

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.

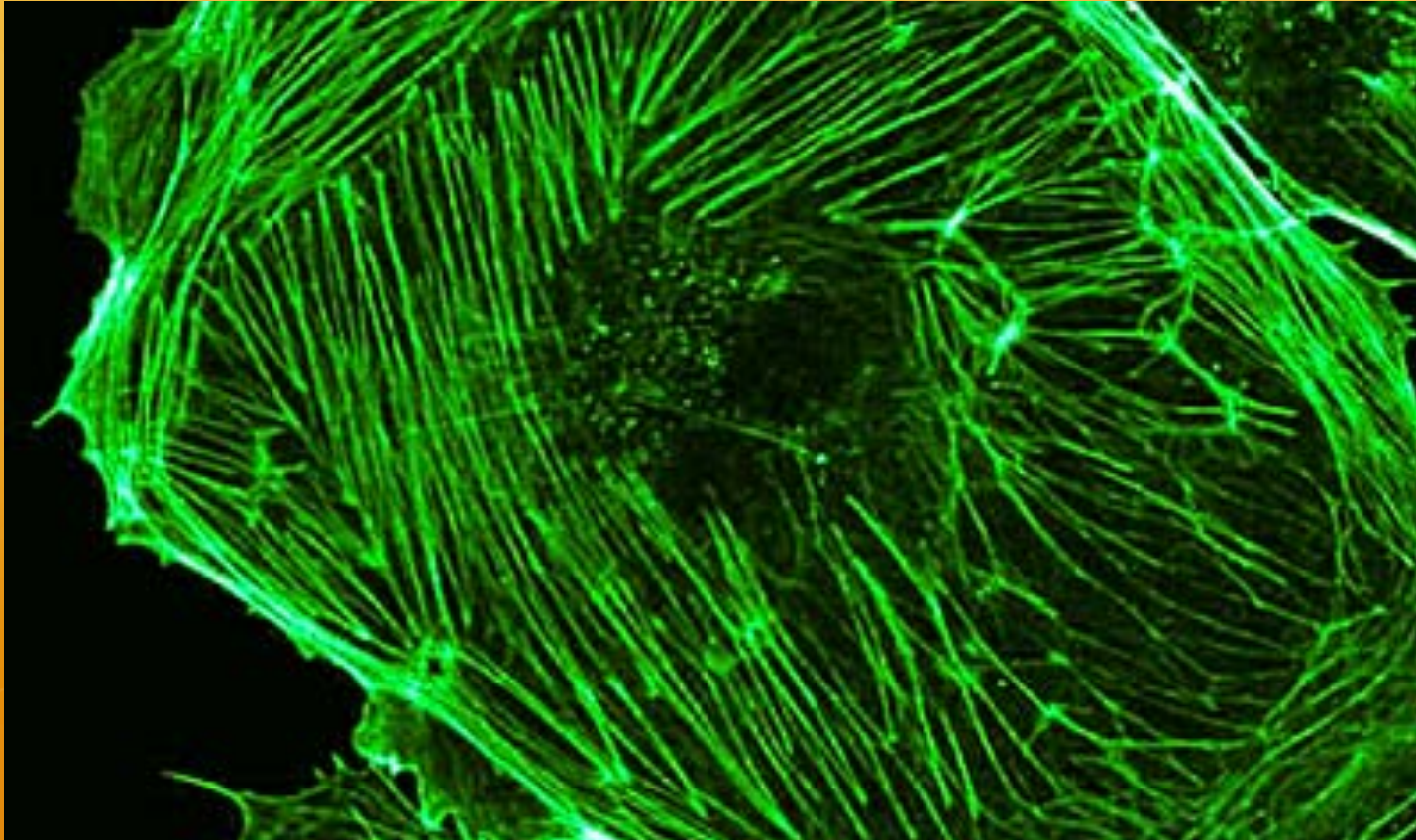
- ❁ Les MF sont composés d'**actine**.
- ❁ L'**actine G** correspond au **monomère** d'actine, qui peut se lier à deux types de nucléotides : ADP et ATP.
- ❁ Elle peut se **polymériser spontanément** ; lorsque c'est le cas, cela forme de l'**actine F** (forme polymérisée de l'actine), qui donnera ensuite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

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 :

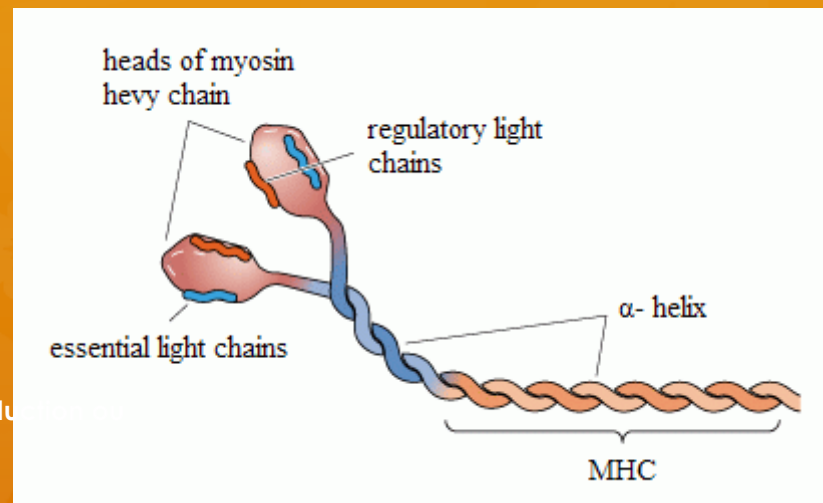
Toxines	favorise...
Cytochalasine D	dépolymérisation (se fixe sur le pôle + ; et bloque la polymérisation).
Phalloïdine	polymérisation (se fixe tout le long du MF, rigidifie et stabilise la structure).

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**.



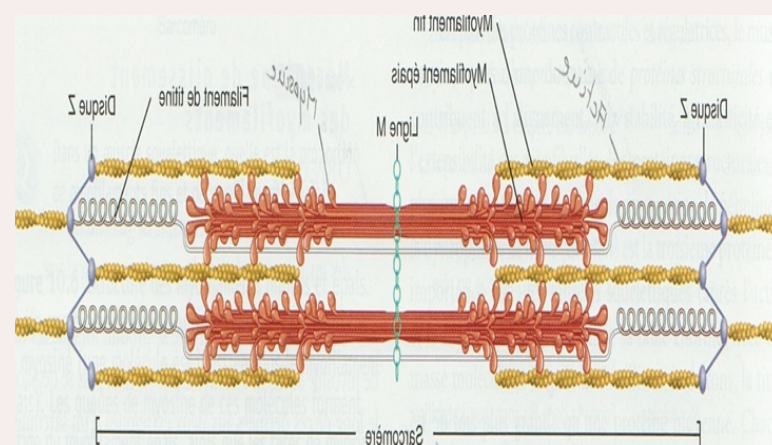
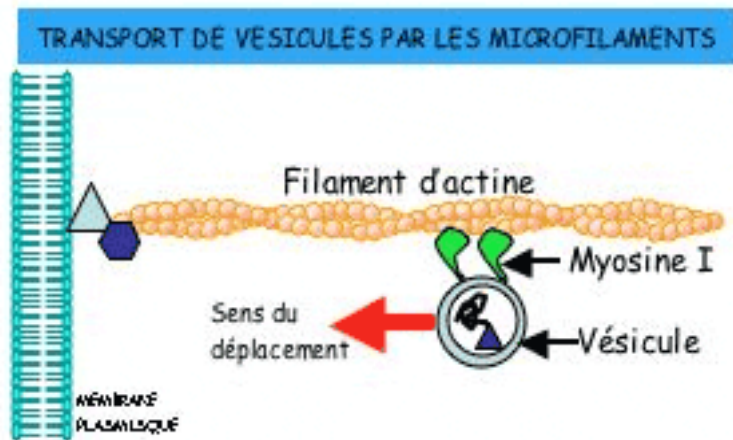
II. Les Microfilaments.

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**.

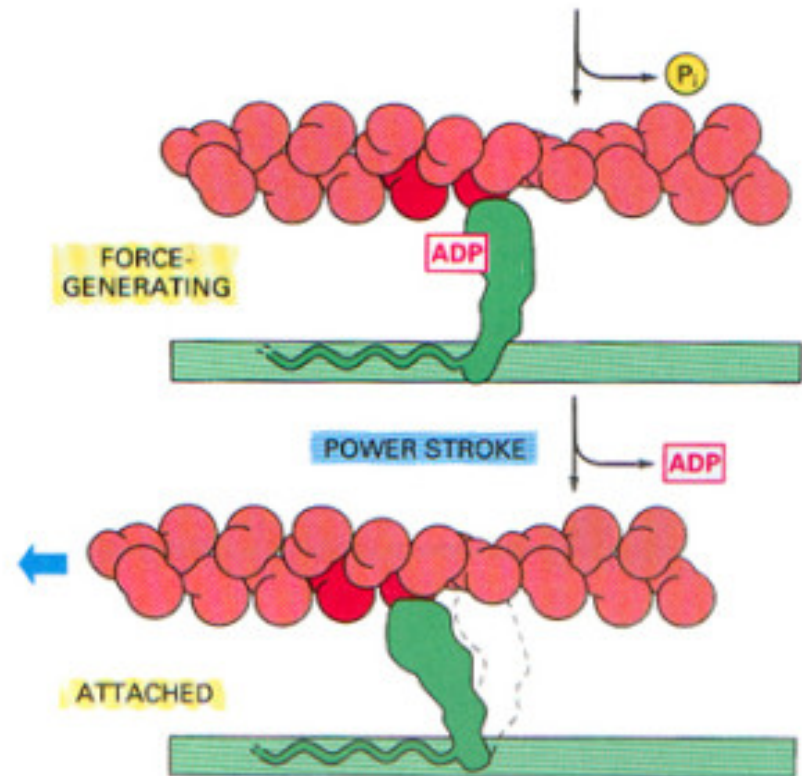
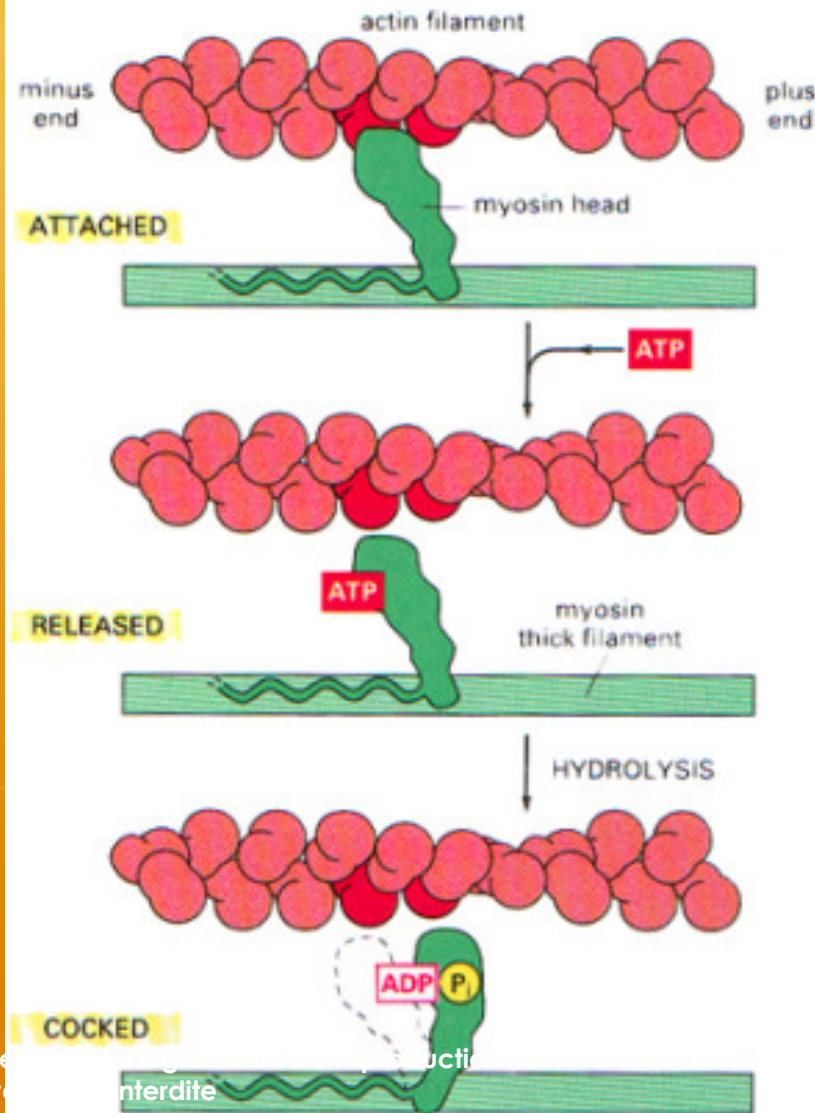
2 - Lorsqu'un **ATP** se fixe sur la **tête de myosine**, celle-ci **hydrolyse l'ATP** en ADP+Pi et **se détache** du filament pour se **rattacher plus loin**.

