

BIOSCIENCES ET TECHNIQUES

Collection dirigée par A. Calas et F. Guillet

BTS et DUT
biologie humaine
PAGES – Licence
BCPST – Préparation aux
concours de recrutement
des professeurs



Précis de physiologie

André Calas
Jean Figarella
Jean-François Perrin
Christian Plas
Patrick Vanneste

avec la collaboration de Henri-Jean Boulouis

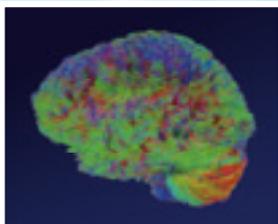
doin

André Calas
Jean Figarella
Jean-François Perrin
Christian Plas
Patrick Vanneste

Précis de physiologie

Le *Précis* décrit de façon didactique et illustrée les principes fondamentaux de la physiologie. Il propose en outre, à la lumière des progrès scientifiques récents, des approfondissements sur des thèmes en évolution ou réputés plus difficiles : endocrinologie, système immunitaire, circulation, neurotransmission, physiologie du coït, etc.

Il s'adresse aux étudiants de premier cycle, qui pourront l'utiliser tout au long de leur cursus et lors de la préparation aux concours. Il constitue également pour les enseignants un précieux support de cours.



Reconstruction tridimensionnelle par IRM de diffusion des faisceaux de fibres myélinisées du cerveau et de cervelet, colorées suivant leur orientation. Cette image a inspiré l'illustration de couverture.

ISBN : 978-2-7040-1420-0



Précis
de physiologie

En couverture

Légende de l'illustration de la 1^{ère} page de couverture : « [Creative concept of the human brain, vector illustration](#) », illustration d'Anita Ponne. (© Fotolia).

Légende de la figure de 4^e de couverture : [Reconstruction tridimensionnelle par IRM de diffusion des faisceaux de fibres myélinisées du cerveau et du cervelet, colorées suivant leur orientation](#) (vert : avant-arrière, rouge : gauche-droite, bleu : haut-bas). (© Groupe d'imagerie neurofonctionnelle, CNRS, CEA, université de Bordeaux).

Editions Doin

John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge

John Libbey Eurotext Limited
34 Anyard Road, Cobham
Surrey KT11 2LA
Grande-Bretagne

© John Libbey Eurotext, Paris, 2016

ISBN 978-2-7040-1420-0

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les analyses ou courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41, et Code pénal, art. 425).

Toutefois des photocopies peuvent être réalisées avec l'autorisation de l'éditeur. Celle-ci pourra être obtenue auprès du Centre français du copyright, 20, rue des Grands-Augustins – 75006 Paris, auquel l'éditeur a donné mandat pour le représenter auprès des utilisateurs.

BIOSCIENCES ET TECHNIQUES

Collection dirigée par A. Calas et F. Guillet

Précis de physiologie

André Calas

Jean Figarella (†)

Jean-François Perrin

Christian Plas

Patrick Vanneste

avec la collaboration de Henri-Jean Boulouis

Dans la même collection

Éléments de biologie cellulaire

D. Robert, B. Vian, 4^e édition, 2013

Exercices de biochimie. Biochimie générale, biochimie analytique et clinique, biologie moléculaire

F. Lafont, C. Plas, 4^e édition, 2013

Précis de virologie humaine

A. Le Faou (coord.), collectif, 2012

Travaux dirigés de biochimie, de biologie moléculaire et de bio-informatique

G. Coutouly, E. Klein, E. Barbieri, M. Kriat, 4^e édition, 2012

Aliments et boissons. Filières et produits

E. Vierling, 3^e édition, coédition Doin Éditeurs/CRDP d'Aquitaine, 2008

Aliments et boissons. Technologies et aspects réglementaires

E. Vierling, 3^e édition, coédition Doin Éditeurs/CRDP d'Aquitaine, 2008

Microbiologie et toxicologie des aliments. Hygiène et sécurité alimentaires

G. Leyral (†), E. Vierling, 4^e édition, coédition Doin Éditeurs/CRDP d'Aquitaine, 2007

Alimentation théorique

E. Lefrancq, H. Roudaut, coédition Doin Éditeurs/CRDP d'Aquitaine, 2005

Cours de microbiologie avec problèmes et exercices corrigés

A. Meyer, J. Deiana, A. Bernard, 2^e édition, 2004

Travaux pratiques de techniques culinaires

R. Bousquet, A. Laurent, coédition Doin Éditeurs/CRDP d'Aquitaine, 2004

Biochimie des aliments. Diététique du sujet bien portant

M. Frenot, E. Vierling, 2^e édition, coédition Doin Éditeurs/CRDP d'Aquitaine, 2002

Microbiologie et qualité dans les industries agro-alimentaires

G. Bonnefoy, F. Guillet, G. Leyral (†), E. Verne, coédition Doin Éditeurs/CRDP d'Aquitaine, 2002

Analyses biologiques. Sujets de BTS corrigés

J. Allay, M. Charrin, C. Plas, M. Rivière, P. Vanneste, S. Vanneste, 2001

Liste des auteurs

Coordinateur

André Calas

Professeur (Em), Université de Bordeaux

Auteurs

André Calas

Professeur (Em), Université de Bordeaux

Henri-Jean Boulouis

Professeur, Service de microbiologie immunologie,
École nationale vétérinaire d'Alfort, Maison-Alfort

Jean-François Perrin

Professeur, Lycée Saint-Louis de Bordeaux

Christian Plas

Professeur (h), École nationale de chimie, physique et biologie de Paris

Patrick Vanneste

Professeur (h), École nationale de chimie, physique et biologie de Paris

Cet ouvrage est dédié à la mémoire de Jean Figarella,
inspecteur général de l'Éducation nationale

Préface

Cet ouvrage est une réédition du *Précis de physiologie* publié en 1997.

Le thème de cet ouvrage est le corps humain et la science qui en décrit le fonctionnement.

Si celui-ci est demeuré le même, il se comprend encore mieux, grâce aux nouvelles techniques d'exploration et d'analyse, désormais disponibles. La description du fonctionnement du corps humain peut être aujourd'hui confirmée, précisée, affinée, mais aussi parfois modifiée en intégrant des phénomènes autrefois difficiles à déceler ou à interpréter.

Cette réédition permet donc de tenir compte d'éléments que l'évolution ou l'émergence des technologies telles que l'imagerie, le marquage moléculaire, l'hybridation spécifique *in situ*, les micro- et nano-quantifications, etc., rendent visibles et qui participent de la compréhension fine du fonctionnement des appareils, organes et tissus humains.

La physiologie est une science intégrative qui nécessite les apports de sciences diverses :

- selon le niveau macroscopique ou microscopique sur lequel elles se focalisent : biologie moléculaire, biologie cellulaire, histologie, anatomie ;
- selon l'organe ou la fonction autour desquels elles se construisent : endocrinologie, neurologie – ainsi ne prend-on pas la peine de spécifier physiologie cardio-vasculaire, physiologie respiratoire... ?
- selon la nature de leur objet d'étude : biochimie, génétique, immunologie.

C'est grâce à sa pluridisciplinarité que la physiologie permet à toutes ces sciences de converger et de se rejoindre pour décrire et expliquer le fonctionnement d'un organisme humain.

Mais n'est-ce pas une gageure de penser qu'un seul ouvrage puisse traiter de l'ensemble des grandes fonctions et puisse le faire avec l'indispensable rigueur scientifique ? C'est pourtant ce à quoi sont parvenus les auteurs, forts de leur expérience pédagogique qui leur a permis d'adopter dans la construction des savoirs une démarche cohérente, argumentée, enrichie de choix d'illustrations et de schémas, explicatifs.

L'exhaustivité visée supposait néanmoins quelques limitations dans certaines approches expérimentales, historiques par exemple, dans certains développements, afin de privilégier les apports des technologies avancées.

Cet ouvrage est destiné à tous les étudiants et les professionnels désireux d'avoir une vision globale et exacte du fonctionnement du vivant. Ainsi, les étudiants inscrits dans des voies d'études biologiques, médicales ou paramédicales, les professionnels techniciens de soins, d'analyses, de recherche trouveront dans cet ouvrage matière à appréhender dans son ensemble la physiologie humaine.

Ce précis devrait aussi leur donner l'envie de compléter leur compréhension des mécanismes du vivant par la lecture d'autres ouvrages spécialisés.

Jean Figarella reprenait, à la fin de la préface de l'édition précédente, la citation suivante du professeur André Calas, faisant parler la physiologie : « Dans l'enseignement, rétablissez-moi en premier cycle au moment où l'on motive les étudiants et où l'on peut encore leur faire admirer la splendeur de la tapisserie avant qu'ils ne passent des années à en décortiquer la trame... » Elle trouve ici une fois encore toute son actualité et mérite toute sa place.

Françoise Guillet

Inspectrice générale de l'Éducation nationale

Biotechnologies et sciences médicosociales

Groupe des sciences et technologies du vivant, de la santé et de la terre

Avant-propos

Nous avons décidé de proposer une nouvelle édition du *Précis de Physiologie* pour trois raisons. La première tient aux observations qui ont suivi la première édition et qui concernaient essentiellement son illustration. Celle-ci, grâce à notre nouvel éditeur, a été entièrement refaite et homogénéisée.

En deuxième lieu, l'évolution des connaissances depuis vingt ans a été exponentielle dans beaucoup de domaines, notamment grâce à la biologie moléculaire et elle a nécessité la réécriture presque complète d'un chapitre comme l'endocrinologie.

Enfin, il ne nous a plus paru possible de négliger, dans un livre de physiologie, le système immunitaire. Avec le système nerveux et le système endocrinien, il contribue à ériger un ensemble de cellules en organisme dont il défend l'intégrité vis-à-vis des agressions extérieures.

Nous avons ainsi ajouté à l'ouvrage un chapitre que Jean Figarella avait rédigé peu avant son décès et qu'Henri-Jean Boulouis a bien voulu reprendre et finaliser. Nous avons souhaité montrer que les signaux intercellulaires et les mécanismes intracellulaires qu'ils déclenchent peuvent être dans une large mesure communs à ces trois modes de communication et que ceux-ci sont complémentaires et convergents pour assurer le développement et la survie de l'individu comme ceux de l'espèce.

Nous avons cependant tenu à rester au niveau d'un « précis de physiologie » et non d'un traité de génomique fonctionnelle. Destiné notamment aux étudiants de bac +1 à bac +3 mais aussi à la préparation des concours et aux enseignants, ce type d'ouvrage, à nos yeux, doit être à la fois condensé et exact, sans entrer dans le détail des expériences et de leurs possibles interprétations, au risque de paraître dogmatique.

Nous avons également tenu à rester physiologistes, c'est-à-dire à ne pas oublier, dans chaque régulation étudiée, sa place et sa nécessité dans l'organisme entier. Les excellents traités actuels de biochimie et de biologie cellulaire (dont les limites respectives se chevauchent, voire se confondent) permettront aux lecteurs de compléter leurs connaissances ou de satisfaire leur curiosité quant aux mécanismes mis en œuvre au niveau intracellulaire ou intranucléaire.

Les auteurs

Sommaire

Liste des auteurs	V
Préface	VII
Avant-propos	IX
Sommaire	XI
Liste des abréviations	XV
Chapitre 1 • L'organisme cellulaire	1
Membrane plasmique	2
Cytosquelette	9
Réticulum endoplasmique	10
Appareil de Golgi	11
Lysosomes	13
Protéasome	14
Peroxisomes	14
Mitochondries	14
Noyau	16
Chapitre 2 • Le milieu intérieur	21
Sang	21
Lymphes	41
Chapitre 3 • Les tissus excitables	43
Potentiel de membrane et potentiel d'action	43
Neurotransmission	52
Contraction musculaire	57
Chapitre 4 • La ventilation pulmonaire	75
Appareil respiratoire	75
Mécanisme respiratoire	77
Contrôle de la ventilation	79
Chapitre 5 • Cœur et circulation	83
Présentation de l'appareil cardiovasculaire	83
Cœur	87
Circulation systémique	99
Circulation pulmonaire	113
Systèmes de régulation de la fonction cardiovasculaire	113

Chapitre 6 • La digestion	121
Données anatomiques	122
Phénomènes mécaniques et chimiques de la digestion	127
Absorption digestive	132
Régulation nerveuse et hormonale de la digestion gastro-intestinale	137
Chapitre 7 • Excrétion urinaire	141
Anatomie : du rein au néphron	141
Mécanismes de la formation de l'urine	144
Rein et homéostasie	153
Rein et élimination des déchets	156
Miction	156
Chapitre 8 • La reproduction	159
Système reproducteur masculin	159
Système reproducteur féminin	163
Physiologie du coït	172
Grossesse	175
Contraception	186
Chapitre 9 • Endocrinologie	189
Généralités sur le système endocrinien	189
Mécanismes d'action des hormones	192
Biosynthèse, sécrétion, activation des hormones	200
Élimination, inactivation des hormones	208
Hormones et cybernétique	209
Axes hypothalamus-hypophyse antérieure-glandes périphériques	213
Hormones libérées par le lobe postérieur de l'hypophyse	226
Pancréas endocrine et régulation de la glycémie	230
Parathormone, calcitonine, vitamines D et équilibre phosphocalcique	239
Cortex des surrénales et aldostérone ; aldostérone et système rénine-angiotensine. Médullosurrénales et catécholamines	244
Quelques informations brèves concernant d'autres glandes endocrines des vertébrés supérieurs	249
Médiateurs autocrines et paracrines, cytokines du système immunitaire, prostaglandines	252
Chapitre 10 • Le système immunitaire	257
« Soi » et « non soi »	258
Organes, cellules et molécules de l'immunité	260
Immunité innée	263
Immunité adaptative	271
Relation entre le SI ou son fonctionnement et les autres systèmes de l'organisme	278

Chapitre 11 • Le système nerveux	281
Méthodes d'étude du système nerveux	281
Système(s) nerveux et tissu nerveux	284
Construction du système nerveux	291
Moelle et réflexes	297
Motricité somatique	304
Introduction à la psychophysiologie sensorielle	314
Un exemple de somesthésie : les sensibilités cutanées	317
Vision	323
Autres organes des sens	342
Système nerveux végétatif	345
Exemples d'intégrations nerveuses	353
Chapitre 12 • L'homéostasie et le temps	361
Homéostasie	361
Homéostasie et vieillissement	362
Rythmes biologiques	364
Index	371
Pour aller plus loin	379
Remerciements	379

