

# **La fonction d'adhésivité cellulaire**

Dr Tedjar

# Matrice extracellulaire

- \* Dans les tissus composant un organisme pluricellulaire, l'espace extracellulaire est occupé par la matrice extracellulaire (= MEC).
- \* La MEC est un ensemble structuré de macromolécules (protéines, polysaccharides) synthétisées par les cellules dans leur voisinage immédiat.
- \* Elle est présente à tous les niveaux de l'organisme, mais son abondance et sa composition varient selon les tissus :
  - très abondante dans les tissus conjonctifs,
  - particulière dans les tissus osseux et cartilagineux,
  - très pauvre entre les cellules épithéliales.

- Tissu conjonctif sous-jacent à un épithélium

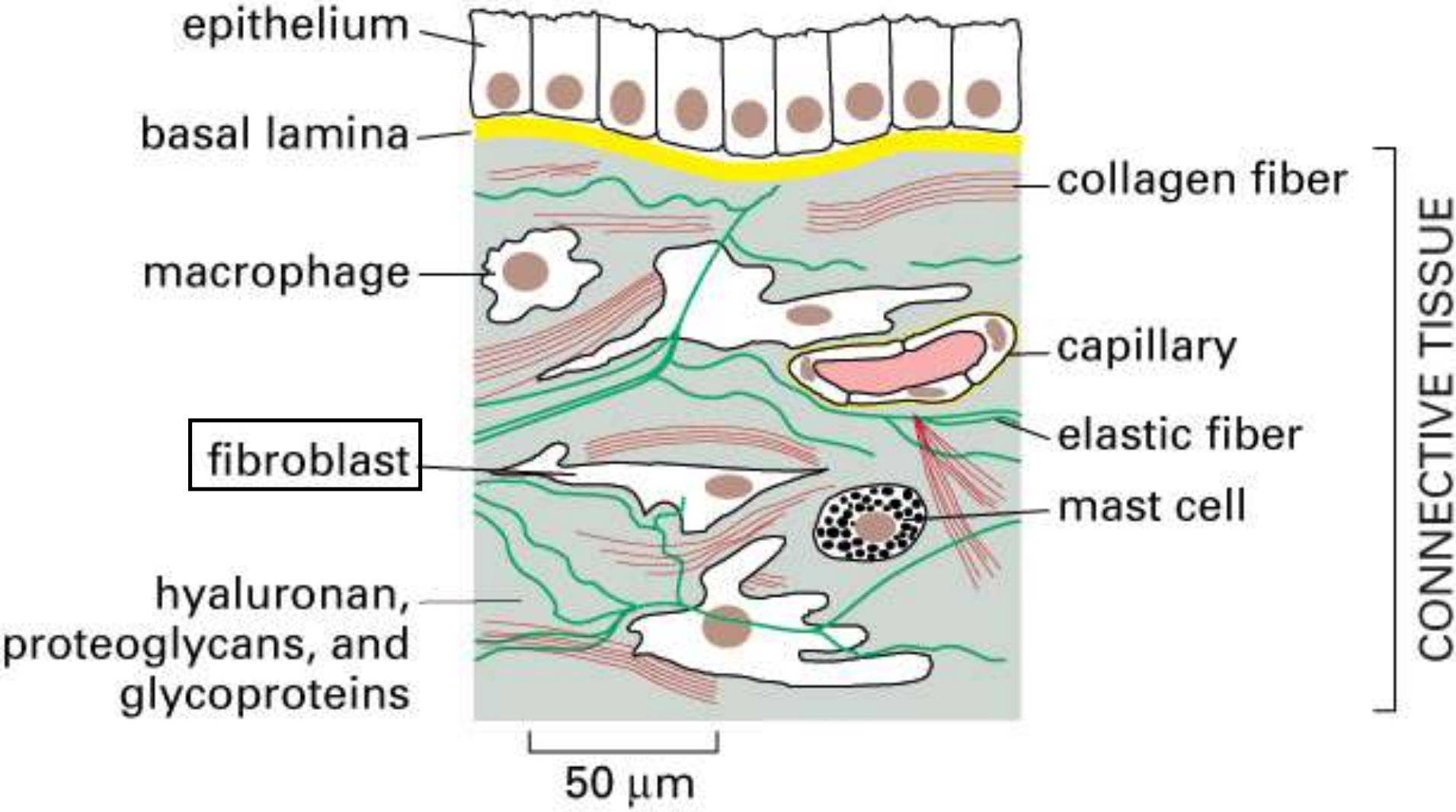


Figure 19-34. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Rôles

- La MEC joue un rôle essentiel dans l'architecture et la stabilisation tissulaire, mais aussi dans des processus aussi variés que **l'adhésion cellulaire, l'élasticité, la différenciation, la résistance à l'écrasement, la prolifération et la spécialisation fonctionnelle.**
- Ex: Chez les embryons, elle joue aussi un rôle crucial dans **les migrations cellulaires.**
- Dans les tissus épithéliaux, les cellules y sont organisées en feuilletts et **reposent sur une MEC** de faible épaisseur dont la trame est serrée : **la lame basale.**

# Structure

La MEC est composée par une SF(substance fondamentale) associée à des fibres:

