

Le cytosquelette

Tut'entrée 2015-2016 / UE2-Biocell

Cece, Mr Citron et PepL



I. Généralités.

Les cellules **eucaryotes** disposent d'un **cytosquelette**, sorte de **squelette dynamique**, constitué de **3 types de filaments** :

- ✿ - Les microfilaments
- ✿ - Les microtubules
- ✿ - Les filaments intermédiaires

Eux mêmes faits de polymères et protéines associées. On retrouve le cytosquelette dans le **cytosol**, **noyau** et **cortex cellulaire** (sous la mb cellulaire). Il intervient dans la **forme**, les **mouvements**, la **signalisation** et le **trafic intracellulaire**.

II. Les Microfilaments.

A. Structure et polymérisation de l'actine.

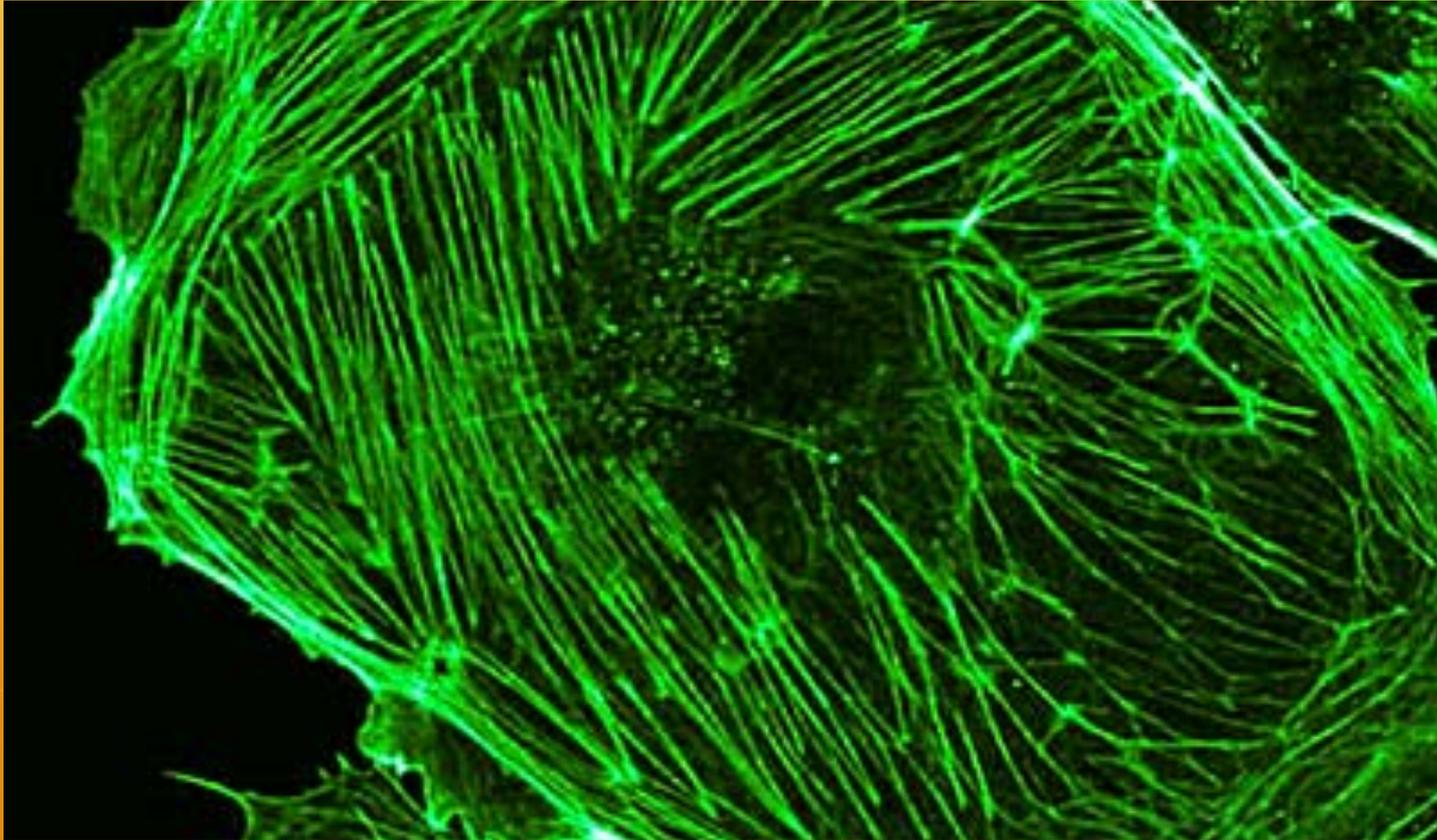
- ❁ Les MF sont composés d'**actine**.
- ❁ L'**actine G** correspond au **monomère** d'actine, qui peut se lier a deux types de nucléotides : ADP et ATP.
- ❁ Elle peut se **polymériser spontanément** ; lorsque c'est le cas, cela forme de l'**actine F** (forme polymérisée de l'actine), qui donnera ensuite un **microfilament d'actine F** (structure polarisée).

❁ ♥ Microfilament = Filament d'actine F + protéines associées

II. Les Microfilaments.

- **Mécanisme** : Les monomères d'actine G dans le cytosol, fixés à de l'ATP, vont se **polymériser préférentiellement** au **pôle +** (coiffe ATP) du microfilament. L'**hydrolyse** de l'**ATP** suivra, de ce fait les monomères seront fixés à de l'ADP.
- ❁ Les deux pôles du microfilament peuvent recevoir ou perdre un nouveau monomère, mais la **polarisation** a lieu d'avantage au **pôle +** et la **dépolarisation** d'avantage au **pôle -**.
- ❁ Les microfilaments sont donc des structures assez **instables**, on parle d'**équilibre dynamique** entre polymérisation et dépolymérisation.

II. Les Microfilaments



Actine, une des protéines abondantes de la cellule, visualisée en microscopie confocale.

Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite

II. Les Microfilaments.

Protéines associées à l'actine G permettant de réguler sa polymérisation :

Protéine	favorise...
Profiline	polymérisation
Thymosine β 4	dépolymérisation

❁ L'activité de ces protéines dépendra de la **signalisation** et **besoins** de la cellule.

II. Les Microfilaments.

Certaines **toxines** peuvent elles aussi agir sur la polymérisation/dépolymérisation :

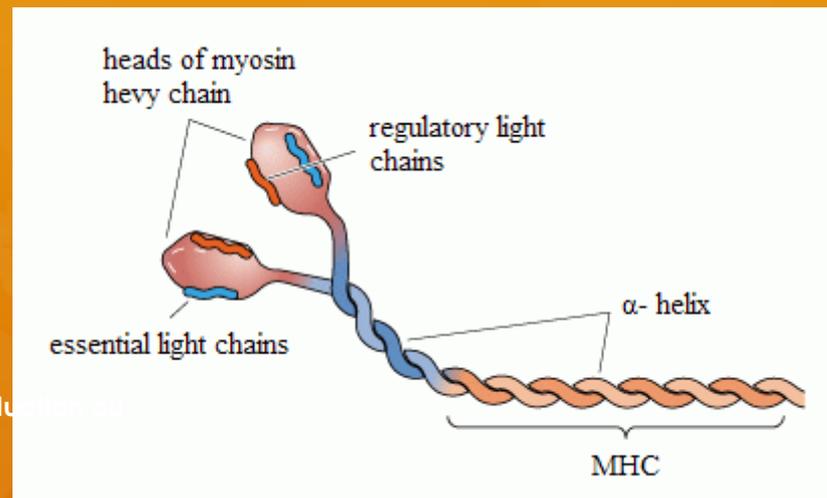
Toxines	favorise...
Cytochalasine D	dépolymérisation (se fixe sur le pôle + ; et bloque la polymérisation).
Phalloïdine	polymérisation (se fixe tout le long du MF, rigidifie et stabilise la structure).

*N.B. la phalloïdine ayant une très **forte affinité** pour l'actine, elle peut être utilisée en **microscopie optique** lorsqu'elle est couplée à un **fluorochrome** pour visualiser l'actine.*

II. Les Microfilaments.

B. Moteurs moléculaires : les myosines.

- ❁ Les MF sont associés à des **moteurs**, les **myosines**. Elles sont composées de :
 - **2 têtes** globulaires générant la **force**
 - **1 tige** légère donnant la **spécificité d'action**.



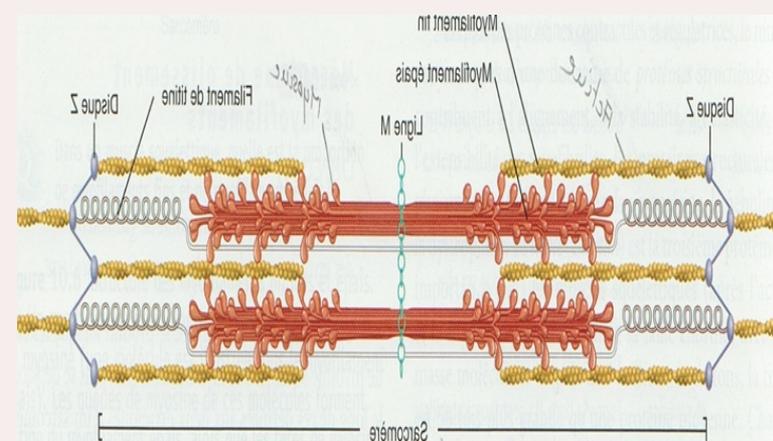
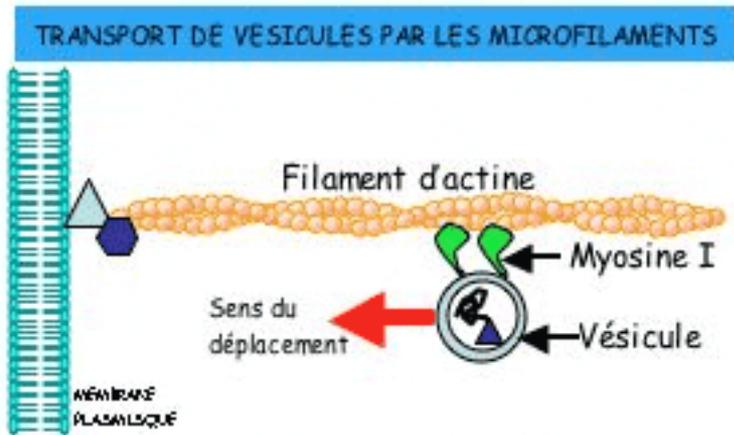
II. Les Microfilaments.

Myosines I et V

leur tige est associée aux **mb plasmiques vésiculaires**

Myosine II

la tige s'associe à l'**appareil contractile** des sarcomères, responsable de la **contraction musculaire**



II. Les Microfilaments.

• Mécanisme :

1 - Initialement la tête de myosine est **fixée à l'actine F**.

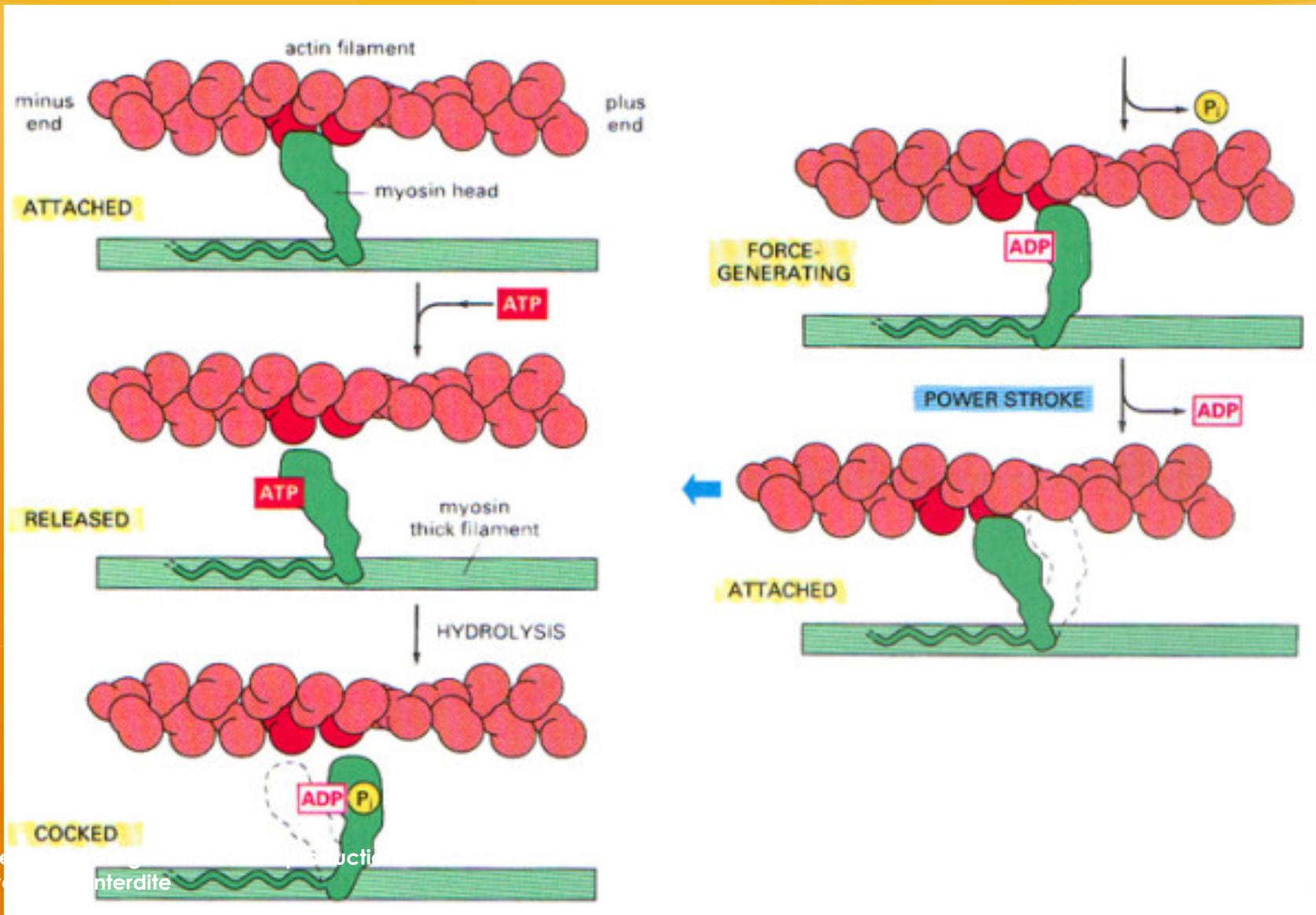
2 - Lorsqu'un **ATP** se fixe sur la **tête de myosine**, celle-ci **hydrolyse l'ATP** en ADP+Pi et **se détache** du filament pour se **rattacher plus loin**.