Liste des abréviations

2-3 DPG : 2-3 diphosphoglycérate	FIVETE : fécondation <i>in vitro</i> et transfert embryonnaire
5-HT : sérotonine	FMT : faisceau médian du télencéphale
Ach : acétylcholine	FSH : <i>Follicle Stimulating Hormone</i> (hormone folliculo-stimulante)
ADN : acide désoxyribonucléique	GABA : acide gamma-aminobutyrique
ADP : adénosine diphosphate	GCS : ganglion cervical supérieur
AMH : <i>Anti-Müllerian Hormone</i> (hormone anti-müllérienne)	GDP : guanosine diphosphate
AMPA : α -amino3-hydroxy-méthylisozol-4-priopionate	GFAP : <i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i> (protéine gliofilamenteuse ou gliofibrillaire acide)
AMPC : adénosine monophosphate cyclique	GIP : <i>Gastric Inhibitory Peptide</i>
ARN : acide ribonucléique	Glut : transporteurs du glucose
ARNm : ARN messenger	GMPc : guanosine monophosphate cyclique
ARNr : ARN ribosomique	GnRH : <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i> (gonadolibérine)
ARNt : ARN de transfert	Go : appareil de Golgi
ATP : adénosine triphosphate	GTP : guanosine triphosphate
AVC : accident vasculaire cérébral	HCG : hormone chorionique gonadotrope
BHE : barrière hémato-encéphalique	HPLC : chromatographie liquide à haute performance
BOLD : <i>Blood Oxygen Level Dependent</i> (dépendant du niveau d'oxygène)	IAC : insémination artificielle intra-utérine avec sperme du conjoint
CCK-PZ : cholécystokinine-pancréozymine	IAD : insémination artificielle avec don de sperme
CGL : corps genouillé latéral	ICSH : <i>Interstitial Cells Stimulating Hormone</i>
CGM : corps genouillé median	IMP : inosine-monophosphate
CIM : colonne intermedio-latérale de la moelle	IRM : ilmagerie par résonance magnétique
CoA : coenzyme A	IRMf : IRM fonctionnelle
CP : phosphocréatine	KA : kaïnate
CT : calcitonine	LCR : liquide céphalo-rachidien
Da : Dalton	LDL : <i>Low Density Lipoprotein</i> (lipoprotéines de basse densité)
DBH : dopamine-bêta hydroxylase	LH : <i>Luteinizing Hormone</i> (hormone lutéinisante)
DDC : DOPA-décarboxylase	MAO : monoamine oxydase
DOPA : dihydroxyphénylalanine	MEG : magnétoencéphalographie
EDTA : sel dipotassique de l'acide éthylène diamine tétraacétique	
EEG : électroencéphalographie	
Fc : fragment cristallisable des immunoglobulines	
Fi : filament intermédiaire	

mGluR : récepteur métabotrope du glutamate

MR : membrane de Reissner

NA : noradrénaline

NAD : nicotinamide adénine dinucléotide

NADH : nicotinamide adénine dinucléotide réduit

NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

NIL : noyau intralaminaire (thalamus)

NK : neurokinine

Nm : nanomètre

NMDA : N-méthyl D-aspartate

NPV : noyau paraventriculaire

NPY : neuropeptide Y

NSC : noyau suprachiasmatique

Nt : neurotubule

Nu : nucléole

OS : orthosympathique

PA : potentiel d'action

PAH : acide para-aminohippurique

PALM : *Photoactivated localization microscopy* (microscopie par localisation photoactive)

pCO₂ : pression partielle en dioxyde de carbone

Pi : phosphate inorganique

PIA : protéine induite par l'aldostérone

PIF : *Prolactin Inhibiting Factor*

pO₂ : pression partielle en dioxygène

PPSE : potentiel postsynaptique exciteur

PPSI : potentiel postsynaptique inhibiteur

PS : parasymphatique

PTH : parathormone

REL : réticulum endoplasmique lisse

Rer ou REG : réticulum endoplasmique rugueux

RMN : résonance magnétique nucléaire

RS : réticulum sarcoplasmique

SIF : *Small Intensely Fluorescent (cells)* (petites cellules intensément fluorescentes)

SL : *Sulcus limitans*

SNC : système nerveux central

SNE : système nerveux entérique

SNP : système nerveux périphérique

SNV : système nerveux végétatif

STED (microscopy) : *Stimulated Emission Depletion* (déplétion par émission stimulée)

TDF : *Testis Determining Factor*

TEP : tomographie à émission de positons

TH : tyrosine-hydroxylase

TSH : *Thyroid-Stimulating Hormone* (thyroestimuline)

VA : (noyau) ventral antérieur (du thalamus)

Vcd : vésicule à cœur dense

VIP : *Vasoactive Intestinal Peptide* (peptide intestinal vasoactif)

iVL : (noyau) ventro-latéral (du thalamus)

VPL : (noyau) ventro-postéro-latéral (du thalamus)

Vs : vésicule synaptique

ZA : zone active

Za : *Zonula adherens*

Zo : *Zonula occludens*

Chapitre 1

L'organisme cellulaire

Tout organisme est fait de cellules. Son fonctionnement comme ses dysfonctionnements trouveront donc leur origine ou se refléteront dans la physiologie ou la pathologie cellulaires ainsi que dans les communications entre les cellules, qui sont assurées par trois grands systèmes d'intégration : nerveux, endocrinien et immunitaire. Si ces systèmes de communication assemblent les cellules en organisme, la cellule elle-même constitue une unité fonctionnelle intégrée dans laquelle l'on retrouve en miniature les mêmes aspects de nutrition, de communication, de régulation et d'adaptation qu'à l'échelon de l'organisme entier. Il est donc légitime de parler de physiologie cellulaire et de l'aborder soit par le biais de ces fonctions, soit, comme nous le ferons ici, par celui des organites qui les sous-tendent et qui sont partiellement spécialisés dans certaines d'entre elles. Le chapitre qui va suivre sera consacré à une étude cytofonctionnelle des organites cellulaires et de leurs interrelations.

Il ne vise pas à résumer les traités de biologie cellulaire mais à fournir au lecteur le cadre élémentaire des régulations que l'on retrouvera à l'échelle de l'organisme entier.

Même en se limitant à la cellule eucaryote animale et interphasique, c'est-à-dire entre deux mitoses, il importe de définir le modèle cellulaire étudié puisque, du fait de la spécialisation parfois extrême des cellules au sein des tissus, leurs organites seront plus ou moins représentés, voire absents (**figure 1.1**). Ainsi prendra-t-on comme exemple une cellule « idéale » qui n'existe pas mais dans laquelle figureront les caractéristiques de la plupart des espèces cellulaires qui, au sein d'un organisme, possèdent toutes la même information génétique (**figure 1.2**). Par ailleurs, cette organisation décrite ci-dessous est un « instantané » d'un agencement dynamique en perpétuel remaniement. Même dans les cellules postmitotiques qui ne se divisent plus,

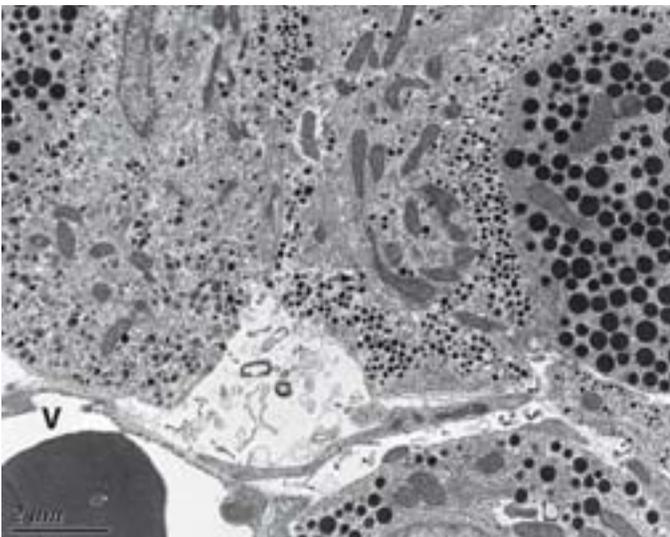


Fig. 1.1 • Différents types de cellules sécrétrices dans la préhypophyse de rat. La variété des grains de sécrétion (nombre, taille, densité) souligne la diversité des types cellulaires. V : vaisseau sanguin fenêtré (cliché A. Calas).

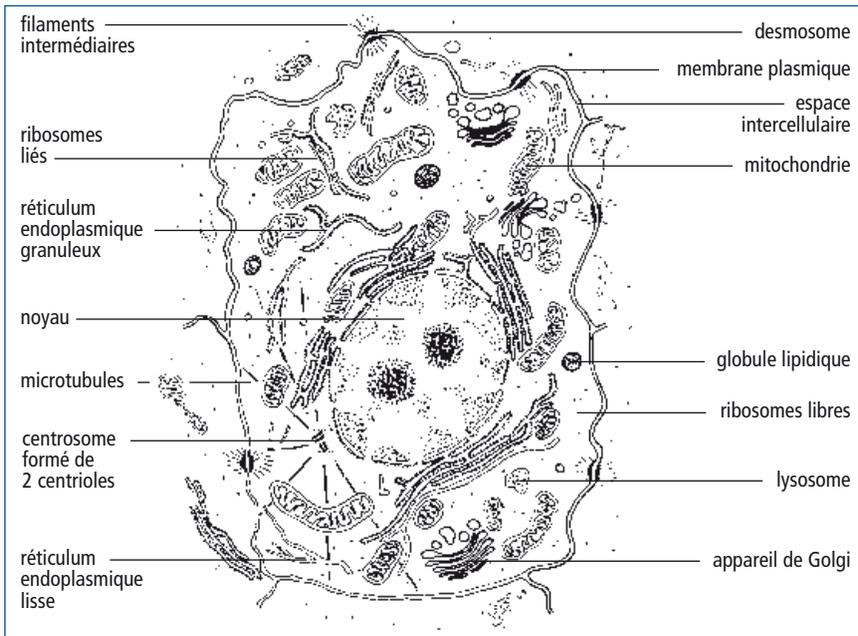


Fig. 1.2. • Schéma de principe d'une cellule animale. Principales structures retrouvées dans la plupart des cellules humaines. Toutes les structures ne sont pas à la même échelle.

comme les neurones, il y a, sauf pour l'ADN, un flux dynamique permanent qui aboutit à un renouvellement constant des molécules constitutives de la cellule.

Le premier organe commun à toutes les cellules d'un organisme animal est celui qui contient et délimite l'espace cellulaire : la membrane plasmique.

• Membrane plasmique

En poursuivant l'analogie avec un organisme entier, la membrane plasmique pourrait être comparée à la peau mais elle présente des caractéristiques supplémentaires ou particulières : elle assure et contrôle les échanges de matériaux et d'information dans les deux sens avec le milieu environnant (dans les organismes évolués, « le milieu intérieur ») ainsi qu'avec les autres cellules au sein d'un tissu. Elle contribue également à maintenir mais aussi à définir l'identité de la cellule, le « soi cellulaire ». Plusieurs caractères structuraux et biochimiques de la membrane plasmique (ou plasmalemme) sont communs avec d'autres types de membranes des organites intracellulaires de telle sorte que l'on peut définir une

espèce de dénominateur commun : la membrane unitaire ou *unit membrane*.

Une membrane unitaire a pu être définie comme une mosaïque fluide (Singer et Nicholson) dans laquelle une bi-couche phospholipidique constitue une sorte de solvant à deux dimensions pour d'autres molécules ou assemblages protéiques et lipidiques (figure 1.3).

Bicouche phospholipidique et propriétés de perméabilité

La bicouche lipidique est un assemblage spontané de molécules de phospholipides qui présentent une extrémité polaire ou chargée et une longue queue apolaire ou hydrophobe. La « tête » polaire est constituée, dans les phospholipides, du résidu glycérol, d'un groupement phosphate et, souvent, de la charge positive d'un résidu choline (phosphatidylcholine). La queue apolaire, ou hydrophobe, est constituée de la chaîne hydrocarbonée des acides gras. Parmi les autres lipides membranaires, on trouve, en outre, du cholestérol dans lequel le groupement polaire est représenté par l'hydroxyle en position 3 sur le

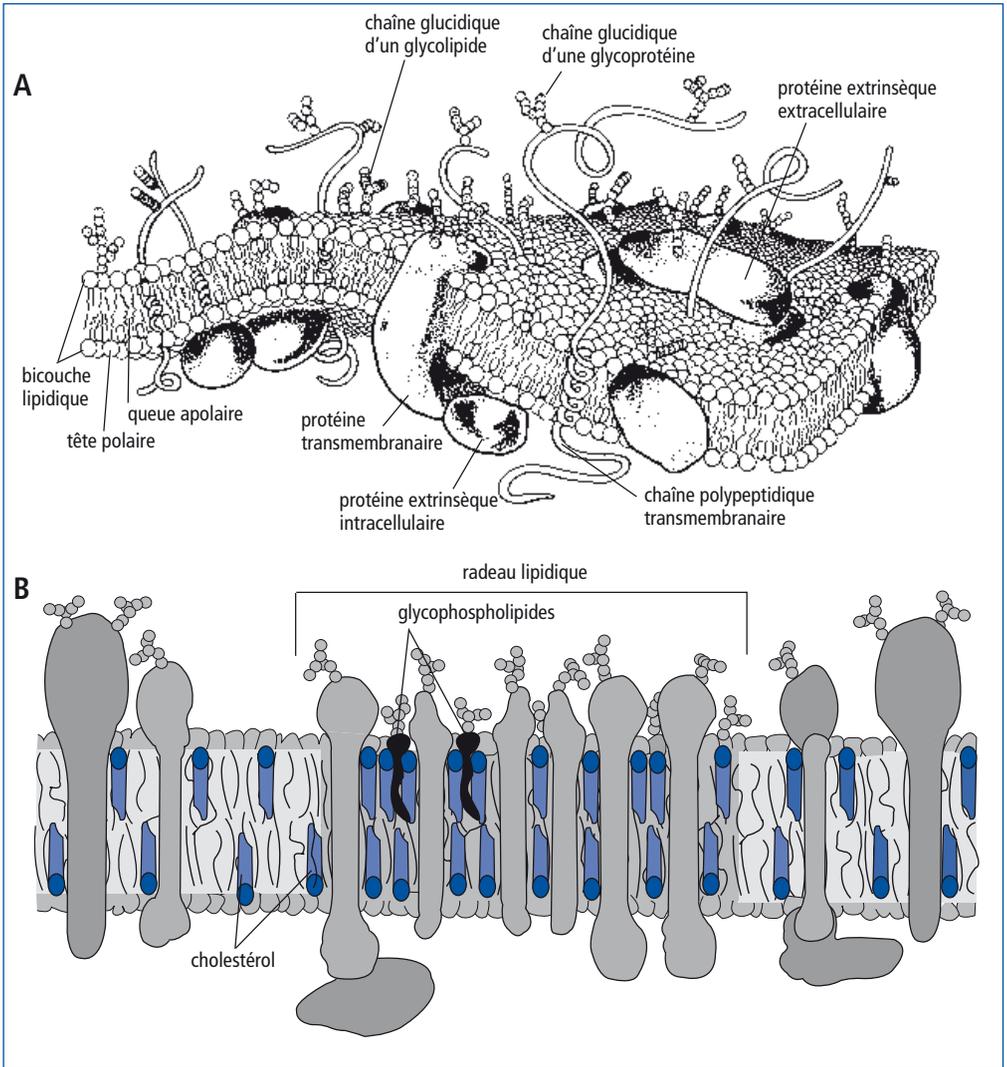


Fig. 1.3. • Schéma d'organisation d'une membrane cellulaire. A. Modèle de la mosaïque fluide. B. Présentation d'une différenciation de la membrane : un radeau lipidique.

noyau stérol. La présence de cholestérol dans les membranes contribue à diminuer leur fluidité, à augmenter leur stabilité mécanique et, à basse température, à empêcher leur rigidification. Le cholestérol est particulièrement abondant dans les radeaux lipidiques (*lipid rafts*) riches également en protéines impliquées dans la transduction des signaux (encadré de la [figure 1.3](#)).

