



## Maintien de la polarité épithéliale

### Identification de nouveaux protagonistes et d'une dynamique temporelle

Patrick Laprise

Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval,  
CRCHUQ-Hôtel-Dieu,  
9, rue McMahon, Québec (Québec) G1R 2J6, Canada.  
[Patrick.Laprise@crhdq.ulaval.ca](mailto:Patrick.Laprise@crhdq.ulaval.ca)

> La sécrétion et le transport vectoriel effectués par les épithéliums simples sont essentiels à l'homéostasie humaine. L'absorption des nutriments par l'épithélium intestinal et la sécrétion de lait par les cellules épithéliales de la glande mammaire en sont de bons exemples. La polarité épithéliale des cellules qui assurent ces fonctions se traduit par la subdivision de la membrane plasmique en un domaine apical et un domaine basolatéral distribués de part et d'autre de complexes d'adhérence intercellulaires (*Figure 1*). Le domaine apical est en contact avec le monde extérieur soit directement, soit par l'intermédiaire d'une cavité (lumière); le domaine basolatéral est en contact avec les cellules voisines et la matrice extracellulaire. La machinerie protéique qui est à l'origine de l'architecture polarisée des cellules épithéliales est conservée au long de l'évolution, témoignant de son caractère indispensable à la physiologie des métazoaires [1].

#### Établissement de la polarité épithéliale : le rôle de la protéine Crumbs

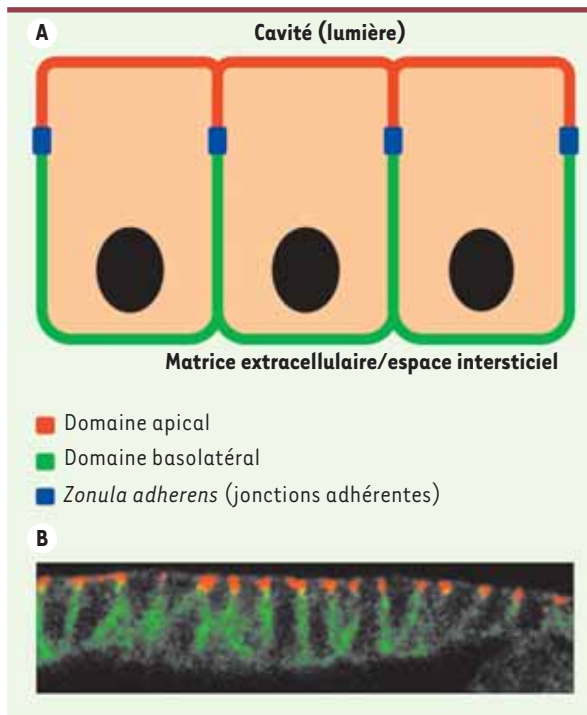
Il est donc essentiel de comprendre les mécanismes moléculaires orchestrant la polarité épithéliale, et assurant l'intégrité des épithéliums, cruciale pour la survie des métazoaires. Un acteur de ces mécanismes est la protéine transmembranaire Crumbs, qui agit en tant que déterminant du domaine apical lors de l'établissement de la polarité apicobasale [2, 3] (*Figure 1B*). Au cours

des stades précoces de développement chez la drosophile, Crumbs et d'autres protéines apicales établissent des interactions antagonistes avec les protéines du module Lethal giant larvae (Lgl) [4, 5] qui assurent l'établissement du domaine latéral. Ainsi, la polarisation des cellules épithéliales résulte d'un équilibre dynamique concurrentiel entre des complexes protéiques apicaux et basolatéraux qui procurent une identité distincte et mutuellement exclusive à leurs domaines membranaires respectifs. Toutefois, les mécanismes régissant la polarité évoluent lors de la maturation des tissus épithéliaux. En effet, le rôle des protéines du groupe Lgl devient négligeable pour la polarité épithéliale vers le milieu du développement embryonnaire [5]. Ces observations indiquent que d'autres protéines se chargent de la stabilité du domaine latéral à ces stades de développement que caractérisent une morphogenèse épithéliale et une organogenèse très actives. Parallèlement, notre groupe a aussi montré que l'inactivation du gène encodant Yurt chez la drosophile altère l'intégrité du domaine basolatéral [6], mais aucune relation fonctionnelle entre *yurt* et les gènes encodant les protéines du groupe Lgl n'a été détectée. De plus, les modules Lgl et Yurt contribuent à maintenir l'intégrité de la membrane latérale à des étapes différentes du développement. En effet, Yurt n'est pas requise pour l'établissement initial de la polarité épithéliale ou son maintien lors de la gastrulation. Yurt agit plutôt

lors de l'organogenèse au moment où les protéines du module Lgl ne sont plus nécessaires à la stabilité du domaine basolatéral. Ceci indique que la protéine Yurt est la meilleure candidate pour remplacer fonctionnellement le module Lgl au cours des stades de développement suivant la gastrulation.

