

COURS N°6 : LA MATRICE EXTRACELLULAIRE



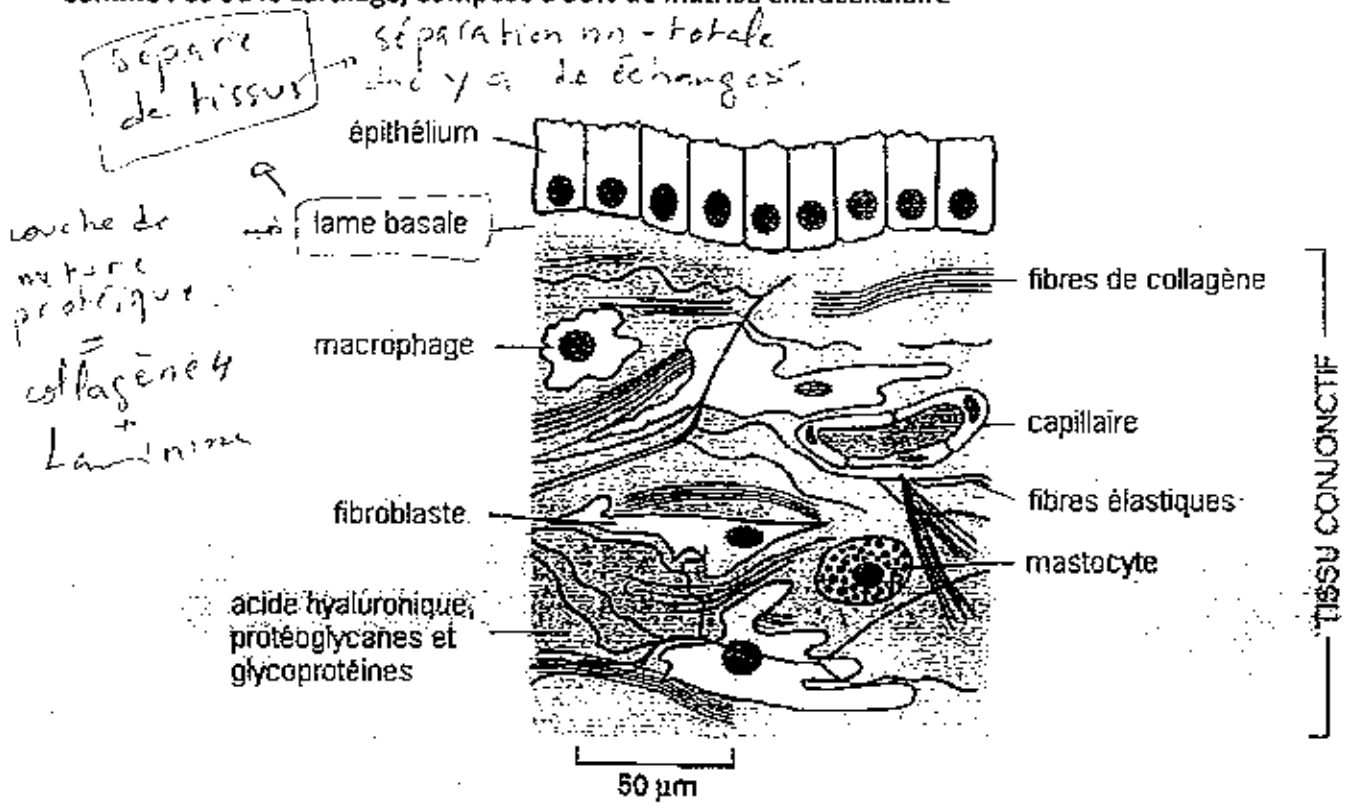
1/- Définition: la MEC est un réseau complexe formé de macromolécules secrétées localement par les cellules et libérées dans le milieu extracellulaire.

Les cellules sécrétrices de la MEC sont :

- Les fibroblastes (tissu conjonctif)
- Les chondroblastes (tissu cartilagineux)
- Les ostéoblastes (tissu osseux)

I.S.M
COPY
3900

La matrice extracellulaire existe dans tous les tissus (foie, cœur...), mais certains d'entre eux en sont très riches, comme l'os ou le cartilage, composé à 95% de matrice extracellulaire



2/- Constituants de la matrice extracellulaire

Dans les tissus conjonctifs, les cellules (fibroblastes) sont enfouies dans la substance fondamentale qui constitue en fait la MEC. Cette dernière renferme 2 constituants essentiels :

- les protéines fibreuses
- les polysaccharides.

