

LE CYTO- SQUELETTE

*Coucouuu mes petites cellules !! Malheureusement pour moi (mais heureusement pour vous avec vos cours qui ont du déjà s'accumuler), cette fiche sur le cytosquelette signe la fin de mes cours :((mais ne vous inquiétez pas je resterai disponible pour vous jusqu'au bout ^_^
#LaMeufQuiVeutPasLâcher*

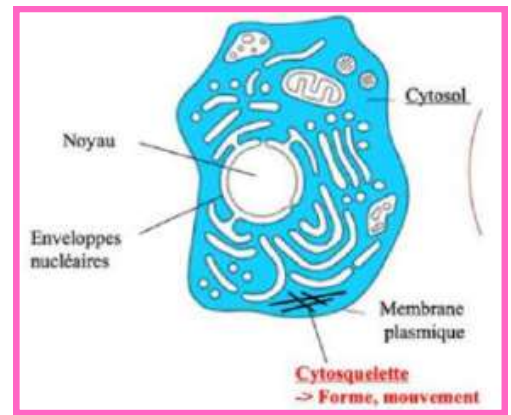
Revenons aux choses sérieuses quand même, j'espère que vous avez de l'ATP à revendre (p'tite dédi à la personne qui a fait le bol d'ATP pour le challenge bien-être de la première semaine et tiens : 🏰) étant donné qu'on va aujourd'hui s'attaquer à un gros cours. N'hésitez pas à le voir dans un premier temps en plusieurs fois, mais ça finira par tout rentrer, c'est promis. Donc prenez de quoi boire et manger, et je vous souhaite bon courage !!



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 +++. Ainsi, le cytosquelette correspond au squelette dynamique de la cellule eucaryote.

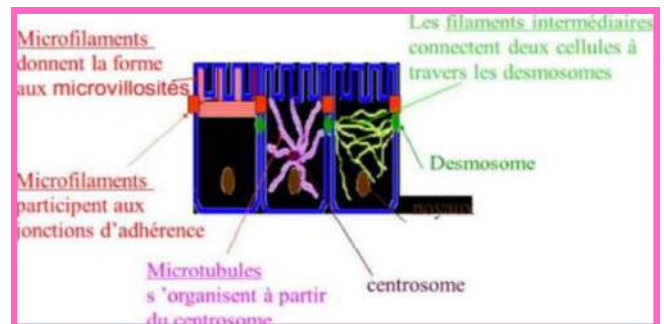


I. 3 FILAMENTS, 3 LOCALISATIONS

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

Il est localisé dans :

- le **cytosol** (partie liquide du cytoplasme où baignent les organites) ;
- le **nucléoplasme** (partie liquide du noyau) ;
- le **cortex cellulaire** (région périphérique donc située sous la membrane plasmique). **ATTENTION : CYTOPLASME = CYTOSOL + ORGANITES !!!**



(de véritables oeuvres d'art nos cellules dis donc)

→ Ses filaments constitutifs que l'on va détailler dans ce cours assurent différentes fonctions. On cite l'exemple du cytosquelette d'entérocyte de l'intestin.

Voici un tableau récap introductif rien que pour vous fait par mes vieux de la dynastie biocelloise :

MICROFILAMENTS

- ° Ils participent aux jonctions d'adhérences (stabilité du tissu).
- ° Ils participent à la forme des cellules (ex : microvillosités intestinales).

MICROTUBULES

- ° 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 (cf ✨histologie du S2✨).

FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

- ° Ils connectent 2 cellules à travers les desmosomes.
- ° Ils agissent comme des points/bouton de pression dans la cellule afin de maintenir sa structure cellulaire (toujours à l'aide des desmosomes).
- ° Ils contribuent à la forme et à la rigidité des épithélia.

À prendre ou à laisser, je vais vous mettre ce que je me disais pour retenir :

- pour les **microfilaments**, y'a littéralement le mot "filament" donc à l'image des fils de laine qui s'accrochent les uns aux autres dans un pull → ça donne la forme du pull et les fils sont tous adhérents les uns aux autres ;
- pour les **microtubules**, y'a le mot "tubule" et ça m'avait fait pensé à toutes les lignes de métro qui sont interconnectées → donc y'a obligatoirement des points de contact (ici desmosomes) ;
- pour les **filaments intermédiaires**, y'a le mot "intermédiaire" et me demandez pas pourquoi mais j'avais eu l'image d'un pigeon voyageur entre deux lovers qui veulent bâtir qqch de solide entre eux, d'où la connexion entre 2 cellules et la rigidité des épithélia.

(écrit comme ça c'est vraiment space mdr)

II. MICROFILAMENTS D'ACTINE

A. L'actine

1- Structure et polymérisation des monomères

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/Fibrillaire 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).

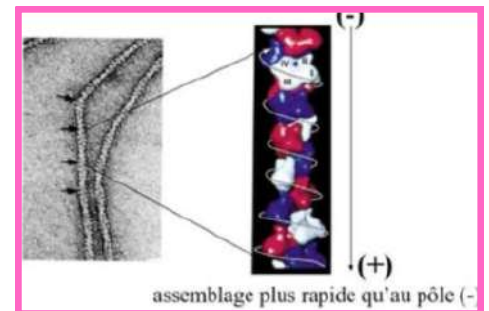
→ L'actine est aussi une des protéines les plus **abondantes** des cellules : environ 5% de la masse protéique totale des cellules sont constituées d'actine. Cela est plus important dans les cellules musculaires, où l'on estime que près de 20% de la masse protéique contient de l'actine.

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**, d'où :

- **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 la dépolymérisation plus rapide.

On va avoir un jeu entre polymérisation et dépolymérisation :



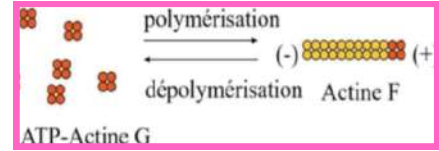
Enfin, ces filaments d'actines sont associés à d'autres protéines qui leur confèrent des propriétés.

DONC microfilaments d'actine = actine F + protéines = activités cellulaires

2- Équilibre dynamique entre polymérisation/dépolymérisation

Le filament d'actine existe en **équilibre : entre la polymérisation et la dépolymérisation**. Cette polymérisation de l'actine, même si spontanée, nécessite :

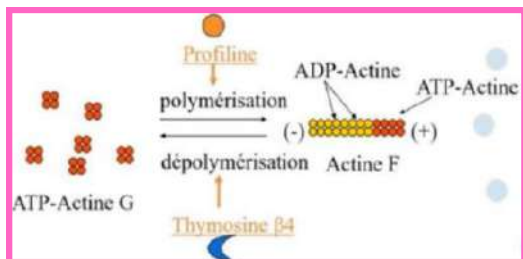
- du **magnésium** (Mg^{2+}) ;
- de **l'ATP** qui fournit de l'énergie suite à son hydrolyse ;
- une **coiffe ATP sur les monomères d'actine-G**, qui s'associent à l'ATP (grâce à cette coiffe) puis viennent s'ajouter au **pôle "+"**.



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.

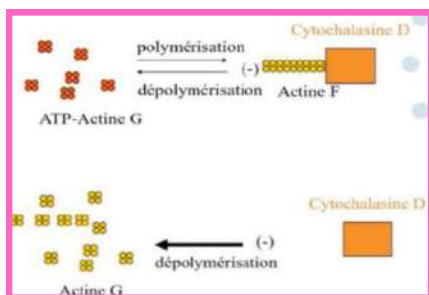
(Ici, il y a 4 protéines différentes et je vous préviens c'est à connaître sur le bout des doigts, l'année dernière notre cher Gigi avait bien insisté dessus 🍄🍄)



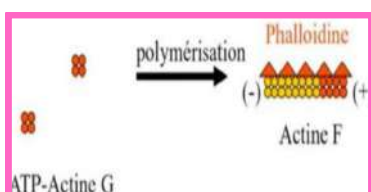
On retrouve des **facteurs endogènes** (trouvables naturellement) impliqués dans des phénomènes physiologiques (sains), comme :

- 🍄 la **PROFILINE** : favorise la **polymérisation**.
- 🍄 la **THYMOSSINE β 4** : favorise la **dépolymérisation**. (en "séquestrant l'actine G")

Mais on note également l'action d'un certain nombre de **toxines**, qui peuvent jouer un rôle dans cet équilibre :

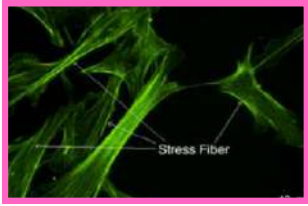


- 🍄 la **CYTOCHALASINE D** : alcaloïde de moisissure qui se **fixe sur le pôle "+"** pour **bloquer la polymérisation** 🍄 🍄 : on va donc favoriser la dépolymérisation et finalement **perdre le filament d'actine**.



