



## **RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021**

### **UE PL2.8: BPC 9-10**

**Date : 07/10/2020**

**Plage horaire : 10h30-12h30**

**Enseignant : Askam Merched**

**N°ISBN : 978-2-37366-080-7**

Ronéistes

RUELLAN Alice - aliceruellan01@gmail.com

LALANDE Nathan – nathanlalande@live.fr

## **Interaction des cellules avec leur environnement**

### ***Plan du cours :***

#### **I -La matrice extracellulaire**

- A. Introduction
- B. La lame basale
- C. Le collagène
  - 1. Le collagène fibrillaire: I, II et III
  - 2. Le collagène laminaire: IV et VIII
  - 3. Le collagène de jonction d'ancrage: VII et IX
  - 4. Mutations du collagène
- D. Les fibres élastiques
- E. Les protéoglycanes
- F. Les fibronectines
- G. Les laminines

#### **II- Jonctions intercellulaires**

#### **III- Interactions cellulaires**

#### **IV- Adhérence cellulaire dans l'inflammation**

## I -La matrice extracellulaire

### A. Introduction

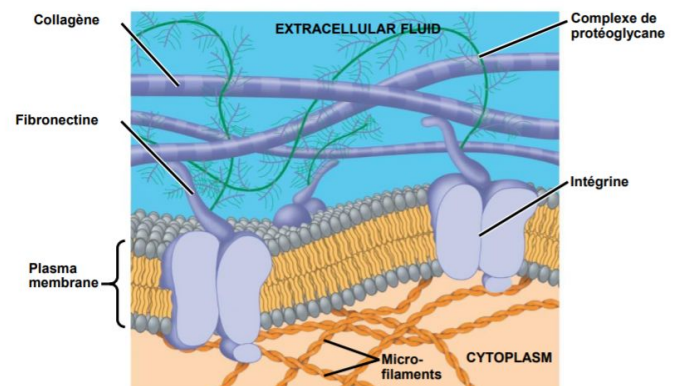
Les cellules animales possèdent et sécrètent un réseau 3D interconnecté de protéines fibreuses qui constitue une matrice extracellulaire élaborée.

Cette matrice extracellulaire (MEC) a des rôles très importants dans la cellule comme rôle de **support**, un rôle dans la **signalisation** et permet l'action de certaines enzymes qui sont dépendantes de cette matrice extracellulaire. La MEC joue un rôle dans la maintenance des formes des cellules ainsi que dans les activités cellulaires : en effet, la **digestion enzymatique de la MEC** entourant les cellules de cartilage en culture ou les cellules épithéliales de glande mammaire entraîne une diminution notable des activités de synthèse et de sécrétion de ces cellules.

Ce sont les cellules elles-mêmes qui sécrètent leur MEC comme les **fibroblastes** du tissu conjonctif, les **cellules épithéliales**, les **cellules musculaires** et les **neurones** sécrètent des fibrilles de collagène, des fibres élastiques, des protéines d'adhérence et des polysaccharides qui constituent la MEC.

Les composants de la MEC incluent:

- le **collagène**,
- les **fibres élastiques**,
- les **protéoglycanes**,
- la **fibronectine**,
- la **laminine**

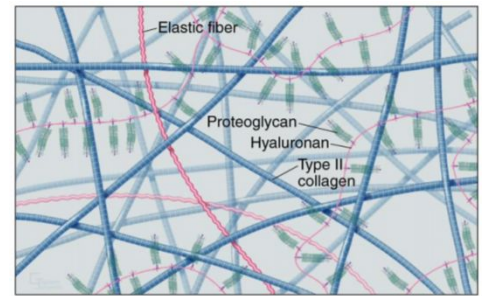


Elle contient également la **lame basale** qui a un rôle de **filtre biologique** et de **support** des cellules. C'est la partie de la matrice extracellulaire la mieux décrite.

Les particularités de chaque tissu sont liées à leur composition en cellules et à la composition de sa matrice extra cellulaire. Par exemple:

- La peau et les vaisseaux sont **élastiques** en raison de leur richesse en **fibres élastiques**.
- Les tendons ont une grande **force de traction** grâce au **collagène**.
- L'os est **incompressible** en raison de sa matrice de collagène **calcifié** qui va le rendre solide.

*Cette image est une représentation schématique des principaux type des protéines de la MEC: fibres de collagènes, fibres élastiques, hyaluronane (un polysaccharide) et protéoglycanes (protéines avec des chaînes latérales polysaccharidiques).*



## B. La lame basale

Une MEC la mieux définie est la **lame basale** ( ou membrane basale). C'est une couche mince de 50 à 200 nm qui:

- entoure les **cellules musculaires et adipeuses**
- se situe en **dessous des tissus épithéliaux** comme l'épiderme de la peau ou l'assise superficielle des tubes digestif et respiratoire
- constitue un **tapis continu sous l'assise endothéliale interne** des vaisseaux sanguins.

