

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

matrice extracellulaire : généralités

Présentes dans tous les tissus

Tissus riches en MEC : os
cartilage

Synthétisée par c. mésenchymateuses :

Cellules stromales = précurseur

fibroblastes

fibroblastes spécialisés :

ostéoblastes

chondrocytes

Composée de : **protéoglycannes**

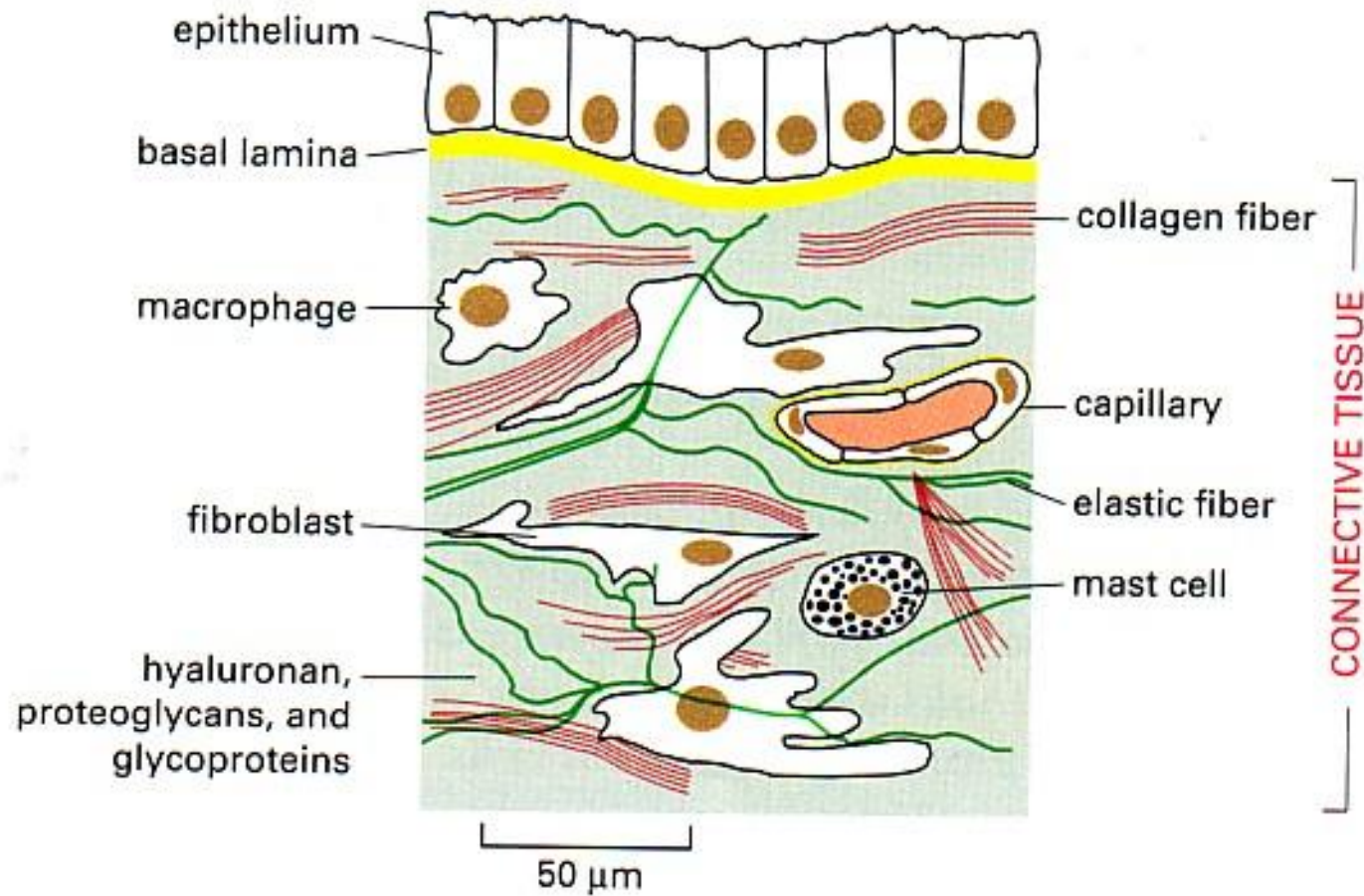
protéines fibreuses :

