

Chapitre 5 : Adh é sion et matrice extracellulaire

D é f i n i t i o n

La MEC est un ensemble des mol é cules situ ées dans le milieu extracellulaire. Elle entre en rapport avec les cellules. Elle contient des structures mol é culaires complexes qui interagissent les unes avec les autres, et qui sont utilis ées comme support par les cellules.

I. Composants de la matrice extracellulaire

2.1. Polysaccharides: ils sont r épartis en deux cat é gories

- **Les glycosaminoglycanes** sont des polym ères de disaccharides, ils sont compos é s d'unit é s disaccharidiques r é p é t ées dont un sucre amin é et sont souvent sulfat ées (chondro fine-sulfate, le dermatane-sulfate, l'h éparane-sulfate, le k ératane-sulfate) soit non sulfat é s (l'acide hyaluronique).

- **Les prot éoglycanes** sont form é s par un noyau prot é que sur lequel se lient des glycosaminoglycanes sulfat é s. Ces prot éoglycanes forment des **aggr é gats** de tr è s grande taille et ont la capacit é de fixer certaines cytokines ou facteurs de croissance.

I.2. Prot éines fibreuses

I.2.1. Prot éines de structure

* **le collag ène** : c'est la plus abondante des prot éines de l'organisme. On reconnaît actuellement plus de 20 types de mol é cules de collag ène. Le collag ène I est le plus abondamment distribu é dans les tissus conjonctifs. En microscopie électronique, les microfibrilles de collag ène I pr é sentent une striation transversale due à l'alternance de bandes sombres et claires. Ces microfibrilles se groupent pour former des fibres qui s'assemblent en faisceaux diversement orient é s dans l'espace et qui conf èrent les propri é t é s de soutien m é canique au tissu conjonctif.

Le collag ène de type II est caract éristique du tissu cartilagineux et le collag ène de type IV est essentiellement pr é sent au niveau des membranes basales. Le collag ène type III forme des fibres dites de r éticuline qui sont pr é sentes essentiellement au niveau du tissu conjonctif des organes lympho ïdes (moelle osseuse, rate, ganglions lymphatiques, thymus) et du foie.

* **Fibres élastiques** : l'élastine c'est la molécule principale des fibres élastiques qui sont présentes dans certains types de tissus conjonctifs. En MO, les fibres élastiques sont visibles sous forme d'un réseau de fines fibres allongés et anastomosés.

I.2. Protéines d'adhérence

* **Fibronectine** : La fibronectine est une protéine ubiquitaire présente sous forme soluble dans la MEC. Ces fonctions d'adhérence tiennent à ses capacités de liaisons à de nombreuses protéines de la MEC (polysaccharides et protéine de structure telle que le collagène) et aux récepteurs membranaires de la famille des intégrines.

* **Laminine** : il s'agit d'une protéine d'adhérence présente essentiellement au niveau des lames basales et qui lie certains polysaccharides tel que l'acide hyaluronique ainsi que récepteurs membranaires de la famille des intégrines.

II. Molécules d'adhérences et jonctions intercellulaires

II.1. Les molécules d'adhérence

Les molécules d'adhérence cellulaire (Cell Adhesion Molecules, CAM) sont des glycoprotéines transmembranaires qui assurent 1) la reconnaissance spécifique entre deux cellules ou entre cellules et MEC, 2) la formation de contacts stables entre deux cellules ou entre une cellule et la MEC, 3) la transmission de signaux capables de modifier le comportement de la cellule avec son environnement.

Les CAM correspondent à 4 superfamilles des glycoprotéines transmembranaires regroupées selon leurs caractéristiques structurales : les intégrines, les cadhérines, les sélécines, les immunoglobulines.

II.1.1 Les intégrines

Les intégrines sont des hétérodimères composés de deux sous-unités alpha et bêta. Elles constituent une superfamille de récepteurs de diverses molécules de la MEC. Leurs principaux ligands extra-cellulaires sont les collagènes I et IV, la laminine, la fibronectine. Les intégrines sont liées au cytosquelette et sont une des voies majeures de la transduction des signaux venus de la MEC.

