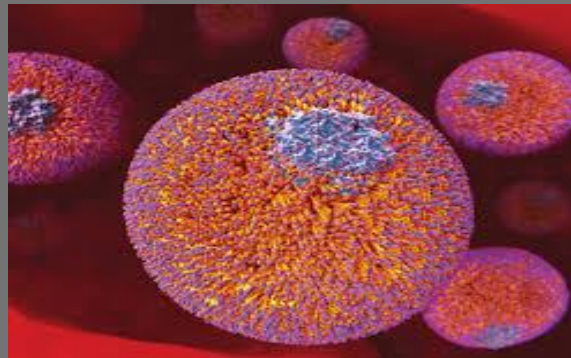


2017/
2018

Physiologie Cellulaire et Moléculaire

Licence (L3) génétique



Ce cours permet à l'étudiant d'acquérir des notions complètes du fonctionnement des organismes en étudiant les mécanismes en niveau moléculaire tout en tenant compte de l'équilibre entre les différentes matières qui structurent cet enseignement. Des connaissances fondamentales en chimie organique, biologie et génétique sont fortement recommandées.

Dr. N. ATHMANI

Université des sciences et de la technologie d'Oran-Mohamed
BOUDIAF-USTO-MB. Faculté des sciences de la nature et de la vie
SNV. Département de génétique moléculaire appliquée

2017/2018



Programme : « Physiologie Cellulaire et Moléculaire »

Objectif : Ce module permet à l'étudiant d'acquérir des notions complètes du fonctionnement des organismes en étudiant les mécanismes en niveau moléculaire tout en tenant compte de l'équilibre entre les différentes matières qui structurent cet enseignement. Des connaissances fondamentales en chimie organique, biologie et génétique sont fortement recommandées.

Sommaire :

INTRODUCTION	3
Chapitre I. BIOMEMBRANE	5
1. Méthodes d'études	5
2. Composition des membranes : Isolement, Composition	7
- Lipides	9
- Glucides	18
- Protéines et récepteurs	21
3. Modèles membranaires	28
4. Transports membranaires	34
- Eucaryotes	34
- Procaryotes	34
Chapitre II. RELATIONS : Structure- Fonction de la Cellule	44
1. Biosynthèse des lipides et des protéines membranaires et des protéines de sécrétion	44
2. Cytosquelette : structure, synthèse et fonction	54
3. Mécanisme de la division cellulaire et la différenciation	72
4. Energétique chimique (synthèse l'ATP)	83
5. Principes cellulaires de la défense immunitaire	92
6. Récepteurs et réception	104
7. Bases cellulaires de la conduction nerveuse et la transmission synaptique	116
8. La fibre musculaire et la contraction musculaire	133

Chapitre III. REGULATION ET INTEGRATION	142
1. Croissance : étapes et développement, déterminisme et taille des cellules	142
2. Sénescence et mort cellulaire	152
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	169

INTRODUCTION

La matière de physiologie cellulaire et moléculaire permet de démontrer le mode de fonctionnement par lequel passent les cellules pour assurer leur rôle et leur mission au sein de l'organisme, car la cellule est la plus petite unité fonctionnelle d'un organisme. Ce module désigne également l'étude de ce fonctionnement et des propriétés des cellules. Il souligne également les démarches expérimentales utilisées pour la compréhension de l'organisation structurale et fonctionnelle de la cellule. Les modèles membranaires, la composition des membranes, les radeaux lipidiques, le transport membranaire, le cytosquelette (structure, synthèse et fonction), la division cellulaire et la différenciation, les récepteurs et la réception, la croissance et le développement des cellules, la mort cellulaire sont également abordés afin d'illustrer la spécialisation cellulaire, ses effets sur les adaptations de structure et de fonction.

À l'issue de ce cours, l'étudiant sera en mesure de :

- Décrire les structures observées dans une cellule et leurs fonctions
- Comprendre le fonctionnement des organismes vivants à l'échelle de la cellule
- Intégrer le concept d'unité de vie (la cellule) malgré la diversité d'organisations, de formes et de fonctions des êtres vivants
- Expliquer des processus cellulaires ;
- Le transport membranaire ; utiliser correctement et pertinemment les concepts de flux et de perméabilité et est capable d'expliquer précisément la loi de Fick et les principes de l'osmose, les échanges d'eau à travers les capillaires et les bases biophysiques, les flux et les forces qui contrôlent les flux d'ions, l'origine du potentiel de membrane, décrire les propriétés de base et les paramètres de tous les canaux ioniques ainsi que les différentes familles de canaux ioniques, de différencier diffusion passive, transports facilités et transports actifs primaires et secondaires en fonction de leurs sources d'énergie, leurs mécanismes moléculaires et leur couplage énergétique,
- La biosignalisation, la communication extracellulaire, l'influx nerveux, la contraction musculaire, la défense immunitaire, la sénescence; en termes d'interactions physico-chimiques et moléculaires entre composants cellulaires, expliquer les mécanismes de

la transmission de l'information nerveuse, la défense immunitaire. Il est également capable de décrire les mécanismes la mort cellulaire programmée.

Les compétences visées par le cours seront développées à l'aide d'exposés magistraux, incluant des exemples concrets. Les acquis d'apprentissage étant très larges pour le cours donné, il est proposé de mettre l'accent sur la démarche qui vise à atteindre une bonne compréhension de la problématique donnée. Cette démarche pourrait être volontairement proposée pour un exemple qui représente un sous-ensemble de la problématique (par exemple, un facteur de croissance ou un neurotransmetteur) plutôt que pour l'ensemble de celle-ci.

CHAPITRE 1. LA BIOMEMBRANE

1. Méthodes d'études

Importance physiologique des membranes

- Isoler le contenu intracellulaire ou celui d'un compartiment
- Maintien de l'homéostasie cellulaire
- **Rôle:**
 - Assure les échanges de matière
 - Transport ionique
 - Action hormonale et médiateurs chimiques sur les récepteurs membranaires
 - Défense immunitaire

EXPÉRIENCE 01. Charles Overton (1895)

Overton savait que les solutés non polaires se dissolvaient plus facilement dans les solvants non polaires que dans les polaires, et que la solubilité des produits polaires était inverse. Overton en déduisit qu'une substance provenant de l'environnement et pénétrant dans une cellule devait se dissoudre d'abord dans l'assise externe de cette cellule. Il en conclut que, comme solvant, la couche externe de la cellule se comportait comme une huile.

EXPÉRIENCE 02. 20 ans plus tard

L'analyse de membranes isolées à partir de globules rouges démontra qu'elles étaient formées de lipides et de protéines.

EXPÉRIENCE 03. Langmuir (1917)

- Obtient des membranes artificielles
- En mélangeant à de l'eau des phosphoglycérolipides dissous dans du benzène.
- Après évaporation du benzène, les phosphoglycérolipides forment une pellicule à la surface de l'eau, ne laissant immergées que leurs têtes hydrophiles

EXPÉRIENCE 04. E. Gorter et F. Grendel (1925)

- Les PL des globules rouges sont extraits à l'éther (acétone)
- Les PL sont introduits dans une cuve d'eau
- Les PL forment à la surface du liquide un film mono moléculaire

- Calcule la surface du film mono moléculaire.
- Ils montrent que les GR contiennent deux films mono moléculaires superposés

Les membranes cellulaires étaient constituées d'une double couche de phosphoglycérolipides

✚ EXPÉRIENCE 05. DAVSON ET DANIELLI (1935)

Mesure de la tension superficielle (TS) :

- interface eau / eau = 70 Dynes/cm
- interface PL / eau = 36 Dynes/cm
- interface œuf de poisson : eau = 2 Dynes/cm
- interface PL+ Protéines:



Importante diminution de la TS

Conclusion

- Les PL ne sont pas suffisamment tensio- actifs
- Les PL ne sont pas les seuls constituants de la cellule
- Les protéines + les PL diminuent la TS

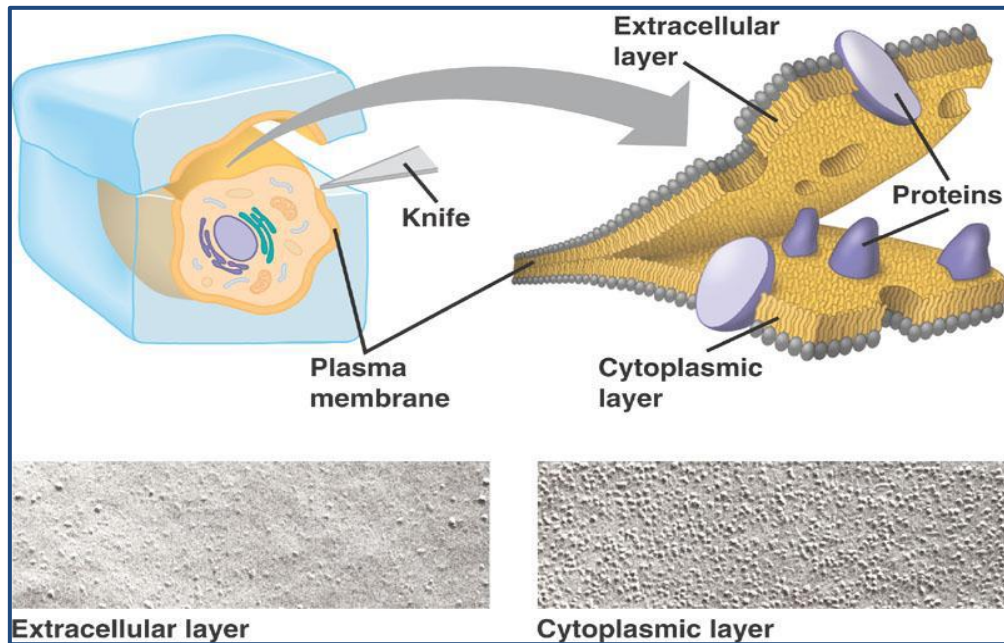
Nouveau concept de membrane intégrant à la double couche de PL des protéines

✚ EXPÉRIENCE 06.Singer et Nicholson (1972)

Les protéines membranaires sont :

- Dispersées et insérées dans la double couche de PL.
- Seules leurs parties hydrophiles en émergent pour entrer en contact avec le milieu aqueux.
- Les interactions de type hydrophobe et hydrophiles sont maximales.

La technique de cryodécapage, a montré que les protéines se trouvent insérées dans la double couche lipidique et non étendues uniformément à la surface.

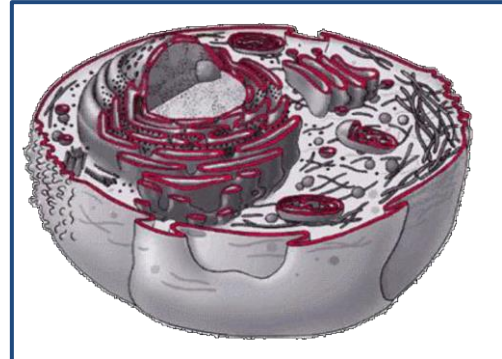


2. Composition des membranes : Isolement, Composition

Membrane biologique =

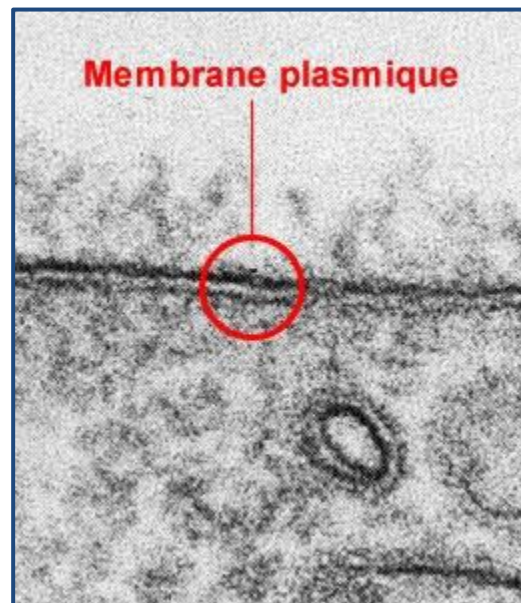
- Membrane cellulaire
- Systèmes biologiques complexes
- Constituent des barrières dynamiques entre deux compartiments (Milieu extra et intracellulaire)

- Frontière entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule
- Contrôle des entrées et des sorties de la cellule (échanges cellulaires)
- Compartiments intérieurs de la cellule (organites membranaires).



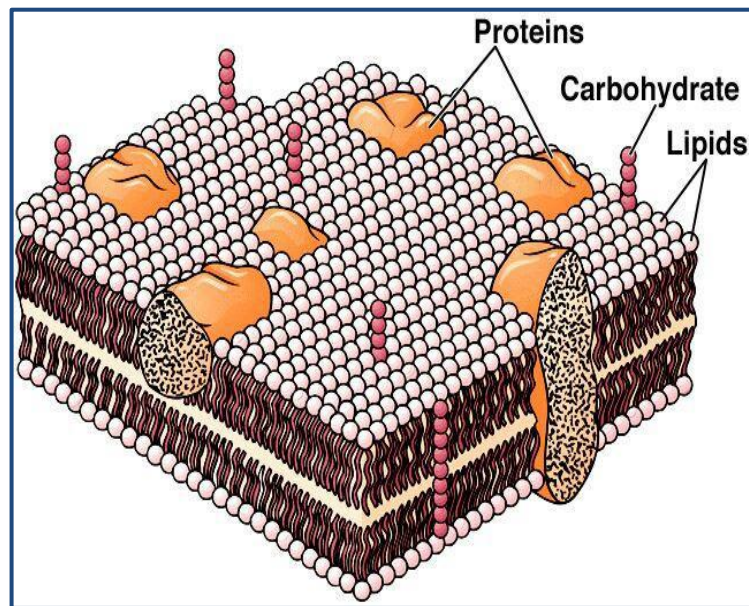
Structure de la membrane

- Épaisseur : 7 à 8 nm
- Deux feuillets visibles au microscope électronique



Composition chimique de la membrane

- Lipides
 - Phospholipides
 - Cholestérol (15% à 50% des lipides)
- Protéines
- Glucides



STRUCTURE DE LA MEMBRANE

a. LES LIPIDES MEMBRANAIRES

Composition chimique de la membrane

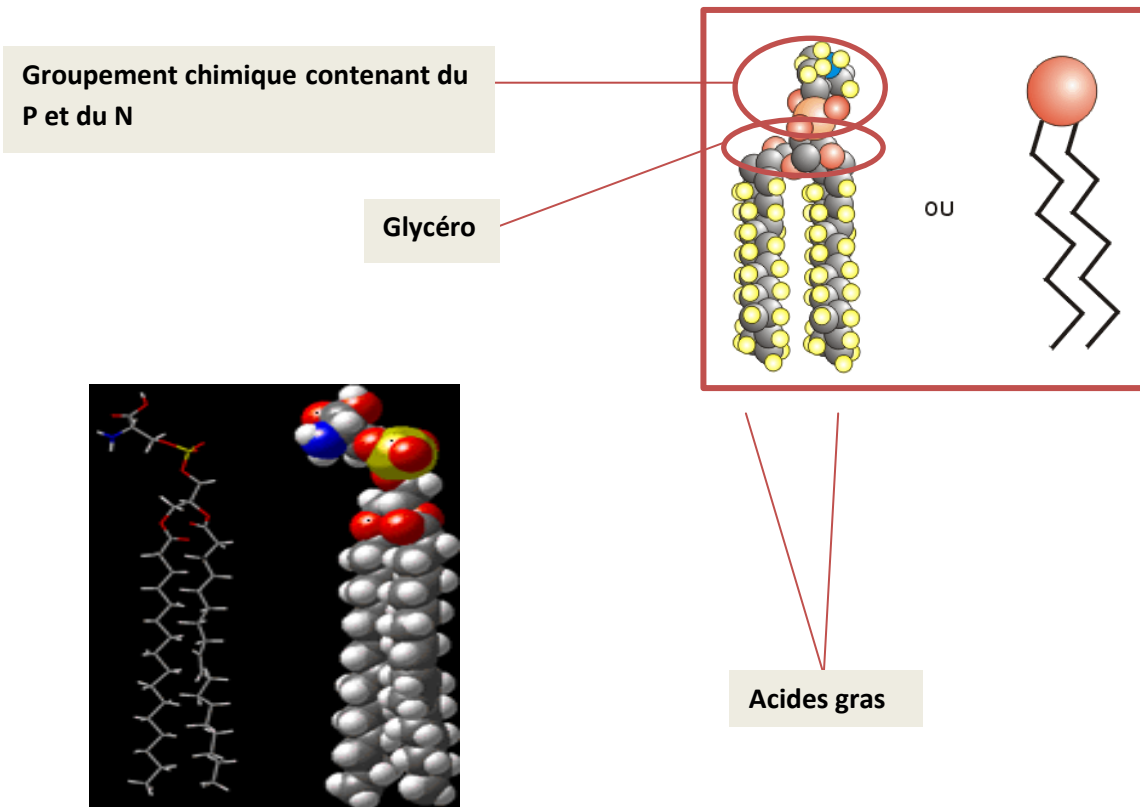
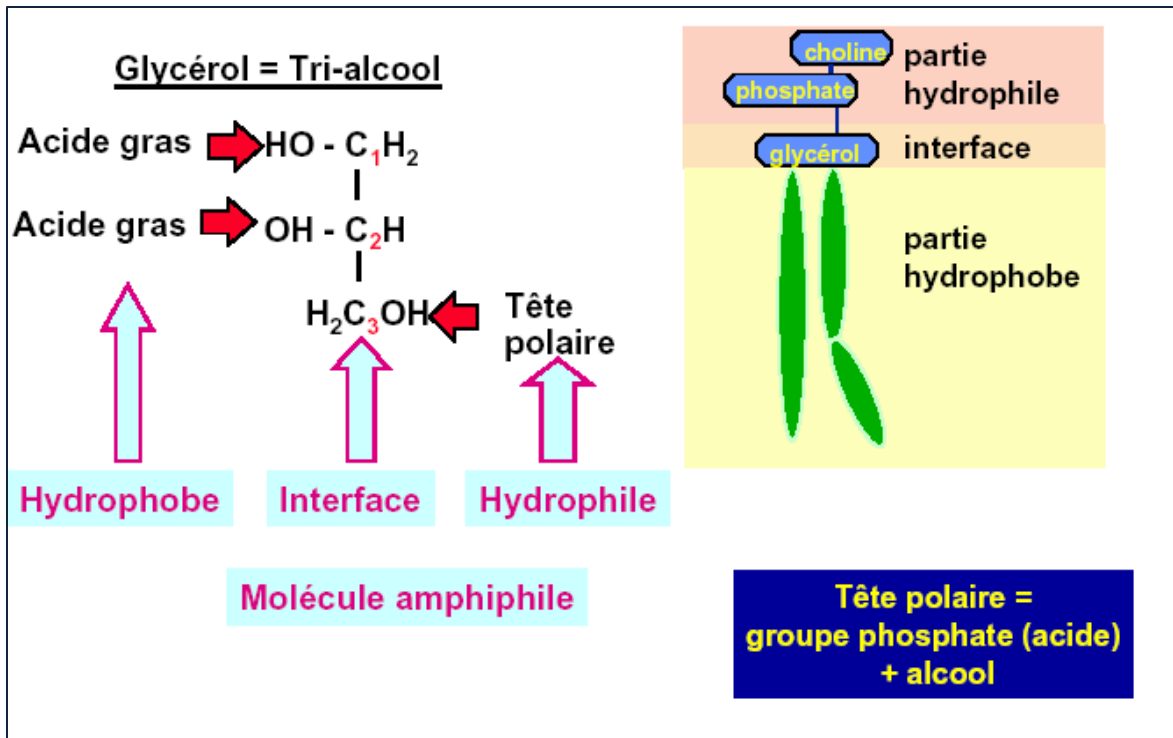
LIPIDES

- 55% de phospholipides
- 25% de cholestérol
- 20% de glycolipides

LES PHOSPHOLIPIDES (PL)

Glycérophospholipides - Glycérol = tri-alcool - 2 acides gras = (hydrophobes) - Phosphate + X
= (Tête polaire: hydrophile)

Remarque: Les PL sont des molécules amphiphiles ou amphipathiques

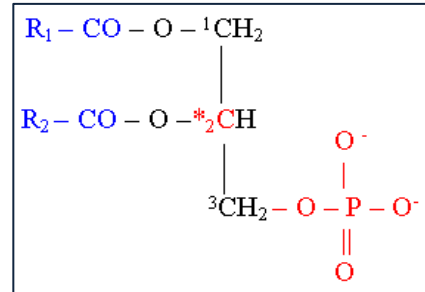


L'acide phosphatidique

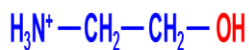
Est l'élément de base des glycérophospholipides

Acide phosphatidique =

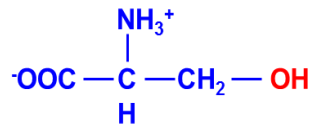
- 1 Glycérol
- 2 Acides Gras
- 1 H₃PO₄



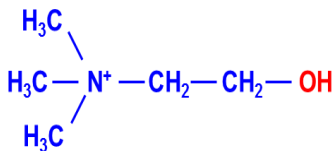
- **La diversité des phospholipides résulte de l'association de têtes polaires différentes...**



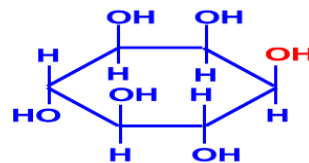
Ethanolamine



serine



choline



inositol

- **Les différentes classes de glycérophospholipides**

Le lipide se forme par fixation d'un alcool sur l'acide phosphatidique

Selon l'alcool, on obtient des classes différentes de lipides

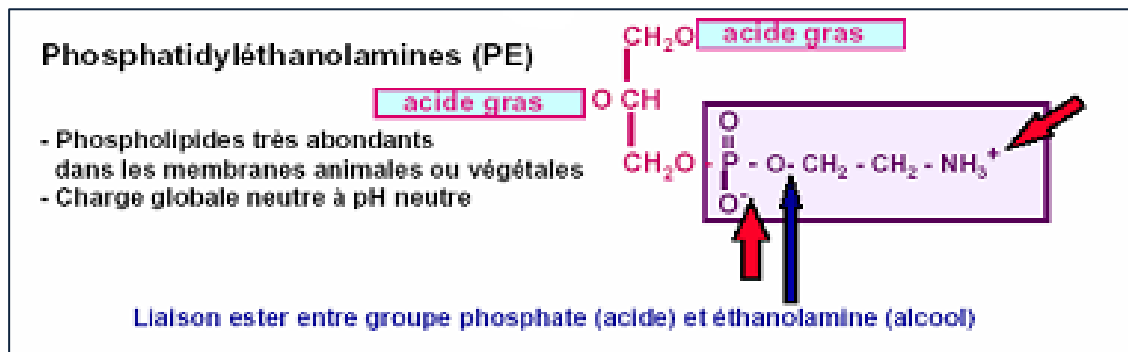
Phosphatidylsérine = Ac. Phosphatidique + Sérine

Phosphatidyléthanolamine = Ac. Phosphatidique + Ethanolamine

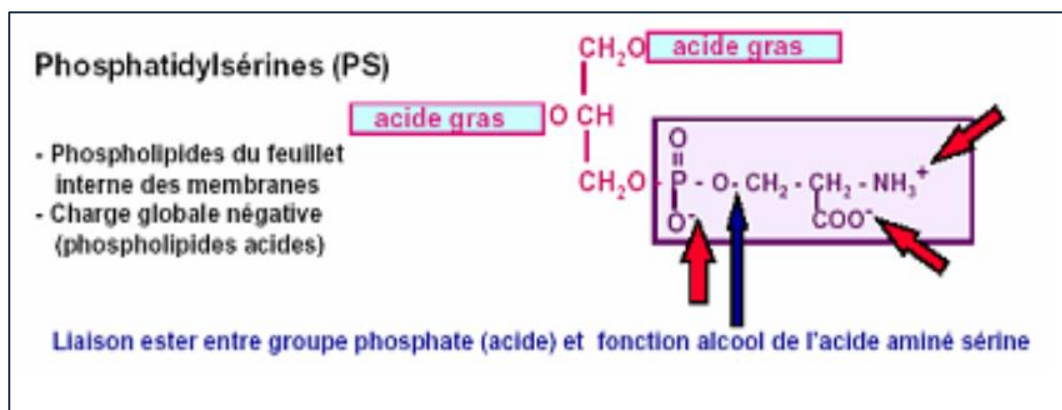
Phosphatidylcholine = Acide Phosphatidique + Choline

Phosphatidylinositol = Acides Phosphatidiques + Inositol

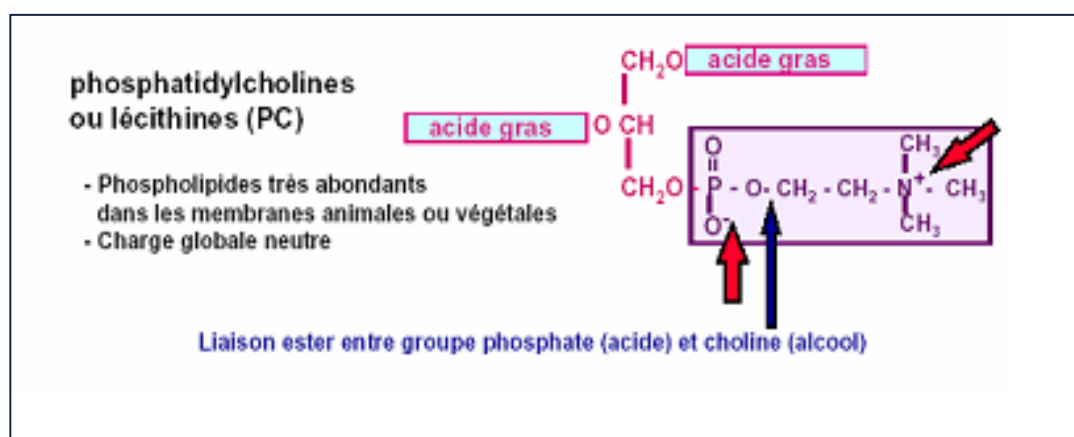
- Les Phosphatidyléthanolamines



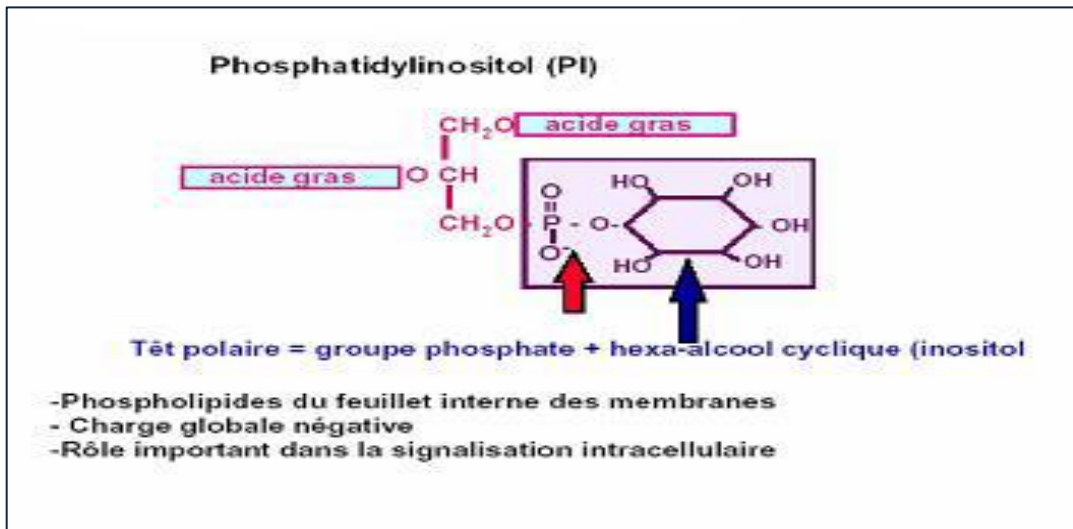
- Les phosphatidylsérines



- Les Phosphatidylcholines



- Les Phosphatidylinositols

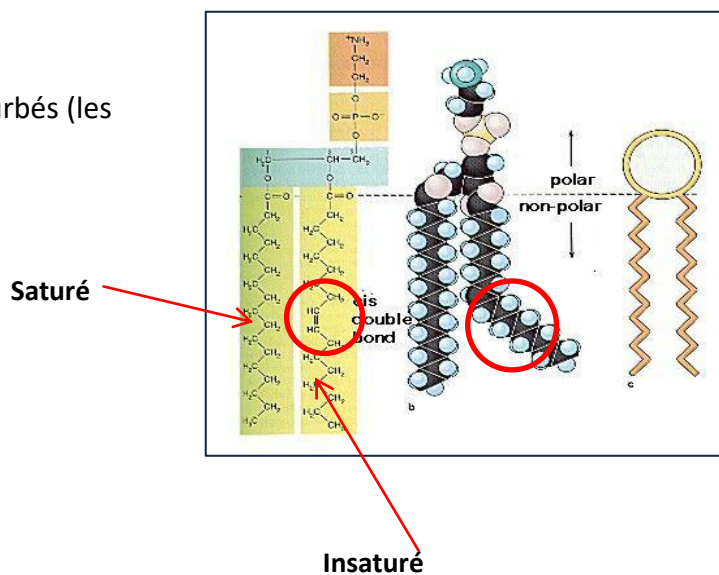


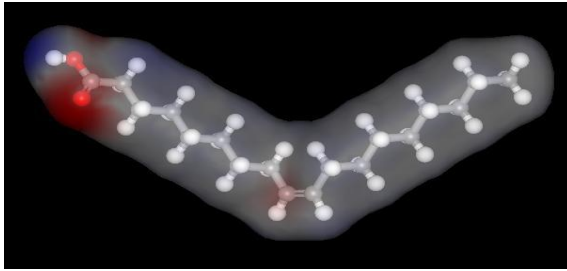
LES ACIDES GRAS

- Ils sont présents dans la plus part des lipides (PL)

- Ce sont des acides organiques avec:
 - une fonction acide carboxylique
 - une longue chaîne linéaire de C4 à C24
 - un nombre paire d'atomes de carbone
- Deux groupes d'acides gras (AG) - acides gras saturés: pas de double liaison - acides gras insaturés avec :
 - une double liaison = AG MONOINSATURES
 - plusieurs doubles liaisons = AG POLYINSATURES

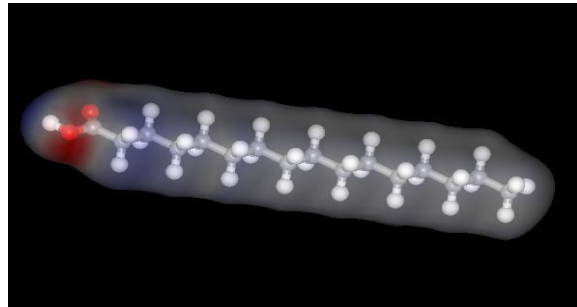
Les acides gras insaturés sont courbés (les saturés sont rectilignes)





Acide oléique (insaturé)

Acide palmitique (saturé)



- ❖ Les AG Saturés ont des chaînes carbonées plus rigides
- ❖ Les AG Insaturés ont des chaînes carbonées mobiles
- ❖ Le point de fusion des lipides est d'autant plus bas que le degré d'insaturation est fort
- ❖ Les AGS sont solides (état de gel) à température ambiante
- ❖ Les AGI sont liquides à température ambiante

Les glycérophospholipides : les acides gras

les acides gras saturés

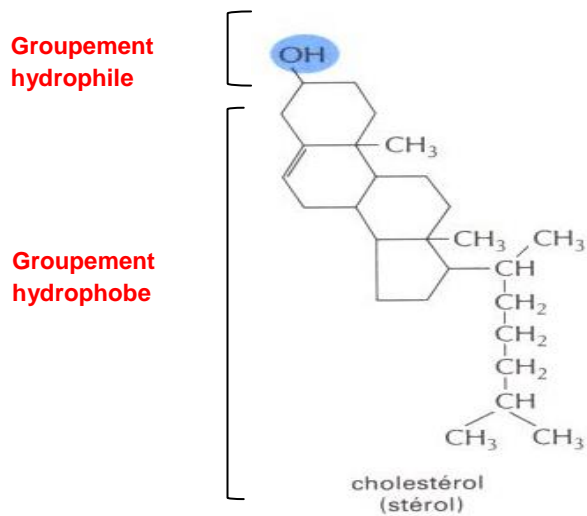
<u>n</u>	nombre de carbones	
<u>C4</u>	butyrique	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}$
C6	caproïque	
C8		
C10		
C12	laurique	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-COOH}$
C14	myristique	
<u>C16</u>	palmitique	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-COOH}$
C18	stéarique	
C20	arachidique	
C22		
C24	lignocérique	

Note: A pink arrow points to the 'Nombre pair' label, indicating that the number of carbons (n) is always even.

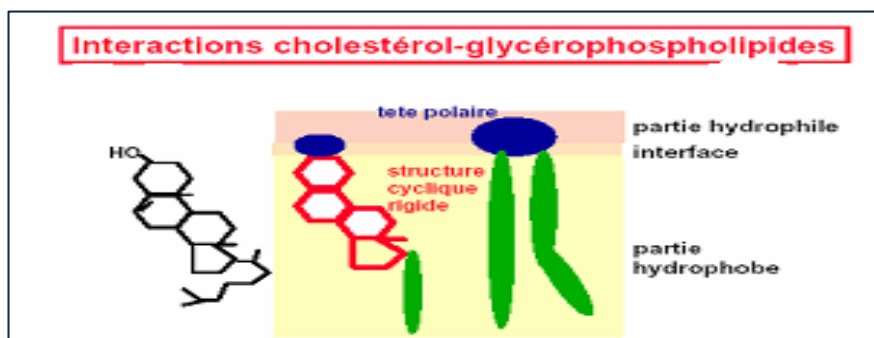
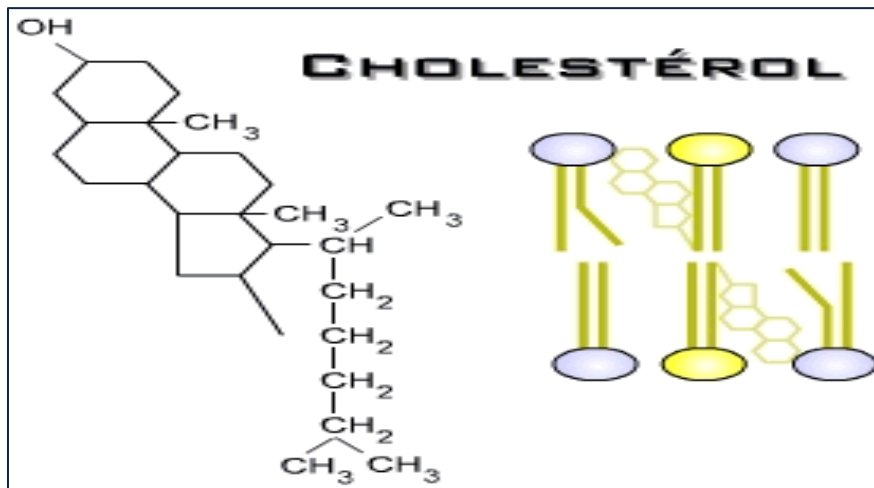
LE CHOLESTEROL

- Très forte concentration dans les cellules eucaryotes
- Jusqu'à une molécule de cholestérol par phospholipide
- Rigidifie la membrane plasmique

Molécule de cholestérol



Alcool cyclique : stérols

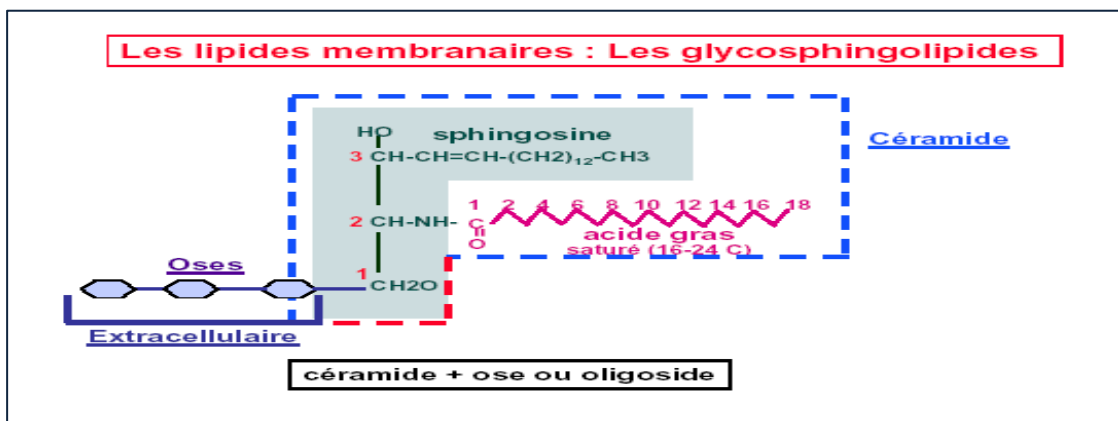


LES GLYCOLIPIDES

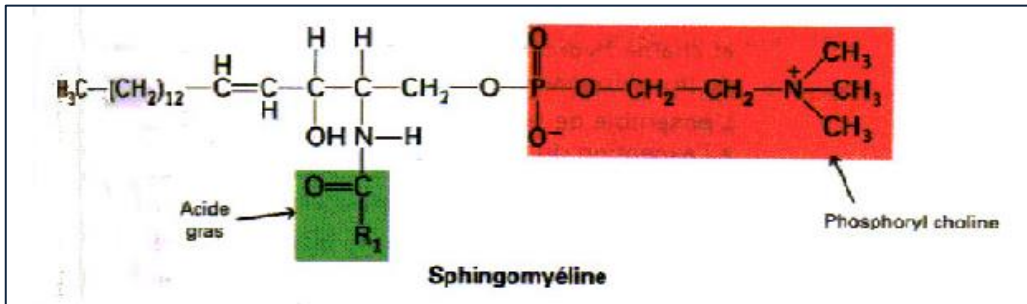


- Ce sont des lipides membranaires ne contenant pas de glycérol mais composés de :
 - un AG à longue chaîne
 - un alcool gras aminé comme la sphingosine ou un de ses dérivés
- Sphingosine :

$$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{OH}$$
 un AG se fixe sur le NH_2 et un phosphate sur le CH_2OH
- Il y a trois catégories de sphingolipides :
 - sphingomyéline
 - cérébrosides
 - gangliosides

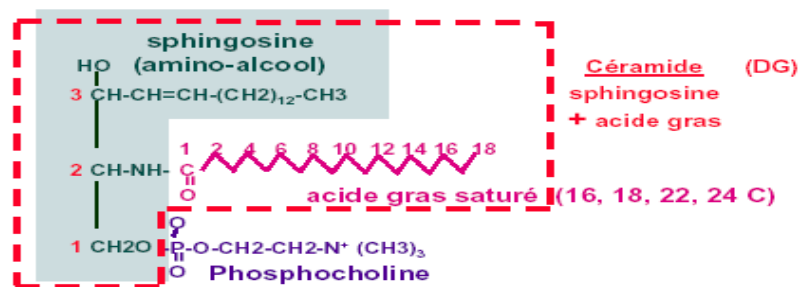


SPHINGOMYELINE

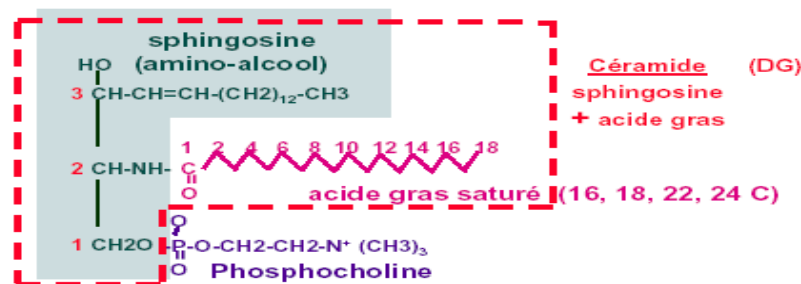


- La structure est semblable à celles des PL
- On les trouve dans les membranes des cellules animales plus particulièrement dans les gaines de myéline des neurones

Sphingophospholipides : sphingomyélines

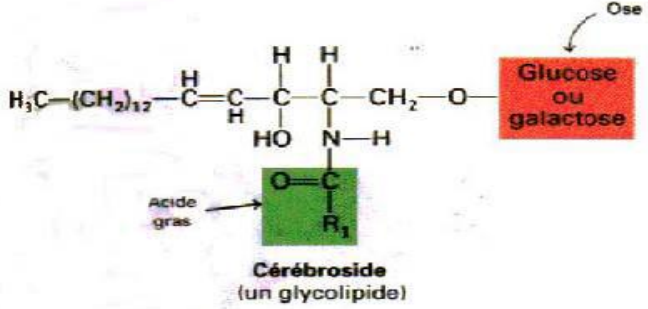


Sphingophospholipides : sphingomyélines



CEREBROSIDES

- Ce sont des glycolipides contenant :
 - un AG sur le NH_2
 - Un sucre sur le CH_2OH



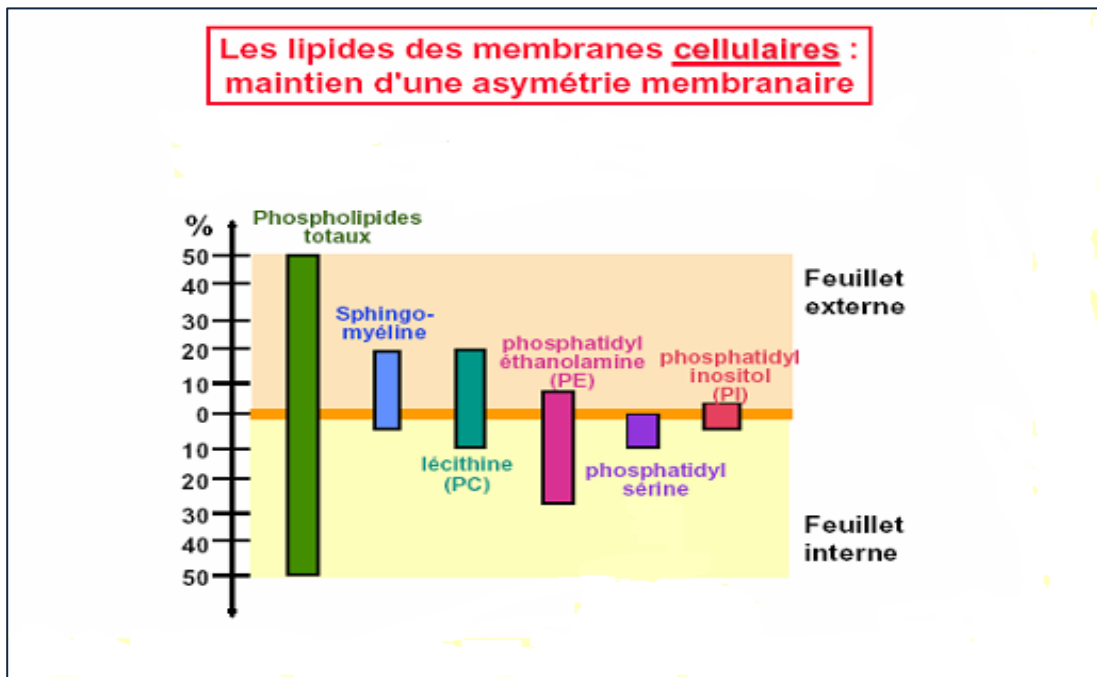
Cérebroside
(un glycolipide)

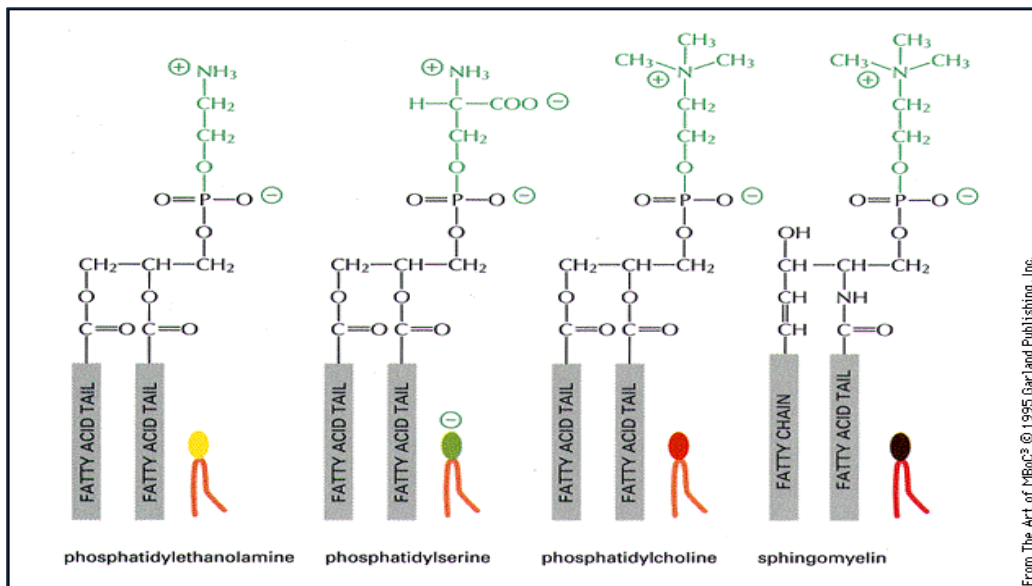
- On les trouve dans les cellules membranaires cérébrales (avec Gal) ou d'autres tissus (avec Glu)
- Ils peuvent contenir plusieurs sucres (voir plus loin)

GANGLIOSIDES

- Ce sont des sphingolipides contenant :
 - un AG sur le NH_2
 - une chaîne saccharidique complexe sur CH_2OH
 - par exemple : glucose, galactose, Nac Glucosamine (ou galactosamine) et acide sialique

Le ganglioside GM1, glycolipide répandu à la surface des cellules de l'épithélium intestinal est un récepteur de la toxine cholérique.





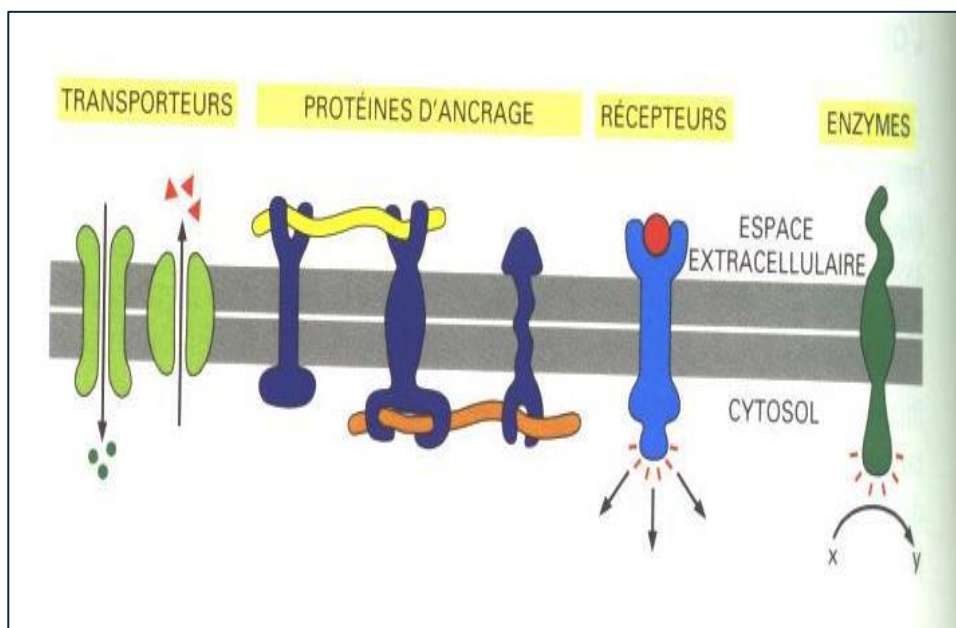
b. LES PROTEINES ET LES RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Les membranes renferment selon leurs origines

- 40 à 70 % de protéines
- Réparties dans la bicouche lipidique

Ces protéines donnent une fonction spécifique à la membrane

- Protéines de transport
- Enzymes
- Adhérence entre les cellules
- Reconnaissance par le système immunitaire

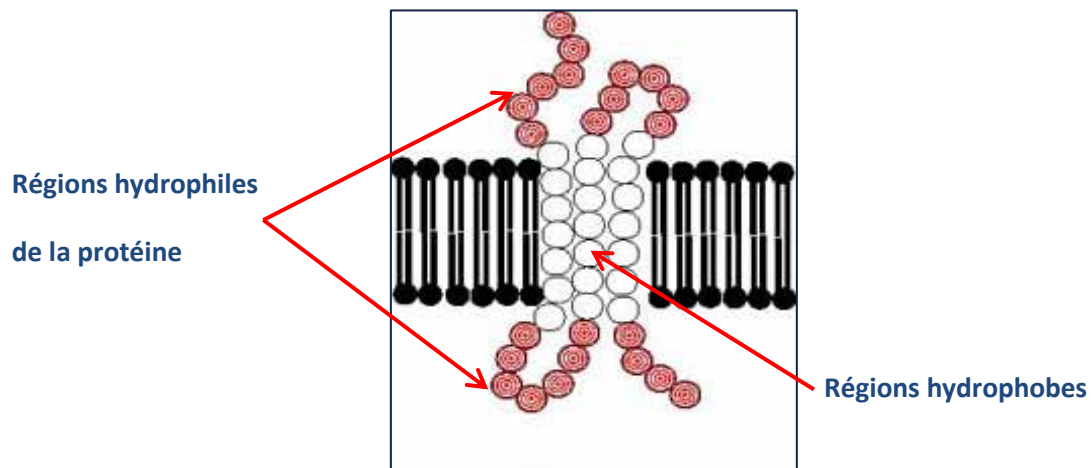


- Les protéines membranaires sont réparties en deux groupes

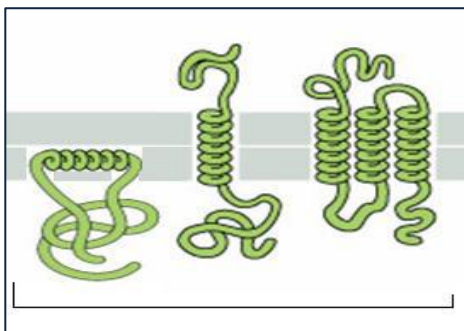
- Les protéines intégrales
- Les protéines périphériques

✚ Les protéines intégrales

- Elles sont incluses dans la matrice lipidique
- Elles ne peuvent être isolées: qu'après destruction de la membrane par des détergents
- Les protéines intégrales sont ancrées dans la membrane par leurs portions hydrophobes



- **Protéines intégrales**



Hélices α



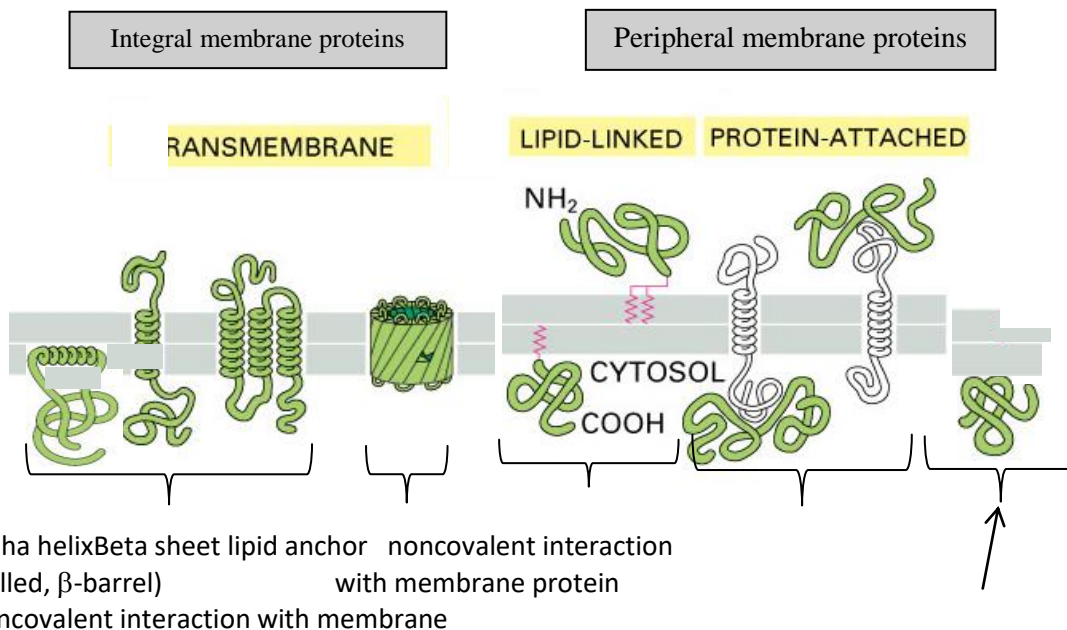
Feuillet β

✚ Les protéines extrinsèques ou périphériques

- Elles développent des interactions avec les protéines intrinsèques (rôle: maintien des protéines au voisinage de la membrane)

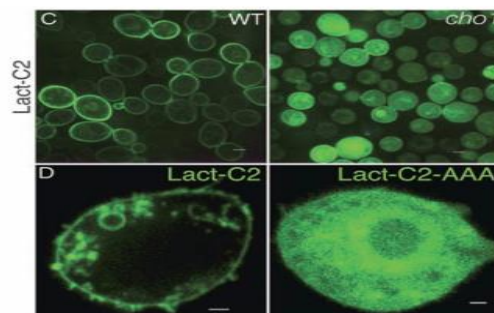
- Elles peuvent être isolées par des moyens physico-chimiques doux (PH, augmentation de la force ionique)
- Les glycoprotéines sont positionnées sur la face externe de la membrane plasmique (jouent un rôle important dans les phénomènes de communication et de reconnaissance intercellulaire.)
- Les protéines extrinsèques sont hydrophiles

Association des protéines



Les domaines de liaison spécifique aux lipides fournissent de bons outils pour visualiser la distribution intracellulaire des lipides → ex. : localisation du PS chez la levure et les macrophages ⁽¹⁾

La lactadhérine est une protéine de lait qui contient un domaine C2 de liaison au PS. Un gène a été construit pour exprimer dans la levure (C) ou des macrophages (D) ce domaine C2 fusionné à la GFP. Chez la levure, la fluorescence est présente surtout à la surface cellulaire, tandis que dans le mutant *cho1* déficient pour la synthèse de PS, la fluorescence est cytoplasmique. Chez le macrophage, la fluorescence est à la surface cellulaire et dans des structures internes (= endosomes). On sait que si trois acides aminés du domaine C2 sont remplacés par des alanines (mutant C2-AAA), le domaine C2 ne lie plus le PS. Dans ce cas, la fluorescence n'est plus concentrée à la surface des macrophages, elle est cytoplasmique.



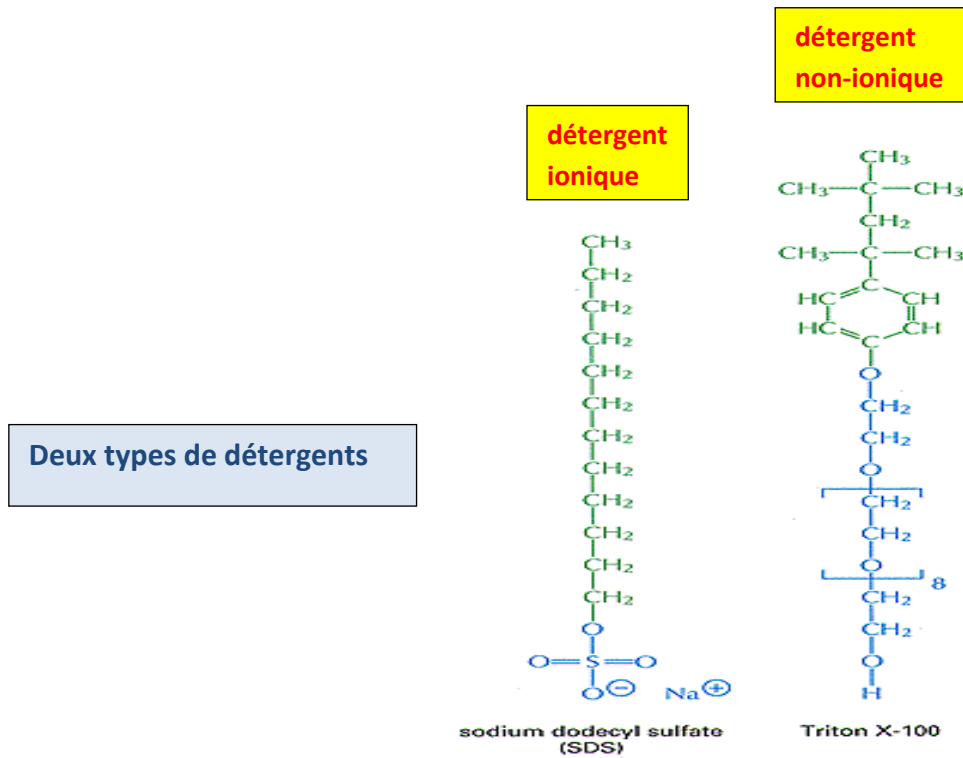
⁽¹⁾ Yeung et al. (2008)

- ✚ TECHNIQUES D'EXTRACTION ET DE LOCALISATION DES PROTEINES MEMBRANAIRES
- UTILISATION DES DETERGENTS

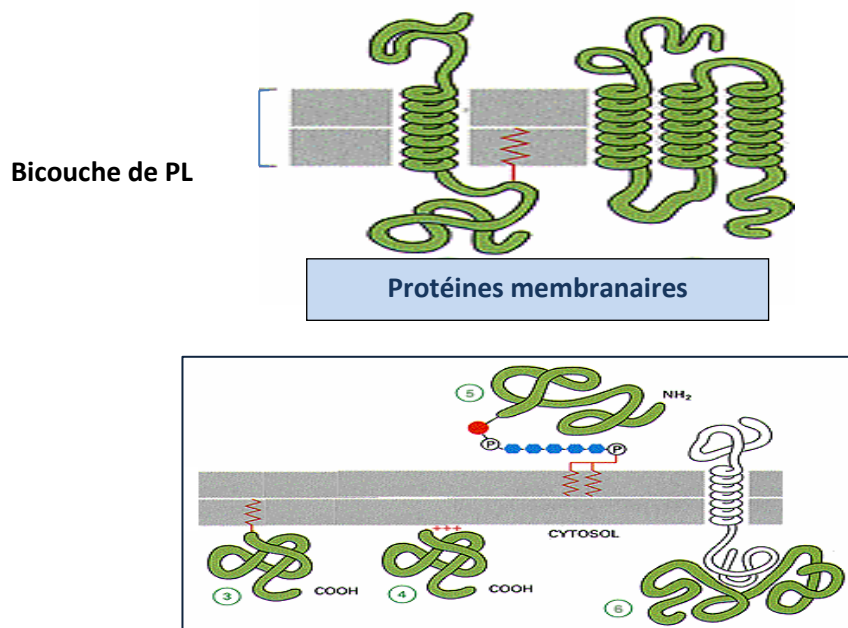
Les protéines intégrales ne peuvent être solubilisées qu'avec des agents (détergents) qui rompent les associations hydrophobes et détruisent la double couche de PL.

Deux types de détergents sont habituellement utilisés

- Le Sodium dodécyl sulfate – SDS – IONIQUE
- Le Triton X 100 – NON IONIQUE Ce sont des molécules AMPHIPHILES = avec un pôle hydrophobe et un pôle hydrophile Elles ont tendance à former des micelles dans l'eau



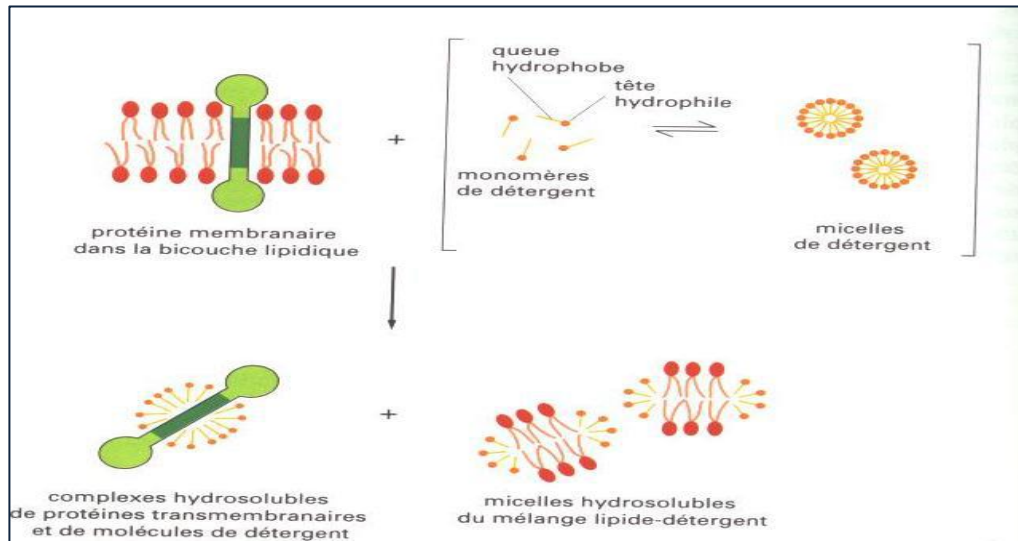
- Protéines membranaires intrinsèques



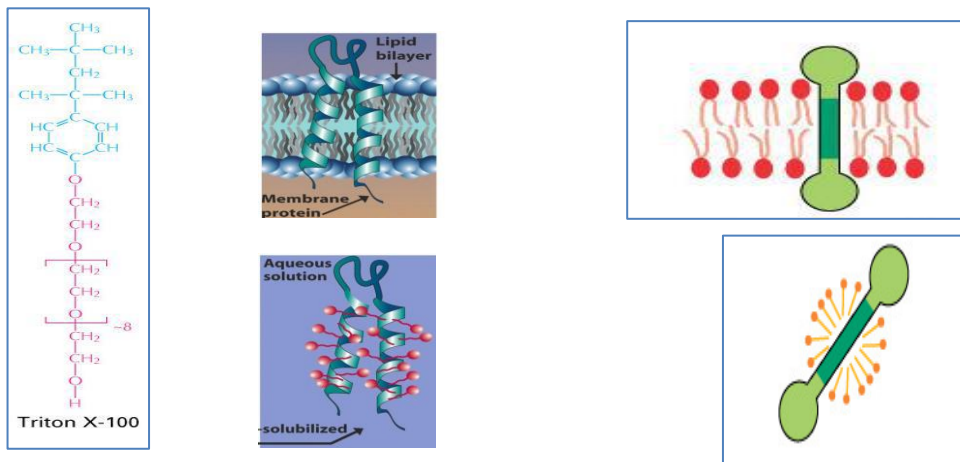
Solubilisables après destruction de la membrane par des détergents

Solubilisables par des moyens physico-chimiques doux (pH, concentration de sel)

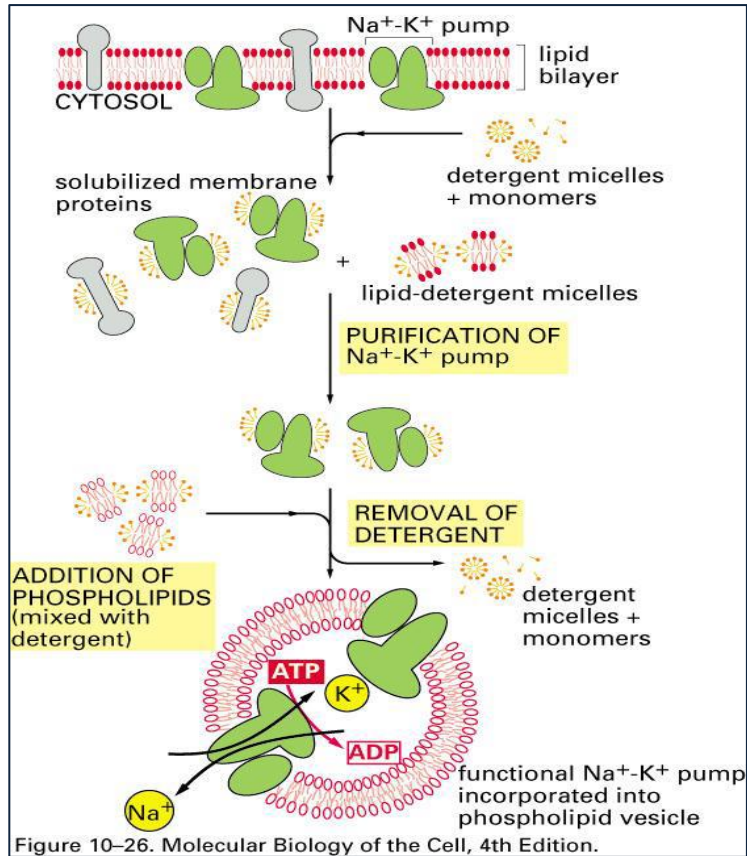
Principe d'action des détergents



Principe d'action des détergents - suite -



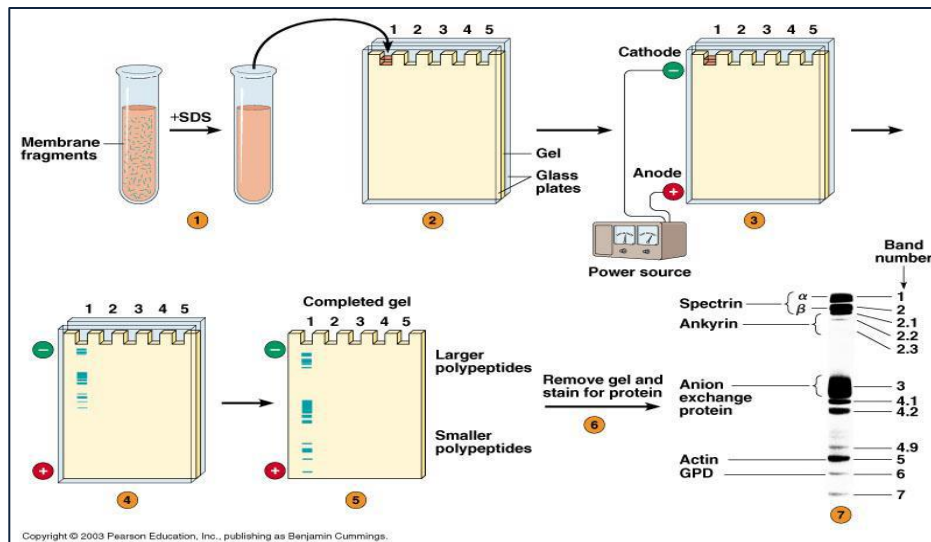
- Utilisation de détergents légers pour solubiliser, purifier et reconstituer des systèmes de protéines fonctionnels
- Très bel exemple

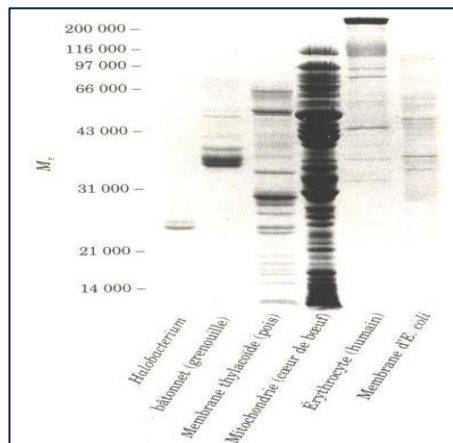


▪ **UTILISATION DE L'ELECTROPHORESE**

- ✓ Les protéines extraites peuvent être étudiées par électrophorèse
- ✓ Les protéines sont déposées au sommet d'un gel de polyacrylamide SDS et sont soumises à un champ électrique (200 Volts) pendant 3 heures
- ✓ Les protéines migrent dans un champ électrique et sont séparées en fonction de leur poids moléculaire.

