

# LE CYTOSQUELETTE

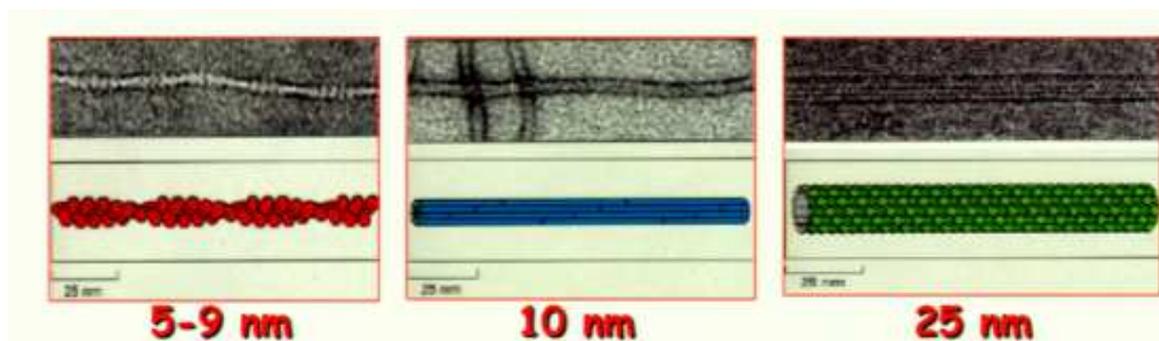
## I) GENERALITES

### Le cytosquelette ...

- spécifique des **eucaryotes** : **structuration** et **différenciation**. Aussi chez les procaryotes mais en moins cool et moins structuré.
- Réseau complexe de **microfilaments** et de **microtubules protéiques**, qui s'étend **dans tout le cytoplasme**.
- **Très dynamique** : se réorganise continuellement lors des évènements cellulaires.
- Tous les éléments du cytosquelette sont des **structures protéiques allongées résultant de la polymérisation d'éléments monomériques**
- Donne leur forme aux cellules,
- Participe à la mise en place des organites notamment du noyau
- Participe à la compartimentation
- Est responsable des différenciations membranaires qui caractérisent la différenciation cellulaire.
- Organisation spécifique qui déterminera les mouvements internes et externes orientés de la cellule.

### C'est un ensemble de polymères :

- Suspectés en MO
- Détectables en histologie spéciale notamment en immunocytochimie.
- **Observables que en ME** (mais fixation délicate)
- **Les microfilaments fins d'actine, les filaments intermédiaires, et les microtubules.**



## II ) MICROFILAMENTS D'ACTINE.

G et F : Diamètre de 7nm en moyenne.

Les microfilaments fin d'actines sont universels (ubiquitaires), à différents taux.

### **L'actine G (globulaire)**

Sous unité monomérique → se polymérise en actine F

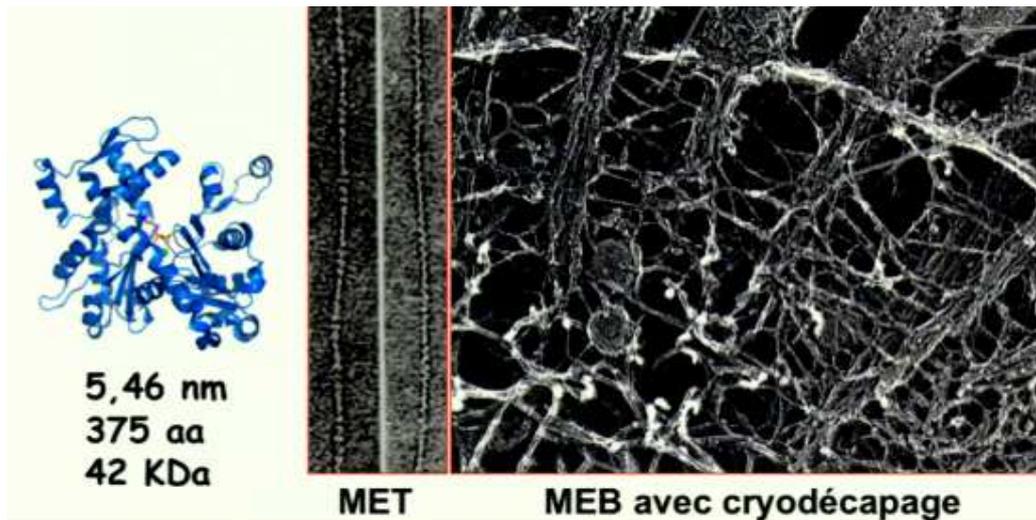
La taille globulaire en solution est de 5,46 nm mais dès qu'elle s'associe il y a un changement de conformation = différentiel de taille qui aboutit à 7nm en moyenne.

### **L'actine F (filamenteuse)**

Peut avoir une longueur qui peut aller jusqu'au millimètre.

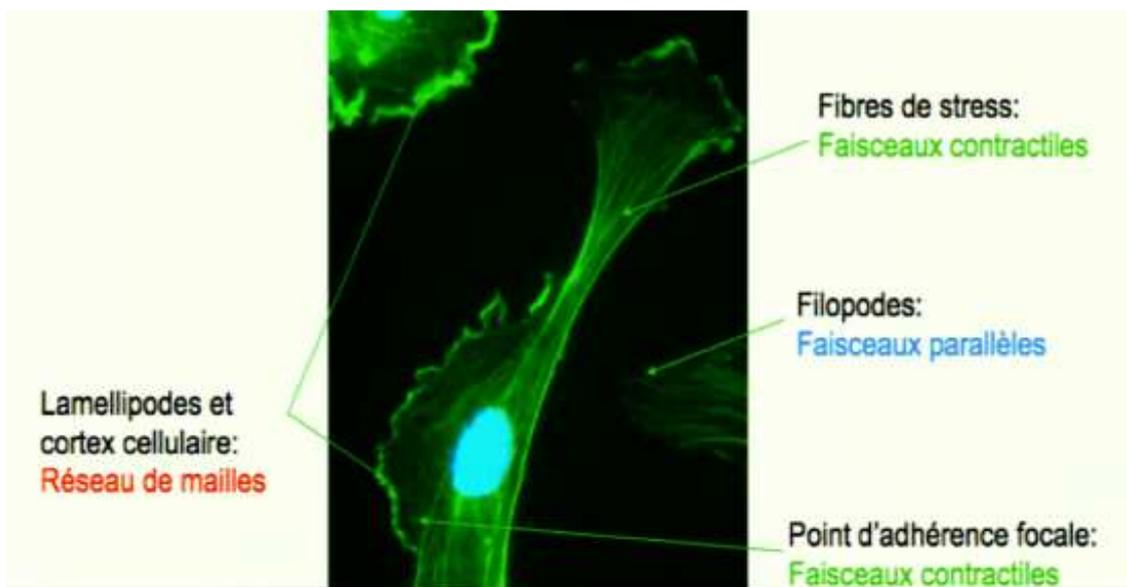
## LE FILAMENT F :

- Arrangement **hélicoïdal de pas droit.**
- **13 monomères.**
- Longueur : **37 nm.**
- Masse : **42 kDa**
- Protéine très conservée lors de l'évolution des espèces, l'identité protéique entre un isotype d'actine humaine, et un isotype d'actine de levure est supérieure à 90%
- Chez l'homme : **6 ISOTYPES D'ACTINE DIFFERENTS**
  - **3 isoformes ALPHA** dans les muscles striés squelettiques cardiaques et lisses
  - **2 isoformes GAMMA** dans les muscles lisses entériques et dans les tissus non musculaires
  - **1 isoforme BETA** non musculaire
  - Ils sont encodés par des gènes localisés sur différents chromosomes.  
Il y a une redondance génétique au niveau de ce gène qui explique l'importance au niveau de la structuration de la cellule et des tissus, structure qui a une importance pour lui donner sa fonction également.  
Les 6 isoformes ne diffèrent qu'au niveau N-ter : seulement 30 AA variables sur les 375 AA totaux



En MET on voit que les fibrilles s'associent entre elles pour donner des fibres plus longues.  
 En MEB aussi, après cryodécapage, on voit qu'elle se situe

- **au pourtour de la MP des cellules**, qui constitue son **espace de stockage**. sous forme de mailles, et entre dans la composition des lamellipodes et du cortex cellulaire. (voir immunofluorescence)
- **Au niveau d'un tissu orienté (ex épithélium)**, sa localisation est apicale.

