

## **Matrice extracellulaire : collagène, élastine, intégrines ...**

La MEC est contenue dans l'espace entre les lames élastiques et entoure les CML. Elle est formée de deux compartiments de composition différente (Table 5) :

- La membrane basale qui entoure les CML.
- La matrice interstitielle qui occupe l'espace entre les cellules et leur membrane basale.

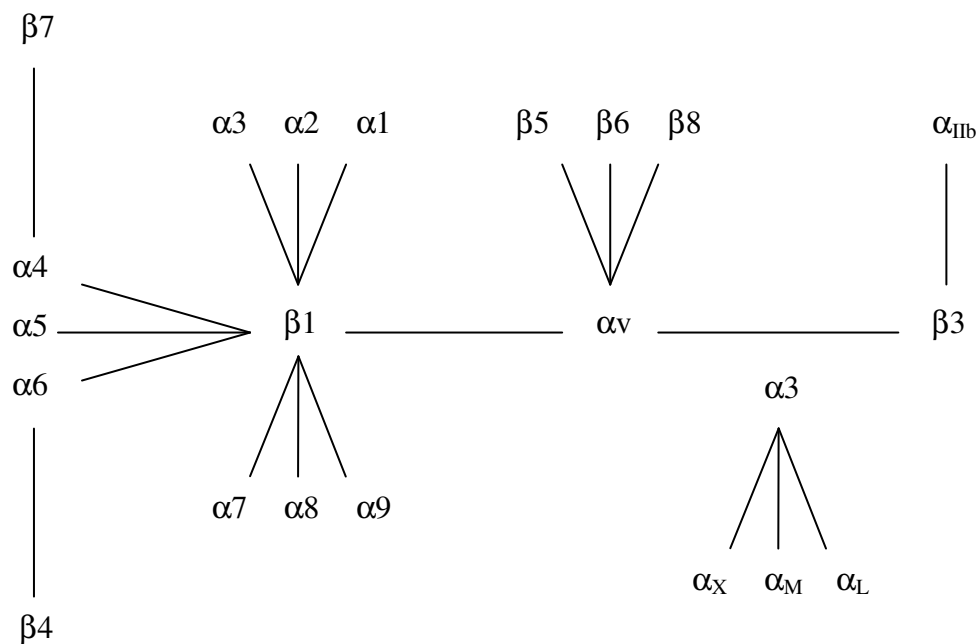
La MEC est constituée de plusieurs grandes classes de molécules : les collagènes, l'élastine, les glycoaminoglycanes, les glycoprotéines de liaison et les intégrines.

PROTEINES	COMPOSITION ET VARIANTS
<b>Membrane basale</b>	
Laminine (Burgeson et al., 1994; Timpl, 1989)	$\alpha 1\text{-}\beta 1\text{-}\gamma 1$ et $\alpha 1\text{-}\beta 2\text{-}\gamma 1$ (trimères)
Collagène IV (Hudson et al., 1993; Kern et al., 1993;	$2(\alpha 1\text{ IV}), 2(\alpha 2\text{ IV})$ (hétérodimères)
Entactine/Nidogène (Carlin et al., 1981; Timpl et al., 1983)	(monomère)
Protéoglycane : Héparane sulfate (Hayashi et al., 1992)	Core protéique + 3 héparan sulfate
<b>Matrice interstitielle</b>	
Fibronectine (Hynes et al., 1984)	(multimériques)
Vitronectine (Stockmann et al., 1993)	(monomère)
Thrombospondine (Bornstein, 1992)	(trimère)
Collagène I,III,V (Fleischmajer et al., 1997)	I : $2(\alpha 1\text{ I}), \alpha 2\text{ I}$ III : $3(\alpha 1\text{ III})$ (trimères) V : $2(\alpha 1\text{ V}), \alpha 2\text{ V}$
Elastine	(fibres)
Ténascine (Chiquet-Ehrismann et al., 1994; Chiquet-Ehrismann et al., 1991)	

