

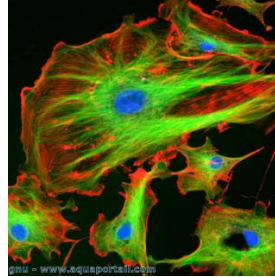
LE CYTOSQUELETTE

I - GENERALITES :

Les cellules eucaryotes possèdent un **cytosquelette**, sorte de squelette dynamique, constituant un réseau de filaments formés de polymères protéiques. Il est composé de **3 types de filaments** :

- ✓ Les microfilaments
- ✓ Les microtubules
- ✓ Les filaments intermédiaires

On retrouve le cytosquelette dans le **cytosol** et le **noyau**. Il donne sa forme à la cellule, et intervient dans les **déplacements** de la cellule, la **signalisation** et le **trafic intracellulaire** de vésicules.



II – LES MICROFILAMENTS :

1. Structure et polymérisation de l'actine :

La structure de base des microfilaments (MF) est l'**actine** (une protéine abondante de la cellule). On la retrouve sous 2 formes : sous forme libre, c'est à dire en monomère (l'actine G) et sous forme de polymères (l'actine F).

L'**actine G** se **polymérise spontanément** ; lorsque c'est le cas, cela forme de l'**actine F** (forme polymérisée de l'actine). La cellule doit réaliser un équilibre entre polymérisation et dépolymérisation pour assurer ses fonctions de forme et de déplacement.

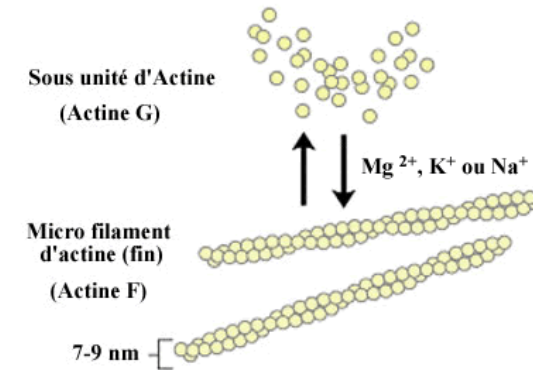
♥ **Microfilament = Filament d'actine F + protéines associées**

Un MF est **polarisé ++** : on définit un **pôle + et un pôle -**. La polymérisation et la dépolymérisation se font aux 2 pôles du MF, mais à des vitesses différentes selon si on est au pôle + ou au pôle - :

- * La polymérisation se fait majoritairement au pôle +
 - * La dépolymérisation se fait majoritairement au pôle -
- } +++

Mécanisme :

Les monomères d'actine G dans le cytosol, fixés à de l'ATP, vont **polymériser préférentiellement au pôle +** (où se trouve la coiffe ATP). Ensuite, cet ATP est hydrolysé, de ce fait les monomères d'actine seront fixés à de l'ADP.



Les microfilaments sont donc des structures assez **instables**, on parle d'**équilibre dynamique** entre polymérisation et dépolymérisation ++

✦ Certaines **protéines de régulation** permettent de réguler cette polymérisation. L'activité de ces protéines dépendra des signaux reçus et des besoins de la cellule :

- la **profiline** favorise la polymérisation
- la **thymosine β4** inhibe la polymérisation (en favorisant la dépolymérisation).

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

- la **cytochalasine D** (dans les moisissures) inhibe la polymérisation (car se fixe sur le pôle +)
- la **phalloïdine** favorise la polymérisation (car se fixe le long du MF, rigidifie et stabilise la structure).

2. Moteurs moléculaires et contraction musculaire : les myosines

Les MF étant des structures dynamiques, ils vont se déplacer les uns par rapport aux autres grâce à un **moteur**, la **myosine**. Cela va permettre entre autres la contraction musculaire. C'est une protéine composée de :





✓ Une tête globulaire générant la **force** (via l'hydrolyse d'ATP)

✓ Une tige conférant la **spécificité à la molécule** (car chaque type de myosine a son propre type de tige).

