

Chapitre 10 : LE CYTOSQUELETTE

Plan du cours

1. Les microtubules
2. Les microfilaments
3. Les filaments intermédiaires
4. Les interactions entre le cytosquelette et les molécules d'adhérence

Objectifs

- Étudier son adaptation permanente aux modifications environnementales
- Comprendre son importance fondamentale dans les mouvements cellulaires
- Étudier son rôle dans la communication extra et intracellulaire
- Connaître les interactions avec les molécules d'adhérence

INTRODUCTION

Le cytosquelette est un réseau complexe de fibres intracellulaires constitué de trois grandes familles de protéines : les microtubules (25 nm de diamètre), les microfilaments (7 à 9 nm de diamètre) et les filaments intermédiaires (10 nm de diamètre).

Les protéines constitutives existent sous deux formes dans la cellule : une forme monomérique soluble et dispersée dans le cytoplasme, et une forme polymérique insoluble organisée en filaments polarisés.

Le cytosquelette a pour rôles de maintenir la forme de la cellule, de permettre les mouvements cellulaires et intracellulaires et d'assurer une défense contre des agressions mécaniques. Il forme ainsi un ensemble particulièrement dynamique qui s'adapte en permanence aux modifications environnementales et présente une réelle plasticité.

Remarque : Les mouvements cellulaires sont toujours associés au fonctionnement d'un système enzymatique consommateur d'énergie et reposent sur les propriétés des protéines qui changent de conformation.

Bien que des compositions et de fonctions très différentes, les éléments du cytosquelette ont des propriétés communes. Par exemple, les microtubules et les microfilaments sont constitués d'une charpente protéique fibrillaire formée par la polymérisation d'une ou deux protéines apparentées et stabilisée par des protéines annexes.

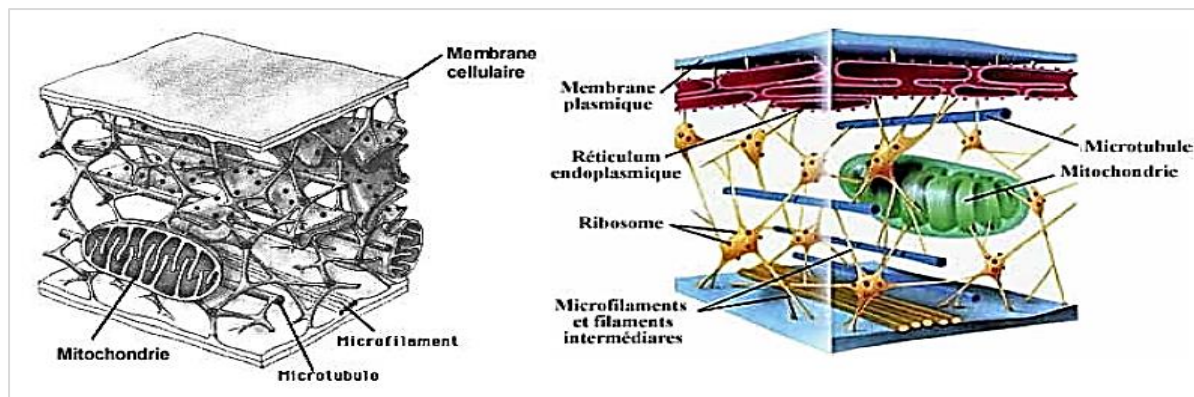


Fig.1 : Ultrastructure du cytosquelette.

1. Les microtubules

Les microtubules sont des tubes creux très fins constitués d'une protéine appelée **tubuline** qui existe sous deux formes moléculaires α et β le plus souvent chargées de GTP. Quand les molécules de tubuline s'agrègent, elles donnent naissance à des filaments (protofilaments) caractérisés par une alternance des deux types de tubuline. Dans chaque microtubule, on trouve 13 protofilaments disposés parallèlement de façon à former un tube creux de quelques microns de longueur et d'environ 25 nanomètres de diamètre extérieur.

Les microtubules sont des structures instables pouvant se dissocier brutalement. Ils sont en conséquence associés à des protéines sur toute leur longueur, ce qui réduit la probabilité de dépolymérisation. Les **MAP** (*Microtubules Associated Proteins*) modulent les propriétés dynamiques des microtubules en les stabilisant ou en stimulant leur vitesse de synthèse. A l'opposé, des "facteurs de catastrophe" les déstabilisent et permettent les modulations rapides de dynamique au cours du cycle cellulaire.

