

Le cytosquelette ♥

Le cytosquelette est en quelque sorte le squelette de la cellule, lui permettant de maintenir sa **forme** (cytoplasme, nucléoplasme) et de se **mouvoir**. Associés à des **protéines**, il existe **3** types de filaments (polymères) :

- Les **Microfilaments (MF)**
- Les **Microtubules (MT)**
- Les **Filaments Intermédiaires (FI)**

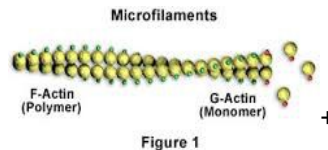
Les Microfilaments

A) Structure et polymérisation(=assemblage)

Les MF sont formés d'**actine** (abondante dans l'organisme surtout au niveau des cellules musculaires), présente sous la forme de **monomère d'actine G**, la polymérisation est **spontanée** en **actine F**.

Les MF sont **polarisés** permettant **polymérisation** d'un côté et **dépolymérisation** de l'autre :

- **Au pôle +** : l'actine est associée à une molécule d'**ATP**, la **polymérisation** y est + rapide que la dépolymérisation.
- **Au pôle -** : l'actine est associée à une molécule d'**ADP**, la **dépolymérisation** y est rapide que la polymérisation.



- **Equilibre dynamique** entre polymérisation et dépolymérisation.
- **8 nm** de diamètre, très flexible

Des protéines viennent **favoriser** la polymérisation ou la dépolymérisation.

POLYMÉRISATION La profiline	DEPOLYMERISATION La thymosine bêta 4
---------------------------------------	--

Le **chimiotactisme** :

A l'état monomérique, l'actine G est liée à la thymosine bêta 4, empêchant la polymérisation et favorisant donc la dépolymérisation. Dès lors qu'un **signal extracellulaire** est transmis à la cellule, la **profiline** va être **libérée** dans le cytosol (située sur la face cytosolique de la membrane plasmique). En se libérant elle va rentrer en **compétition** avec la thymosine $\beta 4$ pour lui reprendre la molécule d'actine. Résultat, la **polymérisation** (actine F) va pouvoir commencer.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Gilson

Le cytosquelette

Certaines molécules **toxiques** (poison) possèdent également des propriétés de polymérisation et dépolymérisation.

Ex :

- **La cytochalasine** : bloque la polymérisation → favorisant la dépolymérisation.
- **La phalloïdine** : bloque les réactions de dépolymérisation → la cellule va devenir extrêmement rigide.

NB : La phalloïdine possède une très forte affinité pour l'actine, on s'en sert pour la marquer pour pouvoir observer l'actine.

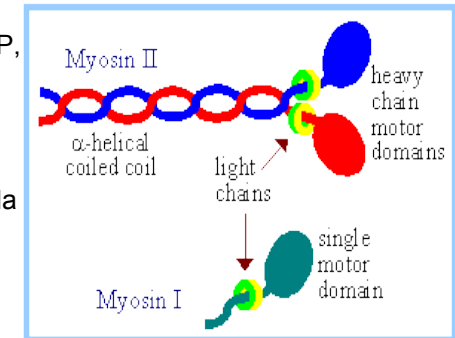
B) Moteurs des MF : les myosines

Les MF sont associés à des myosines. Des « **moteurs** » possédant tous une structure similaire :

- **2 têtes** dites « **lourdes** » → hydrolyse l'ATP, activité ATPase.
- **1 tige légère** → la spécificité d'action

On retrouve différents **types de myosine** :

- **Myosine 1 et 5** dont la tige est associée à la membrane plasmique, permettant le transport vésiculaire.
- **Myosine 2** responsable de la contraction musculaire.



