

CHAPITRE 2 /Le cytosquelette et la matrice extracellulaire

A / Le cytosquelette

1. définition

Le cytosquelette est un réseau complexe de filaments protéiques, dispersés dans le nucléoplasme et hyaloplasme. Il permet l'organisation du cytoplasme en ancrant les organites en des sites définis, assurant ainsi la forme de la cellule et lui permettant de s'adapter à une grande variété de changements morphologiques et d'effectuer des mouvements coordonnés. Il est constitué par trois types de filaments protéiques : les micro filaments d'actine et de myosine, les microtubules et les filaments intermédiaires. Ces trois types se différencient par leur diamètre et leur localisation dans la cellule.

2. Ultra structure

2.1 Les micro filaments

2.1.1 Les micro filaments fins

2.1.1.1 Organisation structurale et moléculaire

Les micro filaments fins d'actine sont de forme cylindrique avec un diamètre de 7 à 9 nm . Chaque microfilament est composé de deux chaînes torsadées d'actine. L'actine est une protéine de taille moyenne (375 acides aminés), de poids moléculaire compris entre 42 et 47KDa. Elle se présente dans la cellule soit sous forme de monomère (actine G) soit sous forme polymère (actine F). L'actine G est de forme bivalve, délimitant une crevasse au centre de la quelle se fixe l'ATP ou l'ADP. L'actine représente 5-10% de la masse protéique dans les cellules, et jusqu'à 20% dans les cellules musculaires. Il y a différents isoformes de l'actine :

- **Alpha** dans le muscle : elle forme les filaments fins du sarcomère de la cellule musculaire striée, et les filaments qui s'entrecroisent dans la cellule musculaire lisse.
- **Beta/Gamma** dans les autres cellules : elles forment les filaments des microvillosités, ceinture d'adhérence, cortex cellulaire, fibres de stress, filipodes, lamellipodes et anneau contractile de la cytodérèse.

Des monomères et polymères d'actine sont présents à l'intérieur du noyau. Ils peuvent former une matrice à la périphérie du noyau et sont impliqués dans la régulation de l'expression génique en interagissant avec l'ARN polymérase II.

La polymérisation de l'actine G en actine F est amorcée par l'ajout d'ions Mg^{2+} , K^{+} , Na^{+} , selon un processus réversible. **Se fait dans des conditions : ATP, concentration critique de l'actine (Cc), et présence obligatoire de la protéine cytoplasmique ARP 2/3** . La dépolymérisation de l'actine F se produit quand on abaisse la force ionique de la solution. Le polymère est polarisé, l'extrémité (+) (barbelée ou barbée) à croissance rapide et une extrémité (–) (pointue) à croissance lente. (fig.01, fig.02)

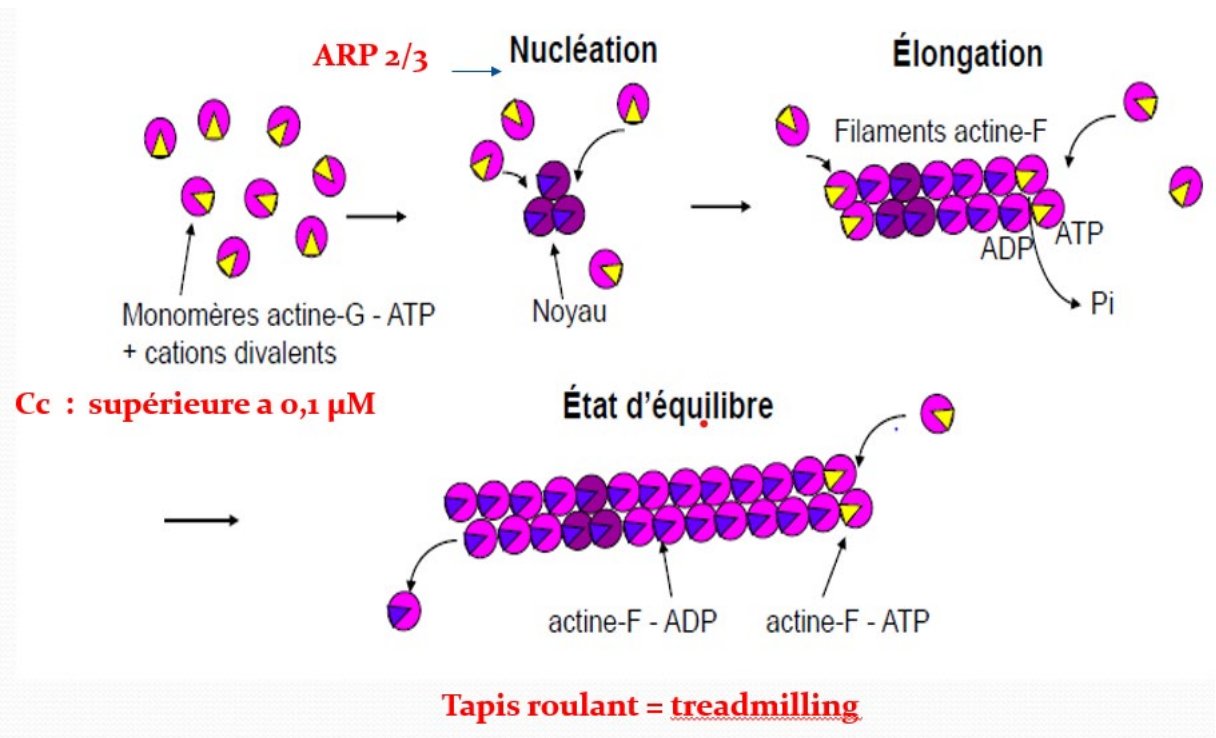


Fig. 01 : Polymérisation de l'actine G en actine F. la protéine ARP2/3 se fixe sur l'actine **G-ATP**. Après la polymérisation, une hydrolyse de l'ATP a lieu, le phosphate (Pi) est libéré et l'ADP reste piégé dans le polymère. Les molécules d'actine liées à l'ADP ont tendance à se détacher du polymère à l'extrémité (-) du filament. Les monomères d'actine ainsi libérés seront rechargés en ATP.

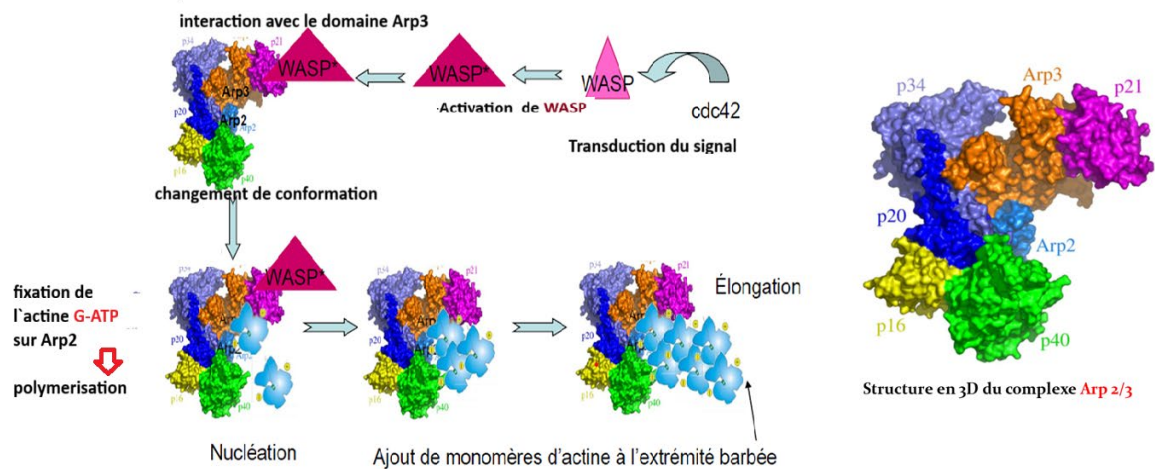


Fig. 02 : Initiation de la polymérisation de l'actine par le complexe Arp 2/3. Des signaux externes vont stimuler dans le cytoplasme des protéines cdc42 et WASP, ce dernier active les domaines 2 et 3 de la protéine Arp 2/3 qui fixe l'actine **G-ATP** à son extrémité (+) pour initier la polymérisation.

2.1.1.2 les protéines associées

In Vivo, l'actine G ou l'actine F vont interagir dans le cytoplasme avec un grand nombre de protéines. Nous avons plusieurs types :

-Les protéines qui contrôlent la polymérisation : la protéine de séquestration des monomères d'actine G (**thymosine**), les protéines de coiffe (**CapZ**), les protéines de coupure (**gelsoline**) et les protéines de polymérisation (**Profiline**, **formine**). (figures : 3,4,5,6)

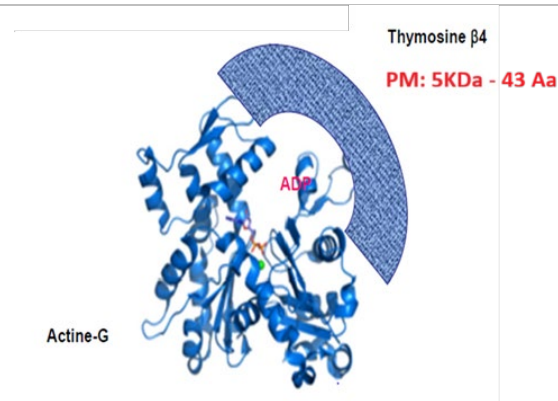


Fig.03 : la thymosine se fixe sur l'actine G-ADP et bloque la polymérisation

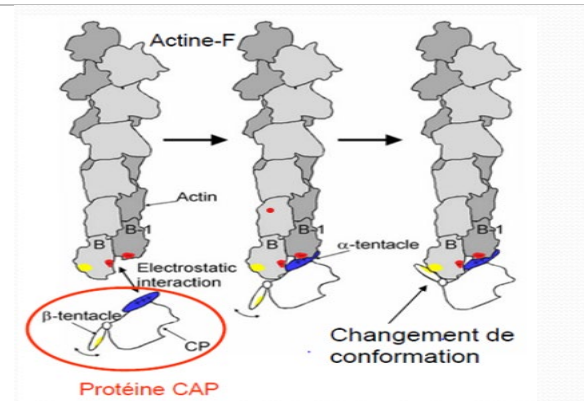


Fig.04 : les CAPs se lient à l'extrémité barbée (+) de l'actine F par des liaisons électrostatiques. Bloquent l'élongation, en limitant la longueur filament.

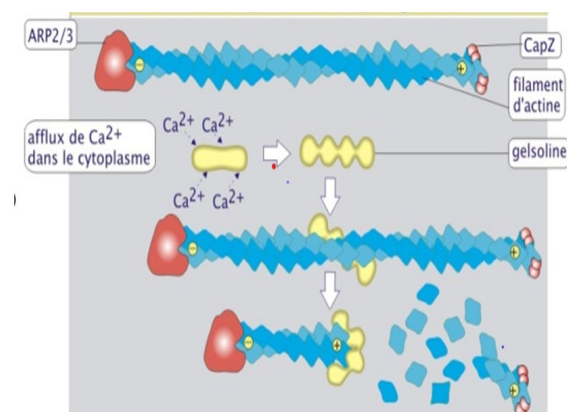


Fig.05 : La gelsoline Ca^{++} dépendante, se fixe à l'actine F et crée une coupure engendrant la dislocation du filament. Elle reste fixée à l'extrémité plus, évitant ainsi la repolymérisation rapide.

