



# LE CYTOSQUELETTE



## III- LES MICROTUBULES

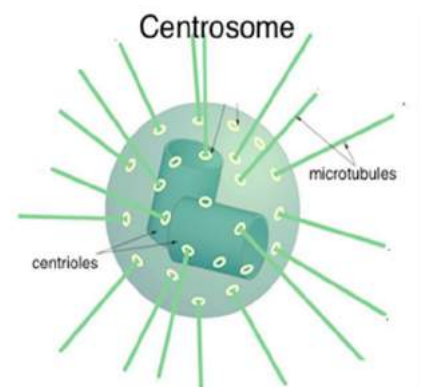
### 1. Structure et polymérisation de la tubuline :

#### a. Généralités

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

#### b. Le centrosome

Une des différences majeures avec les microfilaments est que les microtubules possèdent un centre de formation unique et très dense : le **CENTROSOME**. Ce dernier est souvent adjacent au noyau et permet l'orientation de la cellule. Il est constitué de 2 **centrioles perpendiculaires** entourés d'une matrice péricentrolaire. (⊕ Le centrosome N'EST PAS délimité par une membrane !)



Lors de la mitose, le centrosome se divise en **fin de phase G1**.

Les MT forment donc un réseau très dense irradiant dans tout le cytosol à partir du centrosome. Ils sont environ **50** par centrosome : on parle de sites de nucléation.

*NB : on parle de nucléation des MT pour la polymérisation.*

### c. Formation des Microtubules à partir de tubuline

Les Microtubules sont des structures **polarisées ++**

→ Le pôle - : adjacent au centrosome

→ Le pôle + : tourné vers la périphérie cellulaire



Les MT sont constitués de **monomères de tubuline** qui vont polymériser.



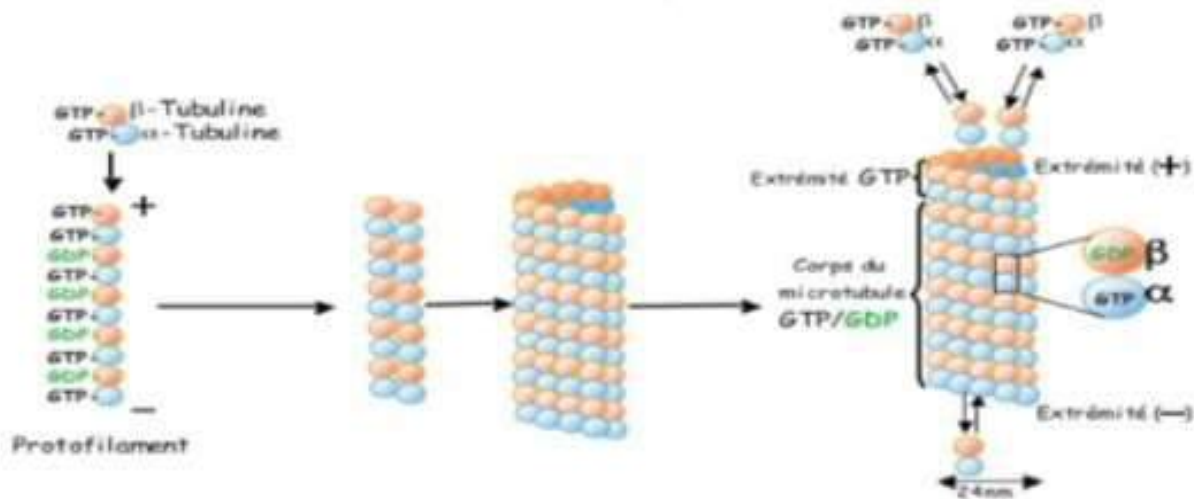
La polymérisation se fait majoritairement au pôle + et la dépolymérisation au pôle - (comme les microfilaments d'actine). La tubuline polymérise spontanément avec ajout de **Mg<sup>2+</sup>** et de **GTP**.

La tubuline possède 2 sous-unités :

✓ tubuline **α** : fixe uniquement le **GTP**

✓ tubuline **β** : fixe le **GTP** qu'elle hydrolyse en **GDP**.





## 1) Protofilament

Plusieurs hétérodimères (tubuline  $\alpha$  et tubuline  $\beta$ ) s'associent dans la longueur, de manière linéaire et orientée, et donnent **un protofilament**.

## 2) Le microtubule

**13 protofilaments** s'assemblent en une structure cylindrique polarisée, creuse, de **24nm** de diamètre : **le microtubule**.

## 3) Elongation du microtubule polarisé :

On se retrouve avec :

- ✓ **un pôle +** : La tubuline est associée au GTP. = Lieu de la **polymérisation**. La tubuline  $\beta$  hydrolysera le GTP en GDP au fur et à mesure de l'élongation.
- ✓ **un pôle -** : La tubuline  $\beta$  est associée à du GDP = Lieu de la **dépolymérisation**.

