

RECAP' : CYTO- SQUELETTE

★ 3 types : **microfilaments** + **microtubules** + **filaments intermédiaires** = polymères fibreux + protéines = **dynamisme** cellulaire

★ Où se situe le cytosquelette ?

- **cytosol** (liquide cytoplasmique)
- **nucléoplasme** (liquide nucléaire)
- **cortex cellulaire** (sous la membrane plasmique)

I. COMPARAISON DES CONSTITUANTS DU CYTOSQUELETTE

	<u>MICRO-FILAMENT</u> (8nm)	<u>MICROTUBULE</u> (24nm)	<u>FILAMENT INTERMEDIAIRE</u> (10nm)
P O L Y M E R I S A T I O N	<p>◆ polymérisation spontanée, MAIS besoin de : Mg^{2+} + ATP + coiffe d'ATP au pôle "+"</p>	<p>◆ auto-polymérisation = spontanée avec du Mg^{2+} et du GTP en 3 étapes : protofilament → structure cylindrique polarisée creuse = microtubule → élongation (transition entre tubuline β-GTP et la tubuline β-GDP vers l'extrémité "-")</p>	<p>◆ détaillé plus bas ^_^</p> <p>◆ pas besoin d'énergie</p>

◆ **ACTINE** : **G** → polymérisation → **F**
= flexible

◆ **polarisé** :

° **pôle +**
= polymérisation rapide et dépolymérisation lente

° **pôle -**
= polymérisation lente et dépolymérisation rapide

◆ **TUBULINE** (abondante), MAIS il y a deux formes de tubuline = **hétérodimère** :

→ **alpha** avec le **GTP**
→ **béta** avec le **GTP** ou le **GDP** → propriété de polymérisation car possibilité d'hydrolyser le GTP

◆ **polarisé** :

° **pôle +** = polymérisation → tourné vers la **périphérie** cellulaire

° **pôle -** = dépolymérisation → adjacent au **centrosome**

◆ très longue **HELICE ALPHA** avec une extrémité N-terminale et C-terminale

◆ **NON polarisé** : **orientation** très importante

◆ **MYOSINE** :

✨ tous les types de myosines ont cette même conformation caractéristique ✨ :

° **tête globulaire** = force motrice = **hydrolyse ATP**

° **tige/queue** = spécificité **d'action**

◆ **KINESINE ET DYNEINE** (même logique moléculaire que les myosines) :

° **tête globulaire** = activité **ATPase**

° **tige** = spécificité **d'action**

° **fonction** : transport **orienté** des vésicules le long des microtubules, donc :

→ **KINESINE** : **antérograde** = vers l'extérieur de la cellule (pôle +)

→ **DYNEINE** : **rétrograde** = vers le centrosome (intérieur) (pôle -)

/

II. MICROFILAMENTS D'ACTINE

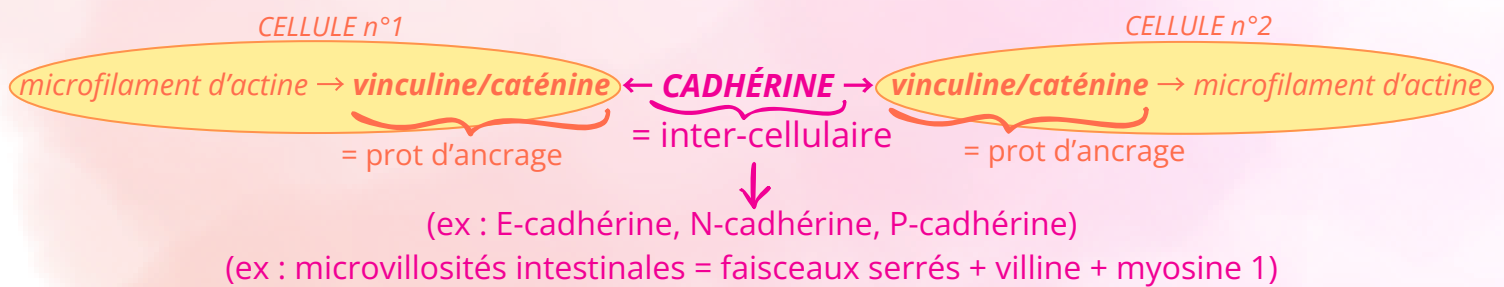
💡 différents TYPES de myosines :

→ **type 1 et 5** : tige associée à la membrane plasmique → **mouvement** des **microfilaments** (transport cellulaire et vésiculaire)

→ **type 2** (filaments épais) : appareil **contractile** du **muscle squelettique**, par empilement des tiges