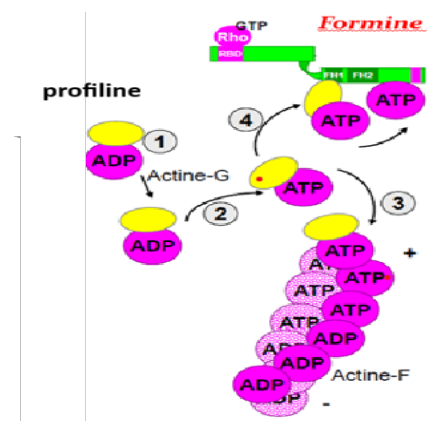


Fig.06 : Double action de la profiline. 1-Liaison à l'actineG-ADP.2- Échange ADP/ATP. 3-polymerisation. 4-Le complexe profiline-Actine-G-ATP active la formine par son domaine FHL. La formine activée permet la polymérisation d'un autre filament. Ceci permet la formation de faisceaux parallèles.

-Les Protéines d'attache à la Membrane cytoplasmique : comme la *Dystrophine* dans le muscle, Équivalent de la spectrine, attachant le réseau d'actine qui se trouve sous la membrane cytoplasmique à un complexe protéique intégré à la membrane.

-Les Protéines qui permettent l'assemblage des filaments: se sont des protéines de pontage ou réticulation (réseau), permettent l'assemblage des filaments d'actine en structures organisées dans le cytoplasme. L'assemblage par une Liaison latérale entraîne la formation d'un réseau de filaments parallèles : les protéines d'assemblages impliqués sont : la *Fimbrine* , l'*Alpha-actinine* et la *villine*. Assemblage En réseau par la *filamine*, donnant un aspect de Gel pouvant se modifier lorsque le réseau n'est plus présent. (fig.07)

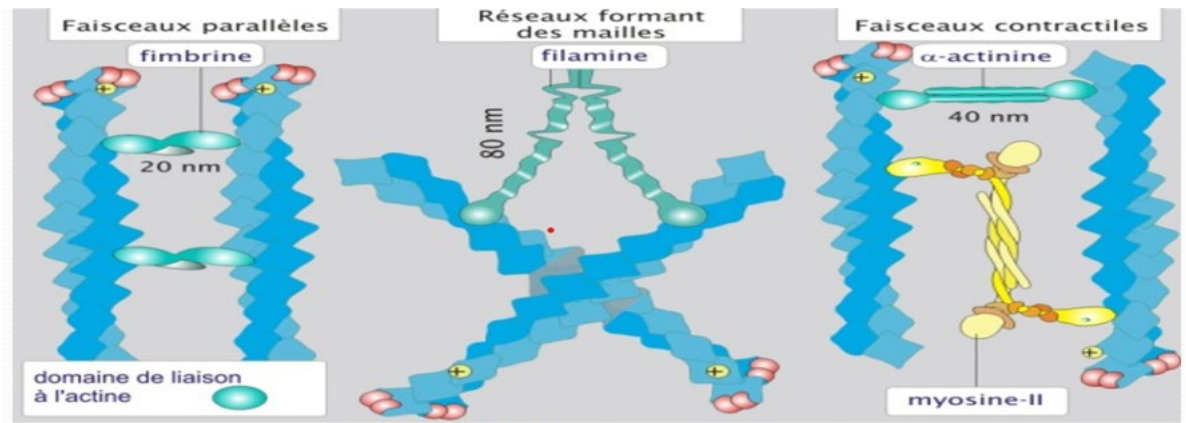


Figure.07 : Assemblage des filaments d'actine. a gauche, faisceaux parallèles, serres des filipodes des fibroblastes (*fimbrine*) et dans les microvillosités (*villine*). Au milieu, réseaux de mailles lâche (*filamine*), étendu dans le cytoplasme ou formant les lamellipodes, le cotex cellulaire. A droite, faisceaux contractiles (*alpha-actinine*), forme d'assemblage retrouve dans les structures : sarcomère, dans les ceintures d'adhérence (Zonula adherens), l'anneau contractile mitotique de cytodiérèse et les fibres de tension ou stress.

2.1.2 Les microfilaments épais de myosine

Les microfilaments épais de myosine (10 à 15 nm de diamètre) sont formés de protéines contractiles en forme de bâtonnets, nous avons plusieurs isoformes, deux types de myosines sont présentes dans la plupart des cellules non musculaires ; la myosine de type 1 monomérique formée d'une seule tête globulaire et la myosine type 2, également présente dans les cellules musculaires, formée de deux têtes globulaires. La myosine de type 1 est impliquée dans le transport vésiculaire, la myosine2 participe à la formation des fibres de stress (faisceaux contractiles), la mobilité et la migration cellulaire.

2.2 Les microtubules

2.2.1 Structure

Les microtubules sont présents chez tous les eucaryotes à l'exception des érythrocytes. Ils sont abondants dans les cellules nerveuses (représentent 10-20 % des protéines totales). Ce sont des tubes creux de 24nm - 25nm de diamètre, dont la longueur va de 200nm à 25 µM, constitués de 13 profilements de tubuline. Chaque molécule de tubuline étant un hétéro dimère (α , β) chaque profilement est formé par la polymérisation de dimères de protéines tubulines. Les profilements sont disposés coté à coté au tour d'un cœur central creux donnant à la structure la forme tubulaire caractéristique. (fig.08)

- Les Monomères s'assemblent pour former un Dimère, liant un GTP, que seul la tubuline Beta peut hydrolyser.
- Les dimères s'associent pour constituer des profilements polarisés. La polarisation se fait également en présence de GTP.
- 13 profilements s'associent avec décalage pour former le Tubule de ~25nm de diamètre

La demi-vie moyenne d'un microtubule varie de 20 secondes à 10 minutes dans une cellule animale selon qu'elle est en division ou non. Les extrémités de microtubules proches du centre de nucléation sont désignées « - », celles qui en sont éloignées « + ».

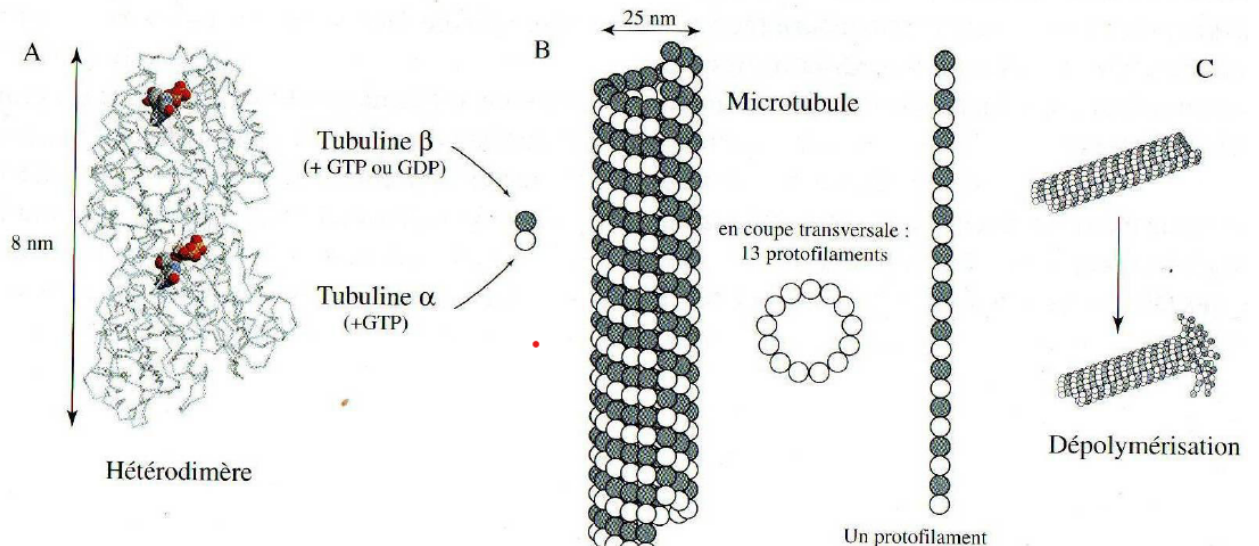


Fig. 08 : Structure d'un microtubule.

2.2.2 Organisation

Les microtubules s'organisent grâce aux Centres Organisateurs de Microtubules (M-TOC) dont le principal est le centrosome. Les microtubules labiles naissent à partir du centrosome, leur extrémité (-) à proximité du centrosome et s'orientent vers la périphérie, donc leur extrémité (+) est dirigée vers la membrane cytoplasmique. L'organisation des microtubules dans la cellule animale se fait selon le type de cellule spécialisée :

-Dans les cellules épithéliales, Les M-TOC seront disposés du côté de la membrane Apicale et donc l'extrémité (-) sera à côté de la membrane apicale et l'extrémité (+) va plonger dans le cytoplasme.

-Dans le neurone, il y a deux types de prolongement : l'axone et les dendrites.

- Dans l'axone les microtubules sont organisés avec l'extrémité (+) vers la terminaison axonique
- Dans les dendrites, il y a les deux orientations possibles.

2.2.3 Protéines associées

Les MTs sont associés à des protéines (MAP= microtubule associated proteins), certaines d'entre elles ont un rôle dans la stabilisation des MT, les autres sont spécialisées dans le mouvement des vésicules et des organites le long des MTs. Elles se fixent à la tubuline par un domaine, et l'autre domaine peut accrocher une vésicule, ou permettre la liaison à d'autres microtubules ou filaments intermédiaire du cytosquelette.

La principale protéine de stabilisation est la protéine TAU (tubulin-associated-unit) de faible poids moléculaire compris entre 20 et 60 KDa.

Les microtubules forment des rails sur lesquels sont transportés différents types d'éléments cellulaires ou cargots (vésicules, organites, ARN) grâce à des protéines motrices associées. Ce sont des ATPases : les Kinésines qui transportent vers l'extrémité (+) située du côté de la membrane plasmique et les Dynéines vers l'extrémité (-) orientée vers le centre cellulaire.

