

LE CYTOSQUELETTE

I. DEFINITIONS

Le CSQ est nécessaire au maintien de la vie :

- Fécondation
- Inflammation
- Oxygénation

Le CSQ est l'ensemble des polymères associés à des protéines qui assurent la structure, la déformation et la mobilité cellulaire.

Ces polymères sont des « rails » sur lesquels circulent des protéines et d'autres molécules et qui permettent les mouvements biologiques.

Localisation

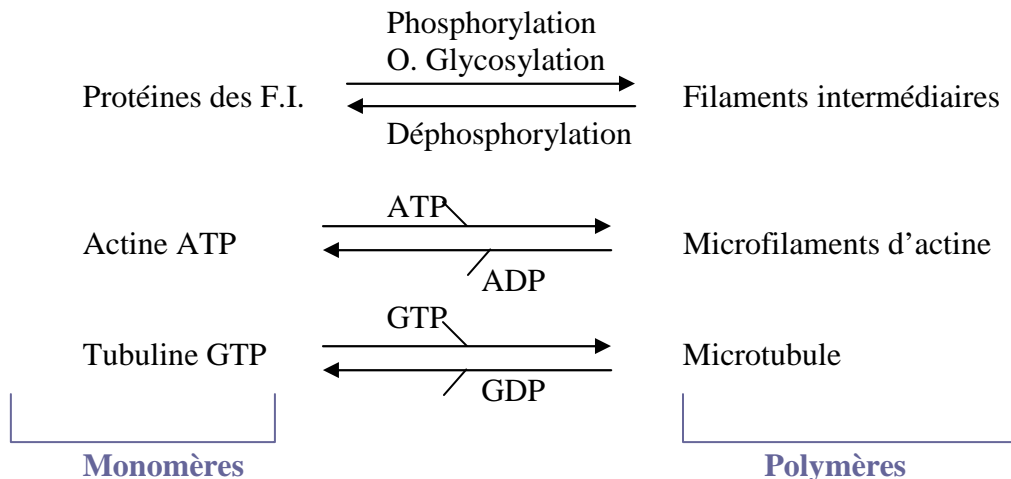
Il est localisé en périphérie cellulaire, dans le cytoplasme et dans le nucléoplasme.

Structure de base

Monomères de protéine :	globulaire (actine, tubuline) Fibreux (protéines des filaments intermédiaires)
<u>Polymérisation</u>	
Polymère fibreux :	Microfilaments d'actine (diamètre = 8nm) Microtubules (d = 25nm) Filaments intermédiaires (d = 10nm)

Le cytosquelette est remanié pour renouveler ses composants pendant la vie cellulaire (polymérisation, dépolymérisation)

Association des monomères :



Les polymères instables peuvent se lier à des :

- organites
- protéines associées à la membrane plasmique (protéines G) ou au cytoplasme (MAP)

Ce sont des polymères stables

La fonction des polymères dépend de leur localisation (ex : la lamine localisée dans le noyau).

II. LES ROLES DU CYTOSQUELETTE

Les polymères stables assurent :

1) **la structure de la cellule** (microvillosités, flagelle) **et des organites** (μ tubules pour le Golgi ; lamine pour le noyau)

2) **la mobilité cellulaire**

Actine

- migration cellulaire (déplacement de la cellule)
- contractilité cellulaire (actine et myosine)
- migration des organites et vésicules
- mouvements de la membrane plasmique (endocytose et exocytose)

Microtubule

- déplacement cellulaire (flagelle)
- mobilité des pôles cellulaires (cils \rightarrow cellules cillées bronchiques ou intestinales)
- déplacement des organites (canalicules du RE)
- migration des chromosomes

3) **l'activité métabolique**

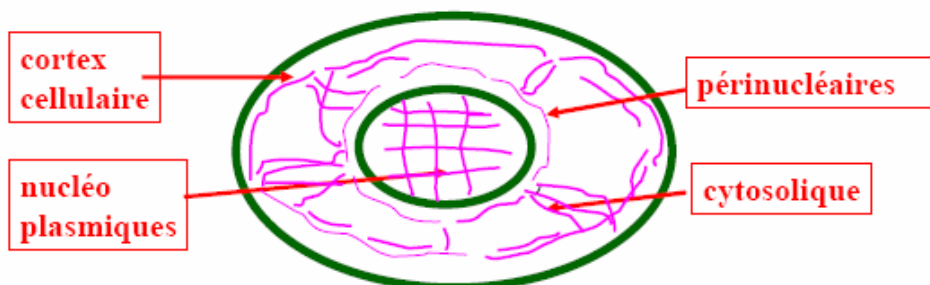
- Traduction : transport des ARNm vers le cytoplasme, fixation de kinases lors de la synthèse des protéines
- Cycle cellulaire : lamines du noyau

4) **l'activité mitotique**

- Réorganisation des μ tubules pour créer le fuseau mitotique, dépolymérisation des filaments intermédiaires
- Individualisation des cellules filles par l'actine
- Activation des enzymes de la mitose (kinase)

5) **la prolifération bactérienne ou virale**

III. LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



Ils forment un réseau fibreux résistant sous les membranes (sous corticale) pour conférer des propriétés mécaniques à la cellule.

