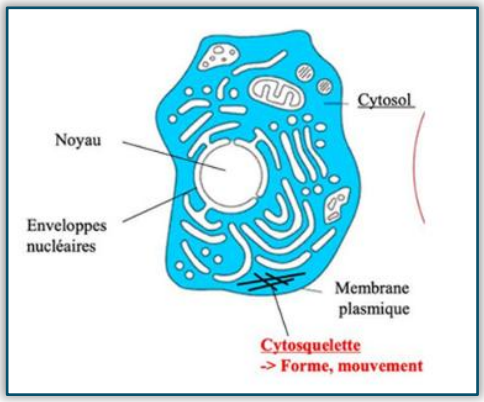
LE CYTOSQUELETTE

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 !



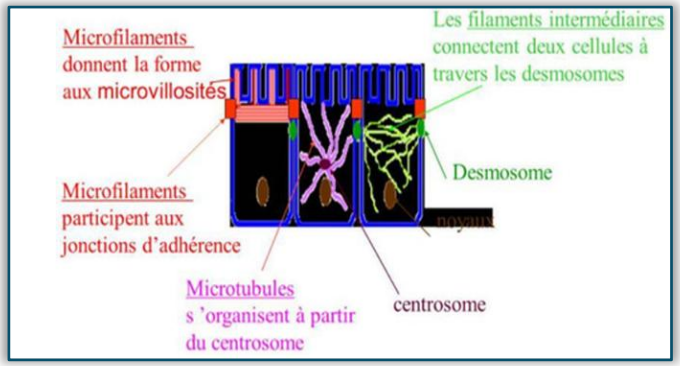
I. Trois filaments, trois localisations

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** (= 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	- Ils participent aux **jonctions d'adhérences** *(qui assurent la stabilité du tissu)* - Ils participent à la **forme des cellules** (ex : microvillosités d'intestin)
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 histo)*
FILAMENTS INTERMEDIAIRES	- Ils **connectent 2 cellules** à travers les **desmosomes** - Ils agissent comme des **points/bouton de pression** dans la cellule, pour maintenir sa **structure cellulaire** - Ils contribuent à la forme et à la **rigidité des épithélia**

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

II. Les microfilaments

a) L'actine

❶STRUCTURE ET POLYMERISATION DES MONOMERES D'ACTINE

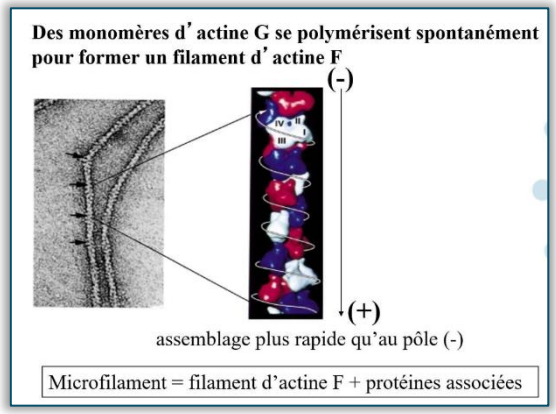
L'actine peut exister sous deux formes dans une cellule :

- **L'actine G** (actine globulaire) qui est l'actine sous forme de **monomère**
- **L'actine F** (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 ++**, avec :

- Un **pôle +** (plus) où la **polymérisation** de l'actine est plus **rapide**, et la **dépolymérisation** plus **lente**
- Un **pôle –** (moins) où la **polymérisation** de l'actine est plus **lente** et la **dépolymérisation** plus **rapide**

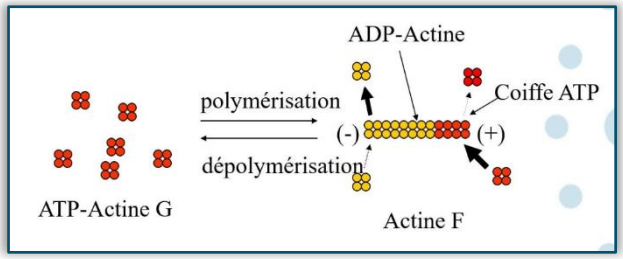
Enfin, ces filaments d'actines sont associés à d'autres protéines qui leur confèrent des propriétés.

En gros, microfilaments d'actine = filament d'actine F + protéines associées

❷ EQUILIBRE DYNAMIQUE ENTRE POLYMERISATION ET DEPOLYMERISATION

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

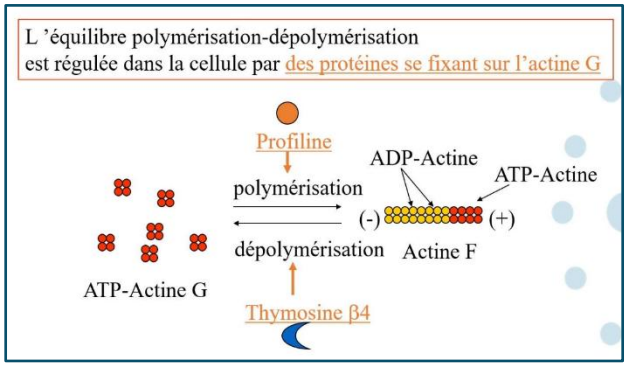
- Du **magnésium** (Mg^{2+})
- De **l'ATP** (énergie)
- Une **coiffe ATP** sur les monomères **d'actine-G**, qui s'associent à l'ATP (grâce à cette coiffe) puis viennent s'ajouter au **pôle +**



Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

❸ MODULATION DE L'EQUILIBRE DYNAMIQUE

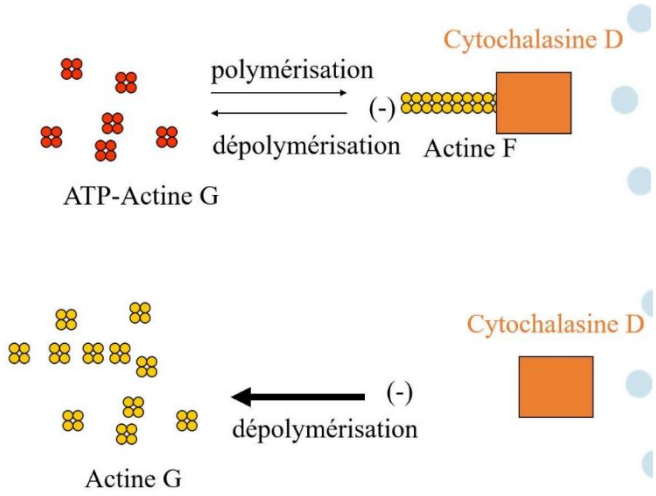
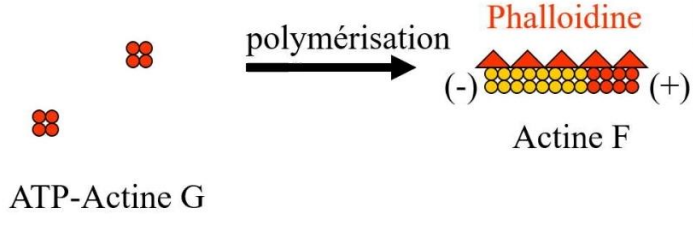
L'équilibre entre polymérisation et dépolymérisation est très important pour assurer les fonctions de ces microfilaments dans la cellule. Il y a donc toute une série de protéines qui vont se fixer sur **l'actine G ++** afin de réguler cet équilibre polymérisation-dépolymérisation.



