

Cours 5 : 10/03

On a des protéines liées à des **polysaccharides** :

- Protéoglycane.
- Glycosaminoglycane (GAG). On va observer leur rôle dans le cartilage.
- Collagène dans la lame basale.
- Élastine.
- Mucines et le mucus.

Les **GAG** ont pour rôle de former des gels hydratés, qui remplissent les espaces extra cellulaires. Elles sont importantes pour l'élasticité et la compressibilité du tissu. Elles servent de filtre entre les cellules et l'espace extra-cellulaire. C'est une chaîne de polysaccharides non branchées. C'est une répétition d'unité disaccharidique. Un des deux glucides est toujours présents :

- N-acétylglucosamine
- N-acétylgalactosamine.
- En général, sulphaté.

L'autre sucre : acide uronique :

- Glucuronique
- Iduronique.

Exemple du dermatane sulphate : 70 à 200 sucres de long. Beaucoup de charges négatives (COO- ou SO4-).

On a 4 classes de GAG, et elles sont toutes attachées à des protéines de manière covalente.

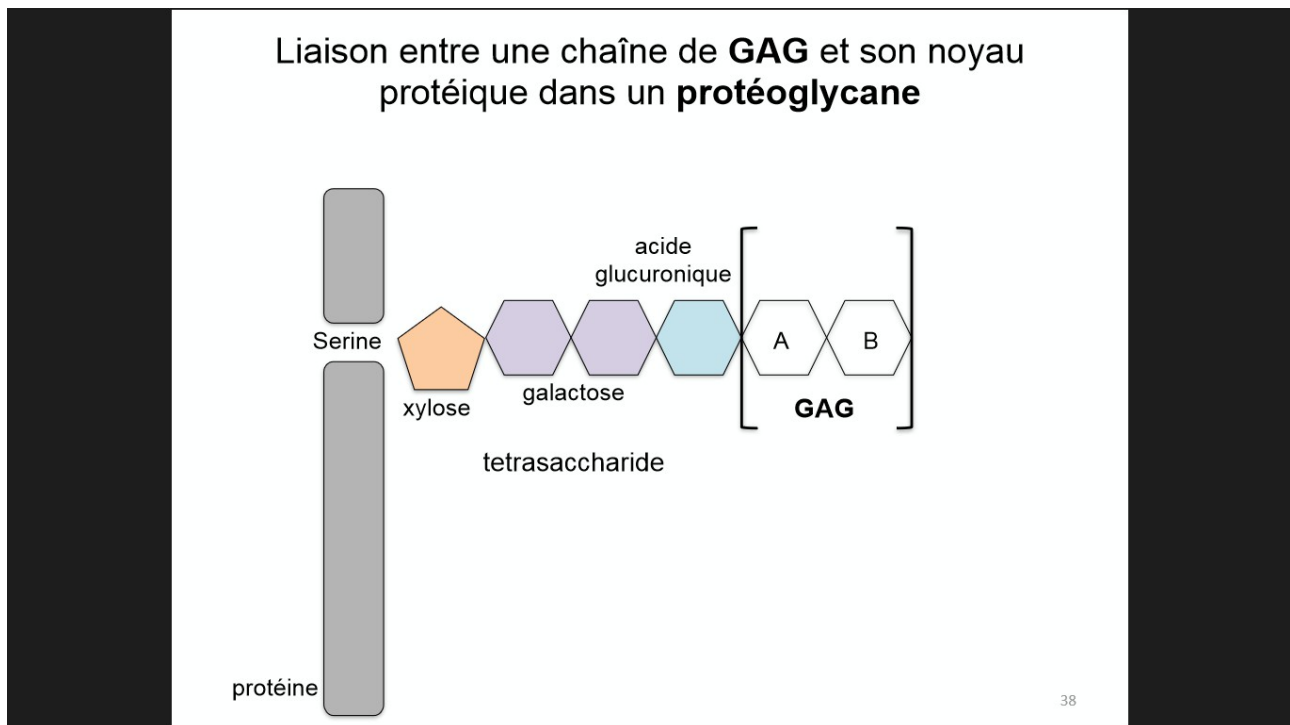
37 96

Les 4 grands groupes de GAG

	nom	monomère A	monomère B	tissu
1	acide hyaluronique	Acide Glucuronique	N-acétyl glucosamine	TC, peau, cartilage
2a	chondroïtine sulphate	Acide Glucuronique	N-acétyl galactosamine	cartilage, cornée, os, peau, artère
2b	dermatane sulphate	Acide Glucuronique ou iduronique	N-acétyl galactosamine	poumon, artère, surface cellulaire, lame basale
3	héparane sulphate et héparine	Acide Glucuronique ou iduronique	N-acétyl glucosamine	poumon, foie, peau, mastocytes
4	kératane sulphate	Galactose	N-acétyl glucosamine	cartilage, cornée

37

Les **GAG** sont liés aux protéines par un pont saccharidique (1 xylose, 2 galactose, acide glucuronique) et ensuite on a les monomères A et B qui se mettent en place. Son noyau protéique est dans une protéoglycane.



Exemple de l'héparine qui est liée à un type de protéine : la protéoglycane Serglycine.

Addition des chaînes polysaccharidiques :

- Dans l'**appareil de Golgi**.
- Addition d'un tétracosaccharide de liaison à une sérine du noyau protéique.
- Sert d'amorce pour la croissance de la chaîne.
- Addition **sucre par sucre** grâce à une glycosyl transférase spécifique.
- Modifications covalentes des saccharides.
- Quelques épimérisation + sulfatations.

Les protéoglycane :

Tous les GAG sont liés de façon covalente à une protéine (=noyau protéique) pour former un protéoglycane. La fabrication de la protéine s'effectue dans le réticulum endoplasmique. Par contre, la modification post traductionnelle se fait dans l'appareil de Golgi.

