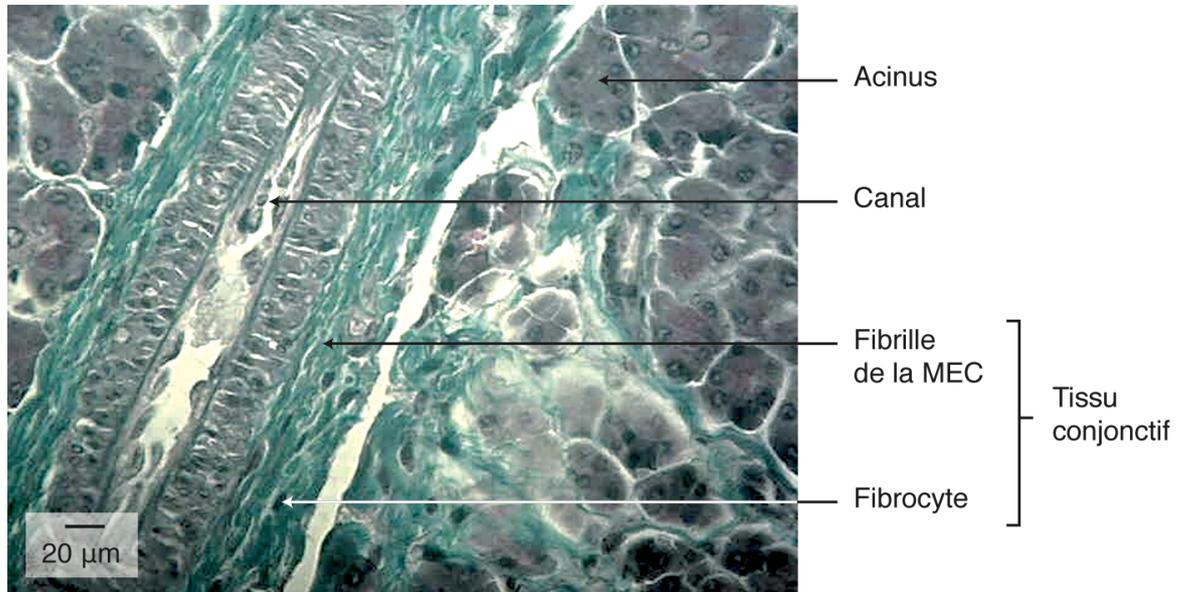


Figure 1a : Observation de MEC animale

1.1 : Tissu conjonctif du pancréas au microscope photonique

Le tissu conjonctif est un tissu de remplissage, qui comble les espaces entre les acini et le canal. Il est constitué de fibrocytes dispersés dans une matrice dont ils ont synthétisé les molécules. Les fibrilles de la matrice apparaissent vertes en coloration trichrome.



1.2 : Fibrilles de collagène dans la MEC du tissu conjonctif

Un fibrocyte dont le noyau est bien visible est isolé dans une matrice riche en collagène. Les fibrilles de collagène sont coupées soit transversalement, soit longitudinalement. Dans ce dernier cas, on repère la striation due au décalage entre molécules au sein d'une fibrille.

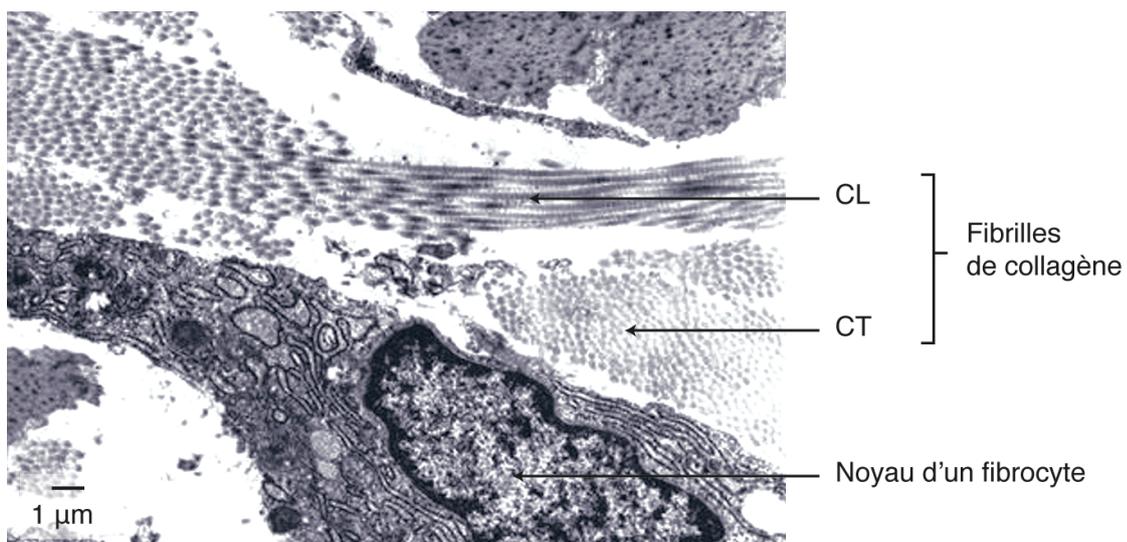
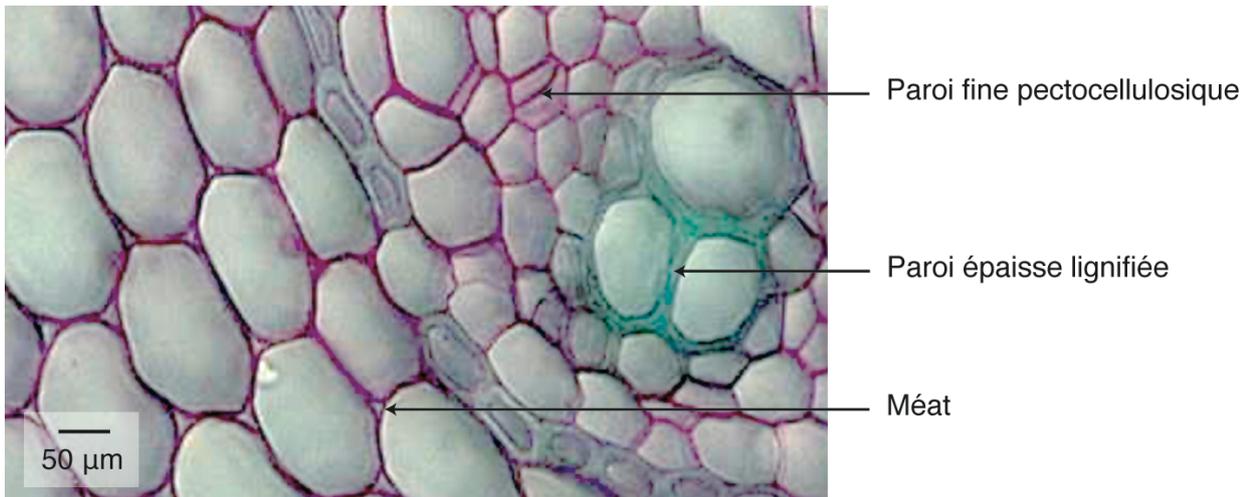


Figure 1b : Observation de MEC végétale

2.1 : Parois cellulosiques et lignifiées sur coupe transversale de racine au microscope photonique

La coloration au carmino-vert d'une coupe d'organe végétal implique un traitement à la Javel qui vide les cellules. Ainsi, seules les parois sont visibles au MO et colorées. Elles apparaissent roses lorsqu'elles sont cellulosiques et vertes lorsqu'elles sont lignifiées. Les parois lignifiées, bordant ici les vaisseaux, sont épaissies. Des espaces libres, les méats, sont parfois ménagés entre les parois cellulosiques de deux cellules adjacentes.



2.2 : Paroi pectocellulosique au MET

Les cellules sont en fait séparées l'une de l'autre par deux parois, apparaissant claires au MET. Elles sont accolées au niveau de la lamelle moyenne. De place en place, la paroi est traversée par des structures qui mettent en relation directe le cytoplasme de deux cellules adjacentes : les plasmodesmes.

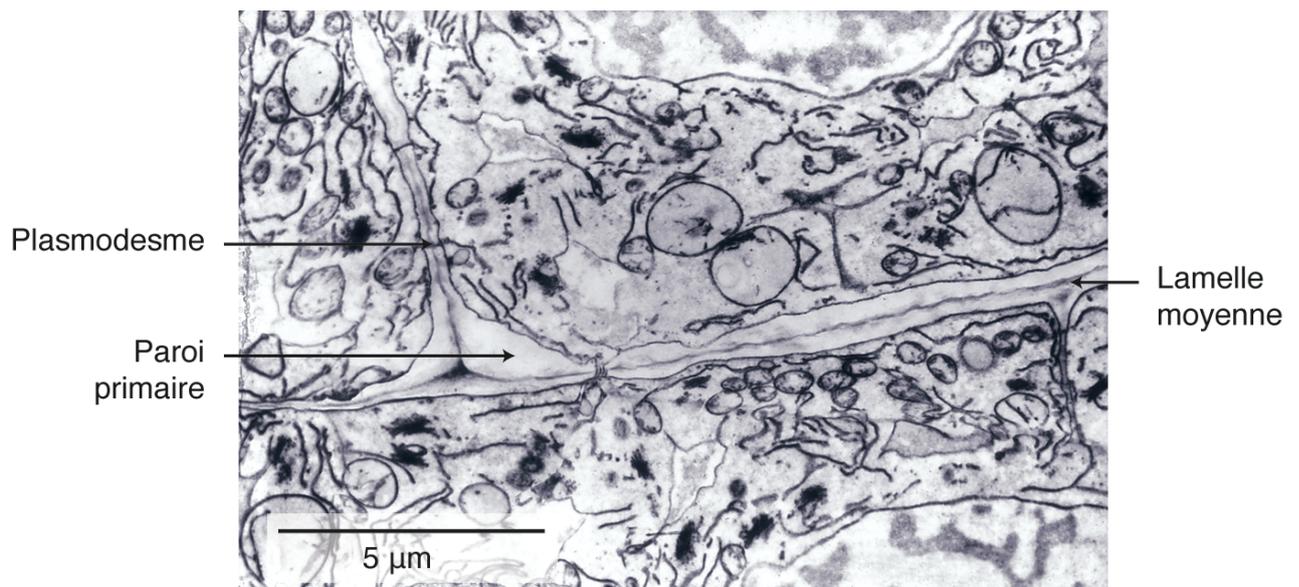


Figure 2.a : les collagènes, des protéines fibreuses au rôle de soutien

Les **collagènes** sont les molécules les plus abondantes du règne animal. Leur nom vient de la possibilité d'obtenir des colles en les extrayant par ébullition. Les gélatines alimentaires sont constituées de collagènes. La propriété essentielle des collagènes est leur résistance à la traction.

Il existe une vingtaine de collagènes différents : nous étudierons uniquement :

- le collagène de **type I** : on le trouve dans le tissu conjonctif lâche où il forme des fibres résistantes à la traction
- le collagène de **type IV** présent dans la lame basale où il forme un réseau bidimensionnel.

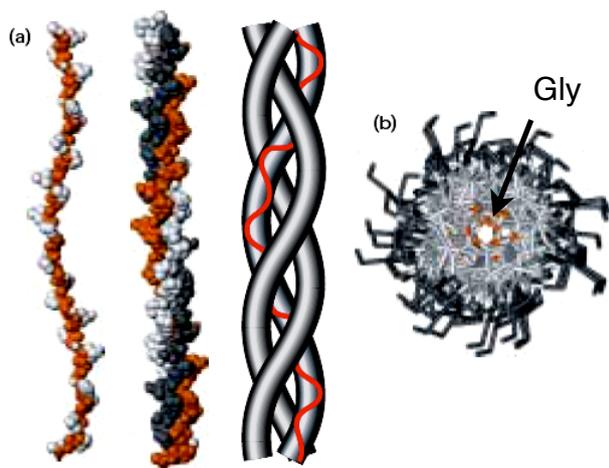
➤ Structure commune aux différents types de collagènes :

Le collagène est une **protéine fibrillaire** constituée de **3 chaînes** polypeptidiques appelées **chaînes α** .

