

BIOLOGIE CELLULAIRE

PASS – LAS



MILAN LEBRE
Fiches Tut'Rentrée

*Pr. Gilson
Archéus
Kaaris'tone*





Table des matières

I – Introduction à la biologie cellulaire	p.2
A) Historique	p.2
B) Deux compléments récents à la théorie cellulaire	p.3
C) Généralités sur la cellule	p.4
D) Classement des organismes	p.5
E) Cycle cellulaire & programme de la cellule	p.6
F) Notion de cellules souches	p.7
G) Homéostasie	p.9
II – Cytosquelette	p.10
A) Le cytosquelette : généralités & filaments d'actine	p.10
B) Les microtubules	p.15
C) Les filaments intermédiaires	p.21



Salut les loulous, ici Archéus, membre de l'Église de la Sainte Biocell ! **Petit Disclaimer.** Je vous propose ici les fiches de la Sainte Biocell. Je tiens à dire que je me base intégralement sur les ronéos de l'an dernier, ce qui est logique puisque c'est ce qui se rapproche le plus des cours que vous aurez avec Dieu Gigi dans pas longtemps. Si vous avez acheté le pack des ronéos de l'an dernier, alors mes fiches ne vous apparaîtront que comme une sorte de *réédition*, mais en couleur et avec des illustrations en meilleure qualité. En revanche, si vous ne l'avez pas pris, alors vous pourrez presque bosser dessus, j'ai simplement retiré les parties qui ne sont pas essentielles à la compréhension. Il y a dans cette fiche des points que je n'ai pas abordé en cours, c'est normal, on ne panique pas, je sais ce que j'ai dit et il ne tombera à l'examen que ce que j'ai dit en cours pour ne pas défavoriser ceux qui n'ont pas de compte sur le forum, ou qui n'ont pas d'ordinateur etc.

Pour les petits conseils, d'abord, apprenez vite fait l'alphabet grec, c'est plutôt pratique vous verrez (y a que 24 lettres c'est pas la mort), je vous l'ai mis en annexe. Ensuite, j'ai mis un index avec presque tous les sigles des cours, et je vous ai mis des étymologies parce que les mots savants c'est bien, les comprendre, c'est mieux, et vous les retiendrez beaucoup mieux comme ça. Ce qui est écrit en gris n'est que de l'approfondissement, vous verrez ces éléments au fur et à mesure du semestre, donc c'est optionnel pour la prérentrée, pas de panique, je les ai laissé pour ceux qui veulent approfondir à fond, mais ne paniquez pas parce que j'en ai pas parlé, c'est normal.

Plutôt que de vous faire une fiche par chapitre, j'ai décidé de vous faire une compilation, comme ça c'est plus simple, vous avez tout au même endroit. Bisous les loulous, la Biocell c'est simple en plus d'être sympa, que demander de plus ?

Biologie cellulaire

I - Introduction à la biologie cellulaire

Définitions :

Biologie cellulaire : étudie les processus qui se déroulent dans les cellules ainsi que les mécanismes permettant leur division, leur différenciation, leur survie, leur sénescence et leur mort. Le plus souvent, ces processus sont décrits en termes moléculaires.

A) Historique

1) Première moitié du XIX^e siècle

Théodore Schwann et Mathias Schleiden, biologistes très célèbres, conçoivent le premier principe de la théorie cellulaire : la cellule représente l'unité structurale et fonctionnelle de tous les êtres vivants.

Cependant, les biologistes pensent encore que la genèse des cellules se fait *de novo* à partir d'une masse indifférenciée par une sorte de génération spontanée (notion du cytotblastème), notion que Pasteur a permis d'éliminer†.

2) Seconde moitié du XIX^e siècle

Virchow, physiologiste allemand fondateur de l'anatomie pathologie, énonce le deuxième principe : les cellules proviennent d'une cellule préexistante. Mendel énonce les lois de l'hérédité. Ainsi, la diversité des êtres vivants du XVII^e siècle est remplacée par une notion d'unité fonctionnelle organisée autour de la cellule. La deuxième moitié du XIX^e siècle permet donc des découvertes sur l'unicité et donc finalement la mise en œuvre de cette théorie cellulaire et des principes d'hérédité qui sont indissociables.

3) XX^e siècle

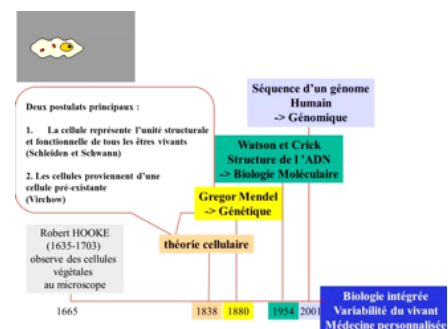
Ce siècle concrétise d'une certaine façon cette unicité du vivant en termes moléculaires. Une date essentielle à connaître est, non pas la découverte de l'ADN, qu'on connaissait depuis longtemps, mais la description de la structure de l'ADN et comment cette structure permet d'expliquer les lois de l'hérédité énoncées par Mendel.

4) XXI^e siècle

On arrive à plusieurs concepts :

- La biologie intégrée ;
- La variabilité du vivant ;
- La médecine personnalisée.

C'est une autre vision du vivant basée sur ces principes unificateurs mais qui permettent d'appréhender la diversité du vivant représentée dans les différents écosystèmes mais aussi représentée par le patient. C'est ce qu'on appelle la médecine personnalisée, une notion essentielle dans la médecine moderne qui est de considérer chaque patient comme un être unique qu'on peut caractériser d'un point de vue moléculaire, qui permet d'avoir des stratégies thérapeutiques adaptées à l'individu en particulier.



† Cf. Histoire de la médecine ; V – La médecine au XIX^e siècle ; D) L'acquisition de la nosologie ; 1) La spécificité ; b) Sur le plan microscopique ; β) La microbiologie ; §1 ; p.68

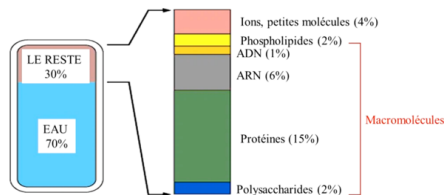
Biologie cellulaire

B) Deux compléments à la théorie cellulaire

1) Premier complément à la théorie cellulaire



Unité de composition des cellules : les activités de la cellule sont gouvernées par les principes de la chimie et toutes les cellules sont faites des mêmes macromolécules.



La composition des êtres vivants est une question qui a été lancinante tout au long du XX^e siècle. Qu'est-ce qui distingue un être vivant d'une structure inanimée comme une pierre ? Le paradoxe apparent étant que les composés d'une molécule sont les mêmes atomes, donc, qu'est-ce qui en fait la spécificité des êtres vivants ?

On peut tirer 3 caractéristiques de ces constituants chimiques du vivant qui les distinguent de la matière inerte :

a) Le principe de sélectivité

Les mêmes éléments chimiques composent la matière inerte et vivante. La matière vivante contient sélectivement un petit nombre de ces éléments chimiques. Les macromolécules contiennent essentiellement quelques éléments : le C, H, O et N. Sauf l'oxygène, ces éléments sont très rares dans la matière inerte. D'autres éléments sont évidemment présents puisqu'ils sont indispensables mais en faible quantité (ex : le fer, nécessaire à l'hémoglobine).

b) La catalyse biologique

Les réactions qui permettent à un être de vivre sont possibles grâce à des catalyseurs, représentés par des enzymes. À *l'ambiante*, les réactions de ce qu'on appelle le métabolisme ne sont pas possibles. Il faudrait pour cela soit mettre beaucoup d'énergie dans le système, soit utiliser des « astuces biochimiques » inventées au cours de l'évolution qui permettent de catalyser ces réactions, les catalyseurs. Ces enzymes sont essentiellement de nature protéique, mais il existe aussi certains ARN qui sont des enzymes, comme les ribozymes.

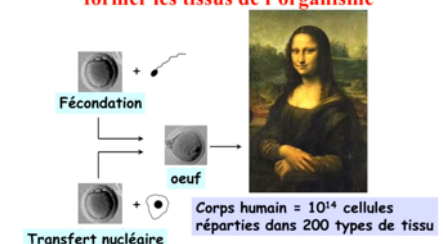
c) Les réseaux d'interactions moléculaires

Toutes ces molécules sont dans des réseaux extrêmement complexes qui donnent une robustesse aux systèmes biologiques en leur permettant de s'adapter à des changements intrinsèques (voire extrêmement importants). C'est la notion d'homéostasie. L'ensemble de ces études de ces réseaux cellulaires s'appelle la biologie systémique.

2) Second complément à la théorie cellulaire

L'œuf est une cellule qui va se diviser pour former les tissus de l'organisme. On rappelle le deuxième principe de la théorie cellulaire : toute cellule provient d'une cellule préexistante. Cette cellule préexistante on la connaît, pour les être humains et beaucoup d'êtres multicellulaires, c'est la cellule-œuf.

2- L'œuf est une cellule qui va se diviser pour former les tissus de l'organisme



† Pas utilisées pour l'homme mais très utilisée chez les animaux pour la science.

Biologie cellulaire

À notre époque, il existe 2 manières d'obtenir une cellule-œuf :

- Fécondation entre un ovocyte et un spermatozoïde ;
- On peut le reproduire en laboratoire par des techniques de clonage[†] qu'on appelle le transfert nucléaire.



Dans les deux cas, on a une cellule-œuf qui contient les molécules de l'hérédité (l'ADN des deux parents) et qui va donner 10^{14} cellules différentes. Ces cellules sont réparties dans 200 types de tissus.

Actuellement, il y a un grand projet dans le monde biologique qui est de répertorier ces 10^{14} cellules et les connaître une par une. C'est ce qu'on appelle l'atlas cellulaire du corps humain. On n'en est pas encore exactement là mais on s'en approche grâce aux techniques d'explorations moléculaires à très haut débit.

Ces 10^{14} cellules issues de l'œuf ne sont que 10 fois moins nombreuses que les bactéries qu'on héberge dans notre corps. Les cellules bactériennes sont beaucoup plus petites. L'étude de ces cellules bactériennes ou microbiote est un domaine médical de biologie extrêmement important qui se développe de plus en plus.

La plupart de ces bactéries et virus associés effectuent des tâches qui sont essentielles pour la survie de l'individu. Comprendre, contrôler, et connaître le microbiote est donc un élément essentiel dans la compréhension des mécanismes physiologiques et physiopathologiques.

C) Généralités sur la cellule

On distingue deux grands types de cellules dans le monde vivant avec des types d'organisation différents :

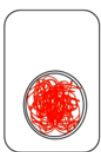
- Les cellules eucaryotes (ex : nos cellules somatiques) ;
- Les cellules procaryotes (ex : bactéries) : généralement plus petites, énucléées.

Notion de traduction & de transcription

La molécule d'ADN porte l'hérédité, c'est-à-dire qu'elle est capable de générer toutes les informations nécessaires à la vie. Or, elle ne peut pas faire cela toute seule, elle a besoin d'être copiée pour exprimer ses fonctions. Sa fonction principale est de faire des protéines. En effet, les effecteurs des fonctions cellulaires sont en grande partie des protéines, que ce soit pour les procaryotes ou eucaryotes.

La première étape pour passer de l'ADN à une protéine ne se fait pas toute seule, elle nécessite des processus particuliers et notamment un intermédiaire qui s'appelle l'ARN. L'expression de la molécule d'ADN, appelée aussi flux de l'expression génétique se fait en deux grandes étapes :

1. La transcription : la molécule d'ADN est copiée en une molécule d'ARN_m qui lui ressemble ;
2. La traduction : passage de l'ARN_m à une protéine.



