusion dans la bicouche lipidique. Ce phénomène s'observe expérimentalement dans des bicouches lipidiques artificielles qui sont par ailleurs quasiment imperméables aux ions monoatomiques ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , ...) peu liposolubles ainsi qu'à des molécules organiques de taille importante comme le glucose ou les acides aminés par exemple. Mais contrairement aux simples bicouches lipidiques fabriquées au laboratoire, la membrane plasmique contient des protéines membranaires (**transporteurs, pompes, canaux, porines**) qui assurent le transport d'ions et de molécules entre le compartiment extracellulaire et le compartiment intracellulaire : on parle de transports transmembranaires. Ces transports de part et d'autre de la membrane plasmique permettent l'approvisionnement en métabolites<sup>13</sup>, l'élimination des déchets métaboliques de la cellule, le maintien de concentrations ioniques bien définies à l'intérieur de la cellule (homéostasie intracellulaire).

---

<sup>13</sup> Un **métabolite** est un composé organique intermédiaire ou issu du métabolisme. On réserve ce terme en général aux petites molécules et aux monomères, par opposition aux macromolécules. Ainsi, le glucose est un métabolite, contrairement au glycogène, qui est un polysaccharide de poids moléculaire très élevé et que l'on considère comme une macromolécule.

### III. LE NOYAU

La cellule eucaryote en interphase se distingue par la présence d'un (ou plusieurs) noyau(x) délimité(s) par une **enveloppe nucléaire**. Le noyau contient un matériau coloré par les colorants basiques et facilement observable en microscopie optique à fond clair, la **chromatine** (du grec *chromos*, couleur). La chromatine correspond à l'association étroite de l'ADN chromosomique avec des protéines appelées histones et d'autres protéines. On observe également en microscopie optique, à l'intérieur du noyau, une ou plusieurs masses appelées **nucléoles** colorées par les colorants basiques. Le nucléole est également visible (sans coloration) en microscopie à contraste de phase.

Le noyau est le compartiment de la cellule où l'ADN est stocké. C'est dans le noyau que s'effectue la **réplication** de l'ADN (la synthèse d'ADN à partir d'une matrice ADN) et la **transcription** (la synthèse d'ARN à partir d'une matrice ADN). Tous les ARN de la cellule (ARNm, ARNmi, ARNr, ARNt,...) sont synthétisés dans ce compartiment puis éventuellement exportés dans le cytosol via les **pores nucléaires**, des ouvertures dans l'enveloppe nucléaire.

#### III.1 La chromatine

##### *Il existe différentes catégories de chromatine*

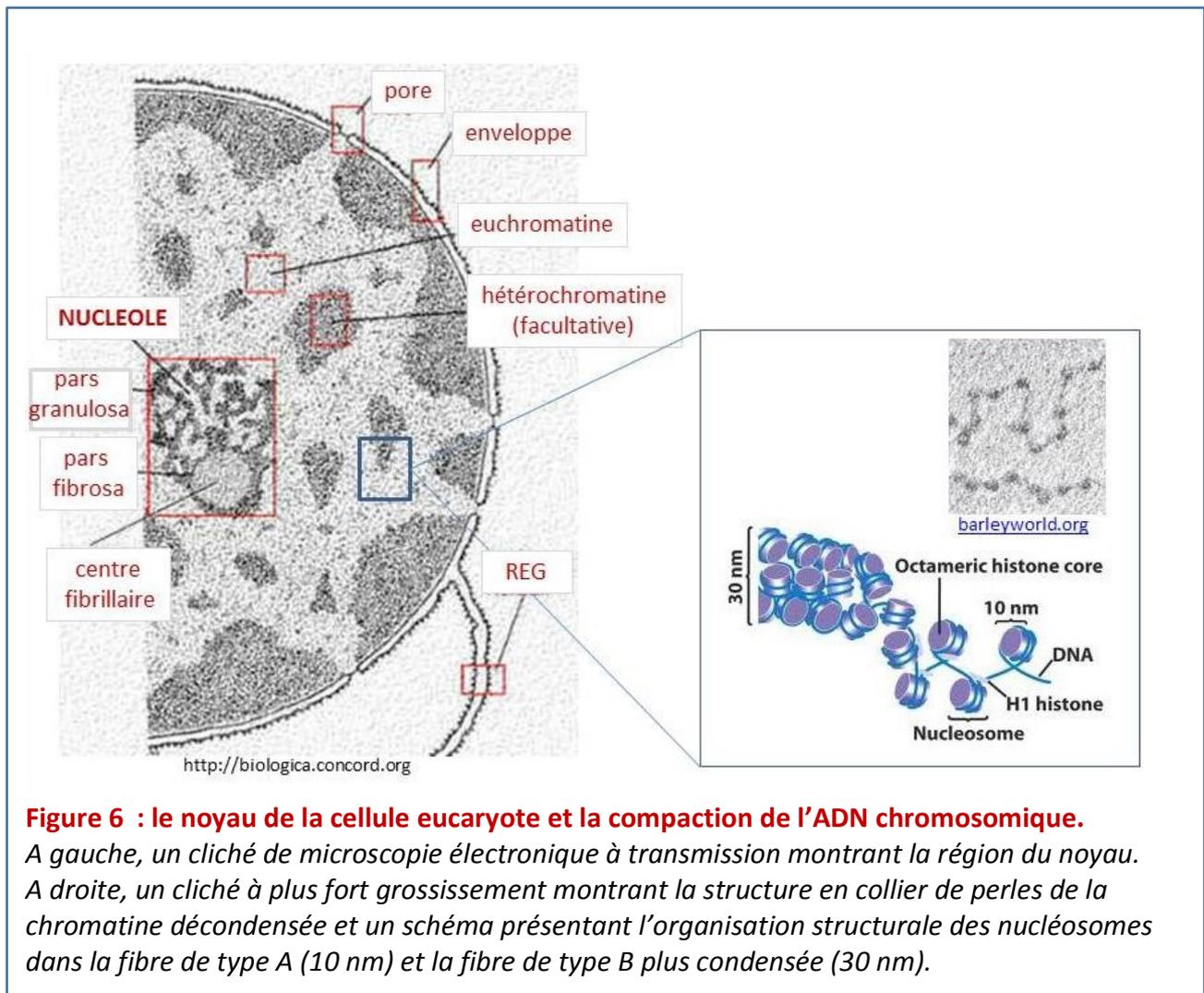
En microscopie électronique à transmission sur coupe de tissu, la chromatine apparaît sous la forme d'un matériau plus ou moins dense aux électrons (et qui paraît ainsi plus ou moins foncé sur les clichés): on distingue en effet **l'hétérochromatine**, électron dense, de **l'euchromatine** moins « électron dense »<sup>14</sup> (plus claire sur les clichés, voir **Figure 6**).

**L'hétérochromatine constitutive** désigne l'hétérochromatine que l'on trouve systématiquement dans toutes les cellules en interphase à la périphérie du noyau et autour des nucléoles.

**L'hétérochromatine facultative** correspond à l'hétérochromatine que l'on trouve à différents endroits dans les autres régions du noyau et dont la position varie d'une cellule à l'autre (**Figure 6**).

---

<sup>14</sup> En microscopie électronique à transmission, le contraste des objets observés (traversés par les électrons de l'appareil) dépend de leur densité électronique, c'est-à-dire de leur densité, de leur nature chimique et de leur épaisseur.



**Figure 6 : le noyau de la cellule eucaryote et la compaction de l'ADN chromosomique.**

A gauche, un cliché de microscopie électronique à transmission montrant la région du noyau. A droite, un cliché à plus fort grossissement montrant la structure en collier de perles de la chromatine décondensée et un schéma présentant l'organisation structurale des nucléosomes dans la fibre de type A (10 nm) et la fibre de type B plus condensée (30 nm).

L'euchromatine (moins électron dense) se situe dans la région centrale du noyau (**Figure 6**). A fort grossissement, la microscopie électronique permet d'analyser plus finement la structure de l'hétérochromatine et de l'euchromatine. Différentes observations permettent ainsi d'avancer que cette dernière correspond à des fibres, dites **fibres A**, d'environ 10 nm, tandis que l'hétérochromatine correspond à des fibres de plus gros diamètre, les **fibres B** dont le diamètre est de l'ordre de 30 nm.

Les fibres B de 30 nm de diamètre sont considérées comme un niveau de compaction de l'ADN supérieur par rapport aux fibres A de 10 nm. Il existe donc dans le noyau des cellules eucaryotes de l'ADN chromosomique plus ou moins compacté.

### ***La chromatine est l'association d'ADN chromosomique et de protéines***

Lorsque la chromatine est isolée après la lyse<sup>15</sup> du noyau, elle apparaît comme une substance visqueuse dont l'analyse biochimique révèle la présence d'ARN, d'ADN et de protéines. Elle est plus précisément constituée principalement d'ADN fortement lié à des protéines **histones**: de petites protéines de 11 à 15 kDa très basiques (riches en acides aminés basiques –lysine, arginine-).

Des observations de microscopie électronique sur de la chromatine extraite du noyau des cellules et placée dans un milieu très hypotonique montrent une chromatine très décondensée, sous forme d'une structure en collier de perles, où chaque perle correspond à ce que l'on nomme un **nucléosome (Figure 6)**. Le collier de perles chromatinien est ainsi formé par les unités répétitives (perles) correspondant à des nucléosomes reliées par des filaments d'ADN connecteur (l'ADN internucléosomique).

Les données de la microscopie électronique et de l'analyse biochimique ont permis de proposer un modèle d'organisation de la chromatine (**Figure 6**). Chaque nucléosome est constitué de 146 paires de bases d'ADN superenroulé effectuant un peu moins de 2 tours de spire autour d'un octamère d'histones (octamère=huit unités). Dans ce modèle, l'ADN s'enroule ainsi sur l'octamère comme un fil autour d'une bobine. Le segment d'ADN qui relie deux nucléosomes voisins (ADN internucléosomique) fait environ 60 paires de bases.

L'octamère d'histone comporte au total deux copies des histones H2A, H2B, H3, et H4, soit 2 x (H2A, H2B, H3, et H4). Les protéines H2A, H2B, H3, et H4 sont appelées histones nucléosomiques.

Dans la chromatine, l'ADN nucléaire est lié non seulement à l'octamère d'histones mais également à un histone de type H1 qui permet l'association des nucléosomes voisins. L'ensemble nucléosome + histone de type H1 représente un chromatosome.

Au plan structural, la fibre A correspond à un simple empilement de ces chromatosomes (10 nm).

L'organisation en fibre de type A est le premier niveau de compaction de l'ADN.

La fibre B est une compaction supplémentaire de ce type de structure ; selon le modèle solénoïde<sup>16</sup>, il s'agit d'un enroulement en torsade d'une fibre A (**Figure 6**).

### ***A quoi correspond un « chromosome » en début d'interphase ?***

Au début de l'interphase, l'ADN nucléaire n'est pas encore dupliqué (la réplication n'a pas encore eu lieu). Le noyau des cellules de mammifères renferme alors des **chromosomes monochromatidiens**, c'est-à-dire formés chacun d'une seule molécule d'ADN linéaire associée à des histones et d'autres protéines (1 seule **chromatide**). Chacune de ces chromatides comporte des segments en fibre A et d'autres en fibre B. Les extrémités (les bouts) du chromosome appelées **télomères** qui ne comportent quasiment pas de gènes sont sous forme de fibre B. Il en

<sup>15</sup> **La lyse** est la destruction de la membrane plasmique de cellules (eucaryote ou bactéries) par action d'agents physiques (broyage, solutions hypotoniques), chimique (détergent) ou biologique (enzymes). On utilise également ce terme pour désigner la destruction de la membrane des organites ou de l'enveloppe du noyau.

<sup>16</sup> Un solénoïde est un enroulement en hélice (en « ressort »).

est de même pour la région centrale de chaque chromosome, appelée **centromère**. Les télomères et les centromères des chromosomes sont donc systématiquement sous forme de fibre B ; ils constituent l'hétérochromatine constitutive que l'on retrouve à la périphérie du noyau.

