

Cytosquelette

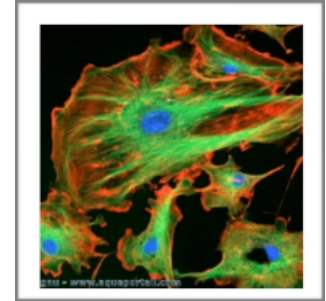
I/Généralités sur le cytosquelette

Définition

= Réseau complexe étendu et dynamique de filaments et de tubules protéiques.

Il s'étend dans tout le cyto, de la membrane plasmique jusqu'à la face interne de l'enveloppe nucléaire.

Les tubules et filaments sont un assemblage de protéines sous forme de monomère formant donc un polymère (monomère + monomère + monomère..).



Les structures protéiques formant le cytosquelette sont au nombre de 3 :

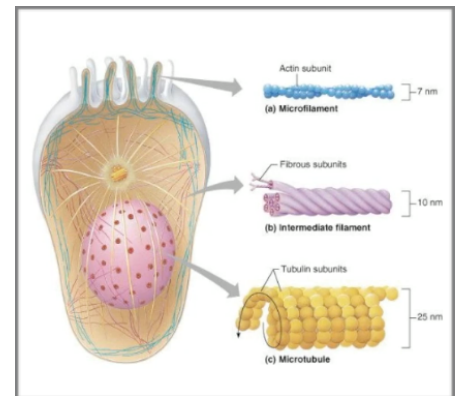
-> les microfilaments -> polymères d'actine.

-> les filaments intermédiaires dont la composition est différente selon les cellules (kératine, vimentine..)

-> les microtubules -> polymères de tubuline (tubuline alpha et beta)..

En terme de diamètre, les 3 structures sont différentes :
Actine (5-8nm) < filaments intermédiaires (10nm) < microtubules (25nm).

(en dessous de la résolution d'un microscope optique)



Fonctions du cytosquelette

2 grandes fonctions :

-> une fonction structurale : permet le maintien ou l'adaptation à l'environnement de la structure cellulaire (lui donne sa forme) ainsi que le positionnement des organites cellulaires.

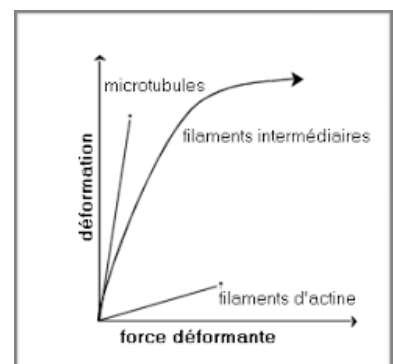
-> une fonction motrice : permet le déplacement des organites et des vésicules au sein des c (trafic intracellulaire) et déplacements des c elles-mêmes = motilité).

Propriété de résistance à la déformation

-> microtubules : facilement déformables mais très peu résistants (se cassent vite)

-> microfilaments : difficilement déformables et un peu plus résistants

-> filaments intermédiaires : très facilement déformable et très résistants.



Les différents types de filaments s'associent ou se relayent souvent pour assurer ces fonctions.

