

Le cytosquelette

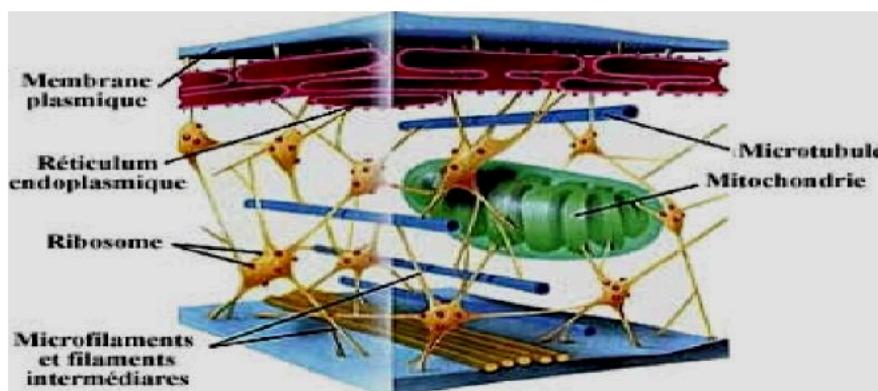
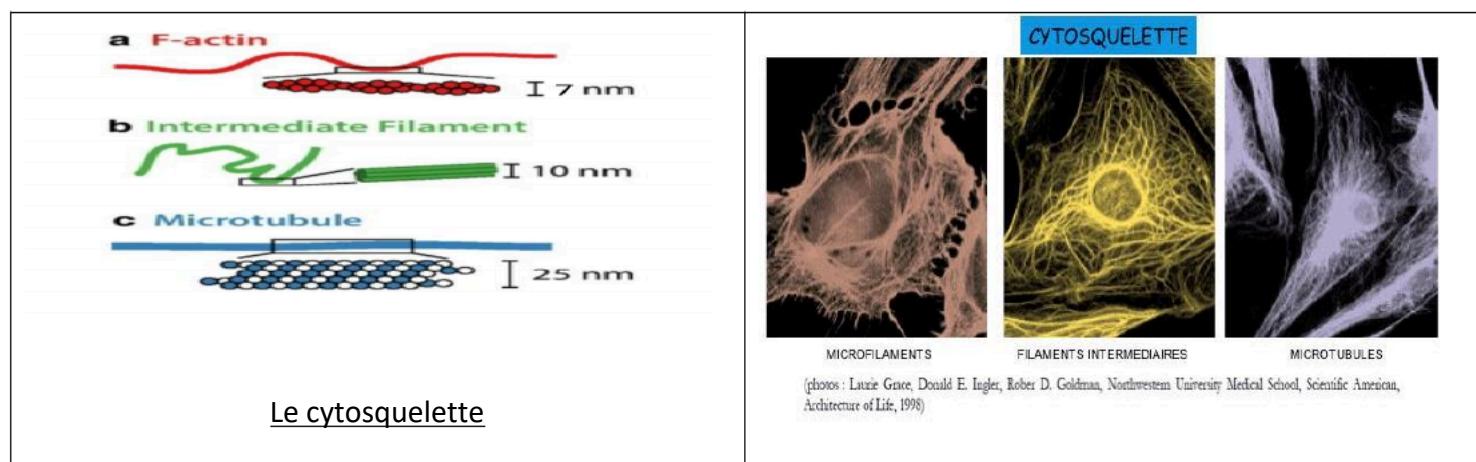
1. Définition :

- c'est un ensemble complexe de filaments et tubules protéiques présent dans toutes les cellules eucaryotes.
- ces filaments peuvent être dispersés ou organisés en faisceaux ou en structure complexe (centrioles, cils et flagelles).
- Il est formé de 3 types de réseaux qui sont classés selon le diamètre de la structure protéique :

1- Les microfilaments : 5-9nm, sont des polymères d'actine.

2- Les microtubules : 25nm, sont des polymères de tubuline.

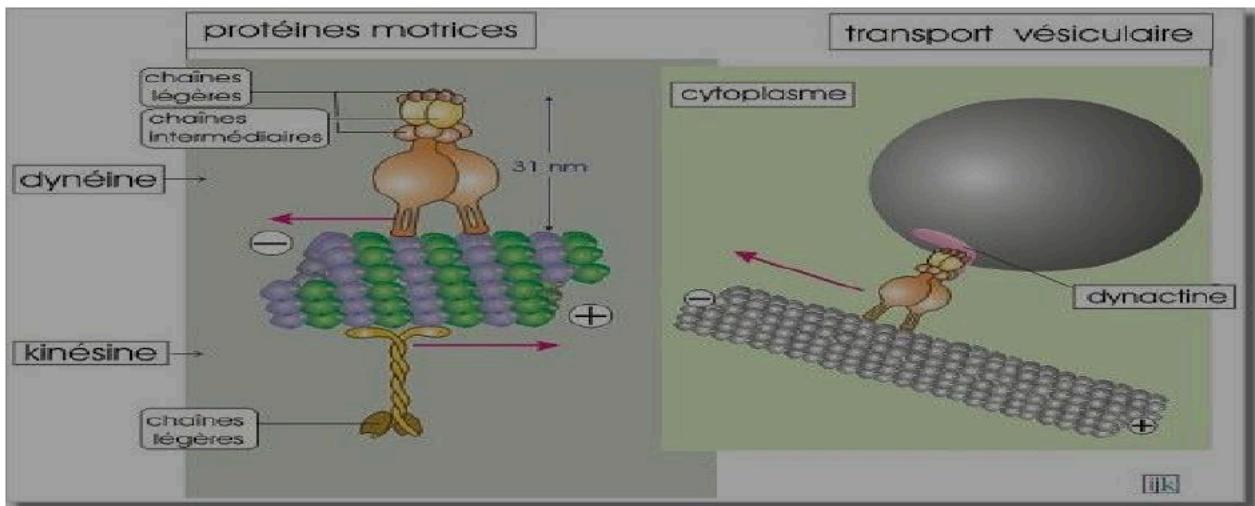
3- Les filaments intermédiaires : 10nm, sont des polymères dont le monomère change en fonction du type cellulaire.



Ils ont en commun les points suivants :

- ✓ structures dynamiques qui se réorganisent au cours de #s événements cellulaires (migration, cytodièse, séparation des chromosomes, mouvements des organites et des vésicules de sécrétion ...).
- ✓ polymères d'éléments monomériques.

- ✓ associations directes à des protéines cytoplasmiques : (protéines motrices, protéines responsables de l'organisation spatiale des réseaux et protéines sous membranaires et indirectes à des molécules d'adhérence.