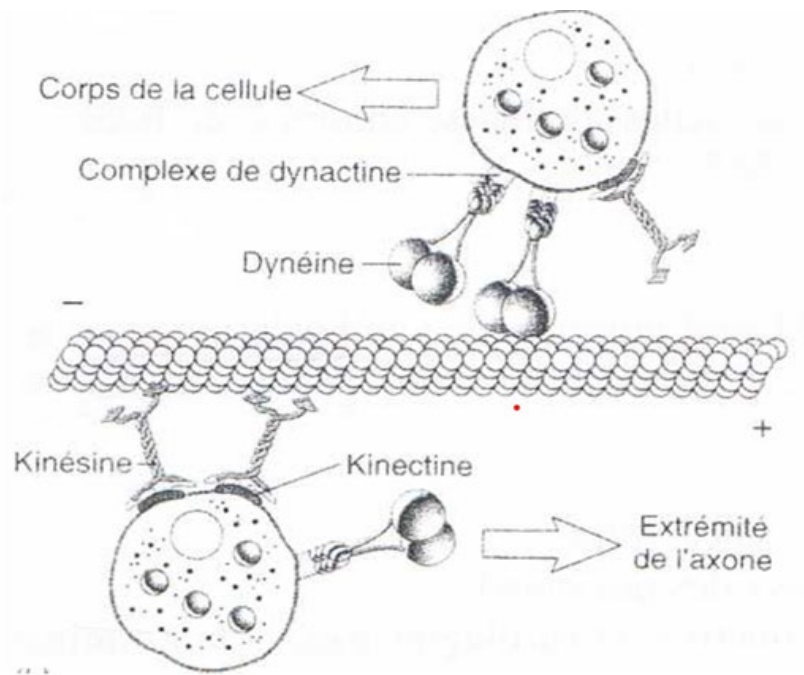


Fig. 09 : les deux protéines motrices kinésines et dynéines associées à un microtubule. En haut, une vésicule est transportée par la dynéine activée vers l'extrémité (-) du microtubule. Interagit avec la membrane vésiculaire par la dynactine. En bas, une vésicule est transportée dans le sens opposé, extrémité (+) par la kinésine. Interagit avec la membrane vésiculaire par la kinectine.

2.2.4 Les structures stables formées par les microtubules

Les microtubules forment des structures stables, qui deviennent des structures permanentes dans la cellule. Ces structures résistent aux conditions de température.

2.2.4.1 Centrosome

Le centrosome est composé de deux centrioles (le Diplosome), plus le matériel péricentriolaire. Le centriole correspond à un petit cylindre de 0,2 microns de diamètre sur 0.5 microns de longueur. Les deux centrioles dans une cellule qui n'est pas en division seront disposés perpendiculairement l'un par rapport à l'autre, solidarisés par des liens protéiques. Chaque centriole comporte 9 triplets de microtubules, et aucun microtubule central (disposition 9+0).

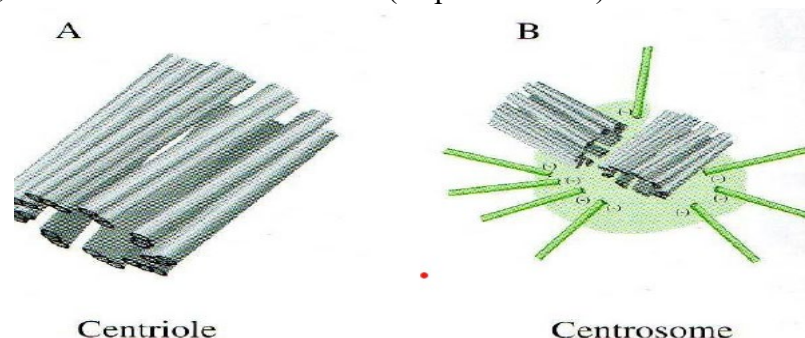


Fig. 10 : organisation des microtubules dans le centrosome (MTOC= centre organisateur des microtubules)

2.2.4.2 Cils et flagelles

Beaucoup d'organismes unicellulaires eucaryotes (règne des protistes) se propulsent dans l'eau au moyen de cils ou de flagelles. Ce sont des expansions de la membrane plasmique contenant un axonème dont l'organisation est la même dans les cils et flagelles. L'axonème est constitué de neuf

doublets de microtubules périphériques et un doublet central entouré par un manchon protéique (disposition 9+2) chaque doublet périphérique est formé de microtubule A et B.

2.2.4.3 Corpuscule basal ou cinétosome

Il se trouve à la base des cils et flagelles, constitué de neuf triplets de microtubules qui forment un cylindre creux. Il est ancré à la membrane plasmique par des fibres de transition qui séparent le cil ou le flagelle du reste du cytoplasme. Le corpuscule constitue le centre organisateur des cils et flagelles.

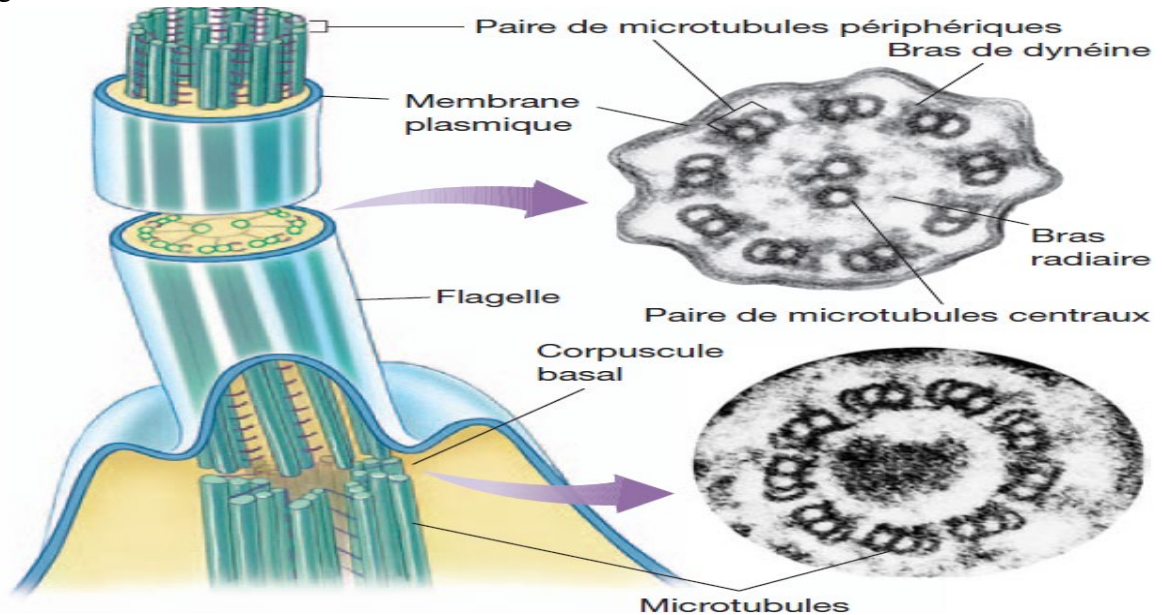


Fig.11 : ultrastructure du flagelle.

2.3 Les filaments intermédiaires

2.3.1 Ultrastructure = Les protéines fibreuses des filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires sont les composants les plus stables du cytosquelette des cellules animales, même en présence de haute concentration en sels et en détergents, indiquant que leurs sous-unités protéiques sont associées à travers des interactions **ioniques et hydrophobes**. Leur diamètre va de 8 à 12 nm. Ils sont constitués de protéines fibreuses résistantes, entrelacées selon un système d'imbrication particulier. Ce sont des fibres souples et flexibles, concentrées autour du noyau et irradiant vers la périphérie (fig. 12).

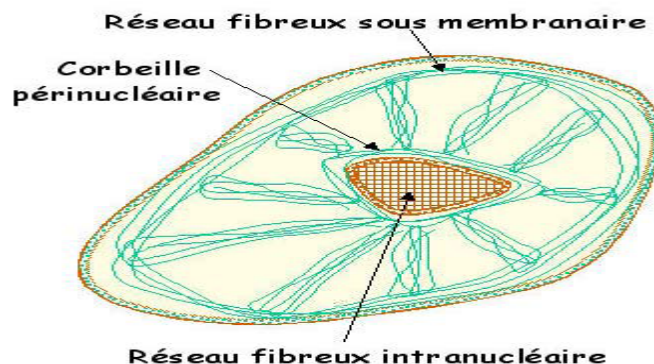


Fig. 12 : organisation des filaments intermédiaires dans la cellule animale

Les filaments intermédiaires des cellules animales des mammifères et des oiseaux , sont regroupés en cinq classes ou types ;

- Les classes I et II (type acide ou type basique) : les **kératines** exprimées dans les différents épithéliums, peau, cheveux et ongles.
- La classe III dans les cellules d'origine mésenchymateuse : **desmine** dans les muscles, **GFAP** dans les astrocytes du tissu nerveux et **vimentine** dans les fibroblastes, l'endothélium et les leucocytes.
- La classe IV : neurofilaments dans les neurones.
- La classe V comprend la lamine

2.3.1.1 Les Lamines

Forment un réseau à la périphérie du noyau (Lamina localisée sous la membrane interne du noyau) des cellules eucaryotes, elles ont un rôle de soutien de l'enveloppe nucléaire et un point d'attache à la chromatine dense. Au moment de la division cellulaire le réseau de lamines est désassemblé (par phosphorylation) et l'enveloppe nucléaire fragmentée en vésicules.

2.3.1.2. Les kératines

La cytokératine (alpha kératine) est présente chez les mammifères et L'homme, la beta kératine, présente uniquement chez les oiseaux et reptiles. Ces protéines sont spécifiques des cellules épithéliales (épiderme, cheveux, et ongles), elles forment un réseau qui s'ancre dans le desmosome et l'hémidesmosome. (Fig.13). Ce réseau de kératine est en continuité avec les cellules voisines, elles participent à la résistance aux forces de traction.

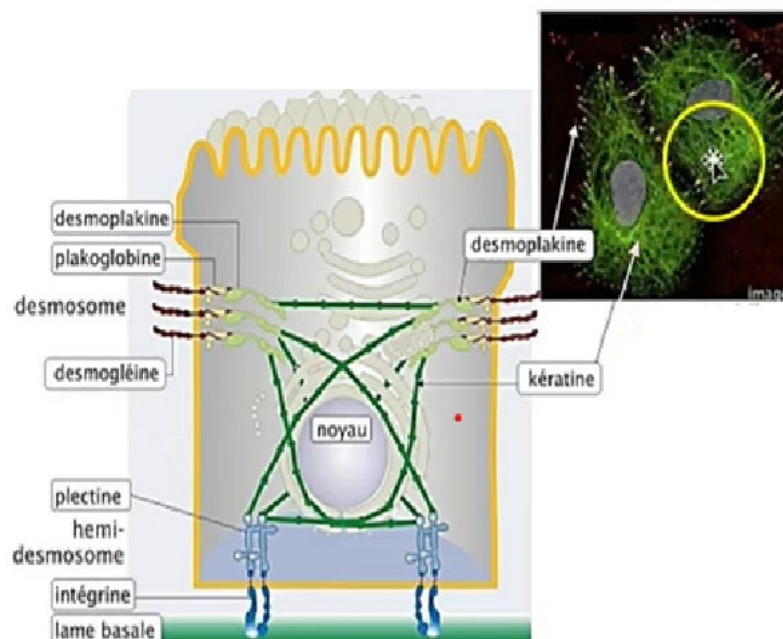


Figure 13 : les FIs dans la cellule épithéliale. Les filaments de kératine forment des points d'attache solides au niveau des desmosomes dans la partie apicale (lien entre deux cellules) et hémidesmosomes dans la partie basale de la cellule (lien avec la lame basale).

