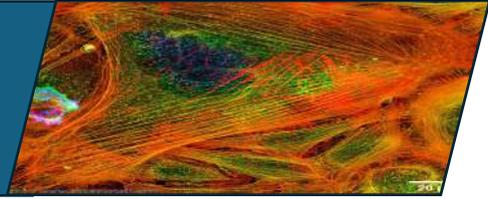




CYTOSQUELETTE



« Salut moi c'est Matisse aka mastisticule votre tuteur de biologie cellulaire pour cette année, on va commencer par le premier cours de la TTR qui pour moi est assez plaisant et qui reprend des éléments vus au lycée par certains d'entre vous #spéSVT. Bon il y a pas mal d'infos mais vous verrez à force ça le fait largeeeee. Comme vous pouvez le voir ce qui sera écrit en bleu clair et italique correspond à mes petites remarques qui sont là pour votre compréhension. Sur ce on peut y aller ! »

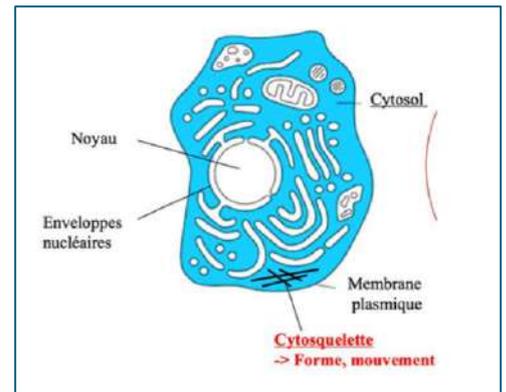
Le cytosquelette est composé de 3 types de filaments :

- Les **microfilaments**
- Les **microtubules**
- Les **filaments intermédiaires**

Il regroupe un ensemble de polymères fibreux et de protéines associées, qui sont responsables de la **forme** et du **mouvement des cellules +++**

➔ Il s'agit du squelette **DYNAMIQUE** de la cellule eucaryote.

En gros c'est son armature, son ce qui permet à la cellule de faire pleins de choses utiles à son autonomie qu'on va voir après je vous spoil pas.



1 - 3 filaments, 3 localisations

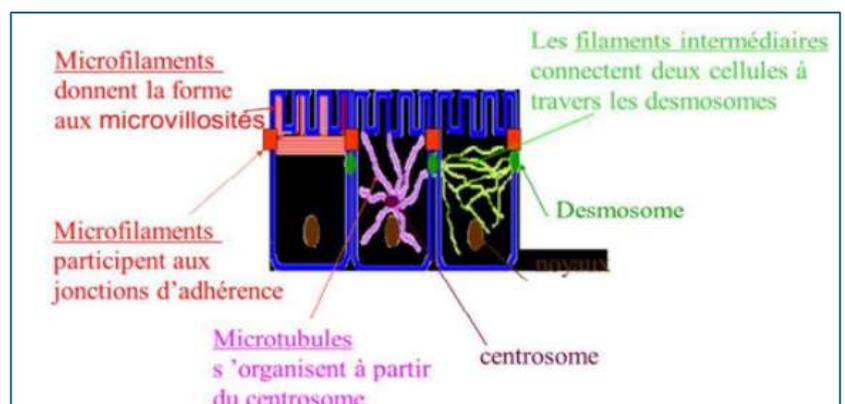
Le cytosquelette est responsable de phénomènes dynamiques mettant en jeu la polymérisation et la dépolymérisation de ces constituants chimiques.

Il est localisé dans :

- Le **cytosol** (-sol comme solution = partie liquide du cytoplasme où baignent les organites)
- Le **nucléoplasme** (partie liquide contenue dans le noyau)
- Le **cortex cellulaire** (région située sous la membrane plasmique)

Donc on a : CYTOPLASME ≠ CYTOSOL car CYTOPLASME = CYTOSOL + ORGANITES

Ses filaments constitutifs y assurent différentes fonctions. On le voit bien à travers **l'exemple du cytosquelette d'entérocyte de l'intestin.**





Je vous mets le tableau récap simple et efficace sur les différents types de filaments de mon vieux #Houcytoplasme

Microfilaments	<ul style="list-style-type: none"> • Ils participent aux jonctions d'adhérences (qui assurent la stabilité du tissu) • Ils participent à la forme des cellules (ex : microvillosités d'intestin)
Microtubules	<ul style="list-style-type: none"> • Ils s'organisent à partir du centre de la cellule = centrosome +++. • Ils vont établir un certain nombre de points de contact, notamment avec les Desmosomes (cf histo)
Filaments Intermédiaires	<ul style="list-style-type: none"> • Ils connectent 2 cellules à travers les Desmosomes. • Ils agissent comme des points/bouton de pression dans la cellule, pour maintenir sa structure cellulaire • Ils contribuent à la forme et à la rigidité des épithélia

II - Microfilaments d'actine

a) L'Actine

1) Structure et polymérisation des monomères :

L'actine peut exister sous deux formes dans une cellule :

- **L'actine G** pour **actine Globulaire** qui est l'actine sous forme de **monomère**.
- **L'actine F** pour **actine Filamenteuse/Fibrillaire** qui est l'actine sous forme de **polymère**.

Les monomères d'actine G ont la propriété physico-chimique de se **polymériser spontanément** pour former de l'actine F (filament d'actine).

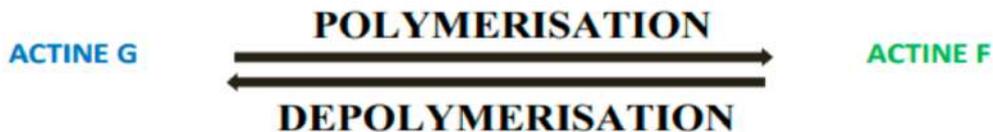
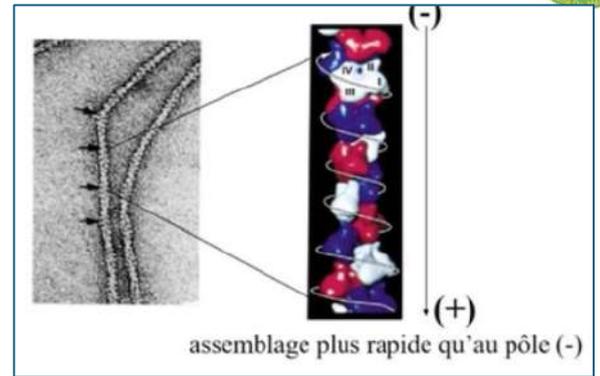
L'actine est aussi une des protéines les plus abondantes des cellules. Environ **5%** de la **masse protéique** totale des cellules sont constituées d'actine. Cela est plus important dans les **cellules musculaires**, où l'on estime que près de **20%** de la **masse protéique** contient de l'actine.

Le filament d'actine est fin (environ **8 nm** de diamètre) et **flexible**. Mais une grande partie de l'actine est aussi **libre** dans le cytosol, ce qui donne une grande dynamique de ces polymères qui peuvent se former et se déformer en fonction des besoins de la cellule.



Ces filaments d'actine sont **polarisés +++**, avec :

- Un **pôle +** : où la **polymérisation** de l'actine est **plus rapide** et la **dépolymérisation plus lente ++**
- Un **pôle -** : où la **polymérisation** de l'actine est **plus lente** et la **dépolymérisation plus rapide ++**



Enfin, ces filaments d'actines sont associés à d'autres protéines qui leur confèrent des propriétés.

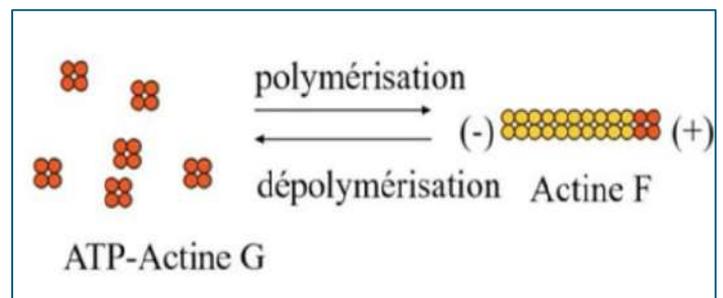
*En gros le **microfilament d'actine** est composé d'un **filament d'actine F** (polymère) et de plusieurs **protéines** qui régulent son activité dont on va parler par la suite.*

2) Équilibre dynamique entre polymérisation et dépolymérisation :

Le filament d'actine existe en **équilibre**, entre la polymérisation et la dépolymérisation

⚠ La polymérisation de l'actine, même si **spontanée, nécessite** :

- Du **Magnésium** (Mg^{2+})
- De l'**ATP** (= énergie) \rightarrow **hydrolyse**
- Une **coiffe ATP** sur les **monomères d'actine-G**, qui s'associent à l'ATP (grâce à cette coiffe) puis viennent s'ajouter au **pôle +**



3) Modulation de l'équilibre dynamique+++ :

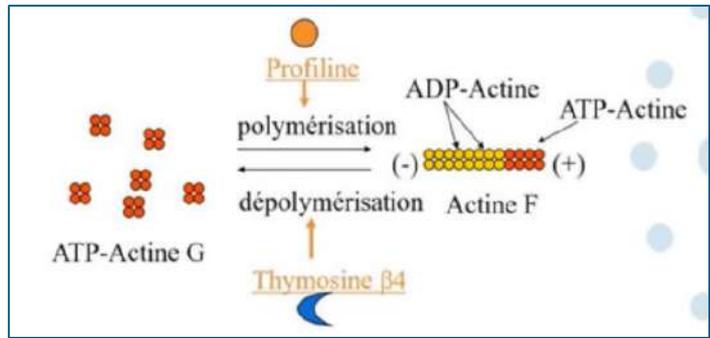
L'équilibre entre polymérisation et dépolymérisation est très important pour assurer les **fonctions** de ces microfilaments dans la cellule. Il y a donc toute une **série de protéines qui vont se fixer sur l'actine G ++** 🧑 afin de **réguler cet équilibre polymérisation-dépolymérisation**.

Il y en a 4 qu'il faut connaître, essayez de retenir qui fait quoi par rapport à la polymérisation et la dépolymérisation.



On retrouve des facteurs endogènes (= qui sont trouvables naturellement) comme :

- La **profiline** qui favorise la **polymérisation++**
- La **thymosine β4** qui favorise la **dépolymérisation++**



→ **Phénomènes physiologiques**

Pour retenir ces deux-là je me disais que dans profiline il y a « pro » donc pour quelque chose et donc pour la polymérisation et pour la thymosine c'était ce qui restait donc la dépolymérisation.