#### Interactions protéiques coopératives dans l'établissement et le maintien de la polarité épithéliale

Pour mieux définir les mécanismes permettant la conservation de la membrane latérale durant la maturation épithéliale, nous avons récemment procédé à des analyses d'interactions génétiques en inactivant, chez la drosophile, le gène *yurt* et plusieurs gènes encodant des protéines transmembranaires localisées dans le domaine basolatéral. De cette façon, nous avons établi l'existence d'une interaction génétique entre *yurt* et *Atpα* (codant la sous-unité alpha de la Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase) ainsi qu'entre *yurt* et *Neurexin-IV* [7]. Nos expériences d'interactions génétiques et la caractérisation phénotypique des double mutants ont permis de mettre en lumière le rôle jusqu'alors insoupçonné de la Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase et de la Neurexine-IV dans la polarité épithéliale. Par la suite, l'analyse des interactions génétiques du gène *yurt* a été étendue à des gènes encodant des protéines adaptatrices associées à la membrane basolatérale, ce qui a permis de démontrer que l'inactivation simultanée des gènes *yurt* et *coracle* entraîne une organisation apicale de la



**Figure 1. Organisation structurale des cellules épithéliales au sein d'un épithélium simple.** **A.** Représentation schématique d'un épithélium simple montrant que la membrane plasmique des cellules épithéliales est divisée en deux domaines distribués de chaque côté de la *zonula adherens*, le domaine apical et le domaine basolatéral. Ces derniers diffèrent dans leur composition et leurs fonctions. L'asymétrie ainsi engendrée, nommée polarité épithéliale, est cruciale pour les fonctions des épithéliums simples, par exemple le transport vectoriel. **B.** Immunofluorescence effectuée sur une coupe d'ectoderme embryonnaire chez la drosophile, un épithélium simple. Une protéine apicale (Crumbs ; rouge) et une protéine latérale (Fasciclin III ; vert) sont révélées pour mettre en évidence leur localisation dans des domaines membranaires distincts.

membrane plasmique au détriment du domaine basolatéral lors de l'organogénèse [7]. Ce phénotype est significativement aggravé lorsque les deux gènes sont inactivés simultanément plutôt qu'un seul de ces gènes, soit *yurt*, soit *coracle*. En fait, l'absence complète de Coracle n'est pas suffisante pour altérer la polarité épithéliale. Ceci indique que Yurt et Coracle agissent de façon redondante dans l'organisation de la structure fonctionnelle des cellules épithéliales. Ainsi, nous avons établi que les protéines Yurt, Coracle, Neurexine-IV et Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase forment un groupe coopératif de protéines basolatérales (appelé groupe Coracle/Yurt) qui favorise la stabilité de la membrane latérale. Tout comme dans le cas des mutants *yurt* nuls, les double mutants *yurt/Atpα*, *yurt/Neurexin-IV* et *yurt coracle* ne montrent aucun défaut de la polarité épithéliale dans les stades précoces du développement. De plus, les protéines apicales et basolatérales de ces drosophiles mutantes sont à nouveau localisées de façon adéquate lors de la différenciation terminale des cellules épithéliales. Ceci indique que le groupe Coracle/Yurt agit dans une fenê-

tré temporelle limitée de l'embryogenèse pour maintenir la polarité épithéliale. Ces observations confirment le modèle selon lequel des groupes de protéines distincts et indépendants ont pour rôle de maintenir la polarité à divers stades de la morphogénèse et de la différenciation épithéliale.