Parmi ces protéines on trouve des facteurs endogènes (présentes naturellement dans l'organisme), impliqués dans des phénomènes physiologiques, comme :

- La **profiline** qui favorise la **polymérisation++**
- La **thymosine β4** qui favorise la **dépolymérisation++**

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

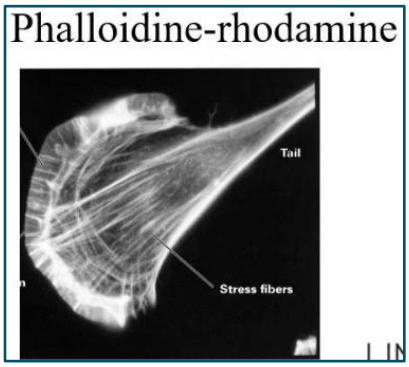
La cytochalasine D (= alcaloïde de moisissure) Elle se fixe sur le pôle + pour **bloquer la polymérisation++.** On va donc **favoriser la dépolymérisation++**, et finalement perdre les filaments d'actine.	
La phalloïdine (produit par les champignons mortels d'amanite phalloïde) Elle se fixe sur les filaments d'actine et **bloque la dépolymérisation++** défavorisant ainsi l'action dynamique de ces microfilaments.	

Fun fact *: En cas d'ingestion, il faut manger des grandes quantités de viande crue #cellulesmusculaires 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.*

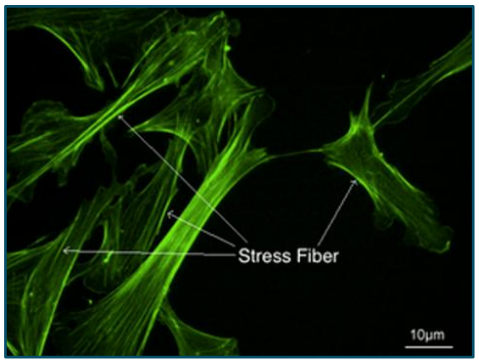
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

❹ INTERÊT EN RECHERCHE (OBSERVATION MICROSCOPIQUE)

La phalloïdine est également utilisée en laboratoire pour ses propriétés de fixation au filament d'actine (forte affinité). Ainsi on peut l'utiliser comme marqueur en l'associant chimiquement à un fluorochrome *(rhodamine=couleur rouge-orangé, GFP=couleur verte)*. On peut ainsi visualiser clairement le cytosquelette d'actine d'une cellule en microscopie à fluorescence sans utiliser d'anticorps.



exemple des câbles de stress de microfilaments d'actine marqués par de la phalloïdine couplée chimiquement à de la rhodamine. On ne voit pas de couleur rouge car l'image est en noir et blanc.



exemple des câbles de stress (=organisation spécifique que l'on verra plus tard) de microfilaments d'actine marqués par de la phalloïdine couplée chimiquement à du GFP

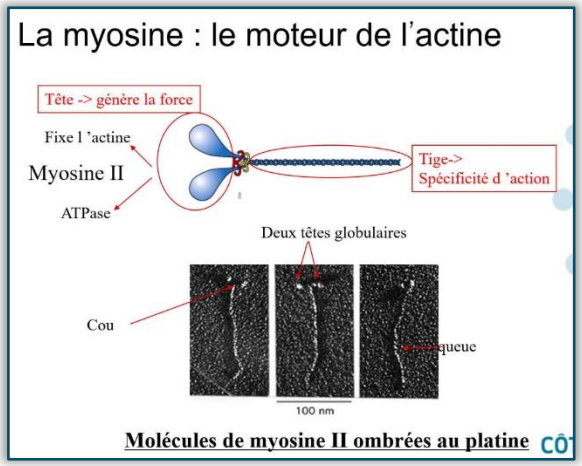
b) Les myosines, moteurs de l'actine

❶ DEFINITION

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.

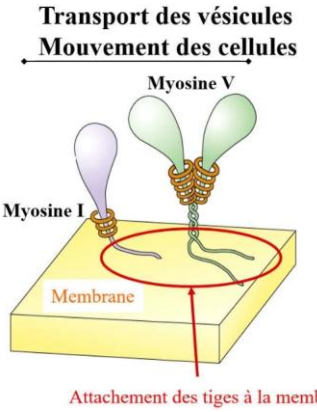
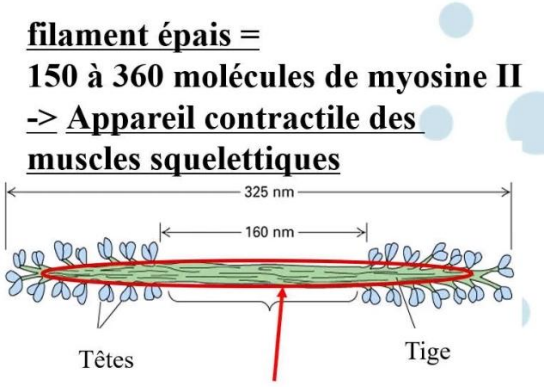


++ TOUS LES TYPES DE MYOSINE ONT CETTE MÊME CONFORMATION CARACTERISTIQUE ++

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

❷ LES DIFFERENTS TYPES DE MYOSINE

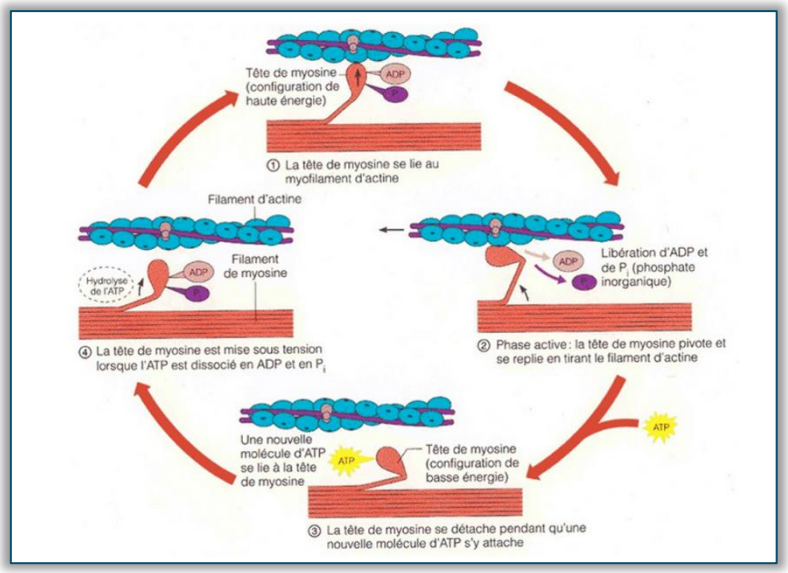
Il existe différents de myosine pour assurer le dynamisme des microfilaments d'actine, elles ont des localisations et des caractéristiques qui leur sont propres.

