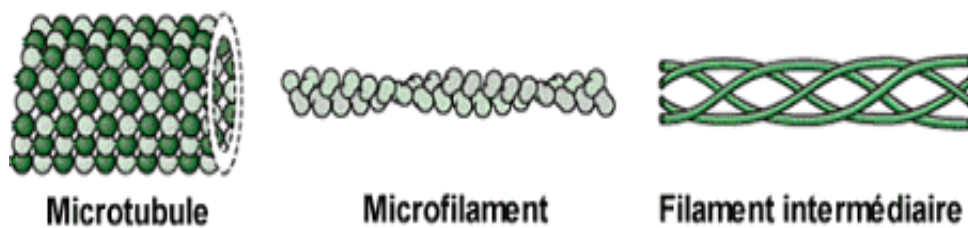


Le cytosquelette

Le cytosquelette est un réseau complexe de filaments protéiques s'étendant dans tout le cytoplasme, et organisant celui-ci, permettant aux cellules eucaryotes de s'adapter à une grande variété de changements morphologiques et d'effectuer des mouvements coordonnés. Le cytosquelette est constitué de trois types de filaments protéiques: les **microfilaments d'actine** (7 à 9 nm de diamètre), les **microtubules** (25 nm de diamètre) et les **filaments intermédiaires** (10 nm de diamètre).



I- Les Microfilaments d'actine

- Constitution protéique, assemblage et structure.

a- Constitution :

Les microfilaments d'actine sont constitués de **monomères d'actine** qui représentent, selon le type cellulaire, entre 1 à 10% de la quantité totale des protéines.

L'actine est une protéine dont le diamètre est de 5,5 nm, qui contient un acide aminé rare : la 3-méthylhistidine (de formule $C_7H_{11}N_3O_2$). Elle est constituée par un polypeptide de 375 acides aminés.

Dans la cellule, on la retrouve sous deux formes :

***Actine G (globulaire)** : forme monomérique soluble en solution aqueuse.

Le monomère d'actine G est associé à un cation divalent tel que l'ion calcium ou le magnésium et un nucléotide de type ATP ou ADP selon l'état de phosphorylation du nucléotide. En l'absence de ces deux cofacteurs, l'actine se dénature facilement.

***Actine F (filamenteuse) ou microfilament** : de 8 nm de diamètre et qui est un polymère d'actine G. Ce filament est un arrangement hélicoïdal, avec un tour d'hélice comportant 13 monomères et d'une longueur de 37 nm.

b- Formation des microfilaments d'actine in vitro (polymérisation)

L'actine G se polymérise en présence d'ATP et le filament formé est une structure polaire. Il a une extrémité à croissance rapide (nommée « + ») puisque environ 1000 monomères peuvent être ajoutés

par seconde et une extrémité à croissance lente, voire très lente, (nommée « - »).

- Etapes de la polymérisation

1- Phase de latence :

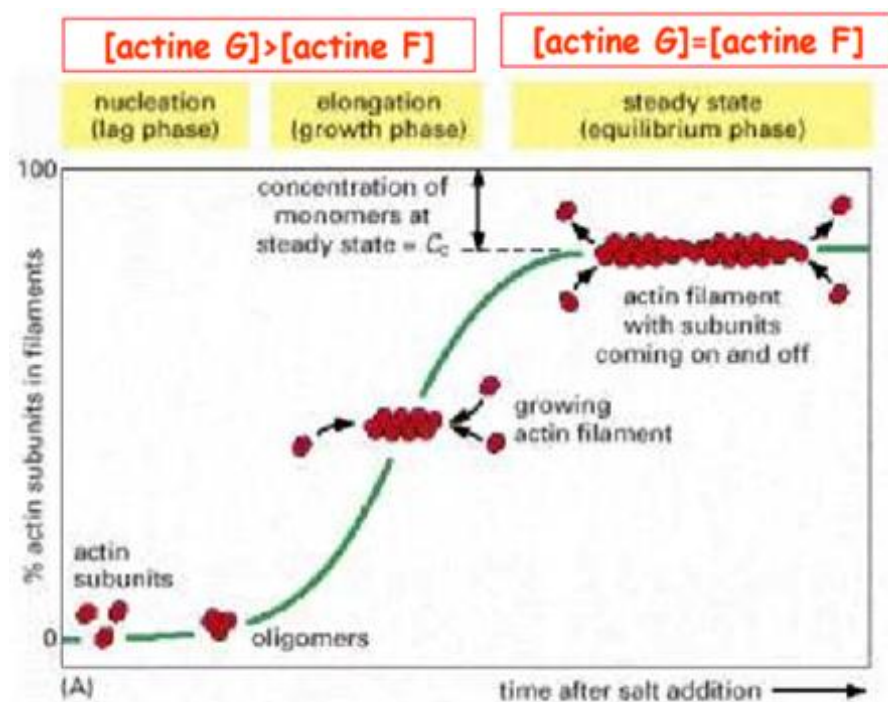
Temps nécessaire pour rencontre et association.