Fonctionnement de la myosine:

- 1) La myosine s'**associe** à l'actine (complexe rigide) responsable de la « rigidité cadavérique ». Pourquoi ? La mort est synonyme d'arrêt de synthèse d'ATP, la tête de myosine reste fixée à l'actine.
- 2) Arrivée de l'ATP : **rupture liaison** actine/myosine
- 3) **Hydrolyse** de l'ATP en ADP + Pi et **fixation un cran plus loin**
- 4) **Libération** Pi puis ADP : énergie + rotation (effet ressort)

C) La motilité cellulaire : motilité du fibroblaste

Imaginons un petit **fibroblaste** tranquillement disposé sur une boîte de Pétri (imitant la MEC), en mission spéciale de **cicatrisation** top secrète :

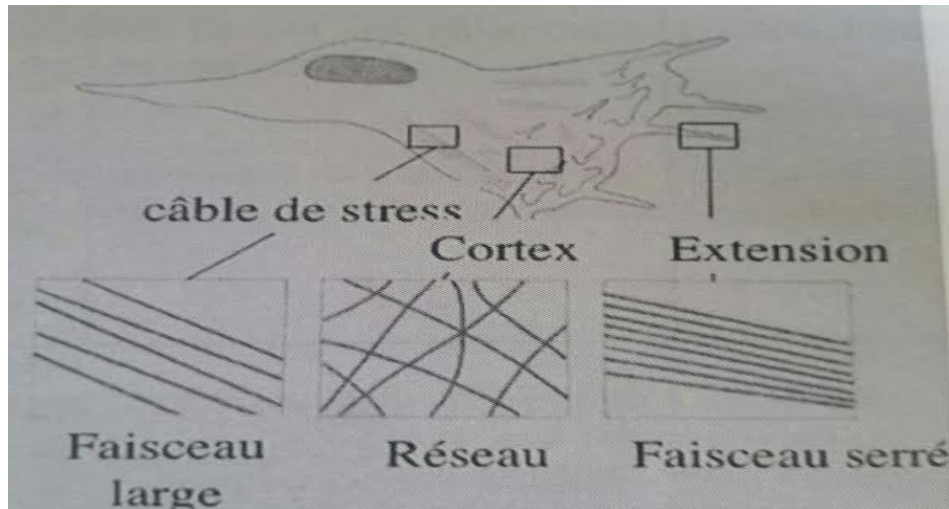
- 1) Le fibroblaste dispose de **3 points focaux d'adhésion**
- 2) Afin de se déplacer, on observe une **extension cytoplasmique (lamellipode ♥)** formant un **nouveau** point focal d'adhésion
- 3) On observe alors une **translocation du corps cellulaire** et une **rétractation** au niveau du point d'adhésion le plus ancien.

Ces mouvements s'accompagnent d'une **reformation** de la mb plasmique et d'un **réarrangement** des MF d'actine, visible à la microscopie à fluorescence (couplée à la rhodamine).

On distingue **3 types d'organisation des MF** :

- Le **faisceau large** (ou câble de stress) → créé un faisceau contractile
- Le **réseau** (ou cortex) → sous la mb plasmique
- Le **faisceau serré** → au niveau des extensions (lamellipodes)

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



<p>Le faisceau large (ou câble de stress) les protéines associées.</p>
<p><i>L'actine est reliée au niveau de la mb plasmique à des Intégrines.</i></p> <p>Intégrines : Ce sont des protéines transmembranaires s'accrochant d'une part à la fibronectine de la MEC d'un côté, et à la mb plasmique de l'autre. Ces protéines ont un rôle structural d'adhésion mais aussi de transduction du signal</p> <p>Protéines d'ancrage (lien intégrines/actine) : la vinculine ou la thaline</p> <p>L'alpha-actinine : organise les filaments de manière parallèle</p> <p>Myosine 2 : rôle dans la rétractation et la tension du faisceau</p>
<p>Le réseau (ou cortex) les protéines associées.</p>
<p><i>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.</i></p> <p>La filamine : protéine coudée, assure la formation en réseau</p> <p>La gelsoline : sous l'action d'un signal extracellulaire libérant le Ca²⁺ (médiateur), 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</p>
<p>Le faisceau serré les protéines associées.</p>
<p>La villine et la fimbrine : pontages entre les filaments, responsables du caractère serré des faisceaux</p> <p>Myosine 1 : relie les faisceaux serrés à la membrane plasmique. Responsable de la locomotion et de l'extension des lamellipodes <i>Exemple : pendant la phagocytose, avec émission d'une pseudopode (accumulation d'actine en région corticale).</i></p>