I/ Les filaments intermédiaires

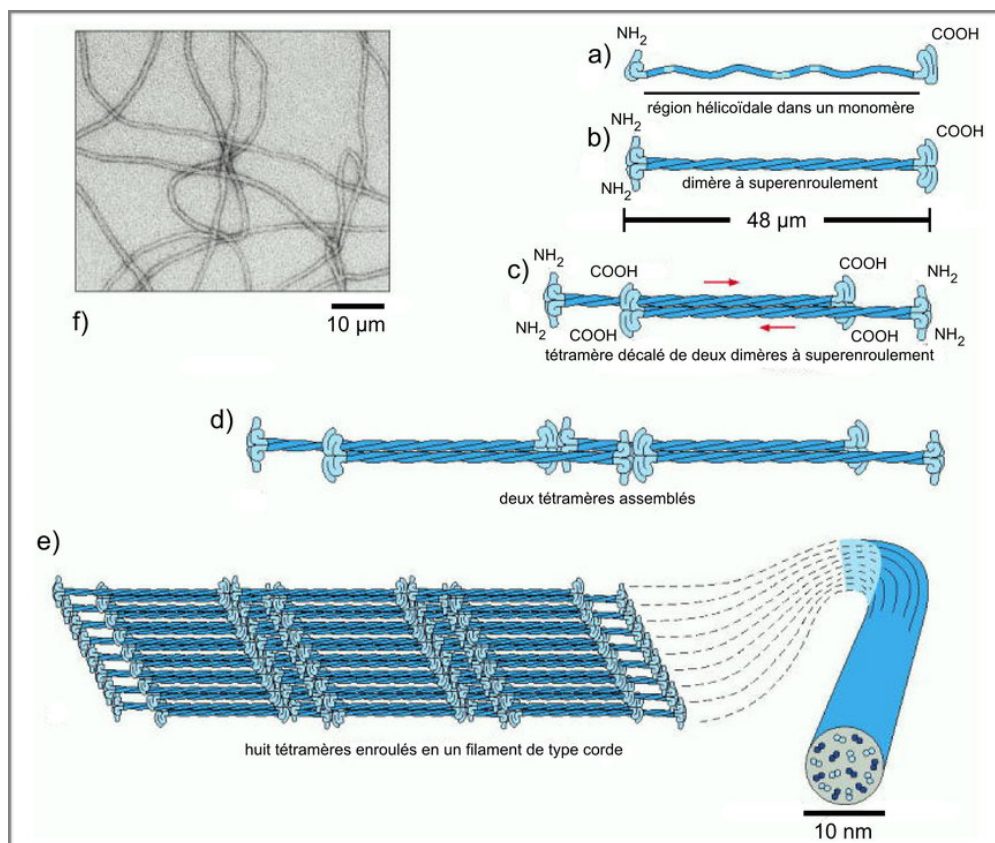
A/ Structure et assemblage

Les filaments intermédiaires sont des structures fibreuses, compactes et résistantes. Ce sont des tubes creux de 10nm de diamètre.

Ils sont formés par l'association complexe de nombreux monomères. Un monomère de FI est formé d'une région centrale très riche en hélices α , conférant une structure en bâtonnets. Cette région est également riche en répétitions heptades (coil-coil) qui favorise les interactions protéine-protéine.

L'assemblage d'un FI se fait grâce à l'enroulement successif de plusieurs monomères, ce qui lui confère sa grande résistance.

Ils s'assemblent deux à deux, formant ainsi des dimères super-enroulés. Ces dimères s'assemblent tête-bêche (un NH_2 avec un COOH et idem de l'autre côté) pour former des tétramères, qui eux-mêmes s'assemblent pour former des octamères super-enroulés. La formation d'un filament intermédiaire résulte de l'association de plusieurs de ces octamères. (8x8 monomères soit, 64 monomères pour former un FI).



B/ Diversité des filaments intermédiaires

Il existe une grande diversité de monomères de filament intermédiaires :

***Kératine** (>20 espèces) : cellules épithéliales.

- * Vimentine : cellules d'origine endodermique chez l'embryon.
- * Protéines de neurofilaments : cellules nerveuses.
- * Lames nucléaires : noyau des cellules.
- * Desmine : cellules cardiaques.
- * Lames nucléaires : lamina nucléaire

La partie centrale de ces différents monomères est quasiment identique. Ce sont les extrémités N et C-terminale des monomères qui confèrent des propriétés (localisation et fonction) différentes aux filaments intermédiaires.

C/Fonctions des filaments intermédiaires

Les FI assurent le maintien de l'architecture cellulaire et tissulaire (= fonction structurale) . Elle dépend essentiellement du type de FI:

- * Dans les épithéliums, les kératines relient les cellules entre elles par l'intermédiaire des desmosomes assurant la cohésion et la stabilité mécanique du tissu

Maladie Epidermolyse bulleuse : Mutation sur une kératine qui va avoir tendance à faire des bulles, à être fragilisée et à détacher la peau (le derme est donc exposé à tout les agents infectieux de l'environnement).

- * Dans les cellules nerveuses les neurofilaments assurent la continuité et l'élasticité des neurones.

- * Dans les noyaux, les lames assurent la stabilisation de la membrane nucléaire interne.

