

EDULINK - LIVE project
2 ° International Plenary
Meeting

December 2009

Séminaire de

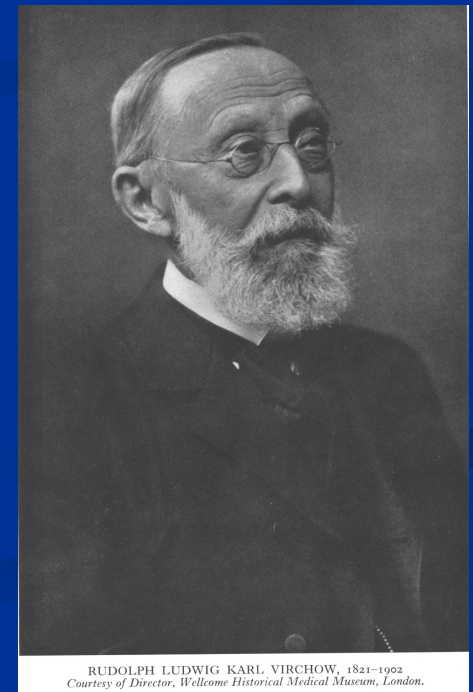
l'Université d'Owendo -
Libreville - Gabon

De la lésion de la cellule à la mort cellulaire

**Prof. Maria Pia Viola Magni
University of Perugia
Italy
Lésion cellulaire**

La démonstration initiale

- La première personne qui a décrit la lésion élémentaire de la cellule a été
- Virchow en 1858
- Les différentes parties peuvent être examinées séparément
- Membrane cellulaire
- Mitochondries
- Lysosomes
- Noyau



Membrane cellulaire

La membrane cellulaire est le plus vieux organe et il représente la peau de la cellule. Ses fonctions sont:

Identification

Adhésion

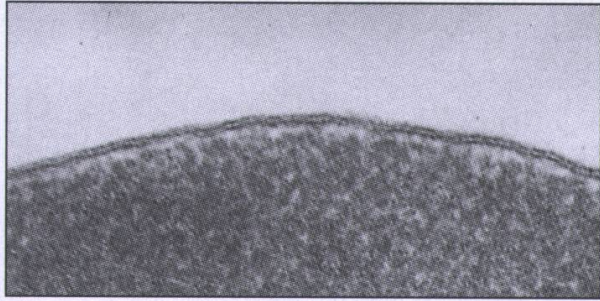
Communication

Échange

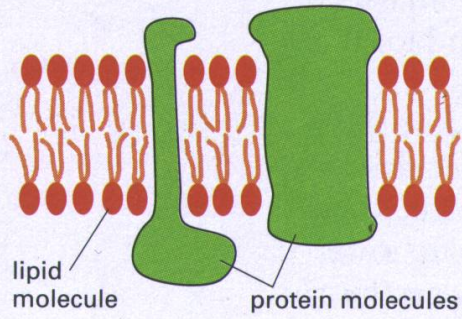
Respiration

Digestion dans certains cas

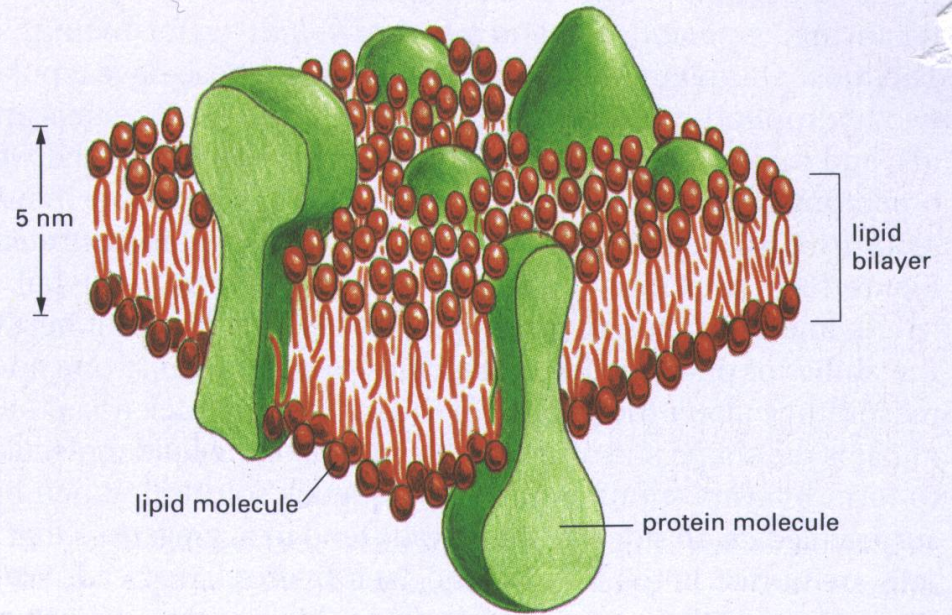
La structure est formée par une double couche de phospholipides et protéines comprenant quelques glycoprotéines



(A)



(B)



(C)

Table 10-1 Approximate Lipid Compositions of Different Cell Membranes

Lipid	Percentage of Total Lipid by Weight					
	Liver Plasma Membrane	Erythrocyte Plasma Membrane	Myelin	Mitochondrion (inner and outer membranes)	Endoplasmic Reticulum	<i>E. coli</i>
Cholesterol	17	23	22	3	6	0
Phosphatidyl-ethanolamine	7	18	15	35	17	70
Phosphatidylserine	4	7	9	2	5	trace
Phosphatidylcholine	24	17	10	39	40	0
Sphingomyelin	19	18	8	0	5	0
Glycolipids	7	3	28	trace	trace	0
Others	22	13	8	21	27	30

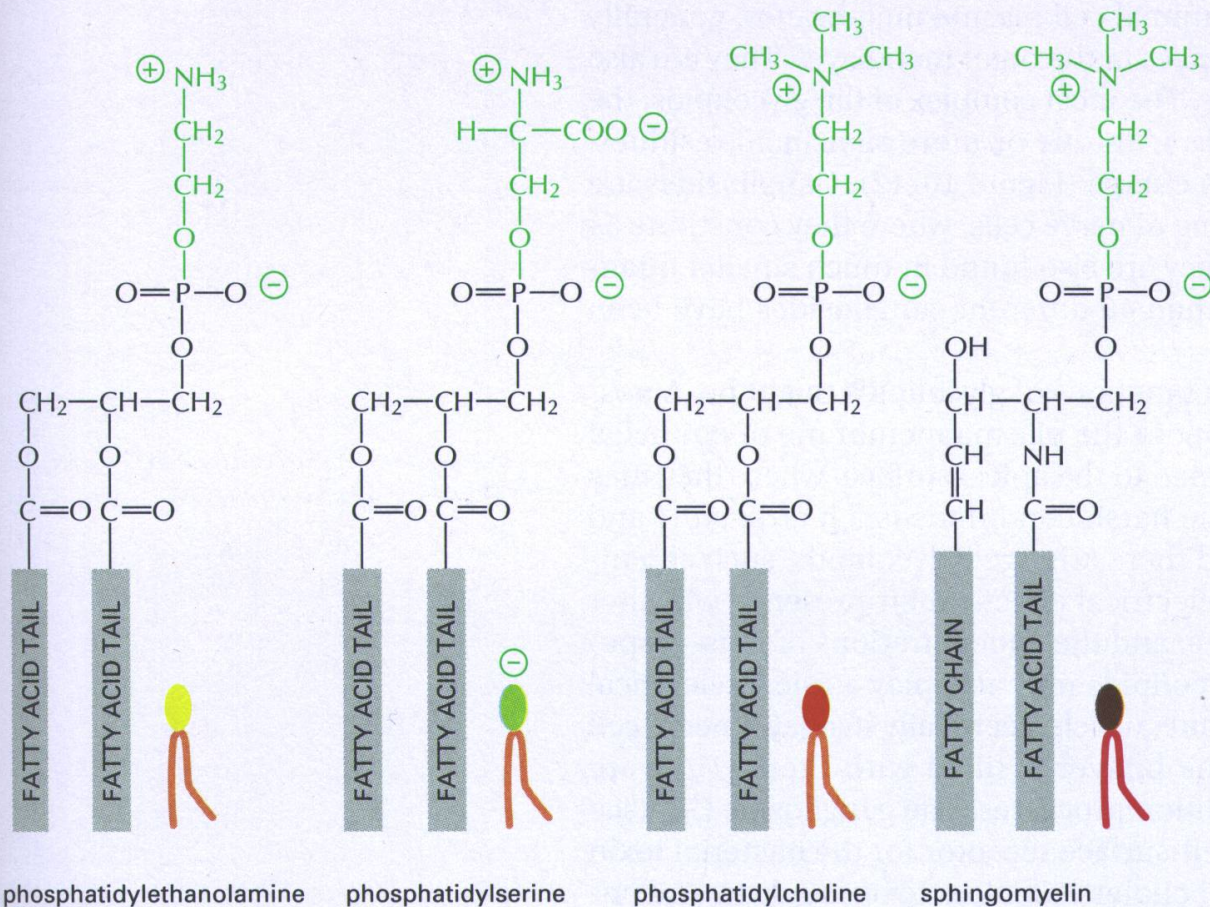


Figure 10-10 Four major phospholipids in mammalian plasma membranes. Note that different head groups are represented by different symbols in this figure and the next. All of the lipid molecules shown are derived from glycerol except for sphingomyelin, which is derived from serine.

Les quatre plus importants phospholipides de la membrane plasmique des mammifères: Toutes les molécules lipidiques dérivent du glycérol à l'exception de la sphingomyéline qui dérive de la sérine

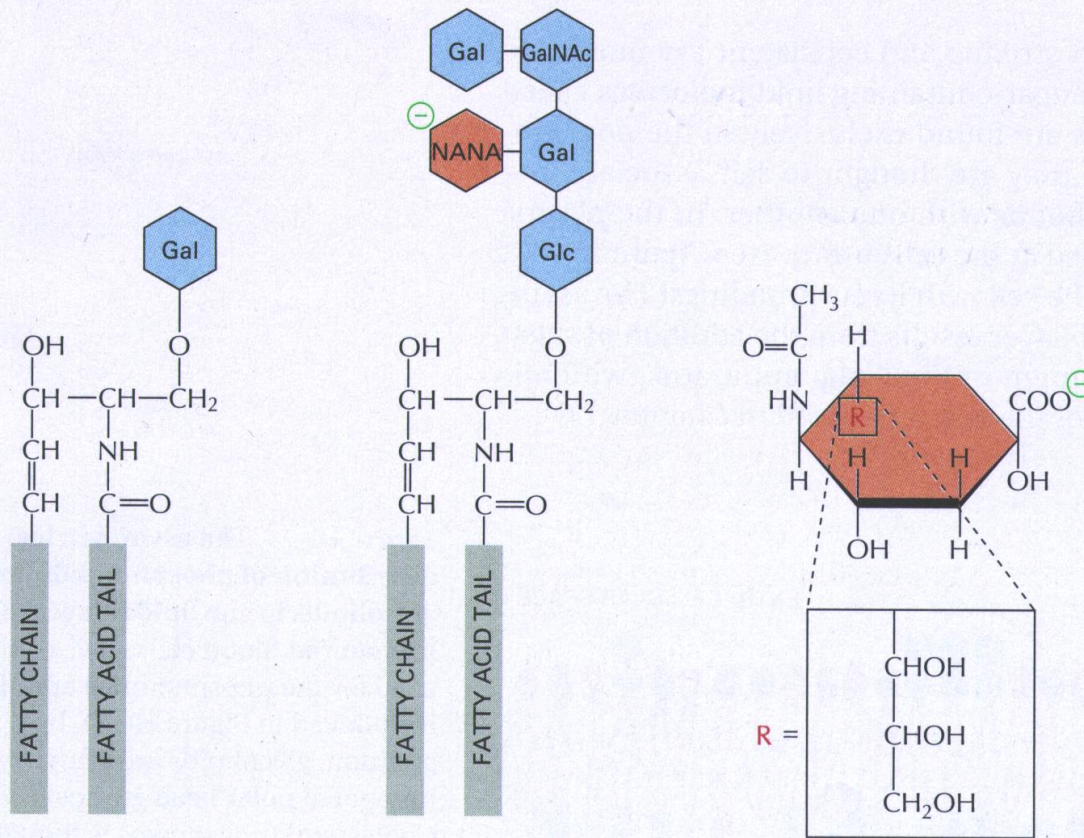
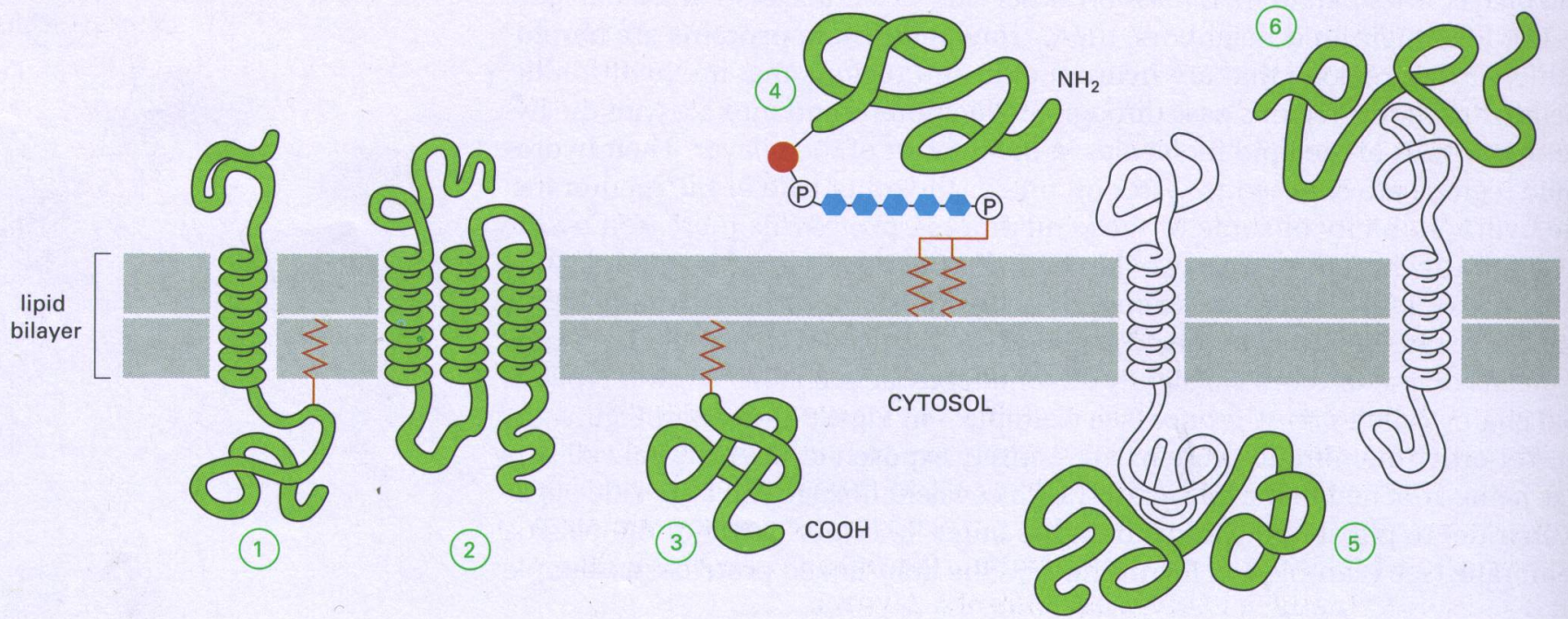


Figure 10–12 Glycolipid molecules.