structurales = collagène et élastine

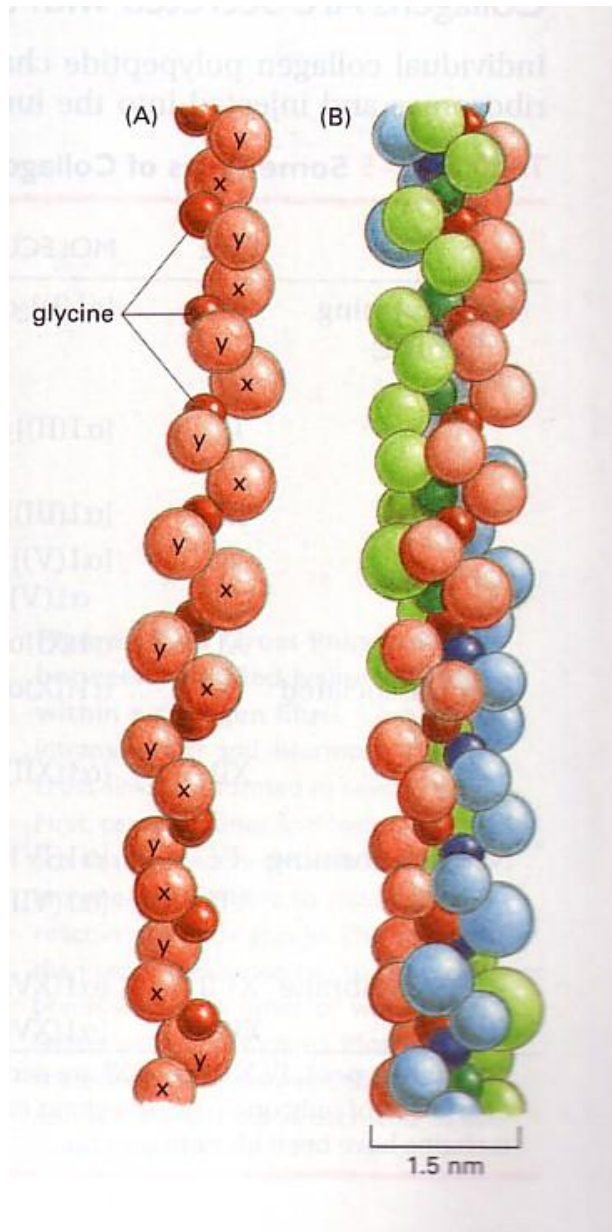
adhésive = fibronectine et cie

Rôle de stockage de facteurs de croissance

Composition matrice extracellulaire



collagène



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

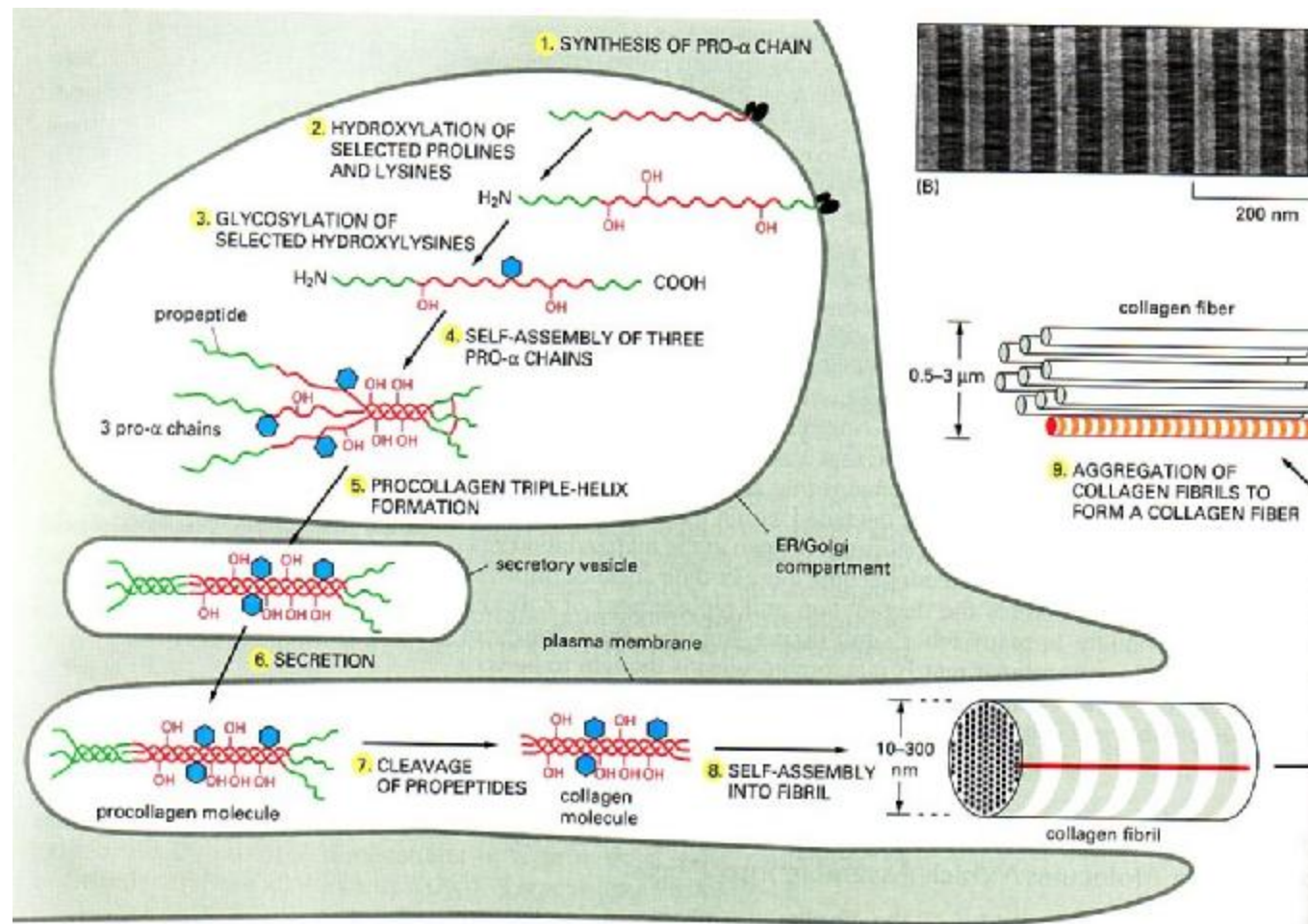
Rôle important de la glycine

Hétéro ou homo trimères

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

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

Synthèse du collagène

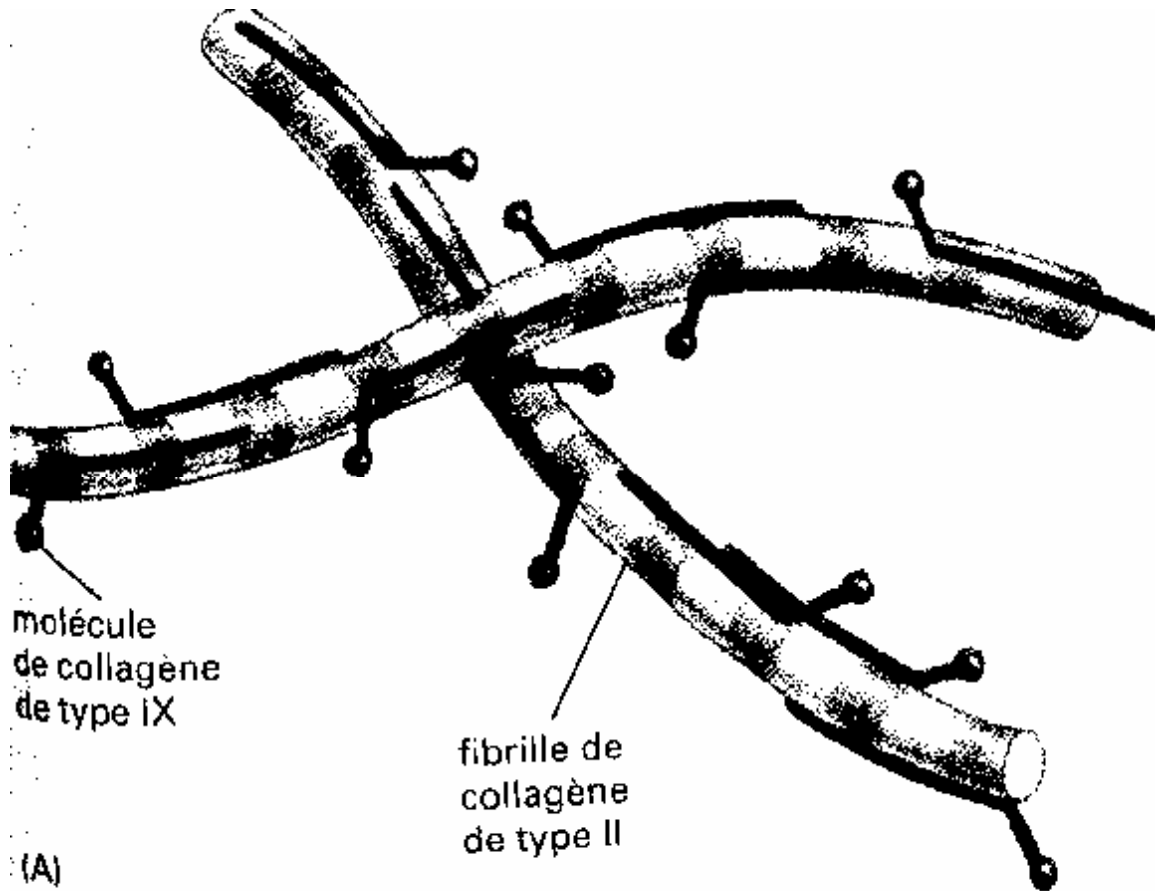


STRUCTURE DES COLLAGENES

- Les molécules peuvent se grouper en fibres
= collagènes fibrillaires
 - majeurs (I,II, III)
 - mineurs (V,XI)

- Les collagènes non fibrillaires
 - s'associent aux fibrillaires (IX,X XII)
 - forment des réseaux (IV,VII)

cartilage



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

Les différents collagènes