Protéoglycane	Glycoprotéine
au moins 1 GAG	pas de GAG
le noyau protéique est en général une GP	-
jusqu'à 95 % de sucre (en poids)	1 à 60 % de sucre en poids
longues chaînes non branchées (≈ 80 résidus)	chaînes branchées
beaucoup plus gros que GP	-

L2 matrice extracellulaire biologie cellulaire

42

Les GAG sont importants pour la signalisation. On a des GAG qui agissent comme gradient passif, pour distribuer les ligands. Elles jouent un rôle pour la distribution des ligands, et elles jouent un rôle classique, c'est à dire, l'attache des ligands aux GAG. Les GAGs peuvent être activement nécessaire pour reconnaître un signal cellulaire, pour introduire un signal dans la cellule ou permet encore un gradient passif, ou une assistance active. A coté des rôles physiques des GAGs, on trouve aussi des rôles biologiques comme la signalisation.

On a des GAGs qu'on trouve dans le cartilage, rigide mais forte teneur en eau : 70 à 80% du poids.

On y trouve Chondroïtine sulphate : 60% et la kératine sulphate : 40%. Ils vont former des agrégats spiralés reliés à l'acide hyaluronique.

L'agrécane est une protéine permettant la forte résistance à la compression. C'est une protéoglycane qui porte des GAG et elle est produite par les chondrocytes qui baignent dans la MEC.

Les tissus cartilagineux : L'unique type cellulaire que l'on trouve dans les tissus cartilagineux sont les chondrocytes. Ce sont des cellules sphériques ou ovoïdes occupant 1 à 10% du volume tissulaire selon la localisation. Les chondrocytes, ce sont des cellules ayant un noyau central, volumineux. On a un nucléole (là où sont formés les ribosomes) bien visible. On trouve des organites comme l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique qui sont très bien développés. On trouve des vacuoles lipidiques, de glycogènes et de pigments. Dans les chondrocytes, on trouve des régions avec de l'agrécane qui est lié au collagène, ancré dans la cellule par des intégrines. On trouve de l'acide hyaluronique. On trouve d'autres protéines, la decorine, importante pour l'organisation de la MEC du cartilage. L'agrécane donne une molécule immense, c'est un « agrégat ». On a un fil d'acide hyaluronique sur lequel repose de nombreux agrécane grâce à une protéine permettant sa fixation dessus. Et sur les agrécane, on trouve des kératane sulfate et chondroïtine sulfate. Cette protéine possède un poids moléculaire assez grand, jusqu'à 10 puissance 8 Dalton.

