

TOI QUAND ON TE DIT QUE T'AS



2 HEURES DE COURS D'AFFILÉ À LA TTR

MAIS QU'AU FINAL

TF1

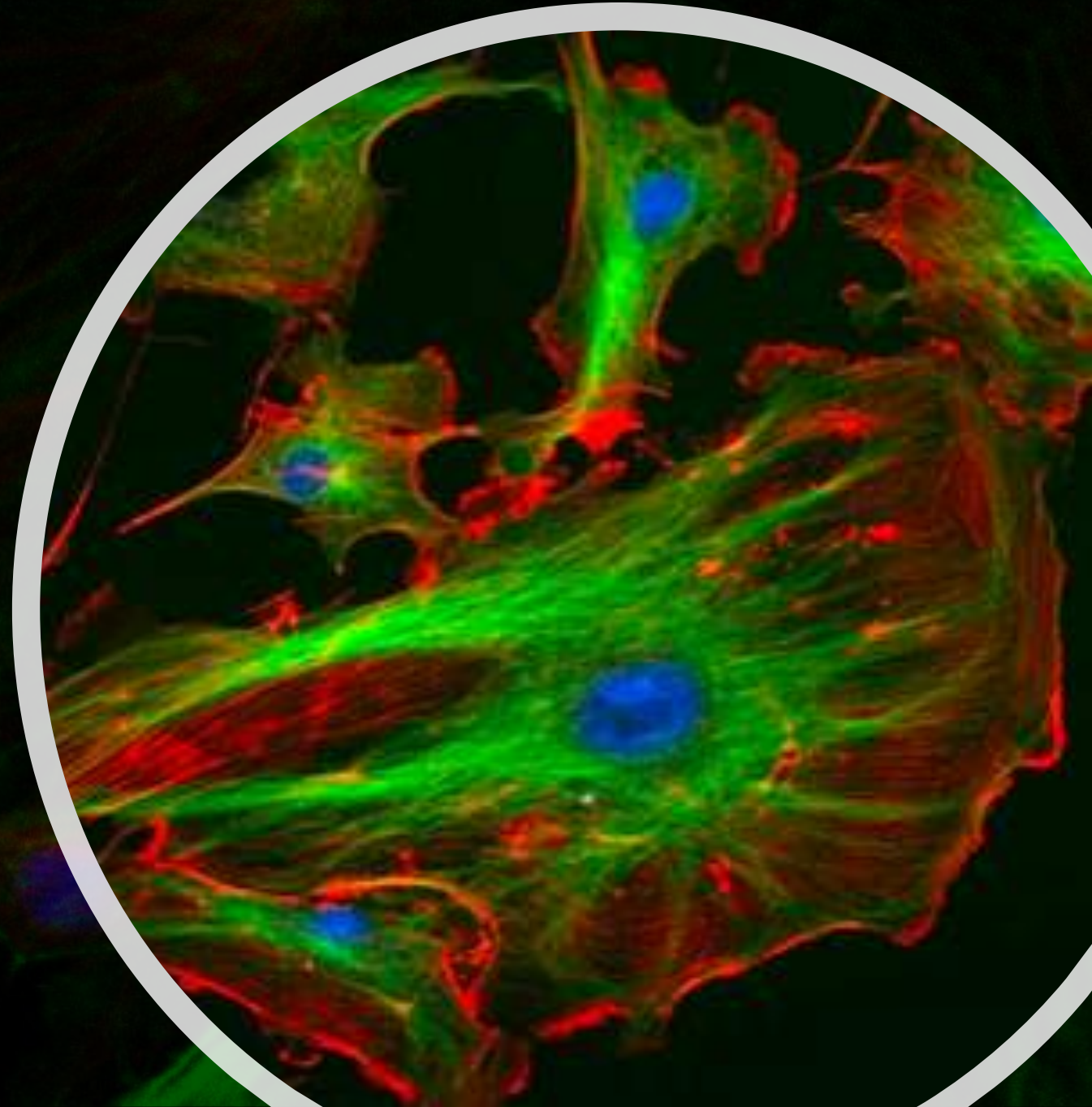
C'EST DE LA BIOCELL



KOH-LANTA
SAISON 1

Le Cytosquelette

Accrochez-vous les gars



I- Généralités

- Les cellules eucaryotes possèdent un **cytosquelette= squelette dynamique** (réseau de filaments)
- 3 types de filaments:
 - Microfilaments
 - Microtubules
 - Filaments intermédiaires
- Se trouve dans le cytosol **ET** le nucléoplasme
- Permet à la cellule d'avoir sa forme propre, de se déplacer, la signalisation et le trafic de vésicules

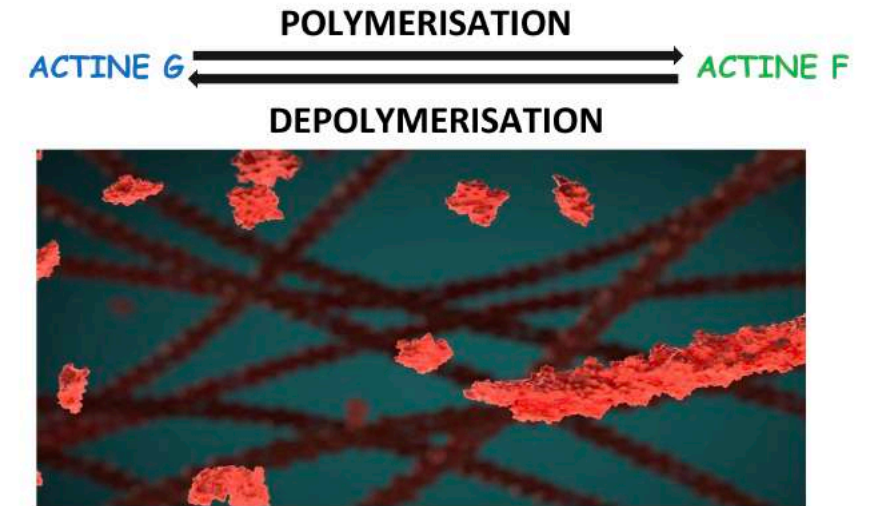


A fluorescence microscopy image showing a dense network of green, thread-like structures (microfilaments) against a black background. The filaments are bundled and branched, with some thicker, more prominent bundles running diagonally across the frame. On the right side, there is a large, semi-transparent white circle containing the title text.

II- Les Microfilaments

1- Structure et polymérisation de l'actine

- **Actine= structure de base des MF**
- Actine **G**= **monomère**= forme libre
- Actine **F**= **polymères**= **F**ilaments



Microfilament = Filament d'actine F + protéines associées



- Un MF est polarisé ++ = un pôle + et un pôle –

→ Polymérisation majoritairement au pôle + (Plus)

→ Dépolymérisation majoritairement au pôle –

- Polymérisation nécessite du Mg^{2+} et de l'ATP

→ Complexe Actine G – ATP au pôle +

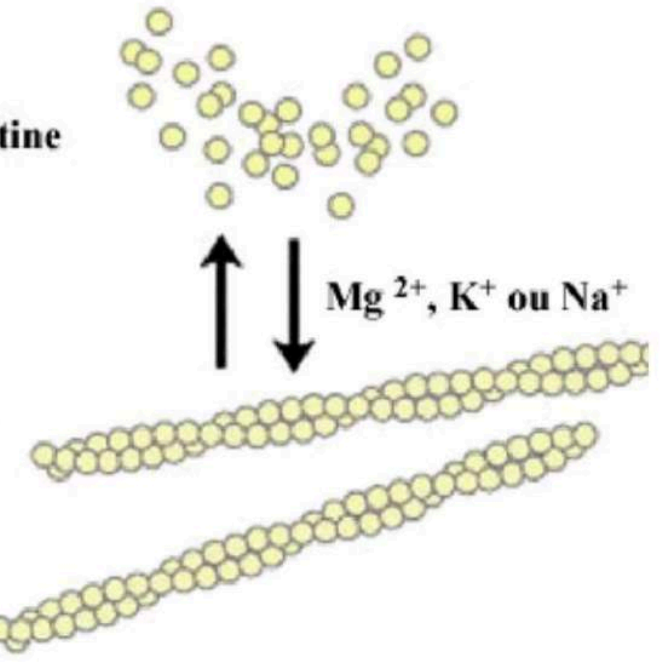
→ Complexe Actine F – ADP au pôle –



Sous unité d'Actine
(Actine G)

Micro filament
d'actine (fin)
(Actine F)

7-9 nm



- Il existe des protéines qui régulent l'équilibre dynamique ...

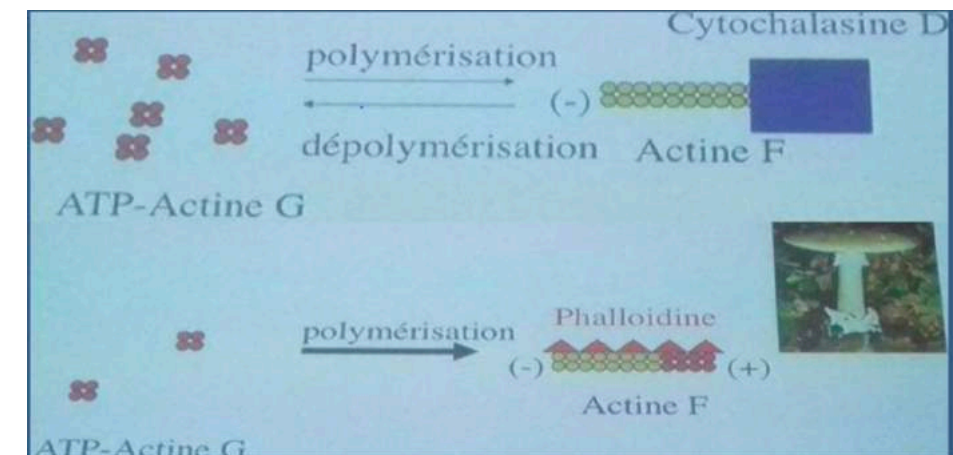
→ **Prolifine** favorise la polymérisation

→ **Thymosine 64** inhibe la polymérisation

- ... et des toxines qui le perturbent

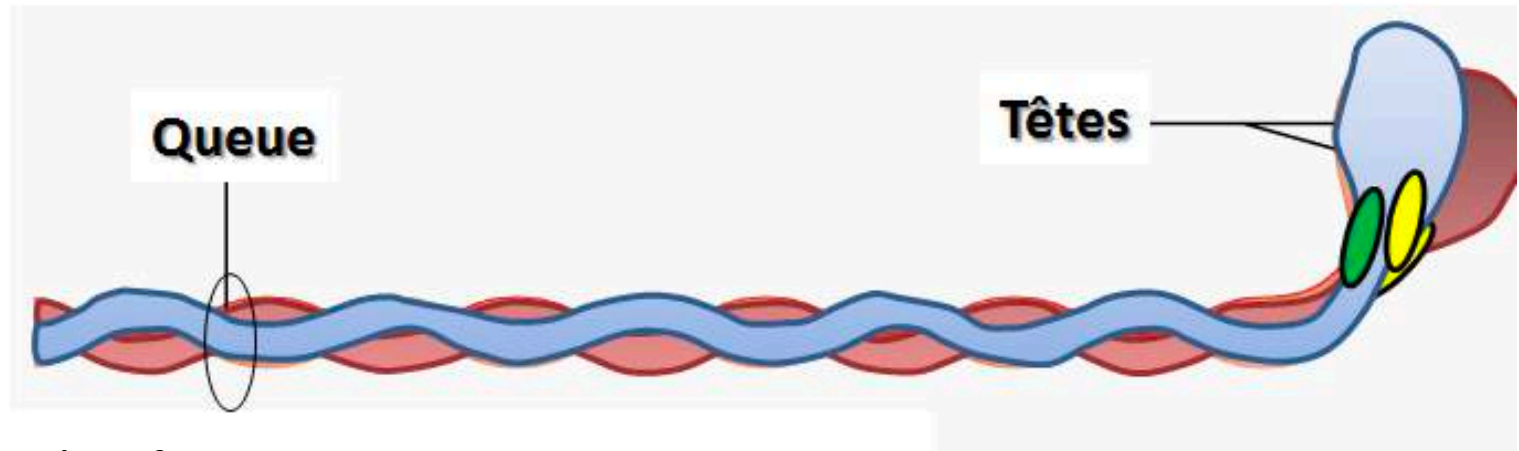
→ **Cytochalasine D** = Dépolymérisation

→ **Phalloïdine** = Polymérisation intégrale/rigidification



2-Moteurs moléculaires et contraction musculaire : les myosines

- Les MF se déplacent les uns par rapport aux autres grâce à la **myosine = c'est un véritable moteur**