Ex : Cellule musculaire : les FI transmettent à la membrane plasmique les forces générées par la contraction de l'actine.

Neurones : densité du squelette axonique régule le diamètre cellulaire

Noyau : lamines phosphorylées \Rightarrow fragmentation de l'enveloppe nucléaire

A. STRUCTURE

Le monomère de base est fibreux. Il est ovoïde à domaine central hélicoïdal et hydrophobe. Chaque extrémité porte un phosphate et un sucre. Il s'associe à un second monomère avec la même orientation et de façon antiparallèle pour former un dimère.

Deux dimères d'orientations opposés s'associent avec un certain décalage (résistance) formant un tétramère.

En mettant bout à bout les tétramères on forme un protofilament.

1FI de 8 à 10 nm = 8 protofilaments = 32 monomères

B. TYPES DE FI

Les lamines dans le noyau

Les neurofilaments constituants des axones et des dendrites des neurones

Les cytokératines dans les cellules épithéliales. Il en existe 2types : I (acide) et II (basique). Elles ont un rôle dans la cohésion épithéliale (si mutation => ankylose).

Peau : faisceau très dense de FI ancrés dans les desmosomes.

Les vimentines :

a) vimentine : cellule mésoblastique, fibroblastes, cellule du sang

b) desmine : relie les filaments musculaires d'actine à la membrane du myocyte

c) GFAP (glial fibrillary acide phosphate) : cellules gliales SNC et SNP

→Spécificité cellulaire utile pour caractériser les cellules (AC spécifique)

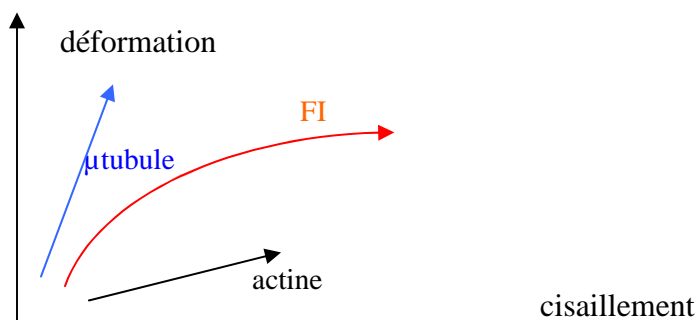
Certains FI sont spé des cellules : ils permettent de caractériser l'origine des cellules dans les aspirations cellulaires (immunocytochimie) ou dans les tumeurs (immunohistochimie)

Ex : GFAP anti-vimentine

La filaggrine ou la BPAG1 pour les kératinocytes

C. ROLE

1. Résistance mécanique aux forces d'étirement



2. Imperméabilité cellulaire

La cytokératine des kératinocytes assure l'imperméabilité à l'eau de la peau (protection contre la déshydratation) car elle est insoluble. Un réseau dense de FI s'accrochent aux desmosomes= jonction cellulaire. La filaggrine se lie à BPAG1 puis la cytokératine se lie à la filaggrine.

3. Calibre des prolongements cellulaires

Les neurofilaments stables sont fortement phosphorylés en leur extrémité C terminale.

Ex : Sclérose en plaques = anomalies de la GFAP (ou de sa localisation ou destruction)

=> FI deviennent instables => fonction de transmission nerveuse altérée

4. Protection virale

Liens entre la GFAP qui stabilise les neurofilaments et la phosphorylation à l'extrémité C-ter

IV. LES MICROTUBULES

= polymères, supports de protéines servant de rails pour le transport à travers la cellule. Ils sont en « instabilité dynamique » par réarrangement continu de ses composants au cours des fonctions biologiques.

Conservation phylogénique :

Il existe 6 à 8 gènes codant pour chacun des monomères (tubuline alpha et tubuline beta).

Multiplicité des gènes => Si une mutation pas de dysfonctionnement de la cellule => pas de maladie.

A. STRUCTURE

Le microtubule est l'association de 13 protofilaments.

C'est un tube creux formé par la polymérisation de tubulines (dans les MTOC).

