

I. HISTORIQUE

A) Invention du microscope

Inventé par *Robert Hook* au 17^e siècle, il permit de mettre en évidence une unité commune à tous les êtres vivants : **la cellule** (auparavant, le monde était vu comme un grand tout, diversifié, indépendant, et non unifié).



B) La théorie cellulaire (1838)

Suite à la découverte de la cellule, la théorie cellulaire fut illustrée à travers 2 postulats :

- La cellule représente l'**unité structurale et fonctionnelle** de tous les êtres vivants.

Schwann

- Toute cellule provient d'une **cellule préexistante**, correspondant pour nous à la cellule œuf.
- Virchow* (ce principe s'oppose à la **génération spontanée** qui supposait l'apparition d'êtres vivants sans ascendants)

Les travaux en génétique de *Mendel* (hérédité), jouèrent un rôle important dans la compréhension de la biologie cellulaire, *Watson et Crick* (double hélice d'ADN) s'en servirent afin de donner naissance à une discipline encore plus précise que la précédente : la biologie moléculaire.

Concernant la biologie cellulaire, la seconde révolution technologique (la première étant les instruments du type microscope qui permettent une vision plus précise) s'illustre par les techniques d'**analyse moléculaire à haut débit**, et étudie les **sciences des -omiques** (génomique : avoir tous les gènes, protéomique : avoir toutes les protéines..)

Ces avancées mettent en évidence la diversité des êtres, l'observation d'une cellule peut prédire l'évolution d'une maladie. Un individu étant unique, on parlera de **médecine personnalisée/moléculaire/de précision** pour étudier les différentes spécificités d'un individu.

1) Compléments récents à la théorie cellulaire

Les caractéristiques des constituants chimiques de la cellule, la distinguent de la matière inerte. Ces **3 principes** du vivant sont :

La **Sélectivité** : Le vivant privilégie certains éléments chimiques : Fer, Oxygène, Azote et particulièrement le **carbone**, d'où l'appellation chimie organique/du vivant/du carbone. Ces éléments se retrouvent dans l'inerte, mais dans des proportions différentes.

La **Catalyse biologique** : Les réactions chimiques dans la cellule sont accélérés par des catalyseurs qui ne participent pas à la réaction et nous permettent de vivre à 37°C. La plupart des catalyseurs sont des enzymes (protéines), ou bien des ribozymes (ARNs).

Les **réseaux d'interaction moléculaire** : Ces réseaux favorisent certaines réactions en réponse à des stimuli environnementaux, ils sont redondants (différentes manières d'agir selon la *signalisation cellulaire*) incarnant la **robustesse des systèmes**.

Par ailleurs, le corps humain est approximativement composé comme suit :

70% eau

30% autre

2) La cellule œuf, origine des tissus dans l'organisme

L'œuf fécondé (=zygote=cellule) peut avoir **deux origines** : **l'une naturelle via la fécondation, l'autre artificielle via le transfert nucléaire**. On compte également dans l'organisme, 10^{14} cellules répartis dans quelque 200 tissus, et 10 fois plus de bactéries essentielles pour notre santé.

On appelle ça le **microbiote** (ensemble de micro-organismes vivants dans un milieu donné). Plus largement, le **microbiote** + l'organisme (animal/végétal) l'hébergeant, forment l'**holobionte** disposant de son **halogénome**.

II. INTRODUCTION À LA BIOLOGIE CELLULAIRE (ENFIN)

A) Définition

- La **biologie cellulaire** étudie les processus se déroulant dans les cellules, ainsi que les mécanismes permettant leur division, leur différenciation, leur survie, leur sénescence, et leur mort. Ces processus étant le plus souvent, décrits en termes moléculaires.
- L'**histologie** quant à elle, étudie l'agencement des cellules en tissus ainsi que leurs fonctionnalités.

B) Notion d'organisation, d'évolution, de programmation de la cellule eucaryote

1) Cellules eucaryotes et procaryotes ++++

Δ La cellule procaryote (-pro "avant"; -caryo "noyau")

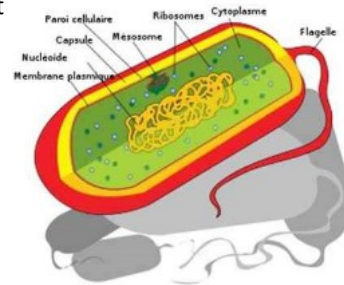
→ Les procaryotes (dont font parties les **bactéries**) sont