3 - Lors du **coup de force**, la tête de myosine **perd son ADP** et son **Pi**, et retourne à son **état de rigidité initial**.



♥ CCL : absence d'ATP →→ système bloqué
→→ rigidité cadavérique.

II. Les Microfilaments.

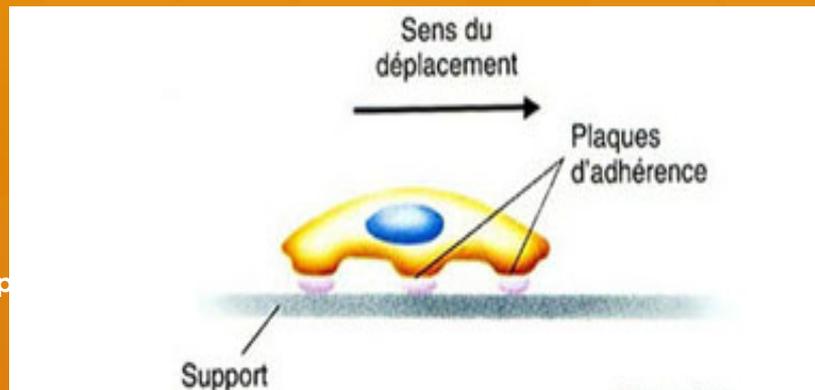


II. Les Microfilaments.

C. Locomotion des cellules.

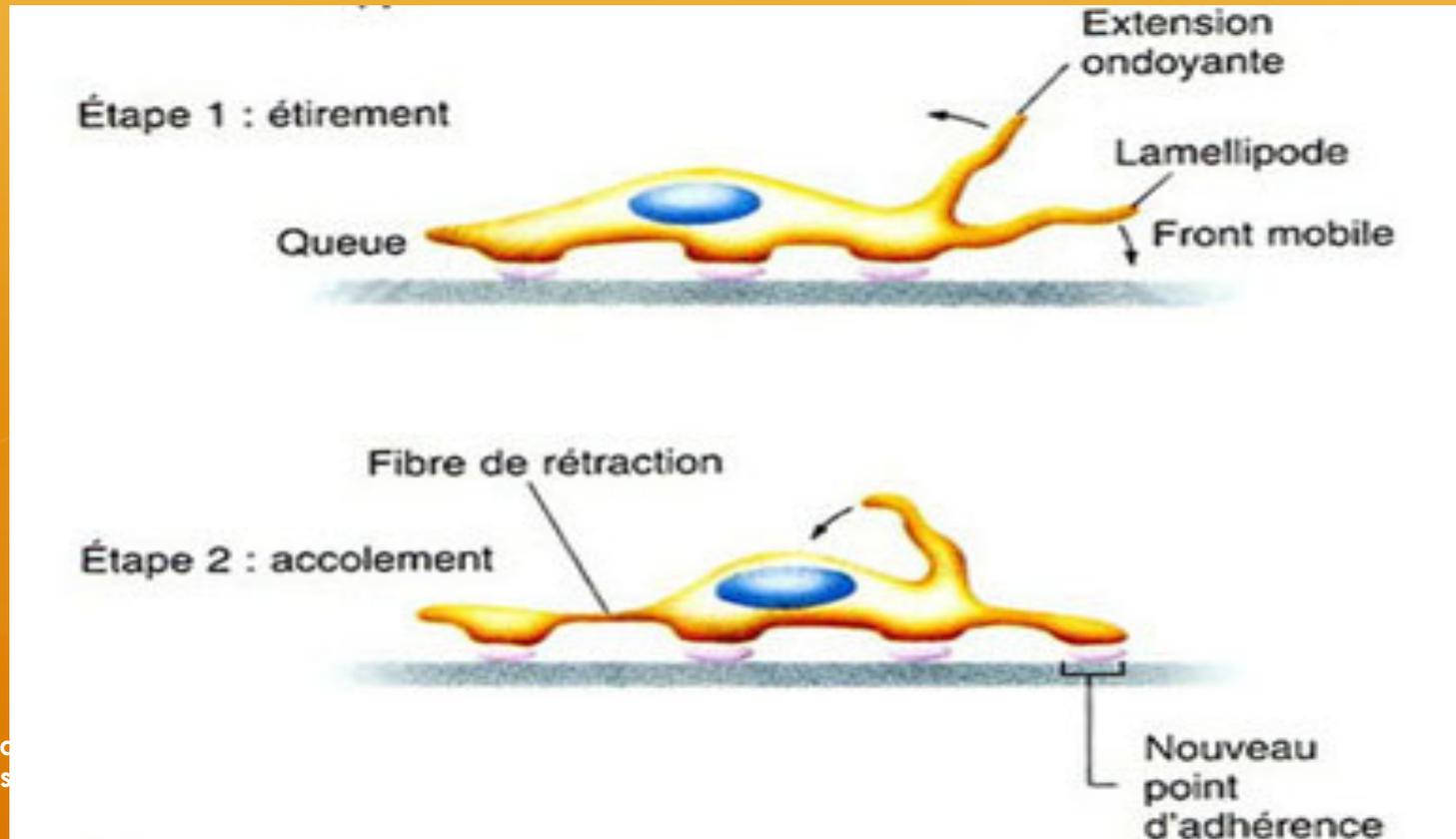
- ❁ On considère des φ attachées à un **support**, tel que la MEC in vivo ou au plastique d'une boîte de Pétri in vitro, par des **points d'adhésion focale**. Un **signal extérieur** peut modifier la réseau de MF à l'**origine du déplacement** de la φ :

1 – Le fibroblaste dispose de **points d'adhésion focaux**



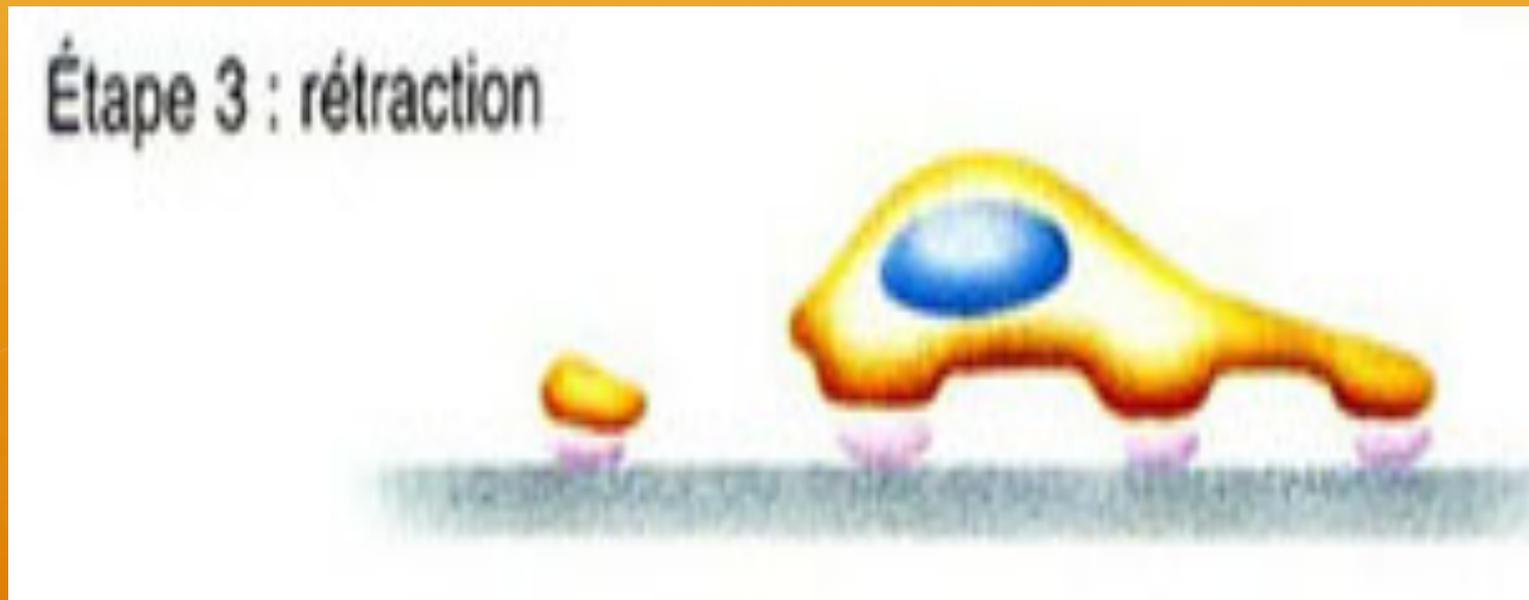
II. Les Microfilaments.

2 – On observe une **extension cytoplasmique (lamellipode)** formant un **nouveau point d'adhésion focal**, afin que le fibroblaste se déplace



II. Les Microfilaments.

3 – On assiste à une **translocation** du corps cellulaire puis une **rétractation** au niveau du point d'adhésion le plus ancien.



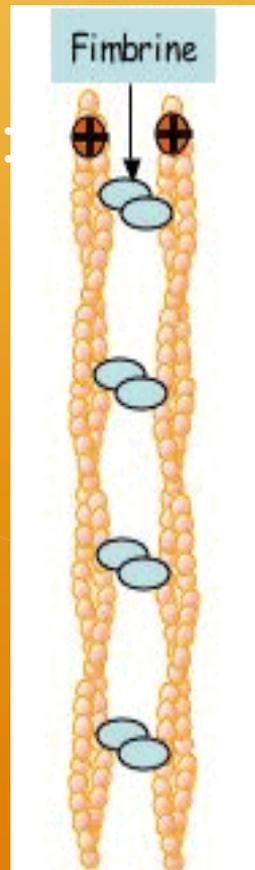
II. Les Microfilaments.

- ❁ Ces mouvements s'accompagnent d'une **reformation de la mb plasmique** et d'un **réarrangement des MF d'actine**, visible en microscopie à fluorescence (couplée à la rhodamine). **3** types d'organisation des MF existent :
 1. Faisceaux serrés (au niveau des extensions) → lamellipode
 2. Le réseau (= cortex) → sous la mb plasmique
 3. Faisceaux larges (câbles de stress) → ancrés au niveau des points d'adhésion focaux

II. Les Microfilaments.

• Faisceaux serrés (au niveau des extensions) → lamellipode

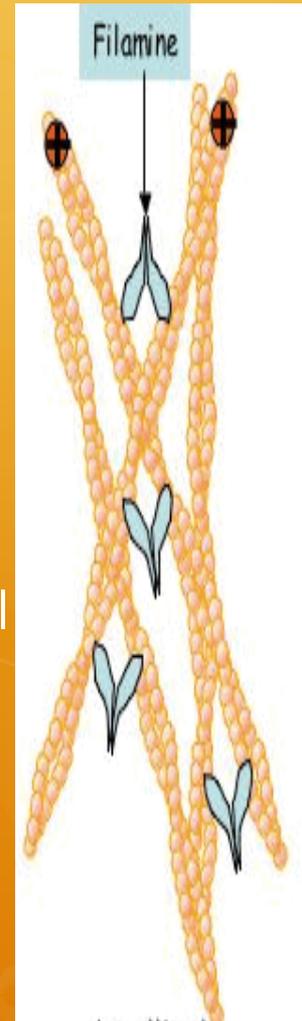
- Protéines associées : la **villine** et la **fimbrine** : **pontages** entre les filaments, responsables du **caractère serré** des faisceaux.
- **Myosine 1** : relie les faisceaux serrés à la membrane plasmique. Responsable de la **locomotion** et de **l'extension des lamellipodes**.



II. Les Microfilaments.

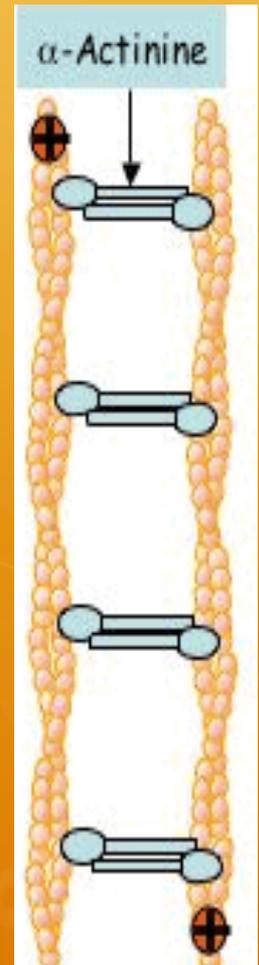
❁ Le réseau (= cortex) → sous la mb plasmique

- Le réseau est un **gel** dont la **fluidité** est déterminée par la **balance** entre les protéines qui auront tendance à le **liquéfier** ou à le **solidifier**.
- Protéines associées :
 - La **filamine** : protéine **coudée**, assure la formation en réseau
 - La **gelsoline** : suite à la libération de Ca^{2+} (lié à un signal extra- \emptyset), elle se fixe au pôle + empêchant la polymérisation et favorisant la dépolymérisation (**désagrégation du MF**).
- ❁ Résultat : **gélification** du réseau permettant l'arrivée d'une vésicule de transport et son passage à travers la mb plasmique.