Les microtubules sont responsables de tous les mouvements intracellulaires à l'aide de protéines motrices, la **kinésine** et la **dyneïne**, qui déplacent les organites en les "tractant" le long des microtubules. Ces protéines, couplées à de l'ATP, changent de conformation de manière cyclique, ce qui leur permet de se détacher et de se fixer à un endroit plus éloigné du microtubule. C'est le cas lors de la migration des organites dans la cellule, du transport axonal dans les neurones et au cours de la séparation des chromosomes durant les divisions cellulaires.

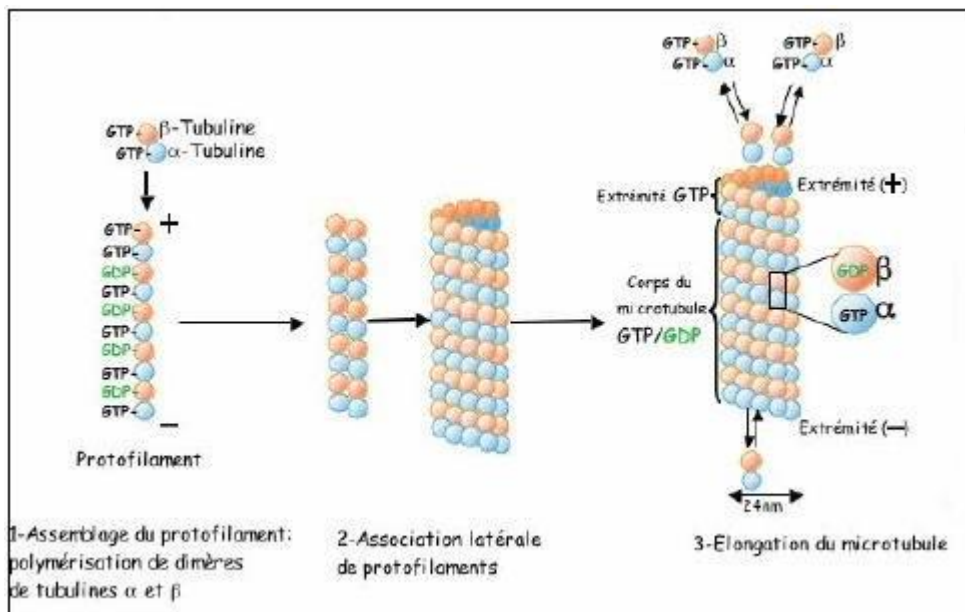


Fig.2 : Dynamique de la formation des microtubules.

1.1. Les microtubules stables

Les microtubules stables constituent les **centrioles**, les **cils** et les **flagelles**. Ils sont disposés radialement et déterminent la forme de la cellule et l'emplacement des organites. Ils sont attachés à une extrémité du centrosome à partir duquel ils prennent naissance. Ils forment un ensemble extrêmement sensible à leur environnement, lequel induit leur polymérisation et leur

dépolymérisation très rapidement. Les ions Mg^{2+} activent la polymérisation alors que les ions Ca^{2+} l'inhibent.

1.1.1. Le centrosome ou centre organisateur des microtubules (MTOC)

Dans les cellules animales, le centrosome est situé à proximité du noyau et est formé de deux centrioles positionnés perpendiculairement ; chacun étant composé de 9 triplets de microtubules. L'un est complet et l'autre en croissance.

En interphase, les microtubules rayonnent à partir du MTOC et passent en permanence par des phases d'allongement (en utilisant l'énergie issue de l'hydrolyse du GTP) et de raccourcissement. Le centrosome est responsable de la polymérisation des microtubules, de la formation et de la régulation de l'appareil de division cellulaire à l'origine d'une bipartition égale des chromosomes et chromatides. Au cours du cycle cellulaire, les centrioles se divisent en phase S sans migrer. En prophase, ils migrent avec leurs microtubules : c'est le début de la formation du fuseau de division.

1.1.2. Les flagelles et les cils

Les flagelles et les cils sont des appendices mobiles de forme allongée présents sur la face externe de certaines cellules. Ils sont soutenus par des faisceaux de paires de microtubules ancrés sur un **corpuscule basal** ou centriole qui est le **centre cinétique**. Ils sont constitués d'une gaine cylindrique enfermant un faisceau de 9 paires de microtubules formant une structure cylindrique et de 1 paire de microtubules centraux, l'ensemble formant l'**axonème**.