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.

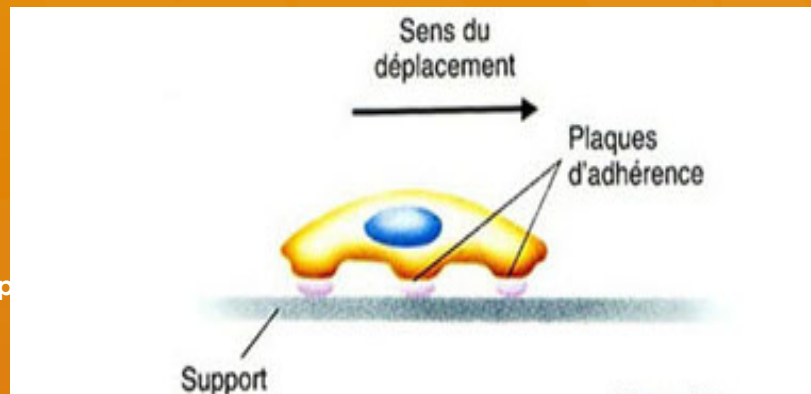


II. Les Microfilaments.

C. Locomotion des cellules.

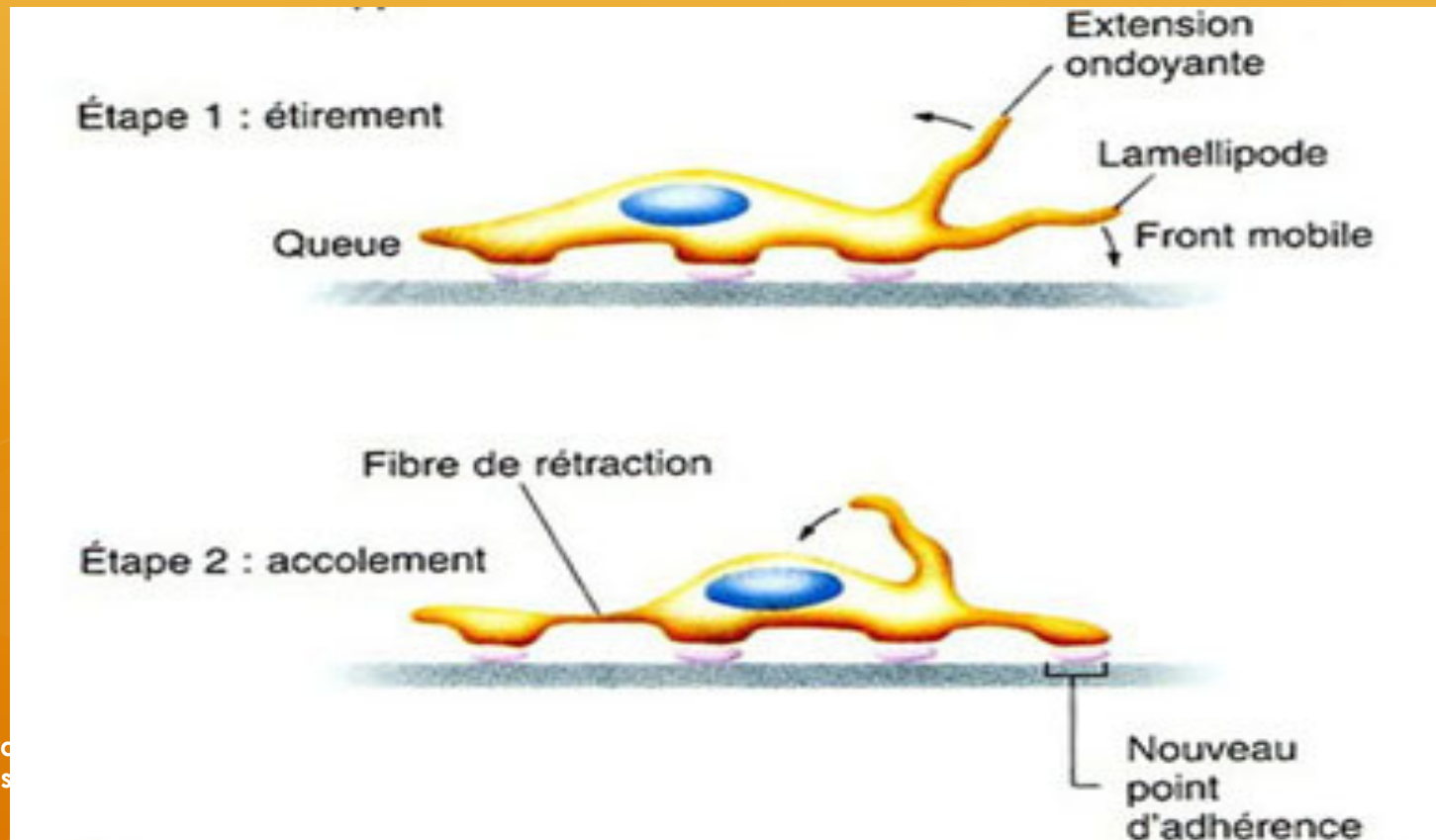
- ❁ On considère des φ attachées à un **support**, tel que la MEC in vivo ou au plastique d'une boîte de Pétri in vitro, par des **points d'adhésion focale**. Un **signal extérieur** peut modifier la réseau de MF à l'**origine du déplacement** de la φ :

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



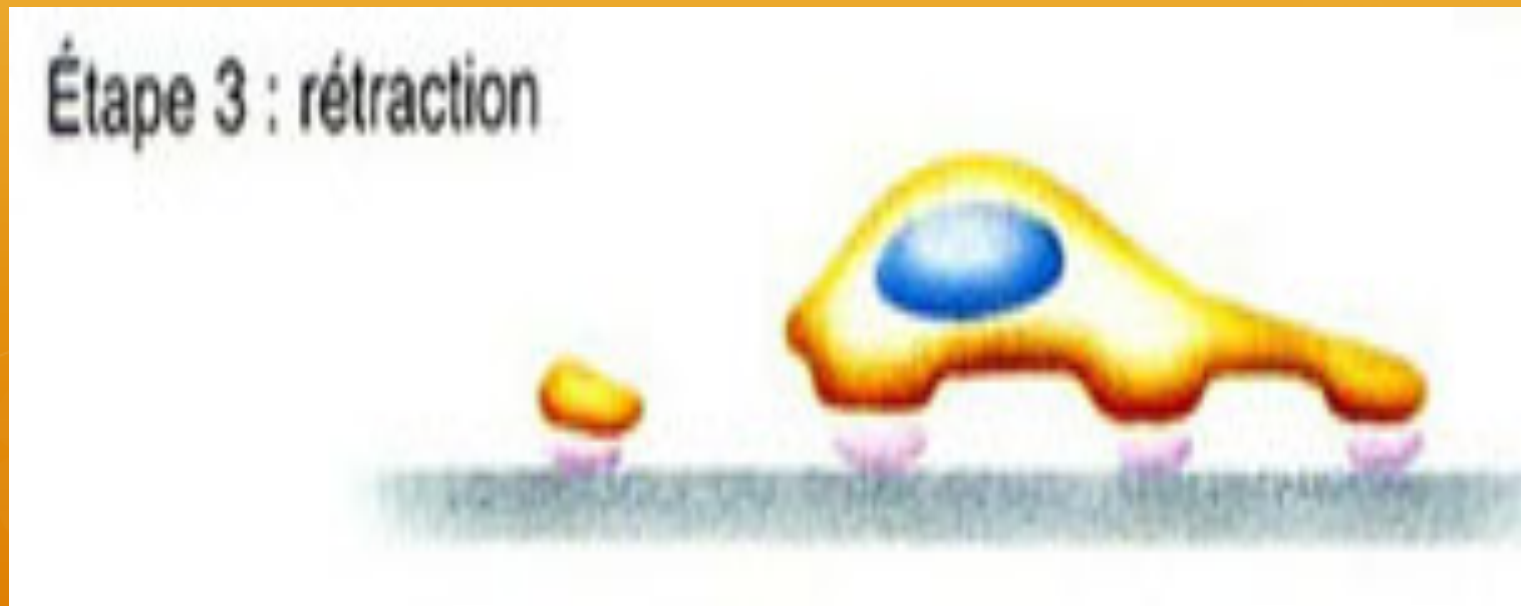
II. Les Microfilaments.

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.



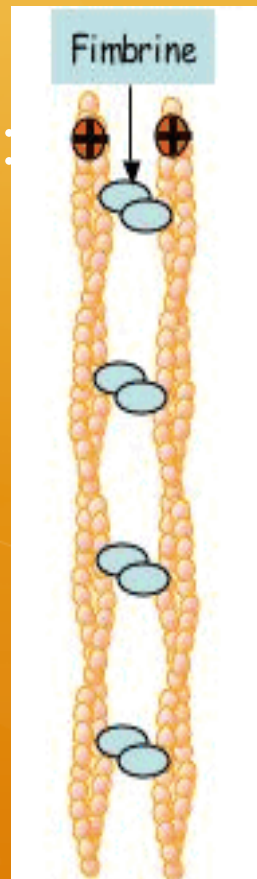
II. Les Microfilaments.

- ✿ 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

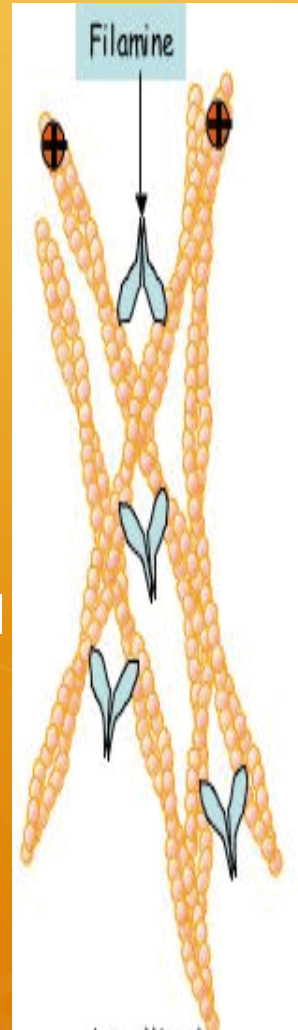
- Protéines associées : la **villine** et la **fimbrine** : **pontages** entre les filaments, responsables du **caractère serré** des faisceaux.
- **Myosine 1** : relie les faisceaux serrés à la membrane plasmique. Responsable de la **locomotion** et de l'**extension des lamellipodes**.



II. Les Microfilaments.

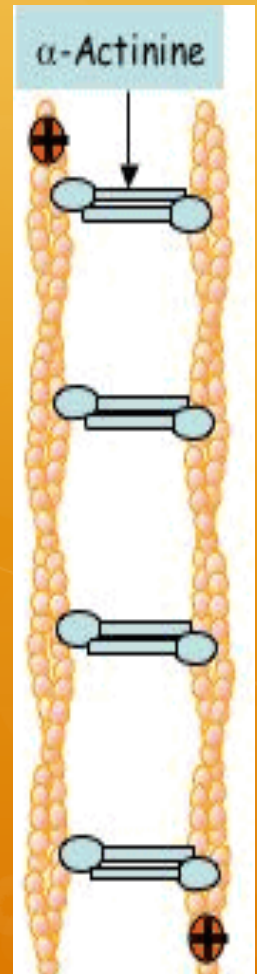
❁ Le réseau (= cortex) → sous la mb plasmique

- 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.