2- Phase d'élongation :

$C_{\text{actine G}} > C_{\text{actine F}}$ = croissance du filament d'actine avec polarisation à +

3- Phase d'équilibre :

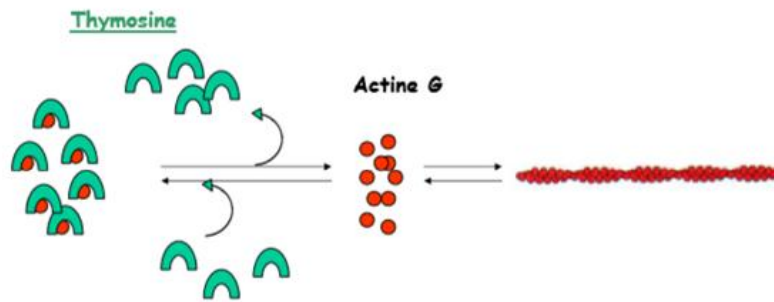
$C_{\text{actine G}} = C_{\text{actine F}}$, **concentration critique**, le filament ne va plus augmenter de taille = **taille constante** mais reste **dynamique** : monomère globulaire qui s'associe et se dissocie mais la **vitesse** de dissociation et d'association sera **équivalente**.



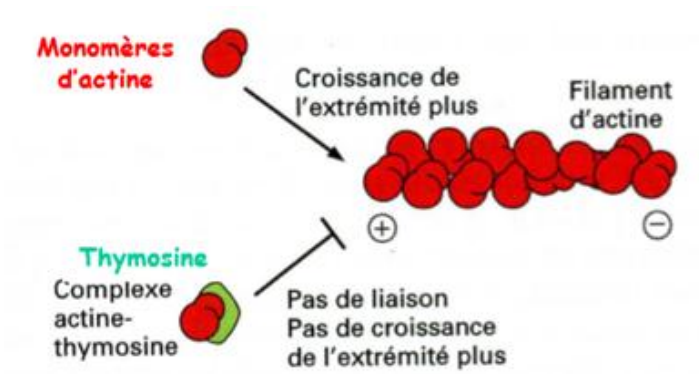
c- Protéines associées à l'actine

c-1- Protéine de rétention des monomères d'actine G :

- **La thymosine** : s'associe, forme un complexe avec l'actine G = **séquestrer** pour faire un **stock**, l'empêche de s'associer.

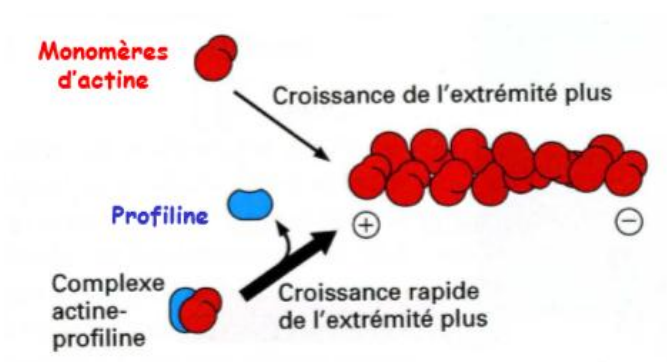


13



Lorsque la cellule en a besoin :

- **La profiline** = favorise l'association de monomère d'actine G. Elle rentre en **compétition** avec la thymosine pour la liaison aux monomères d'actine et favorise l'assemblage en +.



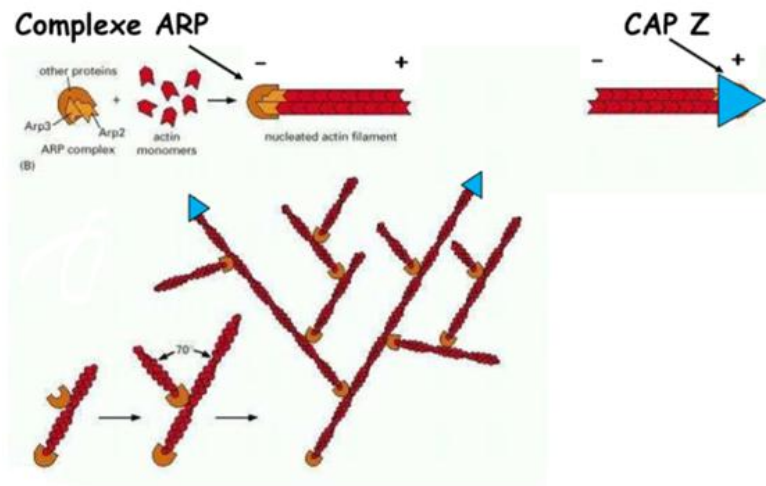
c-2- Protéines de coiffe : coiffent les extrémités des filaments (+ ou -) :

- **ARP** (*Actin Related Proteins*) :

Extrémité – du filament, rôle important dans la **formation de nouveau filament d'actine** (le complexe ARP favorise la formation de premier monomère, débute la formation du filament d'actine, augmente de taille à l'extrémité droite).

- **CAP Z** :

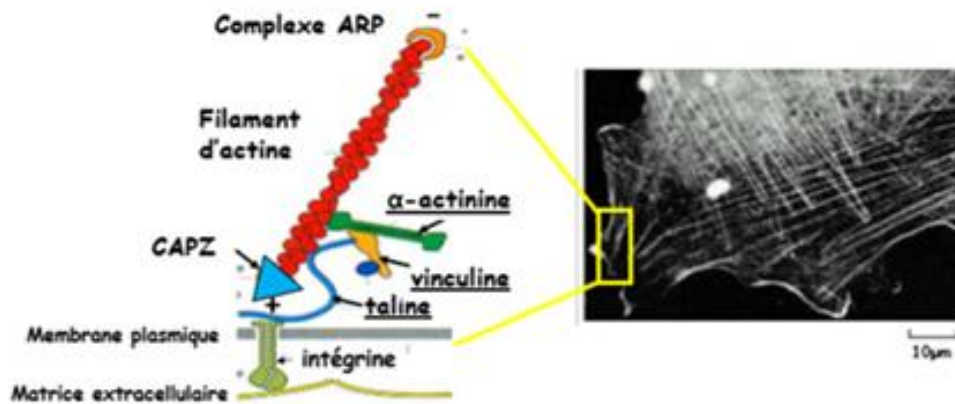
Extrémité + = si ARP de l'autre côté filament alors filament stable, il ne se polymérise ou dépolymérise plus.