Les mouvements sont dus à un glissement des doublets périphériques les uns par rapport aux autres, provoquant une courbure de l'axonème. Ces glissements nécessitent l'hydrolyse d'ATP par la dynéine qui relie également les doublets entre eux. Ils provoquent des séries d'ondulations propagées de la base vers l'extrémité.

Les flagelles sont longs, peu nombreux ou unitaires (comme chez le spermatozoïde qui est la seule cellule flagellée de l'organisme humain) et indépendants alors que les cils sont courts, nombreux et présentent un mouvement ordonné en deux dimensions (dans un plan).

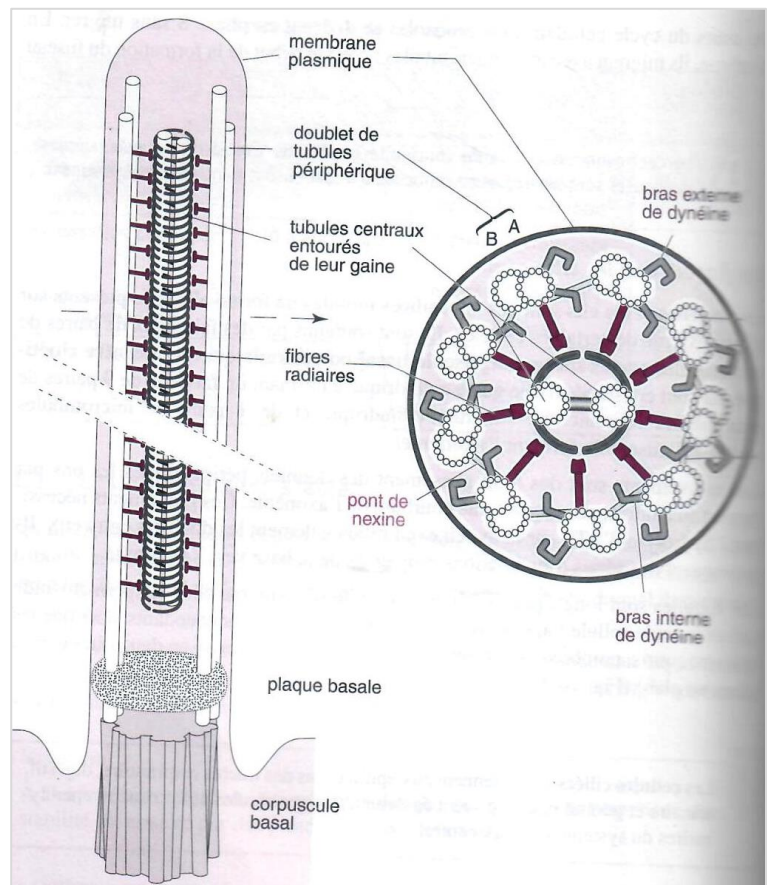


Fig.3 : Coupe longitudinale d'un flagelle ou d'un cil et coupe transversale de son axonème.

Dans le corps humain, les cellules ciliées appartiennent aux épithéliums des tractus respiratoire, digestif, urinaire et génital mais tapissent également les ventricules et les canaux épendymaires du système nerveux.

Les cils vibratiles cellulaires sont des expansions cytoplasmiques contenant des microtubules capables “d’onduler” (jusqu’à 1000 battements par minute). Le mouvement est la conséquence du glissement des microtubules les uns sur les autres et du déplacement simultané des dynéines provoquant la flexion centrale de l’axonème. Il permet la circulation du liquide à la surface du pôle apical de certaines cellules épithéliales ou des muqueuses respiratoires. Dans les bronches et la trachée, les champs de cils ondulent de manière coordonnée, ce qui entraîne le déplacement du mucus bronchique vers l’extérieur. Chez la paramécie par exemple, le battement de 4000 cils vibratiles assure la prise de nourriture et la locomotion et la conjugaison (reproduction sexuée par fécondation réciproque).

1.2. Les microtubules labiles

Les microtubules labiles sont libres et répartis dans tout le cytoplasme. Ils forment les asters des cellules animales en division, constituent le fuseau de division ainsi que la manchette des spermatides. Ils sont également présents dans les prolongements neuronaux.

1.2.1. La migration des organites dans la cellule

La dynéine et la kinésine sont reliées par une de leurs extrémités à des structures intracellulaires telles que le réticulum endoplasmique, l’appareil de Golgi, la membrane plasmique, les vésicules de sécrétion ou les neurofilaments. Leur autre extrémité est attachée aux microtubules. Leurs mouvements de semi-rotation à la surface des microtubules permettent le déplacement des organites. Le mouvement des deux protéines motrices est souvent opposé. C’est notamment le cas dans le transport axonal.