Tête= force motrice

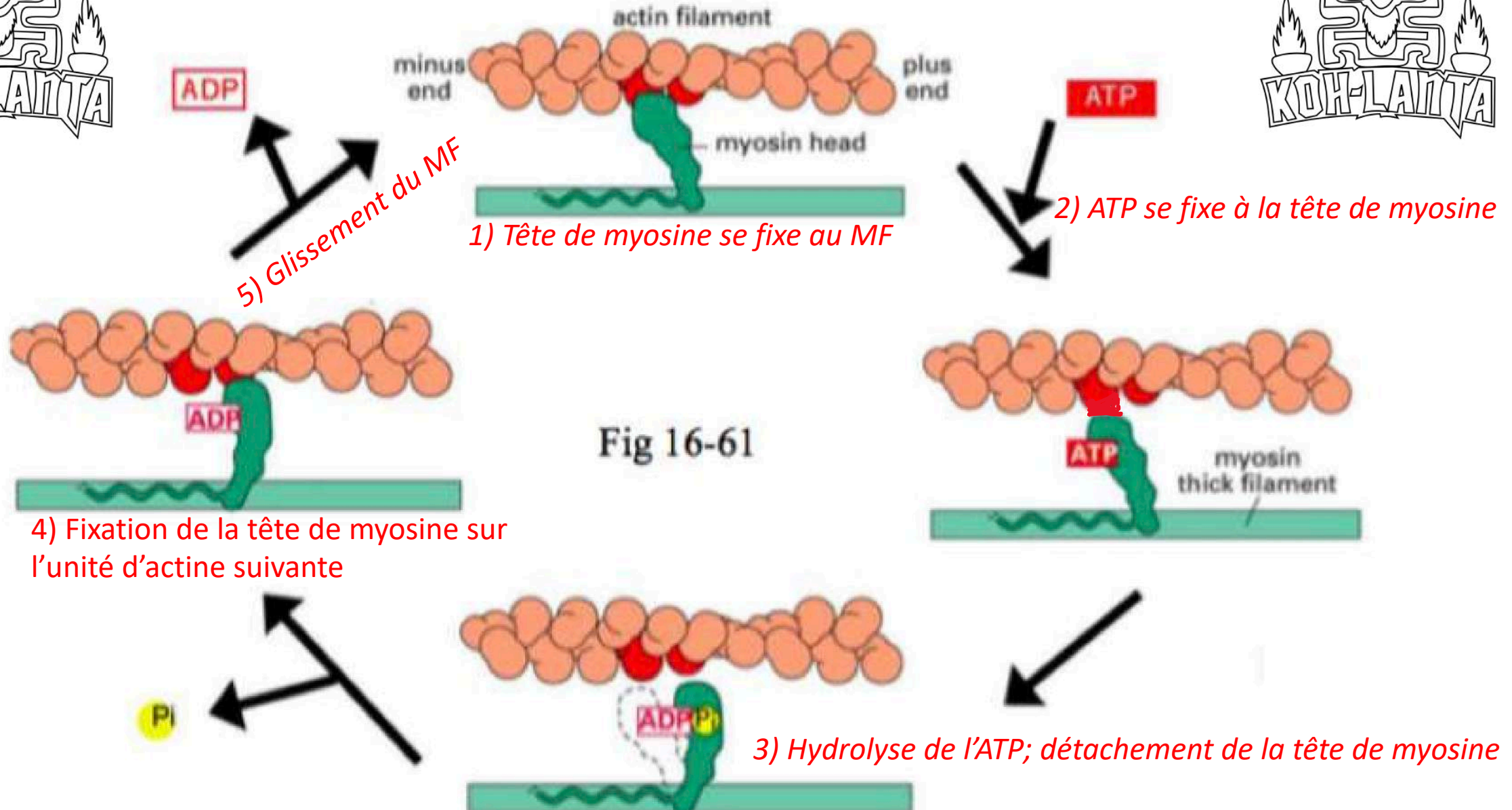
Tige= spécificité d'action de la molécule

Différents types de myosines:

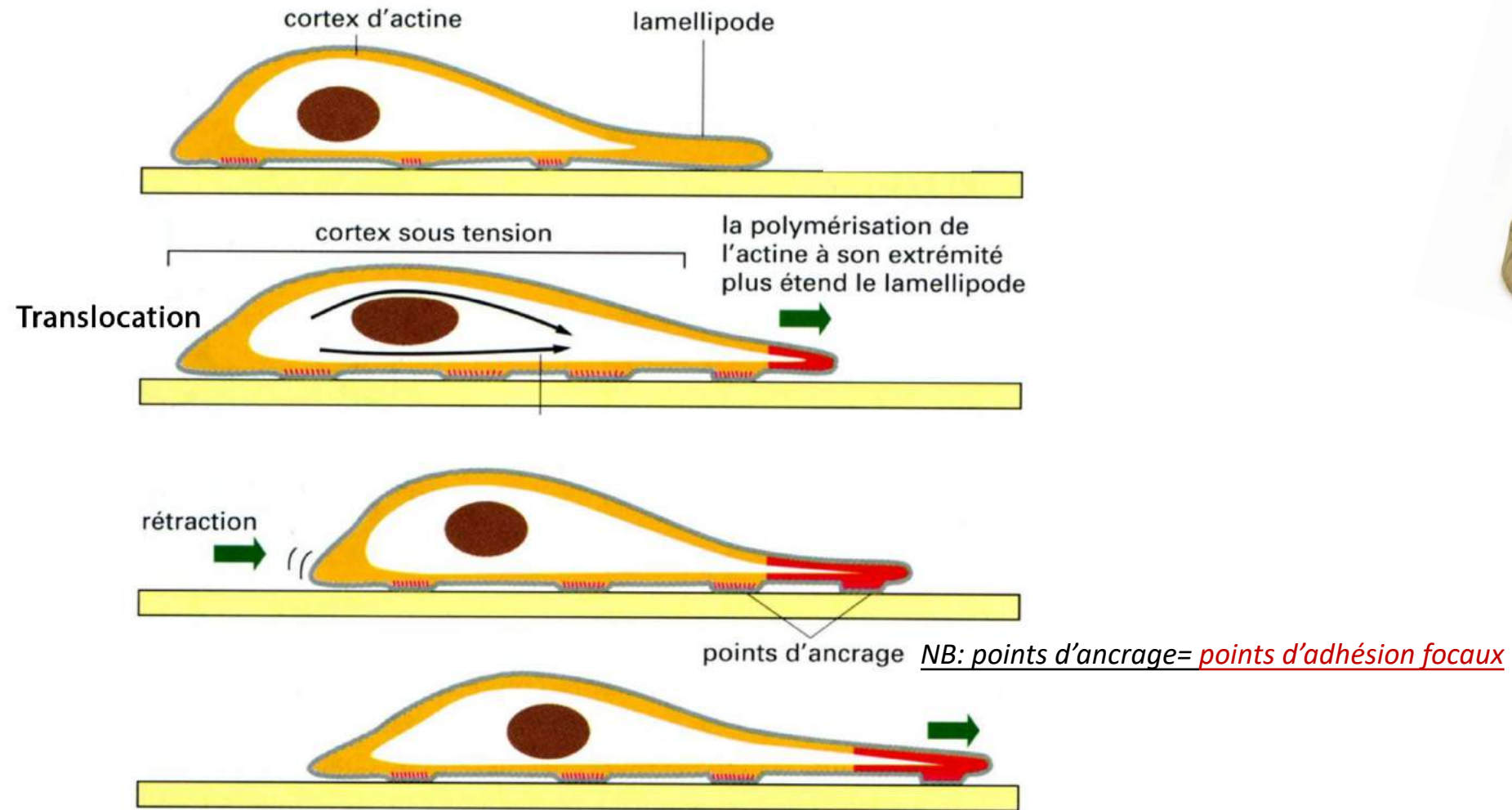
→ **Myosines 1 et 5** = tige attachée à une structure fixe (membrane plasmique). Permettent le déplacement de la cellule/transport vésiculaire

→ **Myosine 2** = possède 2 têtes, s'insère entre les filaments d'actine = **responsable de la contraction musculaire.**

Mécanisme



3- Rôle dans la motilité cellulaire

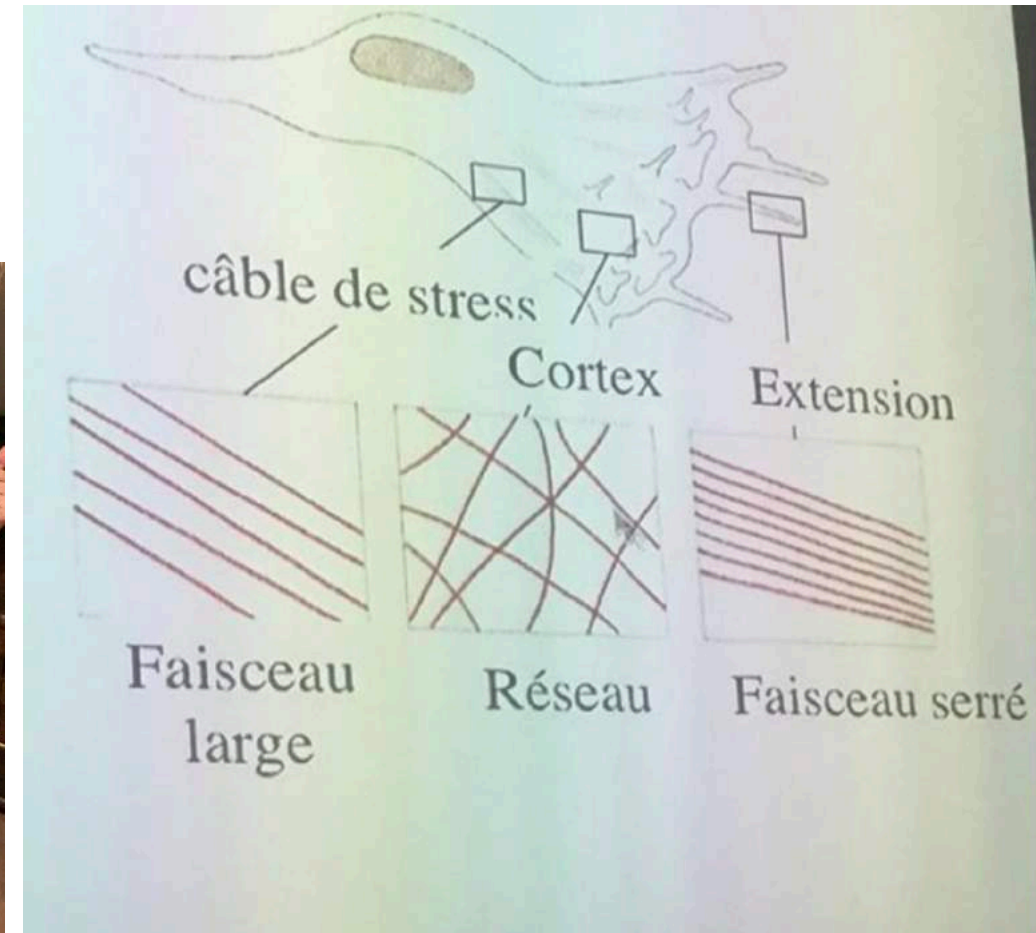


A- On a 3 arrangements de MF différents:

