

### **Cours 3 : 17/02** (A suivre avec la diapo)

Transition épithélio-mésenchymateuse :

- Inhibition de la transcription des gènes d'adhésion.
- Inhibition post-transcriptionnelle des molécules d'adhésion.
- Inhibition de la maintenance des molécules d'adhésion.
- Dégradation des molécules d'adhésion.

Pour former la gastrulation chez les drosophiles, on trouve une partie basale et une partie apicale dans les cellules permettant la différenciation entre endoderme et ectoderme. Il faut ré-organiser le cytosquelette et les jonctions. Ainsi entraînant une contraction et une invagination cellulaire. C'est un processus important dans les métastases.

### **La cadhérine et le cancer :**

Si on détruit la cadhérine, la plakoglobine va s'attacher à un complexe d'axine/APC. Cela va entraîner la dégradation (suppresseur de tumeur, car séquestre la plakoglobine et inhibe ainsi l'action de la plakoglobine dans le noyau), ou la plakoglobine va aller dans la transcription entraînant la re-programmation. On a la même action avec la p120 ou encore la p120 peut aller former des lamellopodia et des filopodia.

### **Les jonctions communicantes :**

Ce sont des structures rondes avec des points. Les points ce sont des connexones, composées de 6 connexines (protéines composant la connexion). Une connexine peut s'ouvrir. La communication ne se fait pas que pour échanger du cytoplasme, mais des protéines, des ions, etc... Il y a une diffusion passive à travers ces portes. Pour une protéine, il y a environ 50kDa. Pour fermer les connexines, il faut du calcium.

On trouve des « kissing points », ce sont des jonctions serrées. Ces jonctions se font par le biais de la claudine, composée de 4 domaines transmembranaires et on a une reconnaissance homophile entre les deux claudines de deux cellules différentes. (*C'est un modèle, pas démontré encore*)

Il y a aussi des protéines cytoplasmique ZO1, qui viennent s'attacher au domaine intracellulaire de la claudine. Après on a la cinguline s'attachant au ZO1 et ensuite, pour le cytosquelette, l'actine s'appose sur le ZO1. Il existe une autre protéine, l'occludine, comme la claudine, elle est aussi composée de 4 domaines transmembranaires. On trouve aussi la JAM (molécules d'adhésion jonctional). Même structure mais par contre, un seul domaine transmembranaire pour celle-ci.

Les claudines sont essentielles pour la barrière hémato-encéphalique.

On trouve un événement séquentiel pour la polarité cellulaire chez les invertébrés. Il y a une construction par étape : Jonction serrée, puis ensuite les jonctions adhésives. Si on regarde la mouche par exemple, juste avant la gastrulation, on observe des cellules épithéliales faisant une matrice extracellulaire. On peut étudier le développement et l'impact de la polarité cellulaire sur le cancer.

On distingue deux phases de cellularisation :

- Phase **lente** : formation des jonctions basales et invagination.
- Phase **rapide** : formation des jonctions adhérentes pointillées.

Après un certain temps, il y a une concentration des jonctions adhésives. Et on trouve les jonctions striées qui ont la même fonction et composante que les jonctions serrées. Cela est toujours séquentiel. Ensuite, il y a maturation.

Pour travailler sur un système, on va travailler sur des mutants ayant des cellules mutantes au niveau de l'épithélium, on trouve des fragments de peau, mauvaise structure de la peau. C'est un gène qu'il faut noter et très important : le gène crumbs. La découverte de crumbs a permis d'aller plus en détail dans les questions qui concernent la polarité cellulaire. C'est pas naturel, mais artificiel. C'est une révolution de la recherche sur la polarité. Chez les vertébrés, crumbs c'est le CRB (1-3).

**PDZ de la protéine tyrosine phosphatase humaine** : Important pour former des complexes, possède 90 acides aminés. Très souvent chez des protéines de jonctions.

Les protéines se reconnaissent entre elles. Donc on observe plusieurs interactions entre les différents complexes.

On observe une compétition entre Lgl et Bazooka (PAR3) pour l'association avec PAR6/aPKC. Par contre, aPKC va entraîner la phosphorylation et l'inactivation de Lgl. Il y a donc un établissement d'une limite entre les deux complexes où des jonctions adhésives sont formées.

Lgl est une protéine très importante dans la formation des cancers, on parle de tumeurs néoplasiques :

- Prolifération des tissus mutés (association aux tumeurs et métastases).
- Perte de la polarité
- Cellules invasives