Il y a aussi l'action d'un certain nombre de **toxines**, qui peuvent jouer un rôle dans cet **équilibre** :

La cytochalasine D (= alcaloïde de moisissure)	La phalloïdine (produit par les champignons mortels d'amanite phalloïde)
<p>→ Elle se fixe sur le pôle + pour bloquer la polymérisation++. On va donc favoriser la dépolymérisation++, et finalement perdre les filaments d'actine.</p>	<p>→ Elle se fixe sur les filaments d'actine et bloque la dépolymérisation++ défavorisant ainsi l'action dynamique de ces microfilaments.</p>

Fun fact : En cas d'ingestion, il faut manger des grandes quantités de viande crue #cellulesmusculaires qui comportent beaucoup d'actine (20% de la masse protéique pour rappel), pour piéger toute la phalloïdine présente dans le tractus avec des molécules d'actine avant qu'elle traverse et immobilise les cellules.

Intérêt en recherche : Observation microscopique

En effet la **phalloïdine** est également utilisée en labo pour **ses propriétés de fixation au filament d'actine** comme on a pu le voir précédemment (forte affinité). Ainsi on peut l'utiliser comme marqueur en l'associant chimiquement à un **fluorochrome** (rhodamine=couleur rouge, GFP=couleur verte) → on peut ainsi visualiser clairement en **microscopie à fluorescence** sans utiliser d'anticorps le **cytosquelette** d'actine d'une cellule



Ici on peut voir par exemple des câbles de stress (=organisation spécifique que l'on verra plus tard) de microfilaments d'actine marqués par de la phalloïdine couplée chimiquement à du GFP

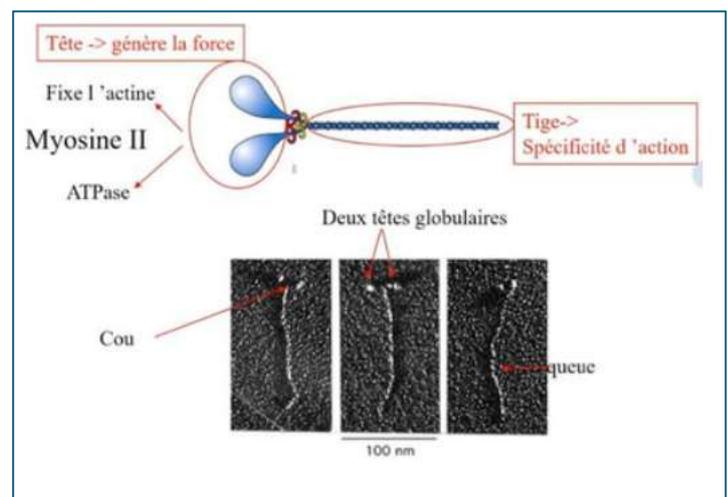
b) Les myosines (moteurs de l'actine) 🧑🧑🧑

1) Définition :

Ces microfilaments ont d'autres **capacités de dynamisme**. Ils peuvent aussi se déplacer, et ont besoin pour cela de **moteurs**. Le moteur des microfilaments s'appelle la **myosine +++**. Les microfilaments d'actine sont **capables de se déplacer les uns par rapport aux autres**

C'est un **moteur moléculaire** qui est structuré avec :

- Une **tête globulaire** générant la **force motrice** en libérant de l'énergie, grâce à l'**hydrolyse d'ATP** (site de fixation de l'actine + activité ATPase).
- Une **tige/queue** (structure allongée) conférant la **spécificité d'action** à la molécule, en interagissant avec un certain nombre de composés cellulaires pour assurer cette **action dynamique** le long des microfilaments au bon endroit.

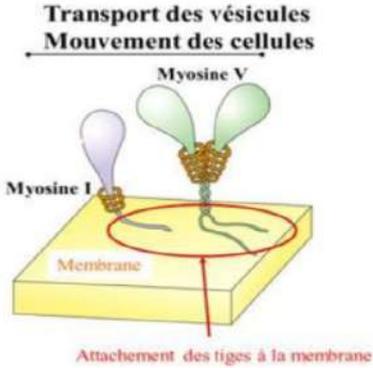
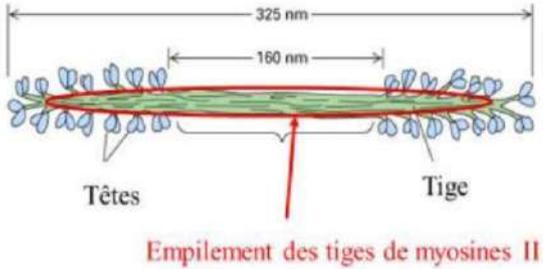


Tous les types de myosines ont cette même conformation caractéristique +++

2) Différents types de myosine :

Il existe différents de myosine pour assurer le dynamisme des microfilaments d'actine, elles ont des localisations et des caractéristiques qui leur sont propres.

Ici ce qu'il faut essentiellement retenir ce sont les localisations des myosines et leur rôle. Pour la myosine 2, certains auront peut-être des souvenirs du lycée #spéSVT pour la contraction musculaire (=organisation du sarcomère) que vous reverrez avec vos supers tuts d'histo

Myosine 1 et 5	Myosine 2
<ul style="list-style-type: none"> • Leur tige/queue est souvent associée et fixée aux membranes plasmiques. • Elle va donc permettre des mouvements de microfilaments associés aux membranes cellulaires. • Elles sont impliquées dans le transport cellulaire et vésiculaire • Fonction : Mouvement + Transport +++ 	<ul style="list-style-type: none"> • Présentes en grande quantité dans les cellules musculaires • Organisées en filaments épais (constitués de 150 à 360 molécules de myosine 2) • Appartiennent à l'appareil contractile du muscle squelettique, par empilement des tiges des myosines de types 2, avec les têtes (<i>avec des sites de fixation à l'actine et des sites d'hydrolyse de l'ATP</i>) qui ressortent et permettent la contraction • Fonction : Contraction musculaire +++ 

3) Fonctions des microfilaments d'actine :

Comme évoqués précédemment, les microfilaments d'actine sont impliqués dans diverses fonctions que l'on peut résumer à :

- 1) La contraction musculaire
- 2) La structure et la motilité/locomotion cellulaire
- 3) La division cellulaire
- 4) La forme et le mouvement des épithélia
- 5) Le transport vésiculaire
- 6) La phagocytose
- 7) Le mouvement intracellulaire des bactéries



1) Mécanisme de contraction → CYCLE

Présence d'un filament d'actine **polarisé** (pôle + et pôle -) dont un des monomères est **lié à la tête d'une myosine** au niveau d'un **site de fixation spécifique**

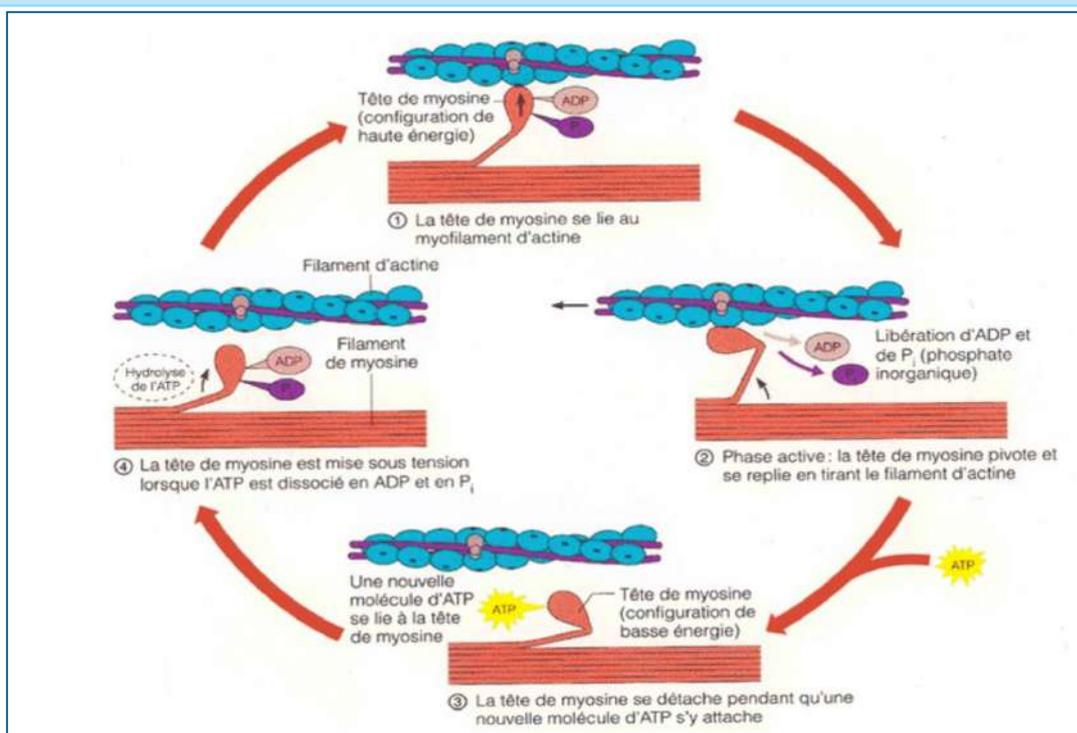
Fixation d'une molécule d'ATP sur la tête de myosine (site ATPase) entraînant la **rupture de la liaison actine-myosine** déjà existante

Hydrolyse de l'ATP → permettant la **libération d'énergie** et donc la **mise en tension de la tête de myosine**

La tête de myosine se **lie à un autre monomère** d'actine (après son changement de configuration)

Libération de l'ADP et du phosphate inorganique permettant le **repliement** de la tête de myosine (configuration de basse énergie) entraînant le **filament d'actine dans la même direction** → *effet ressort*, **raccourcissent du sarcomère**

Retour à la situation initiale avec la liaison actine-myosine → **rigidité initiale**





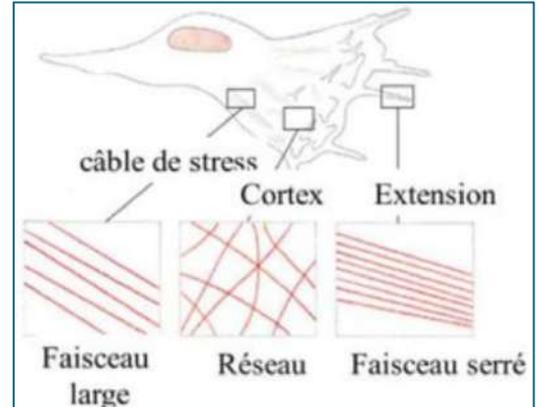
Fun fact : Lorsque l'on meurt, les cellules ne peuvent plus fabriquer d'ATP étant donné de l'arrêt des différentes voies métaboliques, ainsi on observe une rigidité cadavérique qui témoigne d'une fixation définitive du myofilament d'actine à celui de myosine. En effet on vient de voir que c'est la fixation de l'ATP sur le site ATPase qui déclenche la rupture de cette liaison

→ Ce sont des **phénomènes extrêmement dynamiques ++**

2) Structure et motilité/locomotion cellulaire

Différentes structures dans la cellule qui vont assurer beaucoup de fonctions, et ce, notamment dans la **locomotion/motilité cellulaire ++**.

