

<3 LE CYTOSQUELETTE <3

Biocell, cours n°3 de la tut' rentrée !



UE 2 – Professeur Gilson

Le Cytosquelette

⇒ C'est le squelette de la cellule.

⇒ On le trouve dans le cytoplasme, le nucléoplasme et sous la membrane plasmique.

⇒ Il est formé de fibres associées à des protéines.

Le Cytosquelette

On va distinguer trois types de filaments:

⇒ Les MicroFilaments,

⇒ Les MicroTubules,

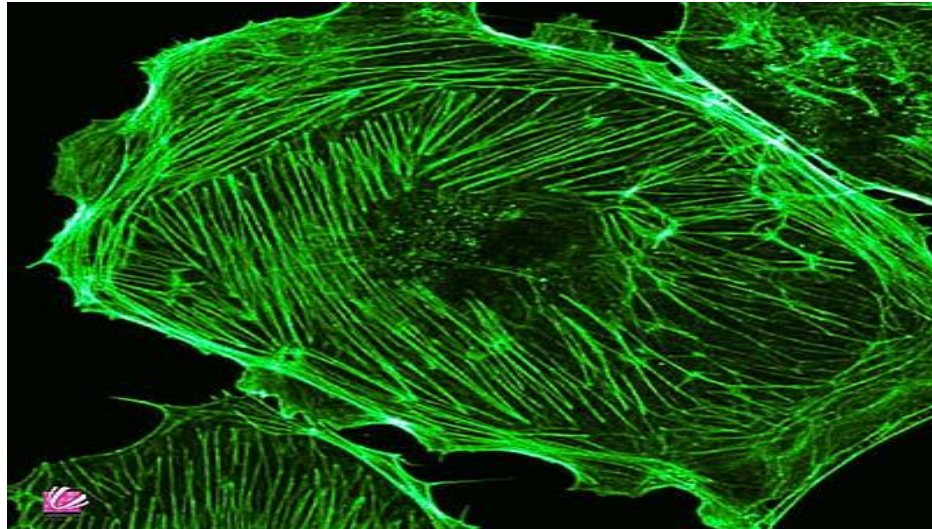
⇒ Les Filaments Intermédiaires.

Chapitre 1 – Les MicroFilaments (MF)

I- Structure des MF

II- Rôle des MF dans la motilité cellulaire

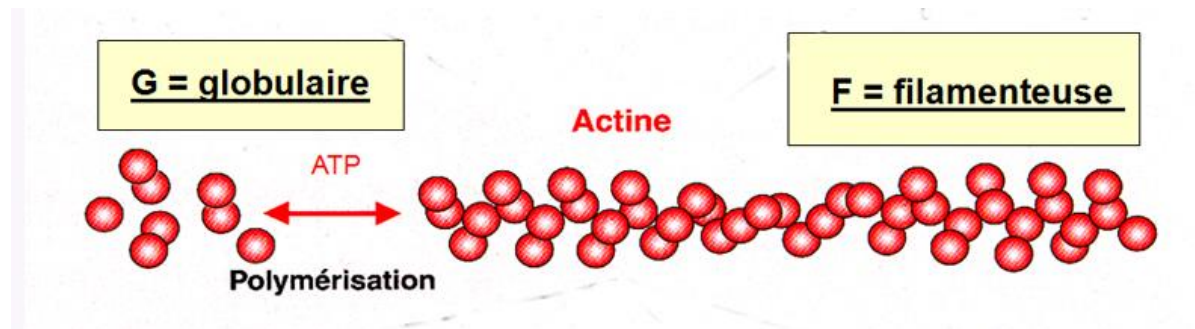
III- Autres rôles des MF



Structure des MF - Formation

⇒ Les MF sont formés d'actine:

- L'actine est présente sous forme de monomères d'actine G.
- Ces monomères d'actine-ATP polymérisent spontanément en actine F.



Structure des MF – Dé/Polymérisation

⇒ Les MF sont polarisés (= ils ont un sens !)

- Au pôle +, l'actine s'associe à l'ATP. La polymérisation s'y fera plus vite que la dépolymérisation.
- Au pôle -, l'actine s'associe à l'ADP. La dépolymérisation s'y fera plus vite que la polymérisation.

⇒ C'est un équilibre dynamique entre polymérisation et dépolymérisation.

Structure des MF – Dé/Polymérisation

⇒ L'actine du MF est associée à des protéines. Celles-ci peuvent favoriser la polymérisation ou la dépolymérisation:

- La profiline favorise la polymérisation,
- La thymosine béta 4 favorise la dépolymérisation.

Structure des MF – Dé/Polymérisation

Ex du chimiotactisme:

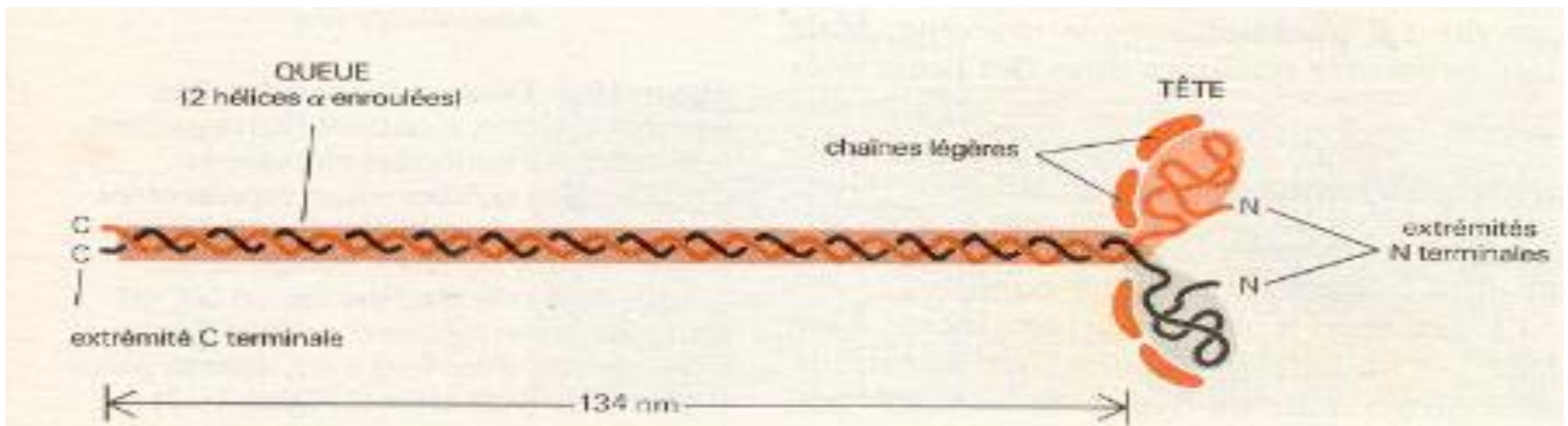
- 1) Initialement, la thymosine béta 4 empêche l'assemblage des monomères d'actine F.
- 2) Signal extra-cellulaire déforme la membrane plasmique, ce qui induit la libération de profilines.
- 3) Les profilines chassent les thymosines béta 4 afin de favoriser l'assemblage, ce qui permet la transduction du signal.

Structure des MF – Dé/Polymérisation

- ⇒ Certains toxiques modifient également cet équilibre entre polymérisation et dépolymérisation:
- La cytochalasine (bloque la polymérisation)
 - La phalloïdine (s'oppose à la dépolymérisation)

Structure des MF – Moteurs

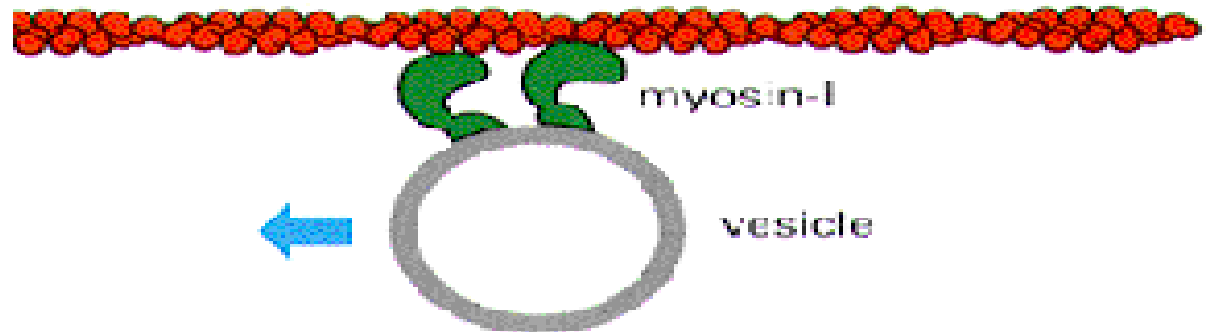
- ⇒ Les MF sont associés à des moteurs, les myosines.
- On différencie 2 têtes lourdes qui génèrent la force,
 - Et une tige légère qui donne la spécificité d'action.