Dans une cellule procaryote, du fait de la présence de l'ADN chromosomique directement dans le cytoplasme, la traduction se fait en même temps que la transcription dans le même compartiment cellulaire. On dit que la traduction est co-transcriptionnelle.

Dans une cellule eucaryote : les K sont séparés du cytoplasme par la membrane nucléaire. La transcription se fait au sein du noyau. L'ARN_m est ensuite exporté vers le cytoplasme où il est traduit en protéine. La traduction et la transcription sont donc découplées.

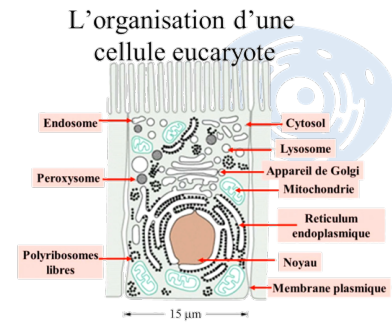


Biologie cellulaire

Globalement, l'organisation d'une cellule eucaryote est représentée de la manière suivante (voir ci-contre) :

On retrouve dans une cellule :

- Un noyau central qui contient les K, c'est-à-dire le matériel génétique hérité de nos parents ;
- Le cytoplasme/cytosol ;
- Des compartiments membranaires qui vont assurer les différentes fonctions de la cellule.



Chacun de ces compartiments a une fonction spécialisée :

- La mitochondrie est la fabrique d'énergie chimique de la cellule ;
- Les lysosomes, sortes d'estomacs de la cellule, ont un milieu très acide qui permet d'assimiler les éléments dont elle a besoin pour sa construction et sa reproduction ;
- Les péroxyzomes sont des sortes d'usines métaboliques et de détoxification de la cellule ;
- Il y a également tout un réseau membranaire, le système endomembranaire, qui part de l'enveloppe nucléaire. Il commence par le réticulum endoplasmique lisse et le réticulum endoplasmique granuleux. Ce système est en connexion directe avec une autre structure membranaire : l'appareil de Golgi, qui va donner naissance aux endosomes.

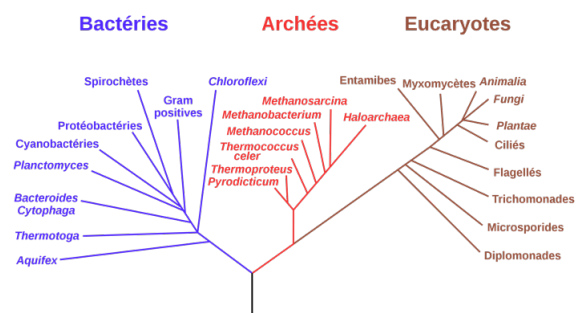
Toutes ces structures membranaires ont des fonctions particulières. Pour donner une idée générale, c'est ce qui permet la synthèse et la maturation de catégories de protéines essentielles pour la cellule mais qui seront aussi sécrétées à l'extérieur où elles pourront agir par exemple comme une hormone, une molécule de signalisation, un anticorps...

D) Classement des organismes

En termes évolutifs, ces différences structurales entre eucaryotes et procaryotes se reflètent, mais pas complètement, avec l'évolution des espèces. Dans les années 1960, on s'est aperçu que les procaryotes pouvaient être divisés en 2 branches évolutives extrêmement différentes :

- Les bactéries ;
- Les archées[†] ;

Donc, tous les procaryotes ne sont pas des bactéries.



Les archées

Les archées sont donc des procaryotes particuliers. Elles ont été découvertes récemment car elles vivent dans des conditions extrêmes de θ , de salinité, d'anoxie... On dit qu'elles sont extrémophiles. Les archées contiennent entre autres :

1. Des bactéries hyperthermophiles, qui peuvent vivre à plus de 100°C ;
2. Des bactéries hyperallomorphes, qui vivent dans des milieux saturés en sel ;
3. Des bactéries acidophiles, qui peuvent vivre à un pH très bas comme le pH 1.

Ces bactéries offrent un grand intérêt en biotechnologies car leur capacité à vivre dans des conditions extrêmes fait qu'elles ont développé des enzymes particulièrement thermostables. Ces enzymes peuvent être utilisées en biologie moléculaire mais aussi dans des techniques médicales comme la PCR.

Si on distingue d'un point de vue évolutif ces archées des bactéries c'est que de manière assez surprenante la physiologie moléculaire de ces archées est plus proche des eucaryotes que des bactéries. Toutefois ce sont bien des procaryotes puisqu'elles n'ont pas de noyau.

[†] Du grec « αρχαιος » qui signifie « originel, ancien ».

Biologie cellulaire

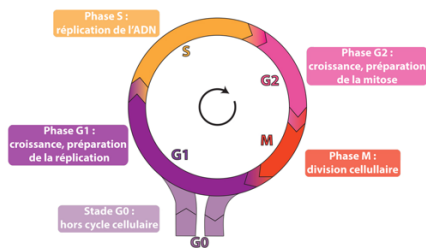
On ne connaît pas précisément l'origine de la cellule originelle qui aurait donné naissance aux eucaryotes, aux bactéries et aux archaées, mais les scientifiques l'ont appelée LUCA (Last Universal Common Ancestor).



E) Cycle cellulaire & programme de la cellule

Une étape importante dans la vie des cellules c'est la capacité à se reproduire, c'est ce que l'on appelle la division cellulaire. Cette division ne se fait pas de manière spontanée, c'est un processus assez complexe avec plusieurs étapes.

On peut représenter cela sous forme d'un cycle : le cycle cellulaire.



On va s'intéresser à 2 étapes particulièrement importantes :
 - La phase S : c'est l'étape qui fait démarrer le cycle cellulaire. Elle représente la synthèse de l'ADN : l'ADN de la cellule mère est dupliqué en 2 ADN généralement identiques, c'est ce qu'on appelle la réplication ;
 - La phase M ou mitose : division de la cellule mère.
 On ne passe pas de la phase S à M directement. Il y a d'autres phases intermédiaires, appelées « Gap » :

- Phase G1 (Gap1) : entre la phase M et la phase S ;
- Phase G2 (Gap2) : entre la phase S et la phase M.

Il faut savoir que toutes les molécules de la cellule (mitochondries et autres compartiments cellulaires) sont dupliqués, pas seulement l'ADN. Cela se fait en grande partie pendant la G2 qui est une phase de croissance cellulaire.

Pendant la phase M, on retrouve des « sous-phases ». On distingue 2 phénomènes :

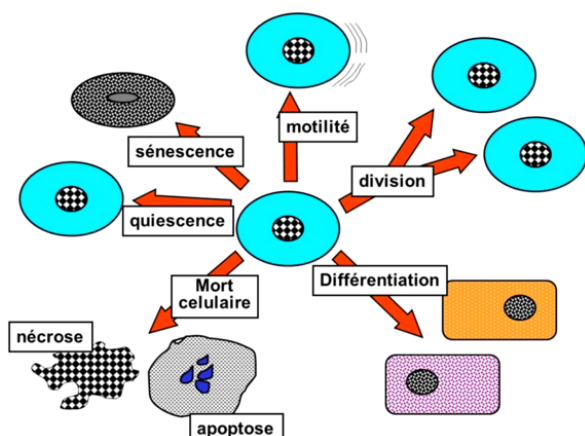
- La caryocinèse : division du noyau (prophase, métaphase, anaphase, télophase) ;
- La cytokinèse : division du cytoplasme.

De manière générale, la cellule aime bien le principe d'économie. Pour ne pas dépenser son énergie pour rien, elle ne va dupliquer son ADN que si elle décide de se diviser. Pour se diviser, elle doit recevoir des ordres. C'est cela qui fait qu'on a des organes qui fonctionnent bien : on divise les cellules seulement quand il faut les diviser et pas n'importe comment, sinon cela forme des tumeurs et cancers.

Sont représentés ici de manière schématique tout ce que peut faire une cellule.

Elle peut :

- Se diviser pour donner 2 cellules filles ;
- Se déplacer, c'est ce qu'on appelle la motilité. Elle va obéir à des fonctions spécifiques qui lui permettent de se mouvoir (elle ne va pas se mouvoir n'importe comment ou n'importe quand, c'est très régulé) ;
- Se différencier, se spécialiser pour effectuer des fonctions spécifiques à chaque organe ;



Biologie cellulaire

- Être en quiescence : elle reste au repos, c'est-à-dire qu'elle ne se divise pas, est métaboliquement active mais ne pourra pas se remettre à se diviser. Même si la cellule reçoit des ordres pour se diviser, elle ne pourra pas les reconnaître ni les exécuter. Cela peut poser problème dans certains cas pour le renouvellement des tissus. Ces cellules sénescents contribuent au vieillissement des organes ;
- Mourir : les cellules ont différentes façons de mourir :
 - Elles peuvent se suicider : mort cellulaire programmée ou apoptose ;
 - Elles peuvent aussi subir des attaques physiques, chimiques, et dans ce cas-là meurent pas un processus chimique très différent : la nécrose.

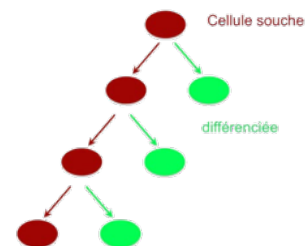
Aparté sur la différenciation

La cellule, par principe d'économie, ne va pas dupliquer son ADN pour rien. Si elle va rester dans un état où elle ne va pas se diviser pendant longtemps voire pour toujours (par exemple, une cellule en différenciation terminale, comme un neurone ou une cellule musculaire qui n'a plus pour vocation de se diviser, le but va être la transmission de l'information neuronale ou la contraction musculaire), elle va juste s'arrêter avant la synthèse de l'ADN à ce qu'on appelle la transition G1/S. On appelle cela l'arrêt G0. On y retrouve aussi généralement les cellules en quiescence et en sénescence.

F) Notion de cellules souches

1) Caractéristiques

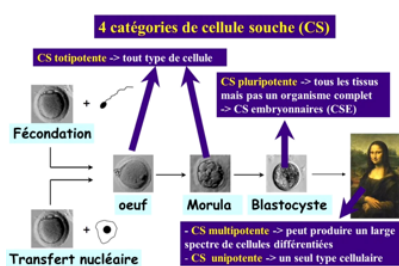
La notion de cellules souches résulte du 2^e principe de la théorie cellulaire. La cellule souche par excellence est la cellule-œuf. C'est une cellule qui va se diviser pour former tous les tissus de l'organisme.



Les cellules souches ont des caractéristiques communes :

- Ne sont pas complètement différenciées (elles sont partiellement différenciées ou totalement indifférenciées) ;
- Capables de se diviser ;
- Capables d'auto-renouvellement. Leur division est asymétrique : la cellule souche ne va pas donner 2 cellules filles identiques, mais une qui va être son exacte copie (ce sera donc la cellule en auto-renouvellement) et l'autre qui va s'engager dans un processus de différenciation ;
- Se différencient à la demande : il y a des facteurs cellulaires et solubles qui vont induire les différenciations en fonction du moment, de l'organe, du besoin, etc.

2) Catégories de cellules souches



On distingue 4 types de cellules souches. Durant l'embryogenèse, on a d'abord l'œuf puis le stade morula. On a alors des cellules souches totipotentes. L'œuf et les composants de la morula sont capables de donner tous les types de cellules de l'organisme et donner un organisme complet. On a ensuite le stade blastocyste où l'embryon commence à se former. Les cellules souches sont alors pluripotentes : elles peuvent former tous les tissus mais pas un organisme complet. En font partie les cellules souches embryonnaires, qui sont les cellules de la masse interne des blastocystes.