***L'euchromatine correspond à des régions d'ADN qui peuvent être transcrites***

Plusieurs données ont montré que l'euchromatine (fibre A= ADN décondensé) que l'on trouve dans le noyau d'une cellule correspond à des régions d'ADN qui peuvent être transcrites (des gènes « actifs ») dans la cellule considérée. L'hétérochromatine correspond quant à elle à des régions d'ADN non transcrites.

L'hétérochromatine constitutive (à la périphérie du noyau et autour des nucléoles) correspond à l'ADN télomérique (l'ADN des régions télomériques) et centromérique (l'ADN des régions centromériques) des chromosomes, relativement peu riche en gènes. L'hétérochromatine facultative que l'on trouve dans la région centrale du noyau correspond à des régions chromosomiques qui peuvent être riches en gènes, mais où les gènes ne sont pas transcrits.

### III.2 Le nucléole

La microscopie électronique montre que le nucléole correspond à une région du noyau qui n'est PAS délimitée par une membrane mais qui semble ceinturée par de l'hétérochromatine (constitutive). Sur les clichés de MET on peut observer que le nucléole est constitué de plusieurs structures concentriques (**Figure 6**). Au centre du nucléole se trouvent plusieurs **centres fibrillaires** : des structures constituées de fibres. Chaque centre fibrillaire est entouré d'un matériau fibreux très compact, on parle de **composant fibrillaire dense ou pars fibrosa**. Le tout baigne dans un matériau granulaire, plus périphérique : le **composant granulaire ou pars granulosa**.

**Les nucléoles sont des centres de fabrication des sous unités ribosomales<sup>16</sup> (Figure 7)**

La fonction du nucléole est maintenant bien connue. Chaque centre fibrillaire correspond à un segment de chromosome sous forme de fibre A (10 nm) porteur de plusieurs copies de gènes codant pour l'ARN ribosomal 45s. Ces gènes sont transcrits très activement et les **ARNr 45s** et leurs dérivés, très abondants, forment le composant fibrillaire dense du nucléole. Au niveau du composant fibrillaire dense, les ARNr 45s subissent un processus de maturation complexe au cours duquel ils sont d'abord clivés en un ARN un peu plus court, l'ARNr 41s puis au final en ARNr 18s, ARNr 28s et ARNr 5,8s (**Figure 7**).

Chaque ARNr 18s s'associera à des protéines (33 au total) importées du cytosol pour former un complexe ribonucléoprotéique<sup>17</sup> : la **petite sous-unité ribosomale**. Ces associations entre ARNr et protéines formeront une partie des granules du composant granulaire du nucléole.

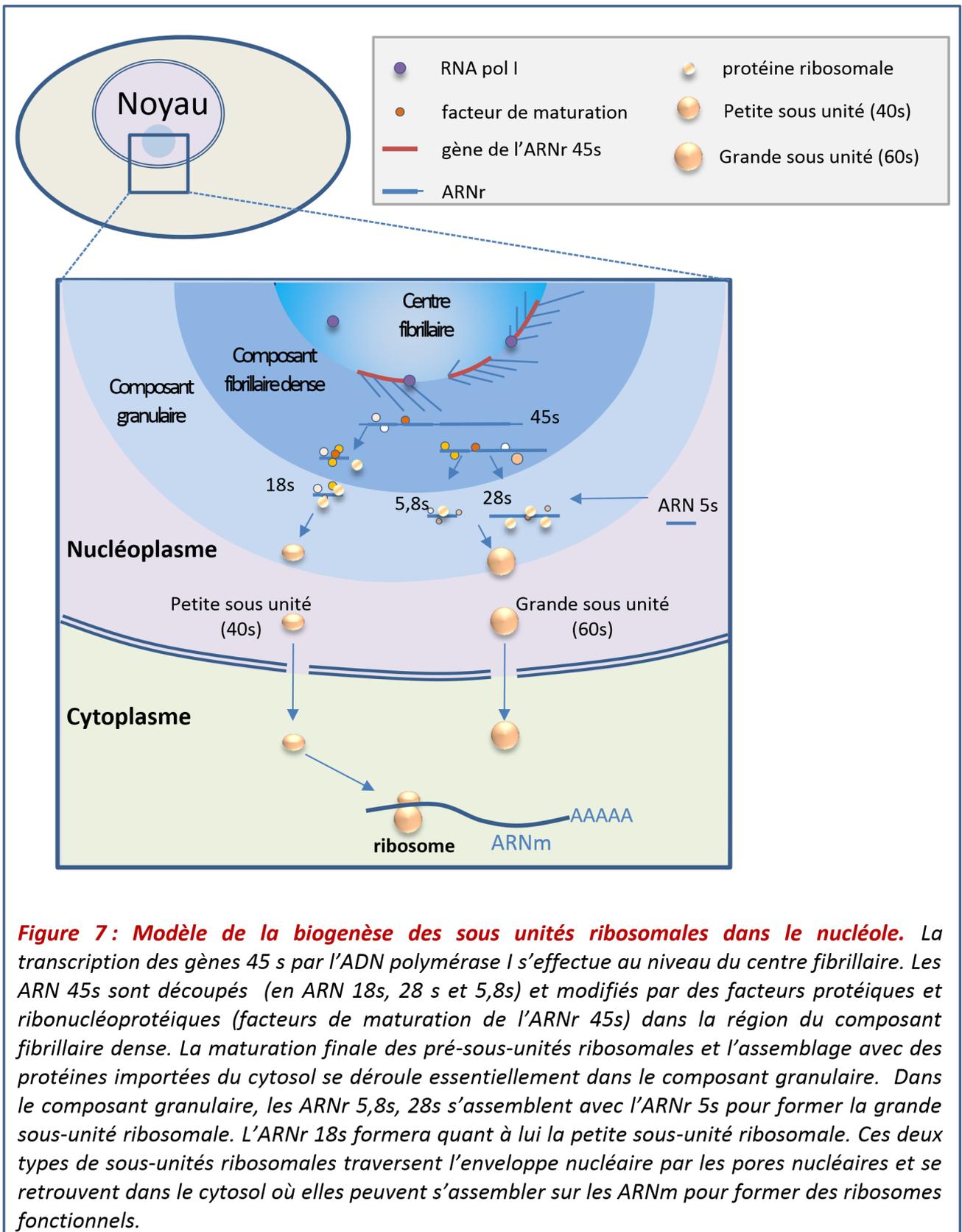
Les ARNr 28s et 5,8s s'associent à des protéines importées du cytosol (49 protéines ribosomales au total) et à un ARN synthétisé dans une autre région du noyau, l'ARNr 5s pour former progressivement la **grande sous-unité ribosomale**. Ces produits de maturation constitueront eux aussi les granules du composant granulaire. Le composant granulaire correspond donc à des sous-unités ribosomales en cours d'élaboration (**Figure 7**).

<sup>16</sup> Les **ribosomes** que l'on observe dans le cytosol sont constitués chacun de 2 sous-unités :

- une petite sous unité dite « 40s » constituée d'un ARNr 18s et de 33 polypeptides
- une grande sous-unité dite « 60s » constituée d'un ARNr 28s, d'un ARNr 5,8s, d'un ARN 5s et de 49 polypeptides

Les deux sous-unités s'assemblent sur les ARN messagers dans le cytosol pour former des ribosomes complets. Ces ribosomes vont alors assurer la traduction des ARNm, c'est-à-dire la synthèse des polypeptides codés par les ARNm.

<sup>17</sup> Un complexe ribonucléoprotéique (ou ribonucléoprotéine) est une association entre un ou plusieurs ARN (acides ribonucléiques) et une ou plusieurs protéines.



### III.3 L'enveloppe nucléaire et la lamina

#### ***La microscopie électronique permet d'observer la structure de l'enveloppe nucléaire***

L'enveloppe nucléaire est constituée de 2 membranes : la **membrane interne** et la **membrane externe de l'enveloppe nucléaire (Figure 6)**. La structure de ces deux membranes est comparable à celle de la membrane plasmique et des autres membranes cellulaires. Du côté cytoplasmique, la membrane externe présente un rapport de continuité directe avec la membrane du réticulum endoplasmique et paraît couverte de ribosomes (**Figure 6**). Entre les membranes interne et externe se situe un compartiment appelé « **espace périnucléaire** » de 10-15 nm environ en communication avec le contenu du réticulum endoplasmique. Les échanges de matière entre le noyau et le cytoplasme s'effectuent cependant au niveau d'ouvertures dans l'enveloppe nucléaire: les pores nucléaires.

Différentes techniques de microscopie électronique, montrent en effet que les deux membranes constituant l'enveloppe nucléaire sont traversées à de nombreux endroits et de part en part par des structures cylindriques ménageant des ouvertures dans l'enveloppe nucléaire. Les pores nucléaires apparaissent comme des structures protéiques complexes formant des voies de passage bidirectionnel entre le cytoplasme et l'intérieur du noyau. Le nombre de pores nucléaires est très variable et on estime qu'ils représentent 5 à 30 % de la surface de la membrane nucléaire dans les cellules de mammifère. Chaque pore est formé par une structure protéique présentant une symétrie octogonale, appelée **complexe de pore nucléaire** (« Nuclear Pore Complex »).

#### ***La membrane nucléaire régularise les échanges nucléocytoplasmiques***

Afin de jouer ce rôle, la membrane nucléaire doit laisser passer sélectivement des molécules. Les molécules qui sortent du noyau vers le cytoplasme sont principalement les ARN : les ARN messagers (ARNm), les sous unités ribosomales (ARN ribosomiques associés à des protéines), les ARN de transfert (ARNt) et les miRNA.

Les molécules qui sont transportées du cytoplasme vers le noyau sont principalement les protéines (toutes les protéines nucléaires sont synthétisées dans le cytoplasme) qui participent à la formation de la chromatine comme les protéines histones, les protéines qui participent à la formation de la lamina et les protéines qui assurent et régulent l'activité de réplication et de transcription de l'ADN.

#### ***La lamina est un élément du nucléosquelette***

La microscopie électronique permet de voir, sous l'enveloppe nucléaire et tapissant la membrane interne, un matériau électron dense formant un réseau fibrillaire: la lamina.

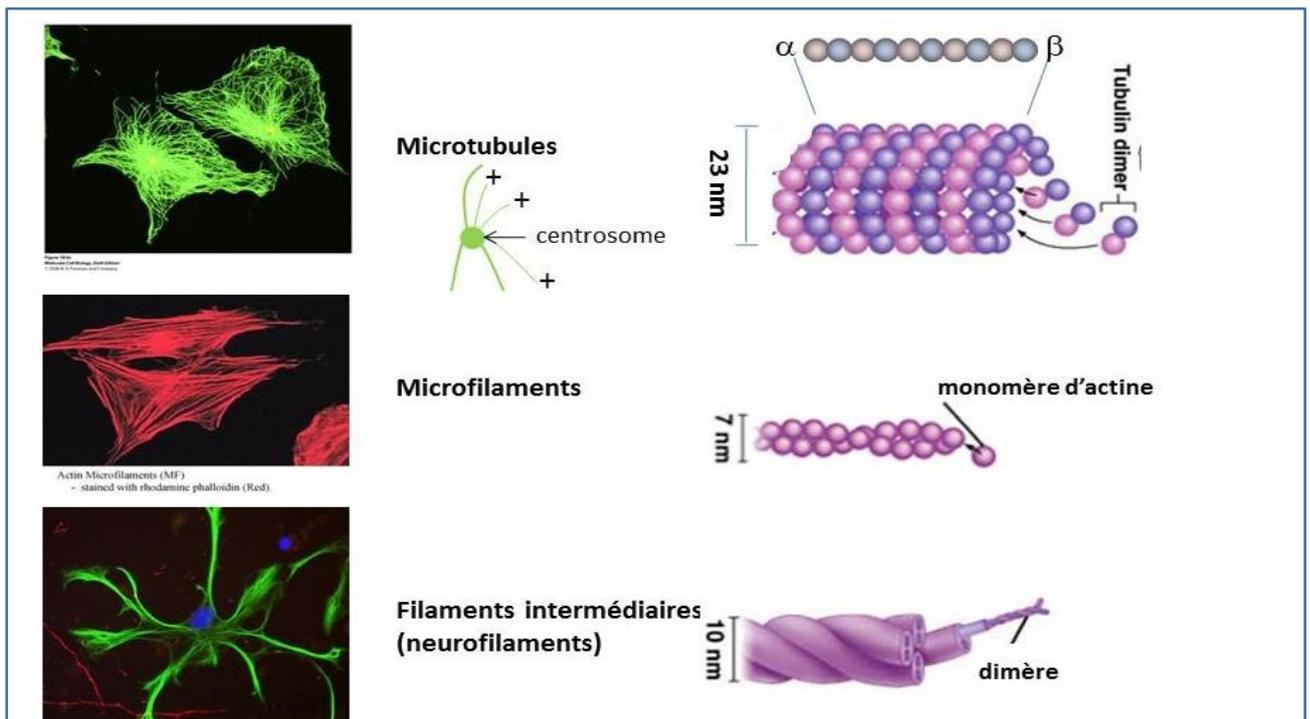
L'analyse biochimique montre que la lamina est un réseau de filaments intermédiaires constitués de 3 types de protéines appelées lamines.

