

LE CYTOSQUELETTE

INTRODUCTION :

Le cytosquelette est un ensemble de polymère fibreux et de protéines associées.

Il permet à la cellule :

- D'avoir sa forme propre
- D'intervenir dans les déplacements de la cellule, la signalisation et le trafic intracellulaire de vésicules.

Celui-ci se trouve dans le nucléoplasme (partie liquide contenue dans le noyau) ainsi que dans le cytosol.

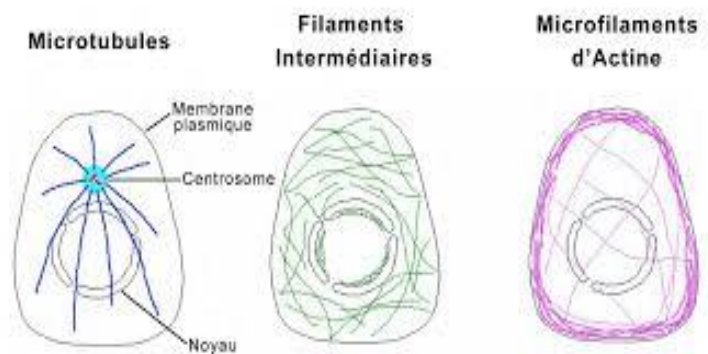
On distingue trois types de filaments :

→ **Microfilament d'actine** : participent aux jonctions d'adhérence, permettent de donner la forme aux microvillosités nécessaires à l'absorption intestinale.

→ **Microtubules** : s'organisent à partir d'un centrosome COMT (centre organisateur des microtubules).

→ **Filaments intermédiaires**.

Dans ce cours nous allons nous intéresser à chacune de ces conformations et comment elles fonctionnent.

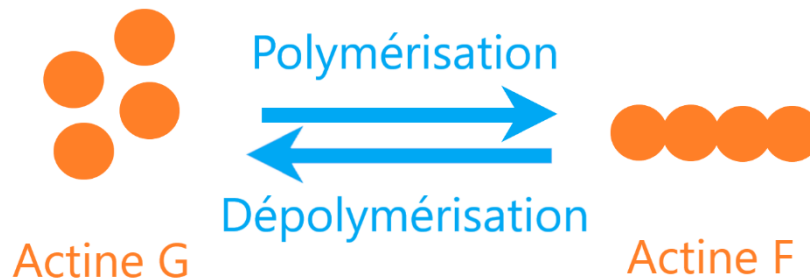


I - LES MICROFILAMENTS

A - Structure et polymérisation de l'actine

Les microfilaments d'**actine** sont en fait des assemblages fibrillaires de « petites boules » associées à d'autres protéines (Microfilament = Filament d'actine F + protéines associées). On a des petits monomères d'actine (un monomère = une petite boule) qui vont se polymériser spontanément pour donner des MF.

1 monomère = de l'actine G (globulaire) = ●
 1 microfilament = de l'actine F (fibrillaire) = ●●●●●



La formation des microfilaments est un phénomène **dynamique**, la molécule se polymérise et se dépolymérise en continu. Du coup la cellule doit réaliser un **équilibre** entre **polymérisation** (= passage d'une actine G à une actine F) et **dépolymérisation** pour assurer ses fonctions de forme et de déplacement. S'il n'y a pas d'équilibre, on peut avoir toute l'actine qui polymérise et un MF trop long, ou à l'inverse, toute l'actine qui dépolymérise et un MF trop court.

Un MF est **polarisé** : on définit un pôle + et un pôle -. La polymérisation et la dépolymérisation se font **aux 2 pôles** du MF, mais à des **vitesse différentes** selon à quel pôle on se trouve.

- Au pôle + → on a de la dépolymérisation ET de la polymérisation
 Mais on a + de **polymérisation**.
- Au pôle - → on a de la dépolymérisation ET de la polymérisation
 Mais on a + de **DÉpolymérisation**.



La polymérisation nécessite qu'il y ait :

- ✓ Du **Magnésium (Mg⁺⁺)**
- ✓ De l'**ATP**

L'Actine se polymérise préférentiellement sous forme ATP-Actine G, et l'hydrolyse de l'ATP en ADP provoquera la dépolymérisation de l'Actine F.

→ Certaines protéines de régulation permettent de réguler cet équilibre. L'activité de ces protéines dépendra des signaux reçus et des besoins de la cellule :

- ✓ La profiline favorise la polymérisation
- ✓ La thymosine β4 favorise la dépolymérisation
(osef des noms c'est juste qu'il faut savoir que des protéines régulent la dynamique.)

Certaines toxines peuvent elles aussi agir sur cette dynamique :

- ✓ La cytochalasine D (dans les moisissures) inhibe la polymérisation en se fixant sur le pôle + donc il y a une dépolymérisation complète *(en gros on bloque la porte d'entrée mais la sortie est toujours ouverte).*
- ✓ La phalloïdine (dans un champignon) favorise la polymérisation en se fixant le long du MF, empêchant la dépolymérisation donc il y a une polymérisation intégrale et

rigidification la structure empêchant les mouvements cellulaires.

- Il faut manger de la viande crue en cas d'ingestion du champignon pour le bloquer.
- On utilise cette toxine + de la rhodamine pour visualiser l'actine.

B - Moteurs moléculaires et contraction musculaire : les myosines

Les MF étant des structures **dynamiques** (*je ne sais pas si vous avez capté mais la notion de dynamisme c'est +++*), ils vont se déplacer les uns par rapport aux autres grâce à un moteur, la **myosine**. Cela va permettre entre autres la contraction musculaire.

L'actine → rôle **STRUCTUREL** // la Myosine → rôle **MOTEUR**.

La myosine est une **protéine** composée de :

- Une **tête globulaire** générant la force **motrice** (site de fixation de l'actine et possédant une activité ATPasique)
- Une **tige** conférant la **spécificité d'action** à la molécule (chaque type de myosine a son propre type de tige).

On a donc différents types de myosines :

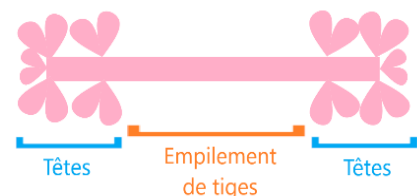
- Les myosines 1 et 5 :

- Leur tige est attachée à une **structure fixe**, généralement aux membranes plasmiques.
- Elles permettent le **déplacement de la cellule** en faisant glisser la membrane sur le squelette d'actine et le **transport vésiculaire**.