Les protéines ainsi séparées peuvent être observées dans le gel sous forme de bandes





▪ **TECHNIQUE DE MARQUAGE VECTORIEL**

Le marquage vectoriel permet d'étudier la polarité des protéines dans la membrane (orientation des protéines).

C'est une protéine intégrale Si elle est marquée à la fois

- du côté externe (quand les cellules intactes ou fantômes sont marquées) et
- du côté interne (cytoplasmique) de la membrane quand les vésicules retournées sont marquées

C'est une protéine périphérique

Si elle est marquée uniquement du côté externe ou du côté interne

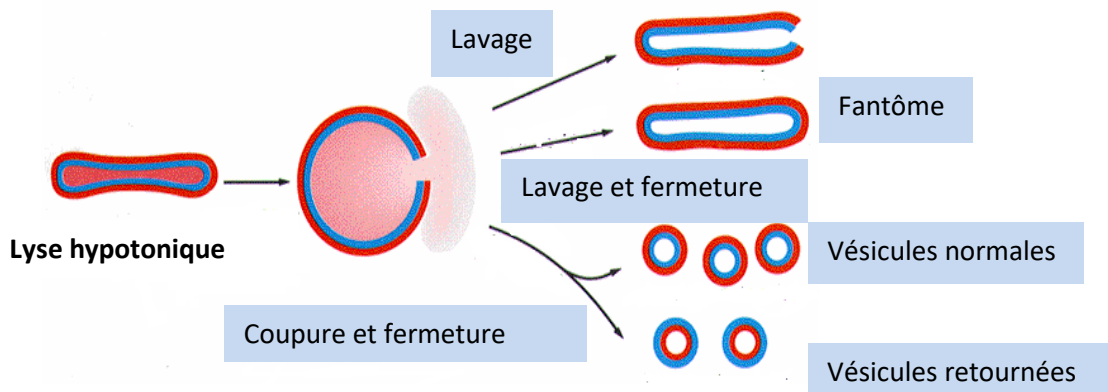
✚ **Principe de la technique de marquage vectoriel**

- Marquer avec un réactif covalent (radioactif ou fluorescent) qui ne peut pénétrer dans la membrane et s'attache de manière covalente à des groupements spécifiques sur la seule face exposée de la membrane
- Les membranes sont ensuite solubilisées, leurs protéines séparées par électrophorèse
- Les protéines marquées sont détectées grâce à leur radioactivité dans les autoradiographies de gel soit grâce à leur fluorescence

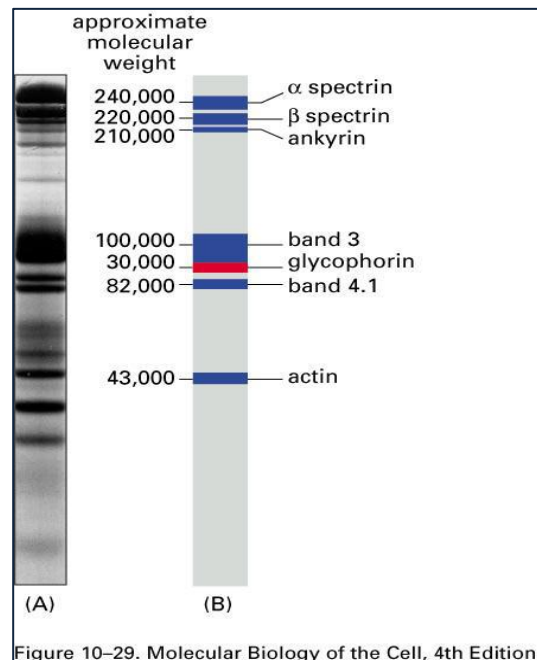
✚ **Les globules rouges**

- = Hématies = érythrocytes
- Facilement disponibles
- Faciles à isoler
- Pas de noyau, pas d'organite interne
- Une seule membrane = membrane plasmique
- Création de fantômes membranaires

- Préparation de vésicules à membranes retournées



- SDS-PAGE des protéines de la membrane du globule rouge humain
→ environ 15 protéines majeures (15000 à 250000 D)
- Spectrine + glycophorine + bande 3 > 60 % en masse des protéines membranaires

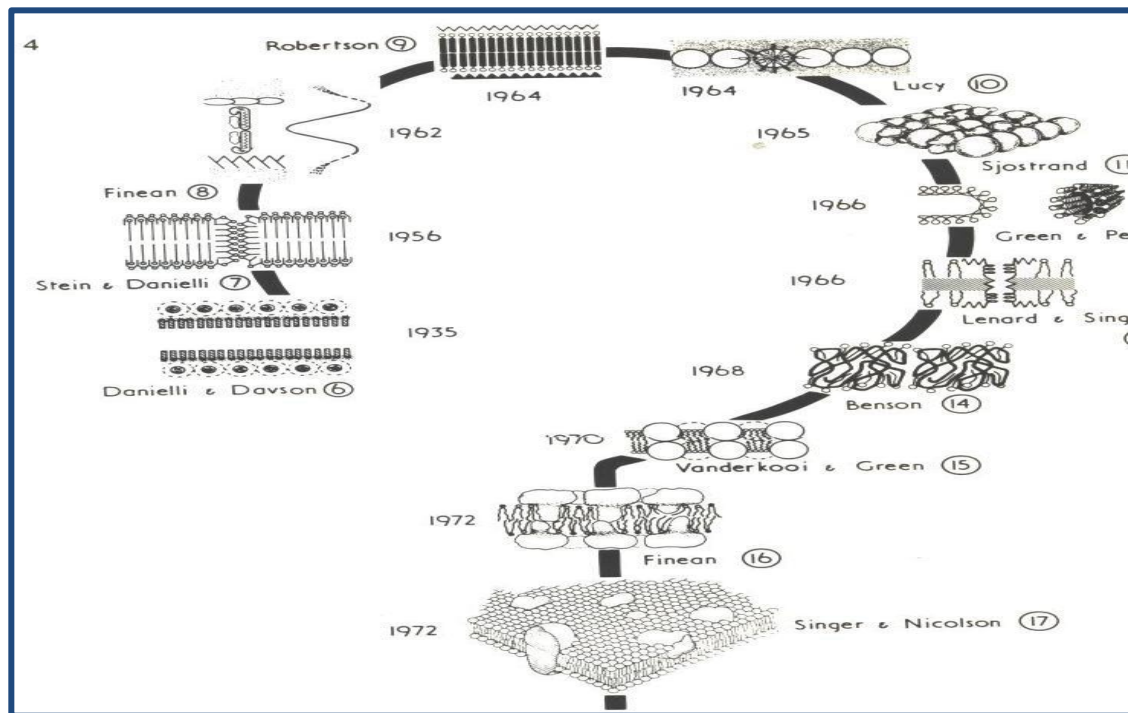


3. Modèles membranaires

Modèles de membranes

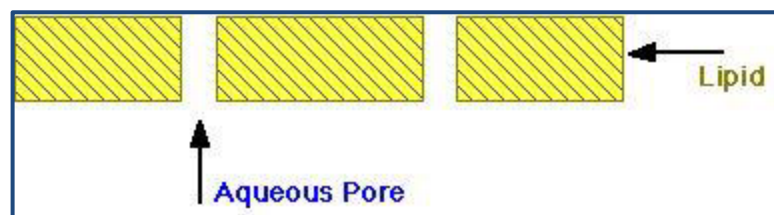
- bien avant la découverte du microscope électronique

Les scientifiques ont commencé à élaborer des modèles moléculaires de la membrane.



HISTORIQUE: MODELES DE MEMBRANE

✚ **En 1895: Charles Overton :**Overton en déduit qu'une substance provenant de l'environnement et pénétrant dans une cellule devait se dissoudre d'abord dans l'assise externe de cette cellule. Il en conclut que, comme solvant, la couche externe de la cellule se comportait comme une huile.

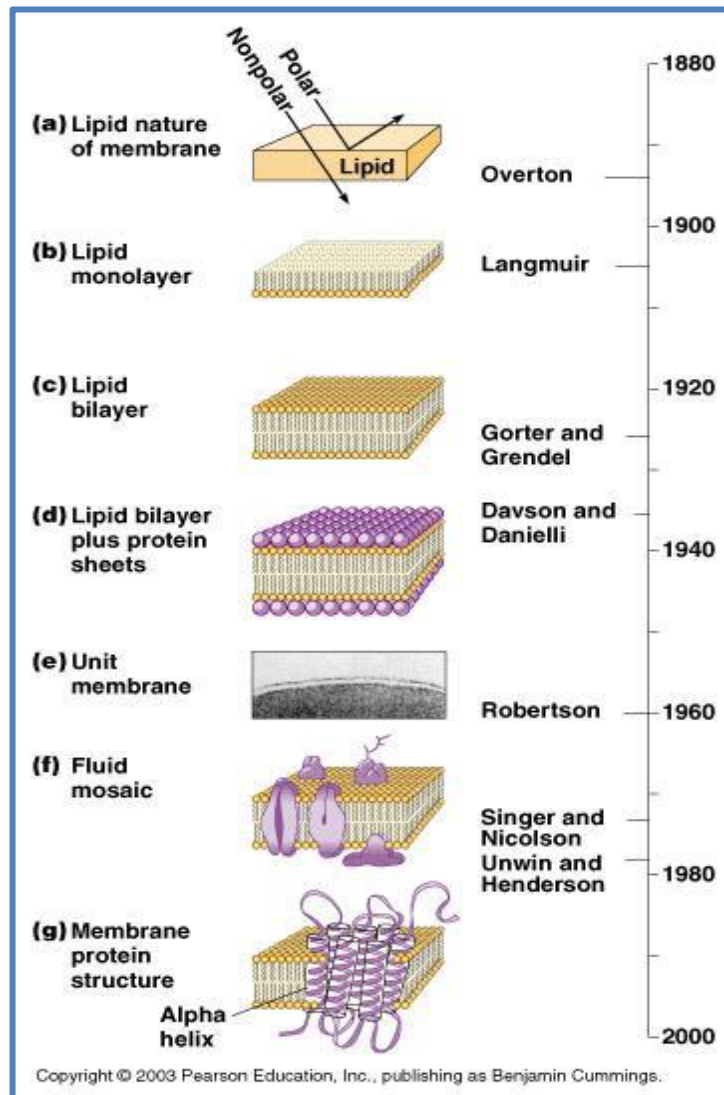


- Observa que les substances liposolubles pénétrant dans les cellules beaucoup plus rapidement que les substances non liposolubles
- Il en déduit que les membranes sont composées de lipides (lipoides)

✚ **En 1917: Langmuir (prix Nobel, 1932)**

Obtient des membranes artificielles

- En mélangeant à de l'eau des phosphoglycérolipides dissous dans du benzène.
- Après évaporation du benzène, les phosphoglycérolipides forment une pellicule à la surface de l'eau, ne laissant immergées que leurs têtes hydrophiles



Historique: Modèle de membrane

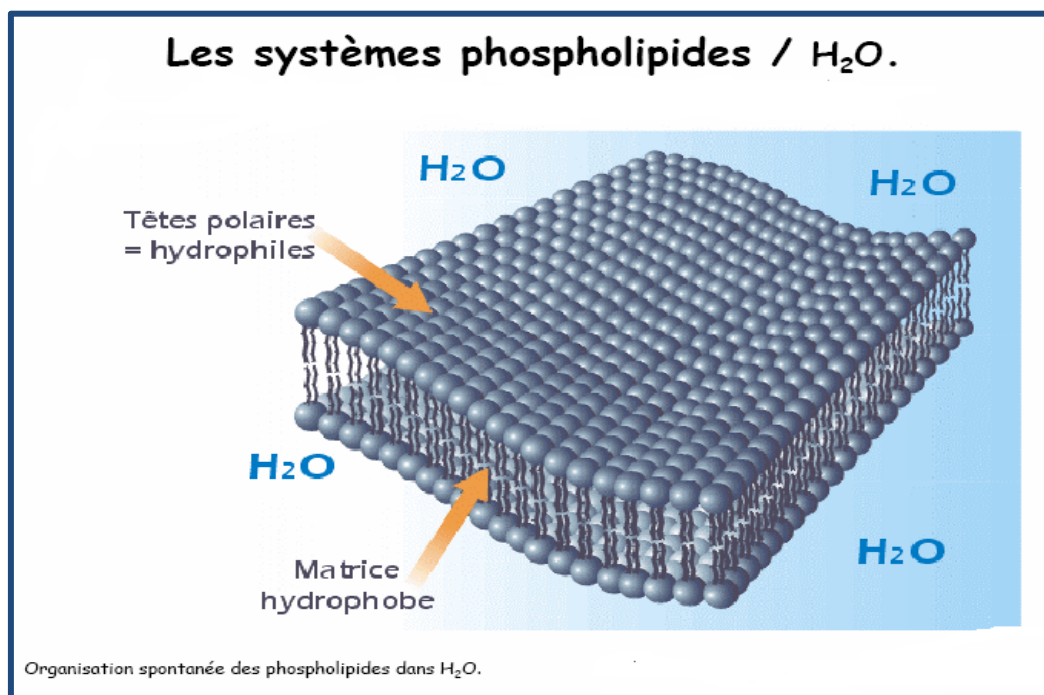
- ✚ **En 1925 E. Gorter et F. Grendel** : La membrane plasmique comporte une bicouche lipidique. Ces chercheurs avaient extrait les lipides d'érythrocytes humains et estimé la surface que devrait couvrir les lipides répandus à la surface de l'eau. Les érythrocytes des mammifères étant dépourvus de noyaux et d'organites cytoplasmiques, la seule structure où se trouvent des lipides est la membrane plasmique on peut donc supposer que tous les lipides extraits des cellules

provenaient de leurs membranes plasmiques. Le rapport entre la surface de l'eau couverte pour les lipides extraits et la surface calculée pour les érythrocytes dont provenaient les lipides variait entre 1,8 et 2,2. Gorter et Grendel conclurent que le rapport réel était de 2:1 et que la membrane plasmique renfermait une couche biomoléculaire de lipides ou, plus simplement, une bicouche lipidique. Ils pensaient aussi que les groupements polaires de chaque couche moléculaire (ou feuillet) étaient dirigés vers l'extérieur de la bicouche.

- Proposent un modèle théorique à partir de données expérimentales.

✚ **Énoncé du premier modèle moléculaire de biomembrane de Gorter et Grendel**

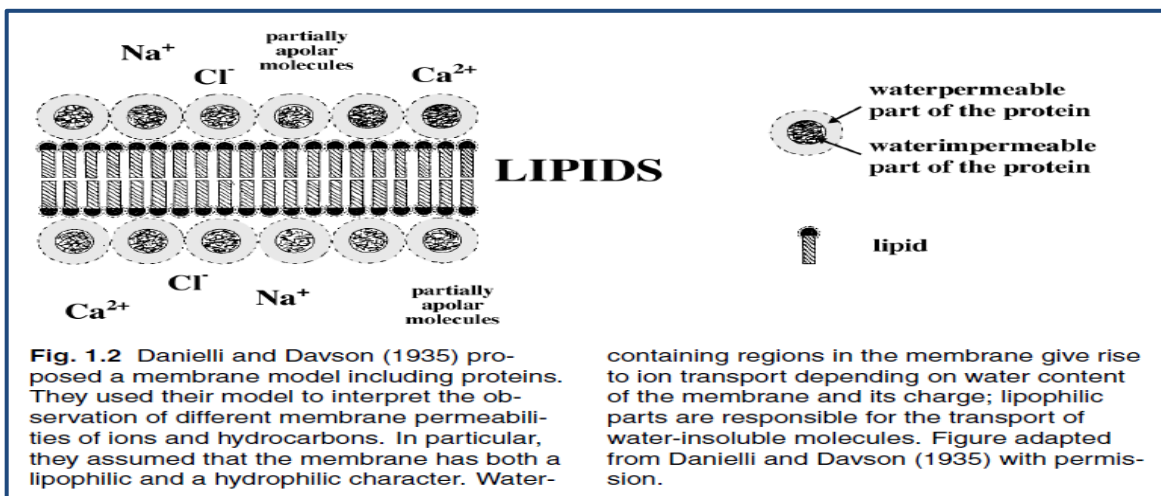
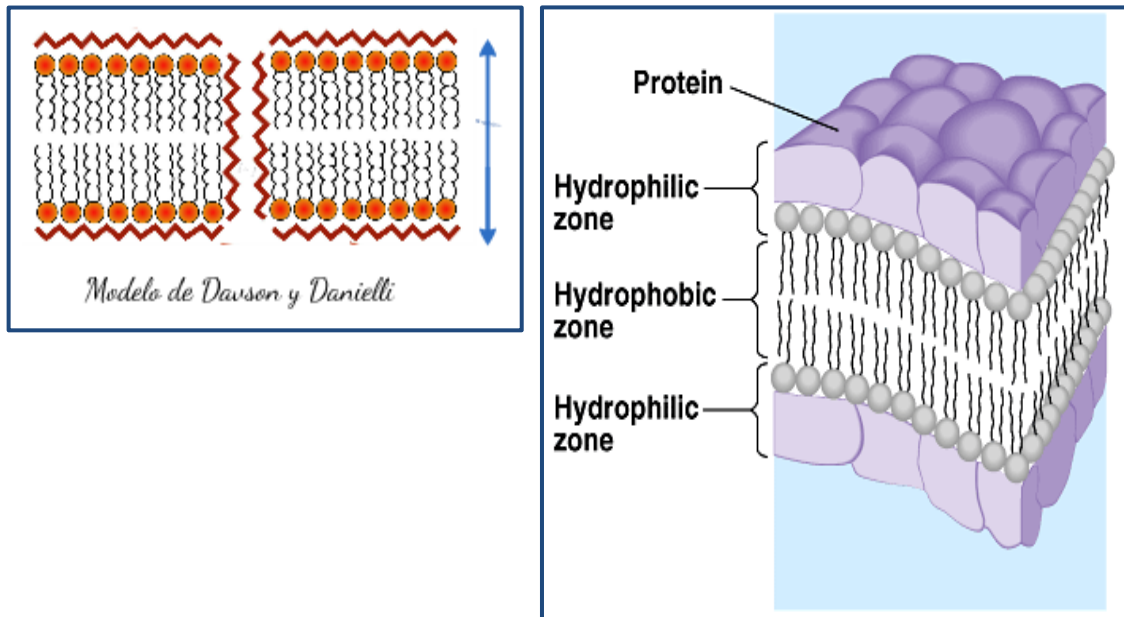
La membrane est un agencement de feuillets bi moléculaire (bicouche) de PL dans lequel les deux films mono moléculaires superposés sont symétriques



✚ **En 1935 DAVSON ET DANIELLI :**

- Proposèrent que la membrane plasmique fût composée d'une bicouche lipidique recouverte d'une couche de protéines globulaires sur ses faces interne et externe.
- Ils modifièrent leur modèle au début des années 1950 pour tenir compte de la perméabilité sélective des membranes qu'ils avaient étudiées.
- Dans la version modifiée de leur modèle, Davson et Danielli suggéraient qu'en plus des couches protéiques interne et externe, la bicouche lipidique étaient en outre

traversée par des pores tapissés de protéines, pouvant servir de canaux pour les solutés polaires et les ions entrant et sortant de la cellule.



🚩 Critiques du modèle de Davson et Danielli

- Les protéines que l'on retrouve dans les membranes ne sont pas toutes solubles dans l'eau et comportent une partie hydrophobe et une partie hydrophile.
- Si les protéines étaient étalées à la surface de la membrane, leurs parties hydrophobes se trouveraient en milieu aqueux, et elles sépareraient de l'eau les têtes hydrophiles des phosphoglycérolipides.

- Les membranes plasmiques et mitochondriales ne contiennent ni la même proportion de protéines, ni les mêmes lipides.
- La composition chimique et la structure des membranes varieraient alors suivant leur fonction.

✚ Le modèle Singer et Nicholson

La membrane est une mosaïque constituée d'une double couche fluide de PL dans laquelle flottent des molécules protéiques (**modèle de la mosaïque fluide**).

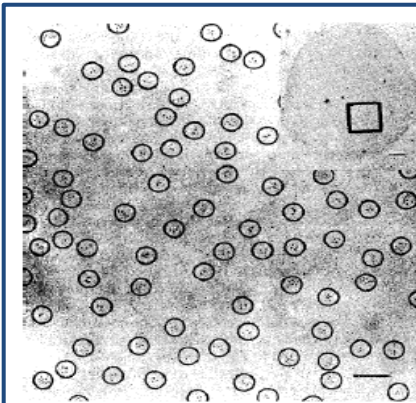


Fig. 1.6 Protein distribution in erythrocyte membranes from Singer and Nicholson (1972). Specific proteins were labeled with antibodies. The circles indicate protein clusters with a diameter of about 30 nm. Reprinted with permission from AAAS.

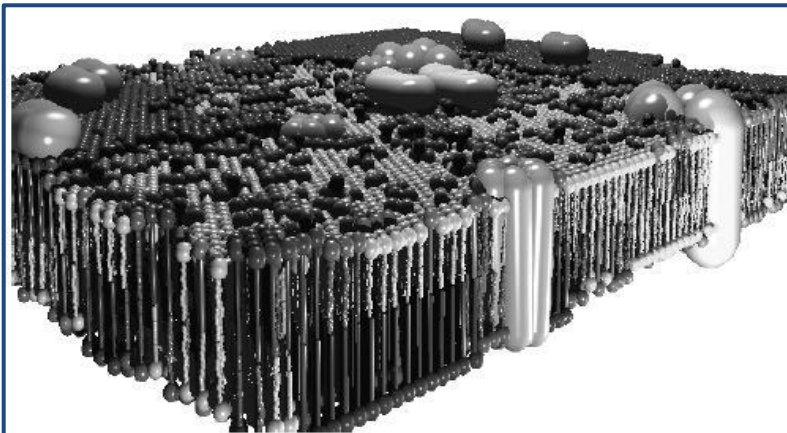


Fig. 1.11 The modern picture of membranes allows for lateral heterogeneities, cluster and domain formation within the membrane plane. Picture generated by H. Seeger, NBI Copenhagen.

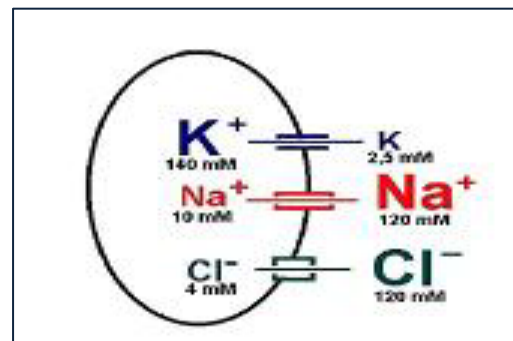
4. TRANSPORT MEMBRANAIRE

- Eucaryotes
- Procaryotes

Quels sont les phénomènes qui régissent le transport des substances à travers les membranes biologiques?

1. Toutes les cellules biologiques sont capables de maintenir un environnement intérieur différent de l'environnement extérieur

Répartition des ions K^+ , Na^+ , Cl^- dans une cellule musculaire



2. Les cellules présentent une différence de potentiel (d.d.p) entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. La D.D.P est due au transport des ions à travers la membrane

- **Transport à travers la membrane**

Deux types de transports

↳ **TRANSPORT PASSIF (perméabilité passive)**

↳ **TRANSPORT ACTIF**

↳ **Diffusion simple**

Notion de gradient de concentration

Notion de gradient électrochimique

Osmose

Notion de pression osmotique

Diffusion facilitée

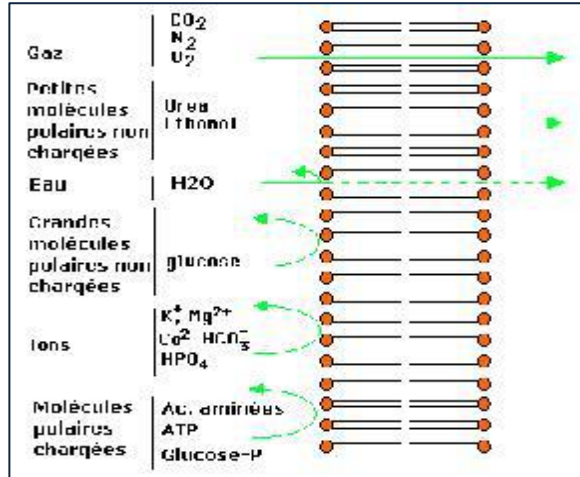
Notion de protéines de transport

- **La Perméabilité passive**

La diffusion s'effectue sans l'aide d'une protéine de transport

Expérience d'Overton 1902
Une bicouche artificielle de phospholipides

1. perméable aux gaz, O₂, CO₂
2. perméable à des petites molécules, polaires et non chargées: urée, éthanol
3. très peu perméable aux grandes molécules polaires et non chargées: glucose
4. imperméable aux ions
5. imperméable aux acides aminés, à l'ATP...



- **Diffusion simple**

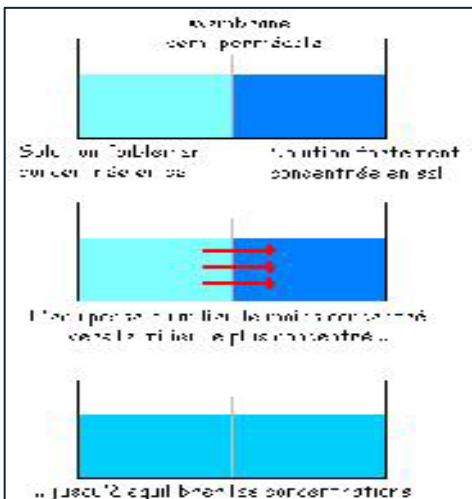
1 - Cas des molécules non chargées

- Processus par lequel une substance passe d'un compartiment à un autre au travers d'une membrane sous l'action du gradient de concentration
- Le gradient de concentration : le flux net d'une substance se fait du compartiment de forte concentration vers le compartiment de faible concentration = loi de Fick

2 - Cas des molécules chargées

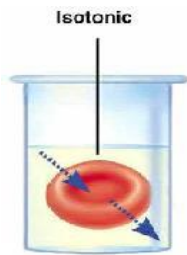
- Processus par lequel une substance passe d'un compartiment à un autre au travers d'une membrane sous l'action des gradients de concentration et électrique
- L'association du gradient de concentration + gradient électrique : GRADIENT ELECTROCHIMIQUE
- La résultante des forces ou gradients déterminent le flux d'une substance donnée à travers la membrane

3 - Transport passif cas de l'OSMOSE

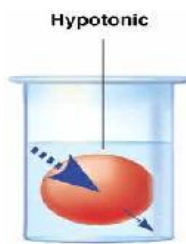


- La direction de l'osmose dépend uniquement de la différence dans la concentration totale du soluté de part et d'autre de la membrane et non de la nature du soluté
- C'est le solvant qui se déplace
- Quand la membrane sépare des solutions isotoniques, l'eau traverse à la même vitesse dans les 2 directions = Egalité des flux unidirectionnels

L'osmose

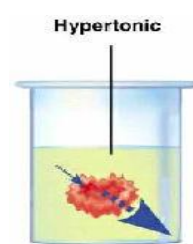


Milieu isotonique



Si la cellule baigne dans un milieu hypotonique, la cellule gagne de l'eau par osmose et gonfle

TURGESCENTE

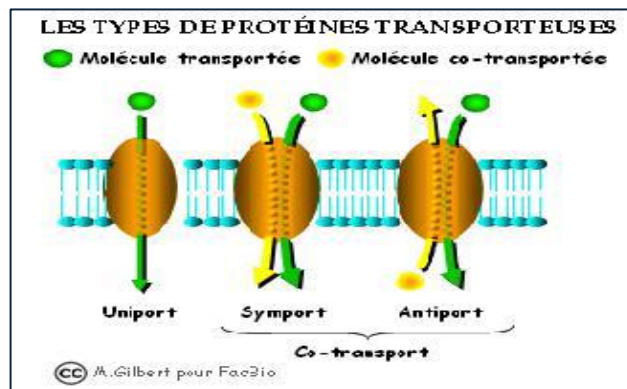


Si la cellule baigne dans un milieu hypertonique, la cellule perd de l'eau et rétrécit

PLASMOLYSE

• **Diffusion facilitée**

Les protéines de transport



• **Exemple de diffusion facilitée: Transport du glucose par l'érythrocyte**

D – Glucose $K_m = 1,5 \text{ mM}$

D – Mannose $K_m = 20 \text{ mM}$

D – Galactose $K_m = 30 \text{ mM}$

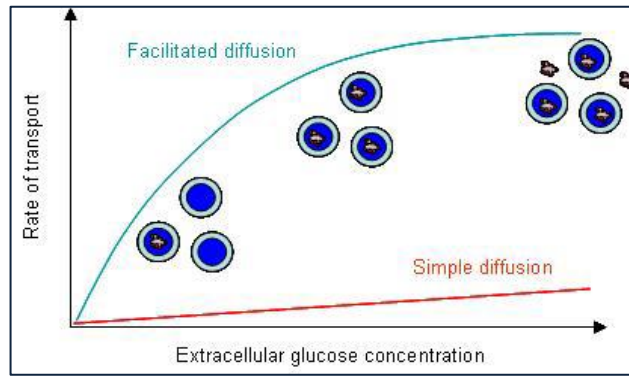
L – Glucose $K_m = 3000 \text{ mM}$

- **Lorsque le glucose est internalisé:**

- Il est immédiatement phosphorylé en G - 6P

- Le gradient de concentration du glucose reste favorable pour une diffusion passive

- Le G - 6P ne peut plus quitter la cellule



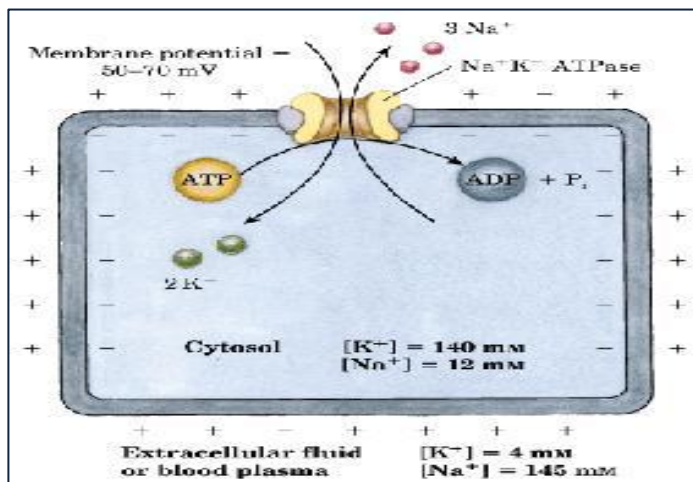
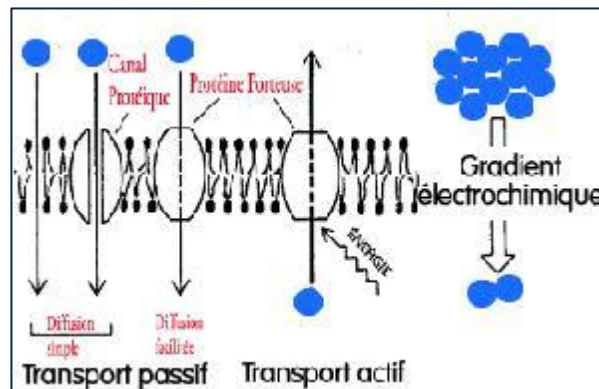
• **TRANSPORT A TRAVERS LES MEMBRANES**

Deux types de transports **TRANSPORT PASSIF**

TRANSPORT ACTIF

• **TRANSPORT ACTIF**

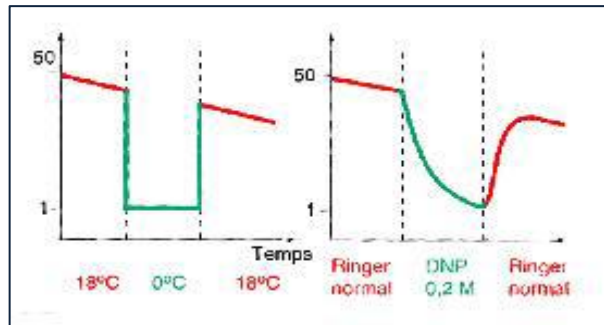
- ATPase Na / K dépendante: Pompe à Na
- ATPase à Calcium



Pompe à sodium

• Transport actif - cas de la pompe Na/K

Efflux de sodium
radioactif(coup/min,

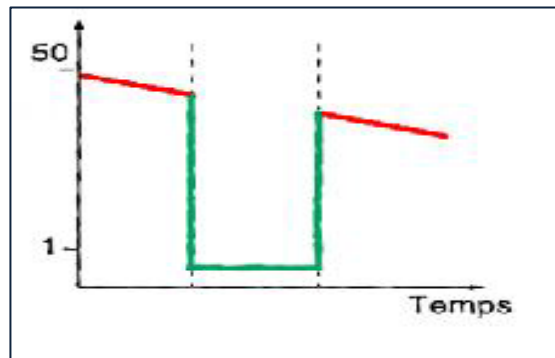


Conclusion: l'efflux du sodium est affecté par

- La diminution de la température
- Le dinitrophénol (DNP): un inhibiteur métabolique

• Transport actif – inhibition par la OUABAINÉ

Efflux de sodium
Radioactif (coup/min



• Pompe à sodium

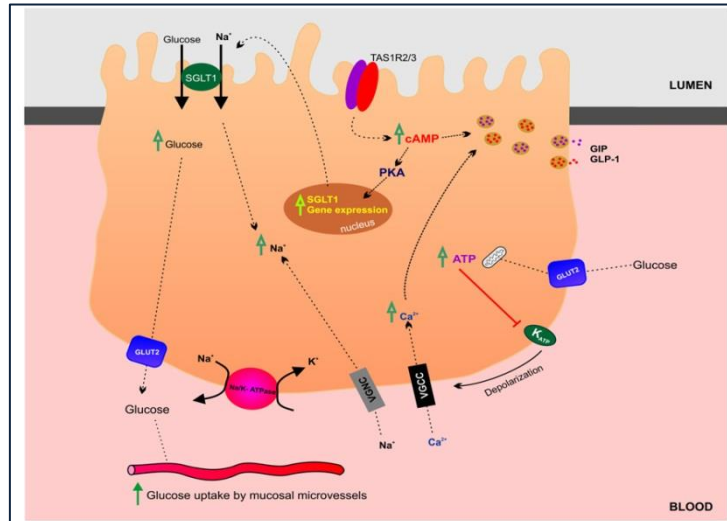
Expériences réalisées sur les fantômes d'érythrocytes

- 1- Le transport de Na⁺ et K⁺ est couplé à l'hydrolyse de l'ATP
- 2- Le transport ionique et l'hydrolyse de l'ATP ne peuvent avoir lieu que si les ions Na⁺ et l'ATP sont à l'intérieur des fantômes et les ions K⁺ à l'extérieur
- 3- L'ouabainé n'inhibe le transport que lorsqu'elle se trouve à l'extérieur des fantômes (entre en compétition avec le site de liaison du K⁺)
- 4- Pour chaque molécule d'ATP hydrolysée,
 - 3 Na⁺ sont excrétés et
 - 2 K⁺ sont accumulés

• Cycle de la pompe Na/K

- La pompe Na/K est une ATP ase membranaire
- Elle est électrogénique 3 Na⁺ pour 2 K⁺
- Elle participe au maintien du potentiel de membrane 30% de l'énergie cellulaire est

- Utilisée pour le fonctionnement de la pompe
- **Les systèmes de transport qui utilisent le gradient de sodium comme source d'énergie**
- Transport du glucose par l'entérocyte



• **TRANSPORT DES MACROMOLECULES**

✚ Le transport des macromolécules:

-Les protéines

-Les polysaccharides

- ✚ Sont transportées au travers la membrane par des processus différents de ceux utilisés pour les petites molécules.

✚ **Transport des macromolécules**

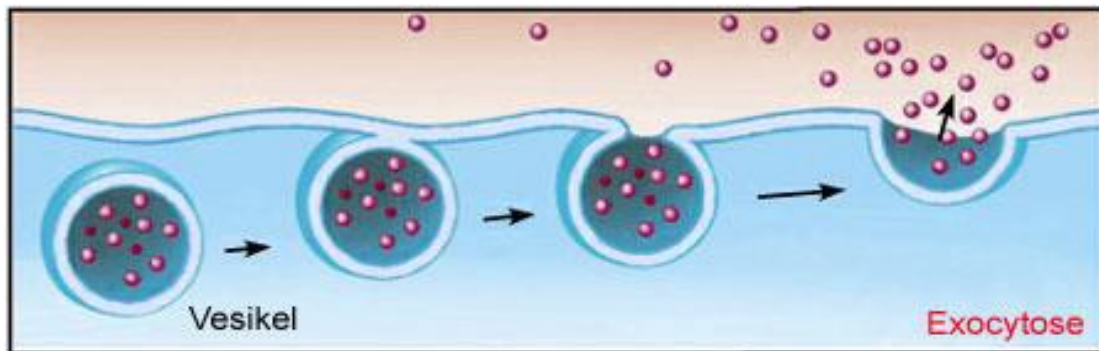
Il existe 3 formes de transport

- 1-L'exocytose → La pinocytose
- 2 -L'endocytose → L'endocytose par récepteur
- 3 -La phagocytose

1-L'exocytose:

- La cellule sécrète des macromolécules par fusion de vésicules de sécrétion avec la membrane plasmique.

- Lorsque la membrane de la vésicule et la membrane plasmique entrent en contact, il y a fusion des deux membranes et le contenu de la vésicule se déverse à l'extérieur de la cellule



2 -L'endocytose:

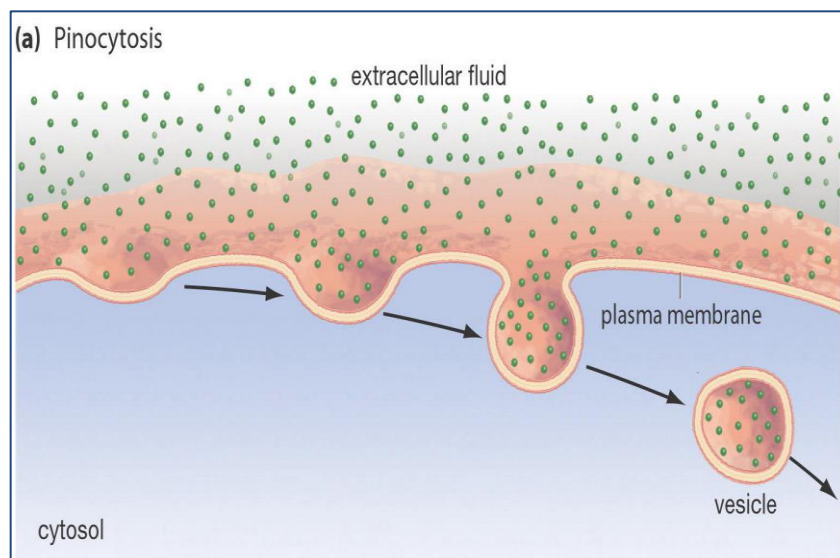
- La cellule laisse entrer des macromolécules par invagination d'une partie de la membrane plasmique
- Une vésicule se forme et se détache de la membrane en emprisonnant les macromolécules provenant de l'extérieur.

- Il existe deux formes d'endocytose :
 - **La pinocytose**
 - **L'endocytose par récepteur**

- **La pinocytose:**

-La cellule absorbe des gouttelettes de liquide extracellulaire contenues dans de minuscules vésicules

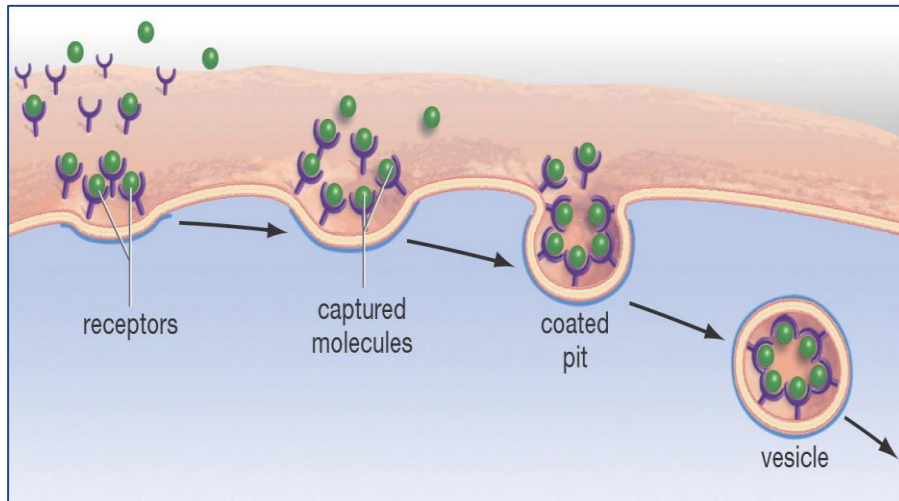
-La pinocytose = mécanisme de transport non spécifique



- **L'endocytose par récepteur:**

-La macromolécule se lie à son récepteur spécifique

-L'ensemble subit le phénomène d'endocytose.



3 -La phagocytose:

- La cellule laisse entrer des particules au moyen de pseudopodes

- Ces particules sont beaucoup plus grosses que les macromolécules destinées à l'endocytose

- Les pseudopodes émis autour de la particule phagocytée font intervenir des Microfilaments d'actine, ce qui ne se produit pas lors de l'endocytose.

Macrophage phagocytant deux globules rouges

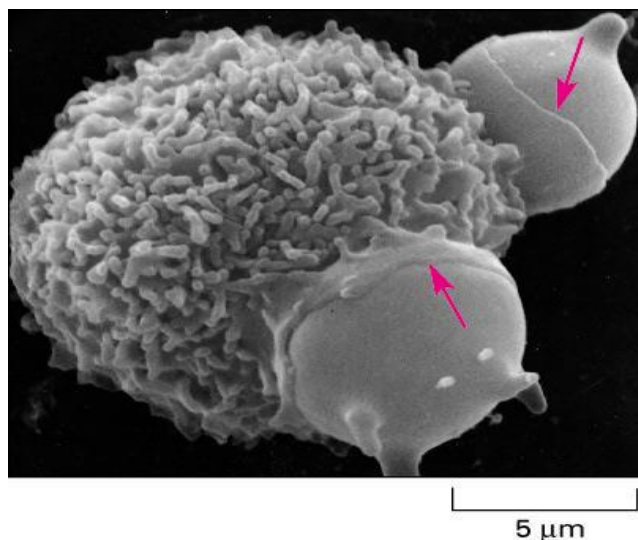
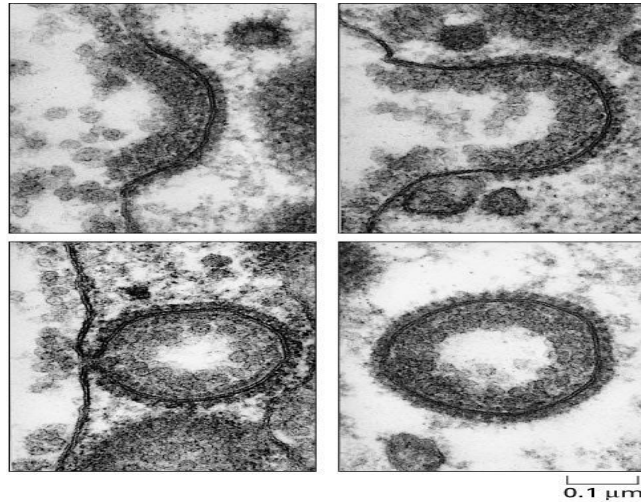


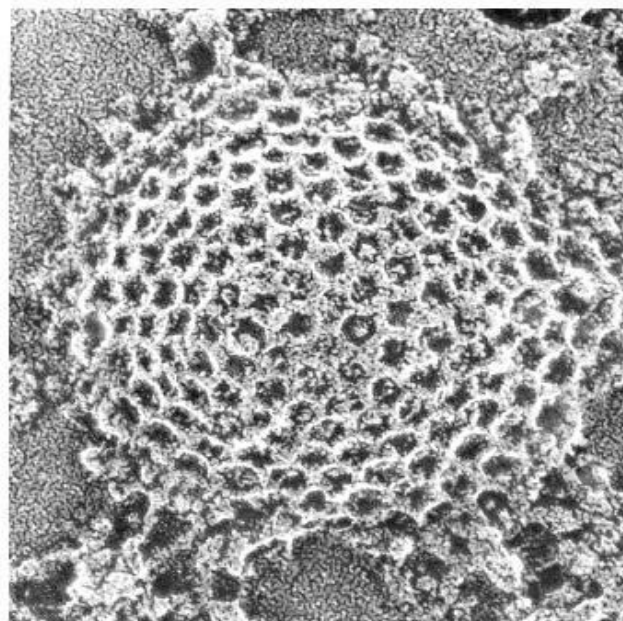
Figure 13-39. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

- **TRANSPORT DU CHOLESTEROL**
- **Mécanisme d'endocytose via récepteurs**

L'absorption du cholestérol par les cellules animales s'effectue par endocytose par l'intermédiaire de récepteurs

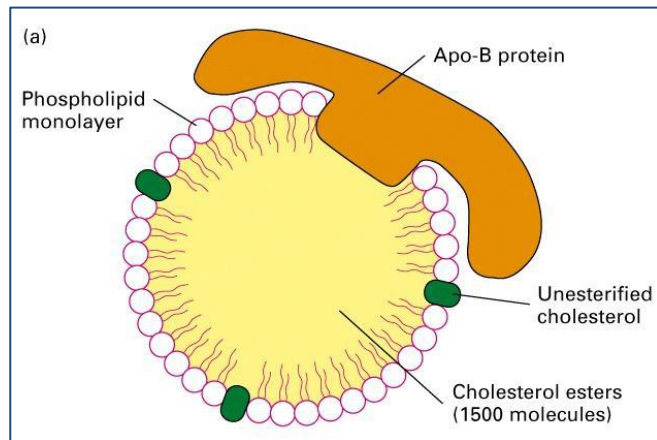


- **Mécanisme d'endocytose des LDL**
- **Puits recouvert**



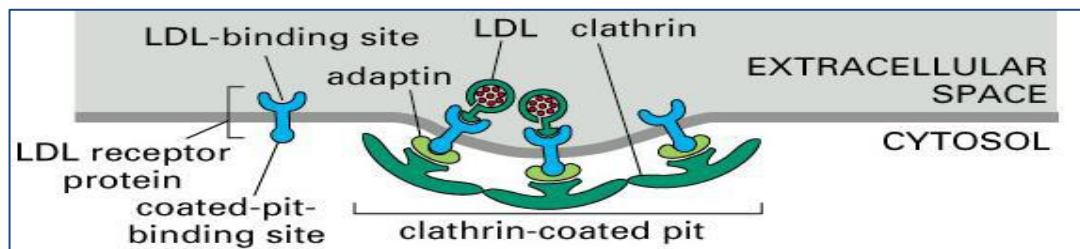
- **Les récepteurs aux LDL lient les particules LDL (Apo -protéine B100)**

Le cholestérol est transporté dans le sang, lié à une protéine sous forme de complexe = LDL: lipoprotéine de faible densité



LDL

- **Formation du puits recouvert**

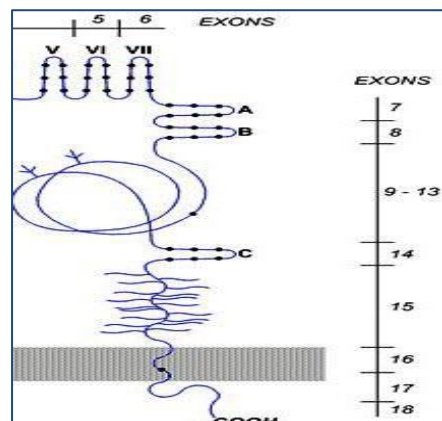


- Quand une cellule animale a besoin de cholestérol pour la synthèse membranaire: elle fabrique des récepteurs aux LDL
- Les récepteurs s'associent avec les puits recouverts par un réseau de Catherine

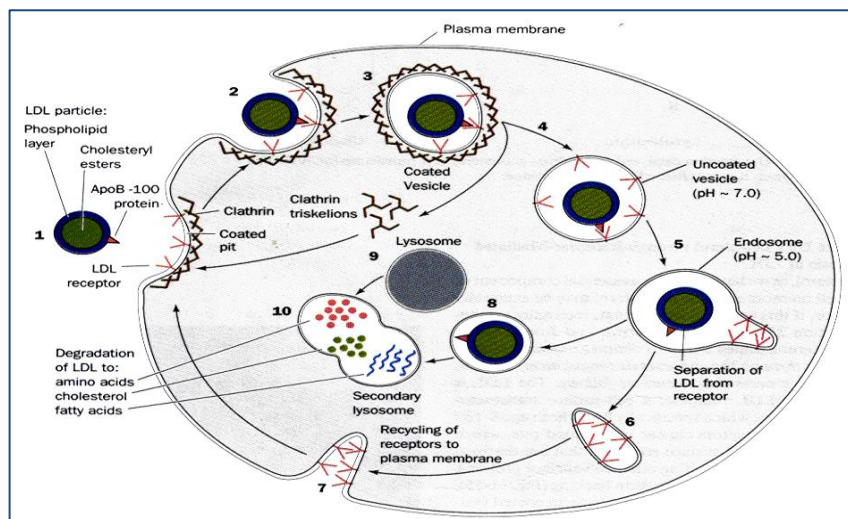
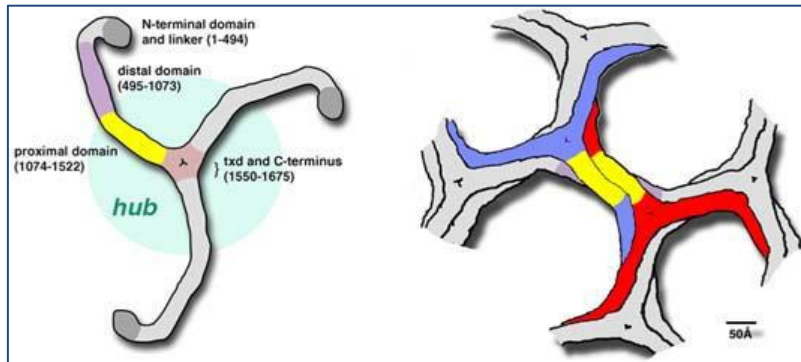
- **Le récepteur aux LDL**

Site de liaison des LDL

Plasma membrane



- Clathrin is a protein that plays a major role in the creation of vesicles (membrane-bound transport packages) in cells



1. La protéine ApoB-100 sur un LDL se lie à un récepteur de LDL.
2. Formation d'un puits recouvert d'un réseau de Clathrine
3. Internalisation des vésicules recouverte (manteaux de Clathrine)
4. Perte du manteau de Clathrine = formation de vésicules lisses
- 5.6.7. Fusion des vésicules lisses = endosomes (pH interne est diminué de ~7.0 à ~5.0)
 - L'acidité sépare les récepteurs de la vésicule
 - Les récepteurs séparés retournent à la membrane (recyclage des récepteurs)
- 8,9. Fusion avec un lysosome primaire (riche en enzymes de dégradation)
10. Les LDL sont dégradés en acides aminés, cholestérol, et en acides gras.

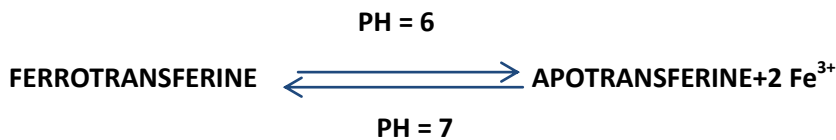
Remarque:

Le transport du cholestérol peut être interrompu

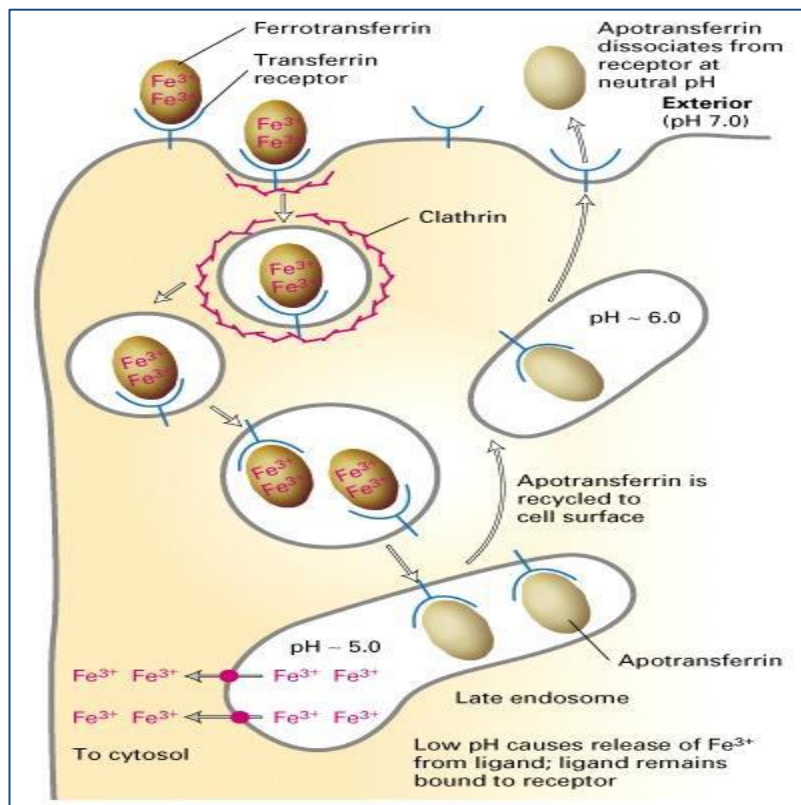
- 1-Défaut de synthèse de récepteur aux LDL
- 2-Le récepteur est synthétisé
- Mais son transport du RE vers le Golgi ne se fait pas
- 3-Perte de fixation du récepteur sur le puits recouvert
- 4-Perte de liaison du site récepteur pour les LDL
- 5-Pas de recyclage du récepteur LDL

▪ **Transport du fer**

TRANSFÉRINE = glycoprotéine sérique
 Transporte le fer dans toutes les cellules
 APOTRANSFÉRINE= (protéine sans fer)
 Se lie à 2 Fe³⁺ pour donner la FERROTRANSFÉRINE



Transport du Fer

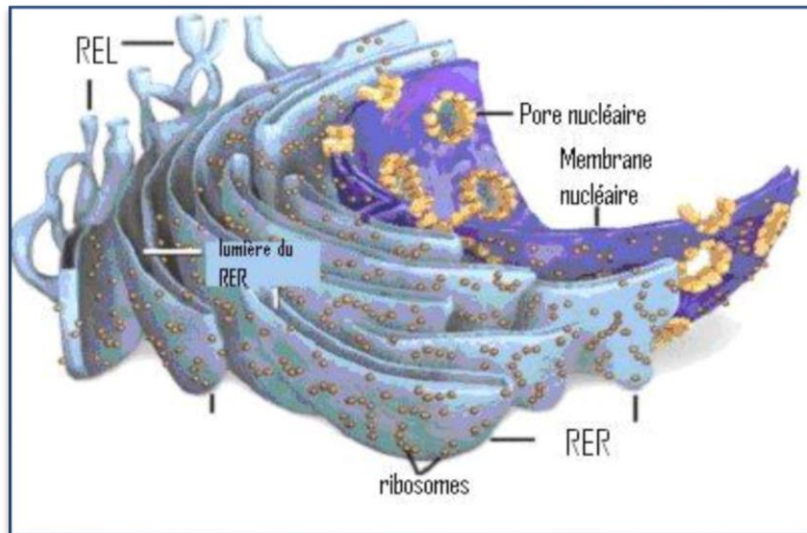


CHAPITRE 2. RELATIONS : Structure- Fonction de la Cellule

1. Biosynthèse des lipides et des protéines membranaires et des protéines de sécrétion

A)-Le Réticulum endoplasmique rugueux

1). Définition



- On l'appelle aussi réticulum endoplasmique granuleux. Le Réticulum endoplasmique est un système de cavités plus ou moins dilatées et de canalicule qui communique entre eux, portant des ribosomes attachés sur leurs faces externes représentant 20 à 60 % de la surface des membranes (dépend du type cellulaire). Il est plus abondant dans les cellules de sécrétion protéique importantes. Il est en continuité avec l'enveloppe nucléaire et avec le réticulum endoplasmique LISSE (REL).

2). Origine

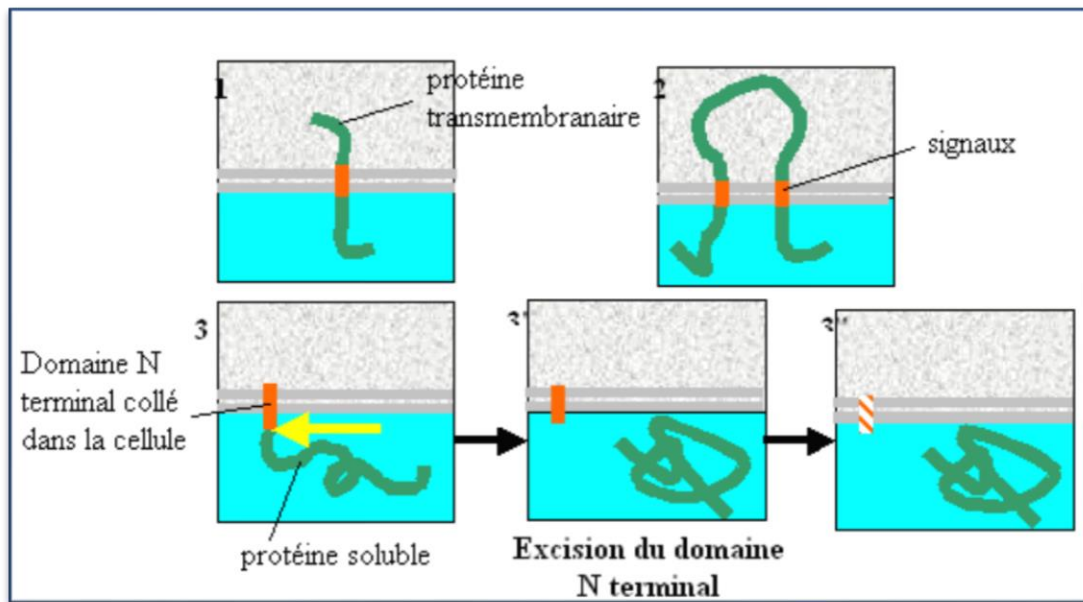
Les protéines constitutives du RE sont synthétisées sur place. Les lipides constitutives du RE sont synthétisés dans le REL (comme tous les lipides des membranes biologiques).

3). Rôle

Synthèse et translocation des protéines membranaires et des protéines sécrétoires ayant des signaux de tri.

1. Le peptide signal :

Le signal de tri est le peptide signal (PS) qui est localisé à plusieurs endroits possible dans la protéine.

