

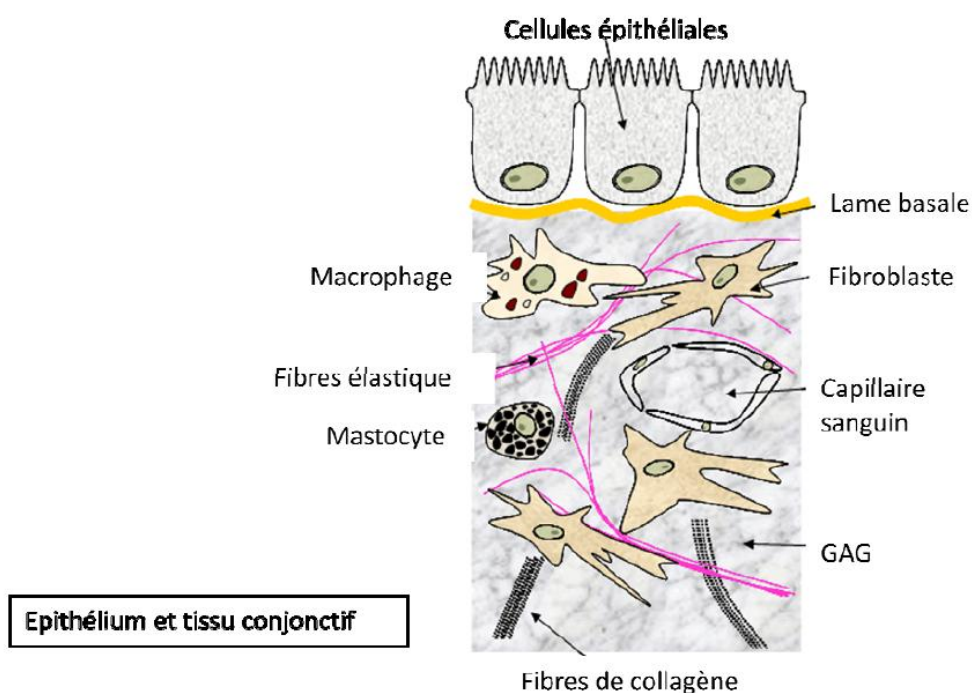
# Matrice extracellulaire

## Introduction

Dans les tissus des organismes pluricellulaires, les cellules épithéliales sont étroitement fixées les unes aux autres ainsi qu'à la matrice extracellulaire sous jacente pour constituer des barrières semi-perméables entre les compartiments de différents organes.

Les fibroblastes du tissu conjonctif, les cellules épithéliales, les neurones et les cellules musculaires sécrètent des protéines d'adhérence, des fibrilles de collagène, des fibres élastiques et des polysaccharides complexes qui constituent cette matrice extra cellulaire. L'abondance, l'organisation et les proportions des constituants macromoléculaires déterminent les propriétés mécaniques de la matrice extra cellulaire.

- La peau et les vaisseaux sont élastiques à cause de leur richesse en fibres élastiques ; Les tendons ont une grande force de traction à cause de leur richesse en fibre de collagène; L'os est incompressible en raison de sa matrice de collagène calcifiée. Les cellules et les fibres forment des aponévroses, des tendons, des cartilages et des os qui servent de support aux organes.
- La matrice extracellulaire est aussi le site de déploiement des systèmes de défense cellulaire. Les macrophages et les cellules du système immunitaire parcourent le tissu conjonctif à la recherche de cellules ou autres matières étrangères.
- Dans chaque organe, l'appareil circulatoire et le système nerveux périphériques se développent dans des compartiments du tissu conjonctif.



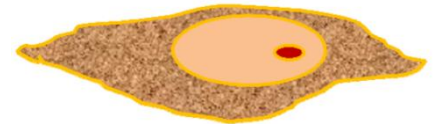
## Les cellules conjonctives

Les cellules du tissu conjonctif vont servir à produire la matrice extracellulaire, à assurer la défense contre les infections et à stocker les réserves énergétiques sous forme de lipide. Certaines sont créées au sein du tissu conjonctif: elles sont appelées **cellules indigènes**. D'autres migrent de tissu plus ou moins lointains, et demeurent plus ou moins longtemps dans le tissu considéré: ce sont des **cellules immigrantes**.