Polymérisation et dépolymérisation sont des processus constants aux 2 extrémités afin de respectivement allonger et raccourcir la longueur du microtubule.

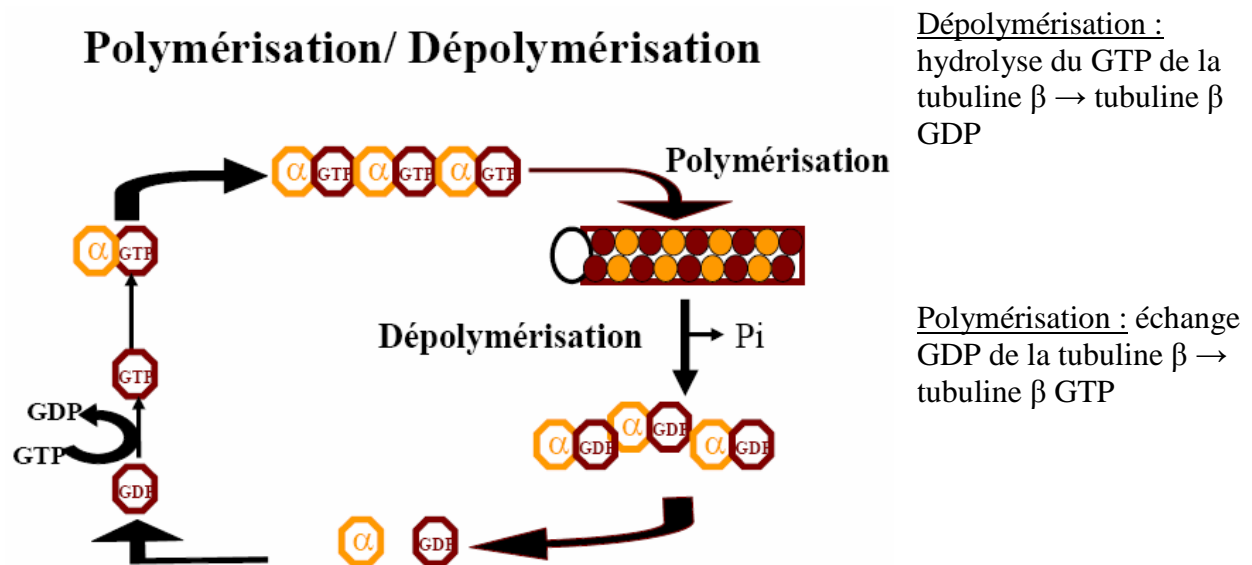
Tous les protofilaments sont orientés dans le même sens : le microtubule est polarisé.

Le « pôle moins » au centre où l'allongement est lent ; le pôle « plus » en périphérie a un allongement rapide.

La colchicine et la vincristine se fixent sur la tubuline libre empêchant ainsi la polymérisation du microtubule. La dépolymérisation continue entraînant un raccourcissement du microtubule.

Le taxol bloque l'activité à l'extrémité « plus » où il n'y a donc plus ni poly- ni dépolymérisation. Au pôle « moins » polym.° et dépolym.° continuent

Ces drogues sont utilisées dans le traitement des cancers pour bloquer la prolifération cellulaire.



B. ORGANISATION DES MICROTUBULES

Des protéines sont associées aux μ tubules : les MAP qui ont des rôles distincts selon la cellule où elles se trouvent :

1. MAP de stabilisation :

Motif de liaison à la tubuline ; très thermostable ; accélère le renouvellement des microtubules. On retrouve deux MAP dans le neurone

- MAP 2 des neurones
 - Relie 2 μ tubules voisins pour qu'ils soient parallèles
 - Oriente l'axe des μ tubules
 - Solidarise les enveloppes des organites
 - Dans le corps cellulaire et les dendrites

Elle favorise l'orientation des μ tubules le long des axones.

- Protéine TAU
 - localisée dans les neurones
 - org^o des μ tubules parallèles et favorise le transport des vésicules et des lysosomes

Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine tau est phosphorylée dans les corps cellulaires et plus abondante à l'état phosphorylé dans les axones, tronquée et reliée par des ponts disulfures. => anomalies de l'organisation des μ tubules : amas neurofibrillaire avec des filaments en hélices insolubles => dégénérescence neuronale.

