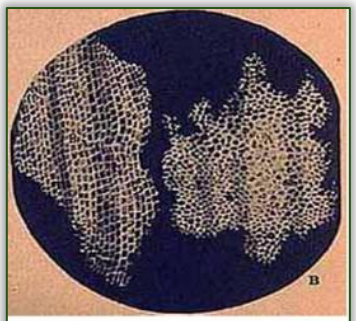
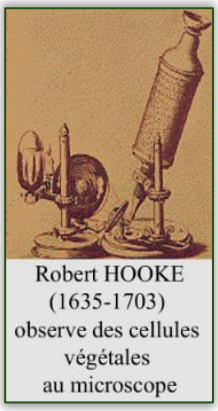
INTRODUCTION À LA BIOLOGIE CELLULAIRE

Coucou les P1 ! Vous trouverez dans ces encadrés les points abordés lors du présentiel du 08/09/26. Il ne s'agit pas vraiment de "rajouts", mais plutôt de petites clarifications destinées à vous aider à mieux comprendre certaines notions. Bonne lecture !

I. Historique de la théorie cellulaire


Coupe fine d 'écorce de liège

Avant le 18ème siècle, le monde vivant était perçu plutôt dans sa diversité comme une simple juxtaposition d'entités indépendantes les unes des autres. Il n'était pas question de concevoir des analogies par exemple entre le monde animal ou végétal. Une grande découverte date le début de la biologie cellulaire, à savoir, la mise au point du **microscope par Robert Hooke en 1665 ++**


Robert HOOKE (1635-1703) observe des cellules végétales au microscope

On lui attribue la **1ère description d'une cellule biologique** faite à partir de l'observation des végétaux. Il proposa le terme de « cellule » *(comme point de départ)* pour désigner les logettes qu'on peut voir sur cette coupe d'écorce de liège.

À partir d'observation chez les plantes et des levures, des scientifiques et zoologues ont énoncé les bases de la **théorie cellulaire** qui a permis de donner un sens aux cellules observées par Hooke au 18ème siècle.

1ère MOITIE DU 19ème SIECLE	Théodore Schwann *(zoologue)* et Mathias Schleiden *(botaniste)* conçoivent le premier principe de la théorie cellulaire : « **La cellule représente l'unité structurale et fonctionnelle de tous les êtres vivants** » ++
2ème MOITIE DU 19ème SIECLE	Le deuxième principe de la théorie cellulaire « **Toute cellule provient d'une cellule préexistante** » énoncé par Virchow, *(physiologiste allemand)*, a été opposé à la notion de génération spontanée qui énonce que les cellules peuvent provenir de n'importe quelle masse indifférenciée. Cette notion spontanée a été démontrée comme fausse par des expériences de Louis Pasteur.

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Jusqu'au **17ème siècle** il y'avait une sorte **d'explosion de la diversité des espèces**. Mais le **19ème siècle** a connu une révolution intellectuelle qui a instauré une unicité cellulaire du monde vivant grâce la **théorie cellulaire**. La cellule est l'unité structurale et fonctionnelle du vivant. Cette théorie cellulaire (1838) est doublée et complétée par les travaux de Pasteur sur les microorganismes ainsi que par les travaux d'hérédité de Mendel qui lui ont donné une base génétique.

Le **20ème siècle** correspond à la compréhension moléculaire de tous ces points d'unicités nés des travaux du 19ème siècle. Cette compréhension d'unicité moléculaire du vivant voit son point culminant non pas lors de la découverte de l'ADN (connu depuis longtemps) mais lors de la compréhension de **la structure d'ADN** et en particulier la relation entre la structure de l'ADN et l'hérédité (travaux de Watson et Crick).

La compréhension de la double hélice a permis d'expliquer la transmission fidèle de l'information génétique. L'ADN est constitué de quatre nucléotides (A, T, G et C) dont l'ordre forme un code universel. Les progrès technologiques ont ensuite permis le séquençage rapide des génomes : aujourd'hui, on peut décoder celui d'un individu en moins d'une journée, ouvrant la voie à la médecine personnalisée.

La naissance de la discipline conjointe à la biologie cellulaire est la **biologie moléculaire**. Cette biologie moléculaire va aboutir dans les années 2000 au premier brouillon du génome humain. Depuis, il y'a eu d'autres lectures de l'ensemble des séquences des gènes humains, ce qui a donné la génomique.

Ce qui fait **la richesse de l'être humain est l'épissage**, à partir d'un même gène, on peut obtenir plusieurs protéines. A chaque **ARN épissé**, on va alors une **nouvelle protéine**. Désormais, la **biologie moléculaire est un outil**, il ne s'agit plus d'une discipline d'avancée conceptuelle. La biologie moderne est une biologie plus intégrée à partir des connaissances des mécanismes moléculaires communs entre tous les êtres vivants. Maintenant nous n'analysons non pas telle ou telle bactérie comme organisme modèle, **nous pouvons étudier tous les organismes** (végétaux, animaux) grâce aux nombreux outils dont nous disposons.

La biologie moléculaire est devenue une discipline technologique autant que conceptuelle. Elle s'appuie désormais sur des outils informatiques et sur l'intelligence artificielle pour analyser la masse de données issues du séquençage et de la génomique. Ces avancées permettent une approche intégrée du vivant et une compréhension fine de la variabilité biologique.

Enfin **au 21ème siècle**, du fait des progrès technologiques notamment dans la capacité d'avoir ces répertoires moléculaires complets (qu'on appelle les approches « omiques ») on a retour vers la **diversité du vivant**. Pour prendre l'exemple tiré du monde médical, on connait maintenant plusieurs milliers de gènes qui sont responsables de maladies monogéniques, et on estime qu'il en existe beaucoup plus. On arrive à plusieurs concepts : la biologie intégrée, la variabilité du vivant, la médecine personnalisée ou la médecine de précision. Cela veut dire considérer chaque patient comme un être unique qu'on peut caractériser d'un point de vue moléculaire. En effet, chaque maladie et chaque patient dispose de particularités sur lesquelles la **médecine personnalisée** va s'appuyer afin d'adapter au mieux le traitement.