II.1.2 Les cadhérines

Les cadhérines, principales protéines de l'adhérence intercellulaire sont des glycoprotéines transmembranaires calcium-dépendantes. Les cadhérines sont indispensables à la formation des complexes de jonction. La famille des cadhérines comporte une trentaine de membres identifiés, dont l'expression est spécifique de tissu. Il existe deux type de cadhérines, les cadhérines classiques, elles sont concentrées dans les jonctions adhaerens et sont associées au cytosquelette par les caténines, et les cadhérines desmosomales. Elles ne sont présentes que dans les desmosomes.

II.1.3 Les séllectines

Les séllectines sont des récepteurs d'oligosaccharides localisées à la surface des cellules du compartiment vasculaire. Cette famille est composée de 3 protéines responsables, à l'intérieur du compartiment vasculaire sanguin, des interactions adhésives entre les leucocytes et l'endothélium vasculaire ainsi qu'entre les leucocytes et les plaquettes : la **L-séllectine** (présente sur tous les leucocytes circulants), la **P-séllectine** (présente dans les plaquettes), la **E-séllectine** (présente dans les cellules endothéliales activées).

II.1.4 Les immunoglobulines

Les immunoglobulines sont impliquées dans les interactions entre les cellules immunitaires et leurs partenaires cellulaires (comme les cellules endothéliales ou les cellules présentatrices d'antigènes). Les principales immunoglobulines d'adhérence cellulaire sont la **N-CAM** (Neural-CAM), la **I-CAM** (Intercellular-CAM) et la **V-CAM** (Vascular-CAM). Qu'il s'agisse des molécules d'adhérence ou des anticorps, toutes les molécules de la superfamille des immunoglobulines sont définies par la structure particulière de leur domaine extracellulaire (boucles reliées par des ponts disulfures).

- **Rôle des protéines de la famille Rho**

La fixation d'un facteur de croissance sur son récepteur active des GTPases monomériques qui appartiennent à la famille des Rho. La forme activée des protéines Rho est liée à GTP, la forme inactivée à GDP. Ainsi, Rho-GTP intervient dans le regroupement des intégrines. Les intégrines regroupées reconnaissent la séquence RGD des fibronectines de la MEC et se lient à ces molécules, ce qui entraîne la formation de fibres du stress responsable

de la forme de la cellule et la formation de points focaux d'adhésion responsables de l'ancrage de la cellule à la matrice extracellulaire.

Rôle de la matrice extracellulaire

Les constituants de la matrice extracellulaire ont de nombreux domaines de liaison avec les cellules, facilitant l'adhésion de celles-ci et leur organisation en tissus. La matrice extracellulaire joue un rôle dans le soutien structural, l'adhérence et le mouvement de la cellule.

- La MEC assure la résistance des tissus à la compression (écrasement) et à la tension (étirement). La résistance à la tension est liée à la présence de collagènes striés.

- La MEC permet le maintien d'un environnement hydrique des cellules, les GAG assurent cette hydratation.

