

## Chapitre 7

### LE CYTOSQUELETTE : Squelette interne de la cellule

#### Objectifs principaux

1. Définir le cytosquelette
2. Donner les différents constituants du cytosquelette
3. Pour chaque élément :
  - Décrire ses caractéristiques morphologiques (aspects en microscopie électronique)
  - Donner ses composants moléculaires
  - Indiquer leurs distributions cellulaire et tissulaire
  - Donner leurs propriétés physiologiques in situ
  - Préciser l'effet de quelques drogues corrélativement à leurs applications en thérapeutique
  - Expliquer le mode d'intervention de chaque élément dans les processus de biomotilité.
  - Décrire quelques pathologies humaines liées à leur dysfonctionnement.

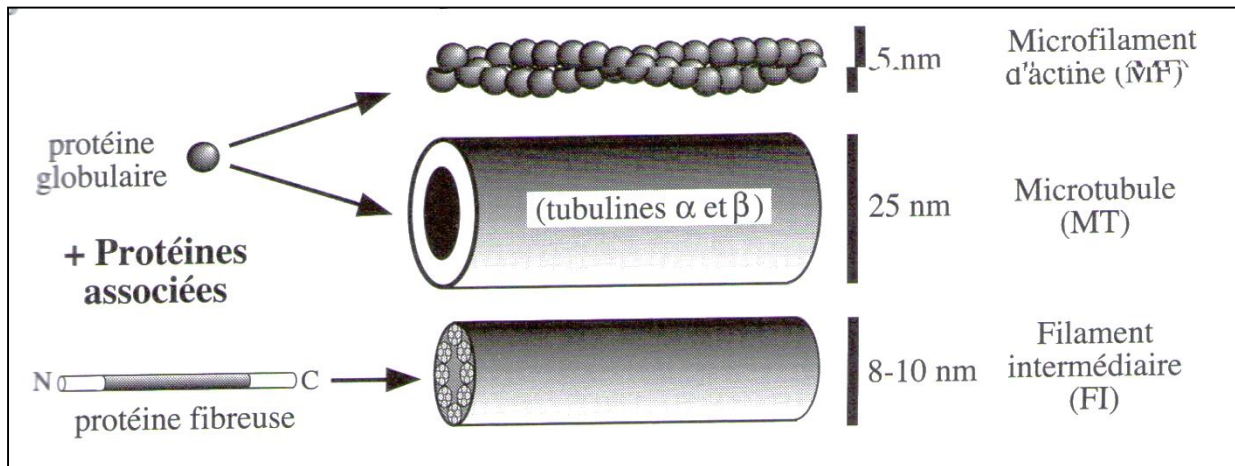
#### 1. Introduction

A la différence des bactéries, les cellules eucaryotiques présentent un degré d'organisation interne très élevé et une grande diversité de formes, y compris au sein d'un même organisme. De plus, elles sont capables de déplacer leurs organites à l'intérieur du hyaloplasme et, au moins pour certaines d'entre elles, de se mouvoir à l'aide de structures spécialisées ou en modifiant leur forme. Toutes ces propriétés sont liées à l'existence, chez ces cellules, de trois types de réseaux protéiques formés de fins filaments ou de tubules qui parcourent et emplissent le hyaloplasme.

#### 2. Définition

Le cytosquelette est une structure interne qui constitue à la fois un « squelette » et une « musculature » à l'échelle cellulaire. Le cytosquelette n'existe pas chez les Procaryotes et il fait partie des différences majeures qui les distinguent des Eucaryotes. Il est constitué par 3 éléments (figure 1) :

1. Les microtubules (MT)
2. Les microfilaments (MF)
3. Les filaments intermédiaires (FI).



**Figure 1. Le cytosquelette est constitué par des polymères de protéines globulaires ou fibreuses et des protéines associées**

Les MT et les MF sont le plus souvent associés aux fonctions dynamiques du cytosquelette, mais ils entrent aussi dans la constitution de nombreux édifices stables et sont communs à tous les Eucaryotes. En revanche, les FI forment toujours des structures fibreuses qui ont un rôle essentiellement architectural ; ils n'ont été identifiés, jusqu'à présent, que dans les cellules animales.