Galactocerebroside (A) is called a *neutral glycolipid* because the sugar that forms its head group is uncharged. A ganglioside (B) always contains one or more negatively charged sialic acid residues (also called *N-acetylneuraminic acid*, or NANA), whose structure is shown in (C). Whereas in bacteria and plants almost all glycolipids are derived from glycerol, as are most phospholipids, in animal cells they are almost always produced from sphingosine, an amino alcohol derived from *serine*, as is the case for the phospholipid sphingomyelin (see Figure 10–10). Gal = galactose; Glc = glucose, GalNAc = *N*-acetylgalactosamine; these three sugars are uncharged.

Les protéines ont différentes localisations. Certaines traversent la double couche, quelques unes sont seulement présentes sur la superficie externe ou interne



**Les différentes classes de
protéines peuvent être
séparées par électrophorèse**

Modèle de course des protéines de membrane des érythrocytes par une électrophorèse dans un gel de SDS-Polyacrylamide. Le gel en A est coloré avec Bleu de Coomassie. Les positions des plus importantes protéines dans le gel sont indiquées dans le dessin en B; la glycophorine est en rouge pour la distinguer de la bande 3. Les autres bandes du gel ont été omises du dessin. La grande quantité de carbohydrate dans les molécules de glycophorine ralentit leur migration et leur course est presque aussi lente que les plus grosses molécules de la bande 3.

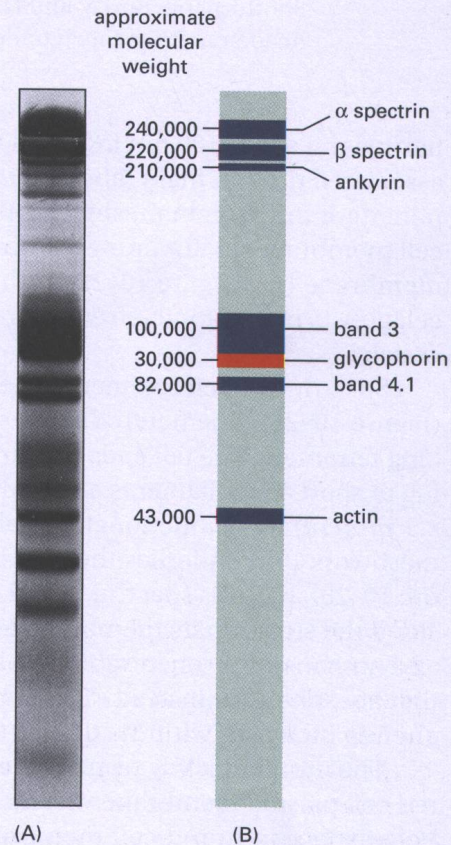


Figure 10-24 SDS polyacrylamide-gel electrophoresis pattern of the proteins in the human red blood cell membrane. The gel in (A) is stained with Coomassie blue. The positions of some of the major proteins in the gel are indicated in the drawing in (B); glycophorin is shown in *red* to distinguish it from band 3. Other bands in the gel are omitted from the drawing. The large amount of carbohydrate in glycophorin molecules slows their migration so that they run almost as slowly as the much larger band 3 molecules. (A, courtesy of Ted Steck.)

Altération des membranes

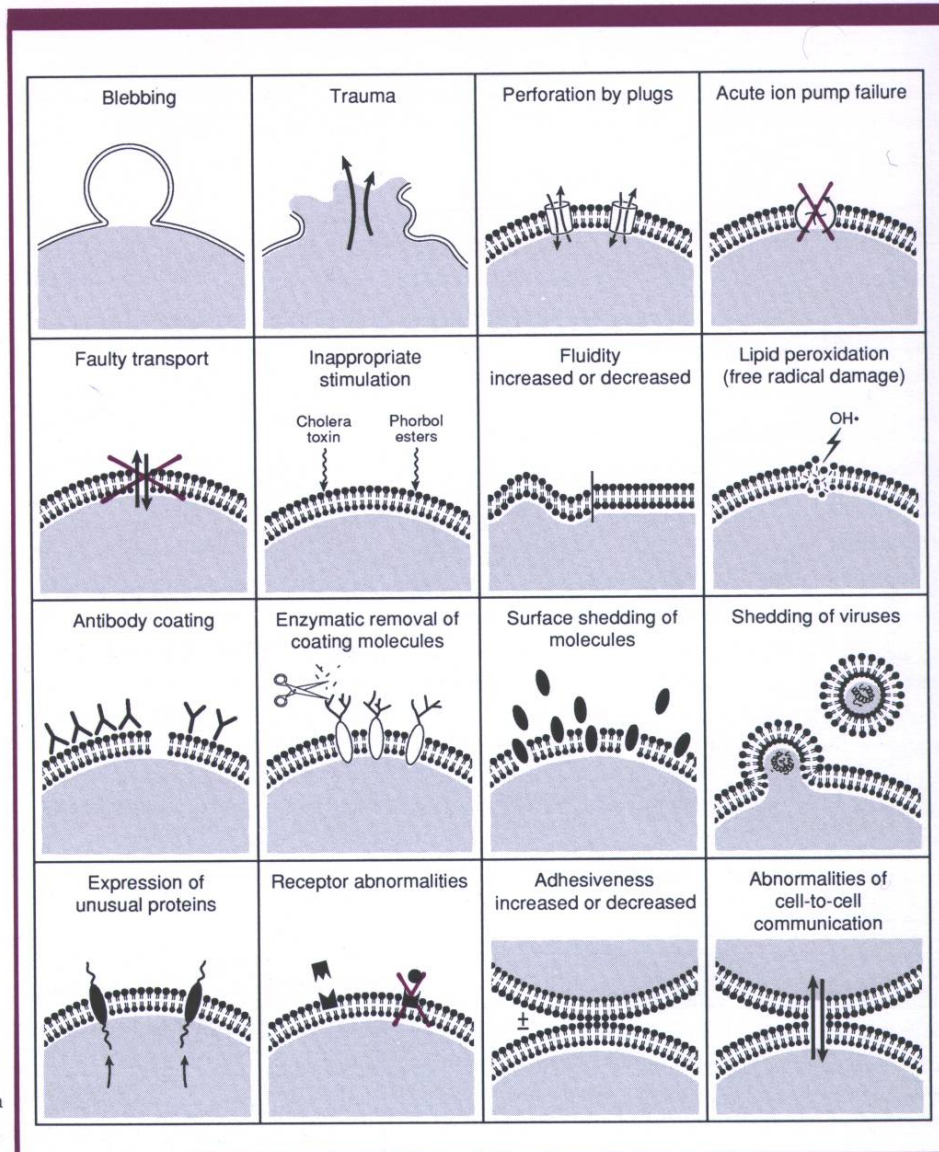


FIGURE 4.1
Disturbances of the cell membrane: a diagram of the 16 most common types.

Bourgeoisement cellulaire

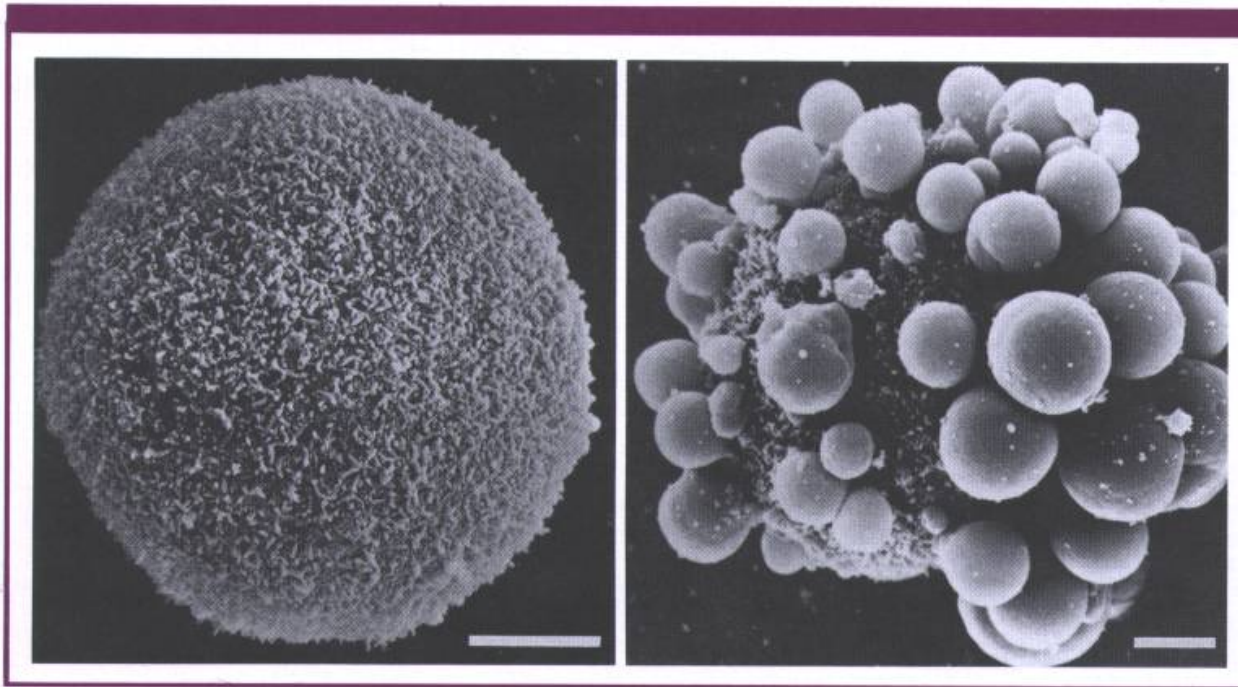


FIGURE 4.2

Left: Normal rat liver cell incubated in buffer. *Right:* Similar cell that is blebbing after 30 minutes incubation with two toxic agents (dicoumarol and menadione). The formation of blebs appears to reflect the inability of the cell to maintain normal links between cytoskeleton and surface membrane. Scanning electron microscopy. **Bars** = 3 μm . (Reproduced with permission from [25].)

Gauche: hépatocytes normales de rat. Droite: même cellule qui bourgeonne après 30 minutes d'incubation avec 2 agents toxiques. La formation des bourgeonnements semble refléter l'incapacité de la cellule à maintenir les normales connexions entre cytosquelette et membrane de superficie.

Augmentation de la perméabilité

- a) activation des phospholipases**
- b) formation de lysolecithine**

Lésion toxique

a) excès de cholestérol: acanthocytes

b) Alcool

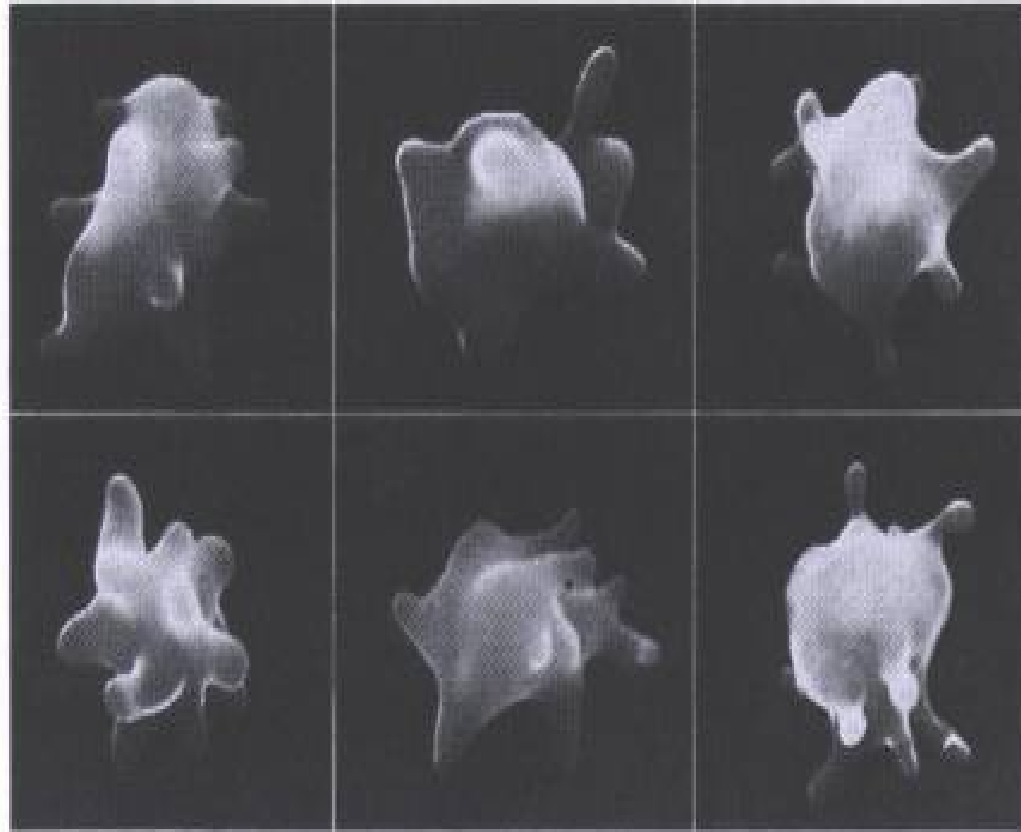
c) toxines:

- . tetrodotoxine bloque les canaux du sodium**

- . batrachotoxine**

FIGURE 4.7

Scanning electron micrographs of acanthocytes, spiny red blood cells deformed by an excess of cholesterol in their membranes. (Reproduced with permission from [6].)



