

**Matrice extracellulaires :
renouvellement, liaison avec les
cellules**

matrice extracellulaire : généralités

Présentes dans tous les tissus

Tissus riches en MEC :

os

cartilage

Synthétisée par c. mésenchymateuses :

Cellules stromales = précurseur

fibroblastes

fibroblastes spécialisés :

ostéoblastes

chondrocytes

Composée de : protéoglycannes

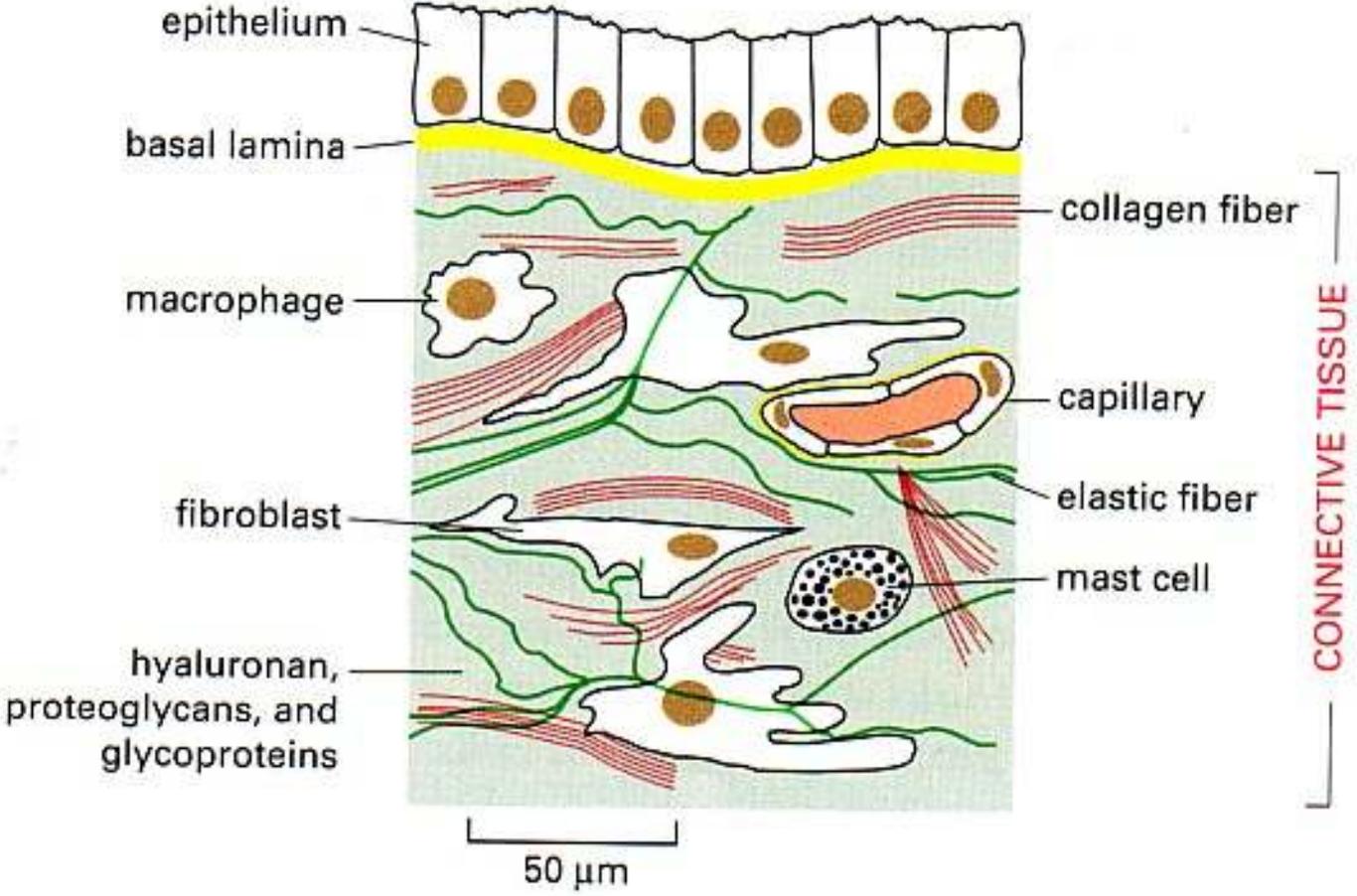
protéines fibreuses :

structurales = collagène et élastine

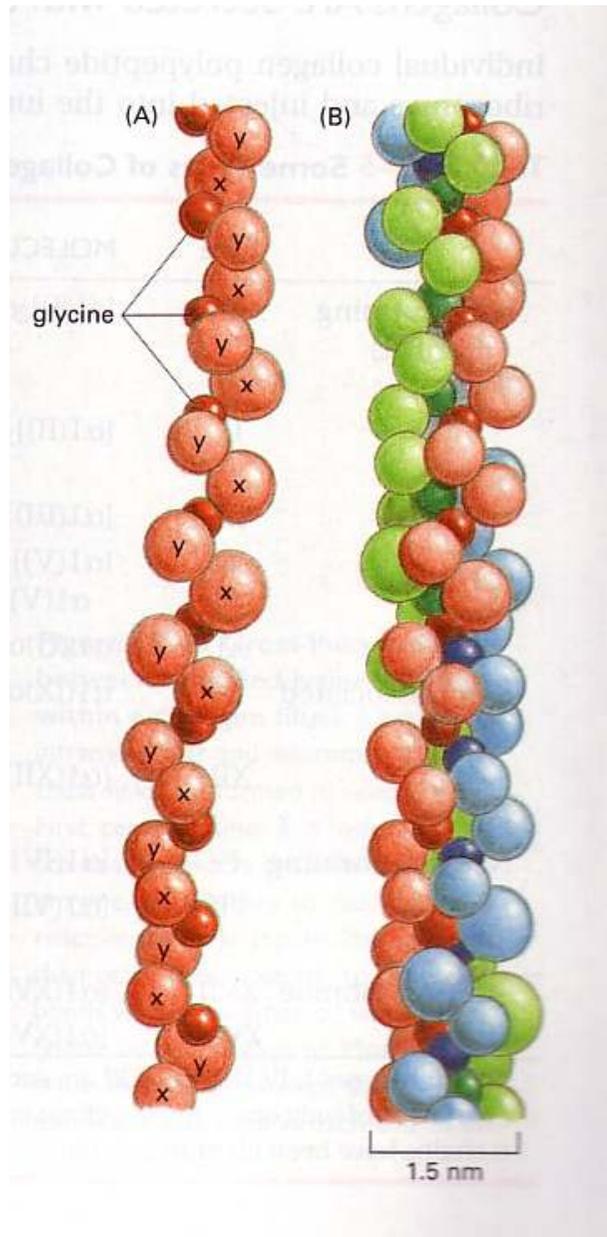
adhésive = fibronectine et cie

Rôle de stockage de facteurs de croissance

Composition matrice extracellulaire



collagène



Trois chaînes polypeptidiques enroulées en hélice dans une partie de la molécule

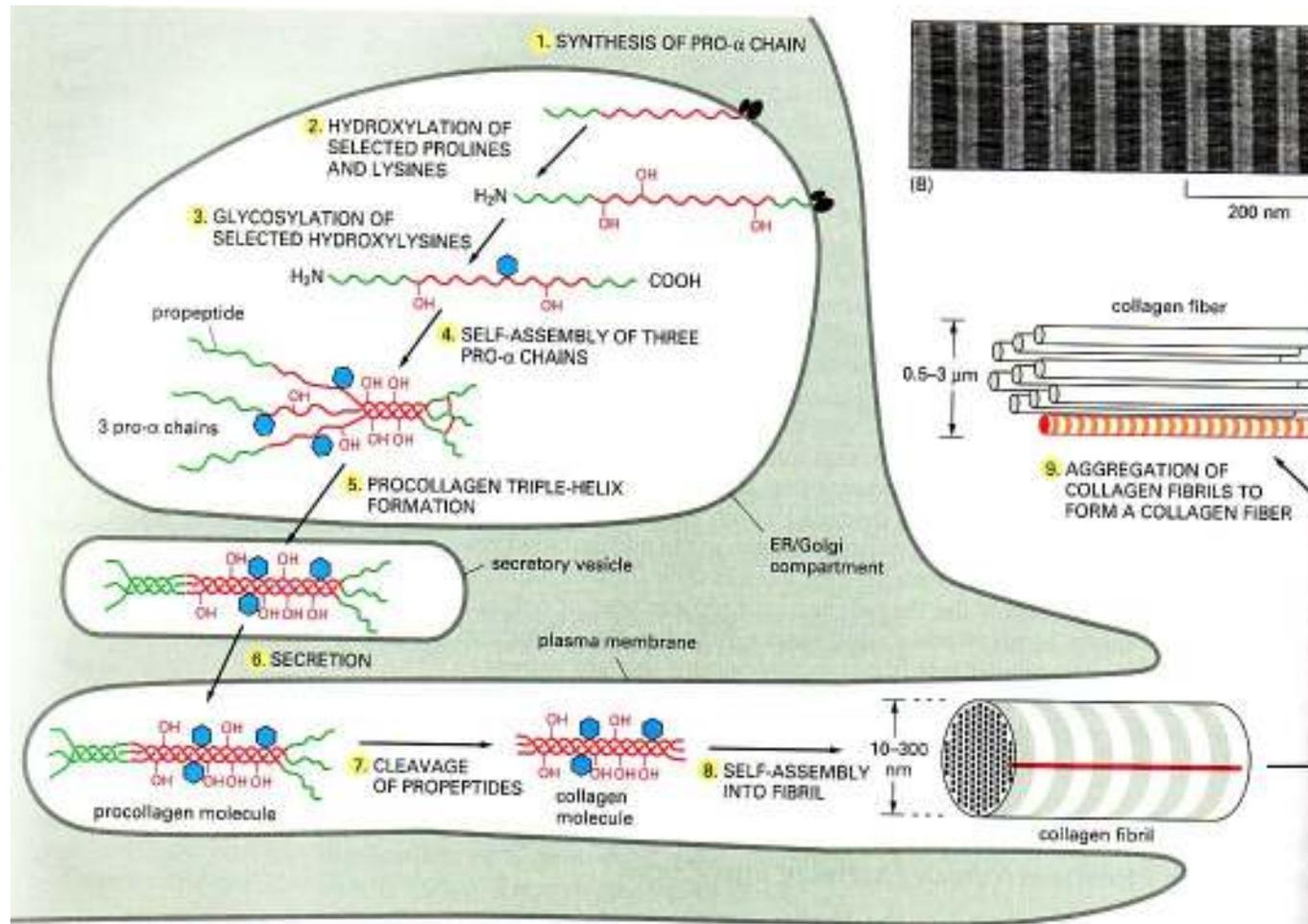
Rôle important de la glycine

Hétéro ou homo trimères

Modification post traductionnelles (hydroxylation Et glycosylation) avant la formation de la tripe hélice

Clivage des pro peptides après la formation de l'hélice et avant la formation de fibrille

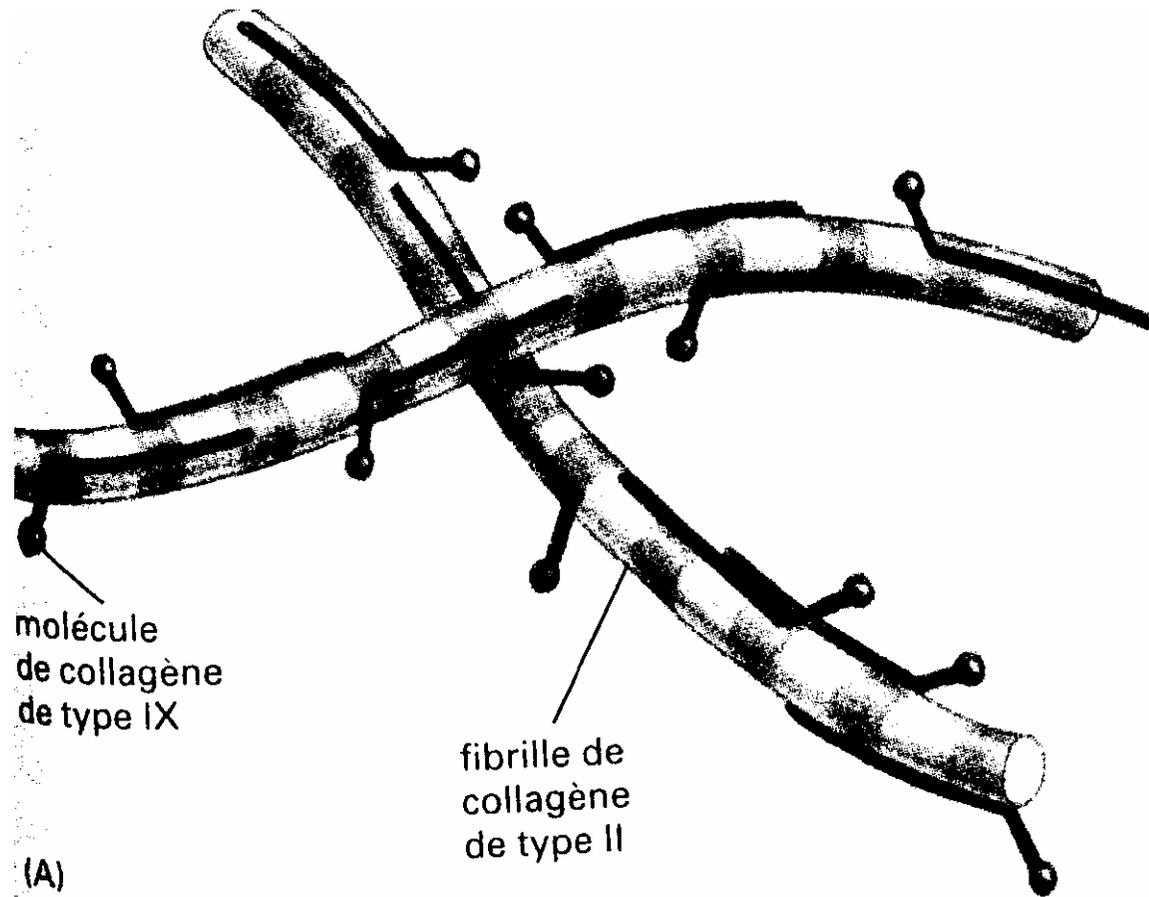
Synthèse du collagène



STRUCTURE DES COLLAGENES

- Les molécules peuvent se grouper en fibres = collagènes fibrillaires
 - majeurs (I,II, III)
 - mineurs (V,XI)
- Les collagènes non fibrillaires
 - s'associent aux fibrillaires (IX,X XII)
 - forment des réseaux (IV,VII)

cartilage



Collagène non fibrillaire (IX)
associé à un
Collagène fibrillaire majeur (II)

Les différents collagènes

Tableau 19-4 Quelques types de collagène et leurs propriétés

	Type	Formule moléculaire	Forme polymérisée	Distribution tissulaire
EN FIBRILLES (FIBRILLAIRE)	I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	fibrille	os, peau, tendon, ligaments, cornée, organes internes (compte pour 90 p. cent du collagène du corps)
	II	$[\alpha 1(II)]_3$	fibrille	cartilage, disques intervertébraux, notocorde, humeur vitrée de l'œil
	III	$[\alpha 1(III)]_3$	fibrille	peau, vaisseaux sanguins, organes internes
ASSOCIÉ AUX FIBRILLES	V	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$	fibrille (avec type I)	comme pour le type I
	XI	$\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)\alpha 3(XI)$	fibrille (avec type II)	comme pour le type II
	IX	$\alpha 1(IX)\alpha 2(IX)\alpha 3(IX)$ avec fibrilles de type II	association latérale	cartilage
	XII	$[\alpha 1(XII)]_3$ avec quelques fibrilles de type I	association latérale	tendons, ligaments, quelques autres tissus
EN RÉSEAU	IV	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$	réseau en feuillet	lame basale
	VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	fibrilles d'ancrage	sous les épithéliums squameux stratifiés

Notez que les types I, IV, V et XI sont chacun composés de 2 ou 3 types de chaîne α , alors que les types II, III, VII et XII sont chacun composés de type unique de chaîne α . Neuf types de collagène seulement sont représentés, mais environ 15 types de collagène et environ 25 types de chaîne α ont été définis jusqu'ici.