- La myosine 2 :

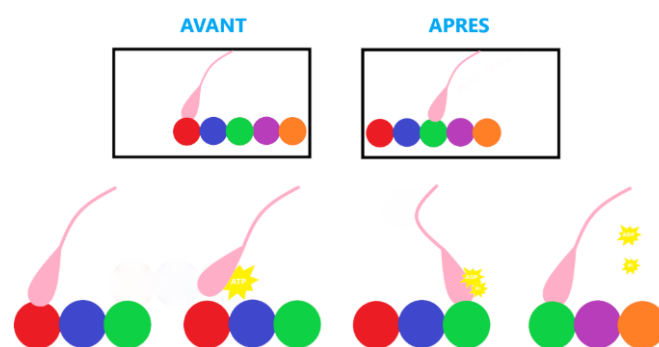
- Elle possède **2 têtes**.
- Elle s'insère **entre** les filaments d'actine.
- Sa tige s'associe à l'actine de l'appareil contractile de la cellule, responsable de la contraction musculaire.
- Les myosines de type 2 sont présentes dans **TOUTES les cellules** (mais en plus grande quantité dans les cellules musculaires).
- Elles forment ce qu'on appelle un filament épais que l'on retrouvera notamment dans les sarcomères (lui-même dans le muscle). C'est un assemblage de centaines de myosine, avec toutes les tiges au milieu et les têtes à l'extérieur. (*Comme on peut le voir sur ce piètre schéma*)



Mécanisme de la contraction :

- ① Initialement la tête de myosine est accrochée à une unité d'actine du MF : c'est une structure rigide.
- ② Un ATP vient se fixer sur la tête de myosine qui relâche donc le MF pour se fixer à l'ATP.
- ③ L'ATP s'hydrolyse en ADP + Pi (grâce à son site ATPase) libérant de l'énergie et permettant un mouvement de bascule de la tête de myosine qui va pouvoir aller s'attacher à un autre monomère d'actine.
- ④ La tête de myosine retourne à son état de rigidité initial dans un mouvement de ressort et perd son ADP et son Pi.

La rigidité cadavérique vient du fait qu'après la mort, le corps ne produit plus d'ATP, donc il n'y en a plus pour se fixer aux myosines et donc pour créer des mouvements !

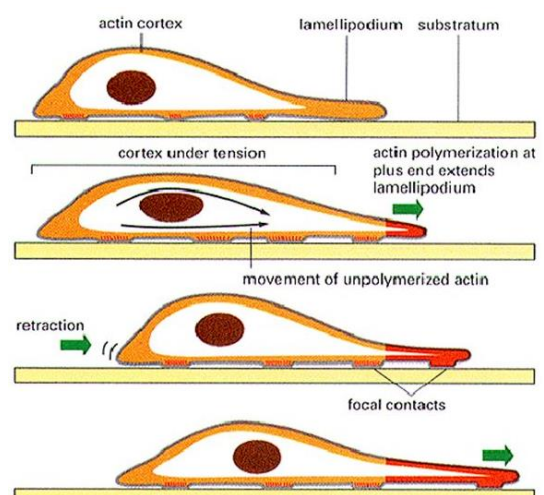


C - Rôle dans la motilité cellulaire

Le déplacement de la cellule se fait grâce à un jeu de polymérisation / dépolymérisation. On considère des fibroblastes (cellules du tissu conjonctif) attachés à un support (tel que la matrice extracellulaire in vivo ou au plastique d'une boîte de pétri in vitro) par des points d'adhésion focaux (sorte de scratch cellulaires).

La cellule va pouvoir se déplacer sur le support de la manière suivante :

- ① Le fibroblaste dispose de points d'adhésion focaux.
- ② On observe une extension cytoplasmique (= un lamellipode) dans la direction souhaitée formant un nouveau point d'adhésion focal plus loin, formé grâce à la **polymérisation du MF d'actine**.
- ③ On assiste à une translocation du corps cellulaire puis une rétractation du point d'adhésion le plus ancien. Le fibroblaste s'est ainsi déplacé.



Donc en gros la cellule envoie une partie de son corps en avant grâce à la polymérisation de l'actine, puis s'accroche avec ses contacts focaux pour que l'expansion reste en avant et ne se rétracte pas. Puis il déplace le matériel cellulaire vers le lamellipode et finalement rétracte le côté opposé.

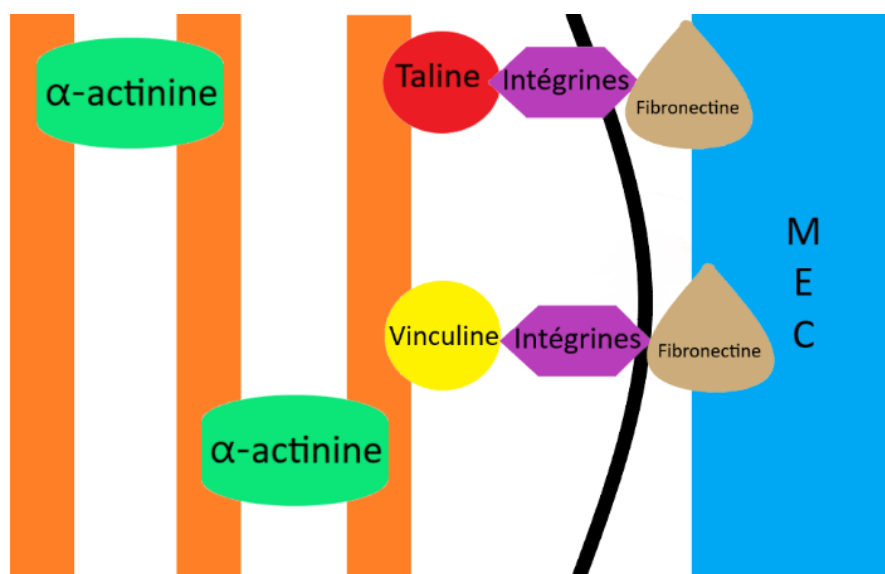
D - Les différents arrangements d'actine

On retrouvera **3** types d'arrangements :

- Les faisceaux larges ou câbles de stress
- Les faisceaux serrés
- Les réseaux

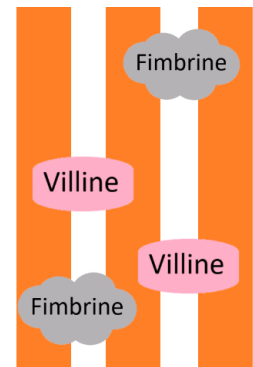
1) Les câbles de stress

- Ils relient les différents points d'adhésion focaux de la cellule. Conférant une **tension** à la cellule, ils permettent sa **rétractation** lors de son déplacement.
- Les filaments d'actine sont disposés **parallèlement** les uns aux autres grâce à l' α -actinine (actinine \neq actine), une protéine qui détermine l'espace entre 2 MF. Ici les MF sont plutôt espacés les uns des autres (d'où l'autre nom : faisceaux larges).
- Les faisceaux larges sont fixés à la membrane plasmique par les intégrines (glycoprotéines transmembranaires qu'on retrouve au niveau des points d'adhésion focaux).
- Entre le microfilament d'actine et les intégrines transmembranaires se trouvent des protéines d'ancrage telles que la vinculine ou la taline.
- L'intégrine quant à elle reconnaît la fibronectine de la matrice extracellulaire (MEC), permettant au final de **rattacher les faisceaux larges** de la cellule à la **MEC**. Les intégrines jouent ici un rôle **structurel** mais également un rôle de **transduction** de signaux.



