

Le cytosquelette est formé par trois réseaux (diamètre) :

Microtubule (24 nm)	Filament d'actine (7-9 nm)	Filament intermédiaire (10 nm)
---------------------	----------------------------	--------------------------------

### Les microtubules

Les microtubules sont des tubes constitués de 13 filaments de polymères de dimère de tubuline.

Chaque hétérodimère est formé par deux sous unités instables, qui s'assemblent spontanément :

Alpha	Béta
-------	------

### La tubuline

La tubuline a deux extrémités

Une queue ou extrémité C-ter.	Molécule de GTP
-------------------------------	-----------------

L'extrémité C-ter est chargée négativement (glutamate). C'est généralement le lieu interaction avec les protéines régulatrices qui viennent supprimer des charges.

Il existe différentes versions de tubuline (isoformes) eux même possédant des variations (isotopes). Les isotopes se différencient par la constitution et la structure de leur extrémité C-ter.

Isoformes : alpha, bêta, gamma, etc.

### Polimérisation

Deux dimères se lient en Alpha-béta par l'hydrolyse de GTP en GDP au niveau de l'extrémité Béta.

### Propriété des microtubules

La dissymétrie du monomère se retrouve à l'échelle du microtubule. Elle confère au tout, une propriété structurale de polarité fonctionnelle. La

polymérisation a lieu principalement au niveau de tubuline bêta (par opposition à l'extrémité alpha). Elle est appelé extrémité +.

### Assemblage des protofilaments en microfilament

Généralement les microtubules sont formés de 13 protofilaments. Les interactions se font entre les tubulines du même type avec décalage dans l'espace ce qui confère un aspect en spirale.

### Centrosome

Les microtubules se déploient à partir d'une zone localisée dans la cellule appelée centrosome. Il est formé de deux centrides positionnés perpendiculairement entourée d'un amas de protéines.

**Centrosome** centre organisateur des microtubules.

Le centrosome se compose d'une épaisseur de tubuline gamma associée à des protéines de type GCPs. L'ensemble forme un complexe appelé gamma-TUSC. Au dessus se trouve l'alternance des tubulines alpha et beta avec l'extrémité + dirigée vers l'extérieur de centrosome.

Rmq. la tubuline gamma est impliquée dans la biogénèse des microtubules.

### Instabilité dynamique des microtubules.

La stabilité des microtubules dans le temps dépend :

De protéines régulatrices	De la concentration de tubulines
---------------------------	----------------------------------

Certaines protéines agissent sur la construction ou la déconstruction des réseaux de microtubules en modifiant la probabilité de polymérisation ou de dépolymérisation. Elles peuvent être classées en deux catégories en fonction de si elle augmente ou diminue l'instabilité des microtubules.

Rmq. Le rôle des protéines dépend des interactions avec d'autres protéines. Il peut changer au cours du temps.

Exemples de protéines régulatrices stabilisatrice :

- Protéines de type MAPS structurales ont une affinité qui diminue avec l'augmentation du nombre de phosphorylation.
- TIPS interagissent avec l'extrémité +.

### **Protéines déstabilisatrices ou promoteurs de catastrophes**

Les promoteurs de catastrophes agissent de deux manières pour augmenter la probabilité de dépolymérisation en :

- Séquestrant la tubuline c'est-à-dire une baisse de la concentration de tubuline au moins au niveau de l'extrémité du microtubule.
- Déstabilisant de l'extrémité.

Quelques exemples de protéines de déstabilisation :

- Les stathmines s'associent aux dimères et bloquent la capacité d'interaction de ces derniers. L'affinité est régulée par leur degré de phosphorylation (corrélation positive).
- Katanine provoque le désassemblage par fragmentation du microtubule.

### **Les substances toxiques**

Certaines substances toxiques agissent sur les microtubules pour causer la mort des cellules soit en :

- Induisant une dépolymérisation ou une polymérisation.
- Bloquant le microtubule dans sa conformation c'est-à-dire empêchant toutes activités de polymérisation ou de dépolymérisation.

### **Le rôle des microtubules**

Quelques grandes fonctions de microtubules :

- le battement ciliaire et flagellaire
- Implication dans les transports intracellulaires et le maintien de la compartimentation intracellulaire

- Dans la division cellulaire (mise en place du fuseau mitotique, séparation des chromosomes...)

Ces fonctions nécessitent les moteurs moléculaires associés aux microtubules ou MAPs motrice:

les dynéines qui se déplacent vers l'extrémité -.	Les kinésines qui se déplacent vers l'extrémité +.
---	--

TROUPE

### **Les moteurs moléculaires**

Les neurotransmetteurs relâchés au niveau des synapses sont synthétisés dans le soma du neurone. Ils sont acheminés par un transport vésiculaire qui se déplace le long des microtubules vers l'extrémité +.

Les vésicules peuvent être équipées de kynésines et dynéines. Leur déplacement se fait par l'activation de l'une des deux protéines. Par exemple en fonction des protéines structurales associées aux microtubules qui sont elles-même régulées par phosphorylation.

<p>Méthode : étudier les dynéines, présentation d'une méthode pour purifier les dynéines</p> <p>Les dynéines sont associées aux microtubules. Pour les étudier, on a besoin de pouvoir les isoler.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dépolarisation des microtubules. Les microtubules sont décomposés en dimère d'actines.</li> <li>2. Ajout d'ATP. Cela conduit à l'activation des dynéines qui arrivent rapidement en bout de chaîne et se détachent fragments d'actines</li> </ol>
--

### **Les microfilaments**

Les filaments d'actines

Les filaments d'actines sont un polymère nommé actine F formé de monomère d'actine G.

L'actine G possède en son centre :

Un ATP ou un ADP (par hydrolyse ou remplacement)	Un cation bivalent $\text{Ca}^{2+}$ ou $\text{Mg}^{2+}$
--	---

L'hydrolyse de l'ATP n'est pas spontanée. Elle nécessite l'action d'une enzyme.

Rappel : une protéine dispose d'une extrémité NH noté N-ter et COOH noté C-ter.

L'actine G possède plusieurs isoformes. Il en existe 6 chez les mammifères.

Protéines qui ressemblent avec l'actine noté ARP (Actin Related Proteins) séquence de chaîne peptidiques.

Polymérisation de G en F dépend de :

La concentration d'actine	Du pH	De la température	$\text{Mg}^{2+}$
---------------------------	-------	-------------------	------------------

Force ionique élevée.

Propriété

Polymérisation à la polarité structurale avec un décalage

Hélice deux demi pas (nombre de monomères nécessaire pour le croisement de deux actines F est de 13 monomères).

Propriété structurale

Les moteurs moléculaires des filaments d'actines sont les myosines.

Tous les moteurs moléculaires nécessitent de l'ATP pour fonctionner.

La polarité de l'actine G se retrouve dans la polarité structurale et fonctionnelle de l'actine avec deux extrémités :

Saut de page

Barbue (-)	Pointue (+)
------------	-------------

La polarité structurale est définie par l'interaction avec les têtes de myosines. Elles sont orientées vers l'extrémité barbue.

La polymérisation a lieu plus rapidement à l'extrémité +.

Polymérisation

Le mécanisme de polymérisation des filaments d'actines s'appelle mécanisme du tapis roulant.

Protéines qui interagissent avec l'actine notées ABP (Actins Binding Protéins)

Profilines activateurs de polymérisation

Thymosine Beta bloque les extrémités

Inhibitrice Cofiline inhibiteur acti GATP

Inhibitrice augmente la dépolimérisation à l'extrémité -

Fragmenter les polymérimère

Gelsoline fragmentation

Protéine de coiffe bloque la

Cap 2+ -tropospd

Notamment pour les cellules musculaires.

Nucléation ou biogénèse des microfilaments

Complexe Arp 2/3 provoque une ramification ou coiffe d'activité - pour faire une extrémité plus.

Formine recrutement de profiline pour polymériser l'actine.

Moteur moléculaire de l'actine : les myosines

Les myosines sont composés de trois parties :

Tête	Cou	Queue
------	-----	-------

Les myosines de type II vers l'extrémité plus.

Certaines sont capables d'interagir avec les protéines membranaires. Par exemple, invagination cellulaire, microvillosité, myosine IV endocytose.

Il existe un 20 classes différentes.

Protéines organisateur de l'actine F

Organisation de l'actine F par des protéines type d'organisation :

Serré parallèle même polarité

Faisceau contractiles polarité inverse

Réseau lâches maille avec des intersections.

Réseau branchés ramification

Protéine partenaires

Protéine de :

pontage entre les actines.

D'ancrage des filaments d'actines au niveau des membranes plasmiques (exemple : famille FERM)

Exemple du rôle des fonctions des microfilaments dans la migration cellulaire

Les étapes sont :

Produire des extensions membranaires. Filopode dans l'organisé parallèle.

Apparition de nouvelle extension.

Disparition des dernières extensions

-----  
**Adhésion cellulaire et milieu extracellulaire**

**Trafic intercellulaire**