



## **RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021**

### **UE PL2.8 : BPC 1-2**

**Date : 09/09/20**

**Plage horaire : 10h30-12h30**

**Enseignant : MERCHED Aksam**

**N°ISBN : 978-2-37366-080-7**

Ronéistes

TANGUY Matthieu – matthieutgy@icloud.com

GOETHEL Amaury - amaurygtl@gmail.com

## **Introduction à la biologie cellulaire 1**

### **Plan du cours :**

#### **I - Quelques principes universels des cellules vivantes**

A - Principe 1 : Programme génétique

B - Principe 2 : Continuité de la vie et auto-propagation

C - Principe 3 : Complexité et organisation

D - Principe 4 : Acquisition et utilisation de l'énergie

E - Principe 5 : Membrane plasmique et biomembranes

F - Principe 6 : Signaux intégrés et orientation des biomolécules

G - Principe 7 : Activités mécaniques

H - Principe 8 : Réponses aux stimulus

I - Principe 9 : Autorégulation

#### **II - Fonctions et structures cellulaires**

Pour commencer ce cours, nous allons voir un exemple de thérapie cellulaire et de quelques fonctions qui vont nous permettre de comprendre le mode d'action de certains médicaments. Le professeur a donc choisi de nous présenter deux exemples de médicament.

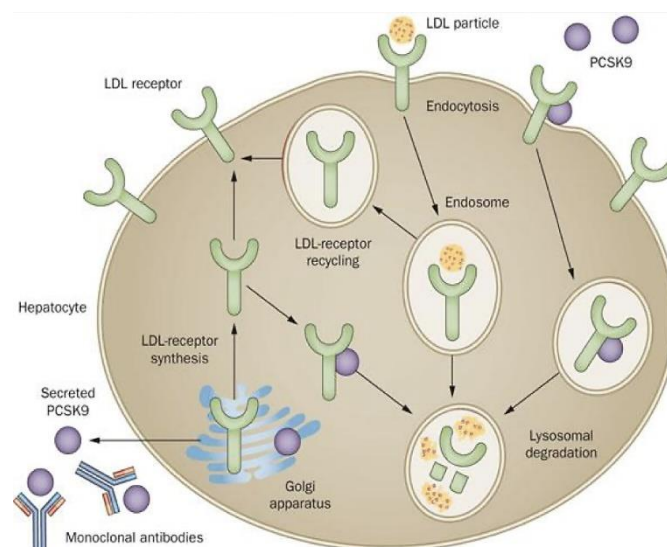
L'**Alirocumab** (Praluent, Sanofi) arrivé ces dernières années sur le marché et remboursé depuis l'année dernière par la sécurité sociale, ainsi qu'**Evolocumab** (Repatha, Amgen). Ceux sont des médicaments indiqués lors de problèmes **d'hyperlipidémie** (ex : l'hypercholestérolémie).

Rappel du mécanisme d'endocytose par récepteurs interposés : un récepteur exprimé à la surface cellulaire qui va reconnaître un ligand extracellulaire. Après interaction du récepteur avec son ligand on va avoir la formation d'une vésicule tapissée de clathrine puis endocytose afin que la vésicule fusionne avec des lysosomes pour digérer la matière première.

Mode de fonctionnement des récepteurs aux LDL : le récepteur a pour substrat des particules de lipoprotéine de faible densité, classable comme mauvais cholestérol. Ces particules vont être prises en charge par les cellules hépatiques via ce récepteur aux LDL après avoir interagi avec le substrat, puis il se produit une endocytose de l'ensemble pour former une vésicule qui va aller fusionner avec les lysosomes pour recycler/dégrader les lipoprotéines. Le récepteur ne sera pas dégradé mais recyclé vers la membrane cellulaire afin de pouvoir réaliser un nouveau cycle d'endocytose.

Autrefois, les **statines** étaient utilisées comme médicament afin d'agir sur le métabolisme du cholestérol. En effet, elles permettent une induction **au niveau des récepteurs aux LDL** permettant ainsi de diminuer la synthèse endogène de cholestérol. Pour avoir du cholestérol les cellules vont alors devoir récupérer celui extracellulaire en exprimant plus de LDL récepteurs.