2) Les faisceaux serrés

On les retrouve dans les lamellipodes, permettant de pousser la membrane plasmique lors du déplacement de la cellule (vu plus haut). Dans le cas des faisceaux serrés, l'espace entre les MF est **moins important** que pour les faisceaux larges. Ce n'est donc **pas l' α -actinine** qui relie les MF parallèlement entre eux ici, mais la **Villine** ou la **Fimbrine**. Les faisceaux serrés ont un rôle **UNIQUEMENT structurel** (pas contractile). Les faisceaux sont tellement serrés que la myosine ne peut pas passer entre les MF (contrairement aux faisceaux larges).



Remarque : On retrouve également des faisceaux serrés dans les microvillosités intestinales.

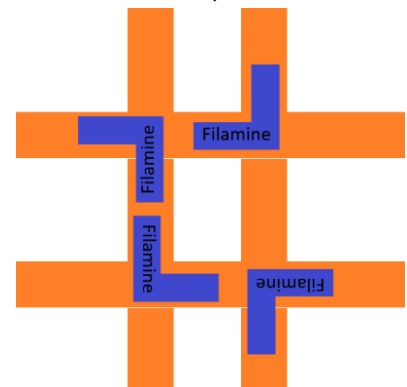
3) Les réseaux

On les retrouve dans le cortex de la cellule.

Les MF d'actine ne sont pas ordonnés et s'entrecroisent pour former un filet, un gel. Ils sont reliés les uns aux autres par des protéines coudées telles que la **filamine**. Ici, **les MF sont perpendiculaires entre eux grâce à la Filamine**. Certaines protéines vont avoir tendance à liquéfier ou au contraire solidifier le système. Par exemple, la Gelsoline :

→ En présence de Ca^{++} (lié à un signal extracellulaire), la gelsoline se fixe au pôle + du MF (lieu majoritaire de polymérisation)

- Cela empêche la polymérisation et favorise la dépolymérisation (désagrégation du MF).
- On obtient alors une liquéfaction du réseau.



4) Le rôle de la myosine

Dans ces 3 conformations, la myosine intervient :

- Pour les **faisceaux serrés** et les **réseaux** : la myosine **1**.
→ Elle se fixe à la membrane plasmique, et joue un rôle sur le front de migration, dans l'extension de la cellule. Elle permet de faire glisser l'actine sur la membrane.
→ La myosine ne peut pas aller **ENTRE 2 MF** des faisceaux serrés, mais elle peut aller **entre 1 MF** qui appartient à des faisceaux serrés et **la membrane !!**
- Pour les **faisceaux larges** : la myosine **2**.
→ Lorsqu'un point focal se détache de la MEC lors de la motilité cellulaire, la myosine 2 permet une petite contraction pour permettre la rétractation de la cellule. D'où le rôle **structurel + contractile** des faisceaux larges.

E - Les autres rôles des microfilaments

Les MF sont utiles dans :

- La contraction musculaire
- La motilité cellulaire
- La mitose
- La structure de la cellule
- Le transport vésiculaire
- La phagocytose

1) La mitose

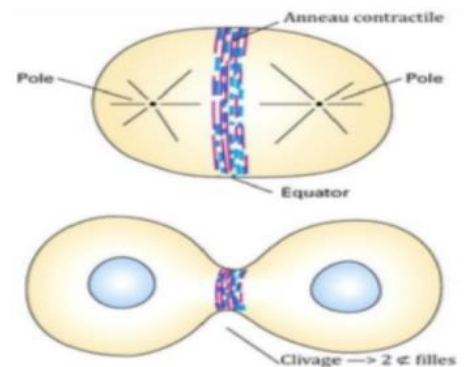
Cytocinèse = division du cytoplasme

Caryocinèse = division du noyau

Au moment de la cytotéière (division de la cellule lors de la mitose), l'actine et la myosine 2 vont participer à la formation de l'anneau contractile à l'équateur pour séparer la cellule mère en deux cellules filles.

L'actine et la myosine 2 sont impliquées dans la cytotinèse.

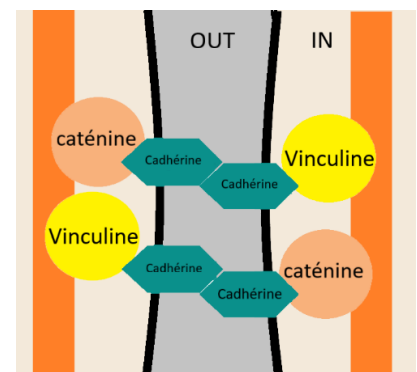
Remarque : La myosine 1 se retrouve principalement au niveau des pôles cellulaires. Et la myosine 2 se retrouve au niveau de la zone de clivage entre les 2 cellules filles. Cependant la myosine 2 n'a aucun rôle dans la **caryocinèse**.



2) La structure de la cellule

Les MF permettent de contrôler la forme et la solidité des cellules : Par exemple, ils permettent de former les **jonctions adhérentes**. Celles-ci sont présentes dans les épithéliums et permettent d'accoler 2 cellules voisines.

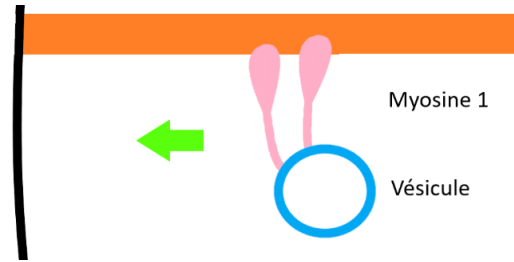
Les MF d'actine de 2 cellules voisines vont être reliés par des protéines extracellulaires : les cadhérines. Entre les cadhérines et les MF d'actine, interviennent des protéines d'ancrage : la vinculine ou la caténine.



3) Le transport vésiculaire

Les différents compartiments du système endomembranaire communiquent par l'intermédiaire de vésicules de transport qui naissent par bourgeonnement du compartiment donneur et qui fusionneront avec le compartiment accepteur pour déverser leur contenu (cf. cours sur les compartiments).

Ici **les myosines 1** sont associées à la membrane de la vésicule : elles entrent en contact avec les MF d'actine et permettent le déplacement de la vésicule dans le cytosol. Les MF d'actine sont un peu comme des rails sur lesquels les myosines vont venir marcher.