La lame basale est constituée dans la plupart des cas d'un réseau entrecroisé du **collagène IV** et de **laminine**. Ce réseau est renforcé par des ponts via le **nidogène** (entactine), le perlécan.

Elle constitue un support mécanique, un filtre semi-perméable vis-à-vis des macromolécules, une séparation des tissus, et est à l'origine de signaux de survie nécessaires à la migration cellulaire.

### Le syndrome de Goodpasture:

C'est une maladie pneumo-rénale très rare (1 personne sur 2 millions) d'origine **auto immune** liée à la présence d'auto-anticorps anti-LB toxiques. Les anticorps sont dirigés contre les membranes basales glomérulaires rénales et alvéolaires pulmonaires (anti-domaine NC1 de la chaîne alpha 3 du col IV).

Les autoanticorps se lient à la membrane basale du rein et du poumon, ce qui provoque une **inflammation** conduisant à une insuffisance rénale et à des hémorragies pulmonaires.

La séquence protéique qui induit la synthèse d'auto-anticorps est notamment enfouie dans le domaine replié de l'extrémité C-terminale de la molécule de collagène, mais elle peut être exposée en cas d'infection bactérienne ou d'exposition à des solvants organiques qui sont des facteurs favorisant ce syndrome.

Ce syndrome a une disparité selon les genres, il touche 6 fois plus les hommes que les femmes (on ne sait pas pourquoi).

Traitement : ce syndrome se traite par **immuno-suppression** grâce à des cortico-stéroïdes. Cependant, avec ce type de traitement, le système immunitaire est affaibli et le risque d'infection demeure important.

Les patients peuvent aussi subir une **aphérèse** : c'est un circuit qui filtre le sang par l'intermédiaire d'une machine afin d'éliminer les auto-anticorps. Il s'agit d'un traitement qui dure plusieurs mois. Ainsi, on va minimiser les symptômes en éliminant les auto-anticorps circulants ; mais, si la maladie persiste, on aura recours à une **greffe** qui est la seule solution fiable à long terme.

On combine souvent transplantation et immunosuppression pour éviter que le greffon soit attaqué.

### C. Le collagène

Le collagène est la **glycoprotéine la plus abondante et la plus versatile** de l'organisme **uniquement présent dans les MEC** (compte environ 25-40% des protéines humaines). Il forme des fibres solides à l'extérieur de la cellule et traversent un réseau tissé de protéoglycanes.

Il est principalement produit par les fibroblastes (du tissu conjonctif), les cellules du muscle lisse et les cellules épithéliales. Il en existe environ **30** types différents.

Plusieurs types de collagène peuvent coexister dans la même fibre (fibres **hétérotypiques**).

Il existe différentes formes de collagène mais avec des caractéristiques communes :

- Toutes les molécules sont des **trimères composées de 3 chaînes alpha**.
- Les 3 chaînes d'une molécule de collagène sont enroulées les unes aux autres pour former une **triple hélice unique**, ressemblant à une corde.
- Les chaînes alpha contiennent des grandes quantités de proline. Beaucoup de résidus **proline et lysine sont hydroxylés** après la synthèse (formation des liaisons H stabilisatrices dans la triple hélice).

#### 1. Le collagène fibrillaire (I, II et III)

Les collagènes fibrillaires s'assemblent en **fibrilles solides et épaisses** qui sont renforcées par des **liaisons covalentes latérales entre les lysines et les hydroxyllysines** (lysine hydroxylée grâce à la lysine oxydase) des molécules contiguës. Il y a formation d'aldéhydes puis condensation entre les deux chaînes ce qui donne une structure qui stabilise le collagène.

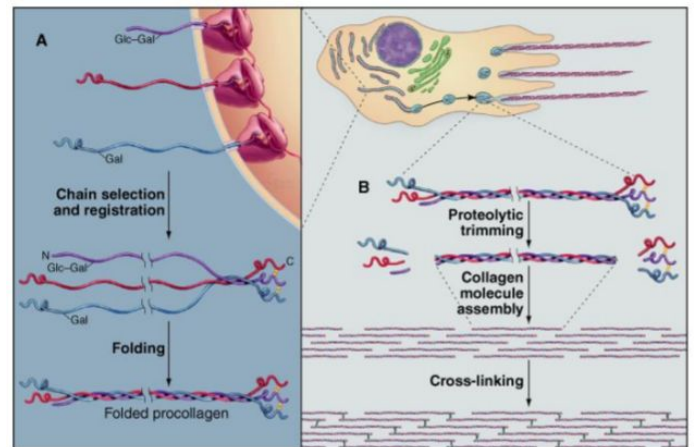
La production des liaisons croisées se poursuit pendant toute la vie et peut contribuer à la perte d'élasticité de la peau et à la fragilité croissantes des os chez les personnes âgées.

### Étapes de la maturation post-traductionnelle à partir du pré-procollagène :

1) **Élimination de la séquence peptide signal** qui permettait au ribosome d'adhérer au translocon au niveau de la membrane du REG. On obtient alors du procollagène.