Structure des MF – Moteurs

⇒ Il existe différentes myosines:

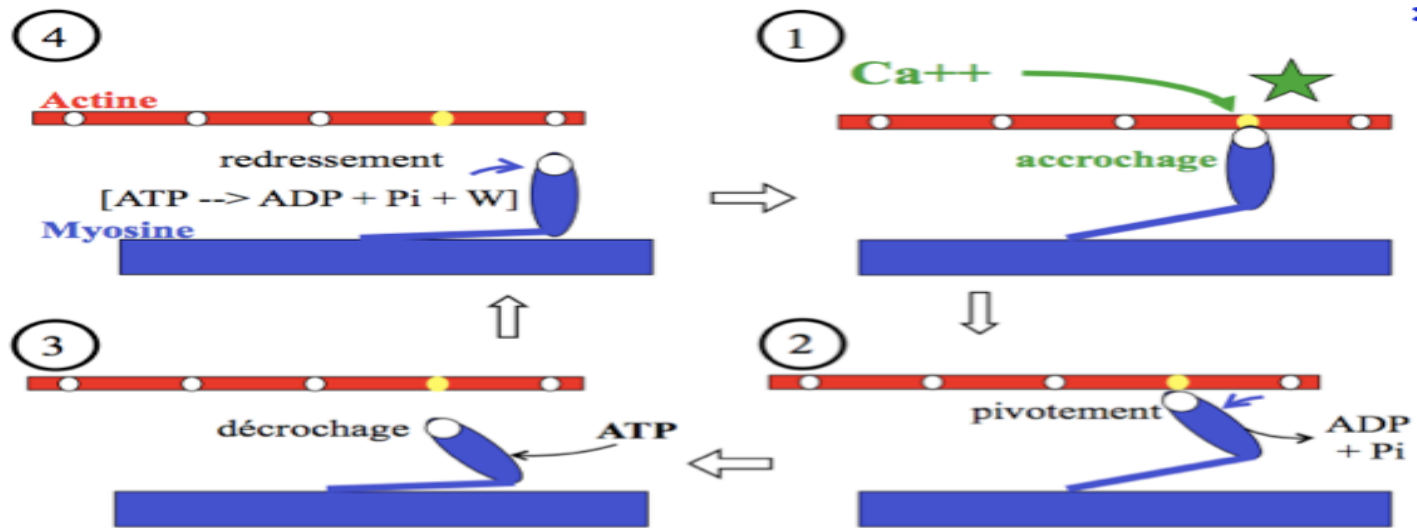
- Les myosines 1 et 5 qui permettent le transport vésiculaire,



- La myosine 2, responsable de la contraction musculaire

Structure des MF – Moteurs

⇒ Pour que ces moteurs fonctionnent, on a besoin d'ATP.



(valable pour la contraction musculaire et le transport vésiculaire)

Rôle des MF dans la motilité cellulaire - Fibroblastes

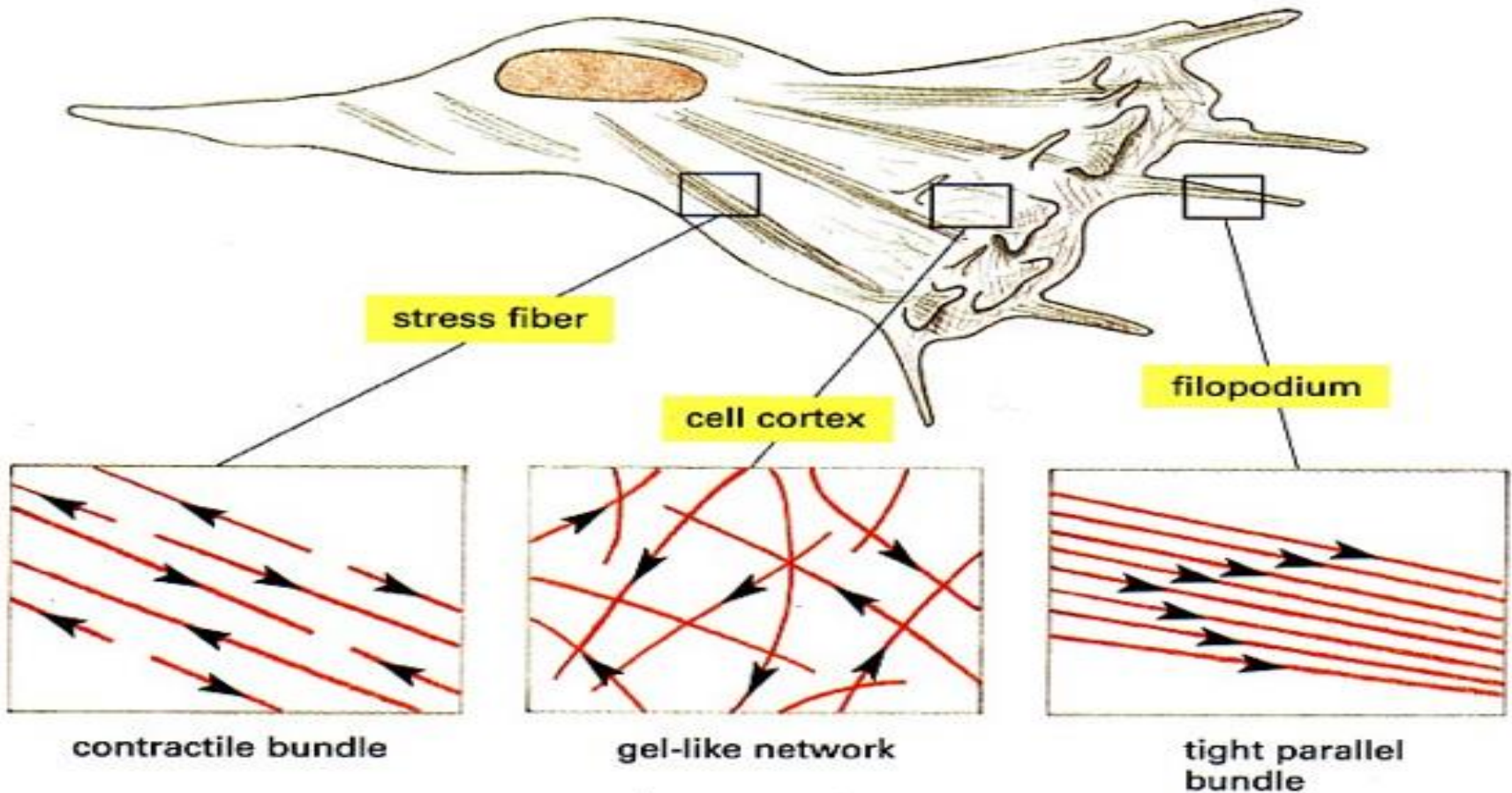
- ⇒ Il était une fois un fibroblaste sur sa boîte de Petri (dont le plastique est considéré comme la MEC):
- Au début, 3 points focaux d'adhésion.
 - Extension (=lamellipode): nouveau point focal.
 - Translocation puis rétraction du cytoplasme (destruction du point focal le plus ancien).

Rôle des MF dans la motilité cellulaire - Fibroblastes

⇒ On distingue 3 types d'organisation des MF:

- Le faisceau large = câble de stress: d'un point focal à un autre,
- Le réseau = cortex: sous la membrane plasmique,
- Le faisceau serré: au niveau du lamellipode.

Rôle des MF dans la motilité cellulaire - Fibroblastes



Rôle des MF dans la motilité cellulaire – Le Faisceau large

⇒ D'un point focal à un autre:

- Intégrines (protéines transmembranaires): adhésion et transduction du signal.
- Alpha-actinine: organisation des fibres d'actine.
- Protéines d'ancrage: vinculine et thaline.
- Myosines 2: rétraction/contraction des câbles de stress.

Rôle des MF dans la motilité cellulaire – Le Réseau

⇒ Formation en réseau: filamine (protéine coudée).

⇒ Réseau destructible:

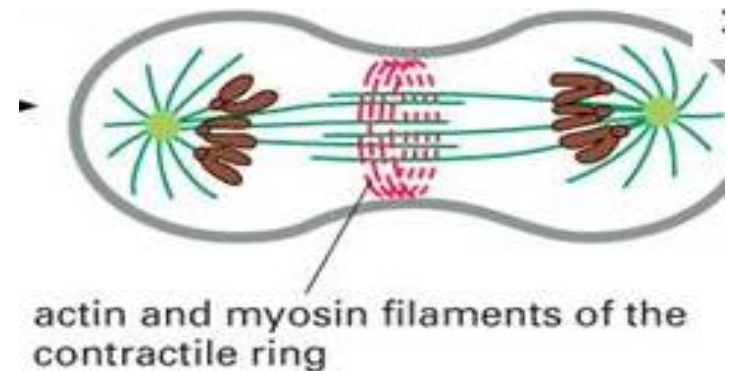
- Signal extracellulaire: augmentation $[Ca^{2+}]$ intracell'
- Gelsoline se fixe au pôle + (empêche la polymérisation) et le pôle – continue de se désagréger.
- Gélification du réseau, vésicule de transport peut s'accoler à la membrane pour l'exocytose.

Rôle des MF dans la motilité cellulaire – Le Faisceau serré

- ⇒ Villine et Fimbrine: pontage entre filaments d'actine pour les serrer au max.
- ⇒ Myosine 1: locomotion et extension des lamellipodes.
- ⇒ Phagocytose: émission d'un pseudopode qui entoure la bactérie.

Autres rôles des MF – Cytocinèse

- ⇒ Cytocinèse: division du cytoplasme
- ⇒ Caryocinèse: division du noyau.