c-3- Les protéines d'ancrage à la membrane plasmique :

Pour qu'une cellule se déplace = **contact** de membrane plasmique avec la matrice extracellulaire (MEC) = il faut qu'elle s'unit avec le cytoplasme.

La taline et la vinculine sont deux protéines d'ancrages qui relient les **filaments d'actines** avec les **protéines d'adhérence** à la surface de la membrane plasmique qui sont elles-mêmes en **contact** avec la MEC.



c-4- Les protéines de fragmentation : Dépolymérisation

Les protéines de fragmentation qui vont aller **couper** des F d'actines en plein de petits morceaux et les réarranger (**la protéine gelsoline** : dépolymérisation pour former de nouveau filament d'actine)

Cette protéine va être activée à partir du moment où la **concentration en Ca^{2+} intracellulaire** va augmenter.

c-5- Les protéines de réticulation :

Elles permettent d'organiser les réseaux de filaments d'actine les uns par rapport aux autres. Il existe

deux types d'organisation :

- **réseaux de filaments d'actine :**

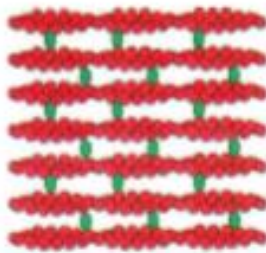
La filamine = protéine de liaison croisée qui croise les F d'actines pour former un **réseau**.



- **Faisceaux de filaments d'actine :**

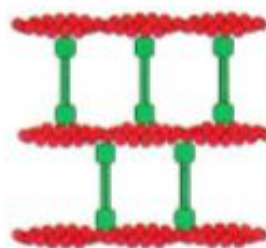
Faisceau serrés car la protéine est petite : **Fimbrine**

Fimbrine



Espace plus important = protéine plus grande : **α -actinine**

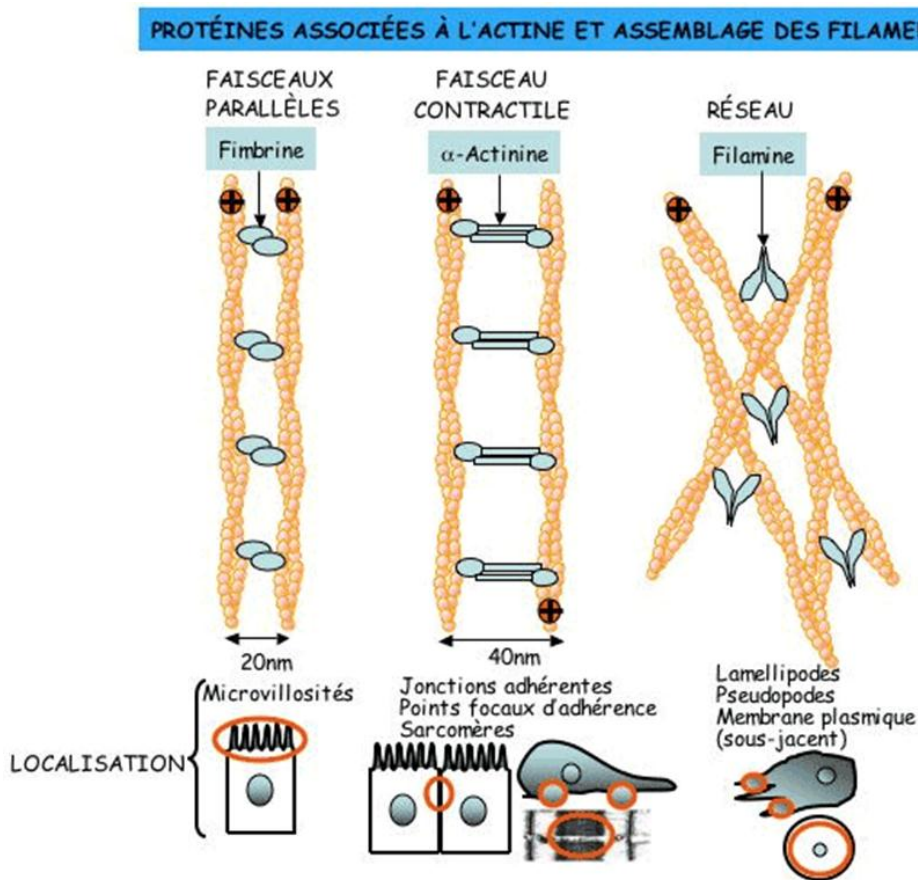
α -actinine



- Dans les microvillosités, les MF s'organisent en faisceaux parallèles maintenus par la fimbrine.