2.3.1.3. Vimentine

Protéine fibreuse spécifique des cellules conjonctives et cartilagineuses, elle se trouve dans l'hyaloplasme ou elle assure l'ancrage des organelles.

2.3.1.4. Desmine

Elle est spécifique des cellules musculaires, elle consolide les myofibrilles et confère au muscle son aspect strié en microscopie photonique.

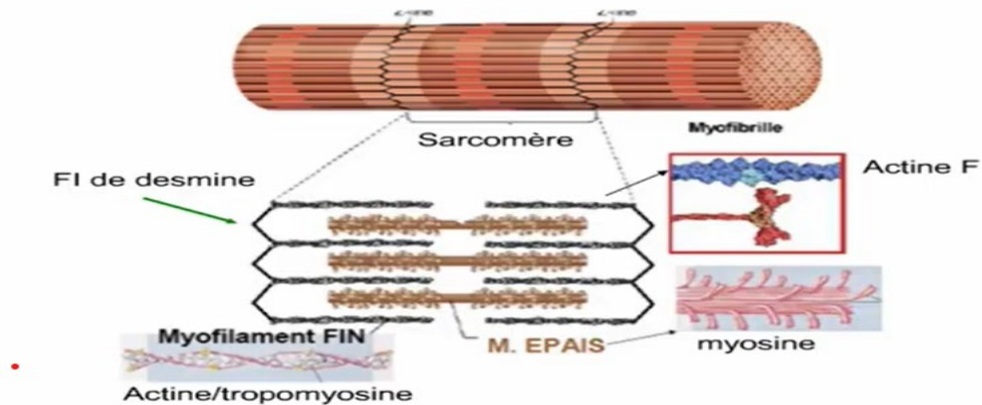


Fig.14 : Rôle de la desmine dans l'intégrité du sarcomère (cellule musculaire squelettique et cardiaque). Les filaments de desmine relient les filaments d'actine aux deux extrémités du sarcomère, formant les striations visibles sur les myofibrilles au microscope optique.

2.3.1.5. Protéines des neurofilaments : sont des protéines spécifiques des neurones (axone et dendrites). Elles participent avec les microtubules à la formation des prolongements cytoplasmiques au niveau du neurone.

2.3.2 Biogenèse des filaments intermédiaires

Les monomères de protéines filamenteuses sont des protéines hélicoïdales, présentant une extrémité N, une autre C terminale et une tige en hélice α (très conservée), ils vont s'assembler (autoassemblage sans apport d'énergie) pour former des dimères parallèles (les extrémités N et C terminales vont se correspondre). Deux dimères vont s'assembler en tétramère de manière antiparallèle. Les tétramères vont s'assembler bout à bout avec l'extrémité C terminale face à l'extrémité N terminale pour former un protofilament. 8 protofilaments par autoassemblage constituent un filament intermédiaire non polarisé.

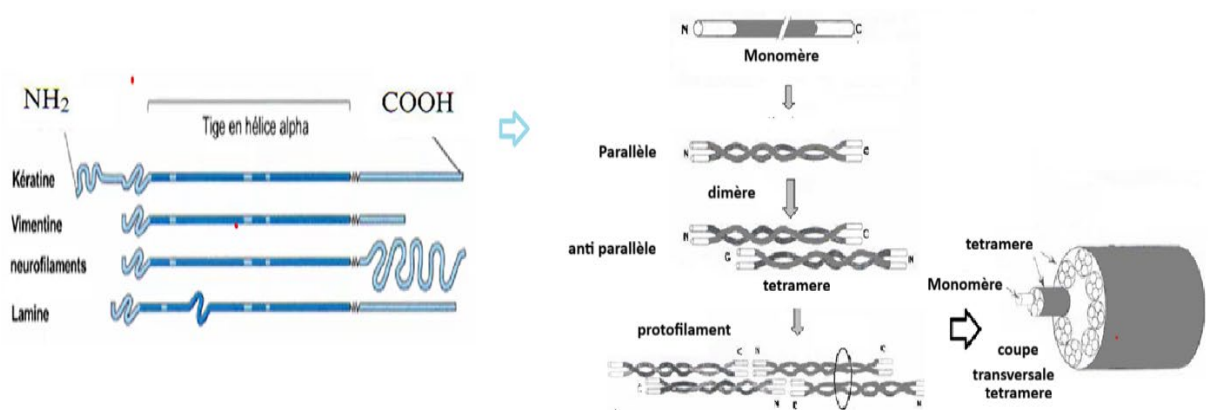


Figure 14 : biogenèse du filament intermédiaire. Le monomère du FI présente une hélice de structure et taille similaire dans les cinq classes. l'extrémité NH₂ est également de la même taille pour les trois protéines ; vimentine, neurofilaments et lamine. La coupe transversale d'un

FI, montre que l'assemblage de 8 tétramères aboutit à la formation de d'un FI. Un FI est l'assemblage de 8 protofilaments .

3. Les fonctions du cytosquelette

Le rôle de tous les constituants du cytosquelette est le maintien de la forme cellulaire. Les microtubules résistent à la compression et les micro filaments ainsi que les filaments intermédiaires supportent la tension.

3.1 Les microfilaments

Les microfilaments interviennent dans la structure de la cellule (microvillosités, ceinture d'adhérence), le transport des vésicules (exocytose), la cytodierèse (anneau contractile) et mouvement cellulaire (lamellipodes, pseudopodes) .

3.1.1 Déplacement cellulaire

Les MF d'actine jouent un rôle dans le déplacement des cellules exemple : l'amibe, les leucocytes. Le réseau d'actine périphérique sous-membranaire (cortex cellulaire) sert d'appui à la polymérisation de nouveaux filaments qui repoussent la membrane, formant ainsi progressivement le lamellipode et pseudopodes. (Fig. 15)

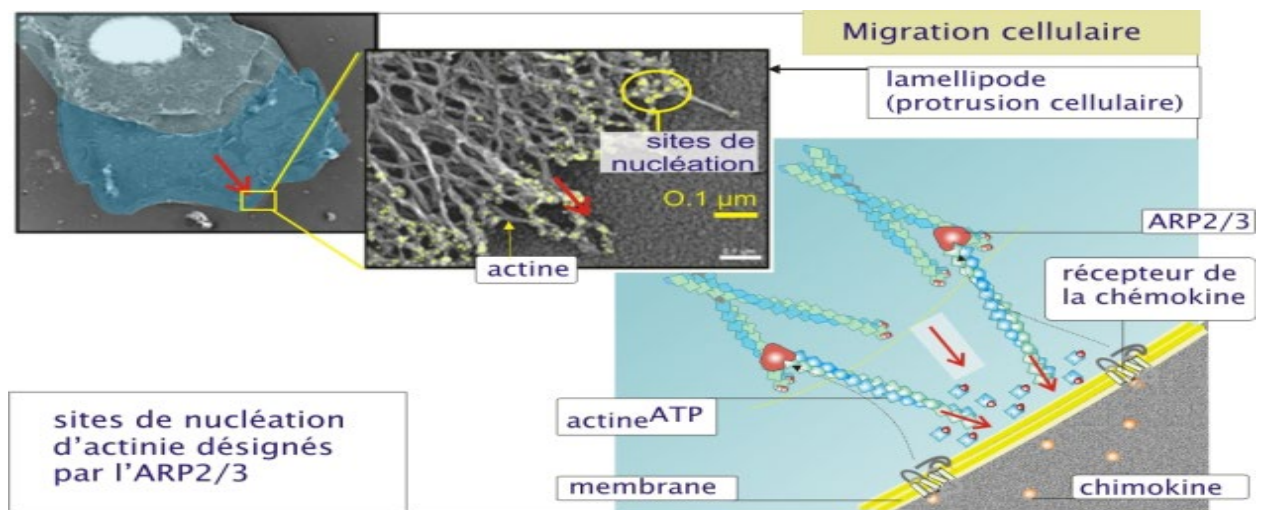


Fig.15 : Polymérisation de l'actine en un réseau de maille sous la membrane plasmique formant une protrusion cellulaire. La polymérisation est activée suite à une signalisation par des chimiokines, ce qui permet la formation de lamellipodes ou pseudopodes, et migration par exemple des globules blancs vers le site de l'inflammation.

3.1.2 formation de podosome

Le cytosquelette d'actine joue également un rôle dans la dégradation de la matrice extracellulaire. Il s'agit d'un processus essentiel du remodelage tissulaire combinant migration cellulaire et digestion matricielle. Le processus est également responsable de la diffusion indésirable des cellules cancéreuses. Dans le contexte physiologique, on peut citer le remodelage de l'os par les ostéoclastes, la réparation des tissus endommagés par les macrophages ou le processus d'angiogenèse dans lequel les cellules endothéliales envahissent de nouveaux territoires pour les vasculariser. Les structures d'actine impliquées dans ces processus sont appelées podosomes (fig.16)

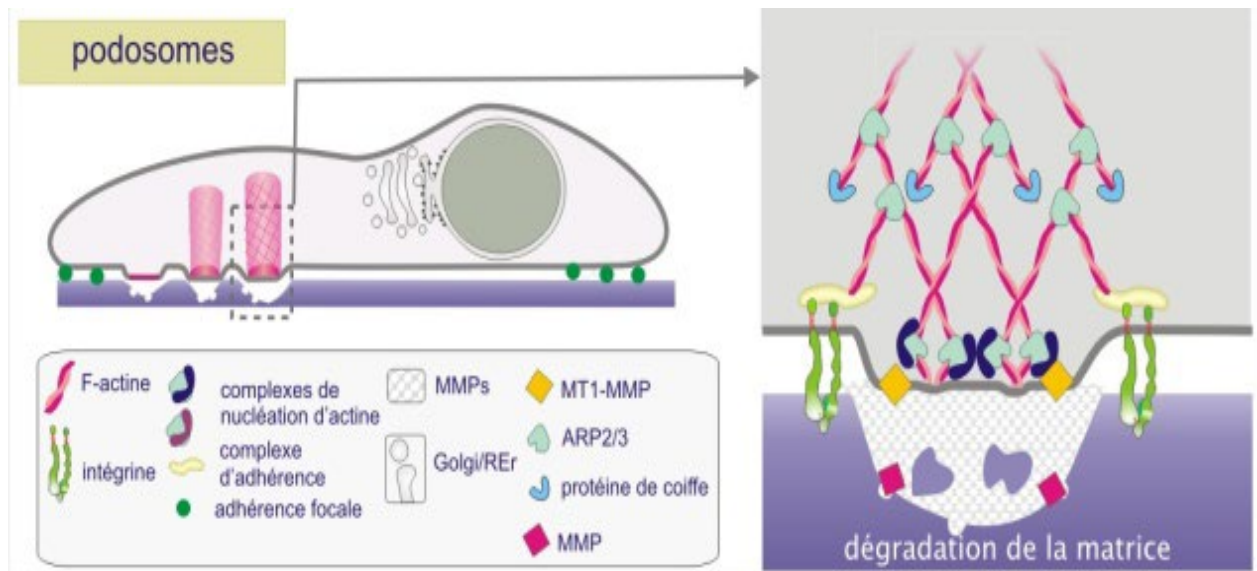


Fig. 16 : *structure et rôle du podosome . Structure cylindrique (cylindre en rose perpendiculaire à la MP)forme par la polymérisation de l'actine sous la membrane plasmique, active les métalloprotéinases (MMPs) enzymes impliqués dans la dégradation de la matrice extracellulaire.*