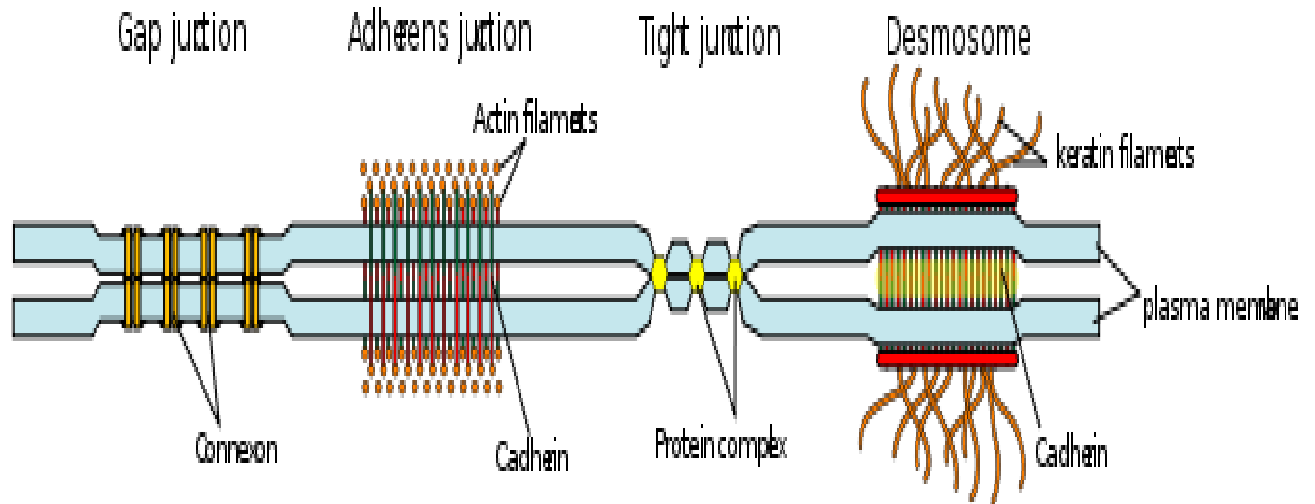
- La MEC représente un lieu de diffusion et de stockage de métabolites. Les lames basales à la base des cellules assurent une fonction de filtration des métabolites issus des faces basales de ces cellules. Compte tenu de leur fonction de remplissage des espaces intercellulaires, les matrices mésenchymateuses permettent la diffusion dans ces espaces des métabolites nécessaires aux cellules, qui leur sont amenés par les capillaires sanguins. Pour atteindre d'autres cellules, les métabolites devront traverser cette lame basale, puis diffuser au sein de la matrice mésenchymateuse.

- Les GAG semblent jouer un rôle important de stockage de facteurs de croissance.

- Il semble que la MEC soit directement impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire et le maintien de l'état différencié

II.2. Jonctions intercellulaires et jonctions cellules-matrice extracellulaire

Les **jonctions intercellulaires** sont des régions différenciées de la membrane plasmique responsable de l'adhérence intercellulaire et au niveau desquelles on distingue une concentration importante de molécules d'adhérence. Parmi elles on distingue les **jonctions serrées** (ou *Zonula Occludens*), les **jonctions intermédiaires** (ou *Zonula Adherens*), les **desmosomes**, les **jonctions communicantes** (de type nexus ou jonctions gap).



Les **jonctions cellules matrice-extracellulaire** sont des régions différenciées de la membrane plasmique responsable de l'adhérence entre les cellules et les éléments de la matrice extracellulaire. Elles sont également riches en molécules d'adhérence. Parmi elles on distingue les **h énidosomes**.