Les MT ont une demi-vie très courte (10 minutes environ).

On parle **d'instabilité dynamique**.

- L'**augmentation** de la concentration intracellulaire en GTP-tubuline  $\beta$  facilite l'ajout de tubuline à l'extrémité +. On a alors une **stabilisation** du MT.
- La **diminution** de la concentration intracellulaire de GTP-tubuline  $\beta$  rend le MT instable : il se **dépolymérise**.

#### d. Rôle des Microtubules dans la structure cellulaire

- Les MT servent de « rails » pour le **transport intracellulaire** des organites (mitochondries, lysosomes...), des vésicules et également des granules pigmentaires. La quantité de MT varie en fonction du type cellulaire considéré. On les retrouve **en grand nombre au niveau des neurones**, où ils véhiculent les neurotransmetteurs dans les vésicules.
- Ils jouent également un rôle important dans la **mitose**, lors de la **séparation des chromatides en anaphase**. Pendant cette mitose, le réseau de microtubules correspond au **fuseau mitotique**.

#### e. Modulation de la formation des microtubules par les drogues

Certaines drogues/médicaments peuvent agir sur les MT :



La **colchicine** (utilisée dans le traitement de la goutte) et la **vinblastine** (utilisée en chimiothérapie anti-cancéreuse). Elles inhibent toutes 2 la polymérisation de la tubuline.

*NB : On peut également empêcher la polymérisation en passant les cellules au froid (0°).*



Le **taxol** (utilisé en chimio) stabilise les MT, bloquant la division cellulaire.

→ Ces drogues sont de manières générales utilisées comme des **anti-mitotiques majeurs**.

## 2. Moteurs des MT :

Les MT sont associés à des moteurs : **la kinésine et la dynéine.**

### a. Exemple du transport axonal :

Rappel : La vésicule se recharge en neurotransmetteurs au niveau du Golgi et elle déverse son contenu au niveau de la synapse.

✓ Le flux se dirigeant du corps cellulaire (proximal) à la synapse (distale) est le transport **antérograde ou centrifuge**. Ici, la vésicule est pleine.

✓ Le flux revenant de la synapse au corps cellulaire du neurone (de distale à proximal) est le transport **rétrograde ou centripète**. Ici, la vésicule revient vide après s'être déchargée de son contenu au niveau de la synapse.

- La **kinésine** assure le transport **antérograde** (vers le pôle +), donc vers la membrane plasmique et permet l'exocytose des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.
- La **dynéine** assure le transport **rétrograde** (vers le pôle -) pour se recharger en neurotransmetteurs au niveau du Golgi.



Mémo : On sort (corps cellulaire -> synapse) pour aller chez le Kiné (**Kinésine**)  
Et on rentre (synapse -> corps cellulaire) pour le diner (**Dynéine**)

## b. Structure de la kinésine et de la dynéine

La kinésine et la dynéine ont une structure de base commune qui se rapproche structurellement de la myosine (rappel : c'est le moteur moléculaire des microfilaments):

- ✓ **une tige** constituée de **2 chaînes légères** permettant de se lier à l'organite à déplacer. Elle possède la spécificité d'action.
- ✓ **deux têtes globulaires** constituées de **2 chaînes lourdes**, **fixées aux MT**. Elles hydrolysent l'ATP (activité ATPase) afin de permettre le déplacement le long des MT.

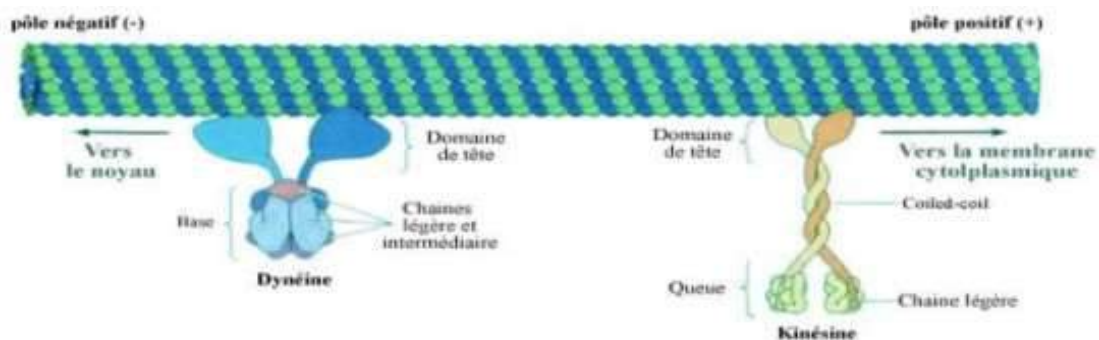
*NB : La différence principale entre la Kinésine et la Dynéine est l'orientation du déplacement des vésicules.*

### Mécanisme :

Le sens de rotation de la tige détermine l'orientation du transport le long des MT.

