

UNIVERSITE D'ALGER I Benyoucef Benkhedda
FACULTE DE MEDECINE ZIANIA

COURS DE PREMIERE ANNEE DE MEDECINE DENTAIRE

CHAPITRE V:

LE CYTOSQUELETTE

Année : 2022/ 2023

Conçu par Dr BENZINE- CHALLAM H.

Objectifs spécifiques

- 1. Définir le terme cytosquelette.**
- 2. Citer les éléments composant le cytosquelette: microtubules (MT), microfilaments fins d'actine (Mf), filaments épais de myosine et les filaments intermédiaires.**
- 3. Citer les techniques d'étude ainsi que leurs aspects en microscopie électronique .**
- 4. Indiquer leurs distributions dans quelques types cellulaires.**
- 5. Donner la classification des MT**
- 6. Citer la composants moléculaires des MT labiles**
- 7. Décrire le processus de leur néoformation**
- 8. Donner leurs propriétés physiologiques: polarité, sensibilité à certaines drogues**
- 9. Indiquer les rôles des MT labiles**
- 10. Citer une pathologie humaine liée au dysfonctionnement des MT labiles**

Objectif 1:
Définir le terme cytosquelette

Qu'est ce que le cytosquelette?

Le cytosquelette est un réseau complexe hautement organisé composé de structures protéiques et occupant tout le hyaloplasme et le nucléoplasme des cellules eucaryotes. Il est présent en partie dans les erythrocytes et absent chez les procaryotes et les virus.

Objectif 2:

Citer les éléments du cytosquelette

Les éléments du cytosquelette sont:

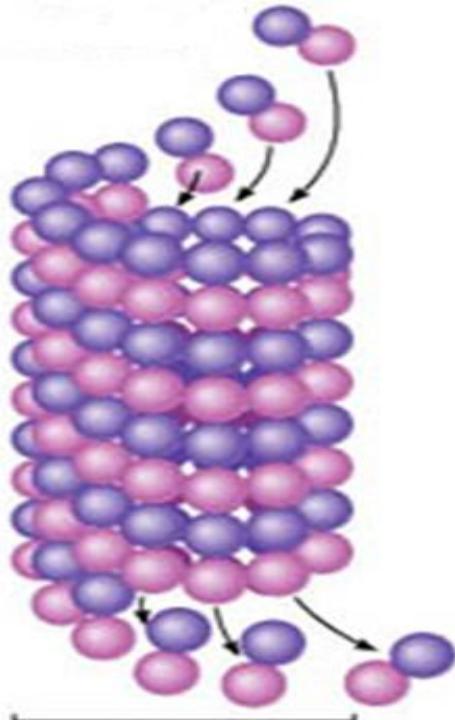
1. Microtubules (MT: 25 nm de diamètre en moyenne)

2. Microfilaments d'actine (Mf: 7 à 9 nm de diamètre)

3. Filaments épais de Myosine (10 à 15 nm de diamètre)

4. Filaments intermédiaires (Fl: 8 à 10 nm de diamètre)

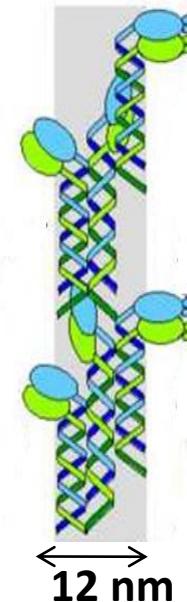
Aspects schématiques ultrastructuraux des éléments du cytosquelette.



Eléments
tubulaires
(MT)



Filaments intermédiaires



Filament de
myosine

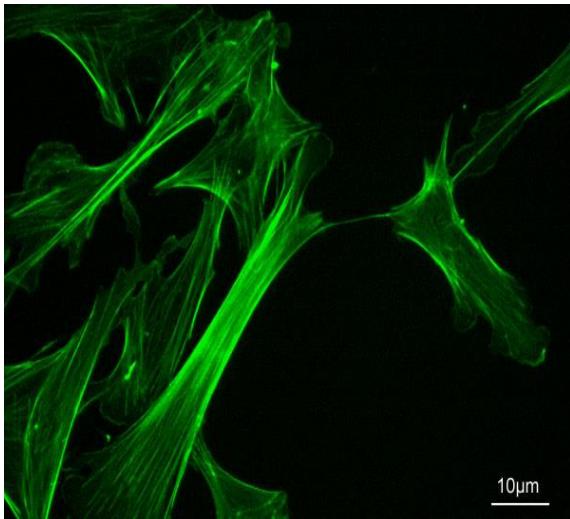


Microfilaments

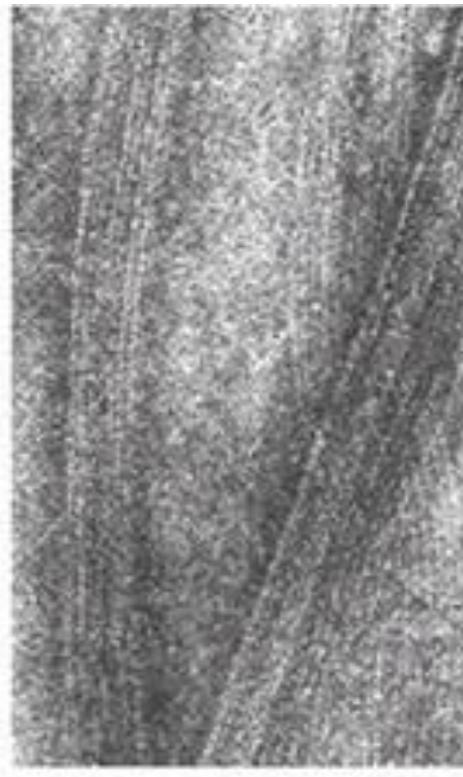
Eléments filamentaires (Fl + Filaments de Myosine + Mf d'Actine)

Objectif 3:
Indiquer les techniques d'étude et les
aspects en microscopie électronique

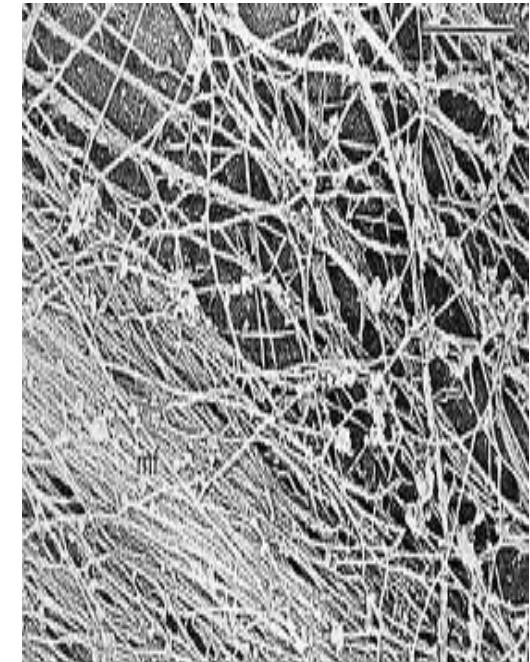
Aspects filamentaire et tubulaire du cytosquelette en microscopie électronique (Figure 5/3).



Immunofluorescence:
aspect filamentaire

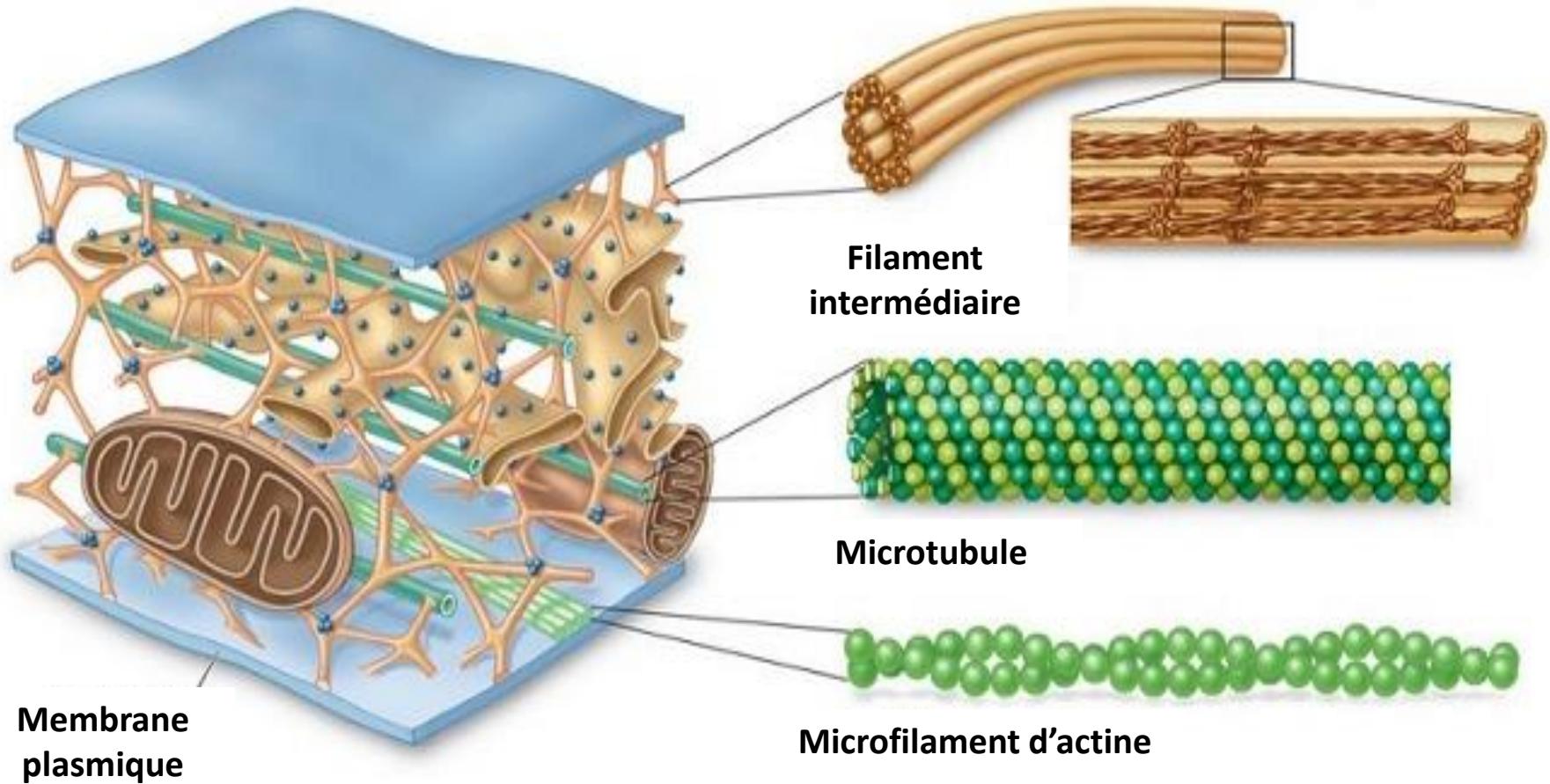


MET après
coloration
positive : aspect
tubulaire



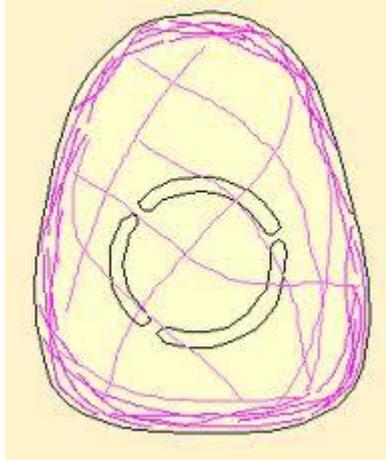
MEB (Technique des
répliques) : aspect
réseau des
structures
tubulaires et
filamentaires

Les différents éléments du cytosquelette interagissent entre eux pour constituer une réseau où sont logés des organites.

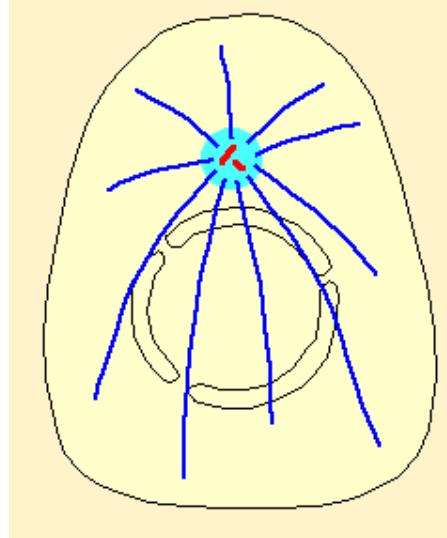


Objectif 4:
Indiquer leurs distributions dans quelques
types cellulaires.

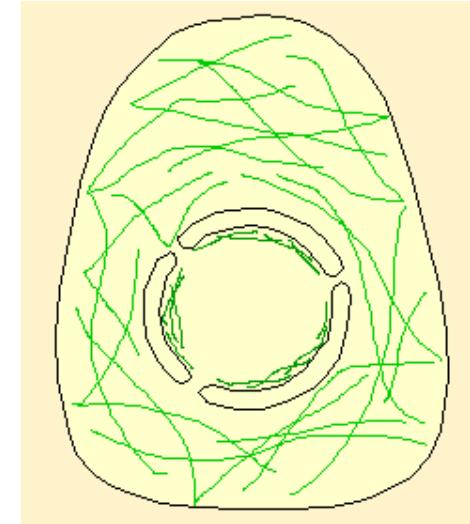
Les éléments du cytosquelette sont dispersés dans le hyaloplasme et à la périphérie du nucléoplasme : cas d'une cellule non polarisée



Dispersion périphérique
et hyaloplasmique des
Microfilaments d'Actine
(Mf)

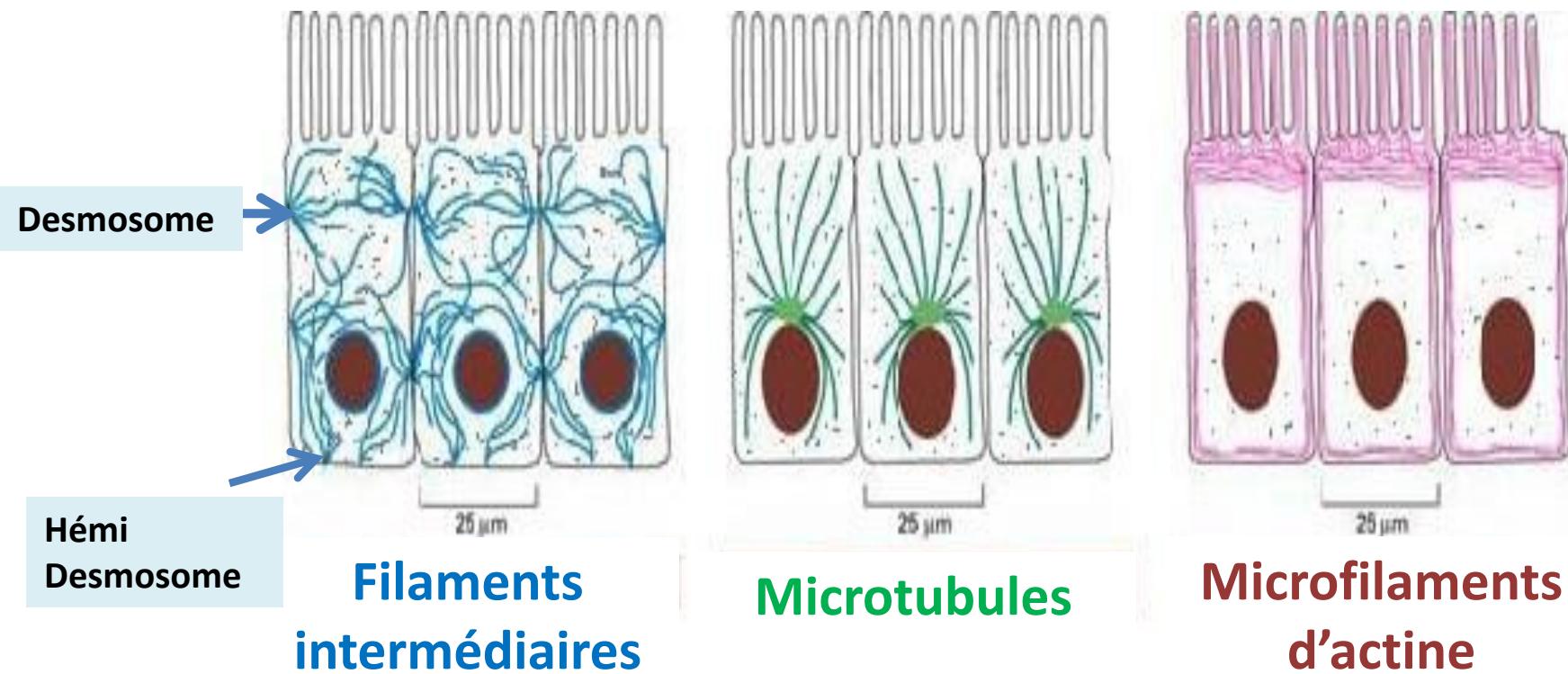


Dispersion
Microtubules (MT) à
partir du centrosome
vers la périphérie
cellulaire



Dispersion Filaments
intermédiaires (Fl)
dans le hyaloplasme
et dans la région
intrapérinucléaire

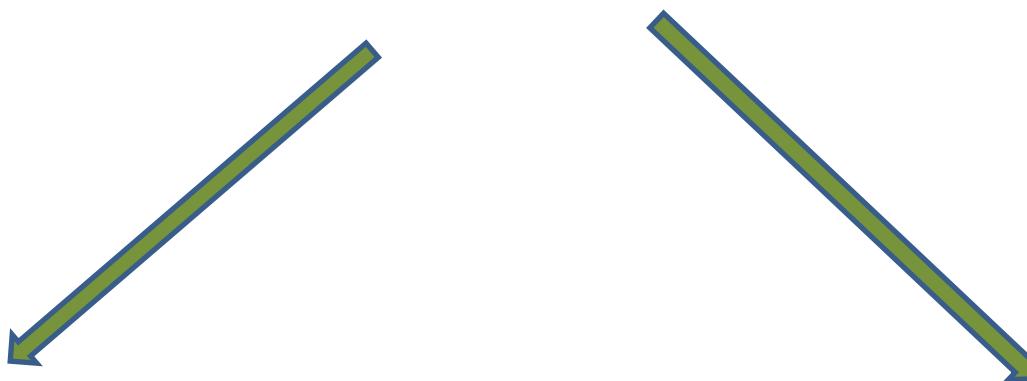
A l'exception des MT, les Mf et les FI présentent une distribution spécifique dans le **cas de l'entérocyte (cellule polarisée)**.



Objectif 5:
Donner la classification des MT

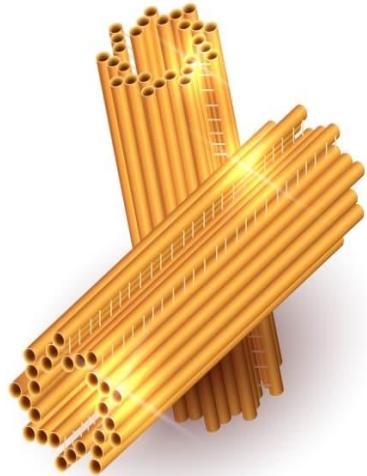
Classification

2 variétés de microtubules (MT)



MT STABLES de longueur et
présence constantes.

MT LABILES de longueur
Variable et une présence non
permanente.

