

 x05

0000000000

L 493


# *Le cytosquelette*

*Tut' rentrée 2018/2019*



# Plan

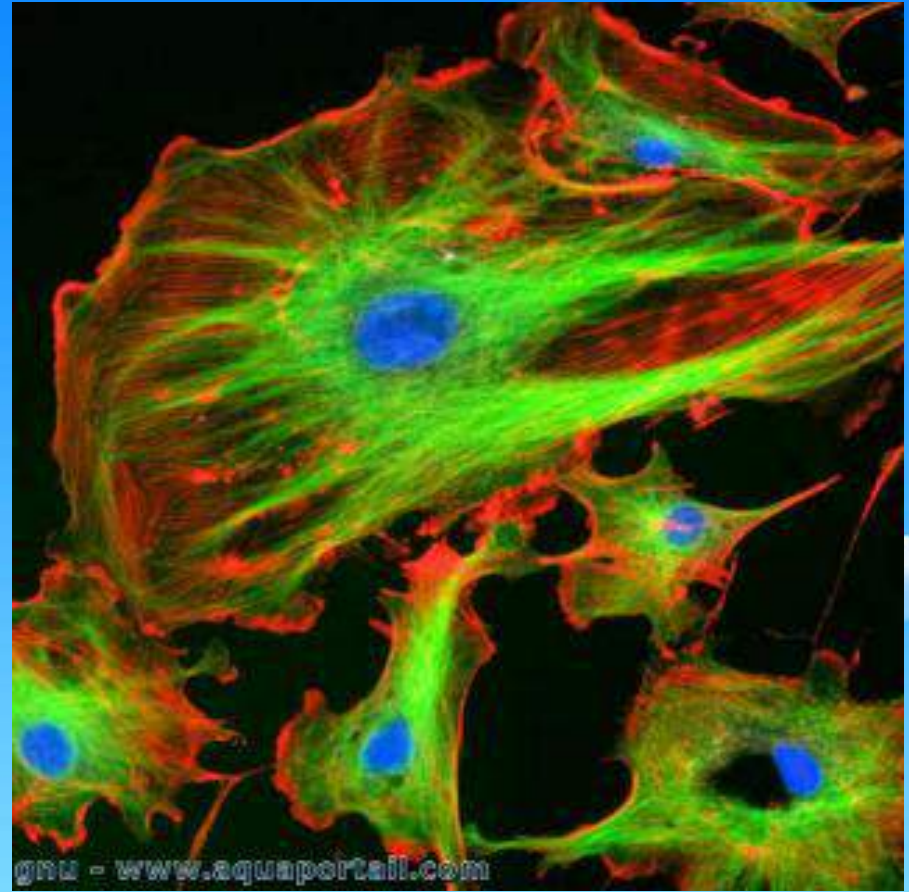


*I - Généralités*

*II - Les microfilaments*

*III - Les microtubules*

*IV - Les filaments intermédiaires*





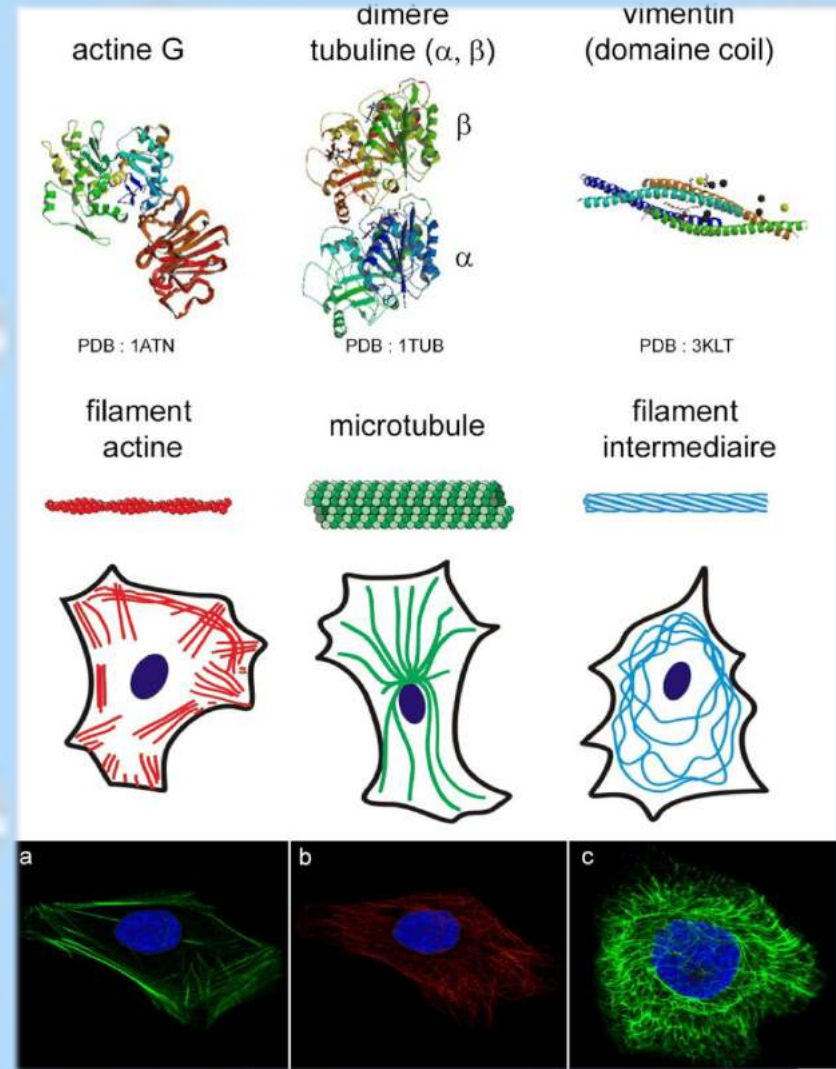
# Généralités



Le cytosquelette = squelette dynamique de la cellule constitué de filaments protéiques

\* 3 types de filaments protéiques :

- ✓ Les microfilaments
- ✓ Les microtubules
- ✓ Les filaments intermédiaires





# LES MICROFILAMENTS



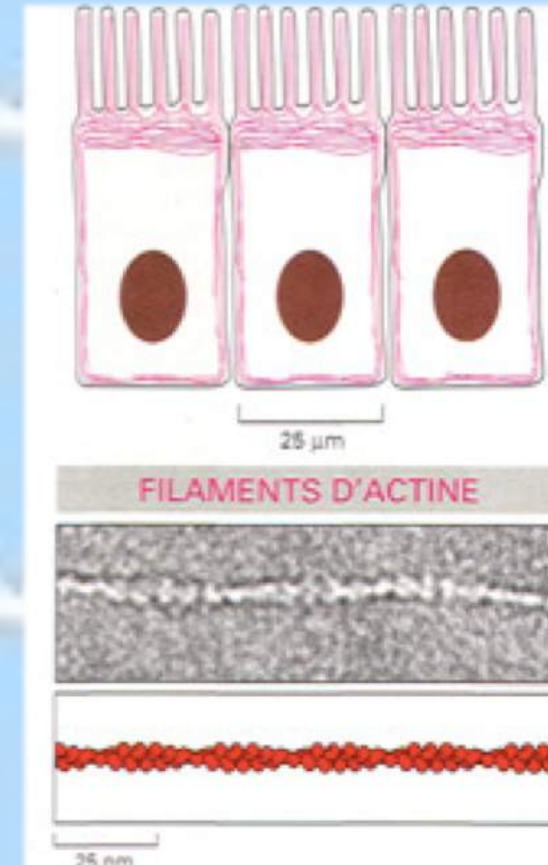
## 1. Structure et polymérisation de l'actine

La structure de base du MF est l'actine (= protéine) :

- ↪ Actine G = monomère
- ↪ Actine F = polymère d'actine G

**Microfilament = Filament d'actine F + protéines associées**

- ✓ Polarisé (un pôle + et un pôle -)
  - ↪ Polymérisation plus rapide au pôle +
  - ↪ Dépolymérisation plus rapide au pôle -





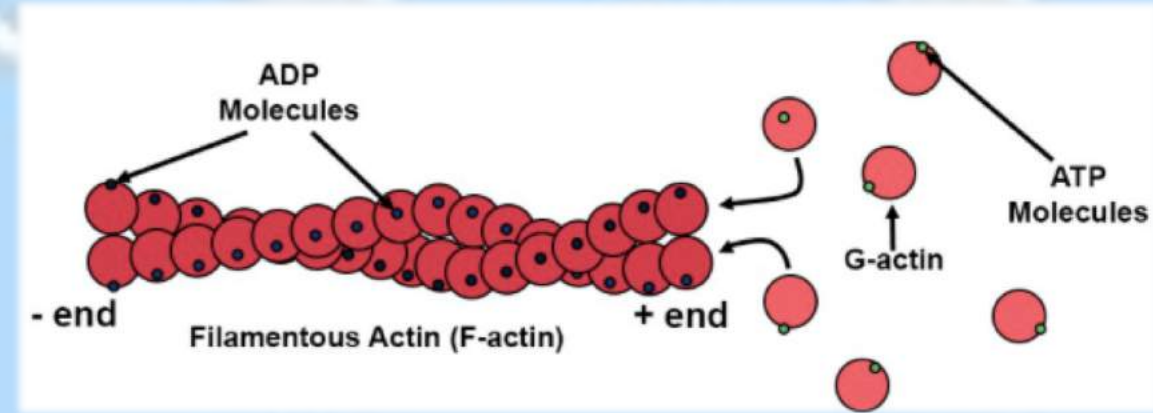
# LES MICROFILAMENTS



## 1. *Structure et polymérisation de l'actine*

\* Mécanisme d'assemblage du MF :

- L'actine G fixée à l'ATP s'assemble (surtout) au pôle + du MF → c'est la coiffe ATP
- L'ATP est hydrolysé en ADP + Pi au fil de l'allongement du MF



⇒ Structure instable, on a un équilibre dynamique entre polymérisation et dépolymérisation





# LES MICROFILAMENTS

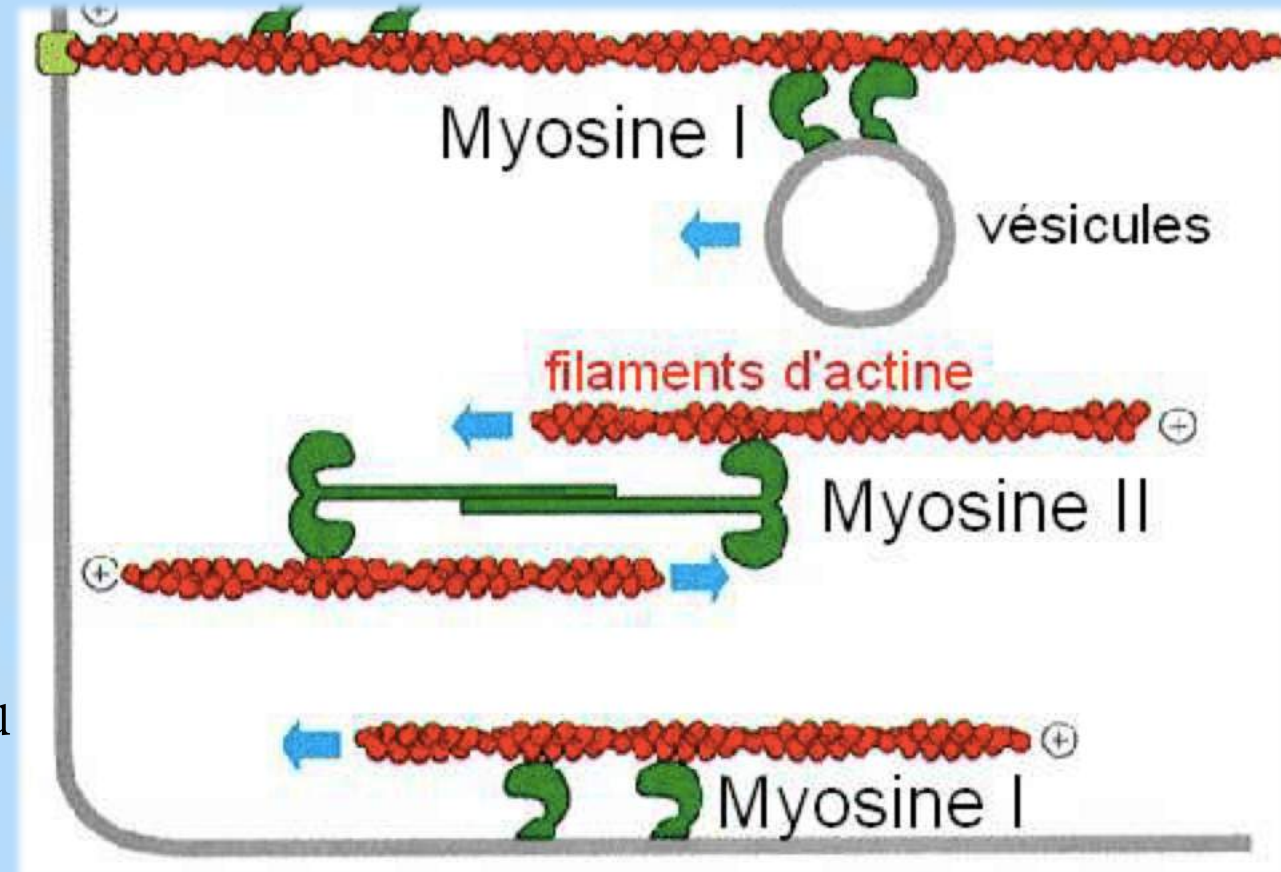


## 2. Moteurs moléculaires et contraction musculaire : les myosines

Myosine = une tête globulaire (force)  
+ une tige (spécificité)

