

Cours 4 : 03/03

Sur la protéine Crumbs, on a un domaine cytoplasmique permettant l'association avec des protéines cytoplasmiques, un domaine transmembranaire permettant l'insertion de la protéine dans la membrane et enfin un domaine extracellulaire dont on ne connaît pas les fonctions.

C'est une protéine très ancienne. Crumbs est nécessaire pour les **jonctions adhérentes**. Les jonctions adhérentes sont le complexe principale de l'adhésion cellulaire. Et **Crumbs** est nécessaire pour localiser ces jonctions adhérentes dans la membrane latérale.

Lgl est un suppresseur des tumeurs néoplasiques (prolifération des tissus mutés, perte de la polarité et cellules invasives).

Crumbs et l'oeil des insectes : si on fait une coupe transversale des yeux, on trouve 8 cellules, formant les « omatides » (pas bien compris le mot utilisé...) chez la Drosophile. On trouve aussi des rhabdomères dont une partie de la membrane apicale fait connexion entre rhabdomère et cellule. Crumbs organise les jonctions adhérentes. Chez une drosophile normale, on trouve les rhabdomères sur une membrane normale, par contre, chez les mutants, la membrane est plus courte et les cellules de l'œil commencent à dégénérer à la lumière. On observe la même chose chez l'homme pour une maladie (dont je n'ai pas entendu le nom).

Signification de la polarité cellulaire pour le développement :

La polarité cellulaire est essentielle afin de former la lumière qui va être remplie par des polysaccharides, lipides, protéines, etc... Il va falloir dégager la lumière pour qu'il y ait de l'air. Les jonctions striées connectent les cellules épithéliales entre elles. On a des transporteurs **ENaC** permettant aux ions présents dans la lumière de pénétrer dans les cellules. Un gradient de concentration se forme et le Na⁺ et l'H₂O captés au niveau apical sont relâchés au niveau basal grâce à une NaK ATPase.

La polarité et la segmentation :

Il y a une segmentation du corps animal. On a découvert, que pour les protéines les plus importantes leurs transcrits (ARN) sont localisés à des endroits différents dans la cellule. Donc ils sont localisés à un certain endroit, au niveau apical de la cellule. On pensait que les ARN se trouvaient partout dans la cellule mais en réalité, ils se trouvent sur la zone apicale des cellules. Pour une autre protéine, on va trouver l'ARN au niveau basale. Donc en fait, il y a une localisation des ARN en fonction des protéines qu'elles vont donner.

Les ARN de segmentation se localisent au site apical de la cellule.

Le transport des ARN dépend des microtubules. La dynéine est importante pour le transport d'ARN et de protéine, si on utilise un anticorps anti-dynéine qui est fonctionnelle, on détruit la fonction de transport de la dynéine, donc il n'y a plus de transport des ARN. C'est la dynéine qui capte l'ARN à la sortie du noyau et le guide via les microtubules à sa position.

La mucoviscidose est une maladie ayant une mutation sur le gène CFTR, cette maladie empêche la formation de certaines lumières dans l'organisme.

La MEC (matrice extra-cellulaire) :

Tissu = Cellules + Espace extra cellulaire. Cet espace est rempli par des macromolécules :

- **Protéines**
- **Polysaccharides**
- **Lipides**

Il y a des cellules qui sont entourées par de la MEC, qu'elles ont sûrement produites elles-même.

Dans le cartilage hyalin, on trouve des cellules formant de la MEC, qui n'a pas vraiment d'organisation. L'organisation est très importante pour les tissus.

On trouve aussi la lame basale, qui est constituée par une MEC de collagène, mais il y a aussi d'autres protéines associées à ce collagène.

La MEC va permettre la stabilité physique des tissus : il faut des connexions importantes pour la stabilité via les **jonctions** mais aussi via la **MEC entre les cellules**. Il y a une influence de la MEC sur les cellules. C'est une information importante, **dirigeant le comportement de la cellule**.

- Les jonctions, on les trouve dans le tissu épithéliale.
- La quantité de MEC est très variable, par exemple : dans le cartilage et dans les os, on a beaucoup de MEC, par contre dans le cerveau, on en trouve plus ou moins.

Sous la **lame basale**, on trouve le tissu conjonctif, c'est l'endroit où les cellules ne sont pas jointives. On y trouve des fibroblastes, des mast cellules, des fibres élastiques, des capillaires, de l'acide hyaluronique, des glycoprotéines et des protéines glycanes, on y trouve aussi des macrophages.

On a repéré les **fibroblastes**, qui sont des cellules importantes pour la formation de la MEC. Les fibroblastes sont des cellules ubiquitaires du tissu conjonctif, que l'on trouve presque partout, dans toutes les variétés. Ce sont des cellules fusiformes ou étoilées, taille de 20 à 30 micromètres de longueur et 5 à 10 micromètres de diamètre. Elles ont des prolongements cytoplasmiques. On trouve un noyau central, ovoïde, plutôt allongé et contient un ou deux nucléoles et possèdent un cytosquelette développé.