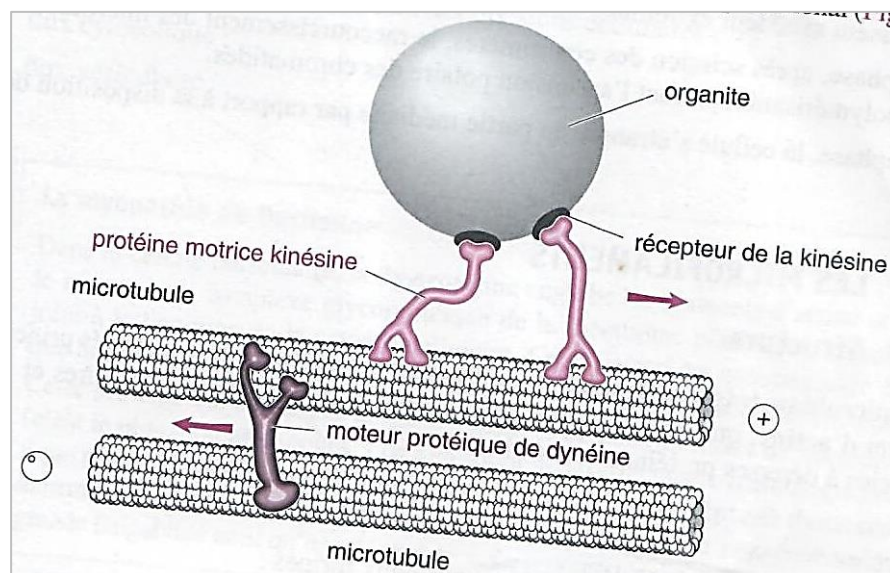


Fig.4 : Schéma d’une dynéine et d’une kinésine.

12.2. La séparation des chromosomes lors des divisions cellulaires

- La formation du fuseau de division

L'appareil de division cellulaire est formé d'un fuseau central et d'une paire d'asters rayonnant de chaque centrosome vers le cortex.

Le centrosome permet la nucléation des microtubules et la mise en place du fuseau de division. En début de division, des protéines se réunissent autour des centrioles, permettant la formation des deux centrosomes. Chaque centrosome se dirige vers un pôle de la cellule alors que, simultanément, des microtubules astériens sont polymérisés et prennent une disposition rayonnante autour de chacun d'eux. Les asters formés continuent leur déplacement, tandis que la polymérisation d'autres microtubules se poursuit et permet la formation des fibres du fuseau.

Le fuseau de division est une structure bipolaire constituée de deux réseaux symétriques et antiparallèles. L'une des extrémités interagit avec les chromosomes et l'autre est ancrée aux pôles. Cette organisation spatiale est contrôlée par des protéines motrices.

- La migration des chromosomes

En début de division (en prophase), les chromosomes sont à deux chromatides réunies par un centromère. Chaque centromère présente deux complexes protéiques appelés kinétochores qui permettent la polymérisation de microtubules kinétochoriens, lesquels se disposent perpendiculairement à la molécule d'ADN. La dynéine et la kinésine entraînent alors les kinétochores vers les fibres fusoriales. Les chromosomes se disposent eux-mêmes perpendiculairement aux fibres du fuseau de division et interagissent avec leur extrémité.

En anaphase, après scission des centromères, le raccourcissement des microtubules par dépolymérisation permet l'ascension polaire des chromatides.

En télophase, la cellule s'étrangle en partie médiane par rapport à la disposition des asters.

2. Les microfilaments

2.1. Structure

Les microfilaments, présents sous la membrane cellulaire, dans l'interface entre cytogel et cytosol et aux points où naissent les courants cytoplasmiques, sont des filaments protéiques de 5-6 nanomètres de diamètre, constitués d'une protéine appelée actine contenue en grande quantité dans les muscles.

2.1.1. L'actine

L'actine existe dans toutes les cellules sous deux formes :

- L'actine G (globulaire) dont la forme permet de fixer une molécule d'ATP
- L'actine F (fibrillaire) obtenue par polymérisation de l'actine G en présence d'ions Ca^{2+} .

Chaque molécule d'actine comporte un ion Mg^{2+} séquestré par de l'ATP ou de l'ADP.