Dans les jonctions adhérentes, les points focaux d'adhérence et les sarcomères, ils s'organisent en faisceaux contractiles et ils sont maintenus par une protéine intercalaire l' α -actinine

Dans les lamellipodes et pseudopodes ainsi que dans le réseau situé sous la membrane plasmique (maintien de la membrane, cortex) ils s'organisent en mailles grâce aux interconnexions avec la filamine.



d- Fonctions

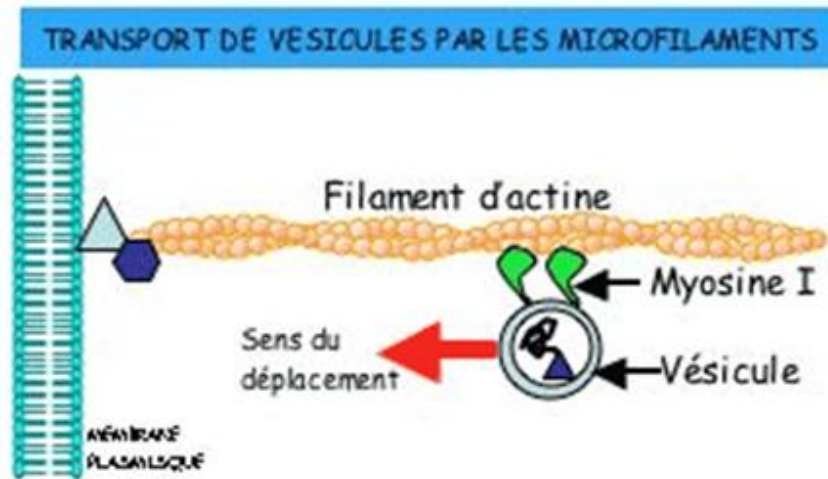
Une des fonctions majeures des microfilaments, comme celles des microtubules, est d'assurer les mouvements cellulaires.

* Migration cellulaire:

La migration des neutrophiles vers une source d'inflammation sollicite une réorganisation des microfilaments (polymérisation de nouveaux filaments) pour le franchissement de la barrière endothéliale et leur déplacement au sein du tissu conjonctif.

* Transport de vésicules:

Les vésicules de sécrétion sont essentiellement transportées le long des microtubules. Cependant, dans la phase finale, le transport de la vésicule est assuré par les microfilaments grâce à une protéine motrice, la myosine I, qui leur est associée. C'est une ATPases qui convertit l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP en énergie mécanique pour produire des mouvements.



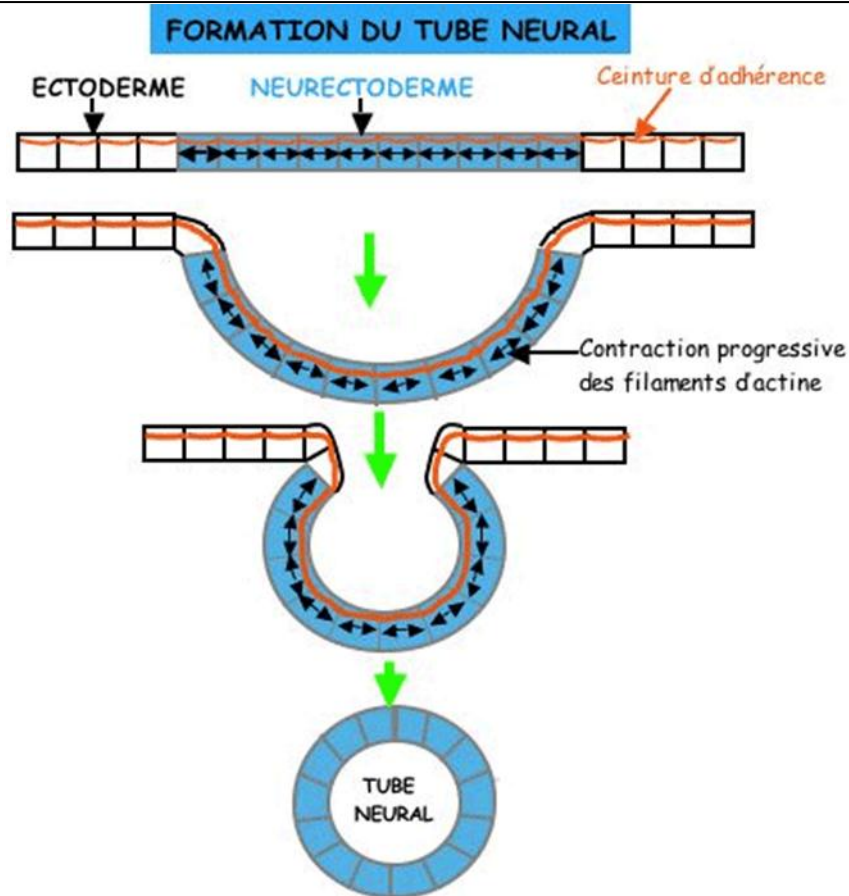
*** Cytodiérèse :**

C'est la dernière étape de la mitose qui permet la scission de la cellule mère en deux cellules filles. Ce phénomène physique est réalisé grâce à la formation d'un anneau contractile de filaments d'actine et de la myosine (protéine associée).