2.1/- Les protéines fibreuses : renferment essentiellement :

- les protéines fibreuses structurales : le collagène et l'élastine

2.1.1.1/- Le collagène : c'est une glycoprotéine présente chez tous les animaux pluricellulaires (25% des protéines totales). Le collagène possède une structure hélicoïdale rigide formée de 3 hélices α (1000 acides aminés pour chaque hélice).

Le collagène est riche en 4 acides aminés : proline, glycine, hydroxyproline et hydroxylisine.

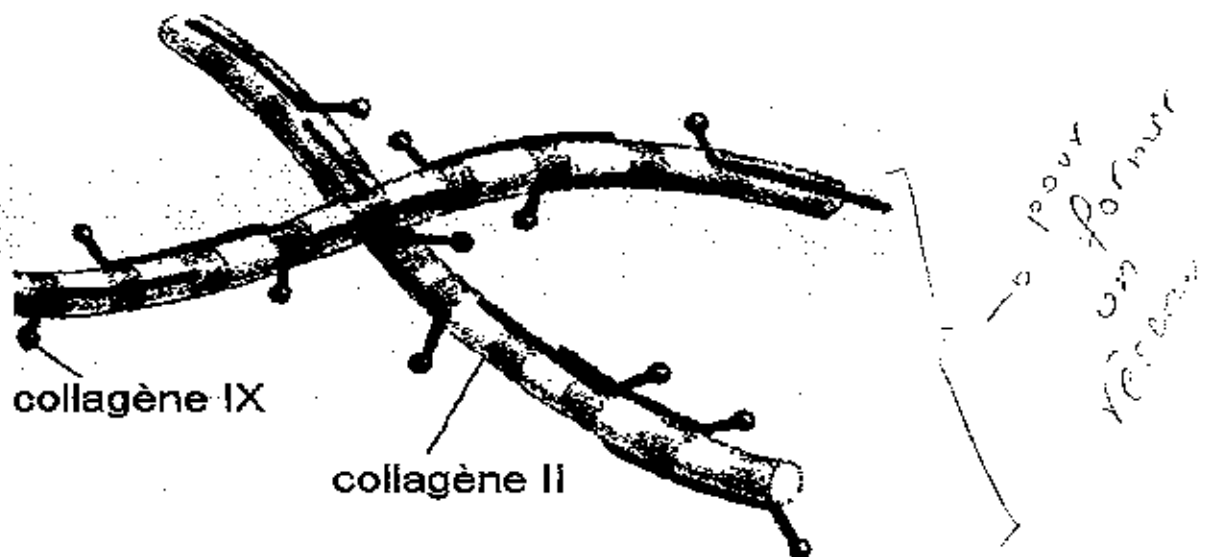


Il existe plusieurs types de collagène dont les plus connus sont : type I, II, III et IV.

Lorsque les fibrilles se groupent en fibres, on parle de collagène fibrillaire. On en trouve des types majoritaires, comme le collagène I, II et III et des formes minoritaires, le V et le XI.

Les collagènes non fibrillaires peuvent s'associer aux collagènes fibrillaires ; c'est le cas du IX, X et XII, ou former des réseaux comme pour le collagène VII et dans les lames basales pour le collagène IV.

Par exemple, ici on a le collagène II, grosse fibre retrouvée dans le cartilage, associé à des molécules de collagène non fibrillaire IX