III/ Les microtubules

A/ Structure et assemblage

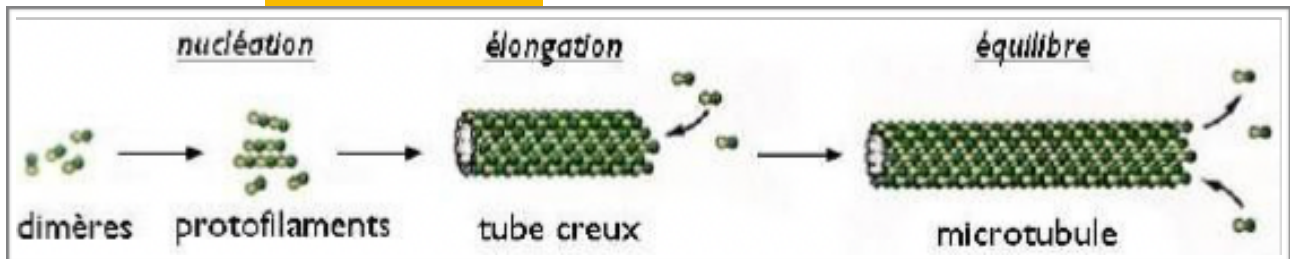
Les microtubules (MT) sont des filaments formés de deux types de monomères globulaires très semblables : la tubuline α et la tubuline β . La tubuline β contient du GTP échangeable (car une fois hydrolysé, il redevient GTP). Le GTP est, au même titre que l'ATP un nucléotide triphosphate et possède donc de l'énergie.

La formation des MT se fait en trois phases :

1. La nucléation : La tubuline α et la tubuline β s'associent pour former des hétérodimères, qui eux-mêmes s'additionnent les uns à la suite des autres (=polymérisation) donnant ainsi des protofilaments. Il se replie sur eux-mêmes pour former un tube creux, il faut 13 protofilaments pour former un tube creux.

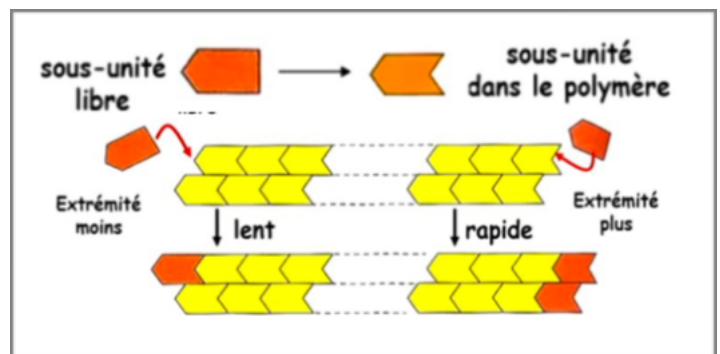
2. **L'élongation** : La polymérisation continue, cela va allonger le tube donnant ainsi naissance à un microtubule.

3. **L'équilibre** : Il existe une **concentration critique (C_c)** en dimères pour laquelle la polymérisation (gain de sous-unités) et la dépolymérisation (perte de sous-unités) s'équilibrent : on obtient alors un **MT de taille constant**.



L'assemblage des MT est asymétrique. Il existe une extrémité (+) à croissance rapide et une extrémité (-) à croissance lente (fixée dans le centrosome). Cette asymétrie est liée à des changements conformationnels des sous unités lorsqu'elles rentrent dans le polymère :

* La forme des dimères libres n'est pas favorable à leurs insertions à l'extrémité (-) du MT. Il doit donc y avoir un **changement de conformation des dimères** pour que la polymérisation puisse se faire via l'extrémité (-) contrairement à l'extrémité (+), d'où une **vitesse de formation du MT plus lente de ce côté**.



* De plus, une **hydrolyse du GTP** des tubulines en **GDP** survient peu de temps après l'association du dimère au MT. Or la forme GDP a moins d'affinité pour le polymère que la forme GTP et tend à se dissocier du MT. Puisque l'élongation du MT à l'extrémité (+) est rapide, les dimères sous forme GTP n'ont pas le temps d'être hydrolysés sous forme GDP, contrairement à l'extrémité (-) ce qui ralentit l'élongation à l'extrémité (-).

Remarque : il faut bien comprendre qu'on a affaire à deux changements conformationnels différents, un structural et un biochimique

△ Certaines drogues viennent perturber cette dynamique :

* **Colchicine** , **vinblastine** : bloquent la polymérisation des MT et entraînent une dépolymérisation.

* **Nocodazole** : provoque la **dépolymérisation** des MT

* **GTPγS** : bloque la dépolymérisation en empêchant l'hydrolyse du GTP en GDP.

* **Taxol** : paralyse les MT en bloquant à la fois la polymérisation et la dépolymérisation Bloque Tout.