Les filaments d'actine sont maintenus entre eux par des protéines de réticulation (ou de pontage) qui permettent la formation de faisceaux et de réseaux. D'autres protéines arriment l'actine à la membrane plasmique pour former le cortex cellulaire, ce qui permet le soutien et les déformations de la cellule.

Les filaments occupent tout le cytosol et la forme de la cellule se modifie par assemblage et dépolymérisation successifs. En effet, les microfilaments fibrillaires sont instables et ont une durée de vie courte, sauf dans les cellules musculaires. Leur dynamisme est lié à la motilité cellulaire. De nombreuses protéines associées régulent ce dynamisme selon les besoins cellulaires. La forme de la cellule dépend des microfilaments associés à des protéines de liaison et des protéines membranaires, comme la forme biconcave caractéristique des hématies.

Peu de cellules ont le pouvoir de se déplacer, mais beaucoup subissent des changements de forme importants :

- Contraction musculaire ;
- Progression des prolongements neuronaux ;
- Microvillosités, pseudopodes ;
- Sillon de division lors de la cytokinèse ;
- Séparation des chromosomes lors des divisions cellulaires ;
- Flux cytosolique ;
- Flux vésiculaire.

2.1.2. La myosine

La myosine un **moteur protéique** qui glisse le long de l'actine en couplant l'utilisation de l'énergie issue de l'hydrolyse de l'ATP à des changements de conformation. C'est **une enzyme mécano-chimique**.

Toutes les myosines comportent une chaîne lourde et plusieurs chaînes légères, formant une tête portant des sites de fixation à l'actine et à l'ATP, et une queue assujettie à des mouvements d'ions Ca^{2+} . Elles assurent un attachement aux membranes plasmiques ou aux organites et forment les filaments épais de myofilaments contractiles des cellules musculaires.

2.2. Fonctions

- La migration cellulaire

L'actine sous-membranaire sert d'appui à la polymérisation de nouvelles molécules, ce qui a pour effet de repousser la membrane plasmique. Des lamellipodes se forment ainsi et se disloquent en quelques secondes. Les cellules progressent en étirant leur cytoplasme, puis en adhérant au tissu adjacent et ensuite en se rétractant et en retrouvant leur forme initiale. C'est le cas des leucocytes qui rejoignent des tissus qui sont le siège de processus inflammatoires. Ils quittent la circulation pour s'infiltrer dans les tissus, attirés par certains peptides bactériens. C'est également le cas du spermatozoïde lors de la fécondation.

- La traction sur la matrice extracellulaire

Les faisceaux contractiles d'actine sont reliés à la matrice par des molécules d'adhérence. Ils forment des fibres de tension dans les fibroblastes du tissu conjonctif, ce qui rend les cellules capables de se contracter et provoque une traction sur la matrice. La **cicatrisation** des tissus endommagés repose sur cette capacité de traction. Par l'intermédiaire de molécules d'adhérence, notamment de l'intégrine, les complexes actino-intégrine formés permettent de rapprocher les lèvres de la blessure et d'initier les processus de cicatrisation.

- La cytotdiérèse

La cytotdiérèse est la dernière étape de la division cellulaire. L'actine organisée en faisceaux et la myosine forment un anneau contractile dans le plan médian de la cellule. L'ATPase est activée par l'actine et permet l'hydrolyse de l'ATP avec libération d'énergie et la formation de complexes actine-myosine. En absence d'actine, la myosine catalyse très lentement l'hydrolyse de l'ATP (4 molécules par heure) alors qu'activée par l'actine, elle catalyse l'hydrolyse de 20 molécules d'ATP par seconde. Les têtes de myosine se propulsent alors de 11 nm par ATP consommé, ce qui induit le glissement des filaments contractiles.

La concentration des fibres permet l'invagination de la membrane plasmique et la séparation des deux cellules filles.

- Les microvillosités

Elles possèdent une armature constituée de filaments d'actine organisés en faisceaux parallèles et stabilisés par des protéines de coiffage. Les faisceaux sont ancrés sur l'actine corticale, ce qui permet le maintien de la forme de la microvillosité. En effet, la membrane phospholipidique est fragile et les excroissances membranaires ne peuvent résister seules aux tractions subies par la cellule. Les filaments d'actine assurent cette solidité.

- Le maintien de l'intégrité tissulaire

Les filaments d'actine sont un composant important de la ceinture d'adhérence. Ils associent les éléments du cytosquelette des cellules adjacentes, ce qui permet aux épithéliums de résister aux agressions mécaniques.

Remarque : Les faisceaux contractiles des ceintures sont à l'origine des mouvements tissulaires au cours de l'embryogenèse, et notamment lors de la formation du tube neural.