Ce réseau confère à la cellule :

- Son architecture interne ;
- Sa capacité de changer de forme ;
- Ses mouvements.

### 3. Structures cytosquelettiques des cellules Eucaryotes

#### 3.1. Les microtubules(MT)

##### 3.1.1. Structure

Les MT sont des tubes cylindriques creux de 25 nm de diamètre, ils sont formés par l'assemblage de deux protéines globulaires : **Tubulines  $\alpha$  et  $\beta$** . Ces protéines existent toujours en quantités équimoléculaires et s'associent en **dimères  $\alpha\beta$** . La succession de plusieurs dimères  $\alpha\beta$  forme un **protofilament**. 13 protofilaments se disposent côte à côte et forment la paroi des **microtubules**(figure 2). La polymérisation utilise de l'énergie sous forme de GTP et des ions de  $Mg^{2+}$ , et peut être influencée par les températures basses ( $< 4^{\circ}C$ ), les hautes pressions ( $>250$  Kg/cm<sup>2</sup>) ou certains composés chimiques qui sont connus pour être des agents dépolymérisant.

La dépolymérisation correspond au processus inverse, avec une dissociation des microtubules pour libérer les tubulines (Figure 2).

Dans les cellules animales interphasiques, les MTs se développent radialement à partir d'un corpuscule adjacent au noyau appelé centrosome ou diplosome ou centre organisateur des MTs (MTOC ou microtubule organising center). Dans une cellule en interphase, le centrosome contient 2 centrioles disposés perpendiculairement l'un à l'autre. Chaque centriole est constitué de 9 triplets de MTs qui sont régulièrement espacés.

Au cours de la mitose, le diplosome se dédouble puisqu'il existe un diplosome à chaque pôle du fuseau et à partir des deux centrosomes formés, ils se réorganisent en un fuseau mitotique bipolaire qui joue un rôle central dans la séparation mitotique des chromosomes entre les 2 cellules filles.

On montre également expérimentalement qu'un certain nombre de protéines sont associées aux MTs, dont elles modifient les propriétés et auxquels elles confèrent une grande diversité de fonctions. Ces molécules nommées MAPs (Microtubule Associated Protein) interviennent, soit pour stabiliser les MTs, soit pour les organiser en édifices complexes, comme les centrioles ou les axonèmes, soit pour leur permettre de s'associer à d'autres constituants cellulaires (figure 3).