-**unicellulaires**, dépourvus de noyau

-leur matériel génétique n'est **pas entouré d'une membrane**

-on retrouve la molécule d'ADN qui est en général unique, un **chromosome circulaire** s'organisant dans une structure appelée **nucléotide**

- La transcription (ADN→ARN) se déroule en même temps que la traduction (ARN→Prot), on parle de **traduction co-transcriptionnelle**, (= même temps, même endroit = cytoplasme)



Δ La cellule eucaryote (-eu "vrai")

→ Les eucaryotes sont :

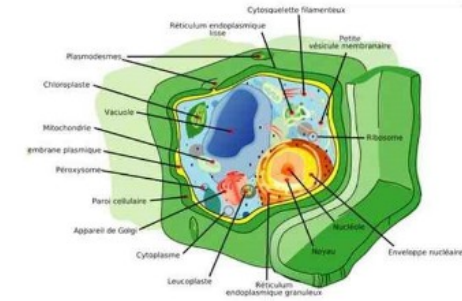
-**unicellulaires** (levures)

-**multicellulaires/pluricellulaires** (animaux, végétaux)

-pourvus d'un noyau délimité par une enveloppe à double membrane

-les chromosomes sont **linéaires** (≠circulaires)

-la transcription se fait dans le noyau, et la traduction dans le cytoplasme



2) Organisation de la cellule eucaryote

Voici différents éléments qui caractérisent la cellule eucaryote :

- Le **système endomembranaire** : les éléments le composant sont reliés entre eux par des vésicules, et correspondent à un même processus dynamique de synthèse de macromolécules et de protéines.

→ Le **reticulum endoplasmique (RE)** : lisse (0 ribosome)/ rugueux (présence de ribo.), point de départ du "voyage" des molécules vers le Golgi, puis vers les endosomes/lysosomes

→ L'appareil de **Golgi** : organisé en citerne, il produit des vésicules de sécrétion

→ Les **endosomes** : précoces ou tardifs, ils font pénétrer des molécules à l'intérieur

→ Les **lysosomes** : "intestin endomembranaire", ils dégradent les macromolécules dans un contexte de pH très bas, acide

→ La **membrane nucléaire** : le noyau est délimité par une enveloppe/membrane nucléaire qui est perforée par de nombreux pores nucléaires (donc elle est discontinue intrinsèquement). De même, il s'agit d'une double bicouche de phospholipides, dont la plus externe est en continuité avec le RE.

Étant indépendant du SE, nous avons :