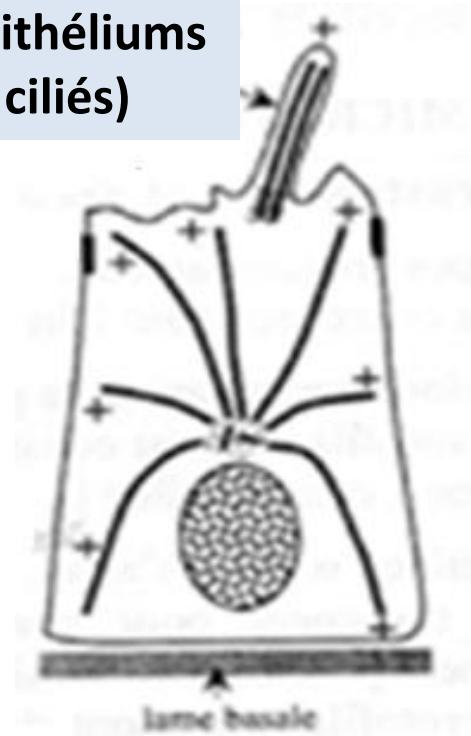


Centrioles

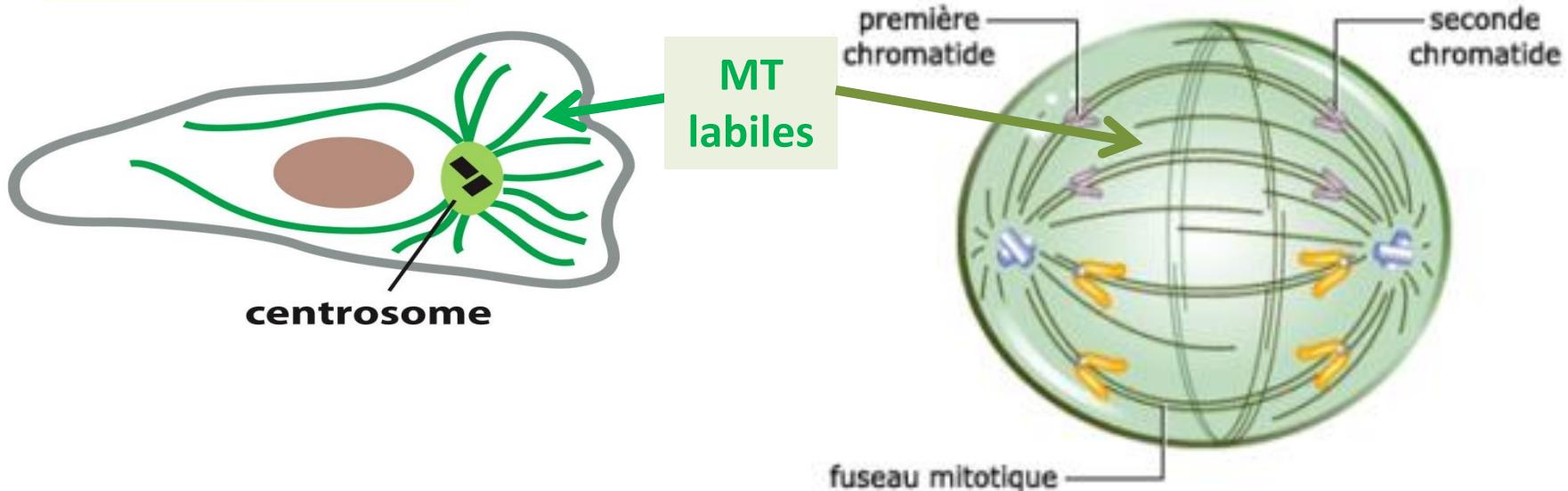


Flagelle du Spz

Cils
(épithéliums
ciliés)



LES MICROTUBULES STABLES s'organisent en structures complexes localisées dans les centrioles, flagelle des Spz, et les cils (épithéliums ciliés).



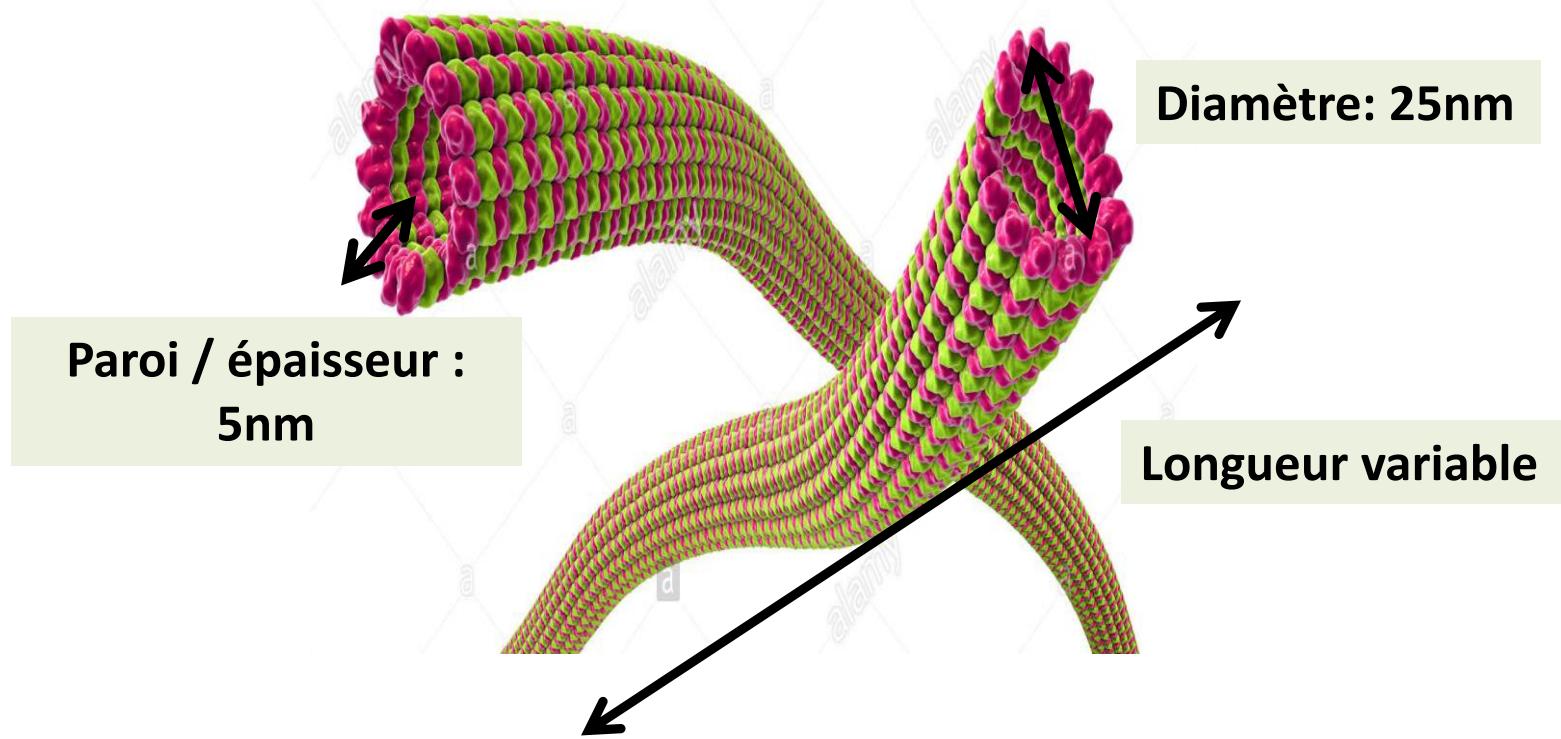
Cellule interphasique

Cellule mitotique

LES MICROTUBULES LABILES parcourent le **hyaloplasme** des cellules **interphasiques** ou constituent le **fuseau mitotique / méiotique** des **cellules en division**.

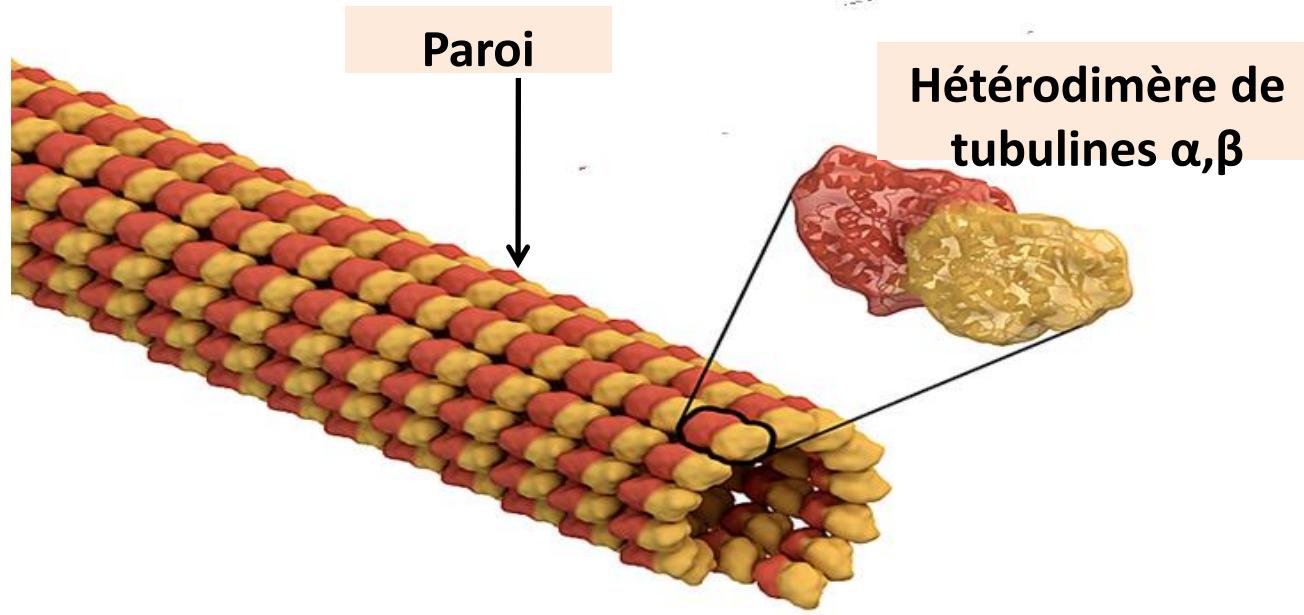
Objectif 6:

Citer la composants moléculaires des MT labiles.



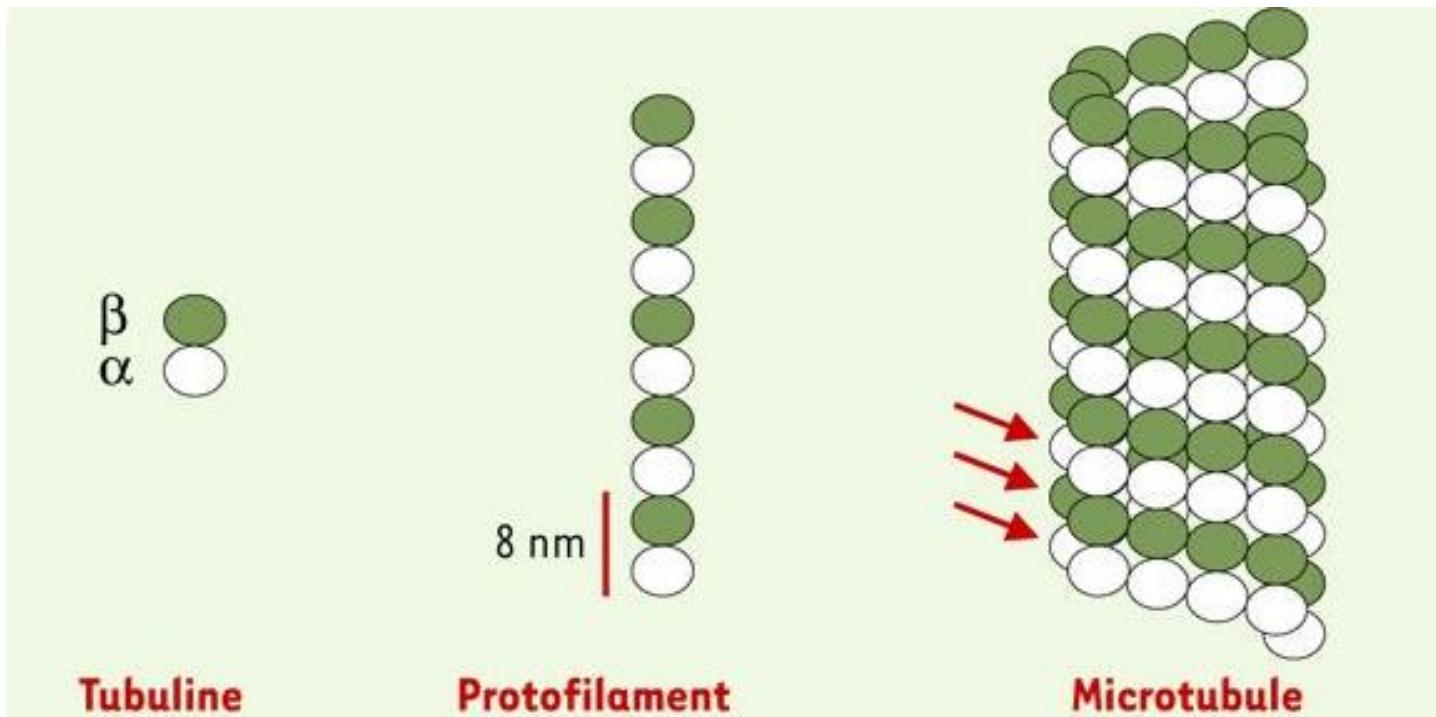
Aspect schématique tridimensionnel des MT labiles.

Les MT apparaissent comme des structures tubulaires allongées, cylindriques et creuses . Ils sont présents chez toutes les cellules eucaryotes **excepté pour les érythrocytes** .



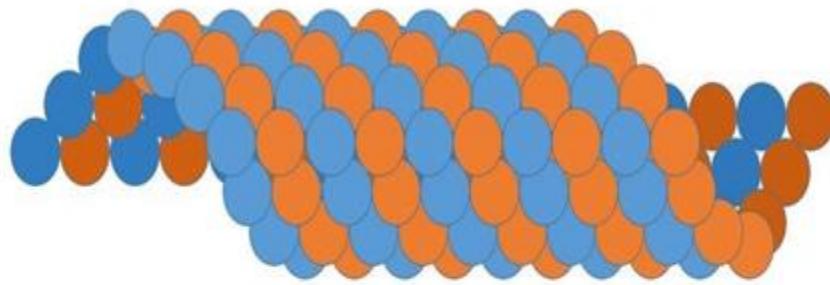
Organisation moléculaire d'un microtubule labile

Un MT est un élément de symétrie axiale dont la paroi souple est composé d'une succession de protéines globulaires type tubulines α et tubulines β . Les tubulines sont organisées en hétérodimères successifs le long de la paroi.



Composants et organisation moléculaire de la paroi d'un MT Labile

La paroi d'un MT est composé de 13 protofilaments. Chaque protofilament correspond à une succession d'hétérodimères successifs de tubulines $\alpha \beta$; ces dernières sont synthétisées dans le hyaloplasme par les polysomes libres des cellules eucaryotes. Les **protofilaments** sont **parallèles** entre eux et **s'associent avec décalage**.



Aspects de la parois et extrémités d'un MT.

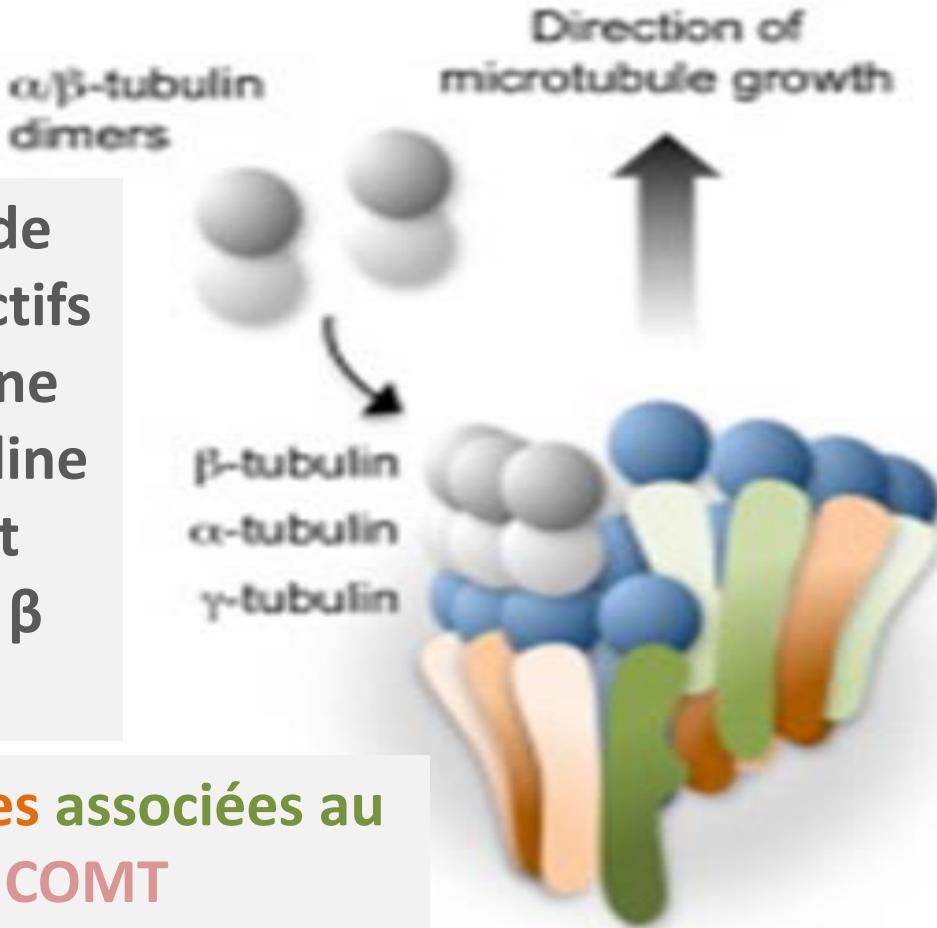
La paroi d'un MT n'est pas fermée car les bordures ne sont pas soudées.

Remarquez que les tubulines α, β sont toujours représentées par 2 couleurs pour distinction.

Objectif 7:

Décrire le processus de leur néoformation

2. Ajout de dimères actifs de tubuline GTP (tubuline α GTP et tubuline β GTP)



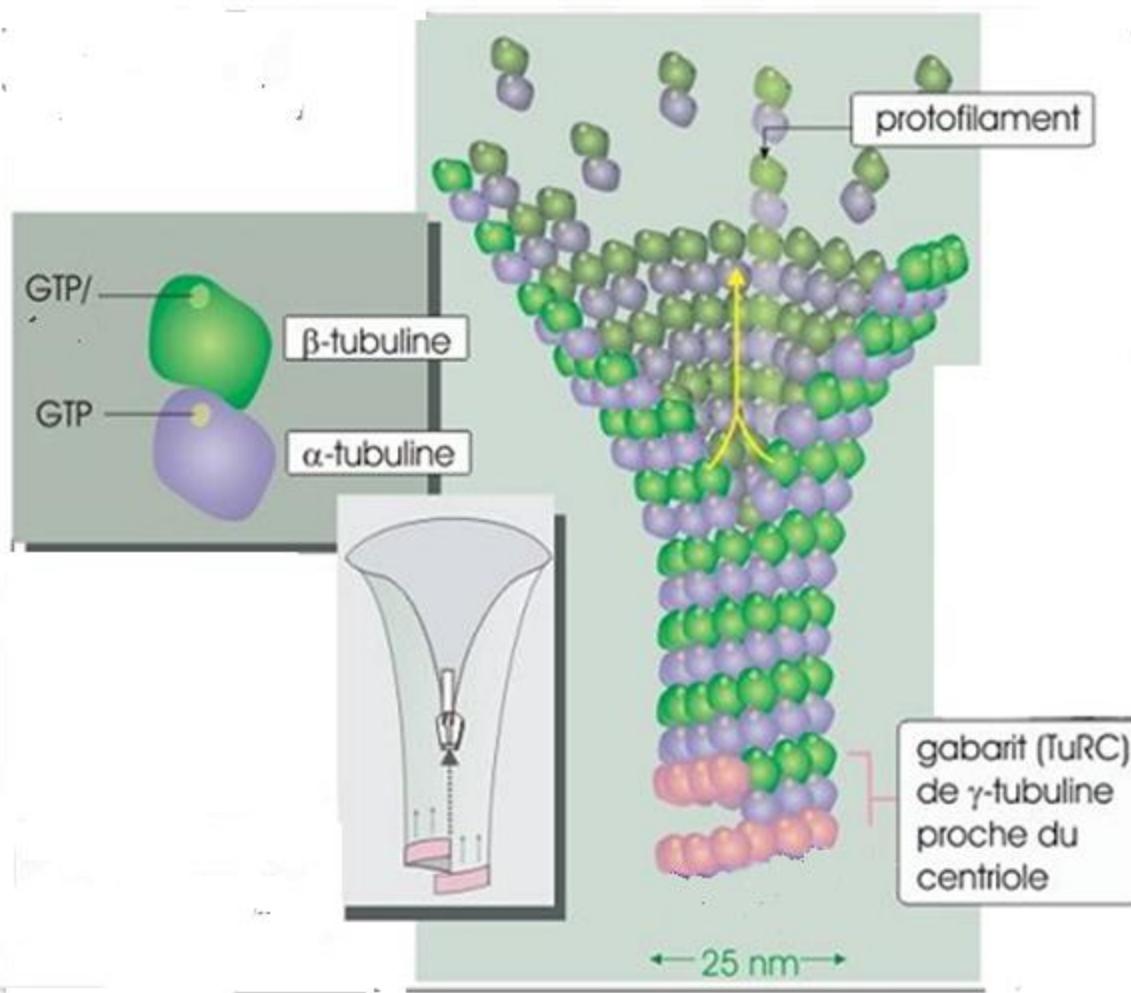
3. Croissance du MT

1. Mise en place de l'anneau de 13 tubulines γ

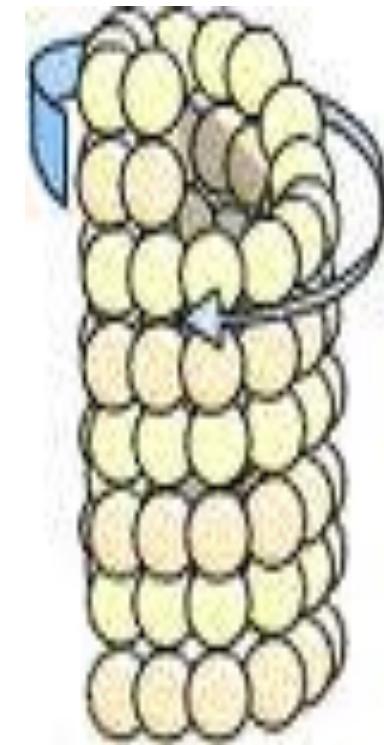
Protéines associées au COMT

Biogénèse d'un MT labile: mise en place de l'anneau Turcs et début de polymérisation des protofilaments (Voir Figure 5/5).