MYOSINE 1 & 5	MYOSINE 2
- Leur **tige/queue** est souvent associée et 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**. **→FONCTION :** **MOUVEMENT ++** **TRANSPORT ++**	- 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 *(avec des sites de fixation à l'actine et des sites d'hydrolyse de l'ATP)* qui ressortent et permettent la **contraction**. **→FONCTION :** **CONTRACTION MUSCULAIRE ++**
 Attachement des tiges à la membrane	 Empilement des tiges de myosines II

c) Les différentes fonctions des microfilaments

Là on va voir une longue liste des 7 fonctions différentes des microfilaments d'actine/myosine...
Bon courage ... 🙄

❶ LA CONTRACTION MUSCULAIRE

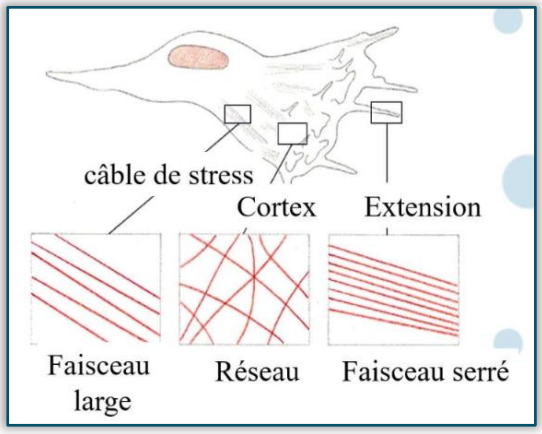


Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

❶ 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
❷ Fixation d'une **molécule d'ATP sur la tête de myosine** (site ATPase) entraînant la **rupture de la liaison actine-myosine** déjà existante
❸ **Hydrolyse d'ATP** permettant la **libération d'énergie** et donc la **mise en tension de la tête de myosine**
❹ La tête de myosine se lie à un autre monomère d'actine (après son changement de configuration)
❺ **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**
❻ Retour à la situation initiale avec la **liaison actine-myosine rigidité initiale**

***Fun fact** : Lorsque l'on meurt, les cellules ne peuvent plus fabriquer d'ATP étant donné 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 déclenchait la rupture de cette liaison*

❷ STRUCTURE ET MOBILITE / LOCOMOTION CELLULAIRE



On retrouve différentes structures dans la cellule qui vont assurer beaucoup de fonctions, 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

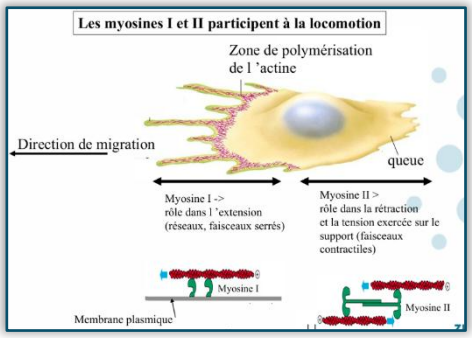
Il s'agit d'une **structure compacte** (=réseau pas forcément parallèle) qui est situé dans le **cortex cellulaire sous la membrane plasmique** et qui participe à la forme globale de celle-ci. Il est associé à la **myosine 1++**. Ils sont non ordonnés.

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

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

serrés constituant des **extensions membranaires (=lamellipodes).** Ils sont également associés à la **myosine 1++.**



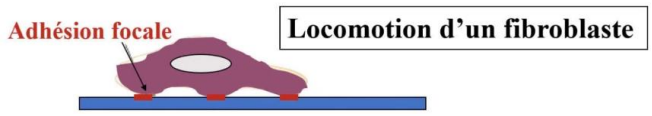
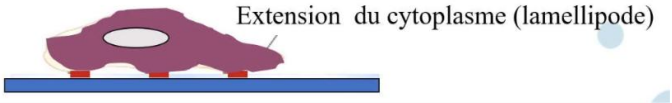
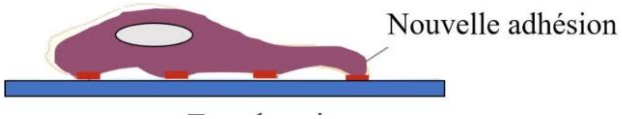
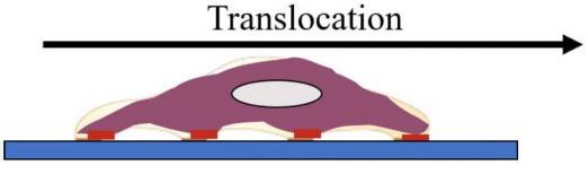
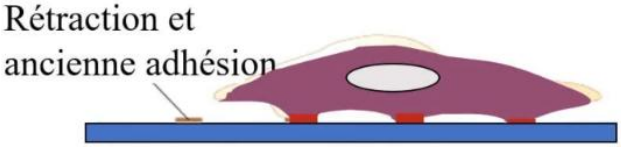
LA LOCOMOTION CELLULAIRE D'UN FIBROBLASTE

Au niveau de la locomotion cellulaire d'un fibroblaste, on retrouve une **intense activité de polymérisation de l'actine**. En effet, elle permet à la cellule de se munir d'extension membranaires, vers la direction souhaitée, c'est ce qu'on appelle le **front de migration**. On retrouve également une **forte activité corticale** et l'action des **myosines** :

- **Myosine 1** : Elle pousse 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