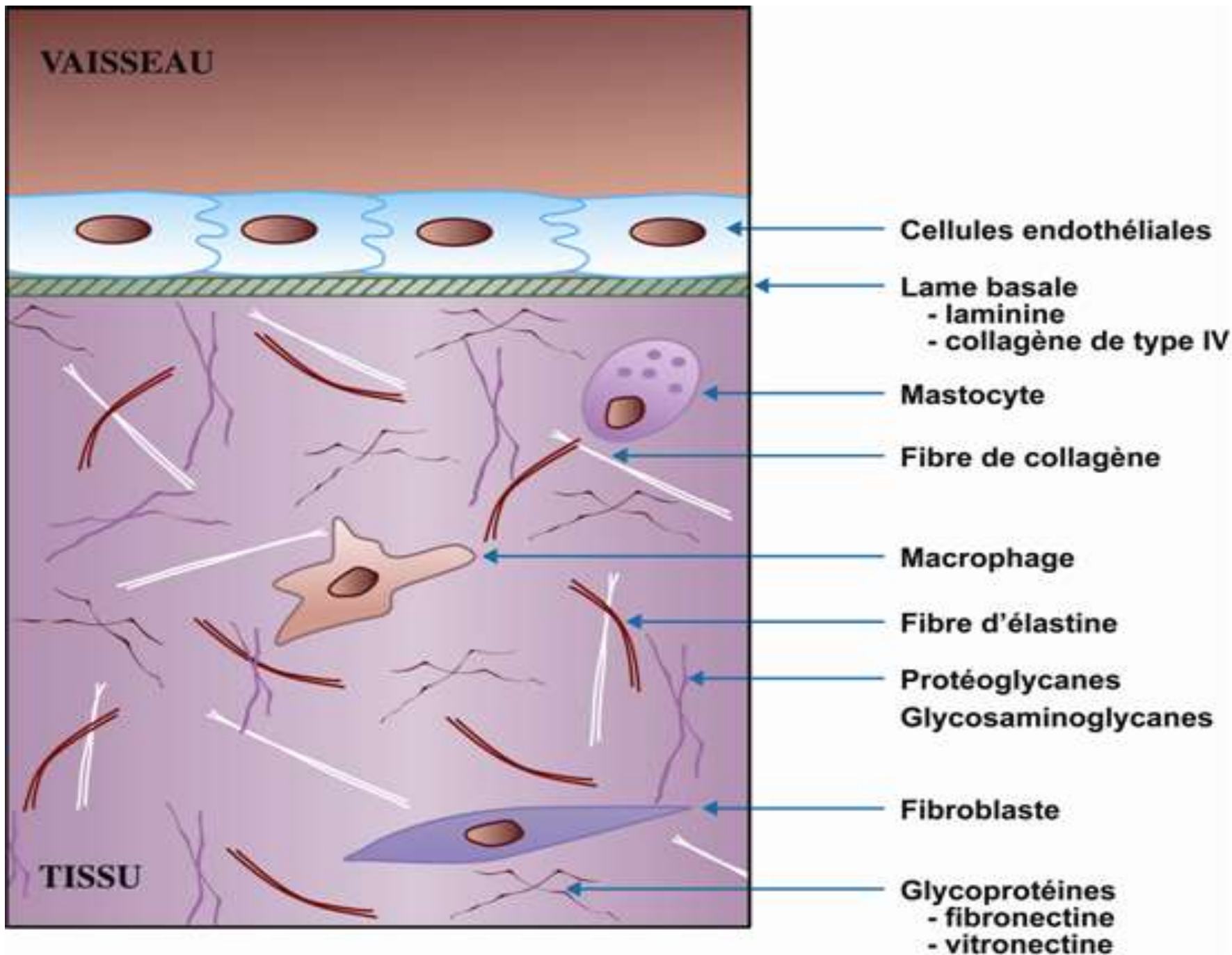
**1\* Substance fondamentale:** Amorphe, sorte de gel riche en eau et sels minéraux:

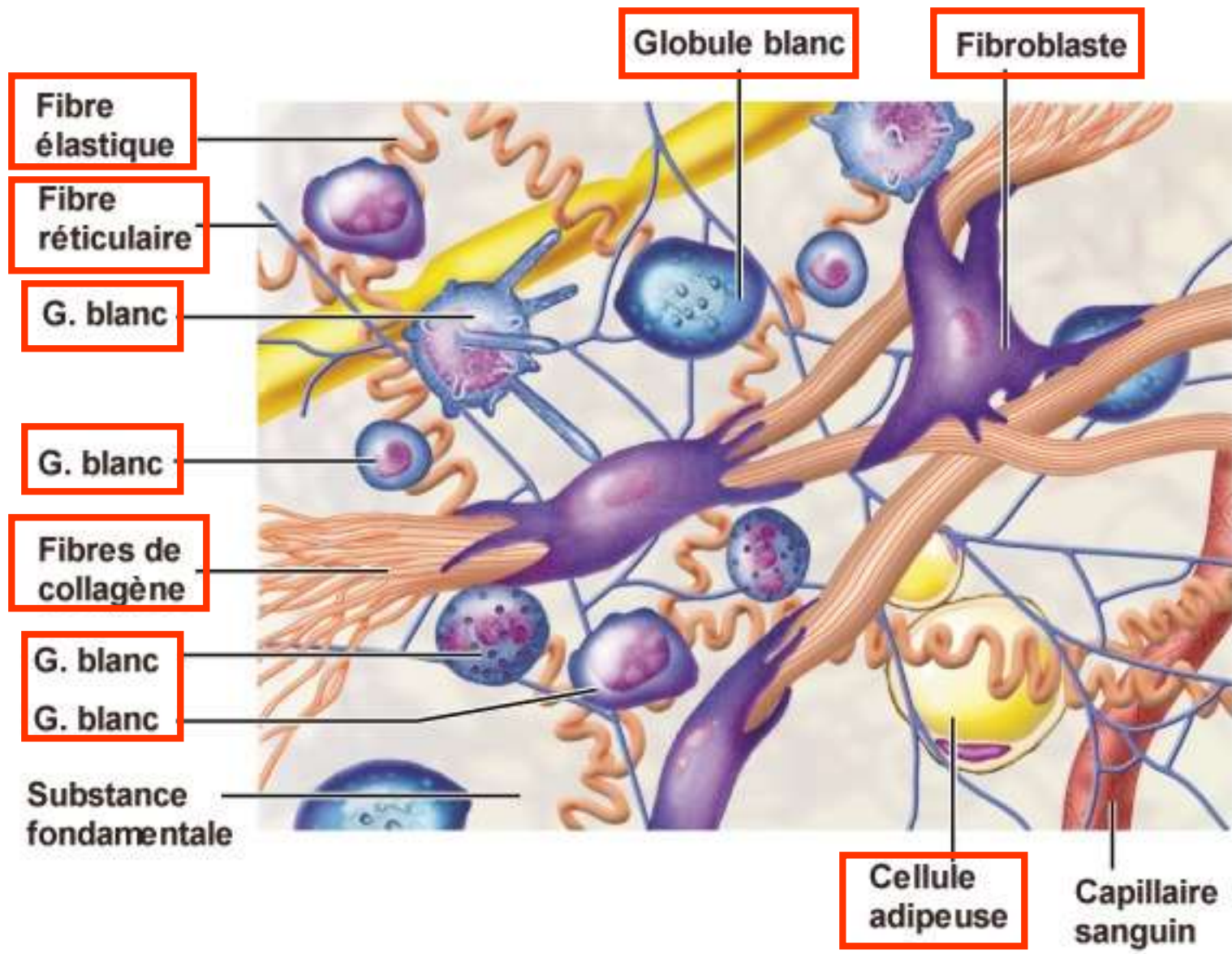
- a) **Les glycosaminoglycanes (GAG)** sont de longs polymères d'unités di saccharidiques. Les autres GAG sont toujours liés de façon covalente à des protéines (protéoglycanes) ; il en existe cinq types majeurs : **le chondroïtine sulfate, le dermatane sulfate, l'héparane sulfate, le kératane sulfate et l'héparine.**
- b) **Les protéoglycanes (PG)** sont des complexes de protéines et de GAG dans lesquels la composante polysaccharidique est largement prédominante (plus de 90 %).

