

# LE CYTOSQUELETTE 3

Définition : le cytosquelette est un ensemble de **polymères fibreux** et de **protéines associées**. Il correspond au squelette dynamique de la cellule.

Rôles du cytosquelette :

- Forme de la cellule
- **Mouvement** de la cellule

Localisation :

- Nucléoplasme
- Cytosol (partie liquide du cytoplasme)

## Le cytosquelette : un réseau de filaments

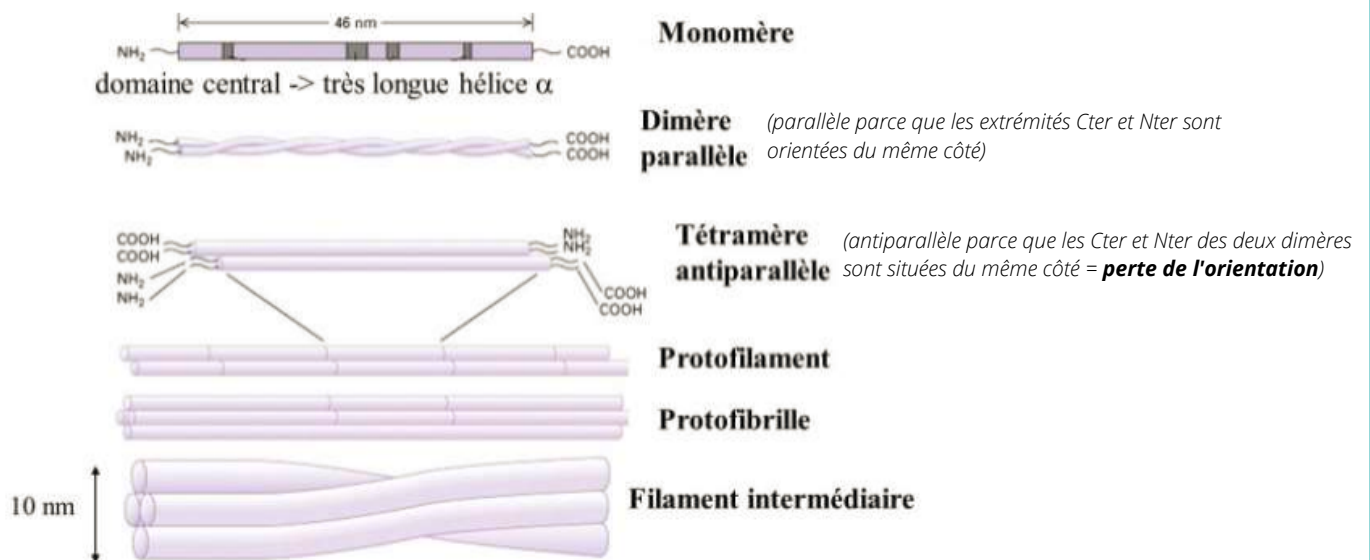
### III - Les filaments intermédiaires

Les **filaments intermédiaires** peuvent être de plusieurs types mais ont toujours **la même organisation structurale**. Cette organisation entraîne des caractéristiques communes à tous les types de filaments intermédiaires :

- Les filaments intermédiaires peuvent polymériser/dépolymériser mais de manière beaucoup moins rapide et dynamique que les MF ou les MT : ils paraissent plus **solides** mais sont plus facilement dépolymérisables
- Les filaments intermédiaires font **10nm** de diamètre (MF = 8nm et MT = 24nm)
- Ce sont des structures **ni polarisées ni orientées**
- Il n'y a pas d'énergie mise en jeu (pas d'hydrolyse d'ATP ou de GTP)
- Ce sont des structures **moins dynamiques** que les MF ou les MT

# Assemblage des filaments intermédiaires

- **Monomère** : protéine allongée avec une très longue hélice alpha
- **Dimère parallèle** : 2 monomères ont la possibilité intrinsèque de s'assembler
- **Tétramère antiparallèle** : 2 dimères s'associent
- **Protofilament** : association bout à bout des tétramères
- **Protofibrille** : assemblage de 4 protofilaments
- **Filament intermédiaire** : assemblage de 4 protofibrilles (= 32 monomères)



