Biologie Aujourd'hui, 205 (3), 139-146 (2011)
© Société de Biologie, 2011
DOI: 10.1051/jbio/2011015

Les filaments intermédiaires, composants du cytosquelette : un large spectre de pathologies associées

Denise Paulin, Nicolas Diguet, Zhigang Xue et Zhenlin Li

Génétique et Physiopathologie des Tissus Musculaires, Université Pierre et Marie Curie, 7 quai Saint-Bernard, case courrier 256, 75252 Paris Cedex 05, France

Auteur correspondant : Denise Paulin, denise.paulin@upmc.fr

Reçu le 25 avril 2011

Résumé – Plusieurs réseaux de filaments composent le cytosquelette intracellulaire, d'abord caractérisés par microscopie électronique, puis par immuno-détection, et enfin par détermination des séquences des gènes et des protéines. Les microtubules forment des réseaux de 25 nanomètres de diamètre, c'est le réseau le plus dynamique, impliqué dans la division cellulaire. Les micro-filaments d'actine de 5 nanomètres de diamètre sont contrôlés par de nombreuses protéines associées qui modulent leurs interactions et leurs formes. Il a fallu un certain temps avant de réaliser que des filaments de 10 nanomètres, les filaments intermédiaires (IFs), formaient un troisième réseau du cytosquelette en plus des microtubules et des filaments d'actine. Différentes selon le type cellulaire mais de structures similaires, les protéines constituant les IFs s'auto-assemblent en homo- ou hétéro-polymères élastiques pour remplir des fonctions liées à la plasticité cellulaire, à la fixation des organites, mais aussi à la signalisation et au contrôle de l'activité génique. Multi-organisateurs des processus cellulaires, l'importance des filaments intermédiaires résulte de leur expression dans tous les tissus. Les revues qui suivent illustrent comment les mutations affectent la structure et l'assemblage des IFs, la formation d'inclusions et les perturbations du métabolisme cellulaire provoquant des pathologies graves. Les relations entre les nombreuses mutations identifiées dans les gènes codant les IFs avec le type et la sévérité des pathologies constituent encore un champ d'étude important.

Mots clés : Filaments intermédiaires / cytosquelette / invalidation de gènes / pathologies des IFs / filaments associés

Abstract – Intermediate filament associated diseases.

Intracellular protein filaments intermediate in size between actin filaments and microtubules are composed of a variety of tissue specific proteins. The sequence conservation of the coiled-coil alpha-helical structure responsible for polymerization into individual 10 nm filaments defines a large gene family. Intermediate filaments (IFs) include the nuclear lamins, which are universal in Metazoans, and the cytoplasmic intermediate filaments, which are more varied and form cell type specific networks in animal cells. IFs all share a common tripartite structure consisting of a highly conserved central helical rod domain and variable N-head and C-tail domains. In contrast to actin and tubulin, IFs do not require nucleoside triphosphates such as ATP or GTP for polymerization but they self assemble. According to sequences, the IFs proteins are grouped into seven classes, including five cytoplasmic, one nuclear and one sub-cortical localizations. The search for functions of IFs has led to discoveries of roles in the skin, heart, muscle, liver and brain, in premature aging and of involvement in several degenerative disorders. Mutations in IFs cause or predispose to more than 80 human tissue-specific diseases. Mouse models and gene invalidation have been extremely helpful in eliciting IF role in physiopathology. Besides mechanical role in cell plasticity and stress absorbers, IF functions are related to the capacity to interact with signaling molecules

Article publié par EDP Sciences

and cell kinases, controlling gene regulatory networks. The reviews herein include a historical perspective about IFs, describe how mutations affect IF structure and assembly properties in desminopathies, inclusion formation in the neurodegenerative Alexander disease, and how they induce multiple disorders in laminopathies.

Key words: Intermediate filaments / gene invalidation / neurodegenerative diseases / IF-pathies / associated filaments

Similitude de structure des protéines constitutives des filaments intermédiaires et formation des filaments

C'est en 1968 par microscopie électronique que le groupe de Howard Holtzer (Ishikawa *et al.*, 1968) découvre, dans des cellules musculaires de poulet, un nouveau système de filaments de diamètre 10 nm, intermédiaires entre les filaments d'actine et de myosine. Au cours des dix années suivantes, il apparut que le cytoplasme de tous les types cellulaires contient des filaments intermédiaires. Puis ce même type de réseau a été mis en évidence dans le noyau cellulaire. Les études phylogénétiques montrent que les filaments intermédiaires sont présents chez tous les métazoaires. Les analyses de séquences des ADN et l'isolement des protéines ont montré que les filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre forment une famille d'une grande diversité (Oshima, 2007). Codées par 70 gènes différents, les protéines des filaments intermédiaires présentent la particularité d'une certaine unité structurale avec deux domaines en feuillets-β aux extrémités N et C terminales et une partie centrale en hélice-α, qui permet l'auto-assemblage en filaments sans apport d'énergie, contrairement à la formation des filaments d'actine et des microtubules. Les filaments intermédiaires sont très stables et leur désassemblage est régulé essentiellement par phosphorylation.

