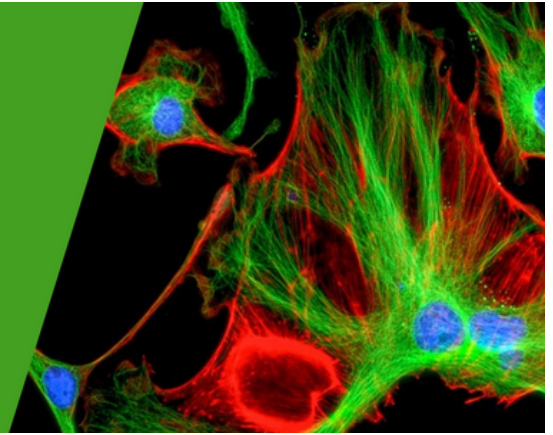


Cytosquelette



Le **cytosquelette** est composé de **3** types de filaments :

- Les **microfilaments**
- Les **microtubules**
- Les **filaments intermédiaires**

Il regroupe un ensemble de **polymères fibreux** et de **protéines associées**, qui sont responsables de la **forme** et du **mouvement des cellules +++**

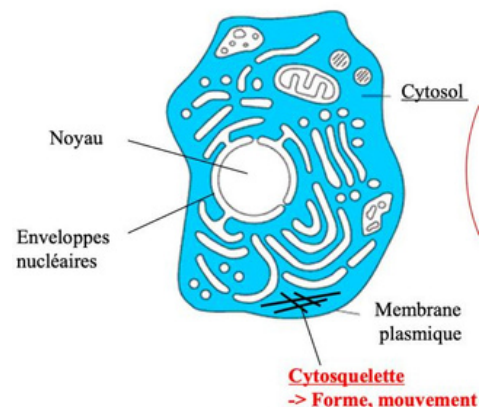
-> Il s'agit du **squelette DYNAMIQUE** de la cellule eucaryote

I - 3 filaments, 3 localisations

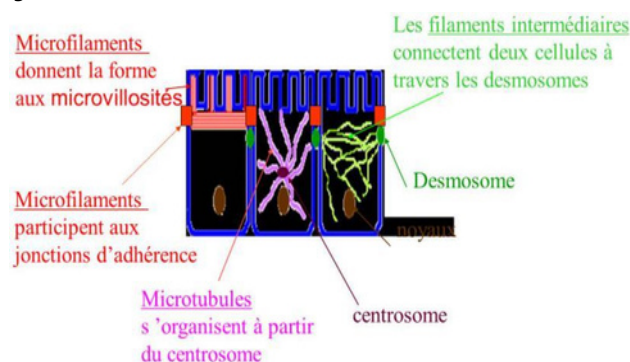
Le cytosquelette est responsable de phénomènes **dynamiques** mettant en jeu la **polymérisation** et la **dépolymérisation** de ces **constituants chimiques**.

Il est localisé dans :

- Le **cytosol** (-sol comme solution = partie liquide du cytoplasme où baignent les organites)
- Le **nucléoplasme** (partie liquide contenue dans le noyau)
- Le **cortex cellulaire** (région située sous la membrane plasmique)



Ses filaments constitutifs y assurent différentes **fonctions**. On le voit bien à travers l'exemple du cytosquelette d'**entérocyte** de l'intestin.



| | |
|---------------------------------|---|
| Microfilaments | <ul style="list-style-type: none"> • Ils participent aux jonctions d'adhérences (<i>qui assurent la stabilité du tissu</i>) • Ils participent à la forme des cellules (ex: microvillosités d'intestin) |
| Microtubules | <ul style="list-style-type: none"> • Ils s'organisent à partir du centre de la cellule = centrosome +++. • Ils vont établir un certain nombre de points de contact, notamment avec les Desmosomes |
| Filaments intermédiaires | <ul style="list-style-type: none"> • Il connectent 2 cellules (par leur filaments intermédiaires) à travers les Desmosomes. • Les desmosomes agissent comme des points/bouton de pression dans la cellule, pour maintenir sa structure cellulaire • Il contribuent à la forme et à la rigidité des épithélia |

II - Microfilaments d'actine

a) L'Actine

1) Structure et polymérisation des monomères d'actine :

L'actine peut exister sous deux formes dans une cellule :

- L'**actine G** pour **actine Globulaire** qui est l'actine sous forme de **monomère**.
- L'**actine F** pour **actine Filamenteuse** qui est l'actine sous forme de **polymère**.

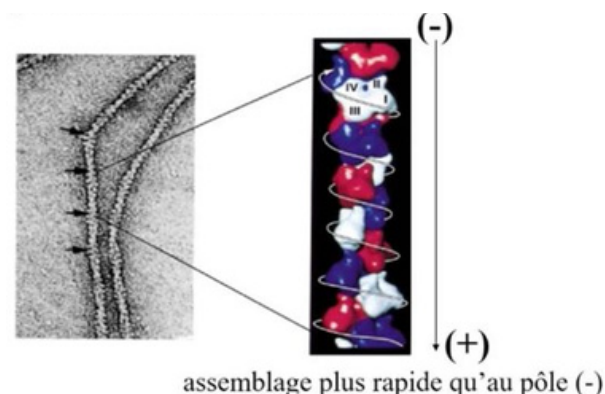
Les monomères d'**actine G** ont la propriété physico-chimique de se **polymériser spontanément** pour former de **l'actine F** (filament d'actine).

L'actine est aussi une des protéines les plus abondantes des cellules. Environ **5% de la masse protéique** totale des **cellules** sont constituées d'actine. Cela est plus important dans les **cellules musculaires**, où l'on estime que près de **20% de la masse protéique** contient de l'actine.

Le **filament** d'actine est **fin** (environ **8 nm** de diamètre) et **flexible**. Mais une grande partie de l'actine est aussi **libre** dans le **cytosol**, ce qui donne une grande dynamique de ces **polymères** qui peuvent se former et se déformer en fonction des **besoins de la cellule**.

Ces filaments d'actine sont **polarisés +++**, avec :

- Un **pôle +** : où la **polymérisation** de l'actine est **plus rapide** et la **dépolymérisation plus lente ++**
- Un **pôle -** : où la **polymérisation** de l'actine est **plus lente** et le **dépolymérisation plus rapide ++**

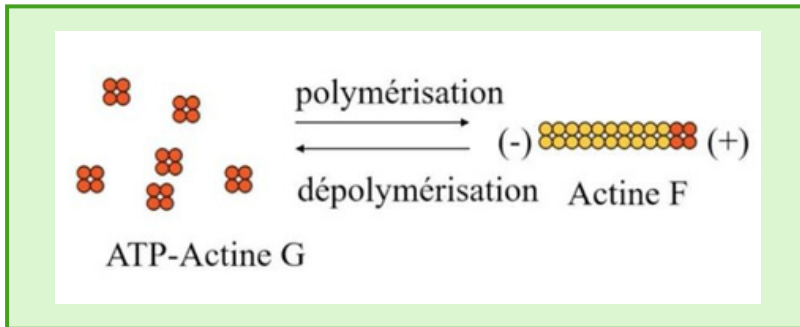


Enfin, ces filaments d'actines sont associés à d'autres **protéines** qui leur confèrent des **propriétés**.

Microfilaments d'actine = Filament d'actine F + Protéines associées +++

2) Équilibre dynamique entre polymérisation et dépolymérisation :

Le filament d'actine existe en équilibre, entre la **polymérisation** et la **dépolymérisation** :



⚠ La polymérisation de l'actine, même si spontanée, nécessite :

- Du **Magnésium (Mg²⁺)**
- De l'**ATP (= énergie)**
- Une **coiffe ATP** sur les monomères d'**actine-G**, qui s'associent à l'ATP (grâce à cette coiffe) puis viennent s'ajouter au **pôle +**

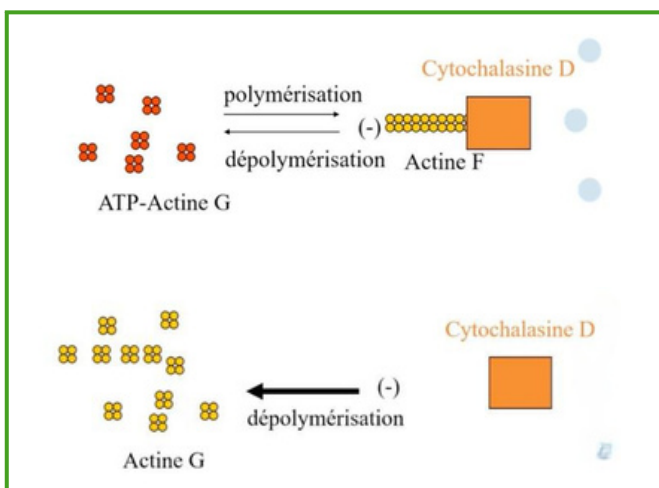
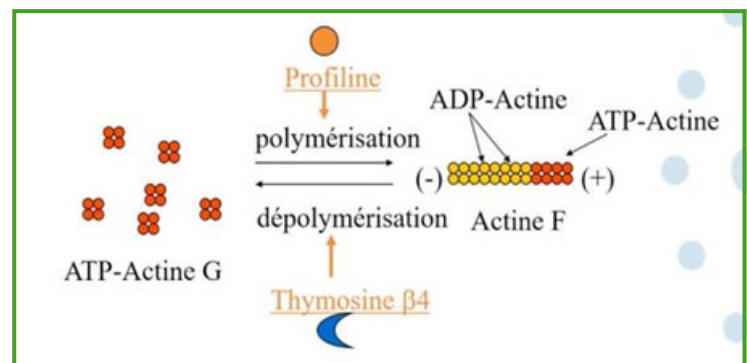
3) Modulation de l'équilibre dynamique 🚩 :

L'équilibre entre polymérisation et dépolymérisation est très important pour assurer les **fonctions** de ces microfilaments dans la cellule. Il y a donc toute une série de protéines qui vont se fixer sur l'actine G ++ 🚩 afin de **réguler cet équilibre polymérisation-dépolymérisation**.