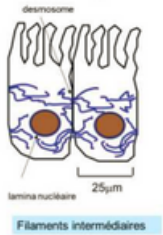
## À retenir :

Monomère > Dimère parallèle > Tétramère antiparallèle > Protofilament > Protofibrille > Filament intermédiaire

# TYPES DE FILAMENTS INTERMÉDIAIRES

Bien qu'ils aient tous une organisation structurale commune, on retrouve plusieurs familles de filaments intermédiaires :

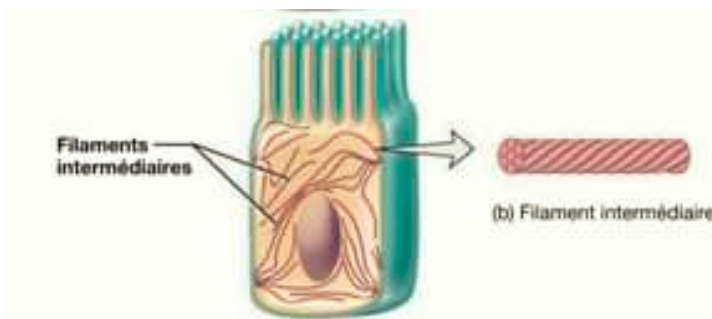
- **Kératine** : on la retrouve dans les cellules épithéliales et leurs dérivés (poils, ongles), plutôt en extracellulaire. La cytokératine, quant à elle, correspond à des filaments intermédiaires **intracellulaires**.



*Ici, peut voir des cytokératines qui s'organisent en réseau et donnent sa forme globale à la cellule. On peut également distinguer la lamina nucléaire.*

- **Vimentine** : caractéristique des cellules d'origine **mésoblastique** (= cellules recouvrant les séreuses, fibroblastes, leucocytes, ...). La **desmine** est une protéine apparentée à la vimentine présente dans les cellules musculaires.
- **Lamines A et B** : présentes dans les noyaux et forment la lamina nucléaire qui est plaquée contre la membrane nucléaire **interne** de toutes les cellules. *(on les revoit plus tard dans le cours)*
- **Neurofilaments** : présents dans les axones.

*dans les diagnostics médicaux, ces distinctions tissulaires sont primordiales dans la détermination de l'origine tissulaire de cancers en utilisant des techniques à base d'anticorps ou d'immuno-histologie. par exemple, l'utilisation de marqueurs anti kératine permettra de détecter des cancers d'origine épithéliale (= carcinome) et pourra ainsi être distingué de cancers d'origine lymphoïde (= lymphome) ou encore de cancers d'origine conjonctive (= sarcome).*



# LES LAMINES

= type de protéine nucléaire abondantes subdivisé en 2 grands types : les lamines A et B

- Lamine A : codée par le gène **LMNA** qui code également la **Lamine C** car celui-ci subit un épissage alternatif qui génère la Lamine C : on a deux transcrits et donc deux protéines distinctes.
- Lamine B : il en existe plusieurs types, codés par deux différents gènes. Le gène **LMNB1** code la **lamine B1** et le gène **LMNB2** code pour la **lamine B2** et **B3** par épissage alternatif.

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 (lieu de passage entre le noyau et le cytosol qui permet, par exemple, l'importation des protéines ou l'exportation des ARN messagers).

Les lamines ont de nombreux rôles :

- Servent à la **résistance** au stress de l'enveloppe nucléaire (mécanique, thermique, ...). Elles sont essentielles à l'enveloppe nucléaire et à la fonction des noyaux.
- **Ancrage des pores nucléaires** permettant le transport des molécules entre cytoplasme et noyau.
- **Ancrage de la chromatine** (structure adoptée par l'ADN et pour réguler 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 (par exemple, cycline B-cdk1 est capable de les phosphoryler).
- Interaction avec des protéines régulatrices de l'expression des gènes, du cycle cellulaire et de la différenciation.