→ Les faisceaux **larges** = câbles de stress

→ Les faisceaux **serrés**

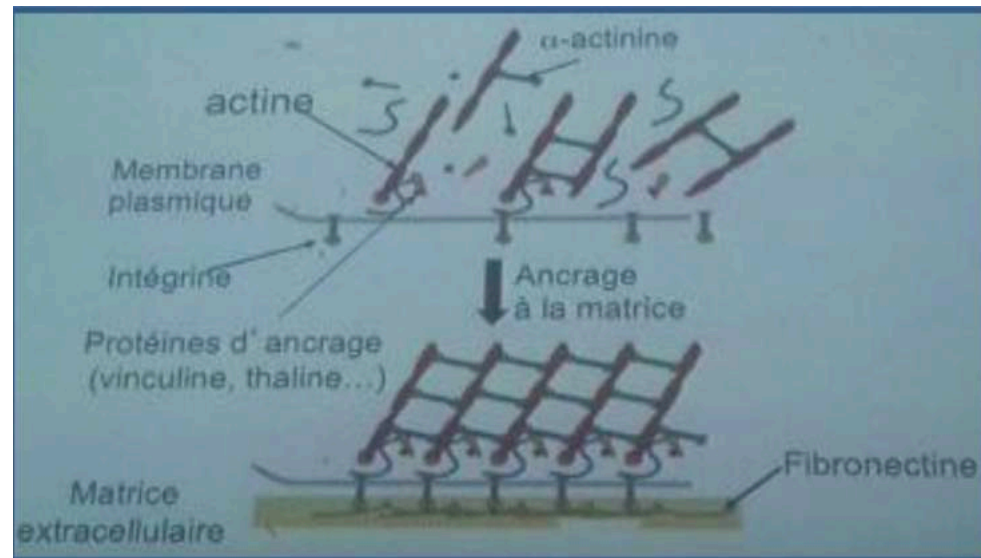
→ Les **réseaux**



i- Les faisceaux larges = câbles de stress

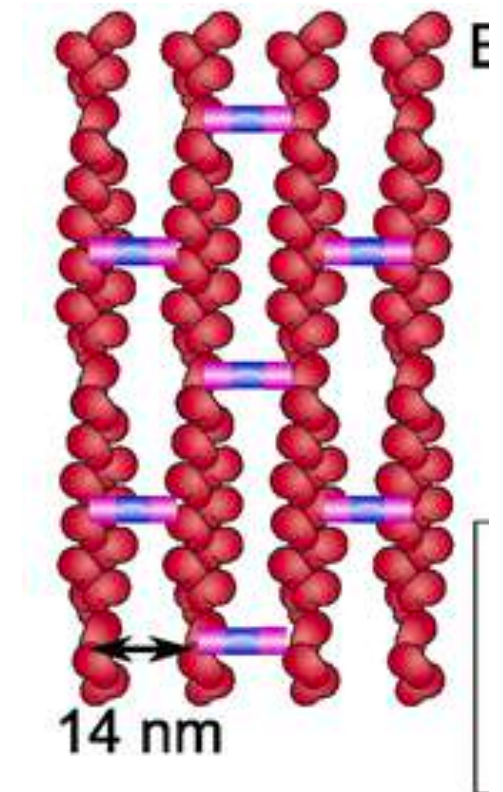
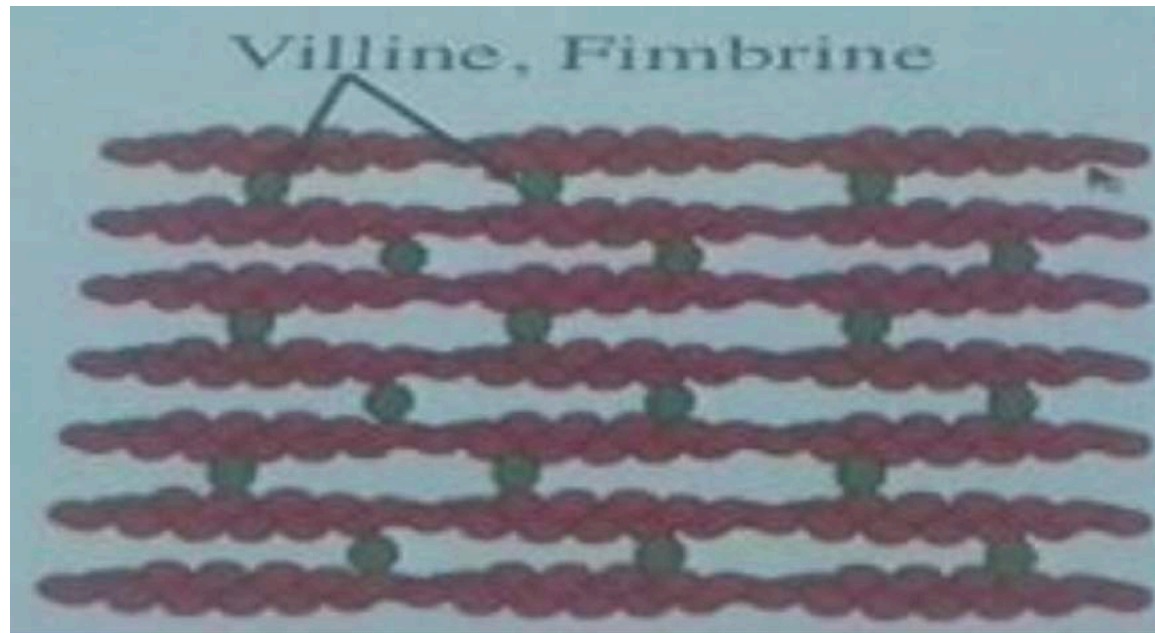
- Relient les différents points d'adhésion focaux de la cellule= crée une **tension** permettant la **rétractation**
- Disposition de l'actine parallèlement, grâce à l' α -actinine

Organisation de l'intérieur de la cellule vers la Matrice extracellulaire
Microfilament d'actine → vinculine ou taline → intégrines (transmembranaires) → fibronectine (MEC)



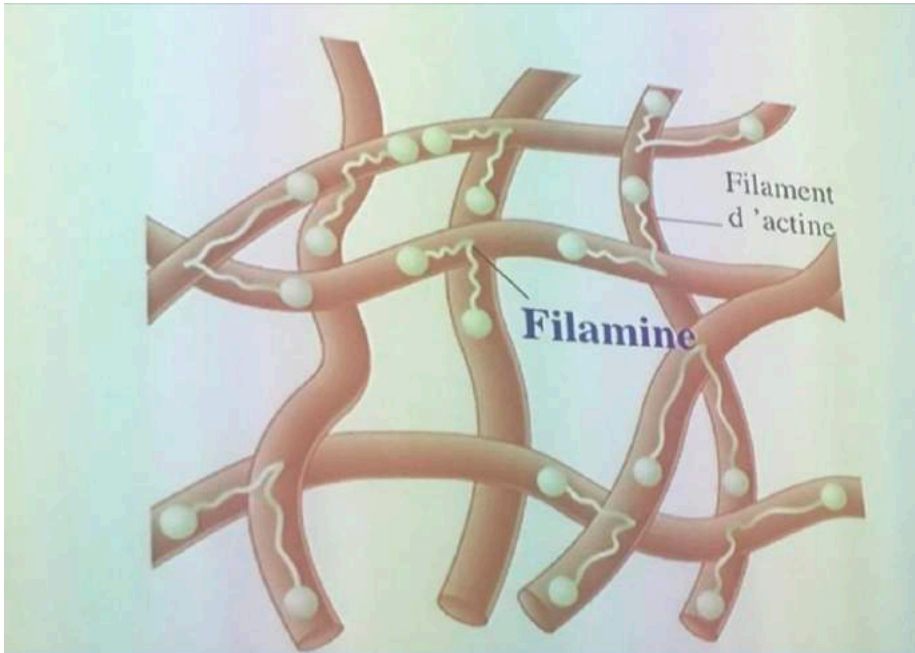
ii- Les faisceaux serrés

- Sont dans les **lamellipodes**
- Permettent de pousser la membrane plasmique lors du déplacement de la cellule
- Présence de villine/fimbrine entre les MF
- Rôle **structurel UNIQUEMENT.**





iii- Les réseaux

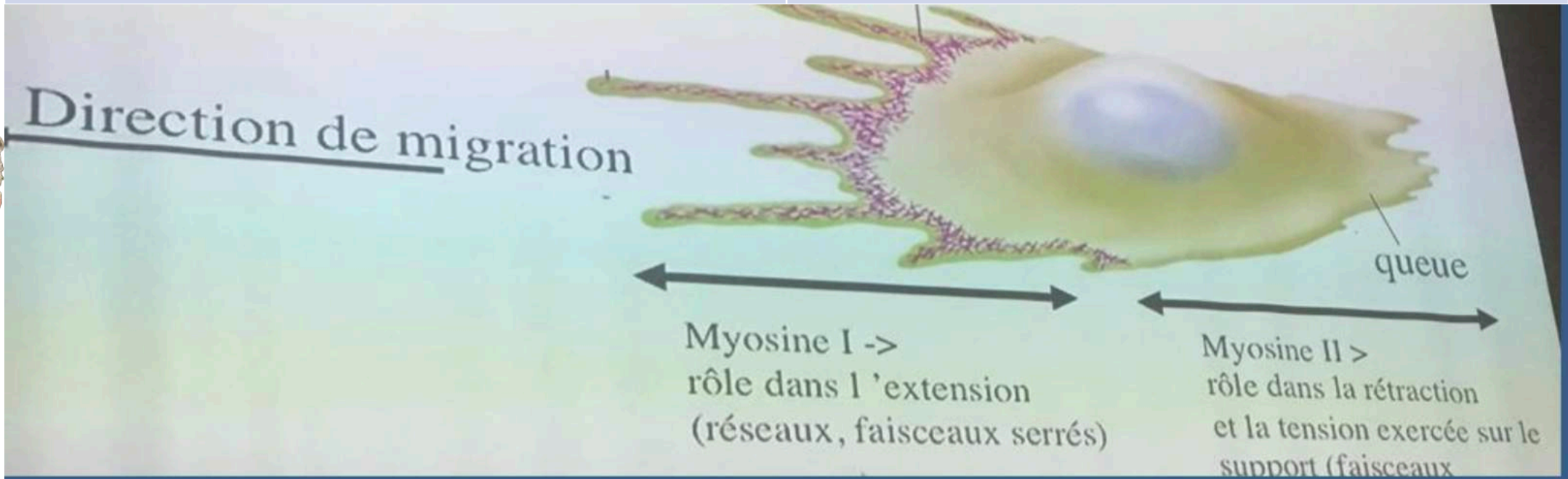


- Se situent dans le cortex cellulaire, sous la membrane plasmique.
- Ne sont **PAS ORDONNÉS** et s'entrecroisent sous forme d'un réseau
- Reliés les uns aux autres par la filamine
- Le tout est sous la forme d'un gel/filet.
- La Gelsonine (~~pas Gilsonine lol~~) en **présence de Ca^{2+}** favorise la « liquéfaction du réseau »

iv- Intervention de la myosine dans ces différentes conformations



Faisceaux serrés et les Réseaux	Faisceaux Larges
Myosine 1 se fixe à la membrane plasmique= extension de la cellule	Myosine 2 permet la rétraction de la cellule

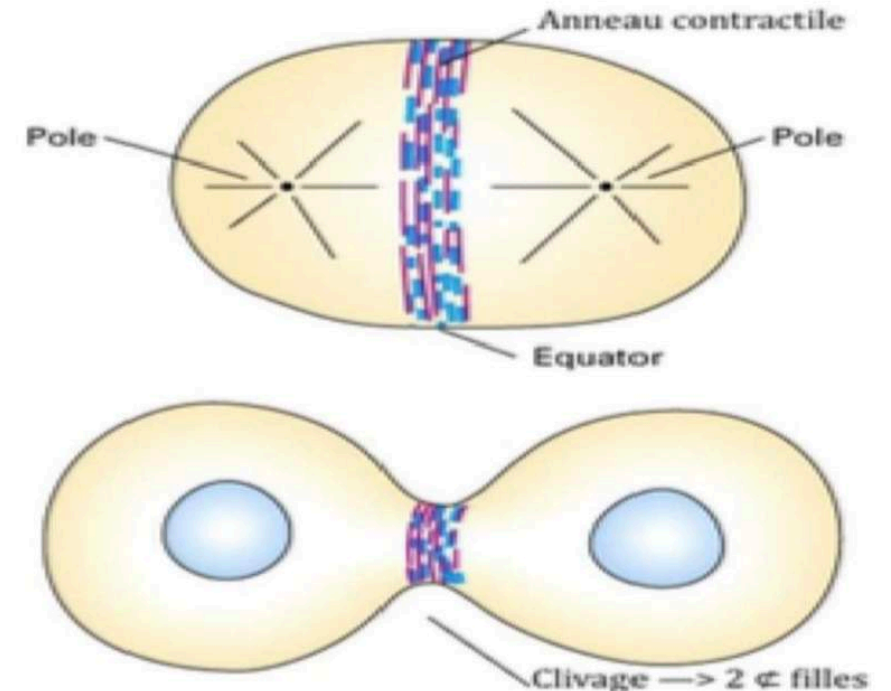


B- Les autres fonctions des MF

i- Dans la mitose

- En fin de mitose, permettent de **séparer les 2 cellules filles** grâce à un **anneau contractile d'actine**.
- Cet anneau se ferme grâce à la *myosine 2*

→ Cytocinèse



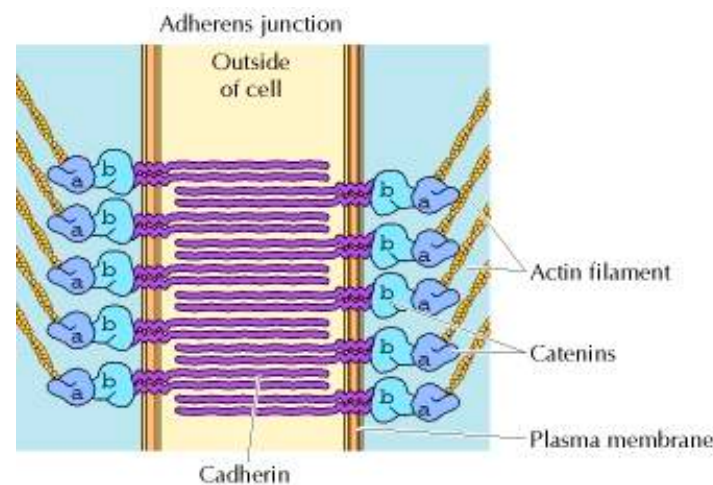
ii- Dans la structure de la cellule

- Permettent de contrôler la forme et la solidité des cellules



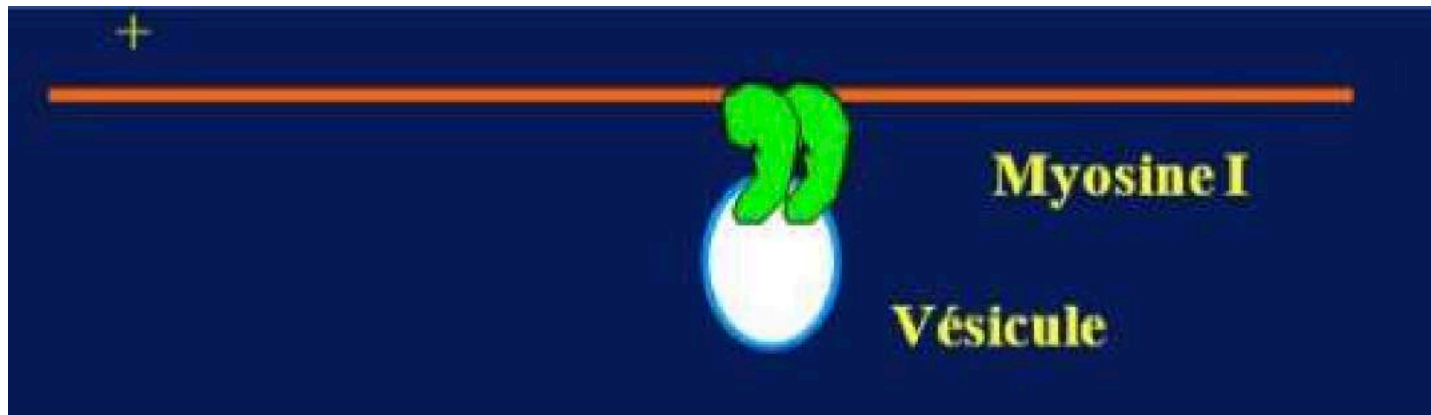
→ Exemple: jonction adhérentes dans les épithélia

MF D'ACTINE (cell 1) -> vinculine/caténine -> cadhérines (extracellulaire) ->
vinculine/caténine -> MF D'ACTINE (cell 2)