D) Fonction des MF

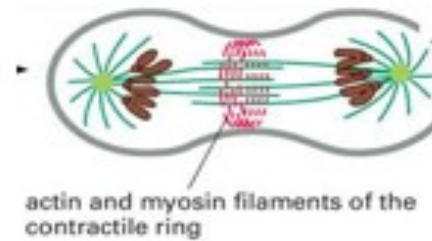
1) La cytokinèse

Définitions ♥:

cytokinèse → division du cytoplasme
 caryocinèse → division du noyau

En fin de mitose, il va falloir séparer les deux cellules filles. Ainsi, un **anneau contractile** de MF va venir étrangler le cytoplasme. Ce qui permet cette contraction c'est la **myosine 2**.

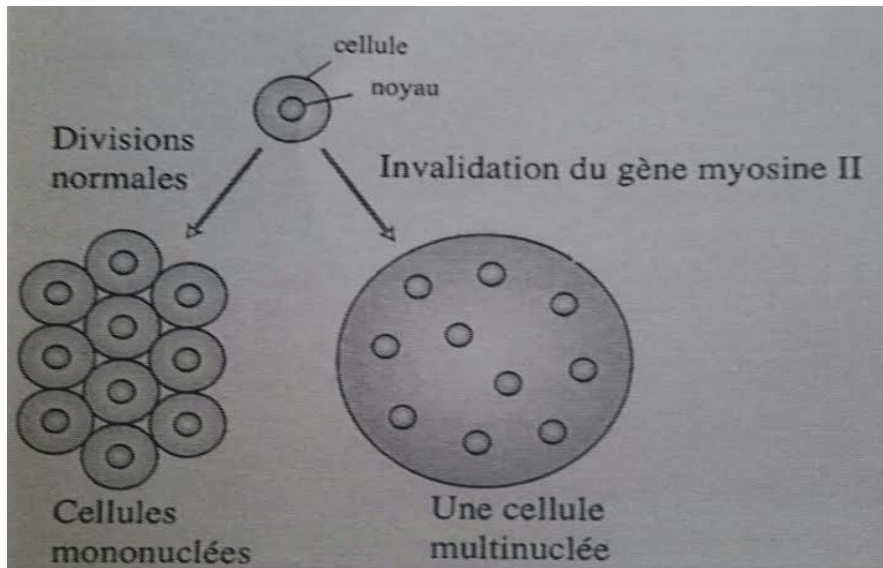
NB : la myosine 1 se retrouve principalement au niveau des pôles cellulaires.



Démonstration

On suppose que la myosine 2 est INDISPENSABLE à la division cellulaire. Comment faire pour démontrer la nécessité absolue d'un élément ?
 → on l'inactive/ invalide le gène codant pour la myosine 2 et on observe.

Qu'observe-t-on ?



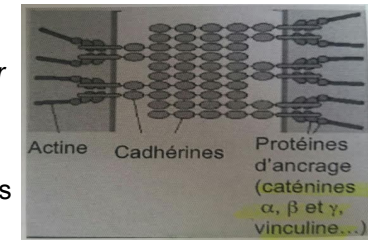
Dans la cellule au **gène invalidé** la caryocinèse s'effectue normalement, alors que la **cytokinèse n'a pas lieu (cellule multinucléée)**.
 Dans la cellule au gène présent la caryocinèse **et** la cytokinèse s'effectuent **normalement**.

Donc :

On **DEMONTE** que la myosine 2 est **indispensable** à la cytokinèse, et on **DEMONTE** qu'elle n'a **aucun rôle** dans la caryocinèse.

2) Rôle structural des MF

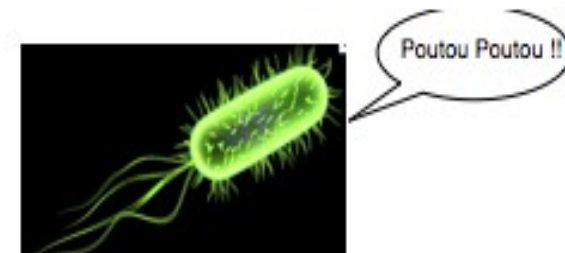
On les retrouve au niveau des épithélia, et constituent les **jonctions serrées** et **adhérentes** (voir histo). Associés aux **cadhérines** et aux protéines d'ancrage : **vinculine** et **caténines**.



