

# Le cytosquelette

Tut' rentrée 2015-2016 / UE2-Biocell

Cece, Mr Citron et PepL



# I. Généralités.

Les cellules **eucaryotes** disposent d'un **cytosquelette**, sorte de **squelette dynamique**, constitué de **3 types de filaments** :

- ✿ - Les microfilaments
- ✿ - Les microtubules
- ✿ - Les filaments intermédiaires

Eux mêmes faits de polymères et protéines associées. On retrouve le cytosquelette dans le **cytosol**, **noyau** et **cortex cellulaire** (sous la mb cellulaire). Il intervient dans la **forme**, les **mouvements**, la **signalisation** et le **trafic intracellulaire**.

# II. Les Microfilaments.

## A. Structure et polymérisation de l'actine.

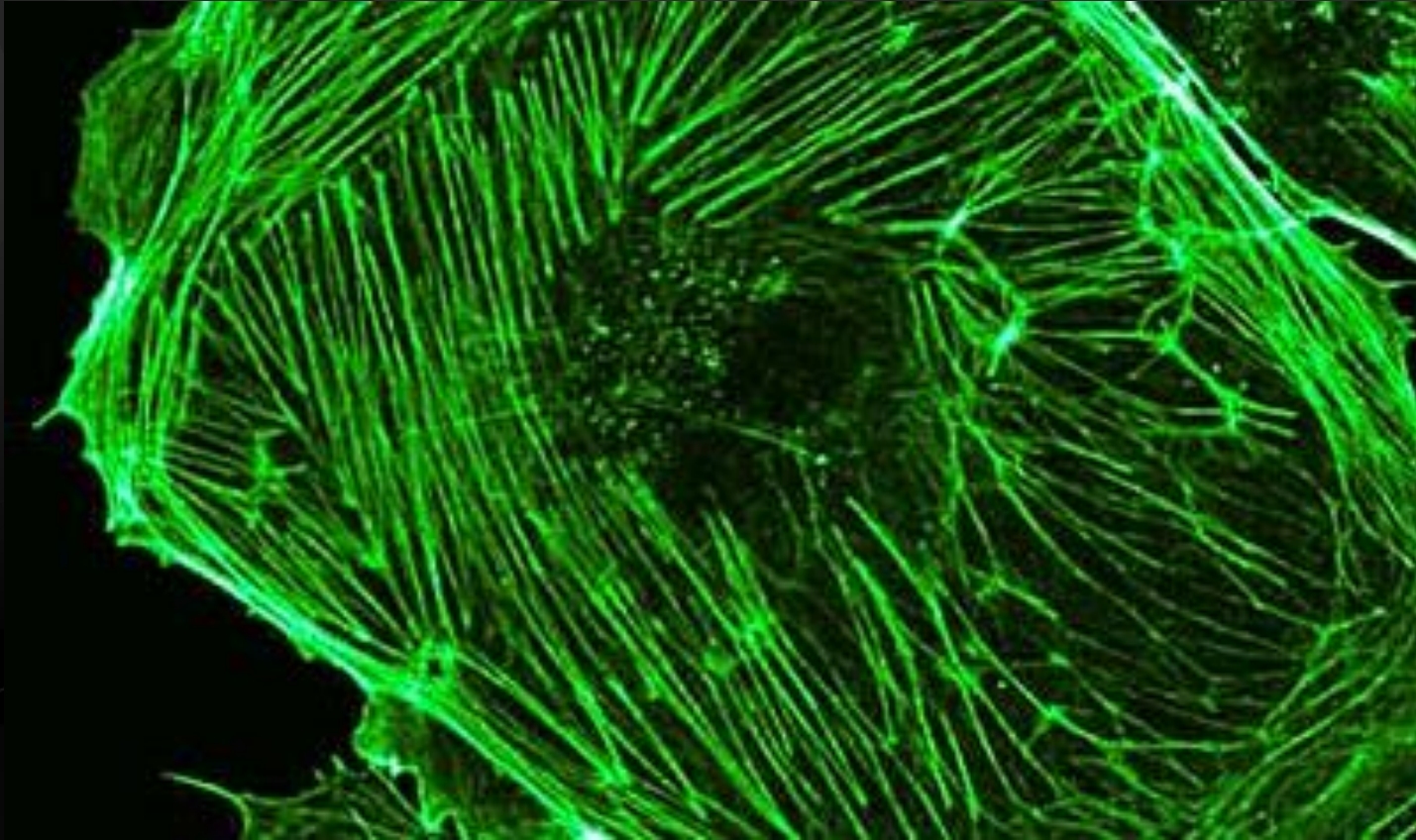
- ❁ Les MF sont composés d'**actine**.
- ❁ L'**actine G** correspond au **monomère** d'actine, qui peut se lier à deux types de nucléotides : ADP et ATP.
- ❁ Elle peut se **polymériser spontanément** ; lorsque c'est le cas, cela forme de l'**actine F** (forme polymérisée de l'actine), qui donnera ensuite un **microfilament d'actine F** (structure polarisée).

❁ ♥ Microfilament = Filament d'actine F + protéines associées

## II. Les Microfilaments.

- ❁ **Mécanisme** : Les monomères d'actine G dans le cytosol, fixés à de l'ATP, vont se **polymériser préférentiellement** au **pôle +** (coiffe ATP) du microfilament. L'**hydrolyse** de l'**ATP** suivra, de ce fait les monomères seront fixés à de l'ADP.
- ❁ Les deux pôles du microfilament peuvent recevoir ou perdre un nouveau monomère, mais la **polymérisation** a lieu d'avantage au **pôle +** et la **dépolymérisation** d'avantage au **pôle -**.
- ❁ Les microfilaments sont donc des structures assez **instables**, on parle d'**équilibre dynamique** entre polymérisation et dépolymérisation.

## II. Les Microfilaments



*Actine, une des protéines abondantes de la cellule, visualisée en microscopie confocale.*

## II. Les Microfilaments.

Protéines associées à l'actine G permettant de réguler sa polymérisation :

Protéine	favorise...
Profiline	polymérisation
Thymosine $\beta 4$	dépolymérisation

❁ L'activité de ces protéines dépendra de la **signalisation** et **besoins** de la cellule.

## II. Les Microfilaments.

Certaines **toxines** peuvent elles aussi agir sur la polymérisation/dépolymérisation :

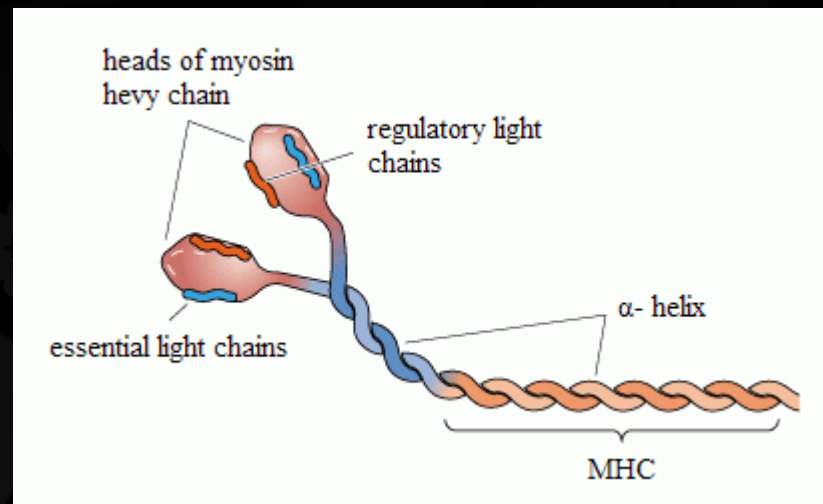
Toxines	favorise...
Cytochalasine D	dépolymérisation (se fixe sur le pôle + ; et bloque la polymérisation).
Phalloïdine	polymérisation (se fixe tout le long du MF, rigidifie et stabilise la structure).

N.B. la phalloïdine ayant une très **forte affinité** pour l'actine, elle peut être utilisée en **microscopie optique** lorsqu'elle est couplée à un **fluorochrome** pour visualiser l'actine.

# II. Les Microfilaments.

## *B. Moteurs moléculaires : les myosines.*

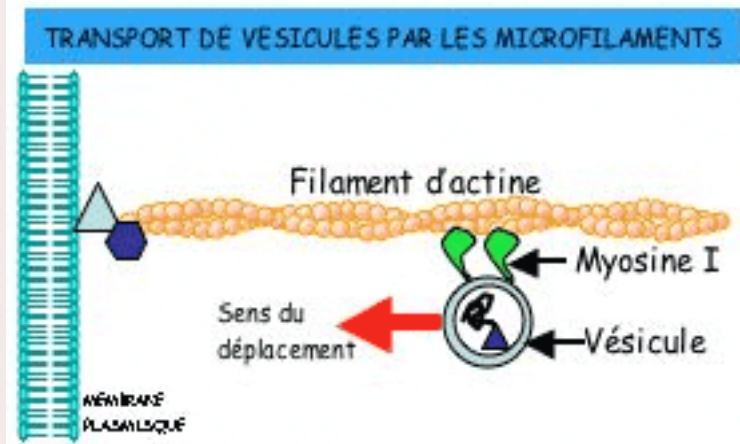
- ❁ Les MF sont associés à des **moteurs**, les **myosines**. Elles sont composées de :
  - **2 têtes** globulaires générant la **force**
  - **1 tige** légère donnant la **spécificité d'action**.



# II. Les Microfilaments.

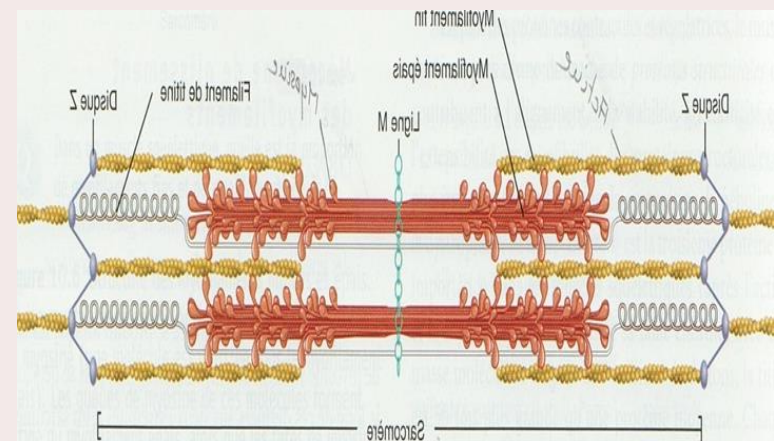
## Myosines I et V

leur tige est associée aux **mb**  
**plasmiques vésiculaires**



## Myosine II

la tige s'associe à l'**appareil contractile** des sarcomères, responsable de la **contraction musculaire**



# II. Les Microfilaments.

## ✿ Mécanisme :

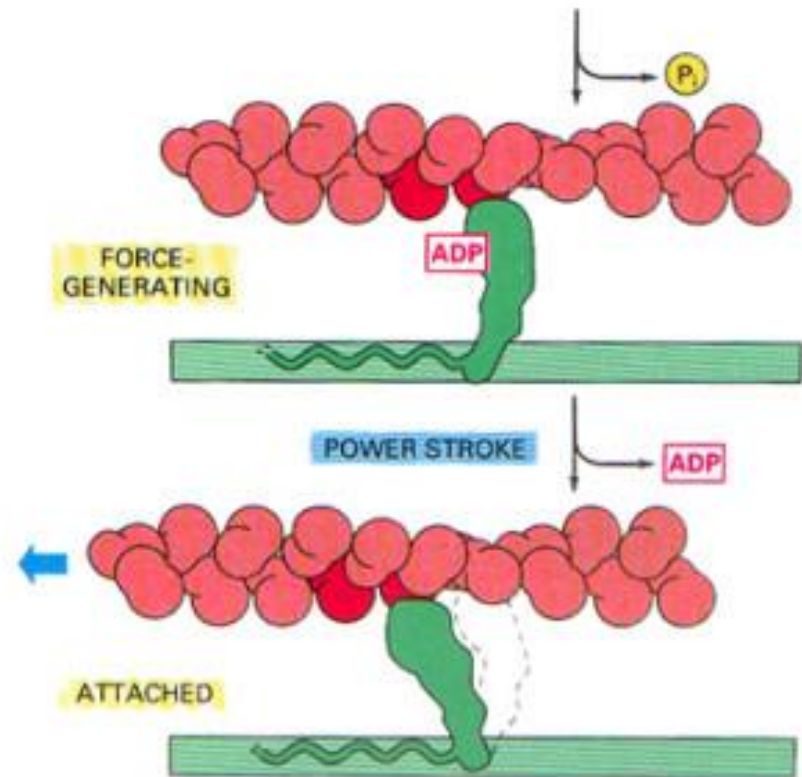
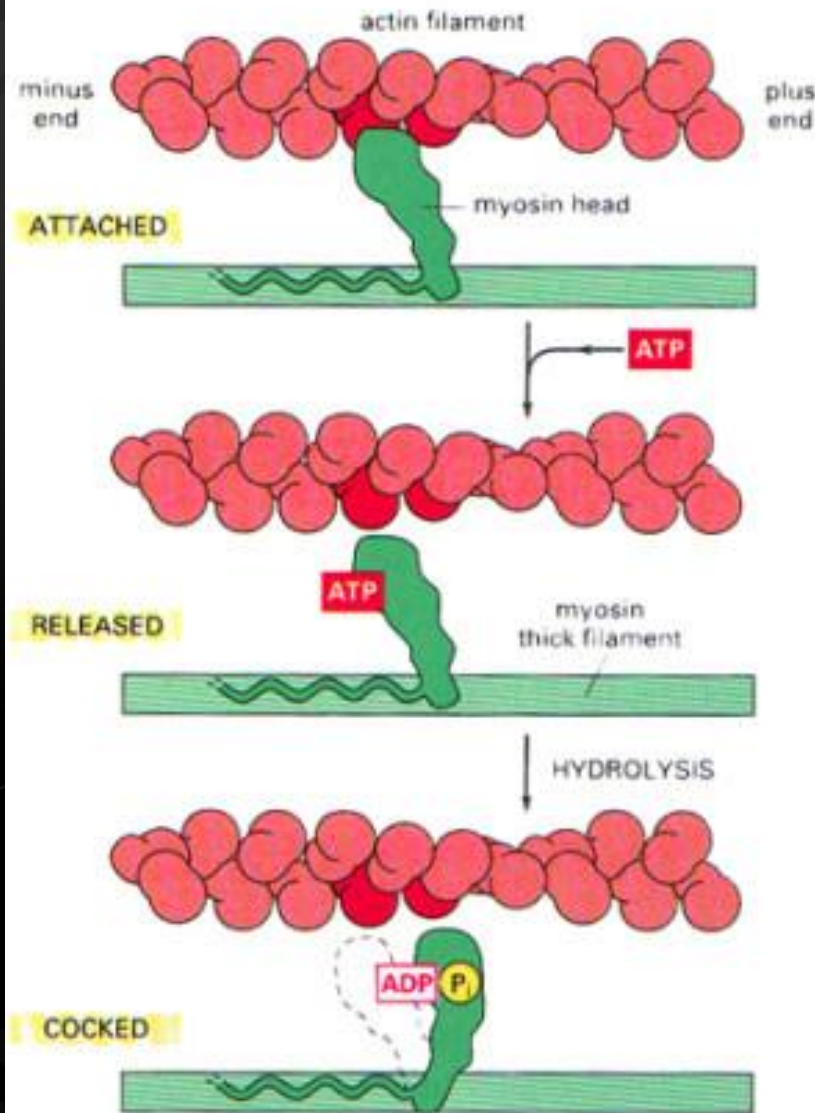
**1 -** Initialement la tête de myosine est **fixée à l'actine F**.

**2 -** Lorsqu'un **ATP** se fixe sur la **tête de myosine**, celle-ci **hydrolyse l'ATP** en ADP+Pi et **se détache** du filament pour se **rattacher plus loin**.