Protéines motrices interagissant avec les microtubules

Les molécules d'adhérence cellulaire (Cell Adhesion Molecules, CAM) sont des glycoprotéines transmembranaires. Elles assurent :

- 1) la reconnaissance spécifique entre deux cellules ou entre cellules et MEC,
- 2) la formation de contacts stables entre deux cellules ou entre une cellule et la MEC,
- 3) la transmission de signaux capables de modifier le comportement de la cellule avec son environnement.

1* Les intégrines sont les responsables essentiels des interactions cellule-MEC

2 *Les cadhérines, calcium-dépendantes, sont responsables d'interactions cellule-cellule
(Les cadhérines classiques, Les cadhérines desmosomales).

3* Les sélectines interviennent dans le compartiment vasculaire.

4* Les immunoglobulines interviennent dans les interactions cellule-cellule.

Ils se singularisent par :

- ✓ Leur localisation cellulaire.
- ✓ Leur fonction.

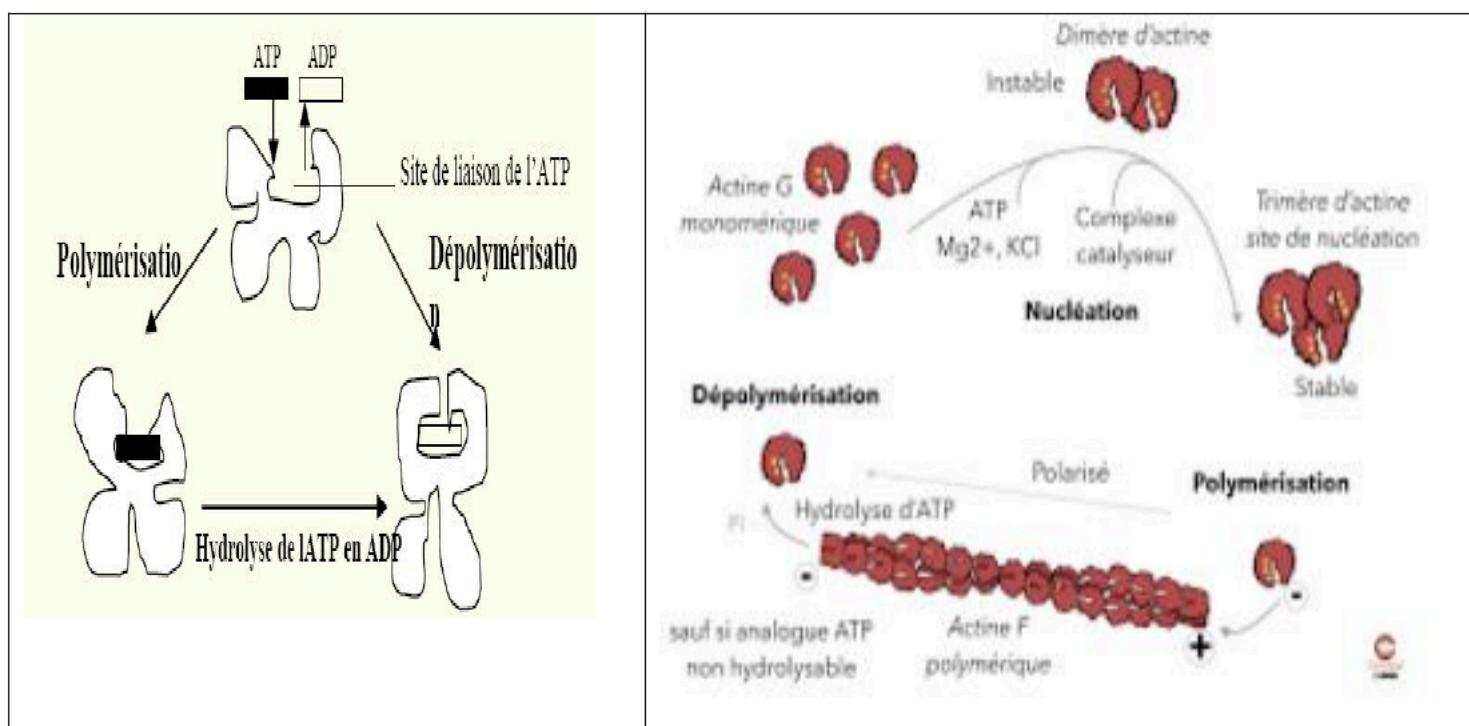
2. Composition:

2.1. Les microfilaments d'actine (MFs):

- Les MFs proviennent de la polymérisation de la forme de stockage de l'actine (l'actine G).
- L'actine G est 1 protéine globuleuse dont il existe trois isoformes: Actine α pour les muscles, β et γ pour les cellules non musculaires.

➤ **Ultrastructure:**

- Les MFs apparaissent comme des filaments rectilignes formés de l'alignement d'actine G en hélice bicaudale.
- L'actine G est un monomère de forme bivalve délimitant une crevasse au centre de laquelle se fixe l'ATP ou l'ADP.
- Chaque monomère d'actine possède des sites de fixation à d'autre monomères d'actine G d'où sa capacité à former un trimère.
- Celui-ci sert comme site de nucléation pour la polymérisation en actine F (filament d'actine).