Des modifications post-traductionnelles, acétylation, détyrosination, polyglutamination) peuvent moduler la stabilité des microtubules.

B/Protéines associées aux microtubules

Deux types de protéines sont associées aux microtubules :

* Des **protéines régulatrices** qui permettent la stabilisation des extrémités des MT, la formation de liaisons entre plusieurs MT, des interactions avec divers composants cellulaires.

Exemples : **MAP-2, tau.** (Alzheimer associé à un dysfonctionnement de la protéine Tau)

* Des **protéines motrices** , des moteurs moléculaires, qui assurent le transport de divers éléments le long des MT en utilisant de l'énergie (ATP). **Les dynéines de l'extrémité (+) vers l'extrémité (-) et les kinésines de l'extrémité (-) vers l'extrémité (+)**

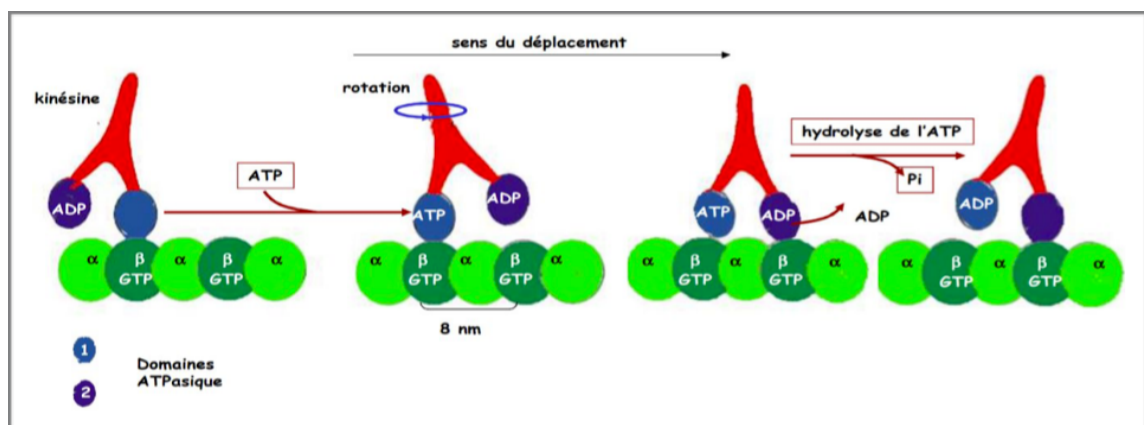
Ces protéines ont des chaînes lourdes (qui déplacent, domaine moteur) et des chaînes légères (vont permettre de reconnaître des structures qui doivent être transportés).

Moyen mnémotechnique : la **D**ynéine **D**escend (+ → -)

Mécanisme moléculaire du fonctionnement de la kinésine :

Le déplacement des moteurs moléculaires kinésines et dynéines **dépend de la production d'énergie par un domaine ATPasique.**

- La kinésine est une molécule composée de 3 domaines, un domaine adaptateur et 2 **domaines moteurs** (1 et 2) **capable d'hydrolyser l'ATP** (ce qui libère de l'énergie), ils sont dit ATPasiques
- A l'origine le domaine 1 est vide et fixé sur la tubuline β et le **domaine 2 contient de l'ADP**
- L'arrivée de l'ATP dans le domaine 1 induit un **changement conformationnel** de la kinésine => Rotation du bras arrière contenant le domaine 2 chargé d'ADP, qui passe en avant
- Départ de l'ADP du domaine 2 induit l'**interaction avec la sous unité β suivante**
- Hydrolyse de l'ATP (qui s'en va) du domaine 1** qui n'interagit donc plus avec l'actine => retour en **conformation initiale**, un nouveau cycle peut commencer



C/Fonctions des microtubules

*Rôle principal des MT = le **trafic intracellulaire** (=fonction motrice : exocytose et endocytose), c'est-à-dire le transport de vésicules, d'ARNm, de complexes chromosomes/protéines associées, de virus (HIV par exemple qui vont prendre les microtubules pour aller vers le noyau et se répliquer).