Structure I : séquence riche en **glycine**, **proline** et **hydroxyproline** (proline modifiée : un H est remplacé en OH sur le C₂ : possibilité de liaisons H en plus). Chaque chaîne fait 100 Kda environ et est composée d'environ 1000 acides aminés. Il existe plus de 20 chaînes α différentes.

Structure II : Chaque chaîne s'enroule en une hélice gauche (\neq hélice alpha), non stabilisée par des liaisons H comme pour l'hélice alpha.

Structure IV : Les chaînes sont associées par 3 et sont entrelacées en hélice droite. Les 3 chaînes sont identiques ou non pour un type de collagène donné. Chaque triple hélice a un diamètre de 0,5 nm. Cette hélice est appelée **tropocollagène**.



The collagen triple helix. (a) (Left) Side view of the crystal structure of a polypeptide fragment whose sequence is based on repeating sets of three amino acids, Gly-X-Y, characteristic of collagen α chains. (Center) Each chain is twisted into a left-handed helix, and three chains wrap around each other to form a right-handed triple helix. The schematic model (right) clearly illustrates the triple helical nature of the structure. (b) View down the axis of the triple helix. The proton side chains of the glycine residues (orange) point into the very narrow space between the polypeptide chains in the center of the triple helix. In mutations in collagen in which other amino acids replace glycine, the proton in glycine is replaced by larger groups that disrupt the packing of the chains and destabilize the triple-helical structure. [Adapted from R. Z. Kramer et al., 2001, *J. Mol. Biol.* **311**(1):131.]

➤ Relation structure-fonction :

Les **glycines** sont essentielles pour la structure du collagène : en effet, elles ont une **petite** chaîne latérale (un R=H) : elles se placent au centre de l'hélice de collagène (voir figure ci-dessus).

Les **hydroxyprolines** permettent de former des **liaisons H** entre les 3 chaînes α et permettent donc de **stabiliser** la **triple hélice**.

➤ Mode d'assemblage : les triples hélices s'assemblent et le mode d'association dépend du type de collagène :

- **Collagène de type I** (tissu conjonctif lâche) sécrété par les fibroblastes : association du tropocollagène (= triple hélice) en fibrilles de collagène : **collagène strié**.
- **collagène de type IV** (lame basale) : les triples hélices forment un **réseau bidimensionnel** (formation de mailles comme dans un filet)

Figure 2.b : synthèse et assemblage du collagène de type I (TC lâche)
(in Koolman, 2005)

➤ Synthèse : les chaînes α du collagène sont synthétisées sous forme de **précurseurs** présentant des peptides terminaux appelés **propeptides** qui seront clivés dans la MEC.

La molécule issue de la traduction dans le REG est appelée **chaîne pré-pro- α** ("pré" car a encore un peptide signal, "pro" car contient des propeptides).

La chaîne **pré-pro- α** subit des **modifications** post-traductionnelles (comme des hydroxylations, des N et O glycosylations) dans le REG et l'appareil de Golgi. Des protéines chaperon se fixent aux chaînes de façon à éviter des liaisons entre elles et donc la formation d'agrégats.

Les chaînes pro- α s'assemblent en triples hélices dans l'appareil de Golgi et sont sécrétées : les molécules formées sont appelés **pro-collagène**. Les propeptides terminaux sont clivés dans la MEC : il se forme des molécules de **tropocollagène**. Les propeptides permettraient l'assemblage en triple hélice.

➤ Assemblage : les microfibrilles de collagène de type I ont un aspect strié au MET; la striation résulte de l'assemblage des molécules de tropocollagène entre elles.

L'extrémité C terminale d'une molécule de tropocollagène se lie à **l'extrémité N-terminale** de la molécule de tropocollagène sous-jacente, en se **décalant** d'environ 1/4 de leur longueur. Longitudinalement un petit espace sépare la tête d'une molécule de tropocollagène de la queue de la suivante.

Les fibrilles s'assemblent ensuite en fibre de collagène (0,5 à 3 μ m de diamètre)

➤ Relation structure-fonction :

- les liaisons latérales sont des liaisons **covalentes** d'où une **résistance** à la **traction** et une **inextensibilité**. Le nombre de liaisons covalentes est variable en fonction du tissu (bcp de liaisons dans le tendon d'Achille par exemple).
- **l'assemblage** des triples hélices en microfibrilles, puis des fibrilles en fibres permet de former des **câbles résistants** à la traction

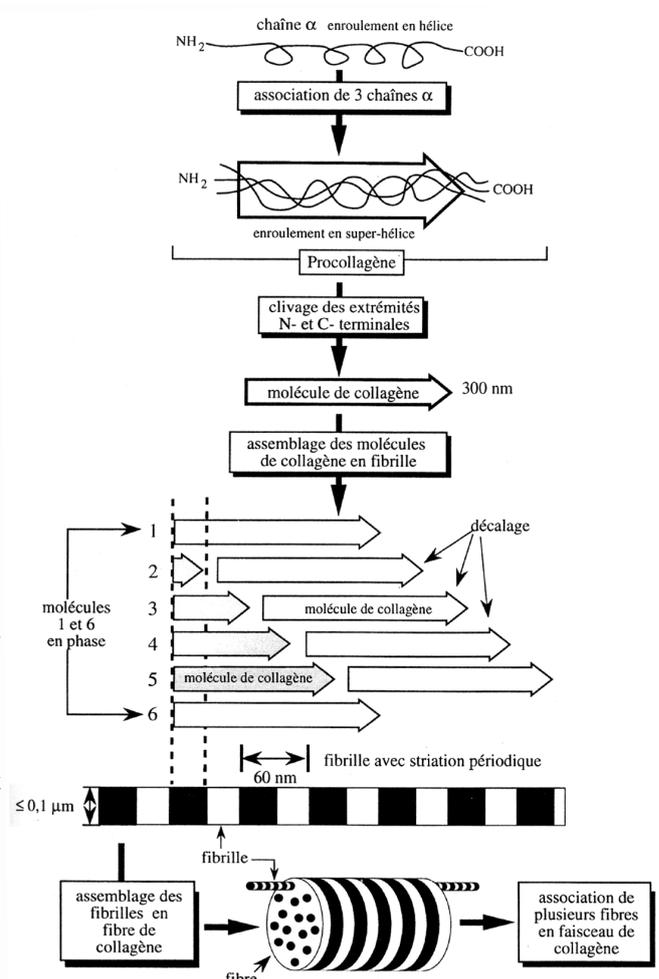


Figure 3 : Variation de la conformation spatiale du réseau d'élastine

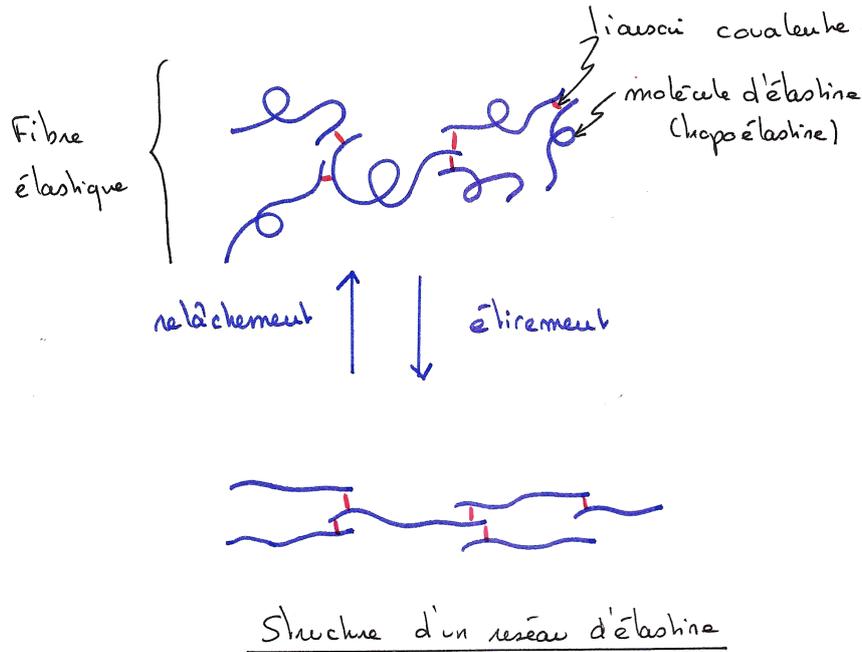
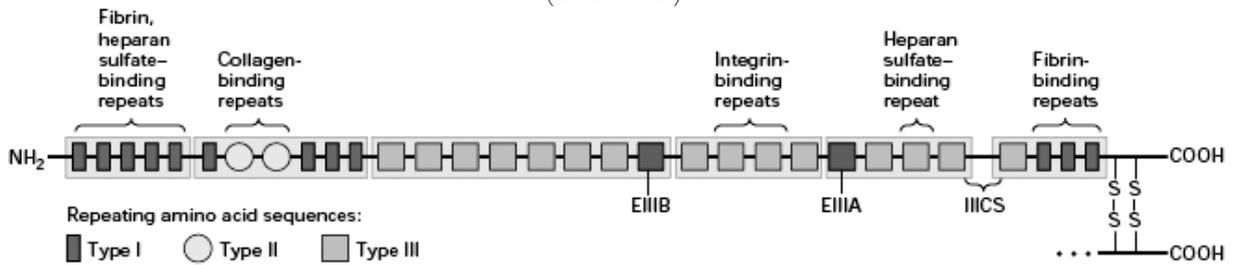


Figure 5 : Structure d'une fibronectine

(in Lodish)



Organization of fibronectin chains. Only one of the two chains present in the dimeric fibronectin molecule is shown; both chains have very similar sequences. Each chain contains about 2446 amino acids and is composed of three types of repeating amino acid sequences. Circulating fibronectin lacks one or both of the type III repeats designated EIIIA and EIIIB owing to alternative mRNA splicing (see Figure 4-15). At least five different sequences may be present in the IIICS region as a

result of alternative splicing. Each chain contains six domains (tan boxes), some of which contain specific binding sites for heparan sulfate, fibrin (a major constituent of blood clots), collagen, and cell-surface integrins. The integrin-binding domain is also known as the cell-binding domain. [Adapted from G. Paoletta, M. Barone, and F. Baralle, 1993, in M. Zern and L. Reid, eds., *Extracellular Matrix*, Marcel Dekker, pp. 3-24.]

