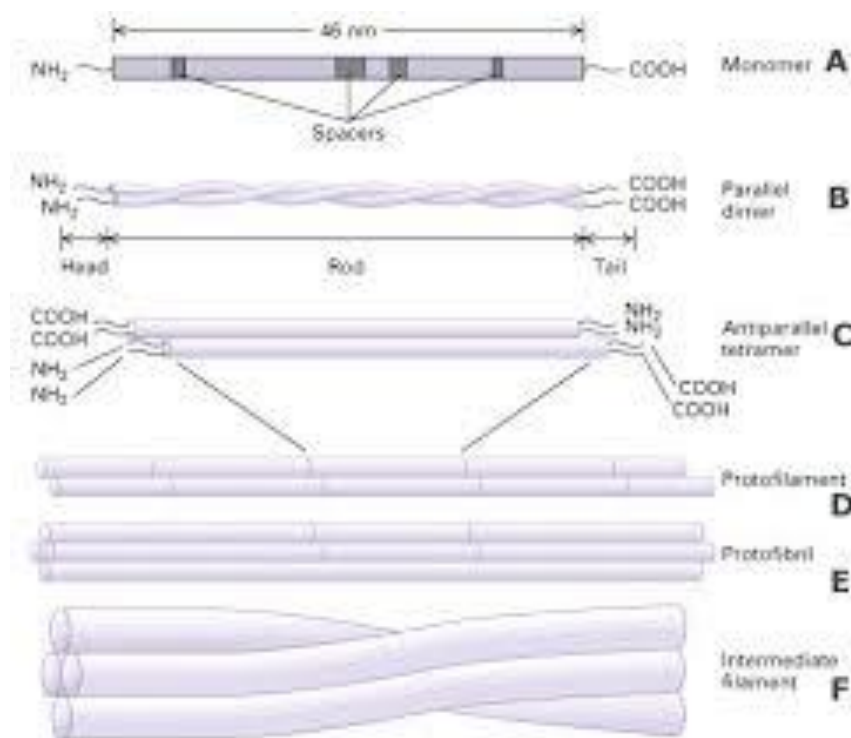


FILAMENTS INTERMEDIAIRES

I/ Filaments intermédiaires, quequoiquesse ?

Les **filaments intermédiaires** sont des protéines sous forme monomérique qui ont une structure protéique secondaire d'une **très grande hélice α** .

➔ *Comment se forme un filament intermédiaire ?*



➔ Formation par deux monomères d'un **dimère parallèle** avec extrémité N-ter et C-ter du **même côté**.

➔ Association **antiparallèle** de deux dimères pour former un **tétramère**.
Absence de polarité et d'orientation, décalage des extrémités.

➔ Association des tétramères en **protofilament**.

➔ Association de 2 protofilaments en **protofibrille**.

→ Association de 4 protofibrilles pour former un **filament intermédiaire** ainsi constitué de **32 monomères**.

Récap :

Monomère → Dimère → Tétramère → Protofilament → Protofibrille → Filament intermédiaire

FICHE D'IDENTITÉ DU FILAMENT INTERMÉDIAIRE :

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** à cause des morceaux parallèles ou antiparallèles, pas aussi dynamique que les MTs ou MFs, **pas** de fixation ni d'hydrolyse d'**ATP/GTP**.

II/ Les 4 familles de filaments intermédiaires

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

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.

Nous allons à présent étudier chacune de ces quatre familles.

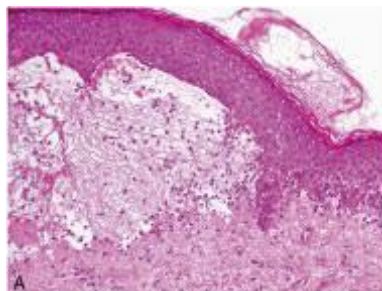
Kératine

Les cytokératines (à ne pas confondre avec la kératine) permettent de donner forme au tissu épithélial et aux cellules épithéliales. C'est également un **point d'ancrage des desmosomes** (*coucou l'histo*) qui permettent la jonction entre les cellules épithéliales.