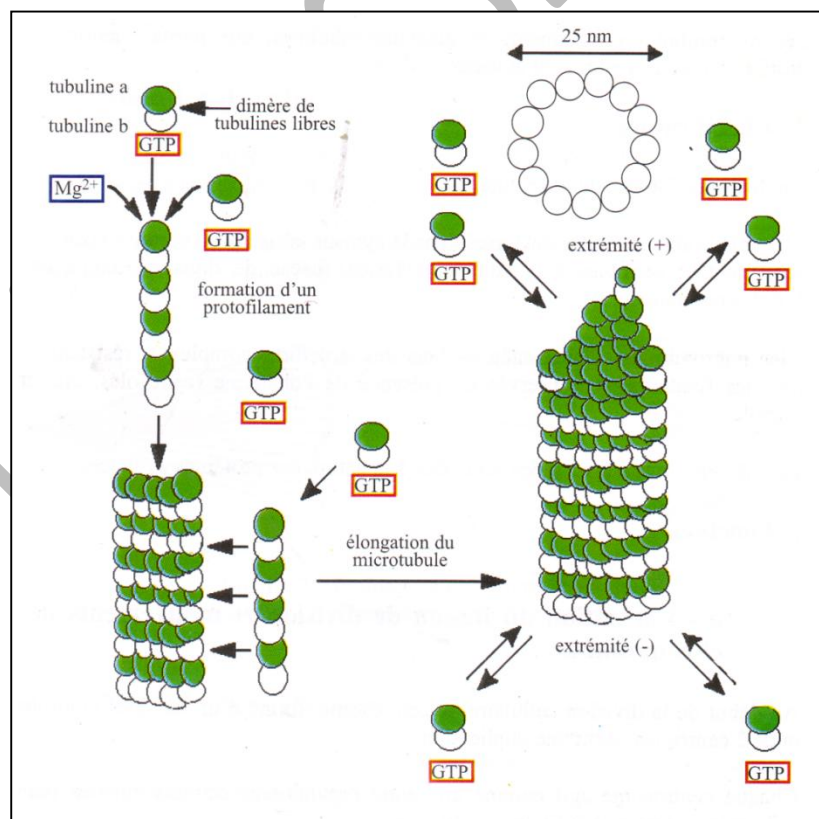


Figure2 :Formation des microtubules par polymérisation des tubulines  $\alpha$  et  $\beta$ .

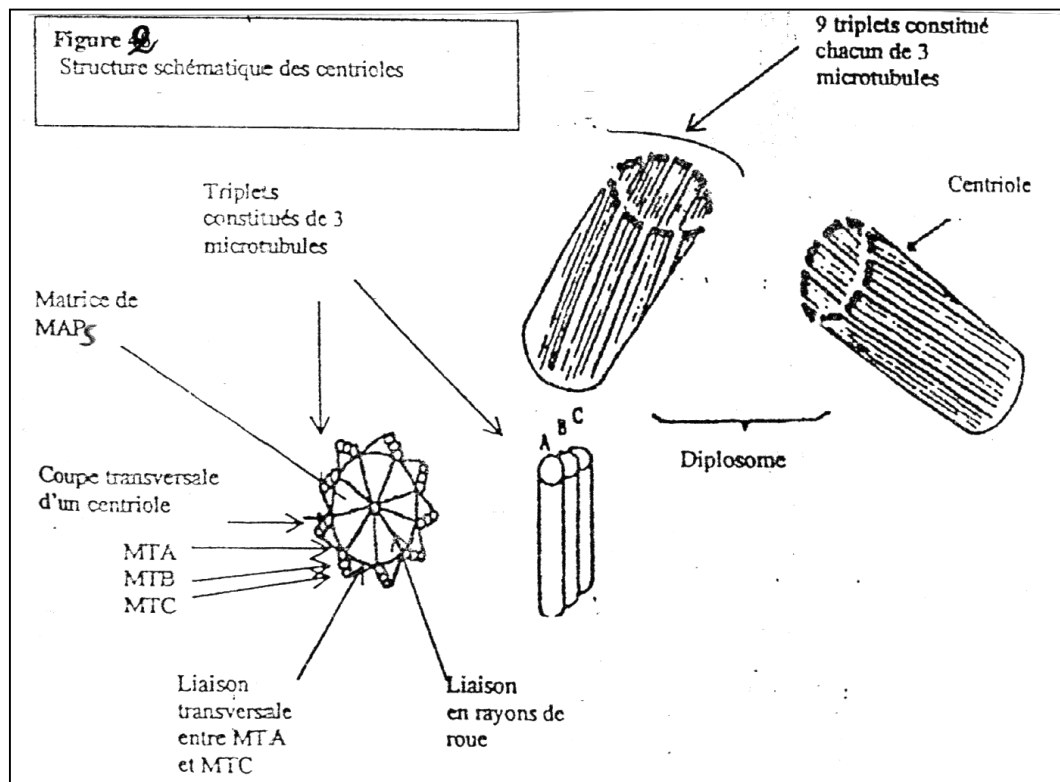


Figure 3. Structure schématique des centrioles

### 3.1.2. Drogues perturbant les MTs

Diverses substances à propriétés pharmacologiques (chimiothérapie des cancers), tirées de plantes réputées vénéneuses et connues depuis longtemps, interfèrent avec les MTs dynamiques des cellules.

