

CHAPITRE 1

LA CELLULE, UNITÉ MORPHOLOGIQUE ET FONCTIONNELLE DES ÊTRES VIVANTS. LA BIOLOGIE CELLULAIRE

A. Origine et importance de la théorie cellulaire

La Biologie Cellulaire peut être définie comme « la science des lois qui régissent les **phénomènes communs aux diverses unités élémentaires d'organisation** de la matière à l'état vivant » (A. Thomas). Nous savons aujourd'hui que ces unités élémentaires sont représentées par les cellules. Mais, jusqu'au XVIII^e siècle, le monde vivant n'a été perçu que comme une **simple juxtaposition** d'entités totalement indépendantes les unes des autres. L'esprit humain ne pouvait concevoir l'existence d'analogies, et plus encore de propriétés communes, entre un végétal et un animal et, *a fortiori*, entre un végétal et l'Homme.

C'est pourquoi l'observation de cette multitude de formes vivantes était orientée vers l'analyse et la description des **différences** entre les espèces plutôt que vers la recherche de similitudes encore inconcevables et hors de portée des moyens d'investigation dont disposaient les premiers naturalistes.

Il faut attendre le XVIII^e siècle pour que l'idée selon laquelle les êtres vivants sont formés par l'association d'unités élémentaires s'impose sur le plan de la logique. Ces unités étaient encore hypothétiques (« molécules organiques » de Buffon, « particules vivantes » de Maupertuis). Haller (1769), par exemple, considérait qu'un être vivant est composé de fibres qui, selon leur mode d'agencement, détermineraient la forme et les propriétés de chacun de ses organes.

La mise au point des premiers microscopes par A. van Leeuwenhoek, R. Hooke, fut un progrès décisif qui allait permettre d'identifier ces unités élémentaires que nous connaissons aujourd'hui sous le nom de « cellule ». C'est R. Hooke, dès 1665, qui proposa le terme de « **cellule** » pour désigner les logettes, toutes identiques, qu'il avait observées à l'un des premiers microscopes, au sein d'une coupe de liège.

À la suite de Hooke, d'autres observateurs (Malpighi, Grew, Haller, Dutrochet...) retrouvèrent, aussi bien chez des animaux que chez des végétaux, la présence d'unités morphologiques juxtaposées.

Il apparut que chaque parenchyme, animal ou végétal, totalement différent à l'échelle macroscopique, possédait en fait la même organisation à l'échelle microscopique.

En 1833, Brown nota la présence, dans les cellules de divers végétaux, d'un corpuscule dense auquel il donna le nom de « **noyau** ».

Ainsi quelle que soit sa localisation dans l'organisme, qu'elle appartienne à un végétal ou à un animal, la cellule semblait toujours présenter le même aspect général, le **même plan** architectural basé sur l'existence de deux compartiments : un noyau et un cytoplasme.

Si progressivement tous les microscopistes aboutissent à la conclusion que tout être vivant finit par se résoudre en une collection d'unités juxtaposées, c'est à Schleiden, un botaniste et Schwann, un zoologiste, que revient le mérite de la **généralisation scienti-**

fique de ces observations isolées, sous la forme d'une « théorie cellulaire » (1838-1839). Il est important de remarquer que la théorie cellulaire ne se limite pas à un problème de **structure**, le seul envisagé jusque là. Avec Schwann la cellule ne constitue plus seulement le terme ultime de l'analyse de tous les êtres vivants, elle devient l'**individualité** qui en **détient toutes les propriétés**.

La théorie cellulaire affirme que **la cellule représente l'unité structurale et fonctionnelle commune à l'organisation de tous les êtres vivants**. Dès lors, comme le dit François Jacob, « avec la cellule, la biologie a trouvé son atome ».