2) **Hydroxylation** des LYS et PRO du procollagène.

3) **Glycosylation**. On obtient du procollagène glycosylé dont les résidus LYS et PRO sont hydroxylés. Par la suite, on observe le repliement de la structure par formation de ponts disulfures au niveau des hélices alpha. Après cette étape de maturation et d'assemblage au niveau du REG (procollagène), l'étape de maturation suivante se passe dans le Golgi (formation du collagène).

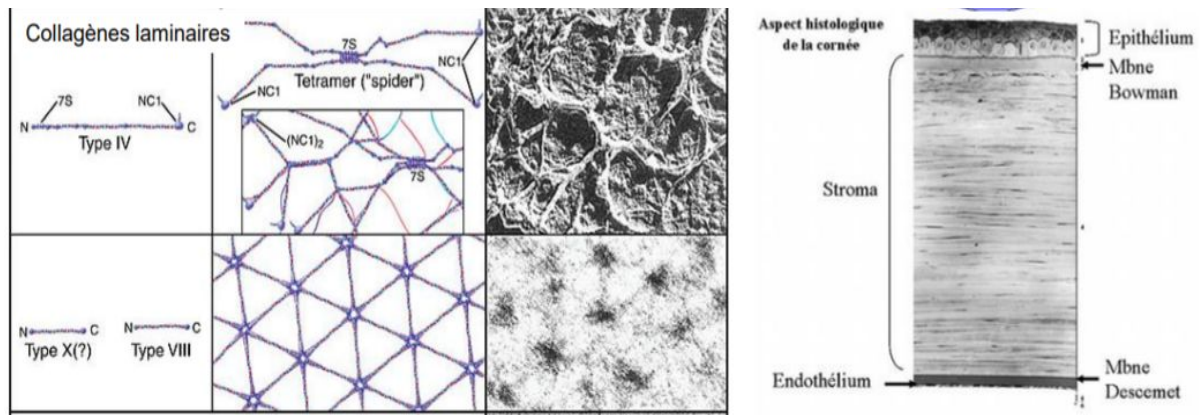


4) Des **vésicules vont fusionner** avec la membrane pour sécréter le collagène dans le milieu extracellulaire.

5) Dans le milieu extracellulaire se font la **protéolyse** et la formation du **collagène mature**, l'assemblage spontané en **fibrilles** ainsi que la formation des **ponts covalents**.

### 2. Le collagène laminaire IV et VIII

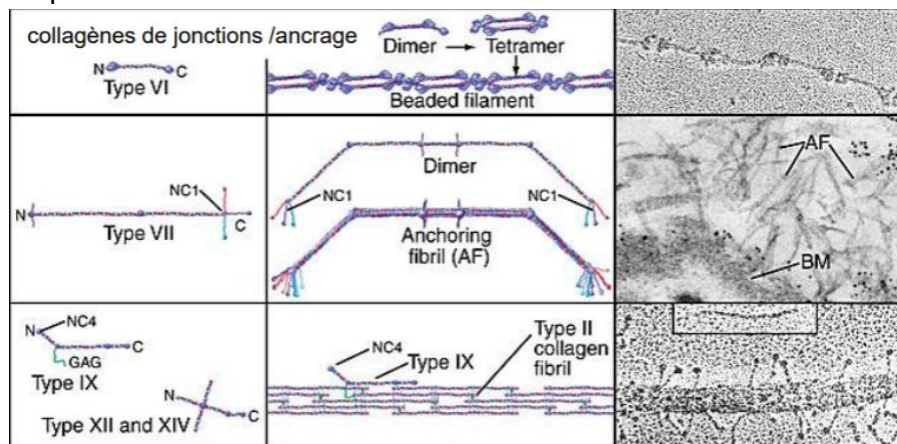
Les collagènes de **type IV** sont non fibrillaires présent uniquement dans les lames basales (6 gènes chez l'homme): le trimère comporte des **segments non hélicoïdaux** (flexibilité) intercalées le long de la molécule et des **domaines globulaires** à chaque bout (aspect réticulé). Des réseaux hexagonaux du **collagène VIII** forment un type particulier de lame basale (membrane de Descemet) sous l'endothélium de la cornée.



### 3. Le collagène de jonction d'ancrage: VII et IX

Ils relient les collagènes fibrillaires et laminaires à d'autres structures. Le **collagène de type VII** s'associe latéralement pour constituer des fibrilles d'ancrage qui fixent au TC sous-jacent le collagène de type IV de la LB des épithéliums stratifiés.

Le **collagène de type IX** lie les glycosaminoglycanes (GAG) aux fibrilles de collagène de type II. Dans le corps vitré de l'oeil, ces polysaccharides occupent la plus grande partie de l'espace extracellulaire.