### Une concurrence nécessaire

L'apicalisation des cellules épithéliales observée chez les double mutants *yurt/coracle* est similaire au phénotype résultant d'une forte surexpression de Crumbs [3, 7]. Ceci permet d'émettre l'hypothèse selon laquelle le phénotype que crée l'absence simultanée de Yurt et Coracle résulte d'une suractivation de Crumbs. En accord avec cette prémisse, des mutations dans les gènes *yurt* et *coracle* atténuent de façon importante le phénotype des mutants *crumbs* chez lesquels on observe une importante perte d'intégrité des épithéliums dérivés de l'ectoderme. Des mutations dans les gènes *Atpα* et *Neurexin-IV* produisent le même effet. L'atténuation du phénotype *crumbs* est encore plus importante dans les triple mutants *coracle/yurt/crumbs*. De plus, l'apicalisation normalement observée lors de l'absence simultanée de Yurt et Coracle est supprimée lorsque le gène *crumbs* est inactivé. Ces résultats confirment que Yurt et Coracle ont des fonctions parallèles et établissent que

la concurrence entre le groupe Coracle/Yurt et Crumbs permet d'organiser les domaines membranaires des cellules épithéliales [7].

### Conclusion

Les données tirées des publications récentes convergent pour établir qu'une dynamique temporelle existe dans les mécanismes qui régissent la polarité épithéliale au cours de la maturation épithéliale chez la drosophile (Figure 2). Ces observations sont importantes puisque la perte de polarité épithéliale chez la drosophile et chez la souris est suffisante pour déclencher la formation de tumeurs [8, 9]. Il a également été démontré que l'expression de plusieurs protéines qui concourent au maintien du phénotype polarisé des cellules épithéliales est diminuée dans divers types de tumeurs chez l'Homme [10]. Ces observations ont suscité l'intérêt de nombreux chercheurs qui s'affairent depuis lors à mieux comprendre les mécanismes moléculaires orchestrant la polarité épithéliale. ♦

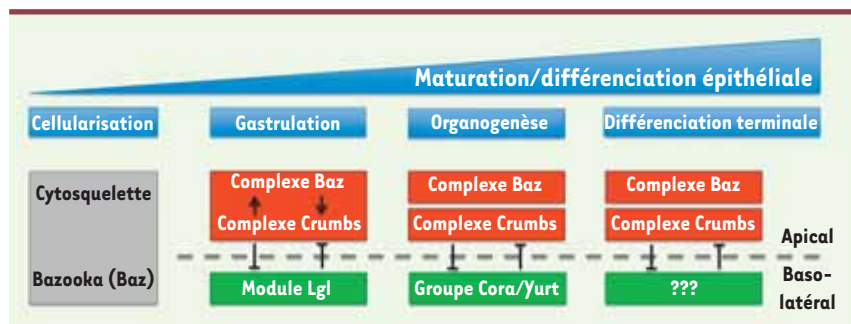
### Identification of novel polarity proteins revealed the temporal regulation of the epithelial phenotype

#### CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Tepass U, Tanentzapf G, Ward R, Fehon R. Epithelial cell polarity and cell junctions in Drosophila. *Annu Rev Genet* 2001 ; 35 : 747-84.
2. Tepass U, Theres C, Knust E. Crumbs encodes an EGF-like protein expressed on apical membranes



**Figure 2.** Modèle montrant l'interaction fonctionnelle entre les régulateurs de la polarité épithéliale durant l'embryogenèse chez la drosophile. Au cours de la cellularisation, les premiers signaux de polarisation sont donnés par les jonctions adhérentes, le cytosquelette et la protéine Bazooka. Lors de l'établissement des premiers épithéliums polarisés et de la gastrulation, les complexes apicaux Crumbs et Bazooka établissent des interactions fonctionnelles antagonistes avec les protéines latérales du module Lgl bien qu'elles entretiennent entre elles un certain degré de coopération. Ces interactions permettent la mise en place et la ségrégation du domaine apical et du domaine basolatéral. Par la suite, lors de l'organogenèse, le maintien du domaine basolatéral est assuré par le groupe Coracle/Yurt qui limite l'activité du déterminant apical Crumbs. Lors de la différenciation terminale des cellules épithéliales, la stabilité du domaine basolatéral exige la mise en jeu de protéines encore à découvrir.

tionnelles antagonistes avec les protéines latérales du module Lgl bien qu'elles entretiennent entre elles un certain degré de coopération. Ces interactions permettent la mise en place et la ségrégation du domaine apical et du domaine basolatéral. Par la suite, lors de l'organogenèse, le maintien du domaine basolatéral est assuré par le groupe Coracle/Yurt qui limite l'activité du déterminant apical Crumbs. Lors de la différenciation terminale des cellules épithéliales, la stabilité du domaine basolatéral exige la mise en jeu de protéines encore à découvrir.

of Drosophila epithelial cells and required for organization of epithelia. *Cell* 1990 ; 61 : 787-99.