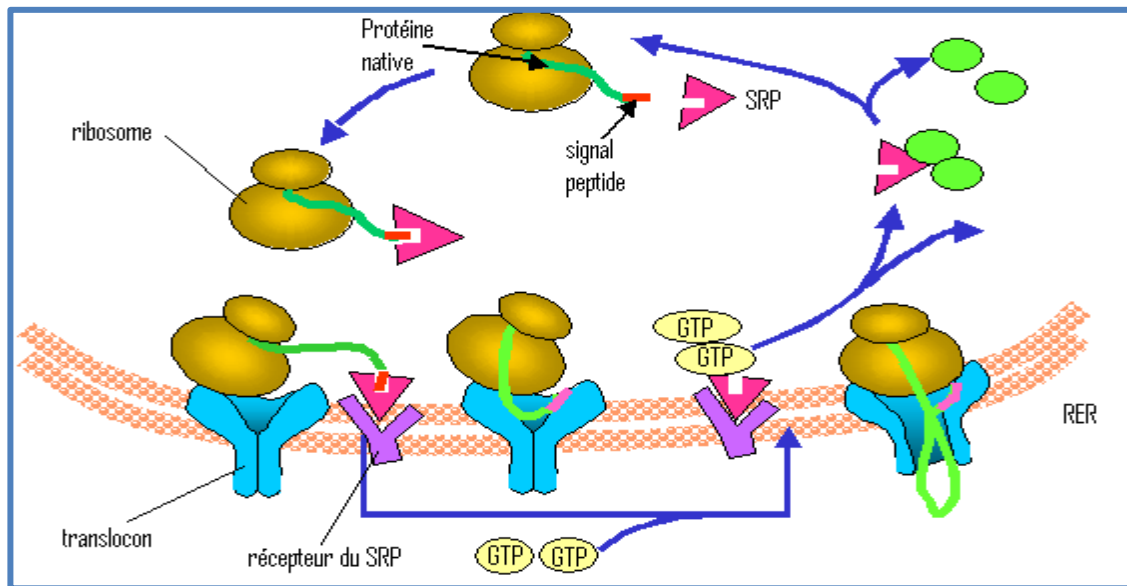


- Séquence N terminal : - Protéines solubles, séquence d'AA (13-36) proche de l'extrémité N terminal. - Une fois la protéine complètement synthétisée ce PS sera excisé par un signal peptidase qui est à l'intérieur du RER · Séquence interne : - Protéines transmembranaires à traverser unique. Cette séquence permet la translocation dans la membrane de la protéine néoformé, elle st hydrophobe et constitue le domaine transmembranaire de la protéine. - Protéine à X domaines transmembranaires.

2. Les protéines de la translocation

a) SRP (signal recognition peptide) Particule de reconnaissance du peptide signal : ribonucléoprotéine => arrimage du ribosome à la face cytosolique du RER grâce au récepteur de SRP qui est ancré dans la membrane du RE. Elle possède une activité GTPasique.

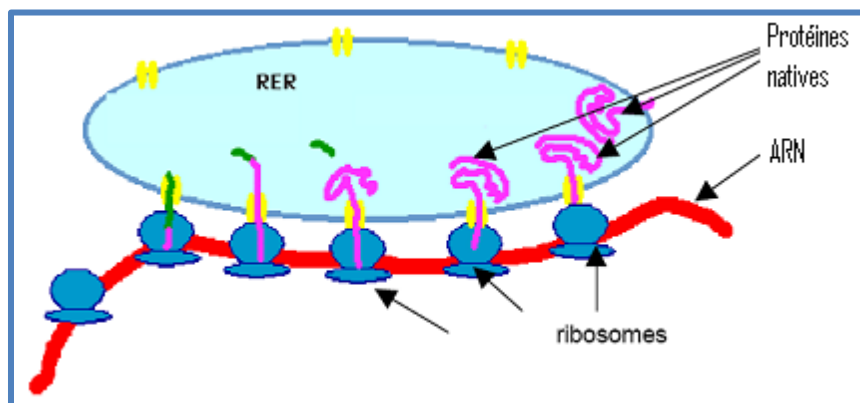
b) Translocon La protéine de translocation est un canal aqueux dans lequel la protéine hydrophile va passer. Elle est constituée d'un complexe multi protéique dont la protéine la plus important est Sec61P à 10 domaines transmembranaires qui délimite un pore de 20 Å° (Angstrom) de diamètre.



3. Translocation Co-traductionnelle d'une protéine soluble

Au fur et à mesure que la protéine va être synthétisée elle va passer dans le canal.

1)- L'interaction entre SRP et son récepteur place le ribosome en cours de traduction au niveau de l'extrémité cytoplasmique du canal. Le canal s'ouvre, la protéine native est alors traduite directement à travers le canal, sans jamais être exposée au cytoplasme.

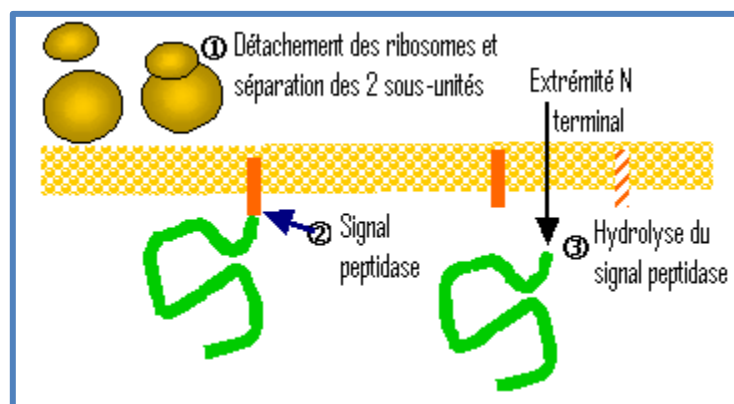


2)- La protéine en cours d'élongation forme une boucle à l'intérieur du canal. La PS est reconnu par les protéines du translocon, l'extrémité N terminale de la protéine reste dans le cytosol. 3)- La SRP hydrolyse le GTP en GDP et sera recyclée dans le cytosol. D'autres ribosomes les uns après les autres, commencent la traduction du même ARNm et

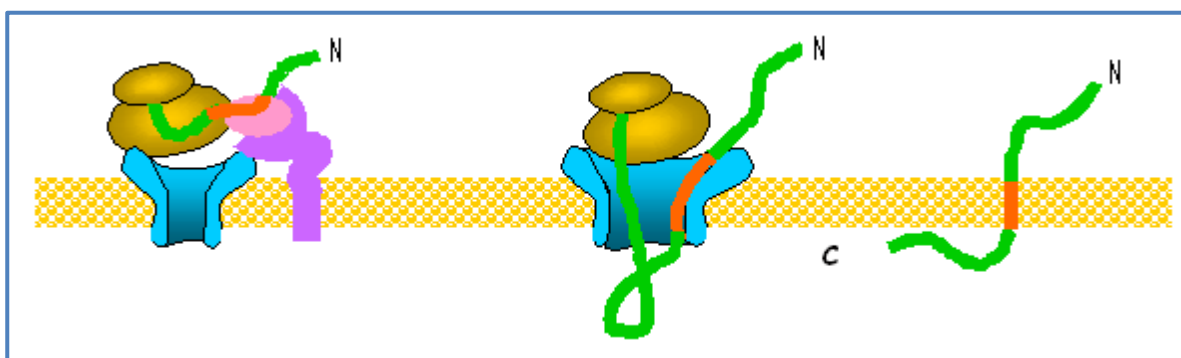
s'attachent de la même manière à la membrane du RE. · Protéines solubles : La traduction continue et « pousse » la protéine dans le canal jusqu'à la fin de la synthèse. Le signal peptide reste inclus dans la bicouche lipidique - détachement des ribosomes et séparation des deux sous unités - signal peptidase - hydrolyse du signal peptide Le signal peptidase est une enzyme localisée dans la lumière du RE qui excise la séquence signal de la protéine.

4. Translocation co-traductionnelle d'une protéine transmembranaire

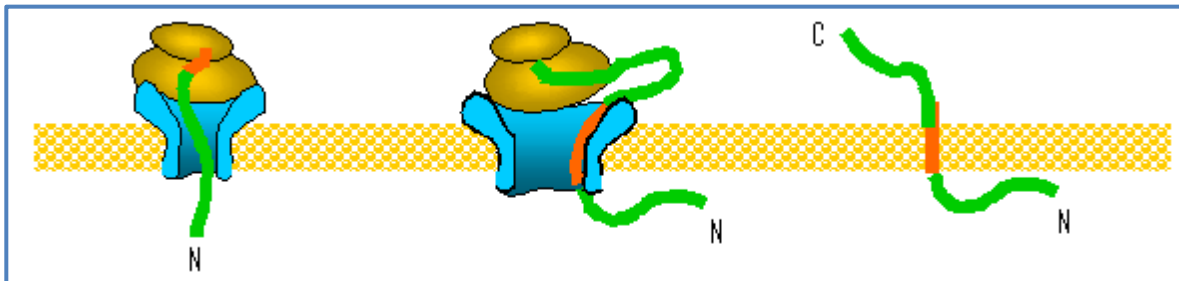
Concerne les protéines intrinsèques (quelque soit leur destination finale : mp, compartiment du système endomembranaire).



Le signal peptidase est une enzyme localisé dans la lumière du RE qui excise la séquence signal de la protéine. Les étapes 1 et 2 du chapitre précédent se déroulent. Le signal d'adressage peut être un peptide signal comme pour les protéines solubles. Le SRP peut reconnaître aussi des séquences hydrophobes situées plus loin de l'extrémité N terminal (= segments destinés à devenir les domaines transmembranaires de la protéine). Le mouvement de translocation s'arrête quand un de ces segments hydrophobes de 20 acides aminés destinée à traverser la membrane est reconnu par le translocon et déplacé latéralement du canal vers la membrane. **Domaine N terminal extracellulaire**



Plusieurs modalités sont possibles pour orienter la protéine dans la membrane. Ce phénomène se produit autant de fois qu'il y a de domaines transmembranaires dans la protéine. **Domaine N terminal intracellulaire**

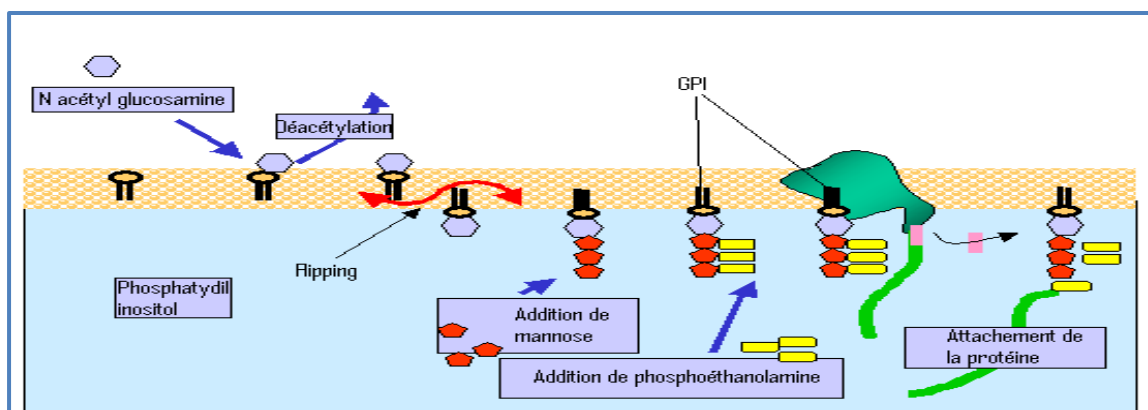


5. Modification des protéines dans la lumière du RE

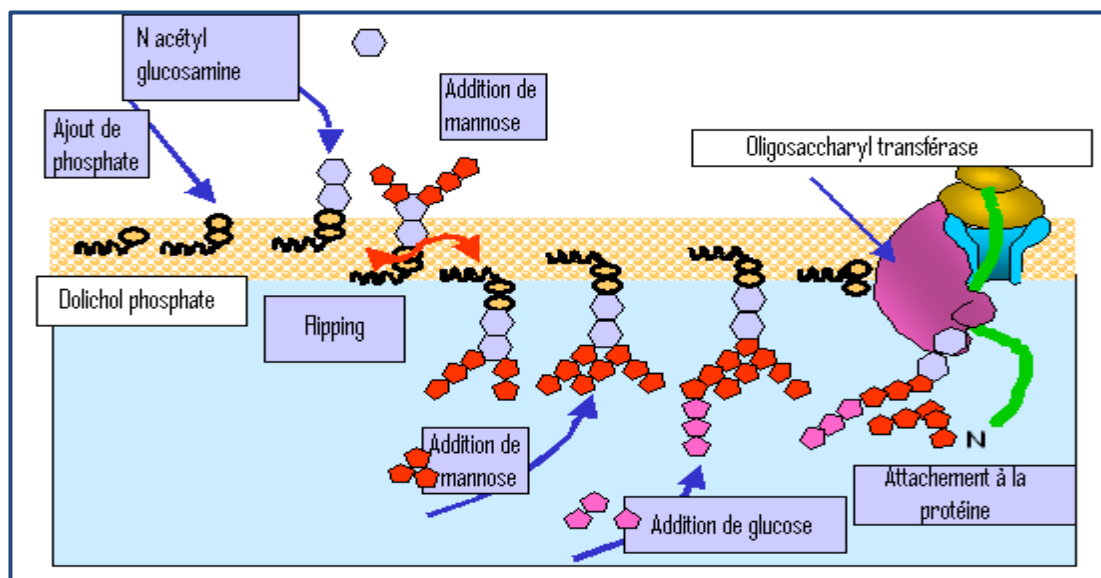
Beaucoup ont lieu alors même que la protéine est en train d'être traduite.

a) Ajout de GPI Le GPI est une structure complexe qui est synthétisée avant qu'elle ne soit ajoutée aux protéines. Sa synthèse commence sur le feuillet cytoplasmique de la membrane du RE avec la réunion du phospholipide phosphatidylinositol (PI) de la membrane à la N-acétylglucosamine (NacGlc). Le NacGlc-PI est déacétylé, le phospholipide est transféré sur le feuillet interne (flipping). 3 mannoses sont ajoutés. Une molécule de phospho-éthanolamine est ajoutée à chaque résidu mannose (=> formation du GPI). Sur la protéine, le signal de liaison au GPI est un petit domaine C-terminal hydrophobe de longueur variable. La liaison du GPI est achevée P le signal GPI est enlevée de la protéine. Une protéine intégrale de membrane du RE catalyse l'ajout de GPI. Une protéine liée au GPI est ainsi formée et l'enzyme est libérée. De l'ATP ou du GTP sont nécessaire dans ce processus. La liaison du GPI est achevée P le signal GPI est enlevée de la protéine.

b) N-Glycosylation



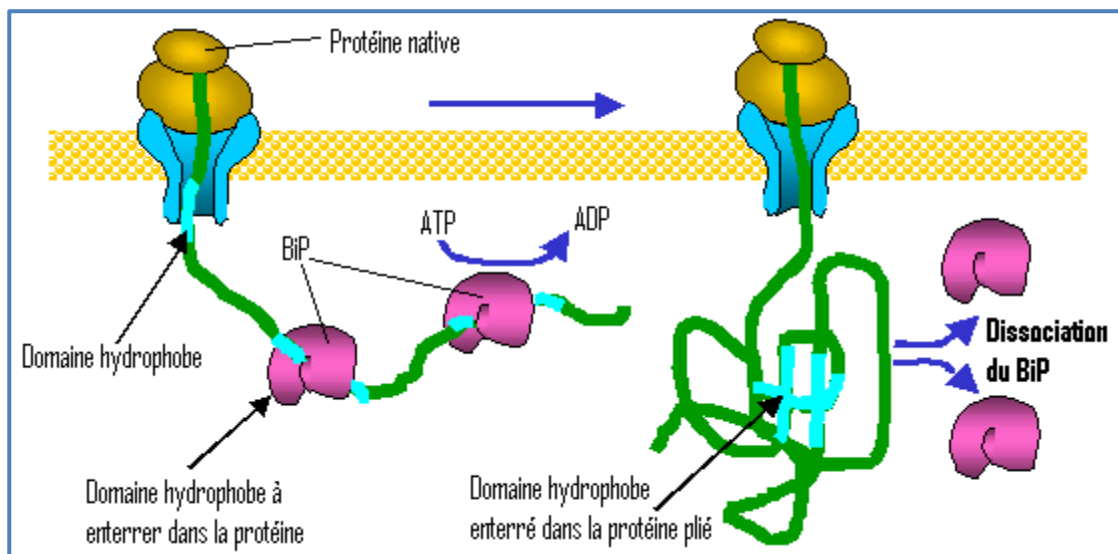
La glycosylation a lieu sur l'azote du résidu asparagine des protéines (d'où N-glycosylation) lorsque l'asparagine est dans une séquence asparagine-X-sérine ou thréonine. > ½ des protéines est glycosylée. Les groupements sont d'abord formés dans la partie cytosolique à partir de dolicholphosphate. Après l'ajout d'un phosphate sur le dolicholphosphate de la membrane, sont fixés : N-acétylglucosamine et 5 mannoses. Ce précurseur est alors transféré dans le feuillet interne de la membrane par flipping. Ajout de mannose et de glucose. Le transfert de la structure d'hydrate de carbone est catalysé par une enzyme (OST).



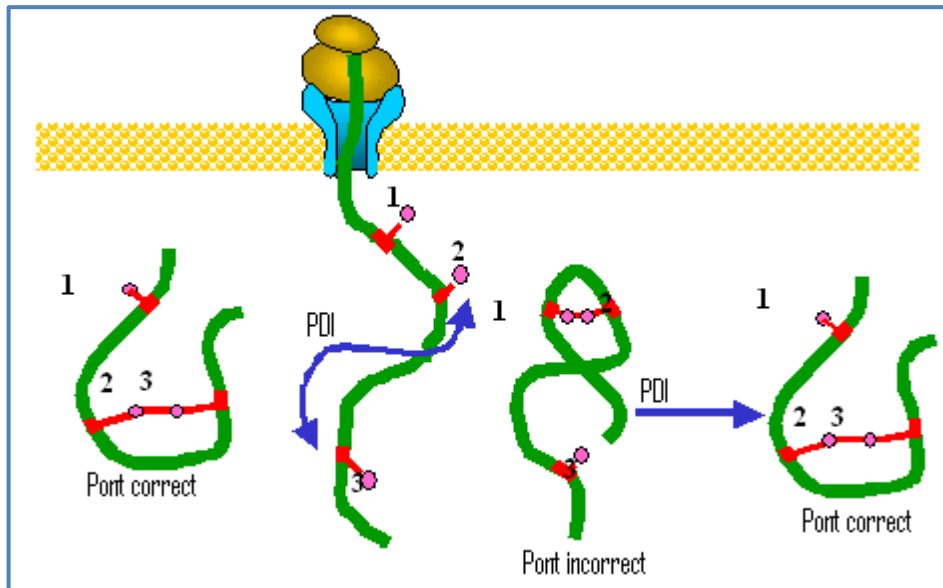
c) Le contrôle de qualité Chaque protéine transférée dans le REL doit être pliée. Plusieurs types de protéines dans le RE aident le pliage des protéines natives.

Définitions et généralités Le contrôle de qualité est le processus qui contrôle dans le RE les protéines membranaires et sécrétaires nouvellement synthétisées et les empêchent d'être transférées au Golgi avant qu'elles ne soient correctement pliées et assemblées (des protéines mal pliées peuvent avoir des effets néfastes sur la cellule) Grâce aux molécules chaperonnes le RE reconnaît les protéines mal pliées et leur permet de se replier correctement. Les chaperons moléculaires : - Se lient aux protéines natives et les protège d'un mauvais pliage ou bien d'agrégation. - Réarrangent des ponts disulfures des protéines natives. - Aident à l'assemblage de protéines multimérique. Ensemble, toutes ces protéines

forment un système de contrôle de qualité qui assure le pliage approprié et l'assemblage de protéines dans le RE. Tant qu'une protéine est associée aux chaperons, elle ne peut pas sortir du RE et se déplacer vers le golgi. Les chaperons aident le pliage de protéines nouvellement transférées. Des interactions hydrophobes contrôlent le pliage des protéines. Les domaines hydrophobes d'une protéine ont tendance à s'associer entre eux plutôt que d'être exposés à leur environnement aqueux. BiP est le chaperon le mieux caractérisé (membre de famille des HSP70 (Heat Shock Protein)) et la protéine la plus abondante du RE. La présence d'un domaine d'hydrophobe exposé sur une protéine est le témoin que la protéine n'a pas encore fini de se plier. BiP se lie aux protéines natives grâce à ces domaines. Par cycles successifs de liaison et de détachement (contrôlée par l'hydrolyse d'ATP) BiP protège la protéine native de l'agrégation et lui donne des occasions multiples de réaliser sa conformation appropriée. Lorsque la protéine s'est pliée dans une structure compacte avec ses domaines hydrophobes enterrés. BiP se dissocie de la protéine.



La protéine disulfure isomérase (PDI) assure la formation correcte des ponts disulfures. **La PDI** : - catalyse la formation des ponts disulfures entre les acides aminés cystéines de protéines natives - Assure le réarrangement de ponts disulfure qui ont été formés de façon incorrecte.



- Les lectines calnexines / calvéciculines Ces lectines sont la calnexine attaché à la membrane et sont homologues soluble : la calvéciculine dans la lumière du RE. Les glycoprotéines s'associent à ces lectines dans la lumière du RE. Leur action dépend de la présence d'ions calcium dans le RE.

- 1- Modification spécifique des sucres ajoutés à la glycoprotéine lorsqu'elle est transférée dans le RE,
- 2 glucoses distaux sont enlevés par la glucosidase 1 laissant seulement le glucose proximal.
- 2- La calnexine se lie à la protéine la mettant en contact avec ERP57 (enzyme) qui catalyse la formation de ponts disulfures et permet à la protéine de se plier ou de se replier.
- 3- Le dernier glucose est enlevé de la protéine par la glucosidase II
- 4- La protéine peut être transférée au Golgi.
- 5- Cependant si la protéine ne s'est pas pliée correctement après un seul cycle de calnexine, un glucose peut être ré-ajouté par une enzyme UGGT. Ceci permet à la protéine mal pliée de lier à nouveau à la calnexine et de répéter le processus.
- 6- Ce cycle peut se répéter plusieurs fois. L'UGGT joue un rôle critique dans ce cycle parce que c'est elle qui distingue les protéines correctement pliées de celles qui ne le sont pas.
- 7- Une protéine définitivement mal pliée quittera le RE par translocation rétrograde P le protéasome = Dégradation Associé au RE (DARE). Aucun protéasome n'a jamais été trouvé dans le RE.

- L'assemblage des protéines en complexes multimériques est contrôlée dans le RE Les types d'interaction qui contrôlent le pliage des protéines : ceux des processus d'oligomérisation. La machinerie du RE qui aide le pliage des protéines contrôle aussi

l'assemblage en complexes multimériques. En absence d'assemblage, beaucoup de protéines sont conservées dans le RE et liées à des chaperons spécifiques. Il existe des formes plus spécifiques de contrôle de qualité. Les protéines peuvent passer d'un système de contrôle à un autre.

B) Le Réticulum Endoplasmique Lisse (REL)

1) Généralités

Rôle majeur du REL : synthèse des phospholipides à partir de précurseurs hydrosolubles. Sert à l'expansion des membranes de la cellule : inclut les réactions qui incorporent les lipides dans la membrane.

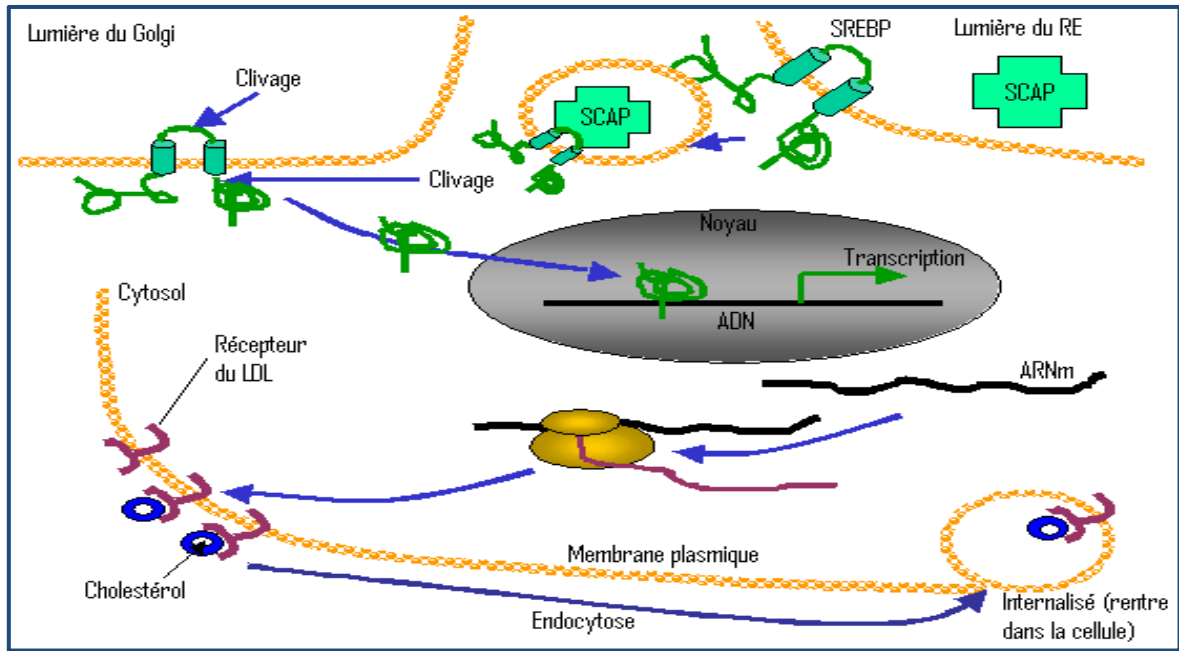
2) Rôle

1. Synthèse des phospholipides membranaires

La majeure partie des phospholipides est synthétisée sur la face cytoplasmique de la membrane du RE. Ces molécules sont alors distribuées entre les diverses membranes de la cellule, mp des mitochondries et des organites du système endomembranaire. **La voie de Kennedy** La synthèse de novo de phospholipides à partir de précurseurs solubles à lieu primitivement sur le feuillet cytoplasmique du RE selon un processus appelé «voie Kennedy». **Transfert des lipides aux autres membranes** Après leur synthèse dans le REL, les lipides doivent être transportés aux autres membranes de la cellule. La juxtaposition proche des membranes de deux organelles peut permettre aux phospholipides de se transférer facilement. Ce transfert peut être aidé par des protéines d'échanges spécifiques. Sinon, les lipides inclus dans la membrane suivent les protéines avec le flux membranaire. Les lipides sont distribués de façon asymétrique entre les deux feuillets d'une membrane. (cf cours sur membrane)

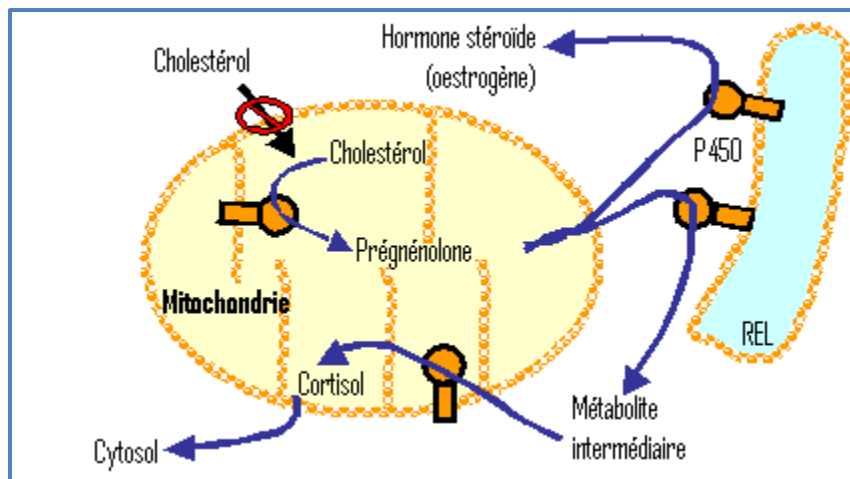
2. La synthèse du cholestérol

Les 1ères étapes ont lieu dans le cytoplasme et le reste dans la membrane du RE. Le RE contient X éléments pour contrôler la stimulation et l'inhibition de la synthèse du cholestérol. - Protéines SREBP intégrée la membrane du RE avec une boucle dans la lumière du RE connectant 2 domaines transmembranaires. - Protéines SCAP sensible au niveau du cholestérol intracellulaire. En cas de besoin de synthèse du cholestérol, SCAP et SREBP du RE au Golgi Là, des protéases clivent SREBP, libèrent son domaine N-Terminal dans le cytoplasme, migre au noyau, la transcription des gènes codant pour les protéines qui permettent d'augmenter la concentration du cholestérol dans la cellule.



3. Synthèse des lipides destinés à l'exportation

Dans certaines cellules spécialisé, la membrane du REL porte une famille d'enzyme transmembranaire : les cytochromes P450 dont le site actif est situé sur la face cytosolique. Ces enzymes utilisent l'O₂ et les électrons fournis par le NADPH pour hydrolyser les molécules. Les cytochromes P450 du REL hydrolysent un précurseur des stéroïdes, la prégnénolone produite par d'autres enzymes dans la mitochondrie à partir du cholestérol Pour donner deux types de molécules : Certaines hormones stéroïdes (oestrogène, progestérone, androgène) qui seront ensuite reprises par des transporteurs protéiques cytosoliques et exportées. Des métabolites intermédiaires qui seront repris par la mitochondrie pour synthétiser d'autres hormones stéroïdes comme le cortisol qui seront-elles aussi reprises par des transporteurs protéiques et exportées.



4. Détoxification par hydroxylation et solubilisation de molécules

Dans l'hépatocyte. Concerne des médicaments connus le phénobarbital ou ses métabolites produits dans le cytosol Les médicaments liposolubles sont insérés dans la membrane du RE Les cytochromes P450 hydroxylient ces molécules ce qui les rend hydrophiles. Ils sont alors transférés dans la lumière du REL et sont solubilisés et neutralisés puis exportés à l'extérieur de la cellule. Pour d'autres médicaments, c'est l'hydroxylation par le cytochrome P450 qui les rend actif.

2. Cytosquelette : structure, synthèse et fonction

- **Le cytosquelette**

- Présent dans toutes les cellules eucaryotes
- Ce réseau s'étend dans tout le cytoplasme
- Réseau complexe protéique est composé de:
 - de microfilaments
 - microtubules
- Ce réseau s'étend dans tout le cytoplasme
- Contrairement au squelette osseux qui est rigide

- ✚ Le cytosquelette cellulaire est une structure dynamique qui se réorganise continuellement au cours des différents événements cellulaires
 - migration
 - division
 - changement de forme etc...

- ✚ Tous les éléments du cytosquelette sont des structures protéiques allongées

- ✚ Résultent de la polymérisation d'éléments monomériques

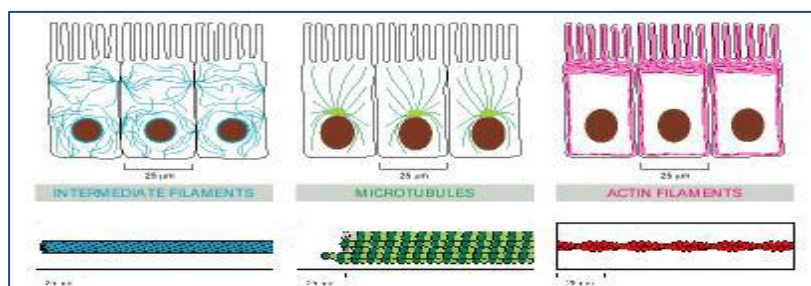
- ✚ On distingue 3 types de réseaux qui sont classés selon le diamètre de la structure protéique

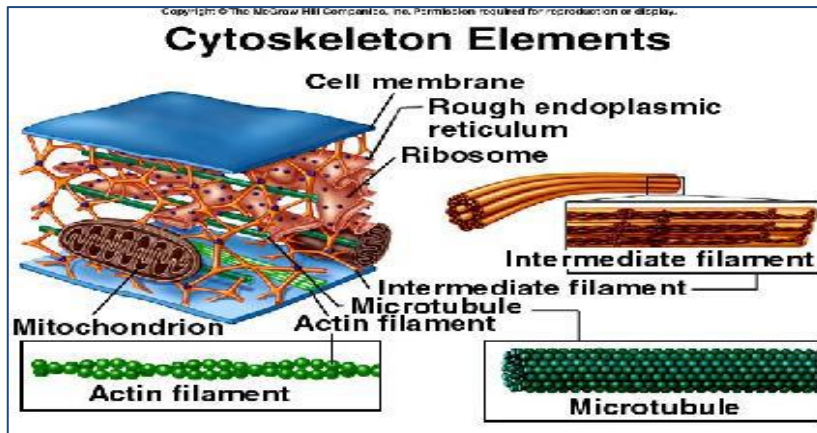
1- Les microfilaments: filaments d'actine F : (5 – 9 nm)

2- Les microtubules

3- Les filaments intermédiaires (10 nm)

- ✚ Les différents réseaux constituant le cytosquelette

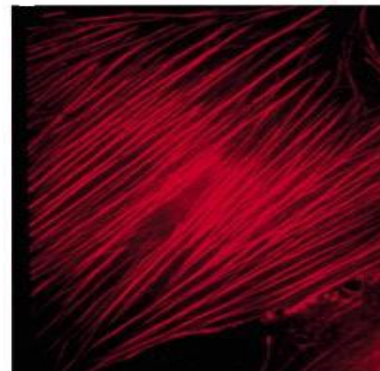




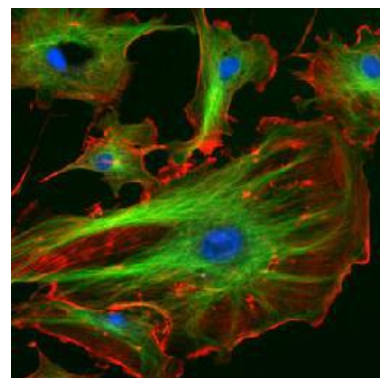
Les microfilaments

LES FILAMENTS D'ACTINE F

Microfilaments d'actine F



Éléments du cytosquelette d'une cellule eucaryote
Bleu : noyaux Vert : microtubules Rouge : actine



- Chez les mammifères il existe de 3 classes d'actine
- Actines alpha (α) présentes dans:
 - Les muscles stries squelettiques

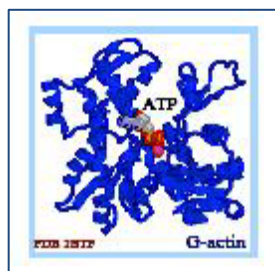
- Le muscle cardiaque
- Les muscles lisses
- + Actines gamma (δ) présentes dans :
 - Le muscle lisse
 - Les tissus non musculaires
- + Actine bêta (β) présente dans:
 - Les tissus non musculaires
 - L'actine est la protéine intracellulaire prépondérante de la cellule eucaryote
 - Représente, selon les cellules, de 1 à 10 % de la quantité totale des protéines cellulaires (10 % dans les macrophages).
 - Se présente dans la cellule:
 - soit sous forme de monomère globulaire (actine G)
 - soit sous forme de polymère (actine F)

Dans la cellule

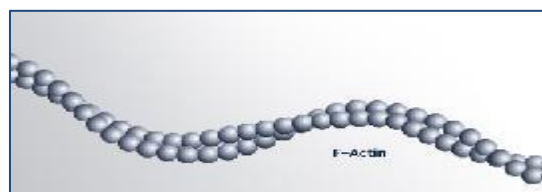
- L'actine se retrouve sous deux formes:
- Actine G (Globulaire): forme monomérique soluble en solution aqueuse
- Actine F (Filamenteuse) ou microfilament
 - Un arrangement hélicoïdal
 - Avec un pas d'hélice à 13 monomères d'act. G
 - Le pas de l'hélice d'une longueur de 37nm.

- Monomère d'actine G

- Actine G globulaire
- PM 43 kDa
- Polypeptide: 375 aa



Microfilament d'actine F



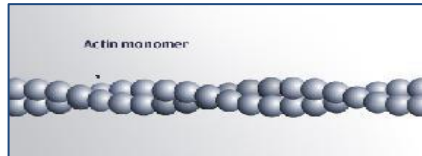
Un microfilament est constitué d'une double hélice d'actine polymérisée

Assemblage et structure

Polymérisation de l'Actine

Le polymère d'actine possède 2 extrémités aux propriétés distinctes : structure polaire

- L'une est dite à croissance rapide (extrémité + ou barbée)
- L'autre, à croissance lente (extrémité - ou pointue)



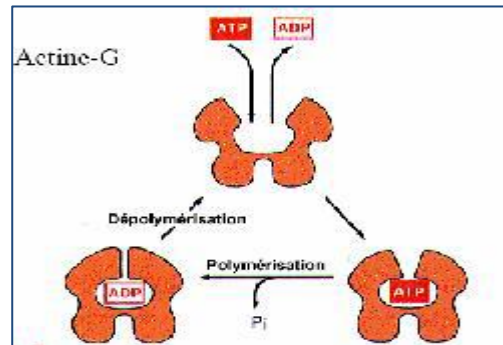
Extrémité + ou barbée
Polymérisation

Extrémité - ou pointue
Dépolymérisation

Mécanisme de la polymérisation

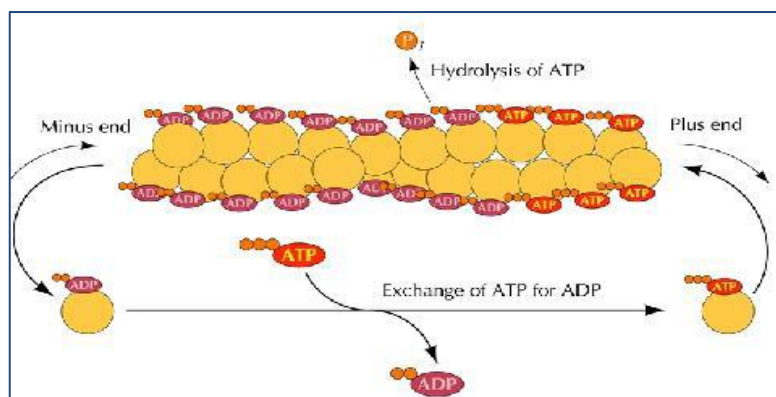
L'actine G se polymérise en présence d'ATP

Le monomère d'actine G est associé à un cation divalent Ca^{2+} ou (le Mg^{2+}) et un nucléotide de type ATP ou ADP selon l'état de phosphorylation du nucléotide. En l'absence de ces deux cofacteurs, l'actine se dénature facilement.



ACTINE F

CYCLE POLYMERYSATION / DEPOLYMERISATION



Mécanisme moléculaire du cycle
Polymérisation / dépolymérisation

Après polymérisation de l'actine = ———> Il se produit
Fixation de l'actine G-ATP

- Une hydrolyse aléatoire de l'ATP

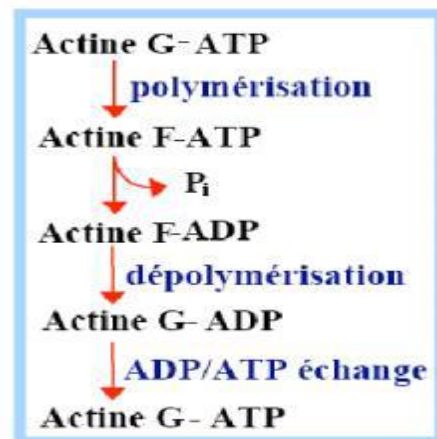
Il se produit

- L'ADP qui en résulte reste piégé dans le polymère
- Les molécules d'actine liées à l'ADP ont tendance à se détacher du polymère aux extrémités des filaments
- Les monomères d'actine ainsi libérés doivent être rechargés en ATP avant de rejoindre le filament

- Résumé

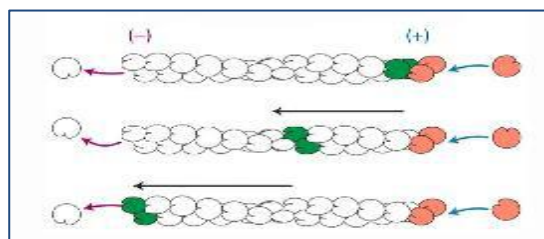
Le filament est constitué d'un mélange d'actine liée à:

- l'ATP,
- l'ADP + Pi de
- l'ADP



- Etat d'équilibré

La vitesse de désassemblage (-) est égale à la vitesse d'assemblage (+)



Etat d'équilibre: mécanisme de tapis roulant

ASSEMBLAGE DE L'ACTINE PURIFIEE

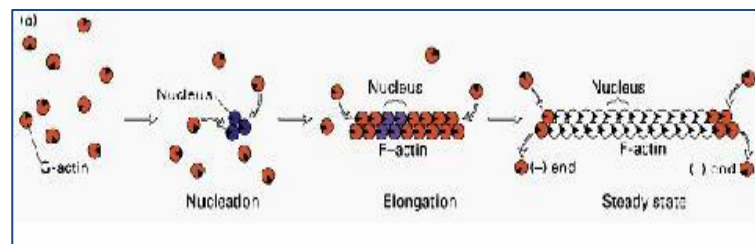
L'assemblage de l'actine purifiée en filaments se fait en 3 étapes successives.

La première étape

▪ Activation du monomère d'actine G

La polymérisation de l'actine G en actine F est amorcée par l'ajout d'ions de Mg^{2+} , K^+ ou Na^+

Remarque: La vitesse de nucléation est beaucoup plus élevée en présence d'ATP et de Mg^{2+} qu'en présence d'ADP et de Ca^{2+} .



Etape 1

ATP+ Mg^{2+} , K^+ , Na^+
de nucléation

Etape 2

Formation du noyau

Etape 3

Association de monomères
d'actine aux 2 extrémités
du centre de nucléation
ou du filament en cours de
formation

La deuxième étape

▪ La nucléation du monomère d'actine G

- Elle commence par une phase lente de nucléation (phase de latence) liée à l'assemblage des premières molécules d'actine en noyaux de nucléation
- Formation de noyaux de nucléation: constitués de 2, 3 ou 4 monomères en équilibre
- Au-dessus d'une certaine concentration critique, (concentration minimale) les molécules d'actine G activent la nucléation

La troisième étape

▪ Allongement du filament d'actine

- C'est l'étape la plus rapide: association de monomères d'actine aux 2 extrémités du centre de nucléation ou du filament en cours de formation
- La vitesse de croissance du polymère d'actine est 5 à 10 fois plus rapide à l'extrémité barbée qu'à l'extrémité pointue, quel que soit le nucléotide lié à l'actine.

VITESSE DE POLYMERISATION

Résumé

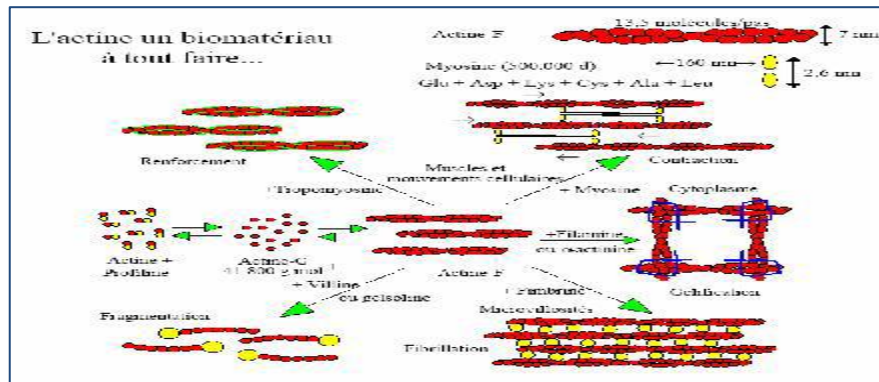
- a) retard dû à la barrière cinétique de la nucléation

- b) croissance
- c) équilibre

LES PROTEINES LIEES A L'ACTINE

ABP = Actin Binding proteins

- Il existe un équilibre dynamique: entre la forme monomérique (G) d'actine et la forme filamenteuse (F)
- Le passage de l'actine G à l'actine F est régulé par des protéines associées à l'actine, (actin binding proteins) = (ABP) en réponse à différents stimuli.
- Chez les eucaryotes, le développement de la plupart des processus biologiques nécessite des remaniements du cytosquelette d'actine.
- Le cycle de polymérisation/dépolymérisation des filaments d'actine est contrôlé in vivo par des protéines associées à l'actine, en réponse à divers signaux intra- et extracellulaires.

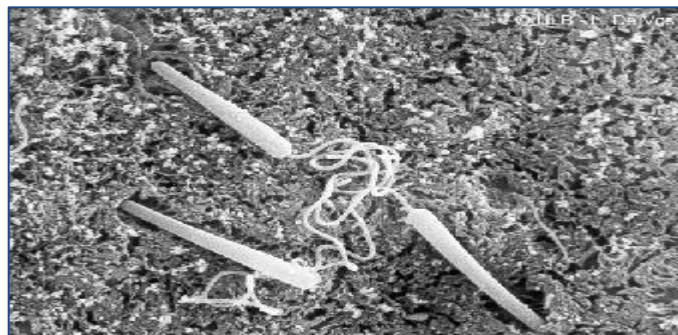
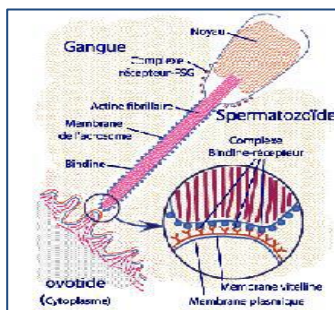
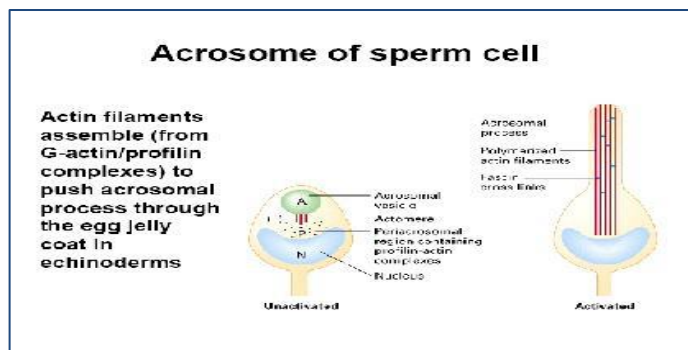
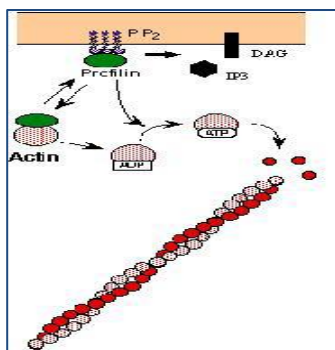
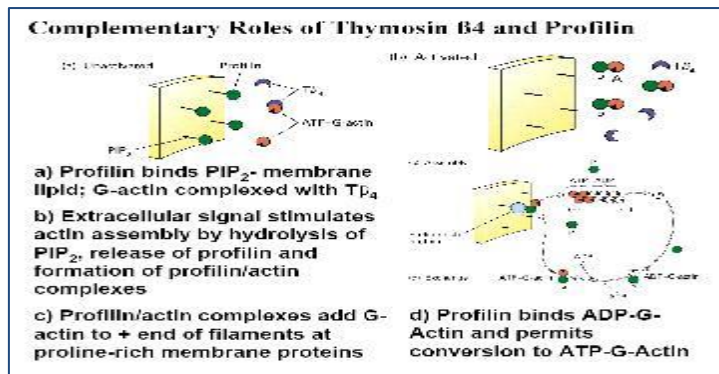


1- Les protéines de piégeage (séquestration)

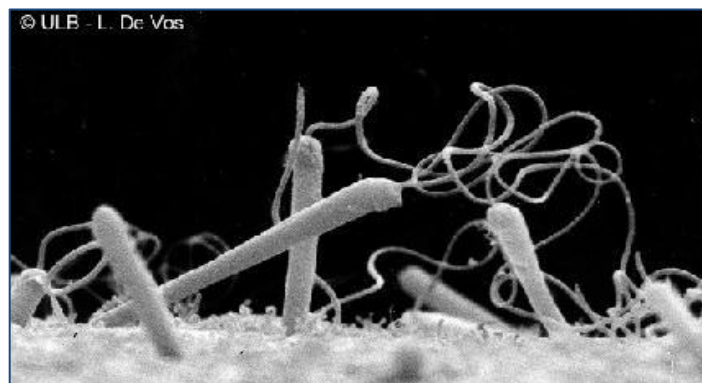
Dans les cellules:

- 40% de l'actine totale est sous forme d'actine G plaquettes sanguines et spermatozoïdes d'oursins
 - plusieurs protéines de faible poids moléculaire séquestrent l'actine
 - La séquestration du monomère d'actine constitue une réserve d'actine G en vue d'une stimulation cellulaire commandant à la cellule la polymérisation
- **Protéines de piégeage: Profiline et la thymosine β4**
- La Profiline**
- une petite protéine de 12 à 15 kDa
 - son activité est régulée par les phosphoinositides
 - Inhibe la croissance du filament d'actine in vitro

- peut aussi faciliter la formation des filaments d'actine en accélérant l'échange ADP/ATP

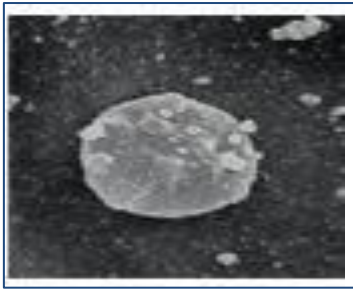


Spermatozoïdes à la surface de la gangue muqueuse qui entoure l'ovule. Un seul fusionnera avec l'ovule, après avoir injecté son noyau dans l'ovocyte.

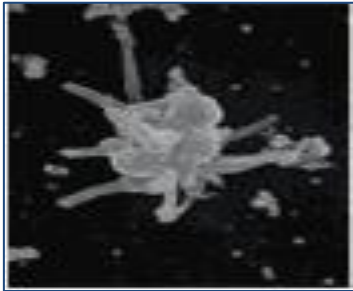


Vue tangentielle Spermatozoïdes d'oursin à la surface de l'ovule

▪ Exemple de stimulation de la polymérisation de l'actine F



Plaquette sanguine inactivée



Plaquette sanguines activées:
Formation du caillot sanguin
Formation de spicules contenant des filaments d'actine, formes à partir d'une réserve d'actine G lies a la profiline

▪ La thymosine β 4

- Piège l'actine et la maintient sous sa forme monomérique dans le cytosol.
- L'affinité de cette ABP pour l'actine est plus élevée pour l'ATP- actine que pour l'ADP- actine
- Une protéine de faible PM (5 kDa)
- Elle interagit à de fortes concentrations avec l'actine F

▪ Résumé

- Les protéines de piégeage
- **Profiline et la thymosine β 4** : Permettent de constituer un réservoir de monomères d'actine G nécessaires une brusque polymérisation de l'actine

2 - Les protéines de pontage

- Sont responsables de l'organisation des microfilaments en réseaux ou faisceaux plus ou moins rigides
- Ces protéines jouent un rôle très important dans la structure des microvillosités ainsi que dans le muscle
- Sont à la base de la formation du gel du cytoplasme
- Les protéines de pontage:

α -actinine, fimbrine, spectrine, dytrophine, filamine

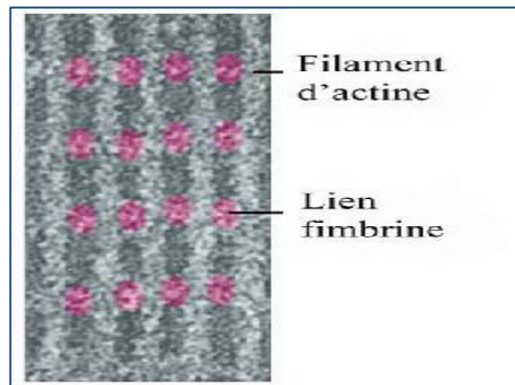
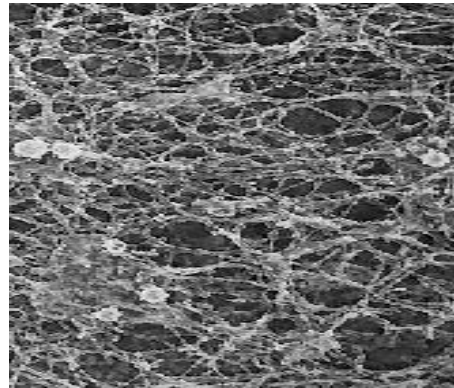
Résumé

Les protéines de pontage

α -actinine fimbrine, spectrine,
dytrophine filamine

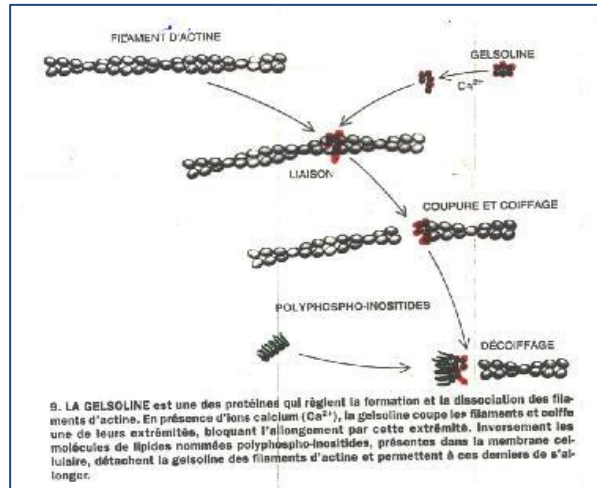
Favorisent la gélification du cytoplasme:

GEL CYTOPLASMIQUE



3 - Les protéines de fragmentation et / ou coiffe

- La fragmentation a pour but de réguler la longueur du filament (contrôle la polymérisation)
- En le scindant l'actine F et/ou
- En bloquant l'extrémité (+) de l'actine F = coiffage
- Les protéines de coiffe se fixent sur l'extrémité barbelée(+) du filament en laissant libre l'extrémité (-): ce qui entraîne la dépolymérisation de l'actine F
- **On distingue trois groupes de protéines de fragmentation**
 - **Le premier groupe: famille des gelsoline**
 - Activité de fragmentation et de coiffe
 - Une protéine de 82kDa
 - Activée par la présence d'ions calcium - action Calcium dépendante-
 - Est capable de se fixer à l'actine F au niveau du Pole + et donc provoquer la dépolymérisation



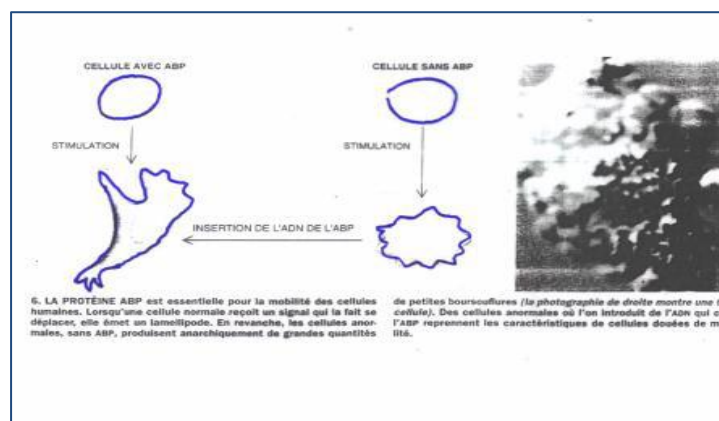
- **Le deuxième groupe:**

La cofiline et les ADF (Actin Depolymerization factor)

- Activité uniquement de fragmentation
- Induisent la conversion d'actine F en actine G dépolymérisation
- Elles jouent un rôle dans la nucléation de la polymérisation

La cofiline se lie aux monomères d'ADP - actine pour empêcher l'échange de leurs nucléotides.