\* Myosines 1 et 5 : tige attachée aux membranes plasmiques et tête attachée au MF d'actine (déplacement des vésicules ou de la cellule elle-même)

\* Myosine 2 (2 têtes) : tige attachée à l'appareil contractile et tête attachée au MF d'actine (contraction musculaire)

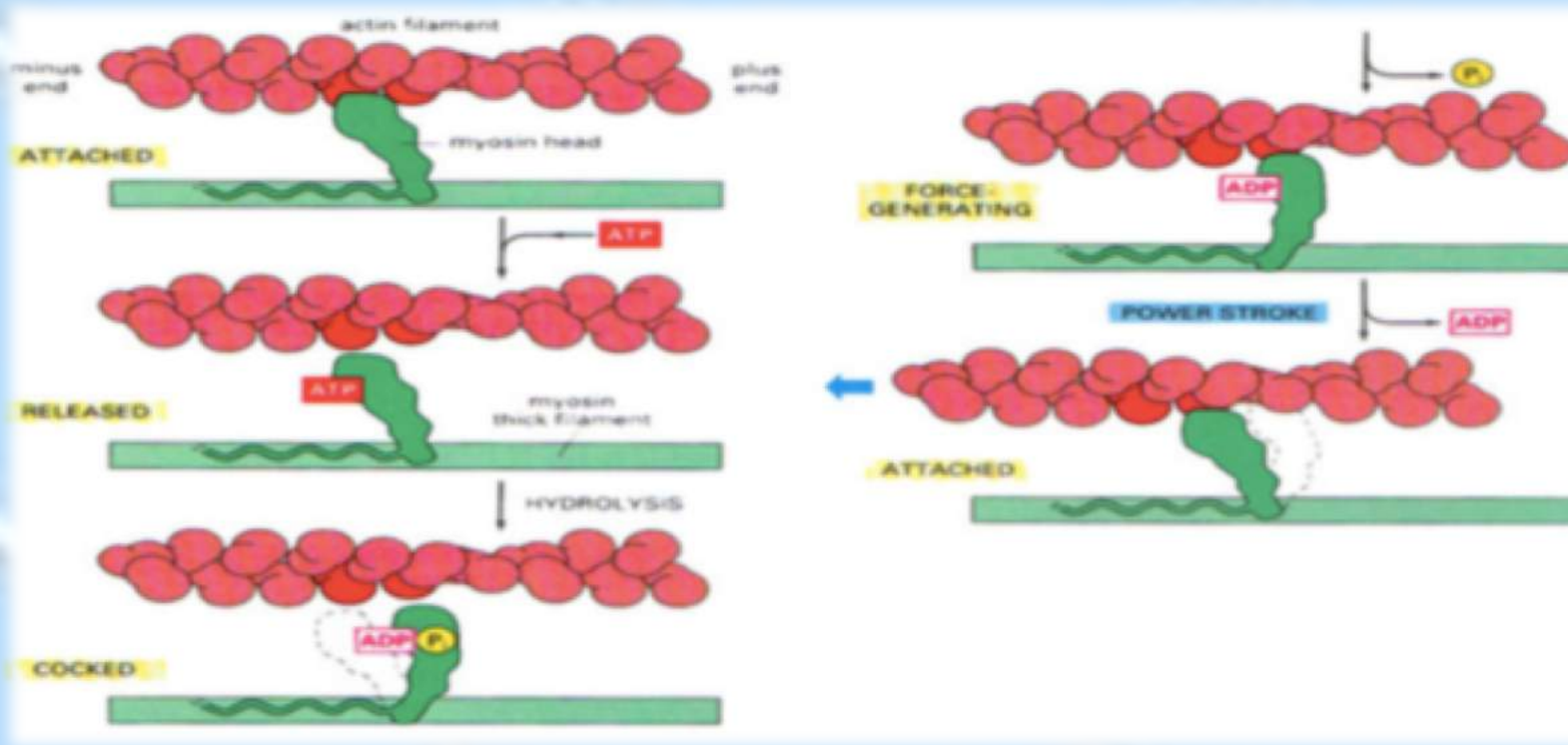




# LES MICROFILAMENTS



## 2. Moteurs moléculaires et contraction musculaire : les myosines





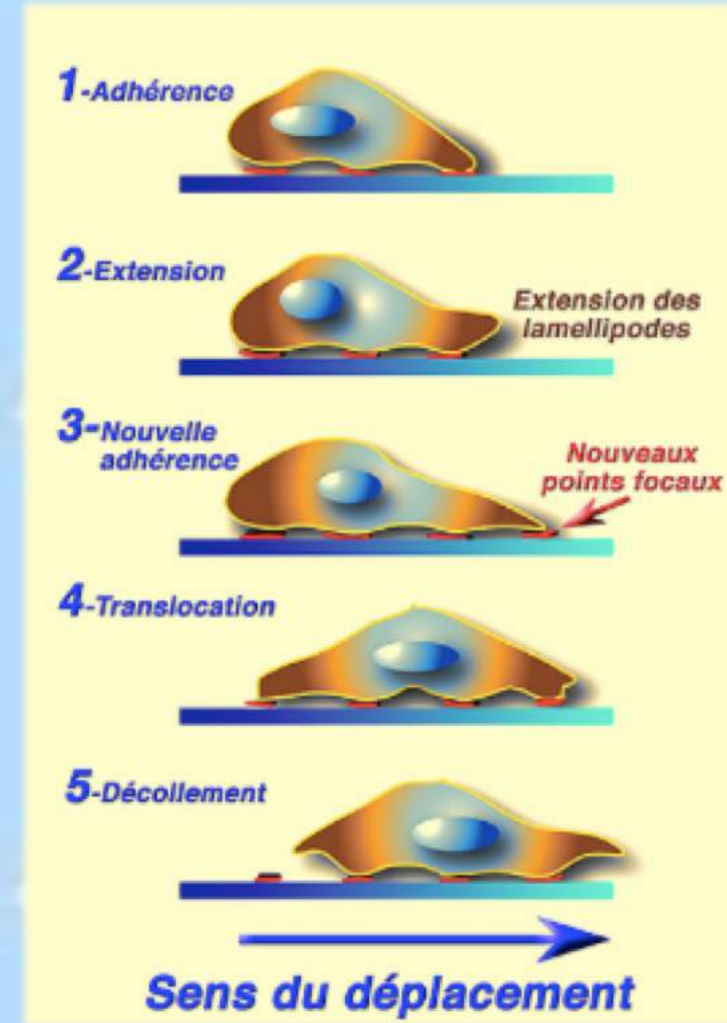
# LES MICROFILAMENTS



## 3. Rôle dans la locomotion des cellules

\* La locomotion se fait grâce à un jeu de polymérisation/dépolymérisation des MF

→ Pour créer un **lamellipode** (= une expansion cytoplasmique), les MF d'actine **polymérisent** pour **pousser** la **membrane** plasmique vers l'avant





# LES MICROFILAMENTS

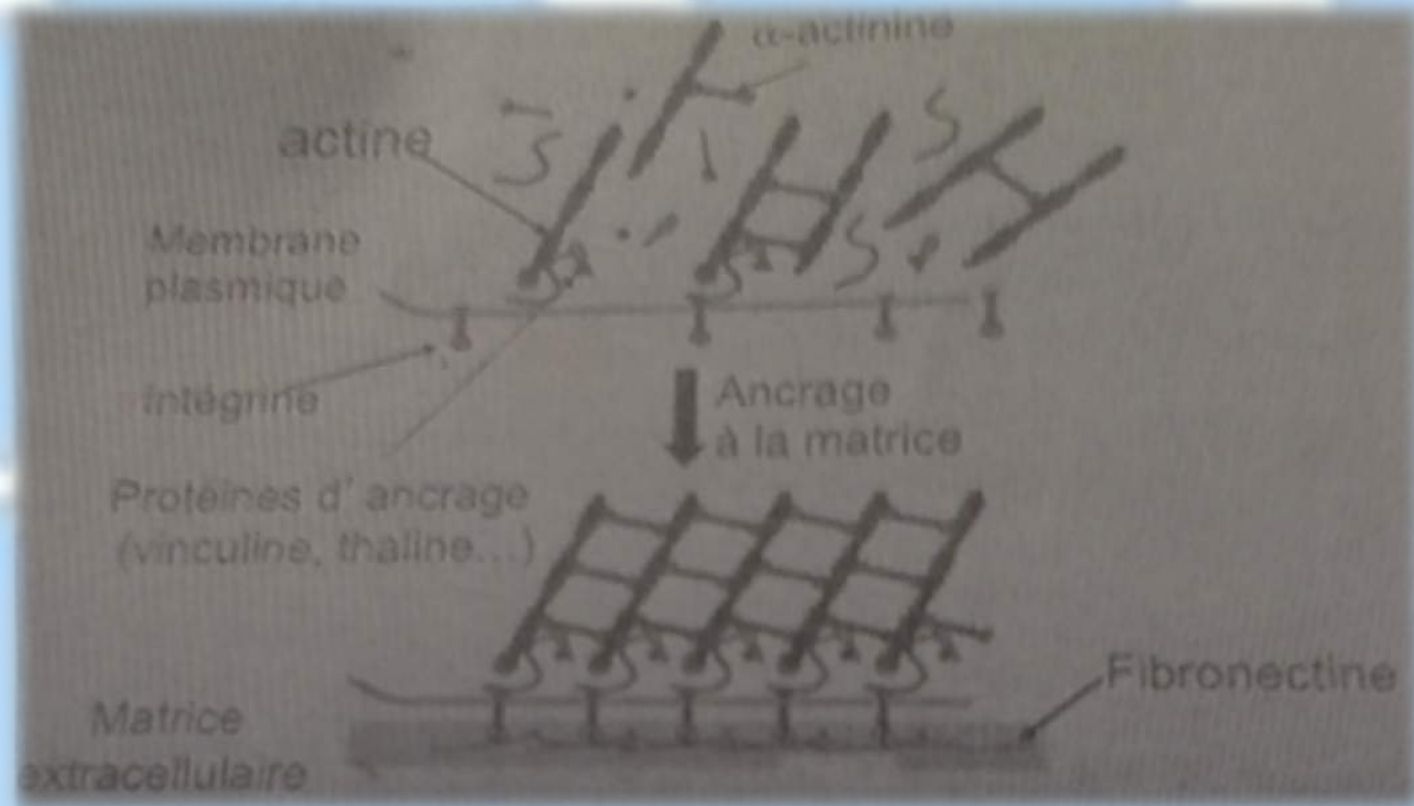


## 3. Rôle dans la locomotion des cellules

### A. LES FAISCEAUX LARGES = CÂBLES DE STRESS

- \* Relient les différents points d'adhésion focaux de la cellule
- \* Confèrent une tension à la cellule : permet sa rétractation

Récap de l'intérieur de la cellule vers la MEC : microfilament d'actine – vinculine ou taline – intégrines (transmembranaires) – fibronectine (MEC)