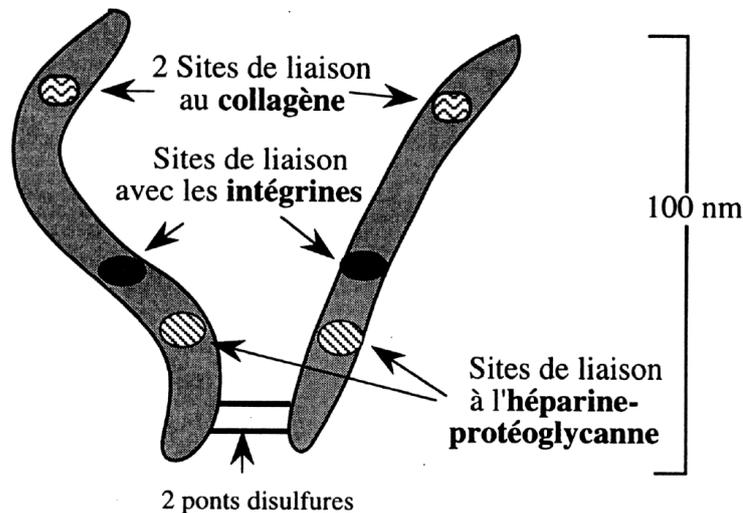


Figure 4 : exemple de protéines auxquelles se fixent les GAG (héparan sulfates)

Familles de Protéines	Protéines	fonction
Protéases/Estérases	AT-III, SLPI, C1i, VCP...	Coagulation, voies métaboliques, voies du complément
Facteurs de croissance	FGFs, VEGF, HGF, PDGF...	Prolifération, différenciation et migration cellulaire, angiogénèse
Morphogènes	Wnt, Hedgehog, BMP	Développement, embryogénèse
Cytokines	Il-5, IL-8, IL-10, IFN γ ...	Inflammation, cicatrisation
Chimiokines	SDF, RANTES, PF4...	Inflammation, « Leukocyte Homing »
Protéines fixant les lipides	Annexin V, ApoE	Transport et métabolisme des lipides
Protéines d'adhésion	Sélectines, Fibronectine, Vitronectine, Collagène type V, Laminine	Adhésion, migration, cohésion tissulaire
Pathogènes	VIH, virus de la Dengue, HSV, papillomavirus, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> ...	Infection

Exemple du rôle des GAG dans la fixation du FGF sur son récepteur

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 292, NO. 6, pp. 2495–2509, February 10, 2017

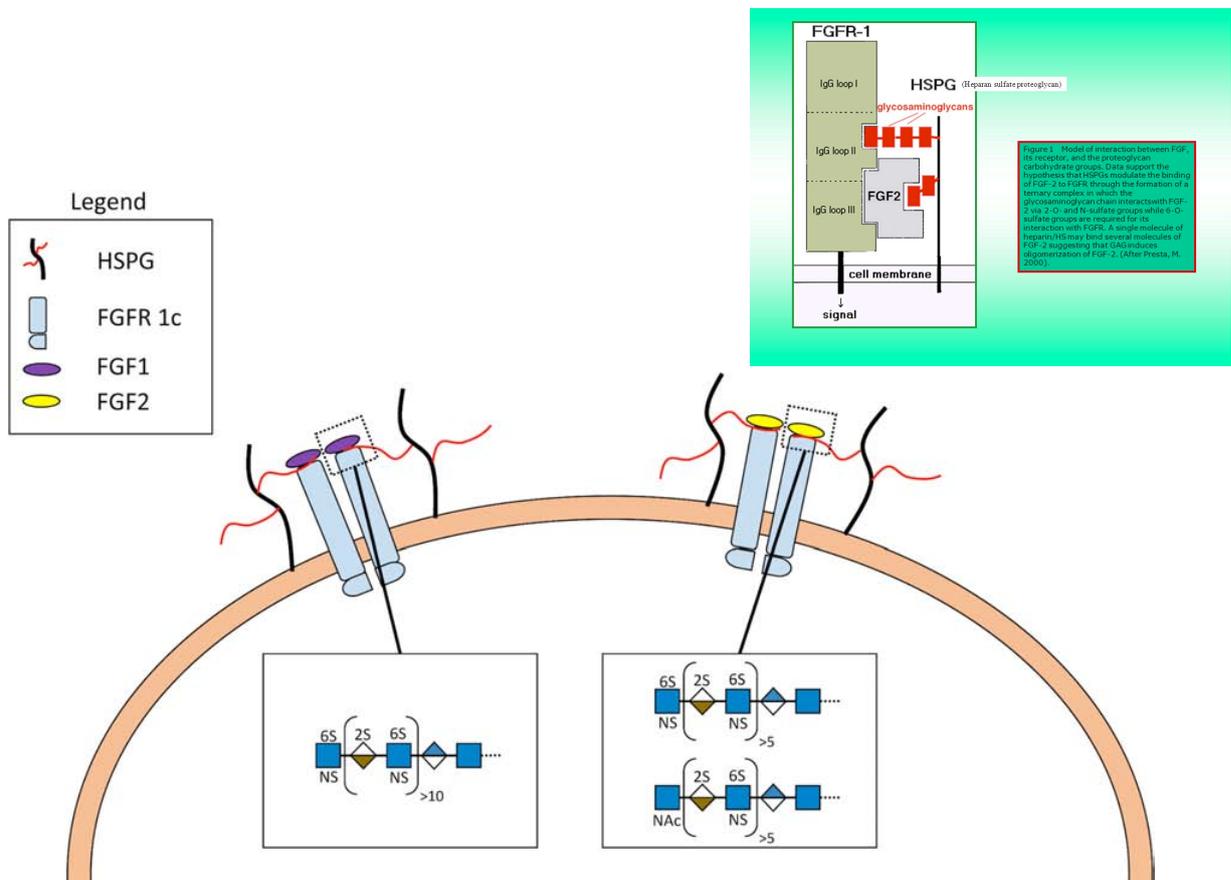
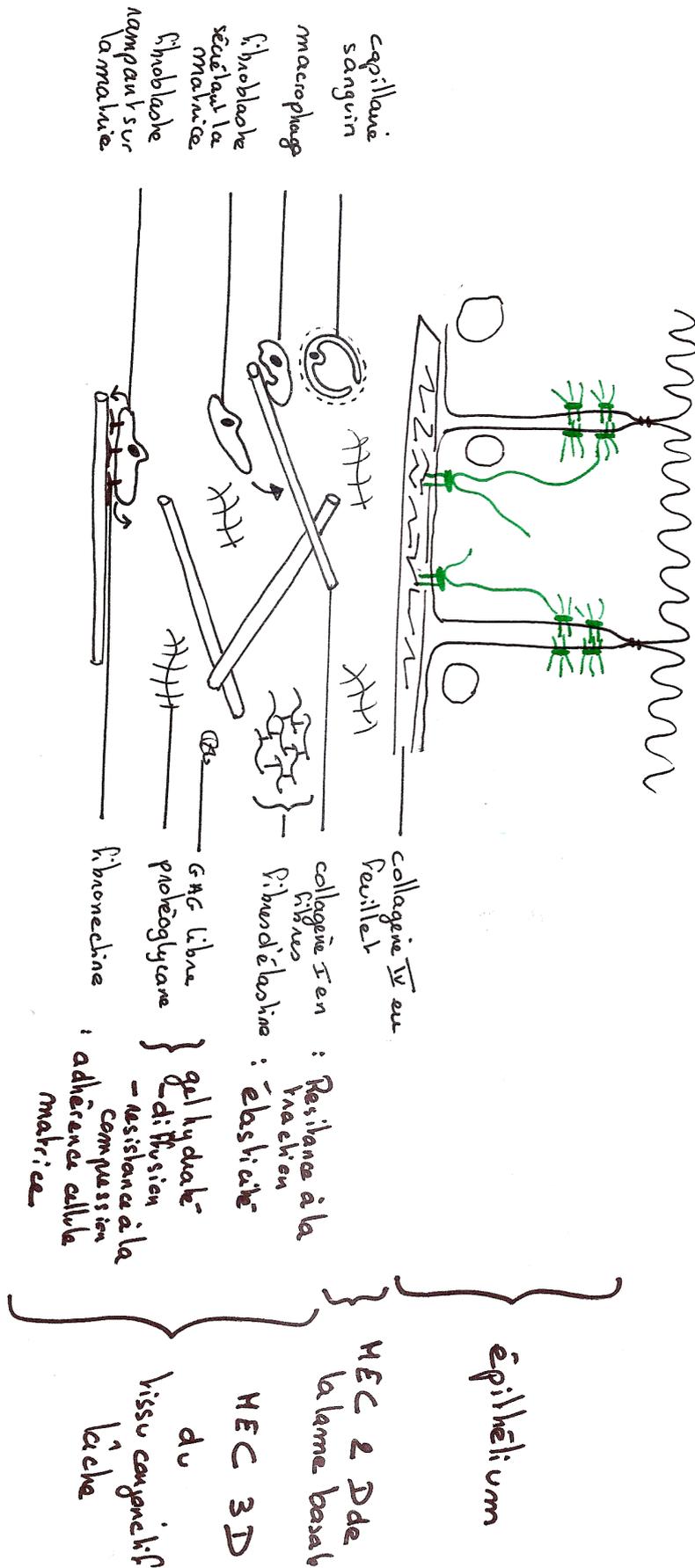


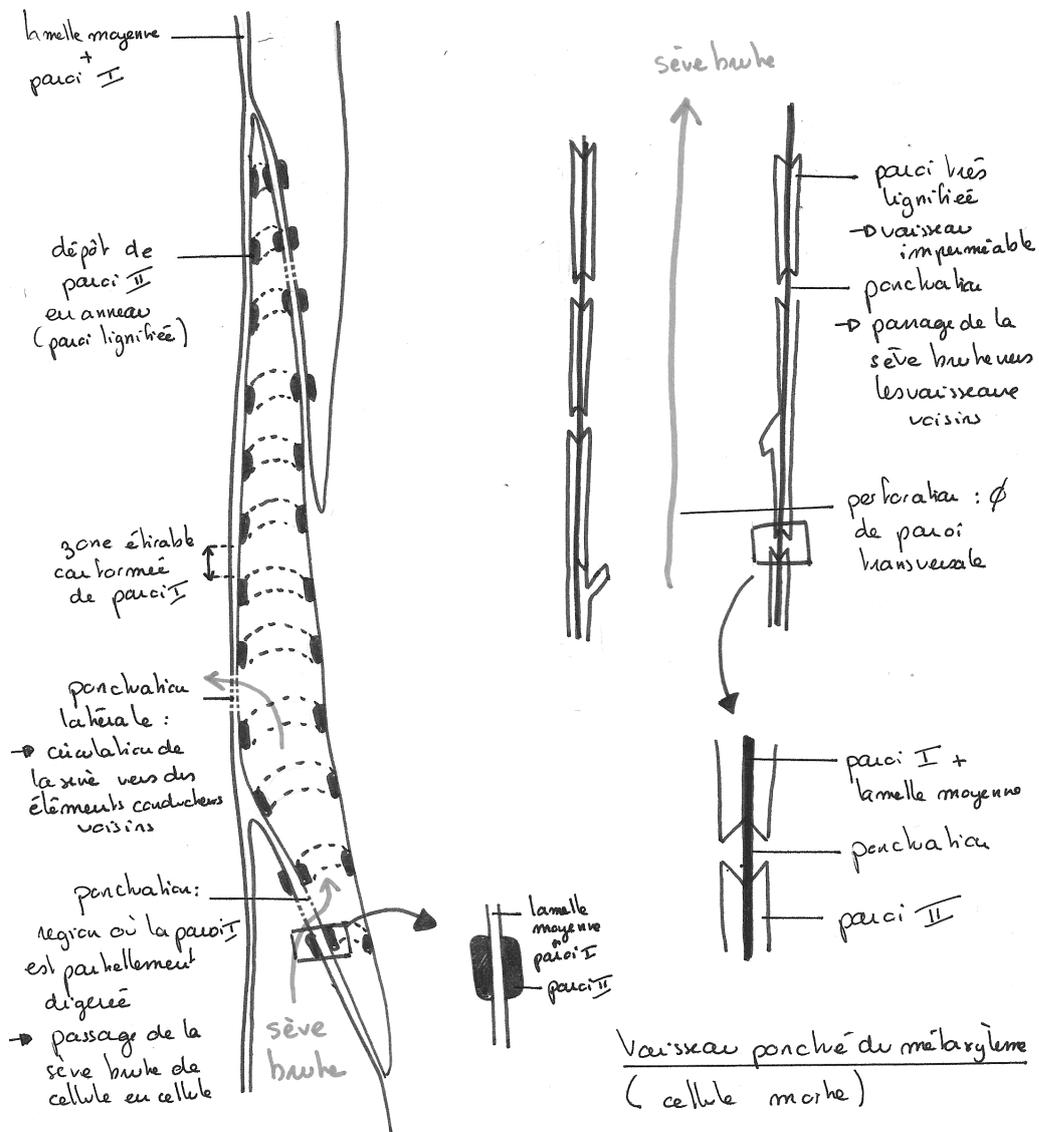
FIGURE 7. Proposed model and structure/activity relationship of heparan sulfate-mediated FGF-FGFR signaling through an FGF₂-HSPG₂-FGFR1c₂ complex. Heparan sulfate structural characteristics required to facilitate signaling complex formation differ between FGF1 and FGF2. FGF1 (left) requires a terminal NS domain of 10–11 disaccharides and a terminal GlcNS for signaling. In contrast, FGF2 (right) utilizes a shorter non-reducing NS domain (~5 disaccharides) and is tolerant of a non-reducing end GlcNAc.