MT en polymérisation



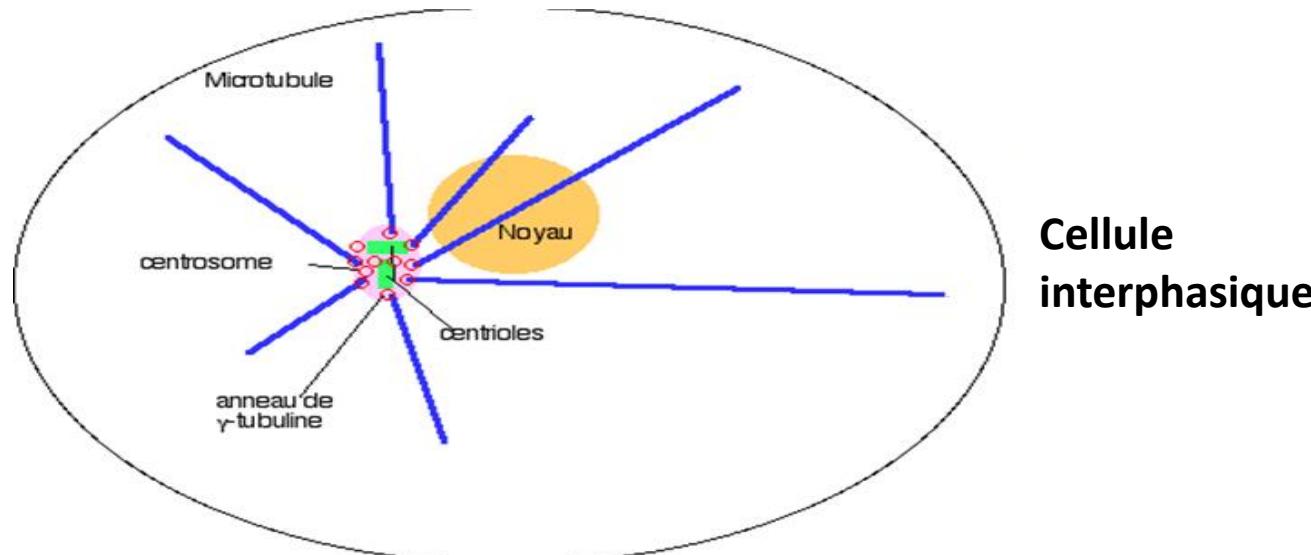
Autofermeture (sans soudure) de la paroi et formation du MT



Croissance et processus de fermeture du feuillet d'un MT labile
(Voir Figure 5/5).

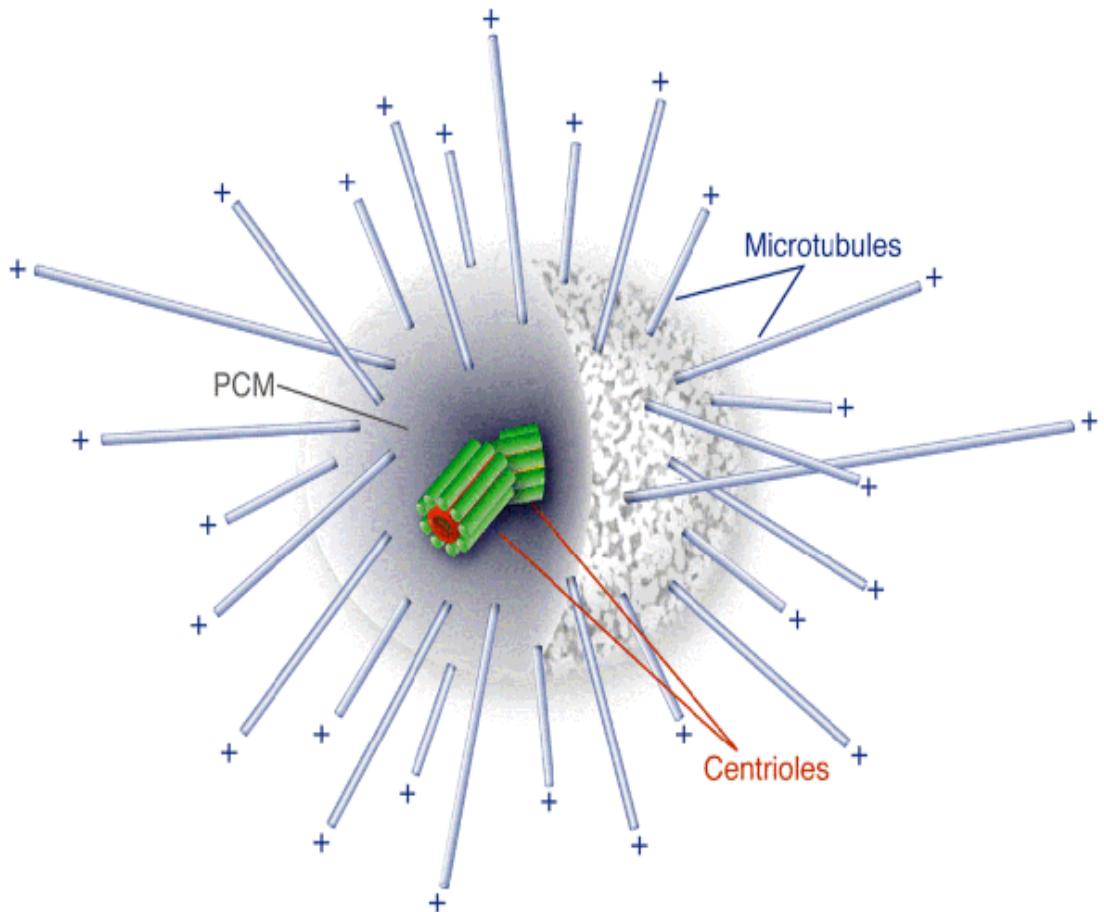
Etapes de la biogénèse d'un MT labile :

- 1. Mise en place de 13 tubulines γ dans la région périphérique de la matrice de MAPs**
- 2. Ajout de 13 dimères de tubulines actifs (tubuline α liée au GTP et tubuline β liée au GTP) sur chaque tubuline γ : ébauche des 13 protofilaments**
- 3. Ajout continue de nouveaux dimères actifs (liés au GTP) sur chaque ébauche de protofilaments ; on parle de polymérisation ou croissance des protofilaments.**
- 4. Fermeture hélicoïdale du feuillet du MT (feuillet = paroi non encore fermée) à la manière d'une fermeture Eclaire.**



Localisation des sites de Biogénèse / Néoformation des MT labiles

Dans la cellule eucaryote interphasique (non mitotique) les MT prennent naissance au voisinage du centrosome ou centre cellulaire pour s'étaler vers la périphérie cellulaire. Ils interagissent avec le centre cellulaire par une de leurs extrémités. L'extrémité opposée ne fusionne jamais à la membrane plasmique.



Le Centrosome ou centre cellulaire est situé à proximité du noyau. interphasique.

Il est composé de:

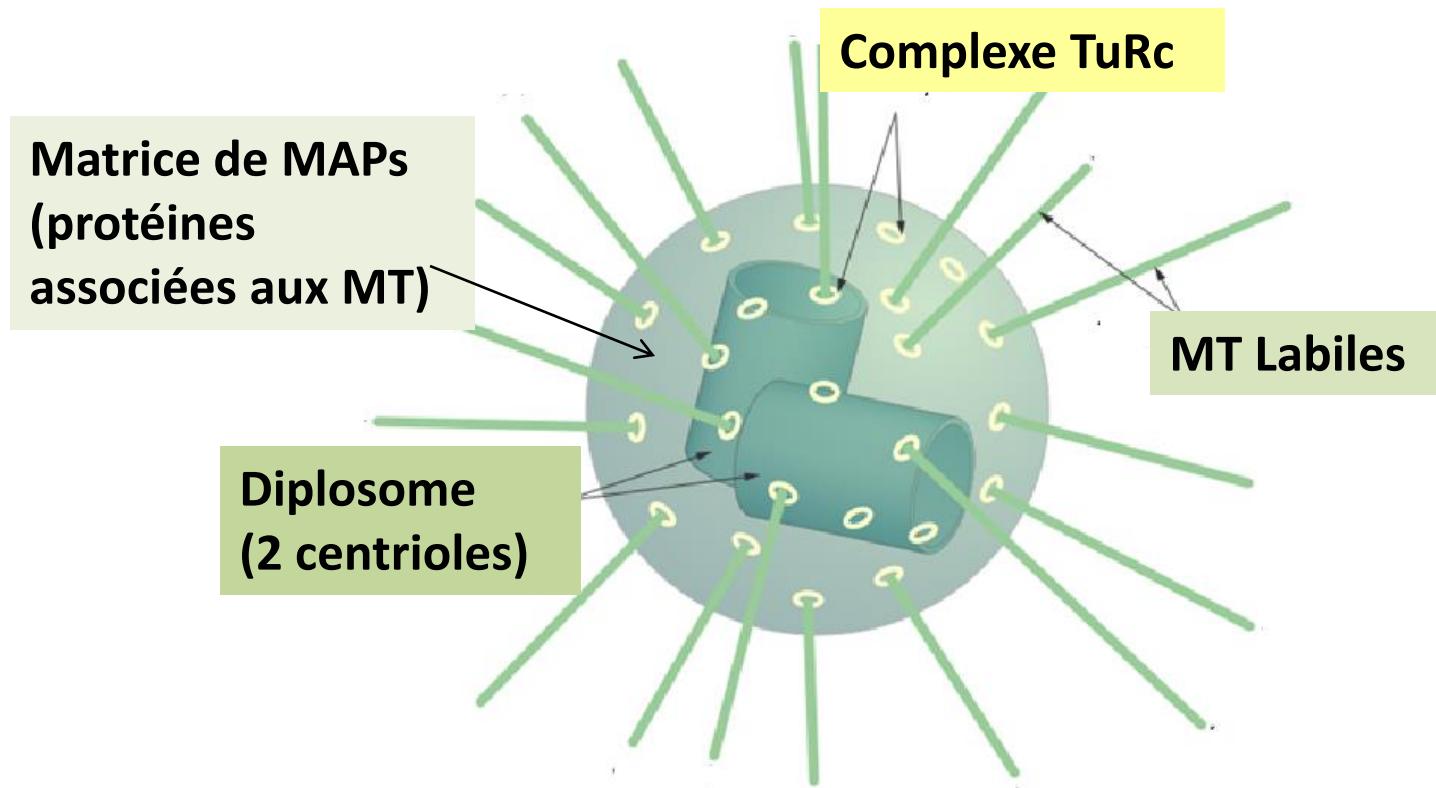
.1 diplosome = 2 centrioles perpendiculaires l'un à l'autre

.1 matériel péricentriolaire = matrice de MAPS (PCM) riche en protéines de type tubuline (isoformes de tubulines $\alpha, \beta, \gamma, \delta$...).

Les tubulines γ s'organisent en anneau TURC où s'insèrent les MT.

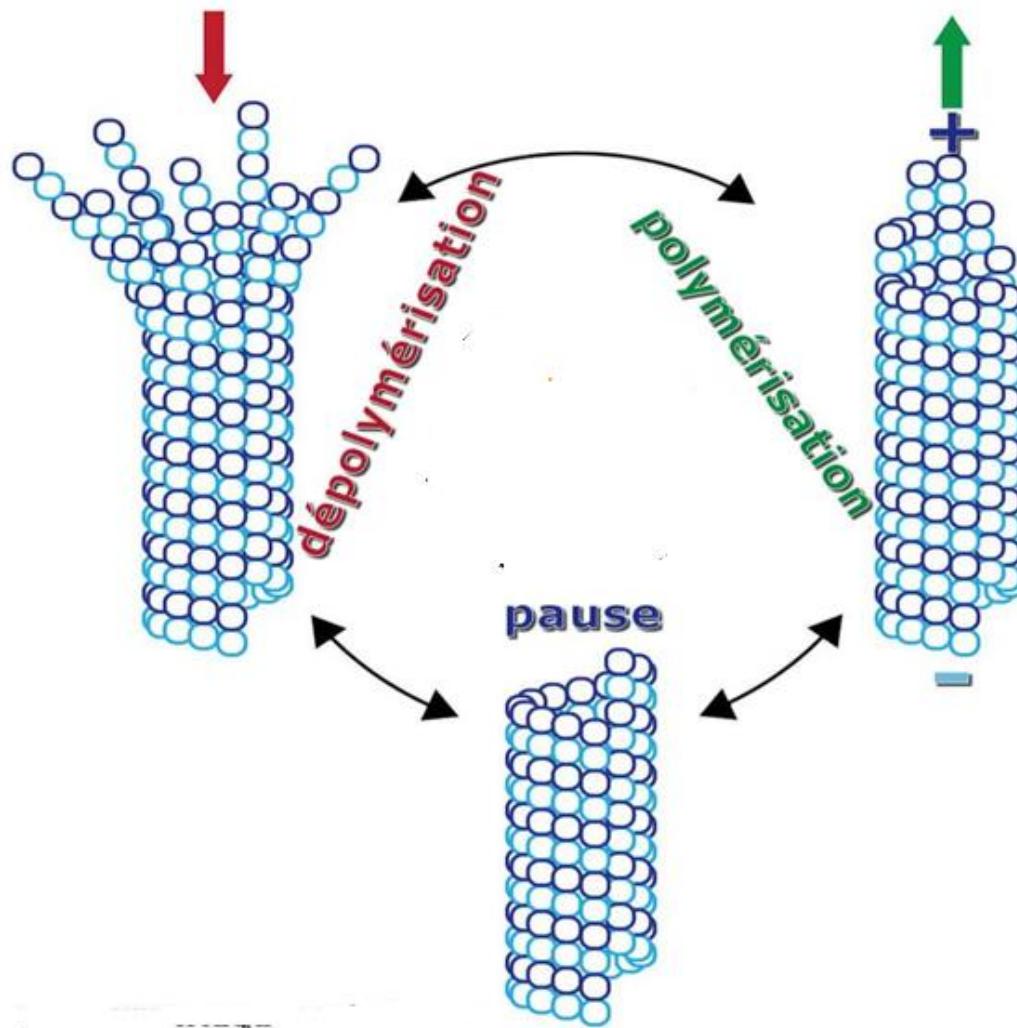
Interactions des MT avec le centre cellulaire (Voir Figure 5/4) .

Interaction des MT Labiles avec la matrice de MAPs

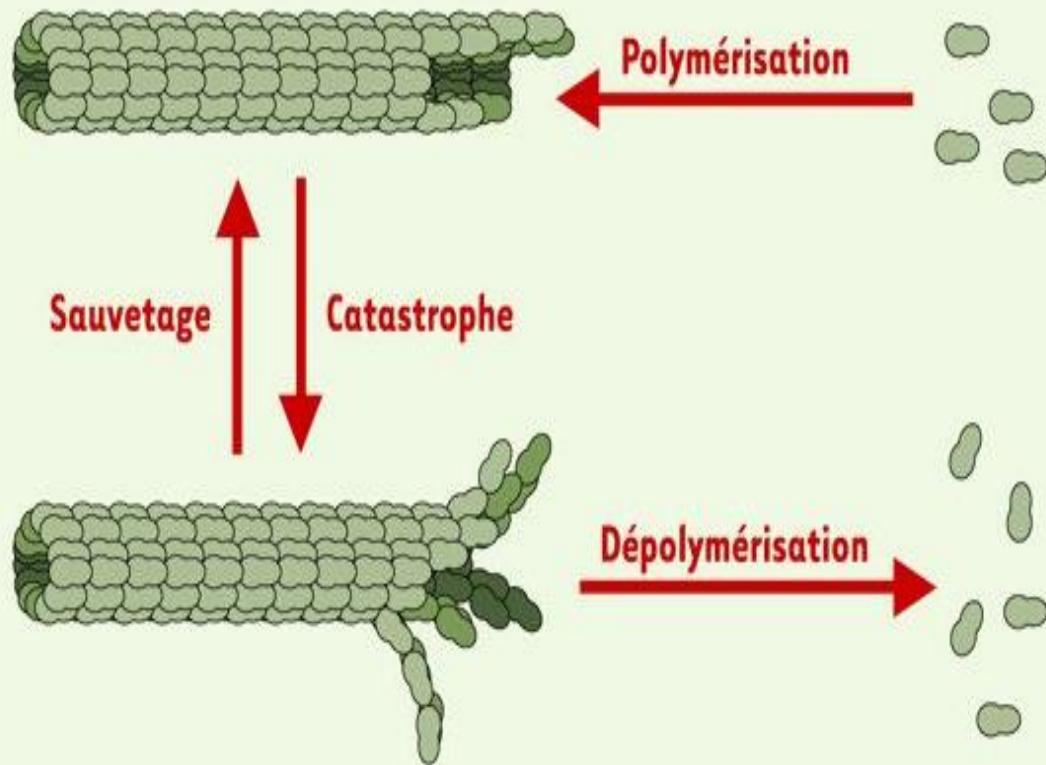


Autour du centrosome sont insérés des MT labiles liés à la matrice de MAPs par des γ Tubulines organisées en anneau nommé également complexe TuRc (Tubulin Ring Complex).

Objectif 8:
Donner leurs propriétés physiologiques
-Polarité
- Sensibilité à la Colchicine et Taxol



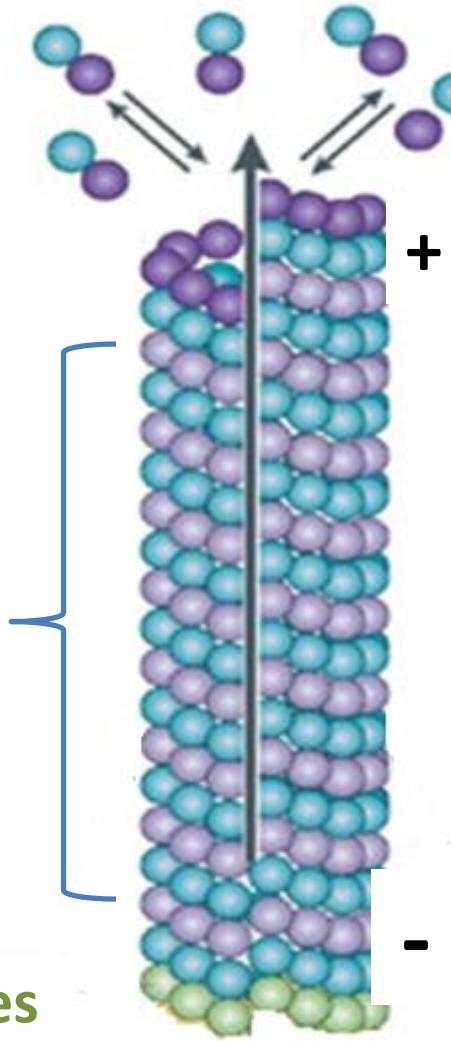
Cycle de la dynamique des MT labiles (Voir Figure 5/6).