On peut visualiser la bicouche lipidique des membranes au microscope électronique après traitement par le tétrahydroxyde d'osmium : deux feuilletts sombres osmiophiles (les têtes po-

laires) entourent un feuillet clair (chaînes aliphatiques). Les liposomes sont des vésicules artificielles formées d'une bicouche phospholipidique ([figure 1.4](#)) dont on peut étudier la perméabilité à différentes molécules. La bicouche phospholipidique est perméable aux gaz (O_2 , CO_2 , mais aussi le médiateur NO) et aux substances globalement hydrophobes (c'est ainsi que les stéroïdes, des anesthésiques ou l'héroïne ont un accès rapide aux cellules nerveuses). Les petites molécules non chargées présentant un groupement polaire comme l'eau, l'éthanol ou l'urée traversent

généralement librement la bicouche. En revanche, la perméabilité est quasi nulle pour toutes les molécules chargées, ions minéraux et acides aminés, et pour toutes les molécules polaires plus grosses que l'éthanol comme le glucose, le fructose...

Sur le plan appliqué, les liposomes sont très utilisés actuellement dans les nanotechnologies pour décharger, au sein des cellules, des médicaments ou d'autres molécules actives enfermées dans le cœur aqueux.

Protéines membranaires

De nombreuses protéines sont associées à la membrane cellulaire. Il existe différentes modalités d'association (figure 1.5). Les protéines intrinsèques transmembranaires présentent des segments transmembranaires hydrophobes au niveau du cœur hydrophobe de la bicouche phospholipidique et exposent leurs domaines hydrophiles sur les deux faces de la membrane. Certaines protéines périphériques sont associées à la membrane par liaison covalente à un lipide (par exemple, un acide gras) qui les ancre à la surface de sa face interne. D'autres protéines sont ancrées sur la

face externe de la membrane grâce à leur liaison covalente à un glycophospholipide. Enfin, certaines protéines sont associées à la membrane par interactions faibles avec d'autres protéines transmembranaires.

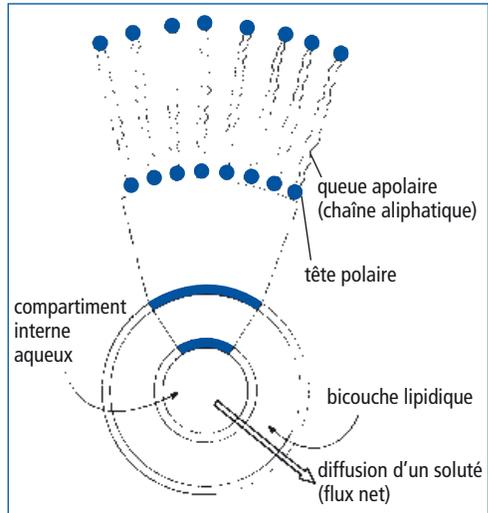
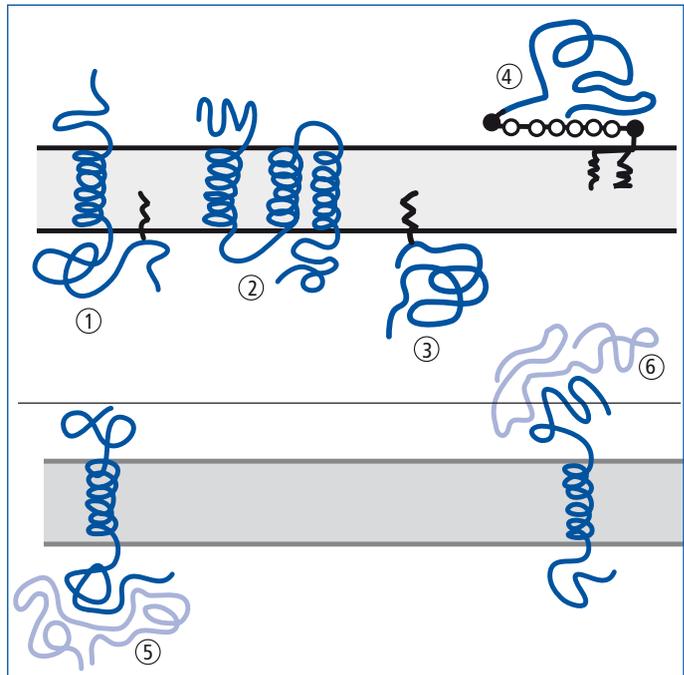


Fig. 1.4. Structure d'un liposome. Il a été obtenu par sonication d'une suspension de lipide (phosphatidylcholine) dans l'éthanol avec la substance hydrosoluble dont on veut étudier la diffusion transmembranaire.

Fig. 1.5. Protéines membranaires. 1 et 2 : protéines transmembranaires. Les domaines transmembranaires sont hydrophobes et ont souvent des motifs secondaires en hélice alpha. 3 : protéine acylée ancrée à la surface de la face interne de la membrane. La chaîne lipidique hydrophobe est liée par liaison covalente à la protéine. 4 : protéine ancrée à la surface de la face externe de la membrane par un motif glycophospholipide. Les deux chaînes lipidiques hydrophobes du motif glycophospholipide lié par liaison covalente au squelette protéique sont représentées en noir. 5 et 6 : protéines périphériques (ou extrinsèques) associées à la membrane par interactions faibles avec une protéine transmembranaire.



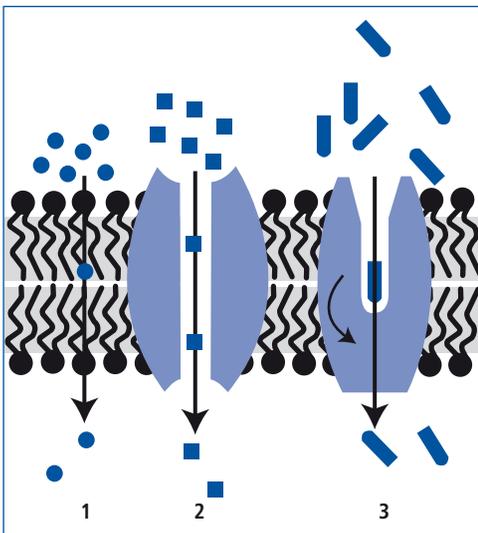
Du côté intracellulaire, certaines protéines membranaires sont liées à des protéines filamenteuses qui constituent un squelette membranaire. Celui-ci sous-tend l'ensemble de la membrane et lui permet, comme dans le cas du globule rouge, de supporter les déformations mécaniques infligées par l'environnement. Il s'agit ici de molécules de spectrine qui constituent un réseau sous l'ensemble de la surface cellulaire. À certains nœuds de ce réseau, un enchaînement complexe de protéines assure la jonction avec des éléments protéiques membranaires.

Les domaines extracellulaires des protéines et certains lipides portent fréquemment des résidus glucidiques en chaînes ramifiées qui constituent le *cell-coat* ou glycocalyx. Celui-ci intervient dans les phénomènes de reconnaissance, d'adhésion cellulaire et de réception de signaux intercellulaires.

Transports transmembranaires passifs

Les transports transmembranaires passifs s'effectuent dans le sens du gradient électrochimique. Il en existe plusieurs types (figure 1.6).

Les molécules qui traversent librement la bicouche phospholipidique (voir supra) diffusent selon leur gradient : c'est la diffusion simple.



Le transport passif par protéine-canal met en œuvre des perméases transmembranaires particulières. Lorsqu'elles sont ouvertes, elles forment un pore sélectif qui permet le passage de tel ou tel ion dans le sens de son gradient électrochimique. De nombreux canaux sont utilisés par les systèmes de communications cellulaires. Citons les canaux à sodium voltage-dépendants à l'origine des potentiels d'action des cellules excitables (voir le chapitre 3, p. 43) ou les canaux ioniques ligand-dépendants comme le récepteur nicotinique de l'acétylcholine qui s'ouvre au sodium après avoir lié l'acétylcholine (voir le chapitre 3, p. 43).

Le transport passif par transporteur utilise une perméase membranaire qui fixe spécifiquement la molécule à transporter d'un côté de la membrane et la transfère de l'autre côté dans le sens du gradient électrochimique. C'est la diffusion facilitée la plus classique, caractérisée par sa saturabilité. Citons, par exemple, la famille des transporteurs au glucose, les GLUT (voir aussi le chapitre 9, p. 189).

Transports membranaires actifs

Les transports actifs sont réalisés contre le gradient électrochimique de la substance transportée et nécessitent le couplage avec un

Fig. 1.6. Transports membranaires passifs.

1 : diffusion simple à travers la bicouche lipidique. 2 et 3 : diffusions facilitées. Les diffusions facilitées sont réalisées dans le sens du gradient électrochimique de la molécule transportée. Le gradient électrochimique a une composante liée au gradient de concentration de part et d'autre de la membrane à laquelle se superpose une éventuelle composante liée à la différence de potentiel membranaire pour les molécules chargées. La composante liée au potentiel membranaire est fondamentale dans l'établissement du gradient de diffusion des ions (voir chapitre 3, p. 43). 2 : Transport sélectif passif par canal ionique. Le canal, lorsqu'il est ouvert, permet la diffusion sélective transmembranaire de tel ou tel ion. 3 : transport passif par transporteur. La perméase reconnaît et lie une molécule puis la transporte de l'autre côté de la membrane dans le sens du gradient électrochimique.

apport d'énergie : soit l'enthalpie libre d'hydrolyse de l'ATP en ADP et phosphate, soit l'enthalpie libre liée au cotransport d'une autre molécule présentant un fort gradient électrochimique. Dans le premier cas, on parle de transporteur actif ATPasique (ou primaire). Dans le second, on parle de transport actif à cotransport ou de transport actif secondaire. On distingue alors deux sous-catégories, les symports et les antiports (figure 1.7).

La pompe Na^+/K^+ ATPase est l'exemple type du transporteur actif primaire. L'hydrolyse d'un ATP en ADP + Pi est couplée au transfert, contre leur gradient électrochimique, de 3 Na^+ de l'intérieur de la cellule vers l'espace extracellulaire et de 2 K^+ de l'extérieur vers l'intérieur (voir chapitre 3, p. 43 et chapitre 6, p. 121).

Le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{glucose}$ de la bordure en brosse des entérocytes est un exemple de transport secondairement actif de type symport. Il permet le transfert apical de glucose dans l'entérocyte : l'entrée de sodium, dans le sens de son gradient électrochimique, est couplée à l'entrée du glucose contre son gradient (voir chapitre 6, p. 121).

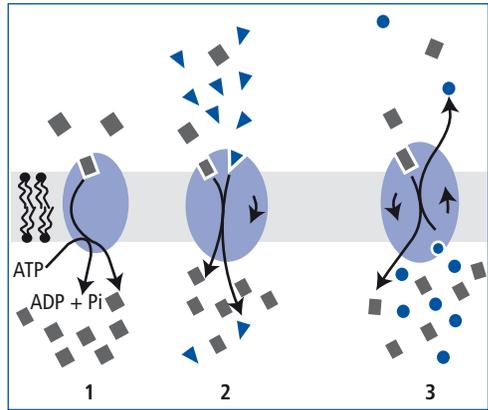


Fig. 1.7. Transports membranaires actifs. Le transport est réalisé contre le gradient électrochimique. **1** : transport actif dit primaire. Le couplage avec l'hydrolyse de l'ATP en ADP et Pi permet le transport. L'enthalpie libre d'hydrolyse de l'ATP est très négative. Le couplage avec le transport contre le gradient est possible car l'enthalpie libre globale est négative. **2** et **3** : transports actifs à cotransport. C'est l'enthalpie libre très négative liée au passage d'une molécule qui est couplée au transport de l'autre molécule contre son gradient. **2** : symport. Les deux transports sont dans le même sens. **3** : antiport. Les deux transports sont de sens opposé.

Endocytose et exocytose

Les récepteurs membranaires peuvent être impliqués dans les phénomènes d'endocytose et d'exocytose. Ces mécanismes, grâce auxquels la cellule peut capter des nutriments et divers éléments figurés et en éliminer ou en sécréter d'autres, sont continus : de façon permanente, des vésicules contenant des constituants membranaires voyagent de l'appareil de Golgi jusqu'à la membrane plasmique qu'elles contribuent à renouveler. D'autres molécules seront sécrétées, en constituant des éléments du *cell coat* ou de la matrice extracellulaire ou bien en étant relarguées dans le milieu (neuromédiateurs) et, de là, dans le sang (hormones). Le phénomène d'exocytose implique l'accolement puis la fusion des deux faces cytoplasmiques de la membrane et des vésicules. La membrane incorporée doit être récupérée par endocytose. Celle-ci n'est pas l'inverse de l'exocytose puisque les surfaces qui s'accolement sont non cytoplasmiques. Suivant la taille des vésicules formées, on distinguera la pinocytose pour l'ingestion de fluides et de solides de petite

taille aboutissant à des vésicules de pinocytose (inférieures à 150 nm) et la phagocytose, ingestion de grosses particules comme des micro-organismes ou des débris cellulaires par de grandes vésicules appelées phagosomes ou vacuoles. Ce dernier mécanisme est l'apanage des cellules phagocytaires. La plupart des particules et molécules ingérées sont fusionnées en organites intermédiaires limités par une membrane, les endosomes. Ceux-ci peuvent à leur tour fusionner avec les lysosomes.

