

## **MATRICE EXTRACELLULAIRE**

### **I- GENERALITES**

La matrice extracellulaire (MEC) est composée par l'association de trois grandes catégories de macromolécules qui sont secrétées localement et assemblées selon un maillage organisé en association avec les surfaces qui les produisent. Ces macromolécules sont essentiellement:

- des protéines fibreuses très volumineuses: les collagène; l'élastine.
- des glycoprotéines 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.
- des chaînes polysaccharidiques de la famille des glycosaminoglycanes (GAG), généralement liées de façon covalente à des protéines pour former des protéoglycanes (PG).

L'organisation de la MEC est spécifique à chaque tissu. La variation des proportions de ces trois types de molécules conduit à des morphologies tissulaires différentes.

Les macromolécules qui constituent la MEC sont produites localement par les cellules dans la matrice.

Dans les tissus épithéliaux, les cellules sont organisées en feuillets et reposent sur une MEC de faible épaisseur dont la trame est serrée: la lame basale.

La matrice extracellulaire est en renouvellement permanent, résultat de l'équilibre entre la synthèse de ses constituants et leur dégradation par des enzymes spécialisées. Cette dégradation est un processus normal qui permet d'assurer le renouvellement de la matrice et qui intervient aussi dans d'un certain nombre de processus physiologiques. La rupture de cet équilibre conduit à des pathologies, soit par accumulation de matrice (cas des fibroses), soit par destruction (cas de l'arthrose). Il existe un remodelage adaptatif de la matrice en fonction des besoins des tissus. Les métalloprotéinases de la matrice (MMP) sont une famille d'enzymes extrêmement impliquées dans ce remodelage adaptatif. Les MMP sont très peu présentes dans les tissus sains mais sont très exprimées dans les phénomènes de réparation ou pathologiques.

Les interactions entre cellules et matrice extracellulaire sont assurées par des récepteurs transmembranaires spécifiques, les SAM (Substrate Adhesion Molecules) dont font partie les intégrines. Ces interactions interviennent dans l'adhérence des cellules à la matrice mais permettent également l'échange des informations entre les cellules et la matrice extracellulaire.

Les intégrines sont les principaux récepteurs utilisés par les cellules animales pour se lier à la matrice extracellulaire: ce sont des protéines transmembranaires, situées entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette, se connectant en général à l'actine. Les molécules d'intégrine sont des hétérodimères et la liaison de leur ligand est associée à des modifications de conformation importantes. Ceci crée un couplage entre les liaisons à la MEC et les liaisons au cytosquelette intracellulaire, ce qui permet aux intégrines de transmettre des signaux dans les deux directions à travers la membrane plasmique.

Les intégrines peuvent convertir les signaux mécaniques en signaux moléculaires. En effet, une tension (un signal mécanique) appliquée à une intégrine peut l'aider à renforcer son emprise sur les structures intracellulaires et extracellulaires, y compris non seulement les composants du cytosquelette et de la matrice, mais également les complexes de signalisation moléculaire. De même, la perte de tension peut desserrer son emprise, afin qu'également les complexes de signalisation moléculaire se désagrègent sur les deux côtés de la membrane. Ainsi, la tension sur l'intégrine peut déclencher ou inhiber la signalisation moléculaire.

## **II- CONSTITUANTS DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE**

### **1-Protéines fibreuses**

#### **A- Collagènes**

Les collagènes sont des glycoprotéines fibreuses, polymères d'une molécule élémentaire, synthétisées par les fibroblastes sous la forme d'un précurseur, le procollagène. Au moment de son excrétion, des peptidases extracellulaires le transforment en tropocollagène. Le tropocollagène est une glycoprotéine formée par l'enroulement en hélice de trois chaînes polypeptidiques  $\alpha$ , porteuses de glucides (glucose et galactose).

En s'associant, les molécules de tropocollagène permettent de classer le collagène en collagène fibrillaire (par exemple les collagènes I, II, III: protofibrilles → fibrilles → fibres → faisceaux) ou collagènes non fibrillaires ou réticulaires (par exemple le collagène IV qui forme des réseaux bidimensionnels dans toutes les lames basales).