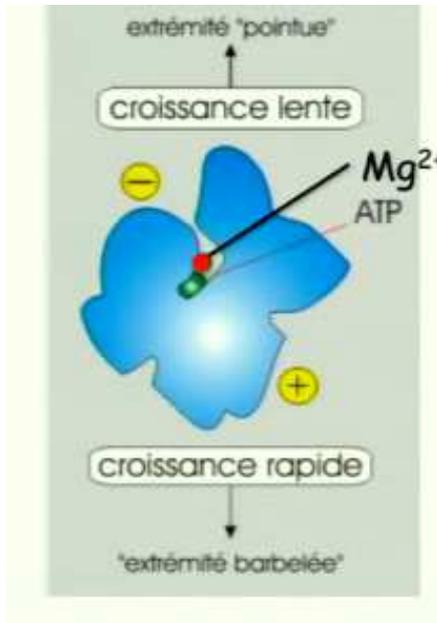


Egalement présente

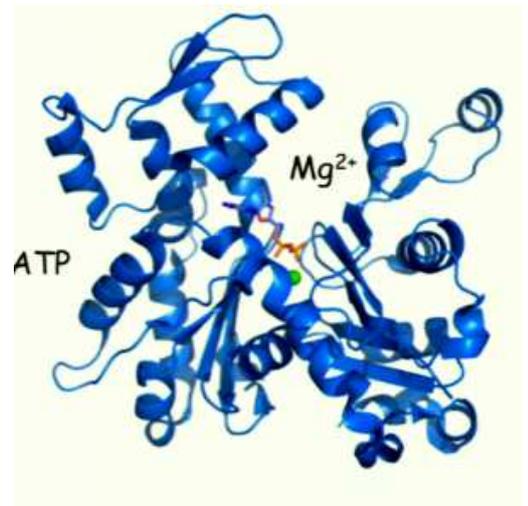
- **au niveau des fibres de stress** dans le cytoplasme et
- **aux points d'adhérence focale** (faisceaux contractiles en relation avec la myosine)
- **au niveau des filopodes** ou elle a un arrangement en faisceaux parallèles.

## LA POLYMERISATION DES MICROFILAMENTS EST ATP DEPENDANTE :

Améliorée par l'addition de cations bivalents comme  $\text{Ca}^{2+}$  ou  $\text{Mg}^{2+}$  (le plus efficace)



**Actine G**  
**apolaire**  
↓  
ATP  
↓  
**Actine G polaire**  
↓  
ATP  
↓  
**actine F**  
**flexible et polaire**  
(on sait le faire in vitro)



Croissance du filament très rapide : **1000 molécules d'actine G associées à la structure fibrillaire par seconde.**

La fibrillation est orientée (brin + et brin -)

**Extrémité barbelée ou barbée** : Le brin + engage la polymérisation  
**Extrémité pointue** : Le brin - polymérisation très lente in vitro, absente in vivo

Après la polymérisation => hydrolyse de l'ATP

- $\text{P}_i$  est libéré
- ADP reste piégé dans le polymère.

**ATP stabilise le filament.** Les monomères d'actines libérés doivent être rechargés en ATP avant de rejoindre le filament monoformé.

- **PREMIERE ETAPE : L'AMORCAGE ou NUCLEATION**

Permise par deux complexes protéiques que l'on appelle les complexes de nucléation.

Le premier : complexe ARP 2-3

**ARP 2/3 est composé de 7 sous unités protéiques :**

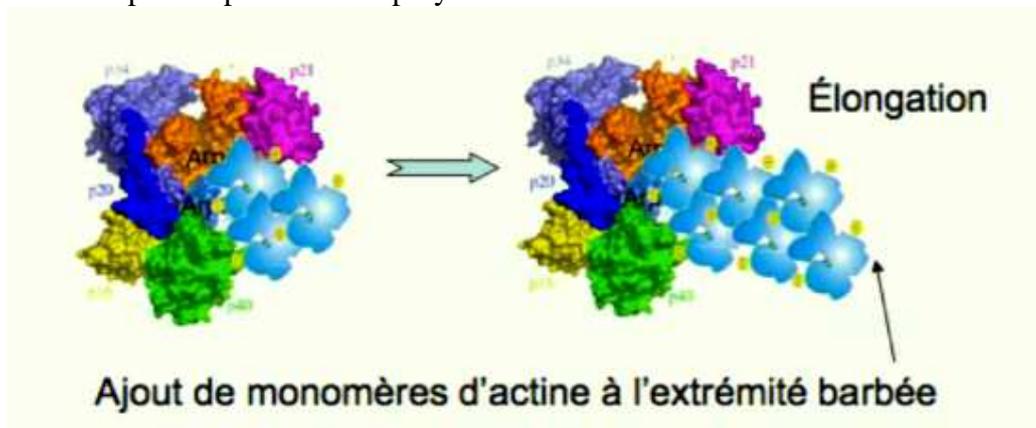
ARP 2 ARP 3 P16 P20 P21 P34 et P40

**Formation d'une poche de nucléation** (noyau d'amorçage)

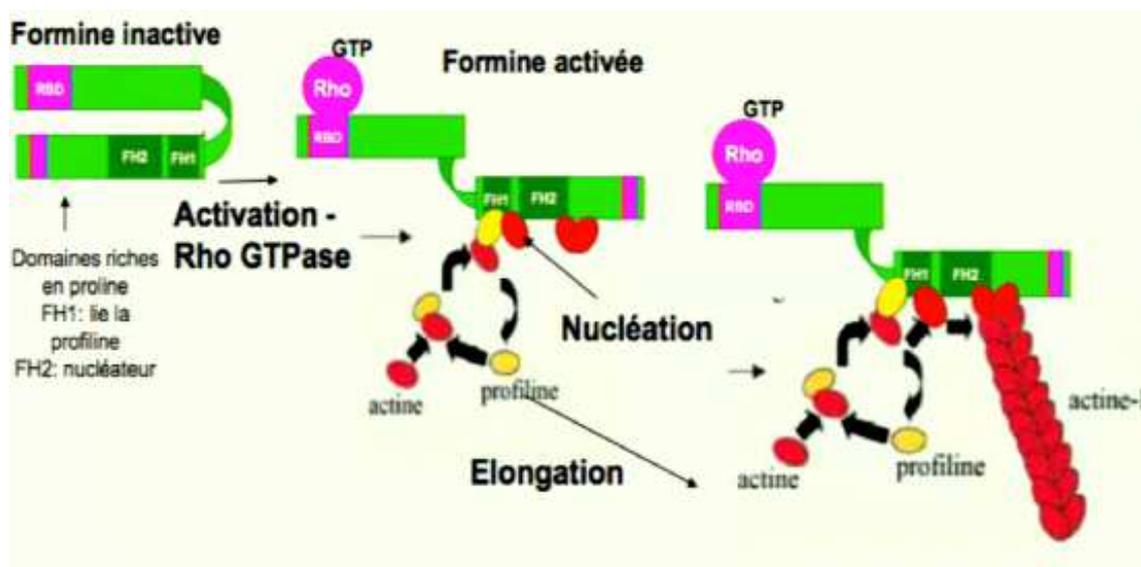
→ catalyse la polymérisation en rassemblant les composés nécessaires à la nucléation :

**ATP,  $Mg^{2+}$  et monomères d'actine G**

**Formation d'une coiffe** empêche la dépolymérisation de l'actine sur le brin – et permettant ainsi un soutien plus important de la polymérisation sur le brin +



Le deuxième : la formine



La formine inactivée est une protéine à double feuilletts queuse trouve dans la cellule. Activée par voie rho → Transport et utilisation du GTP qui active la formine.

Fomine : plusieurs domaines riches en proline, on va voir **FH1** et **FH2**

A l'origine, les deux domaines sont cachés dans la formine inactivée. La protéine Rhô GTP se fixe sur domaine RBD → Active la formine → découvre les deux motifs

- **Domaine FH1 :**

**lie la profiline** (protéine de 15 kDa qui véhicule l'actine G monomérique) à la formine et rapproche l'actine monomérique G du domaine de nucléation → polymérisation de l'actine F (cycle itératif)

- **Domaine FH 2**

FH 2 est aussi une poche spécifique permettant le rassemblement des protagonistes : nucléateurs ATP et cations divalents.