**3 -** Lors du **coup de force**, la tête de myosine **perd son ADP** et son **Pi**, et retourne à son **état de rigidité initial**.

✿ ♥ CCL : absence d'ATP →→ système bloqué  
→→ rigidité cadavérique.

# II. Les Microfilaments.

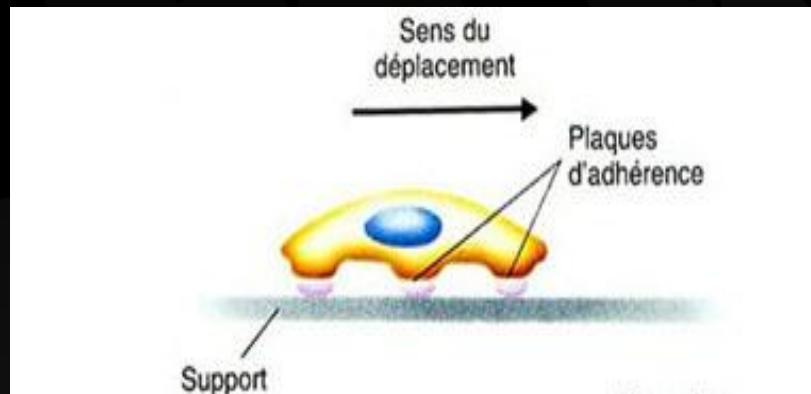


# II. Les Microfilaments.

## C. Locomotion des cellules.

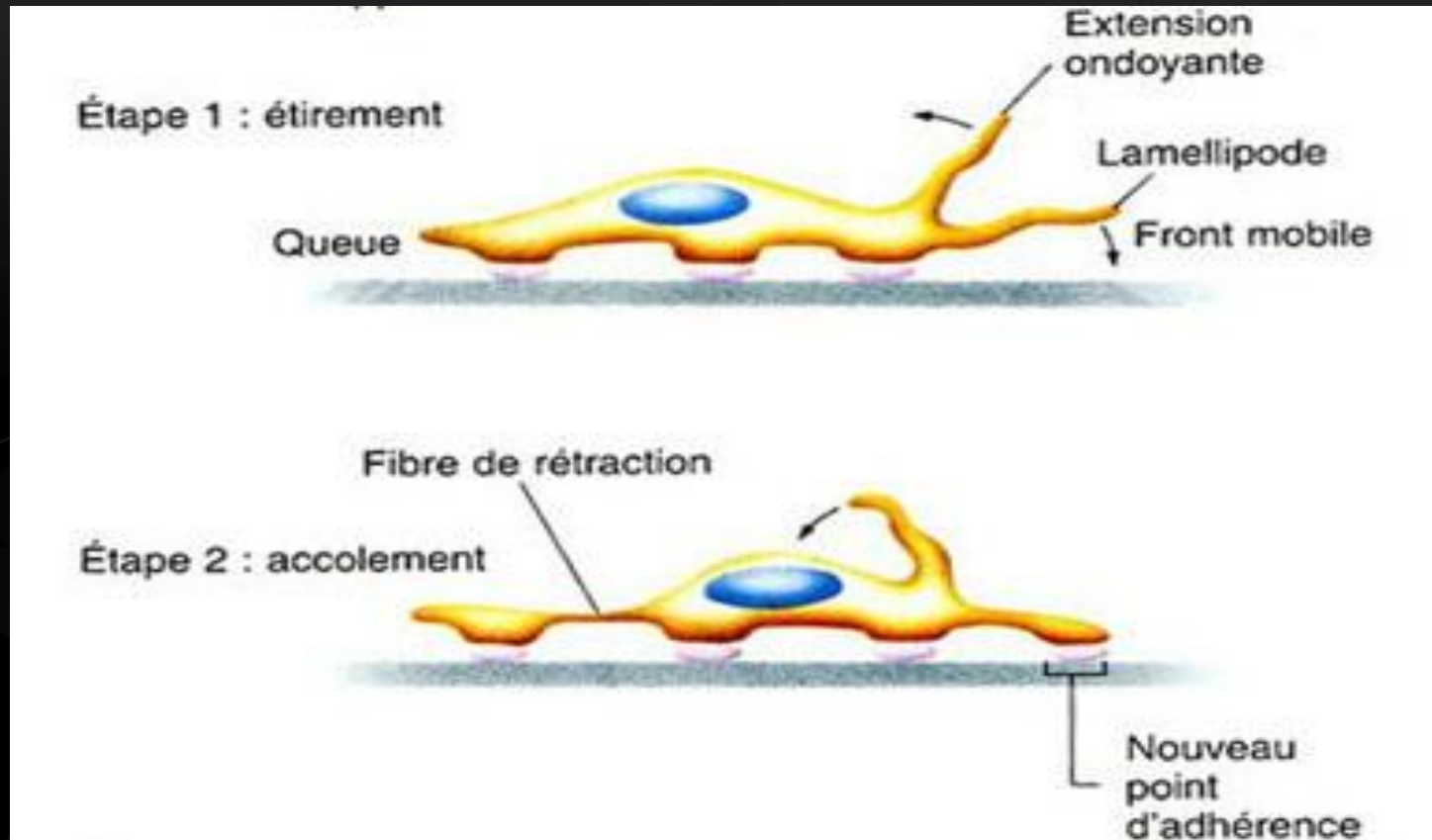
- ❁ On considère des  $\zeta$  attachées à un **support**, tel que la MEC in vivo ou au plastique d'une boîte de Pétri in vitro, par des **points d'adhésion focale**. Un **signal extérieur** peut modifier la réseau de MF à l'**origine du déplacement** de la  $\zeta$  :

1 – Le fibroblaste dispose de **points d'adhésion focaux**



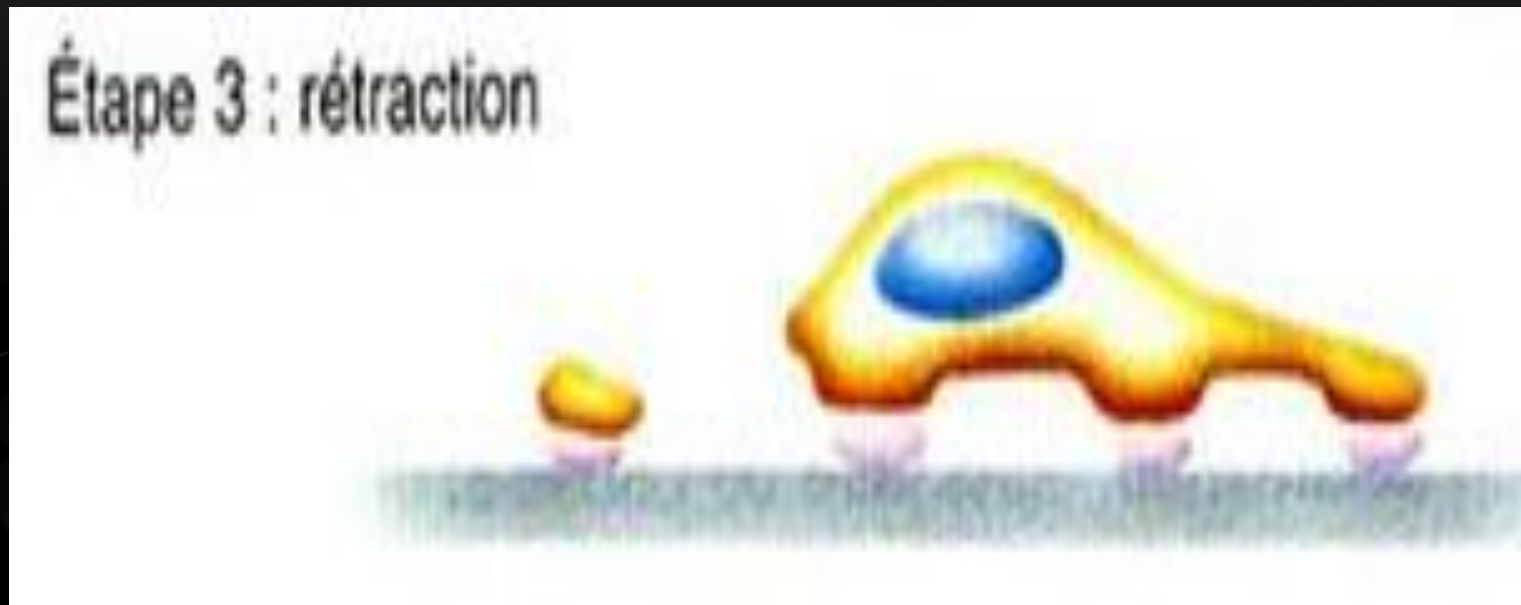
## II. Les Microfilaments.

2 – On observe une **extension cytoplasmique (lamellipode)** formant un **nouveau point d'adhésion focal**, afin que le fibroblaste se déplace



## II. Les Microfilaments.

3 – On assiste à une **translocation** du corps cellulaire puis une **rétraction** au niveau du point d'adhésion le plus ancien.



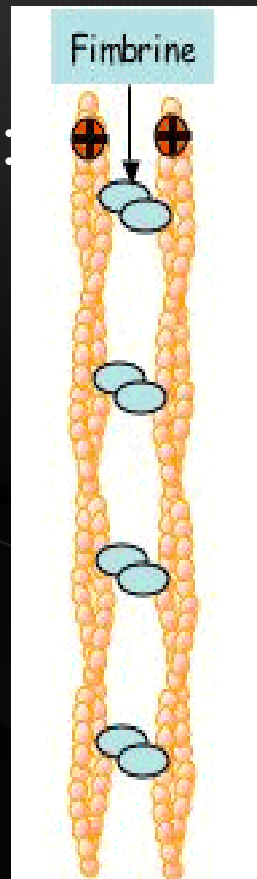
## II. Les Microfilaments.

- ❁ Ces mouvements s'accompagnent d'une **reformation de la mb plasmique** et d'un **réarrangement des MF d'actine**, visible en microscopie à fluorescence (couplée à la rhodamine). **3** types d'organisation des MF existent :
  1. Faisceaux serrés (au niveau des extensions) → lamellipode
  2. Le réseau (= cortex) → sous la mb plasmique
  3. Faisceaux larges (câbles de stress) → ancrés au niveau des points d'adhésion focaux

## II. Les Microfilaments.

### ❁ Faisceaux serrés (au niveau des extensions) → lamellipode

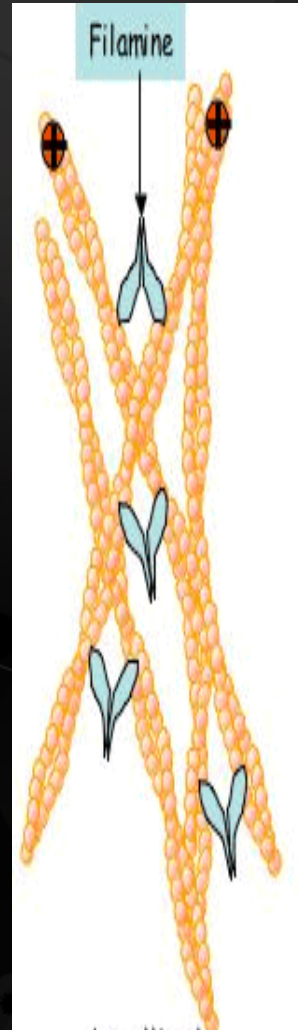
- Protéines associées : la **villine** et la **fimbrine** : **pontages** entre les filaments, responsables du **caractère serré** des faisceaux.
- **Myosine 1** : relie les faisceaux serrés à la membrane plasmique. Responsable de la **locomotion** et de l'**extension des lamellipodes**.



# II. Les Microfilaments.

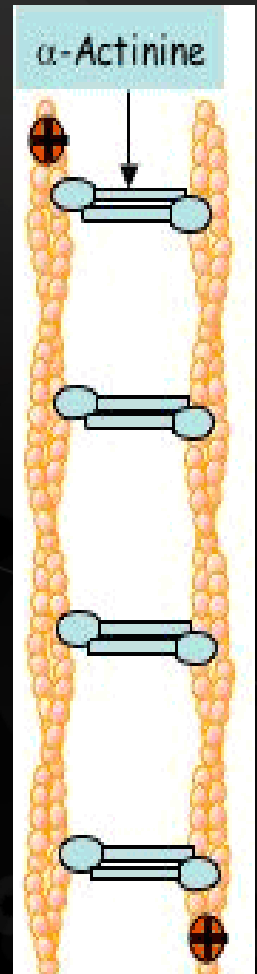
## ❁ Le réseau (= cortex) → sous la mb plasmique

- Le réseau est un **gel** dont la **fluidité** est déterminée par la **balance** entre les protéines qui auront tendance à le **liquéfier** ou à le **solidifier**.
- Protéines associées :
  - La **filamine** : protéine **coudée**, assure la formation en réseau
  - La **gelsoline** : suite à la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  (lié à un signal extra- $\varnothing$ ), elle se fixe au pôle + empêchant la polymérisation et favorisant la dépolymérisation (**désagrégation du MF**).
- ❁ Résultat : **gélification** du réseau permettant l'arrivée d'une vésicule de transport et son passage à travers la mb plasmique.

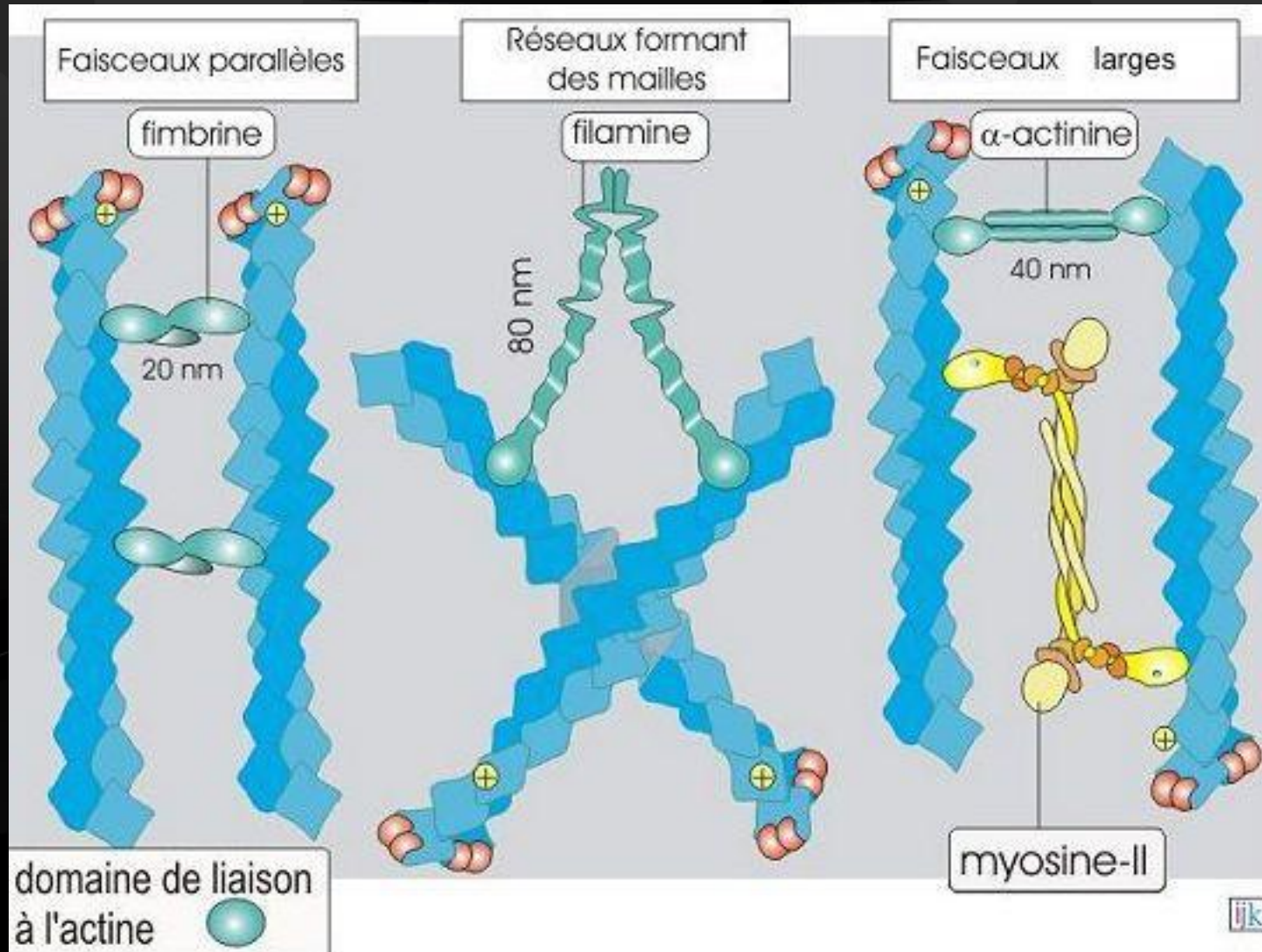


## II. Les Microfilaments.

- ❁ **Faisceaux larges (câbles de stress) → → ancrés au niveau des points d'adhésion focaux**
- L'actine est reliée au niveau de la mb plasmique à des **Intégrines**. Ce sont des **protéines transmembranaires** qui s'accrochent à la fibronectine de la MEC d'un côté, et à la mb plasmique de l'autre.
- Protéines d'ancrage (lien intégrines/actine) : la **vinculine** ou la **taline**
- **L'alpha-actinine** : organise les filaments de manière **parallèle**
- **Myosine 2** : rôle dans la **rétractation** et la **tension** du faisceau.