L'agrécane (dans le cartilage) :

Plus de 100 chaînes de GAG :

- 100 chaînes de Chondroïtine sulphate
- 30 chaînes de Kératine sulphate.

On trouve un noyau protéique riche en sérine. C'est une protéine composée de **3000 acides aminés**. En gros, on a 1 chaîne de GAG tous les 20 acides aminés.

La **décorine** est aussi une GAG, sécrétée par les fibroblastes. On l'appelle décorine car elle « décore » les fibrilles de collagène. Poids moléculaire : 40 000 Da. **1 seule chaîne de GAG.**

La **lame basale** :

C'est une couche très fine, directement sous l'épithélium et juste au dessus du tissu conjonctif. Les cellules s'attachent à elle via des **adhérences focales** ou des **hémidesmosomes** à l'aide de l'**intégrine** (par de la kératine).

La lame basale est une matrice extracellulaire fine et flexible. Elle fait environ 40 à 120 nm d'épaisseur. Elle se trouve en dessous des cellules épithéliales **en couche** ou **en tube**. Elle entoure chaque cellule musculaire, chaque adipocyte et chaque cellule de Schwann. Elle permet la **séparation des cellules et de l'épithélium du tissu conjonctif avoisinant**.

On peut donc considérer la lame basale comme un filtre, peut séjurer entre deux couches de cellules.

Elle a un rôle de structure, de filtre (rein, poumon, placenta) et détermination de la polarité cellulaire, permet donc le maintien de la **polarité cellulaire**. Elle est importante pour le métabolisme de la cellule, mais aussi pour l'organisation des protéines de membranes plasmiques adjacentes. Elle est importante pour la survie de la cellule mais aussi pour la prolifération, la division cellulaire. Et aussi pour la différenciation des grandes voies pour la migration.

Elle est synthétisée par les cellules qui reposent dessus (vrai que pour les vertébrés, chez les invertébrés, il y a une interaction entre les différentes cellules pour la formation de la lame basale). On connaît les différentes protéines dans la lame basale, comme dans la peau, par exemple, le collagène 7 est important pour lier lame basale au tissu conjonctif.

La lame basale normalement est composée de collagène de type IV (glycoprotéine), celle-ci est différente en fonction des tissus. Il y a aussi une héparane sulphate protéoglycane : Perlécane. On y trouve aussi la laminine (glycoprot) ou encore la nidogène (glycoprot).

La **laminine** possède plusieurs isoformes (un gène formant plusieurs protéines, presque identique). Il y a différents domaines qui sont importants pour l'interaction entre les protéines. Elle interagit aussi avec l'intégrine sur la lame basale.