★ différentes **fonctions** assurées par les microfilaments

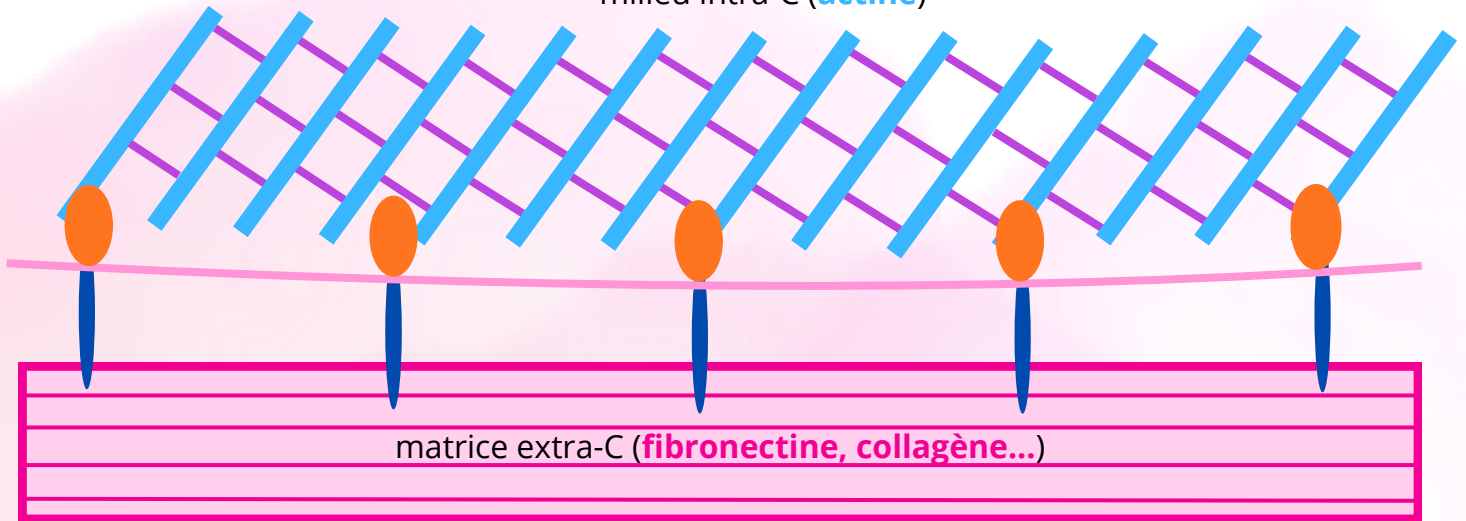
- **transport vésiculaire** = flux vectoriel permanent : **myosine 1** (ATP) + actine
- **contraction musculaire** : monomère d'actine + tête de myosine → ATP se fixe sur la **tête de myosine** = rupture de la liaison A-M → mise en tension de la tête par **hydrolyse d'ATP** → tête de M se lie à un **autre monomère d'A** → repliement de la tête et **raccourcissement de l'actine** par la libération de l'ADP et Pi → liaison A-M initiale
- **cytocinèse** : **myosine 2** = **noeud coulant** v/s **myosine 1** = **pôles cellulaires**
- **forme et mvt épithélia** : tight junction = jonctions serrées



- **phagocytose** : bcp d'actine à la surface du pseudopode du macrophage → phagosome
- **mouvement intracellulaire des bactéries** (ex : listeria) : polymérisation d'une queue d'actine sur un des pôles de la bactérie = propagation par détournement du dynamisme du microfilament
- **locomotion cellulaire** : 3 types de conformations :

CABLE DE STRESS = FAISCEAUX LARGES ou CONTRACTILES	parallèles (pas de villine...)	myosine 2	rigidité et tension cellulaire cf schéma juste en dessous du tableau
RESEAU CORTICAL = CORTEX	compacte = pas parallèles et non ordonnés	myosine 1	forme globale cellulaire forme en réseau permise par la filamine qui <u>poncte les microfilaments</u> avec les propriétés physiques du gel v/s <u>casser ces interactions</u> par la gelsoline (mécanisme calcium-dépendant en se fixant sur le pôle +)
FAISCEAUX SERRES	parallèles et très proches par la villine et fimbrine	myosine 1	mouvement bcp retrouvés dans l'épithélium intestinal

milieu intra-C (**actine**)



intégrines (glycoprotéines transmembranaires) = lien entre la cellule et le milieu extra-C (fibronectines)

vinculine/thaline (protéines d'ancrages) = ancre l'actinie à la membrane plasmique

alpha-actinine = responsable du parallélisme

ZOOM LOCOMOTION

★ polymérisation de l'actine pour :

° **myosine 1 = front de migration**

° **myosine 2 = « mini-muscles »** squelettique, déplaçant la partie postérieure de la cellule