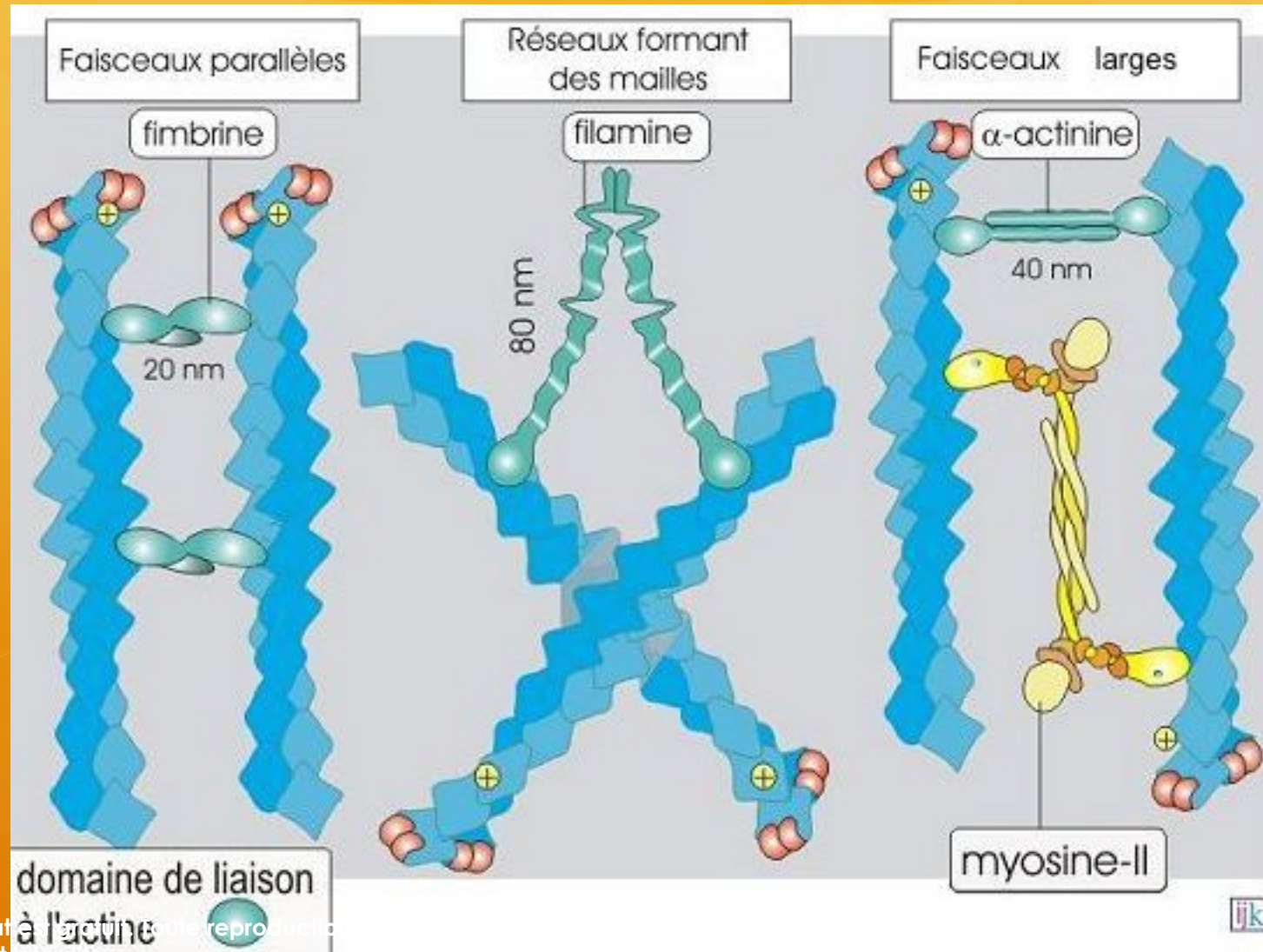


II. Les Microfilaments.

- 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.

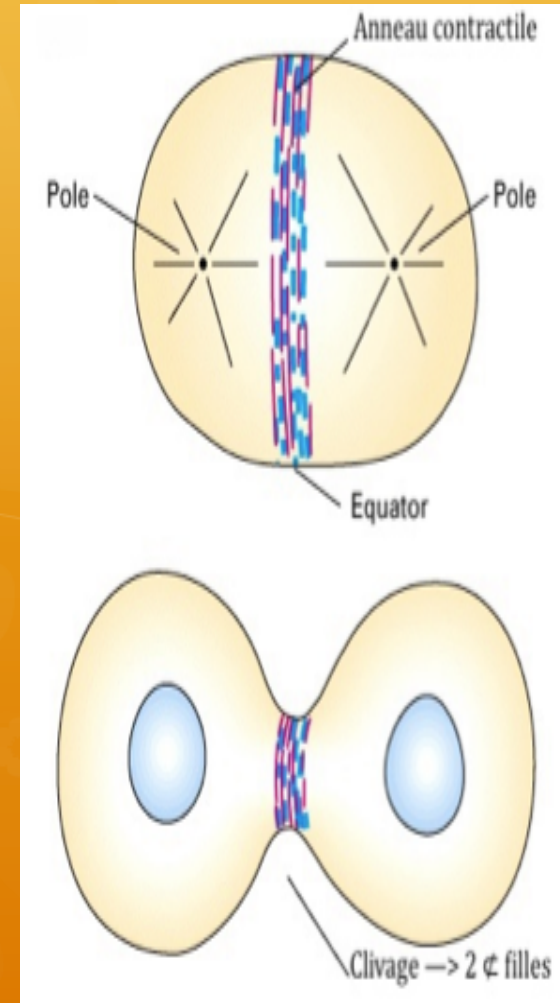
1. La cytokinèse

- ✧ 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** ?

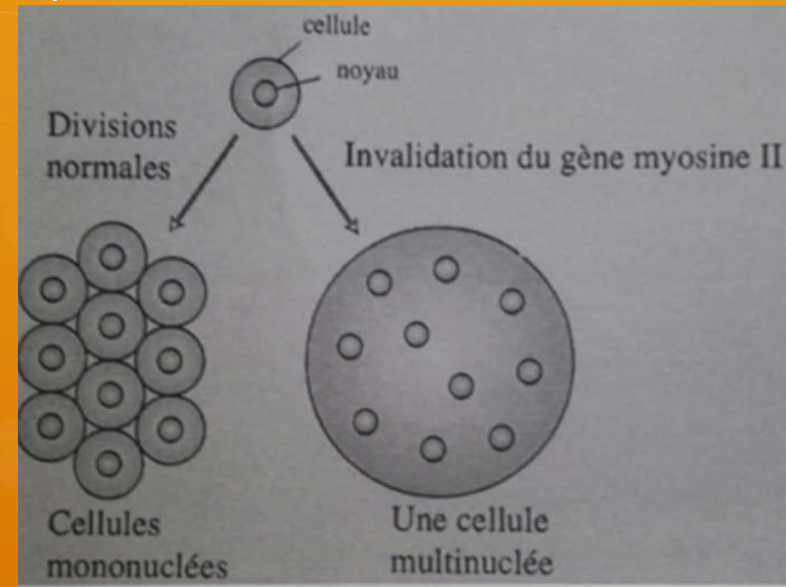
→ On **inactive** le **gène** codant pour la **myosine II** et on observe... Notre \varnothing réalise une série de divisions nucléaires **sans cytotdiérèse** (la caryocinèse a elle bien lieu) et donnera naissance à une \varnothing **plurinuéée** : pas de séparation cytoplasmique entre les \varnothing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

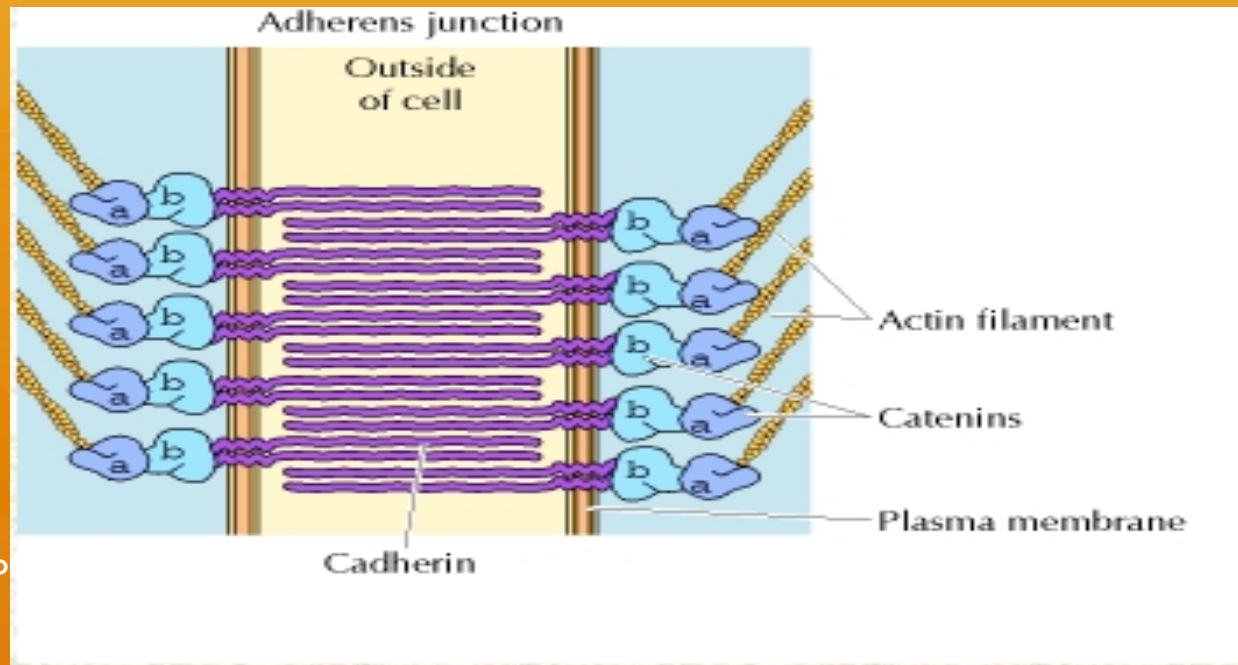
Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