**On aboutit à l'assemblage de filaments d'actine en faisceaux parallèles.** (AMEN...)

On retrouve cette nucléation dans la création des filopodes qui sont nécessaires à la migration cellulaire.

- **DEUXIEME ETAPE : STABILISATION**

Les polymères d'actine ont perdu leur ATP au profit d'ADP ce qui les déstabilise. → Il faut stabiliser → protéines de stabilisation permettant l'arrêt de la polymérisation et le maintien de la structure fibrillaire.

**L'ARRET DE LA POLYMERISATION**

**Des protéines de coiffage** se lient aux extrémités barbées + des filaments d'actine F et empêchent l'ajout de nouveaux monomères d'actine.

- **twinfiline :**

Grande affinité pour les complexes d'actine G / ADP

1 molécule de twinfiline se lie à 1 polymère d'actine F.

Inhibition de l'échange nucléosidique au niveau du polymère F

Empêche l'incorporation de nouveaux monomères d'actine G au sein du polymère F.

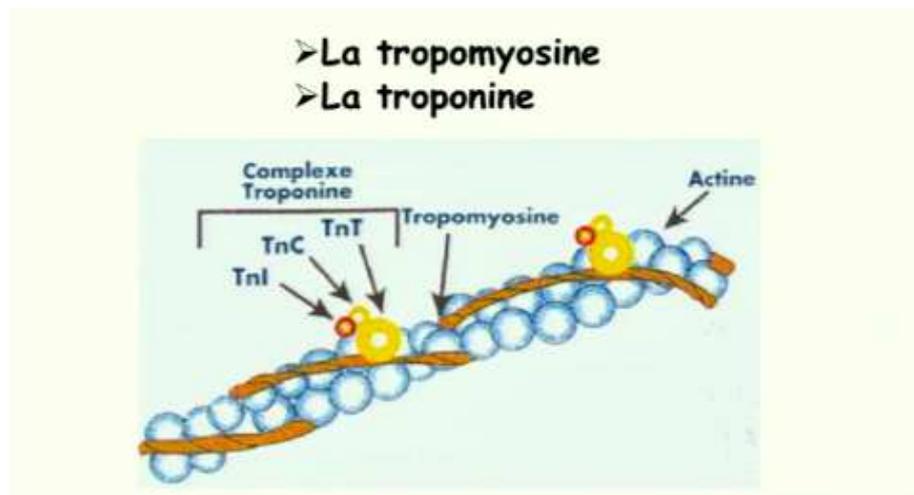
- **Protéine CAP – Z**

Elle s'associe aux filaments d'actine F par interaction électrostatique. Ces protéines agissent comme un clapet qui lorsqu'il est ouvert aux alentours du brin barbé + va s'accoler à ce brin + plus particulièrement dans les cellules musculaires, au niveau de l'unité structurelle contractile : le sarcomère.

Au niveau du sarcomère, la protéine CAP-Z s'associe au niveau de la bande Z.

## MAINTIEN DE LA STRUCTURE FIBRILLAIRE

deux protéines : Tropomyosine et troponine



**Troponine** : complexe de trois protéines TnI TnC TnT

Toujours associée à la tropomyosine au niveau des microfilaments d'actine.

Elles vont stabiliser les filaments d'actine autour de l'hélice sous la forme d'un complexe qui va empêcher la dissociation chimique qui hydrolyse l'ATP en ADP.

Elles préviennent la destabilisation des monomères G au sein de la structuration fibrillaire et préviennent la fragmentation de l'actine F qui peut générer des fibrilles de plus petite taille.

Fondamentales au niveau des structures hyperstables comme les structures musculaires.

Dans la cellule, ces protéines entrent en jeu pour protéger de l'extérieur le faisceau polymérique d'actine.

## DESTRUCTURATION DES MICROFILAMENTS FINS D'ACTINE :

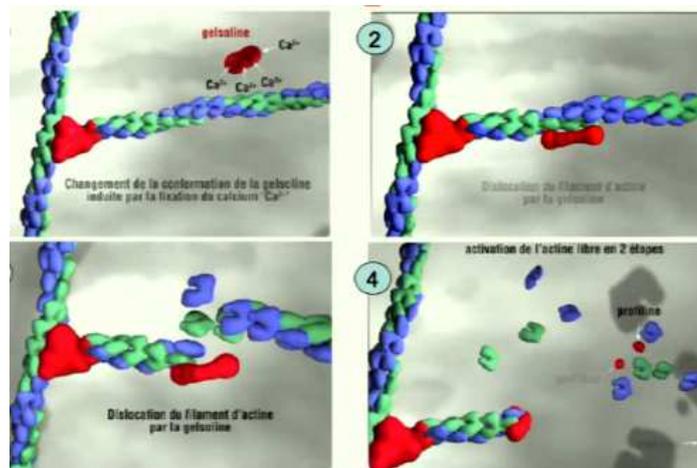
Les microfilaments sont très labiles, il faut les polymériser, mais il faut aussi pouvoir les dépolymériser / déstructurer très vite. Pour cela plusieurs protéines, on en verra 2 :

### GELSOLINE :

- 82 kDa
- Cytosolique
- Activée par la présence d'ions calcium en très forte concentration. (Préalable ionique)  
=> fixation au microfilament => dislocation locale qui le coupe en petits filaments.
- Elle reste fixée à l'extrémité + barbée → évite la repolymérisation.
- Favorise l'exocytose : dissociation par dissolution locale du cytosquelette sous membranaire ou l'actine est très concentrée.

**Exemple :** Synthèse d'acétylcholine → Ouverture des canaux calcique → Activation gelsoline → dissolution du réseau actinien sous-jacent → Fusion vésiculaire → Exocytose.

Le réseau de maille actinien est alors en solution dans le cytoplasme.



L'actine dépolymérisée est reprise en charge par sa protéine de transport : la profiline qui échange l'ADP bloqué dans le cœur de l'actine en ATP et rend à nouveau possible une nouvelle polymérisation en régénérant le stock d'actine G pré-activée.

### LA COFILINE

Protéine famille des ADF

Deux mécanismes :

Fragmentation des filaments (un peu comme gelsoline) mais elle peut aussi

Dissociation des monomères au niveau de l'extrémité – du filament d'actine.

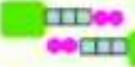
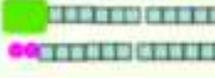
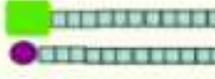
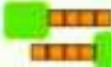
## MACROSTRUCTURES DEVELOPPEES

Les microfilaments ne sont pas que fibrillaires.

D'autres protéines existent pour que l'actine s'arrange en macrostructures bcp plus importantes pour assurer ses rôles.

Les protéines de réticulation créent un maillage :

**Les protéines de réticulation**

Protéine	MW kDa	Organisation	Architecture du réseau d'actine
Fimbrine	68		Faisceaux parallèles
$\alpha$ -actinine	102		Faisceaux contractiles
Spectrine	280/246		Réseaux de mailles
Dystrophine	427		Faisceau contractile spécifique du muscle
ABP 120	92		Réseaux de mailles
Filamine	280		Réseaux de mailles

### **Fimbrine :**

Production de faisceaux parallèles. On la trouve dans l'élaboration de la partie distale moyenne des microvillosités.

### **Alpha-actinine :**

Mise en place de faisceaux pseudo contractiles actiniens, qui sont localisés au niveau des microvillosités mais aussi à l'intérieur des cellules. Association des filaments fibrillaires d'actine entre eux pour créer de très longs et larges filaments polymérisés. Peuvent joindre les molécules de part et d'autre d'une paroi cellulaire.