3.1.3 Formation des microvillosités et zonula adherens

Les microvillosités sont des extensions de l'actine sous la membrane apicale des entérocytes, formant la bordure en brosse. Elles ont pour rôle, d'augmenter la surface apicale (surface d'absorption des nutriments) dans le tube digestif. Chaque microvillosité contient des microfilaments d'actine parallèles, ancrés à la membrane plasmique par l'intermédiaire d'un complexe de protéines d'ancrage (myosine I-calmoduline). Les filaments d'actine de la microvillosité sont reliés entre eux par des ponts protéiques constitués de villine, fimbrine ou fascine. (fig. 17)

Les MFs d'actine forment également la ceinture d'adhérence ou zonula adherens . Les microfilaments sont assemblés en faisceaux contractiles, lâches, reliés par les protéines de pontage, la myosine 2 et l'alpha actinine. La ceinture d'adhérence permet a l'épithélium intestinal de résister aux différentes forces mécaniques. (fig. 18)

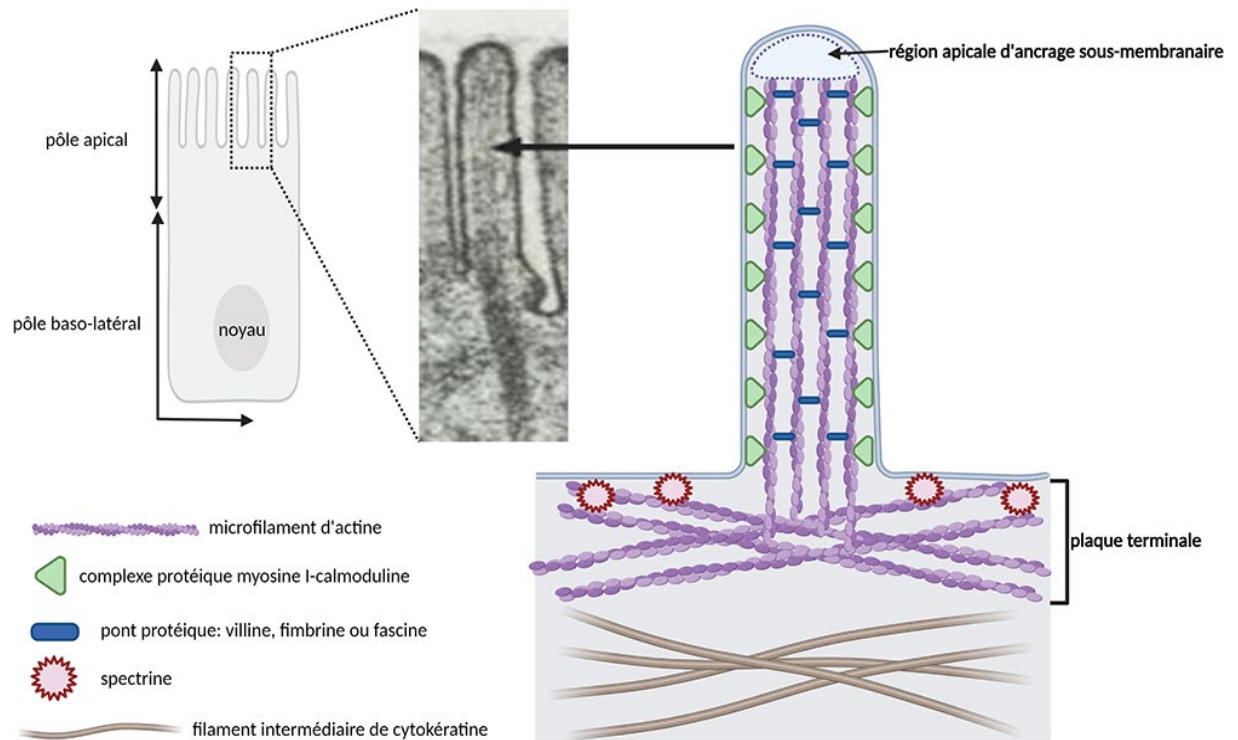


Fig. 17 : Structure d'une microvillosité constituant la bordure en brosse. Elle est formée par deux types d'actine : corticale, réseau de MFs entrecroisés sous la membrane apicale, à partir duquel s'étendent des faisceaux de MFs, reliés par des protéines de réticulation ; les fimbrines.

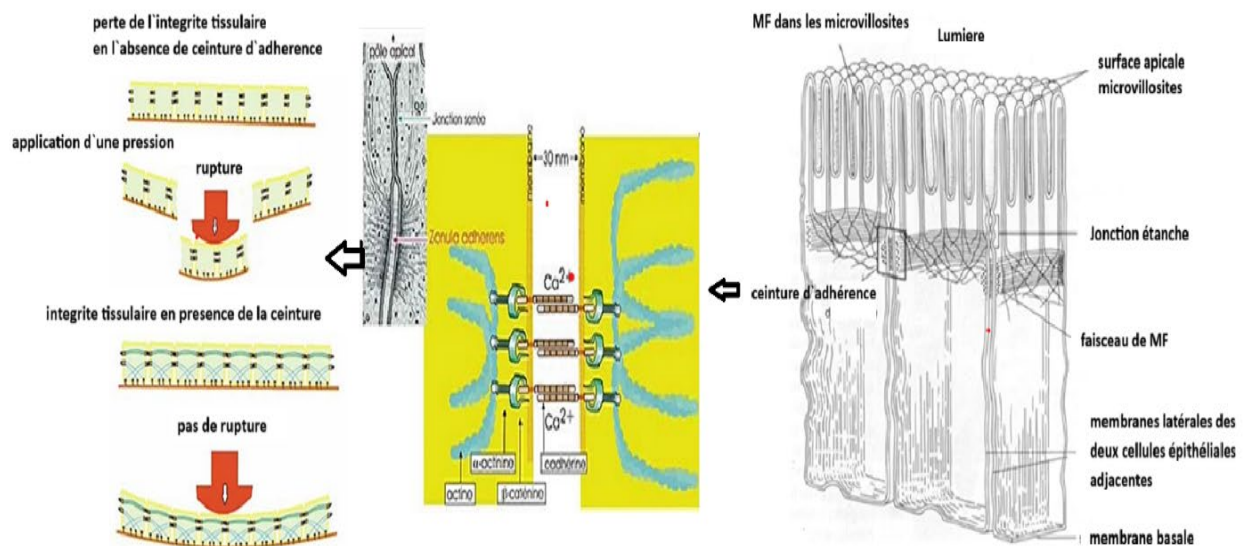


Fig. 18 : Rôle des MFs dans la ceinture d'adhérence. À droite, une représentation schématique montrant la localisation de la zonula adherens. Au milieu, zoom sur la zonula, mettant en évidence l'interaction entre les MFs et les molécules d'adhésion cellulaires les cadhérines. À gauche, mise en évidence du rôle de la ceinture d'adhérence.

3.2 Les microtubules

3.2.1 Rôle dans les déplacements à l'intérieur de la cellule

Les microtubules sont considérés comme des rails le long desquelles vont se déplacer des éléments grâce à des moteurs moléculaires à ATP (dynéine, kinésine) ; transports des vésicules d'endocytose et exocytose, des macromolécules et des virus vers le centre de la cellule par un transport rétrograde, vers le noyau. Les microtubules ont également un rôle dans la formation de structures stables, les centrioles, les cils et flagelles et les cils.

3.2.2 Rôle dans la mitose

La Dépolymérisation assure la migration des chromosomes au cours de la division. Les microtubules forment le fuseau achromatique ou mitotique. Pendant la métaphase, les microtubules s'attachent aux kinétochores et les alignent sur la **plaque équatoriale**, s'en suit la formation du fuseau achromatique . A l'anaphase, les microtubules dépolymérisent, se raccourcissent et tirent les chromatides vers les deux pôles. (fig. 19)

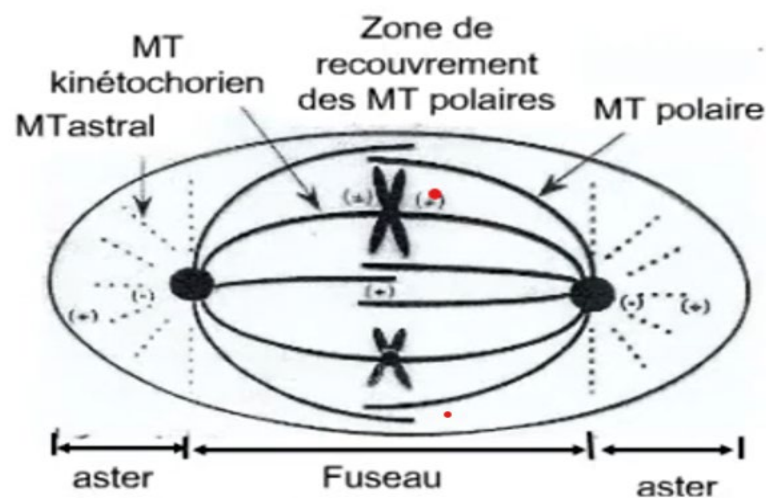


Figure 19 : organisation des microtubules dans le fuseau mitotique au cours de la division cellulaire, après duplication du centrosome, a la métaphase, les microtubules polaires polymérisent et repoussent les deux pôles de la cellule, les microtubules astraux tractent les pôles pour les éloigner l'un de l'autre , puis les chromatides sont transportés grâce aux microtubules kinétochoriens.

3.3 Les filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires forment de nombreuses de jonctions, dans les cellules épithéliales (Desmosome, hémidesmosome spécifique aux cellules épithéliales, **revoir la fig13**). La disparition de ces jonctions affecte directement l'intégrité des tissus. (fig. 20)

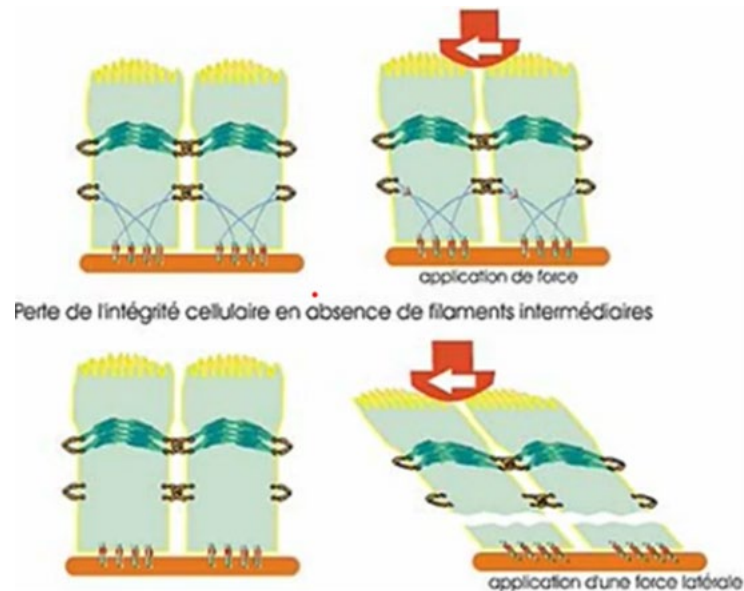


Fig.20 : Rôle des FIs dans l'intégrité des tissus épithéliales. L'application d'une force latérale, en absence des Fis provoque la rupture des cellules.