Leur diversité vient de la séquence et de la taille des extrémités qui sont responsables des interactions avec d'autres protéines. D'autres aspects les différencient des microtubules et des filaments d'actine si l'on considère leur sélectivité d'expression dans les différents types cellulaires, ce qui a permis d'ouvrir un domaine d'application en cancérologie pour la caractérisation des typages cellulaires.

Par contraste avec l'actine et la tubuline qui sont des protéines globulaires, les protéines des IFs sont de type fibreux. Une autre différence réside dans leur stabilité, même en présence de haute concentration en sels et en détergents, indiquant que leurs sous-unités protéiques sont associées à travers des interactions ioniques et hydrophobes. Les microtubules et les filaments d'actine sont des polymères unidirectionnels, agissant comme des tracteurs motorisés avec une extrémité à croissance rapide et une extrémité à décroissance rapide. Par contre, les filaments intermédiaires cytoplasmiques sont apolaires, souples et flexibles.

En comparant les séquences des cDNA de tous les gènes des IFs clonés, des prédictions de structure ont pu être établies et classées. En s'appuyant sur ces données, on a regroupé les protéines des filaments intermédiaires en 7 classes basées sur leur similitude de séquences.

- Les classes I et II (acides ou basiques) comprennent une cinquantaine de cytokératines associées par paires exprimées dans les différents épithéliums.
- La classe III inclut quatre types de filaments dont la séquence est très proche mais qui sont caractéristiques de différents types cellulaires : desmine dans les muscles, GFAP dans les astrocytes, périphérine dans les neurones et vimentine dans les fibroblastes et l'endothélium.
- La classe IV rassemble des protéines exprimées dans les neurones comme les trois types de neurofilaments, l'α-internexine et la syncoïline qui est également exprimée dans le système musculaire.
- Dans la classe V, on trouve les différentes lamines exclusivement nucléaires (A/C, B1, B2).
- Des protéines comme la nestine et la synémine de la classe VI ont en commun une absence de partie N-terminale (tête) et l'incapacité à s'auto-assembler en filaments. Nestine et synémine sont synthétisées au début du développement embryonnaire dans les précurseurs du système nerveux.
- Enfin deux types de protéines de classe VII forment des filaments avec une structure particulière en billes dont la localisation est sous-corticale ; il s'agit de la phakinine et de la filensine présentes uniquement dans le cristallin.

Le schéma de structures de tous les IFs de type I à VI comprend trois parties : un domaine central formé d'heptades en hélice-α flanqué de deux extrémités très variables. L'hélice-α est interrompue par trois petits domaines de liaisons (L1A, L1B, L2B). Une autre discontinuité dans l'hélice-α, appelée "*stutter*" (bégaiement), est présente dans tous les IFs. Le nombre d'acides aminés du domaine central est strictement conservé dans tous les IFs sauf pour les lamines où une insertion a été caractérisée. Il s'agit d'un groupe de 10 acides aminés à la fin du domaine