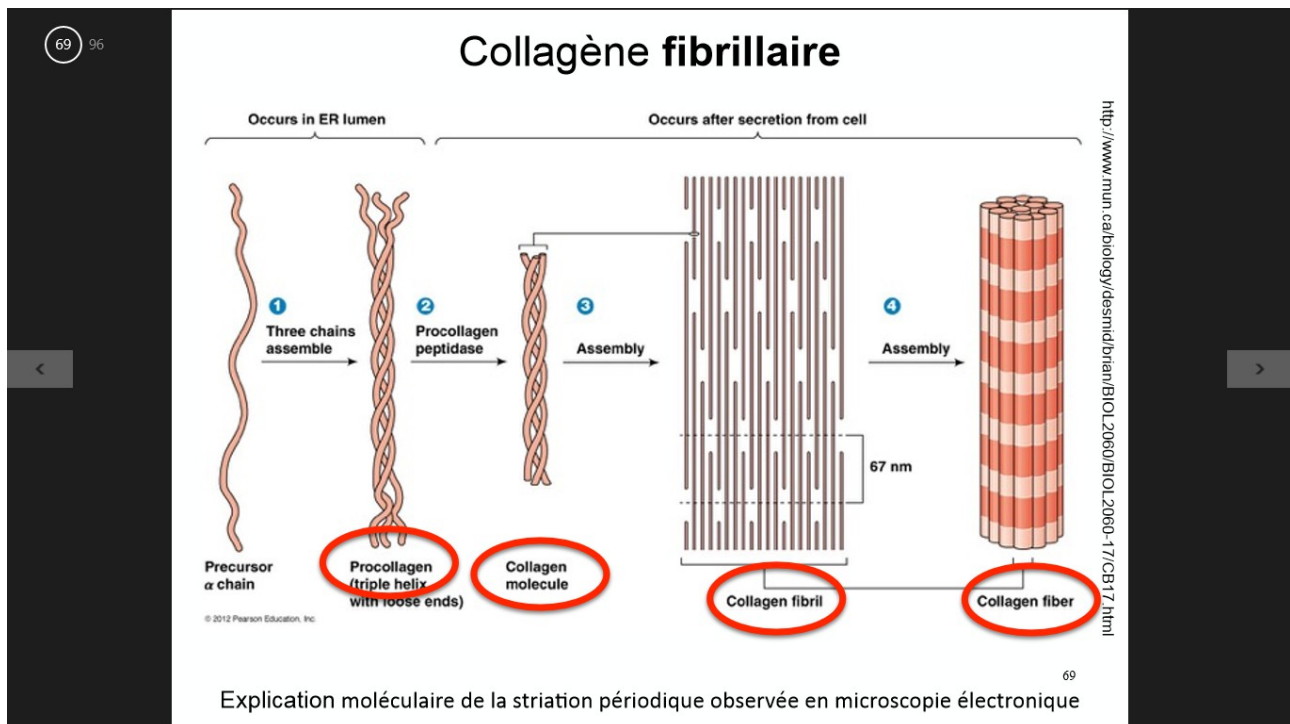
La **perlécane** possède des N-glycosylations. C'est une glycoprotéine contenant une GAG dans ce cas là, on ne parle plus de glycoprotéine mais de **protéoglycane**. On trouve un domaine EGF, c'est un domaine important pour l'interaction entre protéine-protéine.

(Pouni dans le cours : Le prof trouve que les coléoptères sont intéressants parce qu'ils vivent sans eau et surtout sans bière. \o/ I love this guy !)

Les **collagènes** c'est une famille de protéines fibreuses, il est rencontrée dans toutes les espèces animales. Sécrétée par les cellules du tissu conjonctif, c'est la protéine la plus abondante dans la peau et les os, mais c'est surtout la protéine la plus abondantes chez les mammifères.

On trouve une triple hélice : **3 chaînes alpha de collagène enroulées**. Le collagène est très riche en proline et glycine. La proline possède une structure en anneau, stabilisation de l'hélice. On trouve la glycine tous les 3 acides aminés.

On trouve 3 acides aminés par tour, la **glycine** est **au centre** de la chaîne. C'est une protéine glycosylée donc c'est une **glycoprotéine**. Il faut donc **trois chaînes de collagène** pour former un brin. On a trois protéines de collagène formant le **collagène fibrillaire**. Les trois protéines forment le **procollagène** (molécule pas fonctionnelle, dans la cellule. Par contre, effectue glycosylation dans le réticulum endoplasmique), on arrive au collagène par l'action d'une protéase ensuite, puis à partir du collagène, la protéine est extracellulaire. Après la sécrétion, on a la formation d'un fibrille de collagène puis enfin une fibre de collagènes.



Dans l'espace extracellulaire, il y a une organisation des fibrilles de collagène. Il ne peut pas le faire lui-même, il faut des **protéines assistantes** à cette formation via des enzymes.