## IV. LE CYTOSOL ET LE CYTOSQUELETTE

Le mot « **cytosol** » désigne couramment le contenu de l'espace compris entre l'enveloppe nucléaire, la membrane plasmique et les membranes des organites cellulaires. Il s'agit d'un liquide visqueux qui comprend les structures protéiques du **cytosquelette** et dans lequel baignent les organites cellulaires et le noyau.

### IV.1 Trois grands types de structures constituent le cytosquelette

Le cytosquelette est un réseau complexe de filaments et de tubules protéiques qui s'étend dans tout le cytoplasme. Ces structures protéiques peuvent être observées en microscopie électronique ou à l'aide de techniques spéciales de microscopie optique, comme l'immunofluorescence (**Figure 8**).



**Figure 8 : les principales structures du cytosquelette.** La figure présente, à gauche, des clichés de microscopie de fluorescence après le marquage des microtubules (en haut) des microfilaments d'actine (au centre) et des filaments intermédiaires (en bas). A gauche, en haut et au centre, les marquages ont été effectués sur des fibroblastes. La photo du bas à gauche montre le marquage (en vert) des neurofilaments dans un neurone. Le noyau de la cellule a été marqué par le Hoescht, un composé qui s'intercale entre les bases de l'ADN. La structure des microtubules, des microfilaments d'actine et des filaments intermédiaires est présentée sur la partie droite de la figure. Le schéma du centre, en haut, représente le centre organisateur des microtubules (le centrosome), bien visible sur la photo d'à côté.

Contrairement au squelette osseux qui est rigide et permanent, le cytosquelette cellulaire est un ensemble de structures très dynamiques qui se réorganisent continuellement au cours des différents événements cellulaires (migration de la cellule, division cellulaire, etc.).

Trois types principaux de structures protéiques constituant le cytosquelette peuvent être distingués en microscopie électronique: les **filaments d'actine** (ou microfilaments) dont le diamètre est de 6 nm, les **microtubules** dont le diamètre est de 23-25 nm et enfin les **filaments dits intermédiaires** dont le diamètre compris entre celui des microtubules et des microfilaments est d'environ 10 nm.

Ces structures du cytosquelette ne sont pas distribuées de manière homogène dans le cytoplasme.

### ***Les microfilaments d'actine s'organisent de différentes manières***

Les microfilaments d'actine se forment généralement sous la membrane plasmique et s'organisent de différentes manières dans le cytoplasme de la cellule. On peut les observer par exemple sous forme de faisceaux de microfilaments parallèles plus ou moins serrés et parfois contractiles, sous forme de réseaux de microfilaments régulièrement interconnectés formant un maillage, ou bien encore sous forme de réseaux tridimensionnels gélifiant localement le cytosol.

La répartition de ces superstructures dans le cytoplasme varie spatialement et temporellement en fonction de signaux souvent d'origine extracellulaire. Ces phénomènes de réorganisation spatio-temporels des microfilaments sont provoqués par des protéines qui leur sont associées. Par exemple, la filamine est une protéine qui a la propriété, *in vitro*, de lier les filaments d'actine en un réseau tridimensionnel formant alors un gel dont on peut étudier les propriétés. Si on ajoute au mélange une autre protéine, appelée gelsoline, le gel de filaments d'actine et de filamine, passe alors de l'état gel à l'état sol, c'est-à-dire d'un état visqueux à un état fluide. Les différentes expériences réalisées sur la gelsoline indiquent que cette protéine s'associe aux microfilaments d'actine et les clive lorsque des ions calcium sont présents : la désintégration des microfilaments explique le passage du gel à l'état fluide. Une autre protéine du même type, la scindérine a la même propriété. On pense que dans certaines cellules sécrétrices (les cellules qui sécrètent des protéines), une augmentation locale de la concentration en ions calcium (en réponse à un signal extracellulaire) peut activer la scindérine, conduire à une fluidification locale du cytosol et permettre ainsi à de petites vésicules d'approcher de la membrane plasmique (voir chapitre V, le phénomène de sécrétion contrôlée).

### ***Les microfilaments d'actine peuvent être associés à des moteurs moléculaires***

Des protéines ATPases de la famille des myosines (par exemple la myosine I et la myosine II) peuvent interagir avec l'actine et se placer sur les microfilaments d'actine. L'hydrolyse de l'ATP par les myosines conduit à des changements de conformation successifs qui permettent à ces protéines de se déplacer sur les microfilaments d'actine (toujours dans la même direction): les myosines sont des moteurs moléculaires qui utilisent l'énergie chimique libérée par l'hydrolyse de l'ATP pour produire un mouvement.

Chaque molécule de myosine peut s'associer à un microfilament d'actine mais aussi, selon son type, à une autre structure : cela peut être la membrane plasmique, la membrane d'une vésicule ou bien encore un autre microfilament. Lorsque la molécule de myosine (myosine I) est associée à une membrane elle déplace cette membrane sur le microfilament qui sert alors de rail. Lorsque la myosine est associée à un autre microfilament elle permet le déplacement d'un des deux microfilaments (myosine I) ou un mouvement de coulissement des deux microfilaments l'un par rapport à l'autre, si ceux-ci sont antiparallèles (myosine II). Ce mécanisme de coulissement est à l'origine des phénomènes de contraction de la fibre musculaire ou du resserrement de l'anneau contractile qui se forme sous la membrane plasmique entre les deux cellules filles à la fin de la mitose.

### ***Les microtubules de la cellule sont majoritairement des structures labiles***

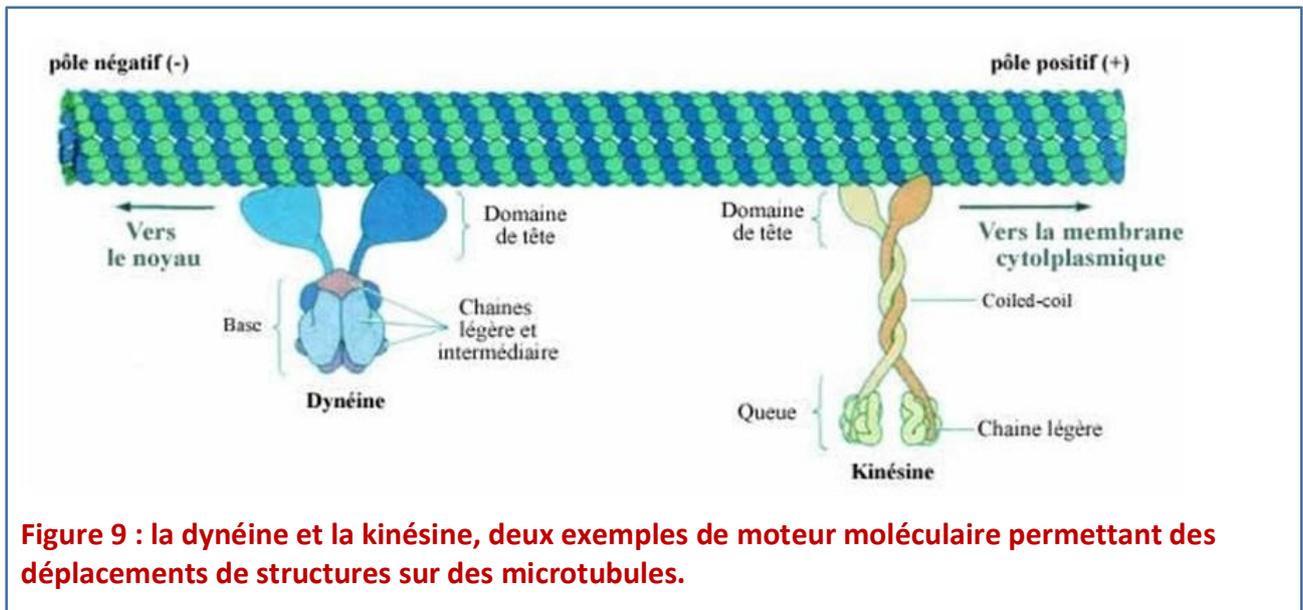
Les microtubules de la cellule semblent tous rayonner à partir d'une région du cytoplasme proche du noyau appelée **centre cellulaire** (voir la photo du haut et le schéma représentant le centre cellulaire et les microtubules de la **Figure 8**). Le centre cellulaire correspond au niveau moléculaire au **centrosome**, une structure stable constituée d'une paire d'éléments cylindriques appelés **centrioles**. Dans la région du centre cellulaire se trouvent donc 2 centrioles formant le centrosome qui, du point de vue fonctionnel, constitue un centre organisateur de microtubules. Les microtubules qui rayonnent du centre cellulaire sont des structures extrêmement dynamiques qui s'allongent ou raccourcissent par assemblage/désassemblage de l'extrémité opposée au centre cellulaire (extrémité +, voir **Figure 8** et texte ci-dessous).

Un réarrangement spectaculaire du cytosquelette de tubuline a lieu lors de la phase de division cellulaire (phase mitotique): des microtubules se forment alors à partir de deux centrosomes issus de la duplication du centrosome initial pour former le faisceau de division cellulaire et les microtubules dits « kinétochoriens ». Ces derniers sont associés au centromère des chromosomes et vont permettre la séparation des chromatides sœurs lors de la mitose.

Des structures microtubulaires stables existent dans la cellule eucaryote. En effet, les cils et les flagelles présentent du côté intracellulaire, sous la membrane plasmique, un axe interne, l'axonème qui est constitué de structures microtubulaires stables. Les centrioles sont également des structures stables constituées de microtubules.

### ***Des moteurs moléculaires déplacent différentes structures sur les microtubules***

Deux familles de protéines permettent le déplacement de différentes structures (organites, vésicules,...) sur les rails de microtubules : les dynéines et les kinésines (**Figure 9**). Ces protéines sont des ATPases qui fonctionnent comme des moteurs moléculaires. Les microtubules sont des structures polarisées (voir texte ci-dessous) qui présentent une extrémité + et une extrémité -. Les kinésines et leur chargement se déplacent vers l'extrémité +, tandis que les dynéines déplacent leur chargement vers l'extrémité - (voir **Figure 9** et texte ci-dessous).



### ***Les filaments intermédiaires jouent un rôle mécanique et architectural***

Contrairement aux microtubules ou aux microfilaments d'actine, les filaments intermédiaires forment des structures intracellulaires relativement stables. Ils contribuent surtout à assurer la cohésion des autres systèmes du cytosquelette (microfilaments et microtubules) et le maintien « mécanique » de la forme cellulaire. Dans les cellules épithéliales par exemple, ils sont disposés en faisceau entre des jonctions d'ancrage opposées (comme des câbles rigides entre deux parois flexibles) et permettent à la cellule de résister aux forces de compression et d'étirement qui s'exercent sur elle. Leur rôle est donc ici essentiellement mécanique. Ceci est illustré par le dessin de la **Figure 2** représentant deux cellules épithéliales voisines associées par des jonctions d'ancrage ; les filaments intermédiaires sont représentés en vert sur la figure.

## IV.2 Composition des principales structures du cytosquelette

### ***Des câbles et des tubules résultant de la polymérisation d'unités protéiques***

Tous les éléments du cytosquelette cités précédemment sont des structures protéiques en forme de câble ou de tubule résultant de la polymérisation (association) de petites unités protéiques (les monomères d'actine, les dimères de tubulines, les protéines des filaments intermédiaires).

