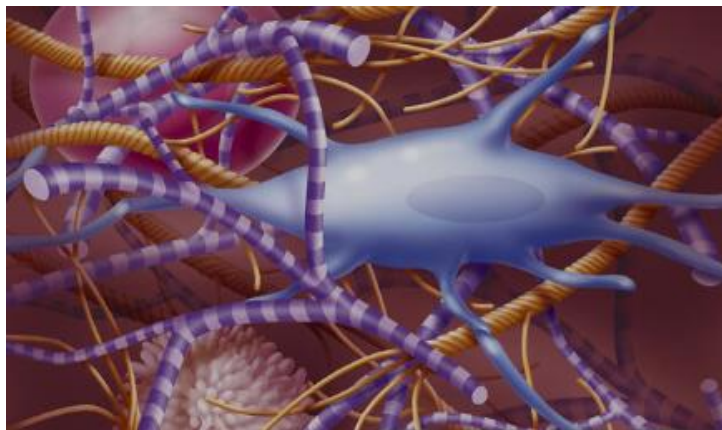


Département :Pré-clinique
Module :Cytophysiologie

Polycopié pédagogique Cours Matrice Extracellulaire Animale (MEC)

Première Année Médecine Vétérinaire



Rédigé Par

Nom et Prénom : DAHMANI Malika

Grade : Maître de conférences classe « B »

Expertisé par

Nom et Prénom : HADDADJ Fairouz

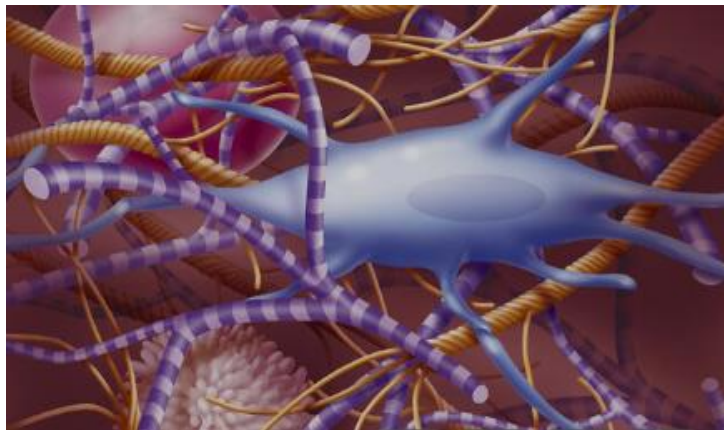
Grade et Etablissement : Maître de conférences classe « A » (ENSV)

Nom et Prénom : SIHALI-BELOUI Ouahiba

Grade et Etablissement : Maître de conférences classe « A » (USTHB)

Année universitaire 2022-2023

Polycopié pédagogique
Cours Matrice Extracellulaire Cellulaire Animale (MEC)
Première Année Médecine Vétérinaire



D^R DAHMANI Malika

AVANT PROPOS

La plupart des cellules dans les organismes multicellulaires sont organisées en ensembles coopératifs appelés tissus, comme les tissus nerveux, musculaires, épithéliaux et conjonctifs que l'on trouve chez les vertébrés. Les tissus contiennent non seulement des cellules avec leur réseau interne de cytosquelette, mais aussi une matrice extracellulaire (MEC), que les cellules sécrètent et dont elles s'entourent ; c'est cette matrice qui donne la force aux tissus de soutien comme les os.

Ce cours de biologie cellulaire traitant la matrice extracellulaire animale, comporte trois parties : la première présente les différents composants de la matrice extracellulaire animale, la deuxième concerne la membrane basale qui est une région différenciée de la matrice extracellulaire et la troisième est relative aux interactions dynamiques entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette intracellulaire.

Le cours est destiné aux étudiants de première année en Médecine vétérinaire, en sciences médicales (Médecine, Médecine dentaire et Pharmacie) et en science Biologiques (Domaine des sciences de la nature et de la vie) et il permet à l'étudiant de comprendre la relation qui existe entre la cellule et sa matrice extracellulaire afin qu'elle puisse assurer l'ensemble des fonctions de l'organisme.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Aspect général de l'organisation macromoléculaire de la matrice extracellulaire. ..	2
Figure 2: Fibres de collagène observés au microscope photonique	3
Figure 3: Structure moléculaire et assemblage en triple hélice du collagène de type I.	5
Figure 4: Séquence des 139 premiers résidus d'une chaîne alpha de collagène	7
Figure 5: Etapes intra- et extracellulaires de la biosynthèse du collagène de type I.	8
Figure 6: . Origine des striations caractérisant la fibrille de collagène	9
Figure 7: Fibrille de collagène en coloration négative en MET	10
Figure 8: Fibroblaste entouré de sa matrice extracellulaire	10
Figure 9: Régulation de la synthèse et de la dégradation du collagène.....	12
Figure 10: Organisation des fibres élastiques dans la matrice du tissu conjonctif	13
Figure 11: Organisation des fibres élastiques selon la localisation du tissu considéré.	14
Figure 12: Représentation schématique d'une fibre élastique indiquant l'organisation de l'élastine et des microfibrilles	16
Figure 13: Représentation schématique de l'assemblage des fibres élastiques	18
Figure 14: Organisation des fibres élastiques et les fibres de collagène dans la matrice du tissu conjonctif	14
Figure 15: Structure d'un dimère de fibronectine	20
Figure 16: Structure de la laminine	22
Figure 17: Organisation moléculaire de l'agrécan (agrégats de protéoglycannes	24
Figure 18: . Représentation schématique des molécules de collagène IV et VII	26
Figure 19: . Schéma simplifié de l'organisation de la membrane basale et ses relations avec la cellule qu'elle supporte.	27
Figure 20: Membrane basale observée au microscopie électronique à balayage.....	28
Figure 21: . Assemblage des microfilaments	29
Figure 22: . Organisation des microfilaments en faisceaux large et serré, en réseau et au niveau du cortex cellulaire.	30
Figure 23: . Etapes d'assemblage des filaments intermédiaires.	33
Figure 24: Structure de l'intégrine	35
Figure 25: Modèle représentant l'activation d'une intégrine.	37
Figure 26: . Schéma d'une zone d'adhésion entre une cellule et la matrice extracellulaire.....	39
Figure 27: . Surface cytoplasmique d'une adhérence focale d'une cellule d'amphibien	40
Figure 28: Contacts d'adhérences focaux générées lors du déplacement cellulaire.....	41
Figure 29: . Micrographie électronique de plusieurs hémidesmosomes	42
Figure 30: . Adhésion entre membrane cellulaire –matrice extracellulaire	43

ABREVIATION

bFGF :	basic fibroblast growth factor
Ct :	extrémité terminale COOH
EBP :	elastin binding protein
FI :	filament intermédiaire
GAG :	glycosaminoglycane
Gal :	galactose
Gly :	glycine
Glc :	acide glucuronique
Ido :	acide iduronique
IFN-γ :	interféron γ
IGF-1 :	insulin-like growth factor-1
IL-1β :	interleukine-1 β
KAF :	Kinases des adhérences focales
kDa :	kilo dalton
MAGP :	microfibril-associated glycoproteins
MEC :	matrice extracellulaire
MMP-1 :	Matrix metalloprotease
Nt :	extrémité terminale NH ₂
Pro :	proline
PDGF :	Platelet-derived growth factor
Src :	A non –receptor protein-tyrosine kinase
TNF-α :	Tumor necrosis factor α
TGF-β :	Transforming Growth Factor

SOMMAIRE

Avant-propos

Introduction

I. Composants de la matrice extracellulaire.....	1
A. Protéines fibrillaires.....	1
1. Fibres de collagène.....	1
1.1. Structure du collagène de type I.....	4
1.2. biosynthèse du collagène de type I	6
1.3.Dégradation du collagène.....	11
1.4. Régulation de la production du collagène	11
2. Fibres élastiques	13
2.1. Microfibrilles.....	14
2.1.1. Fibrillines.....	14
2.1.2. Microfibril-associated glycoproteins (MAGP).	15
2.2.Elastine	7
2.2.1. Régulation de l'expression de la tropoélastine.....	16
2.2.2.Sécrétion et incorporation de la tropoélastine au sein des fibres élastiques.....	17
B. Glycoprotéines de structure	19
1. Fibronectine.....	19
2.Laminine.....	21
C.Polysaccharides	22
1. Glycosaminoglycannes.....	22
2. Protéoglycanes.	24
II.Membrane basale.	25
1.Macromolécules de la membrane basale.....	25
III.Matrice extracellulaire et cytosquelette.....	28
1. Protéines de cytosquelette intervenant dans l'adhésion cellule-MEC.....	28
1.1.Microfilaments	28
1. 2. Filaments intermédiaires	30
2. Jonctions "cellule- matrice" des tissus animaux	34
2.1. Intégrine	34
2.2.Adhérences focales.....	38
2.3 .Hémidesmosomes.....	42
Conclusion.....	43
Bibliographie.....	45

INTRODUCTION

La matrice extracellulaire animale (MEC) est un assemblage de macromolécules de nature protéique et glucidique qui lient entre elles des cellules et les organisent en tissus (seuls les êtres unicellulaires n'ont pas de matrice extracellulaire). La MEC est plus ou moins importante et de composition très différente selon le tissu considéré : dans les tissus conjonctifs, la MEC est abondante et porte la charge mécanique. Dans les épithéliums il y a peu de MEC, les cellules sont directement liées les unes aux autres et supportent elles-mêmes la charge mécanique.

I. COMPOSANTS DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

La matrice extracellulaire (MEC) est un ensemble complexe de molécules entourant les cellules dans les tissus des mammifères. Elle est principalement composée de molécules de collagène et d'élastine qui lui confèrent respectivement ses propriétés de rigidité et d'élasticité, mais aussi d'autres molécules comme les glycoprotéines de structure (fibronectine et laminine) ou encore les polysaccharides (glycosaminoglycannes, protéoglycannes) qui servent de renfort aux deux premières protéines, mais aussi à créer des liens entre les cellules. La proportion de chacun de ces éléments constitutifs de la MEC, est très variable selon le tissu considéré [2].

La MEC est une structure active qui joue un grand rôle dans l'interaction des cellules entre elles. Elle peut, par exemple, servir à stocker des protéines et des facteurs de croissance pour les libérer en cas de besoin ou encore à guider des cellules mobiles [3,5] .

A. Protéines fibrillaires

1. Fibres de collagène

Les tissus conjonctifs animaux sont très variés. Ils peuvent être résistants et flexibles, comme les tendons ou le derme de la peau ; durs et denses, comme l'os ; élastiques et absorbant les chocs, comme le cartilage ; ou mous et transparents, comme la gelée qui remplit l'intérieur de l'œil. Dans tous ces exemples, la plus grande masse du tissu est occupée par la matrice extracellulaire, et les cellules qui la produisent sont disposées dans cette matrice. Dans tous ces tissus, la résistance à la traction, qu'elle soit forte ou faible, est produite non pas par les polysaccharides mais par une protéine fibreuse : le collagène.

Les différents types de tissus conjonctifs doivent leur spécificité au type de collagène qu'ils contiennent, et surtout aux autres molécules qui lui sont mélangées en proportions variables [6].

Le collagène est la protéine structurale la plus abondante (25% de toutes les protéines) chez les mammifères puisqu'on la retrouve dans toutes les matrices extracellulaires.

Par ses propriétés d'auto-association, le collagène forme la trame de la plupart des tissus conjonctifs. Il est ainsi à l'origine de la forme, de la structure microscopique et de la résistance mécanique de la cornée, du tendon, de la peau, du poumon, de la paroi du vaisseau sanguin ou même encore du cartilage [6].

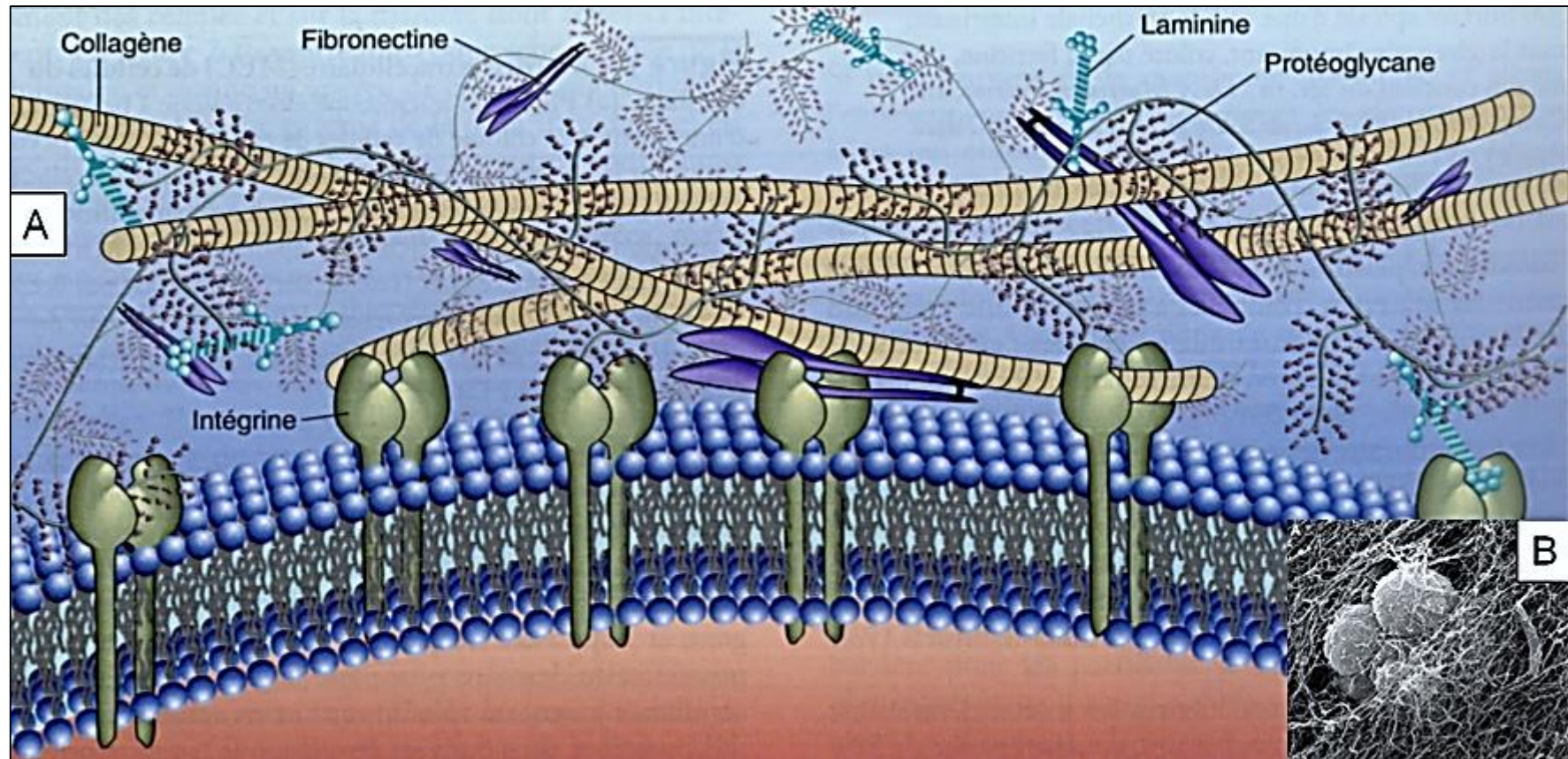


Figure 1 : Aspect général de l'organisation macromoléculaire de la matrice extracellulaire. (A) Les principaux composants de la matrice extracellulaire dont le collagène, la fibronectine, la laminine et les protéoglycannes (B) Macrophage fixé sur une matrice extracellulaire observé par microscopie électronique à balayage . Les fibres de collagène sont clairement visibles.
https://www.researchgate.net/publication/324121784_Conception_de_polysaccharides_sulfates_inhibiteurs_de_l%27heparanase_pour_le_traitement_de_l%27angiogenese_tumorale/figures?lo=1&utm_source=google&utm_medium=organic.

A ce jour une trentaine de molécules différentes de collagène ont été identifiées, réparties en fonction de leur structure primaire et de leur organisation supramoléculaire, regroupés en deux grandes sous-familles : les collagènes fibrillaires et les collagènes non-fibrillaires.

Les plus fréquents sont :

Tableau. Différents types de collagène

Type de collagène	Localisation	Fonction	Synthèse
I	Derme, tendons, os, fibrocartilage	Résistance	Fibroblastes Ostéoblastes Chondroblastes Ondontoblastes
II	Cartilage hyalin	Résistance à la pression	Chondroblastes
III	Tissu conjonctif réticulé	Maintien de la structure	Cellules réticulées
IV	Lame basale	Soutien de structures délicates	Cellules épithéliales, Endothéliales, musculaires

Les fibres de collagène sont longues, sinueuses, rubanées, d'un diamètre variant de 1 à 10 microns. Elles apparaissent sous forme de rubans ou trousseaux, se disposant parallèlement les unes aux autres, ou sont entrecroisées mais elles ne s'anastomosent jamais. Elles peuvent être mises en évidence en microscopie optique par des colorations spéciales tel que le trichrome de Masson (Figure 2).

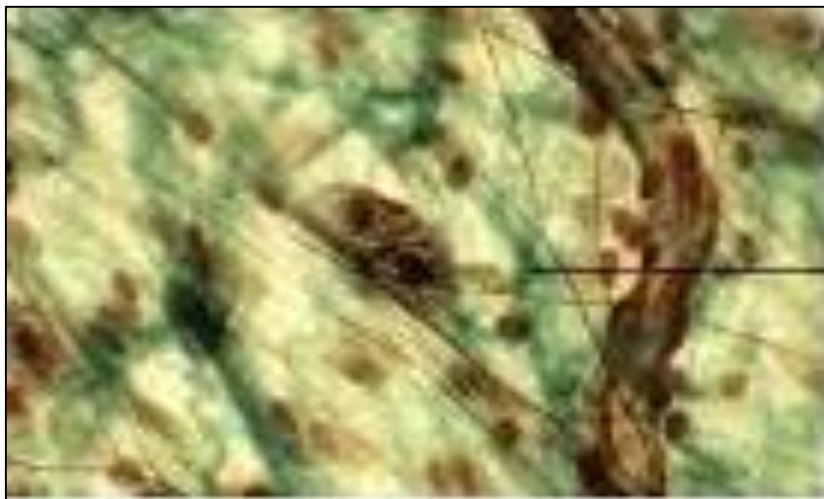


Figure 2. Fibres de collagène (flèche noire) observés au microscope photonique dans la matrice du tissu conjonctif (x400). <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-conjonctif-cours-n-1-et-n-2--2009>.