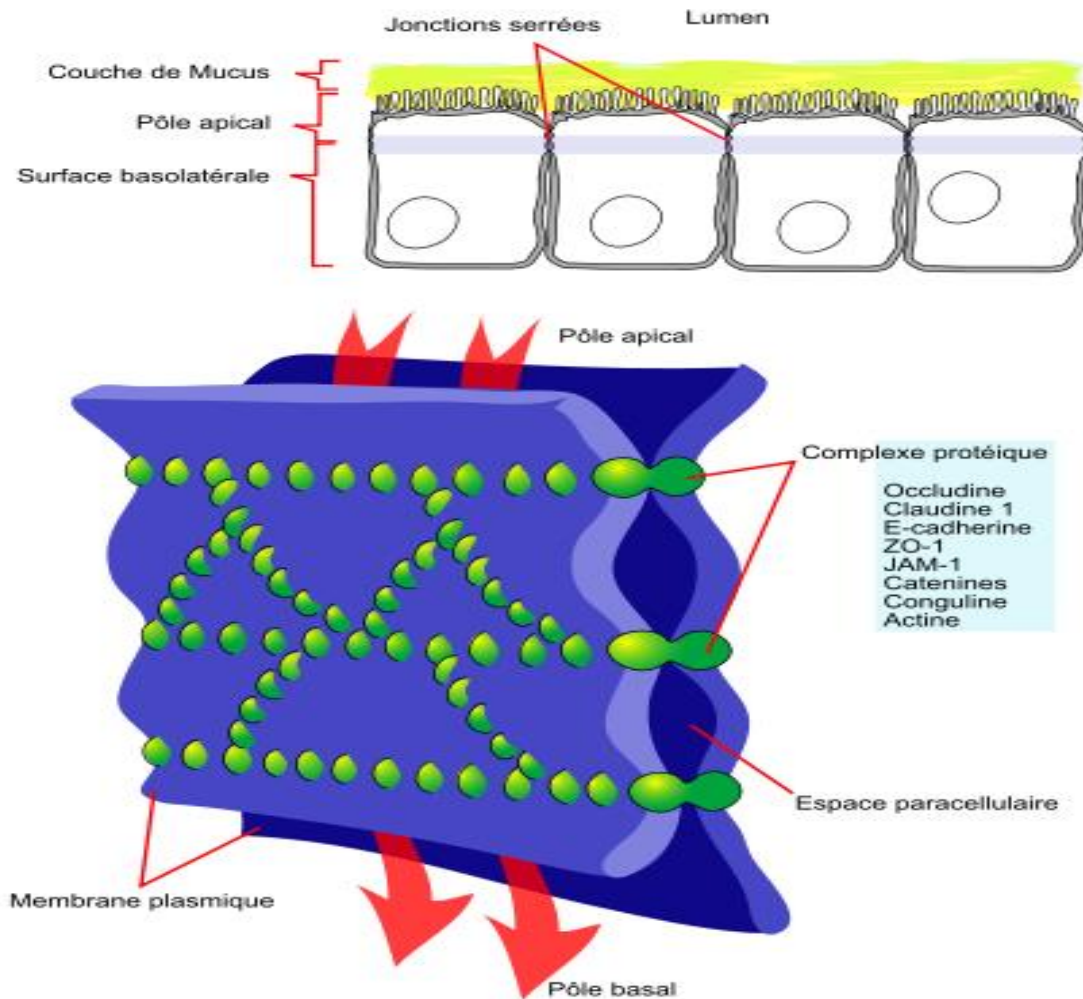
Ces jonctions sont présent chez le animaux, mais pas chez les végétaux et les bactéries qui sont uniquement liés par leurs parois. Elles permettent une solidité mécanique d'une part et une communication cellulaire d'autre part.

a) Les jonctions serrées (ou zonula-occludens)

Les zonula-occludens sont des jonctions étanches qui ceignent la cellule, d'où le terme de « zonula », au niveau du pôle apical et ceci notamment au niveau des épithéliums monocouches (endothélium et cellules polarisées par exemple au niveau des érythrocytes et hépatocytes). Elles créées des occlusions qui interdisent entièrement la diffusion latérale des protéines ; l'espace intercellulaire est totalement obturé

Elles sont composées d'**occludines** et de **claudines** qui sont des molécules calcium indépendantes et d'immunoglobulines dont les **JAM** (*Junctionnal Adhesion Molecule*).

Du côté cytoplasmique on trouve des protéines spécifiques appelées **protéines ZO** qui interagissent avec les molécules de la jonction d'une part, et permet l'ancrage des microfilaments d'actine (*cf. cytosquelette*) d'autre part, et ceci grâce à la **cinguline** qui joue le rôle d'adaptateur entre les protéines ZO et les microfilaments d'actine.