### Les cellules conjonctives indigènes

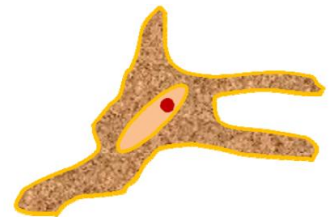
- **Les cellules mésenchymateuses**

Ce sont des cellules pluripotentes (= faculté de se différencier en tout type cellulaire d'un organisme) non différenciées qui prolifèrent et donnent naissance aux cellules indigènes du tissu conjonctif: **les fibroblastes, les mastocytes, les chondrocytes et les ostéoblastes**. En microscopie électronique, ces cellules ressemblent à des fibroblastes mais avec peu d'organites sécrétoires.



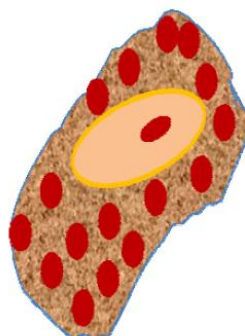
- **Les fibroblastes**

Ils synthétisent et sécrètent la plupart des macromolécules de la matrice extracellulaire. C'est pourquoi ils ont un réticulum endoplasmique rugueux et un volumineux appareil de golgi. Ils sont généralement fusiformes et ont un noyau ovale aplati. Les circuits de migration des fibroblastes déterminent la disposition des fibrilles de collagène dans les tissus. Lors d'une lésion tissulaire, les fibroblastes migrent vers la lésion pour reconstituer la matrice extracellulaire.



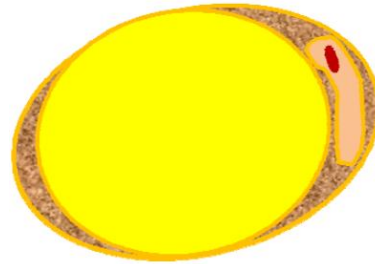
- **Les mastocytes**

Ces cellules participent aux **réactions d'hypersensibilité « immédiate »** en sécrétant de l'**histamine** à la suite d'une piqûre d'insecte ou d'une exposition à un allergène (ex: rhume des foins). Ils sont disposés le long des vaisseaux sanguins. Ils contiennent de volumineuses granules de sécrétion contenant, entre autres, de l'**histamine** et un certain nombre de **protéases**. Le stimulus le plus spécifique fait intervenir les **récepteurs de l'immunoglobuline E (IgE)** qui sont des protéines membranaires. A la suite de l'exposition à un allergène, il y a synthèse d'un certain nombre d'IgE par le système immunitaire qui vont se fixer sur les récepteurs d'IgE situés sur la surface des mastocytes. Ces récepteurs vont se regrouper et déclenchent une décharge de  $Ca^{++}$  dans le cytoplasme et la fusion de la membrane cytoplasmique avec celle des granules de sécrétion libérant ainsi leur contenu dans l'espace intercellulaire.



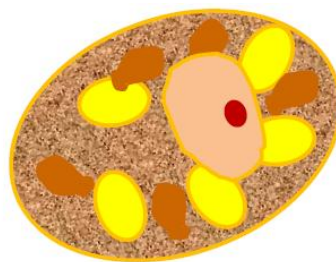
- **Les adipocytes blancs**

Elles se retrouvent sous la peau et dans le mésentère (= repli du péritoine) et stockent les lipides qui servent de réserve directement mobilisable. Il s'agit de cellules arrondies contenant une **gouttelette lipidique unique**. Ces cellules captent les acides gras et le glycérol circulant après un repas et **synthétisent les triglycérides** qui sont stockés dans les gouttelettes lipidiques. Ils sont relargués dans le sang en cas de jeûne pour fournir de l'énergie à d'autres tissus. Les adipocytes sécrètent aussi une hormone, la **leptine** qui se lie à des récepteurs cérébraux régulateurs de l'appétit. Les anomalies de ce récepteur peuvent entraîner une obésité.



- **Les adipocytes bruns**

La couleur de ces adipocytes provient des nombreuses mitochondries que ces cellules utilisent pour produire de la chaleur en réponse au froid ou à un excès d'apport alimentaire. Les cytochromes confèrent aux mitochondries leur couleur brune. Dans l'espèce humaine la graisse brune est plus abondante chez le nouveau né afin de permettre un ajustement thermique lors de la naissance. Ils produisent de la chaleur en court-circuitant le gradient de protons utilisé dans la mitochondrie pour produire de l'ATP. La **stimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques** induit l'expression d'une protéine de découplage qui s'insère dans la membrane interne de la mitochondrie entraînant l'abolition du gradient électrochimique de protons de part et d'autre de la membrane interne et l'énergie est dissipée sous forme de chaleur au lieu d'être utilisée pour produire de l'ATP.