# II. Les Microfilaments.



♥ A chaque fois, c'est de l'actine. Ce qui change se sont les protéines.

# II. Les Microfilaments.

Aparté intégrines : elles constituent une grande **famille de protéines** comprenant de nombreux **variants** en fonction du type cellulaire dans lequel elles sont exprimées et de leurs fonctions ; on distingue **3** sous-familles :

- *Les cadhérines* : Elles dépendent du **Ca<sup>2+</sup>** et interviennent dans les **jonctions adhérentes** et les **desmosomes**.
- *Les sélectines* : Elles interviennent uniquement dans les **compartiments vasculaires**.
- *Les immunoglobulines d'adhérence* : Immunoglobulines particulières, comme les **N- CAM** présentes dans les **cellules nerveuses**, et les **I** ou **V-CAM** présentes dans le **système vasculaire**.

Elles ont un  **rôle structural d'adhésion** mais aussi de **transduction du signal**.

# II. Les Microfilaments.

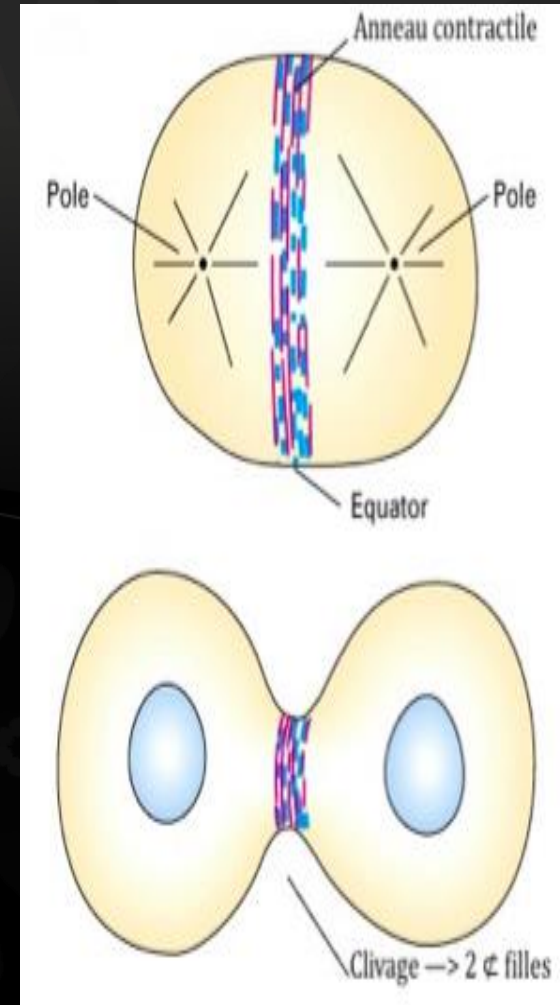
## D. Les fonctions des MF.

### 1. La cytokinèse

- ✧ cytokinèse : division du **cytoplasme**.
- ✧ caryokinèse : division du **noyau**.

Les **MF**, en **fin de mitose**, permettent de **séparer** les 2 **œufes**. Ils forment un **anneau contractile** d'actine, qui va venir **étrangler** le cytoplasme de la **mère** ; cette **contraction** est permise grâce à la **myosine II**.

NB : La myosine I se retrouve principalement au niveau des **poles** cellulaires.



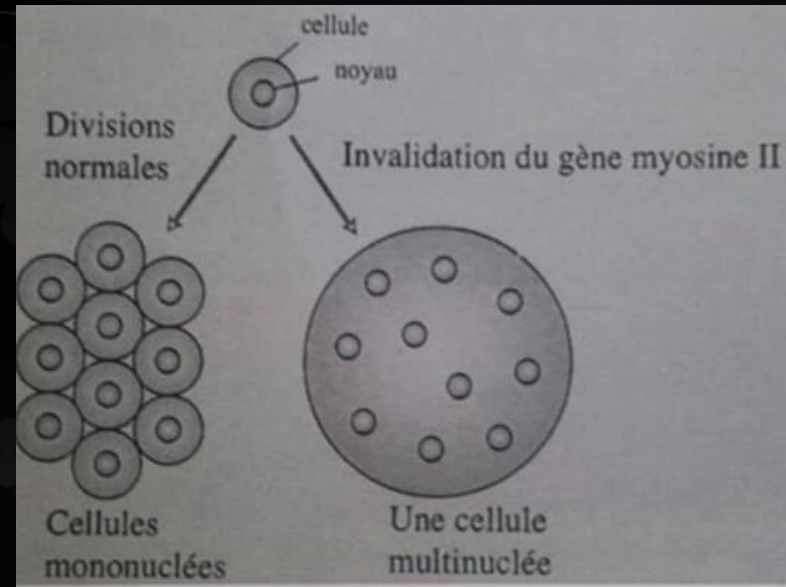
## II. Les Microfilaments.

**Démonstration :** Comment montrer que la **myosine II** est indispensable à la **cytocinèse** ?

→ On **inactive** le **gène** codant pour la **myosine II** et on observe... Notre  $\varnothing$  réalise une série de divisions nucléaires **sans cytotdiérèse** (la caryocinèse a elle bien lieu) et donnera naissance à une  $\varnothing$  **plurinuéée** : pas de séparation cytoplasmique entre les  $\varnothing$  filles.

♥ Conclusion :

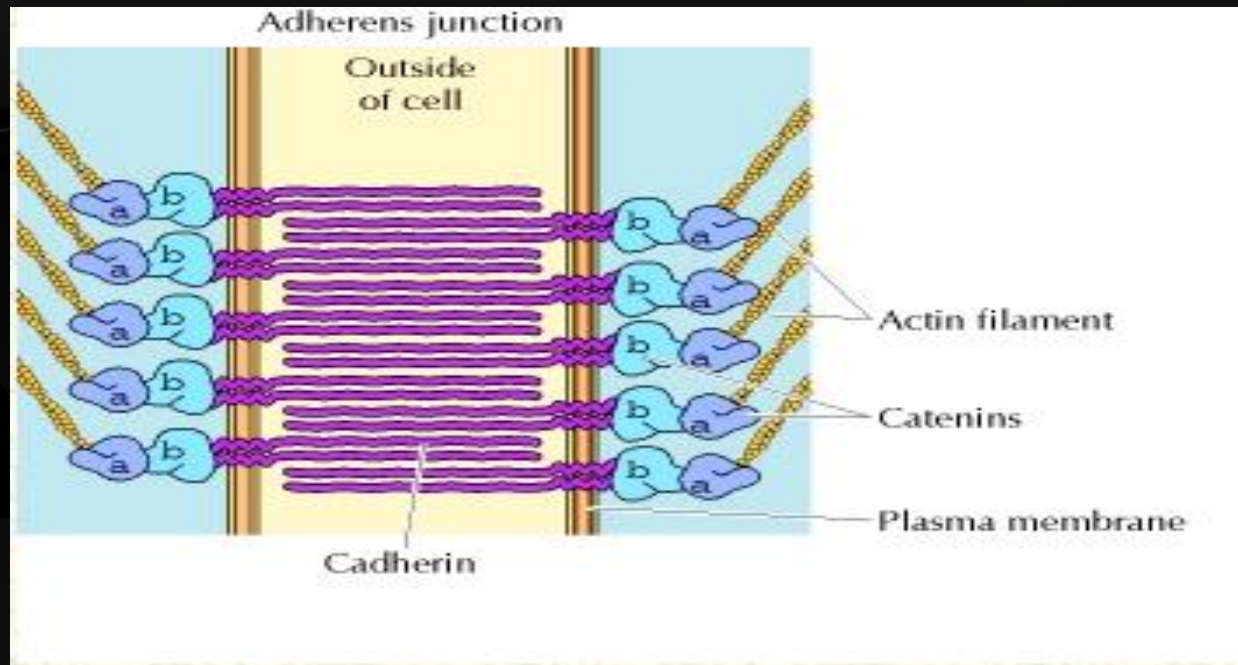
On DEMONTRE que la myosine 2 est indispensable à la cytokinèse ;  
Et on DEMONTRE qu'elle n'a aucun rôle dans la caryocinèse.



# II. Les Microfilaments.

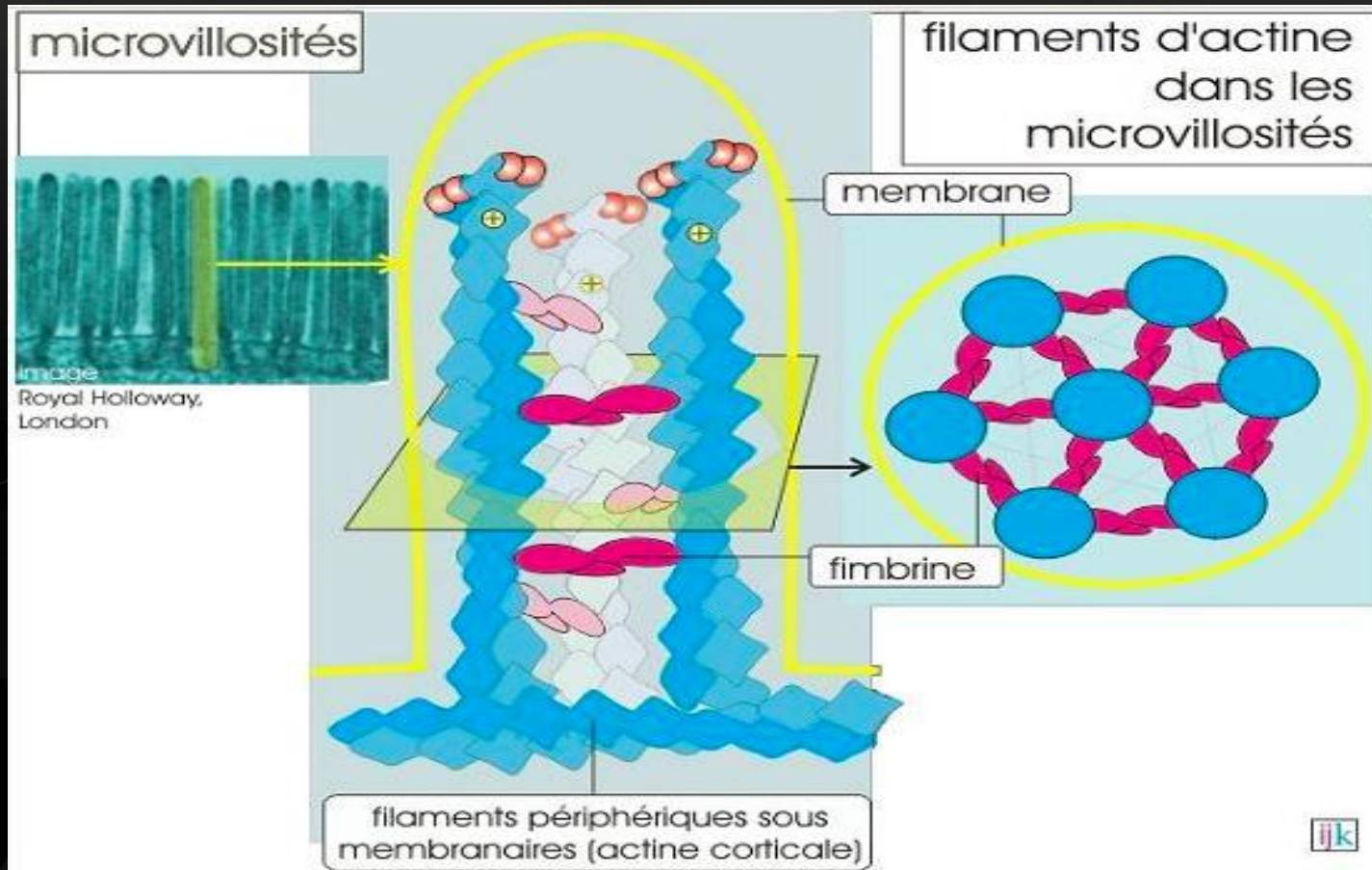
## 2. Rôle structural des MF.

- ❁ On retrouve les MF au niveau des **épithélia** où ils constituent les **jonctions serrées** et **adhérentes** associés aux **cadhérines** et aux **protéines d'ancrage** : les **caténines** ou la **vinculine**.



# II. Les Microfilaments.

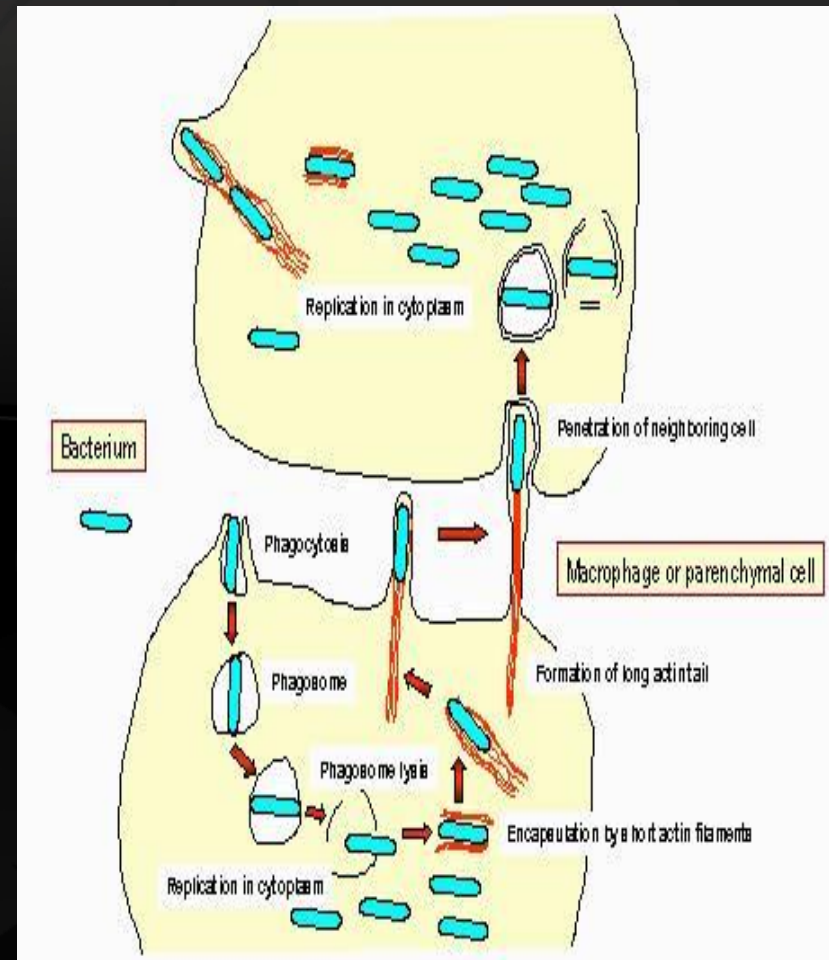
- ❁ Au niveau des **entérocytes** ( $\neq$  intestinales), les **faisceaux serrés** forment les **microvillosités**.