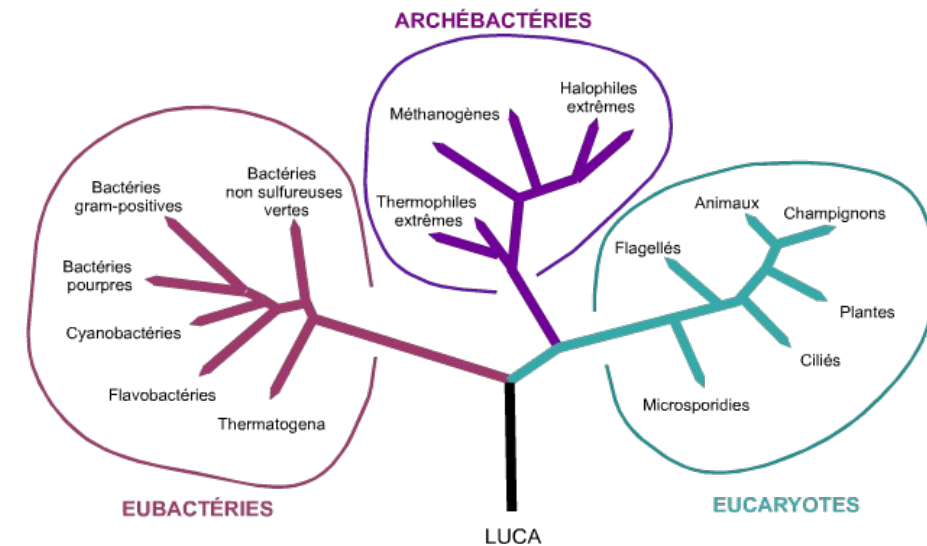
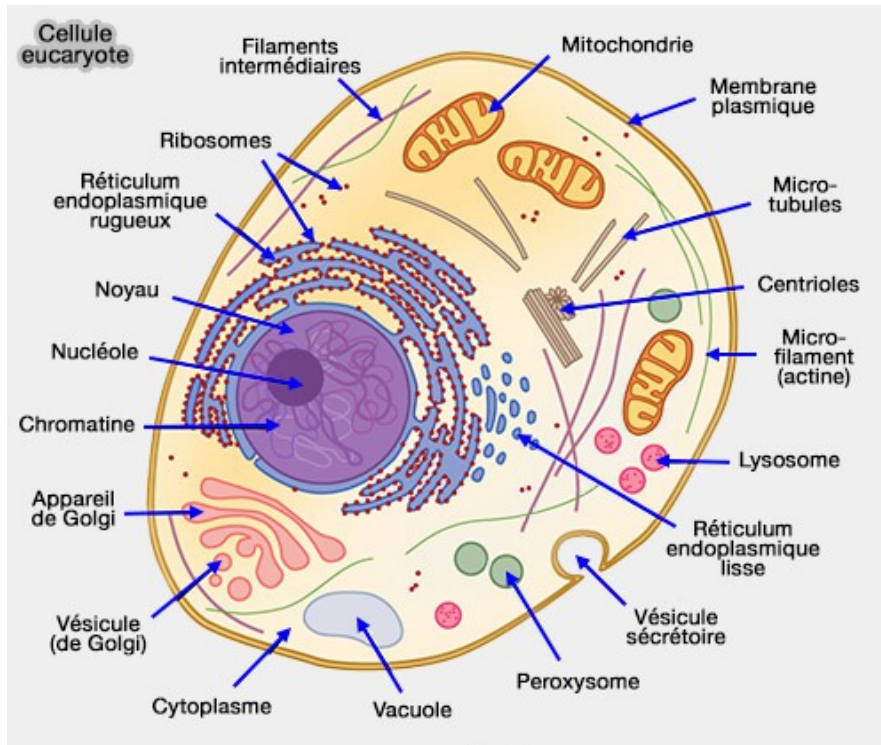
- Les **mitochondries** : véritables "centrales électriques", ce sont les principaux centres oxydatifs fournissant l'énergie à la cellule.
- Les **peroxysomes** : ils ont un rôle de détoxifiant cellulaire.

3) L'évolution

On pense (*oui ça nous arrive de penser*), sans pour autant avancer de preuves tangibles, que la **cellule primitive serait plutôt procaryote** (car l'organisation y est plus simple) et qu'à partir de celle-là, seraient apparus les eucaryotes.

Néanmoins, une troisième branche serait apparue il y a plusieurs millions d'années : les **archaeobacteries**. Plus proche des eucaryotes que des bactéries (eubactéries), les archae existent toujours, et ont été découverte dans des sources chaudes au fond des océans, elles vivent donc dans des conditions extrêmes (c'est pour cela qu'on les appelle "**extrêmophiles**"), nous avons les thermophiles, les halophiles (fortes concentrations en sel...), etc.

Leurs conditions de vie extrême, permet la mise au point de techniques de séquençage utilisées en médecine : la **PCR**. Son principe repose sur des ADN polymérase isolés à partir d'**archae thermophiles**.

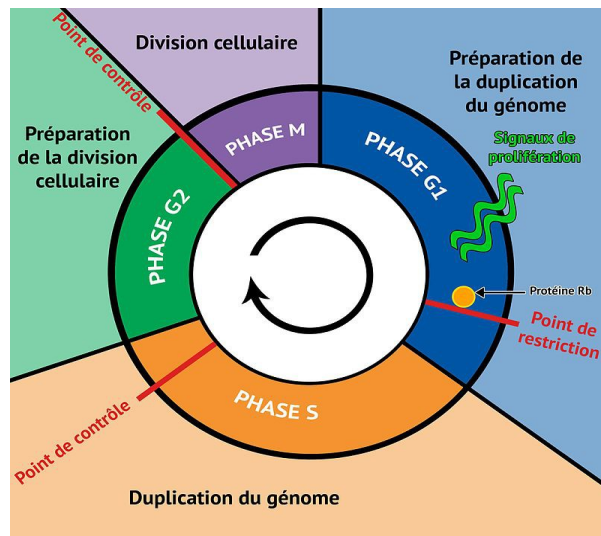


Enfin, la question de **LUCA** (*last universal common ancestor*) se pose. Comme évoqué plus haut, il semblerait qu'une structure procaryote serait la réponse, mais encore une fois, le conditionnel est de rigueur.

4) Le cycle cellulaire et ses phases

Une cellule va être amené à se diviser (*rappel, la cellule œuf se divisant en 10^{14} cellules pour former un individu*) de manière très contrôlée et séquencée.