Biologie cellulaire

Dans l'organisme adulte, on a encore des cellules souches. Elles ont des capacités plus restreintes mais sont essentielles pour renouveler nos organes et faire en sorte qu'ils fonctionnent bien :

- Cellules souches multipotentes : peuvent produire un large spectre de cellules différenciées (ex : cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse) ;
- Cellules souches unipotentes : produisent un seul type cellulaire (ex : cellules souches hépatiques qui s'activent par exemple après exérèse chirurgicale du foie).

3) Les cellules souches adultes

Chaque tissu a sa logique. Il y a des cas qu'on connaît très bien et il y en a d'autres où la localisation des cellules souches n'est pas encore si évidente. La localisation des cellules souches peut être difficile car elles sont présentes en faibles quantités. Il existe des marqueurs spécifiques de ces cellules. Quand on les connaît, il est alors facile de les identifier.

Exemple de tissus à renouvellement rapide

<i>Peau</i>	On renouvelle notre épiderme tous les 30 jours. Une source majeure de cellules souches est le follicule pileux. Ces cellules souches peuvent migrer : <ul style="list-style-type: none"> - À l'intérieur de la peau pour former le follicule pileux ; - Vers l'épithélium pour former les kératinocytes.
<i>Épithélium intestinal</i>	L'épithélium intestinal est formé d'une crypte et d'une lumière avec des villosités. Au fond de la crypte, il y a quelques cellules souches qui vont, à la demande, se diviser et migrer le long de l'épithélium. Au fur et à mesure de leur migration, ils vont se différencier en entérocytes. On régénère 10^8 cellules intestinales par jour.
<i>Sang</i>	On retrouve dans la moelle osseuse des cellules hématopoïétiques, qui sont des cellules multipotentes régénérant les cellules sanguines (globules blancs, globules rouges...). On régénère 10^{13} cellules sanguines par jour.

5) Exemples d'applications médicales

Ces cellules souches ont de multiples applications médicales et notamment dans le domaine de la médecine régénérative de ce qu'on appelle la thérapie cellulaire. Voici quelques exemples :

- Greffe de moelle osseuse hématopoïétique dans certaines leucémies ;
- Faire de la peau artificielle à partir de cellules souches unipotentes de l'épiderme pour les grands brûlés ;
- On a de plus en plus d'essais cliniques d'injection de cellules souches multipotentes dans des cas où il y a une dégénérescence tissulaire (ex : infarctus, neurodégénérescence...) ;
- Il existe un type de cellules souches qu'on sait reproduire en laboratoire qui ne sont pas les cellules souches embryonnaires, mais les IPS, qu'on peut former à partir de n'importe quelle cellule adulte. Les IPS sont un espoir pour la médecine car elles n'impliquent pas de repasser par le stade embryonnaire et donc de poser des problèmes éthiques.

L'utilisation de cellules souches reste toutefois source de problèmes :

- Source des cellules souches ? ;
- Problèmes éthiques de l'utilisation des cellules souches embryonnaires (notamment chez l'homme) : espoir avec les IPS ;
- Quantité suffisante ? Contrôle qualité ?
- Rejet de greffes : des autogreffes sont donc privilégiées quand c'est possible ;
- Cancérisation (tératome) : il faut faire très attention car si les cellules souches sont mal programmées ou qu'elles échappent à la programmation normale, elles peuvent être le point de départ de cancers ;
- Fusion des cellules souches adultes avec des cellules différenciées (pas un problème pour les cellules musculaires squelettiques, naturellement multinucléées).



Biologie cellulaire

G) Homéostasie

1) Généralités sur l'homéostasie



L'homéostasie au niveau biologique est synonyme d'équilibre. Ce terme a été employé pour la première fois par Walter Cannon (physiologiste américain) pour décrire la capacité d'un organisme à restaurer son état originel suite à une perturbation.

Walter Cannon était frappé par le fait que les organismes sont « *composés d'une matière caractérisée par une instabilité et une variabilité extrêmes, sont parvenus à apprendre à préserver leur stabilité et la constance de leur état en présence de conditions qui devraient en toute logique se révéler profondément perturbatrices* ».

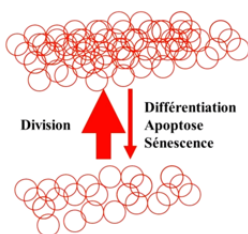
Notre corps est en équilibre instable, c'est-à-dire que si on sort de cet équilibre, il faut pouvoir y revenir afin de maintenir la bonne santé de nos organes et de notre organisme. Ex : si on mange trop de gâteau, on va tout de suite augmenter l'insuline pour diminuer la glycémie et la ramener à un niveau optimum par rapport à la physiologie. Cette notion d'homéostasie s'applique à l'organisme dans son entier, mais s'applique aussi au niveau cellulaire.

2) Homéostasie cellulaire

Au niveau des cellules, il y a une balance entre leur division, leur quiescence, leur sénescence et leur mort. Tous ces mécanismes sont extrêmement contrôlés pour avoir des organes qui ont la bonne taille, la bonne composition et qui peuvent revenir à leur équilibre physiologique après une perturbation. En physiologie, lorsqu'on sort de l'équilibre, on appelle cela un « stress ». Dans les principes chimiques du vivant, l'homéostasie est ce qu'on appelait la robustesse avec les réseaux d'interactions moléculaires. Il est essentiel de maintenir un nombre constant de cellules. Ainsi, le nombre de cellules qui vont être formées doit être à peu près équivalent au nombre de cellules qui vont mourir ou se différencier.

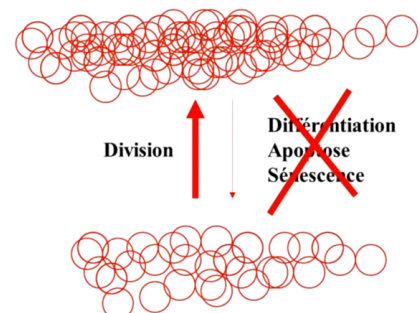
Exemple des cellules souches intestinale : les cellules souches au fond de la crypte vont migrer et de manière concomitante avec les cellules en haut de la villosité qui vont mourir à un taux équivalent au nombre de divisions.

Cette homéostasie cellulaire implique des mécanismes de régulation extrêmement précis. S'ils sont inefficaces il y a un problème. L'exemple le plus classique est le cancer :



- S'il y a plus de divisions que de morts (par augmentation anormale du nombre de divisions ou rupture du mécanisme de régulation du cycle cellulaire), par une anomalie cellulaire ou génétique, il va y avoir des organes qui vont devenir de plus en plus gros et les fonctions des cellules vont être perdues parce qu'elles sont en nombre supérieur et perdent certains niveaux de régulation cellulaire ;

- Il peut y avoir également l'effet inverse : les mécanismes de régulation de la division sont normaux mais les cellules sont incapables de mourir. Il y a donc ici aussi une accumulation de cellules.

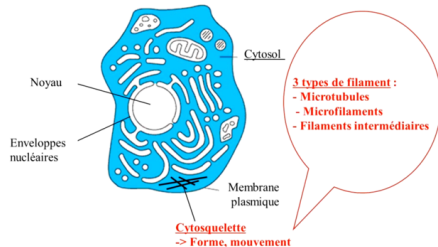


Biologie cellulaire

II – Cytosquelette

A) Le cytosquelette : généralités & filaments d'actine

1) Généralités



Le cytosquelette regroupe un ensemble de polymères fibreux et de protéines associées.

Le cytosquelette est à bien différencier des compartiments membranaires présents dans le cytoplasme.

Les cellules eucaryotes possèdent un cytosquelette, sorte de squelette dynamique, constituant un réseau de filaments formés de polymères protéiques.

Il est composé de 3 types de filaments :

- Les microfilaments ;
- Les microtubules ;
- Les filaments intermédiaires.

On retrouve le cytosquelette dans :

- Le cytosol (partie liquide du cytoplasme où baignent les organites) ;
- Le nucléoplasme (partie liquide contenue dans le noyau, par exemple pour les filaments intermédiaires types lamines) ;
- Sous la membrane plasmique dans le cortex cellulaire.

Le cytosquelette est responsable de phénomènes dynamiques dans la cellule mettant en jeu des actions de polymérisation/dépolymérisation.

2) Les microfilaments

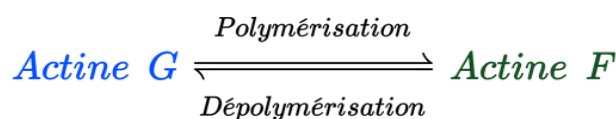
a) Structure & polymérisation de l'actine

La structure de base des microfilaments est l'actine. C'est une protéine abondante de la cellule : $\approx 5\%$ de la masse protéique des cellules correspond à l'actine, mais dans une cellule musculaire ce chiffre monte à 20% .

On la retrouve sous 2 formes :

- Sous forme libre (soluble, toute seule, non polymérisée), c'est-à-dire en monomère (l'actine G) ;
- Sous forme de polymères, c'est-à-dire de filaments (l'actine F).

L'actine G se polymérise spontanément, lorsque c'est le cas, cela forme de l'actine F (forme polymérisée de l'actine).

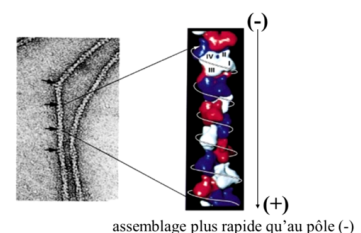


La cellule doit réaliser un équilibre entre polymérisation (passage d'une actine G à une actine F) et dépolymérisation pour assurer ses fonctions de forme et de déplacement.

Microfilaments = filaments d'actine F + protéines associées

Un microfilament est polarisé : on définit un pôle + et un pôle -. La polymérisation et la dépolymérisation se font aux 2 pôles du microfilament, mais à des vitesses différentes selon si on est au pôle + et au pôle - :

- La polymérisation se fait majoritairement au pôle +† ;
- La dépolymérisation se fait majoritairement au pôle -.



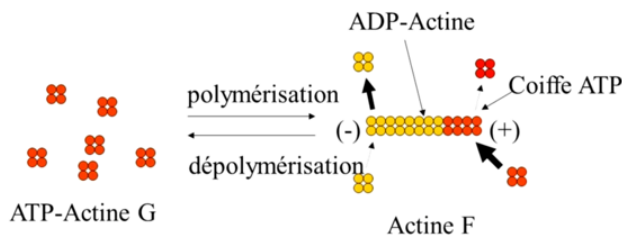
† Mais attention, car elle peut également se faire au pôle -, c'est juste qu'elle est plus rapide au pôle +.

Biologie cellulaire

La polymérisation est très instable : c'est-à-dire qu'une polymérisation sur le pôle + correspond à une dépolymérisation sur le pôle -. Cette action de polymérisation/dépolymérisation est très contrôlée car elle donne la dynamique de la cellule.

Mécanisme

La polymérisation est extrêmement contrôlée et nécessite qu'il y ait de l'ATP (dont l'hydrolyse libère de l'énergie).



Les monomères d'actine G vont se fixer à de l'ATP (complexe actine G-ATP), et vont se polymériser préférentiellement au pôle +. Cette réaction dépend également des conditions physico-chimiques de l'environnement et notamment de la présence de Mg^{2+} .

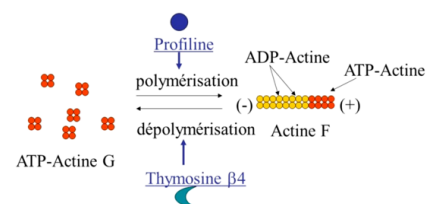
Ensuite, au fur et à mesure que le filament grandit, cet ATP est hydrolysé et devient donc de l'ADP. De ce fait, plus on se rapproche du pôle -, plus on retrouve la forme actine-ADP (l'actine sera fixée à de l'ADP).

Finalement, la dynamique d'un filament d'actine dépend de la vitesse de polymérisation au pôle + et de la vitesse de dépolymérisation au pôle - (donc dépend par exemple du ∇ de concentration en ATP).