Parmi ces protéines on trouve des facteurs **endogènes** :

- La **profiline** : qui va favoriser la polymérisation +.
- La **thymosine β4** : qui va favoriser la dépolymérisation +.

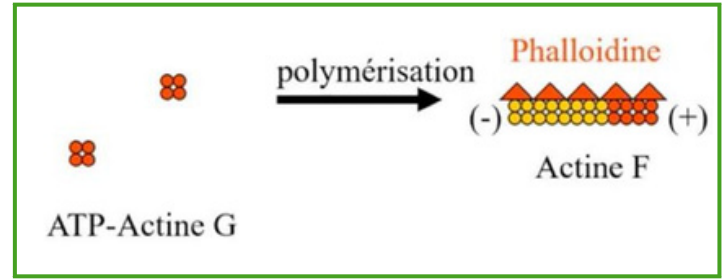
-> Ce sont des phénomènes **physiologiques**.



Il y a aussi l'action d'un certain nombre de **toxines**, qui peuvent jouer un rôle dans cet **équilibre** :

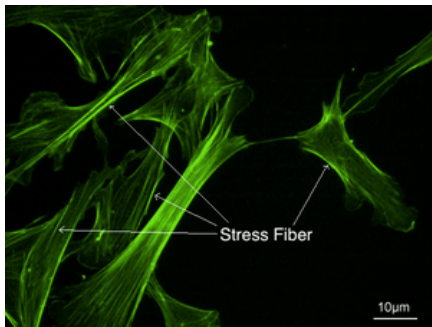
- La **cytochalasine D** (= alcaloïde de moisissure) : elle se **fixe sur le pôle +** pour **bloquer la polymérisation**.
- On va donc **favoriser la dépolymérisation**, et finalement perdre les filaments d'actine.

- La **phalloïdine** (produit par les champignons mortels d'amanite phalloïde) : Elle **bloque la dépolymérisation**, en stabilisant les filaments d'actine et **fige** donc l'**action dynamique** de ces microfilaments



Fun fact: En cas d'ingestion, il faut manger des grandes quantités de viande crue, pour piéger toute la phalloïdine présente dans le tractus avec des molécules d'actine avant qu'elle traverse.

Intérêt en recherche : Observation microscopique



La **phalloïdine** est aussi employée en laboratoire de recherche du fait de ces propriétés de fixation au filament d'actine (très forte affinité) comme **marqueur**.

En couplant chimiquement cette phalloïdine à un **fluorochrome** (rhodamine, GFP), cela permet de visualiser très clairement les filaments d'actine, sans utiliser d'anticorps.

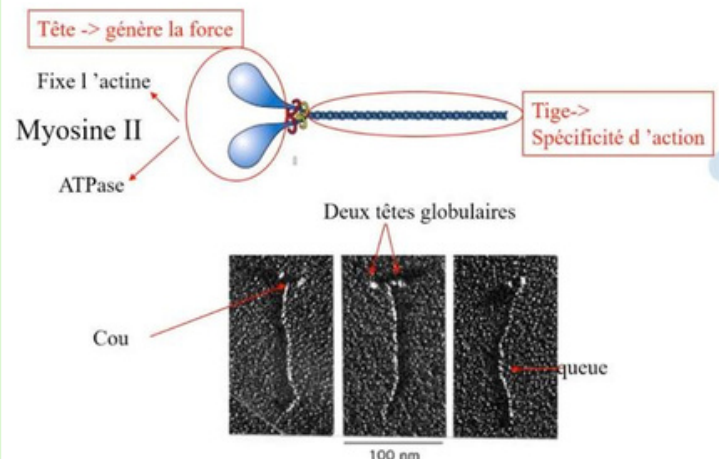
b) Les **myosines** (moteurs de l'actine) 🦠🦠🦠

1) Définition :

Ces microfilaments ont d'autres capacités de **dynamisme**. Ils peuvent aussi se **déplacer**, et ont besoin pour cela de **moteurs**. Le moteur des microfilaments s'appelle la **myosine +++**.

C'est un **moteur moléculaire** qui est structuré avec :

- Une **tête globulaire** générant la force **motrice** en libérant de l'énergie, grâce à l'**hydrolyse d'ATP** (site de fixation de l'actine + activité ATPase).
- Une **tige/queue** (structure allongée) conférant la **spécificité d'action** à la molécule, en interagissant avec un certain nombre de **composés cellulaires** pour assurer cette action dynamique le long des microfilaments au bon endroit.
- Tous les types de myosines ont cette même conformation caractéristique +++**



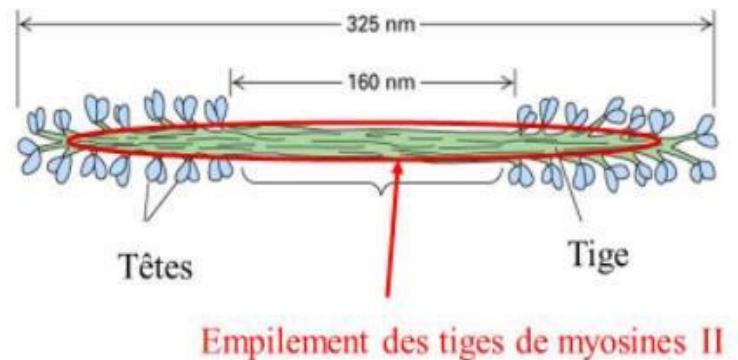
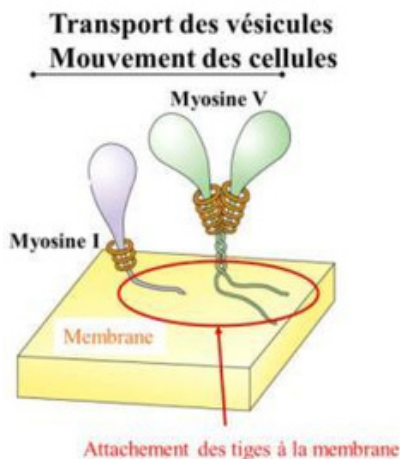
2) Différents types de myosine :

Myosine 1 et 5

- Leur **tige/queue** est souvent associée et fixée aux **membranes plasmiques** .
- Elle va donc permettre des mouvements de microfilaments associés aux **membranes cellulaires**.
- Elle sont impliqués dans le **transport cellulaire** et **vésiculaire**
- **Fonction: Mouvement + Transport +++**

Myosine 2

- Présentes en grande quantité dans les **cellules musculaires**
- Organisées en **filaments épais** (constitués de 150 à 360 molécules de myosine 2)
- Appartiennent à l'**appareil contractile du muscle squelettique**, par empilement des tiges des myosines de types 2, avec les **têtes** qui ressortent et permettent la **contraction**
- **Fonction: Contraction musculaire +++**

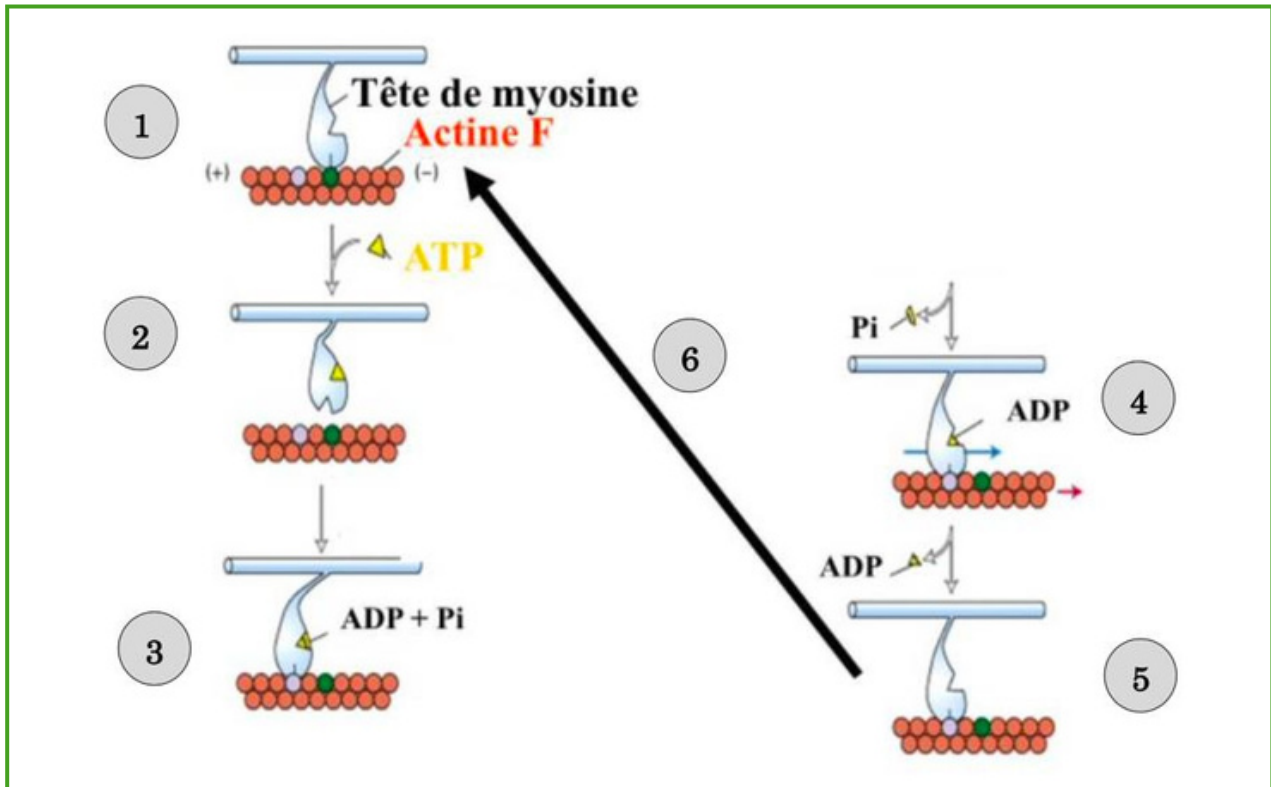


C) **Fonctions** des microfilaments d'actine

Comme évoqués précédemment, les microfilaments d'actine sont impliqués dans diverses fonctions que l'on peut résumer a:

- 1) La contraction musculaire
- 2) La structure et la motilité/locomotion cellulaire
- 3) La Division cellulaire
- 4) La Forme et le Mouvement des épithélia
- 5) Le transport vésiculaire (le long des filaments d'actine)
- 6) La phagocytose
- 7) Le mouvement intracellulaire des bactéries

1) La contraction musculaire :



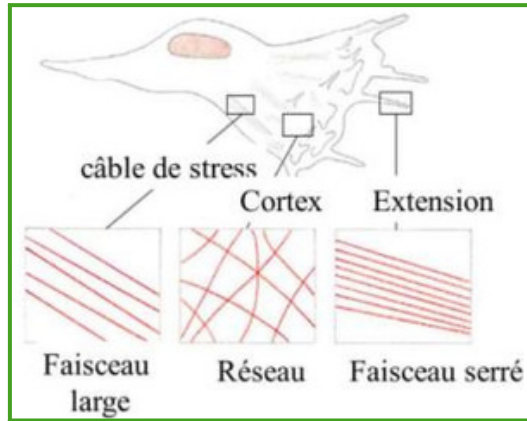
- **1.** Il y a : un filament d'actine **polarisé ++** (**pôle +** et **pôle -**), une structure d'attachement avec la **tête de myosine** et son **site ATPase**.
- **2.** Arrivée d'une molécule d'**ATP** : elle **relâche** l'association entre la **tête** de myosine et une molécule d'actine du **microfilament**. S'il n'y a plus d'ATP (ex: mort cellulaire), on bloque ce **dynamisme**. Ce qui confère la *rigidité cadavérique* (rigidité cellulaire, puis tissulaire).
- **3.** Utilisation de l'**énergie** contenue dans la molécule d'**ATP** en l'**hydrolysant** : ce qui va permettre de déplacer la tête vers un **deuxième molécule d'actine**.
- **4.** L'énergie va donc permettre de déplacer la **tête**, mais aussi l'**ensemble du microfilament** (cf flèche rouge à côté de l'actine), comme un effet *ressort*. Il y a donc libération de l'ADP (= produit de l'hydrolyse de l'ATP).
- **5.** On retourne à la **situation initiale** (état de rigidité initial), en ayant avancé le microfilament.

-> Ce sont des **phénomènes extrêmement dynamique ++**.

2) La structure et la motilité/locomotion cellulaire :

Différentes **structures** dans la cellule qui vont assurer beaucoup de **fonctions**, et ce, notamment dans la **locomotion/motilité cellulaire ++**.

Ainsi, les filaments d'actine peuvent d'adopter **3 conformations différentes** au sein la cellule, chacune assurant une **fonction particulière**. Pour cela, nous étudierons le déplacement schématique d'une cellule **fibroblastique** :



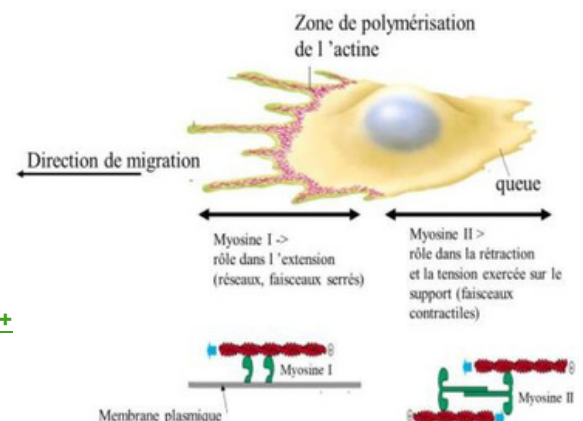
| Faisceau Larges/Contractiles ou Câbles de stress | Réseau Cortical ou Cortex | Faisceau Serrés |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Forment des longs filaments contractiles • Les Microfilaments d'actine y sont parallèles les uns aux autres • Impliqués dans la rigidité cellulaire • Associé a la Myosines 2 ++ | <ul style="list-style-type: none"> • Structure compacte formée d'un réseau (pas forcément parallèle) • Situé dans le cortex cellulaire++, sous la membrane plasmique • Il participe a la forme globale de la membrane plasmique • Associé a la Myosine 1 ++ | <ul style="list-style-type: none"> • Les Filaments d'actine y sont parallèles et très proches. • Permettent le mouvement, la direction : en poussant la membrane dans la direction souhaitée, cela forme des faisceaux serrés constituant des extensions membranaires • Associé a la Myosine 1 ++ |

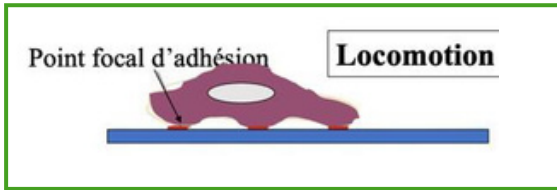
Ce qui se passe durant la locomotion cellulaire:

- Intense **activité de polymérisation de l'actine** : elle permet a la cellule de se munir d'**extension membranaires**, vers la **direction souhaitée** = **front de migration**.
- **Forte Activité corticale**
- **L'action des myosines :**

Myosine 1 : Elle pousse les molécules d'actine **vers le front de migration ++** (logik comme elle sont associés aux membranes plasmiques)

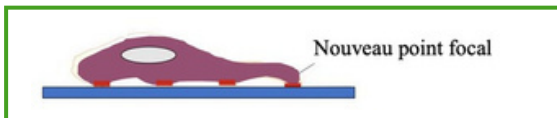
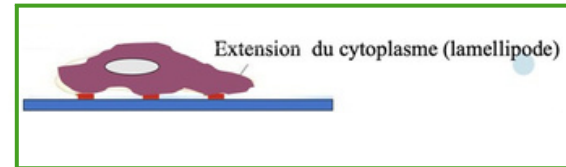
Myosine 2 : Rôles de « **mini-muscles** » **squelettique**, déplaçant la **partie postérieure** de la cellule a travers les **cables de stress**



Exemple de la locomotion d'un fibroblaste :

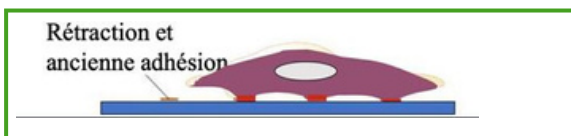
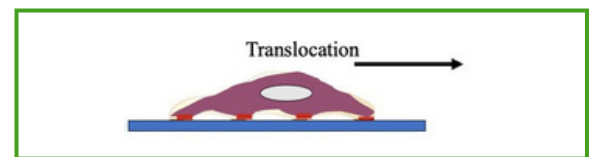
D'un point de vue **dynamique**, le fibroblaste va avoir des **contacts** avec le **milieu extracellulaire**, appelés des **adhésions focales ++**.

Dans la direction que veut prendre le fibroblaste, il y a des **extensions du cytoplasmes** = **lamellipodes, avec des faisceaux serrés ++**



Les lamellipodes prennent une direction jusqu'à une **nouvelle adhésion focale**.

Ce qui va entraîner un phénomène de **translocation** de la cellule, qui va être donc favorisé par les faisceaux contractiles.



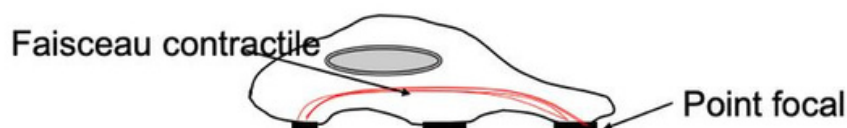
Il y a donc une **rétraction**, et l'ancienne adhésion est libre -> **Le fibroblaste à avancer**.

Instant réflexion : Comment ces microfilaments d'actine, qui sont tous **identiques** d'un point de vue **dynamique**, peuvent donner des structures différentes ?

-> Ce sont en fait les **protéines** qui interagissent avec les microfilaments d'actines qui vont déterminer **les formes et les fonctions du microfilament +++**.

