


tissu conjonctif

(Prof. Bernhard Wehrle-Haller)

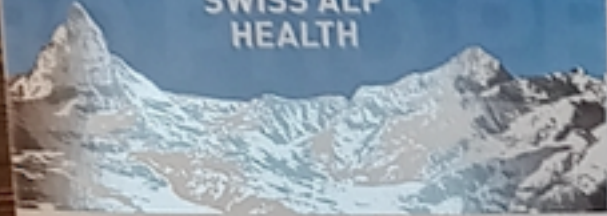
département de physiologie cellulaire et métabolisme

La page des donateurs:





SWISS ALP HEALTH



DRINK / Aroma Orange 20 Beutel à 19g

ExtraCellMatrix PRO

Knorpel · Bänder · Sehnen · Knochen


Nahrungsergänzungsmittel mit 10.000 mg Kollagen (Hydrolysat und UC-II), Glukosamin- und Chondroitinsulfat, Hyaluronsäure, MSM, L-Lysin, L-Threonin, Lycopin, pflanzlichen Extrakten (Kürbiskern, Weizen, Hagebutte, Granatapfel), Edelweiss, Enzymen, Mineralstoffen und Vitaminen.

Neutrale Aromen, lactose- und glutenfrei, ohne Zusatz von Zucker und Salz.

PRO 25+

SWISS CHONDRO COLLAGEN COMPLEX

CCO

 Made in Switzerland
www.swiss-alp-health.ch



SWISS ALP HEALTH



DRINK / Aroma Beeren 30 Beutel à 21,8g

ExtraCellMatrix ECM

Knorpel · Bänder · Sehnen · Knochen

Nahrungsergänzungsmittel als Getränkekupfer mit 10g Kollagen (Typ I und II), Glukosaminsulfat, Chondroitinsulfat, Hyaluronsäure, L-Lysin, L-Methionin, L-Threonin, Calcium, Hagebutte, Mineralstoffen und Vitaminen.

SWISS CHONDRO COLLAGEN COMPLEX

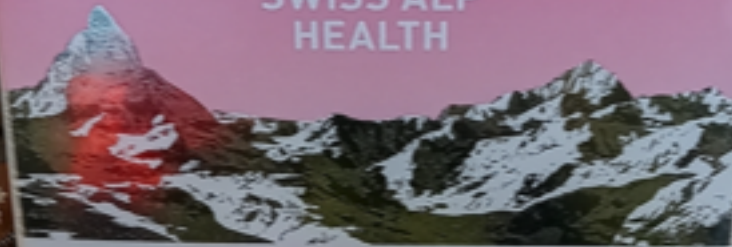
CCO

 Made in Switzerland
www.swiss-alp-health.ch

e 654 g



SWISS ALP
HEALTH




DRINK / **Arôme Fruits rouges**

25 sachets de 24,5g

ExtraCellWoman

beauty & wellness

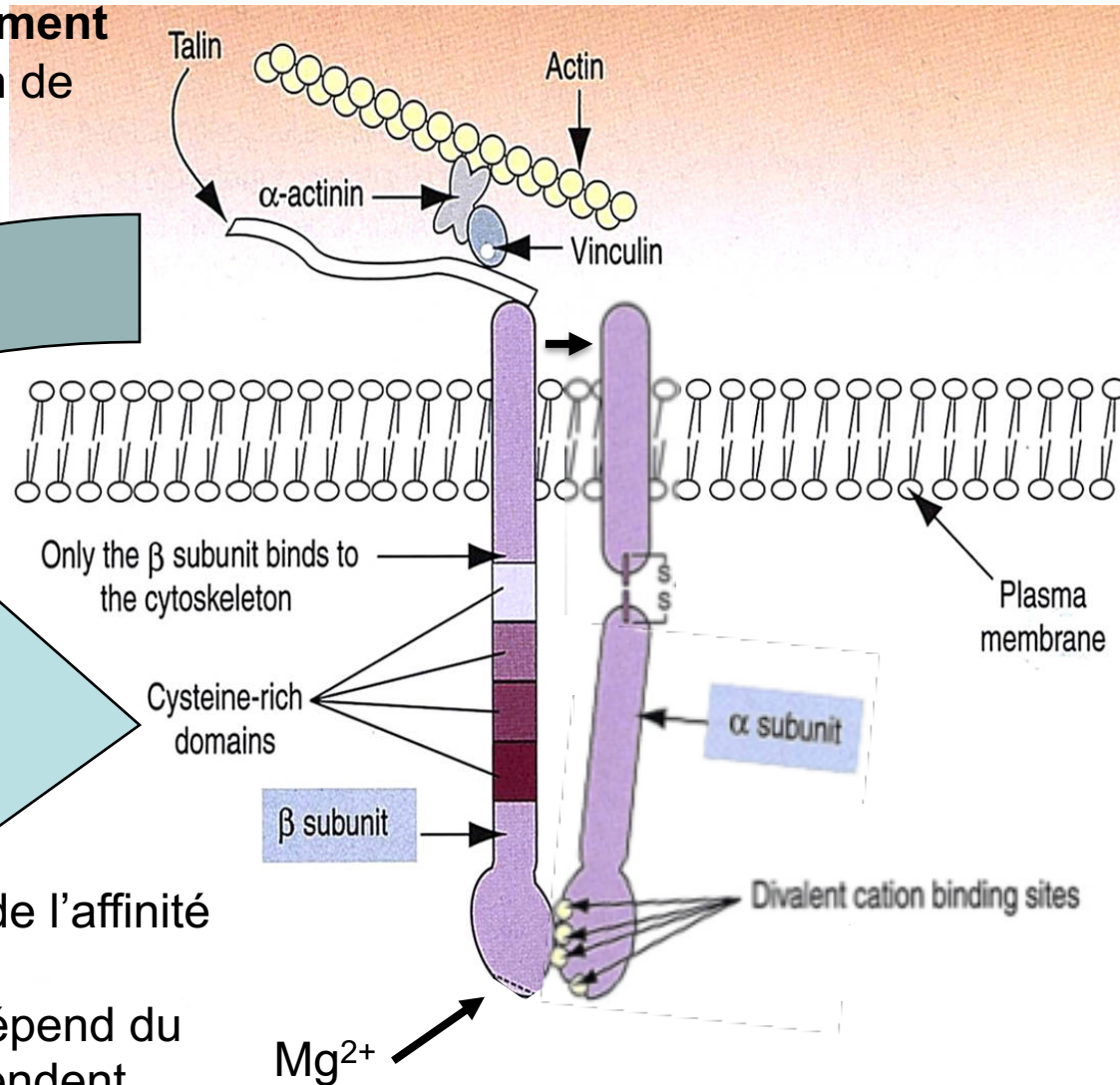
Complément alimentaire sous forme de boisson instantanée avec 10000mg de collagène marin, acide hyaluronique, glucosamine, L-lysine, L-valine, Q10, thé vert, cynorrhodon, grenade, millet, bêta-glucane, choline, edelweiss, gentiane, sels minéraux et vitamines.

 Made in Switzerland
www.swiss-alp-health.ch



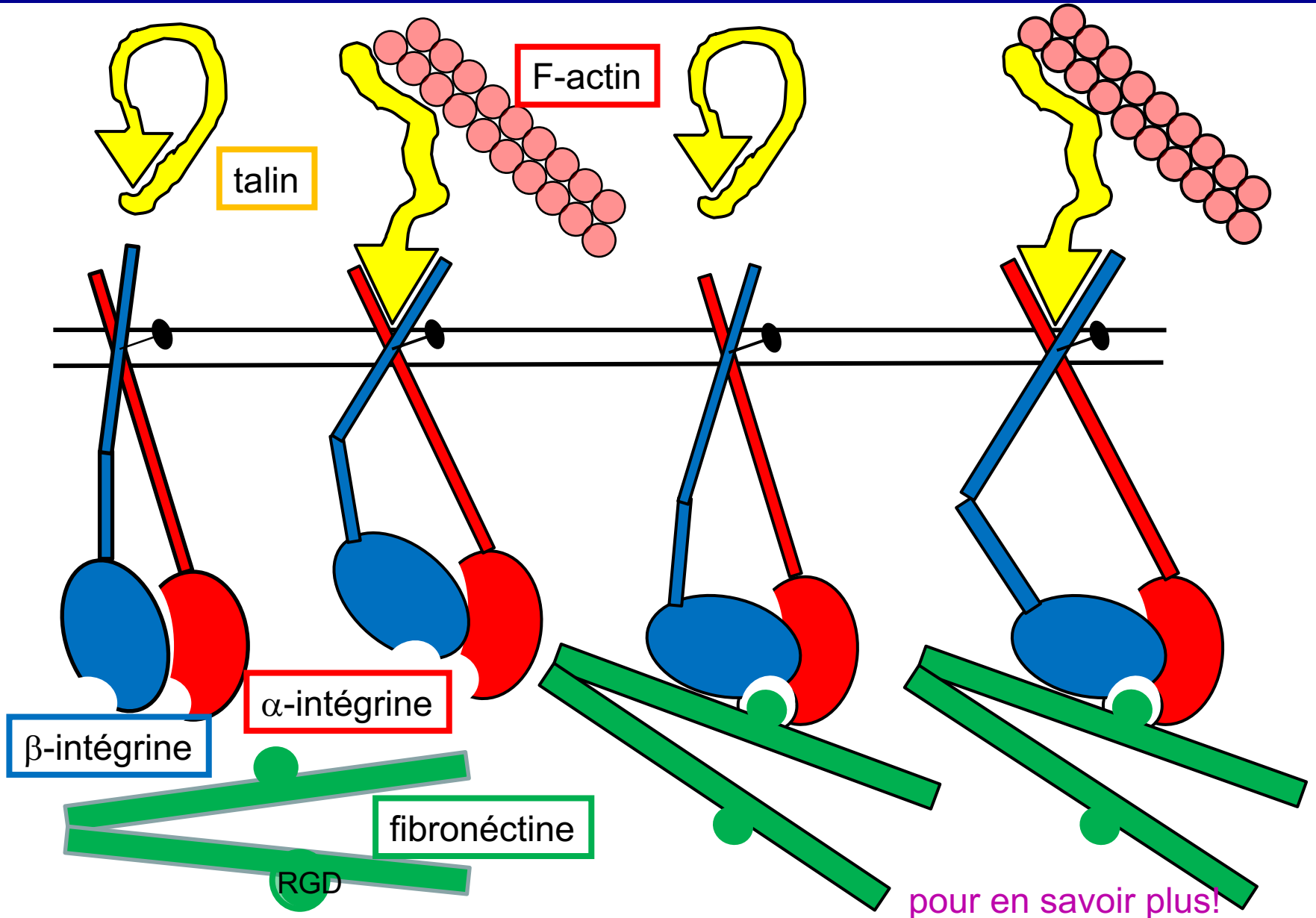
intégrines (régulation allostérique I)

la liaison de talin
induit un **changement
de conformation** de
l'intégrine
(inside-out)



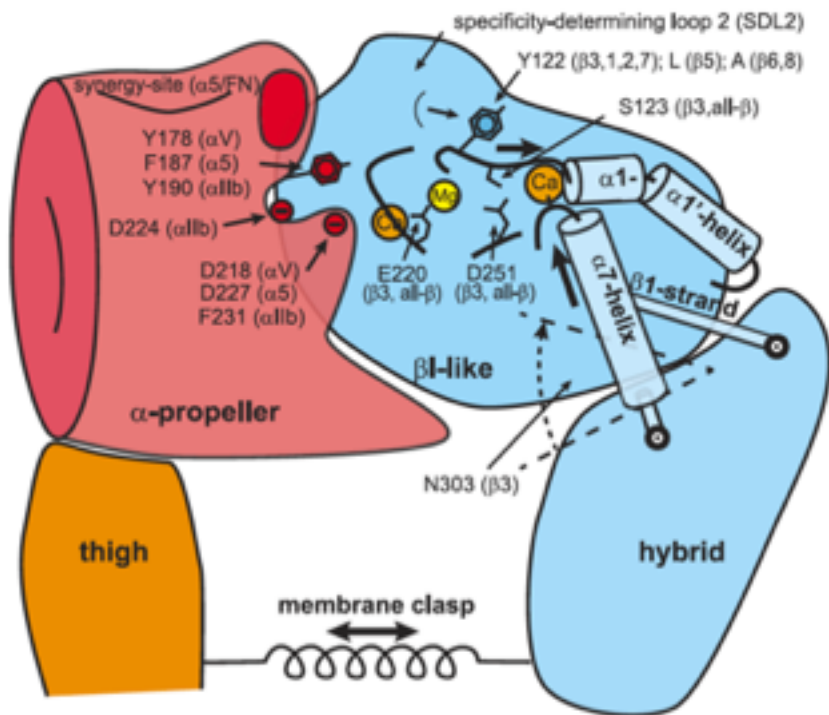
Augmentation de l'affinité
pour le ligand
extracellulaire dépend du
« Metal-ion-dependent
adhesion site » (MIDAS)

intégrines (régulation allostérique)

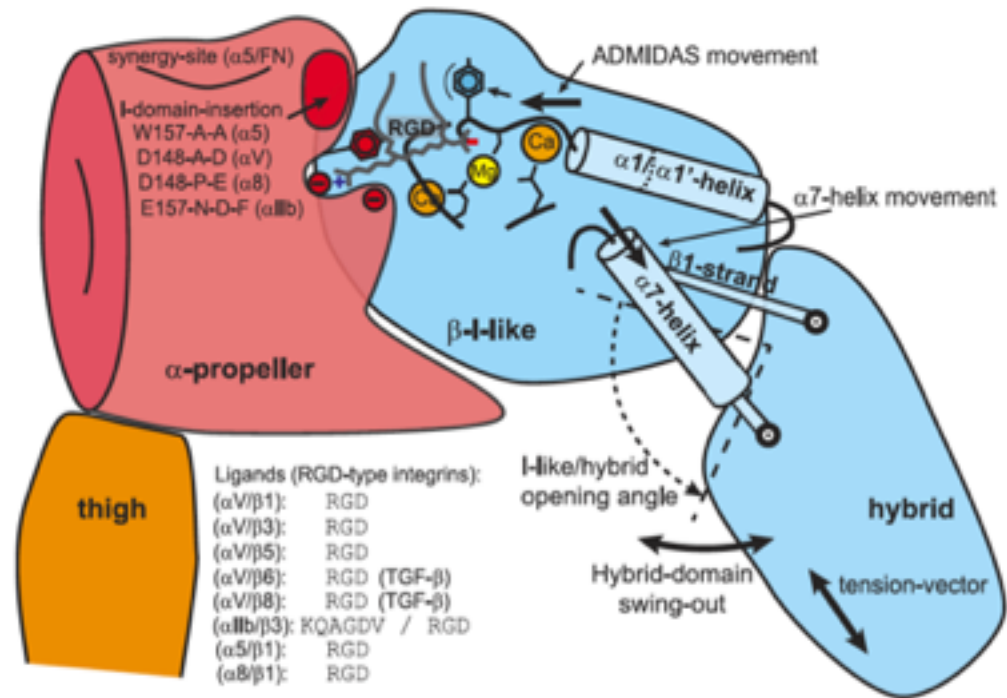


pour en savoir plus!

A closed integrin head-piece

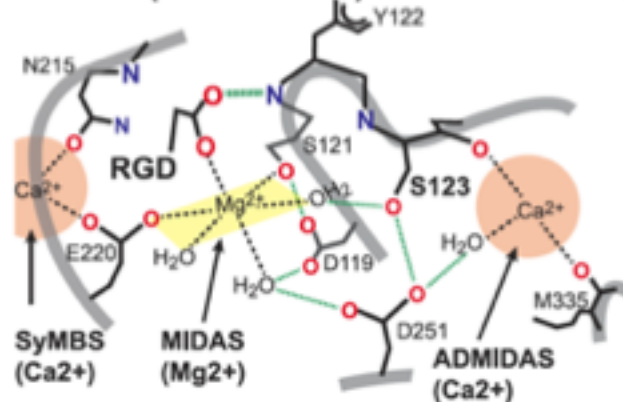


B open integrin head-piece (RGD-bound)



C changes in MIDAS coordination

closed (RGD-bound)



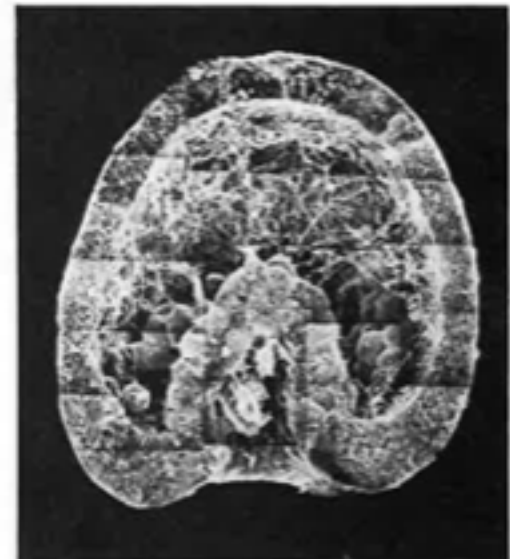
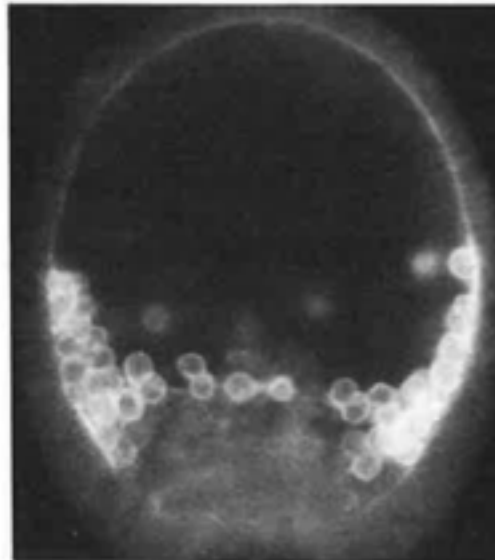
open (RGD-bound)



Developmental Biology

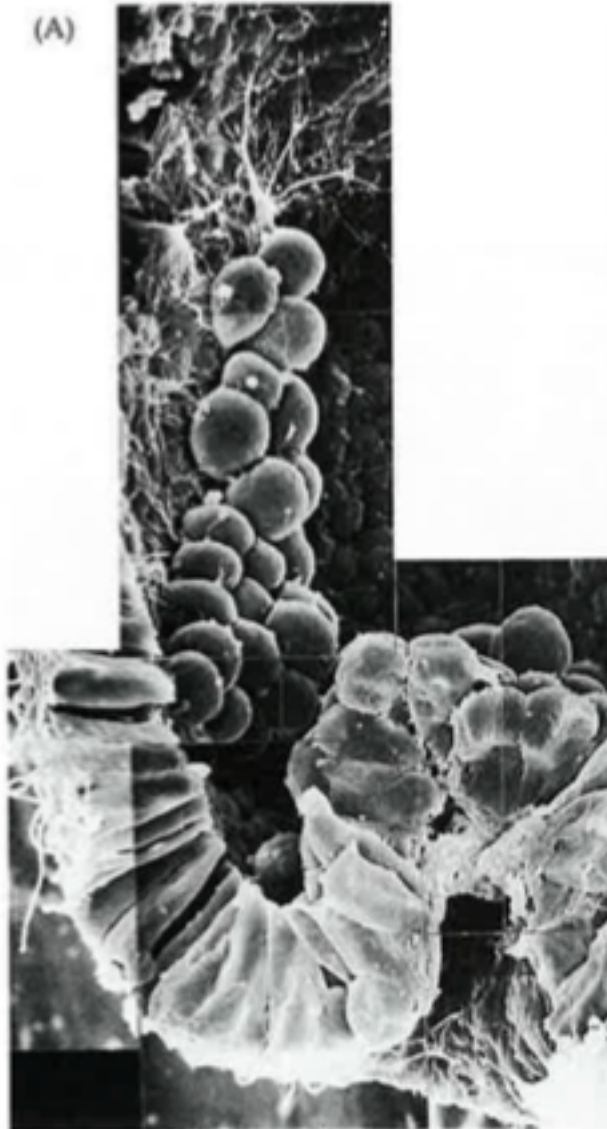
Second Edition

SCOTT F. GILBERT
SWARTHMORE COLLEGE





(A)



le plan et les objectifs du cours

1. introduction: tissus conjonctifs prototypiques

2. composition

2.1. éléments principaux: cellules, fibres, substance fondamentale

2.2. formation des fibres et substance fondamentale et leur assemblage

2.3. particularités des tissus conjonctifs spécialisés

3. caractéristiques

3.1. biochimiques, biomécaniques

3.2. renouvellement (cellules souches)

4. fonctions physiologiques

4.1. défense mécanique (os, derme)

4.2. défense immunitaire (moelle osseuse)

4.3. nutrition et signalisation (vaisseaux, innervation, réservoir de facteurs de croissance)

5. pathologies

5.1. fibrose et cicatrisation

5.2. carcinome invasif, transformation épithéliale-mésenchymateuse

le fonctionnement du cours

Cours : comprendre les concepts, les exemples

Ouvrages : Histology and cell biology (Kierszenbaum, 4 ed, e)
Biologie moléculaire de la cellule (Alberts, 5 ed, f)
pages disponibles sur le site (Moodle)

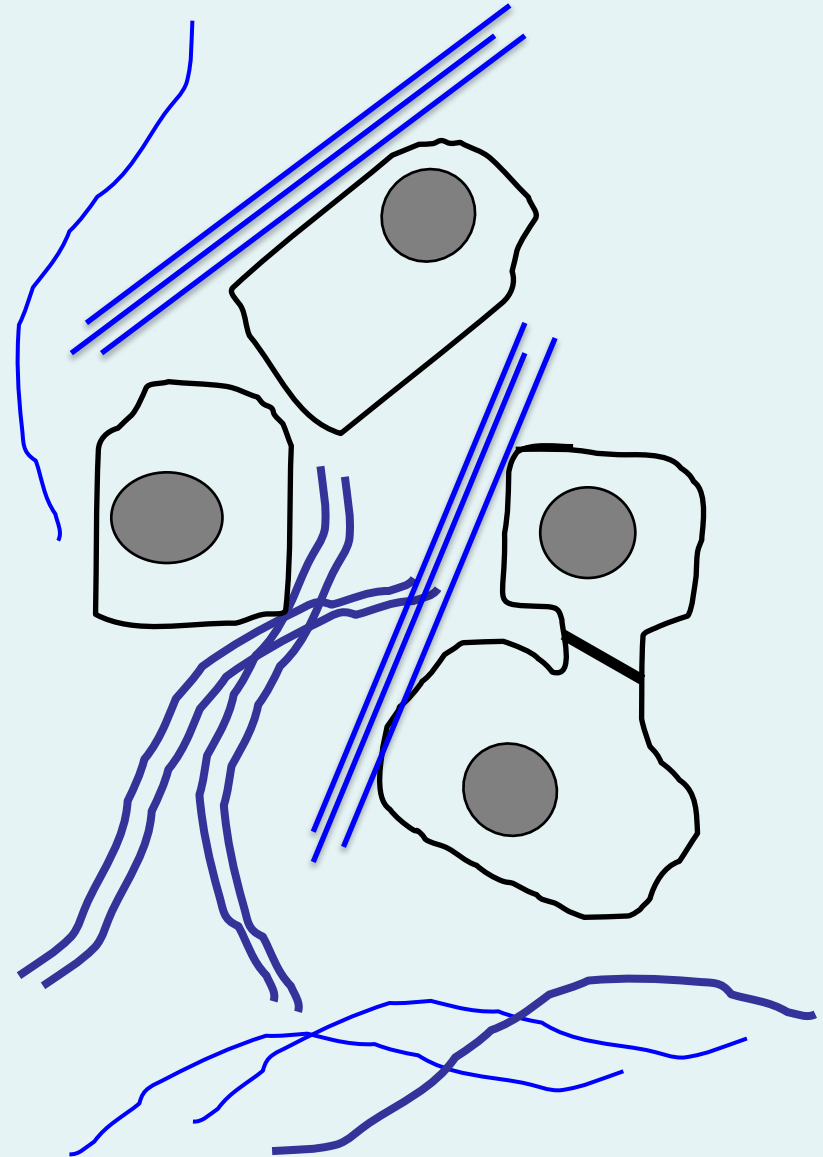
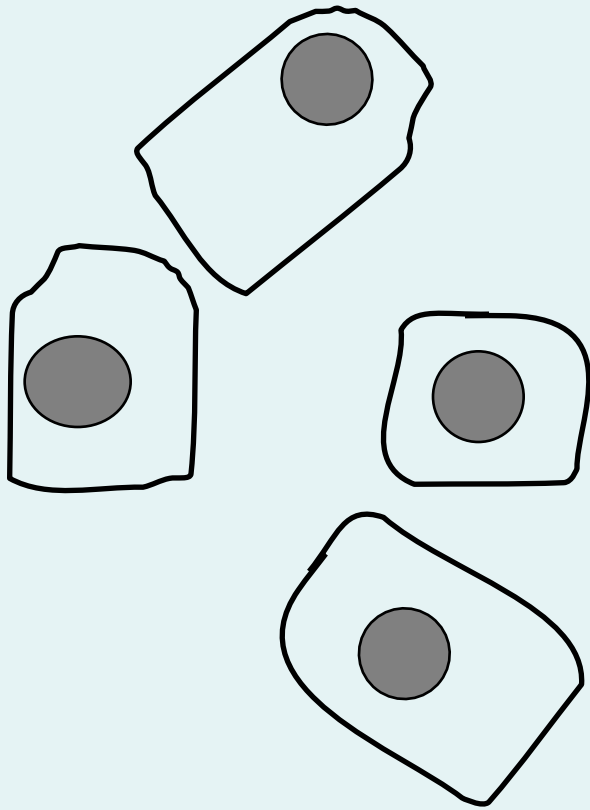
Travaux pratiques d'histologie: divers tissus conjonctifs, la peau

