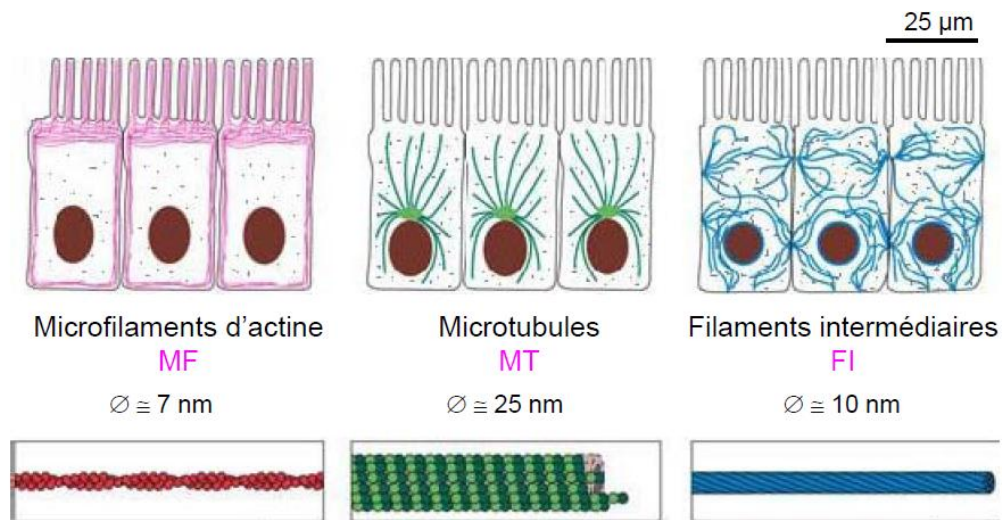


# Le cytosquelette

## Principes et définition

### Polymères fibreux de la cellule

Le cytoplasme est présent dans toutes les cellules animales : cytoplasme et nucléoplasme  
Il est constitué d'éléments figurés non limités par une membrane



Il se forme à partir de **sous-unités protéiques** :

- **Globulaire** : actine (MF) et tubuline (MT)
- **Fibreuse** : spécifiques des différents FI

Il interagit avec des **protéines associées** qui ont un rôle dans :

- La **disponibilité** des monomères
- La **stabilisation** des polymères
- Sa **fonctionnalité**

## Polymérisation des sous-unités globulaires

### Polymérisation / dépolymérisation

- **Forme G** : sous-unités solubles dans le cytosol
- **Forme F** : MF et MT

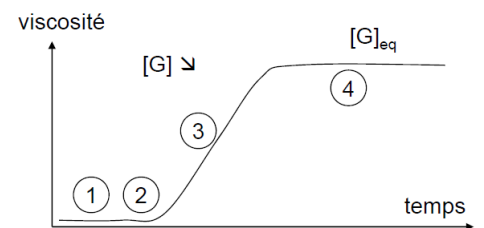
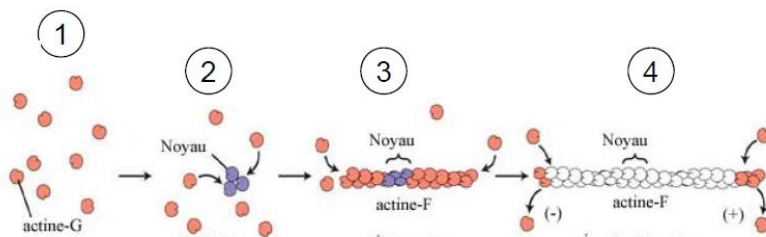
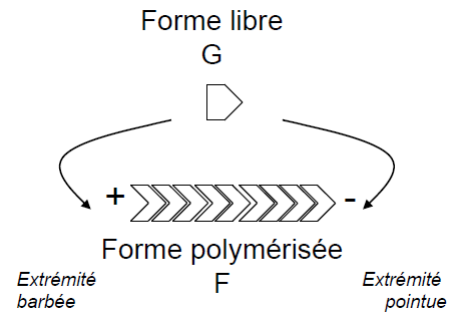
La polymérisation se fait en **4 étapes** :

1<sup>ère</sup> étape : **Phase de latence**

2<sup>ème</sup> étape : **Phase de nucléation**

3<sup>ème</sup> étape : **Phase de croissance**

4<sup>ème</sup> étape : **Phase d'équilibre** (polymérisation d'un côté et dépolymérisation de l'autre)

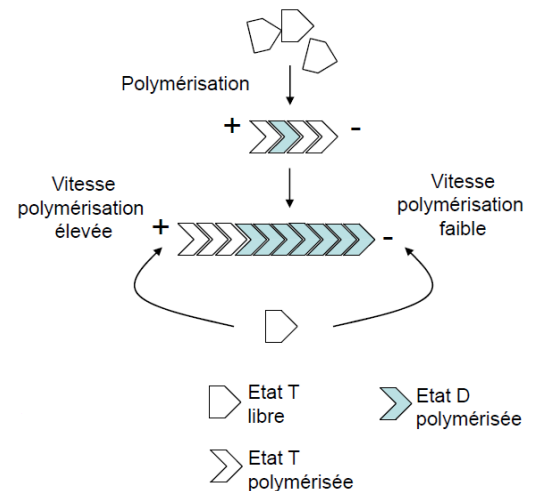


### Modification des monomères

- **Etat T** : liaison ATP (actine) ou GTP (tubuline)
- **Etat D** : liaison ADP ou GDP

Après polymérisation, transition  $T \rightarrow D$  dans le polymère (hydrolyse de la liaison phosphate)

- Apparition d'une énergie de déstabilisation

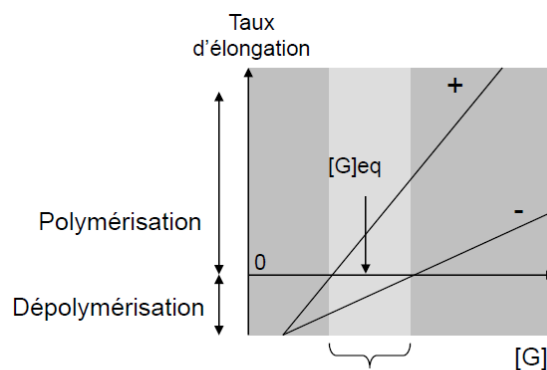


### Le polymère est polarisé

- L'extrémité + a tendance à **polymériser**
- L'extrémité - a tendance à **dépolymériser**

### Situation à l'équilibre $[G]_{eq}$

- Phénomène de **tapis roulant** (pour l'actine)
- **Instabilité dynamique** : alternance polymérisation/dépolymérisation (pour la tubuline)



Zone de tapis roulant  
et d'instabilité dynamique

# Les microfilaments d'actine

## Structure de l'actine

L'actine représente **5% des protéines totales de la cellule** (20% dans les cellules musculaires squelettiques)

Sa distribution est **périphérique** : détermine la forme de la cellule

### Actine G ( $\alpha, \beta$ et $\gamma$ )

- Forme monomérique
- Protéine globulaire
- PM  $\approx$  **42 000 Da**

Chaque protéine lie l'ATP ou l'ADP (liaison non covalente)

L'actine G est toujours liée à un ATP

### Microfilament d'actine (actine F)

Diamètre : 7 nm  $\rightarrow$  MF = **double hélice**

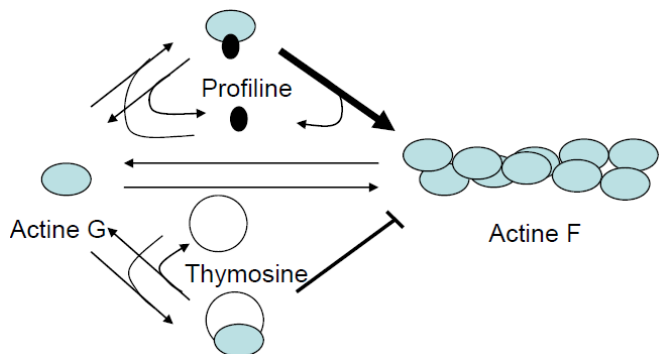
Polymérisation réversible

Dans les cellules non musculaires  $\sim$  50% d'actine non polymérisée

### Actine G libre / actine G liés

Polymérisation en fonction de la concentration en actine G libre

- **Thymosine** : séquestre les monomères
- **Profiline** : stimule la polymérisation