4) La phagocytose

Le réseau cortical de MF d'actine va s'épaissir pour ingérer l'élément qui sera phagocyté par la cellule et le faire entrer dans le cytosol.

5) La bactérie Listéria

Cette bactérie rentre dans la cellule hôte et se débarrasse de son phagosome pour accéder au cytosol. Ensuite, elle détourne l'actine de sa fonction, elle la polymérise, ce qui va lui créer une queue et lui permettre d'avancer à grande vitesse et même de se propulser d'une cellule à l'autre.



II - LES MICROTUBULES

A - Généralités

Points communs avec les Microfilaments d'actine	→ Polymère formé d'un assemblage de monomères (MF -> Actine ; MT -> Tubuline) → La polymérisation nécessite de l'énergie (MF -> ATP ; MT -> GTP) → Les filaments sont polarisés → Fonction de transport vésiculaire
Caractéristiques propres aux Microtubules	→ Ils émanent d'un point central dans la cellule : le centrosome → Structure cylindrique (tube creux) de 24 nm de diamètre formé de sous-unités de tubuline

B – Tubuline et polymérisation

La tubuline, une protéine de **type globulaire** abondante dans les axones, peut présenter deux sous-unités :

- ➔ La tubuline α , associée au **GTP**
- ➔ La tubuline β , associée soit à **GTP** soit à du **GDP**

L'unité de base pour un MT, c'est un dimère $\alpha\beta$ de tubuline : tubuline α -GTP et tubuline β -GTP. La sous-unité de base de la tubuline est un hétérodimère $\alpha\beta$.

1) Formation d'un microtubule

Les microtubules sont des structures hautement **dynamiques** (instables) ayant la capacité de croître par incorporation (polymérisation) de nouveaux hétérodimères de tubuline à leurs extrémités ou à l'inverse rétrécir par dissociation (dépolymérisation) desdits hétérodimères.

Ces processus de polymérisation/dépolymérisation de microtubules sont dépendants de l'hydrolyse d'une molécule de GTP sur les sous-unités tubuline.

Ces MT sont responsables de la composition du fuseau mitotique qui permet de séparer les chromosomes lors de la mitose.

Un protofilament = Association de plusieurs **hétérodimères $\alpha\beta$** de manière orientée avec un pôle positif et un pôle négatif.



13 protofilaments = microtubule polarisé et dynamique



Élongation = polymérisation au pôle positif avec des dimères rentrants formés de GTP et une dépolymérisation au pôle négatif avec des dimères sortants formés de GDP.

MnémoMémno : **DÉ**polymerisation = **GDP**

Pendant l'élongation, on a donc :

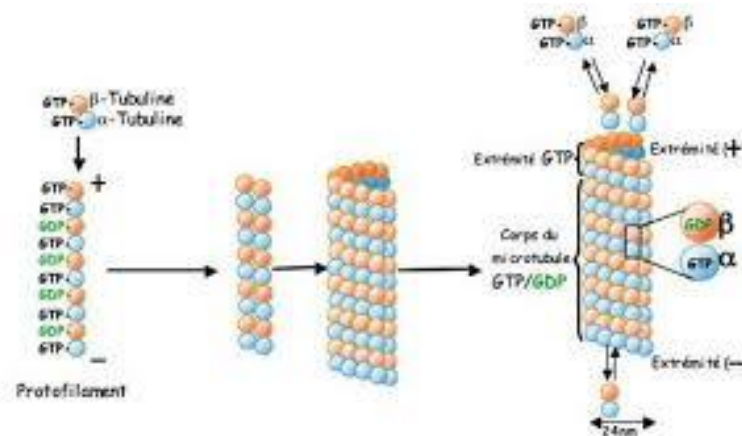
- ➔ Au pôle positif = la tubuline est associée au GTP
- ➔ Au pôle négatif = la tubuline associée au GDP.

La tubuline polymérise spontanément avec ajout de **Mg²⁺** et de **GTP**.

L'extrémité positive est distale, alors que l'extrémité négative est plutôt vers le COMT. Le centrosome est souvent proche du noyau, au niveau de l'appareil de Golgi.

Le microtubule formé possède une structure cylindrique de 24nm de diamètre formé de sous-unité de tubuline.

2) Drogues et microtubules

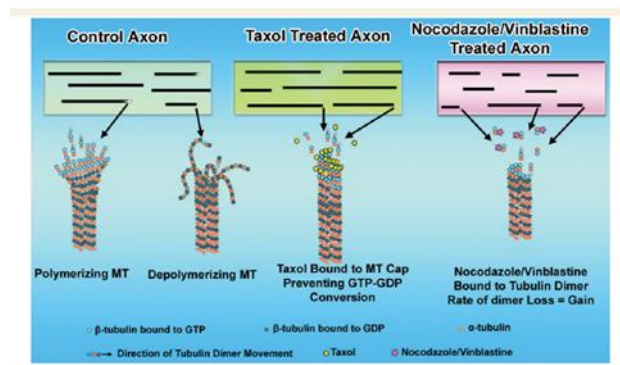


On peut agir sur ces dimères par des **drogues** comme :

- ➔ Le taxol = stabilise les microtubules (normalement dynamiques) et bloque la division cellulaire. Utilisé en chimiothérapie. **Le taxol inhibe la dépolymérisation +++**
- ➔ La colchicine et la vinblastine = empêche la polymérisation en se fixant sur des dimères libres. Le MT ne fait que dépolymériser et donc se rétrécit. Utilisé en chimiothérapie. **La colchicine et la vinblastine inhibent la polymérisation +++**

(*Mnémono* : Les microtubules aiment l'**al**cool et le **vin** (-> fixent sur pôle +) et n'aiment pas les **taxes** (-> fixe sur pôle -)).

En agissant sur les microtubules, ces drogues sont utilisés comme **anti-mitotiques majeurs** (pour lutter contre le cancer notamment). Malheureusement, les chimiothérapies atteignent aussi les cellules saines, d'où les précautions à prendre en cas d'utilisation de ces produits toxiques.



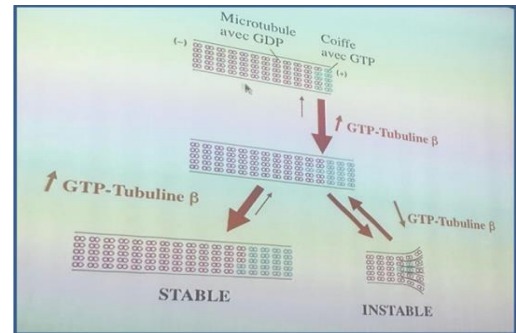
3) Instabilité des microtubules

Le GTP, par ses échanges, permet d'assurer la **stabilité des MT**.