Lorsqu'il y a une mutation sur ces enzymes-extra cellulaires, il y a une organisation des tissus qui est perturbée et il n'y a pas de sécrétion apicale au niveau de la peau. La lame basale ne peut pas être organisée du coup.

Le **scorbut**, c'est un manque de vitamine C (= acide ascorbique). C'est un cofacteur de l'enzyme prolyl 4 hydroxylase. Ainsi, il n'y a pas la modification, l'hydroxylation de la proline et de la lysine. Donc la triple hélice n'est pas stable et n'est pas sécrété extracellulairement. Donc il y a une **dégradation dans la cellule, perte du collagène** dans la matrice. Cela entraîne une perte progressive du collagène dans la matrice et entraîne une fragilité des vaisseaux, déchaussement des dents (car le turnover du collagène est important dans ces tissus et dans l'os, le turnover est lent). Une molécule de collagène peut vivre à peu près 10 ans.

On trouve une **20aine de type de collagènes différents**. Voici quelques exemples :

type de collagène	cellule	structure	tissu
I	fibroblaste, muscle lisse	fibrillaire	derme
II	chondrocyte	fibrillaire	cartilage
IV	cellules épithéliales	réseau	lame basale
V	fibroblaste	fibrillaire	tissu conjonctif, lame basale
VI	fibroblaste	filament „collier de perles“	tissu conjonctif
VIII & X	fibroblaste	hexagonal	cartilage, cornée

75

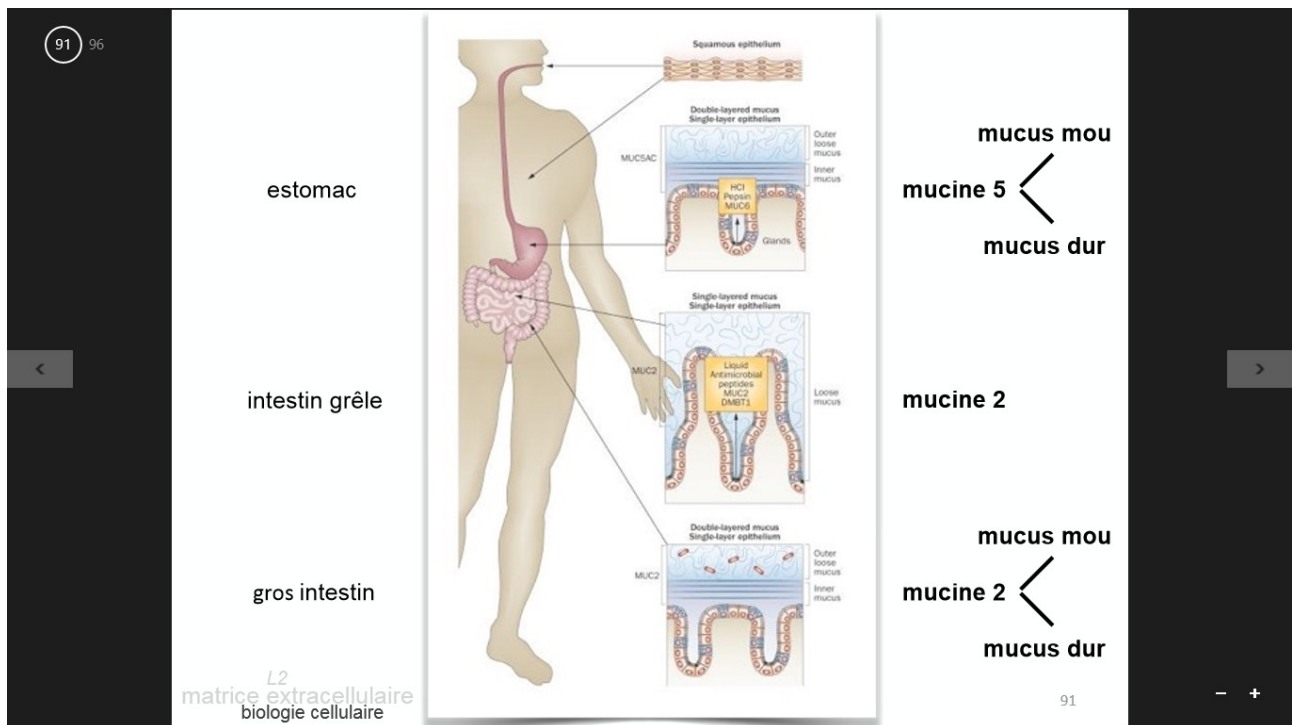
Il y a **différentes organisations** de collagène.