Point pathologie :

Des maladies génétiques peuvent apparaître (dite bulleuses car des petites bulles viennent se former sous la peau) à la suite de mutations de certains gènes liés aux kératines. On observe alors une destruction de l'intégrité tissulaire.



Lamine

***Rappel :** L'enveloppe nucléaire est une double membrane, en continuité avec le RE. Comme le RE appartient au système endomembranaire, nous pouvons ainsi dire que l'enveloppe nucléaire appartient aussi au système endomembranaire. L'enveloppe nucléaire présente une membrane externe et une membrane interne qui sont en continuité via les pores nucléaires.*

Les lamine sont des **protéines nucléaires abondantes**, formant une structure filamenteuse.

La partie auto-organisé 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 lamine).

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.

1- Fonctions de la lamine

La **lamine** possède de très nombreuses fonctions telles que :

- 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...

2- Diverses familles de lamine

Il existe deux types de lamines, la lamine A et la lamine B.

➔ 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 : la lamine B1 est codée par **LMNB1** et la lamine B2 est codée par **LMNB2**. L'épissage alternatif de **LMNB2** permet de former B3.

3- Point pathologie : les laminopathies

Les **laminopathies** sont des pathologies dues à des mutations au niveau des **gènes codants pour les lamines**.

Les gènes codant pour les **lamines A et C** ou encore la protéine **émerine** associée à la membrane nucléaire sont les plus souvent touchées.

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).

4-Progéria de Hutchinson-Gilford

	<ul style="list-style-type: none">➔ Maladie rare génétique➔ Forme de vieillissement accéléré➔ Syndrome progéroïde segmentaire = ne touche pas tous les tissus (<i>ex : le système nerveux est normal</i>).
Symptômes	<ul style="list-style-type: none">➔ PAS de retard mental➔ Retard du développement physique➔ Perte de cheveux➔ Athérosclérose coronarienne➔ Pas de puberté➔ Décès prématuré

Mutation	<p>→ Sur le gène LMNA,</p> <p>→ Mutation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - De novo (parents pas atteints), - Dominante, - Silencieuse (les deux codons codent pour de la glycine). <p>→ Mutation d'épissage de l'exon 11 ce qui entraîne une délétion des 50 derniers acides aminés).</p> <p>→ Accumulation de la forme farnélysée → reste associée à la membrane nucléaire interne.</p> <p>→ Perturbation de son fonctionnement</p>
-----------------	---

5- Maturation de la lamine

Maturation de la lamine chez une personne NORMALE	Maturation de la lamine chez une personne atteinte de PROGÉRIA
<p>→ 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)</p> <p>→ Clivage des trois derniers acides aminés par l'endoprotéase Zmpste 24 en extrémité C-terminale.</p> <p>→ Méthylation du résidu C-term par une carboxyl méthyltransférase</p> <p>→ Clivage de nouveau de la partie C-term par Zmpste 24</p>	<p>→ 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)</p> <p>→ Clivage des trois derniers acides aminés par l'endoprotéase Zmpste24 en extrémité C-terminale.</p> <p>→ Méthylation du résidu C-term par une carboxyl méthyltransférase</p> <p>→ 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.</p>

<p>→ Protéine libérée de son ancrage membranaire</p> <p>→ Obtention de la lamine A.</p>	<p>→ Pré-lamine A ne peut plus être clivée, reste accrochée à la membrane nucléaire et accumulation</p> <p>→ Provoque la maladie.</p>
--	--

Pistes thérapeutiques :

Des **inhibiteurs de la farnésylation** permettraient une réduction de l'accumulation des lamines A farnésylées au niveau de l'enveloppe nucléaire

Des chercheurs auraient testé des **statines** (inhibiteurs de la farnésylation), entraînant une diminution des défauts nucléaires mais les lamines A continuent de s'accrocher à la membrane via une voie alternative, **la géranylgéranlylation**.

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

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