1.1. Structure du collagène de type I.

Comme pour tous les collagènes, le collagène de type I est constitué de trois chaînes polypeptidiques appelées chaînes α formées d'environ un millier d'acides aminés et comportant une très grande séquence centrale [Gly –X –Y] répétée n fois, où une glycine (Gly) est insérée tous les 3 acides aminés tandis que X est fréquemment une proline (Pro), et Y une 4-hydroxyproline (Hyp) (Figures 3 et 4).

La répétition régulière de la glycine permet la trimérisation des chaînes α hélicoïdales sous forme d'une super hélice *droite*. Cette dernière est stabilisée par de nombreuses liaisons hydrogènes. De plus, tous les résidus glycine sont situés à l'intérieur de l'hélice, exposant en surface les autres résidus et favorisant ainsi leurs interactions avec d'autres molécules, dont le collagène (Figure 3 C). La stabilité de la triple hélice est assurée par les liaisons hydrogènes entre les résidus glycines d'une chaîne et les groupements carboxyles d'une autre, et est encore renforcée par l'hydroxylation des prolines grâce un effet stéréoelectronique [23].

Au niveau des extrémités terminales (Nt et Ct) de la chaîne α , on trouve deux petits domaines formés d'une vingtaine d'acides aminés appelés pro-peptides ou télo-peptides. Ces domaines ne s'associent pas sous forme de triple hélice mais ont un rôle important dans la formation des fibrilles.

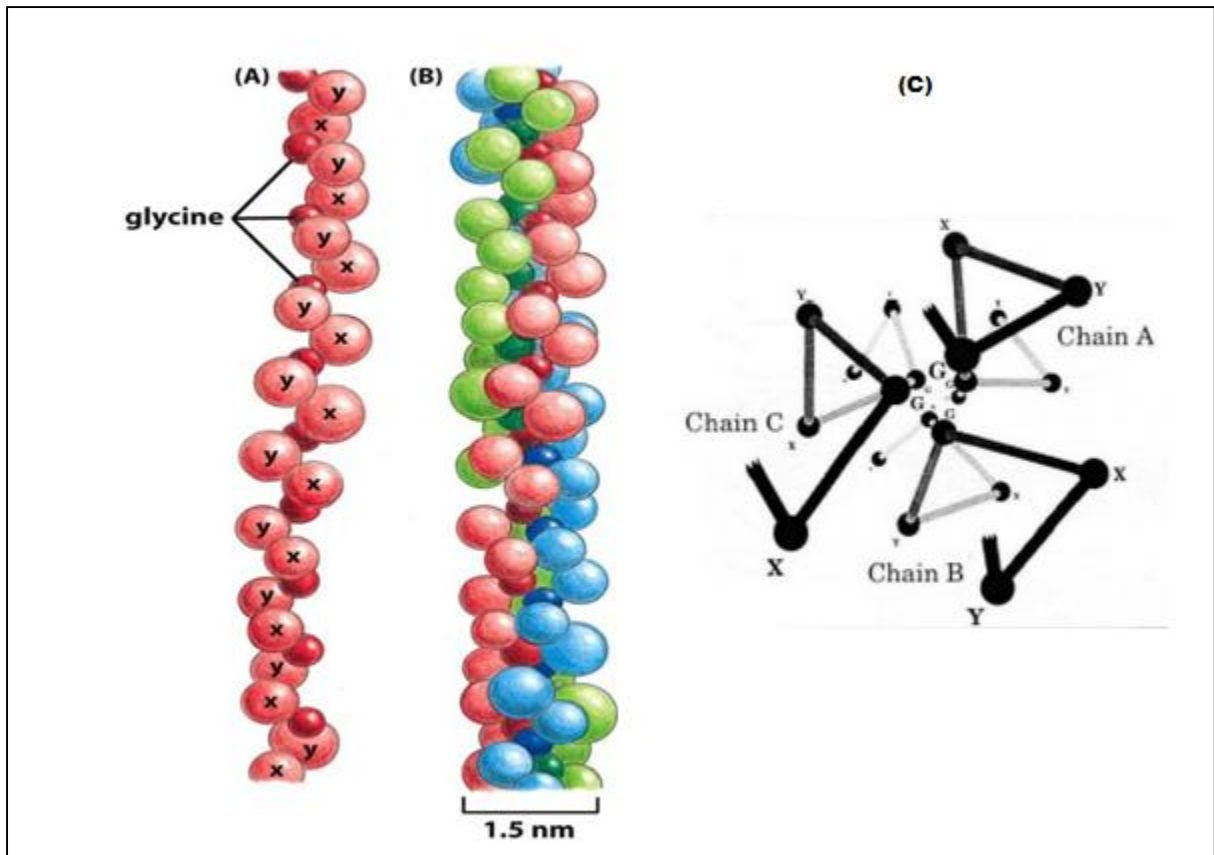


Figure 3. Structure moléculaire et assemblage en triple hélice du collagène de type I : (A) La molécule est composée de 3 chaînes alpha. Chaque chaîne alpha s'enroule en spirale, correspond à n séquence d'un tripeptide (Gly-X-Y)_n et à 2 extrémités N et C terminales. (B) : Structure tridimensionnelle d'une triple hélice. (C) Reproduction de l'organisation des trois chaînes α dans le domaine triple hélice de la molécule de collagène. Pour des raisons de moindre encombrement stérique les résidus glycines (G) sont présents au cœur de l'hélice. Les autres résidus se trouvent exposés à la surface de l'édifice et vont lui donner ses caractéristiques physicochimiques (charge et pH) [36].

H ₃ N ⁺ - Glu - Met - Ser - Tyr - Gly - Tyr - Asp - Glu - Lys - Ser - Ala - Gly - Val - Ser - Val -	15
Pro - Gly - Pro - Met - Gly - Pro - Ser - Gly - Pro - Arg - Gly - Leu - Hyp - Gly - Pro -	30
Hyp - Gly - Ala - Hyp - Gly - Pro - Gln - Gly - Phe - Gln - Gly - Pro - Hyp - Gly - Glu -	45
Hyp - Gly - Glu - Hyp - Gly - Ala - Ser - Gly - Pro - Met - Gly - Pro - Arg - Gly - Pro -	60
Hyp - Gly - Pro - Hyp - Gly - Lys - Asn - Gly - Asp - Asp - Gly - Glu - Ala - Gly - Lys -	75
Pro - Gly - Arg - Hyp - Gly - Gln - Arg - Gly - Pro - Hyp - Gly - Pro - Gln - Gly - Ala -	90
Arg - Gly - Leu - Hyp - Gly - Thr - Ala - Gly - Leu - Hyp - Gly - Met - Hyl - Gly - His -	105
Arg - Gly - Phe - Ser - Gly - Leu - Asp - Gly - Ala - Lys - Gly - Asn - Thr - Gly - Pro -	120
Ala - Gly - Pro - Lys - Gly - Glu - Hyp - Gly - Ser - Hyp - Gly - Glx - Asx - Gly - Ala -	135
Hyp - Gly - Gln - Met -	

Figure 4. Séquence des 139 premiers résidus d'une chaîne alpha de collagène de peau de rat .

1.2. Biosynthèse du collagène de type I

La biosynthèse de collagène I est réalisée par les fibroblastes, chondroblastes, et ostéoblastes .Comme pour toutes les protéines, la synthèse in vivo du collagène débute par la transcription d'un gène (Figure 5).

Les gènes codant le collagène possèdent un nombre variable d'exons (entre 3 et 17) séparés par des introns. Pour un gène donné, des sites différents d'initiation de la transcription ou bien des épissages alternatifs des introns peuvent donner naissance à différents types de collagènes. Un gène est donc associé à plusieurs chaînes α .

Une fois synthétisées au niveau des ribosomes, les chaînes pro α sont sécrétées dans la lumière du réticulum endoplasmique subissent une première série de modifications post-traductionnelles. Le peptide signal attaché au propeptide N-terminal, est clivé, Une partie des prolines et des lysines sont tout d'abord hydroxylées en hydroxyproline et hydroxylysine. Ces réactions sont effectuées par des hydroxylases qui utilisent l'acide ascorbique (vitamine C). Les hydroxylysines peuvent également être glycosylés (N-glycosylation). Enfin, la formation de ponts disulfures entre les propeptides C-terminaux va aligner trois chaînes α qui s'associent par des liaisons hydrogène sous forme de superhélices, ainsi se constitue un trimère hélicoïdale ou torsadé de procollagène qui est ensuite empaqueté dans une vésicule golgienne et exporté par exocytose.

Avant de quitter l'appareil de Golgi, le procollagène est à nouveau glycosylé (O glycosylation).

Dans le milieu extracellulaire, un clivage des propeptides aux extrémités N et C terminales survient sur les molécules de procollagène. Les molécules de collagène ainsi obtenues s'alignent parallèlement, dans le même sens en fibrille (10 à 300nm de diamètre) et créant un aspect strié si particulier en microscopie électronique.

La striation de la fibrille de collagène résulte du fait que les molécules de tropocollagène sont :

- Disposées bout à bout.

- Parallèles les unes aux autres.

- Liées par des liaisons hydrogène.

- Présentent des zones de chevauchement (1/4 de longueur).

Les fibrilles peuvent ensuite s'agréger en Fibres (de 0,5 à 3µm de diamètre) qui se regroupent en faisceaux [6,9]. (Figures 5 , 6 ,7 et 8).

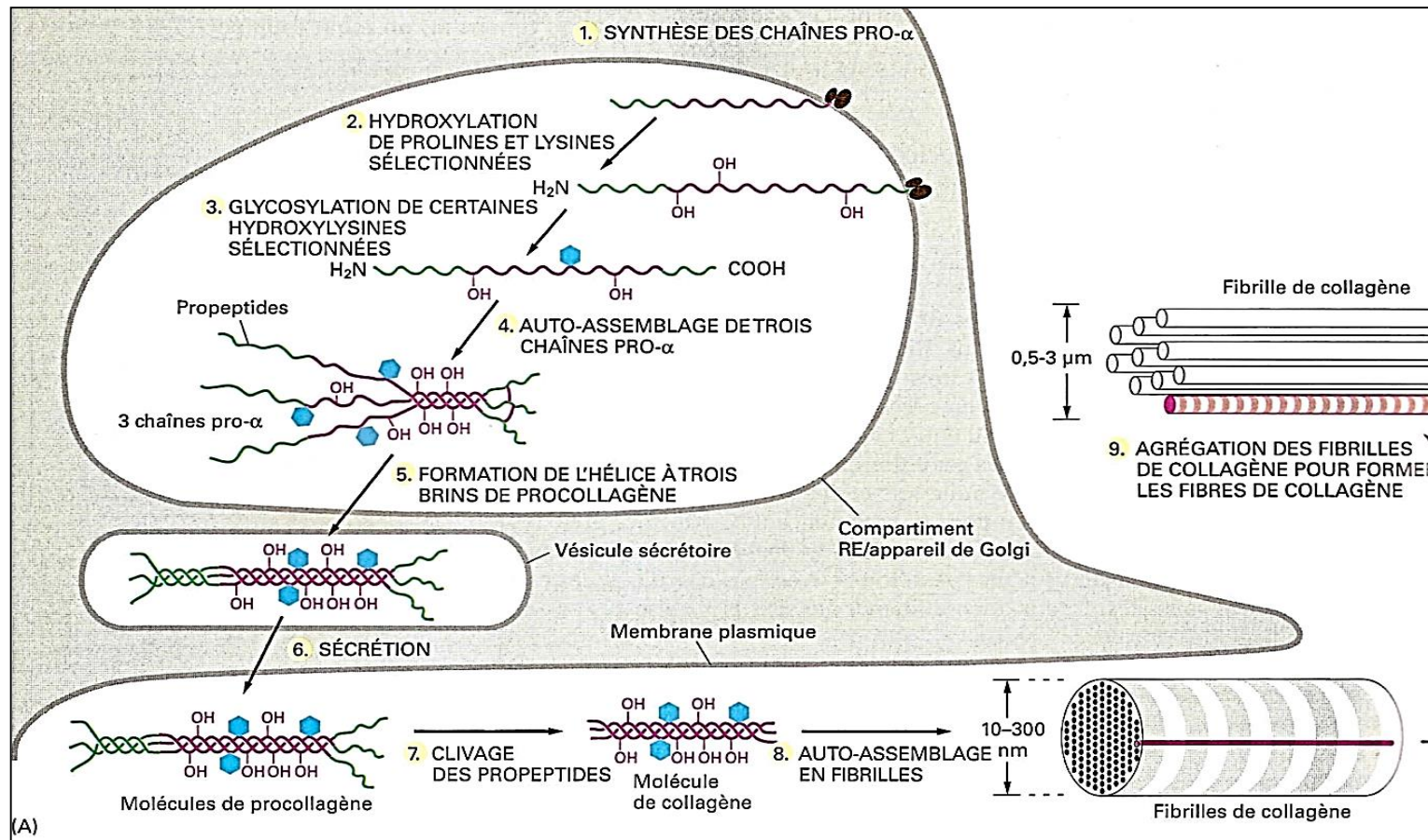


Figure 5. Etapes intra- et extracellulaires de la biosynthèse du collagène de type I. <https://slideplayer.fr/slide/1377681/>.

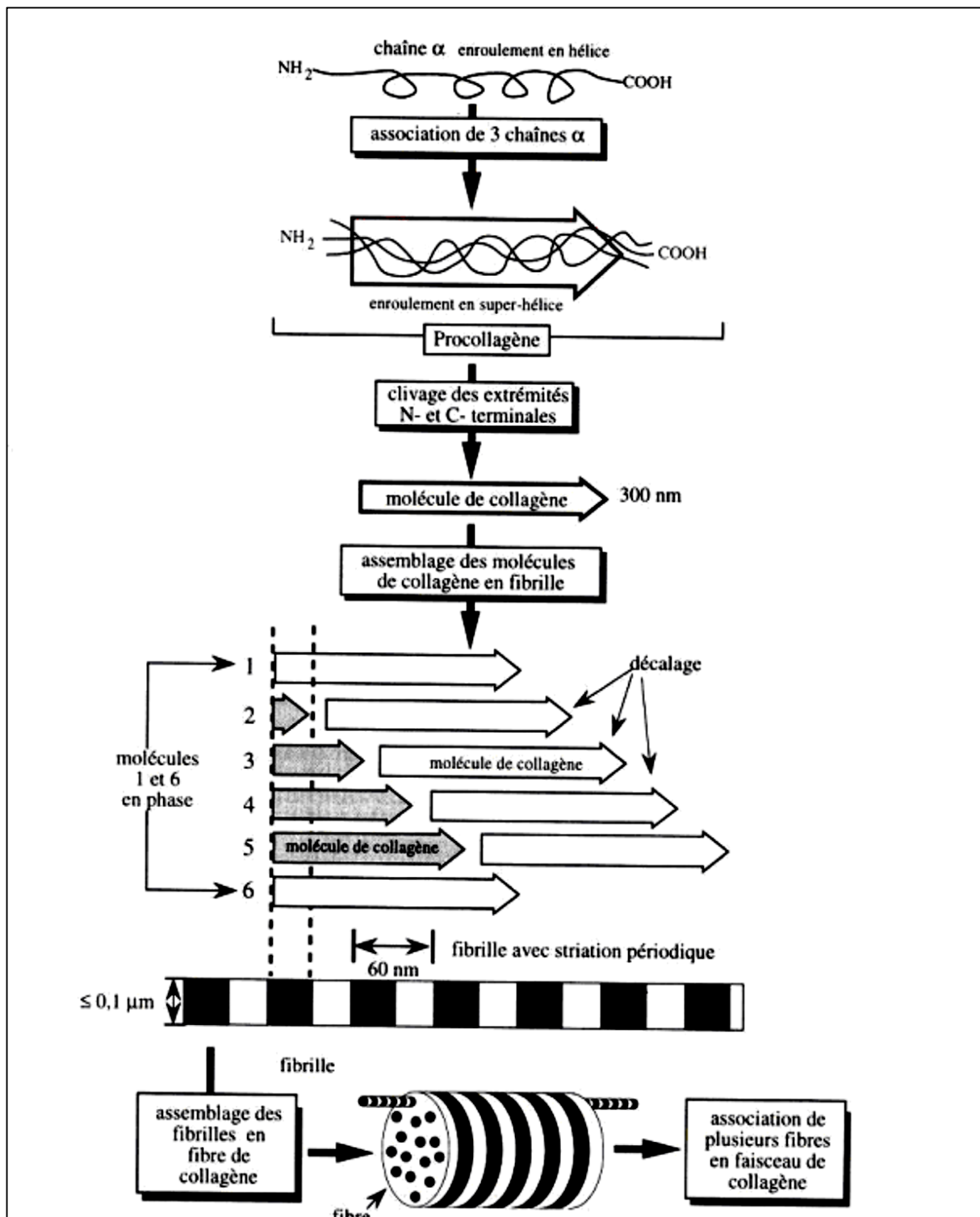


Figure 6. Origine des striations caractérisant la fibrille de collagène
https://www.researchgate.net/publication/298401096_Memoire_Importance_des_proteines_dans_la_vie_de_la_cellule_animale

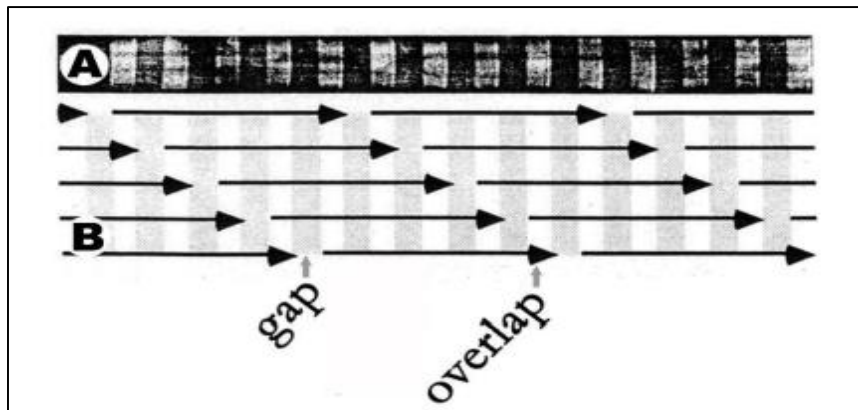


Figure 7 . Fibrille de collagène en coloration négative en MET et schéma d'organisation des molécules dans la fibrille. (A) Fibrille de collagène en coloration négative observée en MET. La fibrille apparaît composée d'une succession de bandes sombres, et de bandes claires. (B) Organisation des molécules de collagène au sein de la fibrille. En corrélation avec son aspect en MET, les bandes fortement marquées correspondent aux gaps de 47nm présents entre deux molécules successives dans l'axe longitudinal de la fibrille. Les zones claires, qui prennent moins de colorant, correspondent aux overlaps de 20nm entre deux molécules successives latéralement [30].