Les 2 têtes interagissent l'une après l'autre avec le microtubule. Le mouvement se fait par saut d'une sous-unité  $\beta$  à la suivante (uniquement de  $\beta$ -GTP en  $\beta$ -GTP).

- La tête 1 est couplée à une sous-unité  $\beta$ -GTP et à **de l'ATP**.
- L'hydrolyse de l'ATP entraîne le détachement de la tête et une rotation de la tige.
- La tête 2 peut alors interagir avec la sous unité  $\beta$ -GTP suivante.



### 3. Rôle des MT dans la mitose :

#### a. Rappel : Le cycle cellulaire

- Phase M : mitose = division cellulaire
- Phase G0 : phase de quiescence, sénescence ou différenciation
- Phase G1 : première phase de croissance de la cellule
- Phase S : phase de synthèse de l'ADN
- Phase G2 : deuxième phase de croissance de la cellule

La **mitose** ou **phase M** se produit quand une cellule, ayant dupliqué son ADN (**et son centrosome ++**) se divise. Elle sépare alors les chromatides de ses chromosomes dans 2 cellules filles. La phase M comprend 2 phénomènes :

- la caryocinèse : division du noyau. Elle est subdivisée en **prophase**, **métaphase**, **anaphase** et **télophase**.
- la cytokinèse (ou cytotdiérèse, c'est la même chose bb) : division du cytoplasme.

#### b. Passage de la phase G2 à la phase M :

Expérimentalement (expérience des œufs de Xénope, revu en cours), on constate un facteur activé par la progestérone dans le cytoplasme de la cellule qui induit une entrée en mitose. Ce facteur est la protéine **MPF** (Maturation Promoting Factor). C'est une enzyme particulière : une **kinase** capable de phosphoryler des substrats (notamment les sérines et thréonines). Un pic de MPF est observé juste avant la phase de mitose/méiose.

Le passage de la phase G2 à la phase M (= entrée en mitose) est dépendant d'une enzyme à activité kinase : **MPF**

MPF est en fait une association d'une kinase (CDC2=CDK1) et d'une cycline (la cycline B) (revu plus en détail dans le cours sur le cycle cellulaire). Donc MPF = Cycline B/CDK1

### c. Structure d'un chromosome mitotique :

Pendant la mitose, les chromosomes vont extrêmement se condenser :

- chaque chromatide est compactée par la **condensine**
- les 2 chromatides sœurs sont reliées en leur centre par le **kinétochore**
- les 2 chromatides sœurs sont reliées et maintenues ensemble par la **cohésine** (en particulier au niveau du centromère)

Les cohésines vont quitter les chromosomes en 2 étapes :

- à la fin de la prométaphase : les cohésines **sur les bras** disparaissent
- avant la séparation des chromatides sœurs : les cohésines **du centromère** disparaissent



Attention la partie qui suit n'est pas la plus facile. Bon courage



## d. Etapes de la mitose

### 1 La prophase

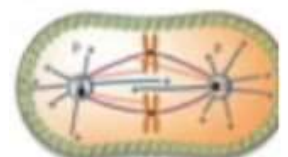
1. L'entrée en prophase est régulée par le complexe cycline B/CDK1
2. Les chromosomes à 2 chromatides (condensés par la **condensine**) s'individualisent.
3. Les 2 centrosomes (car déjà dupliqué en interphase) migre chacun vers un pôle de la cellule. Cette migration définit une POLARITE.
4. Les 2 centrosomes accompagnés de MT particuliers appelés **MT rayonnants** constituent des **asters** (Asters = MT rayonnants + centrosome).
5. Les **MT polaires** ou **chevauchants** vont, eux, repousser les 2 asters aux pôles de la cellule. Quand les centrosomes arrivent aux pôles opposés, les tensions vont s'équilibrer et se stabiliser. Les **microtubules polaires** émis par chacun des centrosomes les maintiennent en place et constituent le **fuseau mitotique**.



⊗ A la fin de la prophase, la membrane nucléaire est encore présente. ⊗

### 2 La prométaphase

1. Le passage de la prophase à la prométaphase est caractérisé par la **disparition de l'enveloppe nucléaire +++**
2. Les chromosomes flottent alors dans le cytoplasme où ils seront très vite prise en charge par les faisceaux de microtubules : des MT émis depuis les centrosomes vont venir **capturer** les chromosomes pour **les ramener au centre de la cellule** : ce sont les **MT kinétochoriens** :
  - Lorsqu'il n'y a qu'un seul des kinétochores du chromosome qui est capturé, on parle d'attachement **UNIPOLAIRE**.
  - Lorsqu'il les 2 kinétochores du chromosome qui sont capturés, on parle d'attachement **BIPOLAIRE**.