### 4. Anomalies au niveau du collagène

#### - Défauts d'hydroxylation des collagènes:

Le Symptôme du **scorbut** est une maladie liée à une **carence en vitamine C** (acide ascorbique). Ce coenzyme a un rôle dans l'**hydroxylation de la proline et de la lysine**.

Cette maladie est causée par une mutation génétique spontanée à transmission dominante.

Symptômes: Inflammation des gencives, chute des dents, mauvaise cicatrisation des blessures, fragilité des os et affaiblissement des vaisseaux sanguins responsable d'hémorragie interne.





- Mutations dans les gènes de collagènes:

Les mutations dans les gènes codants pour le **type I** (COL1A1 ou COL1A2) peuvent provoquer osteogenesis imperfecta. C'est une maladie parfois létale, caractérisée par la fragilité extrême des os (le collagène compose 25% de la matrice osseuse), la finesse de la peau et la faiblesse des tendons. Elle est causée par une mutation génétique spontanée ou par transmission dominante autosomique.

Il en existe 7 types différents de cette maladie et les symptômes différents d'un patient à un autre (ex: sclère bleue).

Les mutations dans les gènes codants **col IV** ont été identifiées chez les patients souffrant du **syndrome d'Alport**, une néphropathie familiale.

- Dans la forme liée à l'X, les patients ont des mutations du col alpha5(IV). Plus de 200 mutations ponctuelles et délétions ont été identifiées. Autres mutations dans la forme autosomale existent au niveau alpha3 et alpha4 (IV).
- Cette maladie héréditaire est caractérisée par la rupture de la LB des glomérules du rein, de l'œil et de l'oreille.

Des délétions des **gènes alpha5 et alpha6 (IV)** peuvent entraîner des tumeurs bénignes du muscle lisse et de l'oesophage.

La mutation au niveau du **COL7A1** (Col VII (a1)) est responsable de la maladie d'**épidermolyse bulleuse dystrophique**. Dans la forme agressive, atteinte de la cavité buccale, érosions de l'œsophage (dysphagie), ulcérations de la cornée (cécité), érosions des doigts et des orteils. Les risques de dégénérescence en carcinome sont très élevés. Dans d'épidermolyse bulleuse dystrophique, l'érosion des doigts et des orteils entraîne des cicatrices avec fusion des doigts et des orteils dite en moufles.



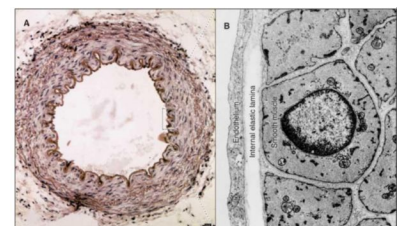
#### D. Les fibres élastiques

Ces fibres sont caractérisées par une **élasticité remarquable** en comparaison à la rigidité des collagènes. Elles sont abondantes dans le TC de la **peau**, dans la **paroi des artères** et dans les **poumons**. Après un battement cardiaque, les fibres élastiques sont étirées. L'énergie emmagasinée dans ces fibres propulse le sang dans la circulation.

*Fibres élastiques de la paroi d'une petite artère.*

*A; micrographie photonique d'une coupe transversale.*

*B; micrographie électronique.*

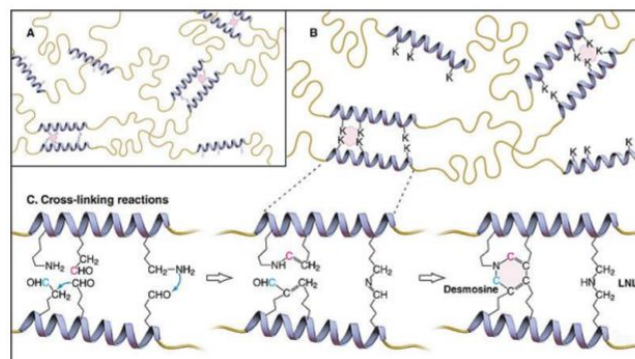


Si l'on observe une coupe au niveau de la paroi des artères en ME, on constate la présence de l'**endothélium**, on devine également la présence de **lame basale** et une couche contenant des fibres **élastiques** (lamina élastique interne). L'élasticité des vaisseaux est causée par la présence de cette lame élastique.

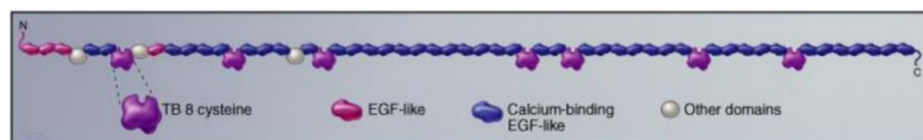
Les fibres élastiques sont un réseau de microfibrilles de **fibrilline** enfouies dans un milieu **d'élastine** réticulée qui fait 90% de l'ensemble. Après sécrétion par les fibroblastes, l'assemblage des sous-unités d'élastine se fait par des pontages covalents au milieu de faisceaux lâches de microfibrilles.

