

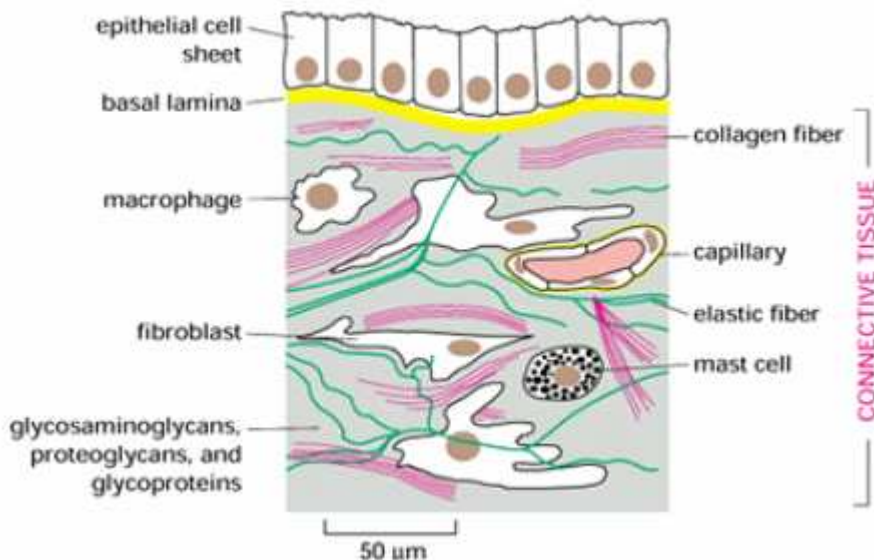
LA MATRICE EXTRA CELLULAIRE

GENERALITES

La MEC est un élément des tissus de soutien des organes présente dans la majorité des tissus. Elle forme un ciment entre les cellules pour donner une structure à l'organe.

Analogie : cellules = briques et la MEC = ciment

Ex :



Tissu conjonctif formé d'un épithélium reposant sur la lame basale. En dessous de cette lame on retrouve :

- Des fibres de collagène
- Des fibres élastiques
- Des cellules : fibroblastes, macrophages...
- Des glycoprotéines
- Des glycosaminoglycans (GAG)

La MEC est un réservoir aux facteurs de croissance (EGF, TGF β) qui sont des protéines qui modulent l'activité des cellules

La MEC est composée de protéine qui participent à l'attachement de la cellule dans la matrice.

GLYCOSAMINOGLYCANS

Ce sont des sucres formés par la répétition de disaccharides constituées de monomères chargés négativement :

- L'acide iduronique (porteur d'un groupement COO⁻)
- un acétyl galactosamine (groupement SO³⁻)

Les GAG sont peu flexibles et il se produit un appel d'ions chargés positivement.

Peu flexible + appel d'eau => formation d'un gel très élastique conférant une élasticité à la MEC et une résistance mécanique aux tissus.

Le plus gros des GAG est l'acide hyaluronique (8.10⁶) qui permet l'amortissement des contraintes mécaniques au cours des mouvements articulaires dans la matrice du cartilage.

Les GAG s'associent à des protéines formant ainsi des protéoglycans (PG) qui présente une grande hétérogénéité de structure et de fonctions comme la liaison au collagène et l'adhérence cellulaire.

Les protéoglycans sont synthétisés dans la cellule puis on a :

- des PG sécrétées : aggrecan, biglycan, décorine, fibromoduline, serglycine, versican.

- Des PG membranaires : syndecan => rôle fondamentale dans l'attachement des cellules cancéreuses à la matrice et favorise la prolifération des cellules dans la matrice ; fibroglycan, glypican

GLYCOPROTEINES

Ce sont des protéines associées à des sucres et qui permettent l'adhésion des ϕ à la matrice extra cellulaire.

La fibronectine :



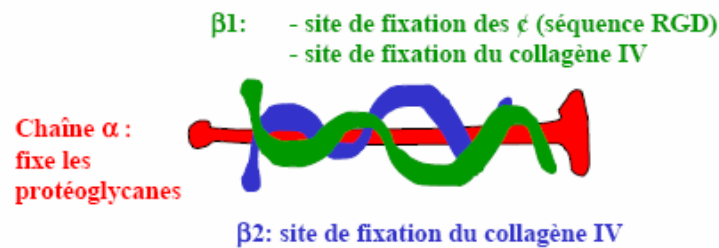
C'est une glycoprotéine constituée de 2 sous-unités reliées par un pont disulfure.

La séquence de RGD est formée de 3 acides aminés qui permettent à la cellule d'adhérer à la MEC.