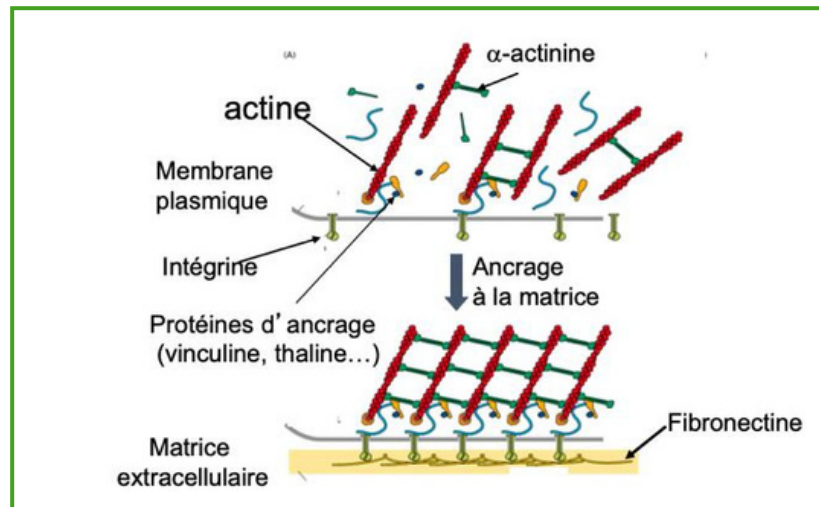
- Ainsi, en ce qui concerne les **faisceau contractiles** :

Ils relient **différents points focaux d'adhésion** (qui permettent la translocation).



⚠ **Petit rappel histo :** Point focal d'adhésion = Jonction Actine Cellulaire - MEC
 ≠ Héli-Desmosome = Jonction Filaments intermédiaires - MEC

Il y a une association à travers la **membrane plasmique**, à la **matrice extracellulaire** (point d'attachement, par exemple la fibronectine) avec des protéines d'ancrages (exemple : vinculine, thaline...) qui vont **ancrer** le filament d'actine sur la **membrane**.



La disposition **parallèle** des fibres est liée à des protéines qui vont avoir une certaine forme, pour former ces **faisceaux** avec le même type de **parallélisme**. C'est notamment la fonction de l'**alpha actinine ++**.

Dans cette formation des **zones d'adhésion**, les **intégrines** jouent un rôle **essentiel** pour les **interactions entre la cellule et le milieu extracellulaire** (pour la formation des points focaux).

Les **intégrines** sont des **protéines transmembranaires** qui vont faire la liaison entre la **cellule et la fibronectine**

De manière générale, elles servent **d'intermédiaire** pour la cellule pour **interagir**, d'un point de vue fonctionnel, **avec la matrice**.

Les **intégrines** appartiennent à la classe des **molécules d'adhérence cellulaire = CAM** (cf cours membranes). Ce sont des glycoprotéines transmembranaires qui comportent également :

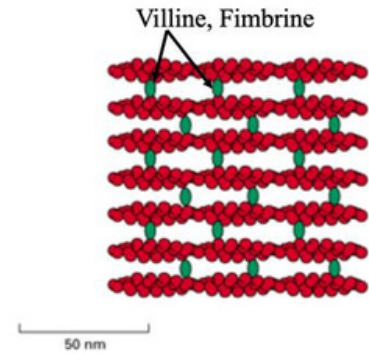
- **Cadhérine** (activité dépend du calcium, intervient dans les jonctions adhérentes et les desmosomes)
- **Selectine** (interviennent dans le compartiment vasculaire)
- **Immunoglobines d'adhérences cellulaire = IgCAM** (exemple : N-cam : cellules neuronales, I-cam : cellules intercellulaires, V-cam : cellules vasculaires)

Fonctions des intégrines : D'un côté les intégrines **interagissent avec les composants de la matrice cellulaire** (collagène, laminine, fibronectine, fibronectine, fibrinogène). De l'autre côté, les intégrines sont **liées au cytosquelette** (ici, le cas particulier des filaments), et sont une des **voies majeures de la transduction**. (Ex: signaux provenant de la MEC à destination des cellules épithéliales et aboutissant à des régulations d'expression génique)

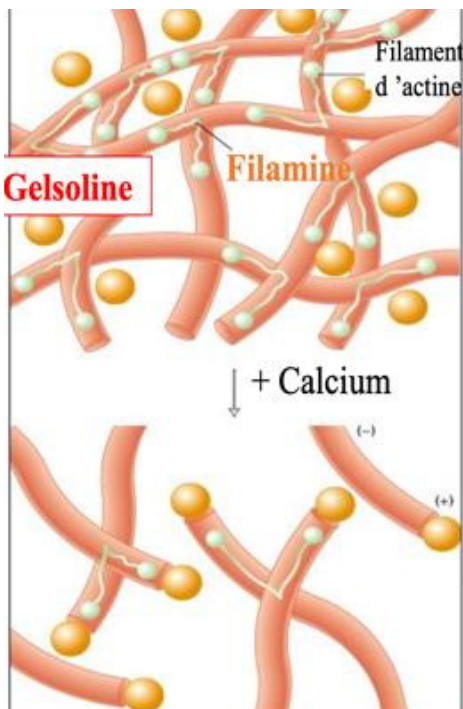
- En ce qui concerne maintenant les **faisceau serrés d'actine** :

Les protéines associées au microfilament et qui donnent cette forme **serrée**, sont de nature différente : ce sont la **villine** et la **fimbrine**

Il y a beaucoup de **faisceau serré** dans l'**épithélium intestinal**. Donc pour les **microvillosités**, la **villine** est une protéine essentielle de la fonction des intestins.



- Enfin, pour les **réseaux corticaux d'actine** :



D'autres protéines associées aux microfilaments leur donnent la forme en **réseaux**. Par exemple la **filamine**. Elle relie les filaments en réseaux avec des **propriétés physiques de gel**.

Cette propriété de gel est **régulée par la cellule**, en fonction de la **dynamique** qu'on souhaite donner à la cellule. Pour passer d'un état de **gel** à un état **liquide** ("**liquéfaction**"), il faut **casser les interactions**. Cela passe par l'intermédiaire de **protéines de fragmentation**.

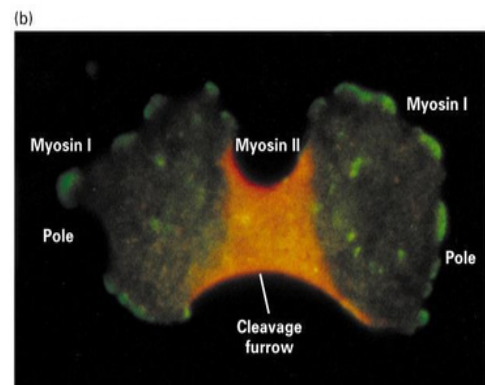
Ainsi, la protéine qui régule cette transition est la **gelsoline**. Sous l'action du **Calcium**, Elle se **fixe sur le pôle +**, pour empêcher l'arrivée de nouveaux monomères d'actine. Tandis que le **pôle -** se **désassemble**.

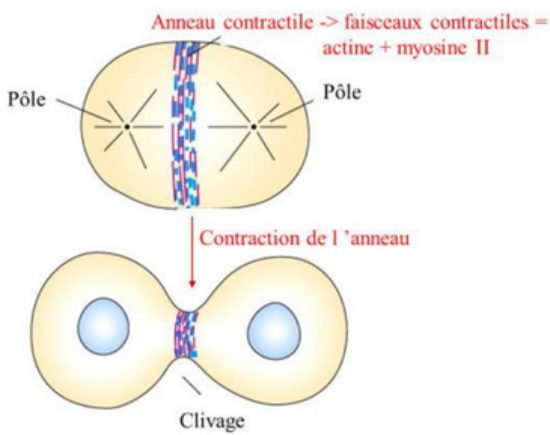
Même si on a encore quelques molécules de filamine qui donnent cet aspect en réseau. Il y a finalement une **déconstruction** du réseau d'actine qui est régulée par la **quantité de gelsoline** présente dans les cellules.

3) La division cellulaire :

Actine et **myosines 1 et 2** participent, à la **division cellulaire**, notamment lors de la **cytotinèse**.

Avec l'**immunomarquage**, on voit que la **myosine II** se retrouve essentiellement sur le **septum de séparation** (lieu de clivage des deux cellules). Alors que la **myosine I** se retrouve sur le **pôle cellulaires opposés** des deux cellules filles, au niveau des membranes en périphérie.



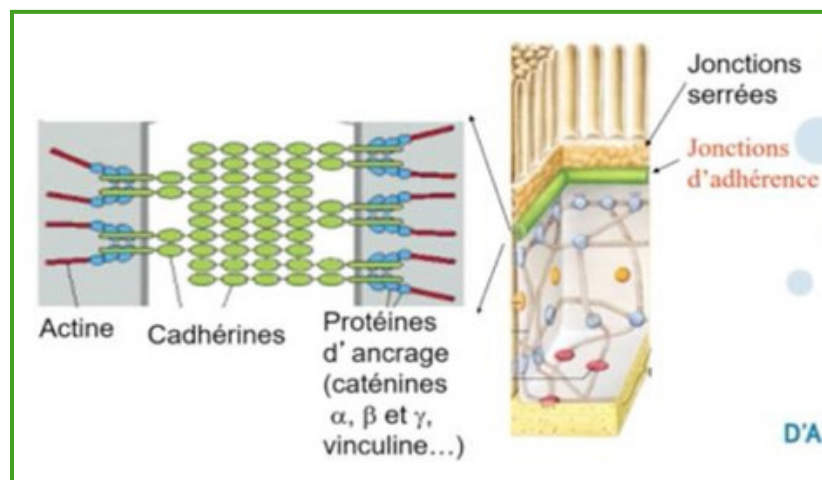


Il va y avoir comme un « *nœud coulant* » qui va se mettre en place au milieu de cette division, un **anneau contractile**, qui est fait de :

- **Faisceaux contractiles d'actines**
- Association d'**actine** et de **myosine II**

Du fait de l'action moteur de la **myosine II ++**, cet anneau contractile se **ressert** et va agir comme un *nœud coulant* en clivant la **cellule mère** en **deux cellules filles**.

