



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Acide hyaluronique, embryogenèse et morphogénèse

Hyaluronan, embryogenesis and morphogenesis

P. Vabres

Service de Dermatologie, CHU de Dijon, Hôpital du Bocage, BP 77908, 21079 Dijon cedex, France.

MOTS CLÉS

Acide hyaluronique ;
Embryogenèse ;
Morphogénèse

Résumé

L'acide hyaluronique, composant essentiel de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs, a non seulement un rôle structurel mais également un rôle régulateur de la transformation et de la migration cellulaires au cours du développement embryonnaire des vertébrés. Les hyaluronate synthétases responsables de sa biosynthèse sont des protéines membranaires exprimées aux divers stades embryonnaires, dès la gastrulation. Leur déficience ou leur surexpression entraîne des anomalies de développement cardiaque (anomalies du septum atrio-ventriculaire par défaut des coussinets endocardiques) ou squelettique (anomalies de la chondrogenèse). Les hyaluronidases qui dégradent l'acide hyaluronique interagissent avec divers récepteurs membranaires et auraient également un rôle dans la régulation cellulaire. En dehors de ses liaisons avec les glycoprotéines matricielles, l'acide hyaluronique se lie également avec des récepteurs cellulaires (CD44, RHAMM) qui régulent la signalisation, la différenciation et la prolifération cellulaires. Il favorise ainsi la migration et la perte d'inhibition de contact des cellules ainsi que leur transformation. Du fait de cette action régulatrice essentielle pendant la vie embryonnaire, l'acide hyaluronique a un rôle majeur au cours de l'embryogenèse.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Hyaluronan;
Embryogenesis;
Morphogenesis

Summary

Hyaluronan is a major carbohydrate component of the extracellular matrix. Besides its structural role, it also appears to regulate cell transformation and migration during embryogenesis in vertebrates. Hyaluronan is synthesized by hyaluronan synthetases, transmembrane proteins expressed at several embryonic stages, as early as gastrulation. Inactivation or upregulation of hyaluronan synthetases elicits cardiac or skeletal development anomalies (atrioventricular

Correspondance.

Adresse e-mail : pierre.vabres@chu-dijon.fr (P. Vabres)

septal defects caused by abnormal endocardial cushion formation, impaired chondrogenesis). Hyaluronidases degrade hyaluronan and interact with cell surface receptors involved in cell activation. Hyaluronan binds not only extracellular matrix glycoproteins, but also cell surface receptors (CD44, RHAMM) also involved in cell signalling, differentiation and proliferation pathways. It facilitates migration and transformation and decreases contact inhibition. Hence, hyaluronan has a central regulating role during embryogenesis.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

L'acide hyaluronique ou hyaluronane (AH) est un composant essentiel de la plupart des tissus de soutien chez les vertébrés : cartilage, peau, muscle lisse et autres tissus conjonctifs. C'est pourquoi il a été longtemps considéré comme une simple « gelée » polysaccharidique. En fait, cette macromolécule a non seulement un rôle structurel primordial comme constituant de la matrice extracellulaire (MEC), mais également un rôle régulateur crucial de la morphogenèse pendant le développement embryonnaire des vertébrés. En effet, l'acide hyaluronique assure schématiquement trois fonctions qui sont liées et se recouvrent partiellement [1] :

- il augmente le volume de la MEC par remplissage, en se liant à l'eau et aux électrolytes ;
- il interagit avec les autres constituants de la MEC, parmi lesquels des protéoglycannes comme l'aggrécane et le versicane ;
- il interagit avec des récepteurs membranaires cellulaires, à partir desquels il active des voies de signalisation intracellulaires et modifie le comportement des cellules.

Ainsi, l'AH intervient de deux façons dans la forme des tissus, à la fois en tant qu'élément constituant de l'architecture et qu'élément régulateur de la morphogenèse.

Propriétés physico-chimiques et synthèse de l'acide hyaluronique

L'AH est un homopolymère de disaccharides formés d'une molécule d'acide glucuronique et d'une molécule de N-acétyl-glycosamine. Le nombre de disaccharides ainsi liés de façon covalente peut être important (10^4 disaccharides), entraînant un poids moléculaire très élevé (10^6 Da). L'AH est un glycosaminoglycane (GAG) polyanionique particulier du fait de ce poids moléculaire élevé et de l'absence de radical sulfate. Sa biosynthèse est également particulière puisqu'il est produit à la face interne de la membrane plasmique et non dans l'appareil de Golgi, et qu'il ne se lie à aucune protéine pendant sa synthèse. L'AH est ensuite extrudé à la surface de la cellule, initialement sous la forme d'une molécule de haut poids moléculaire.

Les enzymes responsables de la synthèse de l'AH sont des glycosyltransférases membranaires comportant 5 à 7 domaines transmembranaires, les hyaluronates synthétases (HAS). Le premier gène de HAS a été identifié chez l'embryon de xénope, comme un gène exprimé au stade de la gastrulation, ce qui montre son importance pour le

développement embryonnaire. Chez les vertébrés, les hyaluronates synthétases sont codées par trois gènes différents : HAS1, HAS2 et HAS3 [2]. Ces gènes ont un profil d'expression différent selon les tissus et le stade embryonnaire. Chez les mammifères, c'est le gène HAS2 qui a le rôle le plus important. Son expression est corrélée avec le taux d'AH dans les tissus. HAS2 est principalement exprimé chez l'embryon dans le cœur, le squelette et les cellules de la crête neurale. Sa régulation s'effectue principalement au niveau transcriptionnel, son expression étant stimulée par différentes cytokines et facteurs de croissance (TGF- β , BMP, IL1- β , TNF- α) et inhibée par les corticoïdes. Un déficit en HAS2 entraîne une létalité embryonnaire [3]. HAS1 n'est exprimé que durant la gastrulation et la phase précoce de la neurulation, et l'expression de HAS3 est limitée aux dents, aux vibrisses et aux follicules pileux.

Dégradation de l'acide hyaluronique - hyaluronidases

L'AH de haut PM subit une dégradation extracellulaire par clivage chimique ou mécanique, et une dégradation intracellulaire par les hyaluronidases au sein des lysosomes. Les gènes de hyaluronidases sont répartis en deux clusters dans le génome humain, sur le chromosome 3 et le chromosome 7 [4]. La hyaluronidase HYAL1 dégrade l'AH en disaccharides, alors que HYAL2 ne le dégrade qu'en oligosaccharides de 20 kDa. HYAL2 interagit avec des récepteurs tyrosines kinases membranaires tels que RON [5], en les maintenant inactifs, et pourrait ainsi avoir un rôle régulateur de la signalisation intracellulaire. Les gènes de hyaluronidase ont vraisemblablement un rôle suppresseur de tumeurs car une perte d'hétérozygotie à leur locus ou une dérégulation de ces gènes s'observe dans de nombreux cancers [6].

Hyaladhérines et signalisation cellulaire

Après sa sécrétion à la surface cellulaire sous forme de polymère de haut PM, l'AH peut interagir de façon autocrine sur la cellule productrice ou de façon paracrine sur les cellules environnantes par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires, ou être incorporé à la MEC par

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3188705>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3188705>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)