Ce sont des cellules très actives dans la sécrétion de protéines, capable de se mobiliser à l'intérieur de la MEC ou à la surface du substrat. Au repos, leur taille diminue et ils prennent le nom de fibrocytes.

Les différents tissus conjonctifs :

- Calcifié : les os, les dents.
- Transparents : la cornée.
- Câble : les tendons.
- Lame basale.

Le plus simple, c'est la lame basale, contient du collagène et d'autres protéines importantes pour localiser le collagène. *Quel type de jonction s'attache au collagène ?* Ce sont les **hemidesmosomes** et les **adhésions focales**. Il y a un lien entre la cellule et la lame basale. La protéine liant la cellule et la lame basale, c'est l'intégrine.

Pendant longtemps, on pensait qu'il s'agissait d'une charpente inerte mais en fait, c'est très actif, il y a beaucoup de mécanismes qui se déroulent dans le comportement des cellules en contact comme :

- Survie.
- Développement/Signalisation.
- Migration des cellules (*Fibroblastes sont des cellules mobiles et sont capables de se déplacer dans la MEC. Mais les cellules vont se déplacer dans la MEC grâce à certains sites permettant la migration*)
- Prolifération.
- Forme.
- Fonctionnalité.

Il y a une composition complexe au niveau des molécules, on ne connaît pas encore tout. On sait que l'origine est très ancienne. Par contre, la MEC est présente dans tous les êtres pluricellulaires comme la cuticule chez les vers et les insectes, ou la coquille chez les mollusques ou encore les parois chez les végétaux.

Polysaccharides :

Les plus abondants biopolymères sur Terre sont la chitine (insectes) et la cellulose (végétaux).

On observe les glycosyl transférases, qui ont des domaines transmembranaires et deux protéines formant une sorte de porte. Ce sont des polymères qui vont passer à travers cette protéine, et on va donc avoir une dégradation afin de les transformer en monomère.

L'**acide hyaluronique** est une exception, car en fait, c'est un disaccharide, contient de l'acide glucuronique et N-acetyl glucosamine, donc quand cette protéine passe à travers la glycosyl transférase, on a deux monomères au final.

C'est une séquence disacchridique répétée : un acide glucuronique puis un N-acetyl, etc...

L'acide hyaluronique est le plus simple des **GAG** (glycosaminoglycane). On trouve des polymères possédant 25000 disaccharides. Cet acide hyaluronique n'est **pas sulfaté**, c'est le seul GAG à ne pas l'être. La différence entre les GAG et A.H, c'est justement la non présence de sulfate. On le trouve dans tous les tissus, surtout chez l'embryon. On trouve ce polymère très tôt chez les animaux. Il y a un seul type d'unité disaccharidique, c'est une chaîne très longue (milliers de sucre). Et il n'y a pas de liaison de façon covalente à des protéines.

Une autre différence avec les GAG, l'**acide hyaluronique ne se lie pas à des protéine**, tandis que les autres GAG se lient de manière covalente avec des protéines. Au fur et à mesure de sa formation, l'acide hyaluronique est libéré dans l'espace extracellulaire via une enzyme de la membrane plasmique. La différence entre chitine et AH, c'est qu'il gonfle à l'eau. On observe qu'il résiste à la compression, rôle de remplissage chez l'embryon. L'acide hyaluronique est sécrété par une cellule pour créer un espace où migrera la cellule :

- Coeur
- Cornée
- Autres organes,
- A la fin de la migration, dégradation grâce à la hyaluronidase.

Celle-ci permet de réparer des plaies, lubrifie dans la synoviale (genou), interactions très importante avec les autres molécules de la MEC : protéines et protéoglycannes.

L'expression de HAS3 induit la formation des microvillosités. On voit des cellules en culture, en vert, qui ressemble aux fibroblastes mais ne le sont pas. On a ajouté des érythrocytes qui se rapprochent de la cellule exprimant une protéine en vert. Si on fait ça avec des cellules exprimant de l'acide hyaluronique, les cellules rouges ne vont pas s'approcher des autres cellules et ainsi, formation de MEC. Mais on a aussi remarqué que la formation d'acide hyaluronique est

suffisant pour produire des microvillosités. Si on exprime le HAS3, on peut détecter de l'acide hyaluronique avec des anticorps, le long des microvillosités. On a bloqué la localisation d'acide hyaluronique 3, alors il n'y a plus la formation de microvillosités. La formation des microvillosités dépend de l'activité de son enzyme. Il y a une communication entre MEC et cellule. L'enzyme en elle-même n'est pas suffisant pour induire la formation des microvillosités. Il faut aussi de l'acide hyaluronique. Le sharpey (chien) ne possède pas de HAS2, mutation, d'où le fait que la peau tombe chez ces chiens. Donc l'AH est aussi important pour la fonction de la peau.