ON VA ALORS RETROUVER → 3 TYPES DE CONFORMATIONS DIFFÉRENTES

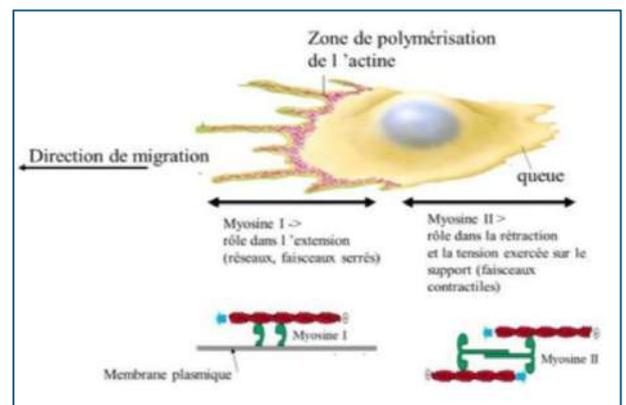


- **Faisceaux larges/contractiles ou Câbles de stress** qui forment de **longs filaments contractiles parallèles** les uns aux autres. Ils sont associés à la **myosine 2++** et sont impliqués dans la **rigidité cellulaire/tension cellulaire**.
- **Réseau Cortical ou Cortex** qui est **une structure compacte** (=réseau pas forcément parallèle) qui est situé dans le **cortex cellulaire** sous la membrane plasmique et qui participe à la **forme globale** de celle-ci. Il est associé à la **myosine 1++**. Ils sont **non ordonnés**.
- **Faisceaux serrés** qui sont des filaments d'actine **parallèles et très proches et reliés** entre eux par les molécules de **villine** à la différence des faisceaux larges. Ils permettent **le mouvement++**, **la direction** en poussant la membrane dans la direction souhaitée, cela forme des faisceaux serrés constituant des **extensions membranaires (=lamellipodes)**. Ils sont également associés à la **myosine 1++**

→ **Chacune assure une fonction particulière**

ZOOM sur la locomotion cellulaire : (chez le fibroblaste)

- **Intense activité de polymérisation** de l'actine : elle permet à la cellule de se munir **d'extension membranaires**, vers la direction souhaitée = **front de migration**.
- **Forte Activité corticale**
- **L'action des myosines** :
 - **Myosine 1** : Elle pousse les molécules d'actine **vers le front de migration ++**



On se souvient qu'elles sont associées aux membranes plasmiques (juste 2 pages plus haut)

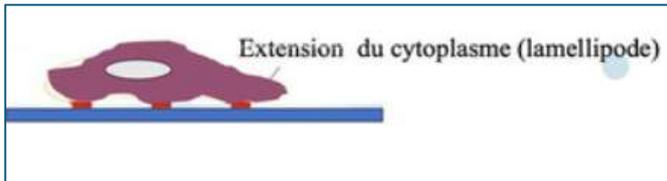
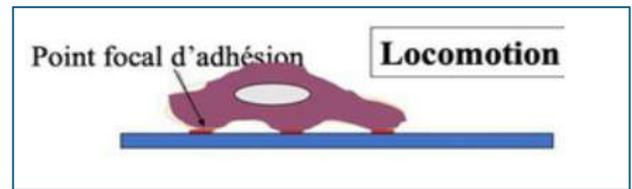
- **Myosine 2** : Rôles de « **mini-muscles** » **squelettique**, déplaçant la **partie postérieure** de la cellule à travers les **câbles de stress**



Elles permettent de traîner l'arrière-train de la cellule qui est en train de ramper en cherchant des points d'adhésion

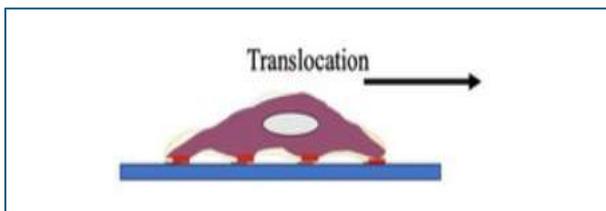
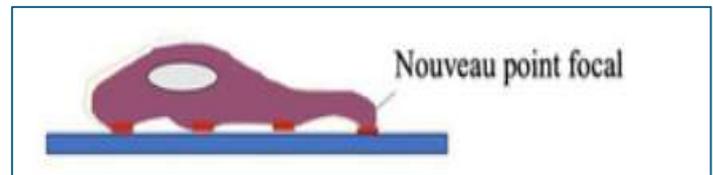
Ex : locomotion du fibroblaste détaillé en plusieurs étapes

D'un point de vue dynamique, le fibroblaste va avoir des **contacts avec le milieu extracellulaire**, appelés des **adhésions focales ++**.



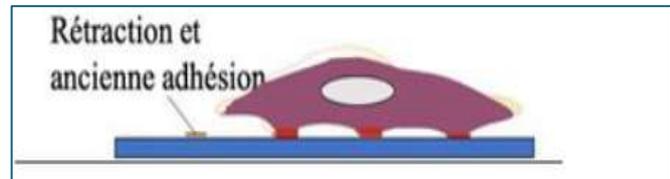
Dans la direction que veut prendre le fibroblaste, il y a des **extensions** du cytoplasmes = **lamellipodes, avec des faisceaux serrés ++**

Les **lamellipodes** prennent une direction jusqu'à une **nouvelle adhésion focale**.



Ce qui va entraîner un phénomène de **translocation** de la cellule, qui va être donc favorisé par les **faisceaux contractiles** associés à la **myosine 2**.

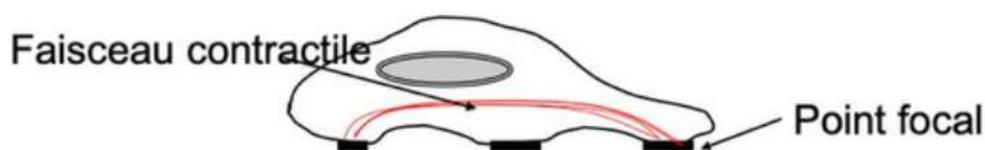
Il y a donc une **rétraction** de la partie postérieure de la cellule, et l'**ancienne adhésion est libre** → **Le fibroblaste à avancer**.



Instant réflexion : Comment ces microfilaments d'actine, qui sont tous identiques d'un point de vue dynamique, peuvent donner des structures différentes ?

-> Ce sont en fait les **protéines** qui interagissent avec les microfilaments d'actines qui vont déterminer **les formes et les fonctions du microfilament +++**.

1) Ainsi, en ce qui concerne **les faisceaux contractiles/larges** associés à la **myosine 2** -> Ils vont reliés **différents points focaux d'adhésion** (afin de permettre la translocation de l'arrière de la cellule)

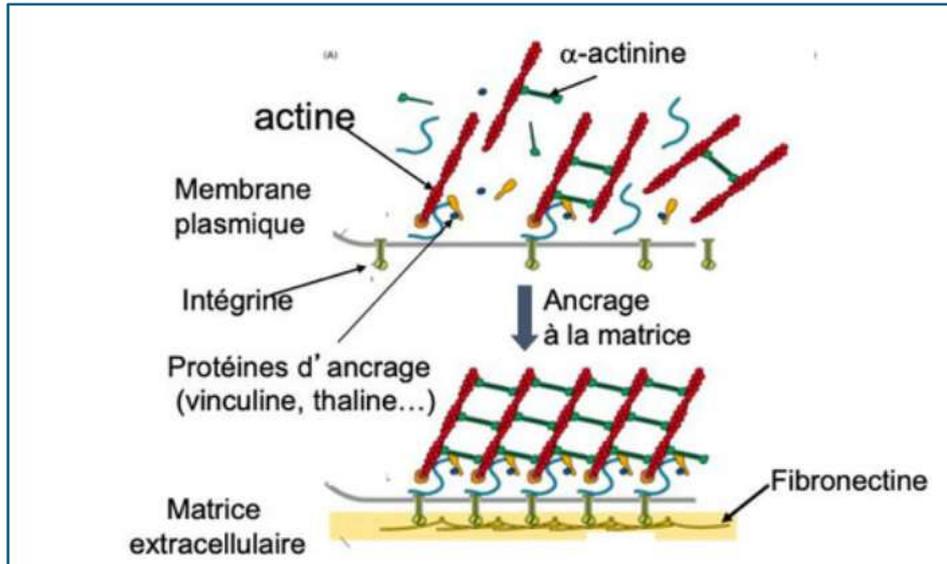




Petit rappel histo : **Point focal d'adhésion** = Jonction Actine Cellulaire - MEC
 ≠ **Hémidesmosome** = Jonction Filaments intermédiaires – MEC

◆ Il y a une **association** à travers la **membrane plasmique**, à la **matrice extracellulaire** (point d'attachement, par exemple la fibronectine) avec des **protéines d'ancrages** (exemple : vinculine, thaline...) qui vont **ancrer** le filament d'actine sur la membrane.

◆ La **disposition parallèle** des fibres est liée à des protéines qui vont avoir une certaine forme, pour former ces faisceaux avec le **même type de parallélisme**. C'est notamment la fonction de **l'alpha actinine ++**.



◆ Dans cette **formation des zones d'adhésion**, les **intégrines** jouent un **rôle essentiel** pour les interactions entre la cellule et le milieu extracellulaire (pour la formation des points focaux). Les intégrines sont des **protéines transmembranaires** qui vont faire la **liaison** entre la cellule et la fibronectine.

◆ De manière générale, elles servent **d'intermédiaire** pour la cellule pour interagir, d'un point de vue fonctionnel, avec **la matrice**.

En gros on a les intégrines qui sont de différents types et qui sont des protéines transmembranaires, permettant de lier d'une part les protéines d'ancrage en intracytoplasmique (qui pour rappel sont la vinculine/caténine/thaline et qui ancre donc ici les filaments d'actine) et d'autre part la fibronectine de la MEC -> vous verrez mieux ça en histo dans le cours sur les tissus conjonctifs

AU FINAL les intégrines permettent la continuité entre le cytosquelette et la MEC !