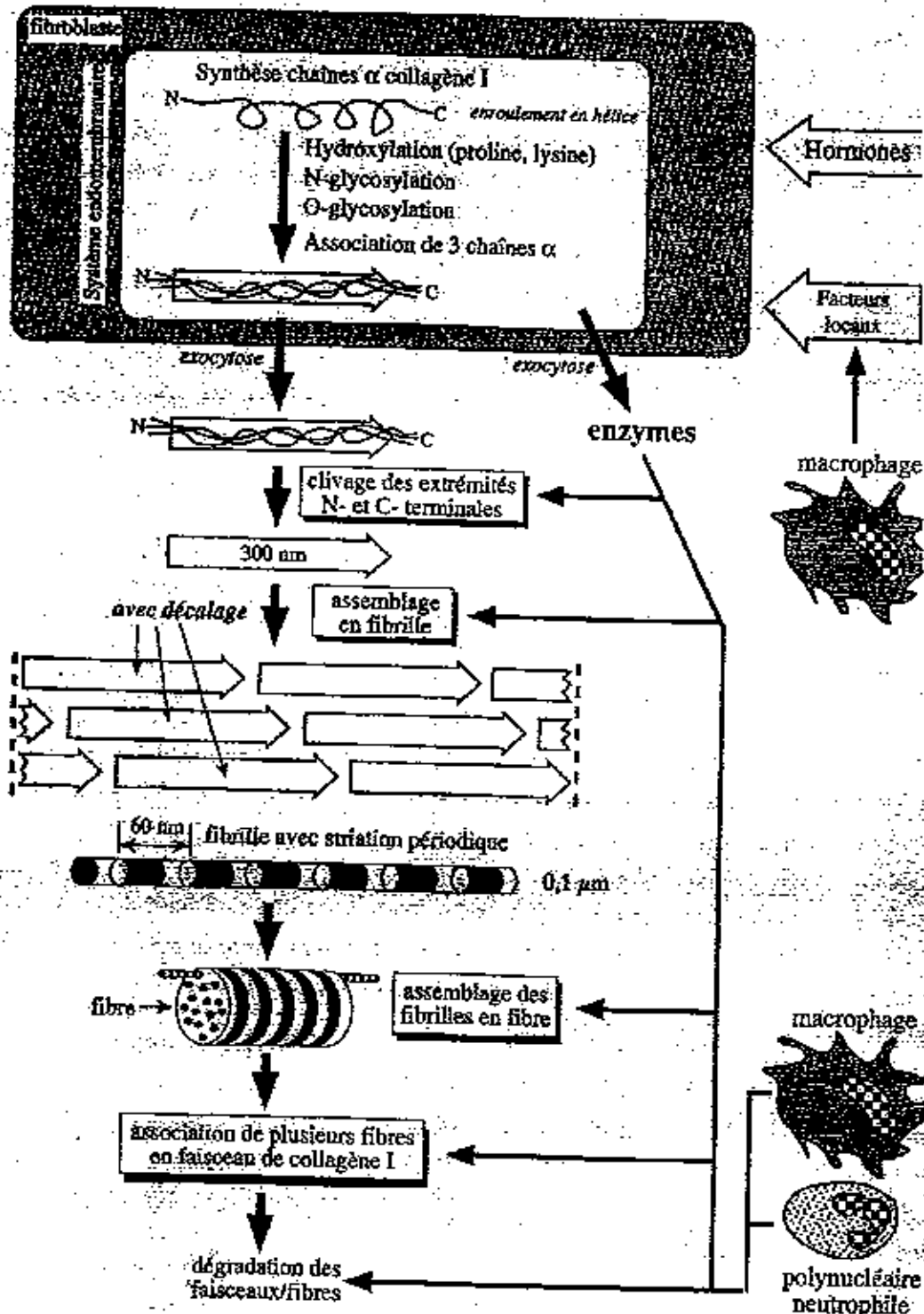


Comme toutes les protéines de l'organisme, le collagène est renouvelé en permanence. Sa durée de vie est estimée à 2 mois environ dans le derme.

Il existe un certain nombre d'enzymes ; les matrix-métalloprotéinases ou MMP qui permettent de dégrader le collagène. Elles jouent un rôle dans la physiologie (croissance fœtale par exemple) et en pathologie (métastase osseuse). Elles peuvent être inhibées par une autre série de protéines : les IMPP (tissue Inhibitor of metalloproteinases).

Le collagène est synthétisé dans le réticulum endoplasmique granuleux, quelques molécules de lysine et de proline sont hydroxylées puis acheminées vers l'appareil de Golgi pour poursuivre sa glycosylation et enfin passe dans des vésicules de sécrétion jusqu'à la membrane plasmique où il est libéré dans l'espace extracellulaire par exocytose.

Les étapes de la biosynthèse d'une fibre de collagène sont décrites dans le schéma ci-dessous :



Synthèse du collagène fibrillaire de type I

Dans la MEC, les fibres de collagène présentent des diamètres différents et s'organisent de façon différente dans les tissus :

- ✓ les fibres sont entrelacées dans la peau pour résister aux tensions extérieures ;

- ✓ les fibres sont parallèles dans les tendons ;
- ✓ les fibres sont superposées en couches ordonnées dans les os et la cornée.