4) La Forme et le Mouvement des épithélia :



Les **jonctions d'adhérence** constituent (comme les *jonctions serrées*) une **bande continue** entourant toute la cellule.

Dans la cellule épithéliale, la jonction d'adhérence est **sous la jonction serrée**. Ces jonctions d'adhérence sont formées de protéines qui sont les **cadhérines**. Celles-ci sont concentrées au niveau de la jonction (entre deux cellules). Elles sont **associées au cytosquelette** par les **caténines**, qui sont des **protéines d'ancrage**.

Il existe différentes formes de **cadhérines** :

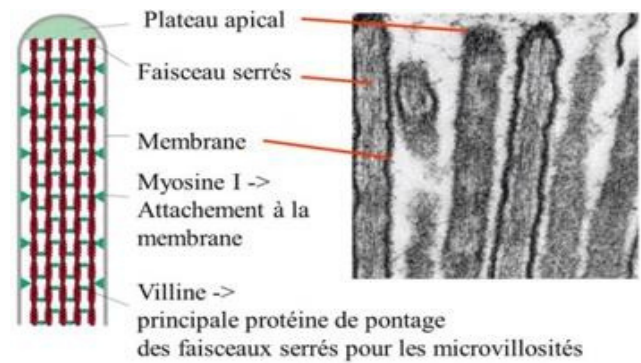
- **E-cadhérine**: dans les cellules **épithéliales**, elles sont impliquées dans la **compaction de la morula**, et dans la **genèse** et la maintenance des couches des **cellules épithéliales**
- **N-cadhérine** : dans les cellules **neurales**
- **P-cadhérine** : dans les cellules **placentaires**

Ici, le contrôle de la **forme des cellules épithéliales** se fait par l'intermédiaire des **faisceau contractile d'actine**, qui forment un **câble de tension** : cela constitue la **jonction d'adhérence/jonction intermédiaire**.

Si l'on s'intéresse cette fois-ci, plus particulièrement à l'**épithélium intestinal**, il y a une importance de microfilaments dans les **microvillosités intestinales**, avec le rôle central que joue la **viline +++** qui donne la forme de ces **microvillosités** (à travers les faisceaux serrés d'actine).

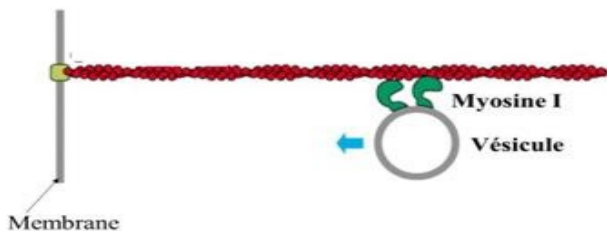
On y note également l'implication de la **myosine 1 ++** qui confère **attachement** et **tension** à cette structure représenté à travers :

- D'un côté leur attachement à la membrane.
- De l'autre côté leur attachement au microfilament.



⚠ **Les moteurs moléculaires ne servent donc pas uniquement à se déplacer, ils participent aussi à la structure cellulaire et tissulaire en associant et en mettant sous tension les filaments d'actine.**

5) Le transport vésiculaire :



Le **transport vésiculaire** est important car c'est un **flux vectoriel permanent** (cf. Compartiments membranaires).

L'action moteur de la **myosine I**, en présence d'**ATP** et de **molécules régulatrices**, va permettre le déplacement moteur de ces vésicules le long de ces microfilaments (à la manière d'une voiture ou d'une personne faisant de grandes enjambées).

Ces déplacements de vésicule peuvent jouer un rôle extrêmement important selon les **besoins cellulaires**.

6) La Phagocytose :

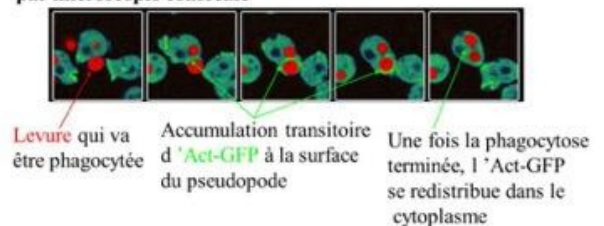
Dans cet exemple on voit :

- **Rouge** : levures qui vont être **phagocytés** par ces **macrophages**
- **En vert** : molécules d'**actine couplées à la GFP**

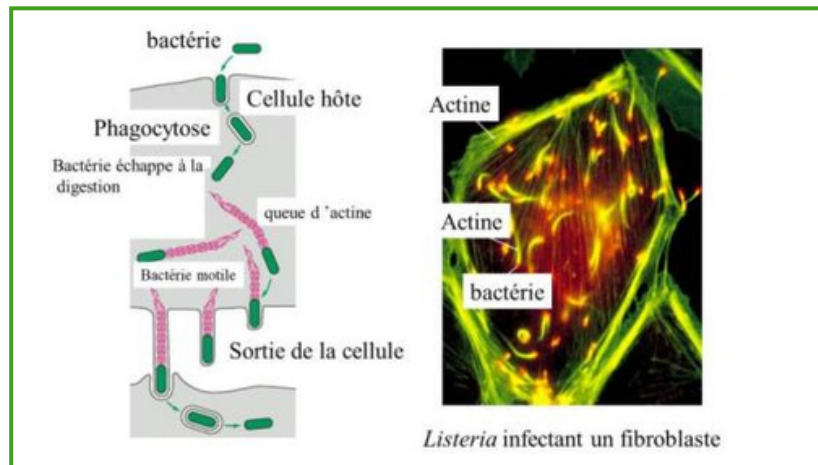
Il y a une forte concentration d'**actine** à la surface d'un **pseudopode** du macrophage, qui va entourer la levure avant de l'ingérer, puis former le **phagosome** et la digérer.

Une fois la phagocytose terminée, l'**actine** se redistribue dans le **cytoplasme** du macrophage.

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



7) Mouvement intracellulaire de bactéries :



Un autre exemple des fonctions des **microfilaments d'actine**, détournés par des bactéries pathogènes : c'est le cas de la **listeria**.

Un certain nombre de **bactéries** interagissent avec nos cellules, en devenant **intracellulaire**. C'est le cas de la bactérie **listeria monocytogenes**. Elle va infecter nos cellules en se propageant de cellules en cellules, et en **détournant** l'action des **microfilaments d'actine**. Ce qui lui permet de se déplacer très rapidement au sein du cytoplasme.

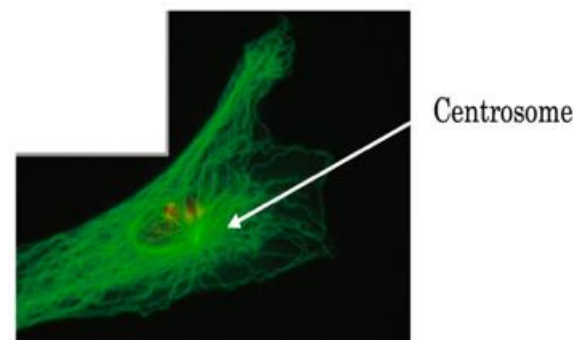
On imagine une bactérie qui va échapper à la **phagocytose**, et qui va, de par ses propriétés bactériennes favoriser la **polymérisation de queue d'actine** sur un des **pôles de la bactérie**. Ce qui va augmenter son **dynamisme** : elle va bouger comme une **petite comète** dans tous les sens. Elle va **pousser la membrane plasmique**, sortir de la cellule et aller **envahir** une autre cellule.

Donc elle se propage en **détournant ces microfilaments et leur dynamisme**.

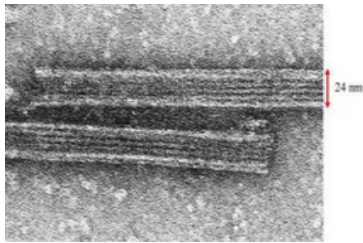
III - Microtubules

De même que les **microfilaments** qui étaient formés à partir de **monomères**, les microtubules sont construits à partir de **monomères particuliers** = **monomères de tubuline**.

Il s'agit d'un **réseau** qui cohabite avec les microfilaments d'actine. Ces microtubules sont arrangés dans la cellule à partir d'un **centre organisateur de microtubules** qui remplissent le cytosol (en vert sur la photo).

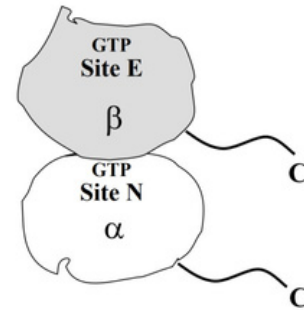


-> On l'appelle le **centrosome**.



Le microtubule en lui-même, visualisé ici en microscopie électronique, est une **structure cylindrique** (creuse) formée de **sous unités de tubuline**. Comme l'actine il a la capacité de **s'auto polymériser**, en présence de **magnésium** et **PAS d'ATP** mais **du GTP +++**.