Les microfilaments sont constitués de **monomères d'actine** (des protéines globulaires d'environ 42 kDa très abondantes dans le cytosol).

Les microtubules sont constitués d'hétérodimères de **tubulines (tubuline  $\alpha$  + tubuline  $\beta$ )**, des protéines globulaires d'environ 50 kDa).

Contrairement à d'autres polymères de la cellule, comme l'ADN ou les polypeptides où les unités constitutives (nucléotides et acides aminés) sont liées par des liaisons covalentes, les monomères d'actine des microfilaments et les hétérodimères de tubuline des microtubules sont associés entre eux par des liaisons faibles. L'assemblage et le désassemblage de ces structures peut donc se faire rapidement sans qu'il soit nécessaire de former ou de rompre des liaisons covalentes.

### **Les microtubules sont des structures polarisées**

La microscopie électronique montre que chaque microtubule est un cylindre creux dont la paroi est formée de 13 protofilaments parallèles, où chaque protofilament est un câble constitué de l'empilement ordonné d'hétérodimères  $\alpha$ - $\beta$  qui se placent tous « en tandem » dans la même orientation ( $\alpha\beta$ - $\alpha\beta$ - $\alpha\beta$ - $\alpha\beta$ - $\alpha\beta$ ) (**Figure 8**). Dans le microtubule, tous les protofilaments ont la même orientation si bien qu'on distingue une extrémité se terminant par de la tubuline  $\beta$ , c'est l'extrémité +, et une autre extrémité se terminant par de la tubuline  $\alpha$ , c'est l'extrémité -. L'extrémité + désigne l'extrémité la plus dynamique dans des expériences réalisées *in vitro*, celle qui s'allonge le plus vite quand les conditions sont favorables à l'assemblage mais aussi celle qui raccourcit le plus vite quand les conditions deviennent défavorables (par exemple quand la concentration en hétérodimères  $\alpha\beta$  est faible). Dans la cellule, l'extrémité + est toujours l'extrémité opposée au centrosome, l'extrémité - baigne dans la région péricentriolaire (**Figure 8**, en haut, au centre).

### ***Une grande diversité de filaments intermédiaires***

Les filaments intermédiaires sont constitués quant à eux de différentes protéines et portent des noms différents en fonction du type cellulaire :

- les filaments intermédiaires des cellules épithéliales sont constitués de cytokératines, on les appelle « filaments de kératine »;
- les filaments intermédiaires des neurones, appelés « neurofilaments », sont constitués de « neurofilament proteins »;
- les filaments intermédiaires des cellules gliales sont constitués d'une protéine appelée GFAP (« glial fibrillary acidic protein ») ;
- les filaments intermédiaires des cellules musculaires sont constitués de desmines, on les appelle filaments de desmine;
- les filaments intermédiaires de vimentine se trouvent dans les cellules d'origine mésenchymateuses.

Les cytokératines, les protéines neurofilament, la GFAP ou encore la desmine sont des protéines qui sont spécifiquement exprimées par certains types cellulaires (les cellules épithéliales, les neurones, les cellules gliales et les cellules musculaires, respectivement).

Les lamines constituent en revanche une autre famille de protéines formant des filaments intermédiaires que l'on retrouve dans toutes les cellules eucaryotes. Ces filaments nucléoplasmiques forment, sous l'enveloppe nucléaire, une structure fibreuse assez dense bien visible en microscopie électronique: la **lamina**.

### **IV.3 Le cytosol est un gel aqueux riche en protéines**

Le cytosol est une solution aqueuse riche en sels (potassium, phosphate,...) dont la concentration ionique reste constante grâce aux transports transmembranaires qui s'effectuent à chaque instant à travers la membrane plasmique. Le pH (indice de la concentration en ions H<sup>+</sup>) est ainsi maintenu constant à une valeur qui peut varier en fonction du type cellulaire mais qui est de l'ordre de 7,2. La concentration protéique du cytosol est très élevée et de l'ordre de 200 mg/mL (20% en masse/volume). Les protéines du cytosquelette, libres ou localement organisées en superstructures (microtubules, microfilaments, filaments intermédiaires) y sont très abondantes. Par exemple, la concentration de l'actine est de l'ordre de 4mg/ml dans le cytosol d'une cellule eucaryote et 50% des molécules d'actine sont sous forme de microfilaments répartis de manière inhomogène dans la cellule. Le cytosol n'est donc pas globalement une simple solution aqueuse homogène mais plutôt une structure de type gel aqueux, inhomogène. Du fait des remaniements incessants des éléments du cytosquelette, cette inhomogénéité est variable dans le temps et dans l'espace cellulaire.

#### IV.4 Le cytosol est un carrefour du métabolisme

En plus des protéines du cytosquelette, on trouve dans le cytosol un grand nombre d'enzymes du métabolisme, comme par exemple les enzymes de la glycolyse anaérobie, des protéines chaperonnes de la famille HSP, des protéines antioxydantes, des protéines impliquées dans la transduction du signal, etc... Le cytosol contient également des ribosomes (complexes ribonucléoprotéiques impliqués dans la traduction) et des ARN messagers et des petits ARN en provenance du noyau. On y retrouve de nombreuses petites molécules produites par le métabolisme, des corps d'inclusion correspondant à des réserves de glycogène, des gouttelettes lipidiques (réserves lipidiques) et éventuellement des molécules d'origine extracellulaire.

Un grand nombre de réactions du métabolisme (catabolisme et anabolisme) ont lieu dans le cytosol où se trouvent les enzymes qui catalysent ces réactions. Certaines voies métaboliques, comme la glycolyse, sont initiées dans le cytosol et se poursuivent dans d'autres compartiments. D'autres sont achevées dans le cytosol. Le cytosol est donc bien un carrefour du métabolisme.

On peut considérer que cytosol représente un bioréacteur très organisé contenant des milliers d'enzymes et d'autres molécules et dans lequel s'effectuent à chaque instant les réactions du métabolisme cellulaire.

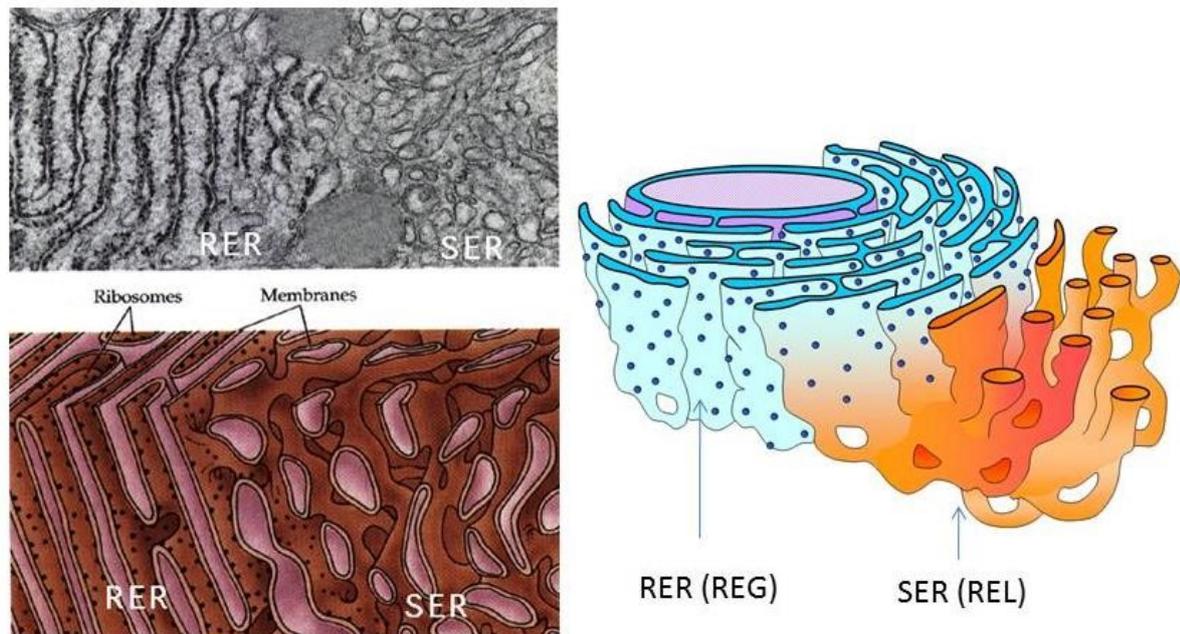
## V. LE SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE: RETICULUM ENDOPLASMIQUE, APPAREIL DE GOLGI ET LYSOSOMES

Le système endomembranaire fut découvert à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle par le physiologiste italien Camillo Golgi qui remarqua qu'une méthode de coloration qu'il avait mis au point marquait sélectivement certaines structures intracellulaires. Golgi pensait que ces structures formaient un ensemble homogène, mais les progrès de la microscopie et de la biochimie montrèrent ultérieurement que le système endomembranaire comporte des organites membranaires distincts qui constituent des compartiments avec des fonctions spécifiques et très souvent complémentaires. Ces structures échangent du matériel grâce à des mécanismes de transports bien particuliers qui s'effectuent majoritairement par le biais de vésicules. Ces vésicules permettent des échanges de matériaux entre les organites et la membrane plasmique. Aujourd'hui, on considère généralement que le système endomembranaire comprend le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les lysosomes, les peroxysomes (et les vacuoles des cellules végétales). Les mitochondries et les chloroplastes dans les cellules végétales sont considérées comme des systèmes à part.

### V.1 Le réticulum endoplasmique (RE)

#### ***REG et REL : le réticulum endoplasmique est constitué de deux types de structures***

L'analyse par microscopie électronique montre que le réticulum endoplasmique est un ensemble de citernes délimitées par des membranes et interconnectées entre elles. Les membranes du réticulum sont dans le prolongement de la membrane externe de l'enveloppe nucléaire et s'étendent dans tout le cytoplasme (voir **Figure 6**). Elles apparaissent, soit associées à des particules électron dense correspondant aux ribosomes, soit dépourvues de ribosomes. On distingue donc classiquement sur cette base le **réticulum endoplasmique lisse** (citerne dont la membrane est dépourvue de ribosomes) ou **REL** et le **réticulum endoplasmique rugueux** (citerne dont la membrane est couverte de ribosomes) ou **REG** (voir **Figure 10**). Les deux types de RE ne sont pas strictement séparés dans des régions différentes du cytoplasme: on trouve des citernes de REL dans du REG et réciproquement.



**Figure 10 : le réticulum endoplasmique.** En haut à gauche, un cliché de microscopie électronique à transmission montrant la différence d'aspect entre le REG (RER en anglais) et le REL (SER en anglais). En bas à gauche et à droite, deux représentations schématiques de ces structures à deux échelles différentes.

***Le réticulum endoplasmique est le lieu de synthèse de constituants des membranes de la cellule.***

Le RE contient des enzymes nécessaires à des synthèses lipidiques, en particulier à la synthèse des phospholipides. Les lipides néosynthétisés au niveau du RE, du REL en particulier, sont d'abord inclus dans ses membranes puis vont dans un deuxième temps rejoindre d'autres membranes cellulaires, principalement par le biais de vésicules en direction de l'appareil de Golgi.

Les protéines transmembranaires et les autres protéines membranaires (à l'exception des protéines associées à la face interne de la membrane plasmique ou à la face externe des organites cellulaires par des liaisons faibles ou des liaisons covalentes) sont aussi synthétisées au niveau du RE et se retrouvent associées à la membrane du RE au moment de leur synthèse.