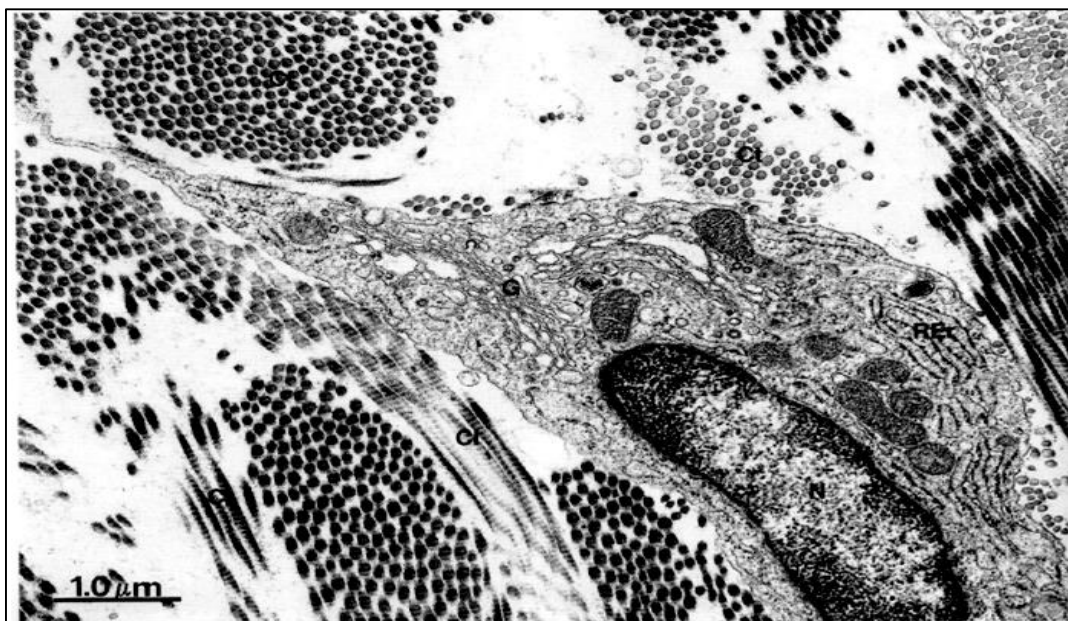


Figure 8. Fibroblaste entouré de sa matrice extracellulaire. Micrographie au microscope électronique montrant les fibres de collagènes organisés en faisceaux, les uns orientés dans le plan de la coupe, les autres dans une direction à peu près perpendiculaire (ME X18500) <https://quizlet.com/fr/438014041/les-tissus-conjonctifs-flash-cards/>

1.3. Dégradation du collagène

La dégradation des collagènes, ou d'autres molécules de la matrice extracellulaire, est réalisée essentiellement par une famille d'enzymes : les métalloprotéases [33]. Dans cette famille on remarque essentiellement la MMP-1, ou collagénase, qui digère spécifiquement les collagènes fibrillaires (I, II, et III) et dont le mode d'action est encore inconnu.

1.4. Régulation de la production du collagène

Pendant le développement embryonnaire, le collagène de type I est synthétisé à un niveau relativement élevé, cette synthèse se ralentit ensuite au cours de la vie pour atteindre chez l'adulte un niveau assez faible. Il semble que le renouvellement des fibres de collagène chez l'adulte soit extrêmement lent et il suffit probablement d'un petit déséquilibre dans la synthèse de collagène pour entraîner l'apparition progressive d'une fibrose. Il est donc essentiel que les mécanismes de régulation de la synthèse de collagène soient extrêmement précis. La régulation de la synthèse du collagène se fait avant tout au niveau transcriptionnel, mais aussi au niveau de son assemblage et de sa dégradation (Figure 9). Bien qu'il reste beaucoup à découvrir sur les mécanismes de régulation transcriptionnelle, certaines molécules sont connues pour modifier le niveau d'expression des collagènes [13].

Le TGF- β (Transforming Growth Factor) augmente la transcription des gènes correspondants aux protéines de la matrice extracellulaire [28], mais rend aussi plus stable les ARNm du collagène, stimule la prolifération de fibroblastes et inhibe les métalloprotéases. Cette protéine est sécrétée par de nombreuses cellules, y compris les macrophages, les lymphocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales, et certaines cellules rénales comme les cellules mésangiales, les cellules tubulaires proximales et les cellules du canal collecteur.

Le PDGF (Platelet-derived growth factor), l'angiotensine II, les produits de peroxydation liquides ou l'hypoxie augmentent la synthèse du TGF- β et ont donc un effet profibrosant. [26].

L'interféron γ (IFN- γ) est quant à lui une cytokine produite à la fois par les lymphocytes T auxiliaires de type Th1 et par les cellules NK. L'IFN- γ diminue à la fois la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène de type I par ces cellules [28].

Le TNF- α (Tumor necrosis factor α) et l'interleukine-1 sont deux autres cytokines régulant la production de collagène et toutes les deux sont produites par les macrophages. Bien que leurs mécanismes d'action soit différents, leurs résultats sont proches : ils stimulent la prolifération

des fibroblastes, mais inhibent la production de collagène de type I et augmentent la production de collagénases interstitielles et donc la dégradation du collagène [28].

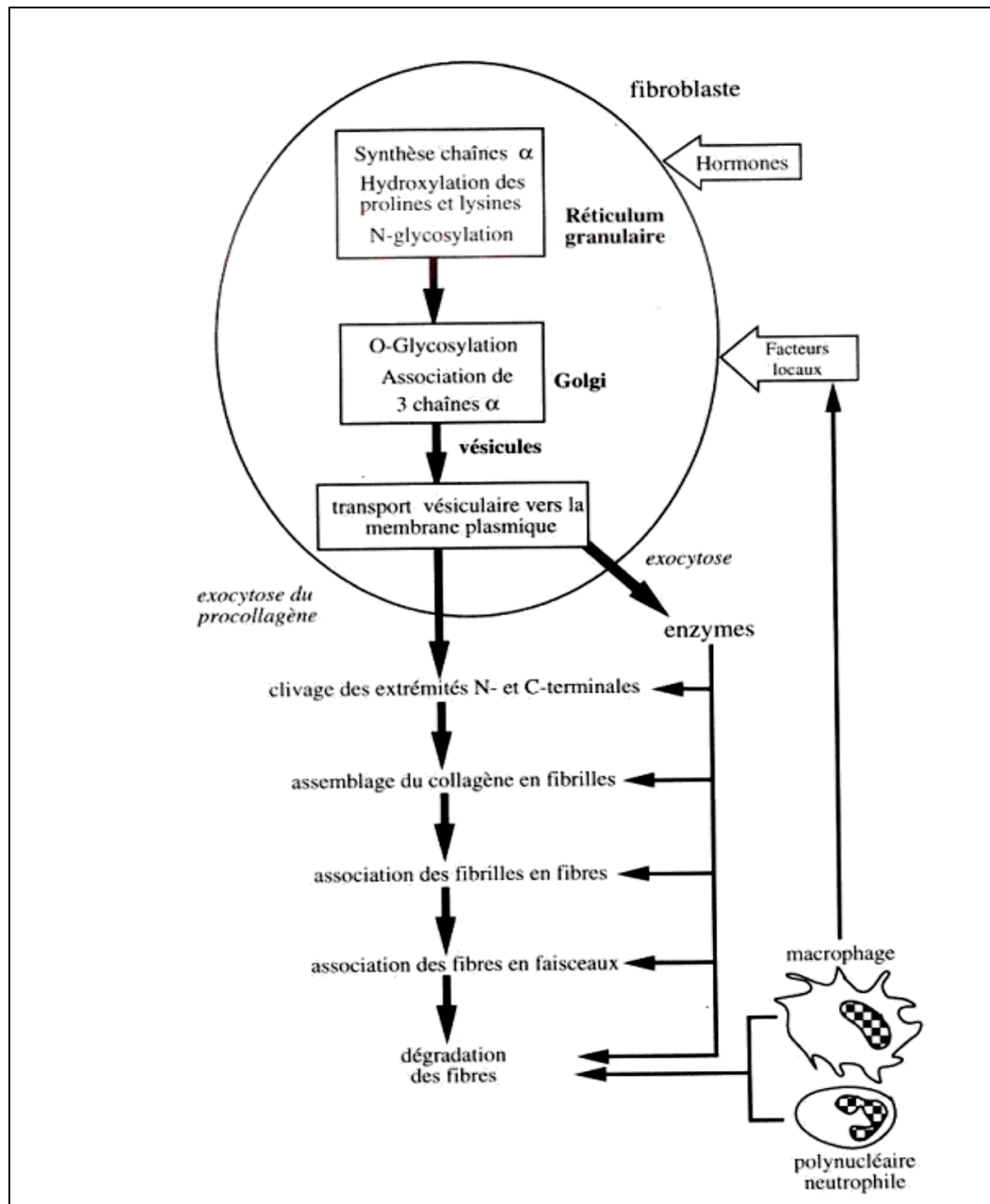


Figure 9. Régulation de la synthèse et de la dégradation du collagène https://www.researchgate.net/publication/298401096_Memoire_Importance_des_proteines_dans_la_vie_de_la_cellule_animale.

2. Fibres élastiques

Les fibres élastiques sont les composants essentiels de la MEC responsables de la résistance des tissus des vertébrés. Elles sont retrouvées en abondance dans des tissus soumis à de fortes contraintes mécaniques nécessitant des cycles répétés d'extension et de retour à leur état d'origine tels que la peau, les poumons, les tendons ou encore les artères.

En microscopie photonique, elles correspondent à un réseau à larges mailles de fibres plus fines que le collagène et anastomosées (Figure 10).



Figure 10. Organisation des fibres élastiques dans la matrice du tissu conjonctif. (A) Fibres élastiques observées au microscope photonique après coloration à l' orcéine (x300)
<http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/HISTGENE/histgen1/histgen2/histgen2b.htm>.

L'architecture des fibres élastiques matures est très compliquée et hautement spécifique du tissu reflétant les fonctions spécifiques dans différents tissus. En effet, elles se présentent sous forme de fibres individualisées dans la peau, de fibres entrelacées dans les ligaments, de lames élastiques dans l'aorte ou bien sous forme de nid d'abeille dans le cartilage (Figure 11).

Les fibres élastiques sont des assemblages macromoléculaires constitués d'un manteau de microfibrilles riches en fibrillines entourant un cœur d'élastine [21].

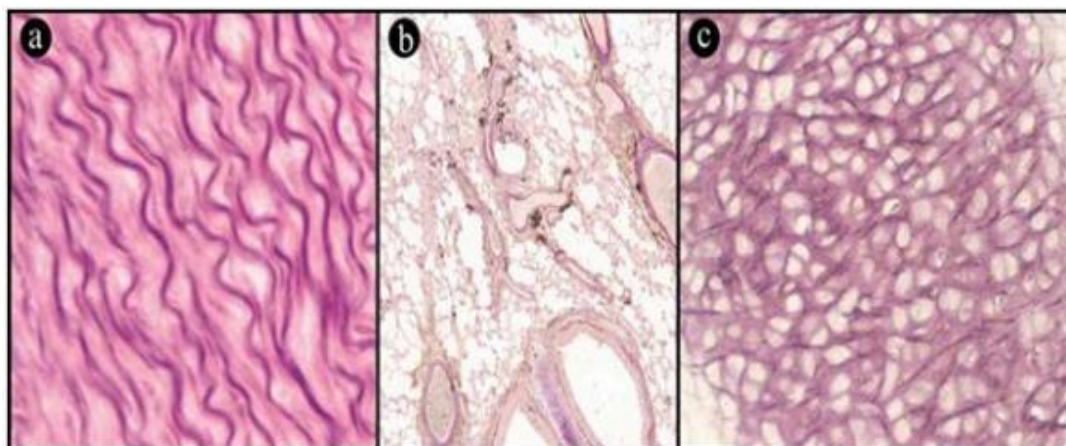


Figure 11. Organisation des fibres élastiques selon la localisation du tissu considéré. (A) Lamé élastique dans la paroi de l'aorte. (B) Lattices dans les poumons . (C) Nid d'abeille dans le cartilage [30].

2.1. Microfibrilles

Les microfibrilles sont les premiers composants formés au sein de la MEC. Ils semblent agir tel un échafaudage pour le dépôt, l'orientation et l'assemblage des monomères de tropoélastine. Elles sont particulièrement abondantes dans des tissus élastiques tels que l'aorte, la peau et les poumons [21].

Les microfibrilles font une dizaine de nanomètres de diamètre et sont composées de diverses macromolécules dont les principales sont les fibrillines et les microfibril-associated glycoproteins (MAGP).

2.1.1. Fibrillines

Les fibrillines sont des glycoprotéines de 350 kDa possédant des structures modulaires dominées par 43 séquences consensus de liaison au calcium nommées domaines calcium binding epidermal growth factor (cbEGF) [10]. Trois fibrillines nommées fibrilline-1, -2 et -3 sont décrites. La fibrilline-3, a été isolée à partir du cerveau et son implication dans les fibres élastiques reste méconnue [23].

La fibrilline-2 est généralement exprimée plus tôt dans le développement que la fibrilline-1. Elle semble servir de matrice de soutien à la fibrilline-1 dans la formation des fibres élastiques [24]. La fibrilline-2 peut se lier à la fibrilline-1 par sa région N-terminale et la fibrilline-1 interagit avec la MAGP-1 [21].

2.1.2. Microfibril-associated glycoproteins (MAGP)

Les MAGP sont de petites glycoprotéines d'environ 20 kDa intervenant dans le maintien de la structure des microfibrilles.

Les deux membres de la famille, MAGP-1 et MAGP-2, sont définis par la présence d'un unique domaine riche en cystéines dans leur région C-terminale [15].

- **MAGP-1** est une molécule de 183 résidus possédant deux domaines distincts : un domaine N-terminal acide enrichi en résidus proline et lysine et un domaine C-terminal chargé positivement contenant 13 cystéines. MAGP-1 est localisée dans les zones globulaires des microfibrilles et semble être liée à ces dernières par des ponts disulfures [17].

Cette glycoprotéine peut lier à la fois la tropoélastine et les fibrillines. Une fois associée avec les fibrillines, MAGP-1 pourrait stabiliser les interactions fibrilline/fibrilline au sein des microfibrilles [17], moduler la liaison de l'élastine aux microfibrilles ou ancrer les fibres élastiques à l'intérieur des tissus via des interactions avec d'autres composants de la MEC tels que le collagène de type VI [11].

- **MAGP-2** est une protéine de 170-173 résidus localisée dans les microfibrilles associées ou non à l'élastine dans de nombreux tissus [11].

Cette glycoprotéine, riche en résidus sérils et thréonyls, contient un motif RGD de liaison aux intégrines à travers lequel elle se lie à l'intégrine $\alpha v \beta 3$, MAGP-2 semble être impliquée dans l'assemblage des microfibrilles et l'élastogenèse . [21, 14].

2.2. Elastine

Cette protéine est le composant principal des fibres élastiques qui sont composées d'un cœur d'élastine entouré par un manteau de microfibrilles (Figure 12 et 14). L'élastine est traditionnellement décrite comme une structure amorphe hydrophobe mais extrêmement hydratée. Cette protéine se caractérise par de grandes résistances chimique, physique et mécanique et par une grande insolubilité dans tout solvant.

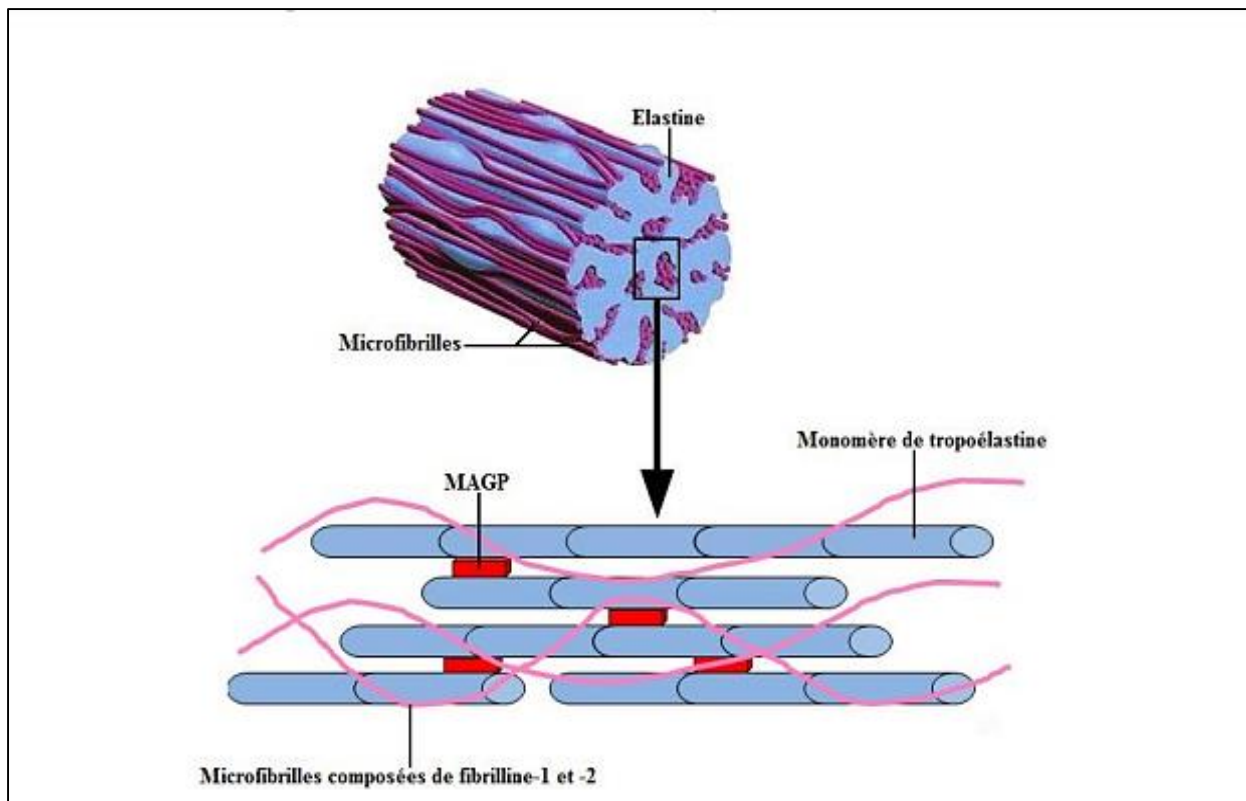


Figure 12. Représentation schématique d'une fibre élastique indiquant l'organisation de l'élastine et des microfibrilles. Le cœur de l'élastine (en bleu) est entouré par un manteau de microfibrilles (en violet) composées de fibrillines 1 et 2. Un agrandissement de la partie centrale de la fibre élastique montre que les monomères de tropoélastine sont liés les uns aux autres par des interactions avec le MAGP (en rouge) [30].