Les chaînes latérales de GAG sont accrochées sur des résidus de **sérine** ou **thréonine** de la chaîne polypeptidique.

**2\*Des protéines fibreuses très volumineuses:  
les fibres de collagène et les fibres  
élastiques.**

**Des glycoprotéines** moins volumineuses,  
permettant l'adhésion des différentes  
molécules de la MEC entre elles et  
l'adhésion entre les molécules de la MEC et  
les cellules : **la fibronectine et la laminine**  
sont les mieux connues.







# Le collagène

C'est la protéine la plus abondante de l'organisme.

Il existe 29 types de collagène.

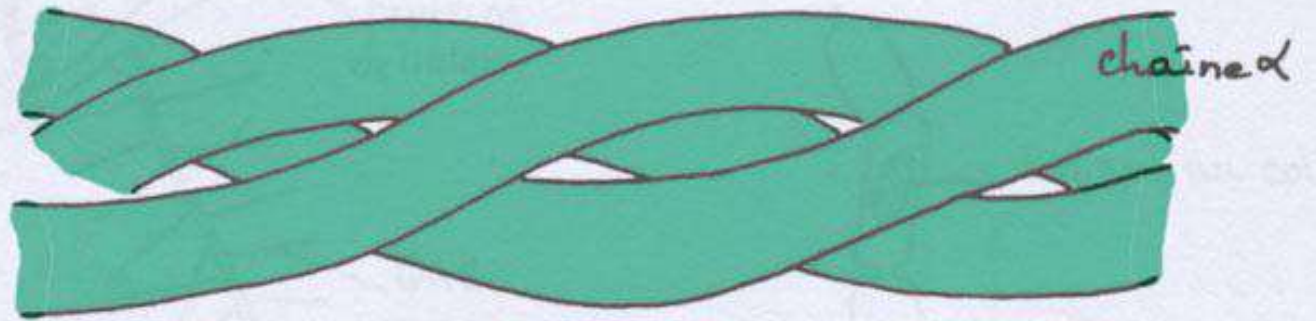
La MEC renferme essentiellement :

- **Le collagène de type I** présent dans les os, les tendons et la peau (le derme).
- **Les collagène de type II et III** présents dans le cartilage et les disques intervertébraux.
- **Le collagène de type IV** présent dans les membranes basales (MB) des reins et vaisseaux.

# Structure de la molécule de collagène

- La molécule de collagène est composée par 3 chaînes polypeptidiques appelées **chaînes  $\alpha$  assemblées en une triple hélice**. Chaque chaîne est constituée de 1000 acides aminés formant une séquence répétitive Gly-X-Y, où **X** représente très fréquemment la proline et **Y** l'hydroxyproline (cet AA est caractéristique du collagène).
- A l'heure actuelle, un peu plus d'une quarantaine de chaînes  $\alpha$  ont été identifiées, qui sont toutes codées par des gènes différents.

collagène



chaines  $\alpha$

triple hélice de collagène

# Synthèse

Les chaînes polypeptidiques sont synthétisées et injectées dans la lumière du RE sous forme de précurseurs, les **pro-chaînes  $\alpha$** , (disposent des chaînes N et C terminales appelées **pro peptides**).

Dans le RE:

- Certains résidus proline et lysine sont hydroxylés.
- Les enzymes responsables de ces hydroxylations sont la **prolyl-hydroxylase** et la **lysyl-hydroxylase**.
- Ces enzymes sont actives en présence de fer ferreux, d'oxygène moléculaire et d'acide ascorbique.
- Les fonctions hydroxyles des hydroxyprolines forment des liaisons hydrogènes inter chaînes qui stabilisent la triple hélice.
- Comme la plupart des protéines secrétées, les molécules de pro collagène sont glycosylées.
- La glycosylation se fait au niveau des résidus hydroxylysine.
- Chaque pro-chaîne  $\alpha$  se combine avec 2 autres pro-chaînes pour former une triple hélice ou **pro collagène**.

# Sécrétion

- \*Les molécules de pro collagène sont secrétées par exocytose **constitutive**.
- \*Au cours de ce processus, les pro peptides N et C terminaux des pro collagènes sont clivés par des **pro collagènes peptidases**. Cette élimination transforme les molécules de pro collagène en molécule de collagène (encore appelé tropo-collagène).
- \*Ce clivage est nécessaire à l'assemblage des molécules de collagène en fibrilles.
- \*Le processus d'assemblage des fibrilles débute près de la surface de la cellule, dans des replis de la membrane plasmique formés par la fusion des vésicules de sécrétion avec la surface cellulaire.

Le cytosquelette sous-jacent peut donc influencer la vitesse d'assemblage des fibrilles et leur orientation.