Les lamines ne sont donc pas seulement là pour donner sa forme au noyau, mais ont un rôle important dans la **régulation de l'expression des gènes** et la **maintenance du génome**.

Les gènes codant pour les lamines peuvent être sujets à des mutations, ce qui peut engendrer ce qu'on appelle des laminopathies (ce sont des maladies génétiques rares engendrant des dysfonctionnement des lamines). Celles-ci peuvent également être causées par des mutations de protéines associées aux lamines (comme l'émerine qui est présente dans l'enveloppe nucléaire et qui est souvent associée à des myopathies comme la dystrophie d'Emery-Dreifuss).

Les laminopathies ont des effets très variés ce qui montre la multifonctionnalité des lamines.

De nombreuses pathologies s'inscrivent dans la famille des laminopathies :


- Les dystrophies ou neuropathies
- Les désordres métaboliques
- Les syndromes de vieillissement prématuré (*on va surtout s'intéresser à la **progéria***)



10 months



14 yr



On observe ici un sujet atteint du syndrome d'Hutchinson-Gilford (progéria). Le vieillissement prématuré se déclare après 1 ou 2 ans.

Il s'agit d'un syndrome **progéroïde segmentaire** (c'est à dire que la maladie n'atteint pas tous les tissus : le système nerveux, par exemple, reste intact).

## Symptômes :

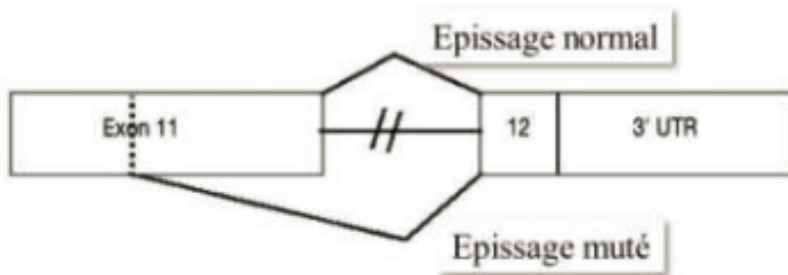
- Pas de retard mental
- Retard du développement physique
- Retard staturo-pondéral
- Retard dentaire
- Perte de cheveux
- Perte de tissu adipeux, atrophie, ostéoporose
- Pas de puberté, athosclérose coronarienne

*La mort survient entre 13 et 18 ans souvent des suites de problèmes cardiovasculaires tels que l'infarctus ou l'athosclérose coronarienne = dégénérescence des artères coronaires (artères du cœur).*

Qu'en est-il maintenant de la **génétique de la progéria** ?

C'est le gène **LMNA** qui est muté :

- mutation **de novo** (= les parents sont normaux)
- mutation **silencieuse** au codon 608 : GGC est remplacé par GGT (ces deux codons donnent de la glycine mais ce changement de nucléotide va modifier les sites donneurs et accepteurs d'épissage, et va entraîner la suppression des 50 derniers acides aminés de l'exon 11 ; il s'agit donc d'une **mutation d'épissage**)
- mutation dominante dans le gène des lamines A et C



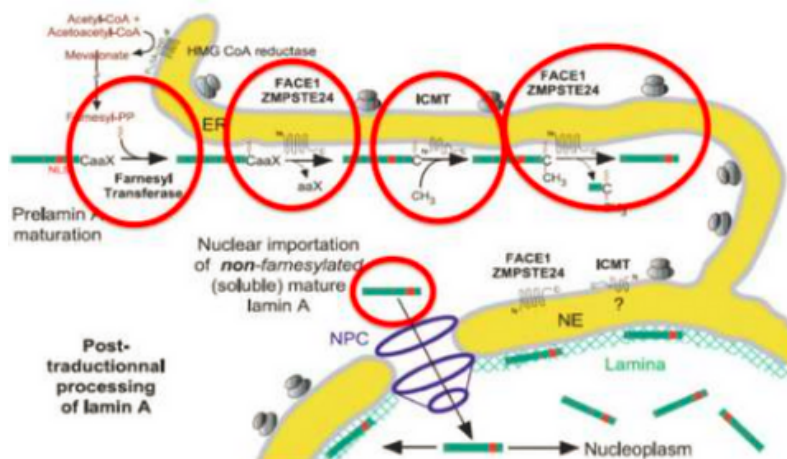
Dans le cas de l'épissage muté, la lamine A sera produite avec une délétion interne de 50 acides aminés.