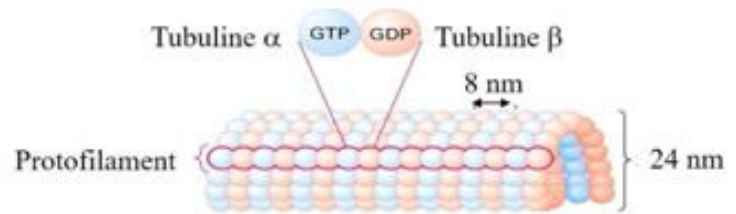
Sa structure est aussi un peu différente de l'actine, chaque monomère de tubuline possède 2 sous-unités : la **tubuline-Alpha**, et la **tubuline-Bêta**. Ces sous-unités s'associent en **dimères**, et le dimère fixe le **GTP** et le **GDP**: on parle d'**hétérodimère Alpha-Bêta**.



Hétérodimère $\alpha\beta$

(Source: Cours de Biocell L2 SV)

La **polymérisation** et la **dépolymérisation** du microtubule dépend de l'interaction entre la **tubuline BÊTA et le GTP ou le GDP +++**. Pourquoi pas la tubuline alpha ? Car la **tubuline Alpha** est **TOUJOURS associée au GTP** qu'elle ne peut pas hydrolyser.



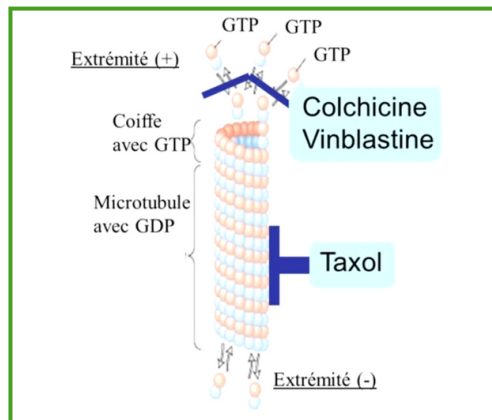
Donc c'est la **tubuline bêta** qui va donc conférer cette propriété de **polymérisation** dépendant de la molécule contenant l'énergie qui est ici **non pas l'ATP, mais le GTP ++**.

a) Assemblage d'un **microtubule (3 étapes)**

| | | |
|---|--|---|
| <p>Assemblage du protofilament</p> | | <ul style="list-style-type: none"> C'est la polymérisation qui est précédée par l'hydrolyse du GTP. Le remplacement du GTP par un analogue structural non hydrolysable va bloquer cette polymérisation. (ex: GTP-gamma F) |
| <p>Assemblage du protofilament en cylindre</p> | | <ul style="list-style-type: none"> Assemblage de ces protofilaments qui vont former des structures cylindriques polarisées ++, creuses, de 24 nm de diamètre : le microtubule. |
| <p>Elongation du Microtubule</p> | | <ul style="list-style-type: none"> Il y a une transition entre tubuline β-GTP et la tubuline β-GDP vers l'extrémité - La structure est polarisée avec : <ul style="list-style-type: none"> Une extrémité (ou pôle) négative donc sensible à la dépolarisation Une extrémité positive où se fait l'essentiel de la polymérisation |

b) Modulation de la formation d'un **microtubule**

De même que pour les microfilaments, il y a des **toxines** qui vont interagir avec la **polymérisation**, dont certaines sont utilisées en **thérapie humaine**. Elles perturbent les **microtubules** et bloquent la **division des cellules** :



- La **colchicine** (alcaloïde végétal) et la **vinblastine** se fixent sur les **dimères libres** et **empêchent** la **polymérisation**. En revanche, la dépolymérisation se poursuit, entraînant le **raccourcissement progressif des microtubules**.
- Le **taxol** (provenant de l'épine d'un arbre, l'if) **stabilise les microtubules** : il bloque la **division des cellules** qui dépendent des **microtubules** (cf. **Fuseau mitotique**), en empêchant la désintégration des microtubules.

Intérêt en pathologie :

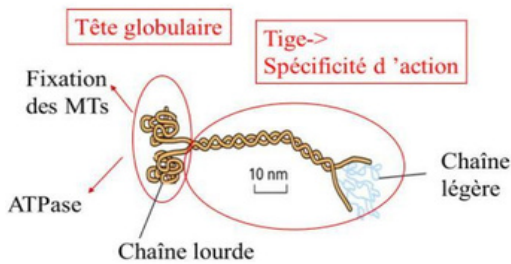
- Du fait de leur propriété **anti-mitotiques**, la **vinblastine** et le **taxol** sont utilisés en **chimiothérapie anticancéreuse** pour empêcher les **cellules de diviser**.
- La **colchicine** est utilisée pour traiter la **goutte** (depuis l'Antiquité). Le blocage des divisions ralentit le **métabolisme de l'ADN** et donc diminue la production de l'**acide urique**, dont l'**accumulation extracellulaire** est responsable d'une réaction inflammatoire particulièrement douloureuse et localisée (très souvent au niveau du gros orteil)

c) **Kinésine** et **Dynéine** : **moteurs des microtubules** 🚦🚦🚦

De même que les microfilaments, les microtubules ont des moteurs moléculaires modulant leur fonction: la **kinesine** et la **dynéine ++**.

Ce sont des molécules **différentes** de la myosine, mais qui partagent certaines **apparentées** en termes de logique moléculaire.

- Elles ont :
- Une **tête globulaire** qui comporte l'**activité ATPase**, et qui va se fixer au **microtubule**
 - Une **tige** qui va leur conférer des **spécificités d'actions**



A la différence de la **myosine**, il y a une association au niveau du **C-terminal** avec une **chaîne légère**. Ce sont des **moteurs**, qui vont permettre aussi à certaines **vésicules** de se déplacer le long de ces **microtubules**.

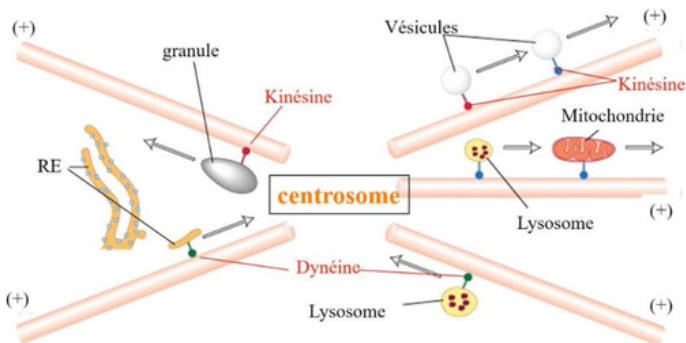
Ce transport est **orienté**. En fonction du type de moteur, le déplacement se fait soit du **- vers le +** ou du **+ vers le -** :

- Les **kinésines** effectue un transport **vers le pôle positif +, lui même orienté vers l'extérieur de la cellule (- vers +)**.
- Les **dynéines** transportent **vers le pôle négatif -, lui meme orienté vers le centrosome soit l'intérieure de la cellule (+ vers -)**

💡 **Mnémono** : On sort chez le Kiné (vers l'extérieur donc vers le +) puis on rentre diner (vers l'intérieur donc vers le -)

d) **Fonctions** des microtubules

Les microtubules servent de route pour le transport intracellulaire de certains organites, vésicules et granule de pigment



Cela permet le **transport** à l'intérieur de la cellule d'un certain nombre d'**organelles** ou de **structures**.

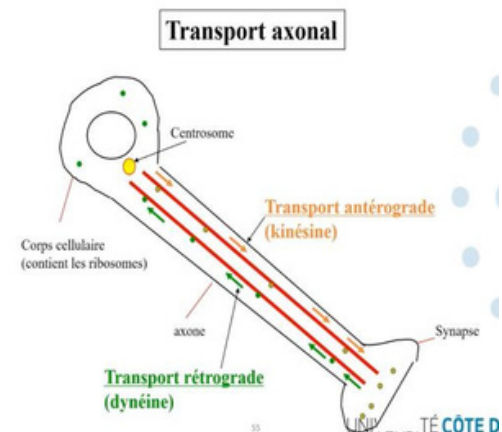
Tout est transportable dans une cellule : les **organelles** (mitochondries, lysosomes, réticulum endoplasmique...), les **vésicules** ou les **granules de stockage**.

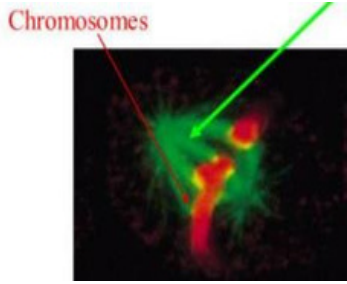
Le **centrosome** définit le **sens de la cellule ++** : du **centre** vers l'**extérieur**, ce qui est essentiel pour la **fonction** de ces différentes **organelles**.