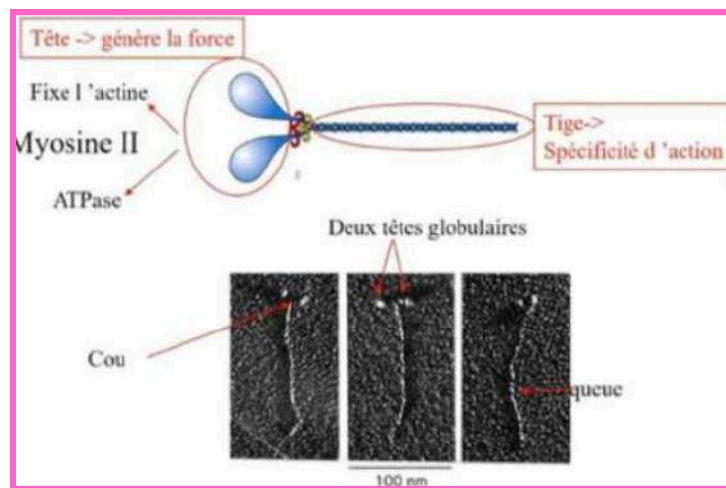
- 🍄 la **PHALLOÏDINE** : produit par les champignons mortels d'amanite phalloïde qui se fixe sur les filaments d'actine et **bloque la dépolymérisation** 🍄 🍄 : on va donc **Défavoriser l'action dynamique des microfilaments**.

#FunFact : En cas d'ingestion, il faut manger des grandes quantités de viande crue qui comportent beaucoup d'actine (20% de la masse protéique pour rappel), pour piéger toute la phalloïdine présente dans le tractus avec des molécules d'actine avant qu'elle traverse et immobilise les cellules.



intérêt en recherche (observation microscopique) : la phalloïdine est également utilisée en labo pour ses propriétés de fixation au filament d'actine comme on a pu le voir précédemment (forte affinité). Ainsi on peut l'utiliser comme marqueur en l'associant chimiquement à un fluorochrome : on peut ainsi visualiser clairement en microscopie à fluorescence sans utiliser d'anticorps le cytosquelette d'actine d'une cellule.

B. Les myosines, moteurs de l'actine



Tous les types de myosines ont cette même conformation caractéristique !!

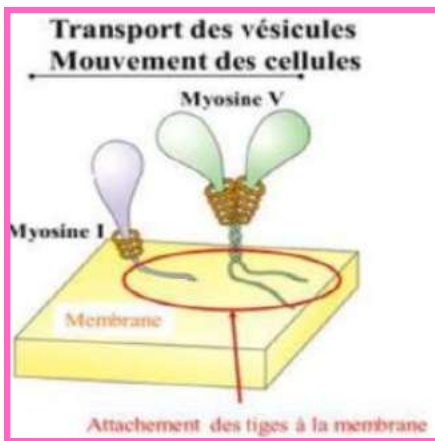
Ces microfilaments ont d'autres capacités de dynamisme. Ils peuvent aussi **se déplacer**, et ont besoin pour cela de moteurs. **Le moteur des microfilaments s'appelle la myosine +++.** Les microfilaments d'actine sont capables de se déplacer les uns par rapport aux autres. C'est un moteur moléculaire 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.

⚠ **MAIS IL EXISTE DIFFÉRENTS TYPES DE MYOSINE** : cela permet d'assurer le **dynamisme** des microfilaments d'actine, elles ont des **localisations** et des caractéristiques qui leur sont propres : 📄 [tableau sur la prochaine page](#) 📄

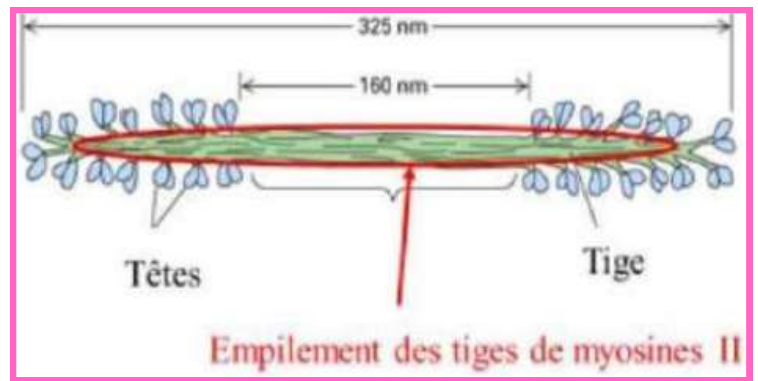
MYOSINE 1 ET 5

- ° leur tige/queue est souvent associée et, par conséquent, fixée aux **membranes plasmiques**.
- ° elle va donc permettre des **mouvements de microfilaments** associés aux membranes cellulaires.
- ° elles sont impliquées dans le **transport cellulaire et vésiculaire**.



MYOSINE 2

- ° présente en grande quantité dans les cellules musculaires.
- ° organisée en **filaments épais** (constitués de 150 à 360 molécules de myosine 2).
- ° appartient à **l'appareil contractile du muscle squelettique, par empilement des tiges** des myosines de types 2, avec les têtes (avec des sites de fixation à l'actine et des sites d'hydrolyse de l'ATP) qui ressortent et permettent la contraction.

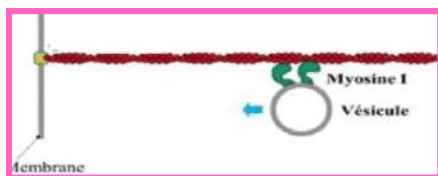


→ On vient de voir que malgré la même conformation entre myosines, il existe des différences selon plusieurs facteurs (emplacement, rôles...). Par conséquent, on va s'attarder sur les diverses **fonctions** des microfilaments d'actine. = **phénomènes TRÈS dynamiques !!**

(force et honneur les gars...)

1- transport vésiculaire

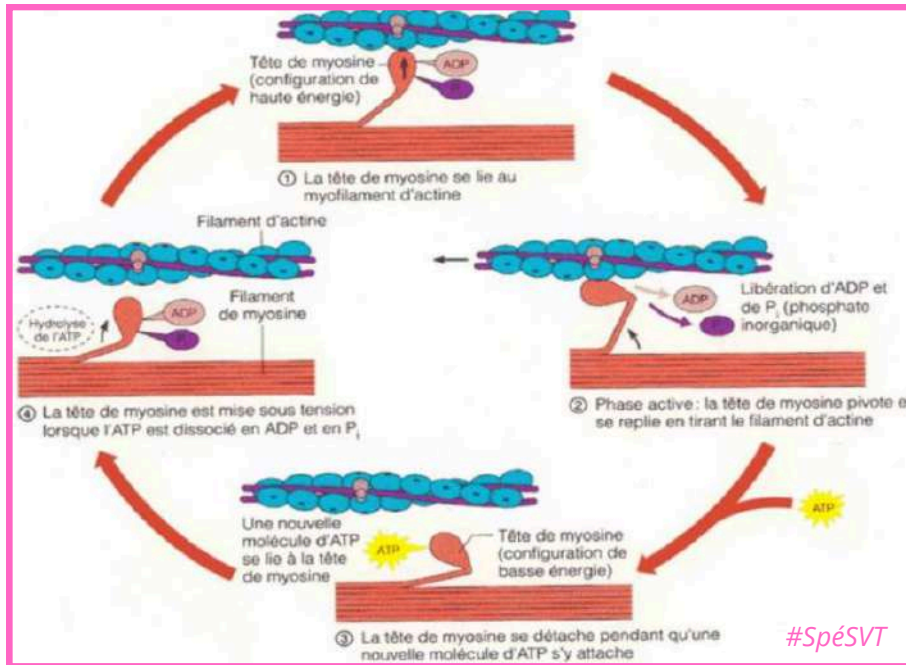
Le transport vésiculaire est important car c'est un flux vectoriel permanent (cf. compartiments membranaires). Notamment entre la membrane et les organites de synthèse.