Mécanisme de contrôle : **PCSK9** est une **enzyme** capable d'interagir avec les récepteurs aux LDL. Cette interaction va former des vésicules contenant PCSK9 et le récepteur qui va subir une dégradation lysosomale. Cette destruction est appelée "le baiser de la mort" car l'interaction va conduire à la dégradation du récepteur. Les récepteurs étant dégradés, l'endocytose du mauvais cholestérol est défectif.



Suite à la découverte de ce mécanisme, des chercheurs ont proposé de bloquer l'interaction du récepteur aux LDL avec PCSK9. Pour cela ils ont généré des **anticorps monoclonaux** (Alirocumab et Evolocumab) dirigés contre PCSK9 afin d'empêcher la liaison entre le récepteur aux LDL et PCSK9 et bloquer la destruction du récepteur induite par PCSK9.

On protège en quelque sorte le récepteur pour qu'il puisse continuer à pomper le cholestérol et ne pas être dégradé. Ces deux médicaments permettent de diminuer le cholestérol dans le sang soit un effet **hypolipidémiant**.

Actuellement, on utilise les **statines combinées** à l'utilisation des **anti-PCSK9** qui viennent d'être commercialisés. Avec cette combinaison médicamenteuse on a donc deux modes d'actions : surexpression des LDL récepteurs grâce aux statines et une diminution du recyclage des LDL récepteurs. Ceci a permis d'obtenir un taux de réduction jamais atteint auparavant chez les patients.

## **I. Quelques principes universels des cellules**

QCM : Les cellules vivantes (eucaryotes et procaryotes) présentent des caractéristiques universelles communes, parmi lesquelles :

- 1 - Pouvoir de réplication et propagation.
- 2 - Organisation complexes et organisées comme l'assemblage des macromolécules à partir des sous-unités.
- 3 - ~~Acquisition de l'énergie sous forme d'ATP grâce à leurs mitochondries.~~  
Il n'y a pas de mitochondries chez les procaryotes.
- 4 - ~~Présence de biomembranes qui délimitent les cellules entières ainsi que leurs organelles.~~  
Toujours car il n'y a pas d'organites dans les procaryotes.
- 5 - Capacité de former des signaux intégrés et d'adressage spécifiques des molécules.
- 6 - Élaboration des activités mécaniques afin de faciliter le mouvement des constituants cellulaires.
- 7 - Réponses à l'environnement et signalisation.
- 8 - ~~Présence d'un programme génétique sous forme d'ADN localisés dans le noyau.~~  
Pas de noyau chez les procaryotes.

Les 9 principes universels des cellules sont :

1. Les cellules possèdent un **programme génétique** et les moyens de l'utiliser.
2. Elles sont capables de **réplications/divisions** et de **propagations**.
3. Elles sont **complexes** et **organisées** : l'assemblage des macromolécules se fait à partir des sous-unités.
4. Elles acquièrent et utilisent **l'énergie**. Plusieurs formes possibles selon la nature de la cellule (animales, végétales, ...)
5. Elles sont entourées par une **membrane**.
6. Elles sont capables de former des **signaux intégrés** ainsi que **l'adressage des molécules**.
7. Elles sont capables d'élaborer des **activités mécaniques** afin de faciliter le mouvement des constituants cellulaires (ex : transport à travers la membrane,

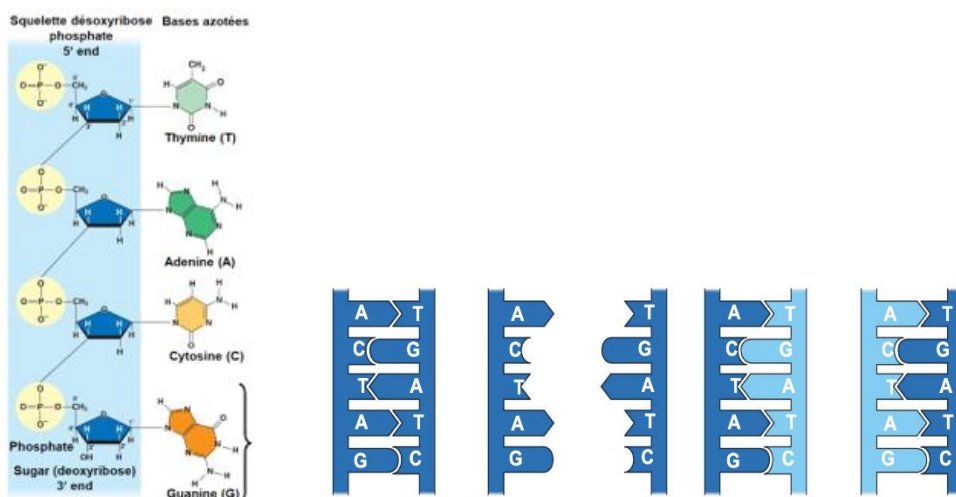
mouvement intracellulaire des macromolécules, ou dans le cas des eucaryotes le déplacement des organites, ...)