## Les cellules conjonctives immigrantes

- **Les granulocytes et les monocytes**

Ils sont mobiles et ils prennent part aux réactions de défense de l'hôte et aux réactions inflammatoires tout comme les lymphocytes. Ils sont recrutés dans le tissu lésé par les cellules tissulaires et les leucocytes situés sur la zone lésée qui vont sécréter une famille de protéines appelés **chimiokines**. Elles sont une 40aine et se lient à des **récepteurs transmembranaires à 7 hélices couplées à des protéines G**. Ces récepteurs sont regroupés en 3 familles: CXCR1 à 5, CCR1 à 8, CX3CR1.

- **Les lymphocytes et les plasmocytes**

En cas d'infection, les lymphocytes du système immunitaire vont générer deux types de réponse:

Une **réponse humorale** assurée par les **lymphocytes B** qui produisent des **anticorps** qui diffusent librement dans les milieux extracellulaires. En cas d'infection par un agent pathogène, la réponse des lymphocytes aboutit à une expansion clonale au niveau du foyer infectieux, chaque lymphocyte dirigé contre un antigène particulier se différenciant en cellule hautement spécialisée dans la sécrétion d'un anticorps spécifique appelée **plasmocyte**.

Une **réponse cellulaire** supportée par les **lymphocytes T**. Les **lymphocytes cytotoxiques** éliminent les cellules tumorales ou infectées. Les **lymphocytes T auxiliaires** stimulent la synthèse des anticorps par les lymphocytes B. La spécificité de la réponse des lymphocytes T est portée par des récepteurs qui reconnaissent des antigènes peptidiques exposés à la surface de cellules cibles sous forme de complexes appelés **antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)**. Il en existe 2 types:

- Des **protéines de classe I** que sont capables de produire toutes les cellules de l'organisme. En cas d'infection virale, les protéasomes cytoplasmiques dégradent certaines protéines virales en peptides qui sont véhiculés par des transporteurs ABC (TAP 1et 2) vers le RE. Ces peptides s'insèrent sur les sites de liaison des molécules compatibles de classe I du CMH et migrent vers la surface de la membrane plasmatique.
- Les macrophages et les cellules présentatrices des antigènes comme les cellules dendritiques ingèrent les substances étrangères et les dégradent dans les endosomes et les lysosomes. Les fragments peptidiques se lient aux **protéines de classe II** du CMH dans les endosomes avant de migrer à la surface cellulaire.

Les lymphocytes T parcourent donc les tissus de l'organisme pour surveiller la surface des autres cellules.

- **Les monocytes et les macrophages**

Les monocytes sont les précurseurs des macrophages tissulaires. Ce sont des grandes cellules avec un noyau encoché qui sont dans le sang circulant. Ils pénètrent dans les tissus où ils se transforment en macrophage sous l'effet de **lymphokines** (facteurs de croissance) sécrétées par les lymphocytes. Ils augmentent de taille et développent leur équipement de motilité et de phagocytose. Ils participent à la réponse immunitaire en dégradant les antigènes protéiques ingérés et en présentant à leur surface des fragments antigéniques liés aux protéines du **CMH de classe II**.

## Les molécules de la matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire ne comporte que 5 classes de macromolécules : les collagènes, l'élastine, les protéoglycanes, le hyaluronane et les glycoprotéines adhérentes.

### Le collagène

Les protéines appartenant à la famille du collagène sont les protéines les plus abondantes de l'organisme humain. La caractéristique structurale du collagène est un domaine rectiligne constitué d'une triple hélice de polypeptides. Chaque polypeptide forme une hélice gauche qui se répète tous les 3 acides aminés, les chaînes latérales étant à l'extérieur. Trois de ces hélices se réunissent pour former une triple hélice dont la longueur peut atteindre 420 nm. Les domaines des triples hélices comportent une séquence répétitive d'acides aminés : glycine -X-Y ou X est le plus souvent la proline et Y le plus souvent l'hydroxyproline. La glycine permet un contact étroit entre les polypeptides à l'intérieur de la triple hélice.