### Rôle des substances exogènes

#### Fixe et stabilise les MF

- **Phalloïdine** (extraite de l'amanite phalloïde) : dérivés fluorescent
- **Jasplakinolide** (extrait d'une éponge de mère) : grande affinité avec l'actine F, compétition avec la phalloïdine

#### Bloque l'extrémité +

- **Cytochalasine B** (extrait à partir de champignon) : bloque la polymérisation et entraîne une dépolymérisation

#### Fixe les sous-unités d'actine G

- **Latrunculine** (extraites d'éponges de mère) : empêche la polymérisation, actif à très faible concentration (nM) dans la cellule

## Protéines associées et leurs fonctions

### Nucléation des filaments

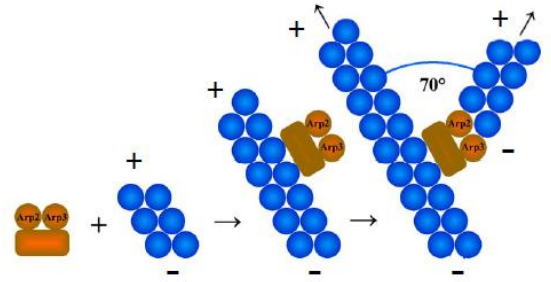
Le **complexe Arp 2/3** se fixe à l'extrémité -

- Croissance par l'extrémité +

**Jonction en Y** sur un MF mère (angle de 70° entre 2 MF)

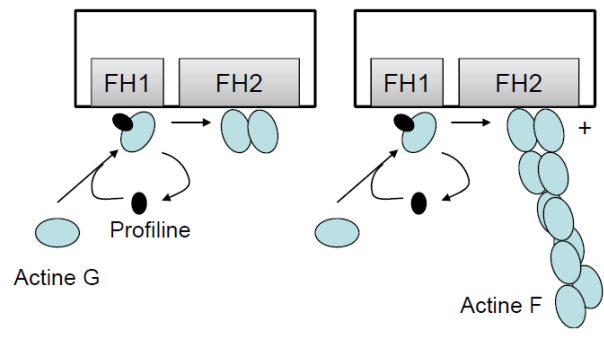
- Favorise la formation d'un **réseau branché** de MF

Ce complexe est essentiel lors de la formation de la queue d'actine au moment de l'endocytose  
Cette queue d'actine est aussi utilisée par des pathogènes et pour la formation des lamellipodes extensions cytoplasmiques)



La **formine** interagit avec l'extrémité +

Elle est associée avec la profiline

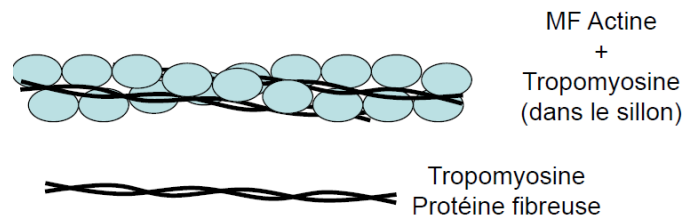


### Stabilisation des MF

**Tropomyosine** : stabilisation de la double hélice

**Protéine de coiffe** (extrémité + et -) : blocage de la polymérisation et de la dépolymérisation

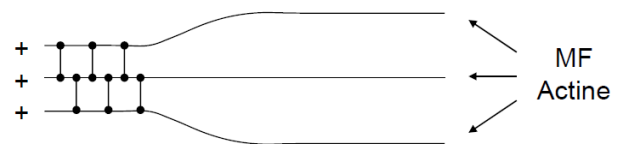
*Exemple* : Cap Z, extrémité + des MF de la strie Z



**Fasciculation** : Organisation en faisceau

**Faisceau large** : formé à partir d' **$\alpha$ -actinine**

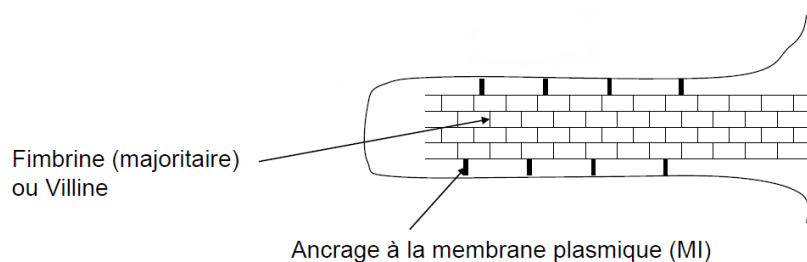
- Faisceau contractile : complexe actine-myosine  
Filaments espacés de 40 nm et d'environ 60 nm dans la zone contractile



**Faisceau serré** : formé à partir de **fimbrine**

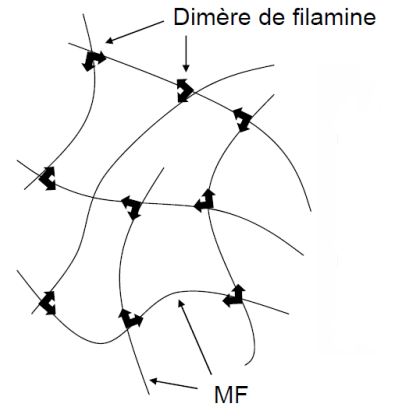
- Microvillosités des cellules épithéliales : filaments espacés d'environ 20 nm

La **viline** consolide les faisceaux de MF



### Réticulation : Formation d'un réseau lâche

La **filamine** est une protéine dimérique linéaire et coudée  
Permet la formation d'un **réseau 3D** des MF : propriétés d'un gel  
Ce retrouve dans l'organisation des lamellipodes et du cortex cellulaire  
(réseau sous-membranaire)



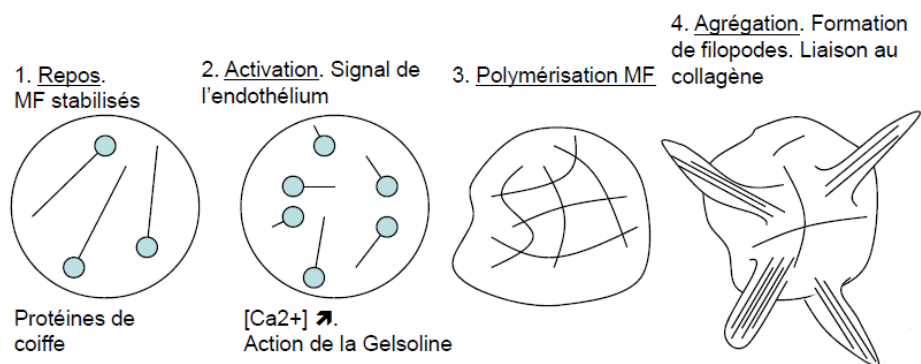
### Protéine de fragmentation

Famille des **gelsoline** : activée en présence de **[Ca<sup>2+</sup>] élevée**

Dépend aussi de la [actine G libre]

- Faible concentration : dépolymérisation (exocytose)
- Forte concentration : polymérisation (plaquettes)

