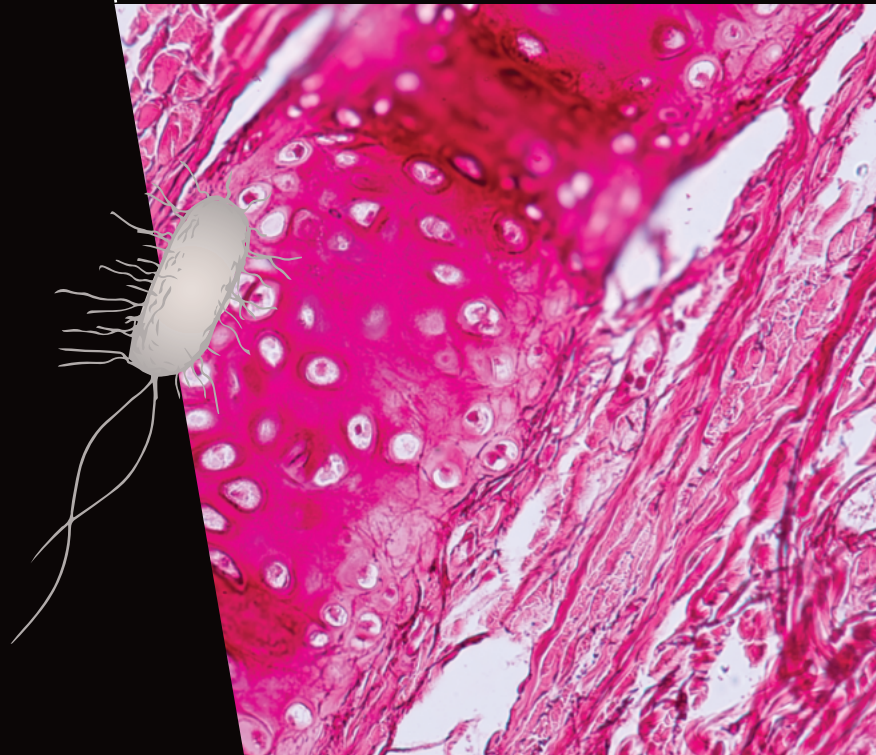


O'DOWD | BELL | WRIGHT

Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater

Traduction de la 7^e édition anglaise
par P. Validire et P. Validire Charpy
4^e édition française



+ EN LIGNE


OFFERT

- Des QCM interactifs,
- Des microphotographies

deboeck **B**
SUPÉRIEUR

ATLAS D'HISTOLOGIE
FONCTIONNELLE
DE WHEATER

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

AGUR A.MR, DALLEY A.F., *Atlas d'anatomie de Grant*

BUTLER P., MITCHELL A.W.M., HEALY J.C., *Radiologie anatomique*

MANY M.C., de JESUS SILVA G., *Exercices de diagnostic histologique*

PRESCOTT L.M., WILEY J.M., SHERWOOD L.M., WOOLVERTON C.J., *Microbiologie*, 6^e édition

TANK P., GEST T., *Atlas d'anatomie*

TORTORA G.J., DERRICKSON B., *Anatomie et physiologie humaines*, 6^e édition

TORTORA G.J., DERRICKSON B., *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*, 3^e édition

Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater

4^e édition

*Traduction de la 7^e édition anglaise
par P. Validire et P. Validire-Charpy*

Dr Geraldine O'Dowd

BSc (Hons), MBChB (Hons), FRCPath
Consultant Diagnostic Pathologist
Lanarkshire NHS Board
Honorary Clinical Senior Lecturer
University of Glasgow
Glasgow, UK

Dr Sylvia Wright

BSc (Hons), MBChB (Hons), DipFMS,
FRCPath, MSc (Mol Path)
Consultant Pathologist
Department of Pathology
Queen Elizabeth University Hospital
Glasgow, UK

Dr Sarah Bell

BSc Med Sci (Hons), MBChB (Hons),
DipFMS, FRCPath, MSc (Mol Path)
Consultant Pathologist
Department of Pathology
Queen Elizabeth University Hospital
Glasgow, UK

Ouvrage original

Wheater's Functional Histology, Seventh Edition, Geraldine O'Dowd, Sarah Bell, Sylvia Wright.

Copyright © 2024 by Elsevier Ltd. Previous editions copyrighted 2014, 2006, 2000, 1993, 1987 and 1979.

All rights reserved. ISBN: 978-0-7020-8334-1.

Copyright © 2024 by Elsevier, Ltd. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Publisher's note: Elsevier takes a neutral position with respect to territorial disputes or jurisdictional claims in its published content, including in maps and institutional affiliations.

Cette édition française de *Wheater's Functional Histology*, 7^{ème} édition, Geraldine O'Dowd, Sarah Bell, Sylvia Wright est publiée en accord avec Elsevier Ltd.

Cette traduction a été réalisée par De Boeck Supérieur sous sa seule responsabilité. Les praticiens et les chercheurs doivent toujours s'appuyer sur leur propre expérience et leurs connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthode, composé ou expérience décrits ici. En raison des avancées rapides dans les sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et des dosages de médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, aucune responsabilité n'est assumée par Elsevier, les auteurs, les éditeurs ou les contributeurs en ce qui concerne la traduction ou tout dommage corporel et/ou matériel résultant de la responsabilité du produit, de la négligence ou autre, ou de toute utilisation ou opération de méthodes, produits, instructions ou idées contenues dans le présent document.

© De Boeck Supérieur s.a., 2024
Rue du Bosquet 7, B-1348 Louvain-la-Neuve

4^e édition

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Dépôt légal :
Bibliothèque Nationale, Paris : août 2024
Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles : 2024/13647/123
ISBN : 978-2-8073-5691-7

Pour John Paul, Francis et Patrick,
avec tout mon amour.

GO'D

Pour Maman/Nana,
tu me manques tellement.

SB

En souvenir très affectueux de Papa, Gran et Pablo.
Vous me manquez chaque jour.

SW

Avant-propos à la septième édition

En préparant cette nouvelle édition d'*Histologie Fonctionnelle de Wheater*, nous avons en grande partie respecté la configuration d'un ouvrage dont la popularité auprès de nombreuses générations d'étudiants en histologie n'est plus à démontrer. Le Wheater reste avant tout un atlas d'histologie avec un court texte introductif au début de chaque chapitre, suivi d'une très riche iconographie de microscopie optique et électronique ainsi que de schémas précisément légendés. Le texte a été remis à jour pour en accroître la clarté et pour refléter les avancées les plus récentes ; nous avons une fois de plus tenu à soigner la qualité des illustrations, augmentées de nombreuses nouvelles photographies et de schémas supplémentaires.

La version informatisée nous a permis d'enrichir les données de l'ouvrage-papier, sans l'alourdir, en fournissant aux étudiants un outil supplémentaire d'accès aisé. Nous savons que nombre de nos lecteurs sont impliqués dans le domaine médical, c'est pourquoi nous avons mis l'accent sur les corrélations cliniques, plus que dans l'édition précédente. Nous espérons que ces liens faciliteront l'acquisition de données histologiques paraissant abstraites mais indispensables à la compréhension de la relation entre la structure et la fonction, et, au-delà, entre une fonction défectueuse et une maladie. Nous avons mis à jour les tableaux récapitulatifs situés en fin de chapitres et avons ajouté une banque de questions d'auto-évaluation que nous espérons utile aux étudiants.

Afin d'être certain que le texte reste accessible aux débutants, nous avons considérablement enrichi les annexes situées en fin d'ouvrage,

présentant les principes de base de la préparation des tissus, de la microscopie et des techniques de coloration, ainsi que le glossaire. Pour ceux qui n'ont encore aucune notion de microscopie, ces annexes devraient leur apporter une aide précieuse dans la compréhension des différents types d'images illustrant le texte.

Notre collègue de longue date, le Dr Barbara Young, a récemment pris sa retraite après une très longue implication dans la série des Wheater, comme le Dr Philip Woodford qui a également quitté notre équipe. Nous leur souhaitons à tous deux une heureuse retraite bien méritée.

Deux nouvelles autrices nous ont rejoints dans la mise en œuvre de cette édition : il s'agit du Dr Sarah Bell et du Dr Sylvia Wright, qui avaient précédemment pris part à la rédaction de l'*Atlas d'Anatomie Pathologique de Wheater* ; elles nous ont également apporté, pour cette nouvelle édition, leur énergie et leur détermination, ainsi que leur grande expérience d'enseignantes et leur compétence en biologie moléculaire.

Nous espérons avoir réussi à proposer une introduction à la fois concise et actualisée qui fournira un outil pertinent et pérenne aux étudiants en médecine et en sciences de la vie.

Geraldine O'Dowd
Sarah Bell
Sylvia Wright
Glasgow, 2022

Avant-propos à la première édition

L'histologie a longtemps ennuyé les étudiants, vraisemblablement parce qu'elle a été conçue comme l'étude des structures isolées de leur fonction. Peu, cependant, discuteront le fait que structure et fonction sont directement liées. Le but de cet ouvrage est de présenter l'histologie en relation avec les principes de la physiologie, de la biochimie et de la biologie moléculaire.

Dans les limites imposées par le format d'un livre, nous avons tenté de recréer le cadre d'une salle de conférences et d'un laboratoire, en axant la discussion sur des microphotographies et des schémas. Ainsi, la photographie en couleur a été employée puisqu'elle reproduit les images vues effectivement en microscopie optique et permet de tirer parti d'une variété de méthodes de coloration pour la mise en évidence des différents aspects de la structure tissulaire. De plus, certaines techniques moins courantes, comme l'immuno-histochimie, ont été utilisées quand elles illustraient mieux un point particulier.

La microscopie électronique étant une technique relativement nouvelle, la légende s'est instaurée parmi de nombreux étudiants que les microscopies optique et électronique étaient diamétralement opposées. Nous avons essayé de montrer que la microscopie électronique est simplement une extension de la microscopie optique. Pour démontrer cette continuité, nous avons présenté de fines sections d'échantillons inclus dans la résine, photographiées à la limite du pouvoir de résolution du microscope optique, technique de plus en plus employée de façon routinière en histologie et en histopathologie. Quand des méthodes moins conventionnelles que celle-ci ont été employées, nous avons préféré souligner leur intérêt plutôt que de leur consacrer un chapitre spécial.

Le contenu textuel et les illustrations de ce livre ont été choisis de manière à en faire aussi bien un manuel de base qu'un guide au laboratoire. Autant que possible, le contenu a été condensé par groupes d'illustrations avec un texte correspondant ; chaque groupe est conçu comme ayant une certaine autonomie, tout en restant intégré à l'ensemble. De courts textes non illustrés servent d'introduction pour indiquer les principes généraux et envisager le sujet dans une perspective plus large.

Les tissus humains ont été choisis surtout par souci d'homogénéité, mais lorsqu'on ne disposait pas d'échantillons valables, des tissus de primates leur ont été généralement substitués. Puisque ce livre insiste sur la compréhension des principes plutôt que sur l'accumulation des détails, certains tissus ont été délibérément éliminés : les variations régionales du système nerveux central et l'appareil vestibulo-cochléaire, par exemple.

Ce livre devrait répondre aux besoins des étudiants dans les domaines de la médecine, de la dentisterie et des sciences vétérinaires, de la pharmacie, de la biologie des mammifères et des domaines connexes. De plus, il offre aux laboratoires d'histologie et d'histopathologie une iconographie de référence. Enfin, nous pensons qu'il trouvera aussi sa place dans la formation continue.

Paul R. Wheeler
H. George Burkitt
Victor G. Daniels

Nottingham 1979

Remerciements

Cette nouvelle édition d'*Histologie Fonctionnelle de Wheater* n'aurait pu voir le jour sans l'aide et le soutien de nombreux collaborateurs. Plusieurs collègues de nos laboratoires respectifs nous ont gentiment autorisées à utiliser leur iconographie et, parfois, nous ont signalé des documents particulièrement pertinents pour illustrer des caractéristiques histologiques spécifiques. Nous sommes également très reconnaissantes aux chercheurs de biomédecine et à leur équipe technique, trop nombreux pour être tous nommés, dans nos différents départements (ceux de Pathologie de l'Hôpital Universitaire Queen Elisabeth (QEUH) de Glasgow, et de l'Hôpital Universitaire de Monklands, et ceux du service national de santé (NHS) du Lanarkshire). Sans vos coupes de très grande qualité, la réalisation de l'iconographie de notre ouvrage aurait été impossible.

Nous tenons à remercier particulièrement, pour leur contribution aux illustrations du texte et aux ressources informatiques, le Dr Lorna Cooper du Département de Pathologie du QEUH de Glasgow, pour la Fig. e-17.7, et le Dr Fraser Duthie du Département de Pathologie du QEUH de Glasgow, pour les Figs. 15.17a et b. Nous remercions aussi les nombreux contributeurs qui ont fourni le matériel pour les éditions précédentes comme cela avait été mentionné précédemment.

Il est essentiel pour nous de réitérer nos remerciements à l'égard de notre collègue le Dr Barbara Young qui s'est retirée de l'écriture

du texte de cette présente édition. Son engagement et sa contribution personnels aux ouvrages de Wheater tout au long de son activité de pathologiste ne doit pas être sous-estimée et nous lui sommes infiniment reconnaissantes pour son aide et pour la confiance qu'elle nous a témoignée dans la poursuite de ce travail. Depuis de si nombreuses années, sa compétence en tant qu'enseignante et la qualité technique de ses microphotographies ont permis aux étudiants utilisant les ouvrages de Wheater de bénéficier d'une qualité exceptionnelle et reconnue de leurs documents. Nous avons cherché à conserver ces « trésors » dans cette nouvelle édition du Wheater et nous espérons avoir livré un texte digne de son créateur.

De plus, nous sommes très redevables à l'équipe d'Elsevier Éditions pour nous avoir permis d'écrire cette nouvelle édition durant la période critique de la pandémie de COVID-19. Elle mérite notre sincère gratitude à la fois pour nous avoir donné l'opportunité de rédiger cette nouvelle édition et pour le travail considérable qu'elle a fourni afin de permettre à cet ouvrage de voir le jour dans ces temps difficiles.

Enfin, nous exprimons nos remerciements à nos familles et à nos amis pour leur immense patience et soutien tout au long de la réalisation de ce projet qui nous a pris tant de temps et d'énergie. Sans vous, nous n'aurions pu mener cette tâche à bien.

Sommaire

PARTIE I – LA CELLULE

1	Structure et fonctions de la cellule	2
2	Cycle cellulaire et division cellulaire	33

PARTIE II – LES TISSUS FONDAMENTAUX

3	Sang, hématopoïèse et moelle osseuse	46
4	Tissus de soutien/tissu conjonctif	65
5	Tissus épithéliaux	82
6	Muscle	101
7	Tissus nerveux	122

PARTIE III – ORGANES ET APPAREILS

8	Système circulatoire	144
9	Peau	159
10	Tissus squelettiques	180
11	Système immunitaire	197
12	Appareil respiratoire	224

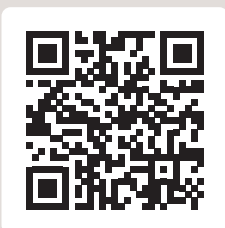
13	Cavité buccale	241
14	Tube digestif	253
15	Foie, voies biliaires et pancréas exocrine	278
16	Appareil urinaire	294
17	Système endocrinien	320
18	Appareil génital masculin	339
19	Appareil génital féminin	353
20	Système nerveux central	386
21	Organes des sens	404

ANNEXES

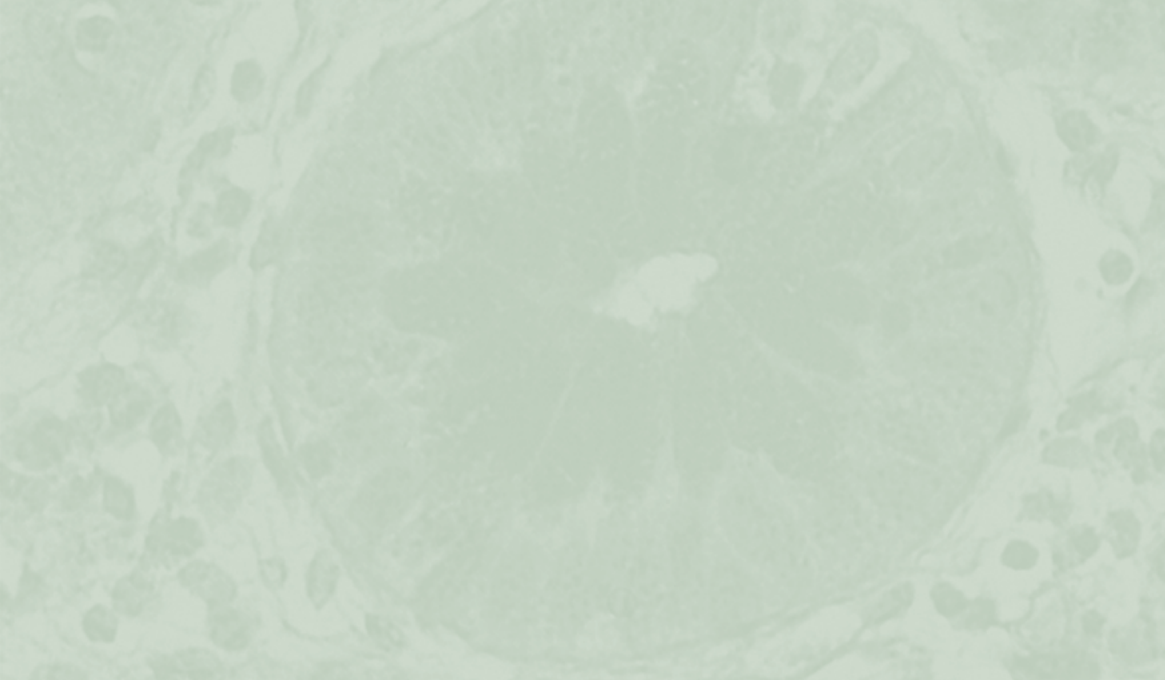
Annexe 1 :	Introduction à la microscopie	432
Annexe 2 :	Notes sur les techniques de coloration	437
Annexe 3 :	Glossaire	445
	Index	447

En ligne sur

www.deboecksuperieur.com/site/356917



- * des QCM interactifs
- * des microphotographies supplémentaires (nommées dans le livre de cette façon : e-Fig.3.4)

A large, circular, light green microscopic image of a cell nucleus, showing internal structures like the nucleolus and chromatin, is positioned in the top right corner of the page.

PARTIE

I

LA CELLULE

1. Structure et fonctions de la cellule2
2. Cycle cellulaire et division cellulaire 33

1

Structure et fonctions de la cellule

INTRODUCTION À L'ÉTUDE DE LA CELLULE

L'**histologie** est l'étude des cellules et des tissus normaux, principalement à l'aide de microscopes. Cet ouvrage est consacré à l'histologie des tissus humains normaux, tout en sachant que la plus grande partie de son contenu peut s'appliquer à d'autres mammifères et même à des organismes non mammifères. La structure et la fonction sont intimement liées. Si la structure histologique détermine les fonctions des différents organes et tissus, c'est également par ces fonctions qu'elle est déterminée, leur étude globale s'enrichissant mutuellement. En cas de dysfonctionnement tissulaire, par exemple au cours d'un cancer ou d'une réaction inflammatoire, on observe souvent des modifications spécifiques de la structure microscopique des tissus atteints. L'étude de ces modifications est appelée **anatomie pathologique** (ou **histopathologie**). Il est clair qu'une connaissance approfondie de la structure normale des tissus est essentielle à la compréhension de leur pathologie.

La **cellule** est l'unité fonctionnelle de tous les organismes vivants. Les organismes les plus simples, comme les bactéries et les algues, sont constitués d'une cellule unique. Les organismes plus complexes sont constitués de nombreuses cellules et d'une **matrice extracellulaire** (ex : matrice de l'os).

Le terme **eucaryotes** définit les organismes dont les cellules sont constituées d'un **cytoplasme** et d'un **noyau** bien défini délimité par une **membrane nucléaire**. Ce groupe inclut les plantes, les champignons et les animaux, uni- ou pluricellulaires. Le **cytoplasme** renferme un nombre variable de différentes structures bien reconnaissables appelées **organites** ou **organelles**, ayant chacune une fonction bien définie. Le noyau peut être considéré comme l'organite intracellulaire le plus volumineux.

Le terme **procaryotes** se réfère aux bactéries et aux archées, dont les cellules ne possèdent pas de noyau entouré d'une membrane et se caractérisent par d'autres différences structurales majeures dont nous ne traiterons pas ici.

Les cellules des organismes pluricellulaires, comme les êtres humains, sont dotées d'une grande variété de spécialisations morphologiques et fonctionnelles qui se sont développées au cours du processus de l'évolution par l'amplification de l'une ou l'autre des fonctions de base communes à toutes les cellules vivantes. Le processus par lequel les cellules acquièrent une structure et une fonction spécifiques est appelé **différenciation**. En dépit d'une extraordinaire variété de formes, toutes les cellules des eucaryotes sont conformes à un modèle structural de base, sujet de ce chapitre.

Le microscope est l'instrument essentiel à l'étude de l'histologie. Les techniques de base utilisées en histologie, incluant la préparation des tissus, la production de lames, les principes de la microscopie optique et électronique, sont détaillées dans l'Annexe 1. Les diverses méthodes de coloration utilisées pour rendre les tissus observables au microscope sont répertoriées dans l'Annexe 2. Nous encourageons fortement les étudiants à lire d'abord ces annexes pour leur permettre d'appréhender plus aisément la suite de l'ouvrage. L'Annexe 3, enfin, correspond à un glossaire des termes histologiques communs auquel ils pourront se référer à tout moment, comme pour les deux premières annexes.

FIG. 1.1 La cellule (illustration page ci-contre)
(a) ME x 16500 (b) Représentation schématique

Les éléments structuraux fondamentaux communs à toutes les cellules eucaryotes sont représentés sur cette photographie de microscopie électronique (Fig. 1.1a) d'un fibroblaste et le schéma (Fig. 1.1b). Toutes les cellules sont entourées par une membrane lipidique externe appelée **membrane plasmique MP** ou **plasmalemm** qui constitue une interface dynamique avec l'environnement extracellulaire. La plupart des cellules interagissent avec deux types d'environnement extracellulaire: les cellules adjacentes **C** et la **matrice extracellulaire** représentée par les fibrilles de collagène **F**. L'espace situé entre les cellules est appelé **espace intercellulaire EI**. Les fonctions de la membrane plasmique incluent le transfert de nutriments et de métabolites, la fixation de la cellule aux cellules adjacentes et à la matrice extracellulaire, et la communication avec le milieu extérieur.

Le **noyau N** est l'organite le plus volumineux et sa matière est limitée par un système membranaire appelé **enveloppe nucléaire EN** ou **membrane nucléaire**. Le noyau contient le matériel génétique de la cellule sous forme d'**acide désoxyribonucléique (ADN)**. Le cytoplasme renferme une grande variété d'autres organites dont la plupart sont également limités par des membranes. Un vaste système de tubules, de saccules et de citernes aplaties à contour membranaire, appelé globalement **réticulum endoplasmique RE**, est largement distribué au sein du cytoplasme. Un second système, moins développé, de saccules également limités par une membrane, **l'appareil de Golgi G**, se dispose de

façon typique à proximité du noyau (observé plus facilement dans la cellule voisine). Librement éparpillés dans le cytoplasme, on observe un assez grand nombre d'éléments allongés, relativement grands, appelés **mitochondries M**, limités par deux membranes, l'une externe et lisse et l'autre interne formant des replis. En dehors de ces principaux éléments, la cellule contient d'autres structures entourées d'une membrane, comme par exemple des **vésicules de transport intracellulaire V** et des **lysosomes L**. Les organites cytoplasmiques baignent dans un milieu fluide appelé **cytosol** siège de nombreuses réactions métaboliques. À l'intérieur du cytosol existe un réseau de tubules et filaments microscopiques, globalement appelé **cytosquelette**, constituant le support structural de la cellule et des organites intracellulaires, et permettant le transport de matériel à l'intérieur de la cellule ainsi que les mouvements de la cellule elle-même.

Ainsi, la cellule est divisée en plusieurs compartiments limités par des membranes dont chacun possède son propre environnement biochimique particulier. Le rôle des membranes est donc de séparer des milieux incompatibles sur le plan biochimique et physiologique. De plus, il existe des systèmes enzymatiques ancrés aux membranes grâce auxquels ces dernières sont le site de nombreuses réactions biochimiques spécifiques. Les compartiments délimités par une membrane occupent environ la moitié du volume de la cellule.

C cellule adjacente **EI** espace intercellulaire **EN** enveloppe nucléaire **F** fibrilles de collagène **G** appareil de Golgi **L** lysosome
M mitochondrie **MP** membrane plasmique **N** noyau **RE** réticulum endoplasmique **V** vésicules de transport

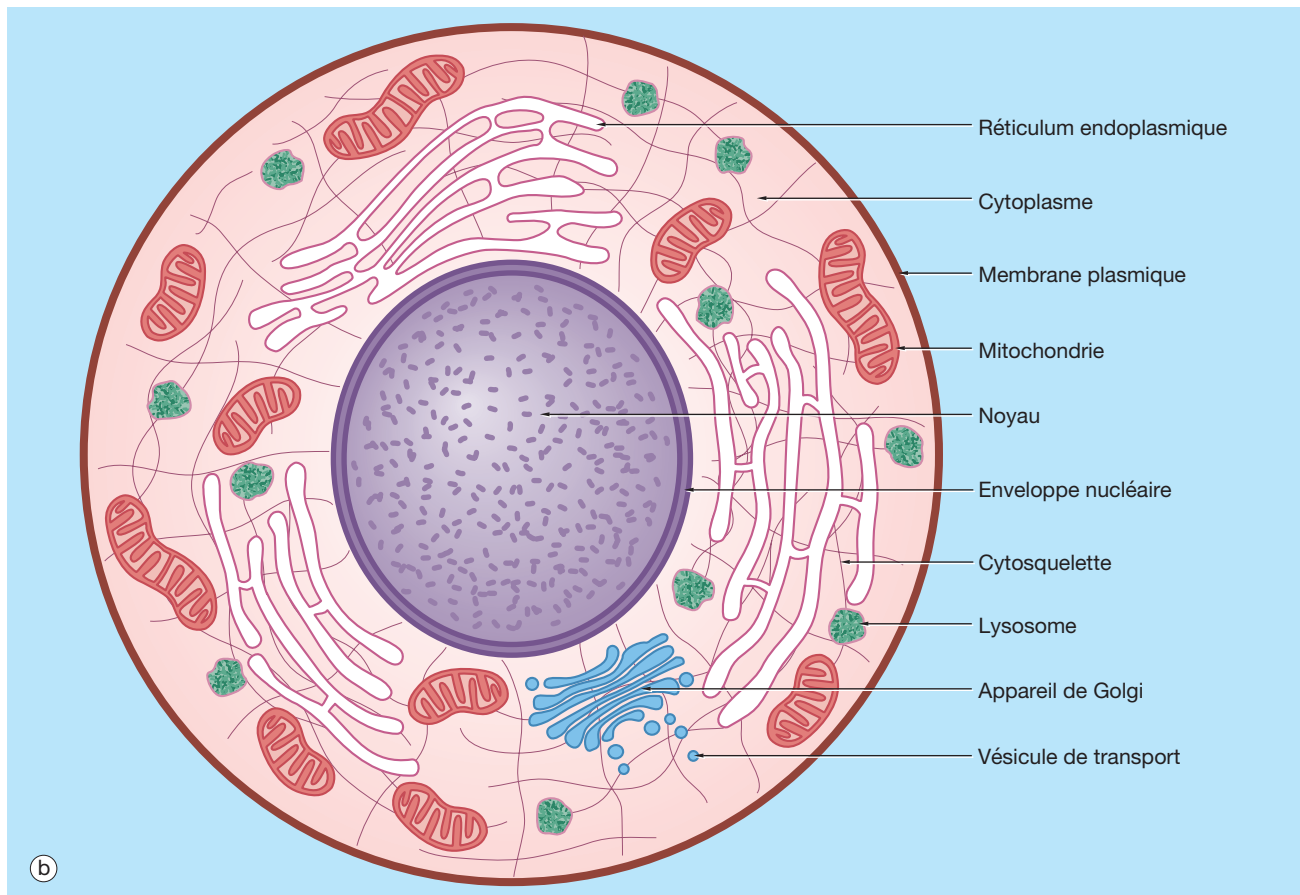
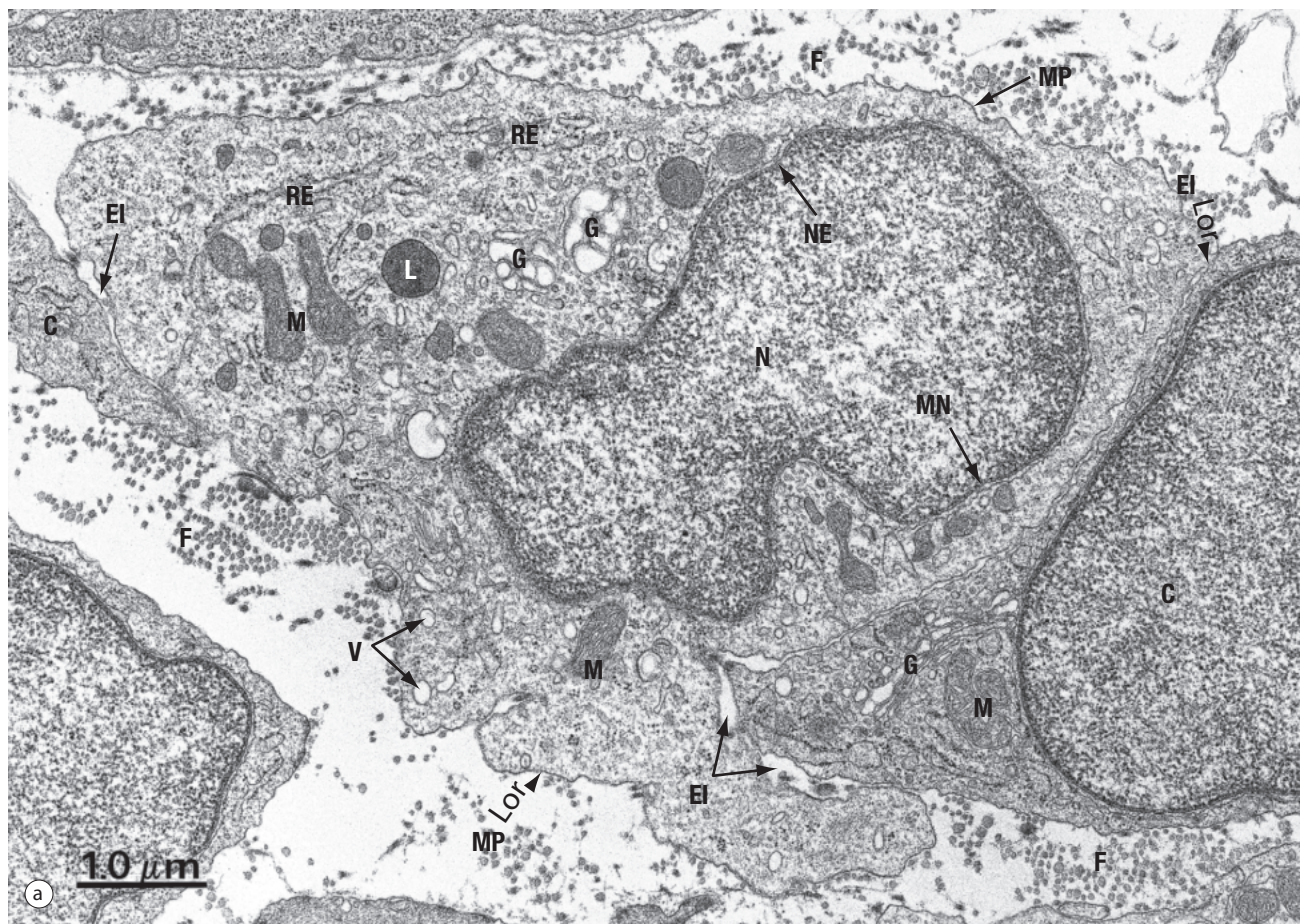


FIG. 1.1 La cellule (texte page ci-contre)
(a) ME x 16500 (b) Représentation schématique

STRUCTURE DE LA MEMBRANE

Les membranes cellulaires, incluant la membrane plasmique externe et les membranes internes, sont composées de protéines et de lipides à part approximativement égale (en poids). Grâce à des propriétés spécifiques, les membranes cellulaires séparent l'intérieur de la cellule du milieu extracellulaire, ainsi que les différents compartiments internes les uns des autres. La plupart des réactions chimiques cellulaires se déroulent en solution aqueuse polarisée. La non-hydrosolubilité des lipides entraîne

la formation d'une **double couche lipidique** s'opposant efficacement au passage d'ions et de molécules polarisées, garantissant ainsi la séparation des contenus des différents compartiments ainsi que le maintien de gradients ioniques entre ces derniers. Les protéines imbriquées à l'intérieur de la double couche de lipides agissent comme des canaux sélectifs vis-à-vis des ions et des molécules. Elles servent également de médiateurs à certains signaux cellulaires.