L'action moteur de la **myosine 1**, 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. On retrouve par exemple **l'exocytose** de vésicule contenant des protéines maturées...

2- contraction musculaire (mécanisme cyclique)



1 : Présence d'un filament **d'actine** polarisé (pôle + et pôle -) dont un des **monomères est lié à la tête d'une myosine au niveau d'un site de fixation** spécifique

2 : Fixation d'une **molécule d'ATP sur la tête de myosine** (site ATPase) entraînant la **rupture de la liaison actine-myosine** déjà existante

3 : **Hydrolyse d'ATP** permettant la libération d'énergie et donc la mise en tension de la tête de myosine

4 : La tête de **myosine** se **lie** à un autre **monomère d'actine** (après son changement de configuration)

5 : Libération de **l'ADP** et du phosphate inorganique permettant le **repliement de la tête de myosine** (configuration de basse énergie) entraînant le filament d'actine dans la même direction = **effet ressort, raccourcissent du sarcomère**

6 : Retour à la situation initiale avec la **liaison actine-myosine rigidité initiale**

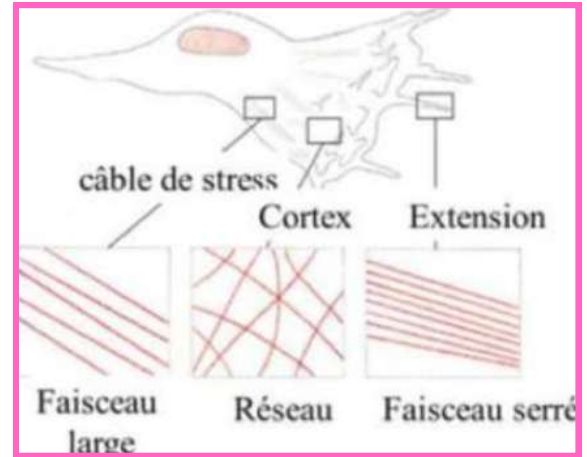
Et on répète tout ça à chaque fois...

#FunFact2 : Lorsque l'on meurt (pas trop fun dcp mdr), les cellules ne peuvent plus fabriquer d'ATP à cause de l'arrêt des différentes voies métaboliques, ainsi on observe une rigidité cadavérique qui témoigne d'une fixation définitive du myofilament d'actine à celui de myosine. En effet, on vient de voir que c'est la fixation de l'ATP sur le site ATPase qui déclenche la rupture de cette liaison.

3- structure et mobilité/locomotion cellulaire

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

On retrouve **3 types de conformations distinctes** et chacune d'entre elles assure une fonction bien particulière :



1 FAISCEAUX LARGES/CONTRACTILES = CÂBLES DE STRESS

Ils forment de longs **filaments contractiles parallèles** les uns aux autres. Ils sont associés à la **myosine 2++** et sont impliqués dans la **rigidité cellulaire/tension cellulaire**.

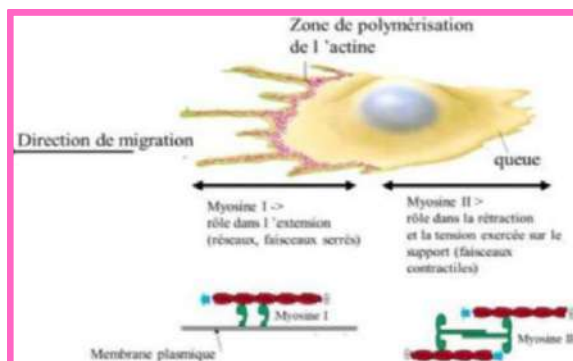
2 RÉSEAU CORTICAL = CORTEX

Il s'agit d'une **structure compacte** (=réseau pas forcément parallèle) qui est situé dans le **cortex cellulaire sous la membrane plasmique** et qui participe à la forme globale de celle-ci. Il est associé à la **myosine 1++**. Ils sont **non** ordonnés.

3 FAISCEAUX SERRÉS

Ce sont des **filaments d'actine parallèles et très proches et reliés** entre eux par les molécules de **villine** à la différence des faisceaux larges. Ils permettent le **mouvement++**, la direction en poussant la membrane dans la direction souhaitée, cela forme des faisceaux serrés constituant des **extensions membranaires (=lamellipodes)**. Ils sont également associés à la **myosine 1++**.

ZOOM sur la locomotion cellulaire chez le fibroblaste



✂ intense activité de polymérisation de l'actine : elle permet à la cellule de se munir d'extension membranaires, vers la direction souhaitée = front de migration.

✂ forte activité corticale.

✂ action des myosines :

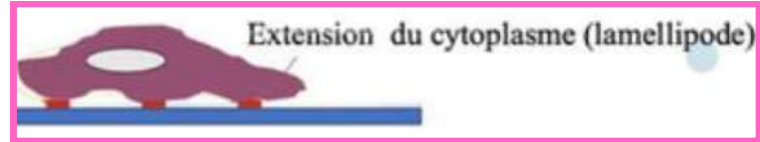
- **myosine 1** : elles sont associées aux membranes plasmiques et poussent les molécules d'actine vers le front de migration ++.
- **myosine 2** : rôles de « mini-muscles » squelettique, déplaçant la partie postérieure de la cellule à travers les câbles de stress (la cellule rampe en cherchant des points d'adhésion).

→ Exemple : locomotion du fibroblaste détaillé en plusieurs étapes



🚗 **1ère étape** : d'un point de vue dynamique, le fibroblaste va avoir des **contacts avec le milieu extracellulaire, appelés des adhésions focales ++**.

🚗 **2ème étape** : dans la direction que veut prendre le fibroblaste, il y a des **extensions du cytoplasmes = lamellipodes, avec des faisceaux serrés ++**.



🚗 **3ème étape** : les lamellipodes prennent une direction jusqu'à une **nouvelle adhésion focale**.

🚗 **4ème étape** : ce qui va entrainer un phénomène de **translocation** de la cellule, qui va être donc favorisé par les **faisceaux contractiles associés à la myosine 2**.



🚗 **5ème étape** : il y a donc une **rétraction de la partie postérieure** de la cellule, et l'ancienne adhésion est libre : le fibroblaste a avancé.

→ **MAIS** on a vu que les microfilaments **d'actine** sont tous **identiques** d'un point de vue **dynamique**.

→ **COMMENT** peuvent-ils alors 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 :

1 FAISCEAUX LARGES/CONTRACTILES = CÂBLES DE STRESS

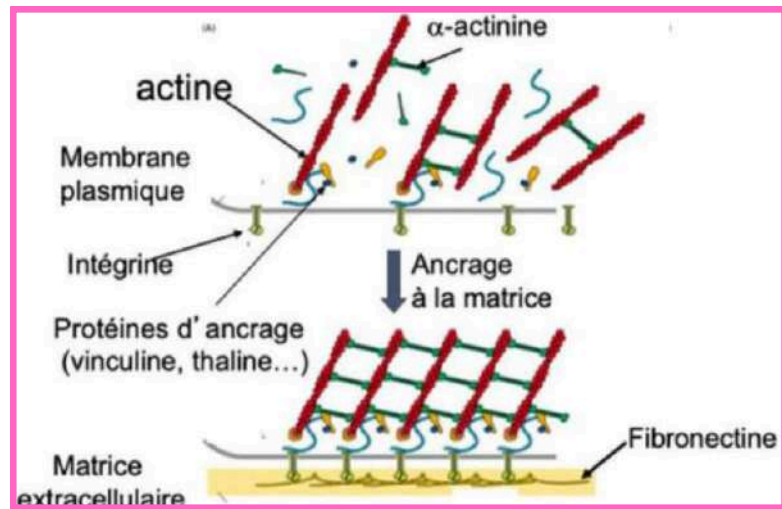
On a également vu qu'ils sont associés à la **myosine 2** : ils vont relier différents **points focaux d'adhésion** (afin de permettre la translocation de l'arrière de la cellule).