# Assemblage des molécules de collagène en fibrilles

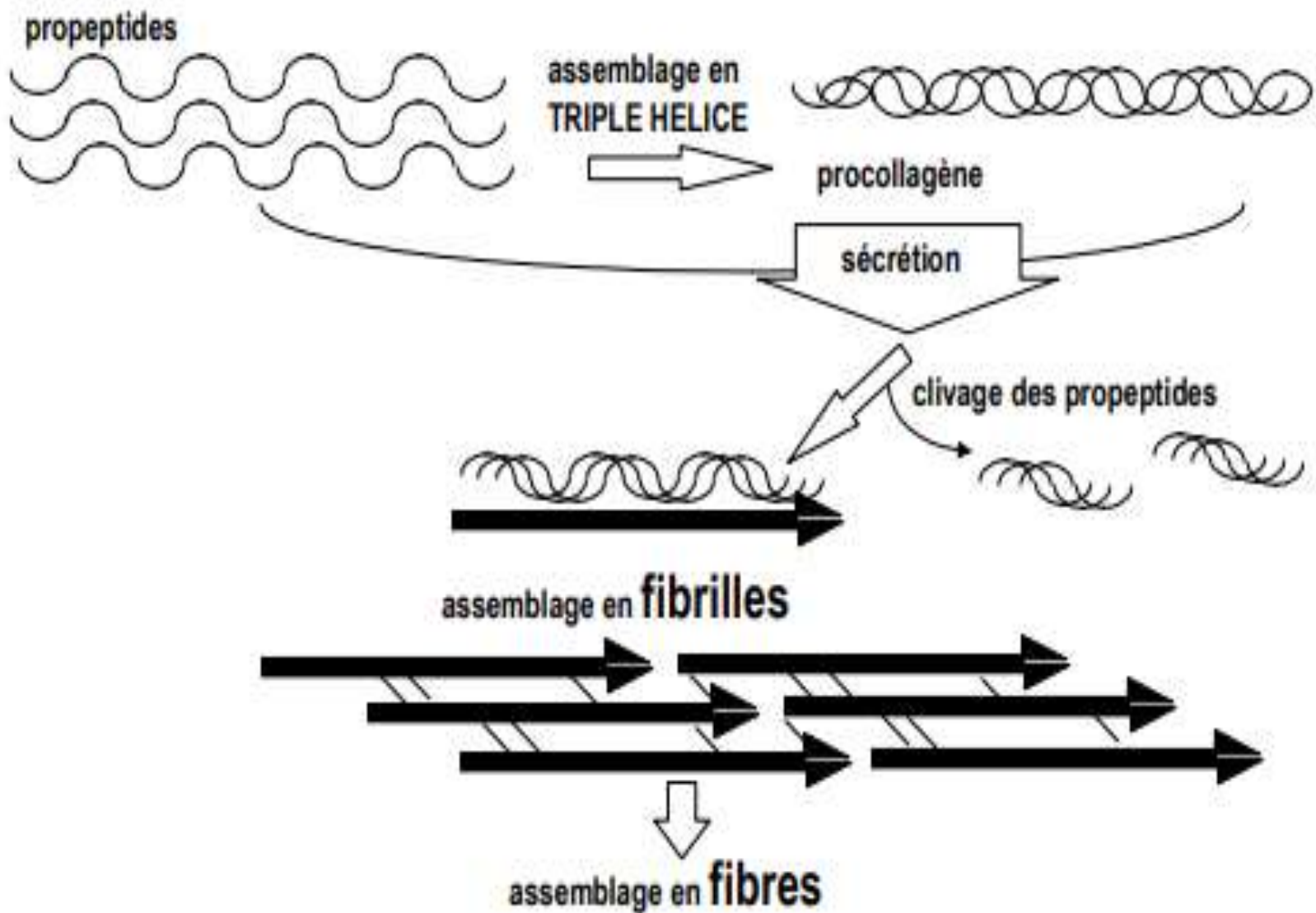
Les molécules de collagène I, II III et V ont tendance à s'auto-assembler en fibrilles.

L'examen en microscopie électronique des fibrilles montre une striation régulière qui est due à un arrangement particulier des molécules de collagène adjacentes.

La cohésion des fibrilles de collagène est renforcée par la formation de liaisons croisées covalentes ; ces liaisons se font d'une part à l'intérieur de la molécule de collagène (entre les chaînes  $\alpha$ ), et d'autre part entre les molécules de collagène.

Ces ponts se créent entre les résidus lysine et hydroxylysine voisins par désamination oxydative, sous l'action de la **lysyl-oxydase**.

Les fibrilles s'associent entre elles pour former des fibres, elles-mêmes regroupées en faisceaux.