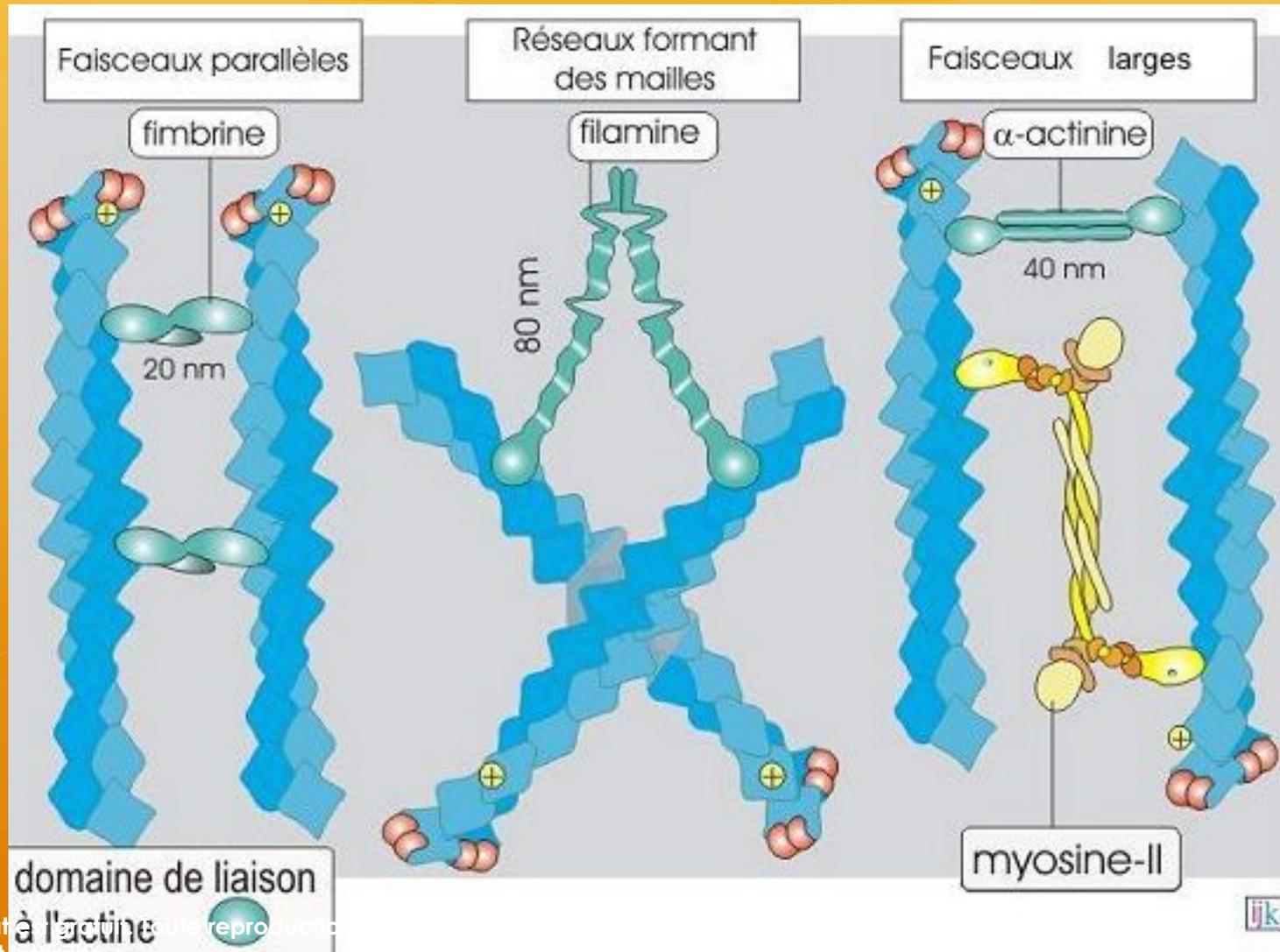


II. Les Microfilaments.

- **Faisceaux larges (câbles de stress) → → ancrés au niveau des points d'adhésion focaux**
- L'actine est reliée au niveau de la mb plasmique à des **Intégrines**. Ce sont des **protéines transmembranaires** qui s'accrochent à la fibronectine de la MEC d'un côté, et à la mb plasmique de l'autre.
- Protéines d'ancrage (lien intégrines/actine) : la **vinculine** ou la **thaline**
- **L'alpha-actinine** : organise les filaments de manière **parallèle**
- **Myosine 2** : rôle dans la **rétractation** et la **tension du faisceau**



II. Les Microfilaments.



II. Les Microfilaments.

Aparté intégrines : elles constituent une grande **famille de protéines** comprenant de nombreux **variants** en fonction du type cellulaire dans lequel elles sont exprimées et de leurs fonctions ; on distingue **3** sous-familles :

- *Les cadhérines* : Elles dépendent du **Ca²⁺** et interviennent dans les **jonctions adhérentes** et les **desmosomes**.
- *Les sélectines* : Elles interviennent uniquement dans les **compartiments vasculaires**.
- *Les immunoglobulines d'adhérence* : Immunoglobulines particulières, comme les **N-CAM** présentes dans les cellules **nerveuses**, et les **I** ou **V-CAM** présentes dans le **système vasculaire**.

Elles ont un **rôle structural d'adhésion** mais aussi de **transduction du signal**.

II. Les Microfilaments.

D. Les fonctions des MF.

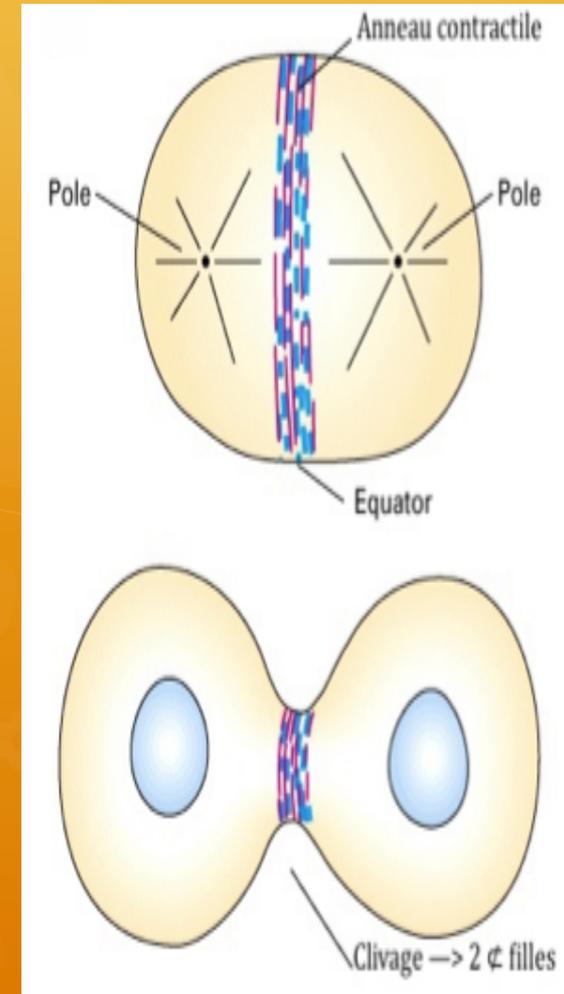
1. La cytokinèse

- ✧ cytokinèse : division du **cytoplasme**.
- ✧ caryokinèse : division du **noyau**.

Les **MF**, en **fin de mitose**, permettent de **séparer** les 2 **♀ filles**. Ils forment un **anneau contractile** d'actine, qui va venir **étrangler** le cytoplasme de la ♀ mère ; cette **contraction** est permise grâce à la **myosine II**.

NB : La myosine I se retrouve principalement au niveau des pôles cellulaires.

Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



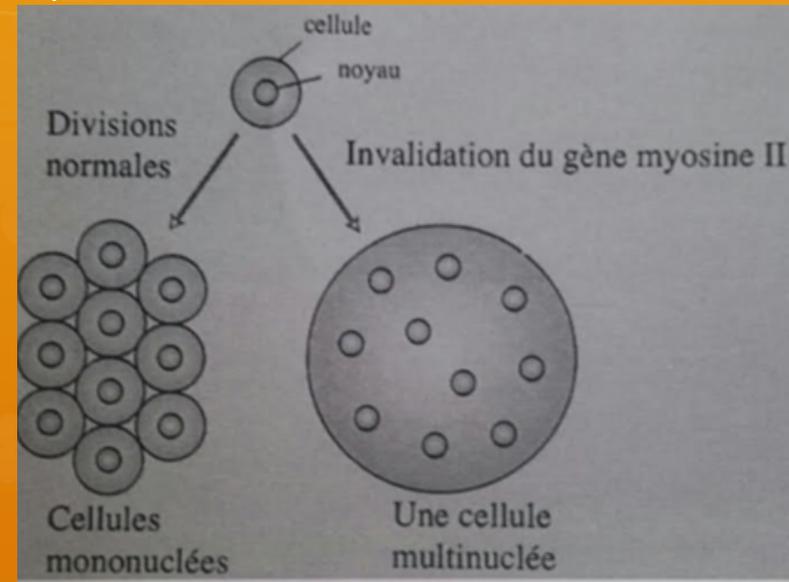
II. Les Microfilaments.

Démonstration : Comment montrer que la **myosine II** est **indispensable** à la **cytocinèse** ?

→ On **inactive** le **gène** codant pour la **myosine II** et on observe... Notre \varnothing réalise une série de divisions nucléaires **sans cytotdiérèse** (la caryocinèse a elle bien lieu) et donnera naissance à une \varnothing **plurinuéée** : pas de séparation cytoplasmique entre les \varnothing filles.

♥ Conclusion :
On DEMONTRE que la myosine 2 est indispensable à la cytocinèse ;
Et on DEMONTRE qu'elle n'a aucun rôle dans la caryocinèse.

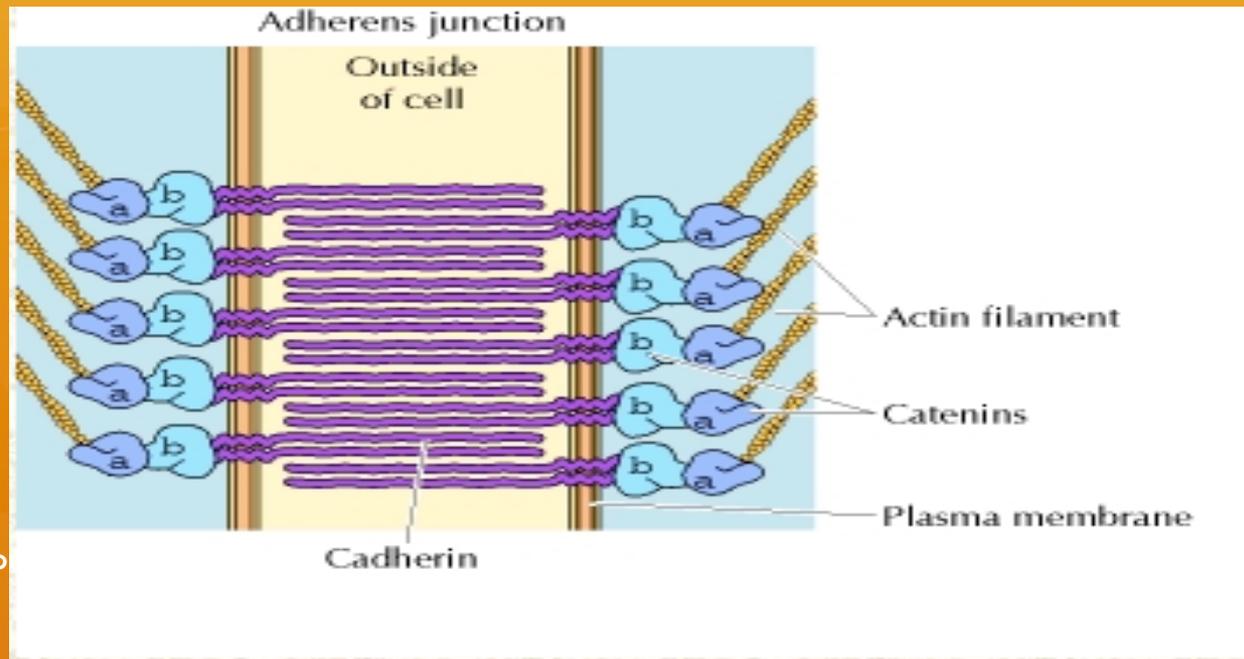
Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



II. Les Microfilaments.

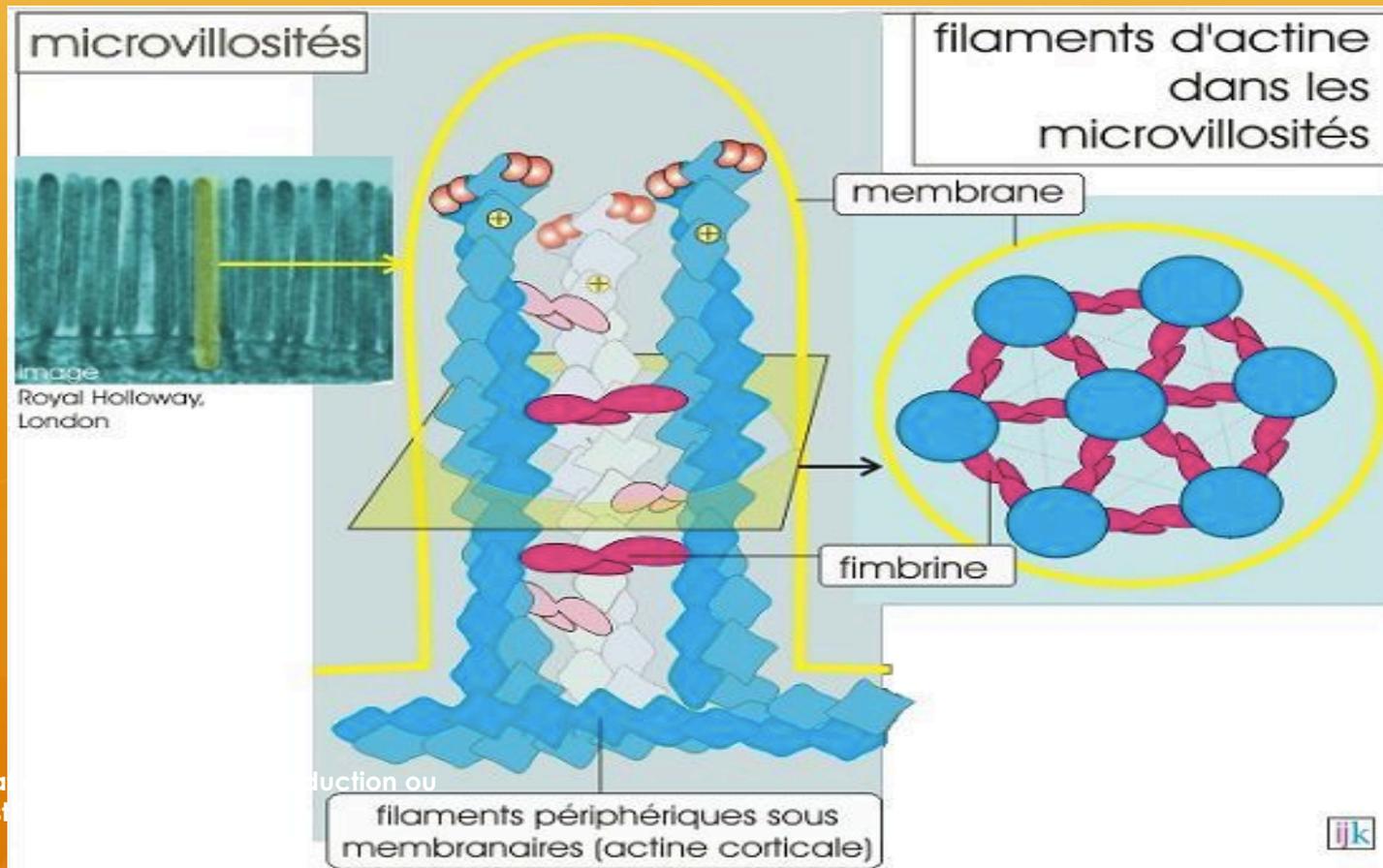
2. Rôle structural des MF.