- ➔ Si on **diminue** la concentration intracellulaire en **GTP-tubuline β** , on perdra la coiffe de GTP et donc toute stabilité, **le microtubule se dépolymérisera**.

- ➔ Si au contraire on **augmente** la concentration en GTP-tubuline β , le nombre de tubulines à l'extrémité positive augmente et de facto, on observe une **stabilisation du MT**.

On parle d'**instabilité dynamique** +++



C – Centrosome

- ✓ Centre de formation unique et très dense. Il n'y a **qu'un centrosome par cellule** placé généralement près du noyau (dupliqué pendant le cycle cellulaire).
- ✓ Proche du noyau, proche de l'appareil de Golgi.
- ✓ Structure avec 2 centrioles orientées perpendiculairement composés chacun de 9 triplets de microtubules, entourés d'une matrice péri-centriolaire (MT).

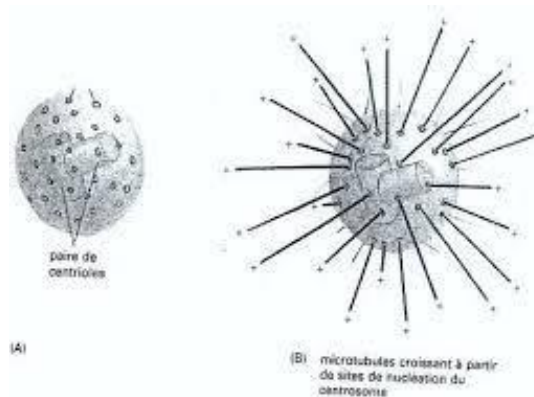
Le centrosome n'est pas délimité par une membrane. On retrouve environ **50 sites de nucléation par centrosome**.

Comment se déroule la polarisation des microtubules ?

- Pôle + = distal (= lieu de la polymérisation)
- Pôle - = adjacent au centrosome (= lieu de la dépolymérisation)

On parle donc de **polarité des MTs** car ils s'organisent tous à partir du centrosome.

La polymérisation est permise par la présence au niveau du centrosomes de tubulines γ qui interviennent dans la formation des MTs.



D – Fonctions des microtubules

Les MT permettent le **transport intracellulaire** des organites (mitochondries, lysosomes...), des vésicules et également des granules pigmentaires.

Ils sont très présents au niveau des neurones afin de **véhiculer les neurotransmetteurs** dans les vésicules.

Au cours de la **mitose** ils ont un rôle très important que nous allons étudier tout de suite.

1) Forme de la cellule

Deux conformations sont possibles :

- Cellules **non polarisées** = microtubules instables
- Cellules **polarisées** = microtubules entrent en interaction avec les protéines de la coiffe et sont stabilisées.

Les MTs vont donc pouvoir se polymériser/dépolymériser en fonction des besoins de la cellule et vont servir d'ancrage/arrimage sus des sous-structures.

2) Transport axonal

Le transport axonal permet le **transport des vésicules synaptiques** le long de l'axe de l'axone et est permis grâce à des **moteurs moléculaires**.

Rappel : La vésicule se recharge en neurotransmetteurs au niveau du Golgi et elle déverse son contenu au niveau de la synapse.

Deux sens de transport sont possibles :

- Un sens **antérograde** : du pôle - vers le pôle +, vers l'extérieur de la cellule, (du CC vers la synapse) = vésicule pleine.
- Un sens **rétrograde** : du pôle + vers le pôle -, vers l'intérieur de la cellule = vésicule vide.

Ce transport ne peut pas avoir lieu sans des moteurs des MTs.

→ Quel sont les moteurs des MTs ? Les moteurs des MTs sont la **kinésine** et la **dynéine**.

→ Quelle est leur structure ?

- Ils ont une base commune :
 - **une tige** constituée de deux chaînes légères (possédant la spécificité d'action) car pouvant se lier à l'organite à déplacer
 - **deux têtes globulaires** constituées de deux chaînes lourdes, fixées au MTs, hydrolisant l'ATP.

- Leurs spécificités :

La tige possède la **spécificité d'action** et les **têtes globulaires** permettent grâce à l'hydrolyse de l'ATP, le déplacement le long des microtubules.

→ La **kinésine** assure le transport **antérograde** (vers le pôle +), donc vers la membrane plasmique. Elle permet ainsi l'**exocytose** des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Elle saute uniquement de sous-unités β en sous-unités β .

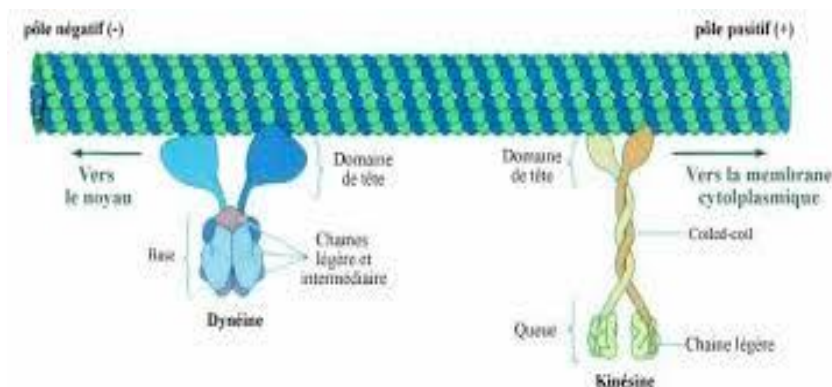
⇒ La **dynéine** assure le transport **rétrograde** (vers le pôle -) pour se recharger en neurotransmetteurs au niveau du Golgi. Elle part de la synapse vers le corps cellulaire.

Mnémono : Je sors chez le kiné et je rentre dîner.

La kinésine et la dynéine se différencient donc par l'orientation du déplacement des vésicules.

On peut transporter par ce biais des neurotransmetteurs, des organites ou d'autres molécules, selon les besoins cellulaires.

Exemple : les mélanophores sont des cellules permettant des variations de pigmentation très rapides. Ce phénomène est dû aux granules comportant les pigments de couleur qui vont se déplacer rapidement et vont être à l'origine de ces variations. Cela dépendra des facteurs qui vont permettre (ou pas) aux granules de se fixer sur les MTs et des moteurs de microtubules.



3) Mitose (phase M)

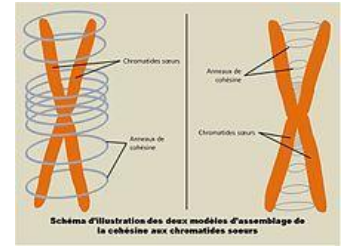
La **mitose** est une phase du cycle cellulaire permettant de séparer les chromosomes d'une cellule mère en deux cellules-filles.