Cette théorie fut adoptée aussi bien par les zoologistes que par les botanistes. Il revient à Santiago Ramon Y Cajal (Prix Nobel de Physiologie-Médecine en 1906) d'avoir montré que le système nerveux est aussi constitué de cellules individualisées, les neurones, reliés entre eux par des synapses, et de cellules gliales. Mais la théorie cellulaire comportait une insuffisance et une erreur. Une insuffisance dans la mesure où elle ne pouvait expliquer la diversité des êtres vivants (cf. infra), une erreur concernant le problème de l'origine des cellules. Schwann en particulier pensait que les cellules proviendraient (par une sorte de génération spontanée, notion que Pasteur permit d'exclure définitivement) d'une **masse indifférenciée** à laquelle il donnait le nom de « cytoblastema ». Virchow (1858) corrigea cette erreur en montrant que toute cellule provient de la division d'une cellule antérieure .

C'est pourquoi la définition ci-dessus peut être complétée : « **la cellule représente l'unité fondamentale de tout être vivant, c'est la plus petite portion de matière vivante qui puisse vivre isolée et qui puisse se reproduire** ».

L'un des premiers mérites de la théorie cellulaire fut de permettre une classification des êtres vivants en :

a) unicellulaires ou protistes qui peuvent se subdiviser, parfois arbitrairement, en :

- protophytes appartenant au règne végétal capables d'effectuer la synthèse de leurs constituants organiques à partir d'éléments minéraux ;
- protozoaires du règne animal qui sont incapables d'effectuer une telle synthèse et qui ont par conséquent besoin de composés organiques.

b) pluricellulaires :

Ils sont classés en métaphytes du règne végétal et en métazoaires du règne animal. L'association des cellules revêt donc un degré de complexité très variable : de la simple juxtaposition de cellules semblables placées bout à bout (certaines algues), à des cellules qui se différencient pour entrer dans la constitution d'un tissu.

B. La Biologie Cellulaire

- Disposant d'une théorie scientifique solide, bénéficiant de progrès technologiques considérables dans le domaine des microscopes, de la mise au point de nouvelles méthodes d'études, l'étude de la cellule ou cytologie devait connaître un essor rapide. Des découvertes capitales comme celles des chromosomes (1888), des « substances nucléiques », du rôle du noyau dans la transmission des caractères héréditaires, permettaient de comprendre que la cellule est non seulement l'unité de structure et de fonction, mais aussi l'unité génétique des êtres vivants.

- Malgré ces progrès spectaculaires, la cytologie classique était restée dans l'impossibilité de répondre, pour l'essentiel, au moins à trois questions fondamentales :

– quelle est la structure exacte et quelles sont les fonctions des différents organites cellulaires ?

– si tous les êtres vivants sont constitués de cellules, comment expliquer leur diversité, autrement dit quel est le support de leur spécificité ?

– quel est le mécanisme intime de l'hérédité ?

• Plusieurs grandes acquisitions d'ordre technologique et théorique, ont permis de progresser considérablement dans notre connaissance de la vie cellulaire :

– la microscopie électronique a permis de révéler l'architecture des différents constituants cellulaires ;

– les méthodes de fractionnement réalisent une véritable dissection des organites cellulaires. Associées à la microscopie électronique et à la biochimie, elles offrent la possibilité d'établir un lien entre les structures et les fonctions ;

– le concept de macromolécules, enfin, a révélé que l'une des propriétés de la matière vivante est d'être constituée, et de pouvoir synthétiser des macromolécules (acides nucléiques, protéines). Les macromolécules sont des enchaînements de motifs élémentaires, appartenant à quelques dizaines d'espèces chimiques distinctes, dont les propriétés ont permis de comprendre, pour l'essentiel, le mécanisme intime de l'hérédité et de la diversification des espèces.

Le concept de macromolécules a été à l'origine d'un développement considérable de la cytologie, de l'immunologie, de la biologie moléculaire, de la génétique... et de leurs méthodes d'investigation dont les biotechnologies.