Au niveau des entérocytes (cellules de l'intestin), les faisceaux serrés forment les **microvillosités**.

E) Maladie : la Listeria Monocytogène

Ce sont des **micro-organismes** qui **détournent les MF** de leurs fonction. Ils s'en servent pour se propager dans l'organisme.
 La bactérie assemble au bout de sa queue des filaments d'**actine** en échappant à la **phagocytose**, elle pousse la mb plasmique pour sortir de la cellule dépeuplée en actine, et va en dépouiller une autre.



#dedicasstut'poney <3

Les Microtubules

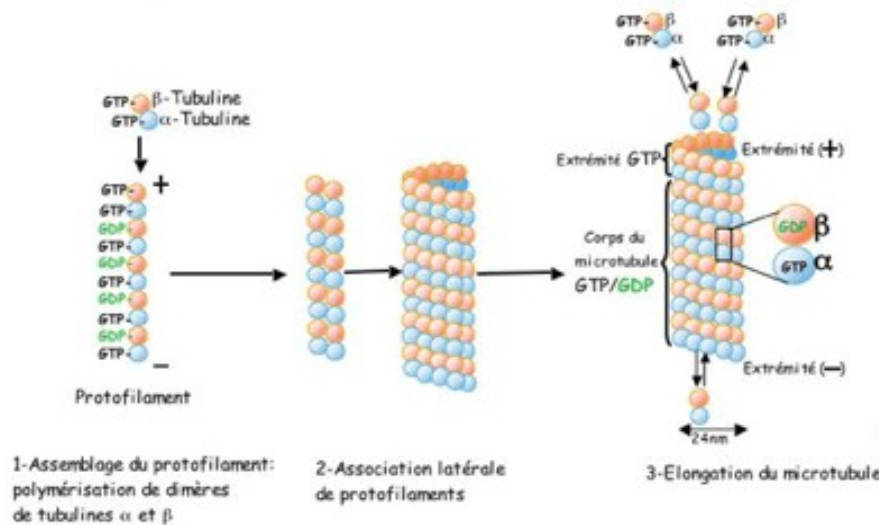
A) Structure et polymérisation

Ici il s'agit de monomère de **tubuline**. Formés à partir du **centrosome**, les MT irradient à travers l'ensemble de la cellule. La structure est très **polarisée**. Les MT sont largement représentés au niveau des **neurones**, car ils servent à **faire voyager** les neurotransmetteurs dans les vésicules. Ils ont également un rôle important lors de la **mitose**, pour la séparation des chromatides en anaphase.

La tubuline polymérise spontanément avec l'ajout de Magnésium et de GTP. Elle possède **deux sous-unités** :

- **tubuline alpha** : fixe le **GTP**
- **tubuline bêta** : fixe le GTP qu'elle hydrolyse en **GDP** (régulation de la polymérisation, la GDP bloque la polymérisation)

Ces deux sous-unités forment ensemble un **hétérodimère**. Cet hétérodimère polymérise pour former un **protofilament**. **Treize** protofilaments forment ensemble un cylindre de **24 nm**. Le décalage lors de l'assemblage des protofilaments provoque une **disposition hélicoïdale**.



Les microtubules sont **polarisés**.

- Au **pôle +** : on fixe la GTP. Le pôle + correspond au pôle le plus **distal** (éloigné) par rapport au centrosome (périphérie).
- Donc la **polymérisation** se fait **MAJORITAIREMENT** au pôle + .
- A l'inverse, la **dépolymérisation** qui se fait **majoritairement** au **pôle -** (côté **adjacent** au centrosome).