Les liens:

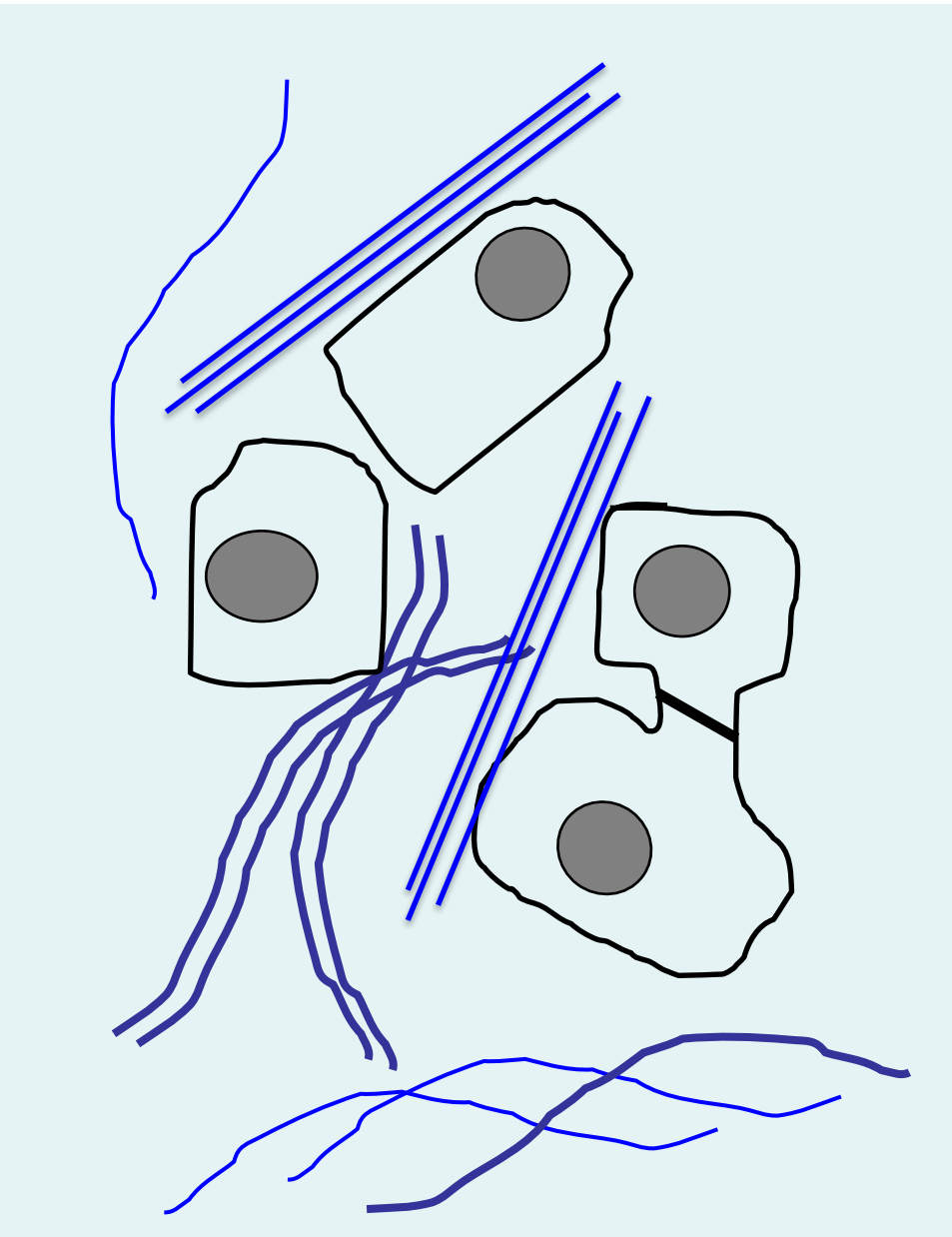
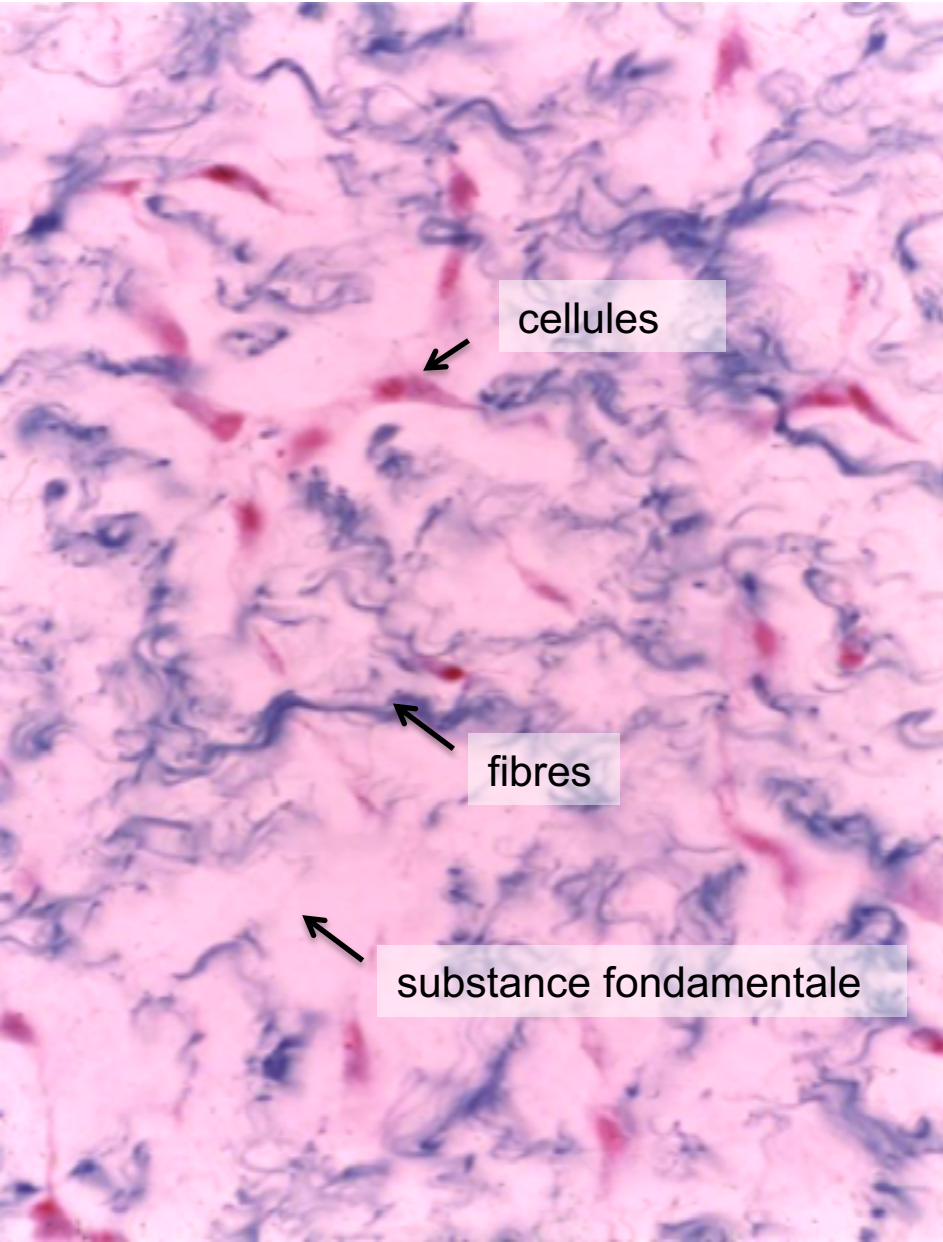
- les protéines et fonction des acides aminées (Prof. Hartley)
- transport et glycosylation des protéines (Prof. Cosson)
- Histologie des tissus (Prof. Soulié)
- 1BA "l'organisations et fonction des organes" (Prof. König)
- 2BA "structure, fonctions et pathologies des organes"

1. introduction: tissus conjonctifs prototypiques

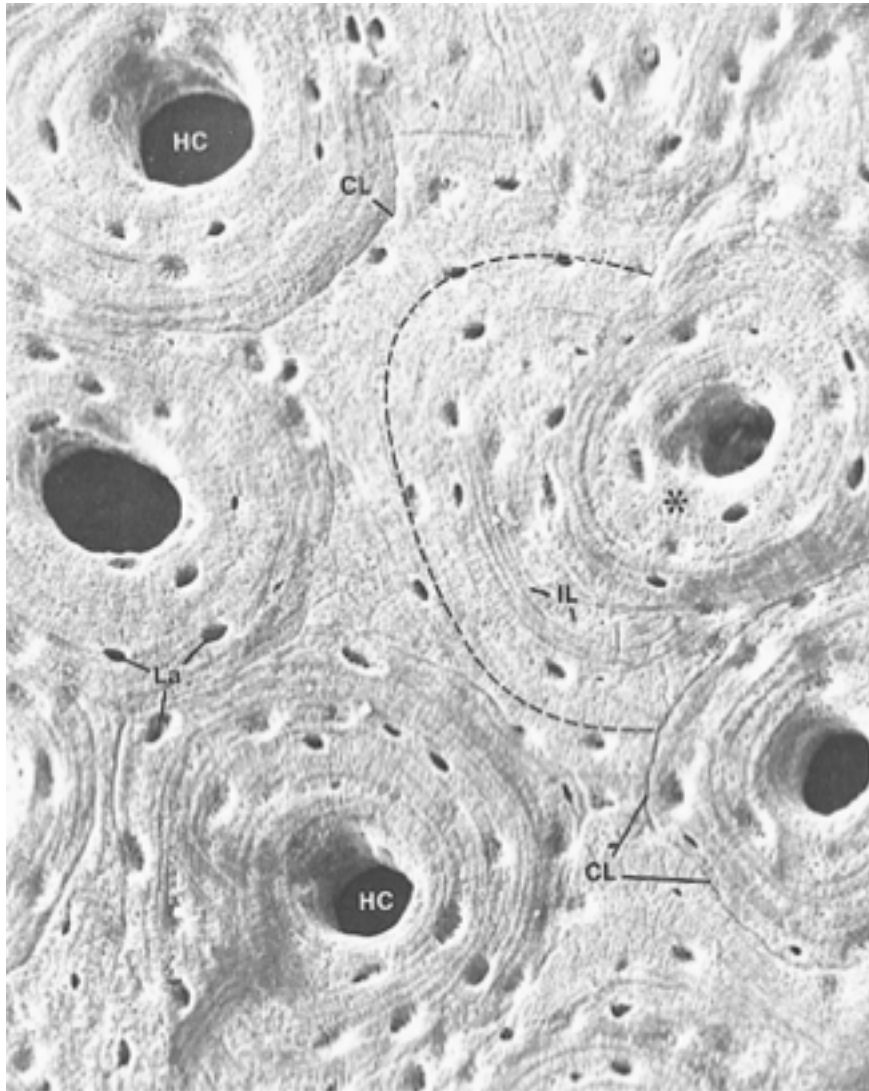
les cellules des tissus conjonctifs sont séparées
par la matrice extracellulaire



la matrice extracellulaire est composée de fibres et de la substance fondamentale



les cellules conjonctives peuvent être reliées par des jonctions gap



l'os lamellaire

classification des tissus conjonctifs (en histologie)

tissus conjonctifs (TC) classiques:

substance fondamentale > fibres → TC lâche (souple)

fibres > substance fondamentale → TC dense

fibres d'élastine > fibres de collagène → TC élastique

tissus conjonctifs spécialisés

cartilage, tendon

os, ciment, dentine, émail

tissus adipeux

sang et moelle osseuse

distribution des tissus conjonctifs dans l'organisme

TC classiques: dans tous les organes

TC spécifiques: squelette, dents

articulations

tissus adipeux

moëlle osseuse, sang

2. composition des tissus conjonctifs

2.1. éléments principaux

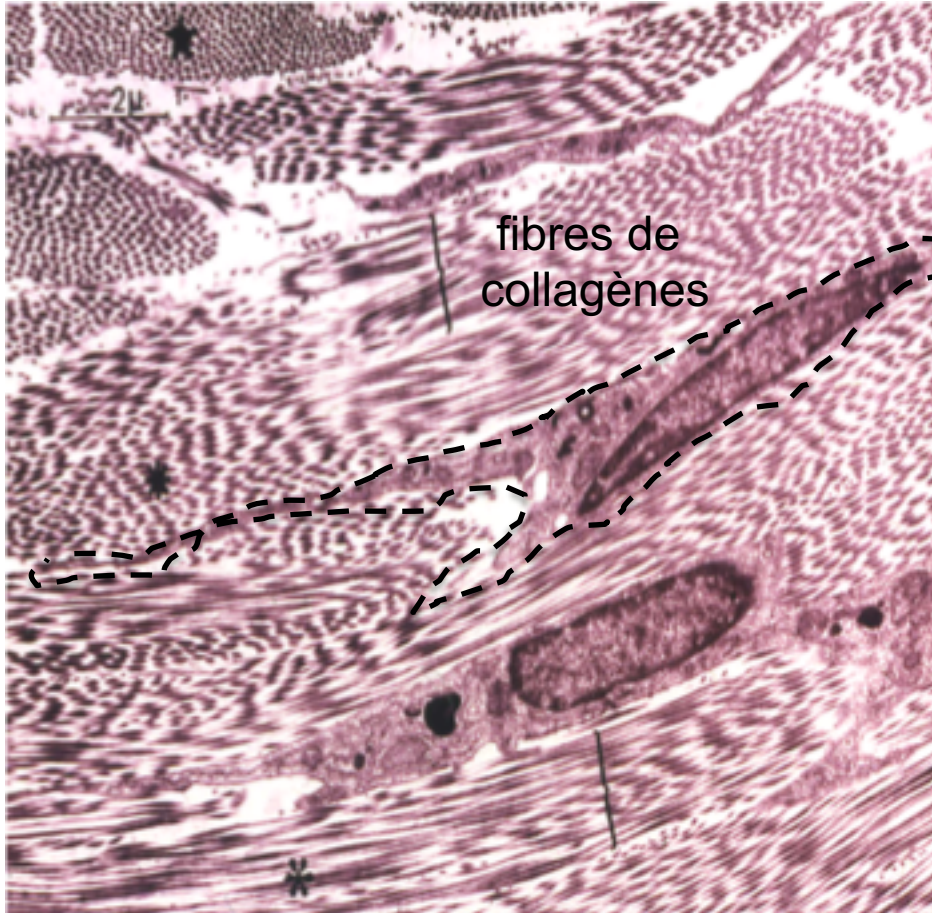
cellules (fibroblaste, osteoblaste, etc.)

fibres (collagène, élastine, fibronectine, etc.)

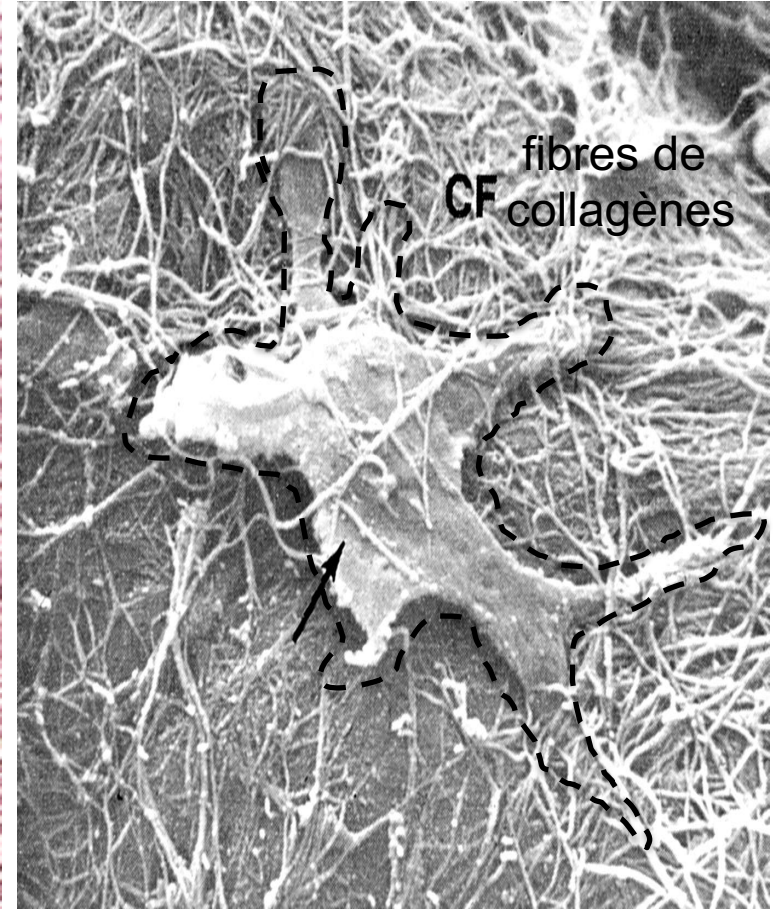
substance fondamentale (acide hyaluronique, protéoglycane)

2.1. les fibroblastes forment les tissus conjonctifs

la forme des fibroblastes: variable (fusiforme ou réticulaire), noyau dense et allongé



TC dense (tendon)
(cellules fusiformes et noyau allongé)



TC lâche (derme papillaire)
(cellules réticulaires)

2. composition

2.2. formation des fibres et substance fondamentale et leur assemblage

2.2.1. les fibres de collagène

2.2.2. les fibres élastiques

2.2.3. la substance fondamentale

2.2.4. assemblage de la matrice extracellulaire

2. 2. 1. les fibres de collagène

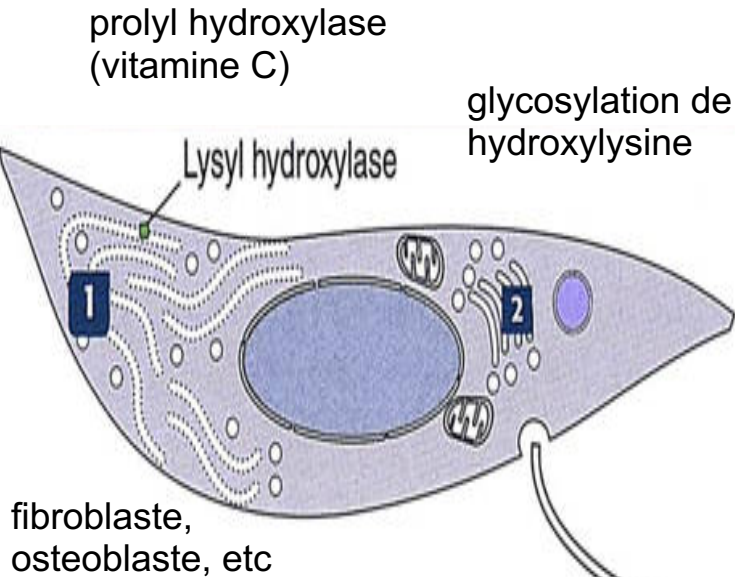
synthèse et sécrétion des procollagènes

1 Rough endoplasmic reticulum

Synthesis of precollagen and procollagen and **hydroxylation** of lysine and proline, **glycosylation**, and **disulfide bond formation**

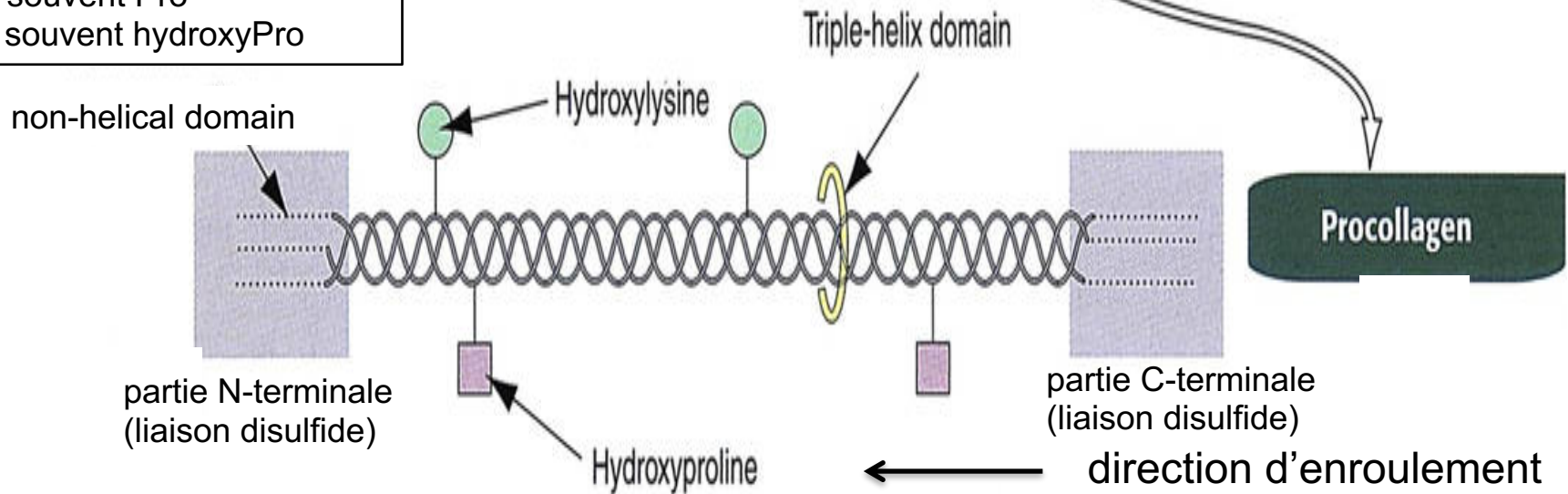
répétitions "Gly-X-Y"