FIG. 1.2 Structure de la membrane (illustrations page ci-contre)

(a) ME x 210 000 (b) Structure d'un phospholipide (c) Structure de la membrane

Les **phospholipides** qui constituent la double couche lipidique sont des molécules **amphipathiques** c'est-à-dire possédant une tête polaire **hydrophile** (aimant l'eau) et une queue non polaire **hydrophobe** (n'aimant pas l'eau). Les têtes polaires sont en général formées de glycérol conjugué à un composé nitrogené comme la choline, l'éthanolamine ou la sérine par l'intermédiaire d'un pont phosphate (Fig. 1.2b). Le groupement phosphate est chargé négativement tandis que le composé nitrogené est chargé positivement. La queue non polaire de la molécule de phospholipide est formée de deux longues chaînes d'acides gras, liées chacune de façon covalente au glycérol de la tête polaire. Dans la plupart des membranes des cellules de mammifères, l'un des acides gras est une chaîne rectiligne d'acides gras saturés tandis que l'autre est une chaîne d'acides gras insaturés « entortillée » sur elle-même.

La **sphingomyéline** est un autre phospholipide important et abondant au sein des membranes cellulaires.

Les phospholipides en solution aqueuse vont se disposer spontanément en double couche avec les têtes hydrophiles (polaires) dirigées vers l'extérieur et les queues hydrophobes (non polaires) disposées vers l'intérieur. Les faibles liaisons intermoléculaires (non covalentes) qui maintiennent la structure de double couche permettent aux molécules individuelles de phospholipides de se déplacer relativement librement à l'intérieur de la même couche, mais plus difficilement d'une couche à l'autre. Les lipides qui constituent la membrane plasmique diffèrent d'une couche à l'autre, et la composition lipidique de la membrane de la cellule varie d'un type cellulaire à l'autre. La structure lipidique des membranes n'est pas homogène ; certains lipides, glycolipides et protéines peuvent s'accumuler transitoirement en une zone pour former un **radeau lipidique** ou **membranaire**, impliqué dans différentes fonctions de la membrane dont la formation de **cavéoles** (Fig. 1.12).

La fluidité et la flexibilité de la membrane sont rendues possibles par la présence d'acides gras insaturés empêchant l'agrégation des queues hydrophobes. On trouve également des molécules de **cholestérol** en quantité égale aux phospholipides. Ces molécules sont elles-mêmes amphipathiques et possèdent une conformation entortillée, prévenant ainsi l'enchevêtrement trop dense des queues d'acides gras phospholipidiques et comblant en même temps les vides entre les queues d'acides gras insaturés. Ainsi, les molécules de cholestérol stabilisent et régulent la fluidité de la double couche phospholipidique.

Comme on le voit sur la Fig. 1.2c, des molécules protéiques sont enchâssées dans la bi-couche lipidique (protéines **intrinsèques** ou **intégrales**). Certaines d'entre elles traversent toute l'épaisseur de la membrane (protéines **transmembranaires**) et sont visibles de chaque côté, tandis que d'autres sont incluses dans le feuillet lipidique

interne ou externe. Les protéines transmembranaires sont maintenues à l'intérieur de la membrane par une zone hydrophobe leur permettant de flotter librement dans le plan de la membrane. Les parties de ces protéines dépassant de la double couche lipidique sont hydrophiles. Certaines protéines membranaires sont reliées aux structures cytoplasmiques par le cytosquelette. Les protéines membranaires **périphériques** (ou extrinsèques) sont liées au feuillet interne ou externe de la membrane par des liaisons non covalentes avec les autres protéines ou lipides. Les protéines membranaires sont impliquées dans l'adhésion entre cellules, l'adhésion à la matrice extracellulaire, la signalisation intercellulaire et la formation de canaux transmembranaires pour le transport de matériel vers l'intérieur ou l'extérieur de la cellule. Elles se regroupent souvent en complexes de deux molécules protéiques ou davantage pour former un canal transmembranaire ou un complexe de signalisation ; les **aquaporines** par exemple permettent le transport de molécules d'eau à travers la membrane cellulaire.

Sur la face externe des membranes plasmiques des cellules animales, la plupart des protéines membranaires et certains lipides membranaires sont conjugués à de courtes chaînes de polysaccharides (hydrates de carbone) ; ces **glycoprotéines** (mucines de surface) et **glycolipides** forment à la surface de la double couche un revêtement externe, appelé **glycocalyx**, dont l'épaisseur varie selon le type cellulaire. Le glycocalyx est impliqué dans les phénomènes de reconnaissance cellulaire, dans la formation d'adhérences intercellulaires et dans l'adsorption de molécules à la surface cellulaire ; dans certains cas, le glycocalyx joue également un rôle de protection mécanique et biochimique de la membrane plasmique.

La microscopie électronique (Fig. 1.2a) révèle un très fort grossissement de la membrane plasmique **MP** et des minuscules expansions de surface (**microvillosités**) **MV** d'une cellule bordante de l'intestin grêle. La structure trilaminaire caractéristique est constituée de deux couches externes denses aux électrons séparées par une couche interne transparente aux électrons. Les deux couches externes denses correspondent aux têtes hydrophiles des molécules de phospholipides, alors que la couche claire aux électrons représente la couche hydrophobe intermédiaire principalement constituée d'acides gras et de cholestérol. Sur la face externe de la membrane plasmique, on trouve un revêtement d'aspect flou correspondant au glycocalyx **G**. C'est un aspect inhabituel des cellules bordantes de l'intestin grêle qui contiennent de nombreuses enzymes digestives.

Les membranes plasmiques régulent les échanges de substances et d'informations entre les milieux intra- et extracellulaires, indispensables à la survie de la cellule. Ce sujet est développé un peu plus loin dans le paragraphe intitulé « Transport intra- et extracellulaire ».

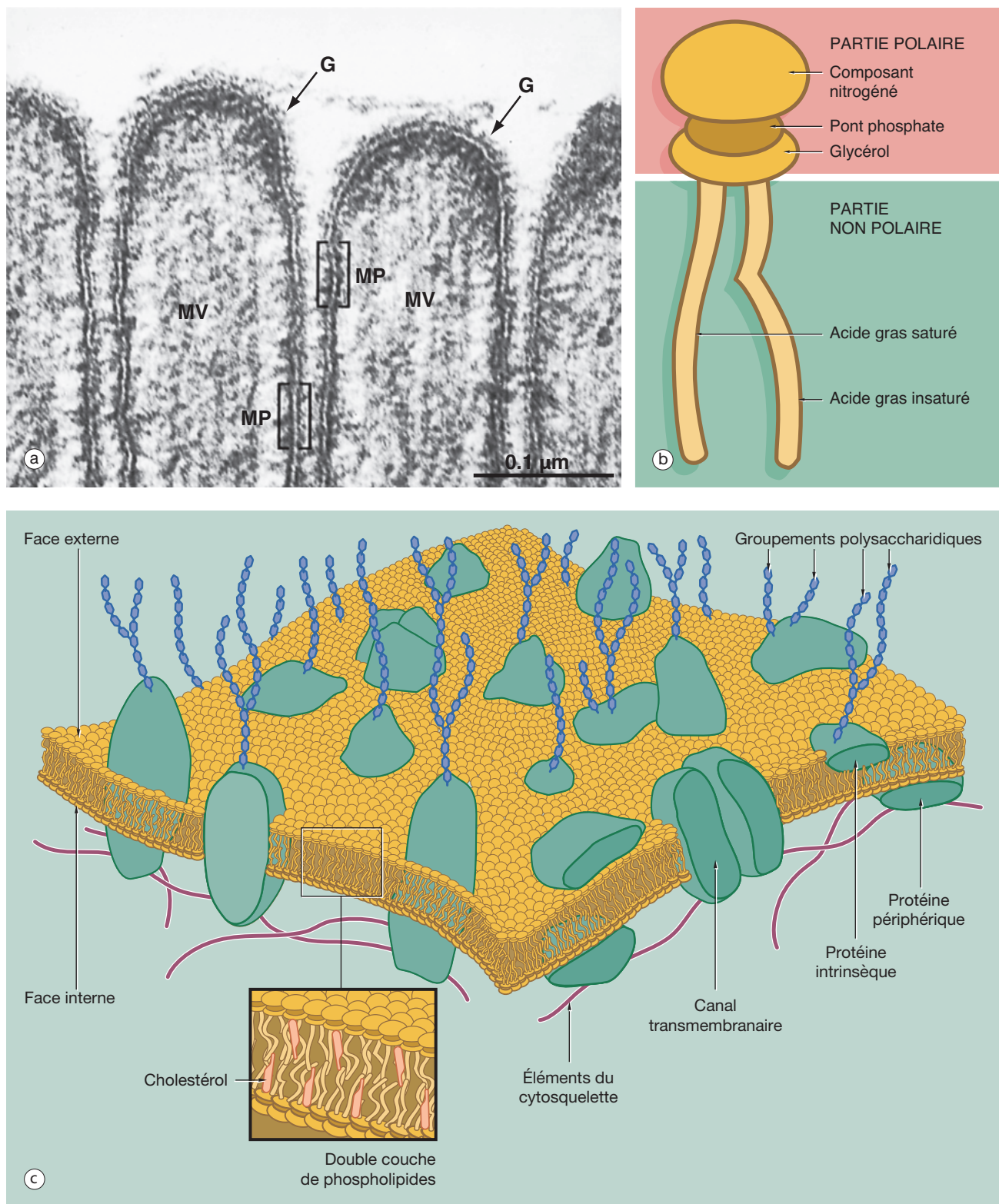


FIG. 1.2 Structure de la membrane (texte page ci-contre)

(a) ME x 210 000 (b) Structure d'un phospholipide (c) Structure de la membrane

LE NOYAU

Le **noyau** peut être considéré comme l'organe le plus volumineux présent à l'intérieur de la cellule ; c'est la structure intracellulaire la plus facile à observer en microscopie optique. Il contient le matériel génétique de la cellule, l'**acide désoxyribonucléique (ADN)**, sous forme de **chromosomes**. Chaque chromosome contient un nombre de gènes liés bout-à-bout, chaque gène déterminant la structure d'une seule protéine selon la séquence des nucléotides disposés sur toute sa longueur (Fig. 1.6). Ainsi, l'empreinte génétique de l'ensemble des

protéines, protéines de structure ou enzymes, est contenue à l'intérieur du noyau de chaque cellule de l'organisme, excepté les globules rouges qui ne possèdent pas de noyau (voir Ch. 3). Le noyau est délimité par une membrane entourant une substance appelée **nucléoplasme**. La première étape de la division cellulaire (étudiée dans le Ch. 2) correspond à la réplication de l'ADN dont une copie se retrouve dans chacune des deux cellules-filles de la cellule initiale.

FIG. 1.3 Noyau (illustrations page ci-contre)
(a) ME x 15 000 (b) HE (FG, fort grossissement)

La Fig. 1.3a représente le noyau d'un plasmocyte, une cellule qui sécrète de grandes quantités de protéines appelées **anticorps**.

Dans ce type de cellules sécrétant des protéines, le cytoplasme est bourré de **réticulum endoplasmique RE** hérissé de ribosomes (**réticulum endoplasmique rugueux**) et contient de nombreuses **mitochondries M** fournissant l'énergie nécessaire à une cellule métaboliquement active.

Le noyau contient de l'ADN (représentant au plus 20 % de sa masse), des protéines appelées **nucléoprotéines** et un peu d'**acide ribonucléique (ARN)**. Il existe deux principaux types de nucléoprotéines : des protéines **histones**, de bas poids moléculaire, chargées positivement, et des protéines **non-histones**. Les histones, en formant un cœur protéique autour duquel s'enroule un chromosome pour former un **nucléosome**, préviennent l'aggrégation des gènes codés par le brin d'ADN entre eux et contrôlent leur expression. Les protéines non-histones incluent toutes les enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN et d'autres protéines de régulation.

Toutes les nucléoprotéines sont synthétisées dans le cytoplasme puis transportées à l'intérieur du noyau. L'ARN nucléaire inclut les **ARN messager**, **de transfert** et **ribosomal (ARNm, ARNt et ARNr, respectivement)** nouvellement synthétisés avant leur passage dans le cytoplasme. Le contrôle de la transcription de l'ADN est assuré par différentes molécules d'ARN de petite taille incluant les **micro-ARN (miRNA)**, les **petits ARN nucléaires (snRNA)** et les **petits ARN interférents (siRNA)**.

Hormis pendant la division cellulaire, les chromosomes, qui comportent chacun un petit fragment d'ADN auquel s'attachent des histones, se présentent sous forme de filaments enroulés en spirale ou superenroulés qui ne peuvent être visualisés individuellement. Les noyaux sont des structures hétérogènes constituées de zones denses (sombres, voir Annexe 1) et de zones transparentes (claires) aux électrons. Les zones denses aux électrons, appelées **hétérochromatine H**, correspondent à une chromatine inactive, condensée, disposée en amas irréguliers souvent situés à la périphérie du noyau. Chez la femme, le chromosome X au repos peut former une petite masse peu visible, le **corpuscule de Barr**. Les corpuscules de Barr sont parfois visibles au sommet du noyau, lorsque les cellules féminines sont coupées dans un plan adéquat. Le matériel nucléaire transparent aux électrons, appelé **euchromatine E**, correspond à la fraction d'ADN impliquée dans la synthèse de l'ARN. Sur cette photographie, on voit également un nucléole **Nu** (voir aussi Fig. 1.5). Le terme de chromatine provient de la coloration intense des noyaux lors de l'observation en microscopie optique. La chromatine est une structure hautement organisée mais dynamique, puisque les chromosomes individuels tendent à se regrouper dans des régions particulières du noyau

appelées **territoires chromosomiques**. Les segments du chromosome sont enroulés ou non pour que les différents gènes puissent être mis en contact avec les enzymes qui assurent la copie de l'ADN en ARN, c'est-à-dire la **transcription**. Les histones existent également sous des formes diverses ou peuvent être chimiquement modifiées pour promouvoir ou supprimer l'expression d'un gène particulier. C'est de cette façon que des processus permanents d'activation ou de non-activation d'un ensemble de gènes donnés aboutissent à la différenciation d'une cellule.

La forme, l'aspect et la position des noyaux peuvent permettre d'identifier plus facilement certains types cellulaires particuliers. La Fig. 1.3b montre un fragment de paroi colique (voir aussi Fig. 14.29) coloré par l'Hématoxyline-Eosine (HE, voir Annexe 2), la technique de coloration la plus standard en Histologie. L'hématoxyline est un colorant bleu tandis que l'éosine est rose. L'hématoxyline, substance basique se liant aux charges négatives de l'ADN et de l'ARN, est principalement utilisée pour mettre en évidence la forme des noyaux qu'elle colore en bleu sombre. L'éosine, substance acide, a une affinité pour les structures chargées positivement telles que les mitochondries et de nombreux autres constituants cytoplasmiques ; les cytoplasmes apparaissent roses. La Fig. 1.3b montre les caractéristiques morphologiques des noyaux de différents types de cellules. En haut, on peut voir la base de **cryptes coliques C**. Les cellules épithéliales qui les constituent ont un noyau **N** rond à ovale typique. Il faut noter que les noyaux sont situés à la base des cellules tandis que la portion superficielle de leur cytoplasme est remplie de mucus ; la position du noyau à l'intérieur d'une cellule lui donne sa **polarité**, hautement caractéristique. Sous les cryptes, au centre de la photographie, s'étend la **musculaire muqueuse MM**, constituée de cellules musculaires lisses, dont les noyaux **NL** sont de forme allongée, renflée à leurs extrémités, appelée souvent **fusiforme**. Ceci ne s'observe bien évidemment qu'en coupe longitudinale ; si le plan de coupe était perpendiculaire au grand axe des cellules, les noyaux apparaîtraient arrondis (voir aussi Fig. 6.15). Les noyaux se disposent typiquement au centre des cellules, même si cela est moins évident à distinguer pour les cellules les plus périphériques. Dispersés au sein du **chorion** ou **lamina propria LP**, on peut voir les noyaux bilobés **NB** de polynucléaires éosinophiles, aisément identifiables grâce à leurs granules rouge corail proéminents. On remarquera également que lorsque le plan de section est différent, l'aspect bilobé du noyau n'apparaît plus. Dans la **sous-muqueuse SM**, on voit un vaisseau sanguin de petite calibre, appelé **capillaire Cap**, ainsi que les noyaux aplatis **NA** des cellules endothéliales de sa paroi ; le cytoplasme de ces dernières est si mince qu'on ne peut l'observer à ce grossissement.

C crypte colique **Cap** capillaire **E** euchromatine **H** hétérochromatine **LP** lamina propria ou chorion **M** mitochondrie
MM musculaire muqueuse **N** noyau de cellule épithéliale des cryptes **NA** noyau aplati de cellule endothéliale **NB** noyau bilobé de polynucléaire éosinophile **NL** noyau de cellule musculaire lisse **Nu** nucléole **RE** réticulum endoplasmique **SM** sous-muqueuse

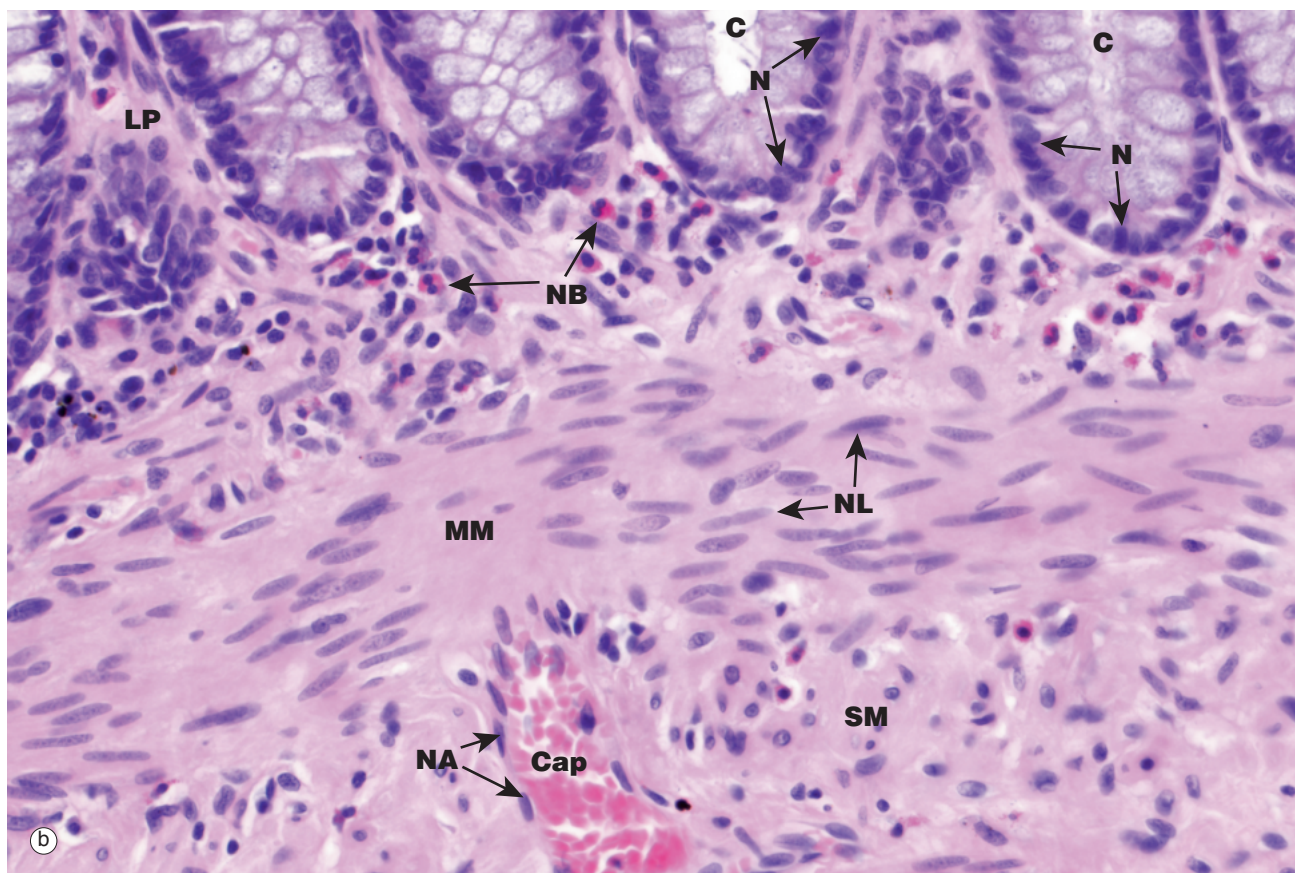


FIG. 1.3 Noyau (texte page ci-contre)
(a) ME x 15 000 (b) HE (FG)

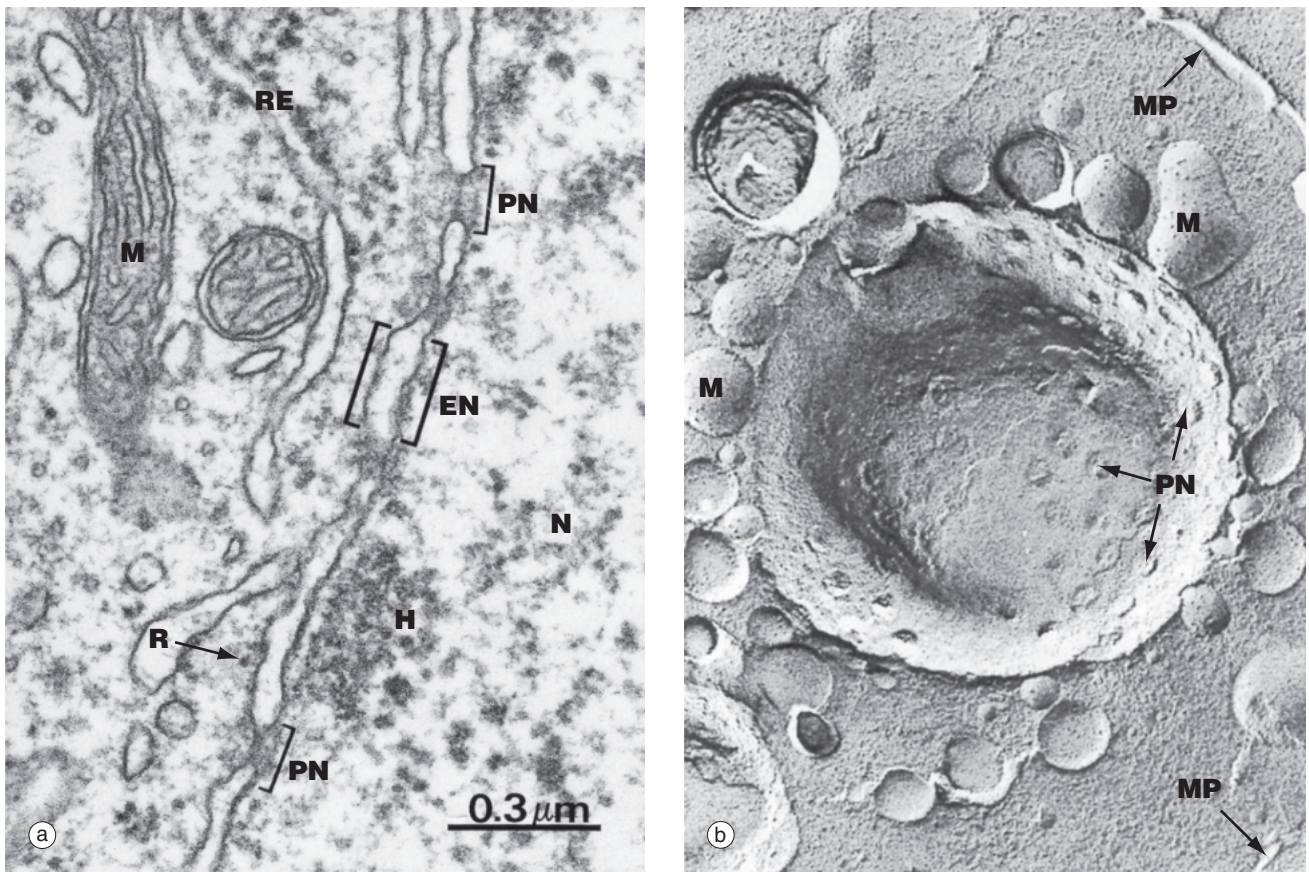


FIG. 1.4 Enveloppe nucléaire
(a) ME x 59 000 (b) Cryo-décapage, MEB x 34 000

L'*enveloppe nucléaire* EN, qui entoure le noyau N, est constituée d'une double membrane lipidique limitant un *espace intermembranaire* ou *périnucléaire*. Les feuillettes interne et externe de la membrane nucléaire possèdent la structure typique de double couche de phospholipides mais contiennent des protéines intrinsèques différentes. La double couche lipidique externe est en continuité avec le réticulum endoplasmique RE et possède des ribosomes R sur sa face cytoplasmique. L'espace intermembranaire est en continuité avec la lumière du réticulum endoplasmique. Sur la face interne de la membrane nucléaire interne, il existe un réseau fibrillaire dense aux électrons, la *lamina nucléaire*, constituée de filaments intermédiaires appelés *lamines* qui relient les protéines de la membrane interne à l'*hétérochromatine* H.

L'enveloppe nucléaire contient de nombreuses perforations appelées *pores nucléaires* PN en bordure desquels les deux feuillettes membranaires sont en continuité. Chaque pore comporte une structure cylindrique sophistiquée appelée *complexe du pore nucléaire*, constituée d'une trentaine de protéines appelées *nucléoporines*, formant un canal central d'environ 125 nm de diamètre. Les pores nucléaires permettent et régulent les échanges de métabolites, de macromolécules et de sous-unités ribosomales entre le noyau et le cytoplasme. Les ions et les petites molécules diffusent librement à travers le pore nucléaire. Les molécules plus volumineuses, comme les

ARNm circulant du noyau vers le cytoplasme et les histones circulant en sens inverse, s'arriment au complexe du pore nucléaire par l'intermédiaire d'une séquence-cible et sont mues à travers le pore selon un processus requérant de l'énergie. Le complexe du pore nucléaire permettrait aussi le maintien de la cohésion de la double couche lipidique de l'enveloppe nucléaire. Remarquez la *mitochondrie* M à l'intérieur du cytoplasme.

La Fig. 1.4b illustre une technique appelée *cryo-décapage*. En résumé, elle consiste en un refroidissement rapide des cellules qui sont ensuite brisées. Ainsi sont démasquées les surfaces internes de la cellule (d'une façon en partie due au hasard) bien que les lignes de fracture tendent à se faire selon les plans de moindre résistance. On peut obtenir un plus grand nombre de détails sur la surface en « décapant » ou en sublimant à basse température les molécules d'eau en excès dans l'échantillon. On réalise ensuite une fine impression de carbone à la surface et cette image en miroir est observée au microscope électronique à balayage. Le cryo-décapage constitue une aide efficace à l'étude des surfaces internes des cellules à fort grossissement. Sur cette préparation, le plan de clivage a intéressé une partie de l'enveloppe nucléaire où les pores nucléaires PN sont bien visibles. On observe également le contour de la membrane plasmique MP et une mitochondrie M.