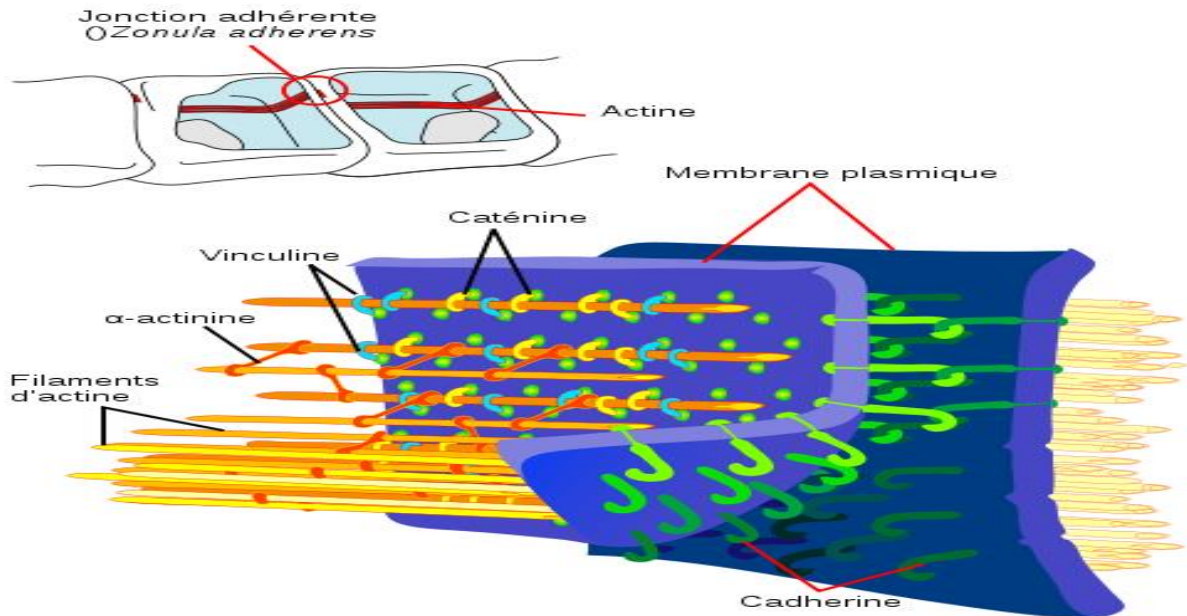


b) Les jonctions intermédiaires (ou zonula-adherens)

Les zonula-adherens sont également des jonctions qui ceinturent la cellule au niveau du pôle apicale, situées juste en dessous des zonula-occludens. Elles sont situées au niveau des cellules polarisées et laissent un espace intercellulaire plus important que les jonctions serrées.

Elles sont composées de **cadhérines** et de **nectines** qui sont des immunoglobulines spécifiques. Du côté cytoplasmique on trouve une plaque dense cytoplasmique où sont ancrées les cadhérines et les nectines :

- Les **caténines** permettent la jonction entre les microfilaments d'actines et les cadhérines.
- L'**afadine** et la **ponsine** permettent la jonction entre les microfilaments d'actines et les nectines.