- \* Entre les MF : l' $\alpha$ -actinine



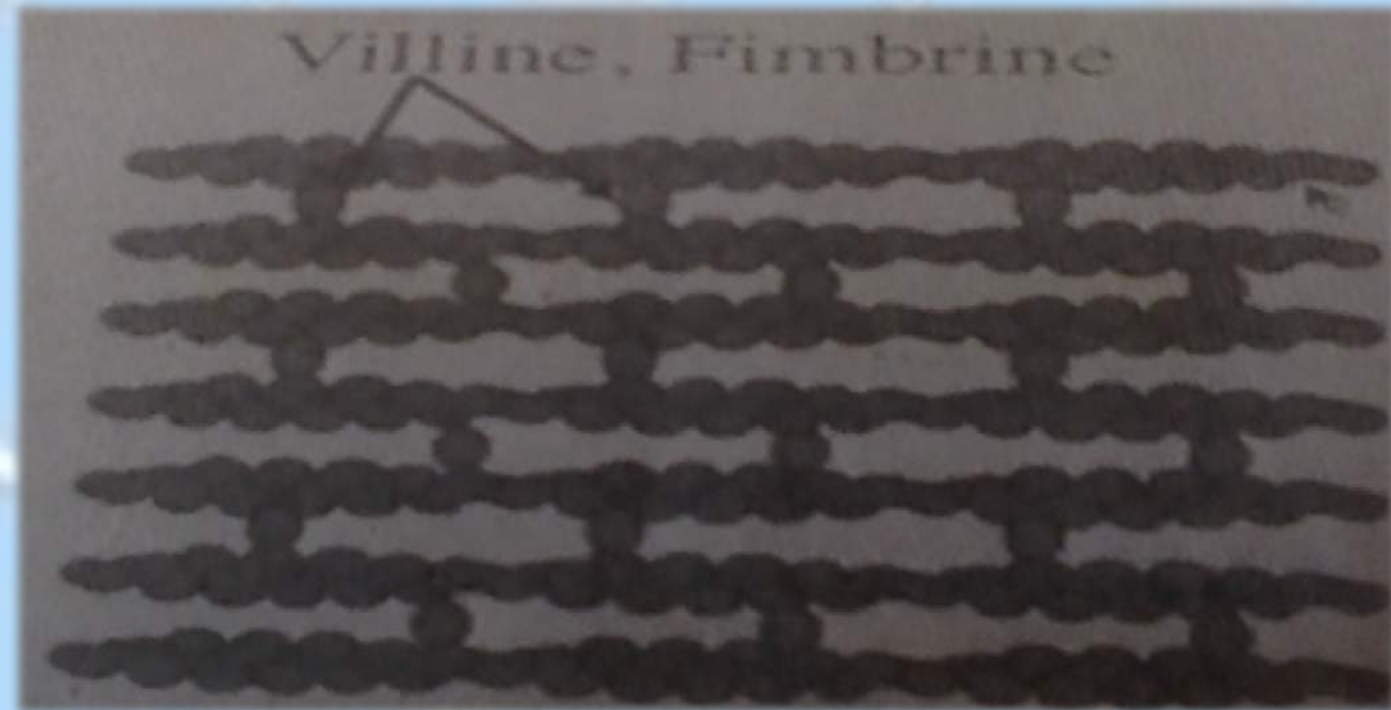
# LES MICROFILAMENTS



## 3. *Rôle dans la locomotion des cellules*

### B. LES FAISCEAUX SERRÉS :

- \* Dans les lamellipodes
- \* Permettent de pousser la membrane plasmique lors du déplacement de la cellule
- \* Entre les MF : la **villine** et la **fimbrine**





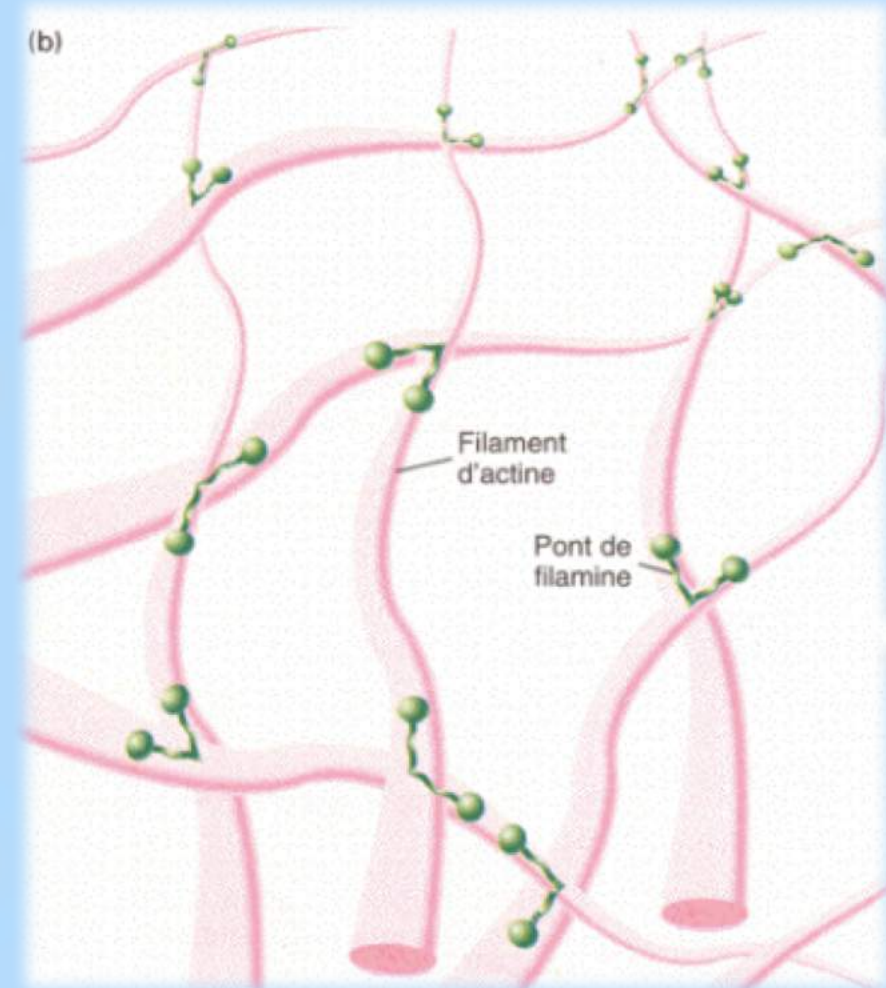
# LES MICROFILAMENTS



## 3. Rôle dans la locomotion des cellules

### C. LES RÉSEAUX :

- \* Dans le **cortex** = périphérie cellulaire = sous la membrane plasmique
- \* Les MF s'entrecroisent sous forme d'un réseau
- \* Entre les MF : la **filamine**, protéine coudée
- Le réseau forme un **gel**. La fluidité varie en fonction des signaux reçus :  
*La **gelsoline** : augmentation de la fluidité pour laisser entrer un élément dans la cellule (phagocytose, transport de vésicule, etc.)*





# LES MICROFILAMENTS

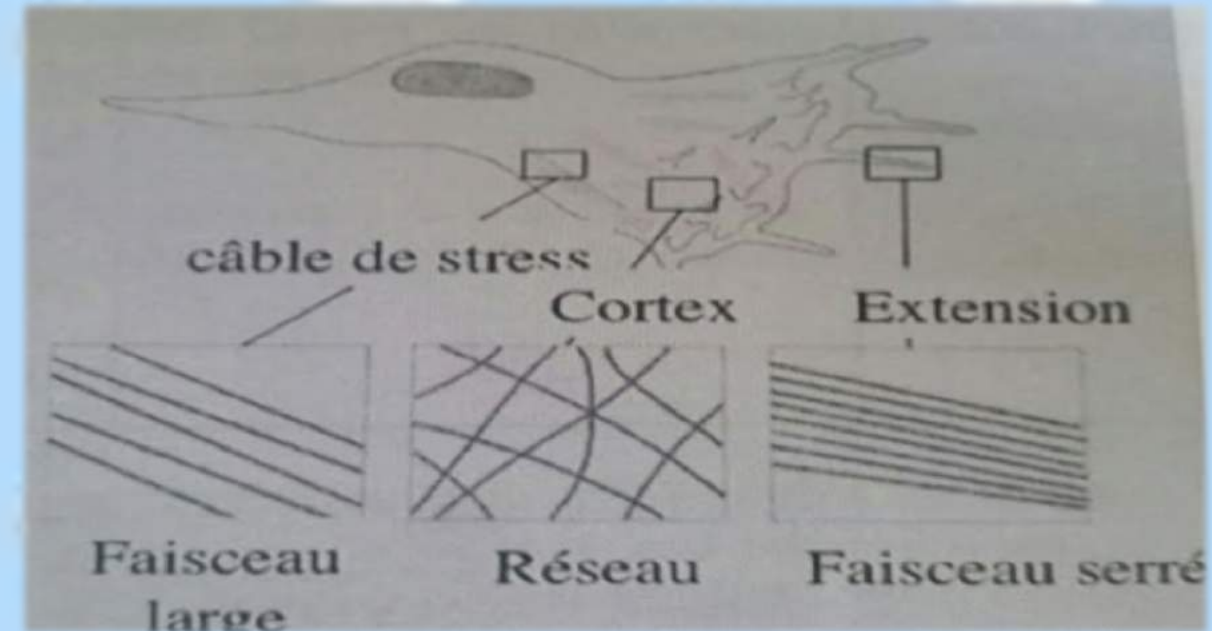


## 3. Rôle dans la locomotion des cellules

### D. RÔLE DE LA MYOSINE :

\* Dans chacune de ces 3 conformations la **myosine** intervient :

- ❖ Faisceaux serrés et réseaux : la **myosine 1** (fixée aux membranes, joue un rôle dans l'extension de la cellule)
- ❖ Pour les faisceaux larges : la **myosine 2** (rétractation de la cellule, mimant une petite contraction musculaire)





# LES MICROFILAMENTS

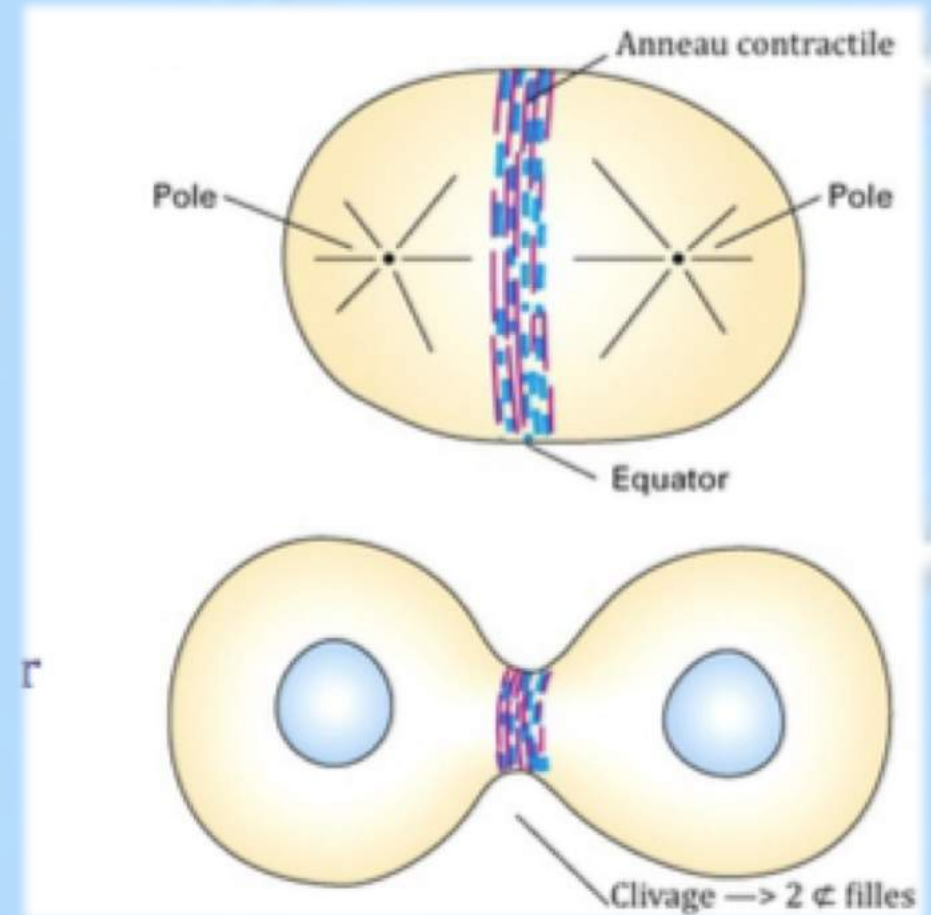


## 4. *Autres fonctions des MF*

### A. DANS LA MITOSE:

\* En fin de mitose, les MF forment un **anneau contractile** pour séparer les 2 cellules filles (cytocinèse)

\* L'anneau contractile se ferme grâce à la myosine 2





# LES MICROFILAMENTS



## 4. Autres fonctions des MF

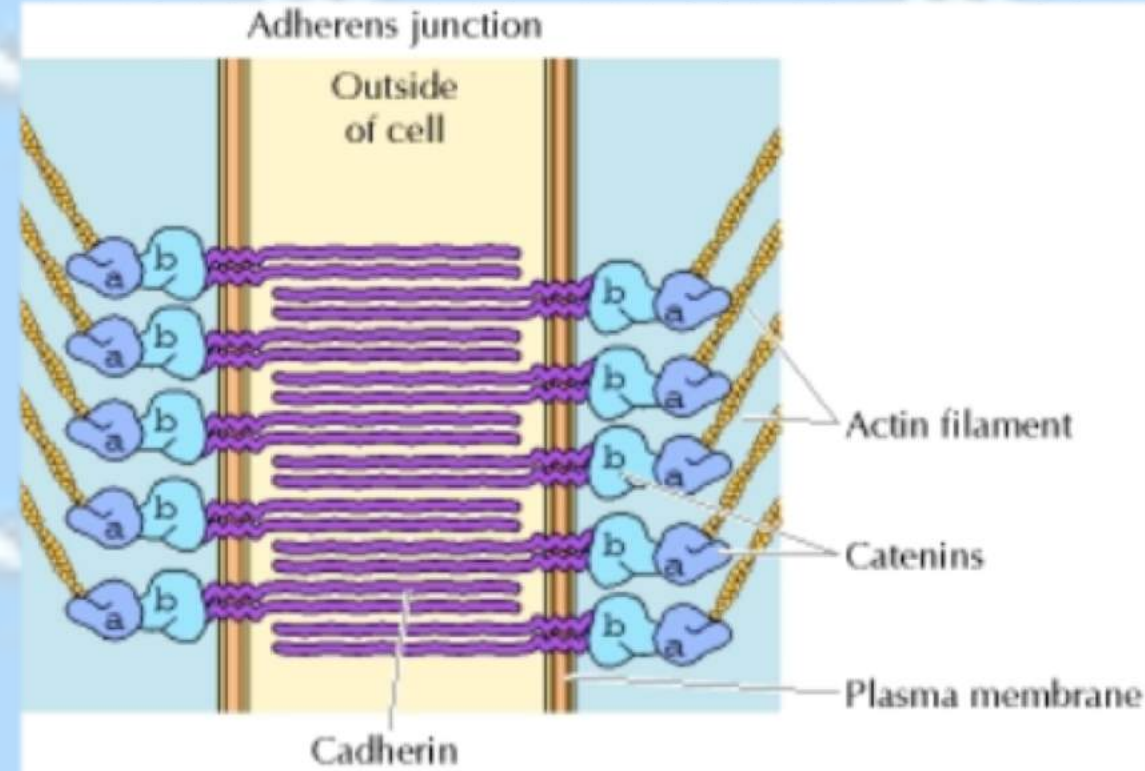
### B. DANS LA STRUCTURE DE LA CELLULE ET DES TISSUS :