🧐 Spoil histologique pour éclaircir un peu :

- **point focal d'adhésion** = jonction actine cellulaire - MEC (Matrice Extra-Cellulaire)
- **hémidesmosome** = jonction filaments intermédiaires - MEC

♥ On observe 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**.

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

TUT' RÉCAP : les intégrines (protéines transmembranaires) font la continuité entre le cytosquelette et la MEC, mais comment ? :

- en liant d'une part les protéines **INTRAcytoplasmiques** (= vinculine/caténine/thaline et qui ancre les filaments d'actine)
- et d'autre part la **fibronectine de la Matrice EXTRAcellulaire**.

FOCUS SUR LES INTÉGRINES

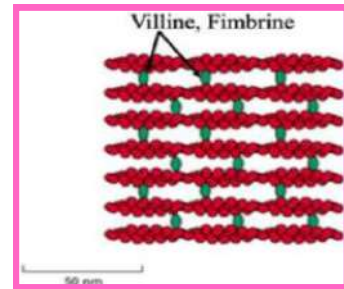
→ Les **intégrines** appartiennent à la classe des **molécules d'adhérence cellulaire = CAM**. Ce sont des **glycoprotéines transmembranaires** qui comportent également :

- **cadhérine** (intervient dans les jonctions adhérentes et les desmosomes, dont l'activité dépend du calcium) ;
- **selectine** (intervient dans le compartiment vasculaire) ;
- **immunoglobines d'adhérences cellulaire = IgCAM** (exemple : N-cam = cellules neuronales ; I-cam = cellules intercellulaires ; V-cam = cellules vasculaires).

→ **FONCTIONS** : D'un côté les intégrines interagissent avec les composantes de la **matrice cellulaire** (collagène, laminine, 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).

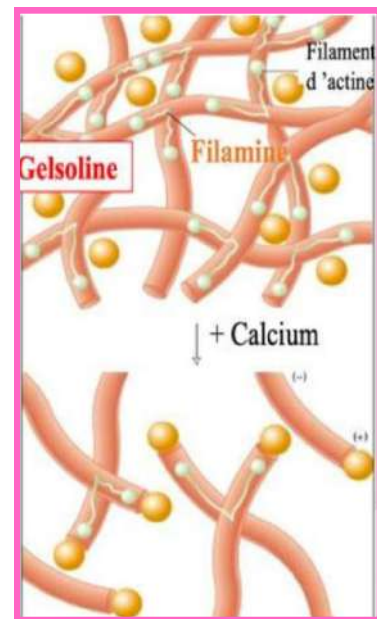
2 FAISCEAUX SERRÉS D'ACTINE

- ♥ 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 **faisceaux serrés** dans l'épithélium intestinal. Donc pour les microvillosités, la villine est une protéine essentielle de la fonction des intestins.



3 RÉSEAUX CORTICAUX D'ACTINE

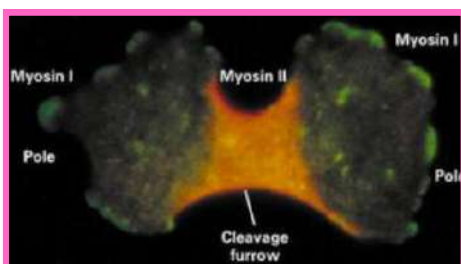
- ♥ D'autres protéines associées aux microfilaments leur donnent la forme en réseaux : c'est le cas de la **filamine**. Elle **ponte les filaments en réseaux avec des propriétés physiques de gel** régulées par la cellule, en fonction de la dynamique qu'on souhaite donner à la cellule. Pour passer d'un 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 Ca^{2+} . **Elle se fixe sur le pôle "+", pour empêcher l'arrivée de nouveaux monomères d'actine alors que le pôle "-" se désassemble** (il reste quand même des 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. *(ce processus sera par exemple utile pour l'exocytose que vous avez déjà vu dans le cours de mon co-tut ✨)*




okay maintenant on reprend les différentes fonctions des microfilaments d'actine (je rappelle qu'on a vu ensemble la contraction musculaire ainsi que la locomotion cellulaire).

4- division cellulaire



Actine et myosines 1 et 2 participent, à la division cellulaire, notamment lors de la cytokinèse++.

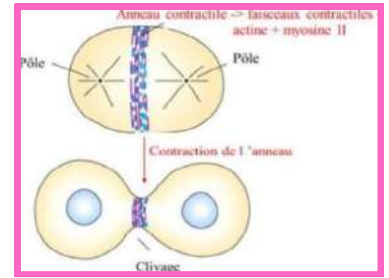


- 🍷 Avec l'immunomarquage, on voit que la **myosine 2** se retrouve essentiellement sur le **septum de séparation** (lieu de clivage des deux cellules). Alors que la **myosine 1** se retrouve sur les **pôles cellulaires opposés des deux cellules filles**, au niveau des membranes en périphérie.

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'actine.**
- **association d'actine et de myosine 2.**


Du fait de l'action moteur de la **myosine 2**  , cet anneau contractile se resserre et va agir comme un nœud coulant en clivant la cellule mère en deux cellules filles : c'est la **cytocinèse**.

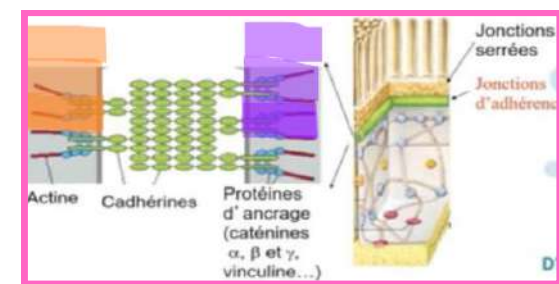


TUT' MNEMO :

- on retrouve de la myosine 2 au niveau du nœud coulant parce qu'il va participer à créer 2 cellules
- et on a de la myosine 1 sur les pôles cellulaires parce qu'après la séparation faite, ces deux cellules se retrouvent seules (pas ouf je sais mais bon...)

5- forme et mouvement des épithélia

 **petit point histo** : un épithélium est un tissu formé par des cellules juxtaposées recouvrant la surface des organes creux, glandes... C'est-à-dire qui sépare le milieu intérieur du milieu extérieur (cf physio). Ainsi pour une bonne « étanchéité » il faut des jonctions entre les cellules pour assurer différents rôles importants pour les tissus sous-jacents.



Dans les épithélia, les microfilaments d'actine permettent de former différents types de jonctions : ici nous verrons les jonctions adhérentes et les jonctions serrées. Ces jonctions sont présentes dans les épithélia et permettent **d'accoler deux cellules voisines**.

 **Schéma Time** :

microfilament d'actine → vinculine/caténine ← **CADHÉRINE** → vinculine/caténine → microfilament d'actine

CELLULE n°1

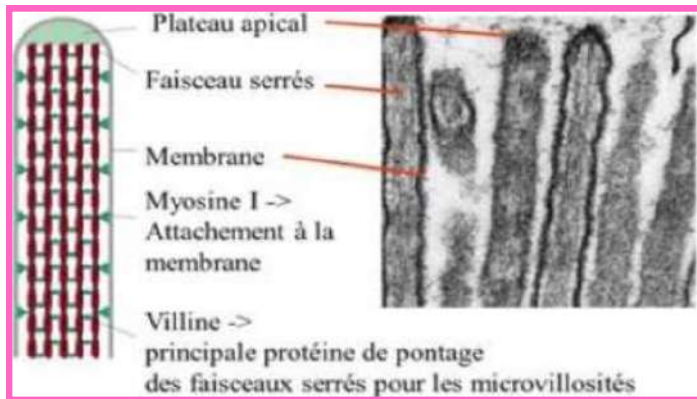
CELLULE n°2

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 (=tight junctions)**. 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 d'actine par les **caténines, qui sont des protéines d'ancrage**.

Il existe différentes formes de **cadhérines** (qui sont des protéines d'adhésion **intercellulaire**) :

- **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 neuronales ;
- **P-cadhérine** : dans les cellules placentaires.