Les domaines hélicoïdaux riches en lysine interagissent aléatoirement. Les fonctions amines sont converties en aldéhyde par la **lysyl oxydase**.

Ces derniers forment des ponts linéaires ou des noyaux à 6 atomes (desmosine) pour réunir 2 chaînes polypeptidiques.



Les microfibrilles sont constituées de **fibrilline 1 et 2** codées par 2 gènes liées par des ponts di-sulfures.



Les sous-unités d'élastine appartiennent à une famille de protéines appelées **tropoélastines** (provenant d'un seul gène par épissage alternatif).

Seuls les **fibroblastes embryonnaires et juvéniles** synthétisent des fibres élastiques (le turn-over chez l'adulte est extrêmement faible).

Au cours de la vie d'un être humain les fibres élastiques artérielles sont soumises à plus de **2 milliards de cycles d'étirement et de rétraction**.

L'élasticité (notamment dans la peau) diminue avec l'âge. La perte des fibres élastiques de la peau est responsable des **rides**.

### ➤ Les pathologies affectant les fibres élastiques :

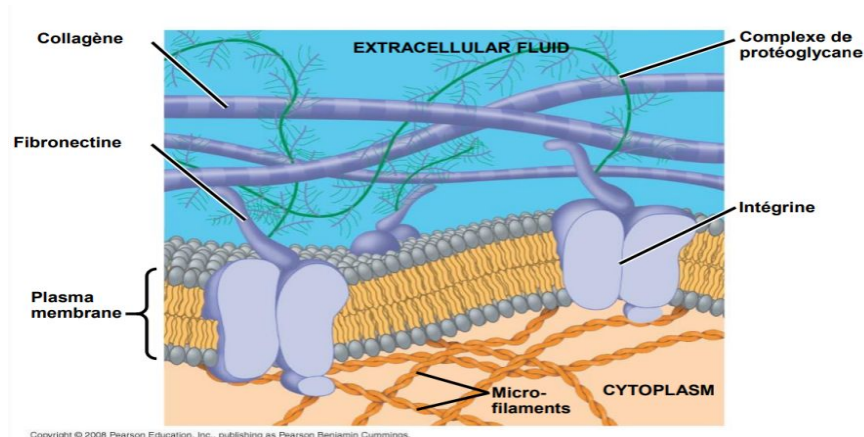
#### **Le Syndrome de Marfan :**

Il s'agit d'un syndrome génétique causé par des mutations dominantes au niveau du gène de la **fibrilline 1**. Il a été découvert en 1896 par Antoine Marfan, un pédiatre français.



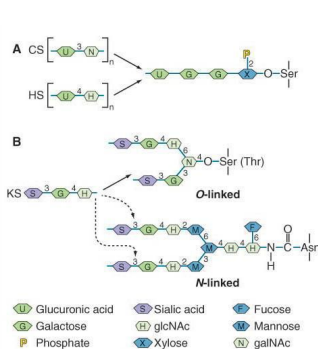
Chez les patients atteints de ce syndrome, on assiste à des malformations des fibres élastiques, et nous pouvons donc en déduire différentes manifestations cliniques, qui sont :

- **Au niveau de l'aorte** : la perte des fibres élastiques entraîne un affaiblissement de l'aorte, qui peut causer un anévrisme, c'est-à-dire le ballonnement au niveau des artères dû à l'érosion des fibres élastiques.
- **Au niveau de la valve mitrale du cœur** : une laxité de cette valve et des problèmes de reflux de sang du ventricule gauche vers l'oreillette gauche
- **Au niveau des yeux** : une fragilité des fibres élastiques qui maintiennent le cristallin et donc in fine des troubles visuels.
- **Au niveau des ligaments de la colonne vertébrale** : une hyperlaxité ligamentaire et hyperlaxité de la colonne vertébrale.



## E. Les protéoglycanes

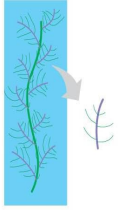
Un protéoglycane est composé d'une **partie protéique** qui forme l'axe à partir duquel nous aurons plusieurs chaînes de **polysaccharides**. Ces chaînes sont des **glycosaminoglycanes** ou GAG (constitués d'unités répétitives disaccharidiques), qui sont liées à la partie protéique centrale par covalence.



Les structures et les longueurs sont très **variables**, elles peuvent contenir des sucres sulfatés ou non, et les propriétés **d'interaction** et de fixation dépendent donc de la nature des protéoglycanes.

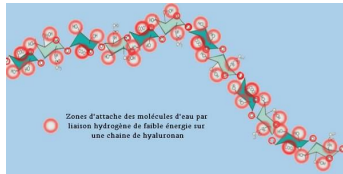
Ils sont retrouvés dans la matrice cartilagineuse notamment et s'y forment à partir d'une protéine centrale et sont liés à **l'acide hyaluronique** ou **hyaluronane** qui est un glycosaminoglycane non sulfaté.