### Agrégation plaquettaire



Protéines moteur : **les Myosines**

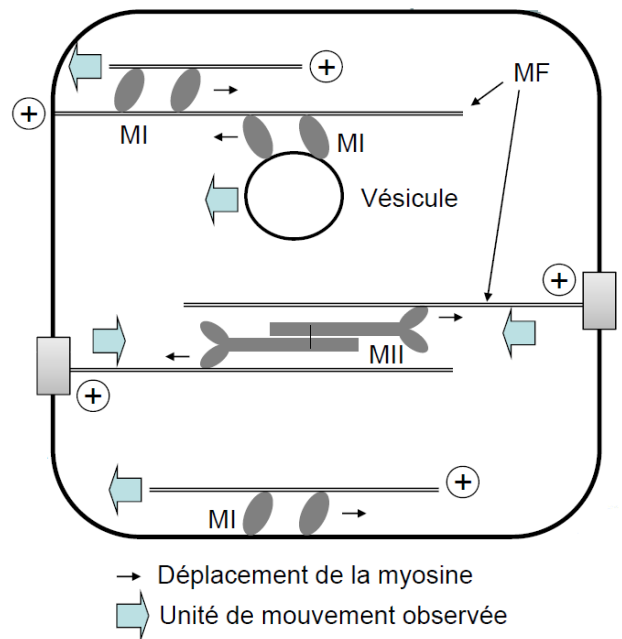
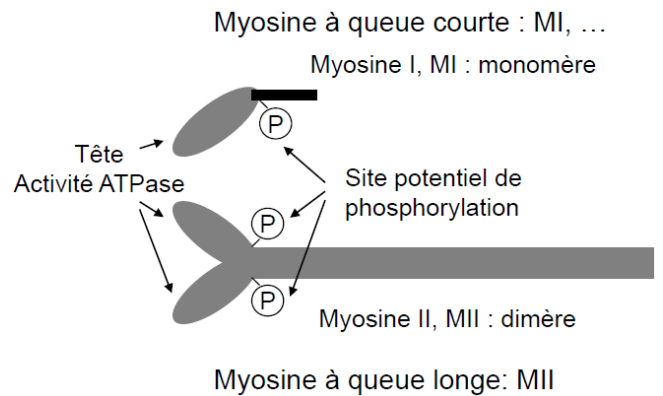
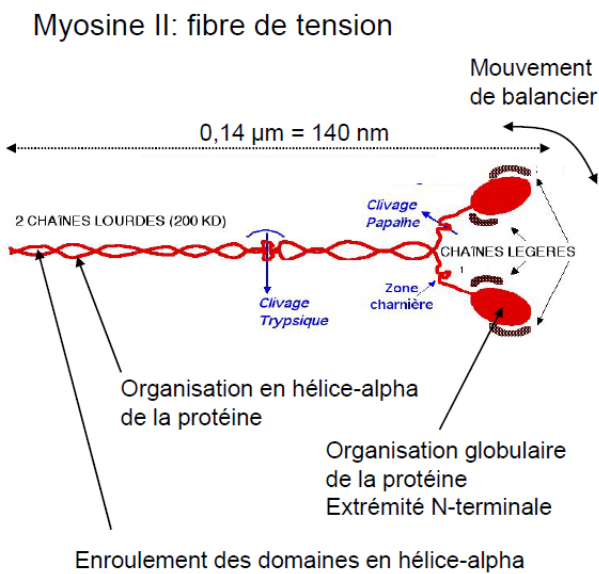
Déplacement **vers l'extrémité +** des MF (sauf une)

Le déplacement le long des filaments se fait par pivotement des têtes de myosine grâce à une **activité ATPase** (hydrolyse de l'ATP)

Ces myosines sont activées par **phosphorylation** (entre tête et queue)

Elles peuvent se **dimériser** : permet de rester toujours en contact avec le MF (= moteur continue)

- **Myosine V** : rôle dans le transport de vésicules
- **Myosine II** : myosine à queue longue, fibre de tension



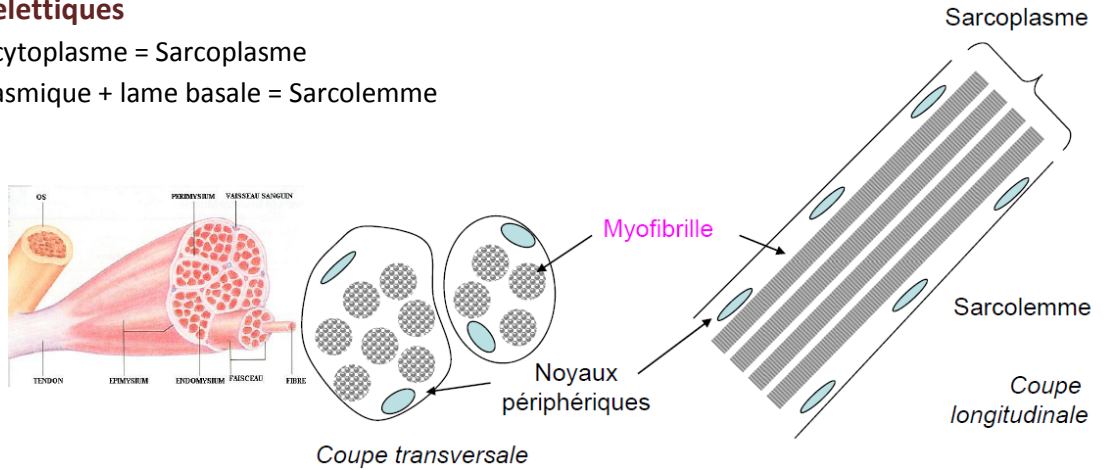
## Rôles des MF d'actine

### Dans les cellules musculaires striées

#### Muscles squelettiques

**Myofibrille** + cytoplasme = Sarcoplasme

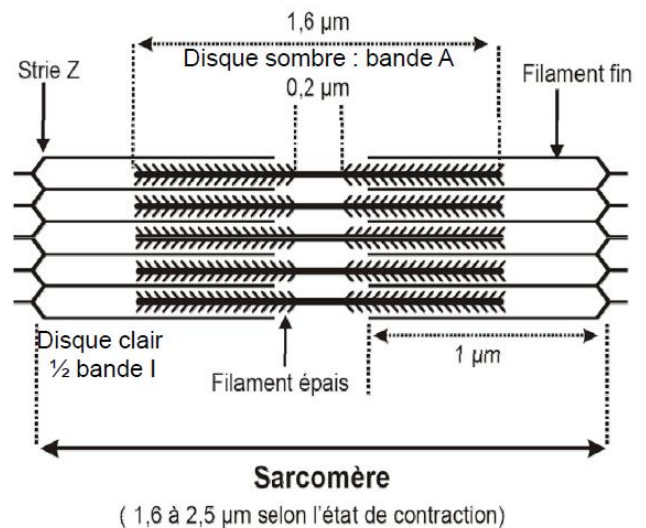
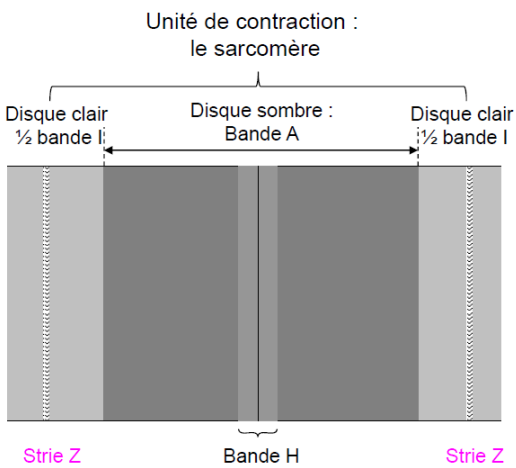
Membrane plasmique + lame basale = Sarcolemme



#### Sarcomère

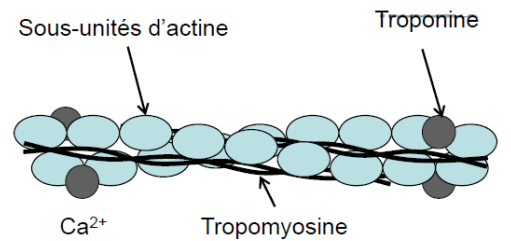
**Unité de base contractile** délimitée par deux stries Z (alpha-actinine)

- **Une bande A** (disque sombre) composé d'actine (de taille constante) et de myosine II
- **Deux demi-bandes I** (disque clair) ne contenant pas de myosine, ancrage de la **titine** (rôle de rappel après la contraction)



### Filaments fins

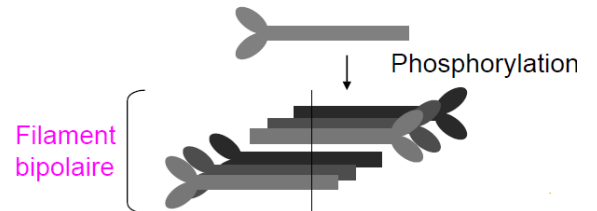
MF stabilisé par la **tropomyosine** et la **troponine**  
Ancrage sur les stries Z (coiffe) à leur extrémité +



Unité d'organisation =  
(7 sous-unités d'actine + 1 tropomyosine + 1 troponine)\*2