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



→ Exemple :

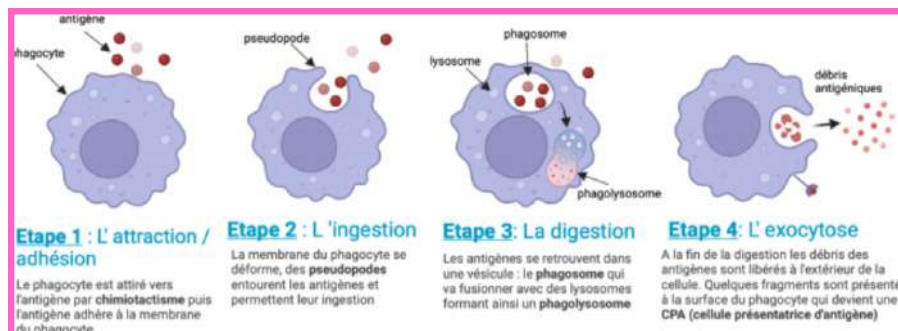
épithélium intestinal et microvillosités

Au niveau des **microvillosités intestinales** présentes à la surface cellulaire donc au contact du bol alimentaire on retrouve des **faisceaux serrés d'actine associées à des molécules de villine sous la membrane plasmique** à rôle central pour donner la forme caractéristique.

On retrouve également de la **myosine 1++** qui confère **attachement** à la membrane et aux microfilaments et **tension** à cette structure à les moteurs moléculaires ne servent donc pas qu'à se déplacer, ils participent également à la structure cellulaire et tissulaire.

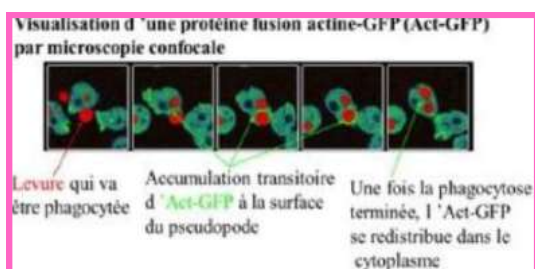
6- phagocytose

ATTENTION : je précise que j'ai pris ce schéma d'internet pour que vous comprenez ou vous rappelez ce qu'est la phagocytose, voilà voilà mais tout le reste et dans tous les autres cours les schémas sont ceux des diapos de Seigneur Gigi.



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.

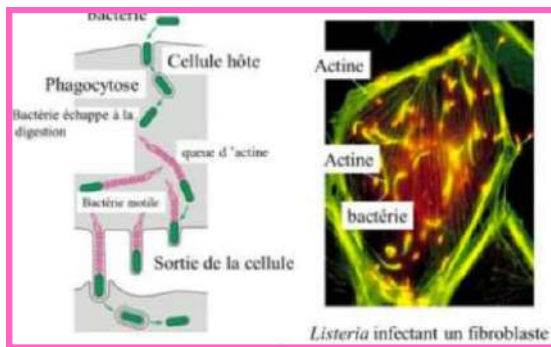
Petit plus de mon vieux : l'actine forme sous forme de faisceaux serrés des ÉVAGINATIONS de la cellule = PSEUDOPODES pour ingurgiter et faire la phagocytose (= digestion enzymatique dans le phagosome formé à l'aide d'enzymes lysosomales)



Dans cet exemple on voit :

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

7- mouvement intracellulaire de bactéries



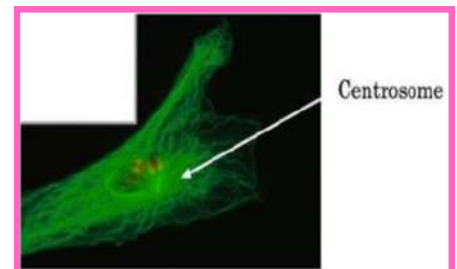
Un autre exemple des fonctions des microfilaments d'actine, détournés par des bactéries pathogènes : c'est le cas de la listeria : (Un certain nombre de bactéries interagissent avec nos cellules, en devenant **intracellulaire**. C'est le cas de la bactérie **listeria monocytogenes**.

Elle va infecter nos cellules en se propageant de cellules en cellules, et en détournant l'action des microfilaments d'actine. Cela lui permet de se déplacer très rapidement au sein du cytoplasme. On imagine une bactérie qui va échapper à la phagocytose, et qui va, par ses propriétés bactériennes, **favoriser la polymérisation d'une 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 la même manière que pour les microfilaments d'actine qui sont quant à eux formés de monomères d'actine G et de protéines associées, les microtubules sont formés à partir de monomères particuliers .

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) : il s'agit du CENTROSOME.

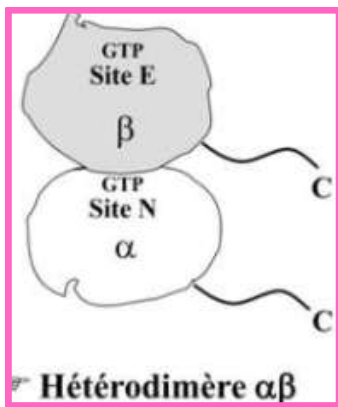


A. La tubuline

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 = spontanément), en présence de magnésium et de GTP** .

(non non, c'est pas une faute de frappe : GTP++)

Petit plus de mon vieux part 2 et pour les curieux : Le GTP qui est la guanosine triphosphate contrairement à l'ATP qui est l'adénosine triphosphate possèdent les mêmes propriétés énergétiques concernant la rupture de sa liaison λ (cf bioch). En effet, la différence réside dans la base azotée les constituants.

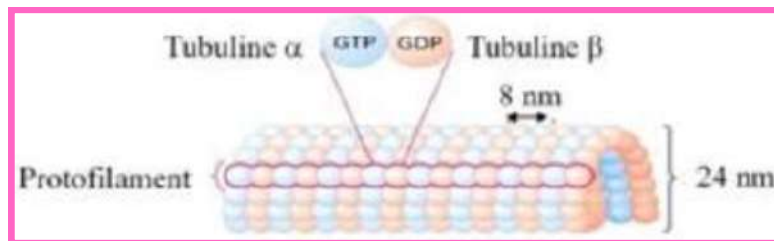


La tubuline est une protéine très **abondante** (20% des protéines du cerveau). Celle-ci existe sous deux formes :

° la forme α (associée au GTP $^{++}$).

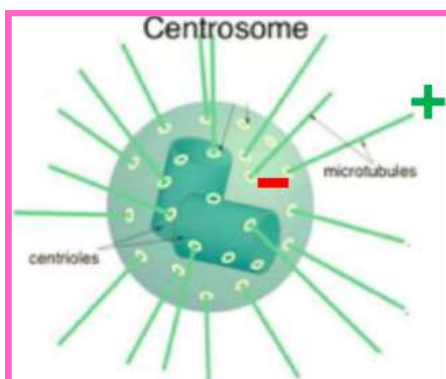
° la forme β (associée durant la polymérisation soit à du GTP $^{++}$ soit à du GDP $^{++}$).

Les microtubules sont alors issus d'une polymérisation de monomères de tubuline. Ces monomères sont en réalité des hétérodimères de tubuline α et β formés ainsi respectivement d'une sous unité tubuline alpha et tubuline bêta.



C'est la tubuline bêta qui va conférer cette propriété de polymérisation dépendant de la molécule contenant l'énergie (ici le GTP $\Gamma \Gamma$) car la tubuline alpha bien que toujours associé à un GTP n'est pas capable d'hydrolyser celui-ci et donc d'accaparer l'énergie nécessaire à l'assemblage du microtubule.

B. Le centrosome



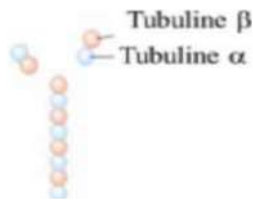
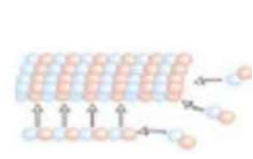
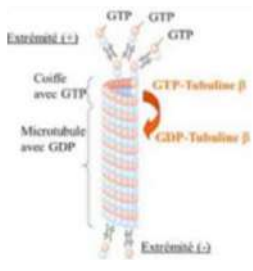
→ **centre de "formation" des microtubules ;**

→ constitué de 2 centrioles perpendiculaires $\Gamma \Gamma \Gamma$ et **adjacent au noyau ;**

→ les microtubules forment donc un réseau très dense **irradiant dans tout le cytosol à partir du centrosome**.