8. Elles sont capables d'établir des **réponses à l'environnement** et des **éléments de signalisation**.
9. Les cellules sont capables d'une **autorégulation**.

### A. Principe 1 : Programme génétique

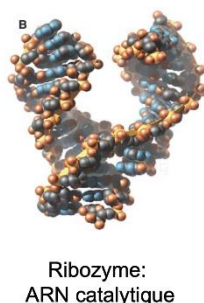
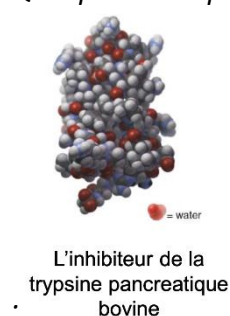
L'information génétique se présente sous forme de séquences linéaires d'ADN (parfois d'ARN) de 4 nucléotides différents, unis entre eux par des **liaisons covalentes**. Elles vont être répliquées en deux copies identiques et transmises aux cellules filles.

Modèle de réplication de l'ADN : la molécule de départ formée de deux brins **antiparallèles** va être séparée en deux brins individuels où chacun forme une matrice qui détermine l'ordre des nucléotides des deux nouveaux brins complémentaire en respectant la règle de l'appariement A-T (2 liaisons H) et C-G (3 liaisons H). Ainsi, chacune des molécules filles d'ADN se compose d'un brin parental et d'un nouveau brin.



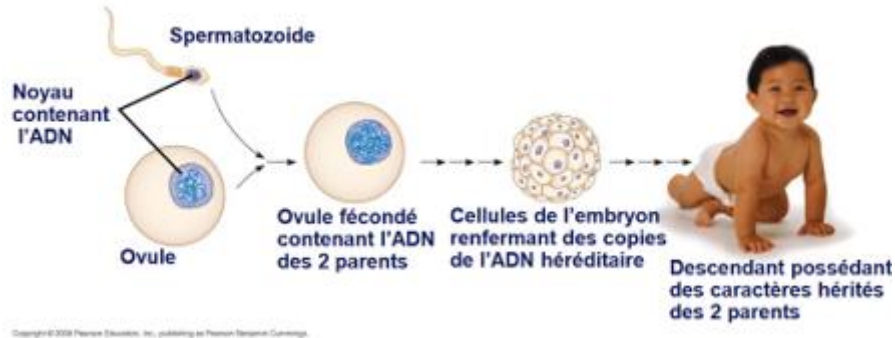
À partir de l'ADN, le gène va être **transcrit** grâce aux polymérases qui vont recopier l'ADN sous forme d'intermédiaire : l'**ARNm**. Puis les **ribosomes** vont lire la séquence d'ARNm comme information pour synthétiser un polymère linéaire d'acides aminés (= **traduction**). Enfin, ce dernier va subir un **repliement**, c'est à dire un changement de conformation spontanée pour former la structure tridimensionnelle de la **protéine**.