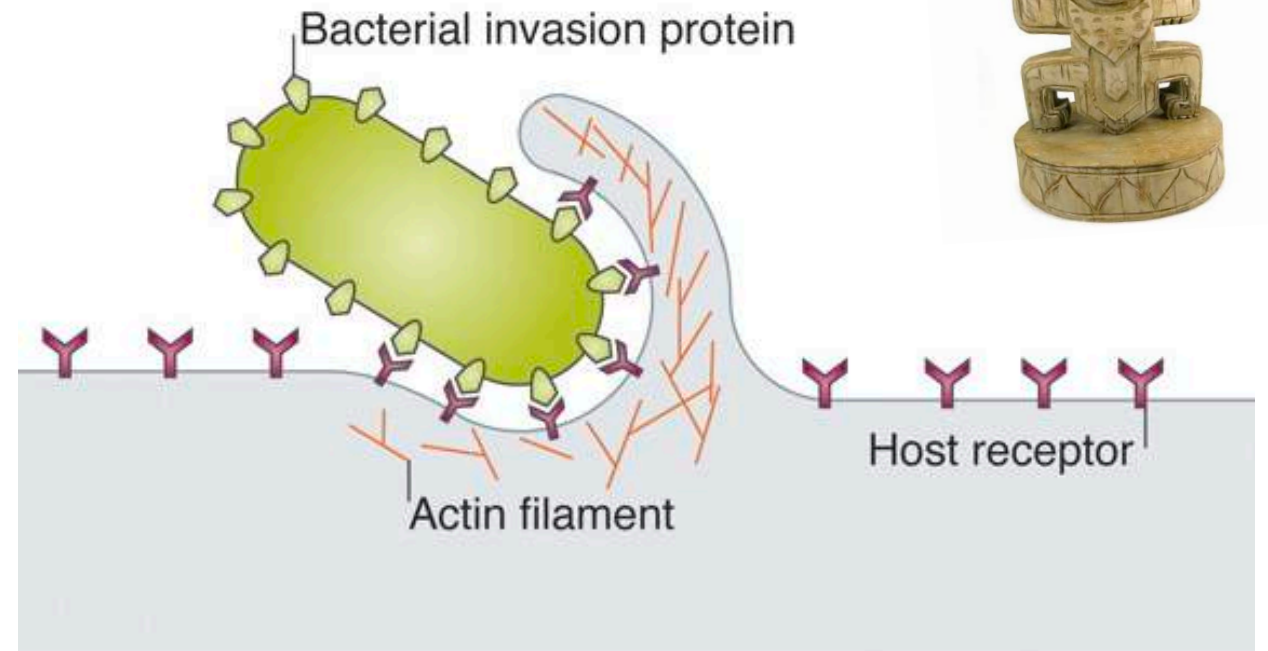
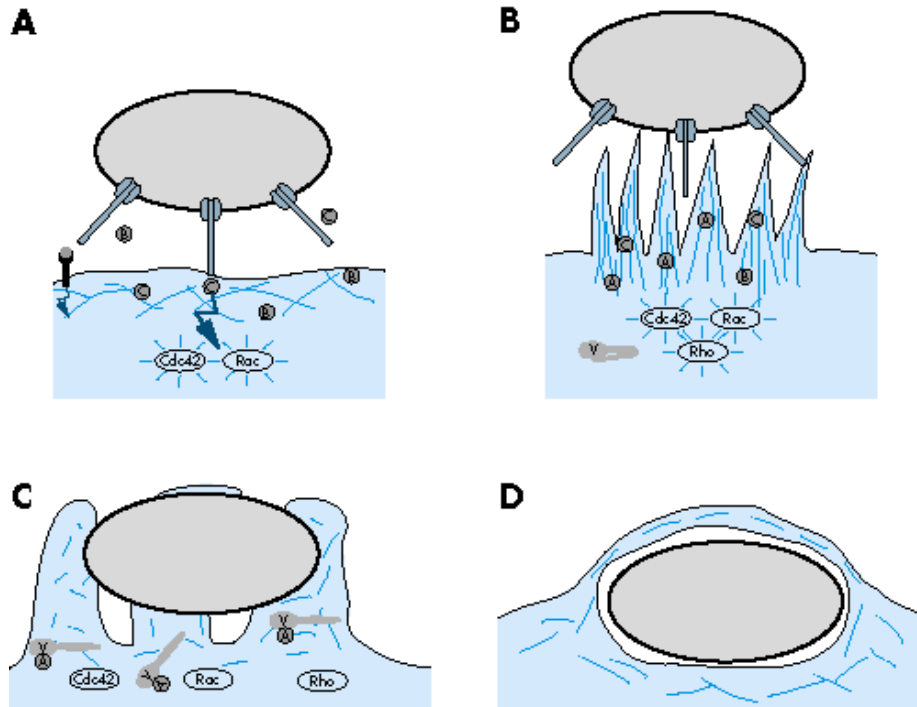
iii- Dans le transport vésiculaire

- Myosine 1 est **associée à la membrane de la vésicule**
- Elles entrent en contact avec les MF d'actine et permettent le **déplacement de la vésicule** (MF = rails)



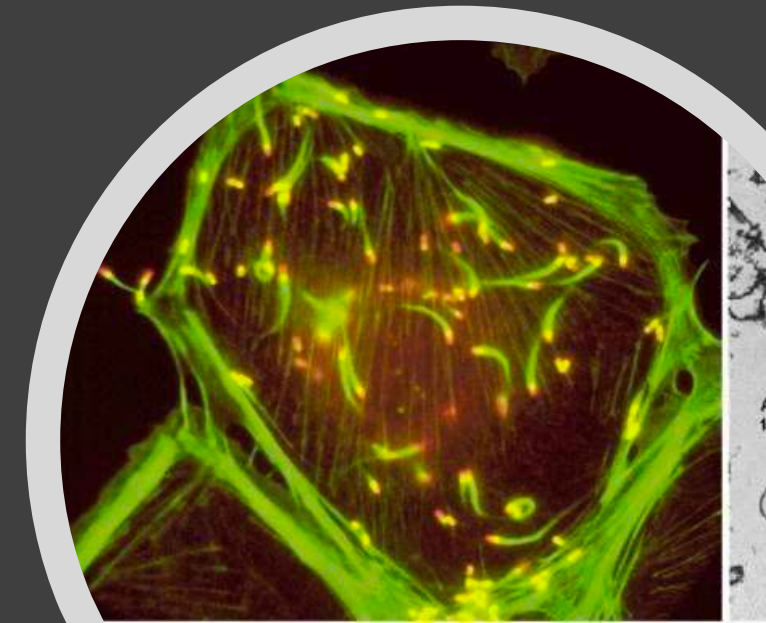
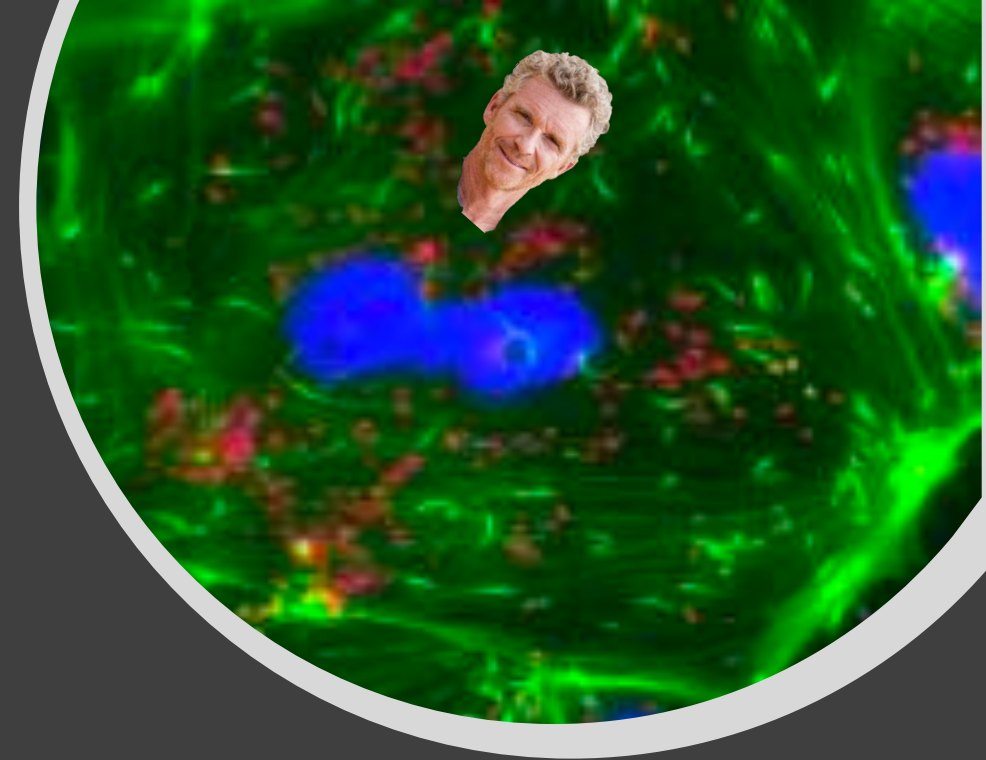
iv- Dans la phagocytose

- Le réseau cortical de MF d'actine s'épaissit pour ingérer l'élément phagocyté par la cellule et **le faire entrer dans le cytosol.**



v- Application médicale : infection par la bactérie *Listéria*

- Une fois rentrée dans la cellule en échappant au phagosome, elle détourne l'actine de sa fonction
- **Se crée une queue d'actine** pour se déplacer (elle rigole zéro la bactérie là) et ainsi se propulser d'une cellule à l'autre.



QUAND MAINTENANT C'EST AU TOUR DE TIFF





TROP BIEN!
C'est ma
partie
préférée !!!

LES
MICR*TUBULES*

1. Structure et polymérisation de la tubuline :

a. Généralités

Points communs avec les Microfilaments d'actine

- Polymère formé d'un assemblage de monomères (**MF -> Actine** ; **MT -> Tubuline**)
- La polymérisation nécessite de l'énergie (**MF -> ATP** ; **MT -> GTP**)
- Les filaments sont **polarisés**
- Fonction de transport vésiculaire

Caractéristiques propres aux Microtubules

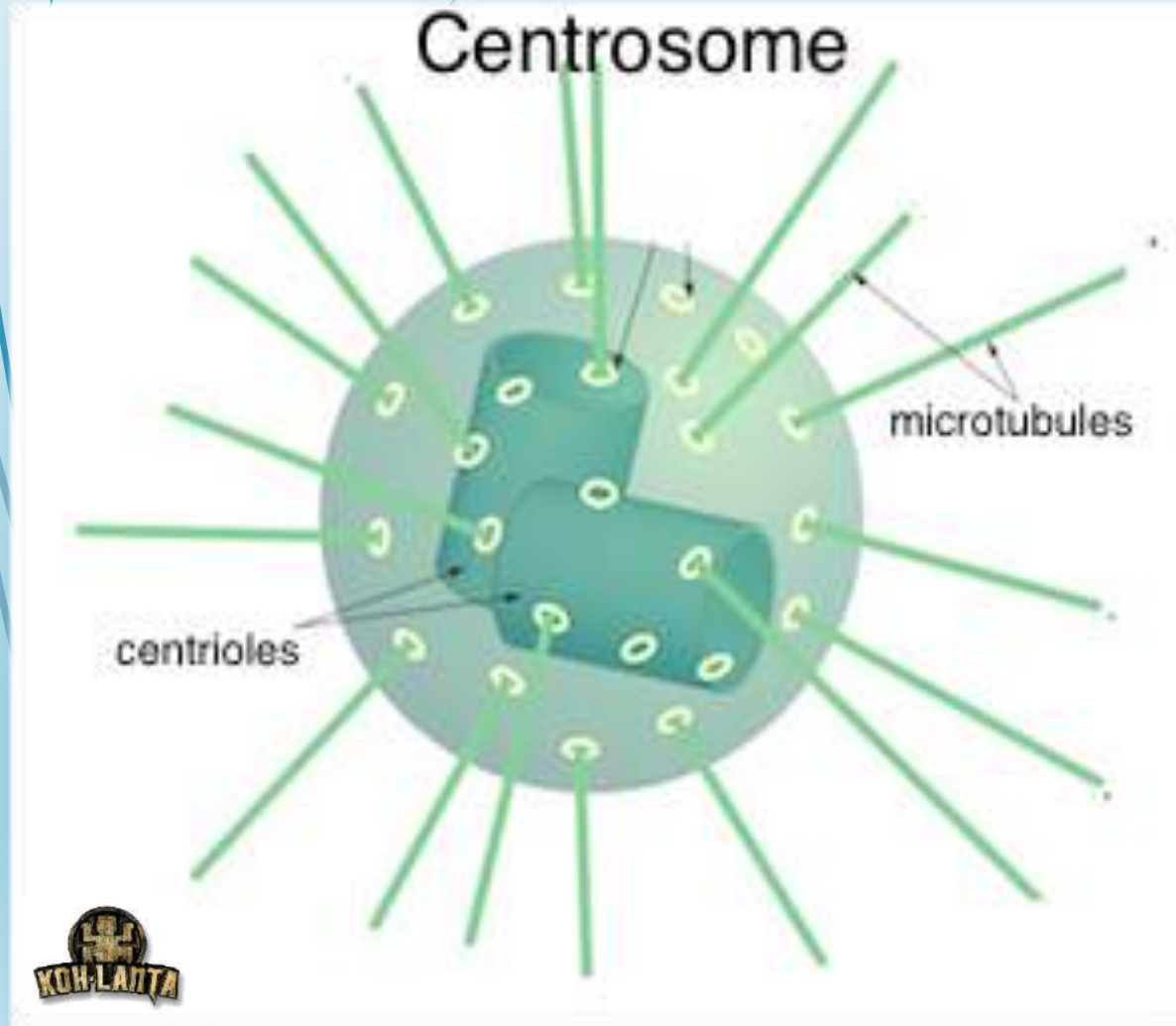
- Ils émanent d'un point central dans la cellule : le centrosome
- Structure **cylindrique** (tube creux) **de 24 nm** de diamètre formé de sous-unité de **tubuline**