- Wodarz A, Hinz U, Engelbert M, Knust E. Expression of crumbs confers apical character on plasma membrane domains of ectodermal epithelia of Drosophila. *Cell* 1995 ; 82 : 67-76.
- Bilder D, Schober M, Perrimon N. Integrated activity of PDZ protein complexes regulates epithelial polarity. *Nat Cell Biol* 2003 ; 5 : 53-8.
- Tanentzapf G, Tepass U. Interactions between the crumbs, lethal giant larvae and bazooka pathways in epithelial polarization. *Nat Cell Biol* 2003 ; 5 : 46-52.
- Laprise P, Beronja S, Silva-Gagliardi NF, et al. The FERM protein Yurt is a negative regulatory component of the Crumbs complex that controls epithelial polarity and apical membrane size. *Dev Cell* 2006 ; 11 : 363-74.
- Laprise P, Lau KM, Harris KP, et al. Yurt, Coracle, Neurexin IV and the Na(+),K(+)-ATPase form a novel group of epithelial polarity proteins. *Nature* 2009 ; 459 : 1141-5.
- Bilder D. Epithelial polarity and proliferation control: links from the Drosophila neoplastic tumor suppressors. *Genes Dev* 2004 ; 18 : 1909-25.
- Zhan L, Rosenberg A, Bergami KC, et al. Dereglulation of scribble promotes mammary tumorigenesis and reveals a role for cell polarity in carcinoma. *Cell* 2008 ; 135 : 865-78.
- Dow LE, Humbert PO. Polarity regulators and the control of epithelial architecture, cell migration, and tumorigenesis. *Int Rev Cytol* 2007 ; 262 : 253-302.



28 janvier 2010 - 224 pages -  
61 figures - 51 tableaux  
Prix public TTC : 39 €

## Hémodialyse de suppléance - 2<sup>e</sup> éd.

N.K. MAN, M. TOUAM ET P. JUNGERS

Médecine-Sciences  
Flammarion

L'hémodialyse, premier traitement substitutif de l'insuffisance rénale chronique en France, a bénéficié ces dernières années de progrès considérables.

L'hémodialyse de suppléance a désormais pour ambition de préserver la qualité de vie des patients et de leur permettre de mener une vie proche de la normale.

Cet ouvrage, volontairement concis et néanmoins très complet, est illustré de nombreux tableaux et illustrations qui rendent la compréhension du texte aisée.

Il s'adresse en priorité aux néphrologues, aux étudiants en cours de spécialisation et aux infirmières et techniciens des unités d'hémodialyse et de néphrologie. Il sera également utile aux hémodialysés eux-mêmes dont le souhait légitime est de disposer d'une information simple et d'actualité sur un traitement qui les concerne au premier chef.

En vente chez votre libraire spécialisé, par correspondance ou sur notre site [www.medecine.lavoisier.fr](http://www.medecine.lavoisier.fr)

Bon de commande à retourner complété à : LAVOISIER SAS - 14, rue de Provigny - 94236 CACHAN Cedex

<b>Hémodialyse de suppléance - 2<sup>e</sup> éd. : 39 € TTC</b> (+ 7 € de participation aux frais de port par exemplaire) soit 46 €.		Quantité	(*France métropolitaine, Suisse, UE. Autres nous consulter) Je joins mon règlement à la commande : Montant total de : _____ € Chèque bancaire ou postal payable en France à l'ordre de LAVOISIER SAS (Une facture acquittée sera jointe au colis)
Au-delà de 60 €, frais de port offerts* si paiement joint à la commande.			
Carte bancaire n° :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Date d'expiration : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Les 3 derniers chiffres situés au dos de votre carte bancaire :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Nom / Prénom : .....
Fonction / spécialité :	Adresse :		.....
Code postal :	Ville :	Tél. :	E-mail : .....

Date et signature obligatoire :

Ces renseignements pourront figurer sur un fichier informatique. Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.