*Quelques exemples de structure tridimensionnelle de protéines*



## B. Principe 2 : Continuité de la vie et auto-propagation

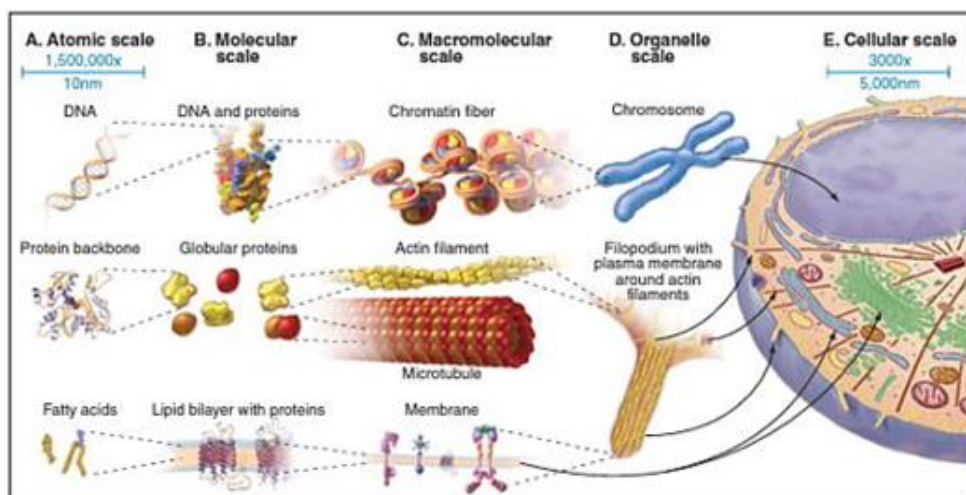
Par exemple, chez les cellules eucaryotes multicellulaires, la reproduction, la croissance et la réparation des tissus reposent sur la **division cellulaire** pour former d'autres cellules. Et en cours de route, lors de la réplication de l'ADN, chaque division transmet les gènes aux billions de cellules qui nous composent.



## C. Principe 3 : Complexité et organisation

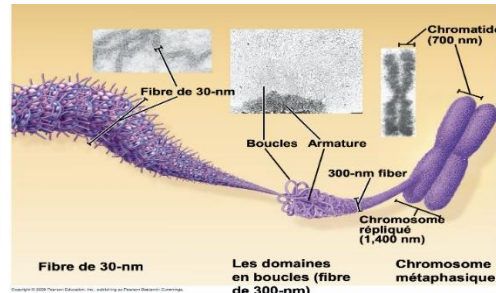
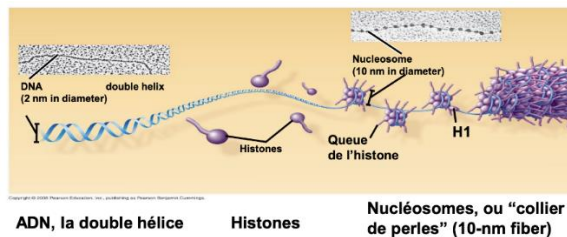
Dans une cellule, il faut organiser le matériel, la composition et la formation des macromolécules. Il faut donc un ordre cohérent et une manière de contrôler cette organisation de façon à éliminer les erreurs et les anomalies. Ainsi les macromolécules vont être assemblées à partir de **sous-unités**. L'assemblage peut être spontané ou bien être accompagné par des protéines chaperonnes.

Exemples : Empaquetage de l'ADN avec les protéines dans la chromatine, l'assemblage de l'ARN et de protéines pour former les ribosomes, la polymérisation de protéines pour former les polymères du cytosquelette et l'assemblage de lipides et de protéines dans la membrane.



La membrane plasmique est composée de lipides (cholestérol, phospholipides) et de protéines. Les lipides forment la bicouche phospholipidique dans laquelle se trouvent les protéines spécifiquement adressées à cette membrane (ribosomes liés).

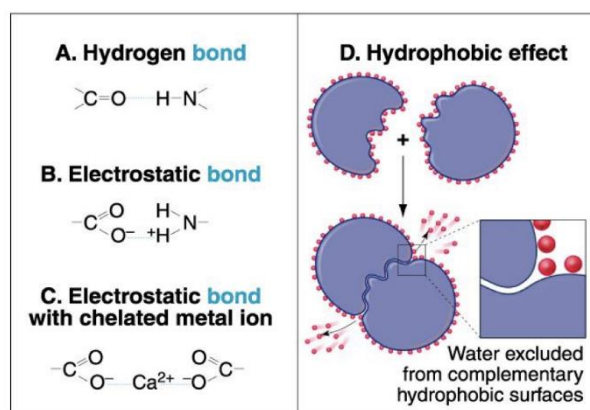
Une organisation complexe est donc nécessaire pour assurer l'intégrité fonctionnelle et l'intégrité de structure de la cellule.