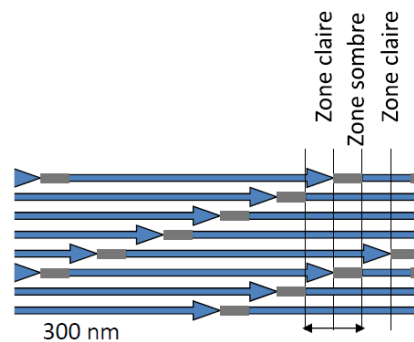
La famille des collagènes comporte plus de 100 gènes et on a identifié plus de 20 collagènes spécifiques. La taille et la forme des molécules de collagène varient avec leurs propriétés fonctionnelles. Les collagènes sont désignés par des numéros (type I, type II...) dans l'ordre de leur découverte. Il existe une autre nomenclature plus en rapport avec des critères fonctionnels. Les polypeptides sont appelés chaîne  $\alpha$  et les chiffres romains désignent leur type. Certaines chaînes sont des trimères de 3 chaînes  $\alpha$  identiques tandis que d'autres sont des hétérotrimères de 2 ou 3 chaînes  $\alpha$  différentes. Certaines chaînes [ $\alpha$ 1(II)] sont utilisées dans plusieurs types de collagène.



- **Les collagènes fibrillaires (Type I, II, III, V et XI)**

Les bâtonnets à triple hélice de collagène d'une longueur de 300nm s'auto-assemblent pour donner naissance à des fibrilles striées. Elles donnent aux tendons, aux ligaments, à l'os et au tissu conjonctif dense une résistance à la traction et apportent un soutien mécanique à la plupart des tissus. Ces fibrilles constituent aussi la charpente du cartilage et du corps vitré de l'œil.

Dans certains tissus la matrice est presque exclusivement constituée de faisceaux denses et parallèles de fibres de collagène comme les tendons. La cornée de l'œil est constituée de couches orthogonales de fibrilles.



Arrangement décalé des molécules de collagène.  
Les zones sombres correspondent à des zones moins riches en protéine.  
Le marqueur métallique utilisé en ME s'accumule dans les espaces.

- **Les collagènes laminaires (Type IV, VIII)**

Une deuxième classe de collagènes se forme en polymérisant des structures laminaires. Ces lames entourent les organes, les épithéliums ou même l'ensemble de l'organisme. Chez l'humain, 6 gènes différents du collagène de type IV codent des protéines qui se polymérisent en réseau pour constituer la **lame basale** située sous les épithéliums et autour des cellules musculaires et nerveuses. Des réseaux hexagonaux du collagène de type VIII forment sous l'endothélium cornéen, la **membrane de Descemet** (= lame basale de l'endothélium cornéen).

- **Les collagènes de jonction (Type VI, VII, IX)**

Les collagènes de jonction et d'ancrage relient les collagènes fibrillaires et laminaires à d'autres structures. A titre d'exemple, plusieurs homotrimères de collagène de type VII s'auto-assemblent pour former des dimères antiparallèles qui s'associent latéralement pour former des fibrilles d'ancrage qui fixent au tissu conjonctif le collagène de type IV de la lame basale des épithéliums stratifiés. Les mutations du gène du collagène de type VII entraînent une maladie sévère qui est l'**épidermolyse bulleuse dystrophique**. En l'absence de collagène de type VII fonctionnel, la lame basale se détache facilement de la matrice conjonctive et forme des bulles au moindre traumatisme cutané.

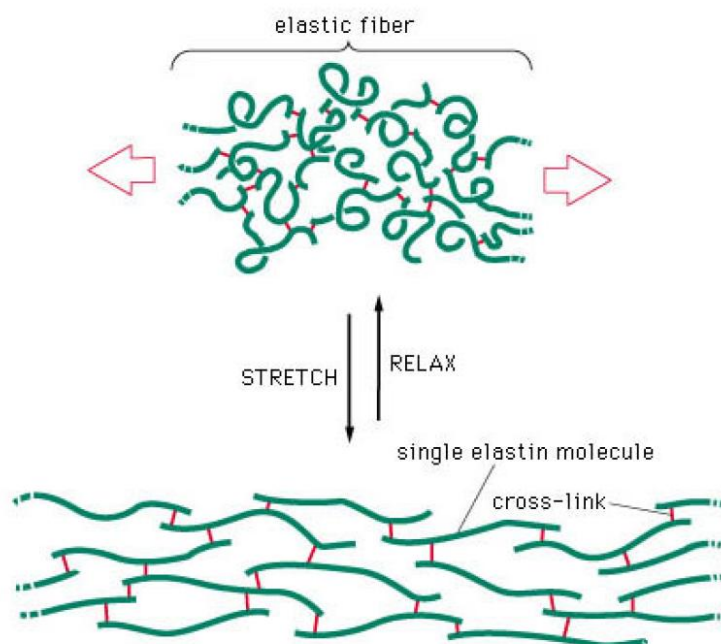
## Les fibres élastiques

Contrairement aux fibres de collagène rigide, les fibres élastiques sont comparables au caoutchouc. On les trouve en abondance dans le tissu conjonctif cutané, dans la paroi des artères et dans les poumons. Elles reprennent leur forme de façon passive après un étirement des tissus.