La mitose se déroule en deux événements distincts :

- La **caryocinèse** → division du **noyau** selon 4 phases (prophase, métaphase, anaphase, télophase).
- La **cytocinèse** → division du **cytoplasme**

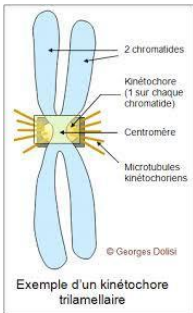
Rappelons qu'il s'est déjà déroulé la phase S de **réplication du matériel génétique** qui nous permet d'obtenir une cellule à chromosomes doubles.

Rappel : en phase G1 nous avons donc deux chromosomes homologues, en phase S, deux chromosomes à chromatide sœur.



Lors de la phase S, les chromatides sœurs vont être rassemblées par des protéines, appelées **cohésines** présentes au niveau du centromère et des bras.

A la fin de la prométaphase, les cohésines sur les bras disparaissent et juste avant la séparation des chromatides sœurs, les cohésines du centromère disparaissent.



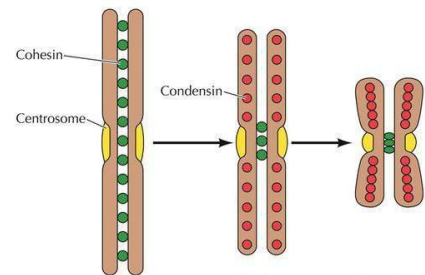
Pour faciliter ce voyage, les chromosomes vont se **condenser** très fortement. Cette forme condensée nous permet de voir des **zones de constriction** (comme s'ils étaient saucissonnés) appelés **kinétochore (structure particulière des centromères)**.

Ces derniers vont être un point d'accroche pour des microtubules favorisant ainsi une bonne répartition des chromosomes.

Cette constriction primaire va définir un bras court et un bras long.

Au cours de la mitose, on retrouve un phénomène de condensation des chromosomes dû à des protéines, appelés des **condensines** qui vont faire des boucles au sein de la chromatide.

L'action cumulée des **condensines** et des **cohésines** permet de faciliter le transport des chromatides pendant la mitose.



a) MPF (Maturation Promoting Factor)

MPF est un **facteur général** pouvant déclencher la mitose et la méiose. C'est une **enzyme** particulière, une **kinase** capable de phosphoryler des substrats (comme l'histone H1), qui permet de contrôler l'entrée en mitose lors de la transition de G2 vers la mitose.

MPF est composé de la **cycline B** et de **CDC2**, une kinase. La kinase CDC2 (ensuite rebaptisée CDK1) doit être associée à la cycline B pour être activée.

b) Étapes de la caryocinèse

PROPHASE

Dans cette phase, les chromosomes ont chacun deux chromatides, sont condensés par la **condensine** et possèdent **deux centrosomes** (car déjà dupliqué en interphase).

MPF (complexe cycline B/CDK1) régule l'entrée en prophase.

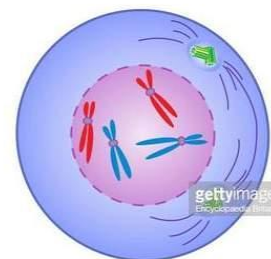
Chacun des deux centrosomes migre vers un pôle de la cellule. Leur migration va entraîner la formation d'aster.

Un aster = microtubule rayonnant et centrosome

Les microtubules polaires, émis par les centrosomes, ont pour rôle de repousser les deux asters aux deux pôles et quand cela est fait, les tensions vont s'équilibrer.

Ces microtubules polaires vont ainsi permettre de maintenir en place et de constituer le fuseau mitotique.

La fin de la prophase est repérable par le fait que les 2 centrosomes ont complètement fini leur migration aux deux pôles cellulaires.



La membrane nucléaire est toujours présente à la fin de la prophase.

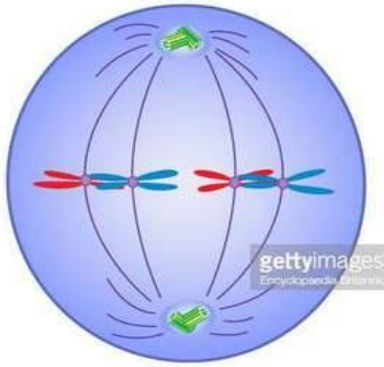
PROMÉTAPHASE

On assiste à la disparition de l'enveloppe nucléaire, ce qui laisse les chromosomes « libres » dans le cytoplasme. On est donc dans le cas d'une mitose « ouverte ».

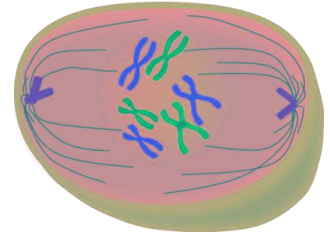
Les microtubules émis par les centrosomes vont venir capter les chromosomes au niveau des **kinétochores** ou bien au niveau **des bras des chromosomes**. On appelle de facto ces microtubules, les **microtubules kinétochoriens** qui vont capturer les chromosomes pour les ramener au centre de la cellule.

Rappel : il y a un kinétochore par chromatide, donc deux par chromosome double.

- Si un seul des kinétochores du chromosome est relié à un microtubule kinétochorien, on parlera d'attachement **unipolaire**.
- Si au contraire les deux kinétochores des chromosomes sont capturés, on parlera d'attachement **bipolaire**.



L'alignement des chromosomes au centre de la cellule se fait sur la **plaque équatoriale** et permet ainsi de bien répartir les chromosomes dans les deux cellules filles.



Pour permettre cet alignement, les microtubules entrent en jeu. Ils vont venir s'attacher sur les kinétochores puis sur les bras des chromosomes en deux temps :

- Les microtubules liés aux kinétochores vont se **dépolymériser** le plus souvent, ce qui va diminuer la longueur du microtubule et donc attirer le kinétochore vers l'un des pôles cellulaires (seulement si attachement unipolaire).
- Les microtubules liés aux bras vont en même temps se **polymériser** pour éloigner les bras vers le centre de la cellule.
Une tension va naître

→ **Ces deux mouvements opposés forment la poussée d'éjection polaire.**

Les microtubules associés aux kinétochores vont finalement se polymériser pour pousser le kinétochore vers le centre de la cellule.

Cela permet de faire baisser cette tension.

Enfin, le chromosome grâce à ces mécanismes va atteindre la **plaque équatoriale** ce qui va annuler les forces de tension ; le chromosome est immobilisé, il n'y a **plus d'éjection polaire**.

C'est donc un système **très dynamique**.

La dernière étape de la prométaphase est la destruction des cohésines présentes sur les bras. A contrario, **celles présentes sur le kinétochore persisteront**.

Quand le dernier chromosome a été capturé et ramené au centre, la prométaphase prend fin.

MÉTAPHASE

La métaphase constitue une étape importante de **checkpoint mitotique** qui permet de vérifier l'**attachement bipolaire** des chromosomes et leur **alignement** sur la plaque équatoriale.