Les **intégrines** appartiennent à la classe des **molécules d'adhérence cellulaire** = **CAM**. Ce sont des **glycoprotéines** transmembranaires qui comportent également :

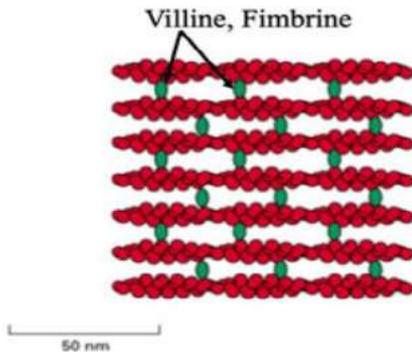
- **Cadhérine** (activité dépend du calcium, intervient dans les jonctions adhérentes et les desmosomes)
- **Selectine** (interviennent dans le compartiment vasculaire)
- **Immunoglobines d'adhérences cellulaire** = **IgCAM** (exemple : N-cam : cellules neuronales, I-cam : cellules intercellulaires, V-cam : cellules vasculaires)



Fonctions des intégrines :

D'un côté **les intégrines** interagissent avec les **composantes de la matrice cellulaire** (collagène, laminine, fibronectine, fibronectine, fibrinogène). De l'autre côté, **les intégrines sont liées au cytosquelette** (ici, le cas particulier des filaments), et sont **une des voies majeures de la transduction**. (Ex : signaux provenant de la MEC à destination des cellules épithéliales et aboutissant à des régulations d'expression génique)

2) En ce qui concerne maintenant **les faisceaux serrés d'actine** :



Les **protéines associées** au microfilament et qui donnent cette **forme serrée**, sont de nature différente : ce sont la **villine** et la **fimbrine**

Il y a beaucoup de **faisceaux serrés** dans **l'épithélium intestinal**. Donc pour les **microvillosités**, la villine est une protéine essentielle de la fonction des intestins.

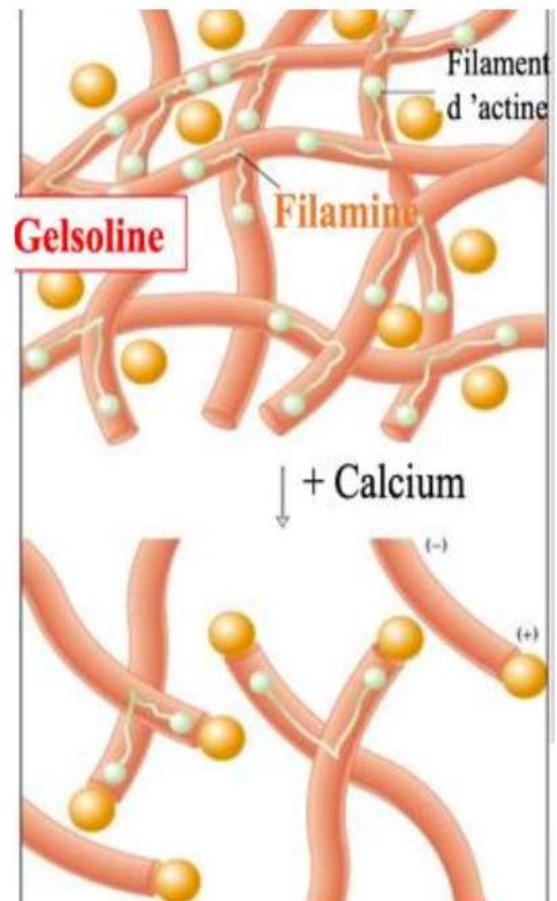
3) Enfin, pour les **réseaux corticaux d'actine** :

D'autres **protéines associées** aux microfilaments leur donnent **la forme en réseaux**. Par exemple la **filamine**. Elle **poncte** les filaments en **réseaux** avec des **propriétés physiques de gel**.

Cette **propriété** de gel est **régulée** par la cellule, en fonction de la **dynamique** qu'on souhaite donner à la cellule. Pour passer d'un état de **gel** à un état **liquide** ("liquéfaction"), il faut **casser les interactions**. Cela passe par l'intermédiaire de **protéines de fragmentation**.

Ainsi, la protéine qui régule cette transition est la **gelsoline**. Sous l'action du **Calcium Ca²⁺**. Elle se **fixe sur le pôle +**, pour **empêcher** l'arrivée de nouveaux **monomères** d'actine. Tandis que le **pôle -** se **désassemble**.

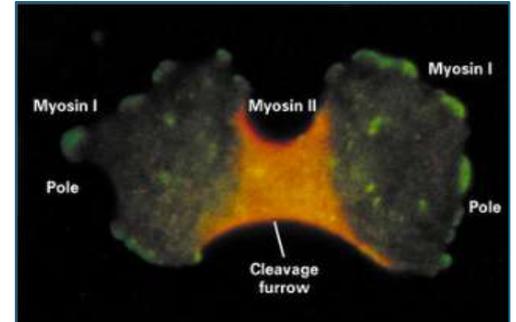
Même si on a encore **quelques molécules de filamine** qui donnent cet **aspect en réseau**. Il y a finalement une **déconstruction** du réseau d'actine qui est **régulée** par la **quantité de gelsoline** présente dans les cellules.



3) Division cellulaire

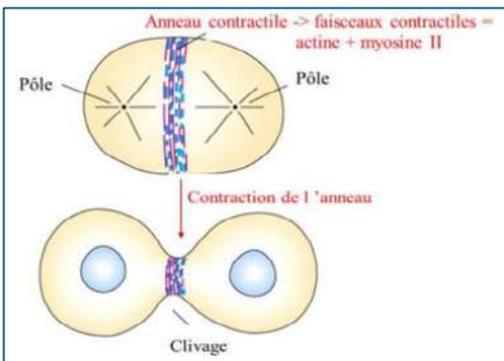
Actine et **myosines 1 et 2** participent, à la **division cellulaire**, notamment lors de la **cytokinèse++**.

Avec l'**immunomarquage**, on voit que la **myosine 2** se retrouve essentiellement sur le **septum de séparation** (lieu de clivage des deux cellules). Alors que la **myosine 1** se retrouve sur les **pôles cellulaires opposés** des deux cellules filles, au niveau des **membranes** en périphérie.



Il va y avoir comme un « **nœud coulant** » qui va se mettre en place au milieu de cette division, **un anneau contractile++** (*la cellule mère est comme étranglée en fin de compte*), qui est fait de :

- **Faisceaux contractiles d'actine**
- Association **d'actine et de myosine 2**

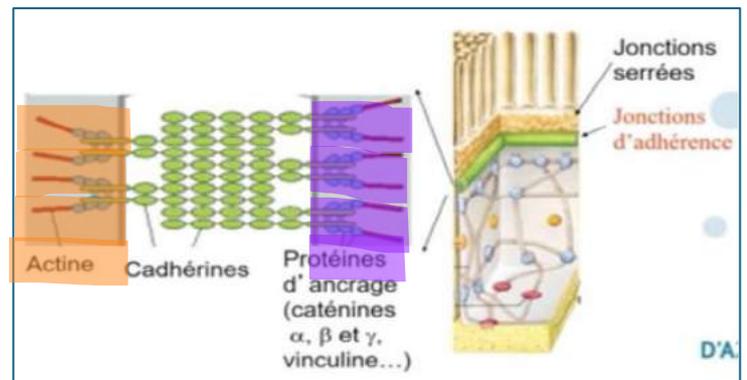


Du fait de l'**action moteur** de la **myosine 2++**, cet anneau contractile **se resserre** et va agir comme un nœud coulant en **clivant la cellule mère en deux cellules filles**. → C'est la **cytokinèse**

4) Forme et Mouvement des épithélia (fonctions)

Dans les **épithélia**, les microfilaments d'actine permettent de former différents types de jonctions : ici nous verrons les **jonctions adhérentes** et les **jonctions serrées**.

Ces jonctions sont présentes dans les épithélia et permettent **d'accoler deux cellules voisines**.



Alors petit rappel, un épithélium c'est un tissu formé par des cellules juxtaposées (≠ les tissus conjonctifs cf histo) qui recouvre la surface des organes creux, glandes... C'est-à-dire qui sépare le milieu intérieur du milieu extérieur (cf physio). Ainsi pour une bonne « étanchéité » il faut des jonctions entre les cellules pour assurer différents rôles importants pour les tissus sous-jacents.

Par ailleurs, on dit un épithélium et des épithélia/épithéliums c'est du latin



Récap jonction adhérente ordre :

Microfilament d'actine → vinculine/caténine → cadhérine → vinculine/caténine → microfilament d'actine

Cellule n°1

Cellule n°2

Les **jonctions d'adhérence** constituent (comme les jonctions serrées) une **bande continue** entourant toute la cellule.

Dans la cellule épithéliale, la jonction d'adhérence est **sous** la **jonction serrée (=tight junctions)**. Ces jonctions d'adhérence sont formées de protéines qui sont les **cadhérines++**. Celles-ci sont concentrées au niveau de la jonction (entre deux cellules). Elles sont **associées au cytosquelette d'actine** par les **caténines**, qui sont des **protéines d'ancrage**.

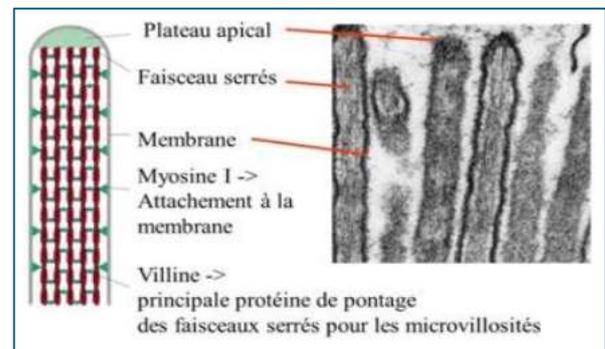
Il existe différentes formes de cadhérines (qui sont des **protéines d'adhésion** intercellulaire) :

- **E-cadhérine** : dans les cellules **épithéliales**, elles sont impliquées dans la **compaction de la morula**, et dans la **genèse** et la maintenance des couches des cellules épithéliales
- **N-cadhérine** : dans les cellules **neurales**
- **P-cadhérine** : dans les cellules **placentaires**

Ici, le contrôle de la **forme des cellules épithéliales** se fait par l'intermédiaire des **faisceaux contractiles d'actine**, qui forment un **câble de tension** : cela constitue la jonction d'adhérence/jonction intermédiaire.

Ex : épithélium intestinal et microvillosités

Au niveau des **microvillosités intestinales** présentes à la surface cellulaire donc au contact du bol alimentaire on retrouve des **faisceaux serrés d'actine** associées à des molécules de **villine** sous la membrane plasmique → **rôle central** pour donner la forme caractéristique.

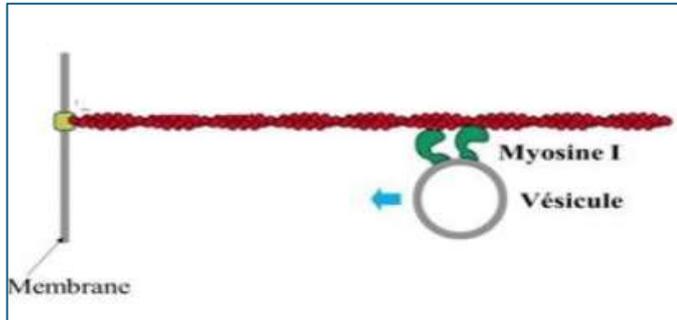


On retrouve également de la **myosine 1++** qui confère **attachement** à la **membrane** et aux **MF et tension** à cette structure → les **moteurs moléculaires** ne servent donc pas qu'à se déplacer, ils participent également à la **structure cellulaire et tissulaire**.