Le pôle "-" du microtubule est adjacent au centrosome tandis que le pôle "+" est tourné vers la périphérie cellulaire. En effet les microtubules ont comme les microfilaments d'actine deux pôles qui fonctionnent de la même manière. (on y revient)

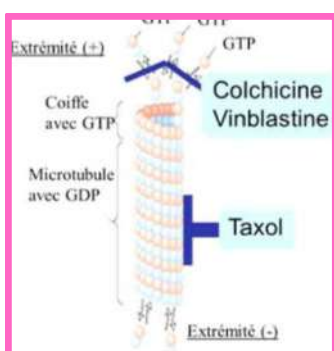
C. Assemblage d'un microtubule en 3 étapes

<p>assemblage du PROTO-FILAMENT</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 des PROTO-FILAMENTS 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>élongation du MICRO-TUBULE</p>		<ul style="list-style-type: none"> ° transition entre tubuline β-GTP et la tubuline β-GDP vers l'extrémité "--" <ul style="list-style-type: none"> ° la structure est polarisée avec : <ul style="list-style-type: none"> • une extrémité (pôle) négative donc sensible à la dépolymérisation ; • une extrémité positive où se fait l'essentiel de la polymérisation.

D. 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 :

(p'tit TUT' rappel : ce sont les microtubules qui constituent les fuseaux mitotiques lors de l'anaphase)



la **COLCHICINE** (alcaloïde végétal) et la **VINBLASTINE** se **fixent sur les hétérodimères libres et empêchent la polymérisation**. En revanche, la **dépolymérisation se poursuit**, entraînant le raccourcissement progressif des microtubules.

le **TAXOL** (provenant de l'épine de l'arbre "If du Pacifique") **stabilise les microtubules : il bloque la division des cellules** qui dépendent des microtubules, en empêchant la désintégration de ces derniers.

INTÉRÊT EN PATHOLOGIES

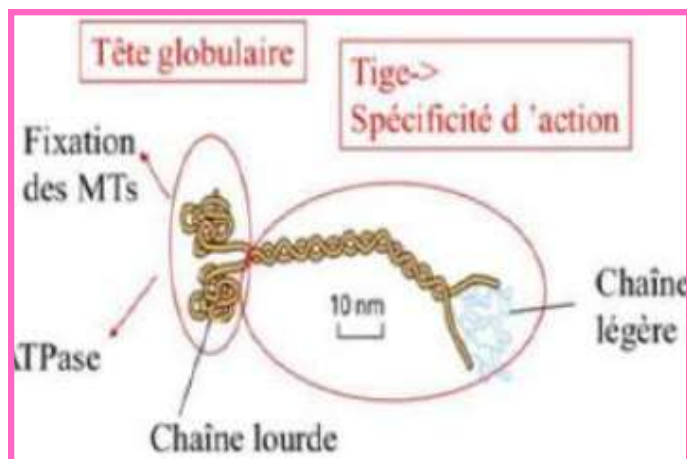
☞ Du fait de leurs propriétés anti-mitotiques, la **vinblastine** et le **taxol** sont utilisés en chimiothérapie anticancéreuse pour empêcher les cellules de se diviser.

☞ 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 extra-cellulaire est responsable d'une réaction inflammatoire particulièrement douloureuse et localisée (très souvent au niveau du gros orteil).

E. Kinésine et Dynésine, les moteurs des microtubules 🏗️🏗️🏗️🏗️🏗️🏗️🏗️🏗️

Comme on a pu le voir pour l'actine, il existe des moteurs moléculaires qui peuvent moduler la fonction des microtubules : ce sont la kinésine et la dynéine 🏗️🏗️. Ce sont des molécules différentes de la myosine, mais qui partagent certaines apparentées en termes de logique moléculaire, ainsi on y retrouve :

- une tête globulaire avec un site d'activité ATPase qui va se fixer au microtubule.
- une tige qui va leur conférer des spécificités d'actions.



À 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 + (intérieur vers extérieur), soit du + vers le - (extérieur vers intérieur) :

- Les kinésines effectuent un transport vers le pôle positif + (antérograde), lui-même orienté vers l'extérieur de la cellule (- vers +).
- Les dynéines transportent vers le pôle négatif - (rétrograde), lui-même orienté vers le centrosome soit l'intérieur de la cellule (+ vers -).

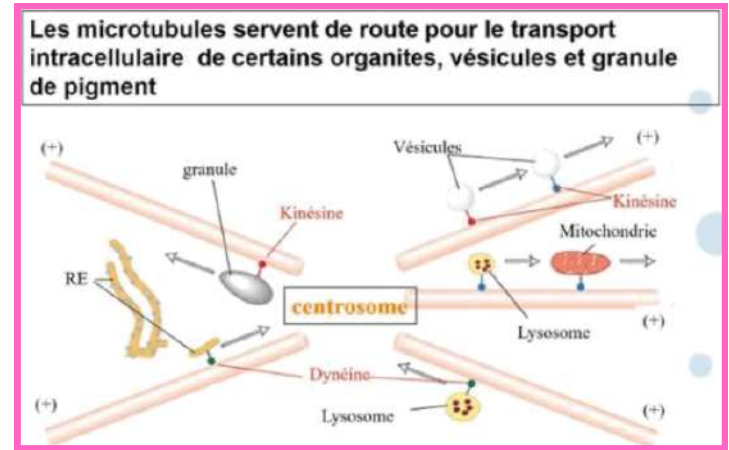
ALORS LÀ JE VOUS METS LE SUPER MNÉMO DE MON VIEUX :

° on sort chez le Kiné (vers l'extérieur donc vers le +)

° puis on rentre diner (vers l'intérieur donc vers le -)

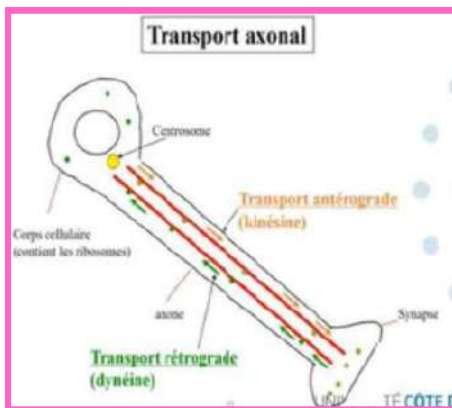
F. Fonctions des microtubules

Ces microtubules servent de "routes intracellulaires" sur lesquelles se déplacent, à l'aide des moteurs moléculaires, des organites, des vésicules de stockages ou bien des granules de pigment. Ici, c'est un autre système d'orientation, parallèle au SEM mais avec lequel il y a des connexions.



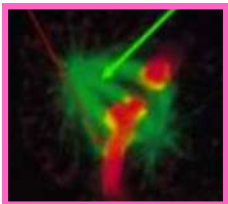
→ Cela permet le transport à l'intérieur de la cellule d'un certain nombre d'organites ou de structures. Intéressant à savoir : tout est transportable dans une cellule (mitochondries, lysosomes, réticulum endoplasmique.

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



Exemple du neurone et de son 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 déchargée (par exocytose) dans la fente synaptique → vers l'intérieur (centre de la cellule = corps neuronal) → **vers le pôle "-"**.



Exemple de la mitose :

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

IV. FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

On passe désormais aux **filaments intermédiaires** qui sont tous **organisés de manière similaire selon un ordre bien précis d'étapes**. Ils présentent des différences avec les microtubules et les microfilaments d'actine.

A. Organisation structurale

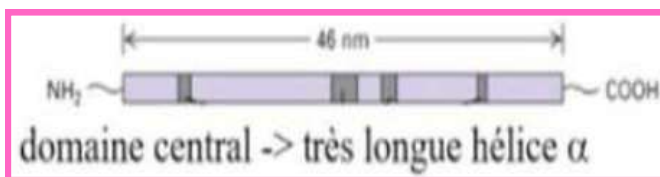
Avant de commencer, il faut savoir que pour les filaments intermédiaires :

[[L'ORIENTATION DES MONOMÈRES EST IMPORTANTE]]

La **polymérisation des monomères donne naissance à des filaments intermédiaires** en plusieurs étapes que l'on va décrire ensemble.

En effet, c'est l'orientation de ceux-ci qui va permettre de définir la polarisation.

1ère étape : MONOMÈRE → **coupe transversale : 1 monomère**



C'est une **protéine monomérique** allongée avec une **très longue hélice alpha** avec une **extrémité N-terminale et C-terminale**. À noter que les monomères sont différents selon le filament intermédiaire.