CF centre fibrillaire CFD composant fibrillaire dense CG cellule ganglionnaire E euchromatine EEC espace extracellulaire
EN enveloppe nucléaire G composant granulaire H hétérochromatine M mitochondrie MP membrane plasmique
N noyau PN pore nucléaire R ribosome RE réticulum endoplasmique ST noyau d'une cellule de soutien

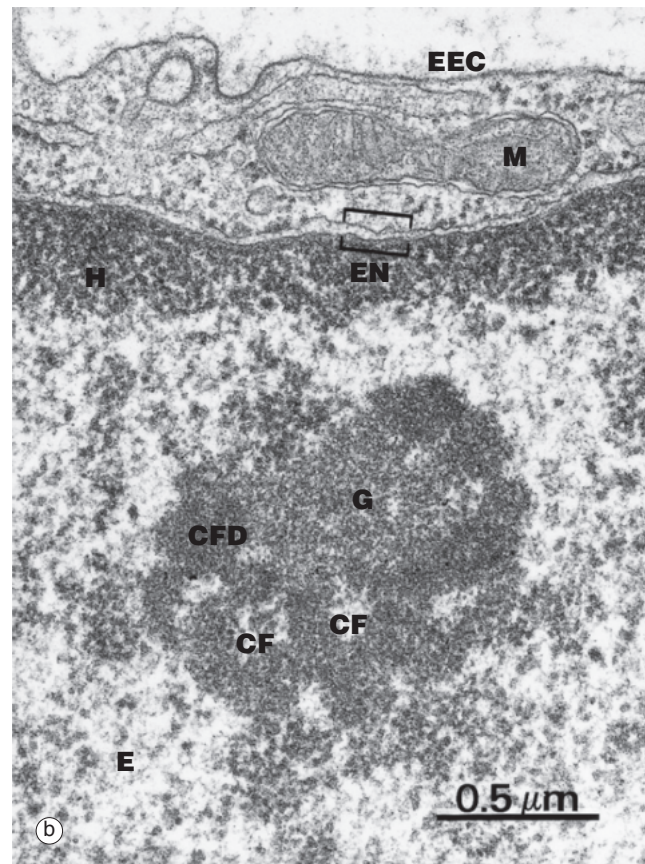
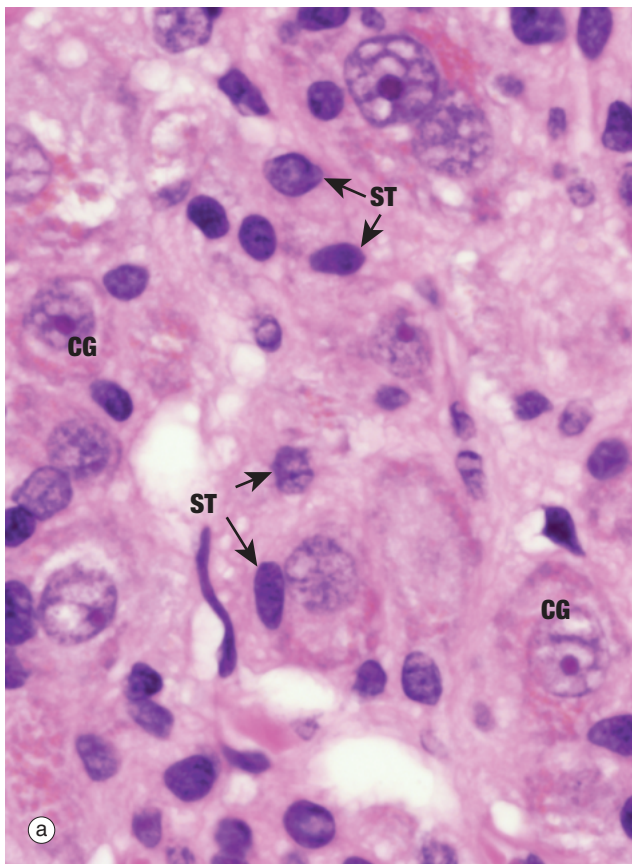


FIG. 1.5 Le nucléole
(a) HE (FG) (b) ME x 37 000

La plupart des noyaux contiennent une structure dense appelée **nucléole**, site de synthèse de l'ARN ribosomal (ARNr) et d'assemblage des ribosomes. L'ARN de transfert (ARNt) est également transféré dans le nucléole. Plus récemment, on a montré que le nucléole jouait aussi un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire et dans les réponses au stress. Le nucléole peut être très proéminent dans certaines cellules et quasi-invisible dans d'autres, comme on le voit sur la photographie 1.5a d'un ganglion du système nerveux autonome ou végétatif (voir aussi Figs. 7.21 et 7.22). Ici, les noyaux des **cellules ganglionnaires CG** contiennent un volumineux nucléole violet alors que les **cellules de soutien ST**, plus petites, ont un petit nucléole tout juste visible à ce grossissement.

De plus, l'aspect du nucléole varie en fonction de l'état de la cellule, comme on peut l'observer dans un fibroblaste inactif dont le nucléole est en général très petit, alors qu'il devient proéminent dans un fibroblaste actif, impliqué par exemple dans une réaction de cicatrisation.

Pour mémoire, on observe ici une très fine coupe de tissu dont le plan de section ne passe pas à travers le nucléole de toutes les cellules, certaines d'entre elles apparaissant de ce fait dépourvues de nucléole.

Le nucléole n'est pas limité par une membrane mais est constitué d'agrégats de gènes ribosomiaux, d'ARNr nouvellement synthétisé, de protéines ribosomiales et de ribonucléoprotéines. Les gènes ribosomiaux sont situés sur cinq chromosomes, formant l'**organisateur nucléolaire** (ou régions organisatrices du nucléole, **NOR**). L'ARNr est transcrit à partir du modèle d'ADN puis modifié dans le nucléole et combiné aux protéines ribosomiales. Les sous-unités regagnent ensuite le cytoplasme à travers les complexes des pores nucléaires (CPN) puis forment des ribosomes complets autour d'une molécule d'ARNm. La Fig. 1.5b représente un nucléole typique en microscopie électronique. Les nucléoles sont d'aspect variable mais la plupart contiennent un **composant fibrillaire dense CFD** et des **centres fibrillaires** plus pâles **CF**, entourés par un **composant granulaire G**. Les composants fibrillaires sont les lieux de synthèse de l'ARN ribosomal, tandis que l'assemblage des ribosomes a lieu dans le composant granulaire. Remarquez aussi l'euchromatine **E** et l'hétérochromatine **H** à l'intérieur du noyau limité par l'enveloppe nucléaire **EN**. Une mince bande de cytoplasme contenant une mitochondrie **M** sépare le noyau de l'espace extracellulaire **EEC**.

SYNTHÈSE PROTÉIQUE

Les protéines représentent non seulement le composant architectural principal de la cellule mais sont également responsables, sous forme d'enzymes, de protéines de transport ou de régulation, de nombreux processus métaboliques. Ainsi, la nature et la quantité de protéines présentes dans chaque cellule déterminent l'activité de celle-ci et la **protéomique**, c'est-à-dire l'étude de l'ensemble des protéines d'une cellule, peut apporter de précieuses informations sur les fonctions de cette dernière. Toutes les protéines cellulaires sont remplacées de façon continue. De nombreuses cellules synthétisent également

des protéines pour les excréter, incluant les protéines des sécrétions glandulaires et les protéines structurales extracellulaires comme le collagène. La synthèse protéique est donc une activité essentielle et permanente de toutes les cellules, et la fonction principale de certaines d'entre elles. Le **ribosome** est l'usine à protéines de la cellule. Chaque cellule contient dans son ADN l'information nécessaire à la synthèse de toutes les protéines que la cellule pourrait produire. La production ou l'**expression** de protéines particulières est caractéristique des cellules différenciées.

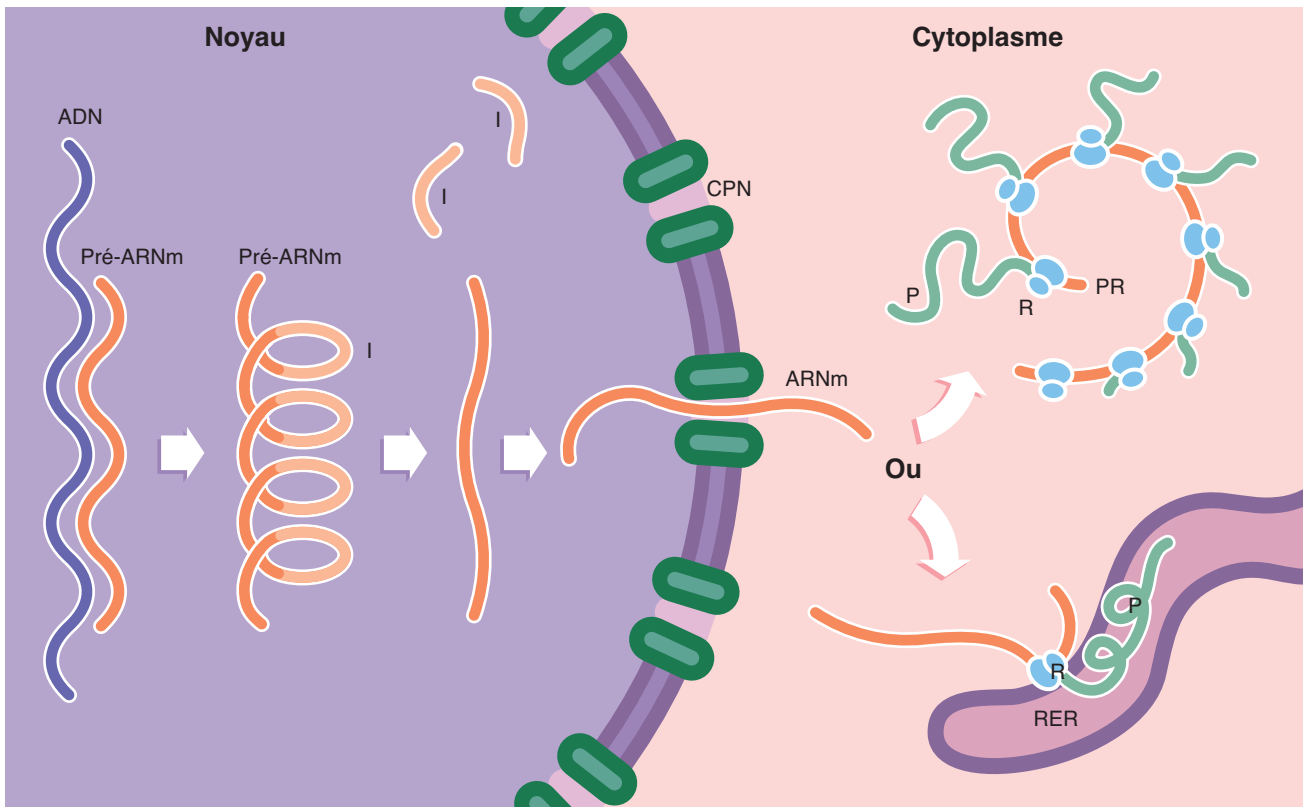


FIG. 1.6 Synthèse et dégradation des protéines

La synthèse protéique s'effectue en plusieurs étapes. La première est la **transcription** au cours de laquelle le modèle d'ADN (le **gène**) d'une protéine particulière est copié en un brin de **pré-ARNm** (pré-ARNm) complémentaire. Après la transcription, des séquences non-codantes du brin d'ARNm résiduel, appelées **introns I**, sont excisées de la molécule. Cette étape est sous le contrôle de **petits ARN nucléaires (snARM)**, qui en se combinant à différentes protéines, forment le **spliceosome** ou **particule d'épissage**. L'**ARNm** (ARNm) gagne le cytoplasme à travers un complexe du pore nucléaire CPN. Dans le cytoplasme, l'ARNm se lie à des **ribosomes R**, organites capables de déchiffrer la séquence d'ARNm et de la traduire en une séquence spécifique d'acides aminés, caractéristique d'une protéine donnée ; ce phénomène est appelé **traduction**. Les ribosomes, synthétisés dans le nucléole, sont composés de deux sous-unités de taille inégale. Chaque sous-unité est constituée d'un brin d'ARN (**ARN ribosomal, ARNr**) associé à des protéines ribosomales pour former une structure globulaire. Les ribosomes alignent des filaments d'ARNm de telle sorte que les molécules d'**ARN de transfert (ARNt)** soient placées de façon que leurs acides aminés s'ajoutent à la chaîne polypeptidique P en cours de constitution. À l'intérieur des ribosomes, certaines molécules d'ARN catalysent la formation de liaisons peptidiques entre acides aminés et sont parfois appelées **ribozymes** en référence à leur activité enzymatique. La plupart des enzymes sont des protéines. Ainsi, l'ADN originel est converti d'abord en ARN puis en une protéine spécifique. Les ribosomes sont souvent attachés aux molécules d'ARNm en petits agrégats spirales appelés **polyribosomes** ou **polysomes PR**, formés d'un simple brin d'ARNm hérissé de ribosomes sur toute sa longueur. Chaque ribosome d'un polyribosome fabrique une molécule particulière de la protéine.

Les ribosomes et les polyribosomes peuvent aussi être attachés à la surface du **réticulum endoplasmique**. Le RE est constitué d'un réseau de tubules membraneux, de vésicules et de saccules aplatis (**citernes**) anastomosés, qui se ramifient dans le cytoplasme. Une grande partie de la surface du réticulum endoplasmique est recouverte de ribosomes, lui donnant une apparence rugueuse ou granulaire : on parle alors de **réticulum endoplasmique rugueux (RER)**. Les protéines qui doivent être sécrétées, comme les protéines lysosomales, sont synthétisées par des ribosomes attachés à la surface du RER puis traversent sa membrane pour gagner l'intérieur des citernes. Les protéines intrinsèques membranaires sont également synthétisées au niveau du RER et sont intégrées à la membrane à cet endroit, la partie extracellulaire de la protéine saillant dans la lumière du RER tandis que sa partie intramembranaire est maintenue fermement en place par l'attraction hydrophobe. C'est dans le RER que les protéines sont repliées pour former leur **structure tertiaire**, que les ponts disulfures entre chaînes peptidiques se constituent et que les premières étapes de la glycosylation s'effectuent. En revanche, les protéines destinées au cytoplasme, au noyau et aux mitochondries sont synthétisées sur des ribosomes libres et subissent leurs modifications post-traductionnelles à ce niveau.

Les protéines endommagées ou ne possédant pas la longueur requise sont dégradées sous forme de petits peptides. Ce processus commence par la liaison d'une protéine appelée **ubiquitine** à la protéine endommagée, produisant un signal provoquant la captation de la protéine par un **protéasome**, correspondant à un regroupement d'enzymes protéolytiques, non entouré d'une membrane, très répandu dans toutes les cellules. D'autres protéines sont dégradées par les enzymes protéolytiques contenues dans les lysosomes.

ADN acide désoxyribonucléique **ARNm** acide ribonucléique messager **CPN** complexe du pore nucléaire **EN** enveloppe nucléaire
I intron **M** mitochondrie **N** noyau **Nu** nucléole **P** chaîne polypeptidique **PR** polyribosome **Pré-ARNm** pré-ARNm
R ribosome **RER** réticulum endoplasmique rugueux

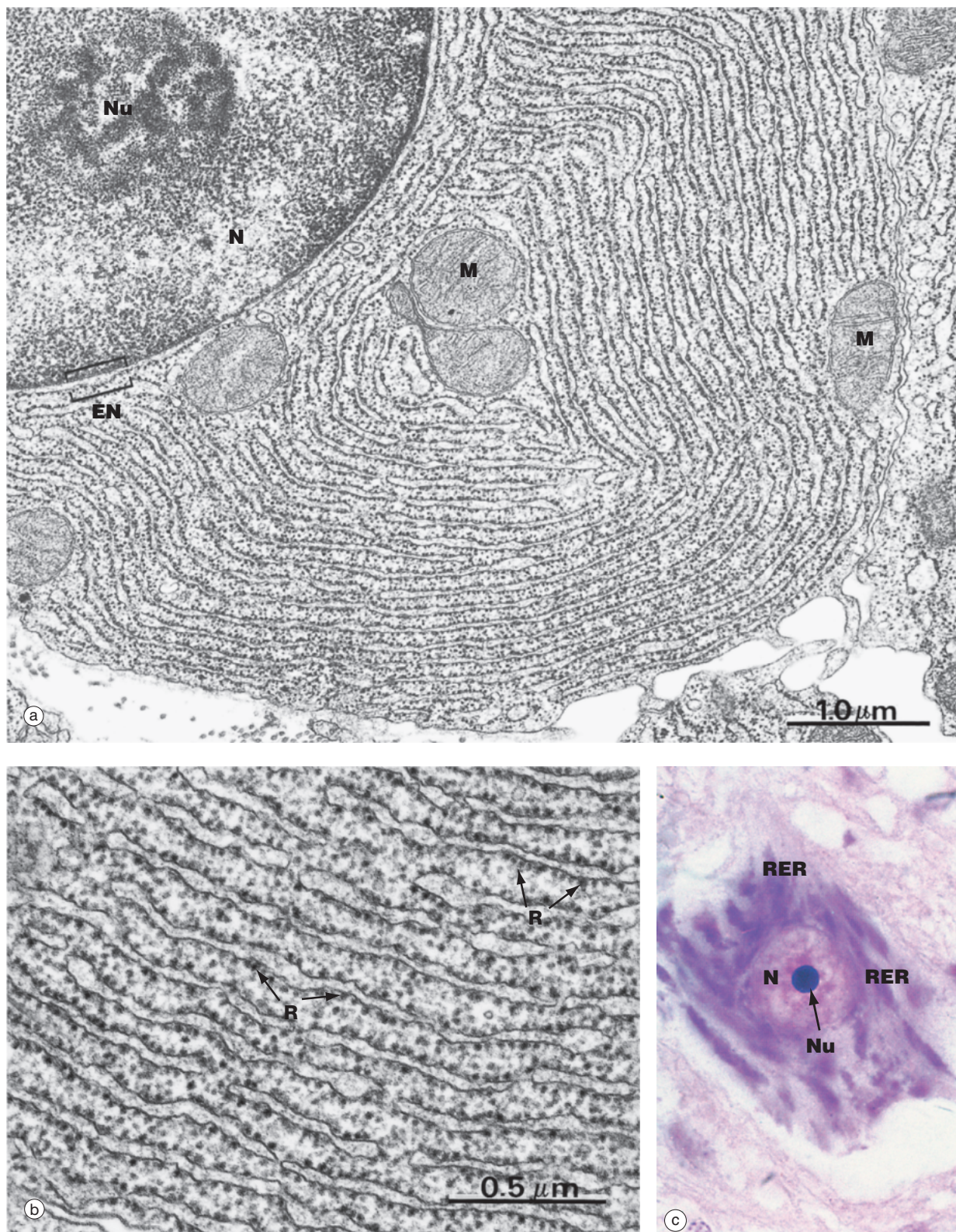


FIG. 1.7 Réticulum endoplasmique rugueux
 (a) ME x 23 000 (b) ME x 50 000 (c) Violet de Crésyl (FG)

Ces micrographies représentent le **réticulum endoplasmique rugueux RER** d'une cellule spécialisée dans la synthèse et la sécrétion de protéines ; le RER est abondant et les citernes aplaties étroitement serrées et disposées en lamelles parallèles. Sur la Fig. 1.7a, les dimensions du RER peuvent être comparées à celles des mitochondries **M** et du noyau **N**. Le noyau contient un nucléole **Nu** proéminent typique. Vous remarquerez l'association étroite entre le RER et la bi-couche lipidique externe de l'enveloppe nucléaire **EN** avec laquelle il est en continuité. La chromatine nucléaire est très dispersée (euchromatine), ce qui traduit une synthèse protéique active.

La Fig. 1.7b montre un fragment de RER à fort grossissement. Les ribosomes **R** sont nombreux à la surface du système membranaire ou libres dans le cytosol intermédiaire. La Fig. 1.7c représente un neurone à fort grossissement, coloré par une substance basophile, le violet de Crésyl. Les masses basophiles cytoplasmiques correspondent aux régions où le RER est bien développé. On distingue l'enveloppe nucléaire grâce à la basophilie des nombreux ribosomes disposés sur sa face externe. Le noyau **N** contient un nucléole **Nu** bien visible et une chromatine dispersée.

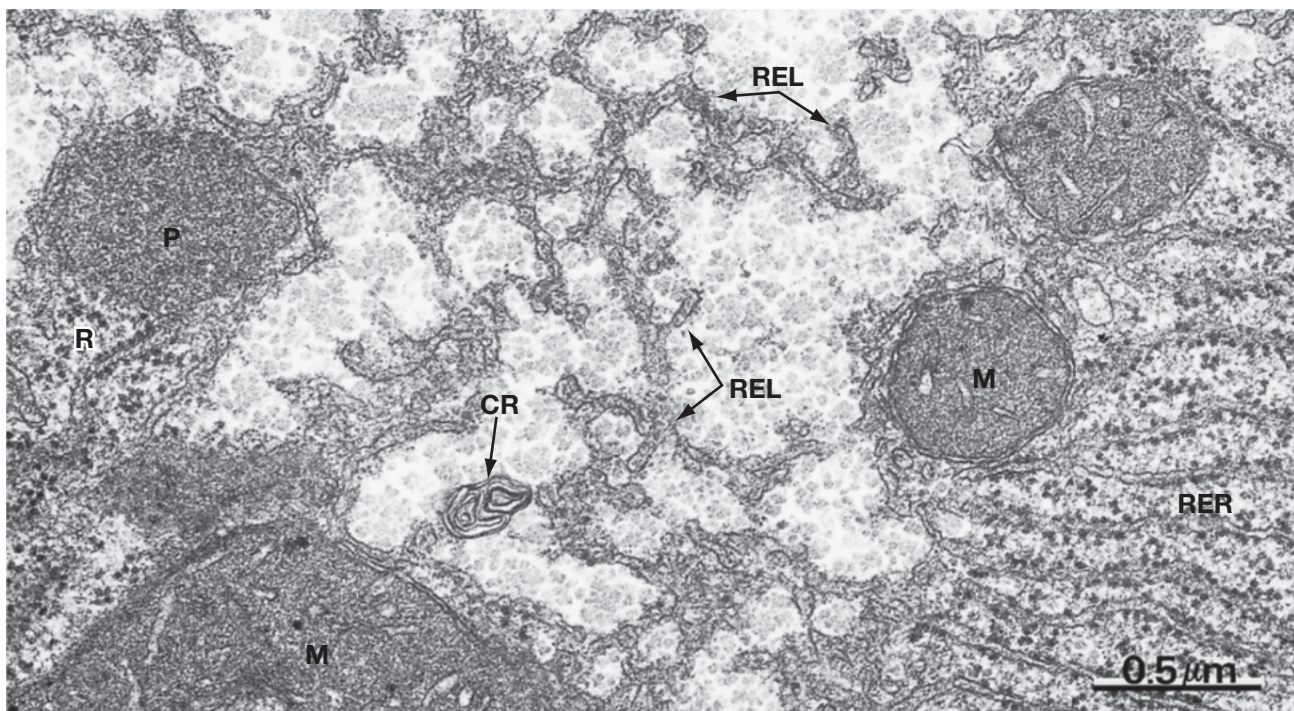


FIG. 1.8 Réticulum endoplasmique lisse
ME x 40 000

Le **réticulum endoplasmique lisse REL** est en continuité avec le RER et sa structure est identique hormis le fait qu'il est dépourvu de ribosomes. Les principales fonctions du réticulum endoplasmique lisse sont la biosynthèse des lipides, la synthèse des membranes et leur réparation. Les acides gras et les triglycérides sont le plus souvent synthétisés dans le cytosol, tandis que le cholestérol et les phospholipides le sont dans le REL. Dans les hépatocytes, le réticulum endoplasmique lisse est riche en cytochrome P450 et joue un rôle majeur dans le métabolisme du glycogène et la détoxification de dérivés métaboliques nocifs variés, de médicaments et de l'alcool. Dans la plupart des cellules, le REL est impliqué dans le stockage et la libération des ions calcium, un mécanisme très important dans la signalisation cellulaire. Dans les cellules musculaires, où on l'appelle

réticulum sarcoplasmique, la libération et la recapture des ions Ca^{2+} active le mécanisme de la contraction (voir Ch. 6).

La plupart des cellules ne contiennent que quelques fragments dispersés de REL mêlés aux autres organites intracytoplasmiques. Les cellules contenant un REL plus développé sont les hépatocytes et des cellules spécialisées dans la biosynthèse des lipides, comme les cellules hormono-sécrétantes des glandes surrénales et des gonades. Sur cette photographie de tissu hépatique, la plupart des éléments membraneux sont du REL, toutefois en continuité avec le RER dans la partie inférieure droite du champ observé. On observe également plusieurs mitochondries **M**, un peroxyosome **P** (voir Fig. 1.25), des ribosomes libres et des polyribosomes **R**, et un reliquat membranaire dans un corps résiduel **CR** (voir Fig. 1.12).

TRANSPORT INTRA- ET EXTRACELLULAIRE

La circulation de substances vers l'intérieur ou l'extérieur des cellules et entre les différents compartiments d'une cellule se fait à travers des membranes lipidiques. La membrane plasmique contrôle ainsi l'interaction de la cellule avec son environnement externe, régulant les échanges de nutriments et de produits du catabolisme, les sécrétions et les mécanismes de signalisation. Des membranes lipidiques séparent également les uns des autres les différents compartiments de la cellule, dont la plupart sont le siège de réactions biochimiques mutuellement incompatibles. Par exemple, le processus de synthèse et de sécrétion des protéines qui se déroule dans le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi doit rester totalement séparé du système de dégradation et de recyclage des déchets, représenté par le **lysosome**. De plus, les micro-organismes phagocytés par les cellules doivent être tués et éliminés sans que cela n'altère les structures cellulaires normales ni les mécanismes physiologiques.

L'information doit également traverser les membranes pour que la cellule puisse se diviser, libérer une sécrétion, se contracter ou assurer diverses autres fonctions. De nombreux

mécanismes utilisés pour le transport de matériel permettent également de transmettre des messages vers l'intérieur de la cellule. Il existe aussi des mécanismes réservés au transfert d'information, comme la **dépolarisation** transitoire de la membrane plasmique le long de l'axone d'un neurone dans la conduction de l'influx nerveux. Histologiquement, on ne peut observer ces processus de transport que de manière indirecte : par exemple, des cellules en suspension dans des solutions hypotoniques gonflent par absorption passive d'eau, tandis que des cellules placées dans des solutions hypertoniques ont tendance à se rétracter à cause du mouvement d'eau vers l'extérieur. Des techniques utilisant des radio-isotopes permettent d'étudier les mécanismes de transport actif. En revanche, le transport de molécules volumineuses peut facilement être observé au microscope (voir Fig. 1.13). Les processus de transport actif et passif sont amplifiés si la surface de la membrane plasmique est augmentée par des replis ou des projections de la surface cellulaire comme on en observe au niveau des cellules absorbantes bordant la lumière de l'intestin grêle (voir Fig. 1.2).

CR corps résiduel **M** mitochondrie **P** peroxyosome **R** ribosomes **REL** réticulum endoplasmique lisse **RER** réticulum endoplasmique rugueux

Les principaux mécanismes par lesquels les diverses substances et l'information sont transportées à travers les membranes lipidiques sont :

- **Diffusion passive.** Ce type de transport dépend entièrement d'un gradient de concentration à travers la membrane plasmique ainsi que de la taille et de la polarité des molécules. Les lipides et les molécules liposolubles, comme les œstrogènes et la testostérone, passent librement à travers les membranes plasmiques ainsi que les gaz comme l'oxygène, l'azote ou le dioxyde de carbone. Les molécules de petite taille, non ioniques mais polaires, comme l'eau et l'urée, diffusent lentement à travers les membranes lipidiques, et les ions comme le sodium (Na^+) ou le potassium (K^+) encore moins vite.
- **Diffusion facilitée.** Ce mode de transport conditionne le transport de molécules hydrophiles, telles que l'eau, les ions, le glucose et les acides aminés. Ce processus strictement passif mobilisant des substances polaires ou chargées le long d'un gradient électrochimique, nécessite néanmoins la présence de molécules protéiques de transport. Il en existe de deux types : le premier type (appelé *pores* ou *canaux*) forme un canal rempli d'eau traversant la membrane permettant le passage de molécules sélectionnées ou d'ions, selon leur concentration, leur taille et leur charge électrique, tandis que le second type se lie à une molécule particulière ou à un ion, provoquant une modification de conformation et le mouvement du substrat de l'autre côté de la membrane (*transporteur*). Les *aquaporines*, qui permettent à l'eau de traverser les membranes plasmiques plus rapidement que par simple diffusion, représentent un exemple important et commun de diffusion facilitée. Il existe de nombreuses molécules d'aquaporines différentes, certaines d'entre elles étant très spécifiques des molécules d'eau alors que d'autres permettent le passage d'autres petites molécules comme l'urée ou le glycérol. Certains pores de diffusion facilitée sont pourvus de « pont », ce qui signifie que le pore est ouvert ou fermé en fonction des différentes conditions physiologiques (par exemple ouvert seulement à un certain pH).
- **Transport actif.** Non seulement ce mode de transport est indépendant des gradients électrochimiques mais au contraire il s'effectue couramment contre des gradients de concentration extrême. L'exemple classique est le rejet

continu du Na^+ hors de la cellule et l'entrée d'ions K^+ par la pompe à Na^+-K^+ à travers la membrane plasmique. L'adénosine triphosphate (ATP) est converti en adénosine di-phosphate (ADP) pour fournir l'énergie requise, d'où le nom de *Na^+-K^+ ATPase*.

- **Transport de molécules volumineuses.** Le transport de grosses molécules ou de petites particules vers l'intérieur ou l'extérieur de la cellule, ou entre les différents compartiments intracellulaires, repose sur l'existence de vésicules entourées d'une membrane, à l'existence transitoire. Ces structures peuvent être utilisées pour transporter des protéines incluses dans la membrane de la vésicule (par exemple, des protéines destinées à la membrane plasmique) ou du matériel soluble contenu dans la lumière de la vésicule. Les *vésicules de transport* sont formées par la fixation d'une protéine « manteau » sur une membrane, aboutissant au bourgeonnement d'une portion de cette membrane qui s'en détache ensuite par pincement pour former une vésicule englobant son matériel. Un processus inverse se met en place lorsque la vésicule de transport, arrivée à destination, fusionne avec la membrane-cible dans laquelle elle peut libérer son contenu. Ces mécanismes dépendent de la fluidité et de la déformabilité des membranes lipidiques et de la mobilité des protéines intrinsèques membranaires dans le plan de la membrane. Les Fig. 1.10 à 1.13 détaillent les mécanismes d'endocytose, d'exocytose et de transport intracellulaire par des vésicules.
- **Signalisation transmembranaire.** Il existe de nombreux mécanismes au cours desquels des signaux traversent une membrane plasmique pour délivrer une information à une cellule. Par exemple, des molécules liposolubles comme les hormones œstrogéniques, diffusent à travers la membrane plasmique pour se fixer sur des récepteurs intracellulaires. Des molécules non liposolubles, comme l'insuline, se fixent sur un récepteur protéique inclus dans la membrane plasmique, provoquant son activation et la transmission d'un signal vers une voie de signalisation intracellulaire. D'autres molécules de signalisation, comme les neurotransmetteurs au niveau des synapses nerveuses (voir Ch. 7), se lient à un canal ionique de la membrane post-synaptique, permettant la pénétration d'ions dans la cellule et l'initiation de la dépolarisation de la membrane.

Anomalies des récepteurs et pathologie

On peut utiliser des médicaments qui modifient des récepteurs membranaires pour traiter une maladie, comme par exemple le trastuzumab dans le traitement de certains cancers du sein. L'épithélium mammaire normal exprime une molécule de signalisation appelée **facteur de croissance épidermique humain de type 2 (Her2)**, encore appelé *Her2/neu* ou *ErbB-2* sur sa membrane plasmique. Her2 (avec Her1, Her3 et Her4) régule la croissance et la survie des cellules épithéliales mammaires normales. Her2 est une protéine transmembranaire comportant trois domaines fonctionnels : un récepteur extracellulaire, un segment transmembranaire hydrophobe et une tyrosine-kinase intracellulaire qui transmet les signaux reçus vers l'intérieur de la cellule. La fixation d'un ligand sur Her2 provoque la division de la cellule ainsi que le maintien de sa survie.