Les fibres élastiques sont un matériau composite formé d'un **réseau de microfibrilles de fibrilline** enfouie dans un milieu amorphe d'**élastine réticulée** qui constitue 90% de la masse organique. Ces 2 constituants sont **produits par les fibroblastes**.

Les microfibrilles sont constitués de **fibrilline**. Il existe 2 gènes qui codent pour des protéines filamenteuses constituées de domaines en tandem. La fibrilline et la fibrilline 2 entrent dans la composition des microfibrilles, en association avec plusieurs glycoprotéines.

Les **sous-unités d'élastine** constituent une famille de protéines étroitement apparentées de 60 kD appelées **tropoélastine** qui proviennent de l'épissage alternatif de l'ARN d'un seul gène. La tropoélastine comporte de longues séquences riches en résidus hydrophobes séparées par des courtes séquences riches en lysine qui forment des hélices  $\alpha$ . Lors de l'assemblage de la tropoélastine, les molécules de lysine relie de façon covalente les molécules de tropoélastine les unes aux autres. Les fibres élastiques ont besoin de l'effet lubrifiant de l'eau. Les segments hydrophobes entre les ponts moléculaires qui constituent des spirales extensibles confèrent à la fibrille ses propriétés élastiques.



Seuls les **fibroblastes embryonnaires et juvéniles** produisent des fibres élastiques dont le turn over est très faible voir nul chez l'adulte. Par conséquent, l'adulte exploite le pool de fibres élastique produit pendant l'adolescence. Avec l'âge, certains tissus perdent leur élasticité comme la peau qui est soumis en permanence aux UV du soleil.



## Les glycosaminoglycannes et protéoglycannes

Les **glycosaminoglycannes (GAG)** sont de longs polysaccharides constitués d'unités répétitives de disaccharides qui sont généralement l'**acide hexuronique** et une **hexosamine**.

De nombreuses cellules produisent des **protéoglycannes**. La plupart sont sécrétés dans la matrice extracellulaire. Ils représentent le composant majeur du cartilage, de tissu conjonctif lâche et des membranes basales. Les mastocytes stockent la **serglycine** dans des granules de sécrétion. Le **syndécan** et le **CD44** sont des protéines de la membrane cytoplasmique.

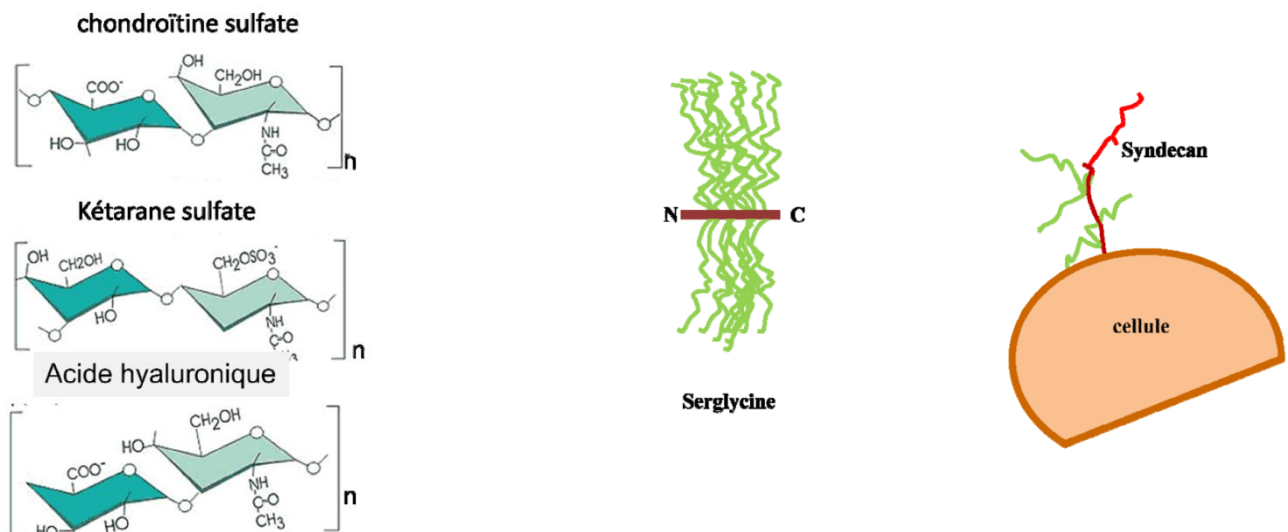
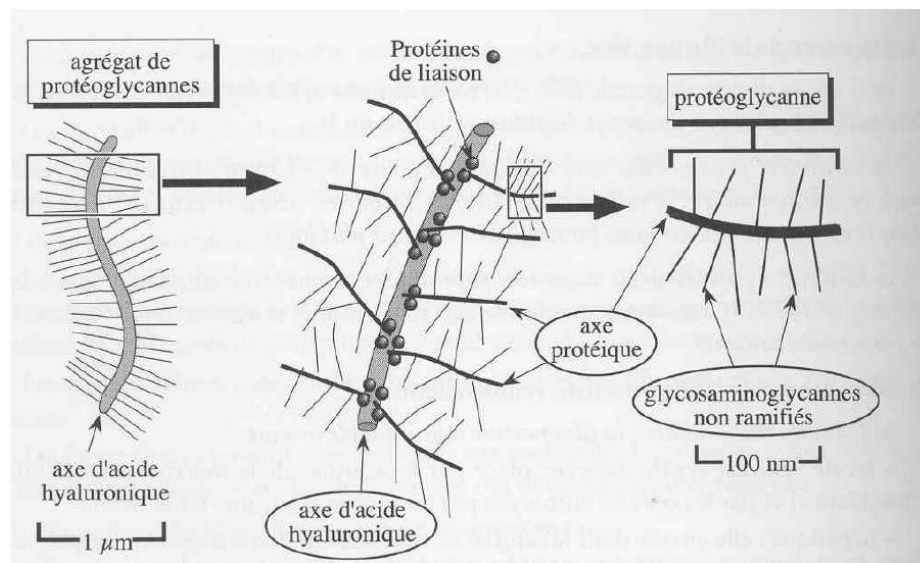
Le principal proteoglycane retrouvé dans la membrane basale est l'**héparane sulfate protéoglycane**.