On va maintenant détailler les processus de maturation de la lamine A saine puis mutée (c'est la partie un peu relou mais c'est bientôt la fin)

### Maturation de la lamine A saine :

1. Farnésylation par la farnésyl-transférase 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).
2. L'endoprotéase Zmpste 24 (oui oui vous avez bien lu) clive les 3 derniers AA en C-term. Elle libère donc la forme farnésylée de l'attachement à la membrane.
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.

En gros ce qu'on a c'est : la prélamine A est associée au RE par la farnésyl-transférase, elle subit ensuite un 1er clivage puis une méthylation et enfin un 2nd clivage ce qui lui permet de **se libérer** de son ancrage membranaire



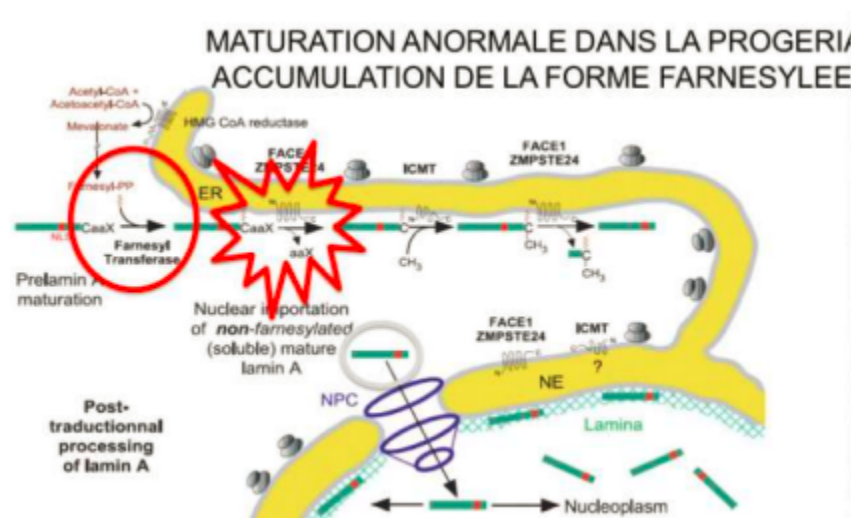
je vous laisse ce schéma récapitulatif mais ne vous faites pas du mal mdr

## Maturation de la lamine A mutée :

1. Farnésylation
2. Clivage par Zmpste 54
3. Méthylation
4. **Pas de deuxième clivage**

Vous savez maintenant que le 2e clivage servait à **libérer la protéine de la membrane du réticulum endoplasmique** et ici, puisqu'il n'a pas lieu, la protéine va y rester bloquée.

De plus, la membrane du RE étant **en continuité avec la membrane nucléaire** (voir cours sur les compartiments cellulaires), la **prélamine A non mature va se retrouver au niveau de l'enveloppe nucléaire** et s'y accumuler, ce qui va être responsable de la maladie. En effet, les agrégats de prélamine A qui se trouvent au niveau de la membrane interne de la membrane nucléaire sont toxiques pour l'ensemble du noyau.



## FIN DU CYTOSQUELETTE



en vrai, c'est pas un cours très compliqué si on y met vraiment du sien et qu'on essaye de le comprendre et pas juste de l'apprendre par cœur. essayez surtout de pas en faire un truc abstrait, vous pouvez vraiment le visualiser comme un véritable squelette intracellulaire. vive le cytosquelette et du coup dites moi aussi si vous êtes #teamfilamentsintermédiaires

dédi au hasard à Lewis Delalay et à Shirel Gueniche, donnez tout la team