2ème étape : DIMÈRE PARALLÈLE → **coupe transversale : 2 monomères**



Il est issu de l'association de **2 monomères de même orientation++**. Il est aussi **torsadé** (=enroulement des deux hélices parallèles) et **polarisé** (= un côté avec les deux extrémités N-terminales et un autre avec les deux extrémités C-terminales).



3ème étape : TÉTRAMÈRE ANTIPARALLÈLE → **coupe transversale : 4 monomères**



Il est quant à lui issu de l'association de **2 dimères d'orientation opposée++**, ils s'associent avec un léger décalage et forment ainsi un **tétramère antiparallèle**. Il n'est plus **polarisé +++** car il y a une extrémité N-terminale et C-terminale de chaque côté.

4ème : PROTOFILAMENT → coupe transversale : 4 monomères



Par la suite, on assiste à l'**association bout-à-bout de 2 tétramères antiparallèles** pour former ce qu'on appelle un **protofilament qui n'est pas polarisé**.



5ème : PROTOFIBRILLE → coupe transversale : 8 monomères



Ce **protofibrille** correspond à l'**association de 2 protofilaments**. Il **n'est toujours pas polarisé**.



6ème : FILAMENT INTERMÉDIAIRE → coupe transversale : 32 monomères



Pour finir, afin de donner un **filament intermédiaire** il **faut que 4 protofibrilles s'associent ensemble**. Ainsi en coupe transversale il y a **32 monomères formant une structure de 10 nm de diamètre non polarisé**.

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 (MAIS 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 polarisée ++**.

C. Types de filaments intermédiaires (origines fibriques)

Dans cette partie, on va voir 4 familles de protéines fibreuses aux fonctions variées, mais bien évidemment, il en existe beaucoup plus :

KÉRATINES

° typiques des **cellules épithéliales** et leurs dérivés (phanères, poils, ongles).

VIMENTINES

° 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

° présents dans les **axones**.

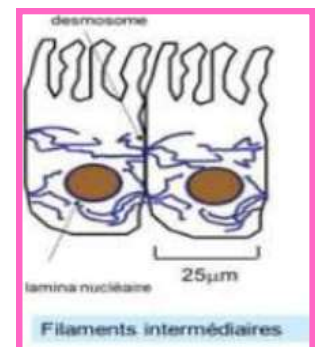
LAMINE A et B

° présentes dans les **noyaux de TOUTES les cellules, elles forment un réseau (lamina nucléaire) plaqué contre la membrane nucléaire interne** de toutes les cellules.

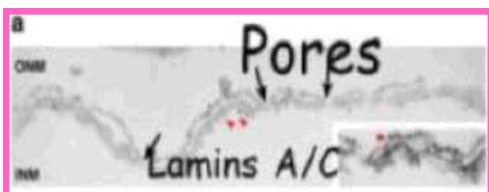
INTÉRÊT EN DIAGNOSTIC MÉDICAL

La nature des filaments intermédiaires peut parfois permettre de définir l'origine des cellules tumorales (si elle est épithéliale ou pas).

Par exemple avec des anticorps anti-cytokératine. En effet, les cytokératines forment un réseau de filaments intermédiaires dans les cellules épithéliales.



FOCUS SUR LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES : LAMINES



Les **lamines** sont des protéines essentielles 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).

différents types de lamines**LAMINE A**

→ Elles sont codées par le gène **LMNA**
 → Un **épissage alternatif du produit de l'expression de ce gène** (ARN) permet de générer deux formes principales :


- la lamine **A**
- la lamine **C**


LAMINE B

Il en existe 3 formes, codées par 2 gènes différents :


- 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**

fonctions des lamines


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

 Un **ancrage des pores nucléaires** qui sont des structures permettant le **passage des macromolécules entre l'intérieur du noyau et le cytosol** (ex : ARNm après transcription, épissage...);

 Une **résistance de l'enveloppe nucléaire au stress** (mécanique, thermique...);

 Un **ancrage à la chromatine** permettant de leur octroyer un rôle dans **l'expression des gènes** et ainsi dans la régulation de la structure de la chromatine ;

 Une **continuité entre le squelette nucléaire et le cytosquelette** : il existe une influence du cytosquelette vis-à-vis des phénomènes nucléaires ;

 Les lamines jouent un rôle dans la **dynamique de la membrane nucléaire** (destruction/reformation) : celle-ci est détruite et reformé pendant le cycle cellulaire (lors de la mitose) ;

 Elles sont en **interaction avec des protéines régulatrices de l'expression des gènes, du cycle cellulaire et de la différenciation.**




AINSI : Ce sont des protéines centrales de la vie d'une cellule. Elles ne sont pas uniquement impliquées dans la forme/structure du noyau mais jouent également un rôle important dans la régulation de l'expression génique et la maintenance du génome.



les LAMINOPATHIES

Des **mutations** confèrent des **maladies rares, 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), donc le gène LMNA, 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** (qu'on a décrite auparavant) qui sont révélées par ces différentes mutations, conduisant à 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 PROGÉROÏDE = VIEILLISSEMENT ACCÉLÉRÉ	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Hutchinson-Gilford ou Progéria +++ ; • Syndrome atypique de Werner ; • Dermopathie restrictive (MDA). 

CAS ÉTUDIÉ EN PROFONDEUR : LA PROGÉRIA DE HUTCHINSON-GILFORD

= maladie du vieillissement prématuré

FORME CLINIQUE :

La progéria 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 vieillissement accéléré des tissus. La maladie ne s'exprime pas tout de suite, mais au cours du développement.
- Cela aboutit souvent à des maladies cardiovasculaires et cause leur décès.



SYMPTÔMES ET ÉVOLUTION :

- ° PAS DE RETARD MENTAL ;
- ° retard dentaire ;
- ° perte de cheveux ;
- ° perte de tissu adipeux ;
- ° atrophie musculaire ;
- ° ostéoporose ;
- ° pas de puberté ;

- ° tous les tissus ne sont pas affectés au même niveau ;
 - ° retard du développement physique et staturo-pondéral
 - ° athérosclérose coronarienne (infarctus) ;
- décès entre 13-18 ans de crise cardiaque le plus souvent.



GÉNÉTIQUE DE LA PROGÉRIA :

Cette maladie est une maladie génétique causée par une **mutation particulière** :

→ En effet, on observe une **mutation dominante de novo** sur le gène LMNA qui code pour les **lamines A et C**. C'est une **mutation silencieuse sur le codon 606** qui ne change pas la **traduction**, étant donné que la mutation remplace le C (cytosine) en T (thymine) (-GGC devient -GGT). Or les deux codons codent pour la **glycine**.

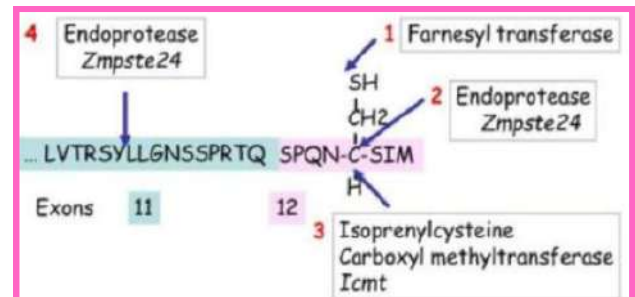
→ MAIS cette mutation va **changer les sites d'épissage de l'ARN pré-messager**. Le C qui se transforme en T va activer un **site cryptique d'épissage dans l'exon 11** (qui n'était pas exprimé).

→ AINSI : 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**.