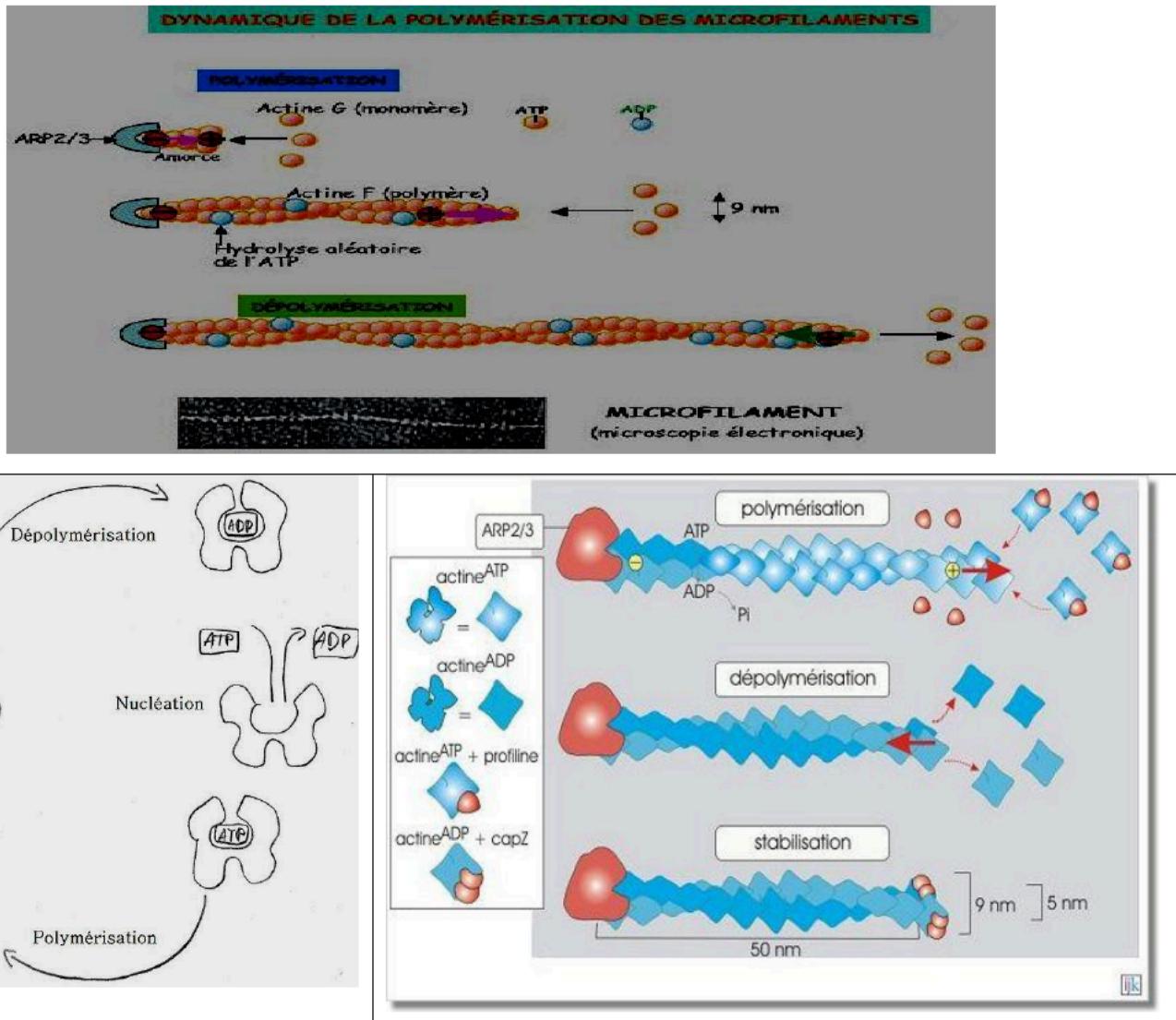
Forme de l'actine G. Structure en bivalve.

Polymérisation de l'actine.

Contrôle de la polymérisation de l'actine :

- L'actine se polymérise (en présence d'ATP) en une hélice serrée de 5-9 nm de diamètre formant un filament flexible et polaire.
- In vivo, la polymérisation de l'actine est contrôlée par de nombreuses protéines, comme la profilin, le complexe ARP2/3, CapZ et la gelsoline.
- La profilin (15 kDa) se fixe à l'actine monomérique liant alors l'ATP et aidant à la réintégration de l'actine dans le polymère.

Le complexe protéique ARP2/3 (Actin Related Proteins 2 et 3, de 42 et 47 kDa respectivement) est impliqué dans l'initiation de la polymérisation



Contrôle de la polymérisation de l'actine pour former l'actine F.

- Le complexe se fixe côté moins de l'actine et sa présence favorise la formation d'une amorce constituée de trois monomères liés entre eux (site de nucléation pour la formation de longs polymères).
- L'ARP2/3 joue donc un rôle important dans la désignation des sites où l'actine doit se polymériser.
- Les pôles plus et moins des filaments peuvent être protégés par les protéines de coiffage (capping).
- Ces protéines empêchent l'actine, dans son état ADP, de quitter le polymère mais empêchent aussi sa polymérisation dans son état ATP.
- CapZ, constituée d'un dimère de deux sous-unités (alpha, 34 kDa, et beta, 30 kDa), se fixe au pôle plus, évitant ainsi la croissance rapide.
- La tropomoduline (40 kDa) se fixe au pôle moins, évitant ainsi la croissance lente.
- CapZ et tropomoduline jouent un rôle important dans la stabilisation des polymères d'actine α dans les muscles striés (en créant un polymère peu dynamique).

L'actine dans les cellules non-musculaires ; plusieurs types d'assemblage de l'actine :

Les filaments d'actine sont organisés selon trois types d'arrangements :

1. Les faisceaux parallèles :

On les trouve dans les microvillosités. L'espace d'environ 20 nm entre les filaments est déterminé par leur liaison à la fimbrine (protéine intercalaire de 20 nm, 68 kDa).

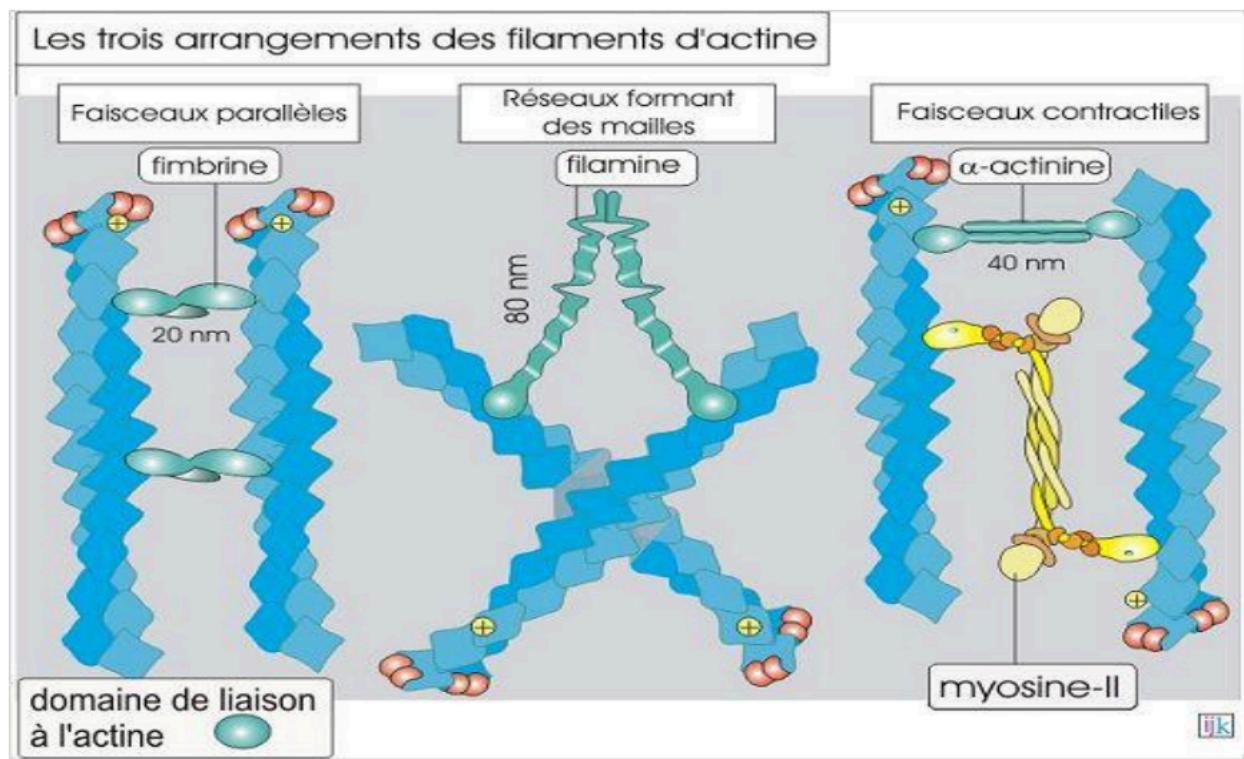
2. Les réseaux formant des mailles :