En effet, si un chromosome n'est pas attaché ou n'est pas aligné sur la plaque équatoriale, un **signal inhibiteur** sera envoyé pour que le passage vers l'anaphase ne puisse pas se faire.

Si la cellule ne reçoit pas ce signal inhibiteur, une protéase spécifique des cohésines appelée la **séparine**, viendra détruire la **cohésine** présente au niveau des kinétochores, permettant ainsi aux chromatides de migrer vers les pôles opposés.

Si au contraire la cellule reçoit ce signal inhibiteur, MAD-2 va inhiber APC (une protéine permettant l'entrée en anaphase), et une **sécurine** empêchera la séparine d'exercer son rôle. Quand finalement le ou les chromosomes sont alignés et attachés, APC va s'associer à CDC-20, créant ainsi le complexe APC CDC-20 qui va permettre de détruire la securine. La **séparine peut alors effectuer sa mission**.

ANAPHASE

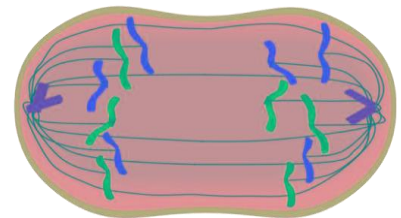
On constate **la séparation des kinétochores**. Les microtubules kinétochoriens se dépolymérisent.

Rappel : la dépolymérisation se passe normalement au pôle -

Ici, **exceptionnellement**, la dépolymérisation se situe au pôle + !

Les chromatides sont tractés à chaque pôle de la cellule, comptabilisant ainsi deux lots de chromosomes à une chromatides à chaque pôle.

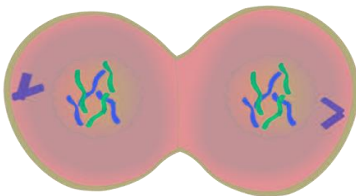
La dernière étape de l'anaphase est la formation d'un anneau contractile d'actine et de myosine 2 dans le plan de l'équateur.



TÉLOPHASE

Ceci est la dernière étape de la caryocinèse.

L'anneau actine + myosine 2 se contracte lentement autour de la cellule comme un sphincter et permet l'apparition de deux cellules filles



Une seconde étape de checkpoint apparaît alors. On retrouve encore APC qui pendant la métaphase était lié au CDC-20 formant le **complexe APC CDC-20**. Cette fois-ci, APC quitte ce complexe pour en former un nouveau avec CDH1, appelé complexe APC CDH1.

Ce nouveau complexe va **dégrader la cycline B**, ce qui entraîne la **chute de l'activité du MPF**.

La deuxième étape de la mitose peut commencer avec la **cytocinèse**, séparation du cytoplasme en deux.

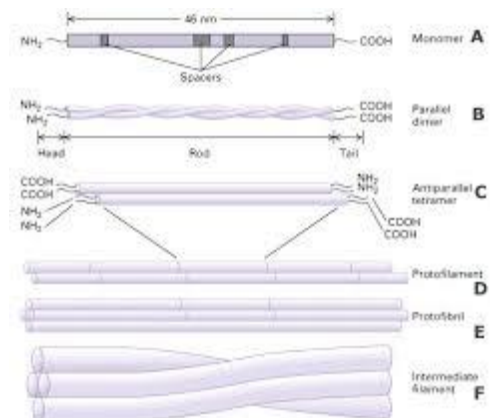
La membrane nucléaire qui avait disparu pendant la prométaphase se reconstitue et entre en phase G1.

III – LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

Les **filaments intermédiaires** sont des protéines sous forme monomérique qui ont une structure protéique secondaire d'une **très grande hélice α** .

A - Comment se forme un filament intermédiaire ?

- Formation par deux monomères d'un **dimère parallèle** avec extrémité N-ter et C-ter du même côté.
- Association **antiparallèle** de deux dimères pour former un **tétramère**.
Absence de polarité et d'orientation, décalage des extrémités.
- Association des tétramères en **protofilament**.
- Association de 4 protofilaments en **protofibrille**.
- Association de 4 protofibrille pour former un **filament intermédiaire** (ainsi constitué de 32 monomères).



Récap :

Monomère \Rightarrow Dimère \Rightarrow Tétramère \Rightarrow Protofilament \Rightarrow Protofibrille \Rightarrow Filament intermédiaire

Fiche d'identité du filament intermédiaire :

- Diamètre = **10 nm** (il porte bien son nom car sa taille est comprise entre les microtubules et les microfilaments).
- Structure = **Solide**, facilement **dépolymérisable**, non polarisée et non orientée à cause des morceaux parallèles ou antiparallèles, pas aussi dynamique que les MTs ou MFs, pas de fixation ni d'hydrolyse d'ATP/GTP.

B – Les 4 familles de filaments intermédiaires

Bien qu'ils possèdent une organisation commune, ils existent de nombreux type de filament intermédiaire dont voici les **4 principales familles** :

Kératine = typique des cellules épithéliales et de leur dérivés (on en retrouve par exemple dans les cheveux ou les ongles).

Les cytokératines forment un réseau intracellulaire (à ne pas confondre avec la kératine) et représentent un point d'ancrage pour sur la membrane (desmosomes).

Lamine A et B = présents dans toutes les cellules, permettent de donner leur forme au noyau.

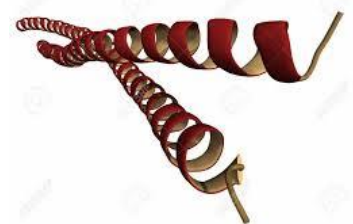
Vimentine = présente dans les cellules du mésenchyme

Neurofilament = présents dans les axones des neurones.

On se sert de ces types tissulaires dans certains diagnostics médicaux avec des techniques d'immuno-histologie par exemple.

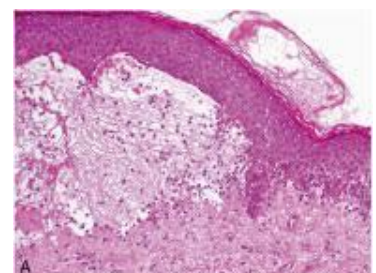
Kératine

Les cytokératines (à ne pas confondre avec la kératine) permettent de donner forme au tissu épithélial et aux cellules épithéliales. C'est également un point d'ancrage des desmosomes (coucou l'histo) qui permettent la jonction entre les cellules épithéliales.



Point patho <3

Des maladies génétiques peuvent apparaître (dite bulleuses car des petites bulles viennent se former sous les peau) à la suite des mutations de certains gènes liés aux kératines. On observe alors une destruction de l'intégrité tissulaire.