L'ADN est formé de sous-unités nucléotidiques qui peut s'assembler avec des histones pour former la chromatine puis des chromosomes. Tout ceci est organisé au niveau du noyau pour se préparer à la division cellulaire. La condensation de l'ADN permet de passer d'une structure linéaire à la structure du nucléosome grâce aux histones (H2A, H2B, H3, H4). Par la suite, l'histone H1 va permettre un niveau de condensation supplémentaire (fibre de 30nm). D'autres condensations sont nécessaires pour aboutir à la structure du chromosome métaphasique caractéristique d'une cellule qui se prépare pour la division.

De la même manière les protéines sont formées de sous unités d'acides aminés (ex : filament d'actine). L'avantage de la construction des macromolécules en sous unités réside dans un gain de place, cela préserve le génome. Grâce à 20 acides aminés, la cellule pourra créer une multitude de protéines particulières. Aussi, l'utilisation de sous-unités réduit le nombre d'erreur de synthèse (1 erreur de traduction tous les 3000 acides aminés). La plupart des acides aminés sont corrects (99,97%). S'il y a une erreur, la partie défectueuse est éliminée et remplacée. Il est plus intéressant de remplacer quelques acides aminés plutôt que la protéine entière. Les sous unités peuvent être recyclées.

L'assemblage en macromolécule est sujet aux **régulations** comme la phosphorylation, ou bien par interaction avec d'autres molécules notamment par des interactions hydrophobes (dominantes) ou encore des liaisons hydrogènes, électrostatiques, ioniques. Certaines interactions sont dépendantes de métal ou d'ion. Les cadhérines par exemple ont besoin de calcium pour interagir avec d'autre molécules ou maintenir leur forme.

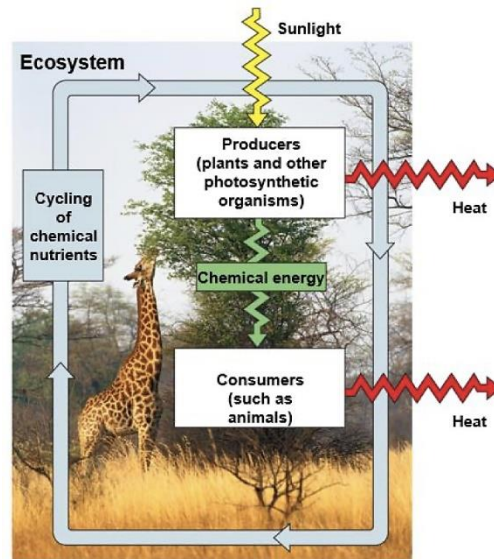




#### **D. Principe 4 : Acquisition et utilisation de l'énergie**

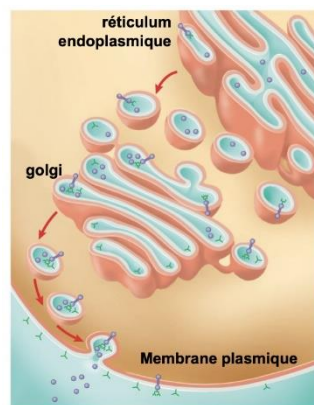
Pour assurer cette organisation et garder leur intégrité, les cellules ont besoin d'**énergie**. Chez les cellules végétales, c'est l'énergie solaire qui va être utilisée pour la photosynthèse, mais chez les cellules animales, l'énergie est chimique et va être produite à partir du glucose pour générer de l'ATP grâce à la glycolyse.

L'énergie est nécessaire pour réagir au stimulus de leur environnement, assurer une mobilité intracellulaire ou membranaire. Ainsi un constant turnover des macromolécules permet cette adaptation à son environnement.



