

CYTOSQUELETTE PARTIE 2 : LES MICROTUBULES

I/ Microtubule

A) Généralité

J'ai repris le petit tableau récap de nos vieux qui est super bien fait !

Points communs avec les Microfilaments d'actine	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Polymère formé d'un assemblage de monomères (MF-> Actine ; MT-> Tubuline) ➤ La polymérisation nécessite de l'énergie (MF -> ATP ; MT -> GTP) ➤ Les filaments sont polarisés ➤ Fonction de transport vésiculaire
Caractéristiques propres aux Microtubules	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ils émanent d'un point central dans la cellule : le centrosome ➤ Structure cylindrique (tube creux) de 24 nm de diamètre formé de sous-unités de tubuline

B) Tubuline et polymérisation

La tubuline, une protéine de **type globulaire** abondante dans toutes les cellules ainsi que dans les protéines du cerveau, peut présenter deux sous-unités :

- ⇒ la tubuline α , fixe uniquement le **GTP**
- ⇒ la tubuline β , fixe soit du **GTP** soit du **GDP**.

La polymérisation des microtubules dépend de cette interaction tubuline β /GTP-GDP. Un monomère de tubuline est formé de deux sous-unités formant un hétérodimère $\alpha\beta$.

Pour aider à la compréhension : comment se forme un MT ?

Les microtubules sont des structures hautement dynamiques (instables) ayant la capacité de croître par incorporation (polymérisation) de nouveaux hétérodimères de tubuline à leurs extrémités ou à l'inverse rétrécir par dissociation (dépolymérisation) desdits hétérodimères.

Ces processus de polymérisation/dépolymérisation de microtubules sont dépendants de l'hydrolyse d'une molécule de GTP sur les sous-unités tubuline.

Ces MT sont responsables de la composition du fuseau mitotique qui permet de séparer les chromosomes lors de la mitose.

Un protofilament = Association de plusieurs **hétérodimères $\alpha \beta$** de manière orientée et linéaire avec un pôle positif et un pôle négatif.



13 protofilaments = microtubule polarisé et dynamique



Élongation = polymérisation au pôle positif avec des dimères rentrants formés de GTP et une dépolymérisation au pôle négatif avec des dimères sortants formés de GDP.

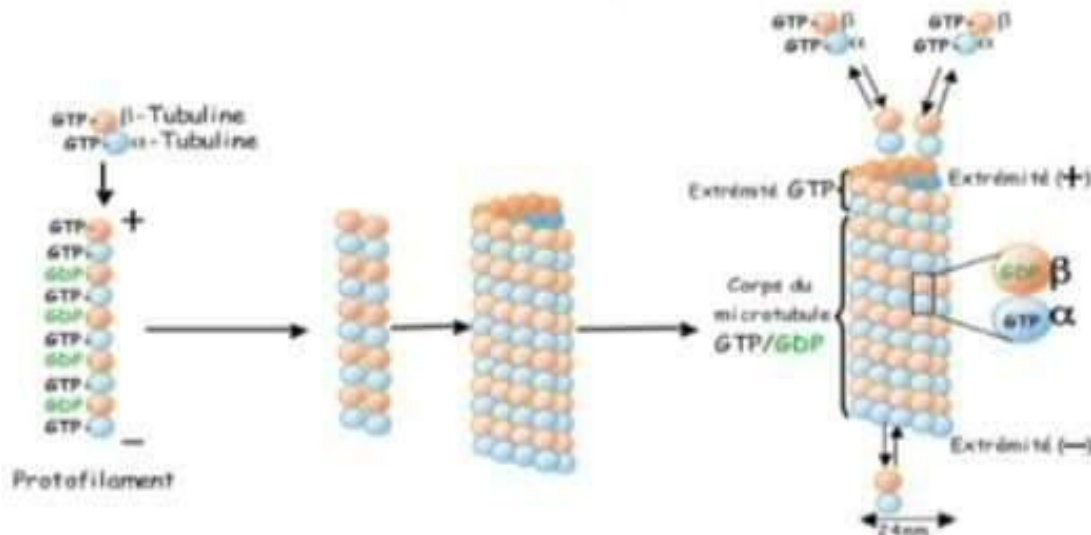
Mémo : **DÉ**polymerisation = GDP

La tubuline polymérise spontanément avec ajout de **Mg²⁺** et de **GTP**.