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

▪ **DEFINITIONS**

- **Biologie cellulaire** : étude des processus qui se déroulent dans les cellules ainsi que des mécanismes permettant leur division, leur différenciation, leur survie, leur sénescence et leur mort. Le plus souvent, ces processus sont décrits en termes moléculaires.

- **Histologie** : étude de l'agencement des cellules en tissus. Elle est très complémentaire à la biologie cellulaire et ces deux disciplines peuvent parfois se chevaucher sur certains aspects, mais il faut bien les distinguer

II. Les cellules procaryotes et eucaryotes

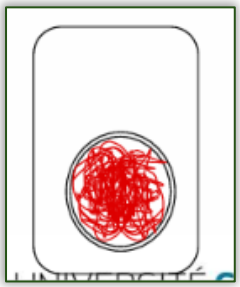
a) Classement des organismes

La cellule est l'unité d'organisation du vivant ++. Les cellules sont classées en fonction des grandes caractéristiques qui les distinguent. La distinction des cellules procaryotes et eucaryotes est d'abord basée sur l'observation microscopiques des cellules. Une cellule **procaryote** est **dépourvue de noyau** à la différence de la **cellule eucaryote** qui en **possède un**. Une cellule eucaryote est en général **de plus grande taille** avec un **noyau délimité par une membrane**. D'autres membranes internes délimitent des organites aux fonctions spécialisées.

> **Petit rappel…**
>
> L'ADN contient l'information génétique et l'hérédité, c'est-à-dire qu'elle est capable de générer toutes les informations nécessaires à la vie. L'expression de la molécule d'ADN se fait en deux grandes étapes.
>
> 1. La **transcription** : la molécule d'ADN est transcrite en ARNm.
> 2. La **traduction** : l'ARNm est traduit en protéine.

Dans une **cellule procaryote**, du fait de la présence d'ADN directement dans le cytoplasme *(logique y'a pas le noyau)*, **la traduction se fait en même temps que la transcription** dans le même compartiment cellulaire. On dit que la traduction est **co-transcriptionnelle**.





Dans une **cellule eucaryote**, les chromosomes sont séparés du cytoplasme par la membrane nucléaire (membrane qui délimite le noyau). **La transcription se fait au sein du noyau**. **L'ARNm** est ensuite exporté vers le **cytoplasme** où il est **traduit en protéine**. La traduction et la transcription sont donc découplées, on dit que la traduction est **post-transcriptionnelle**.

L'ARN est une **molécule transitoire**, cousine de l'ADN. Seulement certaines portions de l'ADN vont être transcrites. Ce sont les ribosomes qui vont être responsable de former les protéines à partir des acides aminés. Le fait que la **transcription** et la **traduction** soient découplées permet à tous les niveaux de retrouver des mécanismes de régulation. Donc cette compartimentation rend l'expression génétique **plus complexe et plus régulée** chez les eucaryotes.

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

b) Organisation d'une cellule eucaryote

(On ne vas pas voir le fonctionnement des procaryotes dans le cours de biologie cellulaire)

On retrouve dans une cellule eucaryote :

• Un **NOYAU CENTRAL** qui contient les chromosomes c'est-à-dire le matériel génétique.

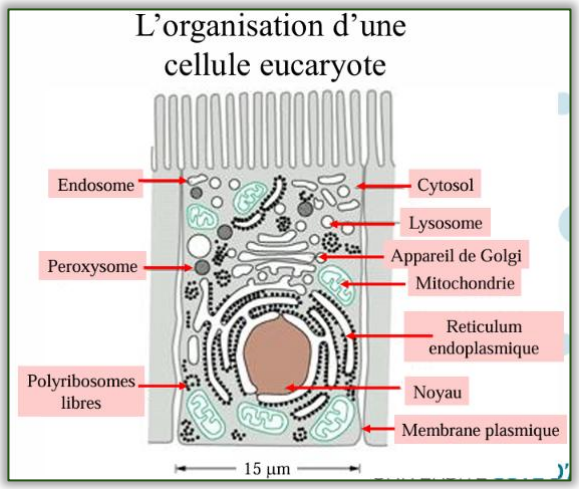
• Le **CYTOPLASME/CYTOSOL** : Tout le compartiment du cytoplasme qui est en dehors des organites est appelée le cytosol. Le cytosol contient des enzymes et des organites qui ne sont pas composés d'une membrane, comme le cytosquelette qui va donner la forme et la dynamique de la cellule. Bien retenir que : cytoplasme = cytosol + organites composés d'une membrane Et cytosol = cytoplasme - les organites.

• La **MITOCHONDRIE** est la fabrique d'énergie chimique de la cellule.

• Les **PEROXYSOMES** qui sont des sortes d'usines métaboliques et de détoxification de la cellule.

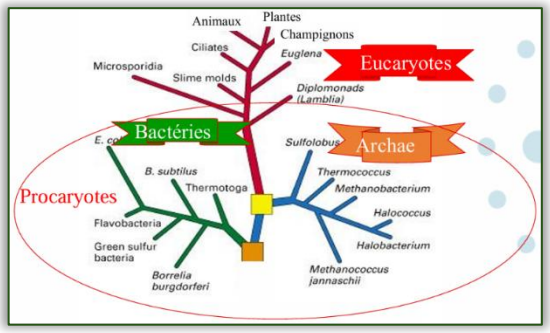
• Le **SYSYTÈME ENDOMEMBRANAIRE** : c'est un réseau membranaire qui part de l'enveloppe nucléaire et qui se prolonge par le réticulum endoplasmique lisse (REL) le réticulum endoplasmique granuleux (à cause des ribosomes qui jouent un rôle dans la synthèse protéique). Ce système est en connexion directe avec une autre structure membranaire : l'appareil de Golgi qui va donner naissance aux endosomes.

• Le **SYSTÈME ENDOMEMBRANAIRE** est également composé des lysosomes qui sont considérés comme les estomacs de la cellule puisqu'ils disposent d'un milieu très acide qui leur permet d'assimiler les éléments dont la cellule a besoin. À noter que toutes ces structures membranaires ont des fonctions particulières.