II. Les Microfilaments.

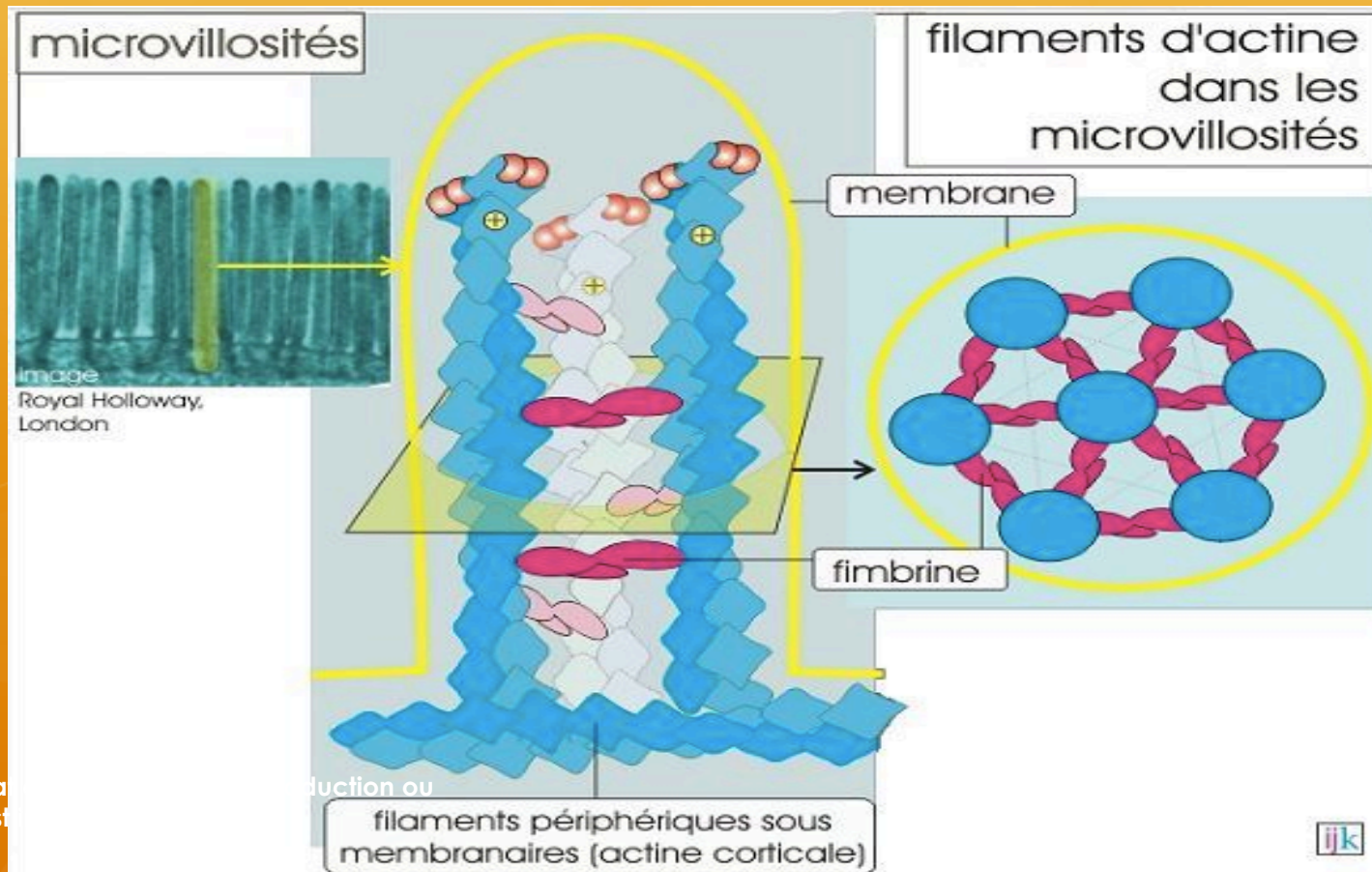
2. Rôle structural des MF.

- ❁ 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.

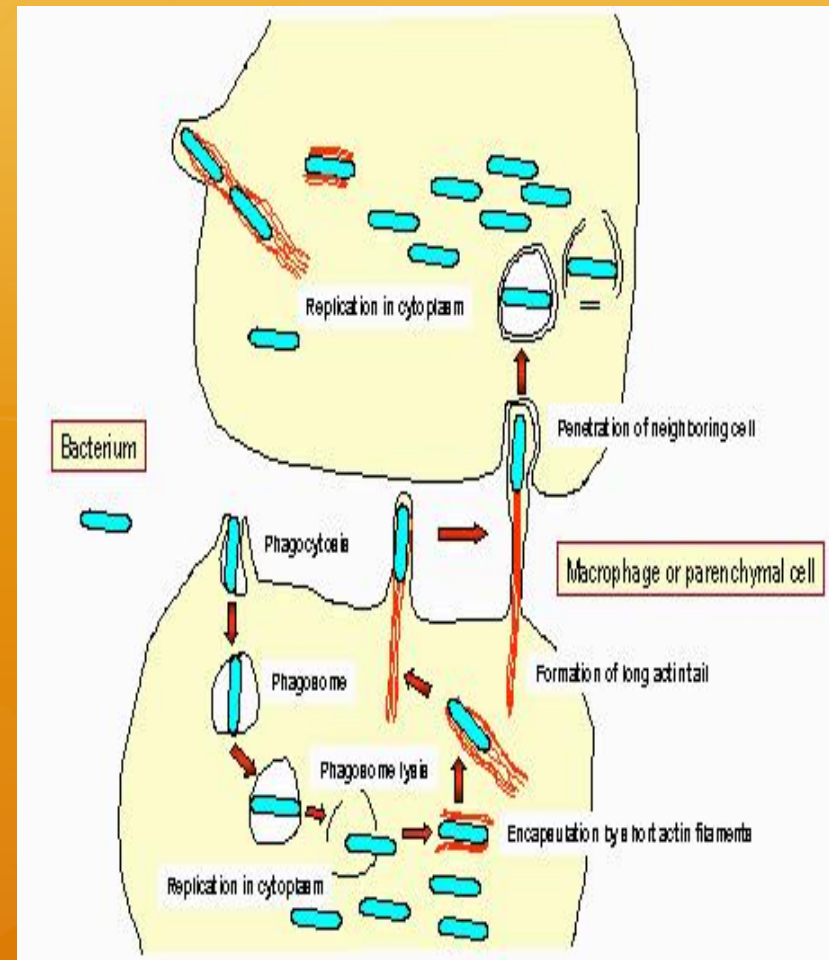
- ❁ Au niveau des **entérocytes** (œ intestinales), les **faisceaux serrés** forment les **microvillosités**.



II. Les Microfilaments.

3. Maladie : infection par la bactérie *Listeria*

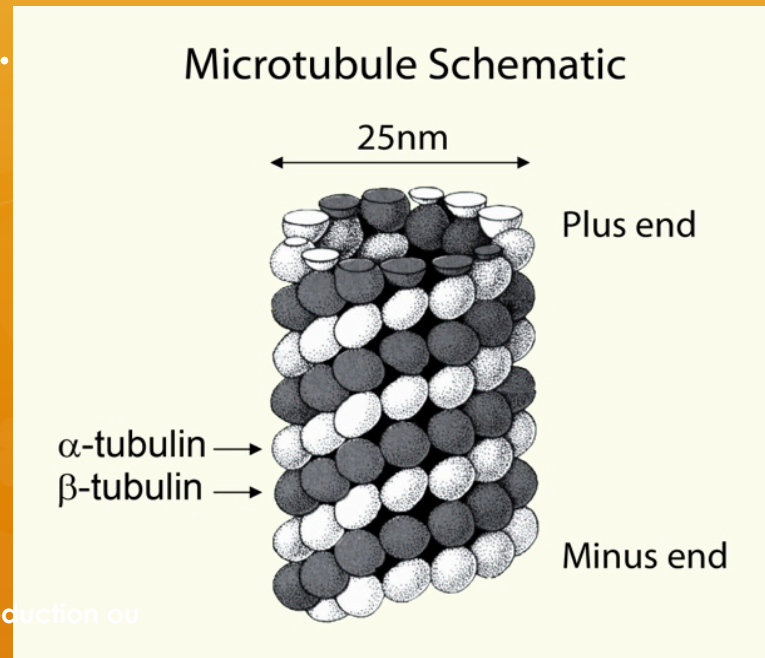
Cette bactérie, une fois **phagocytée**, **détourne les MF** de leurs fonctions. Elle peut **lyser** le **phagosome** qui la contient, et se retrouver donc dans le **cytosol** où elle **polymérise l'actine**. Cela lui permet d'atteindre la **mb plasmique** de la **  h te** et de **s'introduire** enfin 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 \varnothing (structure polarisée).