Comme le dit André Lwoff : « Quand le monde vivant est considéré au niveau cellulaire on découvre :

– **une unité de plan** : chaque cellule eucaryote possède un noyau inclus dans le protoplasme,

– **une unité de fonction** : le métabolisme est essentiellement le même dans toutes les cellules,

– **une unité de composition** : les macromolécules de tous les êtres vivants sont constituées par les mêmes petites molécules. Le problème de la diversité de structure et de fonction, le problème de l'hérédité et le problème de la diversification des espèces ont été résolus par l'utilisation d'un petit nombre de matériaux de construction, organisés en macromolécules spécifiques ».

• La dernière « révolution » est venue de la génomique et du décryptage progressif de l'intégralité du génome d'organismes de plus en plus nombreux, unicellulaires et pluricellulaires, mais aussi de la génétique, avec la découverte des gènes responsables de pathologies humaines. Le brouillon (incomplet) du génome humain publié en 2001 et complété les années suivantes apporte deux informations complémentaires : l'ensemble du répertoire des gènes (20 500 environ chez l'Homme codant des protéines, plusieurs centaines d'autres codant pour des ARN) mais aussi leur environnement génomique propre. Cette connaissance ouvre un champ d'investigation très large :

– l'étude systématique des deux types de molécules produites par ces gènes (ARN, ou ARN et protéines) et de leurs interactions dans des conditions normales et pathologiques.

– la dissection des mécanismes de régulation de ces gènes.

On ne connaît par exemple qu'environ 2000 gènes impliqués dans des maladies monogéniques, humaines répertoriées par le site web OMIM alors que le nombre de ces gènes

est probablement quatre fois plus élevé. Il existe aussi des maladies complexes dites multigéniques faisant intervenir plusieurs gènes différents.

Les approches méthodologiques sont multiples : la production de modèles animaux de maladies humaines, le suivi du devenir de protéines marquées en temps réel dans les cellules, la mise au point de méthodes globales d'analyse des ARN (le « transcriptome » via les « puces à expression ») et des protéines (le « protéome » via la spectrométrie de masse)...

• La Biologie Cellulaire est une discipline carrefour dont l'objectif est de préciser au niveau cellulaire les relations structure-fonction, leurs régulations et leurs dysfonctionnements. Elle amène à une vision intégrée, à la fois analytique et synthétique, qui n'est plus seulement morphologique ou seulement moléculaire, des processus vitaux de la cellule et de leurs dérèglements.

Fondateur de l'anatomie pathologique, Virchow pensait que toutes les affections pathologiques étaient dues à des altérations des cellules. Après Pasteur, Metchnikoff insista sur l'importance fondamentale du phénomène d'interaction entre les cellules et les bactéries pathogènes dans l'évolution des affections inflammatoires.

Les progrès de la biologie cellulaire ont permis de montrer que des lésions cellulaires, ou encore des anomalies des phénomènes de reconnaissance et de communication entre les cellules, jouent un rôle déterminant dans les mécanismes physiopathologiques de très nombreuses maladies.