- La contraction musculaire

Les molécules d'actine constituent les filaments fins des myofibrilles (éléments contractiles des myocytes). Chaque fibre (cellule) musculaire renferme plusieurs milliers de myofibrilles, d'un diamètre de 1 à 2 μm , soit 100 millions par cm^2 de muscle. Un filament fin est composé de longs polymères d'actine enroulés autour d'une protéine fibrillaire-la tropomyosine. Ce complexe, se positionnant tous les 40 nm, régule la contraction en fixant les ions calcium.

Le filament épais est composé de myosine et de protéine C (qui assure la cohésion du filament). La myosine a une forme en "canne de hockey" et possède sur sa "tête globuleuse" un site enzymatique ATPasique.

Les myofilaments d'actine et de myosine sont organisés en unités contractiles répétés-les **sarcomères**-délimités par deux lignes Z d'actine.

La contraction du sarcomère est déclenchée par une augmentation de la concentration des ions Ca^{2+} sarcoplasmiques. L'arrivée du message nerveux au niveau de la plaque motrice des cellules musculaires striées provoque l'exocytose du neuromédiateur excitateur : l'acétylcholine.

La dépolarisation provoque systématiquement un potentiel d'action musculaire car le seuil d'excitabilité des myocytes est très bas. Ces messages électriques musculaires se propagent jusqu'à la membrane du réticulum sarcoplasmique (par les tubules en T du sarcolemme). L'ouverture des canaux voltage-dépendants situés dans la membrane du réticulum est suivie d'une sortie d'ions calcium dans le sarcoplasme.

Remarque : Ce processus se retrouve dans toutes les cellules dont l'activité est Ca^{2+} dépendante. C'est le cas de nombreuses cellules endocriniennes.

Au repos, l'une des troponines des complexes tropomyosines, qui est inhibitrice, empêche la formation des ponts d'acto-myosine en recouvrant les sites de fixation de la myosine sur l'actine.

Lors de l'augmentation du taux de calcium sarcoplasmique, les ions se fixent sur la troponine C, ce qui provoque une modification de configuration tridimensionnelle et libère le site de fixation.

Les ponts d'acto-myosine se forment, l'hydrolyse de l'ATP fournit de l'énergie entraînant la rotation des bras de myosine et le glissement des myofilaments de myosine sur l'actine : il y a raccourcissement du sarcomère.

Le relâchement se produit lors de la fixation de nouvelles molécules d'ATP sur les têtes globuleuses de myosine et du « recaptage » des ions Ca^{2+} par le réticulum.

Remarque : La rigidité cadavérique dans les quelques heures qui suivent la mort est due aux ponts d'actomyosine qui restent figés. En effet, l'arrêt des fonctions circulatoires et cardiaques stoppe la respiration cellulaire et la synthèse d'ATP.

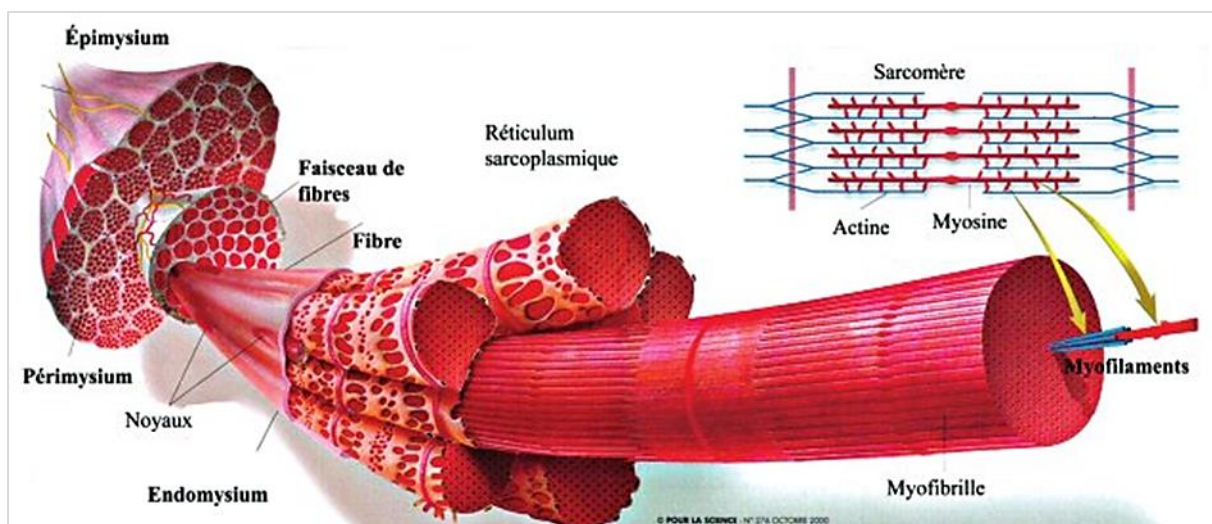


Fig.5 : Schéma d'une fibre musculaire.