Le système endomembranaire suit un trajet fonctionnel polarisé : du noyau vers le réticulum endoplasmique, puis vers l'appareil de Golgi et enfin vers la membrane plasmique. Ce flux directionnel, appelé transport antérograde, illustre la polarité interne de la cellule. Les mitochondries et les peroxysomes, bien que séparés de ce système, participent à son équilibre énergétique et métabolique.

c) Classement des organismes



Dans les **années 60**, on s'est aperçu que les procaryotes pouvaient être divisés en deux branches évolutives extrêmement différentes :

- Les **bactéries**
- Les **archaeas** (qui ressemblent à des bactéries mais ne sont pas considérées comme telles d'un point de vue évolutif, donc <u>tous les procaryotes ne sont pas des bactéries</u> !!)

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Aparté sur les archaes :

Les **archaeas** (ou archées) sont donc des procaryotes particuliers qui forment un troisième royaume du vivant.

Elles ont été découvertes grâce à l'analyse des séquences d'ADN. Elles vivent dans des milieux extrêmes (sources chaudes, zones salines ou acides) et possèdent des enzymes thermostables utilisées en biotechnologie, notamment pour la PCR. On dit qu'elles sont **extrêmophiles**.

Les archaes contiennent entre autres :

- Des procaryotes hyperthermophiles qui peuvent vivre à plus de 100°C
- Des procaryotes hyper-allophyles qui vivent dans des milieux saturés en sel comme la mer morte.
- Des procaryotes acidophiles qui peuvent vivre à un pH très bas comme le pH =1.

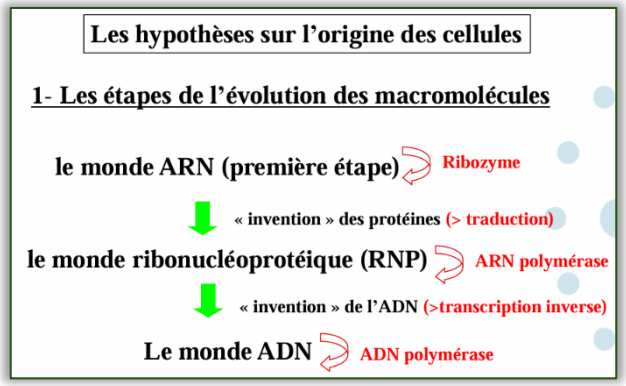
L'intérêt pour les procaryotes thermophiles qu'on trouve au fond des océans à côté de sources chaudes s'est développé dans les années 60-80. On a pu les isoler et les étudier à partir de geysers sous-marins qui peuvent atteindre 250 à 300°C. Ces procaryotes offrent un grand intérêt en biotechnologie car leur capacité à vivre dans des conditions extrêmes fait qu'elles ont développé des enzymes particulièrement thermostables.

Ces enzymes peuvent être utilisées en biologie moléculaire. Si on distingue d'un point de vue évolutif ces archaes des bactéries c'est que de manière assez surprenante, **la physiologie moléculaire des archaes** (leurs mécanismes moléculaires, la structure de leurs protéines, la façon dont elles traduisent et transcrivent leur ADN, etc...) est **plus proche des eucaryotes que des bactéries**. Toutefois **ce sont bien des procaryotes** puisqu'elles n'ont **pas de noyau**.

d) Les hypothèses sur l'origine des cellules

▪ Les étapes de l'évolution des macromolécules

Un certain nombre d'arguments convergent vers l'idée que **ce n'est pas l'ADN qui était au présent au départ mais l'ARN**. L'idée que nous avons est que les premières molécules à fonction, appelées biomolécules, ont été des polymères d'ARN. Tout ceci n'est qu'un scénario, mais cette théorie est la plus en accord avec les observations dont nous disposons. **Cette hypothèse stipule que la molécule d'ARN était la principale forme de vie avant l'émergence de la molécule d'ADN**.



Elle est fondée sur le fait que l'**ARN** est aussi bien capable de **stocker une information** que de se comporter comme **un ribozyme** et de catalyser certaines réactions. En effet, on a découvert que les enzymes sont des molécules qui permettent de rendre les réactions de l'organisme plus rapides.

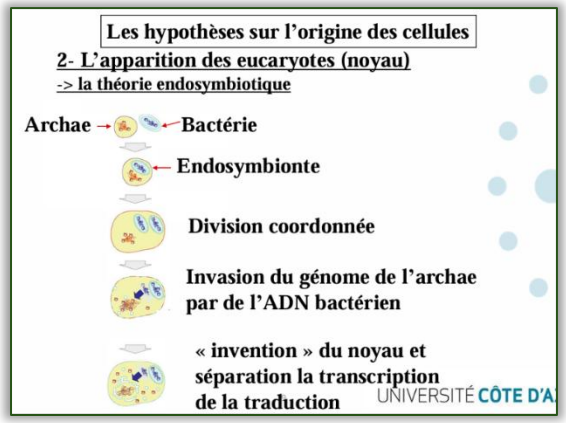
À l'époque, on pensait que les enzymes étaient toutes des protéines, mais on a découvert qu'il y'a des ARN, tous seuls sans protéines, qui étaient

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

capable d'avoir des activités catalytiques. En fait, si un ribosome est capable de traduire un ARNm en protéine, c'est parce qu'au cœur de la réaction il y'a un ribozyme. C'est-à-dire qu'encore maintenant, pour traduire nos protéines, notre organisme a besoin de l'activité enzymatique via des ARN.

La **transcription inverse** correspond à la synthèse d'ADN à partir d'ARN grâce à une enzyme appelée la reverse transcriptase. Cette reverse transcriptase a permis de créer l'ADN. C'est ce type de raisonnement qui est à l'origine de ce scénario *(ce phénomène est utilisé par le virus de SIDA pour intégrer son ADN dans les cellules)*.

- **L'apparition des eucaryotes**



La théorie dominante au sujet de l'apparition des eucaryotes est celle de l'**endosymbionte**. Selon cette théorie, les premières cellules procaryotes étaient certainement un mélange de bactéries et d'archaes qui ont pu se rassembler par une membrane : c'est ce qu'on appelle **l'endosymbiose**.