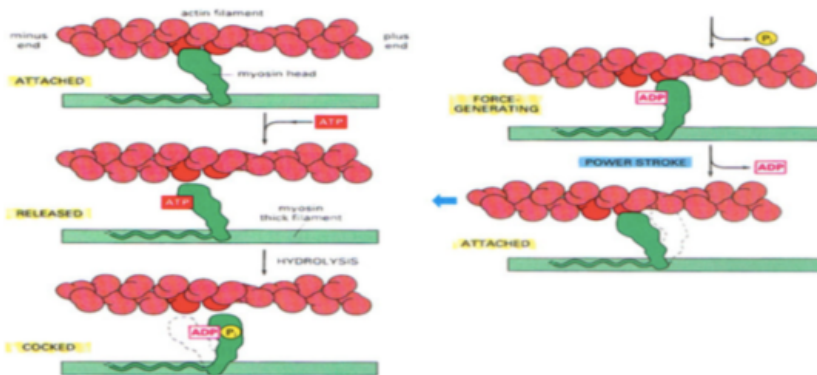
On a donc différents types de myosines :

➤ les **myosines 1 et 5** : leur tige est attachée à une structure fixe, généralement aux **membranes plasmiques** (déplacement de la cellule et transport vésiculaire)

➤ la **myosine 2** : elle possède 2 têtes. Sa tige s'associe à l'actine de l'appareil contractile de la cellule, responsable de la **contraction musculaire**

Mécanisme : Initialement la tête de myosine est **s'associe à une unité d'actine** du MF : c'est une structure rigide. Lorsqu'un **ATP** se fixe sur la **tête de myosine**, celle-ci **hydrolyse l'ATP** en ADP + Pi (grâce à son site ATPase) : la tête de myosine **se détache** du filament d'actine F et se **rattache plus loin** sur une autre unité d'actine (vers le pôle +). Cela fait glisser le MF. Lors du **coup de force**, la tête de myosine **perd son ADP et son Pi**, et retourne à son **état de rigidité initial**.

Remarque : si absence d'ATP (énergie), le système est bloqué, donnant la rigidité cadavérique.



3. Rôle dans la locomotion des cellules :

Le déplacement de la cellule se fait grâce à un **jeu de polymérisation/dépolymérisation**. On considère des fibroblastes attachés à un **support**, telle que la matrice extracellulaire in vivo ou au plastique d'une boîte de Pétri in vitro, par des **points d'adhésion focaux** (*faisant intervenir différentes protéines spécialisées qu'on verra plus tard*). Un **signal extérieur** peut modifier le réseau de MF à l'**origine du déplacement** de la cellule :

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

2 – On observe une **extension cytoplasmique (= un lamellipode)** formant un **nouveau point d'adhésion focal plus loin** (formé grâce à la polymérisation du MF d'actine)

3 – On assiste à une **translocation** du corps cellulaire puis une **rétractation** du point d'adhésion le plus ancien. Le fibroblaste s'est ainsi déplacé.

On compte 3 types différents de réseaux de MF :

a. Les faisceaux larges = câbles de stress :

Ils **relient les différents points d'adhésion focaux** de la cellule. Conférant une **tension** à la cellule, ils permettent sa **rétractation** lors de son déplacement.

Les faisceaux larges sont fixés à la membrane plasmique par les **intégrines** (protéines transmembranaires qu'on retrouve au niveau des points d'adhésion focaux), via des protéines d'ancrage telles que la **vinculine** ou la **taline**. L'intégrine quant à elle reconnaît la **fibronectine** de la matrice extracellulaire (MEC), permettant au final de rattacher les faisceaux larges de la cellule à la MEC.

Récap de l'intérieur de la cellule vers la MEC : microfilament d'actine – vinculine ou taline – intégrines (transmembranaires) – fibronectine (MEC)

Les MF des faisceaux larges sont disposés **parallèlement** les uns aux autres grâce à une autre protéine qui les relie entre eux : l'**α-actinine**. Ici les MF sont plutôt **espacés** les uns des autres.



b. Les faisceaux serrés :

On les retrouve dans les **lamellipodes**, permettant de **pousser la membrane plasmique** lors du déplacement de la cellule.