Dans environ 20 à 30 % des cancers du sein, il existe une **amplification du gène HER2**, c'est-à-dire qu'il y a trop de copies de ce gène dans le noyau. Ceci provoque une augmentation anormale du nombre de molécules d'Her2 à la surface des cellules, ou **surexpression**, ce qui paraît être l'un des mécanismes par lequel la croissance et la survie des cellules échappent à tout contrôle pour constituer un cancer. L'excès d'expression d'Her2 peut être détecté par différentes techniques (Fig. 1.9 et e-Fig. 1.1) et les patientes qui en sont atteintes peuvent être traitées par des médicaments tels que le trastuzumab, un anticorps monoclonal qui se lie au domaine extracellulaire d'Her2 et bloque son activation. De ce fait, les effets dus à la surexpression d'Her2 par les cellules tumorales disparaissent, ce qui améliore la survie des patientes.

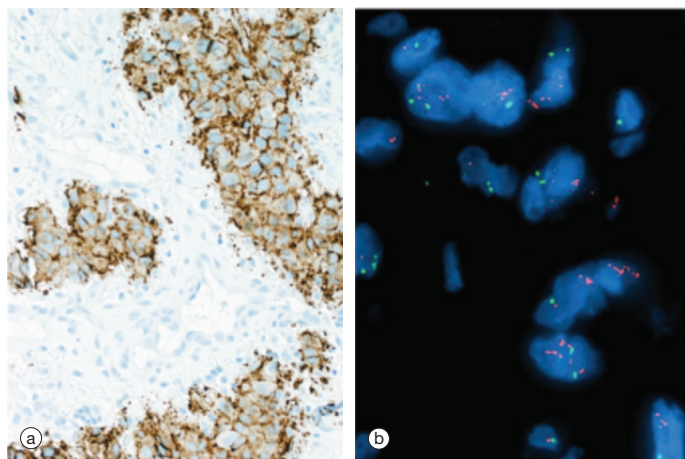


FIG. 1.9 Amplification du gène HER2

(a) Immunohistochimie (FG)

(b) Hybridation in situ en fluorescence ou FISH (FG)

La Fig. 1.9a montre la surexpression de l'Her2 par des cellules de cancer du sein en immunohistochimie. Les principes de cette technique sont détaillés dans l'Annexe 2. La protéine surexprimée est visible à la surface des cellules dont la membrane est colorée en brun très sombre pour un résultat positif, comme on le voit ici. On remarquera l'absence de coloration des noyaux. Dans les cas plus douteux, le résultat sera confirmé par une technique d'*hybridation in situ* mettant en évidence la présence de nombreuses copies du gène *HER2* dans le noyau (Fig. 1.9b). Les noyaux des cellules cancéreuses sont colorés en bleu. À l'état normal, le gène est révélé par un signal orange et vert unique, mais ici, les nombreux signaux visibles à l'intérieur de chaque noyau démontrent l'amplification du gène *HER2*.

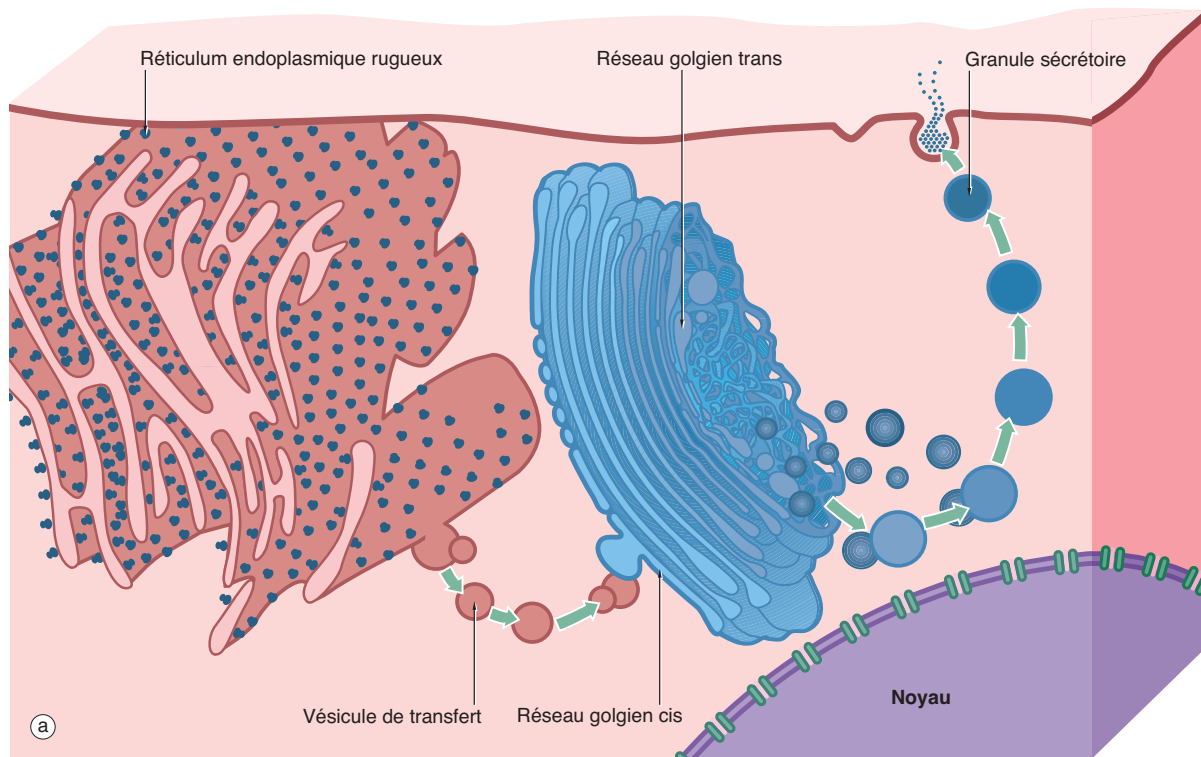


FIG. 1.10 Appareil de Golgi (illustrations (b) à (e) page ci-contre)
(a) Représentation schématique (b) ME x 30 000 (c) HE (FG) (d) Hématoxyline ferrique (FG) (e) HE (FG)

L'appareil de Golgi (ou complexe ou réseau golgien) est un site important de glycosylation des protéines et des lipides, ainsi qu'un lieu de synthèse de nombreux glycosaminoglycans qui constituent la matrice extracellulaire. La Fig. 1.10a en résume les principaux aspects structuraux ainsi que le mécanisme par lequel les produits de sécrétion sont empaquetés à l'intérieur de vésicules limitées par une membrane. Une cellule peut contenir un ou plusieurs réseaux golgiens qui sont détruits puis se reforment au cours des différentes phases du cycle cellulaire ou dans des états physiologiques différents. L'appareil de Golgi est constitué d'un système de 4 à 6 citernes limitées par une membrane, en forme de soucoupes empilées. Les citernes les plus externes forment deux réseaux tubulaires appelés *réseau golgien cis* et *trans* (RGC et RGT respectivement).

Les protéines synthétisées dans le RE rugueux sont transportées vers l'appareil de Golgi dans des vésicules à manteau (Fig. 1.11) : dans ce cas, la protéine du manteau est appelée *complexe protéique du manteau de type II (COP II)*. Rapidement après le bourgeonnement des vésicules à partir du RER, les protéines du manteau se détachent et sont recyclées. En arrivant à proximité de la *face de formation* convexe de l'appareil de Golgi ou *Golgi cis*, les vésicules fusionnent avec le RGC. Dans l'appareil de Golgi, la glycosylation des protéines, initiée dans le RER, se poursuit par addition séquentielle de résidus sucrés et les protéines sont emballées pour être transportées vers leur destination finale.

Chaque citerne contient l'enzyme spécifique du sucre qu'elle doit ajouter aux protéines.

Il existe à l'heure actuelle deux théories concernant le déroulement des étapes suivantes. La théorie la plus fréquente postule que chaque citerne golgienne contient l'enzyme spécifique de liaison du sucre spécifique et que les protéines passent d'une citerne à l'autre par l'intermédiaire de vésicules mantelées recouvertes de *complexes protéiques de type I (COP I)* qui fusionnent avec la citerne suivante de la pile. Cependant, il existe actuellement des éléments tendant à prouver que pour certaines protéines très volumineuses comme les fibres de collagène, les citernes médianes matures, avec leurs enzymes spécifiques, reviennent en arrière vers les citernes moins matures par l'intermédiaire de vésicules à manteau. Arrivées au niveau de la face concave de l'appareil de Golgi (*face de maturation* ou TGN), les protéines sont réparties avec précision entre vésicules sécrétoires destinées au milieu extracellulaire (hormones, neurotransmetteurs, collagène, par ex.) ou à

la membrane plasmique (récepteurs cellulaires superficiels, molécules d'adhésion par ex.), et organites intracellulaires comme les lysosomes. L'affectation du matériel synthétisé aux vésicules sécrétoires dépend de la fixation de molécules spécifiques d'adaptation sur ce matériel qui se fixe ensuite sur des protéines à manteau spécifiques. Du fait de l'augmentation de leur concentration, les vésicules sécrétoires migrent à travers le cytoplasme sous forme de *granules sécrétoires* puis sont libérées à la surface de la cellule par *exocytose*. Un groupe de protéines membranaires appelées SNAREs régulent l'amarrage et la fusion des vésicules à manteau avec leur membrane-cible.

La Fig. 1.10b montre un appareil de Golgi particulièrement développé ; on observe des vésicules de transfert T et des éléments de RER à proximité de la face de formation. Il existe de nombreuses vésicules V de grande taille dans la concavité de la face de maturation, certaines d'entre elles bourgeonnant à partir de citernes golgiennes C ; de telles vésicules pourraient être des granules sécrétoires ou des lysosomes. Remarquez la proximité de l'appareil de Golgi et du noyau N ; la membrane nucléaire MN est particulièrement bien mise en évidence.

Sur la Fig. 1.10c, on observe un groupe de plasmocytes provenant d'un tissu inflammatoire ; ce type de cellules, responsable de la production des anticorps, joue un grand rôle dans les mécanismes de défense immunitaire de l'organisme (voir Ch. 11). Le RER très abondant est fortement basophile tandis que les protéines sont acidophiles, et la coloration combinant l'éosine et l'hématoxyline donne aux cytoplasmes une couleur mauve ou *amphophile*. L'appareil de Golgi G bien développé est constitué de lipides (membranes) qui ont été dissous au cours de la préparation. De ce fait, l'appareil de Golgi n'est pas coloré et apparaît comme une zone pâle (image négative) accolée au noyau N.

La Fig. 1.10d représente des granules sécrétoires dans les cellules acineuses du pancréas qui sécrètent des enzymes digestives. Les cellules sécrétoires sont regroupées autour d'un minuscule canal central CC et les granules sécrétoires, colorés en noir, se concentrent vers la face luminale des cellules. Les noyaux N sont disposés à la périphérie de l'unité sécrétoire.

La Fig. 1.10e montre un acinus sécrétoire de glande salivaire, ressemblant beaucoup au précédent. Les granules de sécrétion GS colorés en violet s'observent dans la portion superficielle du cytoplasme des cellules, vers le canal central CC. Les noyaux N sont refoulés à la périphérie des cellules.

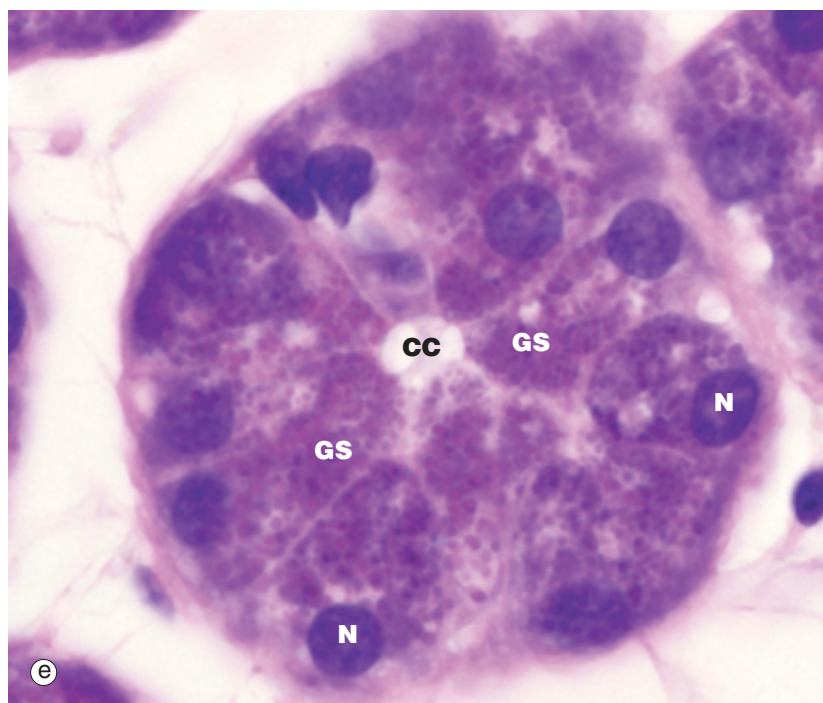
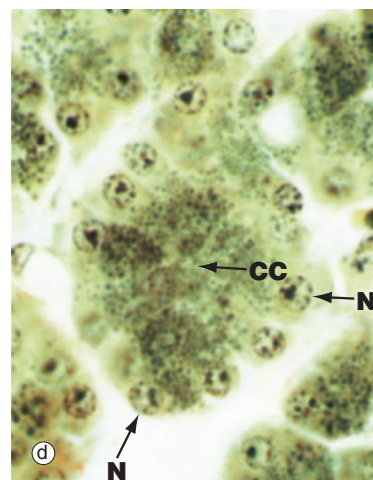
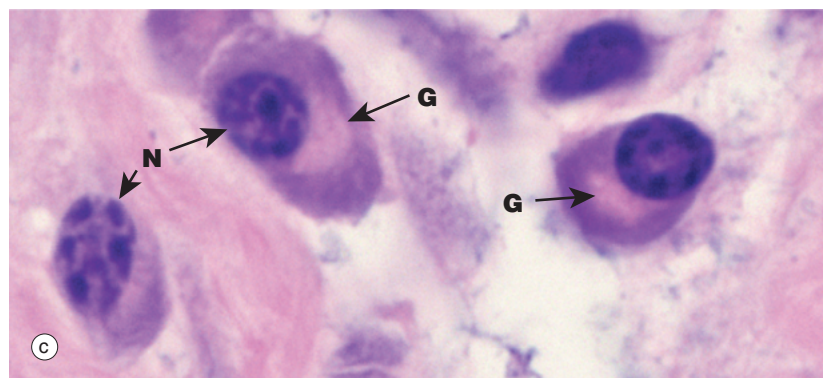
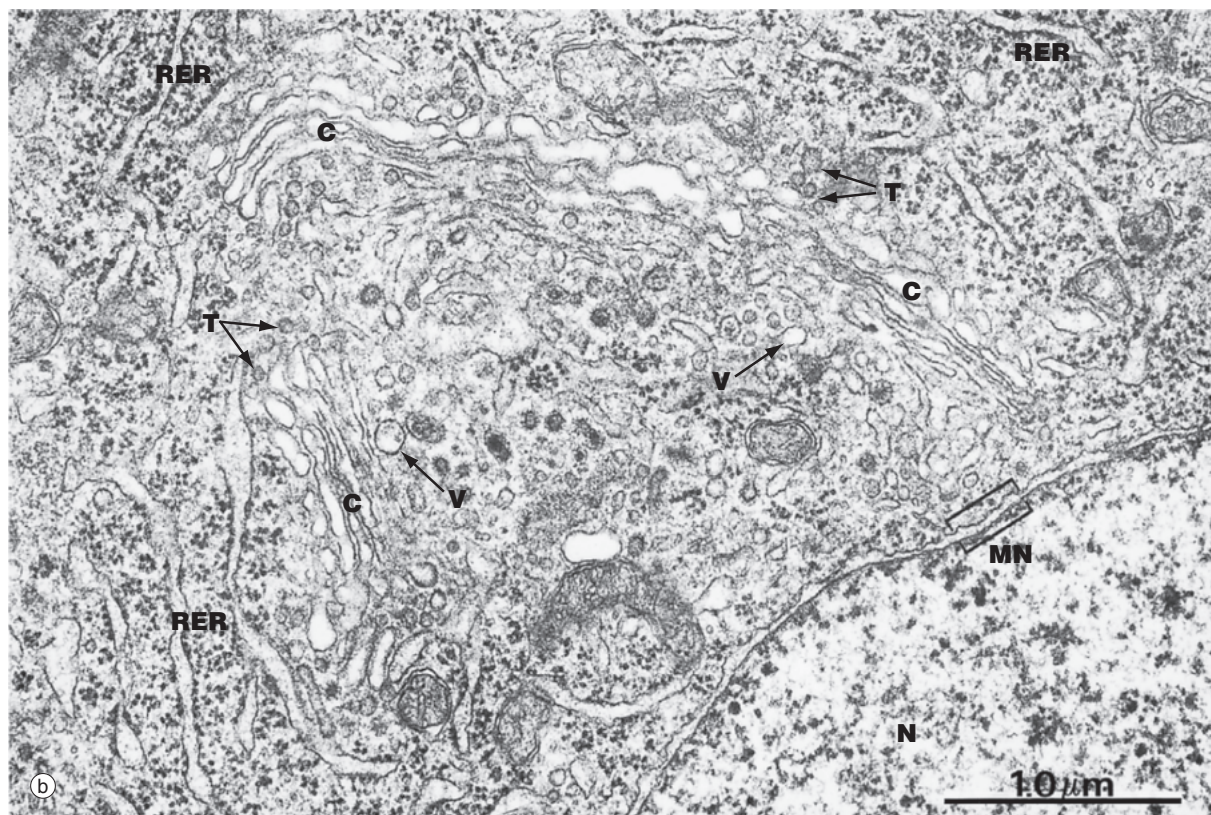


FIG. 1.10 Appareil de Golgi (texte et illustration (a) page ci-contre)
 (a) Représentation schématique
 (b) ME x 30 000 (c) HE (FG)
 (d) Hématoxyline ferrique (FG)
 (e) HE (FG)

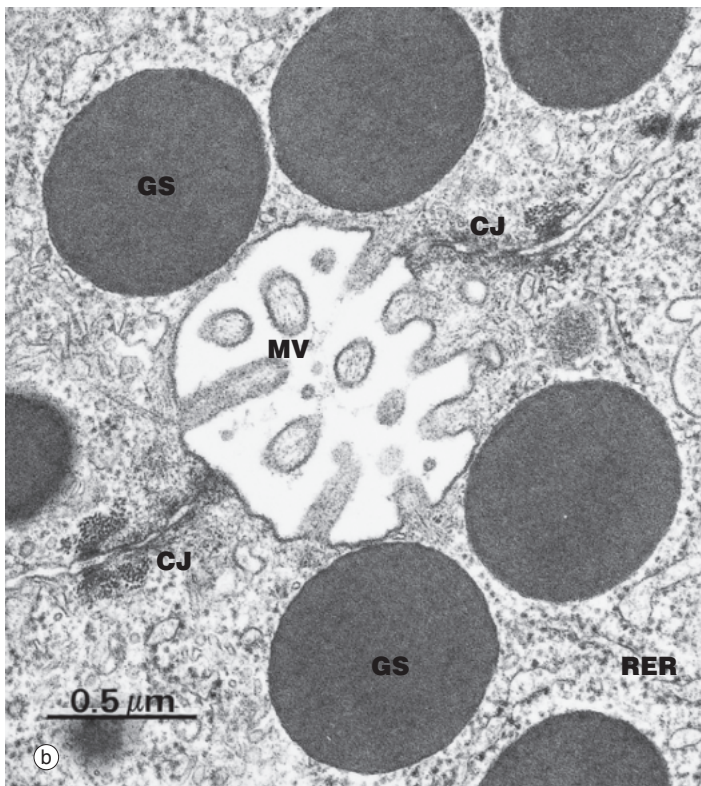
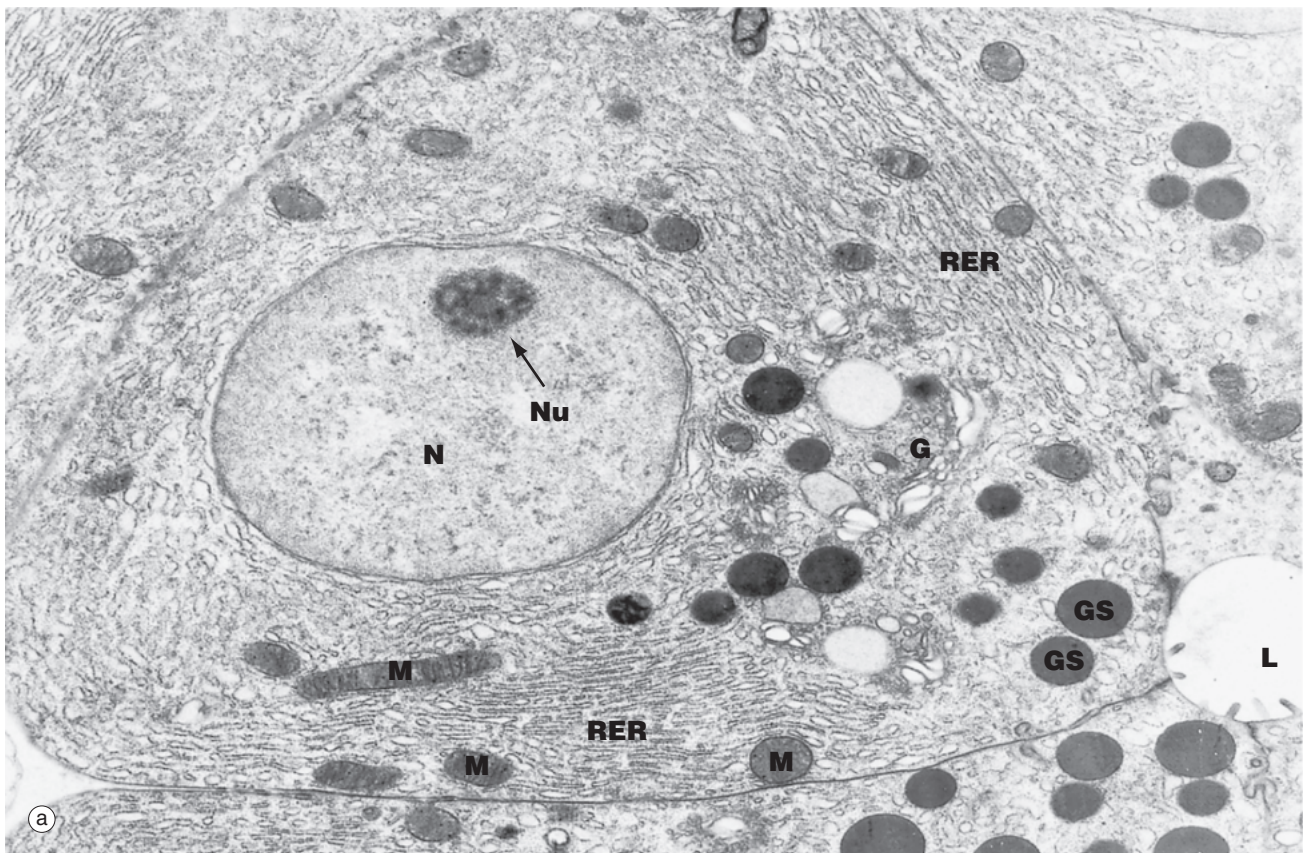


FIG. 1.11 Exocytose
(a) ME x 14 000 (b) ME x 41 500

Les Fig. 1.11 a et b représentent des cellules sécrétrices de protéines typiques, ici, des cellules pancréatiques qui produisent des enzymes digestives. Toutes les cellules sécrétrices sont douées d'exocytose en continu (*sécrétion constitutive*) mais pour certains types d'entre elles, il existe également une exocytose induite par des signaux (*sécrétion contrôlée*), comme ici où des enzymes digestives sont sécrétées en réponse à la présence d'aliments dans le duodénum. Sur la Fig. 1.11a, le noyau N comporte une chromatine dispersée et un nucléole Nu bien visible. Le cytoplasme est rempli de réticulum endoplasmique rugueux RER, l'appareil de Golgi G est bien développé et on observe plusieurs mitochondries M productrices d'énergie. De petites vésicules sécrétoires quittent l'appareil de Golgi sous forme de vésicules mantelées (*manteau de clathrine* dans ce cas) puis se débarrassent rapidement de leur manteau pour fusionner ensemble en formant des vésicules de plus grande taille. Les vésicules sont entraînées vers la membrane plasmique par un réseau de microtubules (Fig. 1.17). Les vésicules sécrétoires immatures (ou granules GS) deviennent plus denses aux électrons au fur et à mesure qu'ils se concentrent vers la lumière glandulaire L, du fait de la concentration de leur contenu et du recyclage de leur membrane vers l'appareil de Golgi. En réponse à un signal, les granules sécrétoires s'arriment à la membrane plasmique formant une ouverture transitoire (*porosome*) au travers de laquelle le produit de sécrétion est libéré. La membrane vésiculaire fusionne avec la membrane plasmique avant d'être recyclée par endocytose afin de maintenir la taille normale de la cellule.

La Fig. 1.11b montre des granules sécrétoires GS approchant de la région apicale de deux cellules sécrétrices pancréatiques et convergeant vers un fin canal excréteur central formé par des *complexes jonctionnels* CJ (voir Fig. 5.9) unissant les cellules adjacentes. Des microvillosités MV tronquées font saillie dans la lumière du canal excréteur.

B bactérie **CJ** complexe jonctionnel **CL** clathrine **CM** corps multivésiculaire **CR** corps résiduel **EL** endolysosome **ER** endosome de recyclage **ETa** endosome tardif **ETr** endosome de triage **G** appareil de Golgi **GS** granule sécrétoire **L** lumière glandulaire **Li** ligand **Ly** lysosome **M** mitochondrie **MV** microvillosités **N** noyau **Nu** nucléole **P** phagosome **PL** phagolysosome **PM** puits mantelé **R** récepteur **RER** réticulum endoplasmique rugueux **VM** vésicule mantelée

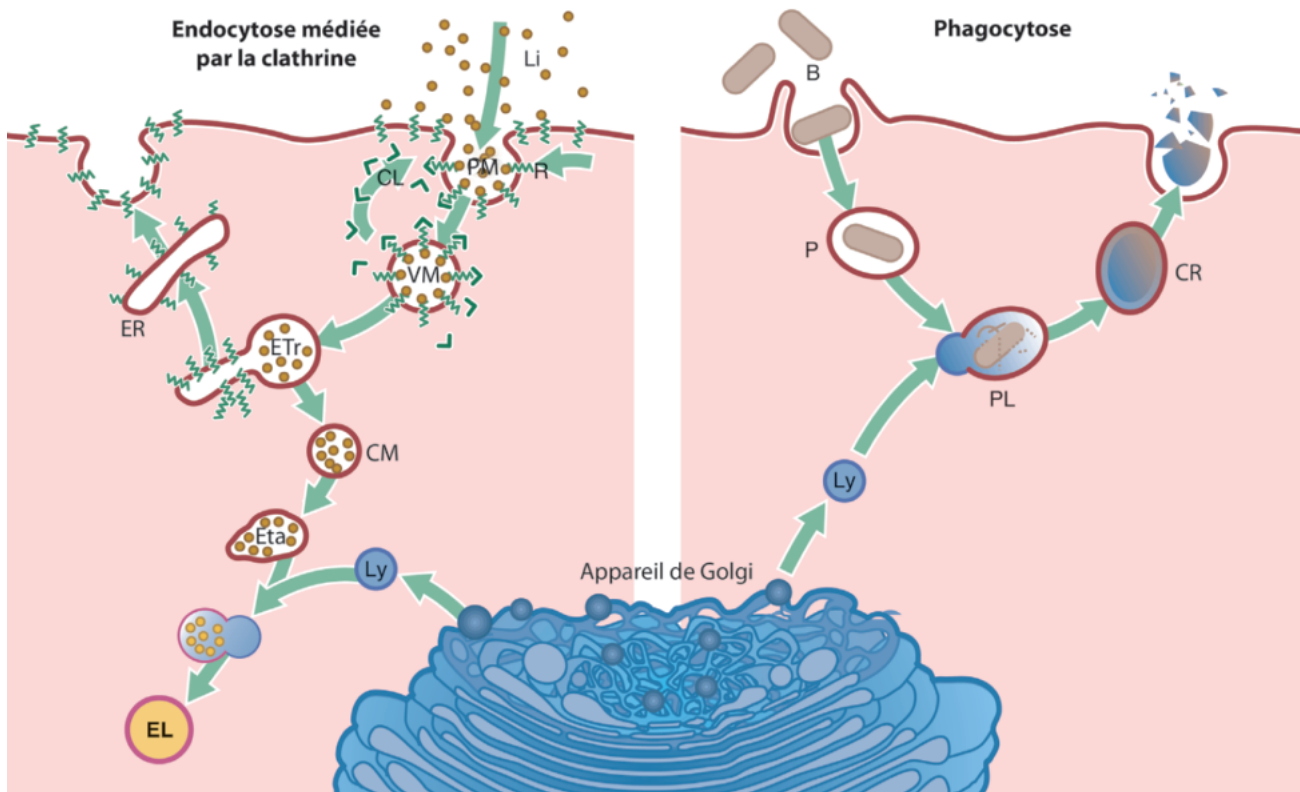


FIG. 1.12 Endocytose

Les substances particulières et les macromolécules sont incorporées dans la cellule grâce à plusieurs processus regroupés sous le terme d'*endocytose*. Parmi ces mécanismes, le mieux connu est la *phagocytose*, utilisée par des cellules phagocytaires spécialisées pour ingérer des particules de taille habituellement supérieure à 0,5 µm comme les bactéries, les champignons et les cellules apoptotiques. La *pinocytose* est utilisée par toutes les cellules pour absorber fluides et solutés.

On connaît plusieurs mécanismes de pinocytose comme la *pinocytose médiée par la clathrine*, la *pinocytose médiée par les cavéoles* et la *macropinocytose* (voir Fig. 6.19). Le schéma résume les principales étapes de l'endocytose médiée par la clathrine et de la phagocytose.

Endocytose médiée par la clathrine

L'endocytose médiée par la clathrine est un processus continu, des *puits mantelés recouverts de clathrine PM* se formant en permanence à la surface de la cellule puis s'en détachant par pincement pour former des vésicules mantelées. La clathrine **CL** se fixe sur des zones spécialisées de la membrane plasmique et les façonne pour former des vésicules, permettant ainsi l'ingestion par la cellule de liquide extracellulaire et de molécules. C'est également par ce mécanisme que des molécules spécifiques (*ligands Li*) qui se fixent sur des récepteurs **R** de la surface cellulaire sont absorbées dans la cellule.