➤ **La colchicine** : alcaloïde extrait du colchique, entraîne l'arrêt de la mitose dans les cellules en division en se liant aux dimères de tubuline libres en solution, elle les empêche de participer à de nouvelles polymérisations. Les MTs qui disparaissent ne sont pas renouvelés, ce qui conduit rapidement, par exemple, à la disparition du fuseau de division dans les cellules animales en mitose.

➤ **La vinblastine** : alcaloïde extrait d'une pervenche, provoque l'association de la tubuline cytoplasmique libre en gros cristaux à motif hexagonal ; en immobilisant la tubuline sous une forme insoluble, son effet est semblable à celui de la colchicine.

➤ **Le taxol** : substance toxique extraite de l'écorce ou des feuilles de l'if, dont les propriétés sont inverses de celles des 2 composés précédents ; il empêche les MTs de se polymériser en formant un manchon autour d'eux et ainsi les stabilise.

### 3.1.3. Les différents types de MTs : on distingue : les MTs stables et les MTs labiles.

1. **Les MTs labiles** : libres dans le cytoplasme, en particulier autour des centrioles dans la cellule interphasique ou rayonnant, sous forme d'asters, dans la cellule en mitose. Ce type de MTs peut être dissocié en dimères en abaissant la température de 35° à 4°C. De plus, ils disparaissent sous l'action de colchicine et ne constituent pas d'édifices complexes.

2. **les microtubules stables** : intégrés dans des structures complexes (centrioles, cils et flagelles), résistants à la colchicine et aux conditions de température.

### 3.1.4. Fonctions

- Formation du fuseau de division et mouvements des chromosomes ;
- Maintien de la forme des cellules ;
- Migration des vésicules d'endocytose et d'exocytose ;
- Maintien de la structure de la membrane plasmique ;
- Intégrité de l'appareil de Golgi ;
- Transport axonal dans les cellules nerveuses ;
- Déplacement des cellules par mouvements ciliés et flagellés ;
- Transport dirigé des ARNm : les ARNm se lient aux MTs par l'extrémité 3' non traduite.

## 3.2. Les microfilaments (MFs)

**3.2.1. Structure** : il s'agit de fibres très fines de 7 à 8 nm d'épaisseur et de 2 à 3 µm de long que l'on trouve dans le cytoplasme de toutes les cellules eucaryotiques et qui se présentent le plus souvent sous la forme de faisceaux serrés.

Ils sont constitués par de nombreuses molécules d'actine globulaire (ou actine G) polymérisées entre elles pour former de l'actine F (actine fibreuse) et qui consomment de l'énergie sous forme d'ATP (figure 4).

L'extrémité (+) est celle qui allonge le MF alors que l'extrémité (-) est celle qui raccourcit le MF. Cependant, à la différence des MTs qui nécessitent un centre organisateur pour pouvoir s'allonger par l'extrémité (+) et qui ont toujours une extrémité (-) bloquée, les MFs présentent deux extrémités libres et ne peuvent former des édifices complexes et organisés.