4. Les substances constituant un "poison" pour le cytosquelette

Ce sont des substances secrétées par certaines plantes, moisissures et champignons, qui agissent sur les filaments d'actine et les microtubules nous avons :

-**La cytochalasine** (alcaloïdes) substance extraite de certaines moisissures, bloque l'assemblage des filaments d'actine. Se fixe sur l'extrémité (+) et bloque la polymérisation.

-**La phalloïdine** *inhibe* la dépolymérisation des filaments d'actine.

- **La colchicine** (substance extraite de la colchique) est un inhibiteur de l'assemblage des microtubules. Elle bloque donc la mitose et est utilisée comme antimitotique (substance anticancéreuse).

-Le **Nocodazole** *inhibe* également l'assemblage des MT.

B/ La matrice extracellulaire

1. Organisation générale de la matrice extracellulaire (MEC)

Les cellules animales des organismes pluricellulaires sont entourées d'une matrice extracellulaire composée majoritairement de glycoprotéines. Le collagène est le composant le plus abondant de la MEC , il forme des fibres rigides qui traversent un réseau de protéoglycanes, un autre composant de la matrice. D'autres glycoprotéines, les fibronectines concourent à fixer les cellules à la matrice, les fibronectines et d'autres protéines de la MEC se lient aux intégrines, des récepteurs protéiques spécifiques enchâssés dans la membrane plasmique. Les intégrines sont en contact direct avec le cytosquelette d'actine.

Les protéoglycanes et les glycoprotéines non fibrillaires , avec l'eau et les ions , forment une substance de consistance semi fluide, appelée la **substance fondamentale**. En microscopie optique, elle présente un aspect, gel , homogène et remplit les espaces entre les fibres et les cellules. Les composants de la MEC avec les fibroblastes constituent le tissu conjonctif, qui est directement au contact de la lame basale des épithéliums .

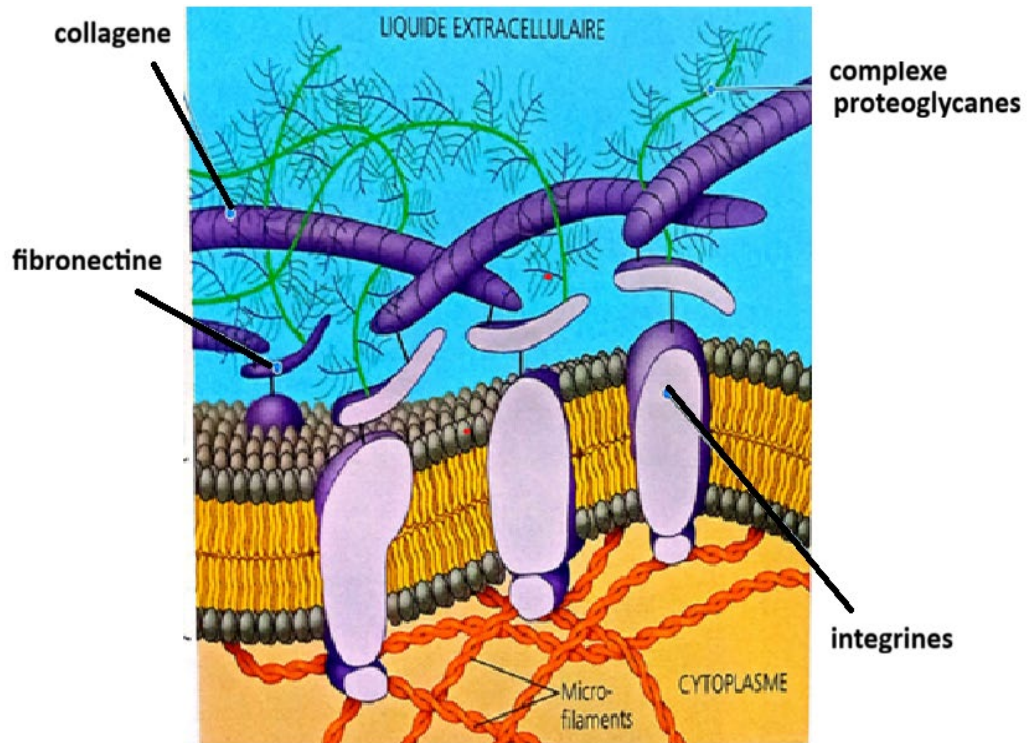


Fig.01 : Organisation structurale de la MEC de toutes les cellules animales. Des fibres de collagènes épaisses (en mauve) traversent les complexes de protéoglycanes. Chaque complexe comprend des protéoglycanes liés à une longue molécule de polysaccharides. Les fibronectines ancrent la matrice aux intégrines enchâssées dans la membrane plasmique.

2. Ultrastructure

2.1 Les protéines fibreuses

Les protéines fibreuses de la MEC peuvent être groupées selon leur fonction en deux catégories :

- Les protéines de **structure** : le collagène, l'élastine
- Les **protéines d'adhésion** de la **MEC** à la membrane plasmique : fibronectine, laminine

2.1.1 Le collagène

Le collagène représente 25% des protéines totales. Plusieurs gènes codent pour différents types de collagène (I à XIX). Les types les plus connus sont : type I, II, III et IV (voir tableau 01). Le collagène I est le plus abondant, le collagène IV spécifique à la lame basale n'est pas fibrillaire (en réseau).

Tableau 01 : les cinq types de collagène (*I, II, III et IV*) dans la cellule animale. (d'après Dr Belarbi-Amar N, Université d'Oran 1, Faculté de Médecine, Département de Médecine)

Type	superstructure	localisation	Rôle	synthèse
I	Fibres épaisses	Peau, tendons, os	Résistance à la traction	Fibroblastes C cartilagineuses ostéoblastes
II	Fibres minces	Cartilage, humeur vitrée	Résistance à la pression intermittente	Fibroblastes C cartilagineuses
III	Fibres de réticuline	Organes hématopoïétiques	Charpente	Fibroblastes
		vaisseaux ; Foie, poumons		
IV	Ne forme pas de fibres	Membranes basales	Support	C épithéliales C endothéliales

Les fibres I, II, III et IV, s'organisent de façon différente dans les tissus : entrelacées dans la peau pour résister aux tensions extérieures ; parallèles dans les tendons ; superposées en couches ordonnées dans les os et la cornée.

Le collagène une glycoprotéine de structure hélicoïdale rigide, Inextensible et résiste à la traction. L'unité élémentaire de la fibrille est le tropocollagène qui est une triple hélice de 3 chaînes polypeptidiques glycosylées ou chaînes α . il est riche en glycine, proline, hydroxylysine et hydroxyproline .un deficit en hydroxyproline est responsable d'un défaut de synthèse de collagène .

Les fibres de collagène sont visibles au microscope optique après colorations (le safran le colore en jaune, le trichrome de Masson en vert ou en bleu, le rouge Sirius en rouge). Au microscope électronique, la fibrille de collagène (d'un diamètre de 5 μm) présente une striation qui résulte du fait que les molécules de tropocollagène sont disposées bout à bout, parallèles les unes aux autres, liées par des liaisons hydrogène et présentent des zones de chevauchement (1/4 de la longueur) (fig. .02).

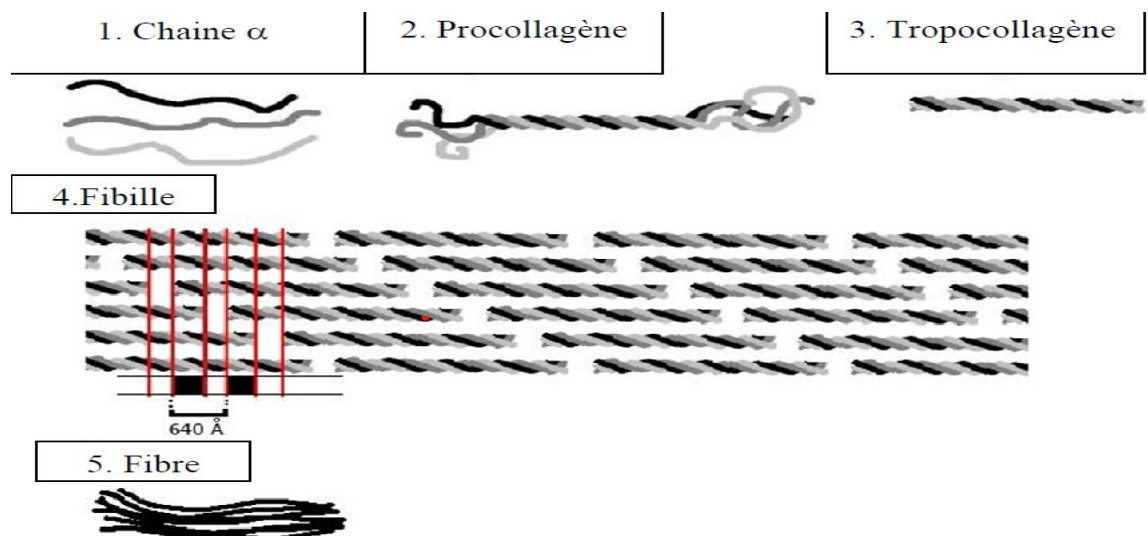


Fig.02 : Ultrastructure du collagène fibrillaire. 1Tropocolagene (300nm) , 1fibrille (1 μm), 1 fibre (10 μm)

2.1.2 L'élastine

Secrétées par les fibroblastes, très présentes dans la peau, les ligaments et les poumons. Ce sont des protéines non glycosylées, très hydrophobes, riche en proline et glycine. Elles s'assemblent en filaments et des feuillettes dans lesquels elles sont reliées par des liaisons transversales par des glycoprotéines, les fibrillines. Les molécules d'élastine peuvent s'allonger ou se rétrécir formant ainsi un réseau élastique. (fig.03)

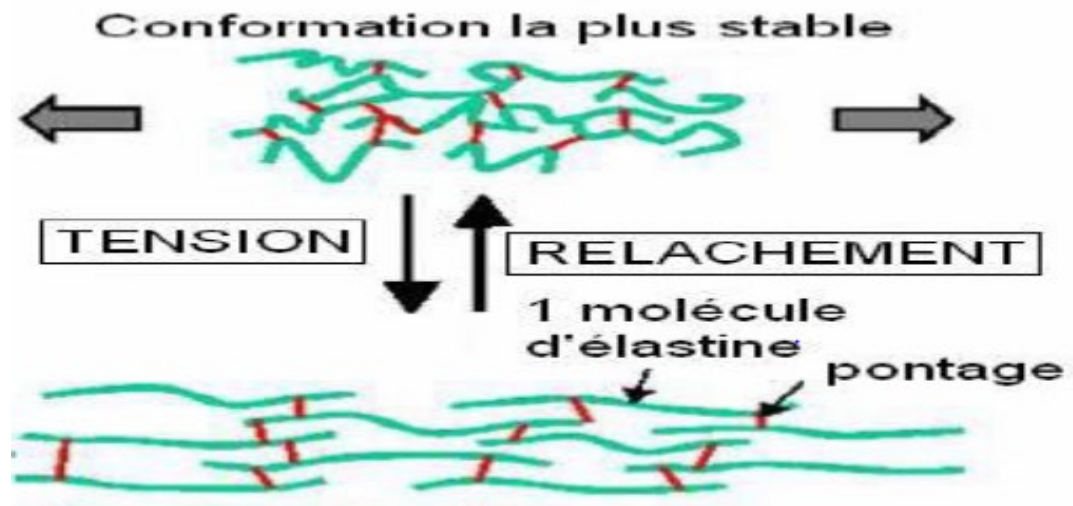


Fig.03 : les différents états conformationnels des fibres élastiques (en vert) composées par l'élastine. Le pontage est assuré par des glycoprotéines de fibrilline (en rouge).