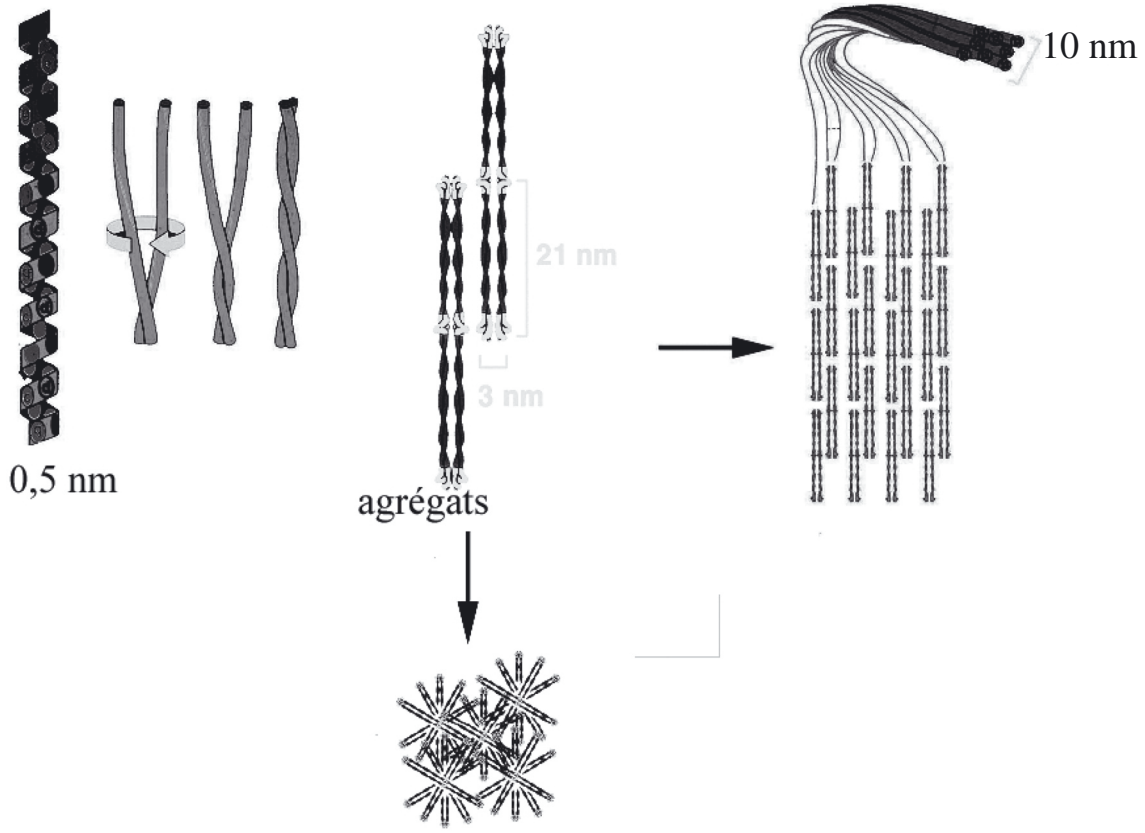

Fig. 1. Assemblage des filaments intermédiaires. La protéine forme une hélice due à la séquence en heptades. Après que deux domaines hélicoïdaux appartenant à deux sous-unités parallèles se soient assemblés en dimères, il se forme une super hélice gauche. Les assemblages composent ensuite des tétramères. Des groupes de 8 tétramères s'associent latéralement en assemblage appelé ULF pour former des courts anneaux, puis le filament grandit par association des extrémités. Ensuite une compaction radiale transforme le filament de 16 nm en un filament de diamètre 10–11 nm. Des mutations dans la protéine conduisent à la formation du dimère mais dans certains cas les tétramères forment des agrégats caractéristiques des maladies dégénératives.

central (TYRKLLEGEE) que l'on retrouve dans des filaments du même type comme les kératines des cheveux, et d'une séquence LNDR présente dans toutes les espèces. Considérant une telle conservation de la séquence d'acides aminés, il n'est pas surprenant que des mutations dans ces motifs interfèrent drastiquement avec la fonction de ces protéines.

Après l'assemblage en dimères de deux domaines hélicoïdaux appartenant à deux sous-unités parallèles, une super hélice gauche se forme. Les assemblages en tétramères conduisent à des structures encore solubles. Des groupes de 8 tétramères s'associent latéralement en ensembles appelés ULFs (*Unit Length Filaments*) pour former de courts anneaux. Puis le filament grandit par association des extrémités. Ensuite une compaction radiale transforme le filament de 16 nm en un filament de diamètre 11 nm. Dans ces interactions successives vont être impliquées les extrémités du domaine central. Ces diverses interactions peuvent être modulées par les phosphorylations des résidus sérine présents dans les extrémités (Herrmann *et al.*, 2009). Des modifications post-traductionnelles comme la glycation d'un résidu lysine (AGE) entraînent une déstabilisation de l'hélice et altèrent la formation du filament qui va former des agrégats (figure 1).

À côté de la grande similitude structurale des IFs, on observe aussi des différences qui vont moduler leurs propriétés. En particulier l'évolution dans la structure des IFs est révélée par la partie non hélicoïdale qui peut comprendre, dans sa partie C-terminale, 15 acides aminés pour la kératine, 19 à 1300 acides aminés pour la nestine. La partie de tête varie aussi de 167 acides aminés pour la kératine, à 5 à 6 acides aminés pour la synémine. Cette absence de tête dans le cas de la synémine et la nestine va conduire à l'impossibilité de former un filament par accrochage des sous-unités et à la nécessité de s'ancrer à un partenaire.