X: souvent Pro
Y: souvent hydroxyPro

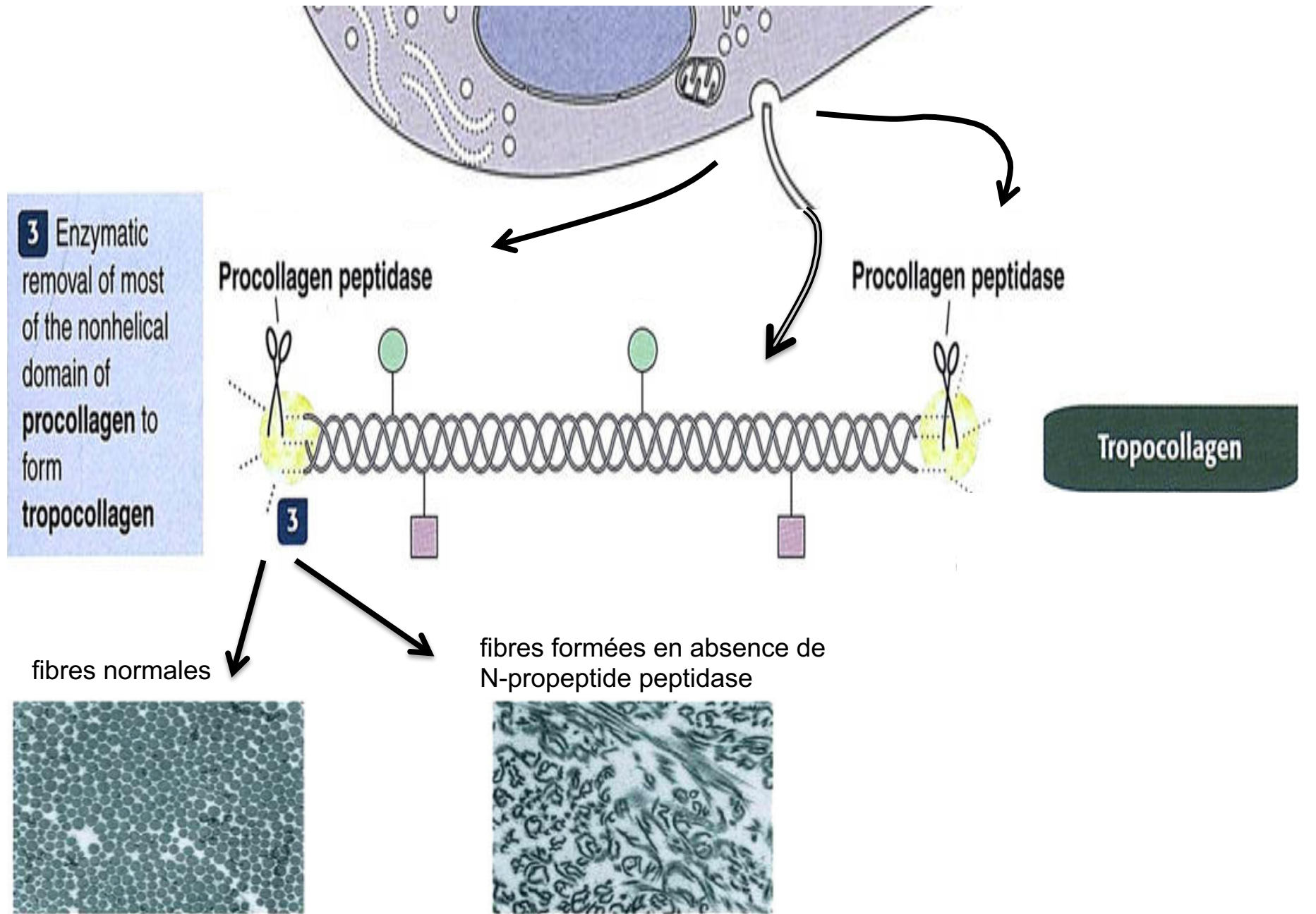


2 Golgi apparatus

Packaging and secretion of procollagen



le tropocollagène est formé par protéolyse N et C-terminale



3 Enzymatic removal of most of the nonhelical domain of procollagen to form tropocollagen

Procollagen peptidase

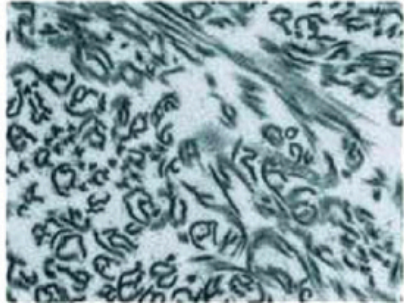
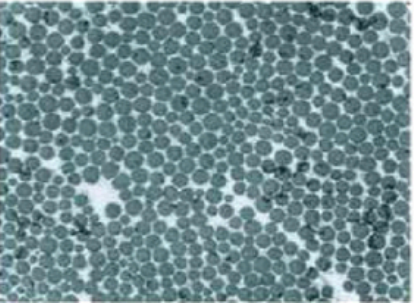
Procollagen peptidase

Tropocollagen

3

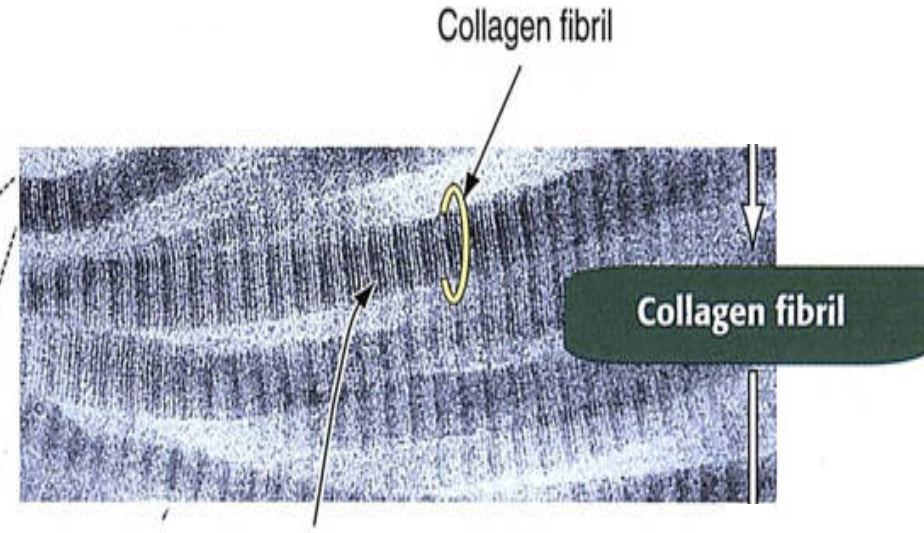
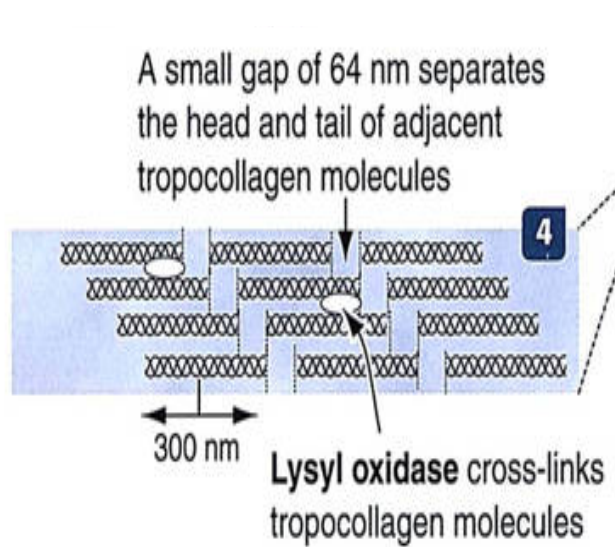
fibres normales

fibres formées en absence de N-propeptide peptidase

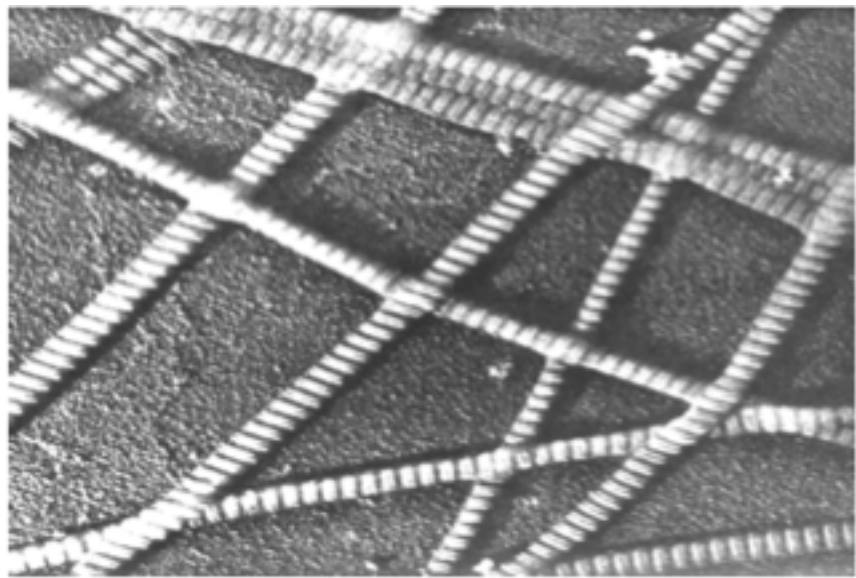


le tropocollagène s'assemble en fibrilles

4 Self-aggregation in a staggered array of tropocollagen molecules to form a **collagen fibril**

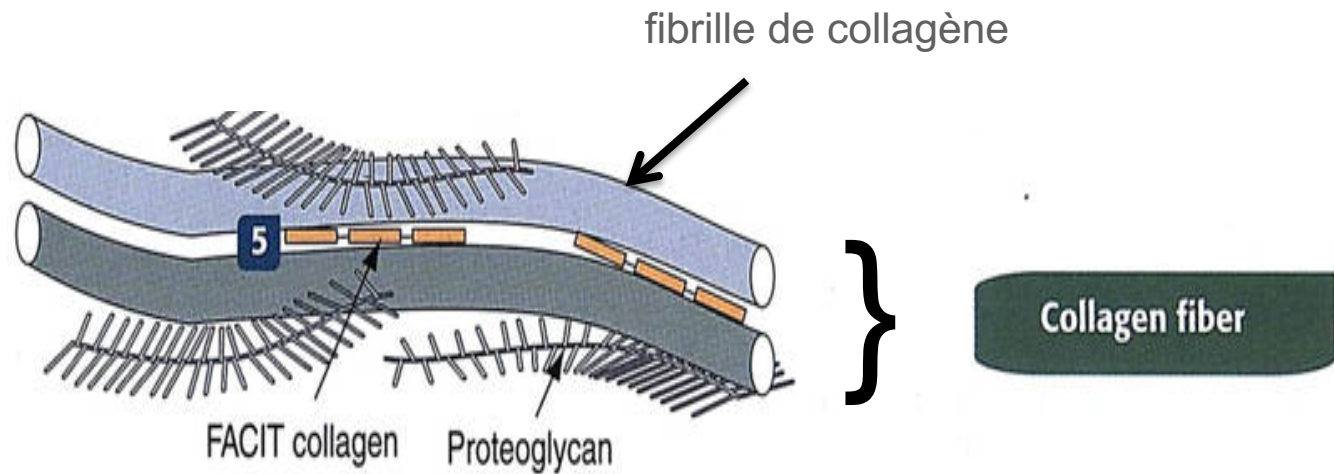


The striated pattern of a collagen fibril is generated by the staggered array of tropocollagens

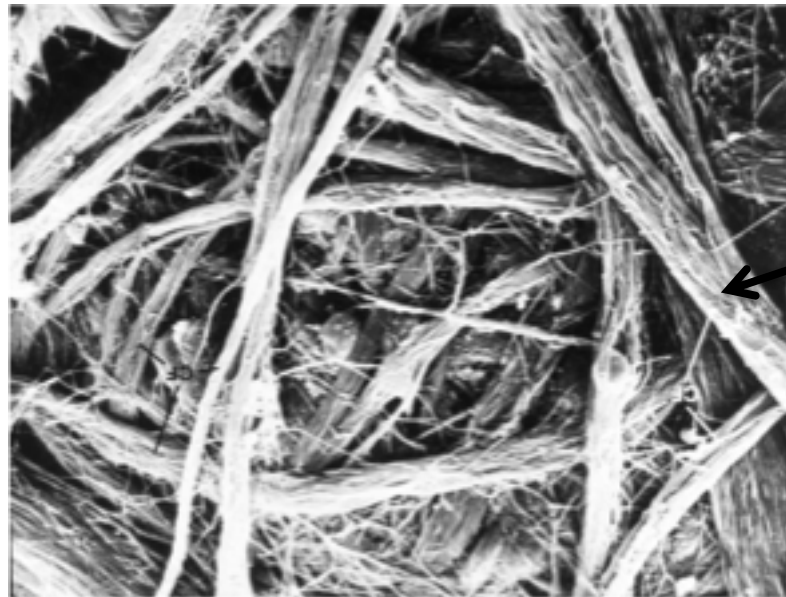


les fibrilles s'assemblent en fibres

5 Side-by-side cross-linking of collagen fibrils forms **collagen fibers**. This process is mediated by FACIT collagen and proteoglycans.



FACIT=fibril-associated collagens with interrupted triple helices (p.ex. colXII)

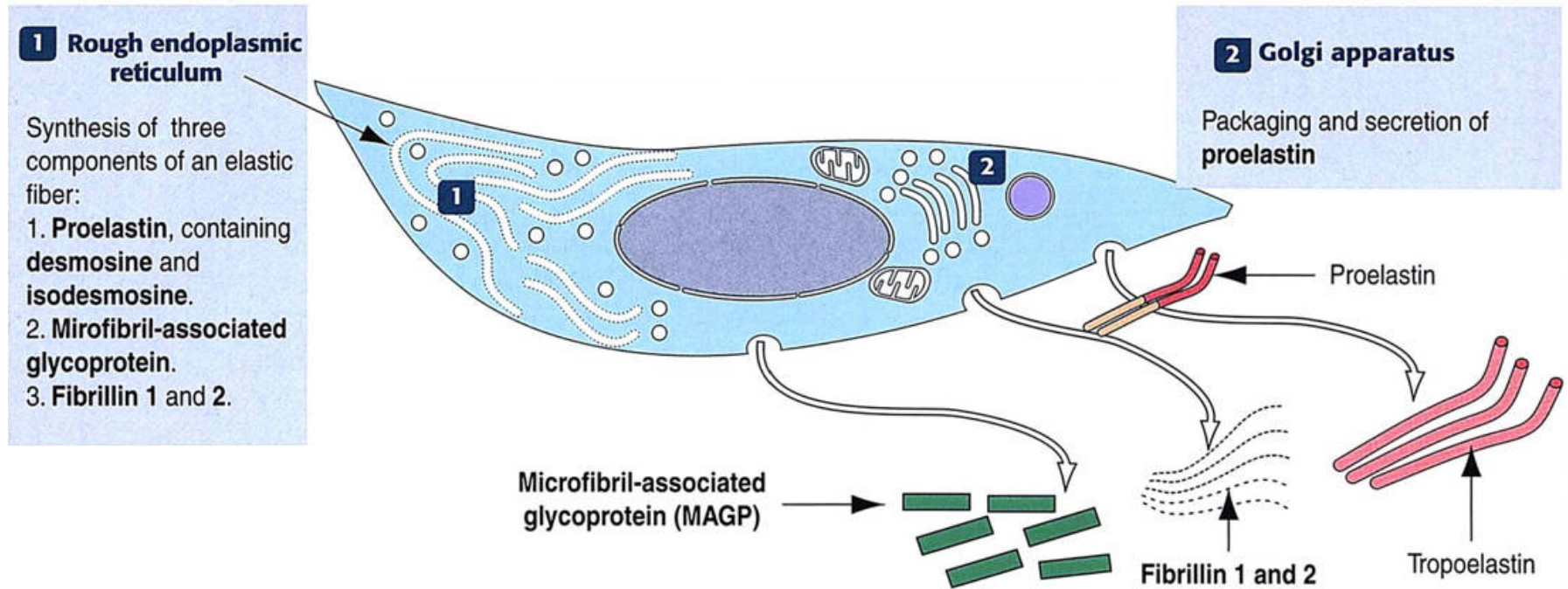


environ 25 types de procollagènes

	TYPE	MOLECULAR FORMULA	POLYMERIZED FORM	TISSUE DISTRIBUTION
Fibril-forming (fibrillar)	I	$[\alpha 1(I)]_2 \alpha 2(I)$	fibril	bone, skin, tendons, ligaments, cornea, internal organs (accounts for 90% of body collagen)
os, peau	II	$[\alpha 1(II)]_3$	fibril	cartilage, intervertebral disc, notochord, vitreous humor of the eye
	III	$[\alpha 1(III)]_3$	fibril	skin, blood vessels, internal organs
cartilage	V	$[\alpha 1(V)]_2 \alpha 2(V)$ and $\alpha 1(V) \alpha 2(V) \alpha 3(V)$	fibril (with type I)	as for type I
	XI	$\alpha 1(XI) \alpha 2(IX) \alpha 3(XI)$	fibril (with type II)	as for type II
Fibril-associated	IX	$\alpha 1(IX) \alpha 2(IX) \alpha 3(IX)$	lateral association with type II fibrils	cartilage
	XII	$[\alpha 1(XII)]_3$	lateral association with some type I fibrils	tendons, ligaments, some other tissues
Network-forming	IV	$[\alpha 1(IV)]_2 \alpha 2(IV)$	sheetlike network	basal lamina
	VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	anchoring fibrils	beneath stratified squamous epithelia
Transmembrane	XVII	$[\alpha 1(XVII)]_3$	not known	hemidesmosomes
Others	XVIII	$[\alpha 1(XVIII)]_3$	not known	basal lamina around blood vessels

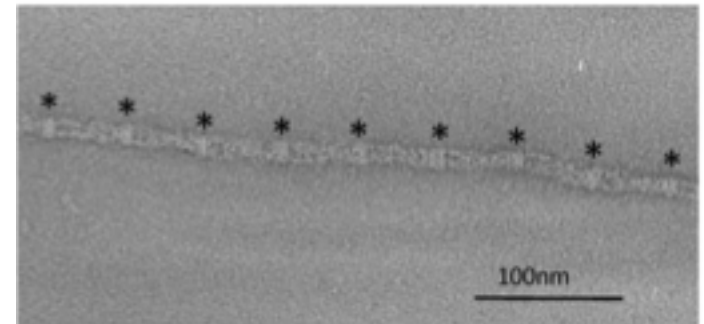
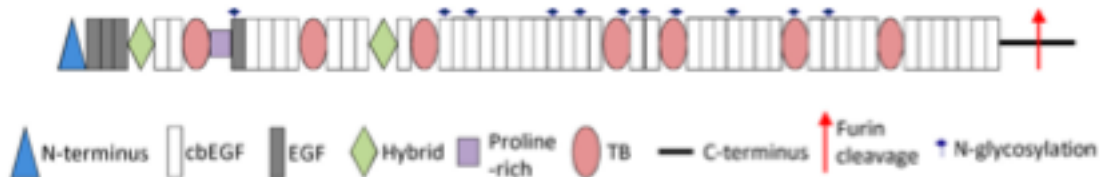
2. 2. 2. les fibres élastiques

sécrétion de la proélastine et diverses glycoprotéines



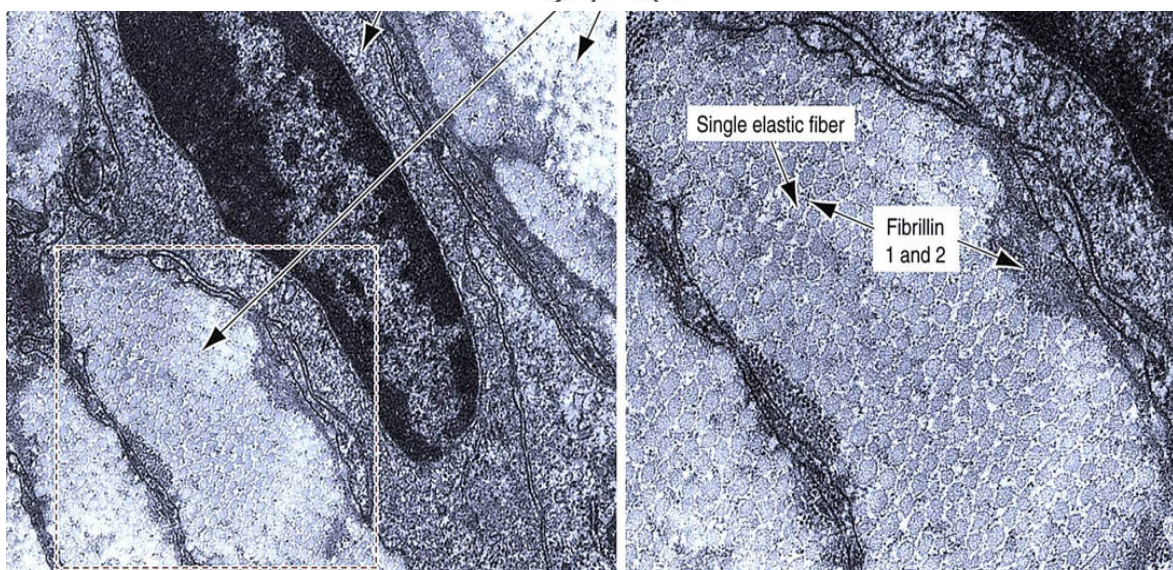
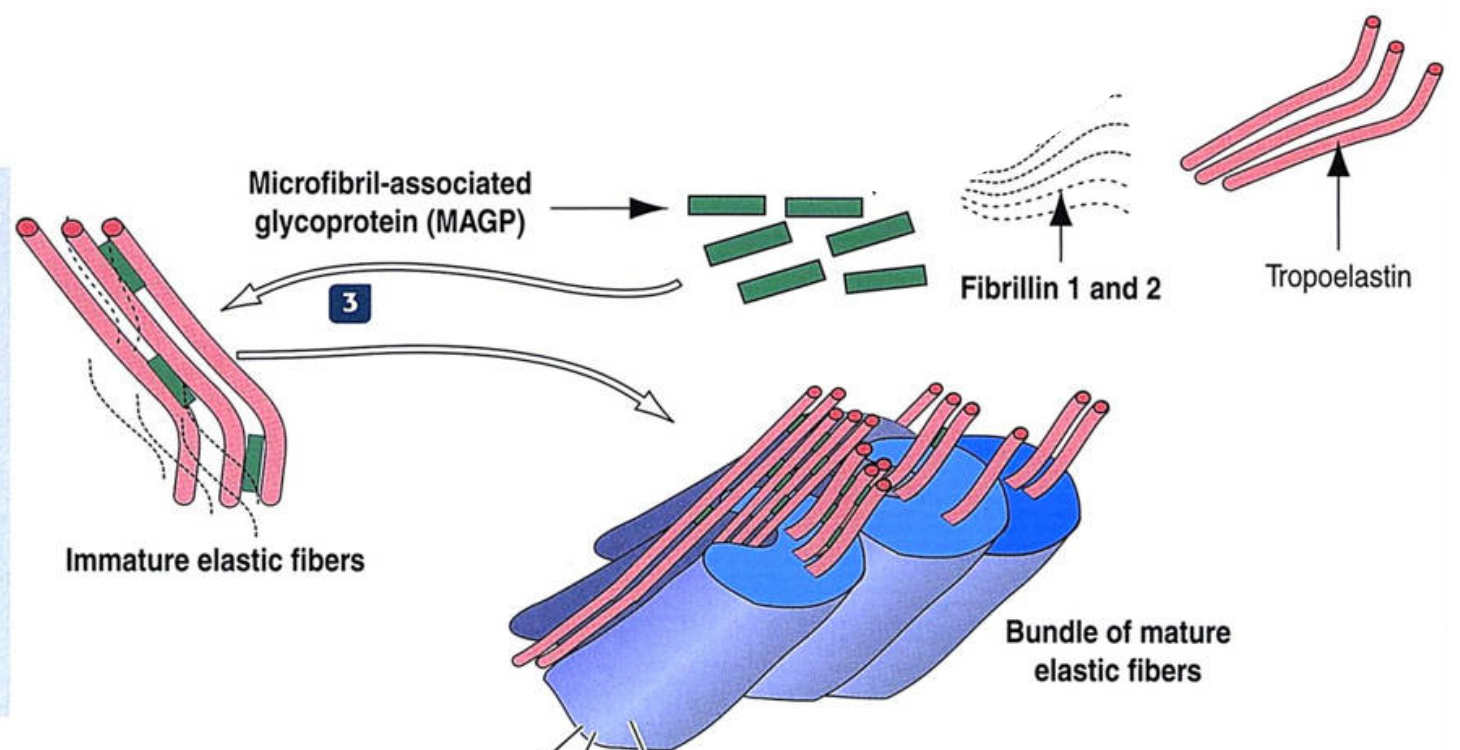
Fibrillin:

J. Thomson et al. / Seminars in Cell & Developmental Biology 89 (2019) 109–117



les fibres élastiques s'assemblent autour des fibroblastes

3 Extracellular space
Coassembly of **MAGP** and **tropoelastin** to produce **immature elastic fibers**.
Fibrillin 1 provides force bearing structural support.
Fibrillin 2 regulates the assembly of the elastic fiber.