Leurs fonctions ne sont pas encore clairement définies, cependant le **hyaluronane** et le **chondroïtine sulfate** sont essentiels dans le cartilage car il induit une rétention d'eau essentielle pour le cartilage.

La **décorine** et la **fibromoduline** régulent l'assemblage des fibrilles du collagène.

Les protéoglycannes transmembranaires peuvent fixer les cellules à la **fibronectine** et au collagène du tissu conjonctif.

Plusieurs facteurs de croissance polypeptidiques tels que les facteurs de croissance fibroblastiques acide et basique, le facteur de croissance dérivé des plaquettes et le facteur de croissance transformant  $\beta$  se lient à la matrice extracellulaire. Cela permet à la matrice de concentrer un certain nombre de facteurs de croissance dans des sites bien définis.





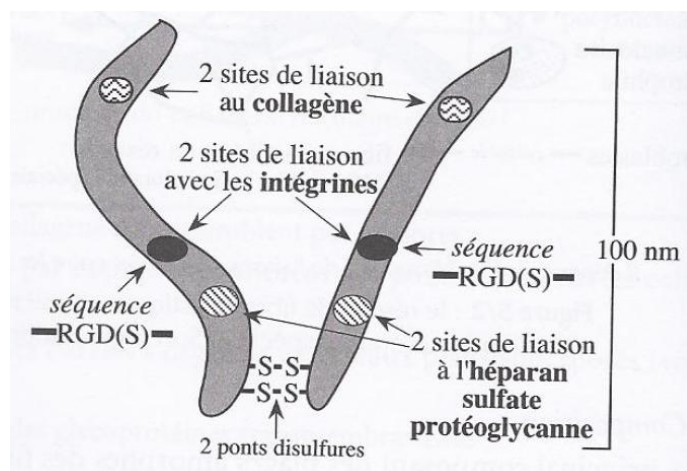
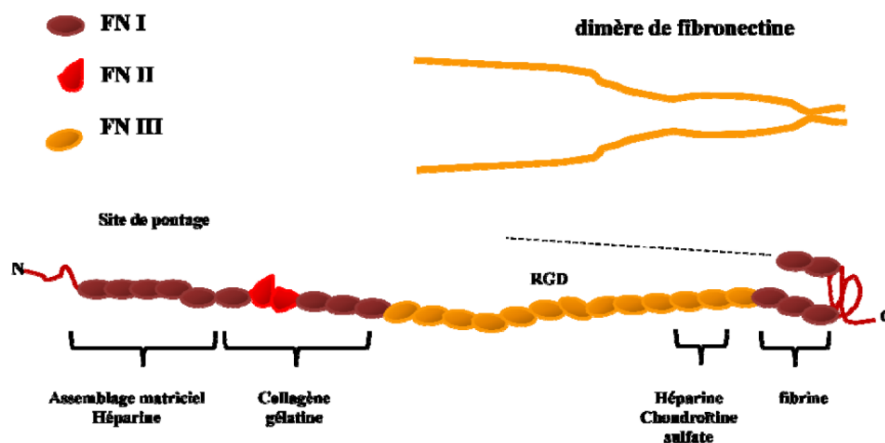
## Glycoprotéines d'adhérence