C. Aperçu général sur l'architecture et les fonctions cellulaires

I. La cellule eucaryote animale

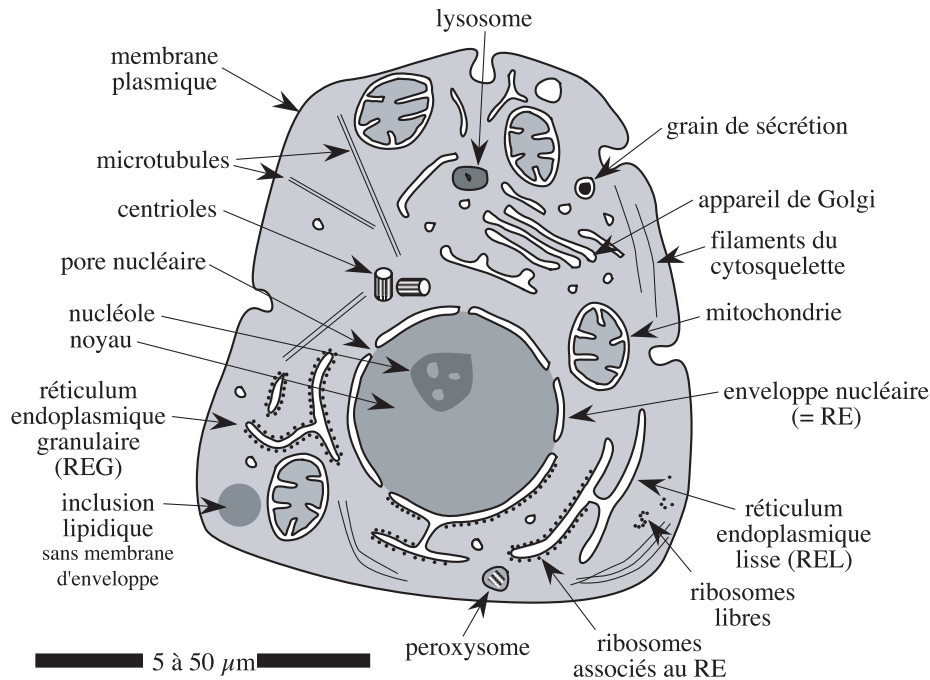
Quelles que soient leur forme, leur dimension, leur spécialisation et leur mode de vie, les innombrables cellules d'un organisme humain présentent une unité architecturale caractérisée par un ensemble ordonné de macromolécules réparties, comme chez tous les eucaryotes, en deux compartiments, le **noyau** et le **cytoplasme**, étroitement interdépendants sur le plan fonctionnel, et séparés du milieu extracellulaire par la **membrane plasmique** (figure 1/1).

Cette organisation architecturale est très stricte et elle se maintient malgré le brassage moléculaire incessant qui sous-tend les fonctions de synthèse, de respiration, de « digestion » dont la cellule est le siège.

De nombreux exemples en pathologie prouvent que toute altération de cette architecture entraîne des perturbations fonctionnelles pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire : structure et fonction sont étroitement liées et toute anomalie de l'une compromet la seconde.

1. Le noyau

– Ce compartiment, délimité par l'enveloppe nucléaire, contient l'acide désoxyribonucléique (ADN), macromolécule fragmentée en 46 segments chez l'Homme, les chromosomes, et dans laquelle est stockée l'information génétique. Cette information est transmise au cytoplasme sous la forme de plusieurs familles de molécules d'acide ribonucléique (ARN).



Délimité par la membrane plasmique, le cytoplasme renferme des organites entourés par une membrane d'enveloppe simple (système endomembranaire : Golgi, réticulum endoplasmique, lysosome, vésicules et vacuoles, enveloppe nucléaire...; peroxysome) ou double (mitochondrie), les éléments du cytosquelette (filaments, microtubules et dérivés centriolaires), le reste constituant le cytosol.

Figure 1/1 : schéma d'organisation d'une cellule eucaryote animale
(d'après une coupe ultrafine observée en microscopie électronique en transmission)

– Pendant la division cellulaire, une copie conforme de cette information est transmise aux cellules-filles, sous la forme de chromosomes.