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

Le **centrosome** :

- **Non délimité** par une membrane.
- Formé de **deux centrioles** orientés en angle droit.
- Toujours associé au Golgi, proche de la membrane nucléaire, formant ainsi un axe noyau-centrosome-Golgi (polarité de la cellule).
- Constitués de **9 triplets** de MT « spéciaux » → composés de **tubuline gamma** (MT = tubuline α et β ; Centrioles et Matrice Péri-centriolaire = tubuline γ)

Certaines **drogues/médicaments** peuvent agir sur les MT.

- La **colchicine** : utilisée dans le traitement de la goutte (accumulation d'acide urique) empêche la polymérisation (on bloque ainsi la division des cellules).
- Le **taxol** : il stabilise les MT constitués. Il les « gèle ». C'est un agent anti-cancéreux bloquant la division des cellules.
- La **vinblastine** : utilisée en chimiothérapie empêche l'arrivée du GTP et favorise donc la dépolymérisation.

Démonstration :

Comment sait-on que les MT s'assemble **TOUJOURS** à partir du centrosome ?

- 1) On détruit le réseau de MT avec de la colchicine (ou en refroidissant la cellule), induisant la dépolymérisation.
- 2) On enlève la colchicine (ou on réchauffe) et on suit en « microcinéma » la réapparition des MT.
- 3) On observe que cet réapparition se fait bien au niveau du centrosome.

B) Moteurs des MT

Les MT sont associés à des **moteurs**. Ici il s'agit de la **kinésine** et de la **dynéine**. Comme le réseau de MT assure le transport dans l'axone des vésicules à destinées synaptiques, on observera celui-ci au niveau des **neurones**.

- Le flux se dirigeant **vers la partie distale** est le transport **antérograde centrifuge**.
- Le flux **revenant vers le Golgi** et le centrosome est le transport **rétrograde centripète**.

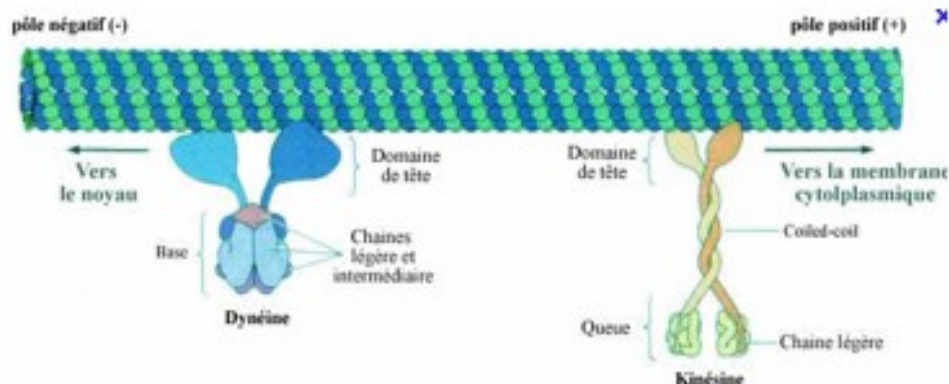
La **kinésine** assure le transport antérograde (vers le pôle +), donc vers le membrane plasmique pour conduire à l'exocytose des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

La **dynéine** assure le mouvement 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.

Les kinésines et dynéines sont **constituées** :

- D'une **tige** déterminant la spécificité d'action. Ayant une structure hélicoïdale, associant son extrémité à des chaînes légères.
- D'une **tête** globulaire fixée au MT qui hydrolyse l'ATP pour permettre le mouvement. Elle est formée de 2 homodimères de chaîne lourde.



Comment y a-t-il mouvement ?

La rotation de la tige autour de MT définit l'orientation du mouvement vers le pôle + ou -. La **tête** de la dynéine/kinésine est couplée à l'**ATP** et saute de sous-unités **β -GTP** à la suivante (UNIQUEMENT de β -GTP en β -GTP). Lorsque la tête hydrolyse l'ATP, elle se détache de la tubuline β .

Nb : les MT sont également les supports de déplacement des organites (mitochondries, lysosome...), des vésicules, et même des granules de pigments (oui oui ☺).

Mitose et Microtubules

Rappel sur la Mitose :

On distingue deux phases : la caryocinèse et la cytokinèse.