On les trouve dans les lamellipodes et le réseau sous-membranaire (actine corticale). Les filaments y sont organisés en un arrangement relativement lâche.

Le lamellipode est une large extension membranaire faite de polymères d'actine F que la cellule utilise pour explorer son environnement à la recherche de matrice extracellulaire.

3. Les faisceaux contractiles:

- On les trouve dans les sarcomères (« Le sarcomère comme unité de contraction »), dans les ceintures d'adhérence, l'anneau contractile mitotique et les fibres de tension.
- Les filaments y sont arrangés avec des polarités opposées et sont espacés de 40 nm grâce à une liaison à un dimère d' -actinine (100 kDa).
- Un complexe bipolaire de plusieurs molécules de myosine-II (protéine motrice de 230 kDa) est inséré entre les filaments et engendre la force de contraction.
- Le mécanisme de contraction des faisceaux cytosquelettiques repose sur le glissement, entraîné par l'hydrolyse de l'ATP, des filaments d'actine imbriqués avec la myosine-II.

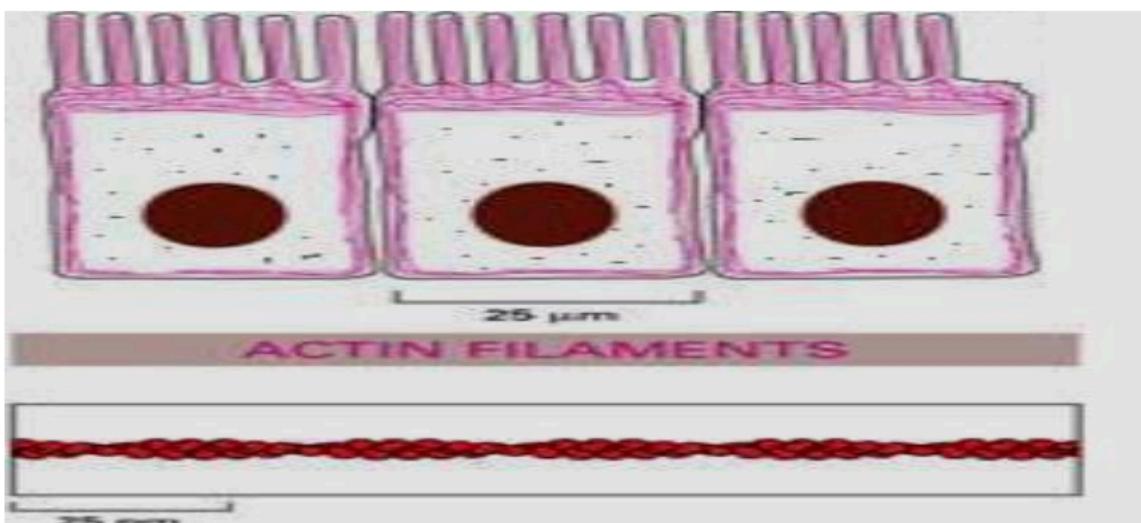


Localisation :

- Dans les cellules eucaryotes, l'actine est la protéine la + abondante (5% des protéines totales).
- Elle se répartit dans la totalité du cytoplasme. Cependant, dans les cellules animales, sa [c] est + grande dans la région périnucléaire, elle se dispose en une *corbeille*.
- A la périphérie de la cellule animale, sous la membrane plasmique, les MFs se disposent en réseaux ou en faisceaux, c'est le cortex cellulaire.

Lorsque le cortex est épais : les MFs se disposent en un réseau tridimensionnel.

Lorsqu'il est mince : ils constituent des faisceaux parallèles à la MP.



Localisation des microfilaments d'actine

Rôles :

- Les MFs du cortex jouent 1 rôle mécanique :

La forme de la cellule dépend de la répartition, de la disposition et de l'importance du réseau d'actine qui repousse les organites vers l'endoplasme.

- Les MFs en collaboration avec la myosine interviennent :

- Dans le déplacement d'organites et
- Dans les mouvements de glissement des MfS les uns par rapport aux autres.
- Dans la contraction musculaire.

Les filaments d'actine jouent aussi un rôle dans :

- la migration cellulaire.
- Traction sur la matrice extracellulaire :

Les faisceaux contractiles d'actine forment des fibres dites « de tension » dans les fibroblastes tissulaires (tissu conjonctif) les rendant capables de se contracter et d'exercer ainsi une traction sur la matrice extracellulaire qui les entoure.

2.2. Les microtubules :

- Les microtubules sont des tubes de petit diamètre, présents dans le cytoplasme de toute les cellules eucaryotes.
- Ils sont + longs que les microfilaments.
- Ils résultent de la polymérisation de la tubuline (molécule globuleuse dont on connaît 3 formes).
- La tubuline n'existe pas à l'état monomère dans le cytoplasme des cellules : les monomères sont tjs associés s/f *d'hétérodimères* de tubuline : La tubuline α et la tubuline β :

-La tubuline α de masse moléculaire d'environ 50 kDa et est liée au GTP.