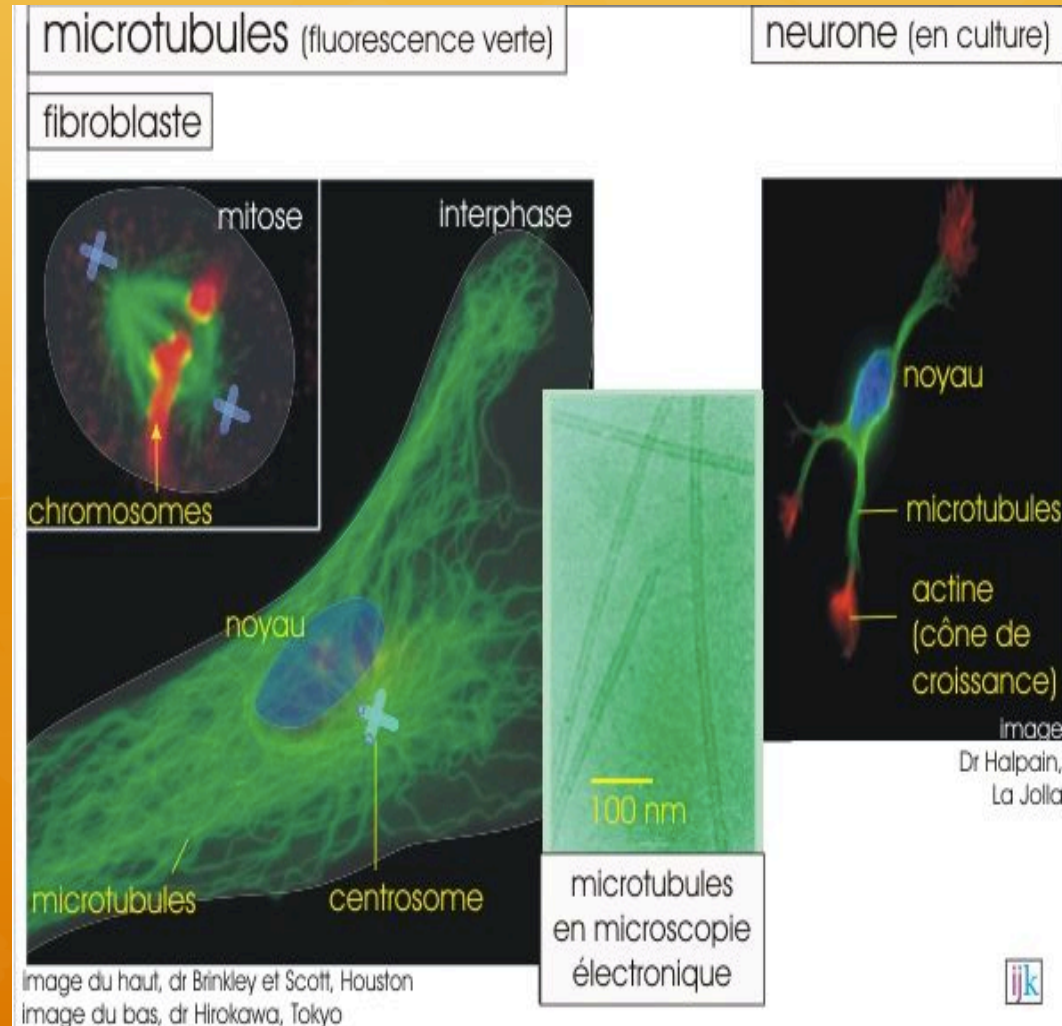


III. Les Microtubules.

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**

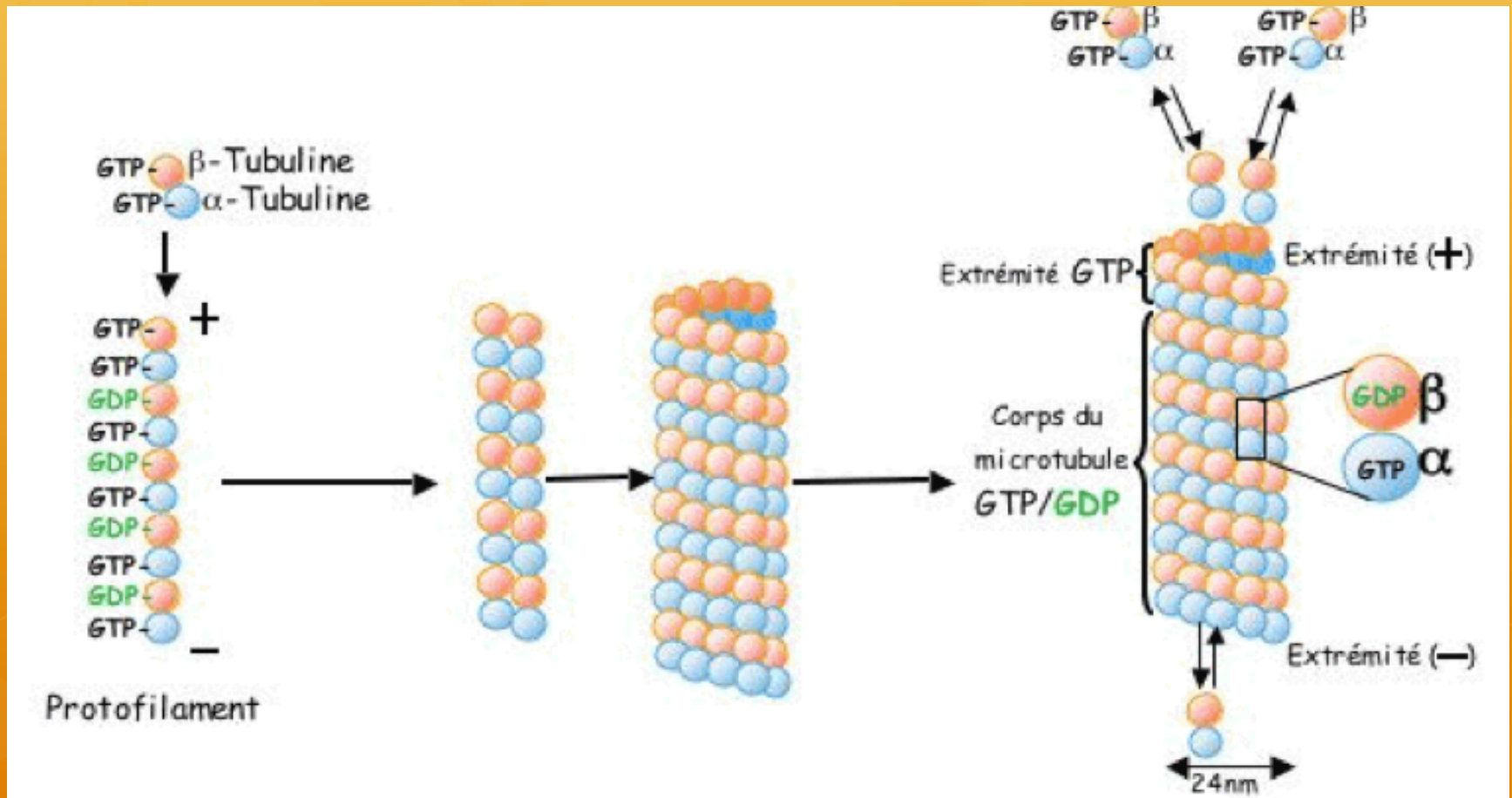
III. Les Microtubules.

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.*

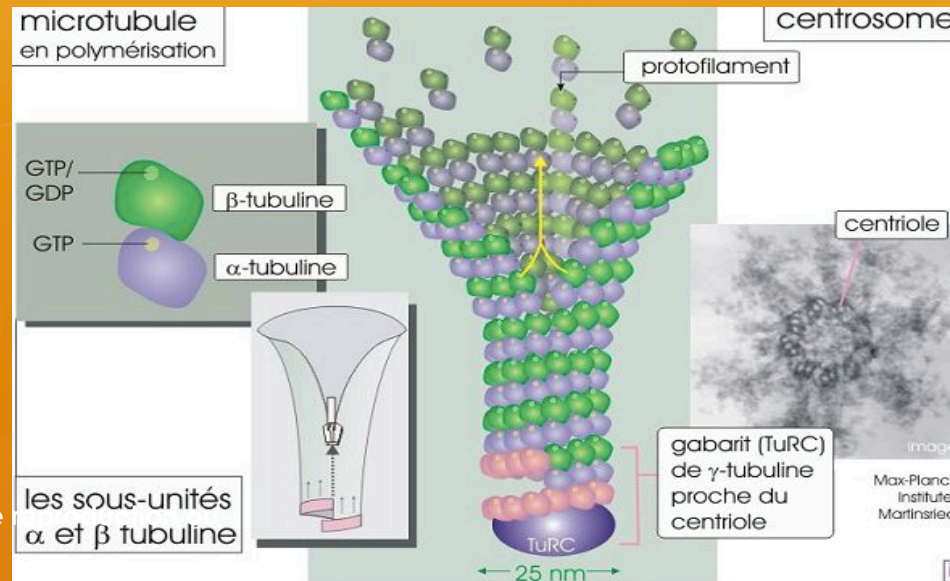
III. Les Microtubules.



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 :

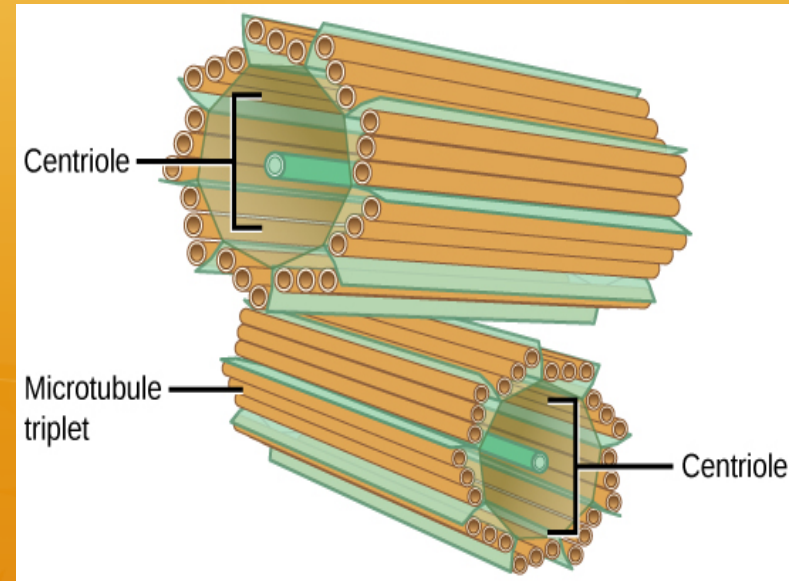
- **non** délimité par une membrane
- formé de **2 centrioles**

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 \nexists).

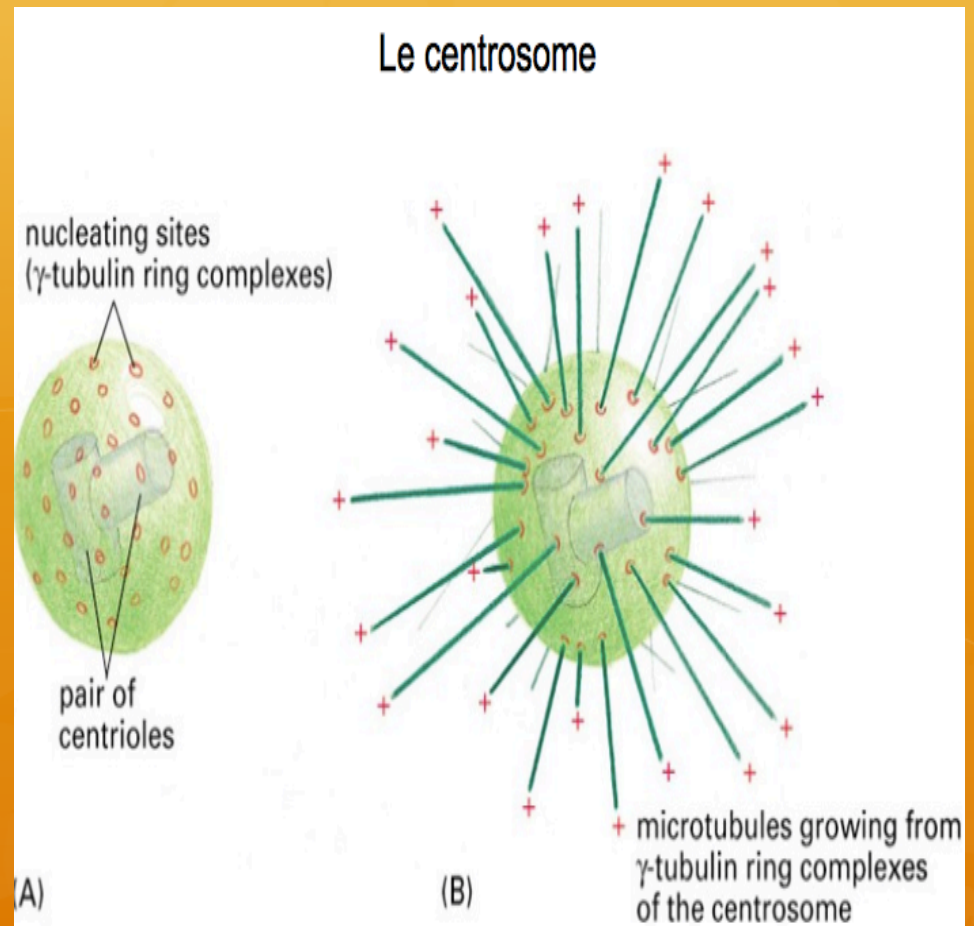
III. Les Microtubules.

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

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

2 – on replace nos \varnothing 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.

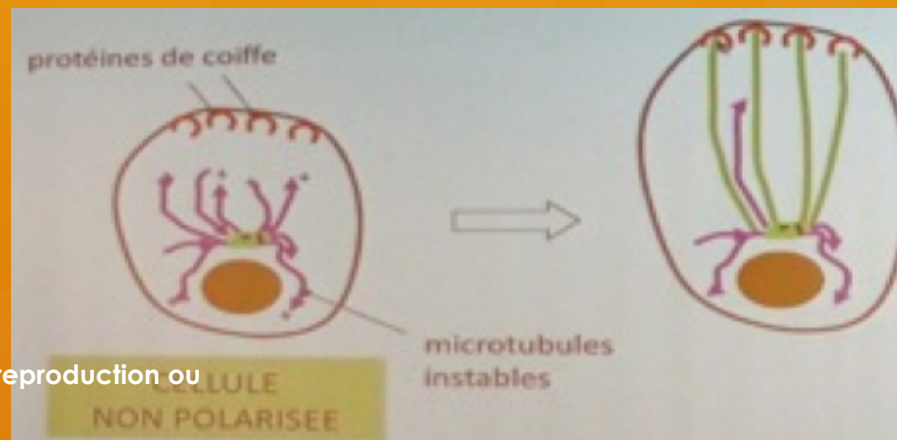
3 – on observe que la **réapparition** des MT se fait **à partir du centrosome**.



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.

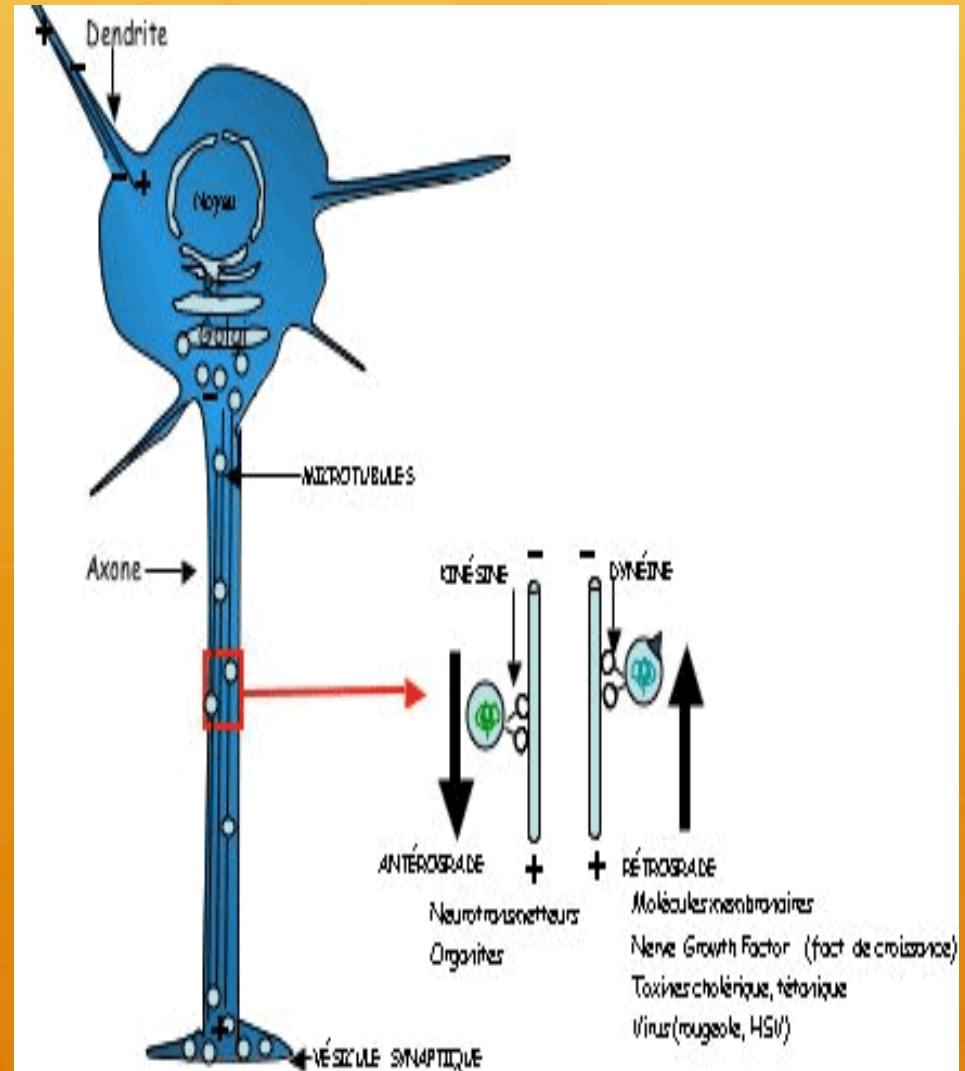
B. Moteurs des MT.