Spécificité d'expression et fonction dans les différents type cellulaires

Grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques couplés à la technique d'immunofluorescence, il apparaît que les protéines constituant les réseaux de filaments sont différentes d'un type cellulaire à l'autre (figure 2). On peut supposer que les particularités structurales des divers filaments leur permettent de mieux s'adapter aux conditions de fonctions de types cellulaires spécifiques. Les filaments intermédiaires peuvent avoir des fonctions communes dans tous les types cellulaires telles que les interactions avec les membranes plasmatiques et nucléaires, l'appareil de Golgi, les endosomes et lysosomes ou la distribution des organelles comme les mitochondries mais aussi des fonctions plus spécifiques, par exemple l'élongation des neurites des cellules neuronales ou le maintien du sarcomère dans le muscle squelettique.

On décrira ici quelques exemples :

La *desmine* (53 kDa) est la protéine caractéristique de tous les tissus musculaires, squelettique, cardiaque, viscéral, et vasculaire. Codée par un seul gène localisé sur le chromosome 2q35 humain ou le chromosome 1C3 murin, elle est traduite à partir d'un seul ARN messager. L'invalidation du gène desmine chez la souris a des effets dramatiques chez l'adulte mais n'empêche pas la formation des différents muscles au cours du développement (Li *et al.*, 1996 ; Milner *et al.*, 1996). En absence de desmine, les muscles squelettiques très sollicités comme le diaphragme et le soléaire montrent des fibres musculaires fragilisées et détruites lors des contractions. L'invalidation du gène desmine conduit aussi à une cardiomyopathie grave avec dégénérescence des cardiomyocytes, ainsi qu'à la présence de calcifications et à de nombreuses hémorragies. Une atteinte importante des mitochondries est aussi observée. Dans les tissus musculaires lisses comme les tissus vasculaires, on constate une perte de l'extensibilité et une augmentation de la viscosité. Toutefois ce sont les petites artères qui sont les plus touchées avec essentiellement un défaut de résistance à la contraction. Le fonctionnement de la vessie, pourvue de muscle lisse viscéral, est aussi perturbé en absence de desmine. Ces données montrent que la desmine est nécessaire pour maintenir l'intégrité structurale des muscles striés et lisses. Dans les muscles squelettiques on trouve aussi d'autres IFs comme la syncoïline qui participe au maintien de la force (McCullagh *et al.*, 2008 ; Zhang *et al.*, 2008). La vimentine est aussi exprimée dans les muscles lisses. Il est intéressant de noter que certaines isoformes de la synémine sont exprimées dans les muscles striés et lisses, associées aux filaments de desmine ou de vimentine.

La *vimentine* (52 kDa) est exprimée au début de l'embryogenèse dans différents types cellulaires puis disparaît lors de la différenciation pour être remplacée par le filament spécifique du tissu concerné, mais elle peut aussi être ré-exprimée lors de la régénération d'un tissu adulte, ou lorsque les cellules sont cultivées *in vitro*. Elle reste exprimée *in vivo* dans les tissus dérivés du mésoderme comme les cellules endothéliales, les lymphocytes et les fibroblastes et dans certaines cellules gliales. L'absence de vimentine par invalidation du gène chez la souris ne donne pas d'anomalies apparentes chez l'adulte pas plus que chez l'embryon (Colucci-Guyon *et al.*, 1994). Toutefois les cellules cultivées à partir de ces animaux montrent des défauts de migrations.

Les trois *neurofilament*s, NFL 70 kDa, NFM 140 kDa, NFH 200 kDa, sont les éléments majeurs des axones des neurones du système nerveux central ou périphérique. Ils sont spécifiques des neurones et ne sont pas présents dans d'autres tissus. D'autres filaments intermédiaires sont aussi exprimés dans certains neurones comme l'*α-internexine*, la *périphérine*, la *syncoïline* ou la *synémine*. L'invalidation des filaments neuronaux L, M, ou H, (Elder *et al.*, 1998 ; Zhu *et al.*, 1998) n'induit pas de différences visibles chez la souris adulte, bien qu'en leur absence le diamètre axonal soit réduit (Zhu *et al.*, 1997). L'absence de périphérine conduit à une diminution du nombre d'axones non myélinisés (Larivière *et al.*, 2002). Par contre, la surexpression de ces protéines est délétère et provoque des dégénérescences axonales. Chez l'Homme, des mutations ont été caractérisées dans la maladie de Charcot-Marie Tooth, dans la maladie de Parkinson, dans la sclérose amyotrophique latérale.

La *GFAP* (*glial fibrillary acidic protein*) est exprimée dans les cellules gliales en fonction de leur état de différenciation ; elle est souvent présente avec la vimentine et la synémine.