Imaginons qu'il y'ait une division coordonnée. Une sorte de cellule primitive qu'on ne peut pas encore appelée eucaryote puisqu'elle ne dispose pas de noyau. On voit qu'il y a des traces dans le génome d'archaes d'invasion par de l'ADN bactérien. Le génome de l'archae s'est probablement individualisé pour des raisons d'optimisation. C'est pour ça que notre génome est très certainement dérivé du génome des archaes. D'ailleurs dans notre cytoplasme, nos mitochondries dérivent de ces premières bactéries.

Récap :

Selon cette théorie, deux organismes simples (sûrement une archae et une bactérie) auraient fusionné pour donner un endosymbiote. Après cette fusion, l'ADN bactérien aurait envahi l'ADN de l'archae et une membrane se serait formé autour, créant le noyau eucaryote. La bactérie au contraire serait à l'origine des mitochondries (c'est pourquoi l'ADN mitochondrial circulaire est différent de l'ADN nucléaire). Donc on a :

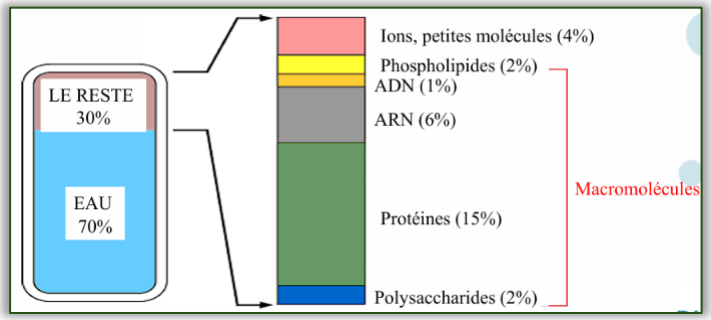
Un ancêtre archée + une bactérie → fusion → noyau eucaryote + mitochondries

III. Trois compléments de ka théorie cellulaire

a) Le premier complément : l'unicité du vivant

Le vivant repose sur une chimie particulière : les cellules sont constituées des mêmes grandes familles de macromolécules (protéines, lipides, glucides, acides nucléiques) et leurs activités obéissent aux lois de la chimie. Cette unité chimique du vivant est la base de la biologie moderne.

Unité de composition des cellules : les activités de la cellule sont gouvernées par les principes de la chimie, et toutes les cellules sont faites des mêmes macromolécules. La composition des êtres vivants est une question qui a été lancinante tout au long du **20ème siècle**.



Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Qu'est-ce qui distingue un être vivant d'une structure inanimée comme une pierre ?

Le paradoxe apparent étant que les composés d'une molécule sont les mêmes atomes, donc qu'est-ce qui en fait la spécificité des êtres vivants ?

Trois caractéristiques des constituants chimiques du vivant les distinguent de la matière inerte.

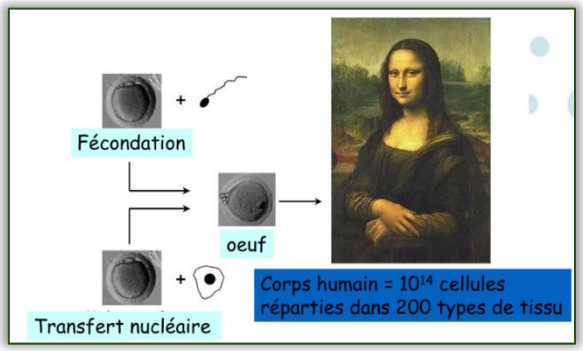
LE PRINCIPE DE SELECTIVITE	**Les mêmes éléments chimiques composent la matière inerte et vivante**. La matière vivante contient sélectivement un petit nombre de ces éléments chimiques. Les macromolécules sont constituées principalement de carbone, hydrogène, oxygène et azote (**CHON**). A part l'oxygène, **ces éléments sont rares dans la matière inerte**. D'autres éléments sont présents car indispensables mais en faibles quantités. *Ex : le fer nécessaire à l'hémoglobine entre autres.*
LA CATALYSE BIOLOGIQUE	Les réactions qui permettent à un être de vivre sont possibles grâce à des **catalyseurs** représentés par des enzymes. **A température ambiante**, les **réactions** de ce qu'on appelle le métabolisme ne sont **pas possibles**. Il faudrait soit mettre beaucoup d'énergie dans le système ce qui est incompatible avec la vie puisque cela ferait augmenter la température soit utiliser des « astuces biochimiques » inventées au cours de l'évolution qui permettent de catalyser ces réactions : **les catalyseurs** *(un catalyseur permet d'accélérer une réaction entre 2 réactifs pour former des produits)*. Ces enzymes sont essentiellement de **nature protéique** mais il existe aussi certains **ARN** qui sont des enzymes *(=ribozymes)*.
LES RESAUX D'INTERACTIONS MOLECULAIRES	**Les réseaux d'interactions moléculaires renforcent les fonctions biologiques**. Toutes ces molécules sont dans des réseaux extrêmement complexes qui donnent une **robustesse aux systèmes biologiques** en leur permettant de s'adapter à des changements intrinsèques et extrinsèques. Cela veut dire que la cellule est capable de s'adapter. **Si elle perd cette capacité, elle perd sa fonction**. C'est la notion **d'homéostasie**. L'ensemble de ces études de ces réseaux cellulaires s'appelle la **biologie systémique**.

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

b) Le deuxième complément de la théorie cellulaire

L'œuf est une cellule qui va se diviser pour former les tissus de l'organisme. On rappelle le deuxième principe de la théorie cellulaire : « Toute cellule provient d'une cellule préexistante ». Cette cellule préexistante on la connaît. Pour les êtres humains et beaucoup d'êtres multicellulaires. C'est la cellule œuf. Actuellement, nous avons deux manières d'obtenir une cellule œuf :

- **Fécondation entre un ovocyte et un spermatozoïde**
- On peut le reproduire en laboratoire par des **techniques de clonages** *(pas chez l'Homme mais très utilisées chez les animaux pour la science)* qu'on appelle le **transfert nucléaire**.



Dans les deux cas une cellule œuf qui contient les molécules de l'hérédité *(l'ADN des deux parents)* et qui va donner **10^{14} cellules différentes** *(discipline de la biologie cellulaire)* réparties en 200 types de tissus *(discipline de l'histologie)*.