Ces glycoprotéines sont très acides, dus aux groupements **sulfates** et **carboxyles** attachés aux sucres. Grâce aux sulfates, il y a apparition de charges négatives permettant de fixer un grand nombre de molécules d'eau, d'où leurs propriétés **hydratantes**.



Par conséquent les protéoglycanes forment un **gel hydraté** poreux qui remplit l'espace extracellulaire comme un « matériau d'enrobage » permettant de résister à l'écrasement (compression).

Ces propriétés permettent l'utilisation de ces molécules pour lutter contre **l'arthrose** du genou, également dans des **soins post-opératoires** qui facilitent la reconstitution tissulaire. Elles sont également utilisées dans les soins **esthétiques** pour lutter contre l'apparition ou la présence de rides.



Les protéoglycanes ont également des propriétés de **lubrification** importantes, très utiles dans les articulations et dans le corps vitré de l'oeil.

Ils interagissent avec le collagène pour donner aux cartilages et aux autres MEC une **solidité** ainsi qu'une **résistance à la déformation**. Au niveau des os, la MEC est composée à la fois de collagène, de protéoglycanes mais aussi de phosphate et de calcium et forme donc une structure dure.

### •Quelques exemples de protéoglycanes :

#### Les protéoglycanes sécrétés dans le MEC:

•**L'aggrécane** : composée de plus de 200 GAG, elle permet d'hydrater la MEC.

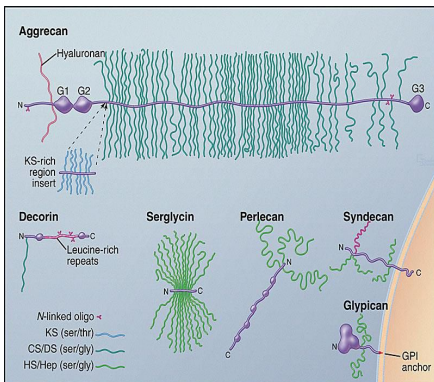
•**La Décorine** : permet de lier les fibrilles de collagène, ce qui modifie leur assemblage.

•**La Serglycine** et la **Perlécane** qui ont aussi des fonctions de pontage.

#### Les protéines transmembranaires :

•**La Glypican** : se lie à la fibronectine et au collagène 1, elle intervient donc dans l'adhérence avec la MEC.

•**La Syndécane** : se lie à la fibronectine, aux col I, II et V, ainsi qu'aux FGF et participe également à l'adhérence cellulaire à la

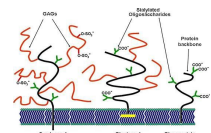


MEC.

L'ancrage de ces deux dernières molécules se fait soit par les domaines transmembranaires, soit par ancre GPI.

Les **héparanes sulfates protéoglycanes** sont des éléments de la matrice qui fonctionnent directement à la surface cellulaire : comme les **syndécans** et les **glypicans**.

La protéine centrale des syndécans traverse la membrane plasmique. Les GAG attachés au domaine extracellulaire de la protéine interagissant avec



diverses protéines comme des facteurs de croissance (FGF, VEGF, TGFb). Rôle de protection de ces facteurs et facilitation d'interaction avec leurs récepteurs

#### Leurs rôles sont :

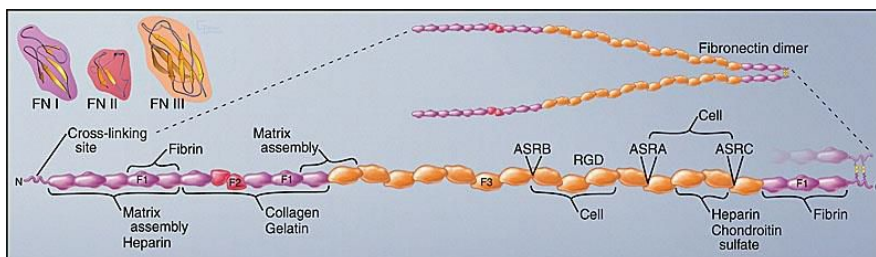
- Interaction avec d'autres éléments: **fixent** la fibronectine, le collagène du tissu conjonctif et permettent les **interactions** avec la MEC.
- Interaction et concentration des GF : Elles peuvent interagir avec de nombreux **facteurs de croissance** (FGF, EGF, TGFb). Elles font des réserves de ces facteurs, les protègent et permettent leur action à un endroit et un moment donné : ce qui va faciliter leur interaction avec leur récepteur cellulaire. Ces réserves sont donc très importantes pour entraîner une **signalisation cellulaire** au moment voulu, comme lors du développement embryonnaire ou suite à la réception de stimuli.
- Propriétés anti-coagulantes : notamment de **l'héparine et l'héparan**, dues à leur capacité de lier à la fois la **thrombine** et **l'anti-thrombine**, ce qui inhibe la coagulation car la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine, à l'origine de la coagulation.