Figure 6 : représentation schématique de la lame basale et du tissu conjonctif lâche



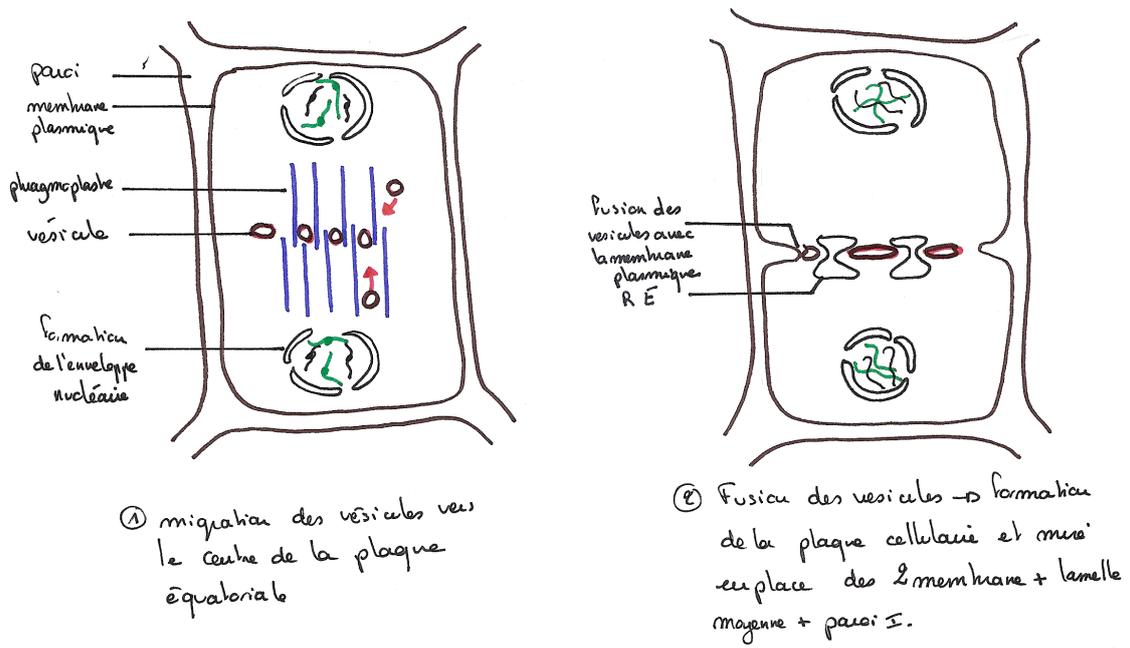
Organisation moléculaire et fonctionnelle de la matrice extracellulaire

Figure 7 : structure d'un élément de vaisseau (xylème, Angiospermes)



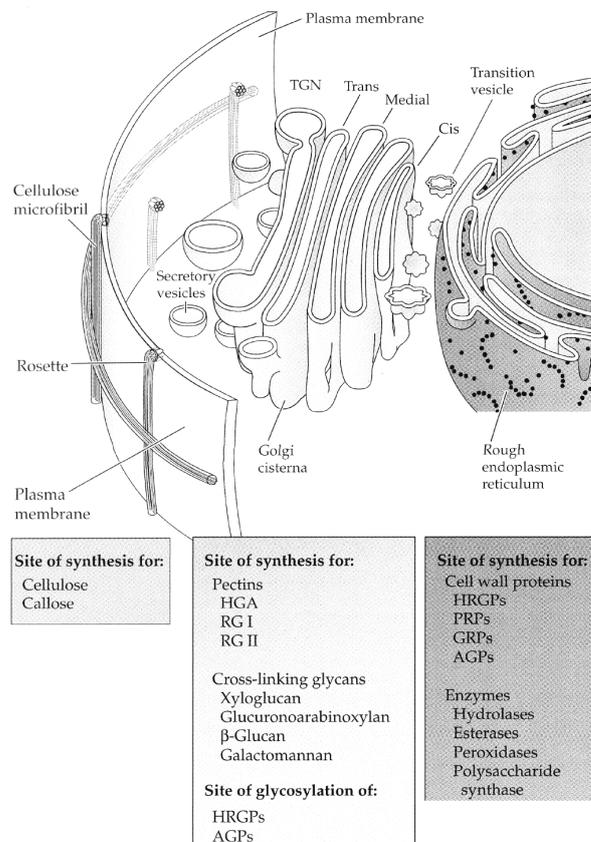
Tracheïde annelée du métabrylème :
(0,8 à 10 mm, cellule morte)

Figure 8 : mise en place de la lamelle moyenne au cours de la cytotéière.



Cytodéière dans une cellule végétale

Figure 9.a : coopération entre RE et Golgi pour la synthèse des précurseurs de la paroi



La biosynthèse de la paroi végétale nécessite une coordination entre la synthèse de la cellulose et celle des glycoprotéines (in Buchanan)

Figure 9.b : mise en place de la paroi primaire : coopération entre RE, appareil de Golgi et cellulose synthases

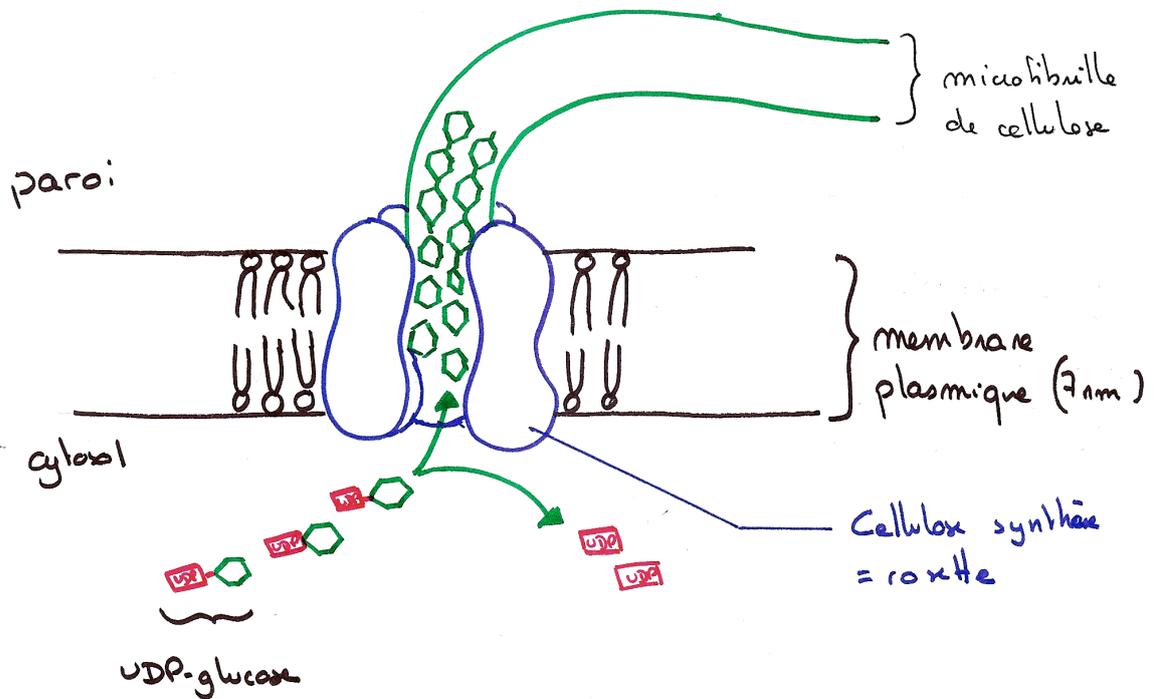
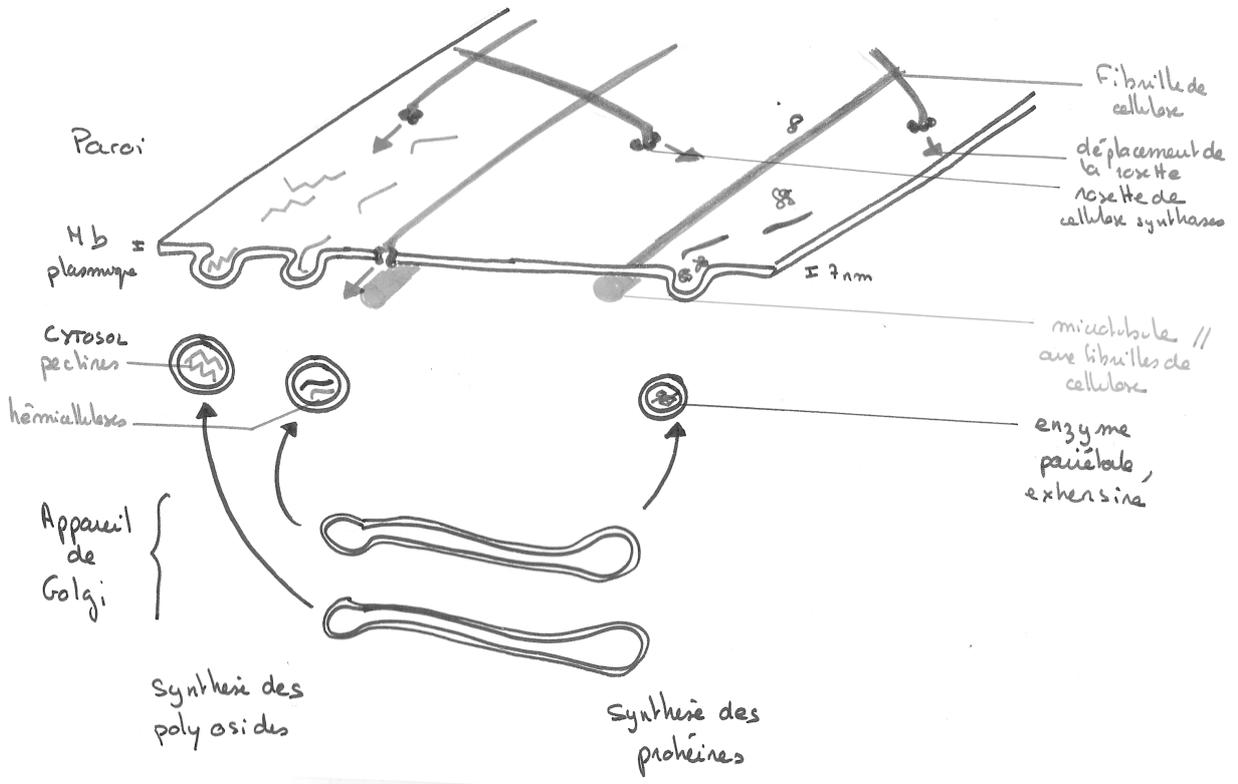


Figure 10 : données expérimentales montrant le rôle des microtubules dans l'orientation des fibrilles de cellulose

- A : marquage des cellulose synthases en vert (superposition de 30 clichés pris à 30 sec d'intervalle)
 B : marquage de la tubuline en rouge (id)
 C : superposition des deux marquages