# II. Les Microfilaments.

## 3. Maladie : infection par la bactérie *Listeria*

Cette bactérie, une fois **phagocytée**, **détourne les MF** de leurs fonctions. Elle peut **lyser** le **phagosome** qui la contient, et se retrouver donc dans le **cytosol** où elle **polymérisera l'actine**. Cela lui permet d'atteindre la **mb plasmique** de la **hôte** et de **s'introduire** enfin dans la **adjacente**, et ainsi de suite...



# QCMS

## ❁ QCM 1 : A propos du cytosquelette

- A) Il est retrouvé, exclusivement au niveau du cytoplasme de la cellule.
- B) Il a de nombreuses fonctions, notamment dans les mouvements cellulaires.
- C) Il comprends 3 types de filaments (les minifilaments, les maxitubules, et les tubules intermédiaires).
- D) Les filaments qui composent le cytosquelette peuvent être associés à des moteurs moléculaires.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

# Réponses

## ❁ QCM 1 : A propos du cytosquelette

- A) Il est retrouvé, ~~exclusivement~~ au niveau du cytoplasme de la cellule.
- B) Il a de nombreuses fonctions, notamment dans les mouvements cellulaires.
- C) Il comprends 3 types de filaments (~~les minifilaments, les maxitubules, et les tubules intermédiaires~~).
- D) Les filaments qui composent le cytosquelette peuvent être associés à des moteurs moléculaires.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

# QCMS

## ❁ QCM 2 : A propos des microfilaments (MF)

- A) Les Microfilaments sont faits exclusivement d'actine.
- B) Les deux pôles du microfilaments peuvent recevoir ou perdre un nouveau monomère.
- C) La phalloïdine (substance endogène de l'organisme) et la profiline (toxine) favorisent la polymérisation de l'actine.
- D) Les MF, en fin de mitose, permettent de séparer les 2 cellules filles.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

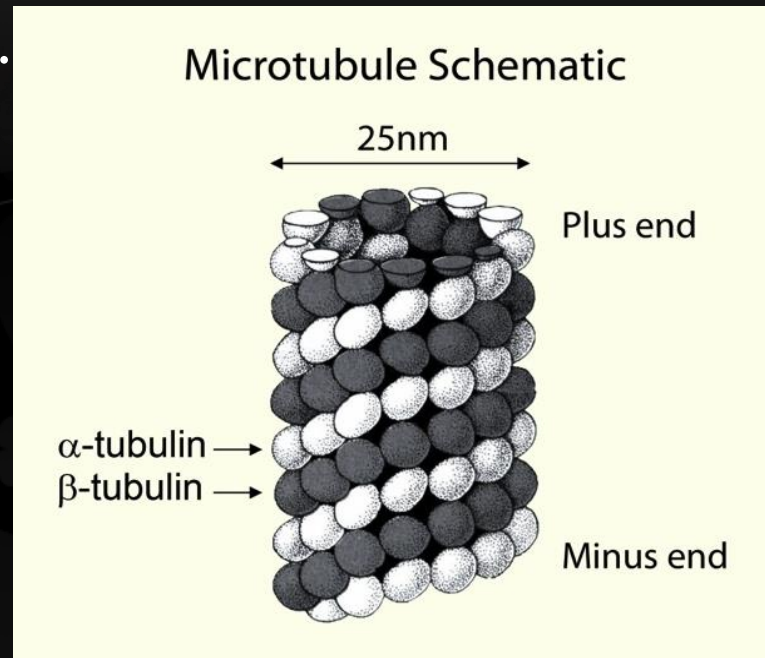
# Réponses

- ❁ QCM 2 : A propos des microfilaments (MF)
- A) Les Microfilaments sont faits ~~exclusivement~~ d'actine.
- B) Les deux pôles du microfilaments peuvent recevoir ou perdre un nouveau monomère.
- C) La phalloïdine (~~substance endogène de l'organisme~~) et la profiline (~~toxine~~) favorisent la polymérisation de l'actine.
- D) Les MF, en fin de mitose, permettent de séparer les 2 cellules filles.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

# III. Les Microtubules.

## A. Structure et polymérisation.

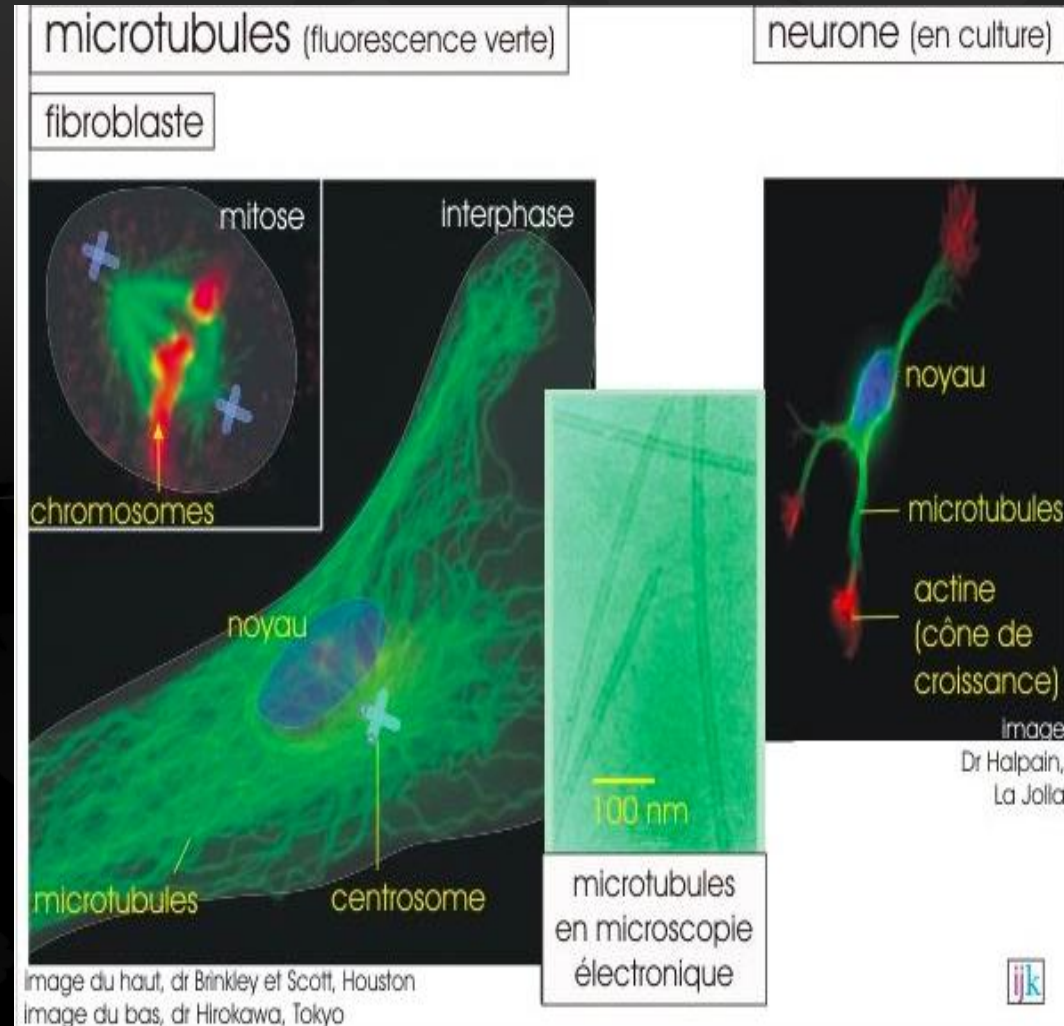
Les **MT** sont constitués de monomères de **tubuline**. Formés à partir du **centrosome**, ils **irradient** à travers l'ensemble de la  $\zeta$  (structure polarisée).



# III. Les Microtubules.

On les retrouve en grand nombre au niveau des **neurones**, où ils véhiculent les **neurotransmetteurs** dans les vésicules.

Ils jouent également un rôle important dans la **mitose**, lors de la **séparation des chromatides en anaphase**.



# III. Les Microtubules.

La **tubuline** polymérise **spontanément** avec ajout de **Mg<sup>2+</sup>** et de **GTP**.

- ✿ Elle possède **2 sous-unités** :
- **tubuline  $\alpha$**  : fixe uniquement le GTP
- **tubuline  $\beta$**  : fixe la GTP qu'elle hydrolyse en GDP (régule la polymérisation, la GDP bloque la polymérisation).
- ✿ Ces 2 sous-unités forment ensemble un **hétérodimère**.
- ✿ Plusieurs hétérodimères s'associent dans la longueur, de manière **hélicoïdale**, et donnent un **protofilament**.
- ✿ **13** protofilaments s'assembleront en une **structure cylindrique polarisée, creuse**, de **24nm** de diamètre : le **microtubule**

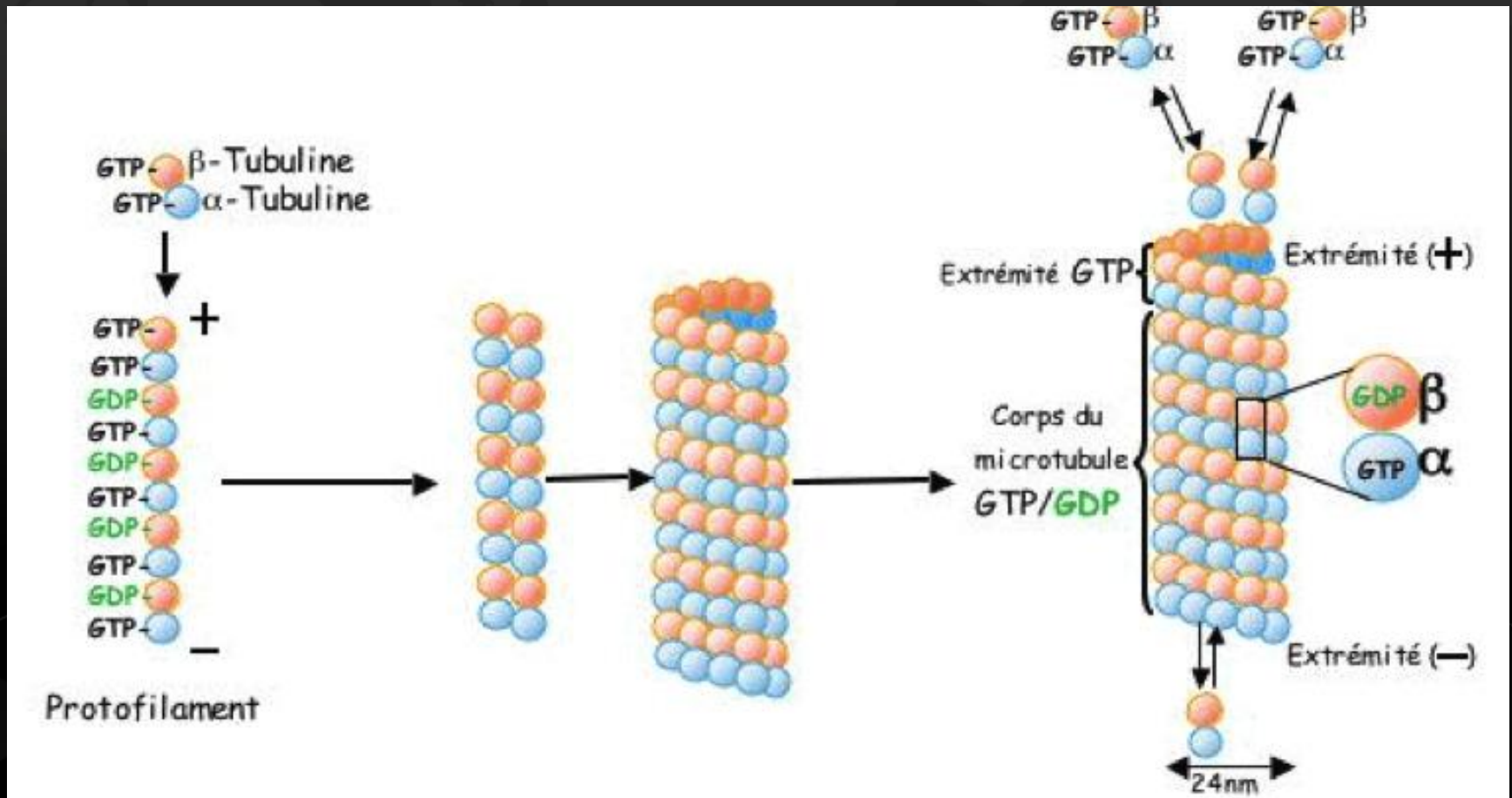
# III. Les Microtubules.

## Elongation du MT polarisé, on a :

- une extrémité + : tournée **vers la périphérie cellulaire** (éloigné du centrosome) et qui fixe du **GTP** (la tubuline  $\beta$  n'a pas encore hydrolysé la GTP). Donc la **polymérisation** se fait majoritairement au **pôle +**.
- une extrémité - : tournée **vers le centre de la  $\zeta$**  (adjacente au centrosome), associée (comme la majorité du MT) à de la **GDP**. La **dépolymérisation** se fait donc, à l'inverse, majoritairement au **pôle -**.

NB : on parle de **nucléation** des MT pour la polymérisation.

# III. Les Microtubules.

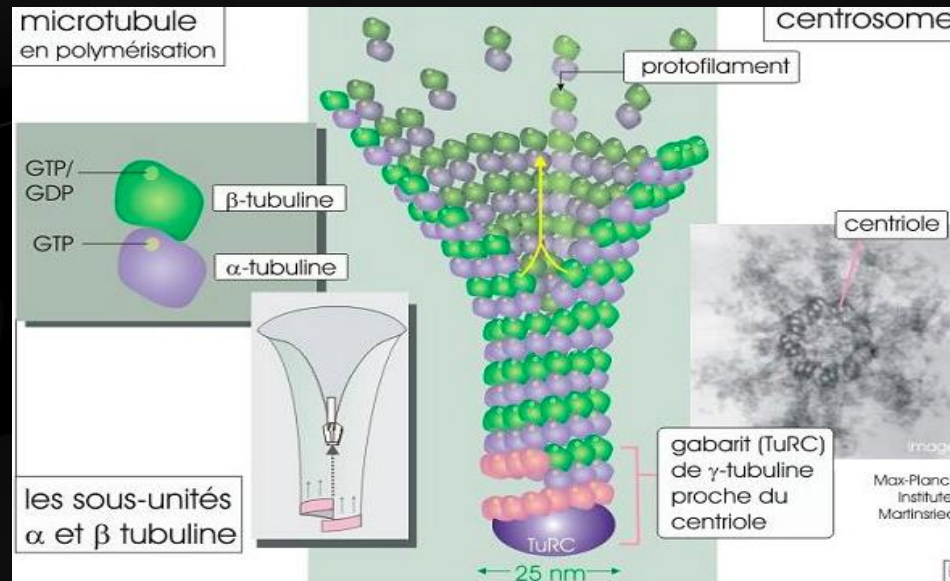


Assemblage d'un Microtubule.

# III. Les Microtubules.

- ❁ Les MT ont une **demi-vie** très **courte**, 10min environ.