❖ Pathologies des collagènes

Il existe des maladies monogéniques dues à des mutations dans la séquence codante d'un collagène. Ces maladies sont rares et leur génotypage très difficile car le gène du collagène est très long : il comporte 41 exons et la mutation peut se trouver n'importe où.

- La maladie de Lobstein ou maladie des os de verre : due à une mutation dans la séquence codante du collagène I. Le phénotype est uniquement osseux car l'os ne contient que du collagène I ; la peau par exemple, parce qu'elle a aussi du collagène III, sera moins affectée.

Si on a une mutation dans la séquence codante du collagène II, ce qui est plus rare, les tissus les plus touchés seront le cartilage, qui sera de mauvaise qualité, provoquant des arthroses à début précoce et au niveau de l'œil une forte myopie.

- Le syndrome d'Ehlers-Danlos : Une mutation au niveau de la séquence du collagène III, entraîne les symptômes suivants :
 - une peau fragile (fine, sujette aux ecchymoses)
 - une rupture d'organes (côlon, utérus)
 - des anévrismes vasculaires

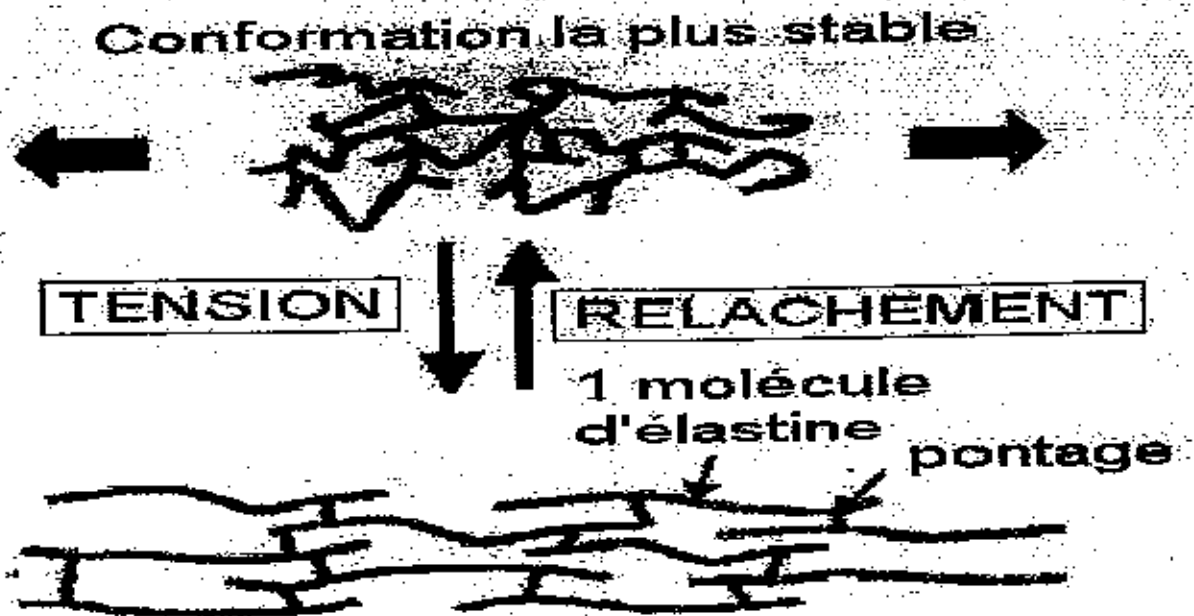
La durée de vie des patients atteints de ce syndrome est inférieure à celle de la population générale.

2.1.1.2/- L'élastine : c'est le composant majeur des fibres élastiques secrétées par les fibroblastes. C'est une protéine non glycosylée riche en proline et glycine comme le collagène. Les molécules d'élastine sont secrétées dans l'espace extracellulaire et forment des filaments et des feuillets dans lesquels elles sont reliées par des liaisons transversales entre les lysines comme dans le collagène. Les molécules d'élastine peuvent s'allonger ou se rétrécir formant ainsi un réseau élastique.

Les fibres élastiques sont dégradées par une enzyme, l'élastase secrétée dans la MEC par les fibroblastes et les polynucléaires neutrophiles.

Les fibres longues non extensibles de collagène sont entrelacées aux fibres élastiques pour limiter l'étirement et éviter le déchirement des tissus

L'élastine est très présente dans la peau, les ligaments et les poumons.