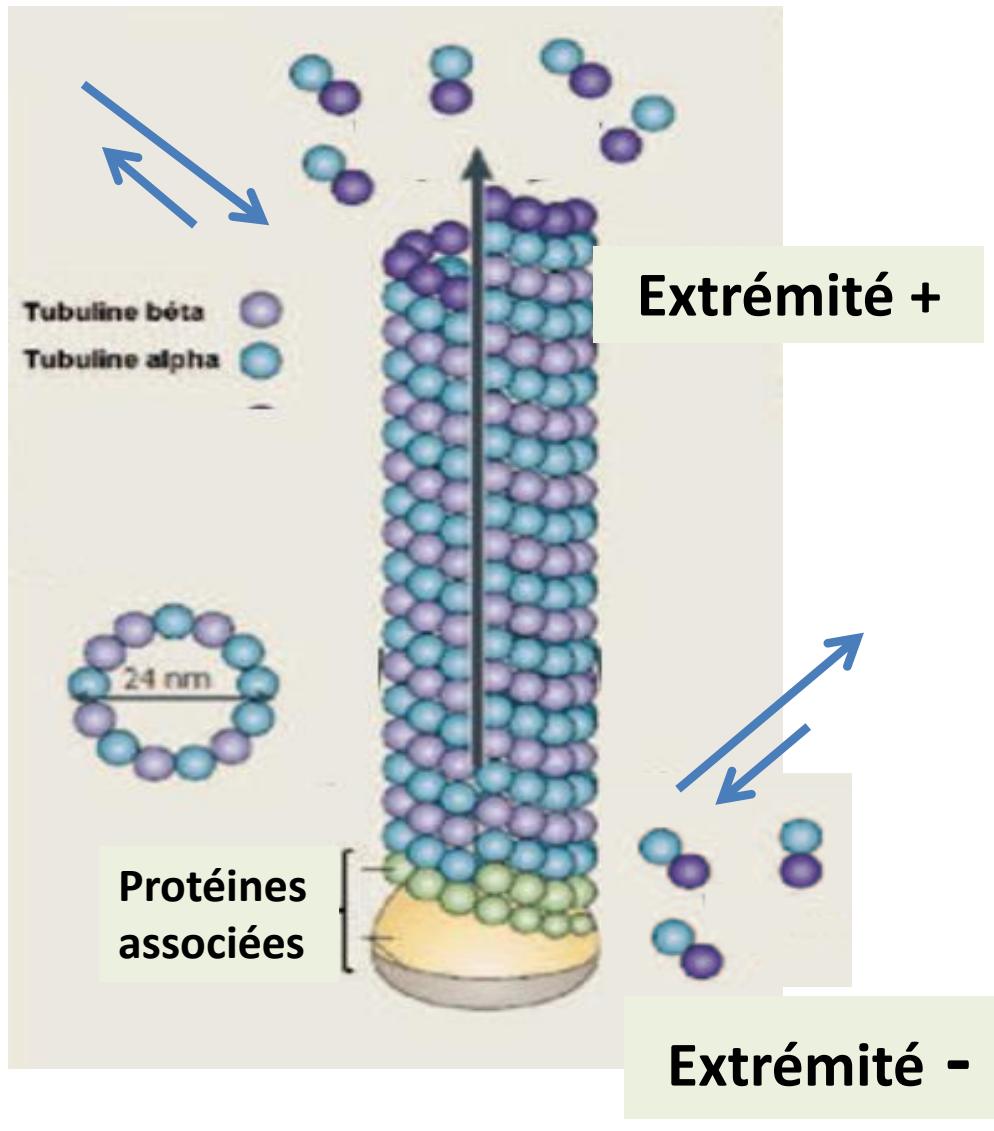
.Un MT peut polymériser (le sauvetage/ croissance) ou dépolymériser (la catastrophe) selon les besoins cellulaires.

Polymérisation et dépolymérisation sont donc des phénomènes réversibles

Dynamique des MT labiles



Polarité d'un MT labile et nucléotides associées.



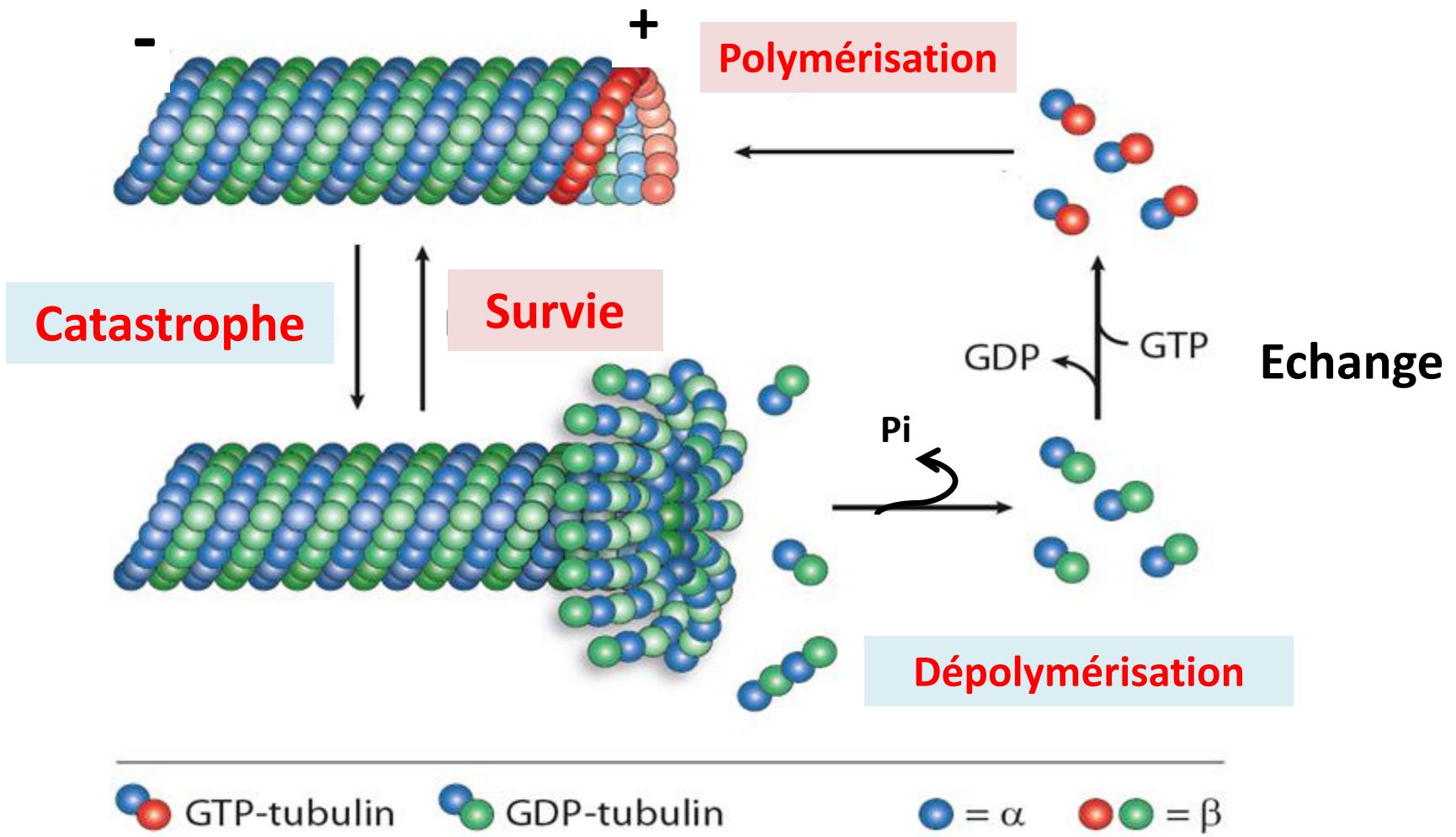
Un MT peut polymériser et dépolymériser à ses 2 extrémités.

Ce sont les vitesses d'ajout des dimères et des départs des dimères qui diffèrent.

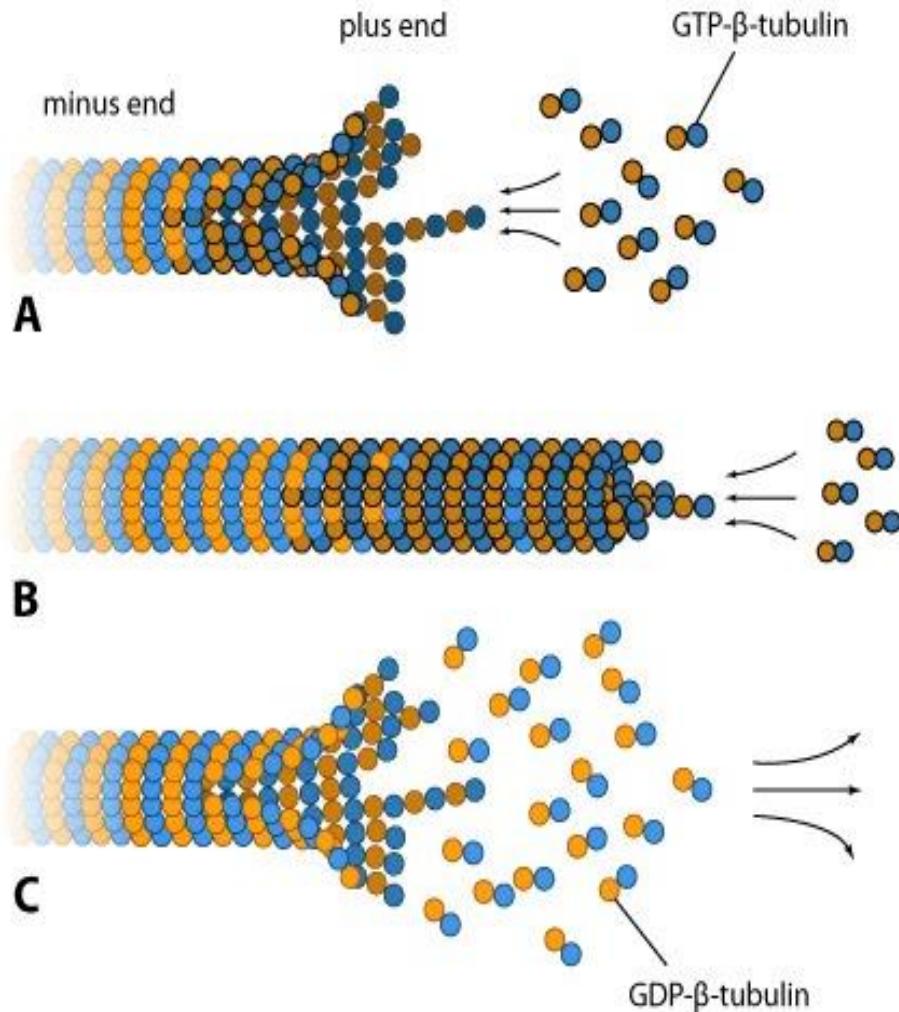
A l'extrémité + la vitesse de polymérisation est dominante.

A l'extrémité - la vitesse de dépolymérisation est dominante.

Dynamique d'un MT labile



Dynamique des MT labiles

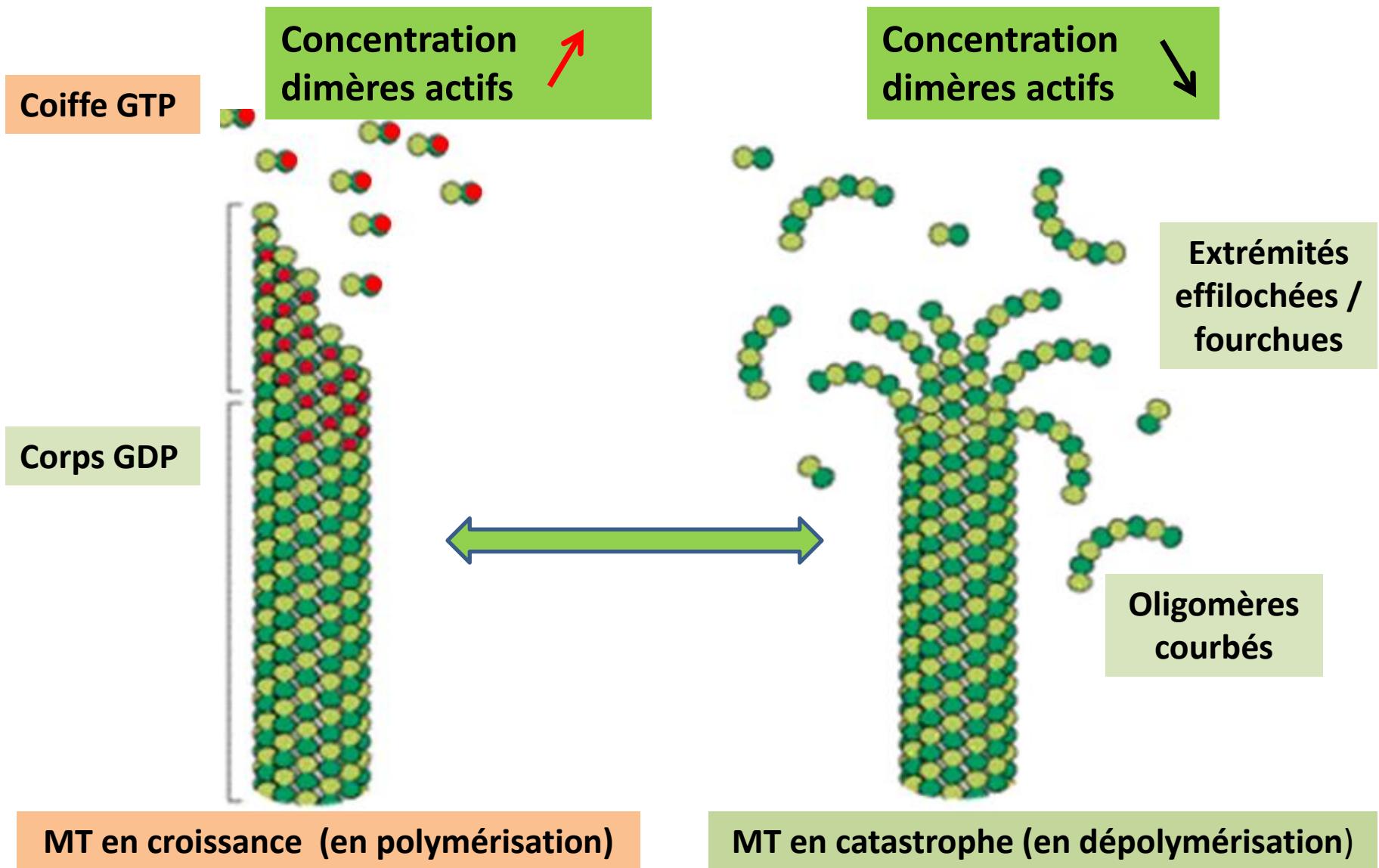


Un MT peut polymériser par ajout de dimères actifs GTP

Un MT dépolymérise par départ de tubulines inactifs GDP

Dynamique des MT labiles

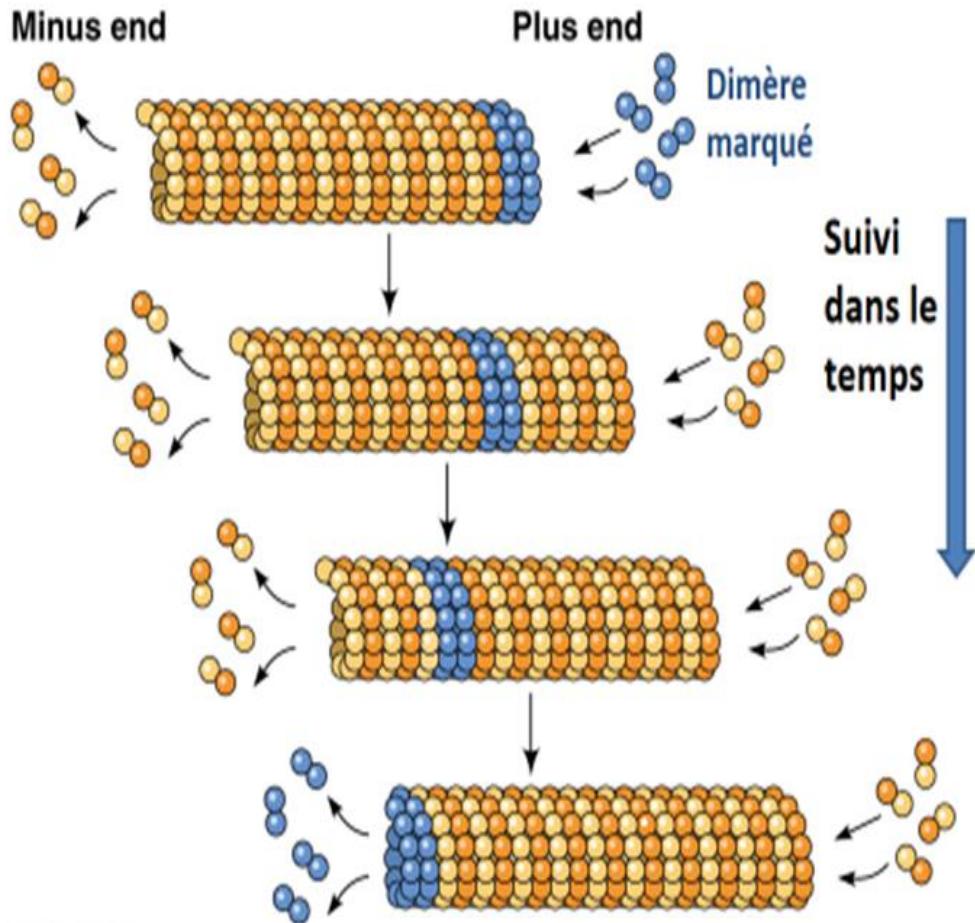
Dans le hyaloplasme, les concentrations intracellulaires en tubulines et GTP varient selon les besoins cellulaires : un MT labile peut être avec coiffe GTP ou sans coiffe



Cycle de la dynamique des MT labiles.

1. En état de croissance un ajout de dimères de tubulines actifs se produit à l'extrémité plus maintenant la coiffe; en parallèle se déroule une perte de dimères inactifs à l'extrémité moins et du corps; En effet la tubuline β se comporte comme une protéine enzymatique GTPasique capable d'hydrolyser le GTP en GDP.
2. En état de catastrophe il ya perte de la coiffe GTP car les polymérisations s'arrêtent. Seules des dépolymérisations se produisent ce qui provoque la courbure des protofilaments. La dissociation progressive des dimères peut conduire à la disparition totale des MT.

Ces 2 états réversibles sont dépendent de la disponibilité des hétérodimères $\alpha\beta$ -tubuline GTP dans le hyaloplasme à proximité des MT.



Le phénomène du tapis roulant est mis en évidence *in vitro* par marquage de dimères de tubulines.

Il exprime la capacité d'un MT à se renouveler entièrement dans le temps.

Le phénomène du tapis roulant.

Sensibilité des MT à la Colchicine



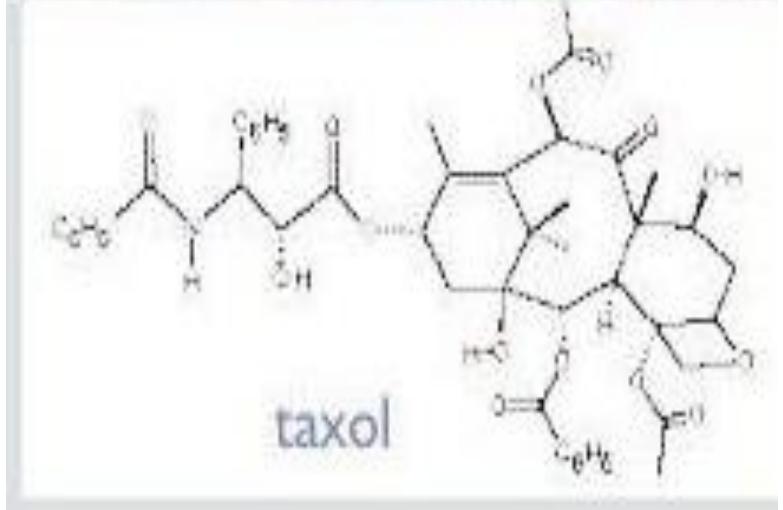
Le colchique (Asie et Europe) est une plante toxique qui synthétise la **colchicine** qui a un effet **dépolymérisant** sur les MT labiles. Les parties utilisées sont le bulbe et les graines. La colchicine est anti-inflammatoire. Elle est interdite aux femmes enceintes, car les constituants peuvent déformer le fœtus. Le colchique d'automne soigne certaines leucémies.



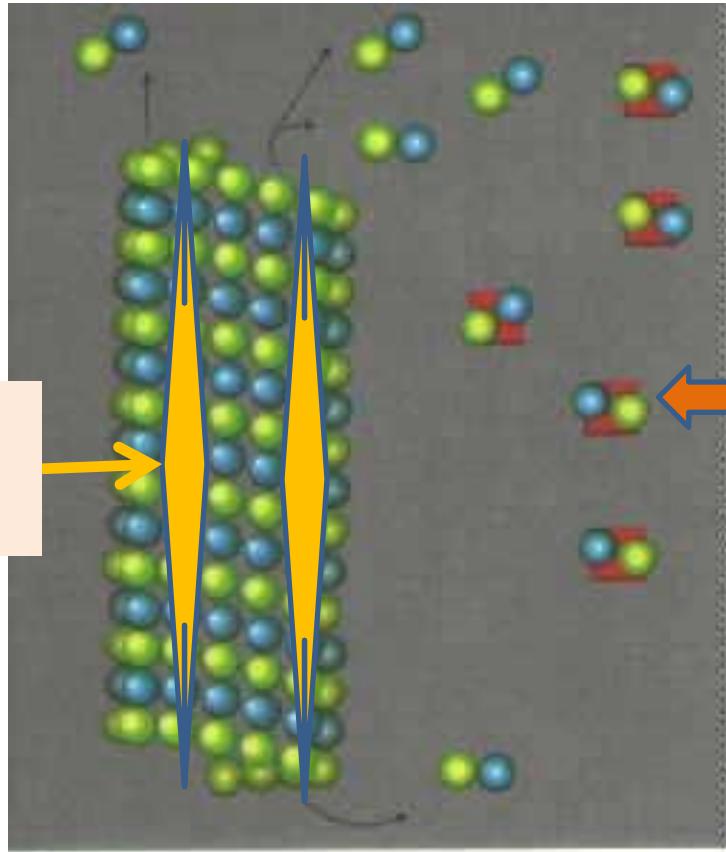
Sensibilité des MT au Taxol



Le Taxol : molécule extraite de l’If du Pacifique perturbe la dynamique des MT labiles : stabilise leurs longueurs.