La séquence en acides aminés de la tropoélastine est constituée par une alternance de régions ou domaines hydrophiles et hydrophobes. Les domaines hydrophiles sont riches en alanine et en lysine [28]. Les domaines hydrophobes, riches en motifs répétés, sont composés de résidus non-polaires tels que la glycine, la valine et la proline [38] et sont responsables des propriétés élastiques de l'élastine [36].

2.2.1. Régulation de l'expression de la tropoélastine

L'expression de l'élastine est régulée au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel par de nombreux facteurs exogènes notamment l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) [39], le basic fibroblast growth factor (bFGF), le tumor necrosis factor- α [19], l'interleukine-1 β (IL-1 β) [23], l'interleukine-10 [26], le TGF- β 1 [22]. Certains des facteurs cités ci-dessus sont de puissants stimulateurs de l'expression de l'élastine tels que le TGF- β 1 et l'IGF-1 permettant la

stabilisation de ses ARNm [22]. A l'inverse, d'autres facteurs ont un rôle opposé au précédent à savoir le bFGF et l'IL-1 β .

2.2.2. Sécrétion et incorporation de la tropoélastine au sein des fibres élastiques

L'élastine est synthétisée et sécrétée à partir de différents types cellulaires tels que les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales, les chondroblastes et les fibroblastes [35].

Après un important épissage, l'ARNm de la tropoélastine mature est exporté hors du noyau. La traduction se produit à la surface du réticulum endoplasmique rugueux formant un polypeptide d'environ 70 kDa avec une séquence signal N-terminale de 26 acides aminés qui est clivée lorsque la protéine entre dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux [16]. Après relargage du peptide signal, la protéine est transportée vers l'appareil de Golgi. La tropoélastine est ensuite associée à une protéine chaperonne de 67 kDa nommée Elastin binding protein (EBP) afin d'éviter son agrégation ainsi qu'une dégradation prématurée [18]. L'assemblage EBP-tropoélastine est dirigé à la membrane plasmique via des vésicules. L'EBP est ensuite sécrétée et la liaison de sucres à galactose sur son site galactectine entraîne la libération de la tropoélastine qui est incorporée au réseau microfibrillaire de formation des fibres élastiques. Après relargage de la protéine, l'EBP est recyclée et peut de nouveau accompagner une autre molécule de tropoélastine (Figure 13).

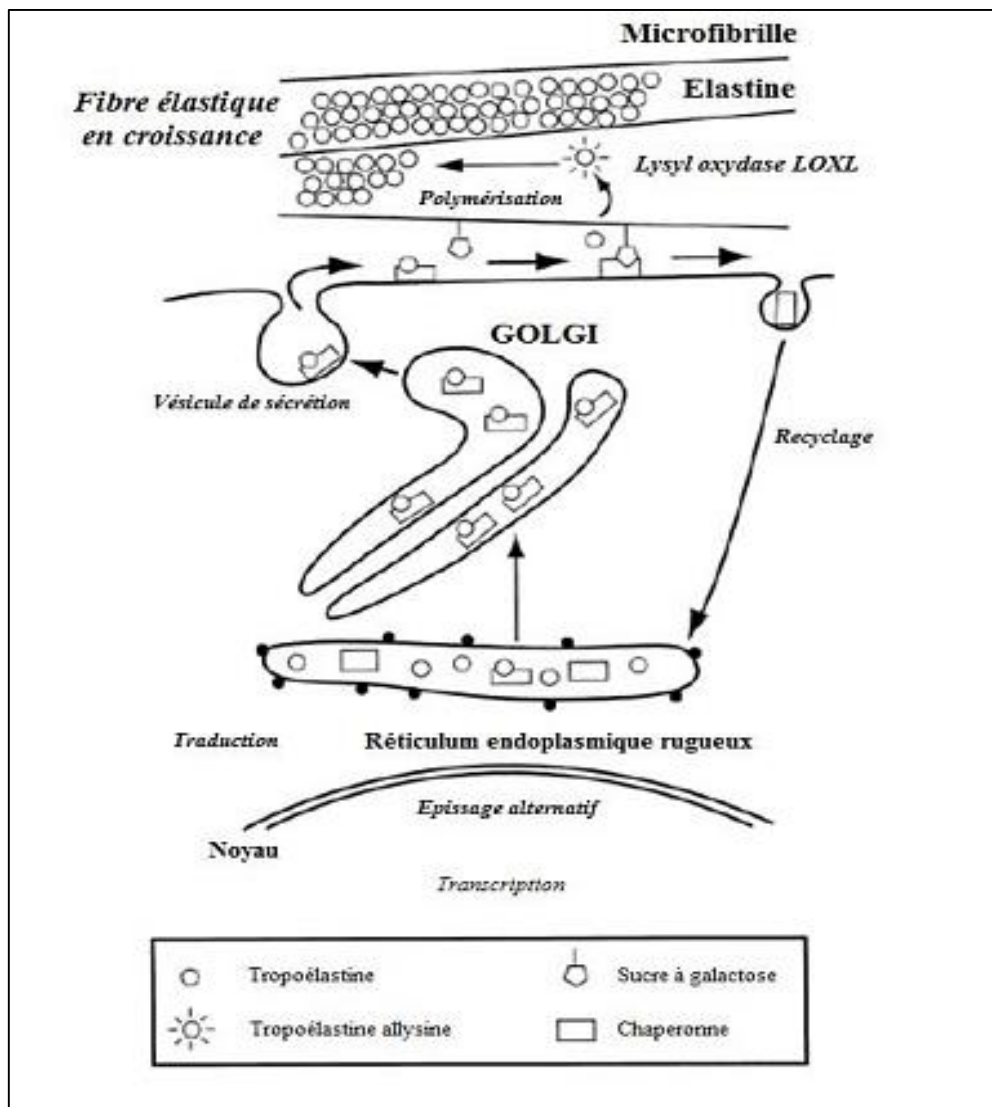


Figure 13: Représentation schématique de l'assemblage des fibres élastiques. Après sa traduction dans le réticulum endoplasmique rugueux, la tropoélastine est chaperonnée par l'EBP puis acheminée à la membrane plasmique à proximité d'une fibre élastique en construction. L'EBP est ensuite recyclée tandis que la tropoélastine est alignée et rapidement modifiée par la lysyl oxydase LOXL. La tropoélastine est finalement incorporée au réseau élastique par polymérisation irréversible et l'élastine croît à l'intérieur du réseau microfibrillaire [30].

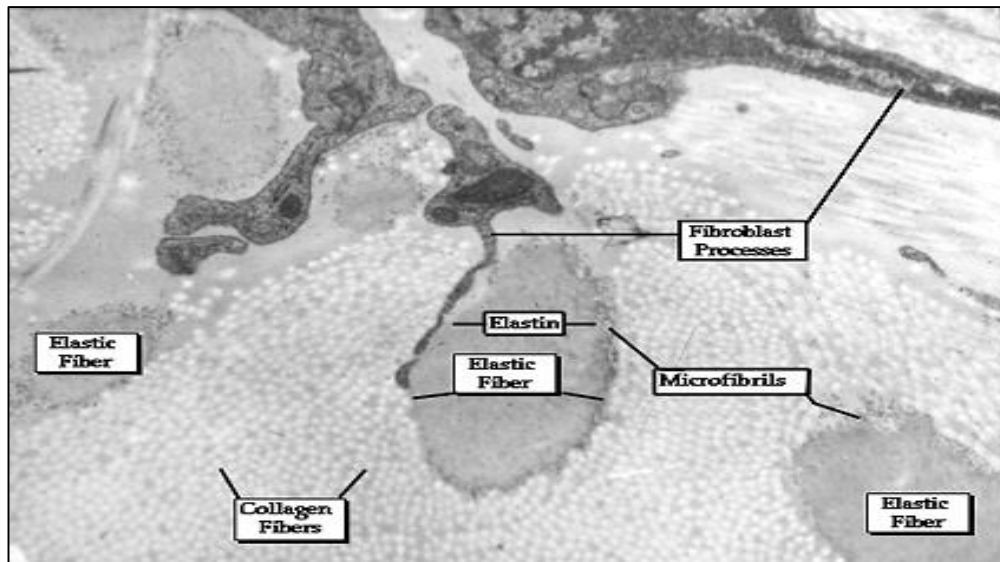


Figure 14. Organisation des fibres élastiques et les fibres de collagène dans la matrice du tissu conjonctif (MET x 30,000).

B. Glycoprotéines de structure

1. Fibronectine

La fibronectine est une glycoprotéine de 450 à 500 kDa, présente sous forme fibrillaire dans la matrice extracellulaire, et sous forme soluble, dans les fluides physiologiques comme le plasma sanguin. Elle est impliquée dans de nombreux processus comme l'opsonisation, la thrombose et la cicatrisation. La principale propriété de la fibronectine est de moduler les interactions entre la matrice extracellulaire et les cellules.

La fibronectine est formée de deux chaînes protéiques de 2500 aminoacides environ chacune, reliées entre elles par deux ponts disulfures situés dans leur extrémité carboxy-terminale . Chaque chaîne possède différents domaines fonctionnels qui s'aménagent en sites d'interactions spécifiques avec d'une part les constituants moléculaires de la matrice extracellulaire (formation d'une trame) et d'autre part les cellules (par l'intermédiaire des intégrines) (Figure 15). Un site important pour la fixation des intégrines est une séquence de trois acides aminés, arginine-glycine-aspartate (RGD). La fibronectine participe, via la formation du complexe fibronectine/intégrines, aux processus de communication intercellulaire en stimulant des voies de transmission du signal, la prolifération, la différenciation et la motilité cellulaires [12,32].

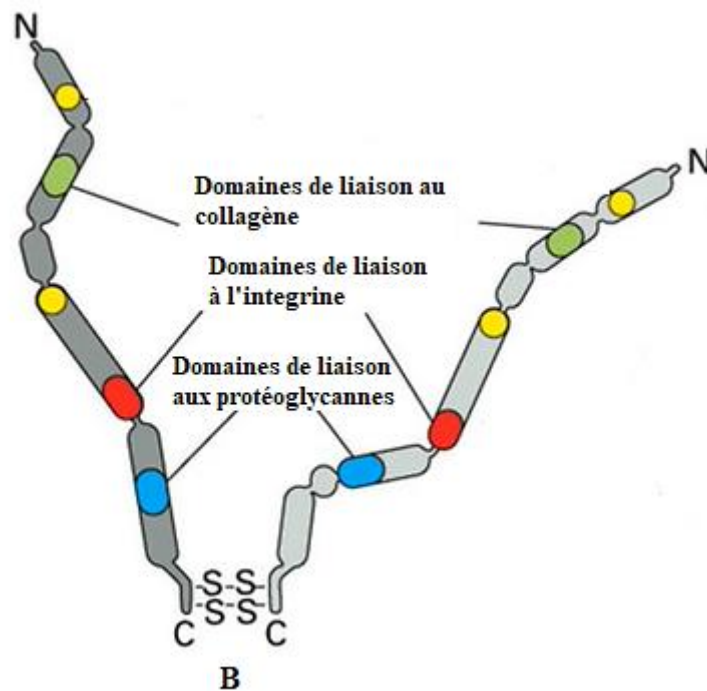
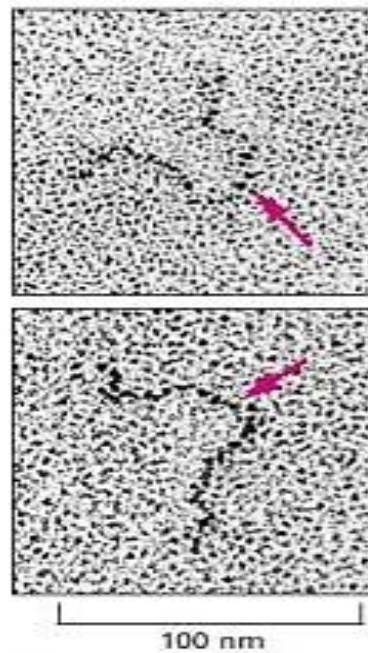


Figure 15. Structure d'un dimère fibronectine (A) Dimère de fibronectine en microscopie électronique à balayage. Flèches rouges indiquent les extrémités C terminales. <https://slideplayer.fr/slide/1377091/>. (B) Les deux chaînes polypeptidiques formant la molécule de fibronectine et les différents domaines d'adhésion : domaines de liaison aux fibres de collagène, domaines de liaison à l'intégrine et domaines de liaisons aux protéoglycannes. <https://slideplayer.fr/slide/1377091/>

2. Laminine

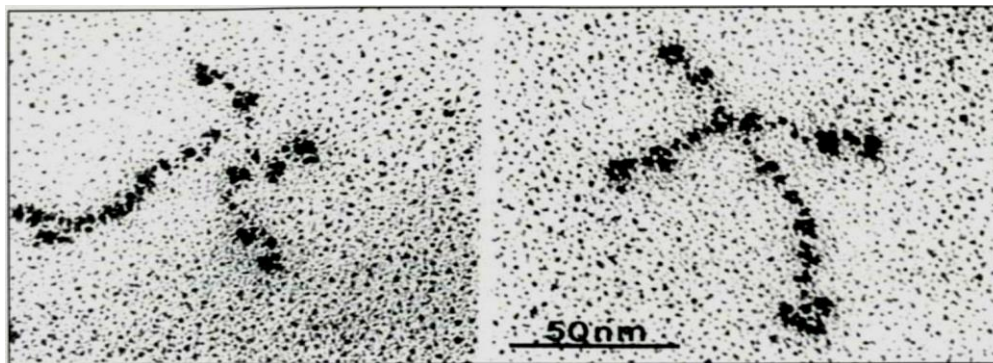
Les laminines sont une famille de glycoprotéines présentent majoritairement dans les membranes basales, feuillet de protéines de matrice extracellulaire ayant un rôle d'interface entre les tissus conjonctifs et les cellules des tissus épithéliaux ou parenchymateuses, ou associées aux cellules endothéliales de la paroi des vaisseaux sanguins, et aux cellules musculaires.

Les laminines sont des hétérotrimères de grande taille (400-1000 kDa) constituées de l'assemblage de trois chaînes polypeptidiques, α , β et γ . Ces trois sous-unités, codées par trois gènes distincts, sont reliées entre elles par des ponts disulfures donnant à la molécule une forme de croix asymétrique visualisée en microscopie électronique (Figure 16).

Les trois bras courts de la croix, formés par les parties N-terminales des chaînes polypeptidiques ont des domaines globulaires (deux sur les chaînes B 1 et B2 , trois sur la chaîne A), séparés par des parties en bâtonnets. Ces dernières contiennent de nombreux résidus cystéine, formant des ponts disulfures . Le bras long est formé par les trois chaînes assemblées en une hélice a super-enroulée . Les chaînes B1 et B2 se terminent avec la partie linéaire du bras long, et la chaîne A, plus longue, se termine à son extrémité carboxylée par un domaine pluriglobulaire, constitué de cinq petits globes correspondants à cinq motifs homologues, les domaines G [1].

Les laminines possèdent plusieurs sites d'interaction, d'une part avec les cellules *via* les intégrines, récepteurs des membranes plasmiques des cellules, et d'autre part avec les autres constituants de la membrane basale tels que les fibres de collagène de type IV., les protéoglycanes et glycosaminoglycanes [1].

A



B

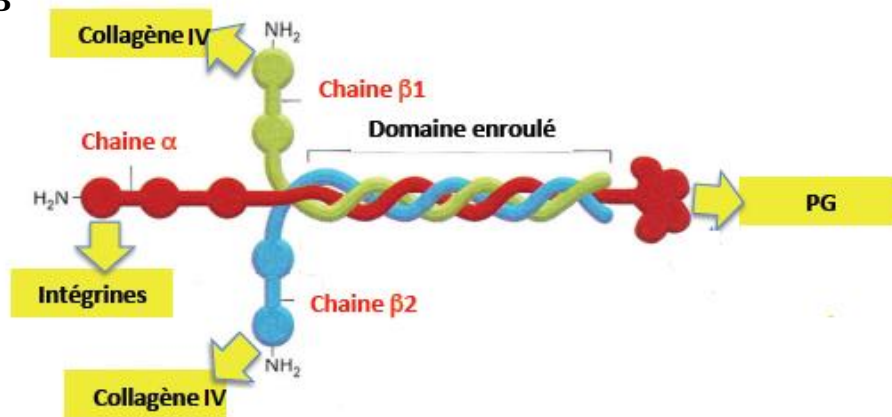


Figure 16. Structure de la laminine. (A) La Molécule de laminine visualisée en microscopie électronique après ombrage [1]. (B) les trois chaînes polypeptidiques de la laminine forment une croix asymétrique et possèdent plusieurs sites d'interaction entre les cellules (*via* des intégrines) et les autres composants de la MEC (collagène de type IV et protéoglycannes) . https://rnbio.sorbonne-universite.fr/proteines_adherence.

C. Polysaccharides

1. Glycosaminoglycannes

Les glycosaminoglycannes (GAG)s ont longtemps été désignés sous le terme de "mucopolysaccharides acides" à cause de leur forte capacité de rétention de l'eau ("muco"), de leur nature glucidique ("polysaccharides") et de leur caractère acide provenant de leurs multiples charges négatives ("acides"). Il s'agit en effet de chaînes linéaires (polymères non ramifiées) sulfatés (sauf l'acide hyaluronique) composées de la répétition d'un diholoside de base contenant toujours une hexosamine (glucosamine (GlcN) ou galactosamine (GalN)) et un

autre ose (acide glucuronique (GlcA), acide iduronique (IdoA), galactose (Gal)). La glucosamine est soit N-sulfatée (GlcNS), soit N-acétylée (GlcNac). La galactosamine est toujours N-acétylée (GalNac).

