



PREMIERE ANNEE MEDECINE (2020/2021) - MODULE CYTOLOGIE

CYTOSQUELETTE

Dr Naouel AILANE

Contents

I. INTRODUCTION.....	2
II. LES MICROFILAMENTS D'ACTINE (MFA)	2
1. Biochimie :	2
2. Formation et dynamique des MFA :	2
3. Distribution et organisation :	3
4. Fonction des MFA.....	3
5. Perspectives médicales	4
III. LES MICROTUBULES (MT)	4
1. Biochimie	4
2. Formation et dynamique des MT	5
3. Distribution et organisation	5
4. Fonctions des MT :.....	6
5. Perspectives médicales	6
IV. LES FILAMENTS INTERMEDIAIRES (FI).....	6
1. Biochimie	6
2. Formation et dynamique des FI.....	6
3. Distribution et organisation :	7
4. Fonctions des FI	7
5. Perspectives médicales	7

I. INTRODUCTION

- ✓ Le cytoplasme des cellules eucaryotes est parcouru par plusieurs réseaux de filaments et de tubules constituant le cytosquelette.
- ✓ Le cytosquelette n'existe pas chez les procaryotes : c'est l'une des différences majeures entre les deux espèces au même titre que l'organisation du matériel génétique.
- ✓ La taille des éléments du cytosquelette les rend invisibles au microscope photonique. Seul le recours aux marquages fluorescents permet de les visualiser.
- ✓ Le cytosquelette procure à la cellule la forme, la mobilité et lui permet l'organisation interne des différentes structures (i.e le déplacement et la localisation des organites).
- ✓ Contrairement au squelette osseux qui est rigide et stable, le squelette de la cellule est une structure très dynamique pour la plupart en perpétuelle réorganisation afin de répondre aux besoins de la cellule (migration/division).
- ✓ Le cytosquelette est composé de trois types de fibres :
 - ❖ Les microfilaments d'actine (MFA)
 - ❖ Les microtubules (MT)
 - ❖ Les filaments intermédiaires (FI)
- ✓ Les MFA et les MT sont communs à tous les eucaryotes tandis que les FI n'ont été identifiés à ce jour que dans les cellules animales.

II. LES MICROFILAMENTS D'ACTINE (MFA)

1. Biochimie :

- ✓ L'unité de base des MFA est l'actine globulaire (actine G). Il s'agit d'une protéine sphérique polarisée ayant un pôle (+) et un pôle (-). Elle existe sous deux formes : liée à l'ADP ou à l'ATP.
- ✓ On distingue trois classes de l'actine G :
 - ❖ α -actine dans les cellules musculaires.
 - ❖ β -actine et γ -actine dans les autres cellules
- ✓ L'actine G s'associe à des protéines dites de liaisons qui ont un rôle primordial dans la dynamique des MFA. Ces protéines permettent aux MFA d'assurer leur fonction. En effet, des MFA nus et libres dans l'hyaloplasme ne pourraient y accomplir aucune activité. Parmi ces protéines on retrouve :
 - ❖ Protéines de stabilisation ou de fragmentation
 - ❖ Protéines type myosine : qui forment avec l'actine l'appareil contractile de la cellule.

2. Formation et dynamique des MFA :

- ✓ L'actine G se polymérise en filament encore appelé actine F : c'est une hélice serrée de 7nm de diamètre.

- ✓ Le MFA est une structure polarisée très dynamique possédant une extrémité (+) point de polymérisation et une autre (-) point de dissociation.
- ✓ La formation du MFA se fait en trois étapes :
 - ❖ Nucléation et stabilisation : un trimère d'actine G est formé dans le cytosol puis stabilisé par le complexe protéique Arp2/3. Ce polymère est polarisé. La nucléation peut se faire à n'importe quel endroit de la cellule.
 - ❖ Elongation : des monomères activés actine-ATP s'ajoutent au niveau de l'extrémité (+) permettant au MFA de prendre de la longueur. Cette polymérisation est un processus actif qui se fait en présence de cations bivalents (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺).
- ✓ La dynamique du MFA ressemble à un tapis roulant où les monomères d'actine se polymérisent au niveau de l'extrémité (+) sous forme d'actine-ATP puis arrivent petit à petit au niveau de l'extrémité (-) où ils se dépolymérisent sous forme d'actine-ADP pour se charger de nouveau en ATP et rejoindre l'extrémité (+).

3. Distribution et organisation :

- ✓ Dans le hyaloplasme, les MFA se localisent essentiellement dans la région périnucléaire et au niveau du cortex cellulaire sous la membrane plasmique.
- ✓ Ils présentent 03 types d'arrangements :
 - ❖ Des faisceaux parallèles : au niveau des microvillosités où les MFA sont orientés avec la même polarité et sont très stables.
 - ❖ Un réseau en mailles : c'est le cas de l'actine sous membranaires et au niveau des extensions membranaires lors de la migration (lamellipodes)
 - ❖ Des faisceaux contractiles : au niveau des :
 - Sarcomères (Voir le cours de physiologie).
 - Ceintures d'adhérence (cf. Fonction des MFA : Maintien d l'intégrité tissulaire)
 - Anneaux contractiles mitotiques (cf. Fonction des MFA : cytotidièrese).
 - Fibres de tension au sein des points de contact focal.