- ❁ On retrouve les MF au niveau des **épithélia** où ils constituent les **jonctions serrées** et **adhérentes** associés aux **cadhérines** et aux **protéines d'ancrage** : les **caténines** ou la **vinculine**.



II. Les Microfilaments.

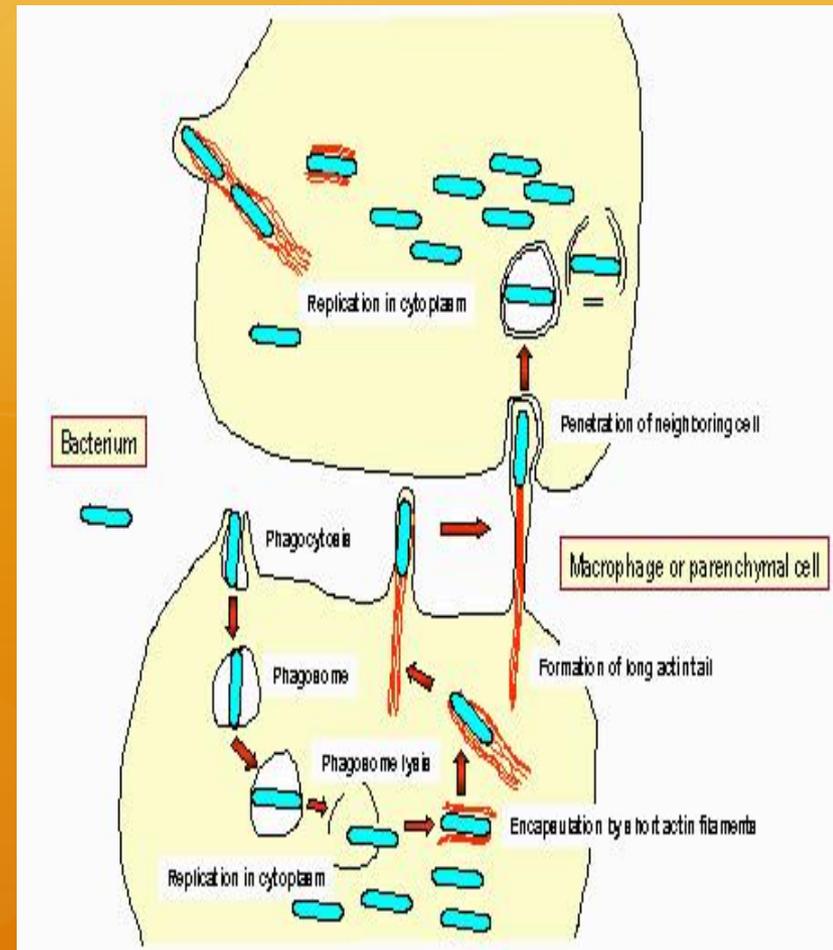
- ❁ Au niveau des **entérocytes** (♀ intestinales), les **faisceaux serrés** forment les **microvillosités**.



II. Les Microfilaments.

3. Maladie : infection par la bactérie *Listeria*

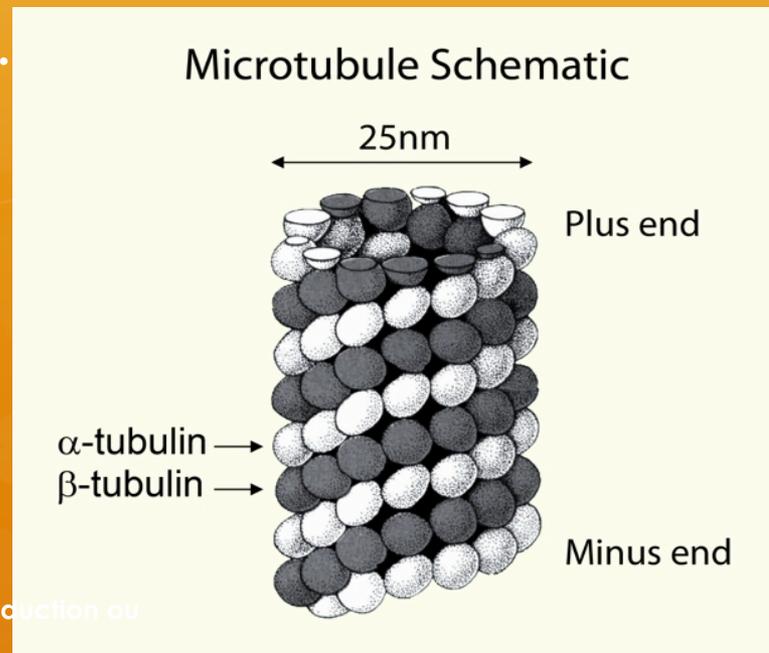
Cette bactérie, une fois **phagocytée**, **détourne les MF** de leurs fonctions. Elle peut **lyser le phagosome** qui la contient, et se retrouver donc dans le **cytosol** où elle **polymérisera l'actine**. Cela lui permet d'atteindre la **mb plasmique** de la **♀ hôte** et de **s'introduire** enfin dans la **♀ adjacente**, et ainsi de suite...



III. Les Microtubules.

A. Structure et polymérisation.

Les **MT** sont constitués de monomères de **tubuline**. Formés à partir du **centrosome**, ils **irradient** à travers l'ensemble de la φ (structure polarisée).

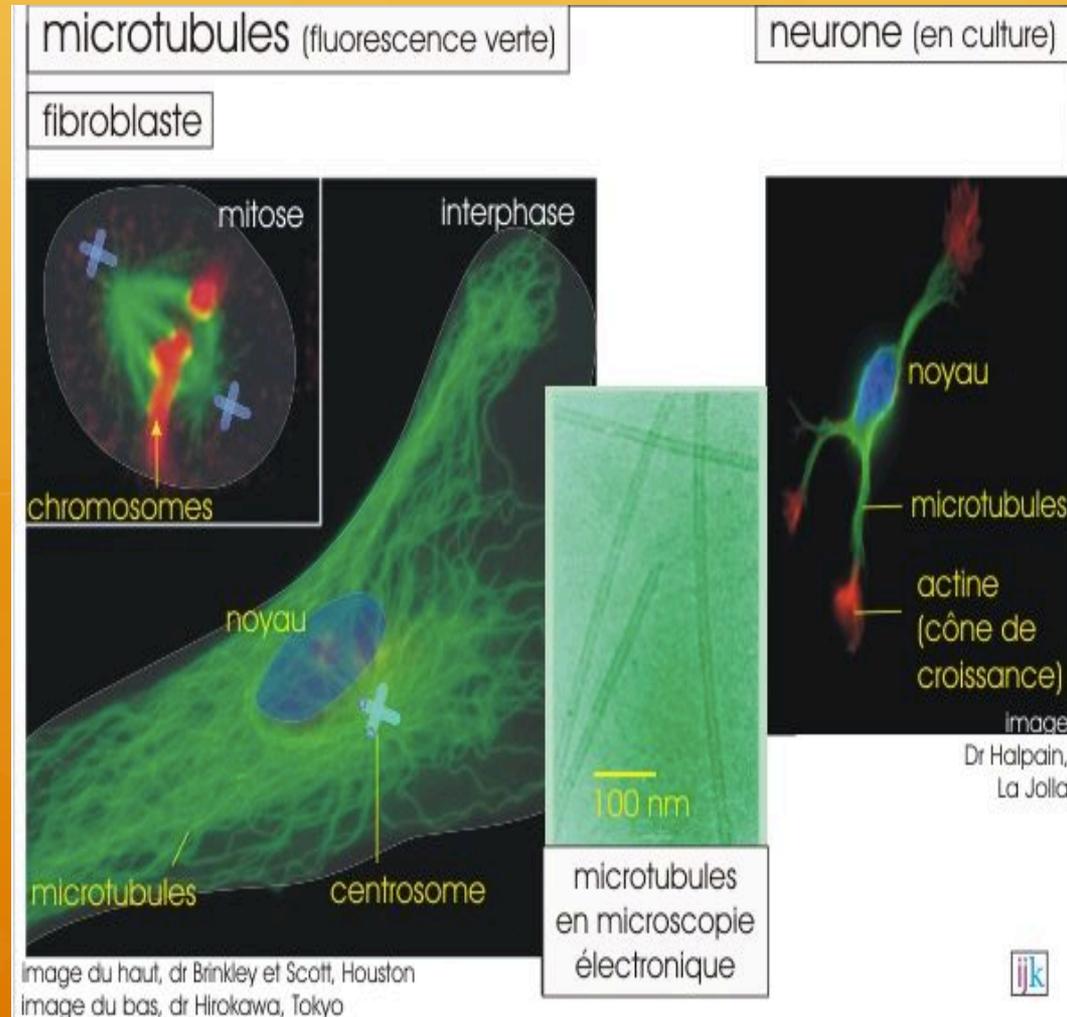


III. Les Microtubules.

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**.

Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



III. Les Microtubules.

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

- Elle possède **2 sous-unités** :
 - **tubuline α** : fixe uniquement le GTP
 - **tubuline β** : fixe la GTP qu'elle hydrolyse en GDP (régule la polymérisation, la GDP bloque la polymérisation).
- Ces 2 sous-unités forment ensemble un **hétérodimère**.
- Plusieurs hétérodimères s'associent dans la longueur, de manière **hélicoïdale**, et donnent un **protofilament**.
- **13** protofilaments s'assembleront en une **structure cylindrique polarisée, creuse**, de **24nm** de diamètre : le **microtubule**

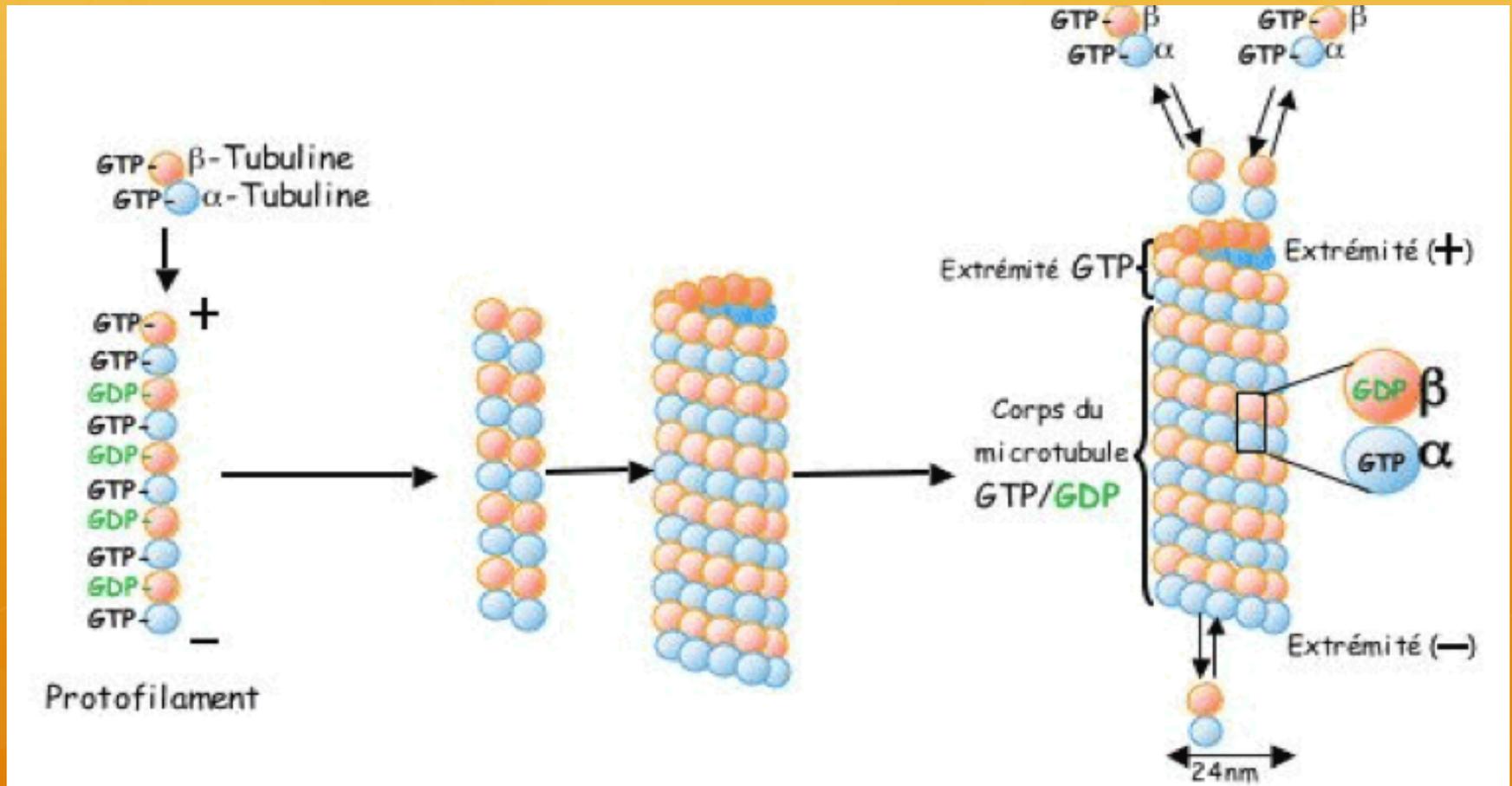
III. Les Microtubules.