#### F. Les Fibronectines

Ce sont des molécules formées de **chaînes polypeptidiques semblables**, unies par une paire de ponts disulfures. Chaque polypeptide est composé d'une série linéaire de plusieurs modules que l'on appelle FN : I, II et III qui sont organisés en *unités fonctionnelles plus grandes*.

Dans ces unités fonctionnelles on peut trouver :

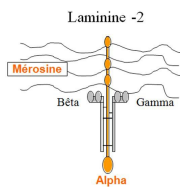
- Des sites de fixation à d'autres éléments de la MEC, comme le collagène, le domaine RGD ou l'héparine.
- Des sites de liaisons pour des récepteurs membranaires (ex : les *intégrines*). Les intégrines vont se lier grâce au domaine RGD.



Il existe **deux pools de fibronectine** : *tissulaire* et *plasmatique*. Les deux formes résultent d'un épissage alternatif d'un même gène.

- **La forme tissulaire** : elle se trouve sous forme de fibrilles insolubles dans les tissus conjonctifs. Elle intervient dans le guidage et la migration des cellules embryonnaires mais aussi au cours de la cicatrisation.
- **La forme plasmatique** : elle se lie de façon covalente à la fibrine durant la coagulation, grâce à une enzyme : la transglutaminase (lie fibrine-fibronectine). Ce complexe va générer une matrice provisoire qui va servir à la réparation tissulaire.

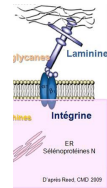
## G. Les Laminines



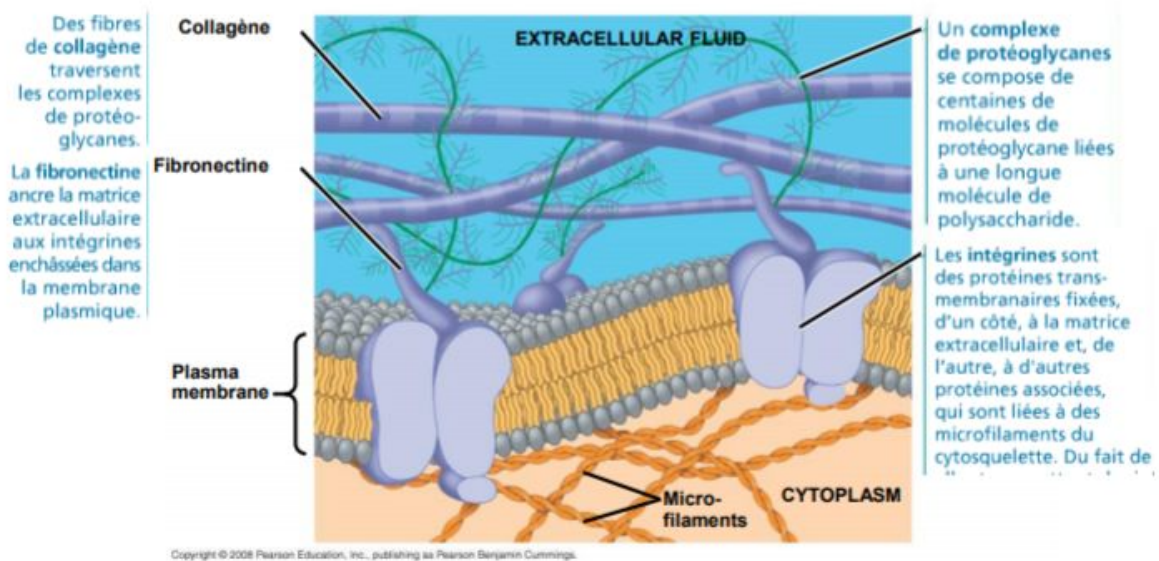
Les laminines sont des **glycoprotéines** formées de trois chaînes polypeptidiques différentes reliées entre elles par des **ponts disulfures**. Le tout forme une croix, dotée de trois bras courts et d'un bras long.

La laminine I avec le collagène IV forment la charpente de la lame basale.

Ainsi, les laminines, grâce à leur présence sur la lame basale, interviennent au cours de la migration cellulaire et de la formation des jonctions adhésives : les **hémidesmosomes**.



Cette structure est capable de lier les intégrines avec les autres composants de la matrice extracellulaire.

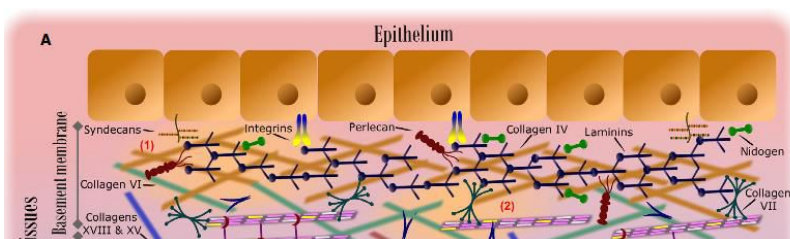


Nous avons vu les interactions possibles avec les composants membranaires. Le lien entre **protéines de la MEC et récepteurs** se fait grâce aux **intégrines**.