Microphotographies d'acanthocytes, érythrocytes épineux déformés par un excès de cholestérol dans leur membranes

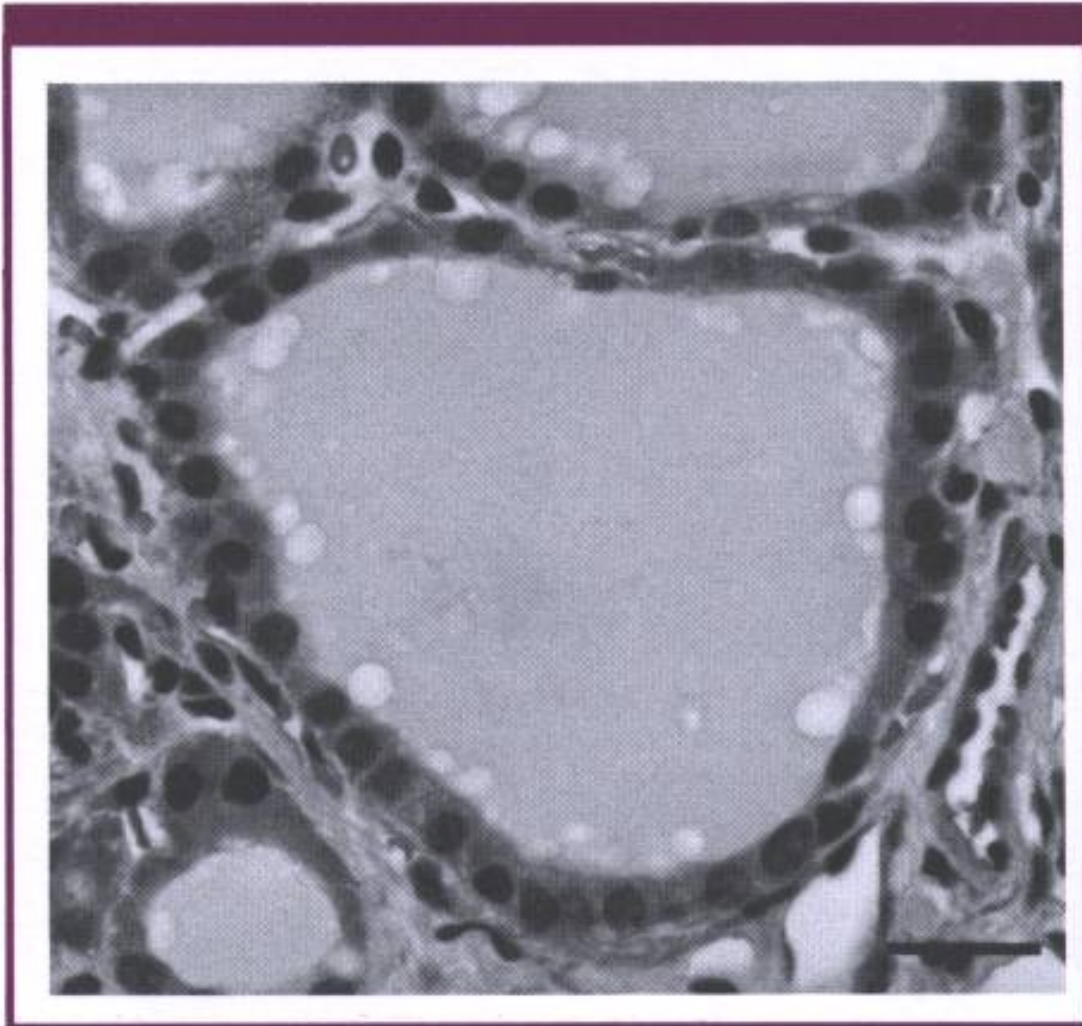


FIGURE 4.4

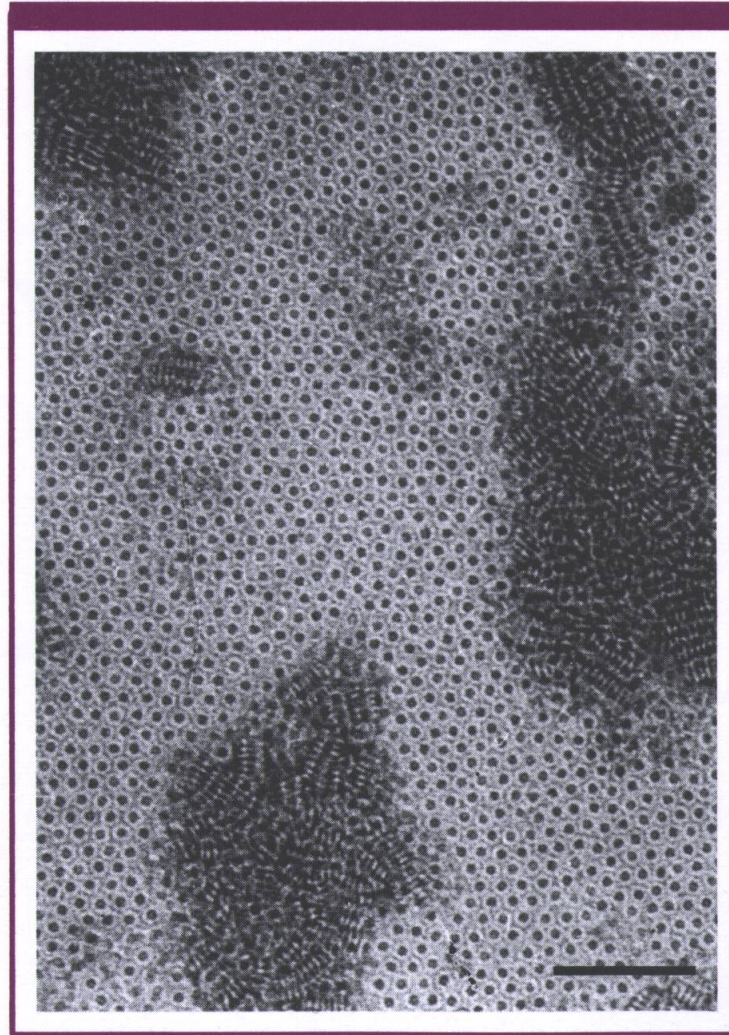
Blebbing of epithelial cells in the follicles of a human thyroid. The blebs are made visible by the colloid that fills the follicle. This example of blebbing is now recognized as a fixation artefact. Bar = 25 μm .

Bourgeonnement des cellules épithéliales des follicules thyroïdiens humains. Les bourgeons sont rendus visibles par la colloïde qui remplit le follicule. Cet exemple de bourgeonnement est reconnu pour un artifice de la fixation.

**Défaillance des pompes de membrane durant
le gonflement grave**

FIGURE 4.8

Perforations produced by saponin in an artificial lipid membrane, a mixture of lecithin and cholesterol. Saponin binds with cholesterol and produces a disturbance in the cell membrane comparable to that produced by lysolecithin (Figure 4.6). **Bar** = 0.1 μm . (Courtesy of Dr. A.D. Bangham, Cambridge, England.)



Perforation produite par la saponine dans une membrane lipidique artificielle. La saponine se lie au cholesterol et produit un dérangement de la membrane cellulaire comparable à celui produit par la lysocithine

Mitochondries

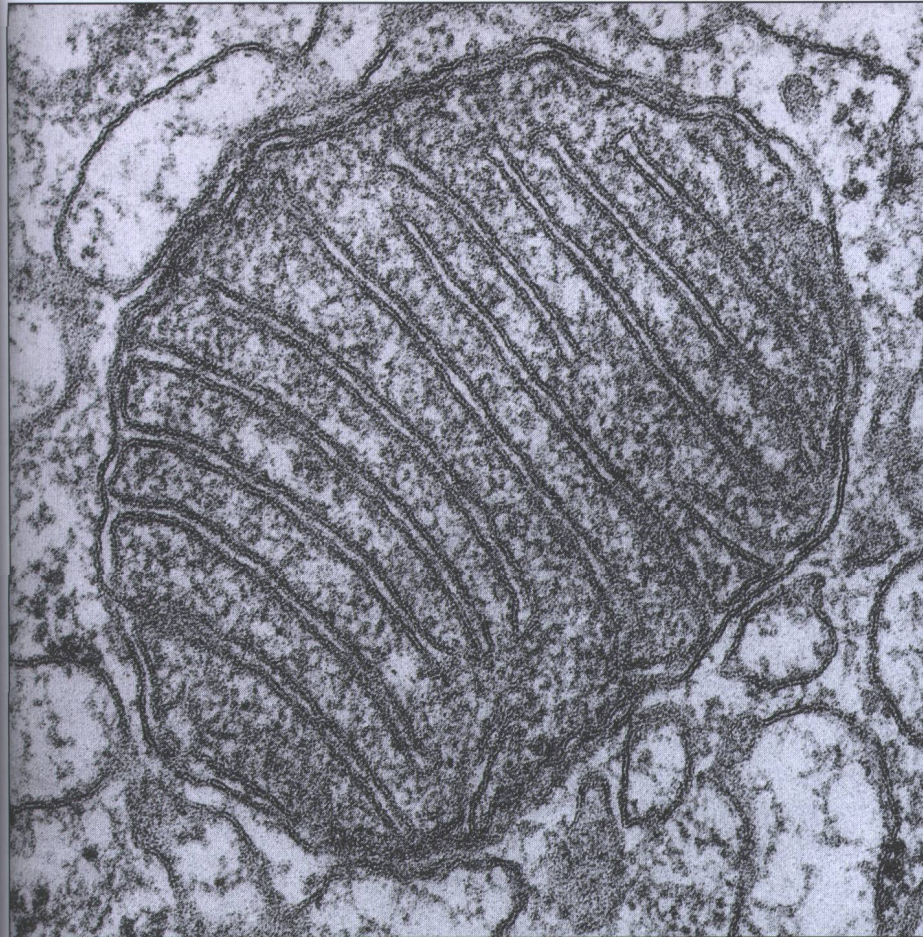


Figure 14-7 The general organization of a mitochondrion. In the liver an estimated 67% of the total mitochondrial protein is located in the matrix, 21% is located in the inner membrane, 6% in the outer membrane, and 6% in the intermembrane space. As indicated below, each of these four regions contains a special set of proteins that mediate distinct functions. (Courtesy of Daniel S. Friend.)

Organisation générale de la mitochondrie. Dans le foie, on estime que le 67% des protéines totales mitochondriales est localisé dans la matrice, le 21% dans la membrane interne, le 6% dans la membrane externe et le 6% dans l'espace intermembrane. Chacune de ces 4 régions ont un système de protéines spécifiques qui servent à différentes fonctions

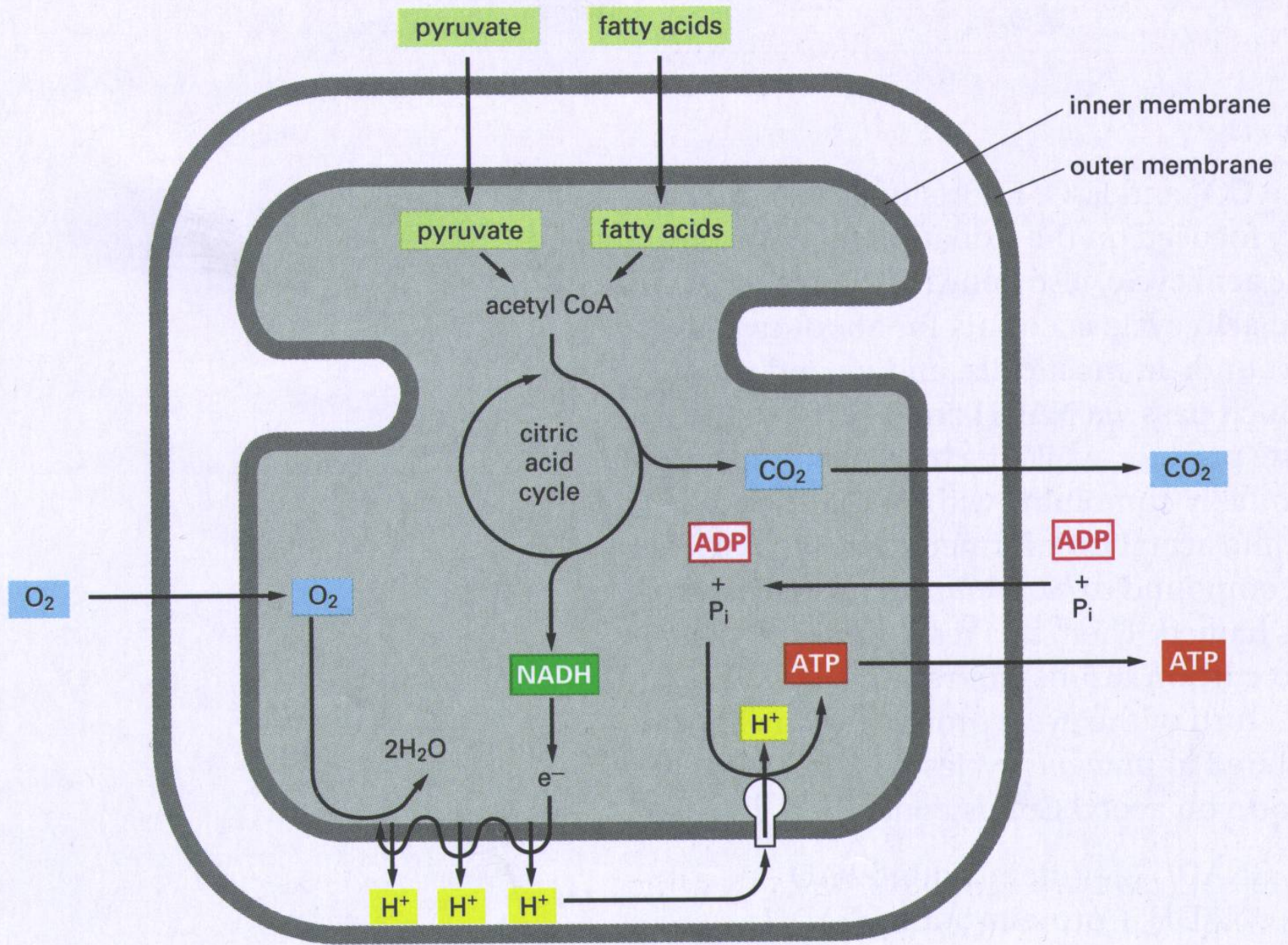


Table 14–1 Chemiosmotic Coupling

The chemiosmotic hypothesis, as proposed in the early 1960s, consisted of four independent postulates. In terms of mitochondrial function they were as follows:

1. The mitochondrial respiratory chain in the inner membrane is proton translocating; it pumps H^+ out of the matrix space when electrons are transported along the chain.
 2. The mitochondrial ATP synthase also translocates protons across the inner membrane. Being reversible, it can use the energy of ATP hydrolysis to pump H^+ across the membrane, but if a large enough electrochemical proton gradient is present, protons flow in the reverse direction through the complex and drive ATP synthesis.
 3. The mitochondrial inner membrane is equipped with a set of carrier proteins that mediate the entry and exit of essential metabolites and selected inorganic ions.
 4. The mitochondrial inner membrane is otherwise impermeable to H^+ , OH^- , and generally to anions and cations.
-