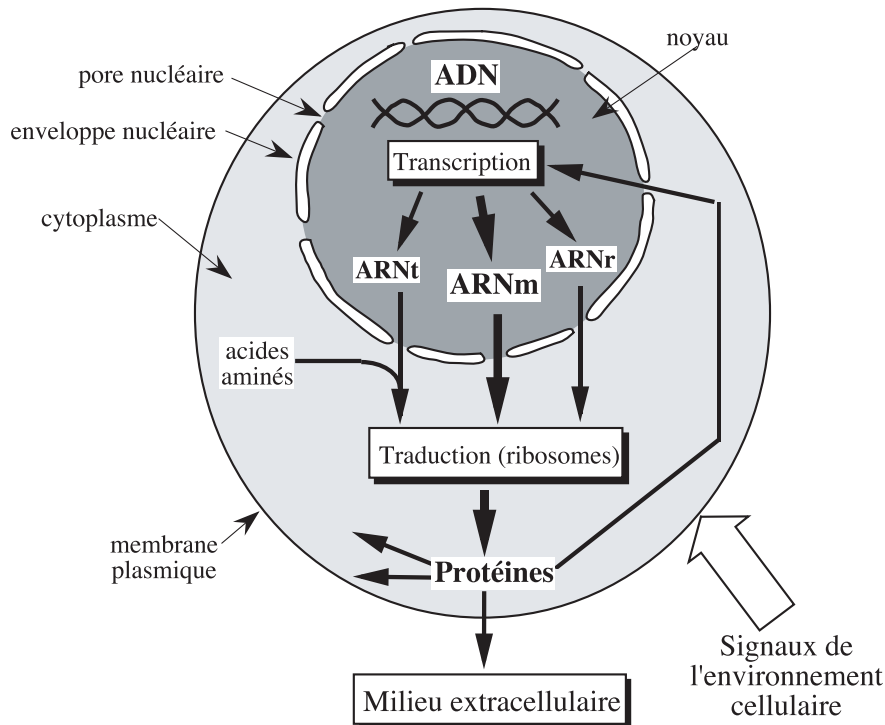
– Dans l'intervalle de deux divisions (interphase), le noyau, dans lequel sont visibles la **chromatine** et un ou plusieurs nucléoles, impose au cytoplasme la synthèse de protéines, et, en particulier d'enzymes, selon un plan de fabrication strictement conforme à l'information contenue dans l'ADN. Le noyau contrôle ainsi toutes les activités cellulaires dans la mesure où toutes les réactions biochimiques de la cellule nécessitent l'intervention d'enzymes spécifiques. Il existe ainsi un « courant informationnel » du noyau vers le cytoplasme, et aussi du cytoplasme vers le noyau (figure 1/2).

2. Le cytoplasme

L'organisation ultrastructurale du cytoplasme est beaucoup plus complexe que celle du noyau. Il est limité par la membrane plasmique qui contrôle les échanges entre la cellule et son environnement.

Il comprend un ensemble de compartiments individualisés sur le plan morphologique grâce à leur membrane d'enveloppe (figure 1/1) mais qui interagissent entre eux grâce à des flux membranaires et/ou à des échanges de molécules. Ces **compartiments membranaires** que l'on peut subdiviser en deux catégories distinctes, d'une part le système endomembranaire (réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, lysosomes...) d'autre part mitochondries et peroxysomes, seront détaillés dans les chapitres suivants. Ils baignent dans le **cytosol**, de viscosité variable et siège de très nombreuses réactions biochimiques,

qui contient le **cytosquelette** et échange de nombreuses molécules avec les compartiments membranaires, le nucléoplasme et le milieu extracellulaire *via* la membrane plasmique.



La structure de chaque protéine est inscrite en code dans l'ADN, support de l'information génétique. Cette information est transcrite sous la forme des différents types d'ARN qui passent dans le cytoplasme pour apporter l'information nécessaire à la machinerie cytosolique responsable de la synthèse des protéines ou traduction. Ne sont représentés que les ARN de grande taille. Plusieurs classes de « petits » ARN sont aussi transcrits. Certaines protéines, en retour, vont influencer la transcription.

À ce schéma du courant informationnel entre les deux grands compartiments de la cellule eucaryote, s'ajoutent les informations que la collectivité cellulaire adresse à la cellule et qui vont contrôler son fonctionnement et sa prolifération.