Les GAG forment une chaîne peu flexible et chargée négativement (groupements hydroxyles, carboxyles ou sulfates), ces charges contribuent à la rétention des molécules d'eau, et ainsi à la constitution d'un gel visqueux et élastique, résistant aux contraintes mécaniques [2] .

On en distingue plusieurs types (sulfatés ou non sulfatés) :

- **Acide hyaluronique (GAG non sulfaté)**

C'est le plus simple des GAG, c'est un polymère fait d'unités disaccharidiques élémentaires :

- ✓ Une molécule de N-acetyl-D- glucosamine.
- ✓ Une molécule d'Acide-β-D-glucuronique.

Il se trouve dans tous les types de tissus conjonctifs (peau, cartilage). C'est une substance capable de stocker de grandes quantités d'eau et qui peut donc faciliter la migration des cellules au sein de la substance fondamentale.

- **Chondroïtine sulfate**

Forme des gels plus ou moins fermes qui se combinent avec le collagène pour donner des structures cimentantes. On le trouve dans le cartilage, l'os, les valves cardiaques, les disques intervertébraux.

L'unité disaccharidique résulte de la l'association de :

- ✓ Une molécule d'acide D-glucuronique.
- ✓ Une molécule de N-acetyl-D-galactosamine.

- **Dermatane sulfate**

Présent principalement dans la peau, mais également dans les vaisseaux sanguins, les valves cardiaques, les tendons, les poumons et la muqueuse intestinale.

L'unité disaccharidique de base est :

- ✓ Acide L-iduronique (acide uronique provenant du L-idose).
- ✓ N-acetyl-D-galactosamine-4-sulfate.

- **Keratane sulfate**

Trouvé dans a matrice extracellulaire cartilagineuse et osseuse.

L'unité disaccharidique est :

- ✓ Une molécule de galactose.
- ✓ Une molécule de N- acétyl-glucosamine.

2. Protéoglycannes

Un protéoglycane est la combinaison d'une protéine et d'un glycosaminoglycane. L'association entre les deux types de chaîne s'effectue principalement dans l'appareil de Golgi, ainsi qu'au niveau du réticulum endoplasmique d'une cellule. La proportion de glucides des protéoglycannes peut atteindre 95 %. Ceux-ci se présentant sous la forme d'une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycannes non ramifiées. Les protéoglycannes peuvent être soit transportés hors de la cellule par exocytose (s'intégrant alors à la matrice extracellulaire sous forme de chondroïtine-sulfate, kératan-sulfate, héparan-sulfate, dermatan-sulfate, etc.), soit entrer dans la constitution de la membrane plasmique ou du glycocalyx, jouant alors un rôle dans les relations cellule-matrice.

Les protéoglycannes peuvent s'assembler pour former des édifices volumineux et complexes, liés au collagène appelés : aggrécane. Ils composent 10% en poids de la matrice et 75% en volume et servent au maintien de l'intégrité de la matrice extracellulaire (Figure 17) [2].

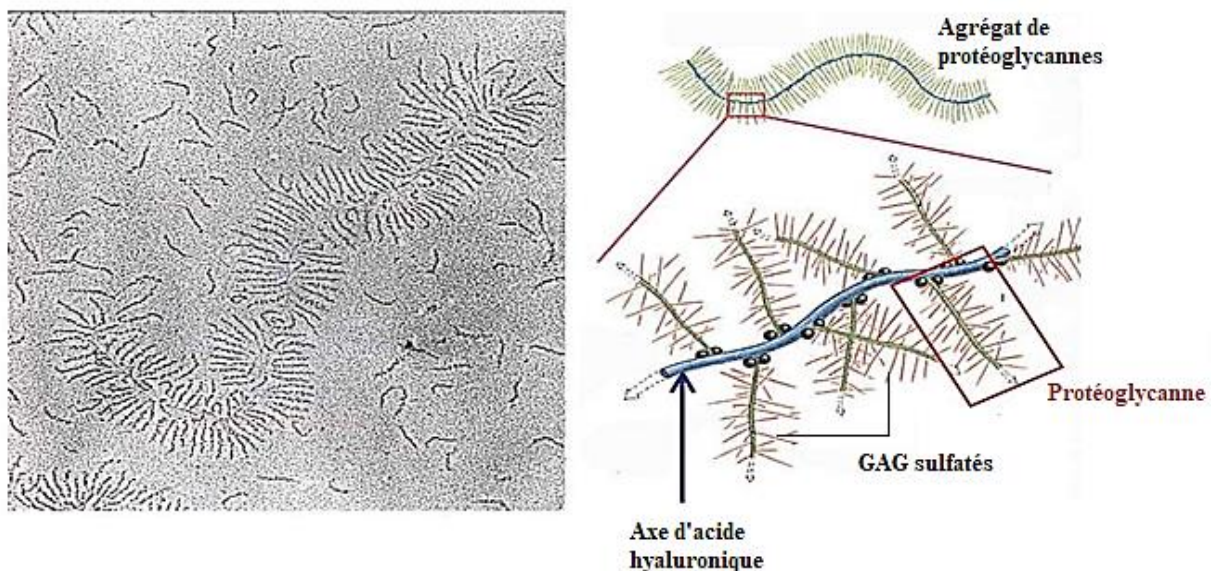


Figure 17. Organisation moléculaire de l'aggrécane (agrégats de protéoglycannes) [2].

II. MEMBRANE BASALE

Les membranes basales sont des matrices extracellulaires hautement spécialisées. Ce sont de fins feuillets de 50 à 80 nm et on les trouve à la base de tous les feuillets épithéliaux et endothéliaux, elle entoure les cellules musculaires, les cellules adipeuses, les cellules de Schwann (qui forme la gaine de myéline entourant les axones des cellules nerveuses périphériques). La membrane basale est produite par les cellules qui s'appuient ensuite sur elle. Elle contient les mêmes constituants que la MEC mais certains lui sont spécifiques (collagène de type IV, laminine) (Figure19) [4].

La membrane basale assure à plusieurs fonctions. Elle sert à l'ancrage de l'épithélium et de substrat pour la migration de soutien et de cohésion, mais aussi biologiques, tels la filtration en contrôlant l'apport des molécules à partir des vaisseaux et joue un rôle dans la cicatrisation . De plus, par l'intermédiaire de récepteurs à la surface des cellules, les membranes basales adressent des signaux modulant l'adhérence, la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire .Ce contrôle du comportement cellulaire est crucial au cours du développement et des remaniements tissulaires physiologiques [1].

1. Macromolécules de la membrane basale.

- **Collagène**

L'élément structural le plus important de la membrane basale est le collagène IV [1], molécule de 400 nm de longueur, formée par l'enroulement en hélice de trois chaînes α et polypeptidiques : deux chaînes $\alpha 1$ (IV) et une chaîne $\alpha 2$ (IV) pour le collagène IV classique, ubiquitaire et spécifique des membranes basales.

Certaines membranes basales, en particulier la jonction dermo-épidermique, contiennent également du collagène VII, composant des fibrilles d'ancrage. Ce collagène se distingue par la longueur de son domaine hélicoïdal, 450 nm, et par la présence de domaines non collagéniques, l'un petit à l'extrémité carboxylée, l'autre plus important à la partie N terminale. Le collagène VII se dimérise par chevauchement des extrémités C-terminales, puis les dimères forment des polymères par agrégation latérale de leurs extrémités carboxylées (Figure 18).

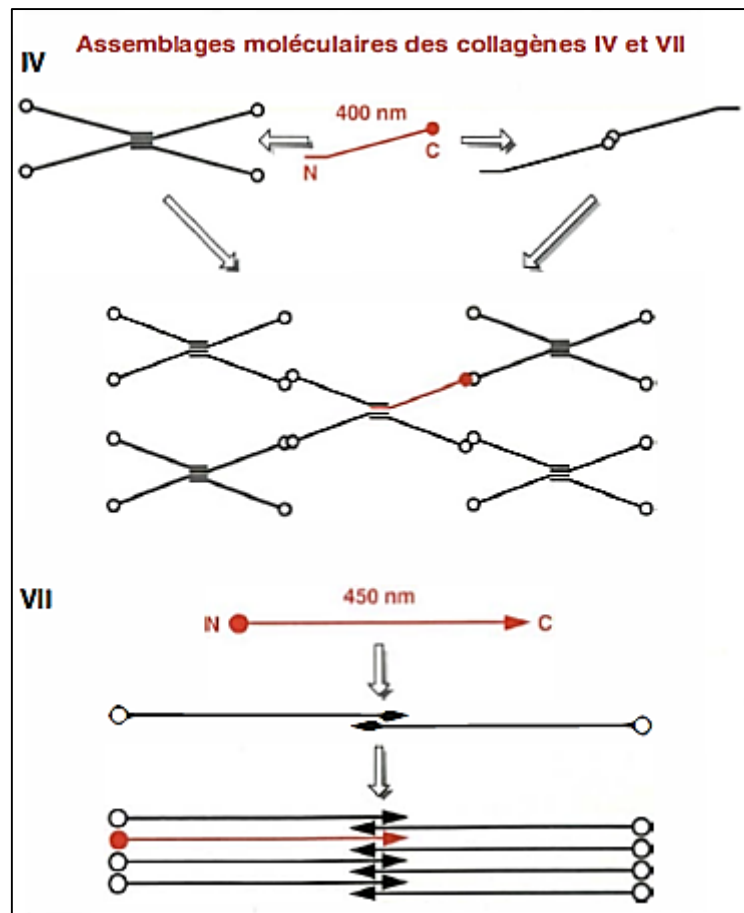


Figure 18 . Représentation schématique des molécules de collagène IV et VII et de leurs assemblages supramoléculaires. Les parties linéaires représentent les triples hélices collagéniques. Les globes représentent les domaines non collagéniques. Le monomère de chaque type collagénique apparaît en rouge [1].

- **Laminine** (Voir glycoprotéines de structure).
- **Nidogène**

Appelée également entactine, est une glycoprotéine plus petite de 150 k.Da, formant un complexe stable avec la laminine. Elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique repliée en trois domaines globulaires, G1 et G2 à l'extrémité amino-terminale et G3 à la partie carboxy-terminale ; les deux premiers sont séparés du troisième par un bâtonnet formé par la succession de cinq motifs EGF-like [1].

- **Protéoglycanes**

La plupart d'entre eux à chaînes de sulfate d'héparine. Le mieux caractérisé est le perlécan avec un noyau protéique pluriglobulaire de 550 kDa et trois chaînes glycaniques à sulfate d'héparine à l'une des extrémités.

- Des molécules plus petites, BM-90/fibuline et BM-40/SPARC , non exclusives des membranes basales, sont ubiquitairement présentes . Ce sont des protéines fixatrices du calcium qui pourraient jouer un rôle dans la régulation de la concentration calcique du milieu. Cette régulation est sans doute importante puisque le calcium est impliqué dans la formation de certains complexes et polymères entre les différentes molécules de la membrane basale . En effet, tous ces constituants sont agencés de façon extrêmement précise pour former des structures supramoléculaires maintenues par des interactions spécifiques entre certains de leurs domaines.

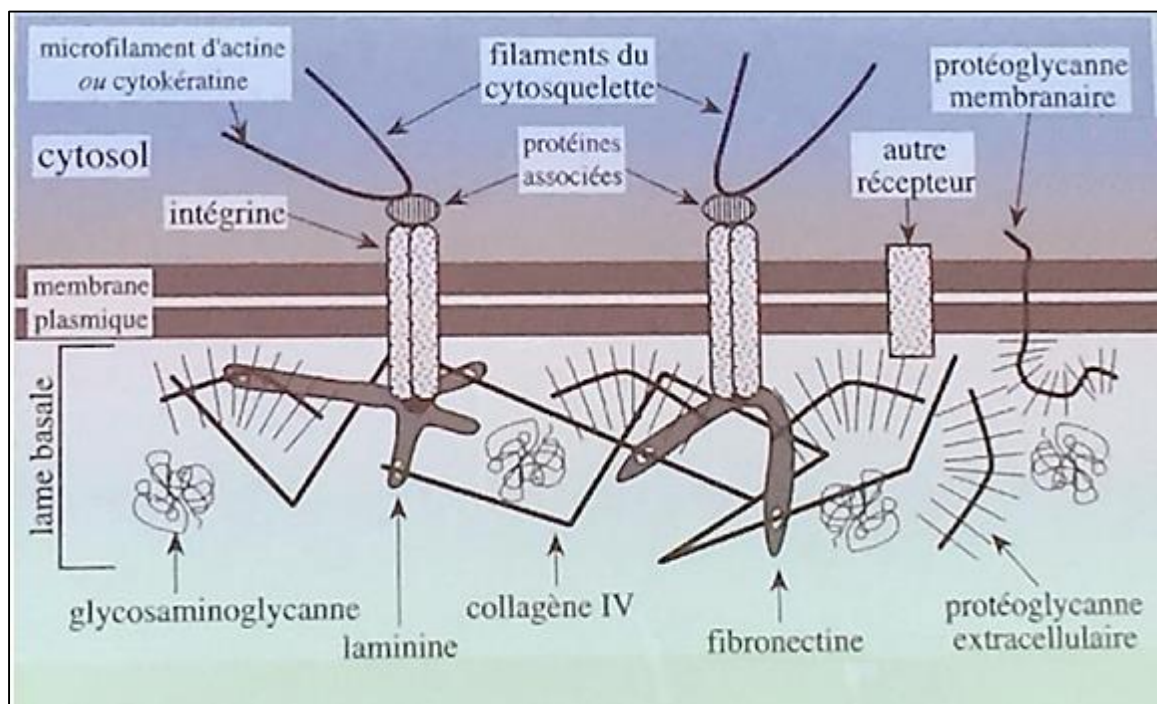


Figure 19. Schéma simplifié de l'organisation de la membrane basale et ses relations avec la cellule qu'elle supporte.

http://C:/Users/HP/Downloads/Membrane_plasmique_ENTIER.pdf

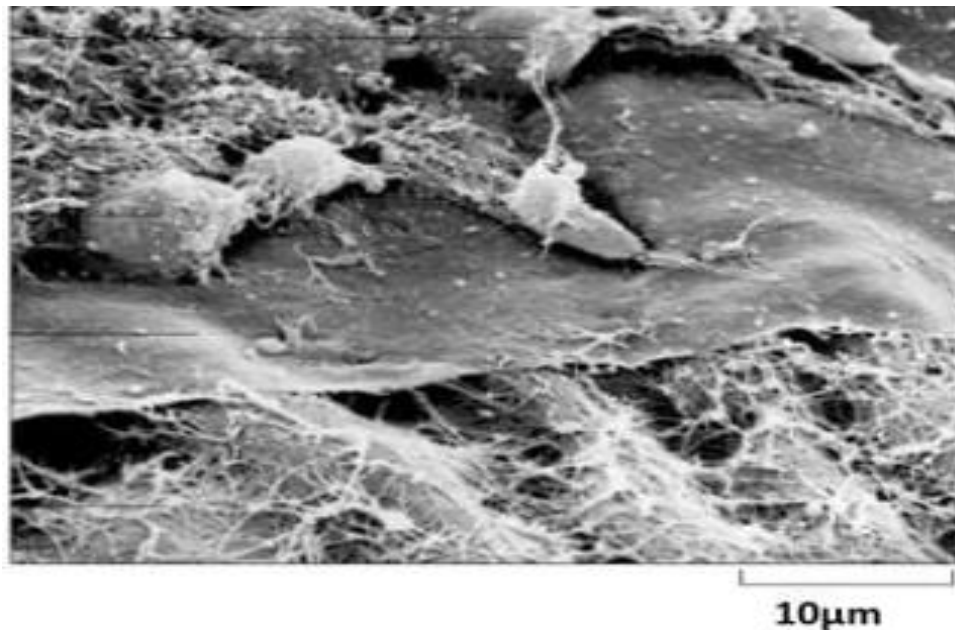


Figure 20. Micrographie obtenue par microscopie électronique à balayage permettant d'observer une couche de cellules épithéliales reposant sur une lame basale (matrice extracellulaire des cellules épithéliales), elle-même en contact avec du tissu conjonctif sous-jacent. <https://docplayer.fr/196815539-Tp-bcm-a-a-a-ultrastructure-de-la-cellule.html>.

III. MATRICE EXTRACELLULAIRE ET CYTOSQUELETTE

Toute les cellules d'un tissu, qu'il soit animal ou végétal, sont solidaires physiquement, soit de manière directe par accollement à leurs plasmalemmes, eux même reliés au cytosquelette, soit de manière indirect par l'intermédiaire de la matrice extracellulaire lorsque celle-ci est produite en quantité, ce qui assure leur intégrité physique. Elles sont de plus aptes à échanger matière et information (communication intercellulaire), conduisant ainsi à l'unité fonctionnelle du tissu. Ces relations mettent en jeu des catégories particulières de protéines membranaires qui interagissent entre elles, avec les constituants de la MEC et avec les protéines du cytosquelette [20].

1. Protéines de cytosquelette intervenant dans l'adhésion cellule-MEC

1.1. Microfilaments

Les microfilaments ont un diamètre de 7 à 8 nm et sont constitués de protomères d'actine G. Celles-ci lorsqu'elle est couplée à l'ATP, se polymérise en chaînes qui s'associent par paire en une double spirale qui peut atteindre 10μm de longueur. Cet état est en fait dynamique au-delà d'une concentration seuil en actine G, avec polymérisation préférentielle à une extrémité

dite « + » et dépolymérisation simultanée à l'extrémité dite « - ». Cela induit une progression du microfilament dont la longueur demeure fixe ; au sein de ce dernier, les monomères progressent à la manière d'un tapis roulant. Les microfilaments sont ainsi polarisés (Figure 21).