1ERE ETAPE D'un point de vue dynamique, le fibroblaste va avoir des contacts avec le milieu extracellulaire, appelés des **adhésions focales ++**	
2EME ETAPE Dans la direction que veut prendre le fibroblaste, il y a des extensions du cytoplasmes → **lamellipodes**, avec des **faisceaux serrés ++**	
3EME ETAPE Les lamellipodes prennent une direction jusqu'à une nouvelle adhésion focale	
4EME ETAPE Cela entraîne un phénomène de translocation de la cellule, qui sera favorisé par les **faisceaux contractiles** associés à la **myosine 2**	
5EME ETAPE Il y a donc une rétraction de la partie postérieure de la cellule, et l'ancienne adhésion est libre : le **fibroblaste a avancé**	

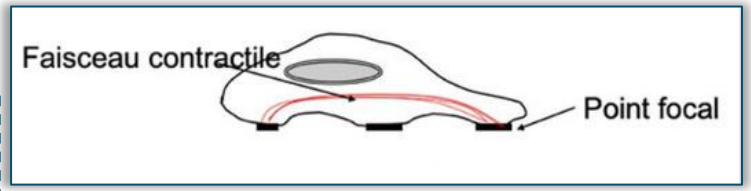
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Mais comment c'est possible que 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'actine qui vont déterminer les formes et **les fonctions du microfilament +++**

a) LES FAISEAUX CONTRACTILES (CÂBLES DE STRESS)

Ainsi, les faisceaux contractiles (associés à la myosine 2) vont relier différents points focaux d'adhésion (qui permettent la translocation)

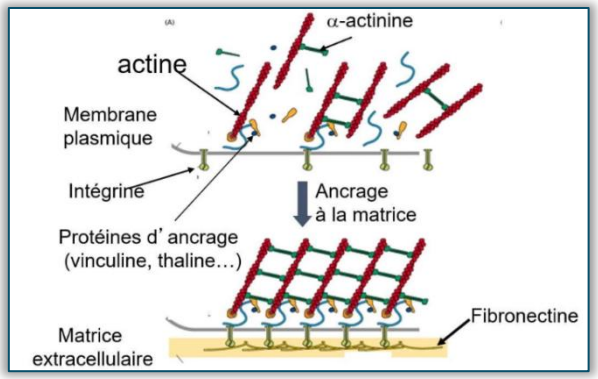


Petit rappel histo :

Point focal d'adhésion = Jonction Actine Cellulaire-MEC

≠

Hémi-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.

ZOOM sur les intégrines

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

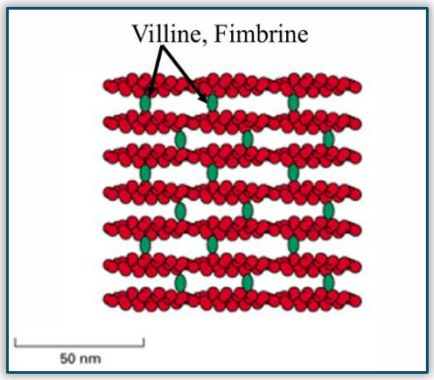
- **Cadhérine** (activité dépend du calcium, intervient dans les jonctions adhérentes et les desmosomes)
- **Selectine** (intervient dans le compartiment vasculaire)
- **Immunoglobines d'adhérences cellulaire = IgCAM** (exemple : N-cam : cellules neuronales, I-cam : cellules intercellulaires, V-cam :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

FONCTION DES INTEGRINES

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).

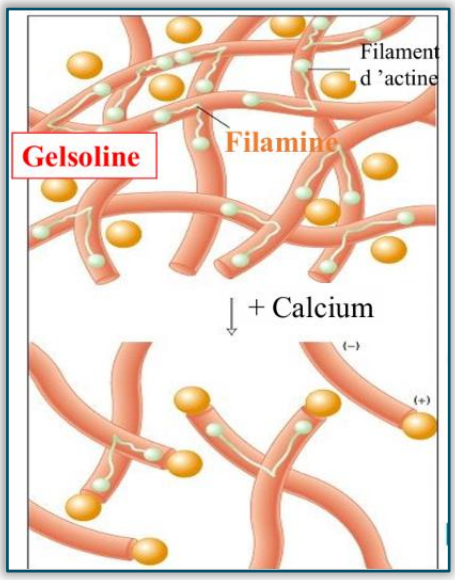
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

b) LES FAISEAUX SERRES 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**.

c) LES RESAUX CORTICAUX D'ACTINE



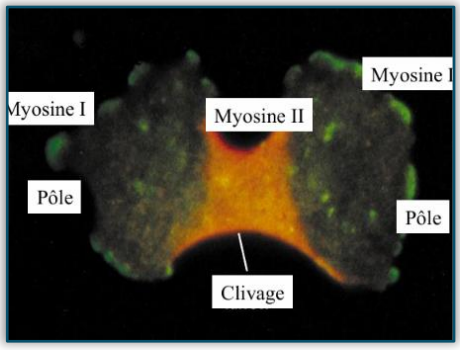
D'autres protéines associées aux microfilaments leurs donnent la forme en réseaux. Par exemple la **filamine**. Elle ponte les filaments en réseaux avec des propriétés **physiques de gel**.

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 a un état liquide ("liquéfaction"), il faut **casser** les interactions. Cela passe par l'intermédiaire de **protéines de fragmentation**.

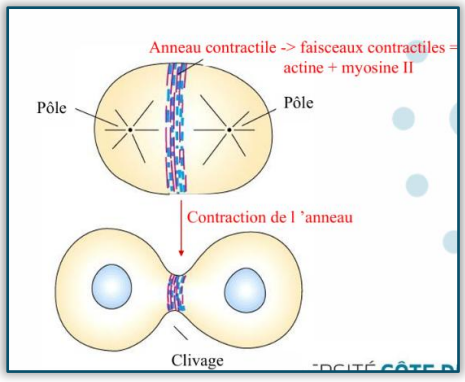
Ainsi, la protéine qui régule cette transition est la **gelsoline.** Sous l'action du calcium (Ca^{2+}), elle se **fixe sur le pôle +,** pour **empêcher l'arrivée de nouveau monomères d'actine**. Tandis que **le pôle - se désassemble**, même si on a encore quelques molécules de filamine qui donnent cet 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.

❸ LA DIVISION CELLULAIRE



Actine et myosines 1 et 2 participent, à la division cellulaire, notamment lors de la **cytocinèse++**. 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** et de **l'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++**

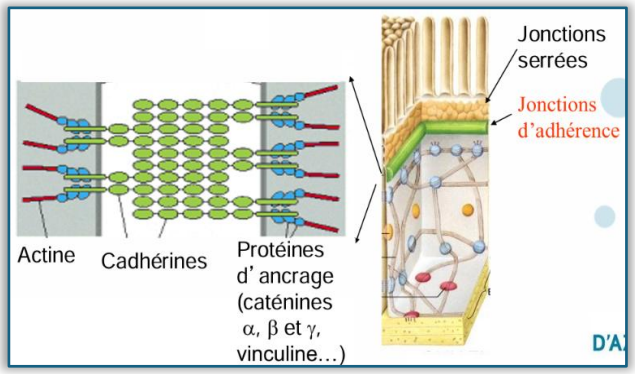
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

❹ FORME ET MOUVEMENTS DES EPITHELIA

Petit rappel histo :

Un épithélium c'est un tissu formé par des cellules juxtaposées qui recouvre 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**.