En **interphase** a eu lieu la **réplication** des chromosomes (voir BDR/Biomol) et celle du **centrosome**. Le but lors de la mitose est de séparer les chromatides(x2) d'un chromosome.

Structure des chromosomes mitotiques :

- 1) Les deux chromatides sont reliées en leur centre par le **kinétochore**
- 2) Chaque chromatide est condensée grâce à la **condensine**
- 3) Les deux chromatides sont reliées par la **cohésine** au niveau des bras

A) La prophase

- 1° Les chromosomes à deux chromatides s'individualisent, les MT entourent petit à petit le noyau.
- 2° Les centrosomes se séparent et migrent chacun à un pôle de la cellule. Les MT rayonnants constituent les **asters**.
- 3° Lorsque ces asters arrivent aux pôles, les MT polaires constituent le **fuseau mitotique**.



Nb : Aster = centrosome+MT rayonnants

La disparition de l'enveloppe nucléaire (= mitose ouverte) a lieu en FIN DE PROPHASE / DEBUT METAPHASE !

B) La pro-métaphase (/métaphase)

1° Les MT s'allongent vers les kinétochores pour les capturer. Dans un premier temps : attachement **unipolaire**, puis : attachement **bipolaire**, de façon à **stabiliser** le fuseau.

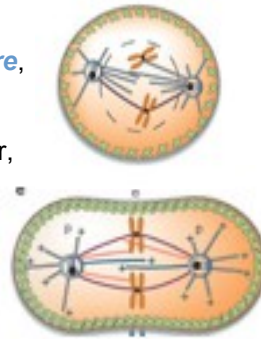
2° Si le MT cherche à atteindre les bras, il va le repousser, cela crée une tension au niveau du kinétochore. En réponse à cette tension, les MT polymérisent d'autant plus pour réduire les tensions, c'est la **poussée d'éjection polaire**.

3° A la fin de la métaphase, tous les chromosomes sont placés à l'**équateur** du fuseau, et constituent la **plaque équatoriale**.

Nb : un kinétochore est attrapé par une **quarantaine** de MT.

Nb2 : les **cohésines** présentes au niveau des bras sont **détruites** pendant la **pro-métaphase**.

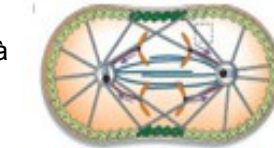
Nb3 : La pro-métaphase prend fin lorsque le **dernier chromosome** a été capturé. La métaphase correspond au **checkpoint mitotique** (courte).



C) L'anaphase

1° Les kinétochores se séparent d'un seul coup, les MT **dépolymérisent** au **niveau des kinétochores** de façon à attirer les chromatides de chaque côté (futures cellules filles)

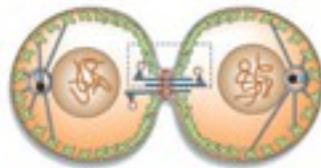
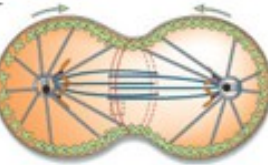
2° Les deux lots de chromosomes à une chromatide sont **rassemblés aux pôles**.



D) La Télaphase

1° L'**anneau contractile** se resserre

2° Puis la membrane nucléaire se **reconstitue** autour de chaque lot de chromosomes. Lors de la cytokinèse, les chromosomes se **décondensent**.



Les filaments intermédiaires

A) Structure des FI

Les FI ont une **organisation différentes** par rapport aux MF ou aux MT. Ils ne sont **ni polarisés, ni n'hydrolysent** d'ATP ou de GTP.

Ils s'organisent de la manière suivante (voir schéma diapo):

- **2 monomères** s'assemblent pour former un **dimère parallèle** (▲ les extrémités NH2 sont du même côté).
- **2 dimères** forment un **tétramère anti-parallèles** (extrémités NH2 côtés opposés)
- **Les tétramères** s'alignent pour former un **protofilament**
- **2 protofilaments** forment une **protofibrille**.
- **4 protofibrilles** forment le FI

Au total il faudra **32 monomères** pour former une FI de **10 nm** de diamètre. (Nb : les FI sont très solides).