### **Spectrine :**

Au niveau du globule rouge

### **Dystrophine :**

Faisceaux contractiles au niveau du muscle. Impliquée dans des myopathies

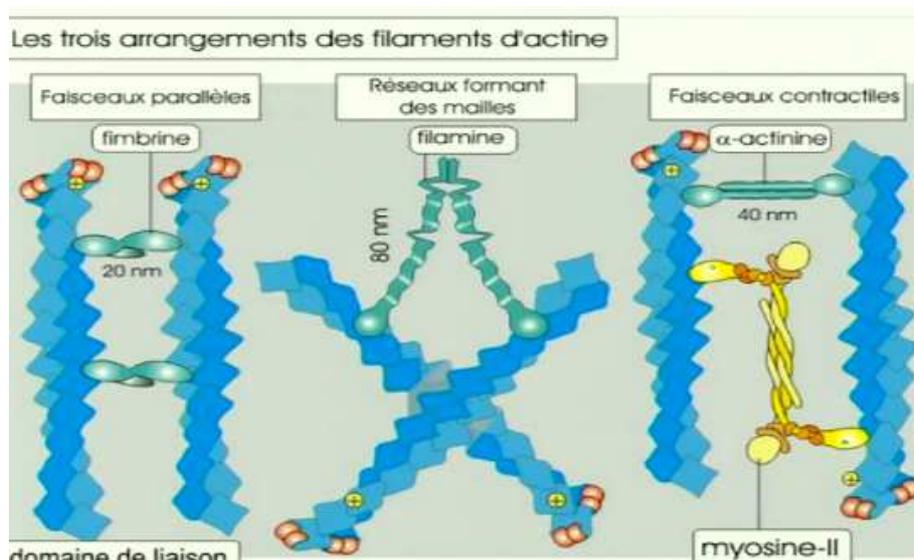
ABP 120 : régénération et génération réseaux de mailles

**Filamine** : intervient dans la structuration des endomembranes à l'intérieur de la cellule, et plus encore autour de l'enveloppe nucléaire permettant la constitution et la structuration du noyau.

Toutes les protéines de structuration contiennent un domaine de liaison à l'actine (en vert) qui vont interagir entre elles sous la forme d'hétérodimères plus ou moins importants qui vont mailler le faisceau principal actinien sous la forme de

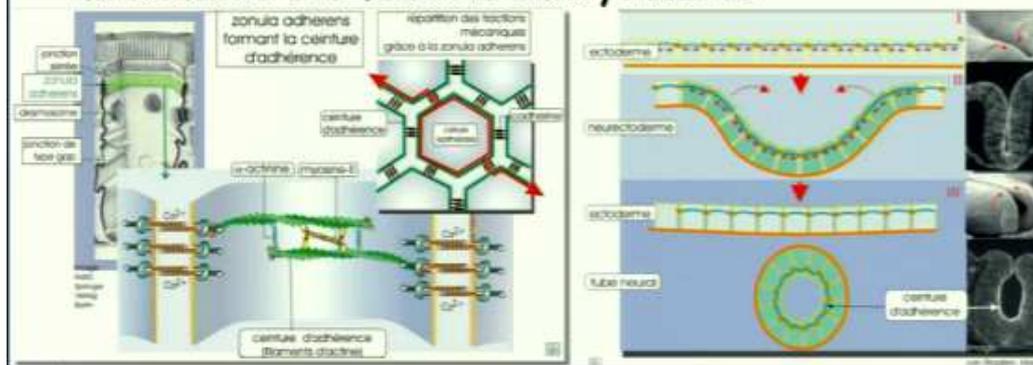
- faisceaux parallèles avec la fimbrine (à gauche),
- un réseau de mailles avec la filamine (au milieu)
- faisceaux contractiles avec l'alpha-actinine (à droite)

Ces arrangements peuvent se « mélanger pour générer des macrostructures ayant des rôles particuliers.

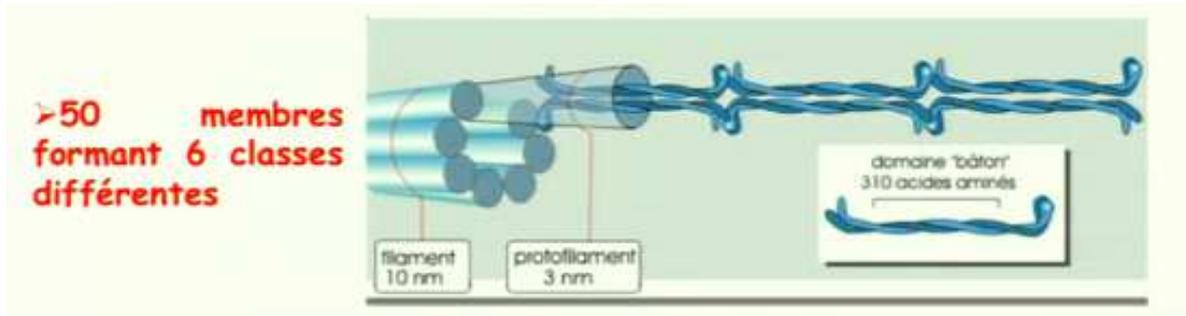


## ROLES DES MICROFILAMENTS D'ACTINE

- Migration cellulaire - Cytodiérèse
- Contraction musculaire (cf muscle)
- Traction sur la matrice extracellulaire
- Armature des microvillosités
- Maintien de l'intégrité tissulaire et participation aux mouvements des feuilletts embryonnaires



### III) MICROFILAMENTS INTERMEDIAIRES



- Polymères protéiques
- Résistants et durables
- Diamètre 10 nm (entre actine et microtubules)
- Mise en évidence en MO
- Intra cytoplasmique
- Polymérisation et synthèse **directement** en structure fibrillaire.

Ces microfilaments intermédiaires sont capables de polymérisation et contrairement à l'actine et les tubules (globulaires) tous ces types de protéines constituent des protéines fibreuses très allongées, structuration au moment de la polymérisation, les séquences d'AA favorisent la formation de dimères super enroulés, qui s'associent de manière antiparallèle pour former une sous unité tétramérique.

Le protofilament fait 3nm de diamètre. Les tétramères s'ajoutent à un filament intermédiaire en cours d'élongation et 8 protofilaments forment un filament intermédiaire de 10nm de diamètre.

Les composants des filaments intermédiaires sont rarement dans leur état libre dans la cellule. Ces filaments ont toujours tendance à rejoindre un filament en cours de polymérisation. L'assemblage et la dissociation du filament peut s'effectuer mais c'est toujours un processus très lent.

Modification qui change l'état de polymérisation : état de phosphorylation de la protéine de FI considéré. En fonction de cet état de phosphorylation on peut avoir

- une augmentation d'une vitesse d'assemblage
- une augmentation de la vitesse de dissociation

Exemple : Lamine (ubiquitaire, collée à l'intérieur de l'enveloppe du noyau) est dissociée par phosphorylation.

Groupe hétérogène de familles de protéines : 50 membres pour 6 classes différentes.

#### 1 Les kératines acides

- Caractéristiques des cellules épithéliales
- S'associent aux kératines basiques

#### 2 Les kératines basiques

- Les kératines acides et basiques codées par 18 gènes, elles font entre 40 et 80 kDa.
- Grâce aux protéines d'ancrage ces kératines vont créer un réseau en filet qui joint les faces de la MP et soutient les organites et le noyau de manière étagée.

#### 3 Desmines et apparentées

- GFAP, Périphérine, Cinémine et Alimentine
- Homopolymères
- Caractérisent la structuration de la cellule différenciée  
Desmine : cellule musculaire  
Alimentine : Mésoenchymateuse  
GFAP : dans la glie, et dans les astrocytes

#### 4 Neurofilaments

- L, M et H
- Alpha internexine
- Différenciation des structures caractérisant les neurones telles que la production et le maintien de l'axone et des dendrites.

#### 5 Les lamines

- Dans toutes les cellules, caractéristiques du noyau
- Maintiennent la forme et l'intégrité nucléaire
- Codées par 4 gènes
- Protéines de 40 à 70 kDa
- Se dissocient par phosphorylation produite par le complexe cyclique B CDK1  
Ce complexe est synthétisé en fin de phase G2, après la synthèse de la cycline A, fondamental pour le contrôle du cycle cellulaire et qui agit en phosphorylant les lamines qui va permettre la dissociation.  
Une fois dissociées, elles se désolidarisent des molécules qui leur étaient associées auparavant (ex : l'ADN). En se dissociant de l'ADN, et de l'enveloppe nucléaire, elle va désintégrer la structuration de l'enveloppe qui sera désolidarisée du génome.  
Cette étape est primordiale et préalable à la migration chromosomique.