\* Les MF contrôlent la forme et la solidité de la cellule

\* Les MF contrôlent la forme/cohésion et le mouvement des tissus

↳ Via les **jonctions adhérentes** :

- **cadhérines** en extracellulaire,
- reliées via la **vinculine** ou les **caténines** (= les protéines d'ancrage)
- aux MF d'actine en intracellulaire





# LES MICROFILAMENTS

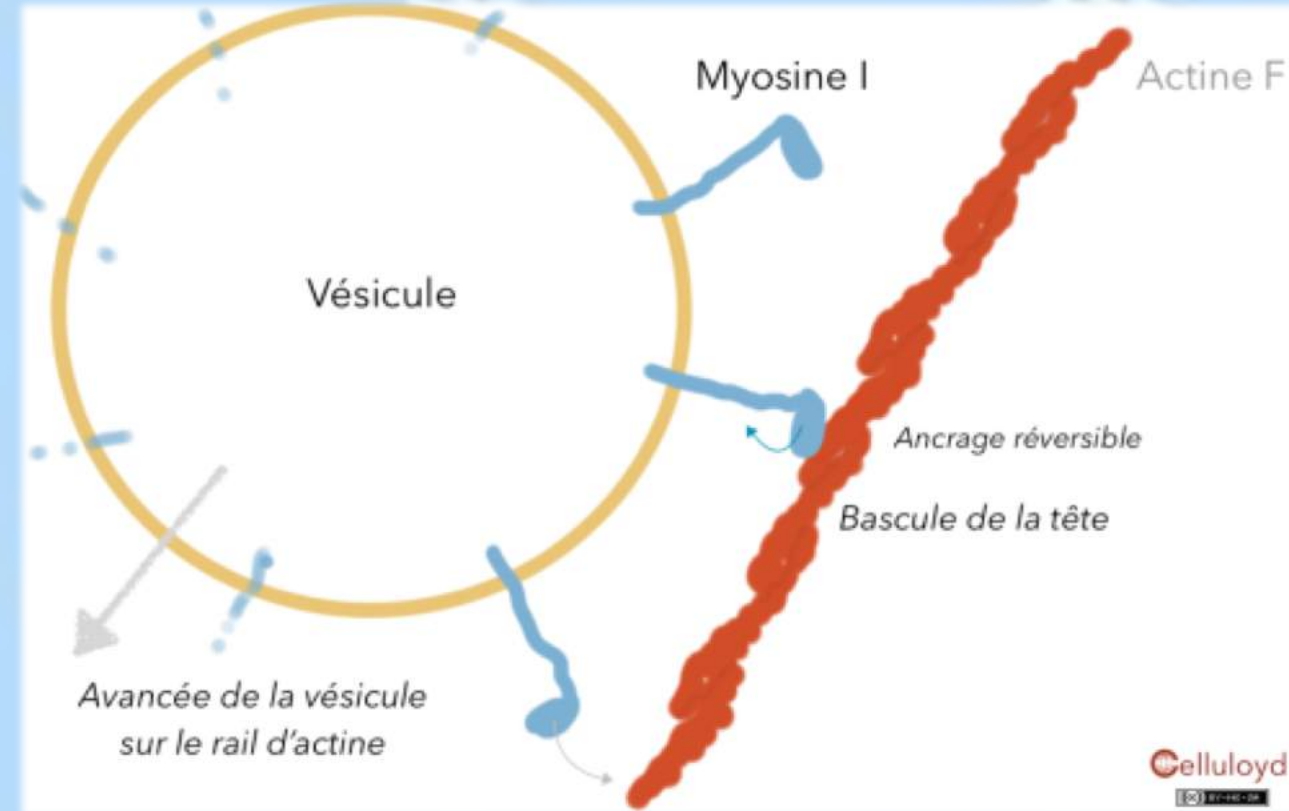


## 4. *Autres fonctions des MF*

### C. DANS LE TRANSPORT VÉSICULAIRE :

\* Les myosines 1 permettent de déplacer la vésicule de transport dans le cytoplasme

→ Transport de molécules au sein de la cellule d'un compartiment cellulaire à un autre





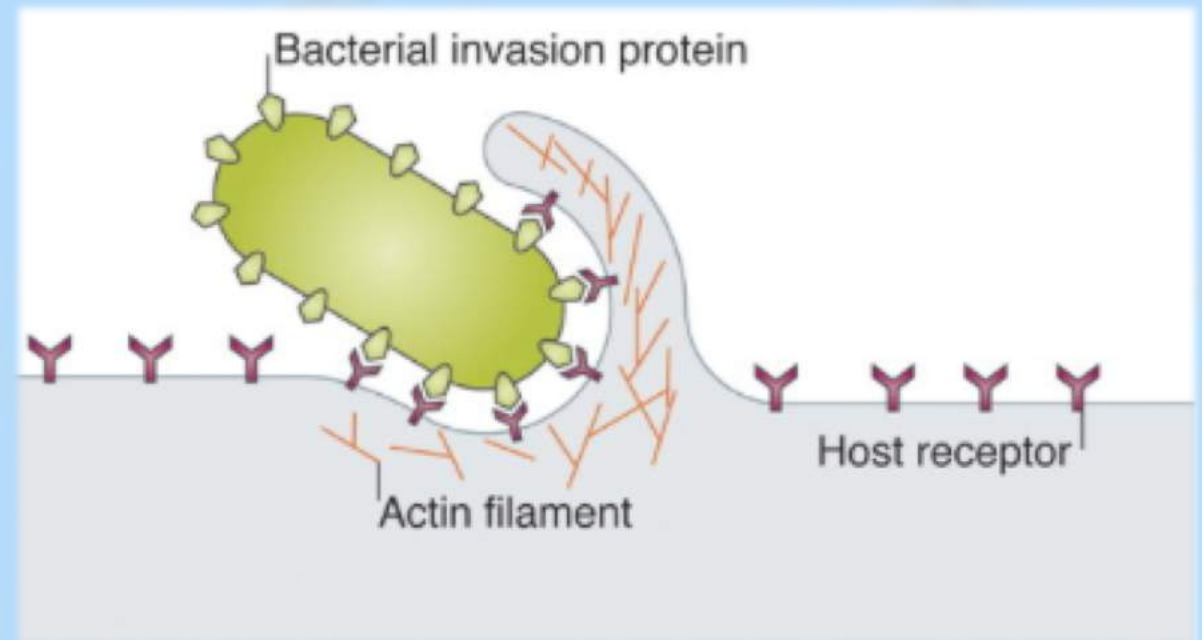
# LES MICROFILAMENTS



## 4. *Autres fonctions des MF*

### D. DANS LA PHAGOCYTOSE :

\* Le **réseau cortical** de MF d'actine s'**épaissit** pour ingérer l'élément phagocyté par la cellule et le faire entrer dans le cytosol.





# LES MICROFILAMENTS



## *5. Infection par la bactérie *Listéria**

- \* Une fois la bactérie phagocytée → détourne les MF de leur fonction :
- ↪ Lyse de son phagosome
- ↪ Force les MF d'actine à **polymériser** pour assurer son **déplacement** dans la cellule hôte
- ↪ Peut **sortir de la cellule hôte** et **entrer dans la cellule voisine** pour l'infecter à son tour, etc



# LES MICROTUBULES

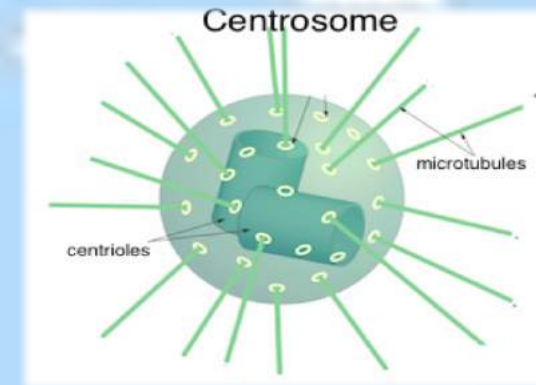
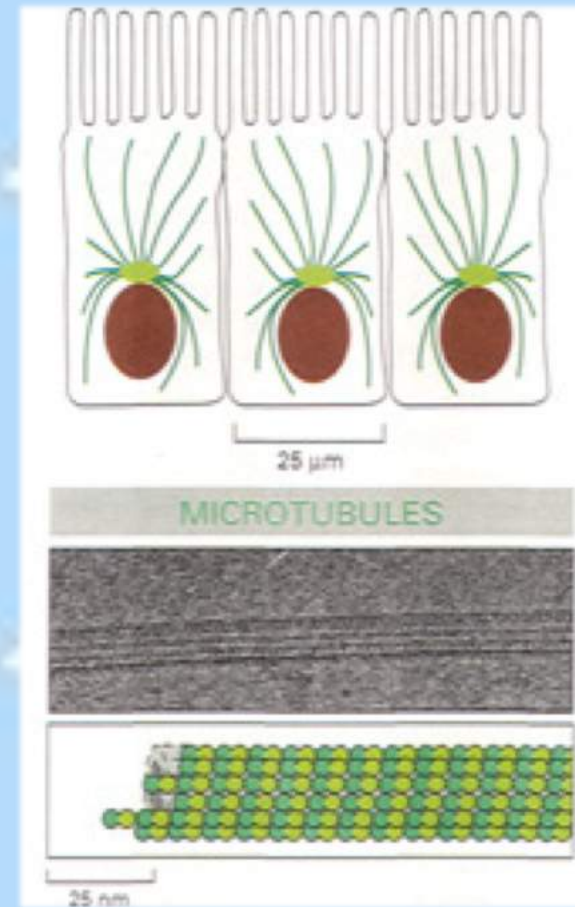


## 1. Structure et polymérisation de la tubuline

\* La structure de base du MT est la **tubuline** (= protéine).

\* MT = structure **polarisée**, formée à partir du **centrosome**.

**Centrosome** = situé dans le cytoplasme cellulaire, **proche du noyau**, composé d'une paire de centrioles perpendiculaires





# LES MICROTUBULES



## *1. Structure et polymérisation de la tubuline*

- \* Les MT servent de « rails » pour le transport intracellulaire des organites, des vésicules et des granules pigmentaires
- \* La quantité de MT varie en fonction du type cellulaire. On les retrouve ++ au niveau des neurones (transport de neurotransmetteurs)
- \* Jouent un rôle important dans la mitose



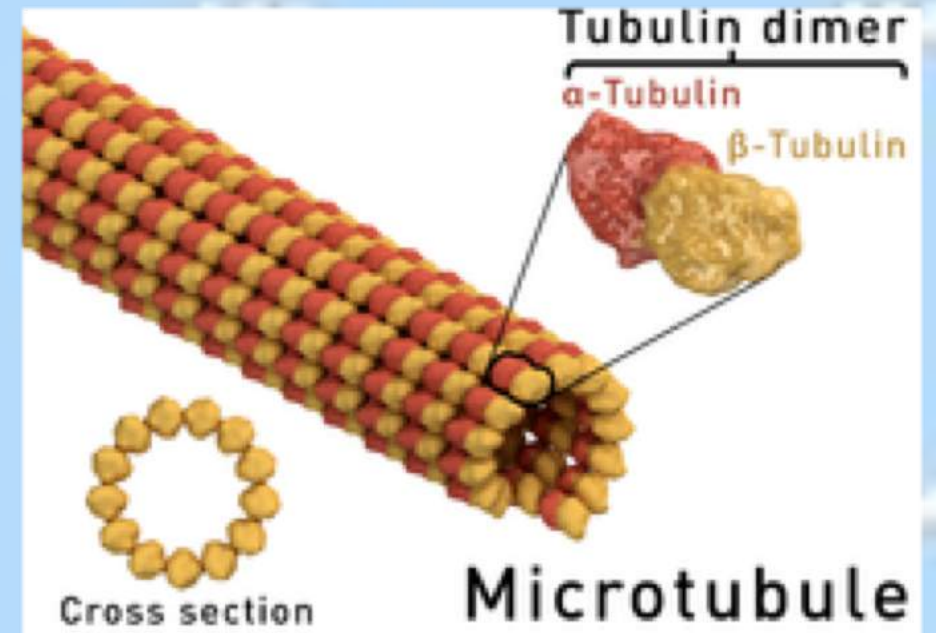
# LES MICROTUBULES



## 1. *Structure et polymérisation de la tubuline*

\* La tubuline possède 2 sous-unités :

- ✓ **tubuline  $\alpha$**  : fixe uniquement le GTP
- ✓ **tubuline  $\beta$**  : fixe le GTP qu'elle hydrolyse en GDP





# LES MICROTUBULES



## 1. *Structure et polymérisation de la tubuline*

\* Tubuline → MT : spontanément avec du  $Mg^{2+}$  et du **GTP** :

- Tubuline  $\alpha$  + la tubuline  $\beta$  = un **hétérodimère**.
- Plusieurs hétérodimères s'associent dans la longueur = un **protofilament**.
- **13** protofilaments s'assemblent en une **structure cylindrique polarisée, creuse**, de **24nm** de diamètre = le **microtubule**.