Les MT sont associés à des **moteurs** : la **kinésine** et la **dynéine**. Le réseau de MT transporte des vésicules à **destination 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.

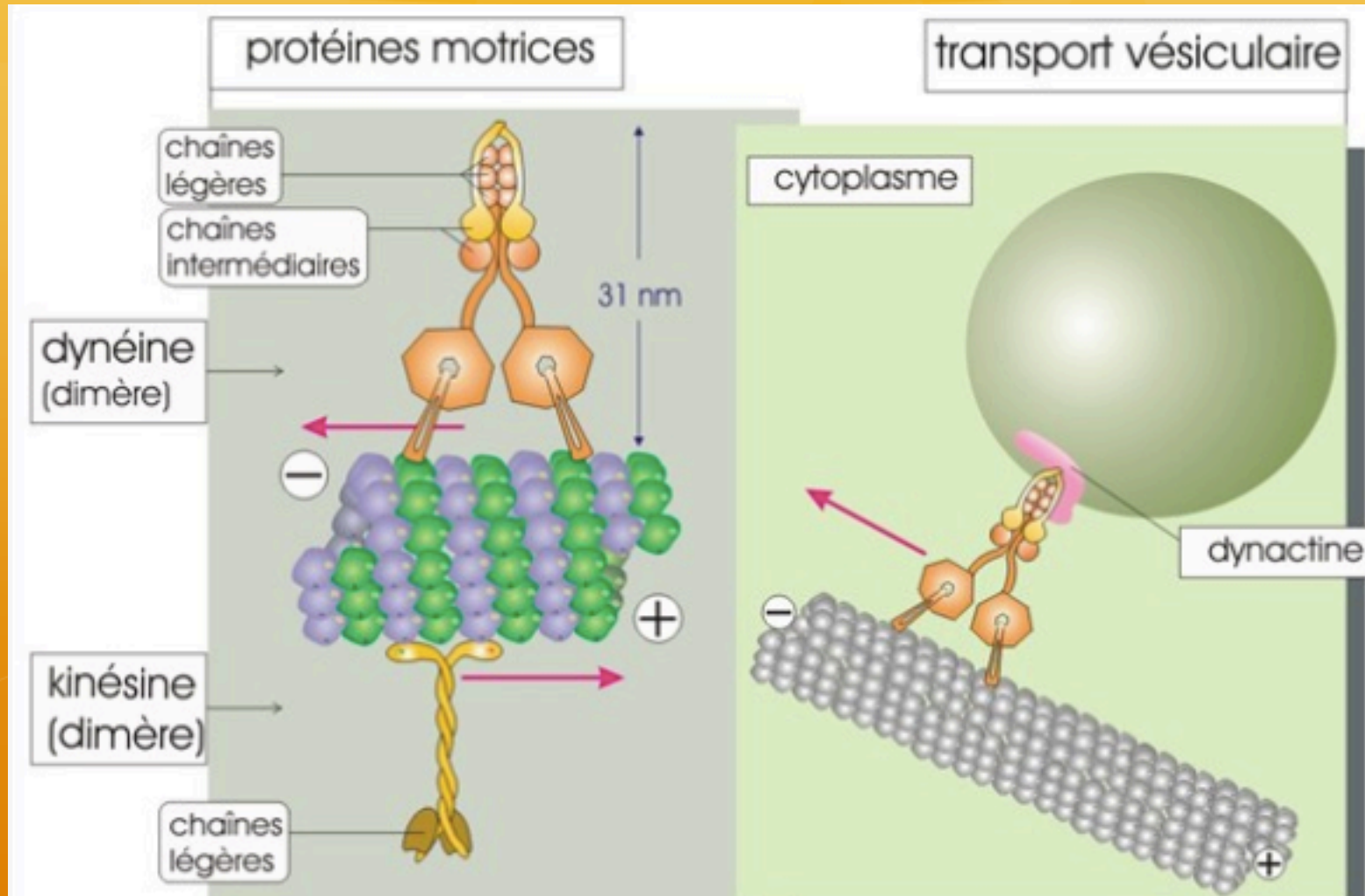
- **La kinésine** assure le transport **antérograde** (vers le pôle +), donc vers la mb plasmique et permet l'exocytose des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.
 - **La dynéine** assure le transport **rétrograde** (vers le pôle -) pour se recharger en neurotransmetteurs au niveau du Golgi.
- ⇒ *Astuce mnémotechnique : On sort pour aller chez le Kiné, on rentre pour Dîner.*

III. Les Microtubules.

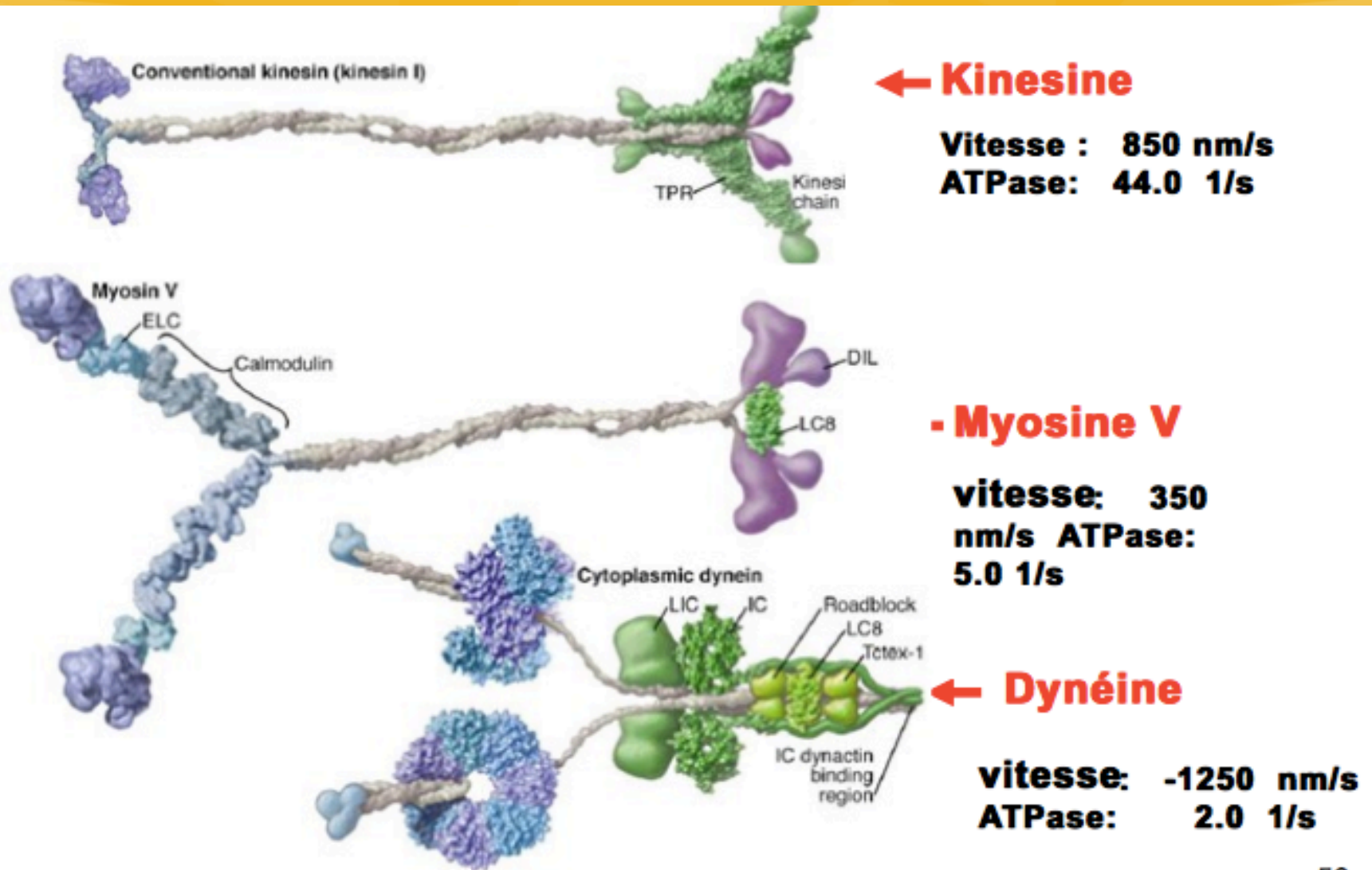
- Les kinésines et dynéines ont une structure de base commune :

- 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.



III. Les Microtubules.

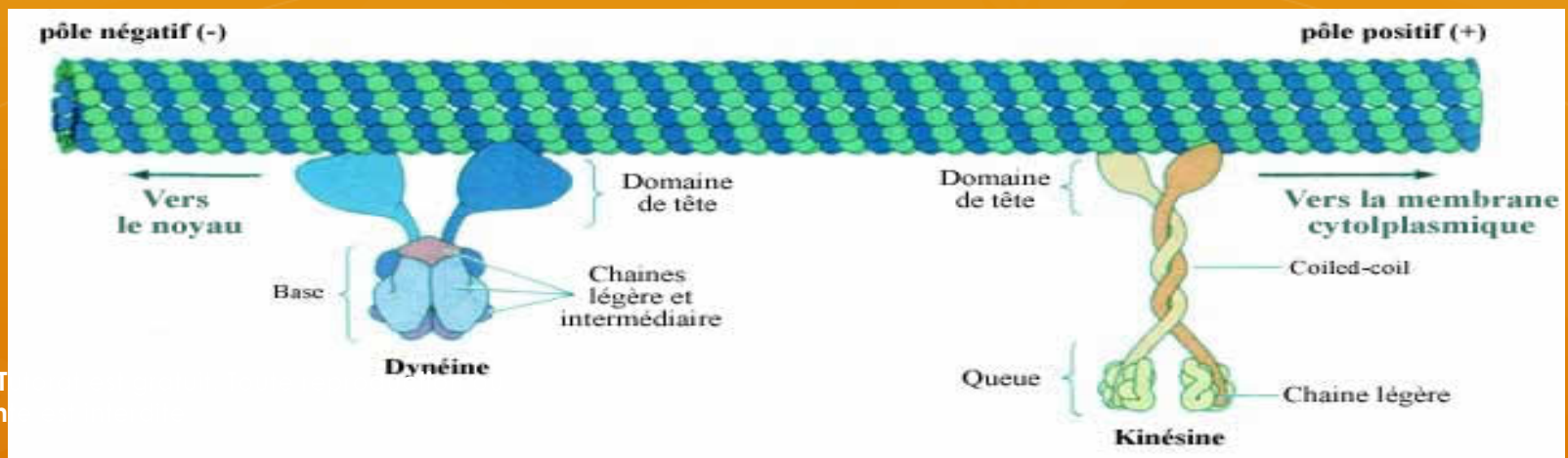


Toutes impliquées dans le transport vésiculaire

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.