-La tubuline β de masse moléculaire d'environ 50 kDa et est liée au GTP, qu'elle a la capacité d'hydrolyser. C'est l'état de cette sous-unité qui définit l'état "GTP" ou "GDP" de la tubuline.

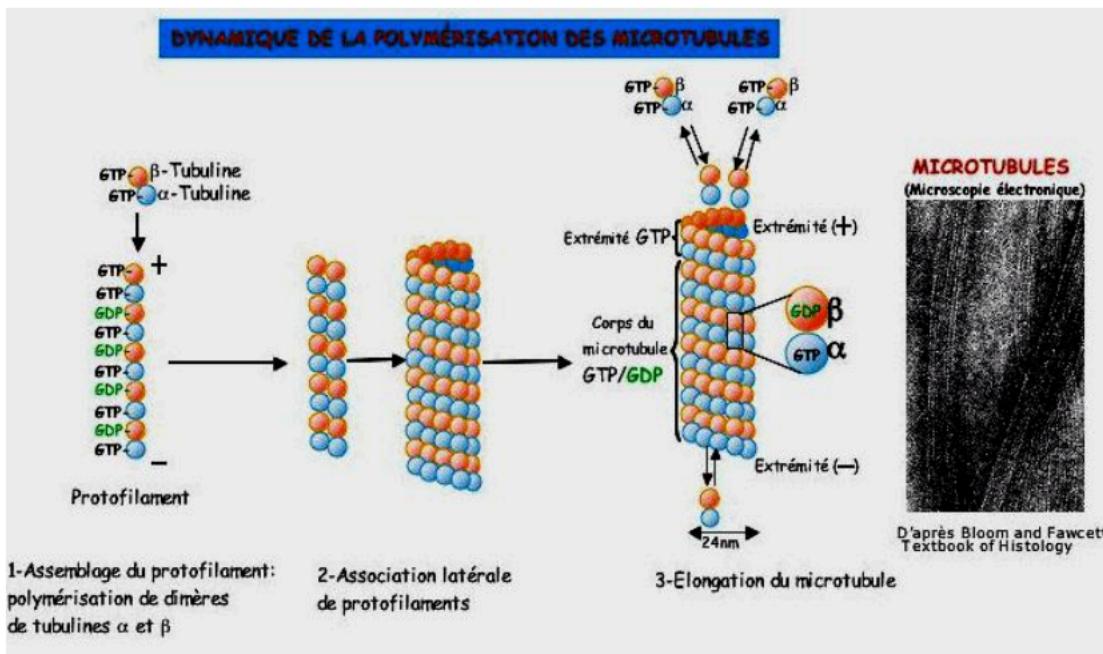
-Ces deux sous-unités, issues de l'expression de deux gènes différents (gène α et gène β), sont donc très semblables et ne diffèrent en fait que par quelques acides aminés (5 à 10 % de la chaîne).

➤ Il existe deux variétés de Mts:

1. Les MTs *labiles (instables)* sont isolés les une des autres et souvent de grande taille comme dans l'axone des neurones,
 - Ils forment aussi le fuseau dans les cellules mitotiques.
2. Les MTs *stables* sont organisée en structure complexe (les centrioles, les cils et les flagelles).

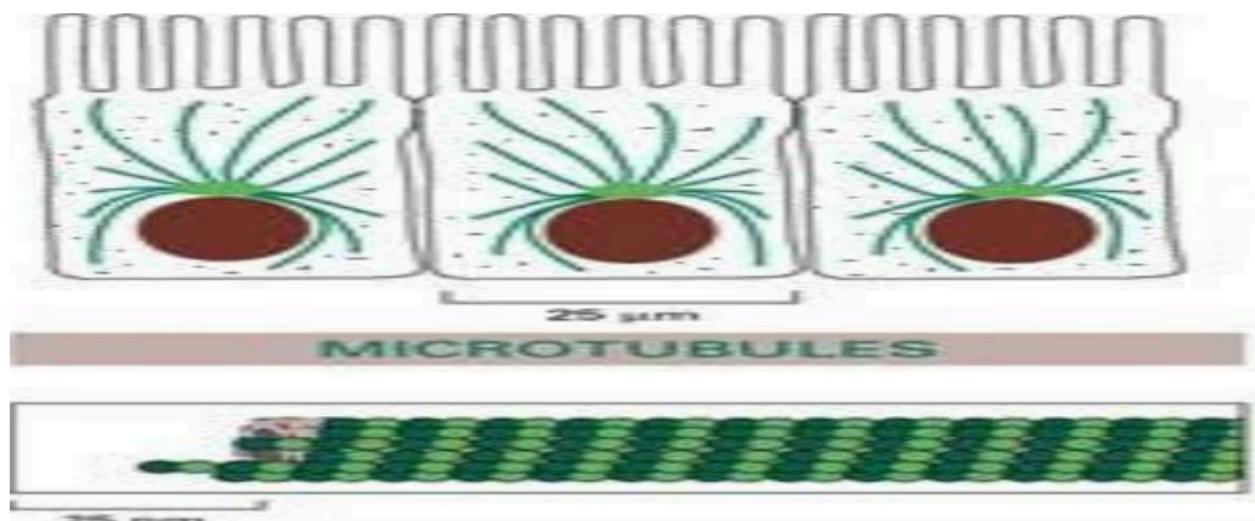
2.2.1 les MTs labiles:Ultrastructure:

- ✓ Les MTs sont des cylindres creux mesurant 25 nm de diamètre et 5 nm d'épaisseur, leur longueur est variable.
- ✓ La paroi d'un microtubule (MT) est formée de 13 protofilaments.
- ✓ Chaque protofilament est constitué de la succession de 2 types de protéines globulaire, la tubuline α et la tubuline β .
- ✓ les tubulines α et β s'associent en dimères en présence de GTP (Guanosine triphosphate) et d'ion Mg++.
- ✓ Les dimères s'alignent pour constituer le protofilament.
- ✓ 13 protofilaments s'assemblent pour former le MT.



Biogenèse :

- ❖ Les microtubules prennent naissance au voisinage du centrosome, plus précisément dans le matériel péri centriolaire, appelé aussi COMT (centre organisateur des microtubules).
- ❖ Il s'agit d'une matrice protéique composée essentiellement d'une isoforme de tubuline : la tubuline δ .
- ❖ Les MTs constituent un réseau dynamique et polarisé qui irradie du centrosome vers la périphérie des cellules.



Localisation des microtubules

-Les MTs se polymérisent (s'allongent) et se dépolymérisent (se raccourcissent) continuellement.