Pathologie

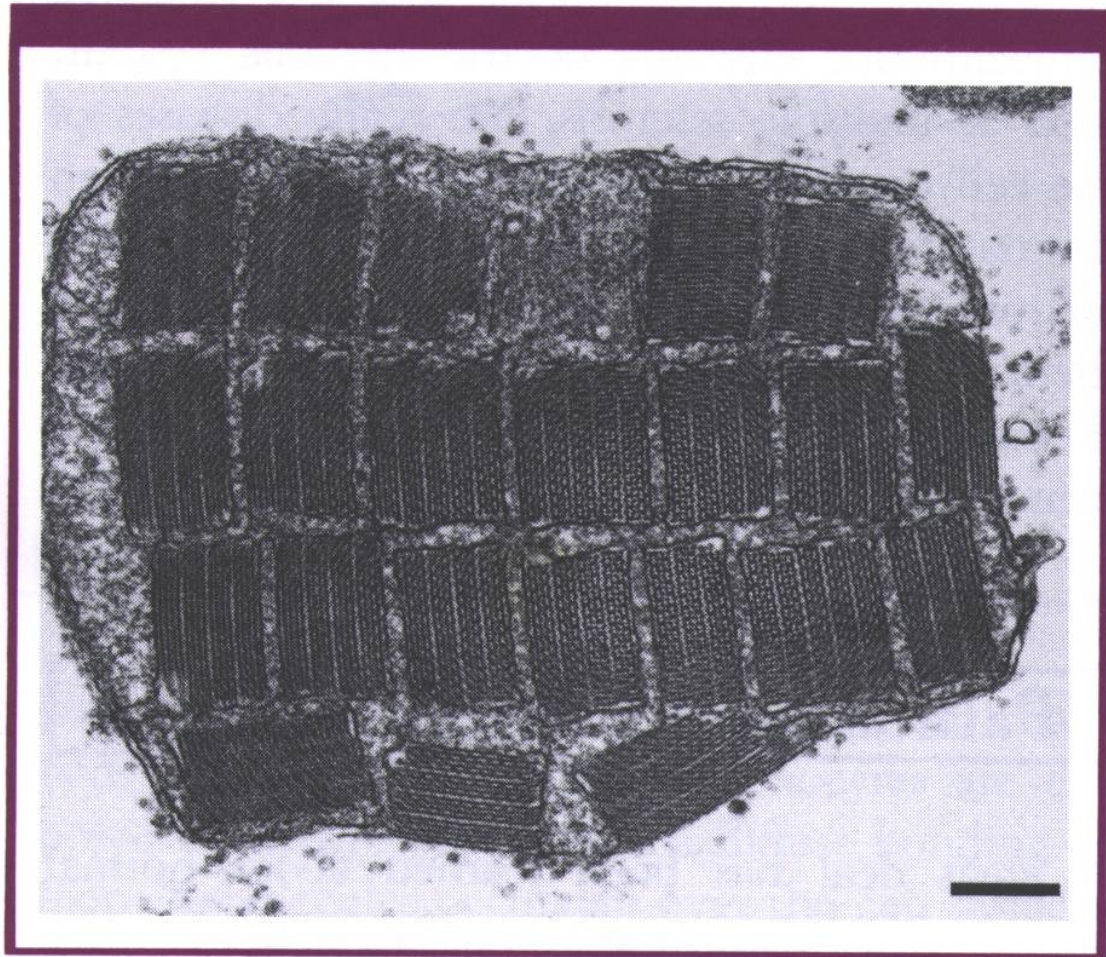
Couplage de l'oxydation avec la phosphorylation

Myopathies

FIGURE 4.12

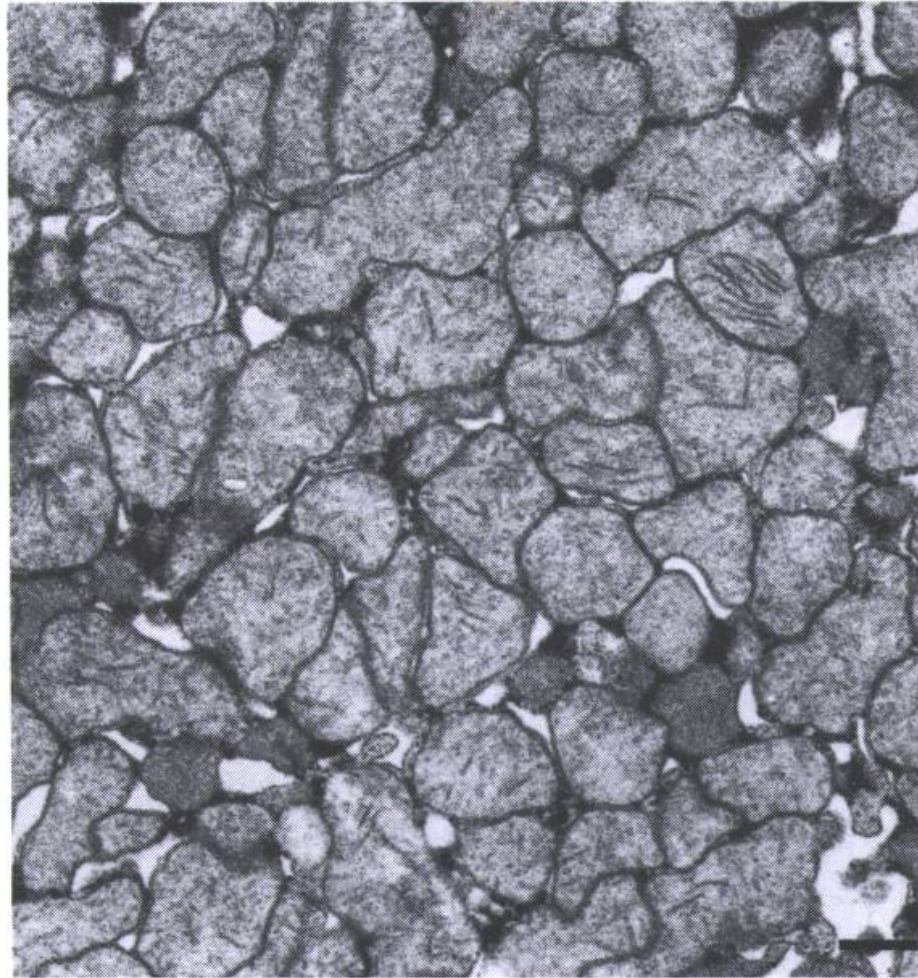
The astonishing
“parking lot mito-
chondrion.”

These paracrystalline inclu-
sions are one of
many mitochon-
drial changes
found in con-
genital myo-
pathies. Their sig-
nificance is un-
known. (Repro-
duced with per-
mission fom
[80].)



Le surprenant «Parking Lot Mitochondrion». Ces inclusions paracristallines sont un des changements mitochondriques trouvés dans les myopathies congénitales

FIGURE 4.13
Abnormal crowding of mitochondria in a liver cell, possibly representing a “benign tumor” of mitochondria. This example was an accidental finding in a case of biliary cirrhosis. **Bar** = 0.5 μm . (Reproduced with permission from [81].)



Un anormal encombrement de mitochondries dans des hépatocytes, représentant une possible « tumeur bénigne » des mitochondries. Cet exemple a été trouvé par hasard en un cas de cirrhose biliaire.

Lésion toxique mitochondrique

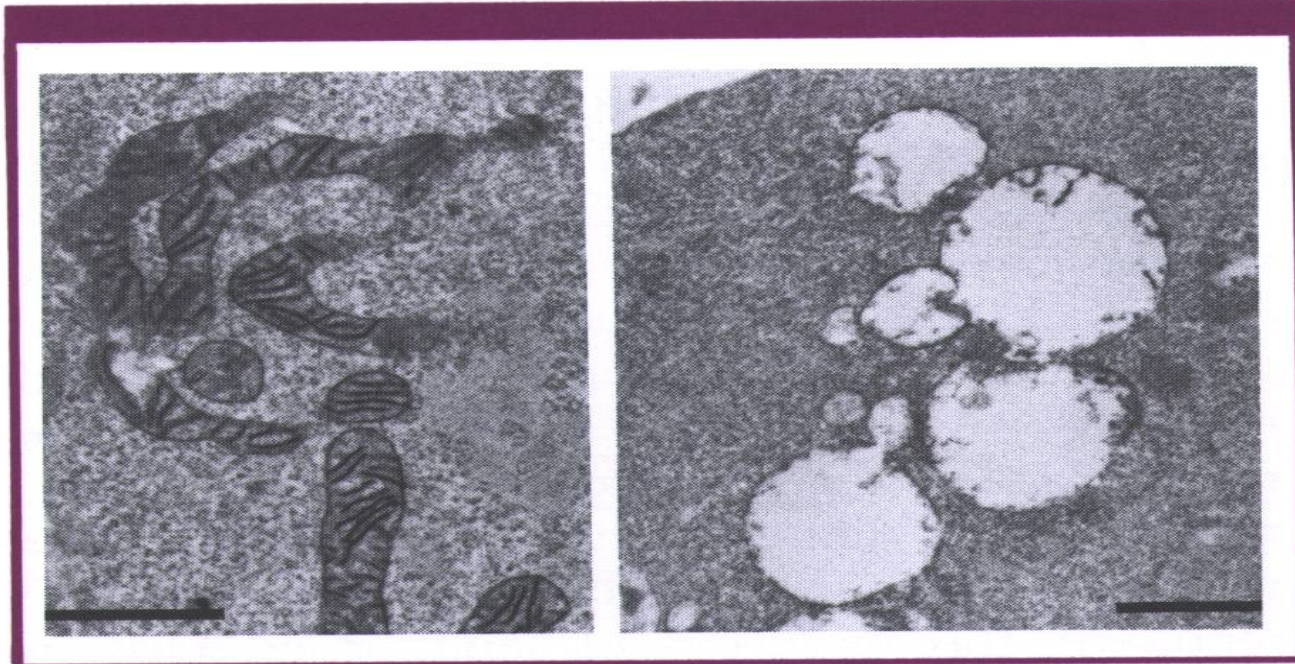


FIGURE 4.14

Example of toxic mitochondrial damage. *Left:* Normal mitochondria of Sertoli cell. *Right:* Mitochondrial swelling induced by gossypol, a disesquiterpene found in cottonseed, which has been used as a male contraceptive in China. **Bars** = 1 μm . (Reproduced with permission from [82].)

Exemple de lésion toxique mitochondrique. *Gauche:* Mitochondries normales des cellules de Sertoli. *Droite:* Gonflement mitochondrial provoqué par gossypol, un disesquiterpène trouvé dans la graine de coton, qui à été utilisé comme contraceptif masculin en Chine

Altérations Mitochondriques

- Réduction de la production d'énergie
- Augmentation de la création de ROS
- Exécution de l'apoptose à travers l'augmentation de la perméabilité de la membrane interne, réduction du potentiel électrochimique et libération de facteurs apoptotique comme le cytochrome C et l'AIF (Apoptosis Inducing Factor)