PATHOLOGIES DES COLLAGENES

- Mutation dans la séquence codante d'un collagène → maladies génétiques rares. Génotypage difficile
- Mutation dans la séquence codante du **collagène I** = maladie de Lobstein. Phénotype uniquement osseux.
- Mutation dans la séquence codante du **collagène II** = arthroses à début précoce + dysplasies + myopie
- Mutation du **collagène III** = Ehlers-Danlos :
 - Peau fragile (fine, ecchymoses)
 - Rupture des organes (colon, uterus)
 - Anévrismes vasculaires

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF 220 INDEX PATIENTS AND 199 RELATIVES WITH EHLERS–DANLOS SYNDROME TYPE IV.*

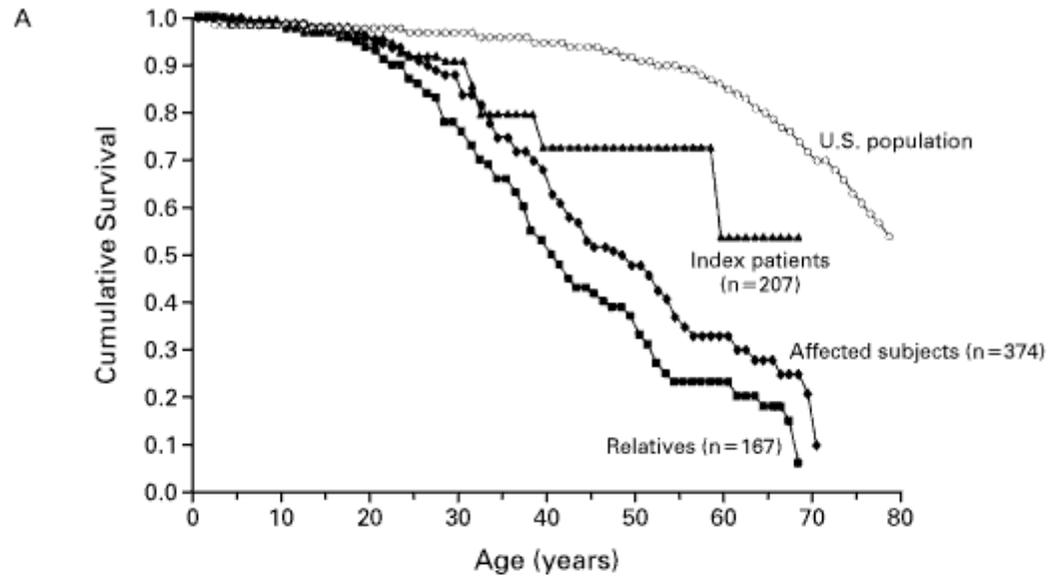
CHARACTERISTIC	ALL SUBJECTS (N=419)	MALE SUBJECTS (N=215)	FEMALE SUBJECTS (N=204)
Index patients — no. (%)	220	120 (54.5)	100 (45.5)
Relatives — no. (%)	199	95 (47.7)	104 (52.3)
Mean age at ascertainment — yr†	28.7±14.8	28.0±15.0	29.3±14.5
Index patients	24.9±13.0	25.1±13.5	24.7±12.4
Relatives	33.3±15.6‡	32.4±17.0‡	35.0±15.2‡
Family history of the disease in the index patients — no. (%)			
Yes	84 (38.2)	39	45
No	91 (41.4)	54	37
Unknown	45 (20.5)	27	18
Age at first complication in index patients — yr	23.5±11.1	23.9±10.9	22.8±11.4
No. of patients with data available	136	84	52
Type of first complication in index patients			
Arterial dissection or rupture			
Age — yr	24.6±11.0	24.8±11.4	24.7±10.1
No. of patients with data available	89	60	29
Gastrointestinal rupture			
Age — yr	20.6±11.0§	21.3±9.3	19.8±12.9
No. of patients with data available	41	20	21
Organ rupture			
Age — yr	28.0±7.5	28.5±8.2	27.0±8.5
No. of patients with data available	6	4	2

*Plus–minus values are means ±SD.

†The analysis included 207 index patients and 167 relatives.

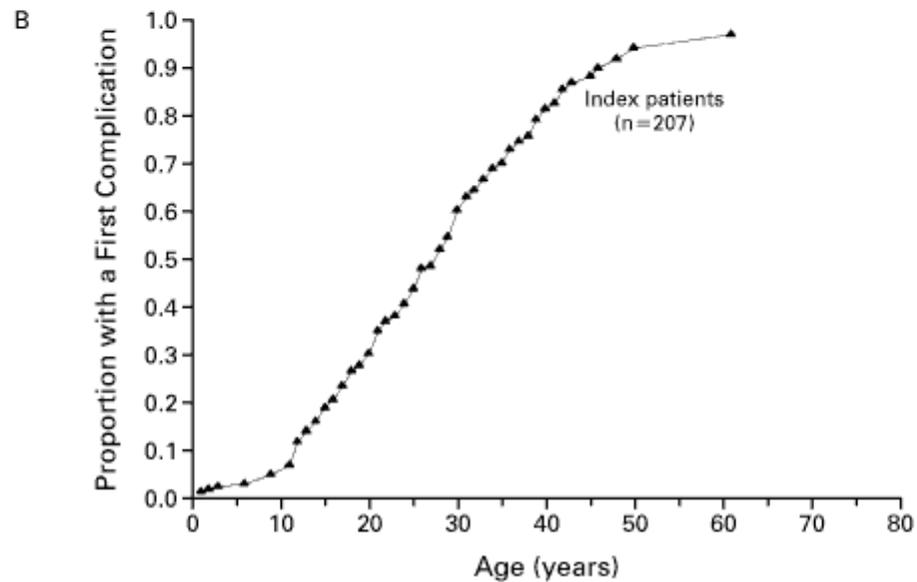
‡P<0.001 for the comparison with index patients.

§P<0.03 for the comparison with index patients with arterial complications.



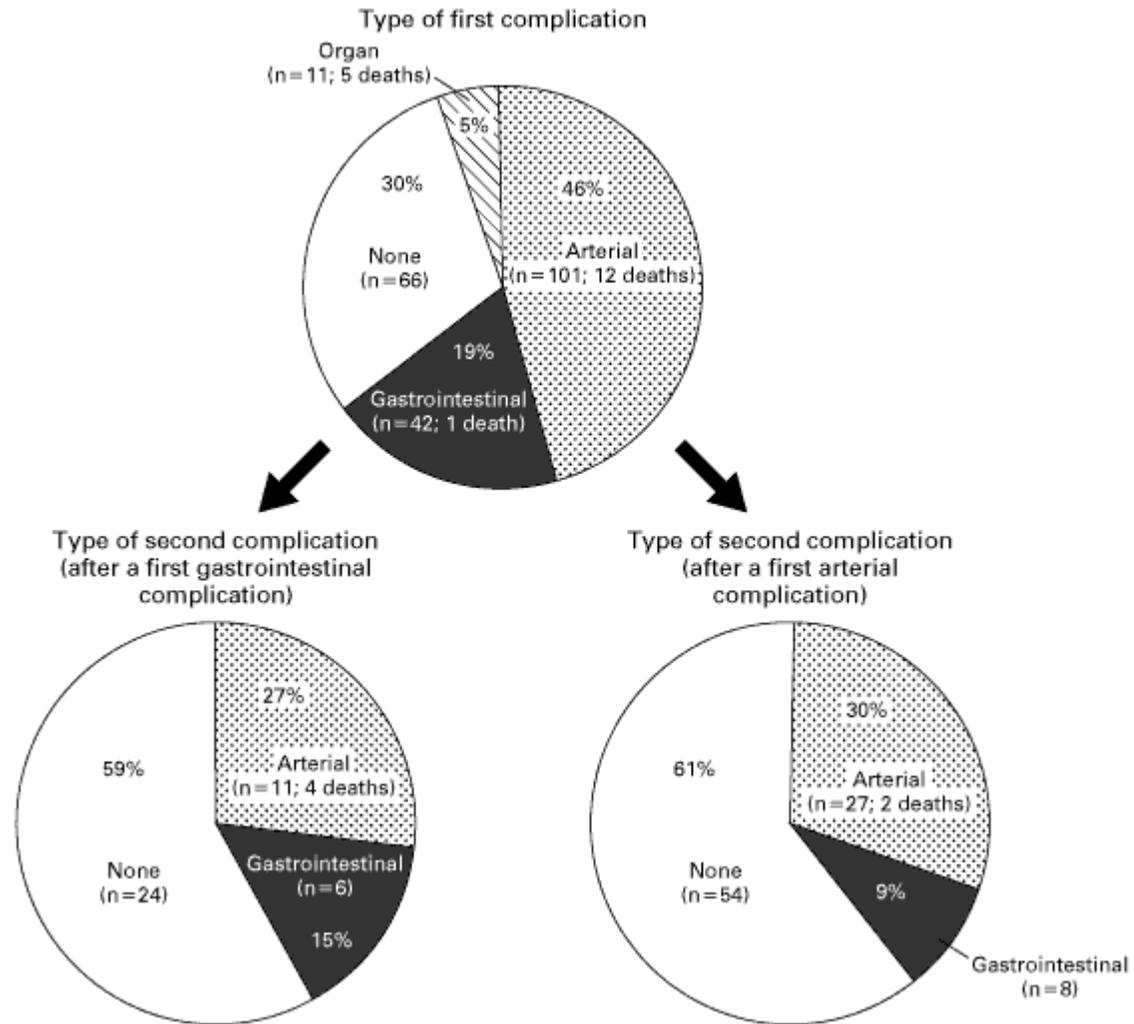
No. AT RISK

Index patients	207	188	130	76	25	10	4	1
Relatives	167	158	138	103	56	23	10	5

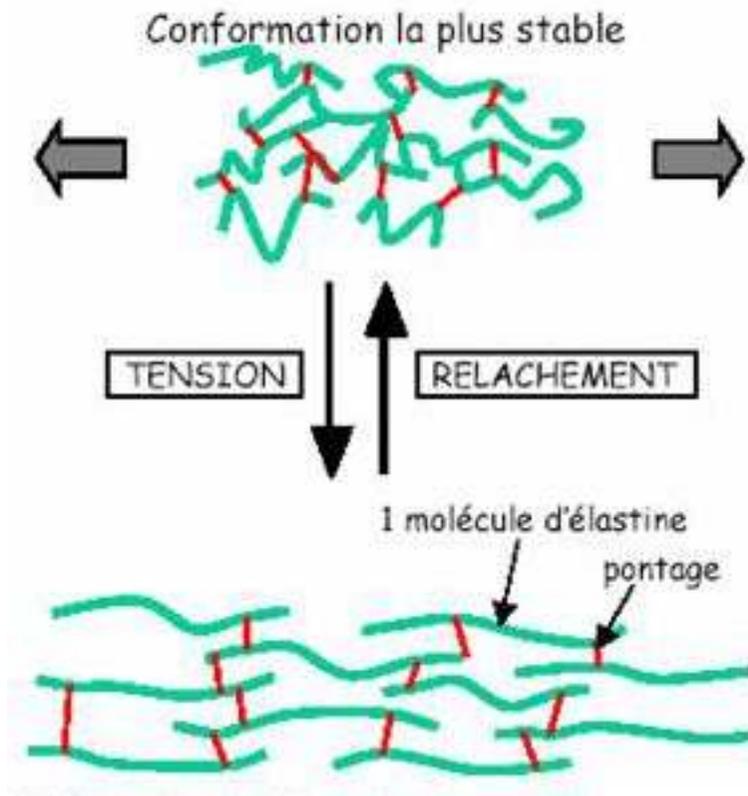


No. AT RISK

207	181	118	65	17	3	1	0
-----	-----	-----	----	----	---	---	---



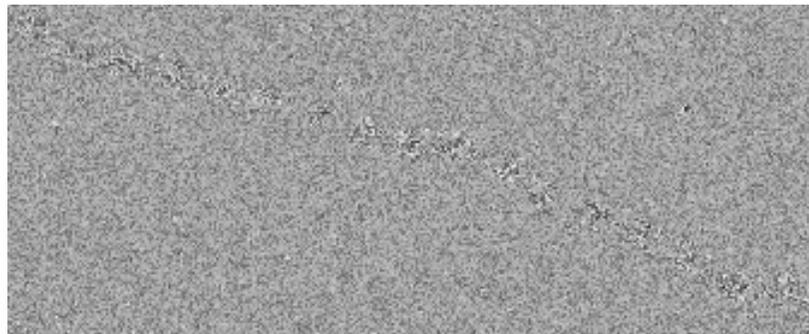
Fibre élastique



Elastine : protéine fibreuse
Riche en proline
Liaisons de pontage entre
les différentes molécules

Fibre élastique

- La fibre élastique = noyau d'élastine entourée d'un manchon de microfibrilles de 10 nm de diam.
- Les microfibrilles son formées de glycoprotéines (fibrilline) et peuvent exister dans les MEC indépendamment de l'élastine