comparaison entre collagène et élastine

collagène

répétition « Gly-X-Y »

fibre résistante

synthèse intracellulaire

Pro, Lys

OH-Pro, OH-Lys

glycosylation

assemblage extracellulaire

glycoprotéines associées

lysyl-oxidase

élastine

sans répétition

fibre élastique

synthèse intracellulaire

Pro, Lys

OH-Pro

pas de glycosylation

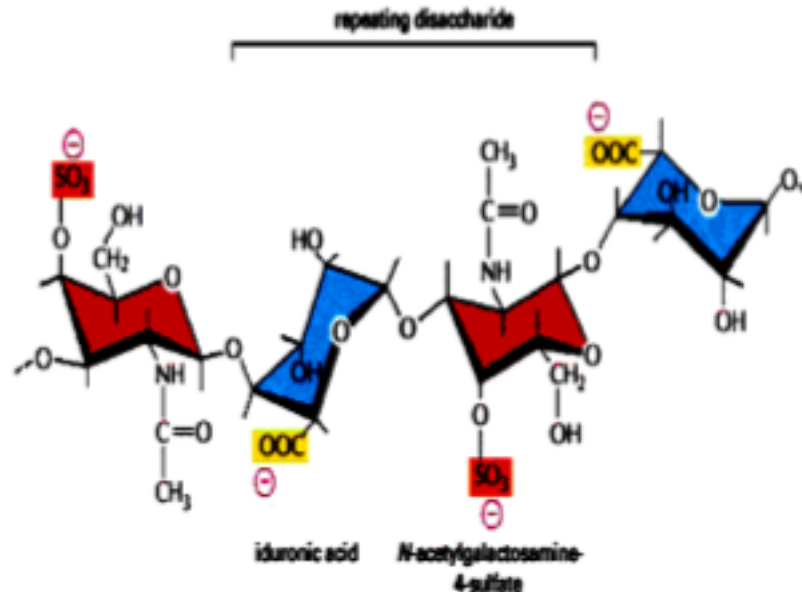
assemblage extracellulaire

glycoprotéines associées

lysyl-oxidase

2. 2. 3. la substance fondamentale composée de protéoglycane et acide hyaluronique

Les protéoglycane: protéines portant des chaines de sucres acides

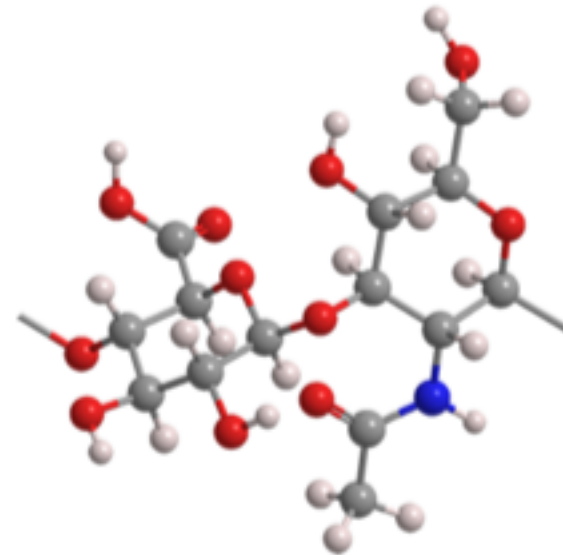
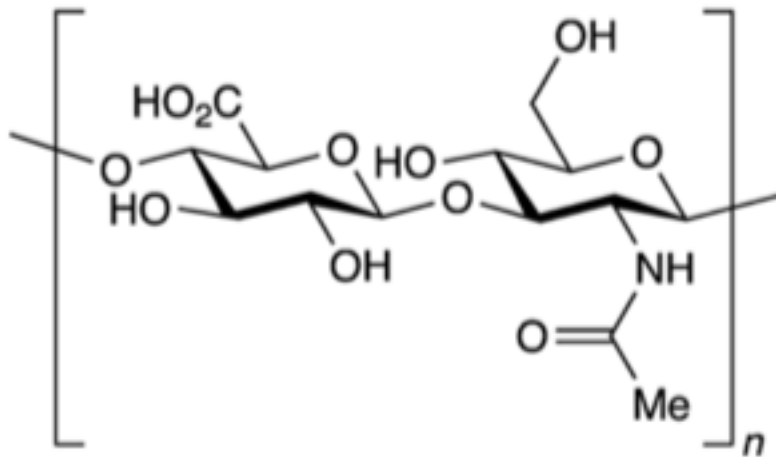


chaîne de sucres acides (glycosaminoglycane, GAG)
(la composition d'unité **dissaccharide**
détermine le type de protéoglycan)

50 à 100 répétition par GAG

2. 2. 3. la substance fondamentale composée de protéoglycanes et acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (pure sucre):

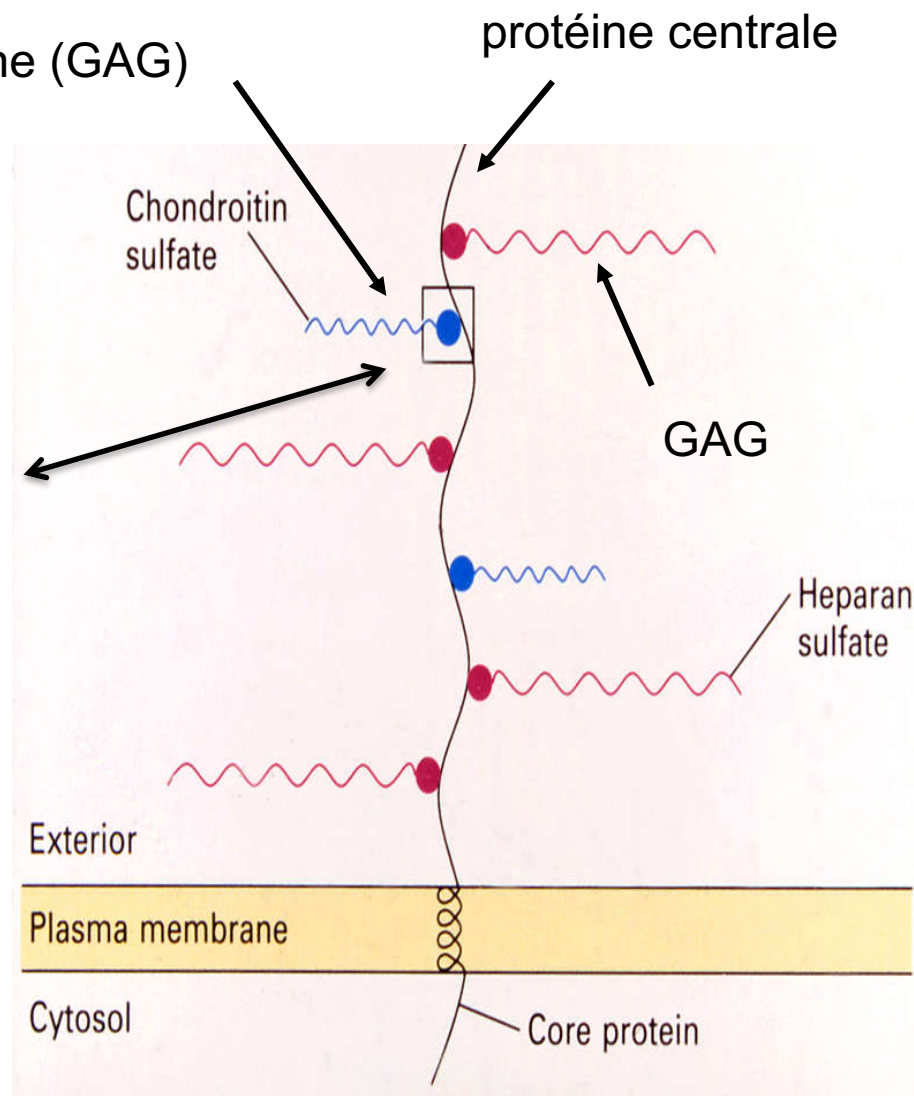
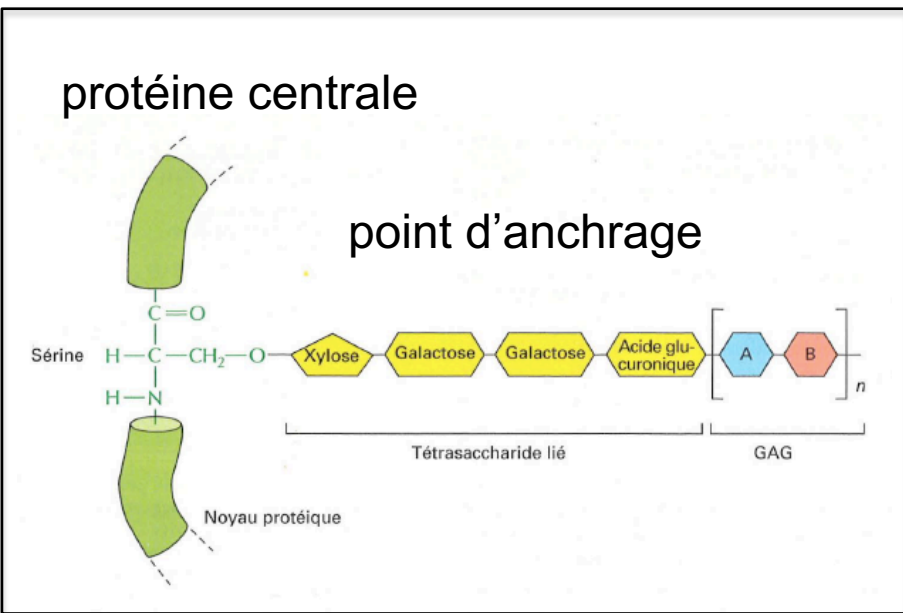


chaîne de sucres acides (la composition d'unité **dissaccharide**:
l'acide D-glucuronic et N-acetyl-D-glycosamine)

10'000 à 20'000 répétition par HA

les protéoglycane existent en forme sécrétés ou membranaires

glycosaminoglycane (GAG)

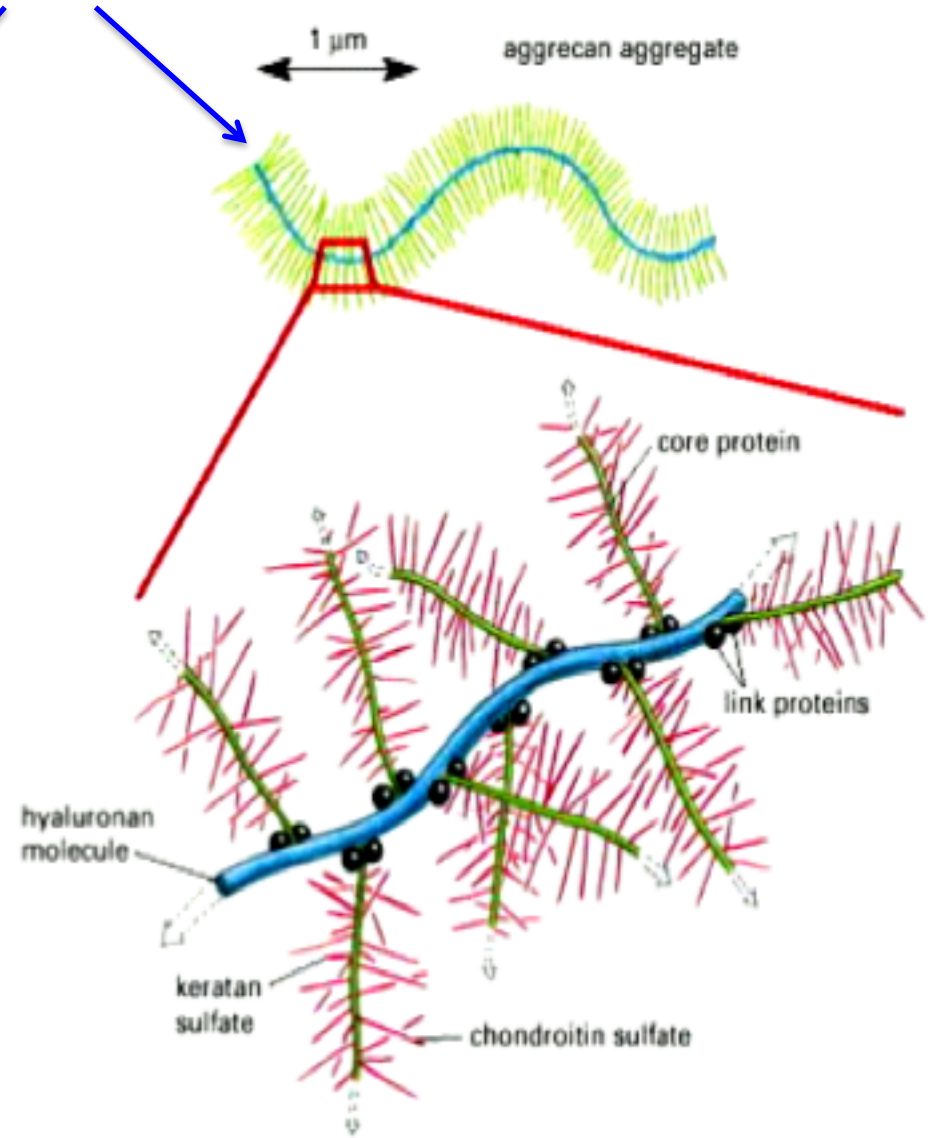
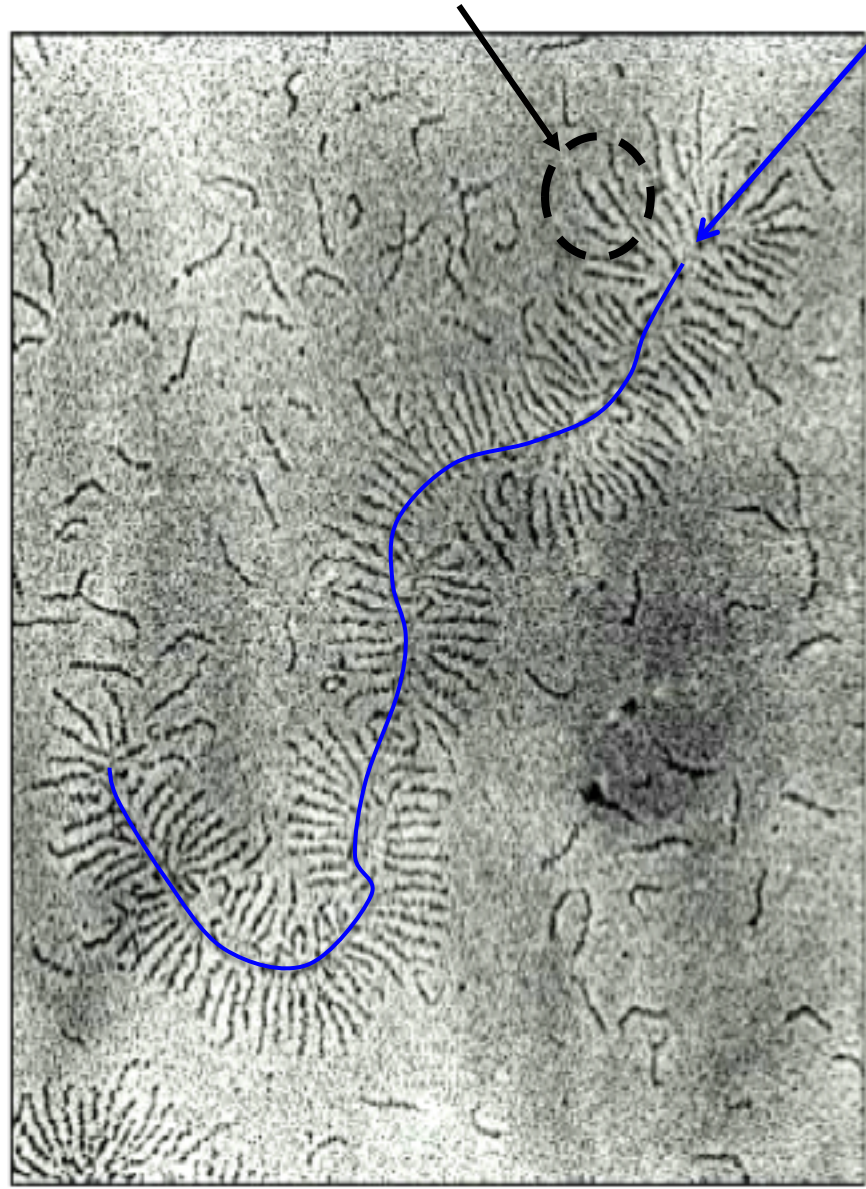


protéine membranaire ou soluble

les protéoglycanes s'assemblent en agrégats

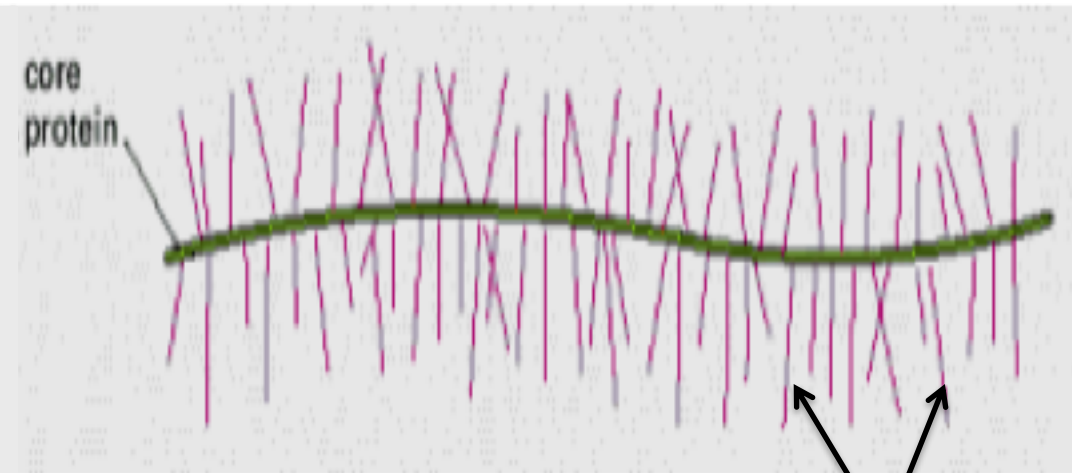
protéoglycane (agrécane)
individuel

acide hyaluronique

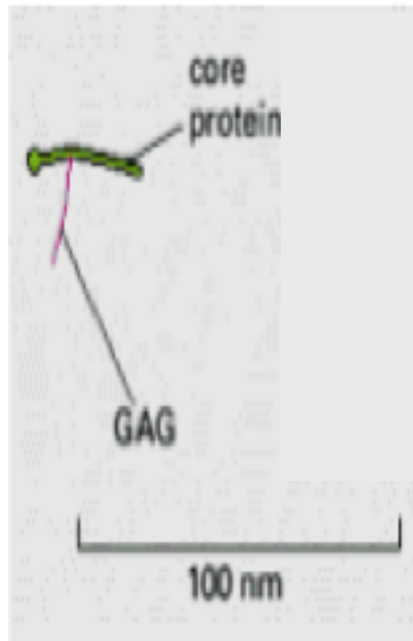


les protéoglycane sont différents en taille et charge

agrécane (multiple GAG's)



décorine
(un GAG)

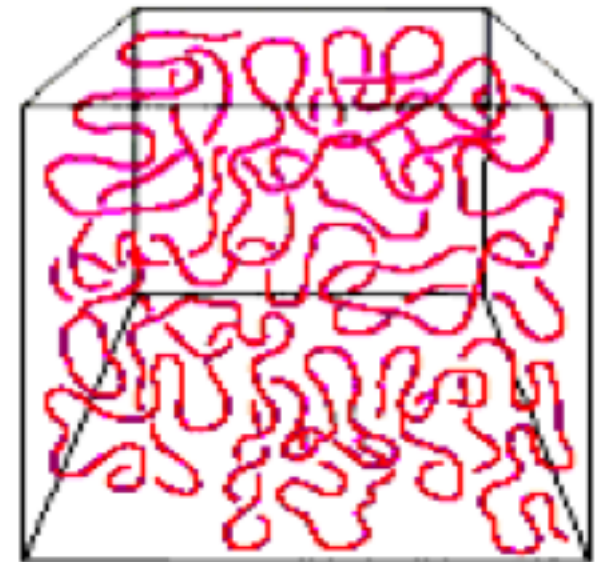


● globular protein (MW 50,000)

⊕ glycogen (MW ~ 400,000)

— spectrin (MW 460,000)

— collagen (MW 290,000)

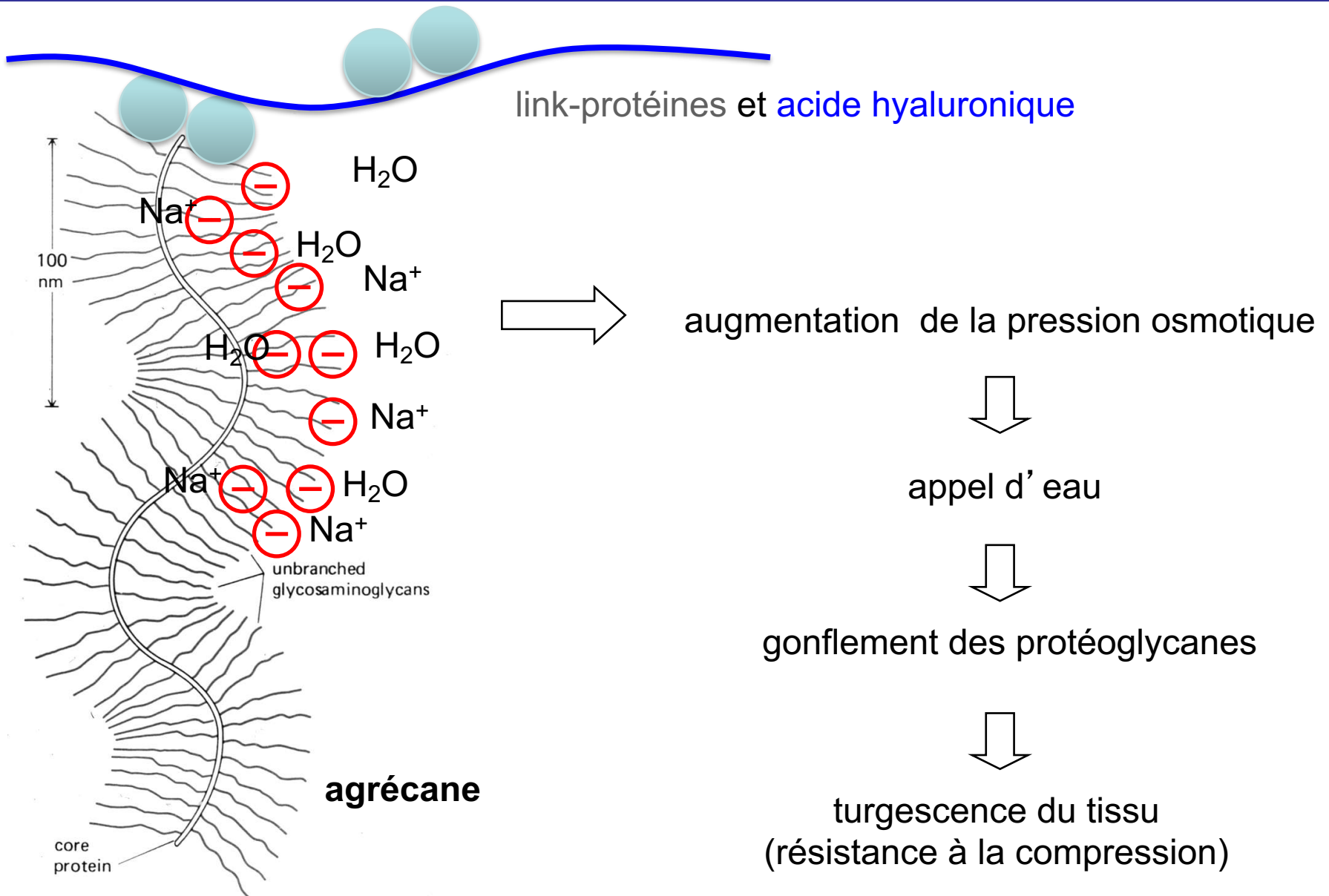


hyaluronan (MW 8×10^6)