5) Transport vésiculaire

Le **transport vésiculaire** est important car c'est **un flux vectoriel permanent++** (cf. Compartiments membranaires). Notamment entre la membrane et les organites de synthèse. *Vous verrez ça plus en détail avec le cours de votre formidable tutrice Lilapoptose*



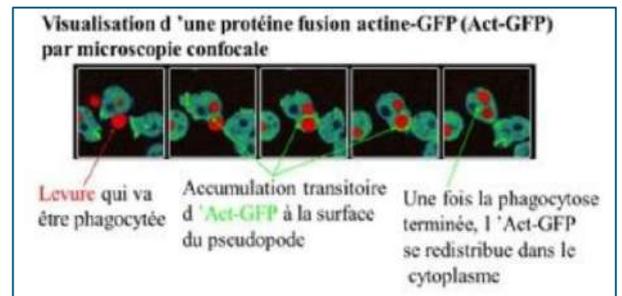
L'action moteur de la **myosine 1**, en présence d'**ATP** et de molécules régulatrices, va permettre le **déplacement** moteur de ces **vésicules le long de ces microfilaments** (à la manière d'une voiture ou d'une personne faisant de grandes enjambées).

Ces déplacements de vésicule peuvent jouer un **rôle extrêmement important selon les besoins cellulaires**. On retrouve par exemple l'exocytose de vésicule contenant des protéines maturées...

6) Phagocytose

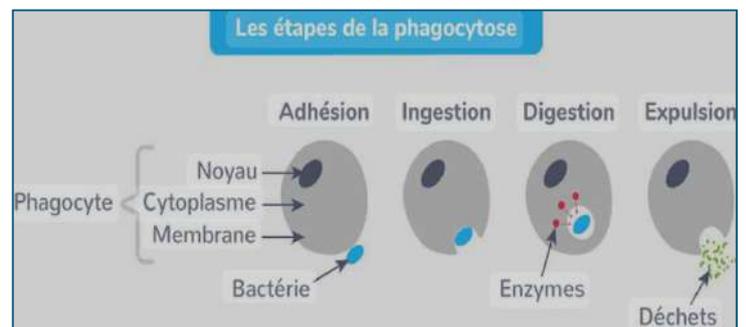
Dans cet exemple on voit :

- **Rouge** : levures qui vont être phagocytés par ces macrophages
- **En vert** : molécules d'actine couplées à la GFP



Il y a une forte concentration d'actine à la surface d'un **pseudopode** du macrophage, qui va **entourer la levure avant de l'ingérer**, puis former le phagosome et la digérer.

Un fois la phagocytose terminée, **l'actine se redistribue** dans le **cytoplasme** du macrophage.



En gros l'actine va essentiellement former sous forme de faisceaux serrés des évaginations de la cellule qu'on appelle des pseudopodes afin de pouvoir assimiler l'élément à ingurgiter et faire la phagocytose (= digestion enzymatique dans le phagosome formé à l'aide d'enzymes lysosomales)



7) Mouvement intracellulaire de bactéries

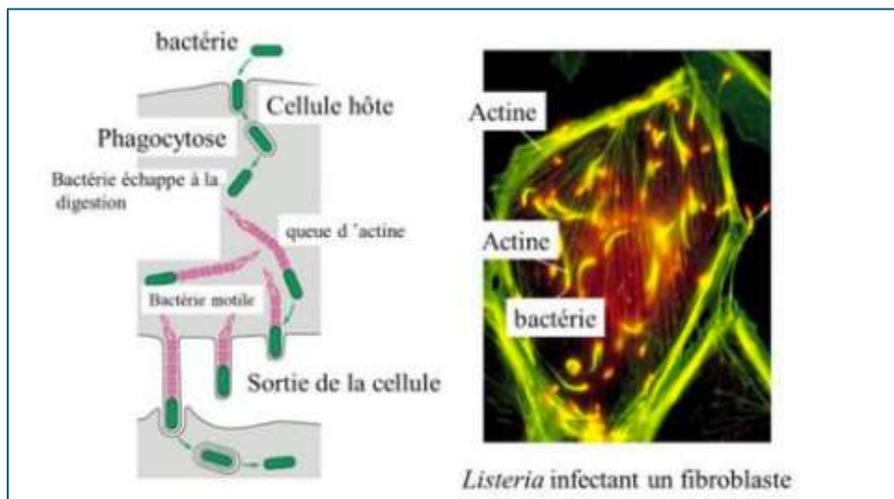
Un autre exemple des **fonctions des microfilaments d'actine**, détournés par des bactéries **pathogènes** : c'est le cas de la listeria.

Un certain nombre de bactéries interagissent avec nos cellules, en devenant **intracellulaire**. C'est le cas de la bactérie **listeria monocytogenes**. Elle va **infecter** nos cellules en se propageant de cellules en cellules, et en **détournant l'action des microfilaments d'actine**. Ce qui lui permet de se déplacer très **rapidement** au sein du cytoplasme.

On imagine une bactérie qui va **échapper à la phagocytose**, et qui va, par ses propriétés bactériennes favoriser la **polymérisation d'une queue d'actine** sur un des pôles de la bactérie. Ce qui va **augmenter son dynamisme** : elle va bouger comme une petite comète dans tous les sens.

Elle va **pousser la membrane plasmique**, sortir de la cellule et aller **envahir une autre cellule**.

Donc elle se propage **en détournant ces microfilaments et leur dynamisme**.

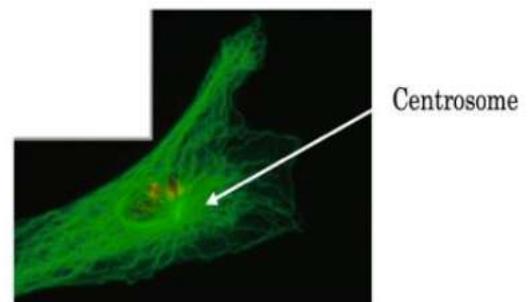


III - Microtubules

De la même manière que pour les microfilaments d'actine qui sont quant à eux formés de **monomères d'actine G** et de protéines associées, les **microtubules** sont formés à partir de **monomères particuliers++**.

Il s'agit d'un **réseau** qui **cohabite avec les microfilaments d'actine**. Ces microtubules sont arrangés dans la cellule à partir d'un **centre organisateur de microtubules** qui remplissent le cytosol (en vert sur la photo).

→ On l'appelle le **centrosome +++**.





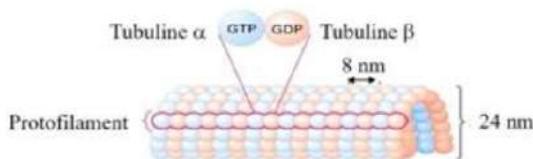
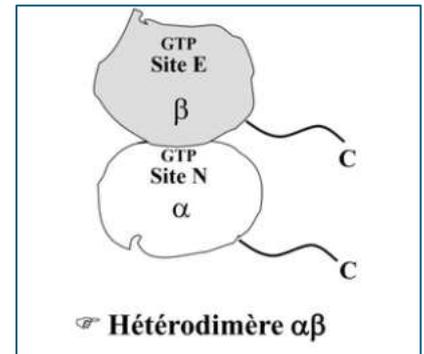
1) La tubuline

Le microtubule en lui-même, visualisé ici en microscopie électronique, est **une structure cylindrique** (creuse) formée de **sous unités de tubuline**. Comme l'actine il a la capacité de s'auto polymériser (=spontanément), en présence de **magnésium** et PAS d'ATP mais **du GTP +++**.

Le GTP qui est la guanosine triphosphate contrairement à l'ATP qui est l'adénosine triphosphate possèdent les mêmes propriétés énergétiques concernant la rupture de sa liaison λ (cf bioch). En effet la différence réside dans la base azotée les constituants. Vous verrez également cette nomenclature en Biomol (cf module 1)

La **tubuline** est une protéine très **abondante** (20% des protéines du cerveau). Celle-ci existe sous **deux formes** : la forme **α** (associée au **GTP++**) et la forme **β** (associée durant la polymérisation soit à du **GTP++** soit à du **GDP++**).

Les microtubules sont alors issus d'une **polymérisation** de monomères de tubuline. Ces monomères sont en réalité des **hétérodimères** de **tubuline α et β** formés ainsi respectivement d'une sous unité **tubuline α** et **tubuline β** .



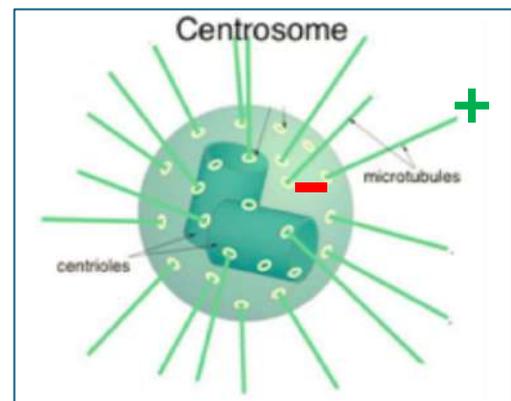
ALORS on a :

- *Tubuline alpha \rightarrow toujours associée au GTP*
- *Tubuline bêta \rightarrow associée soit au GTP soit au GDP (après hydrolyse et donc polymérisation)*

C'est la **tubuline bêta** qui va donc conférer cette propriété de **polymérisation** dépendant de la molécule contenant l'énergie qui est ici **non pas l'ATP, mais le GTP ++** car la **tubuline alpha** bien que toujours associé à un GTP **n'est pas capable d'hydrolyser** celui-ci et donc d'accaparer l'énergie nécessaire à l'assemblage du microtubule.