Plusieurs propriétés distinguent les 50 *kératines* des autres protéines de filaments intermédiaires. Elles sont les seules à être exprimées dans les épithéliums simples ou stratifiés et elles sont toujours sous forme d'hétéro-polymères, puisque qu'un seul type de kératine ne peut s'auto-polymériser. Une autre caractéristique intéressante est le changement de type de kératines exprimées en fonction de la différenciation de la cellule épithéliale. Mais dans tous les cas, la formation du filament nécessite un représentant de chacun des deux types de kératine (acide et basique). Chez les

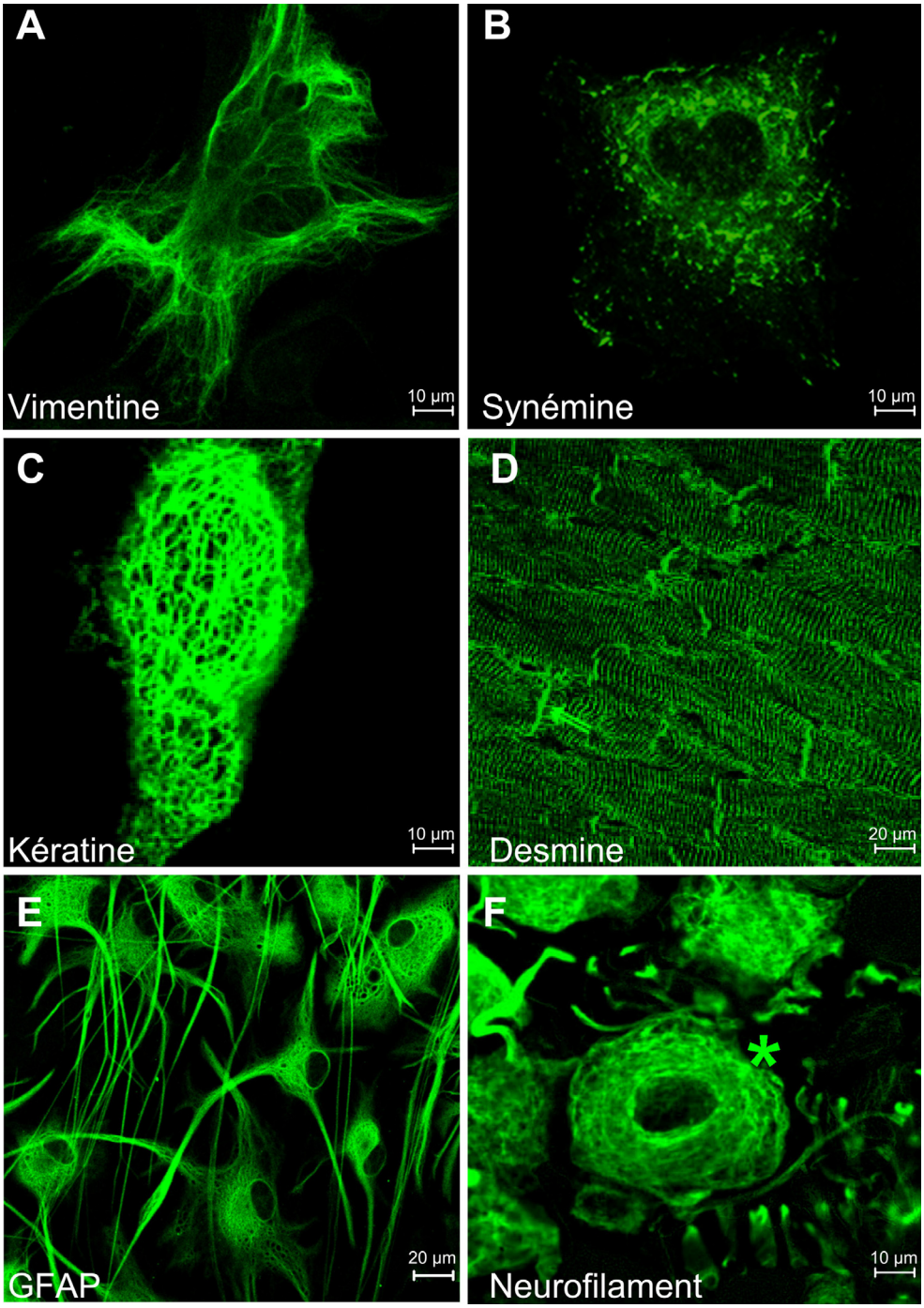

Fig. 2. Différentes distributions des filaments intermédiaires cytoplasmiques. Les IFs sont caractérisés au moyen d'anticorps spécifiques couplés à un marqueur fluorescent pour les visualiser dans les différents tissus ou dans les cellules en culture. (A) La vimentine forme des filaments qui partent de l'enveloppe nucléaire et irradient dans toute la cellule endothéliale ; (B) les cellules SW13 qui n'expriment pas de protéines des IFs sont transfectées avec le cDNA codant la synémine. Celle-ci est visualisée sous forme de pointillés. En absence de partenaire, les sous-unités de synémine sont incapables de former des filaments ; (C) les réseaux de kératines remplissent toute la cellule épithéliale ; (D) dans le muscle strié les filaments de desmine sont associés aux disques Z des sarcomères et aux jonctions cellulaires (flèches) ; (E) les filaments de GFAP caractérisent les cellules gliales ; (F) les neurofilaments sont spécifiques des neurones et se trouvent aussi bien dans les prolongements axonaux que dans les corps cellulaires. L'astérisque montre un corps cellulaire d'un ganglion périphérique.

souris où le gène codant la protéine K8 a été invalidé, la kératine partenaire K18 disparaît aussi. L'absence de filaments de kératines au début de la vie embryonnaire conduit à un grand nombre de morts dues à un défaut du placenta et non pas à un défaut de l'embryon lui-même. Les analyses histologiques ont révélé une trop grande fragilité du tissu trophoblastique en l'absence de filaments de kératines (Coulombe *et al.*, 2009).

Les souris dont les gènes K14 ou K5 ont été invalidés présentent une grave fragilité de la peau qui se décolle. Ces mutants sont semblables aux mutations observées chez l'homme dans un type grave d'épidermolyse bulleuse simple (Omary *et al.*, 2009).

Les filaments intermédiaires exprimés dans l'œil sont nombreux. Plusieurs types d'IFs ont été caractérisés dans le cristallin adulte : *la filensine et la phakinine* (BFSP1et BFSP2), la vimentine, la GFAP, les kératines 8, 18, 19, la nestine, la synémine. Les fonctions que doivent remplir ces divers filaments sont de permettre la résistance aux stress physiques, mécaniques et biochimiques. Les trois protéines BFSP1 (filensine), BFSP2 (phakinine et CP49), vimentine, sont les plus exprimées et certaines mutations entraînent une cataracte.