Les lysosomes

**Décrits et nommés pour la
première fois par Christian
De Duve en 1955
« Suicide bags »**

0.05–0.5 μm

ACID HYDROLASES

nucleases
proteases
glycosidases
lipases
phosphatases
sulfatases
phospholipases

pH~7.2

pH~5

H^+

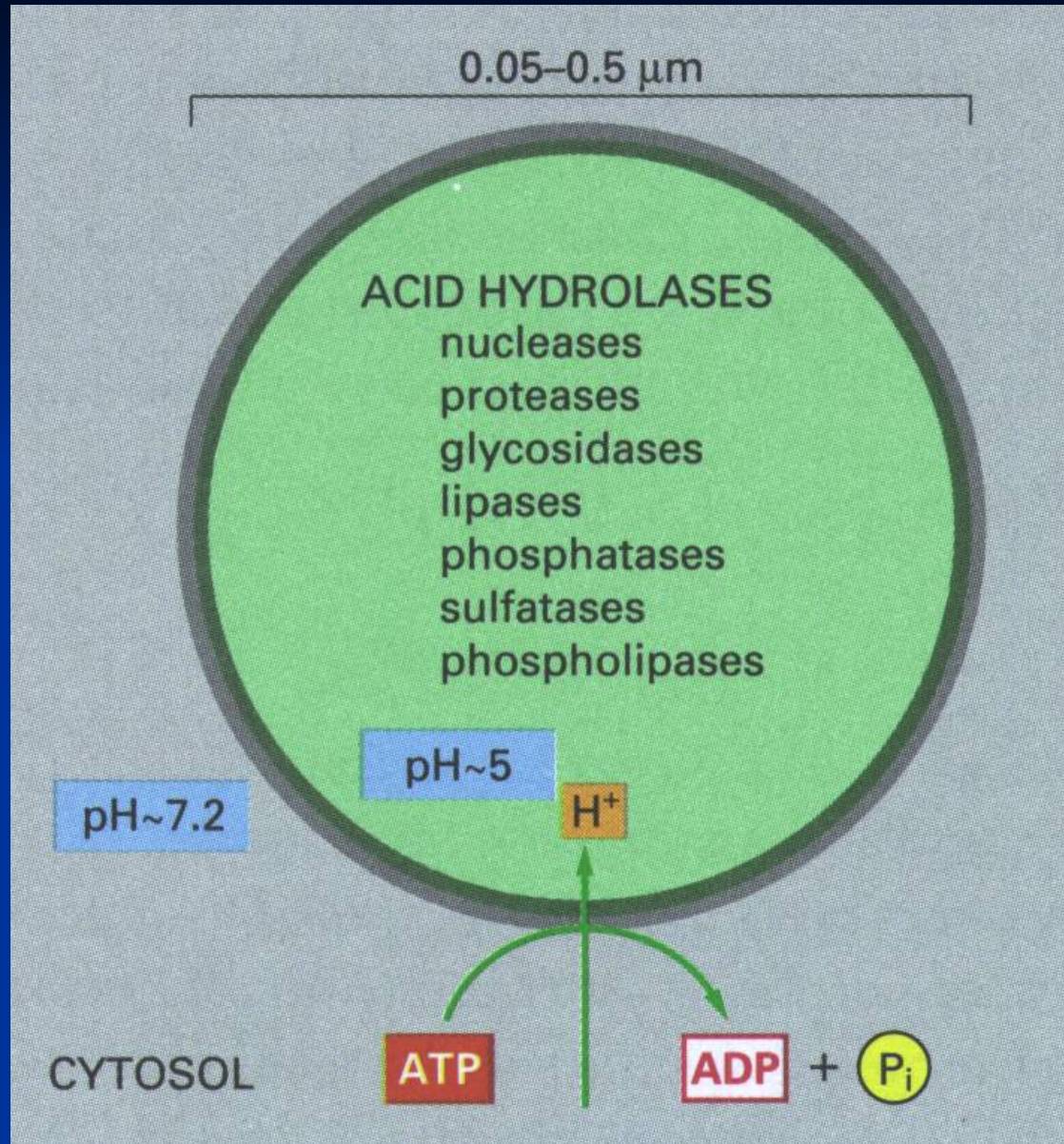
CYTOSOL

ATP

ADP

+

P_i



Sources du matériel digéré

Pinocytose
Phagocytose
Autophagie

Pathologie

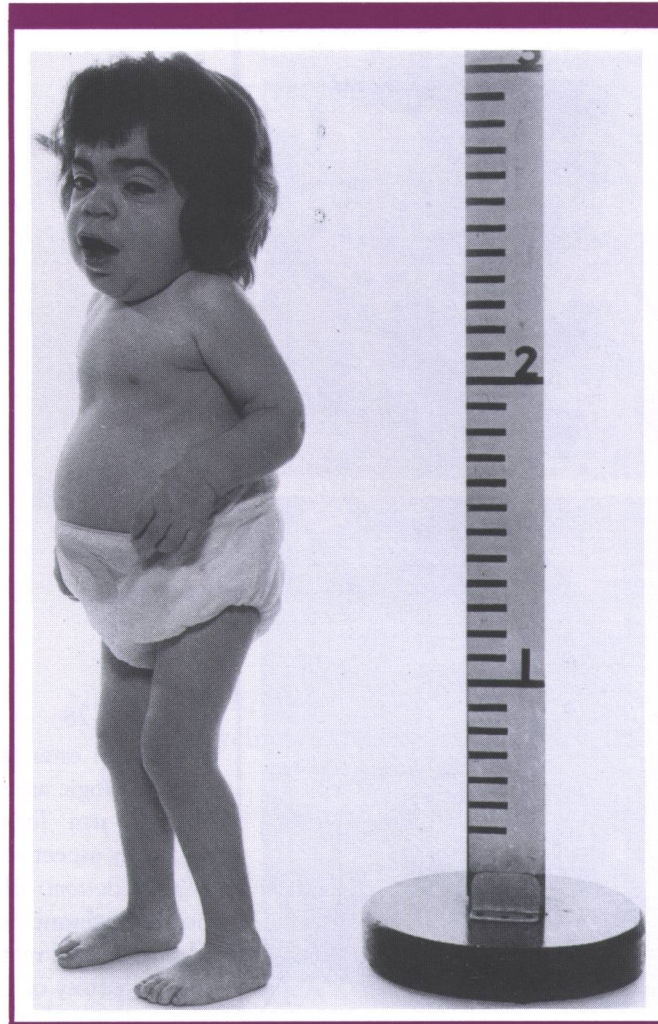
Défauts principaux

- 1)Grosse libération des enzymes dans la cellule**
Pancréatite aigue, goutte
- 1)Grosse libération des enzymes à l'extérieur de la cellule**
Facteurs d'inflammation libérés par les granulocytes
- 1)Insuccès de la fusion des lysosomes aux phagosomes**
Tuberculose

Trouble de stockage lysosomale

Trouble de stockage des Cholestéryl esters

FIGURE 4.29
Five-year-old girl with a lysosomal disease, mucopolysaccharidosis type I (also called Hurler's disease or gargoylism). Scale in feet shows stunted growth (height appropriate for a 3-year-old). (Reproduced with permission from [149].)



Enfant de 5 ans ayant une maladie lysosomale, mucopolysaccharidose de type I (syndrome de Hurler ou gargoylism « gargouille »). On observe une croissance réduite (hauteur pour un enfant de 3 ans)



FIGURE 4.30
Gargoyle on the Parish Church of St. Peter and St. Paul, Tring, Hertfordshire, England. The depressed nasal bridge, wide nostrils, thick lips, and irregular teeth recall the features of children with Hurler's disease (gargoylism). (Courtesy of Professor D. Robinson, Queen Elizabeth College, University of London. Reproduced with permission from [146].)

Gargouille sur l'église de St Pierre et Paul à Tring dans le Hertfordshire. La dépression du pont nasal, les narines larges, les lèvres épaisses et les dents petites et irrégulières rappellent le syndrome de Hurler (gargoylism)

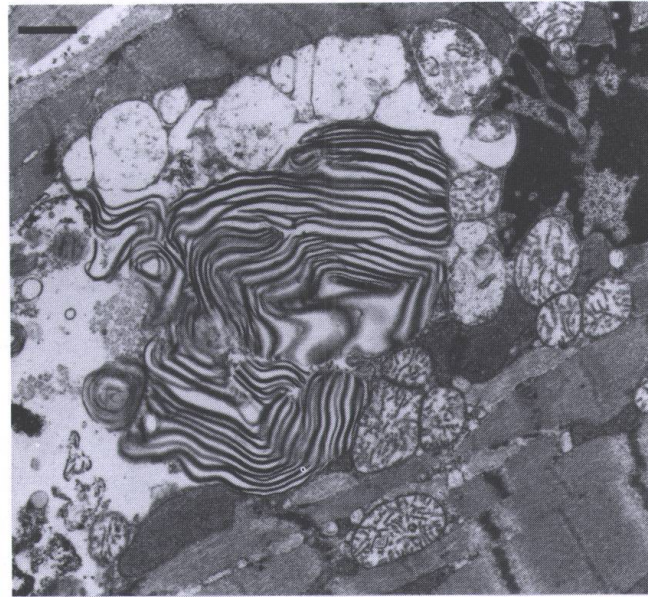


FIGURE 4.31

Zebra bodies: A manifestation of cellular disease in gargoyism, a lysosomal disorder characterized by the generalized accumulation of glycosaminoglycans. The zebra bodies represent the accumulation of phospholipids, which may be the consequence of a secondary lysosomal disturbance and may contribute to cardiac failure in these patients. (Myocardium of a 23-year-old man; tissue obtained at autopsy.) **Bar** = 1 μm . (Reproduced with permission from [190].)

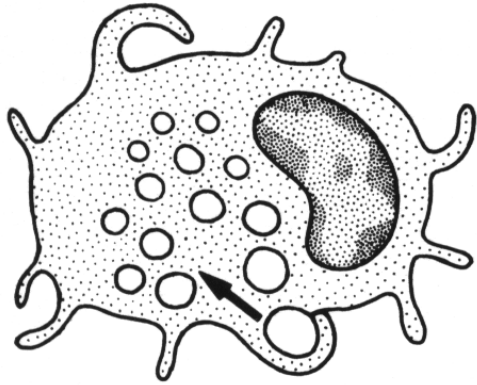
Corps zébrés: Une manifestation de la maladie cellulaire dans le syndrome de Hurler ou « gargoyism », désordre lysosomal caractérisé par une accumulation généralisée de glycosaminoglycans. Les corps zébrés représentent l'accumulation de phospholipides, qui sont la conséquence d'un trouble secondaire lysosomal et peut porter dans ces patients à crise cardiaque. (Myocarde d'un homme de 23 ans)

Accumulation intracellulaire

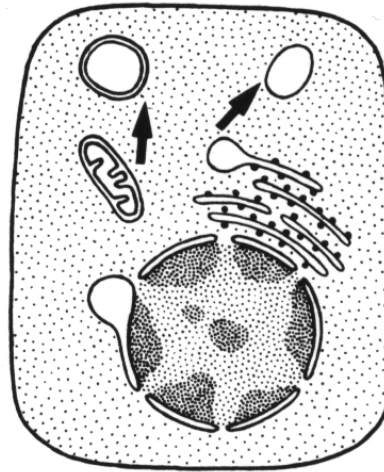
Du milieu extérieur:

Cinq principaux groupes de molécules:

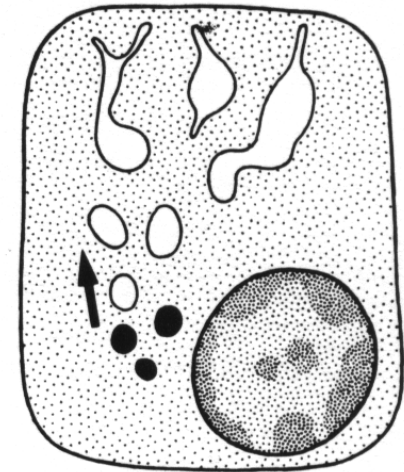
- **Eau et électrolytes**
- **Lipides**
- **Carbohydrates**
- **Proteines**
- **Pigments**



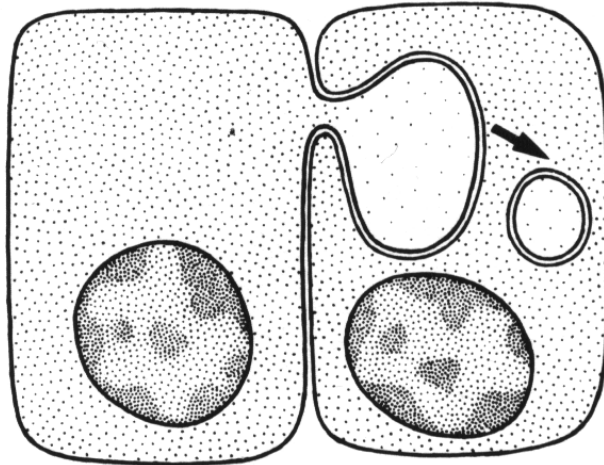
By pinocytosis



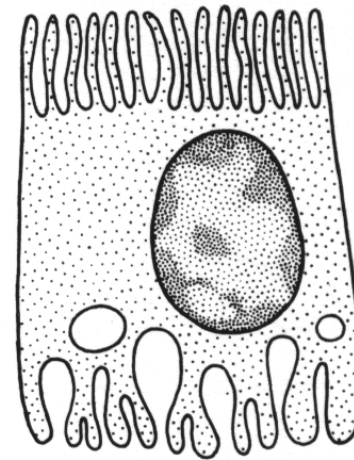
From mitochondria or
endoplasmic reticulum



From lysosomes



By herniation



By cell membrane infolding

Eau

Regonflement Hydropique

Du à la pinocytose - osmotique nephrose

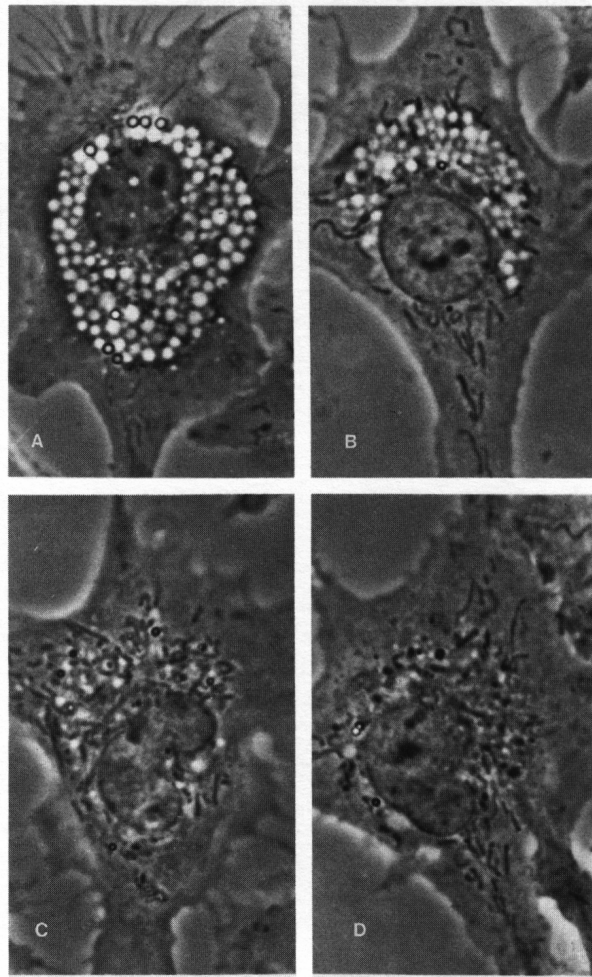


FIGURE 3.2
Cellular indigestion and its treatment. **A.** Vacuolization of a mouse macrophage *in vitro* after 24-hour exposure to an undigestible sugar (sucrose). **B:** 30 minutes after the addition of invertase. **C:** 75 minutes after the addition. **D:** 120 minutes after the addition. The vacuoles disappear, leaving a residue of small dense granules. **Bar** = 5 μm . (Reproduced with permission from [13].)

Indigestion cellulaire et son traitement.