Un exemple bien connu est le récepteur des *lipoprotéines de faible poids moléculaire* (« low-density lipoprotein », LDL), une protéine membranaire intrinsèque possédant un domaine extracellulaire et un domaine intracytoplasmique. Les récepteurs sur lesquels s'est fixé le ligand se concentrent dans un puits mantelé par diffusion dans le plan de la membrane. Le puits mantelé bourgeonne alors pour former une *vésicule mantelée VM*. Chaque puits mantelé contient différents types de récepteurs, contrairement à ce qui est représenté ici dans un souci de simplification. Les vésicules perdent très rapidement leur manteau de clathrine et fusionnent avec des *endosomes de triage ETr*, structures dynamiques tubulo-vésiculaires que l'on trouve habituellement à proximité de la membrane plasmique. Le pH acide de la lumière des endosomes de triage favorise la dissociation du récepteur et du ligand ; ces derniers se séparent ensuite rapidement et la plus grande partie de la membrane vésiculaire, avec ses récepteurs intrinsèques, se transforme en *endosome de recyclage ER* et regagne la surface cellulaire. Certains récepteurs membranaires peuvent subir

ce cycle plus de 300 fois et l'expression des récepteurs à la surface de la cellule peut être régulée par ce mécanisme. La portion résiduelle de l'endosome de triage contenant la molécule de LDL libre, se transforme en *corps multivésiculaire CMV*. Les corps multivésiculaires se dirigent vers l'appareil de Golgi où ils deviennent des *endosomes tardifs Eta* puis fusionnent avec des *lysosomes Ly*. Les enzymes de dégradation contenues dans les lysosomes, appelés à ce stade *endolysosomes EL*, digèrent le composant protéique de la molécule de LDL, libérant le cholestérol qui s'incorporera dans des membranes.

Les vésicules qui se détachent de l'endosome de triage peuvent également migrer vers une autre partie de la membrane cellulaire comme la membrane basale d'une cellule épithéliale. À ce niveau, les vésicules fusionnent avec la membrane plasmique, libérant leur contenu dans l'espace extracellulaire ; ce processus, appelé *transcytose*, joue un rôle important, dans le tube digestif par exemple, lors de l'absorption de nutriments à partir des aliments.

Phagocytose

Les bactéries **B** sont captées par des cellules phagocytaires spécialisées, comme les *polynucléaires neutrophiles* et les *macrophages*, selon un processus appelé phagocytose. La bactérie se fixe aux récepteurs de la surface cellulaire, induisant la formation de *pseudopodes* qui s'étendent autour du micro-organisme, se rejoignent, englobant ainsi la bactérie dans un *phagosome P*, à l'intérieur du cytoplasme. À ce stade s'effectue le recyclage de la membrane et de ses récepteurs vers la membrane plasmique. Le phagosome fusionne avec un lysosome **Ly** pour devenir un *phagolysosome PL* (ou lysosome secondaire) et la bactérie est soumise à l'activité toxique des enzymes lysosomales.

Ces enzymes détruisent aussi les constituants de la bactérie tuée qui peuvent être relargués dans le cytoplasme, éliminés de la cellule par exocytose ou rester dans le cytoplasme sous forme de *corps résiduels CR*. Les lysosomes sont aussi impliqués dans la destruction d'organites cellulaires dont la plupart ont une durée de vie limitée et sont, de ce fait, remplacés en permanence ; cette fonction lysosomale est appelée *autophagie*. Lorsqu'ils s'accumulent dans le cytoplasme, on ne peut distinguer les produits de dégradation résultant de l'autophagie des corps résiduels de l'endocytose. Avec le temps, les corps résiduels s'accumulent dans les cellules de certains tissus et apparaissent comme des granules bruns de *lipofusine* (voir Fig. 1.26).

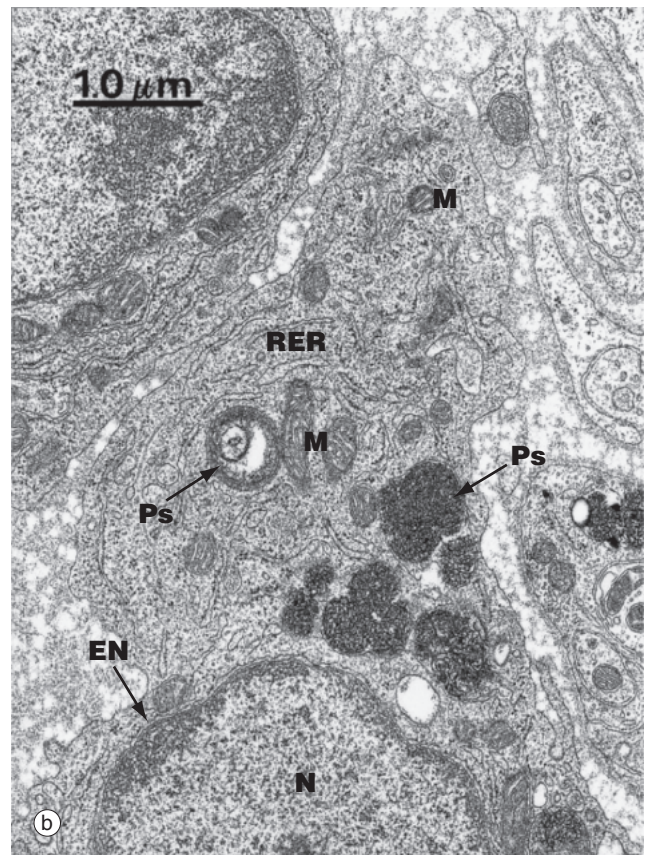
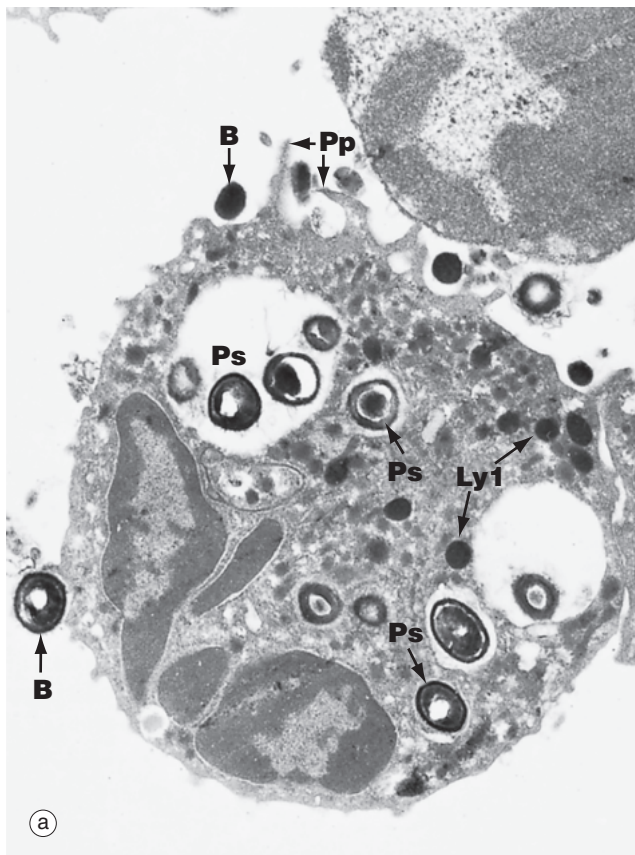
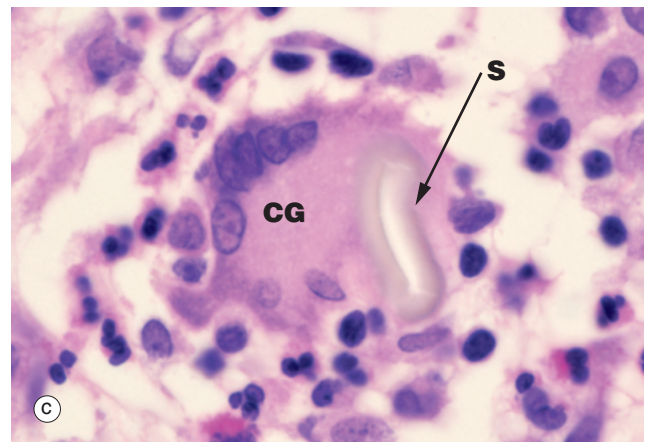


FIG. 1.13 Phagocytose
(a) ME x 11750 (b) ME x 14000 (c) HE (FG)

La Fig. 1.13a représente un *polynucléaire neutrophile*, leucocyte sanguin spécialisé dans la phagocytose (voir Ch.3), par englobement et destruction des bactéries **B**. Remarquez la façon dont les *pseudopodes* **Pp** entourent les bactéries avant de les englober totalement. Remarquez aussi les phagosomes **Ps** contenant des bactéries à des stades de dégradation variés. On voit aussi plusieurs lysosomes **Ly1**.

La Fig. 1.13b montre des phagosomes **Ps** à fort grossissement dans le cytoplasme d'un *macrophage*, une autre cellule phagocytaire essentielle présente dans presque tous les tissus. Les phagosomes de grande taille et de forme irrégulière, bordés d'une membrane, contiennent des fragments de membrane plasmique condensée et d'autres constituants cellulaires provenant de cellules altérées. Ce macrophage est en train de remplir son rôle d'«éboueur» en phagocytant les cellules mortes ou altérées et en recyclant leurs constituants. Vous observerez également le noyau **N** de la cellule avec son enveloppe nucléaire **EN** bien visible, les mitochondries **M** et le réticulum endoplasmique rugueux **RER**.

La Fig. 1.13c représente le même phénomène, au microscope optique, sur le site d'une réaction inflammatoire (cicatrisation d'une blessure, dans le cas présent). La volumineuse cellule centrale est une *cellule géante plurinucléée* **CG** (macrophage modifié) ayant

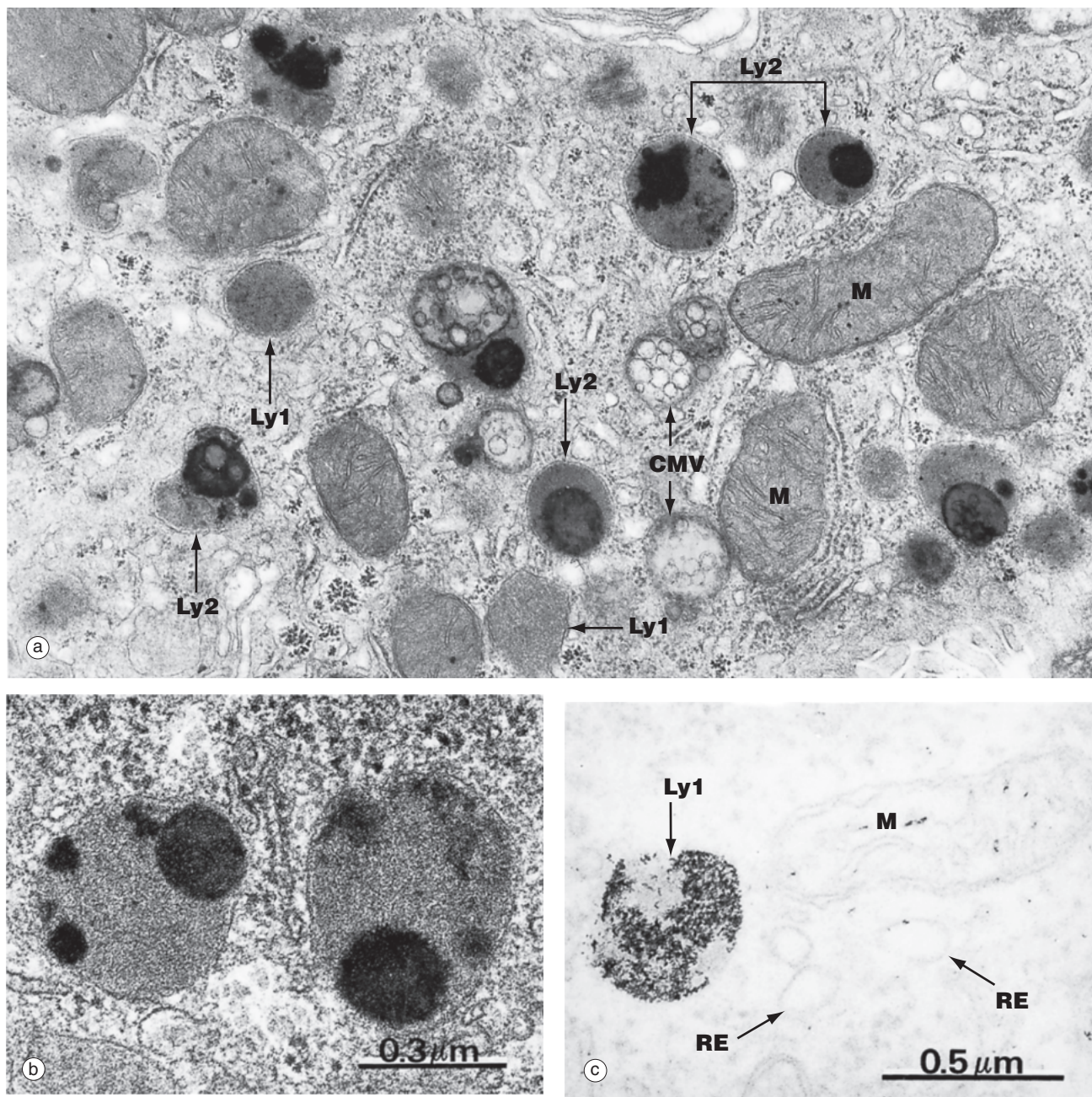


phagocyté un fragment de matériel de suture, facilement observable sous forme d'un élément pâle, allongé en forme de **S** à l'intérieur de la cellule géante. On observe souvent des amas de telles cellules géantes plurinucléées aux endroits où du matériel étranger à l'organisme a pénétré dans les tissus.

« Roublardise » microbienne dans les infections intracellulaires

La phagocytose est un élément essentiel du **système immunitaire naturel** (ou *inné*) (voir Ch. 11). Dans la plupart des cas, la phagocytose de bactéries aboutit à la mort des cellules bactériennes puis à la lyse des micro-organismes tués à l'intérieur d'un phagolysosome. Il en existe cependant qui ont appris à utiliser le système phagocytaire à leur avantage afin de pénétrer dans la cellule et de s'y développer, dans un environnement protégé, bien à l'abri des autres acteurs du système immunitaire. Par exemple, *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent d'une infection très répandue à travers le monde, la tuberculose, est capable de croître et de se diviser à l'intérieur des macrophages.

M. tuberculosis est capable d'empêcher la fusion du phagosome avec un lysosome et peut ainsi vivre et se diviser dans le phagosome. *Listeria monocytogenes*, responsable d'intoxications alimentaires plus rares, peut léser la membrane du phagosome et s'échapper dans le cytoplasme. *Legionella pneumophila* modifie la membrane du phagosome de telle sorte qu'il ressemble à du RE et ne soit pas attaqué. Certains virus parviennent à pénétrer dans la cellule par endocytose médiée par des récepteurs. Les poliovirus et les adénovirus utilisent ce mécanisme, en se débarrassant de leur manteau protéique dans l'endosome et en permettant à leur génome de s'échapper dans le cytoplasme.

**FIG. 1.14 Lysosomes****(a) ME x 27 000 (b) ME x 60 000 (c) Technique histochimique pour la mise en évidence de phosphatase acide, ME x 50 000**

Les lysosomes sont les sites de dégradation du matériel absorbé dans la cellule par phagocytose ou endocytose ainsi que des constituants cellulaires altérés par l'âge ou superflus (*autophagie*). Ces micrographies montrent des aspects typiques de *lysosomes* et de *corps résiduels*. La Fig. 1.14a représente un fragment de cytoplasme d'un hépatocyte. Les lysosomes **Ly1**, de taille et d'aspect très variables, se présentent sous forme d'organites limités par une membrane contenant un matériel granulaire amorphe. Les *phagolysosomes* ou *lysosomes secondaires* **Ly2** ont des aspects encore plus variés mais se reconnaissent aux diverses particules qu'ils contiennent dont certaines sont très denses aux électrons. Il n'est pas toujours facile de distinguer corps résiduels et lysosomes secondaires. On voit aussi des *endosomes tardifs* ou *corps multivésiculaires* **CMV**. Comparez la taille des lysosomes à celle des mitochondries **M**.

La Fig. 1.14b représente deux lysosomes secondaires à plus fort grossissement, permettant d'observer leur membrane limitante. Ils renferment à la fois des particules denses aux électrons et du matériel granulaire amorphe.

Les enzymes de dégradation lysosomales, comprenant plus de 40 types de protéases, de lipases et de nucléases, sont regroupées sous le terme d'*hydrolases acides* car leur activité est optimale à un pH voisin de 5,0. Ceci pourrait constituer un mécanisme protecteur de la cellule au cas où des enzymes lysosomales seraient libérées dans le cytoplasme où elles seraient moins actives en raison du pH supérieur. On peut utiliser des méthodes histochimiques pour mettre en évidence les sites d'activité enzymatique intracellulaires et les employer comme marqueurs des organites contenant ces enzymes. Une technique de ce type a été utilisée sur la Fig. 1.14c pour mettre en évidence la présence de phosphatase acide, enzyme lysosomale typique; l'activité enzymatique correspond à la zone dense aux électrons à l'intérieur du lysosome **Ly1**. Les autres organites ne sont pas colorés mais on peut néanmoins distinguer les membranes externes d'une mitochondrie **M** et de saccules de réticulum endoplasmique **RE**.

B bactérie **CMV** corps multivésiculaire **EN** enveloppe nucléaire **CG** cellule géante plurinucléée **Ly1** lysosomes
Ly2 lysosomes secondaires ou phagolysosomes **M** mitochondrie **N** noyau **Pp** pseudopodes **Ps** phagosome
RE réticulum endoplasmique rugueux **S** matériel de suture

CYTOSQUELETTE ET MOUVEMENTS CELLULAIRES

Toutes les cellules possèdent un réseau de soutien constitué de minces filaments et tubules, appelé **cytosquelette**, assurant le maintien de la forme et de la polarité de la cellule. Toutefois, la membrane cellulaire et les organites cytoplasmiques ne sont pas des structures rigides ni statiques mais au contraire toujours en mouvement pour s'adapter à des processus comme l'endocytose, la phagocytose et la sécrétion. Certaines cellules (par exemple, les leucocytes sanguins) se propulsent par un **mouvement amœboïde** ; d'autres cellules possèdent des spécialisations membranaires très mobiles comme des **cils** ou des **flagelles** (voir Ch. 5) ; d'autres cellules encore (comme les cellules musculaires) sont hautement spécialisées pour la contractilité. De plus, la division cellulaire est un mécanisme qui implique un réarrangement important des constituants cellulaires. Les éléments du cytosquelette permettent toutes ces fonctions dynamiques.

Le cytosquelette de chaque cellule contient des éléments structuraux de trois types principaux, des **microfilaments**, des **microtubules** et des **filaments intermédiaires**, faits de sous-unités protéiques (**monomères**) qui s'assemblent en filaments (**polymères**) grâce à des liaisons non covalentes. De nombreuses protéines accessoires sont responsables de l'attachement de ces structures entre elles d'une part, et avec la membrane plasmique et les membranes des organites intracellulaires d'autre part. Enfin, il existe d'autres protéines, appelées **protéines motrices**, responsables du mouvement, dont les mieux connues appartiennent à la famille de la **myosine**, de la **dynéine** et de la **kinésine**.

- **Microfilaments.** Les microfilaments sont des filaments extrêmement fins (5 à 9 nm de diamètre) constitués d'une protéine appelée **actine**. Chaque filament d'actine (actine-F) est formé de deux protofilaments, entortillés entre eux pour former une hélice. Les **protofilaments** sont constitués d'une multitude de monomères d'actine globulaire (actine-G) reliés entre eux d'une de leurs extrémités (tête) à l'autre (queue), associés à des molécules d'ATP qui fournissent l'énergie nécessaire au mécanisme contractile. Les filaments d'actine s'assemblent ensuite en filaments plus volumineux, réseaux et structures tridimensionnelles. Histologiquement, c'est dans les cellules du muscle strié que les filaments d'actine sont le mieux mis en évidence, formant un arrangement stable de faisceaux avec des fibres constituées d'une autre protéine motrice, la myosine. La contraction se produit lorsque les filaments d'actine et de myosine glissent les uns par rapport aux autres en raison du réarrangement de liaisons intermoléculaires alimenté par l'énergie libérée par les molécules d'ATP associées (voir Ch. 6). Chez les eucaryotes, toutefois, toutes les cellules contiennent un réseau d'actine dynamique. Sous la membrane plasmique, l'actine, associée à diverses protéines transmembranaires et protéines de liaison, constitue un solide réseau de soutien appelé **cortex cellulaire**, protégeant la cellule des déformations tout en permettant son adaptation aux modifications morphologiques. Les spécialisations membranaires comme les **microvillosités** (voir Fig. 5.14) possèdent également un squelette de filaments d'actine. L'actine joue un rôle central dans le mouvement cellulaire, la pinocytose et la phagocytose. Elle peut également se lier à des protéines intrinsèques de la membrane plasmique afin de les maintenir dans leur position.

- **Filaments intermédiaires.** Comme leur nom l'indique, ces filaments ont une taille intermédiaire (10 nm de diamètre) entre les microfilaments et les microtubules. Leur rôle est purement structural ; ces filaments protéiques s'assemblent entre eux pour constituer des filaments plus gros et relient les structures intracellulaires entre elles et aux protéines de la membrane plasmique. Chez l'homme, il existe plus de 50 types de filaments intermédiaires qui se répartissent en différentes classes, plusieurs classes étant caractéristiques d'un type cellulaire particulier. Cette propriété est utilisée dans le diagnostic anatomo-pathologique pour différencier certains types de tumeurs. Par exemple, les filaments intermédiaires de **kératine** (ou **cytokératine**) caractérisent les cellules épithéliales dans lesquelles ils forment un réseau de soutien intracytoplasmique et sont ancrés à la membrane plasmique au niveau de jonctions intercellulaires. Les cheveux et les ongles sont constitués d'un type particulier de kératine. De même, on trouve de la **vimentine** dans les cellules d'origine mésodermique, de la **desmine** dans les cellules musculaires, des **protéines neurofilamentaires** dans les cellules nerveuses et une **protéine gliale fibrillaire acide** dans les cellules gliales. Des filaments intermédiaires de **lamine** participent à la structure du versant interne de la membrane nucléaire.
- **Microtubules.** Les microtubules (25 nm de diamètre) sont beaucoup plus gros que les microfilaments mais sont, comme eux, constitués de sous-unités protéiques globulaires capables de s'assembler et de se dissocier facilement pour empêcher les altérations de la forme cellulaire et de la position des organites. Les sous-unités des microtubules sont de deux types, α - et β -tubuline, et se polymérisent pour former un tubule creux ; à la coupe, on observe 13 molécules de tubuline disposées circulairement. Les microtubules naissent dans le **centre organisateur des microtubules**, le **centriole**, au niveau d'une région particulière de la cellule appelée **centrosome** (voir plus loin), et l'addition ou la soustraction de sous-unités de tubuline des microtubules les allonge ou les raccourcit. Des **protéines associées aux microtubules** (**MAPs**) stabilisent la structure tubulaire et comprennent des **protéines de coiffage** (**capping**) qui stabilisent les extrémités en croissance des tubules. Deux protéines motrices, la dynéine et la kinésine peuvent se déplacer le long des tubules respectivement vers le centre de la cellule ou à l'opposé. Elles s'attachent à des organites limités par une membrane (comme les mitochondries ou les vésicules sécrétoires), leur permettant ainsi de se déplacer à l'intérieur du cytoplasme le long de « rails » comme un cargo est tiré par un remorqueur le long d'un chenal. La fonction du fuseau au cours de la division cellulaire est un exemple classique de ce mécanisme à grande échelle (Fig. 2.3). Le centrosome, constitué d'une paire de centrioles, de neuf triplets de microtubules chacun, organise les microtubules du **fuseau mitotique** au cours de la division cellulaire (Fig. 1.17 et 1.18). Dans les cils, neuf paires de microtubules se disposent en une structure cylindrique et le mouvement résulte du réarrangement de liaisons chimiques entre paires de microtubules adjacentes (voir Fig. 5.13).

Des anomalies du cytosquelette peuvent provoquer des maladies engageant le pronostic vital

Un certain nombre de dermatoses bulleuses résultent d'anomalies du cytosquelette. Dans l'épidermolyse bulleuse simple, maladie congénitale rare, on a pu mettre en évidence des mutations des gènes codant pour les cytokératines 5 et 15. Ces filaments intermédiaires permettent normalement aux cellules basales de l'épiderme de résister aux traumatismes par frottement ; dans cette affection, on observe des amas de filaments intermédiaires anormaux au sein

des cellules, responsables d'une perte de cohésion entre les cellules épithéliales basales et la membrane basale sous-jacente, à l'origine de la formation de bulles et d'une fuite liquidienne. Des mutations du gène de la plectine, une protéine de liaison des filaments intermédiaires, peuvent donner naissance à différents syndromes associant épidermolyse bulleuse et dystrophie musculaire d'une part (voir e-Fig. 1.2), ou épidermolyse bulleuse et atrésie pylorique d'autre part.

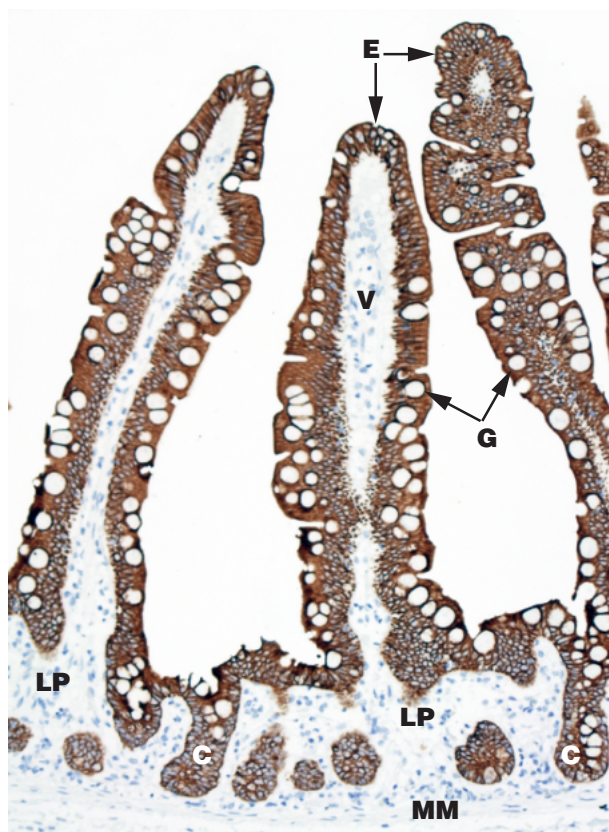


FIG. 1.15 Cytosquelette

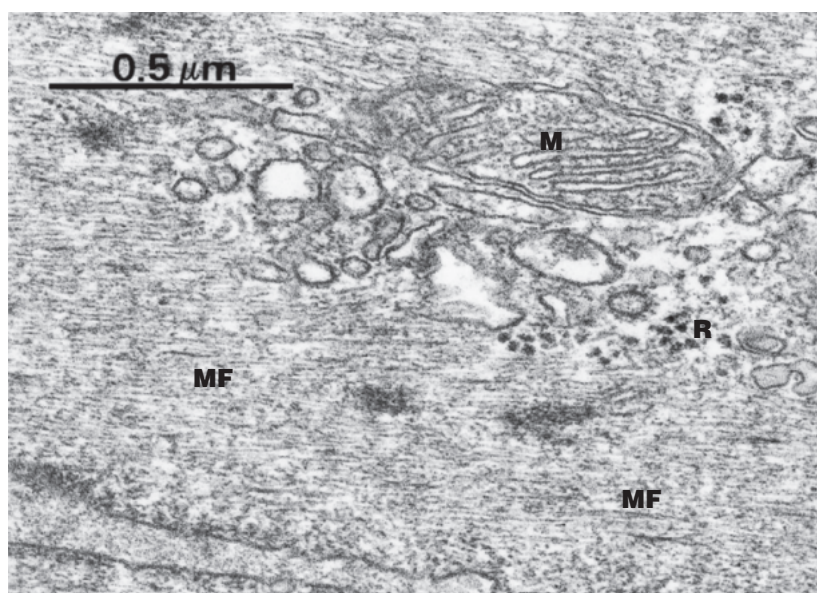
Technique immunohistochimique mettant en évidence la kératine (GM, grossissement moyen)

Au microscope optique, il n'est pas facile de distinguer individuellement les différents éléments du cytosquelette avec les techniques de routine ; en revanche, l'immunohistochimie permet d'identifier indirectement les constituants cellulaires et sont couramment utilisées en recherche et pour le diagnostic histopathologique. Les principes de cette méthode sont détaillés dans l'Annexe 2. En bref, cette coupe de muqueuse d'intestin grêle (voir aussi Fig. 14.19) a été mise en contact avec un anticorps spécifique de la kératine, sur laquelle il s'est fixé, puis traitée par un chromogène (substance chimique produisant une couleur) qui donne une coloration différente aux régions où l'anticorps est présent. Ici, les filaments intermédiaires de kératine sont situés dans les cellules épithéliales E constituant la surface des villosités V et bordant les cryptes C de la muqueuse grêlique. Le cytoplasme de ces cellules est coloré en brun foncé. Remarquez l'absence de coloration des vacuoles de mucus des cellules caliciformes G, car elles ne contiennent pas de kératine, et les noyaux sous forme d'un point bleu à l'intérieur de chaque cellule (contre-coloration par l'hématoxyline), eux aussi dépourvus de filaments intermédiaires de cytotkératine. Les cellules du chorion Ch et les cellules musculaires lisses de la musculature muqueuse MM ne sont également mises en évidence que par la contre-coloration qui souligne leurs noyaux.

Intérêt diagnostique de la caractérisation immunohistochimique des protéines du cytosquelette en pathologie

Les **cytokératines** sont les principaux filaments intermédiaires des cellules épithéliales. Il en existe de nombreux types différents, souvent identifiés par des numéros, comme la CK7 ou la CK20, exprimés de manière spécifique par les différents tissus ou organes. Dans un but diagnostique, une coloration globale des différentes cytokératines permet de confirmer qu'une tumeur peu différenciée est d'origine épithéliale et qu'il s'agit donc d'un **carcinome**. Des colorations de cytokératines plus spécifiques aident ensuite à en identifier l'origine probable. Par exemple, la cytokératine 20 (CK20) est principalement présente dans l'épithélium glandulaire de l'intestin tandis que la CK5 est associée aux cellules des épithéliums kératinisants.