La Biocell qui tend la main aux petits P1 apeurés

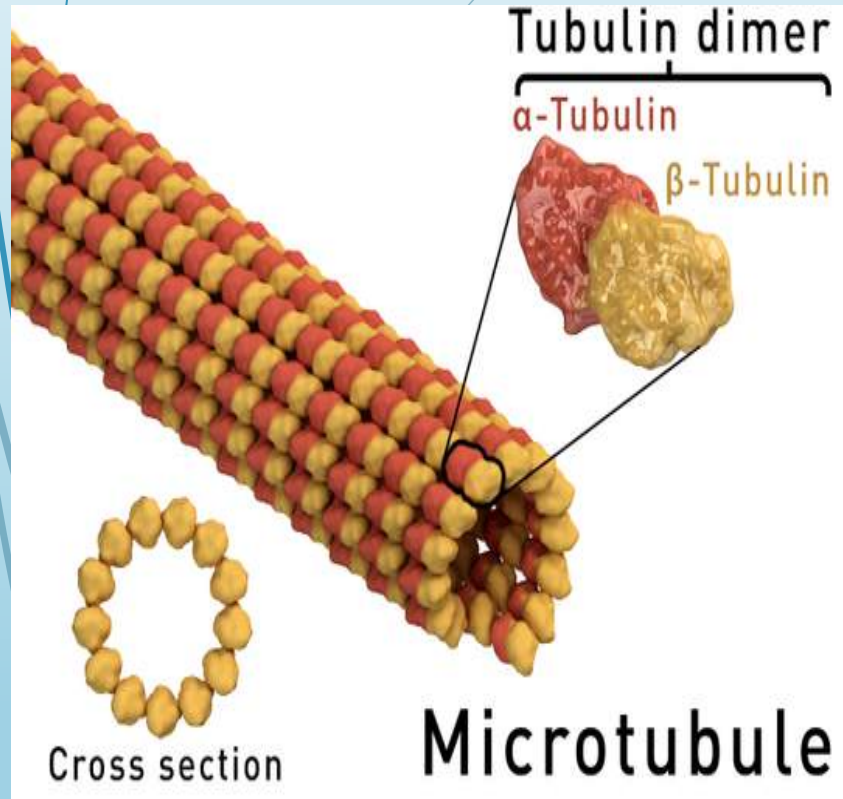


b. Le centrosome

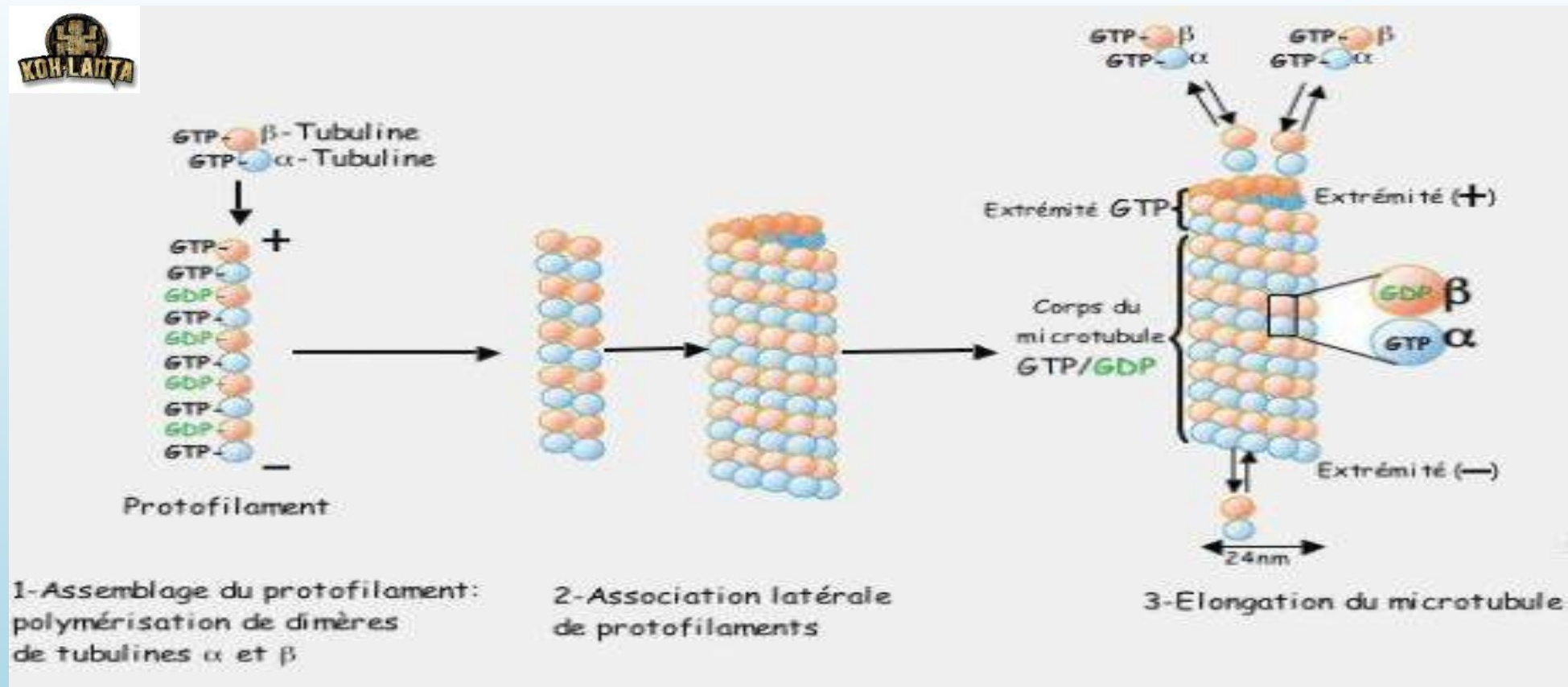


- Centre de formation UNIQUE dans la cellule: c'est le site de départ des microtubules
- Possède environ 50 sites de nucléations
- Adjacent au noyau
- Est composé de **2 centrioles perpendiculaires**
- **NE POSSEDE PAS DE MEMBRANE !** (mais entouré d'une matrice péricentrolaire)
- ☢ membrane \neq matrice
- Il se réplique en fin de phase G1

c. Formation des microtubules à partir de la tubuline



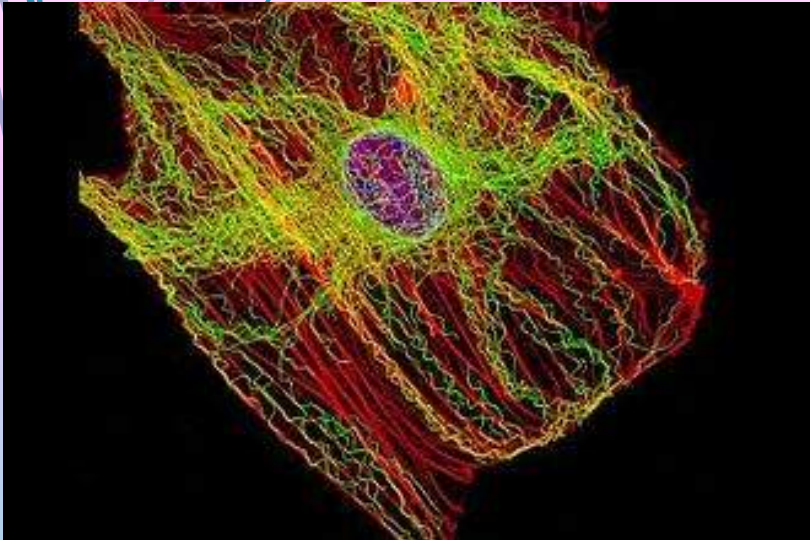
- Les MT sont des structures **polarisées** : on définit un pôle + et un pôle -
 - **Pôle +** : Se situe au niveau de la périphérie cellulaire. C'est le lieu de la **POLYMERISATION**.
 - **Pôle -** : Se situe au niveau du centrosome. C'est le lieu de la **DEPOLYMERISATION**.
- Les MT sont constitués de **monomères de tubuline** qui vont polymériser.
- On définit 2 sous unités de tubuline = **l'hétérodimère $\alpha\beta$**
 - tubuline **α** : fixe uniquement le GTP
 - tubuline **β** : fixe le GTP qu'elle hydrolyse en GDP



- 1) Plusieurs hétérodimères $\alpha\beta$ s'associent (**en présence de GTP**) de manière linéaire et organisé = Le **protofilament**
- 2) 13 protofilaments se réunissent pour former un cylindre creux de 24 nm de diamètre = Le **Microtubule (MT)**
- 3) Au fur et à mesure que le MT s'allonge, la **tubuline β hydrolyse le GTP en GDP** : au **pôle +**, on aura une prédominance de **tubuline β -GTP** ; et au **pôle -**, on aura une prédominance de **tubuline β -GDP**

d. Ça sert à quoi enfêter ton microtubule?

- Les MT ressemblent à des « **rails** » sur lesquelles des vésicules ou des organites vont pouvoir se déplacer à travers toute la cellule. Ils sont donc indispensables pour le **transport intracellulaire**!
- Par exemple:
 - Dans les neurones, les MT servent au transport de vésicules contenant les neurotransmetteurs.
 - Pendant la mitose, les MT permettent la séparation des chromatides en anaphase.



Qu'est ce qui est le plus beau ? ♥♥♥♥♥



e. Modulation de la formation des microtubules par les drogues



Retrouvez un témoignage édifiant d'un jeune tuteur de Chimie G contre les effets de la drogue.

- 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**.



♥ Instant QCM ♥

☐ Keski est vrai, keski est fo ?

- a. Les microfilaments sont composés d'un assemblage d'hétérodimère de tubuline α et β .
- b. La polymérisation se fait majoritairement au pôle +.
- c. Un centrosome comporte environ 50 sites de nucléations et est adjacent au noyau de la cellule.
- d. La vinblastine est un pro-mitotique majeur utilisé en chimiothérapie anti cancéreuse.



**Enfaite la meilleure matière
c'est la Biocell !**

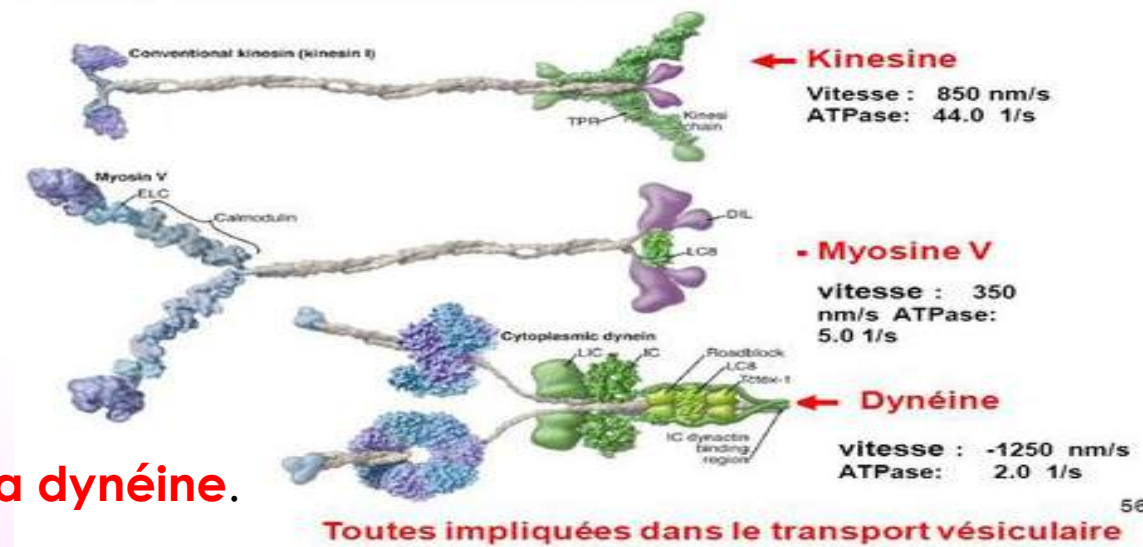
♥ Instant QCM ♥



☐ Keski est vrai, keski est fo ?

- a. Les microfilaments sont composés d'un assemblage d'hétérodimère de tubuline α et β .
- b. La polymérisation se fait majoritairement au pôle +.
- c. Un centrosome comporte environ 50 sites de nucléations et est adjacent au noyau de la cellule.
- d. La vinblastine est un pro-mitotique majeur utilisé en chimiothérapie anti cancéreuse.