Les MTs sont donc des structures **polarisées**.

⇒ L'extrémité positive est distale, alors que l'extrémité négative est plutôt vers le COMT. Le centrosome est souvent proche du noyau, au niveau de l'appareil de Golgi.

Le microtubule formé possède une structure cylindrique de 24nm de diamètre formé de sous-unité de tubuline.

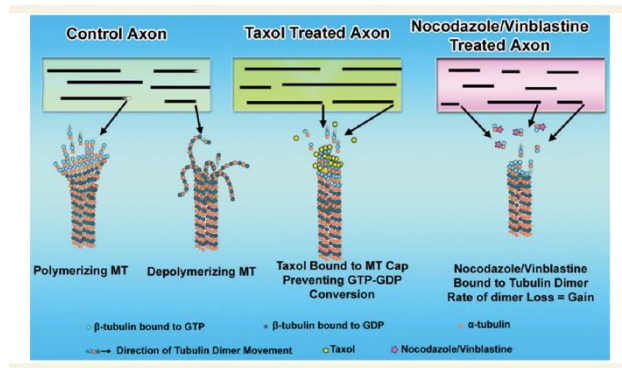


Drogues et microtubules

On peut agir sur ces dimères par des **drogues** comme :

- ⇒ Le **taxol** = stabilise les microtubules (normalement dynamiques) et bloque la division cellulaire. Utilisé en chimiothérapie **LE TAXOL STOPPE LA DIVISION CELLULAIRE**.
- ⇒ La **colchicine** et la **vinblastine** = empêche la polymérisation en se fixant sur des dimères libres. Le MT ne fait que dépolymériser et donc se rétrécit. La colchicine a des propriétés anti-mitotiques et la vinblastine est utilisée en chimiothérapie anti-cancéreuse. **INHIBITION DE LA POLYMÉRISATION = DISPARITION DES MTs**

En agissant sur les microtubules, ces drogues sont utilisés comme **anti-mitotiques majeurs** (pour lutter contre le cancer notamment).



II/ Centrosome

QU'EST CE QUE C'EST ?

Centre de formation unique et très dense. Il n'y a **qu'un centrosome par cellule** placé généralement près du noyau (dupliqué pendant le cycle cellulaire).

OÙ ?

Proche du noyau, permet l'orientation de la cellule

QUELLE EST SA STRUCTURE ?

2 centrioles orientées perpendiculairement, entourés d'une matrice péri-centriolaire (MT).

Le centrosome n'est pas délimité par une membrane.

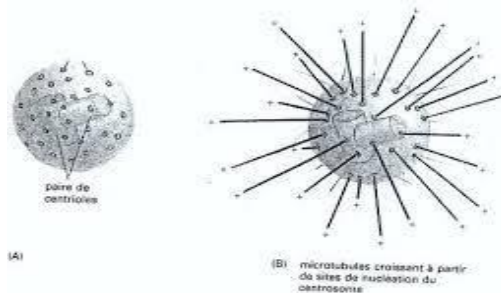
COMMENT SE DÉROULE LA POLYMÉRISATION DES MTs ?

Pôle + = distal (= lieu de la polymérisation)

Pôle - = adjacent au centrosome (= lieu de la dépolymérisation)

On parle donc de **polarité des MTs** car ils s'organisent tous à partir du centrosome.

La polymérisation est permise par la présence au niveau du centrosomes de tubulines γ qui interviennent dans la formation des MTs. Il se divisera en fin de phase G1.



III/ Fonctions des microtubules

Les MT permettent le **transport intracellulaire** des organites (mitochondries, lysosomes...), des vésicules, etc... Ils sont très présents au niveau des neurones afin de **véhiculer les neurotransmetteurs** dans les vésicules. Au cours de la **mitose** ils ont un rôle très important notamment pour la formation du fuseau mitotique.

A) *Transport orienté*

Deux sens de transport sont possibles :

- Un sens **antérograde** : du pôle - vers le pôle +, vers l'extérieur de la cellule, (de la membrane plasmique vers la périphérie cellulaire)
- Un sens **rétrograde** : du pôle + vers le pôle -, vers l'intérieur/centre de la cellule.

Ce transport ne peut pas avoir lieu sans des moteurs des MTs.

Moteur des microtubules

Ces moteurs des MTs sont la **kinésine** et la **dynéine**.