L'activité de ce complexe est régulée par : les Phosphatidylinositols phosphate (PIP) et diphosphate (PIP2)



- **Le troisième groupe :**

Ayant une activité uniquement de coiffe cap Z, tropomoduline

- Elles coiffent le filament mais leur activité n'est pas strictement dépendante du calcium.
- Inhibent l'échange de monomères à l'extrémité pointue

- La Cap Z : régule l'assemblage de l'actine du côté barbé du filament, un rôle dans la nucléation des filaments d'actine et aussi dans leur coiffage

Résumé

4- Les protéines de fragmentation

- **gelsoline cofiline les ADF cap Z tropomoduline** : Favorisent la dépolymérisation de l'actine F
- Permet le passage du cytoplasme gélifié au cytoplasme en sol
Etat GEL \longrightarrow Etat SOL

4 - Renforcement

- Contient des protéines comme la tropomyosine
- Stabilisent les 2 extrémités des filaments d'actine, afin d'empêcher leur dépolymérisation

5 - Contraction

- Contient des protéines motrices comme les myosines
- Utilisent les filaments d'actine pour se déplacer dans le cytoplasme
- Contraction du gel cytoplasmique (Rôle important dans la locomotion cellulaire)

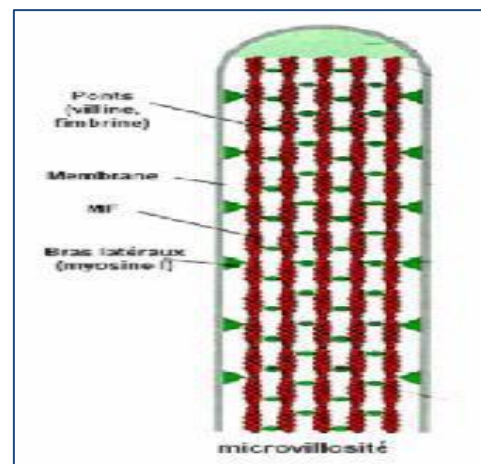
6 - Réticulation

-Contient des protéines comme:

la fimbrine et la villine

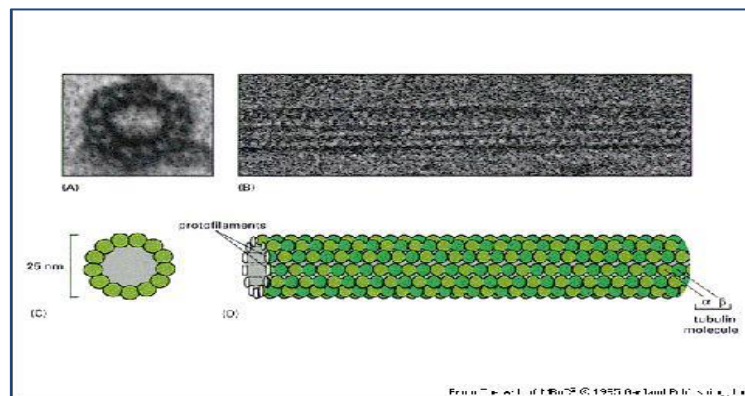
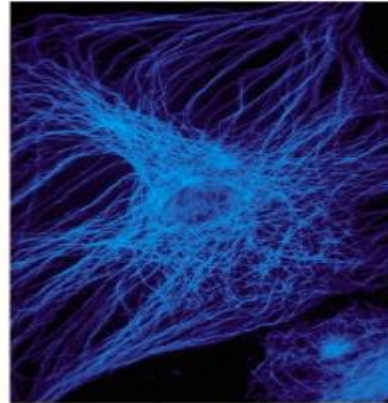
-Permettent la formation de faisceaux d'actine F qui lient rigidement les fibres parallèles en un faisceau compact :

Microvillosité des cellules intestinales



LES MICROTUBULES

Microtubules



- **Les microtubules**
 - Sont présents dans les cellules eucaryotes (les procaryotes n'en possèdent pas)
 - Remarque: les globules rouge n'en possèdent pas
 - Sont abondants dans les cellules nerveuses (représentent 10-20 % des protéines totales)

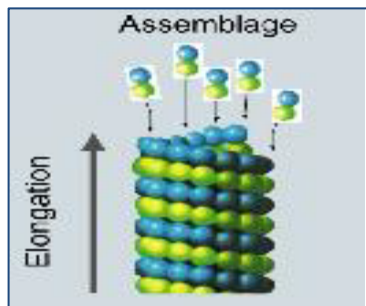
Structure des microtubules



- Polymères cylindriques, creux et rigides
- Composés de 13 protofilaments
- Constitués de dimères de tubuline
- Tubuline = protéine globulaire (52 kDa)
- Chaque dimère résulte de l'association de tubuline α et de tubuline β

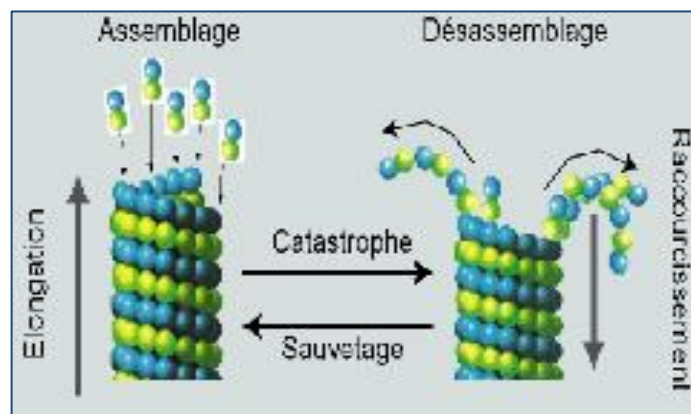
- Assemblage des microtubules

- Elongation des microtubules



Addition de dimères au niveau du pôle +

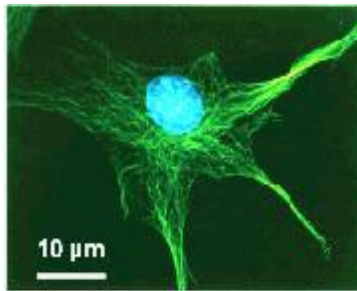
- Les microtubules se dépolymérisent et se dépolymérisent continuellement à vitesse variable.
- L'hydrolyse de GTP est à la base de cette « instabilité dynamique »



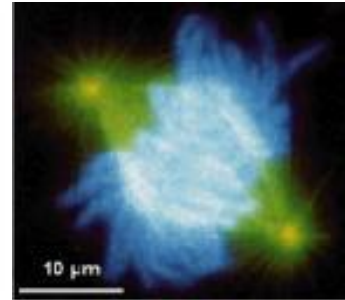
- ✚ **Le centrosome**

- Point de convergence des MT
- Centre de nucléation des MT
- Contient une paire de centrioles
- se dupliquent à la mitose
- forment les pôles du fuseau

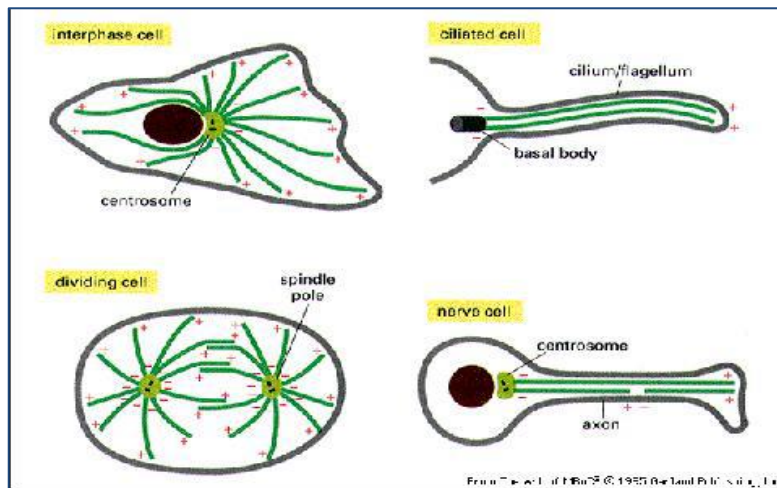
Le cytosquelette microtubulaire



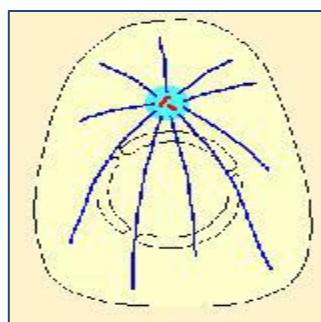
Interphase



Mitose



Les microtubules



Les microtubules constituent un "réseau" dont le centre est situé au niveau du centrosome
Centre organisateur des microtubules

✚ A partir d'un centrosome

- Les dimères de tubuline (α et β) chargés en GTP sont ajoutés (du côté pôle moins et du côté pôle plus) et élaborent des protofilaments

- Les tubuline α et tubuline β lient le GTP

- Le GTP de la tubuline α est enfoui à l'intérieur (non échangeable)
- Le GTP de la β - tubuline est exposé en surface (échangeable)

Polymérisation des microtubules

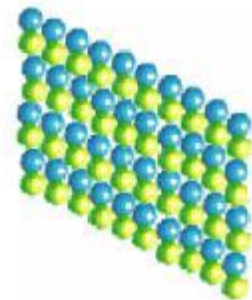
Mécanisme moléculaire

- Quand un dimère de tubuline s'ajoute à l'extrémité d'un microtubule: la molécule de GTP apportée par la β - tubuline est hydrolysée en GDP et Pi
- L'hydrolyse du GTP change la conformation des sous-unités et affaiblit les liaisons dans le polymère
- Les protofilaments peuvent alors se séparer et les dimères de tubuline situés à leur extrémité peuvent se libérer
- Les protofilaments s'assemblent latéralement entre eux, formant ainsi des feuillets

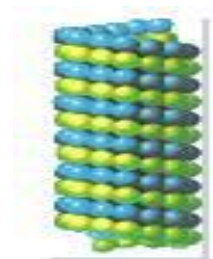
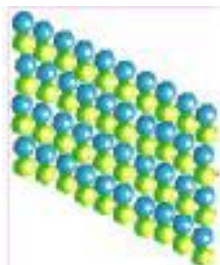
Protofilament



Feuillets



- Les feuillets se replient progressivement sur eux-mêmes pour former le microtubule



FeuilletMicrotubules

- Les protéines associées aux microtubules
- **Protéines motrices**

- **Protéines régulatrices**
- Deux types de protéines sont associés aux microtubules

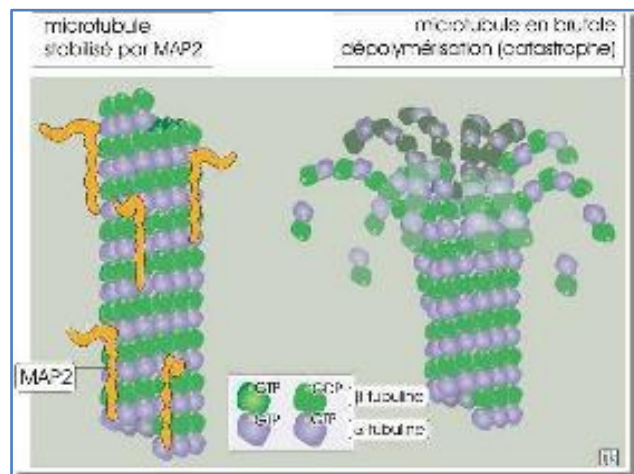
- **Les protéines régulatrices**

1 - MAP-2 (200 kDa) et MAP-4 (135 kDa)

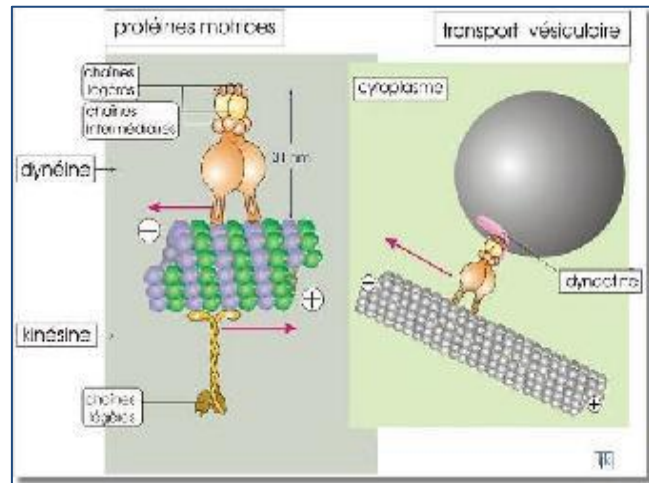
2 - TAU (45 kDa)

- **Les protéines Tau:**
- s'associent aux microtubules de tubuline
- assurent l'organisation et la polymérisation des microtubules
- **L'activité de la protéine Tau:** est modulée par son degré de phosphorylation

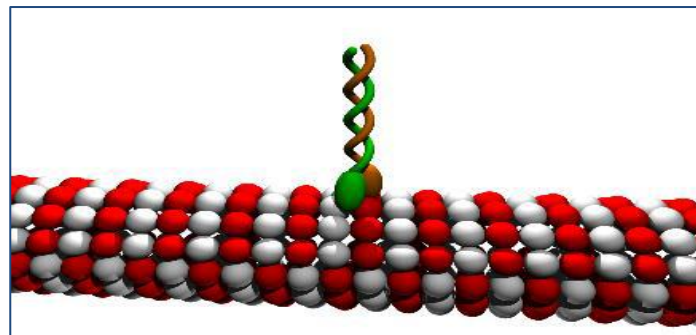
MAP-2, MAP- 4 ou la protéine Tau inhibent le déclenchement d'une brutale dissociation (catastrophe)



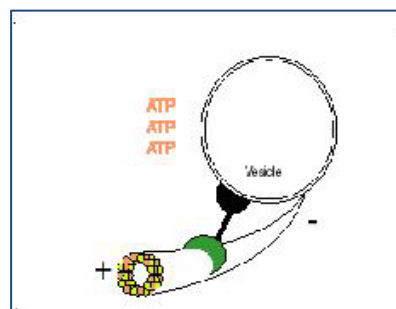
- **Protéines motrices**
- Kinésines (130 kDa): se déplacent vers l'extrémité plus du microtubule
- Les dynéines (540 kDa): se déplacent vers l'extrémité moins (en direction du centrosome)
- Pour se déplacer le long du microtubule: les protéines motrices utilisent l'énergie dérivée des cycles d'hydrolyse de l'ATP



Molécule de Kinésine attachée à un microtubule



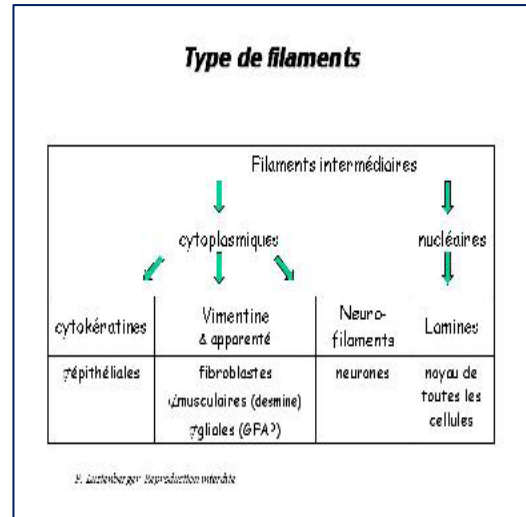
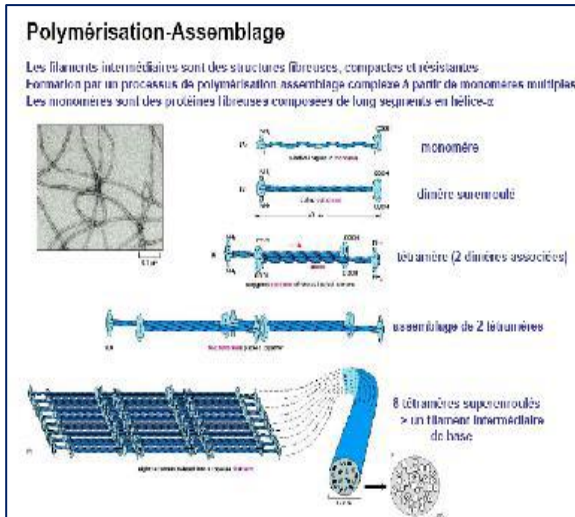
Protéine motrice : Kinésine



Déplacement du pôle (-) vers le pôle (+)

Les filaments intermédiaires

- kératine
- vimentine
- lamine
- desmine
- neurofilament



3. Mécanisme de la division cellulaire et la différenciation

Introduction

A. La mitose

1. Le cycle cellulaire
2. Les étapes de la mitose
 - a-prophase
 - b-métaphase
 - c-anaphase
 - d-télophase

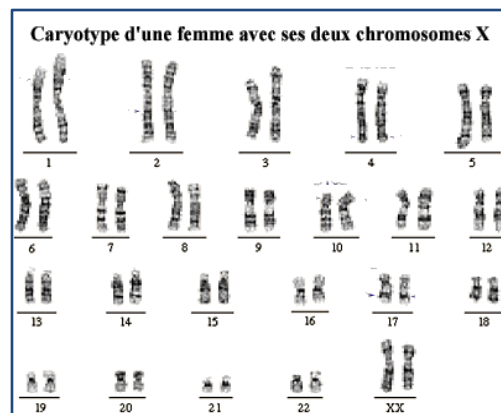
B. La méiose

- 1-phase réductionnelle
- 2-phase équationnelle
- 3- particularités

C. Notions de base de l'hérédité

1. Définitions
2. Homozygote-hétérozygote
3. Dominance-récessivité
4. Lois de Mendel
 - On distingue les cellules somatiques (hépatocytes, fibroblastes, neurones..) et les cellules germinales ou sexuelles (ovocytes, spermatozoïdes)
 - Il existe deux types de divisions cellulaires:
 1. La mitose
 2. La méiose

- ✚ **La mitose** : ensemble des processus permettant d'obtenir à partir d'une cellule mère deux cellules filles identiques (diploïdes : $2n$ chromosomes). La mitose concerne les cellules somatiques.
- ✚ **La méiose** : ensemble des processus qui vont aboutir à la formation des cellules sexuelles : les gamètes (haploïdes : n chromosomes).
- Les cellules animales (non sexuelles) possèdent un nombre pair de chromosome ($2n$ chromosomes), ce sont des cellules diploïdes.
- Chaque paire de chromosome homologue est composé d'un chromosome d'origine maternelle et d'un chromosome d'origine paternelle.
- Chez l'homme : $n=23$, donc chaque Cellule somatique a 46 chromosomes



A. La mitose

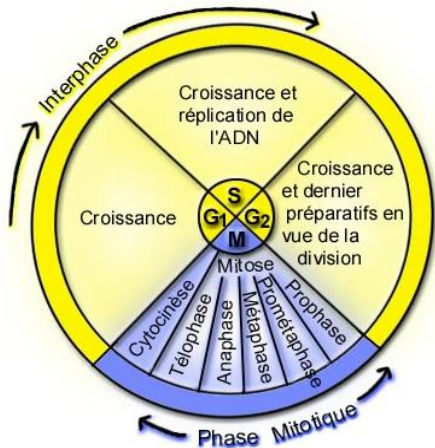
Pourquoi une cellule se divise-t-elle?

- développement embryonnaire
- croissance générale des organismes jusqu'à l'âge adulte
- croissance continue de certains organes ou organismes (arbres, cheveux, dents des rongeurs...)
- renouvellement des cellules mortes (peau)
- cicatrisation cellulaire-renouvellement d'un tissu lésé

La mitose est un processus continu, à la fin du cycle cellulaire, on obtient deux cellules filles avec la même quantité d'ADN

La durée du cycle cellulaire peut varier selon le type cellulaire

1. Le cycle cellulaire



Il existe 4 phases:

1. phase G1
 2. phase S
 3. phase G2
 4. **phase M = la mitose**
- } Interphase

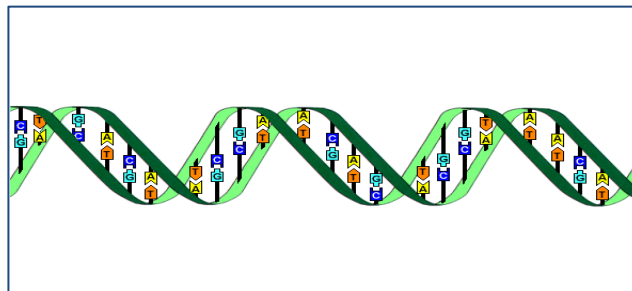
L'interphase est le temps où la cellule ne se divise pas.

Représentation du cycle cellulaire

• **La réplication de l'ADN (phase S)**

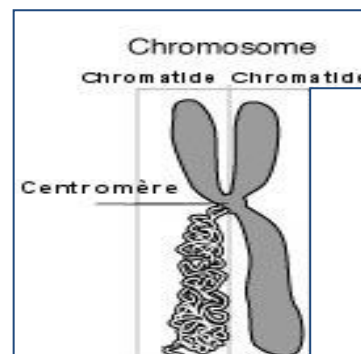
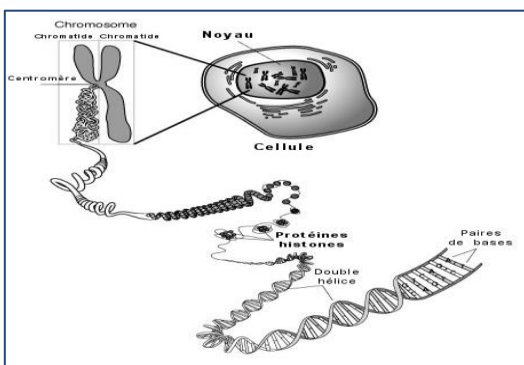
Réplication semi-conservative:

- les deux brins s'écartent l'un de l'autre en certains endroits, et chaque brin sert de modèle, de matrice, pour synthétiser le brin complémentaire
- chacune des molécules filles hérite d'un brin de l'ADN parental

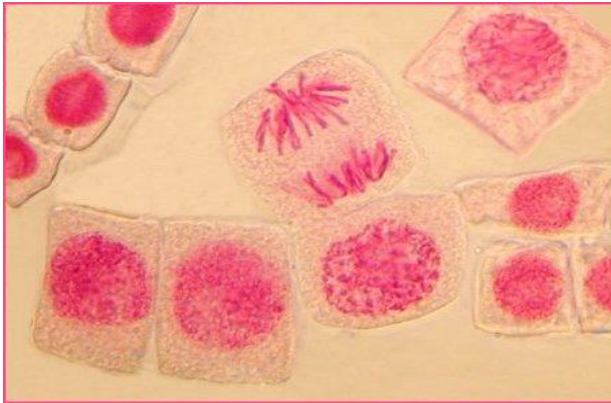


2- Les étapes de la mitose

Rappel: Le chromosome est la forme maximale de condensation de l'ADN



- Il existe quatre phases dans la mitose:
 - 1- la prophase
 - 2- la métaphase
 - 3- l'anaphase
 - 4- la télophase



Cellules d'oignon

Prophase :

- condensation de la chromatine en chromosomes
- développement du fuseau mitotique (microtubules)
- disparition de la membrane nucléaire

Métaphase:

- les chromosomes se placent de façon à former la plaque équatoriale

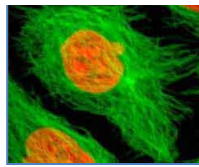
Anaphase :

- les 2 chromatides identiques (issues de la réplication de l'ADN) se séparent : clivage du centromère
- migration des chromatides à chaque pôle de la cellule (46 chr)

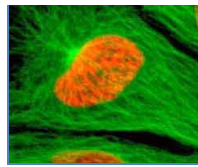
Télophase et cytotédièrese :

- décondensation des chromosomes
- formation de la membrane nucléaire
- séparation des cellules filles

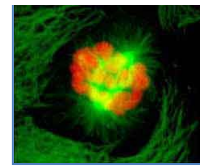
La mitose



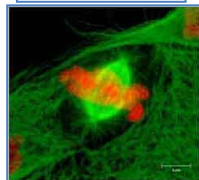
Interphas



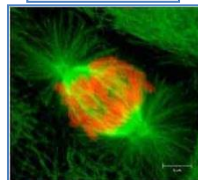
Prophas



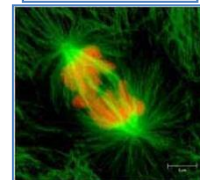
Métaphas



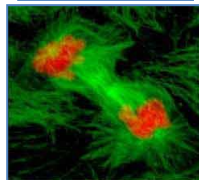
Métaphas



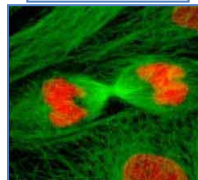
Anaphas



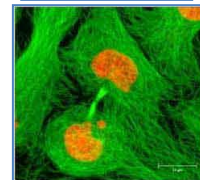
Anaphase



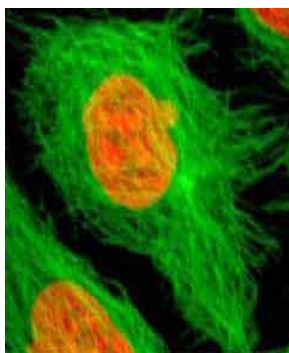
Télophas



Télophas

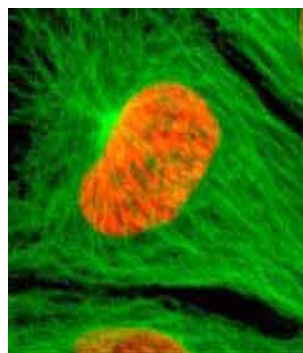


Télophase et Cytodiérèse



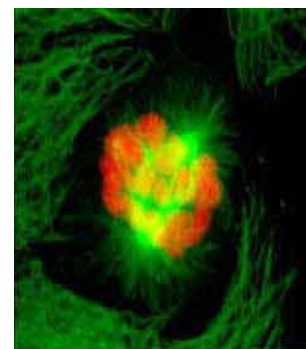
Interphase

- noyau limité par sa membrane
- chromatine plus ou moins dispersée



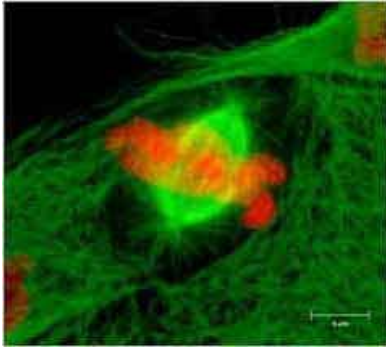
Prophase

- condensation de la chromatine en chromosomes
- disparition de la membrane nucléaire
- centrosome (aster) visible



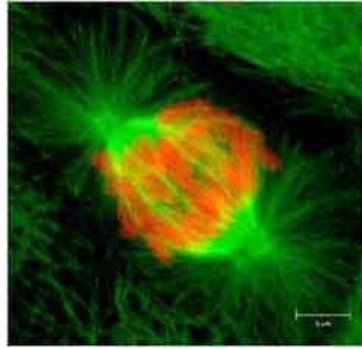
Métaphase

- centrosomes à chaque pôle de la cellule
- rassemblement des chromosomes au centre du fuseau mitotique



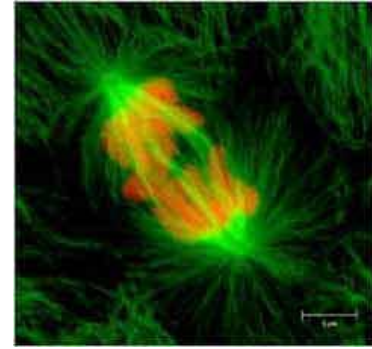
Métaphase

- disposition des chromosomes en plaque équatoriale



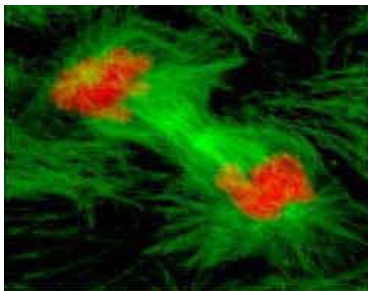
Début d'anaphase

- séparation simultanée des chromatides de chaque chromosome



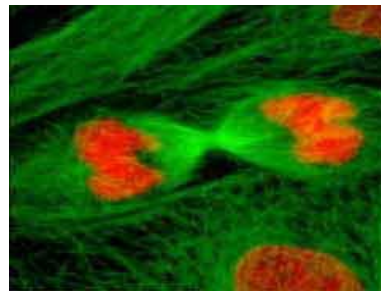
Fin d'anaphase

- les deux lots de chromosomes fils gagnent les pôles du fuseau



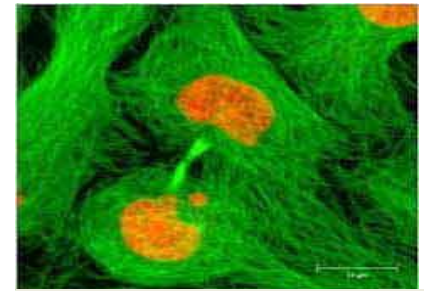
Début de télophase

- apparition d'une constriction annulaire au milieu du fuseau



Milieu de télophase

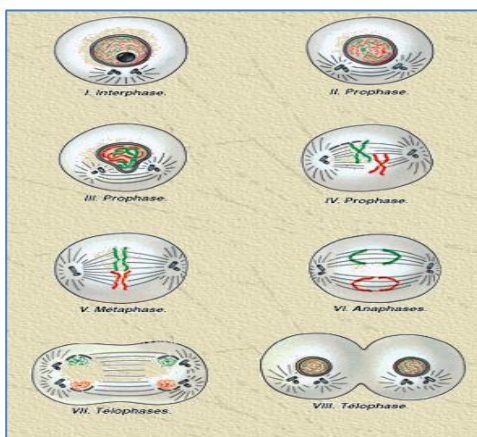
- séparation de la cellule en deux
- perte de l'individualité des chromosomes



Fin de télophase

- les deux cellules filles sont séparées
- la chromatine et la membrane nucléaire se reforment.

Schéma de la mitose



B. La méiose

- Division cellulaire spécifique des cellules reproductrices
- La méiose aboutit à la formation des gamètes (*cellules haploïdes : n chromosome*)
- Chez la femme : méiose => ovogenèse
- Chez l'homme : méiose => spermatogenèse
- La méiose est composée de **2 divisions successives**:
 - **phase réductionnelle (méiose I)**
 - **phase équationnelle (méiose II)**

1. phase réductionnelle

- Lors de cette phase, les chromosomes homologues sont séparés

Prophase:

- Comme la prophase de mitose
- **Appariement des chromosomes homologues**

Métaphase:

- Les chromosomes de **chaque paire** se disposent de part et d'autre de la plaque équatoriale

Anaphase:

- Chaque **chromosome** s'éloigne de son **homologue** et migre vers le pôle

Télophase:

- Réapparition de l'enveloppe nucléaire
- La cellule se divise en 2

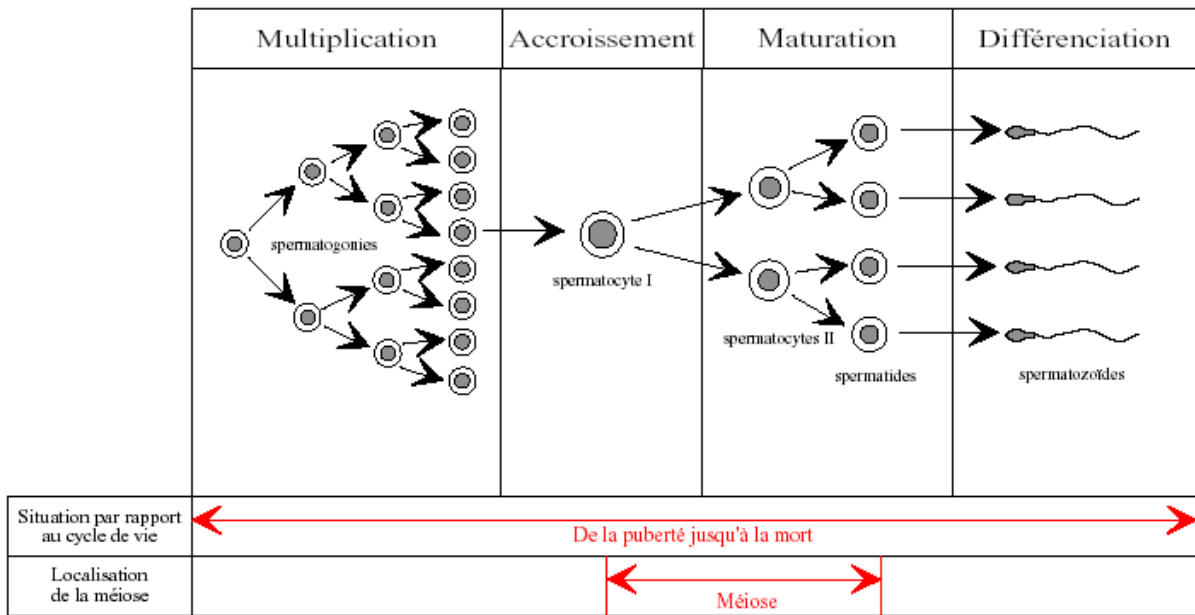
- Dans chaque cellule on a **n chromosomes à 2 chromatides**

2. phase équationnelle

- cette phase ressemble à la mitose

- à l'anaphase, on a séparation des chromatides de chaque chromosome

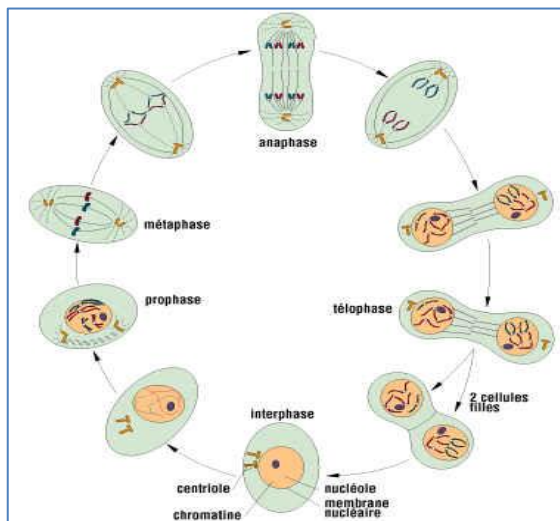
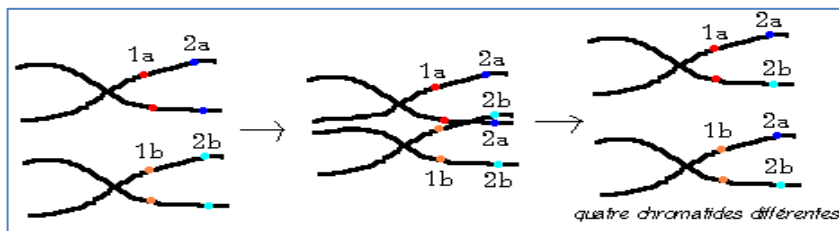
- à l'issue de la télophase, on a des cellules contenant n chromosomes à une chromatide



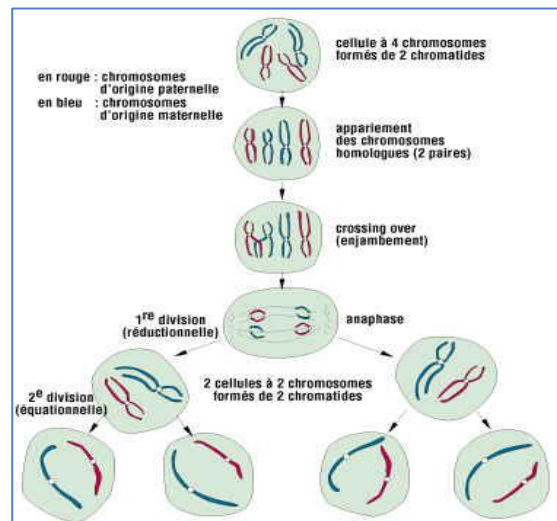
Exemple de la spermatogénèse

3. particularités de la méiose

- Pendant la prophase de la division réductionnelle (méiose I), on peut avoir des échanges de matériel entre chromatides homologues : crossing-over
- brassage inter-chromosomique et intra-chromosomique



Mitose



Méiose

C. Notions de bases de l'hérédité

1. Définitions

- **gène**: - unité structurale et fonctionnelle de l'hérédité, porteuse de l'information d'une génération à une autre
 - séquence d'ADN qui détermine un caractère
- **locus**: - emplacement spécifique d'un chromosome où se trouve un gène
- **allèles** :- formes différentes d'un même gène (même locus)
- **génotype** :- ensemble des caractères (gènes) portés par les chromosomes
- **phénotype** :- ensemble des caractères exprimés (métaboliques, morphologiques...)

2. Homozygote-Hétérozygote

- un caractère est déterminé par 2 gènes : **un d'origine paternelle, un d'origine maternelle** (même locus)
- les différentes formes de ce caractère : **allèles**
- un sujet **homozygote** pour un caractère : les 2 allèles qui déterminent ce caractère sont **identiques**
- un sujet **hétérozygote** pour un caractère : les 2 allèles qui déterminent ce caractère sont **différents**

3. Dominance et récessivité

- Dans les cellules diploïdes (2n chr) : 2 allèles du même gène codent pour un même caractère (une même protéine)
- Que se passe-t-il si on a 2 allèles différents?
 1. les 2 allèles exercent une influence identique : allèle Co-dominants
 2. un allèle s'exprime aux dépens de l'autre : allèle dominant
 3. un allèle ne s'exprime pas à cause de l'allèle homologue dominant : allèle récessif
- Un allèle récessif ne pourra s'exprimer que chez un individu homozygote

4. Lois de Mendel

- Loi d'association : quand deux individus (F0) sont homozygotes mais différents pour un caractère donné leur descendants de première génération (F1) seront hétérozygotes pour le caractère donné



Gregor Johan Mendel

F0	génotypes parentaux AA, aa	AA × aa		A	A
	↓	↓		a	Aa
F1	hétérozygotes Aa	Aa, Aa		a	Aa
					Aa

Loi de pureté des associations :

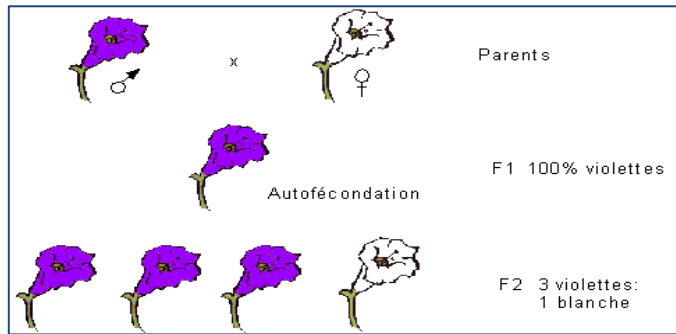
- chez un sujet **homozygote pour un caractère** donné, les gènes (allèles) gouvernant ce caractère sont **identiques**
- chez un sujet **hétérozygote pour un caractère** donné, les gènes (allèles) gouvernant ce caractère sont **différents**

Loi de disjonction : chez les descendants de première génération de deux sujets hétérozygotes:50 % seront hétérozygotes
50 % seront homozygotes

hétérozygotes Aa	Aa × Aa		A	a
↓	↓		A	Aa
¼ de chaque homozygote ½ d'hétérozygotes	¼ AA, ½ Aa, ¼ aa		a	aa

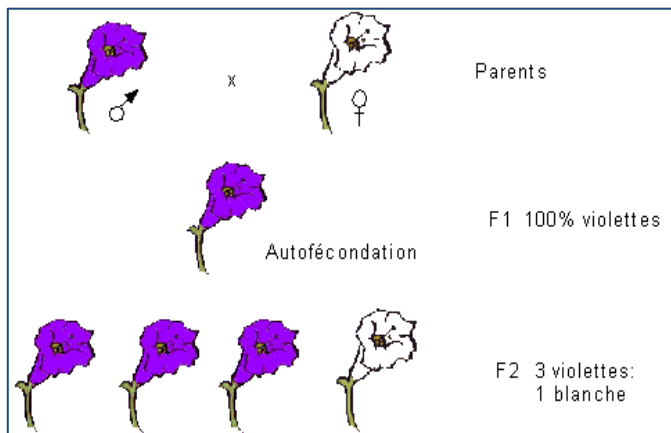
Loi de dominance :

- on a un couple d'allèle comportant **un allèle dominant** et **un allèle récessif** : l'allèle **dominant** s'exprime
- un **allèle récessif** ne pourra s'exprimer qu'en présence d'un **autre allèle récessif**
- un sujet présentant un **caractère** gouverné par un gène **récessif** sera donc toujours **homozygote**



Caractère : couleur de la fleur
2 allèles : violet (V) et blanc (B)

➤ *dominance / récessivité ?*



V>B

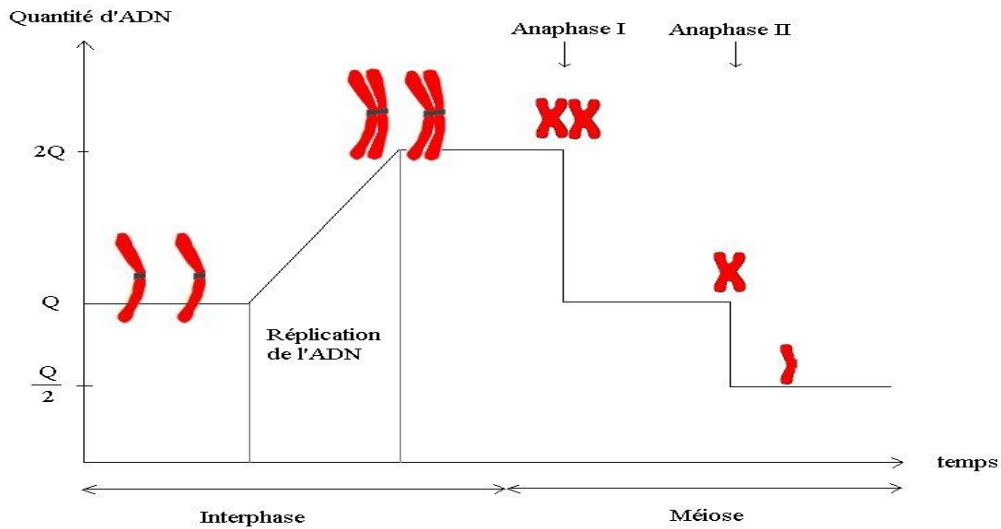
V : allèle dominant

B : allèle récessif

Transmission liée au sexe :

- ✚ sexe : 23ème paire de chromosome, chromosomes pas obligatoirement homologues
- ✚ pour la plupart des gènes sur X et Y, il n'y a pas de locus correspondant
- ✚ un gène récessif peut s'exprimer quand il est transmis par le chromosome X.
- ✚ Cas de l'hémophilie: **gène Xh récessif (lié au chromosome X)**
 - à l'état homozygote : XhXh, létal
 - à l'état hétérozygote : XhX, fille porteuse mais saine

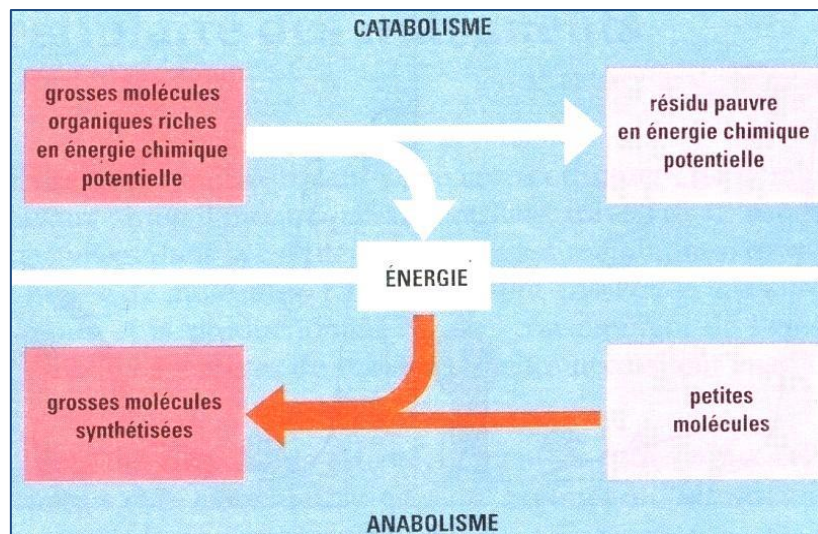
XhY, garçon hémophile



4. Energétique chimique (synthèse l'ATP)

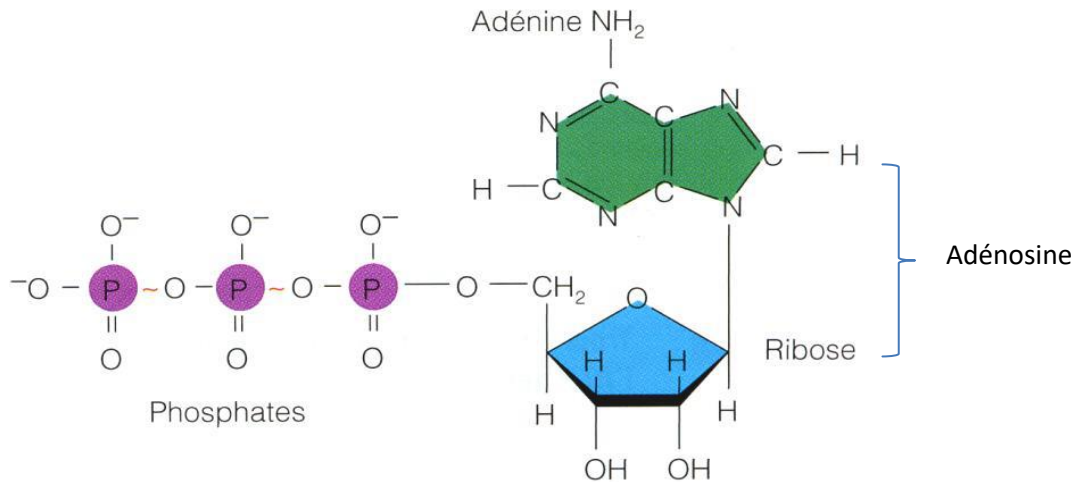
1. QUELQUES DEFINITIONS

- Anabolisme : réactions endergoniques
- Catabolisme : réactions exergoniques



2. L'ATP OU ADENOSINE TRIPHOSPHATE

2.1. STRUCTURE DE L'ATP



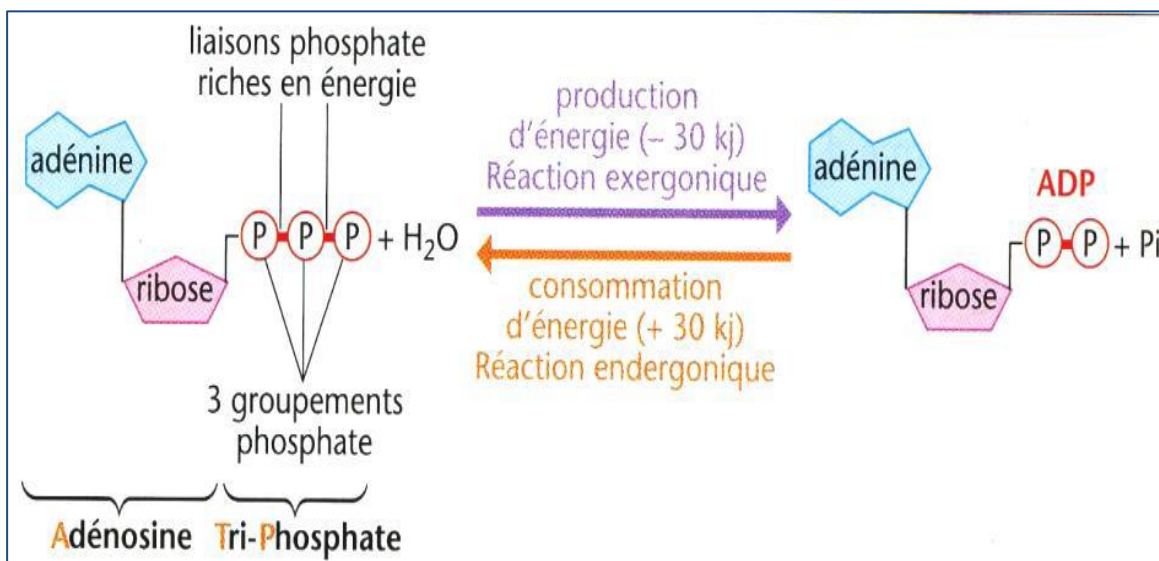
ATP = Adénosine-P~P~P~: symbole utilisé pour matérialiser l'intérêt énergétique de la liaison.

2.2. RÔLE DE L'ATP

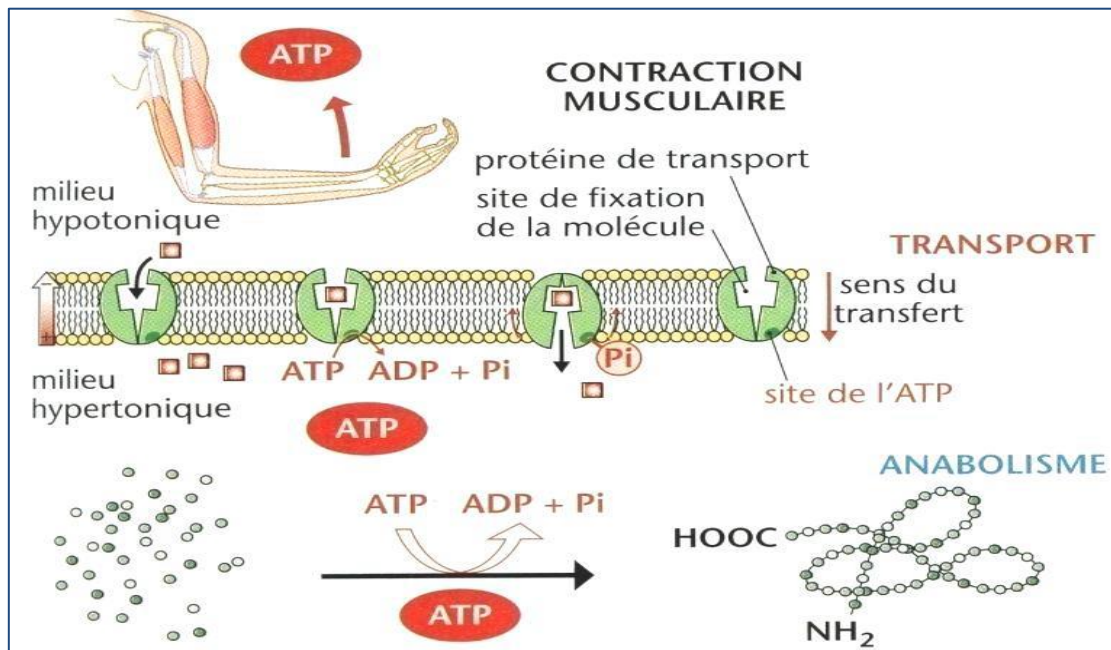
- L'hydrolyse de l'ATP en ADP fournit l'énergie cellulaire (30 kJ)



- La phosphorylation de l'ADP permet la synthèse d'ATP et est couplée à une réaction exergonique (catabolisme du glucose par ex)



- L'ATP est utilisée dans tous les processus cellulaires nécessitant de l'énergie



2. L'ATP ou adénosine triphosphate

SYNTHÈSE

Structure

Adénine –ribose –phosphate –phosphate –phosphate

ATP = Adénosine-P~P~P ~: liaison riche en énergie.

Rôle : L'hydrolyse de l'ATP en ADP fournit l'énergie cellulaire (30 kJ).

La phosphorylation de l'ADP permet la synthèse d'ATP.



- Le sang distribue les nutriments aux différents organes. Les nutriments sont utilisés pour fournir aux cellules:
 - de l'énergie, c'est surtout le cas du glucose qui est catabolisé (dégradé) pour la formation d'ATP. Le catabolisme est un ensemble de réactions exergoniques (qui libèrent de l'énergie)
 - de la matière. Les cellules synthétisent des molécules. Ces réactions sont endergoniques (qui consomment de l'énergie (ATP) et constituent l'anabolisme).

2.3.SYNTHESE D'ATP

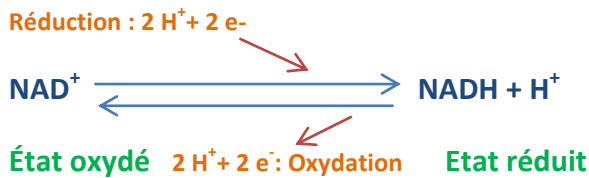
2.3.1. CATABOLISME DU GLUCOSE

- Plusieurs étapes sont nécessaires à la dégradation du glucose:

Etapes de la dégradation incomplète du glucose en anaérobiose: fermentation		Etapes de la dégradation complète du glucose en aérobie: respiration cellulaire	
Noms des étapes	Localisation cellulaire	Nom des étapes	Localisation cellulaire
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glycolyse ✓ Fermentation lactique 	Cytoplasme Cytoplasme	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glycolyse ✓ Cycle de Krebs ✓ Phosphorylation oxydative 	Cytoplasme Matrice mitochondriale Membrane interne des mitochondries

1^o étape du catabolisme du glucose : La glycolyse localisation : cytoplasme

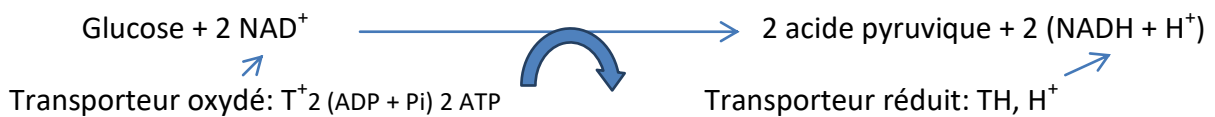
- NAD = Transporteur de protons et d'électrons

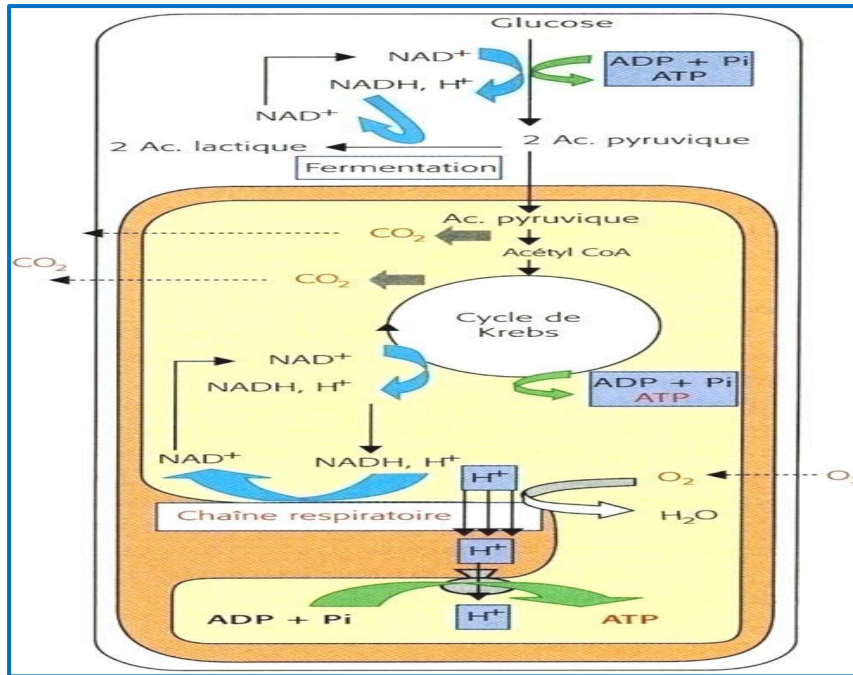


Bilan

- 2 mol. d'acide pyruvique
- 2 mol. d'ATP
- 2 mol. de transporteurs réduits (NADH + H⁺)

Equation bilan.

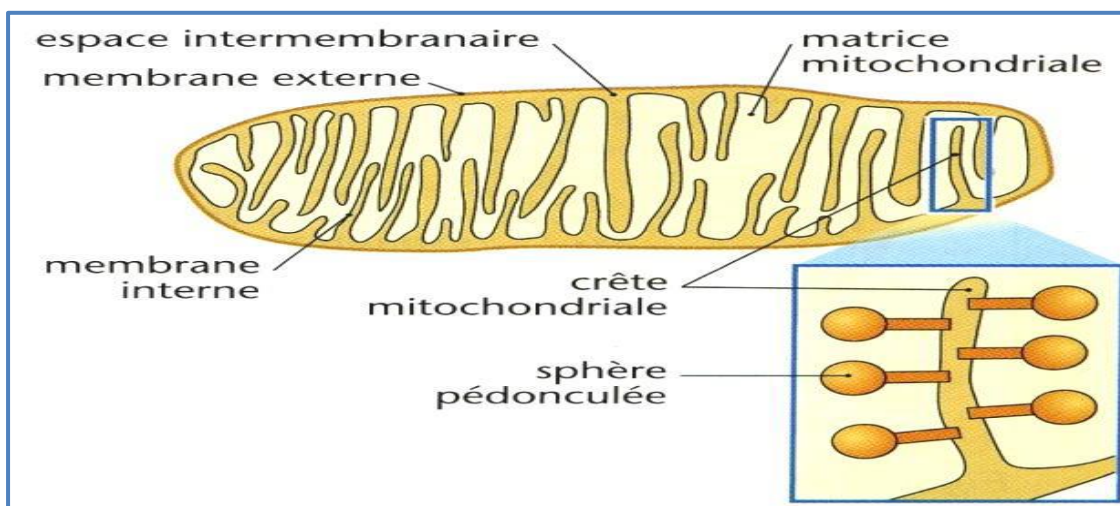




✚ La mitochondrie : organe cellulaire indispensable à la respiration cellulaire

Les sphères pédonculées contiennent :

- Enzymes = ATP synthétases
- La chaîne respiratoire = ensemble de molécule transporteur d'électrons. Le transfert d'e⁻ d'une molécule à l'autre se fait par une réaction d'oxydoréduction.



A est une entité chimique : molécule, ion, etc.
 La réaction 1 est une réduction.
 La réaction 2 est une oxydation.
 Le couple A⁺, A est appelé couple redox.

✚ 2^eétape du catabolisme du glucose : le cycle de Krebs localisation : matrice mitochondriale

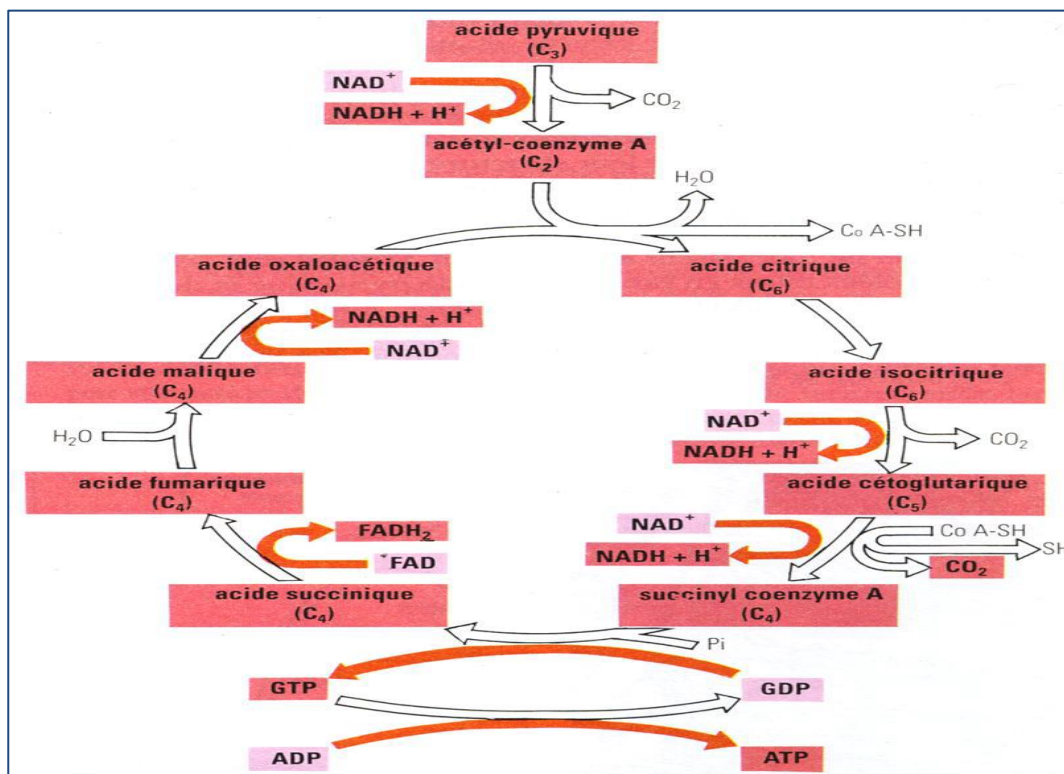
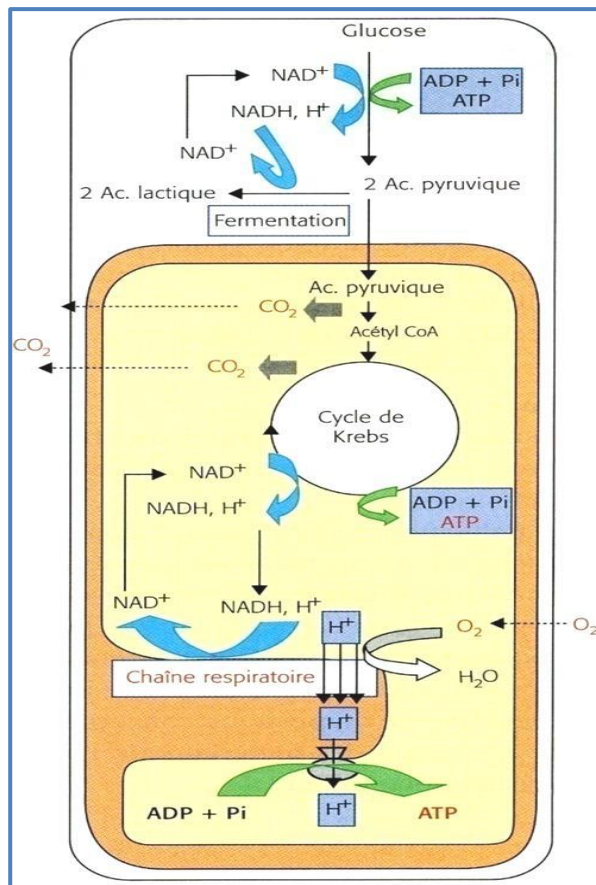
Acide pyruvique (composé à 3 atomes de carbone)

- Perd un CO₂ (= décarboxylation)

- Perd un atome d'hydrogène (déshydrogénation)

- S'associe au coenzyme A et forme l'acétyl CoA (composé à 2 atomes de carbone)

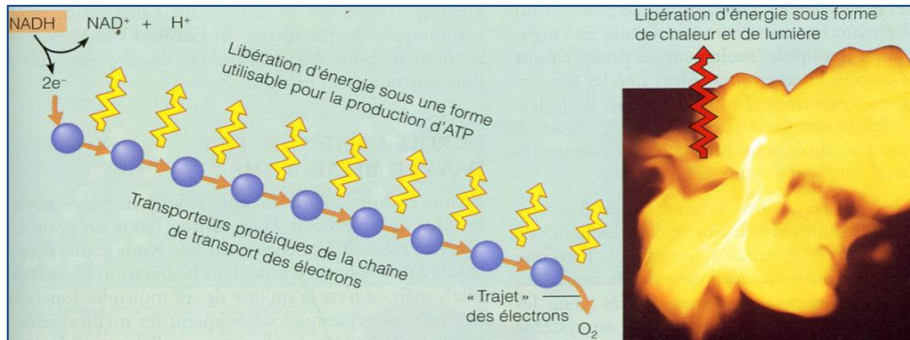
L'acétyl CoA entre dans le cycle de Krebs. En se fixant sur un composé à 4 atomes de carbone



Cycle de Krebs : -Décarboxylation = perte de CO₂-Déshydrogénation = libération de H⁺ et e⁻ pris en charge par des transporteurs à l'état oxydé NAD⁺ et FAD⁺ qui passent à l'état réduit : NADH₂ et FADH₂-Formation de 2 mol d'ATP

3^e étape du catabolisme du glucose : la phosphorylation oxydative

- Localisation : membrane interne des mitochondries

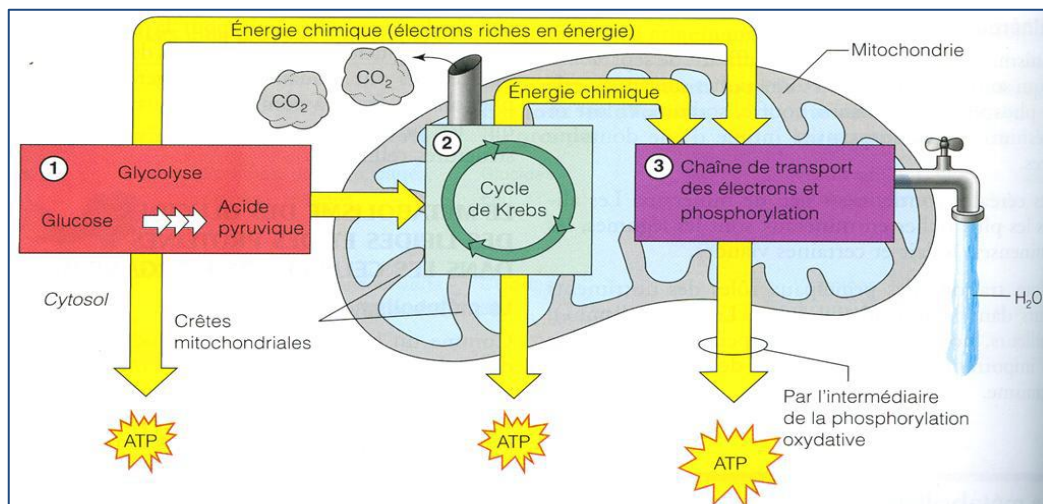


- La chaîne respiratoire prend en charge les e⁻ et les conduit jusqu'à l'accepteur final = O₂



- L'énergie perdue par l'e⁻ lors de leur passage dans la chaîne respiratoire est utilisée pour stocker des H⁺ dans espace intermembranaire, ce qui crée un gradient de H⁺
- Le transfert de H⁺ de l'espace inter-membranaire vers la matrice mitochondriale se fait par les sphères pédonculées ce qui permet l'activation de l'ATP synthétase et donc la formation d'ATP

Bilan du catabolisme en aérobie du glucose : 38 molécules d'ATP, CO₂, H₂O

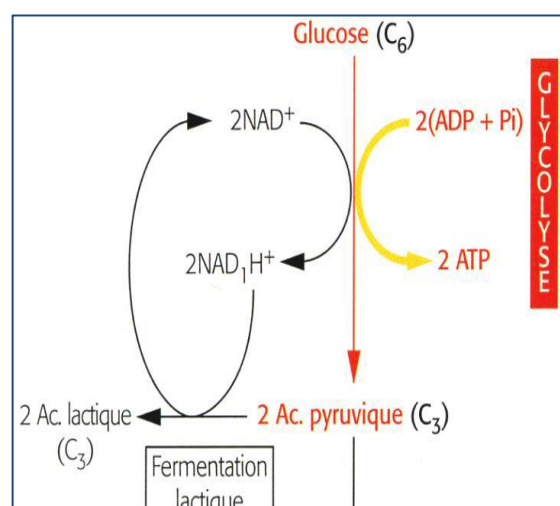
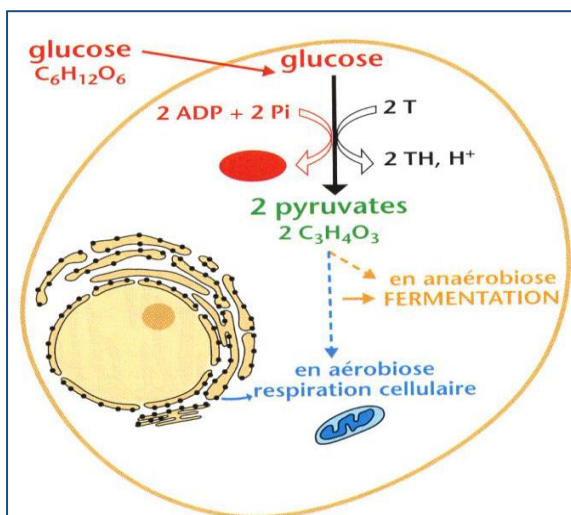


SYNTHESE

Etapes de la dégradation complète du glucose en aérobiose: respiration cellulaire		
Nom des étapes	Localisation cellulaire	Bilan énergétique
<ul style="list-style-type: none"> Glycolyse Glucose (C6) → 2 ac. Pyruvique (C3) T⁺ (transporteur oxydé) + 2 H⁺ + e⁻ → TH, H⁺ (transporteur réduit) T = transporteur de protons et d'électrons ex : NAD 2 ADP + Pi → ATP 	Cytoplasme	2 ATP
<ul style="list-style-type: none"> Cycle de Krebs Ac. Pyruvique(C3) + CoA → acétyl CoA (C2) + CO₂ Acétyl CoA entre dans le cycle de Krebs: C2 + C4 → C6 ce qui aboutit à la formation :1 ATP, CO₂ et de TH,H⁺ 	Matrice mitochondriale	} 36 ATP
<ul style="list-style-type: none"> Phosphorylation oxydative TH,H⁺ → T⁺ + 2H⁺ + 2 e⁻ (permet de régénérer les T à l'état oxydé) O₂ + 4 H⁺ + 4 e⁻ → 2 H₂O ATP 	Membrane interne des mitochondries (chaîne respiratoire)	

2.3.1.1 CATABOLISME DU GLUCOSE EN AEROBIOSE

- CATABOLISME DU GLUCOSE EN ANAÉROBIE = glycolyse + fermentation lactique**
- localisation : cytoplasme**



2.3.1.2 CATABOLISME DU GLUCOSE EN ANAEROBIOSE

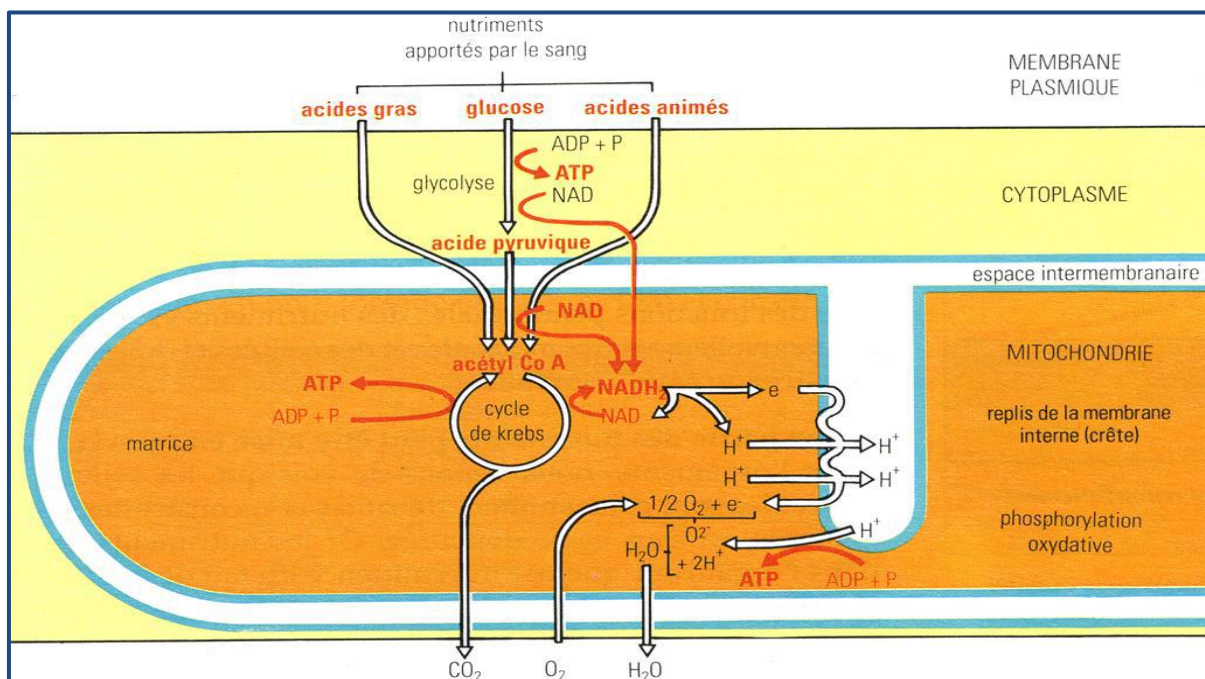
Bilan :

2 molécules d'ATP⁺² molécules d'acide lactique

+ SYNTHESE

Etapes de la dégradation incomplète du glucose en anaérobiose: fermentation		
Noms des étapes	Localisation Cellulaire	Bilan énergétique
<p>➤ Glycolyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucose (C6) → 2 ac. Pyruvique (C3) • T⁺ (transporteur oxydé) + 2 H⁺ + e⁻ → TH, H⁺ (transporteur réduit) T = transporteur de protons et d'électrons ex : NAD • 2 ADP + 2 Pi → 2 ATP 	Cytoplasme	2ATP
<p>➤ Fermentation lactique</p> <ul style="list-style-type: none"> • ac. pyruvique (C3) → ac. lactique (C3) • TH, H⁺ → T⁺ + 2 H⁺ + 2 e⁻ 	Cytoplasme	

❖ Catabolisme des lipides et protides et du glucose



5. Principes cellulaires de la défense immunitaire

Cellules et organes du système immunitaire

➤ IMMUNITÉ :

- Ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de :

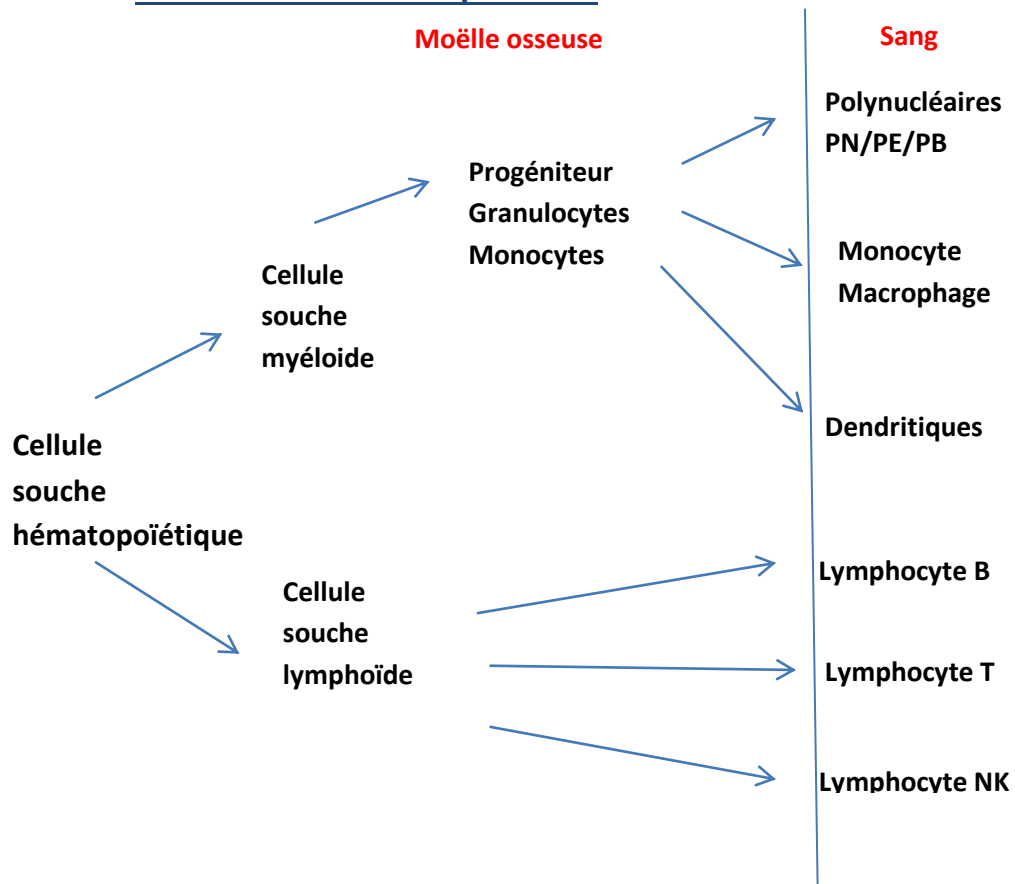
- **RECONNAÎTRE** et de **TOLERER** le SOI,

- **RECONNAÎTRE** et de **REJETER** le NON SOI : (substances étrangères, agents infectieux, ses propres constituants altérés...)