2. MAP de déstabilisation

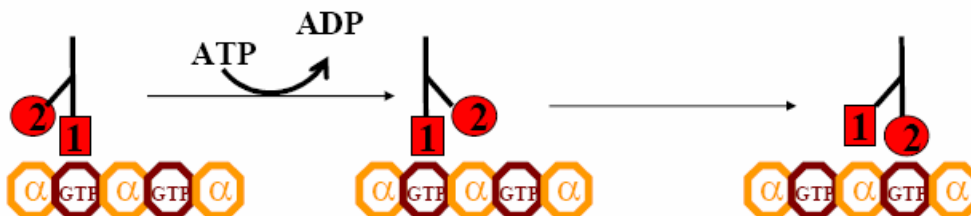
- Stathmine : séquestre les dimères de tubuline et favorise la dépolymérisation
- MCAK : supprime les dimères aux extrémités
- Katanine : rompt les μ tubules en petits fragments. Ces fragments se dépolymérisent en dimères puis en monomères. Cette protéine est activée à la mitose.

3. MAP motrices

Certaines protéines associées sont des moteurs qui véhiculent les organites et les vésicules le long des microtubules. Ce sont des ATPases : la kinésine et la dynéine.

Ce sont des hétéropolymères comportant 3 domaines : 2 chaînes lourdes et n chaînes légères (au moins 1).

La kinésine se déplace de - vers + grâce à ses chaînes lourdes.



Le domaine ATPasique se fixe sur la tubuline β GTP après hydrolyse de l'ATP ce qui entraîne la translocation de la jambe 2 par phosphorylation, elle fixe une autre tubuline β GTP, ainsi il y a progression.

Les microtubules sont reliés au centrosome près du noyau. Ils sont liés au MAP et non aux centrioles.

Le centrosome est constitué de 2 centrioles et d'une matrice péri-centriolaire de MAP nécessaire à la croissance du microtubule.

Un centriole = 9 triplets de microtubules organisés en rayon de roue de manière inclinés et appelé A, B, C du centre vers la périphérie.

Le centrosome se duplique en phase G1 + S et permet d'orienter le fuseau mitotique.

Ex : le cil (court et battant) et le flagelle (long et ondulant)

Sont constitués de 9 doublets de microtubules et un doublet central. On y retrouve la dynéine associée à un microtubule de chaque doublet.

Les microtubules sont reliés à la base des corpuscules de base qui comportent 9 triplets.

Des MAP relient les 9 doublets et les 2 microtubules centraux :

- la nexine entre les microtubules A et B voisins
- une autre MAP relie le doublet périphérique et le doublet central
- la dynéine, MAP spécifique fixée sur le microtubule A de chaque doublet permet le déplacement du cil (ou du flagelle) en se fixant sur le microtubule B.

C. ROLES DES MICROTUBULES

1) Structure des organites

- En s'attachant à la membrane, les microtubules favorisent l'organisation du Golgi en saccules, du RE en canalicule
- Assurent le transport des vésicules vers le Golgi

2) Transport des ARNm et des protéines

ARNm et protéines se fixent sur des MAP (kinésines ou dynéines) qui les orientent vers des points précis du cyto. Ils peuvent être déplacés dans la cellule pour l'exocytose ou l'endocytose.

3) Déplacement des liquides extracellulaire

Les battements des cils orientent le mouvement des liquides bronchiques et intestinaux

4) Déplacement cellulaire

La dynéine qui est la protéine responsable de la mobilité du microtubule génère des mouvements de flagelle et donc du spermatozoïdes

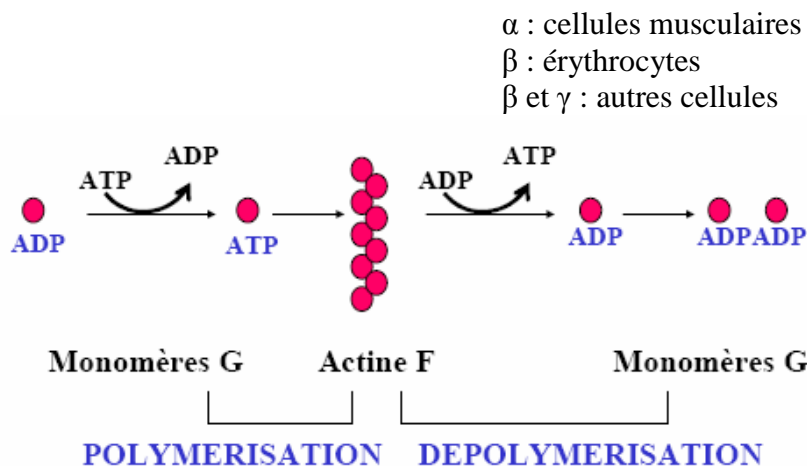
V. LES MICROFILAMENTS D'ACTINE

Permettent la structure de la cellule et les mouvements cellulaire.

actine : protéine globulaire très abondante : jusqu'à 15% des protéines totales de la cellule.