Structure :

⇒ *Base commune proche de celle de la myosine*

- **une tige** constituée de deux chaînes légères (possédant la spécificité d'action) car pouvant se lier à l'organite à déplacer
- **deux têtes globulaires** constituées de deux chaînes lourdes, fixées au MTs, hydrolysant l'ATP permettant le déplacement le long des MTs.

⇒ *Spécificités*

La tige possède la **spécificité d'action**.

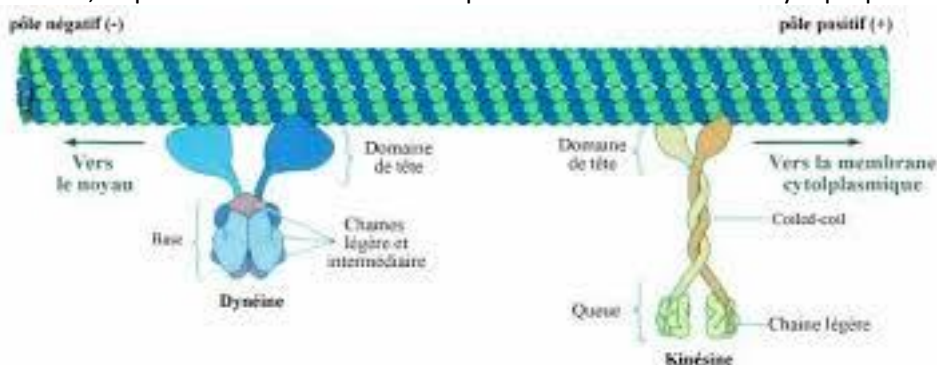
- ⇒ La kinésine assure le transport **antérograde** (vers le pôle +), donc vers la membrane plasmique.
- ⇒ La dynéine assure le transport **rétrograde** (vers le pôle -) vers le centre la cellule.

Mémo : Je sors chez le kiné et je rentre dîner.

La kinésine et la dynéine se différencient donc par l'orientation du déplacement des vésicules.

Les MTs permettent des mouvements intracellulaires et le transport d'organelle d'un endroit à l'autre de la cellule.

Au niveau des **neurones**, ils permettent de faire le transport axonal des vésicules synaptiques.



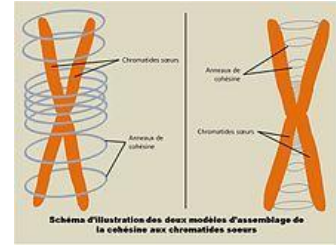
B) Mitose (phase M)

La **mitose** est une phase du cycle cellulaire permettant de séparer les chromosomes d'une cellule mère en deux cellules-filles. Les MTs vont avoir un rôle primordial pour former le fuseau mitotique.

La mitose se déroule en deux événements distincts :

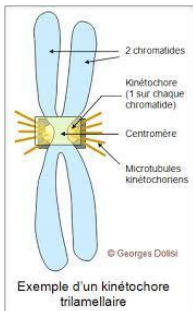
- la **caryocinèse** => division du **noyau** selon 4 phases (prophase, métaphase, anaphase, télophase).
- la **cytocinèse** => division du **cytoplasme**

Rappel : avant la phase M, il s'est déjà déroulé la phase S de **réplication du matériel génétique** qui nous permet d'obtenir une cellule à chromosomes doubles. en phase G1 nous avons donc deux chromosomes homologues, en phase S, deux chromosomes à chromatide sœur. Le centrosome s'est lui aussi déjà divisé.



Lors de la phase S, les chromatides sœurs vont être rassemblées par des protéines, appelées **cohésines** présentes au niveau du centromère et des bras.

A la fin de la prométaphase, les cohésines sur les bras disparaissent et juste avant la séparation des chromatides sœurs, les cohésines du centromère disparaissent.

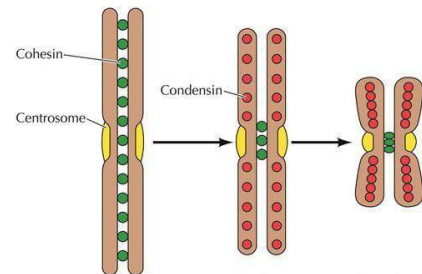


Pour faciliter ce voyage, les chromosomes vont se **condenser** très fortement en début de mitose. Cette forme condensée nous permet de voir des **zones de constriction primaire** (comme s'ils étaient saucissonnés). Cette constriction primaire va définir un bras court et un bras long.