→SCHEMA D'UNE JONCTION ADHERENTE

microfilament d'actine ↔ vinculine/caténine ↔ cadhérine ↔ **vinculine/caténine ↔ microfilament d'actine**

CELLULE 1 **CELLULE 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.

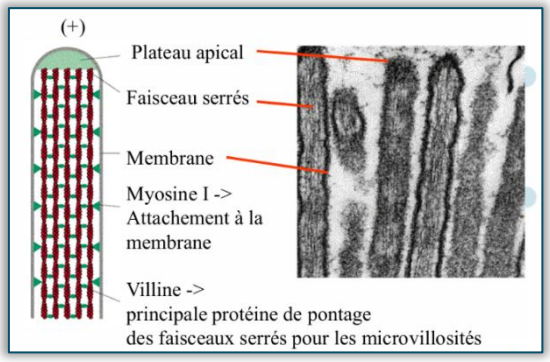
Il existe **différentes formes de cadhérines** (qui sont des protéines d'adhésion intercellulaire) :

- **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 neurales
- **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*

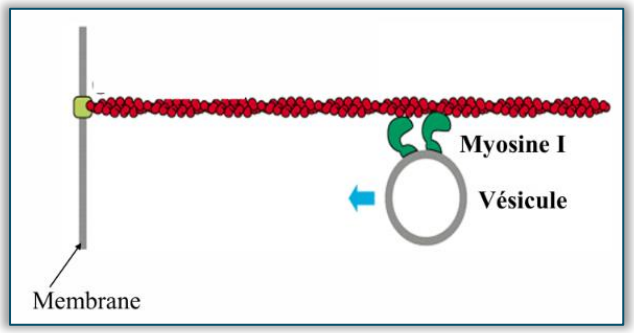
Au niveau des **microvillosités intestinales** présentes à la surface cellulaire, donc au contact du bol alimentaire, on retrouve des **faisceaux serrés d'actine** associées à des molécules de **villine** sous la membrane plasmique à rôle central pour donner la forme caractéristique. On retrouve également de la **myosine 1++** qui confère attachement à la membrane et aux MF et tension à cette structure : les



Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

moteurs moléculaires ne servent donc pas qu'à se déplacer, ils participent également à la **structure cellulaire et tissulaire** !

❺ TRANSPORT VESICULAIRE



Le transport vésiculaire est important car c'est un **flux vectoriel permanent++** Notamment entre la membrane et les organites de synthèse.

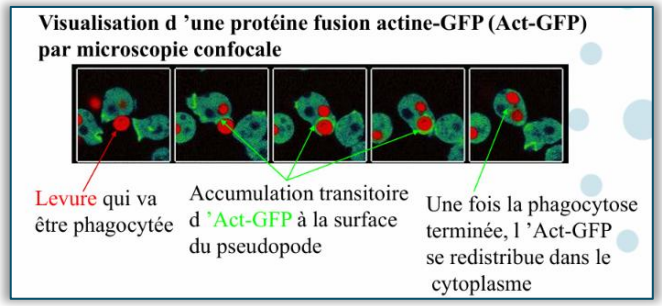
L'action **moteur de la myosine 1**, en présence d'**ATP** et de **molécules régulatrices**, va permettre le **déplacement moteur de ces vésicules** le long de ces microfilaments *(à la manière d'une voiture ou d'une personne faisant de grandes enjambées)*.

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...

❻ PHAGOCYTOSE

Dans cet exemple on voit :

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

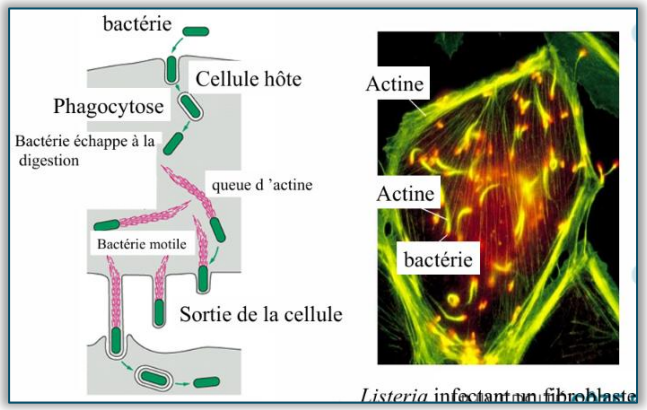


Il y a une **forte concentration d'actine** à la surface d'un **pseudopode** du macrophage, qui va entourer la levure avant de l'ingérer, puis former le **phagosome** et la digérer. Un fois la **phagocytose terminée**, **l'actine se redistribue dans le cytoplasme** du macrophage.

❼ MOUVEMENT INTRACELLULAIRE DES BACTERIES

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, 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**.

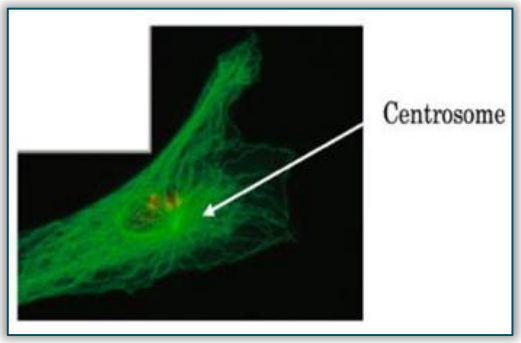


Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

III. Les microtubules

Comme pour les microfilaments d'actine, constitués de monomères d'actine G associés à diverses protéines, les microtubules sont eux aussi formés à partir de **monomères spécifiques++**

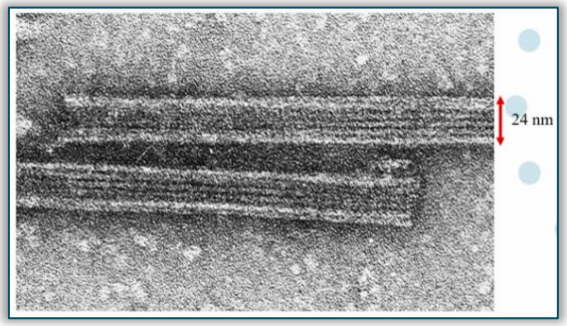
Il s'agit d'un réseau qui cohabite avec les microfilaments d'actine. Ces microtubules sont arrangés dans la cellule à partir d'un centre organisateur de microtubules qui remplissent le cytosol *(en vert sur la photo)*.