Des microfibrilles formées de glycoprotéines appelées fibrilline, peuvent exister dans la MEC et entourer les noyaux d'élastine.

❖ Pathologies de l'élastine : Syndrome de Marfan

*- Problèmes cardio-vasculaires
- Risq de mourir jeune
- Rupture des veines*

Il est dû à une mutation du gène de la fibrilline. Son incidence est d'1/10 000, c'est donc une maladie rare, dont étaient atteints notamment Aménophis 4 et Lincoln. Ce syndrome se traduit par :

- un allongement excessif et une gracilité des membres et des doigts : les individus atteints du syndrome de Marfan peuvent très facilement faire le tour de leur poignet avec leurs doigts, alors que pour un individu normal, c'est plus difficile.
- une hyper extensibilité cutanée
- une ectopie du cristallin
- une altération de la paroi vasculaire (la média), provoquant des anévrismes vasculaires

La modification de bien en mal.

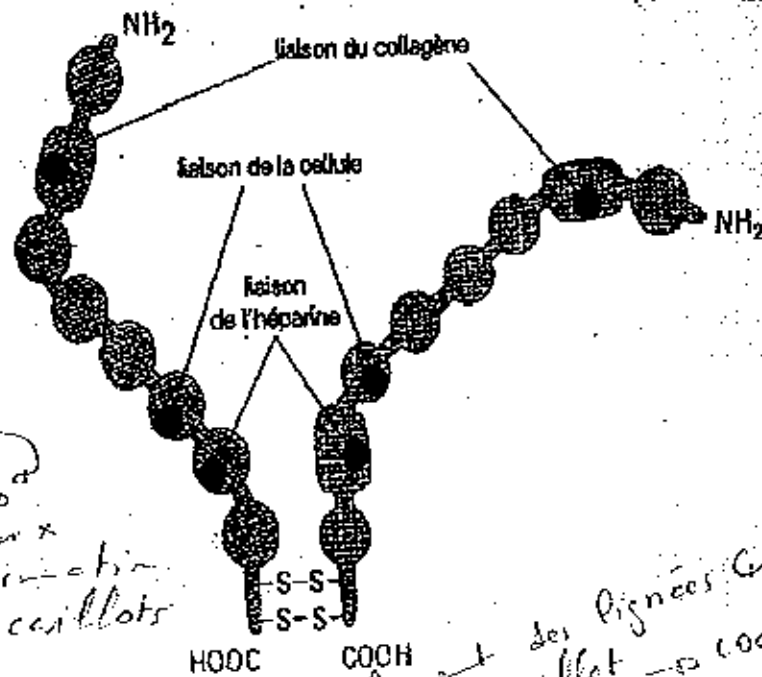
2.1.2/- Les protéines fibreuses adhésives :

La MEC contient un certain nombre de glycoprotéines d'adhérence qui se lient à la fois aux cellules et aux autres molécules de la MEC et favorisent ainsi la fixation des cellules à la matrice. Parmi ces protéines, les plus importantes sont : la fibronectine et la laminine.

2.1.2.1/- La fibronectine : c'est une glycoprotéine volumineuse formant des fibrilles qui existent chez tous les animaux. C'est un dimère composé de 2 sous unités identiques (2500 résidus d'acides aminés chacune), reliées par une paire de ponts disulfure S-S. Elle possède des sites liaisons particuliers :

- Deux avec le collagène

- Deux avec les protéoglycanes
- Deux avec les membranes des fibroblastes : les intégrines



coagulation forte
 rupture des vaisseaux par formation des caillots
 IDM au niveau de cœur AVC & cerveau