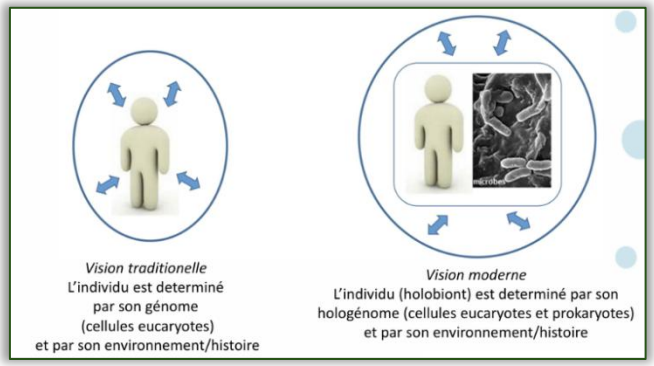
c) Le troisième complément de la théorie cellulaire

Nous avons actuellement une nouvelle perception de l'individu. Traditionnellement l'individu est déterminé par son **génome** *(cellules eucaryotes)* et par son environnement/histoire. Une vision moderne est celle de l'holobionte. L'individu est déterminé par son **hologénome** *(cellules eucaryotes et procaryotes)* et par son environnement/histoire. Nous hébergeons naturellement des cellules procaryotes et des virus dans notre organisme. Nous avons **10 fois plus de bactéries que de cellules eucaryotes** dans notre corps.

Ce que l'on a découvert, c'est que tous ces **microorganismes** jouent un **rôle essentiel dans notre physiologie**. Ils nous sont indispensables pour être en bonne santé et effectuent des tâches au sein de notre organisme qui nous sont utiles. Ces bactéries jouent un rôle essentiel, leur dysbiose peut être à l'origine de maladie. Cette flore évolue au cours du temps : l'étude de ces cellules bactériennes ou microbiote est un domaine médical de biologie extrêmement important qui se développe de plus en plus. Comprendre, contrôler et connaître le microbiote est donc un élément essentiel dans la compréhension des mécanismes physiologiques et physiopathologiques.

On parle maintenant de **l'hologénome**, c'est-à-dire **le génome de nos cellules eucaryotes et de tous les organismes que l'on héberge**.

Ainsi, l'individu est formé d'un **hologénome** qui est constitué du **génome eucaryote**, de **l'environnement** et du **métagénome des bactéries** présentes au sein de l'organisme.



Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

IV. Le cycle cellulaire

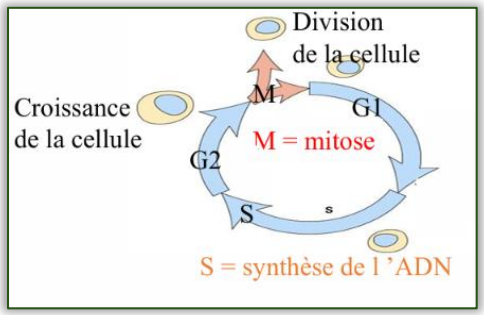
Le **cycle cellulaire** est le fait qu'**une cellule devienne deux cellules**. C'est une étape importante de reproduction. Cette division n'est pas spontanée mais est complexe avec de multiples étapes. On peut représenter cela sous la forme d'un cycle : le **cycle cellulaire**.

Deux étapes de ce cycle sont particulièrement importantes :

- La **phase S** : C'est l'étape qui fait démarrer le cycle cellulaire. Elle représente la synthèse de l'ADN : l'ADN de la cellule mère est dupliqué en 2 ADN généralement identiques, c'est ce qu'on appelle la réplication.
- La **phase M** ou **mitose** : division de la cellule mère en deux cellules filles.

On ne passe pas directement de la phase S à la phase M. Il existe des phases intermédiaires « appelées Gap » ;

- **Phase Gap 1** (**G1**) : entre la phase M et la phase S
- **Phase Gap 2** (**G2**) : entre la phase S et la phase M



Toutes les molécules de la cellule *(mitochondries et autres compartiments cellulaires)* **sont dupliquées**, pas seulement l'ADN. Cela se fait en grande partie pendant la **phase G2** qui est une phase de croissance cellulaire.

Pendant la **phase M** on a des « sous-phases ». On distingue deux phénomènes :

- La **caryocinèse** : division du noyau (prophase, métaphase, anaphase et télophase)
- La **cytocinèse** : division du cytoplasme qui marque la séparation de la cellule en elle-même pour donner deux cellules filles.

Au cours de ce cycle cellulaire :

- La **transcription** se déroule pendant les phases G1, S et G2 mais pas du tout en phase M.
- La **traduction** se déroule en G1, S, G2 et un peu en phase M.

De manière générale, la cellule aime bien le principe d'économie. Pour ne pas dépenser son énergie pour rien *(dupliquer l'ADN demande énormément d'énergie)*, elle ne va dupliquer son ADN que si elle décide de se diviser, **elle doit recevoir des ordres** : c'est ça qui fait qu'on a des organes qui fonctionnent bien.

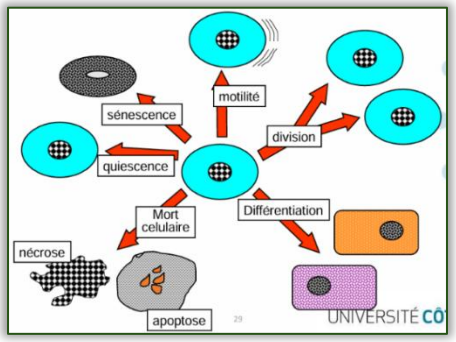
V. Notion de programme cellulaire

Le programme des cellules est déterminé par une combinaison complexe de signaux exogènes et endogènes. Les cellules sont capables de :

- **Division** : pour donner deux cellules filles
- **Motilité** : Elle va obéir à des fonctions spécifiques qui lui permettent de se mouvoir afin que ses mouvements soient régulés par exemple lors de la recherche de nourriture ou lorsqu'une cellule immunitaire se déplace dans l'organisme.