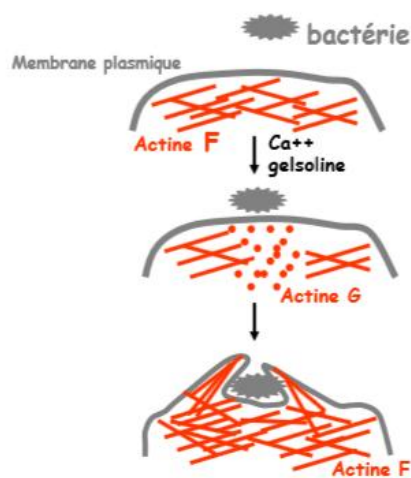
*** Ségrégation tissulaire au cours de l'embryogenèse : formation du tube neural:**

La contraction progressive des filaments d'actine des ceintures d'adhérence ainsi que des expressions différentielles de molécules d'adhérence participent à la formation de la gouttière neurale, puis du tube neural.



*** Phagocytose :**

Lorsqu'un déchet cellulaire est repéré et ancré à la surface du globule blanc, la polymérisation de l'actine commence. Elle permet la formation d'extensions membranaires qui enrobent progressivement le déchet.



* Transport viral :

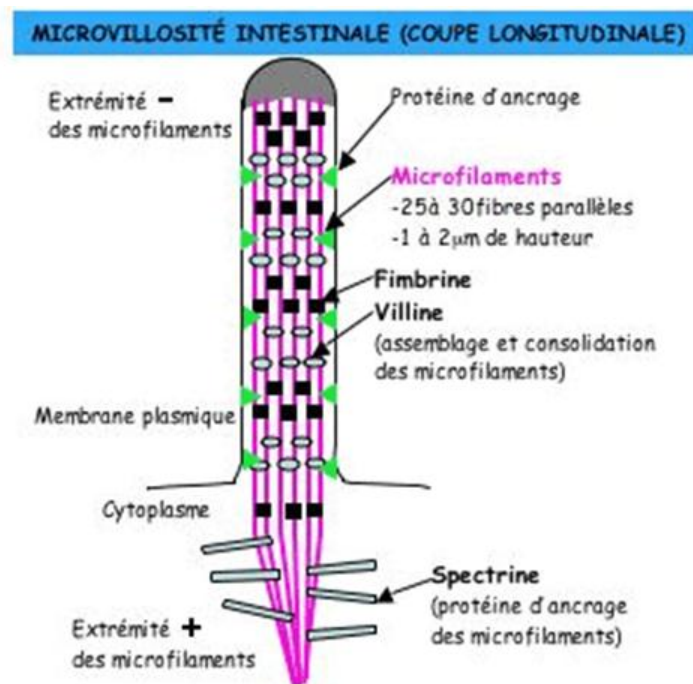
Les virus pénètrent dans la cellule soit par fusion de leur enveloppe avec la membrane plasmique soit par une voie d'endocytose récepteur dépendante. Pour beaucoup d'entre eux les étapes précoces de transport vers le centre de la cellule (principalement vers le noyau) impliquent le réseau d'actine. Les étapes ultérieures requièrent les microtubules.

* Architecture des microvillosités :

Les microvillosités (ou bordure en brosse) sont présentes dans les cellules ayant un rôle important dans réabsorption: cellules du tube proximal rénal, de l'épithélium de l'intestin grêle.

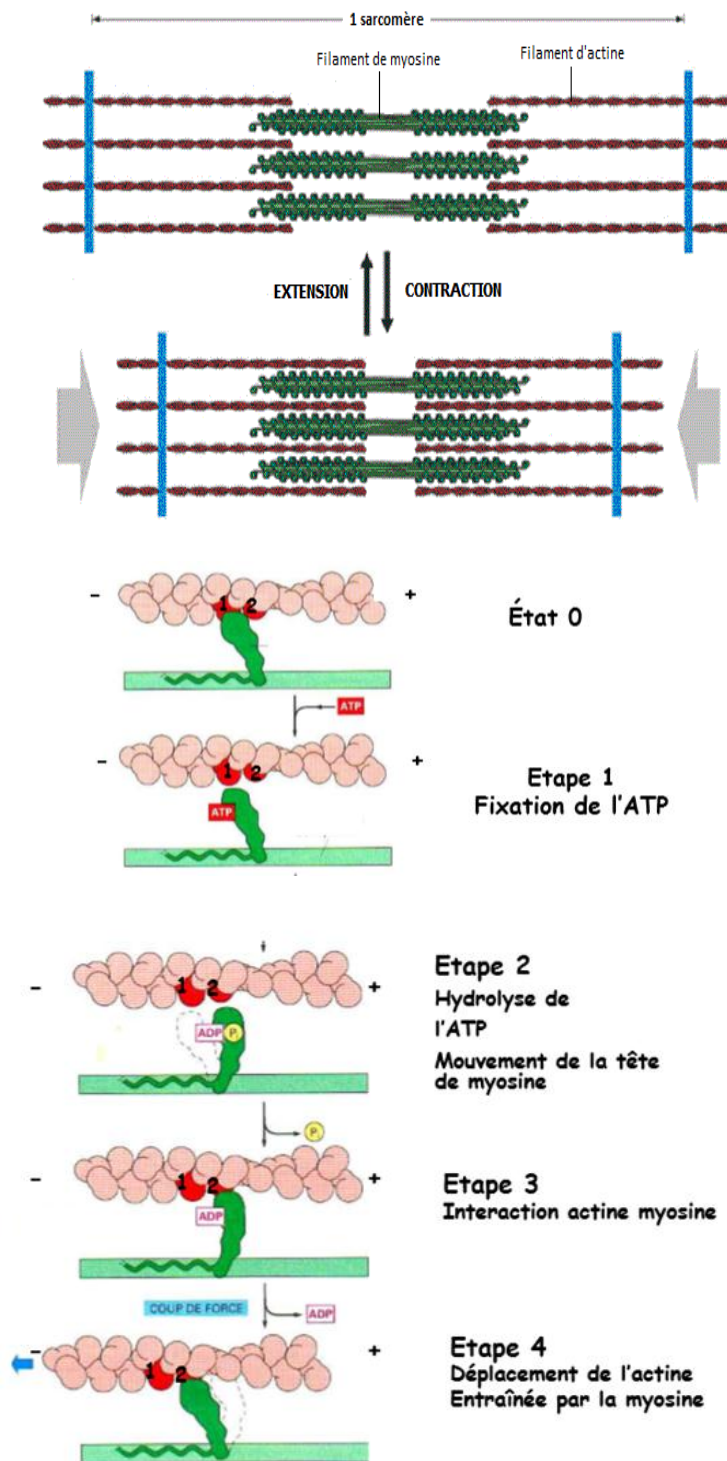
Dans les microvillosités les microfilaments sont agencés en faisceaux parallèles.