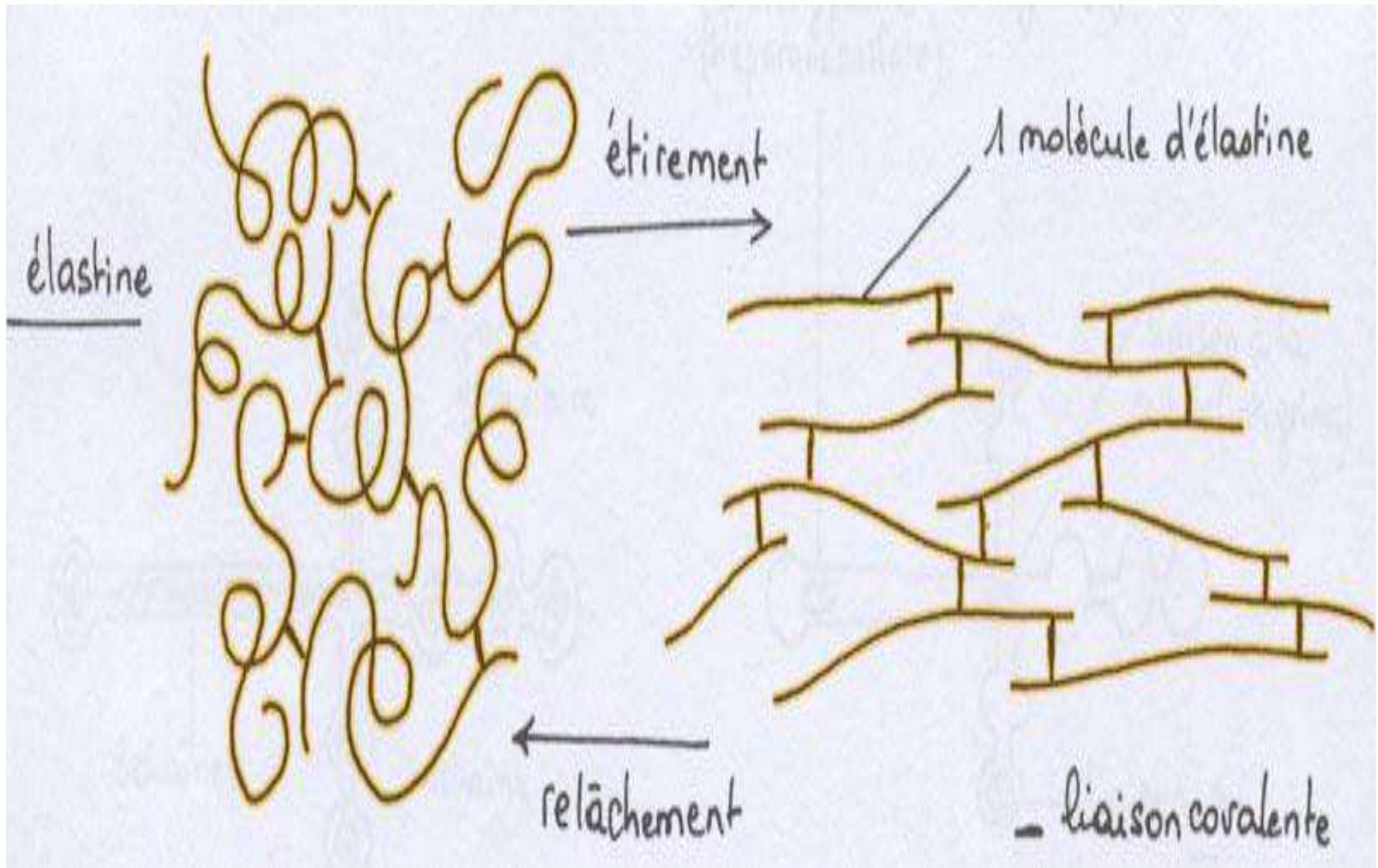
# Formes de collagène

- Il existe plusieurs formes de collagène, dont certaines sont utilisées pour lisser les rides ou gonfler les lèvres.
- Le collagène bovin est extrait de la peau de vaches mortes, stérilisée et liquéfiée. On peut l'injecter dans les lèvres pour les gonfler ou sous les rides pour les estomper.
- Mais le collagène bovin finit par être absorbé par le corps; c'est la raison pour laquelle ses effets ne durent que trois mois environ.
- Le collagène marin est également utilisé dans les **crèmes antirides**. Le collagène marin est extrait de résidus de l'industrie agroalimentaire, le plus souvent des déchets de poissons ou de crevettes.



# L'élastine

- \*Ce sont des fibres élastiques qui assurent l'élasticité du tissu conjonctif.
- \*Elle a tendance à s'enrouler sur elle-même.
- \*Elle est liée au collagène pour éviter l'étirement et le déchirement des tissus.