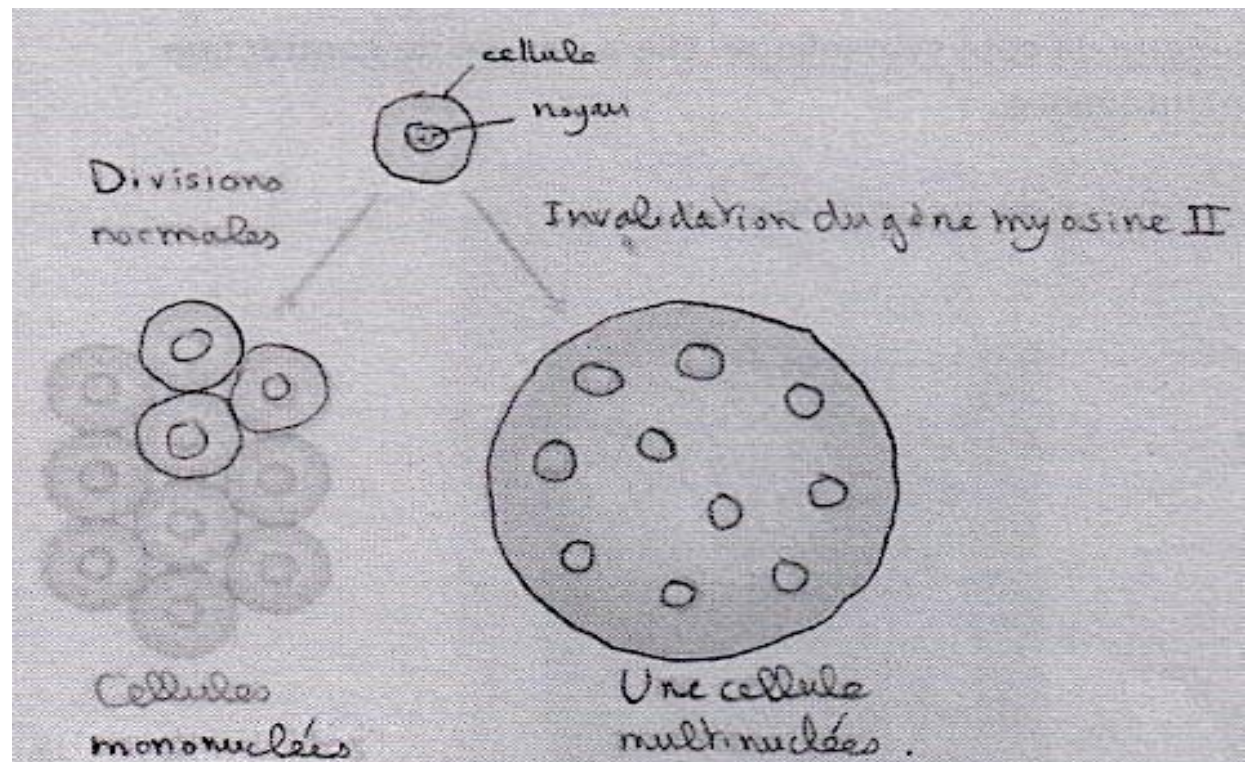
- ⇒ Fin de mitose, il faut séparer les deux cellules-filles: pour ce faire, un anneau contractile de MF va les étrangler en se contractant. La myosine 2 permet cette contraction !
- ⇒ (on observe que la myosine 1 se situe sur les pôles opposés des cellules-filles).

Autres rôles des MF – Cytocinèse

On suppose que la myosine 2 est indispensable à la division cellulaire.

⇒ Pour le démontrer,
KO gène myosine 2.

⇒ Résultats:

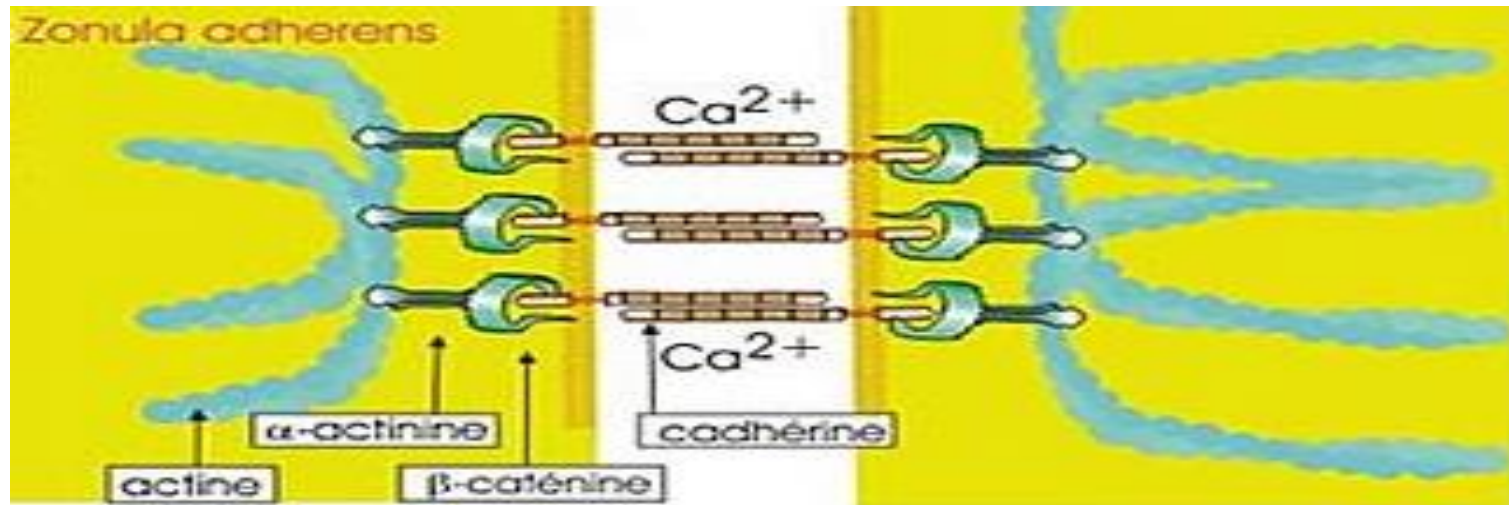


Autres rôles des MF – Cytocinèse

- Cellule KO: cellule géante, polynuclée. Pas de cytocinèse mais caryocinèse normale !
- Cellule normale: cytosinèse et caryocinèse normale !
- ⇒ On démontre que la myosine 2 est indispensable à la cytocinèse !
- ⇒ On démontre que la myosine 2 ne joue aucun rôle dans la caryocinèse !

Autres Rôles des MF – Rôle structural

⇒ Jonctions cellulaires: serrées ou d'adhérence, au niveau des épithéliales (cadhérine, caténine, vinculine, actine).

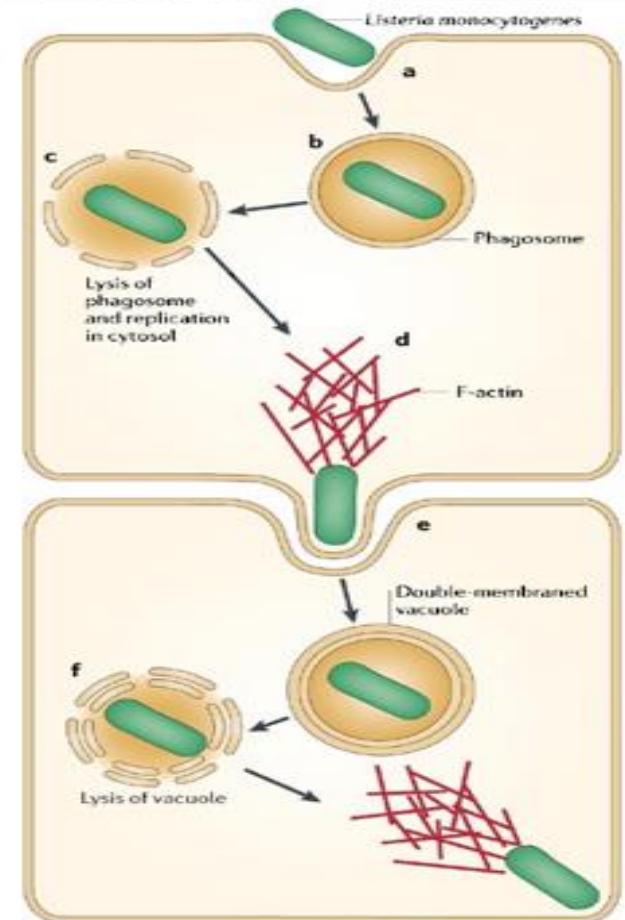
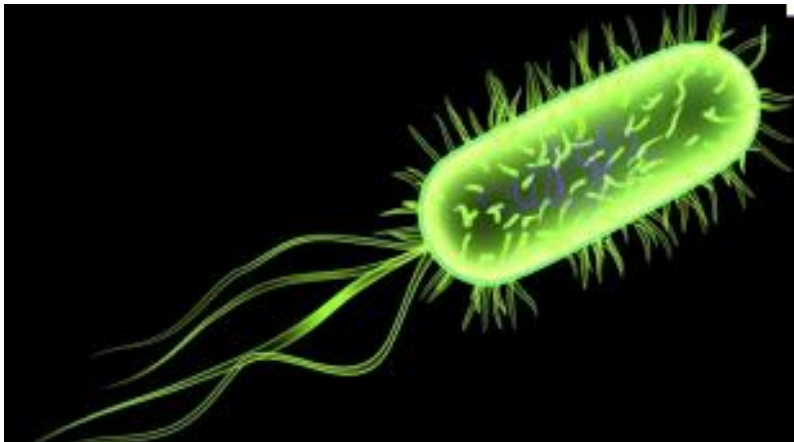


⇒ Formation des microvillosités intestinales (faisceau serré, rôle de la viline).