Exemple de l'**organisation du neurone** et du **transport axonal** :

- Transport **antérograde**: **kinésines**, qui transportent les vésicules chargées de neurotransmetteurs **vers la synapse** → **vers l'extérieur de la cellule** → **vers le pôle +**

- Transport **rétrograde** : **dynéines**, une fois que la vésicule s'est déchargé (par exocytose) dans la **fente synaptique** → **vers l'intérieur** (centre de la cellule) → **vers le pôle -**





Pendant la **mitose**, le **fuseau mitotique** va permettre la séparation des **chromosomes** (en rouge) et former une structure particulière de **microtubules**

IV - Filaments intermédiaires

Tous les filaments intermédiaires sont organisés de **manière similaire**. Ils ont des différences avec les microtubules et les microfilaments (structure, organisation).

a) Organisation structurale : "L'orientation des monomères est importante"

La **polymérisation** des monomères donne naissance à des filaments intermédiaires en plusieurs étapes:

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| Monomère | <p>domaine central -> très longue hélice α</p> | <ul style="list-style-type: none"> C'est une protéine monomérique allongée avec une très longue hélice alpha Les monomère différent selon le filament intermédiaires ++ |
| Dimère parallèles | | <ul style="list-style-type: none"> 2 monomères de même orientation : forment un dimère parallèle torsadé. Il est polarisé avec un côté N-terminal et un côté C-terminal. |
| Tétramère Antiparallèles | | <ul style="list-style-type: none"> 2 dimères d'orientation opposées vont s'associer avec un décalage pour donner un tétramère antiparallèle. Il n'est plus polarisé +++ car il y a une extrémité N-terminale et C-terminale des deux côtés |
| Protofilament | | <ul style="list-style-type: none"> Association bout-à-bout de tétramères antiparallèle. Il n'est pas polarisé |
| Protofibrille | | <ul style="list-style-type: none"> Association de 2 protofilaments |
| Filament Intermédiaire | <p>10 nm</p> | <ul style="list-style-type: none"> Association de 4 protofibrilles. Donc, en coupe transversale il y 32 monomères formant une structure de 10 nm non polarisée. |

b) Caractéristiques des **Filaments intermédiaires**

La structure commune des filaments intermédiaires entraîne des caractéristiques communes :

- **Structure solide** : peuvent se **polymériser** et facilement **dépolymérisable** mais beaucoup **moins dynamique et rapide** que les **microfilaments** et les **microtubules**
- **Pas véritablement** une **structure dynamique** en comparaison des **microfilaments** et des **microtubules** (⚠ cela ne veut PAS pour autant dire qu'il ne sont PAS dynamique ou statique/figés)
- **Taille intermédiaire** : **10 nm** de diamètre (pour rappel, un microtubule fait 24 nm de diamètre et un microfilament fait 8 nm de diamètre) .
- **Autoassemblage des monomères** : donc il ne nécessite ni fixation, ni **hydrolyse d'ATP/GTP** (pas d'énergie mise en jeu) et leur assemblage aboutit à une structure **NON polarisés +++**

c) Types de **Filaments intermédiaires (selon les origines fibriques des monomères)**

On distingue 4 familles principales de protéines fibreuses des filaments intermédiaires (monomères), avec différentes fonctions :

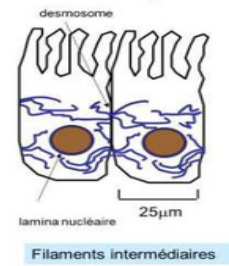
| | |
|-----------------------|--|
| Kératines | <ul style="list-style-type: none"> • Typiques des cellules épithéliales et leurs dérivés (phanères, poils et ongles). |
| Vimentines | <ul style="list-style-type: none"> • Présentes dans le mésenchyme, elles sont caractéristiques des cellules d'origine mésoblastique. Il s'agit de cellules mésothéliales (constituant les séreuses péritoine, plèvre et péricarde) = les fibroblastes, les leucocytes... • La desmine est une protéine apparentée à la vimentine qui est présente dans les cellules musculaires. |
| Neurofilaments | <ul style="list-style-type: none"> • Présents dans les axones. |
| Lamines A et B | <ul style="list-style-type: none"> • Présentes dans les noyaux de TOUTES les cellules, elles forment un réseau (<i>lamina nucléaire</i>) plaqué contre la membrane nucléaire interne de toutes les cellules. |

Intêret en diagnostic médical :

La nature des filaments intermédiaires peut parfois permette de définir l'**origine des cellules tumorales** (si elle est épithéliale ou pas). Par exemple avec des **anticorps antikératine**.

Exemple des cytokératines :

Elles forment un **réseau de filaments intermédiaires** dans les cellules **épithéliales**.

d) Zoom sur les **Lamines**

Les lamines sont des protéines **essentiels** pour la cellule car elles vont tapisser la partie **interne** de l'**enveloppe nucléaire** et jouer un rôle dans l'**organisation du noyau +++** (dans la chromatine, et l'expression des gènes).

1) Diversité des lamines

On distingue **deux types de lamines**, codées par des gènes différents : les **lamines A** et les **lamines B**.

| Lamine A | Lamine B |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Elles sont codées par le gène LMNA. Un épissage alternatif du produit de l'expression de ce gène (de l'ARN) permet de générer deux formes principales : <ul style="list-style-type: none"> - La Lamine A - La Lamine C | <ul style="list-style-type: none"> Il en existe 3 formes, codées par 2 gènes différents : <ul style="list-style-type: none"> - La lamine B1 est codée par le gène LMNB1 - La lamine B2 est codée par le gène LMNB2 - La lamine B3 est produite par un épissage alternatif du gène LMNB2. |

2) Fonctions des lamines (△ liste de courses)

Les fonctions de la **lamina** et des **lamines** sont essentielles pour l'**organisation du noyau**, conférant :

- Une **résistance** de l'enveloppe nucléaire **au stress** (mécanique, thermique...).
- Un **ancrage des pores nucléaires** qui sont des structures permettant le passage des macromolécules entre l'intérieur du noyau et le cytosol (ex: exportation d'ARNm ou importation de protéines nucléaires après traduction dans le cytosol)
- Un **ancrage à la chromatine** : avec des implications dans l'**expression des gènes** et la **structure de la chromatine**.
- Une **continuité** entre le **squelette nucléaire** et le **cytosquelette** : le cytosquelette du cytoplasme peut influencer des phénomènes nucléaires (joue un rôle extrêmement important dans un certain nombre de signalétiques cellulaires)

- Elle jouent un rôle dans la **dynamique** de la **membrane nucléaire** (destruction/reformation) : elles doivent pouvoir être **détruit** et **reformé** pendant le **cycle cellulaire** (car il y a destruction de la membrane nucléaire)
- Elles sont en **interaction** avec des **protéines régulatrices** de l'expression des gènes, du cycle cellulaire et de la différenciation.

-> Ce sont donc ces **protéines centrales** de la vie d'une cellule. Elles ne sont pas uniquement impliquée dans la **forme/structure du noyau** mais jouent également un rôle important dans la **régulation de l'expression génique** et la **maintenances du génome**.

d) Les **Laminopathies**

Des **mutations** confèrent des maladies **rare**s, mais extrêmement **intelligentes** liées à un **dysfonctionnement de ces lamines** : ce sont des **laminopathies**.

Les mutations touchent des gènes de **Lamine A et C** (son produit d'épissage) ou des **protéines associées** (comme l'émerine). Suivant le type de mutation, il y a des maladies **très différentes les unes des autres**. Ce qui traduit la **multifonctionnalité** de ces **lamines** qui sont révélées par ces différentes mutations, conduisant a diverses **pathologies** :

| | |
|--|--|
| Dystrophies et Neuropathies | <ul style="list-style-type: none"> • Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, de type 2 et 3 • Cardiomyopathie dilatée • Dystrophie des ceintures de type 18 • Neuropathie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 |
| Désordres Métaboliques | <ul style="list-style-type: none"> • Lipodystrophie de Dunnigan • Lipoatrophie et diabète • Dysplasie acro-mandibulaire de type A |
| Syndrome Progeroïde = Vieillesse accéléré | <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Hutchinson-Gilford ou Progeria +++ • Syndrome atypique de Werner • Dermopathie restrictive (MDA) |

« Juste à titre de mémoire », donc à ne pas apprendre par coeur.

1) La progeria de Hutchinson-Gilford : maladie du **vieillesse prématuré**

Forme clinique : La progeria de Hutchinson-Gilford est une maladie **génétique**. On voit deux images avec le même enfant :

- À 10 mois : tout va bien

- À 14 ans : l'enfant a subi un **vieillesse accéléré** de ses **tissus**. La maladie ne s'exprime pas tout de suite, mais **au cours du développement**.

Ce qui aboutit souvent à des **maladies cardiovasculaires** et cause leur décès.



10 months



14 yr

Symptômes & évolution :

- Tous les tissus sont pas affectés au même au même niveau
- **Pas de retard mental +++**
- Retard du développement physique et staturo-pondéral
- Retard dentaire
- Perte des cheveux
- Perte du tissu adipeux
- Atrophie musculaire
- Ostéoporose (comme les personnes âgées)
- Pas de puberté
- Athérosclérose coronarienne (infarctus)
- Décès entre 13-18 ans



-> Il n'y a pas vraiment de traitement très efficace.

Génétique de la progéria :

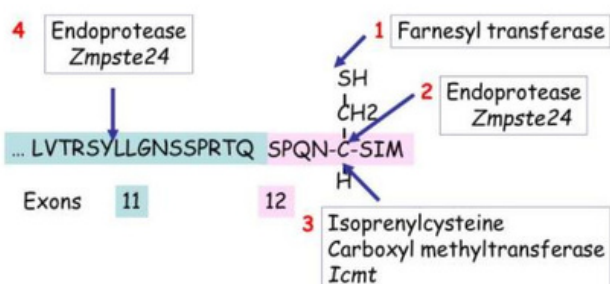
Ce qui cause cette maladie, est une mutation particulière:

- Mutation **dominante de novo** dans le gène des lamines A et C. C'est une mutation **silencieuse** au codon 608 qui ne change pas la traduction, car la mutation va simplement changer le « C » en « T » (-GGC > devient -GGT). Mais les deux codons codent pour la glycine.
- Cette mutation va changer les **sites d'épissages de l'ARN**. Le « C » qui se transforme en « T » va activer un site cryptique d'épissage dans l'exon 11 (qui n'était pas exprimé).