A. ASSEMBLAGE

L'actine existe sous 3 formes :



L'assemblage de l'actine F dépend de la concentration en Ca^{2+} , ATP et actine

La polymérisation (/dépolymérisation) est contrôlée par de nombreuses protéines
Le microfilament d'actine est polarisé, on définit ainsi une extrémité barbue (en brosse) où la polymérisation est rapide et une extrémité pointue où la polymérisation est lente.

B. PROTEINES ASSOCIEES A L'ACTINE

Des protéines associées régulent l'organisation et la fonction des micro filaments d'actine :

- liaison aux monomères
- coiffe et fragmentation
- stabilisation des filaments
- associées à la membrane
- réticulation
- associées à la membrane
- liaison aux autres protéines du CSQ

Certaines mutations génèrent des maladies chez l'homme.

1. Contrôle de la polymérisation/dépolymérisation

La thymosine se lie au monomère d'actine ATP et bloque la polymérisation

La profiline induit la polymérisation en aidant l'actine à échanger l'ADP en ATP. Elle est couplée à l'ATP quand elle est fixée à la membrane plasmique. Elle libère l'actine proche de la membrane et permet la formation d'un filament.

2. Protéines de coiffe

En présence de Ca^{2+} , la gelsoline coupe les μF d'actine qui sont organisés en réseau. La gelsoline reste fixée à l'extrémité du micro filament empêchant ainsi sa repolymérisation.

La Fragmine

La Séverine

La tropomoduline coiffe l'actine dans les muscles et les globules rouges grâce à la tropomyosine.

Le complexe Arp2/3 enfin, se fixe à l'extrémité pointue et est coiffée par un autre filament

3. protéines contrôlant l'organisation des filaments

Stabilisation des filaments

La tropomyosine stabilise l'actine ce qui augmente la force de tension des microfilaments d'actine.

La nébuline détermine la longueur du filament dans le muscle strié uniquement.

La caldesmone stabilise le filament d'actine. Sa phosphorylation est augmentée par les kinases du cycle cellulaire pendant la mitose.

Organisation en faisceaux

-*faisceau large* (ou lâche) : α -actinine se fixe au pôle +.

Localisation : jonctions adhérentes, anneaux contractiles, fibres de tension.

Fonction : adhésion des cellules entre-elles

-*faisceau serré* : fimbrine et villine permettent aux filaments d'actine de faire saillie et d'augmenter la surface d'échange membranaire (villosité)

-*organisation en réseau radiaire* (avec ancrage membranaire): la filamine stabilise les filaments sous le cortex cellulaire

Des protéines de chaque groupe ont une fonction redondante pour éviter des anomalies de fonction de l'actine.

Les faisceaux et les réseaux interagissent avec la partie intra cytoplasmique des intégrines (= récepteurs membranaires).

Ils contrôlent : -le déplacement de la cellule le long de la matrice extracellulaire
-les phénomènes d'endocytose et d'exocytose

4. Protéines contrôlant le déplacement des vésicules et la contraction des filaments

La myosine est une protéine plus ou moins longue qui présente une tête globulaire à activité ATPasique capable de se fixer sur l'actine.

La myosine I : 1 tête et 1 queue courte

Elle est activée par la myosine I kinase sous l'effet de la calmoduline. Elle a un rôle de moteur protéique le long des microfilaments d'actine de – vers +

La myosine II : 2 têtes et 1 queue longue

Il y a assemblage des myosines II par phosphorylation. L'interaction entre les myosines II et les microfilaments provoque un glissement des microfilaments d'actine.

Dans les cellules musculaires, ce glissement provoque la contraction du muscle.

Endocytose

La polymérisation de l'actine permet l'internalisation et la propulsion de la vésicule dans la cellule. L'actine dirige ensuite la vésicule vers le microtubule (coopération actine et microtubule pour l'adressage cellulaire)

Exocytose

La vésicule est orientée vers la membrane près du réseau d'actine. Il y ensuite dégradation de l'actine qui bloque la vésicule (gelsoline) et enfin fusion des membranes.

Dans une cellule au repos 50% de l'actine est polymérisé. Un stock important reste donc mobilisable en cas de besoin par les facteurs de croissance et permet le renouvellement des microfilaments.

Chez l'homme 6 gènes différents codent l'actine.

Anomalies génétiques des microfilaments d'actine : dystrophie musculaire, anémie hémolytique, cardiomyopathie héréditaire.

Ce document, ainsi que l'intégralité des cours d'ancien P1, sont disponibles gratuitement à l'adresse suivante : <http://coursp1bichat-larib.weebly.com/>