2. Moteur des MT



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

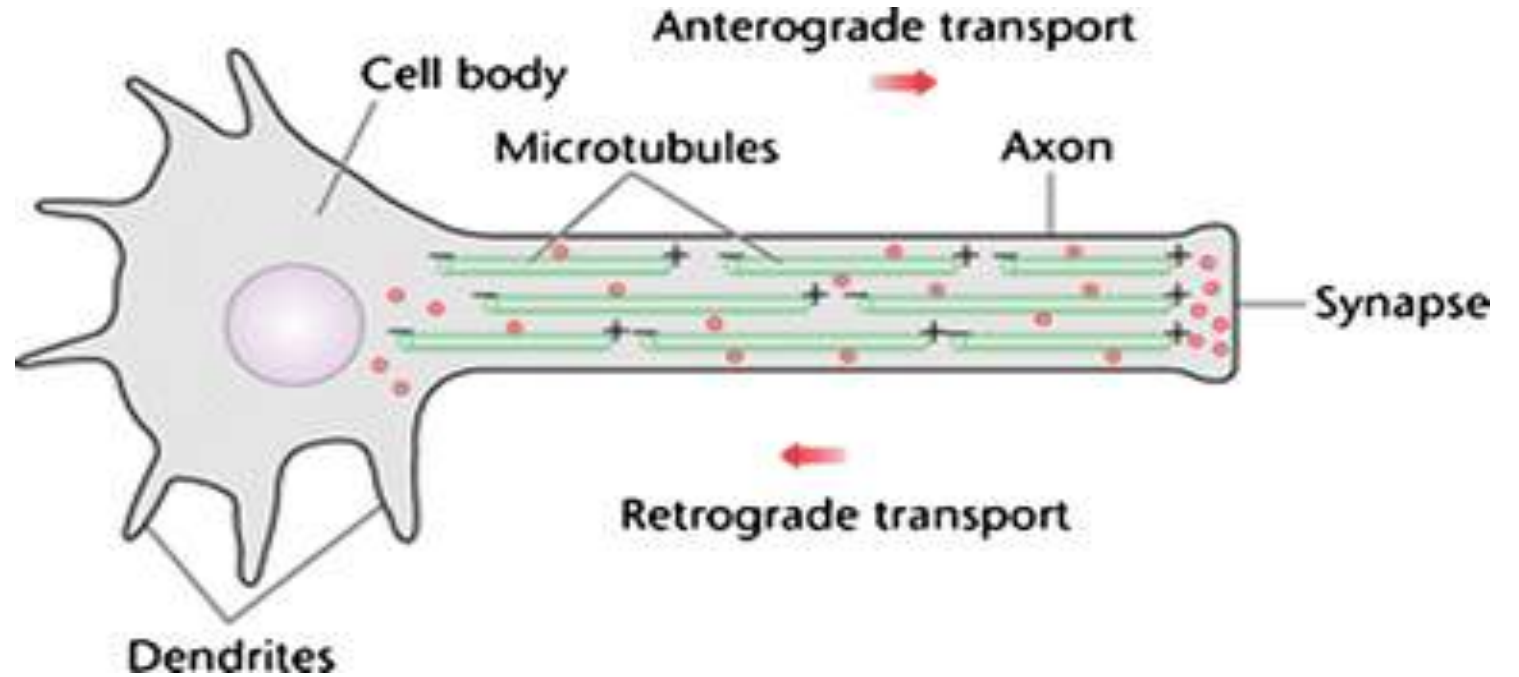
Rappel: Pour les microfilaments d'actine c'était la myosine

- La kinésine et la dynéine ont une structure de base commune qui se rapproche structuellement de la myosine :
 - ✓ **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 +++**... Ne soyez pas impatient, je vais vous expliquer 😊

SI ON M'AVAIS DONNÉ 1\$

À CHAQUE FOIS QUE J'AI AIMÉ LA BIOSTATS

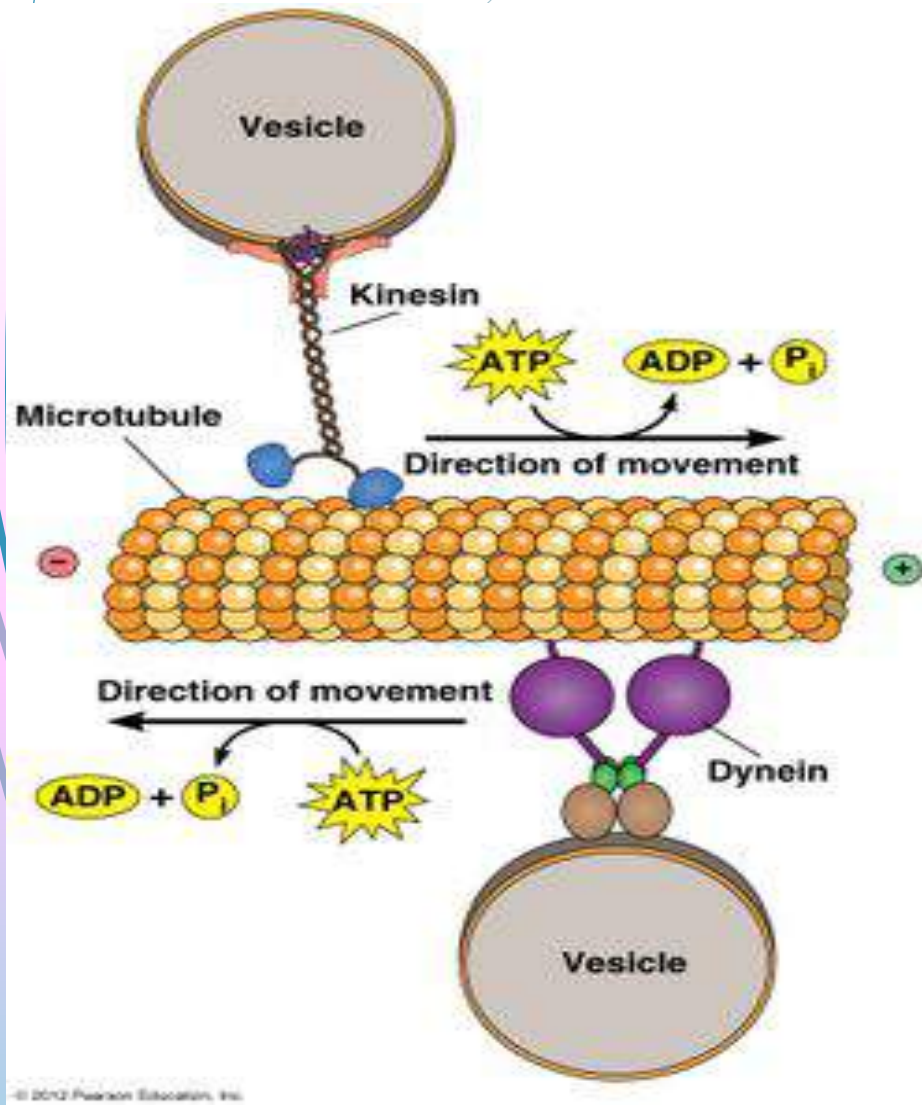
Exemple du transport neuronal:



- **La Kinésine** assure le transport **antérograde/centrifuge** (du corps cellulaire à la synapse): **vers le pôle + !!!** . La vésicule est donc chargée en neurotransmetteurs.
- **La Dynéine** assure le transport **rétrograde/centripète** (de la synapse au corps cellulaire): **vers le pôle -** . La vésicule s'est vidée au niveau de la synapse et revient au niveau du corps cellulaire.

Comment la dynéine et la kinésine se déplacent sur le microtubule?

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 β à la suivante (**uniquement de β -GTP en β -GTP**).
- La tête 1 est couplée à une sous-unité β -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 β -GTP suivante.

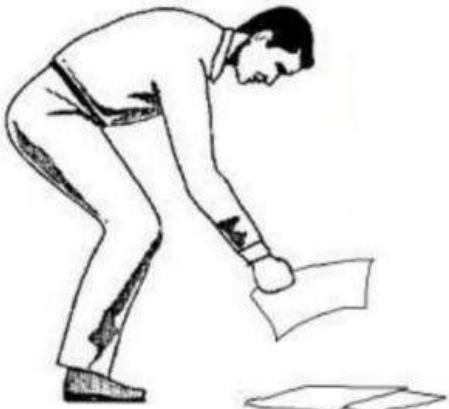
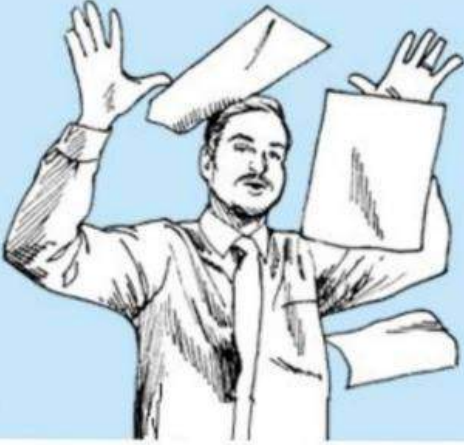
TF1



Je sens le petit QCM vénère arriver



OK LA TUT' RENTRÉE ÇA ME LES BRISENT



OH MAIS ATTENDS C'EST DE LA BIOCELL

♥ Instant QCM ♥

❑ Keski est vrai, keski est fo ?

- a. La dynéine est un moteur moléculaire des microtubules et permet le déplacement de vésicules du pôle – vers le pôle +.
- b. La kinésine est un moteur moléculaire des microtubules et permet le déplacement de vésicule de façon antérograde et centrifuge.
- c. La kinésine et la dynéine possède une tige composée de 2 chaînes légères se raccrochant à la vésicule.
- d. En général, une vésicule transportée par de la dynéine est remplie de neurotransmetteurs.

SI JE DEVAIS TOUT REFAIRE

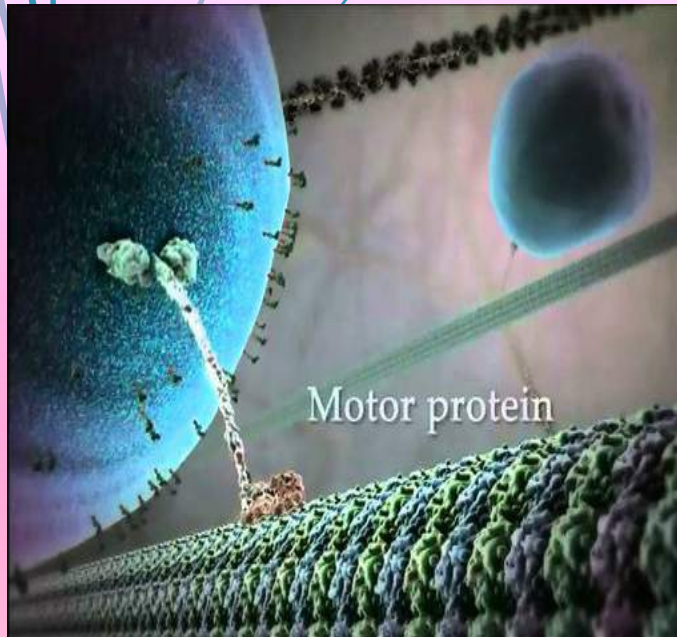


JE CHOISIRAI LA BIOCELL

♥ Instant QCM ♥

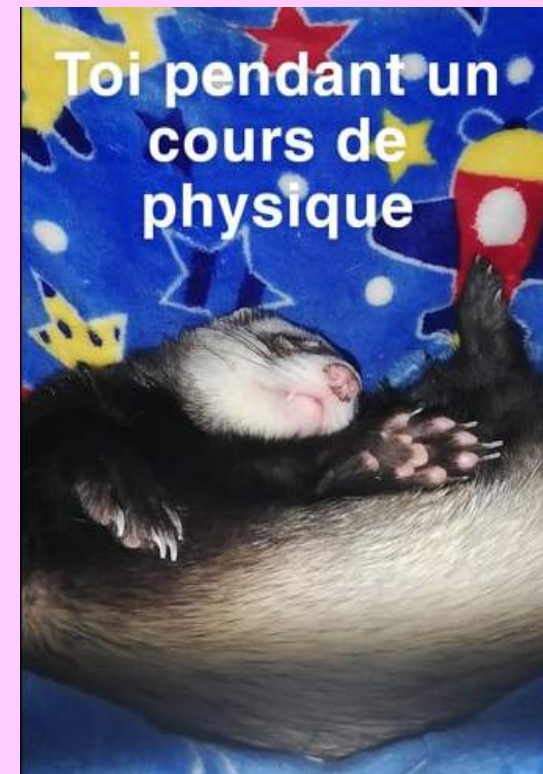
❑ Keski est vrai, keski est fo ?

- a. La dynéine est un moteur moléculaire des microtubules et permet le déplacement de vésicules du pôle – vers le pôle +.
- b. La kinésine est un moteur moléculaire des microtubules et permet le déplacement de vésicule de façon antérograde et centrifuge.
- c. La kinésine et la dynéine possède une tige composée de 2 chaines légères se raccrochant à la vésicule.
- d. En général, une vésicule transportée par de la dynéine est remplie de neurotransmetteurs.





♥ **Petite pause tendresse** ♥
(avant d'attaquer une partie un peu compliquée)



3. Rôle des microtubules dans la mitose



Rappel : Le cycle cellulaire

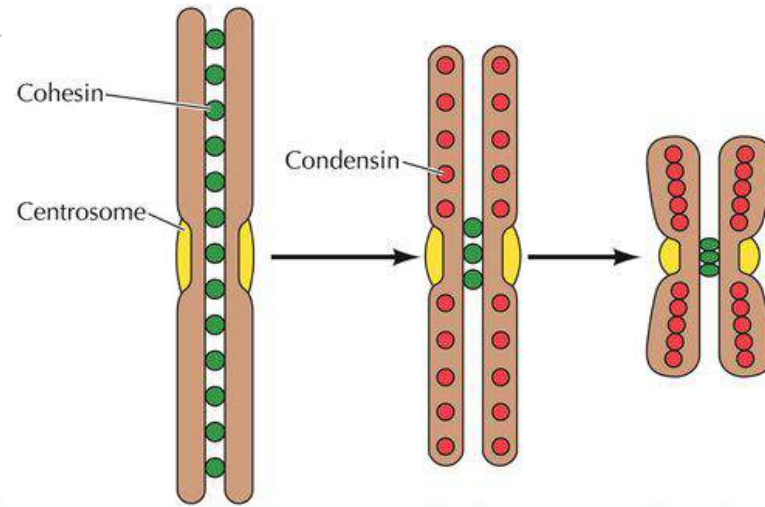
- **Phase M** : mitose = division cellulaire
- Phase G0 : phase de quiescence, sénescence ou différenciation
- Phase G1 : première phase de croissance de la cellule
- Phase S : phase de synthèse de l'ADN
- Phase G2 : deuxième phase de croissance de la cellule

La phase M comprend 2 phénomènes :

- la caryocinèse : division du noyau. Elle est subdivisée en **prophase, métaphase, anaphase et télophase**.
- la cytokinèse : division du cytoplasme.