Autres Rôles des MF – Pathologies

- ⇒ Certains micro-organismes détournent les MF de leurs fonctions, et les utilisent pour se disséminer dans l'organisme.
- ⇒ *Listeria Monocytogène*:
 - Entre dans la cellule, mais échappe à la phagocytose.
 - Polymérise les MF pour se fabriquer une queue d'actine
 - Sort de la cellule (grâce à la queue d'actine), rentre dans une nouvelle cellule ! (et ainsi de suite)

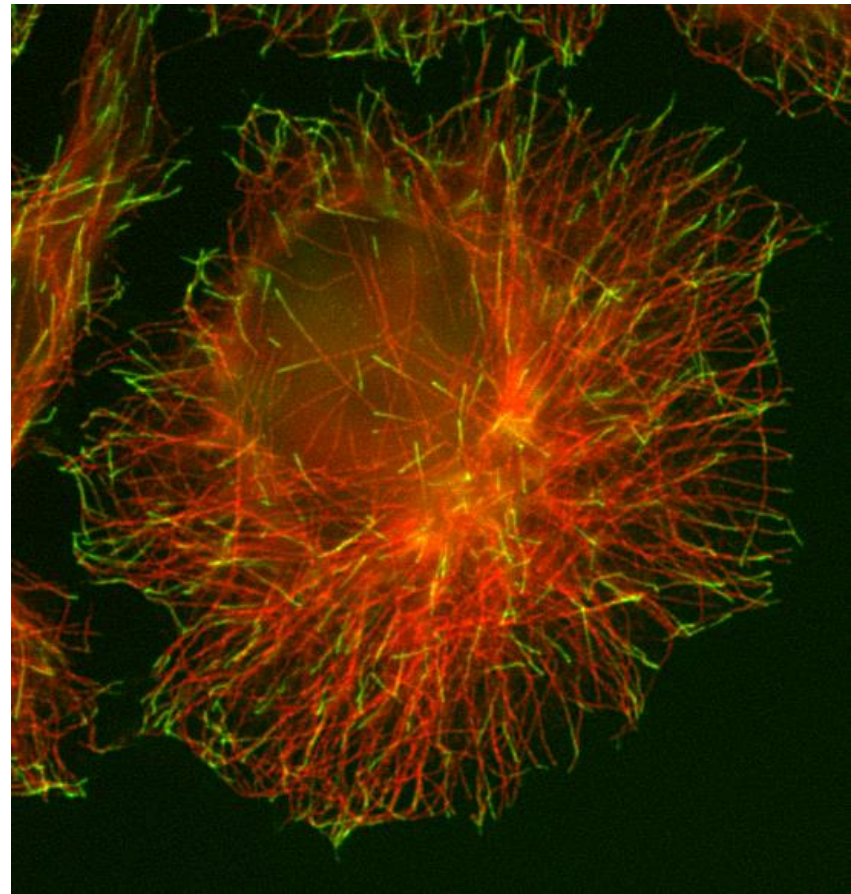
Autres Rôles des MF – Pathologies



Chapitre 2 – Les MicroTubules (MT)

I- Structure des MT

II- Rôle des MT dans la mitose



Structure des MT – Formation et Assemblages

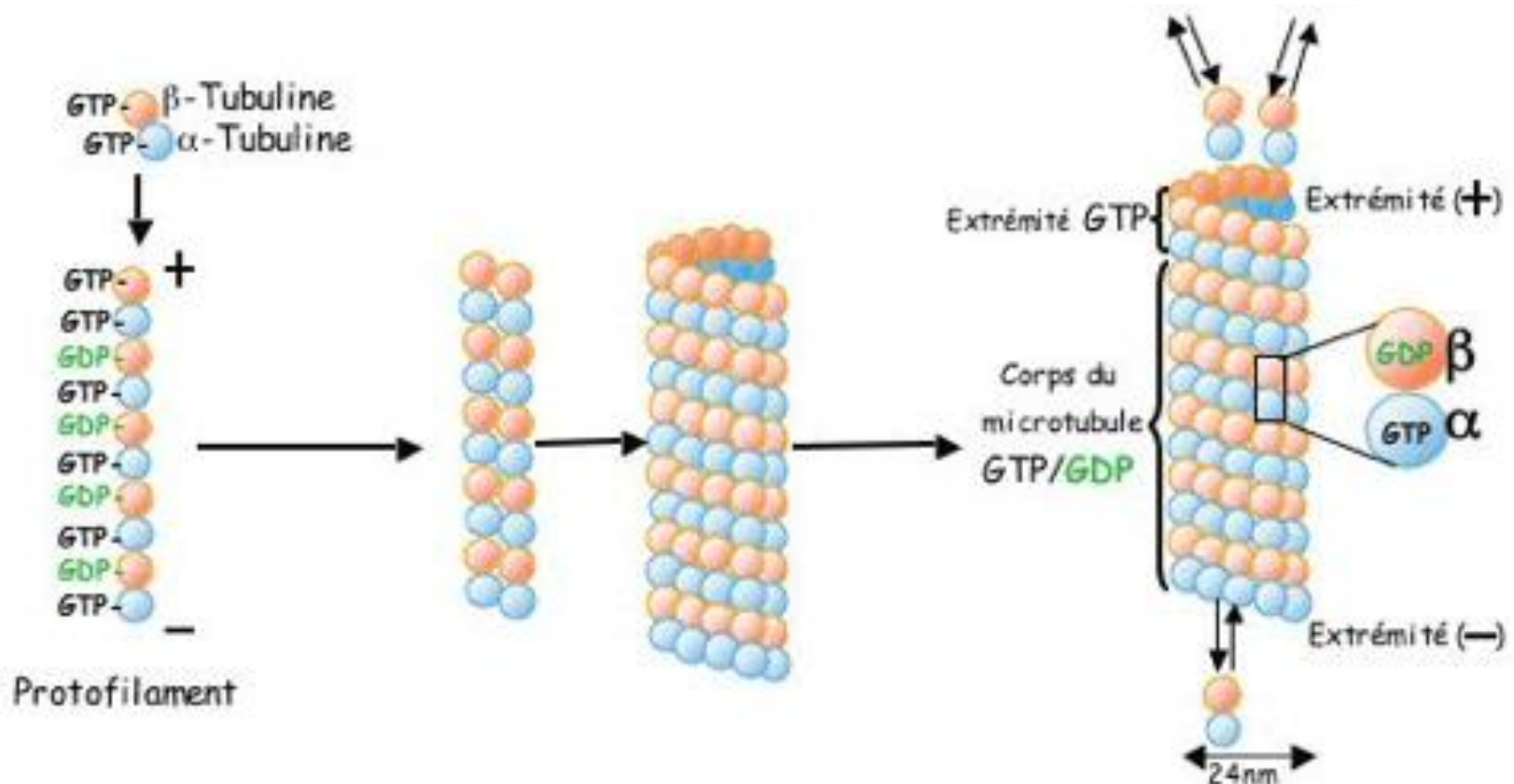
⇒ Ils s'assemblent au niveau du centrosome,

⇒ Ils sont polarisés,

⇒ Ils sont constitués de tubuline:

- Tubuline α fixe le GTP
- Tubuline β fixe le GTP qu'elle hydrolyse en GDP

Structure des MT – Formation et Assemblages



1-Assemblage du protofilament:

2-Association latérale

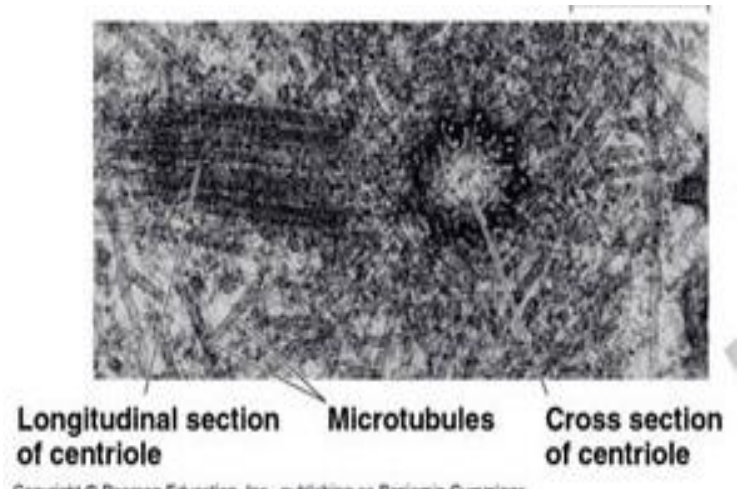
3-Élongation du microtubule

Structure des MT – Formation et Assemblages

- ⇒ Ces deux sous-unités forment un hétérodimère, qui polymérise ensuite sous forme de protofilament.
- ⇒ Treize protofilaments s'auto-assemblent en un cylindre de 24nm de diamètre.
- ⇒ Léger décalage entre les protofilaments: disposition hélicoïdales des molécules de tubuline.

Structure des MT – Centrosome

⇒ Formé de deux centrioles
disposés perpendiculairement,
composés de tubuline γ .



⇒ Associé au Golgi, proche de la membrane nucléaire.

⇒ Axe noyau-centrosome-Golgi caractérise la polarité de la cellule.

Structure des MT – Polymérisation

⇒ Pôle +, extrémité distale: majoritairement la polymérisation.

⇒ Pôle -, centrosome: majoritairement la dépolymérisation.

⇒ MT associé au GDP, mais coiffe de GTP au pôle +

Structure des MT – Polymérisation

- ⇒ L'hydrolyse du GTP en GDP par la sous-unité β permet la polymérisation.
- Si on augmente la concentration de GTP-Tubuline β , on favorise la polymérisation,
 - Si on diminue la concentration de GTP-Tubuline β , on favorise la dépolymérisation.

Structure des MT – Polymérisation

⇒ Certaines drogues empêchent la polymérisation des MT:

- Vinblastine (anti-cancéreux, bloque les MT mitotiques),
- Colchicine (traitement de la goutte).