2.1.3 La Fibronectine

C'est une Glycoprotéine volumineuse formant des fibrilles, très insolubles, constituant une partie de la matrice extracellulaire, se présente sous forme d'un dimère composé de 2 sous unités identiques (2500 acides aminés chacun), reliées par une paire de ponts disulfure S-S. Elle possède des sites liaisons particuliers : 2 avec le collagène ; 2 avec les protéoglycanes et 2 avec les membranes des fibroblastes : les intégrines.

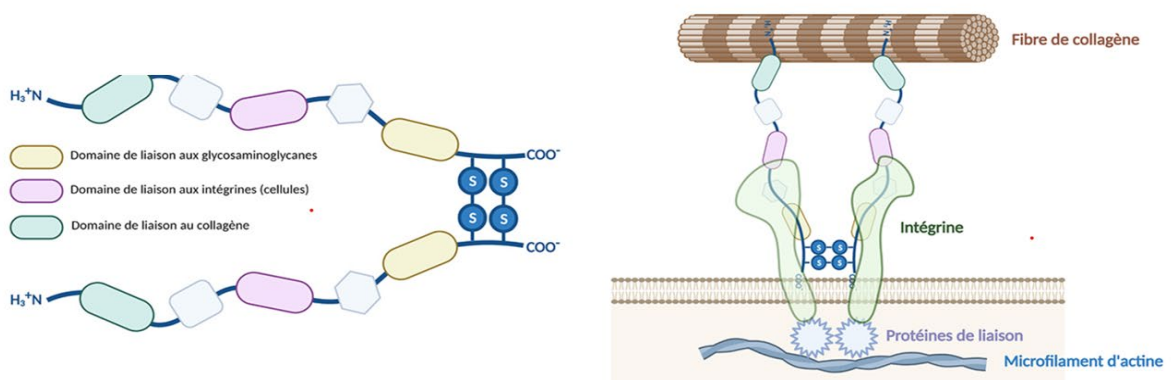


Fig.04 : rôle de la fibronectine dans l'organisation de la MEC. A gauche le dimère de fibronectine montrant les sites de liaisons. A droite lien entre la fibre de collagène, la fibronectine et l'intégrine.

2.1.4 La laminine

Glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales, constituant majeur de toutes les lames basales. Se lie à la fois aux cellules épithéliales et au collagène de type IV, présent dans la lame basale .

Les laminines sont des hétérotrimères de grande taille (400-1000 kDa) constituées de l'assemblage de trois chaînes polypeptidiques, α , β et γ . Ces trois sous-unités , sont reliées entre elles par des ponts disulfures donnant à la molécule une forme de croix asymétrique. (fig.05)

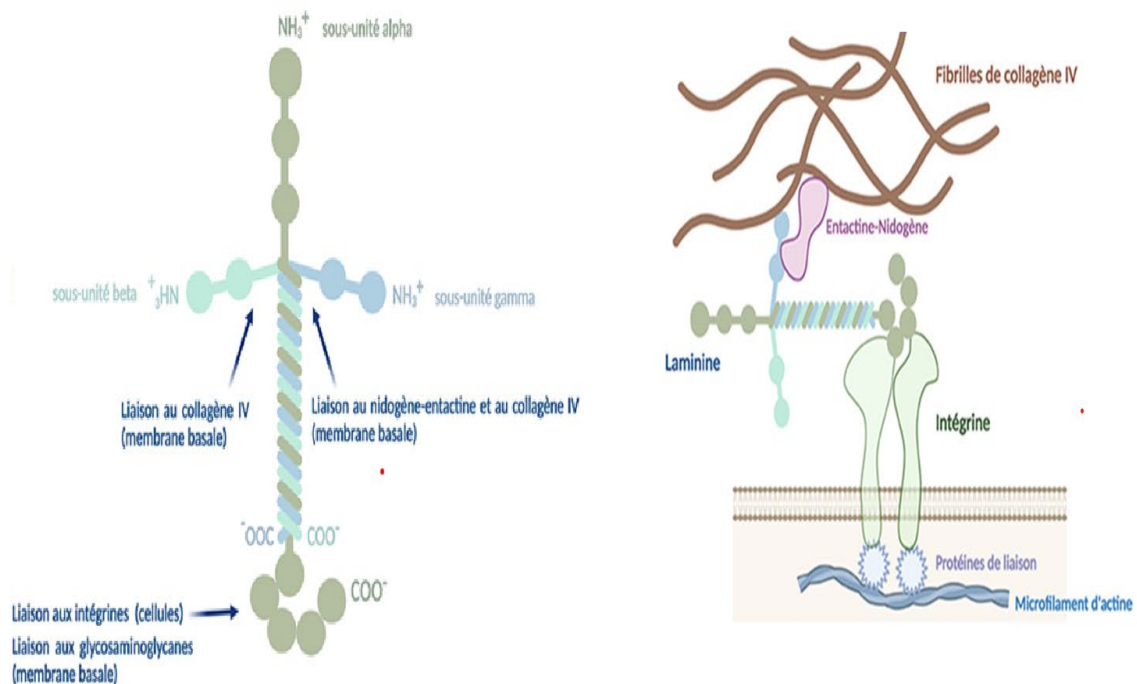


Fig.05 : Localisation de la laminine dans la MEC. A gauche structure en croix de la laminine montrant les différents sites de liaison sur la molécule. à droite, lien entre la laminine, collagène de type IV, intégrine et cytosquelette d'actine.

2.2 Les polysaccharides et les protéoglycanes

2.2.1 Les glycosaminoglycanes

Se sont de longues chaînes de **polysaccharides** non ramifiés, composés d'unités disaccharidiques répétitives, reliés à une protéine pour former des protéoglycanes. L'un des deux résidus glucidiques est toujours un glucide aminé (N-acétylglucosamine ou N-acétyl galactosamine). On distingue 4 groupes de **GAG** :

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

Les GAG possèdent une forte charge négative qui attire fortement les cations tels que le Na^+ ce qui provoque l'absorption de grandes quantités d'eau dans la MEC. 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 la MEC fournissant un support mécanique aux tissus et permettent la diffusion rapide des molécules hydrosolubles et la migration des cellules.

L'acide hyaluronique est le plus abondant des GAGs, 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.

2.2.2 Les protéoglycanes

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

jouent un rôle dans la liaison des cellules à la MEC et dans la disposition des macromolécules de la matrice, sécrétées par les cellules.

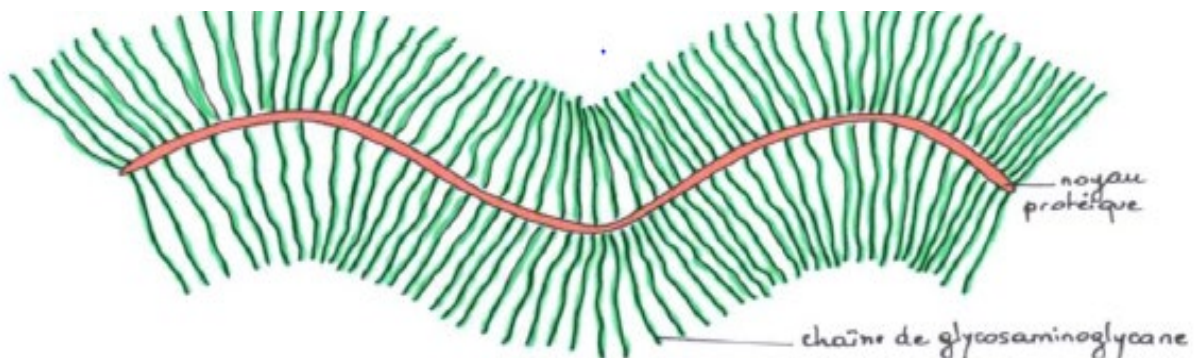


Fig.06 : Représentation schématique d'un protéoglycane.

2.3 La lame basale

couche mince (épaisseur varie entre 60-100 nm) et continue spécialisée, qui sépare le tissu épithélial du tissu conjonctif. 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**. (fig.07)

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.

(fig.08)

La lame basale a plusieurs fonctions :

- substrat pour la migration cellulaire.
- rôle de filtre en contrôlant l'apport des molécules à partir des vaisseaux.
- Contrôle la division des cellules de la souche interne des épithéliums stratifiés.
- Les cellules cancéreuses traversent les lames basales lors de leur migration : c'est la métastase.