#### **E. Principe 5 : Membrane plasmique et biomembranes**

La membrane plasmique est une propriété universelle des cellules, cependant, des membranes plus spécifiques sont observables chez les eucaryotes. Ces derniers sont pourvus d'organites délimités par des endomembranes tel que le réticulum endoplasmique, le golgi, les lysosomes. Ces derniers peuvent communiquer par l'intermédiaire de vésicules qui bourgeonnent de l'expéditeur et fusionnent avec la cible. Un **renouvellement** permanent des



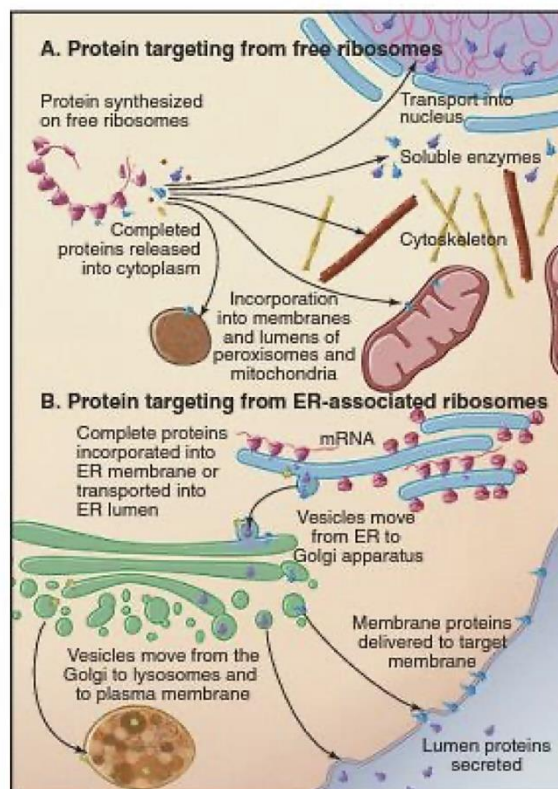
membranes a donc lieu.

## F. Principe 6 : Signaux intégrés et orientation des biomolécules

Les signaux permettent d'adresser, d'orienter les biomolécules au sein d'une cellule. C'est par l'intermédiaire de récepteurs intra ou extracellulaire qu'ils sont intégrés. Une protéine nucléaire pourra être transloquée dans le noyau grâce à son étiquette NLS (nuclear localisation signal), qui pourra se complexer et interagir avec le pore nucléaire.

Ainsi, pour une protéine du type enzyme hydrolase, il faut une séquence de signal peptidique spécifique qui guide les protéines lysosomiales d'abord vers la lumière du RE, ensuite, le golgi ajoute une **"étiquette"** mannose phosphate qui va être reconnu par les récepteurs spécifiques au niveau des vésicules qui vont livrer le contenu au niveau des lysosomes.

Il existe aussi au niveau des ribosomes un **adressage spécifique** en fonction de leur nature. Les ribosomes liés traduisent des protéines à destination de la membrane, des lysosomes et les protéines de sécrétions tandis que les ribosomes libres se chargent des protéines peroxysomales, mitochondriales, cytoplasmiques et nucléaires.



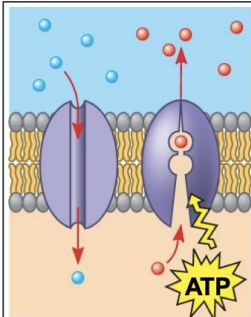
## G. Principe 7 : Activités mécaniques

Les activités mécaniques ont principalement lieu au niveau de la membrane et font référence aux mouvements des macromolécules :

- **Transport par diffusion simple**, les molécules se déplacent de manière spontanée en fonction du gradient de concentration, sans interaction avec une protéine de transport. C'est le cas des molécules hydrophobes.



- **Transport par diffusion facilitée**, les molécules traversent la membrane grâce à une protéine tout en respectant le gradient de concentration. C'est le cas de l'eau par les aquaporines ou encore du glucose par les perméases.
- **Transport actif**, grâce à l'action de protéines utilisant de l'ATP pour déplacer les molécules contre leur gradient de concentration.

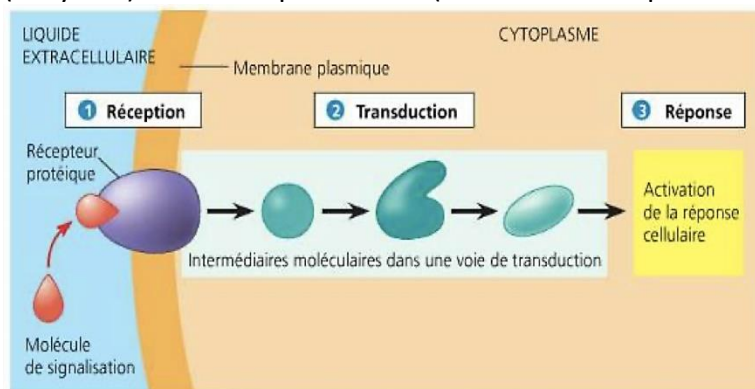


Les cellules sont aussi pourvues de structures motrices utilisant l'ATP pour assurer leurs activités mécaniques. Dans ce cas, c'est pour mobiliser des composés plus volumineux que les macromolécules. Le transport des organites au niveau des microtubules nécessite la présence de kinésine (sens +) / dynéine (sens -). Le transport le long des myofilaments d'actine nécessite la présence d'actine/myosine (ex : permet la contraction musculaire).