Dans les faisceaux contractiles, on retrouve des complexes bipolaires de myosine II. Le rôle de myosine II est d'engendrer la force de contraction qui provoque le glissement des MFA par conséquent leur contraction. Ce phénomène consomme de l'énergie.

4. Fonction des MFA

1. Formation de vésicules d'endocytose et d'exocytose
2. Armature des microvillosités
3. Migration cellulaire: Au cours de ce phénomène, la cellule présente au niveau du front de migration une protrusion membranaire appelée « lamellipode ». Cette protrusion est

formée grâce à la polymérisation du réseau d'actine périphérique sous-membranaire qui pousse la membrane. Une fois le lamellipode formé, la cellule utilise ses intégrines pour établir des liens solides avec la matrice extracellulaire (MEC) sous forme de points de contact focal. A ce niveau, les MFA s'organisent en fibres de tension : il s'agit d'un appareil contractile qui fournit à la cellule la force nécessaire pour avancer.

4. Cytodiérèse : La cytotiérèse est le dernier stade de la division cellulaire au cours duquel la cellule mère est scindée en deux cellules filles. Cette séparation se fait grâce aux filaments d'actine qui forment un anneau contractile (perpendiculaire à l'axe des microtubules) qui serre la cellule comme un étau jusqu'à la diviser en deux.
5. Maintien de l'intégrité tissulaire :
Les filaments d'actine sont des composants importants des jonctions intercellulaires notamment de la ceinture d'adhérence (zonula adherens). Ils associent ainsi les éléments du cytosquelette de cellules juxtaposées donnant à l'épithélium une résistance aux agressions mécaniques.

5. Perspectives médicales

a. Au cours de l'embryogenèse :

Les MFA se contractent au niveau des ceintures d'adhérence ce qui provoque l'affaissement du feuillet neuroectodermique donnant naissance à la gouttière puis au tube neural.

b. Empoisonnement à la phalloïdine :

Le phalloïdine est une substance toxique retrouvée dans certains champignons du genre amanite. L'ingestion accidentelle de ces champignons entraîne une insuffisance hépatique aiguë et très sévère souvent mortelle.

A l'échelle cellulaire, la phalloïdine se fixe sur l'actine et bloque sa dépolymérisation. La cellule ne peut plus assurer ses fonctions et finit par mourir.

Un des remèdes reconnus qui doit être rapidement entrepris après l'ingestion des champignons mortels est de consommer une grande quantité de viande crue. Ainsi, l'actine contenue dans la viande piègera la phalloïdine dans l'estomac et évite son absorption par le corps.

III. LES MICROTUBULES (MT)

Il s'agit de cylindres creux de 25nm de diamètre.

En microscopie électronique, ils apparaissent comme des rails en coupe longitudinale et sous forme circulaire en coupe transversale.

1. Biochimie

- ✓ L'unité de base des MT est un hétérodimère formé par l'association de deux polypeptides : Tubuline α et Tubuline β . Les deux protéines globulaires sont liées par des liaisons non-covalentes et sont associées soit au GTP soit au GDP.

- ✓ Le MT est une structure polarisée avec :
 - une extrémité (+) point de polymérisation par l'ajout de dimères de tubulines. Cette extrémité s'oriente vers la périphérie de la cellule.
 - une extrémité (-) point de dissociation des hétérodimères de tubuline. Cette extrémité se trouve au niveau du centrosome qui est le point de départ de tous les MT de la cellule. Elle est donc centrale dans la cellule.
- ✓ Comme les MFA, les microtubules s'associent à des protéines qui conditionnent leur fonctionnement. On trouve principalement:
 - Les protéines motrices : ces protéines font le pont entre les MT et différentes structures cellulaires. Elles ont une tête qui se lie aux MT et une queue qui fixe les structures intracellulaires. Elles assurent ainsi le transport intracellulaire. Il y a :
 - La kinésine : se déplace vers l'extrémité (+) du MT i.e la périphérie de la cellule.
 - La dynéine : se déplace vers l'extrémité (-) du MT i.e le centre de la cellule

2. Formation et dynamique des MT

- ✓ Les dimères de tubuline se polymérisent formant un protofilament polarisé. La polymérisation est un phénomène actif qui consomme l'énergie sous forme de GTP.
- ✓ 13 protofilaments se disposent parallèlement et s'associent avec la même orientation (i.e les extrémités (+) du même côté et les extrémités (-) du même côté) pour donner un cylindre creux polarisé: le MT.

3. Distribution et organisation

En fonction de leur dynamique, on distingue deux types de MT :

a. Les MT cytosoliques :

Structures très dynamiques. L'extrémité (+) de ces MT est capable de croissance rapide. Ce phénomène est GTP dépendant. L'extrémité (-) est par contre moins dynamique et reste enchâssée dans le centrosome qui se trouve généralement près du noyau.

b. Les MT faisant partie de structures stables:

- ✓ Centrosome ou centre cellulaire ou encore MTOC pour (MicroTubule Organizing Center) : c'est un complexe protéique fait de deux centrioles entourés d'un matériel amorphe. Les centrioles sont constitués de MT et le matériel péricentriolaire est riche en protéines.
- ✓ Les cils et les flagelles : leur centre est occupé par un système complexe de MT appelé axonème.
- ✓ Les corpuscules basaux : structures à base de MT, elles supportent les cils et les flagelles.