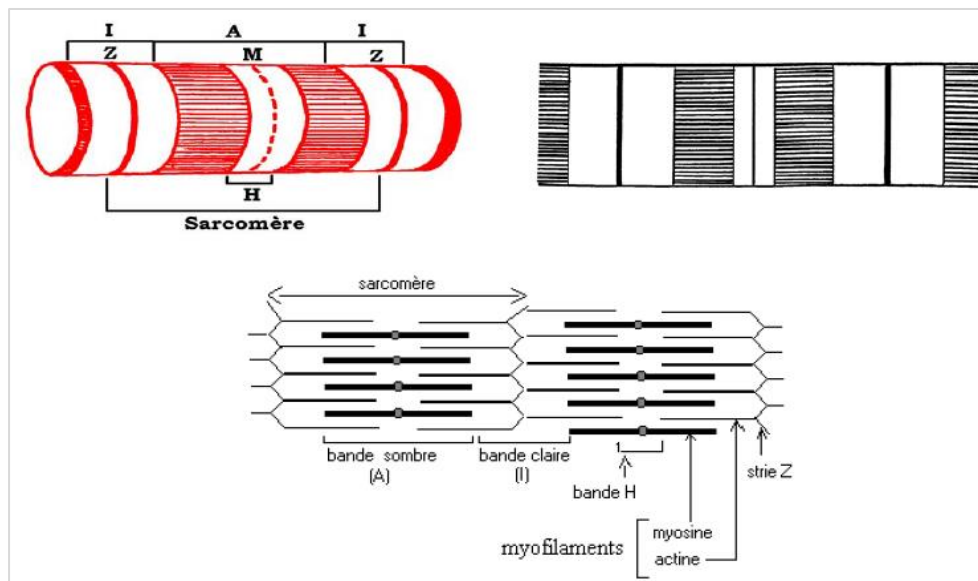


Fig.6 : Ultrastructure du sarcomère.

Les muscles ont la propriété de modifier leur structure afin de s'adapter aux variations permanentes du travail sollicité par l'organisme. Les cellules musculaires sont multinucléées, ce qui permet des activités de transcription, et donc de traduction protéique intenses. La synthèse des myofilaments est accrue lors d'un entraînement physique. D'autre part, les myocytes sont entourés de petites cellules ne possédant qu'un noyau, les **cellules satellites**. Lors d'une demande de synthèse protéique, ces cellules font pénétrer leurs noyaux dans les fibres musculaires, lesquels participent alors aux synthèses.



L'intégrité des cellules musculaires est touchée lors de l'apparition de courbatures. L'acide lactique n'est pas responsable des douleurs ressenties qui sont les plus intenses dans les 12 à 48 heures après l'arrêt de l'activité physique, alors qu'il a disparu dans l'heure qui suit l'arrêt de l'exercice.

Sous l'effet de la tension exercée sur les sarcomères, les filaments de desmine se rompent, provoquant la déstructuration des myofilaments. D'autre part, les membranes plasmiques des cellules musculaires sont le siège de microfissures. Les zones lésées induisent localement la mise en place de réactions immunitaires permettant la cicatrisation des fibres musculaires.

3. Les filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires sont des fibres possédant une structure secondaire en hélice α , s'opposant aux forces d'étirement qui s'exercent sur la cellule et contribuant à la formation des desmosomes, notamment au niveau du tissu épithélial. Selon les cellules, ces filaments sont constitués de protéines différentes et, de ce fait, leurs appellations sont variables : neurofilaments dans les neurones ; desmine dans les cellules musculaires ; ou encore filaments de kératine dans les cellules épithéliales. On les trouve également dans le noyau, au niveau de la lamina accolée à la membrane interne, où ils constituent le nucléosquelette.