### Filaments épais

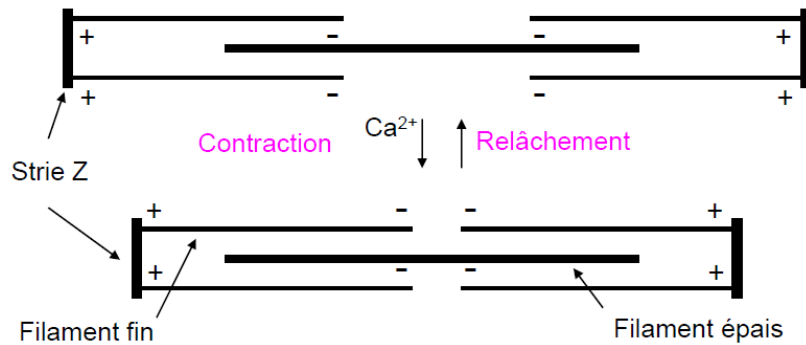
**Auto-assemblage** des myosines II  
Association tête-bêche tout autour du MF



### Contraction du muscle squelettique

Facteur déclanchant : augmentation de [Ca<sup>++</sup>]  
Déplacement des filaments fins sur les filaments épais

- Réduction de la taille des bandes I
- Pas de dépolymérisation



### Dans les cellules musculaires lisses

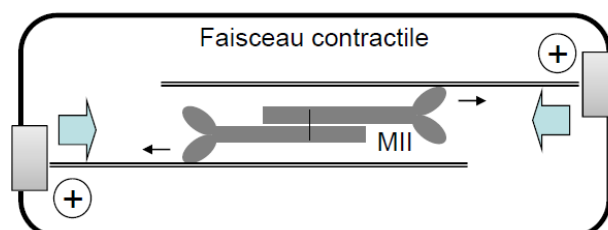
(Tube digestif, utérus, vaisseaux sanguins)

### Appareil contractile moins bien organisé

➤ Absence de sarcomère mais très forte concentration en complexe actine-myosine II  
Cytoplasme partagé en deux régions

- **Région centrale** riche en myosine
- **Région périphérique** riche en  $\alpha$ -actinine

**Augmentation de la [Ca<sup>++</sup>]** entraîne la contraction mais en jouant sur la phosphorylation des myosines II





## Dans les cellules non musculaires

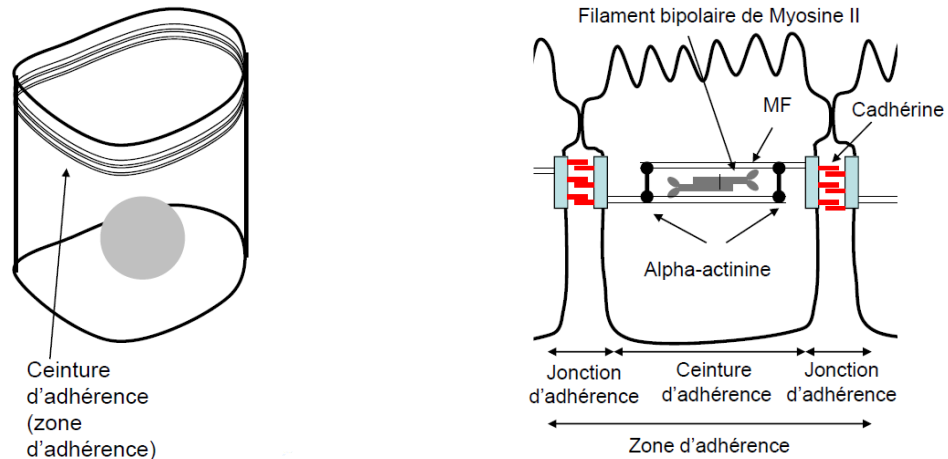
[MF] élevée en périphérie cellulaire : **cortex cellulaire**

### Assemblage actine-myosine

- **Assemblages permanents** dans les cellules épithéliales

**Ceinture d'adhérence** : complexe **actine-myosine II**

**Microvillosités** : ancrage latéral à la membrane plasmique fait de **myosine I** (structure stable mais phénomène de tapis roulant permanent)



- **Assemblages transitoires**

**Anneau contractile sous-membranaire** : cellules animales en division

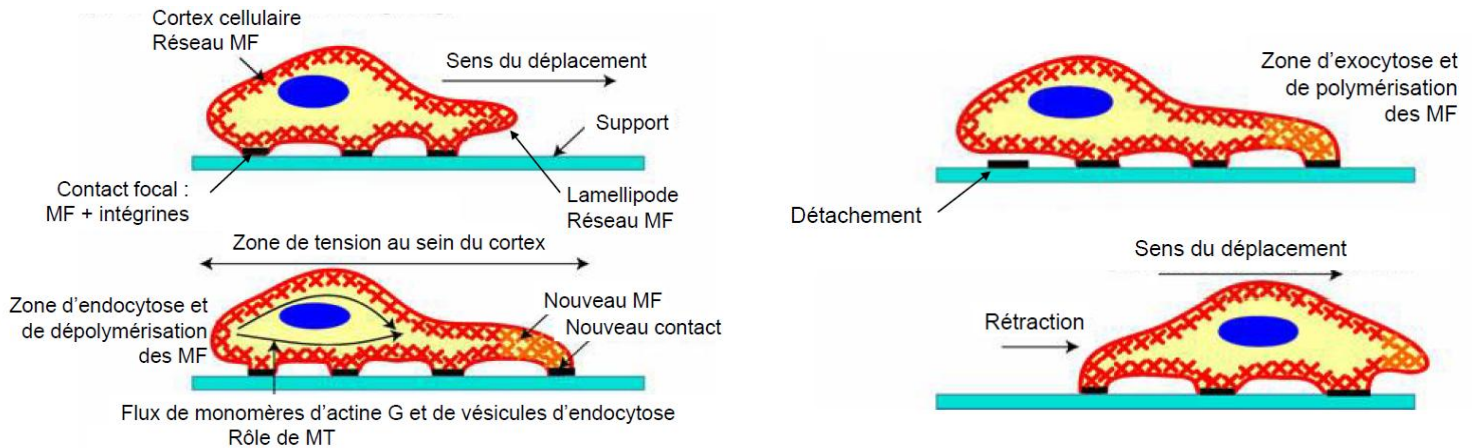
**Fibres de tension** : association avec des **contacts focaux**, permet la locomotion cellulaire



## Locomotion cellulaire

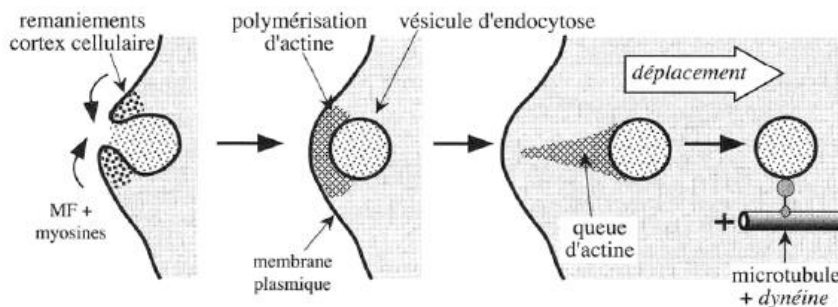
**Ancrage cellulaire** : contact focaux et fibres de tensions

**Rôle des MT** : recyclage du matériel cellulaire par endo/exocytose



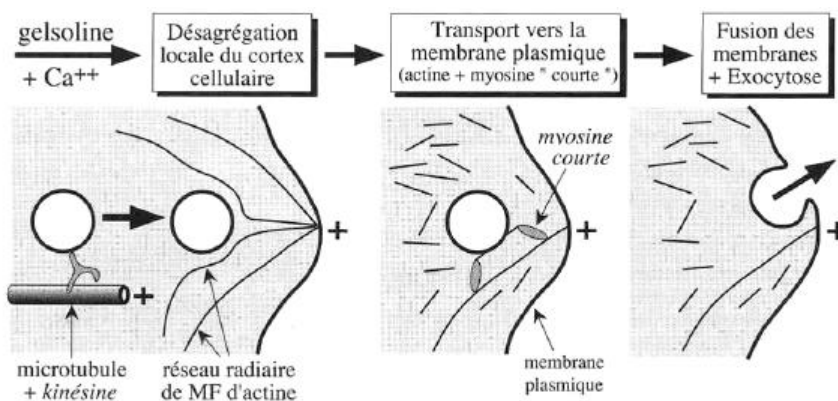
## Endocytose et exocytose

**Endocytose** : queue d'actine pour sortir du cortex cellulaire et rejoindre les MT



*Le schéma ne comporte pas les étapes de bourgeonnement de éventuelle de deshabillage du revêtement de clathrine de la vésicule. l'éventuel revêtement des vésicules (clathrine ou cavéoline);-ni la dynamine.*