MT stabilisé
par le TAXOL



DIMERES
INACTIVES PAR
LA **COLCHICINE**

Effet de la colchicine sur la dynamique
des microtubules labiles (Voir Figure 5/11).

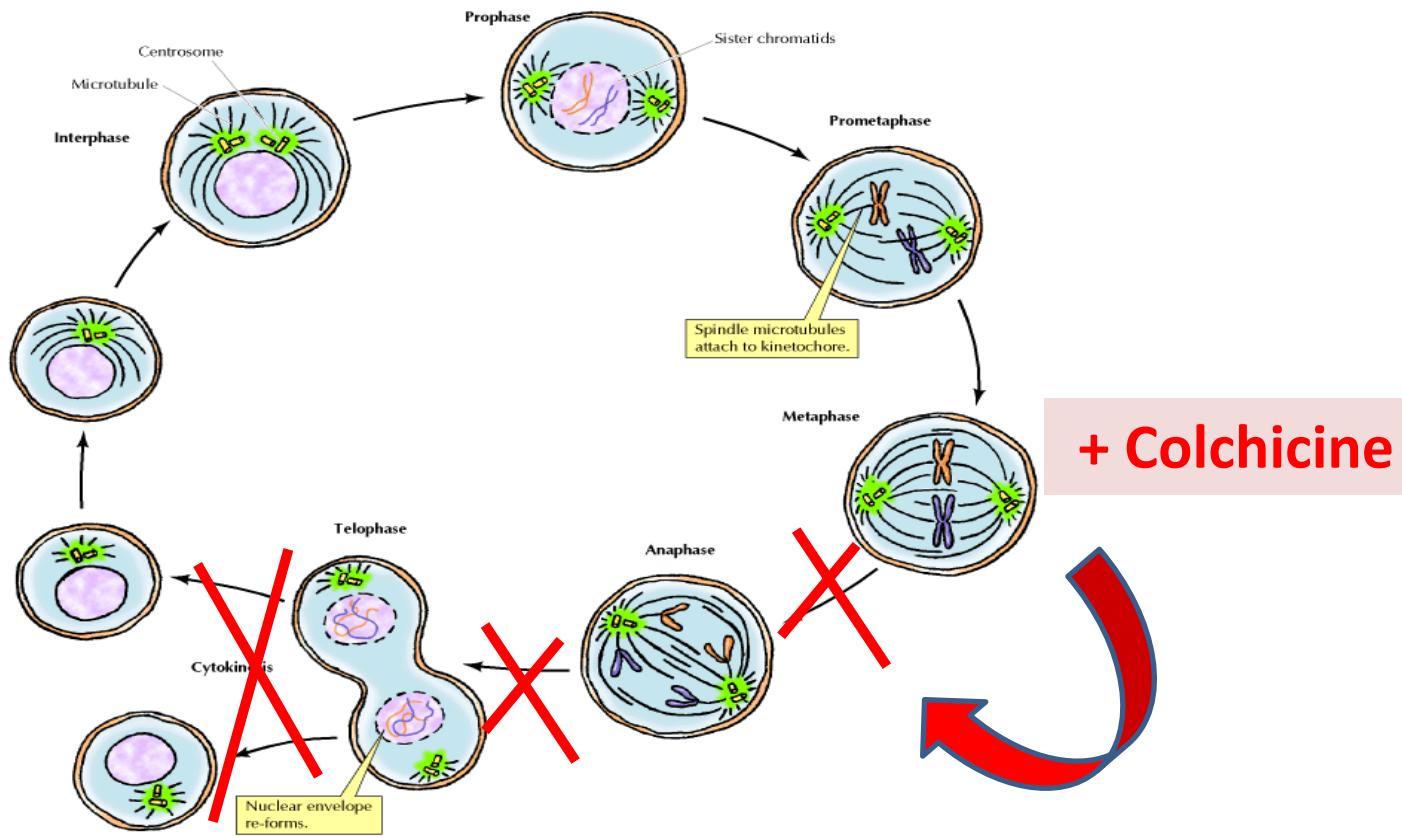
Mode d'action des inhibiteurs des MT labiles.

TAXOL (extrait de l'if):

Les molécules se fixent aux parois des microtubules en empêchant leur dépolymérisation et favorisant leur stabilisation ; les fonctions dynamiques restent bloquées.

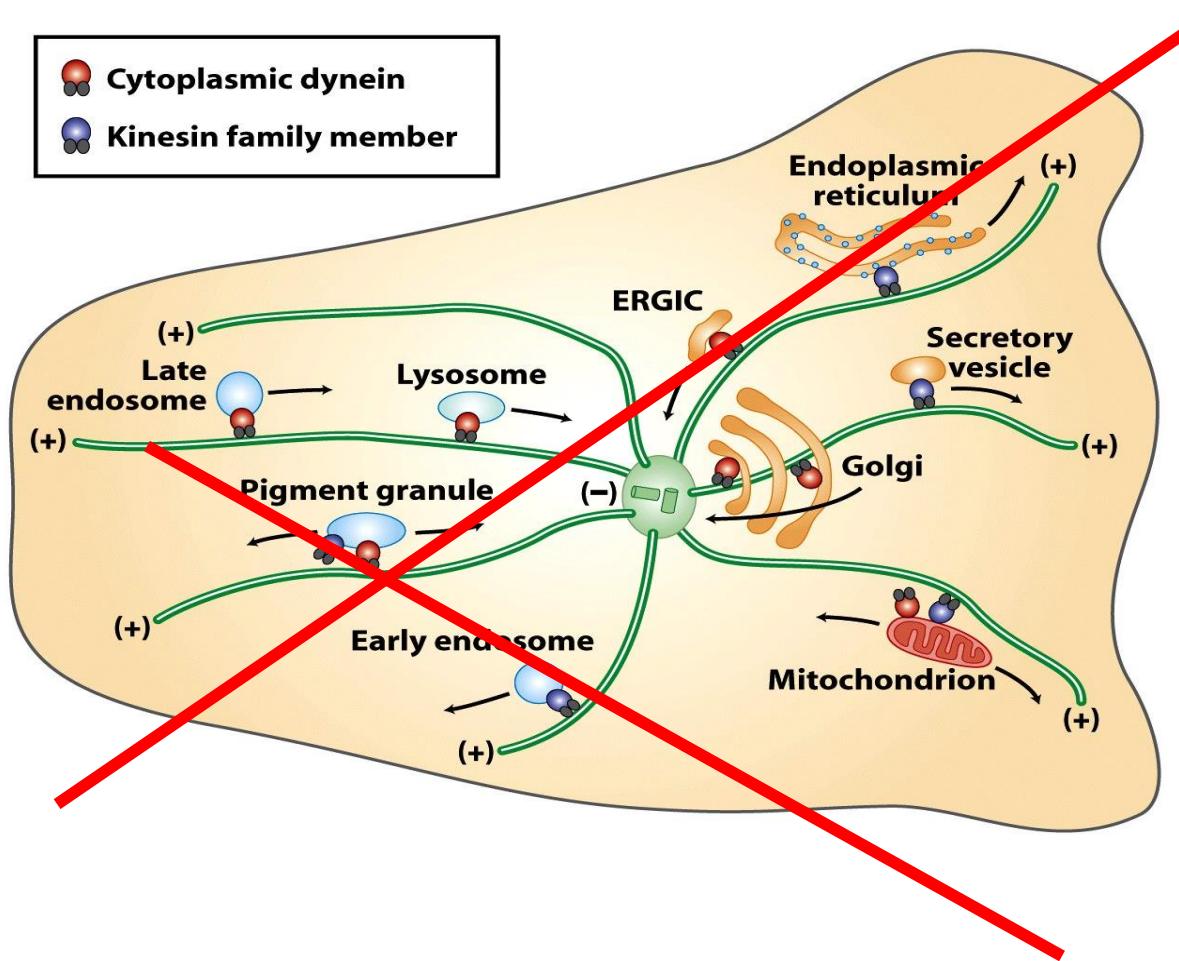
COLCHICINE (alcaloïde extrait du colchique):

Les molécules se lient aux hétérodimères de tubuline libres. Leur présence à l'extrémités distale (+) d'un microtubule bloque la polymérisation; la dépolymérisation se poursuit jusqu'à disparition des microtubules.



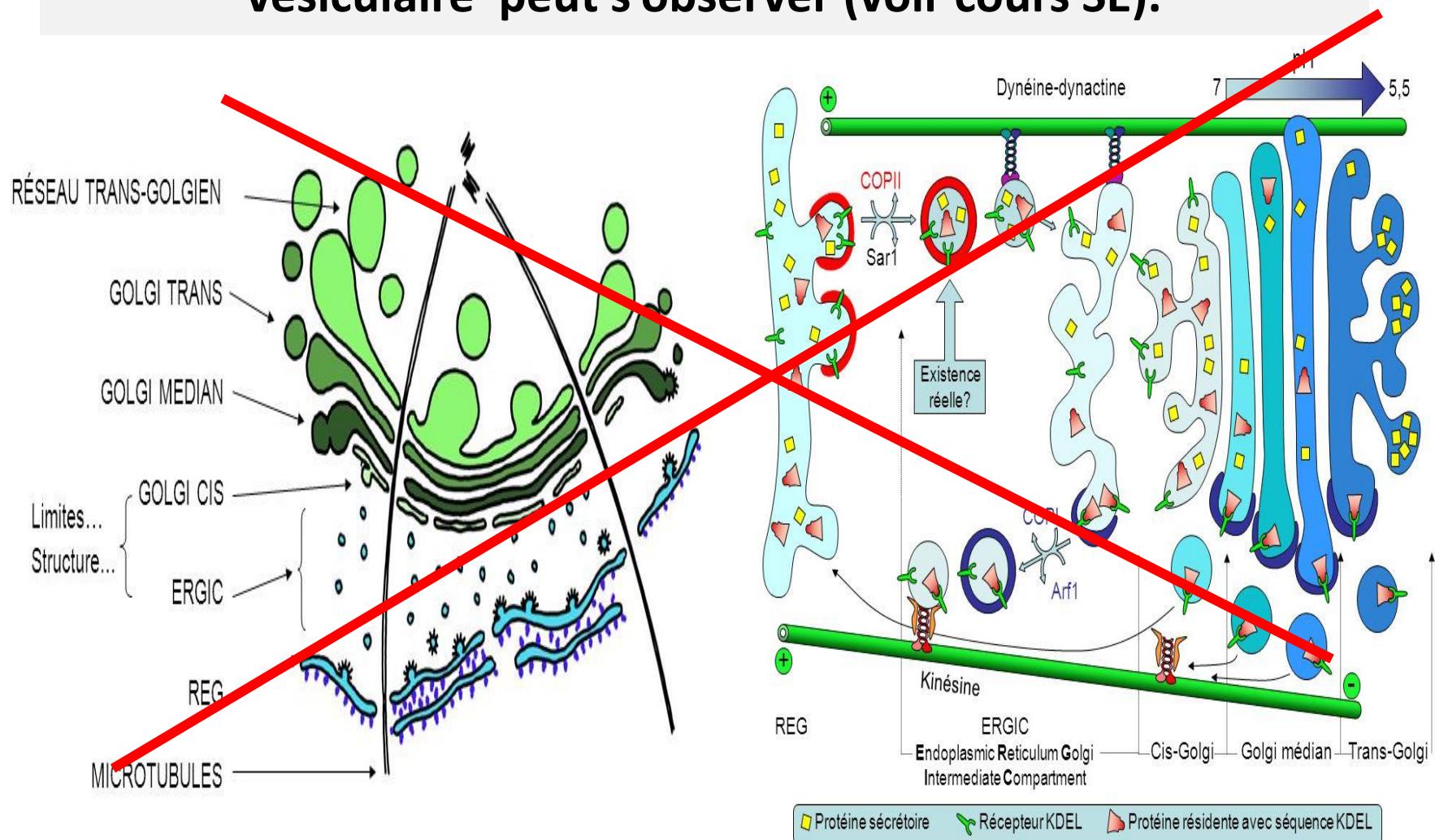
Blocage du cycle cellulaire d'une cellule cancéreuse après action de la colchicine (antimitotique)

En thérapeutique humaine, ces molécules sont utilisées comme médicaments anti cancéreux. En effet la désorganisation des MT empêche la migration chromosomique ce qui perturbe la multiplication des cellules cancéreuses.



Perturbation du trafic vésiculaire après action de la Colchicine.

De même une désorganisation du Système Endomembranaire accompagnée d'un arrêt des transport vésiculaire peut s'observer (voir cours SE).



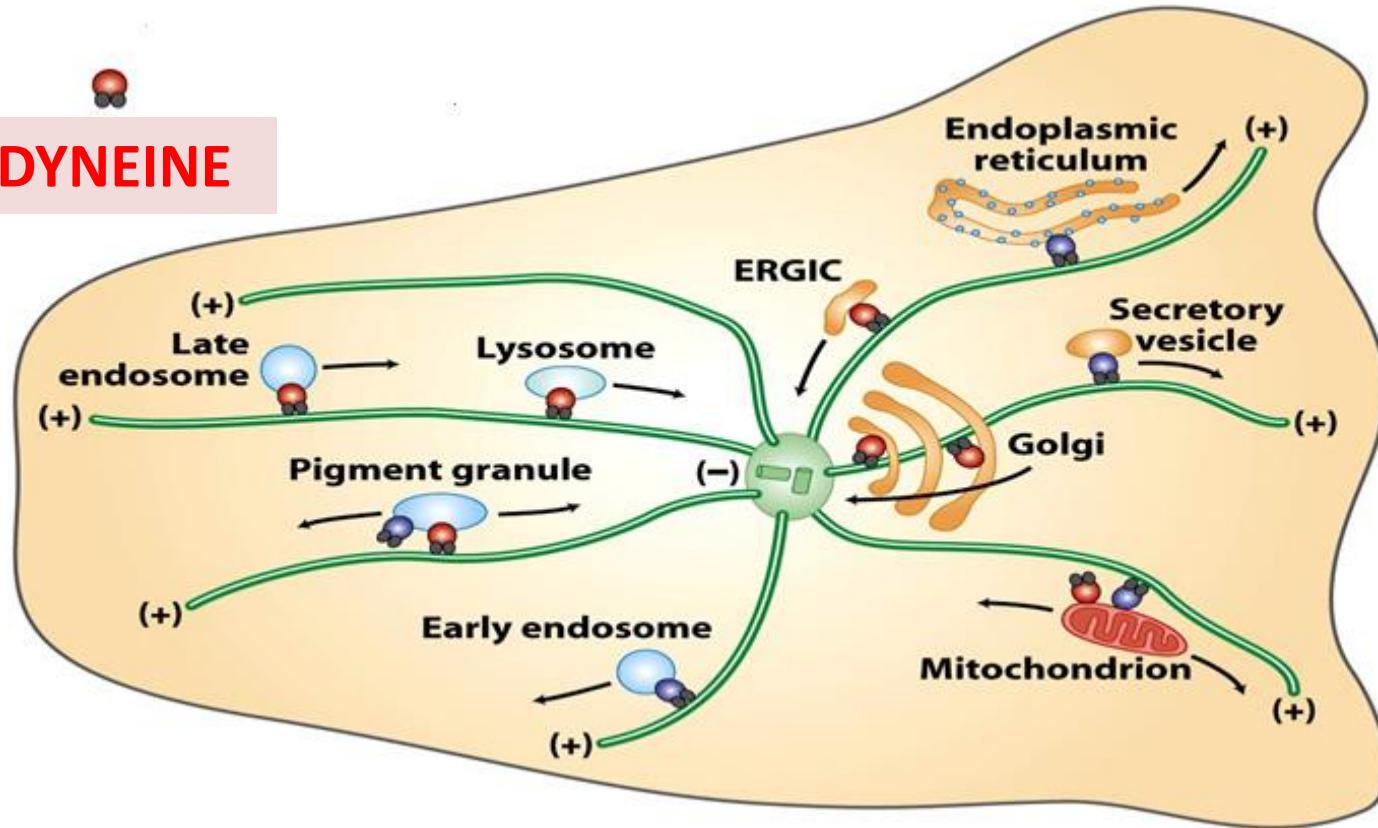
Objectif 9: ROLES DES MT LABILES

Cas d'une cellule Eucaryote (exceptée GR)
Cas d'un Neurone

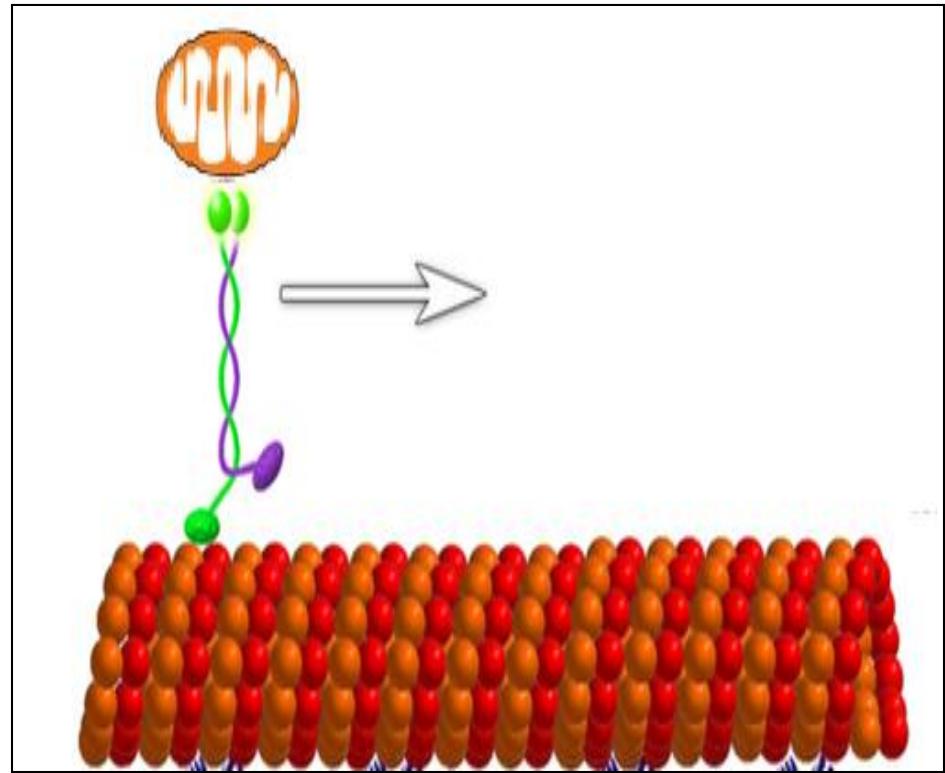
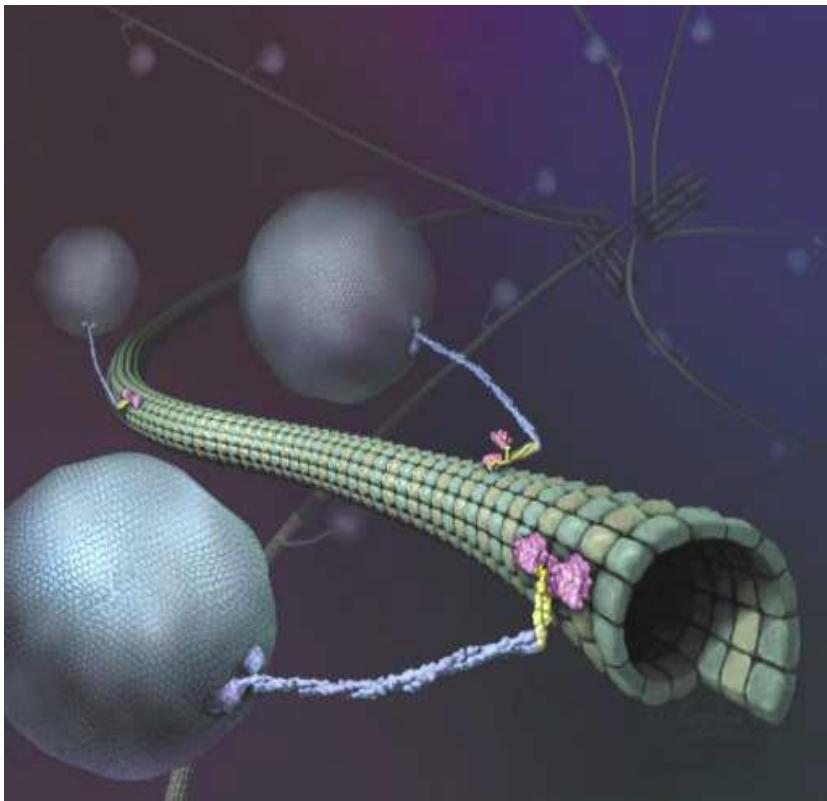
**Cas d'une cellule Eucaryote (excepté GR):
Rôle des MT labiles dans le **transport/ trafic
vésiculaire.****