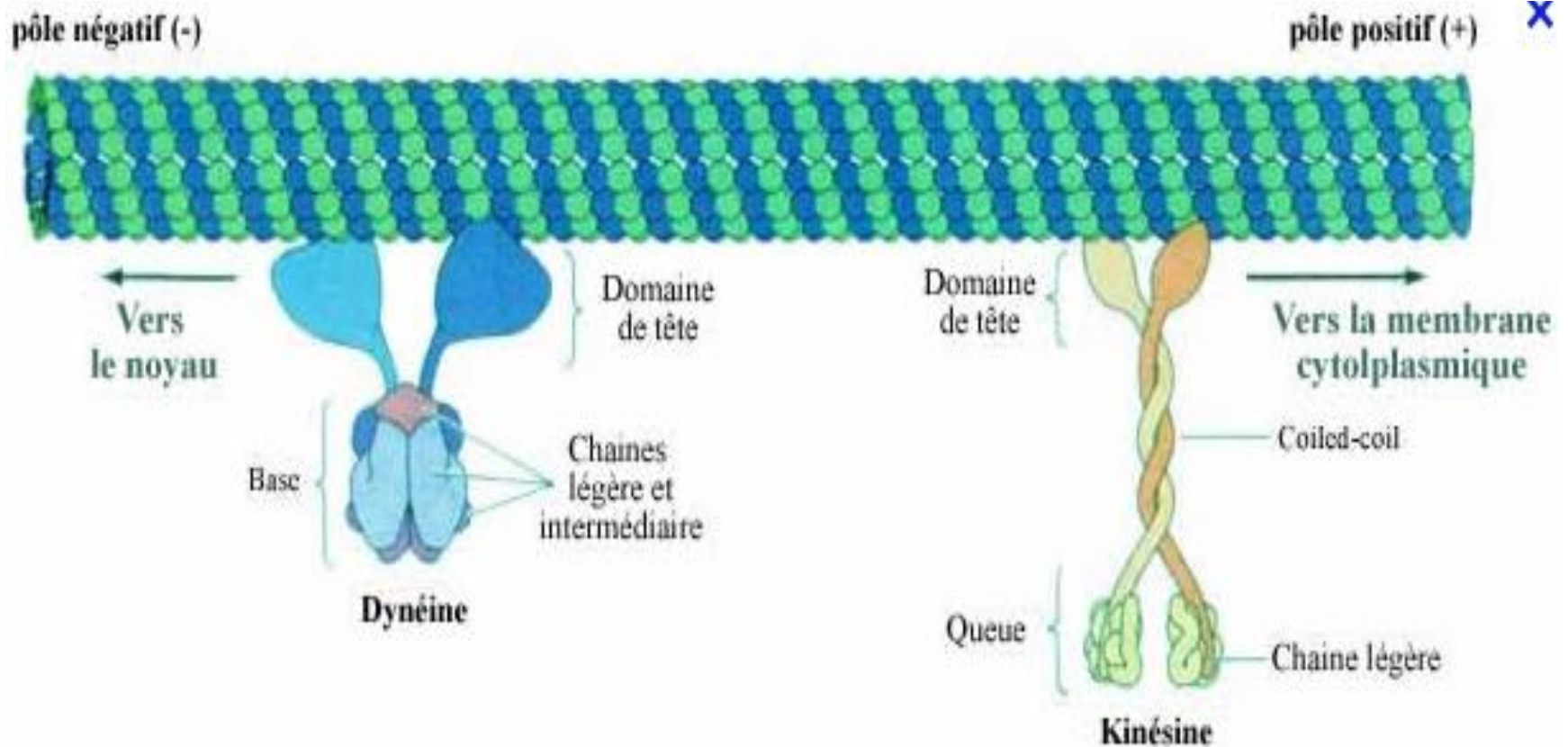
⇒ D'autres les "gèlent":

- Taxol (anti-cancéreux).

Structure des MT – Moteurs

- ⇒ Le réseau de MT assure le transport dans l'axone des vésicules synaptiques contenant des neurotransmetteurs.
- ⇒ Les MT sont associés à des moteurs: kinésines et dynéines, dont la structure rappelle celle de la myosine:
 - Tige (spécificité d'action)
 - Tête globulaire fixée au MT, qui hydrolyse l'ATP.

Structure des MT – Moteurs



Structure des MT – Moteurs

⇒ La kinésine:

- Flux antérograde: vers le pôle +, vers la membrane plasmique.
- Pour l'exocytose des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

(Mnémono: on sort pour aller chez le kiné)

Structure des MT – Moteurs

⇒ La dynéine:

- Flux rétrograde: vers le pôle -, vers le centrosome et le Golgi
- Recharger la vésicule en neurotransmetteurs.

(Mnémo: on rentre chez soi pour dîner)

Structure des MT – Moteurs

⇒ Mouvement:

- Sens de rotation de la tige: orientation du mouvement vers l'un des pôles.
- La tête est couplée à l'ATP, elle saute d'une sous-unité à la suivante.

⇒ MT sont le support de déplacement des organites, des vésicules et des granules de pigments.

Rôle des MT dans la mitose

⇒ Rappel:

- Interphase: Réplication des Chromosomes (K) et Réplication du centrosome.

(Les K à une Ktide deviennent les K à deux Ktides 😊)

- Mitose: Caryocinèse puis Cytocinèse.

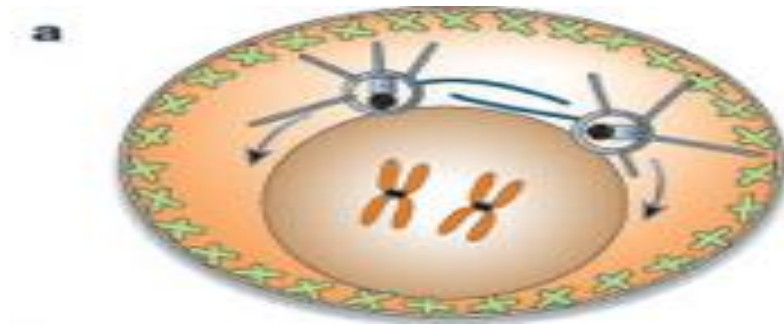
Rôle des MT dans la mitose

⇒ Structure des K mitotiques:

- Les deux Ktides sont reliées en leur centre par le kinétochore,
- Elles sont reliés au niveau des bras par la cohésine,
- Chaque bras est condensé par la condensine.

Rôle des MT dans la mitose

⇒ Prophase:

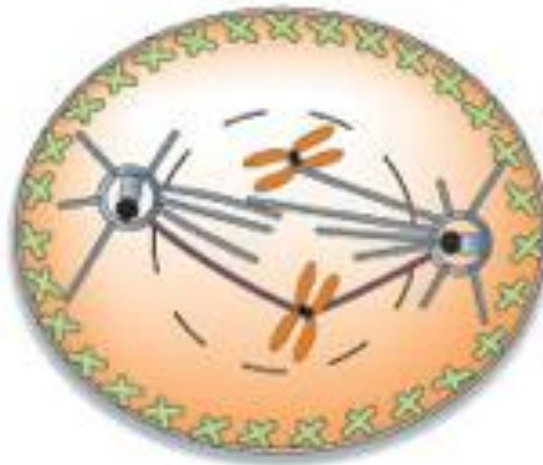


- K s'individualisent, MT commencent à entourer le noyau,
- Centrosomes se séparent, migrent aux pôles; les MT rayonnants constituent les asters,
- Les MT polaires constituent le fuseau mitotique.

⇒ Fin de prophase/Début Métaphase: disparition de l'enveloppe nucléaire
!!

Rôle des MT dans la mitose

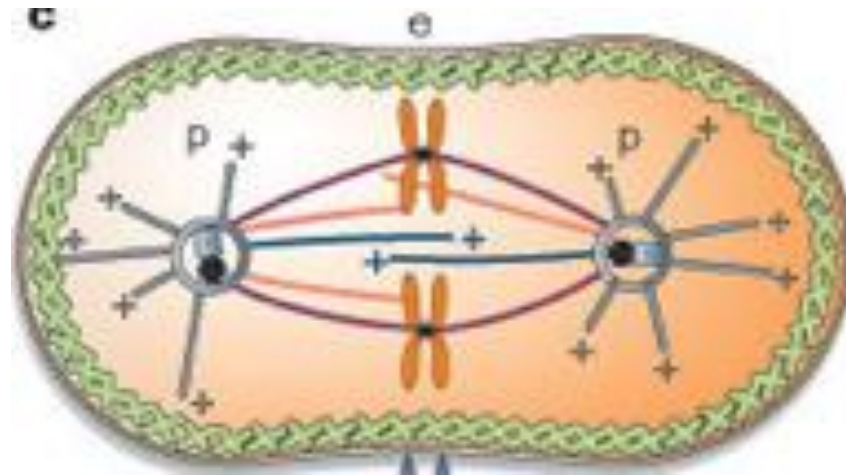
⇒ Métaphase:



- MT s'allongent vers kinétochores pour les capturer (attachement uni puis bipolaires, stabilisation du K au milieu du fuseau).
- Le bras repousse le MT (poussée d'éjection polaire)

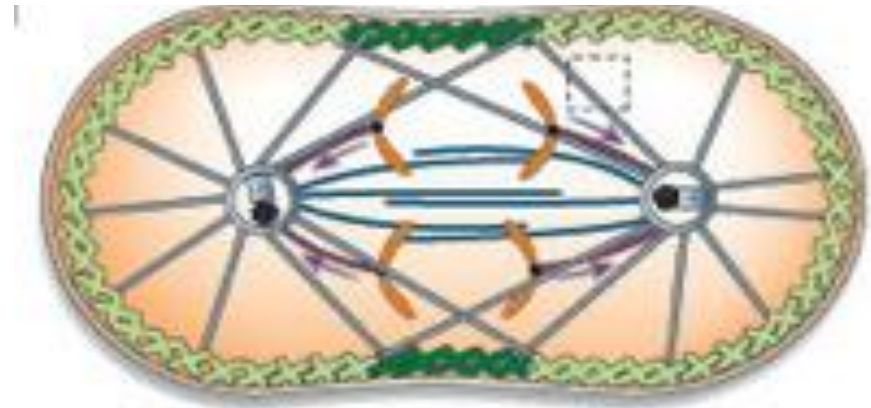
Rôle des MT dans la mitose

⇒ Fin Métaphase: Tous les K sont placés à l'équateur du fuseau et constituent la plaque équatoriale.