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

- **Différenciation** : se spécialiser pour effectuer des fonctions spécifiques à chaque organe *(exemple : entérocytes, neurone…)*
- **Quiescence** : La cellule reste au repos, c'est-à-dire qu'elle ne se divise pas mais elle est métaboliquement active et pourra éventuellement se remettre à se diviser si elle en reçoit l'ordre.
- **Mourir** : encore une fois il y'a des processus particuliers, elles ne meurent pas n'importe comment et n'importe quand. Les cellules ont différentes façons de mourir. Elles peuvent se suicider par la **mort cellulaire programmée** (LIL) ou **apoptose**. C'est une mort très importante dans le développement de l'organisme. Elles peuvent aussi subir des attaques physiques, chimiques et dans ce cas-là meurent par un processus chimique très différent, la **nécrose**.



⚠️ **Attention à ne pas confondre sénescence et vieillissement++** Le mot sénescence désigne un phénomène cellulaire alors que le vieillissement est un phénomène à l'échelle de l'organisme.

Aparté sur la différenciation :

La cellule par principe d'économie ne duplique pas son ADN pour rien. Elle reste dans un état sans division pendant longtemps voire toujours (cellule en différenciation terminale). Elle va s'arrêter avant la synthèse de l'ADN à ce qu'on appelle la transition G1/S : l'arrêt G0. On y retrouve généralement les cellules en quiescence et les cellules sénescentes.

DEVELOPPEMENT= DIVISION+DIFFERENCIATION

VI. Notion de cellules souches

a) Caractéristiques

La notion de cellule souche résulte du deuxième principe de la théorie cellulaire. La cellule souche par excellence est la cellule œuf. C'est une cellule qui va se diviser pour former tous les tissus de l'organisme. Les cellules souches ont comme caractéristiques communes :

- Elles ne sont **pas complètement différenciées** (elles sont partiellement différenciées ou totalement indifférenciées).
- Elles sont **capables de division**
- Elles sont **capables d'auto-renouvellement**
- Leur division est **asymétrique**. La cellule souche ne va pas donner deux cellules filles identiques mais une qui sera sa copie exacte *(la cellule en auto-renouvellement)* et l'autre qui va s'engager dans un processus de différenciation.
- Elles se **différencient à la demande** : il y'a des facteurs cellulaires et solubles qui vont induire les différenciations en fonction du moment, de l'organe, du besoin, etc…

b) Catégories de cellules souches

On distingue 4 types de cellules souches :

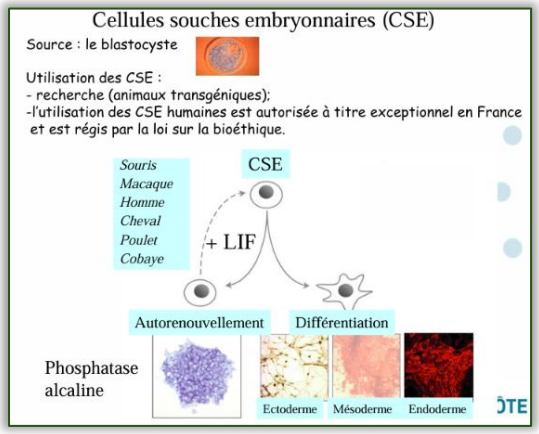
Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

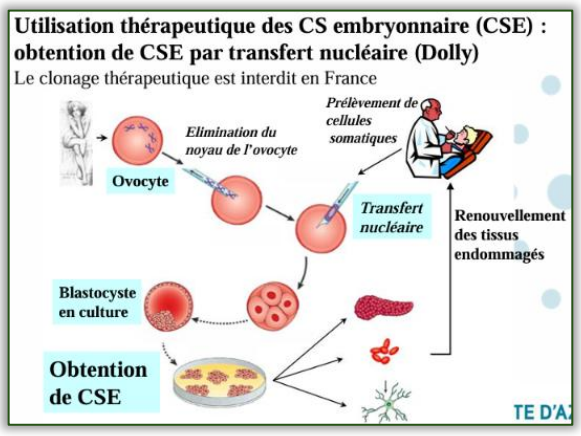
CELLULES TOTIPOTENTES	Ce sont des cellules capables de donner tous les types de cellules de l'organisme et donner un **organisme complet**. Elles sont présentes au stade morula.
CELLULES PLURIPOTENTES	Ce sont des cellules capables de **donner tous les tissus** mais pas un organisme complet. Elles sont présentes au stade blastocyste. Les cellules souches embryonnaires (CSE) font partie des cellules souches pluripotentes.
CELLULES MULTIPOTENTES	Ces cellules peuvent produire un **large spectre de cellules différenciées**.
CELLULES UNIPOTENTES	Ces cellules produisent **un seul type cellulaire**.

c) Les cellules souches embryonnaires

Elles sont issues du stade **blastocyste** et sont isolées à partir de la **masse interne d'un embryon**. Elles ont un intérêt extrêmement important puisqu'elles peuvent être utilisées pour étudier la **différenciation cellulaire** et servir de source pour la formation artificielle de différents tissus. En fonction des conditions de culture en laboratoire, on peut former **n'importe quel tissu à partir de ces cellules souches embryonnaires** (CSE). Les CSE d'animaux transgéniques sont largement utilisées en recherche. L'utilisation des **CSE humaines est autorisée à titre exceptionnel en France** et est régie par les lois de bioéthiques.

On a des marqueurs de ces CSE et on peut les différencier avec des facteurs spécifiques comme le facteur LIF.





Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Le clonage thérapeutique (**INTERDIT EN FRANCE**) :

LES POINTS POSITIFS 👍	LES POINTS NEGATIFS 👎
- Lignée de cellules souches embryonnaires « à soi » - Pas de rejet	- Création d'un embryon - Origine des ovules ? - Homogénéité du processus de différenciation ? - Stabilité de la différenciation ? - Tumeur (tératome) ?

▪Cellules souches pluripotentes induites (iPS) : une nouvelle source de cellules souches mettant fin au problème éthique ?