permet l'accrochage des plaquettes du sang par former un caillot -> coagulation

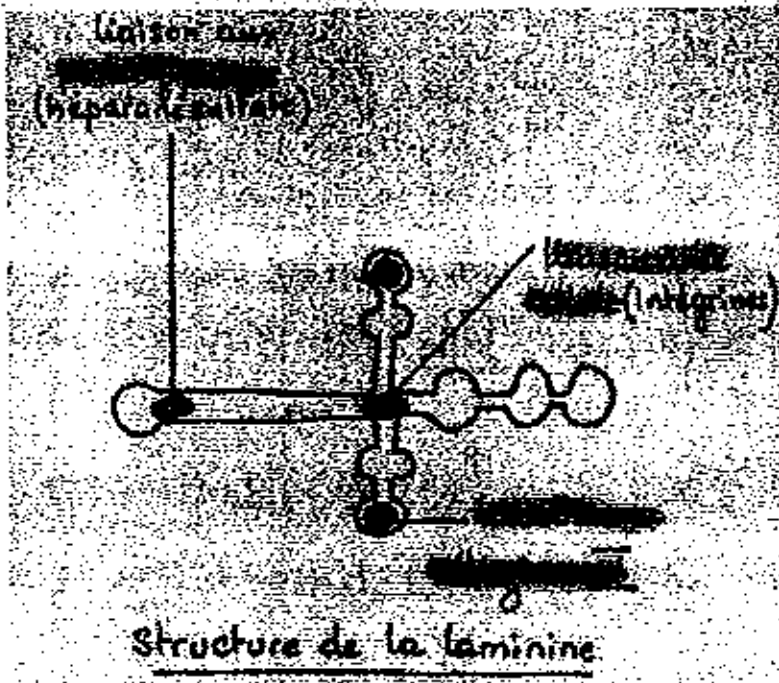
La fibronectine existe sous 3 formes :

- La fibronectine plasmique : circule dans le sang où elle augmente la coagulation sanguine, la cicatrisation et la phagocytose
- La fibronectine de surface cellulaire : oligomère attaché de façon transitoire aux surfaces cellulaires
- La fibronectine matricielle : fibrilles de fibronectine très insolubles qui se forment dans la MEC.

La fibronectine a plusieurs rôles :

- ✓ L'adhérence des cellules à la MEC fibronectine de surface.
- ✓ La migration cellulaire pendant les stades embryonnaires -> fibronectine plasmique
- ✓ L'organisation de la MEC. fibronectine matricielle.

2.1.2.2/- La laminine : c'est une glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales et représente le constituant majeur de toutes les lames basales. Elle se lie à la fois aux cellules épithéliales qui la secrètent et au collagène de type IV, le principal type de collagène présent dans la lame basale.

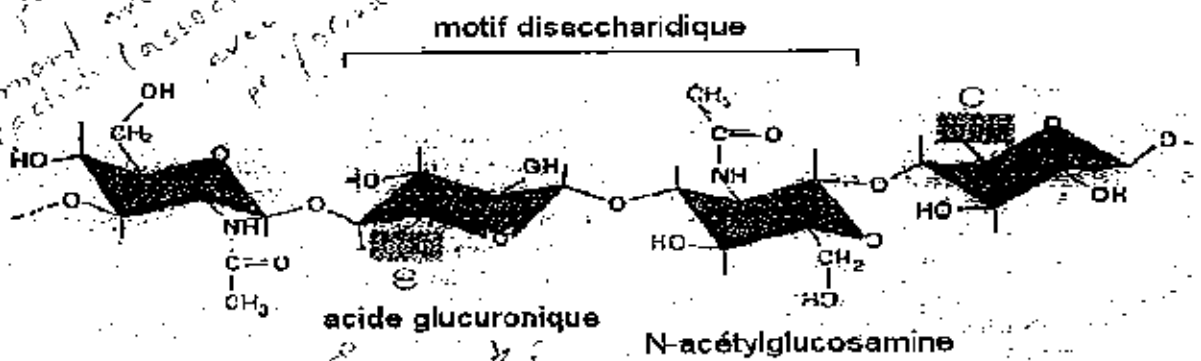


proportion osmométrique
proportionnelle à la masse

2.2/- Les polysaccharides : parmi les polysaccharides de la MEC on distingue :

2.2.1/- Les glycosaminoglycannes : (GAG) ce sont de longues chaînes de polysaccharides non ramifiés composés d'unités disaccharidiques répétitives. Ils sont généralement reliés à une protéine pour former des protéoglycannes. L'un des deux résidus glucidiques est toujours un glucide aminé (N-acétylglucosamine ou N-acétyl galactoamine).