Monomère : ici il s'agit de monomères de différentes **protéines**, conférant au FI une **spécificité tissulaire** (importance ++ lors des diagnostics de cancers).

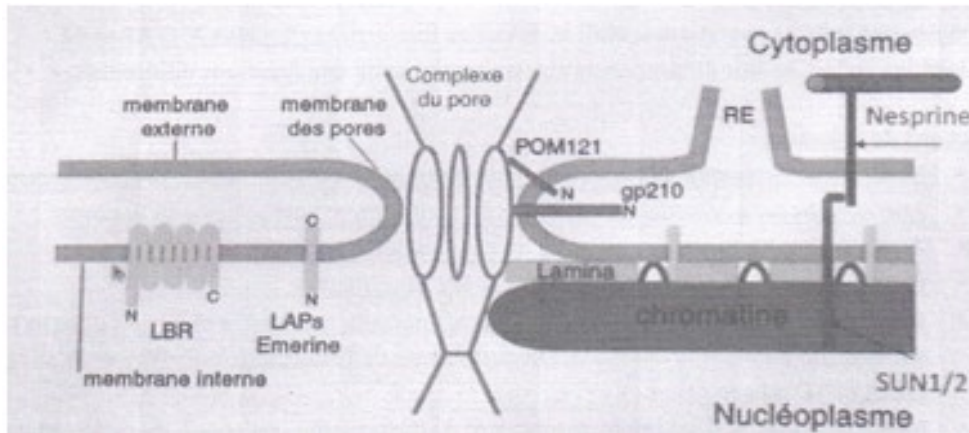
- **La kératine** : retrouvée dans les cellules épithéliales (rôle structural). Certaines mutations provoquent des maladies « bulleuses », où on observe un détachement de l'épithélium et du derme.
- **Les vimentines** : caractéristiques du mésenchyme (fibroblastes, leucocytes...).
- **Les lamines A et B** (détaillées plus loin) : forment un réseau plaqué contre le mb nucléaire interne. Possèdent un rôle dans la solidité, la structure et la fonction nucléaire.
- **Les neurofilaments** : en relation avec les MT dans les axones des neurones.

Ces protéines serviront de marqueurs des différents types cellulaires lors des diagnostics en cancérologie.

B) Rôles des FI au niveau du noyau

L'enveloppe nucléaire est constituée de deux membranes (une interne et une externe), en continuité l'une avec l'autre et également en continuité avec celle du Réticulum Endoplasmique.

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



Les lamines

Ce sont des protéines très abondantes. Il en existe deux types :

Type A : codées par le gène **LMNA** (dont l'épissage alternatif génère deux sous-types principaux **A et C**).

Type B : codées par le gène **LMNB2** donnant les lamines **B1 B2 et B3** par épissage alternatif.

Epissage alternatif : détaillé dans le cours de Biomol.

La lamina (face interne de l'enveloppe nucléaire)

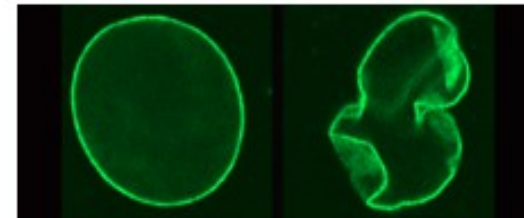
Fonctions centrales :

- **Résistance** mécanique/au stress
- **Forme** du noyau
- **Ancrage** des pores nucléaires et de la chromatine (organisation spatiale)
- **Continuité** squelette nucléaire/cytosquelette
- **Destruction et reformation** de la mb nucléaire pendant le cycle.

Les laminopathies

Elles sont de différents ordres : on retrouve les **dystrophies**, les **neuropathies**, les **désordres métaboliques**, les **syndromes de vieillissement prématuré** (ex : la Progeria → syndrome d'Hutchinson Gilford Progeria).

Lorsque la lamina est mutée, les problèmes s'accumulent et au sein de la cellule, on observe le noyau complètement déformé et « psychédélique ».