D'autres filaments intermédiaires sont typiques d'autres types tissulaires et on utilise également l'immunohistochimie pour les caractériser. La **desmine**, par exemple, est présente dans le sarcomère des cellules musculaires (voir Ch. 6) tandis que les **neurofilaments** sont associés aux neurones (voir Ch. 7). La coloration de ces protéines structurales est souvent d'une grande aide dans le diagnostic des tumeurs, ou d'autres maladies comme les dystrophies musculaires dont nous avons parlé dans l'encadré de la page précédente.

FIG. 1.16 Microfilaments
ME x 76 500

En général, les microfilaments sont difficiles à observer individuellement en raison de leur faible diamètre (environ 7 nm) et de leur répartition diffuse au sein des autres constituants intracytoplasmiques. Dans cet exemple de cellule musculaire lisse, type cellulaire où les microfilaments sont les éléments majoritaires du cytoplasme, on voit facilement les rangées parallèles de microfilaments MF. Le diamètre des microfilaments peut être comparé à celui d'une mitochondrie M et des ribosomes R.

C crypte Ch chorion E cellules épithéliales G cellules caliciformes M mitochondrie MF microfilaments
MM musculature muqueuse R ribosomes V villosité

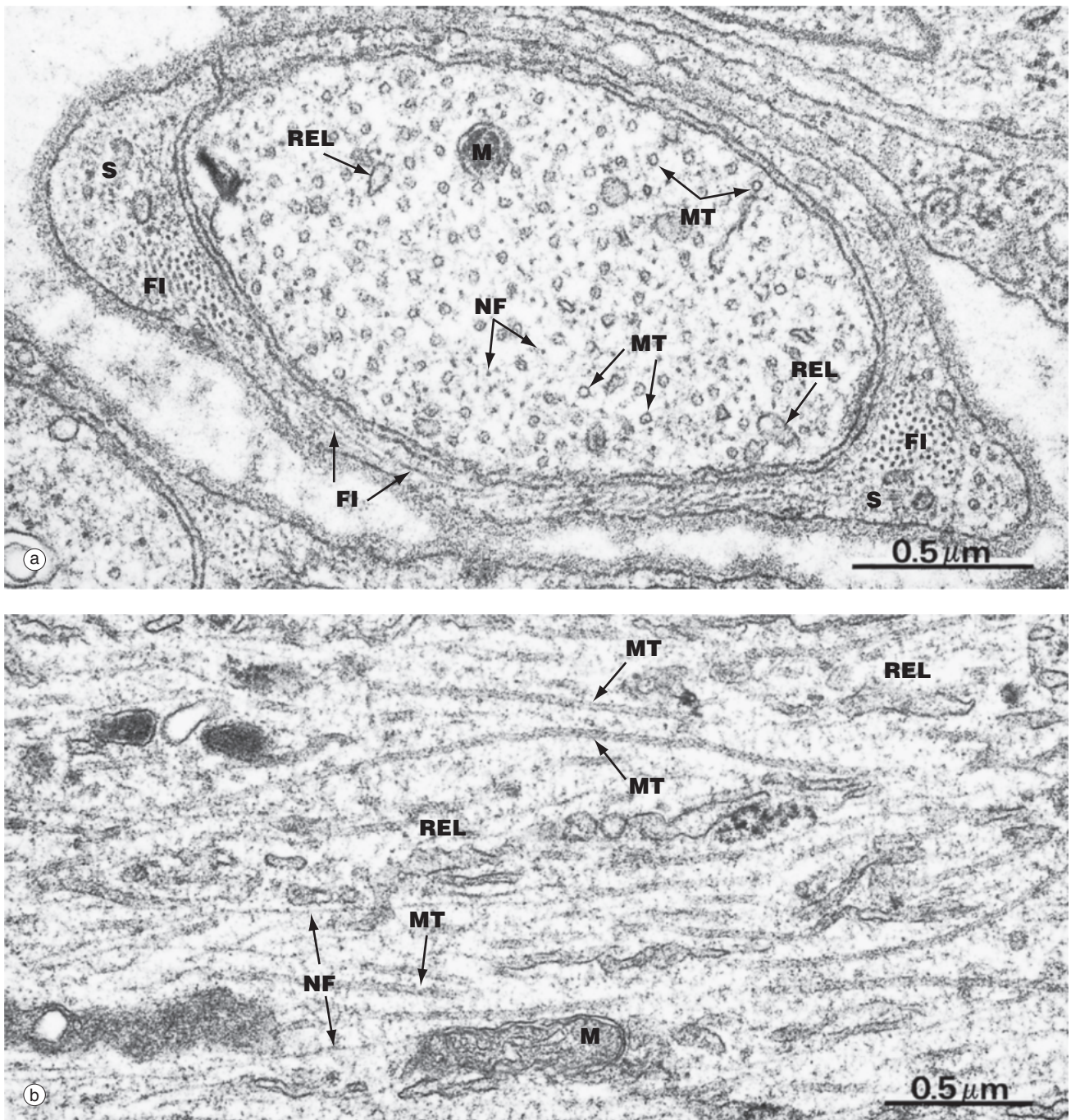


FIG. 1.17 Filaments intermédiaires et microtubules
(a) ME: coupe transversale (CT) x 53 000 (b) ME: coupe longitudinale (CL) x 40 000

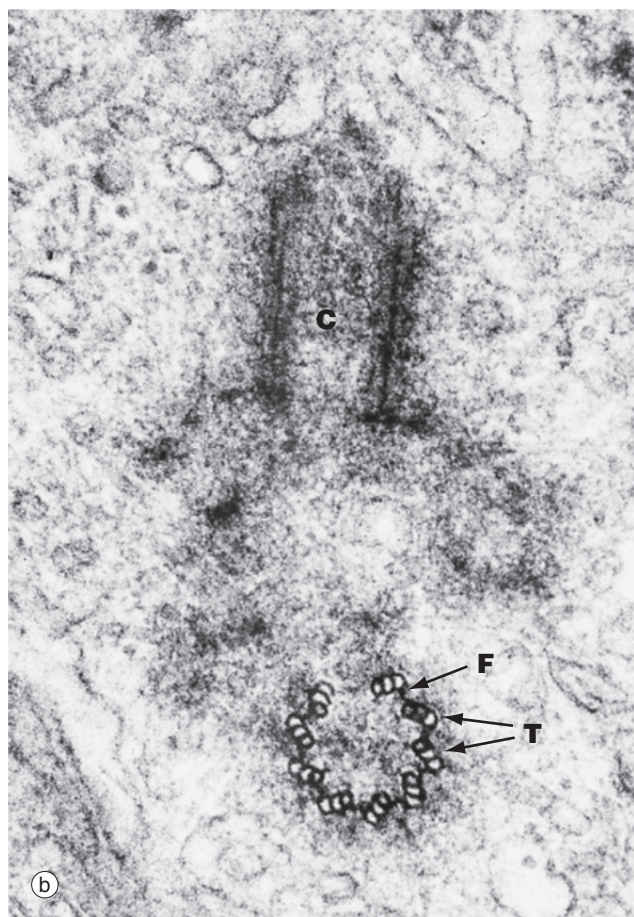
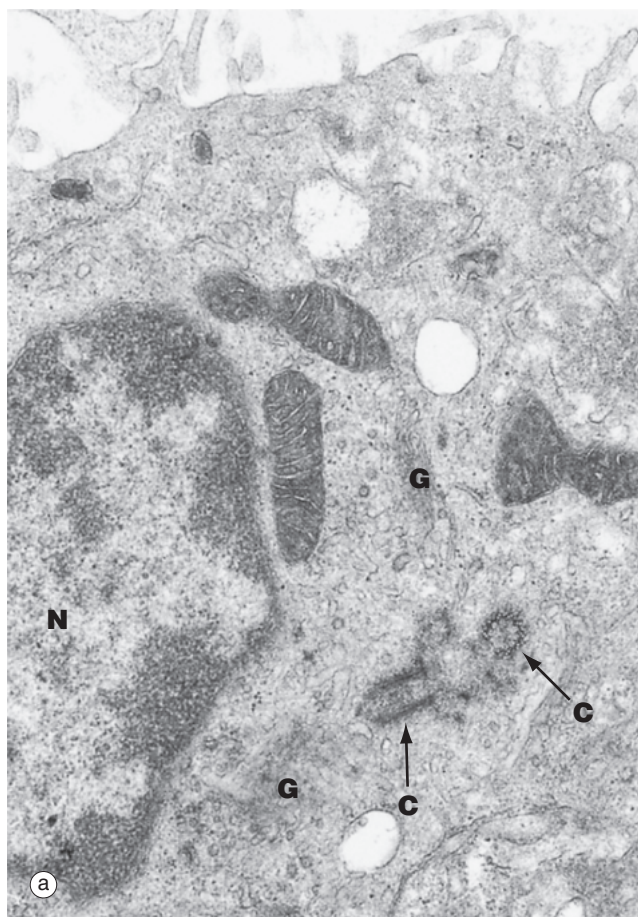
Ces photographies représentent du tissu nerveux ; les neurones contiennent à la fois des filaments intermédiaires et des microtubules, ce qui permet de comparer leur taille et leur morphologie. Chaque neurone possède une extension cytoplasmique très allongée appelée *axone* (voir Ch. 7), qui dans le système nerveux périphérique est enveloppée par une cellule de soutien, la cellule de Schwann. La Fig. 1.17a montre un axone en coupe transversale inclus dans le cytoplasme d'une cellule de Schwann S. La Fig. 1.17b représente un fragment d'axone en coupe longitudinale. Les microtubules de l'axone constituent son support structural et permettent le transport le long de l'axone.

En coupe longitudinale, les microtubules MT apparaissent comme des structures rectilignes, non ramifiées, et en coupe

transversale, ils apparaissent creux. Leur diamètre peut être comparé à celui d'une petite mitochondrie M ou du réticulum endoplasmique lisse REL.

Les filaments intermédiaires (appelés *neurofilaments* dans ce cas précis) sont un élément important des cellules nerveuses, constituant pour elles un support interne par leurs liaisons croisées avec les microtubules et d'autres organites. Les neurofilaments NF sont dispersés au sein des microtubules, parallèles à eux, mais ont un diamètre beaucoup plus petit et ne sont pas creux à la coupe. On observe également des filaments intermédiaires FI dans le cytoplasme de la cellule de Schwann de la photographie (a), à la fois en coupe transversale et longitudinale.

C centriole F filament FI filament intermédiaire G appareil de Golgi M mitochondrie MT microtubule N noyau
 NF neurofilament REL réticulum endoplasmique lisse S cellule de Schwann T triplet

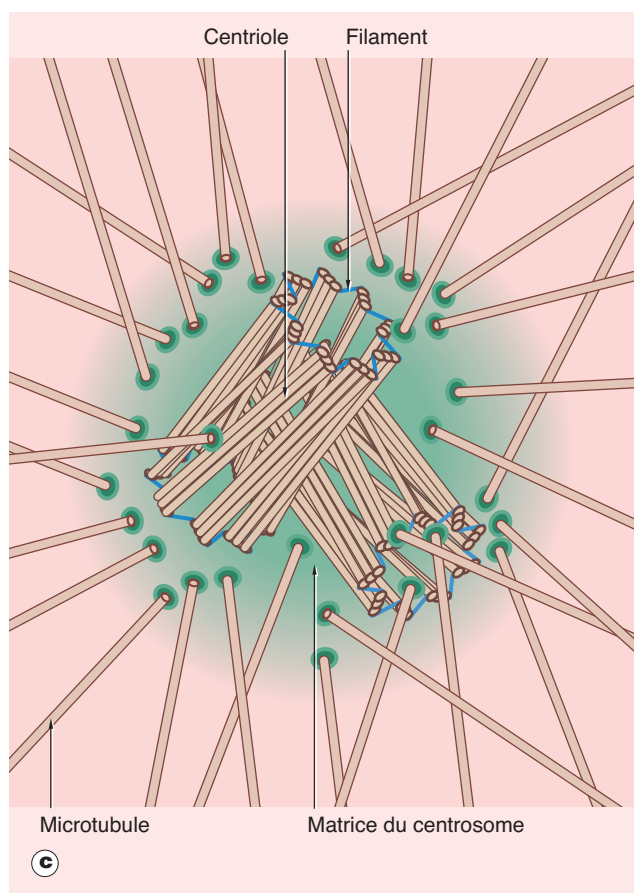
**FIG. 1.18 Centrosome**

(a) ME x 9 200 (b) ME x 48 000 (c) Représentation schématique

Le **centrosome** comprend une paire de **centrioles C** et la **matrice du centrosome** ou **matériel péricentriolaire**. Le centrosome est une zone du cytoplasme, que l'on distingue par sa texture différente, habituellement situé au centre de la cellule, près du noyau N et souvent entouré par l'appareil de Golgi G. La paire de centrioles est aussi appelée un **diplosome**. On observe également une cinquantaine ou plus de complexes annulaires de δ -tubuline formant un noyau pour la polymérisation des microtubules. Ainsi les centrioles, eux-mêmes constitués de microtubules, agissent-ils comme un **centre organisateur des microtubules**. Ces derniers irradient à partir des centrioles vers l'extérieur selon une configuration stellaire, souvent appelée **aster**.

Chaque centriole est un cylindre formé de neuf triplets de microtubules parallèles. En coupe transversale, comme on le voit dans la moitié inférieure de la Fig. 1.18b et sur la Fig. 1.18c, chaque triplet T est constitué d'un microtubule interne circulaire à la coupe et de deux autres microtubules en forme de « C » à la coupe. Chaque microtubule interne est relié au microtubule le plus externe du triplet adjacent par de fins filaments F, formant ainsi un cylindre. Les deux centrioles de chaque diplosome sont disposés perpendiculairement l'un par rapport à l'autre selon leur grand axe, comme on le voit sur ces photographies.

Des structures apparemment analogues aux centrioles forment les **corpuscules basaux** des **cils** et des **flagelles** (voir Fig. 5.13, 18.6 et 18.7), deux types d'éléments mus par des microtubules. Les cils représentent une spécialisation de la surface cellulaire, chaque cil correspondant à une expansion cytoplasmique, fine comme un cheveu, contenant des microtubules. Les cils ondulent comme des vagues pour mobiliser les sécrétions à la surface d'un tissu. Les flagelles sont de longues expansions responsables de la mobilité des spermatozoïdes.



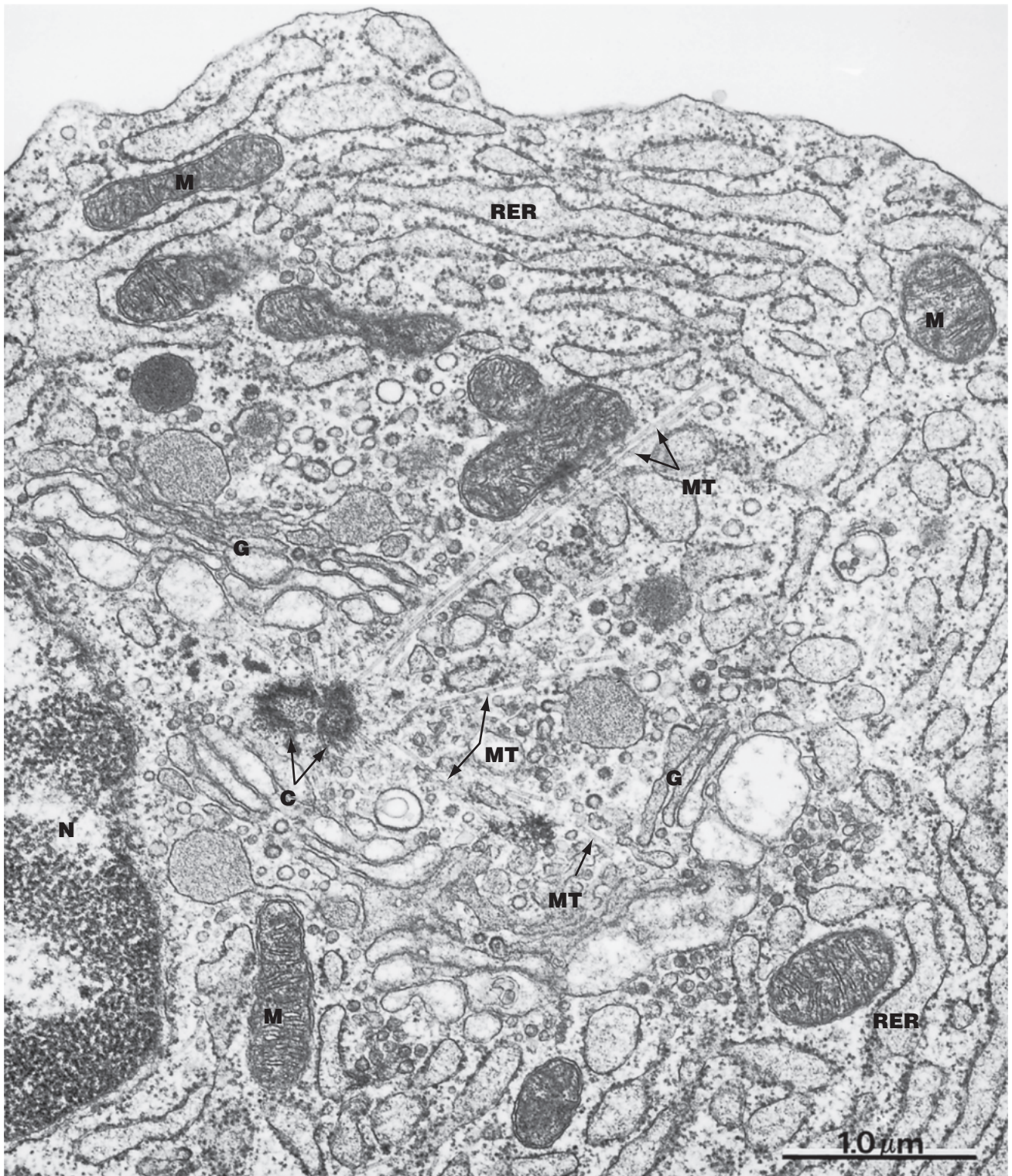


FIG. 1.19 Centrosome et microtubules
ME x 30 000

Cette photographie représente le centrosome qui joue le rôle de centre organisateur des microtubules du cytosquelette. Il est constitué de deux centrioles **C** (coupés un peu obliquement sur cet échantillon), typiquement situés au centre de la cellule, près du noyau **N**. On distingue plusieurs microtubules **MT** irradiant depuis le centrosome vers la périphérie de la cellule. Les centrioles sont indispensables aux fonctions des microtubules. Par exemple, la division cellulaire est précédée par la duplication des centrioles, chaque paire migrant vers l'un des deux pôles de la cellule. De là, ils agissent comme des centres

organisateurs des microtubules du fuseau mitotique en contrôlant la distribution des chromosomes entre les cellules-filles (voir Ch. 2). En outre, il existe un centriole appelé *corpuscule basal* attaché aux microtubules, au niveau de la base des cils.

Sur cette photographie, on peut observer d'autres éléments de cette cellule, qui est un plasmocyte sécrétant des anticorps : un réticulum endoplasmique rugueux **RER** abondant distendu par le produit de sécrétion, plusieurs saccules d'un appareil de Golgi **G** bien développé et des mitochondries **M** dispersées.

C centriole **G** appareil de Golgi **M** mitochondrie **MT** microtubules **N** noyau **RER** réticulum endoplasmique rugueux

PRODUCTION ET STOCKAGE D'ÉNERGIE

Toutes les fonctions cellulaires nécessitent un apport énergétique constant provenant de la décomposition séquentielle de molécules organiques au cours du processus de **respiration cellulaire**. L'énergie libérée durant ce phénomène est finalement stockée sous forme de molécules d'ATP. Dans toutes les cellules, l'ATP constitue une réserve d'énergie rapidement disponible pour toutes les fonctions métaboliques cellulaires. Les principaux substrats de la respiration cellulaire sont les sucres simples et les lipides, essentiellement du glucose et des acides gras. La respiration cellulaire du glucose (**glycolyse**) commence dans le cytosol où il est partiellement dégradé en acide pyruvique, produisant une faible quantité d'ATP. L'acide pyruvique pénètre ensuite à l'intérieur d'organites spécialisés limités par des membranes appelés **mitochondries** où, en présence d'oxygène, il est dégradé en dioxyde de carbone et en eau ; ce processus produit une grande quantité d'ATP. Les acides gras, quant à eux, passent directement dans les mitochondries où ils sont également dégradés en dioxyde de carbone et en eau, générant aussi une grande quantité d'ATP. La glycolyse

peut se faire en l'absence d'oxygène et ce processus est alors dénommé **respiration anaérobie**, tandis que la respiration mitochondriale dépend d'un apport continu d'oxygène et est donc appelée **respiration aérobie**. Les mitochondries sont les principaux organites impliqués dans la respiration cellulaire des mammifères et sont particulièrement nombreuses dans les cellules à métabolisme actif, comme les hépatocytes et les cellules musculaires squelettiques.

Lorsque les conditions nutritionnelles sont favorables, la plupart des cellules fabriquent et mettent en réserve l'excès de glucose et d'acides gras sous forme de glycogène et de triglycérides, respectivement. La concentration cellulaire en hydrates de carbone et en lipides varie d'un type cellulaire à l'autre. Par exemple, alors que les neurones en contiennent très peu, la plus grande partie du stock limité de glycogène de l'organisme est contenue par les cellules musculaires et les hépatocytes, et les triglycérides sont stockés en quantité quasi illimitée dans les cellules graisseuses (**adipocytes**).

FIG. 1.20 Mitochondries

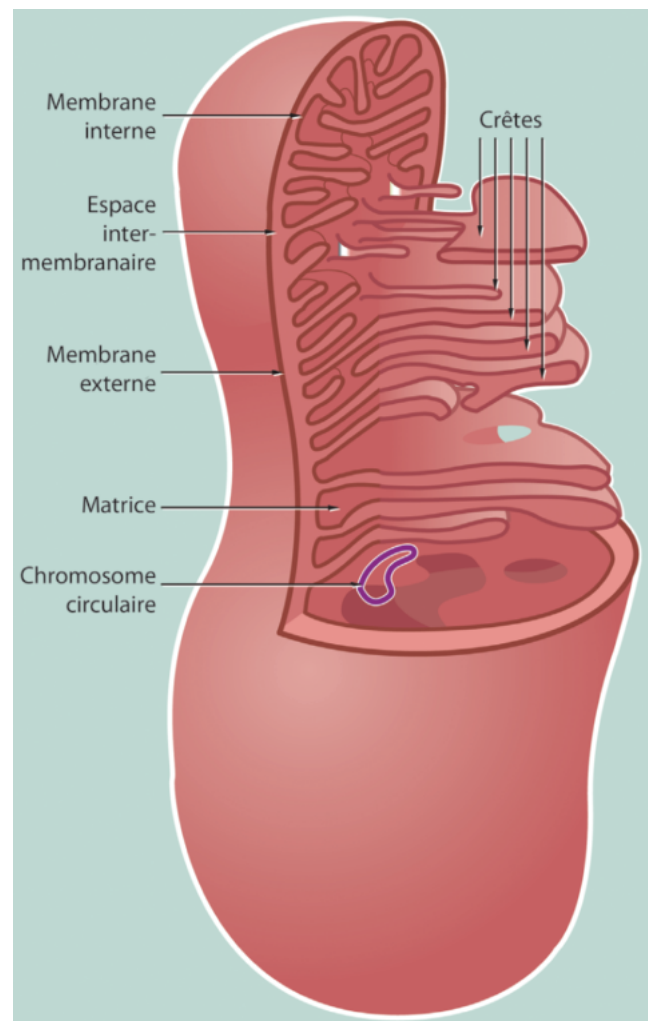
Les mitochondries sont de taille et de forme très variables mais se présentent le plus souvent comme des organites allongés en forme de saucisse. Elles sont très mobiles et se déplacent dans la cellule grâce aux microtubules. Elles ont tendance à se localiser dans les régions cellulaires où les besoins en énergie sont les plus importants. Leur nombre varie beaucoup d'un type cellulaire à l'autre ; les hépatocytes peuvent en contenir jusqu'à 2000 alors que les cellules inactives n'en contiennent que quelques-unes. Le nombre de mitochondries à l'intérieur d'une cellule est modifié par la division ou la fusion mitochondriales. Dans certaines cellules, les mitochondries ayant fusionné peuvent former un réseau interconnecté à travers le cytoplasme.

Chaque mitochondrie est constituée de quatre compartiments :

- La **membrane externe** est relativement perméable car elle contient une protéine formant des pores, appelée **porine**, qui permet le libre passage de petites molécules. De plus, elle renferme des enzymes qui transforment certains substrats lipidiques en produits métabolisables à l'intérieur de la mitochondrie.
- La **membrane interne**, plus fine que l'externe, forme des replis complexes appelés **crêtes** qui se projettent dans la cavité interne. Dans certains types cellulaires, les mitochondries possèdent des crêtes tubulaires typiques (voir Fig. 17.16).
- La **cavité interne** est remplie de **matrice mitochondriale** contenant l'ADN mitochondrial et des ribosomes, ainsi que de nombreux **grains denses matriciels** dont le rôle est encore inconnu.
- L'**espace intermembranaire**, situé entre le feuillet interne et le feuillet externe, contient également différentes enzymes.

La respiration aérobie a lieu dans la matrice et au niveau de la membrane interne, favorisée par l'importante surface constituée par les crêtes. La matrice contient la plupart des enzymes impliquées dans l'oxydation des acides gras et dans le cycle de Krebs. La membrane interne renferme des cytochromes, molécules vectrices de la chaîne de transport des électrons, et les enzymes impliquées dans la production d'ATP.

Les mitochondries présentent des aspects inhabituels pour des organites. Leur matrice contient un ou plusieurs brins d'ADN circulaires ressemblant aux chromosomes des bactéries. Elle renferme également des ribosomes identiques à ceux des bactéries. Les mitochondries synthétisent 13 de leurs protéines de structure propres, les autres étant fabriquées par les mécanismes de synthèse protéique habituels de la cellule qui les contiennent puis importées dans les mitochondries. L'ADN mitochondrial encode également une autre protéine appelée **humanine** qui ne reste pas dans la mitochondrie et joue un rôle cytoprotecteur. De plus, les mitochondries peuvent se répliquer par un processus similaire à la division bactérienne. On en



a déduit que les mitochondries dériveraient des bactéries et avaient développé, au cours de l'évolution, une relation symbiotique avec les cellules des eucaryotes.

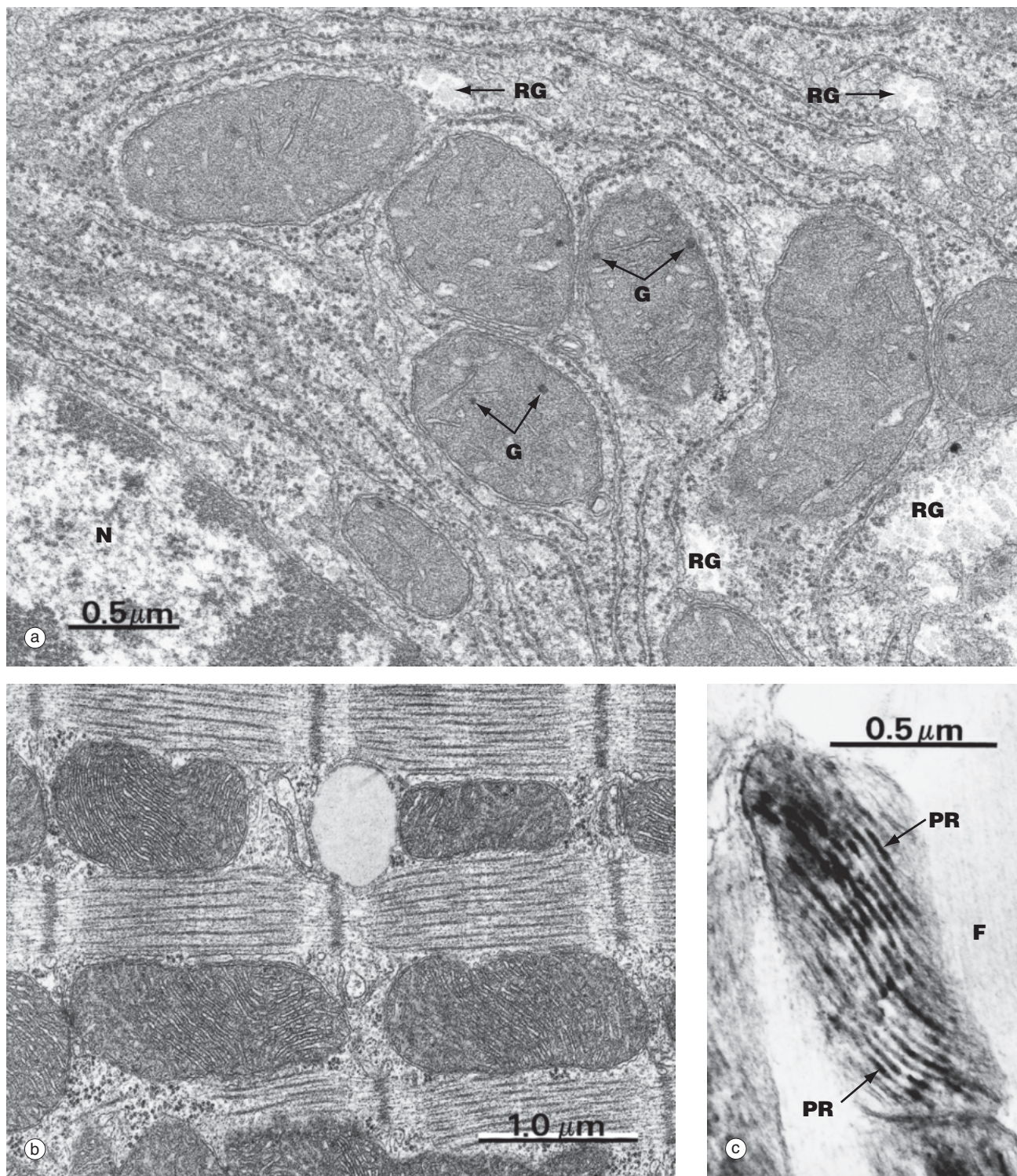


FIG. 1.21 Mitochondrie

(a) ME x 34 000 (b) ME x 25 000 (c) Méthode histochimique de mise en évidence de la cytochrome oxydase, ME x 50 000

Toutes les mitochondries ont la même structure de base mais ont des crêtes de taille, de forme et de disposition très variables; ces différences sont souvent caractéristiques d'un type cellulaire donné. Les mitochondries se déplacent librement dans le cytosol et ont tendance à s'agglutiner dans les régions intracellulaires à forte demande énergétique, où leur forme s'adaptera à l'espace disponible.