Trois iso-formes de *synémines* (H, 180 kDA ; M, 150 kDA ; L, 41 kDa) sont issues d'un seul mRNA codé par un gène localisé sur le chromosome 15 humain et 7 murin. Aucune isoforme seule ne peut polymériser, elle doit être associée à un autre filament en croissance (vimentine, GFAP, desmine, péripherine etc.) (Xue *et al.*, 2004).

Certaines protéines ne peuvent former des filaments que si elles sont associées à un partenaire soit de la même classe comme la sous-unité NFH avec les neurofilaments soit d'une autre classe mais du même type comme pour les kératines acides et basiques, ou associées avec plusieurs autres types : c'est le cas de la syncoïline, de la nestine et des synémines. Il est intéressant de souligner que ces protéines ont une expression à la fois dans le système nerveux et dans le système musculaire.
Il a été montré que certains IFs formés de vimentine, de synémine ou de nestine sont le support de molécules de signalisation comme les kinases. Par exemple ROKa phosphoryle la vimentine qui provoque le collapsus du filament et le relâchement de ROKa et sa translocation vers la périphérie. La nestine forme un complexe avec la kinase 5 dépendante de la cycline CdK5. Elle pourrait réguler l'apoptose induite par CDk5. La synémine fixe la protéine-kinase A, ce qui l'a fait classer dans la catégorie des AKAP "*associated kinase A protein*". Les interactions avec les kinases activées lors du stress permettent de faire l'hypothèse de la régulation des ions phosphates par les filaments, qui agiraient comme un tampon.
Les *lamines* (60–70 kDa) sont les constituants des filaments intermédiaires du noyau de tous les types cellulaires. Elles sont localisées à la partie interne de la membrane nucléaire et sont associées à l'hétérochromatine et aux complexes des pores nucléaires. Les lamines A/C sont issues du même gène, mais la lamine C est un produit de clivage de la lamine A, dû à l'épissage de l'ARN messager. Toutefois la lamine A est produite sous forme de précurseur, la prélamine A, qui est ensuite modifiée au stade post-traductionnel. Les lamines B1 et B2 sont aussi synthétisées sous forme de précurseurs. Depuis 1994, de nombreuses études ont montré l'implication des lamines dans la réplication, la transcription, la réparation, la signalisation, la prolifération et la différenciation. Plusieurs modèles de souris ont été utilisés pour comprendre la physiopathologie des laminopathies. Certaines souris dont le gène *Lmna* a été invalidé développent des phénotypes gravement invalidants et variés. Chez l'Homme, des mutations dans la lamine de type A ont été caractérisées dans de nombreux syndromes : par exemple certaines conduisent à des dystrophies musculaires et des cardiomyopathies dilatées, d'autres à un phénotype de Progéria (Worman *et al.*, 2009).