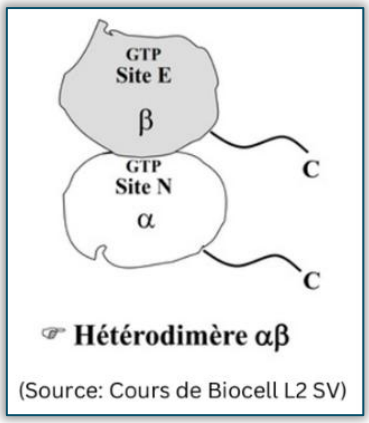
→C'est ce qu'on appelle le **centrosome ++**

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 PAS d'ATP mais du **GTP ++**



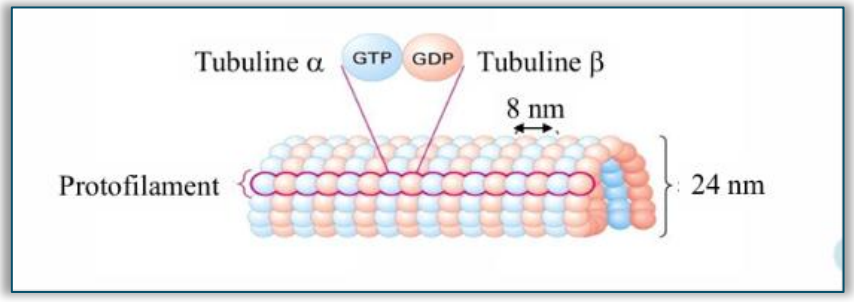
Petite explication de mon vieux de 2024 : Le GTP qui est la guanosine triphosphate contrairement à l'ATP qui est l'adénosine triphosphate possèdent les mêmes propriétés énergétiques concernant la rupture de sa liaison λ (cf bioch). En effet la différence réside dans la base azotée les constituants.



(Source: Cours de Biocell L2 SV)

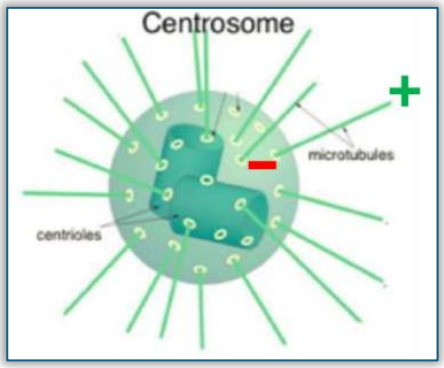
La **tubuline** est une protéine **très abondante** (20% des protéines du cerveau). Celle-ci existe sous deux formes : la **forme α** (associée au **GTP++**) et la **forme β** (associée durant la polymérisation soit à du **GTP++** soit à du **GDP++**). Les microtubules sont alors issus d'une polymérisation 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 donc conférer cette propriété de **polymérisation** dépendant de la molécule contenant l'énergie qui est le **GTP ++** 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.



Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

b) Le centrosome

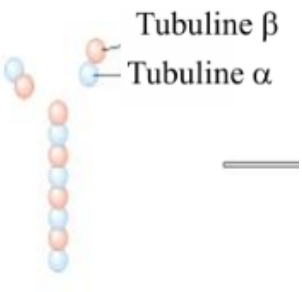
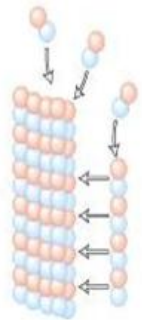
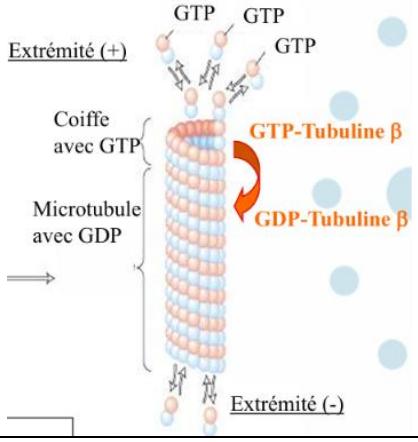


Le **centrosome** est le **centre de « formation »** des microtubules. Il contient **deux centrioles** disposés **perpendiculairement++** et se situe juste à côté du noyau. À partir de ce centrosome, les microtubules s'étendent pour former un **réseau très dense** qui irradie dans tout le cytosol.

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

Petit mémo pour retenir pôle – et + : pour retenir l'orientation des pôles des microtubules, on peut se rappeler que l'ADN est chargé négativement et que le centrosome se situe juste à côté du noyau. Ainsi, l'extrémité – des microtubules est dirigée vers l'intérieur, au niveau du centrosome, tandis que l'extrémité + s'étend vers la périphérie de la cellule ! (la photo ci-dessus vient d'internet !)

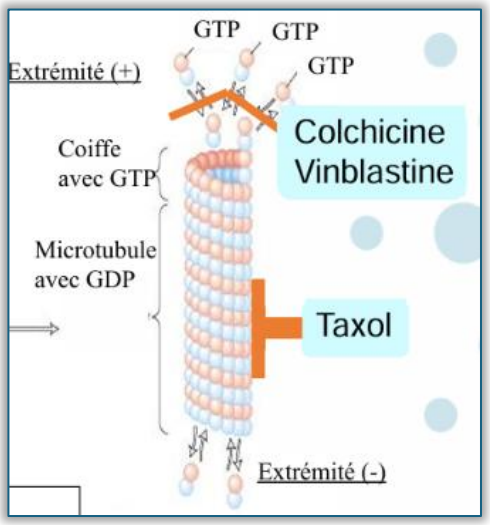
c) L'assemblage d'un microtubule

ASSEMBLAGE DU PROTOFILAMENT 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)	
ASSEMBLAGE DES PROTOFILAMENTS EN CYLINDRE Assemblage de ces protofilaments qui vont former des **structures cylindriques polarisées ++**, creuses, de **24 nm de diamètre** : le **microtubule**	
ELONGATION DU MICROTUBULE Il y a une transition entre **tubuline β-GTP** et la **tubuline β-GDP** vers **l'extrémité –** La structure est **polarisée** avec : - Une extrémité (ou pôle) **négative** donc sensible à la **dépolarisation** - Une extrémité **positive** où se fait l'essentiel de la **polymérisation**	

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

d) Modulation de la formation des microtubules

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** *(on se souvient que le fuseau mitotique est foemé d'un réseau de microtubules++)* :