2) Le centrosome

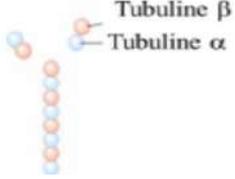
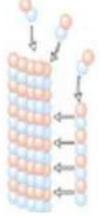
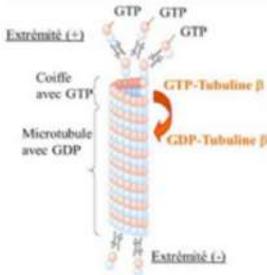
- Centre de « formation » des microtubules
- Constitué de 2 centrioles **perpendiculaires++**
- Il est **adjacent** au noyau
- Les microtubules forment donc un **réseau très dense irradiant dans tout le cytosol** à partir du centrosome





Le **pôle -** du microtubule est adjacent au **centrosome** tandis que le **pôle +** (*on peut les voir sur le schéma*) est tourné vers la **périphérie cellulaire**. En effet les microtubules ont comme les microfilaments d'actine deux pôles qui fonctionnent de la même manière (*on va y revenir un plus tard no stress*)

3) Assemblage d'un microtubule (3 étapes)

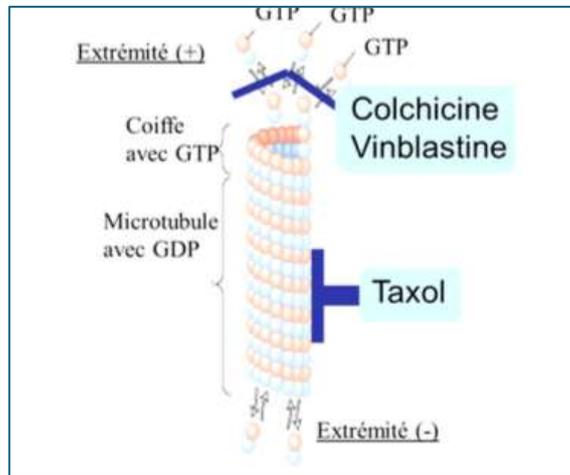
<p>Assemblage du protofilament</p>		<ul style="list-style-type: none"> • C'est la polymérisation qui est précédée par l'hydrolyse du GTP. • Le remplacement du GTP par un analogue structural non hydrolysable va bloquer cette polymérisation. (Ex : GTP-gamma F)
<p>Assemblage des protofilaments en cylindre</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Assemblage de ces protofilaments qui vont former des structures cylindriques polarisées ++, creuses, de 24 nm de diamètre : le microtubule.
<p>Élongation du Microtubule</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Il y a une transition entre tubuline β-GTP et la tubuline β-GDP vers l'extrémité - (<i>normal la polymérisation pousse les sous unités progressivement vers le pôle -</i>) • La structure est polarisée avec : <ul style="list-style-type: none"> - Une extrémité (ou pôle) négative donc sensible à la dépolarisation - Une extrémité positive où se fait l'essentiel de la polymérisation

4) Modulation de la formation d'un microtubule

De même que pour les microfilaments, il y a des **toxines** qui vont interagir avec la polymérisation, dont certaines sont utilisées en **thérapie humaine**. Elles perturbent les microtubules et **bloquent la division des cellules** :

Car pour rappel, ce sont en effet les microtubules qui constituent les fuseaux mitotiques qui partent des asters permettant la mitose et plus exactement l'anaphase (cf mitose)

- La **colchicine** (alcaloïde végétal) et la **vinblastine** se fixent sur les **hétérodimères libres** et empêchent la **polymérisation**. En revanche, la **dépolymerisation** se poursuit, entraînant le **raccourcissement progressif** des microtubules.
- Le **taxol** (provenant de l'épine d'un arbre, l'if du pacifique) **stabilise les microtubules** : il **bloque la division** des cellules qui dépendent des microtubules (cf. Fuseau mitotique), en **empêchant la désintégration** des microtubules.



Intérêt en pathologies



Du fait de leur propriété **anti-mitotiques**, la **vinblastine** et le **taxol** sont utilisés en **chimiothérapie anticancéreuse** pour empêcher les **cellules de se diviser**.

La **colchicine** est utilisée pour traiter la **goutte** (depuis l'Antiquité). Le **blocage** des divisions **ralentit le métabolisme de l'ADN** et donc **diminue** la production de **l'acide urique**, dont l'**accumulation extracellulaire** est responsable d'une réaction inflammatoire particulièrement douloureuse et localisée (très souvent au niveau du gros orteil)

5) Kinésine et Dynéine, les moteurs des microtubules 🧑🧑🧑

⚠️ Attention spoiler c'est une partie importante du cours

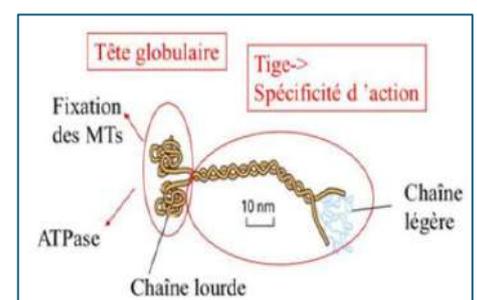
Comme on a pu le voir pour l'actine, il existe des **moteurs moléculaires** qui peuvent moduler la fonction des microtubules : ce sont la **kinésine** et la **dynéine++**.

Ce sont des molécules **différentes de la myosine**, mais qui partagent certaines apparentées en termes de **logique moléculaire**, ainsi on y retrouve :

- Une **tête globulaire** avec un site **d'activité ATPase** qui va se fixer au microtubule.
- Une **tige** qui va leur conférer des **spécificités d'actions**.

Rien de vraiment nouveau pour l'instant, mais attendez les éléments importants arrivent...

→ À la différence de la **myosine**, il y a une association au niveau du **C-terminal** avec une **chaîne légère**. Ce sont des moteurs, qui vont permettre aussi à certaines **vésicules** de se déplacer le **long de ces microtubules**. Ce transport est **orienté**. En fonction du type de moteur, le déplacement se fait soit du **- vers le + (intérieur vers extérieur)** ou du **+ vers le - (extérieur vers intérieur)** :





- Les **kinésines** effectuent un transport **vers le pôle positif + (antérograde), lui-même orienté vers l'extérieur de la cellule** (- vers +).
- Les **dynéines** transportent **vers le pôle négatif – (rétrograde), lui-même orienté vers le centrosome soit l'intérieur de la cellule** (+ vers -)

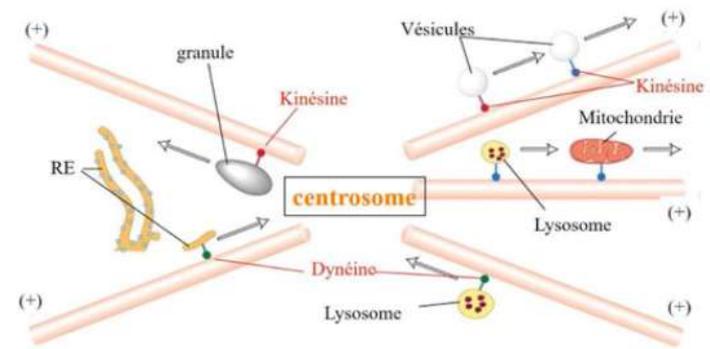


Petit mnémo ultra utile : On sort chez le Kiné (vers l'extérieur donc vers le +) puis on rentre diner (vers l'intérieur donc vers le -)

6) Fonctions des microtubules

Ces microtubules servent de « **routes intracellulaires** » sur lesquelles se déplacent, à l'aide des **moteurs moléculaires**, des **organites**, des **vésicules** de stockages ou bien des **granules de pigment**.

Les microtubules servent de route pour le transport intracellulaire de certains organites, vésicules et granule de pigment

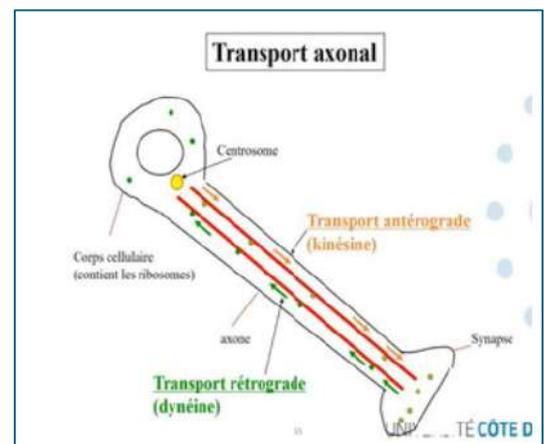


- Cela permet le **transport** à l'intérieur de la cellule d'un certain nombre d'**organites** ou de structures.
- **Tout est transportable dans une cellule** : mitochondries, lysosomes, réticulum endoplasmique...
- Le **centrosome** définit le **sens de la cellule ++** : du **centre** vers **l'extérieur**, ce qui est essentiel pour la fonction de ces **différentes organelles**.

Par ailleurs, pour ne pas vous embrouiller un organe peut être aussi désigné sous le nom d'organelle par anglicisme. En gros les deux mots veulent dire la même chose.

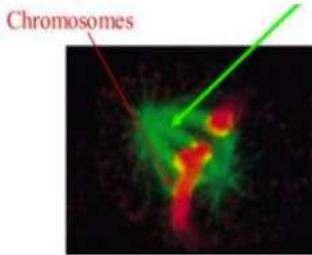
Exemple de l'organisation du neurone et du transport axonal

- **Transport antérograde** : **kinésines**, qui transportent les vésicules chargées de **neurotransmetteurs vers la synapse** → vers **l'extérieur** de la cellule → vers le **pôle +**
- **Transport rétrograde** : **dynéines**, une fois que la vésicule s'est déchargée (par exocytose) dans la **fente synaptique** → vers **l'intérieur** (centre de la cellule) → vers le **pôle -**





Exemple de la mitose :



Pendant la mitose, le **fuseau mitotique** va permettre la séparation des **chromosomes** et former une **structure particulière de microtubules**.

IV - Filaments intermédiaires

On passe désormais aux filaments intermédiaires qui sont tous organisés de **manière similaire**. Ils présentent des différences avec les microtubules et les microfilaments d'actine.

1) Organisation structurale

Avant de commencer, il faut savoir que pour les filaments intermédiaires :

→ « **L'orientation des monomères est importante** »

En effet c'est l'orientation de ceux-ci qui va permettre de définir la polarisation

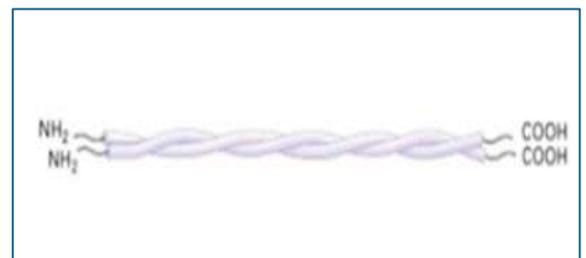
- La **polymérisation** des monomères donne naissance à des **filaments intermédiaires** en plusieurs étapes que l'on va décrire ensemble :

Monomère :

- C'est une **protéine monomérique** allongée avec une très longue **hélice alpha** avec une extrémité N-terminale et C-terminale.

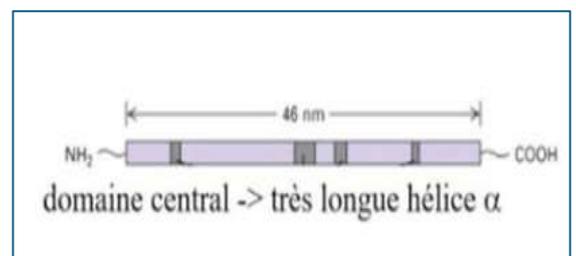
Les **monomères différents selon le filament intermédiaires ++**.