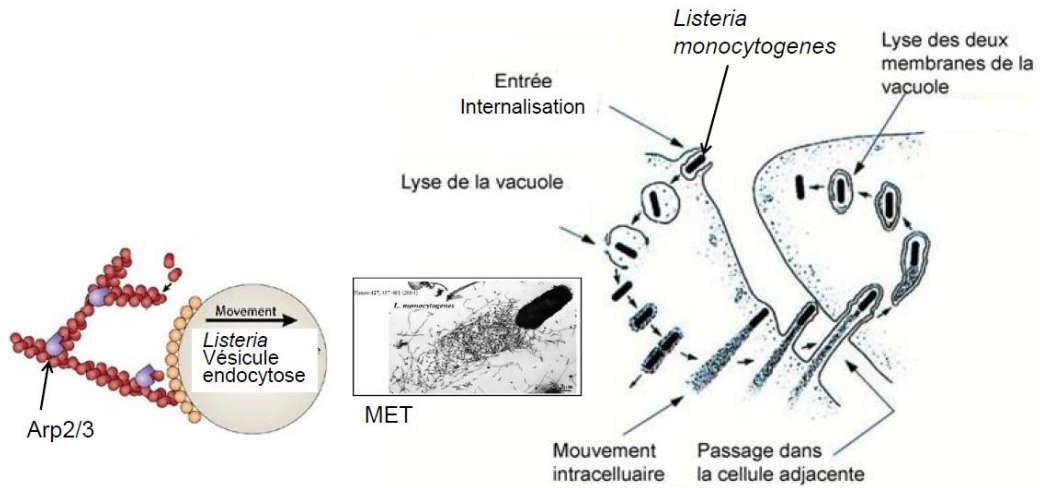
**Exocytose** : myosines à queue courte (myosine I et V)



## Polymérisation actine hôte par des virus ou bactéries

**Listeria monocytogenes** : utilise la nucléation du complexe Arp 2/3 pour se déplacer dans la cellule

**Virus de la vaccine** : utilise la queue d'actine pour se déplacer



# Microtubules

## Définition

### Dimère de tubuline $\alpha\beta$

PM tubuline = 55 000 Da

Hétérodimère : **Forme G**

**Tubuline  $\alpha$**  toujours liée à un **GTP**

**Tubuline  $\beta$**  liée à un **GTP** ou à un **GDP** : GTPase activée dans le MT

### Le microtubule

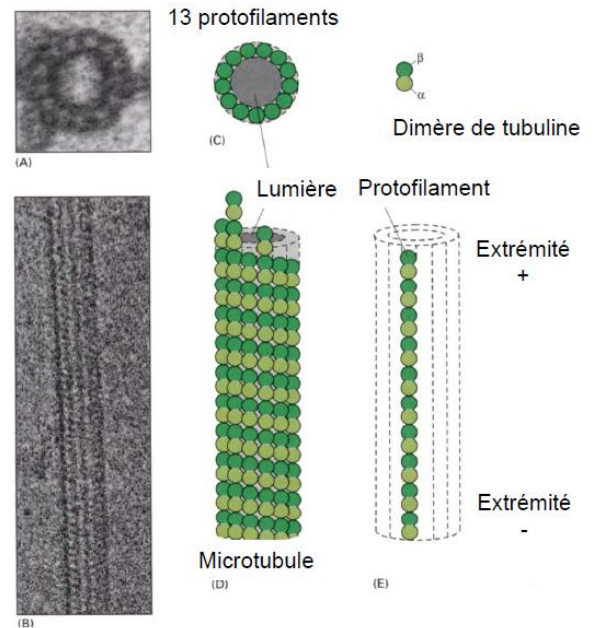
Formation cylindrique creuse de diamètre égal à 25 nm

Contient 13 protofilaments

Auto-assemblage

Structure polarisée :

- **Extrémité +** toujours **tubuline  $\beta$**
- **Extrémité -** toujours **tubuline  $\alpha$**



## Microtubules cytosoliques

### MT labiles ou microtubules cytosoliques

Organisation radiale

**Nucléation à partir du centrosome** (ou asters)

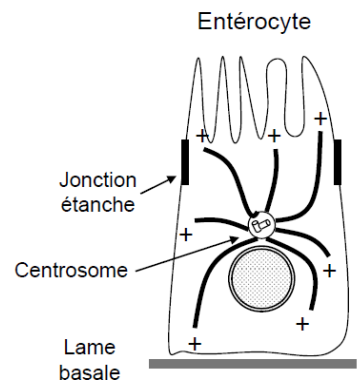
- Extrémité + : membrane plasmique
- Extrémité - : centre de la cellule

La [tubuline] est supérieure au centre de la cellule par rapport aux extrémités

- Le MT entre dans la **zone d'instabilité dynamique** et se dépolymérise

**Les MT sont labiles** à basse température ( $< 4^{\circ}\text{C}$ )

Ils sont **sensibles aux alcaloïdes** (colchicine, vinblastine)

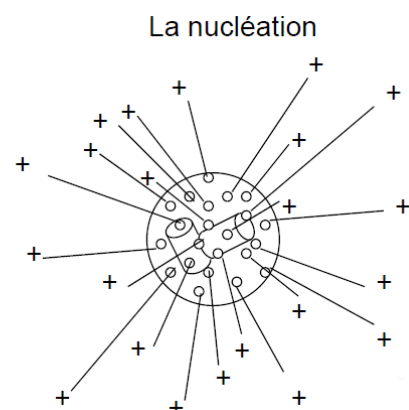
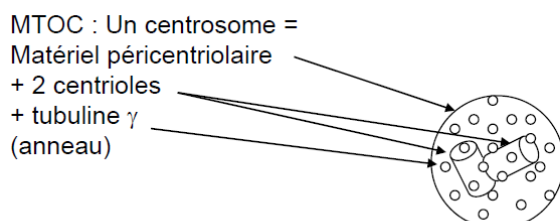


### Formation des microtubules à partir **MTOC**

Centres organisateurs des MT

**MTOC cellule animale = centrosome**

Rôle : nucléation (coiffe aux extrémités -)



## Instabilité dynamique des MT cytosoliques

Fonction essentielle de la cellule

Exemple : le **fuseau mitotique** à la prophase

### Médicaments affectant les MT cytosoliques

**Empêchent la polymérisation des MT** en se fixant sur les dimères de tubuline

- **Colchicine, vinblastine** (utilisé comme anticancéreux)

**Stabilisation des MT** (pas de dépolymérisation)

- **Taxol** : interaction avec la tubuline  $\beta$  (utilisé comme anticancéreux)

### Protéines associées aux MT

#### Séquestration

La **stathmine** régule la [forme G libre] et est inhibée par phosphorylation

#### Fragmentation MT

##### Katanines

#### Stabilisation des microtubules (MAP)

Poids moléculaires variables

Deux domaines protéiques

- **Domaines MAP** sur le MT support : identique dans toutes les protéines MAP
- **Bras latéral** : forme variable entre les différentes protéines MAP