La photo 1.21a du cytoplasme d'un hépatocyte montre l'aspect typique de mitochondries coupées sous diverses incidences; remarquez la matrice relativement dense contenant quelques granules matriciels G. Des *rosettes de glycogène* RG sont également visibles (voir aussi Fig. 1.23). On distingue une partie du noyau N de la cellule dans l'angle inférieur gauche de la photographie.

Les photographies 1.21b et 1.21c représentent des mitochondries de cellules musculaires cardiaques. Les crêtes sont tassées, ce qui traduit le métabolisme actif de la cellule. Dans certaines cellules, les crêtes ont un aspect lamellaire caractéristique. Sur la Fig. 1.21c, on a utilisé une technique histochimique pour révéler une enzyme mitochondriale, la cytochrome oxydase. C'est au niveau de l'espace intermembranaire que l'on observe le produit de réaction dense aux électrons PR. Sur cette préparation les filaments F d'actine et de myosine sont pratiquement incolores.

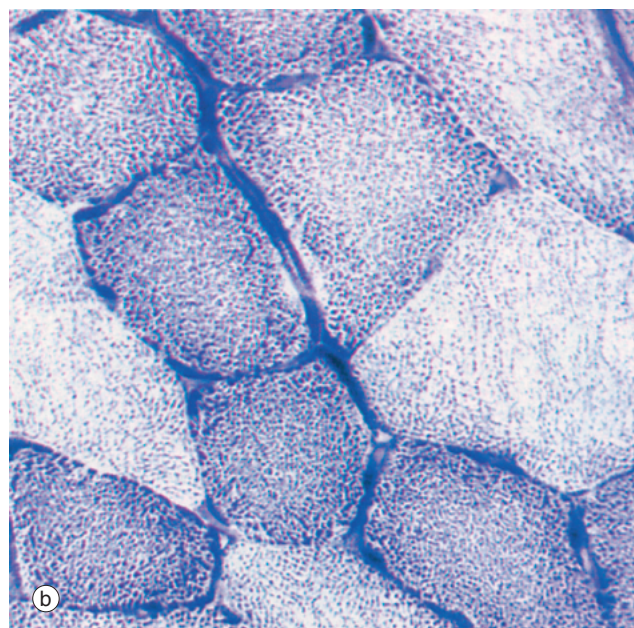
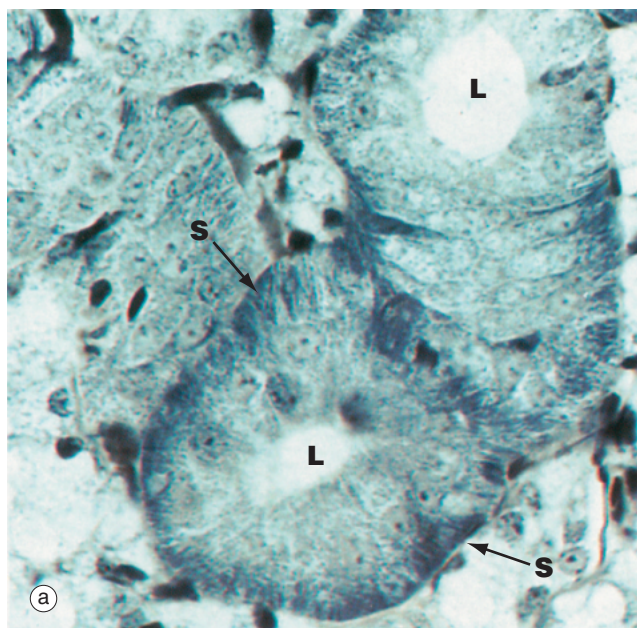


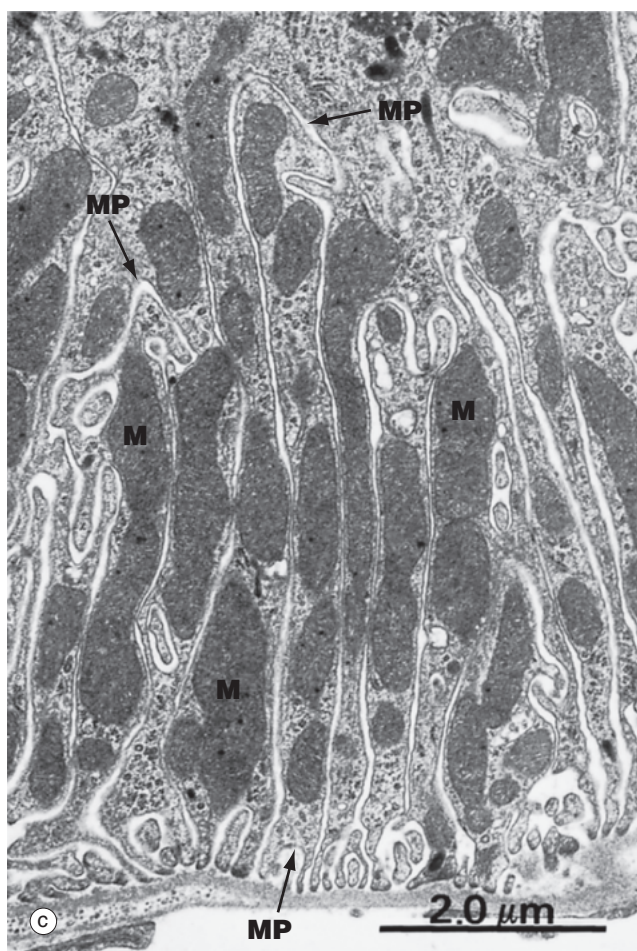
FIG. 1.22 Mitochondries
(a) Hématoxyline ferrique (FG) (b) Succinate déshydrogénase (FG) (c) ME x 13 000

En principe, on ne peut distinguer les mitochondries au microscope optique. Néanmoins, elles sont acidophiles et responsables, sur les colorations HE standard, de la plus grande partie de l'éosinophilie (coloration rose) du cytoplasme. Dans certaines cellules, les mitochondries sont nombreuses et parfois regroupées dans une région intracellulaire où elles peuvent être mises en évidence directement ou indirectement par diverses techniques de coloration.

La Fig. 1.22a représente un canal d'une glande salivaire constitué de cellules très actives dans la sécrétion et la réabsorption d'ions inorganiques variés. Ces mécanismes s'effectuent à la base des cellules (région opposée à la lumière L) et sont possibles grâce à l'ATP produit par des mitochondries extrêmement longues associées aux nombreuses interdigitations basales entre deux cellules voisines, qui augmentent considérablement la surface de la membrane plasmique. Les cellules ont été colorées par une technique à l'hématoxyline modifiée, qui colore non seulement les structures basophiles (c'est-à-dire l'ADN et l'ARN) mais aussi les structures acidophiles comme les mitochondries responsables de l'aspect strié S de la région basale des cellules.

Sur la Fig. 1.22b qui montre une coupe transversale de cellules de muscle squelettique, on a utilisé une méthode histochimique enzymatique pour mettre en évidence la succinate déshydrogénase. Cette enzyme du cycle de l'acide citrique est spécifique des mitochondries et en constitue donc un marqueur. Dans le muscle squelettique, il existe trois types de fibres musculaires, qui diffèrent les unes des autres par leur concentration en mitochondries. Une telle technique permet d'en visualiser la proportion relative (voir aussi Fig. 6.14), comme on le voit ici par une coloration des mitochondries d'intensité variable d'un type cellulaire à l'autre.

La Fig. 1.22c représente la partie basale d'une cellule absorbante du tube rénal, site d'un intense transport actif d'ions. La membrane plasmique MP basale des cellules adjacentes forme des replis qui augmentent grandement sa surface et des mitochondries M allongées sont tassées entre les replis. Les photographies 1.22a et 1.22c montrent deux exemples de la même structure, les replis membranaires, utilisés dans deux situations différentes mais dans un but identique, optimiser le transport ionique.



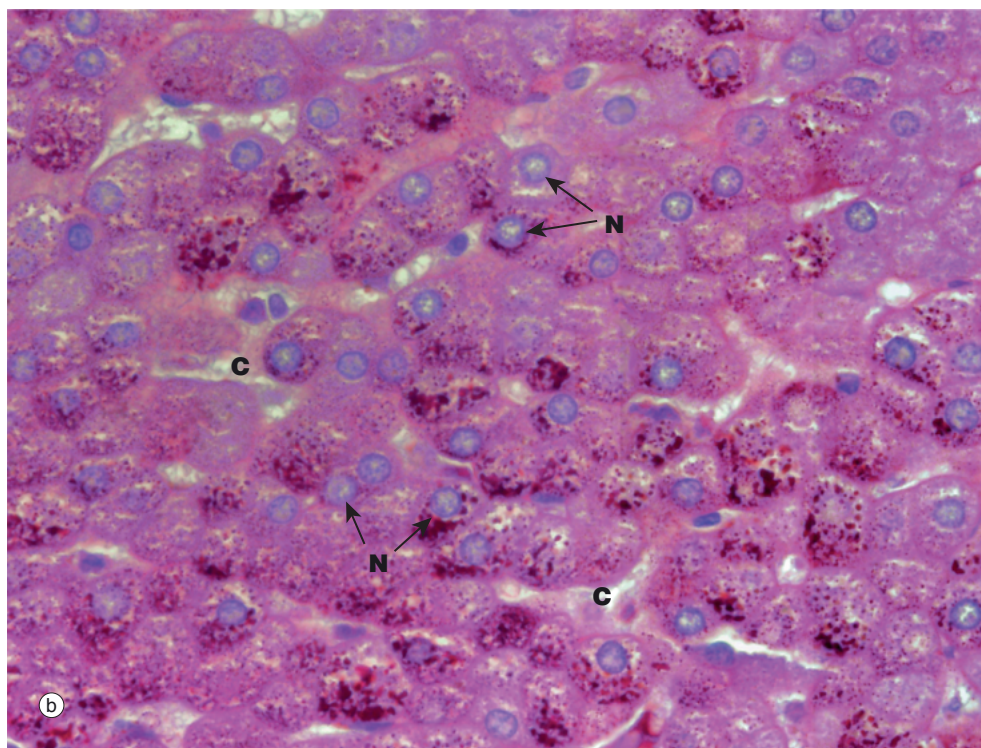
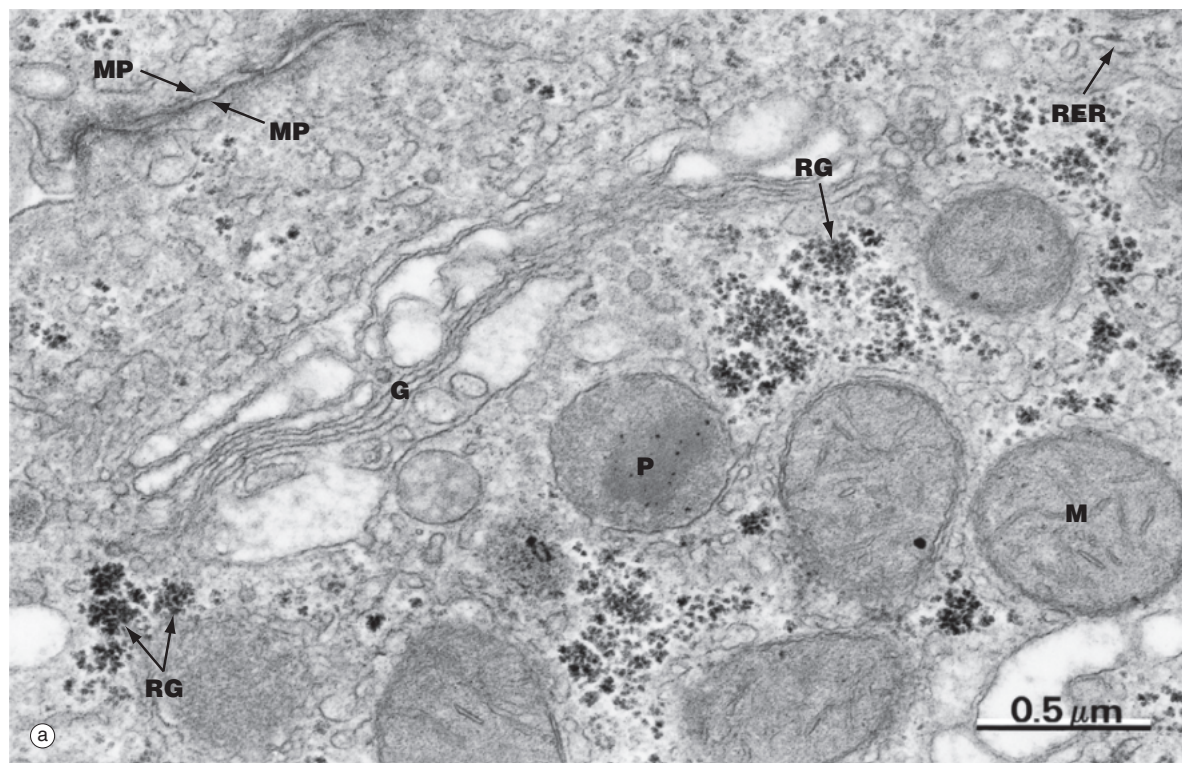


FIG. 1.23 Glycogène
(a) ME x 47 000 (b) PAS/Hématoxyline (GM)

Le glycogène est présent dans de nombreux types de cellules mais on en trouve de grandes quantités dans les cellules musculaires et les cellules du foie (*hépatocytes*). Sur la photographie 1.23a, on observe de nombreuses inclusions de glycogène, sous forme de granules isolés (appelés *particules β*) ou d'agrégats formant des *rosettes de glycogène* RG (encore appelés *particules α*). On peut comparer la taille des ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux RER à celle des granules de glycogène qui sont en moyenne un peu plus gros. On observe un appareil de Golgi G proéminent près de la membrane plasmique MP. Notez que même si classiquement l'appareil de Golgi se localise près du noyau, il n'est pas du tout rare d'en observer dans d'autres régions du cytoplasme, surtout dans des cellules telles que les hépatocytes qui

en contiennent plusieurs. On observe également plusieurs mitochondries M et un peroxysoxe P.

Sur la micrographie 1.23b d'un fragment de tissu hépatique, on a utilisé une technique histochimique pour mettre en évidence le glycogène, coloré en rose Magenta (voir Annexe 2). Le cytoplasme de chaque hépatocyte en est rempli. La coupe a été contre-colorée (c'est-à-dire soumise à un deuxième colorant) pour révéler les noyaux N des cellules hépatiques (en bleu). C'est ainsi que l'on observe également les noyaux des cellules bordant les capillaires sanguins C (*sinusoïdes*) situés entre les travées d'hépatocytes ; ces noyaux apparaissent plus petits, plus groupés et plus foncés.

BIOSYNTHÈSE DES LIPIDES

La synthèse lipidique a lieu dans toutes les cellules pour assurer le renouvellement continu des membranes. De plus, les cellules peuvent synthétiser des lipides constituant une forme de réserve de l'énergie en excès sous forme de gouttelettes cytoplasmiques, servant au transport lipidique comme par exemple avec la production de chylomicrons par les cellules de l'intestin grêle, ou entrant dans la composition d'hormones stéroïdes pour envoyer une information à d'autres cellules. Les précurseurs de cette synthèse (*acides gras, triglycérides*

et *cholestérol*) sont soit d'origine alimentaire, soit issus de la mobilisation de lipides stockés dans d'autres cellules, soit synthétisés dans la plupart des cellules à partir de sources simples de carbone comme l'acétyl-CoA ou d'autres intermédiaires du catabolisme glucidique. Les acides gras et les triglycérides sont le plus souvent synthétisés dans le cytoplasme, tandis que le cholestérol et les phospholipides le sont dans le réticulum endoplasmique lisse (Fig. 1.8).

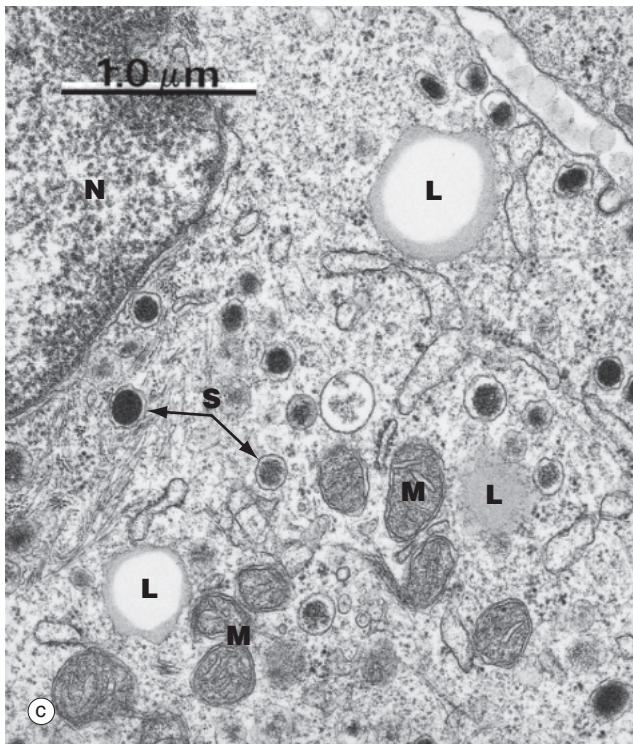
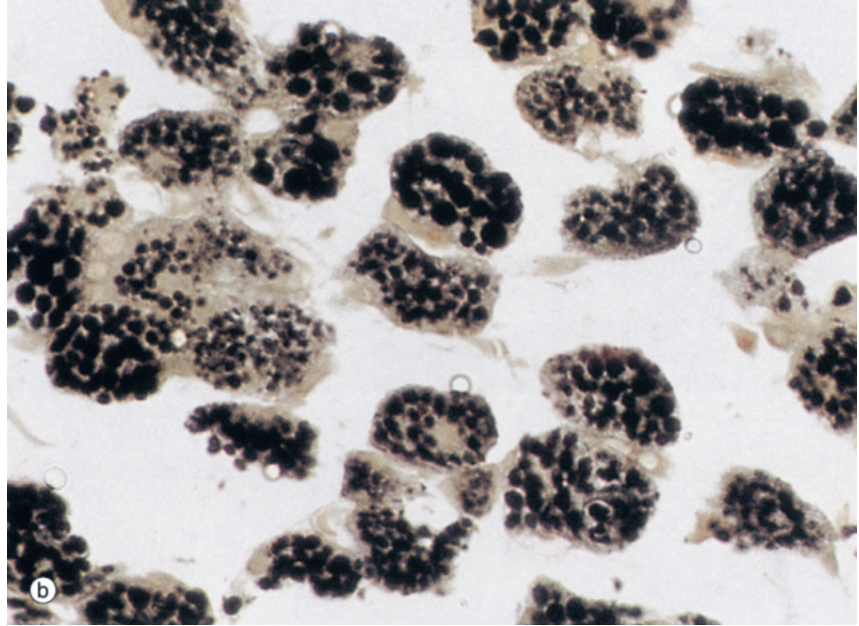
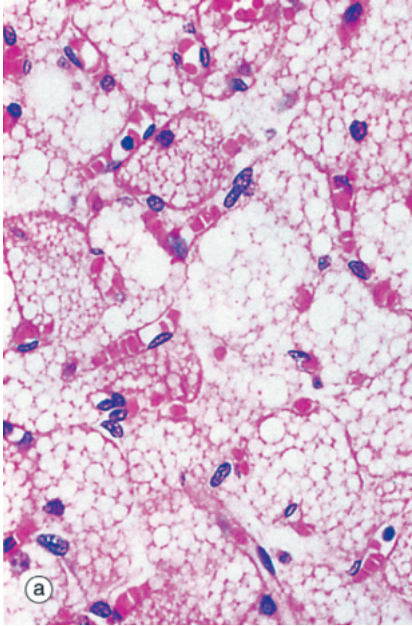


FIG. 1.24 Lipides

(a) HE (FG) (b) Osmium (FG) (c) ME x 24 000

En général, les techniques de routine employées en microscopie détruisent les lipides tissulaires. De ce fait, les gouttelettes lipidiques intracytoplasmiques apparaissent sous forme de vacuoles incolores, comme sur la photographie 1.24a. En revanche, les lipides peuvent être mis en évidence sur des coupes à congélation colorées par des méthodes spécifiques (Tétroxyde d'osmium), comme sur la photographie 1.24b où ils apparaissent sous forme de gouttelettes noires. Ces deux photographies représentent du tissu adipeux multiloculaire (« graisse brune ») au même grossissement (voir aussi Fig. 4.17).

Les gouttelettes lipidiques L, visibles en microscopie électronique sur la photographie 1.24c dans le cytoplasme d'une cellule neuro-endocrine, ont une forme de globules homogènes arrondis (en fait sphériques en trois dimensions). Ces lipides forment des gouttelettes pour la même raison que les membranes lipidiques sont séparées du cytoplasme : les forces hydrophobes empêchent la pénétration d'eau selon la formule classique « huile et eau ne se mélangent pas ». Comme les gouttelettes lipidiques s'accumulent et grossissent, ces mêmes forces hydrophobes les font fusionner en gouttelettes plus volumineuses qui peuvent parfois occuper entièrement le cytoplasme et repousser le noyau vers la périphérie de la cellule, comme dans les adipocytes (cellules graisseuses) (voir Fig. 4.15). Vous remarquerez que les gouttelettes lipidiques sont dépourvues de membrane contrairement aux mitochondries M, au noyau N et aux grains de sécrétion S du « cœur dense » caractéristiques des cellules neuro-endocrines (voir Ch. 17).

C capillaires sanguins G appareil de Golgi L gouttelettes lipidiques M mitochondrie MP membrane plasmique N noyau
P peroxysome RER réticulum endoplasmique rugueux RG rosette de glycogène S grains de sécrétion

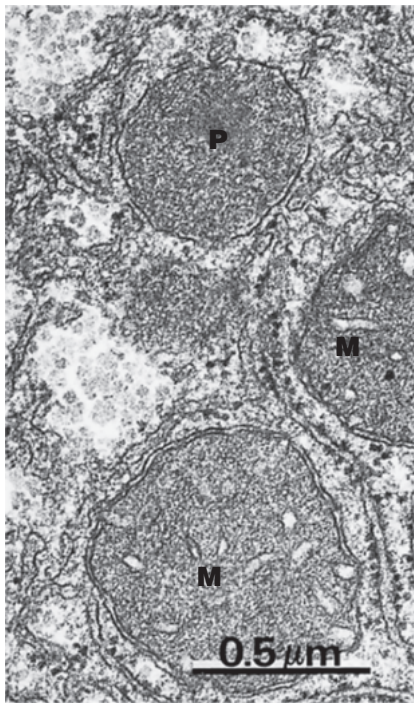


FIG. 1.25 Peroxysomes
ME x 40 000

Les **peroxysomes** (« *microbodies* ») sont de petits organites particuliers : on les trouve dans toutes les cellules mais leur rôle diffère d'un type cellulaire à l'autre, et d'une espèce à l'autre dans le même type cellulaire. En bref, les peroxysomes assurent une oxydation enzymatique et contiennent une grande variété d'enzymes oxydatives. Leurs fonctions incluent la β -oxydation de certains acides gras à longues chaînes, certaines étapes de la synthèse des plasmalogènes (lipides présents dans la gaine de myéline de l'axone des cellules nerveuses, ainsi que certaines étapes de la synthèse des acides biliaires (dans le foie). Le peroxyde d'hydrogène est un sous-produit de certaines de ces réactions et les peroxysomes contiennent en général une catalase qui utilise le peroxyde d'hydrogène pour détoxifier d'autres substances comme les phénols ou l'alcool par peroxydation.

Les peroxysomes ressemblent un peu à des lysosomes en microscopie électronique mais sont de taille beaucoup plus variée, de 0.1 à 0.9 μm selon le tissu. Les peroxysomes du foie et du rein sont particulièrement abondants et de grande taille. Sur cette photographie, remarquez le contenu finement granulaire, dense aux électrons, du peroxysome **P**, dont la taille est comparable à celle des mitochondries **M** voisines. Comme les mitochondries, les peroxysomes sont capables d'auto-réplication, et le nombre de peroxysomes à l'intérieur d'une cellule est fonction de sa durée de vie.

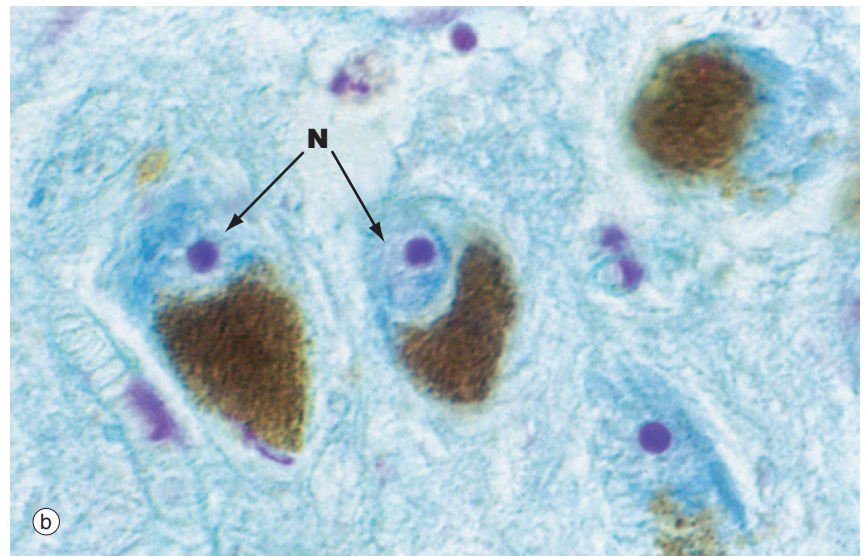
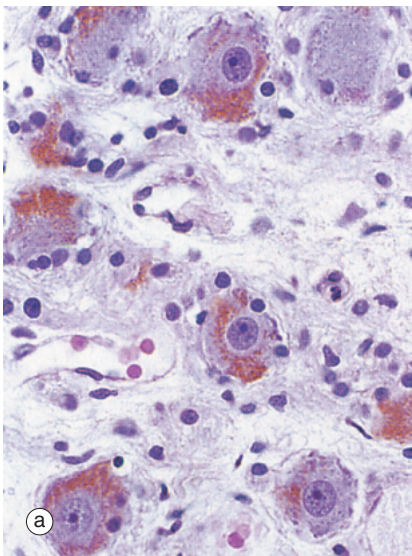


FIG. 1.26 Pigments cellulaires : lipofuscine et mélanine
(a) HE (FG) (b) Coloration d'Azan modifiée (FG)

En général, les tissus des mammifères possèdent une très faible coloration intrinsèque lorsqu'on les observe au microscope, d'où la nécessité de les colorer. Quelques tissus, néanmoins, contiennent des pigments intracellulaires comme la **lipofuscine**, qui correspond probablement à un produit de dégradation du turn-over des organites. Avec l'âge, ils s'accumulent dans le cytoplasme, notamment dans les cellules des ganglions sympathiques (comme on le voit sur la Fig. 1.26a), dans les neurones ou dans les cellules musculaires cardiaques ; on parle ainsi parfois de « pigment de l'âge ». Un autre

pigment naturel est la **mélanine**, responsable en grande partie de la coloration de la peau (voir Ch. 9). Ce pigment brun est également présent dans les cellules nerveuses de certaines régions du cerveau comme le **locus niger** représenté sur la photographie 1.26b où les cellules ont un cytoplasme presque entièrement obscurci par leur contenu en pigment mélanique brun. Cet échantillon a été coloré par la technique d'Azan pour faire ressortir les noyaux **N** colorés en bleu pâle et leurs nucléoles bien visibles colorés en rose Magenta.

La mutation d'un gène isolé peut avoir des effets nocifs multiples

Les maladies du stockage lysosomal sont des maladies congénitales rares dues la plupart du temps à une mutation d'un gène codant pour l'une ou l'autre des enzymes lysosomales. Ceci peut se traduire par la production d'une enzyme déficiente ou par l'absence totale d'enzyme. Dans certains cas, comme dans les maladies de Tay-Sachs

et de Gaucher, on peut établir le diagnostic par biopsie, en mettant en évidence le substrat de l'enzyme qui s'accumule dans les cellules en l'absence de cette dernière. Certaines de ces maladies sont associées à un **phénotype** ou aspect typique du sujet atteint (comme dans le syndrome de Hurler, par exemple).

INTÉGRATION DES FONCTIONS CELLULAIRES DANS LES TISSUS, LES ORGANES ET LES APPAREILS

Comme nous l'avons déjà dit, les cellules sont les unités fonctionnelles des organismes vivants ; les organismes les plus primitifs ne sont constitués que d'une cellule unique. Dans les organismes pluricellulaires, en outre, les cellules individuelles deviennent spécialisées (*différenciées*) et se regroupent pour accomplir des fonctions spécifiques. Il est évident que si les cellules n'étaient pas organisées en structures spécifiques et maintenues entre elles par des *jonctions intercellulaires* (voir Ch. 5) et une *matrice extracellulaire* (voir Ch. 4), les organismes pluricellulaires se désintégreraient. Les cellules de morphologie et de rôle similaires constituent des *tissus* dont la structure globale est assez homogène ; on peut citer comme exemples le cartilage, l'os et le muscle. Ce sont les matrices extracellulaires, comme la matrice calcifiée de l'os et la matrice fibreuse de la couche moyenne de la peau (le derme), qui sont responsables de la grande résistance des tissus. D'autres types de cellules, comme les cellules sanguines et les macrophages tissulaires, migrent à travers l'organisme, dans le sang ou d'autres fluides corporels, ou encore à travers les matrices extracellulaires. Les *organes* sont formés par l'association de tissus anatomiquement distincts qui remplissent ensemble certaines fonctions spécifiques (foie, rein, œil, ovaire, par exemple). Les tissus et les organes peuvent former des *systèmes* ou appareils fonctionnels intégrés correspondant à des entités anatomiques majeures (par exemple, système nerveux central, appareil génital féminin, tube digestif, appareil urinaire) ou plus dispersés dans l'organisme (par exemple, système immunitaire, système neuro-endocrinien diffus). En dépit de ce qui précède, les termes *tissu*, *organe* et *système* ne s'excluent pas nécessairement mutuellement et peuvent dans certains cas être utilisés de façon

interchangeable selon leurs implications fonctionnelles. La deuxième partie de ce livre est consacrée à cinq tissus de base : le *sang*, le *tissu de soutien* (ou *tissu conjonctif*), les *épithéliums*, le *tissu musculaire* et le *tissu nerveux*. Ce sont les constituants de tous les organes et de tous les systèmes. De nombreux tissus contiennent un mélange de cellules fonctionnelles spécialisées, formant ce que l'on appelle souvent le *parenchyme*, et de cellules de soutien moins spécialisées, constituant le *tissu de soutien*.