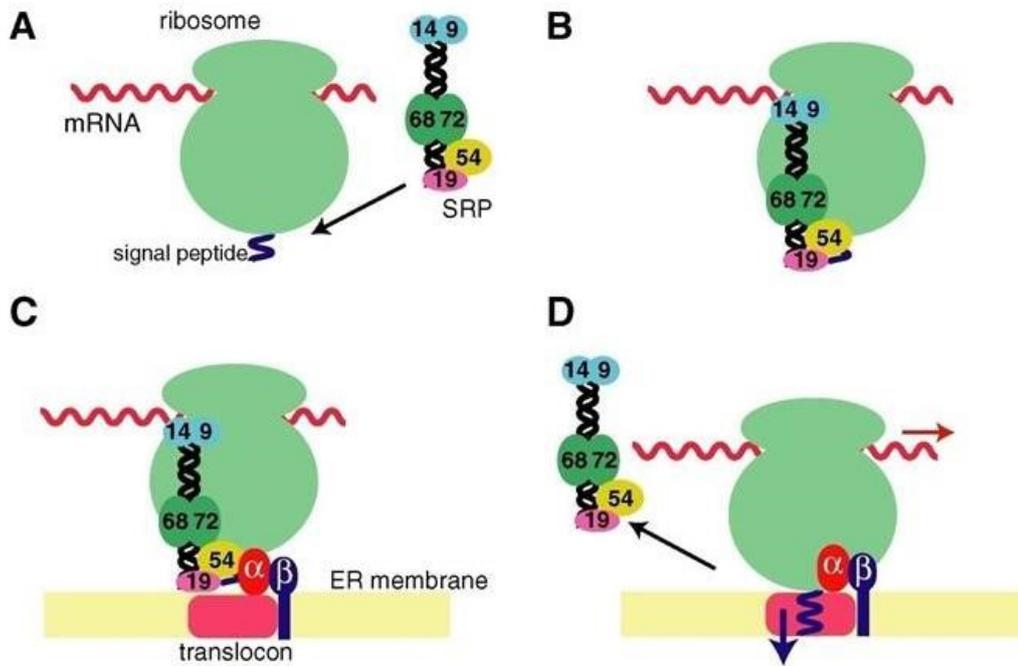
***Le réticulum endoplasmique est le lieu de synthèse des protéines destinées à être sécrétées.***

De nombreuses expériences de marquage radioactif à l'aide d'acides aminés marqués montrent que les protéines de sécrétion, comme les hormones (EPO, insuline, etc) par exemple ou les protéines de la matrice extracellulaire, sont synthétisées au niveau du REG par des ribosomes liés à ses structures.

Il en est de même pour les protéines destinées à rester dans le RE, dans l'appareil de Golgi ou bien encore dans les lysosomes. Ces protéines se retrouvent dans la **lumière** (à l'intérieur) du RE dès leur synthèse.

### Comment explique-t-on la synthèse de certaines protéines au niveau du REG ?

La **Figure 9** présente le mécanisme par lequel la synthèse de certaines protéines est dirigée vers la membrane du REG.

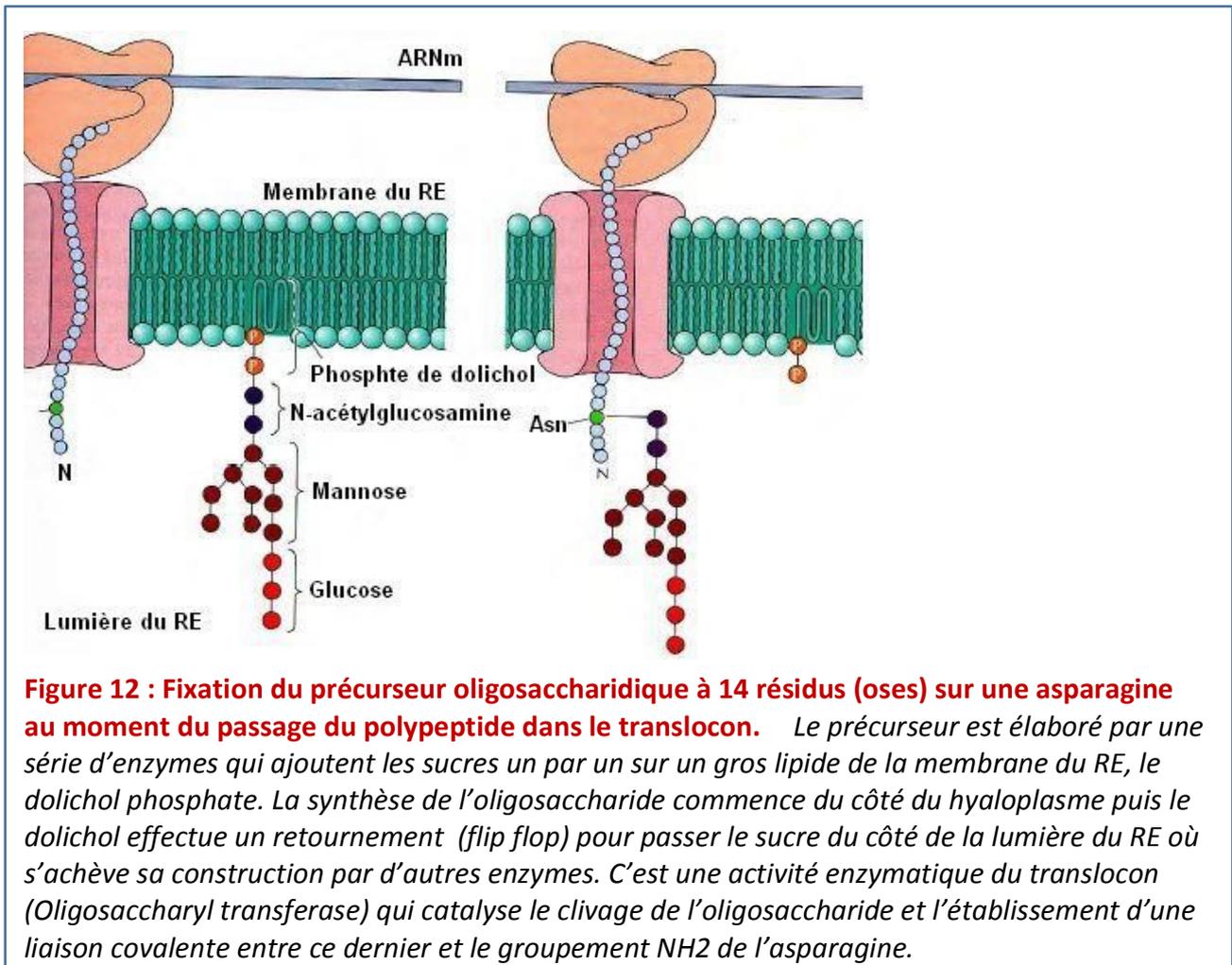


**Figure 11 le mécanisme d'action de la SRP** . L'ARNm en cours de traduction est représenté en rouge, le ribosome en vert, la membrane du REG en jaune, le translocon en rose, le polypeptide naissant et porteur d'une séquence signal en bleu. La figure montre les différents composants de la SRP, ainsi que le récepteur dimérique ( $\alpha\beta$ ) de la SRP. Le mécanisme est décrit dans le texte ci-dessous.

La synthèse (traduction) des protéines mentionnées ci-dessus commence dans le cytosol jusqu'à ce qu'une **séquence signal** (un enchainement d'acides aminés hydrophobes) apparaissent sur le polypeptide en cours de synthèse par les ribosomes (A). Cette séquence signal est reconnue par une protéine cytosolique, appelé **PRS (ou SRP en anglais)**, qui d'une part bloque la traduction par le ribosome (B) et s'associe d'autre part à des protéines réceptrices ( $\alpha\beta$ ) de la membrane du REG, amenant ainsi le ribosome au contact du REG (C). Le **récepteur à la PRS** ( $\alpha\beta$ ) est alors associé au GTP. Dans la membrane du REG, un complexe protéique d'amarrage et de translocation forme un pore dans la membrane du REG, appelé **translocon**. Le polypeptide dont la synthèse a été interrompue est amené au contact avec le complexe d'amarrage et de translocation par le récepteur associé au GTP (C). L'hydrolyse du GTP déclenche la dissociation de la PRS de son récepteur et du ribosome, ce qui permet la reprise de la traduction (D). Le polypeptide en cours de synthèse passe dans le translocon au fur et à mesure qu'il est allongé par le ribosome. Les régions hydrophobes des protéines transmembranaires se reploient dans la membrane au moment de leur passage à travers le translocon. Les protéines destinées à être sécrétées se retrouvent dans la lumière du réticulum. La séquence signal est clivée par une enzyme (signal peptidase) au moment du passage du polypeptide dans le translocon. Elle est ensuite éliminée.

Les protéines qui présentent une séquence de **N-glycosylation** (une séquence de type X-AsnSer/Threo, dans laquelle X peut être n'importe quel acide aminé sauf la proline) au moment de leur passage dans le translocon reçoivent, dans la lumière du RE, un oligosaccharide (gros sucre) à 14 résidus sur l'asparagine de la séquence (**Figure 12**).

Cette glycosylation est donc cotraductionnelle : elle s'effectue lorsque le polypeptide est en cours de synthèse et de translocation. Le sucre greffé sera ensuite légèrement modifié dans le RE (3 résidus glucose puis un mannose seront supprimés), puis ultérieurement dans l'appareil de Golgi.



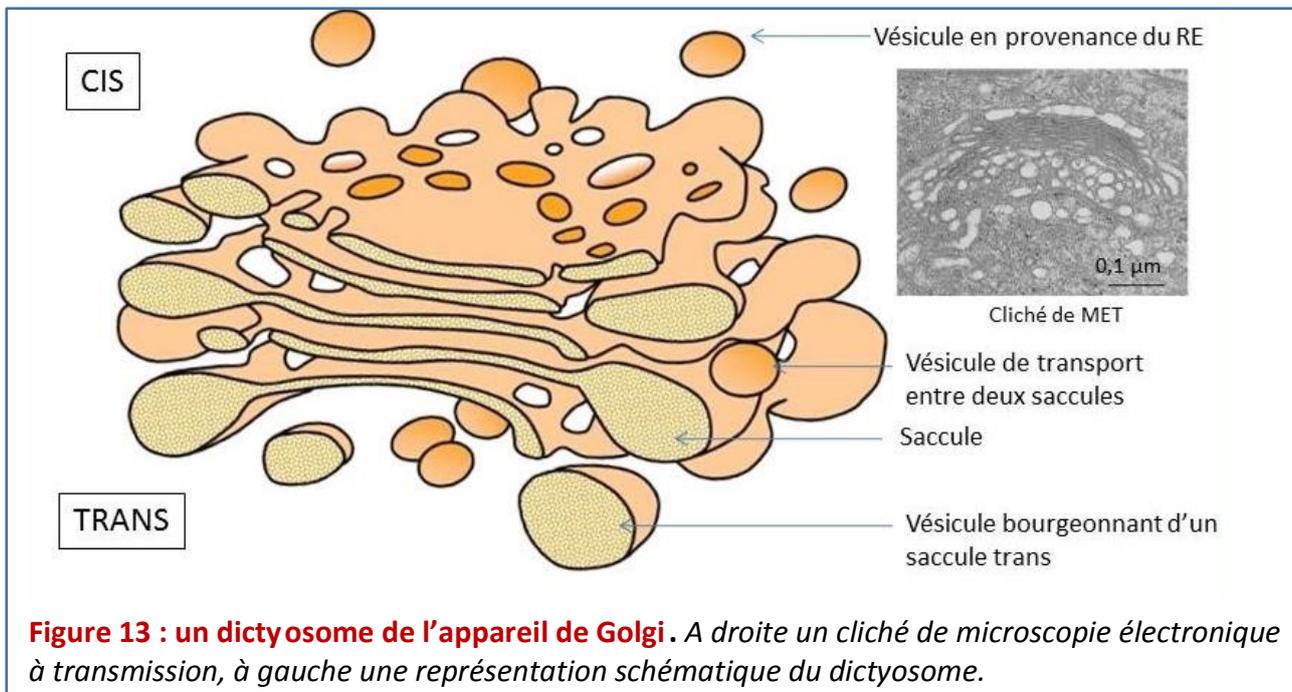
### **Le RE est un compartiment où s'effectuent différentes réactions du métabolisme**

Le REL est le lieu de synthèse de différents lipides, de stéroïdes et d'hormones sexuelles (dans les gonades), le lieu de dégradation du glycogène dans le foie et dans le muscle, de détoxification des xénobiotiques (alcool et barbituriques, par exemple).