Les hélices α sont des composantes/motifs classiques de la structure des protéines que vous aurez l'occasion de revoir en détail avec les tuts de biochimie



Dimère parallèle :

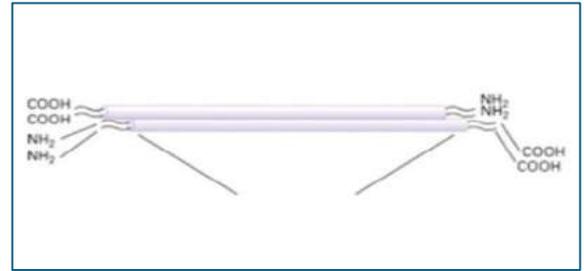
- Il est issu de **l'association de 2 monomères de même orientation ++**.
- Il est **torsadé** (=enroulement des deux hélices parallèles) et **polarisé** avec un côté où se trouvent les deux extrémités N-terminale et un autre où se trouvent les deux extrémités C-terminale.





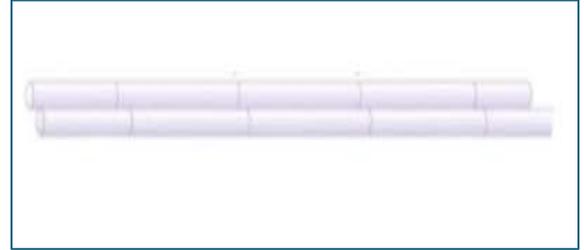
Tétramère antiparallèle :

- Il est quant à lui issu de **l'association de 2 dimères d'orientation opposée++**, ils s'associent avec un léger décalage et forment ainsi un tétramère antiparallèle.
- Il n'est **plus polarisé +++** car il y a une extrémité N-terminale et C-terminale de chaque côté.



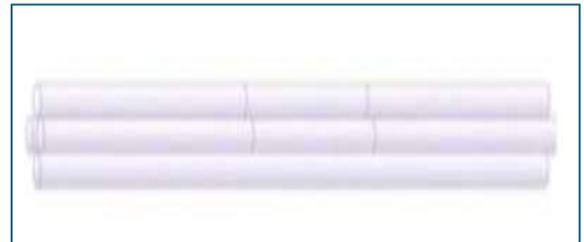
Protofilament :

- Par la suite, on assiste à **l'association bout-à-bout** de **2 tétramères antiparallèles** pour former ce qu'on appelle un **protofilament** qui n'est **pas polarisé**.



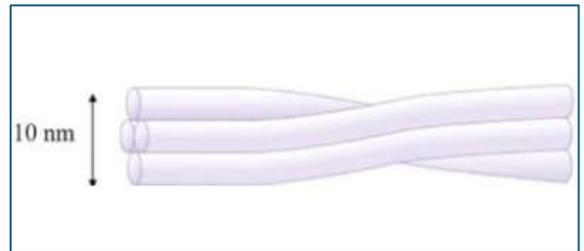
Protofibrille :

- Celui-ci correspond à **l'association de 2 protofilaments** et n'est toujours pas **polarisé**.



Filament intermédiaire :

- Pour finir, afin de donner un **filament intermédiaire** il faut que **4 protofibrilles** s'associent ensemble.
- Ainsi en coupe transversale il y a **32 monomères** formant une structure de **10 nm** de diamètre **non polarisé**.



⚠ *Alors là j'avais du mal à comprendre pourquoi 32 monomères, mais ce qu'il ne faut pas oublier c'est que le protofilament correspond à 2 tétramères côte à côte, alors on a en coupe :*

- Monomère → 1
- Dimère → 2
- Tétramère → 4
- Protofilament → toujours 4
- Protofibrille → 8
- Filament intermédiaire → 32

2) Caractéristiques des filaments intermédiaires

La **structure commune** des filaments intermédiaires entraîne des caractéristiques communes :

- **Structure solide** : peuvent se **polymériser** et facilement **dépolymérisable** mais beaucoup **moins dynamique et rapide++** que les microfilaments et les microtubules



- **Pas véritablement** une **structure dynamique** en comparaison des microfilaments et des microtubules (⚠ cela ne veut PAS pour autant dire qu'il ne sont PAS dynamique ou statique/figés)
- **Taille intermédiaire** : **10 nm de diamètre** (pour rappel, un microtubule fait **24 nm** de diamètre et un microfilament fait **8 nm** de diamètre)
- **Autoassemblage des monomères** : donc il ne nécessite ni fixation, ni **hydrolyse d'ATP/GTP** (pas d'énergie mise en jeu) et leur assemblage aboutit à une **structure NON polarisée ++**

3) Types de filaments intermédiaires (origines fibriques)

On distingue **4 familles principales** (cela ne signifie pas que ce sont les seules attention ⚠) de protéines fibreuses avec différentes fonctions :

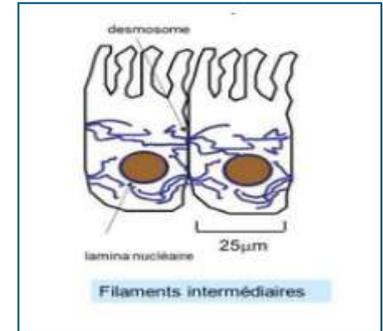
Kératines	<ul style="list-style-type: none"> • Typiques des cellules épithéliales et leurs dérivés (phanères, poils et ongles). 	
Vimentines	<ul style="list-style-type: none"> • Présentes dans le mésenchyme, elles sont caractéristiques des cellules d'origine mésoblastique. Il s'agit de cellules mésothéliales (constituant les séreuses péritoine, plèvre et péricarde) = les fibroblastes, les leucocytes... • La desmine est une protéine apparentée à la vimentine qui est présente dans les cellules musculaires. 	
Neurofilaments	<ul style="list-style-type: none"> • Présents dans les axones. 	
Lamine A et B	<ul style="list-style-type: none"> • Présentes dans les noyaux de TOUTES les cellules, elles forment un réseau (lamina nucléaire) plaqué contre la membrane nucléaire interne de toutes les cellules. 	



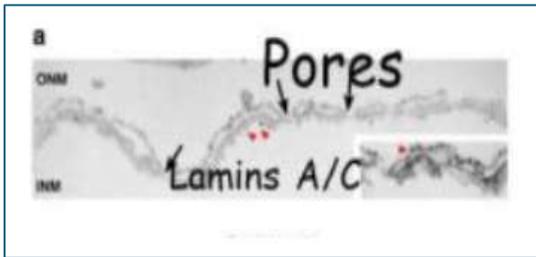
Intérêt en diagnostic médical



- **La nature des filaments intermédiaires** peut parfois permettre de définir l'**origine des cellules tumorales** (si elle est épithéliale ou pas).
- Par exemple avec des anticorps **anti-cytokératine**. En effet, les cytokératines forment un réseau de filaments intermédiaires dans les cellules épithéliales.



4) Zoom sur les filaments intermédiaires : **Lamines**



Les lamines sont des **protéines essentielles** pour la cellule car elles vont **tapisser** la partie **interne** de l'enveloppe nucléaire et jouer un rôle dans **l'organisation du noyau +++** (dans la chromatine, et l'expression des gènes)

A) Types de lamines

On distingue **2 types de lamines**, qui sont codés par des **gènes différents** :

Lamine A	Lamine B
<ul style="list-style-type: none"> • Elles sont codées par le gène LMNA. • Un épissage alternatif du produit de l'expression de ce gène (de l'ARN) permet de générer deux formes principales : <ul style="list-style-type: none"> - La Lamine A - La Lamine C 	<ul style="list-style-type: none"> • Il en existe 3 formes, codées par 2 gènes différents : <ul style="list-style-type: none"> - La lamine B1 est codée par le gène LMNB1 - La lamine B2 est codée par le gène LMNB2 - La lamine B3 est produite par un épissage alternatif du gène LMNB2.



B) Fonctions des lamines (gaffe liste un peu chiant à apprendre je sais...)

Les fonctions de la **lamina** et des **lamines** sont essentielles pour l'**organisation du noyau++**, conférant :

- Un **ancrage** des **pores nucléaires** qui sont des structures permettant le passage des macromolécules entre l'intérieur du noyau et le cytosol (ex : ARNm après transcription et épissage...)
- Une **résistance** de l'enveloppe nucléaire au **stress** (mécanique, thermique...)
- Une **continuité** entre le **squelette nucléaire** et le **cytosquelette** : il existe une influence du cytosquelette vis-à-vis des phénomènes nucléaires
- Un **ancrage** à la **chromatine** permettant de leur octroyer un rôle dans l'**expression des gènes** et ainsi dans la **régulation** de la **structure** de la chromatine
- Les **lamines** jouent un rôle dans la **dynamique de la membrane nucléaire** (destruction/reformation) → en effet celle-ci est détruite et reformée pendant le **cycle cellulaire** (lors de la mitose)
- Elles sont en **interaction** avec des **protéines régulatrices** de l'**expression** des gènes, du **cycle cellulaire** et de la **différenciation**.

→ Ce sont donc ces **protéines centrales** de la **vie d'une cellule**. Elles ne sont pas uniquement impliquées dans la **forme/structure** du noyau mais jouent également un rôle important dans la **régulation de l'expression génique** et la **maintenance du génome++**.



C) Les Laminopathies



Des **mutations** confèrent des **maladies rares**, mais extrêmement **intelligentes** liées à un **dysfonctionnement de ces lamines** : ce sont des **laminopathies**.

Les mutations touchent des gènes de **Lamine A et C** (son produit d'épissage) soit le **gène LMNA** ou des **protéines associées** (comme l'émerine). Suivant le type de mutation, il y a des **maladies très différentes** les unes des autres. Ce qui traduit la **multifonctionnalité de ces lamines** (*qu'on a décrite auparavant*) qui sont révélées par ces différentes mutations, conduisant à **diverses pathologies** :

Dystrophies et Neuropathies	<ul style="list-style-type: none"> • Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, de type 2 et 3 • Cardiomyopathie dilatée • Dystrophie des ceintures de type 18 • Neuropathie de Charcot-Marie-Tooth de type 2
Désordres métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> • Lipodystrophie de Dunnigan • Lipoatrophie et diabète • Dysplasie acro-mandibulaire de type A
Syndrome Progéroïde = Vieillesse accéléré	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Hutchinson-Gilford ou Progéria +++ • Syndrome atypique de Werner • Dermopathie restrictive (MDA) 

Le prof cite ces exemples « Juste à titre de mémoire » alors ne vous cassez pas la tête à les retenir par cœur, essayez de bien retenir la cas de la progéria.

Cas étudié en profondeur :

La progéria de Hutchinson-Gilford : maladie du vieillissement prématuré

Forme clinique :

La progéria de Hutchinson-Gilford est une **maladie génétique**. On voit deux images avec le même enfant :

- À **10 mois** : tout va bien

- À **14 ans** : l'enfant a subi un vieillesse accéléré de ses tissus. La maladie ne s'exprime pas tout de suite, mais au cours du développement.

→Ce qui aboutit souvent à des **maladies cardiovasculaires** et cause leur **décès**.