SYNDROME DE MARFAN

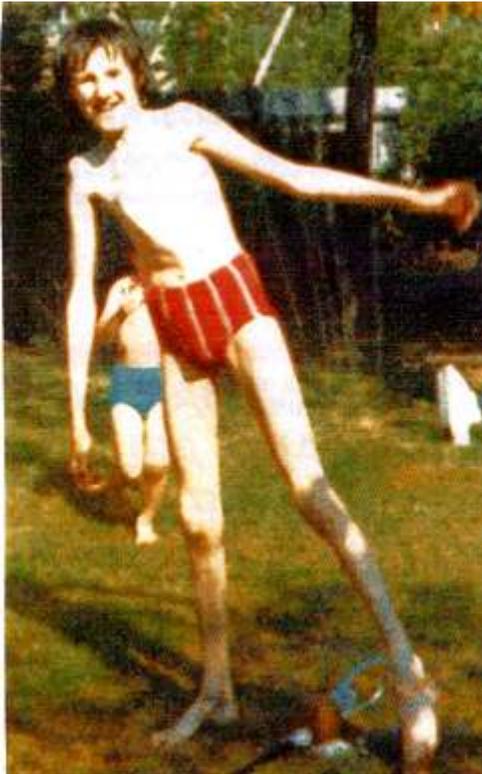


Amenophis 4



Lincoln

Syndrome de Marfan



SYNDROME DE MARFAN

Due à des mutations dans le gène de la fibrilline

Incidence 1/10 000

Allongement excessif et gracilité des membres et des doigts

-Hyperextensibilité cutanée

Ectopie du cristallin

-Altération de la paroi des artères (média), anévrismes vasculaires

Fréquemment formes incomplètes

PROTEINES ADHESIVES

Médient l'adhésion entre la MEC et les cellules

Contiennent la séquence d'acides aminés

R = Arginine

G= Glycine

D= Acide aspartique

Elles ne sont pas spécifiques d'un tissu

Fibronectine

Vitronectine

Thrombospondine

Ténascine

Laminine : membranes basales

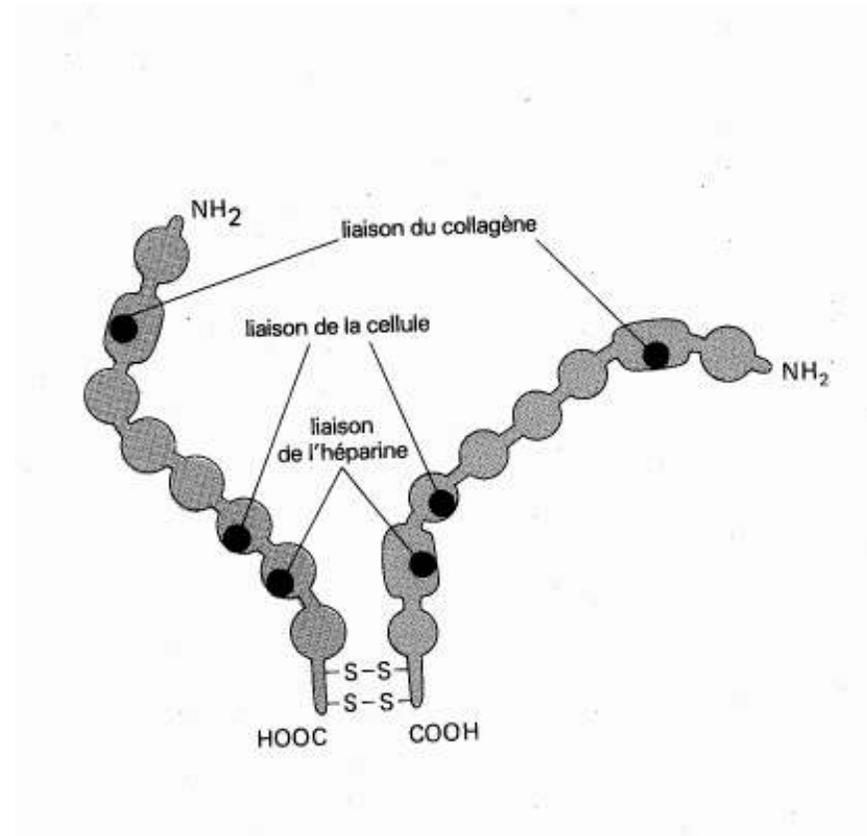
Fibronectine

Dimère de deux sous unités liées par un pont disulfure

Fomée de 3 modules répétés

Circulante : sécrétée par les hépathocytes

Matricelle : sécrétée par les fibroblastes



Contient plusieurs domaines d'adhésion:

-aux cellules (un RGD et l'autre pas)

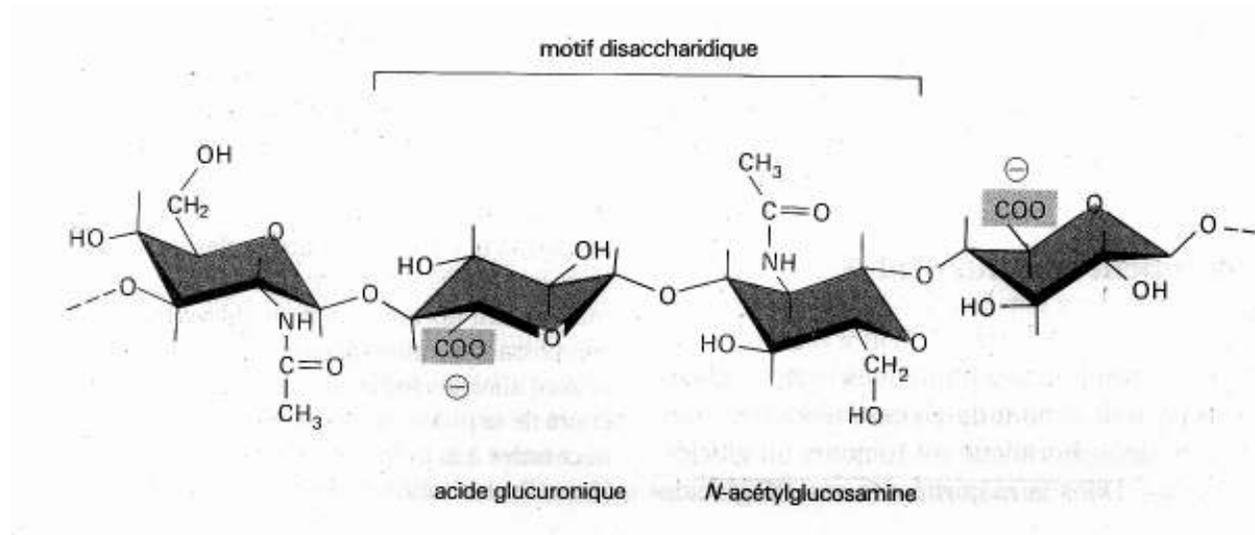
-aux autres molécules de la MEC : collagène, héparanes, fibrine

Protéoglycannes

Glycosaminoglycannes = chaîne polysaccharidique faite d'unités disaccharidiques répétitives

Forte charge négative (groupement sulfaté et carboxyle) donc elles attirent des ions Na^+ et absorption de grandes quantités d'eau

Particularité : structure très étirée → volume considérable → résistance



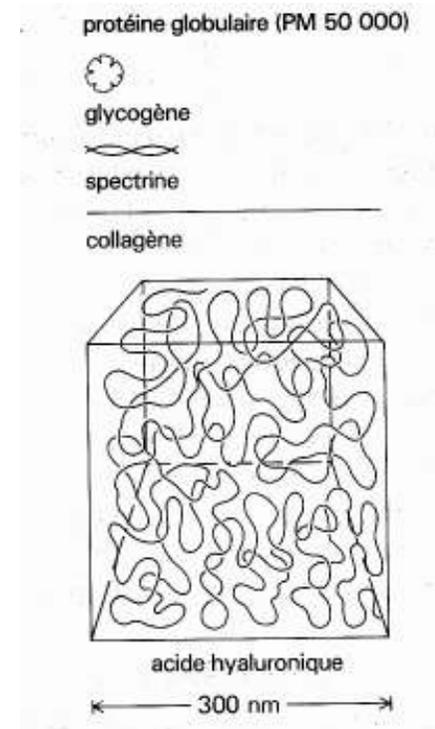
Acide hyaluronique

**Acide hyaluronique : particularité :
ubiquitaire, très long**

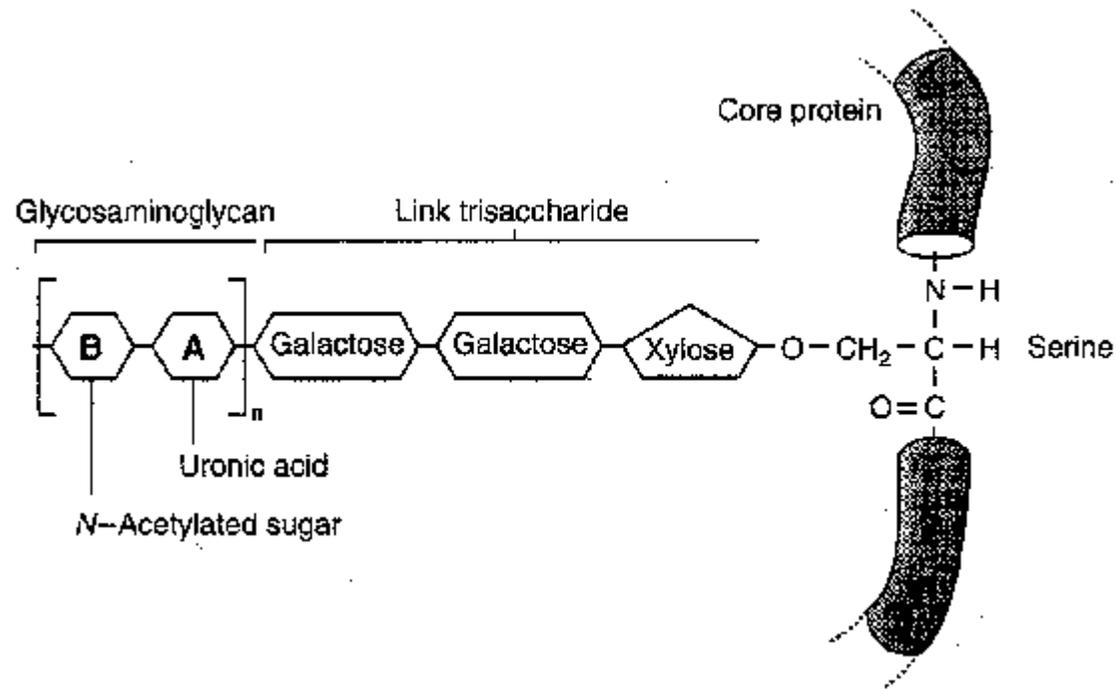
**non sulfaté, non lié aux protéines
très long (25 000 disaccharides)
disaccharides identiques**

Présent dans tous les tissus

**Remplissage des espaces permettant la
migration des cellules**

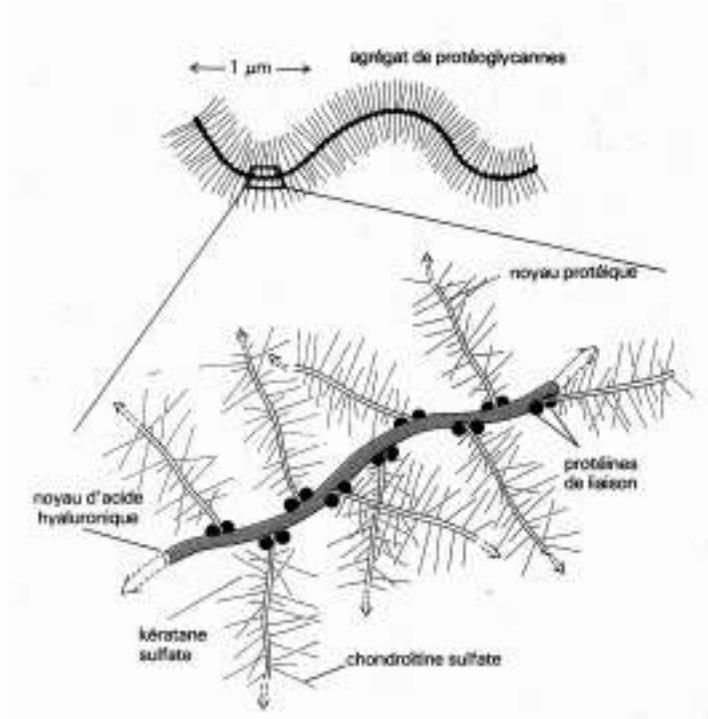


protéglycannes



Protéglycannes : liaison d'un ou plusieurs glycosaminoglycannes à un noyau protéique

Protéoglycannes



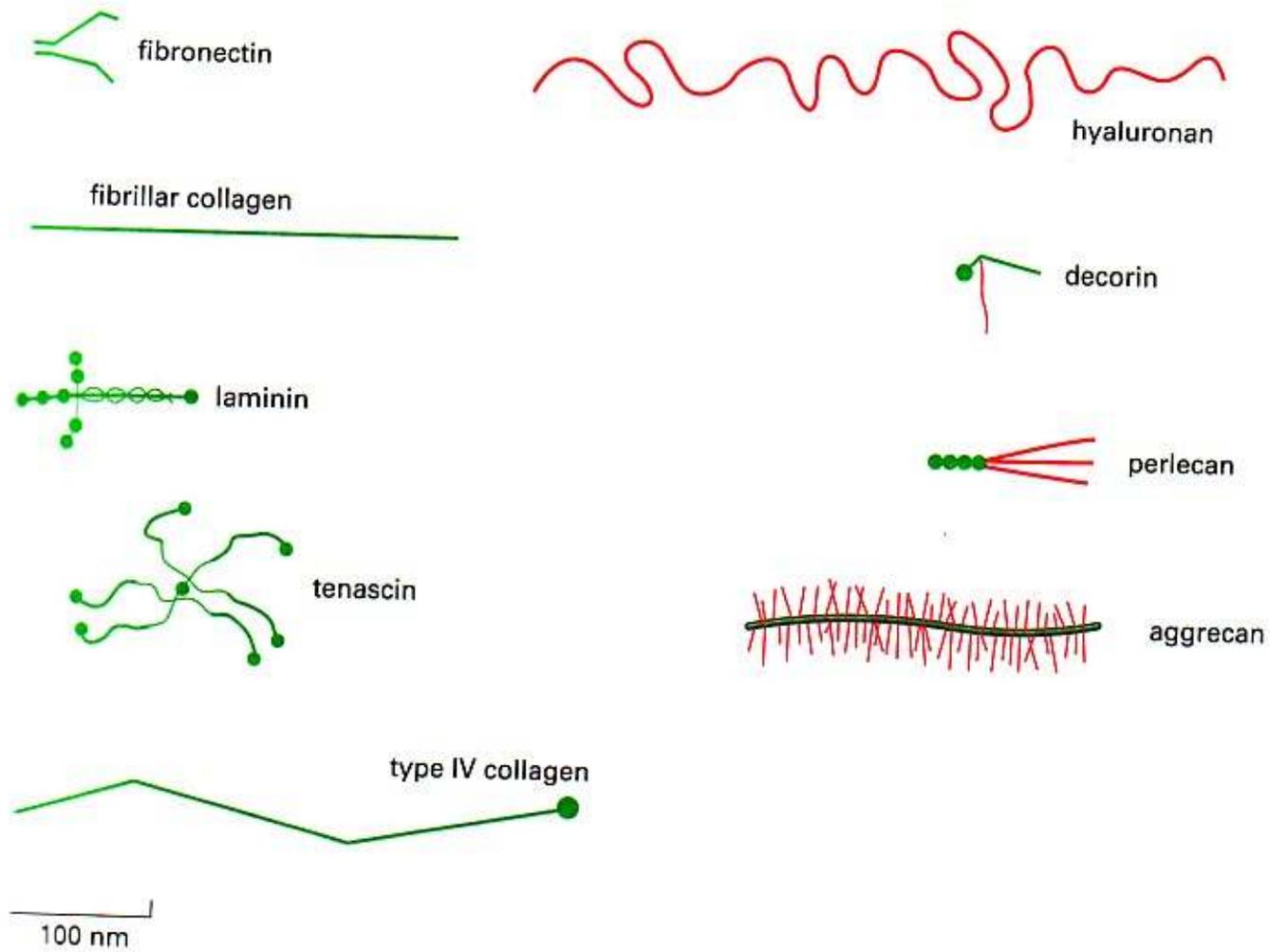
Plusieurs familles en fonction des glycosaminoglycannes