Tableau 19-4 Quelques types de collagène et leurs propriétés

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

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

PATHOLOGIES DES COLLAGENES

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

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

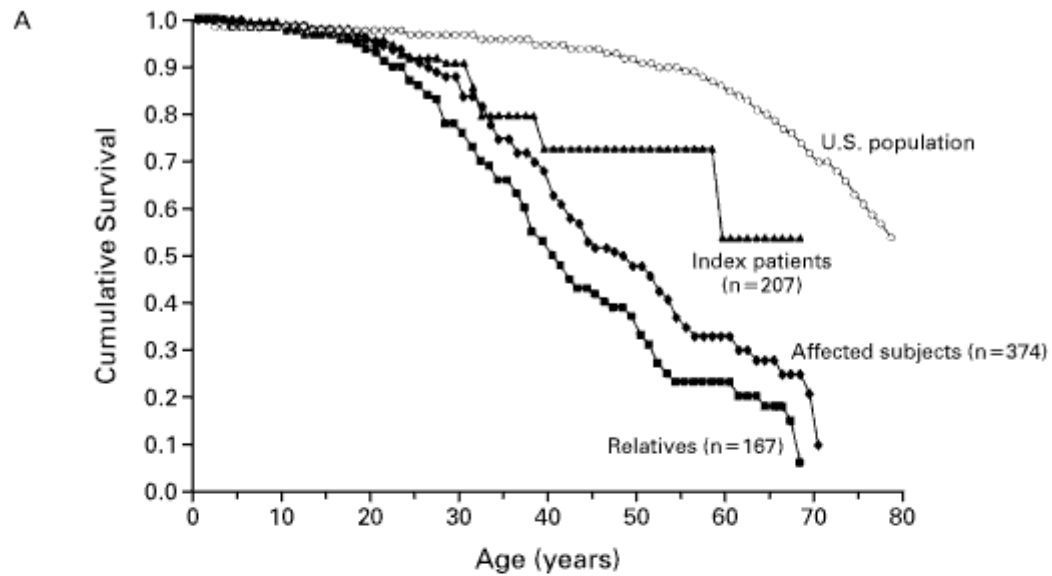
CHARACTERISTIC	ALL SUBJECTS (N=419)	MALE SUBJECTS (N=215)	FEMALE SUBJECTS (N=204)
Index patients — no. (%)	220	120 (54.5)	100 (45.5)
Relatives — no. (%)	199	95 (47.7)	104 (52.3)
Mean age at ascertainment — yr†	28.7±14.8	28.0±15.0	29.3±14.5
Index patients	24.9±13.0	25.1±13.5	24.7±12.4
Relatives	33.3±15.6‡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

*Plus–minus values are means ±SD.

†The analysis included 207 index patients and 167 relatives.

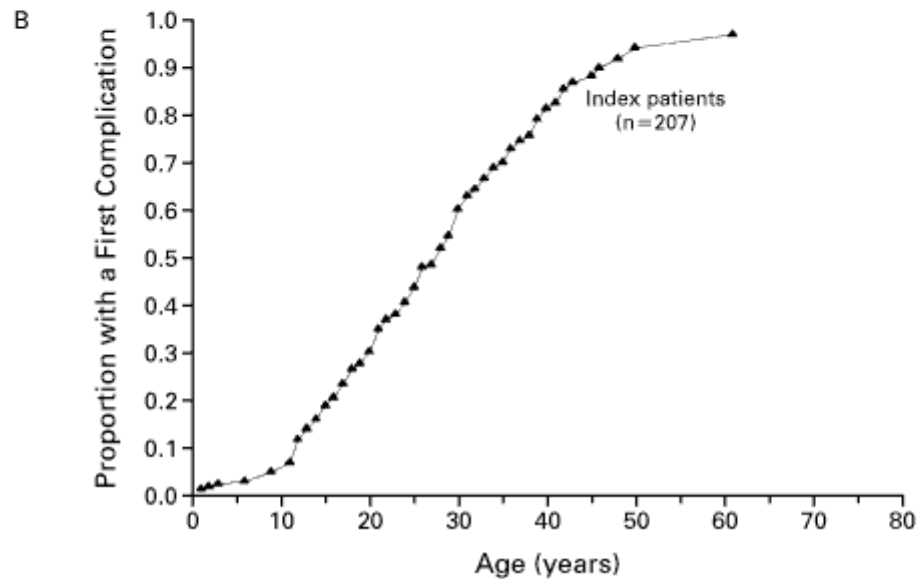
‡P<0.001 for the comparison with index patients.