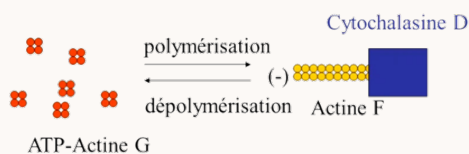
b) Modulation de l'équilibre dynamique

Il existe des facteurs protéiques régulateurs qui modulent l'équilibre entre polymérisation et dépolymérisation. 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 en s'associant à l'actine G ;
- La thymosine- β 4 favorise la dépolymérisation en se fixant sur les monomères d'actine. C'est ce qui va donner la direction de la locomotion des cellules.



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

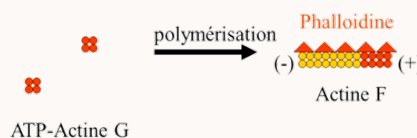


La cytochalasine D (dans les moisissures)

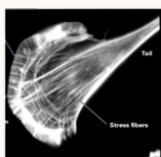
Elle inhibe la polymérisation (car se fixe sur le pôle +) : dépolymérisation complète et donc une perte des fonctions cellulaires associées.

La phalloïdine (poison présent de l'amanite phalloïde)

Elle se fixe le long du microfilament, elle bloque donc toute dé/polymérisation. En cas d'intoxication à l'amanite phalloïde, il faut manger rapidement des grandes quantités de viandes pour « éponger » dans l'intestin toutes les molécules de phalloïdine.



Phalloïdine-rhodamine



Utilisation de la phalloïdine en biologie cellulaire

Du fait de sa grande affinité pour l'actine, on va coupler chimiquement la phalloïdine à un fluorochrome (la rhodamine) pour observer les microfilaments. En dehors de leur capacité de dé/polymérisation, les microfilaments peuvent se déplacer grâce à des moteurs moléculaires.



Biologie cellulaire

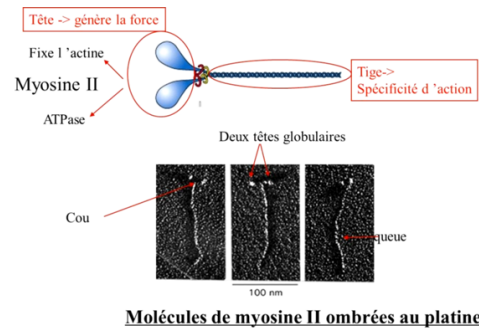
c) Moteurs moléculaires & contraction musculaire : les myosines

Les microfilaments étant des structures dynamiques, ils vont se déplacer les uns par rapport aux autres grâce à un moteur protéique, la myosine. Cela va permettre, entre autre, la contraction musculaire.

L'actine a plutôt un rôle structural et la myosine joue un rôle plutôt moteur.

Sur l'illustration ci-contre, on a :

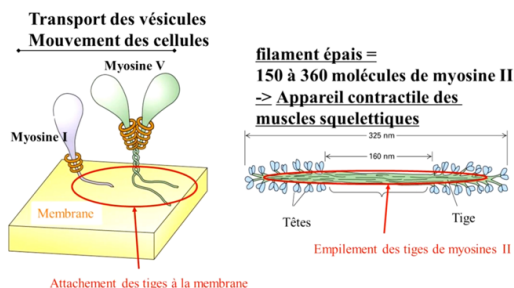
- En haut une représentation schématique ;
- En bas des images en microscopie électronique.



La myosine[†] est une protéine composée de :

- Une tête globulaire générant la force motrice grâce à l'hydrolyse de l'ATP (site de fixation de l'actine + activité *ATPase*) ;
- Une tige conférant la spécificité d'action à la molécule (car chaque type de myosine a son propre type de tige).

On a donc différents types de myosines :



- *Les myosines 1 & 5* : leur tige est attachée à une structure fixe, généralement aux membranes plasmiques. Elles permettent le déplacement de la cellule et le transport vésiculaire ;

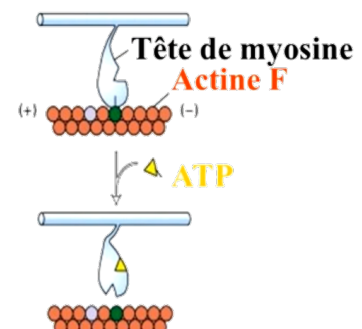
- *La myosine 2* : sa tige s'associe à l'actine de l'appareil contractile de la cellule, responsable de la contraction musculaire. Les myosines de type 2 sont présentes en très grande quantité dans les cellules musculaires. Elles forment ce qu'on appelle les filaments épais. Cette fois, les tiges ne sont pas associées aux membranes plasmiques mais sont associées les unes avec les autres.

d) Fonctions des microfilaments

α) Rôle dans la contraction musculaire

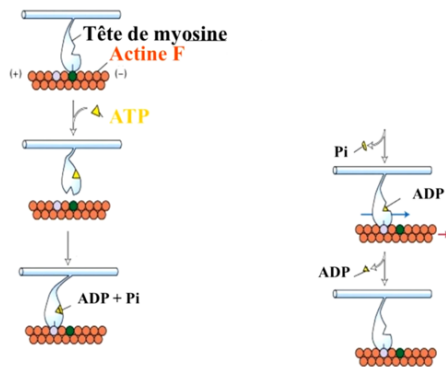
Mécanisme

1. Initialement, la tête de myosine s'associe à une unité d'actine du microfilament : c'est une structure rigide ;
2. Un ATP vient se fixer sur la tête de myosine, ce qui détache la tête de myosine du microfilament ;
3. Celle-ci hydrolyse l'ATP en ADP + Pi (grâce à son site *ATPase*) : la tête de myosine se rattache plus loin sur une autre unité d'actine (vers le pôle +) ;



[†] Tous les types de myosine ont la même conformation.

Biologie cellulaire



4. Cela fait glisser le microfilament vers la droite. Lors du coup de force, la tête de myosine perd son ADP et son Pi, et retourne à son état de rigidité initial.

Donc, l'hydrolyse de l'ATP : changements de conformation de la tête de myosine : glissement du filament d'actine : contribue à la dynamique des cellules. Les microfilaments sont donc impliqués dans de nombreux processus cellulaires comme la contraction musculaire ou la motilité cellulaire.

β) Rôle dans la motilité cellulaire†

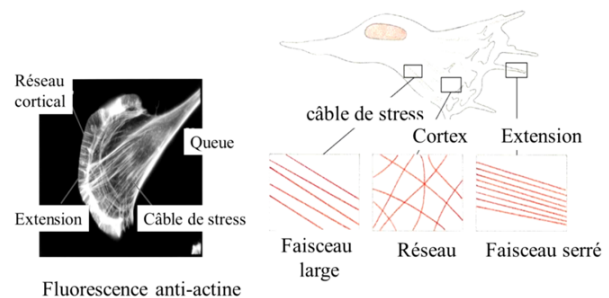
ψ) Les différents arrangements d'actine

On compte 3 différents réseaux de microfilaments :

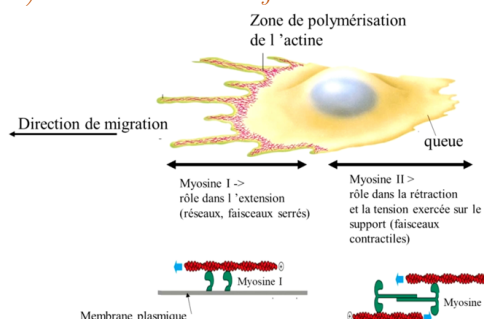
1. Les faisceaux larges ou câbles de stress : conférant à une tension à la cellule, ils permettent sa rétraction/translocation lors de son déplacement. Les microfilaments sont parallèles entre eux ;
2. Les faisceaux serrés : on les retrouve dans les lamellipodes (extensions cytoplasmiques dans le sens de la direction voulue), permettant de pousser la membrane plasmique lors du déplacement de la cellule. Les microfilaments sont parallèles entre eux. Les filaments d'actine se forment ainsi en direction du site d'extension du cytoplasme (lamellipode) ;
3. Les réseaux : on les retrouve dans le cortex de la cellule. Les microfilaments d'actine ne sont pas ordonnés et s'entrecroisent sous forme d'un réseau.

Ici, on retrouve à gauche la cellule en ME avec son cytosquelette mis en évidence grâce à la phalloïdine. On voit le cortex (réseau cortical) du fibroblaste qui correspond à la direction de la motilité (le sens dans lequel la cellule se déplace).

À droite, on a un schéma d'un fibroblaste en train de se déplacer vers la droite de l'image. Pour se faire, sa membrane plasmique va créer des extensions (la membrane plasmique est en fait poussée de l'intérieur par les faisceaux serrés d'actine). Plus au centre, on voit le cortex qui possède une disposition d'actine en réseau (qui donne la forme globale de la membrane plasmique). Puis, enfin, on a les câbles de stress qui vont parcourir toute la cellule (du front de migration jusqu'à la « queue » de la cellule) et vont créer une rigidité conférant sa forme à la cellule.



Ω) Intervention de la myosine



Pour les faisceaux serrés et 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.

Il ne faut pas confondre : entre les microfilaments dans les faisceaux serrés, la myosine ne peut pas passer, mais entre les microfilaments et la membrane plasmique, la myosine 1 permet de faire glisser les faisceaux serrés dans la direction voulue.

Donc : myosine 1 entre la membrane plasmique et le microfilament d'actine, elle pousse le microfilament dans la direction de propagation : extension.

Pour les faisceaux larges/câbles de stress/faisceaux contractiles : 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 rétraction de la cellule. D'où le rôle structurel et contractile des faisceaux larges.

Donc : myosine 2 entre deux microfilaments d'actine, elle permet la rétraction, la tension et rigidité de la structure.

† Le déplacement de la cellule se fait grâce à un jeu de polymérisation/dépolymerisation.

Biologie cellulaire

γ) Rôle dans la forme & les mouvements des structures cellulaires

On a vu précédemment que les microfilaments d'actine permettent à la cellule de se contracter lors de la contraction musculaire et de se mouvoir dans son milieu. Ils ont également un rôle dans la division cellulaire, dans la structure et la forme de la cellule, dans le transport vésiculaire, la phagocytose etc.

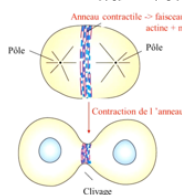
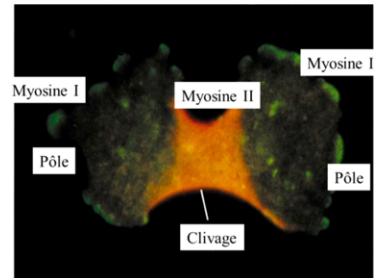
γ) Dans la mitose

L'actine et la myosine 2 sont essentiels pour la séparation des cellules filles. Rappel :

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

Les microfilaments et les molécules de myosine, en fin de mitose, permettant de séparer les 2 cellules filles. Ils forment un anneau contractile d'actine, qui va venir étrangler le cytoplasme de la cellule mère.

- La myosine 1 (marquage en vert grâce à la fluorescéine) se retrouve principalement au niveau des pôles cellulaires ;
- La myosine 2 (marquage en orange grâce à la rhodamine) se retrouve au niveau de la zone de clivage entre les 2 cellules filles.



Les microfilaments avec la myosine 2 permettent donc la cytokinèse.

Ici, on retrouve en haut la cellule mère avec son anneau contractile fait de myosine 2 et d'actine. Puis, on observe la contraction de cet anneau permettant le clivage de la cellule mère en 2 cellules filles.

