



Cytosquelette partie 3

Mais pas seulement... Voici la meilleure partie !!

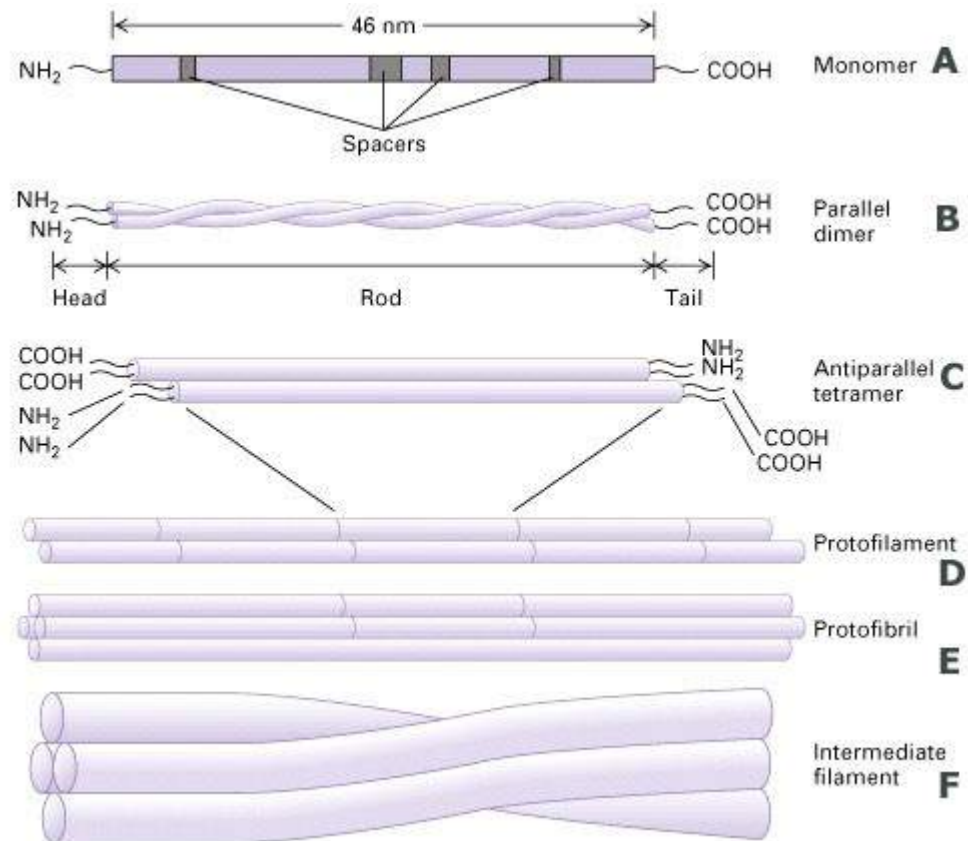


→ Les filaments intermédiaires



A) Présentation générale des FI

Les filaments intermédiaires du cytosquelette correspondent à des structures assez différentes dans la cellule mais ont tous en commun un type d'organisation structurale.



- A) Tout commence par une **protéine monomérique**, qui correspond à une très grande **hélice alpha**.
- B) Ces monomères vont ensuite se rassembler en **dimère parallèle** (les 2 COOH et NH₂ seront du même côté)
- C) Par la suite, 2 dimères vont s'associer en **tétramère anti-parallèle** avec un petit décalage.
- D) Ce petit décalage permet d'associer plusieurs tétramère en **protofilament**.
- Ce qui explique pourquoi à la différence des microtubules et des microfilaments, **les filaments intermédiaires ne sont pas orientés ++**
- E) **4 protofilaments** vont se réunir pour former une structure intermédiaire : la **protofibrille**
- F) **4 protofibrilles** vont s'associer pour former le **filament intermédiaire final**. 😊

On a donc :

Monomères => Dimères => Tétramères => Protofilaments => Protofibrilles => Filaments Intermédiaires

Chacune de ces structures possède les caractéristiques suivantes :

- **Solide** mais facilement **dépolarisable**
- Structure moins dynamique (car **non orienté**)
- Taille intermédiaire de **10 nm** de diamètre (*rappel* : MT : 24nm et MF : 8nm)
- **Pas de fixation, ni d'hydrolyse d'ATP/GTP, non polarisés.**

B) Types de filaments intermédiaires

Bien qu'ils possèdent une organisation commune, ils existent de nombreux type de filament intermédiaire dont voici les 4 principales familles :

- **Kératine** = typique des cellules **épithéliales** et de leurs dérivés (poils et ongles...).

La **cytokératine** correspond à des filaments intermédiaires (FI) **intracellulaires** contrairement à la **kératine extracellulaire** des ongles et des cheveux.



Bien différencier :



- Cytokératine = FI intracellulaire
- Kératine = extracellulaire



- **Vimentine** = dans les cellules du mésenchyme (fibroblastes...).
- **Lamines A et B** = forment un réseau (**lamina nucléaire**) plaqué contre la membrane nucléaire interne de toutes les cellules. Elles se retrouvent dans les noyaux.
- **Neurofilaments** = présents dans les axones.