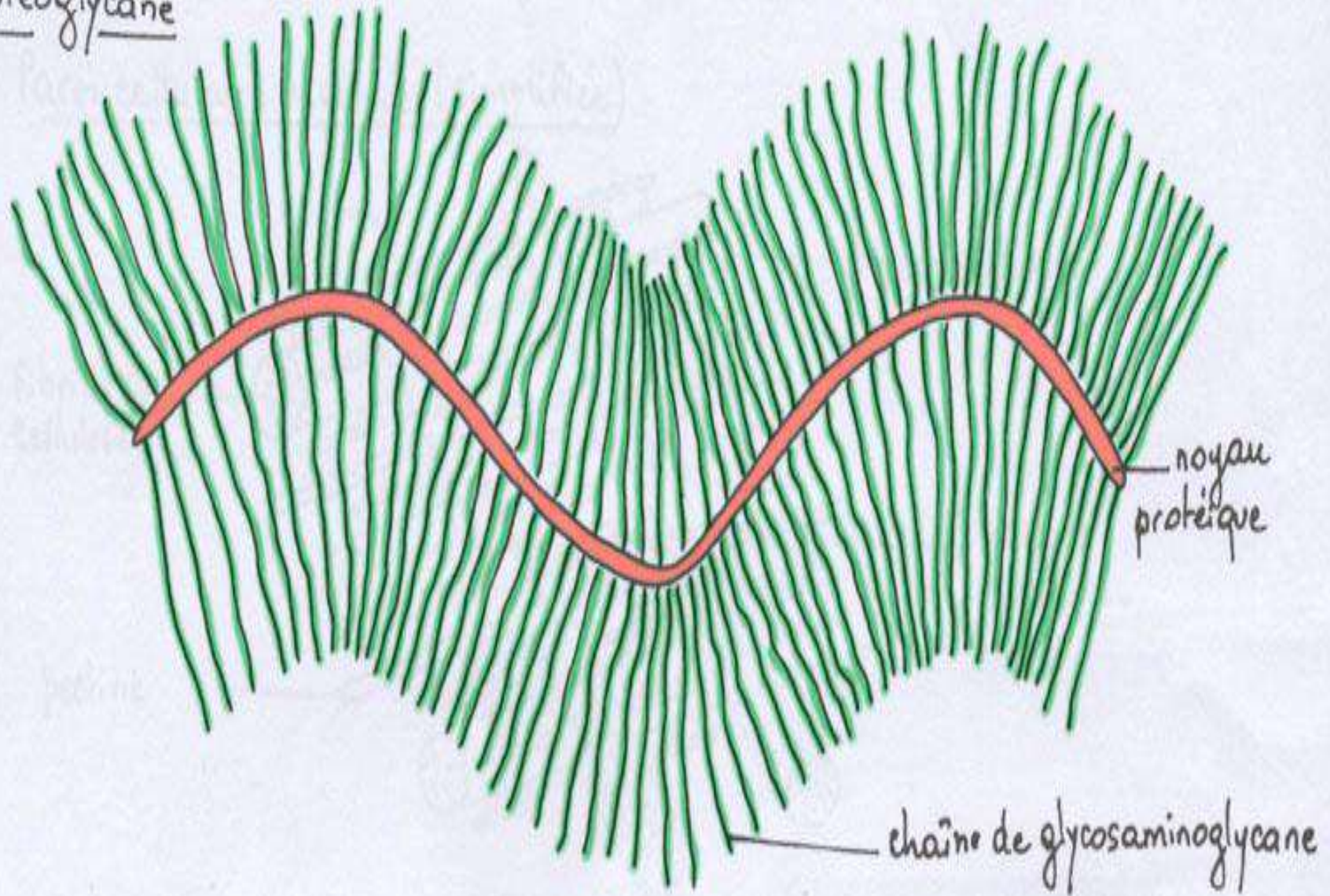


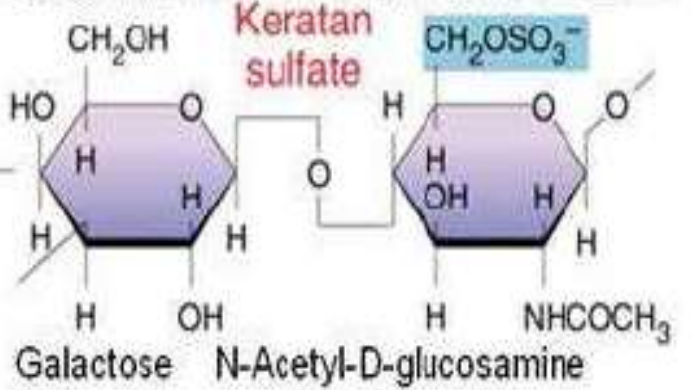
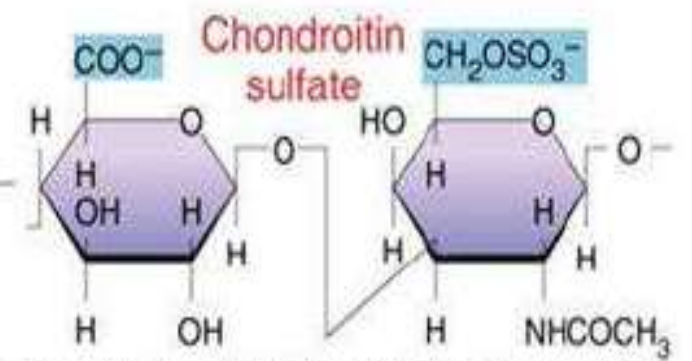
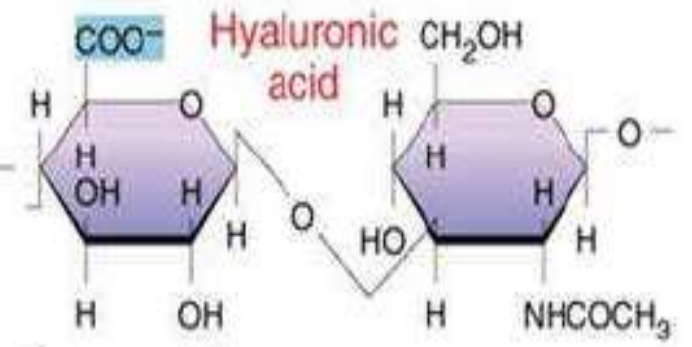
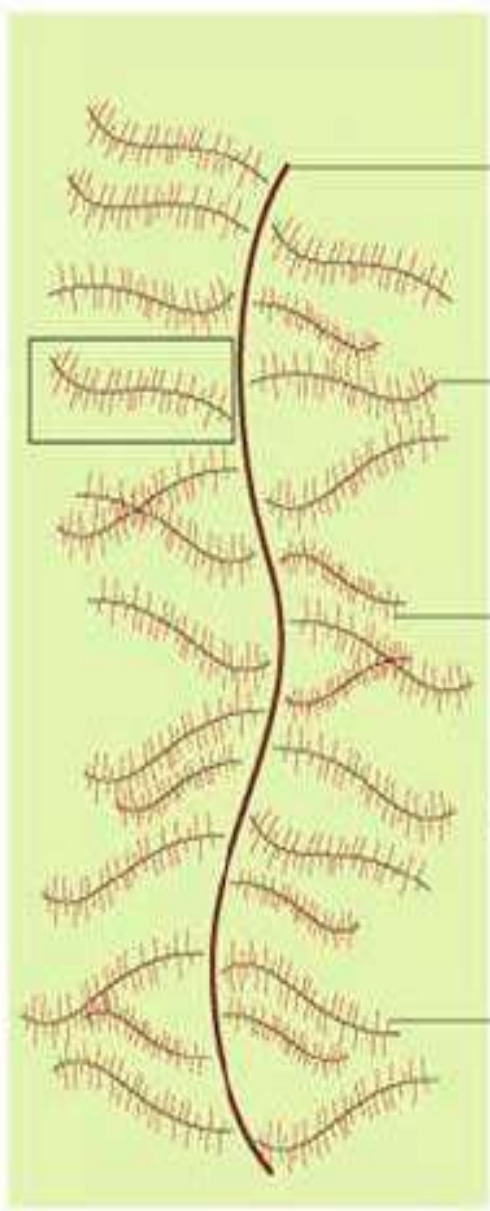
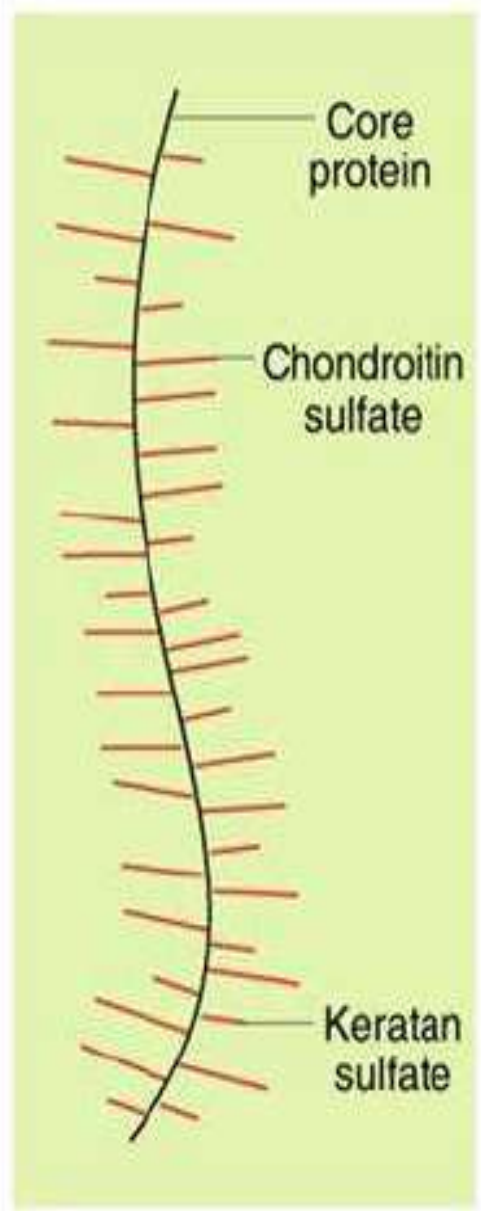
# Les glycosaminoglycanes (GAGs)

Ce sont de longues chaînes polysaccharidiques non-ramifiées, rigides et étirées:

- Elles sont turgescents, c'est-à-dire qu'elles attirent beaucoup d'eau.
- Ces molécules occupent beaucoup de volume dans la MEC, elles en constituent l'essentiel.
- Elles s'associent facilement avec des protéines pour former des **protéoglycanes**.
- On en trouve dans les mucus.