À l'intérieur des tissus et des organes, les cellules interagissent entre elles de multiples façons au cours du développement et de la croissance de l'embryon, du maintien de l'intégrité structurale, de la réponse à une agression (inflammation et réparation), de l'intégration et du contrôle des fonctions du tissu et de l'organe, et de la surveillance de l'intégrité métabolique et biochimique globale (*homéostasie*). Divers types de jonctions intercellulaires servent également de voies de passage pour l'échange d'informations sous forme d'excitation électrique ou de messagers chimiques. À l'intérieur des tissus, les fonctions cellulaires sont intégrées par un grand nombre de médiateurs chimiques locaux (*signalisation paracrine*) ou par contact direct entre cellules et interaction entre molécules messagères présentes à la surface de la cellule. Au niveau des systèmes et du corps humain dans son ensemble, les fonctions sont coordonnées par des messagers chimiques circulants (*hormones*) et/ou par l'intermédiaire du système nerveux (*signalisation synaptique*). Le grand plaisir que l'on peut tirer de l'étude de l'histologie vient du fait que toutes les structures, de la simple cellule à l'appareil, reflètent ces besoins fonctionnels et ces interrelations si bien organisées.

RÉCAPITULATIF

TABLEAU 1.1 Récapitulatif sur la structure et les fonctions des différents organites cellulaires

Organite	Description rapide	Fonctions	Figure
Noyau	Volumineuse structure contenant de la chromatine, limitée par une double membrane	Les chromosomes (ADN) contiennent l'empreinte génétique de chaque protéine de l'organisme	1.3
Enveloppe/membrane nucléaire	Double bi-couche lipidique perforée de complexes du pore nucléaire	Sépare et régule les échanges entre le noyau et le cytoplasme	1.4
Nucléole	Structure intranucléaire dense non limitée par une membrane	Synthèse de l'ARN ribosomal et assemblage des ribosomes	1.5
Ribosomes	Petites structures libres dans le cytoplasme ou attachées au réticulum endoplasmique. Constitués de deux sous-unités d'ARN ribosomal.	Synthèse des protéines – formation de liaisons peptidiques entre acides aminés pour former des chaînes polypeptidiques à partir d'un modèle d'ARN messager	1.7
Réticulum endoplasmique	Système membranaire étendu à l'intérieur de la cellule : il peut être rugueux (RER), associé à des ribosomes, ou lisse (REL)	Modification et repli des protéines synthétisées sur les ribosomes (RER), synthèse de certains lipides (REL)	1.8
Appareil de Golgi	Empilement de citernes aplaties limitées par une membrane	Assemblage final et glycosylation des protéines et répartition vers leur destination définitive	1.10
Mitochondries	Organites à double membrane dont le feuillet interne forme des replis	Production d'énergie, principalement sous forme d'ATP	1.20-1.22
Membrane plasmique	Bi-couche lipidique contenant des protéines intrinsèques, pourvue d'un revêtement externe d'hydrates de carbone	Isole la cellule de son environnement extérieur et régule les interactions entre ces deux milieux	1.2
Cytosquelette	Microfilaments, filaments intermédiaires et microtubules	Assure le maintien de la forme et de l'orientation de la cellule, permet les mouvements de la cellule et des organites intracellulaires, contrôle le déplacement des chromosomes au cours de la division cellulaire	1.15-1.17
Vésicules de transport/sécrétoires	Vésicules limitées par une membrane, souvent entourées d'un manteau protéique, de clathrine ou COP I par exemple	Transport de matériel entre les différents compartiments cellulaires et vers la membrane plasmique avant exportation	1.11-1.12
Phagosomes/endosomes – incluant les endosomes de triage et de recyclage	Vésicules limitées par une membrane contenant du matériel importé dans la cellule	Phagocytose/endocytose et transport de matériel vers un site intracellulaire, par exemple un lysosome	1.12-1.13
Lysosomes	Vésicules limitées par une membrane contenant des enzymes hydrolytiques	Destruction des micro-organismes pathogènes (dans les cellules phagocytaires) et dégradation des produits du catabolisme	1.14
Péroxyosomes	Vésicules limitées par une membrane contenant des oxydases et une catalase	Production de peroxyde d'hydrogène pour tuer les micro-organismes pathogènes, détoxification de certaines substances toxiques, β -oxydation des acides gras à longue chaîne, synthèse des acides biliaires (dans le foie)	1.25
Gouttelettes lipidiques	Agrégats lipidiques sphériques de taille variable, non limités par une membrane	Stockage d'énergie	1.24
Granules de glycogène	Granules et agrégats de granules (rosettes) non limités par une membrane	Stockage d'énergie	1.23
Lipofuscine	Pigment brun intracytoplasmique	Produit de dégradation	1.26
Mélanine	Pigment brun intracytoplasmique	Pigmentation cutanée	1.26

2

Cycle cellulaire et division cellulaire

INTRODUCTION

L'obtention d'un organisme multicellulaire complexe à partir d'une simple cellule-œuf fécondée nécessite la division, la croissance et la spécialisation cellulaire progressive (*différenciation*) en différentes fonctions. L'œuf fécondé (*zygote*) se divise, selon un processus appelé *mitose*, en deux cellules-filles génétiquement identiques à lui-même, chacune d'entre elles se divisant également en deux cellules-filles et ainsi de suite. Parmi ces cellules-filles, certaines se spécialisent progressivement et deviennent, pour finir, les *cellules totalement différenciées* des tissus matures, comme les cellules des muscles ou de la peau. Cependant, il existe dans la plupart des tissus des cellules relativement indifférenciées (*cellules souches*), capables de se diviser et de remplacer la population cellulaire différenciée en cas de besoin. L'intervalle qui sépare deux divisions mitotiques est appelé *cycle cellulaire*. Toutes les cellules de l'organisme se divisent par mitose hormis les cellules germinales mâles et femelles qui se divisent par *méiose* pour produire les *gamètes* (Fig. 2.6).

Dans un organisme ayant achevé son développement, les cellules complètement différenciées de certains tissus, comme les cellules du système nerveux (neurones), perdent leur pouvoir de division. À l'inverse, les cellules d'autres tissus, comme les cellules souches du tube digestif et de la peau, continuent à se diviser tout au long de la vie de l'organisme, remplaçant les cellules éliminées physiologiquement. Entre ces deux extrêmes, des cellules comme les hépatocytes ne se divisent pas dans des conditions normales mais gardent cette capacité en cas de besoin (*cellules à division facultative*). La division cellulaire est étroitement contrôlée pour s'adapter aux besoins de l'organisme ; la perte de ce contrôle est l'un des facteurs de développement d'un cancer.

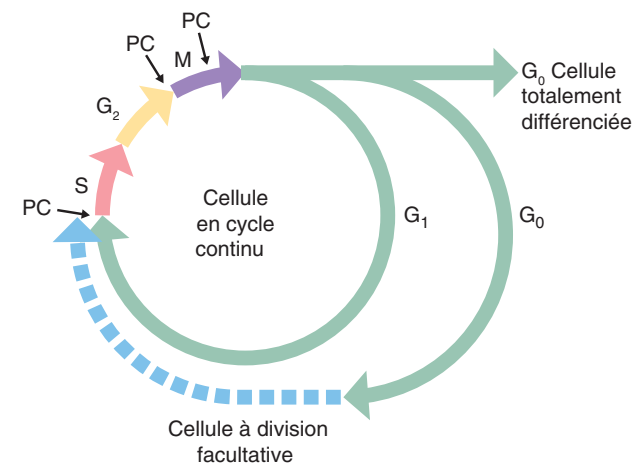
Au cours du développement et de la croissance d'un organisme immature et chez l'adulte mature, la division et la différenciation cellulaires sont constamment équilibrées par la mort cellulaire. Cette forme de mort cellulaire « programmée » est appelée *apoptose* (Fig. 2.7).

FIG. 2.1 Le cycle cellulaire

Historiquement, on n'individualisait que deux phases dans le cycle cellulaire : une *phase mitotique* de courte durée (*phase M*) et une phase de non-division (*interphase*), occupant la plus grande partie du cycle de la cellule. Cependant, il existe pendant l'interphase une courte période au cours de laquelle l'ADN nucléaire est répliqué ; cette phase de *synthèse* ou *phase S* se termine peu avant le début de la mitose. Ainsi l'interphase se divise-t-elle en trois périodes séparées. Entre la fin de la phase M et le début de la phase S s'observe le *premier intervalle* ou *phase G₁* ; au cours de cette phase, habituellement la plus longue du cycle, les cellules se différencient et assurent chacune une des fonctions spécialisées du tissu qu'elles constituent. L'intervalle entre la fin de la phase S et le début de la phase M, ou *phase G₂*, est relativement court et correspond à la période où les cellules se préparent à la division mitotique.

Dans certains tissus, les cellules souches poursuivent continuellement le cycle cellulaire pour s'adapter à la croissance tissulaire ou au renouvellement cellulaire, tandis que les cellules totalement différenciées quittent le cycle cellulaire après la phase M et entrent dans un état fonctionnel différencié prolongé appelé *phase G₀*. Les cellules à division facultative entrent en phase G₀ mais conservent la capacité de réintégrer le cycle cellulaire à la suite d'une stimulation adéquate. C'est ce que l'on observe au niveau du foie, par exemple, où des hépatocytes différenciés se comportent comme des cellules souches en cas de lésion hépatique massive. Certaines cellules hépatiques restent en phase G₂ prolongée, tout en étant fonctionnelles, en dépit d'un excès d'ADN. Histologiquement, ces cellules sont souvent *bi-nucléées*.

Les phases S, G₂ et M sont en général de durée relativement constante, chacune se déroulant sur plusieurs heures, tandis que la durée de la phase G₁ est extrêmement variable, atteignant parfois



plusieurs jours ou plusieurs semaines. De façon typique, la phase M dure environ 1 heure tandis que la phase S se déroule en 10 à 12 heures. La phase G₀ peut durer toute la vie de l'organisme.

Au cours de la mitose, différents *points de contrôle PC* empêchent la progression vers la phase suivante avant la réalisation complète de la phase en cours (voir encadré page suivante). Par exemple, le *point de contrôle de la métaphase* empêche le passage à l'anaphase tant que tous les chromosomes ne sont pas correctement attachés au fuseau mitotique et ne se sont pas disposés à l'équateur de la cellule ; ce mécanisme prévient une distribution inégale des chromosomes entre les deux cellules-filles.

G₀ cellule totalement différenciée G₁ (« gap phase 1 ») phase G₁ G₂ (« gap phase 2 ») phase G₂ M phase mitotique
PC point de contrôle S phase de synthèse

Points de contrôle du cycle cellulaire et pathologie

Les points de contrôle du cycle cellulaire sont indispensables à la régulation de ce dernier et impliquent une série de processus ayant pour but d'éviter le passage d'un ADN incomplet ou endommagé dans les deux cellules-filles. Ils font intervenir différentes protéines régulatrices, principalement des kinases cycline-dépendantes, qui contrôlent la progression du cycle cellulaire. Il existe 3 points de contrôle principaux, au niveau du passage de **G₁ à S**, du passage des phases **G₂ à M** et pendant la **métaphase**. Le point de contrôle entre la phase G₁ et la phase S est appelé **point de restriction** et correspond au moment où la cellule est sur le point d'entrer dans le cycle cellulaire après s'être assurée de la disponibilité du matériel nécessaire à la réplication de l'ADN. La perturbation de cette voie de signalisation peut provoquer l'entrée inappropriée des cellules dans

le cycle, pouvant donner naissance à une division cellulaire incontrôlée aboutissant parfois à un cancer. Le point de contrôle entre G₂ et M correspond à la vérification de l'ADN et à sa réparation s'il est endommagé. Si l'anomalie de l'ADN n'est pas réparée avant l'entrée en phase M, l'**apoptose** peut survenir. Le point de contrôle de la métaphase ou **point de contrôle du fuseau** vise à assurer une répartition égale des chromosomes entre les deux cellules-filles. Des anomalies de ces points de contrôle peuvent aboutir à l'accumulation d'ADN anormal et à une prolifération cellulaire incontrôlée, synonyme de cancer. Certains anticancéreux ciblent les réactions médiées par les kinases cycline-dépendantes dans le but d'interrompre la division cellulaire et d'inhiber la croissance tumorale.

MITOSE

La division des **cellules somatiques** (toutes les cellules de l'organisme hormis les **cellules germinales**) se déroule en deux phases. Tout d'abord, les chromosomes dupliqués pendant la phase S se répartissent également entre les deux cellules-filles potentielles ; ce processus est appelé **mitose**. Puis la cellule en division est coupée en deux cellules-filles génétiquement identiques par division cytoplasmique ou **cytokinèse**.

Bien que la mitose se produise toujours de façon identique et symétrique, la cytokinèse peut, dans certains cas, donner naissance à deux cellules-filles ne renfermant pas la même quantité de cytoplasme ou d'organites cytoplasmiques. Dans d'autres circonstances, la mitose peut s'effectuer sans division cytoplasmique aboutissant à la formation de cellules bi- ou plurinucléées.

FIG. 2.2 Aspect des chromosomes au cours de la mitose (illustrations page ci-contre)

Les noyaux de toutes les cellules somatiques d'un individu contiennent la même quantité d'**acide désoxyribonucléique (ADN)** appelée **génome**. L'ADN est présent sous forme de **chromosomes** dont chaque espèce possède un nombre défini. L'ADN est un polymère de très haut poids moléculaire constitué de **désoxyribonucléotides** formant une structure à double brin. Chaque brin est formé par un axe de molécules de **désoxyribose S** et de **phosphate P**, alternées et en égale proportion. Chaque unité de désoxyribose est liée de façon covalente à une base **purique** ou **pyrimidique**, elle-même liée de façon non covalente à une base complémentaire de l'autre brin, les deux brins étant ainsi reliés. Il existe quatre types de bases : **adénine A**, **cytosine C**, **thymine T** et **guanine G**, l'adénine ne pouvant être liée qu'à la thymine, et la cytosine à la guanine, rendant les deux brins complémentaires (schéma a). Reliés de cette façon, les brins se disposent en double hélice autour d'un axe commun, les ponts phosphodiester entre les nucléotides étant orientés dans des directions opposées (anti-parallèles) et les bases appariées se situant dans des plans perpendiculaires à l'axe (schéma b). La séquence de bases de chaque brin de molécule d'ADN constitue le code génétique d'un individu donné. Les bases sont lues par groupes de trois, appelés **codons**, chacun d'entre eux codant pour un acide aminé. Dans les cellules humaines, il existe 46 chromosomes (le nombre **diploïde**) répartis en 22 paires homologues, les **autosomes**, et une paire de **chromosomes sexuels**, XX chez la femme et XY chez l'homme. Les deux membres de chaque paire d'autosomes possèdent la même longueur d'ADN et codent pour les mêmes protéines.

Histologiquement, on ne peut distinguer individuellement les chromosomes à l'intérieur du noyau d'une cellule pendant l'interphase. Au cours de la phase S, chaque chromosome est dupliqué (schéma c). Les deux chromosomes identiques qui en résultent,

appelés alors **chromatides sœurs**, restent attachés l'un à l'autre au niveau d'une zone appelée **centromère**, puis s'enroulent et se condensent, de telle sorte qu'ils deviennent visibles au microscope optique (Fig. 2.3 et 2.4). Pour assurer une reproduction précise du brin d'ADN, vitale pour l'organisme, il existe de nombreux mécanismes complexes dont le but est d'empêcher la survenue d'erreurs (**mutations**).

La molécule d'ADN extrêmement longue constituant chaque chromosome est attachée à une série de protéines de type **histones** assurant au chromosome une conformation « super-enroulée » et repliée, suffisamment compacte pour se loger à l'intérieur du noyau (non illustré). Ainsi la double hélice de 2 nm de diamètre est enroulée et « emballée » en une succession d'arrangements tridimensionnels pour former une structure allongée de quelques 300 nm de diamètre et beaucoup moins longue que ne le serait la même molécule déroulée. C'est sous cette forme que se présente le chromosome pendant les phases G₁ et G₀ au cours desquelles s'effectue la **transcription des gènes** (étape préliminaire indispensable à la synthèse protéique). Les histones sont également re-dupliquées pendant la phase S de telle sorte que chaque chromatide sœur en contienne son propre stock complet.

Le schéma (d) détaille la structure des chromosomes mitotiques et leur super-enroulement tridimensionnel. Remarquez la position du **kinétochore** (Fig. 2.3) qui assure l'attachement des microtubules du **fuseau mitotique** pendant la division cellulaire et qui pourrait également contrôler la progression de la mitose. L'étude des chromosomes de cellules en division, ou **caryotype**, permet d'établir la carte chromosomique d'un individu ou d'aider au diagnostic de certaines tumeurs malignes (Fig. 2.5).

Cellules souches

Dans les tissus à renouvellement cellulaire régulier, les cellules qui se divisent sont des cellules relativement indifférenciées appelées **cellules souches**. Après des divisions successives, certaines de leurs descendantes se différencient pour devenir des cellules matures de différents types tandis que d'autres restent à l'état indifférencié pour maintenir le pool de cellules souches.

La recherche sur les cellules souches est un domaine où les controverses sont de mise. Les cellules embryonnaires sont théoriquement **totipotentes**, c'est-à-dire capables de se différencier en n'importe quel type cellulaire, alors que de nombreuses cellules souches de l'adulte sont soit **pluripotentes**, capables de produire des cellules de plusieurs lignées, soit **unipotentes**, ne donnant naissance

qu'à un seul type de cellules. Ainsi les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes peuvent produire tous les éléments figurés du sang tandis que les cellules souches épidermiques ne peuvent donner naissance qu'à des cellules épithéliales. Des travaux récents ont évoqué le fait que, dans certaines conditions, les cellules souches hématopoïétiques étaient capables de produire d'autres types cellulaires. Les avantages que l'on pourrait tirer de telles cellules dans le traitement de maladies dégénératives sont évidents – imaginons par exemple pouvoir fabriquer un nouveau rein ou même un nouveau membre sur commande. Toutefois, les problèmes éthiques posés par l'application possible de telles technologies, en particulier l'utilisation de cellules embryonnaires, sont tout aussi manifestes.

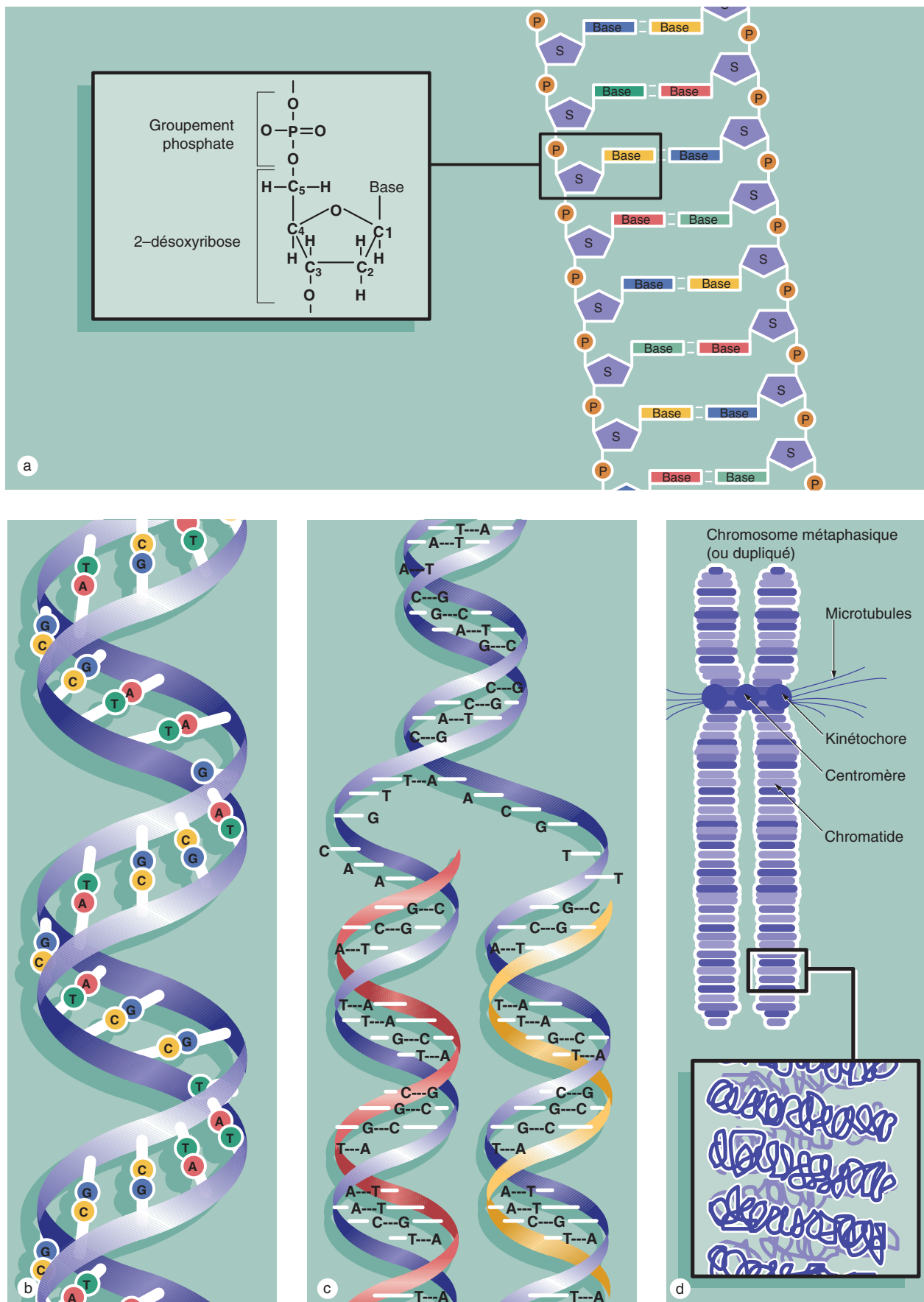


FIG. 2.2 Aspect des chromosomes au cours de la mitose (texte page ci-contre)

A adénine C cytosine G guanine P phosphate S désoxyribose T thymine

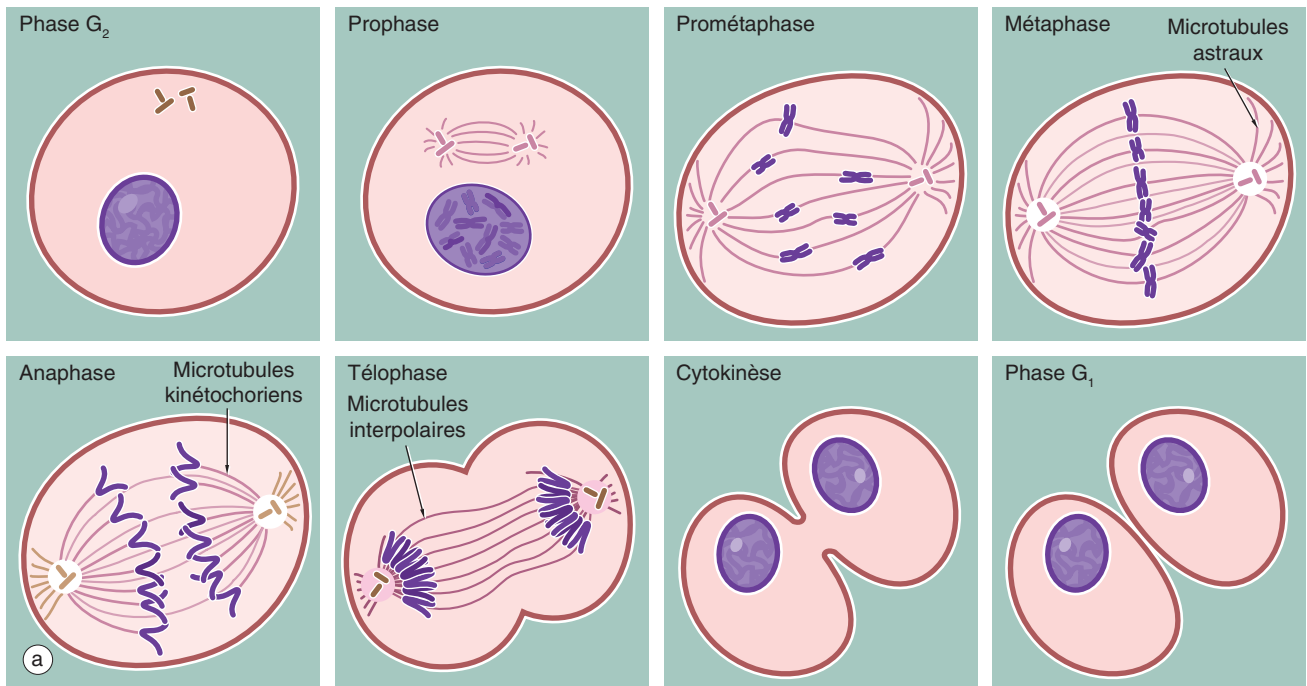


FIG 2.3 Mitose (illustration (b) page ci-contre)

(a) Représentation schématisque (b) Cellules en mitose colorées au Giemsa (FG)

Les photographies de la page ci-contre illustrent le mécanisme de la mitose observé dans des précurseurs sanguins immatures se divisant activement, sur un étalement de moelle osseuse humaine. La mitose est un processus continu, subdivisé en cinq phases : la **prophase**, la **prométaphase**, la **métaphase**, l'**anaphase** et la **télophase**, chacune d'entre elles identifiable en microscopie optique. La division cellulaire requiert la présence d'une structure appelée **appareil mitotique**, comprenant un fuseau de microtubules longitudinaux s'étendant entre deux paires de centrioles (voir Fig. 1.18 et 1.19), chacune située à un pôle de la cellule en mitose. L'appareil mitotique n'est visible dans le cytoplasme que durant la phase M du cycle cellulaire et se désagrège rapidement à la fin de la mitose.

- **Prophase.** Il s'agit du début de la mitose défini comme le moment où les chromosomes (dupliqués précédemment au cours de la phase S) deviennent visibles à l'intérieur du noyau. Au fur et à mesure, les chromosomes se condensent et se raccourcissent, et le nucléole disparaît. Au cours de la prophase, les microfilaments et les microtubules du cytosquelette se décomposent en sous-unités protéiques. Pendant l'interphase précédente, la paire de centrioles du centrosome a été dupliquée et pendant la prophase, chacune des deux paires migre vers l'un des deux pôles opposés de la cellule, tandis que simultanément un fuseau de microtubules (**microtubules interpolaire**) se forme entre elles.
- **Prométaphase.** La désintégration de l'enveloppe nucléaire marque le début de la prométaphase. Le fuseau mitotique gagne la région nucléaire et chaque paire de chromosomes possède un point de fixation appelé **kinétochore** qui la lie à un autre groupe de microtubules du fuseau (**microtubules kinétochoriens** ou **microtubules chromosomiques**). Le kinétochore est une structure constituée d'ADN et de protéines, située sur chaque chromosome dupliqué, au niveau du **centromère** qui est la zone d'union entre les deux chromosomes dupliqués (**chromatides**) (voir aussi Fig. 2.2d). D'autres microtubules relient les bras des chromosomes au fuseau.
- **Métaphase.** Les chromosomes s'alignent ensuite dans le plan de l'équateur de la cellule appelé **plaque équatoriale** ou **métaphase**. Le kinétochore contrôle également l'entrée de la cellule dans l'anaphase, c'est pourquoi la mitose ne peut se poursuivre tant que toutes les paires de chromatides ne sont pas alignées sur la plaque équatoriale. On appelle cet instant **point de contrôle de la métaphase** : il empêche la formation de cellules-filles contenant un nombre inégal de chromosomes.
- **Anaphase.** Cette étape est marquée par le clivage du centromère qui attachait entre elles les chromatides des chromosomes dupliqués. Le fuseau mitotique s'allonge sous l'action d'une protéine motrice, la kinésine 5, sur les microtubules interpolaire tandis que les **microtubules astraux** attachant le centrosome au cortex de la cellule (zone sous-jacente à la membrane plasmique) se raccourcissent. Les centrioles s'éloignent les uns des autres et les chromatides de chaque chromosome dupliqué sont tirées vers les deux extrémités opposées du fuseau, achevant ainsi la répartition identique exacte du matériel génétique dupliqué. À la fin de l'anaphase, deux groupes de chromosomes identiques sont regroupés aux deux pôles opposés de la cellule.
- **Télophase.** Durant la phase finale de la mitose, les chromosomes se déroulent et reprennent l'aspect qu'ils avaient à l'interphase. L'enveloppe nucléaire se reconstitue et les nucléoles redeviennent visibles.
- **Cytokinèse.** Le plan de division cytoplasmique est habituellement défini par la position de l'équateur du fuseau, aboutissant à deux cellules de taille égale. À ce niveau, la membrane plasmique située autour du fuseau s'invagine pour former un **sillon de clivage** circonférentiel qui étrangle progressivement la cellule jusqu'à la formation de deux cellules-filles. On observe un anneau de microfilaments immédiatement sous la surface du sillon de clivage, et la cytokinèse résulte de la constriction de cet anneau filamentueux. Au début de la phase G₁, le fuseau mitotique se désagrège et dans de nombreux types de cellules, la paire de centrioles commence à se dupliquer préparant ainsi une nouvelle division mitotique.

O'DOWD | BELL | WRIGHT

Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater

Un ouvrage de référence internationale, pour intégrer l'histologie dans un contexte clinique

L'*Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater* offre aux étudiants une connaissance approfondie des structures histologiques de base, des différents types de tissus et des organes qu'ils constituent.

Ce manuel vous permettra d'apprendre à reconnaître la structure microscopique des tissus humains normaux, de comprendre les liens existant entre leur morphologie et leur fonction organique, et de corréler l'histologie à ses applications cliniques.

Rédigé de façon claire et concise, il est un outil indispensable aux étudiants abordant l'histologie. La richesse de son iconographie et ses tableaux récapitulatifs en feront un compagnon incontournable pour tous les étudiants en sciences biologiques et médicales, tout au long de leur cursus universitaire.

Ses principales qualités :

- un texte concis et didactique, facile à appréhender en début de cursus

► plus de 900 illustrations et photographies microscopiques de haute qualité, accompagnées d'explications détaillées

► de précieux tableaux récapitulatifs

► de nombreux éléments d'auto-évaluation pour préparer les examens

► plusieurs annexes exposant les principes de base de la microscopie et les principales techniques de coloration

► un glossaire

Traduction de la 7^e édition anglaise :

Pierre Validire était Chef du Département d'Anatomie Pathologique de l'Institut Mutualiste Montsouris, ancien médecin spécialiste de l'Institut Curie, ancien assistant des hôpitaux et des universités de Paris.

Patricia Validire-Charpy est médecin-biologiste, ancien praticien de centre de l'Institut Curie de Paris.

- Plus de 900 planches illustrées
- Des coupes histologiques et des images cliniques
- Des questions d'évaluation
- Des QCM en ligne

Chez le même éditeur



Publié dans sa version originale sous le titre *Wheater's Functional Histology, Seventh Edition*.
Traduit de l'anglais avec l'autorisation des éditions Elsevier.



67 €
ISBN : 978-2-8073-5691-7



www.deboecksuperieur.com