Ces spécificités tissulaires ont une importance en biologie ainsi qu'en diagnostic médical, permettant par exemple avec des anticorps spécifiques et des techniques d'immuno-histologie de distinguer certaines origines tissulaires de cancers.

1- Les kératines

Les **cytokératines** (en **intracellulaire**) sont importantes pour donner la **forme** au tissu épithélial. Elles forment un réseau de filaments qui se lie aux desmosomes et contribue à l'architecture tissulaire. Les desmosomes assurent la jonction entre les cellules épithéliales.



 Point pathologie  : Un dysfonctionnement de ces filaments intermédiaires, entraîne des maladies dites **bulleuses**. Ce sont des maladies génétiques rares : des bulles se forment sous la peau. Il y a une destruction de l'intégrité tissulaire au sein du tissu épithélial : cela montre l'importance de ces protéines.



2- Les lamines

Les lamines sont des **protéines nucléaires abondante**, dont ils en existent deux grands types : A et B

- **La Lamine A** : codée par le **gène LMNA**.

Ce gène subit un **épissage alternatif**. On obtient alors 2 transcrits. Ces 2 différentes transcriptions donneront 2 protéines distinctes : **la Lamine A et la Lamine C**. Donc la Lamine C est codée par le gène LMNA.

- **La Lamine B** : **B1** et **B2**, codées par deux gènes différents **LMNB1** et **LMNB2**. La **lamine B3** est codé par un épissage alternatif de **LMNB2**.



Récap :

LMNA -> Lamine A + Lamine C

LMNB1 -> Lamine B1

LMNB2 -> Lamine B2 + Lamine B3

Comme vu précédemment, **l'enveloppe nucléaire** est composée d'une double membrane, en **continuité** avec le réticulum endoplasmique (elle fait donc partie du **système endomembranaire**). Les membranes internes et externes sont en continuité via les **pores nucléaires**.

Les lamines font parties des protéines majoritaires de l'ensemble des noyaux. Les lamines forment une **structure filamenteuse**, qui s'auto-organise en partie : c'est la **lamina**. Celle-ci est accrochée à la surface interne de la membrane nucléaire par des protéines associés à cette membrane : ce sont des récepteurs à la lamine. Il y a :

- Une première interphase d'interaction avec l'enveloppe nucléaire et les lamines
- Puis une deuxième avec la chromatine nucléaire.

Attention ! Toute la chromatine n'est pas associée partout à la lamina, seules certaines portions le sont dont l'hétérochromatine (condensé ++).

La protéine **HP1**, associée aux lamines, est l'un des déterminants principaux de l'interaction : HP1 est une protéine majeure de l'hétérochromatine.



Les lamines ont un mode d'ancrage à la membrane nucléaire caractéristique :

- Via des récepteurs protéiques.
- Via la **farnésylation** : attachement à un lipide (farnésylation) au niveau de l'extrémité C-terminal

Fonctions de la lamine :

- **Résistance** de l'enveloppe nucléaire au stress (mécanique, thermique...).
- **Ancrage** sur les pores nucléaires, **responsables du trafic de molécules** entre cytoplasme et noyau.
- Association avec la chromatine → rôle dans la **régulation de l'expression des gènes**.
- En continuité avec le cytosquelette cytoplasmique (microfilaments + microtubules).
- **Rôle dans la dynamique (destruction et reformation) de la membrane nucléaire pendant le cycle cellulaire.**
- Interaction avec des protéines régulatrices de l'expression des gènes, du cycle cellulaire et de la différenciation.



Les lamines contribuent à toutes les fonctions des cellules !

Info + : le noyau ne flotte pas dans le cytoplasme, il est ancré dans la cellule.



3- Les laminopathies

Les pathologies liées à un dysfonctionnement des lamines sont appelées les **laminopathies**, ce sont pour la plupart des maladies génétiques rares (pas de chance).

Les laminopathies touchent essentiellement les gènes qui donnent les **Lamines A et C** mais aussi des protéines associées de la membrane nucléaire comme l'Emérine. Ces pathologies, en fonction des mutations, ont des spécificités tissulaires et expressions assez variées : ça illustre la **multifonctionnalité** de ces protéines et le caractère complexe de ces maladies.

- ➔ Quand **les lamines A sont malades**, les noyaux sont plus sensibles au stress. On observe dans le noyau des **trous**, des petites **hernies**, des **zones de fracture**, toute une série de petits pores qui se forment et affectent grandement la fonction nucléaire.
- ➔ Les défauts de membrane dus à des mutations de la lamine A, entraînent aussi une répartition différentielle entre la lamine A et la lamine B. Dans les trous ou les défauts on retrouve de la lamine A, et la lamine B est normalement placée.



Les laminopathies regroupent :

- **des dystrophies,**
- **des neuropathies,**
- **des désordres métaboliques**
- et aussi et surtout des **pathologies progéroïdes de vieillissement prématuré**, avec le cas extrême et très rare de la **Progéria d'Hutchinson Gilford**.