Diversité des pathologies humaines

La recherche des fonctions des filaments intermédiaires a conduit à la découverte de leur rôle dans des pathologies de tous les tissus : la peau, le cœur, les muscles, le foie, le cerveau, et dans le vieillissement accéléré (tableau 1).

Les caractéristiques propres aux filaments intermédiaires les distinguent des réseaux d'actine et de microtubules par leur expression tissulaire sélective, leur compartimentation cellulaire, leur relative insolubilité, leur assemblage indépendant de nucléotides. Si tous les réseaux de filaments intermédiaires sont construits selon le même modèle dans tous les types cellulaires pour donner des filaments de 10 nm résistants, souples et stables, leurs défauts ne vont pas entraîner les mêmes conséquences selon le contexte et les tissus touchés. Certaines mutations causent ou prédisposent à des pathologies graves. Par exemple, les mutations de la desmine ou des kératines, qui perturbent la fonction des filaments dans des tissus sollicités en permanence comme la peau ou le cœur, seront beaucoup plus délétères. La diversité des pathologies – de la myopathie à la progéria – engendrées par les mutations dans les lamines soulignent leur importance dans l'organisation et les fonctions nucléaires.

Tableau 1. Pathologies décrites pour les différents filaments intermédiaires.

Type de filaments	Tissus	Pathologies	Références
I et **II**			
Kératines A et B	Épithélium	Peau : épidermolyses bulleuses, hyperkératose, dystrophie Meesma	(Coulombe *et al.*, 2009 ; Omary *et al.*, 2009)
III			
Desmine	Muscles	Desminopathies, cardiomyopathies	(Paulin *et al.*, 2004 ; Goldfarb & Dalakas, 2009)
GFAP	Astrocytes	Maladie d'Alexander	(Liem & Messing, 2009)
Périphérine	Neurones	Sclérose latérale amyotrophique (ALS)	(Liem & Messing, 2009)
Vimentine	Cristallin, Muscle, SN, Peau, Endothélium	Cataracte ND ND ND ND	(Song *et al.*, 2009)
Syncoïline	SN, Muscle	ND ND	
IV			
Neurofilaments	Neurones	ALS, Charcot-Marie-Tooth (CMT)	(Liem & Messing, 2009)
Internexine	Neurones	ND	
V			
Lamines	Noyau cellulaire	Laminopathies A, dystrophies musculaires, cardiomyopathies, progéria, Emery-Dreifuss, laminopathies B, leucodystrophie	(Worman *et al.*, 2009)
VI			
Nestine	SN	ND	
Synémines	Muscle, SN, Endothélium, Cristallin	ND ND ND ND	
VII			
Phakinine	Cristallin	Cataracte autosomale récessive	(Song *et al.*, 2009)
Filensine	Cristallin	Cataracte autosomale dominante	(Song *et al.*, 2009)

ND, non décrites chez l'homme, mais déterminées dans les souris invalidées pour le gène correspondant.

Une pathologie inattendue concerne les interactions multiples des filaments intermédiaires avec des protéines associées. Les interfaces qui seront rompues du fait de mutations, non pas dans les protéines des IFs, mais chez leurs partenaires, pourront conduire à des phénotypes similaires comme c'est le cas avec les mutations de l'alpha-b-crystalline qui induisent une desminopathie alors que le gène desmine ne porte aucune mutation (Paulin *et al.*, 2004). Un autre aspect important concerne les mutations qui entraînent un changement de conformation des IFs avec une agrégation des filaments. Dans certaines cardiomyopathies, la restriction en énergie va entraîner une glycation de la desmine qui formera des agrégats (Diguet *et al.*, résultats non publiés). Des inclusions caractéristiques de certaines pathologies, comme les fibres de Rosenthal dans la maladie d'Alexander, sont dues à des mutations de la GFAP. Dans ces cas, le système de dégradation *via* le protéasome peut se trouver perturbé et induire des anomalies supplémentaires.