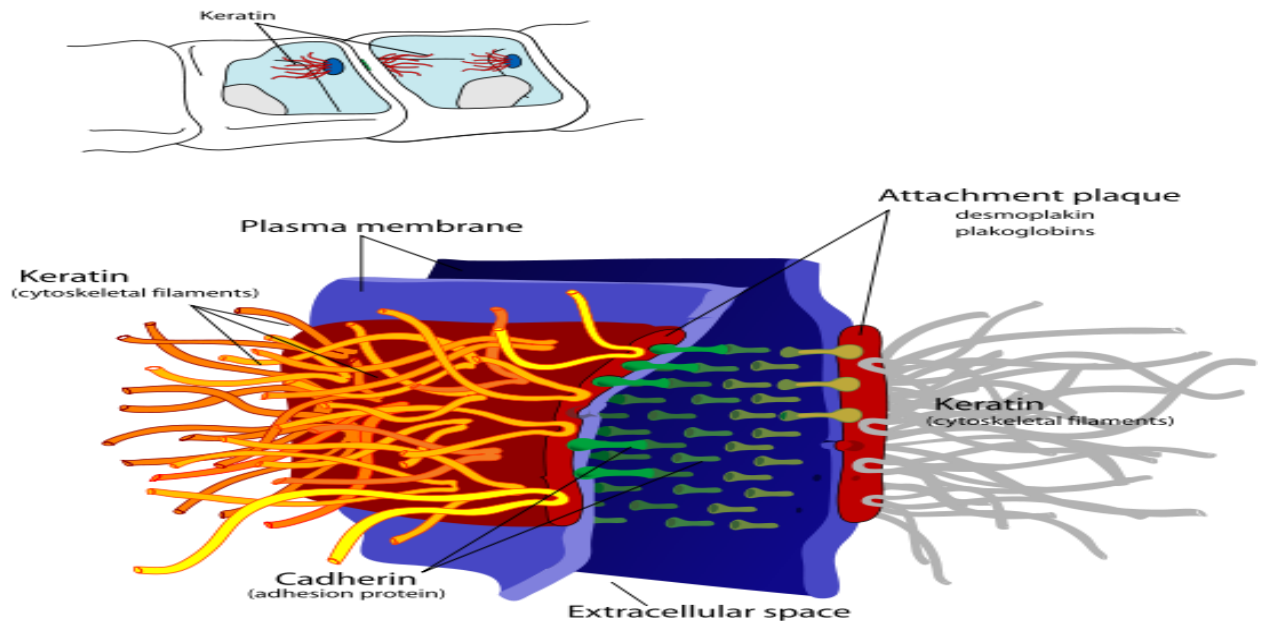
c) Les desmosomes

Les desmosomes ne sont cette fois-ci plus des zonulas, mais des **macula-adherens** qui sont des zones d'ancrage des **filaments intermédiaires** sous la forme de tâche, d'où le terme de « macula ». Ils permettent la formation de jonctions intercellulaires, contrairement aux hénidesmosomes qui créés des jonctions entre cellules et lame basale. On trouve les desmosomes principalement au niveau des épithéliums, mais pas exclusivement.

Ils sont composés de **desmocolline** et **desmoglène** qui sont des cadhérines (calcium dépendantes) spécifiques formant des interactions homophiles et hétérophiles entre elles, ainsi que des molécules de la superfamille des immunoglobulines.

La plaque dense a cette fois-ci une forme arrondie et est composé de **desmoplakine**, où se fixent les filaments intermédiaires de cytokérateine. Il est important de noter que deux molécules font office d'intermédiaire entre les molécules transmembranaires (desmocolline et desmoglène), et les molécules de la plaque dense (desmoplakine) : la **plakoglobine** et la **plakophiline**.

Les desmosomes permettent l'adhérence intercellulaire, le maintien de la forme des cellules et une résistance cytoplasmique.



d) Les h énidosomes

Les h énidosomes sont présents au niveau du p ôle basal et forment, comme dit précédemment, des jonctions avec la lame basale par interaction entre les intégrines des h énidosomes et les laminines de la lame basale.

Comme les desmosomes, les h énidosomes présentent une plaque dense qui permet d'ancrer les filaments intermédiaires de cytokeratine. Ces derniers forment un réseau entre les plaques des desmosomes et h énidosomes permettant le maintien de la coh é sion cellulaire.

e) Les jonctions communicantes de type nexus (ou jonction gap)

Au niveau des nexus on observe un espace intercellulaire de 2 à 3 nm. On les trouve au niveau des faces lat érales des cellules épith éiales et également des cellules non épith éiales (fibroblastes, cellules musculaires, cellules osseuses, neurones, etc.).

Ils sont composés de plusieurs centaines de canaux bidirectionnels par association de l'un à l'autre provenant d'une cellule et de l'autre. Chaque canal est un **connexon** form é de 6 sous-unités, dont chaque sous-unité est une **connexine** qui possède 4 segments transmembranaires. Les nexus permettent une coopération métabolique intercellulaire en fonction du gradient de concentration (ions et petites molécules) et permet ainsi le transfert d'informations (second messagers tels que l'AMP cyclique, le calcium Ca^{2+} et certains enzymes).

Ces jonctions ne sont pas exprimées de manière constitutionnelle mais possèdent des demi-vies de l'ordre de 24 heures. La régulation de la perméabilité dépend donc de la concentration des nexus qui varie selon l'activité cellulaire.