Taille très variable petit (décorine) ou gros (aggrécan)

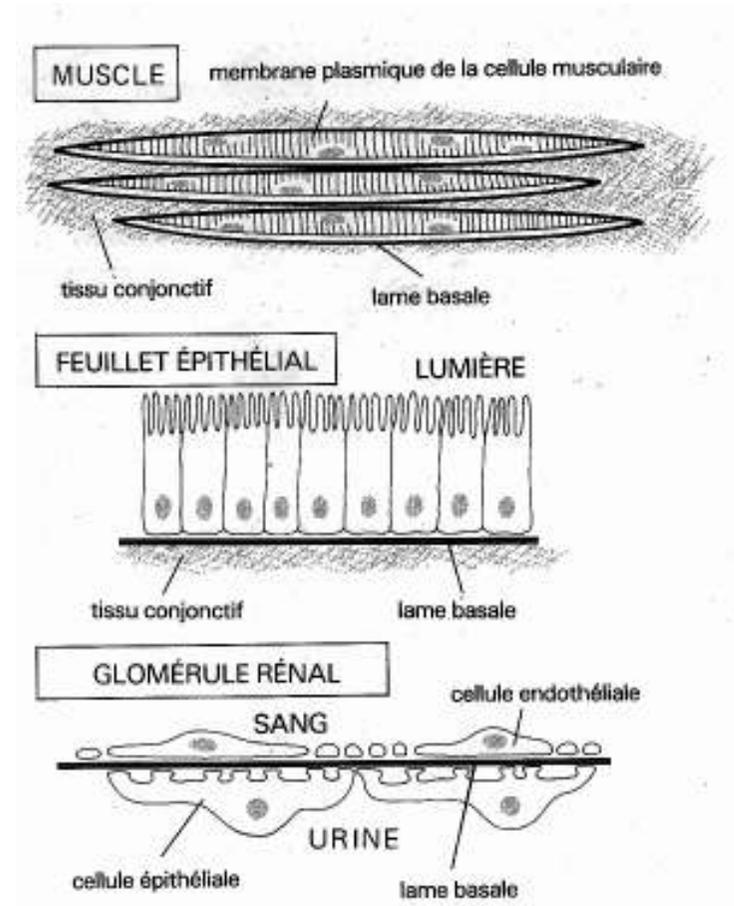
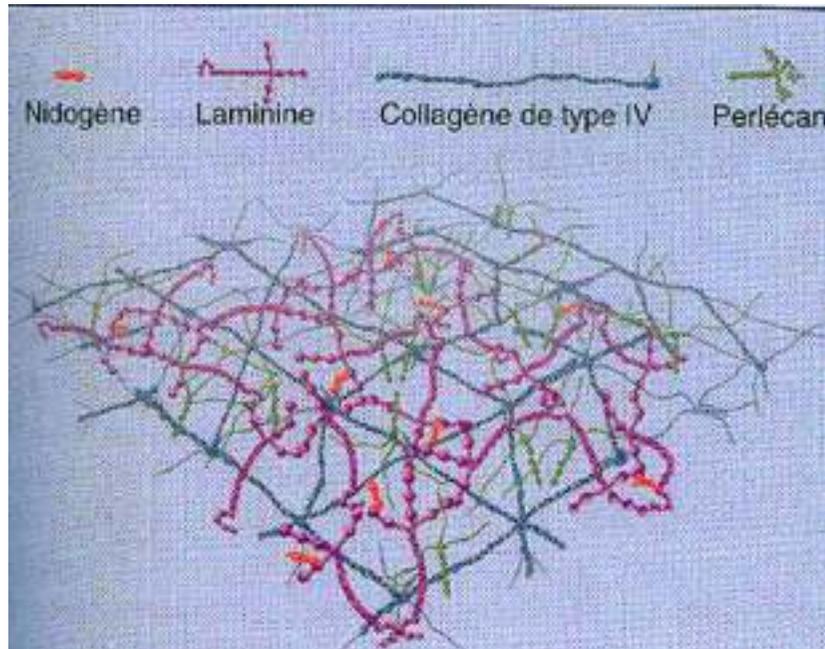
Protéoglycannes trans-membrannaires (syndécan..)

Liaison des facteurs de croissance dans la matrice et sur les membranes

Taille des molécules de la matrice



Lames basales



Lames basales : Pathologies

Tableau 31.4

MALADIES HÉRÉDITAIRES OU PHÉNOTYPES MUTANTS DES CONSTITUANTS DE LA LAME BASALE

Sous-unité protéique	Localisation	Maladie ou phénotype mutant
Collagène α 3IV	Nombreux tissus	Les autoanticorps humains entraînent un syndrome de Goodpasture avec insuffisance rénale.
Collagène α 5IV	Rein, muscle	La mutation chez l'homme entraîne un syndrome d'Alport avec insuffisance rénale.
Laminine α 1	Nombreux tissus	La mutation « nulle » chez la mouche est létale pendant l'embryogenèse.
Laminine α 2	Muscle, cœur	La mutation dy chez la souris entraîne une dystrophie musculaire.
Laminine γ 2	Épiderme	La mutation chez l'homme entraîne l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle de Herlitz.
Perlécane	Nombreux tissus	La mutation unc-52 chez le ver perturbe la fixation des myofilaments à la membrane.

Affection acquises (développement d'auto anticorps) ou héréditaires entraînant des manifestations essentiellement cutanées ou rénales

PROTEASES

- **Sécrétées sous forme de pro-enzyme inactive**
- **peuvent s'activer les unes les autres**
- **Présence constante d'un inhibiteur**
- **Système qui en physiologie est à l'équilibre**

<u>Protease</u>	<u>localisation</u>	<u>pH</u>	<u>Inhibiteur</u>
		<u>activité</u>	
Cathepsine	lysosomes	3-6	a2M
plasmine	Extra-c	7	PAI
metalloprotease	Extra-c	7	TIMP

Protéases: rôle en physiologie

Renouvellement normal des matrices

Réparation des plaies :

- «shedding» des molécules transmembranaires**
- clive les facteurs de croissance associés des protéines matricielles**
- clive directement les facteurs de croissance sécrétés sous forme de pro-peptides**

Protéases: rôle en physiologie et pathologie

Migration des leucocytes

clivage des composants de la matrice extracellulaire : clivage des molécules de la matrice, des intégrines, des cadhérines

Métastases

Destruction du cartilage dans les maladies inflammatoires

Angiogénèse : relargage du VEGF,

Cathepsines

le pH acide des endosomes clive le prodomaine et la protéase est active dans le lysosome où règne un pH acide

A l'état physiologique elles sont pas ou peu sécrétées : enzymes de dégradation intracellulaire

Maladie lysosomiales = "maladies de surcharges" dues à une absence de dégradation des protéines intracellulaires dans le lysosome et certaines par un mauvais routage des cathepsines

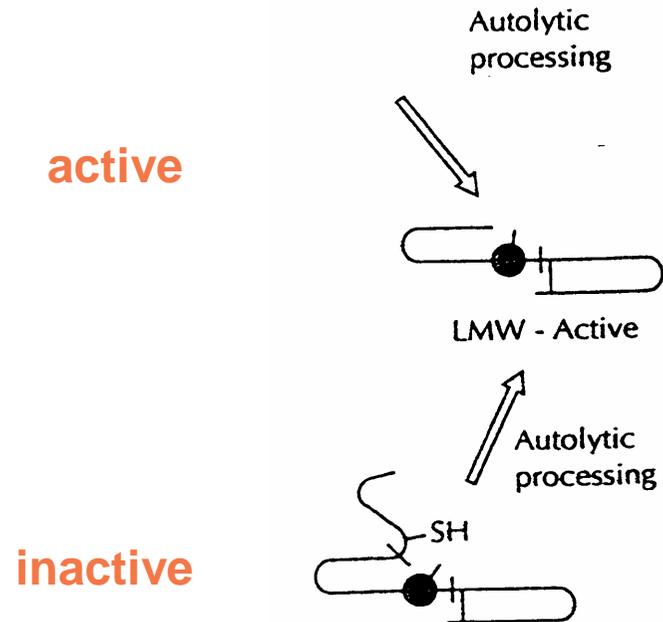
Métalloprotéases : fonctions

15 MMP différentes capables de dégrader tous les composants des matrices extra cellulaires

certaines sont liées à la membrane cellulaire : MT-MMP

nom	Substrats usuels	Autres substrats	Molécules activées
MMP1 Collagénase1	Collagène I,II, III, VII,X Agrégan, ténascine	Perlecan IGF-BP Pro-MMP1,2 Pro-TNFa	FGF actif IGF actif MMP1, 2,TNFa
MMP3 Stromélysine	Protéoglycans Collagène II,IV,V,IX lamines	Perlécane Décorines Plasminogène Pro-MMP1,3,7	TGFb FGF MMP1,3,7

Métalloprotéases : activation

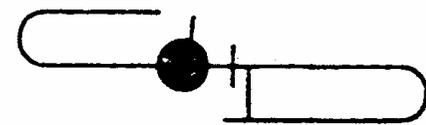


latence due à l'interaction du Zn ● avec une cystéine (SH) du prodomaine

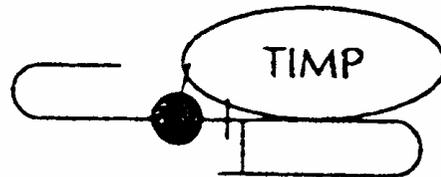
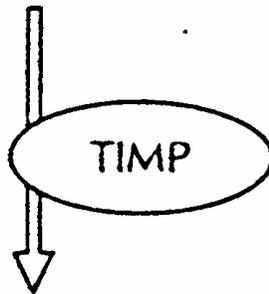
domaine catalytique qui contient un Zn.

prodomaine qui doit être clivé pour que la molécule soit active.

Métalloprotéases : inhibiteurs



HMW - Active



LMW - Active -
TIMP complex

**inhibée par les TIMP 1 et 2
(se lient aux MMP)**

Métalloprotéases : activation

-Activation par d'autres protéases (cascade) dans les matrices

Ex : dégradation des protéoglycannes du disque inter vertébral par macrophages activés :

MMP7 produite par le macrophage permet le »shedding« du TNFα membranaires → augmente la production et activation de MMP3 des chondrocytes → dégradation protéoglycannes

ou par les MT-MMP à la surface des cellules active les autres MMP

Contrôlée (induites ou réprimées) par les facteurs de croissance (inhibent) et cytokines (activent)

Sérines protéases : les activateurs du plasminogène

les activateurs du plasminogène convertissent le zymogène (plasminogène) en *plasmine*

-plasmine dégrade tous les composants de la matrice excepté le collagène natif et l'elastine

-Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI) prévient la conversion du plasminogène en plasmine. Stabilisé dans les matrices par la vitronectine

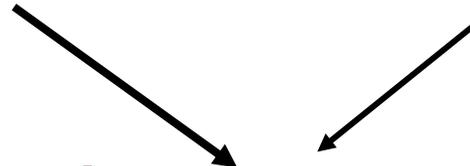
Activateurs du plasminogène

Pro-urokinase/récepteur



Urokinase (uPA)

Tissue plasminogène activator (tPA)



Plasminogène



Plasmine



PAI

Tissu plasminogène activateur

a) type tissulaire (tPA)

Circulant

Produit uniquement par les CEndothéliales

Activité déclenchée par la fibrine

Impliqué dans la dégradation du caillot

urokinase

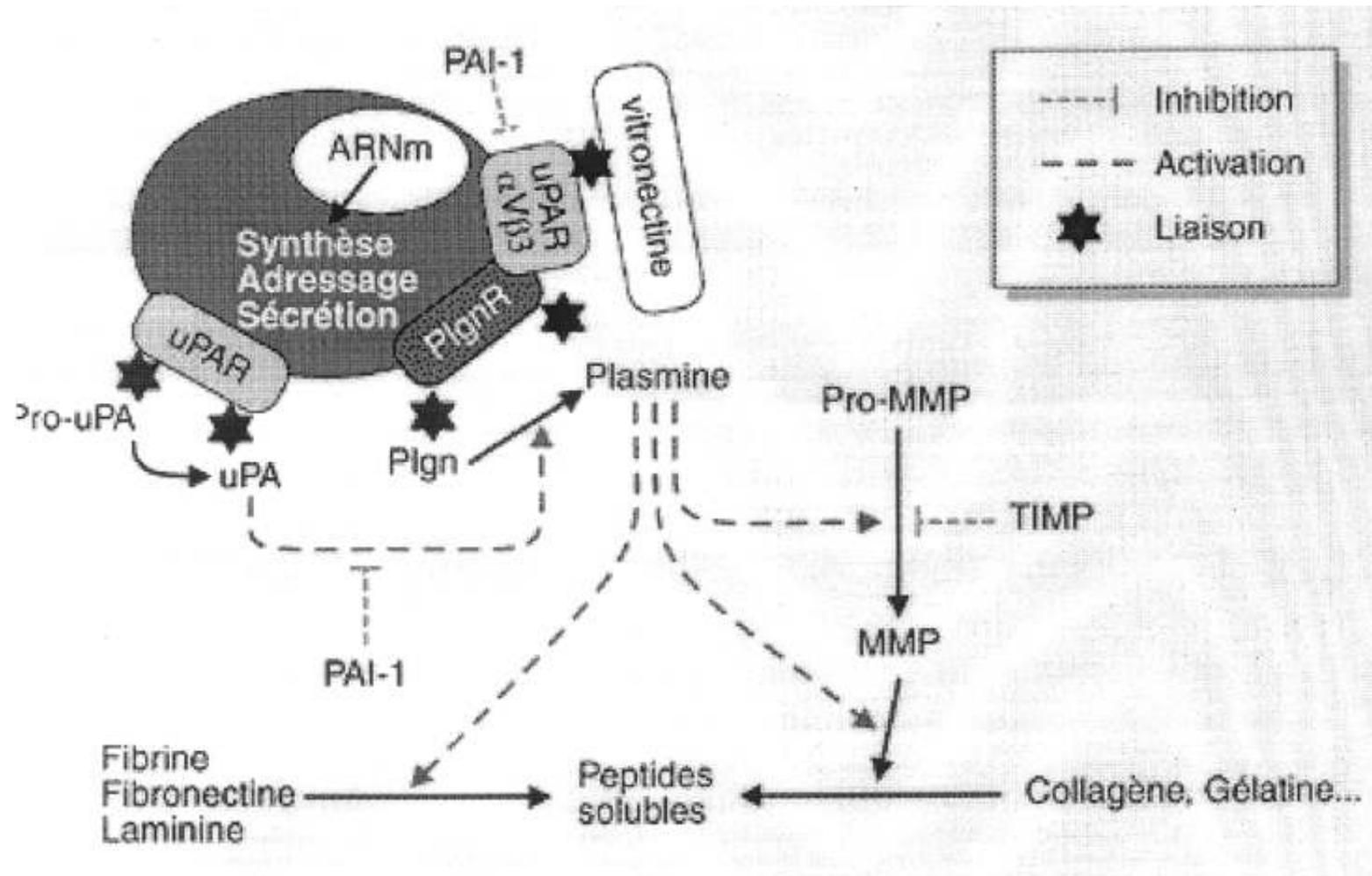
b) urokinase (uPA) sécrétés sous forme inactive (pro-uPA) par de nombreuses cellules

-uPA a un récepteur cellulaire spécifique uPAR

-La liaison au récepteur entraine l'activation de pro-uPA en uPA.