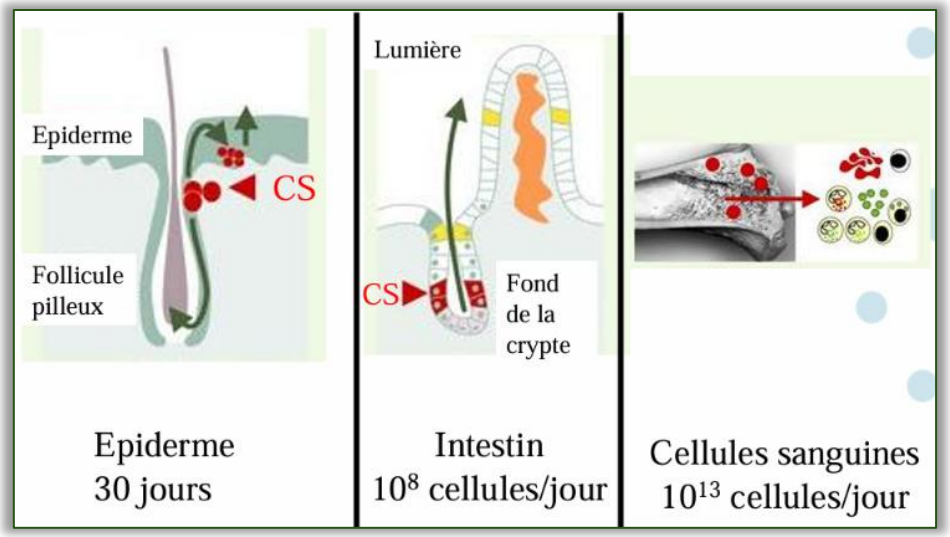
Face aux **problèmes du clonage thérapeutique**, la technique des cellules souches pluripotentes induites a été créée par Shinya Yamanaka. Elle consiste à prendre des fibroblastes adultes *(donc des cellules qui sont déjà différenciées)* et à y ajouter les 4 gènes de la pluripotence (Oct4, SOX2, c-Myc, Klf4) afin d'obtenir des cellules dédifférenciées, et ce **sans passer par la création d'un embryon**.

En revanche, il subsiste notamment des problèmes de techniques de contrôle qualité et en pratique personne n'est encore soigné par les iPS.

d) Localisation des cellules souches adultes

PEAU	On renouvelle notre **épiderme** tous les **30 jours**. Une source majeure de CS est le follicule pileux. Ces CS peuvent migrer : - A l'intérieur de la peau pour former le follicule pileux - Vers l'épithélium pour former les kératinocytes
EPITHELIUM INTESTINAL	**L'épithélium intestinal** est formé d'une crypte et d'une lumière avec des villosités. Au fond de la crypte, il y'a quelques cellules souches qui vont *(à la demande)* se diviser et migrer le long de l'épithélium. Au fur et à mesure de leur migration ils vont se diviser en **entérocytes** (cellules épithéliales intestinales). On régénère 10^8 cellules intestinales par jour.
SANG	On retrouve dans la **moelle osseuse** des cellules hématopoïétiques qui sont des cellules multipotentes régénérant les cellules sanguines (globules blancs, globules rouges…) On régénère 10^{13} cellules sanguines par jour.

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!



▪APPLICATIONS MEDICALES DES CELLULES SOUCHES : médecine régénérative et thérapie cellulaire

Ces cellules souches ont de multiples applications médicales et notamment dans le domaine de la médecine régénérative et de ce que l'on appelle la thérapie cellulaire.

→Exemples :

- Greffe de moelle osseuse hématopoïétique dans certaines leucémies

- Faire de la peau artificielle à partir de cellules souches unipotentes de l'épiderme pour les grands brûlés.

- On a de plus en plus d'essais cliniques d'injection de cellules souches multipotentes dans des cas où il y'a dégénérescence tissulaire (infarctus, neurodégénérescence, diabète etc).

- Il existe un type de cellule souche qu'on sait reproduire en laboratoire qui ne sont pas les CSE mais les iPS, qu'on peut former à partir de n'importe quelle cellule adulte. Les iPS sont un grand espoir pour la médecine car elles n'impliquent pas de repasser par le stade embryonnaire et donc de poser des problèmes éthiques.

Remarque : Les cellules souches qui sont citées ici comme utilisées en thérapie (les trois premiers exemples) ne sont pas des cellules souches embryonnaire et ne sont pas pluripotentes mais multipotentes ou unipotentes.

→L'utilisation de cellules souches reste toutefois source de problèmes :

- Source des CS
- Problèmes éthiques de l'utilisation des CSE (notamment chez l'Homme) → Espoir avec les iPS
- Quantité suffisante ? Contrôle qualité ? Rejet de greffe ? → Des autogreffes sont donc privilégiées si possible
- Cancérisation (tératome) : il faut faire attention car si les CS sont mal programmées ou qu'elles échappent à la programmation normale, elles peuvent être le point de départ de cancers.
- Fusion des CS adultes avec des cellules différenciées (pas un problème pour les cellules musculaire squelettiques, naturellement multinucléées).

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Ainsi les cellules souches représentent un grand espoir en médecine mais qui demande encore beaucoup de connaissances et de travail pour pouvoir augmenter leur spectre d'utilisation.

VII. Notion d'homéostasie



L'homéostasie désigne la capacité d'un organisme ou d'une cellule à **maintenir ou restaurer un état d'équilibre** après une perturbation. Ce concept a été introduit par le physiologiste américain **Walter Cannon** *(pas besoin de retenir son nom)*, qui décrivait l'homéostasie comme la capacité de revenir à un état initial malgré les perturbations de l'environnement.

L'**homéostasie** au niveau biologique est synonyme d'**équilibre**. Notre corps est en **équilibre instable** c'est-à-dire que si on sort de cet équilibre il faut pouvoir y revenir afin de maintenir la bonne santé de nos organes et de notre organisme. Par exemple, si on mange trop de gâteau, on va tout de suite augmenter notre insuline pour diminuer la glycémie et la ramener à un niveau optimum physiologique.

En revanche, un nouveau-né cicatrise presque parfaitement, tandis qu'un adulte forme plus facilement des cicatrices. Le **vieillissement** correspond à une **diminution progressive de la capacité homéostatique**.