Symptômes & évolution :

- Tous les tissus ne sont pas affectés au même au même niveau
- **Pas de retard mental +++**
- **Retard du développement physique** et staturo-pondéral
- Retard dentaire
- Perte des cheveux
- Perte du tissu adipeux
- **Atrophie musculaire**
- **Ostéoporose** (comme les personnes âgées)
- Pas de puberté
- **Athérosclérose** coronarienne (infarctus)
- **Décès** entre 13-18 ans



Et pour couronner le tout il n'existe pas vraiment de traitement très efficace...

Génétique de la progéria :

Cette maladie est une **maladie génétique** causée par une **mutation particulière** :

- En effet, on observe **une mutation dominante de novo** sur le **gène LMNA** qui code pour les lamines A et C. C'est une **mutation silencieuse** sur le codon 606 qui ne change pas la traduction, étant donné que la mutation remplace le C (cytosine) en T (thymine) -> (-GGC devient -GGT). Or les deux codons codent pour la **glycine**.
- MAIS cette mutation va changer **les sites d'épissage** de l'ARNpm. Le C qui se transforme en T va activer un **site cryptique d'épissage** dans l'exon 11 (qui n'était pas exprimé).

CONCLUSION :

Cet épissage anormal va entraîner une **délétion des 50 derniers acides aminés de l'exon 11**. Cette délétion interne des 50 derniers résidus de l'exon 11 empêche la **maturation de la lamine A**.

1) Maturation physiologique de la lamine A :

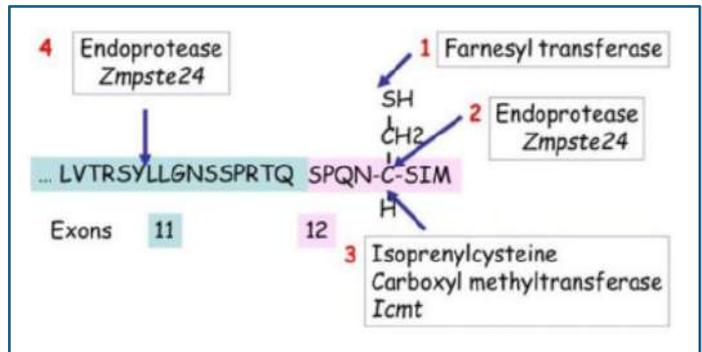
Normalement, la **maturation de la Lamine** se fait par l'action successive d'un certain nombre d'**enzymes** sur la structure **C-terminale** de la fin de l'exon 12, ces enzymes sont :

1. **Farnesyl transferase** : farnesyle l'extrémité C-terminale, c'est-à-dire l'**attachement à la membrane**

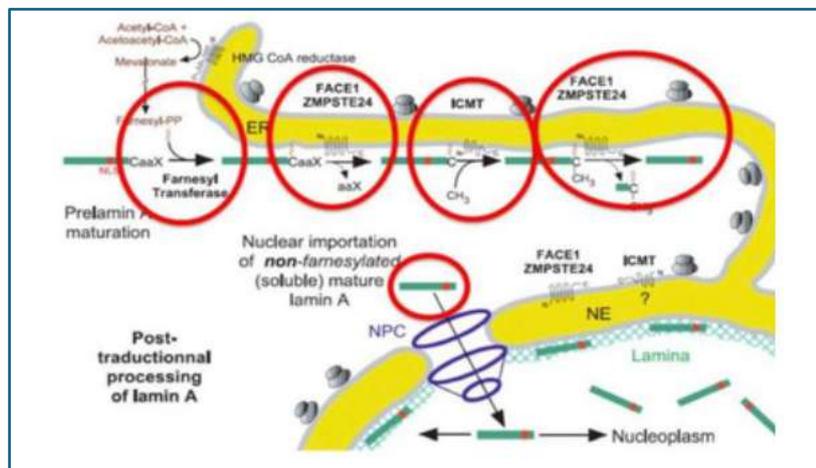
2. **L'endoprotéase Zmpste 24** : clive les 3 derniers AA en C-Term

3. **ICMT** (Isoprenylcysteine Carboxyl methyltransferase) : permet la méthylation de l'extrémité C-terminale et libérer cette lamine de la membrane extra-cellulaire.

4. **Zmpste24** clive de nouveau la partie C-term au niveau de l'exon 11.

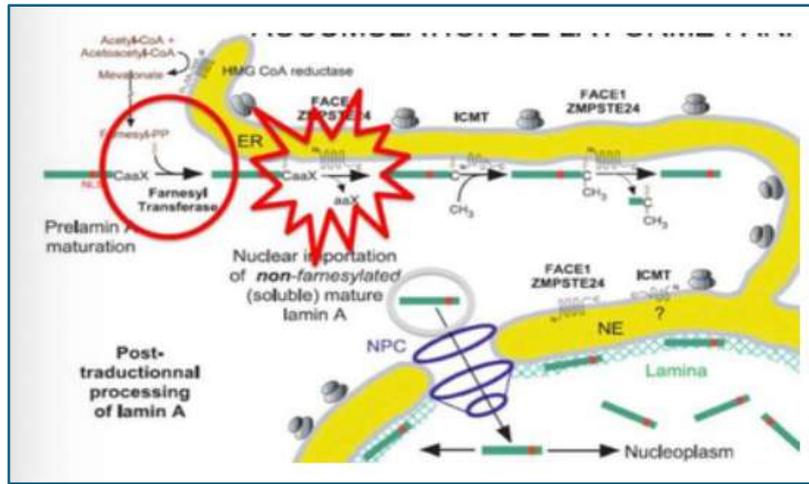


In fine -> La protéine Lamine est **libérée** de son **ancrage membranaire**. De manière physiologique, la protéine libérée va être **importer dans le noyau** à travers le **pore nucléaire** et former la **lamina nucléaire** qui recouvre la **face interne** de l'**enveloppe nucléaire**, c'est ici qu'elle exercera la plupart de ses fonctions.



2) Maturation pathologique de la lamine A :

Du fait de la **délétion des 50 acides aminés**, la **maturation** de la protéine est « **bloquée** » sur la membrane. La protéine ne pourra pas se libérer de la membrane. Elle va s'**accumuler** et jouer un **rôle toxique** dans la cellule. Cela explique le phénotype particulièrement **délétère** de cette mutation chez les **patients atteints**.

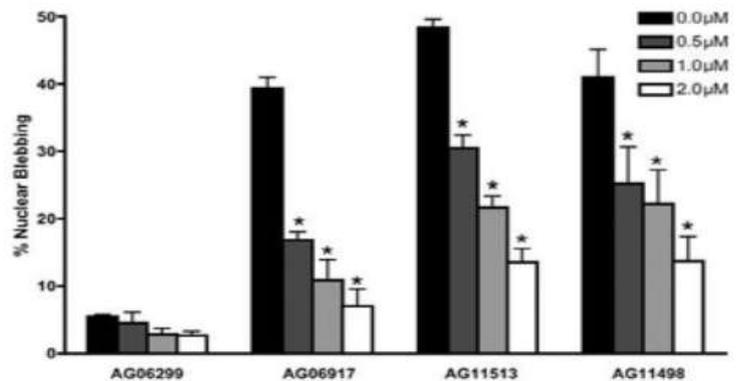


3) Piste thérapeutique :

Des chercheurs ont évalué **les pistes thérapeutiques** d'un traitement qui permettrait de libérer de la membrane de cette **forme toxique d'accumulation**, par une manière artificielle (action médicamenteuse). Ils ont cherché à **inhiber la farnésylation ++** (qui permet le rattachement à la membrane).

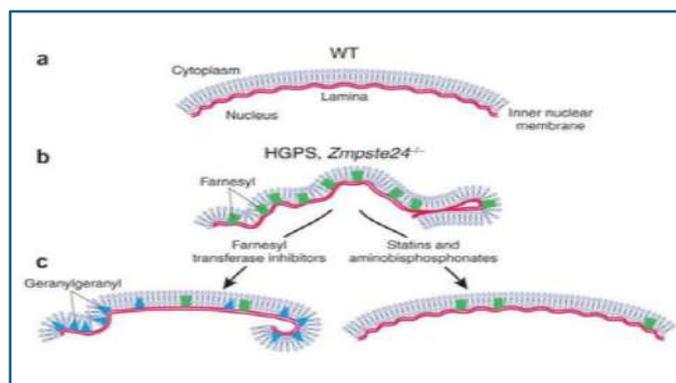
Les **inhibiteurs de farnésylation** qui inhibent des protéines impliquées dans le **cancer** (comme la protéine **RAS**) sont déjà utilisés en phase 3 dans des traitements de certains cancers.

Dans des cultures de cellules de fibroblastes, ils ont pu voir un **effet bénéfique** de l'action des inhibiteurs de farnésylation. Mais cette inhibition de la farnésylation était **compensé** par l'accumulation de Lamine qui utilisait une autre **voie alternative** de fixation à la membrane : **la géranine geranilation**.



Donc il y a un effet thérapeutique, mais il est compensé par une voie alternative. Les chercheurs restent pour la possibilité de contrôler **le traitement anti farnésylation et anti-géranine geranilation** en combinant **statine** et une **amenophis phosphate**.

-> Les essais chez la souris sont en cours





Bon voilà c'est enfin la fin de ce cours (du moins de la version TTR), ne vous inquiétez pas la très grosse partie du cours et déjà présente dans cette version donc le reste sera plutôt chill (en gros ce sont des détails pas bien important), maintenant place aux dédis...

→ L'INSTANT DÉDIS *(que j'attendais tout particulièrement)*

Dédis à ma mamie qui m'a préparé de bons petits plats pour mon emménagement à Nice

Dédis à mes parents et mon frère qui ont dû supporter mes appels quotidiens pour m'écouter me plaindre de tout et rien

Dédis à mes potes Hippo, Bapt, Cycy, Titou qui me permettaient de souffler quand je les ai vu pendant ma P1 (merci les boss)

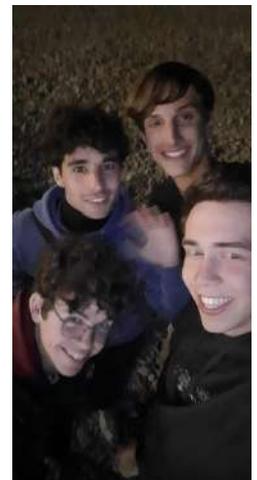
Dédis à mon chat ce gros patapouf aigri

Dédis aux danseurs de l'extrême (je sais même plus pourquoi ce nom mdr) Fabien, Tom, Antonin, Virgile, et Marine bien sûr

Dédis à tous mes stylos et blancs morts au combat (les pauvres ...)

Dédis à vous qui lisez cette fiche et qui entamez des études passionnantes et une expérience incroyable !

Et pour finir dédis à moi car je le mérite aussi *(enfin je crois)*



La photo méga flou ptdrr



Vous êtes trop grand les gars ohh...