Rôle des MT dans la mitose

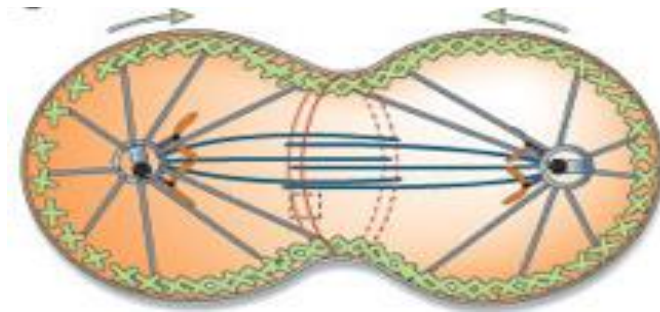
⇒ Anaphase:



- Les kinétochores se séparent,
- Les MT dépolymérisent pour attirer chaque Ktide dans les futures cellules-filles,
- Rassemblement des K à une Ktide aux pôles de la cellule.

Rôle des MT dans la mitose

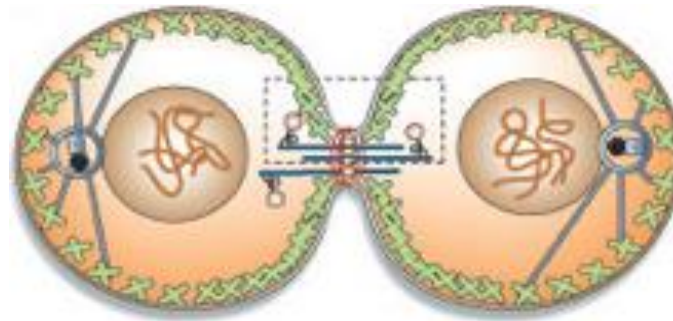
⇒ Télaphase:



- Anneau contractile se resserre: partage progressif de la cellule-mère en deux cellules-filles,

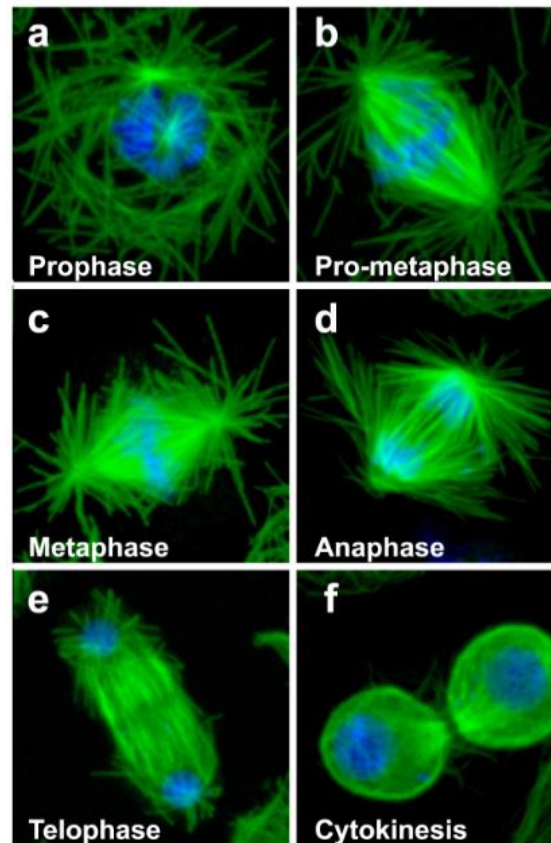
Rôle des MT dans la mitose

- Reconstitution de l'enveloppe nucléaire autour de chaque lot de K.



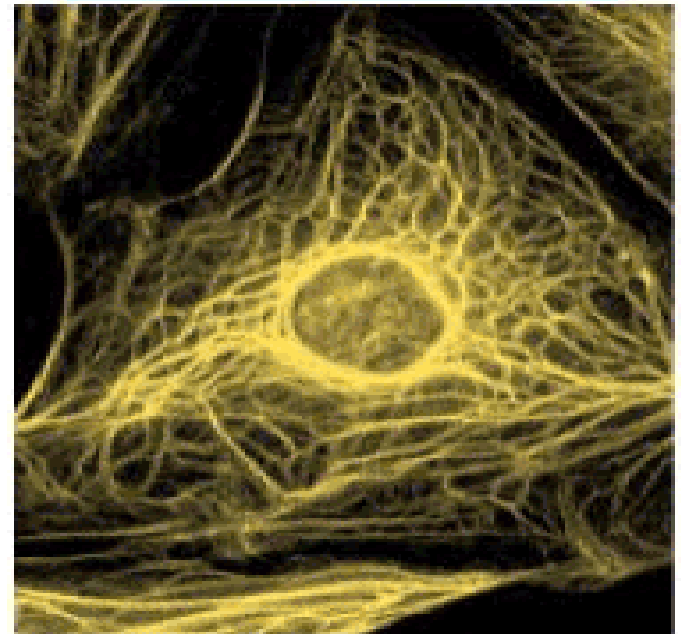
⇒ Cytocinèse: séparation des cellules-filles et décondensation des K.

Rôle des MT dans la mitose



Chapitre 3 – Les Filaments Intermédiaires (FI)

I- Structure des FI

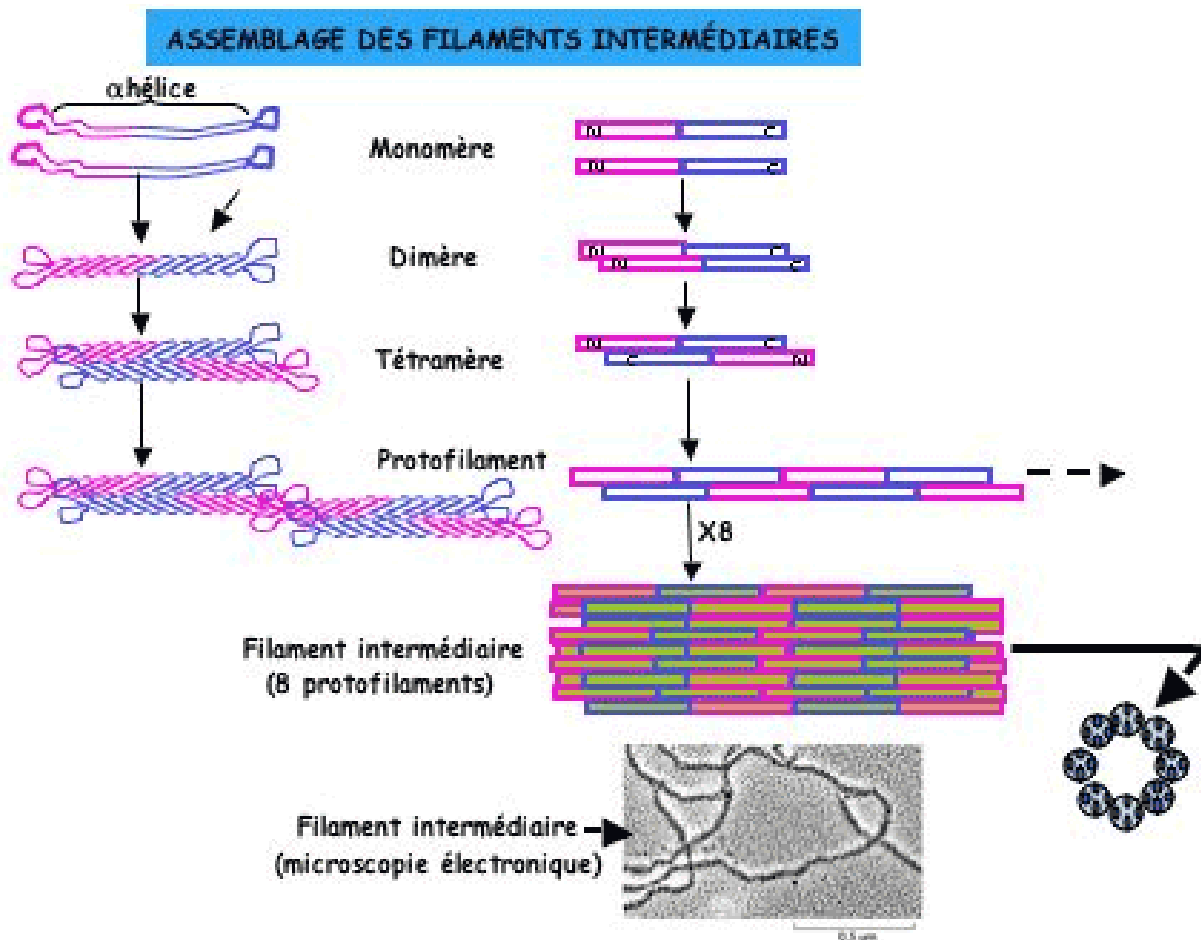


II- Rôle des FI au niveau du noyau (option Progeria 😊)

Structure des FI – Formation et caractéristiques

- ⇒ 2 monomères forment un dimère parallèle torsadé,
 - ⇒ 2 dimères forment un tétramère anti-parallèle,
 - ⇒ Les tétramères s'alignent pour former un protofilament,
 - ⇒ 2 protofilaments forment une protofibrille,
 - ⇒ 4 protofibrilles forment le FI ! 😊
- 32 monomères en tout pour le FI

Structure des FI – Formation et caractéristiques



Structure des FI – Formation et caractéristiques

⇒ Caractéristiques:

- Non polarisés,
- Ne fixent ou n'hydrolysent ni ATP ni GTP,
- Sont dépolymérisable,
- N'ont pas une structure dynamique.