Elongation du MT polarisé, on a :

- une extrémité + : tournée **vers la périphérie cellulaire** (éloigné du centrosome) et qui fixe du **GTP** (la tubuline β n'a pas encore hydrolysé la GTP). Donc la **polymérisation** se fait majoritairement au **pôle +**.
- une extrémité - : tournée **vers le centre de la ζ** (adjacente au centrosome), associée (comme la majorité du MT) à de la **GDP**. La **dépolymérisation** se fait donc, à l'inverse, majoritairement au **pôle -**.

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

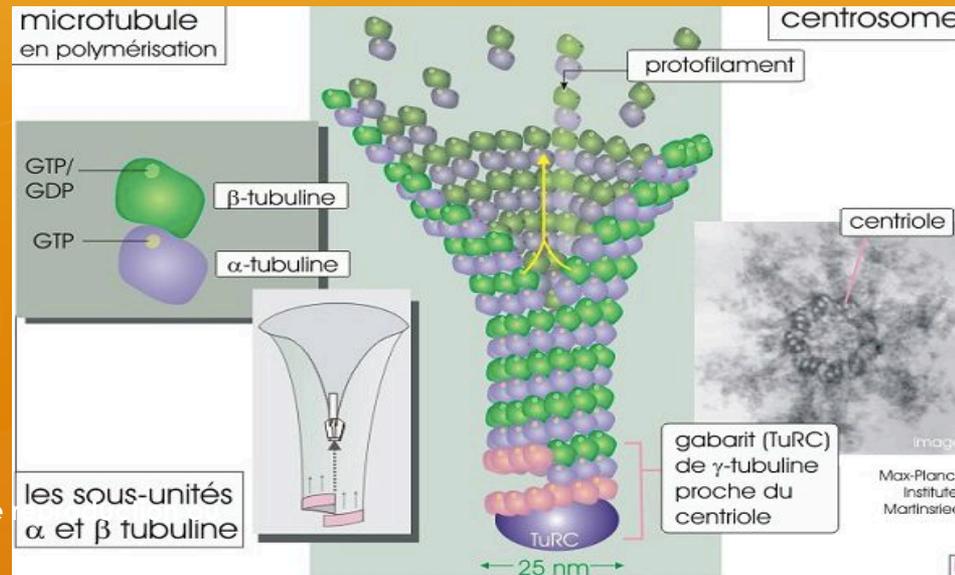
III. Les Microtubules.



III. Les Microtubules.

- ❁ Les MT ont une **demi-vie** très **courte**, 10min environ.

On parle d'**instabilité dynamique** des MT. Plus la concentration intracellulaire de **GTP-tubuline β** **augmente**, plus les **MT** seront **stables**.



III. Les Microtubules.

• Le centrosome :

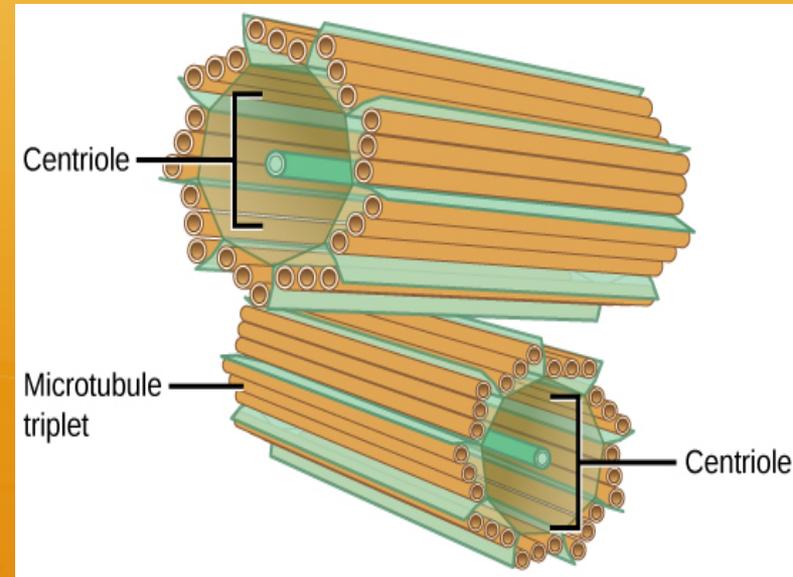
- **non** délimité par un membrane
- formé de **2 centrioles**

perpendiculaires

- chaque centriole = **9 triplets de**

MT spéciaux (tubuline γ)

- comporte un ensemble de molécules qui stabilisent l'extrémité – des MT.



III. Les Microtubules.

• 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, inhibent toutes 2 la **polymérisation** de la tubuline.
- Le **taxol**, utilisé en **chimio**, stabilise les MT (bloque la division ϕ).

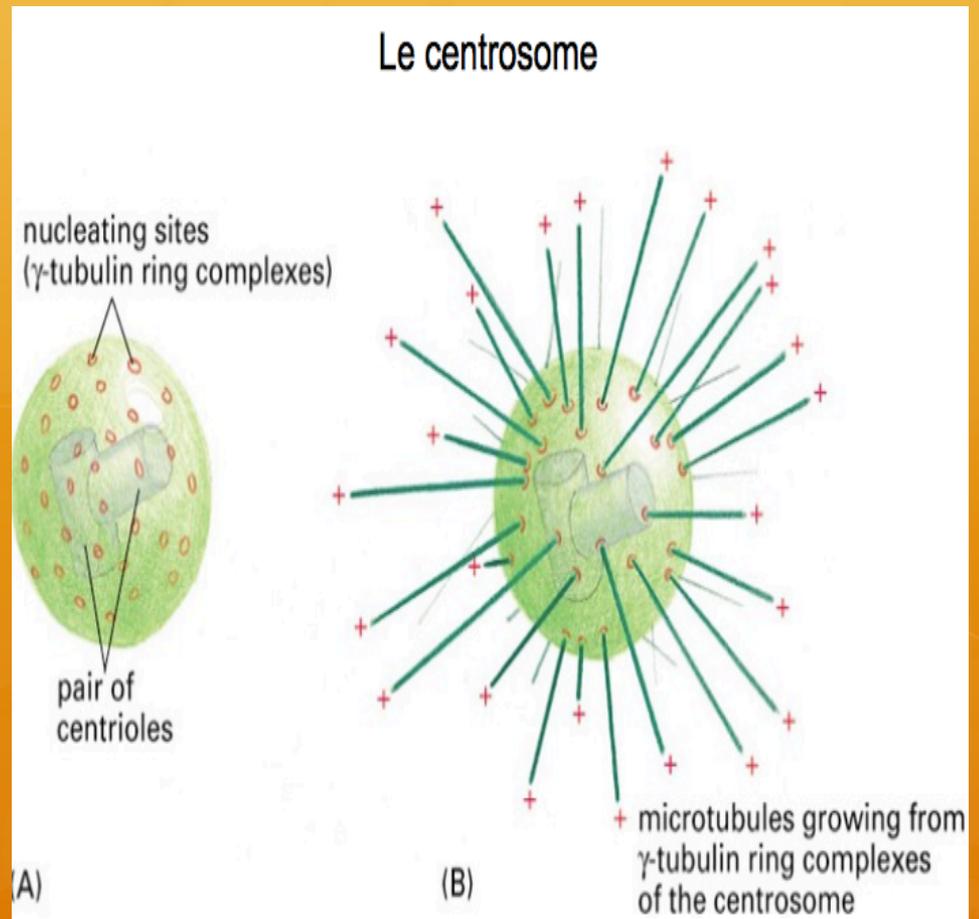
III. Les Microtubules.

❖ Démonstration : Comment sait-on que les MT s'assemblent tjs à partir du centrosome ?

1 – on traite les ζ à la **colchicine** (ou **froid**) ce qui **empêche** la **polymérisation** des MT → **disparition** des MT.

2 – on replace nos ζ dans des **conditions de culture permettant la polymérisation** de la tubuline (marquée à l'aide d'un fluorochrome) et on suit en « **microcinéma** » la **réapparition** des MT.

3 – on observe que la **réapparition** des MT se fait **à partir du centrosome**.

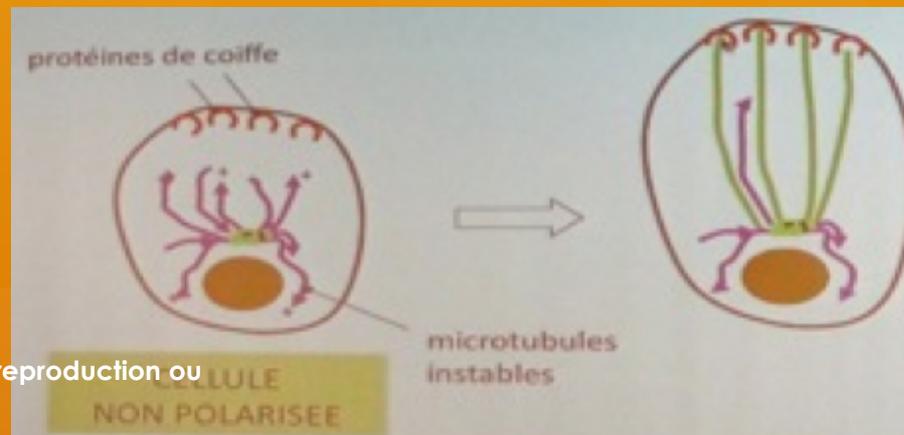


III. Les Microtubules.

❁ Ainsi on peut dire que le centrosome organise l'intérieur de la ζ :

- la ζ est **non polarisée**, quand les MT sont **instables**

- la ζ est **polarisée**, quand les MT sont **stables** du fait de la présence du **centrosome**.



III. Les Microtubules.

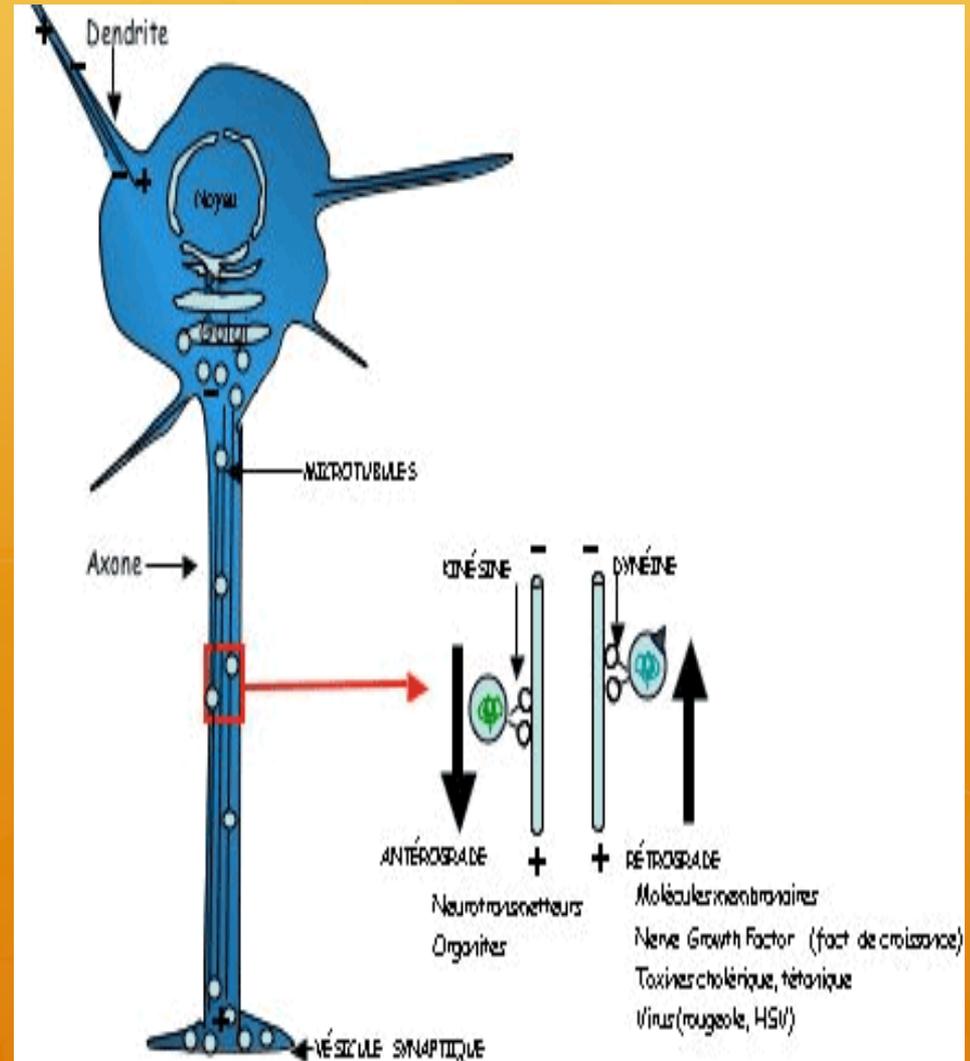
B. Moteurs des MT.

Les MT sont associés à des **moteurs** : la **kinésine** et la **dynéine**. Le réseau de MT transporte des vésicules à **destinée synaptique** dans l'axone, ainsi on l'observera dans les **neurones**.

Le flux se dirigeant du corps cellulaire à la synapse située à l'extrémité distale de l'axone est le transport **antérograde** ou **centrifuge**.

Le flux revenant de la synapse au corps cellulaire du neurone est le transport **rétrograde** ou **centripète**.

Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



III. Les Microtubules.

- **La kinésine** assure le transport **antérograde** (vers le pôle +), donc vers la mb 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.
- ⇒ *Astuce mnémotechnique : On sort pour aller chez le Kiné, on rentre pour Dîner.*

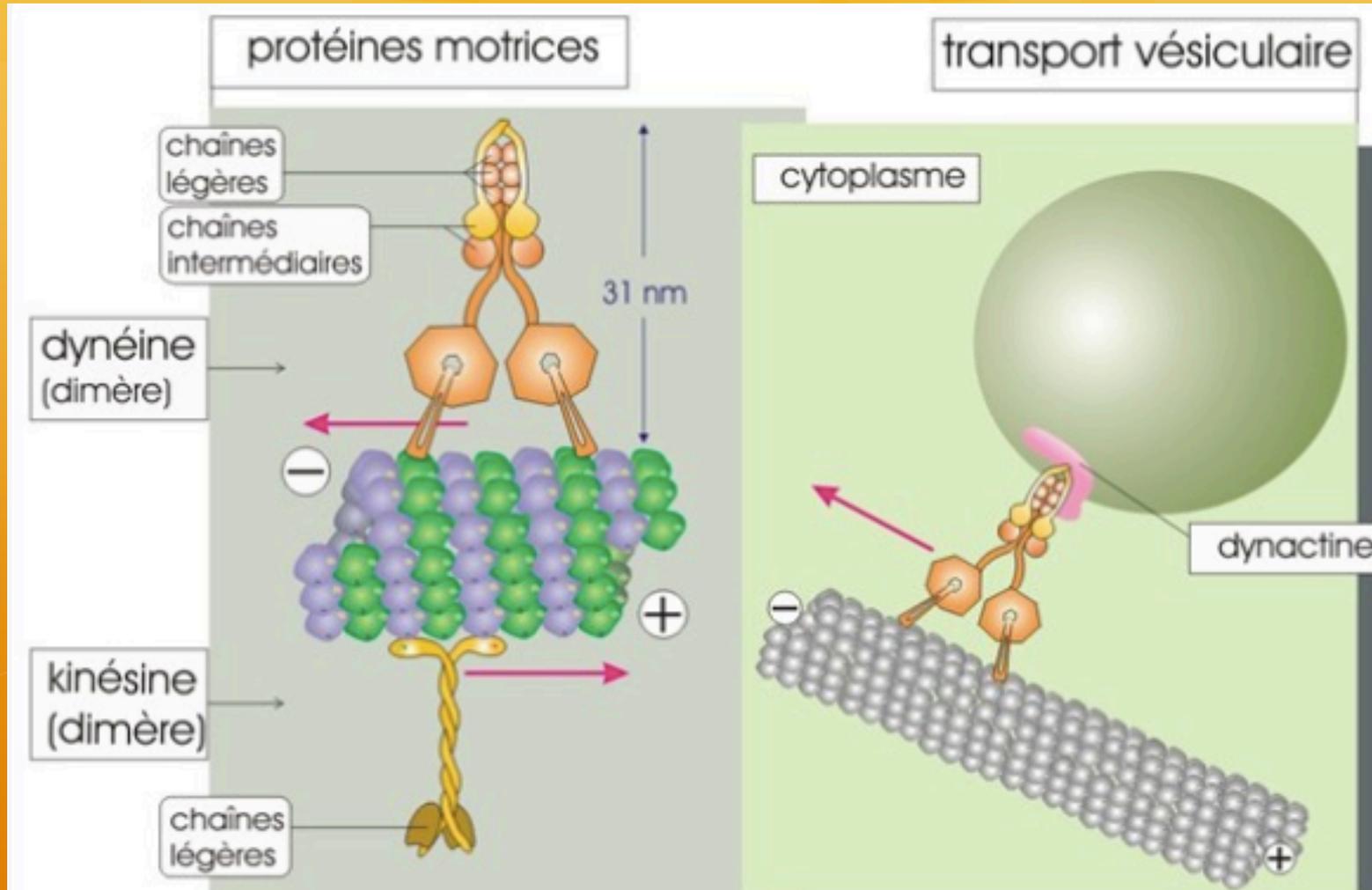
III. Les Microtubules.

● Les kinésines et dynéines ont une structure de base commune :

- 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 ATPasique) afin de permettre le **déplacement** le long des MT

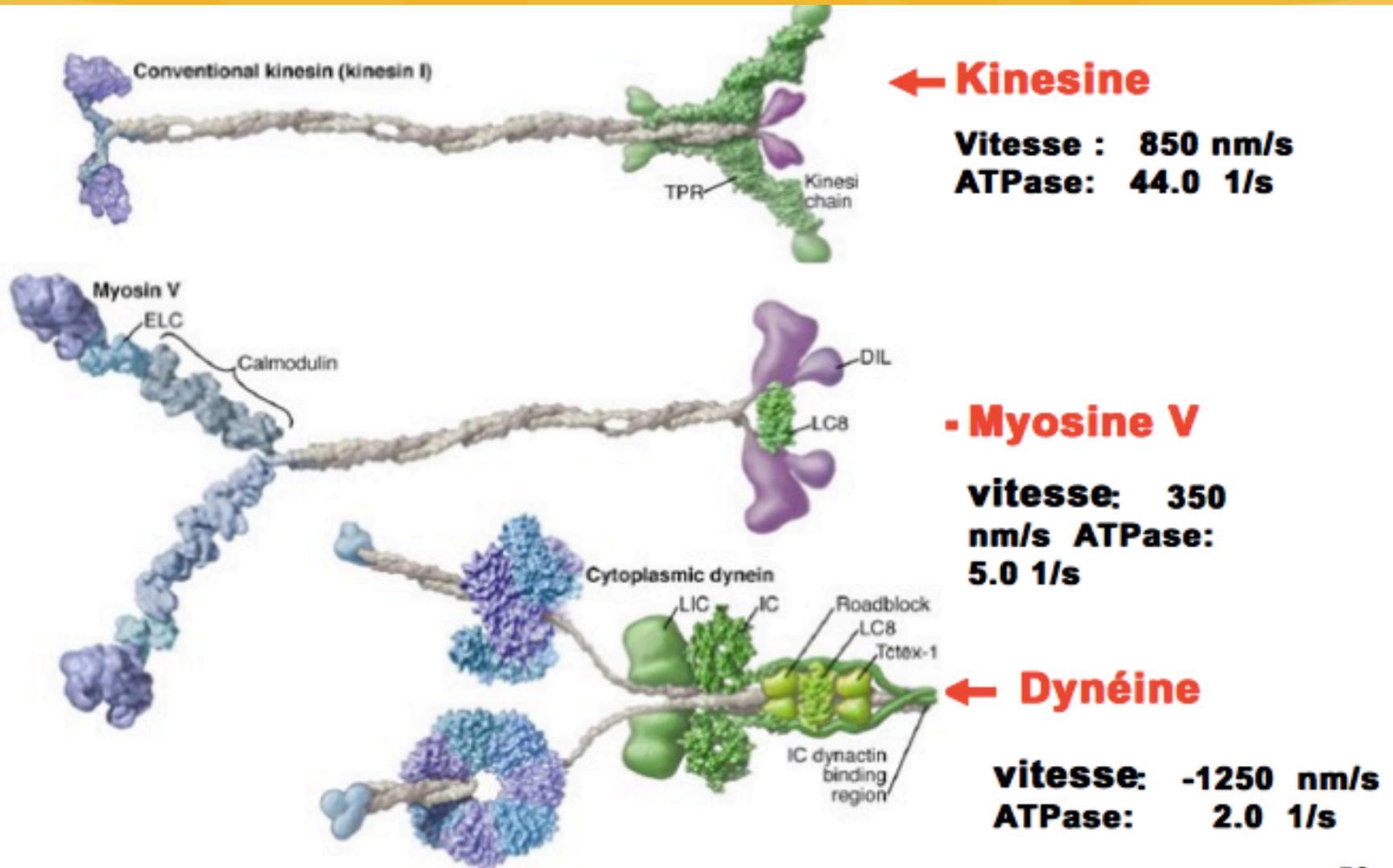
III. Les Microtubules.



Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite

Leçons des MT : La kinésine et la dynéine.

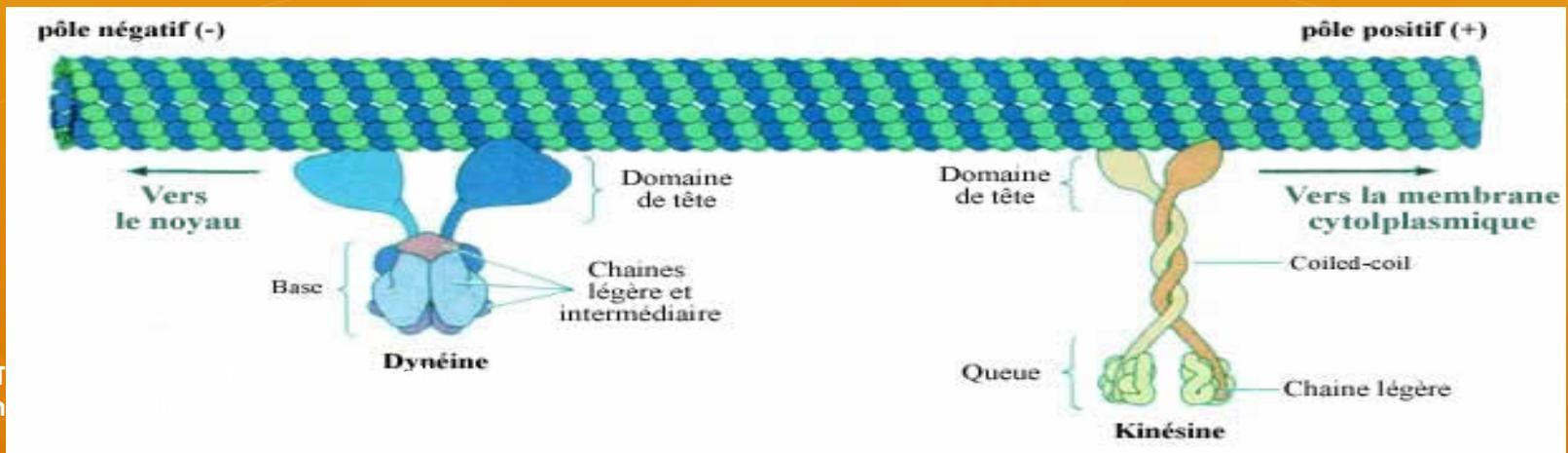
III. Les Microtubules.



III. Les Microtubules.

- **Mécanisme** : Le **sens de rotation** de la tige détermine l'**orientation** du **transport** le long des MT. La **tête**, elle, est couplée à l'ATP et **saute de sous-unités** β -GTP à la suivante. Quand la **tête hydrolyse l'ATP**, elle **se détache** de la tubuline β .

NB : les MT servent de « rails » pour le transport intra- ζ des organites (mitochondries, lysosomes..), des vésicules et également des granules pigmentaires.



III. Les Microtubules.

3. Rôle des MT dans la mitose.

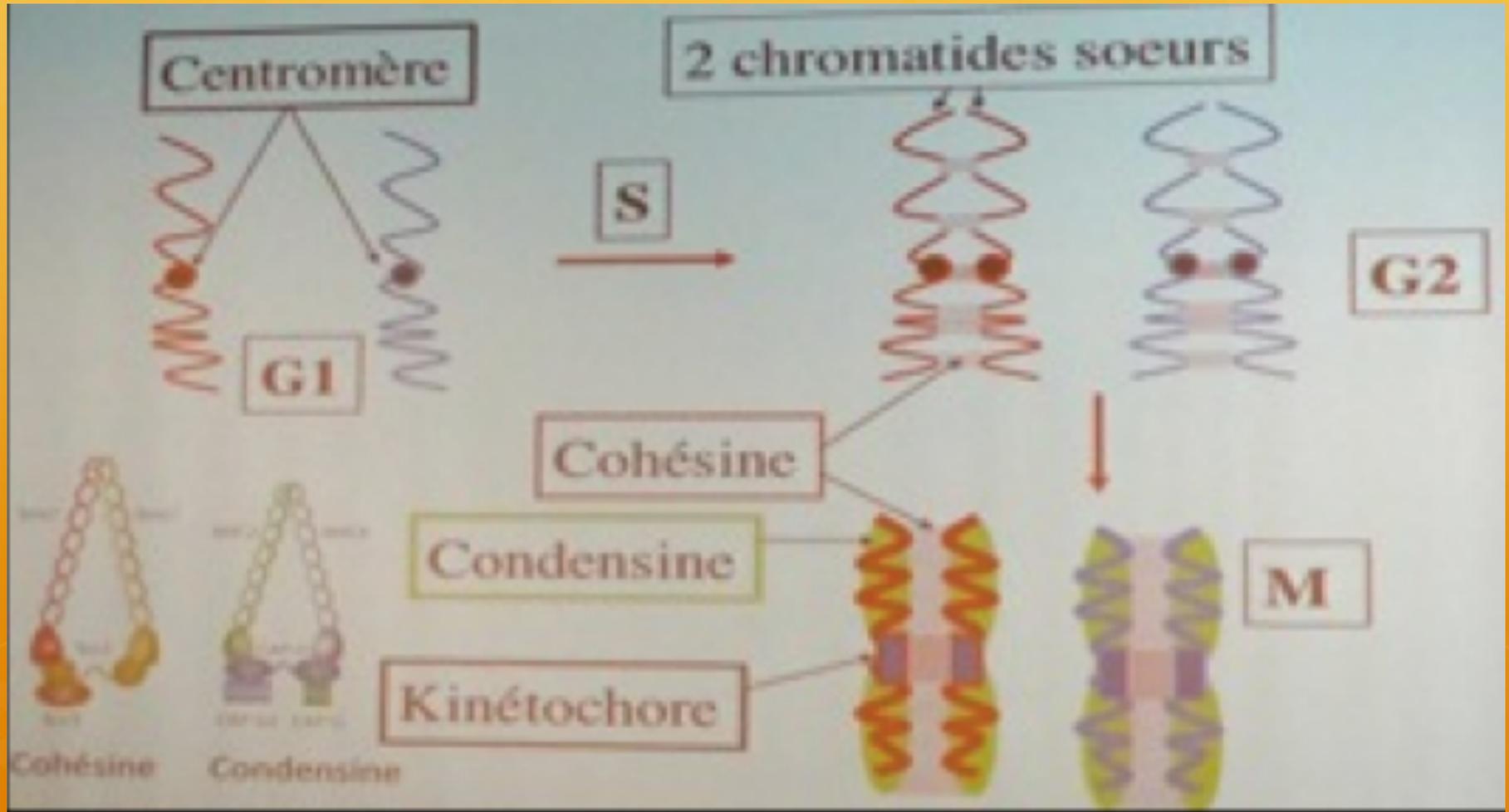
- ❁ La **mitose** ou **phase M** se produit quand une cellule, ayant **dupliqué** son **ADN** (et son centrosome) **sépare** les **chromatides** de ses chromosomes dans **2 ♀ filles**. La phase M comprend **2 phénomènes** :
 - **la caryocinèse** : **division** du **noyau**, subdivisée en prophase, métaphase, anaphase et télophase
 - **la cytokynèse** (ou cytodierèse) : **division** du **cytoplasme**.