→ adhésion focale avec le milieu extraC → lamellipodes (faisceaux serrés) → nouvelle adhésion focale → rétraction de la partie postérieure (faisceaux contractiles)

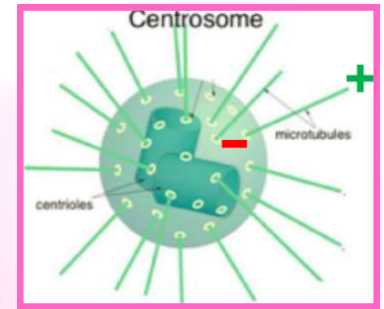
✨ Les **protéines** qui interagissent avec les **microfilaments d'actines** déterminent les **formes** et les **fonctions** du microfilament ✨

ZOOM INTEGRINES

- font partie de la famille des **CAM** (molécules d'adhérence cellulaire)
 - CAM = cadhérine (jonctions d'adhérence calcium-dépendant) ; selectine (compartiment vasculaire) ; immunoglobulines
- = voie majeure de la transduction

III. MICROTUBULES

- ★ structure **cylindrique creuse**
- ★ organisés à partir du **centrosome** (= 2 centrioles perpendiculaires adjacents au noyau) irradiant le cytosol



→ DONC :

- ✨ **MICROTUBULES** = ROUTES **INTRACELLULAIRES**, dont le **centrosome** définit le sens de la cellule ++ : du **centre vers l'extérieur** ✨

yess, pas plus car le principal est dans le tableau 🤔

IV. FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

- ★ solide donc **moins dynamiques** que l'actine et le microtubule
- ★ différents types de filaments intermédiaires de mêmes caractéristiques :
 - ° kératines (épithélium) ;
 - ° vimentine (mésenchyme) ;
 - ° neurofilaments (axons) ;
 - ° lamine A et B (membrane nucléaire interne).

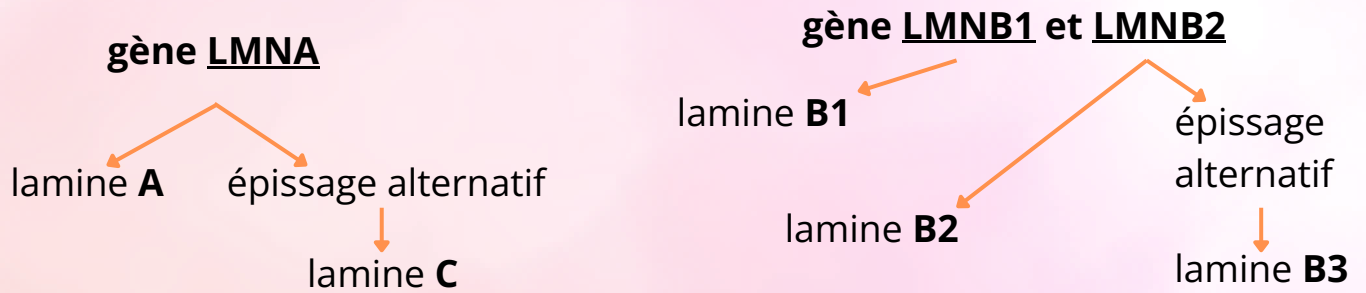
★ **polymérisation** du monomère :

- 1 **hélice alpha** → coupe transversale : 1 monomère
- 2 **dimère parallèle** (2 monomères de même orientation) = torsadé + **polarisé** → coupe transversale : 2 monomères
- 3 **tétramère antiparallèle** (2 dimères parallèles d'orientation opposée) = décallé + **non polarisé** → coupe transversale : 4 monomères
- 4 **protofilament** (2 tetramères antiparallèles bout-à-bout) = **non polarisé** → coupe transversale : 4 monomères
- 5 **protofibrille** (2 protofilaments) = **non polarisé** → coupe transversale : 8 monomères
- 6 **filament intermédiaire** (4 protofibrilles) = **non polarisé** → coupe transversale : 32 monomères

FOCUS LAMINES

★ **rôles** des lamines : organisation du noyau + ancrage des pores nucléaires et chromatine + résistance et dynamisme membrane nucléaire + continuité entre squelette nucléaire et le cytosquelette

★ en gros : **LAMINES = structure du noyau + régulation de l'expression génique et maintenance du génome**



INSTANT PATHO

LAMINOPATHIES = mutation du gène **LMNA** causant un dysfonctionnement des lamines

→ **Syndrome de Hutchinson-Gilford ou Progeria = VIEILLISSEMENT ACCÉLÉRÉ (pas de retard mental)** = maladie génétique (mutation silencieuse (glycine) → changement du site d'épissage de l'exon 11 → délétion des 50 derniers AA → empêche la maturation des lamines qui s'accumulent sur la membrane

→ maturation physiologique des lamines :

- ° **FARNESYL TRANSFÉrase** : farnesyle l'extrémité C-terminale de l'exon 12, c'est-à-dire l'attachement à la membrane.
- ° **ENDOPROTÉASE ZMPSTE 24** : clive les 3 derniers AA en C-term.
- ° **ICMT (Isoprenylcysteine Carboxyl methyltransferase)** : permet la **méthylation** de l'extrémité C-terminale et libérer cette lamine de la membrane extra-cellulaire.
- ° **ZMPSTE24 clive** de nouveau la partie C-term au niveau de l'exon 11.