A. Vacuolisation *in vitro* de'un macrophage de souris après 24 heures d'exposition à un sucre indigéritable (sucrose).

B. 30 minutes après addition d'invertase.

C. 75 minutes après l'addition

D. 120 minutes après l'addition.

Les vacuoles disparaissent, laissant un résidu de granules petites et denses

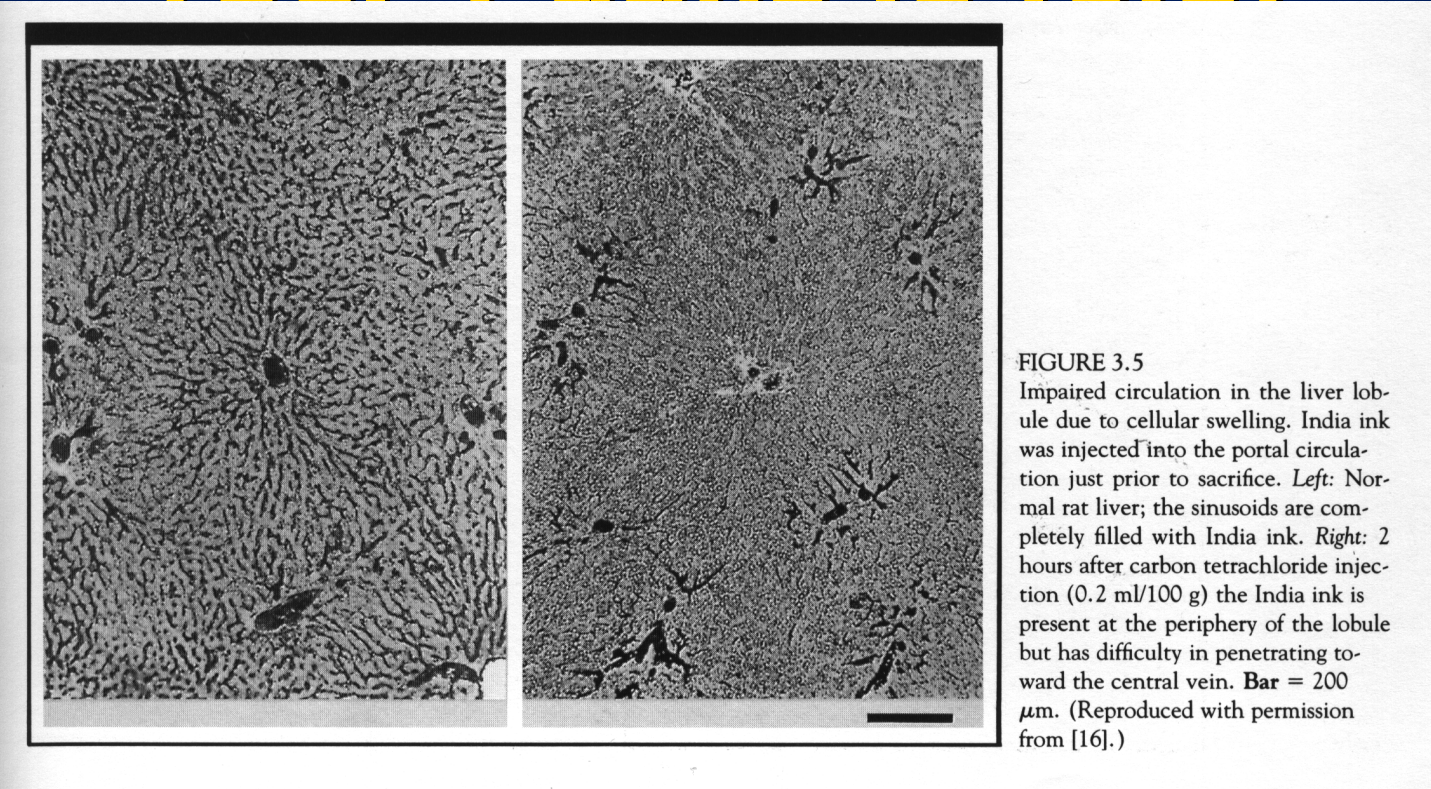
Hernie des cellules musculaires lisses

FIGURE 3.4
Special type of vacuole, caused by herniation of one smooth muscle cell into another in the wall of a contracting artery. Cell **A** is herniating into its neighbor **B**. The stalk of the hernia is indicated by the **arrow**. **Bar** = 0.5 μm . (Reproduced with permission from [19].)



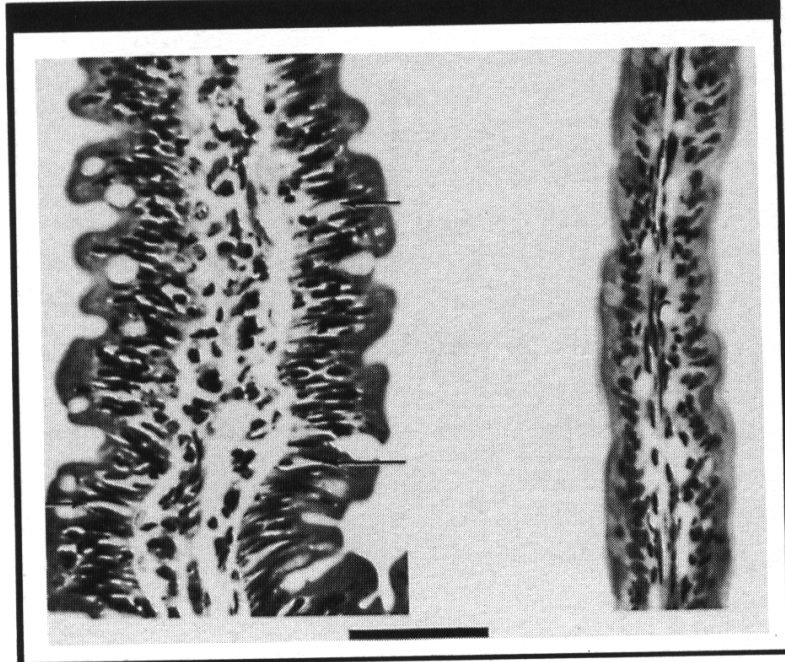
Type particulier de vacuole, causé par un hernie d'une cellule musculaire lisse dans une autre, dans une paroi artérielle en contraction. La cellule **A** a poussé une hernie dans la cellule voisine **B**. Le parcours de l'hernie est indiqué par la flèche.

Regonflement cellulaire aigu du à une circulation altérée (CCI 4 dans le foie)



Circulation altérée dans le lobule hépatique du au regonflement cellulaire. De l'encre d'Inde a été injectée dans la circulation portale juste avant le sacrifice. *Gauche:* Foie de rat normal. Les sinusoides sont complètement remplis par l'encre d'Inde. *Droite:* Deux heures après injection de tétrachlorure de carbone (0.2 ml/100 g), l'encre d'Inde est présente à la périphérie du lobule mais a difficulté à pénétrer vers la veine centrale

Régime chronique Diabète, déshydratation



Effet de la déshydratation sur la muqueuse intestinale. *Gauche*: Contrôle; villus normale incubé pour une minute avec 150 mM de solution saline. Quelques dilations des espaces intercellulaires apparaissent dans l'épithélium. *Droite*: Villus du même animal après une minute d'exposition à 780 mOsm/kg de solution (une solution à 50% d'un médium de contraste radiographique)

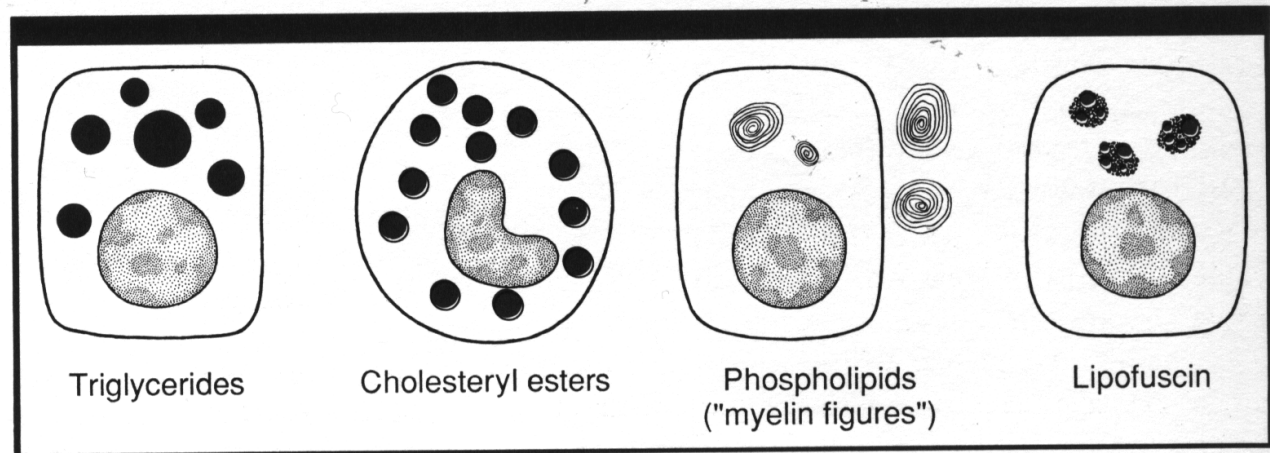
FIGURE 3.6

Effect of dehydration on the intestinal mucosa. *Left*: Control; normal villus incubated for one minute with 150 mM saline solution. Some dilatation of intercellular spaces (**arrows**) appears in the epithelium. *Right*: Villus of the same animal after one minute exposure to 780 mOsm/kg solution (a 50% solution of the hypertonic radiographic contrast medium Hypaque). **Bar** = 50 μm . (Reproduced with permission from [25].)

Accumulation de lipides

FIGURE 3.7

Abnormal deposits of intracellular lipid can take these principal forms. Droplets of **triglycerides** are usually non membrane-bound. **Cholesteryl esters** are mainly intralysosomal. **Myelin figures** can be intracellular and extracellular. **Lipofuscin** which can be classified as a lipid or as a pigment, is present in residual bodies, together with other materials.



Dépositions anormales de lipide intracellulaire peuvent prendre ces formes. Les gouttes de triglycérides ne sont pas habituellement liées à la membrane. Les cholesteryl esters sont principalement intralysosomales. Les « Myelin Figures » peuvent être intracellulaire ou extracellulaire. La lipofuscine, qui peut être classifiée comme lipide ou comme pigment, est présente dans des corps résiduels avec d'autres matériaux.

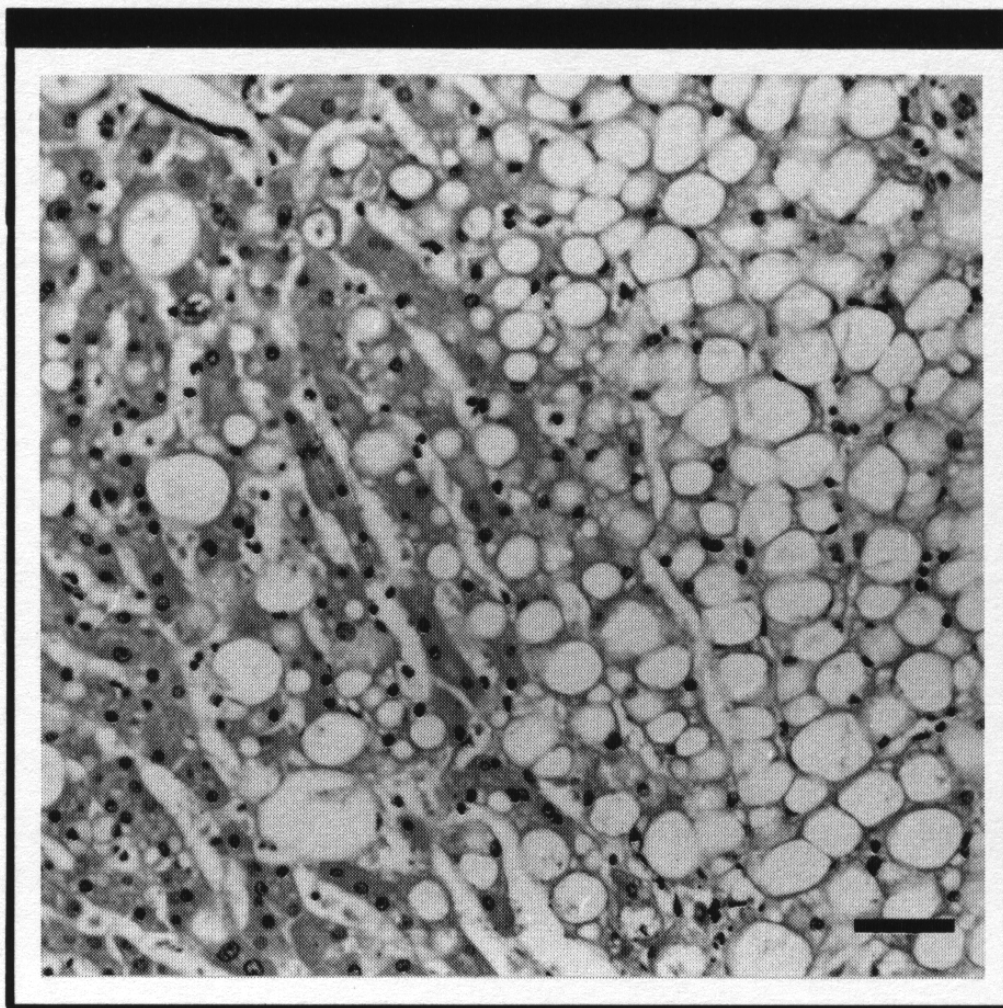
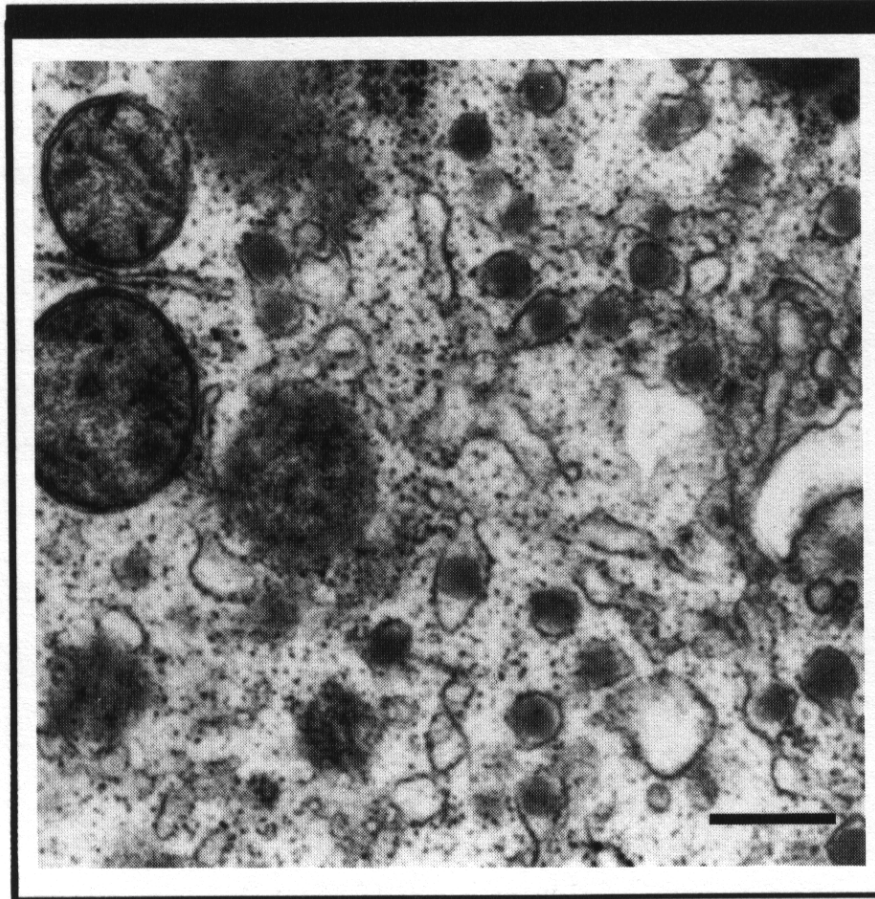


FIGURE 3.12
Steatosis of liver cells in an alcoholic. Many liver cells are distended by large, single droplets of triglyceride. Where the change is most severe (*right*), the liver tissue resembles adipose tissue. **Bar = 50 μm .**

Stéatose hépatique dans un patient alcoolique. De nombreux hépatocytes sont détendus par de grosses gouttes séparées de triglycérides. Où le changement est très grave (à droite) le tissu hépatique ressemble à un tissu adipeux.

Dans le myocarde

FIGURE 3.14
The early phase of steatosis in some cases occurs in this manner: ultramicroscopic lipid droplets appear inside the endoplasmic reticulum. Bar = 0.5 μm . (Reproduced with permission from [83].)