On parle d'**instabilité dynamique** des MT. Plus la concentration intracellulaire de **GTP-tubuline** **augmente**, plus les **MT** seront **stables**.



# III. Les Microtubules.

## ❁ Le centrosome :

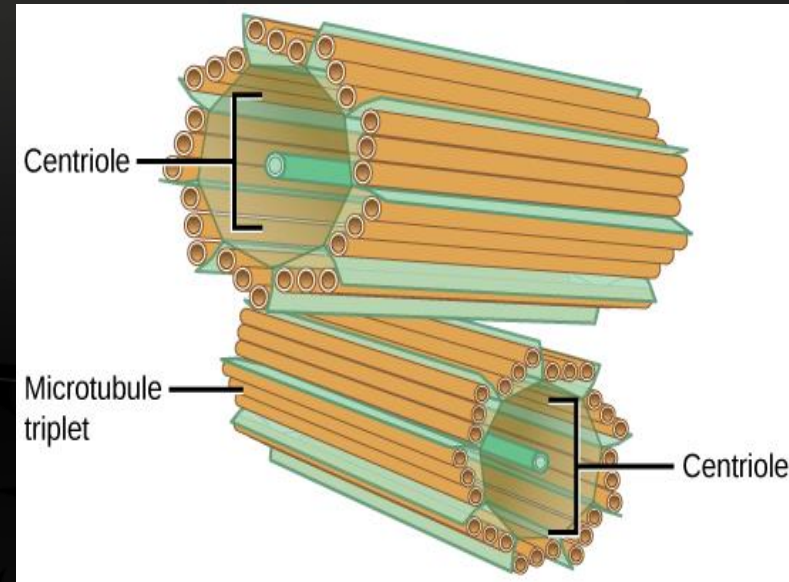
- **non** délimité par un membrane
- formé de **2 centrioles**

**perpendiculaires**

- chaque centriole = **9 triplets de**

**MT spéciaux** (tubuline  $\gamma$ )

- comporte un ensemble de molécules qui stabilisent l'extrémité – des MT.



# III. Les Microtubules.

## ❁ Certaines drogues/médicaments peuvent agir sur les MT :

- La **colchicine**, utilisée dans le traitement de la **goutte** et la **vinblastine**, utilisée en **chimiothérapie** anti-cancéreuse, **inhibent** toutes 2 la **polymérisation** de la tubuline.
- Le **taxol**, utilisé en **chimio**, **stabilise** les MT (bloque la division  $\nexists$ ).

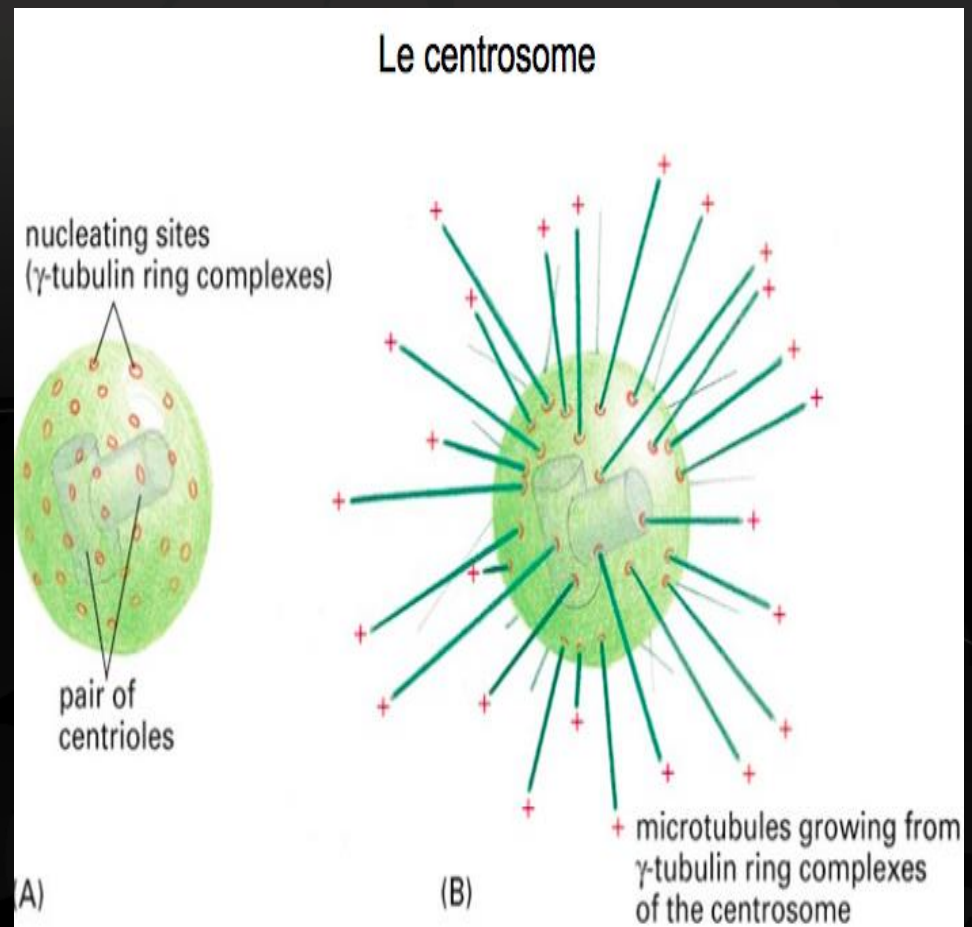
# III. Les Microtubules.

## ✿ Démonstration : Comment sait-on que les MT s'assemblent tjs à partir du centrosome ?

1 – on traite les  $\surd$  à la **colchicine** (ou **froid**) ce qui **empêche** la **polymérisation** des MT → **disparition** des MT.

2 – on replace nos  $\surd$  dans des **conditions de culture permettant la polymérisation** de la tubuline (marquée à l'aide d'un fluorochrome) et on suit en « **microcinéma** » la **réapparition** des MT.

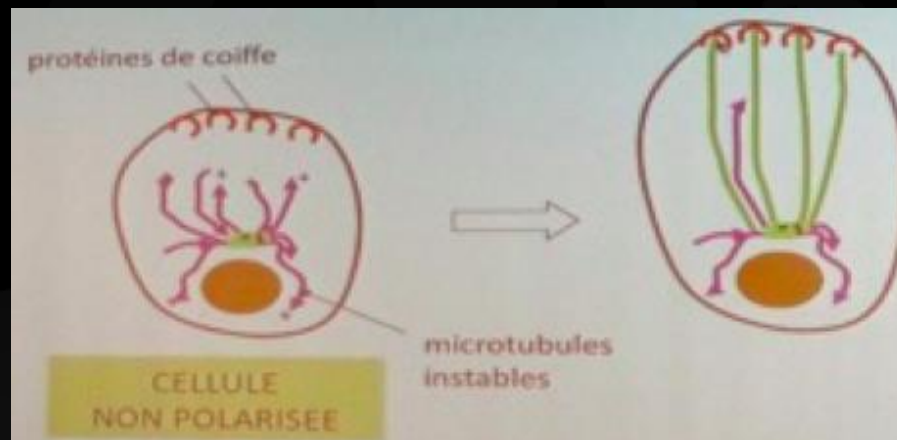
3 – on observe que la **réapparition** des MT se fait **à partir du centrosome**.



# III. Les Microtubules.

❁ Ainsi on peut dire que le centrosome **organise** l'intérieur de la  $\varnothing$  :

- la  $\varnothing$  est **non polarisée**, quand les MT sont **instables**
- la  $\varnothing$  est **polarisée**, quand les MT sont **stables** du fait de la présence du **centrosome**.



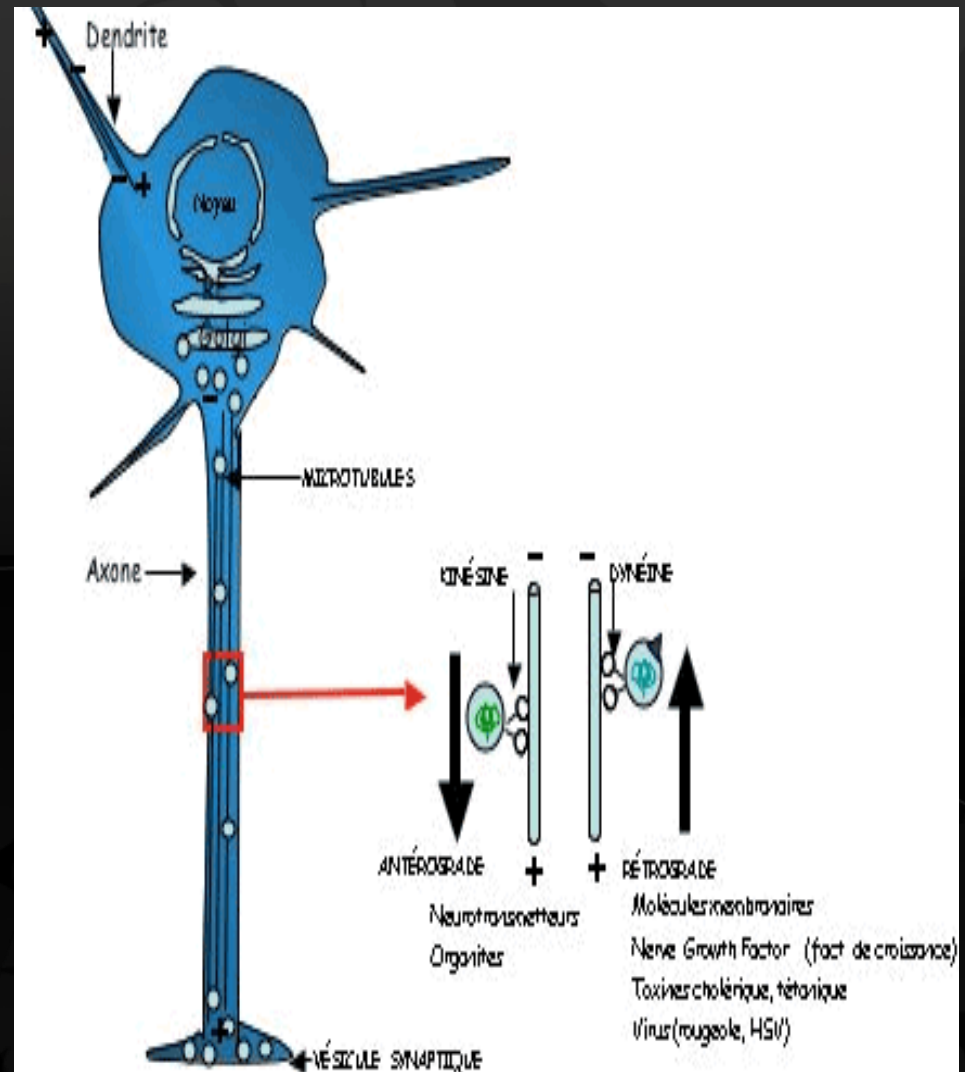
# III. Les Microtubules.

## B. Moteurs des MT.

Les MT sont associés à des **moteurs** : la **kinésine** et la **dynéine**. Le réseau de MT transporte des vésicules à **destinée synaptique** dans l'axone, ainsi on l'observera dans les **neurones**.

Le flux se dirigeant du corps cellulaire à la synapse située à l'extrémité distale de l'axone est le transport **antérograde** ou **centrifuge**.

Le flux revenant de la synapse au corps cellulaire du neurone est le transport **rétrograde** ou **centripète**.



# III. Les Microtubules.

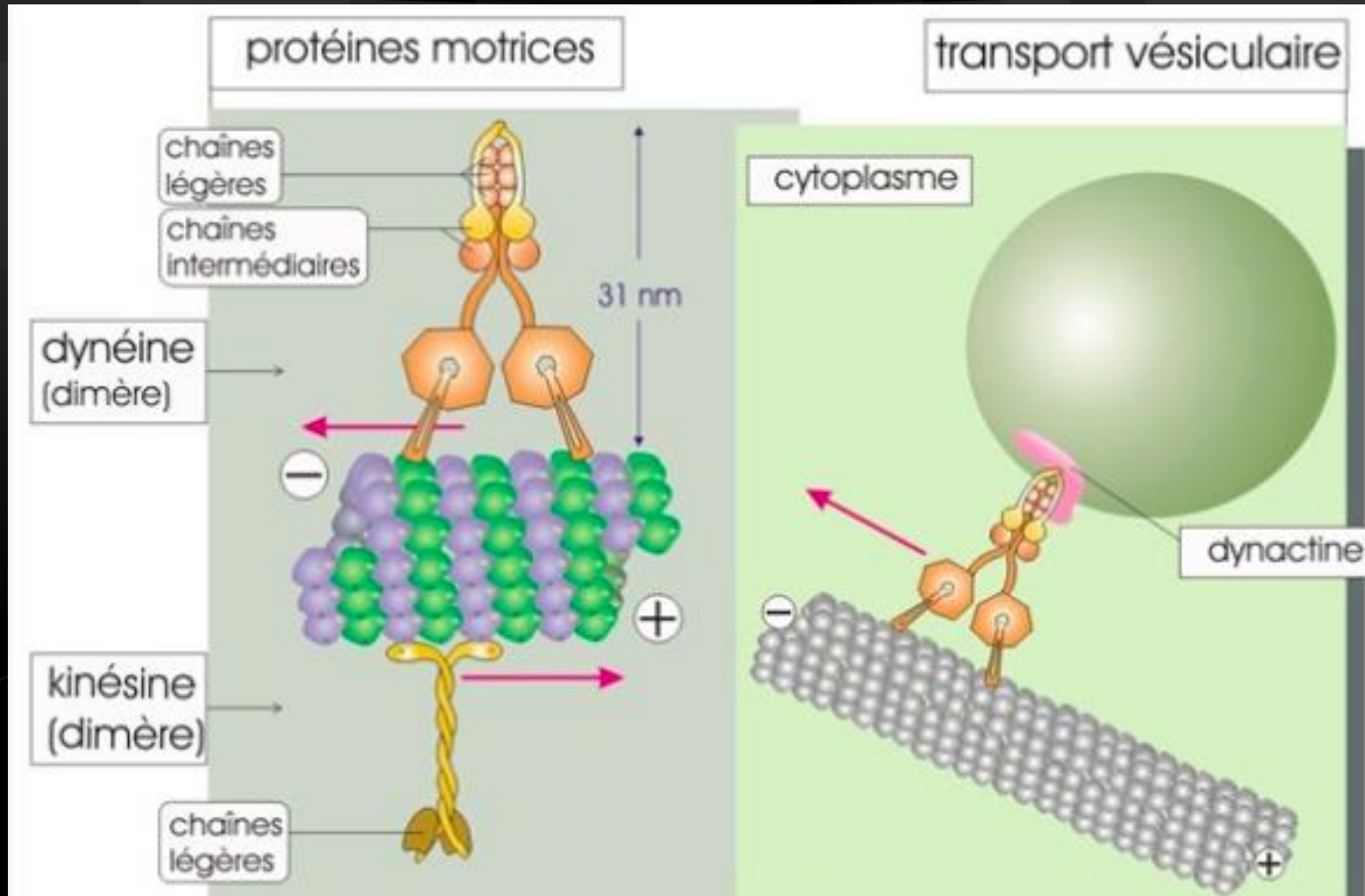
- **La kinésine** assure le transport **antérograde** (vers le pôle +), donc vers la mb plasmique et permet l'exocytose des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.
- **La dynéine** assure le transport **rétrograde** (vers le pôle -) pour se recharger en neurotransmetteurs au niveau du Golgi.
- *Astuce mnémotechnique : On sort pour aller chez le Kiné, on rentre pour Dîner.*