## V.2 L'appareil de Golgi

**Les dictyosomes de l'appareil de Golgi sont formés de saccules.**

L'appareil de Golgi représente un ensemble de structures membranaires appelées **dictyosomes**. La microscopie électronique à transmission montre que chaque dictyosome est constitué de citernes aplaties empilées les unes sur les autres : les **saccules** (Figure 13).



Un empilement de saccules représente donc un dictyosome et l'ensemble des dictyosomes de la cellule constitue l'appareil de Golgi. Les dictyosomes sont distribués de façon centrifuge autour de la région du noyau et en contact étroit avec le RE. Chaque dictyosome présente une polarité de structure : les 2 faces de l'empilement ne sont pas identiques (Figure 13). On distingue une **face cis**, orientée vers le noyau, en contact étroit avec le RE et généralement convexe, et une **face trans**, du côté de la périphérie cellulaire et généralement concave. Les derniers saccules de la face trans forment généralement un réseau de structures tubulaires d'où des vésicules semblent bourgeonner pour quitter le dictyosome, c'est le **réseau trans golgien (RTG)**. La face cis peut paraître également très fragmentée et peut former elle aussi un réseau, le **réseau cis-golgien**. On peut noter qu'on observe un grand nombre de dictyosomes de l'appareil de Golgi dans les cellules sécrétrices comme certaines cellules nerveuses ou certaines cellules glandulaires.

### ***Des vésicules permettent le transport de matériaux d'un compartiment à l'autre***

On peut facilement observer en microscopie électronique à transmission de nombreuses vésicules bourgeonner du RE pour alimenter la face cis des dictyosomes (**Figure 13**). Ces vésicules correspondent majoritairement à des **vésicules de transition** et forment en fusionnant le réseau cis golgien. Elles représentent un mécanisme de transport qui permet d'apporter de la membrane en provenance du RE et des matériaux solubles (leur contenu) aux dictyosomes. La perte de matériel par bourgeonnement de vésicules au niveau du réseau trans golgien est ainsi compensée par l'apport de matériel à la face cis ; les dictyosomes se maintiennent ainsi dans le temps. On a pu également mettre en évidence de petites vésicules rapportant du matériel au RE.

D'autres vésicules, bien visibles sur les bords des saccules golgien (**Figure 13**), permettent de faire passer de la membrane et des matériaux solubles d'un saccule à l'autre de la face cis vers la face trans (**voie aller**), mais aussi des saccules trans vers les saccules cis (**voie retour**).

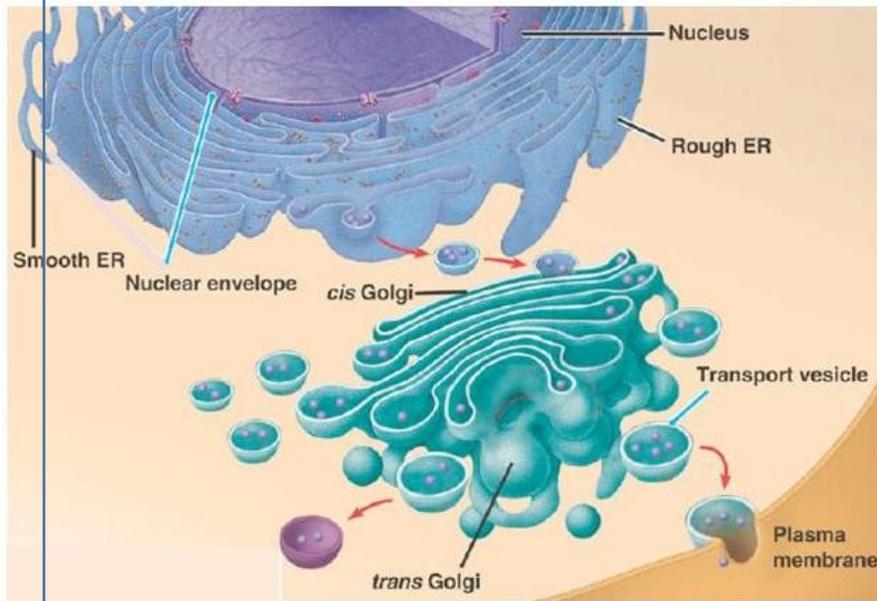
### ***Le Golgi est un compartiment où s'effectuent des modifications de protéines en provenance du RE***

Les protéines N-glycosylées en provenance du RE (comme les protéines de sécrétion, les protéines lysosomales ou certaines protéines membranaires) comportent toutes des oligosaccharides à 10 résidus (sucres simples) lorsqu'elles quittent le RE. Le nombre de résidus varie ensuite beaucoup d'une protéine à l'autre lorsqu'elles partent des dictyosomes. Le Golgi apparaît ainsi comme un lieu de modification des oligosaccharides des protéines synthétisées au niveau de la membrane du REG. L'analyse du contenu des saccules montrent que ces derniers recèlent des enzymes de modification des sucres : des hydrolases, capables de catalyser spécifiquement le retrait de certains sucres, mais aussi des transférases, capables de rajouter des oses sur un oligosaccharide. Le contenu en enzyme dépend de la position du saccule dans le dictyosome, les saccules cis n'ont pas la même composition enzymatique que les saccules intermédiaires et que les saccules trans. Les protéines N-glycosylées apportées par les vésicules de transition seront ainsi progressivement et spécifiquement modifiées à chaque étape de leur passage à travers les différents sous-compartiments du dictyosome.

### ***Un tri des protéines s'effectue au niveau de l'appareil de Golgi***

A la sortie des saccules trans, certaines protéines membranaires et les protéines de sécrétion (synthétisées au niveau du REG) rejoignent respectivement la membrane plasmique et l'extérieur de la cellule, tandis que les protéines lysosomales rejoignent des compartiments membranaires qui formeront ultérieurement des lysosomes (voir **Figure 14**).

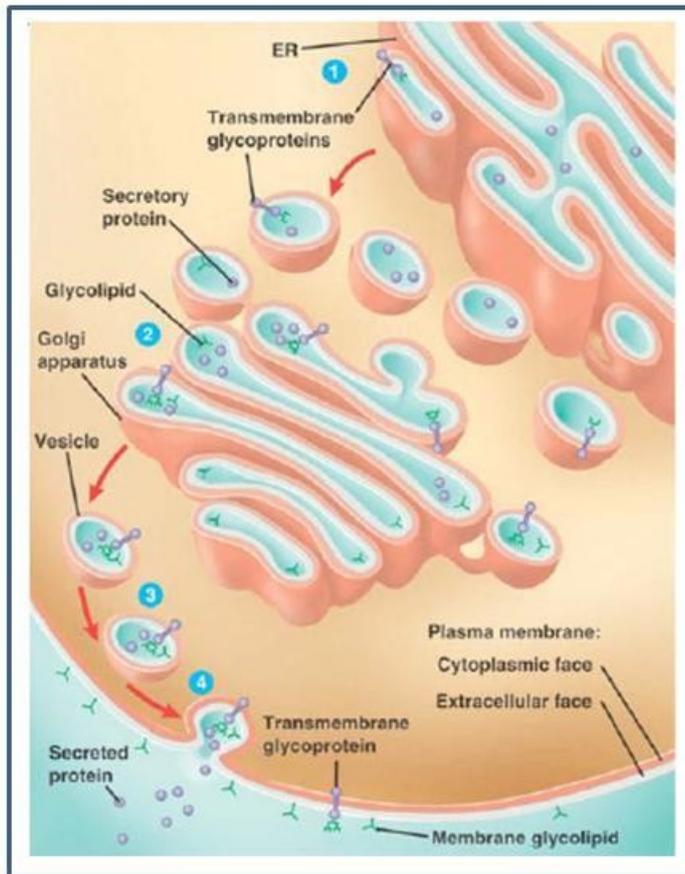
Il s'effectue donc un tri des protéines au niveau du sous-compartiment trans ; l'appareil de Golgi fonctionne comme un centre de tri postal.



**Figure 14 : l'appareil de Golgi fonctionne comme un centre de tri pour des molécules en provenance du RE.** Les vésicules de transition amènent aux saccules de la face cis des constituants solubles (notamment des glycoprotéines) et des constituants membranaires (protéines membranaires et lipides membranaires) en provenance du RE. Ces molécules sont acheminées d'un saccule à l'autre par des vésicules de transport pour finalement être expédiées vers leur lieu de destination finale (la membrane plasmique ou les compartiments intracellulaires -en rouge- à l'origine de la formation des lysosomes, par exemple

### **Le voyage des protéines transmembranaires et des protéines de sécrétion**

La **Figure 15** montre comment les protéines de sécrétion et les protéines transmembranaires synthétisées au niveau de la membrane du RE se retrouvent finalement dans le milieu extracellulaire pour les premières et éventuellement dans la membrane plasmique pour les secondes. Il est important de se souvenir que ces deux catégories de protéines présentent au moins une séquence signal au début de leur synthèse, qu'elles sont acheminées en cours de traduction au niveau de la membrane du RE où s'achève leur synthèse, qu'elles sont très souvent N-glycosylées dans le RE, traversent le golgi où les oligosaccharides sont plus ou moins modifiés. Il faut noter que toutes les protéines transmembranaires ne rejoignent pas la membrane plasmique ; certaines, par exemple, sont destinées à résider dans le réticulum.



**Figure 15 : devenir des protéines transmembranaires et des protéines de sécrétion synthétisées au niveau du RE.** A la sortie du RE, les protéines transmembranaires se retrouvent dans la membrane des vésicules de transition; les protéines de sécrétion dans ces vésicules (1) . Ces protéines souvent N-glycosylées, sont transportées d'un saccule à l'autre par des vésicules de transport. Leurs oligosaccharides N-liés sont plus ou moins remaniés dans les différents saccules (2). Un tri s'effectue au niveau trans où ces protéines se retrouvent dans des vésicules de sécrétion en direction de la membrane plasmique (3). La fusion des vésicules de sécrétion avec la membrane plasmique permet de libérer les protéines de sécrétion dans le milieu extracellulaire, tandis que les protéines transmembranaires se retrouvent dans la membrane plasmique (4).

La sécrétion ne s'effectue pas de la même manière pour toutes les protéines de sécrétion. Certaines protéines sont sécrétées de manière continue par la cellule (les protéines de la matrice extracellulaire, par exemple), tandis que d'autres ne sont sécrétées qu'en réponse à un signal extracellulaire (les neuromédiateurs ou les hormones comme l'insuline ou l'EPO, par exemple). Dans le premier cas, on parle de **sécrétion constitutive**, dans le second de **sécrétion contrôlée** (par un signal). A la sortie du Golgi, ces deux types de protéines ne se retrouvent pas dans les mêmes **vésicules de sécrétion**. Les vésicules de la sécrétion constitutive se forment à partir du RTG et fusionnent directement avec la membrane plasmique, déversant ainsi directement leur contenu à l'extérieur de la cellule. Au moment de leur formation, ces vésicules sont recouvertes d'un manteau de protéines appelé manteau de coatomères COP1. En revanche, les protéines de la sécrétion contrôlée se retrouvent dans des vésicules qui bourgeonnent à partir du RTG (Réseau Trans Golgien) grâce à l'assemblage d'un manteau de protéines appelées **clathrines**, puis évoluent en **vésicules de stockage** parquées sous la membrane plasmique. Ces vésicules de stockage, qu'on appelle parfois grains de sécrétion, ne fusionneront avec la membrane plasmique qu'en présence d'un signal moléculaire provenant de l'extérieur de la cellule.

D'une manière générale, le processus de fusion d'une vésicule intracellulaire avec la membrane plasmique permettant la libération du contenu de cette dernière correspond à ce qu'on appelle «**exocytose**».

### V.3 Les Lysosomes

#### ***Les lysosomes sont de petites vésicules contenant des hydrolases***

Les lysosomes sont de petites vésicules (0,1 à 0,5  $\mu\text{m}$ ) découvertes grâce à la microscopie électronique dans les années 1960. Leur découverte valut le prix Nobel à Christian de Duve en 1974. L'analyse biochimique montre que ces vésicules ont deux particularités notables : leur contenu est très acide et rempli d'**hydrolases** diverses (des enzymes catalysant l'hydrolyse de macromolécules). Les hydrolases des lysosomes catalysent l'hydrolyse de certains polymères en leurs unités de base : des protéases lysosomales catalysent l'hydrolyse de protéines en acides aminés, des nucléases l'hydrolyse d'acides nucléiques en nucléotides, d'autres enzymes l'hydrolyse de sucres en oses, d'autres enfin l'hydrolyse de lipides complexes en acides gras.