3. Ensuite, il y nécessité d'aligner les chromosomes au centre de la cellule, sur la **plaque équatoriale**. On a alors un double processus :

- Les **MT kinétochoriens** vont avoir tendance à dépolymériser, ce qui va rapprocher le kinétochore du **pôle** (ça marche seulement s'il y a un attachement unipolaire ducoup)
- A l'inverse, des MT attrapent les **bras** du chromosome et vont avoir tendance à polymériser pour les ramener vers le **centre cellulaire**.

→ Ces deux dynamiques opposées constituent la **poussée d'éjection polaire** = apparition d'une tension entre les bras du chromosome et le kinétochore.

- Finalement, les MT associé aux kinétochores vont polymériser et pousser le chromosome vers le centre. Une fois en place, les tensions s'équilibrent, il y a annulation des forces d'éjection. C'est donc un système très dynamique.

4. En FIN de prométaphase, **les cohésines** présentes au niveau des bras sont détruites (mais persistent celles au niveau du kinétochore !!!!).

La prométaphase prend fin lorsque le dernier chromosome a été capturé.



### 3 La métaphase :

La métaphase correspond à une étape de **checkpoint mitotique**. C'est une phase courte permettant de vérifier l'attachement bipolaire des chromosomes et leur bon alignement. De la prophase à la métaphase, les étapes de la mitose sont sous le contrôle de **MPF** (Rappel : MPF = cycline B + CDK 1). Tant que tous les chromosomes ne sont pas capturés et alignés, un **signal chimique inhibiteur** protège la cellule de l'entrée en anaphase.

C'est la destruction des **cohésines** au niveau des **kinétochores** qui permettra la migration des 2 cellules filles aux pôles opposés.



### Explication :

Cette séparation se fait par la **séparine**, une protéase spécifique des cohésines.

Il existe également une protéine nommée **APC** (Anaphase Promoting Complex) qui permet l'entrée en anaphase.

Si les chromosomes ne sont pas tous attachés et alignés:

- **Mad-2** inhibe **APC**.
- La **sécurine** empêche la **séparine** d'exercer son rôle.

Lorsque que tous les gentils petits chromosomes sont attachés ☺ :

- **Mad-2** n'est plus activé.
- **APC** va s'associer à son copain **CDC 20**.
- Le complexe **APC/CDC 20** est activé : il va permettre la dégradation de la **sécurine** par le protéasome.
- La **séparine** est alors libérée, délivrée et s'en va cliver la **cohésine** encore présente sur les kinétochores.

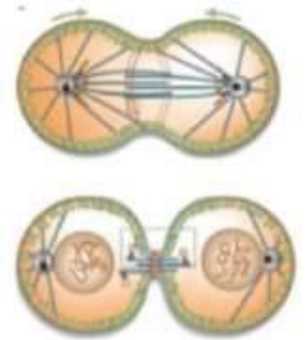


## 4 L'anaphase :

1. Les kinétochores se séparent. Les MT attachés aux kinétochores **se dépolymérisent** exceptionnellement à **leur extrémité +** (attention d'habitude la dépolymérisation c'est au pôle - !!!), tractant les chromatides à chaque pôle de la cellule.
2. Les 2 lots de chromosomes à 1 chromatide sont rassemblés aux pôles. La cellule commence à s'étirer.
3. Un **anneau contractile (actine + myosine 2)** apparaît, entourant le centre de la cellule, dans le plan de l'équateur.

## 5 La télophase :

- 1 L'anneau contractile se resserre comme un sphincter et la cellule se divise progressivement en 2 cellules filles.
- 2 La cellule a besoin d'un **nouveau checkpoint** à cette étape !
  - Cette fois ci, **APC** va quitter Cdc 20 pour s'associer avec **CDH1**.
  - Le complexe **APC-CDH1** va permettre de **dégrader la cycline B**.
  - Donc comme MPF = Cycline B + CDK 1, l'activité de MPF chute.
- 3 On entre alors en fin de mitose avec la **CYTOCINESE** :
  - Séparation du cytoplasme en 2 cellules filles.
  - La membrane nucléaire se reforme.
  - Les chromosomes se décondensent



## ♥ Fin de la 2<sup>ème</sup> partie sur le cytosquelette ♥

J'espère que vous avez mouillés sur ma fiche tellement qu'elle est belle ☺

Petite dédicace à mes fillotes Auriane, Dania, Eya, Oussidi, Célia et Mélissa qui vont tout déchirer cette année ♥

Mention spéciale pour Le BALSE et pour Alexis, mes doublants préférés ♥

Je laisse la place à mon Co-tut le bg de la biocell' pour la 3<sup>ème</sup> partie... J'appelle Damiendosome !