300 nm

acide hyaluronique

les protéoglycane forment un gel de volume variable



2. 2. 4. assemblage de la matrice extracellulaire

auto-organisation:

fibrillogenèse par auto-assemblage extracellulaire

stabilisation par formation de liaisons covalentes (lysyl-oxidase)

interactions électrostatiques (entre protéoglycanes et fibres)

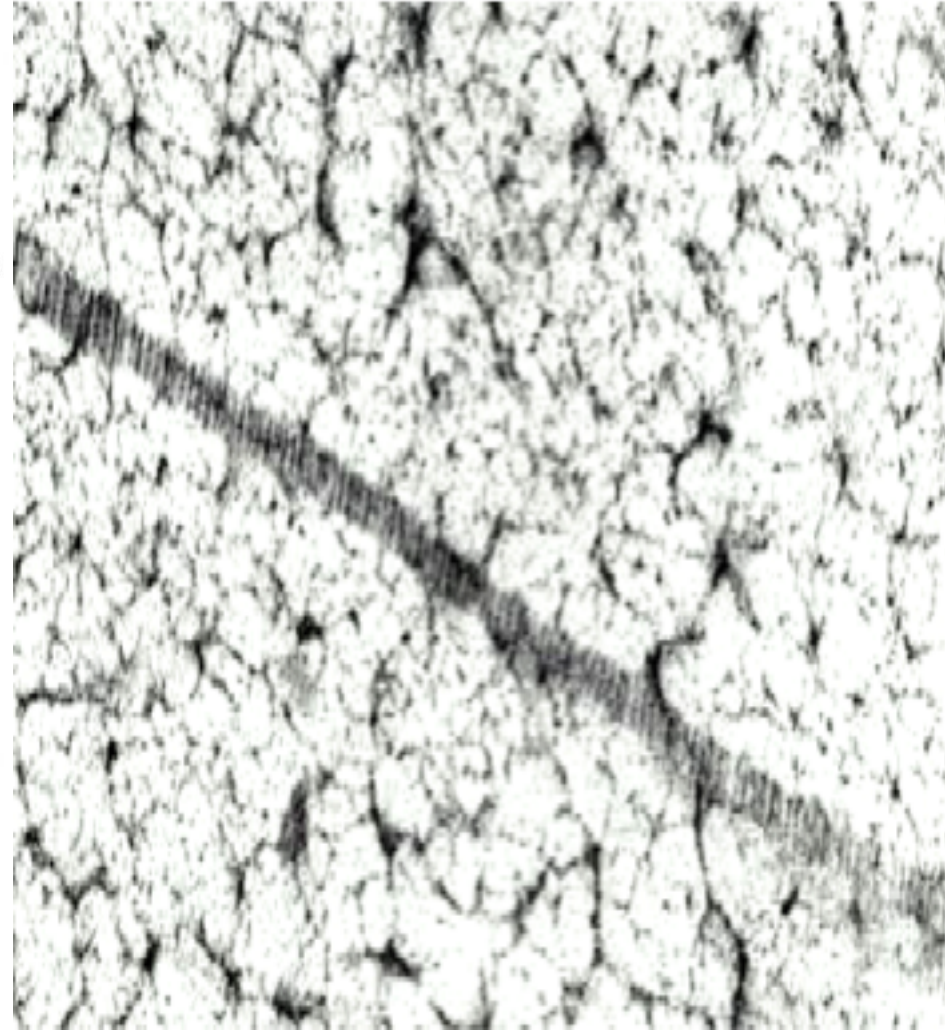
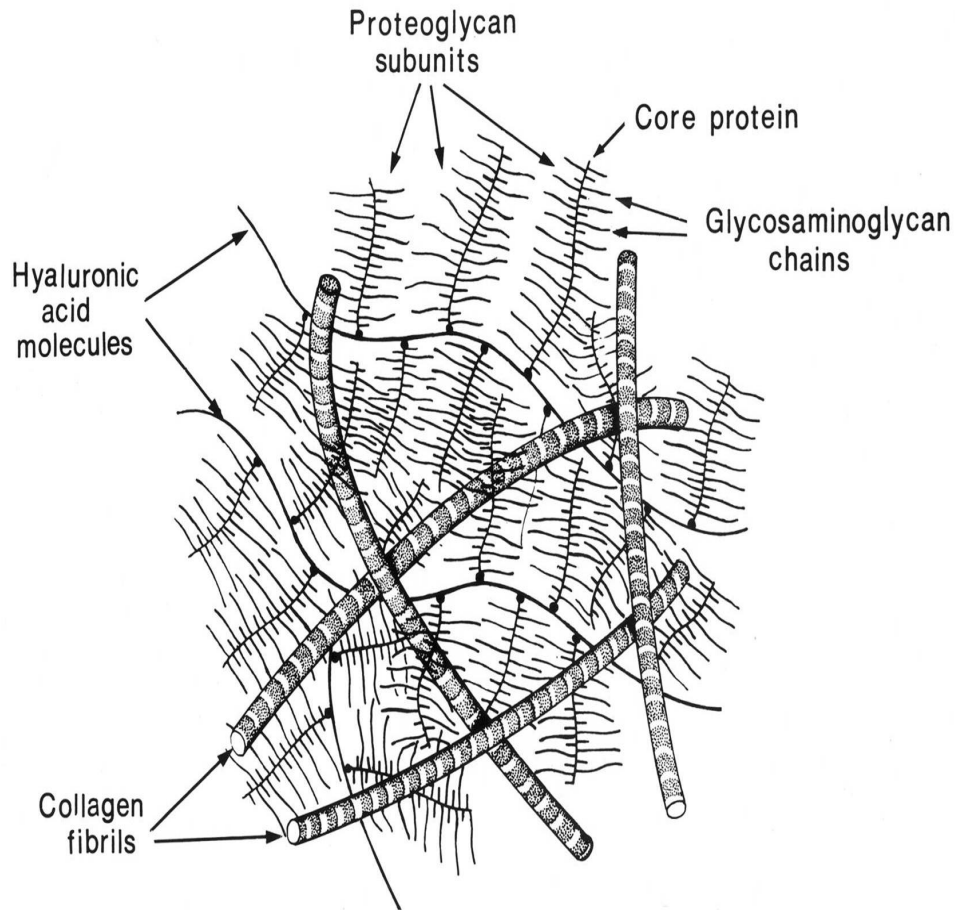
interactions entre protéines (collagènes – fibronectines)

organisation active à la surface des fibroblastes:

grâce aux intégrines et fibres d'actine intracellulaires

grâce à la fibronectine

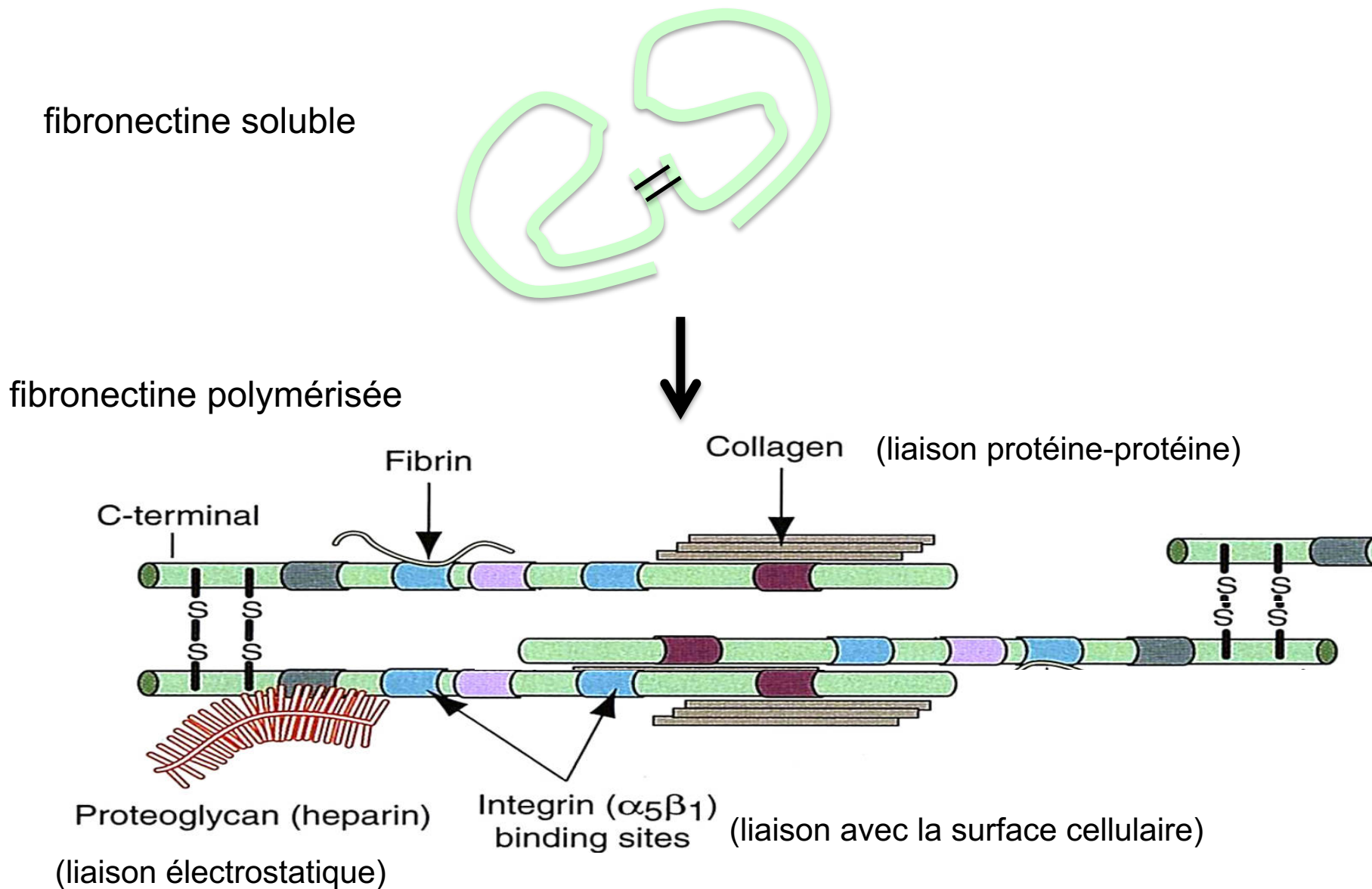
les protéoglycanes se lient aux fibres de collagène



interaction électrostatique (entre GAG et collagène)

enlacement (entre fibres et protéoglycanes)

les fibroblastes sécrètent de la fibronectine soluble qui est assemblée (polymérisée) à la surface de la cellule



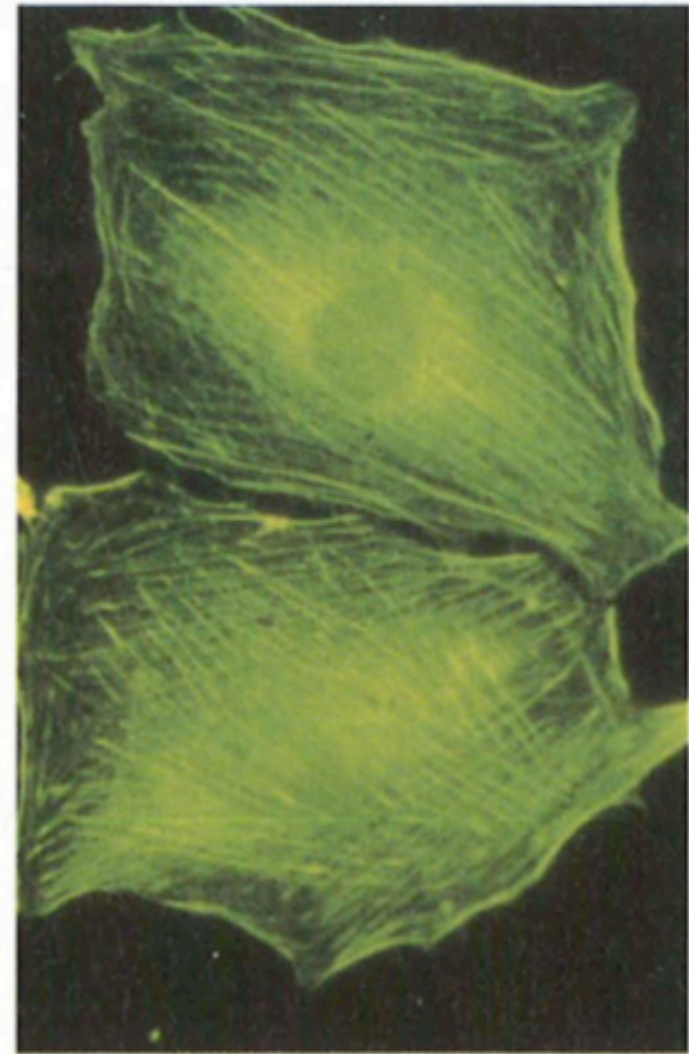
les fibroblastes assemblent la fibronectine en fibres extracellulaires



(A)

50 μm

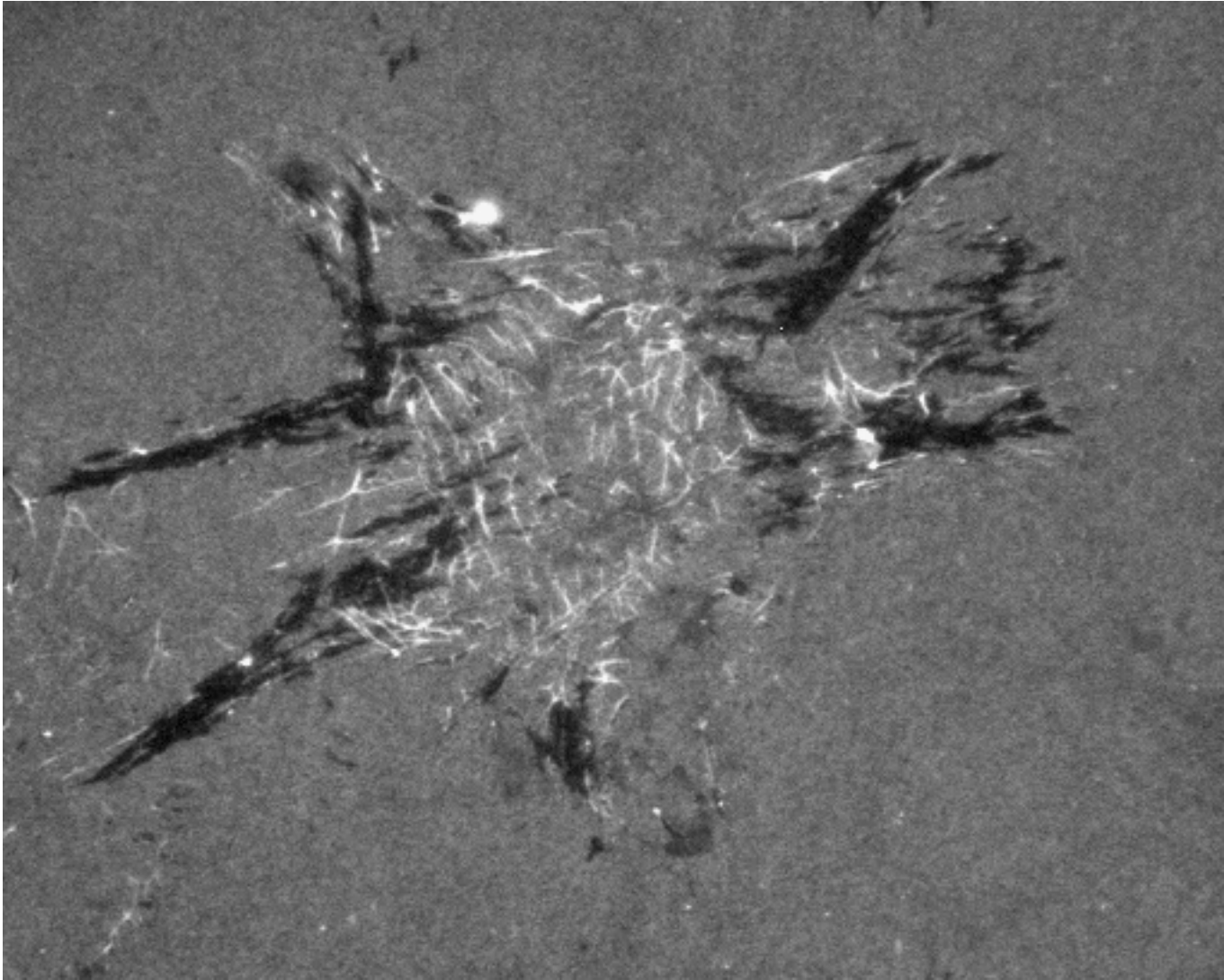
fibronectine



(B)

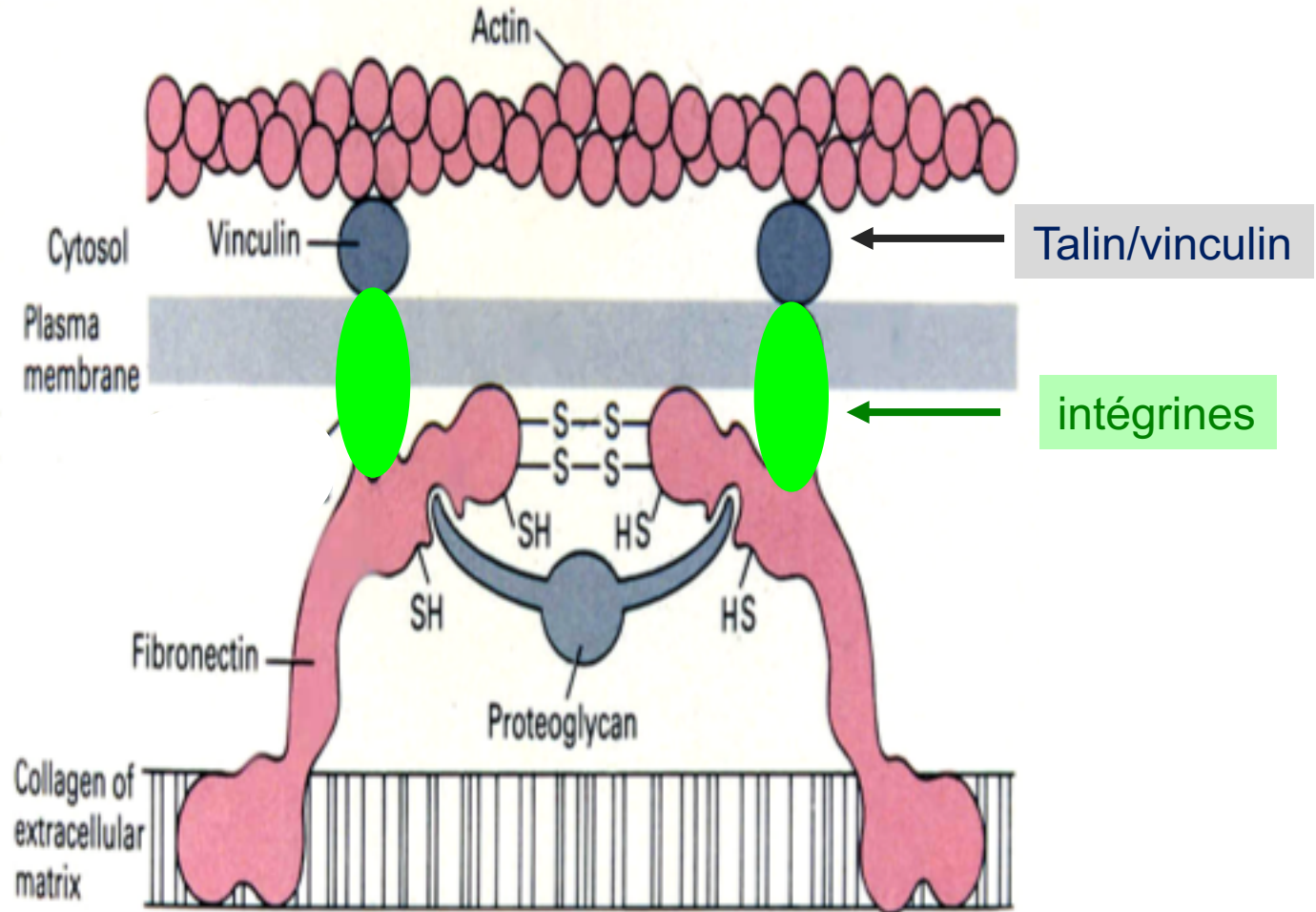
F-actine

les fibroblastes dégradent et réarrangent la fibronectine

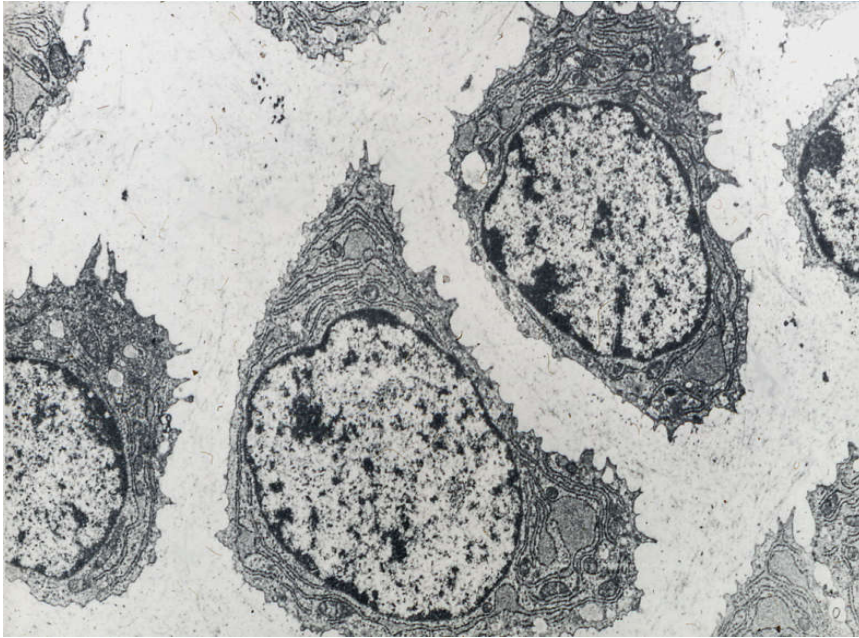


marquage anti-fibronectine

liaison entre F-actine, intégrines, fibronectine et fibres de collagène



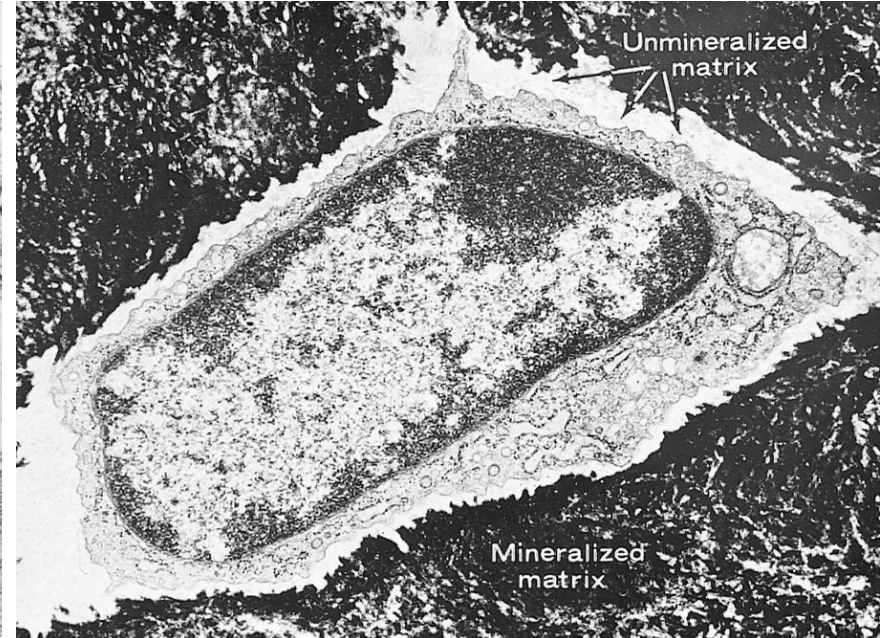
2.3. les tissus conjonctifs spécialisés



cartilage

collagène II

protéoglycanes très abondants



os

collagène I

protéoglycanes peu abondants

minéralisation

(cristaux d'hydroxyapatite entre molécules et fibrilles de collagène)