L'endocytose débute dans des régions spécialisées de la membrane par des dépressions (puits recouverts de clathrine) qui s'invaginent rapidement pour donner des vésicules revêtues dans lesquelles la clathrine constitue un réseau fibrillaire, une cage autour de la vésicule. Ces vésicules revêtues sont très transitoires ; en quelques secondes elles perdent leur revêtement et peuvent fusionner avec des endosomes.

La présence de récepteurs sur la membrane conduit à une endocytose spécifique qui présente une étape supplémentaire : la liaison de la macromolécule au récepteur de la surface membranaire. Ces récepteurs peuvent être spécifiques d'une hormone, d'immunoglobulines, de micelles de cholestérol (LDL, *Low Density Lipoprotein*) (figure 1.8). Ce système est un mécanisme de concentration sélective qui augmente l'efficacité de l'internalisation de certains ligands sans ingestion du volume

correspondant de liquide extracellulaire. Cette liaison à des récepteurs membranaires se retrouve aussi dans la phagocytose : ainsi, par exemple, les anticorps qui entourent un micro-organisme ont leurs fragments Fc reconnus par des récepteurs spécifiques à la surface des macrophages et des neutrophiles. Cette liaison induit la cellule à émettre des pseudopodes qui englobent la particule et fusionnent pour former un phagosome (figure 1.9).

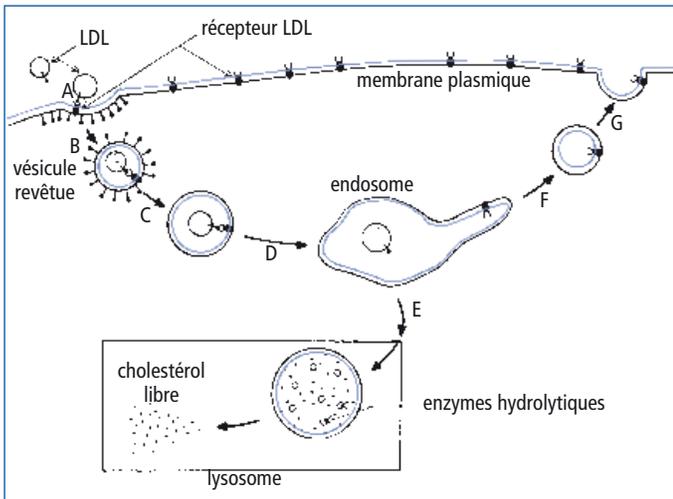


Fig. 1.8. Endocytose par récepteur. Les LDL (*Low Density Lipoproteins*) contenant les esters du cholestérol sont reconnus grâce à un motif de surface spécifique (A) par un récepteur membranaire. Cette liaison provoque l'invagination locale de la membrane grâce à la clathrine (puits recouverts). En quelques secondes, se forme la vésicule d'endocytose (B) qui perd secondairement sa clathrine (C) puis fusionne avec un endosome (D). L'hydrolyse des esters du cholestérol puis sa libération ont lieu dans les lysosomes (E) tandis que le recyclage des récepteurs se fait par bourgeonnement (F) de l'endosome en vésicules de transport qui fusionnent avec la membrane (G).

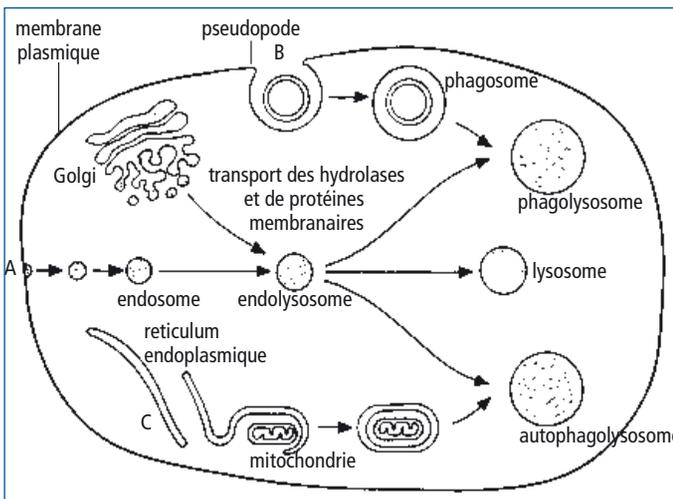


Fig. 1.9. Trois voies de digestion intracellulaire. A : endocytose. B : phagocytose. C : autophagie. Les bicouches membranaires sont ici représentées par un simple trait.

Membrane cellulaire et communications par molécules informatives extracellulaires

La plupart des messagers utilisés par les systèmes de communication intercellulaire (système nerveux, endocrinien et immunitaire) sont des dérivés d'un acide aminé, des peptides ou des protéines qui ne passent pas la membrane cellulaire. Les récepteurs sont des protéines transmembranaires qui lient le message. La transduction est la transmission du message « récepteur occupé » vers l'intérieur de la cellule puis vers les structures effectrices de la réponse. Les systèmes de réception et de transduction membranaire sont communs aux diverses communications cellulaires : neurotransmission, communications endocrines, signaux de position au cours du développement, signaux de contrôle de prolifération, messagers du système immunitaire et même signaux d'apoptose. La molécule informative se lie de façon biospécifique au récepteur au niveau d'un site de fixation situé évidemment sur un segment extracellulaire de la protéine. Le changement de conformation qui s'ensuit affecte le domaine intracellulaire du récepteur et déclenche une cascade de réactions intracytoplasmiques.

Le cas des récepteurs canaux (canaux ioniques ligand-dépendants) est traité dans le chapitre 3.

Très souvent, la transduction a pour conséquence l'activation d'une ou plusieurs protéines kinases intracellulaires qui phosphorylent des protéines cibles. C'est la modification d'activité de ces protéines, conséquence de leur phosphorylation, qui déclenche une réponse cellulaire spécifique à la molécule informative. Les réponses peuvent être de type métabolique (un abus de langage pour signifier que l'activité de certaines protéines enzymes ou transporteurs est modifiée) ou transcriptionnel. Le nombre de procédés de transmission de l'information vers les protéines kinases est très restreint : récepteur indirectement couplé à une protéine kinase via une protéine G, récepteur directement couplé à une protéine kinase, récepteur à activité kinase ou récepteur catalytique guanylate cyclase. Ces procédés sont détaillés dans le

chapitre 9 (p. 189) mais sont aussi illustrés dans les chapitres 3, 9, 10 et 11. Ils sont communs aux trois systèmes de communication cellulaire, nerveux, endocrinien et immunitaire.

Les messagers qui passent librement la membrane, comme les hormones stéroïdes ou le monoxyde d'azote, sont dans une situation différente. Nul besoin de récepteur membranaire, les récepteurs sont intracellulaires. Ainsi, les récepteurs aux hormones stéroïdes, activés par la liaison avec l'hormone, sont des facteurs de transcription de l'ADN du noyau (voir chapitre 9, p. 189).

Jonctions intercellulaires

Parmi les différenciations particulières des membranes plasmiques au sein des tissus, il faut noter celles qui apparaissent aux points de contact d'une cellule avec ses voisines ou avec la matrice extracellulaire sous-jacente. Différents types de jonctions intercellulaires ont été identifiés :

- les jonctions serrées ou *zonula occludens* qui constituent des bandes faisant le tour de la cellule : ces jonctions sont trouvées dans les épithéliums qui séparent deux milieux de composition chimique différente (**figure 1.10**). Elles assurent le scellement des membranes en regard grâce à un réseau anastomosé de rangées de protéines transmembranaires qui se contactent pour fermer l'espace intercellulaire. Ces *zonula* bloquent la diffusion intercellulaire des solutés mais également les mouvements intramembranaires des protéines, ce qui permet à la cellule de présenter des domaines fonctionnels différents, par exemple à son pôle apical et à son pôle basal ;
- les jonctions communicantes ou lacunaires (*gap junctions*) : elles apparaissent comme le rapprochement de deux membranes voisines, ne laissant entre elles qu'un mince intervalle (*gap*) de 2 à 4 nm (**figure 1.10**). De part et d'autre de cet espace, des assemblages protéiques transmembranaires, appelés connexons, sont alignés les uns en face des autres. Constitués de six sous-unités protéiques, ils forment des canaux d'environ 1,5 nm de diamètre qui sont perméables aux substances hydrophiles de masse moléculaire allant jusqu'à 1 500 Da.

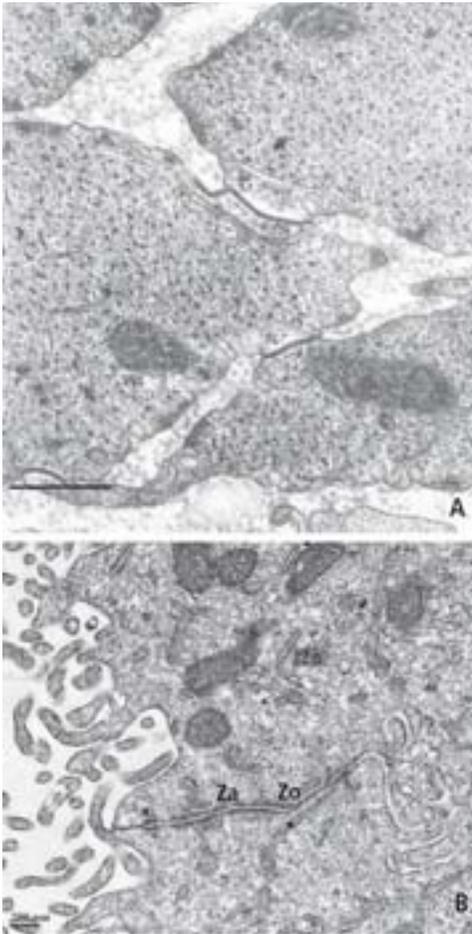


Fig. 1.10. Différents types de jonctions intercellulaires. A : micrographie de jonctions communicantes entre des fibres musculaires lisses de l'intestin (flèches) (cliché J. Taxi). B : complexe de jonction entre deux cellules épendymaires du cerveau. Z : zonula adherens ; Zo : zonula occludens ou jonction serrée (cliché A. Calas).

Ces structures relient physiologiquement les cytoplasmes de deux cellules voisines et assurent donc un couplage métabolique entre les cellules contiguës. Dans les cellules excitables, elles permettent également un couplage électrophysiologique pouvant aboutir à une synchronisation, par exemple lors de la contraction du muscle lisse ou du myocarde. Dans les neurones, elles constituent les « synapses électriques » (voir chapitre 3) ;

- les jonctions d'ancrage : on peut distinguer les *zonula adherens* formant un ruban

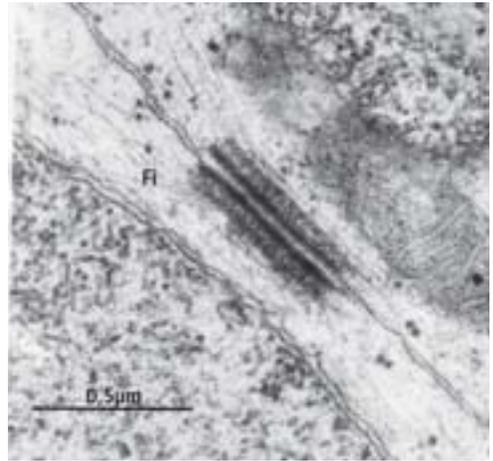


Fig. 1.11. Micrographie d'un desmosome entre deux cellules gliales. Fi : filaments intermédiaires (cliché J. Taxi).

continu autour des cellules épithéliales et les desmosomes (*macula adherens*) qui constituent des « boutons pression » entre deux cellules voisines (voir figure 1.2). Ces structures sont composées de glycoprotéines transmembranaires qui interagissent, par leur domaine extracellulaire, soit avec la matrice extracellulaire (hémi-desmosomes), soit avec les domaines correspondants des protéines transmembranaires de la cellule voisine. Ces dernières sont elles-mêmes liées à des protéines d'attachement intracellulaire qui connectent la structure de jonction aux éléments du cytosquelette : microfilaments d'actine pour les *zonula adherens*, filaments intermédiaires pour les desmosomes (figure 1.11). Les jonctions d'ancrage n'empêchent pas les diffusions intercellulaires mais elles répartissent, sur l'ensemble d'un tissu, les déformations mécaniques qu'il subit. Elles contribuent à constituer des éléments du cytosquelette en un véritable réseau transcellulaire.

• Cytosquelette

Le cytosquelette est constitué de trois types de structures : outre les microfilaments d'actine et les filaments intermédiaires de kératine (cellules épidermiques) ou de vimentine (cellules mésenchymateuses) ou encore de desmine (cellules musculaires), on observe

également des microtubules qui sont des bâtonnets creux formés de polymères de tubuline (voir [figure 1.2](#)). Si les filaments intermédiaires sont stables, les microtubules et les microfilaments sont des structures dynamiques en perpétuel réarrangement : des monomères sont constamment ajoutés à une extrémité (+) tandis que l'extrémité (-) se dépolymérise. Les microtubules jouent un rôle de guide dans les mouvements des organites intracellulaires et ils constituent aussi le réseau mitotique situé entre les centrosomes au cours de l'anaphase. Les microfilaments d'actine assurent certains mouvements, eux-mêmes en liaison avec la myosine (mouvement amiboïde, cytokinèse). Les filaments intermédiaires contribuent plutôt à la stabilité structurale de la cellule. En fait, ces trois types de structures, comme les protéines qui les constituent, sont réunis entre eux par d'autres éléments protéiques variables qui les constituent en un réseau structural et fonctionnel. Leur contribution aux différents mouvements cellulaires leur assigne, outre le rôle de cytosquelette, celui de cytomusculature particulièrement développé dans des cellules spécialisées (voir chapitre 3).