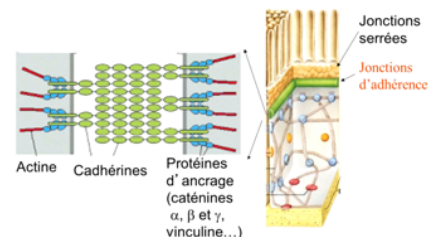
Φ) Dans les épithéliums

Jonctions d'adhérence ou jonctions intermédiaires

Les microfilaments d'actine permettent de former différents types de jonctions : on va voir les jonctions adhérentes et les jonctions serrées. Celles-ci sont présentes dans les épithéliums[†] et permettent d'accoler 2 cellules voisines.

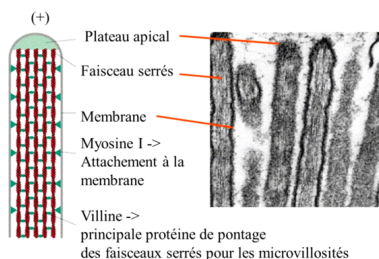
À droite, on reprend la cellule vue précédemment, l'entérocyte, en enlevant tout ce qu'il y a à l'intérieur. Certaines jonctions cellulaires sont sous tension. On y voit le cytosquelette et les parois de la cellule. Il y a à différents types de jonctions entre ces cellules :

- Les jonctions serrées, qui sont quasiment des coupures d'une membrane à l'autre, rien ne passe à travers ces jonctions-là ;
- Les jonctions d'adhérence, qui ne sont pas forcément aussi serrées, sont très solides.



À gauche, on peut voir un schéma organisationnel des jonctions d'adhérence. Elles sont formées de protéines et notamment de cadhérines, qui sont concentrées au niveau de l'interface entre les deux cellules. Les microfilaments d'actine de 2 cellules voisines vont être donc reliés par ces protéines extracellulaires : les cadhérines. Entre les cadhérines et les microfilaments d'actine, interviennent des protéines d'ancrage transmembranaires : vinculines ou cadhérines α , β ou γ .

Microfilaments d'actine (cellule 1) → vinculine/caténine (transmembranaires) → cadhérines (extracellulaires) → vinculine/caténine (transmembranaires) → microfilaments d'actine (cellule 2)



Structure des microvillosités intestinales

En ce qui concerne les microvillosités intestinales, elles sont composées de ces faisceaux serrés d'actine parallèles entre eux. On y voit la myosine de type 1 qui relie les microfilaments d'actine à la membrane plasmique. Cette myosine ne sert pas au déplacement mais à la mise sous tension des microfilaments d'actine, ce qui donne la rigidité voulue à ces microvillosités. Entre les microfilaments d'actine, on peut aussi observer de la villine qui est une protéine servant à relier les microfilaments entre eux.

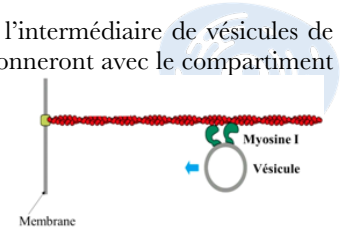
[†] Un épithélium est un tissu à l'interface entre le milieu intérieur et extérieur. Sur l'épithélium des entérocytes (on y reconnaît les microvillosités etc), on a quasiment qu'une seule couche de cellules entre le milieu intérieur et extérieur. Ainsi, il est particulièrement important que les jonctions entre ces cellules-là, soient bien établies et qu'elles soient fortes pour éviter toute fuite/intrusion du milieu intérieur vers l'extérieur et vice-versa.

Biologie cellulaire

X) Dans le transport vésiculaire

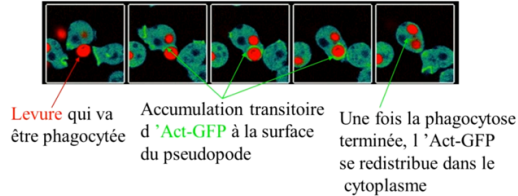
Les différents compartiments du système endomembranaire communiquant par l'intermédiaire de vésicules de transport qui naissent par bourgeonnement du compartiment donneur et qui fusionneront avec le compartiment accepteur pour déverser leur contenu.

Ici, les myosines 1 sont associées à la membrane de la vésicule : elles entrent en contact avec les microfilaments d'actine et permettent le déplacement de la vésicule dans le cytosol avec de l'ATP (les microfilaments d'actine sont un peu comme des rails sur lesquels la myosine se déplace).



Ψ) Dans la phagocytose

Visualisation d'une protéine fusion actine-GFP (Act-GFP) par microscopie confocale



La phagocytose aussi est un exemple de modification de la distribution d'actine.

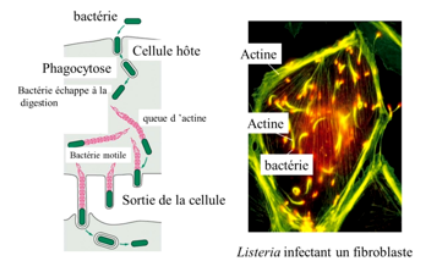
On observe ici en microscopie confocale la phagocytose d'une levure qui a été marquée en rouge. L'actine a été couplée avec la GFP, protéine fluorescente verte, donnant naissance à la protéine de fusion actine-GFP.

On observe l'accumulation membranaire d'actine-GFP en regard de la levure. L'actine-GFP est concentrée au niveau cortical pour permettre la phagocytose de la levure.

Le réseau cortical de microfilaments d'actine va s'épaissir et former un anneau, grâce à une intense polymérisation, pour faire entrer dans le cytosol l'élément qui sera phagocyté par la cellule.

Ω) Dans le mouvement intracellulaire des bactéries : infection par la bactérie *Listeria*

La bactérie *Listeria* utilise les microfilaments d'actine de manière détournée pour se propager d'une cellule à l'autre. Cette bactérie rentre dans la cellule hôte par phagocytose mais échappe à la digestion. Elle accède ensuite au cytosol où elle détourne l'actine de sa fonction. Elle polymérise l'actine de la cellule qui va lui créer une queue à l'arrière. Grâce à cela, elle va pouvoir avancer à grande vitesse pour se propulser d'une cellule à l'autre.



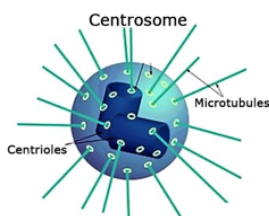
B) Les microtubules

1) Structure & polymérisation de la tubuline

a) Généralités

Les microtubules sont un autre type de cytosquelette, différent des microfilaments d'actine. Dans les cellules eucaryotes, les microtubules sont arrangés en longues fibres qui remplissent le cytosol. Ces microtubules sont formés de monomères de tubuline (et non d'actine comme pour les microfilaments).

b) Le centrosome



Une des différences majeures avec les microfilaments est que les microtubules possèdent un centre de formation unique et très dense : le centrosome. Celui-ci est souvent adjacent au noyau et permet l'orientation de la cellule. Il est constitué de 2 centrioles perpendiculaires entourés d'une matrice péricentrolaire (le centrosome n'est pas délimité par une membrane). Lors de la mitose, le centrosome se divise en fin de phase G1.

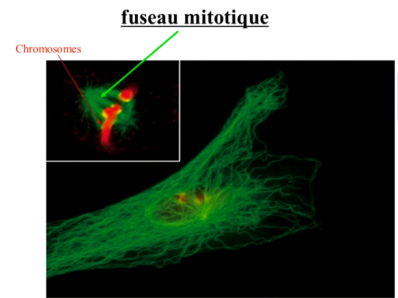
Les microtubules forment donc un réseau très dense irradiant dans tout le cytosol à partir du centrosome. Ils sont ≈ 50 par centrosome : on parle de sites de nucléation.

Biologie cellulaire

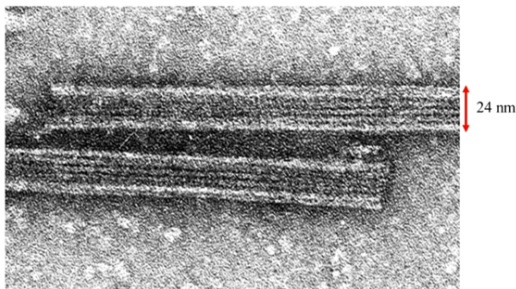
On peut observer sur l'image ci-contre que les microtubules (en vert) émanent tous de centrosome.

Dans le petit cadre en haut à gauche, on observe la même cellule mais en mitose. On voit alors que le réseau de microtubules se réarrange complètement pour former le fuseau mitotique.

Les microtubules ont donc un rôle très important lors de la mitose pour séparer les K dans les 2 cellules filles.



c) Formation des microtubules à partir de tubuline



On peut observer ici des microtubules en microscopie électronique. Les microtubules sont semblables à des « tubes creux » et sont formés de la polymérisation de protéines glomérulaires : les tubulines.

Les microtubules sont constitués de monomères de tubuline qui vont polymériser.

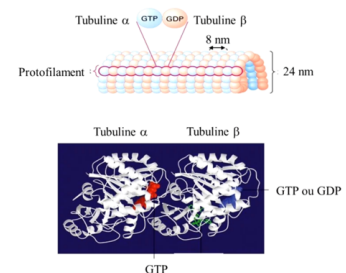
Les tubulines sont des protéines très abondantes dans les cellules. Par exemple, dans le cerveau, 20% des protéines sont formées de tubuline (pour permettre le transport des neurotransmetteurs dans les neurones).

La tubuline polymérise spontanément avec ajout de Mg^{2+} et de GTP.

La tubuline possède 2 sous-unités :

- Tubuline α : fixe uniquement le GTP ;
- Tubuline β : fixe le GTP qu'elle hydrolyse en GDP. La polymérisation des microtubules dépend donc de l'interaction entre la tubuline β et le GTP/GDP.

Le monomère de tubuline est en fait formé de 2 sous-unités formant un hétérodimère $\alpha\beta$ avec des sites de fixation du GTP ou du GDP.

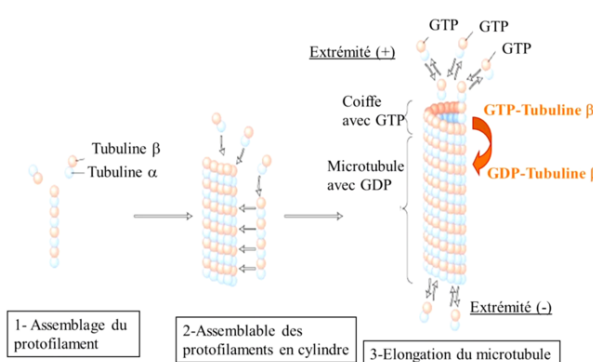


Les microtubules sont des structures polarisées

- Le pôle - : adjacent au centrosome ;
- Le pôle + : tourné vers la périphérie cellulaire.

La polymérisation se fait majoritairement au pôle + et la dépolymérisation au pôle -, comme les microfilaments d'actine.

d) Assemblage d'un microtubule



α) Protofilament

Plusieurs hétérodimères (tubuline α et tubuline β) s'associent dans la longueur, de manière linéaire et orientée, et donnent un protofilament.

β) Le microtubule

Des protofilaments s'assemblent en une structure cylindrique polarisée, creuse, de 24 nm de diamètre : le microtubule.

γ) Élongation du microtubule polarisé

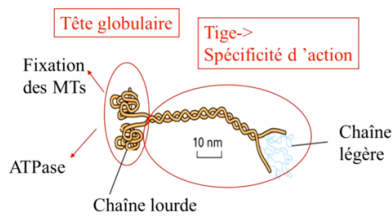
L'élongation se fait par polymérisation au pôle + et donc transfère de la tubuline β -GTP à la tubuline β -GDP vers le pôle -.