La première phase de stéatose, dans quelques cas, se produit de cette manière: des gouttes ultramicroscopiques de lipide apparaissent à l'intérieur du réticulum plasmique.

Cholesterol ester

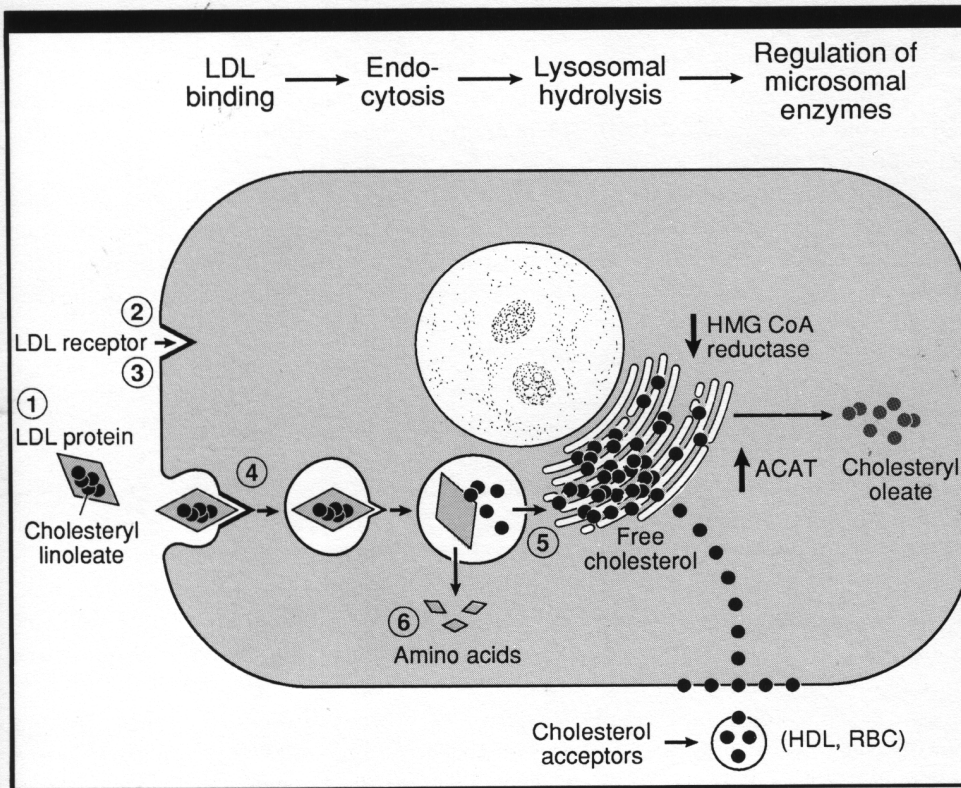


FIGURE 3.26

Steps in LDL uptake and breakdown by human macrophages and fibroblasts. Some of the cholesterol released is recycled to the cell membrane and then taken away by acceptors such as high-density lipoproteins (HDL) or red blood cells. (HMG CoA reductase: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. ACAT: acyl-coenzyme A: cholesterol acyl-transferase.) Sites at which mutations have been identified, leading to congenital defects, are (1) abetalipoproteinemia; (2) familial hypercholesterolemia (FH), receptor-negative; (3) FH, receptor-defective; (4) FH, internalization defect; (5) Wolman syndrome; and (6) cholesteryl ester storage disease. Modified from [100].)

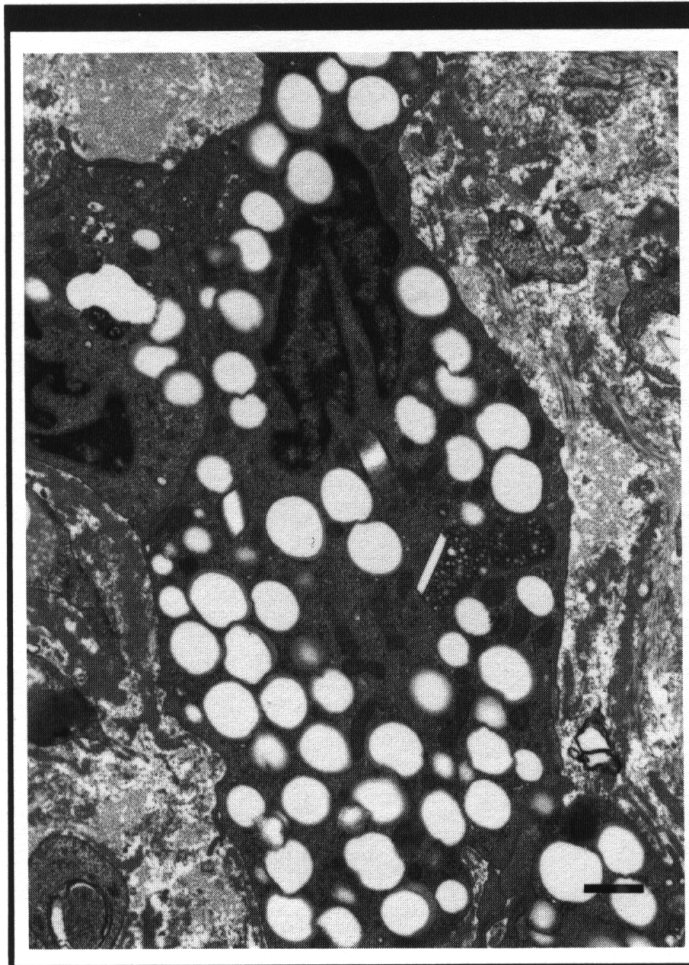


FIGURE 3.27
Foam cell in a
human athero-
sclerotic plaque.
There is a small
cholesterol crys-
tal in a lysosome.
Bar = 1 μ m.

Une cellule spumeuse dans une plaque artérioscléreuse humaine. On peut noter un petit cristal de cholestérol dans un lysosome

Glycogène

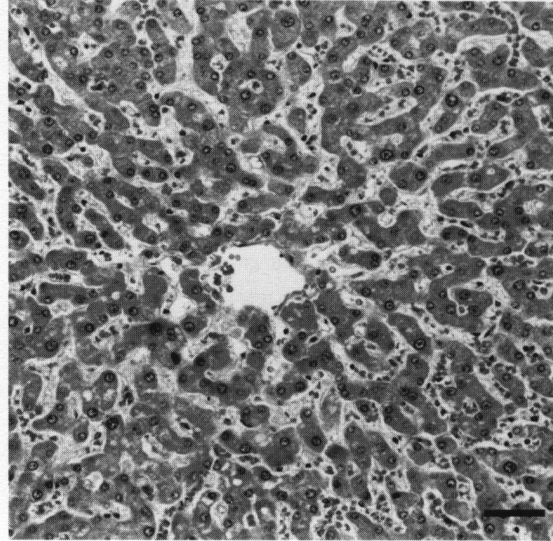
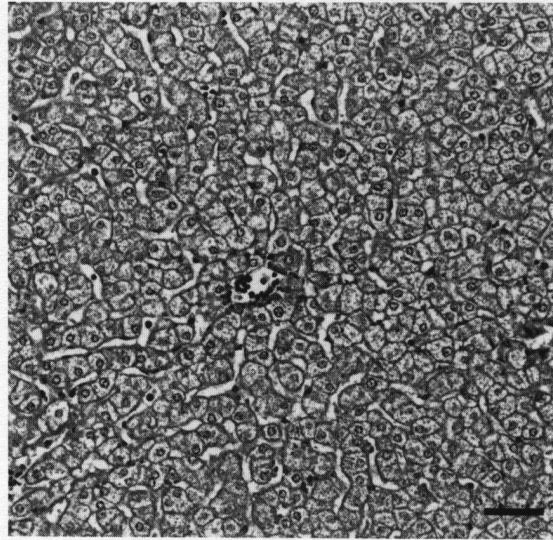


FIGURE 3.32
Different aspect of liver tissue obtained by biopsy (*top*) and by autopsy (*bottom*). The liver cells in the biopsy are filled with glycogen, which has virtually disappeared from the autopsy liver, presumably during the agonal period. **Bar** = 50 μm .

Différent aspect de tissu hépatique obtenu par biopsie (haut) et par autopsie (bas). Les cellules hépatiques de la biopsie sont remplies de glycogène, qui est de fait disparu du tissu d'autopsie sûrement pendant la période agonale

Exogène

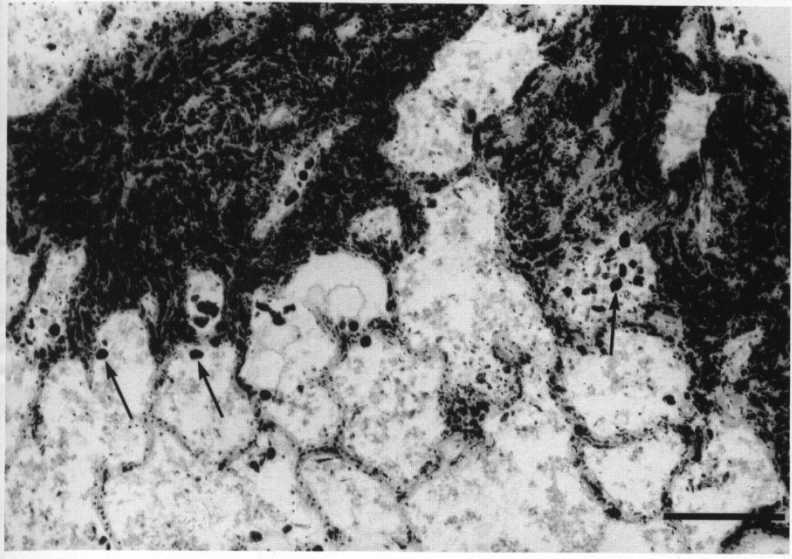
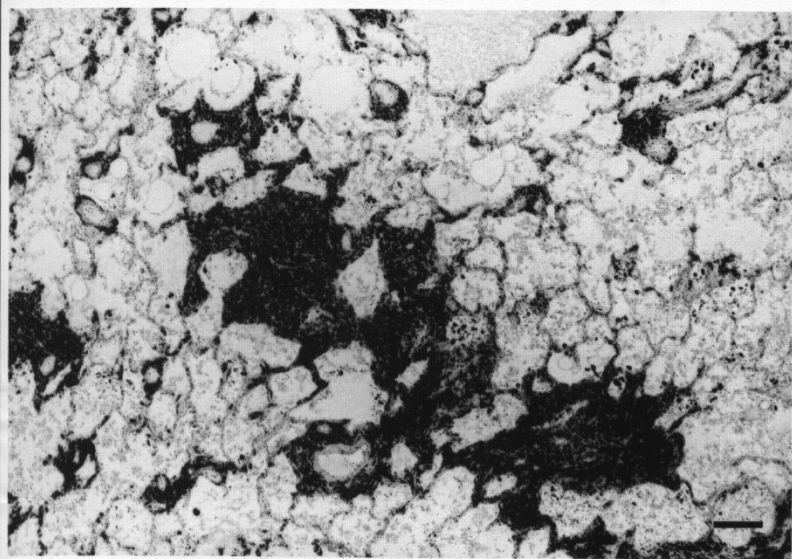


FIGURE 3.37

Sections of a miner's lung, lightly stained. Virtually all the black is carbon. **Arrows:** Single macrophages loaded with carbon. **Bar** = 200 μm .

Section d'un poumon de mineur, à peine colorée. En fait toute la couleur noire est le charbon. Flèches: uniques macrophages chargés de charbon.

FIC
Sec
stai
bor
load

Pigments Endogènes

TABLE 3.1

Brown Pigments

	NATURE	SIGNIFICANCE
Melanin	Polymer of hydroxyaromatics	In the skin: light protection ? Elsewhere: free-radical sink?
Lipofuscin	Polymer of oxidized lipids	Present in long-lived cells, index of aging, no "use" proven
Ferritin	Ferric oxyhydroxide (FeOOH) stored inside a protein hull	Principal storage form of iron
Hemosiderin	Denatured, partially digested ferritin	Present in lysosomes when ferritin is stored in excess

Mélanine produite par les mélanocytes



FIGURE 3.45

Proving the neural origin of melanocytes. When this white chick was an embryo, a segment of brown quail neural tube was grafted into its own neural tube, which resulted in a transverse stripe of brown quail color. (Reproduced with permission from [169].)

Preuve de l'origine neurale des mélanocytes. Quand le poussin blanc était encore un embryon, un segment de tube neural de caille marron a été greffé dans son propre tube neural. Il en résulta une bande transversale de couleur marron caille.

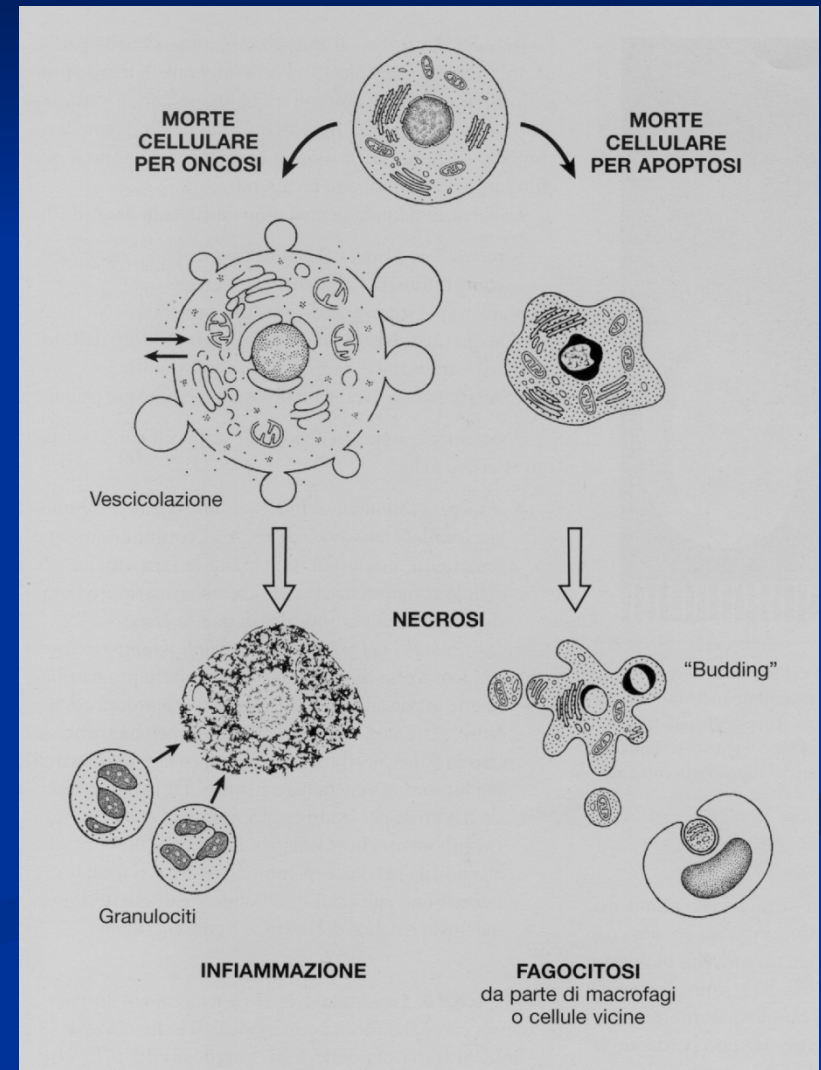
Altérations du noyau

- Pycnose : le noyau réduit sa taille et subit une contraction. La chromatine apparaît condensée. Les Leucocytes peuvent en être un exemple
- Chromatolyse: est due à un phénomène inverse. Le noyau apparaît grand et la chromatine est dispersée. La membrane nucléaire subit une destruction.