# III. Les Microtubules.

## ❁ Les kinésines et dynéines ont une structure de base commune :

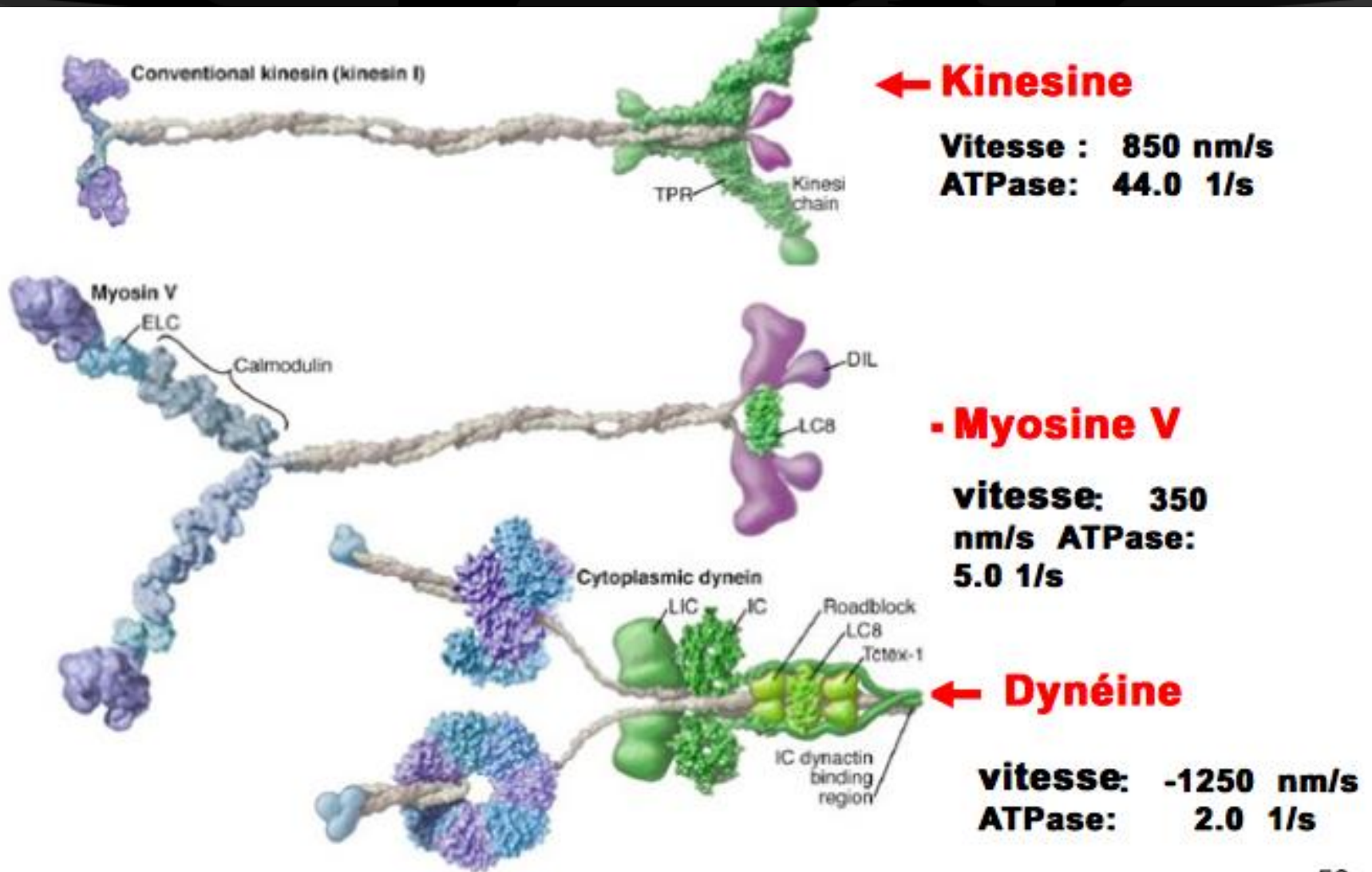
- une **tige** constituée de **2 chaînes légères** permettant de se lier à l'organite à déplacer. Elle possède la **spécificité d'action**.
- **deux têtes globulaires** constituées de **2 chaînes lourdes**, fixées aux MT. Elles **hydrolysent l'ATP** (activité ATPasique) afin de permettre le **déplacement** le long des MT

# III. Les Microtubules.



Moteurs des MT : La kinésine et la dynéine.

# III. Les Microtubules.

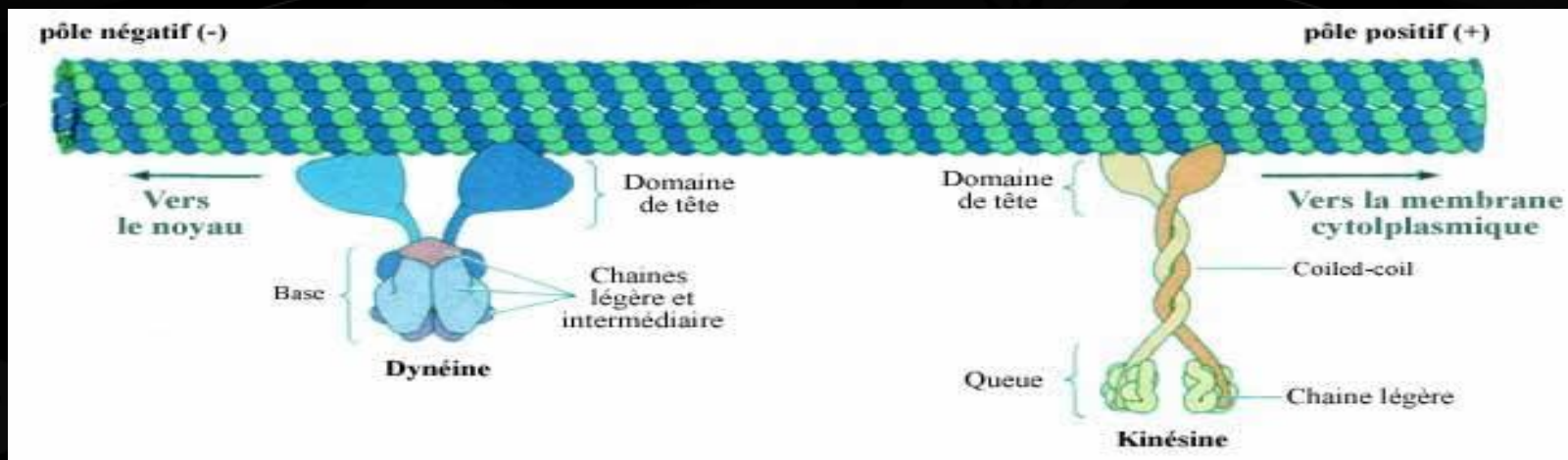


**Toutes impliquées dans le transport vésiculaire**

# III. Les Microtubules.

- ❁ **Mécanisme** : Le **sens de rotation** de la **tige** détermine l'**orientation** du **transport** le long des MT. La **tête**, elle, est couplée à l'ATP et **saute de sous-unités**  $\beta$ -GTP à la suivante. Quand la **tête hydrolyse l'ATP**, elle **se détache** de la tubuline  $\beta$ .

NB : les MT servent de « rails » pour le transport intra- $\alpha$  des organites (mitochondries, lysosomes..), des vésicules et également des granules pigmentaires.



# III. Les Microtubules.

## 3. Rôle des MT dans la mitose.

❁ La **mitose** ou **phase M** se produit quand une  $\varnothing$ , ayant **dupliqué** son **ADN** (et son centrosome) **sépare** les **chromatides** de ses krs dans **2  $\varnothing$  filles**. Elle comprend **2 phénomènes** :

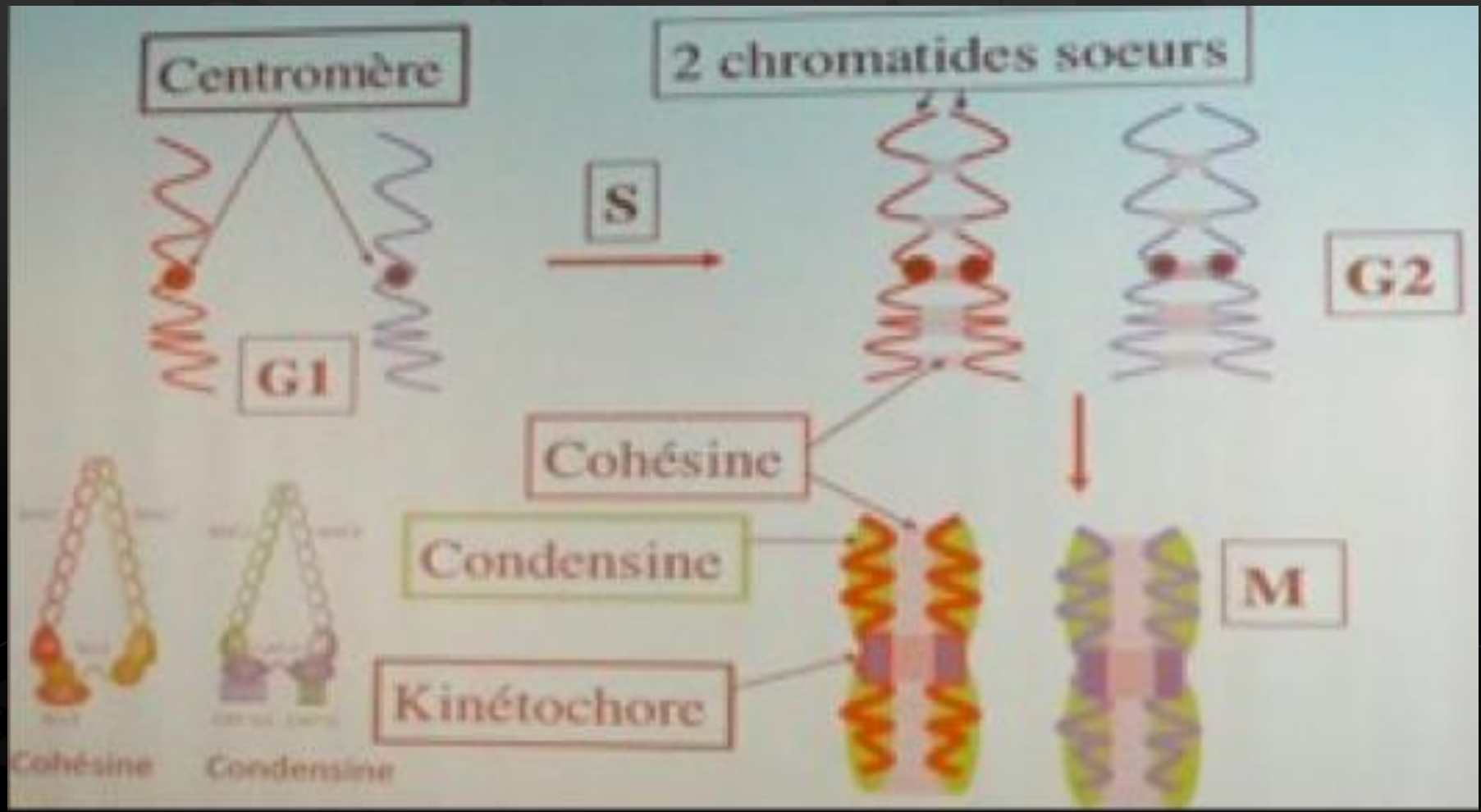
- **la caryocinèse** : **division** du **noyau**, subdivisée en prophase, métaphase, anaphase et télophase
- **la cytokynèse** (ou cytodierèse) : **division** du **cytoplasme**.

# III. Les Microtubules.

## ✿ Structure d'un chromosome mitotique :

- les **2 chromatides sœurs** sont reliées en leur **centre** par le **kinétochore**
- chaque **chromatide** est **condensé** par la **codensine**
- les **2 chromatides sœurs** sont **reliées** par la **cohésine** au niveau des **bras**.

# III. Les Microtubules.

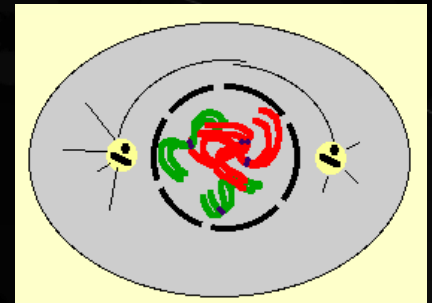
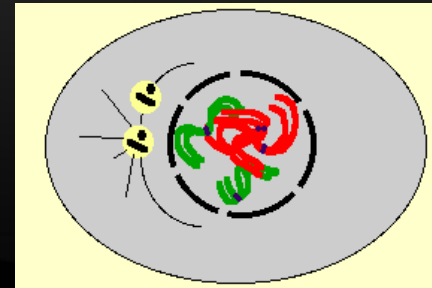
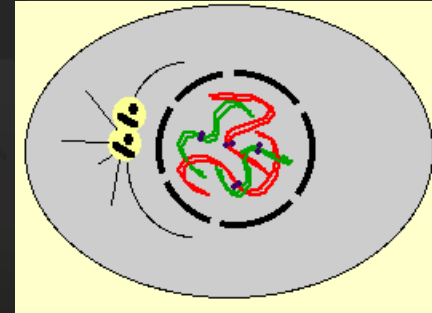


Modifications des structures des chromosomes pendant le cycle cellulaire

# III. Les Microtubules.

## 1 – La prophase :

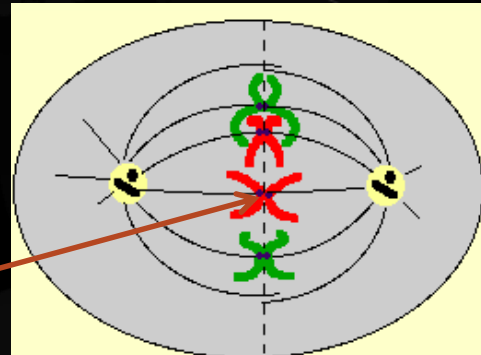
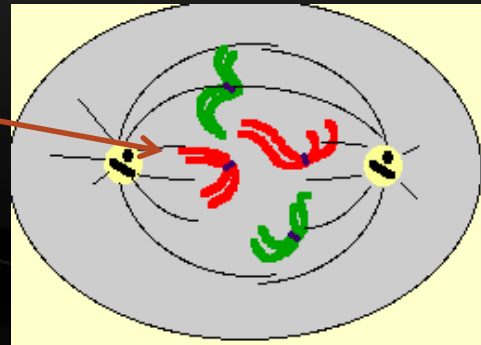
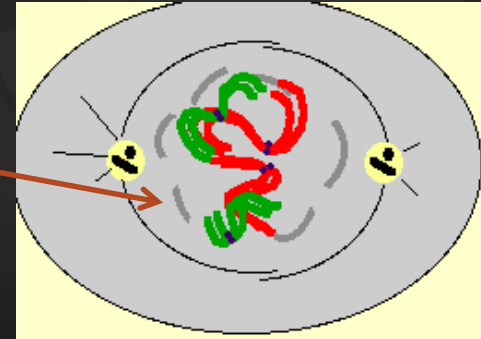
- Les krs à **2 chromatides** (condensés par la **condensine**) s'individualisent
- Le **centrosome dupliqué** en fin d'**interphase** se **divise** en **2** et chacun des deux centrosomes **migre** vers un **pôle** de la  $\varnothing$ . Accompagnés des **MT rayonnants**, ils constituent des **asters**.
- Les **MT polaires** vont, eux, repousser les 2 asters aux pôles de la  $\varnothing$ , ils constituent le **fuseau mitotique**.



# III. Les Microtubules.

## 2. La pro-métaphase (et la métaphase).

- **Rupture** de l'**enveloppe nucléaire** → **mitose ouverte** (fin prophase, début (pro)-métaphase)
- Les MT **polymérisent** à partir des deux pôles vers les **kinétochores** des krs (=chromosomes) pour les **capturer**. On a attachement **unipolaire**, puis **bipolaire**, de façon à **stabiliser le fuseau**.
- Si le MT s'attache à un bras du krs, il polymérise et pousse le bras du krs : on parle de **poussée d'éjection polaire**. Quand le krs est au **centre** de la  $\varnothing$ , les **tensions s'équilibrent**.
- Les **cohésines** présentes au niveau des **bras** sont **détruites** durant la pro-métaphase (mais persistent au niveau du centromère).
- A la **fin** de la **métaphase** tous les **krs** sont placés à l'**équateur** du fuseau et constituent la **plaque équatoriale**.