Dans le cas des faisceaux serrés, **l'espace entre les MF est moins important** que pour les faisceaux larges. Ce n'est donc pas l'**α-actinine** qui relie les MF parallèlement entre eux ici, mais la **villine** ou la **fimbrine**.

c. Les réseaux :

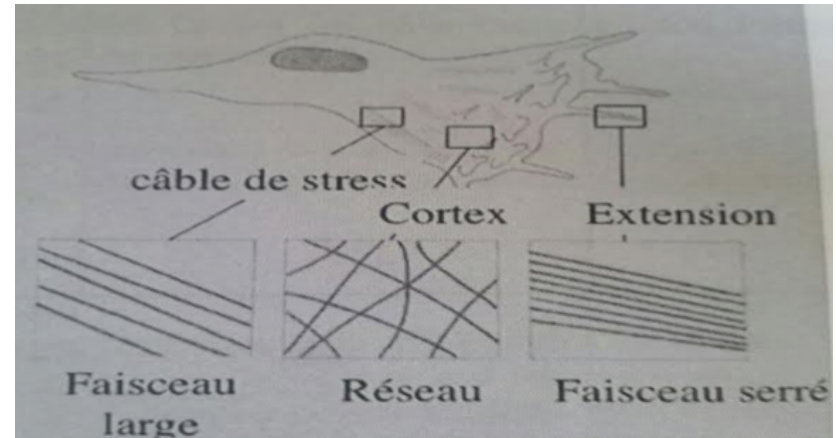
On les retrouve dans le **cortex** de la cellule, c'est à dire sous la membrane plasmique.

Les MF d'actine **s'entrecroisent** sous forme d'un réseau et sont reliés les uns aux autres par des protéines coudées telles que la **filamine**.

Le réseau est un **gel** dont la densité est déterminée par la **balance** entre les protéines qui auront tendance à le **liquéfier** ou à le **solidifier**. Par exemple, la **gelsoline** : suite à la libération de Ca^{2+} (lié à un signal extracellulaire), elle se fixe au pôle + du MF, 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 membrane plasmique.

Dans chacune de ces 3 conformations, la myosine intervient :

- Pour les faisceaux serrés et les réseaux : la **myosine 1**. Ici elle se fixe aux membranes, et joue un rôle sur le front de migration, dans l'extension de la cellule.
- Pour les faisceaux larges : la **myosine 2**. Elle permet une **petite contraction** pour permettre le phénomène de rétractation de la cellule, lorsqu'un point focal se détache de la MEC afin que la cellule se déplace.



4. Les autres fonctions des MF :

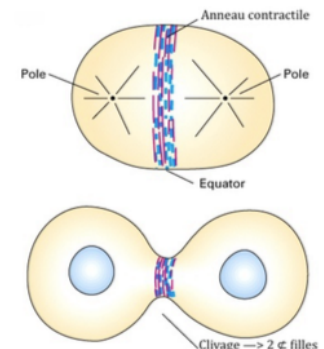
Nous avons vu que les MF d'actine permettent à la cellule de se contracter lors de la contraction musculaire et de se mouvoir dans son milieu. Ils ont également un rôle dans la division cellulaire, dans la structure et la forme de la cellule, dans le transport vésiculaire, la phagocytose etc.

A. Dans la mitose :

- Cytocinèse = division du **cytoplasme**
- Caryocinèse = division du **noyau**

Les **MF**, en **fin de mitose**, permettent de **séparer** les 2 cellules filles. Ils forment un **anneau contractile** d'actine, qui va venir **étrangler** le cytoplasme de la cellule mère : cette **contraction** est permise grâce à la **myosine 2**. Les MF permettent donc la cytokinèse. Cependant la myosine 2 n'a aucun rôle dans la caryocinèse.

Remarque : La myosine 1 se retrouve principalement au niveau des pôles cellulaires.

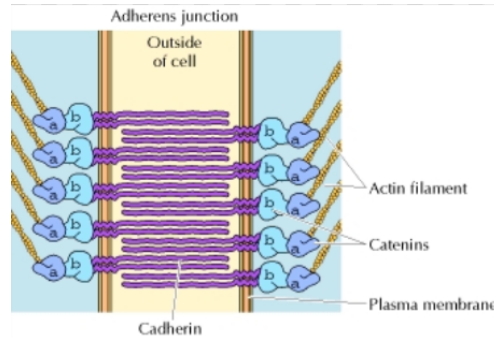


B. Dans la structure de la cellule :

Les MF permettent de contrôler la **forme et la solidité des cellules** en formant des **câbles de tension**.