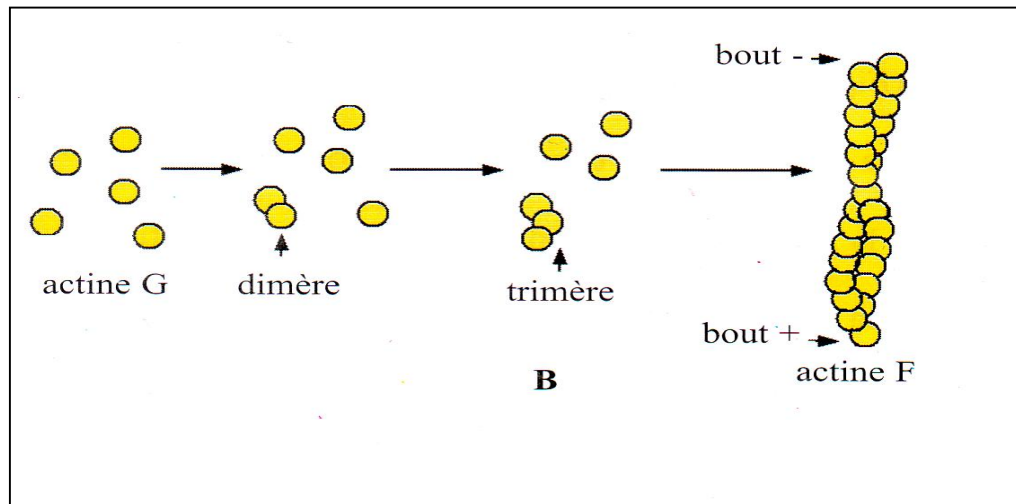


Figure4. Assemblage schématique des microfilaments d'actine.

### 3.2.2. Les protéines associées aux MFs

Les MFs nus et libres dans le cytoplasme ne peuvent accomplir aucune activité. De nombreuses protéines s'associent aux MFs pour modifier leur propriétés et leur permettent d'assurer des fonctions diverses (figure 5). Les principales protéines de liaisons aux MFs sont :

- Les protéines de réticulation ou de rassemblement : elles associent les MFs pour donner des gels tridimensionnels (**filamine**) ou bien pour former des faisceaux ou des câbles serrés ( $\alpha$  **actinine**, **fimbrine**, **villine**) ;
- Les protéines de stabilisation ou de fragmentation : les premières protègent et consolident les MFs en formant un manchon autour d'eux (**tropomyosine**) ; les secondes, au contraire, les fragmentent en courts morceaux (**gelsoline**) ;
- Les protéines de coiffage : elles se fixent aux extrémités des MFs et les empêchent de se polymériser. Certaines d'entre elles ancrent, par exemple, les MFs à la membrane plasmique par leur extrémité (+) (**vinculine**) ;
- Les protéines de type **myosine** des cellules musculaires striées ou lisses : elles s'associent à l'actine pour assurer la contraction par glissement des 2 types de filaments les uns par rapport aux autres ;
- Les protéines d'ancrage aux membranes comme la **vinculine**

Toutes ces protéines qui contrôlent l'association, l'allongement, le glissement, ... des MFs sont-elles même sous la dépendance d'autres facteurs comme le pH, les ions  $Ca^{2+}$ , la température, ...