En plus de ces éléments figurés, le hyaloplasme ou cytosol, milieu fondamental de la cellule, contient en solution de nombreuses substances minérales (ions notamment) et organiques (métabolites et enzymes solubles). Par ailleurs, le cytoplasme présente des systèmes très complexes et anastomosés de membranes unitaires qui constituent différentes structures.

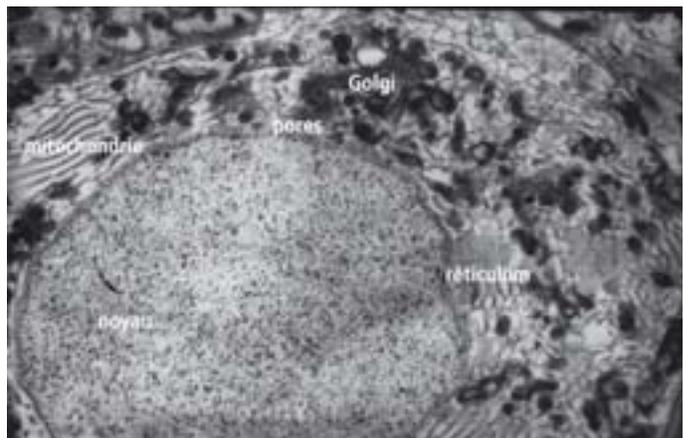
• Réticulum endoplasmique

Il représente plus de la moitié des membranes cellulaires. Il forme, à travers toute la cellule, une sorte de filet qui enferme un seul espace interne : la lumière du réticulum. Sa membrane est donc continue et elle sépare le cytosol de la lumière en assurant un transport rapide et sélectif de certaines molécules entre les deux compartiments. L'enveloppe nucléaire n'est qu'une portion spécialisée du réticulum. Si le réticulum porte des ribosomes (sur la face cytoplasmique des saccules), il constitue le réticulum granulaire ou rugueux (RER) ou encore ergastoplasme (REG). S'il ne porte pas de ribosomes, il est dit agranulaire ou lisse (REL) ([figure 1.12](#)).

Le réticulum rugueux est formé d'empilements de sacs aplatis particulièrement abondants dans les cellules glandulaires ou nerveuses (où il constitue les corps de Nissl). Le réticulum lisse est un réseau tridimensionnel de tubes, très abondant dans les cellules impliquées dans le métabolisme des lipides comme les hépatocytes ou les cellules stéroïdogènes.

Les ribosomes, organites particulières d'un diamètre moyen de 25 nm, peuvent être subdivisés en deux sous-unités inégales. Ils sont constitués d'acides ribonucléiques ribosomiaux (ARNr) et de protéines. Les ribosomes fonctionnels forment des polysomes qui comprennent jusqu'à plusieurs dizaines de ribosomes réunis par un fin filament d'ARN

Fig. 1.12. Coupe « épaisse » (1 μm) en microscopie électronique d'un neurone de l'hypothalamus montrant la continuité des citernes du réticulum endoplasmique entre elles et avec l'enveloppe nucléaire sur laquelle l'on distingue les pores nucléaires. Les ribosomes ne sont pas mis en évidence par cette technique (cliché A. Calas).



messenger (ARNm). Les polysomes peuvent être libres dans le cytoplasme ou attachés au réticulum. Dans le premier cas, ils sont souvent en spirale, la petite sous-unité étant tournée vers l'intérieur. Dans le second, la grosse sous-unité est orientée vers la membrane du saccule et l'attachement se fait par la chaîne peptidique en cours de synthèse. La membrane du réticulum endoplasmique est riche en protéines enzymatiques. Elles assurent plusieurs activités métaboliques importantes avec, en premier lieu, la synthèse et la ségrégation des protéines exportables et membranaires.

Les polysomes libres dans le cytoplasme et ceux liés au réticulum rugueux ne forment pas, en effet, les mêmes protéines :

- les polysomes libres interviennent dans la synthèse des protéines destinées à rester dans le cytoplasme ou, au moins, dans la cellule (histones des noyaux, la plupart des protéines mitochondriales) ;
- les polysomes liés à la membrane du réticulum interviennent dans la synthèse des protéines de sécrétion de la plupart des protéines membranaires et de celles destinées aux lysosomes.

Le réticulum lisse assure le stockage et le relargage du calcium, messenger intracellulaire fondamental.

Les enzymes du réticulum endoplasmique lisse interviennent dans le métabolisme des lipides : biosynthèse des phosphatidates, désaturation des acides gras et biosynthèse du cholestérol.

Ils assurent aussi des réactions de détoxification (de l'alcool, par exemple), particulièrement spectaculaires dans les cellules du foie. Après intoxication par le phénobarbital, on constate une hypertrophie du réticulum endoplasmique lisse dans lequel une réductase dépendante du NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) va assurer l'hydroxylation de la drogue qui sera ensuite conjuguée avec l'acide glycuronique et excrétée dans la bile.

En ce qui concerne le métabolisme des glucides, la glucose-6-phosphate-phosphatase du réticulum endoplasmique des hépatocytes achève la libération de glucose à partir du glycogène qui est dépolymérisé dans le réticulum lisse.

Mais le réticulum assure aussi des glycosylations par transfert d'un groupe de résidus osidiques à un accepteur, protéine ou lipide. Cette addition de groupements glucidiques concerne les protéines exportables ou membranaires ; elle se fait par transfert « en bloc » d'une chaîne saccharidique construite au préalable sur un lipide particulier de la paroi du réticulum, le dolichol. L'« arbre » glycosidique ainsi transféré sur l'azote d'un résidu asparagine commence à être « raboté » dans le réticulum et ce traitement se poursuit dans l'appareil de Golgi.

• Appareil de Golgi

Cet organite a été d'abord décrit par C. Golgi dans les neurones après imprégnation métallique comme un appareil réticulaire interne. Dans d'autres cellules, il apparaît sous forme d'« écailles » séparées, les dictyosomes, qui présentent une face chromophile (colorable par les sels métalliques), ou cis, ou encore face de formation, et une face chromophobe, ou trans (**figure 1.13**). La microscopie électronique et les coupes fines qu'elle exige ont favorisé cette deuxième représentation (**figure 1.14**).

Ensuite, la possibilité d'observer au microscope électronique des coupes plus épaisses (1 µm), notamment après imprégnation par le tétr oxyde d'osmium de la face de formation, a permis de retrouver l'aspect réticulaire décrit par Golgi. S'il y a donc anastomose et continuité entre les faces de formation, il y aurait seulement contiguïté entre celles-ci et le réticulum endoplasmique, et entre les différents saccules (4 à 8) constituant un dictyosome. La communication entre ces structures discontinues s'effectue par l'intermédiaire de vésicules qui bourgeonnent à partir d'un saccule et fusionnent avec le suivant (**figure 1.15**) grâce au manteau dont elles sont recouvertes et qui est formé de complexes protéiques, les coatomères. Il y a, de ce fait, une polarité de l'appareil de Golgi depuis la face de formation proche du réticulum (face cis) jusqu'à la face de maturation (face trans).

La membrane de l'appareil de Golgi comprend de nombreuses enzymes dont certaines communes avec le réticulum endoplasmique et d'autres distribuées de façon particulière

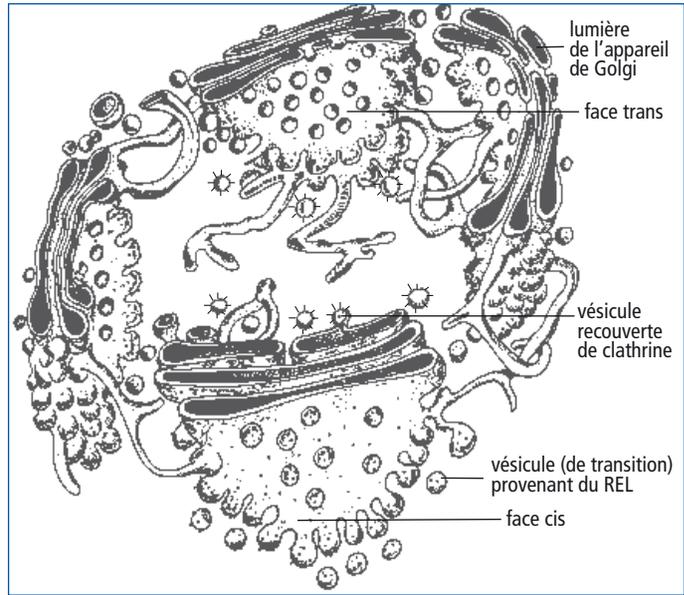


Fig. 1.13. Organisation de l'appareil de Golgi.

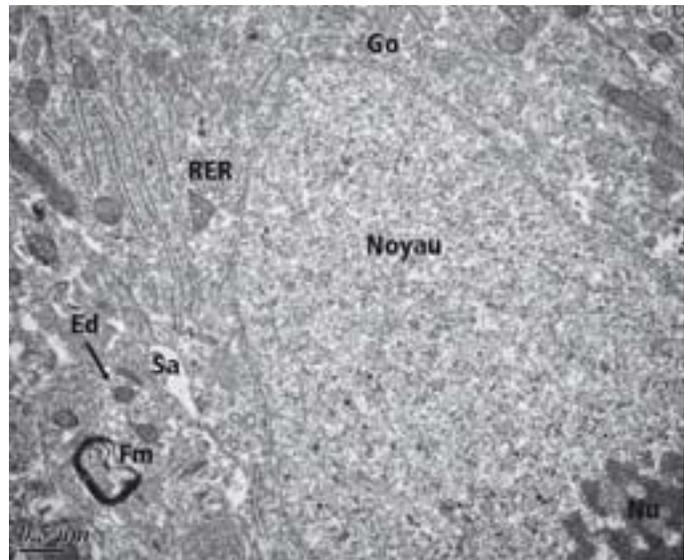


Fig. 1.14. Micrographie d'un neurone hypothalamique. Elle montre les citernes du réticulum endoplasmique rugueux (RER) qui forment les corps de Nissl et les dictyosomes de l'appareil de Golgi (Go). Fm : fibre myélinisée ; Nu : nucléole ; Sa : synapse asymétrique sur une épine dendritique (Ed) (cliché A. Calas).

sur les différents saccules : ainsi, la phosphatase acide est sur la face trans. L'appareil de Golgi intervient essentiellement dans le tri et dans l'achèvement de la glycosylation des protéines : dans les deux sacs cis, des groupements phosphates sont ajoutés aux molécules de mannose des glycoprotéines destinées aux lysosomes. Cette phosphorylation est le signal pour l'acheminement vers les lysosomes de ces protéines qui ne sont plus modifiées. Les

autres glycoprotéines sont traitées ensuite dans les sacs médians où des mannosidases enlèvent des groupements mannoses, ne laissant subsister qu'un « cœur » oligo-saccharidique. Ensuite, dans les mêmes saccules, des transférases ajoutent des molécules de N-acétyl-glucosamine aux glycoprotéines qui vont être intégrées dans la membrane plasmique ou sécrétées par exocytose. Dans un ou deux saccules trans, des molécules de galactose et

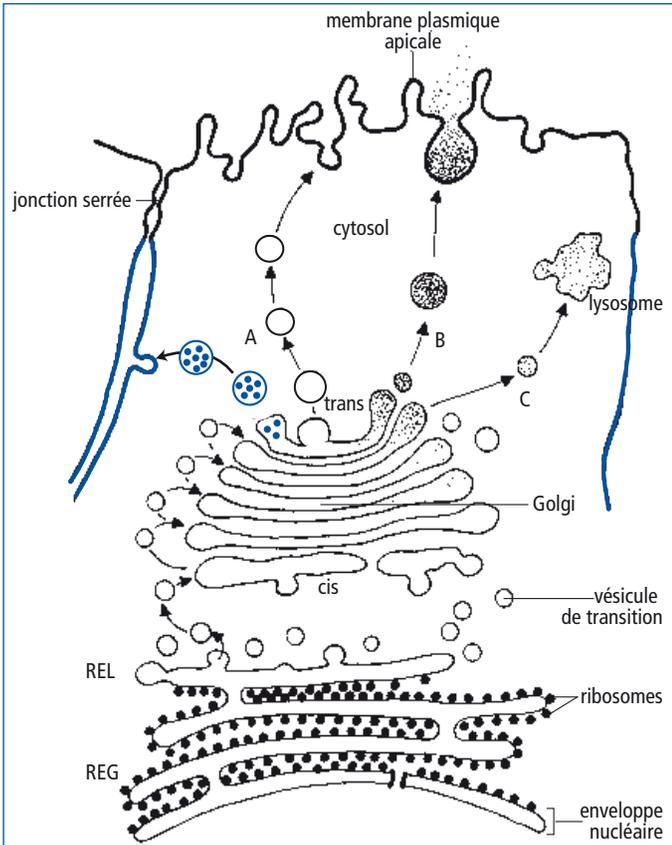


Fig. 1.15. Trafic intracellulaire dans une cellule glandulaire. Les protéines synthétisées dans le réticulum endoplasmique rugueux passent, par des vésicules de transition, dans les sacs cis de l'appareil de Golgi. Elles cheminent ensuite par le même processus dans les saccules golgiens. Dans la sécrétion constitutive (A) (pour renouveler les lipides et protéines de membrane et maintenir la matrice extracellulaire), des vésicules issues des saccules golgiens trans et du réseau transgolgien fusionnent avec la membrane basolatérale ou apicale. Différents constituants vésiculaires contribuent à la différenciation membranaire qui est stabilisée par les jonctions serrées. La sécrétion régulée (B) concerne les granules sécrétoires qui font ensuite l'objet d'exocytose au niveau de la membrane apicale. Les lysosomes sont également issus des sacs trans de l'appareil de Golgi grâce à l'étiquetage spécifique de leurs enzymes hydrolytiques (C).

d'acide sialique sont ajoutées, toujours par des transférases, en fonction de la nature de la chaîne polypeptidique.