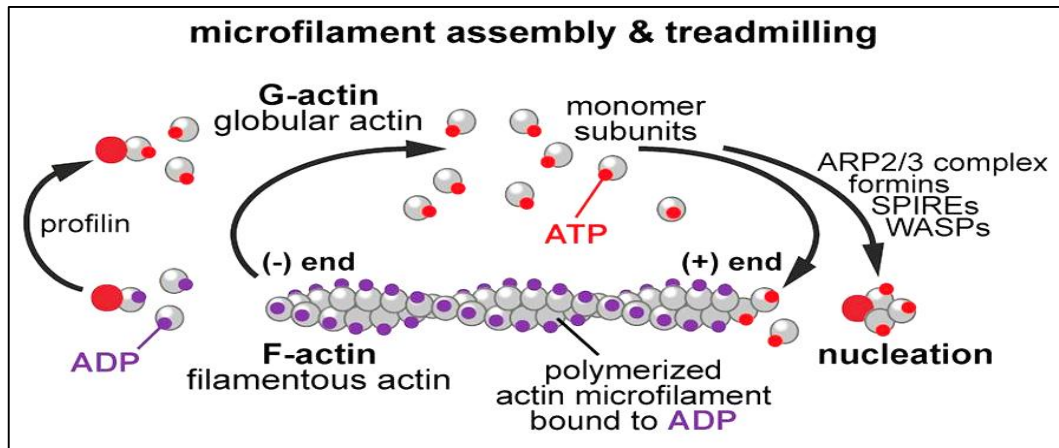


Figure 21 . Assemblage des microfilaments

<https://www.semanticscholar.org/paper/Primary-Cilia%2C-Ciliogenesis-and-the-Actin-A-Little-Smith-Lake/844493e>

Les cellules eucaryotes sont capables d'organiser les microfilaments d'actine en de nombreuses structures différentes. L'actine filamenteuse peut exister sous la forme de longs filaments individuels, mais la plupart du temps, que ce soit pour répondre à des fonctions cellulaires précises ou pour résister à des contraintes mécaniques, les filaments d'actine sont organisés par la cellule en structures bien élaborées en se liant à des protéines caractéristiques. Ces protéines sont appelées ABP (pour Actin Binding Protein) et ont chacune des propriétés bien particulières (dans la polymérisation et dépolymérisation, dans la stabilisation, dans la formation des faisceaux et réseaux, dans la fixation à la membrane, dans la fragmentation, etc.).

Dans les cellules animales, les microfilaments s'organisent en faisceaux larges ou serrés. L' α -actinine (très présente dans le muscle squelettique) perpendiculaire aux « rails » d'actine permet l'organisation des microfilaments en réseau large observé dans le muscle au niveau de la strie Z du sarcomère et dans la fibre du stress au niveau des contacts focaux (Figure 21 A).

La fimbrine et la villine permettent une stabilisation des microfilaments en faisceaux serrés non contractiles (microvillosités) (Figure 21 A).

Les filaments d'actines peuvent s'organiser en un réseau disposé juste sous la membrane plasmique, dans une région appelée cortex cellulaire (Figure 21 C). A ce niveau, ils entrent en

relation avec les jonctions d'ancrage par le biais des protéines de liaison comme la taline, la vinculine ou l' α actinine.

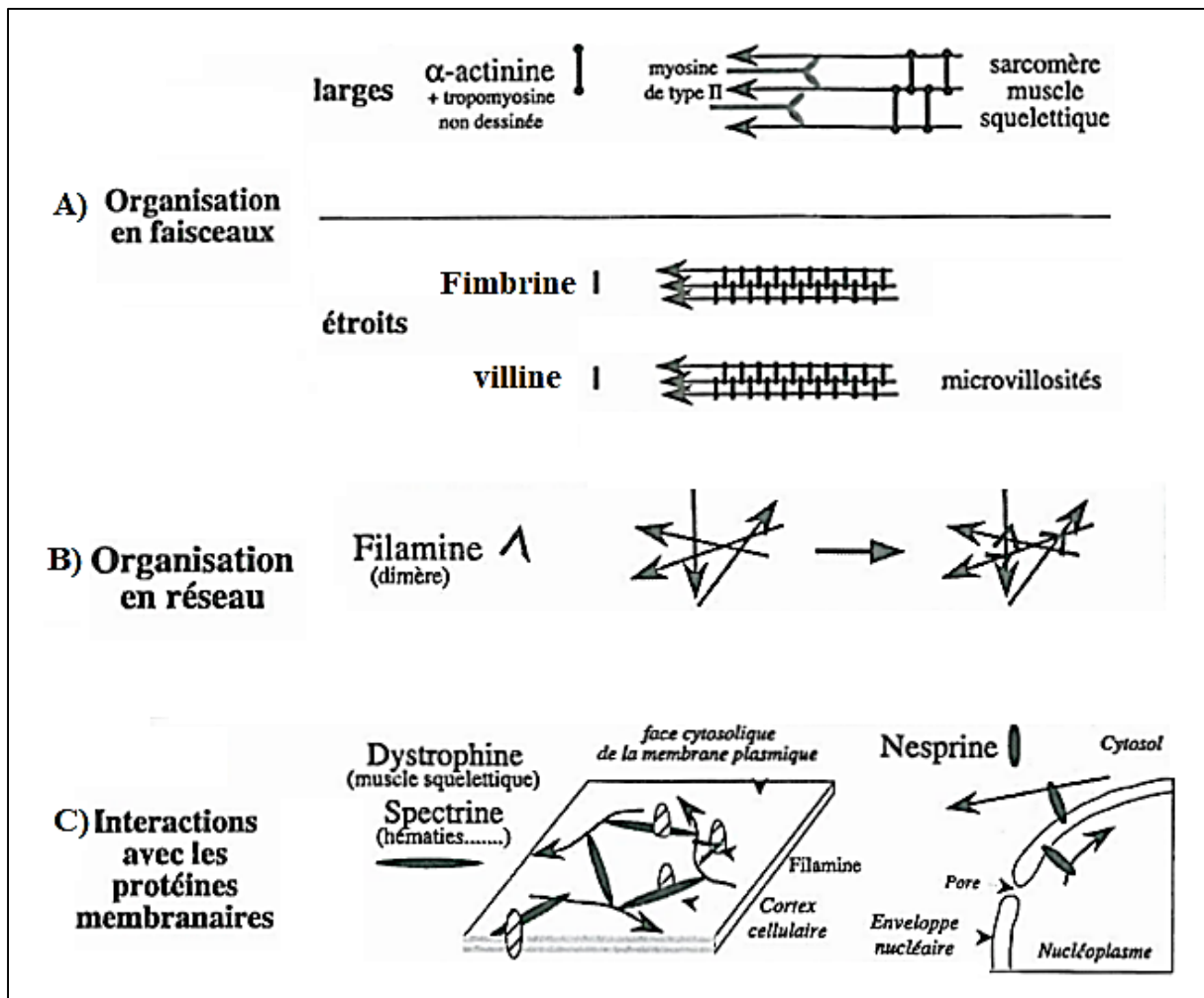


Figure 22. Organisation des microfilaments en faisceaux large et serré, en réseau et au niveau du cortex cellulaire. <http://masterprepasantemarseille.fr/wp-content/uploads/2018/10/07-Le-Cytosquelette-copie.pdf>.

1.2. Filaments intermédiaires (FI)

Présents chez presque tous les animaux, mais pas dans les plantes ni les champignons. L'association des filaments intermédiaires avec la membrane du noyau et de la cellule suggère une fonction structurale. Dans un épithélium, les FI fournissent le support mécanique à la membrane plasmique là où entre en contact avec celle d'autres cellules ou avec la membrane basale. Dans les cellules épidermiques et les axones des neurones, les FI sont 10 fois plus abondants que les autres protéines du cytosquelette (microfilaments et microtubules).

Leur nom provient justement de leur diamètre d 10 nm, contrairement aux sous-unités d'actine globulaire qui polymérise en microfilaments, les sous unités de FI sont des bâtonnets constitués d'hélice alpha qui s'assemblent pour former des filaments ressemblant à des cordes (Figure 23).

La protéine monomère de FI est organisée en trois domaines : un domaine central en forme de bâtonnet , une tête globuleuse à l'extrémité de leur queue en hélice alpha .

Le monomère en (A) s'apparie à un monomère identique pour former un dimère (B) dans lequel les domaines centraux conservés en batonnets sont alignés parallèlement et s'eenroulent ensemble en un superenroulement (Figure 23).

(C) Deux dimères s'alignent alors côte à côte , pour former un tétramère antiparallèle de quatre chaines polypeptidiques. (D) Dans chaque tétramère , les deux dimères sont décalés l'un par rapport à l'autre, ce qui leur permet de s'associer à un autre tétramère.

(E) Dans le filament final de 10 nm en forme de corde, les tétramères sont disposés en une conformation hélicoidale qui possède 16 dimères en coupe transversal. La moitié de ces dimères pointe vers une direction, l'autre pointe vers l'autre direction.

Les protéines formant les FI sont classées selon leur composition en séquences, leur poids moléculaire et leur distribution dans des tissus particuliers :

- **Les Kératines** constituent le **type I** (Kératine acide) et le **type II** (Kératine basique) . De nombreuses kératines peuvent être observées par la combinaison keratines acides et basiques. Cs sont les cytokératines qu'on les trouve dans les épithéliums où elles forment essentiellement les tonofilaments des desmosomes. Les alphas kératine sont plus rigides comme les ongles, les poils et la laine [5].
- Les filaments intermédiaires **de type III** comprennent les **vimentines** trouvées dans les cellules d'origine mésenchymateuse, elles assurent la liaison entre la membrane plasmique et l'enveloppe nucléaire et les **desmines** retrouvées dans la strie Z de la fibre musculaire striée, elles sont responsable de la stabilité des sarcomères au cours de la contraction musculaire [5].
- **Le type IV** est représenté par les neurofilaments qui carractérisent les cellules nerveuses. Ils forment un réseau péri nucléaire et s'allongent dans les prolongements cellulaires (dendrites, axone) [5].
- **Les lamines** constituent le **Type V**. Contrairement à la localisation cytosolique des autres types de FI, on trouve les lamines que dans le noyau [5].

- La nestine constitue **le type VI** de FI et a été trouvée récemment dans les cellules souches du système nerveux central [5].

Tableau I . Principaux types de protéines des filaments intermédiaires des cellules de vertébrés. <https://slideplayer.fr/slide/12215505/>

Types de filament intermédiaire	Composants polypeptidiques	Localisation
Nucléaire	Lamines A, B et C	Lamina nucléaire (bordure interne de l'enveloppe nucléaire)
Type vimentine	Vimentine	Nombreuses cellules d'origine mésenchymateuse
	Desmine	Muscle
	Protéine acide des fibrilles de la glie	Cellules de la glie (astrocytes et certaines cellules de Schwann)
	Périphérine	Certains neurones
Épithélial	Kératines de type I (acides)	Cellules épithéliales et leurs dérivés (poils, cheveux et ongles)
	Kératines de type II (alcalines)	
Axonal	Neurofilaments protéiques (NF-L, NF-M, NT-H)	Neurones

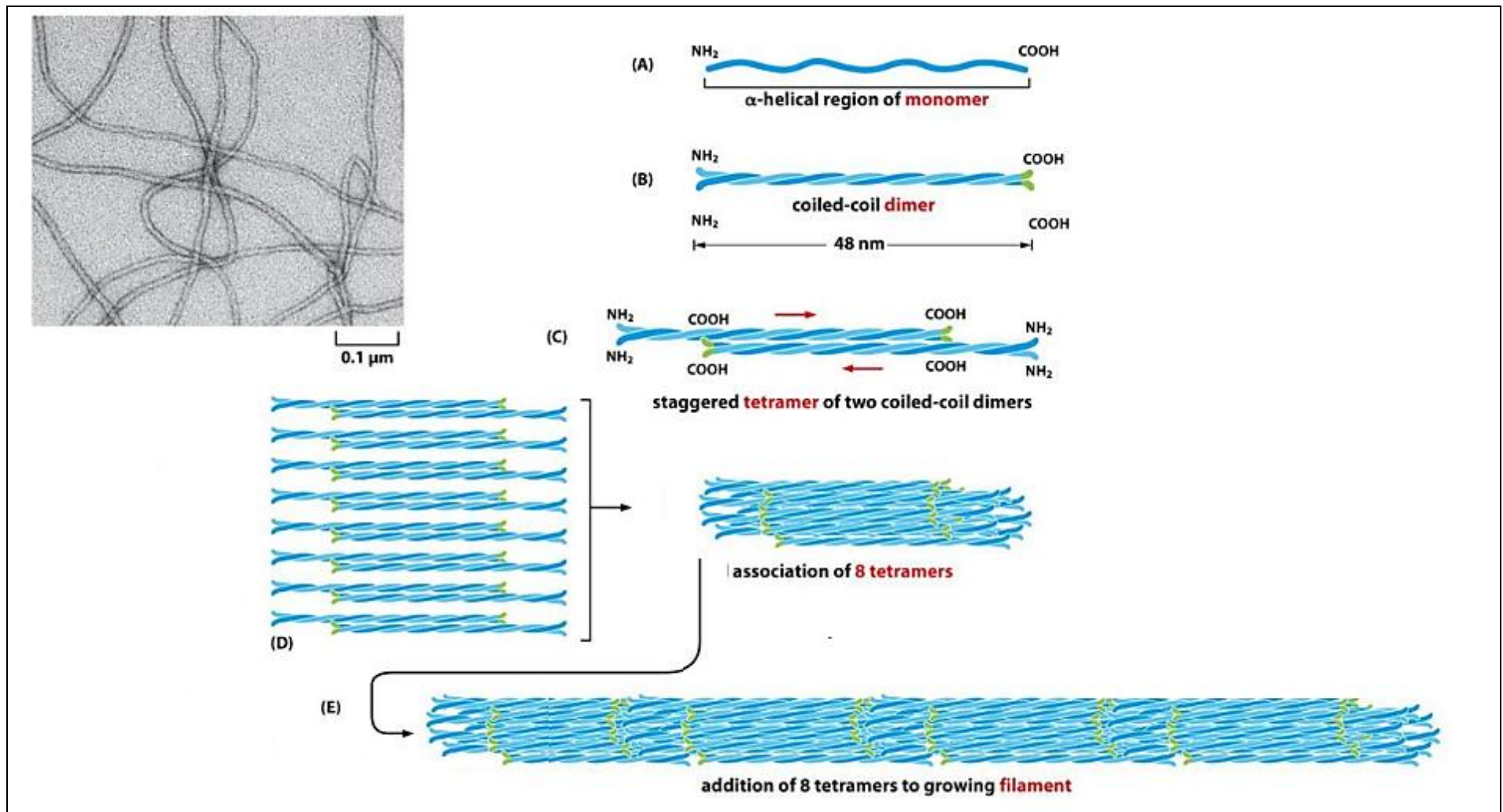


Figure 23. Etapes d'assemblage des filaments intermédiaires. Micrographie en microscopie électronique des filaments intermédiaires.
<https://slideplayer.fr/slide/12215505/>

2. Jonctions "cellule- matrice" des tissus animaux

Les cellules des tissus épithéliaux et conjonctifs sont liées à la MEC par l'intermédiaires de molécules spécifiques appelées les SAMs ((Substrate Adhesion Molecules) . Ce sont des molécules membranaire qui font partie d'un système de reconnaissance entre les cellules. Il s'agit de glycoprotéines transmembranaires qui relie des cellules avec un substrat ; le plus souvent la matrice extracellulaire (MEC). On distingue deux familles des SAM :

- Les intégrines
- Les SAMs non intégrines

2.1. Intégrine

Les intégrines fonctionnent comme des liens transmembranaires responsables des interactions entre la matrice et le cytosquelette d'actine, ce qui permet l'adhérence cellule matrice, non seulement elles permettent l'accrochage physique entre les deux, mais elles servent ainsi de relais et de système de transmission de signaux (transduction) entre la matrice et le cytosquelette. De plus, elles sont impliquées dans les déplacements des cellules sur leur substrat, d'où leur rôle capital au cours du développement embryonnaire.

Les intégrines sont des protéines glycosylées de la surface cellulaire ; elles sont constituées de deux sous-unités transmembranaires différentes (hétérodimère $\alpha\beta$. 18 sous-unités α et 8 sous-unités β différentes ont été identifiées. En théorie, il peut exister plus d'une centaine de paires possibles de sous -unités α et β , mais seulement qu'une vingtaine d'intégrines différentes ont été identifiées à la surface des cellules, chacune étant répartie de façon spécifique au sein de l'organisme. La plupart des cellules ont plusieurs intégrines différentes et, inversement, la plupart des intégrines se trouvent dans différentes cellules [8].

Les observations des molécules d'intégrine au microscope électronique ont débuté à la fin des années 1980 et suggèrent que les deux sous-unités sont disposées de manière à former une tête globuleuse extracellulaire reliée à la membrane par une paire de « pattes » allongées. Les pattes de chaque sous-unité s'étendent à travers la bicouche lipidique sous forme d'une hélice transmembranaire unique et se terminent par un petit domaine cytoplasmique d'environ 20 à 70 acides aminés (Figure 24). . Chaque intégrine peut s'unir à plusieurs cations bivalents, comme Ca^{+2} , Mg^{+2} et Mn^{+2} [8].

Les intégrines fonctionnent comme des récepteurs membranaires capables de reconnaître à la fois (au moins dans le cas des fibroblastes, où elles sont le mieux connues) la laminine et la fibronectine, au niveau de séquences communes d'acides aminés spécifiques [7].

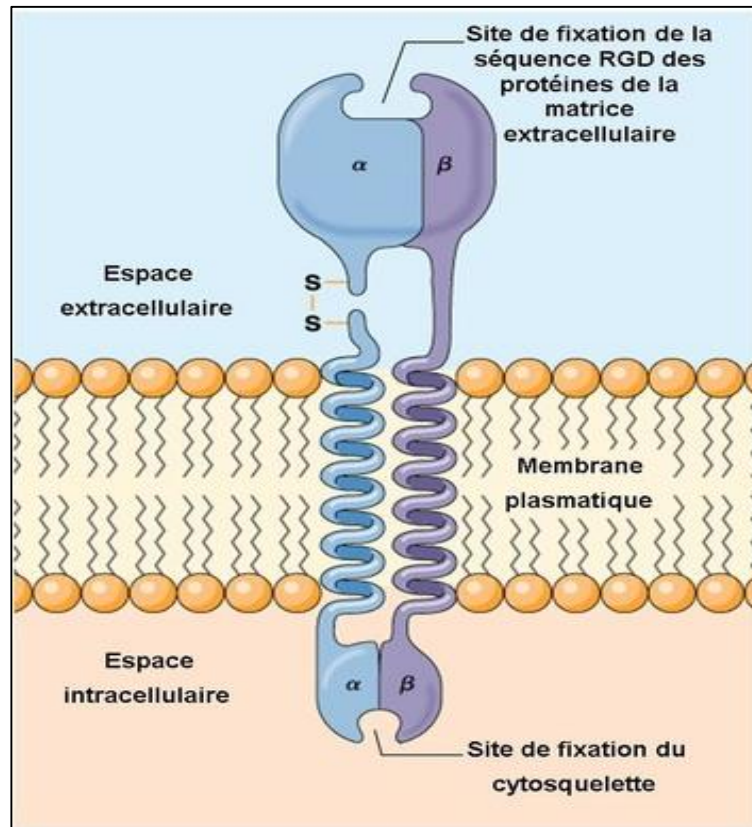


Figure 24. Structure de l'intégrine <https://slideplayer.fr/slide/12868740/>.