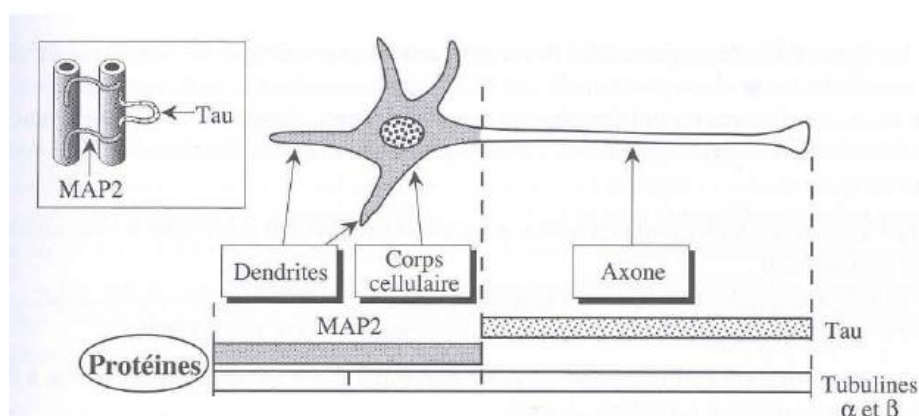
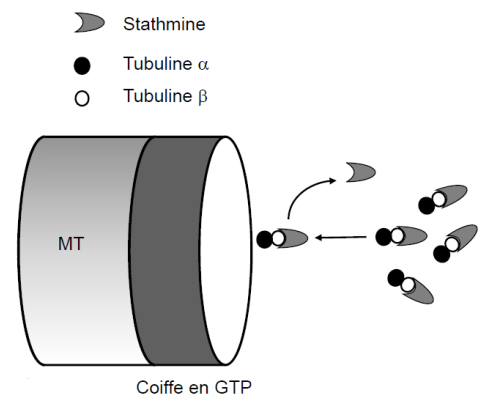
Ces protéines permettent une interaction entre 2 MT ou entre un MT et la membrane plasmique

Effets concomitants :

- **Stabilisation des MT** : empêche la dépolymérisation
- **Fasciculation** : favorise la formation de faisceaux
- **Fonctionnalisation** : interagissent avec beaucoup de structures

Exemple avec la cellule nerveuse : **MAP2** (dendrites et corps cellulaire) et **Tau** (axone)

- Surexpression de Tau → diminution du trafic cellulaire
- Hyper-phosphorylation de Tau → maladie d'Alzheimer



## Protéines motrices: **Dynéines, Kinésines**

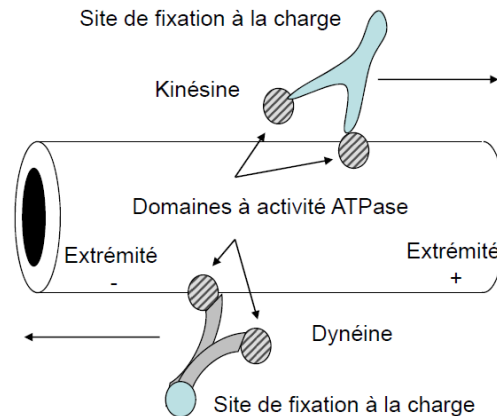
Transport de charges (molécules, vésicules et organites) le long des MT

Complexes multi protéiques :

- **Deux têtes globulaires** : activité ATPasique (hydrolyse de l'ATP = déplacement)
- **Une queue** en interaction avec la charge

Déplacement de tubuline  $\beta$  en tubuline  $\beta$  le long d'un protofilament

- **Dynéines vers l'extrémité -** : endocytose, flux rétrograde
- **Kinésines vers l'extrémité +** : exocytose



## Fonctions des microtubules cytosoliques

### Maintien de la géométrie d'une cellule

Polarité cellulaire

Extension cellulaires (cil, flagelle)

Localisation du Golgi

### « Guide » pour les transports intracellulaires

#### Transports vésiculaires

Le centrosome et le Golgi sont situés dans la même région

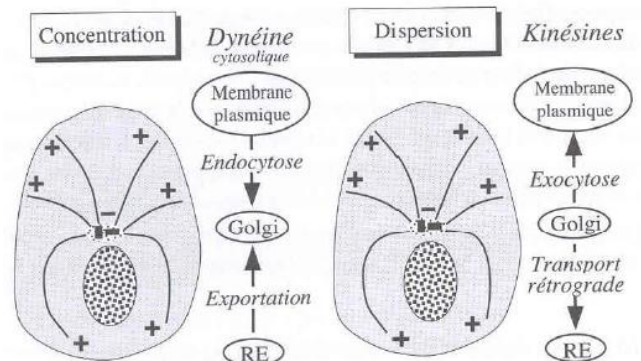
- Les **dynéines** partent de la MP et du RE vers le Golgi
- Les **kinésines** partent du Golgi vers la MP (flux vectoriel permanent) et vers le RE (flux rétrograde)

*Exemple* : transcytose des entérocytes (alternance endocytose/exocytose, passage des vésicules d'un pôle à l'autre de la cellule)

**Transports de protéines et d'organites** : actine G, mitochondries, etc...

**Transports des ARNm** vers leurs sites de traduction

**Transports des chromosomes** à la mitose : rôle des kinésines





## Structures pluritubulaires

### Polymères stables de microtubules

Résistent au froid et à tous les fixateurs

Doublets ou triplets de MT

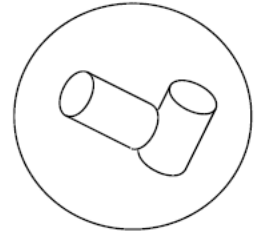
Rôle des protéines associées dans l'organisation

### Le centriole (dans toutes les cellules animales)

Composant du centrosome : MTOC

- **Un diplosome** = 2 centrioles perpendiculaires
- **Du matériel péricentriolaire** : nucléation

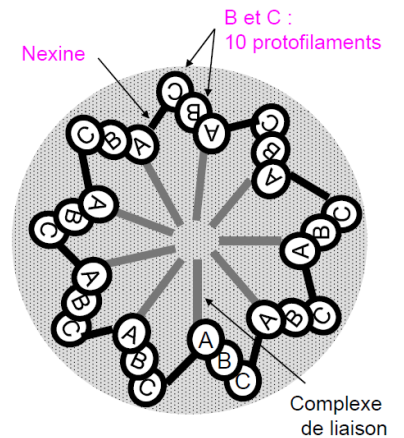
Définition du centre cellulaire : situé près du noyau et du Golgi



**Taille** : diamètre = 200 nm et longueur = 400 nm

**9 triplets de MT** (A, B, C) reliés par des ponts de **nexine** : structure en rayon de roue

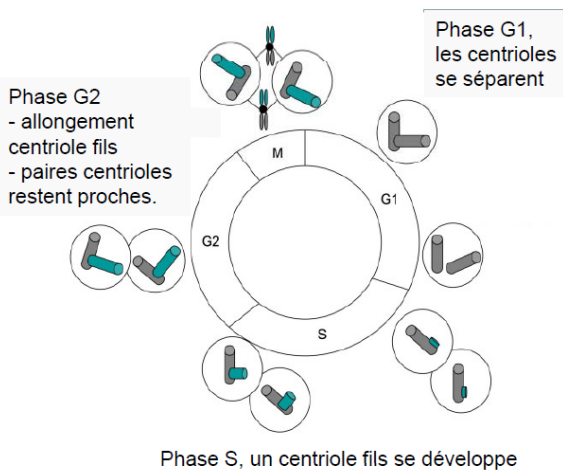
Seul A est complet (13 protofilaments)



### Division cellulaire (cellule animale)

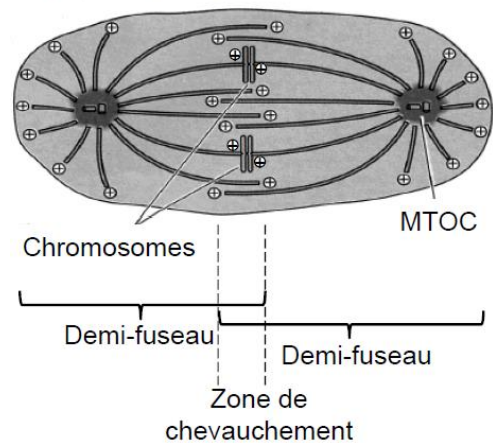
Autoréplication durant l'interphase et duplication durant la mitose

- Donne 2 asters (= fuseaux mitotiques) qui s'organisent en 2 demi-fuseaux



MTOC de la cellule animale :  
Aster de fuseau mitotique

Cellule en phase M



## Cils et flagelles (dans des cellules spécialisées)

Digitations cellulaires de diamètre = 250 nm et de longueur = 10-200  $\mu\text{m}$