La division du centrosome se fait à la fin de la phase G1

a. 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)



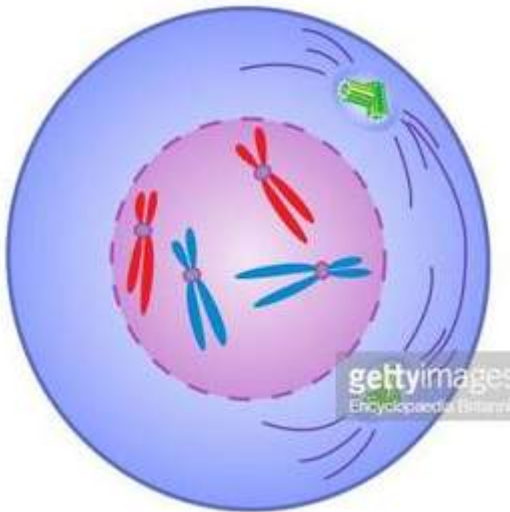
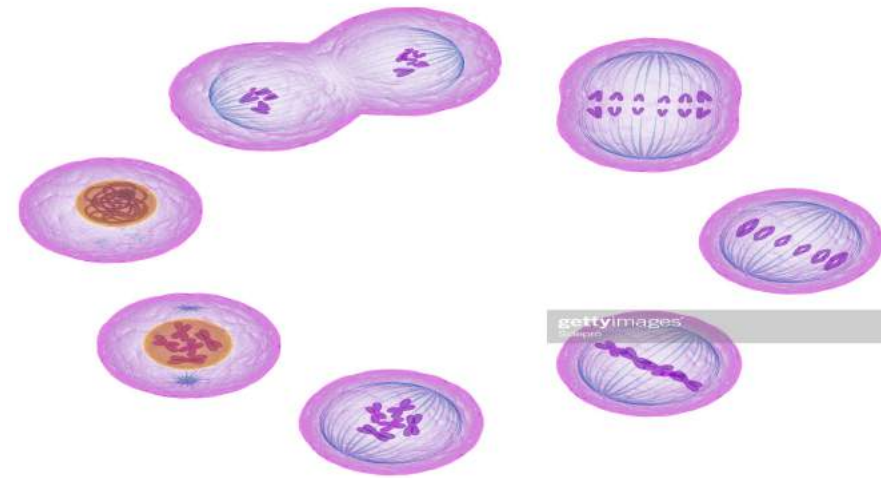
d. Les étapes de la mitose

1. LA PROPHASE

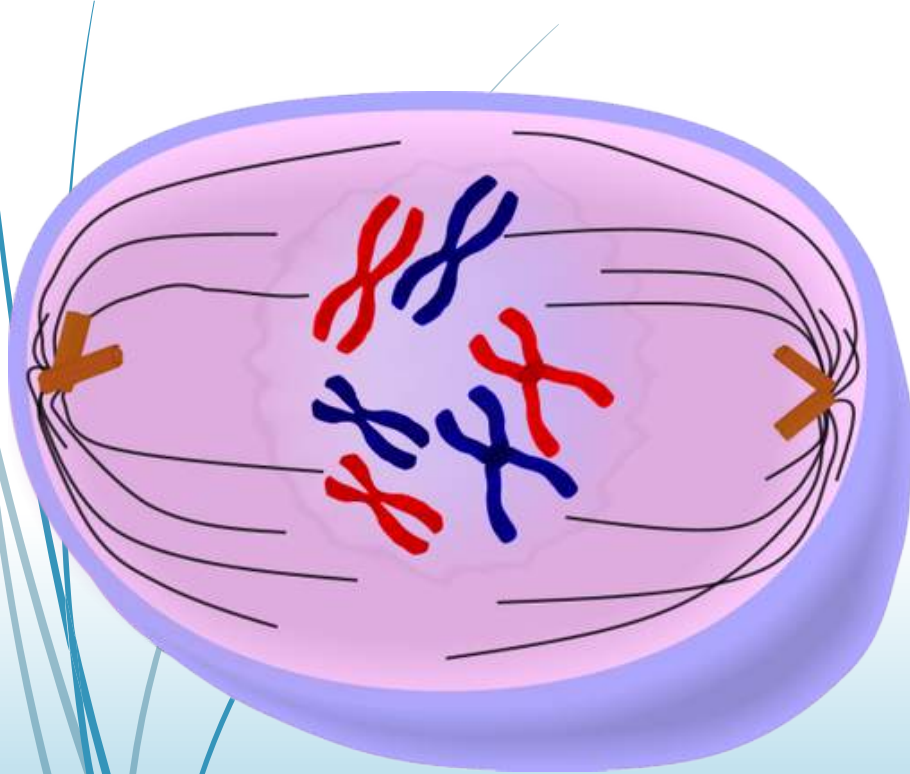
Le passage de la phase G2 à la phase M (= entrée en mitose) est dépendant **d'une enzyme à activité kinase : MPF**

MPF est en fait l'association d'une cycline: **Cycline B** et d'une kinase : **CDK1**

- Les chromosomes à 2 chromatides (condensés par la **condensine**) s'individualisent.
- Les 2 centrosomes migrent chacun vers un pôle
- On définit alors les ASTERS (= **Centrosome** + **Microtubules rayonnants**)
- Les MT polaires ou chevauchants sont émis pour 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 constituent le fuseau mitotique.**



2. La Prométaphase



Disparition de l'enveloppe nucléaire +++

- Les MT kinétohorien vont venir capturer les chromosomes au niveau de leur kinétochore. D'autres MT attrapent les K au niveau de leur bras.

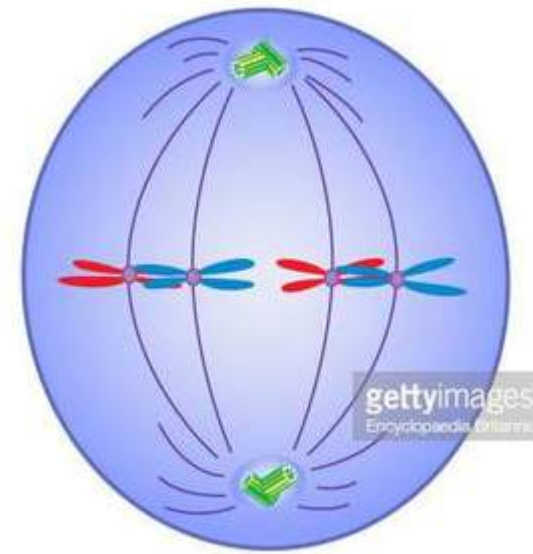
On peut alors avoir un :

- ♥ Attachement UNIPOLAIRE
- ♥ Attachement BIPOLAIRE

- Les MT vont réaliser une **poussée d'éjection polaire**: succession de polymérisation et de dépolymérisation dont le but est d'aligner les K sur la plaque équatoriale: **C'EST UN PHENOMENE DYNAMIQUE !**
- Tant que les K ne sont pas capturés, la cellule ne peut pas rentrer en métaphase.
- ♥ En **FIN** de prométaphase, les **cohésines** présentes **au niveau des bras** sont détruites. (mais pas au niveau du kinétochore!!!)

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.
- Si les chromosomes ne sont pas capturés et alignés: un **signal chimique inhibiteur** protège la cellule de l'entrée en anaphase.
- Lorsque que tous les gentils petits K sont attachés: La **séparine**, une protéase, est libérée et s'en va cliver la **cohésine** encore présente au niveau du kinétochore. Les 2 chromatides sont donc individualisées et peuvent migrer chacune vers un pôle cellulaire.



**Quand tu connais
tout sur la biocell**

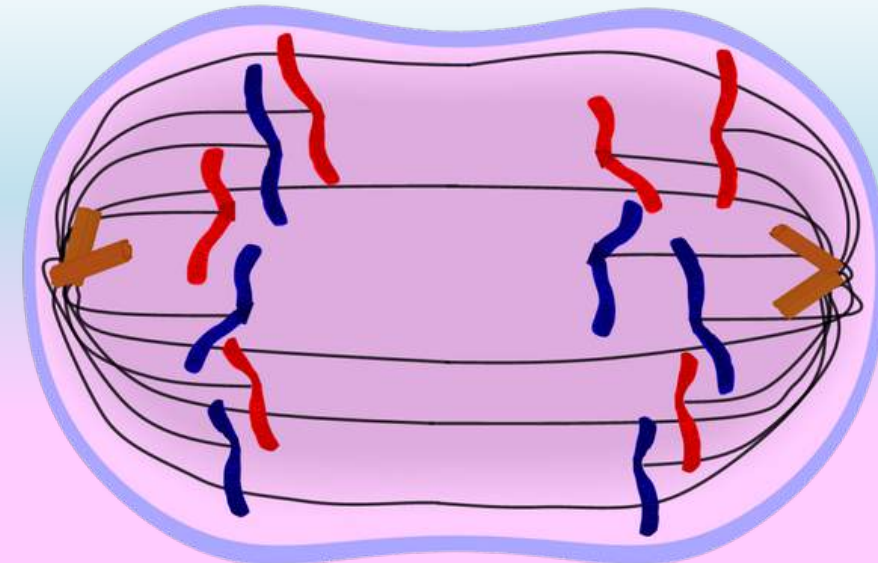


4. L'anaphase

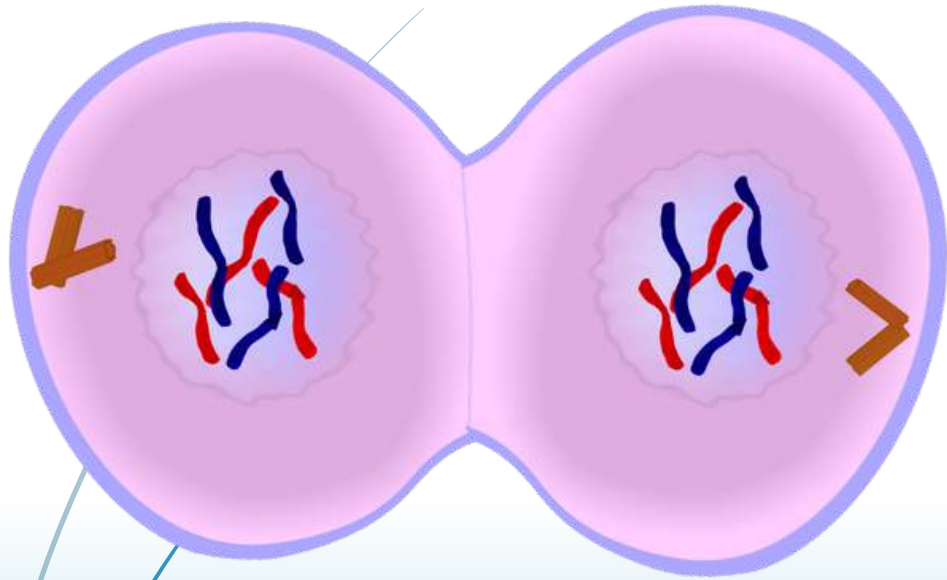
- ♥ Pendant l'anaphase, les MT kinétochoriens se dépolymérisent pour tracter chacune des chromatides vers un pôle cellulaire.

!ATTENTION! Les MT kinétochoriens se dépolymérisent exceptionnellement **par le pôle +**

- ♥ La cellule commence à s'étirer
- ♥ Un **anneau contractile** apparaît. Il est formé **d'actine et de myosine 2**. Cet anneau agit comme un sphincter et permet la **cytocinèse**. (j'espère que ça vous rappelle quelque chose ça, et que ce qu'à dit mon merveilleux co-tut en début de cours ne s'est pas déjà effacé!)



5. La télophase



OH Punaise on
dirait des
nichons



- ♥ Ici, il y a un autre **checkpoint** permettant la dégradation de **MPF**
- ♥ Finalement l'anneau contractile:
 - Séparation du cytoplasme individualisant 2 cellules filles.
 - La membrane nucléaire se reforme.
 - Les chromosomes se décondensent

ASSESSMENT QUIZ



♥ Instant QCM ♥

☐ Keski est vrai, keski est fo ?

- a. Les microtubules permettent la cytokinèse en formant un anneau contractile avec la myosine 2.
- b. Les MT kinétochoriens dépolymérisent par leur pôle + pour tracter les chromatides pendant la métaphase.
- c. La réplication du centrosome a lieu durant l'interphase
- d. Les chromatides sœurs sont reliées entre elles grâce à la cohésines qui est surtout présente au niveau du kinétochore.



♥ Instant QCM ♥

❑ Keski est vrai, keski est fo ?

- a. Les microtubules permettent la cytokinèse en formant un anneau contractile avec la myosine 2.
- b. Les MT kinétochoriens dépolymérisent par leur pôle + pour tracter les chromatides pendant la métaphase.
- c. La réplication du centrosome a lieu durant l'interphase
- d. Les chromatides sœurs sont reliées entre elles grâce à la cohésines qui est surtout présente au niveau du kinétochore.





MAIS QU'EST CE TU FAIS LACHE MOI !



PERSONNE N'ÉLIMINE MOUNDIR

DENI A EU UN ACCIDENT



C'EST MOI QUI PRÉSENTE MAINTENANT

Et on démarre tout de suite la meilleure partie du cours sur le cytosquelette avec



ET C'EST PARTI
POUR LES
FILAMENTS INTERMÉDIAIRE

ET MAIS ATTENDS C'EST QUOI ÇA ??