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



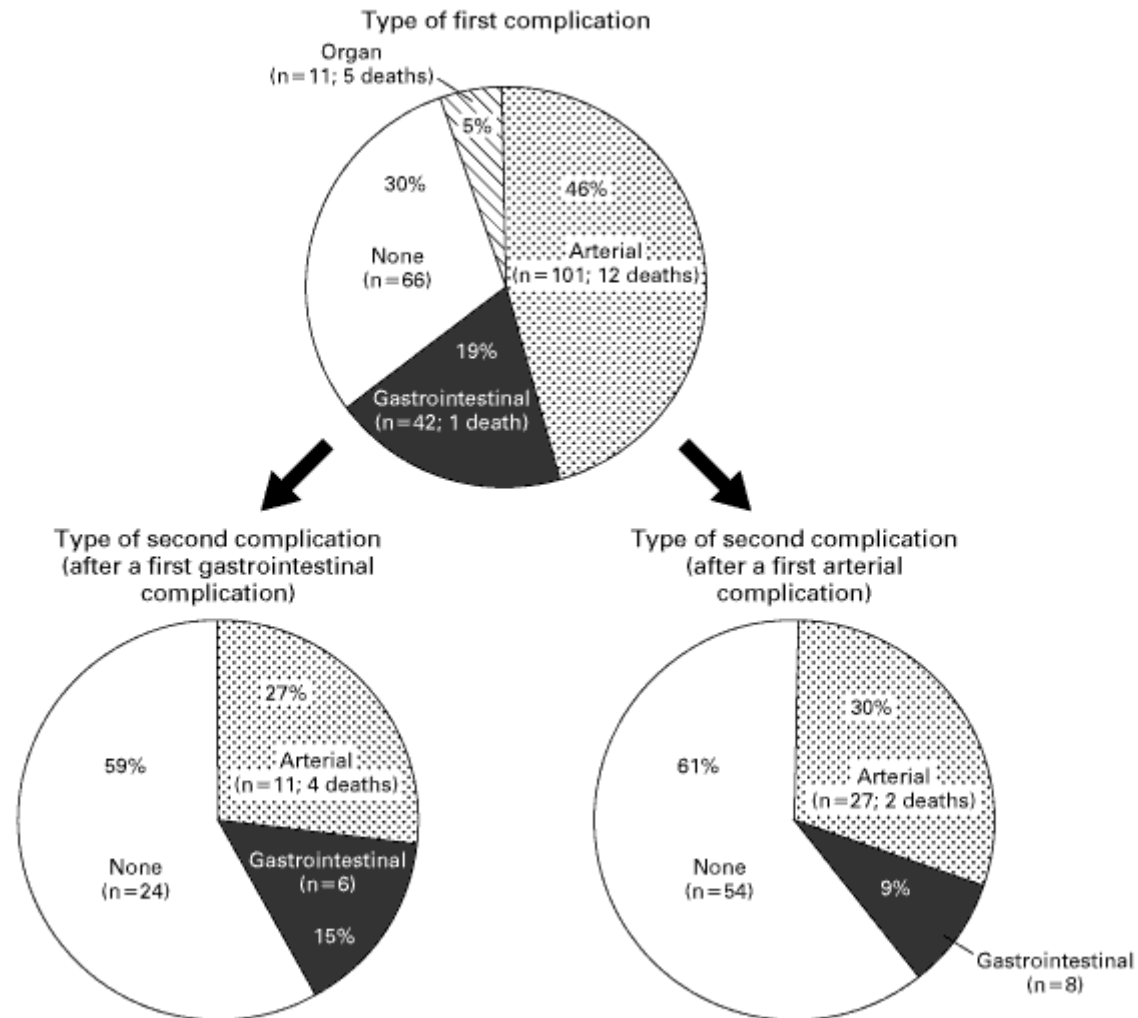
No. AT RISK

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

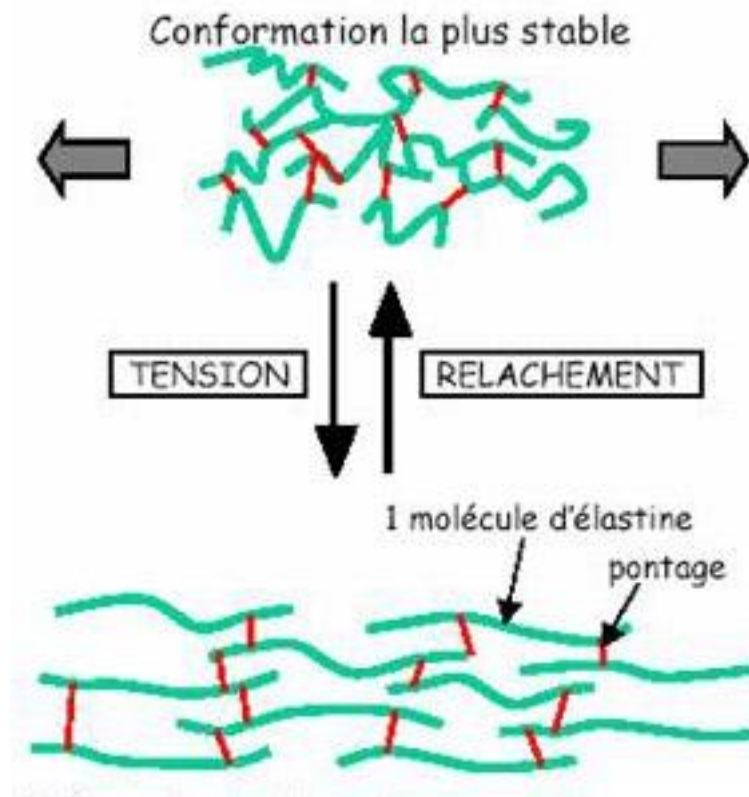


No. AT RISK

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



Fibre élastique



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

Fibre élastique

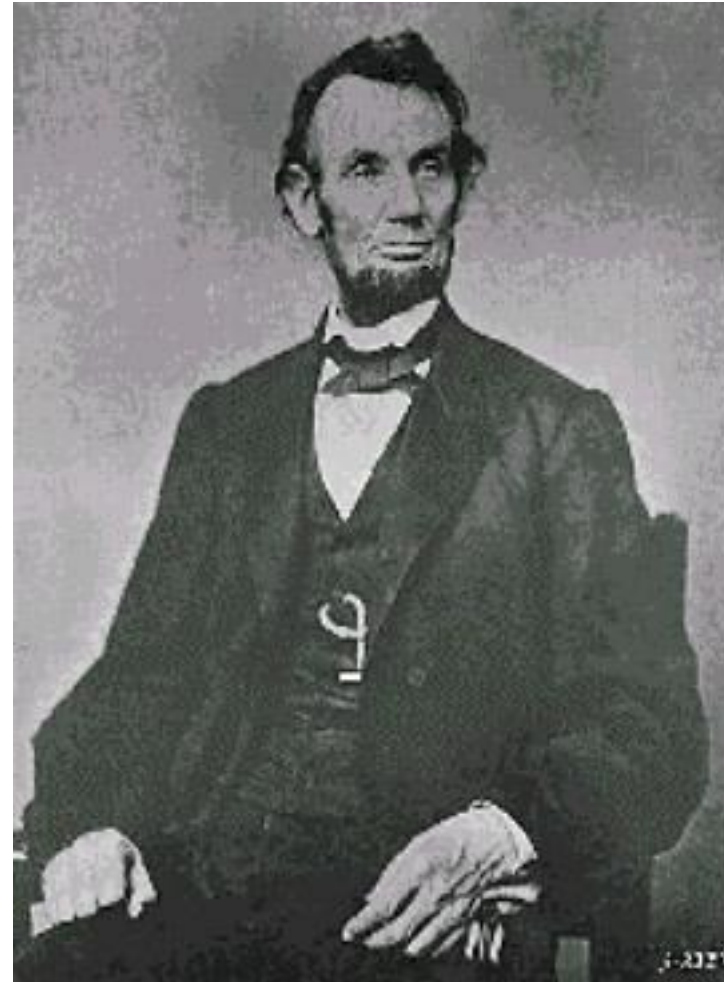
- La fibre élastique = noyau d'élastine entourée d'un manchon de microfibrilles de 10 nm de diam.
- Les microfibrilles son formées de glycoprotéines (fibrilline) et peuvent exister dans les MEC indépendamment de l'élastine



SYNDROME DE MARFAN



Amenophis 4



Lincoln

Syndrome de Marfan



SYNDROME DE MARFAN

Due à des mutations dans le gène de la fibrilline