#### 6 Nestines

- MFI
- Dans les neurones embryonnaires et les myocytes
- Grosses protéines homopolymères
- Fonction de régulation de la transcription.

Les MFI sont exprimés dans quasiment toutes les cellules (les lamines sont dans toutes les cellules. Et plus particulièrement les cellules différenciées (pas de MFI dans les globules rouges))

Stables et plus labiles

ATP et GTP indépendants pour leur poly et dépolymérisation directe

SENSIBLES A LA PHOSPHORYLATION.

On leur associe peu de protéine on en retient 2 : Desmoplakine et la plectine

Principalement au niveau de la MP → liaison des MFI au reste du cytosquelette et au reste des structures membranaires et en particulier la MP.

Desmoplakine : plus particulièrement au niveau de la MP

Plectine : protéine de liaison aux microtubules

Le reste des liaisons des MFI se fait directement aux MFA

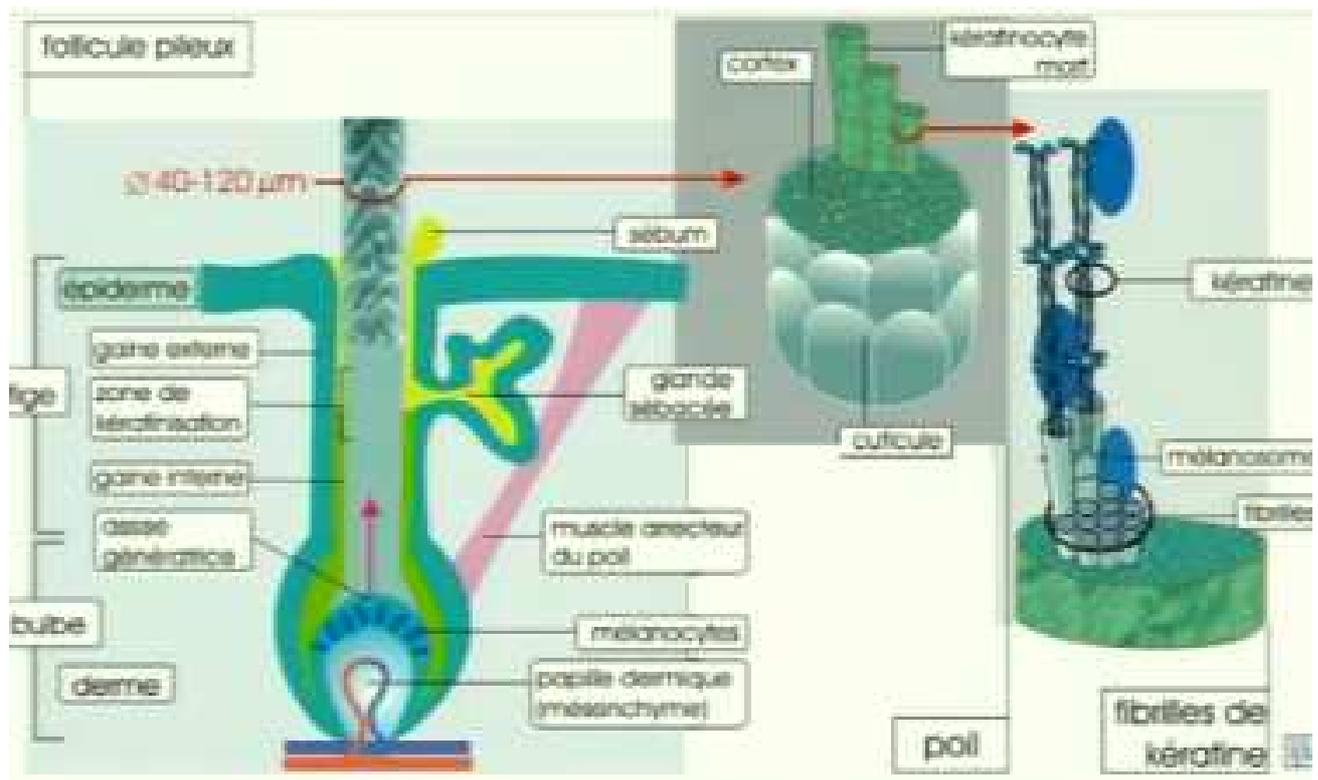
Les MFI sont codés par familles de gènes qui terminent la différenciation cellulaire et interviennent dans son maintien. Elles sont directement impliquées dans la transition mésenchymo-épithéliale (transition terminale de la différenciation cellulaire où les cellules sont caractérisées par une inhibition de la division, et une fonctionnalité cellulaire augmentée.)

La transition mésenchymo épithéliale est réversible dans les phénomènes d'oncogénèse, et cette réversibilité est notamment appréciée en anatomopathologie pour grader les tumeurs. La transition ME fait intervenir de nombreux facteurs de croissance, comme l'EGF, l'IGF, certaines hormones (Oestradiol, acide rétinolique) intégrines, et la surexpression de certains proto-oncogènes, comme C-RET , C-ROS , C-MET

Cette étude de la différenciation a été largement caractérisée dans un type de tissu qui est l'oncogénèse rénale, grâce à la rencontre de deux tissus progéniteurs des structures rénales que sont le mésenchyme mésogénique, et le système ductal urétéral.

## Rôle des MFI :

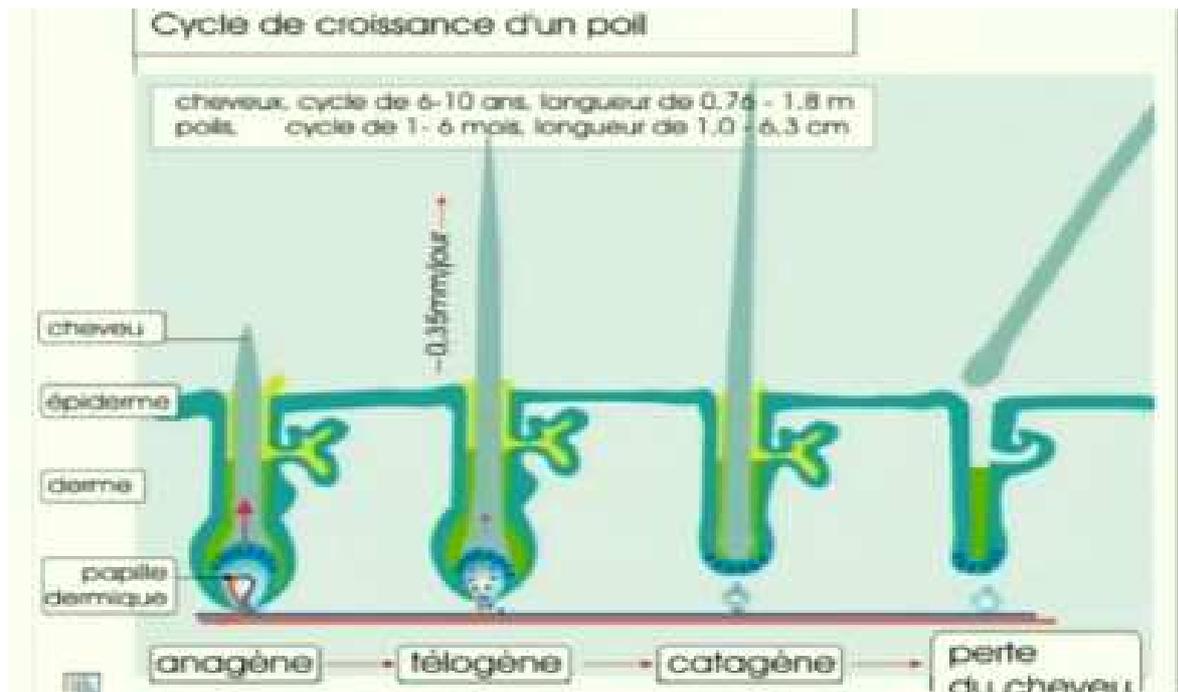
- Maintien de l'intégrité cellulaire et tissulaire de l'épithélium
  - o Rigidité, traction entre cellules, tractions entre cellules et MEC
  - o Domiciliation d'une cellule au sein d'un tissu.
- Soutien de l'enveloppe nucléaire
- Formation des phanères : structures très kératinisées associées à la peau, les ongles, les cheveux, et la couche cornée de la peau.