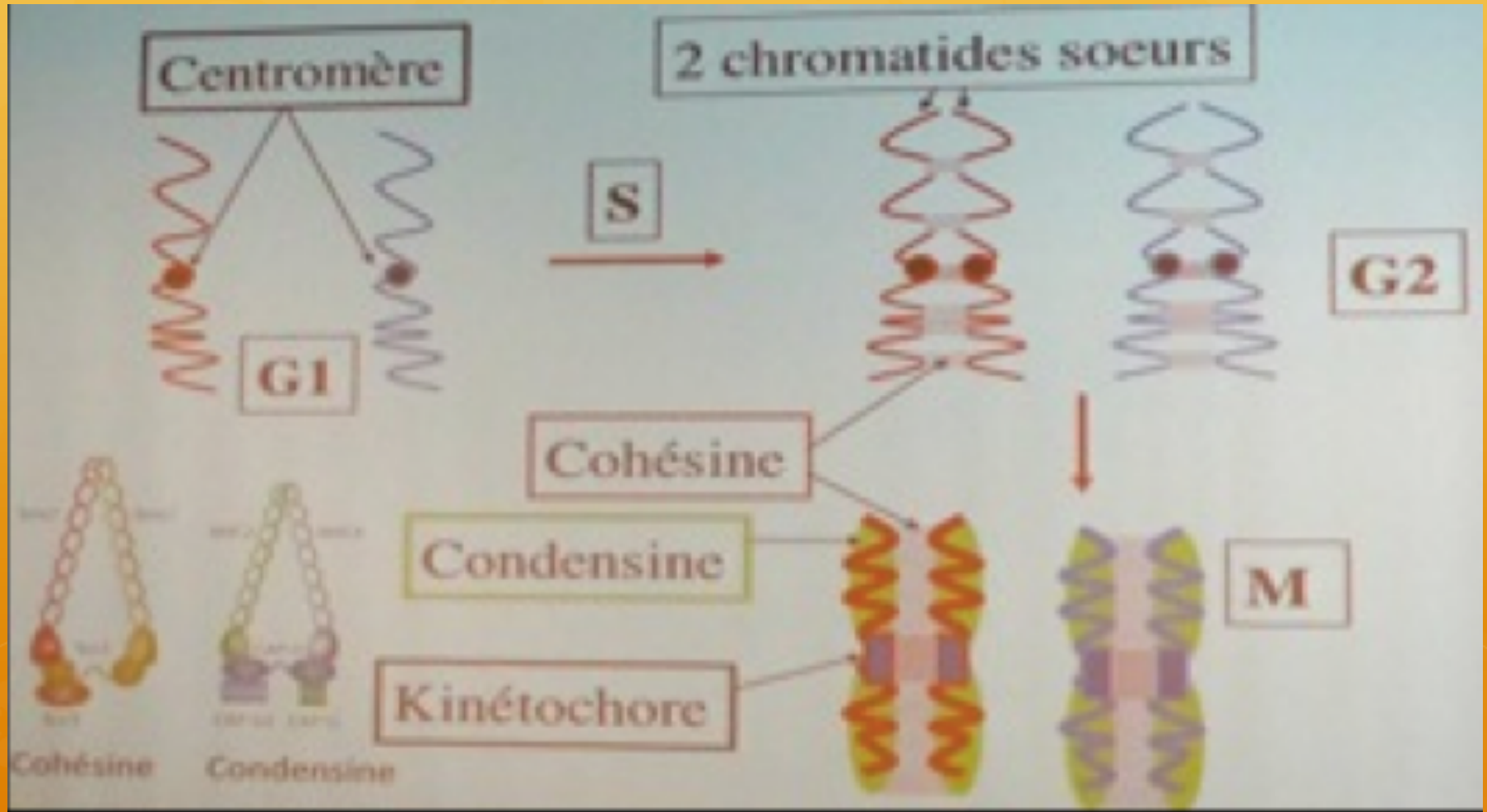
- ❁ La **mitose** ou **phase M** se produit quand une cellule, ayant **dupliqué** son **ADN** (et son centrosome) **sépare** les **chromatides** de ses chromosomes dans **2 ♀ filles**. La phase M comprend **2 phénomènes** :
 - **la caryocinèse** : **division** du **noyau**, subdivisée en prophase, métaphase,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

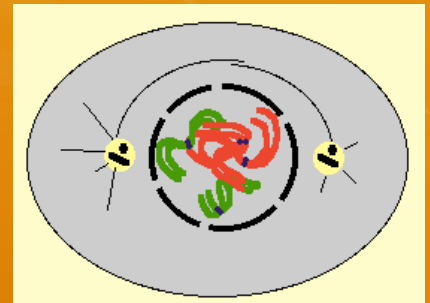
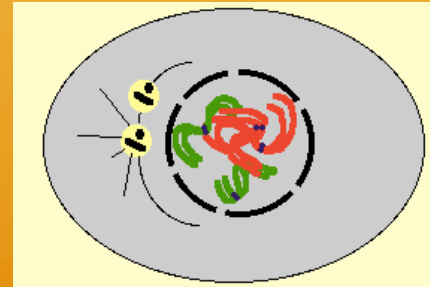
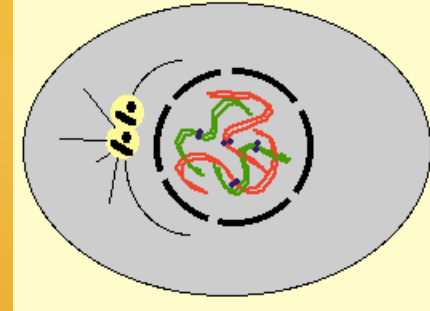
III. Les Microtubules.



III. Les Microtubules.

1 – La prophase :

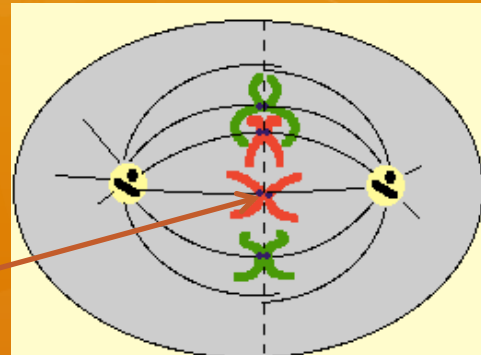
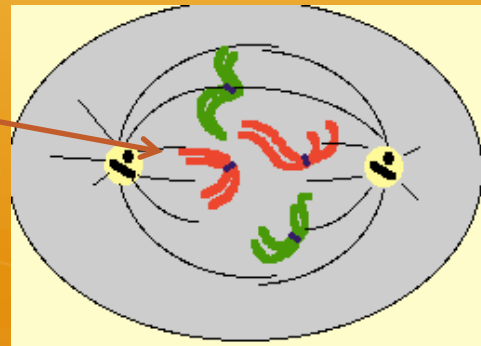
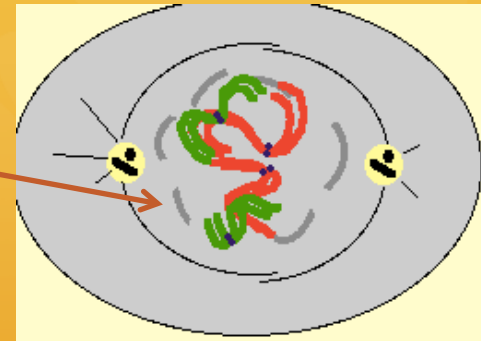
- Les chromosomes à **2** chromatides (condensés par la **condensine**) s'**individualisent**
- Le centrosome **dupliqué** en fin d'interphase se divise en **2** et chacun des deux centrosomes **migre** vers un **pôle** de la ζ . Accompagnés des **MT rayonnants**, ils constituent des **asters** (= MT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



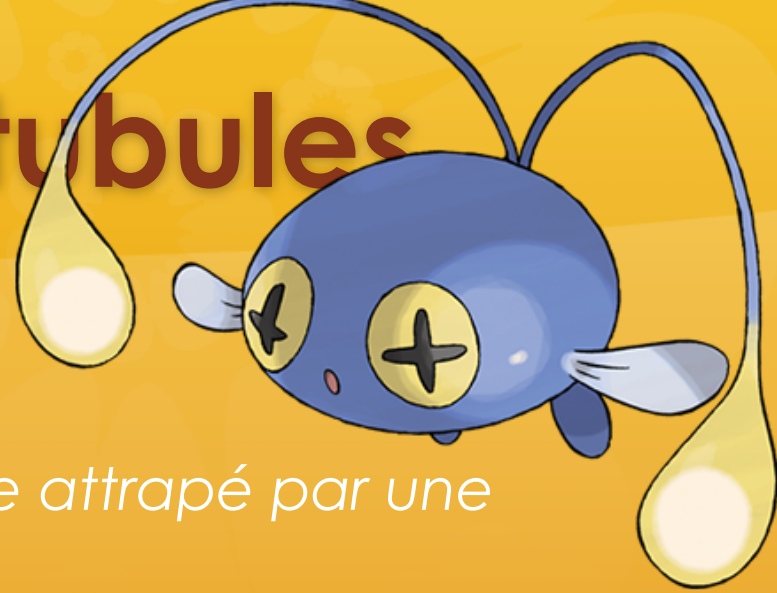
III. Les Microtubules.

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 \varnothing , 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 ?)

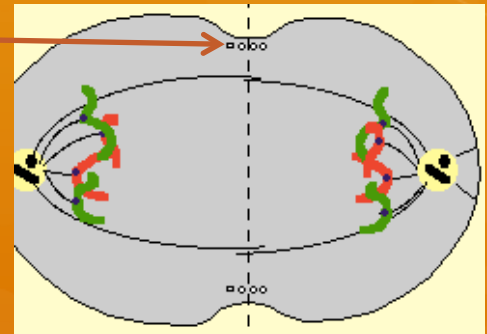
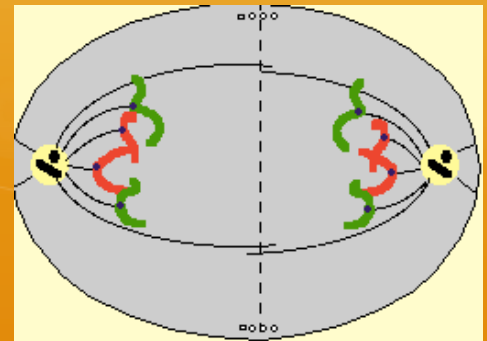
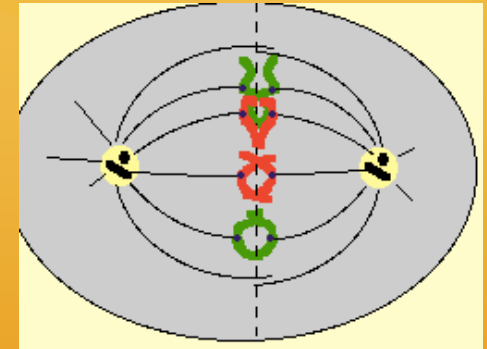
- ❁ NB : un kinétochore peut être attrapé par une **quarantaine de MT**.
- ❁ NB 2 : kinétochore = **complexe protéique** permettant de lier 2 chromatides sœurs d'un krs double brin

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

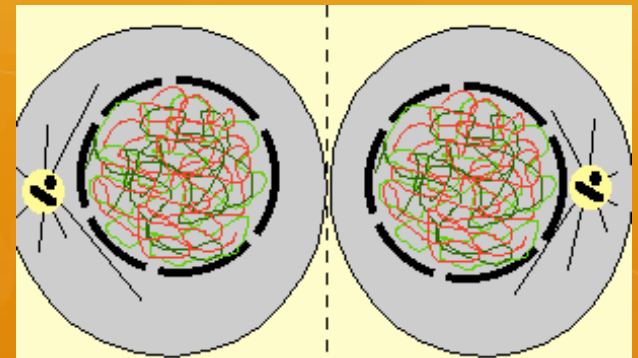
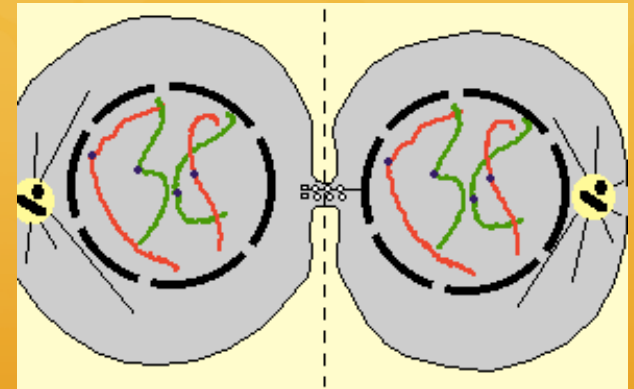
- Les **kinétochores se séparent**. Les MT attachés aux kinétochores se **dépolymérisent** à leur **extrémité +**, **tractant** les chromatides de chq côté.
- Les **2** lots de krs à 1 chromatide sont **rassemblés** aux **pôles**.
- Un **anneau contractile** (actine + myosine 2) apparaît, entourant le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



III. Les Microtubules.

4. La télophase

- L'anneau contractile **se resserre** et la ϕ **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.