Elles sont essentielles pour que la cellule puisse prétendre au changement d'environnement. Ils sont perçus dans la MEC, et grâce aux intégrines, ils pourront aboutir à une **signalisation intracellulaire**. On les appelle d'ailleurs intégrines car justement elles sont capables **d'intégrer** les signaux extracellulaire par une réponse intracellulaire. Cette réponse intracellulaire peut être par exemple une modification du cytosquelette ou bien une mobilité cellulaire.

*On parle de signalisation "outside/in" car c'est un signal extracellulaire qui entraîne une réponse intracellulaire.*

### ● Organisation de la MEC au niveau de l'épithélium et son interaction avec les tissus adjacents.





Il y a des protéines comme la **syndécane**, les **intégrines** etc, qui permettent une interaction avec la lame basale. Cette dernière est constituée de **collagène IV** et de **laminine** notamment. A partir de la lame basale, nous avons une interaction avec d'autres matrices interstitielles grâce à des molécules de pontage, comme le **collagène VI et VII**.

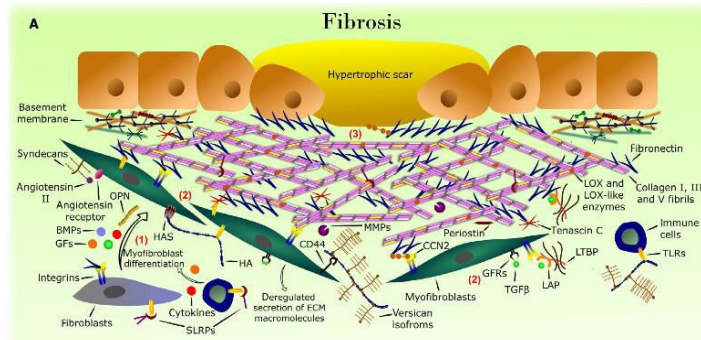
*Le collagène VI lie le collagène IV et le perlécane ainsi que la fibronectine. Le collagène VII lie la laminine avec le IV et les collagènes fibrillaires (I, II ou III).*

Dans la **matrice interstitielle** on voit les **collagènes fibrillaires**, les **fibres élastiques**, d'autres collagènes, des **protéoglycanes** et de **l'acide hyaluronique**. Nous avons aussi des cellules stromales, composantes de cette matrice, et on constate la présence de certains récepteurs au niveau de ces cellules, récepteurs de type GF. Il y a des molécules DDR, qui interagissent avec le collagène. En vert, les GF comme le TFGb sont capturés par ces protéoglycanes.

C'est un schéma assez complexe qui illustre la composition de la lame basale et d'autres MEC comme la matrice interstitielle au niveau épithélial.

Il peut cependant y avoir des perturbations du fonctionnement de cet ensemble, comme la **fibrose** par exemple.

**●Fibrose :** Il y a une inflammation locale, où la **réparation est anormale**, avec cicatrisation anormale et anomalies de la MEC.

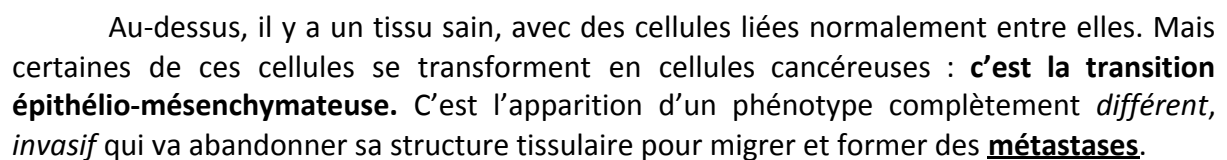


Au cours de la fibrose, les **fibroblastes** sont activés par des **facteurs inflammatoires**. Il y a lésion qui entraîne le recrutement de cellules du système immunitaire, puis de cytokines, de facteurs de croissance etc. Les cytokines transforment les fibroblastes en myofibroblastes, ayant des propriétés complètement différentes.

Il y a sécrétion anormale de molécules de la MEC, et leur interaction avec la MEC (qui contient des intégrines notamment) entraîne une **activation continue des fibroblastes**, et in fine de la formation d'une matrice fibreuse; avec une grande quantité de collagène hétérotypique I, III et V. On note également une agrégation de fibrilles.

Ce qui va rendre la structure rigide de par *l'augmentation des pontages*, ce sont les **enzymes LOX**. La fibrose est une maladie qui touche des millions de personnes, et elle peut se retrouver au niveau de différents organes, comme la peau mais aussi le cœur, où la

● **Oncogénèse** : une anomalie permet aux cellules tumorales de se propager à partir du réseau épithélial.



Le réseau de collagène ouvre la voie aux cellules. L'interaction des cellules tumorales avec les récepteurs spécifiques (ex : intégrines) va promouvoir leur **transformation** en forme plus agressive. Les cellules immunitaires au contact des cellules tumorales vont être devenir **immunosuppressives**.

14