-uPA est régulé par les facteurs de croissance et des oncogènes

-uPAR interagit avec les intégrines et peut lier la vitronectine → rôle dans l'adhésion cellulaire



Liaison cellule matrice

intégrines

Intégrines : structure

Heterodimères

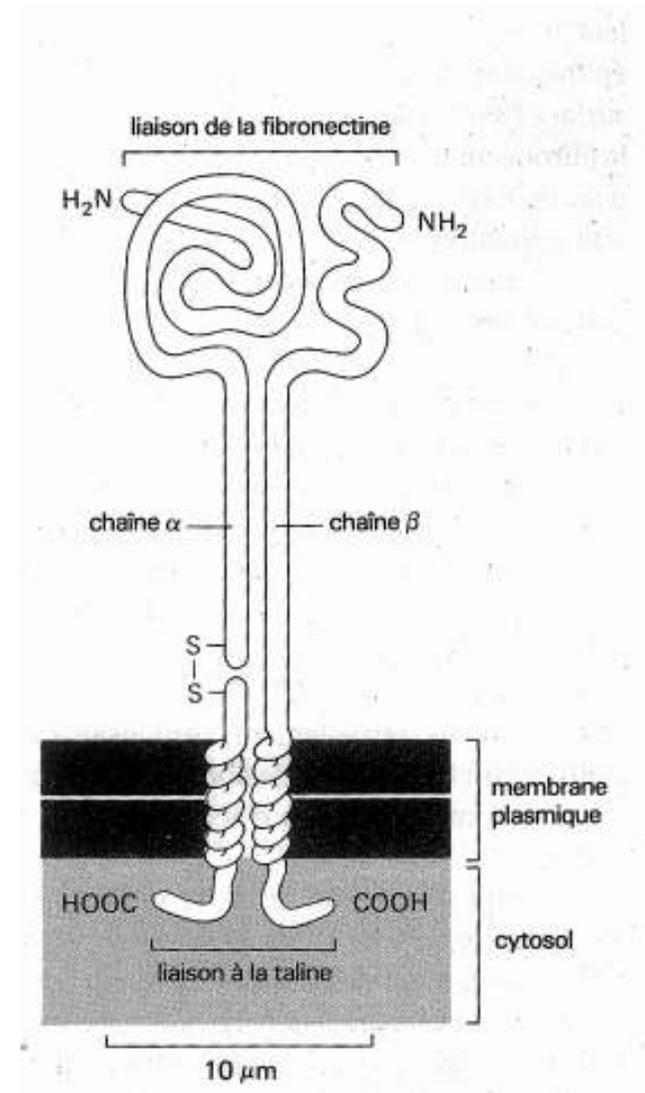
chaîne α 120 à 180 kD

chaîne β 90 à 110 kD

-Transmembranaire

Petit domaine cytoplasmique

-Adhérence des cellules à la matrice mais aussi adhérence inter cellulaire



Phénotype des mutations des intégrines

Invalidation des gènes des intégrines chez la souris

$\beta 1$	létale avant l'implantation
$\beta 2$	leucocytose, infections
$\beta 3$	hémorragie, ostéosclérose
$\beta 4$	décollement cutané
$\beta 5$	peu de modification du phénotype

INTEGRINES : LIAISON AVEC LE LIGAND EXTRA CELLULAIRE

- reconnaissent la séquence RGD dans les protéines adhésives ou d'autres motifs dans une protéine (DGEA pour le collagène)

- Pas de spécificité de substrat /intégrine

Collagène : $\alpha 1\beta 1, \alpha 2\beta 1, \alpha 3\beta 1, \alpha 9\beta 1, \alpha IIb2\beta 3$

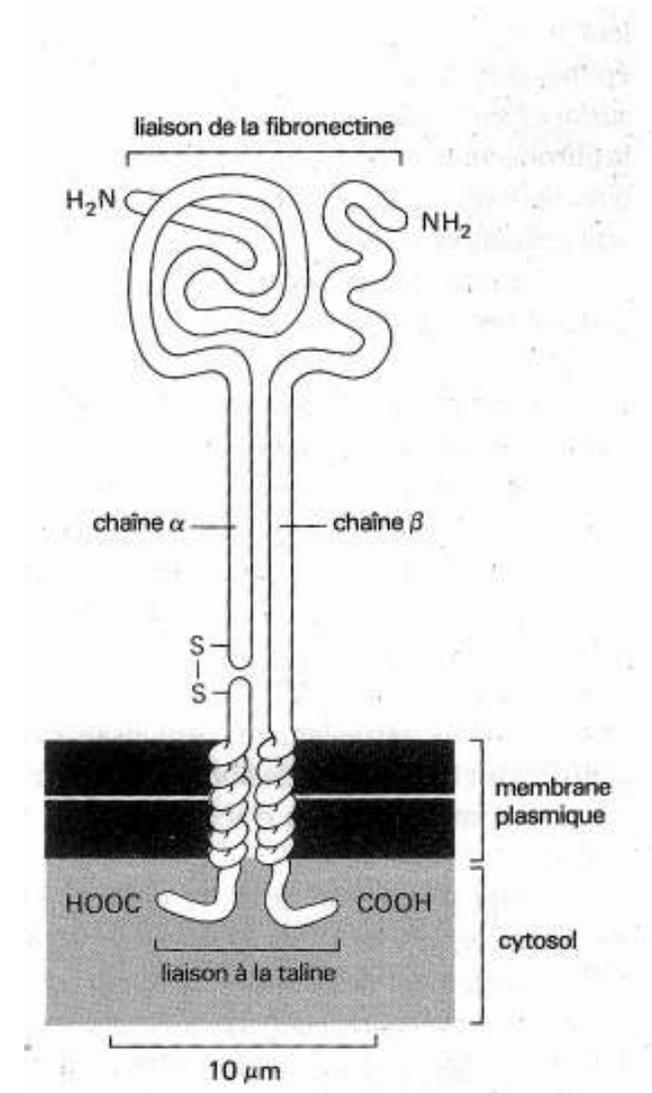
Fibronectine: $\alpha 2\beta 1, \alpha 3\beta 1, \alpha 4\beta 1, \alpha 4\beta 7$

Laminine : $\alpha 1\beta 1, \alpha 2\beta 1, \alpha 6\beta 1, \alpha 7\beta 1, \beta 4\alpha 6$

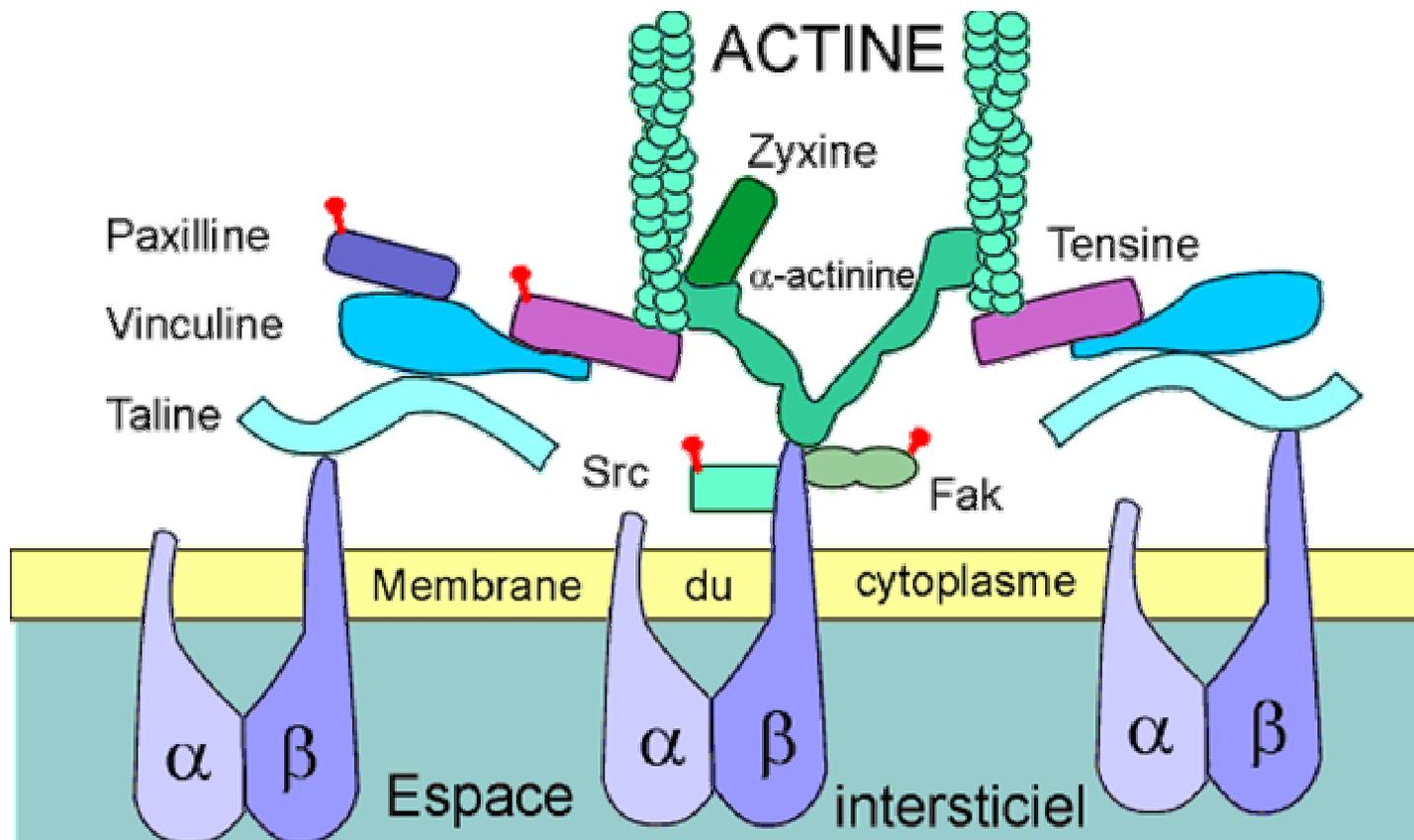
- affinité faible

-Action coopérative entre plusieurs intégrines et substrats

-domaine de liaison au ligand = 2 chaînes : α et β



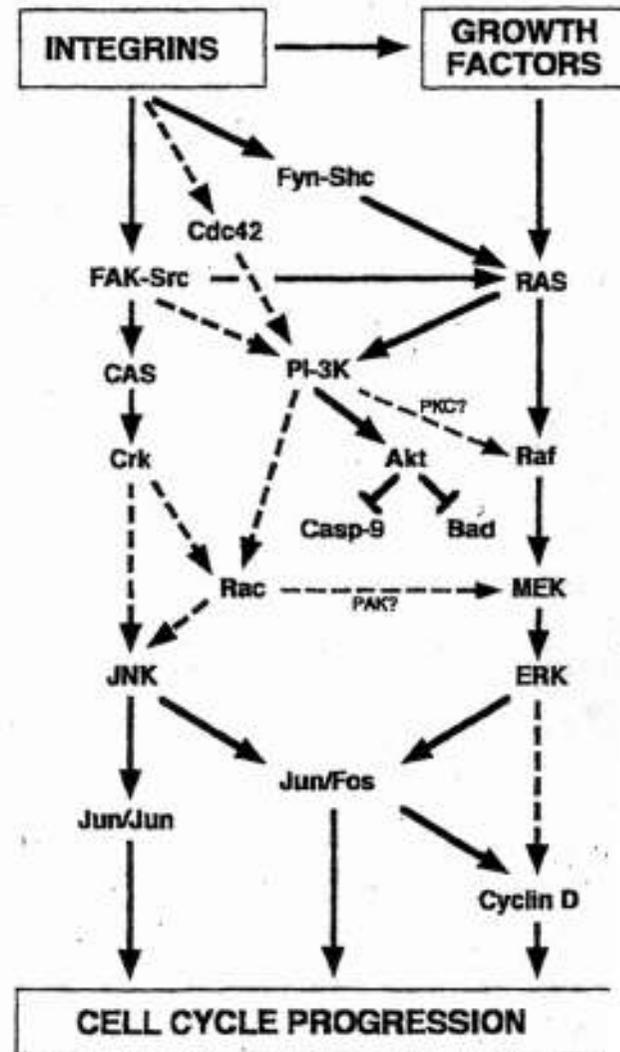
Intégrine : liaison du domaine intracellulaire



INTEGRINES : LIAISON DU DOMAINE CYTOPLASMIQUE

- La partie intracytoplasmique de la chaîne β est seule nécessaire à la transduction du signal.
- La liaison de l'intégrine à son ligand induit une vague de phosphorylation dans la plus part des cellules.
- Phosphorylation de FAK (Focal Adhesion Kinase) : tyrosine kinase qui a besoin d'être phosphorylée pour être active. Colocalise aux points d'adhésion focaux
- La thyrosine kinase p60src co-localise avec FAK et est activé par l'activation de FAK
- Conduit à l'activation de la voie des MAP kinases, PI3K et JUNK