Figure 1/2 : aperçu du courant d'information dans une cellule eucaryote

3. La membrane plasmique

– Elle constitue la frontière entre le cytoplasme de l'environnement cellulaire, tout en assurant des échanges permanents entre les milieux intra- et extra-cellulaires. Elle maintient en particulier une différence de concentration ionique (ou gradient) entre le milieu extracellulaire et le cytosol, gradient sans lequel la vie de la cellule est impossible.

– Notons déjà que le milieu extracellulaire est l'équivalent topologique de la lumière du système endomembranaire : les phénomènes d'endo- et d'exocytose mettent en communication transitoire la lumière des cavités du système endomembranaire et le milieu extracellulaire.

– L'ensemble des caractéristiques de la membrane plasmique permet à chaque cellule d'avoir une activité « sociale », avec les différentes collectivités cellulaires qui constituent un organisme, grâce aux moyens de communication intercellulaire. À l'état normal, le fonctionnement des diverses collectivités cellulaires est parfaitement coordonné.

Remarques

- Les levures sont des cellules eucaryotes faisant partie des champignons unicellulaires (végétaux dépourvus de chlorophylle). Ces cellules sont utilisées depuis très longtemps pour la production d'alcool (fermentation alcoolique), et celle de CO₂ en boulangerie (levée de la pâte à pain). Certaines levures peuvent être pathogènes pour l'homme (*Candida albicans*).
- Ces cellules sont d'un intérêt exceptionnel pour étudier les aspects génétiques de la biologie cellulaire des eucaryotes car elles se reproduisent presque aussi rapidement que les bactéries et la taille de leur génome représente moins de 1 % de celle des cellules des mammifères. Le génome de la levure de bière *Saccharomyces cerevisiae* (16 chromosomes nucléaires et un chromosome mitochondrial) a été séquencé en totalité en 1997.

II. De la cellule eucaryote aux tissus et aux organes**1. Les organismes pluricellulaires sont constitués par une grande variété de types cellulaires (de l'ordre de 200 chez l'homme) qui ont des formes, des tailles et des particularités biochimiques qui leur sont propres et qui leur permettent d'assurer des fonctions spécialisées (ou « spécifiques »).**

La séparation des fonctions est l'une des caractéristiques de tous les métazoaires. La coordination et la régulation des cellules spécialisées est réalisée grâce à de multiples systèmes de **communication intercellulaire**.

2. Des cellules d'un ou plusieurs types s'associent pour former une entité morphologique et fonctionnelle appelée tissu.

Les tissus animaux sont classés en 5 catégories :

- les **épithéliums** dont les cellules jointives, associées en une ou plusieurs couches, forment des feuillettes qui revêtent la surface corporelle (l'épiderme...), celle de cavités internes (tube digestif...) marquant ainsi la frontière entre l'intérieur de l'organisme et le milieu extérieur. Certains de ces épithéliums ont des fonctions sécrétrices (épithéliums glandulaires).

D'autres épithéliums revêtent la paroi des vaisseaux sanguins, ce sont les endothéliums, ou celles des grandes cavités de l'organisme (plèvre, péritoine, péricarde) : ce sont les mésothéliums. La classification des épithéliums est basée sur la forme de leurs cellules et sur le nombre de couches cellulaires qui les constituent (figure 1/3). Ils reposent sur une **lame basale** qu'ils contribuent à synthétiser et qui constitue la frontière avec les tissus conjonctifs.