# III. Les Microtubules



✿ Point infos (ou intox ?)

✿ NB : un kinétochore peut être attrapé par une **40aine de MT.**

✿ NB 2 : kinétochore = **complexe protéique** permettant de **lier 2 chromatides sœurs** d'un krs double brin

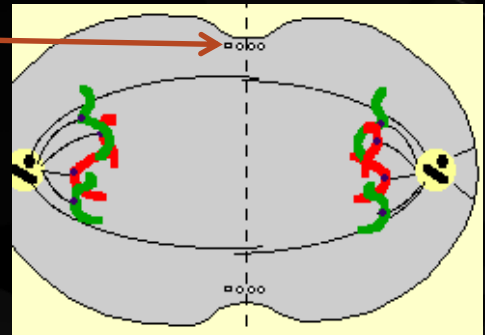
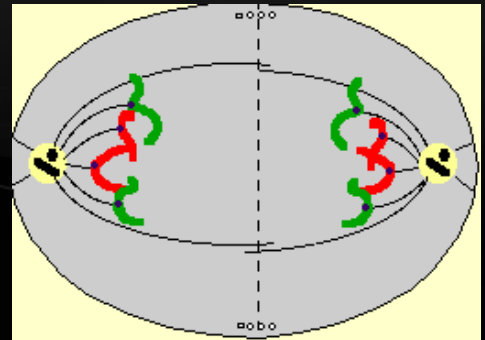
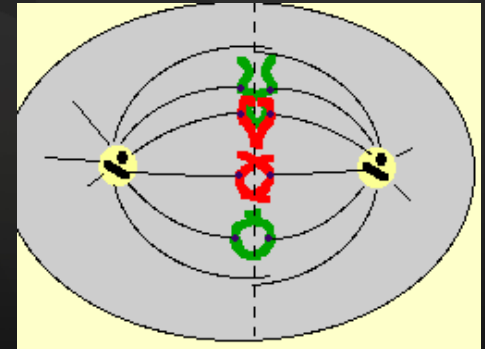
centromère = **région spécialisée** du krs.

✿ NB 3 : La **pro-métaphase** prend **fin** lorsque le **dernier chromosome** a été **capturé**. La **métaphase** correspond elle au **checkpoint mitotique**, phase courte (non dev ici).

# III. Les Microtubules.

## 3. *L'anaphase*

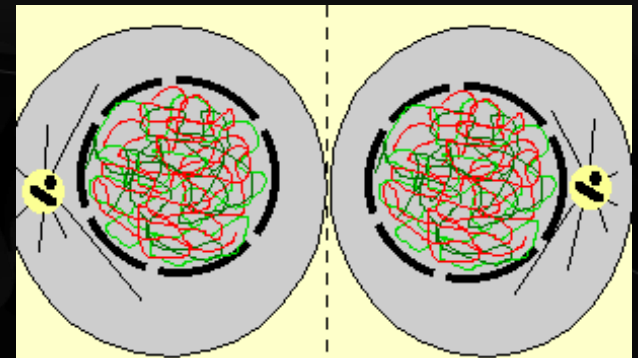
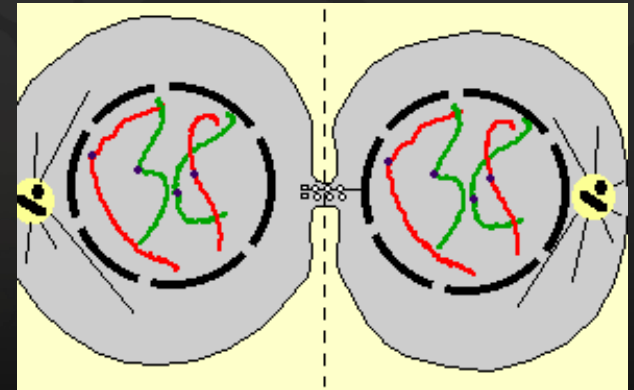
- Les **kinétochores se séparent**. Les MT attachés aux kinétochores se **dépolymérisent** à leur **extrémité +**, **tractant** les chromatides de chq côté.
- Les **2** lots de krs à 1 chromatide sont **rassemblés** aux **pôles**.
- Un **anneau contractile** (actine + myosine 2) apparaît, entourant le **centre** de la  $\phi$ .



# III. Les Microtubules.

## 4. La télophase

- L'anneau contractile **se resserre** et la  $\phi$  **se partage** progressivement.
- L'**enveloppe nucléaire se reforme**. Lors de la **cytokinèse**, les krs se **décondensent**.



# QCMS

## ❁ QCM 3 : A propos des Microtubules

- A) Les MT jouent un rôle majeur au niveau du SN, puisqu'ils contribuent à véhiculer les neurotransmetteurs, contenus dans des vésicules.
- B) Le microtubule = 14 protofilaments qui s'assemblent en une structure cylindrique polarisée, creuse, de 24nm de diamètre.
- C) La colchicine (anti-cancéreux) inhibe la polymérisation de la tubuline.
- D) Les Microfilaments ont pour moteurs moléculaires les myosines.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

# Réponses

## ❁ QCM 3 : A propos des Microtubules

- A) Les MT jouent un rôle majeur au niveau du SN, puisqu'ils contribuent à véhiculer les neurotransmetteurs, contenus dans des vésicules.
- B) Le microtubule = 14 protofilaments qui s'assemblent en une structure cylindrique polarisée, creuse, de 24nm de diamètre.
- C) La colchicine (anti-cancéreux) inhibe la polymérisation de la tubuline.
- D) Les Microfilaments ont pour moteurs moléculaires les myosines. → **HORS SUJET**
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

# QCMS

## ❁ QCM 4 : MT et mitose

- A) Les asters correspondent aux MT polaires + centrosome.
- B) Le kinétochore d'un krs est attrapé par un seul MT polaire.
- C) Le checkpoint mitotique a lieu durant la pré-métaphase.
- D) L'anneau contractile (actine+myosine 2) apparaît au centre de la cellule en fin d'anaphase.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

# Réponses



## QCM 4 : MT et mitose

- A) Les asters correspondent aux MT ~~p~~olaires + centrosome.
- B) Un kinétochore peut être attrapé par ~~un seul~~ MT polaire.
- C) Le checkpoint mitotique a lieu durant la ~~pré~~-métaphase.
- D) L'anneau contractile (actine+myosine 2) apparaît au centre de la cellule en fin d'anaphase.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

# IV. Les Filaments Intermédiaires.

## A. Structure et assemblage des FI.

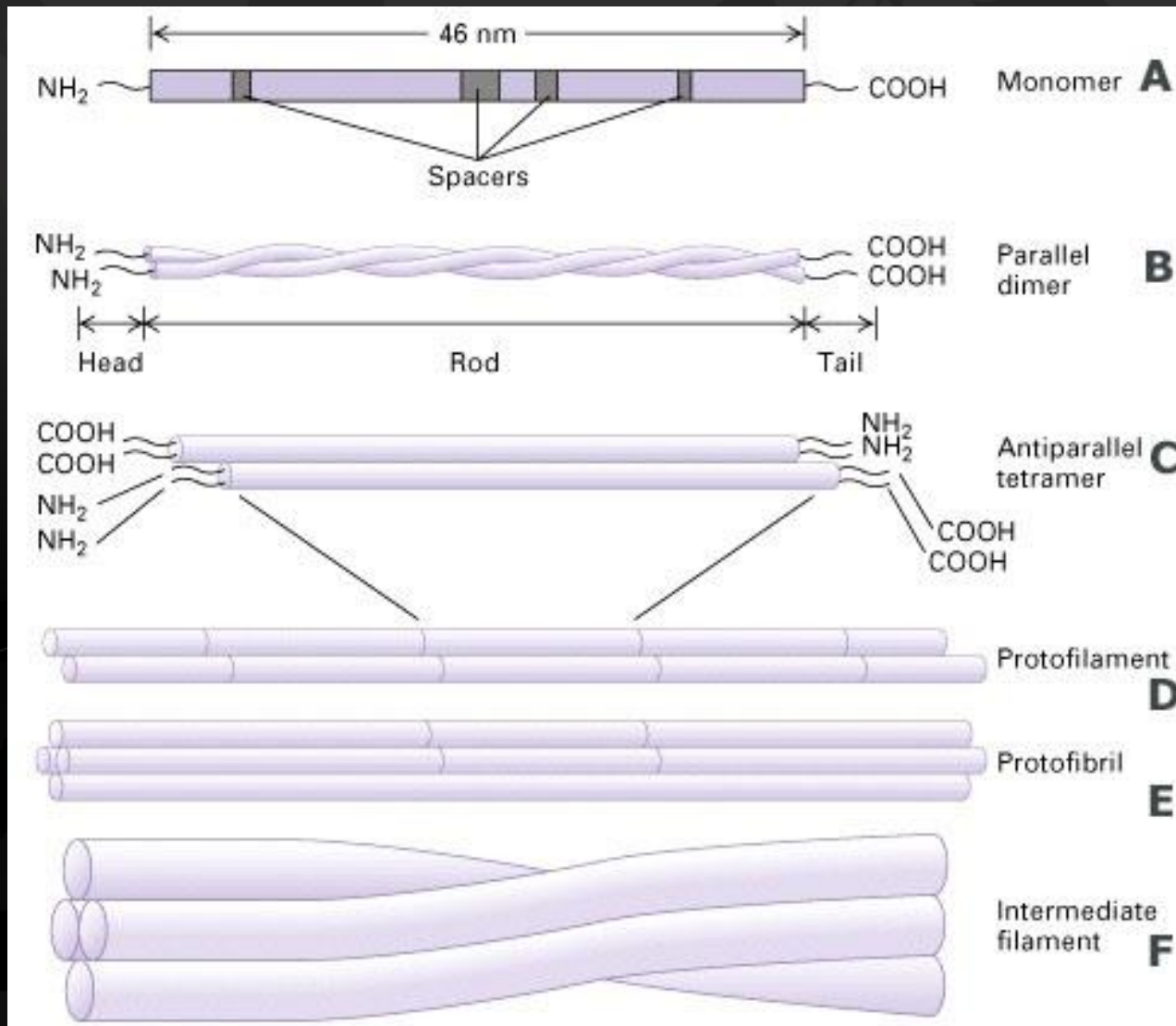
Ils ont une **organisation différente** des MF ou MT. Ils ne sont **pas polarisés** et leur formation est **spontanée** (pas d'hydrolyse d'ATP/GTP). Ils s'organisent de la manière suivante :

- **2 monomères parallèles** forment un **dimère** (extrémités NH<sub>2</sub> du même côté)
- **2 dimères antiparallèles** forment un **tétramère** (extrémités NH<sub>2</sub> côtés opposés).
- les **tétramères** polymérisent et forment un **protofilament**
- **2 protofilaments** forment une **protofibrille**
- **4 protofibrilles** forment un **FI**.

Il faut donc **32 monomères** pour former un FI de **10nm** de diamètre.

NB : les FI sont **rigides** mais **dépolymérisables**.

# IV. Les Filaments Intermédiaires.



# IV. Les Filaments Intermédiaires.

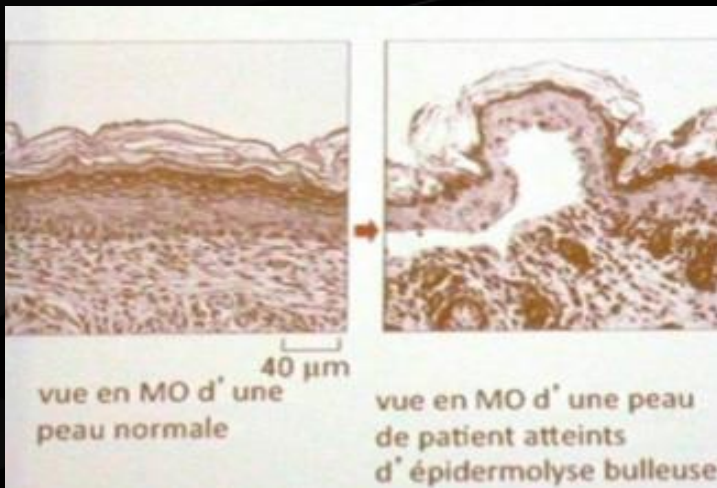
## *B. Différentes familles de FI.*

On distingue **4** familles principales de FI (soit des monomères faits de 4 protéines différentes) :

- **Les vimentines** : présentes dans les  $\nabla$  **mésenchymateuses** (fibroblastes, leucocytes..).
- **Les neurofilaments** : spécifiques du **SN**, présents dans les axones des neurones.
- **Les lamines A et B** (dév plus loin) : elles forment un **réseau plaqué** contre la mb interne des  $\nabla$ , elles se retrouvent dans les **noyaux**.

# IV. Les Filaments Intermédiaires.

- Les kératines : 2 sortes :
  - ✧ les **intracellulaires**, appelées **cytokératines** présentes dans les  $\neq$  **épithéliales**.
  - ✧ les **extracellulaires**, elles interviennent dans la formation des **ongles**, **poils** et **cheveux**. Des **mutations** de ces kératines provoquent des **maladies « bulleuses »** (lésions de la peau).



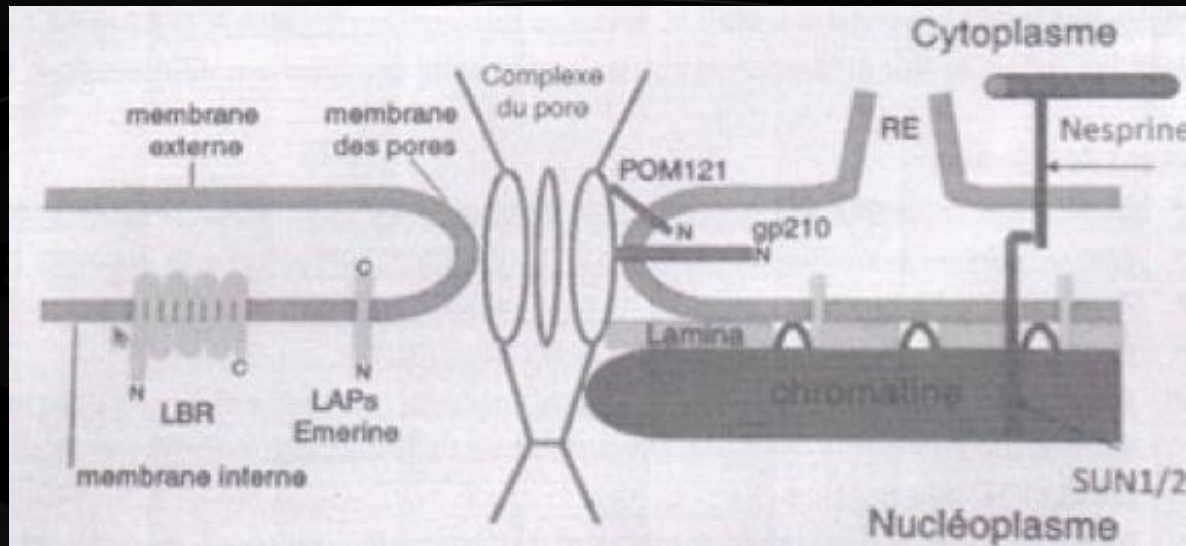
Les FI sont donc **spécifiques** de chaque tissu, ce qui est intéressant notamment dans les **diagnostics** en **cancérologie** ou ces différentes protéines serviront de **marqueurs** des différents types cellulaires.