➤ SYSTEME IMMUNITAIRE :

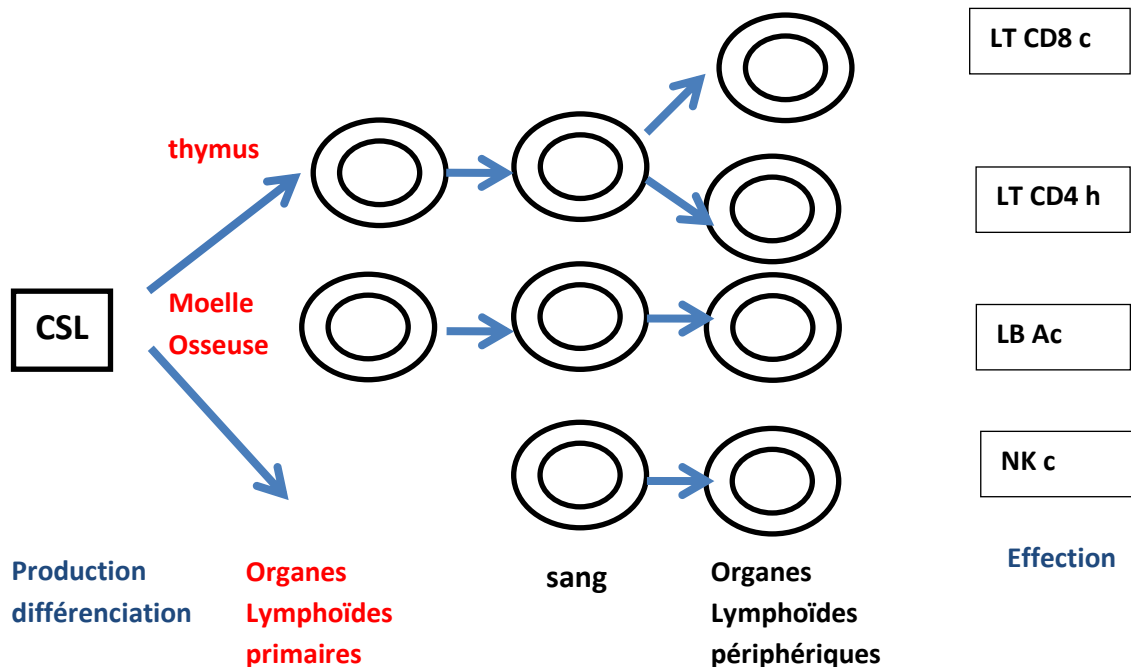
- Ensemble de cellules, d'organes et de molécules

Cellules Immunocompétentes



IMMUNITE NON SPECIFIQUE	IMMUNITE SPECIFIQUE
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Monocytes, macrophages, polynucléaires ➤ Lymphocytes NK 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cellules présentatrices d'antigène <ul style="list-style-type: none"> - macrophage - cellules de langherans - cellules dendritiques - lymphocyte B ➤ Lymphocytes T ➤ Lymphocytes B
ACTION IMMEDIATE	ACTION RETARDEE, MEMOIRE

➤ Origine et Distribution des cellules lymphoïdes

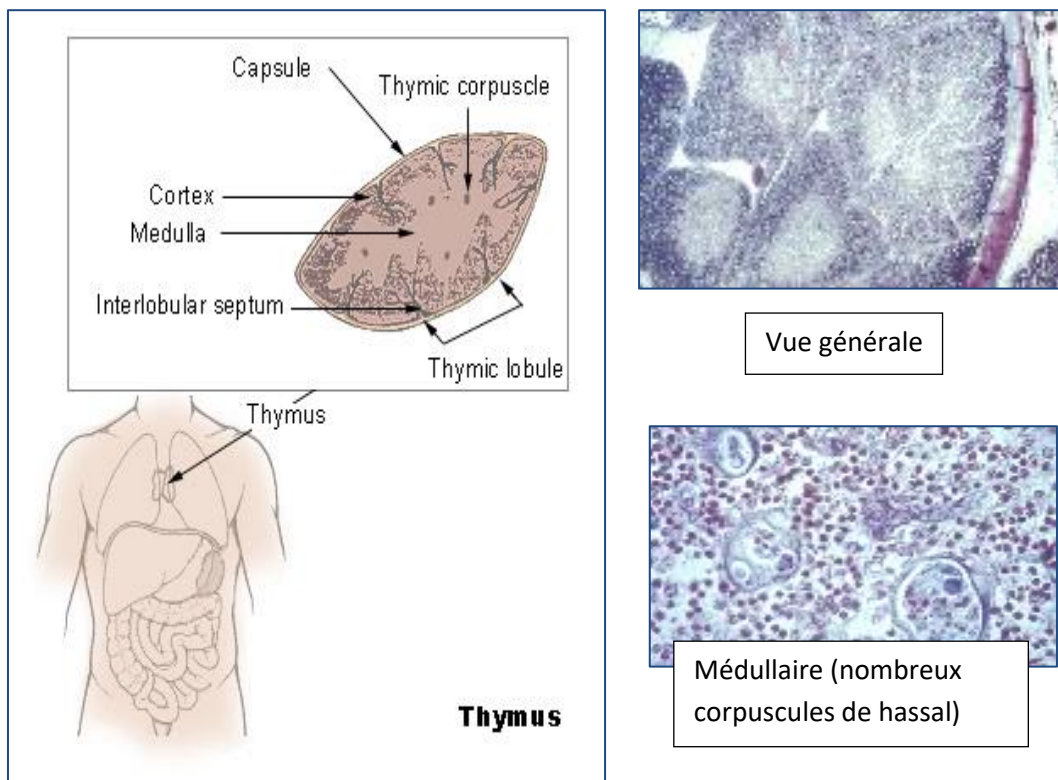


➤ Organes et tissus lymphoïdes

- **Organes lymphoïdes primaires ou centraux**
- Thymus
- Moelle Osseuse
- **Organes et tissus lymphoïdes secondaires ou périphériques**
- ganglions lymphatiques
- rate
- tissu lymphoïde associé aux bronches
- amygdales végétations

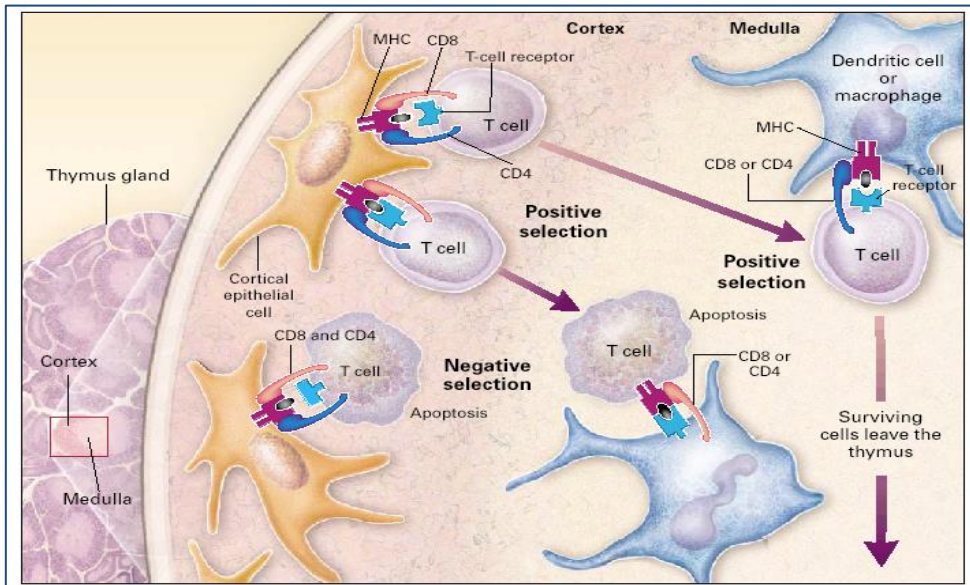
- ganglions mésentériques
- plaques de peyer
- tissus lymphoïde urogénital

✚ Localisation et composition du Thymus



- **Rôle du Thymus**
- **multiplication intense** (plusieurs millions de cellules produites par jour): les précurseurs CD 34+44+ issus de la MO entrent par voie sanguine et se multiplient au niveau du cortex superficiel. (Cellules doubles négatives).
- **maturation, différenciation:** les cellules acquièrent progressivement: le récepteur à l'antigène TcR (réarrangement des gènes du TcR) les marqueurs de cellules matures (CD2, CD3, CD4, CD8)(cellules doubles positives au niveau du cortex profond)
- **sélection des lymphocytes:** double. Permet la tolérance au soi
 1. Positive : survie des thymocytes qui reconnaissent le CMH
 2. Négative : destruction des thymocytes qui reconnaissent trop fortement le soi Cellules simples positives (médullaire)

• Sélection positive et négative dans le thymus



Positive and Negative Selection in the Thymus.

T cells need to detect foreign antigens presented by self major-histocompatibility-complex (MHC) molecules. Part of the T-cell receptor recognizes the foreign peptide, and part of it recognizes the self MHC molecule. The random nature of T-cell-receptor gene rearrangements means that only a minority of T cells are capable of performing this task. Many of the immature CD4 and CD8 double-positive T cells are useless because their T-cell receptors do not recognize self MHC molecules at all. These T cells eventually undergo apoptosis. Cells whose T-cell receptors have various affinities for binding self MHC molecules (usually containing a self peptide) are positively selected on cortical epithelial cells. However, many of these cells are potentially harmful because their T-cell receptors have a high affinity for a complex of self peptide and a self MHC molecule (or even an MHC molecule alone). These autoimmune T cells are eliminated by the induction of apoptosis when they interact with dendritic cells and macrophages in the thymic medulla (negative selection). This leaves T cells with only a weak affinity for self MHC molecules. These cells form the pool of T cells that are exported from the thymus as single-positive (CD4 or CD8) cells. In the periphery they have the potential to recognize a complex of foreign peptide plus self MHC molecules and to become activated if the affinity of the interaction exceeds a certain threshold.

• Anatomie du Thymus

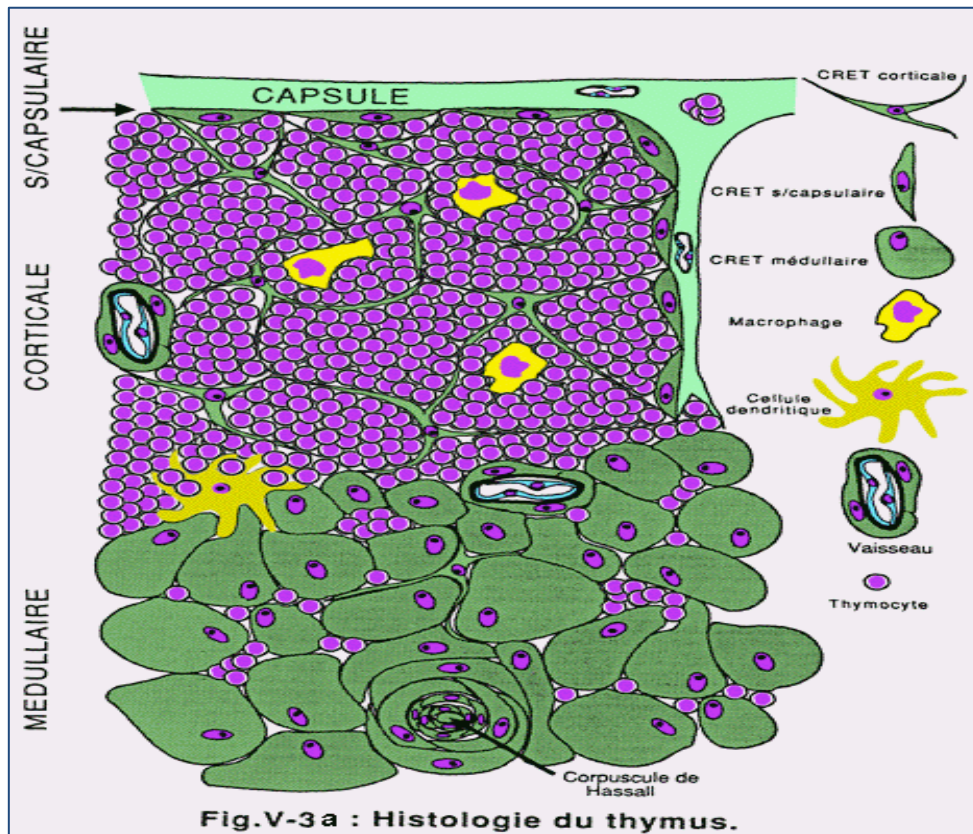
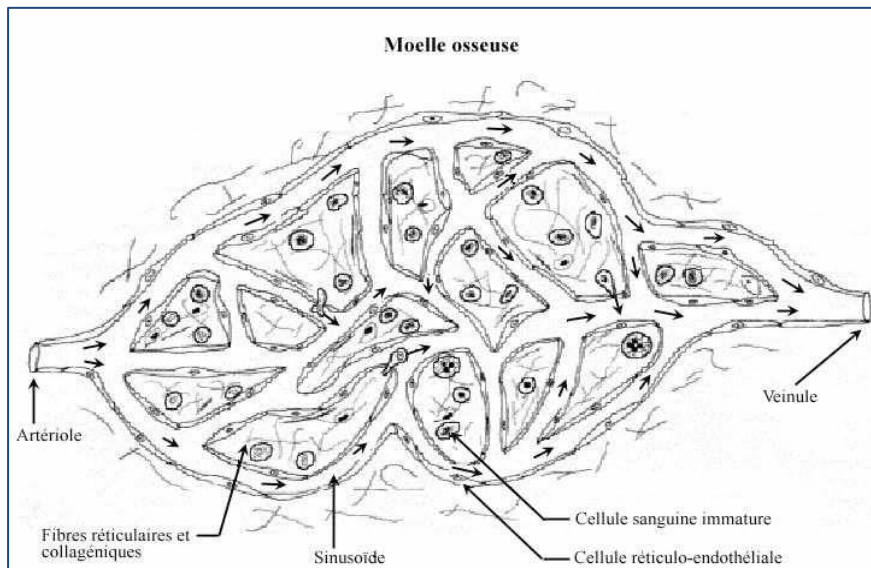


Fig.V-3a : Histologie du thymus.

- Anatomie de la moëlle osseuse



- Fonctions de la moëlle osseuse

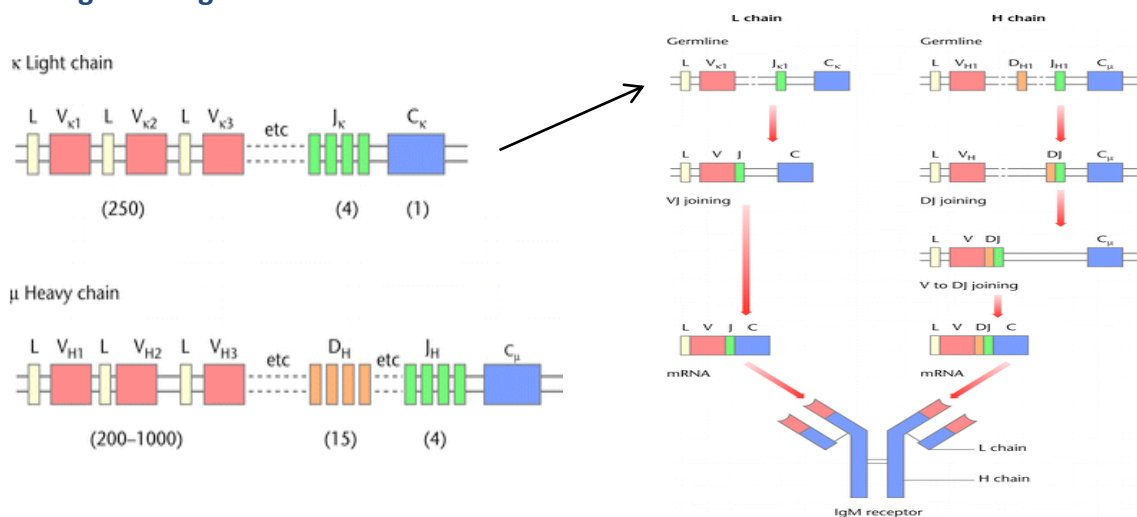
MO assure 3 fonctions:

- **Maintien** d'un contingent de cellules souches
- **Maturation et différenciation** des polylimphocytes B en lymphocytes B matures aptes à coloniser les organes lymphoïdes secondaires
- **L'hébergement des B activés** par l'antigène en provenance des organes secondaires et qui se transforme en plasmocytes sécréteurs d'anticorps

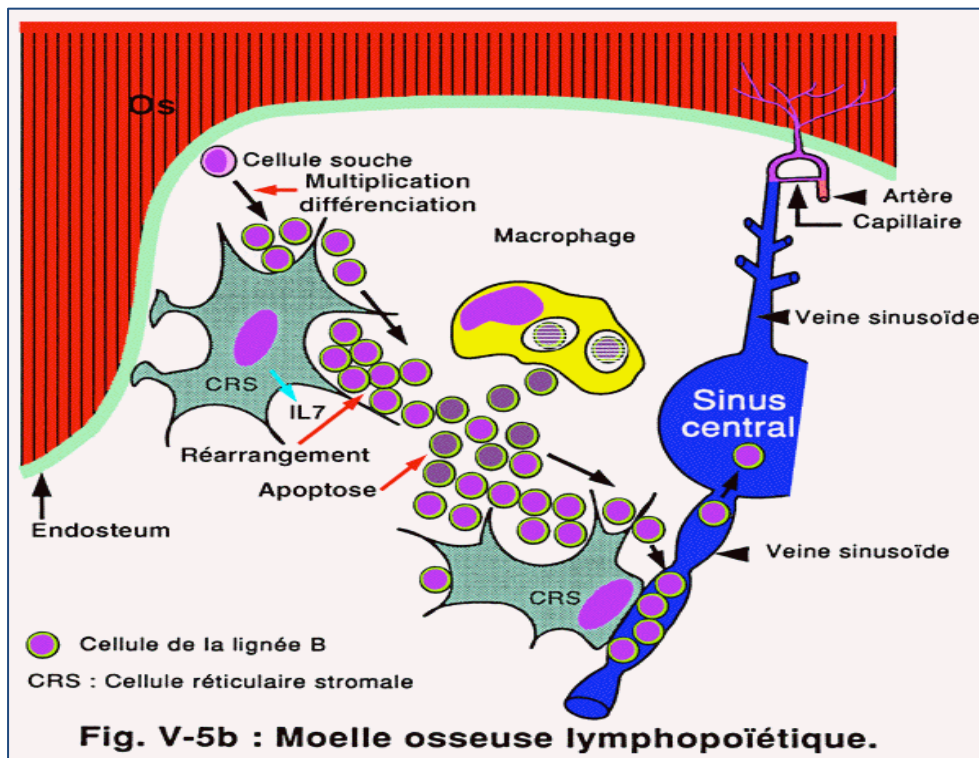
- Notion de répertoire antigénique

1 cellule B → 1 récepteur à l'antigène, >10¹³⁻¹⁵ BcR différents

Configuration germinale de l'ADN



- Maturation dans la MO des lymphocytes B



- Les cellules NK

- Population hétérogène de cellules lymphoïdes, Cytotoxicité +++
- Répartition tissulaire:
 - représentent 10-15 % des lymphocytes du sang périphérique (Grands lymphocytes granuleux avec granules lytiques: perforine, granzymes)
 - foie, rate +++
 - tissus inflammés
- Différenciation au contact du micro-environnement médullaire Progéniteur commun avec les LT, expriment certains marqueurs des T (CD2 par ex)

- Les cellules NK

Cellules de l'immunité innée : Pas de récepteur spécifique de l'Ag

Fonctions

- élimination des cellules infectées (bactéries, virus, parasites) (phase précoce de l'infection)
- surveillance des tumeurs (diminution de l'expression HLA-1 dans les tumeurs pour échapper aux LT cytotoxiques)
- participation à la régulation d'une réponse spécifique: par la synthèse de nombreuses cytokines (IFN- γ , TNF- α)

NK activées par:

- des cellules allogéniques ou xénogéniques (CMH différent)
- des cellules du soi avec un défaut d'expression du CMH classe 1 (HLA-E protège les cellules normales de la lyse par NK)
- les cytokines produites lors d'une réaction inflammatoire

NK, à l'interface de l'immunité innée et de l'immunité adaptative

• Les ganglions lymphatiques

- environ 1000 dans tout l'organisme : surveillance de nombreux territoires
- petit organe réniforme, de 1 à 15 mm de diamètre
- disposés sur le trajet des voies lymphatiques

La circulation lymphatique s'effectue dans un seul sens : tissu \Rightarrow ganglions \Rightarrow sang



Vue générale

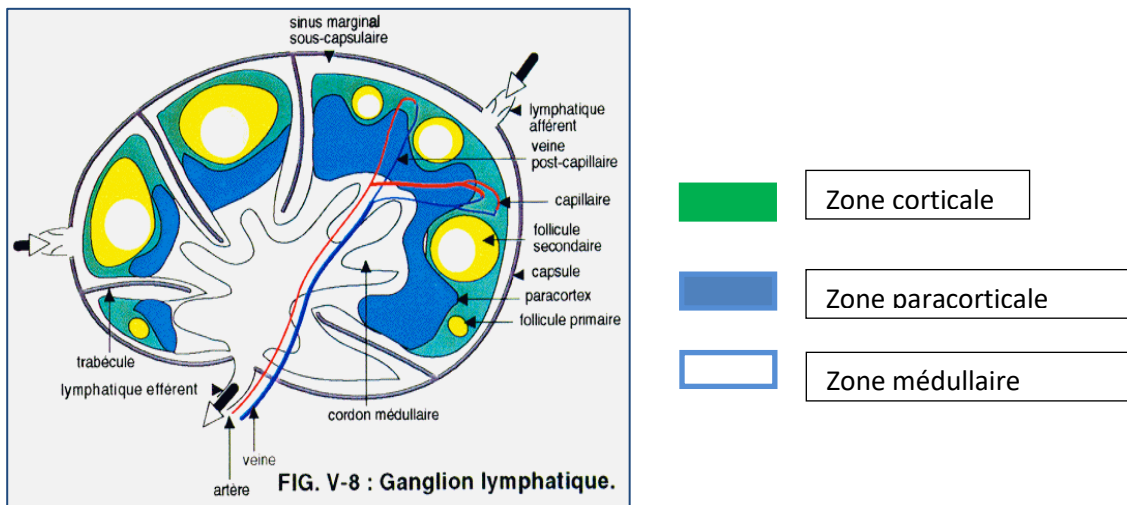
• Structure d'un ganglion lymphatique

- **zone CORTICALE** : amas ovalaires de lymphocytes B

- avant stimulation antigénique : follicule PRIMAIRE
- 3 à 5 j après avoir rencontré l'Ag : follicule SECONDAIRE

- **zone PARACORTICALE** : aire thymo-dépendante, riche en lymphocytes T et en CPA

- **zone MEDULLAIRE** : zone mixte comprenant des lymphocytes B et T, plasmocytes et macrophages



- **La rate**

- forme ovale, organe lymphoïde le plus volumineux (≈ 12 cm de L)
- située dans l'hypochondre gauche
- branchée sur la circulation sanguine :

Rôle +++ épuration du sang (100 à 200 ml/mn) : capture des Ag injectés dans la circulation sanguine

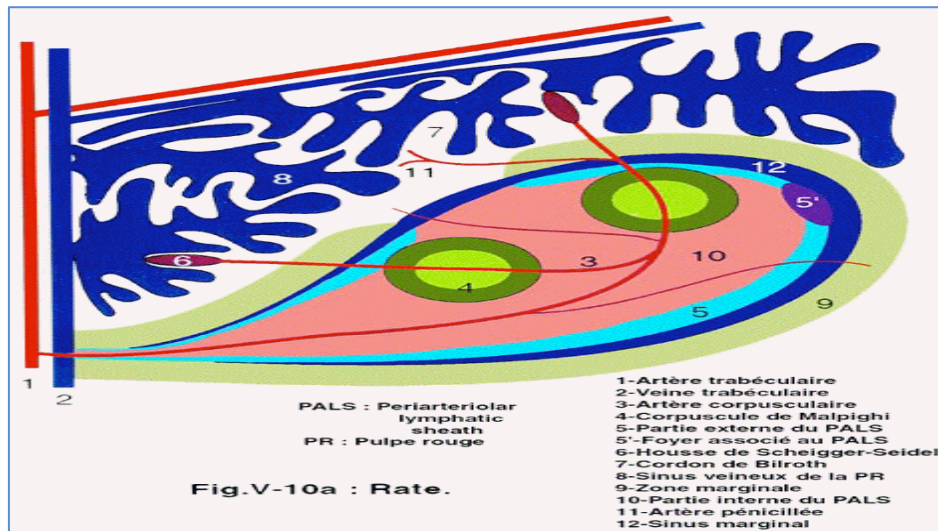
Organe PHAGOCYTAIRE principal : macrophages +++

Ex : patients splénectomisés : susceptibilité particulière aux infections bactériennes à germes capsulés

- pas de drainage par une circulation lymphatique

- **Structure de la rate : pulpe blanche et pulpe rouge**

- **la pulpe rouge** : occupe le plus grand espace, réseau de sinus veineux et de cordons cellulaires (cordons de Billroth) ≈ FILTRE A ANTIGENES Destruction des hématies
- **la pulpe blanche** : tissus lymphoïdes sous forme de manchons autour des rameaux artériels, entourés de la zone marginale
≈ LIEU DE LA REPOSE IMMUNITAIRE

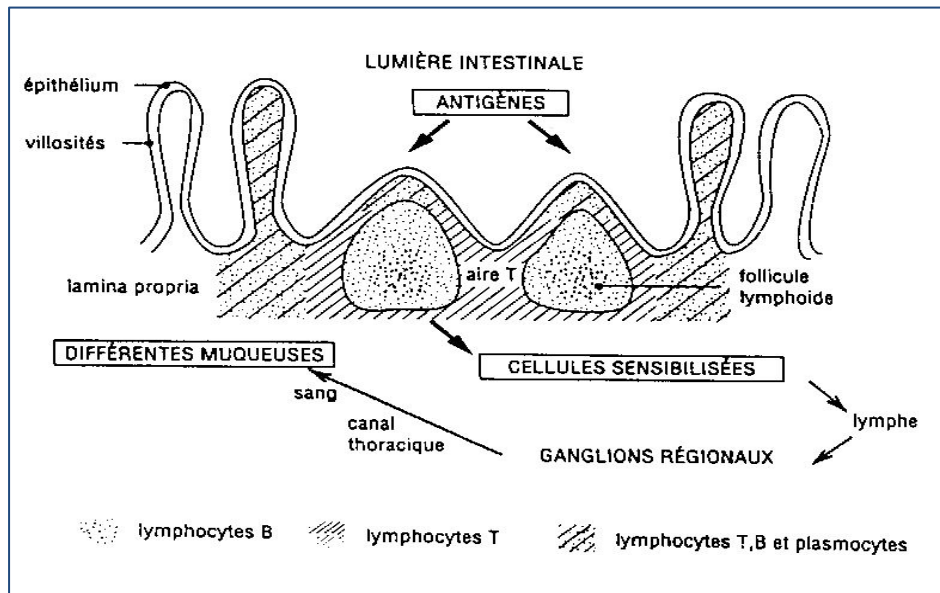


- **Tissu lymphoïde annexé aux muqueuses : MALT (Mucosal Associated Lymphoïd Tissue)**
 - assure la protection de plus de 400 m² de muqueuses (respiratoire, digestive, urogénitale, oculaire...)
 - comporte du tissu lymphoïde diffus (qui infiltre toutes les muqueuses) et des structures individualisées (plaque de Peyer, appendice, amygdales)
 - prépondérance de la réponse humorale avec IgA sécrétoires +++ (capables de traverser les muqueuses et donc d'en assurer leur protection) fonction importante dans les réactions immunitaires locales
 - développement tardif système lié à l'environnement et capable de s'adapter en permanence

- on peut individualiser différents systèmes:
 - nasopharynx:
NALT (Nasopharyns Associated Lymphoïd Tissue)
 - Voies aériennes supérieures :
BALT (Bronchus Associated Lymphoïd Tissue)
 - Tube digestif :
GALT (Gut Associated Lymphoïd Tissue) : contient à lui seul plus de cellules immunitaires que le reste de l'organisme

- **glande mammaire**: synthétisent les IgA sécrétoires du lait maternel pour la protection du tube digestif du nouveau-né

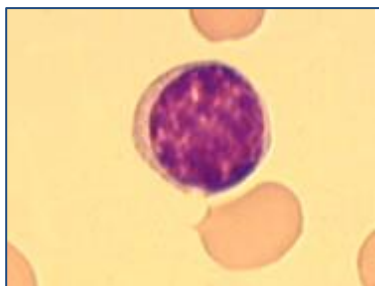
- Système lymphoïde du tube digestif – GALT, Plaques de Peyer



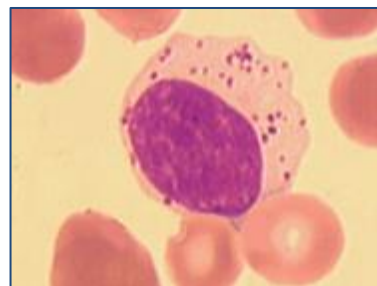
- Les lymphocytes : caractérisation dans le sang périphérique

Morphologie :

- Haut rapport nucléo-cytoplasmique, noyau à chromatine mottée
- 7 – 12 micromètres
- cytoplasme petit, basophile, quelques (peu) granulations azurophiles



Petit lymphocyte



Lymphocyte à grains

- ANTICORPS MONOCLONAUX

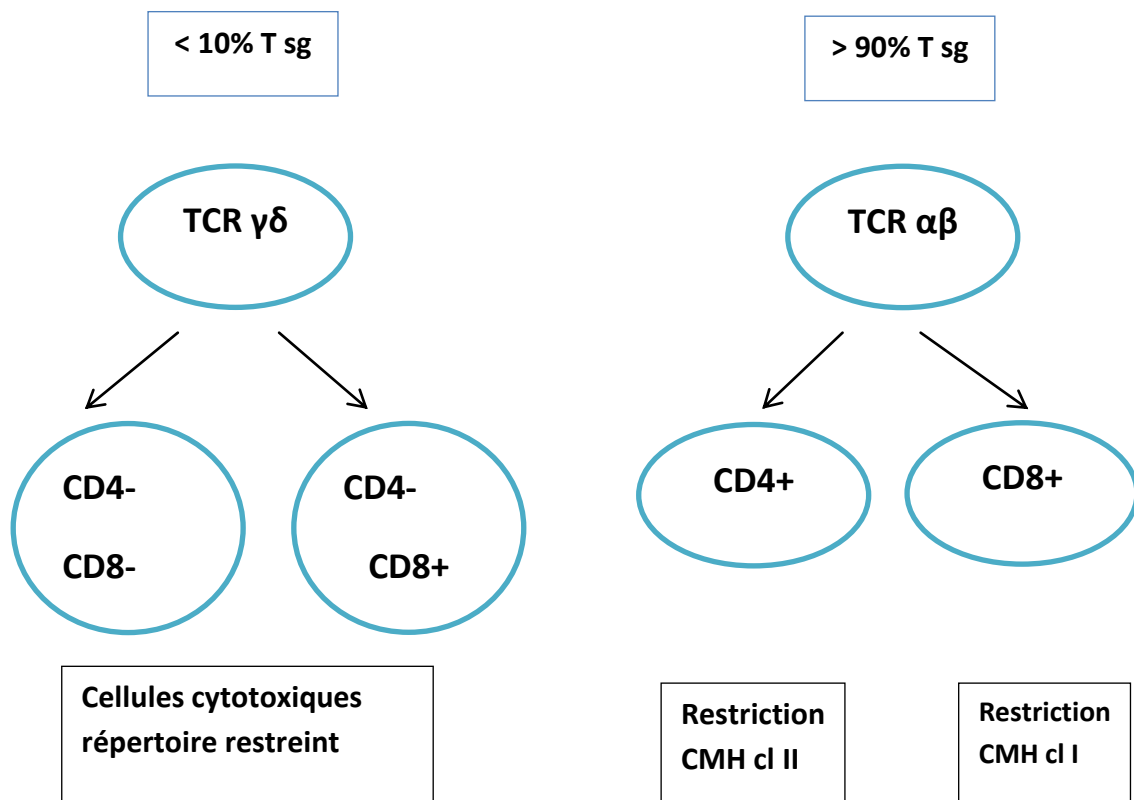
- **Molécules de surface propres à des lignées cellulaires**

- antigènes de différenciation
- ou classes de différenciation (CD)

- **Ateliers Internationaux (Workshops)**

- comparaison de plusieurs Acm
- provenant de laboratoires ≠
- caractérisant 1 ou des épitopes ≠ d'une même molécule

- PRINCIPALES SOUS POPULATIONS DE LYMPHOCYTES T



- NUMERATION DES LT CD4+/CD8+ : Immunofluorescence à l'aide d'Ac anti-CD4 ou CD8

2 phases

1. marquage

sang total

10-20 min Ac anti-CD4, Anti-CD8
couplés à des fluorochromes
anti-CD4-FITC, anti-CD8-PE

10- 20 min lyse des hématies

2. analyse

cytomètre sur 10,000 cellules

1 à 3 min/prélèvement

30 min-1 heure

40-50 prélèvements/j

- NUMERATION DES LT CD4+/CD8+

Résultats

- **Expression en % des lymphocytes circulants**
et en **valeurs absolues**

- **Normes établies chez le sujet « normal »**
(Laboratoire d'Immunologie Cellulaire et Tissulaire GH.P.S.)

CD4

CD8

CD4/CD8

- **Contrôle de qualité inter-laboratoires**

pour les CD4

différences faibles ≈ 1.2%

pour les CD8

différences + grandes ≈ 3%

- Valeurs normales de l'adulte

Laboratoire d'Immunologie cellulaire de la Pitié-Salpêtrière

CD4+ CD3+	46,6% (SD = 8)	858/mm ³ (SD = 260) et > 450/mm ³
CD8+ CD3+	26% (SD = 5)	482/mm ³ (SD = 164)
CD8+ totaux	30,1% (SD = 6)	555/mm ³ (SD = 165)
Ratio CD4+ CD3+ / CD8+CD3+	> 0.68	

6. Récepteurs et réception

Introduction

Comme les organismes multicellulaires, les cellules ont individuellement besoin de percevoir leur environnement et d'y répondre (nutrition, lumière, dangers....)

Dans un organisme multicellulaire, chaque cellule utilise ces capacités pour communiquer avec les autres cellules

3 modes des communication cellulaires sont possibles

1. sécrétion de substances chimiques → signal à distance
2. contact physique direct ↔ molécules liées à la membrane
3. jonctions type « gap » → échange de molécules informatives

- Dans une voie de communication, les points critiques sont ceux où l'information est convertie d'une forme en une autre
- On appelle ce processus de conversion la **transduction** du signal
- Les cellules fonctionnent de cette façon en utilisant
 - des signaux = molécules informatives
 - des moyens de réception = récepteurs
 - des moyens de transduction = protéines de signalisation intracellulaire

Les moyens de la transmission chimique

- Les molécules informatives ou transmetteurs
- oligopeptides
- macroprotéines et glycoprotéines
- acides aminés
- stéroïdes

- dérivés d'acides gras
- gaz
- **Grande variété de taille, de solubilité, de stabilité**

Modalités d'envoi des signaux (4 possibilités)

➤ **Transmission endocrine = diffusion par voie sanguine**

- **Hormones** ← glandes endocrines
- lente
- spécificité du signal due à **propriétés chimiques des hormones**

propriétés chimiques des récepteurs

➤ **Transmission paracrine = diffusion dans l'environnement cellulaire**

médiateurs chimiques locaux transmission nerveuse
prostaglandines

rapide

spécificité du signal due à **proximité**

➤ **Transmission neuronale = diffusion nerveuse**

neurotransmetteurs

immédiate (longue distance mais voie privilégiée, rapide)

signal = impulsion électrique transformée en signal chimique

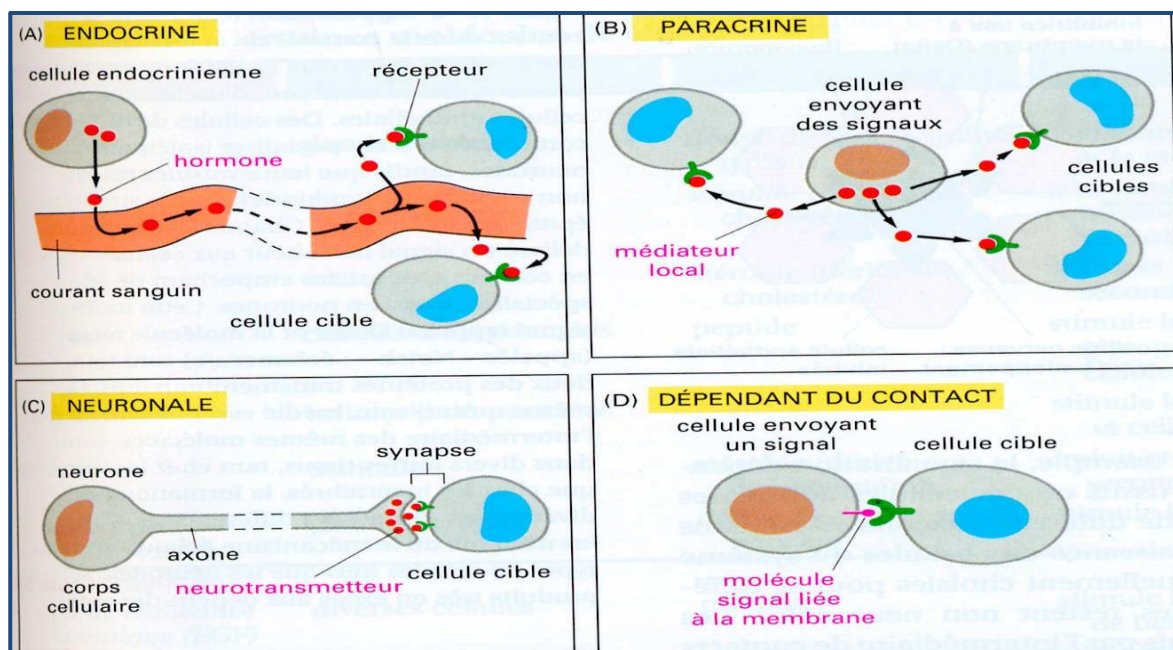
spécificité au niveau des **synapses** (< 100nm de distance, < 1ms)

➤ **Contact direct**

communication la plus intime et la plus courte

Signal = **molécule de membrane** de la cellule émettrice

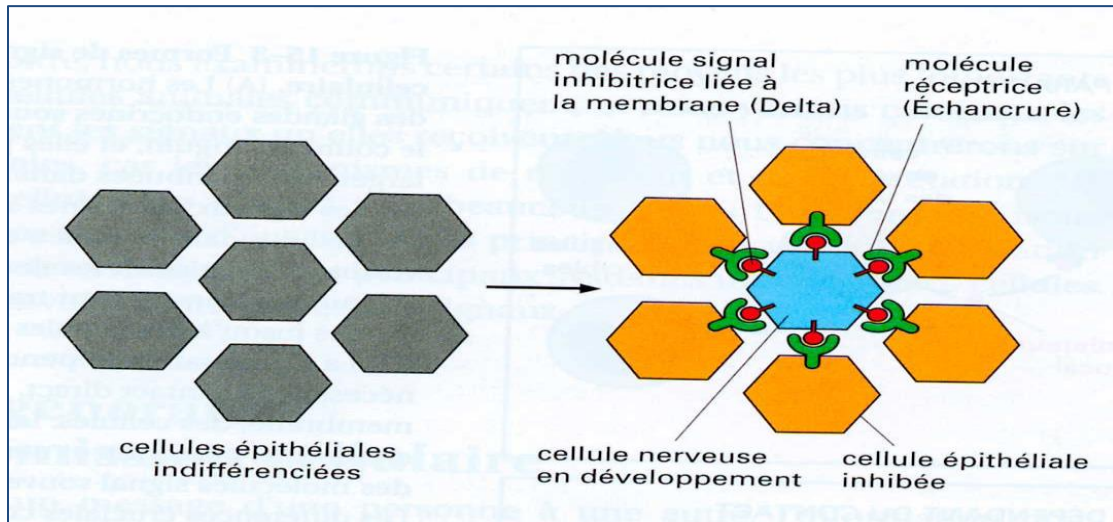
Spécificité due à **réception**= molécule de membrane de la cellule cible



- **Exemple de communication par contact direct**

Protéine de signalisation *delta*

Molécule réceptrice *notch*



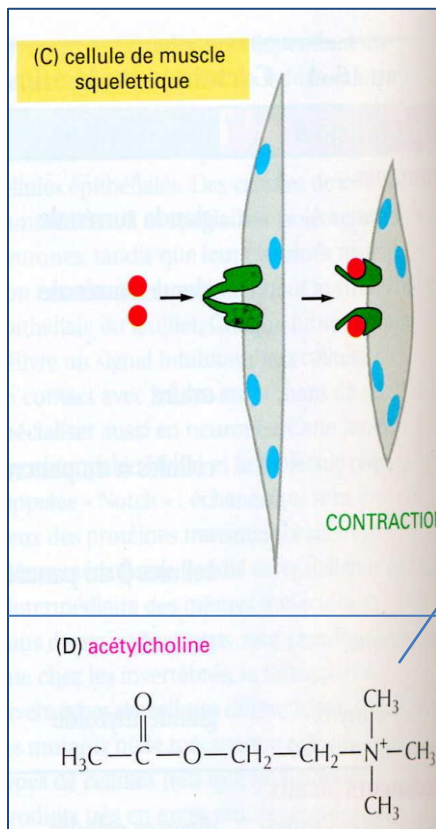
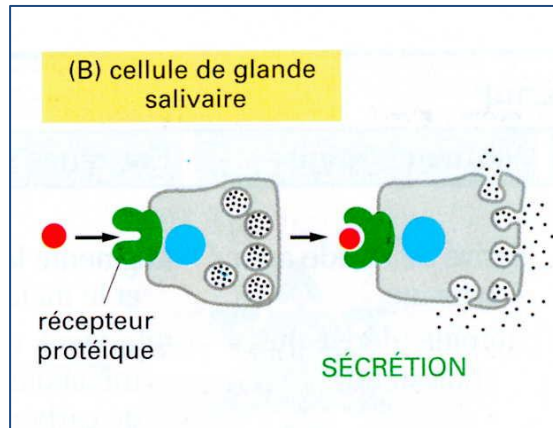
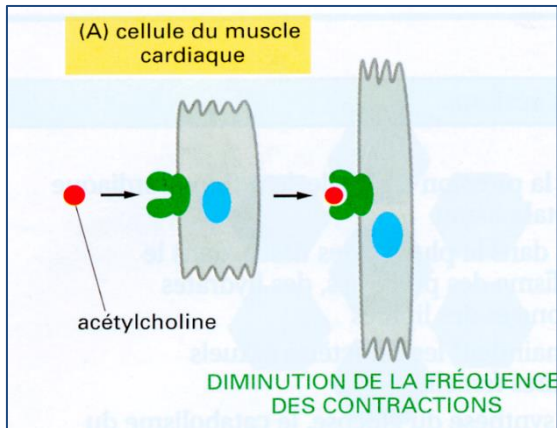
- Lors du développement embryonnaire, la cellule destinée à devenir le futur neurone empêche la transformation des cellules adjacentes
- Ce processus est très largement utilisé pour le contrôle de la formation de types cellulaires différenciés

▪ **Les moyens de la transmission chimique**

- La cellule est soumise à l'afflux de **nombreux types de signaux**
 ↓
- **Sélection du signal** selon la fonction de la cellule et son état
 ↓
- Existence de **récepteurs appropriés**

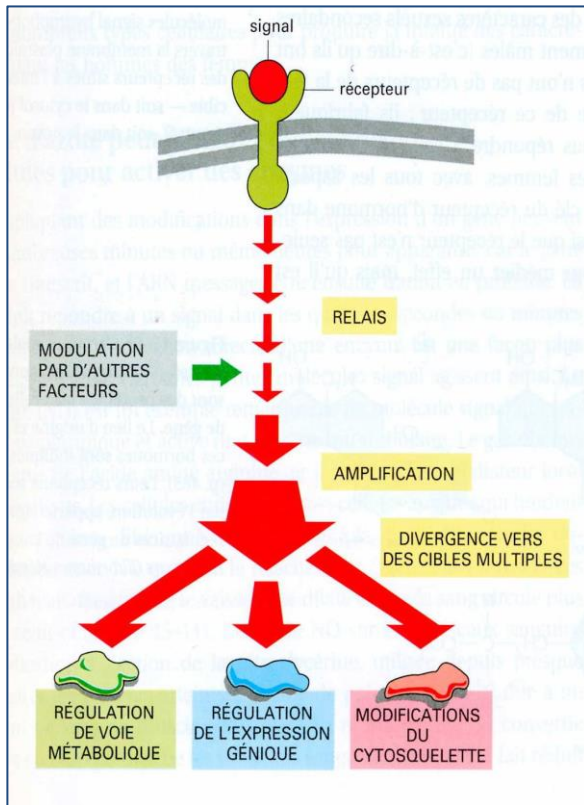
- Les récepteurs mis en œuvre sont appropriés, donc en principe, **une molécule signal**
 ⇔ **une cellule cible** ⇔ **un récepteur donné** ⇔ **un effet** mais cependant, la transmission est complexe

- **multitude d'effets possibles** ⇔ protéines relais
 ⇔ cibles intracellulaires
- **multitudes de récepteurs** ⇔ interactions des systèmes relais
 ⇔ présence d'un signal modifie réponse aux autres signaux
- **cascade de signalisation** ⇔ transfert physique de l'information
 ⇔ amplification
 ⇔ distribution et organisation
 ⇔ modulation en fonction de la cellule



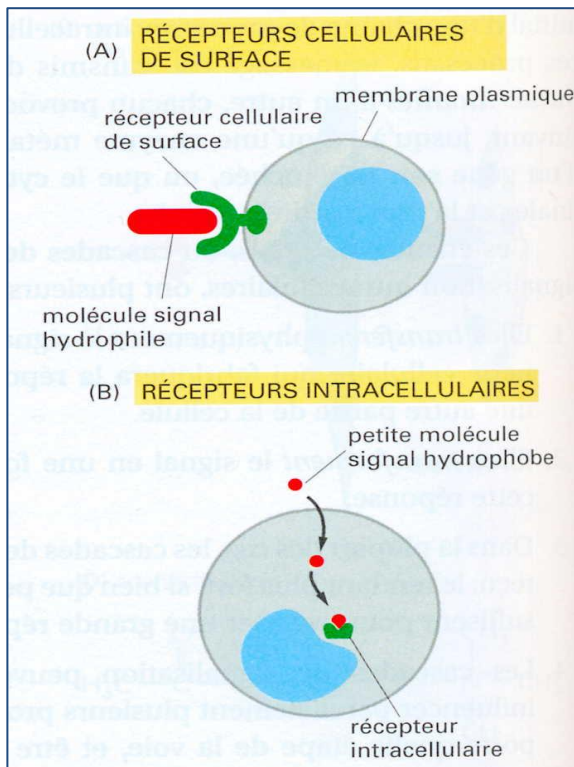
La même molécule informative peut induire des réponses différentes dans des cellules cibles différentes

(A) et (B) récepteurs différents
 (B) et (C) réceptrices identiques
 activations de modes de réponse différents



La cascade de signalisation

Les récepteurs



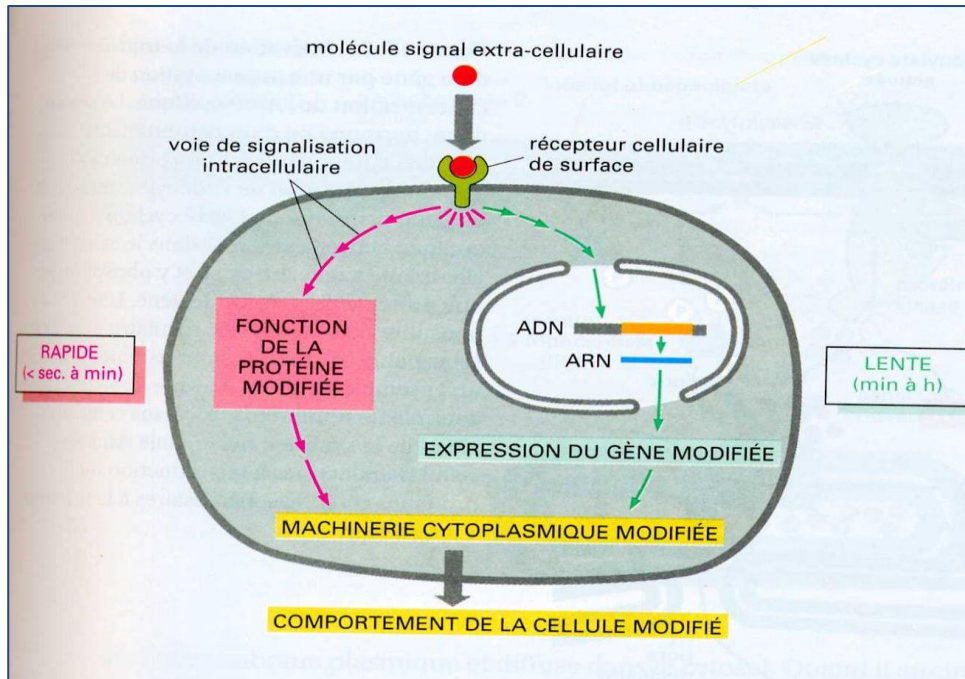
▪ **de surface cellulaire**

Traduisent les signaux en utilisant des molécules informatives

- liés aux canaux ioniques
- catalytiques : protéines kinases → phosphorylation
- liés aux protéines G : transducteurs qui activent ou inactivent des enzymes liées à la membrane plasmique ou des canaux ioniques

▪ **intracellulaires**

activés par ex par les hormones stéroïdes
 règlent la transcription des gènes
 se fixent sur des séquences ADN spécifiques



▪ **Récepteur intracellulaire**

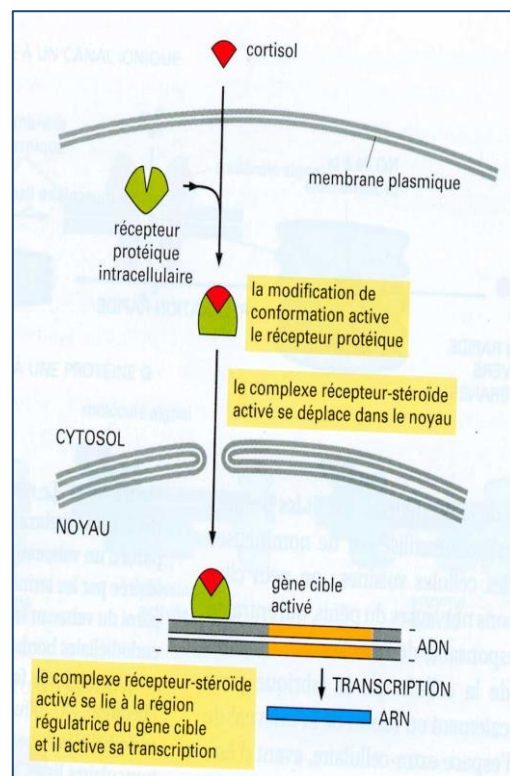
Protéines régulatrices de gènes ⇒ lent

(ex : hormones stéroïdes)

Ou

Enzymes ⇒ rapide (ex NO activant la guanylate cyclase ⇒ production de GMP cyclique)

localisation cytosol ou noyau cellulaire



Récepteurs de surface

Concernent la grande majorité des signaux

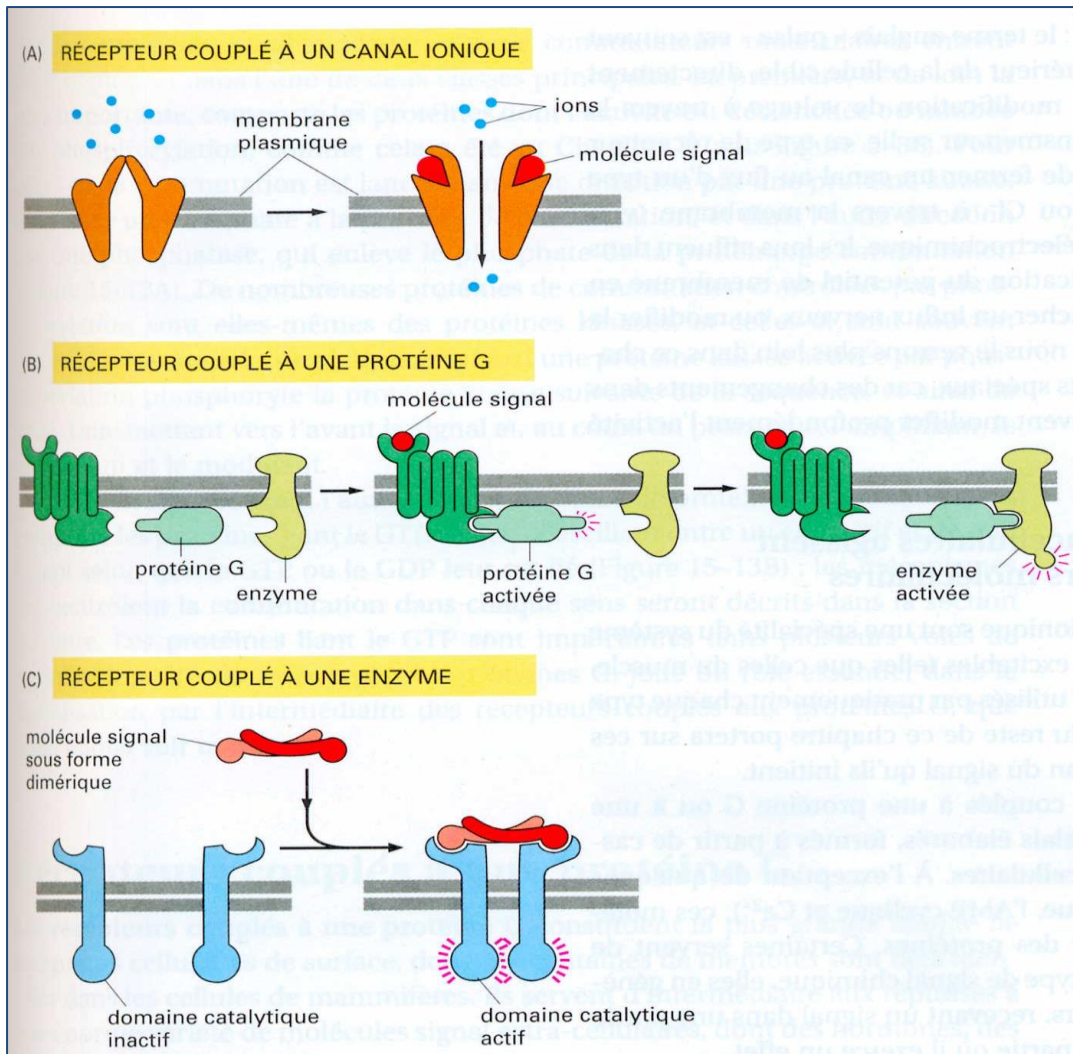
Utilisent le couplage à

➤ canal ionique = flux d'ions = effet électrique

➤ protéine G = protéine activée vers cascade de signalisation

➤ enzyme = protéine activée vers cascade de signalisation

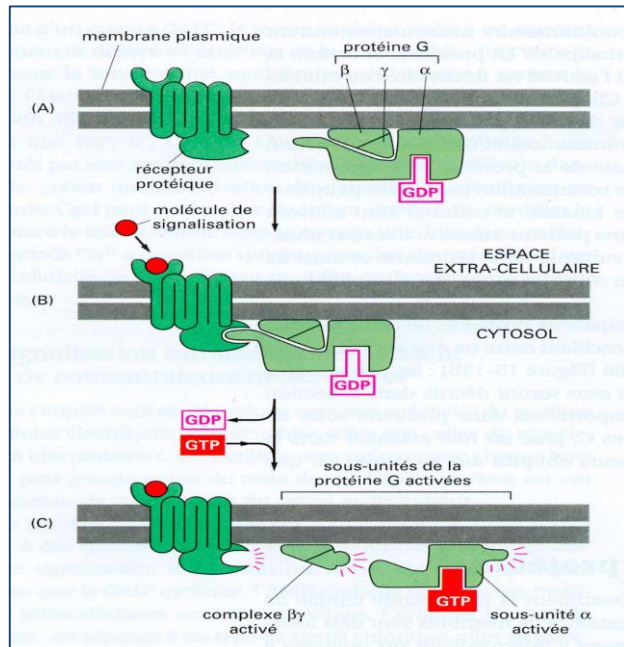
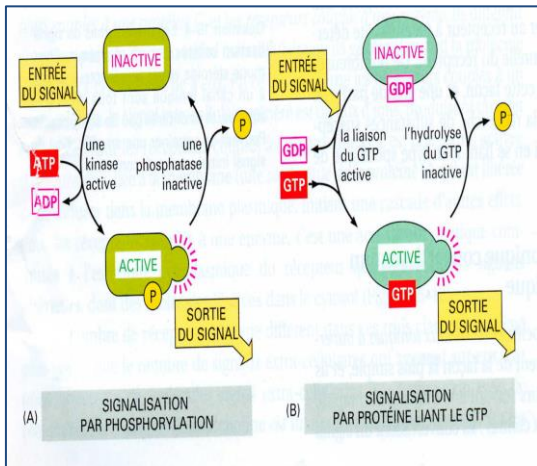
- Ces récepteurs sont la cible des signaux physiologiques mais aussi de beaucoup de molécules étrangères (héroïne, nicotine, poivre)
- ✓ De nombreuses recherches de l'industrie du médicament s'attachent à trouver des substances se liant à un récepteur défini



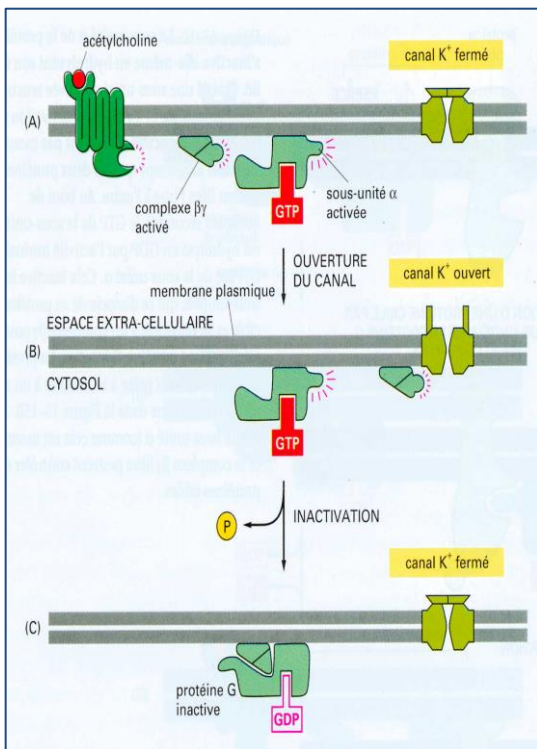
Les différents types de récepteurs

• **Les récepteurs couplés à une protéine G**

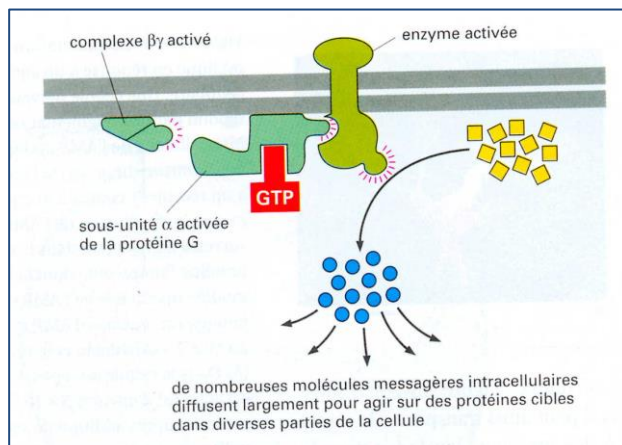
Activation et inactivation des récepteurs
fonction de commutateurs cellulaires



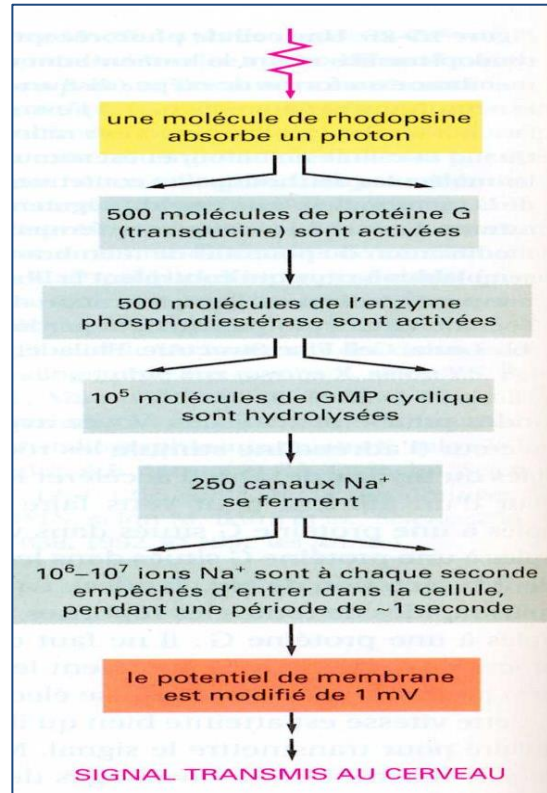
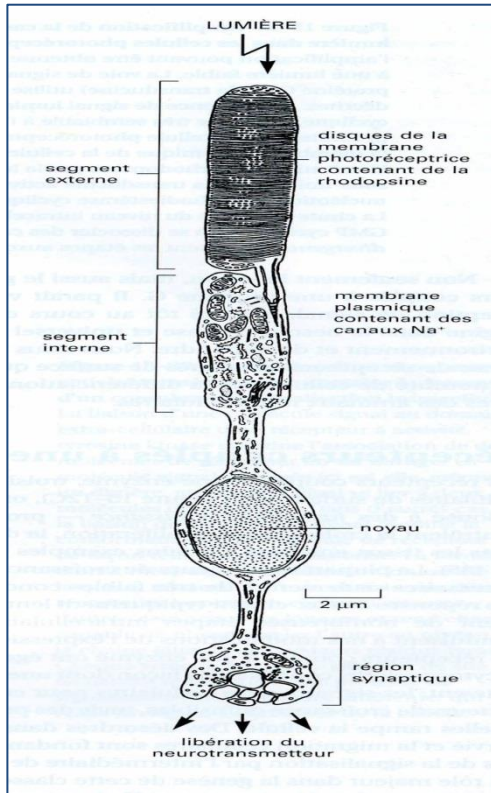
Activation des sous unités



Activation d'enzymes couplées à la membrane plasmique



Contrôle de canaux ioniques



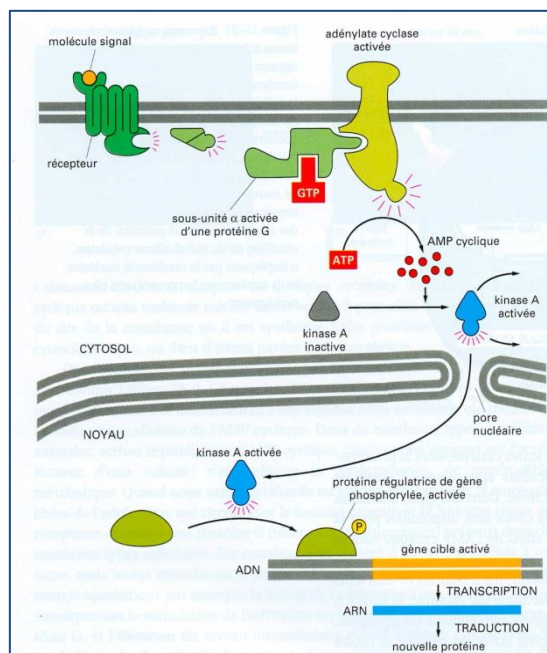
Effets d'activation : rapides, amplification du signal, adaptabilité et sensibilité

Effets d'activation lent

↔ chaîne de relais

- hormone
- récepteur à 7 passages trans mb
- protéine G
- adénylate cyclase
- AMP cyclique
- kinase A
- protéine régulatrice de gène
- transcription génique

Activation de la transcription d'un gène par augmentation de l'AMP cyclique

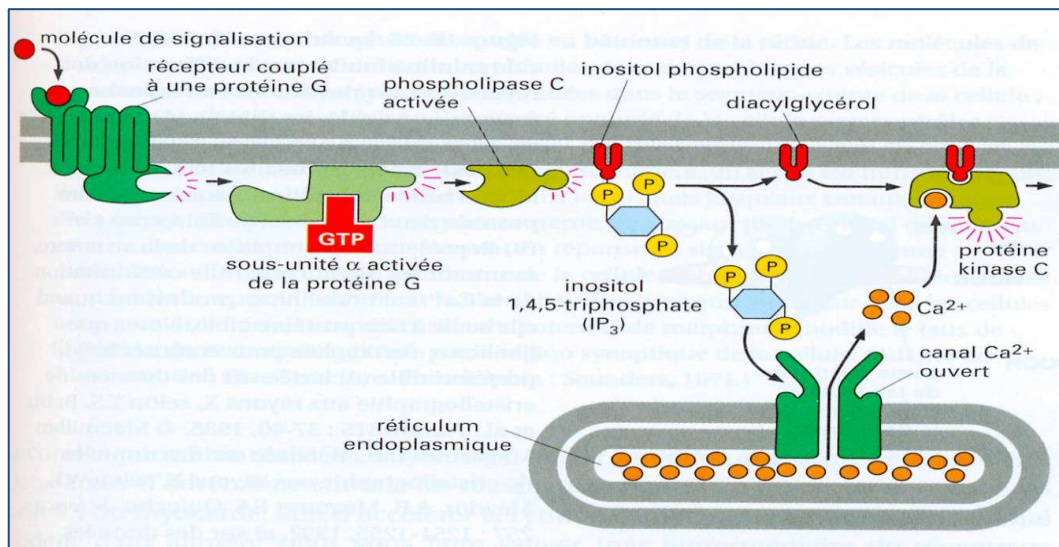


- Réponses cellulaires induites par l'intermédiaire de l'AMP cyclique par une hormone

Molécule signal extra-cellulaire*	Tissu cible	Principale réponse
Adrénaline	Cœur	accélération du rythme et augmentation de la force de contraction cardiaques
Adrénaline	muscle	dégradation du glycogène
Adrénaline, ACTH, Glucagon	graisse	dégradation de la graisse
ACTH	surrénale	sécrétion du cortisol

* Bien que toutes les molécules signal citées ici soient des hormones, certaines réponses à des médiateurs locaux et neurotransmetteurs sont également obtenues par l'intermédiaire de l'AMP cyclique.