3.1. La kératine

La cytokératine est présente au niveau de jonctions cellulaires telles que les desmosomes et les hémidesmosomes où elle maintient l'intégrité des épithéliums et renforce leur résistance. La kératine proprement dite, qui n'est pas située dans le cytoplasme des cellules, est élaborée par les kératinocytes et les follicules pileux. Elle forme de longs filaments ou tonofilaments localisés dans les couches superficielles de l'épiderme, les ongles et les cheveux. Sa synthèse active provoque la mort des cellules qui restent assemblées par des desmosomes et constituent la couche cornée et les éléments pileux. Les fibres de kératine sont reliées entre elles par des ponts disulfure. La distribution et le nombre de ces ponts déterminent l'aspect des cheveux : **lisses, bouclés ou frisés**. Les permanentes du coiffeur permettent l'établissement de ces ponts à l'aide de produits oxydants.

3.2. La vimentine

Elle est présente dans les cellules conjonctives telles que les fibroblastes et les cellules endothéliales des vaisseaux et dans quelques cellules épithéliales. Elle est en lien avec l'enveloppe nucléaire et la membrane plasmique et maintient en place le noyau et les organites. Dans les adipocytes, elle entoure les gouttelettes lipidiques et les empêche ainsi de fusionner entre elles et avec la membrane plasmique.

3.3. La desmine

On la trouve dans les cellules musculaires striées au niveau des stries Z. Elle unit tous les disques Z voisins de chacune des myofibrilles et permet ainsi la coordination des contractions. Elle est également présente dans les cellules musculaires lisses où elle relie les éléments contractiles à la membrane plasmique.

3.4. La lamine

Elle est présente dans toutes les cellules nucléées et soutient l'enveloppe nucléaire. Elle forme le nucléosquelette. Les molécules d'ADN sont reliées à ce nucléosquelette par leur extrémité monocaténaire. La lamine intervient dans la reconstitution des noyaux après les divisions cellulaires et sa phosphorylation permet l'insertion des microtubules et la formation du fuseau de division.

3.5. Les neurofilaments

Ils participent à la rigidité et à la résistance des prolongements neuronaux en association avec les microtubules, ainsi qu'au déplacement des molécules du péricaryon jusqu'à l'arborisation terminale. Dans les cellules gliales et notamment les astrocytes, une protéine fibrillaire gliale acide ou GFAP assure le maintien cellulaire

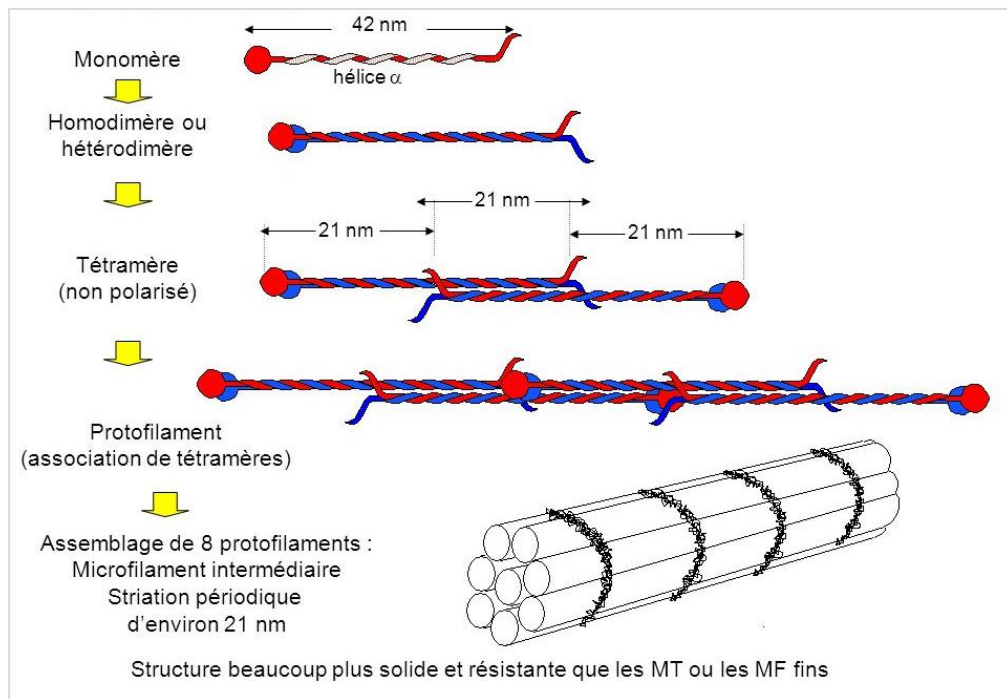


Fig.7 : Assemblage des filaments intermédiaires.