3. caractéristiques

3.1. biochimiques, biomécaniques

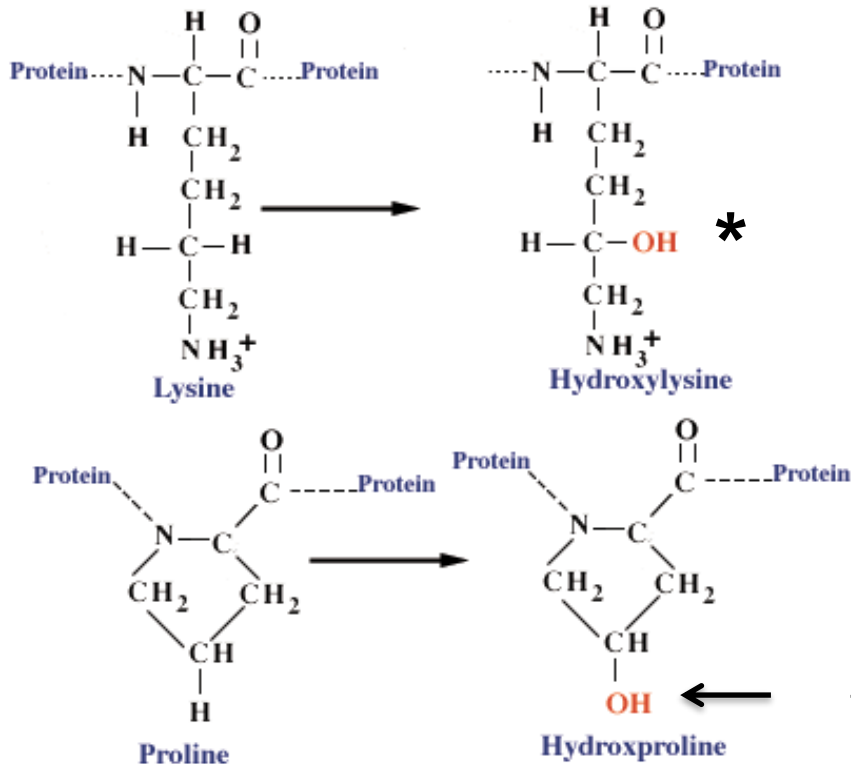
3.2. renouvellement (cellules souches)

3. 1. caractéristiques biochimiques

collagène

formation de hydroxylysine
et de hydroxyproline (vitamine C)

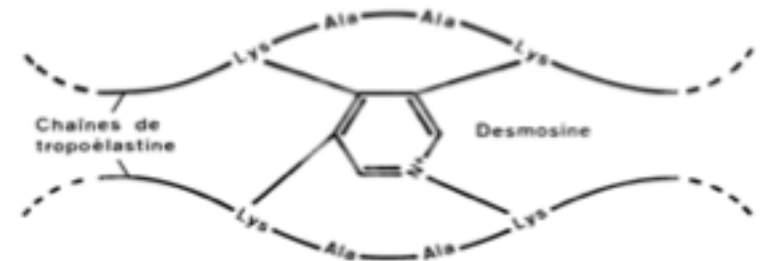
glycosylation (*) de hydroxylysine



élastine

formation de hydroxyproline

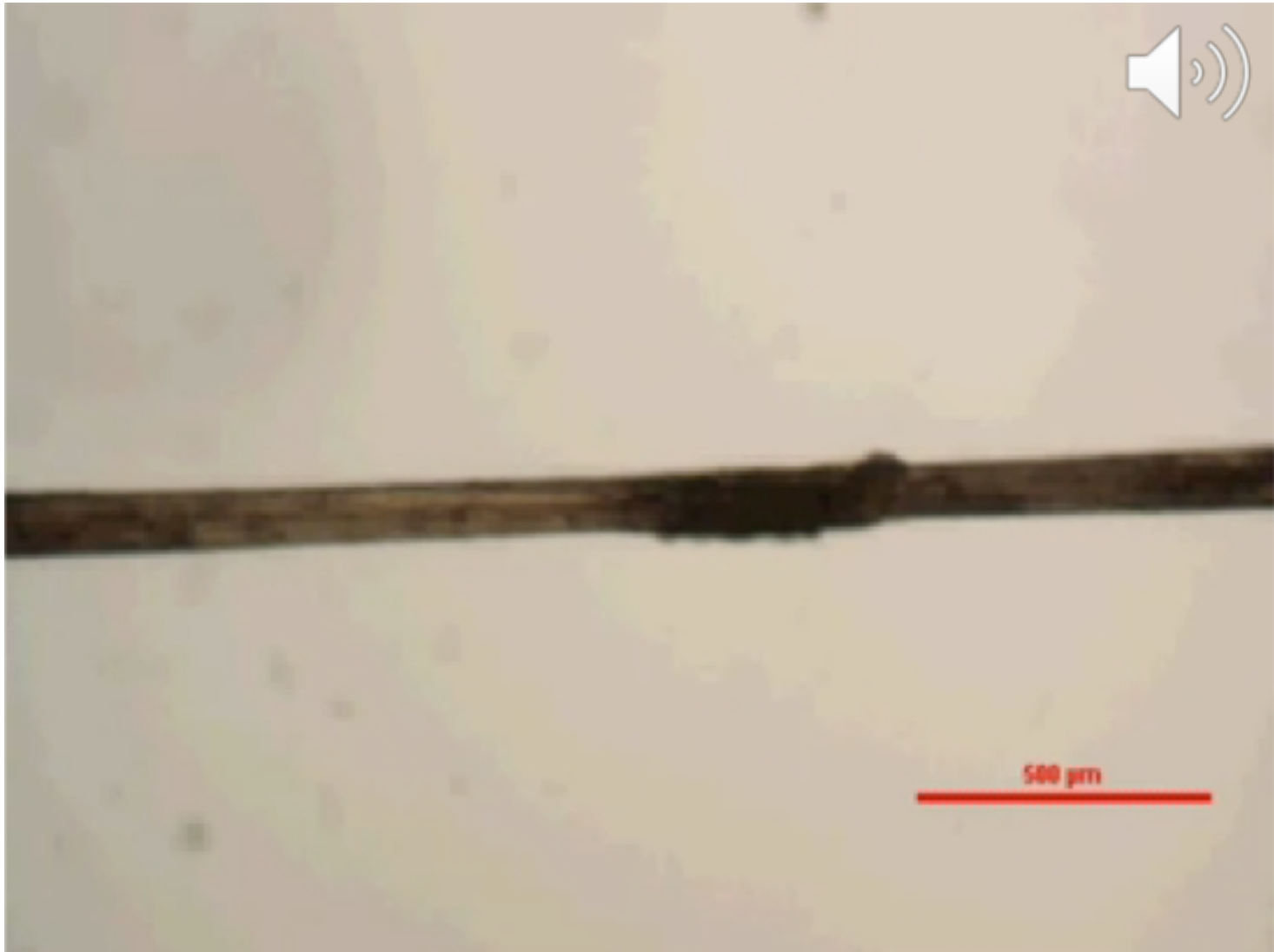
formation de liaison de desmosine



formation des ponts d'hydrogène
(stabilisation de l'hélice de collagène)

3. 1. caractéristiques biomécaniques:

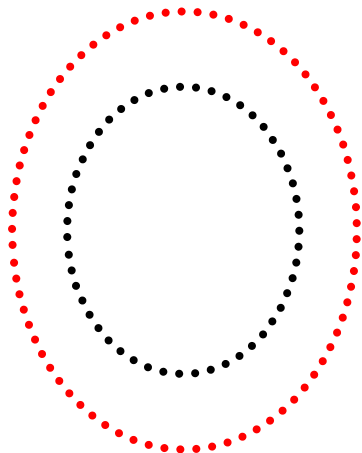
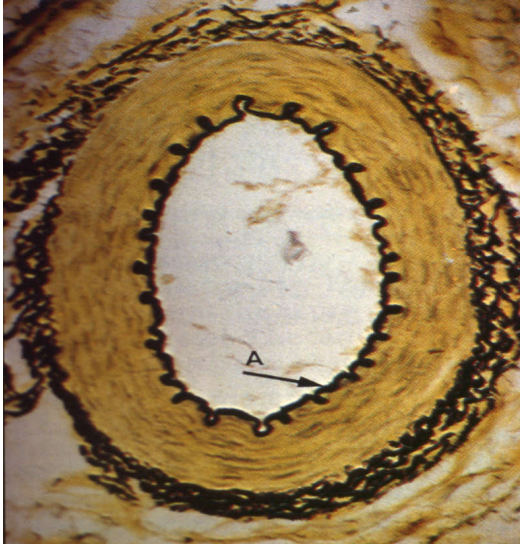
les fibres de collagène sont résistantes à la traction



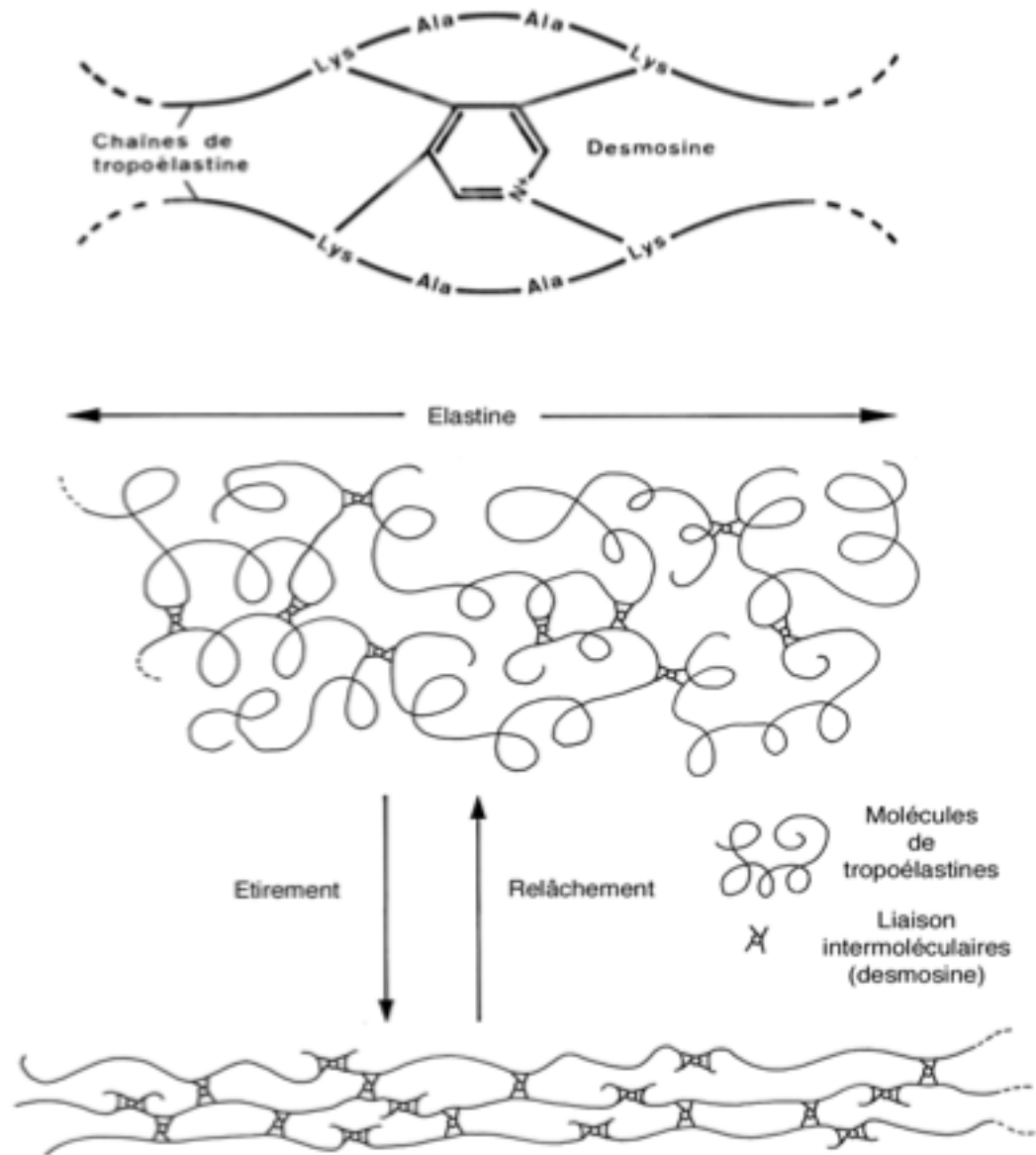
séquence de Sherrill Yeo; youtube

les fibres d'élastine assurent la rétraction des organes extensibles

aorte-arterioles



diastole ← → systole





May the force be with you

7 ACADEMY AWARDS
— including —
BEST VISUAL EFFECTS
and
BEST ORIGINAL SCORE

Starring **MARK HAMILL** **HARRISON FORD** **CARRIE FISHER**
PETER DINKlage and **ALEC GUINNESS**

Written and Directed by **GEORGE LUCAS** Produced by **GARY KURTZ** Music by **JOHN WILLIAMS**
Filmed in **IMAX 3D™** **100 Hertz!**
Original soundtrack double album on 20th Century Records and Tapes
Recall the sensational novel in Sphere paperback





Peter Mayhew; atteint du syndrome de Marfan (fibrillin-1)

3. 2. renouvellement (cellules souches)

Les tissus conjonctifs se renouvellent lentement

$T_{1/2}$	fibroblastes	= 2 - 6 mois
	collagènes	= 2 mois - 10 ans
	élastine	= 3 - 6 ans
	protéoglycanes, glycoprotéines	= plusieurs jours - semaines

Le renouvellement implique une dégradation de la matrice extracellulaire par les fibroblastes et macrophages, ainsi que son réassemblage par les fibroblastes

molécules actifs: protéases (métallo-protéases, sérine-protéases, ...)

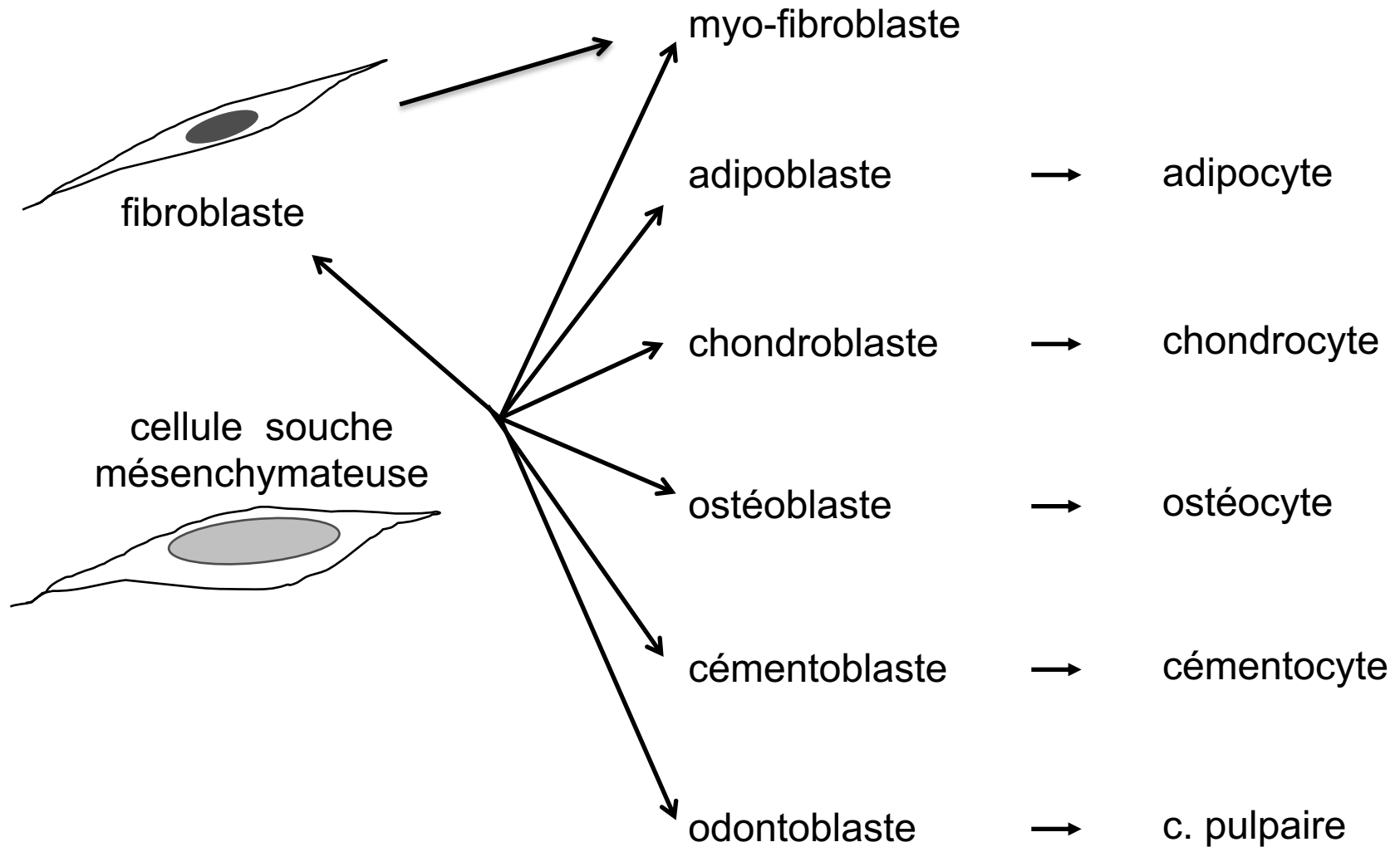
inhibiteurs de protéases

le renouvellement diminue avec l'âge



diminution des cellules souches mésenchymateuses

les cellules souches mésenchymateuses se différencient en divers types de cellules conjonctives



4. fonctions physiologiques

4.1. défense mécanique (os, derme)

4.2. défense immunitaire (moëlle osseuse)

4.3. nutrition et signalisation

(vaisseaux, innervation, réservoir de facteurs de croissance)

4.1. défense mécanique

les tissus conjonctifs sont résistants:

collagènes (cables)

résistance à la traction

élastine (élastiques)

élasticité

protéoglycanes (gel visco-élastique)

remplissage, soutien

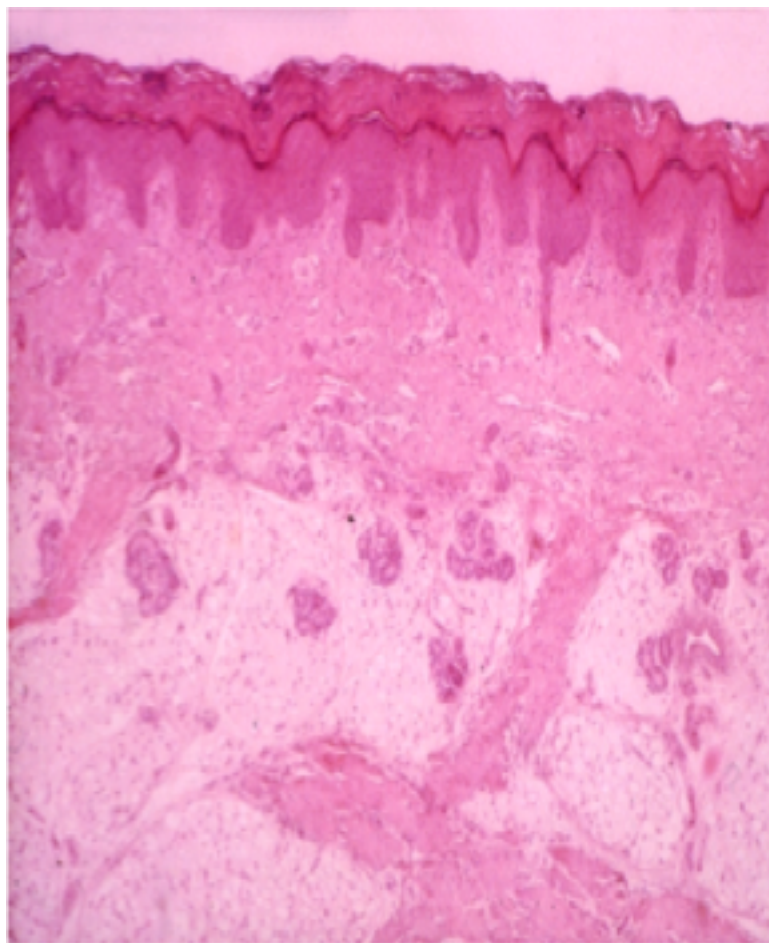
compressibilité

lubrifiant

les tissus conjonctifs assurent la résistance mécanique

0.1-0.5 mm

3-50 mm



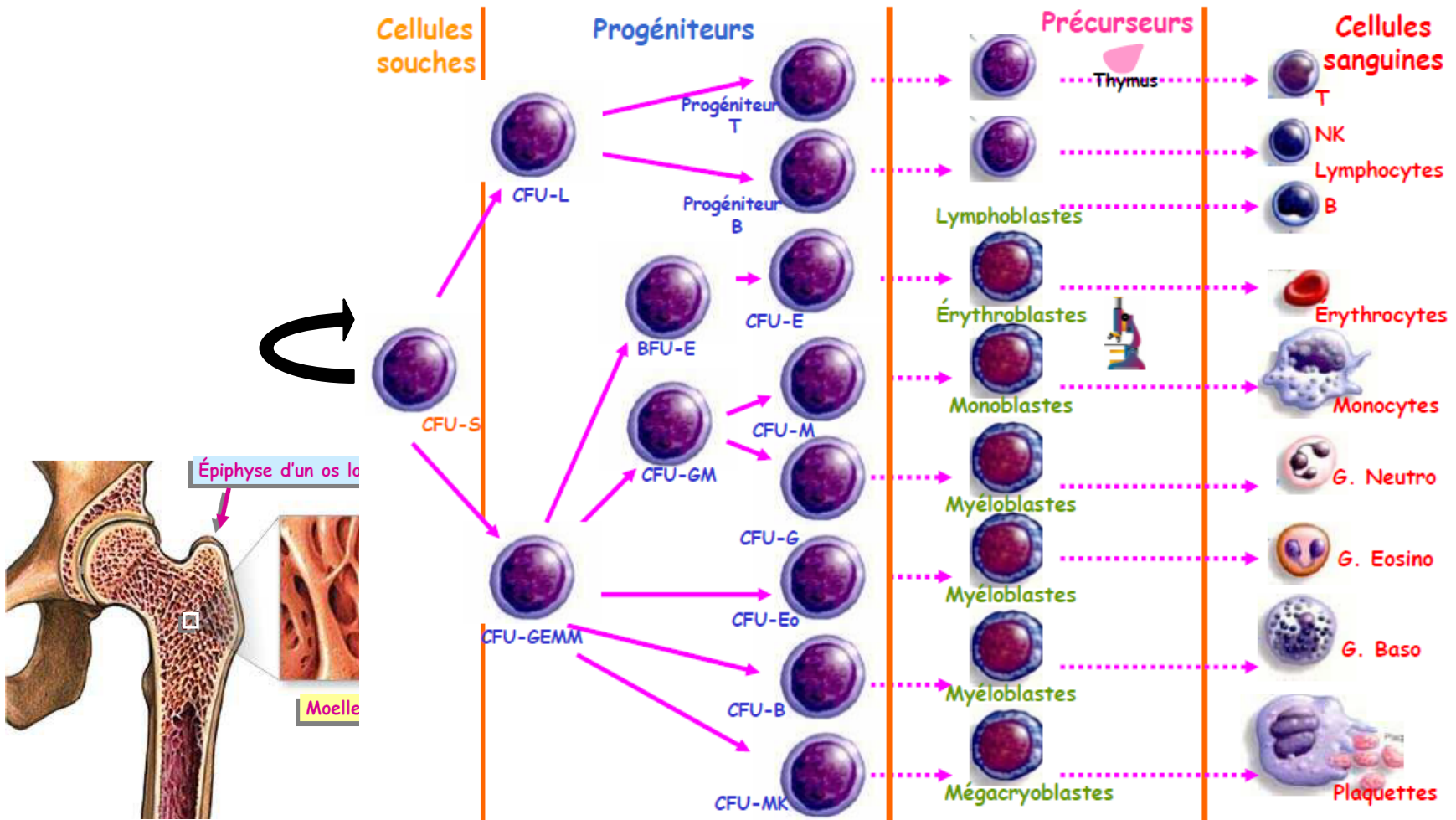
un collagène anormal altère la résistance des tissus