# LES MICROTUBULES

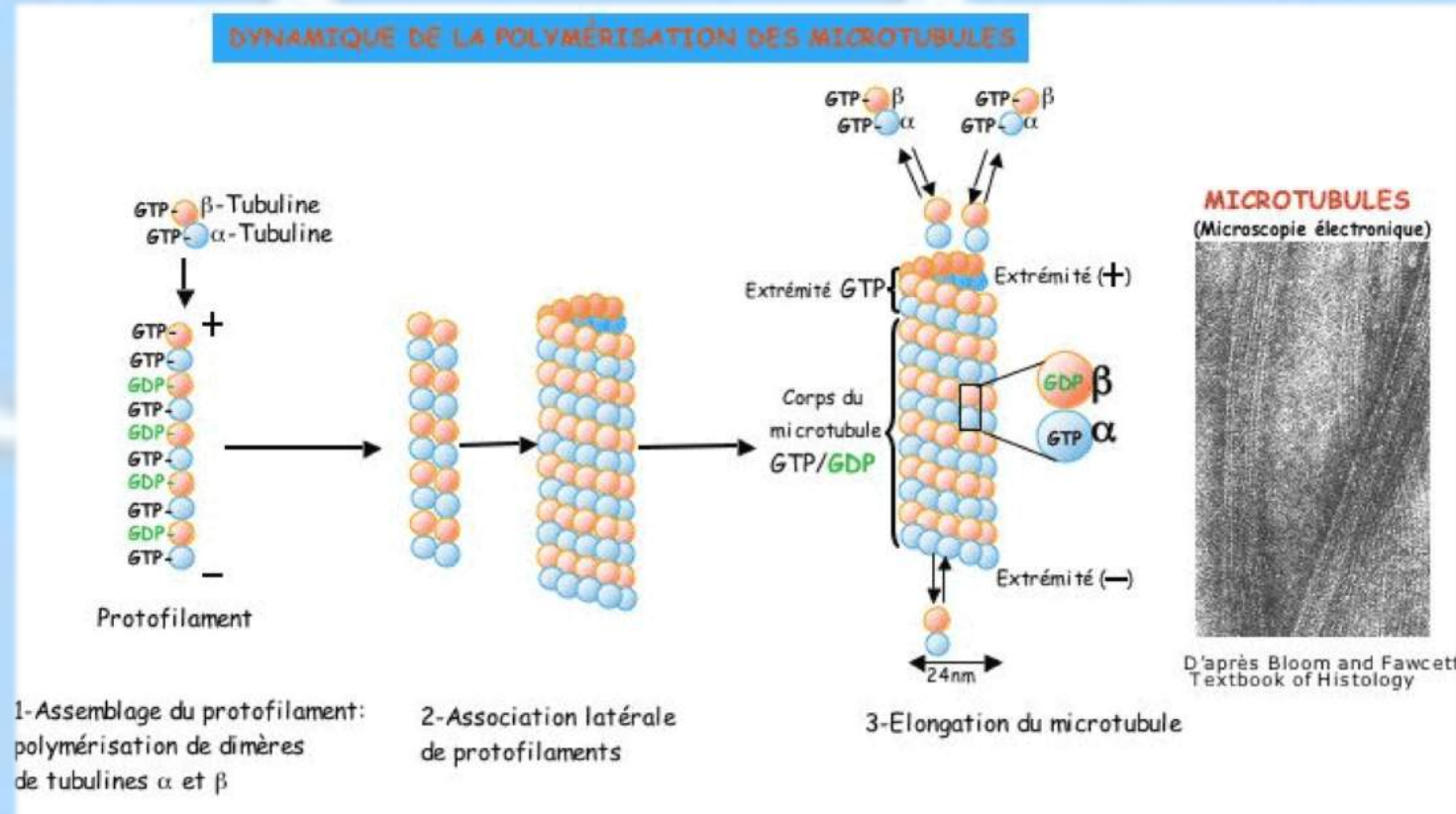


## 1. Structure et polymérisation de la tubuline

\* On se retrouve avec :

✓ **un pôle +** : vers la périphérie cellulaire, associé au GTP  
La polymérisation est plus rapide au pôle +

✓ **un pôle -** : vers le centrosome, associé au GDP  
La dépolymérisation est plus rapide au pôle -





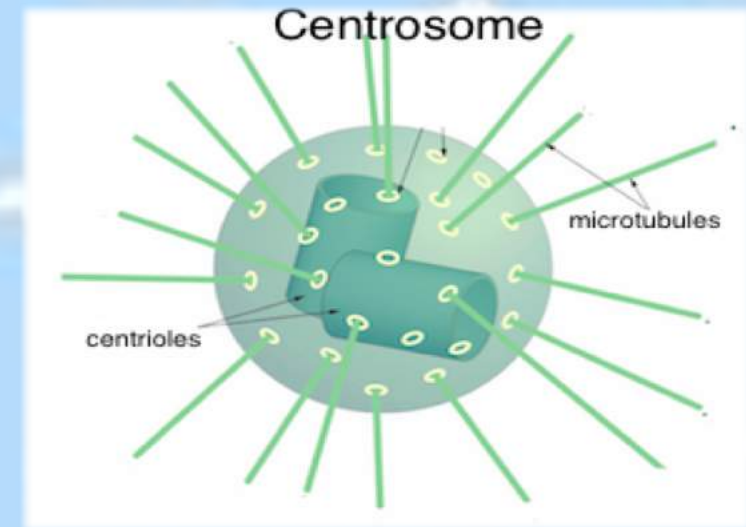
# LES MICROTUBULES



## 1. *Structure et polymérisation de la tubuline*

\*Le centrosome :

- non délimité par une membrane
- formé de 2 centrioles perpendiculaires
- entouré d'une matrice péri-centriolaire
- chaque centriole = 9 triplets de MT spéciaux (avec de la **tubuline  $\gamma$** )





# LES MICROTUBULES



## *1. Structure et polymérisation de la tubuline*

\* Certaines **drogues/médicaments** agissent sur les MT :

- La **colchicine** (traitement de la goutte) et la **vinblastine** (chimiothérapie anti-cancéreuse), **inhibent la polymérisation** de la tubuline.
- Le **taxol**, (chimio), **stabilise** les MT



# LES MICROTUBULES

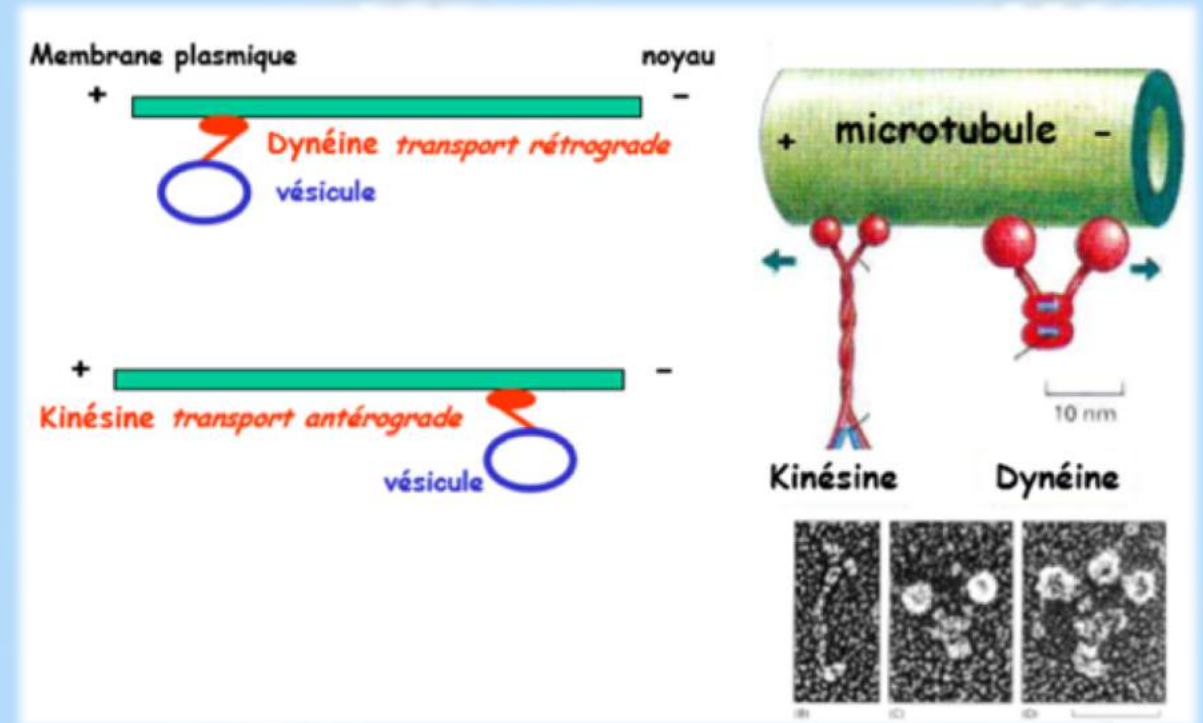


## 2. Moteurs des MT

\* Les MT sont associés à des moteurs =  
la kinésine et la dynéine :

✓ Du corps cellulaire à la synapse  
(extrémité distale de l'axone) →  
transport **antérograde** ou **centrifuge** : par  
la **kinésine ++**

✓ De la synapse au corps cellulaire →  
transport **rétrograde** ou **centripète** : par  
la **dynéine ++**





# LES MICROTUBULES



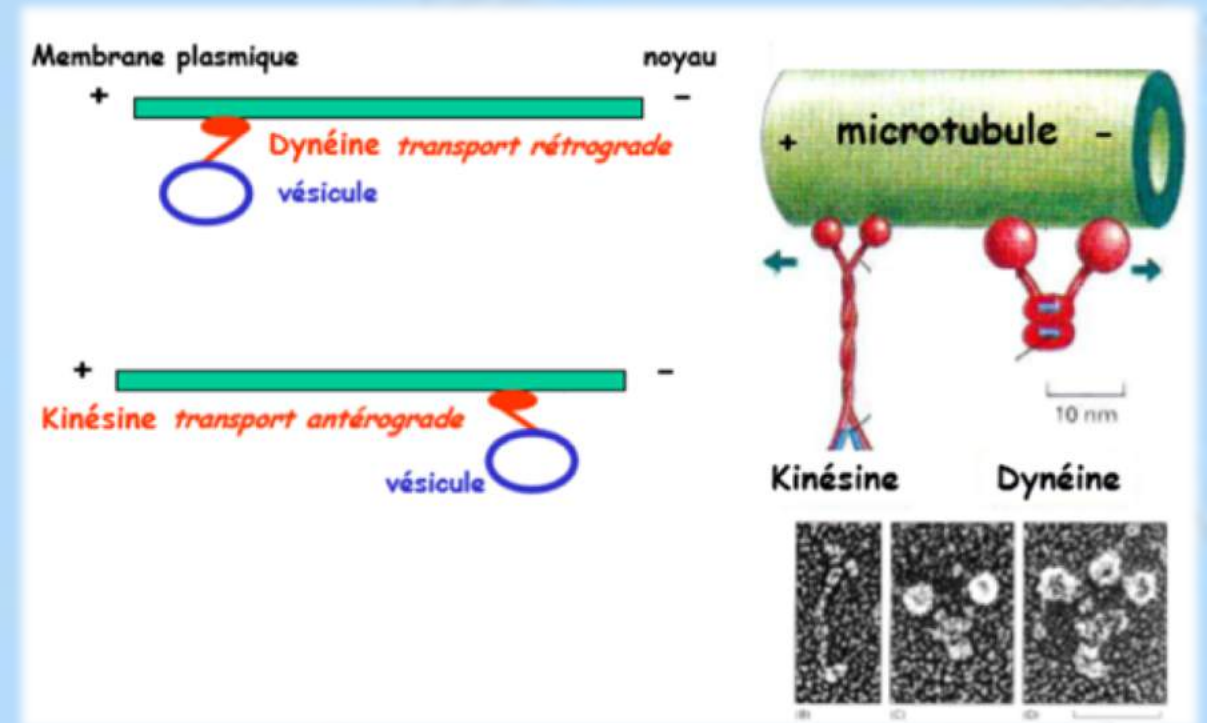
## 2. Moteurs des MT

\* Les kinésines et dynéines ont une structure de base commune :

✓ une tige (2 chaînes légères) : se lie à l'organite à déplacer.  
→ Spécificité d'action.