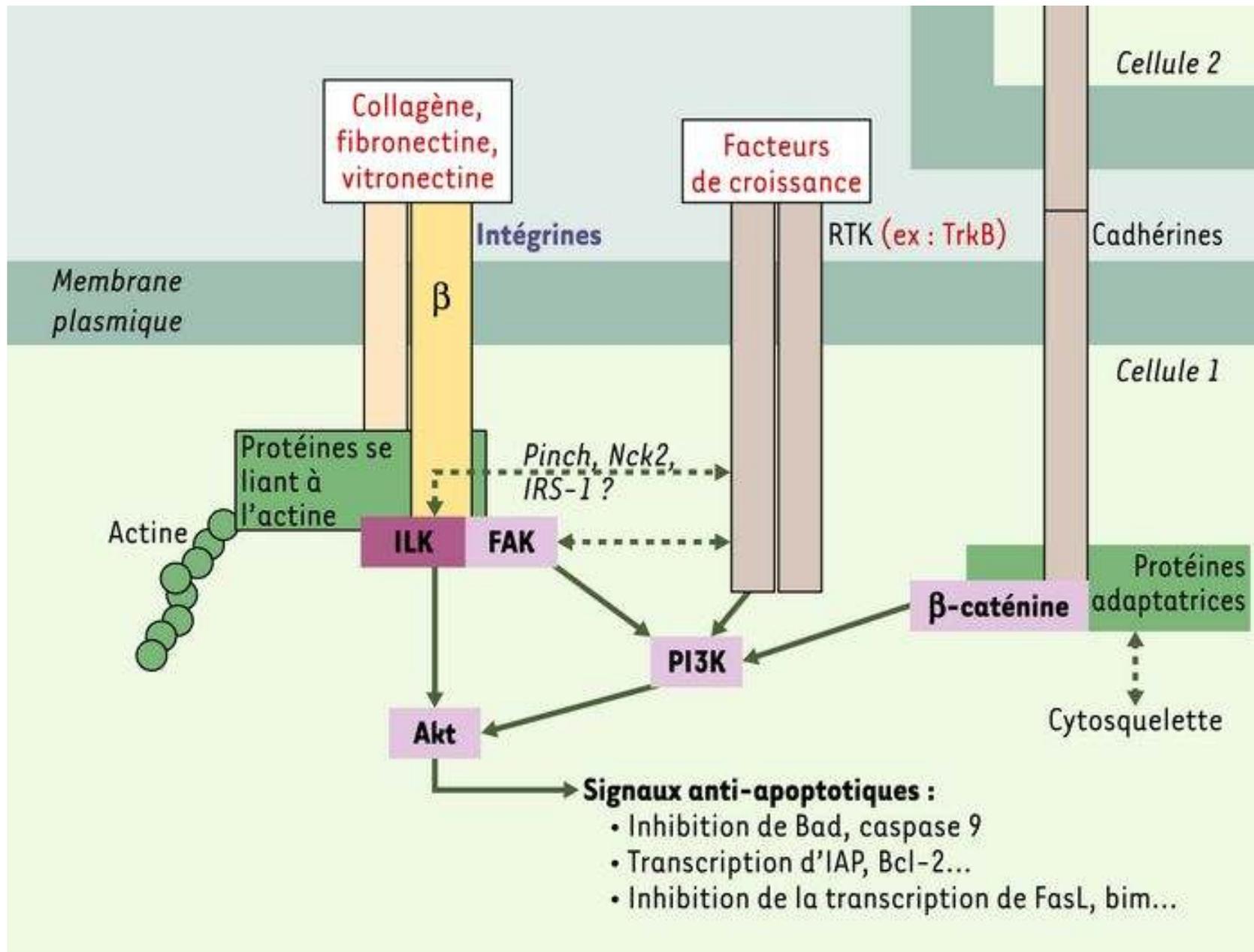
Coopération entre la voie des intégrines et des facteurs de croissance : prolifération cellulaire



Voies de prolifération
et de survie :
activation de FAK-src →
voie de JunK et MAP kinase
(prolifération)

Ainsi que PI3K
(anti-apoptotique)

Anoikis : apoptose par manque d'adhérence

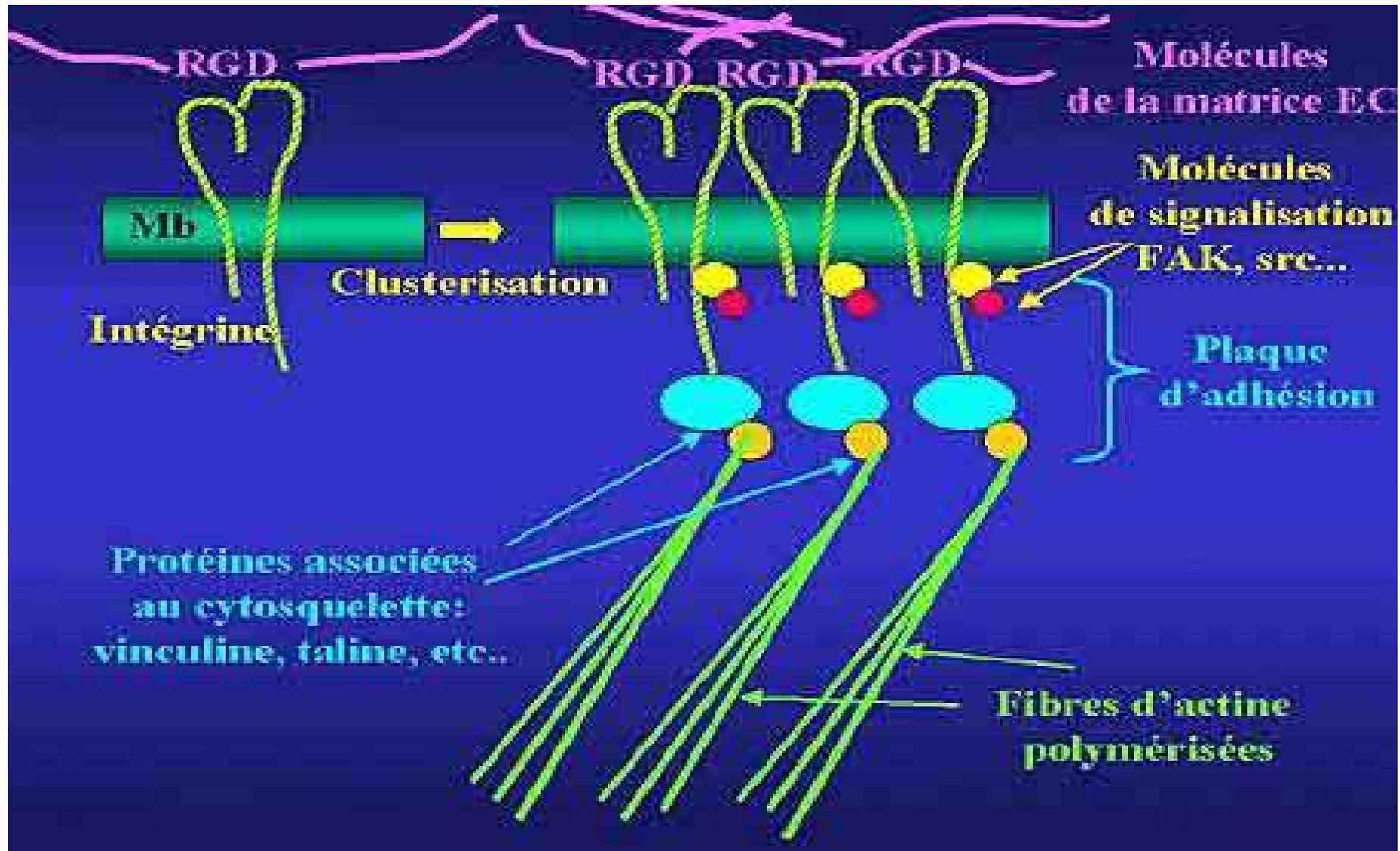


Intégrine et différenciation cellulaire

Différenciation = l'induction (ou la repression) de gènes en activant par phosphorylation des facteurs de transcription :

- monocytes : l'induction de nombreux gènes (IL1, TNF α) lors de l'adhérence à la matrice (NF κ B).
- ostéoblastes : L'attachement au collagène I via α 2 β 1 induit l'expression des phosphatases alcalines
- cellules hématopoïétiques : La liaison à la fibronectine entraîne la perte de la différenciation terminale par les erythrocytes via α 5 β 1

Intégrines : plaques d'adhésion



Intégrines: plaque d'adhésion et mobilité cellulaire

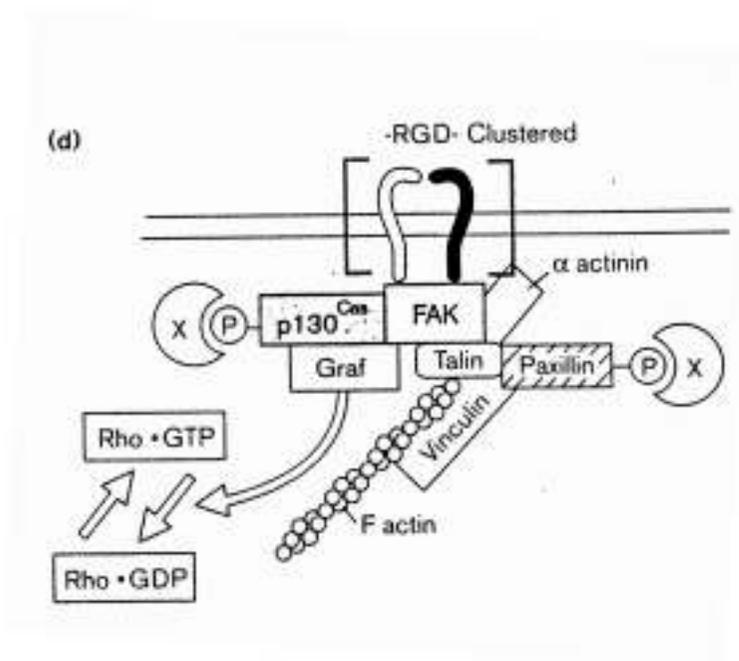
Liaison au cytosquelette par l'intermédiaire de la taline et de l' α -actinine qui se lient elles même à l'actine directement ou par l'intermédiaire de la vinculine.

-Les intégrines se regroupent aux points d'adhésion focaux.

-

Les filaments d'actine se regroupent alors en faisceau **grâce à l'activation de Rho**.

-Role important dans la la mobilité cellulaire



Intégrine et différenciation cellulaire

Dans de nombreux systèmes la liaison de l'intégrine à son ligand entraîne l'induction (ou la repression) de gènes →

influe sur la différenciation cellulaire

SIGNAL DEHORS → DEDANS

Activation des intégrines

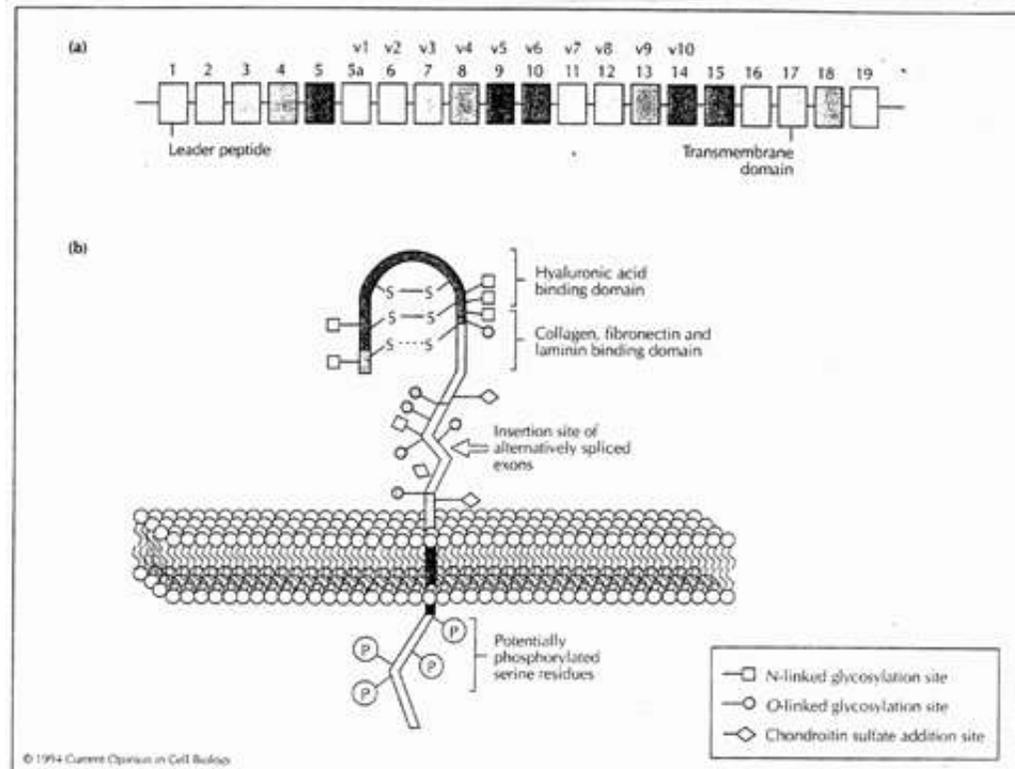
L'expression de certaines intégrines est dépendante :

- **de l'activation cellulaire (ex intégrine qui font la liaison inter-cellulaire)**
- **de la différenciation des cellules (ex cellules osseuses et hématopoïétiques)**

SIGNAL DEDANS → DEHORS

CD 44 = récepteur transmembranaire pour l'acide hyaluronique

- Expression ubiquitaire
- Expression de plusieurs variants produits par épissage alternatif (partie extracellulaire)
- Spécificité cellulaire d'expression des variants (lymphocytes T, cellules tumorales)



COMMUNICATION INTERCELLULAIRE

-Par l'intermédiaire de l'adhérence inter- cellulaire

-Par l'intermédiaire de facteurs solubles
endocrines (agit par voie général)

paracrine : cytokines et facteurs de croissance (agissent de façon locale)