protéoglycane





## b) Les principaux glycosaminoglycanes

GAG	Disaccharide répété		Sulfates	Liaison avec protéine centrale	Distribution tissulaire
	Acide uronique	Sucre aminé			
<b>Acide hyaluronique</b>	Acide D-glucuronique	N-acétyl-D-glucosamine	Non	Non	Tissus conjonctifs ; Peau ; Corps vitré ; Cartilage ; Liquide synovial
<b>Chondroïtine sulfate</b>	Acide D-glucuronique	N-acétyl-D-galactosamine	Oui	Oui	Cartilage ; Cornée ; Os ; Peau ; Artères
<b>Dermatane sulfate</b>	Acide D-glucuronique ou Acide L-iduronique	N-acétyl-D-galactosamine	Oui	Oui	Peau ; Vaisseaux sanguins ; Cœur
<b>Kératane sulfate</b>	D-galactose	N-acétyl-D-glucosamine	Oui	Oui	Poumons ; Artères
<b>Héparine*</b>	Acide D-iduronique	N-acétyl-D-glucosamine	Oui	Oui	Poumon ; Foie ; Peau

## e) Quelques exemples de protéoglycanes

PG	Type de GAG	Nombre de GAG par protéine centrale	Observations
Aggrecane	Chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate	130	Forme des agrégats dans les cartilages
Perlecane	Héparane-sulfate	2-15	Structure la lame basale et contribue à son rôle de filtre
Syndécane	Chondroïtine-sulfate et héparane-sulfate	1-3	Est exprimé à la surface des fibroblastes et des cellules épithéliales.

# La fibronectine

Représentée par des glycoprotéines à deux chaînes liées par deux ponts disulfures.

Elle possède des sites de liaisons particuliers :

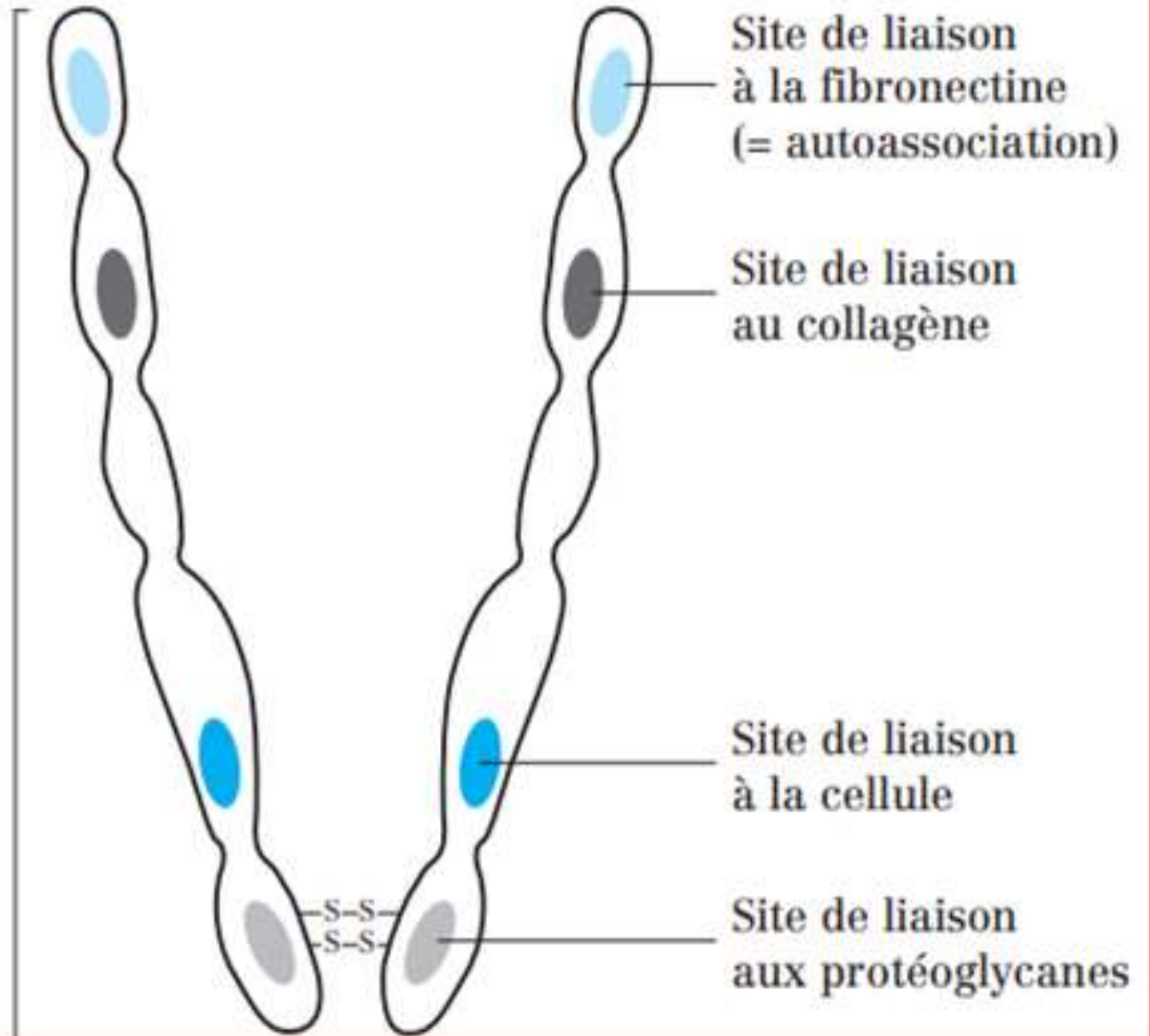
- \* 02 avec le collagène,
- \* 02 avec les protéoglycanes,
- \* des attaches avec les membranes des fibroblastes : les intégrines.



- L'adhérence cellulaire,
- l'organisation de la matrice,
- et la synthèse par les fibroblastes ou d'autres cellules du tissu conjonctif.