Ehlers-Danlos syndrome

4. 2. défense immunitaire

les systèmes hématopoïétiques et immunitaires sont formés dans la moëlle osseuse

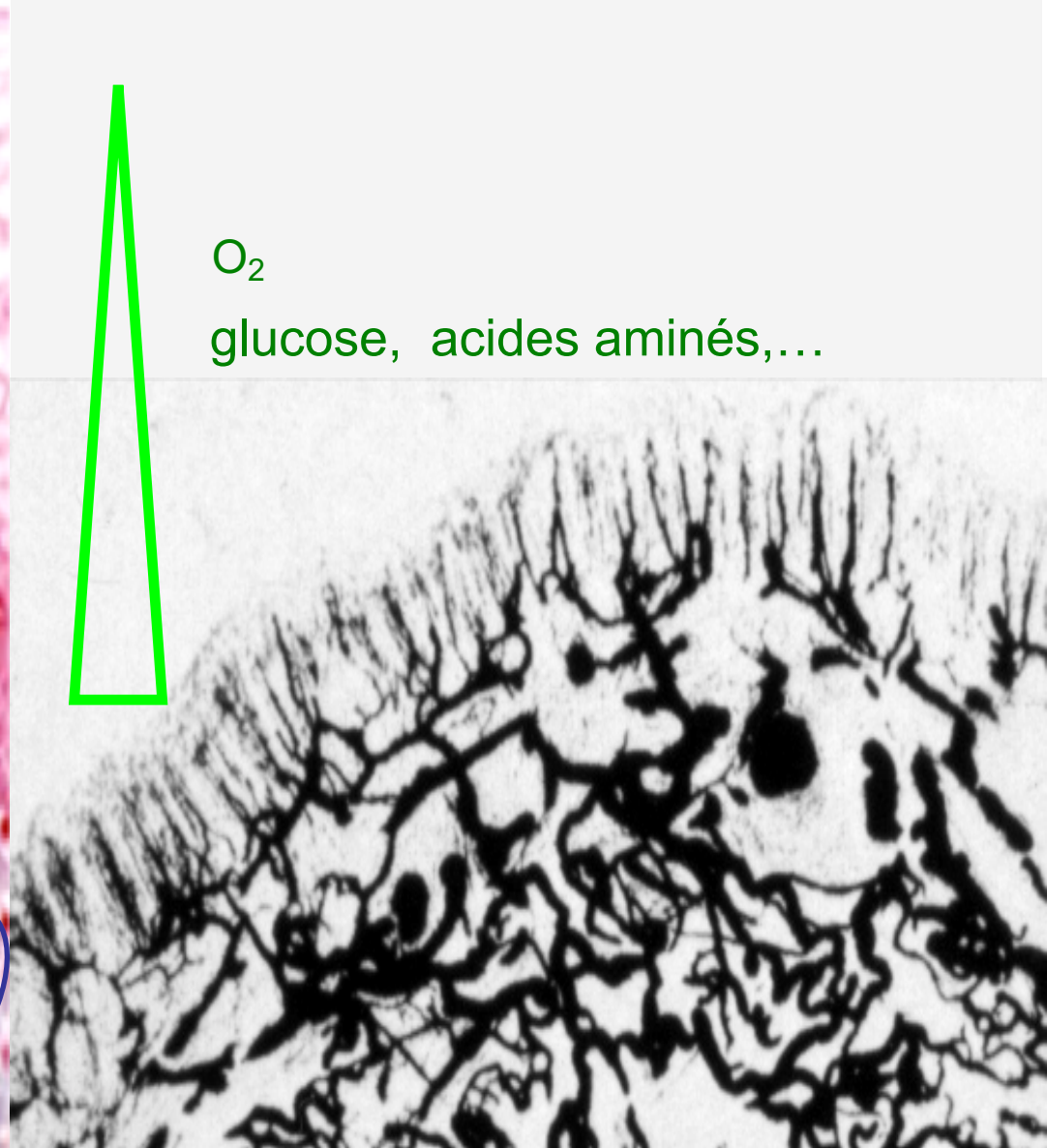
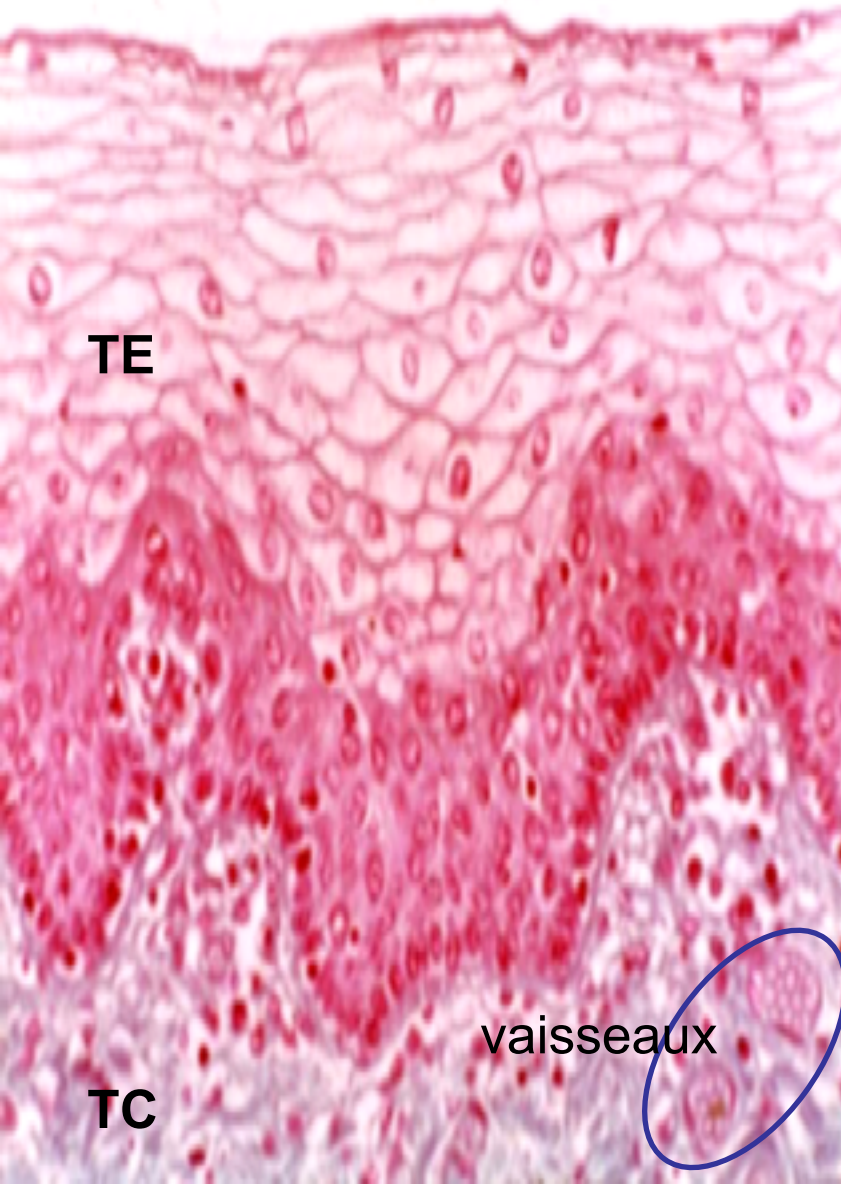


pluripotence:
acquisition de nouveaux marqueurs

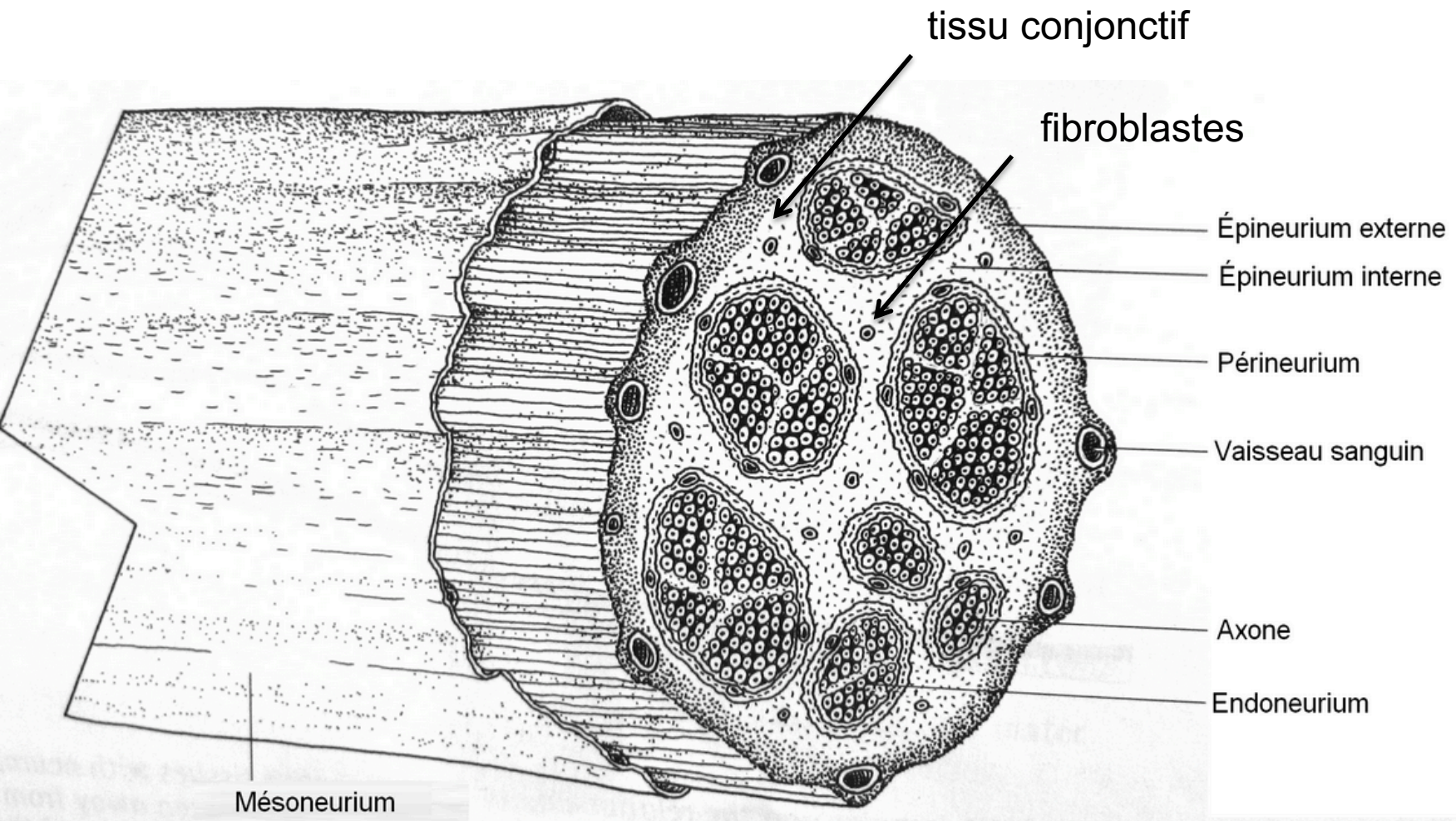
maturation et
multiplication

4.3. nutrition et signalisation

les tissus conjonctifs (TC) apportent des nutriments et de l'oxygène (par ex. pour les tissus épithéliaux (TE))



le tissu conjonctif entoure les faisceaux des axons des nerfs périphériques



les tissus conjonctifs concentrent et présentent des molécules de signalisation

les protéoglycanes (et protéines fibrillaires) lient par interaction électrostatique:

hormones, facteurs de croissance

cytokines, chimiokines

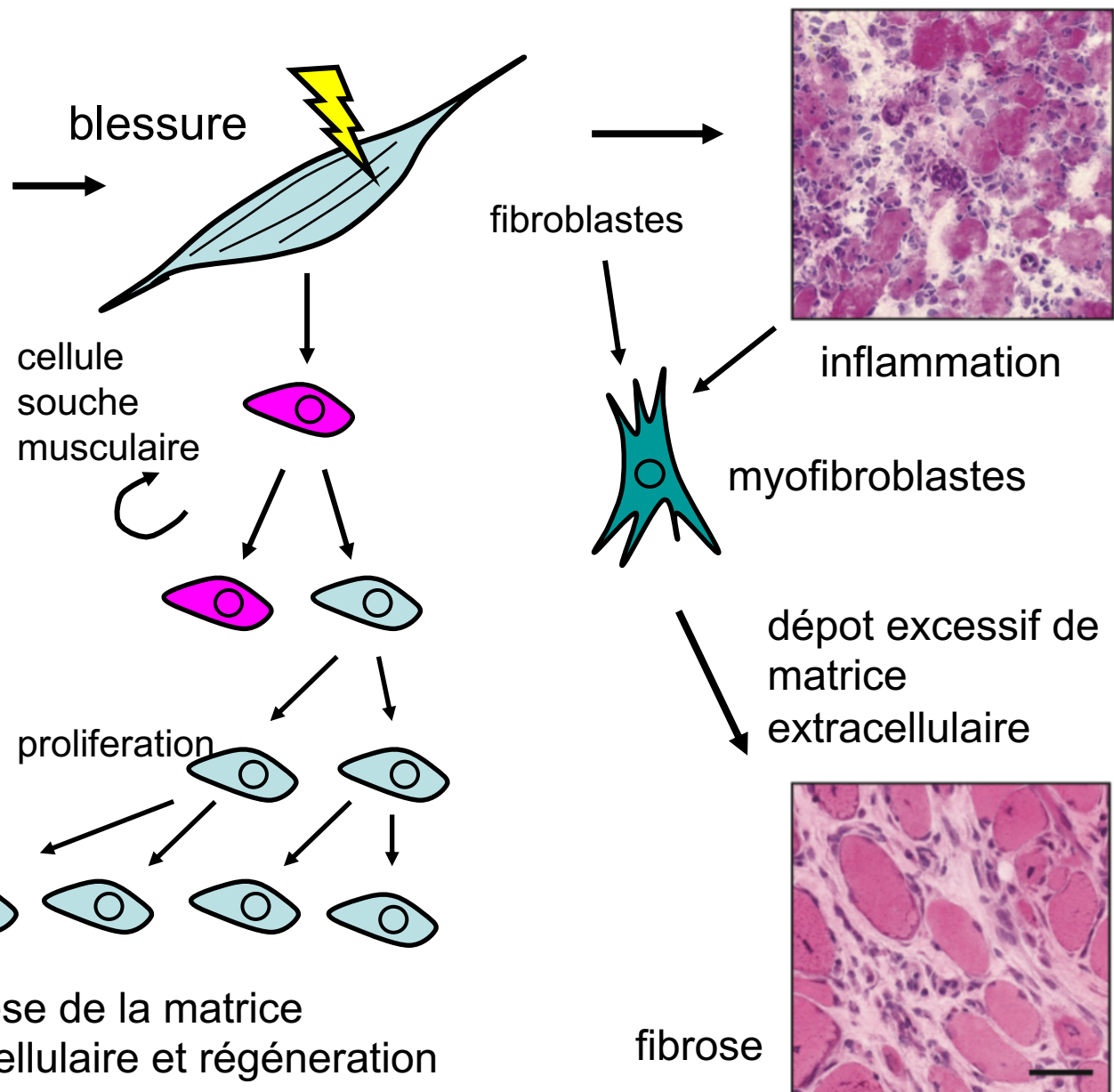
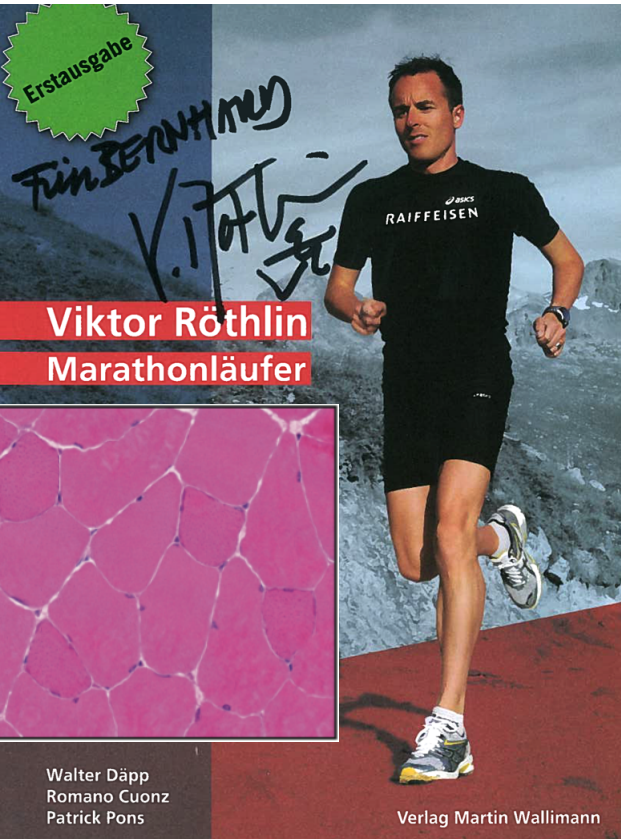
5. pathologies

5.1. fibrose et cicatrisation

5.2. carcinome invasif, transformation épithéliale-mésenchymateuse

5. 1. fibrose et cicatrisation

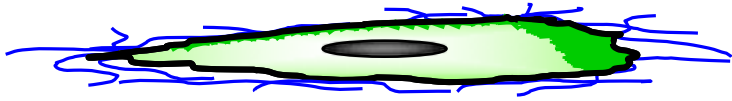
les blessures à répétition peuvent créer des fibroses



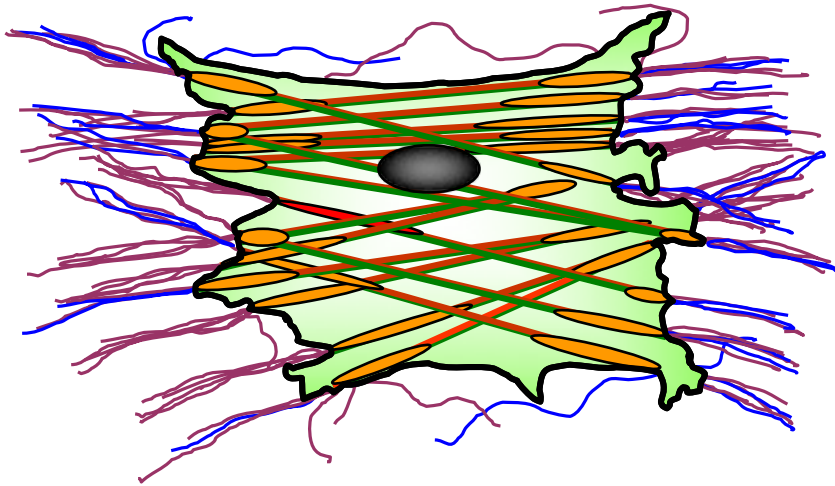
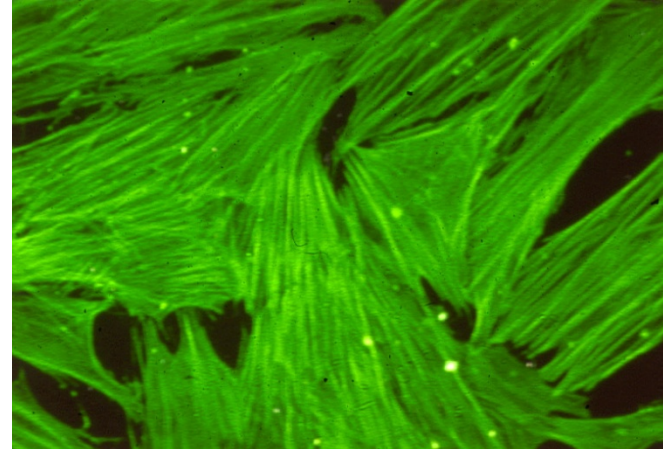
la cicatrisation et le rôle des myofibroblastes



les myofibroblastes expriment l'actine α du muscle lisse



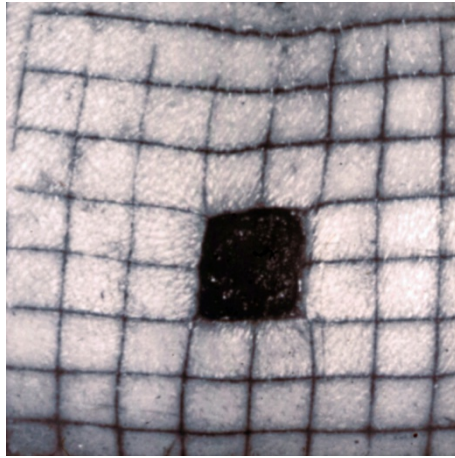
fibroblaste : actines cytoplasmiques



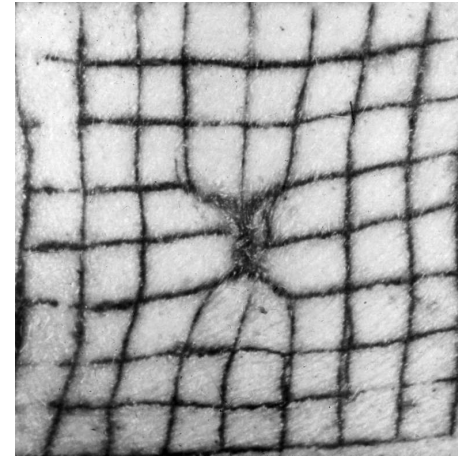
myofibroblaste : actines cytoplasmiques + α actine musculaire lisse



