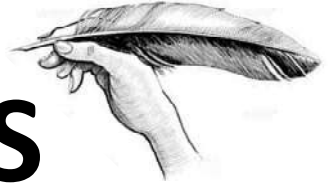
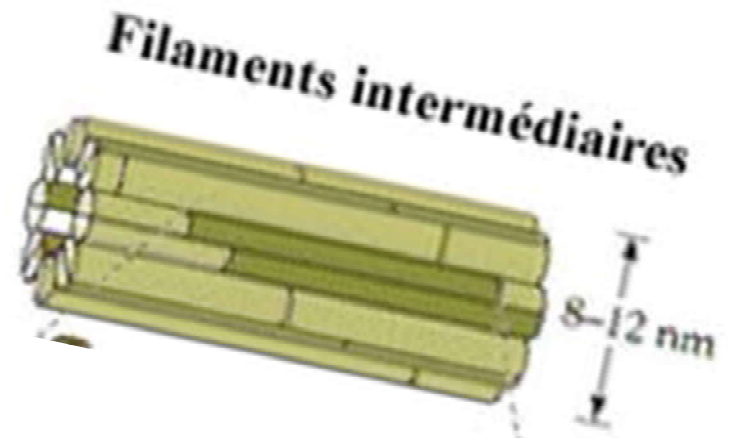


DERNIÈRE PARTIE : FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



Quand on te dit que c'est
presque fini



SOMMAIRE

I/Le Filament intermédiaire :

- A) C'est quoi ?
- B) Formation d'un FI

II/Les familles de FI :

- A) Kératine
- B) Lamine

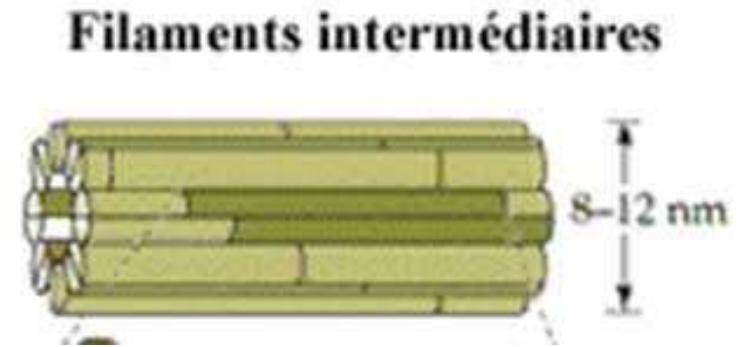


La Biophy ? Meilleure matière ?
Mmmh j'en doute fort ! C'est la
Biocell' pour moi la best
matière ever !!!

T'as trop raison Emiliepothèse
c'est fou ça (pour une fois) !
Meilleure matière vraiment !

C'EST QUOI UN FILAMENT INTERMÉDIAIRE ?

= protéines sous forme **monomérique** qui ont une structure protéique secondaire d'une **très grande hélice α** .