Incidence 1/10 000

Allongement excessif et gracilité des membres et des doigts

-Hyperextensibilité cutanée

Ectopie du cristallin

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

Fréquemment formes incomplètes

PROTEINES ADHESIVES

Médient l'adhésion entre la MEC et les cellules

Contiennent la séquence d'acides aminés

R = Arginine

G= Glycine

D= Acide aspartique

Elles ne sont pas spécifiques d'un tissu

Fibronectine

Vitronectine

Thrombospondine

Ténascine

Laminine : membranes basales

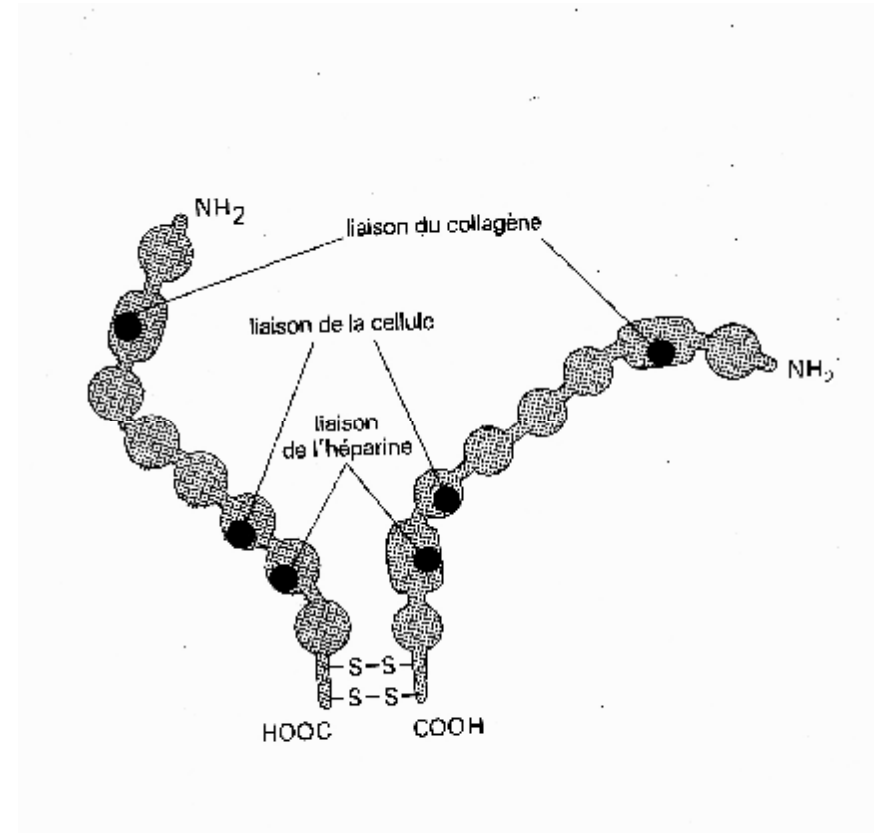
Fibronectine

Dimère de deux sous unités liées par un pont disulfure

Fomée de 3 modules répétés

Circulante : sécrétée par les hépathocytes

Matricelle : sécrétée par les fibroblastes



Contient plusieurs domaines d'adhésion:

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

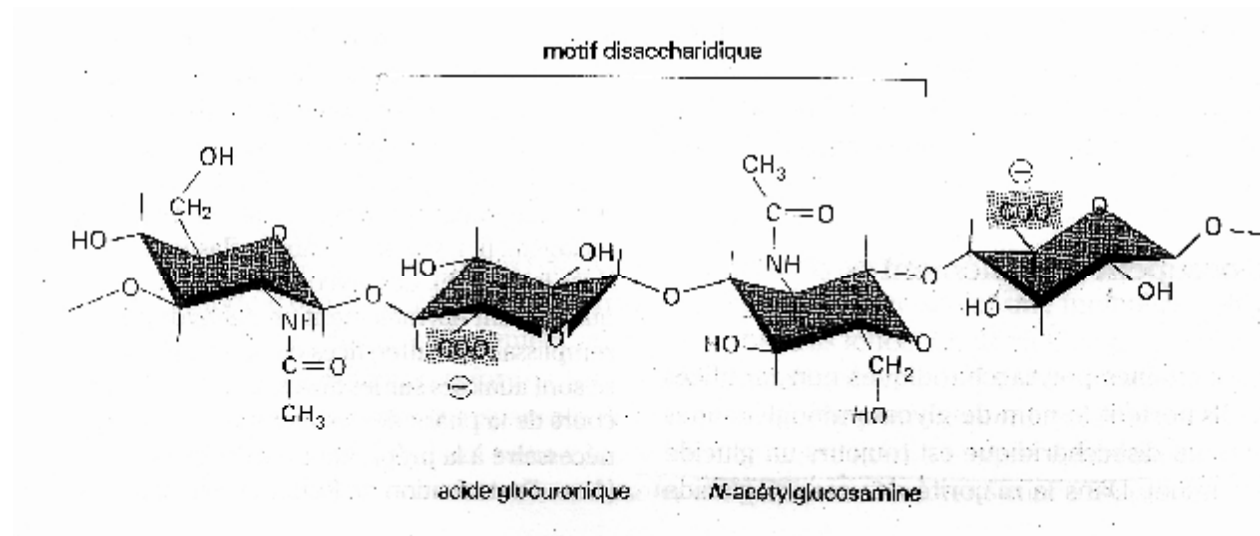
-aux autres molécules de la MEC : collagène, héparanes, fibrine

Protéoglycannes

Glycosaminoglycannes = chaîne polysaccharidique faite d'unités disaccharidiques répétitives

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

Particularité : structure très étirée $\text{\textcircled{R}}$ volume considérable $\text{\textcircled{R}}$ résistance



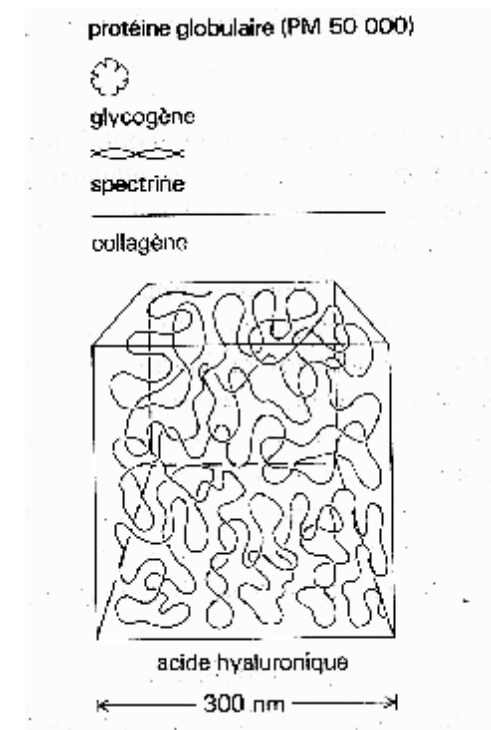
Acide hyaluronique

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

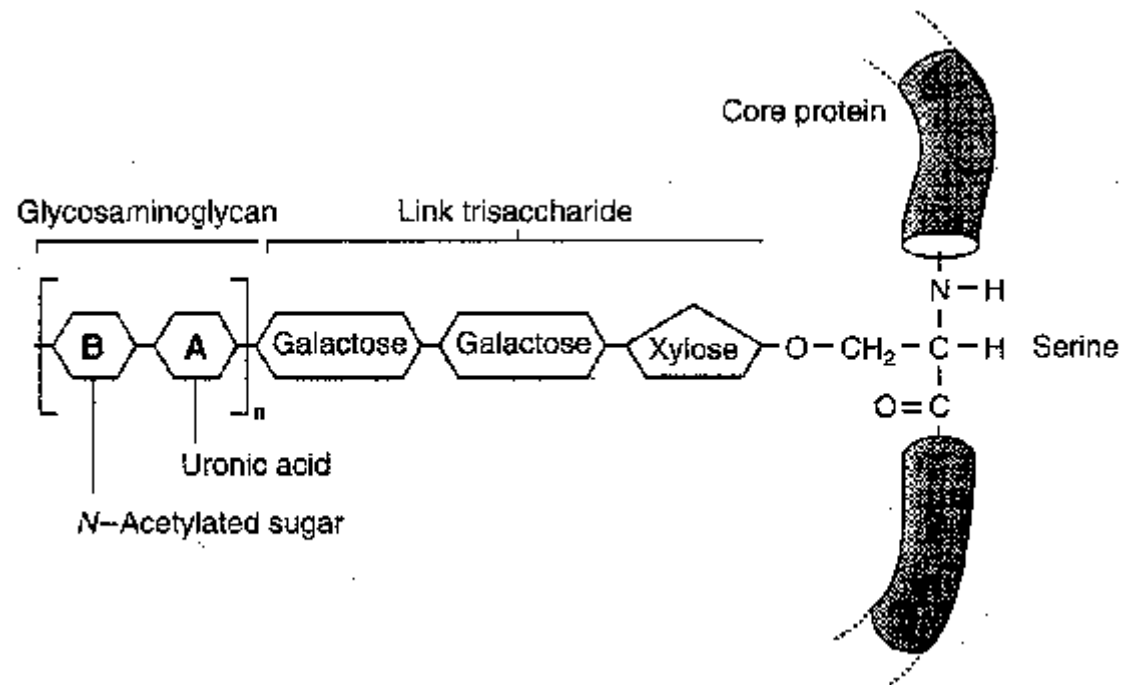
**non sulfaté, non lié aux protéines
très long (25 000 disaccharides)
disaccharides identiques**