## **B- Elastine**

L'élastine est le composant protéique majeur des fibres élastiques. Ces fibres élastiques sont entrelacées avec les fibrilles de collagène de certains tissus et leur confèrent leurs propriétés d'élasticité, évitant ainsi leur déchirement. Elles sont présentes en quantité importante dans la MEC des tissus soumis à de grandes variations de taille et de forme comme la peau, les vaisseaux sanguins et les poumons.

L'élastine est une protéine hydrophobe, qui comme le collagène est riche en proline et en glycine (glycocolle) mais n'est pas glycosylée.

## **2- Glycoprotéines d'adhésion**

### **A- Fibronectine**

La fibronectine est constituée par deux chaînes contenant chacune 2446 acides aminés unies par deux ponts disulfures près de leur extrémité carboxy-terminale. Chaque chaîne est composée de domaines distincts, spécialisés dans la liaison à différentes macromolécules de la matrice ou aux cellules. La fibronectine assure l'adhérence des cellules avec la matrice par l'intermédiaire des sites de fixation aux intégrines (le site de fixation est constitué par la séquence RGD [Arginine-Glycine-Asparagine], au collagène et aux protéoglycanes.

## **3- Chaînes polysaccharidiques**

### **A- Glycosaminoglycanes**

Les glycosaminoglycanes (GAG) sont des chaînes de polysaccharides non branchées composées de répétitions d'unités de disaccharide. On les appelle GAG car l'un des deux sucres du disaccharide répétitif (N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine) est toujours un sucre aminé, qui est généralement sulfaté. Le second sucre est souvent un acide uronique (glucuronique ou iduronique). Comme il y'a soit un sulfate, soit un groupement carboxylique sur la plupart de leurs sucres, les GAG sont fortement chargés négativement. Les charges négatives attirent les ions positifs qui ont un fort pouvoir osmotique, entraînant de grandes quantités d'eau qui sont aspirées par la matrice. Ils forment un gel très hydraté qui remplit la majeure partie de l'espace extracellulaire et qui permet à la MEC de résister aux forces de compression.

On distingue 5 grands groupes de GAG selon le sucre qui les compose, le type de liaison entre les sucres et le nombre de substituants sulfate.

a/ les chondroïtines sulfates

b/ les dermatanes sulfates

c/ les kératanes sulfates

d/ les héparanes sulfates

e/ les acides hyaluroniques.

Seul l'acide hyaluronique existe à l'état libre dans la matrice; les autres GAG sont toujours liés de façon covalente à des protéines formant les protéoglycanes.

### **B- Protéoglycanes**

La matrice extracellulaire contient de grandes quantités de protéoglycanes. Les protéoglycanes sont formés d'une molécule protéique axiale sur laquelle sont liées des chaînes de glycosaminoglycanes (GAG) longues et non ramifiées.

## **III- LAME BASALE**

La lame basale est une matrice extracellulaire située à la base des feuilletts épithéliaux et également autour de certaines cellules (cellules de Schwann, cellules adipeuses et cellules musculaires). Elle sépare ces cellules du tissu conjonctif. Dans certains cas, comme au niveau du glomérule rénal ou de l'alvéole pulmonaire, la lame basale sépare deux couches cellulaires différentes.

La composition de la lame basale à maturité varie d'un tissu à un autre et même d'une région à une autre sur la même lame. Elle comprend généralement des glycoprotéines (la laminine), du collagène de type IV, l'entactine ainsi que des protéoglycanes (le perlécane).

### **A- La laminine**

La laminine classique (laminine-1) est une glycoprotéine trimérique, caractéristique des lames basales, formée par trois longues chaînes polypeptidiques ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) maintenues ensemble par des ponts disulfure. Ces trois chaînes sont enroulées de façon à former une structure en croix.

Les cellules qui reposent sur une lame basale comme les cellules épithéliales, endothéliales, musculaires ou nerveuses (cellules de Schwann) synthétisent cette protéine.

Elle possède des sites de liaison essentiellement pour le collagène type IV, la cellule et les protéoglycanes.

Cette protéine multiadhésive forme un réseau fibreux avec le collagène IV et se lie au domaine extracellulaire d'une protéine intramembranaire: l'intégrine.