4. Fonctions des MT :

a. Mouvement des organites dans la cellule

(MTC, AG, Vésicules...) : grâce aux protéines motrices.

b. Séparation des chromosomes pendant la division cellulaire

Les MT forment un réseau très élaboré appelé fuseau mitotique et sont responsables de la séparation des deux chromatides sœurs.

5. Perspectives médicales

Les cellules cancéreuses se caractérisent par une division anarchique et accélérée. Cette propriété est à la base du développement d'une classe de médicaments en chimiothérapie anticancéreuse appelée poison du fuseau. La mitose peut être perturbée de deux manières : par des produits bloquant la synthèse des protéines du fuseau (comme la vincristine), ou par des produits qui stabilisent de manière irréversible le fuseau (comme le taxol). La mitose ne prend pas fin et la cellule finit par mourir.

IV. LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES (FI)

1. Biochimie

- ✓ Le FI sont des polymères protéiques de 10nm de diamètre.
- ✓ Ils forment des structures fibreuses stables qui ont un rôle essentiellement architectural.
- ✓ Ils doivent leur nom à leur diamètre intermédiaire entre les deux autres éléments du cytosquelette.
- ✓ Ils résultent de l'association de molécules de base qui est un monomère. Ce monomère est une protéine fibreuse très allongée avec des extrémités N et C globulaires.
- ✓ Les FI ne sont pas polarisés.
- ✓ Il existe 6 groupes de monomères présentant une grande spécificité :
 - ❖ Les kératines : spécifiques des cellules épithéliales et des phanères.
 - ❖ Vimentine : au niveau des cellules d'origine mésenchymateuses (fibroblastes, cellules endothéliales, adipocytes...).
 - ❖ Desmine : au niveau des cellules musculaires lisses, cardiaques et striées.
 - ❖ Les protéines de neurofilaments : au niveau des neurones.
 - ❖ Les protéines fibrillaires gliales : au niveau des cellules gliales du système nerveux.
 - ❖ Les lamines nucléaires : au niveau de la lamina de toutes les cellules animales.

2. Formation et dynamique des FI

- ✓ Les FI sont les éléments du cytosquelette les plus stables. Ils ne sont certes pas dynamiques mais se renouvellent régulièrement.

- ✓ La polymérisation d'un FI est un phénomène spontané et passif. Elle se fait selon le schéma qui suit :
 - ❖ Deux monomères s'associent parallèlement pour former un dimère (i.e les extrémités N du même côté ainsi que les extrémités C).
 - ❖ Deux dimères s'associent antiparallèlement avec un léger décalage pour former des tétramères.
 - ❖ Les tétramères s'alignent bout à bout pour former un protofilament.
 - ❖ Huit protofilaments s'associent pour former un FI.

3. Distribution et organisation :

Les FI sont surtout abondants dans les cellules animales différenciées ne se divisant plus. Ils sont absents dans les cellules embryonnaires et dans les érythrocytes.

Ils entourent le noyau et s'étendent jusqu'à la périphérie cellulaire. Dans les cellules épithéliales, les FI sont reliés aux desmosomes et hémidesmosomes.

Dans le noyau, les FI s'interposent toujours entre la membrane et la chromatine formant la lamina nucléaire. Il s'agit d'un réseau réticulé de FI qui tapisse la membrane nucléaire interne et forme le nucléosquelette. La lamina donne ainsi au noyau sa forme. Elle est faite à partir de la polymérisation de lamines (lamine A, lamine B, lamine C).

4. Fonctions des FI

a. Maintien de l'intégrité cellulaire et tissulaire

- ✓ Dans les cellules épithéliales, les FI contribuent au maintien de deux jonctions d'ancrage : desmosomes (grâce à des interactions avec les cadhérines) et hémidesmosomes (grâce à des interactions avec les intégrines)
- ✓ Dans les neurones, les neurofibrilles (formées à base de neurofilaments) donnent aux axones leur architecture filiforme.
- ✓ Dans la myofibrille les FI à base de desmine assurent l'accrochage des disques Z entre eux et à la membrane.

b. Soutien de l'enveloppe nucléaire :

- ✓ La lamina soutient l'enveloppe nucléaire et donne au noyau sa forme.
- ✓ Pendant la mitose, la lamina se décompose laissant la place aux microtubules pour assurer la séparation des chromosomes.

5. Perspectives médicales

Étant les éléments les plus stables du cytosquelette, les FI sont utilisés pour déterminer l'origine des tumeurs. En effet, leur étude renseigne sur la nature du tissu à partir duquel la tumeur s'est développée et il devient ainsi possible de dire s'il s'agit d'une tumeur primaire formée in situ ou s'il s'agit d'une métastase.