Les différentes protéines associées permettent : l'ancrage membranaire (minimyosine), la consolidation (fimbrine et villine), l'ancrage de la racine de la microvillosité (spectrine).



* Contraction du muscle squelettique strié :

L'unité de contraction des muscles striés est le sarcomère. Il est constitué d'un assemblage de filaments d'actine et de filaments de myosine-II (protéine motrice ayant une activité ATPase). Lors de l'hydrolyse de l'ATP le changement de la position de la tête de myosine provoque un glissement des filaments d'actine sur les filaments de myosine. Le sarcomère se raccourcit, il est alors dans un état contracté.



e) Effets de toxines et autres molécules:

La **phalloïdine** produite par l'amanite phalloïde a la propriété de se lier aux filaments d'actine. Elle s'oppose à leur dépolymérisation causant ainsi leur accumulation et donc un dysfonctionnement cellulaire.

La **cytochalasine B** a aussi une origine fongique et elle inhibe la polymérisation de l'actine ce qui altère l'organisation du réseau des filaments d'actine.

II- Les microtubules

Les microtubules (MT) sont des fibres constitutives du cytosquelette, ils ont un diamètre d'environ 25 nm et une longueur variable du fait de leur dynamique (liée à leur fonction au sein de la cellule), mais qui peut atteindre 10µm.

- Constitution protéique, assemblage et structure

a- Constitution :

Ils sont constitués d'une protéine globulaire de 52 Kda : La **tubuline**.

Il existe deux types de tubuline très similaires :

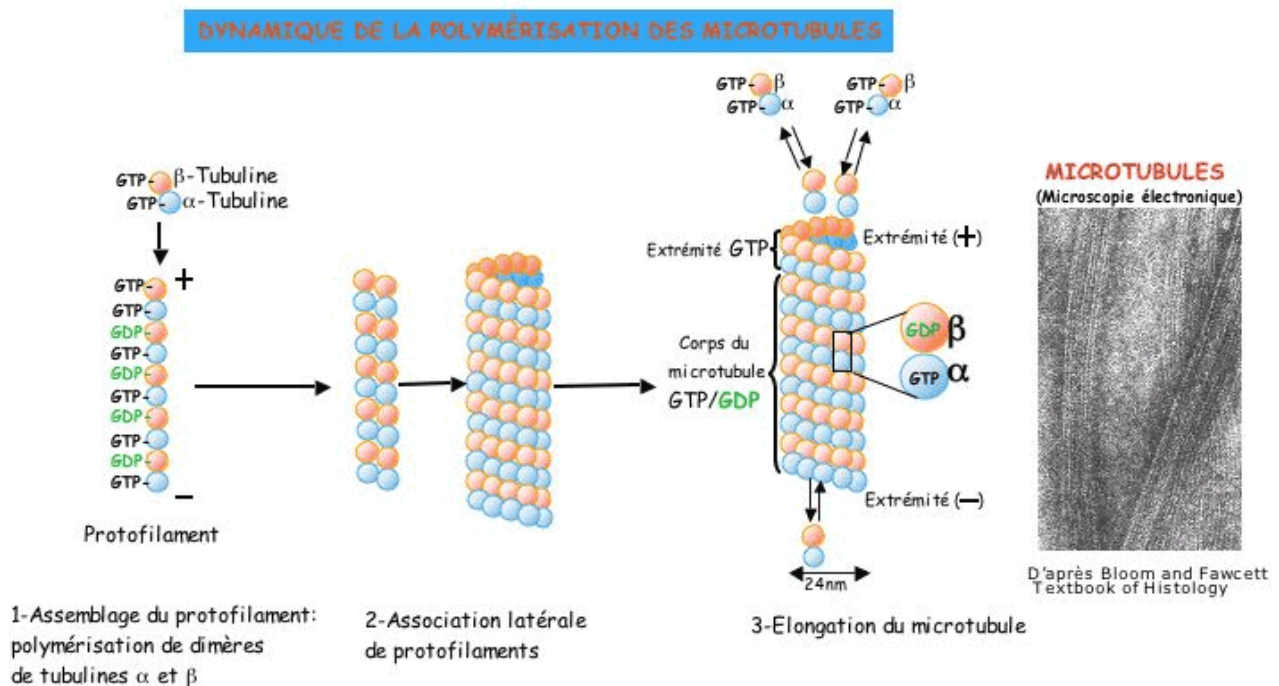
- **α-tubuline** lie le GTP
- **β-tubuline** lie le GTP et l'hydrolyse en GDP+Pi
- L'α et la β tubuline s'associent en dimères.

b- Assemblage :

Les microtubules sont des structures polaires avec une extrémité (+) à croissance rapide dirigée vers la périphérie de la cellule et une extrémité (-) à croissance lente dirigée vers le centre de la cellule.