• Lysosomes

Les lysosomes sont des organites de taille variable pouvant présenter un contenu hétérogène surtout constitué d'hydrolases dont l'activité optimale est à pH acide : 3 à 6. L'enzyme marqueur en cytochimie est la phosphatase acide mais il y a aussi d'autres hydrolases clivant les protéines, les lipides, les liaisons osidiques ou les enchaînements nucléotidiques. Toutes ces enzymes sont des glycoprotéines portant des mannoses phosphorylés qui seraient le signal grâce auquel elles se rassemblent dans des régions particulières des saccules trans et du « réseau transgolgien » qui les prolonge pour se détacher ensuite et donner des vésicules. Celles-ci sont revêtues puis perdent leur clathrine et fusionnent avec

un compartiment intermédiaire, l'endolysosome qui peut provenir des endosomes de l'endocytose. Il a plusieurs sorts possibles : soit fusionner avec des vésicules de phagocytose (contenant par exemple de gros débris cellulaires ou des bactéries) pour donner des phagolysosomes, soit fusionner avec un secteur cytoplasmique préalablement isolé par un repli du réticulum pour donner des vacuoles autophagiques ou cytolysosomes. Ces derniers permettent à la cellule de se digérer elle-même et, par exemple, aux hépatocytes de se débarrasser du réticulum endoplasmique lisse en excès après une intoxication par le phéno-barbital. L'évolution finale des lysosomes peut aboutir à une décomposition totale de leur contenu en petites molécules qui repassent dans le cytoplasme et peuvent être réutilisées ou excrétées. Ainsi, les hormones thyroïdiennes sont-elles libérées de leur précurseur et sécrétées dans le milieu extracellulaire et, de là, dans le sang (voir chapitre 9). Mais il peut y avoir des éléments « indigestes »

comme les glycolipides ou certains métaux qui forment des corps résiduels. Les lysosomes chargés de tels composés restent définitivement dans la cellule où ils constituent des inclusions, les lipofuscines. Dans les cellules qui ne se renouvellent pas, comme les neurones, l'accumulation de celles-ci constitue la signature de l'âge de la cellule, c'est-à-dire de celui de l'individu.

• Protéasome

La dégradation des protéines dans les cellules était considérée comme principalement basée autour des lysosomes jusqu'à la découverte

du protéasome, complexe protéique décelable seulement en microscopie électronique dans le noyau et le cytoplasme, et en charge notamment de l'élimination des protéines mal conformées.

• Peroxysomes

Les peroxysomes (ou microbodies chez les mammifères) contiennent des enzymes d'oxydation, oxydases et catalase susceptibles de détruire le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) très toxique. Ils assurent la détoxification de diverses molécules comme l'éthanol.

Des organites encore énigmatiques : les « vaults »

On pouvait, à la fin du siècle dernier, estimer achevé l'inventaire des organites cellulaires. Mais la découverte, en 1986, de nouvelles grosses particules ribonucléoprotéiques, trois fois plus volumineuses que les ribosomes et présentes chez presque tous les eucaryotes, allait ouvrir à la recherche de leur rôle cytofonctionnel des pistes encore aujourd'hui peu explorées. Ces organites en forme de tonneaux ont en coupe un aspect d'arches gothiques d'où leur nom de vaults ou vouûtes. Leurs protéines majeures sont bien conservées au cours de l'évolution ce qui suggère des fonctions importantes, de même que la parenté de certains de leurs constituants avec ceux des radeaux lipidiques. Ont ainsi été proposés un rôle dans l'immunité innée, dans les transferts à travers les pores nucléaires dont les vaults épousent la forme ou encore une fonction dans la résistance aux multi-chimiothérapies anticancéreuses au cours desquelles les vaults se multiplient, simultanément avec la résistance au traitement.

Les progrès dans la compréhension du rôle des vaults sont lents, peut-être parce qu'on ne les trouve pas chez les principaux organismes modèles de la recherche en biologie comme *Arabidopsis*, *C. elegans*, la levure ou même la drosophile. Il reste pourtant beaucoup à découvrir sur le plan fondamental comme appliqué : si, notamment, leur rôle dans la résistance aux drogues anticancéreuses se vérifiait, cela permettrait de mieux cibler ce type de traitements, parfois efficaces mais souvent très toxiques. Avis aux futurs chercheurs...

• Mitochondries

Les mitochondries sont les centrales énergétiques de la cellule. Ce sont des petites sphères, des ellipses ou des bâtonnets toujours en mouvement et susceptibles de changer de forme mais aussi de se scinder en bâtonnets plus courts qui peuvent refusionner. Leur nombre et le développement de leurs crêtes internes sont proportionnels à l'activité de la cellule et, au sein de celle-ci, à celle de la zone considérée. Dans les cellules intestinales, elles s'accumulent dans les régions apicales (où ont lieu beaucoup de transports transmembranaires) et, dans les

photorécepteurs, dans le segment interne où sont concentrées les pompes ioniques.

La mitochondrie est limitée par deux membranes :

- la membrane externe l'entoure complètement ;
- la membrane interne forme de nombreux replis ou crêtes qui pénètrent à l'intérieur de l'organite et augmentent considérablement la surface membranaire (**figure 1.16**).

Les deux membranes sont séparées par un compartiment intermembranaire très étroit. Les crêtes peuvent être aplaties ou tubulaires (cellules stéroïdogènes). Elles portent des véicules de 9 nm, attachées par un pédoncule,

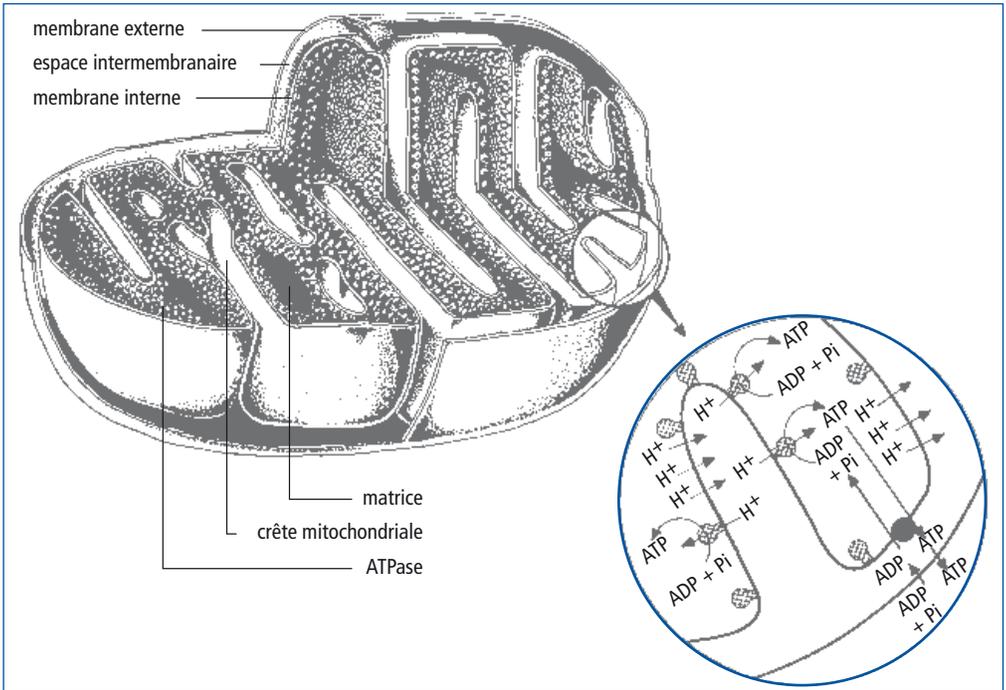


Fig. 1.16. Mitochondrie : architecture et oxydations phosphorylantes.

qui tapissent toute la surface de la membrane interne (10 000 à 100 000 par mitochondrie). La matrice mitochondriale présente diverses structures : des granules très denses aux électrons (phosphate de calcium), des fibrilles représentant l'ADN mitochondrial qui est bicaténaire et circulaire, des mitoribosomes et des inclusions granulaires, parfois cristallines, de protéines.

La membrane externe est très fluide et riche en enzymes, en particulier l'acyl-CoA synthétase impliquée dans la synthèse des lipides et la NADH-cytochrome-b5-réductase qui intervient dans la désaturation des acides gras. L'enzyme marqueur est la monoamine oxydase (MAO) qui oxyde les monoamines, comme la noradrénaline, en aldéhydes. Cette membrane est très perméable, notamment à tous les métabolites cytoplasmiques, grâce à la présence en abondance d'une protéine qui forme des pores, la porine.

La membrane interne est peu perméable et plus riche en protéines. Pour mettre en évidence son rôle, il est possible, après isolement des mitochondries, de décoller les deux membranes en augmentant la pression osmotique

du milieu et, par suite, de l'espace intermembranaire, par le saccharose. Après fragmentation par les ultrasons et séparation par centrifugation, on obtient des vésicules inversées portant les particules présentes sur ces crêtes. Ces vésicules peuvent « transporter les électrons » et phosphoryler l'ADP en ATP. Dans la membrane interne, des transporteurs d'électrons sont disposés de telle sorte que le transfert d'électrons d'un transporteur à l'autre entraîne le pompage de protons de la matrice vers l'espace intermembranaire. La force protonotrice ainsi créée entraîne, par le reflux des protons à travers la membrane interne, la synthèse d'ATP grâce aux ATPases des particules sphériques. Cet ATP est en partie consommé sur place et en partie exporté hors de la mitochondrie par un mécanisme dit de diffusion facilitée. De fait, la membrane interne est imperméable à l'ADP et à l'ATP. C'est la même protéine de la membrane interne qui transporte l'ADP vers l'intérieur et l'ATP vers l'extérieur, les deux mécanismes étant liés. La membrane comprend également d'autres transporteurs, notamment pour le qui est beaucoup plus concentré dans la matrice que

dans le cytosol. Les mitochondries, supports de la chaîne respiratoire, sont capables de récupérer l'énergie issue de la dégradation finale du pyruvate (provenant de la glycolyse), et des acides gras qui viennent aussi du hya-loplasma (**figure 1.17**). Ceux-ci donnent des acétyl-CoA qui sont la matière première du cycle de Krebs. Les coenzymes des oxydo-réductases, réduits lors du cycle de Krebs, sont les fournisseurs de protons et d'électrons qui permettent aux mitochondries de réaliser les oxydations phosphorylantes. Outre les enzymes nécessaires à ces réactions, la matrice contient de l'ADN et des ARN mitochondriaux qui sont responsables de la biosynthèse de certaines protéines mitochondriales. Cependant, la plupart d'entre elles sont codées dans le noyau et synthétisées dans le cytoplasme. Le code génétique des mitochondries est particulier et, chez les mammifères, les mitochondries sont exclusivement d'origine maternelle. Comme les chloroplastes, les mitochondries se reproduisent, après croissance, par fission. Ce sont des organites semi-autonomes qui, à l'origine, étaient sans doute des micro-orga-nismes symbiotiques.

À la suite de différents stress cellulaires, les mitochondries sont enfin à l'origine (notamment par la libération de cytochrome C) de l'activation de protéases, les caspases, qui provoquent un type particulier de mort cellulaire, l'apoptose. Celle-ci, qui peut être en outre déclenchée à partir de stimulus de ré-cepteurs membranaires appelés récepteurs de mort, est un mécanisme essentiel lors du dé-veloppement embryonnaire, comme au cours de processus physiologiques (réponse immu-nitaire, érythropoïèse...) ou pathologiques (certaines maladies neurodégénératives).

Au terme de ce survol des organites cytoplas-miques, il est possible de les remettre en si-tuation fonctionnelle dans une catégorie cellulaire où les différents flux de matières et d'information sont particulièrement impor-tants, les cellules sécrétrices (voir **figure 1.12**). On peut y distinguer trois types de protéines qui doivent être séparées avant de quitter le réseau transgolgien : celles destinées aux en-dolyosomes, celles des vésicules de sécrétion et celles devant s'incorporer dans la mem-brane plasmique. Les protéines des endolyso-somes sont sélectionnées car elles portent des signaux positifs (mannose-6-phosphate pour

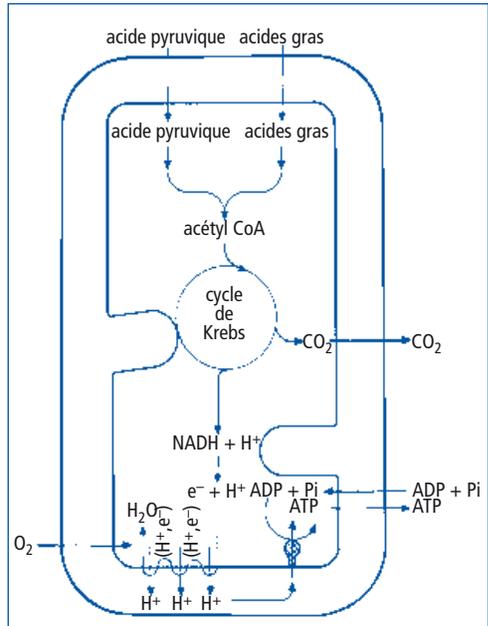


Fig. 1.17. Schéma récapitulatif du métabolisme mitochondrial.

les hydrolases). Celles destinées aux vésicules de sécrétion portent probablement elles aussi un signal spécifique. Leur sécrétion fait l'objet de régulations, par exemple, par des hormones ou des neuromédiateurs. C'est le circuit régulé qui s'oppose au circuit constitutif des protéines destinées à la membrane plasmique.

• Noyau

Le noyau occupe un volume important dans la cellule. Il est séparé du cytosol par l'enveloppe nucléaire qui est pourvue d'orifices, les pores nucléaires. L'enveloppe est formée de deux membranes distinctes :

- la membrane externe, recouverte de ribosomes, est en continuité avec le réticulum endoplasmique ;
- la membrane interne est bordée par la *lamina* nucléaire, couche protéique qui la stabilise (**figure 1.18**).