-Chaque MT possède une extrémité (+) à polymérisation rapide et dépolymérisation lente, vers la périphérie cellulaire et une extrémité (-) à polymérisation lente et dépolymérisation rapide, vers le centrosome.

Remarque :

- Certaines drogues perturbent la dynamique des Mts. Ainsi la colchicine et la vinblastine inhibent la polymérisation en s'associant aux dimères de tubulines, il s'ensuit le raccourcissement progressif des MTs.
- A l'inverse, le taxol stabilise les MTs polymérisés.
- En thérapeutique humaine, ces molécules sont utilisées comme médicaments anticancéreux.

2.2.2. Les MTs stables :

Les MTs s'organisent en structures complexes et stables : les centrioles et leurs dérivés à savoir les cils et les flagelles.

Les centrioles :

- Chaque cellule eucaryote renferme, près du noyau 2 centrioles disposés perpendiculairement l'un à l'autre et entourés d'une matrice protéique.
- Cette ensemble est appelé centrosome ou COMT car il forme aussi bien les MTs des cils et des flagelles que les Mts labiles.
- Dans les cellules en division, par sa duplication, le centrosome permet la genèse d'un nouveau centriole.
- Dans les cellules différencierées, le centrosome permet la production des microtubules.

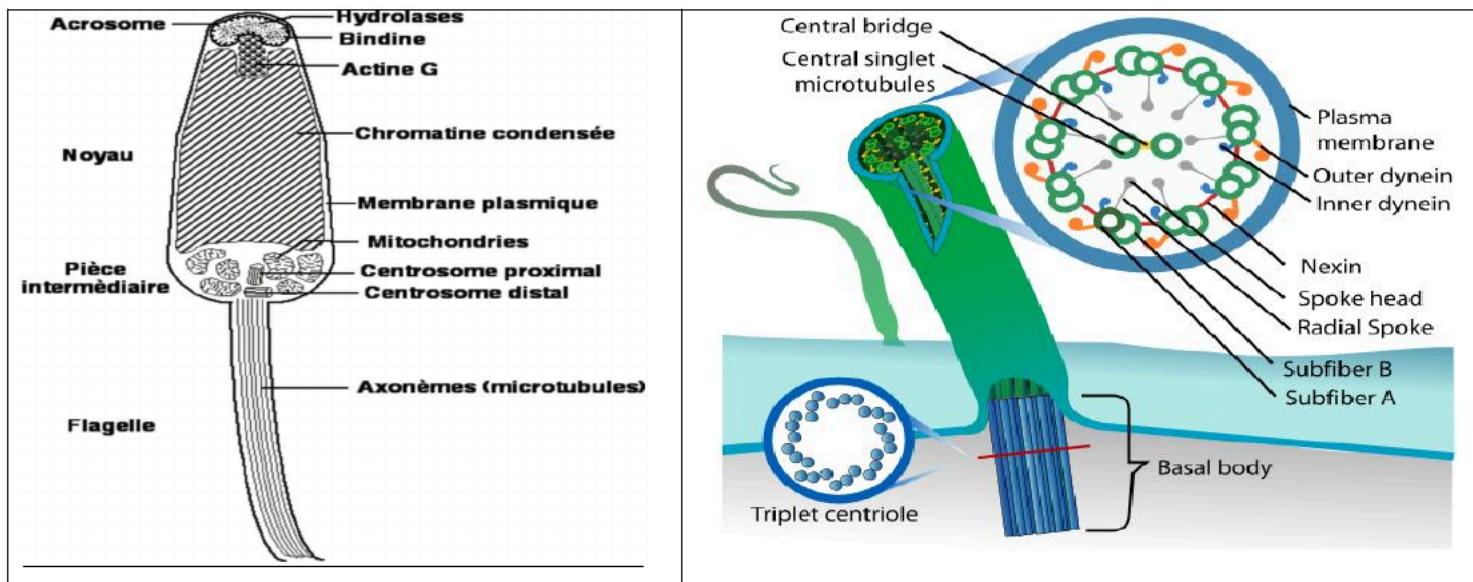


3 images d'un centrosome modélisé en 3D: le centrosome est constitué de 2 centrioles perpendiculaires l'1 à l'autre.

Chaque centriole est formé de 09 groupes de 3 microtubules arrangés de manière très précise.

Les cils et les flagelles :

- Les cils sont des différenciations apicales portées par certaines cellules épithéliales chargées de déplacer leurs produits de sécrétion.
- Cas des cellules ciliées de l'épithélium bronchique et des cellules de trompes de Fallope.
- Les flagelles sont des différenciations uniques ou multiples capable de mouvoir la cellule qui en est porteuse, comme le flagelle du spermatozoïde.



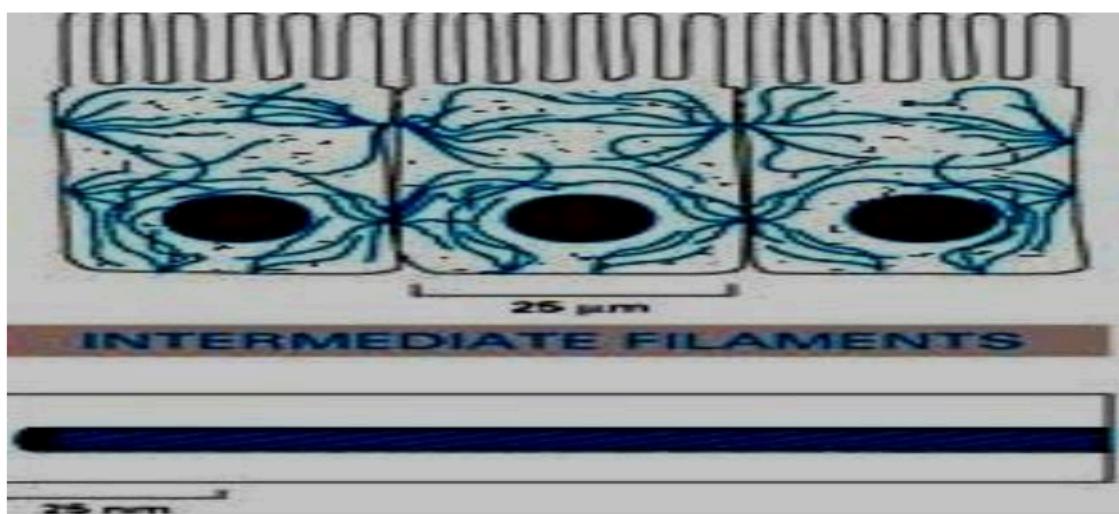
Le flagelle du spermatozoïde

Rôle des microtubules :

- Les microtubules assurent le mouvement des organites le long de microtubules.
- Battements des cils.
- Séparation des chromosomes pendant la mitose.