Les intégrines ont plusieurs fonctions :

- Fonctionnent comme des liens transmembranaires responsables des interactions entre la matrice et le cytosquelette d'actine, ce qui permet l'adhérence cellule-matrice.
- Permettent au cytosquelette et à la matrice extracellulaire de communiquer à travers la membrane plasmique. Le cytosquelette peut exercer des forces capables d'orienter les macromolécules de la matrice extracellulaire s'écrites par les cellules, et que les macromolécules de la matrice extracellulaire peuvent à leur tour organiser le cytosquelette des cellules qui sont à leur contact.
- Peuvent activer les cascades de signalisation intercellulaire comme la voie des phospholipides inositol.

Il faut signaler que certains agents infectieux, virus ou bactéries, utilisent les intégrines pour se lier aux membranes cellulaires et déclencher le phénomène d'endocytose ou de phagocytose. Le résultat en est l'entrée à l'intérieur des cellules de ces agents pathogènes et l'infection des cellules.

La molécule d'intégrine peut passer d'une conformation inactive, repliée, à une forme active détendue modifiant la conformation des domaines cytoplasmiques (Figure 25 A et B). Le passage à la forme active peut être déclenché par la liaison à une molécule de la MEC, ou à des protéines intracellulaires qui la relient alors au cytosquelette (Figure 25 C).

L'union du domaine extracellulaire d'une intégrine à un ligand, par exemple la fibronectine ou le collagène, peut induire un changement de conformation à l'extrémité cytoplasmique opposée de l'intégrine. Les modifications de l'extrémité cytoplasmique peuvent, à leur tour, modifier la façon dont l'intégrine interagit avec les protéines cytoplasmiques proches et modifier leur activité. Ainsi, en s'unissant à un ligand extracellulaire, les intégrines peuvent déclencher l'activation de protéines kinases cytoplasmiques, comme KAF (Kinases des adhérences focales) et src (Figure 26). Ces kinases peuvent ensuite phosphoryler d'autres protéines et déclencher une réaction en chaîne aboutissant au noyau et peut activer un groupe spécifique de gènes.

Les signaux transmis à l'intérieur par les intégrines peuvent affecter de nombreux aspects du comportement cellulaire, comme la motilité, la croissance et même la survie de la cellule.

Le domaine cytoplasmique des intégrines possède des sites de fixation à différentes protéines cytoplasmiques, dont plusieurs interviennent comme adaptateurs pour fixer l'intégrine à des filaments d'actine du cytosquelette.

Le rôle des intégrines dans l'établissement de connexions entre la MEC et le cytosquelette s'observe dans deux structures spécialisées, les adhérences focales et les hémidesmosomes.

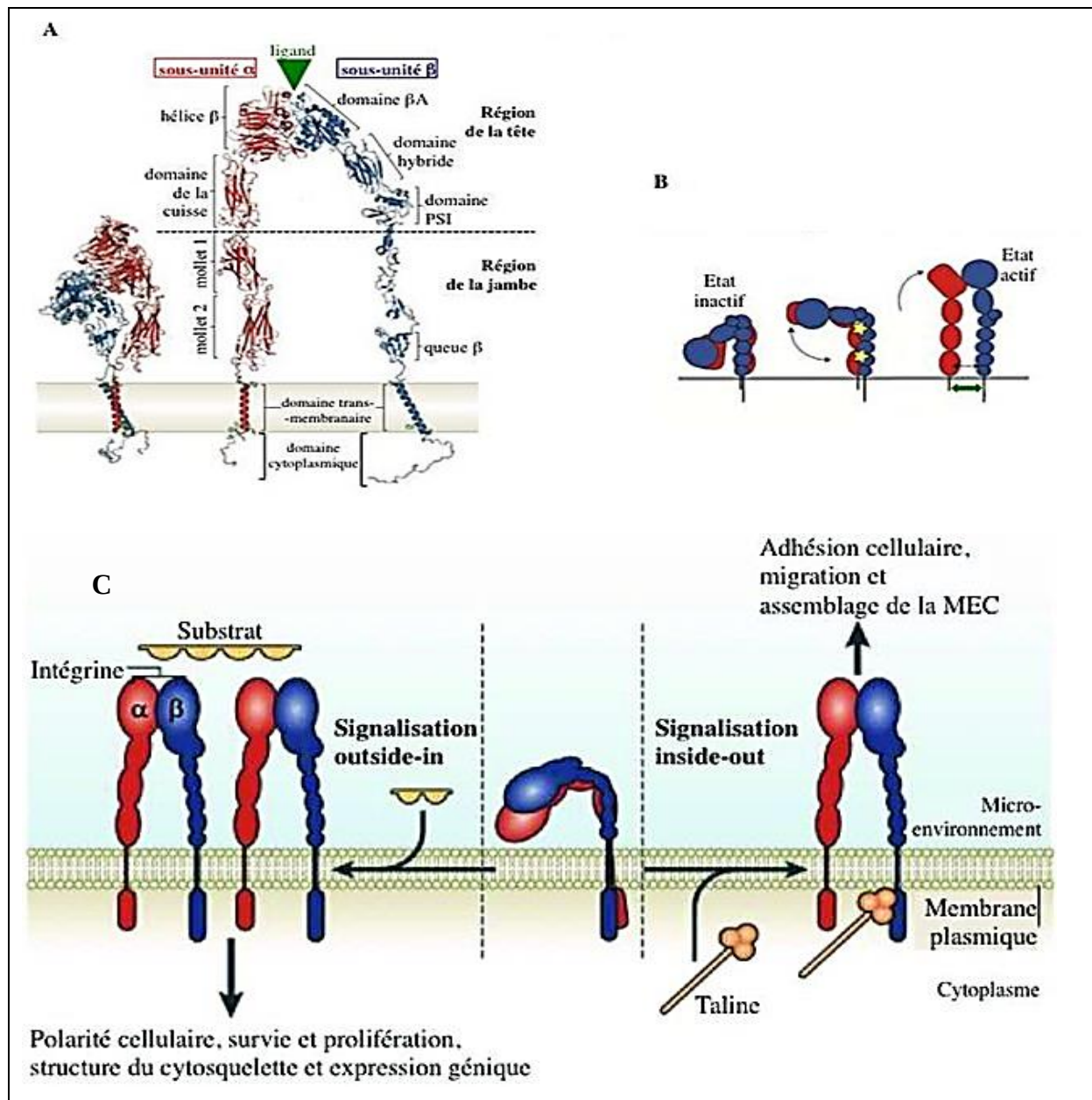


Figure 25. Modèle représentant l'activation d'une intégrine. Les intégrines molécules de signalisation bidirectionnelles. Les intégrines peuvent être activées après fixation du substrat ce qui induit l'activation de voies de signalisation intracellulaires spécifiques (gauche). A l'inverse, des signaux intracellulaires peuvent activer les intégrines (droite). L'engagement des intégrines permettra de réguler un grand nombre de fonctions cellulaires. Même si ces deux processus ont été ici séparés, ils sont en réalité liés, dans la cellule. En effet, l'activation des intégrines peut augmenter la liaison du substrat (signalisation inside-out). La liaison au substrat peut alors générer des signaux intracellulaires (signalisation outside-in). https://www.researchgate.net/publication/278826551_Study_of_the_role_of_laminin-binding_integrins_in_mammary_gland_development_and_tumorigenesis.

2.2. Adhérences focales

Les adhérences focales sont des structures dynamiques facilement démontées si la cellule adhérente se déplace. Au niveau d'une adhérence focale, la membrane plasmique contient de gros amas d'intégrines. Les domaines cytoplasmiques sont reliés par divers adaptateurs tels que la taline, la vinculine et l'actinine aux filaments d'actine du cytosquelette. La figure 26 illustre comment la fixation d'un ligand extracellulaire, une fibronectine ou une laminine peut activer les protéines kinases, comme les KAF (Kinases des adhérences focales), qui transmettent les signaux dans la cellule, y compris au noyau. L'association de molécules de myosines aux filaments d'actine peut générer des forces de traction qui sont transmises aux sites de fixation de la cellule au substrat [20].

Par exemple les intégrines forment des liens et les cassent, quand une cellule se déplace à travers un tissu, s'accrochant à la matrice à l'avant et relâchant sa prise à l'arrière (Figure 28).

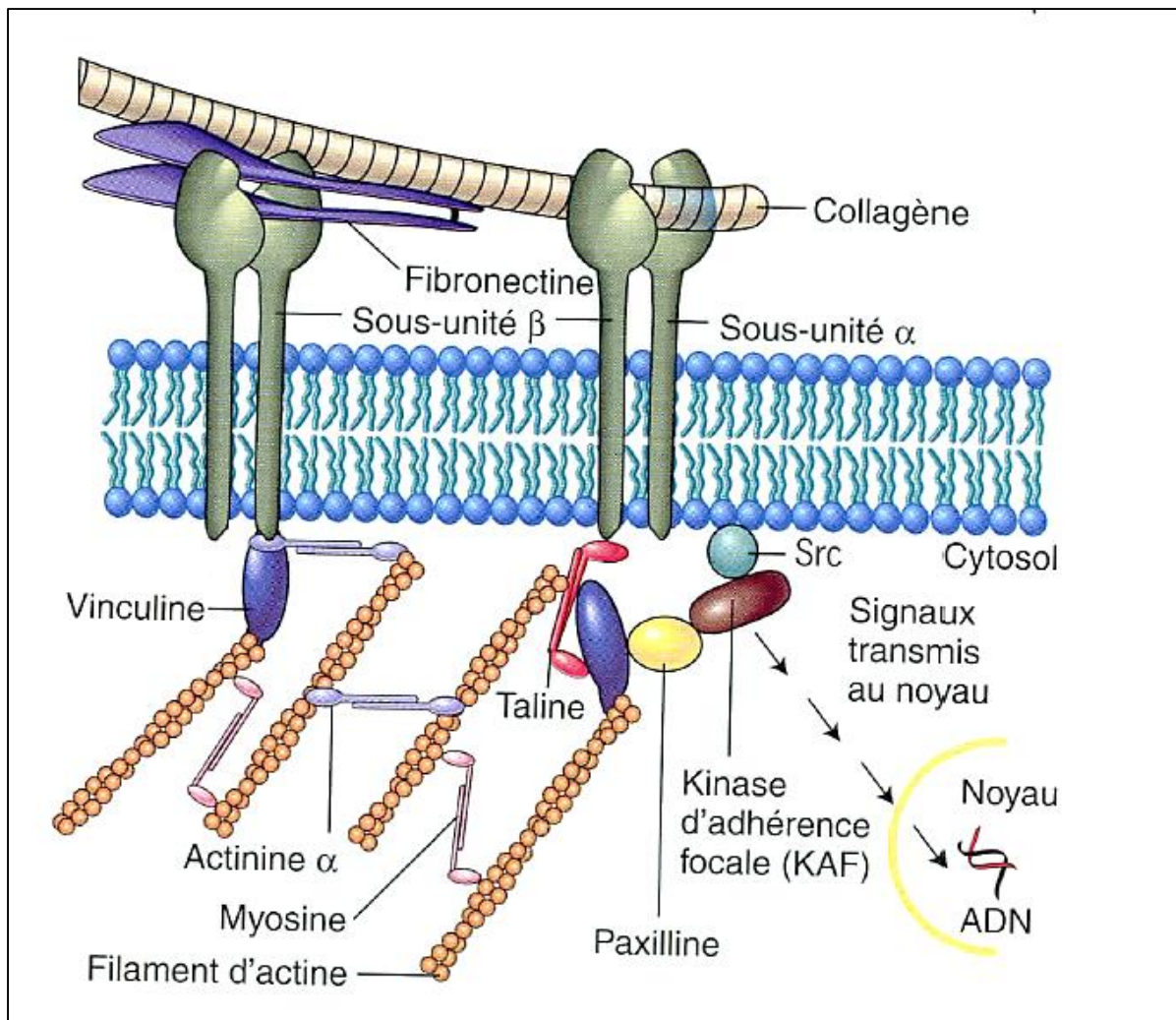


Figure 26. Schéma d'une zone d'adhésion entre une cellule et la matrice extracellulaire
 .La matrice extracellulaire et la cellule se lient grâce aux intégrines, mais pour que la cellule puisse sentir et exercer des forces sur la matrice, il faut pouvoir relier le cytosquelette aux intégrines. Pour cela, un grand nombre de protéines associées aux adhésions entrent en jeu : l' α -actinine se lie à l'actine et à la vinculine, la vinculine se lie à la taline qui se lie aux intégrines. Il y a plus de 150 protéines associées aux adhésions impliquées dans ce processus. Fixation de la cellule à la MEC via les intégrines [20].

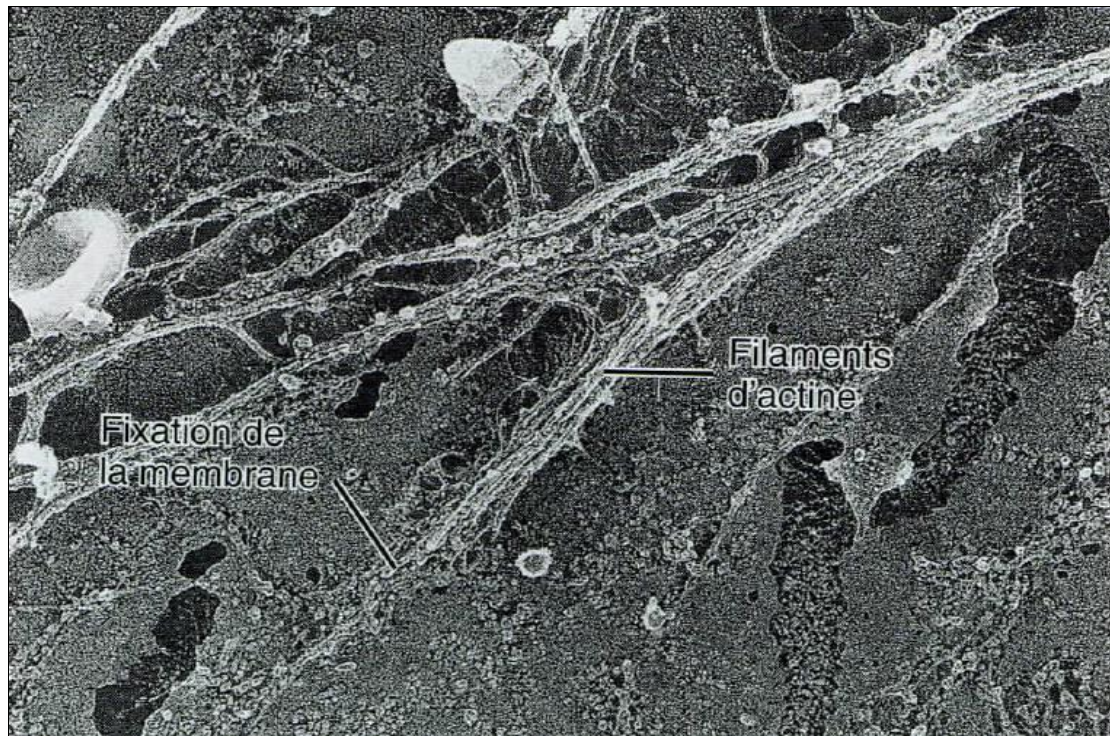


Figure 27. Surface cytoplasmique d'une adhérence focale d'une cellule d'amphibien en culture après préparation de la surface interne pour congélation rapide et l'analyse en cryodécapage. On voit des faisceaux de microfilaments associés à la surface interne de la membrane au niveau d'une adhérence focale [20].

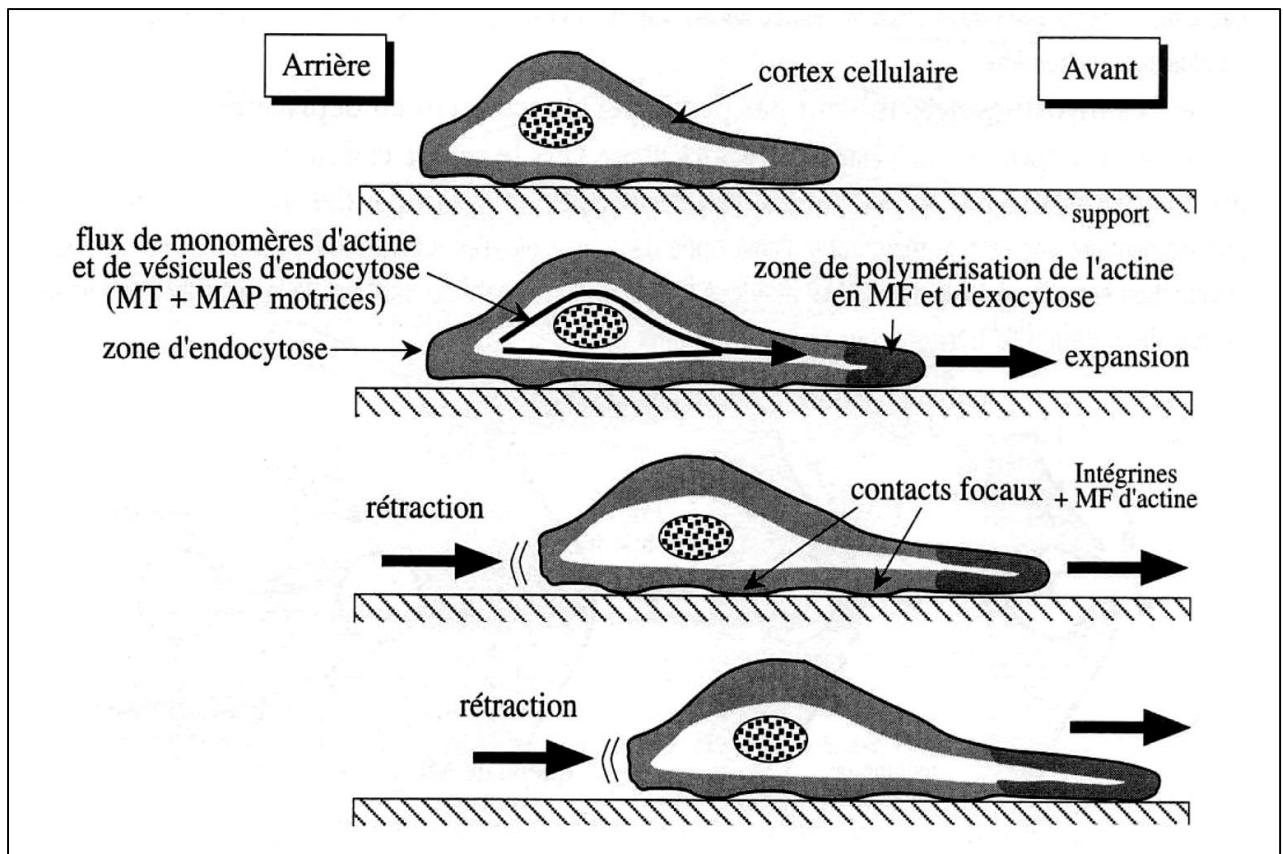


Figure 28. Contacts d'adhérences focaux générées lors du déplacement cellulaire. La polymérisation de l'actine au niveau de l'extrémité conductrice de la cellule pousse la membrane plasmique vers l'avant et forme de nouvelles régions d'actine dans le cortex. De nouveaux contacts focaux comportant des agrégats d'intégrines et des faisceaux orientés de microfilaments d'actine sont créés entre les filaments d'actine et la surface sur laquelle la cellule se déplace (attachement). Une contraction à l'arrière de la cellule tire alors le corps cellulaire vers l'avant (traction). De nouveaux contacts focaux s'établissent à l'avant et les anciens, à l'arrière de la cellule, sont libérés au fur et à mesure que la cellule rampe vers l'avant. Le même cycle se répète indéfiniment, déplaçant la cellule vers l'avant. http://paubry.lycee-berthelot.fr/IMG/pdf/LA_CELLULE_EUCARYOTE_1_partie_IIB.