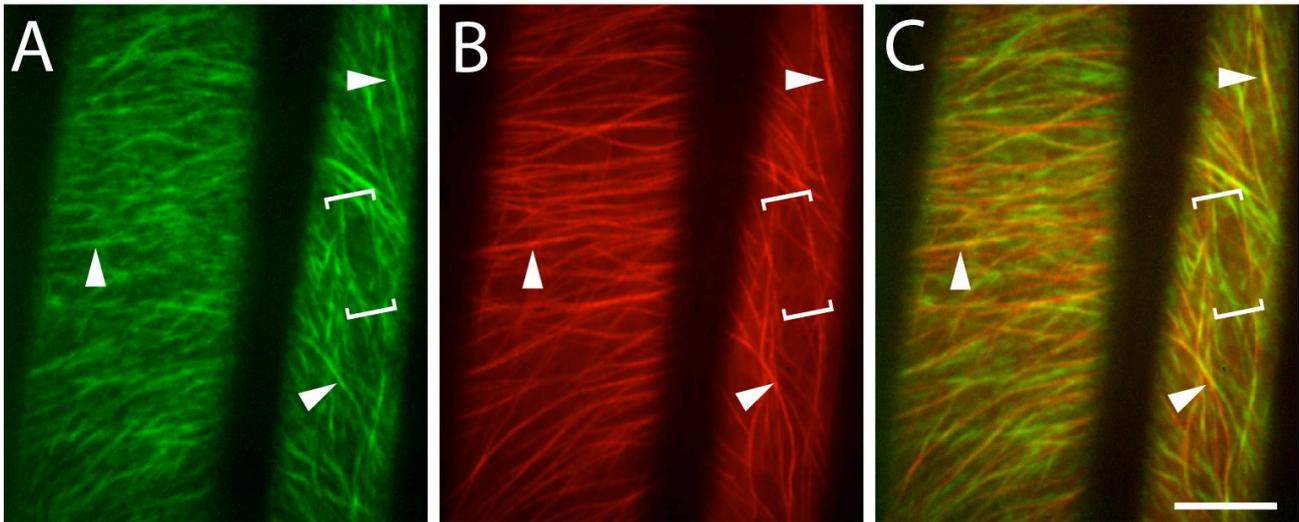


Figure 11 : la paroi végétale

- a. observation au MET de la paroi primaire
 b. observation au MET de la paroi secondaire
 c. modèle de paroi (in Taiz and Zeiger, Sinauer 2002)

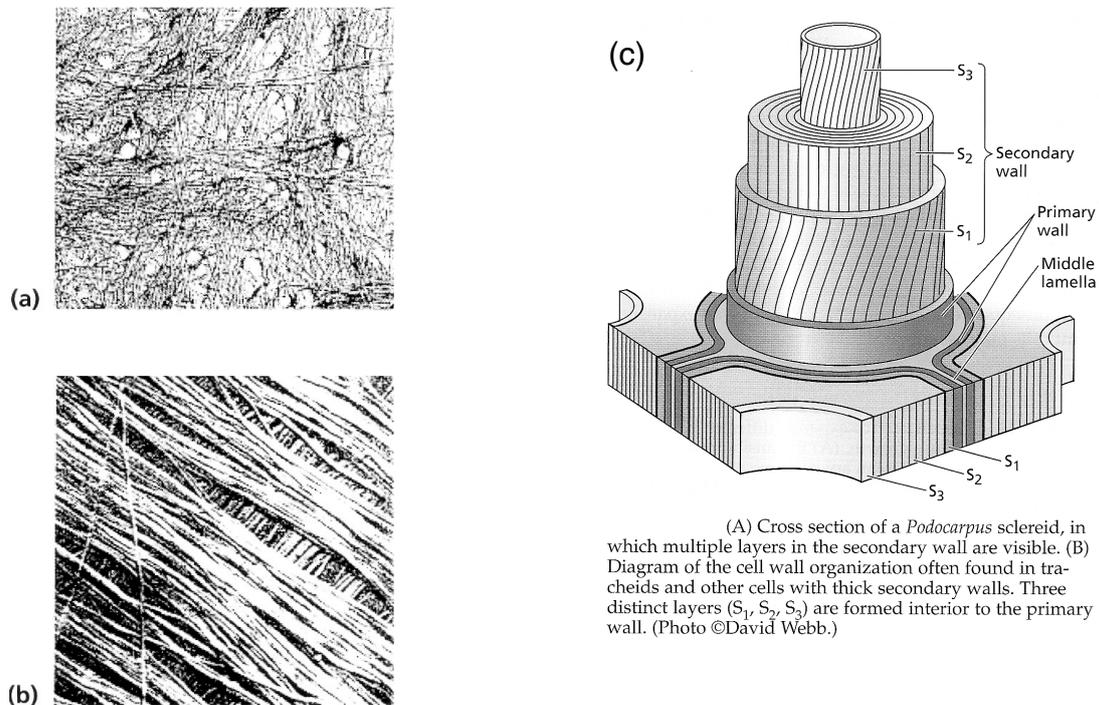
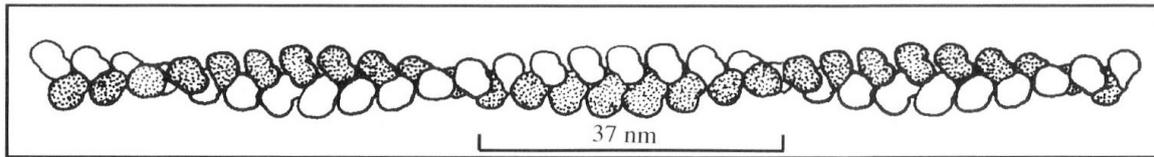


Figure 12a : Structure d'un microfilament d'actine



Un filament d'actine (actine F) est une double hélice d'actine G

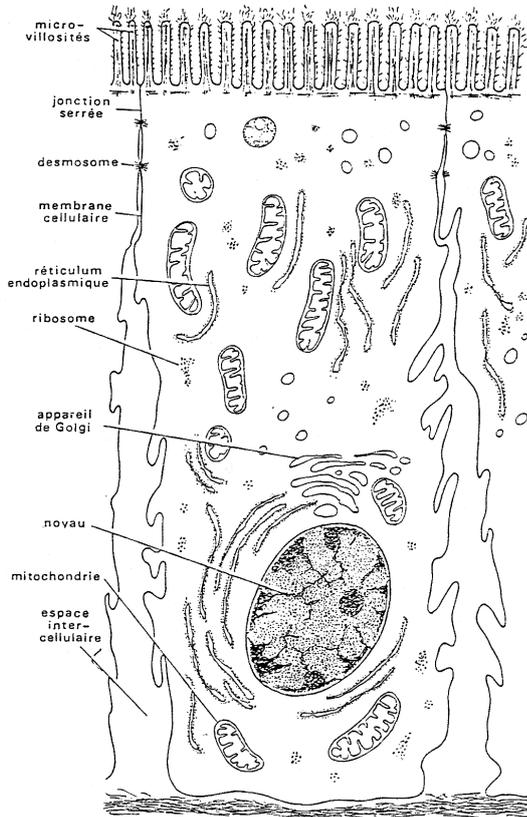


Figure 12b : représentation schématique d'un entérocyte (10µm)

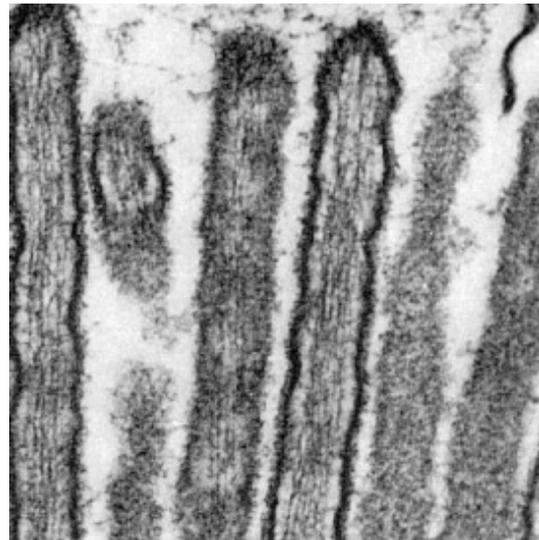


Figure 12c : détail des microvillosités d'un entérocyte (A : faisceaux de microfilaments d'actine soutenant la villosité).

Figure 12d : Fibroblaste observé au MEB (Microscope Électronique à Balayage)

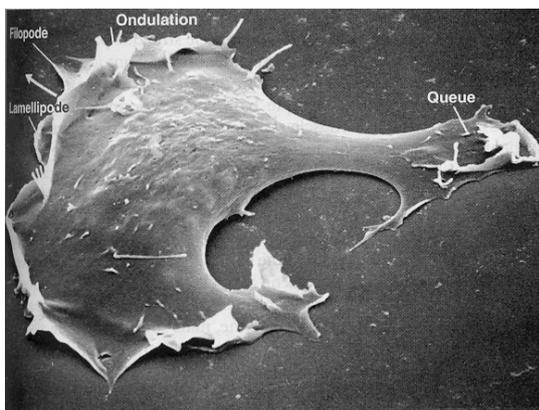


Figure 12e : Visualisation de l'actine dans un fibroblaste par immnuofluorescence (MO) (anticorps anti-actine fluorescents)

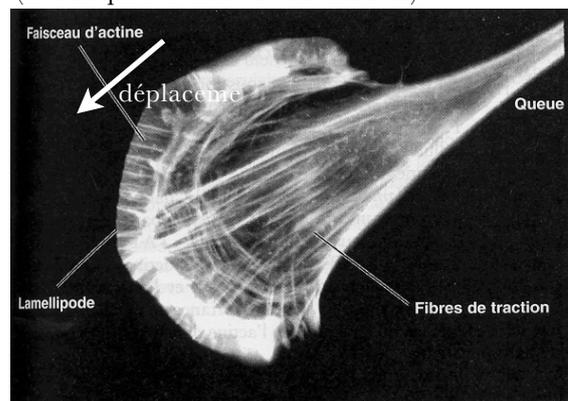


Figure 13 : assemblage des filaments intermédiaires

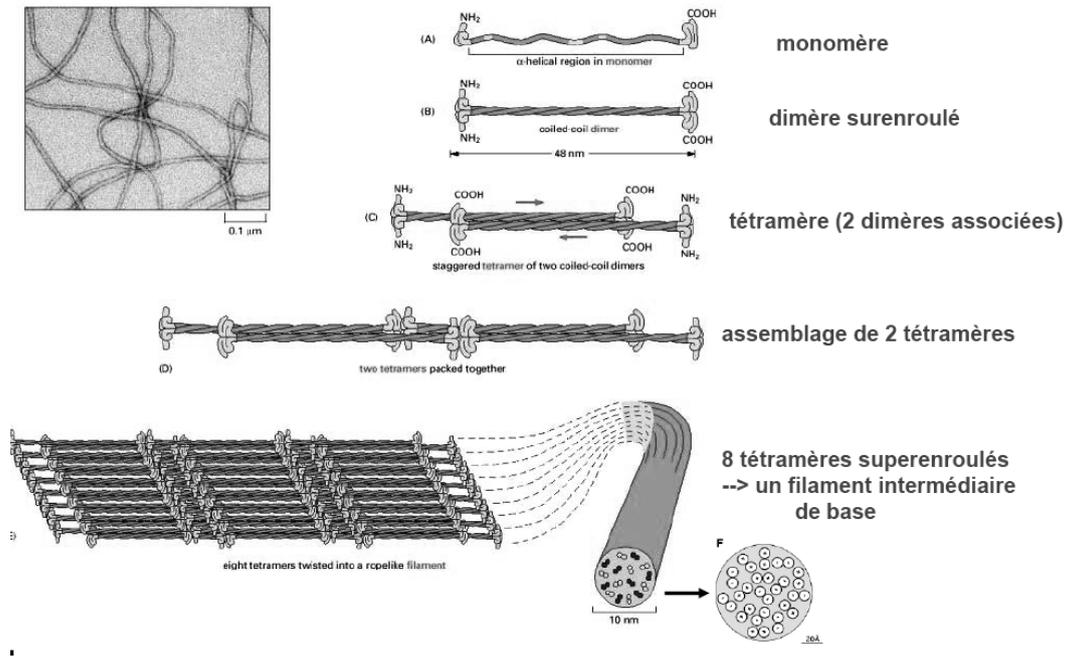


Figure 14 : structure des microtubules
(in Alberts et al, Médecine Sciences, Flammarion 2004)

Les microtubules sont des tubes creux de tubuline. (A) Une molécule de tubuline (dimère $\alpha\beta$) et un protofilament montrés schématiquement avec leur localisation dans la paroi du microtubule. Notez que les molécules de tubuline sont toutes disposées avec la même orientation dans le protofilament, si bien que le microtubule a une orientation structurale définie. (B et C) Schémas d'un microtubule montrant comment les molécules de tubuline se tassent les unes contre les autres dans la paroi du microtubule. En haut, les 13 molécules sont montrées en coupe transversale. En bas, vue latérale d'une petite portion d'un microtubule montrant comment les molécules de tubuline sont alignées en rangs dans le protofilament. (D) Coupe transversale d'un microtubule avec son anneau de 13 sous-unités distinctes, correspondant chacune à un dimère de tubuline. (E) Microtubule vu dans le sens de la longueur, en microscopie électronique. (Dus à l'amabilité de : D, Richard Linck ; E, Richard Wade.)