2.3. Les filaments intermédiaires :

- ✓ Leur composition en protéine dépend du type de la cellule.
- ✓ En raison de la diversité de leur structure biochimique, les filaments intermédiaires forment des assemblages différents d'un tissu à l'autre.
- ✓ Ils sillonnent généralement tout le cytoplasme.

Localisation des filaments intermédiaires

Il y a cinq différentes espèces biochimiques de filaments intermédiaires :

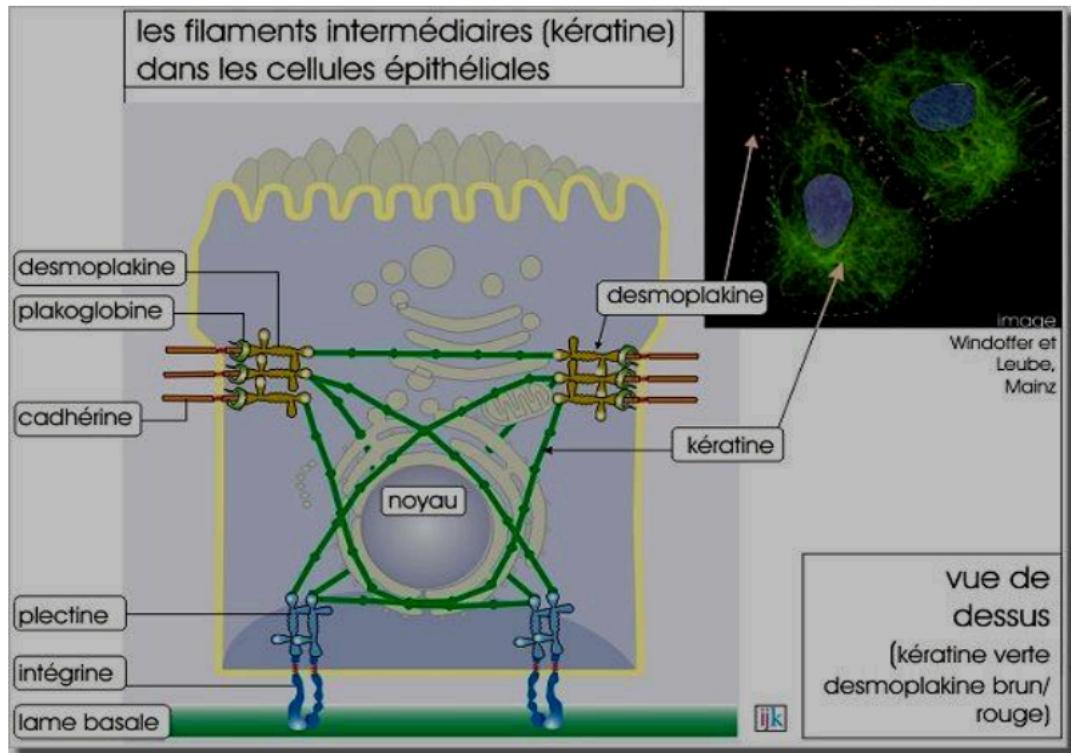
Types	Protéines monomériques	localisation
I	Kératine acide	Cellules épithéliales, peau, cheveux, ongles
II	Kératine neutres et basiques	Cellules épithéliales, peau, cheveux, ongles
III	Vimentine Desmine Protéine fibrillaire acide gliale Péripérine	Fibroblastes, cellules endothéliales, leucocytes Muscle Astrocyte (cellule gliale) Neurones
IV	Protéines des neurofilaments	Neurones
V	Lamine	Enveloppe nucléaire

Localisation et rôle :

- Les filaments intermédiaires sont organisés en un réseau supramoléculaire complexe qui s'étend de la surface du noyau à la membrane plasmique.
- Ce réseau implique des interactions avec les autres éléments du cytosquelette.
- Maintien de l'intégrité cellulaire et tissulaire de l'épithélium:

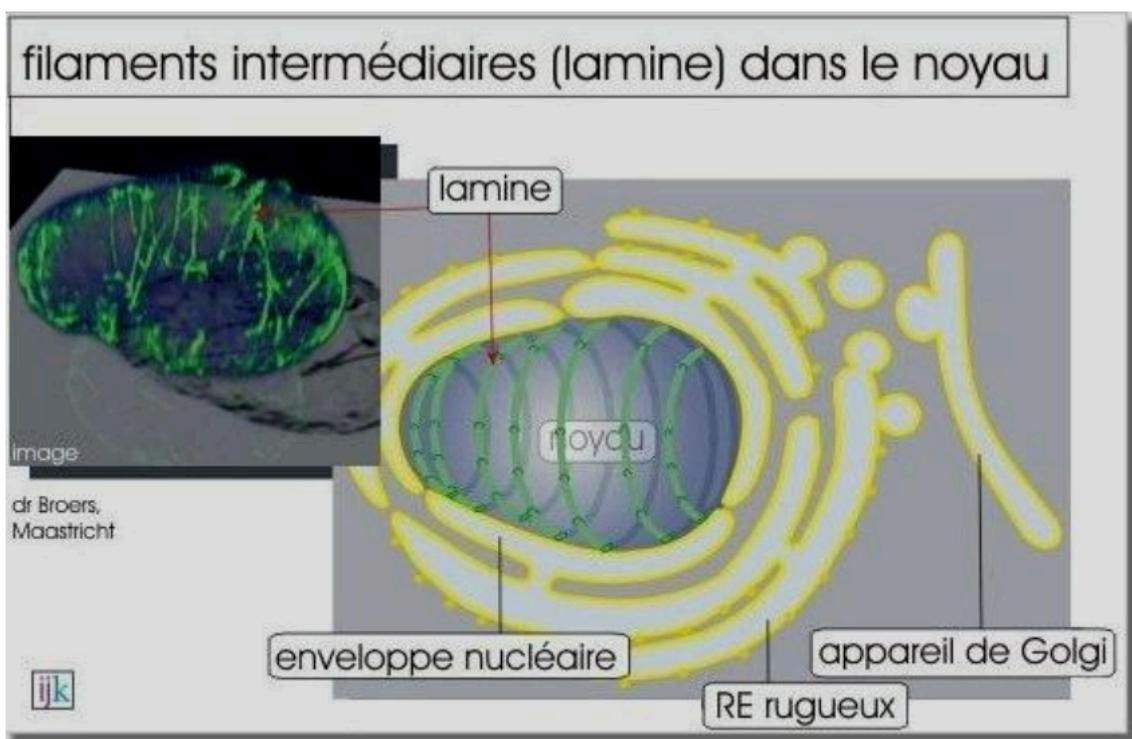
* Dans les cellules épithéliales, les filaments intermédiaires sont fortement impliqués dans deux types de jonctions d'ancre :