L'assemblage des dimères de tubuline se fait en plusieurs étapes :

- polymérisation de dimères de tubuline α et β (chargées de GTP). Les dimères s'associent bout à bout pour former un protofilament. Après polymérisation le GTP de la tubuline β est hydrolysé en GDP.
- formation d'un fragment de microtubule par association latérale de 10 à 15 protofilaments et repliement du feuillet pour donner une structure rigide.
- élongation du microtubule par polymérisation (ajout de dimères) à l'extrémité (+).



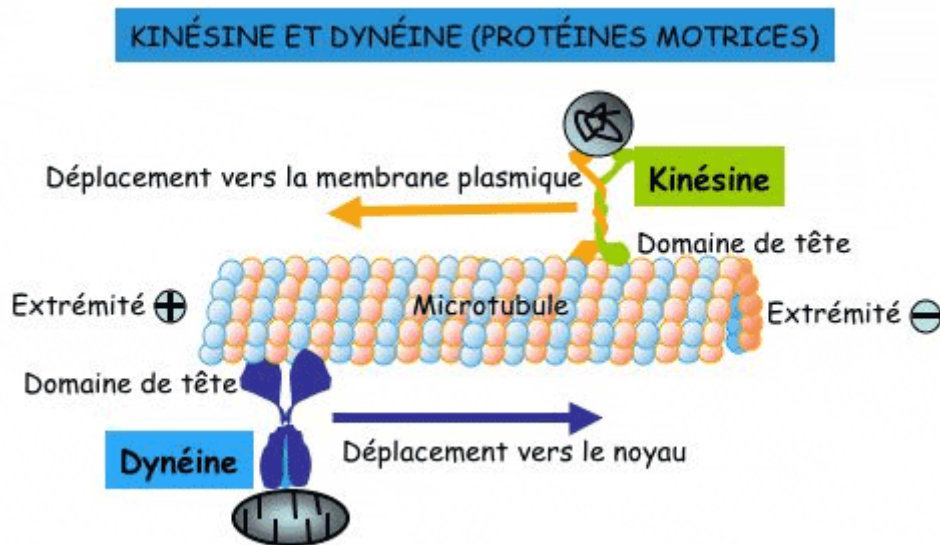
Les microtubules sont des structures dynamiques. Dans une cellule, il y a en permanence et à vitesse variable (quelques secondes ou quelques minutes) plusieurs centaines de microtubules en cours de polymérisation et de dépolymérisation.

c- Localisation intracellulaire et protéines associées

Les microtubules sont organisés en un réseau supramoléculaire qui irradie du centre vers la périphérie (membrane plasmique).

Comme dans le cas de l'actine, des protéines peuvent, selon les types cellulaires, exercer une stabilisation des microtubules. Ces protéines, appelées **MAP** ("Microtubule Associated Protein"), sont capables de stabiliser les microtubules en des localisations précises du cytoplasme.

- **Les protéines motrices : kinésines et dynéine** qui assurent le transport des organites et des vésicules vers différents compartiments de la cellule en se déplaçant sur le microtubule. Les kinésines se déplacent vers l'extrémité (+) et les dynéines se déplacent vers l'extrémité (-). Comme la myosine II (associée aux filaments d'actine) ces protéines motrices utilisent l'énergie dérivée de l'hydrolyse de l'ATP pour se déplacer.



d- Fonctions

Seuls les microtubules et les microfilaments sont impliqués dans les phénomènes de motilité. Dans les deux cas la motilité est assurée par les protéines motrices.

* Transport des vésicules de sécrétion

Il est assuré par les deux protéines motrices (**dynéine** et **kinésine**) spécifiquement associées aux microtubules. Elles possèdent une tête globulaire qui interagit avec les microtubules et une région terminale qui interagit avec les vésicules de sécrétion.

* Transport des vésicules d'endocytose, phagocytose, pinocytose.

* Transport des vésicules membranaires entre le réticulum endoplasmique et le Golgi

*Mouvement des organites

Lors de la division cellulaire, les microtubules assurent le transport et la répartition en quantité à peu près équivalente des différents organites entre les deux cellules filles.

* Transport viral

Lors d'une infection virale, la particule virale est transportée de la périphérie vers le centre de la cellule (transport rétrograde) après s'être associée à la dynéine du réseau microtubulaire. A la sortie du noyau, elle est transportée vers la périphérie (transport antérograde) en s'associant à une kinésine des microtubules.

*Mise en place du fuseau mitotique et migration des chromosomes

* Battement des cils et des flagelles

Les flagelles et les cils sont des expansions membranaires extracellulaires. Le mouvement du

flagelle est une ondulation alors que celui du cil est un battement car il est de taille plus courte.

C'est par la flexion du faisceau de microtubules que les cils et les flagelles peuvent se mouvoir.

III. Les Filaments intermédiaires

- Constitution protéique, assemblage et structure.

a- Constitution :

A la différence des microfilaments et des microtubules, les protéines constituant ce réseau sont extrêmement variées et leur nature chimique diffère selon le type cellulaire et la localisation intracellulaire.