Le collagène IV et la laminine forment la charpente de la lame basale.

#### **B- Le collagène de type IV**

Le collagène de type IV est la seconde composante essentielle des lames basales à maturité. Le collagène de type IV existe dans toutes les lames basales et il est spécifique des lames basales. Cette molécule est une triple hélice formée par trois chaînes protéiques.

#### **C- Le nidogène**

Le nidogène est une protéine monomérique qui stabilise la charpente de la lame basale en formant des liaisons de pontage entre le collagène IV et la laminine.

Le complexe (collagène IV- laminine -nidogène) possède la propriété de se lier au perlécane.

#### **D- Le perlécane**

Il contient trois chaînes d'héparane sulfate qui se branchent sur un cœur protéique. Cette molécule existe dans toutes les cellules qui synthétisent une lame basale (épithéliums, muscle etc.). Elle se lie à d'autres molécules de perlécane et à de nombreux composants de la matrice extracellulaire et à des molécules de la surface cellulaire.

### **IV- FONCTIONS**

- La matrice extracellulaire joue un rôle essentiel dans la constitution, le maintien et le remodelage de l'architecture tissulaire.

-Les fibres de collagène assurent la résistance aux forces de traction et participent aussi à l'organisation de la matrice.

- La fibronectine contribue à l'organisation de la matrice extracellulaire et aide les cellules à se fixer à cette dernière.

Les chaînes de GAG fournissent un support mécanique aux tissus (gel) tout en permettant la diffusion aisée de l'eau, des ions, des nutriments, des hormones, des facteurs de croissance et autres moyens de signalisation intercellulaire. Les GAG permettent aussi à la matrice de résister aux forces de compression.

- La matrice extracellulaire est impliquée dans les grandes fonctions cellulaires: différenciation cellulaire; migration cellulaire, prolifération et survie cellulaire. Des études en cultures cellulaires ont montré que beaucoup de cellules ne prolifèrent pas à moins d'être attachées à une matrice extracellulaire. Pour certains types cellulaires, y compris les cellules épithéliales, endothéliales, musculaires, même la survie des cellules dépend de cette fixation. Les cellules qui perdent contact avec la matrice extracellulaire subissent une mort cellulaire programmée ou apoptose. Cette dépendance de la croissance, de la prolifération et de la survie cellulaires vis-à-vis de la fixation à un support est appelée dépendance d'ancrage.

- La lame basale apporte un support mécanique aux épithéliums et forme à la fois une interface et un point d'ancrage situé entre les épithéliums et le tissu conjonctif.

- La lame basale peut agir comme barrière sélective des mouvements cellulaires, aussi bien comme filtre moléculaire: en effet, la lame située sous un épithélium empêche généralement les fibroblastes du tissu conjonctif sous jacent d'entrer en contact avec les cellules épithéliales. Cependant, elle n'arrête pas les macrophages, les lymphocytes qui peuvent la traverser en utilisant des protéases spécialisées pour se créer un passage pour leur transit.

### **V- PATHOLOGIE DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE**

#### **1- Maladies génétiques**

##### **A/ 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 qui codent pour les chaînes de collagène ou à des déficits de certaines enzymes impliquées dans la maturation des collagènes.

Exemple: les syndromes d'Ehlers-Danlos constituent un groupe hétérogène d'anomalies du tissu conjonctif qui se manifestent par une fragilité cutanée, une hyper-extensibilité de la peau et des articulations anormalement flexibles.

2 /Maladies acquises

A/ Le scorbut

Le scorbut est dû à une carence en acide ascorbique (vitamine C) qui est un co-facteur de la synthèse du collagène. Cette carence 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 procollagène qui sont dégradées à l'intérieur de la cellule. Cette anomalie post-traductionnelle de la synthèse du collagène se traduit par une fragilité tissulaire, notamment le déchaussement des dents en rapport avec l'affaiblissement des ligaments qui les ancrent sur les mâchoires et des défauts de cicatrisation.

B/ Fibrose

La fibrose est caractérisée par l'augmentation, dans un tissu, des constituants de la matrice extracellulaire. 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 ...).