III. Les Microtubules.

● Structure d'un chromosome mitotique :

- les **2 chromatides sœurs** sont reliées en leur **centre** par le **kinétochore**
- chaque **chromatide** est **condensé** par la **codensine**
- les **2 chromatides sœurs** sont **reliées** par la **cohésine** au niveau des **bras**.

III. Les Microtubules.



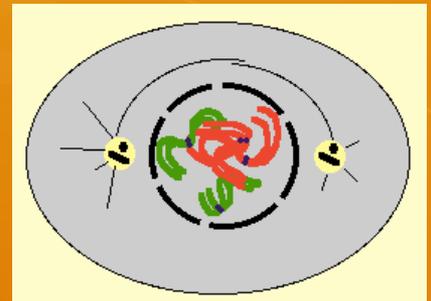
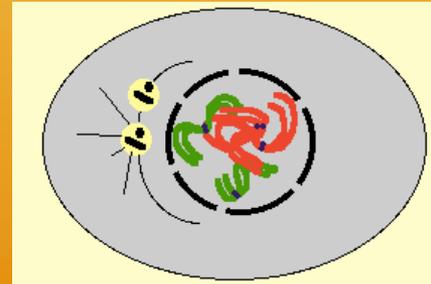
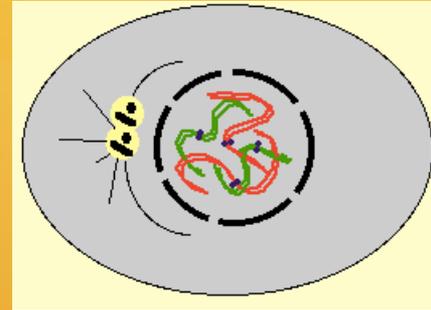
Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou
vente est interdite

Modifications des structures des chromosomes pendant le cycle cellulaire

III. Les Microtubules.

1 – La prophase :

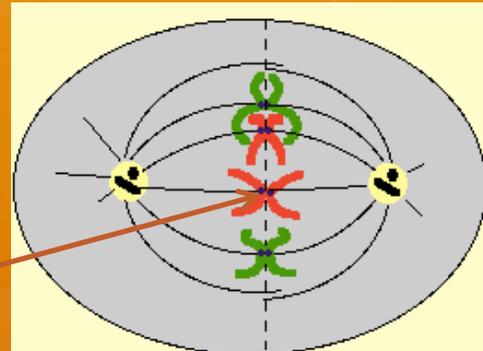
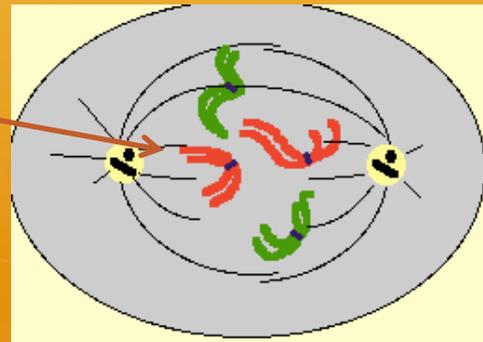
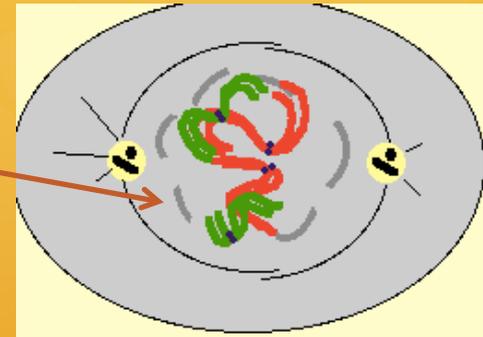
- Les chromosomes à **2** chromatides (condensés par la **condensine**) s'**individualisent**
- Le centrosome **dupliqué** en fin d'interphase se divise en **2** et chacun des deux centrosomes **migre** vers un **pôle** de la ζ . Accompagnés des **MT rayonnants**, ils constituent des **asters** (= MT rayonnants + centrosome)
- Les **MT polaires** vont, eux, repousser les 2 asters aux pôles de la ζ , ils constituent le **fuseau mitotique**.



III. Les Microtubules.

2. La pro-métaphase (et la métaphase).

- **Rupture de l'enveloppe nucléaire** → **mitose ouverte** (fin prophase, début (pro)-métaphase)
- Les MT **polymérisent** à partir des deux pôles vers les **kinétochores** des krs (=chromosomes) pour les **capturer**. On a attachement **unipolaire**, puis **bipolaire**, de façon à **stabiliser le fuseau**.
- Si le MT s'attache à un bras du krs, il polymérise et pousse le bras du krs : on parle de **poussée d'éjection polaire**. Quand le krs est au **centre** de la ζ , les **tensions s'équilibrent**.
- Les **cohésines** présentes au niveau des **bras** sont **détruites** durant la pro-métaphase (mais persistent au niveau du centromère).
- A la **fin de la métaphase** tous les **krs** sont placés à l'**équateur** du fuseau et constituent la **plaque équatoriale**.



III. Les Microtubules



❁ Point infos (ou intox ?)

❁ NB : un kinétochore peut être attrapé par une **quarantaine de MT**.

❁ NB 2 : kinétochore = **complexe protéique** permettant de lier 2 chromatides sœurs d'un krs double brin

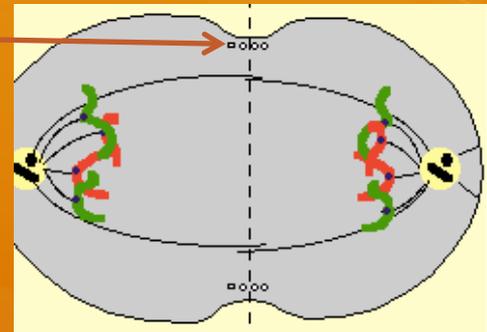
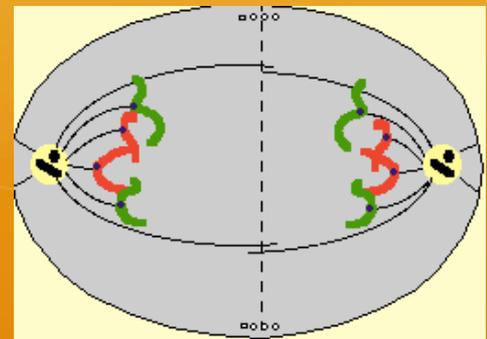
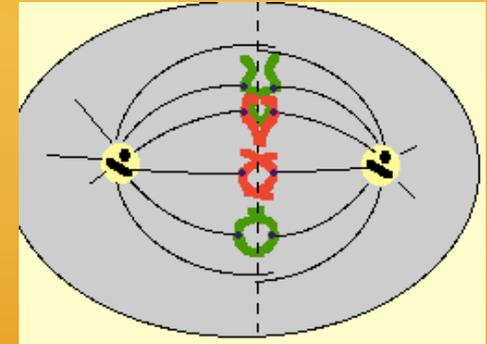
centromère = **région spécialisée** du krs.

❁ NB 3 : La pro-métaphase prend fin lorsque le dernier chromosome a été capturé. La métaphase correspond elle au **checkpoint mitotique**, phase courte (non dev ici).

III. Les Microtubules.

3. L'anaphase

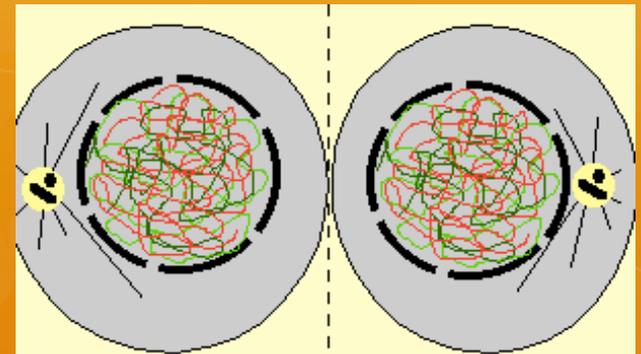
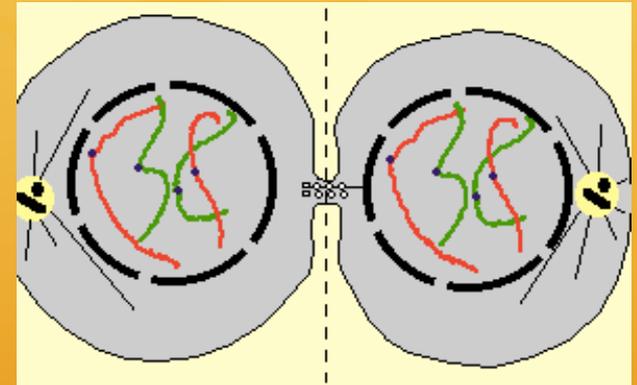
- Les **kinétochores se séparent**. Les MT attachés aux kinétochores se **dépolymérisent** à leur **extrémité +**, **tractant** les chromatides de chq côté.
- Les **2** lots de krs à 1 chromatide sont **rassemblés** aux **pôles**.
- Un **anneau contractile** (actine + myosine 2) apparaît, entourant le **centre** de la ζ .



III. Les Microtubules.

4. La télophase

- L'anneau contractile se **resserre** et la ζ se **partage** progressivement.
- L'**enveloppe nucléaire se reforme**. Lors de la **cytokinèse**, les krs se **décondensent**.



IV. Les Filaments Intermédiaires.

A. Structure et assemblage des FI.

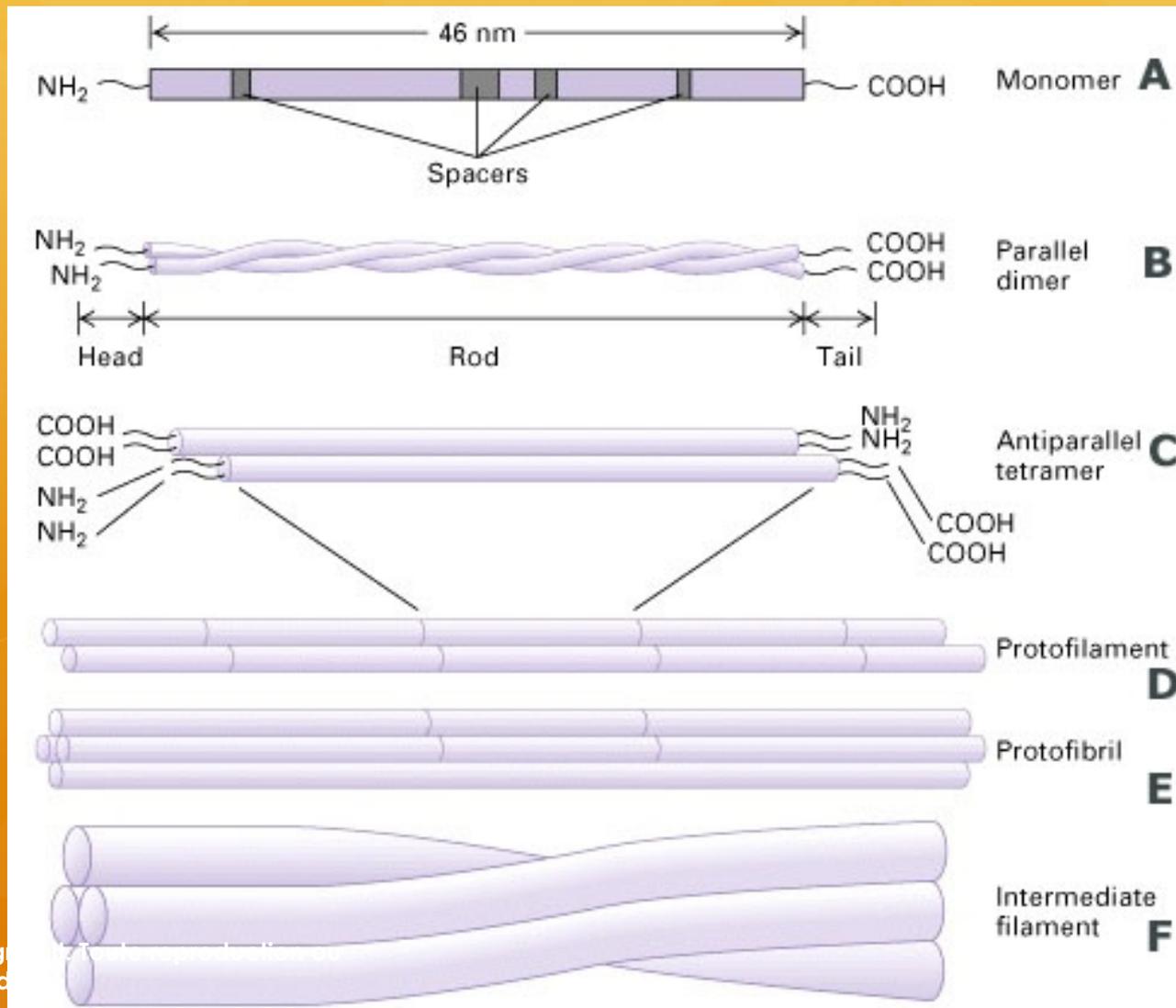
Ils ont une **organisation différente** des MF ou MT. Ils ne sont **pas polarisés** et leur formation est **spontanée** (pas d'hydrolyse d'ATP/GTP). Ils s'organisent de la manière suivante :

- **2 monomères parallèles** forment un **dimère** (extrémités NH₂ du même côté)
- **2 dimères antiparallèles** forment un **tétramère** (extrémités NH₂ côtés opposés).
- les **tétramères** polymérisent et forment un **protofilament**
- **2 protofilaments** forment une **protofibrille**
- **4 protofibrilles** forment un **FI**.