Il existe deux phases cruciales et dissociées au sein du cycle cellulaire : la phase S et la phase M. Ces phases sont ponctués de **checkpoints** (*points de contrôle*) où l'on s'assure que toutes les étapes précédentes ont été respectés.



● **Phase S (synthesis)** : phase de synthèse/duplication des chromosomes/réplication de l'ADN

● **Phase M (mitosis/meiosis)** : phase de division, d'abord du noyau (**caryocinèse** ; prophase, anaphase, métaphase, télophase) puis celle du cytoplasme (**cytocynèse**). Ces deux phases ne font pas appel aux mêmes mécanismes, mêmes si des coordinations conjointes existent.

● Entre ces deux grandes phases, existent des phases intermédiaires, les **gaps**, préparant les phases suivantes :

→ Entre M et S, on a G1

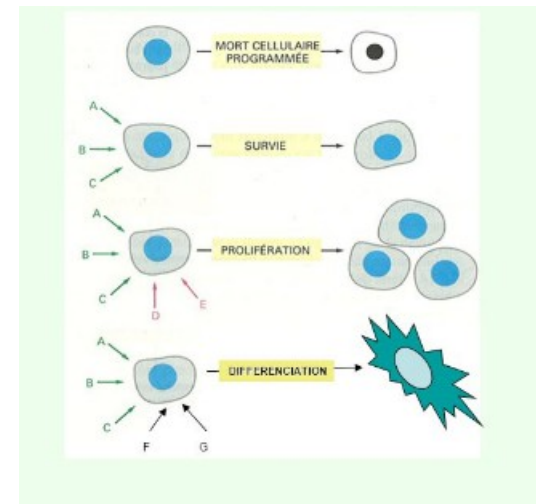
→ Entre S et M, on a G2

5) La programmation cellulaire

Une cellule a plusieurs destinées, c'est ce qu'on appelle la **programmation cellulaire**.

On a différents programmes que la cellule est capable de mettre en œuvre en fonction des informations, ou signaux, qu'elle reçoit et qu'elle intègre. Ces signaux sont soit **exogènes** (il viennent du milieu extérieur) soit **endogènes** (ils viennent du milieu intérieur).

La cellule peut recevoir pleins d'informations, même contradictoires (qui lui donnent par exemple l'ordre de se diviser mais en même temps qui l'en empêche) en fonction de son micro environnement, et elle va intégrer l'ensemble de ces informations pour donner une réponse. C'est une **forme d'intelligence**, à la base de la programmation.



Ainsi, l'aboutissement de cette transduction du signal nous mènera :

● **La division** : qui ne sera pas infinie, mais ira jusqu'à une différenciation terminale, selon la **limite de Hayflick** (50ème de divisions).

→ les cellules différenciés ne se divisent plus.

- **Acquisition de nouvelles propriétés.**
- **La motilité** : capacité à se déplacer dans l'espace, selon son cytosquelette.
- **La mort**
 - **Suicide cellulaire/apoptose** : mort programmée, autodestruction)
 - **nécrose** : mort accidentelle due à une agression, des cas de nécroses programmées existent.
- La **quiescence** : mise au repos transitoire, réversible.
- La **sénescence** : **la cellule reste métaboliquement active (comme la cellule quiescente)**, résiste mieux à l'apoptose, mais ne se divise plus (donc 0 contribution au renouvellement des tissus).
Il s'agit d'un état de **vieillesse cellulaire irréversible**. Ce qui différencie la sénescence des cellules différenciés, et que les cellules sénescents ont été des cellules différenciés, mais ont désormais épuisé leur capacité de vie.

En général, la cellule différenciée (qui ne se divise plus donc), **s'arrête avant la phase S** (transition G1/S), qui est consommatrice d'énergie, car synthétiser de l'ADN demande beaucoup d'effort : il s'agit du principe d'économie, très important en biologie cellulaire.

III. CELLULE SOUCHE ET HOMÉOSTASIE CELLULAIRE

A) La cellule souche (CS)

La division n'est pas obligatoirement un phénomène symétrique, cela nous amène à la notion de cellule souche.

Afin de générer cette grande diversité de cellules qui nous composent, une certaine mémoire va être nécessaire à la cellule souche mère pour qu'elle se rappelle ce qu'elle était avant, et **garder un stock de cellules identiques** à elle-même, c'est la base des CS.