La Progeria

C'est une **laminopathie**. Les premiers symptômes apparaissent quelques mois après la naissance, le bambin commence à vieillir prématurément...

Les symptômes :

- **Pas de retard mental**, (++)
- Retard dans le développement physique,
- Atrophie musculaire et ostéoporose,
- Absence de puberté,
- Athérosclérose coronarienne finissant par provoquer un infarctus du myocarde, et donc le décès du malade entre ses **13 et 18ans**.



Au niveau génétique :

- Le gène responsable est le gène **LMNA** qui code pour la Lamine A.
- C'est une mutation **dominante** (gain de fonction) se faisant de novo (les parents sont sains)
- C'est une mutation **silencieuse** (code pour le même acide aminé, la glycine)
- Il s'agit en fait d'un **problème d'épissage** (révélation d'une site cryptique d'épissage avec délétion des 50 derniers acides aminés de l'exon 11).
- Cette délétion empêche la maturation de la lamine A, provoquant une **accumulation néfaste de prélamine A** ayant un effet dominant.

Explication

1) Chez une personne normale après traduction de l'ARN en Protéine :

- **Farnésylation** de la partie **C-term** : la protéine se retrouve accrochée à la membrane du RE,
- La protéase **Zmpste 24** clive la partie **C-term**,
- La nouvelle partie C-term se fait **méthyle sur cystéine**,
- Retour de **Zmpste 24** qui clive la **protéine** de son **ancrage membranaire**.

→ Ensuite, la lamine A va aller ans le noyau (via les pores) et s'installer pour tapisser la face interne de la membrane nucléaire.

2) Chez une personne atteinte de Progeria :

La Farnésylation a **bien lieu** mais... le site de reconnaissance de Zmpste 24 pour le **clivage** se trouvait dans les **50 acides aminés délaissés** (par le site cryptique d'épissage) !

Du coup, **Zmpste 24 ne peut agir**, et on a accumulation de lamine farnésylée (= **prélamine A**) à la membrane du RE et à l'intérieur du noyau.

Les chercheurs ont remarqué que la **prélamine A** était créée lors du **vieillessement physiologique**, mais à **moindre dose**.

En fin de compte, c'est l'**accumulation de prélamine A** qui est responsable de la maladie. Effectivement, lorsque on rend KO le gène LMNA dans des cellules de souris, on observe un **rétablissement partiel du phénotype sauvage ALORS** qu'avec le LMNA muté (et donc l'**accumulation de prélamine A**) les souris ont les mêmes symptômes que les enfants atteints.

→ **Il vaut mieux ne pas avoir de lamine du tout plutôt que d'avoir de la prélamine A.**

3) Effets de la mutation :

- Anomalies de l'**enveloppe nucléaire** (voir photo page précédente)
- Désorganisation de la **chromatine périphérique**,
- Apparition d'**agrégats de prélamine toxique**.

On observe un problème au niveau des cellules dès la **treizième division** :

- Les **pores nucléaires** sont très **mal répartis**,
- La **chromatine périphérique** est quasiment **absente**.

4) Espoirs de guérison :

Les chercheurs se sont dits: «On va **inhiber la farnésylation pour éviter l'accumulation de prélamine A**». !!

À première vue ça a l'air chouette, les inhibiteurs de farnésylation réduisent les défauts cellulaires. MAIS une chose terrible s'est passée: **ces inhibiteurs de farnésylation ont activé la géranylgéranylation !!!**

Qu'est-ce que la géranylgéranylation ? C'est un ancrage lipidique à la membrane.

On voulait une lamine débarrassée de son résidu farnésyl, et on se tape une lamine avec un résidu géranylgéranyl, ce qui n'est pas beaucoup mieux. EUREKÂ: on va **rajouter à nos inhibiteurs de farnésylation des statines et des aminobiphosphonates (= des inhibiteurs de la géranylgéranylation) !** Comme ça, on n'aura plus ce crétin de résidu géranylgéranyl :D

Recherches en cours, affaire à suivre, #tendresse&chocolat

THE END !