Ils jouent aussi un rôle dans la forme et le mouvement des tissus, notamment des épithélia, via les **jonctions adhérentes**. Les MF d'actine de 2 cellules voisines sont reliés par des protéines extracellulaires : les **cadhérines**. Elles-mêmes interviennent avec d'autres **protéines d'ancrage (vinculine ou les caténines)**.

Récap : Dans une jonction adhérente, on a les cadhérines en extracellulaire, qui sont reliées via la vinculine ou les caténines (= les protéines d'ancrage) aux MF d'actine en intracellulaire des cellules de part et d'autre.



C. Dans le transport vésiculaire :

Les différents compartiments du système endomembranaire communiquent par l'intermédiaire de **vésicules de transport** qui naissent par bourgeonnement du compartiment donneur et qui fusionneront avec le compartiment accepteur pour **déverser leur contenu** (cf. cours sur les compartiments).

Ici les **myosines 1** sont associées à la membrane de la vésicule : elles entrent en contact avec les MF d'actine et permettent le **déplacement de la vésicule** dans le cytosol (les MF d'actine sont un peu comme des rails).

D. Dans la phagocytose :

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

5. Application médicale : infection par la bactérie Listéria

Cette bactérie, une fois phagocytée, **détourne les MF de leurs fonctions**. Elle est capable de lyser le phagosome qui la contient, et se retrouver donc

dans le cytosol où elle **polymérisera l'actine**. Cela va lui permettre de se **déplacer jusqu'à l'autre côté** de la cellule hôte, où elle pourra sortir et **infecter la cellule voisine**, etc.



III – LES MICROTUBULES :

1. Structure et polymérisation de la tubuline :

Les MT sont constitués de monomères de **tubuline** qui vont polymériser. Formés à partir du **centrosome**, ils irradient à travers l'ensemble de la cellule : c'est une structure **polarisée ++**

Centrosome = élément situé dans le cytoplasme cellulaire, **proche du noyau**, et composé **d'une paire de centrioles placés perpendiculairement l'un par rapport à l'autre**.

Les MT servent de « rails » pour le **transport intracellulaire des organites** (mitochondries, lysosomes...), des **vésicules** et également **des granules pigmentaires**.

La quantité de MT varie en fonction du type cellulaire considéré. 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.

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 le GTP qu'elle hydrolyse en GDP (régule la polymérisation, la GDP bloquant la polymérisation).

- Ces 2 sous-unités forment ensemble un **hétérodimère**.
- Plusieurs hétérodimères s'associent dans la longueur, de manière **linéaire**, et donnent un **protofilament**.
- **13** protofilaments s'assembleront en une **structure cylindrique polarisée, creuse**, de **24nm** de diamètre : le **microtubule**.

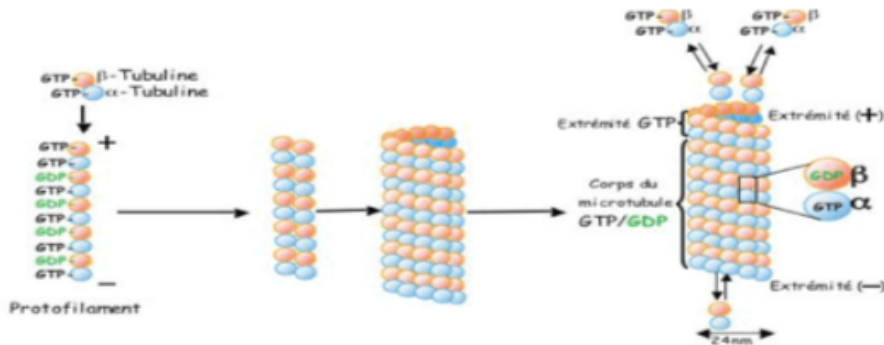
On se retrouve avec :



• **un pôle +** : tourné 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 pôle -** : tourné vers le **centre de la cellule** (adjacente au centrosome), associée (comme la majorité du MT) à du **GDP**.
La **dépolymérisation** se fait donc, à l'inverse, majoritairement au pôle -

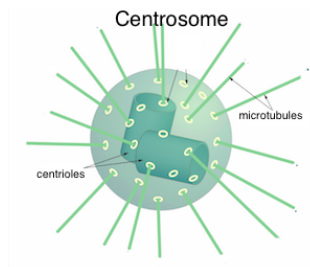
NB : on parle de **nucléation des MT** pour la polymérisation.