Les macromolécules fibreuses et gélatineuses ainsi que les cellules interagissent par l'intermédiaire de **glycoprotéines d'adhérence**. Les glycoprotéines d'adhérence ne sont pas simplement une "colle"; elles procurent aussi des informations aux cellules nécessaires au développement et à la réparation. Ces glycoprotéines se lient aux cellules, aux macromolécules matricielles ou aux deux.

- Les protéines d'adhérence ayant plusieurs sites de liaison aux récepteurs cellulaires de surface relient les cellules les unes aux autres. Ainsi le **fibrinogène** relie les plaquettes les unes aux autres au cours de la coagulation sanguine.
- Les protéines d'adhérence qui, ayant des sites de liaisons pour les macromolécules matricielles et les cellules, fixent les cellules à la matrice. Ainsi la **fibronectine** fixe les cellules à la **fibrine** et au collagène.

### • La fibronectine

La fibronectine est une volumineuse protéine constituée de deux chaînes polypeptidiques de 235 kD reliées entre elles par des ponts disulfures situés près de leur extrémité C-terminale. Chaque polypeptide est formé d'une succession linéaire de 3 types de domaines appelés FN-I, FN-II et FN-III. La fibronectine lie les récepteurs de surface, le collagène, les protéoglycanes et la fibrine. La séquence RGD qui participe au site de liaison de la fibronectine aux intégrines est située sur une boucle exposée du domaine 10 de la FN-III.



- **La ténascine**

C'est une protéine géante comportant 6 bras. Elle est exprimée dans les tissus embryonnaires, dans les lésions tissulaires et les tumeurs. Elle possède un domaine N terminal qui s'auto assemble, de plusieurs domaines EGF et FN-III et d'un domaine C-Terminal similaire à une partie de la structure du fibrinogène.

Trois unités s'assemblent par l'intermédiaire d'une triple hélice. La molécule à 6 bras est formée par des ponts disulfures entre deux de ces unités à 3 chaînes. Sa véritable fonction est mal connue.

- **Domaine EGF**
- **Domaine FN III soumis à épissage**
- **FN III**
- **Domaine TNfbg(fibrinogen like)**



Tenascin -C

- **Lame basale**

La lame basale est une mince couche plane de protéines de la matrice extracellulaire qui soutient les épithéliums, les cellules musculaires et les cellules nerveuses en dehors du système nerveux central. Elle se comporte comme un filtre semi-perméable vis à vis des macromolécules. Cette fonction est importante pour la concentration des urines au niveau du rein. C'est aussi un soutien mécanique. Dans les épithéliums, toutes les cellules basales sont attachées à la lame basale qui est elle-même attachée au tissu conjonctif sous-jacent. Ainsi les forces qui sont imposées à l'épithélium sont transmises au tissu conjonctif par la lame basale.