F) Syndrome de Hutchinson Gilford-Progéria = Progéria



La **progéria** est une forme de **vieillissement accéléré**, qui ne se déclare pas immédiatement à la naissance mais uniquement après un ou deux ans selon les formes. Les patients atteints vont avoir une **mort très prématurée**.

C'est un syndrome progéroïde **segmentaire** : **il ne touche pas tous les tissus**, certains sont tout à fait normaux, notamment le **système nerveux**.



1- Symptômes

On note plusieurs **symptômes** dans la maladie de Hutchinson-Gilford :

- **Pas de retard mental !!**
- Retard du développement physique, **retard staturo-pondéral**.
- Retard dentaire, perte des cheveux.
- Perte de tissu adipeux, **atrophie musculaire**, ostéoporose.
- Pas de puberté, athérosclérose coronarienne.

La mort survient souvent avant 20 ans généralement à cause de problèmes artériels type **infarctus du myocarde**.

2- Explication du phénomène

Il s'agit d'une **mutation du gène LMNA de novo** (non prévisible : les parents sont normaux), **dominante** (gain de fonction), et **silencieuse** (les deux codons donnent une glycine). Mais le fait de remplacer C par T va changer les sites accepteurs et donneurs de l'épissage. C'est donc **une mutation d'épissage** qui va entraîner une **délétion des 50 derniers AA de l'exon 11**.

Il y a donc production d'une lamine A avec une délétion interne de 50 acides aminés.



3- Maturation de la lamine A chez une personne normale (après traduction de l'ARN en protéine) :

- **Farnésylation** de la partie **C-term** de la pré-lamine A : elle se retrouve **accrochée** à la face **interne** de la membrane du réticulum endoplasmique (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 : on obtient la lamine A
- La protéine libre va ensuite **atteindre le noyau** via un pore nucléaire et interagir avec le récepteur protéique de la lamine sur la **membrane nucléaire interne**.

Maturation anormale de la lamine A (progéria) :



- Farnésylation (Ok)
- Clivage par Zmpste 24 (Ok)
- Méthylation par la carboxyle-méthyltransférase. (Ok)
- **Attention !! Le deuxième clivage n'a pas lieu car la délétion enlève la zone reconnue par Zmpste24.**

La protéine va rester bloquer dans la membrane du RE, puis grâce à sa continuité avec l'enveloppe nucléaire, la **pré-lamine A** (farnélysée = non mature) arrive au niveau de la membrane interne nucléaire. Comme la pré-lamine A ne peut plus être cliver, **elle va rester accrocher** à la membrane nucléaire et s'y **accumule**, ce qui va être responsable de la maladie.

Info + : Cette **progérine** est aussi présente dans des cellules saines, en quantité très limitée, mais cette quantité augmente avec l'âge (**la progérine contribue aussi sûrement au vieillissement normal**).

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



- Les souris KO pour le gène Zmpste 24 (= qui produisent de la lamine A farnésylée) **mourraient rapidement** et présentaient des symptômes de sénescence précoce.

- Les souris KO pour le gène Zmpste 24 mais hétérozygote pour la lamine A (donc qui en produisent moins) présentaient un **phénotype** partiellement **sauvage/normal**.

Titouf : Une pensée pour les pauvres souris de laboratoire qui subissent la barbarie humaine au nom de l'accroissement des connaissances scientifiques. RIP

Effets de la mutation :

- Anomalies de l'enveloppe nucléaire,
- Désorganisation de l'hétérochromatine **périphérique**
- Apparition d'**agrégats de pré-lamine A toxique**
- Une mauvaise répartition des pores nucléaires
- La chromatine périphérique quasiment absente

4- Traitement:

Des chercheurs ont ainsi cherché à **inhiber la farnésylation**, pour empêcher l'accumulation toxique de pré-lamine A. Pour cela, ils ont utilisé des **statines** (inhibiteurs de la farnésylation). Les défauts nucléaires ont **diminué**, mais les lamine A ont trouvé une **voie alternative** pour s'accrocher à la membrane : **la géranylgéranylation**. ☹

Un second essai clinique est actuellement en cours qui vise à inhiber :

- à la fois la **farnésylation** (via les **statines**)
- et la **géranylgéranylation** (via les **aminobiphosphates**).

Et juste en dessous une surprise.....



Bravo à toi d'être arrivé jusque là ☺

L'immense partie sur le cytosquelette est enfin terminée... Ne soit pas trop triste :'(Il nous reste, pour kiffer encore ensemble, beaucoup de noyau, de cycle cellulaire, d'épigénèse..... Et autre !

J'ai choisi de la scinder en 3 parties pour faire un moins gros pavé d'un seul coup. J'espère que cette façon de faire vous as aidé à y voir plus clair.

Merci à mon Damiendosome pour cette 3^{ème} partie sur les filaments intermédiaires ♥

Pour te remercier mon chère Damien, je vais contribuer à ta popularité avec un magnifique exemplaire d'une photographie très travaillée.

(Je sais que mon co-tut est trop bo, donc si intéressé je lâche des nums en MP)



N'oubliez pas : vous êtes bo, la Biocell vous aime ♥