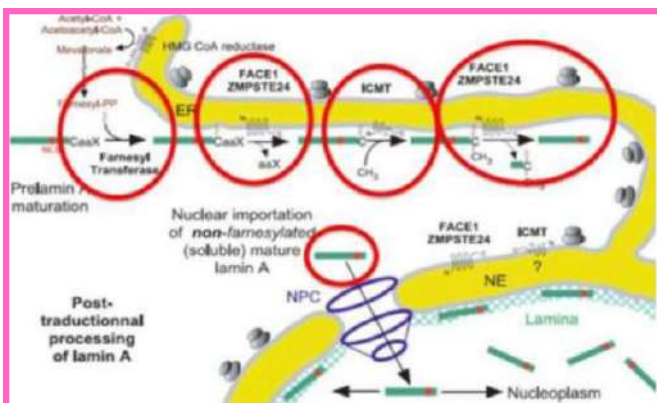
Malheureusement, il n'existe pas vraiment de traitement très efficace... :/

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, ces enzymes sont :

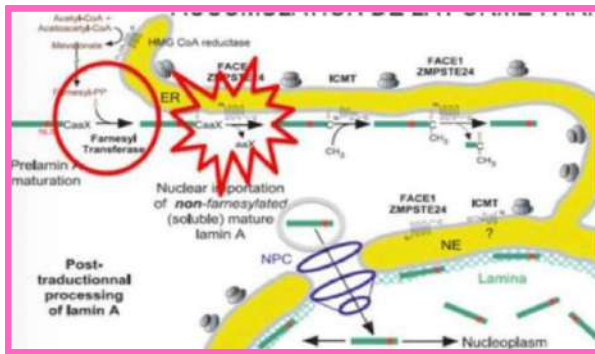


- 1 **FARNESYL TRANSFÉRASE** : farnesyle l'extrémité C-terminale, c'est-à-dire l'attachement à la membrane.
- 2 **ENDOPROTÉASE ZMPSTE 24** : clive les 3 derniers AA en C-term.
- 3 **ICMT (Isoprenylcysteine Carboxyl methyltransferase)** : permet la **méthylation** de l'extrémité C-terminale et libérer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



→ Ainsi, 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**, c'est ici qu'elle exercera la plupart de ses fonctions.

MATURATION PATHOLOGIQUE DE LA LAMININE A

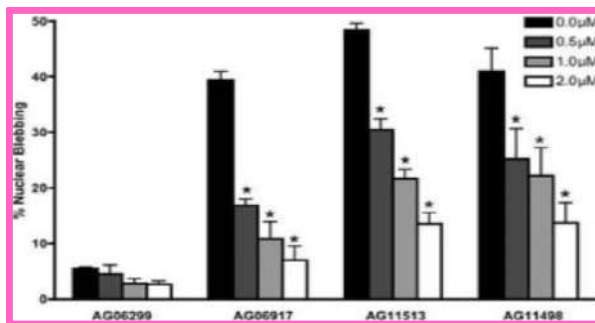


→ Du fait de la **délétion des 50 acides aminés**, la **maturation de la protéine est « bloquée » sur la membrane**. La protéine ne pourra pas se libérer de la membrane. Elle va **s'accumuler et jouer un rôle toxique dans la cellule**. Cela explique le phénotype particulièrement délétère de cette mutation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

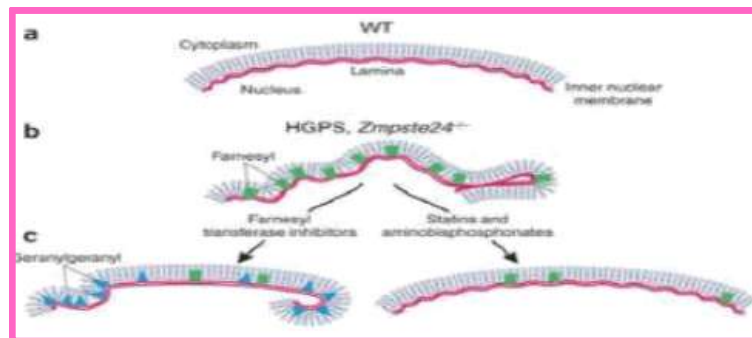
PISTE THÉRAPEUTIQUE

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 farnésylation. **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 géranine geranilation.**



Donc il y a un effet thérapeutique, mais il est compensé par une voie alternative. Les chercheurs restent pour la possibilité de contrôler le traitement antifarnésylation et anti-géranine geranilation en combinant statine et une aminobisphosphonate. Les essais chez la souris sont en cours !!

Et voilà... j'ai du mal à croire que je suis en train d'écrire mes toutes dernières dédis pour le tut 😞. D'un côté, ça me rend un peu nostalgique, mais de l'autre je suis super heureuse pour vous, parce que ça signe la fin du programme pour ma partie :)
(normalement, sauf si Gigi décide d'innover, mais même si c'est le cas, pas de panique, tout sera remis à jour très très rapidement, je vous le garantis !!)

- Ma première dédi de cette fiche ira pour le rêve qui occupait et occupe toujours mon esprit : la ✨P2✨ (bon, même si la rentrée est tombée exactement le jour du concert d'Enhyphen à Paris, ça pique un peu, mais oklm je le vis bien haha 😊). Blague à part, je sais que la **P1 est éprouvante à tout point de vue, mais battez-vous jusqu'au bout, parce que ça en vaut tellement la peine, et c'est juste incroyable !! Je n'ai même pas les mots ! (c'est valable pour TOUTES les filières)**
- Bien-sûr, dédi au **TUT**, et j'espère de tout coeur qu'il continuera à vivre pour toujours !!
- Dédi à ma saison préférée qui vient de débiter : 🍁**L'AUTOMNE**🍁 (les soirées qui tombent plus vite, les vêtements, les feuilles orangées des arbres, la cannelle, les films de TIM BURTON 🍷, et comment ne pas citer 🦇HALLOWEEN🦇 GUYSSS, et je laisse une place pour Noël, parce que bah c'est Noël quoi). C'est enfin the RIGHT TIME pour écouter **TV girl, The Neighbourhood, Yot Club, girl in red, CAS, eyedress, blackbear, Chase Atlantic, Billie Eilish (mention ++ pour idontwannabeyouanymore), Kendrick Lamar et Metro Boomin** et la liste STILL GOES ON (ok je casse le délire avec les deux derniers, mais ils sont goatesques) (et soyons honnêtes, je les écoute h25, mais it's the vibe right now)
- Petite grande dédi à la **musique** (oui, encore, mais c'est littéralement toute ma vie), et là particulièrement aux artistes qui ont bercé mon enfance : 🙌👑🙌 **Shakira, les Black eyed peas, Rihanna, Lady Gaga, Charlie XCX, la K-POP de manière générale et Bruno Mars** 🙌👑🙌
- Comme j'harcèle h24 mes amies avec **Rosé** de BlackPink, je me devais de faire une petite dédi spéciale Rosé parce que c'est ma femme spirituelle (petite anecdote : vous savez sûrement qu'à Shibuya il y a littéralement des affiches publicitaires de partout... et JE L'AI VU SUR GRAND ECRAN, donc pour la vanne je me suis agenouillée devant, et bah mdr y'a 6/7 personnes qui sont venues me rejoindre, c'était à mourir de rire et ma mère était en pls)



C'était cette affiche hehe 😊



- Dédi à ma ville française de coeur : **PARISSSSS** ✨ (fun fact : en bulgare, l'argent se prononce exactement comme "Paris" en français, donc si ça, c'est un signe 😊)
- Dédi à Sirine, mon ancien binôme d'SVT avec qui j'ai tissé un super lien d'amitié, même si elle est partie à Montpellier (gg à elle, elle a déjà fabriqué sa première gélule de paracétamol, alors qu'il y a deux ans on observait des drosophiles et des roches... et c'est aukay). Et dédi à mon prof d'SVT, M. Prévot : je vous souhaite d'avoir un enseignant comme lui un jour, vraiment.
- Dédi à toutes les personnes qui ont apprécié mes refs et mes dédis, <33 sur vous
- Dédi à mes fillots/fillotes qui sont trop mims, je suis certaine que vous allez tout déchirer 😊.
- GROSSE dédi à mes deux meilleures amies, once again **Vanessa** et **Dakota** (je le dis pas souvent, mais je les adore vraiment haha)
- ENOOOOORME dédi à mes deux chiens **Foxi** et **Châtaigne**, qui sont bien plus que de simples compagnons pour moi #LeSangDeLaVeine (fun fact : aujourd'hui j'ai dû faire une grosse prise de sang et on m'a piquée 3 FOIS, DONT DEUX ENORME BLEUS, j'ai le seul oui), et aussi à mes **parents**, sans qui je ne serai rien aujourd'hui, pareil je les aime d'un amour inconditionnel et leur serai à jamais reconnaissante.
- Et pour finir, dédi à vous mes très chers P1, et je touche du bois en disant que j'espère très bientôt dire mes très chers confrères.