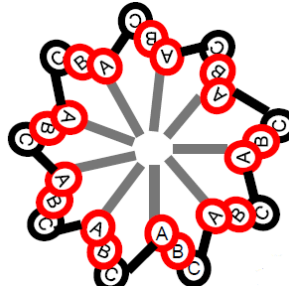
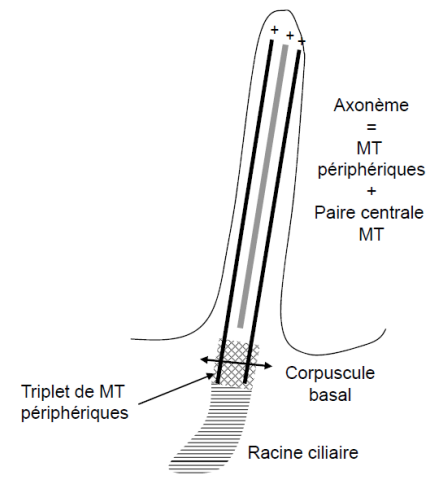
Les cils et flagelles ont des structures semblables

**Différences** : **longueur** (flagelle très long, cils moins long) et **mouvement** (le flagelle est en mouvement continue contrairement aux cils)

**Corpuscule basal** : centre organisateur des cils et des flagelles

Il est unique par cil ou par flagelle

Structure proche du centriole : 9 triplets de MT, seul 2 MT (A et B) par triplet se prolongent dans l'axonème

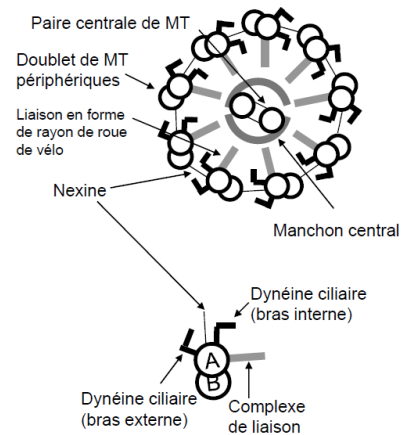


## Axonème

Entouré de membrane plasmique

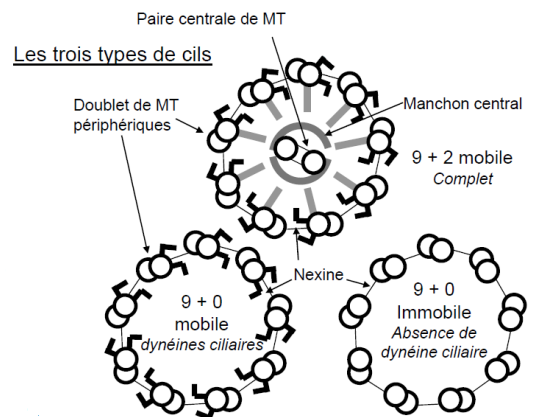
Structure : 9 paires de MT périphériques + 2 MT centraux uniquement dans le flagelle et dans certains cils

Autres protéines associées : nexine, **dynéine ciliaire** (permet le mouvement), fibres rayonnantes, **manchon central** (cils/flagelle de type 9+2)



## Différents types de cils

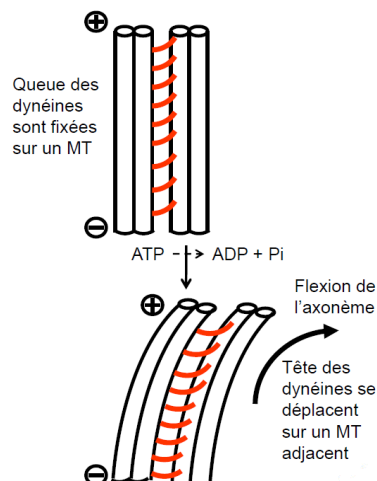
- **Types 9+2** : nombreux cils par cellule (ex : épithélium bronchique)
- **Type 9+0** : un cil par cellule
  - Avec dynéine : cils mobiles
  - Sans dynéine : cils immobiles



**Mouvements** : battements

Présence de dynéine ciliaire

Glissement des doublets de MT l'un contre l'autre : flexion des MT





# Filaments intermédiaires

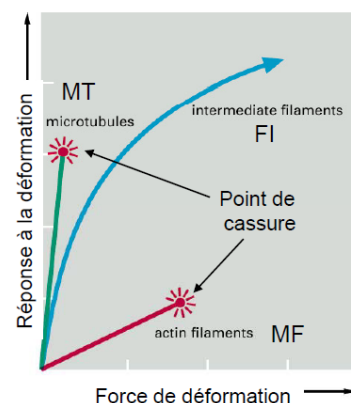
## Définition

Filaments résistants, non ramifiés et lisses

Partie **la plus stable, la moins soluble** du cytosquelette

**Rigidité et souplesse** du cytosquelette : permettent d'avoir une mémoire de forme

Composées de sous-unités fibreuses



**Le monomère** : sous-unité fibreuse

**Partie centrale** : AA hydrophobes organisés en hélice  $\alpha$  (région conservée / superfamille protéique))

**Domaines en extrémité**

- Taille et séquence variables selon les FI
- Modifications post-traductionnelles : Phosphorylation, O-glycosylation, Acylation (ajout d'un AG sur la lamine B)

Pas de liaisons aux nucléotides tri et diphosphate

**Le polymère** : filament intermédiaire, FI

Diamètre = 8 à 10 nm

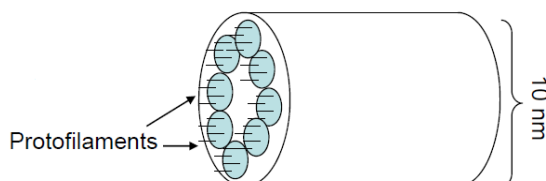
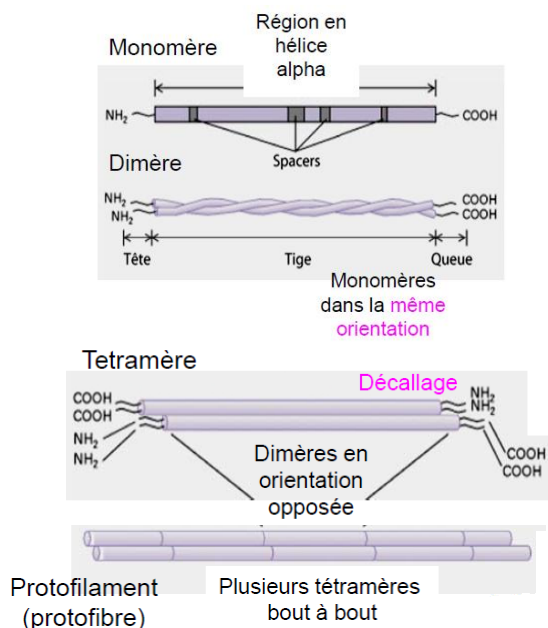
Formation par étapes

- **Homodimères ou hétérodimères** torsadés de monomères : interactions des parties centrales
- **Tétramères** : association antiparallèle (plus de polarité)
- **Protofilament** formé de tétramères
- **FI** = 8 protofilaments

Les FI sont des structures non polarisées

Les FI sont des polymères stabilisés (long durée de vie)

- Renouvellement permanent des sous-unités endommagées du FI



## Différents types de filaments intermédiaires

**Principe** : homodimères ou hétérodimères

### Classement

Environ 50 protéines différentes comprises dans **6 groupes**

Type	Protéine	Localisation / type cellulaire
I	Cytokératines acides	Cellules épithéliales
II	Cytokératines neutres ou basiques	Cellules épithéliales
III	Vimentine Desmine Protéines fibrillaires acides gliales	Cellules mésenchymateuses Cellules musculaires Cellules gliales
IV	Protéines de neurofilaments	Astrocyte et certaines cellules de Schwann Neurones
V	Lamines nucléaires	Noyau
VI	Nestine	Cellules souches neuronales et neurones immatures

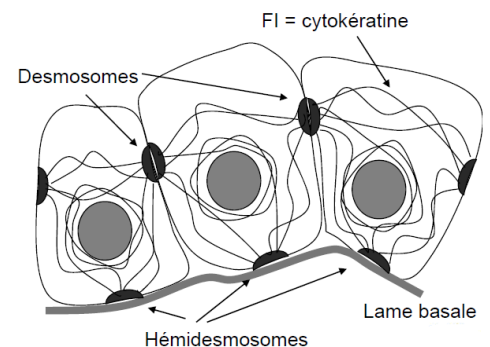
### Les cytokératines (Type I et II)