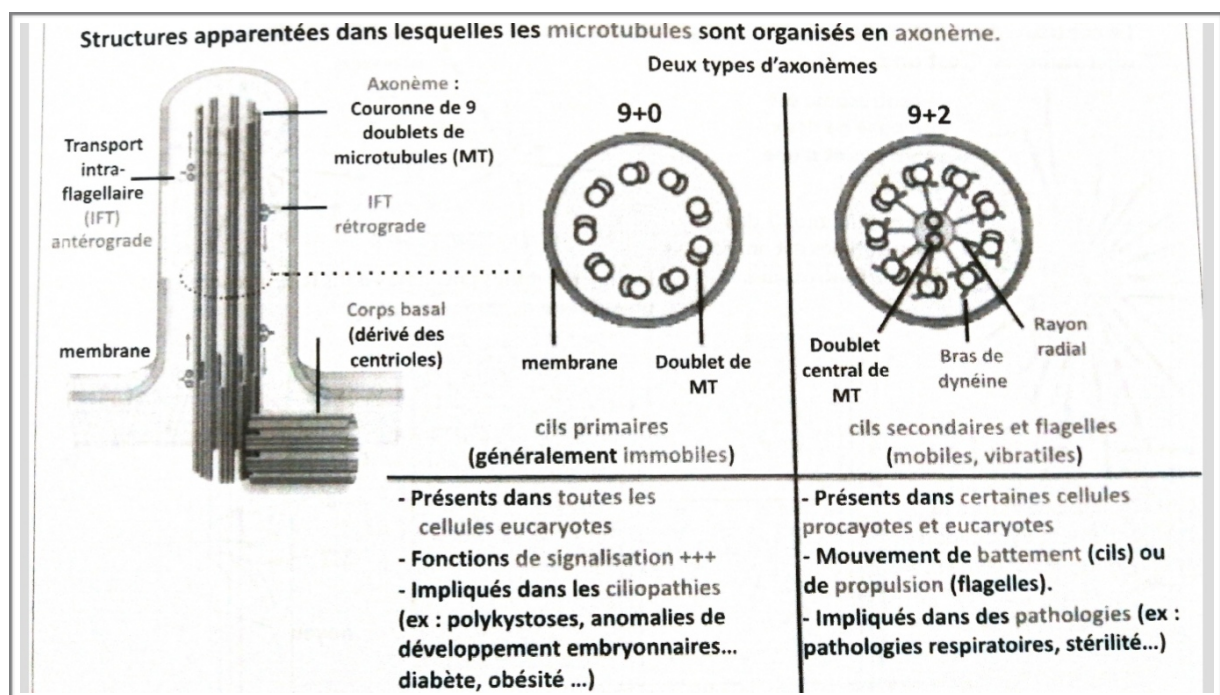
Trafic antérograde : kinésine et trafic rétrograde : dynéines.

*Les MT ont également un rôle d'organisation du cytosol et des compartiment membranaires. In vivo l'extrémité (-) des MT est enchâssée dans le centrosome .

Le centrosome est le centre nucléateur des MT et le principal centre organisateur de la cellule . Il supporte l'asymétrie des MT, en effet in vivo les **MT étant enchâssés dans le centrosome** ont une **dynamique plus importantes**. Cette dynamique assure le positionnement des organites intracellulaire.

* A l'origine de structures des cils et des flagelles (formes spécialisées)

Structure apparentées dans lesquelles les microtubules sont organisés en **axonème**.



IV/Les microfilaments d'actine

A/Structure et assemblage

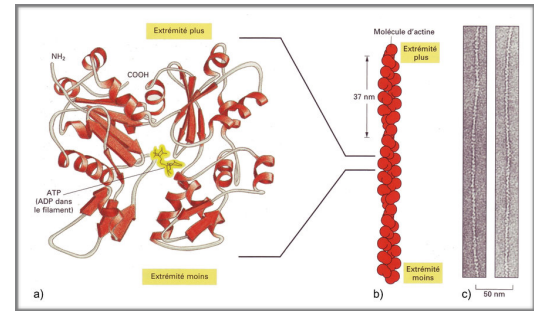
L'assemblage des microfilaments (MF) est similaire à celui des microtubules. La polymérisation se réalise par ajout de monomères d'actine aux deux extrémités, mais se fait de façon asymétrique puisque la croissance est plus rapide à l'extrémité (+) qu'à l'extrémité (-).

Il existe toutefois quelques différences avec l'assemblage des microtubules :

- * Tous les monomères d'actine sont identiques (pas de monomère α et β).

- * Ces monomères renferment une molécule d'ATP échangeable

- * Une fois polymérisé, le MF forme un tube plein (et non creux) de 8 nm



- * La polymérisation se fait plus lentement que pour les μ T.