✓ 2 têtes globulaires (2 chaînes lourdes) : fixées aux MT.

Elles hydrolysent l'ATP (activité ATPasique) → déplacement le long des MT





# LES MICROTUBULES

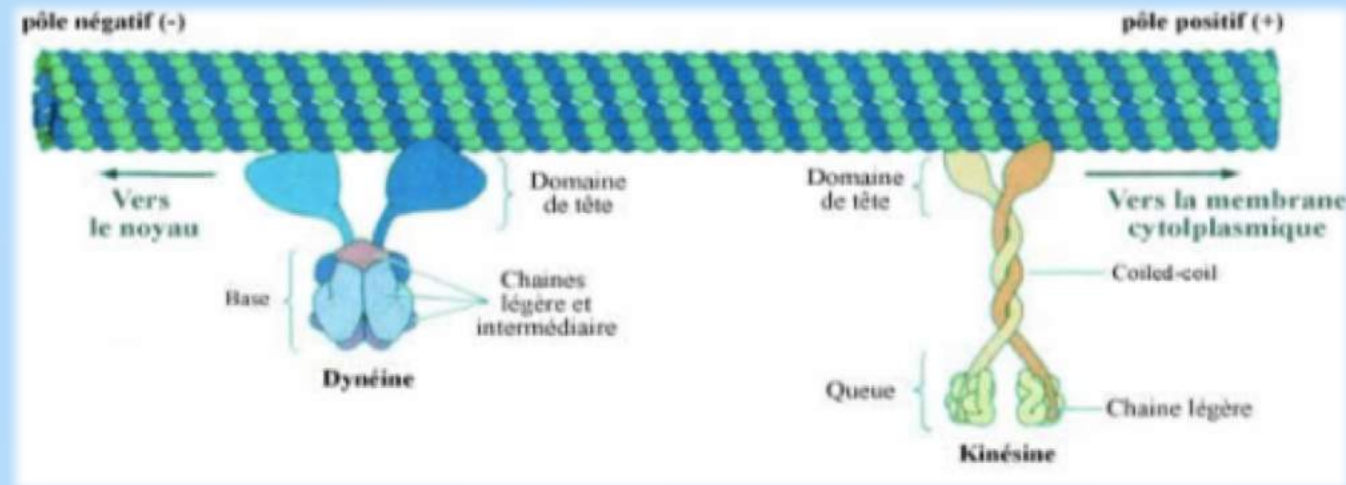


## 2. Moteurs des MT

\* Mécanisme :

Sens de rotation de la tige : détermine l'orientation du transport

- La tête (couplée à l'ATP) **saute de sous-unités  $\beta$ -GTP à la suivante** (uniquement de  $\beta$ -GTP en  $\beta$ -GTP).
- Quand la tête hydrolyse l'ATP, elle **se détache** de la tubuline  $\beta$





# LES MICROTUBULES

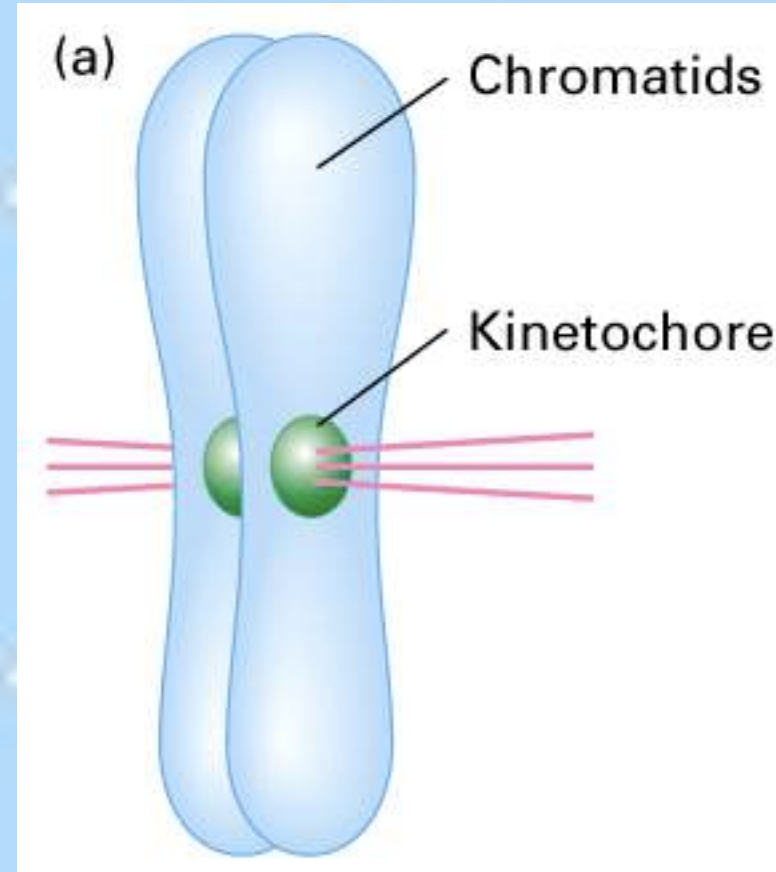


## 3. Rôle des MT dans la mitose

\* les 2 chromatides sœurs sont reliées en leur centre par le **kinétochore**

\* chaque chromatide est condensée par la **condensine**

\* les 2 chromatides sœurs sont reliées et maintenues ensemble par la **cohésine**





# LES MICROTUBULES



## 3. Rôle des MT dans la mitose

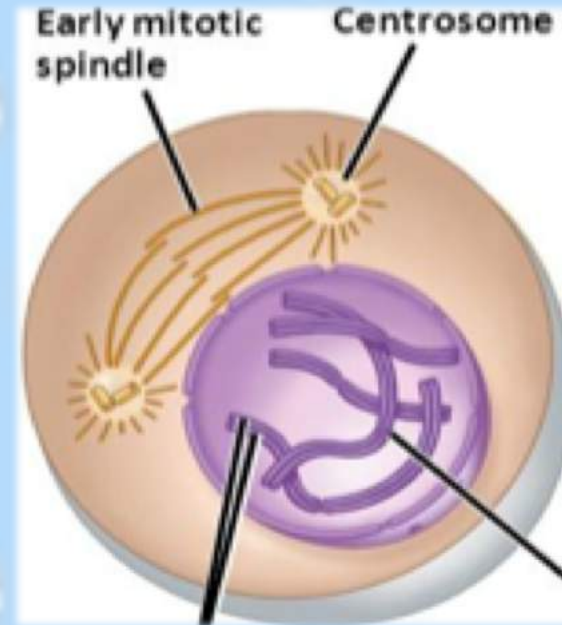
### A. LA PROPHASE :

\* Les chromosomes (condensés par la condensine) **s'individualisent**.

\* Le centrosome se duplique en 2 et ils **migrent chacun** vers un pôle de la cellule.

Les asters = MT rayonnants + centrosome

\* Les MT polaires (ou chevauchants) repoussent les 2 asters aux pôles de la cellule = **fuseau mitotique**.





# LES MICROTUBULES



## 3. Rôle des MT dans la mitose

### B. LA PRO-MÉTAPHASE :

\* Rupture de l'enveloppe nucléaire

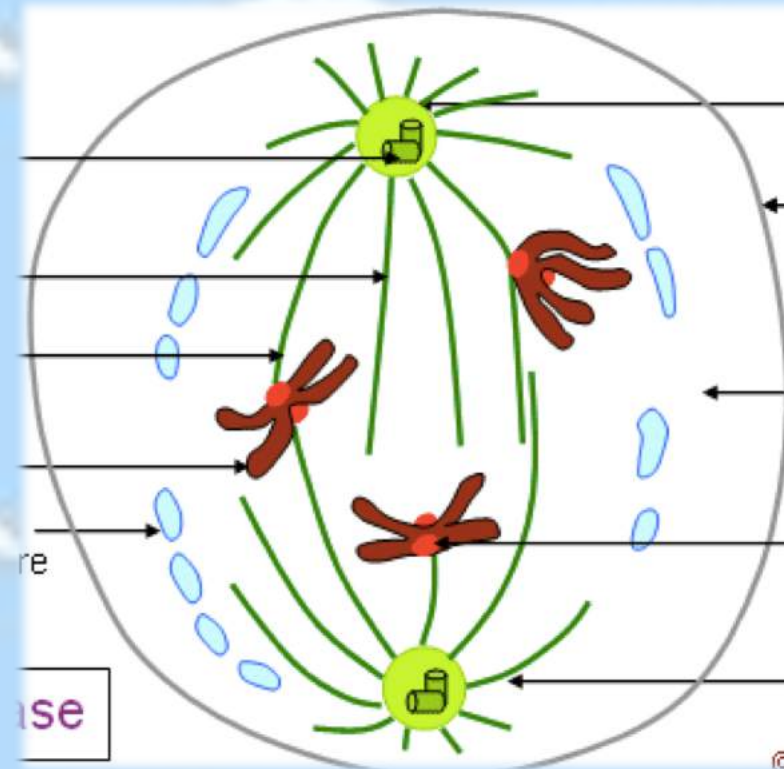
\* Les MT polymérisent vers les kinétochores pour les capturer.

1. attachement unipolaire

2. attachement bipolaire (stabiliser le fuseau)

\* Le MT s'attache au chromosome, il polymérise et le pousse = poussée d'éjection polaire.

Quand le chromosome est au centre de la cellule : *annulation des forces d'éjection*





# LES MICROTUBULES

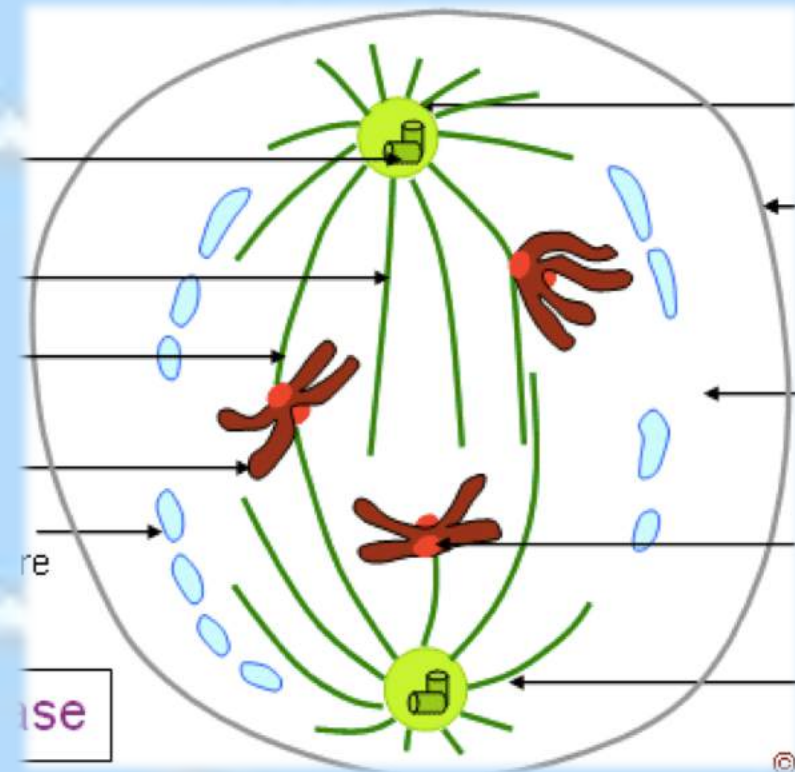


## 3. Rôle des MT dans la mitose

### B. LA PRO-MÉTAPHASE :

\* Les **cohésines** (au niveau des **bras**) sont **détruites** (persistent au niveau du centromère)

\* A la **fin** de la pro-métaphase tous les **chromosomes** sont sur l'équateur du fuseau = la **plaque équatoriale**





# LES MICROTUBULES



## *3. Rôle des MT dans la mitose*

### C. LA MÉTAPHASE :

- \* La pro-métaphase prend fin lorsque le dernier chromosome a été capturé.
- \* La métaphase correspond au checkpoint mitotique, phase courte (non développé à la tut' rentrée).