Au niveau d'un follicule pileux, les cellules qui interviennent au niveau de la genèse de la kératine, sont localisées dans le bulbe. Ce bulbe contient les cellules souches qui sont alimentées par le réseau capillaire qui se trouve dans la papille dermique (mésenchyme du bulbe) Cette alimentation constante permet la différenciation des cellules souches au niveau des cellules mélanocytaires, qui vont se différencier complètement au niveau de l'assise génératrice qui est charnière entre le bulbe et la tige. Cette assise génératrice de cellule entraîne une kératinisation et une poussée de kératine dans la tige qui glissera vis-à-vis de la gaine externe grâce à la production de sébum dans la glande sébacée.

La différenciation terminale des cellules mélanocytaires aboutira à la formation de couches de kératinocytes qui se déshydrateront et mourront, et entreront dans la composition des fibres de kératine au niveau du cheveu ou du poil. Cheveux et poils ne sont donc pas constitués de kératine pure. On peut s'en servir pour des recherches ADN, et toxicologiques, car l'alimentation des kératinocytes est directement corrélée à la prise toxique distribuée au niveau du bulbe.

Le cycle de croissance du cheveu permet une pousse de 0,35 mm par jour.



### Phase anagène

La multiplication kératocytaire en rapport avec l'alimentation capillaire au niveau du bulbe.

### Phase télégène :

différenciation accrue des mélanocytes et kératinocytes se caractérisant par une diminution de l'alimentation bulbaire

### Phase catagène :

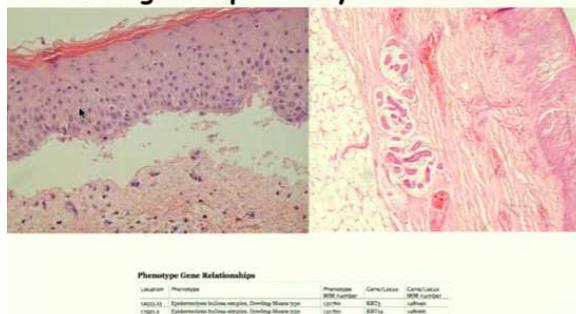
Arrêt de l'alimentation capillaire correspondant à une pleine différenciation mélano et kératocytaire, et qui précède la chute du cheveu quand le bulbe n'est plus alimenté.

Plusieurs hormones induisent l'initiation de la chute des cheveux et qui permettent de différencier le bulbe de façon précoce (testostérone). L'imprégnation de la papille dermique par la testostérone induit une différenciation accrue des structures plaçant le bulbe dans la phase catagène et aboutissant à la chute des cheveux.

## PATHOLOGIES

Les MFI sont caractérisés en tant que protéines par des anomalies au niveau de leur production. Lorsque ces filaments sont non fonctionnels, il en résulte une dissociation du tissu vis-à-vis de sa matrice.

### Pathologies: Epidermolyses bulleuses

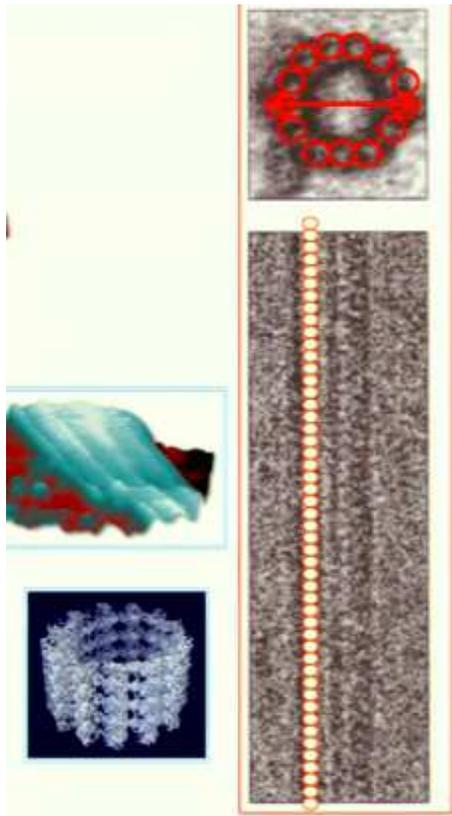


Des bulles sont soit généralisées sur tout le corps, soit locales, qui se rassemblent et décollent la peau.

Elles correspondent à des mutations de la kératine V

On peut avoir une dissociation très localisée au niveau du derme bénigne sur un membre, mais sur un nourrisson et de façon congénitale, on peut avoir une augmentation du phénomène de décollement et de sales infections dégueulasses.

## IV) MICROTUBULES



### MORPHOLOGIE

- Non distincts en MO
- Structure creuses
- Il faut les isoler pour les étudier
- On peut les voir très rassemblées au niveau du fuseau mitotique lors de la mitose
- Mise en évidence en immunocytochimie
- Très intéressantes en microscopie vidéo : elles sont impliquées dans le transfert d'éléments à l'intérieur des cellules, et on peut les voir en MET au niveau des neurones (neurotubules) qui éditent les rails qui permettent aux vésicules de quitter le péricharion et d'ailleurs se localiser dans la synapse et inversement.

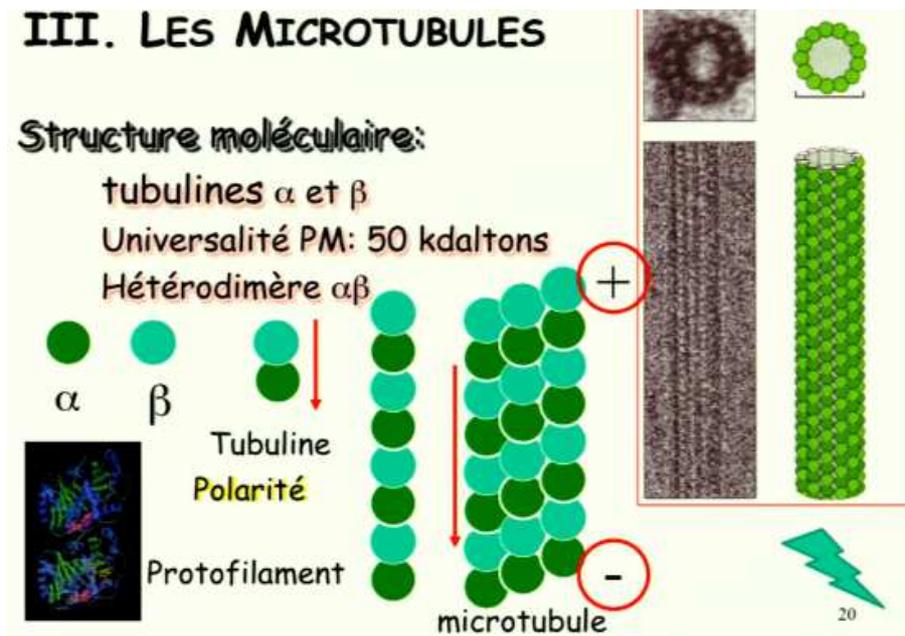
- Diamètre : 25 nm
- Longueur : variable en fonction des cellules jusqu'à plusieurs centimètres (axones)
- Constitués par la polymérisation de protofilaments globulaires sous unité globulaires constitutives. Cette structuration est universelle, le microtubule est toujours constitué de 13 protofilaments.

### STRUCTURE MOLECULAIRE :

Structures assurées par monomères de tubulines Alpha et Bêta → mise en place d'hétérodimères Alpha-Bêta : nécessaire pour former le microtubule polarisé, avec un brin + et un brin -

- Le brin + étant la localisation de la nucléation
- Le brin - caractérise le bout permettant l'ajout d'hétérodimère alpha-bêta.

L'hétéro dimère s'associent aux polymères pour former le tube microtubulaire et ceci est toujours permis par une formation intermédiaire d'hétérodimères.