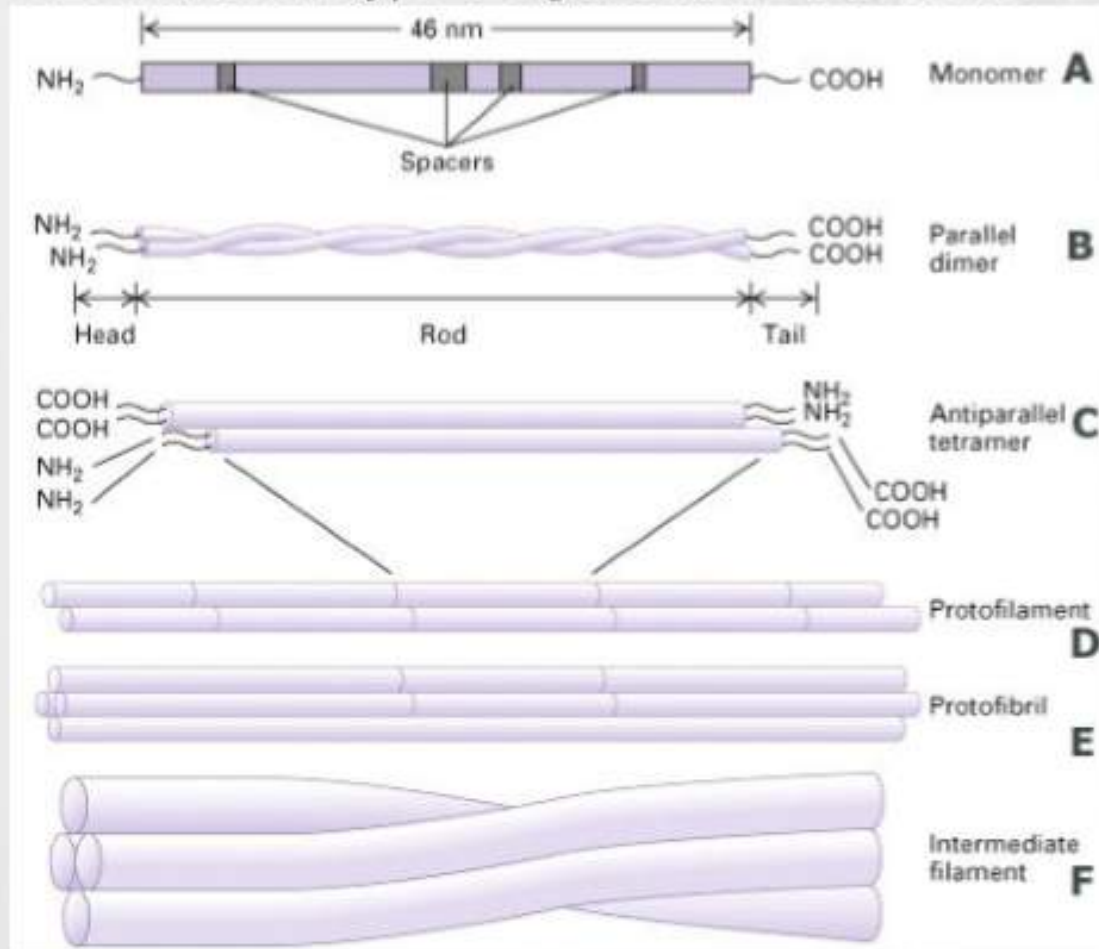
QU'EST CE QUI PEUT ETRE MIEUX

QUE LES MICROTUBULES

Les filaments
intermédiaires !

A) Présentation générale des FI

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



Protéine **monomérique** : grande hélice alpha

2 monomères se rassemblent en **dimère parallèle**

2 dimères s'associent en **tétramère anti-parallèle** avec un petit décalage.

Plusieurs **tétramère** s'associent en **protofilament**.

4 protofilaments vont se réunir pour former la **protofibrille**

4 protofibrilles vont s'associer pour former le **filament intermédiaire final**

Contrairement aux microtubules et aux microfilaments, **les filaments intermédiaires ne sont pas orientés.**

Petit conseil tut' : retenez bien l'ordre

Monomères =>

Dimères =>

Tétramères =>

Protofilaments =>

Protofibrilles =>

Filaments

Intermédiaires



On obtient donc un **filament intermédiaire** avec une section composée de **32 monomères**.

La structure **commune** des filaments intermédiaires entraîne des **caractéristiques commune** pour chacun :

★ **Solide** mais facilement **dépolarisable**

★ **Pas de fixation, ni d'hydrolyse d'ATP/GTP, non polarisés.**

★ Structure moins dynamique (car **non orienté**)

★ Taille **intermédiaire** de **10 nm** de diamètre (MT : 24nm et MF : 8nm)

B) Types de filaments intermédiaires

4 familles principales :

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

La **cytokératine** correspond à des FI **intracellulaires**.

- 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.



(On valide)

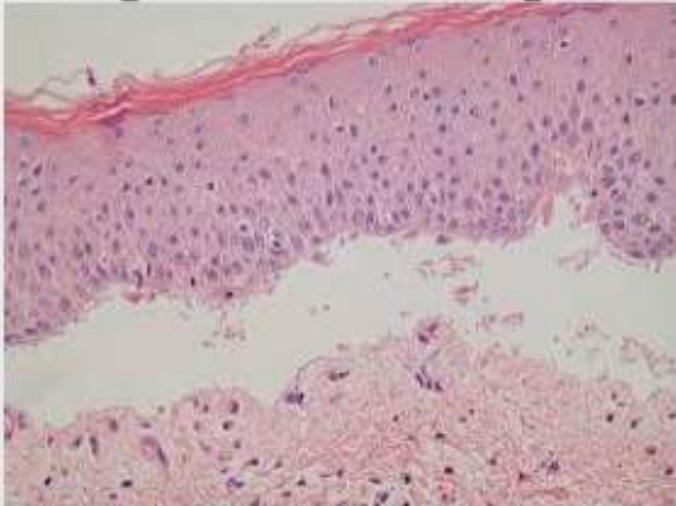
Info + Ces spécificités tissulaires ont une importance en biologie ainsi qu'en diagnostic médical.

C) Les kératines

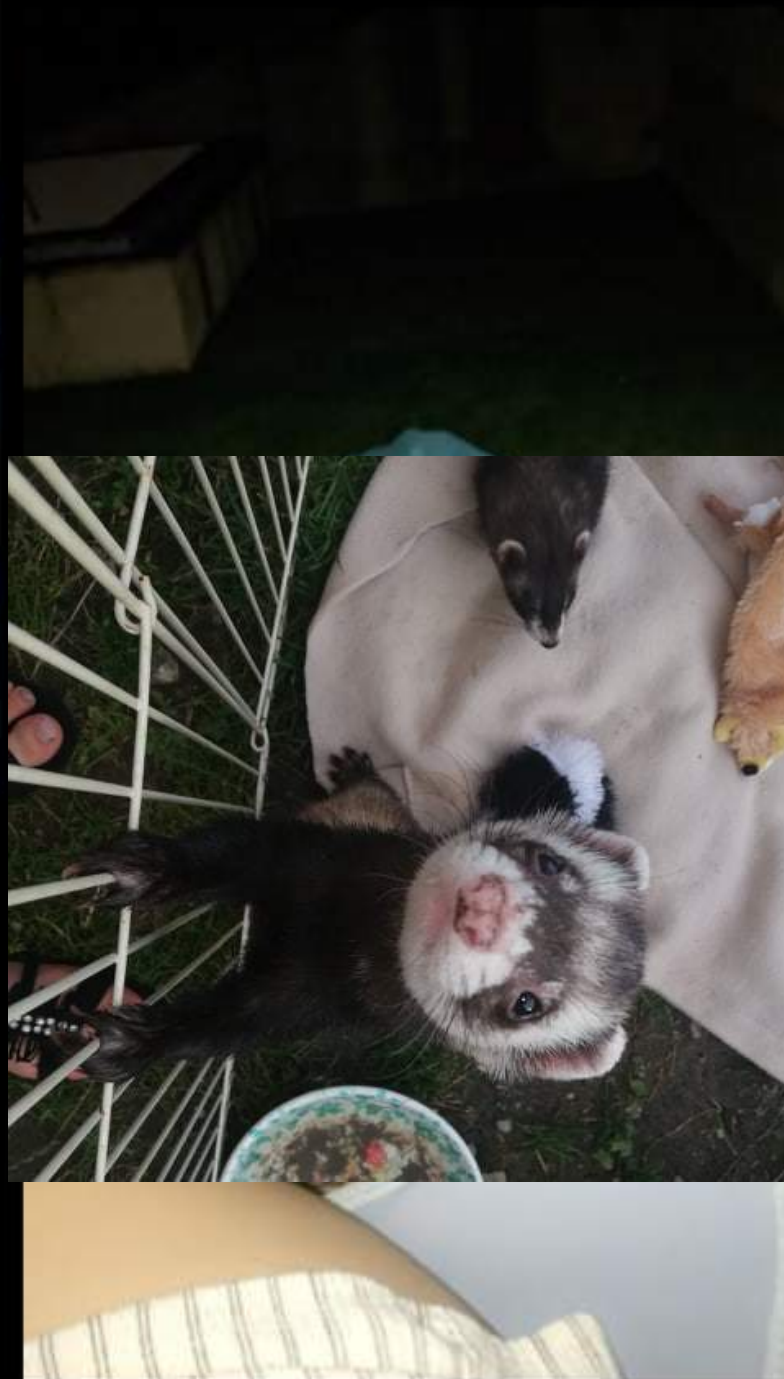
Les cytokératines (en **intracellulaire**) sont importantes pour donner la **forme** au tissu épithélial. Elles forment un **réseau de filaments** qui se lie aux desmosomes et contribue à l'architecture tissulaire.

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.



On voit sur cette photo le derme se décoller de l'épiderme
Je ne montrerai pas de cas clinique, pour les plus curieux
regardez vous même..



Suite à une
censure, la photo
n'est pas montré
en intégralité...

Nous vous
proposons à la
place un petit
furet tout mimi



D) Les lamines

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

★ La lamine A : codée par le gène LMNA (un épissage alternatif génère la lamine C)

★ La Lamine B : B1 et B2, codées par deux gènes différents LMNB1 et (un épissage alternatif génère la lamine b3)

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 : les récepteurs à la lamine.

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



Mode d'**ancrage** à la membrane nucléaire :

- 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.

● Rôle dans la **dynamique (destruction et reformation) de la membrane nucléaire** pendant le cycle cellulaire.

● En continuité avec le cytosquelette cytoplasmique (microfilaments + microtubules).

● Association avec la chromatine → rôle dans la **régulation de l'expression** des gènes.

● Interaction avec des protéines régulatrices de l'expression des gènes, du cycle cellulaire et de la différenciation.

TA TÊTE



QUAND TU VOIS
LE PAVÉ SUR LA DIAPO



Les lamines contribuent à toutes les fonctions des cellules !



E) Les laminopathies

★ Pathologies liées à un **dysfonctionnement** des lamines

★ Touche surtout les **lamines A et C** (+ protéines associées, ex : l'Emérine).

★ Quand les lamines A sont malades, les noyaux sont **plus sensibles au stress**. Présence de **trou, hernie..** qui **affectent grandement la fonction nucléaire**.

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

F) Syndrome de Hutchinson Gilford- Progéria = Progéria



- Forme de **vieillissement accéléré** (se déclare uniquement après 1 ou 2 ans)
- Les patients atteints vont avoir une **mort très prématurée**.
- Syndrome progéroïde **segmentaire** : il ne touche pas tous les tissus , certains sont tout à fait normaux (système nerveux)

Symptôme

- ★ **Pas de retard mental !!**
- ★ Retard du développement physique, **retard staturo-pondéral**
- ★ Retard dentaire, perte des cheveux.
- ★ Pas de puberté, athérosclérose coronarienne.
- ★ Perte de tissu adipeux, **atrophie musculaire**, ostéoporose.
- ★ La mort survient souvent avant 20 ans (infarctus du myocarde.)

☞ Mutation du gène LMNA de **nov**o (parents normaux), **dominante** (gain de fonction), et **silencieuse** (les deux codons donnent une glycine).

☞ Une mutation d'épissage : 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.



Maturation de la lamine A chez une personne normale :

1. **Farnésylation** de la partie **C-term** de la **pré-lamine A** : accrochée à la face interne de la membrane du réticulum endoplasmique (RE)
2. L'endoprotéase **Zmpste 24** clive les 3 derniers AA en **C-term**
3. Une carboxyl méthyltransférase, méthyle le résidu C-term,
4. **Zmpste 24** clive de nouveau la partie **C-term** : la protéine est libérée de son ancrage membranaire : on obtient **la lamine A**
5. 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) :

1. Farnésylation.
2. Clivage par Zmpste 24.
3. Méthylation par la carboxyle-méthyltransférase.

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 **la pré-lamine A (farnélysée = non mature)** arrive au niveau de la membrane **interne nucléaire** et s'y **accumule** ce qui va être responsable de la maladie.

Info + : Cette progérine est aussi présente dans des cellules saines (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.

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



Traitement:

Des chercheurs ont ainsi cherché à **inhiber la farnésylation**, pour empêcher l'accumulation toxique de pré-lamine A.

Pour cela, ils ont utilisés des **statines** (inhibiteurs de la farnésylation).

Les défauts nucléaires ont **diminué**, mais les lamines 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 geranylgéranylation (via les aminobiphosphates).

Fin du cytosquelette