DYNEINE

KINESINE



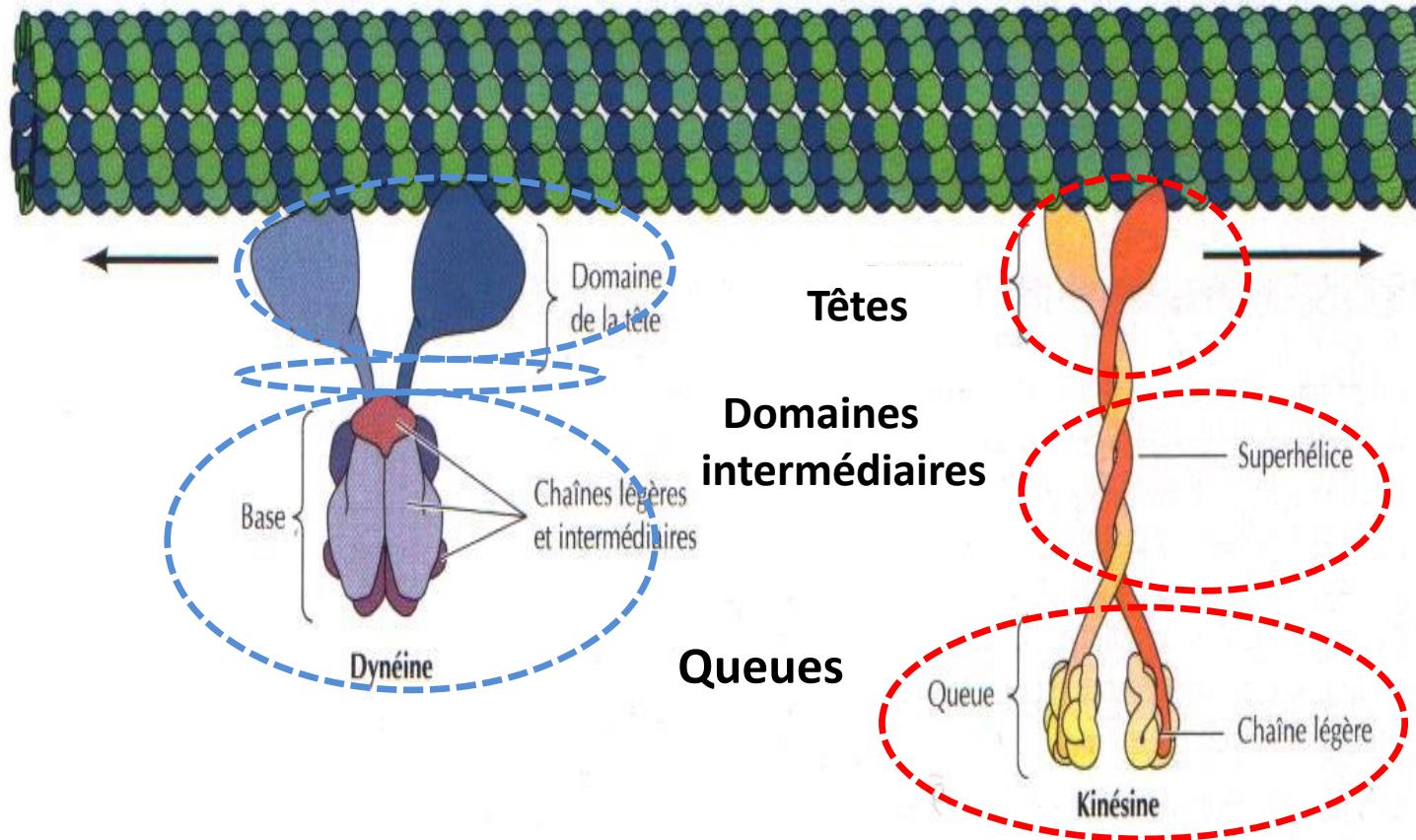
Les **MT** forment des **rails** ou **d'autoroutes cellulaires** le long desquels sont **transportés** différents types de **cargos** (**vésicules**, organites , ARN, et complexes protéiques..).



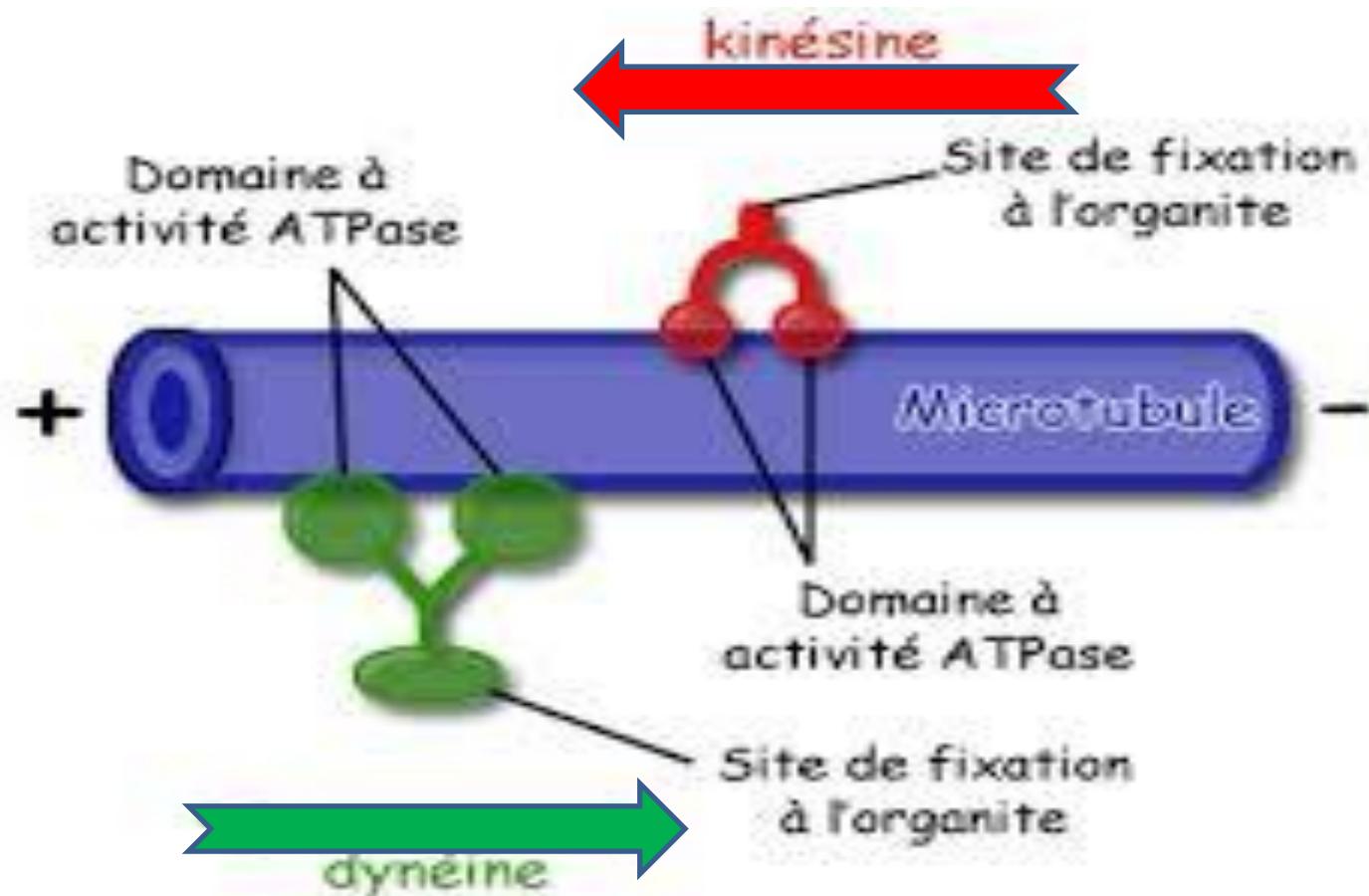
Le déplacement des cargos à la surface des MT labiles nécessitent des moteurs moléculaires telles que les protéines associées kinésines et dynéines. On dira qu'elles assurent une biomotilité intracellulaire.

Bout moins (-)

Bout plus (+)



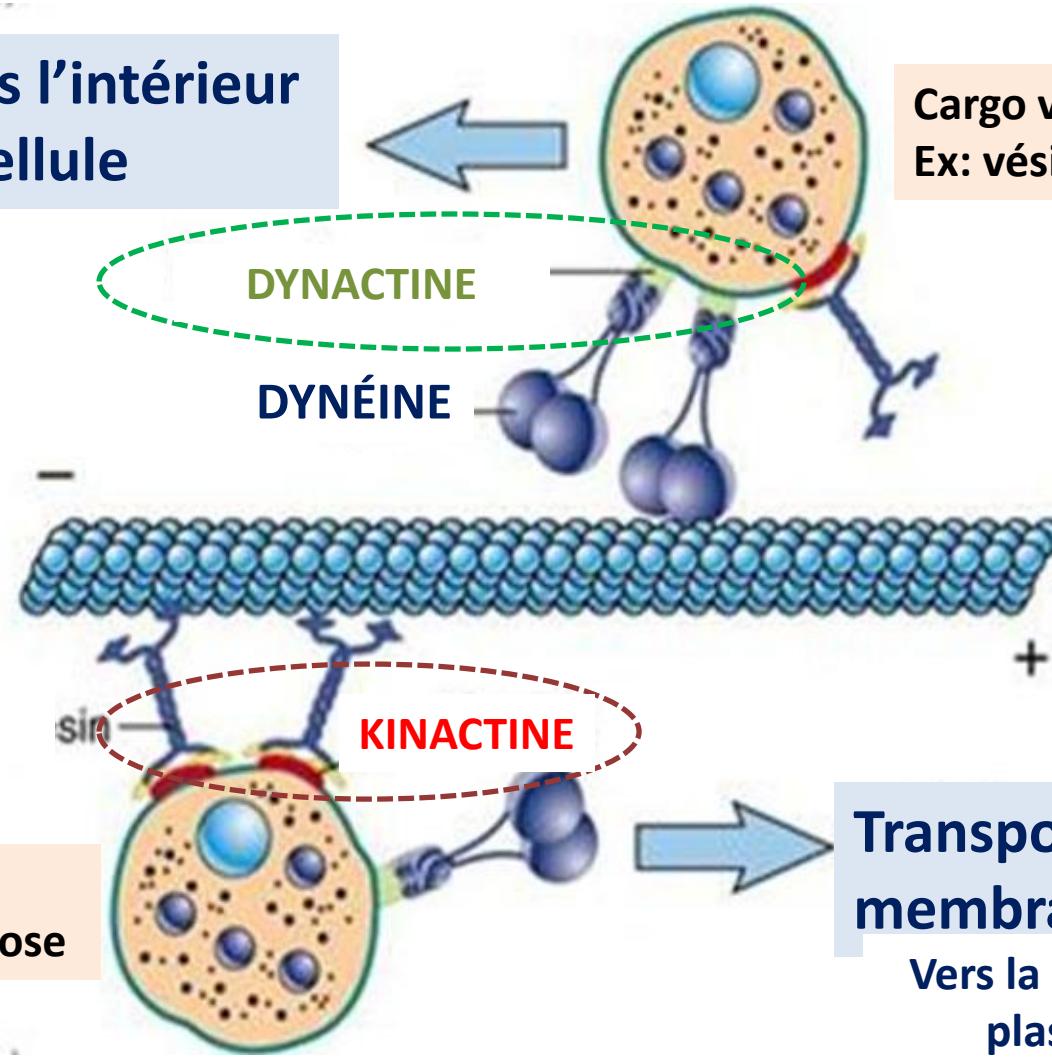
Organisation moléculaire des MAPs motrices en 3 domaines : tête + tige (segment intermédiaire) + site d'interaction à la membrane du cargo (queue) (Voir Figure 5/9)



Kinésines et Dynéines transportent dans des directions opposées

Transport vers l'intérieur de la cellule

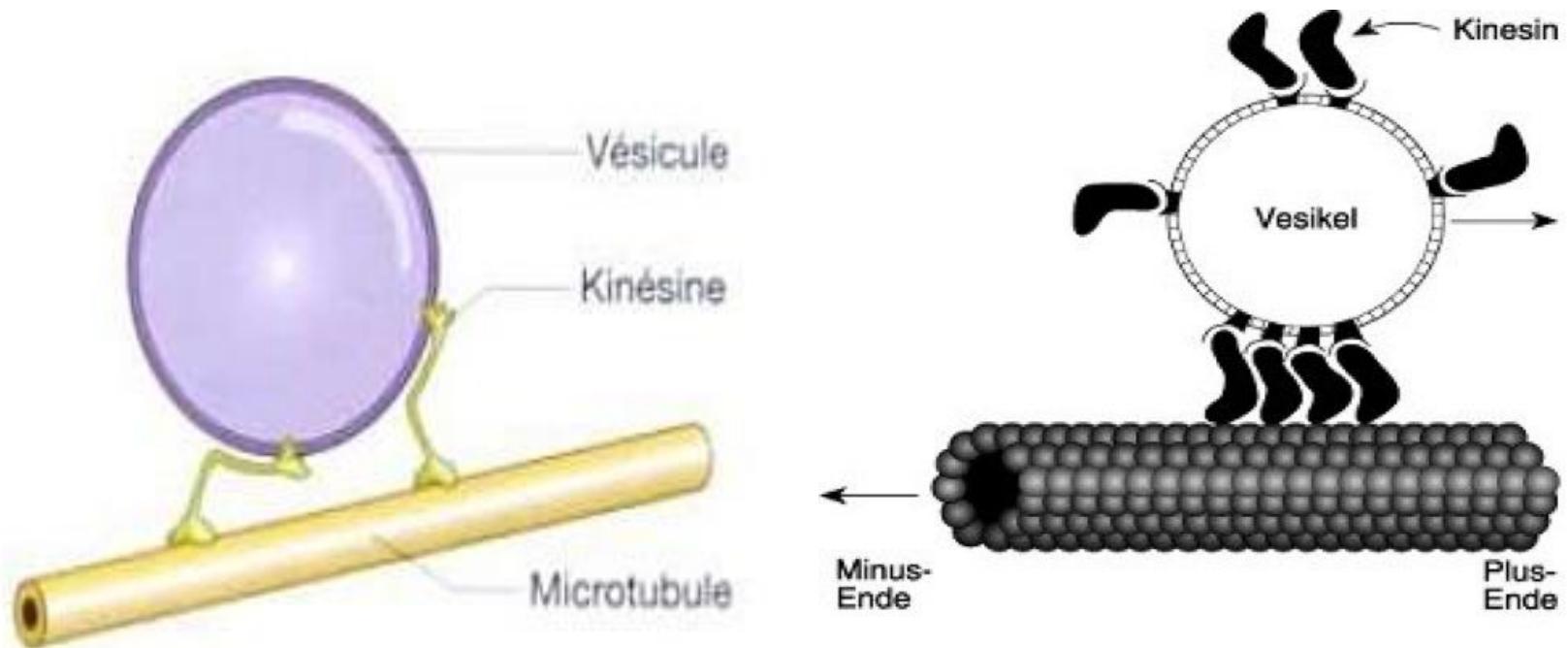
Cargo vésiculaire
Ex: vésicule d'endocytose



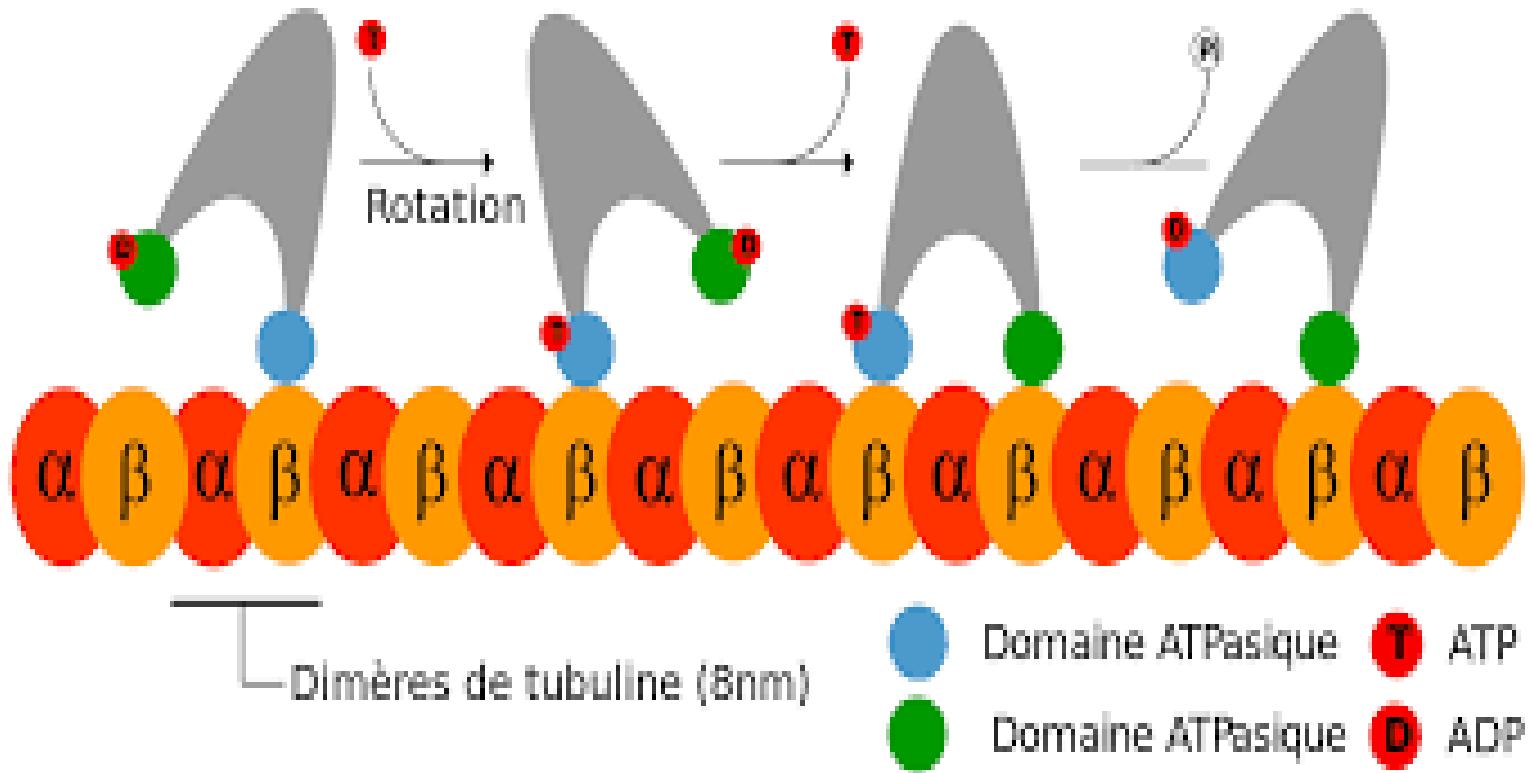
Cargo vésiculaire
ex: vésicule d'exocytose

Transport vers la
membrane plasmique
Vers la membrane
plasmique

Interactions des KINESINE ET DYNEINE avec les cargos membranaires à l'aide de la dynactine et kinactine