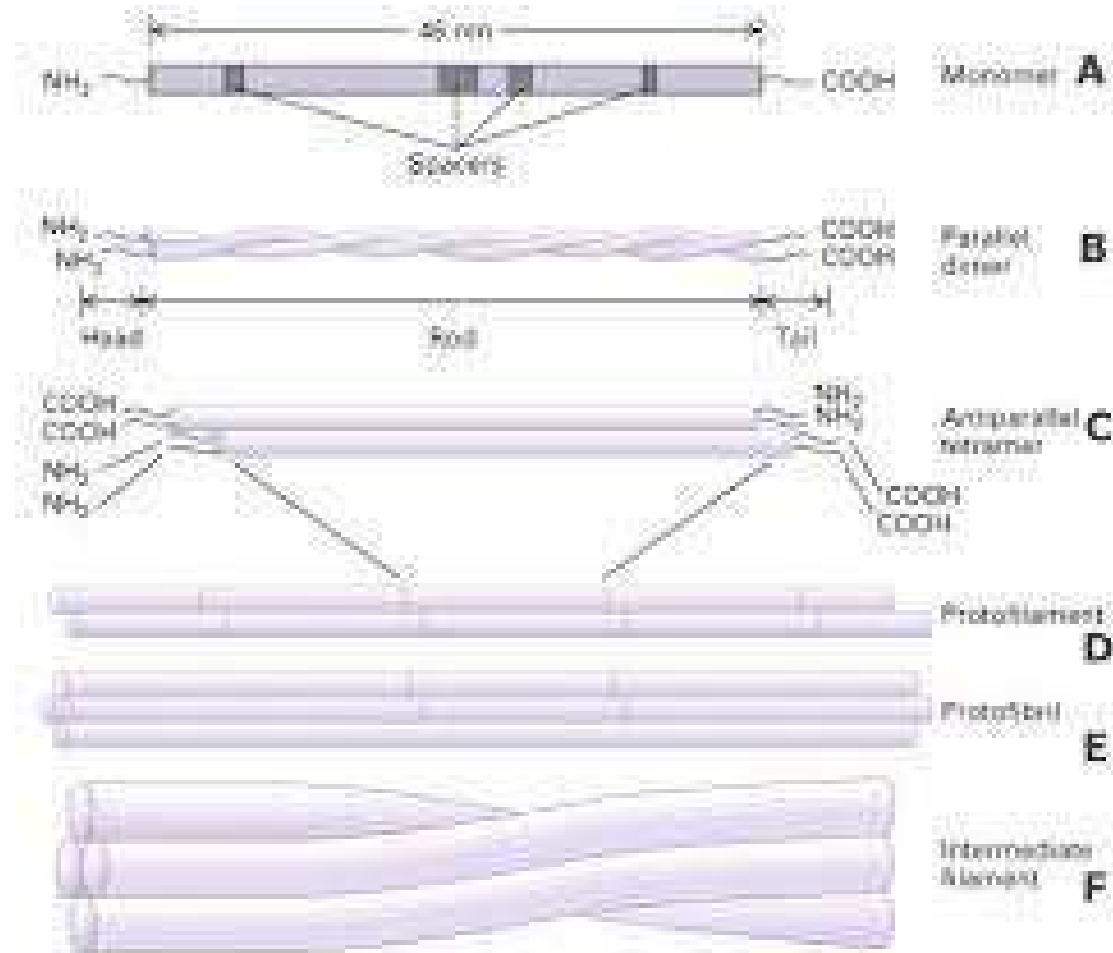


Diamètre = **10 nm** (*il porte bien son nom car sa taille est comprise entre les microtubules et les microfilaments*).

Structure = **Solide**, facilement **dépolymérisable**, **non polarisée** et **non orientée**, pas aussi dynamique que les MTs ou MFs, **pas** de fixation ni d'hydrolyse d'**ATP/GTP**.

FORMATION D'UN FILAMENT INTERMÉDIAIRE

- ✓ Monomère \Rightarrow grande cellule α
- ✓ Dimère \Rightarrow 2 monomères
- ✓ Tétramère \Rightarrow 2 dimères
- ✓ Protofilament
- ✓ Protofibrille \Rightarrow 2 protofilaments
- ✓ FI \Rightarrow 4 protofibrilles



4 FAMILLES DE FI

Kératine = typique des cellules épithéliales et de leur dérivés (on en retrouve par exemple dans les cheveux ou les ongles).

Vimentine = présente dans les cellules du mésenchyme

Lamine A et B = présents dans toutes les cellules, permettent de donner leur forme au noyau.

Neurofilament = présents dans les axones des neurones.

KERATINE



Les cytokératines permettent :

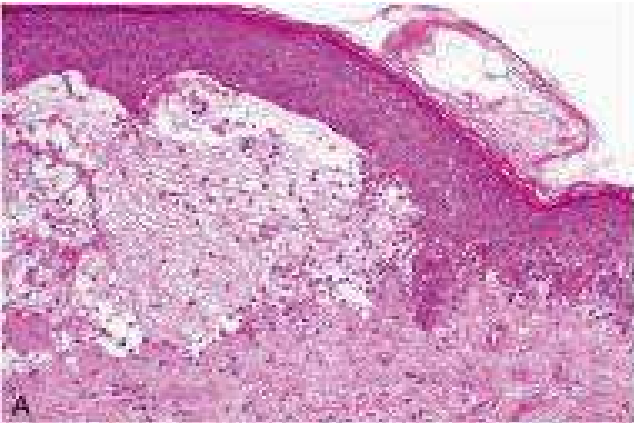
- de donner forme au tissu épithélial et aux cellules épithéliales.
- un point d'ancrage des desmosomes qui permettent la jonction entre les cellules épithéliales.