Présent dans tous les tissus

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

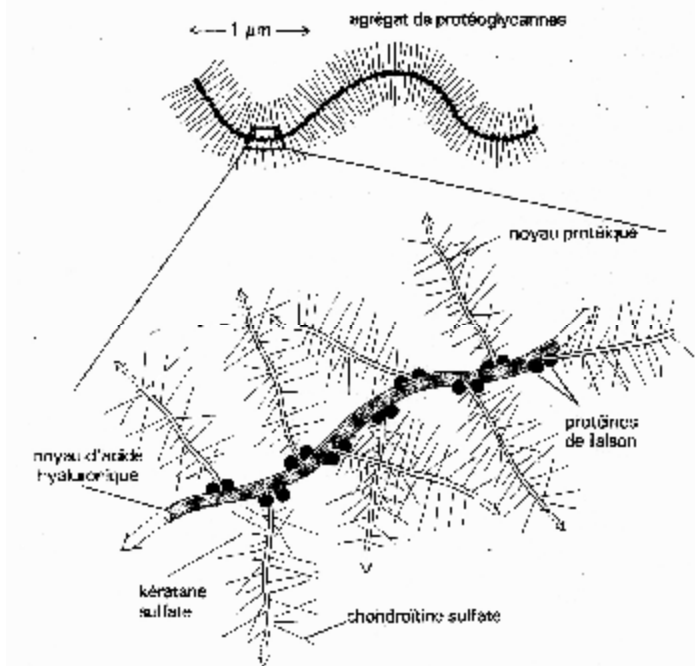


protéoglycannes



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

Protéoglycannes



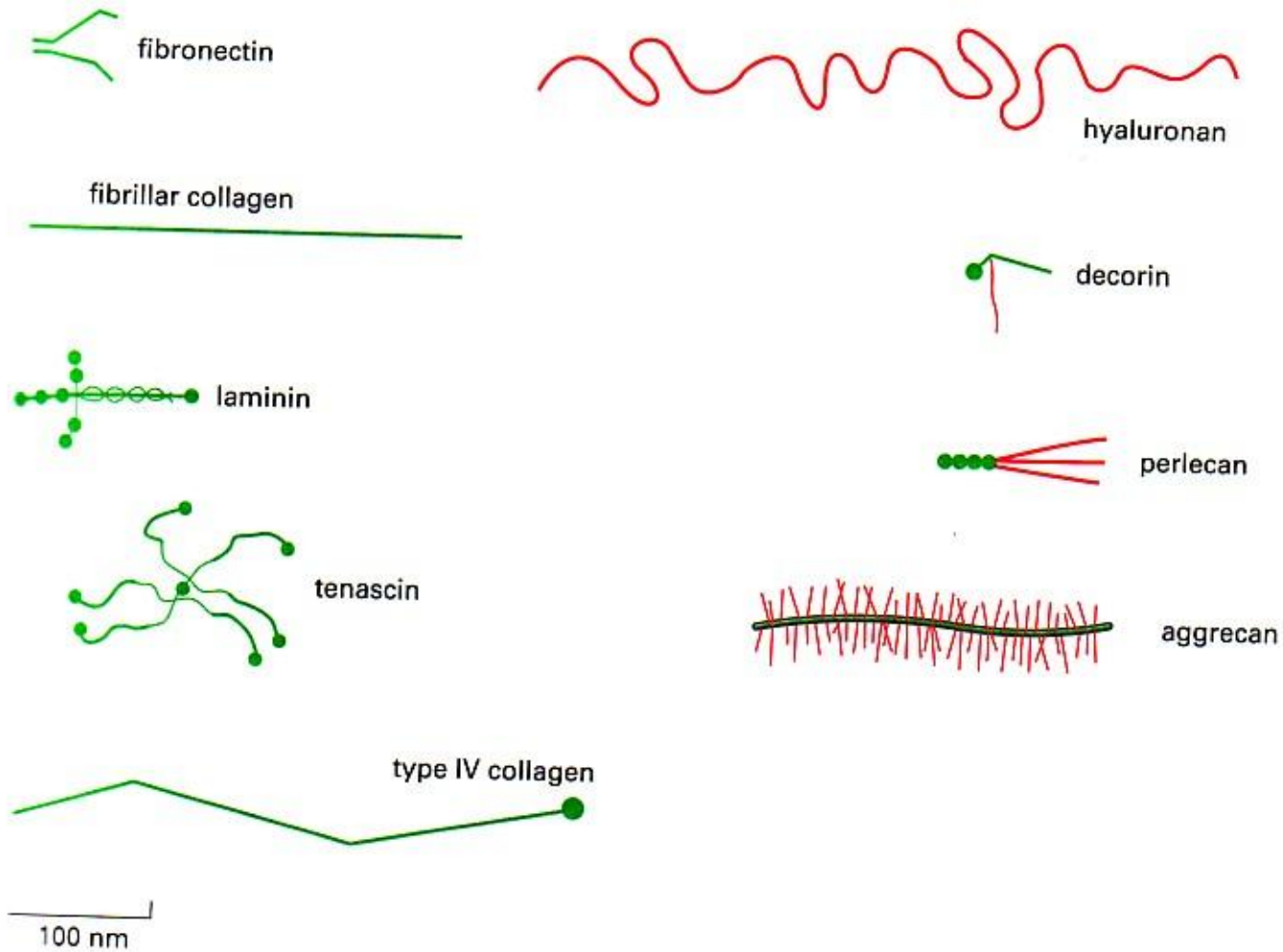
Plusieurs familles en fonction des glycosaminoglycannes