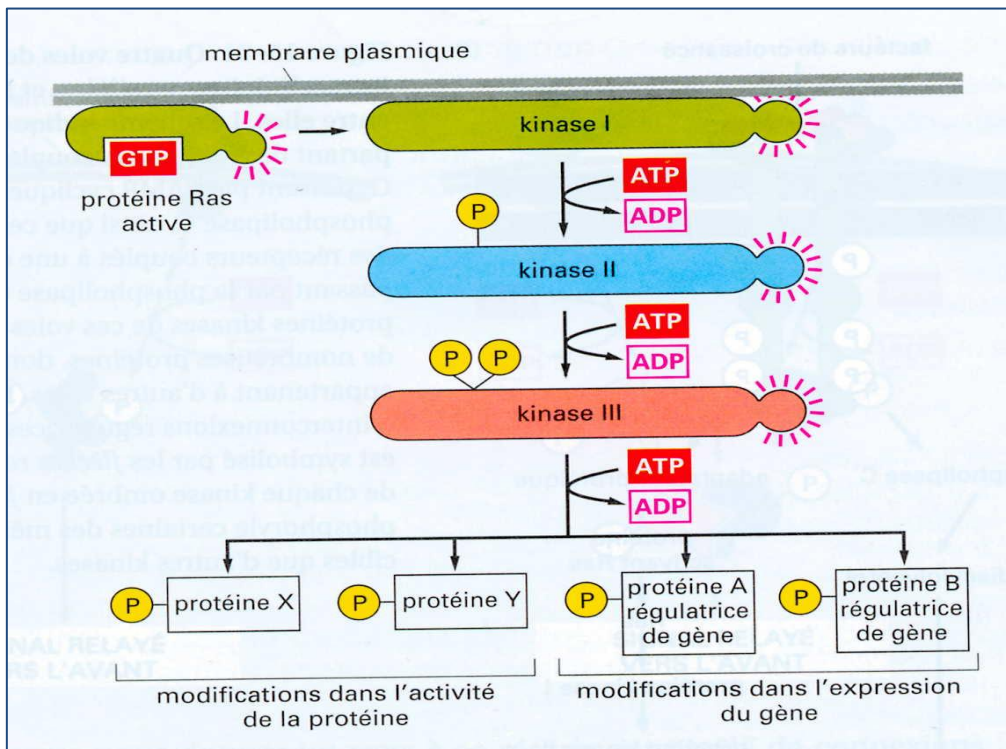
- Les récepteurs couplés à une enzyme



Voies de signalisation de la phospholipase C

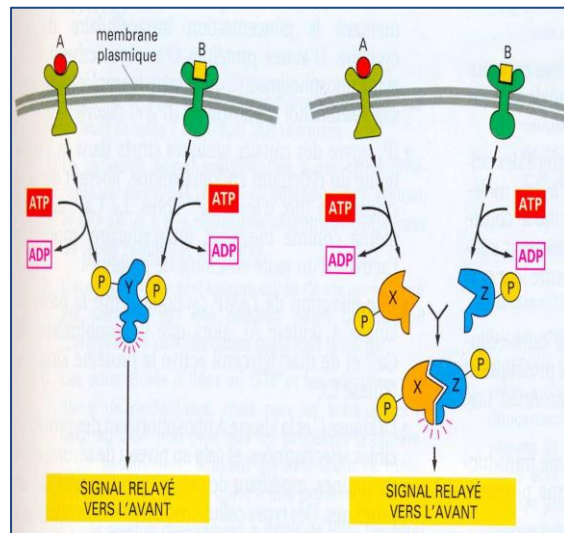
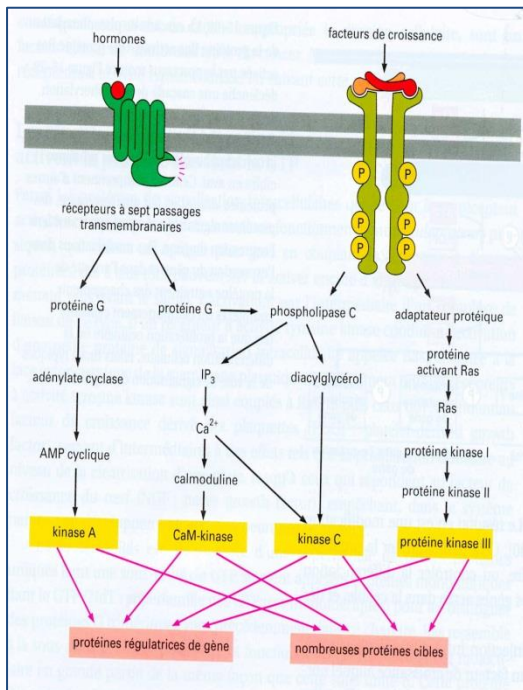
- Réponses obtenues par l'intermédiaire de l'activation de la phospholipase C

Molécule signal	Tissu cible	Principale réponse
Vasopressine (une hormone protéique)	Foie	dégradation du glycogène
Acétylcholine	Pancréas	sécrète de l'amylase (une enzyme digestive)
Acétylcholine	muscle lisse	contraction
Thrombine (une enzyme protéique)	Plaquettes du sang	agrégation



Cascade de phosphorylation de la protéine Ras activée

- entraîne des changements complexes dans le comportement cellulaire (Prolifération cellulaire ou différenciation)

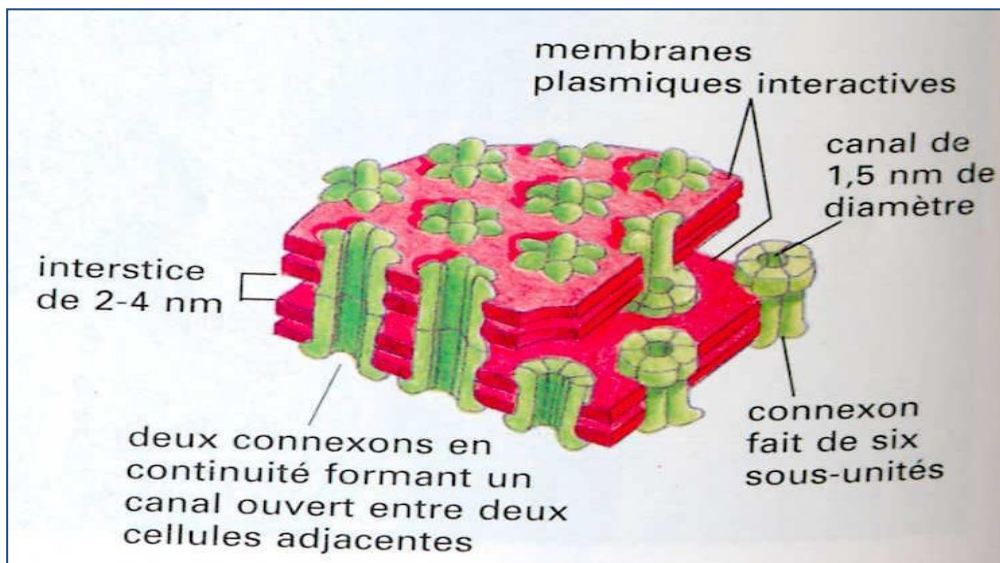
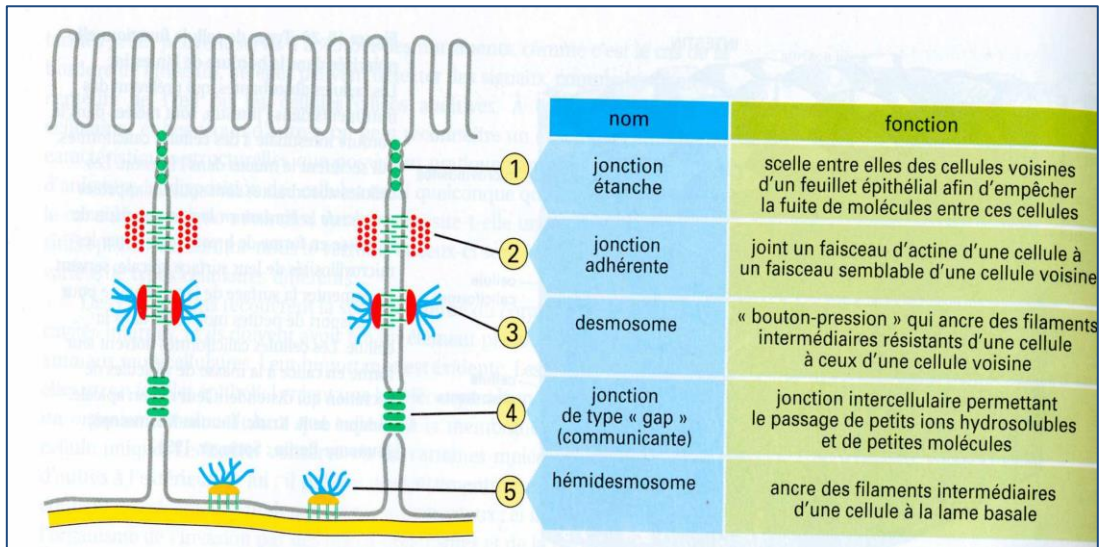


Mécanismes d'intégration d'un signal

Connexions possibles entre voies de signalisation différentes

Réseaux d'information cellulaire

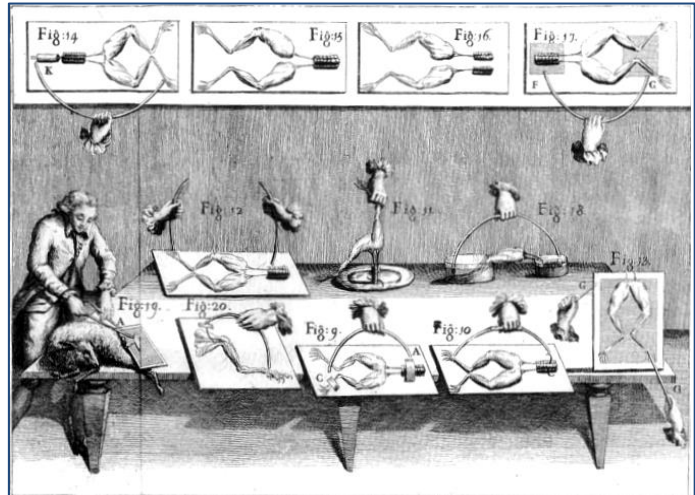
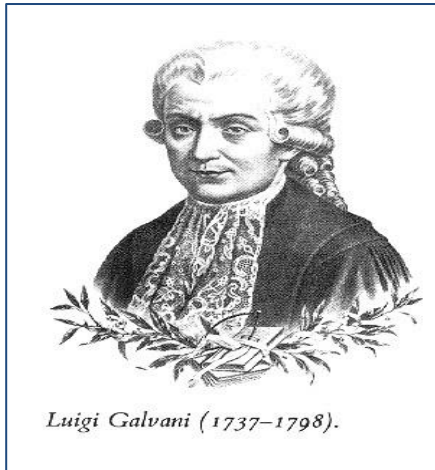
• Différents types de jonctions cellulaires des tissus épithéliaux



**Jonction communicante de type gap
(passage ions et petites molécules)**

7. Bases cellulaires de la conduction nerveuse et la transmission synaptique

1. Découverte de l'activité électrique des neurones



Luigi Galvani (1737 / 1798)

- Montre qu'un courant électrique appliqué à un nerf provoque la contraction des muscles d'une grenouille morte.
- Il conclut qu'une électricité animale circule dans les nerfs.

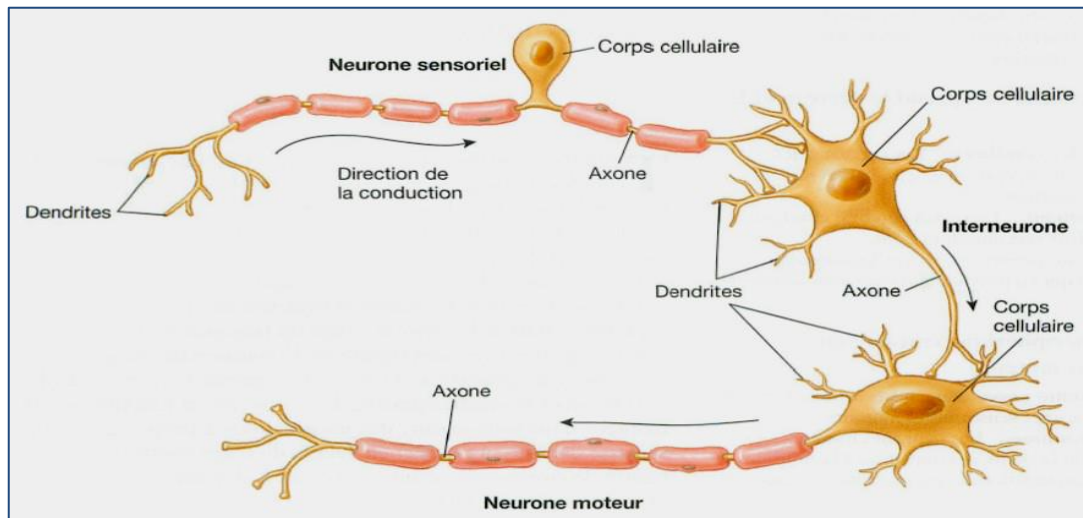
1850 : l'Allemand H. von Helmholtz (1821 - 1894):



- Constate que l'activité électrique des cellules nerveuses transmet des messages d'une cellule à l'autre.

- Mesure la vitesse de l'influx nerveux dans un nerf: quelques mètres par secondes seulement, c'est-à-dire beaucoup moins que la vitesse de l'électricité dans un fil métallique (\approx vitesse de la lumière).

2. L'influx nerveux - Aperçu



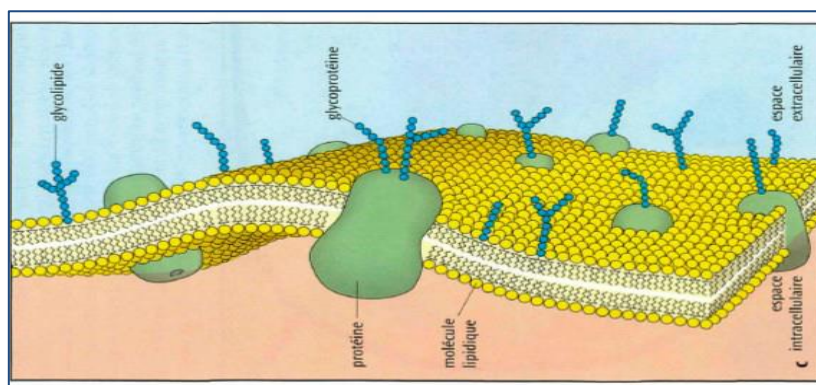
1. Stimulus extérieur
2. Propagation du potentiel d'action
3. Transmission de l'influx nerveux à une autre cellule (synapse)

L'influx nerveux est la propagation d'un potentiel d'action (courant électrique) le long d'une fibre nerveuse.

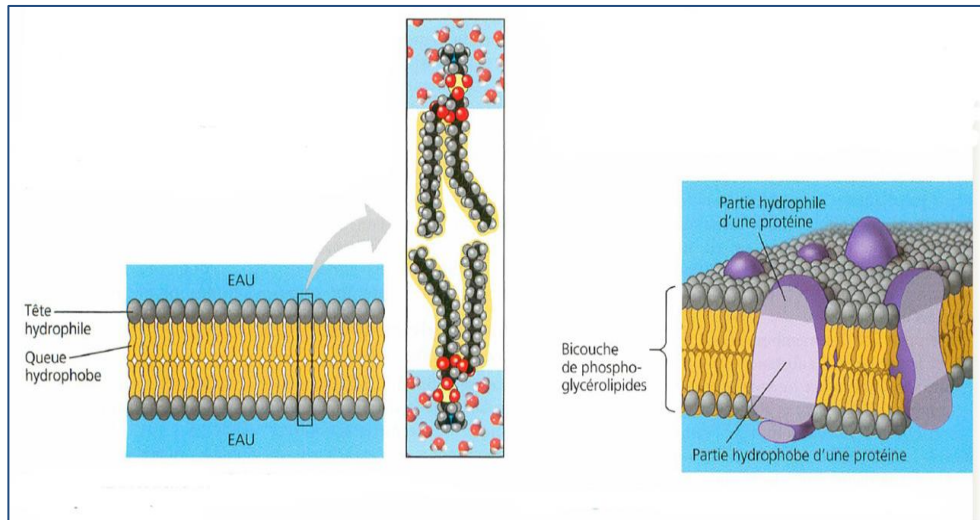
3. Les acteurs de l'influx nerveux

3.1 La membrane plasmique

Toutes les cellules sont entourées par une membrane cytoplasmique constituée d'une double-couche de phospholipides.



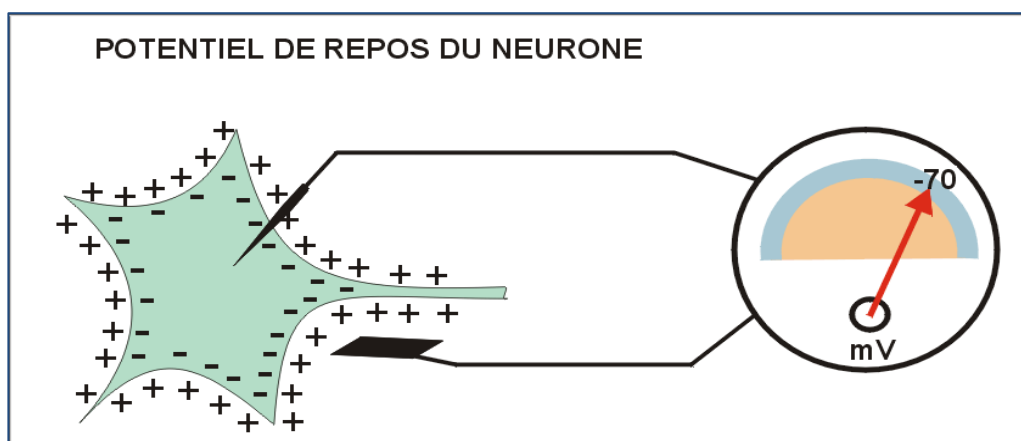
- **La membrane forme une barrière sélective**



- Les molécules non polaires et hydrophobes traversent facilement la membrane
- Les ions et les moléculaires polaires ne peuvent pas traverser directement la membrane

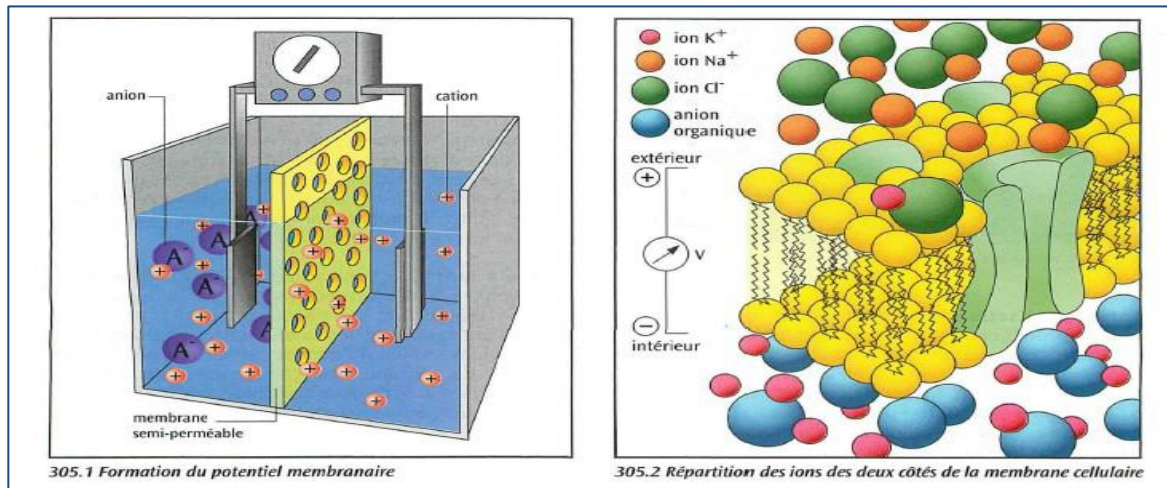
- **Le potentiel de membrane**

Il existe une différence de potentiel à travers la membrane d'une cellule.



- **Potentiel de repos : -70 mV**
- Cette différence de potentiel est due à une répartition inégale des charges entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane.

- La différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane peut être mesurée au moyen d'électrodes, placées l'une dans le cytosol, l'autre dans le milieu extracellulaire
- Les concentrations d'ions ne sont pas identiques à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule
- On observe donc une différence de potentiel de part et d'autre de la membrane



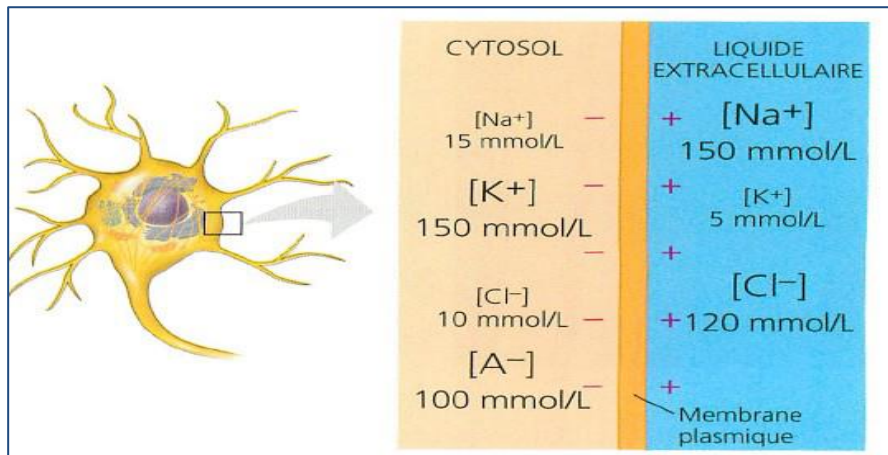
3.2 Les stimuli externes

- Les neurones peuvent réagir à des stimuli différents :
- Sensoriels (physiques) : lumière, son, pression, ...
- Chimiques : neurotransmetteur (synapse)

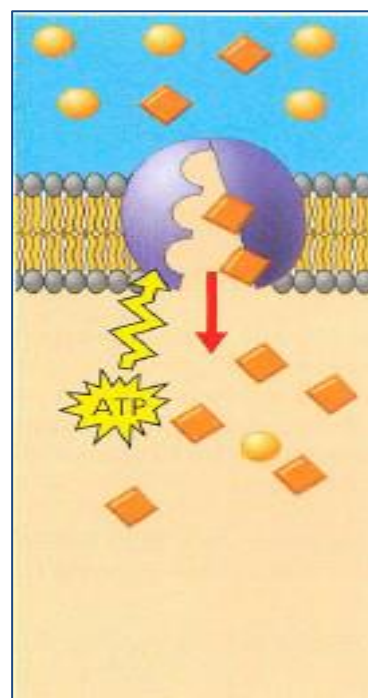
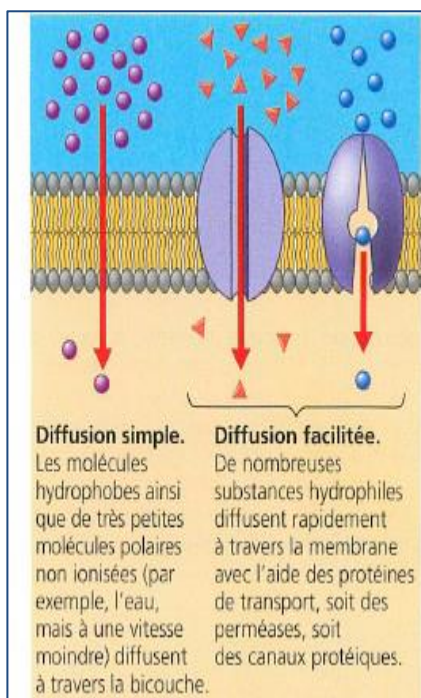
3.3 Les ions

- Les ions sont des petites molécules chargées.
- L'électricité en milieu aqueux est due à des mouvements d'ions (pas d'électrons).
- Le potentiel de membrane est dû à une répartition inégale des ions de part et d'autre de la membrane.

• Les ions



3.4 Les transporteurs membranaires



Transport passif:

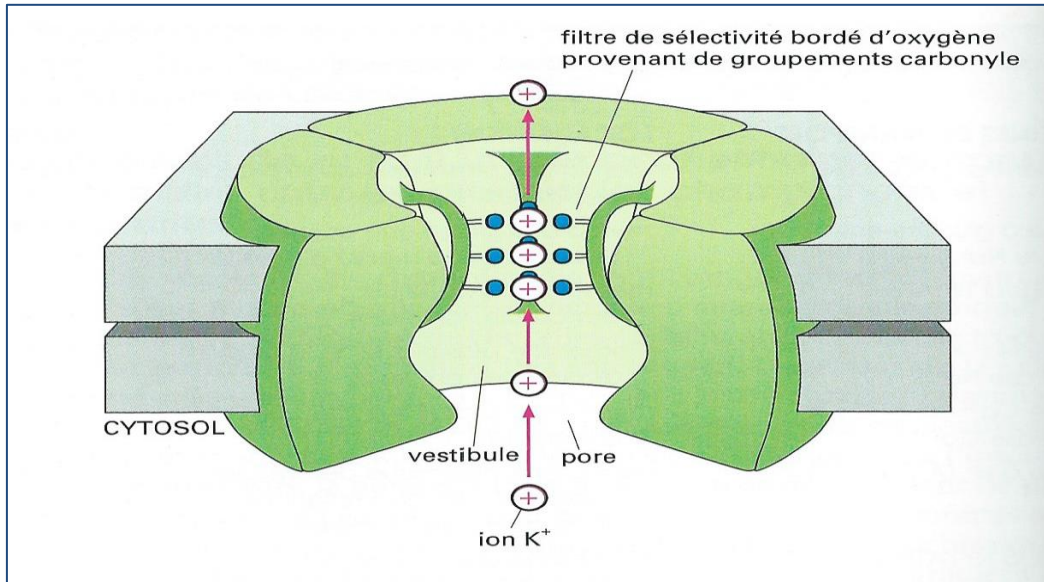
- dans le sens du gradient de concentration
- ne nécessite pas d'énergie

Transport actif:

- contre le gradient de concentration
- les protéines de transports (Pompes) nécessitent de l'énergie chimique

- **Les transporteurs sont spécifiques**

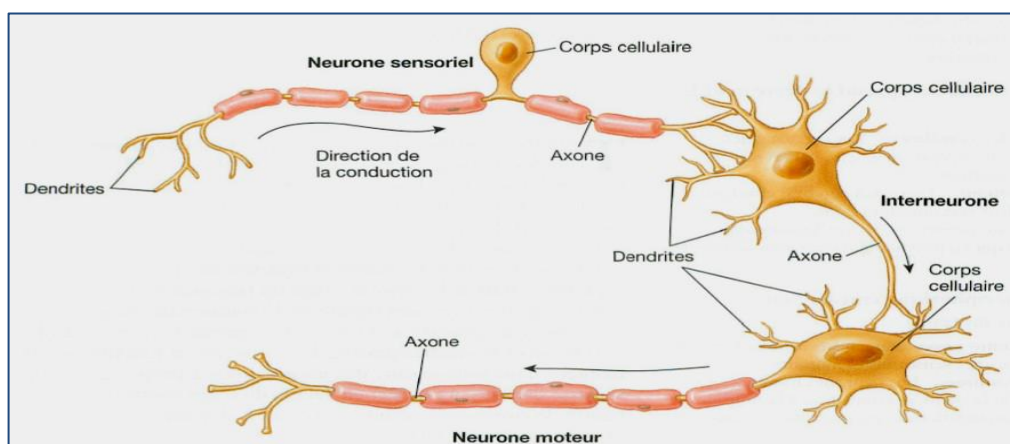
Les transporteurs contiennent des zones d'étranglement qui forcent les molécules à entrer en contact avec leur paroi.



- **L'importance des différents canaux protéiques transmembranaires**

- Les canaux ioniques spécifiques à un ion donné: Ils permettent le passage des ions par diffusion selon leur gradient de concentration.
- Les canaux ioniques à ouverture contrôlée par un ligand ou chimiodépendants : La liaison d'une substance chimique, hormone, neuromédiateur provoque l'ouverture du canal.
- "Les canaux ioniques à ouverture contrôlée par le voltage ou tensiodépendants : fermés dans la cellule au repos, ils s'ouvrent lors de courants électriques.
- "Les pompes à ions, transport actif qui nécessite de l'énergie chimique ATP: (pompe Na^+/K^+ , 2 K^+ qui entrent pour 3 Na^+ qui sortent)

4. L'influx nerveux – l'action



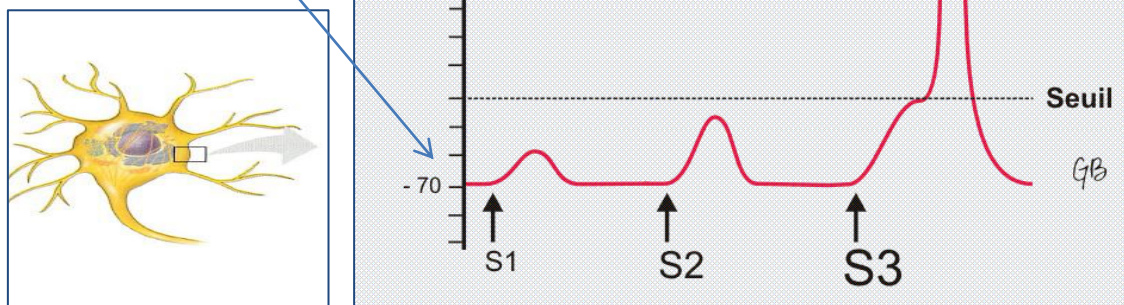
L'influx nerveux est la propagation d'un potentiel d'action (courant électrique) le long d'une fibre nerveuse.

- **L'influx nerveux**

- Toutes les cellules possèdent un potentiel de membrane, mais seuls les neurones et les cellules musculaires le modifient et le contrôlent pour transmettre des messages.
- L'influx nerveux est transmis le long d'un neurone, de la dendrite ou du corps cellulaire jusqu'à l'extrémité de l'axone.
- C'est un message électrique, créé par le flux d'ions à travers la membrane de la cellule.
- Le flux de ces ions change la polarité de la membrane
- Ce n'est pas un flux d'électrons le long de l'axone!

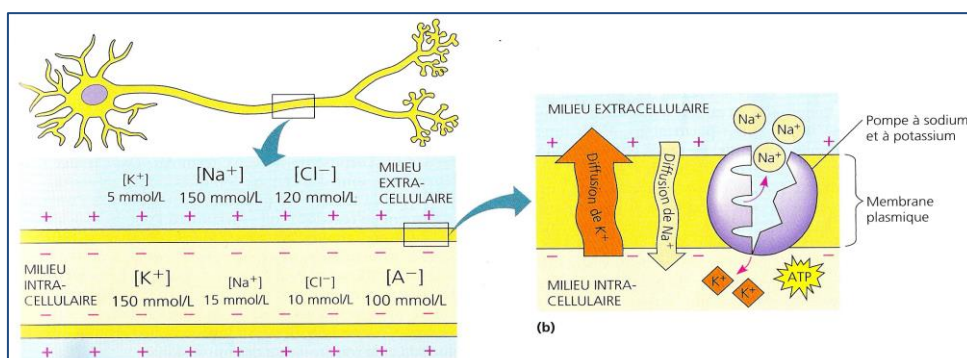
4.1 L'influx nerveux – le repos

1. Repos (-70mV)

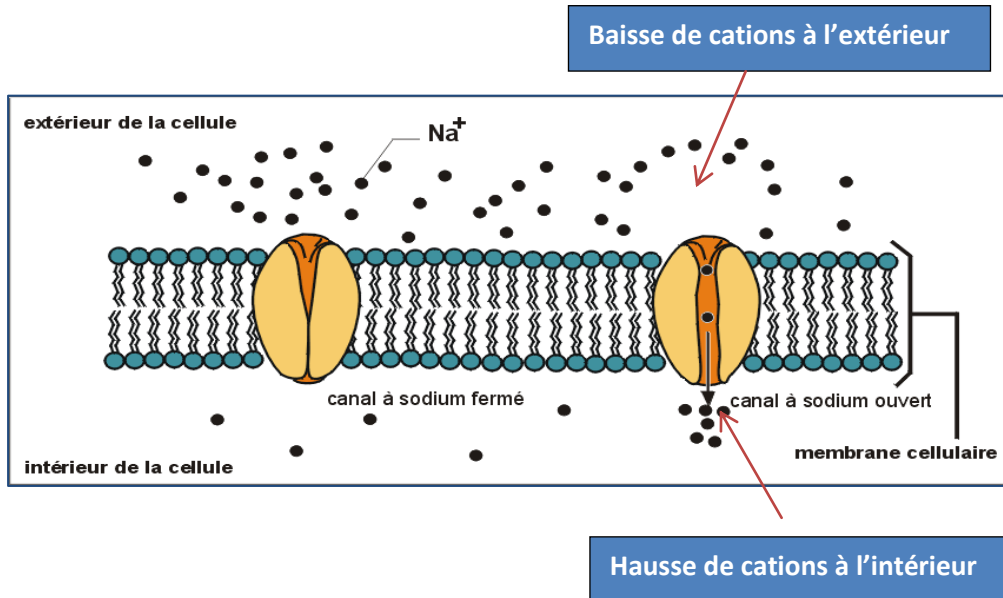


- **Le potentiel de membrane au repos**

- Excès d'anions intracellulaires fixes: grosses molécules (protéines, acides nucléiques) et ions tels phosphates, sulfates qui ne peuvent sortir librement de la cellule
- La pompe Na^+/K^+ favorise une plus forte concentration de Na^+ à l'extérieur
- Les canaux ioniques de fuite à K^+ permettent la sortie des ions K^+ selon leur gradient de concentration. Ils sont beaucoup plus nombreux (50x) que les canaux à sodium.



- **Le stimulus induit une dépolarisation**
- Les neurones peuvent réagir à des stimuli différents : lumière, son, pression, neurotransmetteur (synapse)...
- La présence de ces stimuli induit une réaction de dépolarisation de la membrane par ouverture des canaux à sodium (chimiodépendants, ou dépendants de stimulus Sensoriel)



Les canaux chimiodépendants (synapse)

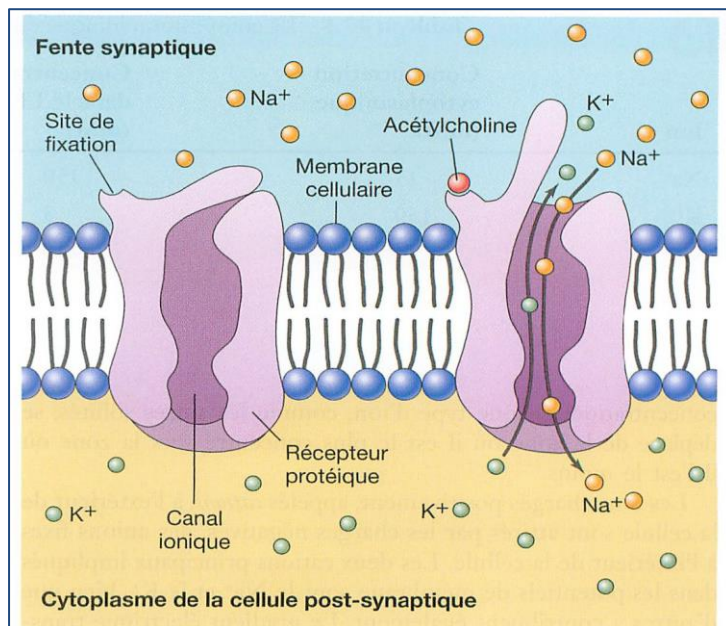


FIGURE 45.8

La fixation de l'acétylcholine (ACh) à son récepteur ouvre les canaux ioniques. Les valves de ces canaux chimiodépendants, dits aussi dépendants d'un ligand, s'ouvrent lorsque le neurotransmetteur ACh se fixe au récepteur.

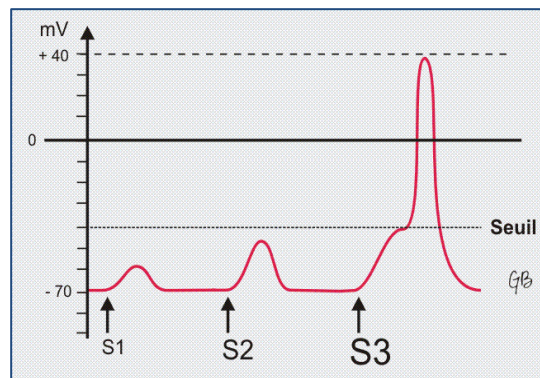
- **La notion de seuil**

- ✓ L'intensité du stimulus va produire une dépolarisation plus ou moins forte (nombre de canaux Na⁺ stimulés)
- ✓ Si la dépolarisation ne dépasse pas le seuil d'excitation : la membrane reprend sa polarisation normale et il n'y a pas d'influx.
- ✓ Si la dépolarisation dépasse un certain seuil (~ - 50 mV)
- ✓ Il y a un déclenchement du potentiel d'action

- **Le potentiel d'action : la loi du tout ou rien**

Pour qu'il y ait potentiel d'action, la dépolarisation au point stimulé doit dépasser un certain seuil (~ - 40 à ~ - 50 mV).

Le stimulus 1 (S1) est plus petit que S2 qui est plus petit que S3. Seul S3 provoque une dépolarisation qui atteint le seuil du neurone.



- **Les potentiels gradués**

- ✓ Sont de faibles changements de polarité de la membrane.
- ✓ L'amplitude du potentiel gradué dépend de l'intensité du stimulus ou de la quantité de ligand lié au récepteur
- ✓ Ces potentiels peuvent amener une dépolarisation ou une hyperpolarisation
- ✓ Ces potentiels gradués se combinent et s'additionnent: c'est la Sommation
- ✓ Lorsque l'addition des potentiels gradués atteint le seuil d'excitation, un potentiel d'action se produit.

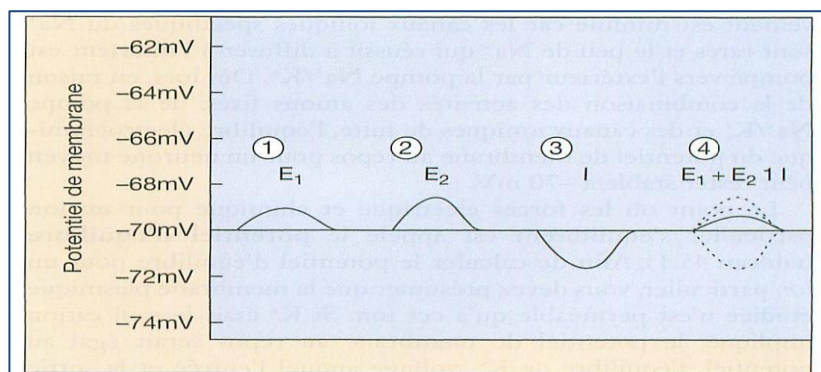
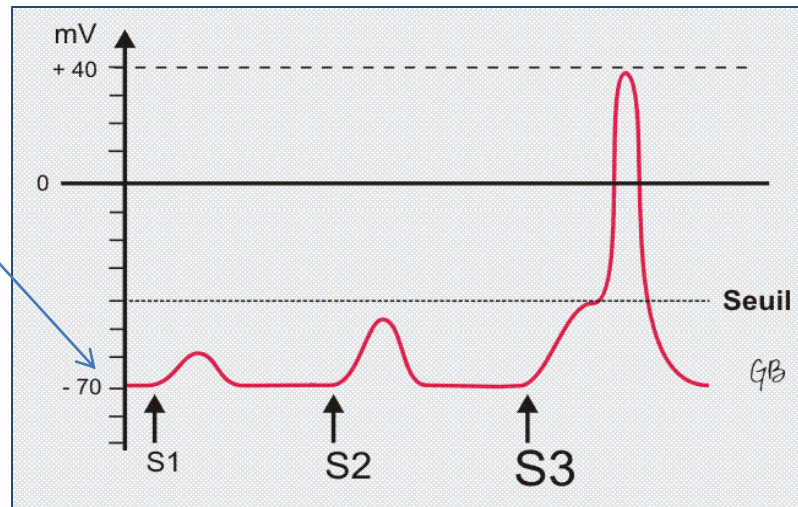
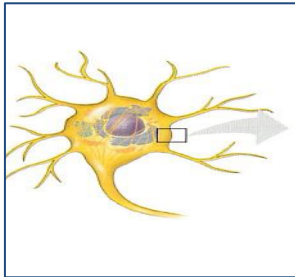


FIGURE 45.9

Potentiels gradués. Des potentiels gradués sont produits par la régulation des canaux chimiodépendants ou dépendants d'un ligand. (1) Un stimulus d'excitation faible, E₁, déclenche une dépolarisation moindre que (2) le stimulus plus puissant, E₂. (3) Un stimulus inhibiteur, I, produit une hyperpolarisation. (4) Puisque les potentiels gradués peuvent s'additionner, si les trois stimulus surviennent très près l'un de l'autre, le changement de polarité qui s'en suivra sera la somme algébrique des trois changements individuels.

4.3 L'influx nerveux - Dépolarisation

1. Repos (-70mV)



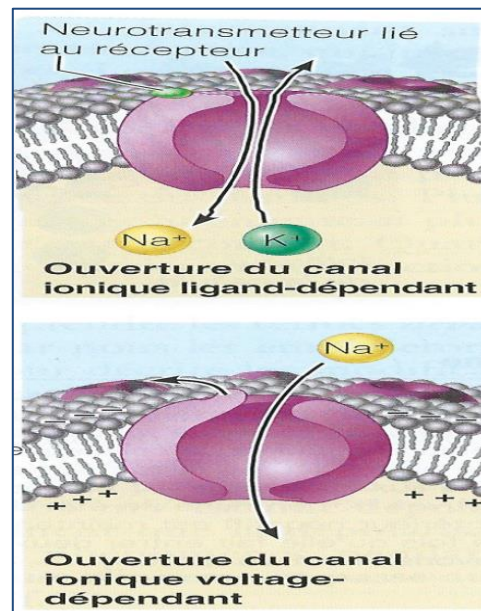
2. Les stimulations

- **Potentiel d'action - dépolarisation**

Lorsque la polarité atteint un certain seuil (~ -50 mV), les canaux sodium tensiodépendants s'ouvrent soudainement, ce qui amplifie la dépolarisation de la membrane.

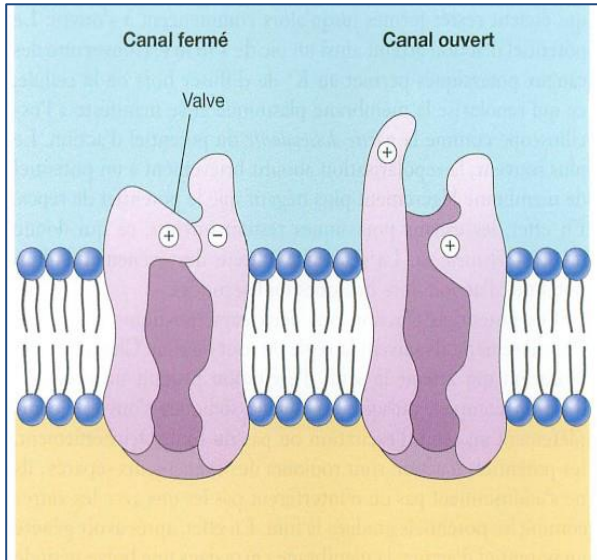
La membrane devient alors environ 500 fois plus perméable au Na^+ qu'elle ne l'est normalement.

Il y a une entrée massive de cations sodium dans la cellule ($\sim 30\,000$ à la seconde).



- **Les canaux tensio-dépendants (ou voltage-dépendants)**

- Canaux (protéines transmembranaires) qui s'ouvrent sous l'effet d'un courant électrique.

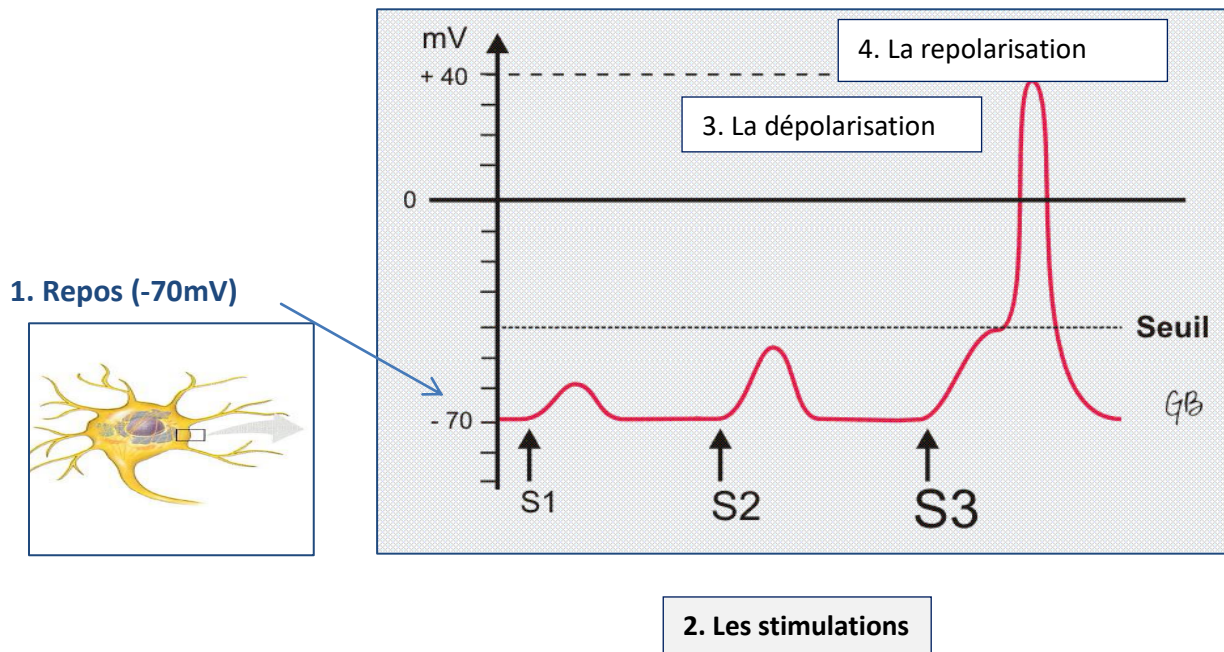


- Ce courant est engendré par la diffusion des ions* à travers la membrane, lors de l'ouverture des canaux chimiodépendants.

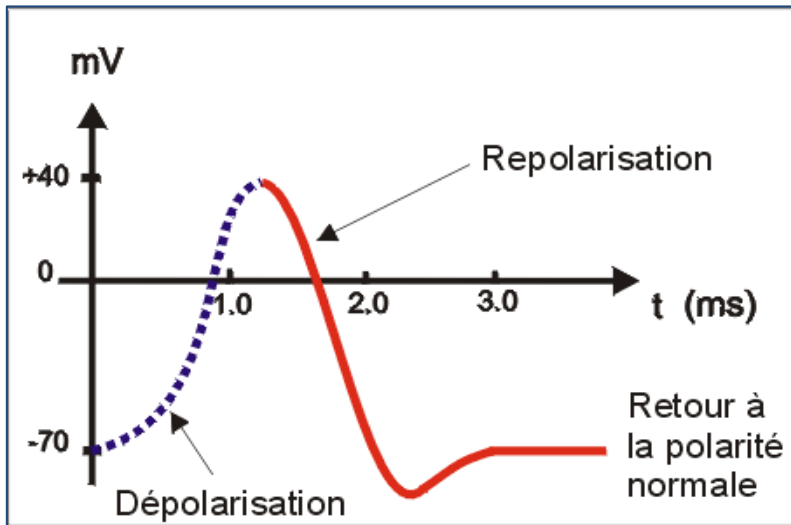
- Un courant électrique, ce sont des charges qui se déplacent, et les ions sont chargés

- Dans les neurones et les cellules musculaires, les canaux spécialisés à Na^+ et K^+ comportent des valves qui sont fermées lorsque le potentiel de membrane est au repos et qui s'ouvrent lorsque le seuil critique de dépolarisation est atteint.

4.4 L'influx nerveux - Repolarisation



Le point dépolarisé reprend rapidement sa polarité:



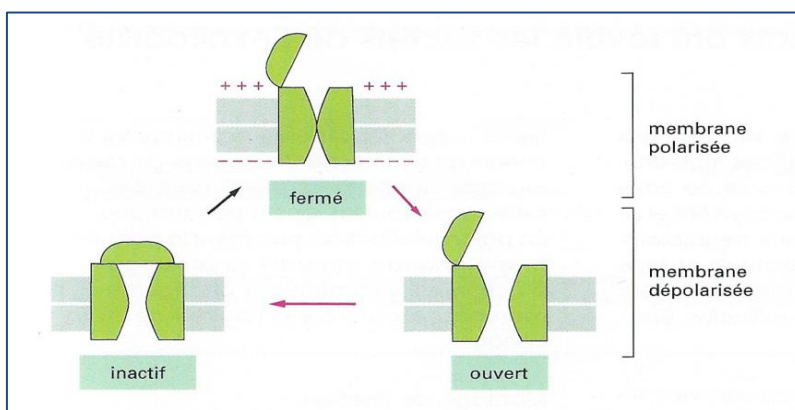
= potentiel d'action

Il n'entre que très peu de Na⁺ lorsqu'un point de la membrane se dépolarise. Globalement, la concentration en Na⁺ dans l'ensemble de la cellule n'augmente que de 0,0001%.

Le changement de concentration à l'extérieur est aussi faible. Le phénomène est très localisé.

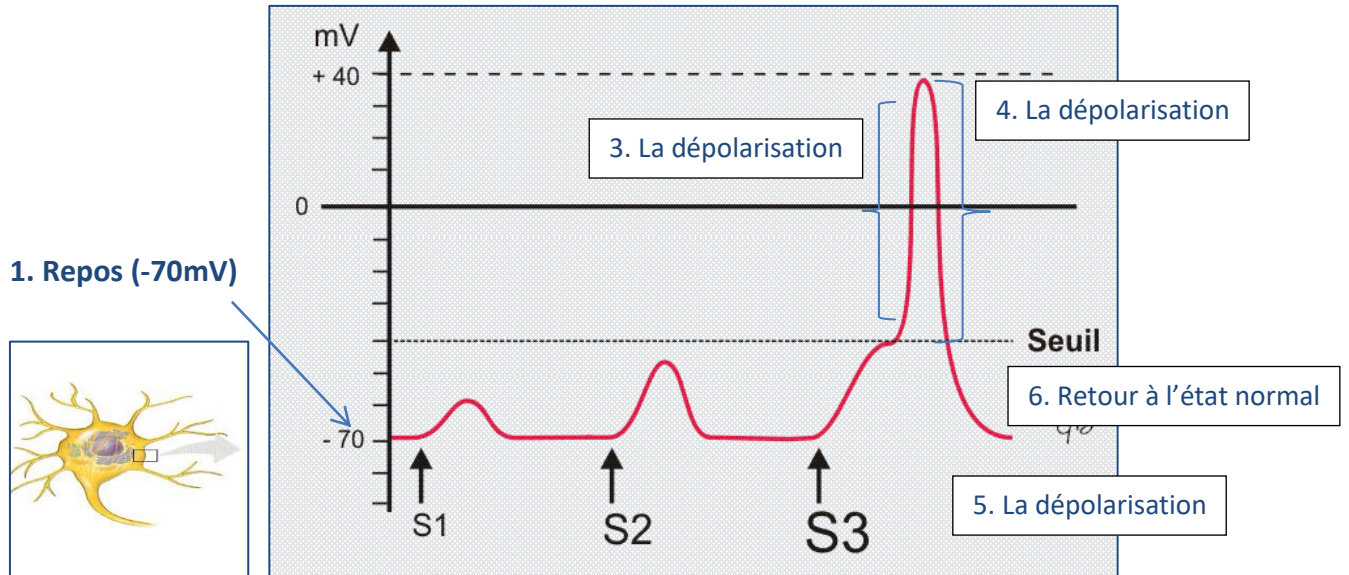
- La repolarisation

Fermeture des canaux à sodium (la membrane redevient peu perméable au Na⁺).



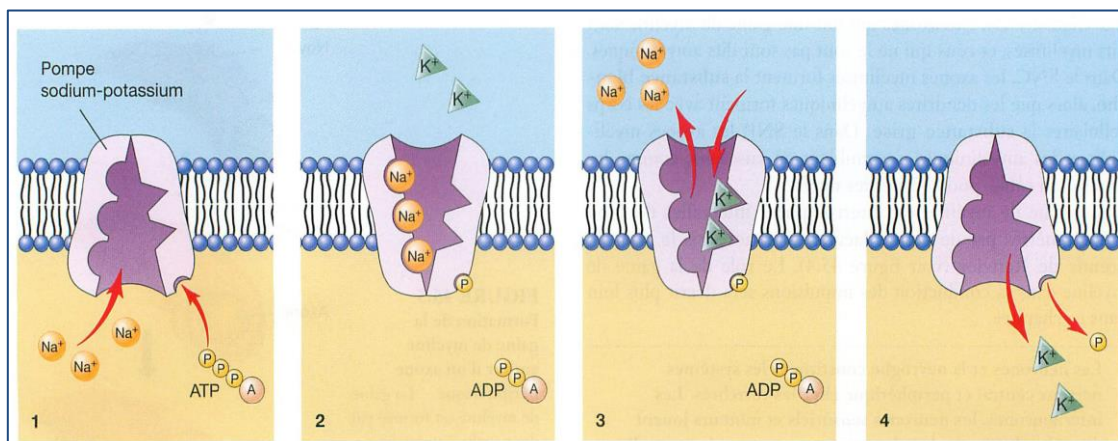
- Ouverture de canaux à K⁺ qui étaient fermés
 → ↑ Perméabilité au K⁺ → ↑ sortie de K⁺ → repolarisation de la membrane
- Un potentiel d'action ne dure qu'une milliseconde

4.4 L'influx nerveux - Repolarisation



2. Les stimulations

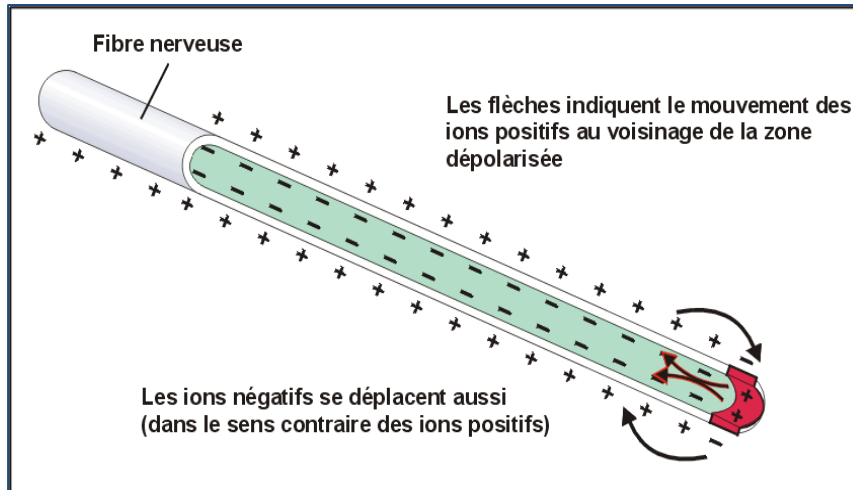
- ✓ Suit ensuite une phase de repompage des ions K^+ vers l'intérieur de la cellule, des Na^+ vers l'extérieur de la cellule, grâce à la pompe Na^+/K^+



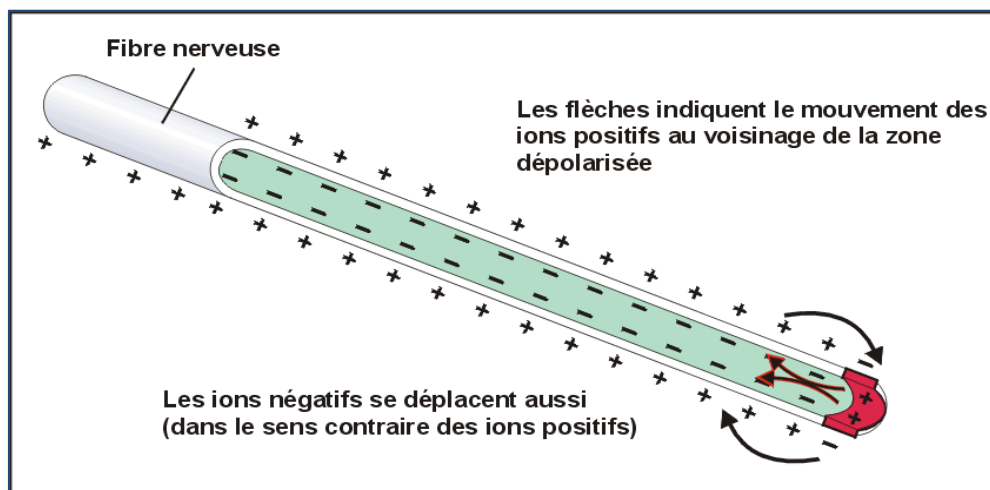
- ✓ La pompe sodium-potassium transporte trois Na^+ à l'extérieur de la cellule et simultanément deux K^+ à l'intérieur de la cellule. C'est un transport actif qui nécessite de l'énergie (ATP).