# LES MICROTUBULES



## 3. Rôle des MT dans la mitose

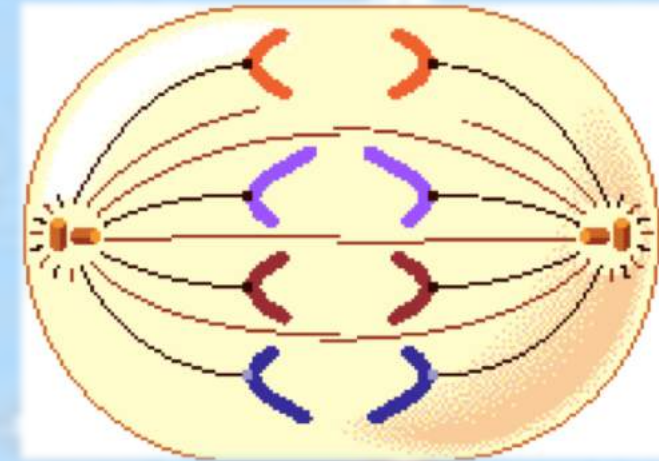
### D. L'ANAPHASE :

\* Les kinétochores se séparent.

Les MT se dépolymérisent à leur extrémité + , tractant les chromatides vers chaque pôle

\* Les 2 lots de chromosomes à 1 chromatide sont rassemblés aux pôles. La cellule commence à s'étirer

\* Un anneau contractile (actine + myosine 2) apparaît au centre de la cellule





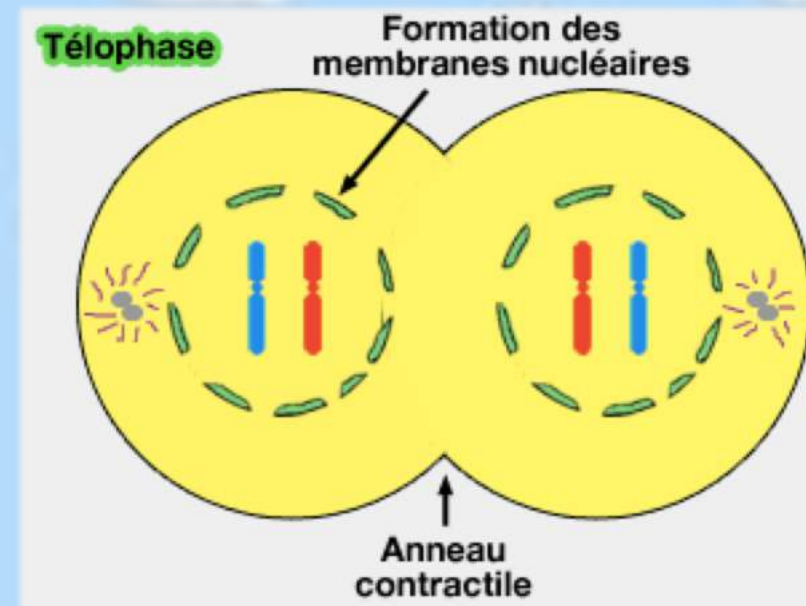
# LES MICROTUBULES



## 3. Rôle des MT dans la mitose

### E. LA TÉLOPHASE :

- \* L'anneau contractile se resserre et la cellule se divise
- \* L'enveloppe nucléaire se reforme.
- \* Les chromosomes se décondensent



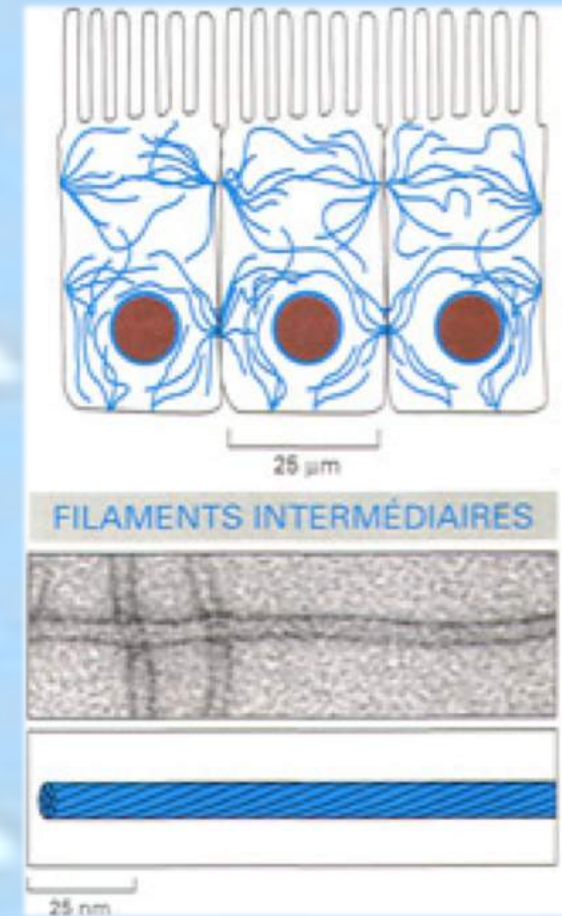


# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



## 1. Structure et assemblage des FI

- \* Les FI ne sont **pas polarisés** ++
- \* Leur formation ne nécessite **pas d'hydrolyse d'ATP/GTP**





# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

## 1. Structure et assemblage des FI

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

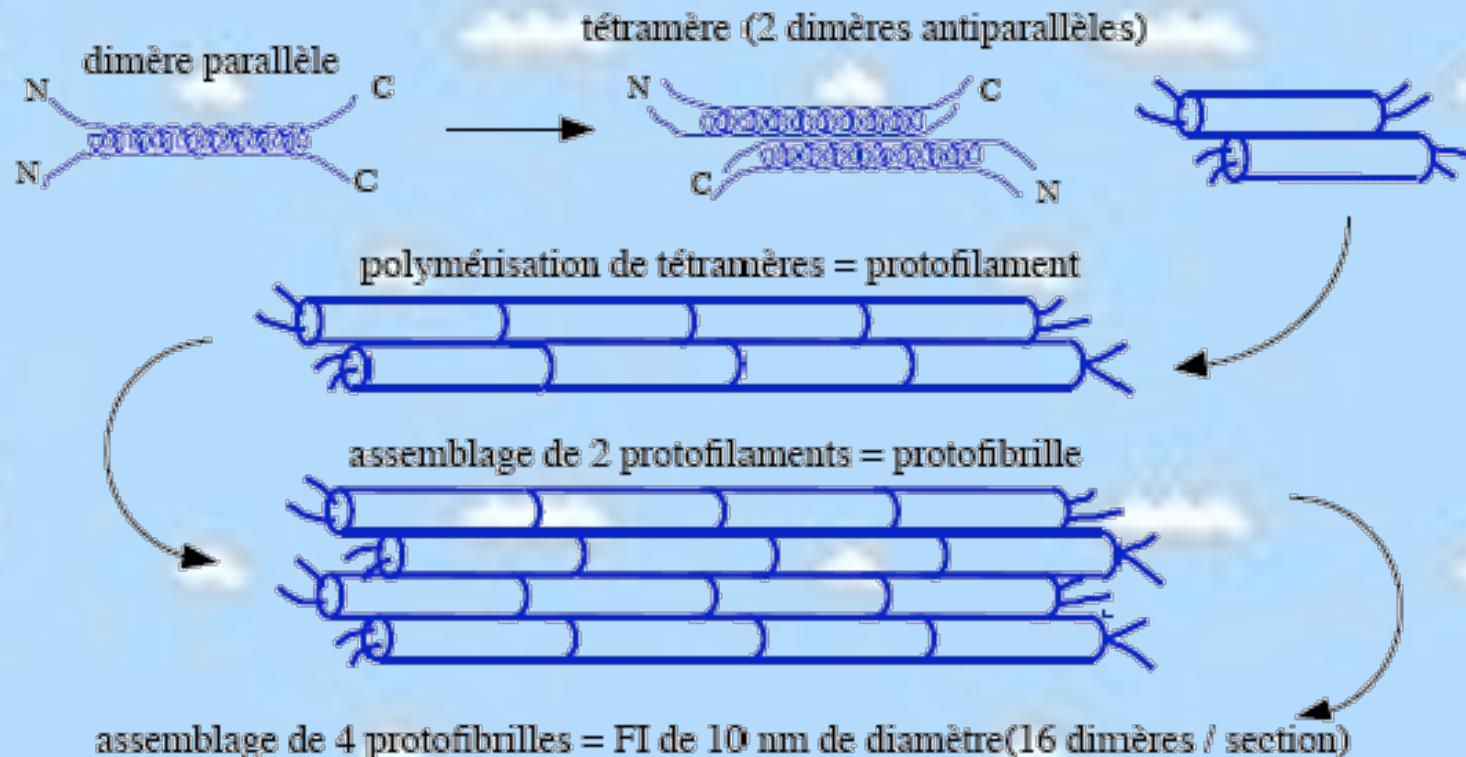


Schéma de polymérisation des filaments intermédiaires



# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



## *2. Différentes familles de FI*

❖ **4 types de FI**, différant par la protéine qui le constitue :

1. Les vimentines : cellules **mésenchymateuses** (fibroblastes, leucocytes...)
2. Les neurofilaments : spécifiques du **SN**, (dans les axones).
3. Les lamines A et B : plusieurs sortes, elles forment un **réseau plaqué** contre la membrane interne du noyau (= la **lamina nucléaire**)



# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



## 2. Différentes familles de FI

### 4. Les kératines :

➤ *intracellulaires*, appelées **cytokératines**, (dans les cellules épithéliales)

➤ *extracellulaires*, (dans la formation des ongles, poils et cheveux).

Des mutations de ces kératines provoquent des maladies « bulleuses »

→ Les FI sont donc **spécifiques de chaque tissu**



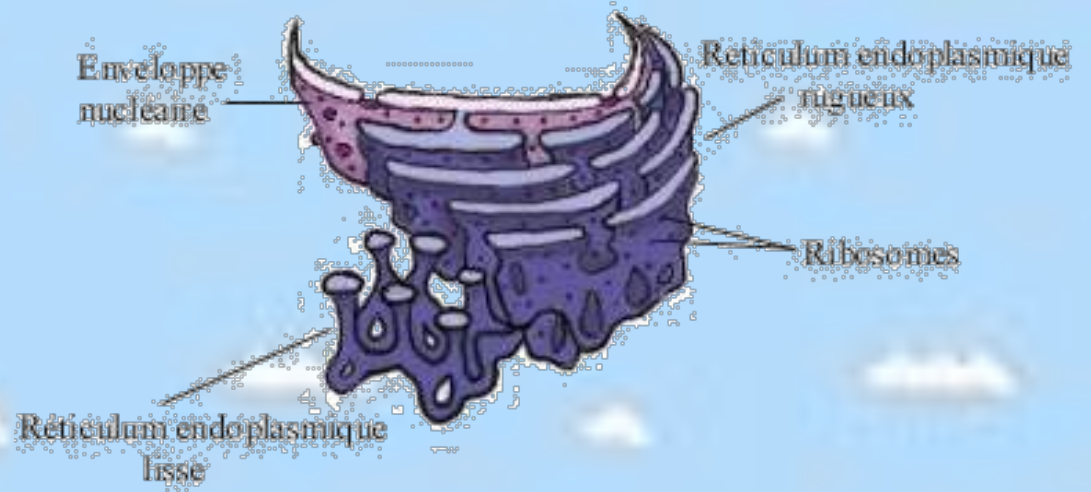
# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



## 3. Rôle des FI au niveau du noyau

\* L'enveloppe nucléaire = **double membrane** (une interne, une externe) en **continuité** l'une avec l'autre et avec le **Réticulum Endoplasmique**.