1. desmosome, interaction cellule-cellule, où ils sont liés avec les membres de la famille des cadhérines, et
2. hémi-desmosome, interaction cellule-lame basale, où ils sont liés aux intégrines

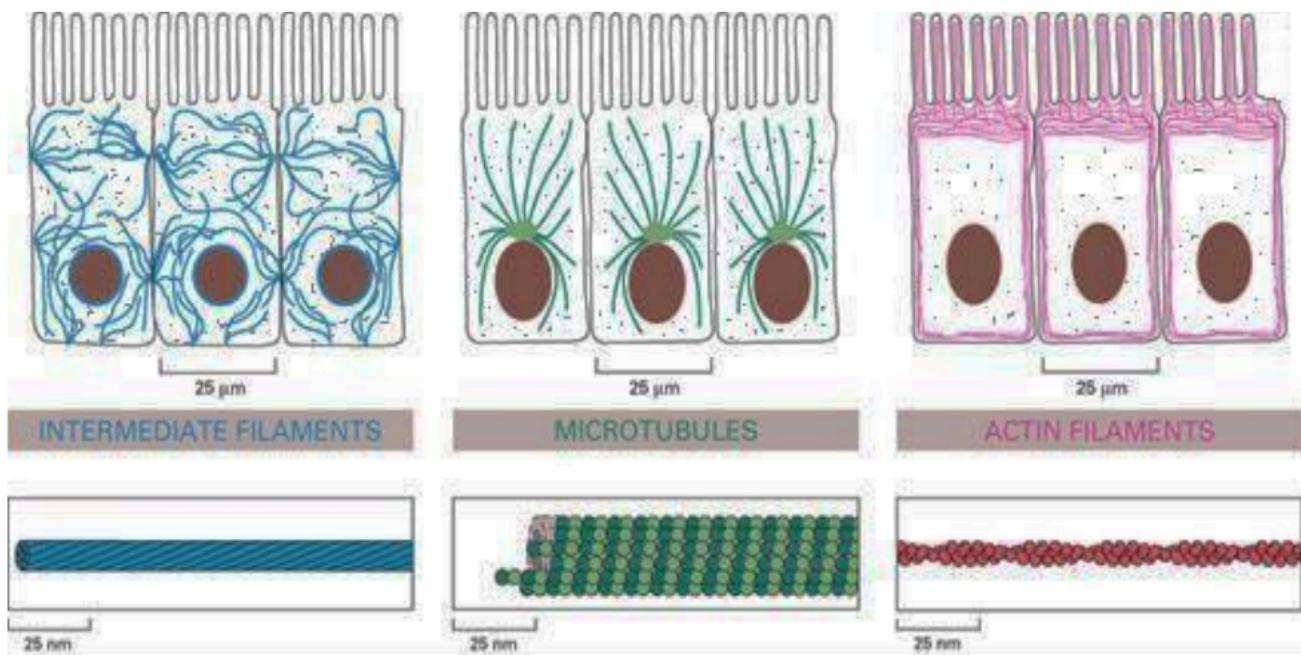


Les filaments intermédiaires (kératine) dans les cellules épithéliales

- Formation des ongles, cheveux et couche cornée de la peau.
- Soutien de l'enveloppe nucléaire.



Filaments intermédiaires (lamine) dans le noyau.



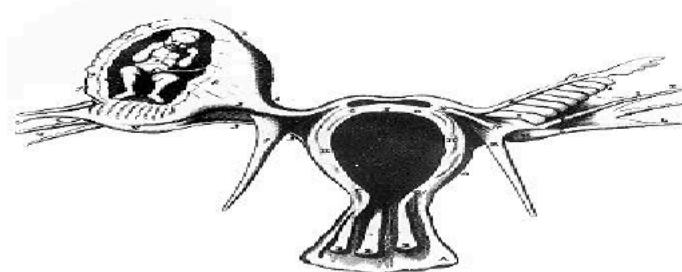
Organisation des éléments du cytosquelette dans une cellule épithéliale.

3. Principales fonctions du cytosquelette:

- o La régulation de la forme de la cellule.
- o L'ancre aux membranes des cellules voisines.
- o La formation d'involutions membranaires (importantes pour la phagocytose et pour la migration cellulaire)
- o Le maintien de la structure interne, et en particulier des compartiments cellulaires.
- o Le transport de protéine ou d'ARNm dans un endroit particulier de la surface.
- o La séparation des chromosomes lors de la mitose.
- o La formation et la contraction de l'anneau mitotique permettant la séparation physique de deux cellules filles (cytodièrese).
- o La contraction des cellules musculaire.

Pathologies liées aux anomalies biochimiques des microtubules et des MAPs.

- Il existe de nombreuses pathologies liées aux microtubules et aux protéines auxquelles ils sont associées.
 - Les tubulines peuvent être altérées et conduire à des modifications de leur polymérisation et des liaisons que les microtubules contractent avec les protéines qui leurs sont associées.
- ✓ Le syndrome de Kartagener est sémiologiquement défini comme une dyskinésie ciliaire primitive (DCP) qui est due à une altération de l'expression des gènes qui spécifient les dynéines, les kynésines et autres MAPs (microtubule associated proteins).
- ✓ Ces altérations biochimiques impliquent une diminution essentielle de la motilité ciliaire (et/ou flagellaire) qui impactera le système respiratoire (ciliature bronchique), l'appareil reproducteur masculin (spermatozoïdes) et féminin (altération de la ciliature des trompes de Fallope, grossesse extra-utérine) et pourra conduire à une malformation anatomique majeure.



grossesse extra-utérine

D'autres pathologies des microtubules:

- **Maladie d'Alzheimer:** est une maladie neurodégénérative chronique qui détruit les cellules cérébrales, ce qui provoque, avec le temps, une détérioration de la mémoire et des capacités de réflexion.

La maladie d'Alzheimer ne fait pas partie du processus normal de vieillissement et elle est irréversible.

- **Paralysie supranucléaire progressive:** est une maladie neurodégénérative progressive rare qui entraîne des difficultés de la vision et une perte d'équilibre en marchant.