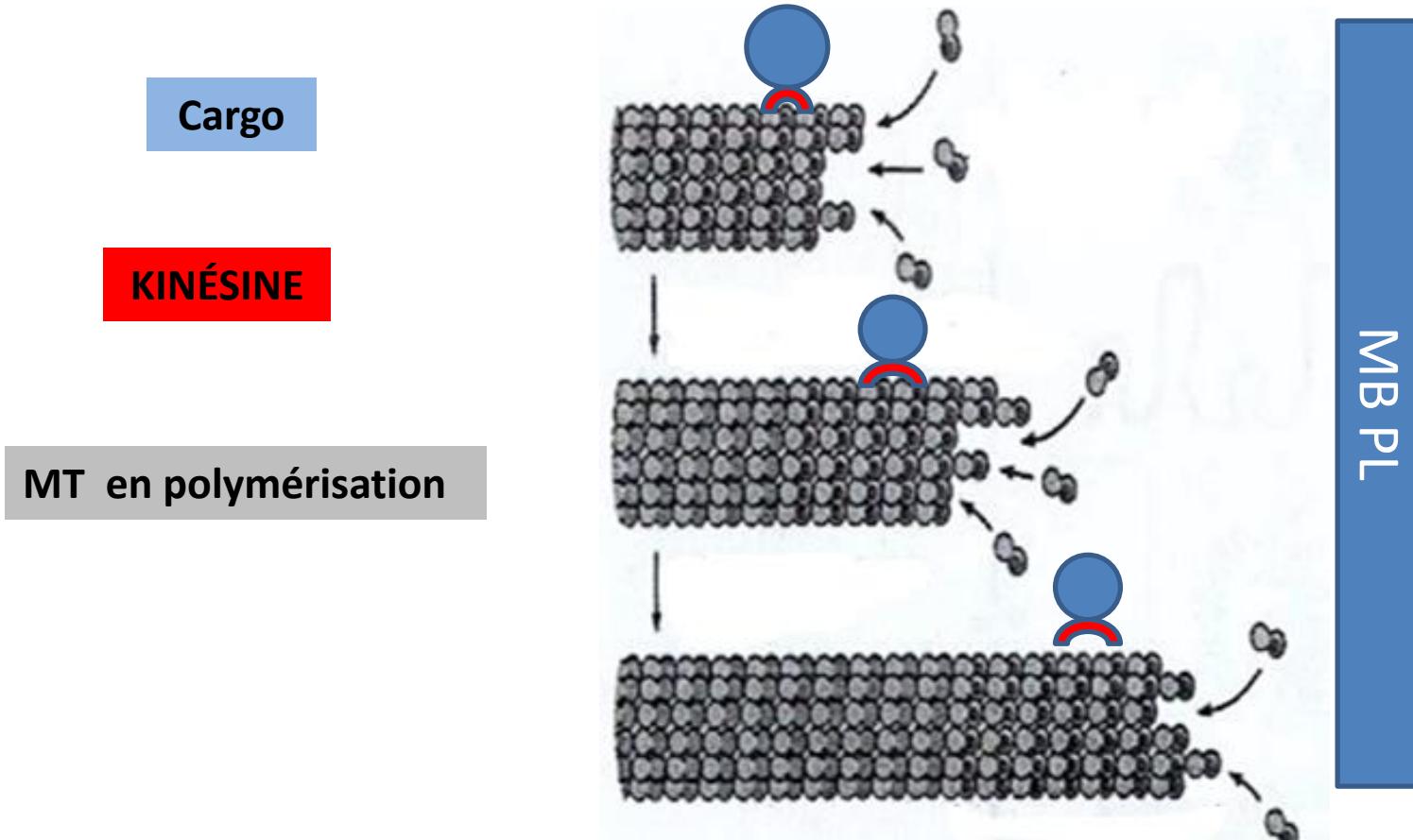


Pour assurer un transport par roulement plusieurs molécules de kinésine interviennent lors d'un transport vésiculaire



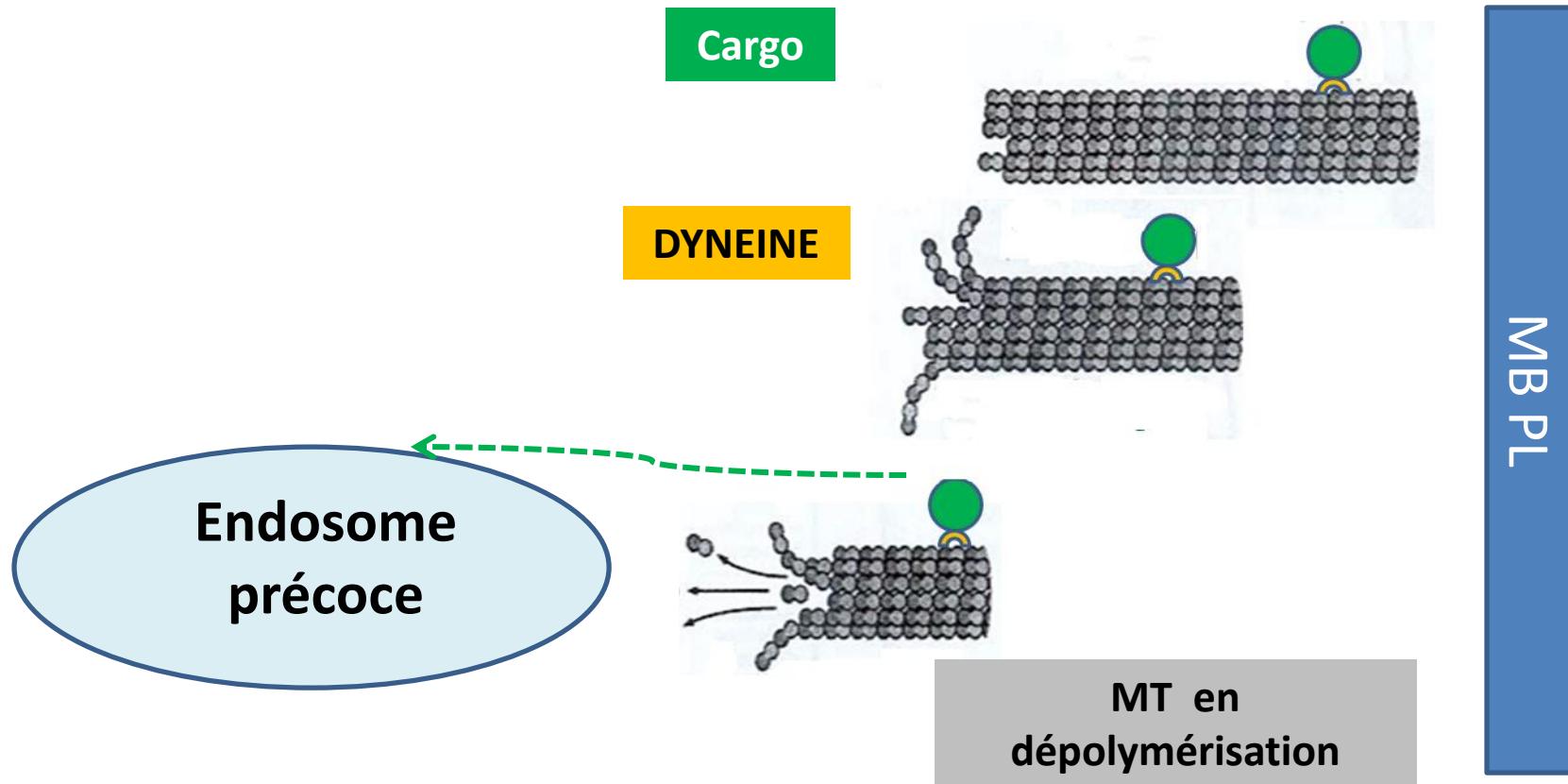
Mécanisme moléculaire du transport intracellulaire
(voir Figure 5/10)

Dynamique d'un MT labile lors d'un transport vésiculaire par EXOCYTOSE.



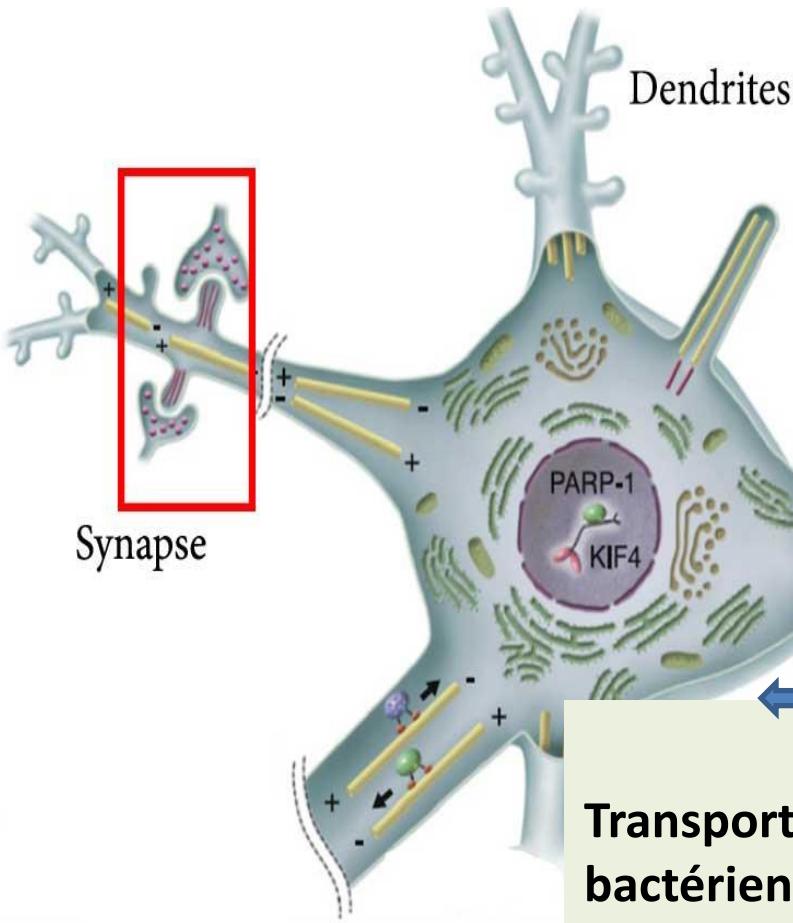
Durant ce transport le MT s'allonge à son extrémité (+); la kinésine chargée de son cargo suit la coiffe GTP en croissance. Le cargo sera par la suite pris en charge par un filament d'acto myosine afin d'atteindre la membrane plasmique

Dynamique d'un MT labile lors d'un transport vésiculaire par ENDOCYTOSE.



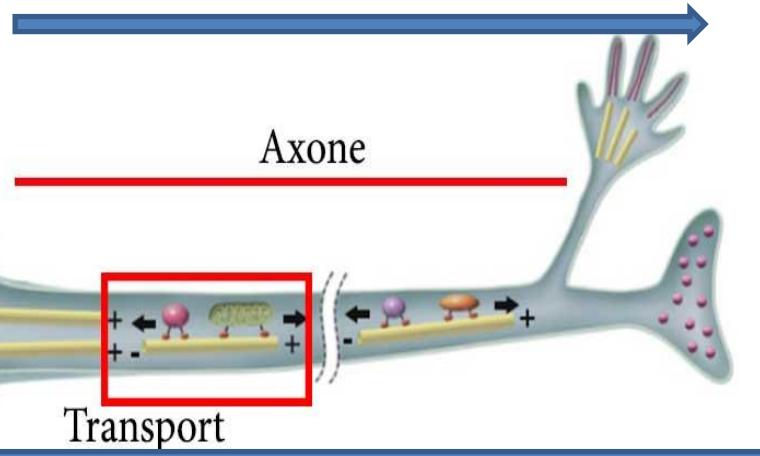
Durant ce transport le MT préalablement polymérisé se dépolymérise progressivement par son extrémité (-). La dynéine chargée de son cargo suit la coiffe GTP pour se rapprocher de l'endosome précoce pour y déverser et hydroliser le contenu vésiculaire et ce , après fusion membranaire.

Cas d'un Neurone



FLUX ANTEROGRADE

Transport des neurotransmetteurs dans les vésicules ; organites

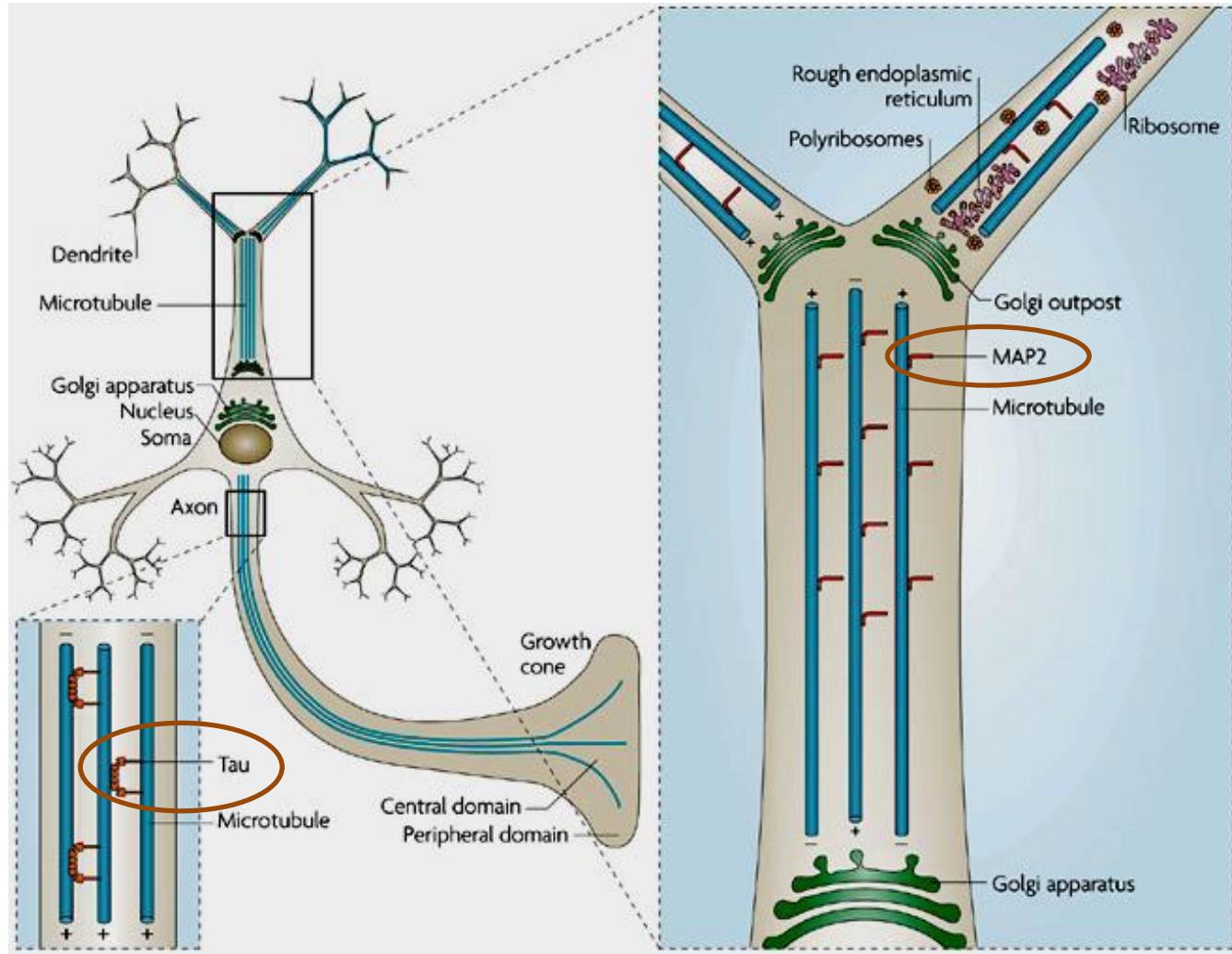


Transport

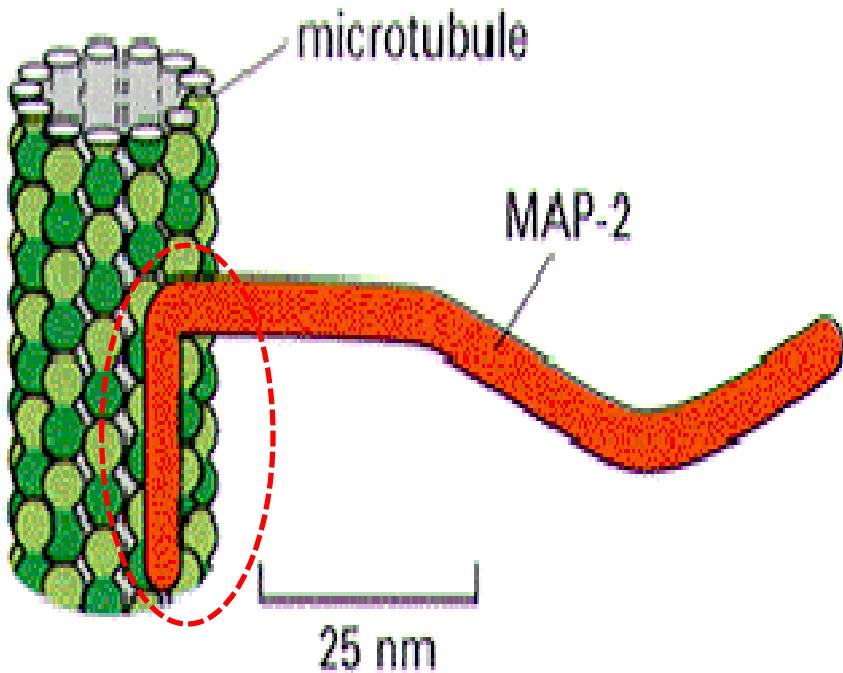
FLUX RETROGRADE

Transport des facteurs de croissance; toxines bactériennes: cholérique et tétanique; Virus (rougeole, herpes...)....

Cas des transports axonaux antérograde et rétrograde
(Voir Figure 5/29).

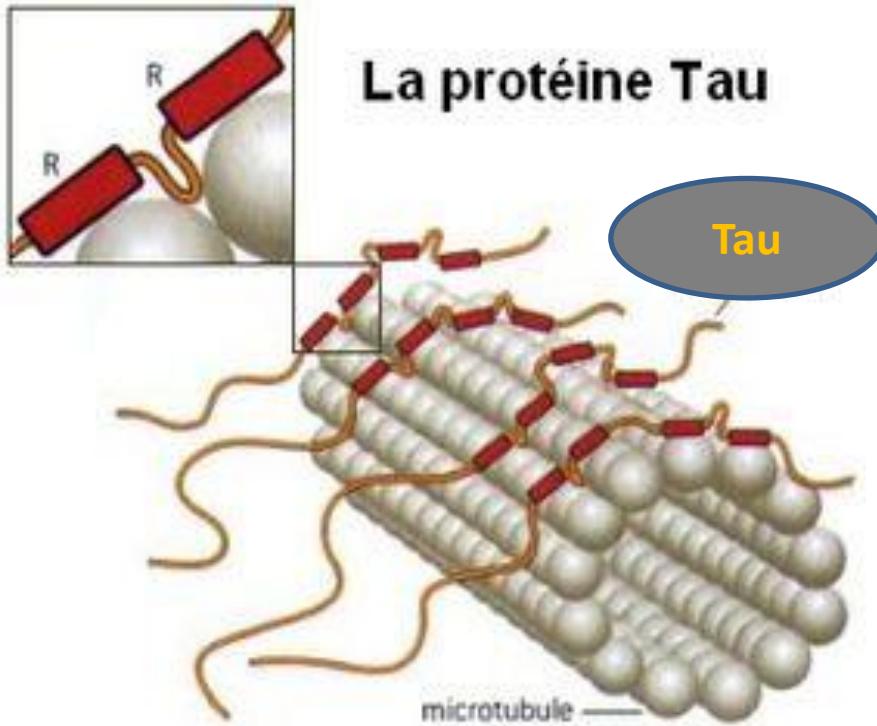


**Distribution des Protéines Tau et MAP₂ dans la cellule nerveuse
(voir Figures 5/7 et 5/8).**



- .protéine de PM 200 à 300 kda
- .composée de 3 à 4 domaines de liaison aux MT
- .se lie de façon parallèle aux MT dans un état déphosphorylé
- .spécifique des dendrites et corps cellulaire