ADHERENCE INTER CELLULAIRE

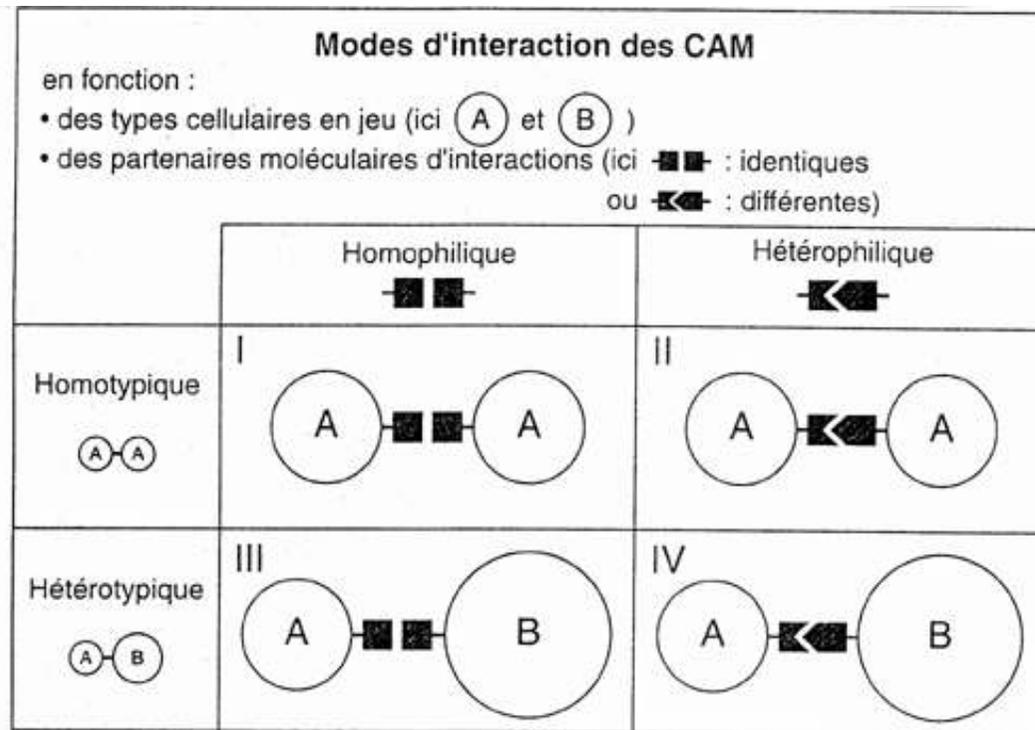
Cadhérines

**Molécules apparentées aux
immunoglobulines**

Intégrines

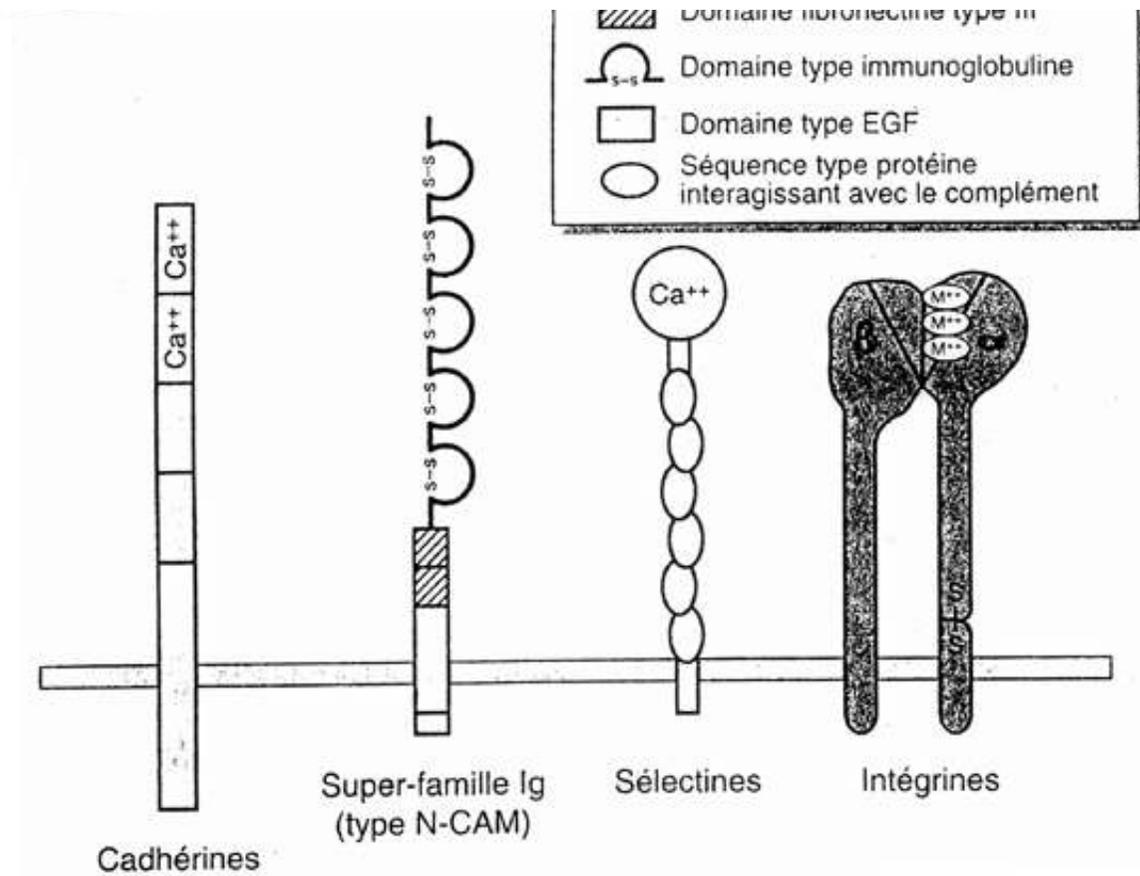
Sélectines

Molécules d'adhésion inter cellulaires



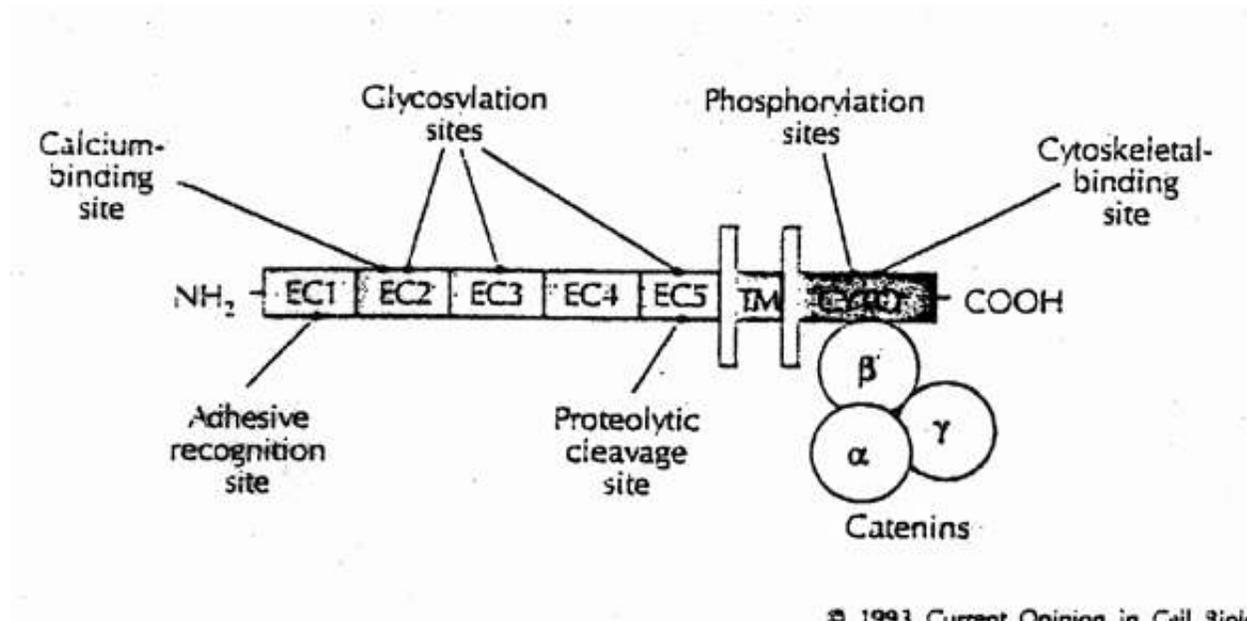
..type cellule
..phyle : molécule

Molécules d'adhésion intercellulaire

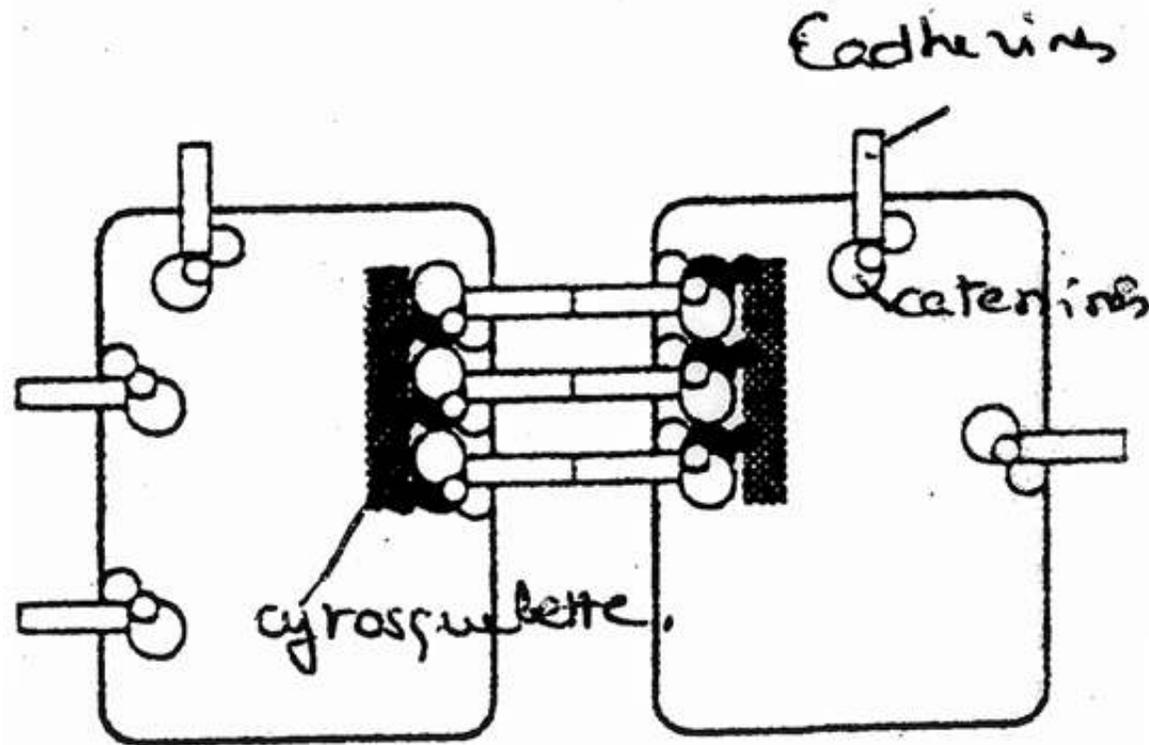


Cadhérines

- Protéines trans-membranaires
- Les plus importantes pour l'adhésion intercellulaire
- Protéines d'adhésion dépendantes du calcium
- Adhésion homophile par le domaine NH₂



Cadhérines



Cadhérines

Grande famille de gène + épissage alternatif

Plusieurs types :

P-Cadhérine placenta

E-Cadhérine c. épithéliales

N-Cadhérines cellules nerveuses

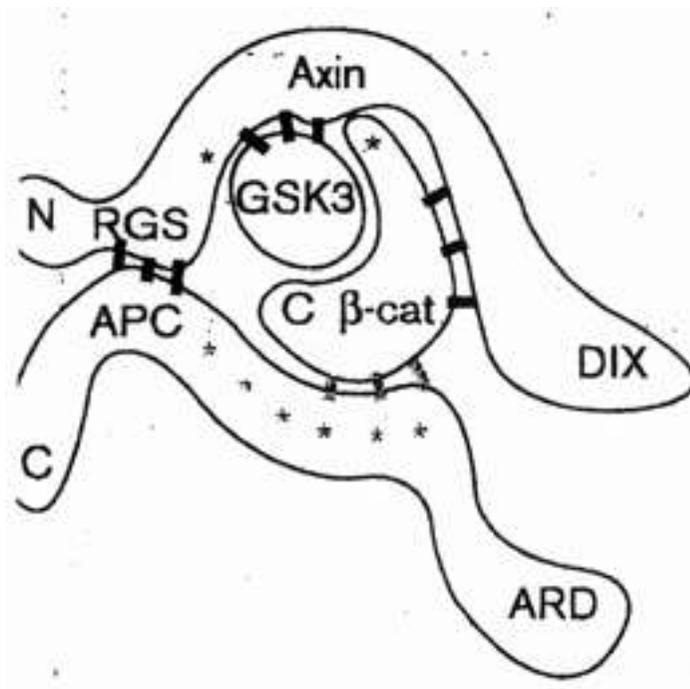
Spécificité d'adhésion en fonction du type de cadhérine (homotypie)

Liées à l'actine par l'intermédiaire des catenines dans les jonctions intercellulaires usuelles

Role primordial en embryologie dans la mobilité cellulaire et chez l'adulte pour la cohésion des tissus

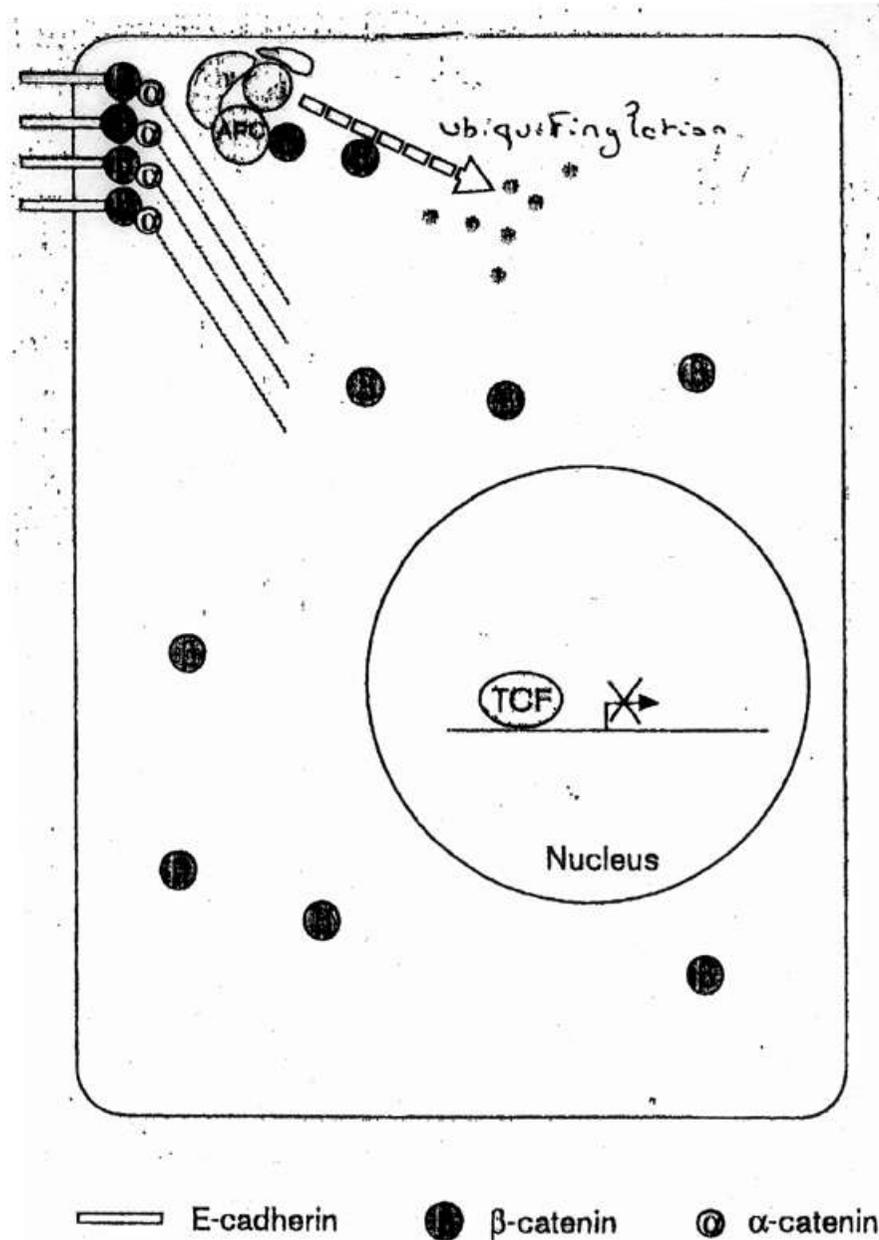
Caténines

A distance des cadhérines,
complexes de 4 protéines APC+Axin+GSK3+ β caténines
qui interagissent entre elles