Les CS sont des cellules :

- **Indifférenciées**
- Se divisant de manière **asymétrique**, le plus souvent dans un état quiescent, et à la demande
- Capables d'**auto-renouvellement**

Ainsi, lors de la division **asymétrique**, une CS va se diviser en deux cellules filles, dont l'une va maintenir la réserve de CS, et l'autre va se différencier.

Quatre types de CS existent :

Totipotentes : **l'oeuf**, capable de donner tous les tissus humains jusqu'au stade morula (au début de l'embryogénèse)

Pluripotentes : retrouvés au stade de blastocyste, elles sont capables de donner tous les tissus, **mais pas un organisme entier** contrairement aux totipotentes.
Les cellules souches embryonnaires sont pluripotentes (CSE).

Multipotentes : donnant un large spectre de tissus, par exemple les CS hématopoïétiques.

Unipotentes : qui donnent un seul type de tissus, par exemple les CS de la peau qui donnent les kératinocytes.

1) Les CSE

A propos des CSE (caractérisant le stade blastocyste), elles peuvent donner les trois feuillets embryonnaires : ectoderme, mésoderme, endoderme.

Elles sont à la base de la formation d'animaux transgéniques, du développement agronomique, et leur utilisation est scrupuleusement contrôlée en France par les lois de bioéthiques.

Leur obtention peut être effectuée par **transfert nucléaire** ou bien par la technique des **iPs**.

→ Le **transfert nucléaire** : on transfère dans un ovocyte énucléé, le noyau d'un patient. Ensuite on cultive le tout de sorte à obtenir des blastocystes, chez lesquels on prélève les CSE. Ces dernières, possédant ainsi le génome du patient, seront réimplantés dans les tissus endommagés avec un risque de rejet infime.

Cette méthode pose cependant des **problèmes éthiques** et fait face au risque de rejet, à la cancérisation entre autres.

→ Les **iPs(induced pluripotent stem cells)** : développés par le Pr. *Yamanaka*, comme leur nom l'indique, il s'agit de **cellules pluripotentes induites** qui ont été créées à partir de l'expression poussée de 4 gènes reprogrammant une CS adulte en une **CS pluripotente induite**.

Contrairement à la précédente, les limites ne sont pas posées par le questionnement éthique mais plutôt par la modification du patrimoine génétique causée par l'expression des 4 gènes.

Outre les CSE, les CS lambda ont une localisation variable dans l'organisme. Elles sont en général dans des niches, où quiescentes, attendent un signal pour se diviser (une seule va rester dans la niche, l'autre va migrer puis se différencier). Nous avons par exemple :

→ Les **kératinocytes**, au niveau des poils

→ Les **entérocytes**, au fond de la crypte intestinale

→ Les **cellules souches hématopoïétiques**, au niveau de la moelle osseuse

En médecine, leur utilisation est avérée pour : les greffes de peau (CS unipotentes), les phénomènes d'arthrose (CS mésenchymateuses)... Néanmoins leur utilisation pose encore et toujours de nombreuses questions et problèmes éthiques faisant référence à la thérapie cellulaire. La source des CS, Le contrôle qualité, ou encore les problèmes de cancérisation, sont des défis futurs pour l'utilisation des CS.

B) L'homéostasie

Recouvrant la notion d'équilibre cellulaire, l'homéostasie fut définie par le physiologiste américain *Canon* comme " la capacité d'un organisme à restaurer son état originel suite à une perturbation". Il s'agit d'un **équilibre dynamique et non statique**, qui **surveille les grandeurs physiologiques de l'organisme**.

La glycémie est par exemple âprement contrôlée, afin que l'organisme puisse fonctionner de manière optimale.

Mis à part les grands principes de régulation de l'organisme, les cellules sont aussi régulées par l'homéostasie. Le maintien d'un nombre constant de cellules dans un tissu adulte est extrêmement important, on parle d'**homéostasie cellulaire**.

Un exemple d'homéostasie cellulaire se trouve dans la réponse immunitaire. Les lymphocytes quiescents dont nous disposons s'amplifient lors de l'apparition d'un corps étranger, mais une fois que tout danger est écarté, une induction d'apoptose est enclenchée afin de ramener le nombre de lymphocytes à la normale.

Aussi, dans les cancers, l'homéostasie est souvent dérégulée, et est à l'origine d'un nombre anormalement élevé de cellules qui peut être dû à :

- Des **divisions trop nombreuses** par rapport aux cas d'apoptose/sénescence.

- Des **inhibition d'apoptose/sénescence/différenciation**, donc les cellules se divisent sans pour autant être éliminées.