Caractéristiques des MAP₂



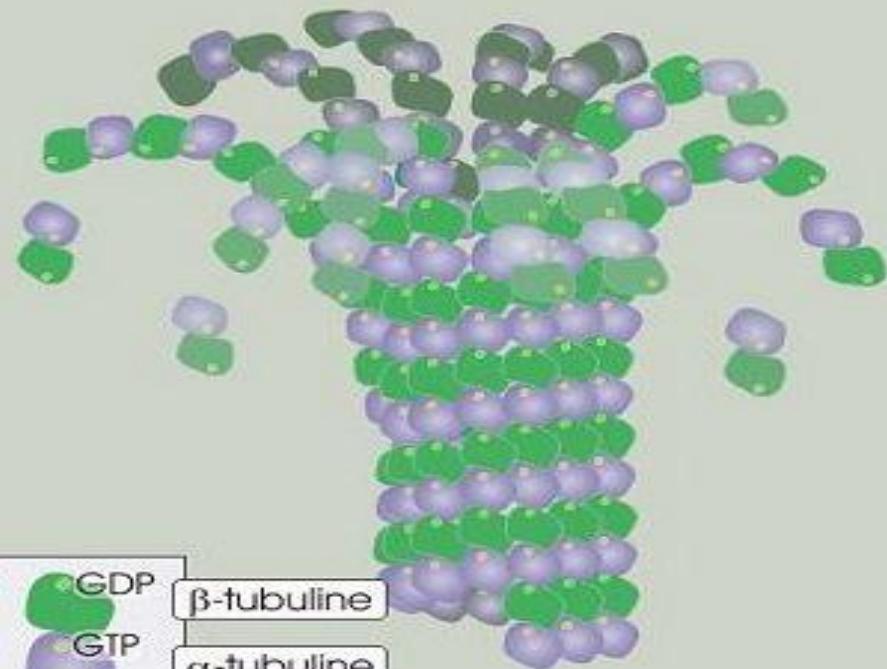
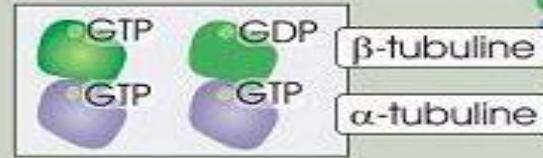
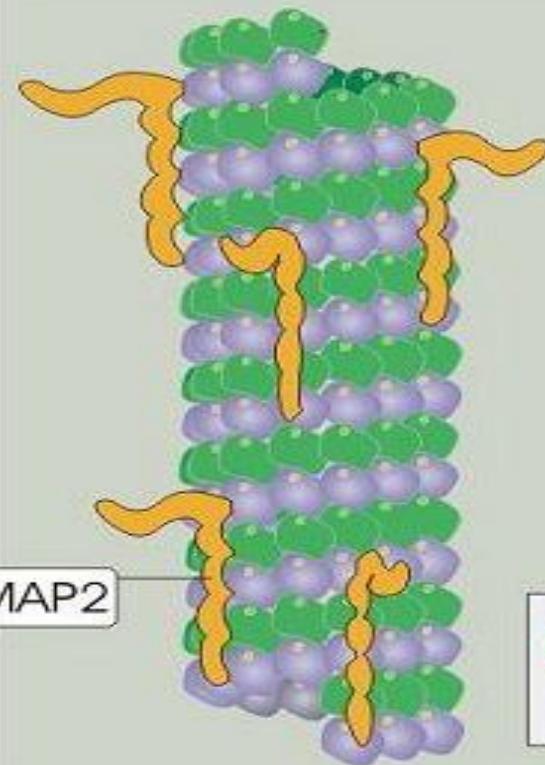
La protéine Tau

.protéine de PM 20 à 60 kda
.se lie de façon perpendiculaire aux MT sous forme déphosphorylée
. forme des liens entre les protofilaments des MT et entre les MT neuronaux des axones

Caractéristiques des protéines Tau

microtubule
stabilisé par MAP2

microtubule en brutale
dépolymérisation (catastrophe)

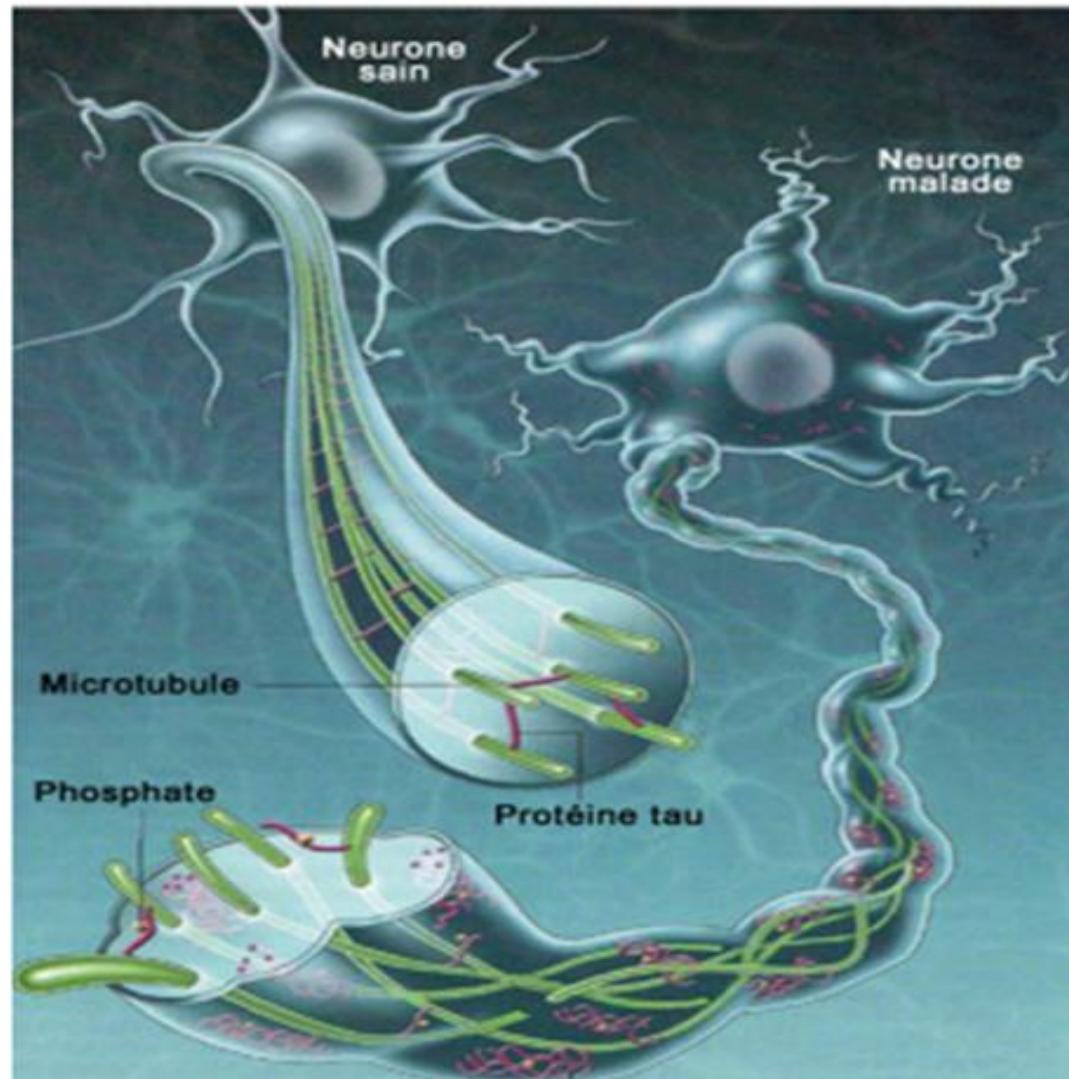


ijk

Rôle des MAP₂ dans l'organisation et la stabilisation
des MT dendritiques et du corps cellulaire en faisceaux.

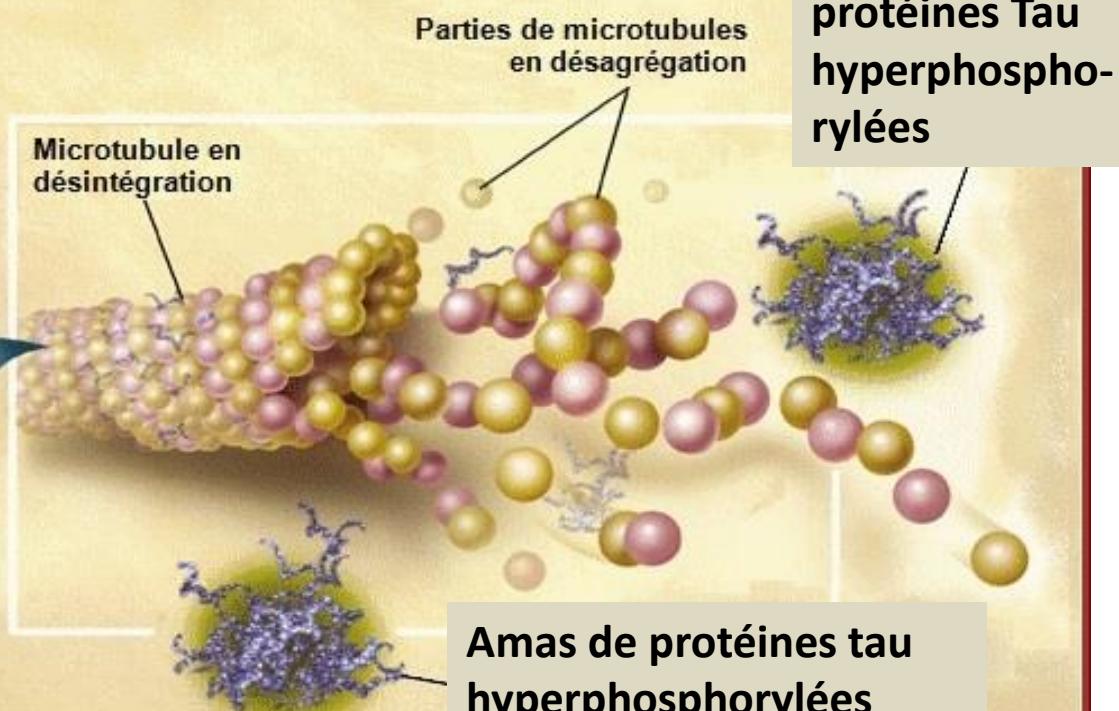
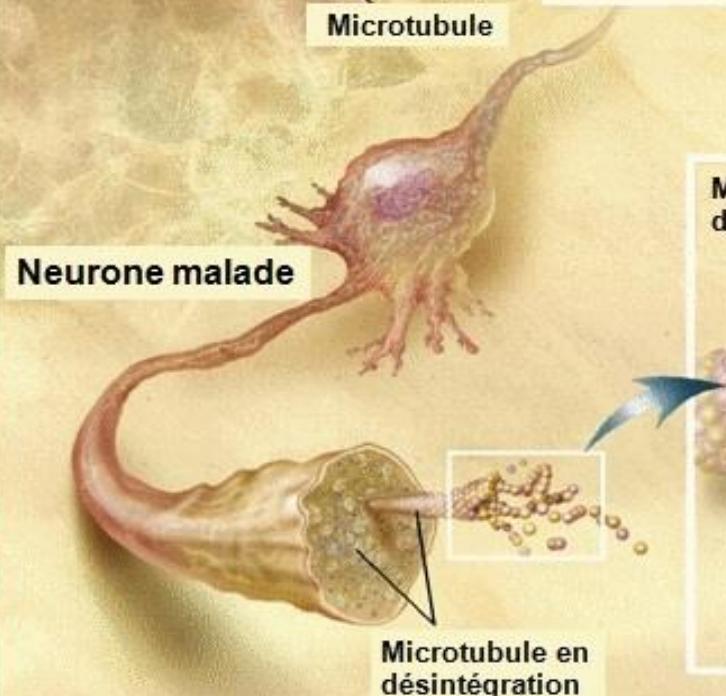
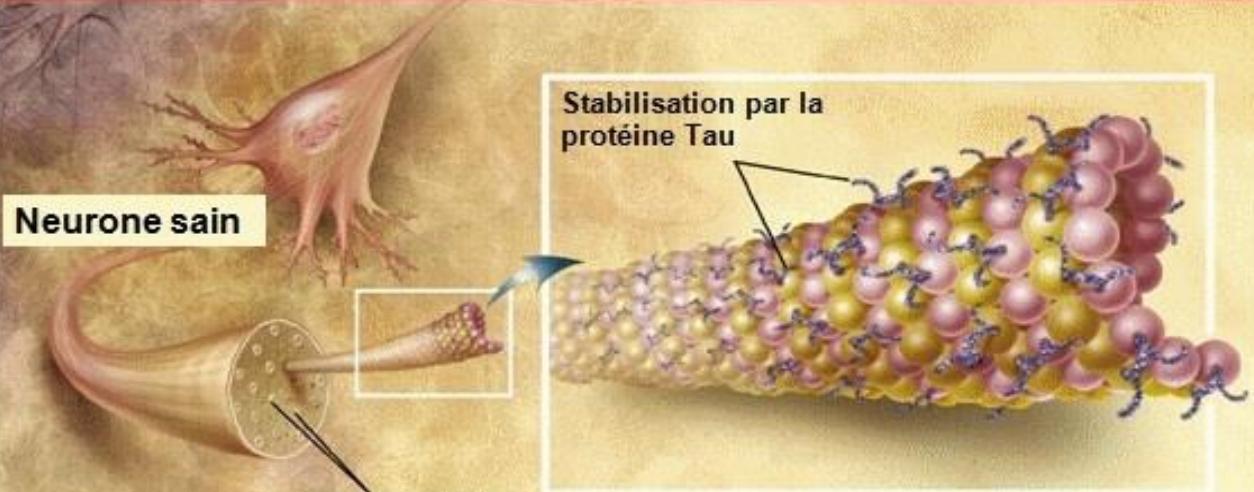
Objectif 10:
Citer une pathologie humaine liée
au dysfonctionnement des MT labiles:
cas de la maladie d'Alzheimer

**. Les rails qui perdent
ainsi leurs liaisons
ne peuvent plus se
maintenir droits et
faire circuler
correctement les
éléments essentiels
à la survie du
neurone.**



Une maladie Neuro dégénérative: la Maladie d'Alzheimer .

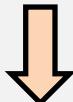
Protéine Tau & Tauopathie



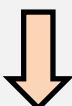
Amas de protéines tau hyperphosphorylées

L'altération biochimique de la protéine Tau est à l'origine de la maladie d'Alzheimer

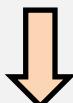
Hyperphosphorylation des protéines Tau et séparation des MT



Formation d'amas de protéines Tau dysfonctionnelle : **les plaques séniles**



Déstabilisation et désintégration des MT en protofilaments

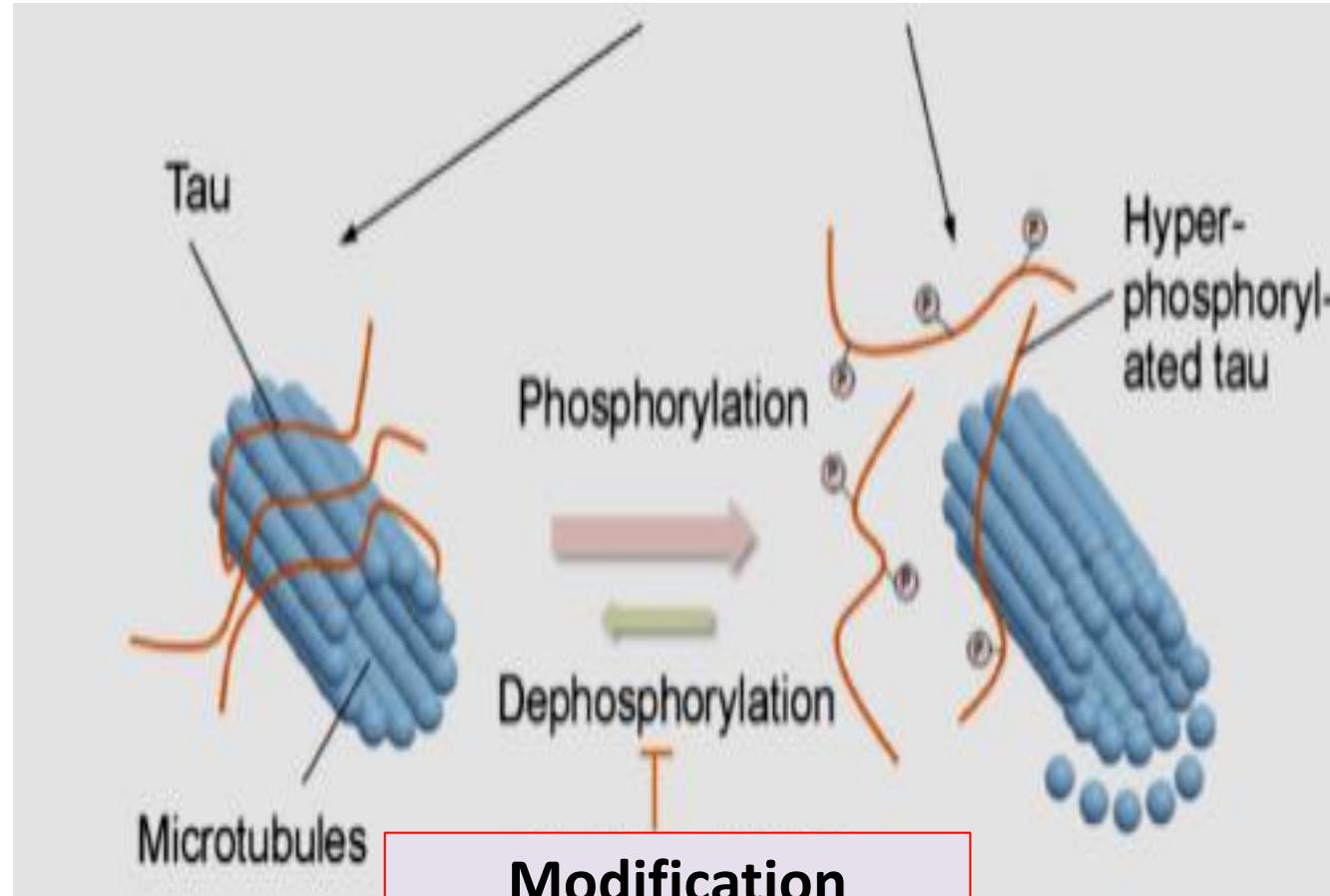


Dégénérescence (atrophie) des neurones de la zone de la mémoire

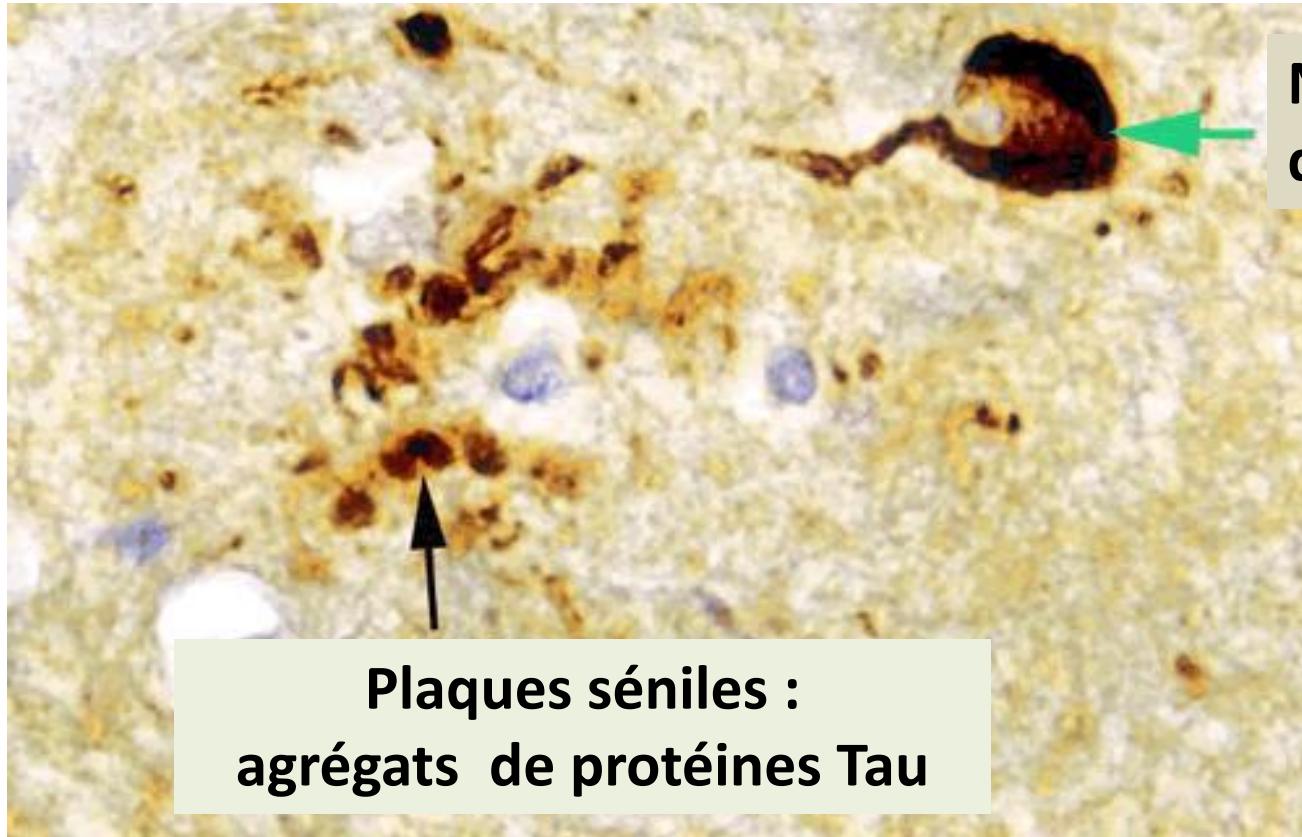


Maladie d'Alzheimer

**Le dysfonctionnement des protéines Tau peut induire la maladie d'Alzheimer
(dégénérescence nerveuse causant des troubles de la mémoire).**



**Modification
biochimique de la
protéine Tau**



Les plaques séniles révélées par immunomarquage correspondent à des agrégats de protéines Tau hyperphosphorylées dans la maladie d'Alzheimer.