Biologie cellulaire

2) Kinésine & dynéine, moteurs des microtubules

a) Structure des kinésines & dynéines

Les microtubules sont associés à des moteurs : la kinésine et la dynéine. Celles-ci ont une structure de base commune qui se rapproche structurellement de la myosine (rappel : c'est le moteur moléculaire des microfilaments) :



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

b) Un transport orienté

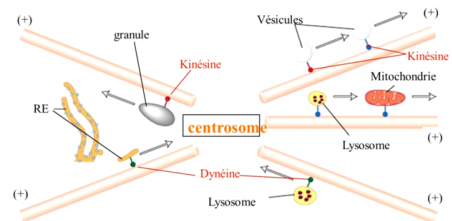
La différence principale entre la kinésine et la dynéine est l'orientation du déplacement des vésicules. La kinésine et la dynéine participent à un transport orienté.

- La kinésine assure le transport antérograde (du pôle – vers le pôle +, donc vers la membrane plasmique/périphérie cellulaire).
- La dynéine assure le transport rétrograde (du pôle + vers le pôle –, donc vers le centre cellulaire).

c) Mouvements intracellulaires

Comme les microfilaments d'actine, les microtubules permettent le transport d'organelles à différents endroits de la cellule.

Les microtubules servent de « rails » pour le transport intracellulaire des organites (mitochondries, lysosomes...), des vésicules et également des granules etc. La quantité de microtubules varie en fonction du type cellulaire considéré. On les retrouve en grand nombre au niveau des neurones, où ils véhiculent les neurotransmetteurs dans les vésicules (donc surtout au niveau de l'axone).



3) Rôle des microtubules dans la mitose

a) Rappel : le cycle cellulaire

Les microtubules jouent un rôle important dans la mitose, lors de la séparation des chromatides en anaphase. Pendant la mitose, le réseau de microtubules correspond au fuseau mitotique.



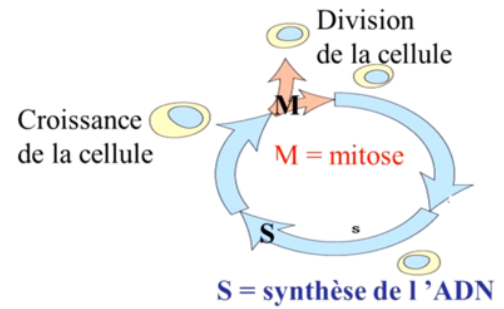
- Phase M : mitose = division cellulaire ;
- Phase G0 : phase de quiescence, sénescence ou différenciation ;
- Phase G1 : première phase de croissance de la cellule ;
- Phase S : phase de synthèse de l'ADN ;
- Phase G2 : deuxième phase de croissance de la cellule.

† Mécanisme : le sens de rotation de la tige détermine l'orientation du transport le long des microtubules. Les 2 têtes interagissent l'une après l'autre avec le microtubule. Le mouvement se fait par saut d'une sous-unité β à la suivante (uniquement de β -GTP en β -GTP). La tête 1 est couplée à une sous-unité β -GTP de l'ATP. L'hydrolyse de l'ATP entraîne le détachement de la tête et une rotation de la tige. La tête 2 peut alors interagir avec la sous-unité β -GTP suivante.

Biologie cellulaire

La mitose, ou phase M, se produit quand une cellule, ayant dupliqué son ADN (et son centrosome) se divise. Elle sépare alors les chromatides de ses K dans 2 cellules filles. La phase M comprend 2 phénomènes :

- La caryocinèse : division du noyau. Elle est subdivisée en prophase, métaphase, anaphase et télophase ;
- La cytokinèse (ou cytotdiérèse) : division du cytoplasme.

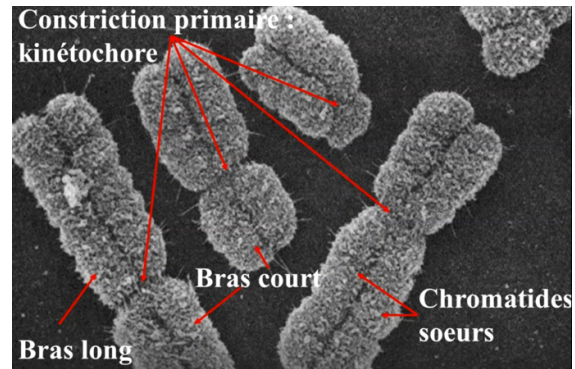


b) Passage de la phase G2 à la phase M

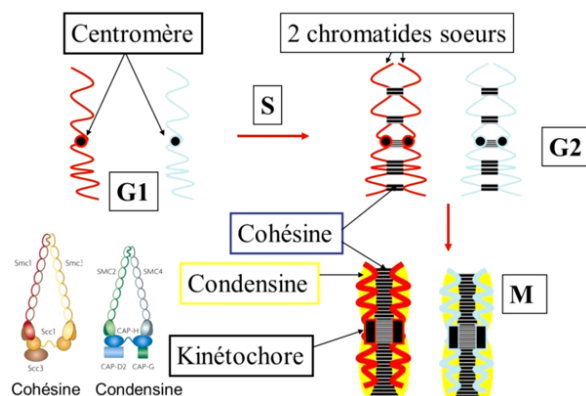
l'objectif de la mitose est d'assurer une répartition égale du matériel génétique qui a été dupliqué pendant la phase S. Si la répartition du matériel génétique se fait mal, on va avoir des cellules filles avec des déficits majeurs (maladies, malformations etc). Une des première modification observée est le remodelage complet des K (qui ont été dupliqués en phase S). On peut visualiser cette structure en microscopie à balayage.

En début de mitose, les K vont extrêmement se condenser :

- Chaque K est formé de 2 chromatides qui sont alignées l'une par rapport à l'autre (chromatides sœurs). Le but de la mitose va être de répartir ces 2 chromatides sœurs dans chaque cellule fille ;
- Au centre on observe une constriction : la constriction primaire qui définit la forme des K. La constriction peut être localisée à différents endroits définissant alors des bras longs et des bras courts.



D'un point de vue moléculaire



En haut à gauche, on est en phase G1 avec 2 K homologues. Ces K ne sont pas encore compactés.

En haut à droite, le matériel génétique est dupliqué en phase S. Les chromatides sœurs commencent à être reliés par des molécules que l'on appelle cohésines.

En bas à droite, on est en phase M, les K homologues sont très compactés.

Les 2 chromatides sœurs sont reliées et maintenues ensemble par des boucles de cohésine qui les enserrant ensemble (en particulier au niveau du centromère). Chaque chromatide est compactée par la condensine. Ces protéines vont enrouler l'ADN à l'intérieur de la même chromatide en formant des boucles. Le centromère va également changer de structure. Les 2 chromatides sœurs sont alors reliés en leur centre par le kinétochore.

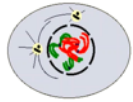
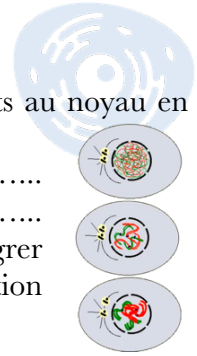
Biologie cellulaire

c) Étapes de la mitose

α) Prophase†

On reconnaît : l'enveloppe nucléaire en noir et les deux centrosomes adjacents au noyau en jaune avec les microtubules qui y émergent.

1. En début de prophase : les K se sont déjà répliqués en phase S ;.....
2. Progressivement, les K s'individualisent et se condensent ;.....
3. Les centrosomes, qui se sont déjà dupliqués en interphase, vont chacun migrer à un pôle cellulaire. La migration des centrosomes va déterminer la localisation des 2 cellules filles et donc définir une polarité ;



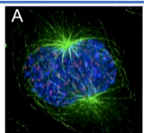
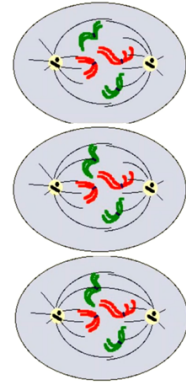
4. Les 2 centrosomes accompagnés de microtubules particuliers appelés microtubules rayonnants constituent des asters (asters = microtubules rayonnants + centrosome) ;



5. Les microtubules polaires ou chevauchants vont, eux, repousser les 2 asters aux pôles de la cellule. Quand les centrosomes arrivent aux pôles opposés, les tensions vont s'équilibrer et se stabiliser. Les microtubules polaires émis par chacun des centrosomes les maintiennent en place et constituent le fuseau mitotique ;

β) Prométaphase

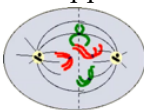
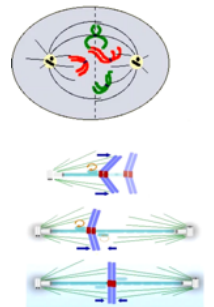
6. Le passage de la prophase à la prométaphase est caractérisé par la disparition de l'enveloppe nucléaire. On appelle cela une mitose ouverte ;
7. Les K flottent alors dans le cytoplasme où ils seront très vite pris en charge par les faisceaux de microtubules : des microtubules émis depuis les centrosomes vont venir capturer les K, au niveau des bras ou au niveau du kinétochore pour les ramener au centre de la cellule ;
8. Lorsqu'il n'y a qu'un seul microtubule qui est attaché au K, on parle d'attachement unipolaire. Le microtubule va alors polymériser pour pousser le K au centre. Lorsque le K est capturé des deux côtés (donc par les 2 asters), on parle d'attachement bipolaire.



Rouge : kinétochore
Bleu : ADN
Vert : microtubule

En microscopie à fluorescence, on peut bien voir les microtubules en vert au niveau des pôles cellulaires et irradiant vers le centre de la cellule où se trouve l'ADN en bleu.

9. Ensuite, il y a nécessité d'aligner les K au centre de la cellule, sur la plaque équatoriale par un jeu de force entre dé/polymérisation. Ce dynamisme constitue la poussée d'éjection polaire. On a alors un double processus : d'abord, les microtubules kinétochoriens vont avoir tendance à dépolymériser, ce qui va rapprocher le kinétochore du pôle. À l'inverse, des microtubules ayant attrapé les bras du K qui vont avoir tendance à polymériser pour les ramener vers le centre cellulaire. Ces 2 dynamismes opposés font apparaître une tension entre les bras du K et le kinétochore.

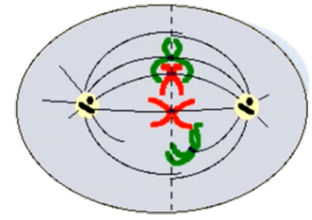


Finalement, les microtubules associés aux kinétochores vont polymériser et pousser le K vers le centre. Une fois en place, les tensions s'équilibrent, il y a annulation des forces d'éjection. C'est donc un système très dynamique ;

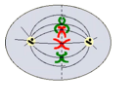
† À la fin de la prophase, la membrane nucléaire est encore présente. L'entrée en prophase est régulée par le complexe cycline B/*cdk1*. Les K à 2 chromatides (condensés par la condensine) s'individualisent. Les cohésines vont quitter les K en 2 étapes : à la fin de la prométaphase (les cohésines sur les bras disparaissent) ; avant la séparation des chromatides sœurs (les cohésines du centromère disparaissent).

Biologie cellulaire

10. En fin de prométaphase, le dernier des K va être capturé de manière unipolaire puis placé sur la plaque équatoriale. L'accrochage des microtubules au bras des K a disparu, seuls les microtubules présents au niveau des kinétochores restent. Il existe à cette étape un check-point mitotique, empêchant la cellule de se diviser tant que tous les K ne sont pas alignés et reliés aux deux pôles ;



γ) Métaphase



Rouge : ADN
Blanc : microtubule
Vert : kinétochore

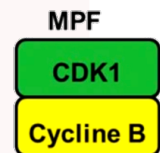
12. La métaphase correspond à une étape de check-point mitotique. C'est une phase courte permettant de vérifier l'attachement bipolaire des K et leur bon alignement ;

De la prophase à la métaphase, les étapes de la mitose sont sous le contrôle de MPF (MPF = cycline B + *cdk1*). Tant que tous les K ne sont pas capturés et alignés, un signal chimique inhibiteur protège la cellule de l'entrée en anaphase.