2.3. Hémidesmosomes

Au sein de l'organisme, les liaisons les plus fortes entre une cellule et sa matrice extracellulaire s'observent à la base des cellules épithéliales, où ces cellules sont attachées à la membrane basale sous-jacente par une structure d'adhérence spécialisée appelée hémidesmosome (Figure 29). Les hémidesmosomes sont des sites différenciés de la surface des cellules épithéliales, où celles-ci sont attachées à la membrane basale sous-jacente. Ils contiennent une plaque dense à la face interne de la membrane plasmique, avec des filaments s'échappant dans le cytoplasme. Contrairement aux filaments des contacts focaux formés d'actine, les filaments des hémidesmosomes sont plus épais et composés d'une protéine, la kératine. Les filaments contenant de la kératine sont classés parmi les filaments intermédiaires qui ont un rôle de support. Les filaments intermédiaires des hémidesmosomes sont unis à la matrice extracellulaire par des intégrines transmembranaires, par exemple $\alpha 6\beta 4$. Comme celles des adhérences focales, ces intégrines transmettent des signaux venant de la MEC qui affectent la forme et les activités des cellules épithéliales fixées [20].

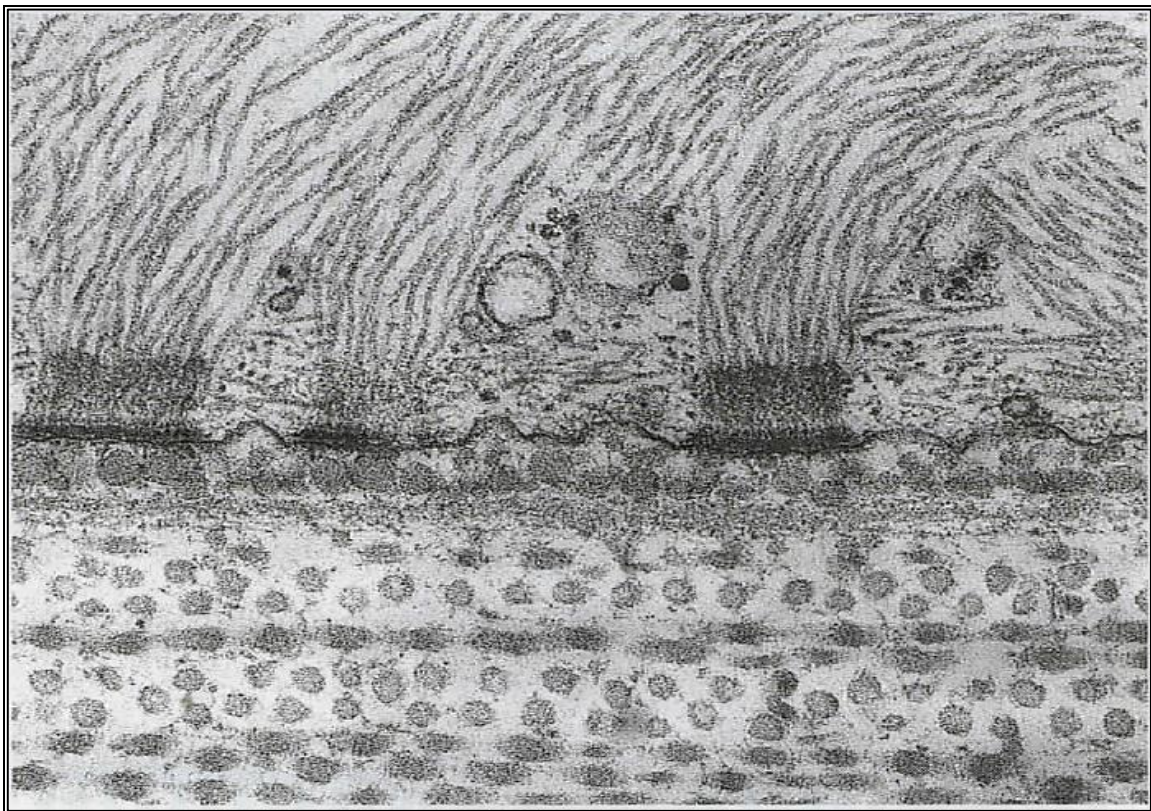


Figure 29. Micrographie électronique de plusieurs hémidesmosomes montrant la plaque dense située à la face interne de la membrane plasmique et les filaments intermédiaires qui s'étendent dans le cytoplasme [20].

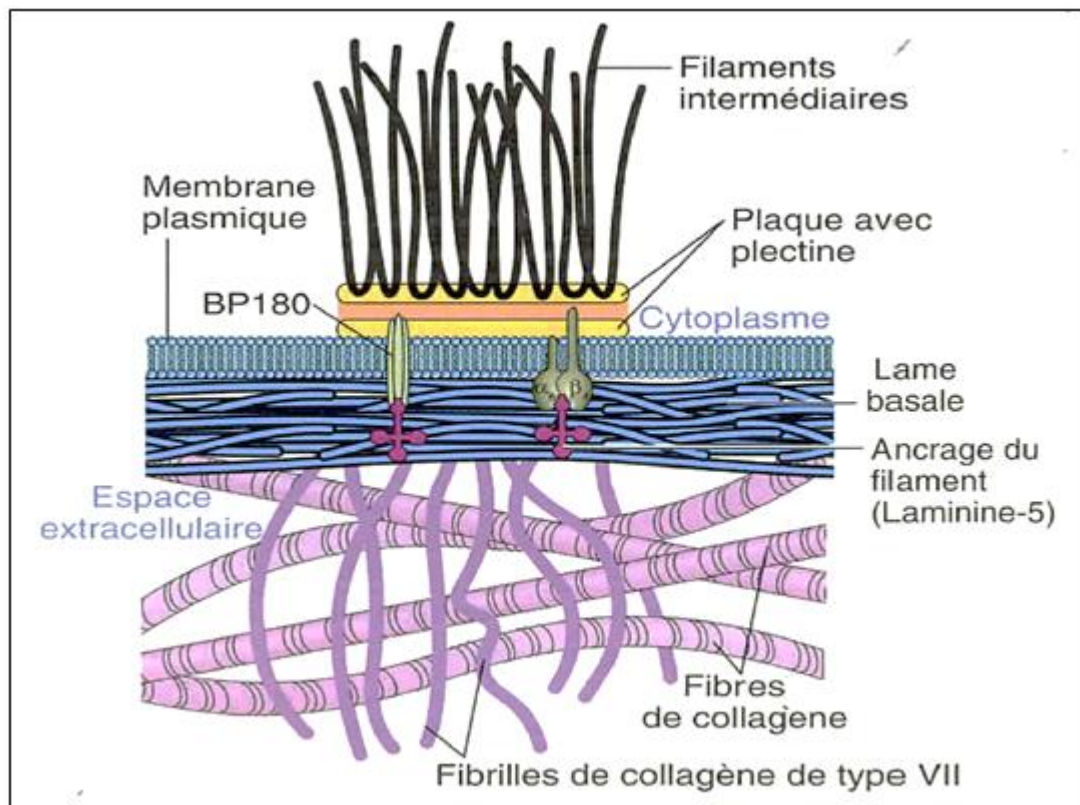


Figure 30. Adhésion entre membrane cellulaire –matrice extracellulaire au niveau de la membrane basale des cellules épithéliales. Représentation schématique montrant les composants principaux d'un hémidesmosome reliant l'épiderme au derme sous-jacent. Les molécules d'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ des cellules épidermiques sont unies aux filaments intermédiaires du cytoplasme par une protéine appelée plectine, présente dans la plaque foncée, et à la lame basale par des filaments d'ancrage d'un type particulier de laminine. Une seconde protéine transmembranaire (BP180) se trouve également dans les hémidesmosomes. Les fibrilles de collagène de type VII permettant l'accrochage de la lame basale au tissu conjonctif sous-jacent. [20].

CONCLUSION

La matrice extracellulaire (MEC) est un assemblage de macromolécules (collagènes, protéoglycanes, élastine et glycoprotéines de structure) qui lient des cellules et les organisent en tissus. Ce réseau de macromolécules permet l'adhérence des cellules entre elles, mais il permet aussi la communication, la protection et la migration des cellules.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Aumailley M.** (1993) .Structure et pathologie des membranes basales. *Méd. Sci.* 9 : 926-33.
2. **Auger B.**, Darribere T., Dupin J M., Escuyer C. Biologie tout en un. Edition Dunod 1^{ère} Ed. 738p.
3. **Condeelis J.** and Segall J.E. (2003).Intravital imaging of cell movement in tumours. *Nat. Rev. Can.* 3(12) :921–930.
4. **Bassaglia Y.**, 2001- Biologie Cellulaire. Edition Maloine.2^{ème} Ed.198p.
5. **Bendjelloul M.**, 2019- La cellule et sa physiologie. Office des Publications Universitaires.290p.
6. **Bray A.**, Johnson H.,Raff L., Walter R. 2012. L’essentiel de la biologie cellulaire. Eddition Lavoisier. 3^{ème} Ed. 731p.
7. **Cornec J. P .**, 2014- La cellule eucaryote Edition de boeck.308 p.
8. **DAD P .** (1988). The molecular and fibrillar structure of collagen and its relationship to the mechanical properties of connective tissue. *Biophysical Chemistry.* 1988; 29: 195-209.
9. **Dekar A.**, benzin-Challam H.,2017- L’essentiel en biologie cellulaire. Office des Publications Universitaires 3^{ème} Edition.213p.
10. **Downing A. K.**, V. Knott, et al. (1996). "Solution structure of a pair of calcium-binding epidermal growth factor-like domains: implications for the Marfan syndrome and other genetic disorders." *Cell* **85**(4): 597-605.
11. **Finnis, M. L.** and M. A. Gibson (1997). "Microfibril-associated glycoprotein-1 (MAGP-1) binds to the pepsin-resistant domain of the alpha3(VI) chain of type VI collagen." *J Biol Chem* **272**(36): 22817-23.
12. **Gallet, L,P,O.**, Jean-Marie Imhoff,J,M. (1997). La fibronectine : propriétés et fonctions de la molécule native et de ses fragments. *Med. Sci.* 13 : 657-61
13. **Ghosh A.K.** (2002).Factors Involved in the Regulation of Type I Collagen Gene Expression : Implication in Fibrosis. *Experimental Biology and Medicine.* 227(5) :301–314.
14. **Gibson MA.**, Finnis ML. (1998). Microfibril-associated glycoprotein-2 (MAGP-2) is specifically associated with fibrillin-containing microfibrils but exhibits more restricted patterns of tissue localization and developmental expression than its structural relative MAGP-1. *J. Histochem. Cytochem.* 46(8): 871-86.

15. **Gibson MA.,** Leavesley DI. (1999). Microfibril-associated glycoprotein-2 specifically interacts with a range of bovine and human cell types via alphaVbeta3 integrin. *J .Biol. Chem .*274(19): 13060-5.
16. **Grosso LE.,** Mecham RP. (1988). In vitro processing of tropoelastin: investigation of a possible transport function associated with the carboxy-terminal domain. *Biochem .Biophys Res . Commun.* 153(2): 545-51.
17. **Henderson M.,** Polewski R. (1996). Microfibril-associated glycoprotein-1 (MAGP-1) is specifically located on the beads of the beaded-filament structure for fibrillin-containing microfibrils as visualized by the rotary shadowing technique. *J. Histochem. Cytochem.* 44(12): 1389-97.
18. **Hinek A.,** Keeley FW. (1995). Recycling of the 67-kDa elastin binding protein in arterial myocytes is imperative for secretion of tropoelastin. *Exp .Cell. Res.* 220(2): 312-24.
19. **Kahari V. M.,** Chen YQ. (1992). Tumor necrosis factor-alpha down-regulates human elastin gene expression. Evidence for the role of AP-1 in the suppression of promoter activity. *J .Biol .Chem .*267(36): 26134-41.
20. **Karp.** Biologie cellulaire et moléculaire. Edition De Boeck Ed3e. 818p.
21. **Kielty C M.,** Sherratt M. J. (2002). Elastic fibres. *J .Cell .Sci .*115(Pt 14): 2817-2828.
Lemaire R., Bayle J. (2007). Microfibril-associated MAGP-2 stimulates elastic fiber assembly. *J .Bio.l Chem .*282(1): 800-8.
22. **Liu JM** and Davidson JM. (1988). The elastogenic effect of recombinant transforming growth factor-beta on porcine aortic smooth muscle cells. *Biochem .Biophys. Res. Commun.* 154(3): 895-901.
23. **Mauviel A.,** Chen YQ. (1993). Human recombinant interleukin-1 beta up-regulates elastin gene expression in dermal fibroblasts. Evidence for transcriptional regulation in vitro and in vivo. *J. Biol . Chem .*268(9): 6520-4.
24. **Nagase H.,** R. Visse, et al. (2006). "Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs." *Cardiovasc Res* **69**(3): 562-73.
25. **Pereira L.,** K. Andrikopoulos, et al. (1997). "Targetting of the gene encoding fibrillin-1 recapitulates the vascular aspect of Marfan syndrome." *Nat Genet* **17**(2): 218-22.
26. **Reitamo S.,** Remitz A. (1994). Interleukin 10 up-regulates elastin gene expression in vivo and in vitro at the transcriptional level. *Biochem .J.* 302 (Pt 2): 331-3.

27. **Roberts AB.**, Sporn MB., Assoian RK., Smith JM., Roche NS., Wakefield LM., Heine UI., Liotta LA., Falanga V., JH Kehrl. (1986). Transforming growth factor type beta : rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc. Nat. Acad. Scie.USA.* 83(12) :4167.
28. **Rosenbloom J.** (1984). Elastin: relation of protein and gene structure to disease. *Lab. Invest.* 51(6): 605-23.
29. **Rossert J** and de Crombrughe B. (1996).Type I collagen : structure, synthesis, and regulation. *P. B. Biol.* 127–142.
30. **Rusciani A.** « Etude du mode de fonctionnement du complexe récepteur de l'élastine : Modulation de la composition et de la dynamique de la membrane plasmique » Thèse de Doctorat en Physique, sous la direction de Laurent DEBELLE, Université de Reims Champagne-ardenne.2012 ,171p
31. **Strupler M.** « Imagerie du collagène par microscopie multiphotonique Application aux fibres rénales », Thèse de Doctorat en Physique, sous la direction de **Marie-Claire Schanne-Klein** .Ecole Polytechnique, Ile de France, 2008,160 p.
32. **Thierry J.P.**, Dufour S., Duband J. L.(1987). Fibronectines et migrations Morphogenèse cellulaires .*Mid.Sci* . 3: 3 16-25.
33. **Tourte M.**, 2011- BIOLOGIE CELLULAIRE. Eddition DUNOD. 3^{ème} Ed.247p.
34. **Trackman P.C.** (2005). Diverse biological functions of extracellular collagen processing enzymes.*J. Cell. Biochem.* 96 :927–937.
35. **Uitto J.**, Christiano AM. (1991). Molecular biology and pathology of human elastin. *Biochem. Soc. Trans.* 19(4): 824-9.
36. **Urry DW.** and Long MM.(1977). On the conformation, coacervation and function of polymeric models of elastin. *Adv .Exp .Med. Biol* .79: 685-714.
37. **Vigier S.** « Matrices fibrillaires denses de collagene : materiaux pour la reparation osseuse et l'étude d'osteoblastes en trois dimensions », Thèse de doctorat en Ingénierie Tissulaire, sous la direction de Marie-Madeleine, Université pierre et marie curie, 2008, 202p.
38. **Vrhovski B** and Weiss AS. (1998). Biochemistry of tropoelastin. *Eur. J .Biochem* .258(1): 1-18.
39. **Wolfe B L.**, Rich CB. (1993). Insulin-like growth factor-I regulates transcription of the elastin gene. *J. Biol. Chem* .268(17): 12418-26.

Sites consultés

- <http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/HISTGENE/histgen1/histgen2/histgen2b.htm>
- https://iramis.cea.fr/Phocsa/Vie_des_labos/Ast/ast.php?t=fait_marquant&id_ast=2795
- https://rnbio.sorbonne-universite.fr/proteines_adherence.
- <http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/HISTGENE/histgen1/histgen2/histgen2b.htm>
- https://www.researchgate.net/publication/324121784_Conception_de_polysaccharides_sulfates_inhibiteurs_de_l%27heparanase_pour_le_traitement_de_l%27angiogenese_tumorale/figures?lo=1&utm_source=google&utm_medium=organic.
- <https://slideplayer.fr/slide/1377091/>
- <https://slideplayer.fr/slide/1377091>
- <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-conjonctif--cours-n-1-et-n-2--2009>.
- <https://slideplayer.fr/slide/1377681/>
- <https://slideplayer.fr/slide/12868740/>
- <https://quizlet.com/fr/459104705/mace-jonction-cellule-matrice-flash-cards/>
<https://docplayer.fr/196815539-Tp-bcm-a-a-a-ultrastructure-de-la-cellule.html>