Des kinétochores (structure particulière des centromères) vont relier les deux chromatides sœurs.

Au cours de la mitose, on retrouve un phénomène de condensation des chromosomes dû à des protéines, appelés des **condensines** qui vont faire des boucles au sein de la chromatide.

L'action cumulée des **condensines** et des **cohésines** permet de faciliter le transport des chromatides pendant la mitose.



MPF (Maturation Promoting Factor) :

MPF est une **enzyme** particulière, une **kinase** capable de phosphoryler des substrats (comme les lamines, la condensine, APC...), qui permet de contrôler l'entrée en mitose lors de la transition de G2 vers la mitose. Elle va contrôler toutes les étapes de la prophase à la métaphase.

MPF est composé de la **cycline B et de CDC2**, une kinase. La kinase CDC2 (ensuite rebaptisée CDK1) doit être associée à la cycline B pour être activée. CDC2 est un gène indispensable à la progression du cycle cellulaire ainsi qu'à l'entrée en mitose et intervient entre la phase G2 et M.

Étapes de la caryocinèse

La prophase

Dans cette phase, les chromosomes ont chacun deux chromatides, sont condensés par la **condensine** et possèdent **deux centrosomes** (car déjà dupliqué en interphase).

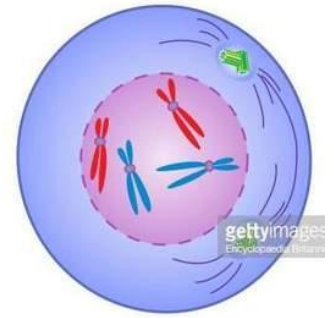
Chacun des deux centrosomes migre vers un pôle de la cellule. Leur migration va entraîner la formation d'aster.

Un aster = microtubule rayonnant et centrosome

Les microtubules polaires, émis par les centrosomes, ont pour rôle de repousser les deux asters aux deux pôles et quand cela est fait, les tensions vont s'équilibrer.

Ces microtubules polaires vont ainsi permettre de maintenir en place et de constituer le fuseau mitotique.

La fin de la prophase est repérable par le fait que les 2 centrosomes ont complètement fini leur migration aux deux pôles cellulaires.



La membrane nucléaire est toujours présente à la fin de la prophase.

La prométaphase

On assiste à la disparition de l'enveloppe nucléaire, ce qui laisse les chromosomes « libres » dans le cytoplasme. On est donc dans le cas d'une mitose « ouverte ».

Les microtubules émis par les centrosomes vont venir capter les chromosomes au niveau des **kinétochores** ou bien au niveau **des bras des chromosomes** pour les ramener au centre la cellule.

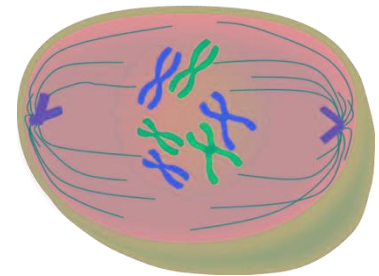
Rappel : il y a un kinétochore par chromatide, donc deux par chromosome double.

⇒ Si un seul des kinétochores du chromosome est relié à un microtubule kinétochorien, on parlera d'attachement **unipolaire**.

⇒ Si au contraire les deux kinétochores des chromosomes sont capturés, on parlera d'attachement **bipolaire**.

L'alignement des chromosomes au centre de la cellule se fait sur la **plaque équatoriale** et permet ainsi de bien répartir les chromosomes dans les deux cellules filles.

Pour permettre cet alignement, les microtubules entrent en jeu. Ils vont venir s'attacher sur les kinétochores puis sur les bras des chromosomes en deux temps ;



Ces deux mouvements opposés forment la poussée d'éjection polaire

⇒ les microtubules liés aux kinétochores vont se **dépolymériser** le plus souvent, ce qui va diminuer la longueur du microtubule et donc attirer le kinétochore vers l'un des pôles cellulaire.

⇒ les microtubules liés aux bras vont en même temps se **polymériser** pour éloigner les bras vers le centre de la cellule.

Une tension va donc naître entre le kinétochore et les bras du chromosome.

Les microtubules associés aux kinétochores vont finalement se polymériser pour pousser le kinétochore vers le centre de la cellule.

Cela permet de faire baisser cette tension.