Lamine

***Rappel :** L'enveloppe nucléaire est une double membrane, en continuité avec le RE. Comme le RE appartient au système endomembranaire, nous pouvons ainsi dire que l'enveloppe nucléaire appartient aussi au système endomembranaire. L'enveloppe nucléaire présente une membrane externe et une membrane interne qui sont en continuité via les pores nucléaires.*

Les lamine sont des **protéines nucléaires abondantes**, formant une structure filamenteuse.

La partie auto-organisée de la lamine est appelée **lamina** et est accroché sur la **surface interne de la membrane nucléaire** par des protéines associées à la membrane (des récepteurs à la lamine).

Seules certaines portions de chromatine est accrochée à la lamina comme l'hétérochromatine. L'hétérochromatine est la forme condensée de l'ADN. HP1 est une protéine majeure de l'hétérochromatine.

La lamine peut s'accrocher à la membrane nucléaire grâce à :

- Des **récepteurs protéiques**
- La **farnésylation** = attachement à un lipide au niveau de l'extrémité C-terminal (lamine B1 et B2).

1) Fonctions de la lamine

La **lamine** possède de très nombreuses fonctions telles que :

- La **forme** et la **résistance** de l'enveloppe nucléaire aux **stress** (mécaniques, thermiques).
- **Ancrage de la chromatine** (structure adoptée par l'ADN et pour réguler l'expression des gènes).
- **Ancrage des pores nucléaires** permettant le transport des molécules entre cytoplasme et noyau.
- En continuité avec le cytosquelette cytoplasmique et nucléaire
- En interaction avec des protéines régulatrices de l'expression des gènes, du cycle cellulaire, de la différenciation...

2) Diverses familles de lamine

Il existe deux types de lamine, la lamine A et la lamine B.

⇒ Lamine **A** = codée par le gène **LMNA**, sur le chromosome 1. L'épissage alternatif de ce gène permet de former deux transcrits, la lamine **A** et la lamine **C**.

⇒ Lamine **B** = **B1** et **B2** codées par deux gènes différents : la lamine B1 est codée par **LMNB1** et la lamine B2 est codée par **LMNB2**. L'épissage alternatif de LMNB2 permet de former B3. On retrouve la lamine B1 et B2 chez les cellules embryonnaires et chez les cellules souches adultes et la lamine B3 est tissu spécifique et on la retrouve chez les spermatozoïdes.

3) Point pathologie : les laminopathies

Les **laminopathies** sont des pathologies dues à des mutations au niveau des **gènes codants pour les lamine**. Ce sont des maladies génétiques **rare**.

Les gènes codant pour les **lamine A et C** ou encore la protéine **émerine** associée à la membrane nucléaire sont les plus souvent touchées.

Les laminopathies peuvent provoquer :

- ✓ Des **dystrophies et neuropathies**
- ✓ Des **désordres métaboliques**
- ✓ Des syndromes de vieillissement prématuré comme le **syndrome de Hutchinson Gilford-Progeria** (cas extrême et rare).

4) Progeria de Hutchinson-Gilford

Description de la maladie	⇒ Maladie rare génétique ⇒ Forme de vieillissement accéléré ⇒ Syndrome progéroïde segmentaire = ne touche pas tous les tissus (<i>ex : le système nerveux est normal</i>).
Symptômes	⇒ PAS de retard mental ⇒ Retard du développement physique ⇒ Perte de cheveux et de tissu adipeux ⇒ Arthérosclérose coronarienne ⇒ Pas de puberté ⇒ Décès prématuré

Mutation	<p>⇒ Sur le gène LMNA</p> <p>⇒ Mutation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - De novo (parents pas atteints), - Dominante, - Silencieuse (les deux codons codent pour de la glycine). <p>⇒ Mutation d'épissage de l'exon 11 ce qui entraîne une délétion des 50 derniers acides aminés)</p> <p>➔ Accumulation de la forme farnélysée ⇒ reste associée à la membrane nucléaire interne ⇒ Perturbation de son fonctionnement</p> <p>La délétion des 50 acides aminés provoque l'apparition d'agrégats de prélamine, une anomalie de l'enveloppe nucléaire ainsi qu'une désorganisation de l'hétérochromatine périphérique.</p> <p>On retrouve ce phénomène (assez faiblement) durant le vieillissement normal.</p>
----------	---

5) Maturation de la lamine

Maturation de la lamine chez une personne NORMALE	Maturation anormale de la lamine chez une personne atteinte de PROGÉRIA
<p>⇒ Farnésylation de la partie C-term de la pré-lamine A : elle se retrouve accrochée à la face interne de la membrane du réticulum endoplasmique (RE)</p> <p>⇒ Clivage des trois derniers acides aminés par l'endoprotéase Zmpste 24 en extrémité C-terminale.</p> <p>⇒ Méthylation du résidu C-term par une carboxyl méthyltransférase</p> <p>⇒ Clivage de nouveau de la partie C-term par Zmpste 24</p> <p>⇒ Protéine libérée de son ancrage membranaire</p>	<p>⇒ Farnésylation de la partie C-term de la pré-lamine A : elle se retrouve accrochée à la face interne de la membrane du réticulum endoplasmique (RE)</p> <p>⇒ Clivage des trois derniers acides aminés par l'endoprotéase Zmpste24 en extrémité C-terminale.</p> <p>⇒ Méthylation du résidu C-term par une carboxyl méthyltransférase</p> <p>⇒ Protéine reste bloquée dans la membrane du RE mais la continuité avec l'EN permet à la pré-lamine A farnélysée d'atteindre la membrane nucléaire interne.</p>

⇒ Obtention de la lamine A qui rejoint le noyau grâce aux pores nucléaires et va s'attacher à la membrane interne par des interactions protéine/protéine.	⇒ Pré-lamine A ne peut plus être clivée , reste accrochée à la membrane nucléaire et accumulation ⇒ Provoque la maladie.
---	---

Pistes thérapeutiques :

Des **inhibiteurs de la farnésylation** permettraient une réduction de l'accumulation des lamines A farnésylées au niveau de l'enveloppe nucléaire. Cela pourrait être utile dans le cas de la protéine RAS dont la farnéylation implique une mutation retrouvée dans de nombreux cancers.

Des chercheurs auraient testé des **statines** (inhibiteurs de la farnésylation), entraînant une diminution des défauts nucléaires mais les lamines A continuent de s'accrocher à la membrane via une voie alternative, **la géranylgéranylation**.

Un second essai clinique est actuellement en cours qui vise à inhiber :

- à la fois la farnésylation (via les statines)
- et la géranylgéranylation (via les aminobiphosphates).

C'est terminé pour cette fiche toute remise en page et regroupant TOUT le Cytosquelette en 23 pages (si c'est pas beau ça). La fiche est complète donc à taffer sans modération ! Plein de courage pour cette dernière ligne droite, force et honneur <3 - Yamitose