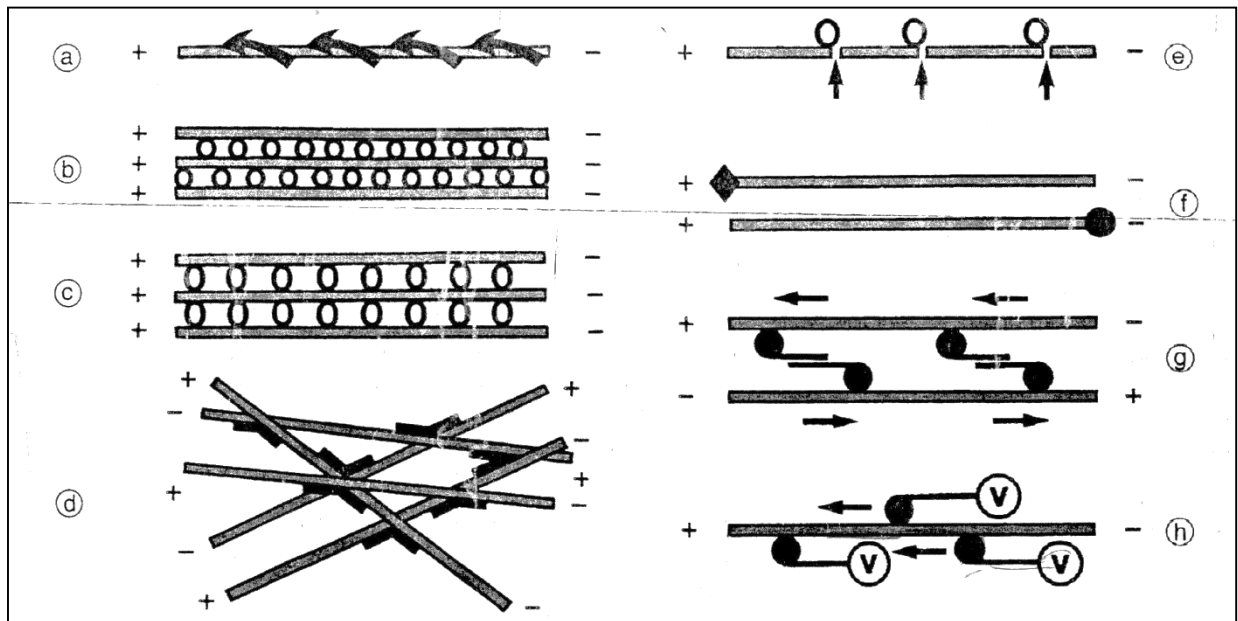


Figure 5. Mode d'action de quelques protéines de liaison à l'actine

### 3.2.3 . Rôles des MFs : ils interviennent essentiellement dans :

- **La contraction musculaire** : les myofibrilles correspondent aux éléments contractiles des cellules de muscles squelettiques, et sont constitués de filaments fins d'actine intercalés entre les filaments épais de myosine. La contraction musculaire se fait par glissement des filaments d'actine entre les filaments épais de myosine, sans modification de leur longueur. Les mouvements de contraction et de relaxation des fibres sont régulés par le calcium et l'ATP.
- **Les mouvements des cellules non musculaires** : la présence de protéines contractiles comparables à l'actine et à la myosine dans le cytoplasme des cellules non musculaires peut assurer :
  - Des mouvements amiboïdes des cellules ;
  - Des courants cytoplasmiques entraînant le flux des organites ;
  - Les mécanismes assurant l'exocytose des produits de sécrétion ou des déchets ;
  - Le phénomène de cytotdiérèse pendant la mitose.

### 3.2.4. Drogues perturbant les MFs

- **Les cytochalasines** extraites de champignons microscopiques, en se fixant sue l'extrémité (+) des MFs, empêchent la fixation de nouvelles molécules d'actine G : elles empêchent donc la polymérisation des MFs.

- **Les phalloïdines** : inhibent la dépolymérisation des Ms.

### 3.3. Les filaments intermédiaires (FIs)

#### 3.3.1. Structure

Ce sont des fibres protéiques de 8 à 12nm de diamètre ayant l'aspect de cordes. Ils constituent les éléments les plus stables du cytosquelette et sont particulièrement nombreux dans les cellules soumises à de fortes tensions (cellules épithéliales, musculaires,...). Les FIs ont été décrits depuis longtemps dans 2 types majeurs de cellules animales : les cellules épithéliales des vertébrés, en particulier les cellules épidermiques et leurs dérivés (cheveux, ongles, écailles,...), et les cellules nerveuses (neurones et cellules gliales). Ces FIs ont été décrits sous le nom de tonofilaments de kératine et de neurofilaments ; ces derniers s'organisent en faisceaux épais (neurofibrilles) bien visibles dans le corps cellulaire et dans les prolongements nerveux. Pratiquement tous les types cellulaires animaux contiennent des FIs.

#### 3.3.2/- Protéines constitutives des FIs

Les protéines fibreuses qui se polymérisent pour donner des filaments intermédiaires sont extrêmement diverses constituant ainsi une famille très hétérogène. Les FIs interagissent avec les MTs par l'intermédiaire d'une protéine la kinésine. Les réseaux de FIs, spécifiques des cellules animales, présentent de grandes différences, au plan moléculaire, avec ceux constitués par les MTs et les MFs :

- Ils sont constitués de **monomères** qui sont des **molécules fibreuses** et non globulaires ;
- Les molécules élémentaires sont spécifiques de types cellulaires particuliers ;
- Les FIs sont chimiquement et structuralement très **stables** et ne présentent pas les aspects dynamiques décrits pour les 2 autres réseaux. Leur auto assemblage ne nécessite aucun apport d'énergie chimique.