Lorsque les deux extrémités du MF sont libres et que les conditions de concentration intracellulaire d'actine sont favorables, l'association et la dissociation aux deux extrémités se fait à la même vitesse. Dans ce cas particulier, la longueur du filament reste constante mais le filament se déplace en glissant : c'est ce qu'on appelle le « treadmilling ».

Certaines drogues viennent perturber la dynamique des MF :

- * **Cytochalasines** : bloquent la polymérisation en se fixant sur l'extrémité (+) et en empêchant addition de nouveaux monomères.

- * **Phalloïdine** : bloquent la dépolymérisation. (Pas de depoly)

B/Protéines associées aux microfilaments d'actine

Les faisceaux larges sont retrouvés dans les plaques d'adhésion focales.

Nom de la protéine	Fonction	Protéine participant :
Profiline et ARP 2/3	Favorisent la polymérisation des microfilaments	à la dynamique des MF
ADF et cofiline	Coupe et dépolymérise les MF	
Thymosine	Bloque la polymérisation des MF par rétention des monomères d'actine	
Gelsoline	Fragmentation des MF	À l'homéostasie des MF
Fimbrine et villine	Formation de faisceaux serrés	
α-actinine	Formation de faisceaux larges	
Filamine	Réticulation (formation de réseaux)	
Spectrine et dystrophine	Ancrage des MF à la membrane cellulaire	
Myosine II (longue queue)	Contraction musculaire (activité ATPasique)	À l'organisation des MF
Myosine I,V (queue courte)	Mouvement sur les MF (Activité ATPasique)	
Tropomyosine	Consolidation des MF	

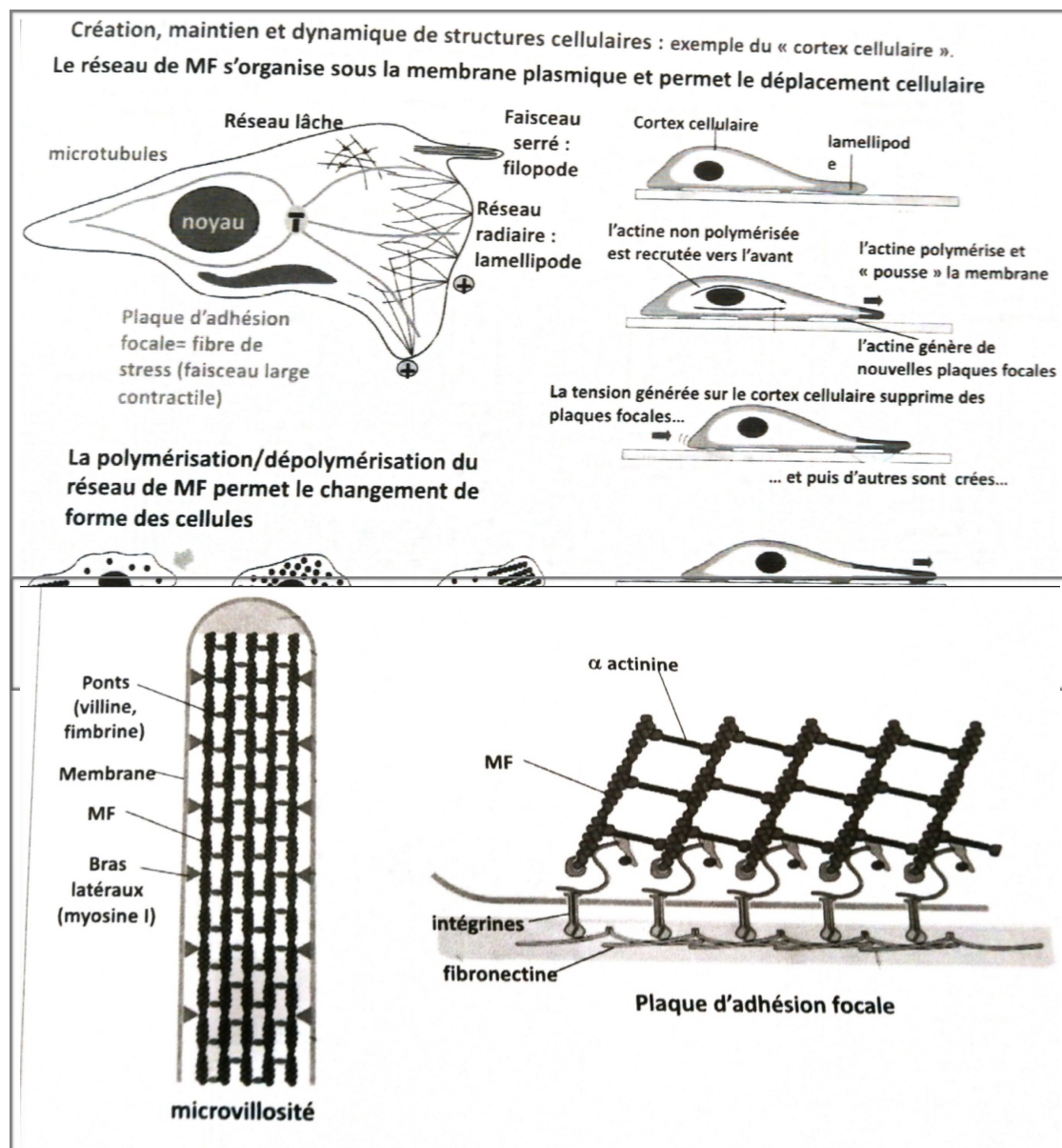
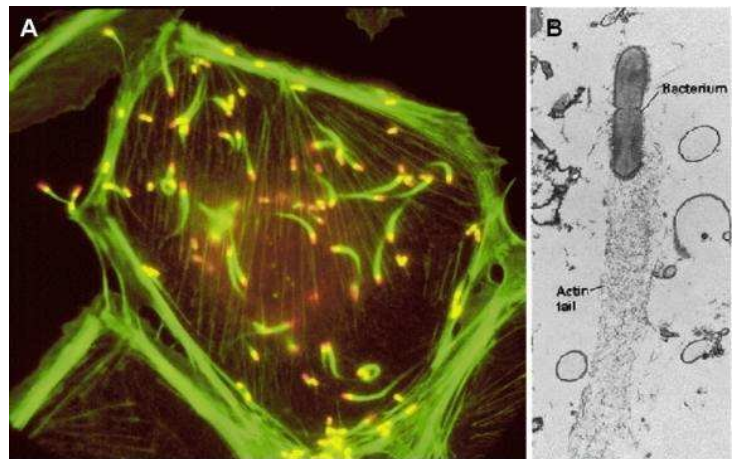
Fonctions des microfilaments d'actine