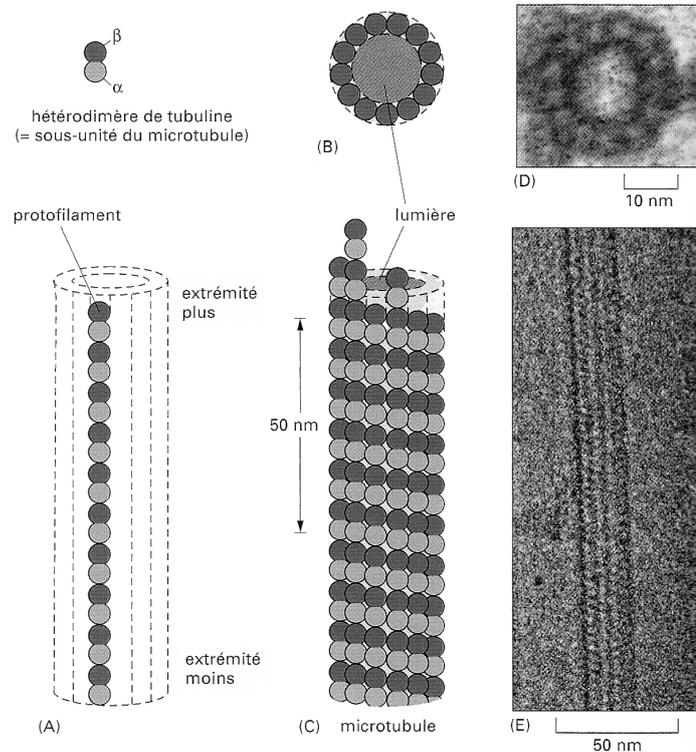


Figure 15 : structure des centrioles et centrosomes

Fig 15 a : Centriole vu en coupe transversale (MET)

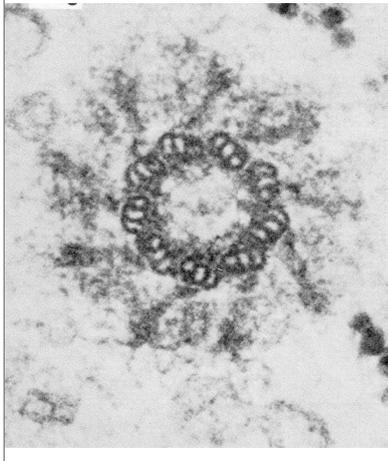


Fig 15 b : Centriole vu en coupe transversale : schéma d'interprétation

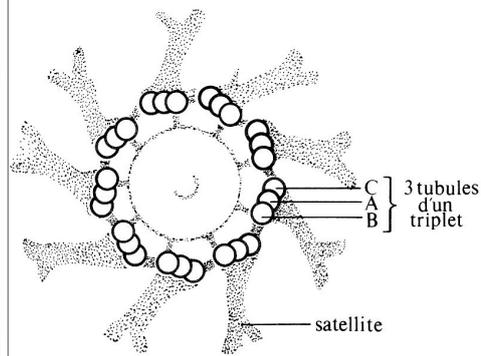


Fig 15 c : Paire de centrioles perpendiculaires : CT et CL (MET)

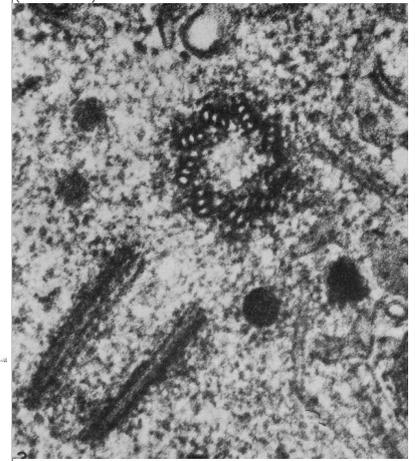
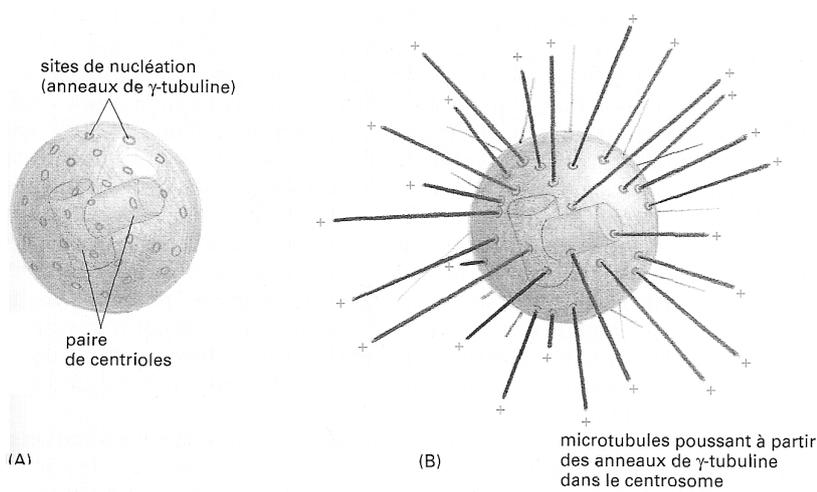


Fig 15 d : Organisation d'un centrosome (in Alberts et al, Médecine Sciences, Flammarion 2004)



La tubuline polymérise à partir de sites de nucléation sur un centrosome.
(A) Schéma montrant qu'un centrosome est une matrice protéique amorphe contenant des anneaux de γ -tubuline, à partir desquels se fait la croissance du microtubule. Dans les cellules animales, le centrosome contient une paire de centrioles constitués chacun d'un arrangement cylindrique de microtubules courts. (B) Centrosome avec des microtubules attachés. Chaque microtubule ayant grandi à partir d'un anneau de nucléation, son extrémité moins est enfoncée dans le centrosome alors que l'extrémité plus est libre dans le cytoplasme.

Fig 15 e : Cils vus en coupe longitudinale (MET)

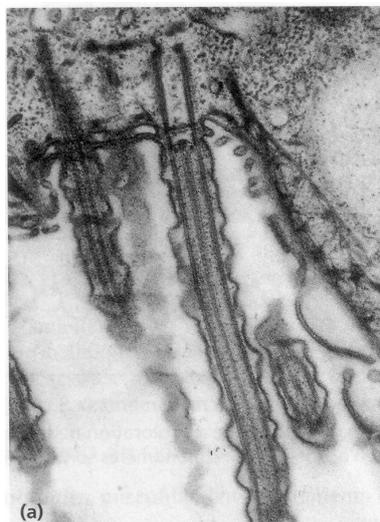


Fig 15f : Cil vu en coupe transversale MET

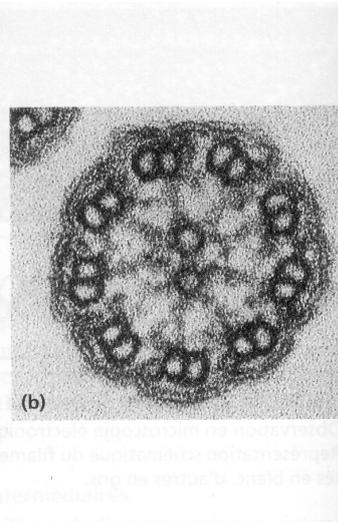


Figure 16 : les microtubules : des structures dynamiques

(in Alberts et al, Médecine Sciences, Flammarion 2004)

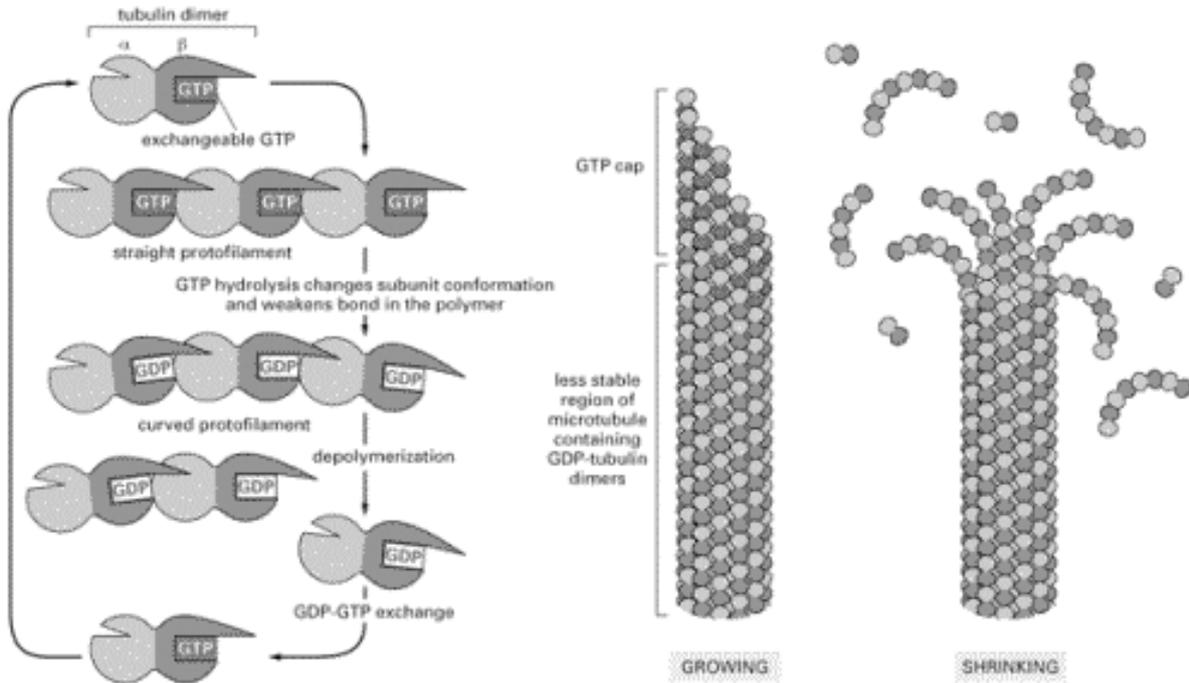
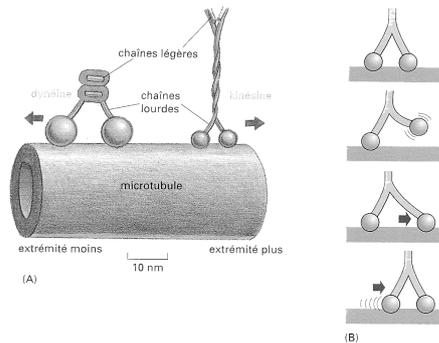
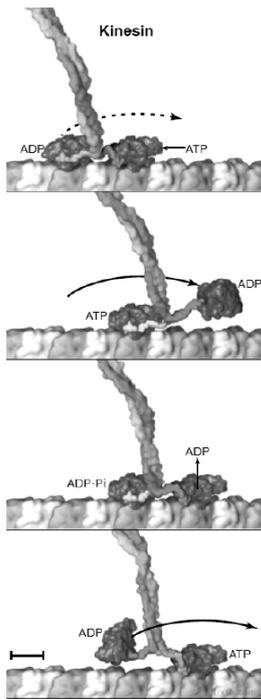


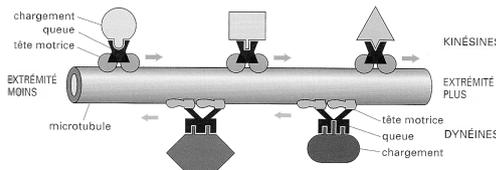
Figure 17 : moteurs moléculaires des microtubules

Modèle de déplacement d'une kinésine sur un microtubule couplé à l'hydrolyse d'ATP.