Les MT ont une **demi-vie** très **courte**, 10 minutes environ. On parle d'**instabilité dynamique** des MT. Plus la concentration intracellulaire de **GTP-tubuline β** augmente, plus les **MT** seront **stables**.

Le centrosome :

- **non** délimité par une membrane
- formé de **2 centrioles perpendiculaires**
- entouré d'une matrice péri-centriolaire
- chaque centriole = **9 triplets de MT spéciaux** (avec de la **tubuline γ**)
- comporte un ensemble de molécules qui stabilisent l'extrémité - des MT



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 cellulaire).

2. Moteurs des MT :

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

✓ 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**.

• La **kinésine** assure le transport **antérograde** (vers le pôle +), donc vers la membrane 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 ++

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.

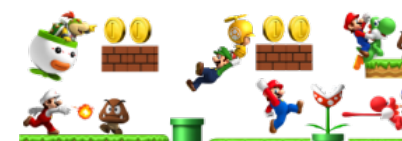
Elles **hydrolysent** l'ATP (activité ATPasique) afin de permettre le **déplacement** le long des MT

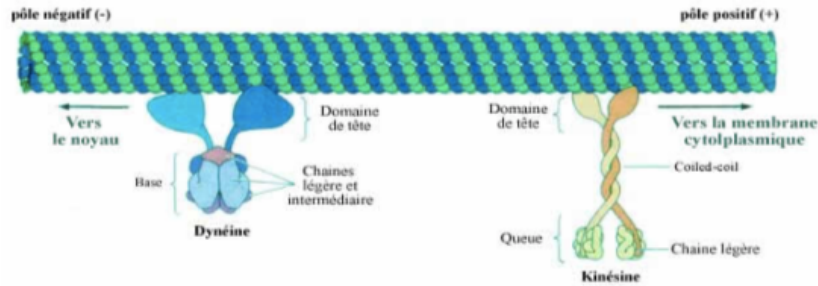
Mécanisme :



Le **sens** de **rotation** de la **tige** détermine l'**orientation** du **transport** le long des MT. La **tête** est couplée à l'ATP et **saute de sous-unités β -GTP** à la suivante (uniquement de β -GTP en β -GTP).

Quand la tête hydrolyse l'ATP, elle **se détache** de la tubuline β .





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 cellules filles**. La phase M comprend **2 phénomènes** :

- la caryocinèse : **division** du **noyau**, subdivisée en prophase, métaphase, anaphase et télophase ;
- la cytokinèse (ou cytotidérèse) : **division** du **cytoplasme**.

Structure d'un chromosome mitotique :

- les 2 chromatides sœurs sont reliées en leur centre par le **kinétochore**
- chaque chromatide est condensée par la **condensine**
- les 2 chromatides sœurs sont reliées et maintenues ensemble par la **cohésine**

a. La prophase :

1. Les chromosomes à 2 chromatides (condensés par la **condensine**) **s'individualisent**.

2. Le centrosome **dupliqué** en fin d'interphase se divise en 2 et chacun des deux centrosomes **migre** vers un **pôle** de la cellule. Accompagnés de MT particuliers appelés **MT rayonnants**, ils constituent des **asters** (= MT rayonnants + centrosome).



3. Les **MT polaires ou chevauchants** vont, eux, repousser les 2 asters aux pôles de la cellule ils constituent le **fuseau mitotique**.

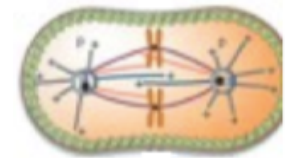
b. La prométaphase

A ce stade, on a fini la prophase : les deux centrosomes se situent de manière opposée aux 2 pôles. L'enveloppe nucléaire est toujours présente. On a déjà le premier fuseau mitotique.