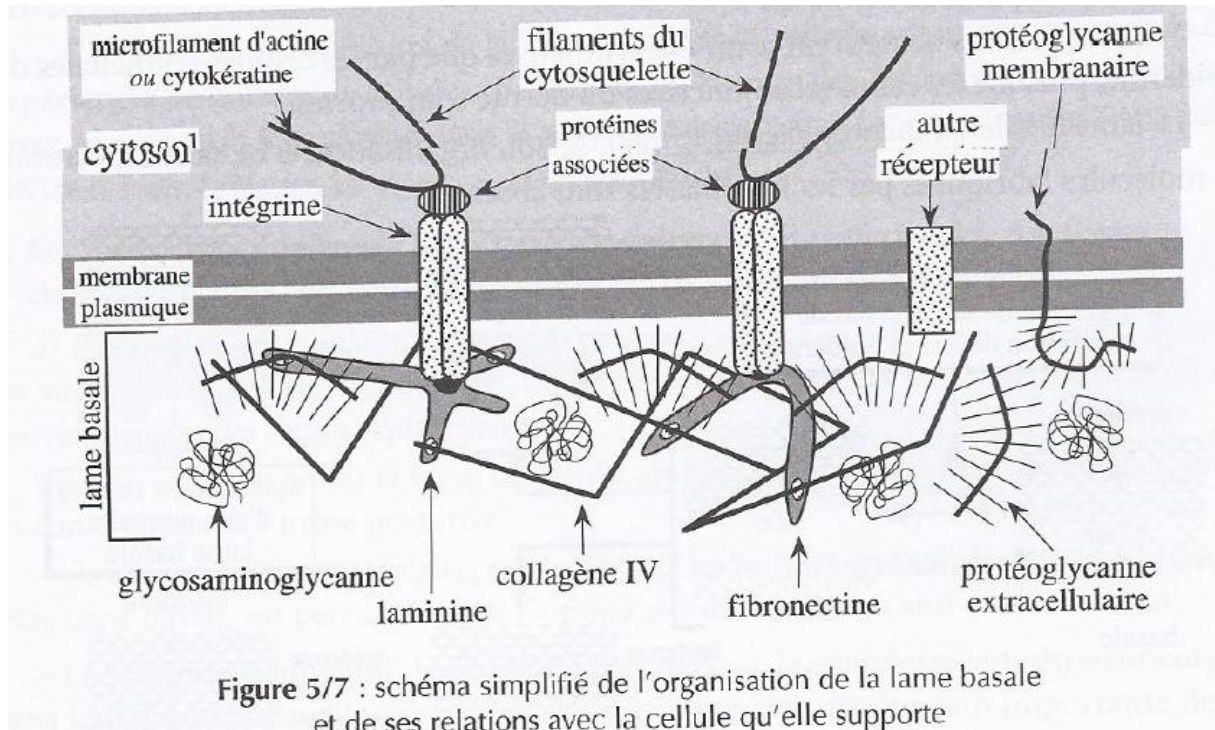
Il existe une certaine variabilité au niveau de la constitution de la membrane basale en fonction des organes considérés mais il s'agit le plus souvent d'un réseau entrecroisé de 2 polymères protéiques que sont le **collagène de type IV** et la **laminine**. Chacune forme un réseau bidimensionnel.

D'autres protéines renforcent cette charpente.

- Le **nidogène** (ou entactine) forme des ponts entre la laminine et le collagène de type IV
- Le **perlécan**, une protéoglycane à héparane sulfate constitue d'autres liaisons de pontage avec la laminine et le protéoglycane de type IV et avec lui-même.

Ces divers pontages définissent la porosité de la lame basale et la taille des molécules qu'elle peut filtrer.

En cas de transformation néoplasique (= tumeur) de l'épithélium, la membrane basale s'oppose à l'extension tumorale dans le tissu conjonctif jusqu'à ce que les cellules cancéreuses se mettent à sécréter des **métalloprotéases matricielles** qui permettent sa destruction.



- **Métalloprotéases matricielles**

De nombreux mécanismes physiologiques sont conditionnés par la dégradation contrôlée de la matrice extracellulaire. On peut citer la cicatrisation, l'élimination cyclique de l'endomètre utérin au cours des règles, l'invasion de la paroi utérine lors de l'implantation du trophoblaste embryonnaire. La destruction non contrôlée de la matrice extracellulaire contribue aux lésions des maladies chroniques telle que l'arthrite et l'emphysème, et à l'invasion des tissus par les cellules tumorales.

Les métalloprotéases matricielles (MMP) sont une 20aine. Elles comportent dans leur structure un **domaine zinc-protéase**. Elles ont aussi un **pro-peptide auto-inhibiteur** qui contient une cystéine fixant le zinc du site catalytique. L'enzyme est activée par clivage protéolytique et dissociation du propeptide. La plupart des MMP ont un domaine C terminal qui est responsable de la spécificité de substrat de la MMP. Des protéines appelées inhibiteurs tissulaires des MMP (**TIMP**) se lient étroitement au site actif des MMP et les inhibent. Après leur sécrétion les pro-MMP se fixent sur leur récepteur de membrane et vont se trouver activer.

Une autre classe apparentée aux MMP est celles des **protéases ADAM** (a disintegrin and metalloproteinase) comprend une 20aine de membres ancrés dans la membrane plasmique. Elles sont aussi inhibées par les TIMPs. Les protéines ADAMS clivent les domaines extracellulaires de protéines de surface telles que le **TNF- $\alpha$**  (tumor necrosis factor).