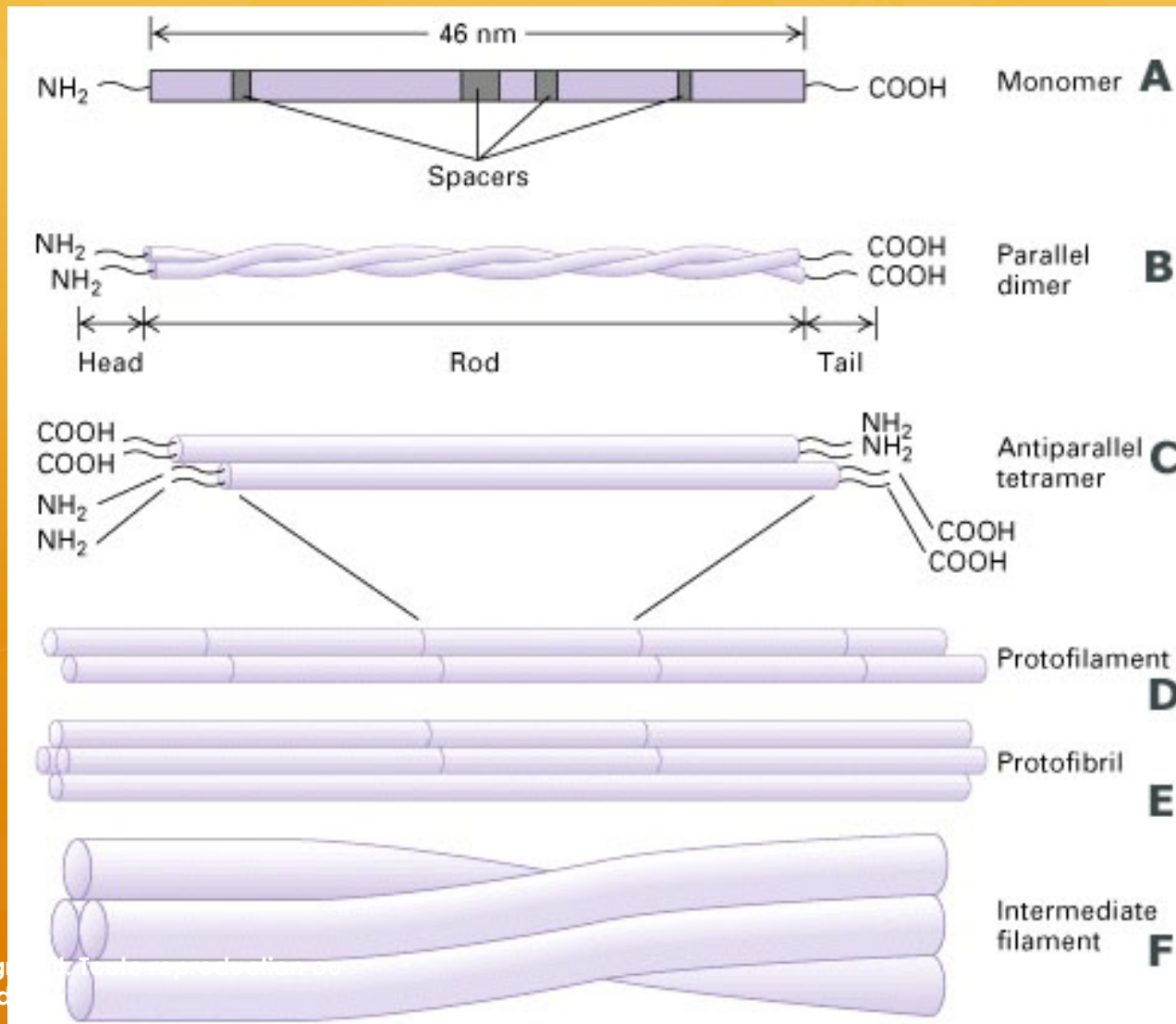
Ils ont une **organisation différente** des MF ou MT. Ils ne sont **pas polarisés** et leur formation est **spontanée** (pas d'hydrolyse d'ATP/GTP). Ils s'organisent de la manière suivante :

- **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.

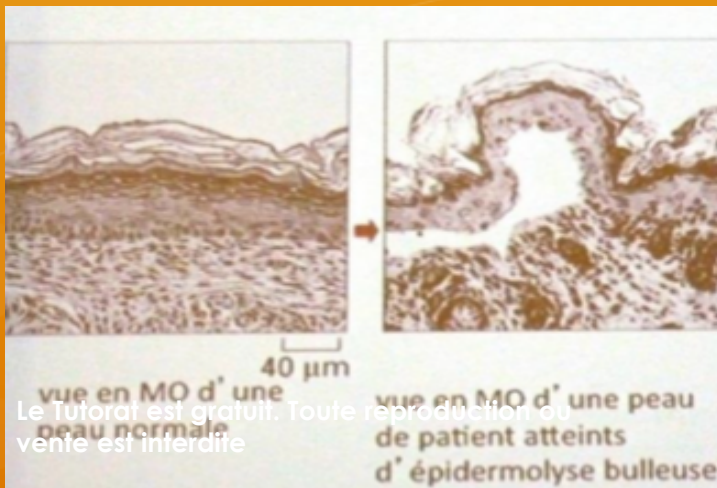
B. Différentes familles de FI.

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 **œ 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).



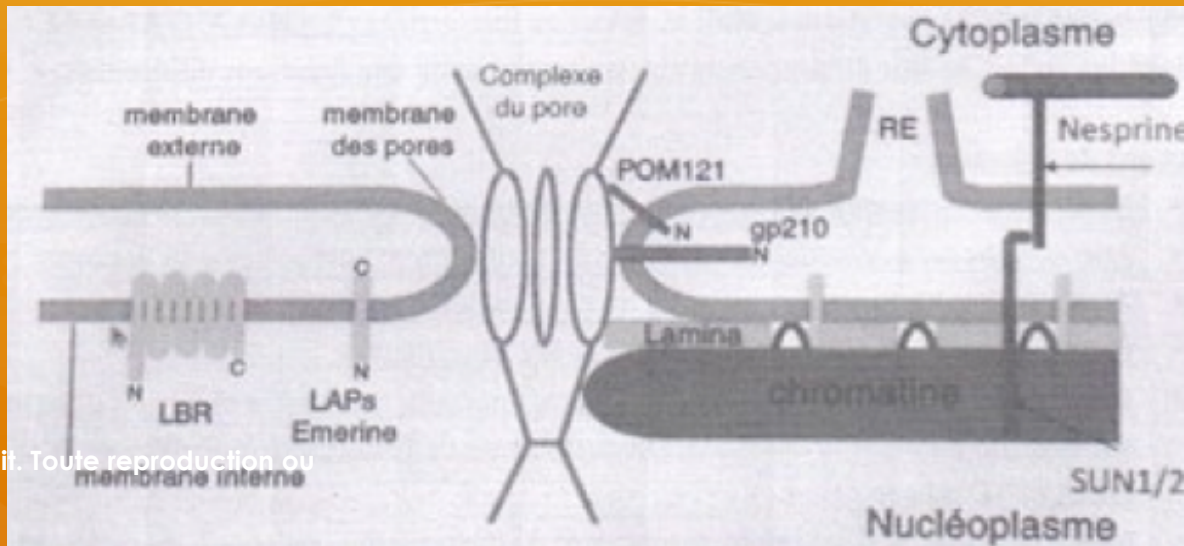
Les FI sont donc **spécifiques** de chaque tissu, ce qui est intéressant notamment dans les **diagnostics** en **cancérologie** ou ces différentes protéines serviront de **marqueurs** des différents types cellulaires.

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.

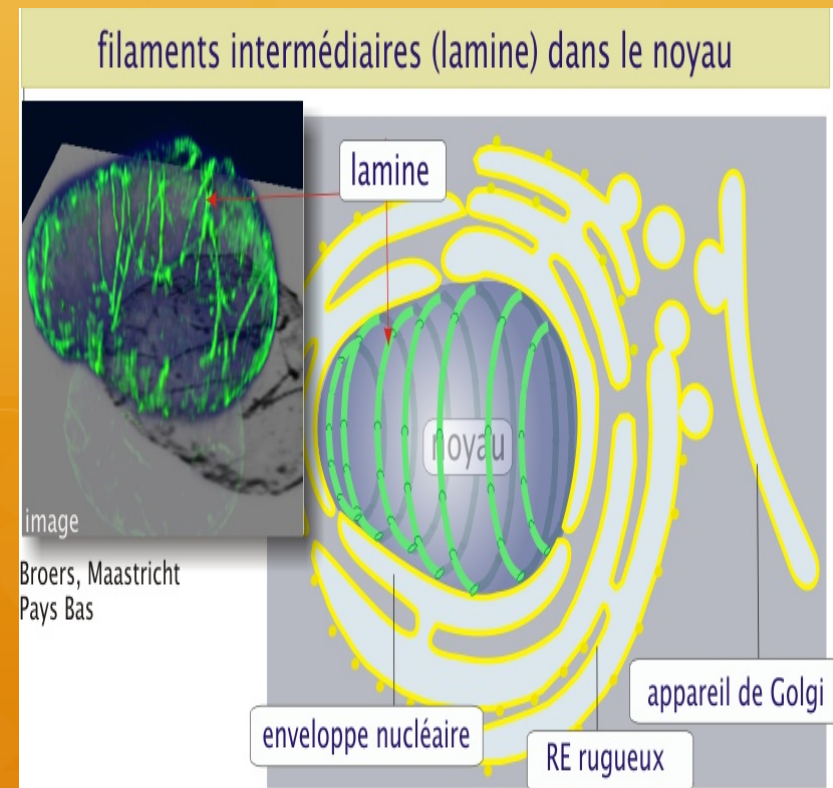
NB : La chromatine ne tapisse pas les pores nucléaires, mais la face interne de la lamina, qui elle-même tapisse la mb nucléaire interne.



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**.



Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite

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 **vieillissement 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**.



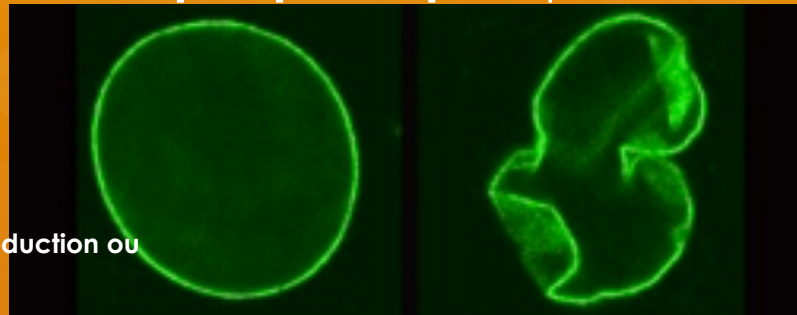
IV. Les Filaments Intermédiaires.

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 qques 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.