-> Cet épissage anormal va entraîner une **délétion** des 50 derniers acides aminés de l'exon 11. Cette délétion interne des 50 derniers résidus de l'exon 11 empêche la **maturation de la lamine A**

1) Maturation physiologique de la lamine A

Normalement, la maturation de la Lamine se fait par l'action successive d'un certain nombre d'**enzymes** sur la structure **C-terminale** de la fin de l'exon 12 :



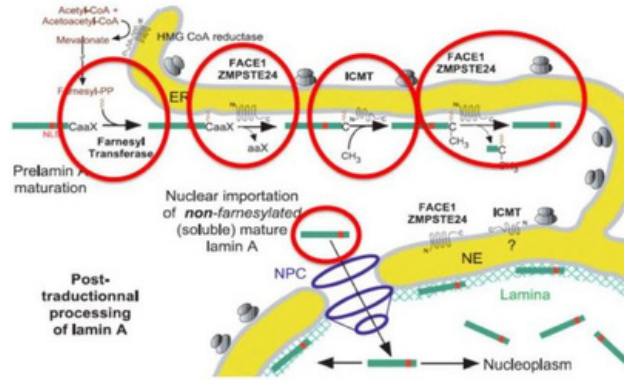
1. **Farnesyl transferase** : farnesyle l'extrémité c-terminale, c'est à dire l'attachement à la membrane

2. **L'endoprotéase Zmpste 24** : clive les 3 derniers AA en C-term

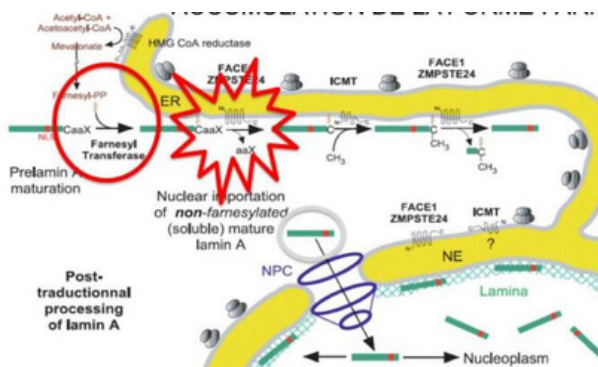
3. **ICMT** (Isoprenylcysteine Carboxyl methyltransferase) : permet la méthylation de l'extrémité c-terminale et libérer cette lamine de la membrane extra-cellulaire.

4. **Zmpste24** clive de nouveau la partie **C-term** au niveau de l'exon 11.

-> La protéine **Lamine** est libérée de son **ancrage membranaire**. De manière physiologique, la protéine **libérée** va être importer dans le **noyau** à travers le pore nucléaire et former la lamina nucléaire qui recouvre la **face interne de l'enveloppe nucléaire**.



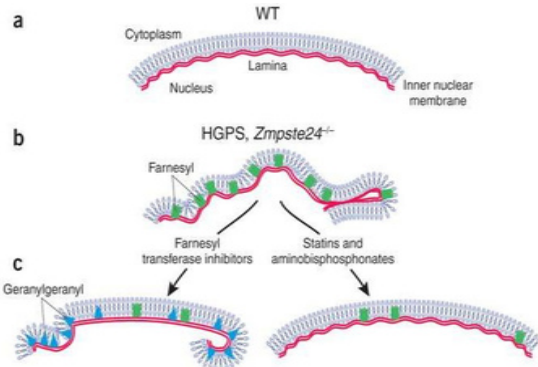
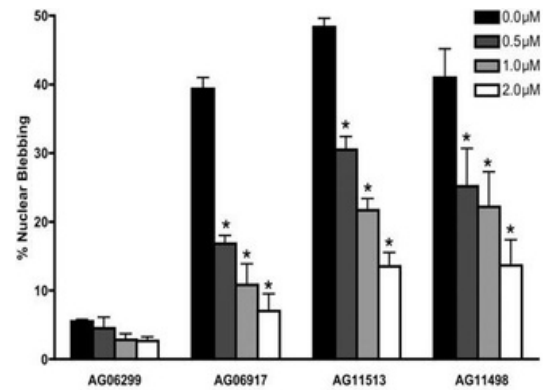
2) Maturation pathologique de la lamine A



Du fait de la délétion des **50 acides aminés**, la maturation de la protéine est « bloqué » sur la membrane. La protéine ne pourra pas se libérer de la membrane. Elle va s'**accumuler** et jouer un rôle **toxique** dans la cellule. Cela explique le phénotype particulièrement délétère de cette mutation chez les patients atteints.

3) Piste thérapeutique

Des chercheurs ont évalué les pistes thérapeutiques d'un traitement qui permettrait de libérer de la membrane de cette forme toxique d'accumulation, par une manière **artificielle** (action médicamenteuse). Ils ont cherché à **inhiber la farnésylation ++** (qui permet le rattachement à la membrane). Les inhibiteurs de farnésylation qui inhibent des protéines impliquées dans le **cancer** (comme la protéine **RAS**) sont déjà utilisé en phase 3 dans des traitements de certains cancers.



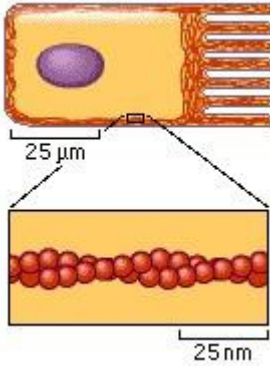
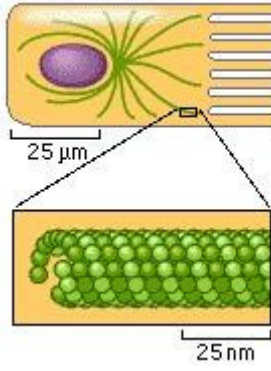
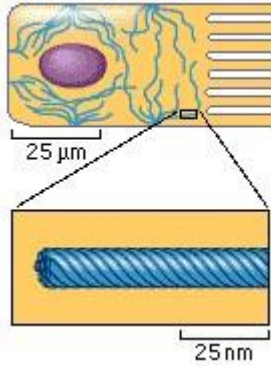
Dans des cultures de cellules de **fibroblastes**, ils ont pu voir un effet bénéfique de l'action des inhibiteurs de formalisation. Mais cette inhibition de la farnésylation était **compensé** par l'accumulation de Lamine qui utilisait une autre **voie alternative** de fixation à la membrane : la **gérarine geranilation**.

Donc il y a un **effet thérapeutique**, mais il est compensé par une voie **alternative**. Ainsi, les chercheurs restent pour la possibilité de contrôler le traitement anti-farnésylation et anti-gérarine geranilation en combinant **statine** et une **amenophis phosphate**.

-> Les **essais** chez la souris sont en cours.

Petit récap :

(Que j'ai volé a Théo Giangiacomo)

| | Microfilaments | Microtubules | Filaments Intermédiaires |
|--------------------------|--|--|---|
| |  |  |  |
| Unité Structurale | Actine | Tubuline | Monomères de Kératine, Vimentine, Lamine, Neurofilaments... |
| Diamètre | <u>8 nm</u> | <u>24 nm</u> | <u>10 nm</u> |
| Polarité | Oui | Oui | Non |
| Energie | ATP | GTP | Non |
| Moteur | Myosine | Kinésine, Dynéine | Non |
| Rôles | <ul style="list-style-type: none"> Contraction musculaire Motilité cellulaire Division cellulaire Structure épithéilia Transport vésicules Phagocytose Mouvement intracellulaire de bactéries | <ul style="list-style-type: none"> Transport d'organelles, de vésicules ou de granules de stockage Séparation des chromatides lors de la mitose = fuseaux mitotiques | <ul style="list-style-type: none"> Caractériser la cellule (sorte de « carte d'identité ») |

À connaître par coeur ❤️ +++

DÉDIS TIME (LES #GIGIDIS)

- Dédi a VOUS les boss déjà pour avoir terminé une fiche aussi complète
- Dédi au tutorat et à l'incroyable team de tuteurs dont je fait partie (Dédi a mes cotuts JP et Hugo je vous adore, Dédi aux 2 kil(l)ian en Chimie, Dédi a Charlotte, Marina, Manon (microbio), GuéRein, Emilien, Emma, Carla, Alexi mon senpai préféré sugoiiiiiiiiiii, Sofia et plein d'autres)
- Dédi à yacine, mon frère jumeau, mon sidekick qui m'as aidé a faire ces dedis et dédis a ma mère (cette queen qui nous as supporté pendant ces 2 années infernales) et à mon ptit frère et ma ptite soeur (je vous adore)
- Dédi au LAS2 et surtout au LAS2 SV, vous êtes des WARRIORS. Dédi a ma promo de LAS2 SV et des superbes rencontre que j'ai faites (#JP, #Aurélio, #Louisa, #Aleyna, #Jeanne ...)
- Dédi au patinage artistique et au club NBAA. Dédi a la team Icelay 🍷 (#lola, #kelly, #thaison, #maël, #aela mes VIES je vous kiffe trop, 3A un jour 😍)
- Dédi a ma squad de cannes: dédi a Carla, Olivia, Marie-Sarah, Livia et tant d'autres. Surtout Carla et Olivia, vous aller me manquer de fou mais vraiment (j'essaierai de ne pas pleurer)
- Dédi a l'anime et aux jeux vidéos (Genshin impact, Honkai Star Rail, et Project Sekai pour les intimes). Dédis a leurs musiques incroyable aussi.
- Pour finir (le meilleur pour la fin), Dédi a GIGI qui nous a transmis ces formidables connaissances et dédi a la dynastie biocell que j'admire profondément (#Chiara, #Noé, #Leho, #Tom, #Milan, #Yamina, #Alina et tant d'autres qui se sont battus au nom de la biocell)