*La chromatine ne tapisse pas directement la membrane nucléaire*





# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

## *3. Rôle des FI au niveau du noyau*

### A. LES LAMINES :

= protéines nucléaires abondantes

- ✓ **Type A** : du gène LMNA → donne les lamines A et C (épissage alternatif)
- ✓ **Type B** : le gène LMNB1 → donne la lamine B1  
le gène LMNB2 → donne les lamines B2 et B3 (épissage alternatif)



# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



## *3. Rôle des FI au niveau du noyau*

### B. LES FONCTIONS DE LA LAMINA :

- Résistance au **stress**
- **Ancrage aux pores** nucléaires
- Association avec la **chromatine**
- Continuité avec **cytosquelette** cytoplasmique
- **Polymérisation/dépolymérisation** de la membrane nucléaire durant la mitose
- Interaction avec **des protéines régulatrices** de l'expression des gènes



# LES FILAMENTS INTERMEDIAIRES



## 3. Rôle des FI au niveau du noyau

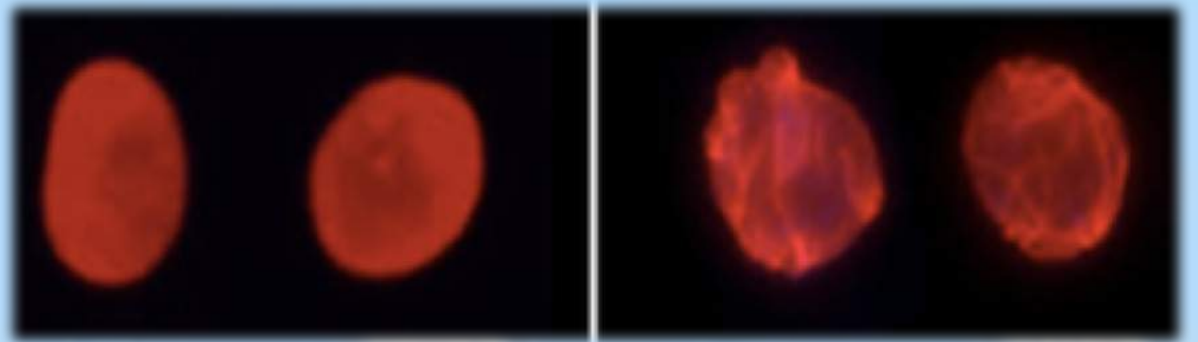
### C. LES LAMINOPATHIES :

= maladies génétiques rares pour la plupart, touchant ++ les gènes donnant :

- ❑ les lamines A et C ou
- ❑ les protéines associées aux lamines

Elles regroupent :

- dystrophies,
- neuropathies,
- désordres métaboliques,
- syndromes de vieillissement prématuré comme la **Progeria d'Hutchinson Gilford**





# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



## 3. Rôle des FI au niveau du noyau

### D. LA PROGÉRIA :

→ l'enfant va vieillir prématurément

#### ⚕ Symptômes :

- Pas de retard mental ++
- Retard du développement physique
- Atrophie : muscles + tissu adipeux
- Ostéoporose
- Retard dentaire, puis perte des dents et des cheveux
- Pas de puberté
- Artériosclérose coronarienne
- Infarctus du myocarde fréquents → décès prématuré (avant l'âge de 20 ans généralement)





# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



## 3. Rôle des FI au niveau du noyau

### D. LA PROGÉRIA :

- Gène responsable : **LMNA** codant pour la **lamine A**
- La mutation est :
  - ✓ Dominante
  - ✓ De novo
  - ✓ Silencieuse
- C'est une **mutation d'épissage ++** :  
déletion des 50 derniers AA du gène





# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



## 3. Rôle des FI au niveau du noyau

### D. LA PROGÉRIA :

➤ Maturation normale de la pré-lamine A en lamine A :

1. farnésylation en C-term : elle est accrochée à la membrane du réticulum endoplasmique (RE)

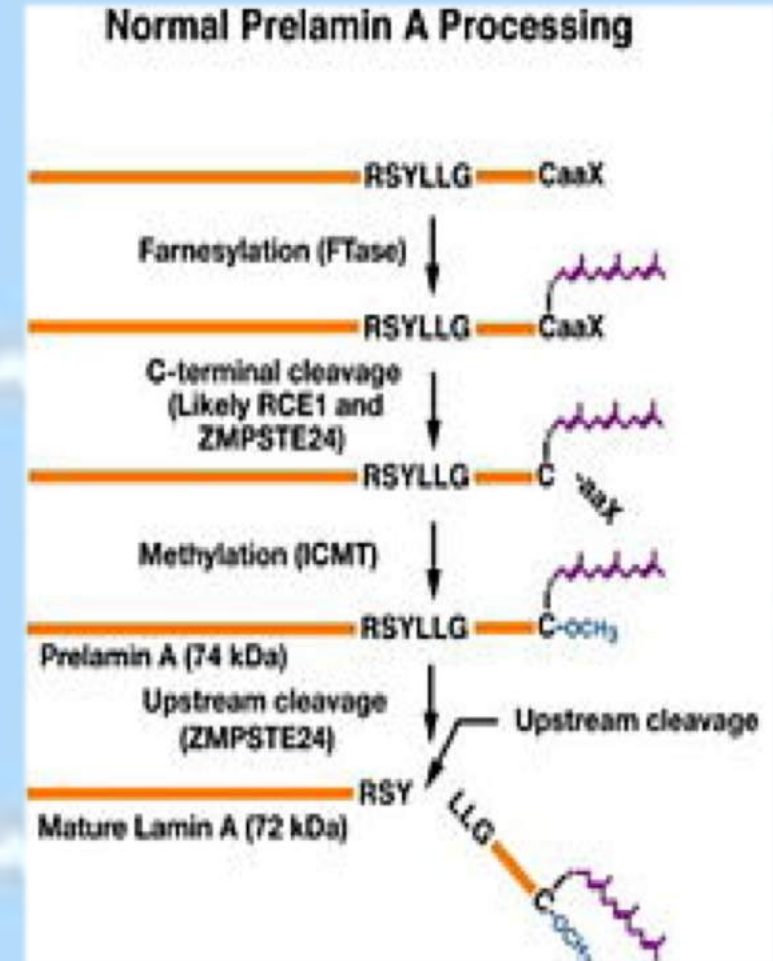
2. Zmpste 24 clive les 3 derniers AA en C-term

3. une carboxyl méthyltransférase, méthyle le résidu C-term,

4. Zmpste 24 clive à nouveau la partie C-term : la protéine est libérée de la membrane → lamine

A

5. la protéine libre atteint le noyau via un pore nucléaire et interagit avec le récepteur protéique de la lamine sur la membrane nucléaire interne





# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



## 3. Rôle des FI au niveau du noyau

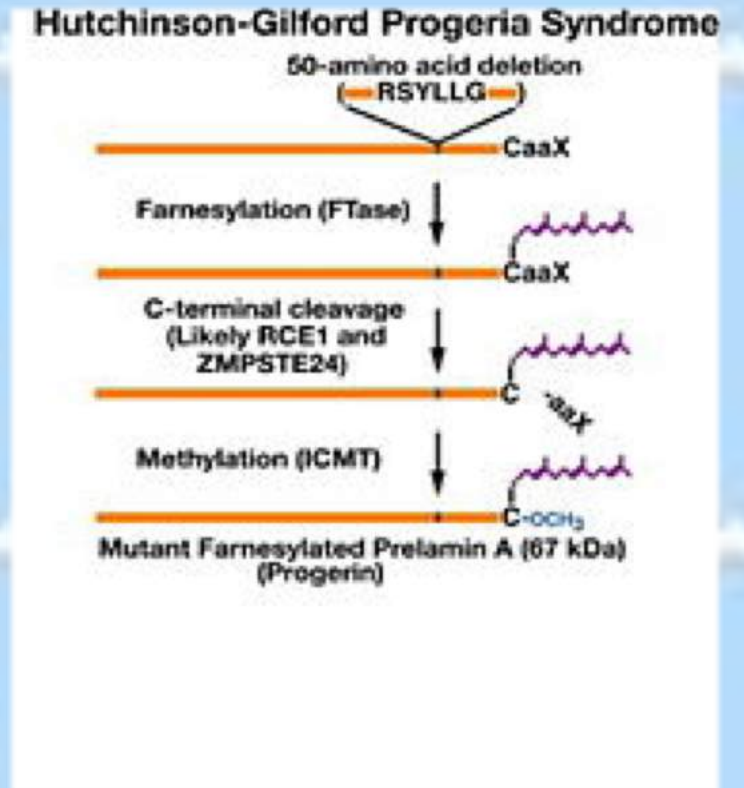
### D. LA PROGÉRIA :

➤ Maturation anormale de la pré-lamine A en lamine A : la progéria

1. La pré-lamine A est **farnésylée**,
2. Puis clivée une première fois par Zmpste 24,
3. Mais **pas de deuxième clivage** à cause de la **délétion** des 50 derniers AA.

→ Elle **reste accrochée sur la membrane du RE** puis arrive à la **membrane interne nucléaire** et s'y **accumule**

❌ L'accumulation de la lamine A farnésylée sur la membrane nucléaire interne est toxique





# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

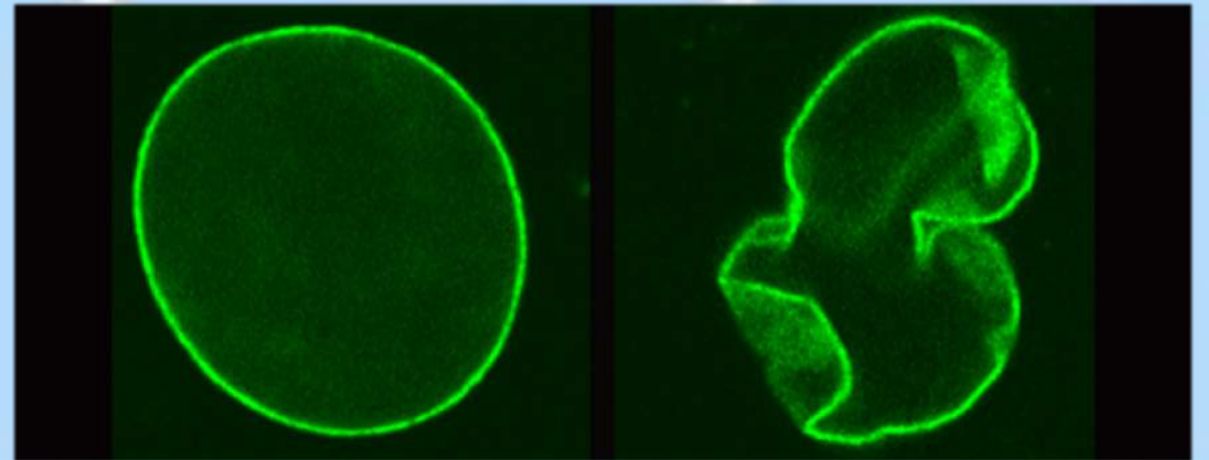


## 3. Rôle des FI au niveau du noyau

### D. LA PROGÉRIA :

#### ➤ Effets :

- Anomalies de l'enveloppe nucléaire,
- Désorganisation de l'hétérochromatine périphérique
- Apparition d'agrégats de pré-lamine A toxique
- Après quelques divisions cellulaires, on observe :
  - Une mauvaise répartition des pores nucléaires
  - La chromatine périphérique quasiment absente





# LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



## 3. Rôle des FI au niveau du noyau

### D. LA PROGÉRIA :

➤ Traitement :

- **Inhibition de la farnésylation** : statines

Mais les lamines A ont commencé à utiliser la géranylgéranylation

- On cherche maintenant à **inhiber farnésylation** (statines) + **géranylgéranylation** (aminobiphosphonates)



# QCM

QCM 1 : A propos des microfilaments du cytosquelette

- A) Ils ne sont pas polarisés
- B) Leur polymérisation nécessite du GTP qui sera hydrolysé en GDP+ Pi au cours de l'élongation
- C) La polymérisation se fait majoritairement au pôle + du microfilament
- D) La phalloïdine est une toxine qui favorise la polymérisation du MF
- E) Tout est faux

# QCM

QCM 1 : A propos des microfilaments du cytosquelette

Réponses justes : C et D

- A) Ils ne sont pas polarisés (*au contraire*)
- B) Leur polymérisation nécessite du GTP qui sera hydrolysé en GDP+ Pi au cours de l'élongation (*c'est de l'ATP*)
- C) La polymérisation se fait majoritairement au pôle + du microfilament
- D) La phalloïdine est une toxine qui favorise la polymérisation du MF
- E) Tout est faux

# QCM

## QCM 2 : A propos des microtubules du cytosquelette

- A) Le pôle + du microtubule est tourné vers le centrosome
- B) Le pôle - du microtubule est tourné vers le centrosome
- C) La kinésine assure le transport antérograde sur les microtubules
- D) La myosine 2 assure le transport rétrograde sur les microtubules
- E) Tout est faux

# QCM

QCM 2 : A propos des microtubules du cytosquelette

Réponses justes : B et C

- A) Le pôle + du microtubule est tourné vers le centrosome
- B) Le pôle - du microtubule est tourné vers le centrosome
- C) La kinésine assure le transport antérograde sur les microtubules
- D) La myosine 2 assure le transport rétrograde sur les microtubules (*c'est la dynéine, la myosine 2 intervient pour les microfilaments*)
- E) Tout est faux

# QCM

## QCM 3 : A propos de la Progeria

- A) Il s'agit d'une mutation d'épissage du gène LMNA codant pour la lamine A
- B) La lamina tapisse la membrane nucléaire externe et permet entre autres une résistance de l'enveloppe nucléaire au stress thermique et mécanique
- C) On observe chez le patient atteint de Progeria un retard mental
- D) La mutation responsable de la Progeria est à l'origine d'une augmentation de chromatine périphérique dans le noyau
- E) Tout est faux

# QCM

QCM 3 : A propos de la Progéria

Réponse juste : A

- A) Il s'agit d'une mutation d'épissage du gène LMNA codant pour la lamine A
- B) La lamina tapisse la membrane nucléaire externe et permet entre autres une résistance de l'enveloppe nucléaire au stress thermique et mécanique (*elle tapisse la membrane nucléaire interne*)
- C) On observe chez le patient atteint de Progéria un retard mental (*pas du tout ++*)
- D) La mutation responsable de la Progéria est à l'origine d'une augmentation de chromatine périphérique dans le noyau (*au contraire, la chromatine périphérique est quasiment absente*)
- E) Tout est faux