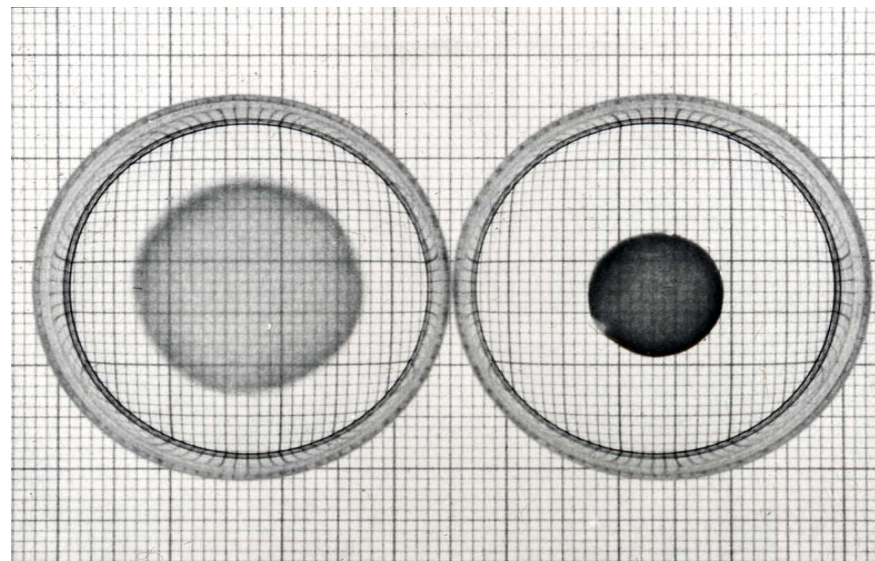
les myofibroblastes rapprochent les berges des plaies



temps 0

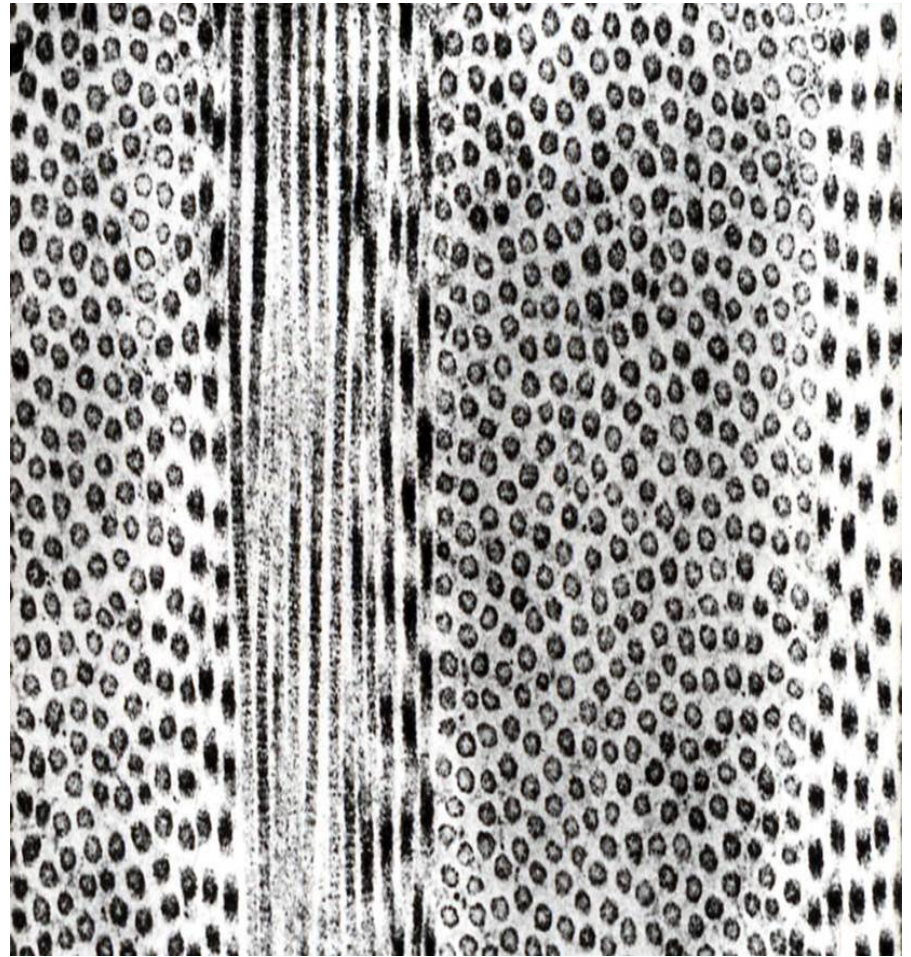
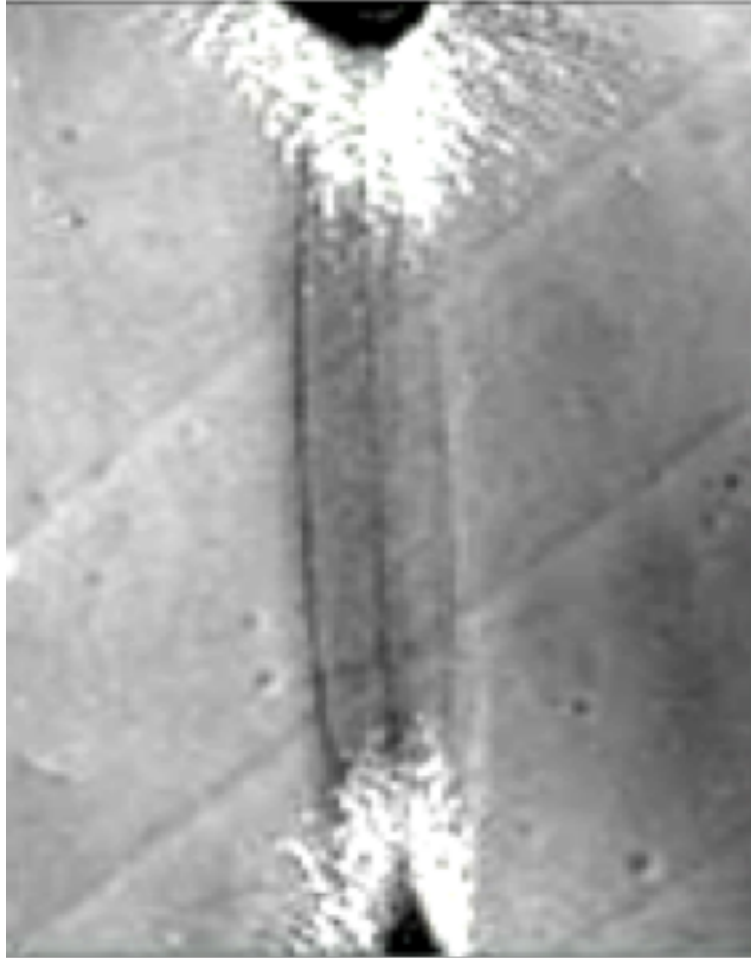


temps 24 h

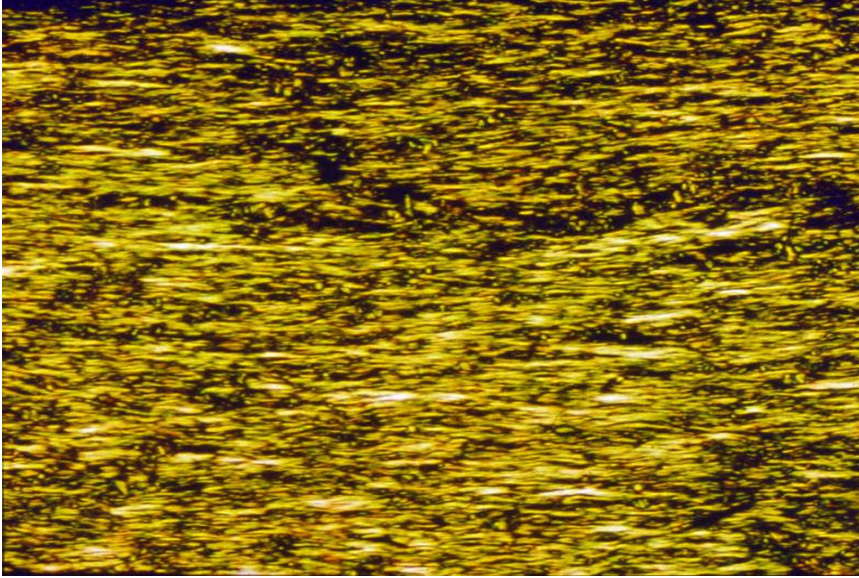


matrice

les myofibroblastes organisent les fibres de collagène

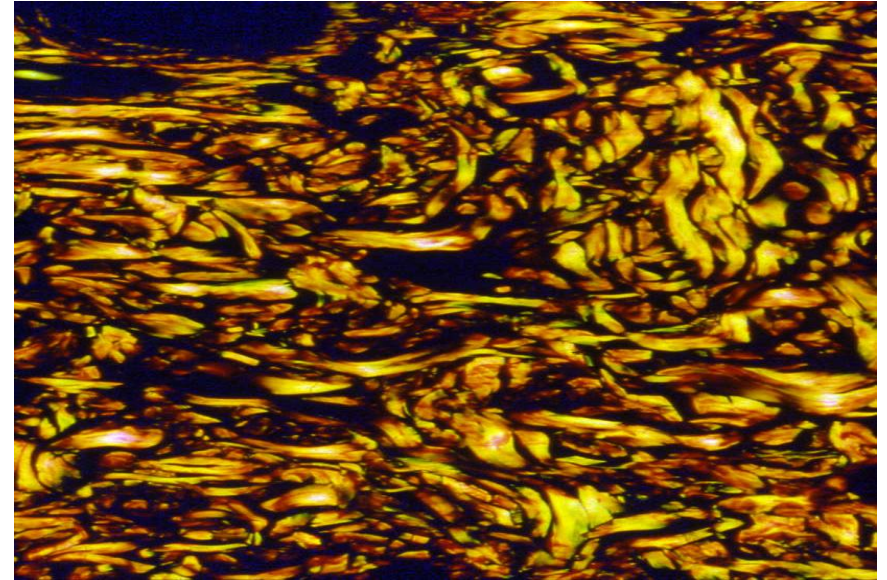


les myofibroblastes orientent les fibres de collagène dans la cicatrice



fibres de collagène normales

la contraction anormale des myofibroblastes cause des cicatrices extensives

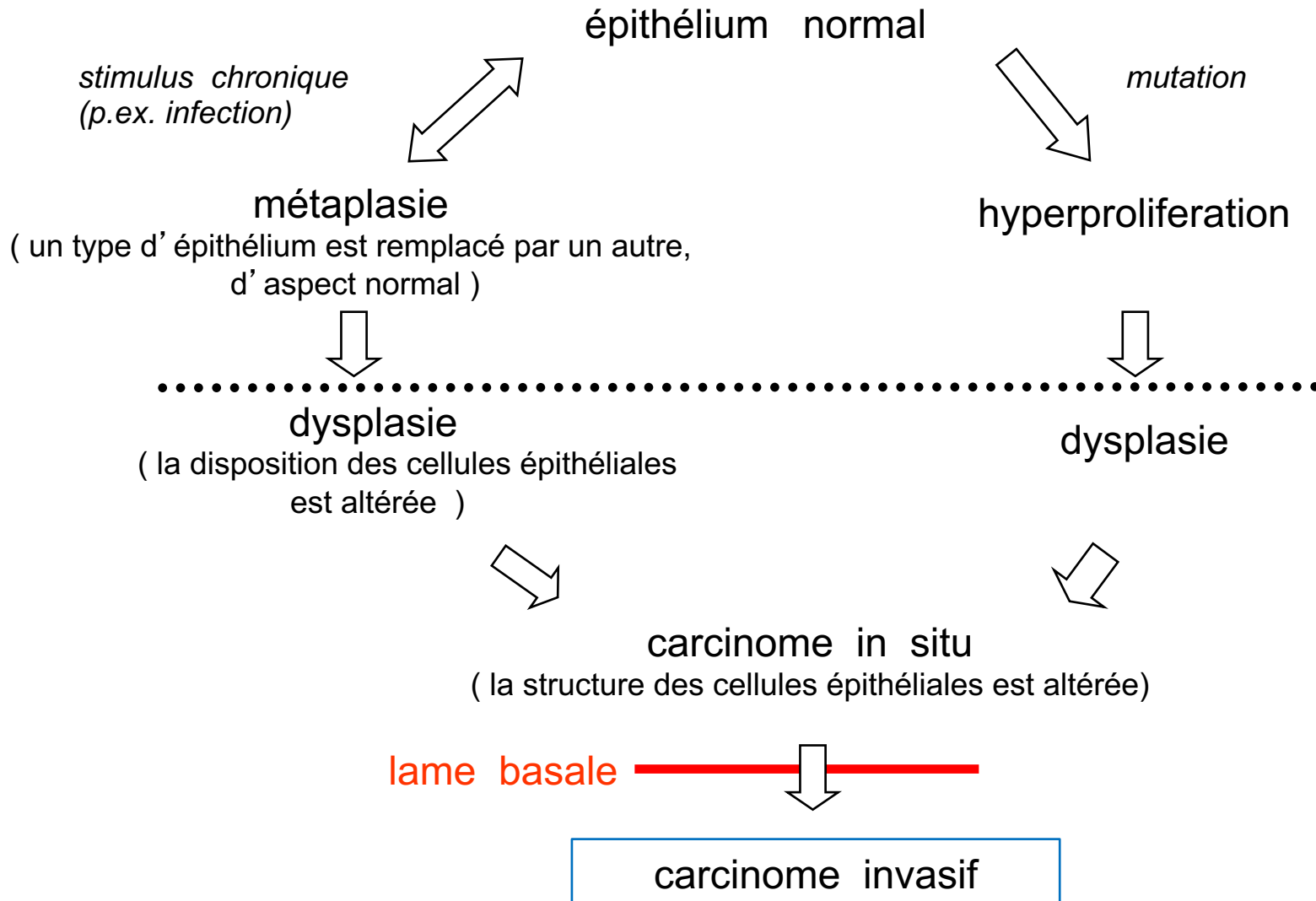


fibres de collagène dans cicatrice

brûlure du 3ème degré

5. 2. carcinome invasif, transformation épithéliale-mésenchymateuse

les stades de développement d'un carcinome invasif

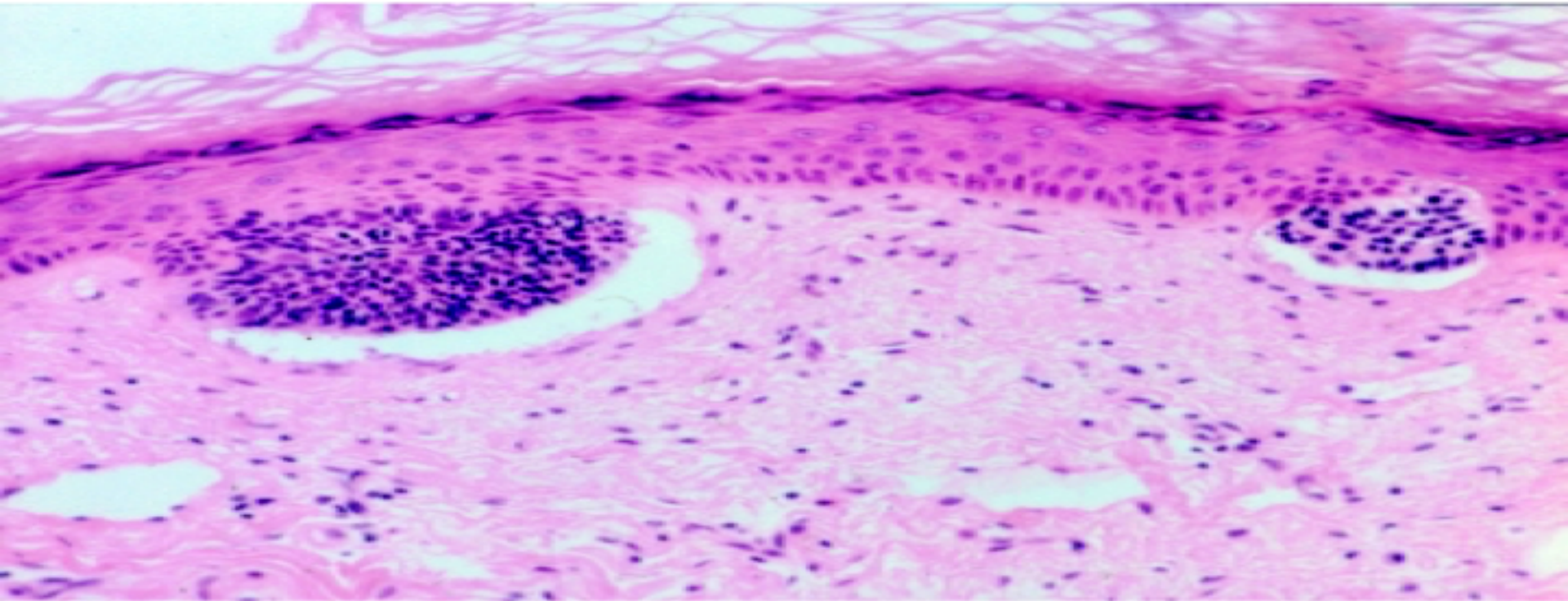


la lame basale limite initialement la dispersion des cellules épithéliales tumorales



**dysplasie
(carcinome in situ)**

**la lame basale limite initialement la dispersion
des cellules tumorales**

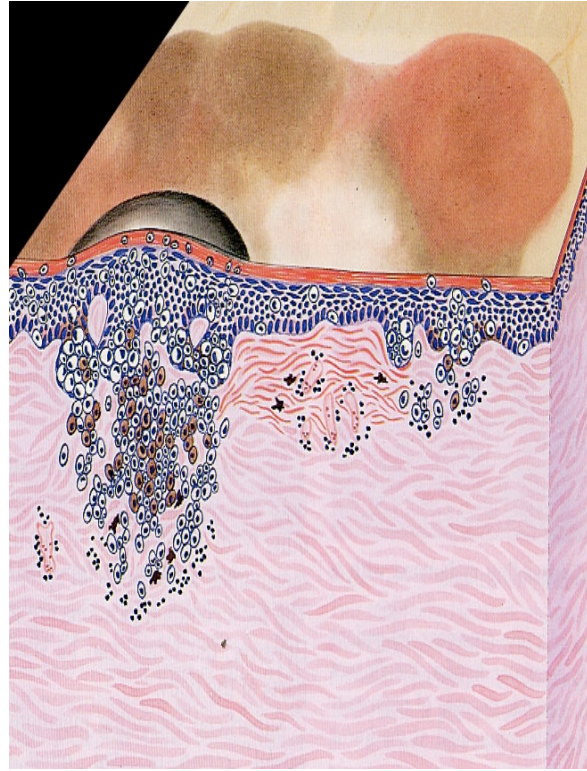


carcinome in situ

le franchissement de la lame basale permet la colonisation régionale du tissu conjonctif



**dysplasie
(carcinome in situ)**

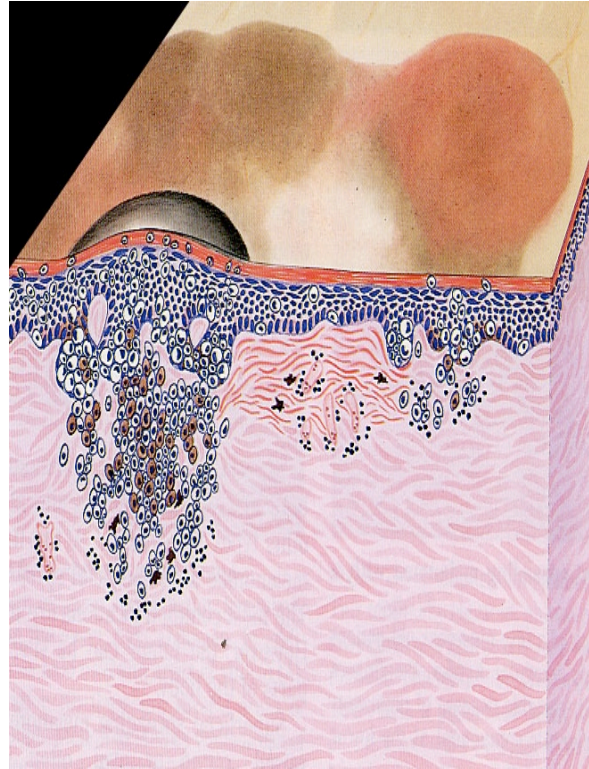


**invasion régionale
(carcinome)**

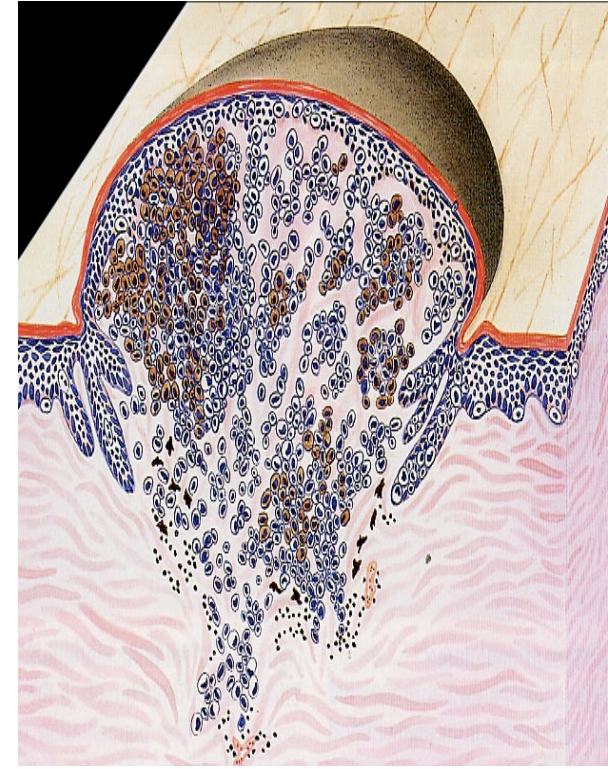
la perte des caractéristiques épithéliales permet la dispersion à distance des cellules tumorales



**dysplasie
(carcinome in situ)**

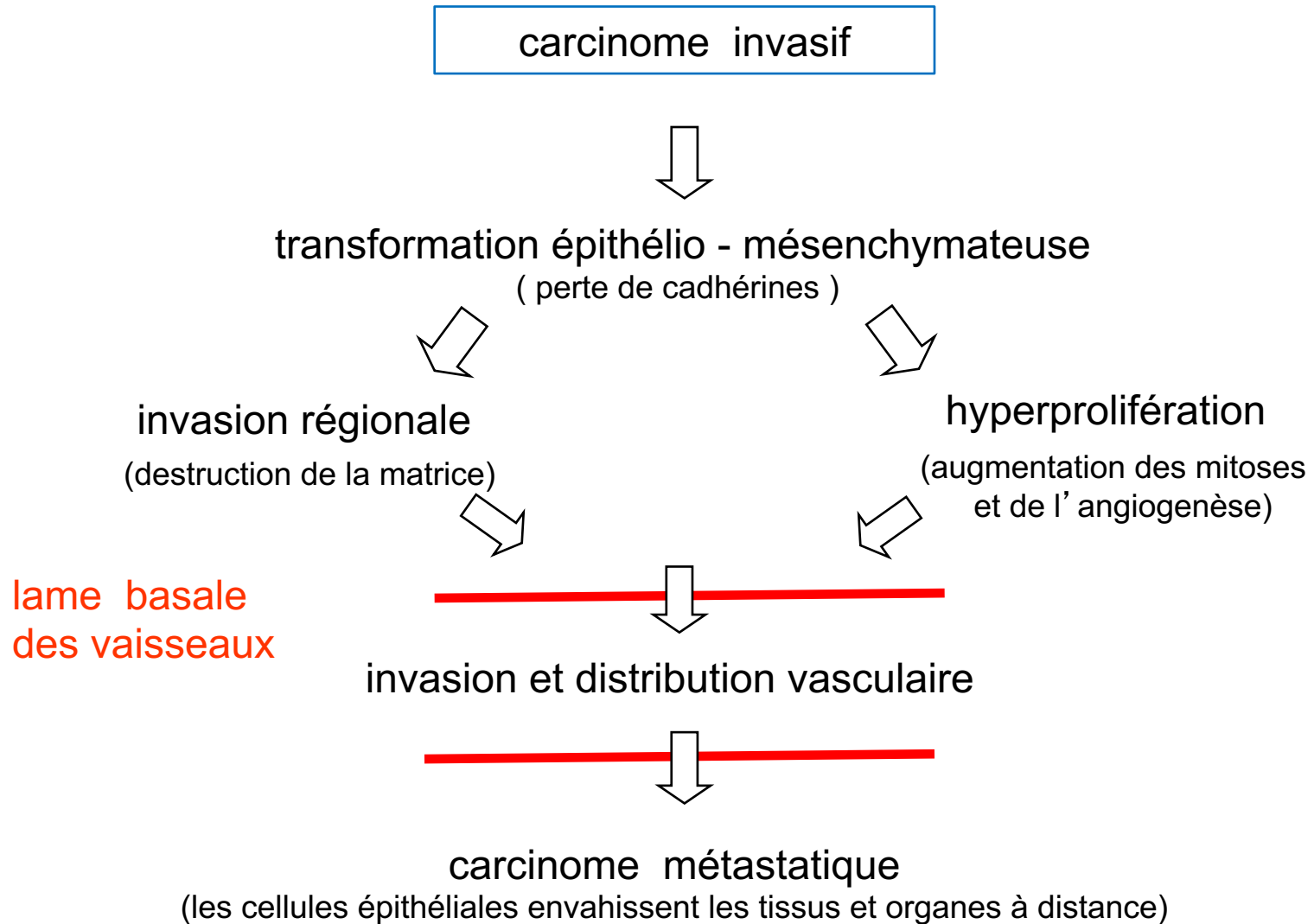


**invasion régionale
(carcinome)**



**invasion générale
(carcinome métastatique)**

les stades de développement d'un carcinome métastatique



récapitulation

1. tissus conjonctifs prototypiques

2. composition

cellules, fibres, substance fondamentale

assemblage

particularités des tissus conjonctifs spécialisés

3. caractéristiques

biochimiques, biomécaniques

renouvellement (cellules souches)

4. fonctions physiologiques

défense mécanique (os, derme)

défense immunitaire (moelle osseuse)

nutrition et signalisation (vaisseaux, innervation, réservoir de facteurs de croissance)

5. pathologies

fibrose/cicatrisation, carcinome invasif, transformation épithéliale-mésenchymateuse

Questions: