

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

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

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 appelée 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-à-d en diminuant la concentration de tubuline disponible au moins au niveau de l'extrémité du microtubule.
- Déstabilisant 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-à-d empêchant toutes activités de polymérisation ou de dépolymérisation.

Le rôle des microtubules

Quelques grandes fonctions de microtubules :

BMC

- 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 +.
---	--

TROUE

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 de l'extrémité - vers celle +.

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.

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

Les microfilaments

Les filaments d'actines

Biologie cellulaire

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 Ca^{2+} ou Mg^{2+}
--	---

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

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

Protéine associée à l'actine (Actin Related Proteins noté ARP) protéines dont la chaîne peptidique ressemble fortement à celle de l'actine G.

Polymérisation de G en F dépend de :

La concentration d'actine	Du pH	De la température	Mg^{2+}	Force ionique élevée.
---------------------------	-------	-------------------	------------------	-----------------------

Propriété

La polymérisation d'actines G en F est nommé mécanisme du tapis roulant. Les actines G s'alignent légèrement décaler (non rectiligne).

Deux filaments d'actine s'assemblent pour former une hélice. Son demi pas c'est le nombre de monomères nécessaire pour le croisement des deux brins est de 13 monomères.

Propriété structurale

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

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

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

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

Les protéines de polymérisation

Les protéines qui interagissent avec l'actine

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

Quelques exemples d'ABP :

- Profilines activateurs de polymérisation.
- Thymosine Beta bloque les extrémités
- Cofiline inhibite la polymérisation hydrolysant l'ATP de l'actine G.
- Gelsoline fragmente les polymérimères.
- Des protéines de coiffe qui protège et stabilise l'extrémité.

Cap 2+ -tropospond

Notamment pour les cellules musculaires.

Nucléation ou biogénèse des microfilaments

La nucléation

- Complexe Arp 2/3 provoque une ramification ou coiffe d'activité - pour faire une extrémité plus.
- Formine recrutement de profiline pour polymériser l'actine.

Les myosines

Les myosines sont les moteurs moléculaires des filaments d'actines. Elles sont composées de trois parties :

Tête	Cou	Queue
------	-----	-------

Les myosines de type II se déplacent vers l'extrémité plus.

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

Il existe 20 classes différentes.

Protéines organisatrices de l'actine F

L'actine F est organisée par des protéines qui confèrent à l'ensemble une structure qui peut être de type :

- Les un le long des autres :
 - Serré parallèle lorsque ils sont orientés dans le même sens.
 - Faisceau contractiles lorsqu'ils sont orientés polarité inverse
- Réseau, ou les finalement sont enchevêtrés :
 - Réseau lâche maille avec des intersections. Les filaments se croisent.
 - Réseau branchés ramification. Les filaments sont soudés les uns aux autres.

La structure est assurée par des protéines partenaires qui peuvent permettre soit :

- Le pontage. Elles lient les actines entre elles.
- D'ancrage (exemple : famille FERM). Elles permettent aux filaments d'actines d'être accrochés à la membrane plasmique.

Exemple du rôle des fonctions des microfilaments : la migration cellulaire

Les étapes sont :

1. Produire des extensions membranaires. Filopode dans l'organisé parallèle.
2. Apparition de nouvelles extensions.

3. Disparition des dernières extensions

Adhésion cellulaire et milieu extracellulaire

Trafic intercellulaire