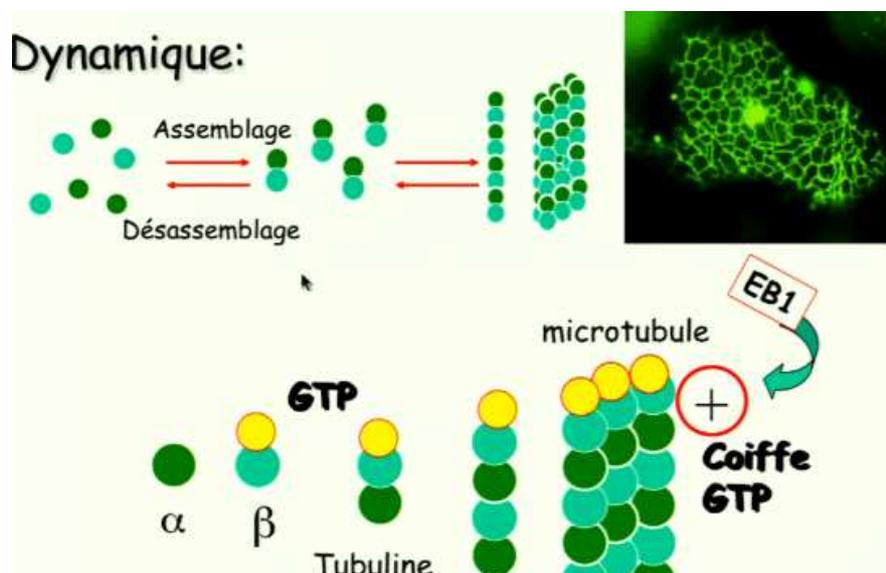


### DYNAMIQUE

La cinétique d'assemblage est comprise grâce à deux associations principales :

Association des hétérodimères

Association des hétérodimères entre eux pour former le polymère.



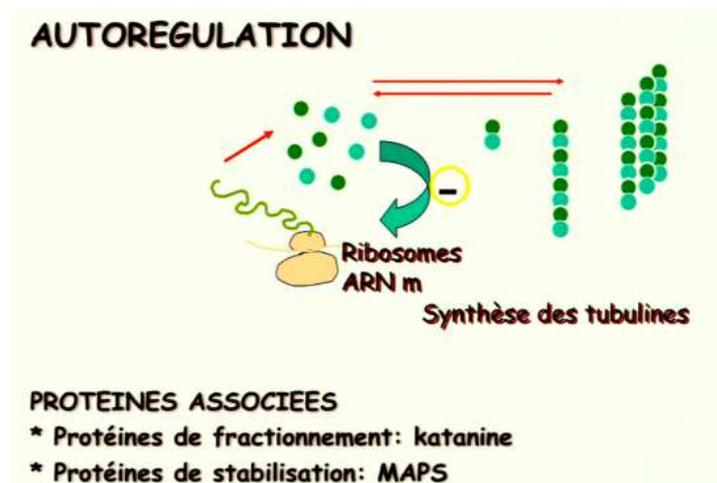
L'assemblage permet la poussée de microtubule de 1nm / seconde et des transferts rapides à l'intérieur de la cellule. Cette dynamique est permise grâce au GTP, qui forme l'hétérodimère de tubuline et permet l'association de cette tubuline en polymère qui va construire le microtubule.

La coiffe est une coiffe de nucléation qui fait entrer dans sa constitution le GTP et la protéine EB1 qui s'associera au complexe APC, qui est fondamental pour permettre ce départ de polymérisation microtubulaire.

## AUTOREGULATION

Les microtubules sont extrêmement produits dans la cellule.

Autorégulation de cette production à partir de l'alpha et la bêta tubuline même. Elles entrent en interaction avec le ribosome pour inhiber la synthèse de la protéine. Régulation par rétrocontrôle négatif des tubulines sur la lecture de l'ARNm de la tubuline.



Les protéines associées à cette tubuline :

- Katanine : régulent son fractionnement
- MAPS : régulent la stabilisation.

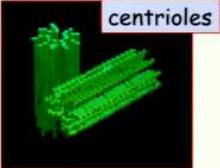
## STABILITE DES MICROTUBULES

### Les MT LABILES

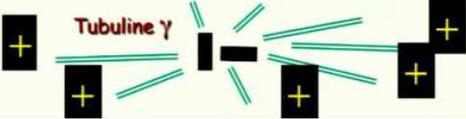
Turn-over d'association / dissociation extrêmement rapide  
demi vie de quelques minutes, très difficiles à conserver, à fixer, et à observer.  
Sensibles aux basses températures et hautes pression  
Organisation à partir d'un centre cellulaire qui comprend d'autres types de protéines qui sont les protéines M-TOC organisatrices du centre cellulaire, notamment la tubuline GAMMA.

**III. LES MICROTUBULES**

**Stabilité des MT :**  
**A-les MT labiles:**  
MT isolés,  
Demi vie qqs mn  
Difficiles à conserver, à fixer.  
Sensibles aux basses températures, Hte pression  
Organisation à partir du centre cellulaire  
MTOC: Microtubule Organizing Center.



centrioles



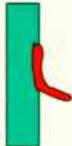
Tubuline  $\gamma$

Cet ensemble de protéines permet de mettre en place ce fameux centre cellulaire appelé aussi centrosome ou diplosome. Il est constitué de deux centrioles disposés perpendiculairement qui a la capacité de s'autorépliquer lors de la phase G2 notamment par l'induction des cyclines E et des cyclines A.

### Les MT STABLES

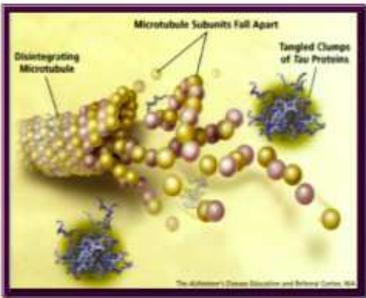
**Microtubules stabilisées grâce aux MAPS.**  
Exemple de la protéine TAU.

**B- les MT stables:**  
MT associés. Rôle des MAPs:  
Microtubule Associated Protein  
EX 1: Axone: Protéine Tau



**Pathologie:**  
**Neurodégénérescence**  
Absence de Tau:  
Enchevêtrement des NT

**ALZHEIMER:**  
phosphorylation anormale  
Destabilisation des MT  
Mort neuronale



Microtubule Subunits Fall Apart  
Disintegrating Microtubule  
Tangled Clumps of Tau Proteins

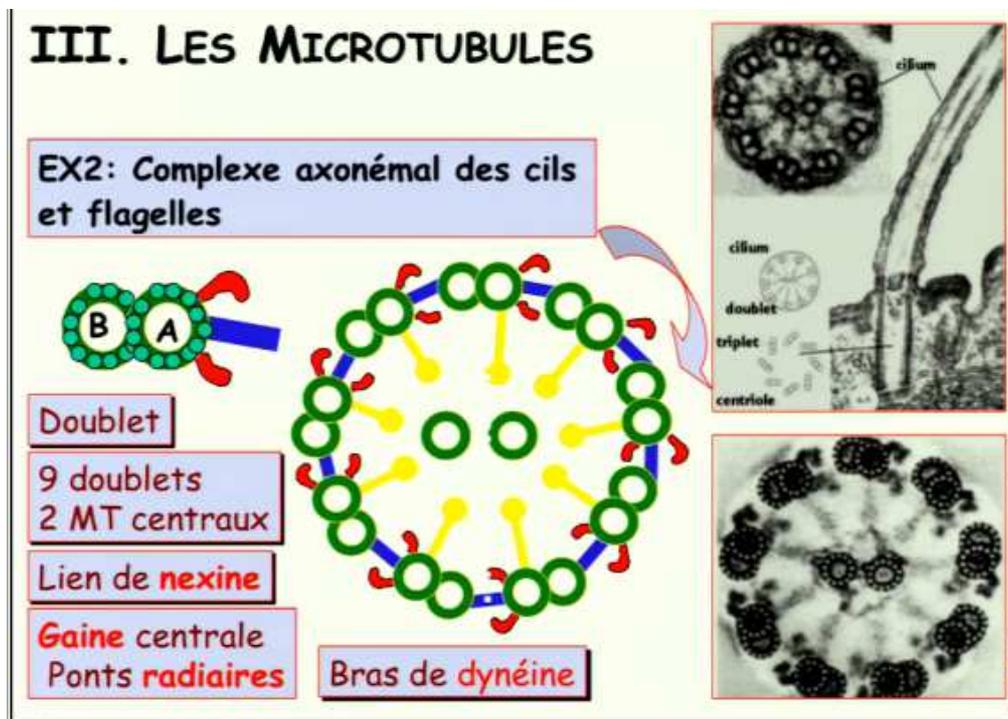
The Alzheimer's Disease Association and Biogen Idec, Inc.