1. **Rupture** de l'**enveloppe nucléaire**

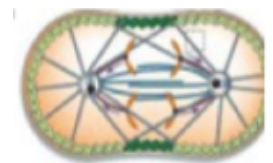
2. Les MT **polymérisent** à partir des deux pôles vers les **kinétochores** des chromosomes pour les **capturer** : ce sont les **MT kinétochoriens**. Dans un premier temps, attachement **unipolaire**, puis **bipolaire**, de façon à **stabiliser** le fuseau.



3. Si le MT s'attache au chromosome, il polymérise et le pousse : on parle de **poussée d'éjection polaire**. Quand le chromosome est au **centre** de la cellule les **tensions s'équilibrent**, il y a annulation des forces d'éjection.

4. Les **cohésines** présentes au niveau des **bras** sont **détruites** (mais persistent au niveau du centromère).

5. A la **fin** de la prométaphase tous les **chromosomes** sont placés à l'**équateur** du fuseau et constituent la **plaque équatoriale**.



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

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

Centromère = région spécialisée du chromosome.



c. La métaphase :

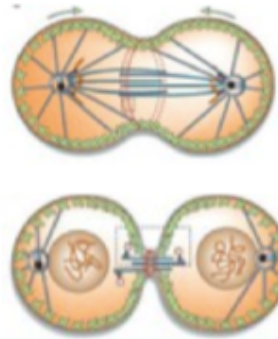
La pro-métaphase prend fin lorsque le dernier chromosome a été capturé. La métaphase correspond elle au checkpoint mitotique, phase courte (non développée à la tut' rentrée).

d. L'anaphase :

1. Les **kinétochores se séparent**. Les MT attachés aux kinétochores se **dépolymérisent** à leur **extrémité +**, **tractant** les chromatides de chaque côté.

2. Les **2 lots de chromosomes à 1 chromatide** sont **rassemblés** aux **pôles**. La cellule commence à s'étirer.

3. Un **anneau contractile** (actine + myosine 2) apparaît, entourant le **centre** de la cellule.



e. La télophase :

1. L'anneau contractile **se resserre** et la cellule se divise progressivement.



2. L'**enveloppe nucléaire se reforme**. Lors de la **cytocinèse**, les chromosomes se **décondensent**.

IV – LES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES :

1. Structure et assemblage des FI :

Contrairement aux MF et aux MT. Ils ne sont **pas polarisés** et leur formation ne nécessite 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) avec un petit décalage en antiparallèle.
- ✓ **les tétramères** s'associent bout à bout et forment un **protofilament**
- ✓ **2 protofilaments** forment une **protofibrille**

✓ **4 protofibrilles** forment un **filament intermédiaire**

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

2. Différentes familles de FI :

On distingue **4 familles principales** de FI, que l'on distingue par la nature du monomère qui les constitue :

- * Les **vimentines** : présentes dans les cellules **mésenchymateuses** (fibroblastes, leucocytes...)
- * Les **neurofilaments** : spécifiques du **système nerveux**, présents dans les axones des neurones.
- * Les **lamines A et B** : il y en a plusieurs sortes, elles forment un **réseau plaqué** contre la membrane nucléaire inter (= la **lamina nucléaire**)
- * Les **kératines** : on en compte 2 sortes :
 - les **intracellulaires**, appelées **cytokératines**, présentes dans les cellules **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.

3. Rôles des FI au niveau du noyau :

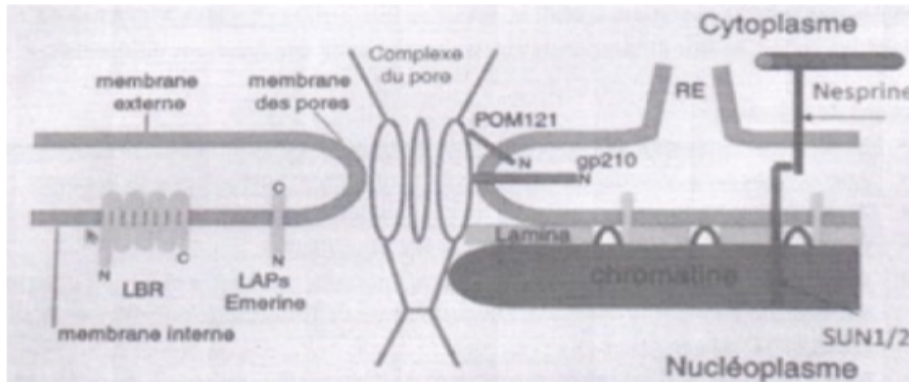
L'enveloppe nucléaire est constituée d'une **double membrane** (une interne, une externe) en **continuité** l'une avec l'autre et avec le Réticulum Endoplasmique.