Les études fondamentales sur les altérations de la structure des filaments doivent permettre de prédire l'effet des mutations sur l'architecture cellulaire et

son organisation. Cependant la vision des fonctions mécaniques et architecturales ne permet pas d'expliquer les conséquences de certaines mutations. On doit prendre en compte également les données récentes sur la capacité des IFs à séquestrer les molécules de signalisation qui interfèrent avec l'homéostasie cellulaire pour expliquer de nouvelles pathologies.

Références

Colucci-Guyon E., Portier M.M., Dunia I., Paulin D., Pournin S., Babinet C., Mice lacking vimentin develop and reproduce without an obvious phenotype. *Cell*, 1994, 79, 679–694.

Coulombe P.A., Kerns M.L., Fuchs E., Epidermolysis bullosa simplex: a paradigm for disorders of tissue fragility. *J Clin Invest*, 2009, 119, 1784–1793.

Elder G.A., Friedrich V.L., Jr., Bosco P., Kang C., Gourov A., Tu P.H., Lee V.M., Lazzarini R.A., Absence of the mid-sized neurofilament subunit decreases axonal calibers, levels of light neurofilament (NF-L), and neurofilament content. *J Cell Biol*, 1998, 141, 727–739.

Goldfarb L.G., Dalakas M.C., Tragedy in a heartbeat: malfunctioning desmin causes skeletal and cardiac muscle disease. *J Clin Invest*, 2009, 119, 1806–1813.

Herrmann H., Strelkov S.V., Burkhard P., Aebi U., Intermediate filaments: primary determinants of cell architecture and plasticity. *J Clin Invest*, 2009, 119, 1772–1783.

Ishikawa H., Bischoff R., Holtzer H., Mitosis and intermediate-sized filaments in developing skeletal muscle. *J Cell Biol*, 1968, 38, 538–555.

Larivière R.C., Nguyen M.D., Ribeiro-da-Silva A., Julien J.P., Reduced number of unmyelinated sensory axons in peripherin null mice. *J Neurochem*, 2002, 81, 525–532.

Li Z., Colucci-Guyon E., Pinçon-Raymond M., Mericskay M., Pournin S., Paulin D., Babinet C., Cardiovascular lesions and skeletal myopathy in mice lacking desmin. *Dev Biol*, 1996, 175, 362–366.

Liem R.K., Messing A., Dysfunctions of neuronal and glial intermediate filaments in disease. *J Clin Invest*, 2009, 119, 814–1824.

McCullagh K.J., Edwards B., Kemp M.W., Giles L.C., Burgess M., Davies K.E., Analysis of skeletal muscle function in the C57BL6/SV129 syncoilin knockout mouse. *Mamm Genome*, 2008, 19, 339–351.

Milner D.J., Weitzer G., Tran D., Bradley A., Capetanaki Y., Disruption of muscle architecture and myocardial degeneration in mice lacking desmin. *J Cell Biol*, 1996, 134, 1255–1270.

Omary M.B., Ku N.O., Strnad P., Hanada S., Toward unraveling the complexity of simple epithelial keratins in human disease. *J Clin Invest*, 2009, 119, 1794–1805.

Oshima R.G., Intermediate filaments: a historical perspective. *Exp Cell Res*, 2007, 313, 1981–1994.

Paulin D., Huet A., Khanamyrian L., Xue Z., Desminopathies in muscle disease. *J Pathol*, 2004, 204, 418–427.

Song S., Landsbury A., Dahm R., Liu Y., Zhang Q., Quinlan R.A., Functions of the intermediate filament cytoskeleton in the eye lens. *J Clin Invest*, 2009, 119, 1837–1848.

Worman H.J., Fong L.G., Muchir A., Young S.G., Laminopathies and the long strange trip from basic cell biology to therapy. *J Clin Invest*, 2009, 119, 1825–1836.

Xue Z.G., Chéraud Y., Brocheriou V., Izmiryan A., Titeux M., Paulin D., Li Z., The mouse synemin gene encodes three intermediate filament proteins generated by alternative exon usage and different open reading frames. *Exp Cell Res*, 2004, 298, 431–444.

Zhang J., Bang M.L., Gokhin D.S., Lu Y., Cui L., Li X., Gu Y., Dalton N.D., Scimia M.C., Peterson K.L., Lieber R.L., Chen J., Syncoilin is required for generating maximum isometric stress in skeletal muscle but dispensable for muscle cytoarchitecture. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 294, C1175–1182.

Zhu Q., Lindenbaum M., Levavasseur F., Jacomy H., Julien J.P., Disruption of the NF-H gene increases axonal microtubule content and velocity of neurofilament transport: relief of axonopathy resulting from the toxin beta,beta'-iminodipropionitrile. *J Cell Biol*, 1998, 143, 183–193.