Le réseau de microfilament s'organise sous la membrane plasmique et permet le déplacement cellulaire et le changement de forme des cellules.

Les fonctions du réseau de microfilaments sont étroitement dépendantes des protéines associées.

*Ils jouent un rôle dans la création et le maintien de structures cellulaires : stéréocils, filopodes, lamellipodes et plaques d'adhésion focales (α -actinine).

*Les microfilaments peuvent aussi avoir une fonction motrice pour certaines bactéries capables de recruter l'actine cellulaire pour se propulser et passer d'une cellule à l'autre (on parle alors de comète d'actine). Ils peuvent également avoir un rôle dans le trafic intracellulaire



Type de filament	Filament intermédiaire	Microtubule	Microfilament
Diamètre	10 nm	25 nm	8 nm
Structure	Monomères différents selon le type de filament (kératine principalement)	Monomères de tubuline (tubuline α et β)	Monomères d'actine
Assemblage	Par enroulement successif de plusieurs monomères	Par polymérisation et dépolymérisation des monomères (assemblage asymétrique)	Par polymérisation et dépolymérisation des monomères (assemblage asymétrique)
Protéines associées	-	Protéines régulatrices (MAP-2 ; tau) Protéines motrices (kinésine, dynéine)	Homéostasie des MF (profiline, thymosine, tropomyosine, gelsoline) Organisation des MF (fimbrine, villine, α -actinine, filamine, spectrine, dystrophine) Fonctions motrices des MF (tropomyosine, myosine) <i>Voir tableau page précédente</i>
Localisation	De la périphérie (membrane plasmique) vers le centre	Du centre (centrosome) vers la périphérie	Sous la membrane plasmique
Fonction	Structurale (maintien de l'architecture cellulaire et tissulaire)	Motrice (trafic intracellulaire) Structurale (positionnement des organites intracellulaires)	Structurale (création et maintien des structures cellulaires) Motrice (motilité, trafic bactérien)