Le noyau présente un ou plusieurs nucléoles et de la chromatine. Le constituant fondamental de la chromatine est l'ADN, support de l'information génétique. Si l'ADN d'un noyau était complètement déployé il occupe-

rait une longueur d'environ 2 m. La chromatine est plus ou moins condensée en fonction des types cellulaires et du cycle cellulaire. Au cours de la division cellulaire, la mitose, l'enveloppe nucléaire disparaît et la chromatine

se condense en structures de formes déterminées, les chromosomes. Le réseau de chromatine observé entre deux divisions cellulaires (noyau interphasique) correspond à l'ensemble des chromosomes enchevêtrés, sous

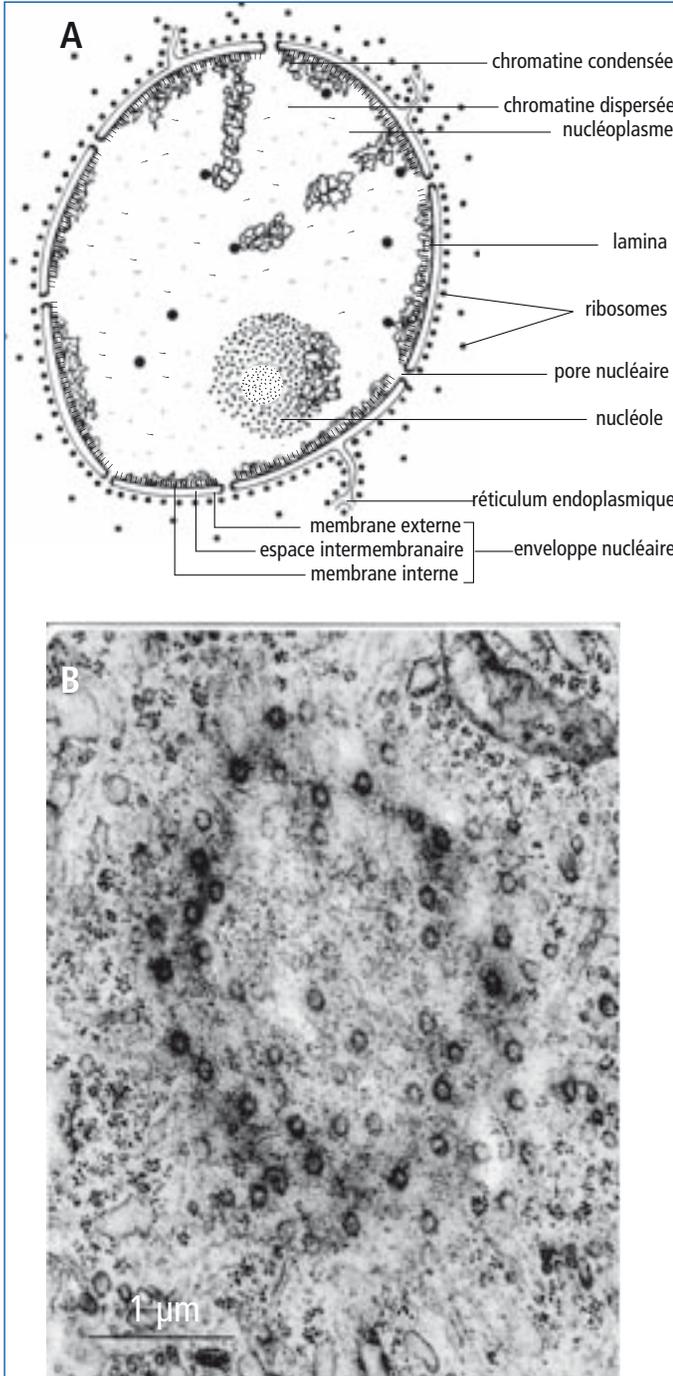


Fig. 1.18. Noyau cellulaire. A. Représentation schématique des structures nucléaires. B. Vue tangentielle de l'enveloppe nucléaire d'un neurone faisant apparaître les pores (cliché J. Taxi).

forme étendue, décondensée. Dans la substance fondamentale du noyau, le nucléoplasme, on trouve les précurseurs indispensables aux synthèses nucléaires (ribonucléotides et désoxyribonucléotides), divers ions minéraux et les enzymes nécessaires aux processus de duplication de l'ADN et de transcription de l'ADN en ARN ainsi que des protéines venant du cytoplasme pour s'associer aux acides nucléiques ou jouer un rôle régulateur.

Dans les cellules germinales humaines, il y a seulement 23 chromosomes (cellules haploïdes). Lors de la fécondation, le gamète mâle ou spermatozoïde fusionne avec le gamète femelle ou ovule pour former l'œuf ou zygote. Celui-ci contient 46 chromosomes, il est diploïde. Dans un chromosome interphasique, l'ADN se trouve sous forme d'une seule double hélice liée à des protéines très basiques, les histones. Les chromosomes sont étroitement pelotonnés et ancrés sur la *lamina*, elle-même liée à la membrane interne. Les pores nucléaires permettent, entre le nucléoplasme et le cytoplasme, les échanges qui apparaissent sélectifs et régulables en fonction de l'activité cellulaire.

La synthèse des protéines nécessite l'intermédiaire ARNm entre le noyau et le cytoplasme. La synthèse d'un ARNm est la transcription en une molécule complémentaire de l'information contenue dans une séquence d'ADN. L'ARNm passe dans le cytoplasme où il sera ensuite traduit en protéine au niveau des ribosomes grâce à deux autres types d'ARN également transcrits de l'ADN nucléaire, l'ARN ribosomal (ARNr) et les ARN de transfert (ARNt). Ceux-ci sont spécifiques de chacun des 20 acides aminés qui constituent les éléments de base de toutes les protéines. L'ARNm est très remanié chez les eucaryotes par rapport à la séquence directement transcrite ou ARN pré-messager. Il y a en effet excision de séquences qui ne seront pas traduites (introns) puis épissage des séquences effectivement traduites (exons) conduisant à une séquence nucléotidique originale correspondant à la protéine traduite. Ces phénomènes post-transcriptionnels ont lieu dans le noyau.

Chez un individu, toutes les cellules somatiques contiennent un ADN identique (génotype) qui correspond à l'enchaînement de

$3 \cdot 10^9$ paires de base. Elles forment pourtant différentes populations aux caractéristiques et aux activités variées. Ainsi, le même génotype s'exprime dans des phénotypes différents. À l'origine, le zygote donne naissance à des cellules totipotentes qui se différencient par étapes en lignées spécialisées grâce à l'activation ou la répression de la transcription de certains gènes. Ce processus relève de l'épigénèse (des caractères phénotypiques cellulaires sont dits épigénétiques lorsqu'ils sont transmis d'une génération cellulaire à l'autre, bien qu'ils ne soient pas dus à des modifications de la séquence nucléotidique de l'ADN. Ils apparaissent à la suite d'un signal de l'environnement, mais ne disparaissent pas avec ce signal).

Chez l'adulte, même si d'autres régulations se situent en aval – au niveau de la traduction, notamment par de petits ARN non codants dits micro ARN –, la transcription des gènes en ARNm et sa régulation demeurent une étape fondamentale qui permet à une cellule de régler de façon précise l'expression de son information génétique. L'activité de transcription, catalysée par l'ARN polymérase II et les facteurs généraux de transcription, est soumise à une régulation positive ou négative par d'autres protéines. Parmi les activateurs transcriptionnels, certains sont constitutivement actifs, c'est-à-dire que leur activité est présente dans chaque cellule et à tout moment. Ils jouent probablement un rôle de facilitation dans l'expression de gènes ubiquitairement exprimés et qui codent pour des protéines structurales (actine, tubuline...) ou des enzymes métaboliques ubiquitaires. D'autres activateurs et répresseurs transcriptionnels régulent l'activité basale en réponse à des stimulus, comme des signaux hormonaux. Les signaux intracellulaires, issus par exemple de la transduction d'un messager hormonal à la membrane cellulaire, orchestrent donc finement la transcription, de sorte que chaque gène cible soit allumé ou éteint en un instant et un lieu appropriés, en fonction des conditions physiologiques, de la progression du cycle cellulaire ou de manière spécifique à chaque tissu.

On verra, par exemple, dans le chapitre 9 « Endocrinologie » comment les cascades enzymatiques de phosphorylation/déphosphory-

lation sont les supports de la transmission de l'information depuis la membrane jusqu'à la régulation de la transcription. L'importance des phosphorylations est illustrée par le fait

qu'un tiers des protéines eucaryotes sont des phosphoprotéines et que des déficiences de phosphorylations sont à l'origine de nombreuses pathologies.

L'ESSENTIEL

Tout organisme est fait de cellules qui présentent à l'échelle microscopique les mêmes fonctions essentielles que le corps tout entier. D'une étude cytofonctionnelle de leurs organites se dégagent donc les notions du « soi » cellulaire et des échanges avec le milieu (membrane plasmique), de cytomusculature et de cytosquelette (microfilaments, microtubules et filaments intermédiaires), de construction et de renouvellement des constituants cellulaires (réticulum endoplasmique, appareil de Golgi), de digestion (lysosomes), de métabolisme énergétique (mitochondries) et enfin de clé de voûte de toutes ces fonctions avec le noyau qui assure à la fois la conservation, la reproduction et la transcription du message génétique, commun à la cellule et à tout l'organisme.

Chapitre 2

Le milieu intérieur

Ce chapitre étudie les différents constituants du milieu intérieur mais l'homéostasie, constance du milieu intérieur qui implique des mécanismes de régulation, est traitée dans les chapitres concernés.

L'eau représente 65 à 70 % du poids du corps. Elle est répartie dans l'organisme en deux compartiments : l'un, intracellulaire, représente 40 à 45 % du poids du corps, l'autre, extracellulaire, représente 20 à 25 % du poids corporel. C'est le compartiment extracellulaire qui constitue le milieu intérieur.

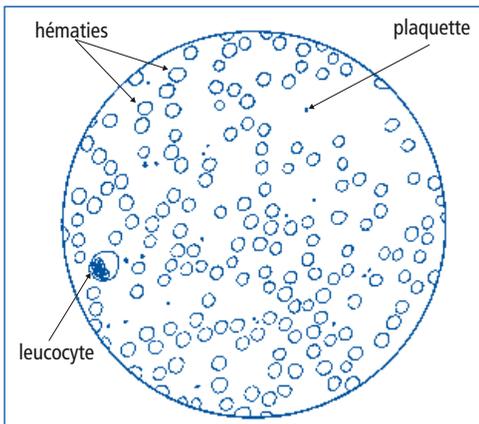


Fig. 2.1. Sang observé à l'état frais ($\times 400$). L'observation microscopique d'une goutte de sang permet de distinguer trois types de cellules :

- des cellules anucléées, discoïdes d'environ $7\ \mu\text{m}$ de diamètre, de couleur légèrement rose : les globules rouges ou hématies ou érythrocytes ;
- des cellules nucléées, incolores, un peu plus grandes que les hématies : les globules blancs ou leucocytes ;
- de petits éléments cellulaires arrondis, réfringents, de 2 à $4\ \mu\text{m}$ de diamètre : les plaquettes ou thrombocytes.

Ces cellules baignent dans un liquide interstitiel : le plasma. L'ensemble constitue le sang, tissu conjonctif liquide.

Ce milieu intérieur comprend :

- la lymphe, dont une partie est canalisée, le reste constituant le liquide interstitiel ;
- le sang, dont le volume est de 3 à $4\ \text{L}$, tissu formé de cellules en suspension dans un liquide : le plasma.

Les échanges entre plasma, lymphe et liquide interstitiel sont particulièrement rapides au niveau capillaire. La lymphe se forme à ce niveau, à partir du plasma. Les constituants de la lymphe reviennent dans le compartiment sanguin soit directement au niveau des capillaires, soit par les canaux lymphatiques lorsque ceux-ci rejoignent la circulation sanguine.

• Sang

Le sang est un tissu conjonctif constitué de cellules en suspension dans un liquide, le plasma (**figure 2.1**).

Il coagule dès qu'il est en contact avec une surface autre que l'endothélium vasculaire. Pour l'étudier *in vitro*, il est donc nécessaire de le prélever sur anticoagulant.

Le sang, recueilli sur un anticoagulant sec (EDTA dipotassique, par exemple) et laissé au repos, sédimente en trois couches :

- une couche inférieure rouge : les hématies ;
- une fine couche intermédiaire blanche : les leucocytes et les plaquettes ;
- une couche supérieure jaune pâle, liquide : le plasma.

L'EDTA complexe les ions calcium indispensables à la coagulation.

La sédimentation accélérée par centrifugation, dans des conditions standardisées, permet d'obtenir une sédimentation complète tout en respectant les cellules. Grâce à cette

centrifugation en tube gradué, ou dans un capillaire calibré, on peut mesurer la proportion du volume sanguin occupé par les hématies, c'est l'hématocrite (figure 2.2).

La valeur normale de l'hématocrite varie en fonction de l'âge et du sexe :

- 0,49 à 0,59 L/L à la naissance ;
- 0,37 à 0,47 L/L chez la femme adulte ;
- 0,40 à 0,50 L/L chez l'homme adulte.

Pour mesurer le volume sanguin total, ou volémie (le suffixe « émie » signifie « dans le » ou « du sang »), une méthode de dilution est utilisée. Une quantité connue (Q) d'une substance diffusant uniquement dans le système vasculaire, non toxique, non métabolisée, facilement dosable, est injectée à l'individu. Après avoir laissé s'écouler le temps nécessaire à la diffusion de cette substance, sa concentration est déterminée (C). Le rapport Q/C est égal à la volémie. Connaissant l'hématocrite, il est possible de calculer le volume plasmatique et le volume globulaire.

En pratique, la volémie est déterminée en utilisant les hématies de l'individu préalablement marquées au radiochrome ($^{51}\text{CrO}_4^-$).

Les hématies ne diffusent que dans la circulation sanguine, ce qui permet de déterminer la volémie. Les problèmes immunologiques sont éliminés en utilisant les hématies de l'individu.

Il est aussi possible de mesurer directement le volume plasmatique en utilisant de l'albumine marquée à l'iode radioactif (^{131}I).

L'albumine est une protéine plasmatique qui reste localisée dans le plasma pendant le temps de la mesure, ce qui permet de déterminer le volume plasmatique.

La volémie normale dépend du poids et doit donc être exprimée par kilogramme de poids corporel, elle varie de 63 à 77 cm³/kg.

Hématies

Ce sont des cellules dont la structure est très simple, anucléées, dépourvues d'organites cytoplasmiques, mais saturées d'hémoglobine, protéine grâce à laquelle les hématies transportent le dioxygène des poumons aux tissus.

Le nombre d'hématies dans le sang varie en fonction de l'âge et du sexe :

- nouveau-né : 5,0 à 6,0.10¹²/L ;
- enfant : 4,0 à 5,0.10¹²/L ;

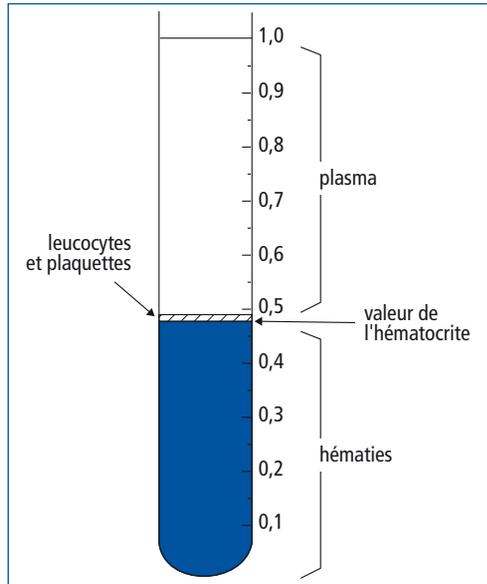


Fig. 2.2. Tube de sang recueilli sur EDTA (anticoagulant sec n'entraînant pas de dilution du sang) après centrifugation.