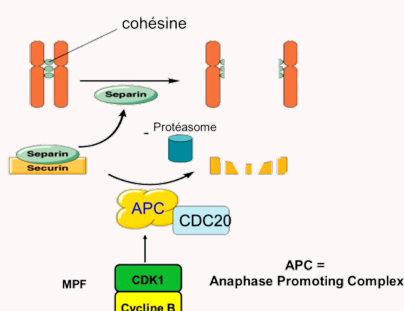
MPF est donc une *kinase* qui va phosphoryler plusieurs substrats :

- Les lamines (filaments intermédiaires) contribuent à la rupture de l'enveloppe nucléaire ;
- Les condensines ;
- Protéines associées aux microtubules ;
- Les myosines pour empêcher la cytokinèse ;
- Inhibe le transport vésiculaire ;
- Destruction du réticulum endoplasmique ;
- Phosphorylation APC : formation du complexe APC-*cdc20* qui est essentiel pour ce point de contrôle de l'attachement des K à la plaque équatoriale.



C'est donc une cascade de phosphorylation que va entraîner MPF pour permettre de réguler le cycle cellulaire de la prophase à la métaphase.

Explication : c'est la destruction des cohésines au niveau des kinétochores qui permettra la migration des 2 cellules filles aux pôles opposés. Cette séparation se fait par la séparine, une *protéase* spécifique des cohésines.

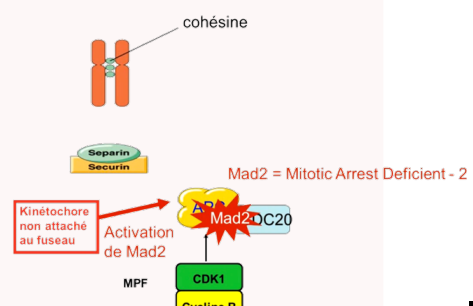


Lorsque tous les K sont attachés :

- MPF phosphoryle APC ;
- APC va s'associer à *cdc20* ;
- Le complexe APC-*cdc20* est activé : il va permettre la dégradation de la sécurine par le protéasome (la sécurine empêchant la séparine d'exercer son rôle) ;
- La séparine est alors libérée, et va cliver la cohésine encore présente sur les kinétochores ;
- Les deux chromatides filles ne sont maintenant plus maintenues ensemble.

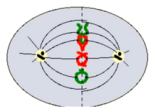
Si les K ne sont pas tous attachés de manière bipolaire au niveau du kinétochore et alignés :

- ⇒ *Mad2* est activée et inhibe APC ;
 - ⇒ Le complexe APC-*cdc20* ne peut pas dégrader la sécurine ;
 - ⇒ La sécurine empêche la séparine d'exercer son rôle.
- Quand le dernier kinétochore est attaché au fuseau, *mad2* est inhibée et MPF peut aller phosphoryler APC etc.

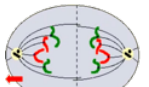


Biologie cellulaire

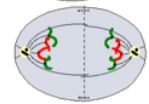
δ) Anaphase



13. Les kinétochores se séparent. Les microtubules attachés aux kinétochores se dépolymérisent ;

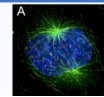


14. Les 2 pôles s'éloignent, emportant les K à 1 chromatide avec eux. La cellule commence à s'étirer. C'est un attachement unipolaire ;



15. Un anneau contractile (actine + myosine 2⁺) apparaît, entourant le centre de la cellule, dans le plan de l'équateur ;

On voit en microscopie à fluorescence une illustration de ces étapes. L'ADN est concentré au niveau des pôles cellulaires.



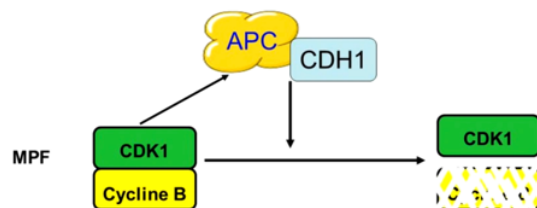
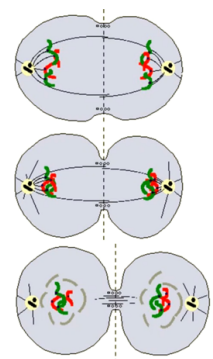
Rouge : kinétochore
Bleu : ADN
Vert : microtubule

ε) Télophase

16. L'anneau contractile se resserre comme un sphincter et diminue le diamètre au niveau de l'équateur ;

17. La cellule se diviser progressivement en 2 cellules filles ;.....

18. La cellule est presque entièrement partagée. La membrane nucléaire commence à se reformer. Chaque cellule fille contient un centrosome et son matériel génétique également partagé ;



⇒ À la fin, MPF active APC ;

⇒ APC se lie à *cdh1* ;

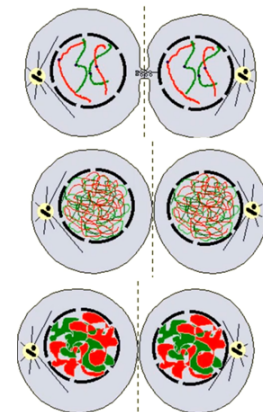
⇒ *Cdh1* dégrade la cycline B.

La dégradation de la cycline B inactive *cdk1*, ce qui permet la sortie de la mitose.

19. On entre alors en fin de mitose avec la cytokinèse/cytodiérèse : la séparation cellulaire se termine. Les K se décondensent ;

20. On a maintenant 2 cellules. Chaque K est constitué d'une seule chromatide ;

21. Ces cellules vont poursuivre leur cycle et éventuellement, après leur duplication de leur ADN, entrer à leur tour dans une phase mitotique suivante.



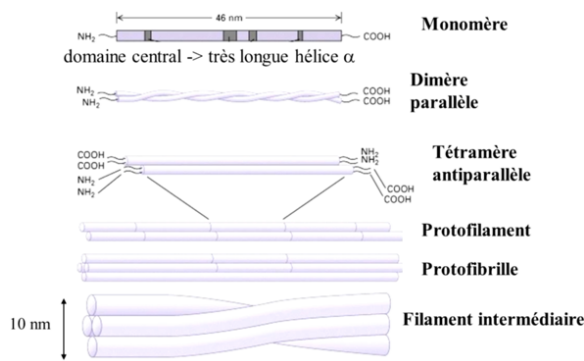
C) Les filaments intermédiaires

1) Introduction aux filaments intermédiaires

Il existe plusieurs types de filaments intermédiaires mais ils ont tous en commun un type d'organisation structurale. L'orientation (parallèle ou antiparallèle) permet de comprendre pourquoi, à la différence des microfilaments et des microtubules, les filaments intermédiaires ne sont pas orientés.

† Cf. V – Cytosquelette ; A) Le cytosquelette : généralités & filaments d'actine ; 2) Les microfilaments ; d) Fonctions des microfilaments ; γ) Rôle dans la forme & les mouvements des structures cellulaires ; 1) Dans la mitose ; §2 ; p.40

Biologie cellulaire



Le monomère : c'est une protéine monomérique allongée avec une très longue hélice α au centre.

Le dimère parallèle : ces monomères auront intrinsèquement la propriété de s'assembler en dimères parallèles torsadés (les C-ter et N-ter des 2 monomères sont orientés du même côté).

Le tétramère antiparallèle : 2 dimères s'associent avec un petit décalage en tétramère antiparallèle (les COOH et NH₂ sont du même côté : perte de l'orientation).

Le protofilament : grâce à ce petit décalage, on peut associer bout à bout les tétramères.

La protofibrille : 4 protofilaments vont s'associer pour donner une structure intermédiaire : la protofibrille.

Le filament intermédiaire : mesure 10 nm et résulte de l'association de 4 protofibrilles. On obtient donc un filament intermédiaire constitué de 64 monomères.

Monomères → dimères → tétramères → protofilaments → protofibrilles → filaments intermédiaires.

La structure commune des filaments intermédiaires entraîne des caractéristiques communes pour chacun :

- Solide mais facilement dépolymérisable : les filaments intermédiaires peuvent se dé/polymériser mais de manière beaucoup moins rapide et dynamique que les microfilaments ou les microtubules. C'est pour cela qu'ils semblent plus solides ;
- Structure moins dynamique (en comparaison des microfilaments et des microtubules) ;
- Taille intermédiaire de 10 nm de diamètre (rappel : microtubules = 24 nm et microfilaments = 8 nm) ;
- Ø fixation, ni d'hydrolyse d'ATP/GTP (Ø énergie en jeu), non polarisés.

2) Types de filaments intermédiaires

Bien qu'ils possèdent une organisation commune, il existe de nombreux types de filaments intermédiaires dont voici les 4 principales familles :

- **Kératine** : typique des cellules épithéliales et de leurs dérivés (poils, ongles...). La cytokératine correspond à des filaments intermédiaires intracellulaires contrairement à la kératine extracellulaire des ongles et des cheveux ;
- **Vimentine** : elles sont caractéristiques des cellules d'origine mésenchymateuse, donc les cellules mésenchymateuses revêtant les séreuses (péritoine, plèvre), fibroblastes, leucocytes... La desmine est une protéine apparentée à la vimentine qui est présente dans les cellules musculaires ;
- **Lamines A & B** : elles se retrouvent dans les noyaux et forment un réseau (lamina nucléaire) plaqué contre la membrane nucléaire interne de toutes les cellules ;
- **Neurofilaments** : présents dans les axones.

Ces spécificités tissulaires ont une importance en biologie ainsi qu'en diagnostic médical, permettant par exemple avec des anticorps spécifiques et des techniques d'immuno-histologie de distinguer certaines origines tissulaires de cancers. Par exemple, l'utilisation de marqueurs anti-kératines signe la nature épithéliale de la tumeur (carcinome), ce qui permet de la différencier du sarcome (d'origine conjonctif), du lymphome (d'origine lymphoïde).

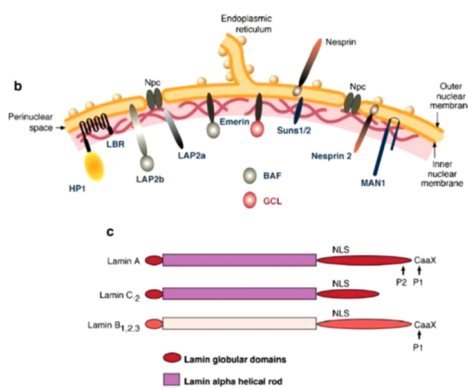
3) Les kératines

Les cytokératines sont des structures en intracellulaire qui forment un réseau et confère sa forme à la cellule épithéliale. On voit également sur le schéma ci-contre, la présence de lamina nucléaire au niveau du noyau.



Biologie cellulaire

4) Les lamines



Les lamines sont des protéines nucléaires abondantes, dont il existe deux grands types : A et B :

- La lamine A : codée par le gène LMNA. Ce gène subit un épissage alternatif qui génère la lamine C : on a deux transcrits et donc deux protéines distinctes. Donc la lamine C est codée par le gène LMNA ;
- La lamine B :
 - B1 codée par le gène LMNB1 ;
 - B2 codée par le gène LMNB2 ;
 - La lamine B3 est produite par un épissage alternatif de LMNB2.

Comme vu précédemment, l'enveloppe nucléaire est composée d'une double membrane, en continuité avec le réticulum endoplasmique (elle fait donc partie du système endomembranaire). Les membranes internes et externes sont en continuité via les pores nucléaires (lieu de passage entre le noyau et le cytosol qui permet, par exemple, l'importation des protéines ou l'exportation des ARNm).