GSK est une kinase
APC= Adenomatous Polyposis
Coli

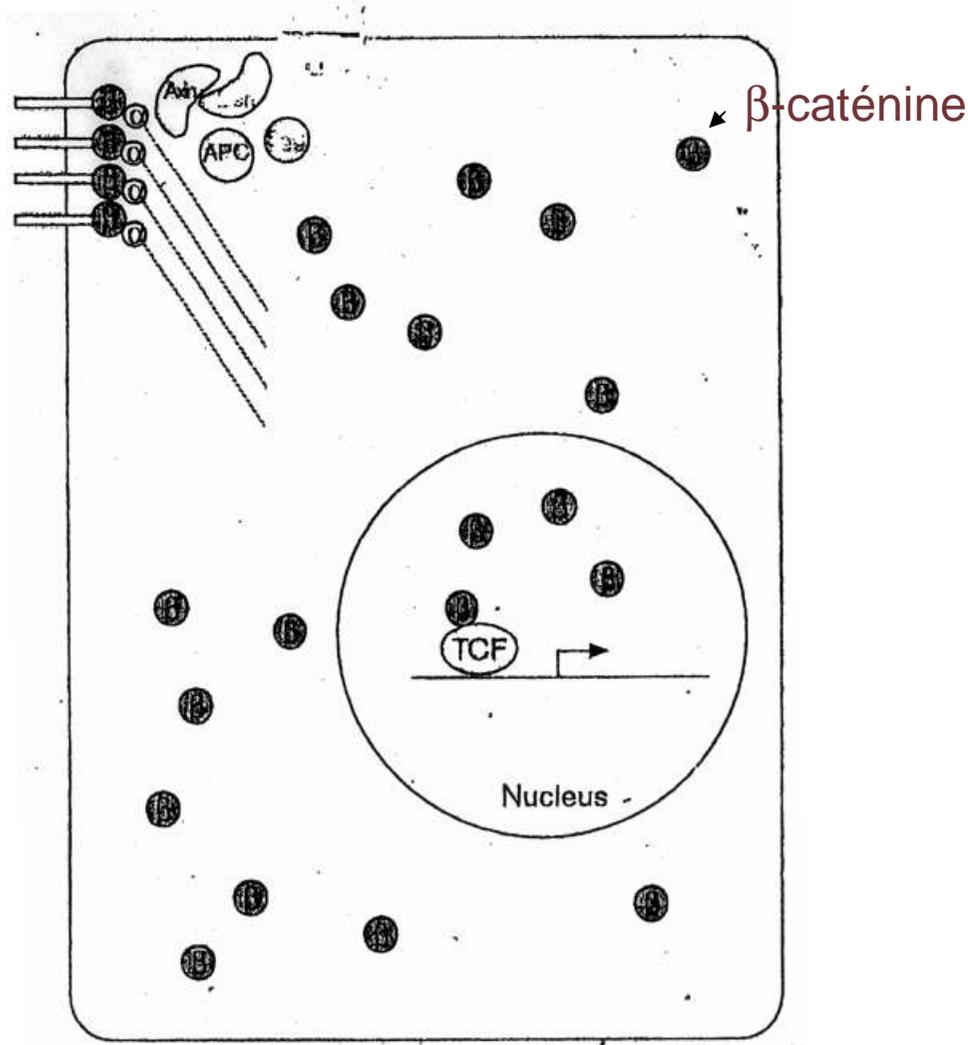
Caténine et signalisation cellulaire



L'interaction de ces 4 protéines →
à une down-régulation post
traductionnelle de la β -caténines
(sa phosphorylation par GSK)
qui permettent son
ubiquitynation et sa dégradation

Pas d'activation des gènes
impliqués dans la prolifération
et dépendants du facteur de
transcription TCF

Caténine et signalisation cellulaire



Un excès de β -caténines dans le cytoplasme et le noyau \rightarrow l'activation du facteur de transcription TCF impliqué dans la croissance cellulaire

Caténines et cancer

- Les mutations du gène suppresseur de tumeur APC dans les polyposes coliques familiales sont situées dans le domaine de liaison avec la β -caténines \rightarrow l'absence de leur dégradation (ubiquitinylation) des β -caténines.
- des mutations activatrices des β -caténines qui inhibent sa dégradation induisent la tumorigénèse (*proto-oncogènes*) dans des cancers du foie et certains cancers coliques.

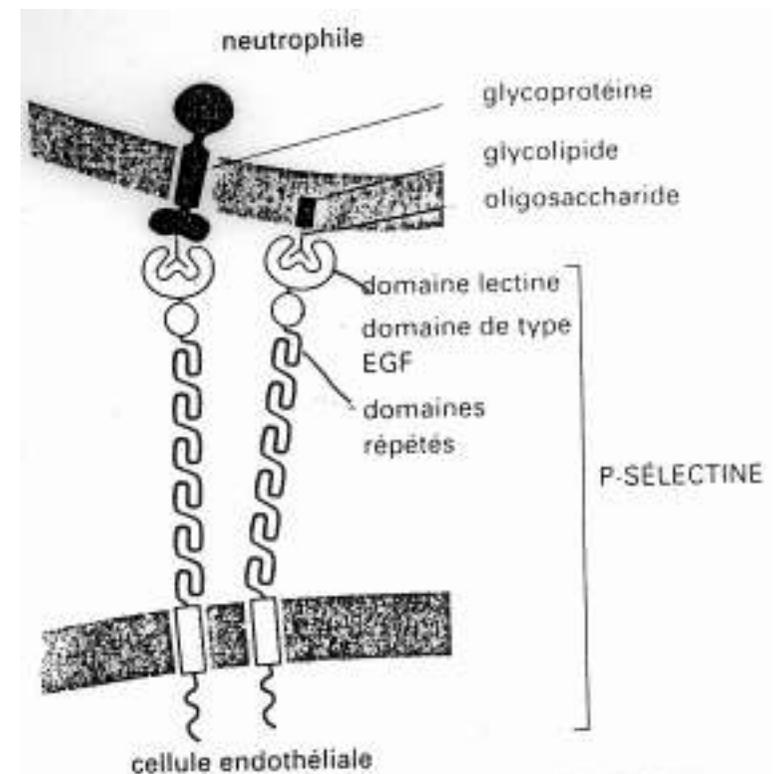
Sélectines

Famille de molécule qui induit une liaison inter-cellulaire lâche et transitoire

Se lie à un ose : protéine glycosilée ou glyco lipide par l'intermédiaire de leur domaine lectine. Liaison de faible affinité

Responsables de l'adhésion entre les cellules endothéliales d'un vaisseau et les cellules qui circulent dedans. "Roulent"

Exprimées soit par la cellule endothéliale soit par la cellule circulante



Molécules apparentées aux immunoglobulines

- Protéines d'adhésion intercellulaire indépendante du calcium

Liaison homophile ou hétérophile

NCAM : liaison homophile entre les cellules nerveuses

Molécules d'adhésion des lymphocytes :CD2 etc

Liaison hétérophile aux intégrines

-I-CAM 1 : exprimée sur les cellules endothéliales *activées* par IL1 et TNF α ou chimiokine. lie une intégrines β 2

-V-CAM idem lie l'intégrine β 1 α 4 (lymphocytes)

Intégrines et adhésion cellulaire

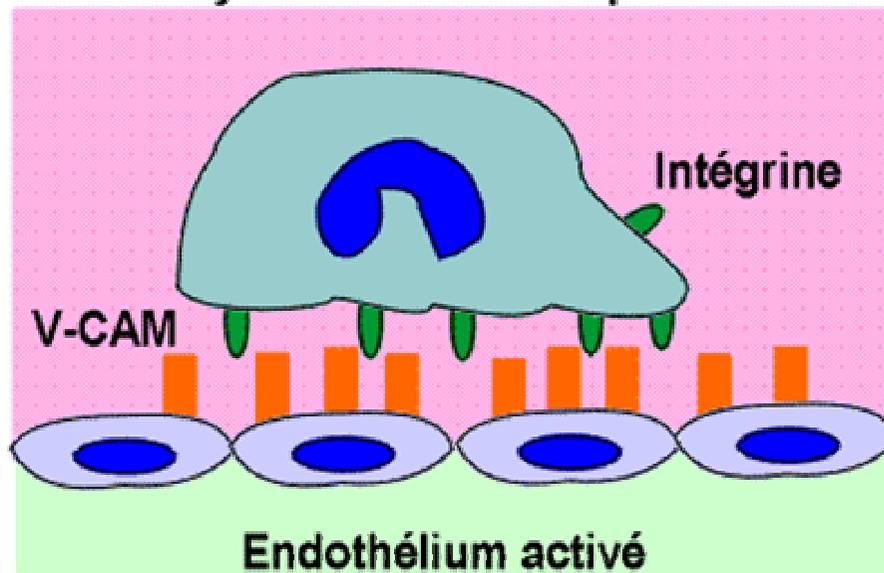
expression par activation cellulaire

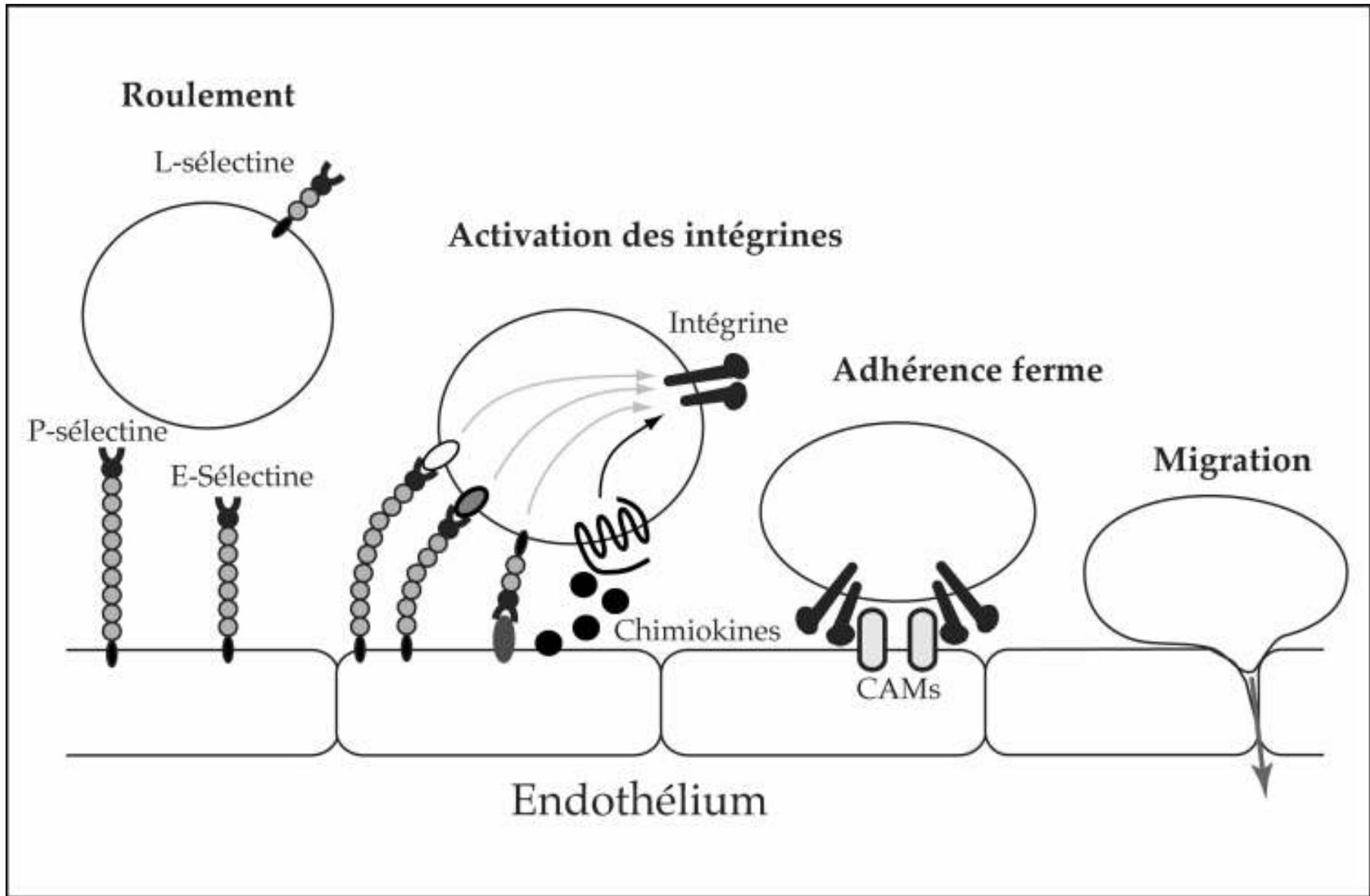
role d'adhésion intercellulaire (hétérophile)

la famille β_2 exprimée par les monocytes qui lie ICAM

$\beta_1 \alpha_4$ exprimé par les lymphocytes lie la molécule VCAM (et la fibronectine rôle d'adhésion intercellulaire + liaison matrice :)

Polynucléaires neutrophiles





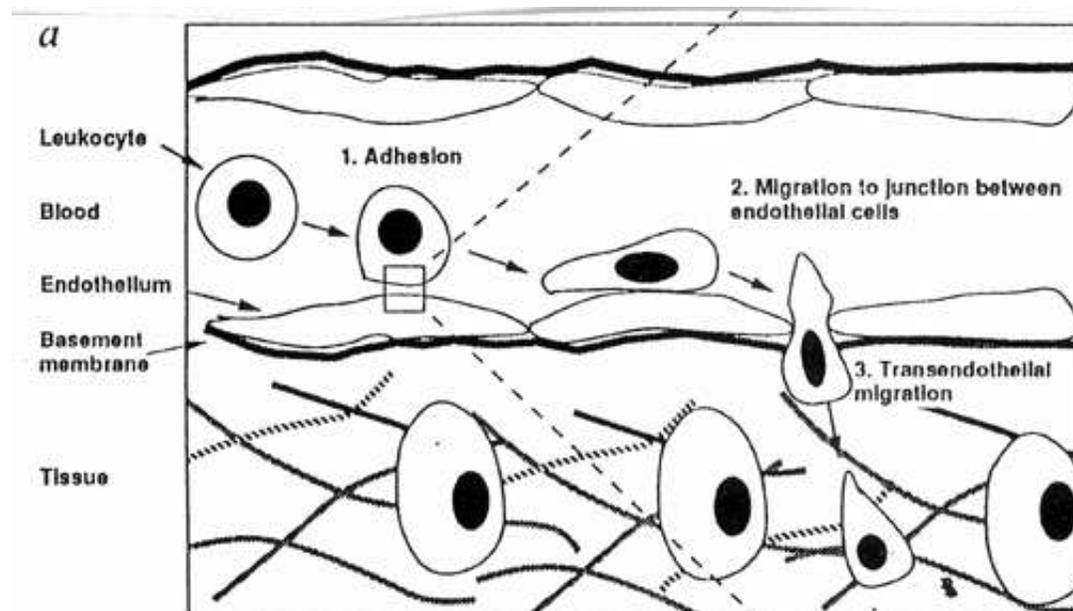
Déficit d'adhésion leucocytaire

Absence de chaîne β 2 fonctionnelle

Infection, hyper-leucocytose

déficit d'extravasation des leucocytes

Pas de formation de pus lors des infections



Intégrine et adhésion cellulaire

Une intégrine permet l'adhésion intercellulaire par l'intermédiaire à la liaison avec le fibrinogène :

$\beta_3 \alpha_{IIb}$

Elle ne lie le fibrinogène que si les plaquettes sont activées

TROMBASTHENIE DE GLANZMAN

Mutation dans la chaîne α_{IIb}
Mauvaise aggrégation plaquettaire
Trouble plus ou moins important de la coagulation