La protéine TAU s'associe au microtubule et protège l'extérieur de celui-ci en permettant des liaisons électrostatique de forte intensité qui permettent le maintien de la mise en place de la tubuline pour former le microtubule.

Elle peut être anormalement synthétisée et dans ce cas, elle a du mal à stabiliser les microtubules → Neuro dégénérescence due à un enchevêtrement des neurotubules à l'intérieur des axones.

Cet enchevêtrement est produit par une phosphorylation importante et anormale de la protéine TAU qui s'accumule et empêche l'association directe avec les microtubules qui entraîne la destabilisation et la dégénérescence neuronale → la mort neuronale → Alzheimer.

Deuxième type de MT stables : les microtubules des complexes axonémaux des cils et flagelles



- Plus pérennes et stables
- Associées avec d'autres protéines pour former macrostructures dites axonémales.
- Arrangement en 9 doublets de MT A et B qui partagent des MT
- Au centre 2 MT d'organisation stabilisés et associés grâce à Protéine de la gaine centrale → Structuration de ponts radiaires (en jaune) qui lient tous le MTA de chaque doublet.
- Le MT A porte aussi le lien de nexine qui est fondamental pour relier les 9 doublets ensemble
- Le MTA porte la dinéine ATP dépendante, qui permet le mouvement du filet du flagelle.

Structure visible en coupe transversale de cils en MET (photos de droite)

C'est l'association Nexine / protéine de la gaine centrale / protéine des ponts radiaires → stabilisation de la protéine microtubulaire

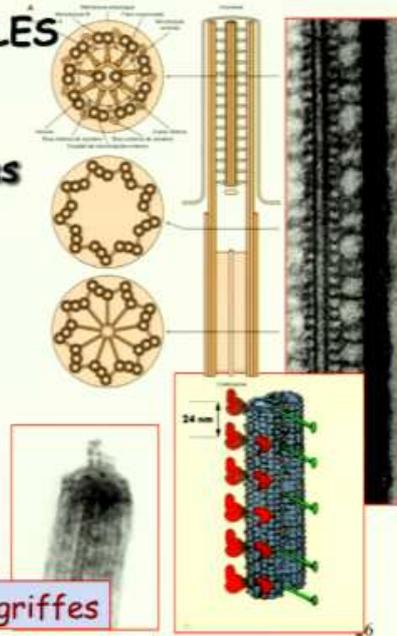
### III. LES MICROTUBULES

**Organisation longitudinale:**  
périodicité de l'insertion des  
bras de dynéine, des ponts  
radiaires.

**Extrémités:**

- basale : corpuscule basal
- apicale: microgriffes

Microgriffes



**Au niveau des cils**, discontinuité du système polymérisé qui donne

- dans la partie haute du cil : l'axonème,
- dans la partie submembranaire, la zone de jonction microtubulaire
- dans la zone sous membranaire : le corpuscule basal qui permet la polymérisation des MT

**Au niveau de la zone de jonction :**

- 9 triplets de MT à considérer liés par des ponts de nexine

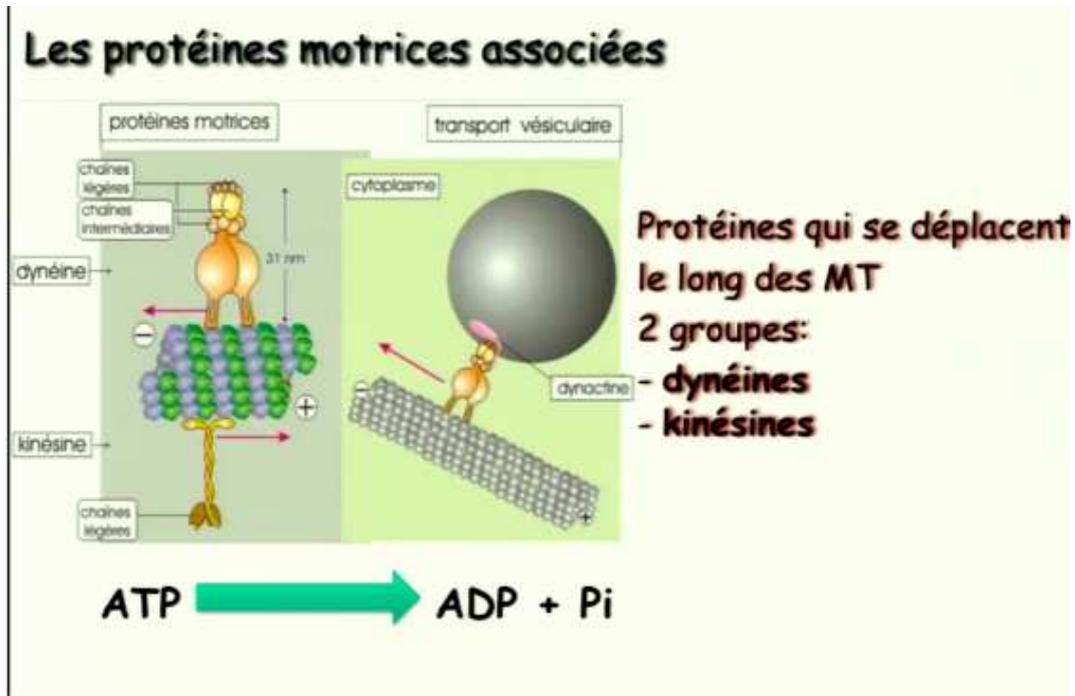
**Au niveau du corpuscule basal**

- 9 triplets associés à une structure microtubulaire centrale de génération microtubulaire.
- Les 2 extrémités de ces macrostructures sont l'extrémité basale, et l'extrémité apicale qu'on appelle microgriffes.

L'interaction de la dynéine avec le MT B d'un doublet voisin → glissement des MT A et B l'un vers l'autre → mouvement.

## LES PROTEINES MOTRICES ASSOCIEES :

Très nombreuses. Stabilisatrices, désassembleuses, et motrices.  
Les protéines motrices permettent d'utiliser les MT comme des rails.



### DINEINES

- Transport rétrograde = vers la polarité – du MT
  - complexe protéique TRES LOURDS (millions de dalton)
    - o 2 chaînes lourdes
    - o 7 à 8 chaînes intermédiaires
    - o 2 chaînes légères
  - Associées à des MT
  - Transport centripète
  - Besoin de la dynactine

### KINESINES

- Transport antérograde = vers la polarité + du MT
  - très rapides (900nm/s par bonds de 8nm)
  - 100 types issus de 14 familles
  - Kinésine 1 la plus importante = kinésine conventionnelle

Dinéines et kinésines → Consommation d'ATP : ATP → hydrolyse → ADP + Pi

## ROLES DES MICROTUBULES

- Forme des cellules (mise en place de prolongements associées à actine et alimentine)
- Organisation interne
- Transports inter-compartiments
- Déplacement des organites
  - o Plasticité du chondriome
  - o Mise en place du fuseau mitotique (ségrégation matos génétique lors de mitose/méiose)
  - o Endocytose et Exocytose
  - o Transports axonaux
- Déplacements cellulaires
  - o pour le spermatozoïde (fertilité)
  - o guidance axonale

## PATHOLOGIES

Si mutation ou problème de synthèse

Dyskinésies ciliaires primitives ou acquise (secondaire)

- maladies génétiques portant atteinte aux systèmes qui utilisent les M
- Affecte mouvement cils vibratiles du système respiratoire

### Syndrome kartagener (primitive)

- Autosomique récessif
- prévalence : 1/16 000
- fréquence interindividuelle : entre 1/30<sup>ème</sup> 1/60<sup>ème</sup>
- bronchite chronique (difficulté à évacuer les mucus)
- stérilité masculine (malformation du complexe axonémal de la queue du spz)
- situs inversus ! inversion des organes en miroir
- Anomalies axonème : dissociation des ponts radiaire et des liens de nexine → déstabilisation.