5. Propagation de l'influx nerveux

Potentiel d'action en un point de la membrane → déplacement d'ions au voisinage de la zone dépolarisée = courants électriques



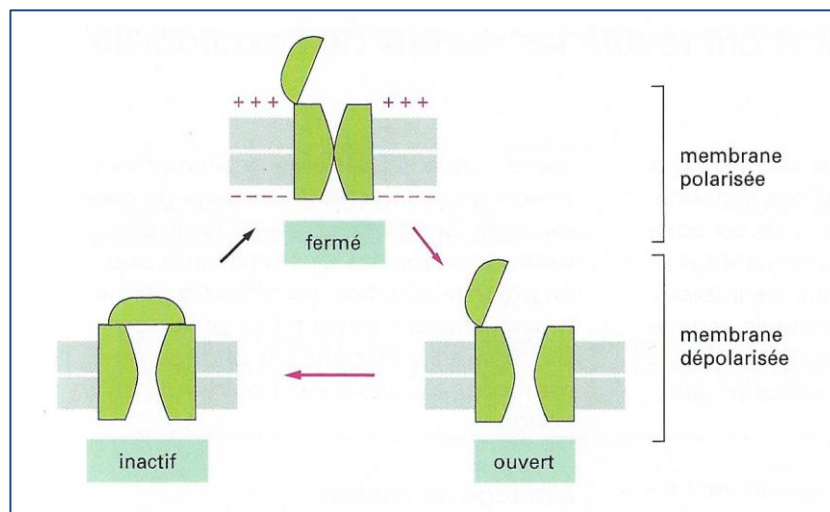
- Les faibles courants électriques engendrés par les ions qui se déplacent provoquent l'ouverture de canaux à sodium **TENSIODEPENDANTS** au voisinage de la zone qui s'est dépolarisée, **ce qui provoque la dépolérisation de la zone voisine**



- La dépolérisation d'un point de la membrane provoque la dépolérisation du point voisin.

- **La période réfractaire**

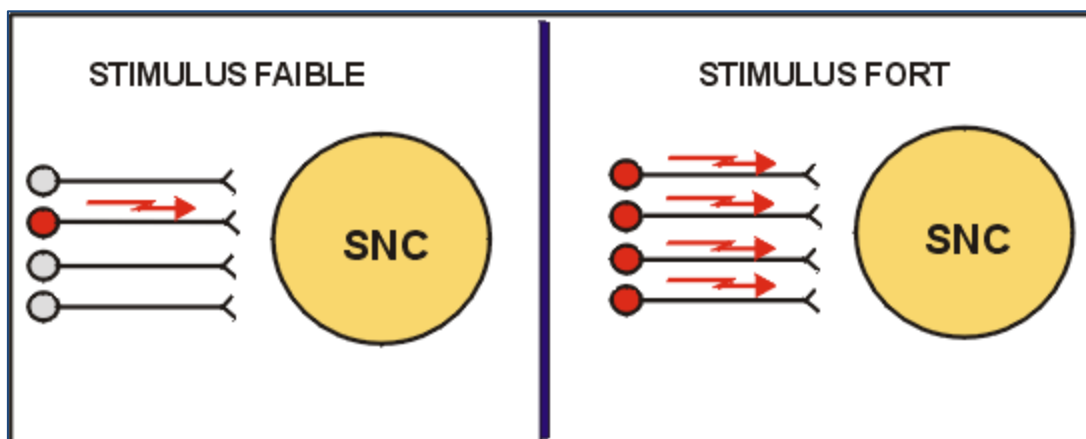
- Pendant la phase de repolarisation, le neurone est insensible à une nouvelle stimulation : c'est la phase ou période réfractaire.
- La période réfractaire permet à l'influx nerveux de ne se déplacer que dans une direction le long de l'axone.
- Elle détermine la fréquence maximale à laquelle les potentiels d'actions peuvent être déclenchés.



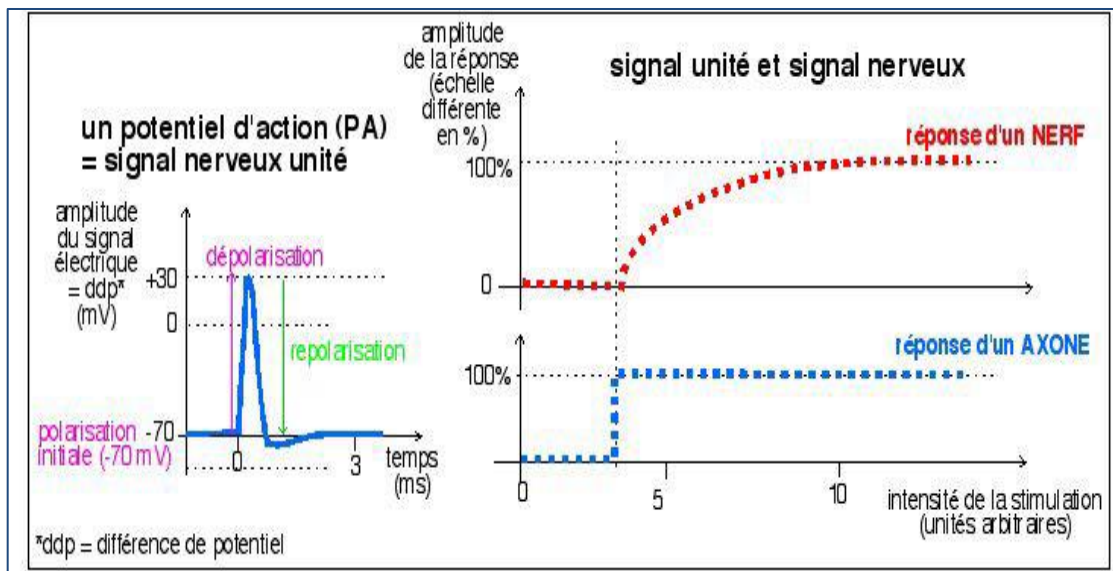
4. L'intensité du stimulus

Le SNC peut faire la différence entre un stimulus faible et un stimulus fort même si le potentiel d'action est le même dans les deux cas :

1. Un stimulus fort fait réagir plus de neurones qu'un stimulus faible

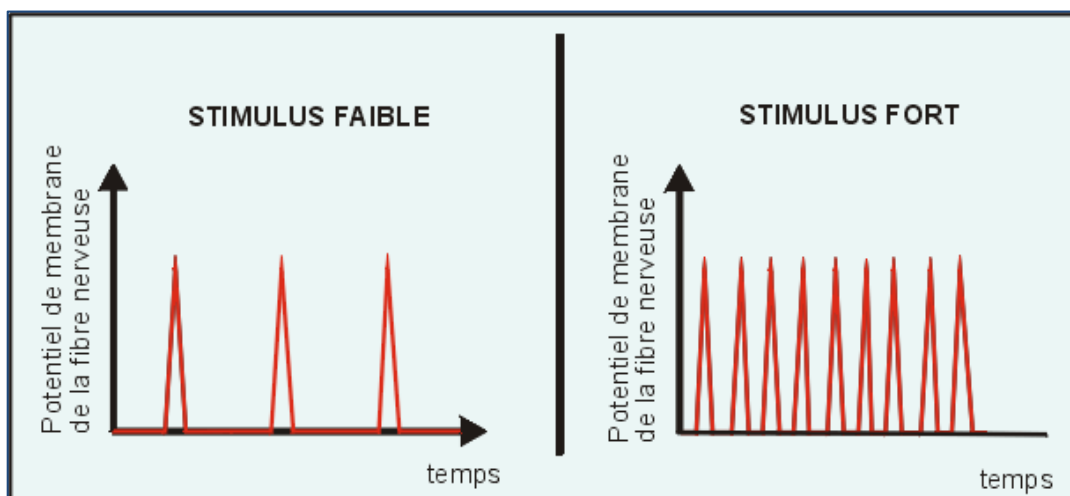


- **Intensité du stimulus et réponse nerveuse**



- La réponse d'un axone obéit à la loi du tout ou rien
- La réponse d'un nerf (composé de nombreux axones) est proportionnelle à l'intensité de la stimulation (nombre de neurones)

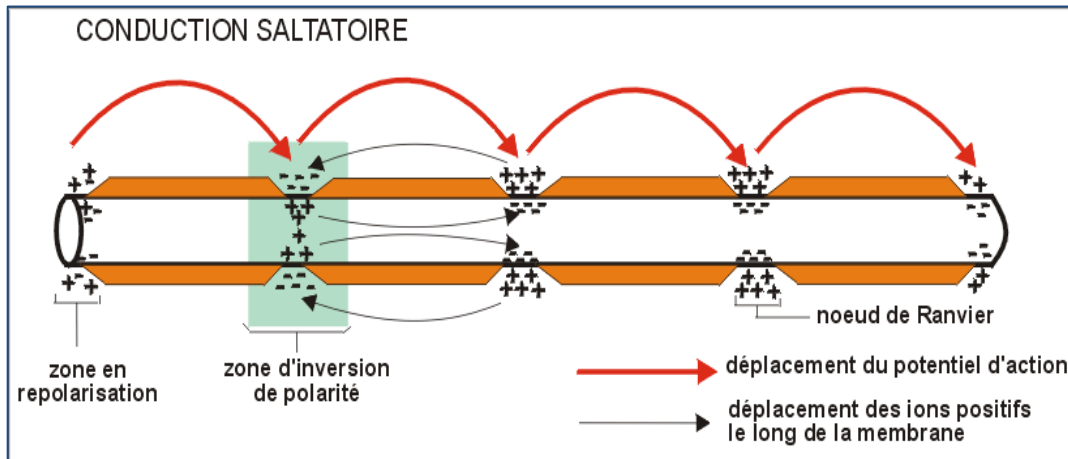
2. La fréquence des potentiels produits est plus grande si le stimulus est fort, dans la limite fixée par la période réfractaire



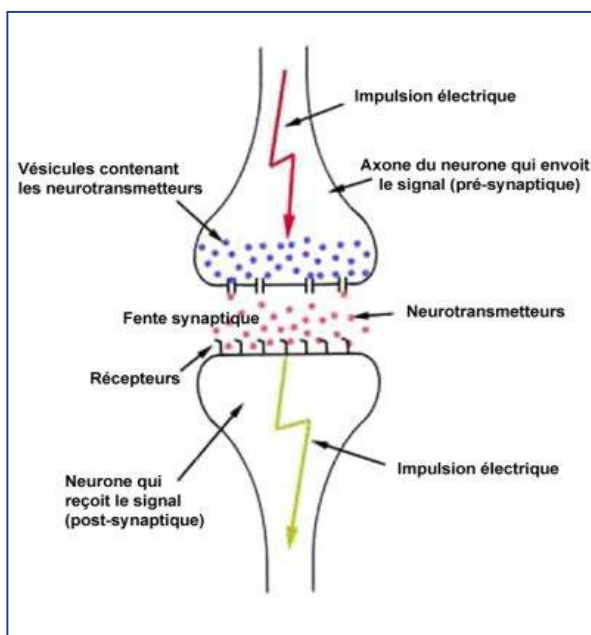
- La fréquence peut varier, selon la force du stimulus, de 1 Hz (un potentiel par seconde) à 100 Hz

5. Vitesse de déplacement de l'influx dans un axone

- ✓ ~ 3 Km / heure à ~ 300 Km / heure
- La vitesse dépend de:
 - Diamètre de la fibre nerveuse : ↑ diamètre ==> ↑ vitesse
 - Présence de myéline ==> ↑ vitesse conduction saltatoire



- **Conduction saltatoire**
 - Chez les vertébrés, le potentiel d'action ne se forme qu'aux nœuds de Ranvier, où la membrane est en contact avec le liquide extracellulaire
 - Lorsque, sous l'effet de la différence de tension intracellulaire, le potentiel d'action se forme à droite, le nœud de gauche est en phase réfractaire garantissant ainsi le sens de l'influx
- **La transmission de l'influx d'une cellule à l'autre**



➤ Le message électrique est converti en message chimique grâce à la synapse

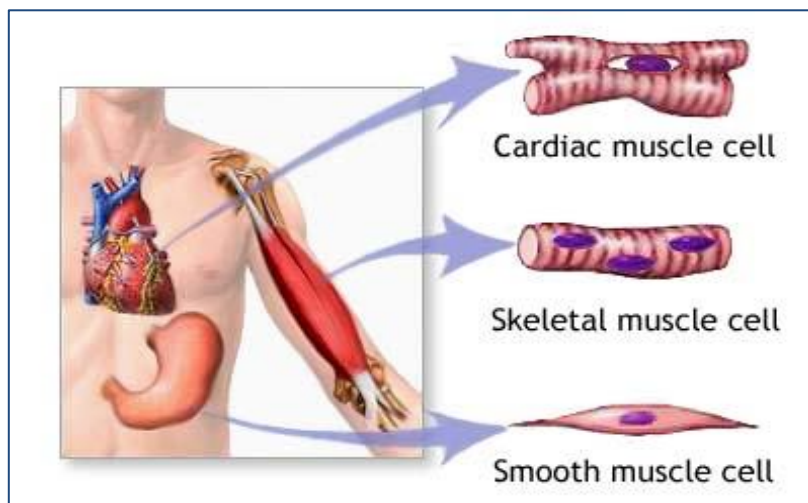
8. La fibre musculaire et la contraction musculaire

I - Caractéristiques générales du tissu musculaire

A - Types de tissus musculaires

3 types : squelettiques, cardiaque, lisse.

- structure,
- situation dans le corps,
- fonction,
- mode de déclenchement de leur contraction.



- Points communs

- Les cellules ont une forme allongée = fibres musculaires (FM)
- La contraction est assurée grâce à des myofilaments (actine et myosine)

- Différences :

- Tissu musculaire squelettique : = les muscles striés sous la forme de muscles squelettiques (recouvre le squelette osseux et s'y attache)
- fibres musculaires squelettiques = les + longues (forment des stries),
- peuvent être maîtrisées volontairement peuvent se contracter rapidement, et avec une grande force
- sont très fatigables

➤ Le tissu musculaire cardiaque :

- n'existe que dans le cœur (myocarde)
- strié,

- contraction involontaire
- **Le tissu musculaire lisse :**
- dans les organes viscéraux creux
- non striés,
- involontaires

B - Fonctions du tissu musculaire

- Mouvement
- Maintien de la posture
- Stabilisation des articulations
- Production de chaleur

C - Caractéristiques fonctionnelles des muscles

Excitabilité : faculté de percevoir un stimulus et d'y répondre

Contractilité : capacité de se contracter avec force en présence d'une stimulation appropriée

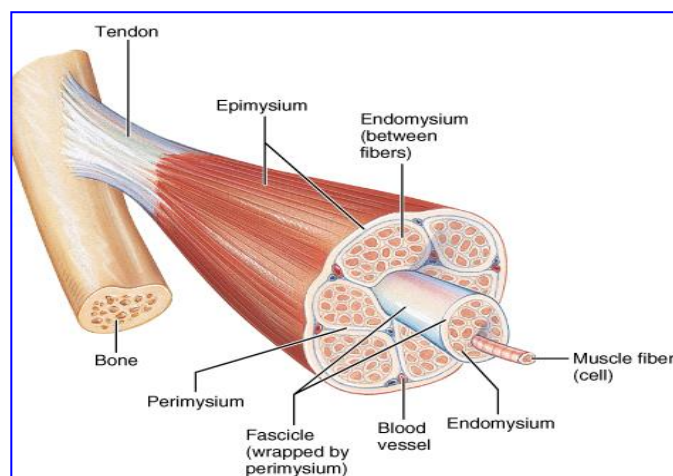
Extensibilité : faculté d'étirement. Lorsqu'elles se contractent, les fibres musculaires raccourcissent, mais lorsqu'elles sont détendues, on peut les étirer au-delà de leur longueur de repos

Elasticité : possibilité pour les FM de se raccourcir et de reprendre leur longueur de repos lorsqu'on les relâche.

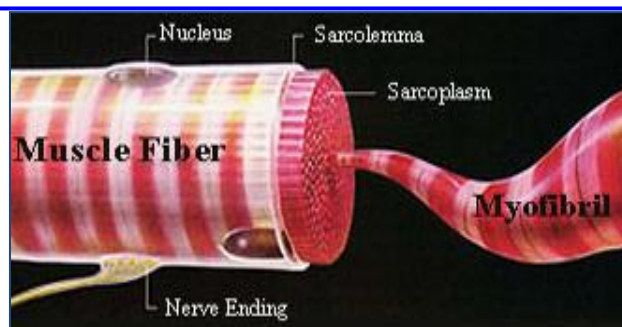
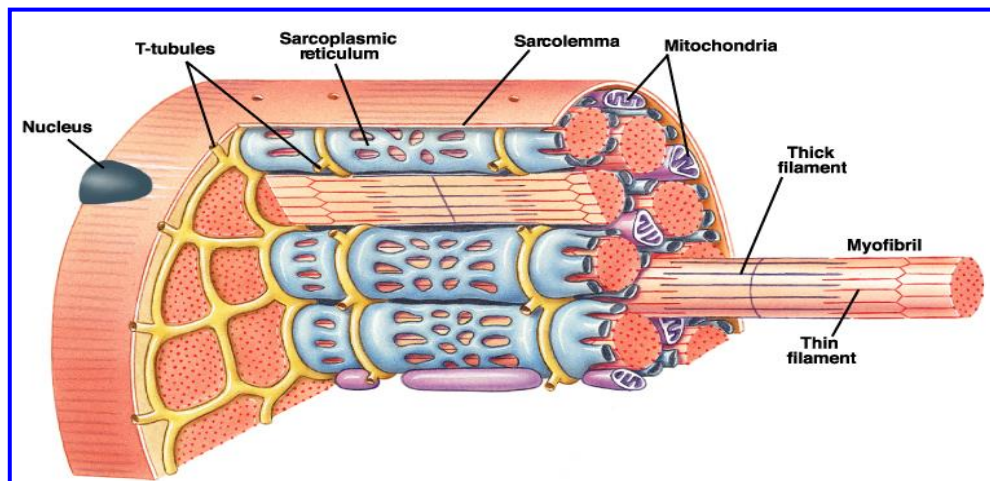
A - Structure anatomique du muscle

▪ Le muscle squelettique :

- un corps musculaire
- un ou plusieurs tendons

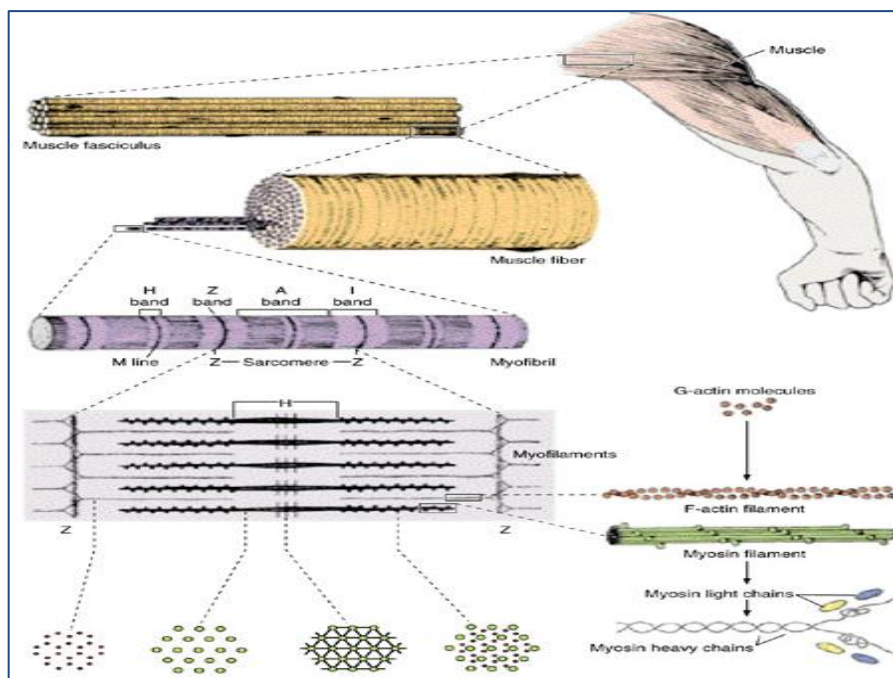


- Le corps musculaire est constitué de plusieurs centaines (milliers) de FM, regroupées en faisceaux.
 - Autour de chaque faisceau= **périmysium**
 - Autour de chaque FM = **endomysium** :
 - o sépare les FM entre elles,
 - o isolant électrique en doublant la membrane électriquement excitable qui recouvre la fibre : **le sarcolemme**
- **La fibre musculaire :**
- cellule géante, très allongée, plusieurs noyaux
 - diamètre d'1 FM varie entre 10 et 100 μm
 - longueur d'une FM peut aller de 1 mm à plusieurs dizaines de centimètres (30 cm)
 - les + courtes et les plus épaisses = une force importante
 - les plus longues et les + fines = mouvements rapides et de grande amplitude

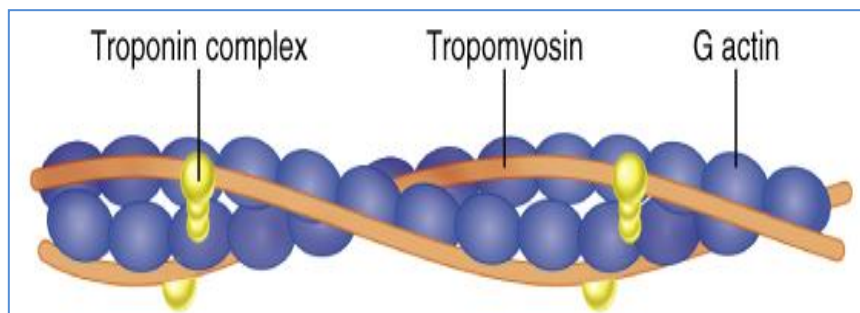
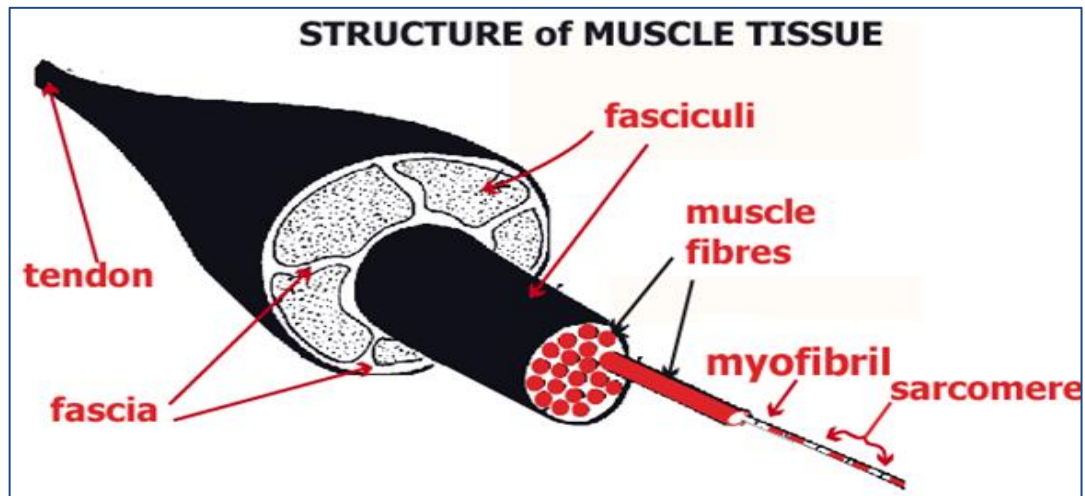


- **Chaque FM : enveloppée d'une membrane fine électriquement excitable : le sarcolemme**
- o tapisse totalement la fibre,

- peut transmettre l'excitation électrique aux éléments contractiles : **les myofibrilles**
- **Les tubules transverses (tubules T)** : modifications particulières du sarcolemme, qui pénètrent en profondeur dans la cellule
- **Sarcoplasme** : liquide intracellulaire de la FM,
 - abrite des réserves importantes de glycogène
 - Abrite de la myoglobine
- **Le réticulum sarcoplasmique** : réseau de tubules, qui parcourt les intervalles entre les myofibrilles
- Les terminaisons du réticulum sont appelées citernes (réserves d'ions Ca^{2+})



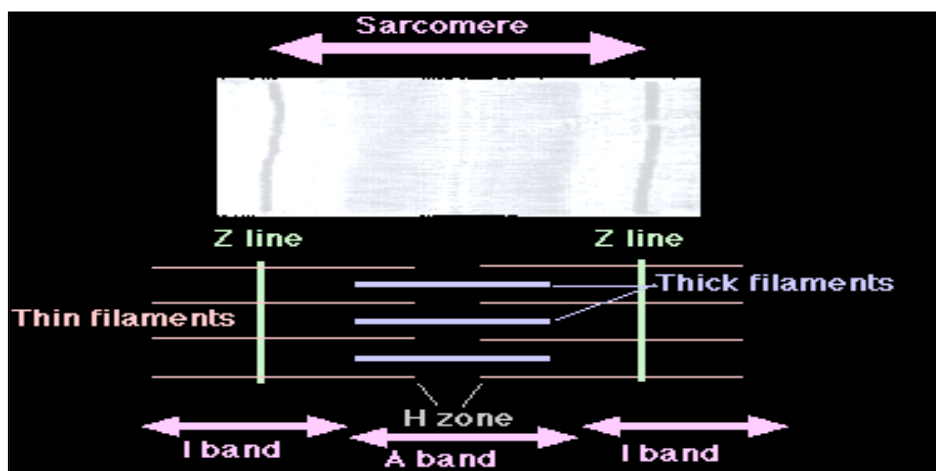
- **Les myofibrilles :**
 - allongées d'une extrémité à l'autre de la FM
 - se regroupent parallèlement par paquets de 40 à 80
 - Chacune présente dans sa longueur une alternance régulière de bandes sombres et claires → apparence striée
- L'alternance de ces bandes = zones de chevauchement des filaments contractiles : **l'actine et la myosine.**
- La position de ces filaments se répète de manière très régulière tout au long de la fibre au sein d'unités particulières appelées **sarcomères.**

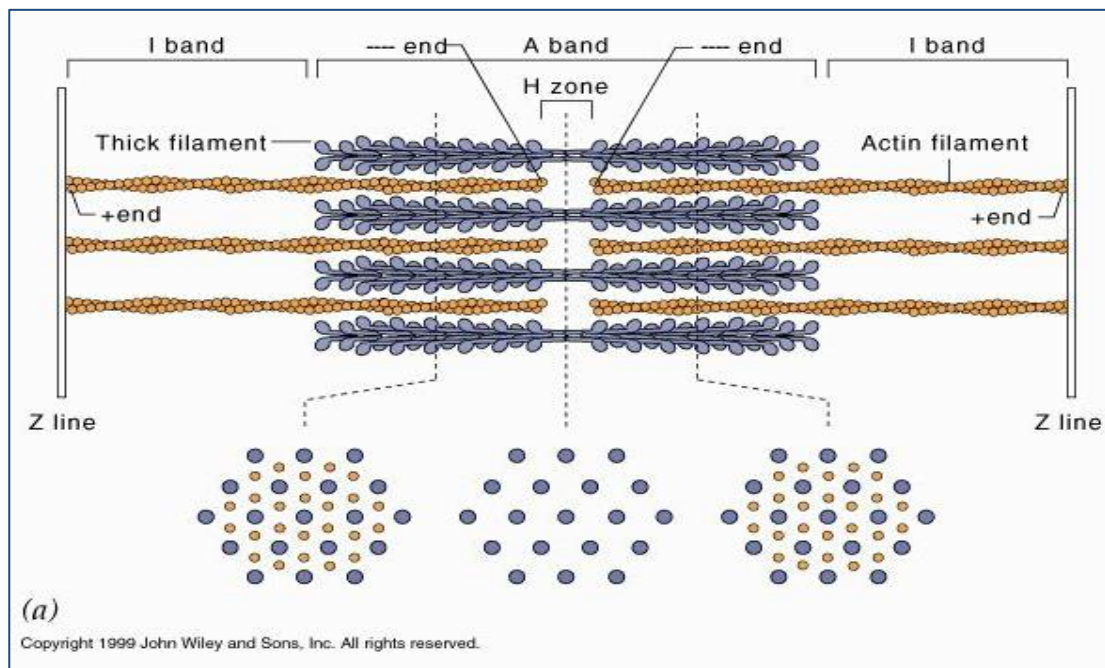


II. Structure du muscle

1. Le sarcomère

- = l'unité contractile du muscle
- comprend un disque sombre (bande A) encadré de 2 disques clairs (bande I)
- est limité à ses extrémités par 2 lignes sombres : les stries Z qui constituent les sites de jonction des sarcomères entre eux





2. Les myofilaments

- au milieu des filaments fins d'actine, s'intercalent les filaments épais de myosine
- Les filaments d'actine sont solidement fixés aux stries Z
- Les filaments épais sont formés par l'assemblage de plusieurs molécules de myosine

III. Mécanisme de la contraction

A – Les myofilaments

- Propriétés des têtes de myosine :
 - ✓ 1 = dégrader l'ATP,
 - ✓ 2 = se lier avec les filaments d'actine
- Au repos, les liaisons entre actine et myosine sont empêchés par l'inhibition exercée par 2 protéines : **la troponine** et **la tropomyosine**.
- → Verrous placés entre les filaments fins et épais

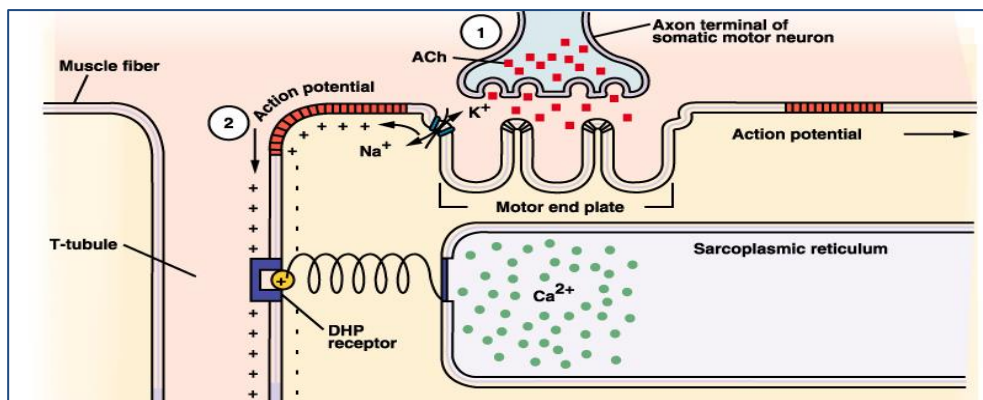
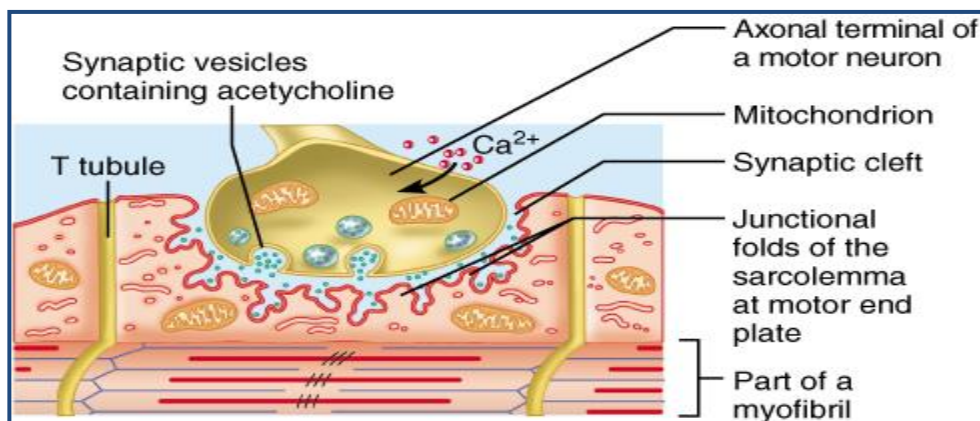
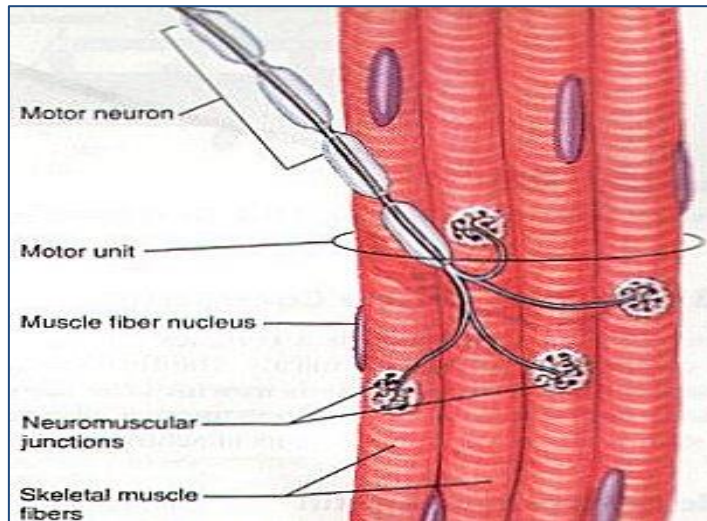
B – La commande neuromusculaire : couplage excitation-contraction

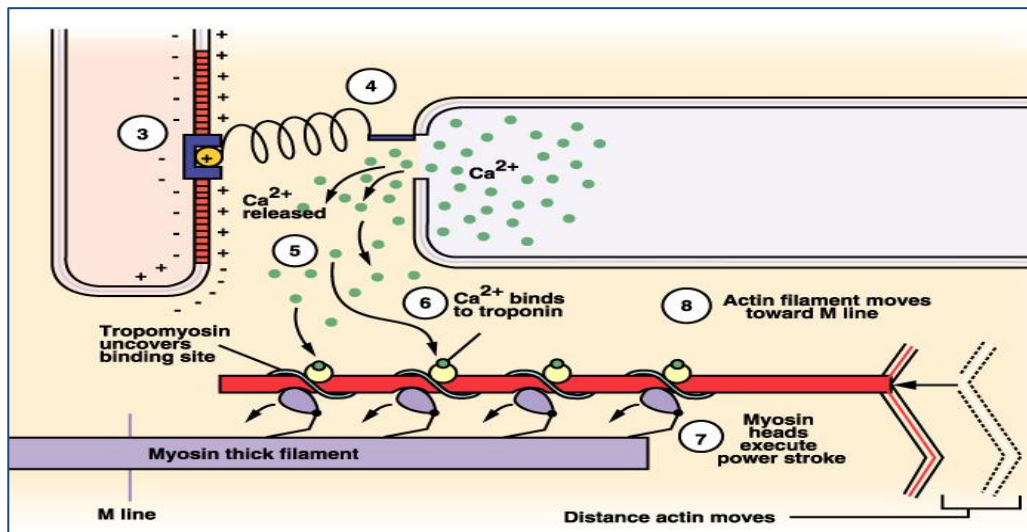
- Pour qu'une FM se contracte, un PA doit être appliqué sur le sarcolemme →

Augmentation la concentration intracellulaire d'ions Ca^{2+} → contraction

- Conduction des influx nerveux du SNC : nerfs moteurs, constitués de motoneurones ☐
- Le motoneurone ☐ est un neurone dont le corps cellulaire se situe dans la moelle épinière, et la terminaison sur le sarcolemm
- Liaison entre Motoneurone α et sarcolemme : **la jonction neuromusculaire**.
- En général, chaque FM ne possède qu'1 JNM

- axone du motoneurone α :
 - o pénètre sous l'enveloppe conjonctive du muscle
 - se divise en plusieurs branches
 - chacune de ces branches se dirige vers 1 FM
- Synapse chimique : **fente synaptique**
- Neurotransmetteur : **l'Acétylcholine (ACh)**.
- **La plaque motrice** = partie du sarcolemme de la FM où se trouve la JNM





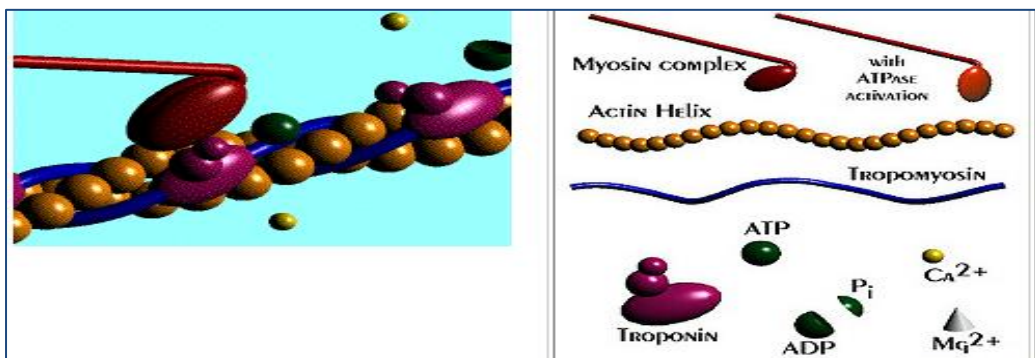
- Lorsqu'une cellule musculaire se contracte, chacun de ses sarcomères raccourcit et les stries Z se rapprochent.
- **Aucun des filaments ne change de longueur pendant que les sarcomères se contractent.**
- La contraction se fait par un glissement des filaments d'actine le long des filaments de myosine

a - Excitation :

- lorsque le PA membranaire, qui parcourt le sarcolemme, arrive au niveau des citernes → la membrane des citernes devient perméable au calcium.

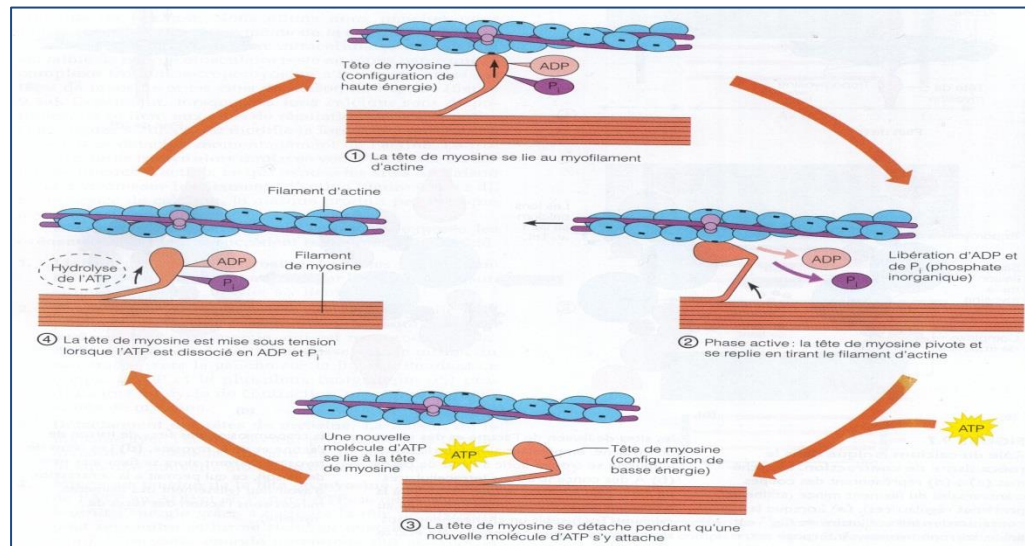
b - Couplage Calcium-troponine

- le Ca^{2+} massivement libéré dans le sarcoplasme se fixe sur les sites calciques de la troponine
- Cette affinité pour le calcium a pour effet de faire pivoter sur elles-mêmes les molécules de troponine et de tropomyosine



c - Pontage actomyosine

- la molécule de tropomyosine, qui au repos s'intercalait entre l'actine et la myosine, est alors déplacée, et ne s'oppose plus au contact spontané des têtes des molécules de myosine et d'actine.
- Un pont acto-myosine se forme alors.



d- Mouvement de glissement des myofilaments

- l'accouplement de l'actine et de la myosine \rightarrow dégradation d'ATP \rightarrow production d'énergie
- Cette énergie est convertie en mouvement de la tête de chaque molécule de myosine, qui, ensembles, donnent un micromouvement de glissement des filaments d'actine vers le centre du sarcomère.
- Sur leur lancée, les têtes de myosine se détachent des sites où elles étaient fixées et vont chercher d'autres sites voisins pour à nouveau les faire glisser

e - Le relâchement

- Tant que durent les influx nerveux, ces mécanismes se répètent.
- Lorsque les PA cessent, le Ca^{2+} est aspiré par les citernes (pompes à Ca^{2+}).

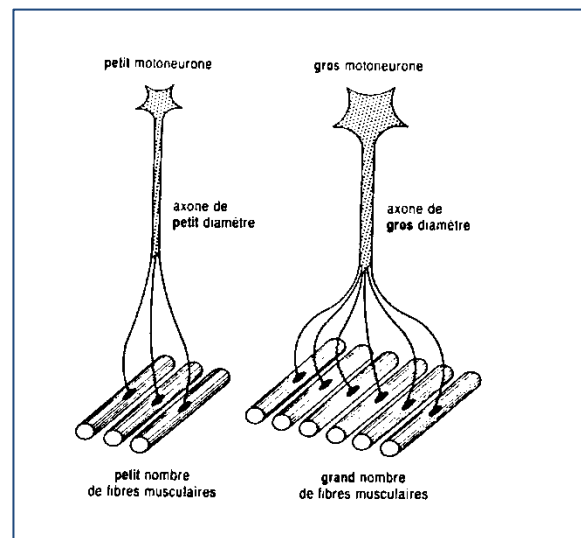
Tropomyosine \rightarrow vient se replacer en position initiale.

IV – Le muscle squelettique à l'exercice

A- L'unité motrice

- Chaque FM \rightarrow un nerf moteur
- Un même neurone peut régir plusieurs fibres musculaires

- L'ensemble formé par un neurone moteur et toutes les fibres musculaires qu'il dessert est appelé **Unité Motrice**



Unité Motrice

CHAPITRE III. REGULATION ET INTEGRATION

1. Croissance : étapes et développement, déterminisme et taille des cellules

I. INTRODUCTION

- Les cellules ayant leurs chromosomes localisés dans un noyau et séparés du reste de la cellule, cellules eucaryotes, sont apparues sur Terre il y a environ deux milliards d'années.
- Les organismes constitués par ces cellules peuvent être unicellulaire, comme les levures ou les amibes, ou multicellulaire, comme les plantes ou les animaux.
- Le corps humain contient un nombre impressionnant de cellules : environ un milliard de cellules par gramme de tissu !
- Chaque noyau cellulaire contient notre matériel héréditaire entier dans l'ADN, localisé dans 46 chromosomes (23 paires de chromosomes).
- Depuis plus de cent ans, on sait que les cellules se multiplient par division.
- C'est seulement au cours des vingt dernières années qu'il a été identifié les mécanismes qui régulent le cycle cellulaire et par extension la division cellulaire.
- Ces mécanismes fondamentaux sont hautement conservés à travers l'évolution et opèrent de la même manière chez tous les organismes eucaryotes

- Contrôles

a)- **Contrôle génique direct**, avec production de facteurs de transrégulation responsables de l'expression transcriptionnelle de la morphogénèse.

b)- **Contrôle hormonal et/ou humoral d'origine double**

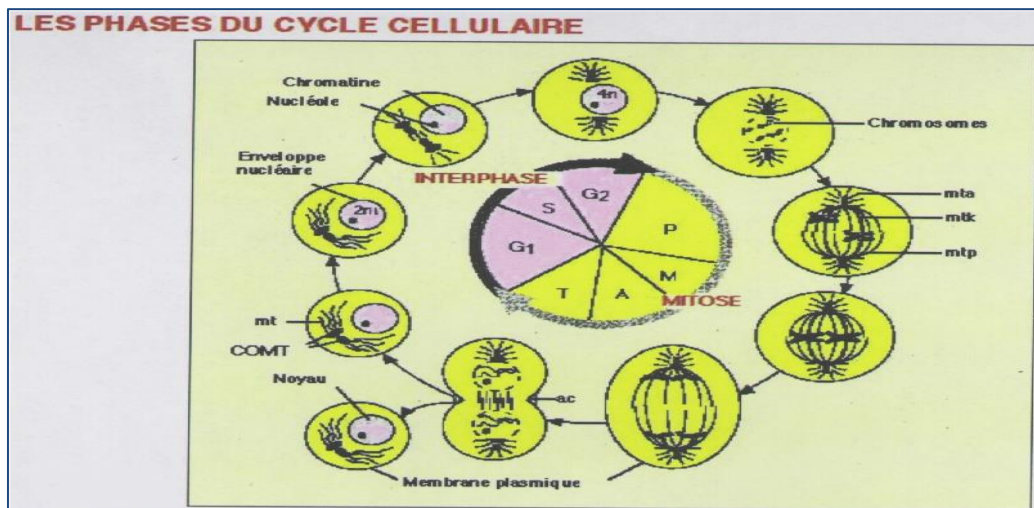
- **placentaire**, avec régulation des échanges foeto-maternels .

- **embryonnaire** direct par des facteurs de signalisation et/ou des facteurs de croissance produits in situ dans l'embryon en développement.

- Le cycle cellulaire

➤ Le cycle cellulaire est l'ensemble des modifications qu'une cellule subit entre sa formation par division à partir d'une cellule mère et le moment où cette cellule a fini de se diviser en deux cellules filles.

➤ La durée du cycle cellulaire varie d'une espèce à l'autre et d'un type cellulaire à l'autre. Des cellules humaines en culture se divisent environ toutes les 24 heures tandis qu'une levure bourgeonnante mettra seulement 90 minutes pour son cycle.



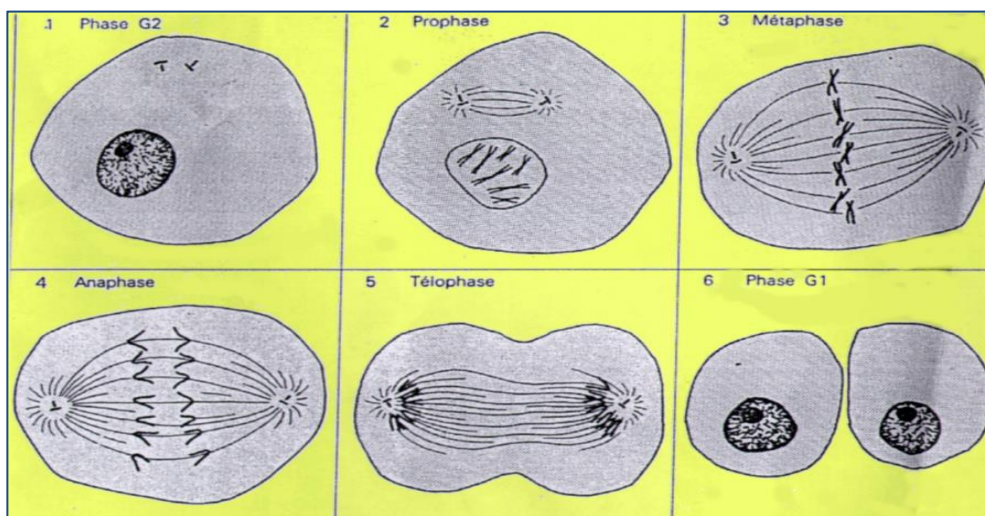
a- L'interphase

- Correspond à 90 % de la durée totale du cycle cellulaire.
- Permet les synthèses continues nécessaires aux métabolismes de la cellule
- Comprend une phase S encadrée par deux phases G de croissance, appelées phases G1 et G2.
- G1 > La cellule grossit régulièrement et intensifie son métabolisme.
- G2 > La cellule continue de grossir et synthétise des protéines en vue de la mitose.

- **Les phases S (réplication) et M (mitose) :**

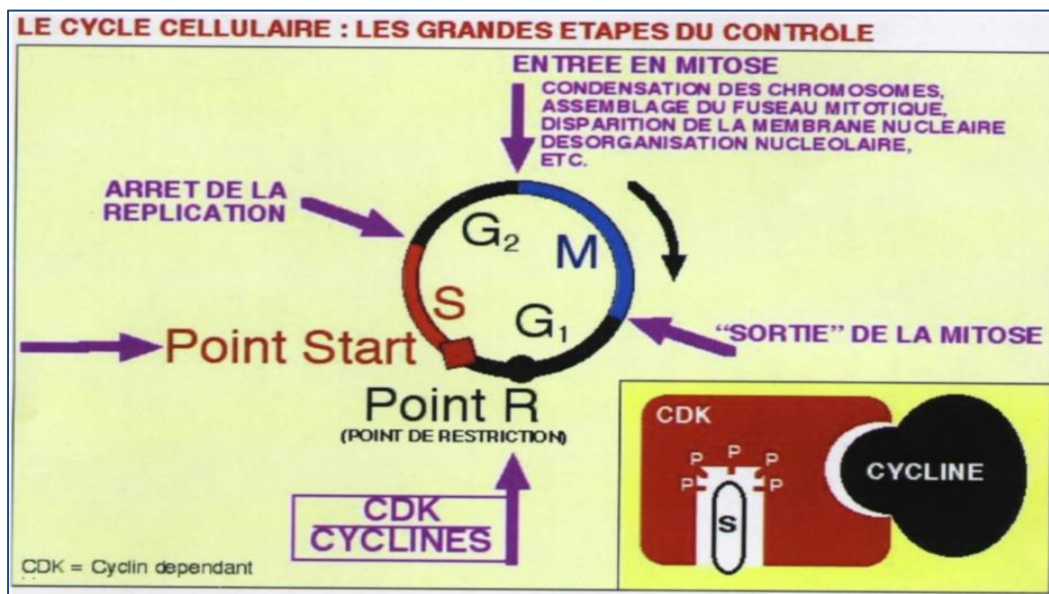
- permettent la conservation de l'information génétique au cours des cycles cellulaires successifs
- **La mitose**
 - Dure une heure en moyenne.
 - Processus universel au cours duquel les chromosomes se condensent et vont se partager entre les 2 cellules filles.
 - Définie en 4 étapes : la prophase, la métaphase, l'anaphase, la télophase
 - **La prophase**
 - condensation de la chromatine en chromosomes
 - dépolymérisation des lamines de la lamina nucléaire par phosphorylation avec désagrégation de la membrane nucléaire
 - désorganisation du nucléole
 - assemblage du fuseau de division à partir du centre organisateur.
 - **La métaphase**
 - Alignement des chromosomes dans le plan équatorial
 - **L'anaphase**
 - Séparation des chromatides
 - Migration vers les pôles qui s'écartent par croissance des microtubules polaires
 - **La télophase**
 - Décondensation des chromosomes
 - Déphosphorylation des lamines >
 - repolymérisation et reformation de l'enveloppe nucléaire
 - Réapparition du nucléole
 - Disparition du fuseau de division
 - Cytodiérèse avec individualisation de deux cellules filles génétiquement identiques à la cellule mère

b - La mitose :



- Principaux facteurs contrôlant la mitose

- Hétérodimères protéiques du type cycline mitotique/Cdc2.
- Protéines du cytosquelette :
 - tubuline
 - dynéine
 - Kinésine
- Actine et la myosine de l'anneau contractile
- Cyclines de phase G1 associées à des protéines kinases, Cdk, ainsi qu'à des facteurs de transcription, tels que la protéine E2F.



- Point R- Point Start

- **Point R** = point à partir duquel la progression en G₁ devient indépendante des facteurs de croissance >régulation d'amont, survenant en phase G₁
- **Point Start (S)** = correspond à l'entrée en phase S et à l'activation des DNA polymérases >régulation d'aval, orienté sur le contrôle et l'initiation de la réplication
- Point R et Point Start sont souvent confondus.

II - LES CDK/CYCLINES AU COURS DU CYCLE CELLULAIRE

- Les différentes étapes du cycle cellulaire sont sous la dépendance de cyclines, protéines à concentration oscillante au cours du cycle.
- Elles forment des hétérodimères avec des protéines kinases dépendantes du cycle (Cdk), aboutissant à un complexe CDK/Cycline actif. Ce sont ces dimères qui permettent le franchissement des étapes transitionnelles successives du cycle

cellulaire en activant par phosphorylation les grands mécanismes impliqués (condensation des chromosomes, disparition de la membrane nucléaire, activation de la DNA polymérase, etc).

- On distingue généralement le groupe des cyclines
- o contrôlant la mitose : cyclines mitotiques
- o intervenant dans l'interphase cyclines G1/S.
- Leur rôle, et surtout leur mode de dégradation est différent.

1 - Transition G2/M - le MPF

- Déterminée par un facteur cytoplasmique, le MPF (maturation mitosis promoting factor) dont l'activité varie de façon cyclique au cours des cycles mitotiques, atteignant un taux maximum en métaphase.
Le MPF est un complexe phosphokinase/cycline. C'est un hétérodimère universel constitué par une cycline mitotique et une sous-unité catalytique, la Cdc2, appelée Cdk-1 (cycline dépendent kinase).
- Les cyclines mitotiques (cyclines A et B) sont des protéines qui s'accumulent durant l'interphase et disparaissent rapidement lors de la mitose. L'expression de la cycline B est nécessaire au déroulement du cycle cellulaire
- L'accumulation des cyclines mitotiques au-dessus d'un seuil critique entraîne l'entrée en mitose.

Mécanisme d'action du MPF

- Le MPF (maturation mitosis promoting factor) met en jeu des cascades de phosphorylations de CDK-1, transitoirement inactivantes puis activantes.

1- Phosphorylations

- Une kinase (TyrK15 ou kinase Wee) phosphoryle CDK-1 sur la tyrosine 15 (Y15).
- Chez les eucaryotes supérieurs, une autre kinase associée à la membrane nucléaire phosphoryle CDK-1 sur la thréonine 14 (Thr14).
- **Ces phosphorylations inhibent l'activité kinase du complexe MPF et empêchent une entrée prématurée en mitose.**

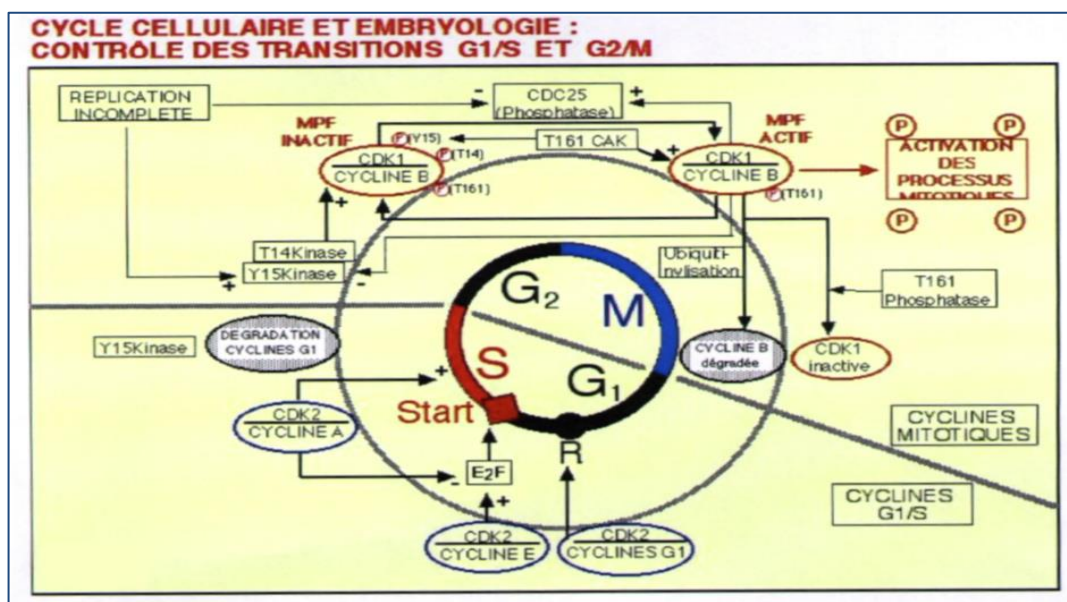
2- Déphosphorylation

- **Ces inhibitions sont ensuite levées par expression de la protéine Cdc25, une phosphatase qui déphosphoryle T14 et Y15.**
(Mais tant que l'ADN n'est pas entièrement répliqué, un mécanisme active TyrK15, et inhibe Cdc25 évitant toute entrée prématurée en phase M).

3- Activation de CDK1

- Ensuite une thréonine kinase CAK (cdk activating kinase, constituée d'une sous-unité catalytique Cdk7 et d'une sous-unité régulatrice de type cycline H), phosphoryle CDK1 sur la thréonine 161 (T161). CDK1 est alors activée quand elle est associée à une cycline mitotique

- Par ailleurs le MPF devenu actif sur active par phosphorylation le Cdc25 et inhibe la kinase Tyr15.
- **MPF initie les événements successifs de la mitose**
- La kinase CDK-1 du complexe MPF actif phosphoryle de nombreux substrats : histone H1, lamines nucléaires, protéines du fuseau, protéines du nucléole..., ce qui permet l'entrée en mitose et son déroulement ultérieur. CDK-1 peut aussi activer en cascade d'autres protéines kinases, lesquelles vont à leur tour phosphoryler d'autres cibles.
- La kinase CDK-1, associée à une cycline mitotique, orchestre les phosphorylations déclenchant les événements mitotiques. Elle est régulée par un processus autocatalytique qui facilite l'entrée en mitose si la réplication est parfaitement achevée.



- **Point R- Point Start**

- **Point R** = point à partir duquel la progression en G1 devient indépendante des facteurs de croissance qui ont été relayés par les petites protéines de type P21, 27, etc.
- Les cellules à partir de ce stade R pourront entrer en phase S (si auparavant elle n'ont pas quitté le cycle pour une phase G0).
- **Point S** = correspond strictement à l'entrée en phase S et à l'activation des DNA polymérases.

2 - La sortie de la phase M

- Déphosphorylation de CDK-1 sur la Thr161 nécessaire à la sortie de mitose.
- Protéolyse des cyclines mitotiques surtout entraînant l'inactivation de la protéine kinase CDK-1 du complexe MPF et la sortie de la phase M.

- Cette protéolyse des cyclines s'effectue par une polyubiquitinylation préalable
- Stimulation par la kinase CDK-1 du complexe MPF stimule à retardement la dégradation des cyclines mitotiques par ubiquitinylation.

• **La transition G1/S**

- Chez les mammifères, rôle des cyclines G1, (cyclines C, D, E) associées à des kinases Cdk intervenant également dans la progression de la cellule en phase G1.
- Implication du complexe cycline E/Cdk2

III - LE CONTROLE DU CYCLE CELLULAIRE

- Facteurs d'activation facilitant l'entrée des cellules dans le cycle cellulaire.
- Facteurs inhibiteurs de l'activité des complexes cdk/c.

1 - Facteurs d'activation facilitant l'entrée des cellules dans le cycle cellulaire

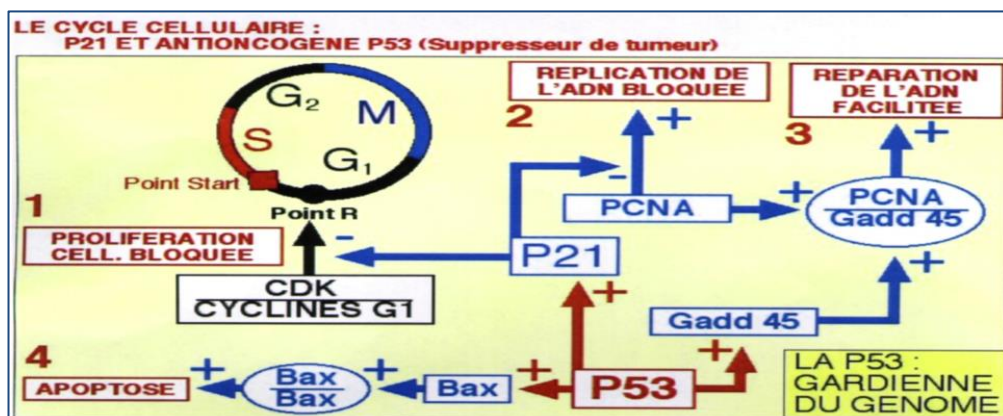
= Facteurs de croissance présents dans le milieu extracellulaire et contrôlent le cycle cellulaire. Ils se fixent sur leurs récepteurs membranaires spécifiques, ce qui entraîne, par l'intermédiaire d'une cascade de réactions, l'activation de messagers intracellulaires qui vont intervenir sur le cycle cellulaire.

L'ensemble de ces mécanisme entre dans le cadre de la régulation dite oncogénique

La voie de la tyrosine kinase est une des voies préférentielle. Elle aboutit à l'activation de MAP kinases (mitogène activated protein kinase) cytoplasmiques

2 – Facteurs inhibiteurs de l'activité des complexes cdk/c

- Ce sont de petites protéines régulatrices (ou cki = cyclin kinase inhibitors) qui freinent l'activité des complexes cdk/cycline : la P15, la P16, la P21, la P24, la P27 etc. ayant des propriétés similaires.
- Toutes ces protéines servent de relais à des signaux exogènes et viennent interagir avec les hétérodimères que font les cyclines (A, B, C, D, E, H...) avec les Cdk (1, 2, 4, 5 ou 6). Ces petites protéines régulatrices contrôlent le cycle cellulaire, agissant essentiellement dans la progression initiale de la phase G1.