→ **BUT : libération des lamines de leur ancrage membranaire → recouvre la face interne de l'enveloppe nucléaire !!**

V. MODELAGE DU CYTOSQUELETTE

MICROFILAMENTS

facteurs **endogènes** :

- **PROFILINE** = polymérisation
- **THYMOSINE β 4** : dépolymérisation

toxines :

- **CYTOCHALASINE D** (moisissure) = bloque polymérisation en se fixant sur le pôle "+"
- **PHALLOIDINE** (champignon mortel) = bloque dépolymérisation = - dynamique

MICROTUBULES

toxines :

- **COLCHICINE** (alcaloïde végétal) + **VINBLASTINE** = bloque polymérisation en se fixant sur la tubuline MAIS dépolymérisation continue
- **TAXOL** (If du Pacifique) = bloque division cellulaire = stabilisation des microtubules



PETIT POINT THERAPEUTIQUE

★ **vinblastine + taxol** → propriétés **anti-mitotiques** → **chimiothérapie anticancéreuse**

★ **colchicine** → blocage division = **ralentissement métabolique de l'ADN** → **diminution d'acide urique** → traite la **goutte**

★ nature des filaments intermédiaires = origine des cellules tumorales
(ex : origine épithéliale si détection par anticorps anti-cytokératines)

★ **Progeria** : but = **libérer** la lamine de son accumulation toxique au niveau de la membrane

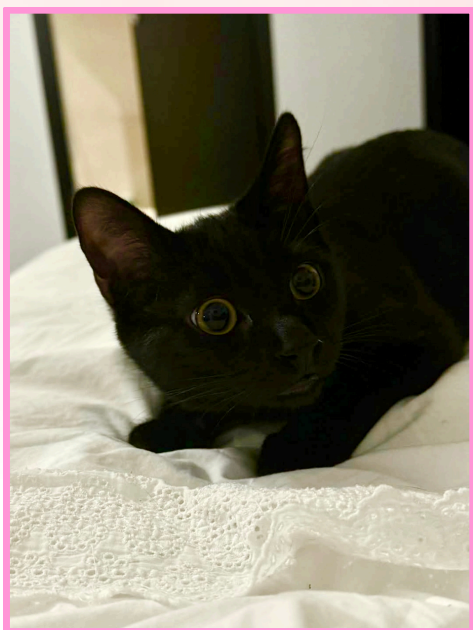
→ **inhibition** de la **farnésylation**

→ MAIS **compensation** par une voie alternative = **géranine geranilation**

→ essais chez la souris de traitement **antifarnésylation** et **anti-géranine geranilation** = statine + aménophis phosphate

+..°.*☆*..°.+ PETITES DEDIIIIIS +..°.*☆*..°.+

- je vais commencer par un classique : le Pr. Baqué et le Pr. Favre, parce que même si je voue entière et sincère adoration au seul et unique Gigi, il faut avouer qu'ils sont fantastiques (oui oui, on les voit en P2 🧑🏻👧)
- dédi à une autre de mes reines : Tara Yummy 🍌 et a son mindset dcp ✨✨✨
- dédi aux nombreux concepts de Squeezie, ses vidéos ont carry mes pauses en P1 et ont su me faire rire alors que des fois c'était pas facile facile (dédi à Maghla et Djilsj aussi mdr)
- dédis à mes fillots et fillottes because they deserve it <333
- dédi à Kenza cette reine 👑
- sans transition aucune, dédi aux pâtes (sous toutes leurs formes et sauces) et au tiramisuuuuuu (petit moment italien parce qu'on aime voyager ici)
- GROSSE DEDI AUX TOMATES CERISES, je sais qu'on est plein à en être obsédés
- dédi aux Hortensias et aux Dicentres (vous savez c'est les fleurs en forme de coeur) que j'avais petite dans mon jardin en Bulgarie 😊 (j'adore les fleurs)
- dédi à Onyx, le chat de ma bestie (de base c'était notre chat parce qu'on devait faire une coloc, mais malheureusement ça ne s'est pas fait ;)) MAIS oklm j'ai ma trousse pour y remédier :



- et bien sûr, dédi à vous, mes chers P1 et tenez bon :)))