Les intégrines qui fixent la séquence RGD sont appelées SAM

La laminine :

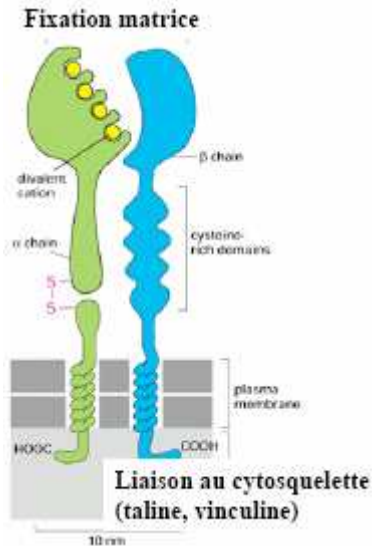
C'est une glycoprotéine de la membrane basale constituée de 3 chaînes.



LES INTEGRINES

Récepteurs membranaires qui attachent la ϕ à la matrice extra- ϕ . Elles régulent aussi la prolifération cellulaire et l'expression génique.

STRUCTURE



La liaison de l'intégrine à la matrice est faible : principe du velcro qui assure une grande mobilité à la cellule.

Elle se compose de deux polypeptides transmembranaires différents, les sous-unités, α et β .

Chaîne α , 2 sous-unités reliées par un pont disulfure : domaine de liaison aux cations divalents (Ca²⁺)

Chaîne β : domaine riche en Cys intramembranaire et intracytoplasmique.

Les chaînes α et β interagissent → fixation à la MEC sur le domaine RGD des glycoprotéines → activation des chaînes → activation de protéines (taline, vinculine)

L'expression des intégrines est universelle : chaque cellule en possède au moins une.

COMPOSITION

Il existe 18 chaînes α et 8 chaînes β et 24 combinaisons possibles. La liaison α/β se fait selon une affinité et non au hasard.

Chaque combinaison détermine la spécificité de l'intégrine au ligand :

- $\alpha 5 \beta 1$: spécifique de la fibronectine
- $\alpha II \beta 3$: se fixe au fibrinogène
 - fibronectine
 - facteur Willebrand (coagulation)
 - thrombospondine

Les intégrines peuvent être :

- spécifique d'une glycoprotéine de la matrice ($\alpha 5 \beta 1$)
- non spécifique et peuvent se lier à plusieurs glycoprotéines matricielles

La fixation de l'intégrine à la MEC nécessite la reconnaissance d'une séquence particulière de protéines matricielles (ex : RGD de la fibronectine).

L'affinité d'une intégrine pour son ligand est fonction de :

- conformation générale du ligand
- concentration locale en cations divalents (Ca²⁺, Mg²⁺)

Ex : augmentation [Ca²⁺] => augmentation affinité => augmentation de l'adhésivité

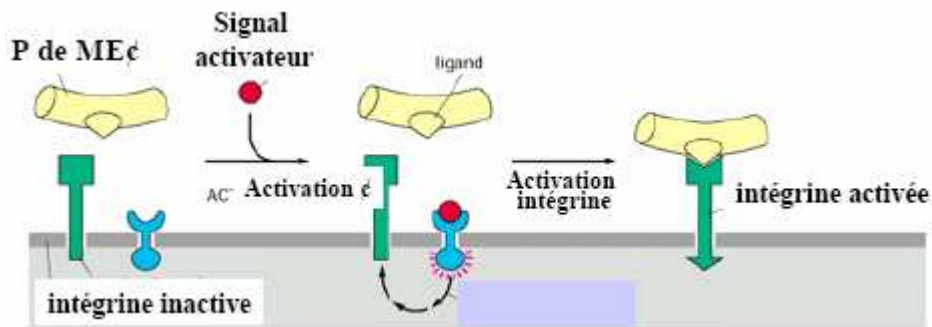
- état d'activation de la cellule

Ex : Les plaquettes doivent être activées pour que $\alpha II \beta 3$ reconnaisse le fibrinogène.

Des signaux extra cellulaires régulent l'activation des intégrines pour modifier les propriétés adhésives :

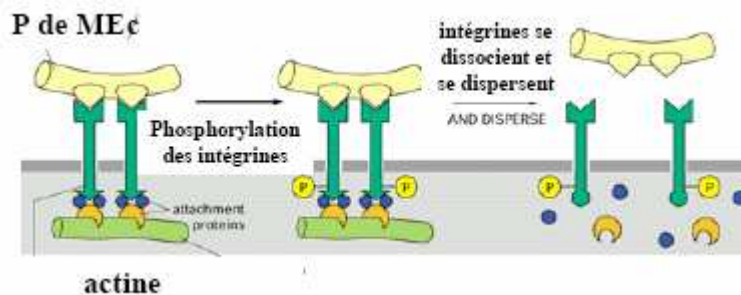
- externalisation
- internalisation (baisse de l'adhésivité)

FIXATION DES INTEGRINES A LA MATRICE APRES ACTIVATION DE LA CELLULE



Une ϕ non adhérente à la matrice reçoit un signal activateur extérieur ce qui entraîne son activation et un changement de conformation de l'intégrine. Ainsi l'activation de la cellule entraîne l'activation de l'intégrine qui va alors se fixer à la MEC.