On distingue six grandes familles présentant une spécificité tissulaire plus au moins grande :

- **Les kératines** spécifiques des cellules épithéliales et des dérivés épidermiques tels que les cheveux, les poils et les ongles (voir figure.3) ;
- **Les protéines des neurofilaments** au nombre de 3, spécifiques des neurones ;
- **La desmine** spécifique des cellules musculaires lisses, cardiaque et striées ;
- **La vimentine**:est présente dans de très nombreuses cellules d'origine mésodermique : fibroblastes, adipocytes, cellules endothéliales ;
- **Les lamines nucléaires**, rencontrées dans la lamina du noyau de toutes les cellules animales



➤ **La protéine fibrillaire gliale acide** : spécifique de certaines cellules gliales du système nerveux

### 3.3.3. Auto assemblage des FIs

Les monomères s'assemblent en dimères hélicoïdaux parallèles (extrémité N et C du même côté), puis en tétramères antiparallèles de 70 nm de long en se disposant de façon légèrement décalée. Ces tétramères se mettent ensuite bout à bout pour former un protofilament ; enfin, 8 protofilaments parallèles forment un FI. Cette disposition à base de tétramères antiparallèles fait qu'un protofilament n'est pas polarisé, contrairement aux MTs et MFs.

On ne connaît pas de drogues ou d'agents physiques capables de dégrader les FIs.

Les FIs représentent la partie stable et insoluble du cytosquelette et seraient impliqués dans la stabilité structurale de la cellule. Ils contribuent à la solidité de la cellule, alors que les MTs et les MFs déterminent la forme de la cellule et régissent ses mouvements.