Le terme **résilience**, initialement utilisé en psychiatrie pour décrire la capacité à surmonter un choc psychologique, est aujourd'hui souvent employé dans un sens plus large et parfois **confondu** avec **l'homéostasie**. En **biologie**, **on conserve le terme homéostasie ++**, qui reste le terme historique. La frontière entre les deux notions est floue : dans la pratique, les deux traduisent la capacité à retourner à un état fonctionnel stable.

Cette notion **d'homéostasie** s'applique à l'organisme dans son entier mais s'applique aussi au **niveau cellulaire**. Au niveau des cellules, il y'a une balance entre leur division, leur quiescence, leur sénescence et leur mort.

On peut la résumer par une équation simple :

- **Division → N+1 cellules**
- **Mort / différenciation / sénescence → N−1 cellules**

L'équilibre entre ces processus permet de maintenir un **nombre optimal de cellules** dans chaque tissu.

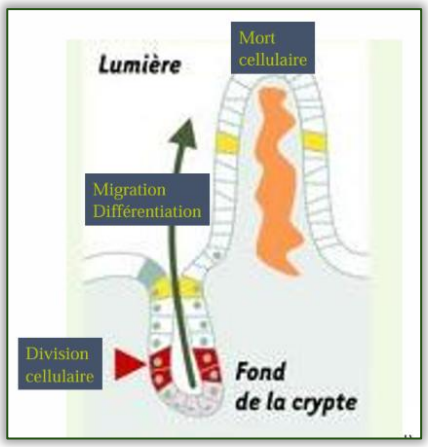
Tous ces mécanismes sont contrôlés pour avoir des organes qui ont la bonne taille, la bonne composition et qui peuvent revenir à leur équilibre physiologique après une perturbation. En physiologie, lorsque l'on sort d'un équilibre, on appelle cela un « stress ».

Dans les principes chimiques du vivant *(vus au début)*, l'homéostasie est ce qu'on appelait la robustesse avec les réseaux d'interactions moléculaires. Il est essentiel de **maintenir un nombre**

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

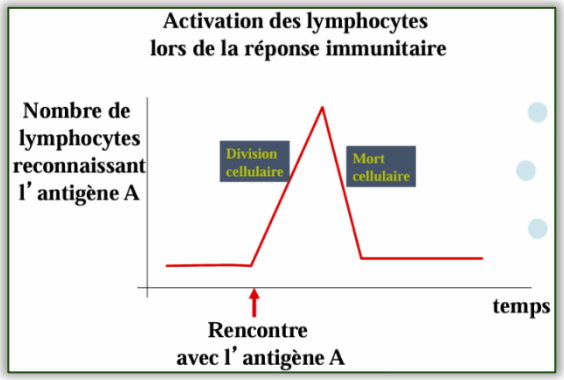
constant de cellules. Ainsi, le nombre de **cellules formées doit être à peu près égal au nombre de cellules qui meurent ou qui se différencient**.

→Exemples :



▪ Les cellules souches intestinales : les cellules souches au fond de la crypte vont migrer et manière concomitante, les cellules en haut de la villosité vont mourir à un taux équivalent au nombre de cellules qui vont mourir ou se différencier. Le nombre de cellules produites est équivalent au nombre de cellules perdues.

▪ Les lymphocytes : lors d'une infection, les lymphocytes spécifiques d'un antigène prolifèrent (*expansion clonale*), puis disparaissent par apoptose une fois l'infection résolue, ce qui ramène le nombre de lymphocytes reconnaissant cet antigène A *(voir le graphique)* à son niveau initial.



Cette homéostasie cellulaire implique des **mécanismes de régulation extrêmement précis**. S'ils sont ineffectifs il y a un problème. L'exemple le plus classique est le cancer.

S'il y a plus de divisions que de morts (par augmentation anormale du nombre de divisions ou rupture du mécanisme de régulation du cycle cellulaire, par une anomalie cellulaire et génétique), il va y avoir des organes qui vont devenir de plus en plus gros et les fonctions des cellules vont être perdues parce qu'elles sont en nombre supérieur et perdent certains niveaux de régulation cellulaire.

Il peut y avoir également l'effet inverse : les mécanismes de régulation de la division sont normaux mais les cellules sont incapables de mourir. Il y a donc ici aussi une accumulation de cellules.

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

✨ 🧧 !!!! DEDIIIIIIIISS !!!! 🧧 ✨



-Dédi à ma sœur 💖

-Dédi à Cosmina, les deux Anaïs *(biocell et biostat)*, Sara, Auriane, Hélène, Déllène, Taher, Amélie, Ornella… bref il y a plein de tuteurs incroyables cette année, vous avez beaucoup de chance 💖

-Dédi aux Chefs Tuteurs qui font un travail énorme pour nous *(ils méritent une deuxième dédi ++)* 💖

-Dédi à Gigi qui a accepté de faire une photo avec lui et les anciens tut' de Biocell en honneur de son dernier cours *(je suis trop triste qu'il parte à la retraite 😭)*

-Dédi à Gigi *(oui encore mdr, je vous jure que je suis pas obsédée par lui)* qui a accepté de signer le cadre, il y a même son ADN dessus *(je ne vais pas vous en dire plus, devenez tut de Biocell l'année prochaine et vous saurez ce que je veux dire avec ça…)*

-Dédi à mes vieux de Biocell, je suis trop contente de faire partie de cette incroyable dynastie 🧧 💫

-Dédi à New York, meilleur voyage de ma vie *(trop contente d'avoir trouvé mon nom de famille sur Ellis Island lol)* 🗽 🍎

-Dédi à l'escape game avec Hélène, Anaïs, Sara, Auriane, Cosmina, Taher et Vaïana 💖 C'était trop bien !! *(j'étais grave inutile mdr, j'avais trop peur)*

-Pas dédi à Paul Marie *(votre tut de biostat)* qui met des « 👎 » à mes annonces sur discord, comment oses-tu? 😳

-Pas dédi à « l'homme télé » *(encore une fois, je ne vais pas en dire plus mdr 💀)*

-Pas dédi à moi qui fait tout le temps les mêmes dédis… J'avoue je suis pas très originale 💀

Pour faire genre que j'ai fait des nouvelles dédis, voici une petite dédi photos *(c'est littéralement la version images de ce que je viens d'écrire et c'est ok 💀)*

Le Tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!