DETACHEMENT DE LA CELLULE DE LA MATRICE



Le détachement de la ϕ de la matrice se fait par phosphorylation des intégrines dans leur domaine intra cellulaire. Cette phosphorylation entraîne une dissociation et un détachement des intégrines des protéines de la MEC.

L'INTERACTION INTEGRINE/MATRICE EST RECIPROQUE

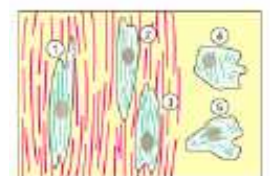
- L'adhérence d'une ϕ induit la réorganisation des filaments du cytosquelette.
- Les microfilaments d'actine provoquent une réorganisation des molécules de fibronectine de la MEC.

Les intégrines ont donc un rôle dans l'organisation des cellules au sein d'un tissu.

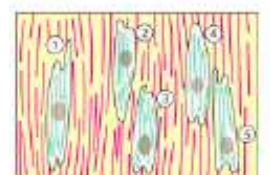
L'orientation des fibres de la matrice induit une réorganisation des fibres du cytosquelette de la ϕ 1



Les fibres matricielles induisent une réorganisation du cytosquelette des ϕ 2 et 3



Les ϕ 2 et 3 sécrètent ensuite des fibres orientées parallèlement. Ce phénomène se propage aux ϕ 4 et 5



FONCTION DES INTEGRINES : ADAPTATEURS CELLULAIRES

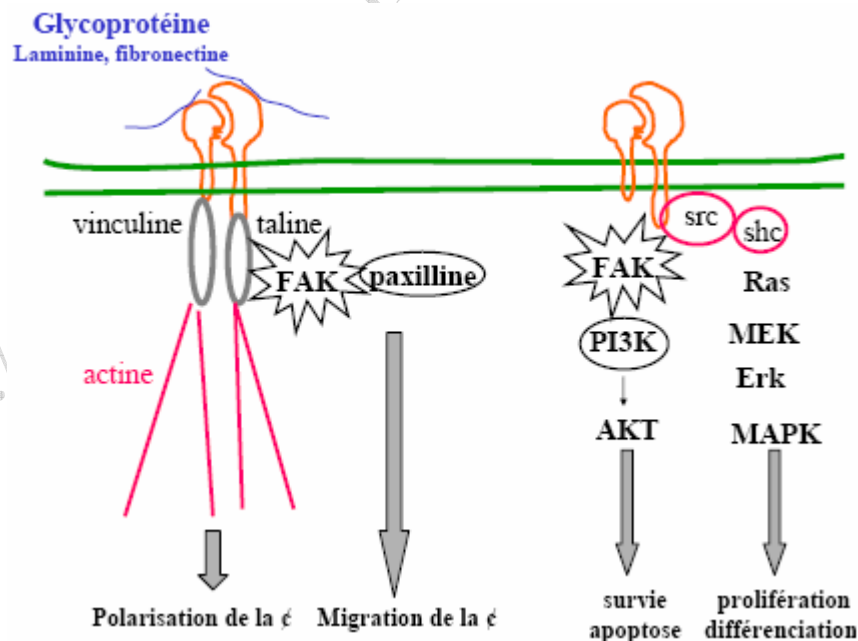
- Fixation de l'intégrine à la MEC
- Activation de la chaîne β qui fixe taline et vinculine activées
- Les intégrines s'agrègent
- Formation de la plaque d'adhérence focale
- Activation des protéines associées (α actinine)
- Polymérisation des microfilaments d'actine
- Recrutement des protéines activatrices du signal intra cellulaire (phosphorylation par exemple)

Les intégrines sont des adaptateurs cellule/matrice pour permettre l'activation de protéines régulant l'adhérence et la fonction de la cellule

FONCTION DES INTEGRINES : LA MIGRATION

- 1) Polarisation de la ζ : La cellule est attachée à un endroit, la plaque d'attachement. Du côté opposé, on retrouve les organelles.
- 2) Protusion et adhésion : la ζ reste liée à la matrice, de l'autre côté il y a croissance avec création d'expansion cytoplasmique (d'actine)= réorganisation de la structure du CSQ
- 3) Détachement en amont de la ζ dès que les 2 pôles sont liés pour permettre à la ζ d'avancer

DIFFERENTES VOIES DE SIGNALISATION



LES ANOMALIES DES INTEGRINES

- Maladie de Glanzmann : Les plaquettes possèdent une intégrine mutée non fonctionnelle. Il n'y a pas d'adhérence des plaquettes à la matrice ni d'aggrégation plaquettaire.
=> saignement

- Cancer : Les ϕ cancéreuses présentes des modifications de fonctions des intégrines.
=>mobilité des cellules anormale : migration et métastase.

- Infection virale : Les virus se fixent aux intégrines et pénètrent la cellule.
=> Infection

Ce document, ainsi que l'intégralité des cours d'ancien P1, sont disponibles gratuitement à l'adresse suivante : <http://coursplbichat-larib.weebly.com/>

<http://coursplbichat-larib.weebly.com/>