## H. Principe 8 : Réponses aux stimulus

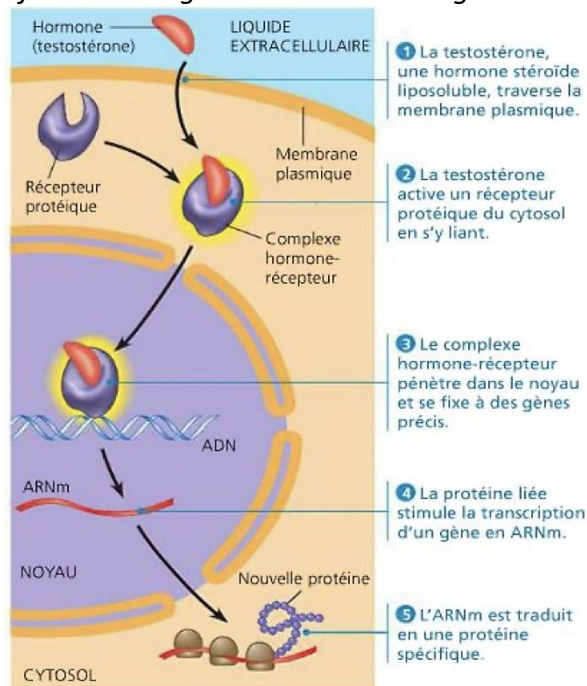
Ici, la présence de récepteurs pour intégrer les signaux extracellulaire ou intracellulaire est indispensable pour créer une réponse cellulaire. Un stimulus va donc générer 3 phases successives :

- La **réception** du signal, correspondant à l'interaction du récepteur avec son substrat.
- La **transduction**, faisant référence à la signalisation cellulaire par l'action de plusieurs intermédiaires moléculaires.
- **Réponse** cellulaire, il en existe 3 types : ionotropiques, métabotropiques (enzymes) et transcriptionnelles (activation ou répression de la transcription)



Les stimuli peuvent être une hormone, une toxine ou un facteur de croissance. Les récepteurs membranaires interagissent avec des molécules hydrophiles alors que ce sont des molécules hydrophobes pour les récepteurs cytosoliques et nucléaires.

*Exemple de la testostérone : Après sa traversée de la membrane, la testostérone se complexe avec son récepteur cytosolique, ce qui leur permet d'être transloqué dans le noyau afin d'interagir avec certains gènes. Cela aboutit à la production de protéines.*



## I. Principe 9 : Autorégulation

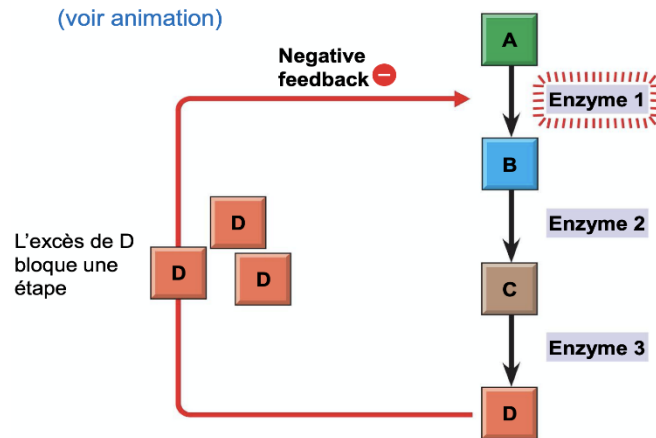
Les cellules ont besoin des mécanismes de **rétrocontrôle moléculaire** pour arriver à une composition moléculaire, une croissance et une différenciation adéquate.