Structure des FI – Protéines fibreuses

⇒ 4 Protéines fibreuses des FI:

- Kératine, rôle architectural et maintien cellulaire,
- Vimentine
- Neurofilaments, en relation avec les MT dans les axones,
- Lamines, forment un réseau plaqué contre la membrane nucléaire interne dans toutes les cellules.

Rôle des FI au niveau du noyau – Enveloppe nucléaire et pores

⇒ Le noyau:

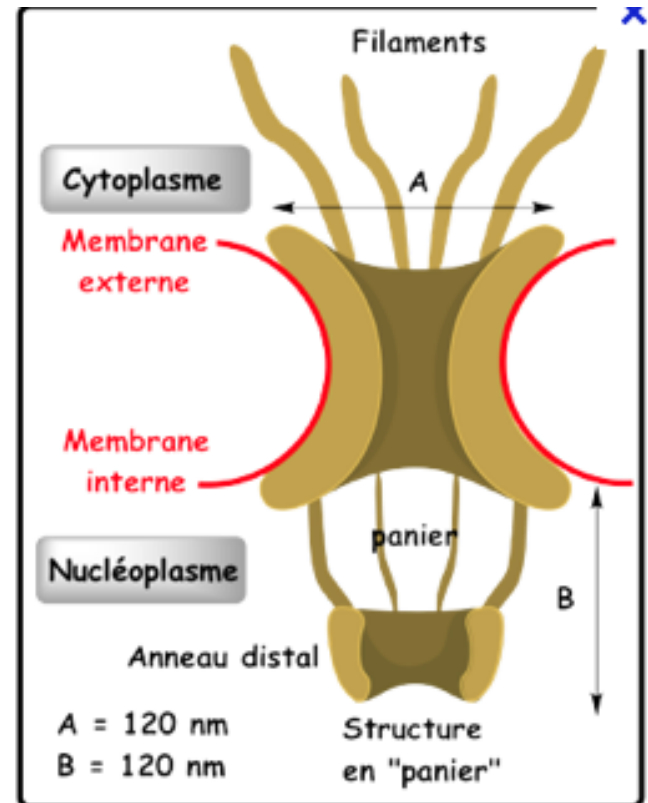
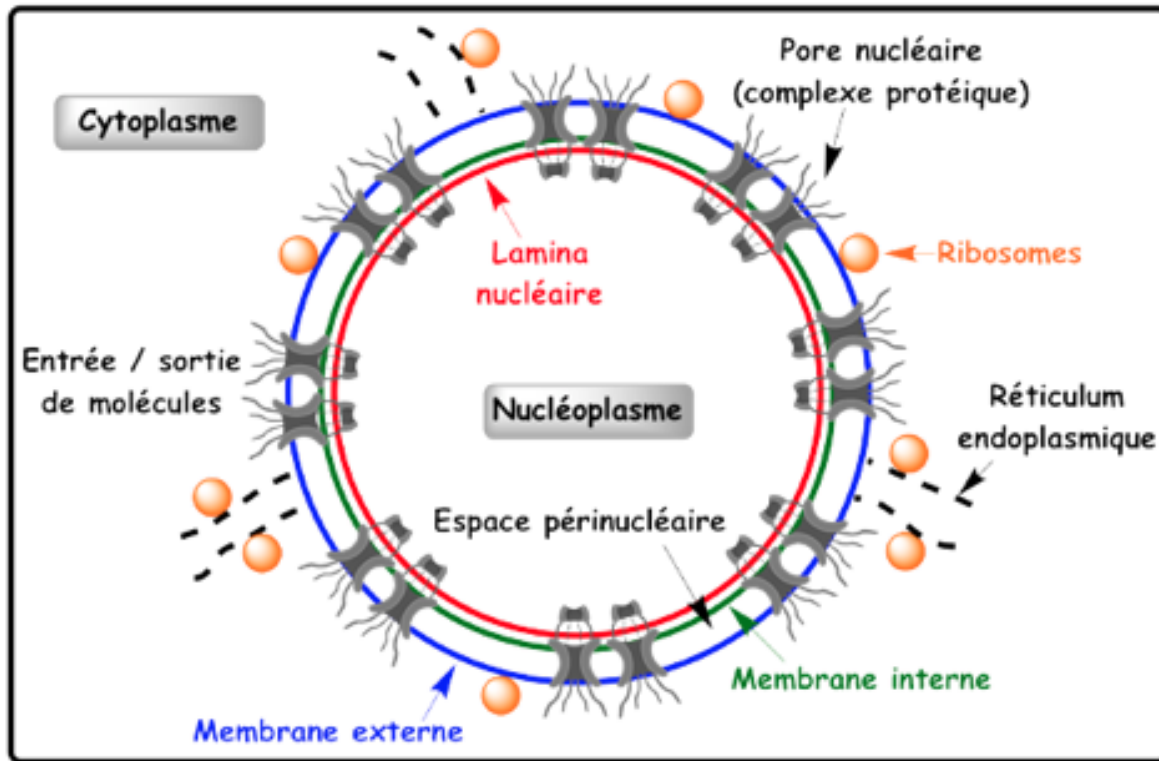
- A un double membrane qui fait partie du système endomembranaire (cf Chlore 😊)
- Pores nucléaires, structures très spécialisées. Ils laissent entrer les protéines et font sortir des ARNm.

Rôle des FI au niveau du noyau – Enveloppe nucléaire et pores

⇒ La lamine:

- Tapisse la face interne de la membrane nucléaire interne,
- La chromatine périphérique est accrochée à la lamine,
- La lamine est un élément moteur de la disposition des chromosomes dans le noyau.

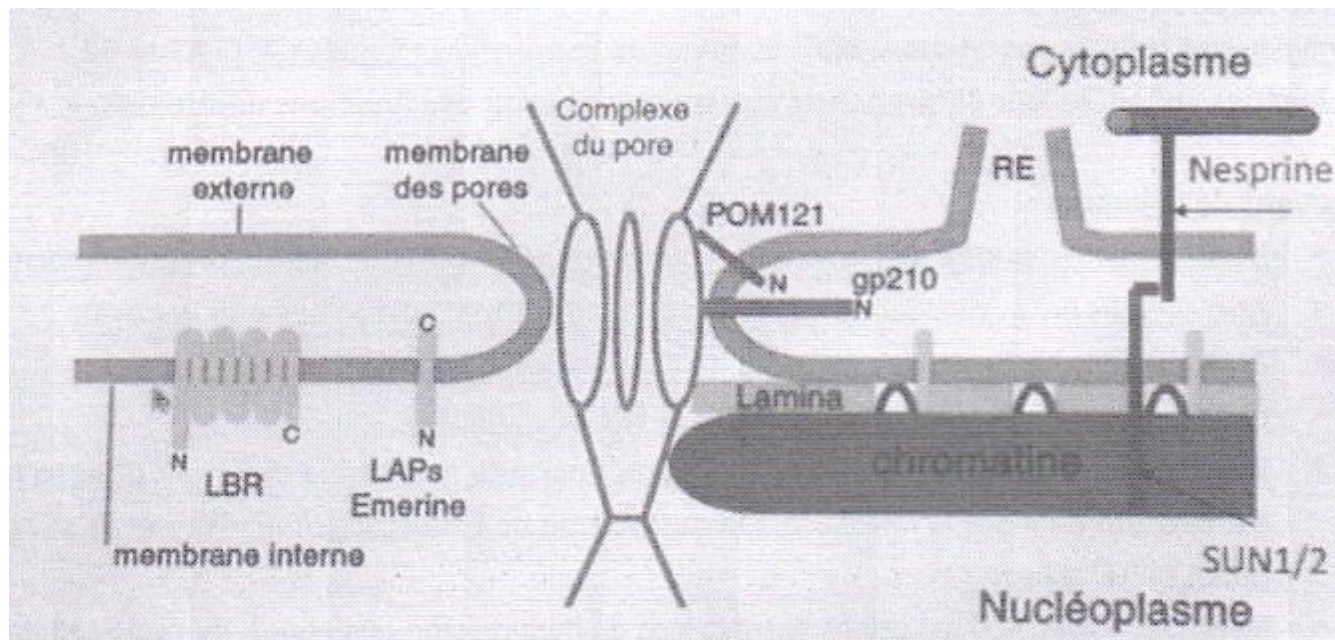
Rôle des FI au niveau du noyau – Enveloppe nucléaire et pores



Rôle des FI au niveau du noyau – Enveloppe nucléaire et pores

- ⇒ Complexe protéique fait le lien entre lamina et cytosquelette:
- SUN1/2 se fixe à la chromatine, traverse la lamina et la membrane nucléaire interne, rencontre la nesprine dans l'espace intermembranaire,
 - Nesprine traverse la membrane nucléaire externe et se fixe au cytosquelette.