#### ***L'ensemble des lysosomes constitue l'appareil digestif de la cellule eucaryote***

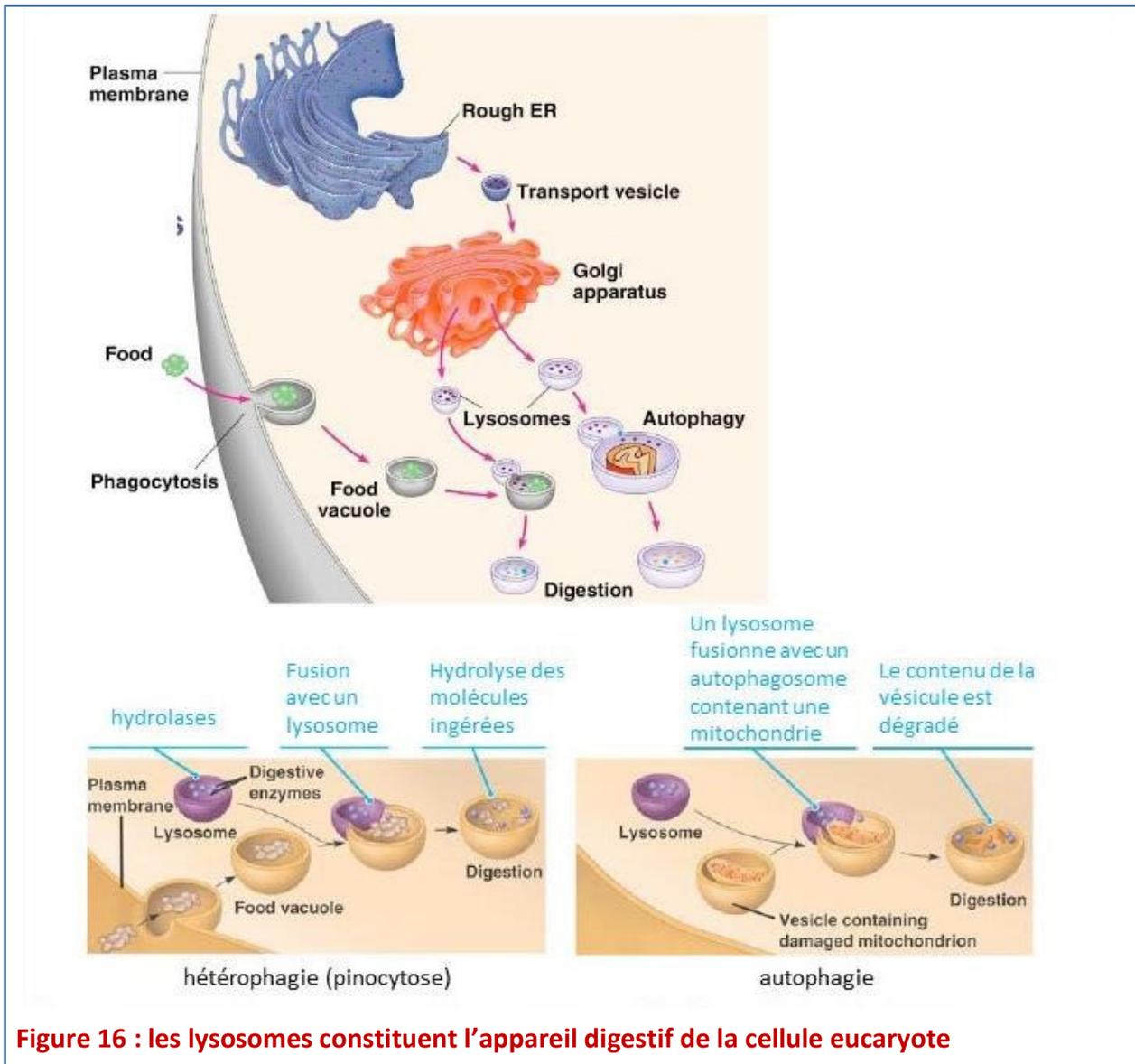
Il est bien établi aujourd'hui que les lysosomes fusionnent avec certaines vésicules intracellulaires en provenance de la membrane plasmique, ou bien encore avec des vésicules formées à partir d'endomembranes<sup>17</sup>, permettant la dégradation du contenu macromoléculaire de ces dernières (**Figure 16**). Certaines études montrent que les produits de la dégradation (acides aminés, nucléotides, sucres, acides gras) sont ensuite exportés à l'extérieur du lysosome, dans le cytosol, par des transporteurs spécifiques de sa membrane puis recyclés par la cellule.

Pour les protistes (eucaryotes généralement unicellulaires), le système lysosomal permet à la cellule de dégrader et d'utiliser des molécules prélevées dans le milieu extérieur, il correspond littéralement au système digestif de la cellule.

Les lysosomes assurent donc la dégradation et le recyclage de matériaux récupérés, soit dans le milieu extracellulaire, ce processus est appelé **hétérophagie**, soit dans l'espace intracellulaire, on parle alors d'**autophagie** (voir **Figure 16**).

---

<sup>17</sup> endomembranes : membranes intracellulaires



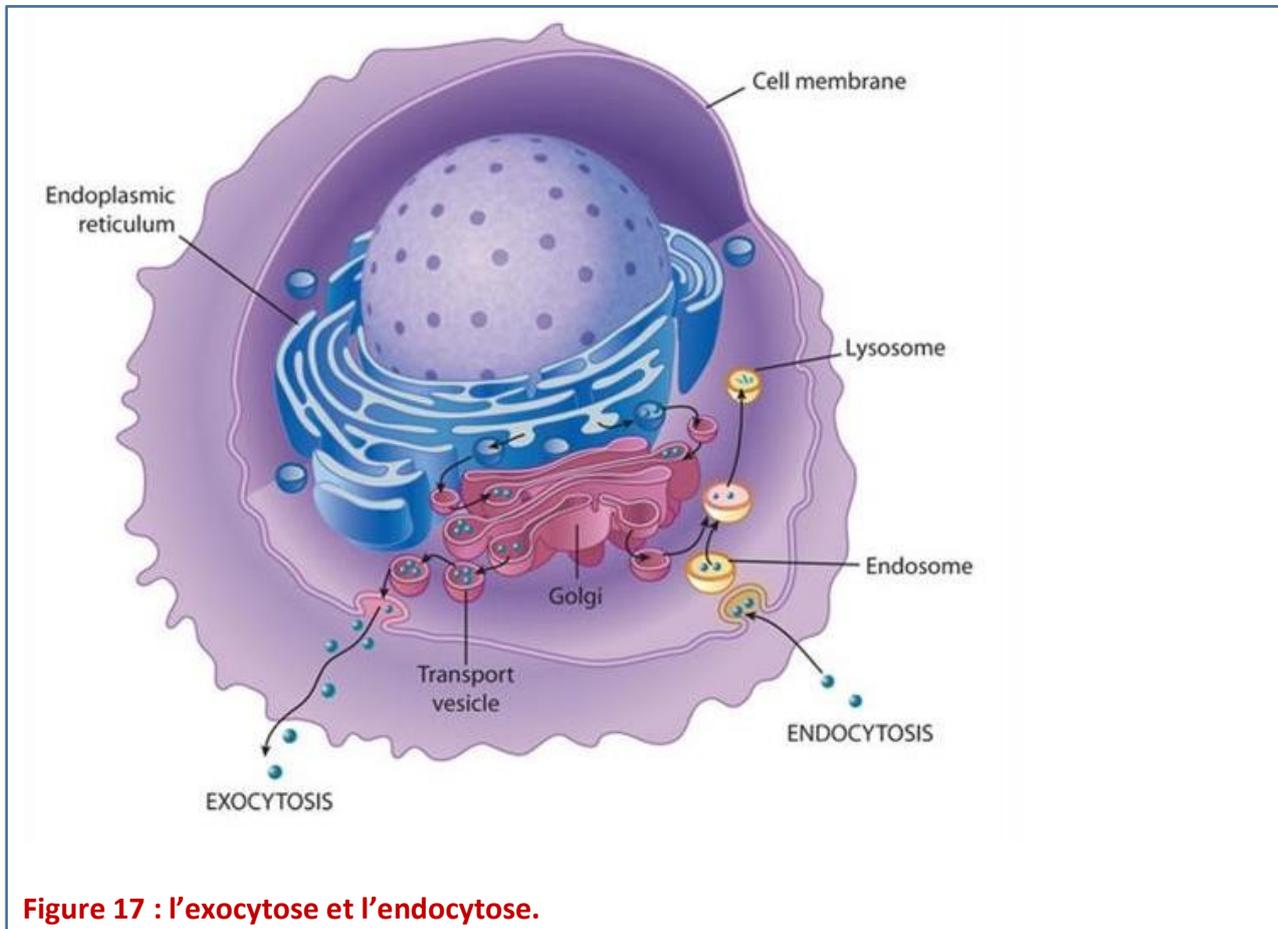
**Figure 16 : les lysosomes constituent l'appareil digestif de la cellule eucaryote**

***La phagocytose et la pinocytose sont deux façons de pratiquer l'hétérophagie***

On distingue deux grandes voies d'hétérophagie: la **phagocytose** et la **pinocytose**. La phagocytose (du grec *phago*, manger) correspond à l'internalisation<sup>18</sup> par la cellule de matériaux de taille importante (des particules virales, des cristaux, des cellules entières, etc.). La pinocytose (du grec *pino*, boire) correspond au prélèvement de liquide et de petits solutés dans le milieu extracellulaire.

<sup>18</sup> Internalisation : entrée dans la cellule de constituants provenant du milieu extérieur

Phagocytose et pinocytose correspondent à l'internalisation sous un emballage constitué de membrane plasmique de matière d'origine extracellulaire. Ce type d'internalisation par vésicule est appelé **endocytose** (la **Figure 17** présente de façon synthétique l'endocytose et l'exocytose).



Un bon exemple de phagocytose est fourni par les macrophages. Ces cellules du système immunitaire, qui fonctionnent comme des « nettoyeurs » de l'organisme, sont capables d'engloutir de grosses particules, voire des cellules entières, par invagination (déformation en doigt de gant) de leur membrane plasmique, c'est-à-dire par phagocytose. Lors de la phagocytose, une grosse vésicule appelée **phagosome**, enrobant le matériel extracellulaire, se forme à l'intérieur du macrophage. Les lysosomes fusionnent rapidement avec cette vésicule pour former un phagolysosome. Le contenu de ce dernier est alors dégradé, exporté dans le cytosol et les lysosomes se reforment pour un nouveau cycle de digestion.

L'élimination de mitochondries par la cellule est un exemple classique d'autophagie. Ici, une grosse vésicule se forme à l'intérieur de la cellule pour enrober une région du cytoplasme et tout ce qu'il contient, organites y compris. Ce type de vésicule qui est appelé autophagosome fusionne avec des lysosomes pour donner un autophagolysosome dans lequel le matériel ingéré est dégradé puis exporté dans le cytosol et recyclé.

***Les hydrolases des lysosomes sont des protéines N-glycosylées activées à pH acide***

Un objectif important de la biologie cellulaire a été de comprendre comment les lysosomes se formaient et comment les hydrolases lysosomales y étaient acheminées et activées. Les hydrolases lysosomales sont des glycoprotéines qui à leur sortie du Golgi ont une particularité notable : elles comportent au moins un N-oligosaccharide (fixé à une asparagine) présentant un ou plusieurs mannoses<sup>19</sup> phosphorylés (mannose-6 phosphate) et sont encore à ce stade là inactives (elles n'ont encore aucune activité enzymatique, on les appelle des pro-enzymes). La présence de mannose-6 phosphate est une modification qui ne se retrouve que chez ces protéines. Elle constitue une étiquette qui permet à ces enzymes encore inactives d'être regroupées au niveau du Réseau Trans Golgien (RTG) dans des vésicules dont la membrane est enrichie en pompes à ions H<sup>+</sup> et se recouvre de clathrines au moment de sa formation. Ces vésicules fusionnent ensuite avec un compartiment membranaire appelé compartiment de découplage ligand/récepteur (CURL en anglais), d'où des vésicules riches en hydrolases et en pompes à H<sup>+</sup> bourgeonnent : les pré-lysosomes. Les pompes à protons actives établissent un pH de plus en plus acide, à pH 4,8 les hydrolases sont activées et la vésicule constitue alors un lysosome fonctionnel. On parle alors de lysosome primaire pour désigner ces lysosomes nouvellement formés.