ATTENTION : Cytokératine \neq Kératine
(en intracellulaire) (en extracellulaire)

POINT PATHOLOGIE

Des maladies génétiques peuvent apparaître (dite bulleuses car des petites bulles viennent se former sous les peau) suite à des mutations de certains gènes liés aux kératines.

On observe alors une destruction de l'intégrité tissulaire.



LAMINE

- Les lamines sont des **protéines nucléaires abondantes**, formant une structure filamenteuse.
- La partie auto-organisée de la lamine est appelée **lamina** et est accroché sur la **surface interne de la membrane nucléaire** par des protéines associées à la membrane (des récepteurs à la lamines).
- **Seules certaines portions de chromatine est accrochée à la lamina comme l'hétérochromatine. L'hétérochromatine est la forme condensée de l'ADN.**
- La lamine peut s'accrocher à la membrane nucléaire grâce à :
 - Des **récepteurs protéiques**
 - La **farnésylation** = attachement à un lipide au niveau de l'extrémité C-terminal.

FONCTION DES LAMINES

- La forme et la résistance de l'enveloppe nucléaires aux stress (mécaniques, thermiques).
- Ancrage de la chromatine (structure adoptée par l'ADN et pour réguler l'expression des gènes).
- Ancrage des pores nucléaires permettant le transport des molécules entre cytoplasme et noyau.
- En continuité avec le cytosquelette cytoplasmique et nucléaire
- En interaction avec des protéines régulatrices de l'expression des gènes, du cycle cellulaire, de la différenciation...

FAMILLES DE LAMINES

LAMINE A

- codée par le gène **LMNA**, sur le chromosome 1.
- L'épissage alternatif de ce gène permet de former deux transcrits, **la lamine A** et **la lamine C**.

LAMINE B

- B1 et B2 codées par deux gènes différents \Rightarrow **la lamine B1** est codée par **LMNB1** et **la lamine B2** est codée par **LMNB2**.
- L'épissage alternatif de **LMNB2** permet de former **B3**.

LAMINOPATHIES

= pathologies dues à des mutations au niveau des gènes codants surtout pour les **lamine A et C** et la protéine **émerine** associée à la membrane nucléaire.

Les laminopathies peuvent provoquer :

- ➡ Des dystrophies et neuropathies
- ➡ Des désordres métaboliques
- ➡ Des syndromes de vieillissement prématuré comme le syndrome de **Hutchinson Gilford-Progéria** (cas extrême et rare).

QCM

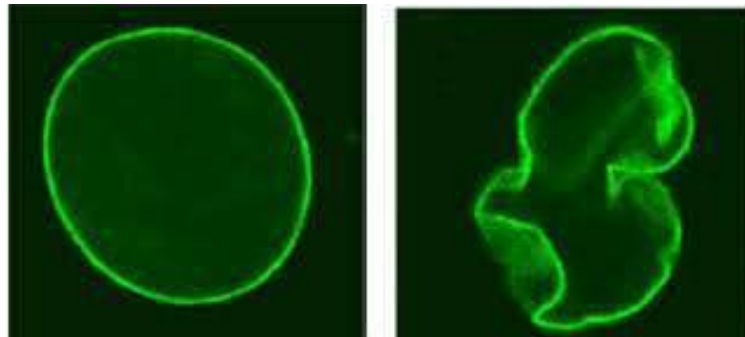
- A) Un filament intermédiaire fait 24 nm d'épaisseur et présente une structure solide facilement dépolymérisable.
- B) Dans un filament intermédiaire, on retrouve 32 monomères.
- C) On compte 4 familles de FI : les lamines A et B, la kératine et la vimentine.
- D) Des maladies dites bulleuses peuvent apparaître quand les gènes liés aux lamines sont touchés.
- E) Tous les items sont faux.

QCM : Correction

- A) FAUX : Un filament intermédiaire fait **10 nm** d'épaisseur et présente une structure solide facilement dépolymérisable.
- B) VRAI
- C) FAUX : On compte 4 familles de FI : les lamines A et B, la kératine et la vimentine **ET LES NEUROFILAMENTS** .
- D) FAUX : Des maladies dites bulleuses peuvent apparaître quand les gènes liés aux KERATINES sont touchés.
- E) FAUX

Progéria de Hutchinson-Gilford

- ⇒ Maladie **rare génétique**
- ⇒ Forme de **vieillessement accéléré**
- ⇒ Syndrome **progéroïde segmentaire** = ne touche pas tous les tissus (*ex : le système nerveux est normal*).