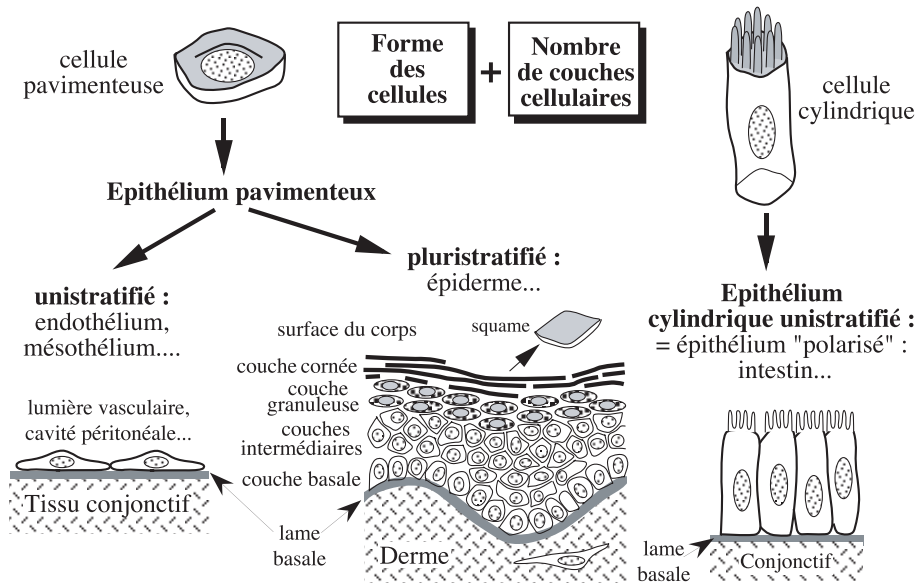
- les **tissus conjonctifs** comportant des cellules, souvent isolées, et un matériel extracellulaire abondant ou « **matrice extracellulaire** » qu'elles élaborent en grande partie. Le tissu osseux, le cartilage sont des tissus conjonctifs avec une matrice extracellulaire spécialisée.

- le **tissu nerveux** qui comporte deux types de cellules spécialisées, les neurones et les cellules gliales ;

- le **tissu musculaire** ;

- le « **tissu** » **sanguin**.

3. Les organes sont des entités anatomiques et fonctionnelles (rein, œil...) formées par plusieurs types de tissus.



Elle est fonction de la forme et la taille des cellules (pavimenteuse ou cylindrique) et du nombre des couches cellulaires (une seule : épithéliums unistratifiés; plusieurs couches : épithéliums pluristratifiés).

Figure 1/3 : classification des épithéliums : exemple de trois épithéliums

III. La cellule des procaryotes

– Une cellule procaryote est définie par l'absence de noyau. Les bactéries en sont le prototype (figure 1/4).

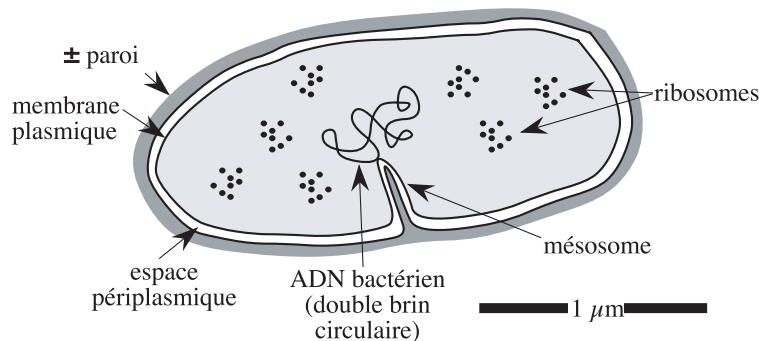


Figure 1/4 : schéma d'une cellule bactérienne

– De structure très simple, une bactérie est limitée par une membrane plasmique, qui peut être éventuellement doublée par une paroi (bicouche lipidique, riche en liposaccharides et comportant des protéines de transport, les porines). En bactériologie médicale, la coloration de GRAM permet de distinguer les bactéries possédant une paroi (non colorées, elles sont dites GRAM négatives), des bactéries dépourvues de paroi (GRAM positives).

– Les bactéries sont dépourvues de système endomembranaire (et par conséquent d'enveloppe nucléaire), de mitochondries, de peroxyosomes....

– Elles possèdent un cytosquelette composé de protéines qui présentent des analogies de séquence peptidique avec des protéines constitutives du cytosquelette des eucaryotes (actine, tubuline, protéines associées). Mais, même si certaines de ces protéines sont