- femme adulte : 4,0 à 5,0.10¹²/L ;
- homme adulte : 4,5 à 5,5.10¹²/L.

Les hématies ont une forme discoïde, biconcave, et un diamètre d'environ 7 µm pour une épaisseur d'environ 2 µm. Grâce à cette morphologie, les hématies sont très déformables, ce qui leur permet de circuler dans des capillaires dont le diamètre peut être inférieur à 3 µm de diamètre. La viscosité sanguine, au niveau des capillaires, dépend surtout de la déformabilité des hématies, mais la viscosité sanguine totale dépend également d'autres facteurs : viscosité du plasma, liée surtout à la concentration en protéines, agrégabilité des hématies ou valeur de l'hématocrite.

Si l'hématocrite augmente au-delà des valeurs physiologiques, la viscosité sanguine augmente, d'où une diminution du débit sanguin au niveau des capillaires et une hypoxie (pression partielle en dioxygène abaissée) tissulaire. La diminution de la concentration d'hémoglobine dans le sang, souvent associée à une diminution de l'hématocrite, entraîne une diminution du transport du dioxygène et une hypoxie tissulaire. L'hématocrite physiologique présente une valeur optimale pour le transport du dioxygène (figure 2.3).

L'hémoglobine, principal constituant des hématies, est une chromoprotéine constituée

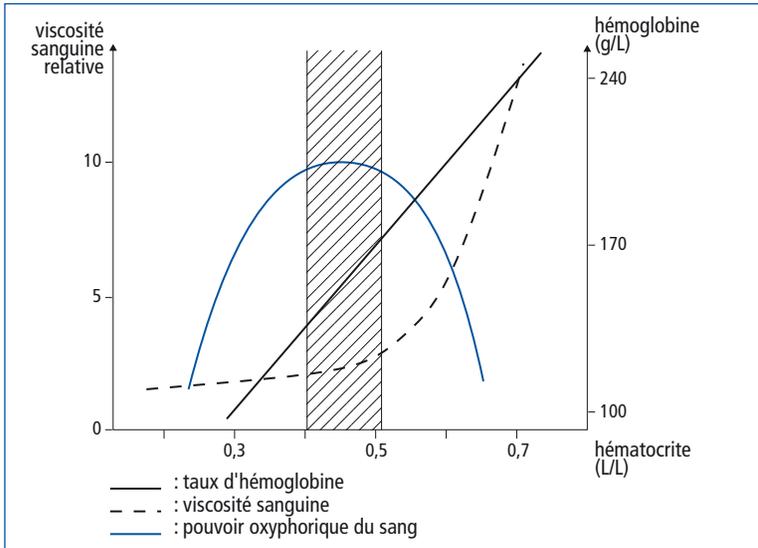


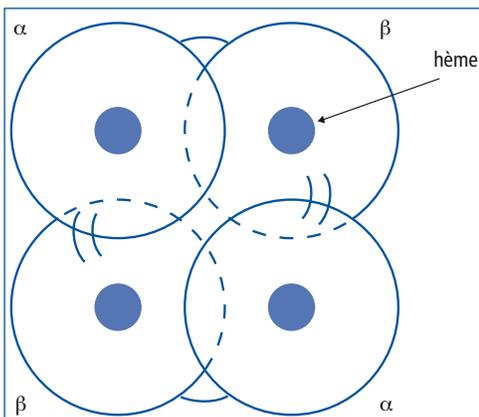
Fig. 2.3. Pouvoir oxyphorique du sang et hématocrite. Plus le taux d'hémoglobine est élevé, plus le pouvoir oxyphorique du sang est grand. Mais un taux d'hémoglobine supérieur aux valeurs physiologiques s'accompagne d'une augmentation de l'hématocrite et donc d'une augmentation de la viscosité sanguine. La viscosité élevée du sang ralentit la circulation capillaire, ce qui diminue le pouvoir oxyphorique. Les valeurs physiologiques de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine sont telles que le pouvoir oxyphorique du sang est maximal.

d'une partie protéique, la globine et d'un groupement prosthétique, l'hème.

La concentration de l'hémoglobine dans le sang dépend de l'âge et du sexe :

- 160 à 200 g/L chez le nouveau-né ;
- 120 à 130 g/L chez l'enfant ;
- 120 à 160 g/L chez la femme ;
- 140 à 180 g/L chez l'homme.

La globine est une protéine tétramérique ; sur chaque chaîne polypeptidique est fixé un hème (figure 2.4).



Les chaînes polypeptidiques constituant la globine sont identiques deux à deux. Selon leur structure, on distingue différentes chaînes. Toute molécule de globine est constituée de deux chaînes α et de deux chaînes non α . Selon la structure des chaînes non α , on distingue différentes hémoglobines :

- l'hémoglobine A constituée de deux chaînes α et de deux chaînes β ($\alpha_2 \beta_2$) ;
- l'hémoglobine A_2 constituée de deux chaînes α et de deux chaînes δ ($\alpha_2 \delta_2$) ;
- l'hémoglobine F ou hémoglobine fœtale constituée de deux chaînes α et de deux chaînes γ ($\alpha_2 \gamma_2$) ;

Fig. 2.4. Structure schématique de l'hémoglobine A. L'hémoglobine est constituée de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux, chaque chaîne étant liée à un groupement prosthétique : l'hème. L'hémoglobine A est constituée de deux chaînes α et de deux chaînes β . Les quatre chaînes sont reliées entre elles par des liaisons faibles.

– l'hémoglobine ϵ ou hémoglobine embryonnaire constituée de deux chaînes α et de deux chaînes ϵ ($\alpha_2 \epsilon_2$).

La nature des hémoglobines présentes dans les hématies varie en fonction de l'âge (**figure 2.5**). Ainsi, chez le fœtus et le nouveau-

né, on trouve essentiellement de l'hémoglobine F. À partir de 6 mois environ, on trouve simultanément plusieurs hémoglobines :

- hémoglobine A, environ 98 % ;
- hémoglobine A_2 , environ 2 % ;
- hémoglobine F à l'état de traces.

Drépanocytose

Les différentes hémoglobines peuvent être séparées et caractérisées par des techniques électrophorétiques. Ces techniques sont utilisées pour rechercher d'éventuelles hémoglobines anormales. En effet, certaines maladies héréditaires sont dues à une mutation qui entraîne le changement d'un acide aminé de l'une des chaînes de globine. La drépanocytose, par exemple, est une maladie grave, fréquente dans les populations noires d'origine africaine, due à une mutation qui entraîne le changement du sixième acide aminé de la chaîne β ; celui-ci est une valine au lieu d'être un glutamate. L'hémoglobine constituée de deux chaînes α et de deux chaînes β mutées est appelée hémoglobine S. Lorsque la tare est portée à l'état homozygote, l'hémoglobine S polymérise dans les hématies sous forme de fibres. Ces fibres déforment les hématies et les rendent plus rigides ; ces hématies déformées sont appelées drépanocytes (**figure 2.6**).

Fig. 2.5. Proportions des différentes chaînes d'hémoglobine en fonction de l'âge. La nature des chaînes d'hémoglobine synthétisées dans les cellules précurseurs des hématies (érythroblastes) varie en fonction de l'âge. Les proportions des différentes hémoglobines présentes dans les hématies varient donc également en fonction de l'âge ; ainsi, chez le fœtus et le nouveau-né, l'hémoglobine majoritaire est HbF ($\alpha_2\gamma_2$) alors que, à partir de 6 mois, il s'agit de HbA ($\alpha_2\beta_2$).

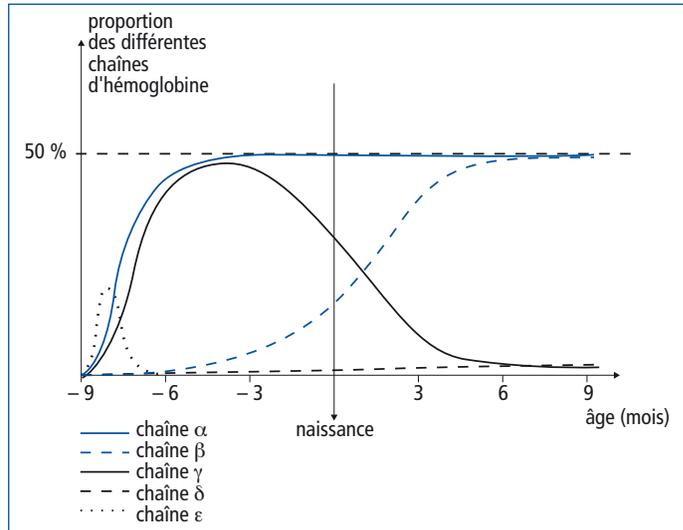
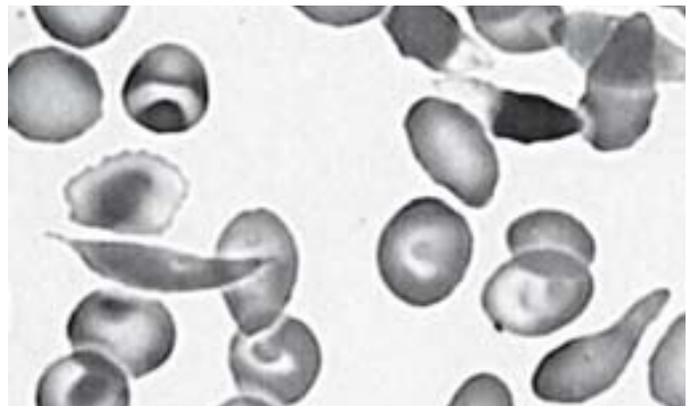


Fig. 2.6. Drépanocytose. Cette maladie est due au fait que, dans les hématies, l'hémoglobine S remplace l'hémoglobine A. L'hémoglobine S, à l'état désoxygéné, précipite, ce qui déforme les hématies. Ces hématies déformées ou drépanocytes peuvent être observées sur frottis sanguin coloré.



Les drépanocytes, moins déformables que les hématies normales, circulent difficilement dans les capillaires, ce qui entraîne des microthromboses et une hémolyse tissulaire importante. La drépanocytose est une anémie hémolytique gravissime, mortelle le plus souvent dans l'enfance. Le diagnostic de cette maladie est effectué en mettant en évidence l'hémoglobine S par électrophorèse (figure 2.7)

L'hème, groupement prosthétique de l'hémoglobine, est constitué d'une protoporphyrine et d'un atome de fer ferreux. Le fer est lié à la protoporphyrine et à la chaîne de globine par six liaisons de coordinence, quatre avec les azotes des noyaux pyrroles de l'hème, les deux autres avec l'azote imidazolique de deux histidines de la poche de l'hème (figure 2.8). La poche de l'hème est un repli de la chaîne polypeptidique dans lequel est logé l'hème (figure 2.9).

Le dioxygène se fixe sur l'hémoglobine en se plaçant entre le fer de l'hème et une histidine de la poche de l'hème, et en formant une liaison de coordinence avec le fer. Il s'agit d'une oxygénation de l'hémoglobine mais pas d'une oxydation du fer, celui-ci restant à l'état ferreux. Si le fer est oxydé, il s'agit alors de méthémoglobine, le dioxygène ne peut plus se fixer, la méthémoglobine n'est pas fonctionnelle. Les hématies sont d'ailleurs pourvues d'un système enzymatique qui permet de

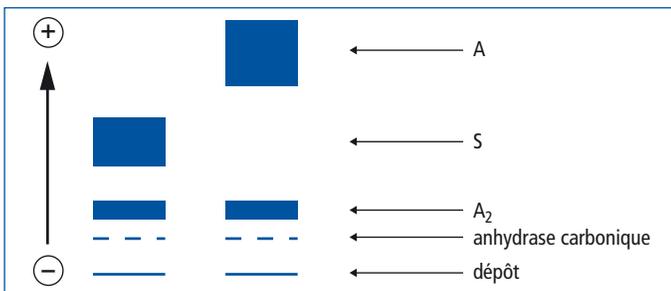


Fig. 2.7. Mise en évidence de l'hémoglobine S par électrophorèse sur cellogel à pH 9.

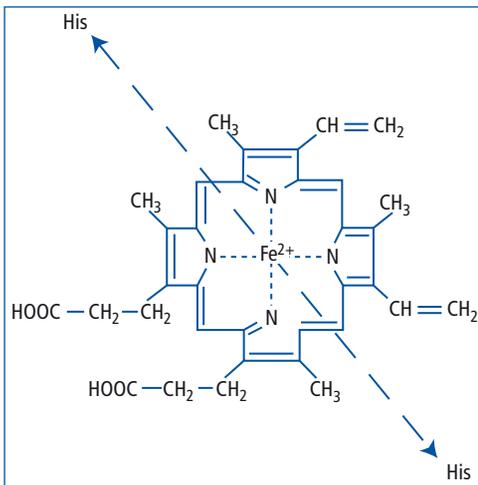


Fig. 2.8. Formule de l'hème. L'hème est constitué d'une protoporphyrine et d'un atome de fer ferreux. Le fer est lié à la protoporphyrine et à la chaîne de globine par six liaisons de coordinence.

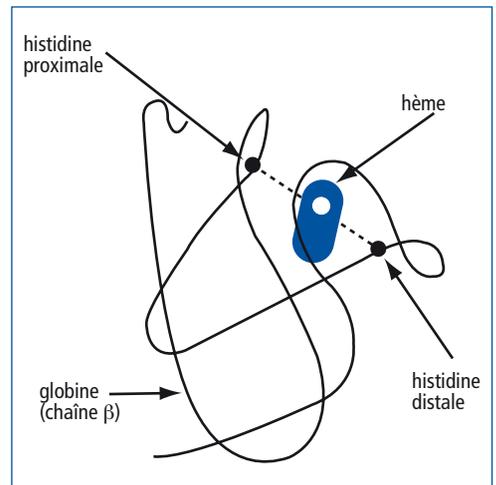


Fig. 2.9. Liaisons hème-globine. L'hème, logé dans un repli de la chaîne polypeptidique, est relié à celle-ci par deux liaisons de coordinence entre le fer et l'azote imidazolique de deux histidines.