Exemple du collagène IV : on trouve plusieurs isoformes avec 26 régions sans structure en triple hélice. Ce sont des régions de courbure. Chez ce type de collagène, on ne trouve pas de propeptide après la sécrétion, donc l'assemblage des domaines terminaux se fait à l'extérieur de la cellule, et non à l'intérieur, via le réticulum endoplasmique, comme pour les autres types de collagène. Le collagène IV va former un réseau flexible, et on a une interaction avec l'intégrine pour ancrer la lame basale dans les cellules épithéliales.

L'**élastine** est la principale protéine du tissu élastique, c'est une protéine très **hydrophobe**. Environ **750 acides aminés**, elle est riche en **proline** et **glycine**. Cette protéine a une interaction avec le collagène. Mais par contre, elle ne subit **pas de glycosylation**. Elle est ni une protéoglycane ni une glycoprotéine. Elle contient de **l'hydroxyproline** mais pas **d'hydroxylysine** (*contrairement au collagène*). Par contre, les lysines dans l'élastine sont transformées en **desmosine** et **isodesmosine** (*ce sont 4 lysines qui se sont liées les unes aux autres et forme un anneau pyridinium*). On observe une alternance de **courts fragments** le long de la chaîne polypeptidique qui sont **hydrophobes** et **responsables de l'élasticité** de la molécule. La molécule forme des hélices alpha riches en **alanine** et **lysine** servant à former des liaisons. C'est une interaction **homotypique**.

Exemple : L'aorte de chien contient beaucoup d'élastine, on y voit les fibres d'élastine. Pour l'élasticité des vaisseaux sanguins, c'est très important. L'élastine se lie avec les fibres de collagène. Les plages d'élastine sont entourées par des microfibrilles glycoprotéiques de fibrilline.

Les **mucines** sont des glycoprotéines. Elles sont ancrées dans la membrane, mais on trouve aussi des mucines extracellulaires.



On les trouve dans l'estomac, le gros intestin et dans l'intestin grêle. On distingue dans l'estomac un mucus **mou** et **dur** ainsi que dans le gros intestin. Mucine 2 possède différents domaines d'interaction et de modification. Dans mucine 2, qu'on trouve dans le gros intestin, on trouve soit du mucus **mou** soit du mucus **dur**. Mucine 2 forme des réseaux, un trimère, formant le réseau de mucus. Il y a différents domaines pour l'association covalente entre les différentes mucines 2. La mucine 2 est produite par des cellules caliciforme donc des cellules à mucus. On a deux isoformes de mucine 2, un membranaire et un libre. **La mucine 2 libre forme des réseaux**. C'est une protéine assez grande. L'importance des mucus vient justement de l'existence de mucus mou et dur, permettant des organisations différentes. La même protéine forme deux structures extracellulaires différentes. Les **bactéries dans l'intestin** sont associés **avec le mucus mou** et jamais avec le dur. S'il y a des bactéries nuisibles entrant dans l'intestin, elles ne reconnaissent pas les sucres de mucine 2 car ces sucres permettent l'**adhésion avec les bonnes bactéries**. Par contre, les **bactéries pathogènes** ne reconnaissent pas ces sucres donc ne s'accrochent pas. Donc ces sucres permettent de reconnaître les bactéries bonnes ou mauvaises. Si on a un mutant de mucine 2, on voit que les bactéries sont en surface des cellules et infectent les cellules alors que la mucine 2 normalement crée une barrière entre les cellules et les bactéries.