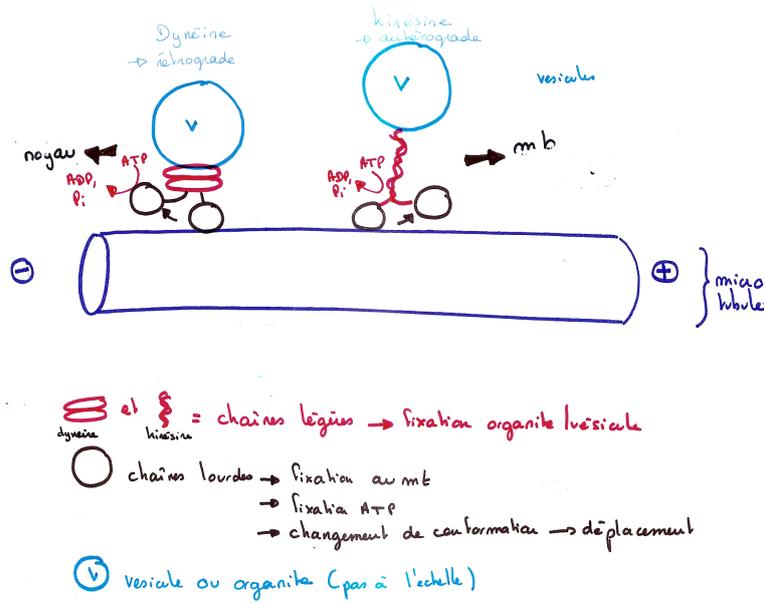
Dynéine et kinésine (in Alberts)



Les protéines motrices se déplacent le long des microtubules en utilisant leurs têtes globulaires. (A) Les kinésines et les dynéines cytoplasmiques sont des protéines motrices de microtubules qui se déplacent généralement dans des directions opposées le long du microtubule. Chacune de ces protéines (dessinées ici à la même échelle) est constituée de deux chaînes lourdes et de plusieurs chaînes légères plus petites. Chaque chaîne lourde forme une tête globulaire qui se lie au microtubule. (B) Schéma représentant la « marche » dépendante de l'ATP d'une protéine motrice le long d'un filament.



Des protéines motrices différentes transportent leur chargement le long des microtubules. La plupart des kinésines se déplacent vers l'extrémité plus des microtubules, tandis que les dynéines vont vers l'extrémité moins. Les deux types de protéines motrices existent sous de nombreuses formes, et on pense que chaque forme transporte un chargement différent. La queue de la protéine motrice détermine la nature du chargement.



Kinesine et dyneïne : deux moteurs moléculaires

BILAN sur le cytosquelette

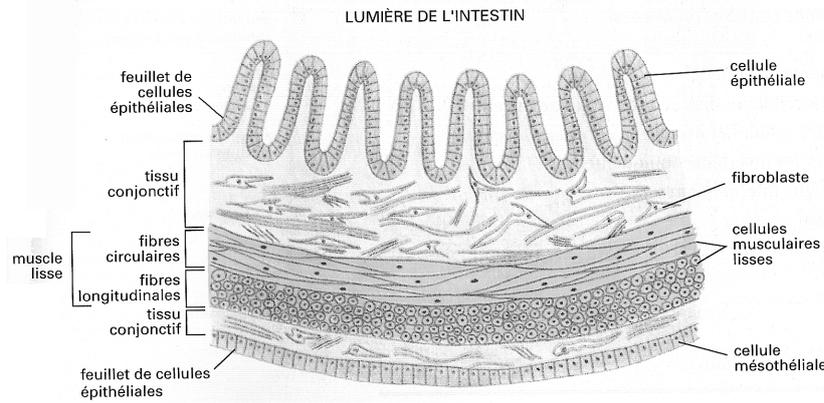
FILAMENTS DU CYTOSQUELETTE		MICROFILAMENTS (= polymères d'actine)	MICROTUBULES (= polymères de tubuline)	FILAMENTS INTERMÉDIAIRES (= polymères variés)
Taille				
STRUCTURE	Monomère			
	Polymère			
Propriétés				
Moteurs moléculaires				
Rôles				

Figure 18 : Caractéristiques des jonctions cellulaires

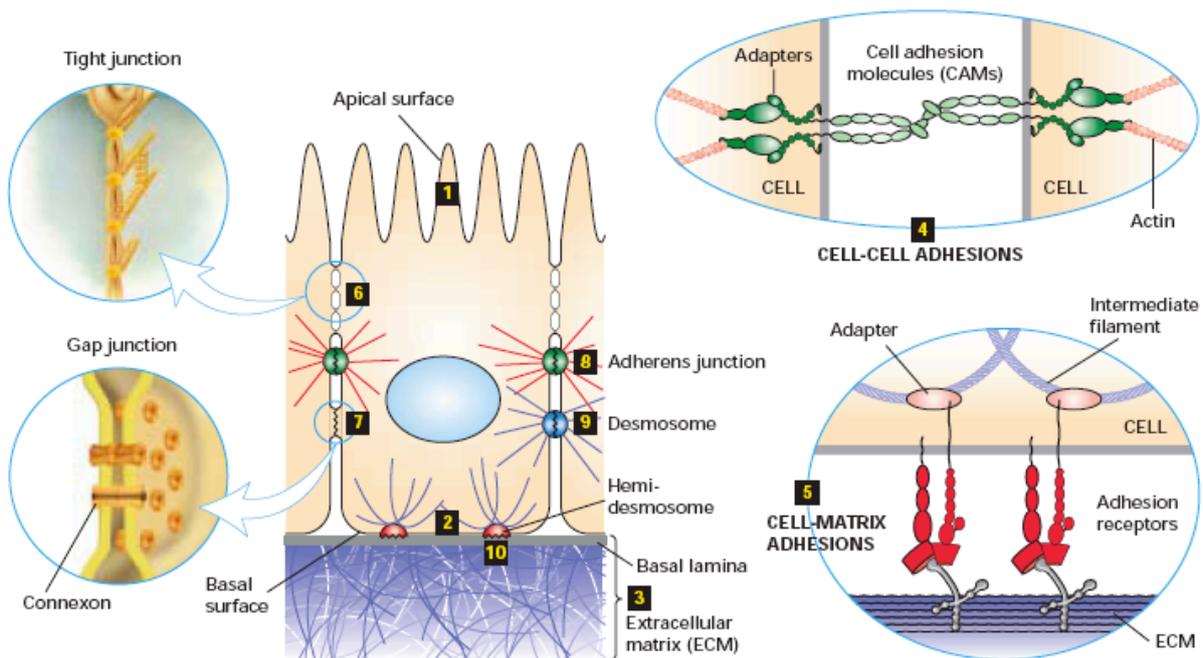
Jonction	Type d'ancrage	Molécule d'adhérence	Filament du cytosquelette
Desmosome	Cellule - cellule	Cadhérine	Filaments intermédiaires
Ceinture d'adhérence	Cellule - cellule	Cadhérine	Microfilaments
Hémidesmosome	Cellule - MEC	Intégrine	Filaments intermédiaires
Contact focal	Cellule - MEC	Intégrine	Microfilaments

Figure 19 : Les jonction cellulaire au niveau d'une cellule épithéliale

(in Alberts, Med-Sciences 1994 et Lodish)



Représentation schématique d'une coupe transversale de la paroi de l'intestin. Ce long organe tubulaire est constitué de tissus épithéliaux (*en rouge*), de tissus conjonctifs (*en vert*) et de tissus musculaires (*en jaune*). Chaque tissu est un assemblage organisé de cellules maintenues entre elles par des jonctions intercellulaires, par la matrice extracellulaire, ou par les deux.

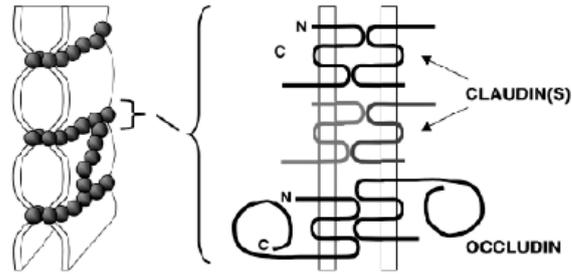


Schematic overview of major adhesive interactions that bind cells to each other and to the extracellular matrix. Schematic cutaway drawing of a typical epithelial tissue, such as the intestines. The apical (upper) surface of these cells is packed with fingerlike microvilli **1** that project into the intestinal lumen, and the basal (bottom) surface **2** rests on extracellular matrix (ECM). The ECM associated with epithelial cells is usually organized into various interconnected layers (e.g., the basal lamina, connecting fibers, connective tissue), in which large, interdigitating ECM macromolecules bind to one another and to the cells **3**. Cell-adhesion molecules (CAMs) bind to CAMs on other cells, mediating cell-cell adhesions **4**, and adhesion receptors bind to various components of the ECM, mediating cell-matrix adhesions **5**. Both types of cell-surface adhesion molecules are usually integral membrane proteins whose cytosolic domains often bind to multiple intracellular adapter proteins. These adapters, directly or indirectly, link the CAM to the cytoskeleton (actin or intermediate filaments) and to

intracellular signaling pathways. As a consequence, information can be transferred by CAMs and the macromolecules to which they bind from the cell exterior into the intracellular environment, and vice versa. In some cases, a complex aggregate of CAMs, adapters, and associated proteins is assembled. Specific localized aggregates of CAMs or adhesion receptors form various types of cell junctions that play important roles in holding tissues together and facilitating communication between cells and their environment. Tight junctions **6**, lying just under the microvilli, prevent the diffusion of many substances through the extracellular spaces between the cells. Gap junctions **7** allow the movement through connexon channels of small molecules and ions between the cytosols of adjacent cells. The remaining three types of junctions, adherens junctions **8**, spot desmosomes **9**, and hemidesmosomes **10**, link the cytoskeleton of a cell to other cells or the ECM. [See V. Vasioukhin and E. Fuchs, 2001, *Curr. Opin. Cell Biol.* **13**:76.]

Figure 20 : les jonctions serrées sont formées de claudine et d'occludine

Deux familles de protéines constituent l'armature des jonctions serrées :
occludine et claudines



occludine et claudines sont des protéines à 4 domaines transmembranaires possédant des sites d'interaction :
- homotypique du côté extracellulaire
- hétérotypiques, avec de nombreuses protéines du côté cytoplasmique

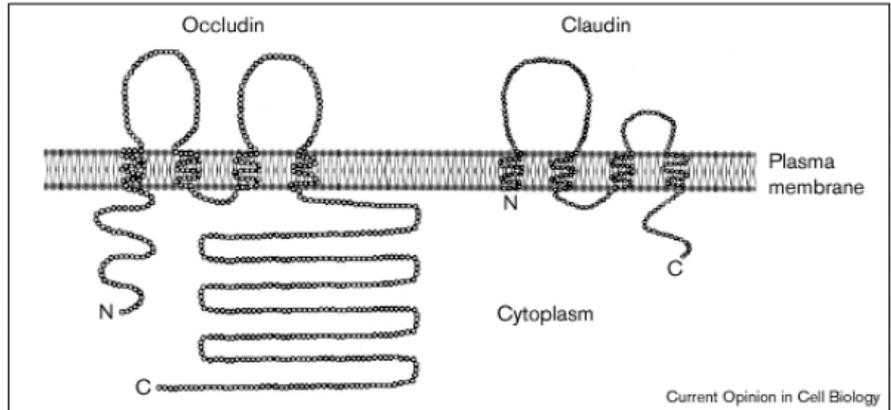
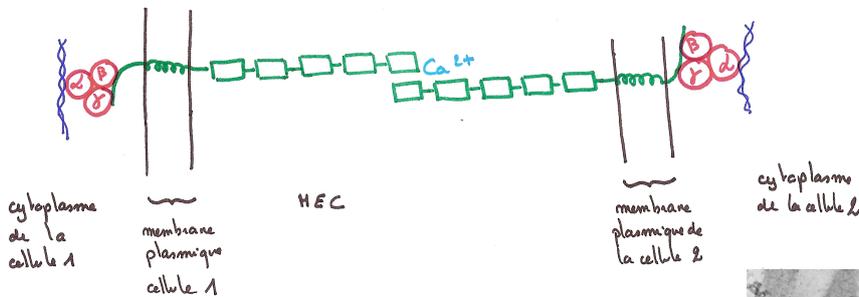


Figure 21 : localisation cellulaire et structure d'une cadhérine



Les cadhérines mettent en relation les cytosquelettes de deux cellules adjacentes

caténines

actine F

cadhérines
5 motifs EC
répétés

Ca²⁺ : stabilisation de l'interaction.