Fonctions de la lamine

Les lamines ont des fonctions multiples : elles constituent des structures de résistance de l'enveloppe nucléaire au stress (mécanique, θ ...). En l'absence de ces lamines, on peut avoir des problèmes dans la structure de l'enveloppe nucléaire et donc dans les fonctions des noyaux. Fonction d'ancrage sur les pores nucléaires, responsables du trafic de molécules entre cytoplasme et noyau. Fonction d'association avec la chromatine : lieu d'accroche entre la structure du noyau et la chromatine (qui constitue la part fonctionnelle de l'ADN) : rôle dans la régulation de l'expression des gènes. En continuité avec le cytosquelette cytoplasmique (microfilaments + microtubules). Rôle dans la dynamique (destruction et reformation) de la membrane nucléaire pendant le cycle cellulaire (par exemple, cycline B-*cdk1* est capable de les phosphoryler). Interaction avec des protéines régulatrices de l'expression des gènes, du cycle cellulaire et de la différenciation.

Les lamines ne sont donc pas seulement là pour donner sa forme au noyau, mais ont un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes et la maintenance du génome.

5) Les laminopathies

Les pathologies liées à un dysfonctionnement des lamines sont appelées les laminopathies, ce sont pour la plupart des maladies génériques rares. Les laminopathies sont souvent causées par des mutations des gènes des lamines ou des protéines associées aux lamines (comme l'émerine). Ces laminopathies ont des spécificités tissulaires et expressions assez variées, cela illustre la multifonctionnalité de ces protéines et le caractère complexe de ces maladies. Par exemple :

Les laminopathies[†] regroupent des dystrophies, des neuropathies, des désordres métaboliques, et aussi et surtout des pathologies progéroïdes de vieillissement prématuré, avec le cas extrême et très rare de la *progéria d'Hutchinson Gilford*.

[†] Les dystrophies et neuropathies (*dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss*, de type 2 et 3 ; cardiomyopathie dilatée ; dystrophie des ceintures de type 1B ; *neuropathie de Charcot-Marie-Tooth* de type 2). Les désordres métaboliques (*lipodystrophie de Dunnigan* ; lipoatrophie et diabète ; dysplasie acro-mandibulaire de type A). Les syndromes de vieillissement prématuré (*syndrome de Hutchinson Gilford-Progéria* ; *syndrome atypique de Werner* ; dermopathie restrictive (MDA)).

Biologie cellulaire

6) Syndrome de Hutchinson Gilford-Progéria : Progéria

a) Forme clinique

À gauche : le vieillissement normal. Les deux photos à droite : une personne atteinte de progéria. À 10 mois, l'enfant semble se développer correctement, mais on observe à 14 ans un vieillissement prématuré.



La progéria est une forme de vieillissement accéléré, qui ne se déclare pas immédiatement à la naissance mais uniquement après un ou deux ans selon les formes. Les patients atteints vont avoir une mort très prématurée.

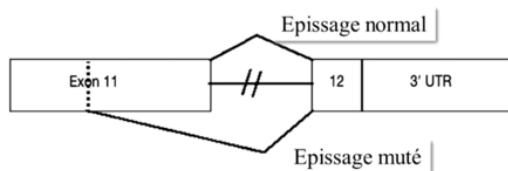
C'est un syndrome progéroïde segmentaire : il ne touche pas tous les tissus, certains sont tout à fait normaux, notamment le système nerveux. On note plusieurs symptômes dans la *maladie de Hutchinson-Gilford* :

- Ø retard mental : ils ont donc tout à fait conscience de ce qui leur arrive ;
- Retard du développement physique, retard staturo-pondéral ;
- Retard dentaire, perte de cheveux ;
- Perte de tissu adipeux, atrophie musculaire, ostéoporose ;
- Pas de puberté, athérosclérose coronarienne.

La mort survient généralement entre 13 et 18 ans généralement à cause de problèmes cardiovasculaires de type infarctus.

b) Génétique de la progéria

Il s'agit d'une mutation du gène LMNA :

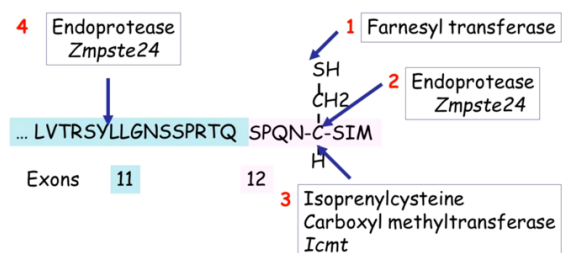


- *De novo* (imprévisible : les parents sont normaux) ;
- Dominante (gain de fonction) dans le gène des lamines A et C ;
- Silencieuse au dondon 608 : GGC est remplacé par GGT et ces deux codons donnent une glycine. Mais le fait de remplacer C par T va changer les sites accepteurs et donneurs de l'épissage. C'est donc une mutation d'épissage qui va entraîner une délétion des 50 derniers acides aminés de l'exon 11.

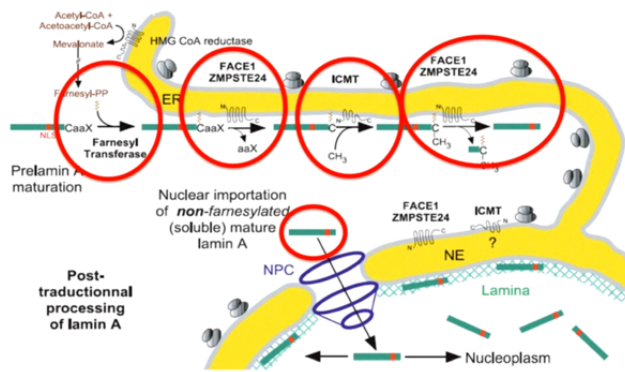
Il y a donc production d'une lamine A avec une délétion interne de 50 acides aminés.

a) Maturation de la lamine A chez une personne normale (après traduction de l'ARN)

1. Farnésylation par *farnésyl-transférase* de la partie C-ter de la pré-lamine A : elle se retrouve accrochée à la face interne de la membrane du réticulum endoplasmique ;
2. L'*endoprotéase Zmpste 24* clive les 3 derniers acides aminés en C-ter. Elle libère donc la forme farnésylée de l'attachement à la membrane ;
3. Une *carboxyl-méthyltransférase* méthyle le résidu C-ter ;
4. *Zmpste 24* clive de nouveau la partie C-ter : la protéine est libérée de son ancrage membranaire : on obtient la lamine A.



Biologie cellulaire



Ci-contre un schéma récapitulatif de la maturation normale de la lamine A :

1. Farnésyl-transférase qui associe la pré-lamine au réticulum après sa traduction dans le cytosol ;
2. 1^{er} clivage par *Zmpste 24* ;
3. La méthylation ;
4. 2^e clivage.

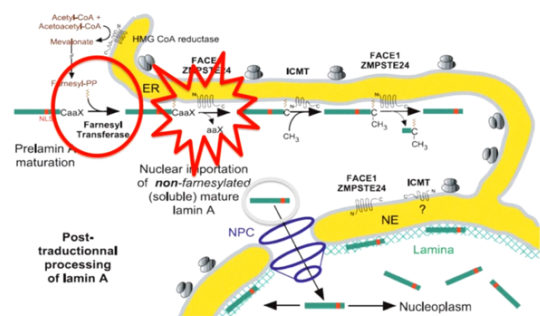
La protéine libre va ensuite pouvoir être importée jusqu'au noyau via un pore nucléaire et interagir avec le récepteur protéique de la lamine sur la membrane nucléaire interne.

β) Maturation anormale de la lamine A (progéria)

À cause de la délétion des 50 derniers résidus, toutes ces réactions ne peuvent pas se faire car le site de clivage n'est plus.

Dans le cas de la progéria on observe :

1. Farnésylation ;
2. Clivage par *Zmpste 24* ;
3. Méthylation par la *carboxyl-méthyltransférase* ;
4. Mais le 2^e clivage n'a pas lieu.



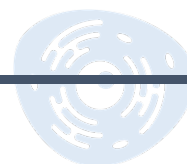
La protéine va donc rester bloquée dans la membrane du réticulum endoplasmique. Grâce à sa continuité avec l'enveloppe nucléaire, la pré-lamine A farnésylée (non mature) arrive au niveau de la membrane interne nucléaire et s'y accumule, ce qui va être responsable de la maladie.

La maturation anormale de la lamine A, due à la mutation d'épissage de l'exon 11, entraîne une accumulation de la forme farnésylée accrochée à la membrane interne du noyau. Ces agrégats de pré-lamine A sont toxiques pour l'ensemble du noyau et entraînent la *maladie d'Hutchinson-Gilford*, soit un vieillissement prématuré.



Biologie cellulaire

ANNEXE



Alphabet grec :

Majuscules

Grec	A	B	Γ	Δ
Français	A (alpha)	B (bêta)	G (gamma)	D (delta)
Grec	E	Z	H	Θ
Français	E (epsilon)	Z (zêta)	H (heta)	TH (thêta)
Grec	I	K	Λ	M
Français	I (iota)	K (kappa)	L (lambda)	M (mu)
Grec	N	Ξ	O	Π
Français	N (nu)	X (ksi)	O (omicron)	P (pi)
Grec	P	Σ	T	Υ
Français	R (rho)	S (sigma)	T (tau)	U (upsilon)
Grec	Φ	X	Ψ	Ω
Français	F (phi)	CH (chi)	PS (psi)	O (oméga)

Minuscules

Grec	α	β	γ	δ
Français	a (alpha)	b (bêta)	g (gamma)	d (delta)
Grec	ϵ	ζ	η	θ
Français	e (epsilon)	z (zêta)	h (heta)	th (thêta)
Grec	ι	κ	λ	μ
Français	i (iota)	k (kappa)	l (lambda)	m (mu)
Grec	ν	ξ	\omicron	π
Français	n (nu)	x (ksi)	o (omicron)	p (pi)
Grec	ρ	σ, ς	τ	υ
Français	r (rho)	s (sigma)	t (tau)	u (upsilon)
Grec	φ	χ	ψ	ω
Français	f (phi)	ch (chi)	ps (psi)	o (oméga)

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



Biologie cellulaire

INDEX



ADN : acide désoxyribonucléique

 θ : température

ARN : acide ribonucléique

ARN_m : acide ribonucléique messenger

K : chromosome

IPS : cellules souches pluripotentes induites

ATP : adénosine tri-phosphate

ADP : adénosine di-phosphate

 ∇ : gradient

Pi : phosphate inorganique

MEC : matrice extracellulaire

GFP : *green fluorescent protein*

GTP : guanosine tri-phosphate

GDP : guanosine di-phosphate

cdc2 : *cell division cycle protein 2**cdk1* : *cyclin-dependant kinase 1*MPF : *mitosis promoting factor*APC : *anaphase promoting complex*

UV : ultraviolet

RX : rayon X

MDM2 : murine double minute 2

chk1/2 : *checkpoint kinase 1/2*

Dédis

Qui dit première fiche, dit dédis à l'héritage. Donc d'abord énoooooorme merci à mes vieilles qui sont vraiment adorables, c'est grâce à elles que vos tuteurs peuvent se permettre une si belle entrée en matière, par leur accompagnement de K-li-T, j'espère qu'on continuera de collaborer comme ça !

Ensuite, gros love aux CT, incroyable équipe !

Et surtout à vous, qui vous investissez alors que l'année a même pas encore commencé, vous êtes déjà des tueurs ça se voit !

Et enfin, une dédi dynamique, pour celui qui se reconnaîtra, t'as intérêt à poncer la biocell et toutes les autres matières mon gars !

UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR | FACULTÉ
DE MÉDECINE
 iPad Pro
UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR | FACULTÉ
DE MÉDECINE