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

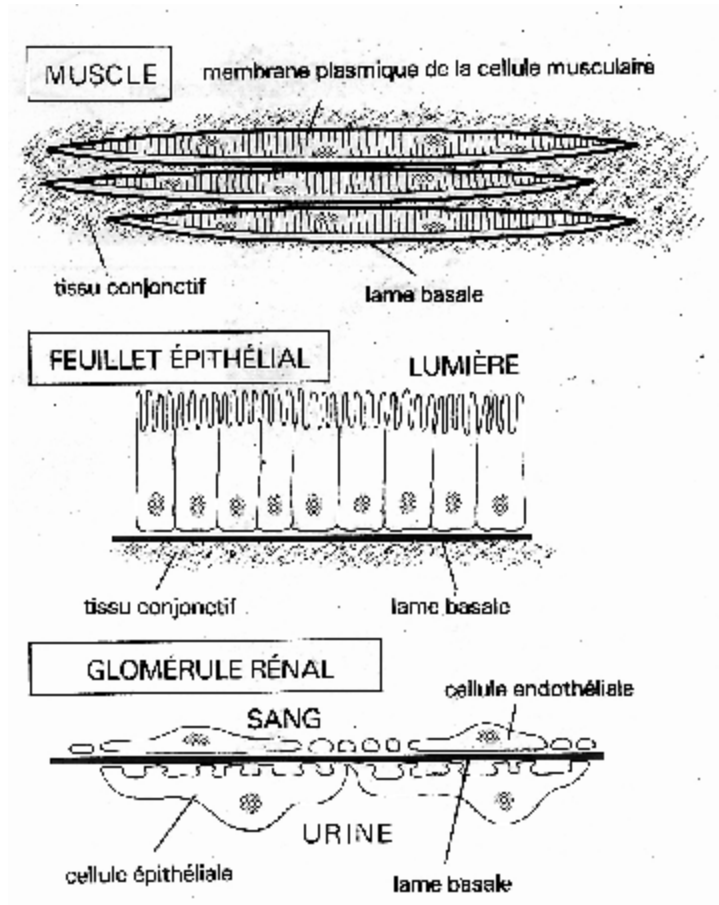
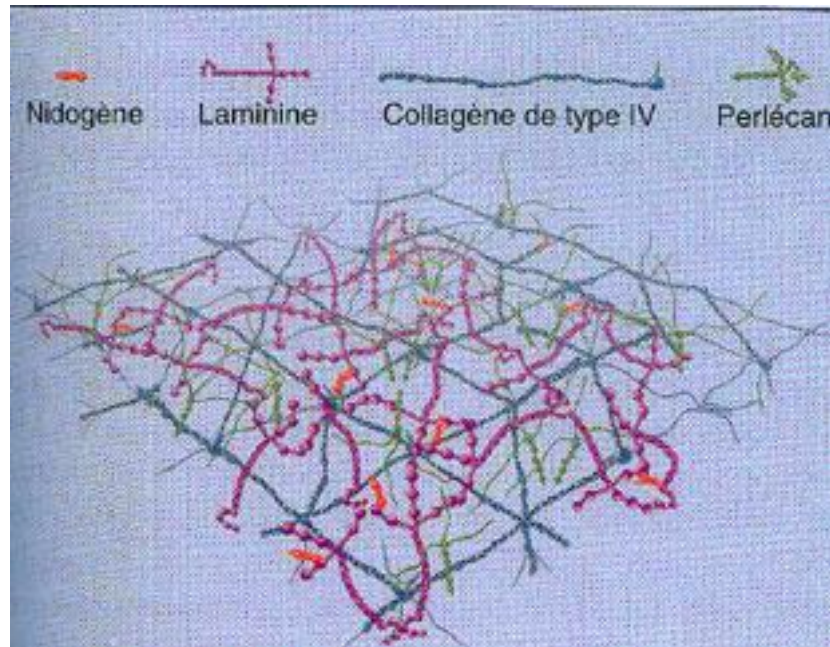
Protéoglycannes trans-membrannaires (syndécan..)

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

Taille des molécules de la matrice



Lames basales



Lames basales : Pathologies

Tableau 31.4

MALADIES HÉRÉDITAIRES OU PHÉNOTYPES MUTANTS DES CONSTITUANTS DE LA LAME BASALE

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

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

PROTEASES

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

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

Protéases: rôle en physiologie

Renouvellement normal des matrices

Réparation des plaies :

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

Protéases: rôle en physiologie et pathologie

Migration des leucocytes

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

Métastases

Destruction du cartilage dans les maladies inflammatoires

Angiogénèse : relargage du VEGF,

Cathepsines

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

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

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

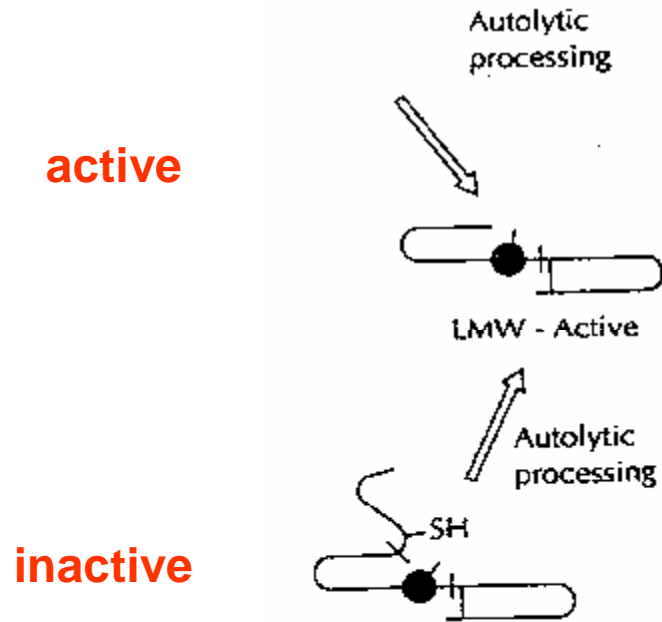
Métalloprotéases : fonctions

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

certaines sont liées à la membrane cellulaire : MT-MMP

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

Métalloprotéases : activation

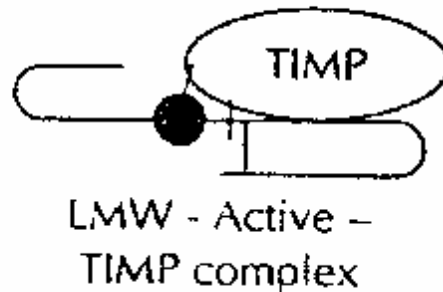
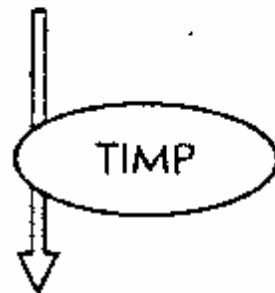
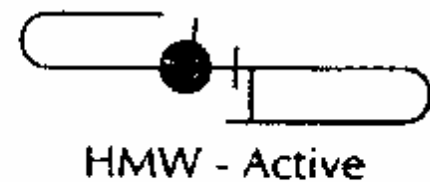


latence due à l'interaction du Zn ● avec une cystéine (SH) du prodomaine

domaine catalytique qui contient un Zn.

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

Métalloprotéases : inhibiteurs



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

Métalloprotéases : activation

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

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

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

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

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

Sérines protéases : les activateurs du plasminogène

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

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

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

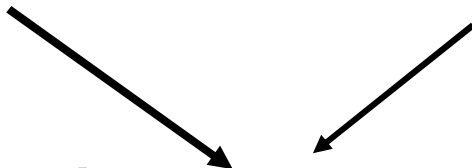
Activateurs du plasminogène

Pro-urokinase/récepteur



Urokinase (uPA)

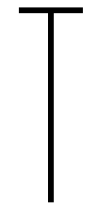
Tissue plasminogène activator (tPA)



Plasminogène



Plasmine



PAI

Tissue plasminogène activateur

a) type tissulaire (tPA)

Circulant

Produit uniquement par les CEndothéliales

Activité déclenchée par la fibrine

Impliqué dans la dégradation du caillot

urokinase

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

-uPA a un récepteur cellulaire spécifique uPAR

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

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

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