# IV. Les Filaments Intermédiaires.

## C. Rôles des FI au niveau du noyau.

- ✿ L'enveloppe nucléaire est constituée d'une **double membrane** (une interne, une externe) en **continuité** l'une avec l'autre et avec le Réticulum Endoplasmique.

*NB : La chromatine ne tapisse pas les pores nucléaires, mais la face interne de la lamina, qui elle-même tapisse la mb nucléaire interne.*

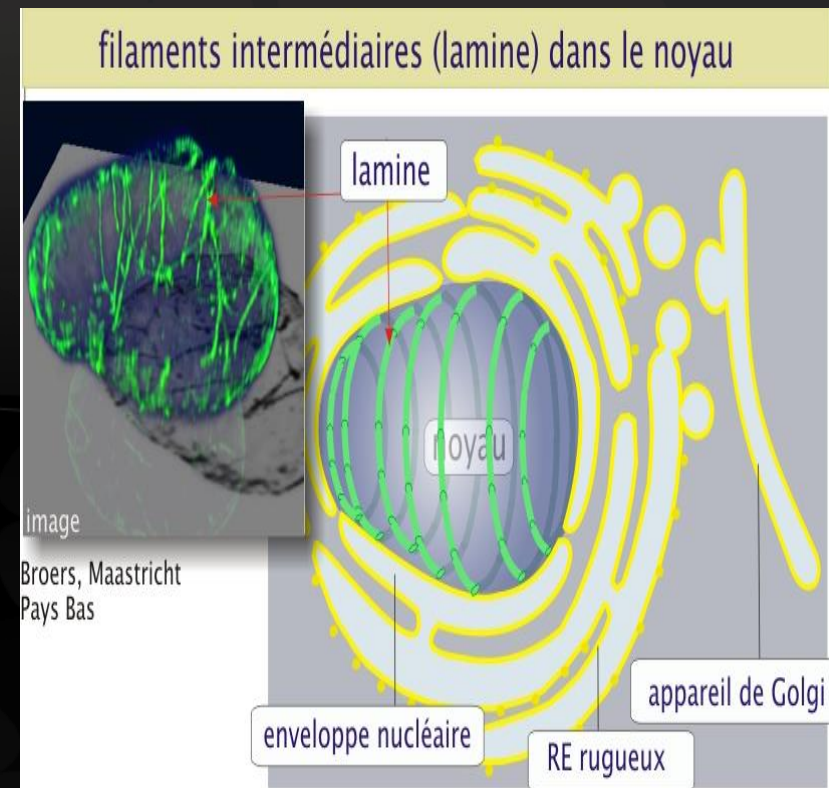


# IV. Les Filaments Intermédiaires.

## 1. Les lamines.

- ✿ Ce sont des **protéines nucléaires** abondantes ; il en existe **2** types :
- **type A** (gène **LMNA**) : son **épissage alternatif** génère **2** sous types, les lamines **A** et **C**
- **type B** : **B1** et **B2** codées par **2** gènes différents : **LMNB1** et **LMNB2**.  
L'**épissage alternatif** de LMNB2 permet de donner la lamine **B3**.

*NB : Epissage alternatif est détaillé en Biomol.*



# IV. Les Filaments Intermédiaires.

## 2. Fonctions de la lamina.

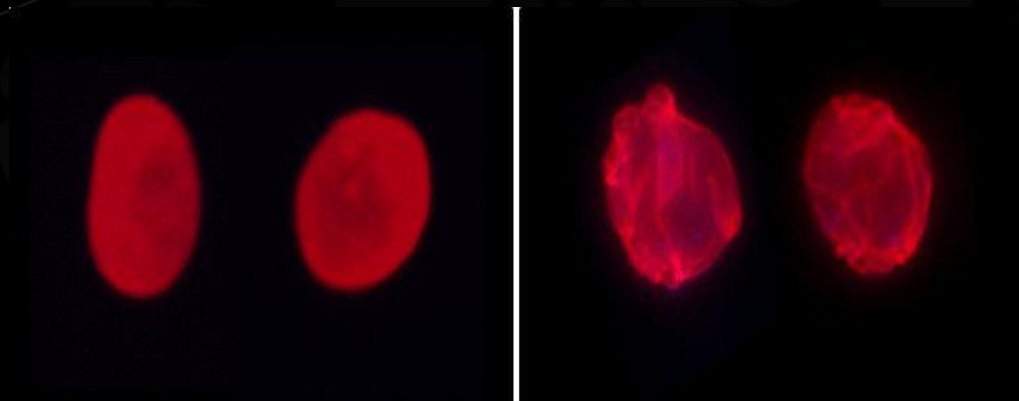
La **lamina** (face interne de l'enveloppe nucléaire) assure les fonctions suivantes :

- ❁ **Résistance mécanique et thermique**
- ❁ **Ancrage** des **pores nucléaires** et de la **chromatine** (organisation spatiale)
- ❁ **Continuité** entre nucléo et cytosquelette
- ❁ **Polymérisation/dépolymérisation** de la **mb nucléaire** durant le cycle.
- ❁ **Interaction** avec des **protéines régulatrices** (expr des gènes, différenciation, phase du cycle).

# IV. Les Filaments Intermédiaires.

## 3 – Les laminopathies

Une **laminopathie** est une **mutation** du **gène LMNA** ou des **gènes** codant les **protéines** interagissant avec les lamines. Ce sont des maladies **génétiques rares** regroupant des **dystrophies**, **neuropathies**, **désordres métaboliques** et **syndromes de vieillissement prématuré** comme la **Progeria d'Hutchinson Gilford**.



A droite, noyaux de personnes atteintes de laminopathies, déformés, ce qui affecte grandement la fonction nucléaire.

# IV. Les Filaments Intermédiaires.

## 4 – La Progeria.

Cette laminopathie, se déclare **quelques mois après la naissance** de l'enfant atteint, il vieillera soudain prématurément..

Les symptômes sont :

- Pas de retard mental ♥
- Retard du dev physique (croissance et poids)
- Atrophie des muscles, du tissu adipeux et ostéoporose
- Retard dentaire, puis perte de dents et de cheveux
- Absence de puberté
- Artériosclérose coronarienne → infarctus du myocarde (fréquent) → décès prématuré du malade (13-18 ans).

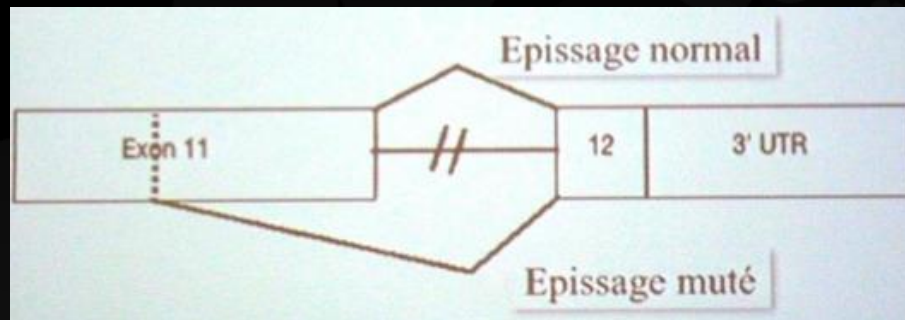


*Léon Botha, rappeur de Die Antwoord, atteint de Progeria*

# IV. Les Filaments Intermédiaires.

D'un point de vue génétique :

- ❁ le **gène LMNA** est le **responsable**, il **code** pour la **lamine A**
- ❁ cette **mutation** est **dominante** (gain de fonction), **de novo** (parents sains) et **silencieuse** (pas de modification d'AA)
- ❁ elle fait **apparaître** un nouveau site d'épissage appelé **site d'épissage cryptique** dans l'**exon 11** entraînant la **délétion** des **50 derniers AA** de cet exon
- ❁ la **lamine A produite** sera donc **plus courte**.



# IV. Les Filaments Intermédiaires.

Conséquence(s) de cette délétion sur la biologie de la protéine :

- ✿ Maturation de la lamine A chez une **personne normale**, après traduction de l'ARN en protéine :
  - **farnésylation** de la partie **C-term** de la protéine : elle se retrouve **accrochée** à la **face interne** de la **mb du RE**
  - l'**endoprotéase Zmpste 24** clive les 3 derniers **AA** en **C-term**,
  - une **carboxyl méthyltransférase**, méthyle le résidu **C-term**,
  - **Zmpste 24** clive de nouveau la partie **C-term** : la protéine est **libérée** de son **ancrage membranaire**,
  - la protéine va ensuite **atteindre** le **noyau** via un **pore nucléaire** et interagir avec le **récepteur protéique** de la lamine pour se **lier** à la **mb nucléaire interne**.

# IV. Les Filaments Intermédiaires.

- ❁ Maturation **anormale** de la lamine A, chez une personne atteinte de Progeria :

La pré-lamine A est bien **farnésylée**, mais **non clivée** ensuite, la **délétion** enlève la zone reconnue par **Zmpste 24**. Elle reste donc **bloquée** et **s'accumule** au niveau de la **mb du RE**, puis, grâce à sa **continuité** avec la mb nucléaire, à la **mb interne nucléaire**.

- ❁ Les chercheurs ont remarqué qu'au cours du **vieillissement normal**, il existe également une **production** de **pré-lamine A**, à **moindre dose**.

# IV. Les Filaments Intermédiaires.

D'après des expériences menées sur des souris, on s'est rendu compte que l'**accumulation** de **pré-lamine A** était bien **responsable** de la **maladie**.

- ❁ Les souris **KO** pour le gène **Zmpste 24** **mourraient rapidement** et présentaient des **symptômes de sénescence précoce**.
- ❁ Les souris **KO** pour le gène **Zmpste 24** avec **moins de lamine A** (**hétérozygotes** pour la **lamine A**), présentaient un **phénotype** partiellement sauvage/normal.



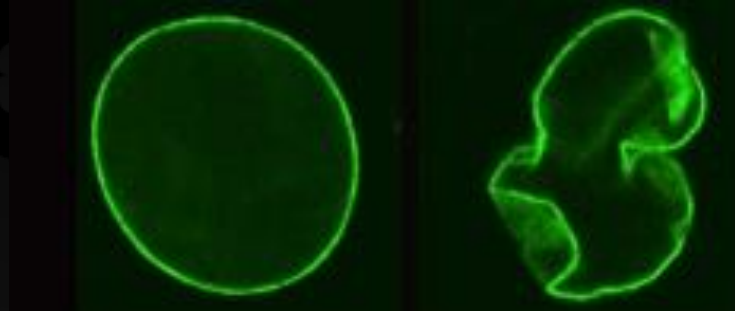
# IV. Les Filaments Intermédiaires.

## Effets de la mutation :

- ❁ **Anomalies** de l'**enveloppe nucléaire**,
- ❁ **Désorganisation** de l'**hétérochromatine périphérique**,
- ❁ Apparition d'**agrégats** de **pré-lamine A** → **toxique** !

De plus, après qques divisions cellulaires, on observe :

- ❁ Une **mauvaise répartition** des **pores nucléaires**
- ❁ La **chromatine périphérique** quasiment **absente**.



# IV. Les Filaments Intermédiaires.

## ✿ Traitement :

Des chercheurs ont voulu **inhibé** la **farnésylation**, pour **empêcher** l'**accumulation toxique** de **pré-lamine A**.

→ **Statines** (inhibiteurs de la farnésylation).

Les **défauts nucléaires** ont **diminué**, MAIS...les lamines A ont trouvé une **voie alternative** la **géranylgéranlylation**.

Un second essai clinique est actuellement en cours : **inhiber à la fois** la **farnésylation** (via les **statines**) et la **géranylgéranlylation** (via les **aminobiphosphonates**).

# QCMS

## ❁ QCM 5 : A propos des Filaments Intermédiaires.

- A) Les FI sont des structures n'étant pas polarisés, tout comme les MF et les MT.
- B) Les FI sont rigides soient non dépolymérisables.
- C) Plusieurs tétramères forment un protofilament.
- D) Il existe différentes familles de FI notamment les vimentines ou encore les intégrines.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

# Réponses

❁ QCM 5 : A propos des Filaments Intermédiaires.

- A) Les FI sont des structures n'étant pas polarisés, ~~tout comme les MF et les MT.~~
- B) Les FI sont rigides soient ~~non~~ dépolymérisables.
- C) Plusieurs tétramères forment un protofilament.
- D) Il existe différentes familles de FI notamment les vimentines ou encore ~~les intégrines.~~
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

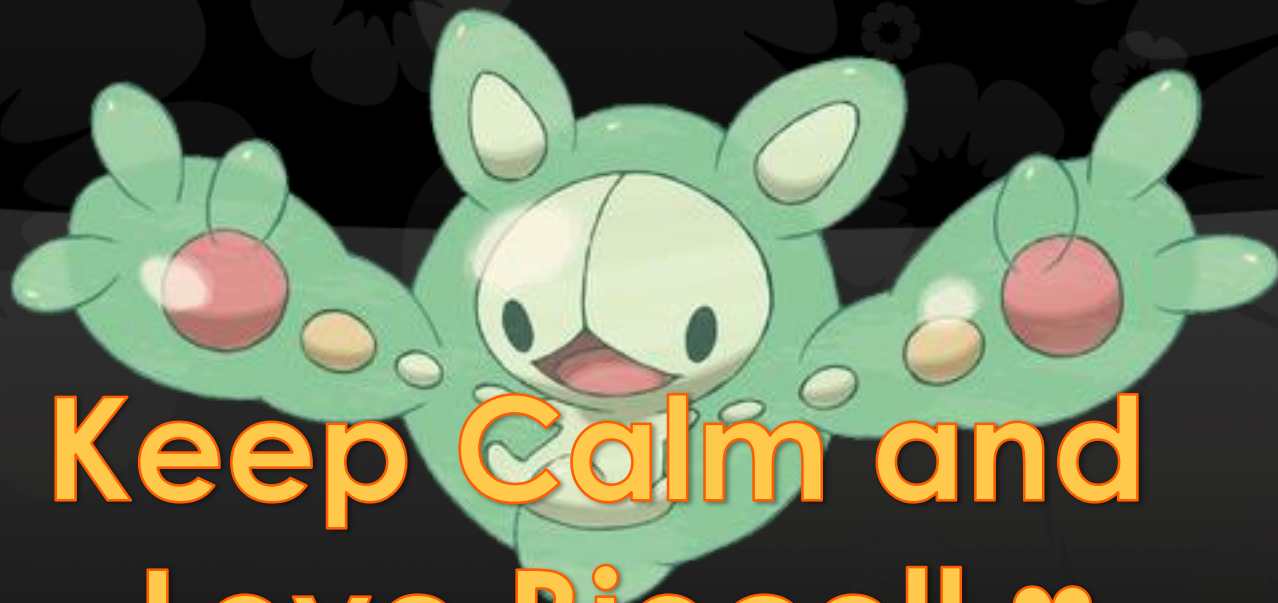
# QCMS

## ❁ QCM 6 : A propos des lamines et de la Progeria.

- A) Les lamines sont des protéines nucléaires abondantes, tapissant la face externe de l'enveloppe interne nucléaire.
- B) La lamina a plusieurs fonctions, comme l'ancrage de la chromatine.
- C) Les patients atteints de Progeria présentent un retard mental sévère.
- D) Un espoir de traitement de la Progeria consisterait à inhiber à la fois la farnésylation et la géranylgéranlylation.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

# Réponses

- ❁ QCM 6 : A propos des lamines et de la Progeria.
- A) Les lamines sont des protéines nucléaires abondantes, tapissant la face externe de l'enveloppe interne nucléaire.
- B) La lamina a plusieurs fonctions, comme l'ancrage de la chromatine.
- C) Les patients atteints de Progeria présentent ~~un retard mental sévère.~~
- D) Un espoir de traitement de la Progeria consisterait à inhiber à la fois la farnésylation et la géranylgéranylation.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.



**Keep Calm and  
Love Biocell ♥**



*Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.*