Pour cela, chaque cellule régule de manière équilibrée la synthèse et la dégradation de certains constituants moléculaires afin que la cellule puisse exercer ses fonctions optimales.

Certaines protéines déterminent le taux de synthèse ou de dégradation d'autres protéines, d'acides nucléiques, de sucres et de lipides au travers de **boucles de contrôle (positive ou négative)** moléculaire afin de maintenir les quantités adéquates de chaque constituant cellulaire.

*Exemple : si l'ATP est présente en quantité importante, on ne va pas faire de glycolyse ou utiliser le cycle de Krebs. Ainsi, les molécules d'ATP et de Citrate vont envoyer des signaux de **rétrocontrôle d'inhibition** pour arrêter la production du produit initial.*

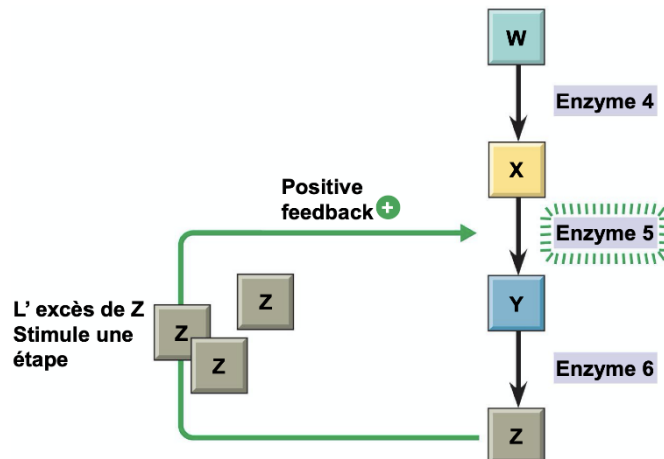
*Autre exemple de **rétrocontrôle d'inhibition** :*



*L'accumulation du produit final (D) inhibe la production de la première enzyme de la chaîne, ralentissant ainsi la production de D. On n'utilise pas d'énergie pour un produit dont on a pas besoin.*

Même si le rétrocontrôle d'inhibition est prédominant, dans d'autres situations ce rétrocontrôle peut être positif, on parle alors de **rétroactivation**.

*Exemple de **rétroactivation** :*



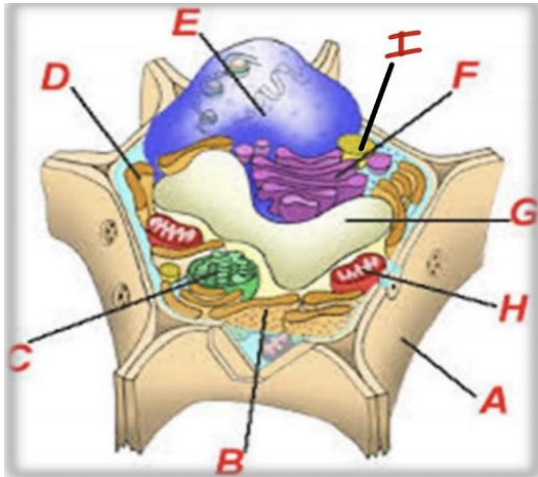
*Lorsque la cellule décide que la production du produit final (Z) est nécessaire et urgente, un système de boucle positive va se mettre en place. Ainsi le produit Z stimule une enzyme de la chaîne de réactions pour accroître sa propre vitesse de production.*

*Quelques exemples de **rétroactivation** :*

- La surproduction **d'ocytocine** lors de l'accouchement pour augmenter les contractions.
- Lors d'un dommage au niveau des artères on va avoir une sécrétion importante de **plaquettes** grâce à des facteurs chimiotactiques pour combler la brèche occasionnée.

## II. Fonctions et structures cellulaires

Schéma d'une cellule végétale :



- A : Paroi cellulaire
- B : Réticulum Endoplasmique Granuleux (=REG)
- C : Chloroplaste
- D : Réticulum Endoplasmique Lisse (=REL)
- E : Noyau
- F : Appareil de Golgi
- G : Vacuole centrale
- H : Mitochondries
- I : Vacuole Hydrolytique

On peut voir la présence de “petits trous” au niveau de la paroi cellulaire (A) qui correspondent à des **plasmodesmes** spécifiques des cellules végétales.