## Structure de la fibronectine

1 monomère  
composé de  
5 domaines



# Les formes de fibronectine

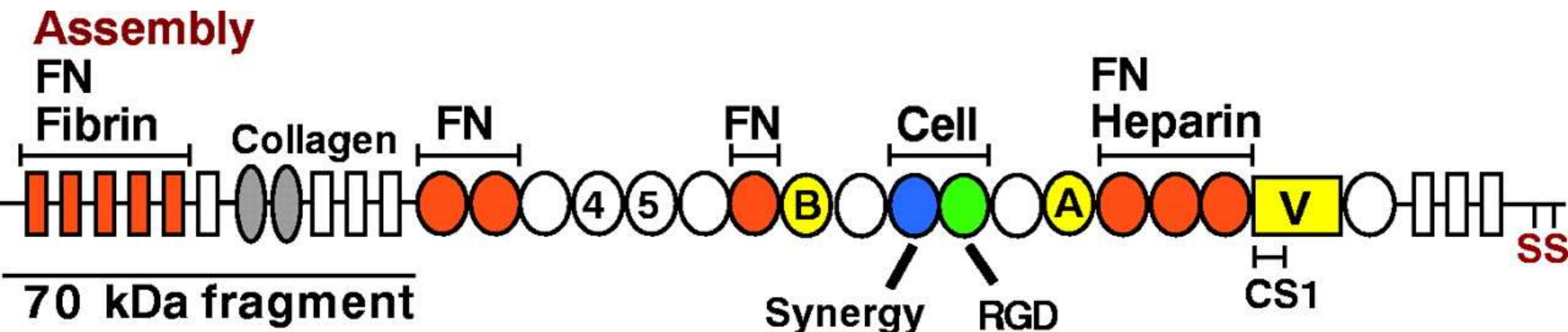
Encore appelées isoformes :

- \* **La fibronectine plasmaticque**, soluble, est synthétisée par les hépatocytes et circule dans le plasma. Elle favorise la coagulation, la cicatrisation et la phagocytose.
- \* **Les fibronectines cellulaires** sont synthétisées sur place par les cellules de la matrice. Insolubles, elles forment des filaments à la surface des cellules qui sont déposés dans la matrice extracellulaire.
- \* Ces isoformes sont liées les unes aux autres par des ponts disulfures. Elles dérivent toutes d'un gène unique.

# Le gène de la fibronectine

- Un seul gros gène qui code pour toutes les fibronectines
- Environ 50 exons de taille voisine
- Une seule grosse molécule d'ARN →
- Toutes les formes de fibronectine par épissage alternatif
- Isoformes de fibronectine

- Structure des domaines de la fibronectine (FN)
- La fibronectine est constituée de répétitions de type I (rectangles), de type II (ovales), et de type III (cercles)
- Des regroupements de motifs répétés constituent les domaines de liaison pour la fibrine, la FN, le collagène, les cellules et l'héparine.
- EIIIA, EIIIB et EIIIV (ou EIIICS), en jaune résultent de l'épissage alternatif.
- Le domaine d'assemblage et les sites de fixation à la fibronectine sont en orange



# Physiopathologie

- \* Certaines pathologies sont liées à une anomalie du collagène qui envahit l'organisme de façon diffuse ce qui aboutit à des connectivités appelées également **collagénoses** comme la sclérodermie qui se caractérise par la présence d'une peau épaisse et fibreuse .
- \* **Comment le collagène évolue-t-il avec l'âge ?**
  - La production de collagène natif dans la peau commence à diminuer dès l'âge de 25 ans, mais ce ralentissement s'accélère à la quarantaine, avec une perte collagénique qui pourrait tourner autour de 1% par an.
  - De plus, au fil des ans, les interactions existant entre ces fibres protéiques et la peau retient moins d'eau, devient moins souple, s'amincit et se ride.

# Pathologies de la MEC

## **Maladies génétiques:**

Maladies héréditaires touchant la synthèse du collagène.

Ces maladies rares qui peuvent toucher différentes étapes de la biosynthèse du collagène sont liées à des anomalies des gènes codant pour les chaînes de collagène ou à des déficits de certaines enzymes impliquées dans la maturation des collagènes.

Ainsi, les syndromes d'Ehlers-Danlos

# Le syndrome de Marfan

- C'est une maladie héréditaire caractérisée par la survenue d'anévrismes de l'aorte (dilatation anormale de l'aorte) susceptibles de se rompre. Les individus atteints de cette maladie sont par ailleurs particulièrement longilignes.
- Elle résulte de mutations de la fibrilline, qui induisent une fragilité anormale des fibres élastiques.



- \* **Le scorbut** : est dû à une carence en acide ascorbique. Celle-ci entraîne une diminution de l'activité de la prolyl-hydroxylase, responsable d'une diminution de l'hydroxylation des résidus proline et donc de la stabilité des molécules de pro collagène qui sont dégradées à l'intérieur de la cellule.
- \* **La Fibrose** : est caractérisée par l'augmentation, dans un tissu, des constituants de la MEC. Elle est due à la stimulation exagérée de la synthèse des composants de la matrice en réponse à une réaction inflammatoire locale.
- \* Elle est souvent responsable d'un déficit fonctionnel de l'organe atteint (insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, insuffisance hépatique ...).

**Emphysème pulmonaire:** est caractérisé par une destruction exagérée des constituants de la MEC de cet organe, notamment des fibres élastiques.

\*Dans le cas le plus fréquent de l'emphysème est celui du fumeur, l'inhalation de fumée de cigarette provoque une réaction inflammatoire locale, avec afflux de cellules inflammatoires, polynucléaires et macrophages.

# **Les cellules cancéreuses traversent les membranes basales lors de leur migration**

Le phénomène de métastases:

- \* Cette effraction est favorisée par 4 mécanismes :
  - la destruction de la lame basale par des protéases produites par les cellules tumorales;
  - la synthèse d'une lame basale de composition anormale par les cellules tumorales ;
  - la diminution de l'adhésion de ces cellules à la lame basale et à la matrice;
  - des altérations de l'adhésion des cellules tumorales entre elles.

**LUNDI 19 NOVEMBRE 2018 - 11H18**

**Vers un traitement prometteur pour les victimes d'AVC**

- Cibler l'environnement des cellules
- L'équipe de la chercheuse CNRS Myriam Bernaudin s'est intéressée à **l'environnement des cellules, ou matrice extracellulaire**.
- Cette matrice sert de support aux cellules et abrite des facteurs de croissance. En cas d'AVC, elle se retrouve désorganisée, ce qui amplifie la mort neuronale.
- Des essais cliniques chez l'homme dès 2019 et 2020.
- Cette piste prometteuse pourrait demain limiter les séquelles de l'AVC, en complément aux techniques existantes d'élimination du caillot sanguin.

# Les « compagnons biologiques », un atout pour la médecine du futur

January 3, 2019 11.30pm SAST

- Les organoïdes correspondent, eux, à des « mini organes » ou des « mini tumeurs », obtenus à partir de cellules souches ou progénitrices, mises en culture 3D dans un hydrogel **qui imite la matrice extracellulaire**. Des co-cultures de différents types cellulaires sont généralement utilisées.
- Nul doute que, dans les années à venir, les progrès en ingénierie cellulaire et micro technologies permettront de produire des compagnons biologiques de plus en plus « fidèles » aux organes mimés ( duplication physiologique).