Acétylglucosamine
ditaccharidique avec des
interactions (associations)
avec des protéoglycannes
proportionnelles



sur K₂CO₃
saponification
conformation

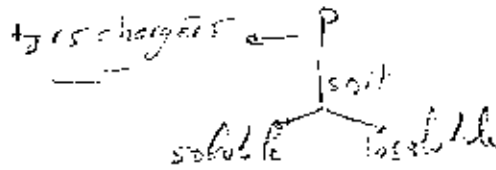


Les GAG possèdent une forte charge négative qui attire fortement les cations osmotiquement actifs tels que le Na⁺ ce qui provoque l'absorption de grandes quantités d'eau dans la matrice. Ceci crée une pression de

gonflement qui permet à la matrice de résister aux forces de compression. La quantité de GAG dans le tissu conjonctif ne dépasse pas, en général, 10% de la quantité de protéines fibreuses. Cependant, du fait de leur organisation poreuse et hydratée, les chaînes de GAG remplissent la plus grande partie de l'espace extracellulaire fournissant un support mécanique aux tissus et permettent la diffusion rapide des molécules hydrosolubles et la migration des cellules.

On distingue 4 groupes de GAG :

1. L'acide hyaluronique
2. La chondroïtine sulfate et le dermatane sulfate présents dans le derme et le cartilage
3. L'héparane sulfate et l'héparine ayant des propriétés anticoagulantes
4. Le kératane sulfate.



polysaccharide
ont une charge
ne sont pas
soluble dans
l'eau

❖ **L'acide hyaluronique** : C'est le plus simple des GAG présent en quantités variables dans tous les tissus animaux adultes et particulièrement abondant dans les jeunes embryons.

Il joue plusieurs rôles :

- Résistance des tissus et articulations aux forces de compression
- Remplissage des espaces pendant le développement embryonnaire
- Cicatrisation et migration cellulaire
- Lubrifiant des articulations.

Protéoglycanes : tous les GAG sauf l'acide hyaluronique se lient de façon covalente avec une protéine pour former des protéoglycanes.

Les protéoglycanes diffèrent des glycoprotéines par la nature, la quantité et la disposition de leurs chaînes glucidiques.

Le % en poids des glucides est plus élevé dans les protéoglycanes (il peut atteindre jusqu'à 95%) que dans les glycoprotéines (il varie entre 1 et 60%).

Les protéoglycanes peuvent former des gels et fonctionnent alors comme des filtres pour régler la migration des molécules et des cellules selon leurs tailles et/ou leurs charges.

Exemple : les protéoglycanes du glomérule rénal filtrent les molécules entre le sang et l'urine.

Les protéoglycanes jouent un rôle dans la liaison des cellules à la MEC et dans la disposition des macromolécules de la matrice secrétées par les cellules.

2.4/- La lame basale : couche mince et continue spécialisée qui sépare le tissu épithélial du tissu conjonctif. Elle se trouve à la base de toutes les structures épithéliales, cellules musculaires, cellules adipeuses et les cellules de Schwann. Elle sépare donc ces cellules du tissu conjonctif sous-jacent.

La lame basale comporte un seul type de collagène, le collagène IV, organisé en réseau, ainsi qu'une protéoglycane, le perlécan, et un type de protéines adhésives : la laminine

❖ Rôles de la lame basale :

- ✓ Déterminer la polarité cellulaire où y a la lame basale il y a le pôle basale.
- ✓ Réguler le métabolisme cellulaire
- ✓ Organiser les protéines dans les membranes plasmiques adjacentes
- ✓ Induire la différenciation cellulaire (réparation des tissus) → cicatrisation.
- ✓ Contrôler la migration cellulaire
- ✓ Filtration des molécules du sang dans l'urine
- ✓ Permettre le passage des macrophages, les lymphocytes ou les prolongements nerveux entre les différents feuilletts cellulaires.

Sarcolemme lame basale entre les Q musculaire

MUSCLE membrane plasmique de la cellule musculaire



tissu conjonctif

lame basale → entoure les Q.M.

FEUILLET ÉPITHÉLIAL LUMIÈRE



tissu conjonctif

lame basale

Couche de lame basale

GLOMÉRULE RÉNAL cellule endothéliale



cellule épithéliale

lame basale

*→ pôle de la lame basale
pour filtration*

❖ Pathologies des lames basales :

- ✓ **Le syndrome de Goodpasture** : Pathologies **acquises**, avec le développement d'auto-anticorps, entraînant une insuffisance rénale sévère. Ces anticorps sont par exemple dirigés contre la laminine.
- ✓ **Le syndrome d'Alport** : pathologies **héréditaires**, les mutations entraînent des manifestations essentiellement cutanées ou rénales provoquant une insuffisance rénale.

Dans tous les cas, ce sont le perlécan, le collagène IV ou la laminine qui sont touchés car ils sont spécifiques de la lame basale.