Progéria de Hutchinson-Gilford

Symptômes :

- ⇒ **PAS de retard mental**
- ⇒ Retard du développement physique
- ⇒ Perte de cheveux
- ⇒ Arthérosclérose coronarienne
- ⇒ Pas de puberté
- ⇒ **Décès prématuré**

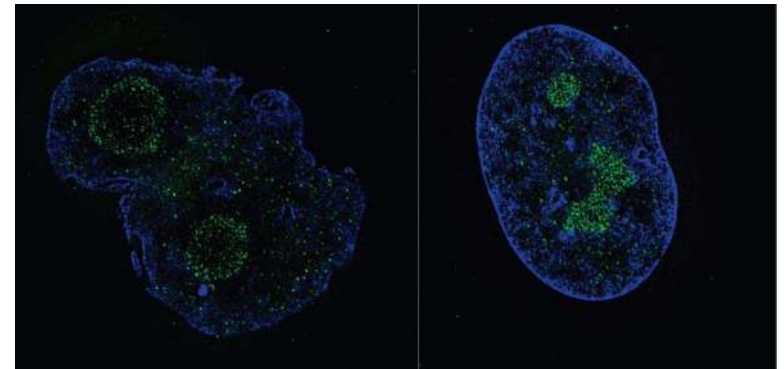
Progéria de Hutchinson-Gilford

MUTATIONS

⇒ Sur la gène **LMNA**,

⇒ Mutation :

- **de novo** (*parents pas atteints*),
- **dominante**,
- **silencieuse**.



⇒ Mutation d'épissage de l'exon 11 ce qui entraîne une **délétion des 50 derniers acides aminés**.

⇒ **Accumulation de la forme farnélysée** ⇒ reste associée à la membrane nucléaire interne ⇒ Perturbation de son fonctionnement.

MATURATION DE LA LAMINE CHEZ UNE PERSONNE NORMALE

- ⇒ **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)
- ⇒ Clivage des trois derniers acides aminés par l'endoprotéase **Zmpste 24** en extrémité C-terminale.
- ⇒ **Méthylation** du résidu C-term par une **carboxyl méthyltransférase**
- ⇒ **Clivage** de nouveau de la partie C-term par **Zmpste 24**
- ⇒ Protéine **libérée** de son ancrage membranaire
- ⇒ Obtention de la lamine A.

MATURATION DE LA LAMINE DANS UN CAS ANORMAL (PROGÉRIA)

- ⇒ **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)
- ⇒ Clivage des trois derniers acides aminés par l'endoprotéase **Zmpste24** en extrémité C-terminale.
- ⇒ **Méthylation** du résidu C-term par une **carboxyl méthyltransférase**
- ⇒ Protéine reste **bloquée** dans la membrane du RE mais la continuité avec l'EN permet à la **pré-lamine A farnélysée d'atteindre la membrane nucléaire interne.**
- ⇒ Pré-lamine A **ne peut plus être clivée**, reste accrochée à la membrane nucléaire et **accumulation**
- ⇒ Provoque la maladie.

PISTES THÉRAPEUTIQUES

-> **Inhibiteur de la farnésylation** serait la solution

-> Utilisation de statines mais les lamines s'accrochent toujours à la paroi par **géranylgéranlation**

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

- à la fois la farnésylation (via les statines) [L⁻SEP]
- et la géranylgéranlation (via les aminobiphosphates).

QCM

- A) La cytokératine est présente en intracellulaire.
- B) La farnésylation est l'attachement d'un lipide au niveau de l'extrémité C-Terminale.
- C) La lamine A est codée par le gène LMNA dont l'épissage permet de former deux transcrits : la lamine A et la lamine D.
- D) La maladie de Progeria est silencieuse, de novo et récessive.
- E) Tous les items sont faux.

QCM : Correction

- A) VRAI
- B) VRAI
- C) FAUX : La lamine A est codée par le gène LMNA dont l'épissage permet de former deux transcrits : la lamine A et la lamine **C**.
- D) FAUX : La maladie de Progeria est silencieuse, de novo et **dominante**.
- E) FAUX