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

INTERÊT EN PATHOLOGIE

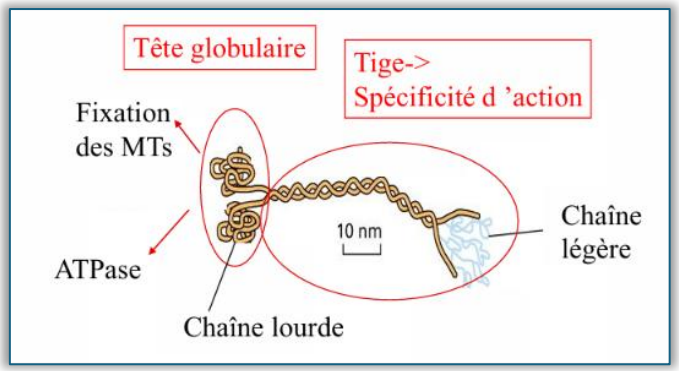
Du fait de leur **propriété anti-mitotiques**, la **vinblastine** et le **taxol** sont utilisés en chimiothérapie anticancéreuse pour **empêcher les cellules de se diviser**.

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 extracellulaire est responsable d'une réaction inflammatoire particulièrement douloureuse et localisée *(très souvent au niveau du gros orteil)*.

e) Kinésine et Dynéine, 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**



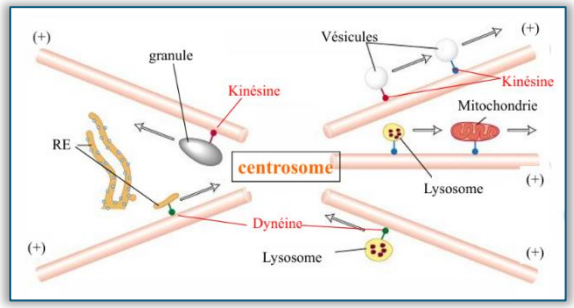
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

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) ou du + vers le – (extérieur vers intérieur) :

- Les **kinésines** effectuent un transport orienté vers le **pôle positif +** (antérograde), lui-même **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**

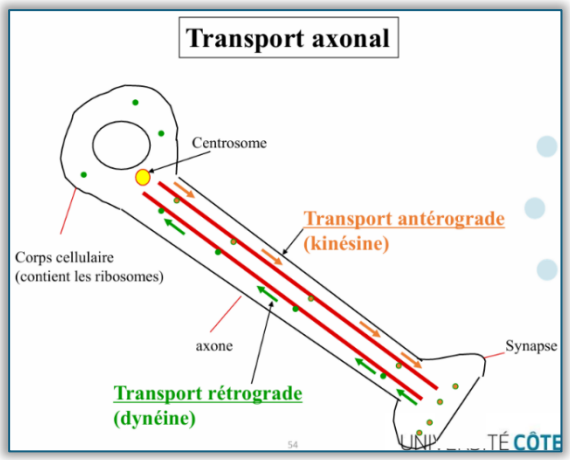
Petit mémo de mes vieux : "On sort chez le Kiné (vers l'extérieur donc vers le +) puis on rentre diner (vers l'intérieur donc vers le -)"

d) Les 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.

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



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 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.



Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

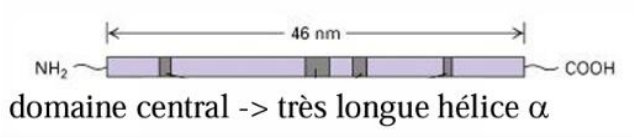
IV. Les filaments intermédiaires

On passe maintenant aux filaments intermédiaires qui sont tous organisés de manière similaire. Ils présentent des différences avec les microtubules et les microfilaments d'actine.

a) Organisation structurale

Avant de commencer, il faut savoir que, chez les filaments intermédiaires, **l'orientation des monomères est très importante ++**

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

	**1ère étape : MONOMÈRE** C'est une **protéine monomérique** allongée avec une **très longue hélice alpha** avec une extrémité N-terminale et C-terminale. Les monomères sont **différents selon les filaments intermédiaires ++**
	**2ème étape : DIMÈRE PARALLÈLE** 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** 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 étape : PROTOFILAMENT** 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 étape : PROTOFIBRILLE** Ce **protofibrille** correspond à l'association de **2 protofilaments**. Il n'est toujours **pas polarisé**.
	**6ème étape : FILAMENT INTERMÉDIAIRE** 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**.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

b) Caractéristiques des filaments intermédiaires

La structure commune des filaments intermédiaires entraine 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 (ATTENTION : 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)

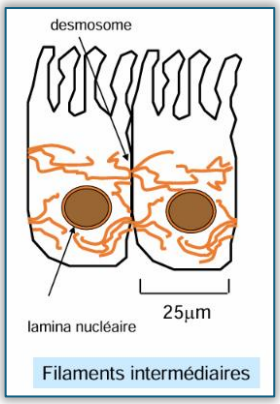
On distingue 4 familles principales *(cela ne signifie pas que ce sont les seules !)* de protéines fibreuses avec différentes fonctions :

KERATINES	Typiques des **cellules épithéliales** et leurs dérivés (phanères, poils et 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**.
LAMINES 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.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

⚕ INTERÊT EN DIAGNOSTIC MEDICAL

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 anti-cytokératine. En effet, les cytokératines forment un réseau de filaments intermédiaires dans les cellules épithéliales.



🔍 ZOOM 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)*.

▪ LES TYPES DE LAMINES

On distingue **2 types de lamines**, qui sont codés par des **gènes différents** :

LAMINE A	LAMINE B
- 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 : * La **lamine A** * La **lamine C**	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**.

▪ LES FONCTIONS DES LAMINES

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

- 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, épiage…)
- 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

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

- 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**

→Ce sont donc 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) soit 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	- 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	- Lipodystrophie de Dunnigan - Lipoatrophie et diabète - Dysplasie acro-mandibulaire de type A
SYNDROME PROGÉROÏDE = VIEILLISSEMENT ACCÉLÉRÉ	- **Syndrome de Hutchinson-Gilford ou Progéria +++** - Syndrome atypique de Werner - Dermopathie restrictive (MDA)

→Le prof il dit que c'est juste à « titre de mémoire » donc retenez que le syndrome de Hutchinson-Gilford (ou Progéria)

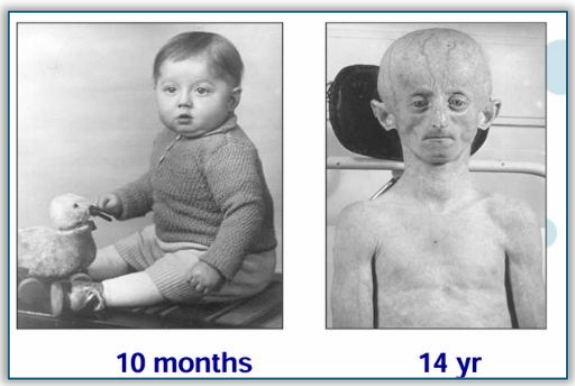
🔍 ZOOM SUR LA PROGÉRIA DE HUTCHINSON-GILFORD : la maladie du vieillissement prématuré

▪ 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 de ses tissus.