Il faut donc **32 monomères** pour former un FI de **10nm** de diamètre.

Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.
NB : les FI sont **rigides** mais **dépolymérisables**.

IV. Les Filaments Intermédiaires.



IV. Les Filaments Intermédiaires.

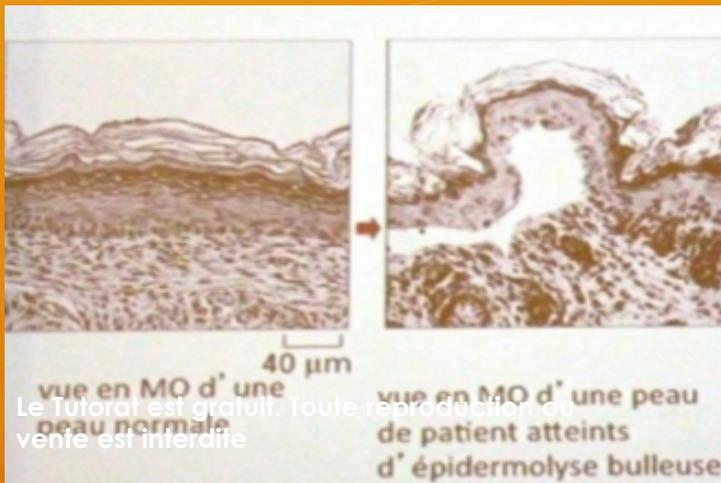
B. Différentes familles de FI.

On distingue **4** familles principales de FI (soit des monomères faits de 4 protéines différentes) :

- **Les vimentines** : présentes dans les ∇ **mésenchymateuses** (fibroblastes, leucocytes..).
- **Les neurofilaments** : spécifiques du **SN**, présents dans les axones des neurones.
- **Les lamines A et B** (dév plus loin) : elles forment un **réseau plaqué** contre la mb interne des ∇ , elles se retrouvent dans les **noyaux**.

IV. Les Filaments Intermédiaires.

- Les kératines : 2 sortes :
 - ✧ les **intracellulaires**, appelées **cytokératines** présentes dans les \varnothing **épithéliales**.
 - ✧ les **extracellulaires**, elles interviennent dans la formation des **ongles**, **poils** et **cheveux**. Des **mutations** de ces kératines provoquent des **maladies « bulleuses »** (lésions de la peau).



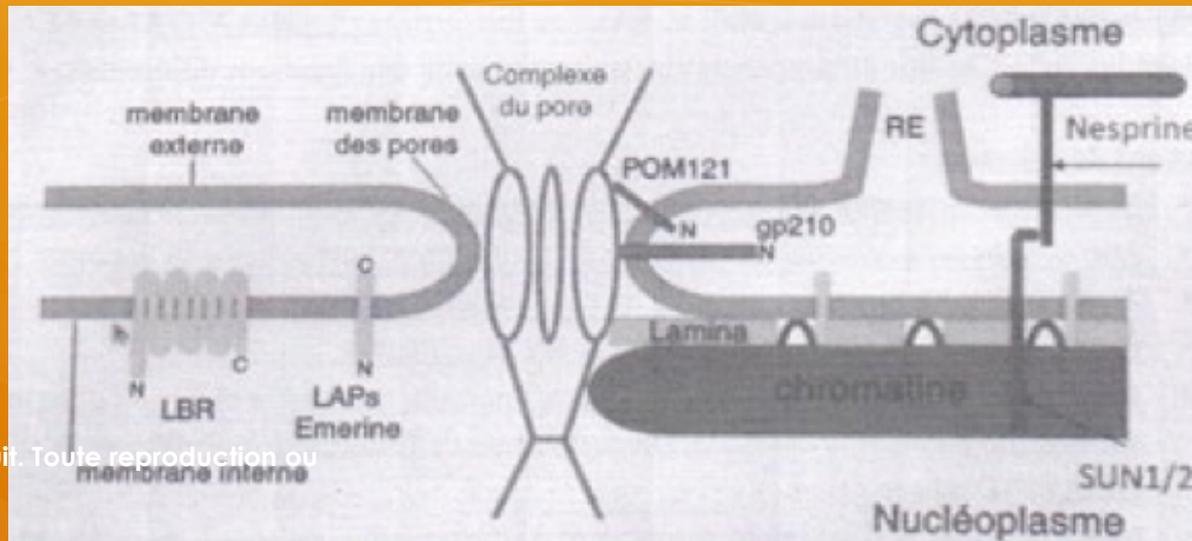
Les FI sont donc **spécifiques** de chaque tissu, ce qui est intéressant notamment dans les **diagnostics** en **cancérologie** ou ces différentes protéines serviront de **marqueurs** des différents types cellulaires.

IV. Les Filaments Intermédiaires.

C. Rôles des FI au niveau du noyau.

- ✿ L'enveloppe nucléaire est constituée d'une **double membrane** (une interne, une externe) en **continuité** l'une avec l'autre et avec le Réticulum Endoplasmique.

NB : La chromatine ne tapisse pas les pores nucléaires, mais la face interne de la lamina, qui elle-même tapisse la mb nucléaire interne.

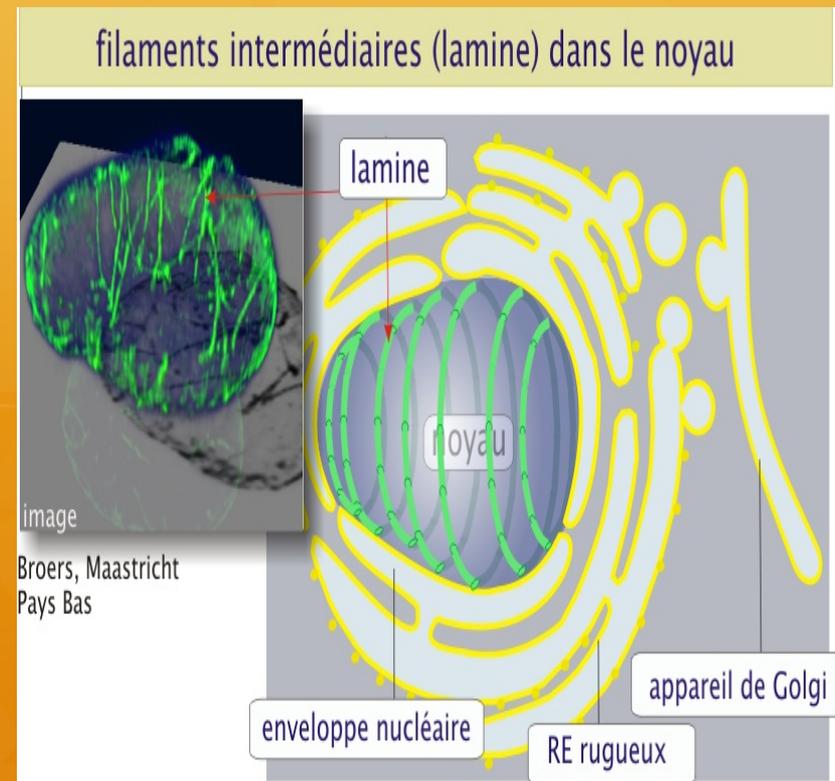


IV. Les Filaments Intermédiaires.

1. Les lamines.

- ✿ Ce sont des **protéines nucléaires** abondantes ; il en existe **2** types :
- **type A (gène LMNA)** : son **épissage alternatif** génère **2** sous types, les lamines **A** et **C**
- **type B** : **B1** et **B2** codées par **2** gènes différents : **LMNB1** et **LMNB2**.
L'**épissage alternatif** de LMNB2 permet de donner la lamine **B3**.

NB : Epissage alternatif est détaillé en Biomol.



IV. Les Filaments Intermédiaires.

2. Fonctions de la lamina.

La **lamina** (face interne de l'enveloppe nucléaire) assure les fonctions suivantes :

- **Résistance mécanique et thermique**
- **Ancrage** des **pores nucléaires** et de la **chromatine** (organisation spatiale)
- **Continuité** entre nucléo et cytosquelette
- **Polymérisation/dépolymérisation** de la **mb nucléaire** durant le cycle.
- **Interaction** avec des **protéines régulatrices** (expr des gènes, différenciation, phase du cycle).

IV. Les Filaments Intermédiaires.

3 – Les laminopathies

Une **laminopathie** est une **mutation** du **gène LMNA** ou des **gènes** codant les **protéines** interagissant avec les lamines. Ce sont des maladies **génétiques rares** regroupant des **dystrophies**, **neuropathies**, **désordres métaboliques** et **syndromes de vieillissement prématuré** comme la **Progeria d'Hutchinson Gilford**.



A droite, noyaux de personnes atteintes de laminopathies, déformés, ce qui affecte grandement la fonction nucléaire.

IV. Les Filaments Intermédiaires.

4 – La Progeria.

Cette laminopathie, se déclare **quelques mois après la naissance** de l'enfant atteint, il vieillera soudain prématurément..

Les symptômes sont :

- Pas de retard mental ♥
- Retard du dev physique (croissance et poids)
- Atrophie des muscles, du tissu adipeux et ostéoporose
- Retard dentaire, puis perte de dents et de cheveux
- Absence de puberté
- Artériosclérose coronarienne → infarctus du myocarde (fréquent) → décès prématuré du malade (13-18 ans).

Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



Léon Botha, rappeur de Die Antwoord, atteint de Progeria

IV. Les Filaments Intermédiaires.

D'un point de vue génétique :

- ❁ le **gène LMNA** est le gène **responsable**, codant pour la **lamine A**
- ❁ cette **mutation** est **dominante** (gain de fonction), **de novo** (parents sains) et **silencieuse** (pas de modification d'AA)
- ❁ elle fait **apparaître** un nouveau site d'épissage appelé **site d'épissage cryptique** dans l'**exon 11** entraînant la **délétion** des **50 derniers AA** de cet exon
- ❁ la **lamine A produite** sera donc **plus courte**.

IV. Les Filaments Intermédiaires.

Conséquence(s) de cette délétion sur la biologie de la protéine :

- ❁ Maturation de la lamine A chez une **personne normale**, après traduction de l'ARN en protéine :
 - **farnésylation** de la partie **C-term** de la protéine : elle se retrouve **accrochée** à la **face interne** de la **mb du RE**
 - l'**endoprotéase Zmpste 24** clive les 3 derniers **AA** en **C-term**,
 - une **carboxyl méthyltransférase**, méthyle le résidu **C-term**,
 - **Zmpste 24** clive de nouveau la partie **C-term** : la protéine est **libérée** de son **ancrage membranaire**,
 - la protéine va ensuite **atteindre** le **noyau** via un **pore nucléaire** et interagir avec le **récepteur protéique** de la lamine pour se **lier** à la **mb nucléaire interne**.

IV. Les Filaments Intermédiaires.

- ❁ Maturation **anormale** de la lamine A, chez une personne atteinte de Progeria :

La pré-lamine A est bien **farnésylée**, mais **non clivée** ensuite, la **délétion** enlève la zone reconnue par **Zmpste 24**. Elle reste donc **bloquée** et **s'accumule** au niveau de la **mb du RE**, puis, grâce à sa **continuité** avec la mb nucléaire, à la **mb interne nucléaire**.

- ❁ Les chercheurs ont remarqué qu'au cours du **vieillessement normal**, il existe également une **production de pré-lamine A, à moindre dose**.

IV. Les Filaments Intermédiaires.

*D'après des expériences menées sur des souris, on s'est rendu compte que l'**accumulation** de **pré-lamine A** était bien **responsable** de la **maladie**.*

- ❁ Les souris **KO** pour le gène **Zmpste 24** **mourraient rapidement** et présentaient des **symptômes de sénescence précoce**.
- ❁ Les souris **KO** pour le gène **Zmpste 24** avec **moins de lamine A** (**hétérozygotes** pour la **lamine A**), présentaient un **phénotype partiellement sauvage/normal**.



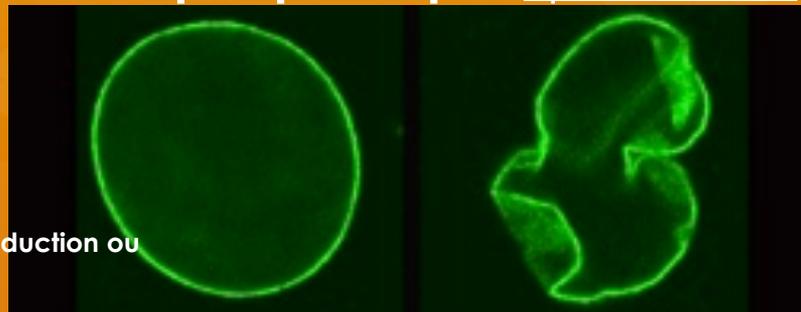
IV. Les Filaments Intermédiaires.

Effets de la mutation :

- ❁ Anomalies de l'enveloppe nucléaire,
- ❁ Désorganisation de l'hétérochromatine périphérique,
- ❁ Apparition d'agrégats de pré-lamine A → **toxique !**

De plus, après qqes divisions cellulaires, on observe :

- ❁ Une **mauvaise répartition** des **pores nucléaires**
- ❁ La **chromatine périphérique** quasiment absente.



IV. Les Filaments Intermédiaires.

❁ Traitement :

Des chercheurs ont voulu **inhibé** la **farnésylation**, pour **empêcher** l'**accumulation toxique** de **pré-lamine A**.

→ **Statines** (inhibiteurs de la farnésylation).

Les **défauts nucléaires** ont **diminué**, MAIS...les lamines A ont trouvé une **voie alternative** la **géranylgéranylation** (autre façon d'accrocher la lamine à la mb).

Un second essai clinique est actuellement en cours : **inhiber** à la fois la **farnésylation** (via les **statines**) et la **géranylgéranylation** (via les **aminobiphosphonates**).



Keep Calm and
Love Biocell ♥



Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou
vente est interdite.

Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.