Rôle des FI au niveau du noyau – Enveloppe nucléaire et pores



⇒ Grâce au cytosquelette, des informations cytoplasmiques peuvent atteindre la chromatine et donc moduler l'expression des gènes.

Rôle des FI au niveau du noyau – La lamina

- ⇒ Lames de type A (lamine A et lamine C), Lames de type B (B1 et B2).
- Résistance mécanique de l'enveloppe nucléaire au stress,
- Ancrage des pores nucléaires (contrôle du trafic entre cytoplasme et noyau)
- Ancrage de la chromatine (contrôle de l'expression des gènes)

Rôle des FI au niveau du noyau – La lamina

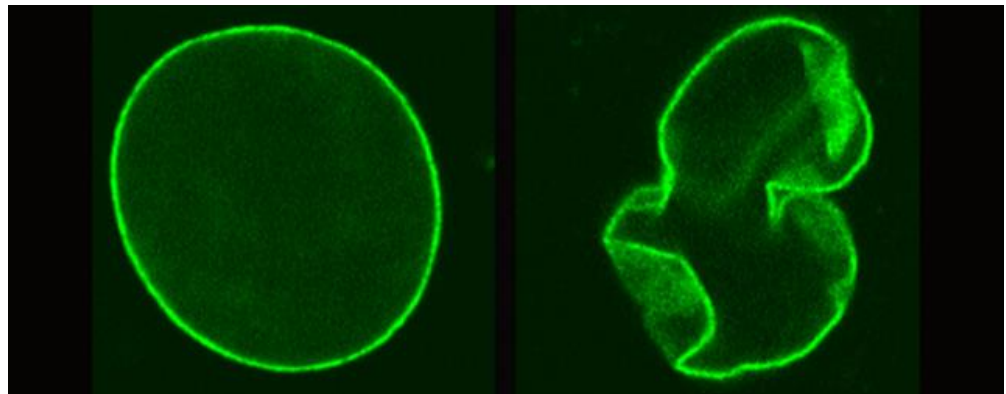
- Continuité entre cytosquelette et squelette nucléaire,
- Destruction et reformation de l'enveloppe nucléaire (qui disparaît en ... ? 😊)
- Interaction avec protéines régulatrices de l'expression des gènes, du cycle cellulaire, de la différenciation.

⇒ Fonction centrale !!

Rôle des FI au niveau du noyau – La lamina

⇒ Lamine mutée = problèmes

⇒ Au microscope, on observe une forme de noyau complètement zarbi.



La Progeria, un exemple de laminopathie

- ⇒ À la naissance, le bout d'chou est tout normal, tout va bien.
- ⇒ Quelques mois plus tard, on observe un vieillissement prématuré



La Progeria, un exemple de laminopathie

⇒ Symptômes et évolution:

- Pas de retard mental,
- Retard dans le développement physique,
- Atrophie musculaire et ostéoporose,
- Pas de puberté,
- Athérosclérose coronarienne qui finit par provoquer un infarctus du myocarde: décès entre 13 et 18 ans.

La Progeria, un exemple de laminopathie

⇒ Génétique de la Progeria:

- Due à la mutation du gène LMNA (gène de lamine A),
- Mutation silencieuse: pas de changement d'acide aminé,
- Problème d'épissage: (schéma) qui entraîne une délétion de 50 acides aminés chez le malade !

La Progeria, un exemple de laminopathie

⇒ Mutation dominante:

- Mais les malades n'ont pas d'enfants,
- Seuls cas observables: mutation de novo, et les parents sont sains !

La Progeria, un exemple de laminopathie

⇒ Chez la personne normale:

- Farnésylation de la partie C-term: protéine accrochée à la membrane du RE.
- Protéase Zmpste 24 clive la partie C-term,
- Puis méthylation sur la nouvelle partie C-term ,
- Zmpste 24 le retour, clivage de l'ancre membranaire.

⇒ Libération de la lamine A qui va dans le noyau !

La Progeria, un exemple de laminopathie

⇒ Chez la personne malade:

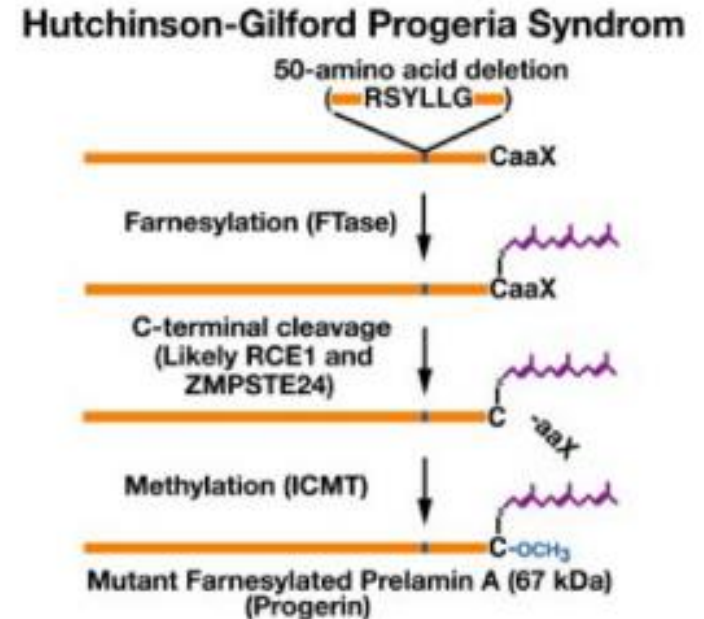
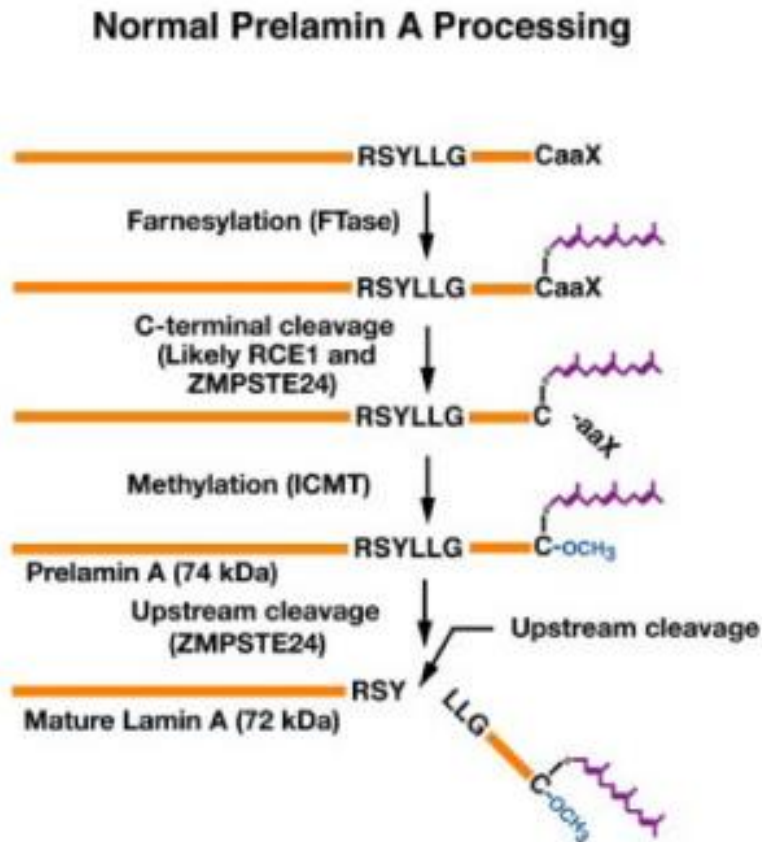
- Farnésylation MAIS !
- Le site de clivage de Zmpste 24 se trouvait dans les 50 acides aminés qui ont été délaissés.

⇒ Première étape good, mais les trois autres n'ont pas lieu !

- Accumulation de prélamine A (lamine farnésylée) à la membrane du RE et à l'intérieur du noyau !

La Progeria, un exemple de laminopathie

(schéma très compliqué ;)



La Progeria, un exemple de laminopathie

⇒ Effets de la mutation:

- Anomalies de l'enveloppe nucléaire,
- Pores mal répartis,
- Désorganisation de la chromatine,
- Chromatine périphérique quasiment absente,
- Agrégats de prélamine toxique.

La Progeria, un exemple de laminopathie

⇒ Les chercheurs ont remarqué... :

- Prélamine A est créée lors du vieillissement physiologique, mais à moindre dose.
- C'est l'accumulation de prélamine A qui est responsable de la maladie.
- Il vaut mieux ne pas avoir de lamine du tout plutôt que d'avoir de la prélamine A.

La Progeria, un exemple de laminopathie

⇒ Espoirs ?

- Inhibiteurs de la farnésylation: pas top car activent la géranylgéranylation.
- Inhibiteurs de la farnésylation ET inhibiteurs de la géranylgéranylation: essais en cours sur des souris, mais avec de bons résultats 😊

Voilà !

<3

POUTOU POUTOU

<3

La biocell c'est MORTEL

Comme la mor-TADELLE

Et Gilson il est TROP BON

Fort comme un sau-CISSON !

(chloé copyrights)

<3

POUTOU POUTOU

<3

😊😊😊 MERCI DE VOTRE ATTENTION 😊😊😊

Bon courage pour le concours blanc !

Venez poser vos questions sur le fofo, rubrique biocell !

ZI END !