→ **La maladie ne s'exprime pas tout de suite, mais au cours du développement !**



Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

▪ Symptômes et évolution



-Tous les tissus ne 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





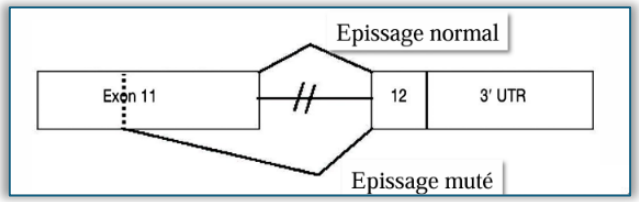
Et pour couronner le tout il n'existe pas vraiment de traitement très efficace...

▪ 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. Or cette mutation va changer les sites d'épissage de **l'ARNpm** : le C qui se transforme en T va activer un site cryptique d'épissage dans l'exon 11 (qui n'était pas exprimé).

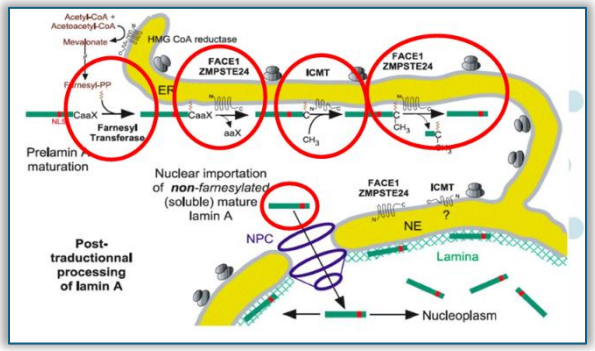
→CONCLUSION

Cet **épissage anormal** va entrainer 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.



▪ MATURATION PHYSIOLOGIQUE DE LA LAMININE 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 :



❶ **FARNESYL TRANSFÉRASE** : farnesyler l'extrémité C-terminale, c'est-à-dire l'attachement à la membrane.

❷ **ENDOPROTÉASE ZMPSTE 24** : clive les 3 derniers AA en C-term

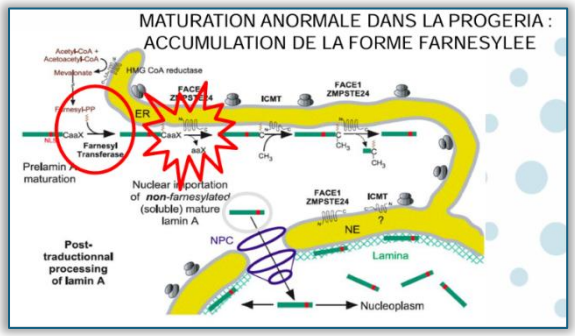
❸ **ICMT** (Isoprenylcysteine Carboxyl methyltransferase) : permet la méthylation de l'extrémité C-terminale et libérer cette lamine de la membrane extra-cellulaire.

❹ **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

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

nucléaire qui recouvre la face interne de l'enveloppe nucléaire, c'est ici qu'elle exercera la plupart de ses fonctions.

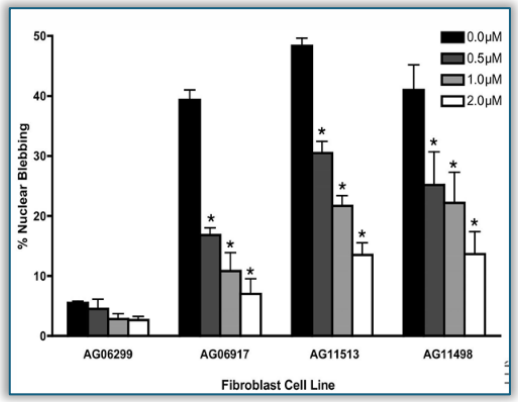


▪ MATURATION PATHOLOGIQUE DE LA LAMININE A

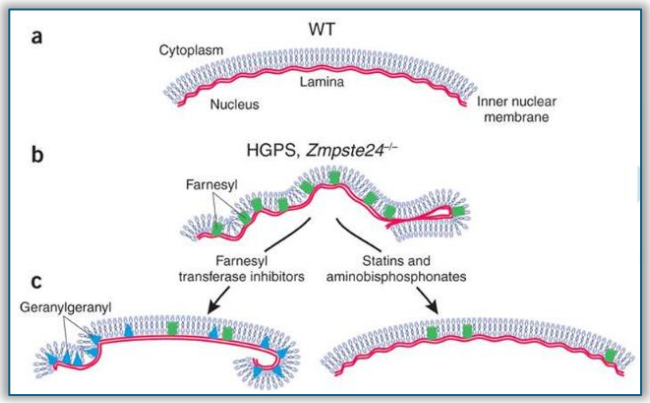
Du fait de la délétion des 50 acides aminés, la maturation de la protéine est « bloquée » sur la membrane. La protéine ne pourra pas se libérer de la membrane. Elle va s'accumuler et jouer un rôle toxique dans la cellule. Cela explique le phénotype particulièrement délétère de cette mutation chez les 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 **anti-farnésylation** et **anti-géranine geranilation** en combinant **statine** et une **amenophis phosphate**.

Les essais chez la souris sont en cours !!

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

✨🧣 !!!! DEDIIIIIIIISS !!!! 🧣✨

-Dédi à la ✨team ✨ : Anaïs, Auriane, Cosmina, Déllène et Sara 💗

- Dédi à Amélie et Ornella 💗

- Dédi à ma sœur 💗 et à son “**PA PA PA !!**🗣️🗣️💥 ” explosif *(pour ceux qui n’ont pas la réf… fallait être là 💀)*

- Dédi à Hélène et Anaïs *(tut de biostat)* 💗

- Dédi à Gigi qui reste finalement *(partiellement mais c’est mieux que rien 🤣)*

-Dédi au 1er présentiel de Biocell où j’ai pu rencontrer Gigi ❤️‍🩹

- Dédi à mes filliots !! Je suis sûre que vous allez réussir !! Je crois en vous !!

- Dédi à Doria, merci pour tes cookies ils étaient EXCELLENTS !! Tous les tuteurs ont aimé !! Bon courage pour cette année, tu vas y arriver !! ❤️‍🩹

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!