3 - les "pocket protéines"

- **protéine du rétinoblastome**
- **p107**
- **p130**
- Ces protéines interagissent obligatoirement dans l'activation de E2F par les cdk2/cyclines

V - CYCLE CELLULAIRE ET APOPTOSE

- L'apoptose (ou mort cellulaire programmée) est souvent l'aboutissement d'une mitose inachevée ou d'une mitose ayant débuté dans des conditions inappropriées (ex : insuffisance en facteurs de croissance)
- L'apoptose est également un mécanisme impliqué dans la sénescence cellulaire
- Mais le mécanisme apoptotique concerne tout particulièrement les étapes embryologiques et nous avons cité de nombreux exemple de remodelage tissulaire par apoptose : au niveau du cloisonnement de l'oreillette, au cours de l'ouverture de la cavité nasale primitive, lors de l'involution différentielle des canaux de Wolff et de Muller, mais surtout le modelage de la palette et la formation des doigts.

- **APOPTOSE**

Au plan intracellulaire l'apoptose est sous la dépendance de plusieurs protéines et de leurs gènes correspondants. On peut les classer en facteurs apoptotiques ou au contraire anti-apoptotiques.

- **Rôle de l'environnement**

- Information environnementale et/ou de communications entre les cellules.
- Mécanismes intracellulaires qui conduisent une cellule à se dupliquer restent donc toujours dépendants de l'environnement cellulaire.
- Régulation du cycle cellulaire = ensemble de cascades réactionnelles variables au cours du temps, dirigées du milieu extracellulaire vers le noyau pour moduler une expression génique et la capacité de réplication de l'ADN.

- **La différenciation cellulaire**

- Différenciation cellulaire = processus par lequel les cellules se spécialisent en un « type » cellulaire donné.
- La morphologie d'une cellule peut changer radicalement durant la différenciation, mais le matériel génétique reste le même, à quelques exceptions près (gamètes, hématies...).
- Une cellule capable de se différencier en plusieurs types de cellules est appelée pluripotente : cellules souches.
- Une cellule capable de se différencier en tous les types cellulaires d'un organisme est dite totipotente : zygote, cellules embryonnaires

- La différenciation est un mécanisme par lequel une cellule non-spécialisée se spécialise en un des nombreux types cellulaires composant le corps avec une structure spécifique et des fonctions spécifiques : cellules musculaires, hépatiques, neurones.
- Pendant la différenciation, certains gènes sont exprimés alors que d'autres sont réprimés, processus intrinsèquement régulé, en particulier par le matériel épigénétique des cellules.

- **Dédifférenciation**

- Phénomène par lequel des cellules relativement spécialisées peuvent redevenir moins spécialisées

- > Métaplasie. Exp métaplasie de cellules glandulaires en cellules malpighiennes

- > Cellules malignes anaplasiques

- **Différenciation cellulaire et développement**

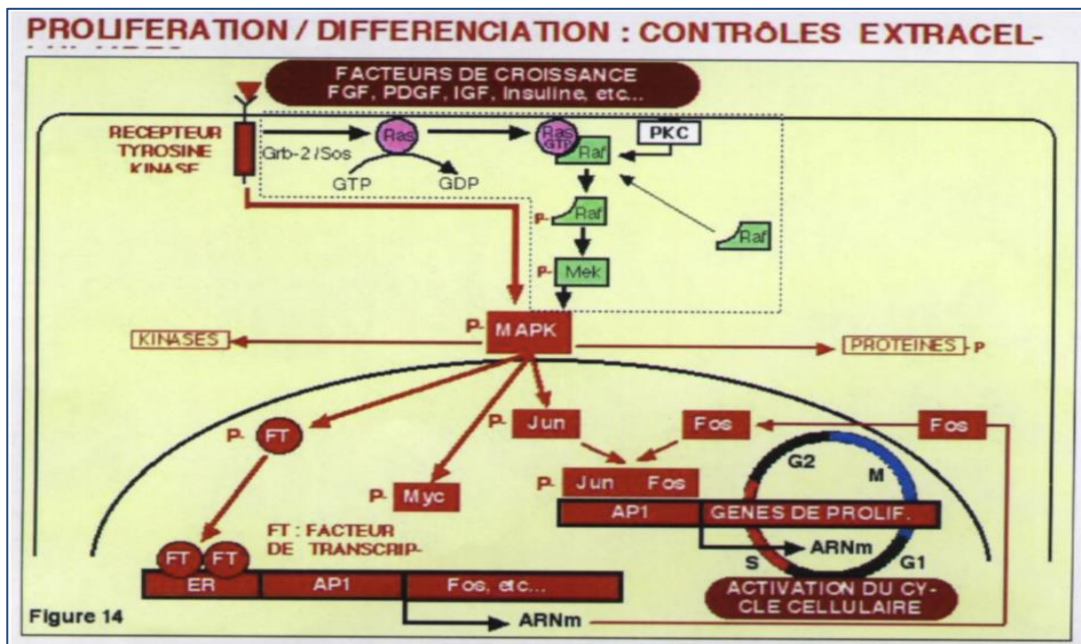
1 - RÔLE DES PROTÉINES INTRACELLULAIRES

- Programmes génétiques spécifiques, mettant en jeu l'activation de facteurs protéiques de transcription qui agissent en se fixant à des séquences spécifiques de l'ADN pour influencer l'activité du complexe de transcription. Ce complexe, composé de l'ARN polymérase II et de ces facteurs généraux de transcription (tels que TFIIB+TFIID qui se fixent à la boîte TATA), initie la synthèse d'un ARN à partir d'une séquence donnée d'ADN
- Nombreuses protéines régulatrices venant contrôler l'expression transcriptionnelle en s'associant par petits complexes sur des séquences privilégiées de l'ADN. Exemple, la myogénèse.

2- RÔLE DES PROTÉINES EXTRACELLULAIRES

- Les facteurs de croissance ont souvent une double potentialité. Ils peuvent induire d'abord la prolifération puis la différenciation des cellules. Exemple: IGF permettant la multiplication puis la différenciation des cellules embryonnaires dans les tissus musculaires, osseux et nerveux.
- Rôle inhibiteur de certains facteurs protéiques extracellulaires sur la différenciation peut s'exercer soit au travers de l'expression de protéines intracellulaires inhibitrices de la différenciation, soit au travers de la modification de facteurs de transcription. Ainsi, le FGF s'oppose à la différenciation musculaire par la phosphorylation des facteurs myogéniques sur leur région basique, ce qui les rend incapables de se fixer à l'ADN. C'est aussi le cas du TGFB.

- Facteurs de croissance
 - Les mécanismes sont en fait beaucoup plus complexes car multifactoriels, mais surtout variables dans le temps et dans l'espace.
 - Les facteurs de croissance sont très nombreux, généralement ils exercent une action complémentaire dans le temps.
 - Les protéines de la matrice extracellulaire participent aussi dans des zones déterminées au contrôle de la différenciation en interagissant sur les cellules environnantes (cellules mésenchymateuses ou fibroblastiques, mais aussi cellules épithéliales par l'intermédiaire des lames basales.
- Facteurs de transcription
- Très nombreux facteurs de transcription impliqués à la fois dans la prolifération et la différenciation cellulaires.
 - Niveaux relatifs d'expression de ces facteurs de transcription, sous l'influence d'un équilibre environnemental en facteurs de signalisation, modulant le comportement de la cellule en développement.



B - MOUVEMENTS CELLULAIRES

- L'organisme en développement est le siège d'une multitude de mouvements cellulaires qui sont à l'origine du remodelage plastique.
- Deux grands groupes dans ces mouvements :

- les mouvements morphogénétiques
- les migrations cellulaires.

1- LES MOUVEMENTS MORPHOGÉNÉTIQUES

= Mouvements cellulaires d'ensemble Exemples

- formation du tube neural
- gastrulation

2. Sénescence et mort cellulaire

1. INTRODUCTION

- 3 voies
 - **accidentelle** : nécrose
 - **programmées**: apoptose – autophagie (détermination génétique)
- Ubiquitination → Dégradation protéines intracellulaires
- Autophagie → Dégradation organelles intracellulaires

- **Nombreuses interactions entre elles** : (voies de passage dépendant du contexte et de l'évolution de l'environnement, déficit ATP)

2. NECROSE

- **Caractéristiques morphologiques - biochimiques**

La nécrose est une mort anormale de la cellule

Causes possibles :

- Perte de l'homéostasie cellulaire
- Réduction de l'afflux sanguin
- Trop peu d'oxygène dans le sang
- Toxines, trauma, radiation, T°, etc..

Conséquences :

Métaboliques

- Déplétion d'ATP
- Synthèse et dégradation des phospholipides
- Fuite de calcium de la mitochondrie
- Dégradation aléatoire de l'ADN

Morphologiques

- Gonflement cellulaire
- Gonflement du noyau
- Perte précoce de l'intégrité membranaire
- Organites rapidement altérés

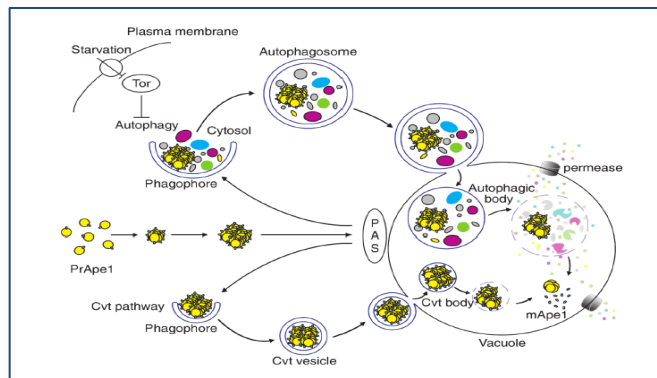
- **Nécroptose** ? Séquences morphologique et moléculaire +/- spécifiques (S'oppose à nécrose accidentelle)

3. AUTOPHAGIE

- **Rappel**

Types autophagies:

- Macro-autophagie (microorganismes)
- Médiée par molécules chaperons (KFERQ)
- Micro-autophagie



Rôles **supplémentaires** classiques (microorganismes, éboueurs...)

Balance: excès ou défaut sont délétères

- **Caractéristiques morphologiques - biochimiques**

L'autophagie est une mort **normale** de la cellule (mort cellulaire programmée) = « auto-cannibalisme »

Phénomène conservé

Causes possibles :

Signaux de déclenchement = manque de nutriments (Phénomène actif)

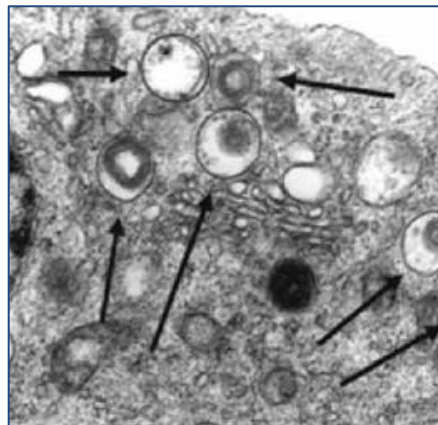
Conséquences :

Métaboliques:

- Séquestration dans des auto-phagosomes (lysosomes)
- Réarrangement de la membrane
- Digestion des organelles intracellulaires

Morphologiques

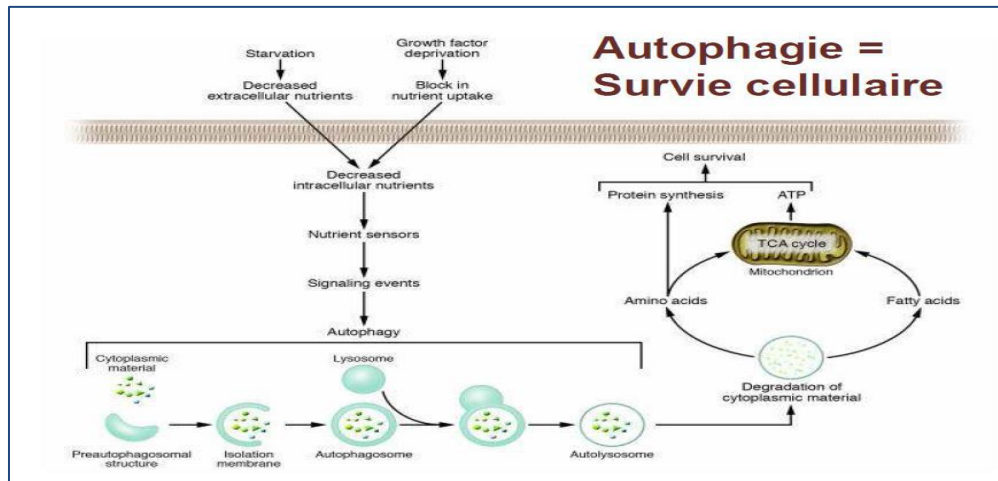
- Pas de condensation cellulaire
- Pas de condensation de la chromatine
- Vacuoles cytoplasmiques



Phagocytose

Pas de réaction inflammatoire

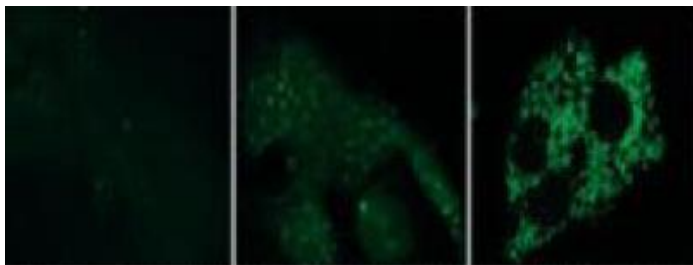
- **Déroulement**



- **Caractéristiques moléculaire**
Protéines spécifiques : Atg (31 isoformes) – Atg6 et Atg8 (LC-3) – mTOR (rôle senseur)
- **Pas d'autophagie**

Facteurs de croissance, Nutriments... → mTOR Complexes → Atg (Phosphorylation)

- **Autophagie**
Déclenchement → mTOR → nucléation= Atg6 → Elongation
→ Expression LC3



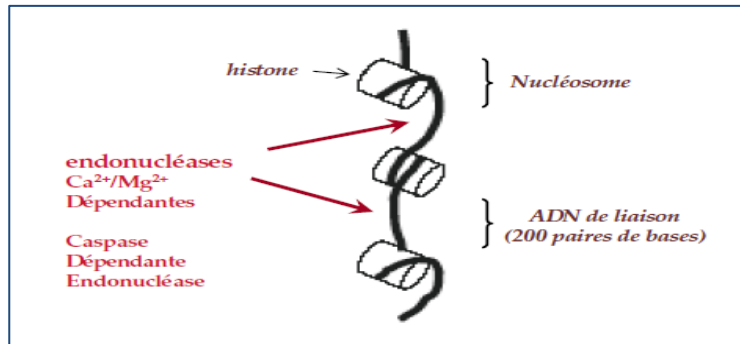
Immunohistochimie

4. APOPTOSE

4.1 Caractéristiques morphologiques - biochimiques

- L'apoptose est une mort **normale** de la cellule (mort cellulaire programmée) = « suicide »
- **Causes possibles :**
- Signaux de déclenchement (phénomène actif)
- **Conséquences :**
- **Métaboliques:**
- Fragmentation DNA (« échelle »)
- Sécrétion de cytokines inhibant inflammation
- Exposition sur la membrane externe de phosphatidylsérine (Annexine V)
- **Morphologiques**
- Condensation cellulaire

- Condensation de la chromatine
- « blebbing » de la membrane = bourgeonnement
- Organites longtemps intacts
- Fragmentation en corps apoptotiques

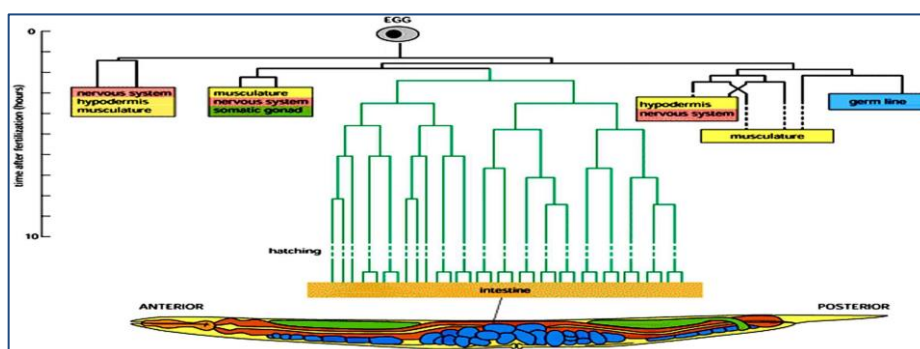
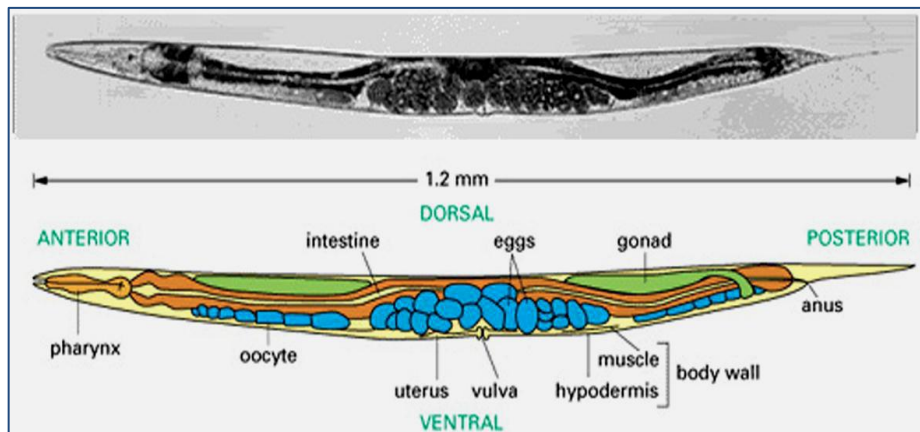


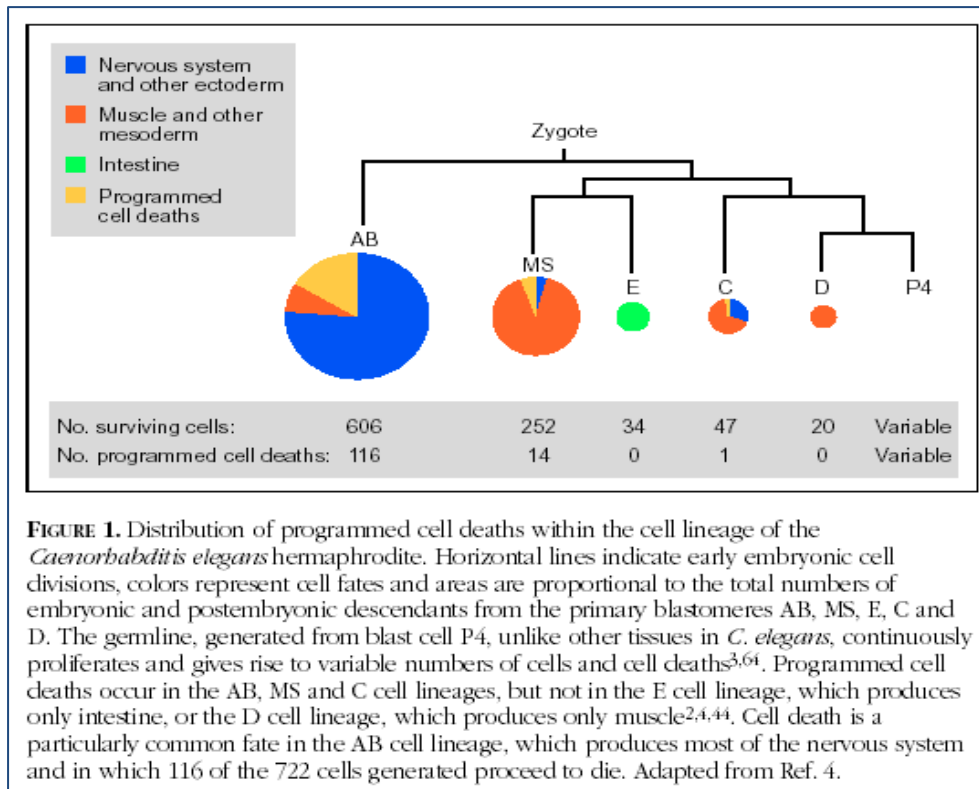
4.2 Historique

- Description initiale: **1972** (Kerr, Wyllie et Currie)
- Ce mot provient d'une locution grecque évoquant la « chute des feuilles » (Apo = feuille et Ptose = chute)
- Très **conservée** des espèces les plus élémentaires aux mammifères

✓ Premières études chez *Caenorhabditis elegans*

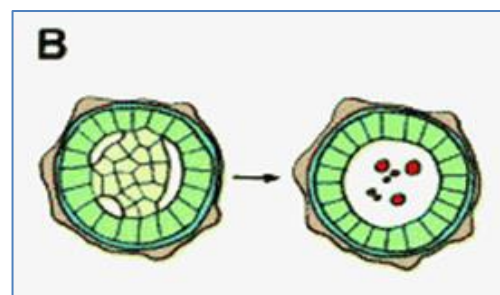
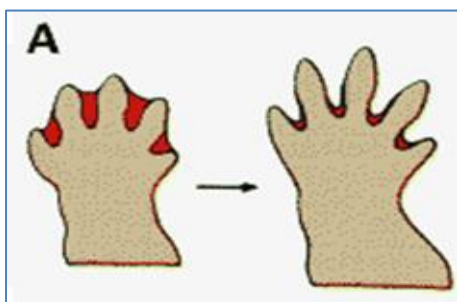
- 2 gènes ced-3 et ced-4 = «killer gene»; 1 gènes ced-9 = «survival gene»
- Nobel en 2002 pour Horvitz



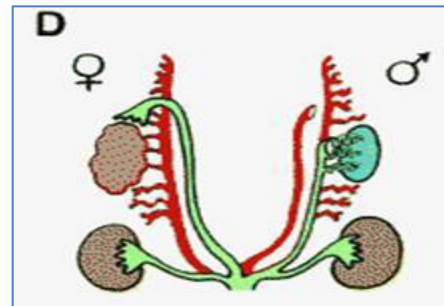
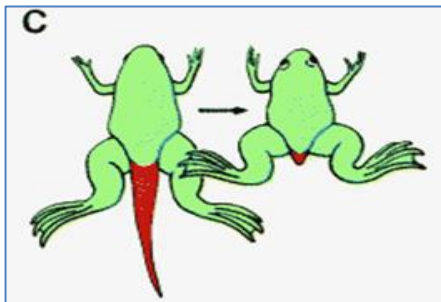


4.3.Fonctions

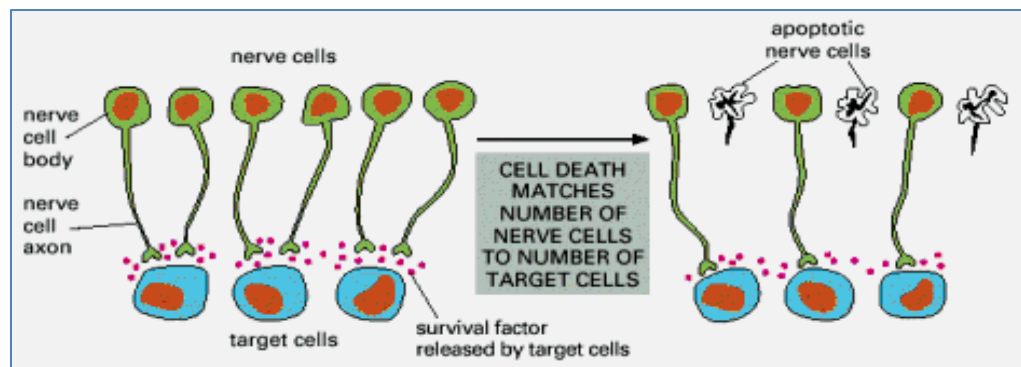
- Toutes cellules en trop doit disparaître
- Différenciation cellulaire implique que toute cellule soit au bon endroit au bon moment
- Processus **physiologique, actif, consommateur d'énergie, normal intervenant dans:**
 - Développement des organismes pluricellulaires
- Homéostasie tissulaire chez l'adulte
 - Défense contre des agents pathogènes
- **Modelage d'organes (processus morphogénétique):**
 - Formation des doigts
 - Mise en place d'une cavité au sein d'un organe initialement "plein"



- **Elimination de structures (processus phylogénétique):**
 - Structures “vestiges” nécessaires à une espèce ancestrale
 - À un stade donné du développement (ex: queue du têtard)
 - Dans un sexe donné (ex: canal de Müller éliminé chez les mâles, canal de Wolf éliminé chez les femelles)



- **Ajustement du nombre de cellules (processus histogénétique):**
 - Système nerveux: neurones, oligodendrocytes (élimination de 50% d'oligodendrocytes pour adapter leur nombre exactement à celui de neurones.)



- **Quelques exemples dans le Système nerveux:**

- Mort phylogénétique dans le système nerveux:

- *Suppression de cellules qui ont une fonction transitoire:*

Chez la sauterelle, deux neurones pionniers envoient leurs axones du SNC au bourgeon de membre, puis meurent une fois que ces axones ont permis le guidage des axones des autres neurones et ont formé le nerf principal de la patte

- *Suppression de cellules qui ne sont plus nécessaires:*

Chez les vertébrés: mort des neurones dans la partie caudale de la moelle épinière permettant de ne laisser que des cellules gliales

-Mort histogénétique dans le système nerveux

Très fréquent : correction des erreurs de connexion.

- Plasticité dans le cerveau adulte
- Mort des neurones impliqués dans la production du chant saisonnier du canari

-Contrôle de la “qualité” des cellules (processus histogénétique):

-Élimination de cellules anormales, non fonctionnelles, mal localisées ou dangereuses pour - l’organisme

-Élimination de cellules endommagées ne pouvant pas être réparées

Exemple du système immunitaire: (95% des cellules du système immunitaire)

-Constitution du répertoire T par sélection clonale dans le thymus)

-L'apoptose est responsable de la délétion des cellules T auto-réactives (permettant la tolérance du soi), et la sélection des lymphocytes B responsables de la réponse immunitaire

4.3 En pathologie

Désordre	Exemples	Apoptose
Maladie neurodégénérative	Alzheimer Sclérose latérale amyotrophique Parkinson	} Suractivée
Désordre immunitaire	Maladies autoimmunes SIDA Diabète Thyroïdite	Inhibée Suractivée Suractivée Suractivée
Néoplasies	Lymphome Astrocytome Hépatome Mélanome	} Inhibée
Divers	Vieillessement Alopécie	} Suractivée

4.4 Aspects moléculaires

3 phases

1. Phase de déclenchement = induction (parfois longue)

Signaux externes

1. Récepteurs de mort cellulaire
2. Enzymes des lymphocytes (Granzymes)

Signaux internes = mitochondries

2. Phase effectrice

Enzymes spécifiques = Caspases

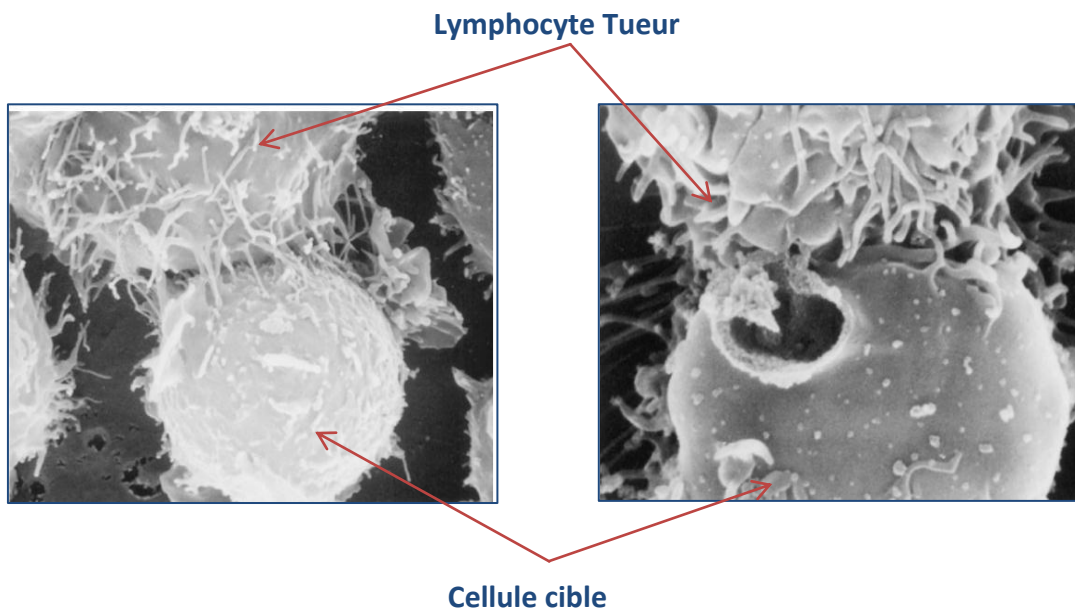
Point de contrôle = Bcl-2/p53

3. Phase active de dégradation des substrats = irréversible

4.4 Induction = Récepteurs de mort cellulaire

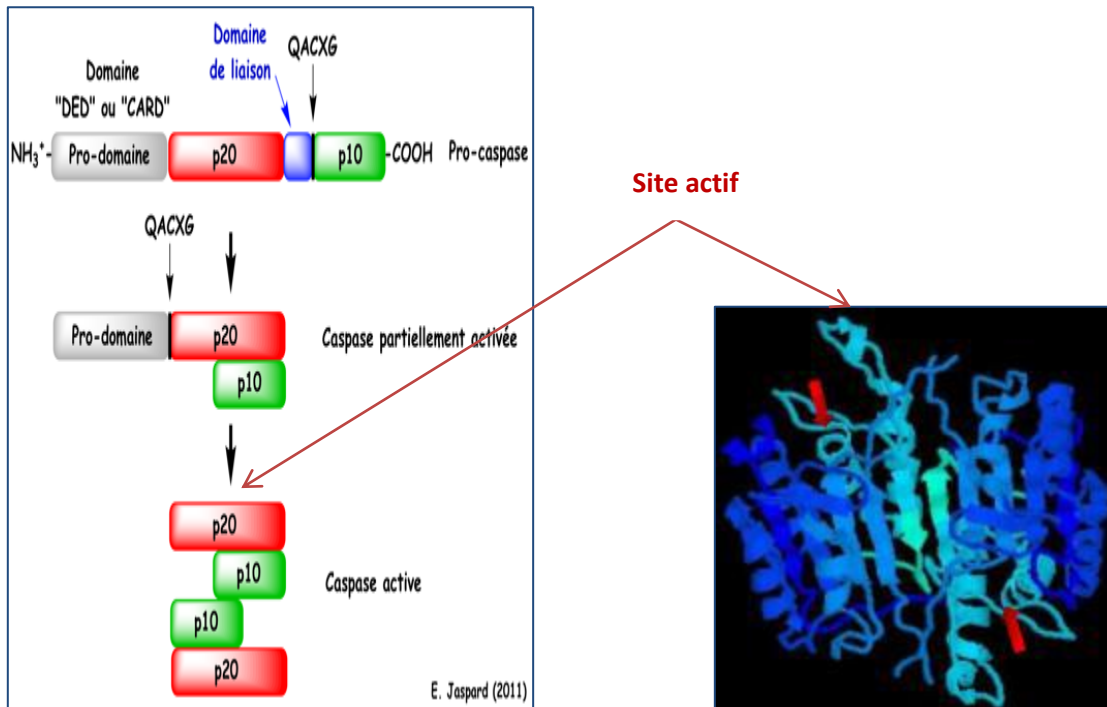
- Signal extrinsèque
- Récepteurs transmembranaires
- Trimérisation
- Famille TNF
- domaine EC = riche en cystéine
- domaine IC = séquences appelées « Death Domain » (DD)
- Protéines adaptatrices (domaine DD et Domaine Adaptation « DA »)
- Caspase 8 (DA et Sites Actifs « SA »)

4.4 Induction = Granzymes



4.4 Exécution = Caspases

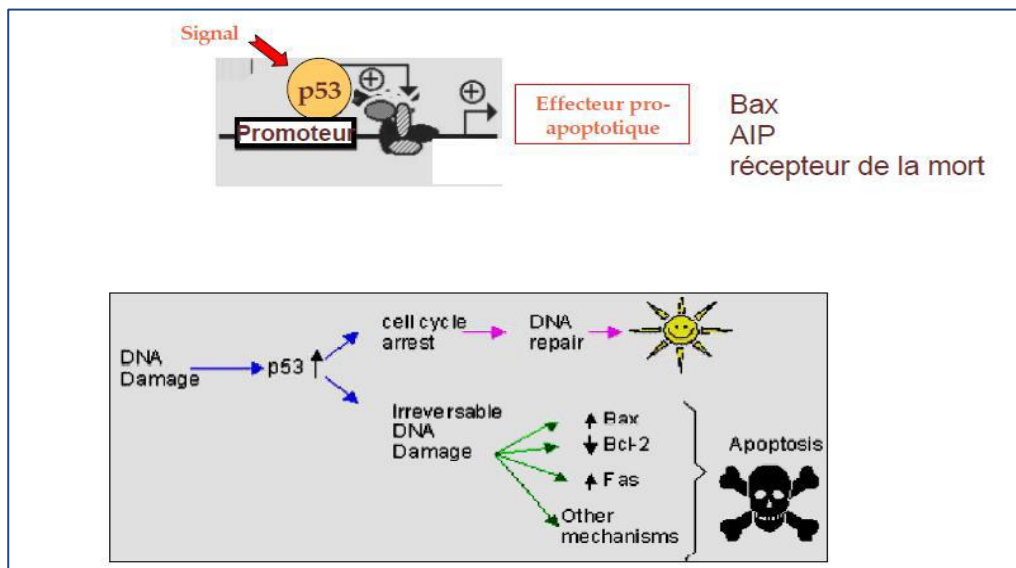
- Cysteinyl **asp**artate specific **protease** = protéases à cystéines clivant après un résidu aspartique
- Phase effectrice
- Existe sous forme inactive = **procaspase**
- Activation par **clivage** et dimérisation
- Régulation:
 - Activation en cascade (amplification du signal)
 - Présence d'inhibiteurs (protéasome...)



4.4 Contrôle +++

- En raison de la cascade d'activation/autoactivation il est essentiel d'avoir des régulateurs négatifs (anti-apoptotique)
- Très fort pour empêcher la mort par inadvertance, ainsi que des mécanismes pro apoptotique bien contrôlés pour l'initier quand nécessaire.

4.4 Contrôle = exemple de p53 (gardien du génome)



5.VIEILLISSEMENT

5.1 Généralités

- Définition: ensemble des processus moléculaires, histologiques, physiologiques, psychologiques accompagnant l'avancée en âge
- Processus inéluctable et irréversible (?), évolutif, universel, intrinsèque, progressif, normal, présent dès la naissance, nuisible (?)
- Modifications morphologiques variables à l'échelon de la cellule et de l'organe
- Amène à:
 - Diminution/non remplacement (ou faible) de cellules
 - Dérégulation de la biologie de la cellule (et donc de l'organe)

Plusieurs hypothèses (non exclusives)

- Programmation génétique = sénescence répllicative (Hayflick - Nbre de divisions limité)

- famille de centenaire

- maladie monogénique

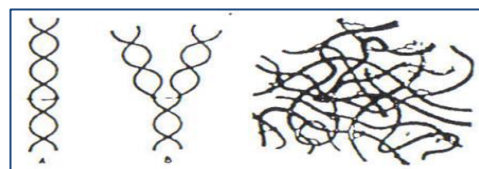
- durée de vie fonction des espèces

- Hypothèse métabolique:
- Radicaux libres (Harman, oxydation mol voisines – susceptibilité lipides +++ → régime et anti oxydants)
- IGF1 (sirtuines et stimule production R°)
- Myostatine (inhibe prolifération des myoblastes → cachexie)

Plusieurs hypothèses (non exclusives)

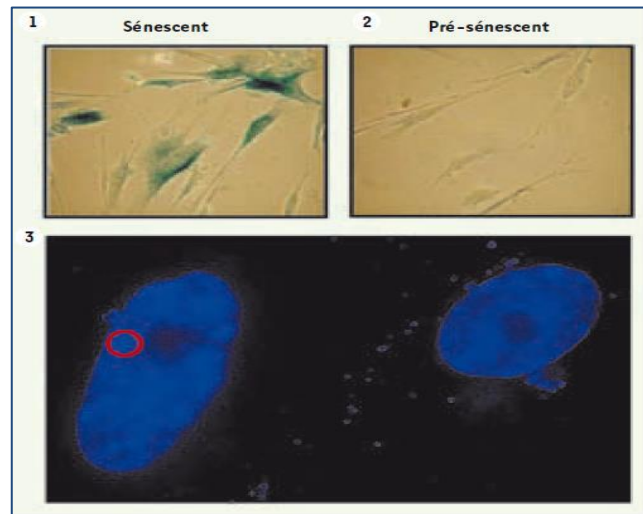
- Cross links entre macromolécules (Bjorksten)
- Altération du pouvoir réparateur (Hart; notamment ADN)
- Autophagie (autophagolysosome = lipofuscine)
- Hypothèse stochastique = théorie de l'usure (accumulation d'erreurs de mitoses en mitoses → message illisible)
- Hypothèse de la « belle au bois dormant » (blocage mitotique des cellules dans tissus vieillissants → mort cellulaire)
- Hypothèse dérégulation génique = p53- p16 (Rb) – NFkb

Paradoxe: à court terme permet éviter à cellule « anormale » de proliférer mais à long terme modification environnement et favorise Tumorigénèse.



5.1 Modifications cellulaires

- Expression b-D-galactosidase (enzyme lysosomes)
- Foyer hétérochromatine (remodelage) = histones méthylées
- p53/p16 (voie de la sénescence ?)
- Modification transcriptome: cytokines pro-inflammatoires (action auto et paracrine)

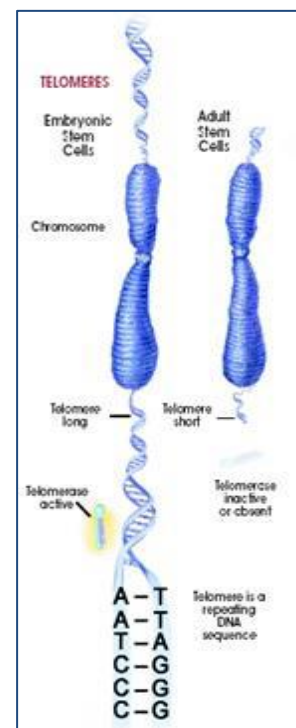
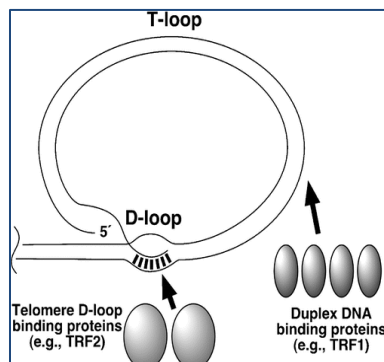
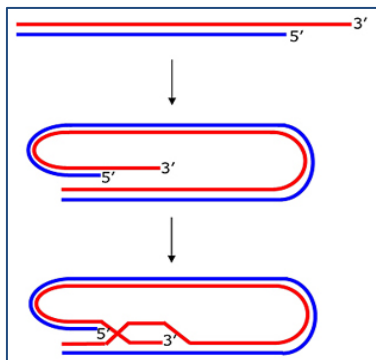


5.2 Les télomères

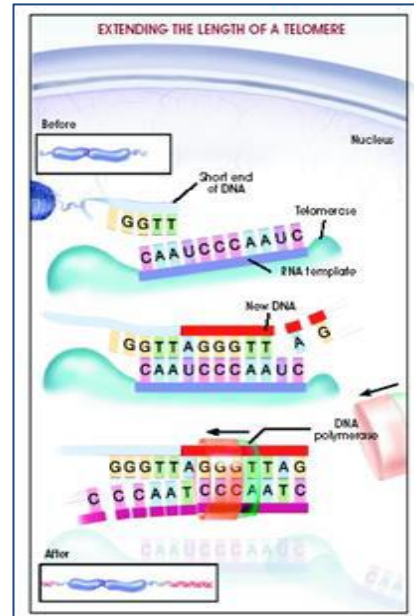
- Sénescence/immortalité (50 cycles) → Point de Hayflick (1961)

Sauf: cellules cancéreuses, germinales, souches

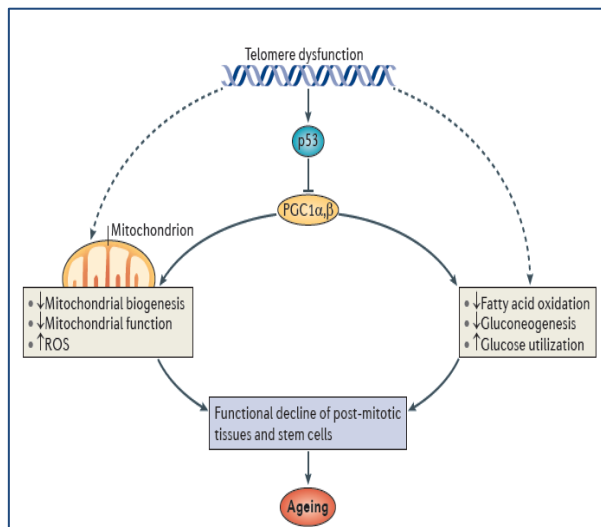
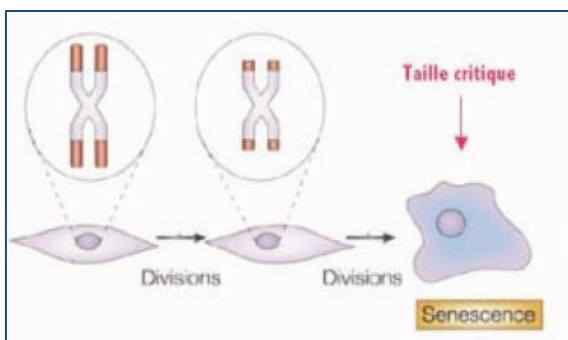
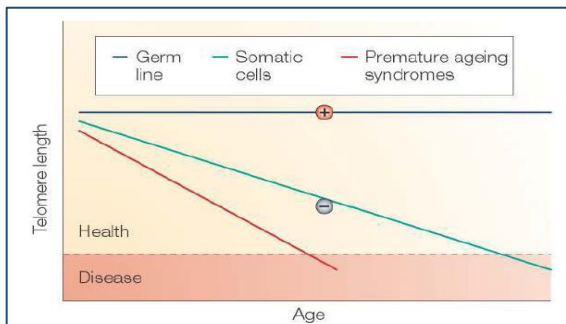
- Séquences répétées: hétérochromatine – (TTAGGG)_n
- Linéarité = fragilité (en boucle avec protéines stabilisatrices = D loop)
- Protéines de capping (protection)



- Protéines spécifiques: TRF 1 et 2
- Télomérases: complexe protéique à activité de transcriptase inverse à partir d'un brin ARN
- TERC (composant RNA) et
- TERT (composant enzymatique)
- non exprimées (cellules somatiques) mais +++ dans ES et cellules Tumorales
- Régulation (bFGF, TGFb)

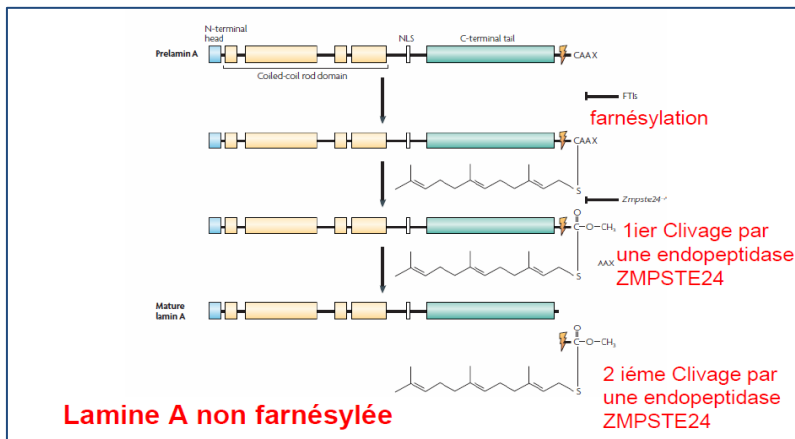


- Absence: 15-50 nt/an
- Taille critique = plus de formation de boucle
- Raccourcissement = cassure → activation p53

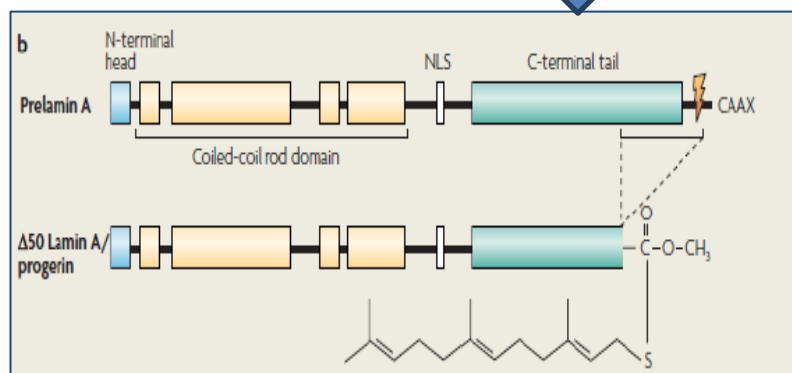


5.3 Vieillesse prématuré

- **Syndrome de Werner (mutation sur TRF2)**
- **Progéria (mutation sur Lamine A)**
- **Trisomie 21 (APP = Alzheimer; – SOD)**



Progérine:
(délétion partielle bloquant
de farnésylation)



○ **Conséquences:**

- Anomalie mb nucléaires
- Epuisement cellules souches (raccourcissement télomères → différenciation → mort cellulaire accélérée)

○ **Vieillessement** : Production de progérine

5.3 Vieillessement prématuré

• **Gène(s) du vieillissement?**

• Dominant/récessif ?

- Plusieurs chromosomes/gènes ?
- Mécanisme(s) impliqué(s) spécifiques ou non

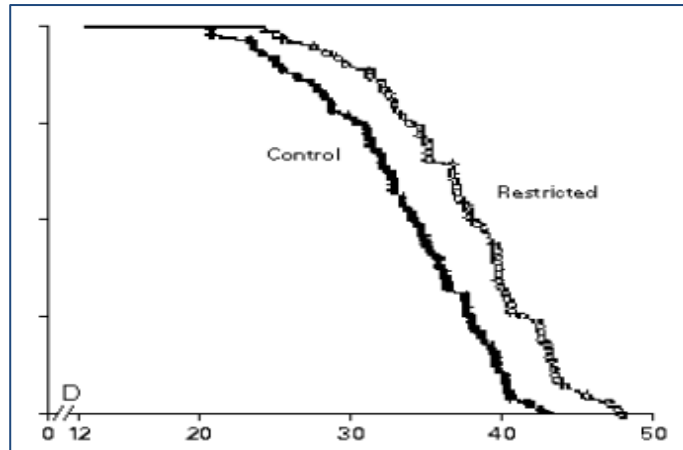
• Gènes connus (APP, SOD, APOE) mais limite normal/pathologique

• **Piste:** gènes et produits impliqués dans processus ubiquitaires et oncogéniques (cycle cellulaire, caspases, p53, Rb...)

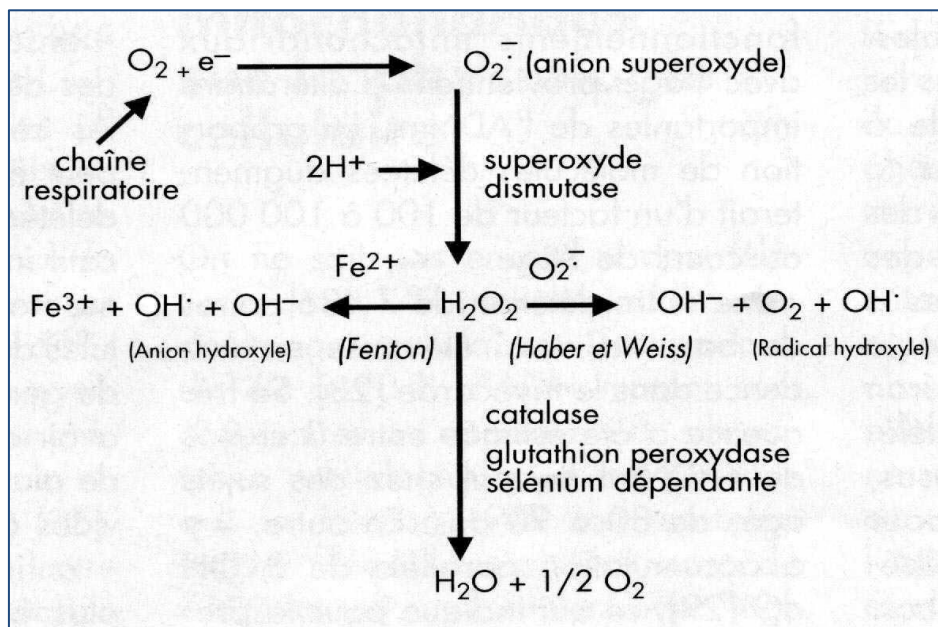
5.4 Rôle de l'environnement

- Restriction calorique → augmente durée de vies en diminuant radicaux libres (par sirtuines/resveratrol)

- L'oxygène est indispensable à la vie de la plupart des organismes, qui sont dits aérobies
- Cependant, l'oxygène est toxique pour les organismes
- Son utilisation requiert des mécanismes protecteurs
- Radicaux libres de l'oxygène ou espèces réactives de l'oxygène (« ROS ») = **PRODUITS ACCIDENTELS DE RÉACTIONS NORMALES**



- Radical libre = atome ou groupe d'atome, possédant un électron non apparié (célibataire) sur couche externe → cherche dans environnement un électron pour former molécule stable



• **Principaux ROS**

- Ion superoxyde (O₂⁻)
- Radical hydroxyle (OH[·])
- Anion hydroxyle (OH⁻)

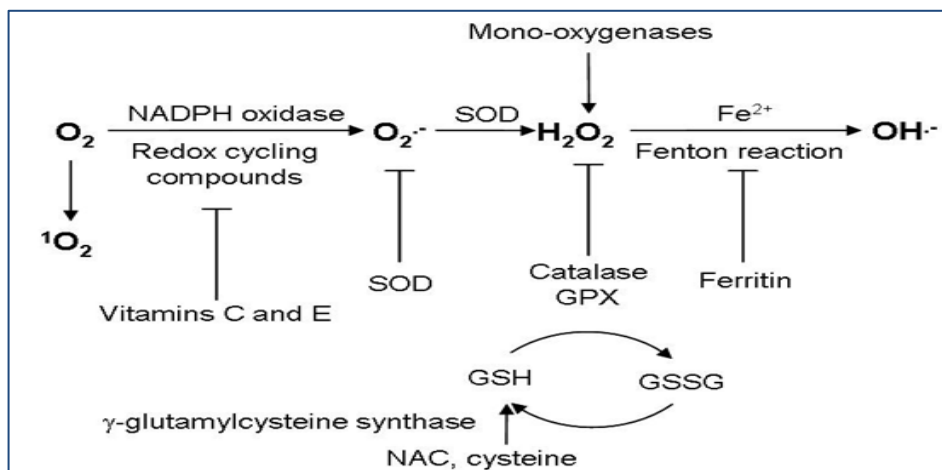
- Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

• **Conséquences:**

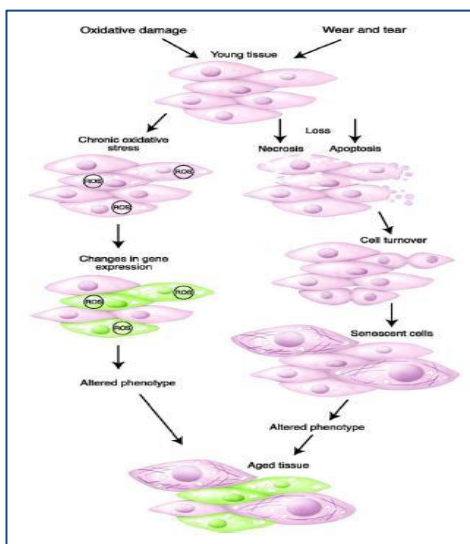
- oxydation ADN (cassures, mutations, réduction longueur télomères...)
- Peroxydation des lipides (altération fluidité mb)
- Altération des protéines (glycation, peroxydation, inhibition fonctionnelle...)
- Perturbent la transduction des signaux
- Modulent les gènes et les protéines de stress régulant la prolifération, la différenciation cellulaire et l'apoptose

• **Détoxification:**

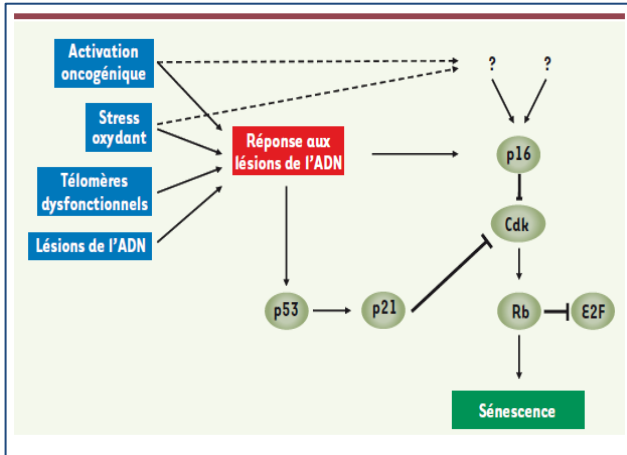
- Système enzymatique: Super Oxyde Dismutase (SOD – 3 isoformes), Glutathion reductase et peroxydase, catalases (mitochondries – peroxyosomes)
- Système non enzymatique: vitamines (A, C et E), oligoéléments (Cuivre, Sélénium, Manganèse...)



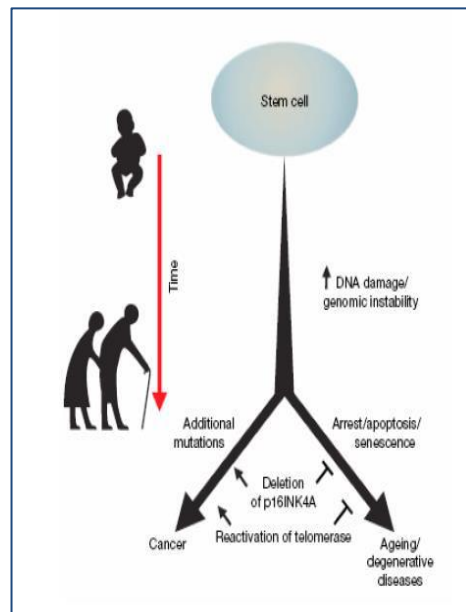
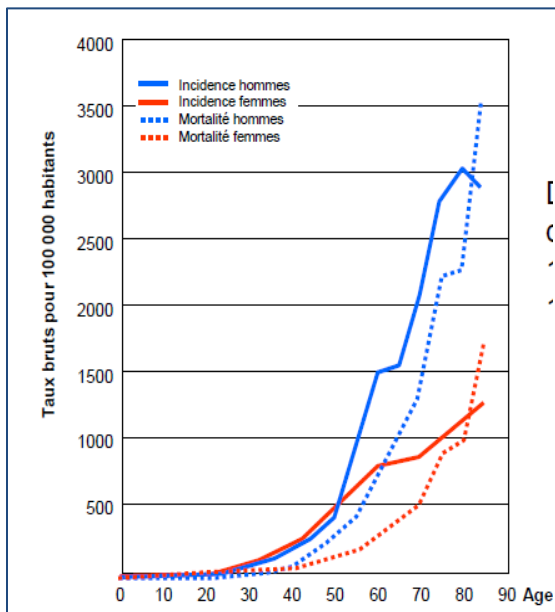
5.5 **Viellissement inéluctable ? - Vieillissement et cancer**



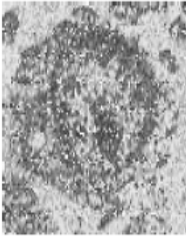


Réversibilité ?
si voie via p53 oui, si via p16 non



- Liens épidémiologiques
- Liens biologiques: oncogènes – altérations génomique et épigénétique
- 2 complices, mais pas une fatalité (biologie du vieillissement peut faire le lit ou aggraver l'oncogénèse – mécanismes communs)



6. Les différents types de mort cellulaire

Type de mort	Changements morphologiques				Caractéristiques
	membrane	cytoplasme	noyau		
Nécrose	Gonflement de la cellule et des organelles, Rupture	Vacuolisation Dégénérescence des organelles Gonflement des mitochondries	Dégradation aléatoire de l'ADN		Induit une inflammation
Apoptose	Vésicules (Blebbing)	Formation de corps apoptotiques contenant des fragments de cyto et de noyau	Condensation de la chromatine Fragmentation nucléaire Echelle d'ADN		Mécanisme actif, « programmé » Dépendant des caspases Aucune inflammation
Autophagie	Vésicules (Blebbing)	Vésicules autophagiques	Condensation partielle de la chromatine Pas d'échelle d'ADN		Indépendant des caspases Activité lysosomale accrue
Sénescence	-	Granulation Aplatissement	Structure hétérochromatique	Arrêt de réplication	Activité β-Gal associée à la sénescence

❖ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Biologie Cellulaire. Abrégés. Marc Maillat. 9ème édition, Masson. 2002.
- Biologie Cellulaire. Y Bassaglia. Maloine 2001.
- Biologie cellulaire .MC Dscamps. PCEM1. Ediscience .2007.
- Cours de Biologie Cellulaire : Pierre Cau, Raymond Seite. Edition ellipses.1999.
- Cytologie & Physiologie cellulaire. M. Abdelali, H. Benzine-Challam, A.Madoui-Dekar. Office des Publications Universitaires 2008.
- La cellule et sa physiologie : M Bendjelloul. Office des Publications Universitaires. 2011.
- Mini manuel de Biologie Cellulaire: cours QCM, QROC. J M Petit, S Arico, R Julien. Dumond 2008
- K. Simons, D. Toomre, Lipid rafts and signal transduction, Mol. Cell. Biol.1 (2000) 31–41.
- C. Dietrich, L.A. Bagatolli, Z.N. Volovyk, N.L. Thompson, M. Levi, K. Jacobson, E. Gratton, Lipid rafts reconstituted in model membranes, Biophys. J. 80 (2001) 1417–1428.
- S.L. Veatch, S.L. Keller, Organization in lipid membranes containing cholesterol, Phys. Rev. Lett. 89 (2002) 268101.
- K. Simons, E. Ikonen, Functional rafts in cell membranes, Nature. 387(1998) 569–572.
- Thomas, Sunil; Preda-Pais, Anca; Casares, Sofia; Brumeanu, Teodor-D (2004). "Analysis of lipid rafts in T cells". Molecular Immunology. 41 (4): 399–409. doi:10.1016/j.molimm.2004.03.022. PMID 15163537.
- Thomas, Sunil; Kumar S., Rajeev; Brumeanu, Teodor-D. (2004). "Role of lipid rafts in T cells". Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 52 (4): 215–24.
- "Membrane – An Introduction". Wiley-VCH. Retrieved 9 October 2015.
- Becker's World of the Cell (8th ed.). University of Wisconsin-Madison: Jeff Hardin. 2012.
- Robertson, J. David. "Membrane Structure". jcb.rupress.org. jcb.rupress.org. Retrieved 9 October 2015.
- Hardin, Jeff; Kleinsmith, Lewis J.; Bertoni, Gregory; Becker, Wayne M. (2012). World of the Cell (Eighth ed.). US: Pearson Benjamin Cummings. pp. 158–163.
- Yann Brassaglia, Biologie Cellulaire 2e édition, collection "Sciences fondamentales", édition Maloine, 2004, p.7-8
- Yann Brassaglia, Biologie Cellulaire 2e édition, collection "Sciences fondamentales", édition Maloine, 2004, p.11.
- Van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW 2008. Membrane lipids: Where they are and how they behave. Nat Rev Mol Cell Biol 9: 112–124
- Paolo Fagone and Suzanne Jackowski 2009. Membrane phospholipid synthesis and endoplasmic

- reticulum function. J. Lipid Res. 2009. 50: S311–S316.
- La cellule. Geoffrey M Cooper. Edition De Boeck. 1999.
 - Précis d'histologie. Norbert Ulfig. Maloine. 2003.
 - Essential Cell Biology. Chapter 16 Cytoskeleton.
 - Molecular Biology of the Cell : Alberts, Bruce; Johnson, Alexander; Lewis, Julian; Raff, Martin; Roberts, Keith; Walter, Peter New York and London: Garland Science; c2002.
 - Molecular Biology of the Cell 4th ed. - IV. Internal Organization of the Cell Chapter 16. The Cytoskeleton- The Cytoskeleton.
 - Molecular Cell Biology
-Lodish, Harvey; Berk, Arnold; Zipursky, S. Lawrence; Matsudaira, Paul; Baltimore, David; Darnell, James E. New York: W. H. Freeman & Co.; c1999
-Molecular Cell Biology - Chapter 18. Cell Motility and Shape I: Microfilaments.
 - The Cytoskeleton - cellular architecture and choreography.
 - Chan G, Yen T., « The mitotic checkpoint : a signaling pathway that allows a single unattached kinetochore to inhibit mitotic exit », Progress in Cell Cycle Research, no 5, 2003, p. 431–439.
 - Meijer, « Le cycle de division cellulaire et sa régulation », Oncologie, no 5, 2003, p. 311
 - Farabee, M.J. (2002). "The Nature of ATP". ATP and Biological Energy [serial on the Internet]. Archived from the original on 2007-12-01.
 - Nave, C.R. (2005). "Adenosine Triphosphate". Hyper Physics [serial on the Internet]. Georgia State University.
 - Biochemistry. UCCS.edu. Archived from the original (PDF) on 2013-02-28.
 - Oxidative phosphorylation. W H Freeman, 2002. Retrieved 4 April 2013.
 - http://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_triphosphate.
 - http://en.wikipedia.org/wiki/Adenosine_diphosphate.
 - http://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_diphosphate
 - Jacques Thèze, La Force du système immunitaire : Vers de nouveaux traitements des plus grandes maladies, Éditions Odile Jacob, 2015, 320 p.
 - Charles A. Janeway, Kenneth Murphy, Paul Travers et Mark Walport, Immunobiologie, 3e édition, traduction de Pierre L. Masson, éditions De Boeck, 2009.
 - Hang Korng Ea, Frédéric Lioté. les communications intercellulaires par les voies de signalisation. L'immunité pour le praticien.
 - Biologie moléculaire de la cellule », 4ème édition, Médecine sciences, Flammarion, 2004.
 - NEUROSCIENCES: A la découverte du cerveau. Bear, Connors, Paradiso. Ed. Pradel. (très pédagogique, agréable à lire, complet, le livre de chevet)
 - Le cerveau à tous les niveaux - <http://lecerveau.mcgill.ca/>
 - Varna mariana et all - la sénescence cellulaire. Anale științifice de l'université. Alexandru Ioan Cuza", Secțiunea Genetică și Biologie Moleculară, TOM VIII, 2007.

- Chmielewski Valérie. la trilogie de la mort. CNAM-2008/2009.
- Arnaud Couzinet, Zoltán Hérincs, Anne-Odile Hueber. Régulation de la mort cellulaire programmée : vers une conception plus dynamique. MEDECINE/SCIENCES 2002 ; 18 : 841-52.
- Marieb Elaine N., Anatomie et physiologie humaines, 2005, Éditions du Renouveau Pédagogique, p. 304.