---

<sup>19</sup> Mannose : sucre simple (ose) à 6 carbones

## VI. LES MITOCHONDRIES

Les mitochondries peuvent être observées aujourd'hui à l'aide de techniques de marquage et d'observation en microscopie de fluorescence. Leur structure fine ne peut être cependant observée qu'en microscopie électronique.

Elles se présentent souvent sous forme d'organites allongés et isolés mais peuvent dans certains types cellulaires former des réseaux très ramifiés capables de se scinder en éléments séparés qui peuvent aussi fusionner.

Leur position dans la cellule varie en fonction du type cellulaire. On les retrouve par exemple majoritairement dans la région apicale de certaines cellules épithéliales, ou bien collés au flagelle des spermatozoïdes. Leur densité varie également en fonction du type cellulaire ; elles sont généralement abondantes dans les cellules qui présentent un fort besoin énergétique comme les cellules du muscle strié ou du muscle cardiaque.

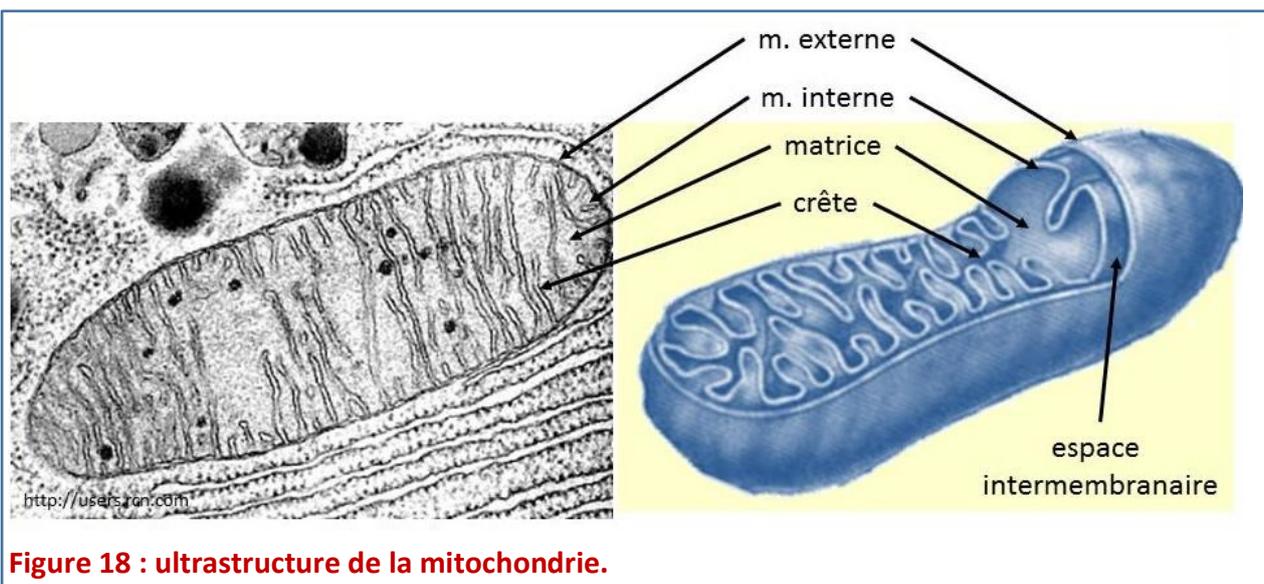
### ***La mitochondrie présente deux membranes***

Ces organites sont pourvus de deux membranes concentriques. On peut en effet distinguer la **membrane externe**, en contact avec le cytosol, et la **membrane interne de la mitochondrie**. Pour les partisans de la théorie de l'origine endosymbiotique de la mitochondrie, cette double membrane serait un vestige de l'entrée d'une bactérie (une alphaprotéobactérie) dans la cellule hôte à l'origine de la lignée eucaryote.

Entre les deux membranes se situe un espace appelé **espace intermembranaire**. Les deux membranes se rejoignent au niveau de structures protéiques de type translocon.

Le contenu de la membrane interne est appelé **matrice mitochondriale**.

La membrane interne forme des replis qui s'enfoncent dans la matrice et dessinent des **crêtes mitochondriales**.



***Les mitochondries ont leur propre ADN***

La matrice des mitochondries présente une particularité remarquable : elle renferme quelques copies d'ADN circulaire : l'ADN mitochondrial (c'est la présence de cet ADN qui a permis de proposer la théorie endosymbiotique). Ce dernier est répliqué par des ADN polymérase spécifiques et présente quelques gènes qui sont transcrits dans la matrice mitochondriale par des ARN polymérase mitochondriales. Ces ARN sont traduits dans la matrice mitochondriale par des ribosomes spécifiques de la mitochondrie : les mitoribosomes. La réplication de l'ADN mitochondrial est indépendante de celle de l'ADN nucléaire. Il peut donc y avoir réplication de l'ADN mitochondrial en dehors de la phase S du cycle cellulaire (voir cours sur le cycle cellulaire).

***Le passage de matière à travers la membrane interne mitochondriale est étroitement régulé***

Des translocons mitochondriaux permettent le passage de protéines du cytosol à la matrice mitochondriale. Seules les protéines présentant une séquence d'adressage spécifique (une séquence particulière d'acides aminés) empruntent ces systèmes de transport à travers les deux membranes.

La membrane externe est relativement perméable aux ions et aux petites molécules : les porines qu'elle contient permettent le libre passage, selon les lois de la diffusion, de molécules de moins de 7000 Daltons environ. Les porines (appelées ici VDAC, *Voltage-dependent anion channel*) sont des protéines transmembranaires qui constituent des pores dans la membrane externe de la mitochondrie.

Les transports de matière à travers la membrane interne sont en revanche très étroitement régulés par des transporteurs membranaires. Ces derniers assurent ainsi un contrôle de la composition du contenu de la matrice.

***Un compartiment où s'effectuent des réactions du catabolisme, de l'anabolisme et qui présente d'autres fonctions***

Les mitochondries sont généralement présentées comme la centrale énergétique de la cellule eucaryote car elles sont le lieu où s'effectuent des étapes importantes du catabolisme des glucides et des lipides et le siège de la phosphorylation oxydative, c'est-à-dire de la synthèse aérobie d'ATP (voir cours de métabolisme du second semestre). Il ne faut cependant pas limiter la fonction des mitochondries au métabolisme énergétique. Des travaux de recherche montrent que les mitochondries sont capables de stocker des quantités importantes d'ions calcium et jouent ainsi un rôle important dans le contrôle de la concentration du calcium cytosolique. Elles contiennent les enzymes nécessaires à l'élaboration (métabolisme de synthèse) de composés de soufre et de fer nécessaires au fonctionnement de nombreuses protéines cellulaires. Elles jouent enfin un rôle important dans le déclenchement de l'apoptose, c'est-à-dire de la mort cellulaire programmée.

## A

**actine**, 29, 30  
 ADN internucléosomique, 19  
**amphiphile**, 15  
**anabolisme**, 13, 31, 47  
 appareil de Golgi, 13, 32, 37, 38, 39  
 ARNr 45s, 21  
**autophagie**, 42

## C

**catabolisme**, 13, 31, 47  
 cellule épithéliale, 28  
**centre cellulaire**, 27  
**centre fibrillaire**, 20, 21  
**centrioles**, 27  
**centromère**, 20  
 centrosome, 10, 27  
 chloroplaste, 32  
**chromatide**, 20  
**chromatine**, 17  
 chromatosome, 19  
**chromosome monochromatidien**, 19  
**clathrine**, 40  
**complexe de pore nucléaire** *Voir*  
 pore nucléaire complexe ribonucléoprotéique, 21  
**composant fibrillaire dense**, 20  
**composant granulaire**, 20  
**crête mitochondriale**, 46  
**cytoplasme**, 12  
**cytosol**, 25, 30, 31  
**cytosquelette**, 13, 25, 26

## D

**dalton**, 11 desmosomes *Voir* jonctions d'ancrage dictyosome, 12, 37, 38  
 double couche, 15  
 dynéine *Voir* moteur moléculaire

## E

**endocytose**, 44  
**enveloppe nucléaire**, 17, 23  
 épithélium, 7  
**espace périnucléaire**, 23  
**euchromatine**, 17  
**exocytose**, 41

## F

**fibres A**, 11, 18, 19, 21 **fibres B**, 18,  
 19 **filament d'actine**, 26 **filament**  
**intermédiaire**, 26, 28, 30  
 flip-flop, 15

## G

gap junctions *Voir* jonctions communicantes

## H

hémidesmosomes *Voir* jonctions d'ancrage  
**hétérochromatine**, 17, 20  
**hétérochromatine constitutive**, 17, 20  
**hétérochromatine facultative**, 17  
**hétérophagie**, 42  
**histone**, 19 hydrolase, 38, 42, 45

## I

interphase, 12

## J

jonction d'ancrage, 29  
 jonction d'ancrage, 28  
**jonctions communicantes**, 9  
**jonctions d'ancrage**, 9  
**jonctions serrées**, 9

## K

kinésine *Voir* moteur moléculaire

**L**

lamina, 23, 30

lyse, 19

lysosome, 10, 11, 12, 13, 32, 38, 42

Lysosome, 42

**M**

matrice extracellulaire, 33

**matrice mitochondriale**, 46

membrane plasmique, 10, 12, 14, 15, 16, 19, 23, 25, 26, 27, 28, 30, 32, 33, 38, 39, 40, 41, 42, 44

métabolite, 16

*microfilament*, 27, 30

microfilament d'actine, 26

**microtubule**, 26, 27, 29

mitochondrie, 11, 12, 13, 32, 46

*moteur moléculaire*, 28

**N**

**N-glycosylation**, 35, 38, 39

**noyau**, 7, 11, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 25, 27, 31, 37

**nucléole**, 17, 20

**nucléosome**, 19

**O**

octamère d'histone, 19

octamère d'histones, 19

**organite cellulaire**, 12

**P**

***pars fibrosa*** Voir composant fibrillaire dense

***pars granulosa*** Voir composant granulaire

peroxysome, 32

**phagocytose**, 43

phagolysosome, 44

**phagosome**, 44

phase M, 12

**phospholipide**, 14

**pinocytose**, 43

**plasmodesme**, 10  
**pore nucléaire**, 17, 23 porine, 47  
**protéines membranaire**, 15  
 protistes, 7  
**PRS**, 34

## R

**récepteur**, 15  
**REG** *Voir* réticulum endoplasmique rugueux, *Voir* réticulum endoplasmique rugueux, *Voir* réticulum endoplasmique rugueux, *Voir* réticulum endoplasmique rugueux  
**REL** *Voir* réticulum endoplasmique lisse, *Voir* réticulum endoplasmique lisse  
**réplication de l'ADN**, 17  
 réticulum endoplasmique, 13, 23, 32, 33  
**réticulum endoplasmique lisse**, 32

## S

**sacculé**, 37  
**sécrétion constitutive**, 40  
**sécrétion contrôlée**, 40  
 sécrétions extracellulaires, 8  
**séquence signal**, 34  
**sous-unité ribosomale**, 21

## T

**télomère**, 20  
 tight junctions *Voir* jonctions serrées  
**tissu**, 8 **transcription**, 17  
**transduction du signal**, 16  
**translocon**, 34  
**transmembranaire**, 15  
 transport transmembranaire, 16, 30  
**tubuline**, 29

## V

**vésicule de transition**, 38  
**vésicules de stockage**, 40

## Z

zonula adherens *Voir* jonctions d'ancrage