Par ailleurs, ce ne sont pas des protéines globulaires.

PROTÉINES DES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

TYPE	PROTÉINES	SPÉCIFICITÉ D'EXPRESSION
I	Kératines acides	Epithélium
II	Kératines neutres/basiques	Epithélium
III	Desmine	Muscles
	GFAP (glial fibrillary acidic protein)	Astrocytes
	Vimentine	Cellules mésenchymateuses Cellules précurseurs embryonnaires
	Périphérine	Neurones
IV	Neurofilaments: NFI, m, h	Neurones
	Internexines	Neurones
V	Lamines	Noyau
VI	Nestine	Cellules souches neuroépithéliales

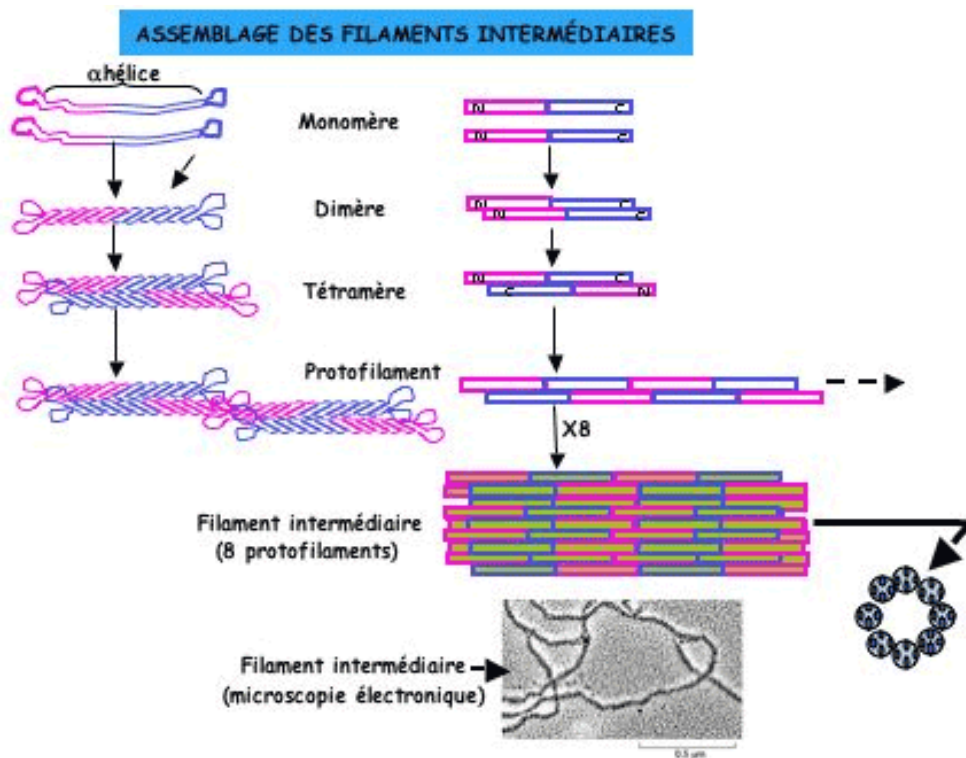
b- Assemblage et structure:

Chaque protéine possédant une zone centrale en hélice α , les monomères s'associent en dimères hélicoïdaux parallèles. Puis les dimères s'associent en tétramères anti-parallèles qui se mettent bout à bout pour former des protofilaments, un filament intermédiaire étant constitué de 8 protofilaments.

- A la différence des microfilaments et microtubules :

* l'assemblage des protéines est spontané et elles ne sont pas associées au GTP ou à l'ATP.

* le filament n'a pas de polarité.



c- Localisation intracellulaire et protéines associées

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: Si on altère les microfilaments d'actine avec la cytochalasine B on provoque une réorganisation du réseau de kératine (protéine des filaments intermédiaires). De même, l'altération des microtubules avec la colchicine provoque une désorganisation du réseau de vimentine.

Ils interagissent avec de nombreuses protéines telles que:

- **Plectine**, cette protéine est un lien entre les filaments intermédiaires et :

- les microtubules et microfilaments
- la membrane plasmique.
- les complexes transmembranaires (desmosomes et hémidesmosomes)
- la lamina nucléaire.

d- Fonctions

* Les kératines :

Dans l'épiderme : les kératines (Ke5 et Ke14) exprimées dans les kératinocytes de la couche

basale assurent la cohésion entre cellule et matrice alors que les kératines (Ke1 et Ke10) exprimées en excès dans les kératinocytes de la couche superficielle sont responsables de la formation de la couche cornée.

L'excès de kératines dans le cytoplasme provoque la mort des cellules. Le même phénomène se retrouve au cours de la formation de l'ongle, du poil ou cheveu.

* La vimentine :

Participe à l'adaptation des cellules au stress mécanique. Ce phénomène est illustré lors de la migration des lymphocytes vers le site d'inflammation. Dans l'espace vasculaire, la vimentine est localisée à la périphérie du cytoplasme alors qu'elle est organisée autour du noyau lors du passage entre les cellules endothéliales.

* La desmine :

Est spécifique des cellules musculaires. Dans les muscles squelettiques, elle entoure les myofibrilles au niveau des disques Z du sarcomère et les rend solidaires les uns des autres.

* Les lamines :

Elles ont un rôle de soutien de l'enveloppe nucléaire.