Enfin, le chromosome grâce à ces mécanismes va atteindre la **plaque équatoriale** ce qui va annuler les forces de tension ; le chromosome est immobilisé, il n'y a **plus d'éjection polaire**.

C'est donc un système très **dynamique**.

La dernière étape de la prométaphase est la destruction des cohésines présentes sur les bras. A contrario, **celles présentes sur le kinétochore persisteront**.

Un checkpoint mitotique va permettre d'empêcher la cellule de se diviser tant que tous les chromosomes ne sont pas alignés et attachés aux deux pôles.

Quand le dernier chromosome a été capturé et ramené au centre, la prométaphase prend fin.

La métaphase

La métaphase constitue une étape importante de **checkpoint mitotique** qui permet de vérifier l'**attachement bipolaire** des chromosomes et leur **alignement** sur la plaque équatoriale.

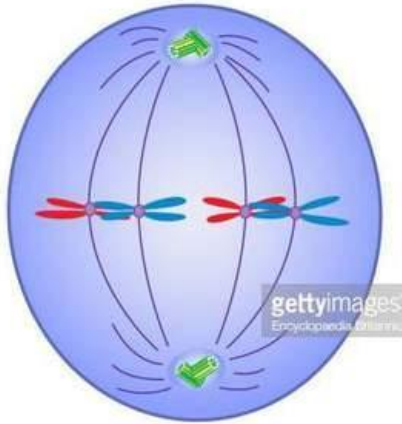
En effet, si un chromosome n'est pas attaché ou n'est pas aligné sur la plaque équatoriale, un **signal inhibiteur** sera envoyé pour que le passage vers l'anaphase ne puisse pas se faire.

Si la cellule ne reçoit pas ce signal inhibiteur, une protéase spécifique des cohésines appelée la **séparine**, viendra détruire la **cohésine** présente au niveau des kinétochores, permettant ainsi aux chromatides de migrer vers les pôles opposés.

Si au contraire la cellule reçoit ce signal inhibiteur, MAD-2 va inhiber APC (une protéine permettant l'entrée en anaphase), et une **sécurine** empêchera la séparine d'exercer son rôle.

Quand finalement le ou les chromosomes sont alignés et attachés, APC va s'associer à CDC-20, créant ainsi le complexe APC CDC-20 qui va permettre de détruire la sécurine.

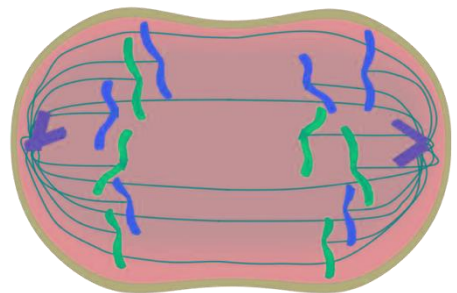
La séparine peut alors effectuer sa mission.

*L'anaphase*

On constate la **séparation des kinétochores**. Les microtubules kinétochoriens se dépolymérisent.

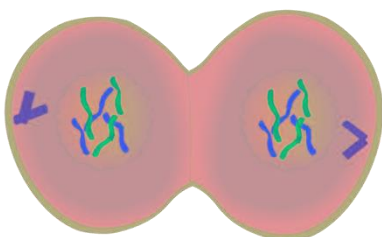
Les chromosomes à une chromatide sont tractés à chaque pôle de la cellule (attachement unipolaire), comptabilisant ainsi deux lots de chromosomes à une chromatide à chaque pôle.

La dernière étape de l'anaphase est la formation d'un anneau contractile d'actine et de myosine 2 dans le plan de l'équateur.

*La télophase*

Ceci est la dernière étape de la caryocinèse.

L'anneau actine + myosine 2 se contracte lentement autour de la cellule comme un sphincter et permet l'apparition de deux cellules filles



Une seconde étape de checkpoint apparaît alors. On retrouve encore APC qui pendant la métaphase était lié au CDC-20 formant le **complexe APC CDC-20**. Cette fois-ci, APC quitte ce complexe pour en former un nouveau avec CDH1, appelé complexe APC CDH1.

Ce nouveau complexe va **dégrader la cycline B**, ce qui entraîne l'**inhibition de cdk1**.

La deuxième étape de la mitose peut commencer avec la **cytocinèse**, séparation du cytoplasme en deux. Les chromosomes sont décondensés.

FIN