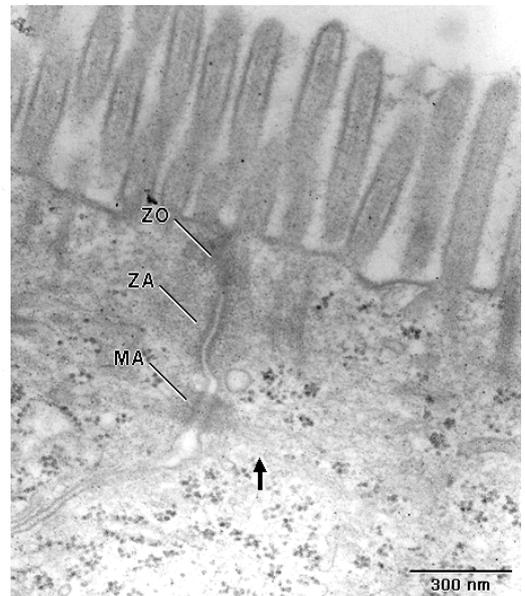


Figure 22 : structure d'un desmosome

k : filaments de kératine (intermédiaires)
 m : membrane plasmique
 i : espace intercellulaire
 c : cadhérines (protéines membranaires)
 p : protéines d'attachement cellulaire

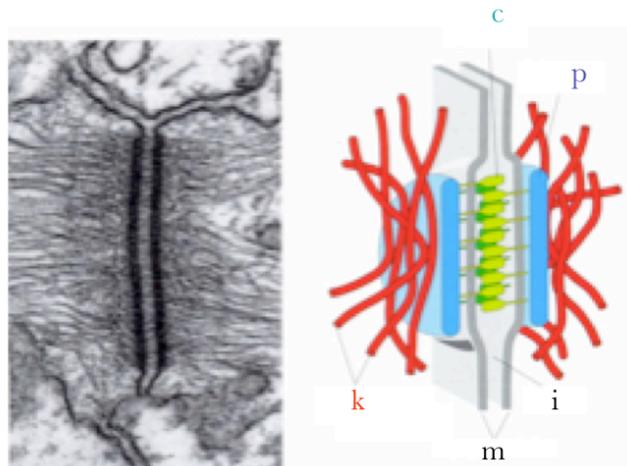
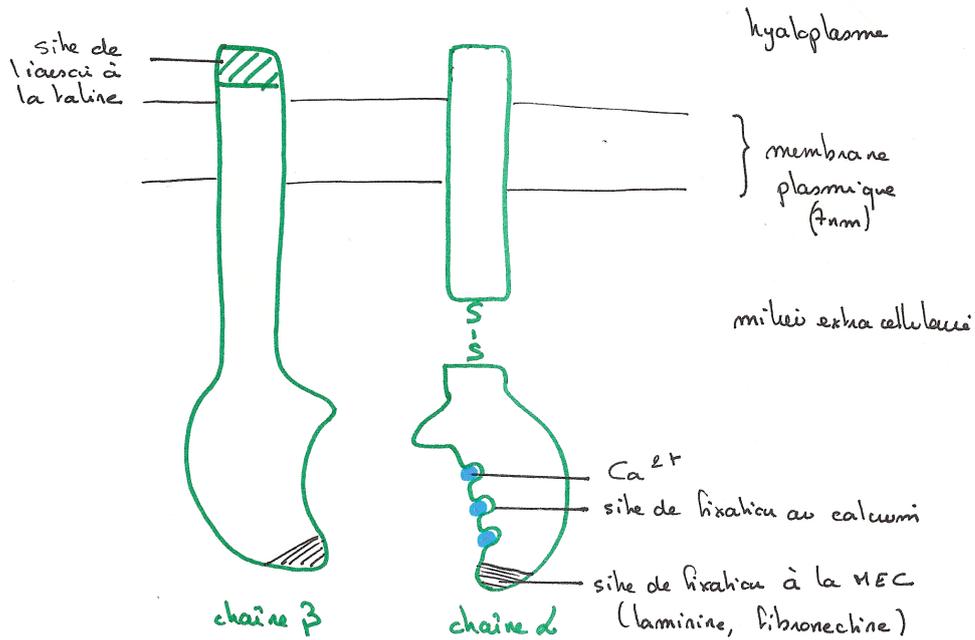
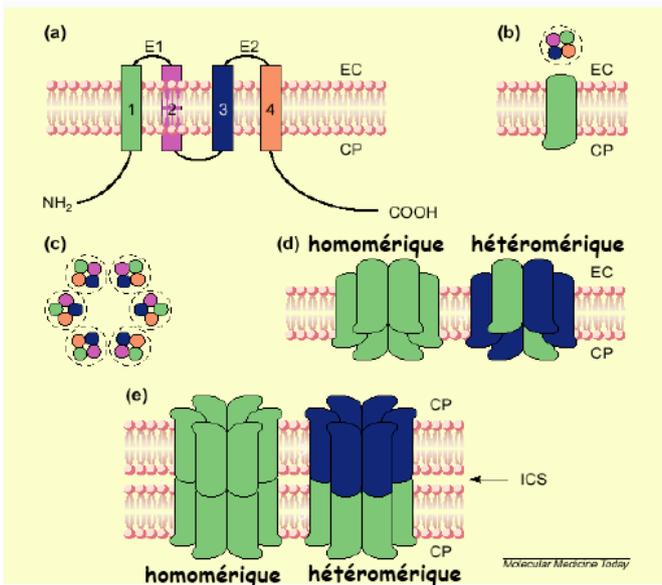
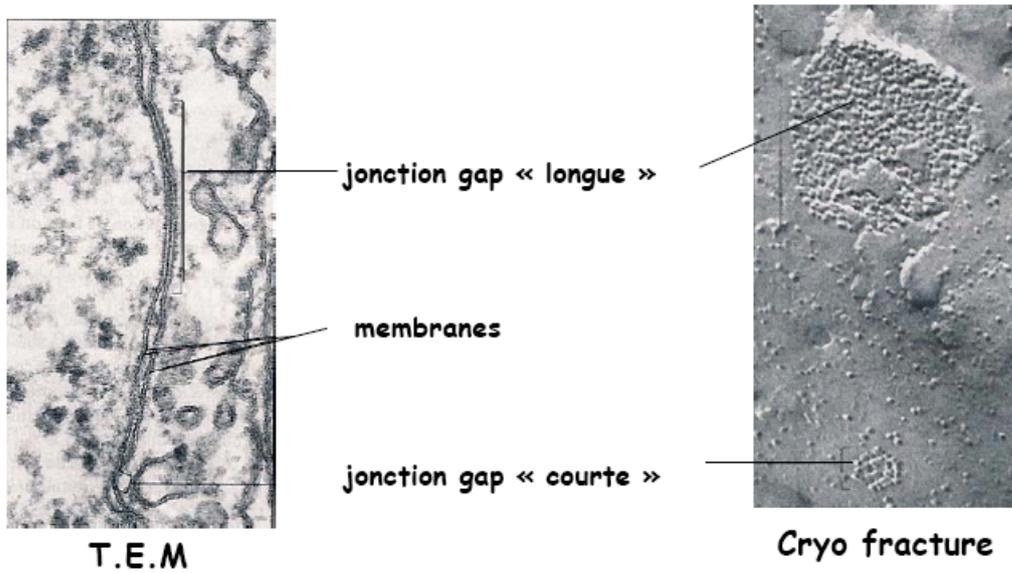


Figure 23 : structure d'une intégrine



Structure d'une intégrine (hétérodimère $\alpha\beta$)

Figure 24 : jonctions GAP observées au MET



Une connexine possède 4 domaines transmembranaires

Un connexon est formé par 6 connexines identiques (homomérique) ou différentes (hétéromériques)

Un canal intercellulaire est formé par la juxtaposition de 2 connexons

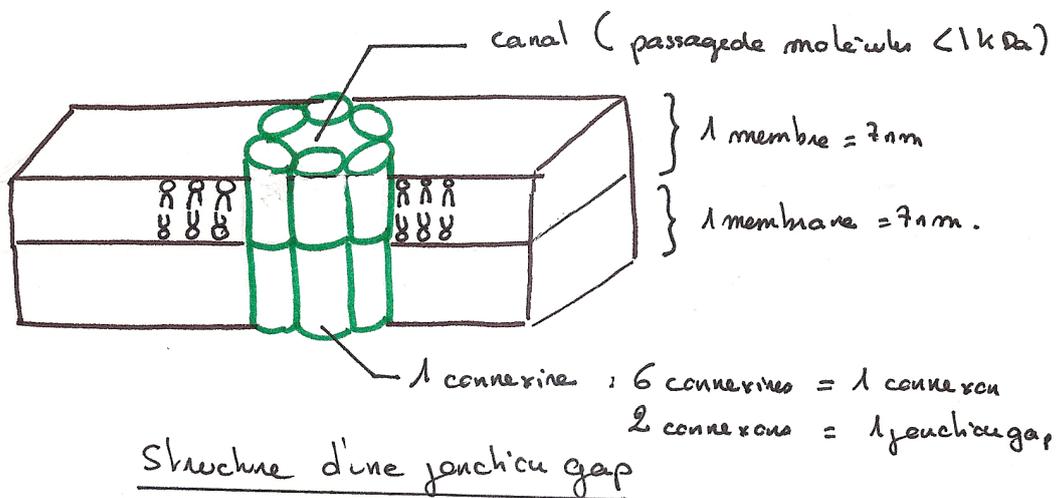
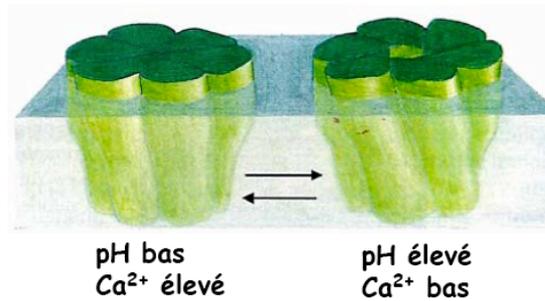


Figure 25 : contrôle de l'ouverture des jonctions gap

Un changement de conformation des connexines permet l'ouverture ou la fermeture de la jonction



Exemple 1 : dans une cellule endommagée, la membrane devient perméable, les ions extracellulaires (Na et Ca) entrent facilement dans la cellule. La forte concentration en Ca intracellulaire entraîne la fermeture immédiate (< 1 seconde) des gap junctions, évitant de perturber le métabolisme des cellules voisines.

Exemple 2 : la dopamine agit par son récepteur membranaire en augmentant la concentration intracellulaire d'AMPc. Cette augmentation entraîne la fermeture des gap-junctions. C'est ce phénomène qui est à l'origine de l'adaptation de la rétine à la lumière. Un fort éclaircissement des neurones de la rétine produit une augmentation de la production de dopamine et une fermeture des gap junctions des neurones sensibles. Ceci permet l'activation des cellules en cônes qui fonctionnent bien avec une forte illumination et l'inhibition des cellules en bâtonnets.

Figure 26 : SB cytosquelette, jonctions et MEC