Localisées dans toutes les cellules épithéliales

- Type I : les **cytokératines acides**
- Type II : les **cytokératines neutres ou basiques**

Hétérodimère : Type I + Type II

Les FI assurent la liaison entre les desmosomes et les hémidesmosomes



### FI spécifiques de types cellulaires (Type III)

- **Vimentine** : dans les cellules mésenchymateuses

Les anticorps anti-vimentines servent à identifier les sarcomes (cancer)

- **Desmine** : cellules musculaires lisses et striées

Ancrage membranaire des MF

- **GFAP** : protéine fibrillaires acides gliales

Astrocytes, cellule de Schwann

## Les neurofilaments (Type IV)

**Association avec les MT** dans l'axone et les dendrites

- Rigidité, souplesse de l'axone
- Définit le diamètre de l'axone

## La Nestine (Type VI)

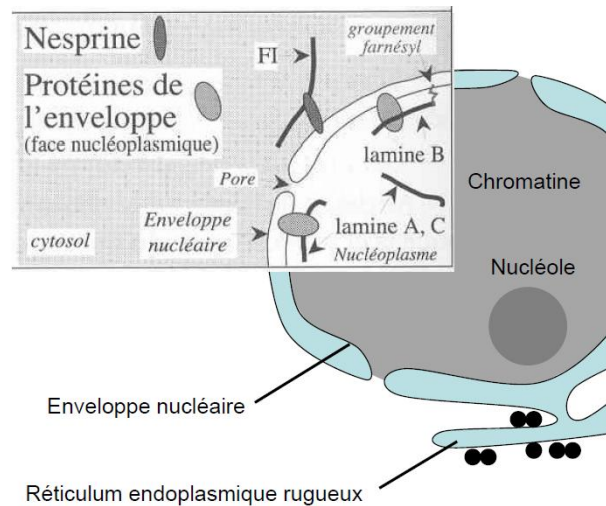
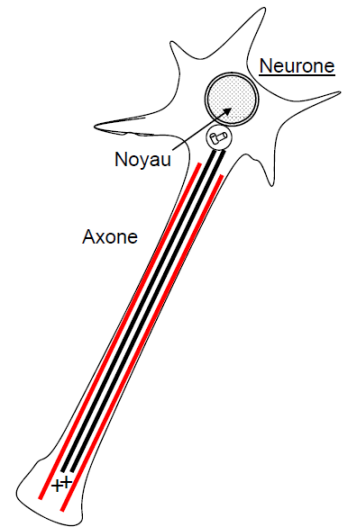
Une seule protéine retrouvée au niveau des cellules souches

## Les lamines (Type V)

Localisées dans le noyau

Forment un **réseau sous-membranaire** au niveau du nucléoplasme

3 types de lamines : A, B et C (les lamines B peuvent être farnésylées)



## Protéines associées aux FI

### Ce qu'il n'y a pas

- Pas de séquestration des sous-unités
- Pas de protéines de coiffe
- Pas de coupure des FI
- Pas de protéines motrices associées aux FI

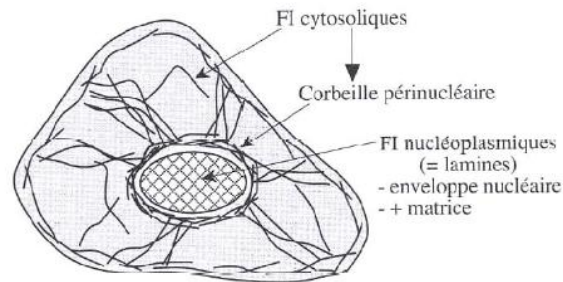
### Ce qu'il y a

- Contrôle de la **polymérisation / dépolymérisation** → Modifications post-traductionnelles
- **Stabilisation des FI** : spécifiques de chaque famille de FI
- **Interaction avec les MF et les MT** par des protéines associées (ex : protéine Tau)

## Fonctions associées aux FI

### Fonctions générales

- **Mémoire de forme** de la cellule grâce au squelette sous-membranaire
- **Positionnement des organites**, en particulier du noyau (centre de la cellule), notamment grâce à la corbeille nucléaire
- **Rôle de la lamina nucléaire** dans la division cellulaire (disparition responsable de la dissociation de l'enveloppe nucléaire au début de la mitose)



### Fonctions particulières

- **FI de cytokératine**

Spécificité cellulaire : épiderme

La cytokératine est une **protéine insoluble** : permet une résistance mécanique et une imperméabilité à l'eau

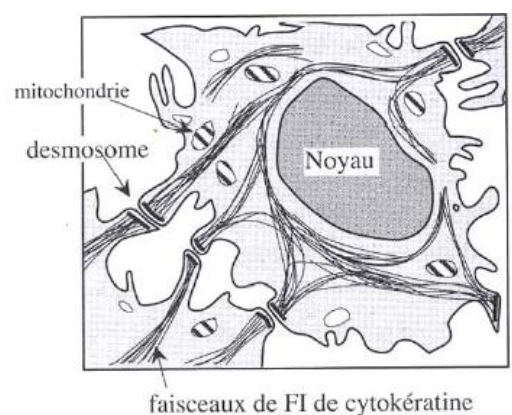
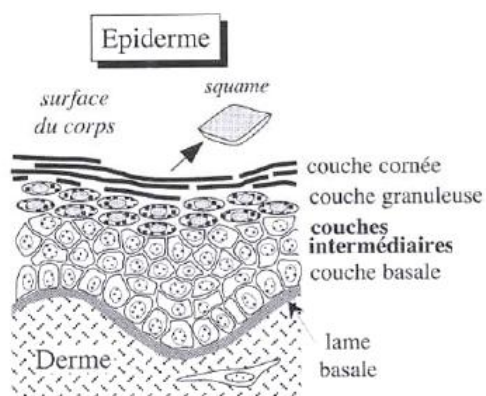
Couche supérieure = cellules mortes appelées **squame** (ciment de cytokératine)

Les seules cellules qui se divisent sont celles colées à la lame basale

- Les FI sont de moins en moins solubles en allant vers la périphérie

Anomalie génétique : **bulle épidermique** (= dissociation des couches de l'épiderme)

Les FI sont des **marqueurs de différenciation** utilisés dans des diagnostics de cancers



# Conclusion générale

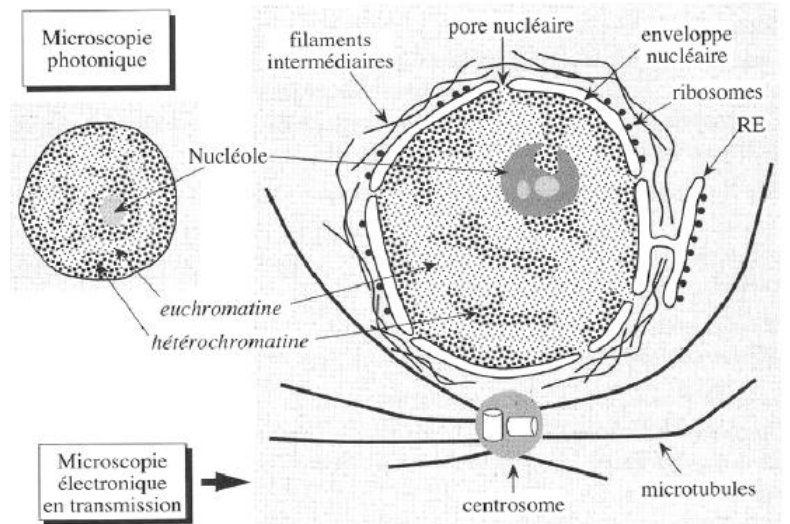
## Forme et organisation de la cellule

**Cortex cellulaire** : réseau de MF et de FI

**Région centrale de la cellule** : MT et FI

**Position des organites** : MT et FI

**Nucléoplasme** : MT et FI



## Collaboration entre différents éléments du cytosquelette

**Endocytose** : MF vers MT + dynéine

**Exocytose** : MT + kinésine vers MF + myosine

**Complexe de jonction entre les cellules**