Mort cellulaire

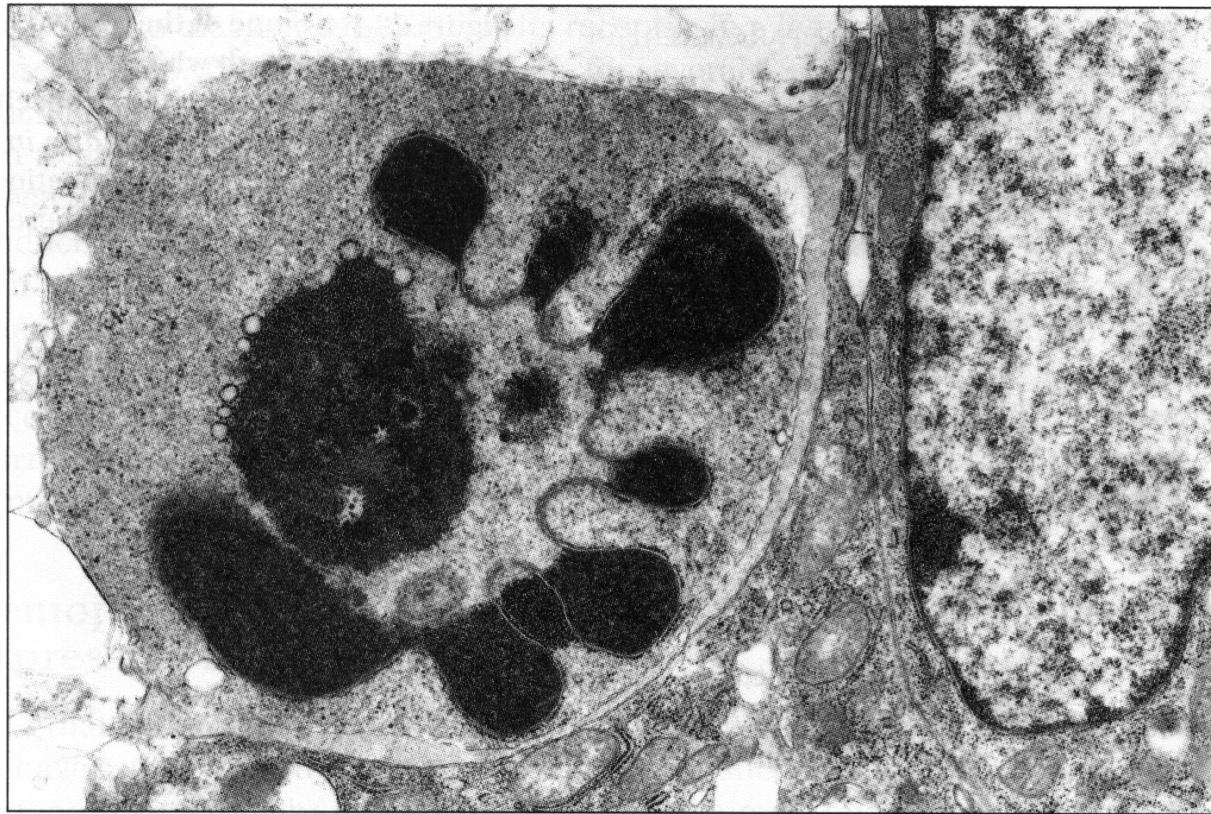
Oncose ou apoptose

- À gauche mort pour oncose. Il est évident la chromatolyse et la présence de vésicules
- À droite, apoptose avec pycnose



Apoptose

Les pétales de fleurs tombent



2 μ m

Figure 22–35 Cells dying by apoptosis. The electron micrograph shows an apoptotic cell in the mammary gland. Apoptotic cell death is a normal occurrence here, balancing the proliferation of mammary epithelial cells that occurs in each menstrual cycle. Note the disintegrating nuclear envelope and the dark clumps of condensed chromatin. For comparison, part of a normal cell is visible to one side of the picture. (Courtesy of David Ferguson.)

Cellules mourantes pour apoptose. La microphotographie électronique montre une cellule apoptotique de la glande mammaire. La mort des cellule par apoptose est ici un fait normal pour équilibrer la prolifération des cellules mammaires durant chaque cycle menstruels. On peut noter la désintégration de l'enveloppe nucléaire et des blocs noirs de chromatine condensée. Pour comparaison, une partie d'une cellule normale est visible à droite.

C Bcl-2

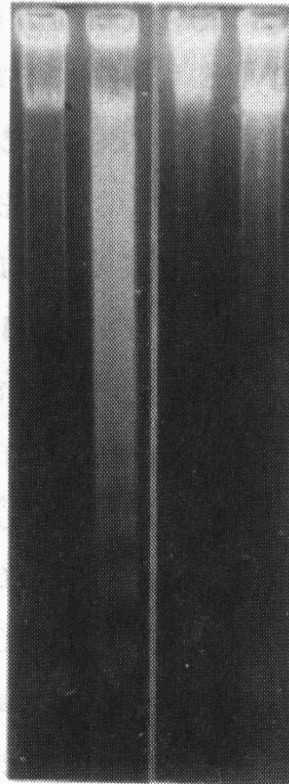
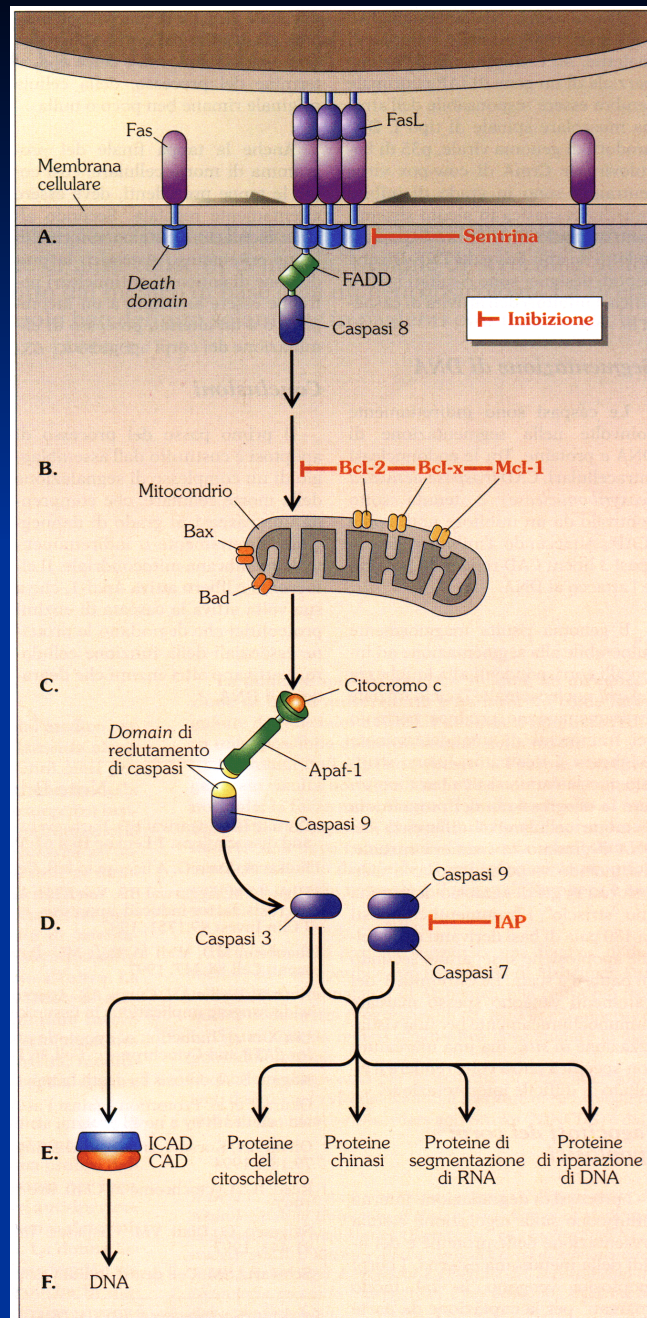


Fig. 13.2 Oligonucleosomal fragmentation of DNA from Burkitt lymphoma cells undergoing apoptosis following cold-shock treatment (see 79). C, control cells (Bcl-2-negative), Bcl-2, transfectant cells expressing high levels of Bcl-2 protein. In each case, left-hand lane represents untreated cells; right-hand lane treated cells.

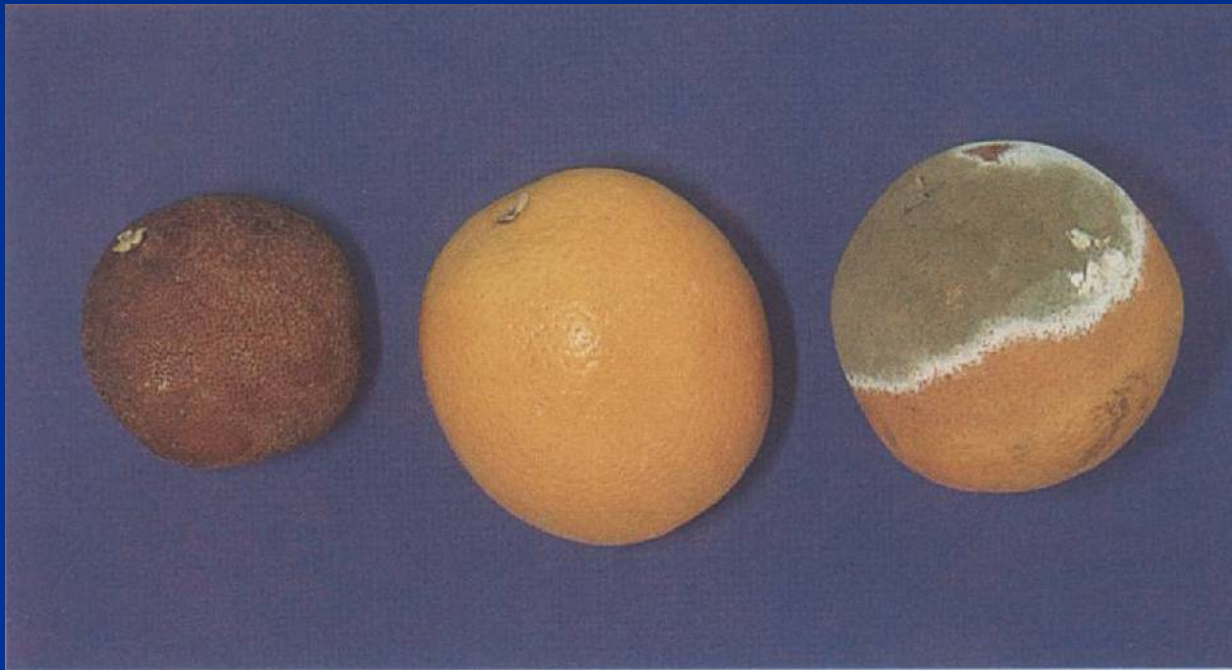


Résultats de l'oncose

- Arrêt de la production de ATP dans la mitochondrie
- Arrêt de la pompe ionique dépendant de l'ATP
- Eau et sodium dans la cellule
- Glycolyse qui aide la cellule à survivre
- pH précipite
- Calcium active des enzymes comme les phospholipases, les proteases et les endonucleases
- Dénaturation des protéines
- Lésion de toutes les membranes
- Entré du calcium et mort

Différents types d'oncose

- **Nécrose: infarctus**
- **Gangrène: sèche, humide, gazeuse**

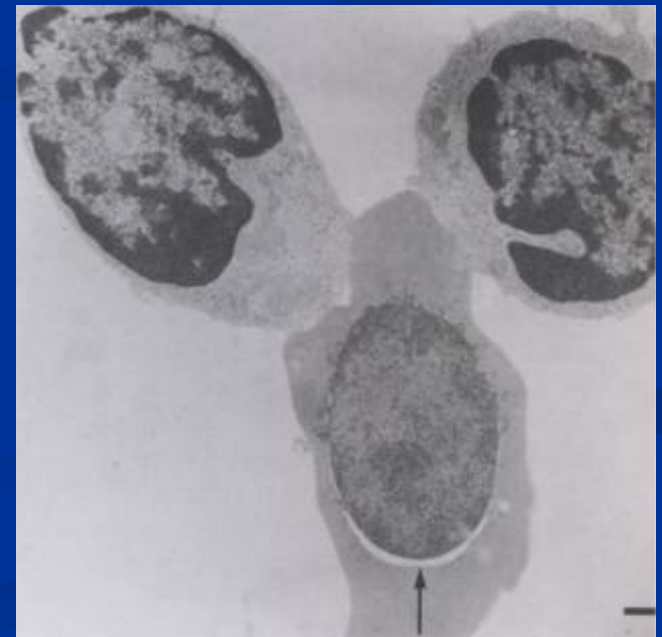


Exemples des différents types de gangrènes. Au centre une orange normale, à gauche une orange sèche et à droite une orange contaminée humide

Comment une cellule tue une autre cellule

- Les lymphocytes « killer » peuvent agir:
- En injectant perforine à travers les pores de membrane de la cellule cible
- Ou par induction de la cellule au suicide

Exemple de mise à mort d'un érythrocyte de poulet par deux lymphocytes B. Les anticorps présents sur l'érythrocyte attirent les « killers ». Il est évident l'altération de la chromatine



Macrophages comme « killer »

Trois différents mécanismes

- 1) activation du TNF et la conséquente apoptose
- 2) formation de radicalaires (radicaux libres) (principalement utilisée pour l'élimination de bactéries)
- 3) Cytotoxicité au moyen de cellule anticorps-dépendant

La vie et la mort sont indivisibles

Une statue Aztèque qui représente un puma qui regarde la vie par le devant et la mort par le derrière