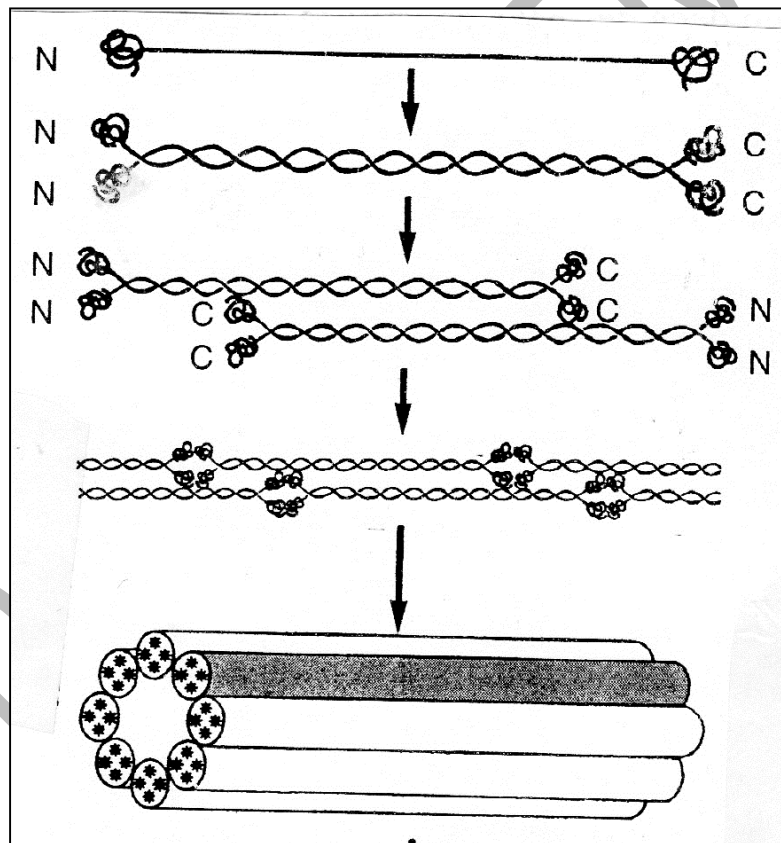


Figure 6. Organisation moléculaire des filaments intermédiaires

### 3.3.4. Fonctions

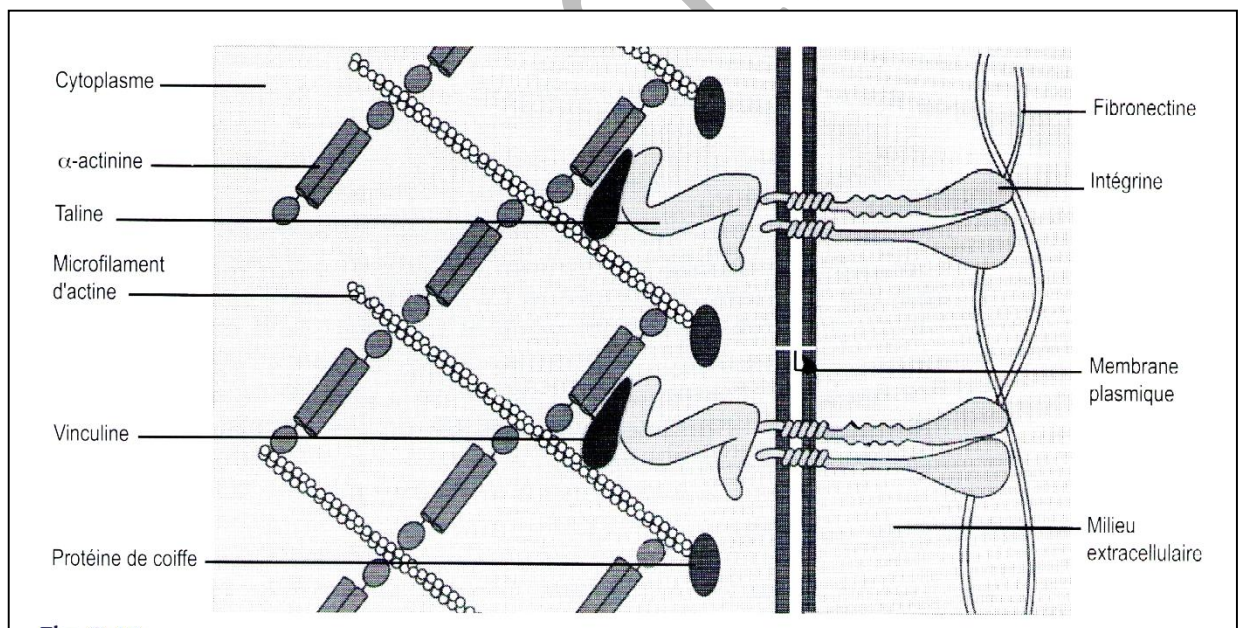
- ✓ Communication entre le noyau et la membrane plasmique.
- ✓ Communication entre cellules épithéliales par les desmosomes.
- ✓ Communication entre les cellules et la lame-basale par un héli-desmosome.

### 3.3.5. Relation entre matrice et cytosquelette

Il existe une interaction réciproque entre la MEC et les filaments d'actine intracellulaires. Les fibrilles de fibronectine extracellulaires s'assemblent parallèlement aux filaments d'actine intracellulaires. Cette connexion à travers la membrane plasmique s'établit grâce à des récepteurs protéiques de la fibronectine tels que la taline et la vinculine.

**Expérience** : quand les cellules sont traitées par les cytochalasines, les fibrilles de fibronectine extracellulaires se dissocient de la surface cellulaire car les filaments d'actine sont rompus.

Le cytosquelette des cellules ordonne donc les molécules de la MEC qui, à son tour, organise le cytosquelette des cellules voisines et propage l'information de cellule en cellule et maintient l'orientation des cellules dans les tissus et les organes au cours du développement.



**Figure 7. Faisceau d'actine et point de contact focal avec la membrane plasmique et la MEC**