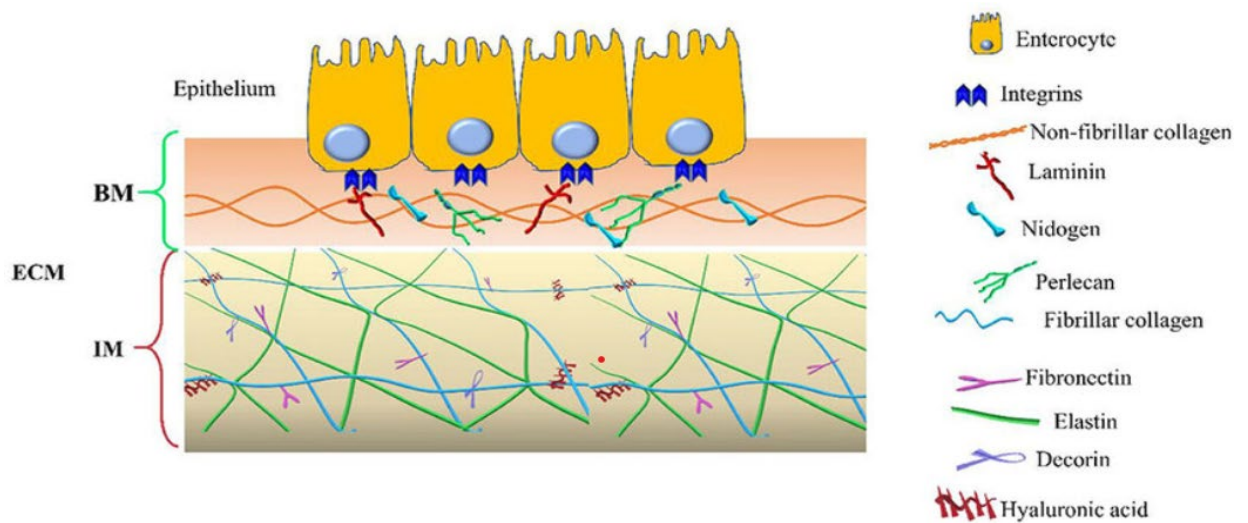


Fig07 : composition de la MEC des cellules épithéliales ,

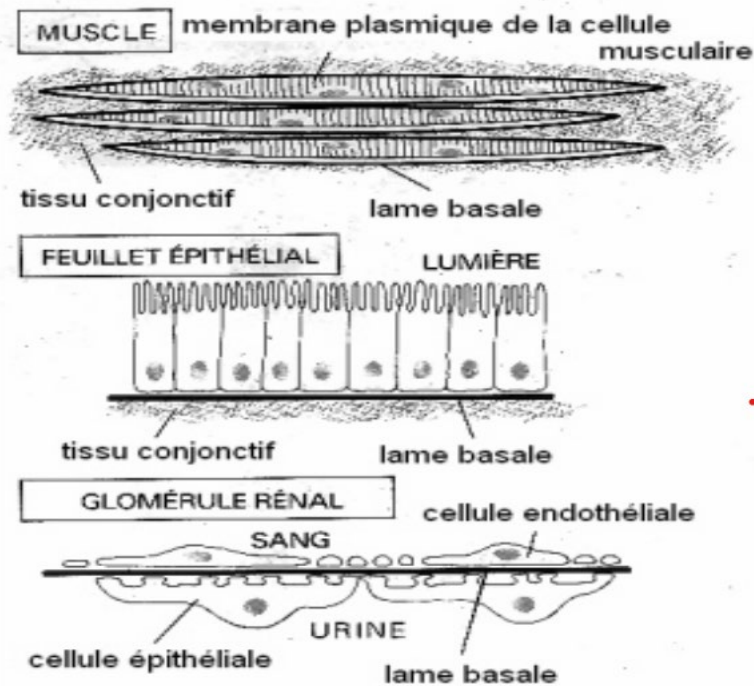


Fig.08 : Disposition de la lame basale dans la MEC des cellules épithéliales .

3. interaction de la MEC avec le cytosquelette

3.2 interactions MEC – membrane plasmique

En communiquant avec le cytoplasme au moyen des intégrines, la MEC peut influencer le comportement de la cellule. Les intégrines sont une famille de protéines transmembranaires constituées de deux sous-unités, α et β , elles reconnaissent des motifs spécifiques qui sont présents dans les diverses molécules de l'MEC. Par exemple, lors de migration des cellules embryonnaires, il y a concordance de l'orientation des microfilaments du cytosquelette avec les fibres de la matrice. Les intégrines lient la MEC et forment des agrégats appelés points **focaux d'adhérence**. Ces derniers servent de points d'appui à la cellule lors de ses déplacements. Ces points focaux d'adhérence sont reliés au cytosquelette d'actine qui agit sur la migration via une interaction avec la myosine-II. (Fig.09)

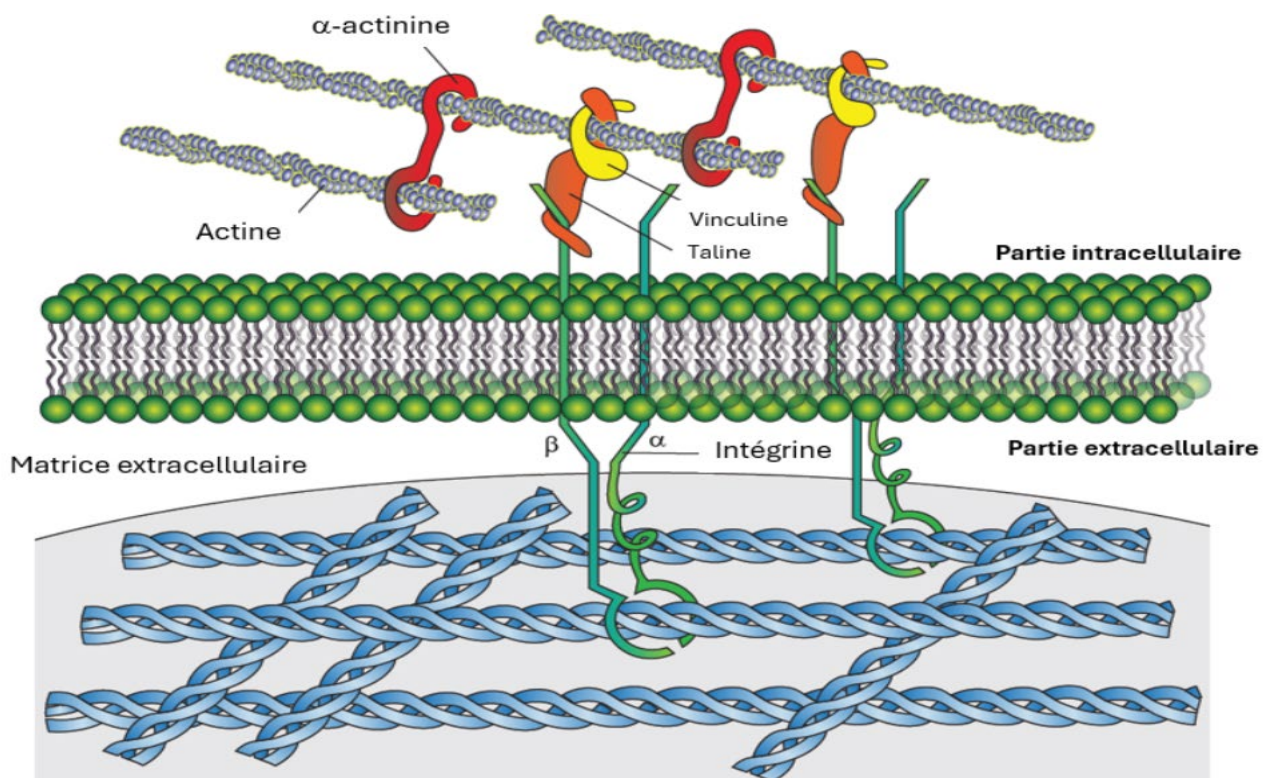


Fig.09 : interaction MEC et cytosquelette au moyen des intégrines.

Des chercheurs ont montré que la matrice extracellulaire peut modifier l'activité des gènes dans son noyau ; les changements dans la conformation des fibronectines suite à une signalisation externe, induisent une transduction du signal aux intégrines, puis au microfilaments d'actine. Une modification du cytosquelette, peut activer une cascade de réactions chimiques, jusqu'au noyau. La synthèse protéique sera modifiée ce qui donnera comme réponse une modification d'une ou des fonctions biologiques de la cellule.

3.1 interactions MEC-lame basale

Les hémidesmosomes sont présents au niveau du pôle basal et forment des jonctions avec la lame basale par interaction entre les intégrines des hémidesmosomes et les laminines de la lame basale. Ils présentent une plaque dense qui permet d'ancrer les filaments intermédiaires de cytokératine.

Ces derniers forment un réseau entre les plaques des desmosomes et hémidesmosomes permettant le maintien de la cohésion cellulaire. (fig.10)

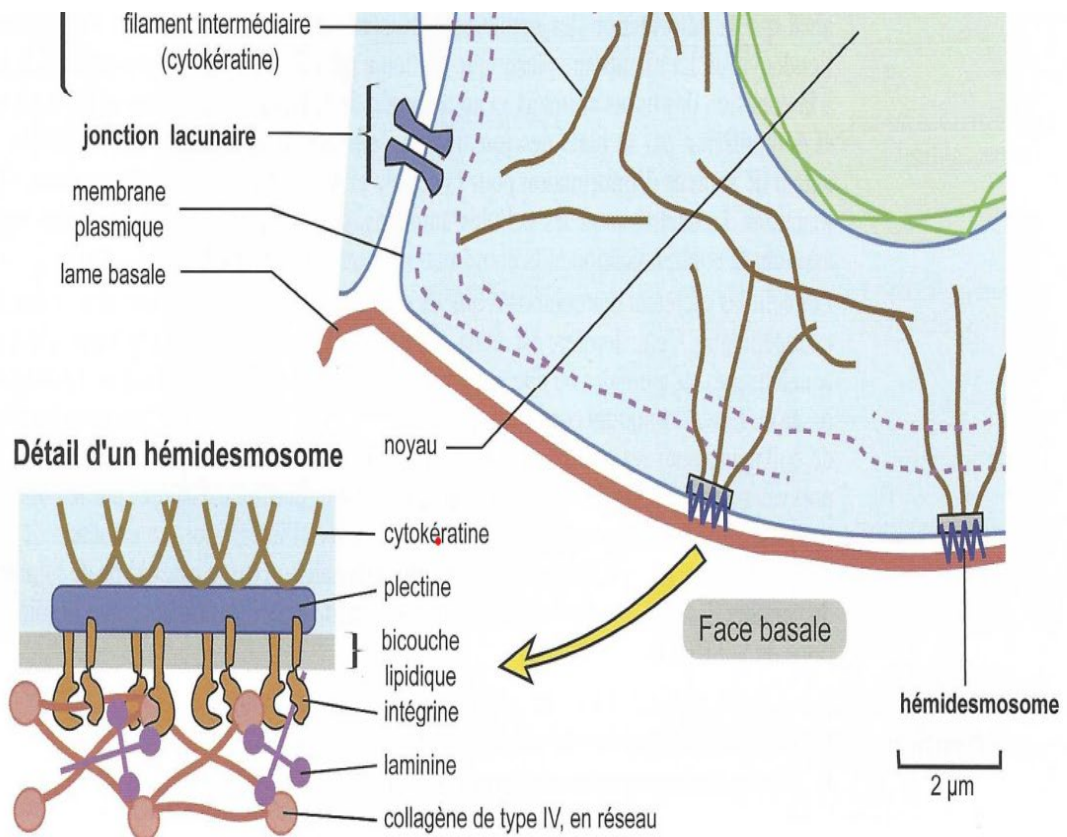


Fig.10 : matrice et cytosquelette dans une cellule animale. Interaction Hémidesmosome -lame basale.

La lame basale constitue également un lien important entre les cellules musculaires striées, elle assure l'attachement des cellules les unes aux autres et la protection mécanique du tissu musculaire (la plupart des dystrophies musculaires prennent leur origine dans des défauts de protéines dont le rôle habituel est de correctement arrimer la cellule musculaire striée squelettique à la lame basale).