NB : La chromatine ne tapisse pas directement la membrane nucléaire, mais la face interne de la lamina, qui elle-même tapisse la membrane nucléaire interne.

a. 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**.



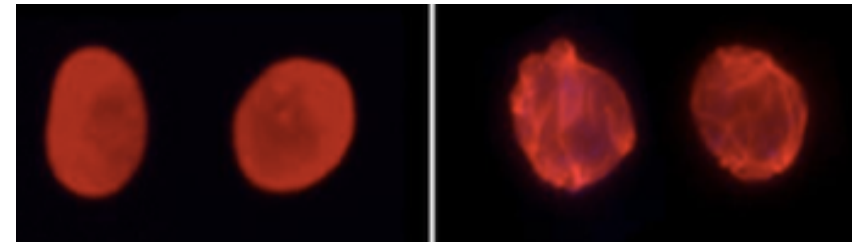
b. Les fonctions de la lamina

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

- Résistance au **stress** mécanique et thermique de l'enveloppe nucléaire
- **Ancrage aux pores** nucléaires responsables du trafic de molécules entre le cytoplasme et le noyau
- Association avec la **chromatine** → rôle dans la régulation de l'expression des gènes
- Continuité avec **cytosquelette** cytoplasmique
- **Polymérisation/dépolymérisation de la membrane** nucléaire durant la mitose (lorsque la membrane se rompt puis se reforme)
- Interaction avec **des protéines régulatrices de l'expression des gènes**, de la différenciation, des phases du cycle cellulaire, etc.

c. Les laminopathies

Les **laminopathies** sont des maladies génétiques rares pour la plupart, touchant essentiellement les gènes qui donnent les **lamines A et C** ou des **gènes** codant les **protéines associées aux lamines**. Elles regroupent des **dystrophies**, des **neuropathies**, des **désordres métaboliques** et des **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.

d. Syndrome d'Hutchinson Gilford-Progeria = Progeria

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

✚ Les symptômes sont :

- **Pas de retard mental ++**
- **Retard du développement physique** (croissance et poids)
- **Atrophie** des muscles, du tissu adipeux et ostéoporose
- Retard dentaire, puis perte des dents et des cheveux
- Absence de **puberté**
- Artériosclérose coronarienne
- **Infarctus du myocarde** fréquents → **décès prématuré** du malade (avant l'âge de 20 ans généralement)

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)
- c'est une **mutation d'épissage**, faisant apparaître un nouveau site d'épissage cryptique dans l'exon 11 du gène entraînant la **délétion des 50 derniers acides aminés** de cet exon (cf. biomol)

→ la lamine A produite sera donc plus courte.



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 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) :*

La pré-lamine A est bien **farnésylée**, puis clivée une première fois par Zmpste 24, mais le **deuxième clivage** n'a pas lieu, car la **délétion** des 50 derniers acides aminés a enlevé la zone reconnue par **Zmpste 24**. Elle reste donc **accrochée sur la membrane du RE** puis grâce à sa continuité avec la membrane nucléaire, la pré-lamine A (farnésylée = donc non mature) arrive à la **membrane interne nucléaire** et s'y **accumule**.

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

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**.

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 quelques divisions cellulaires, on observe :
 - Une **mauvaise répartition des pores** nucléaires
 - La **chromatine** périphérique quasiment **absente**

✚ *Traitement :*

Des chercheurs ont cherché à **inhiber** la **farnésylation**, pour empêcher l'accumulation toxique de pré-lamine A. Ils ont utilisé pour se faire 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 **géranylgéranlylation**. Un second essai clinique est actuellement en cours : **inhiber à la fois** la **farnésylation** (via les **statines**) et la **géranylgéranlylation** (via les **aminobiphosphonates**).