**Table 5 : Composition de la MEC des CML**

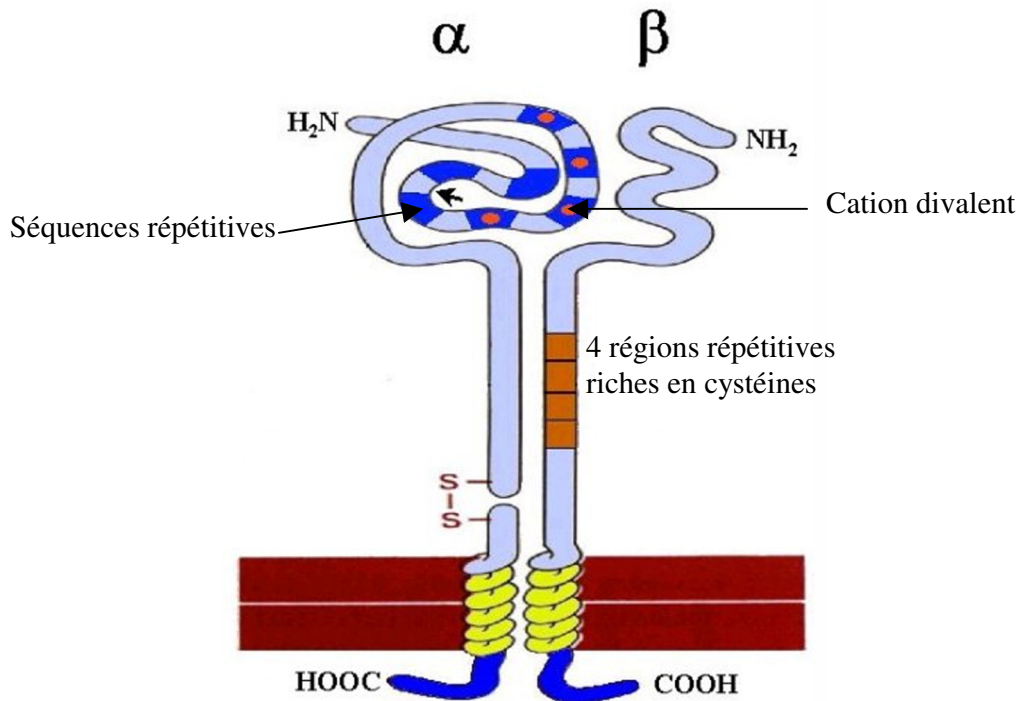
### a) Les intégrines

Les CML sont en étroite connexion avec la MEC par l'intermédiaire de protéines membranaires, les intégrines, assurant les interactions cellule-membrane basale, l'ancrage des cellules, l'intégrité du cytosquelette et la transduction du signal. La connaissance des intégrines est récente (Hynes, 1987). Ce sont des hétérodimères constitués de sous unités alpha et  $\beta$  différentes. Actuellement, 8 sous-unités  $\beta$  et 15 sous-unités  $\alpha$  ont été décrites et peuvent s'associer pour constituer une vingtaine d'hétérodimères différents représentés dans la figure 14.



**Figure 14 : Formation des différents hétérodimères d'intégrines. D'après Ruoslahti et al. (Ruoslahti et al., 1994)**

Chaque sous-unité contient un court domaine cytoplasmique, un court domaine transmembranaire, un grand domaine extracellulaire. Les sous unités  $\alpha$  contiennent une série de trois à quatre séquences répétitives fixant des cations divalents ( $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{Mg}^{++}$ ) (Fig. 15) impliqués dans la formation du complexe ternaire intégrine –ligand (Newham and Humphries, 1996).



**Figure 15 : structure des intégrines**

Les sites d'interaction intégrine – ligand sont constitués d'une courte séquence d'acides aminés. Le motif le plus répandu, le peptide RGD (Arginine –Glycine –Acide aspartique) est impliqué dans plusieurs composants de la MEC tels que la fibronectine, la vitronectine, le fibrinogène ... (Table 6). Cette différence de spécificité implique que cette séquence RGD n'est pas suffisante pour la reconnaissance. L'environnement et la conformation sont également très importants pour la présentation de ce peptide (Ruggiero et al., 1994; Ruggiero et al., 1996). D'autres séquences spécifiques ont été mises en évidence, telles que KQAGDV, LDV, KRLDGS et DGDEA (Ruoslahti et al., 1994).

Chez l'adulte les CML de la média expriment de nombreuses intégrines répertoriées dans le tableau 7.

<b>Intégrines</b>	<b>Principaux ligands</b>
$\alpha 2\beta 1$	Col I
$\alpha 3\beta 1$	Fn
$\alpha 4\beta 1$	Fn
$\alpha 5\beta 1$	Fn, L1, IG
$\alpha 8\beta 1$	Fn, Vn, Tn
$\alpha v\beta 1$	Fi, Vn, Tn, OPN
$\alpha v\beta 3$	Fi, Fn, vWf, OPN, Tn, Tsp, Thb, Lm, Fu, L1,PI
$\alpha v\beta 5$	Vn, OPN
$\alpha v\beta 6$	Fn
$\alpha v\beta 8$	Vn

**Table 6 : Intégrines impliquées dans les sites de reconnaissance RGD-dépendant.**

Abréviations : Fn : fibronectine, Vn : vitronectine, OPN : Ostéopontine, Lm : laminine, Col I : Collagène de type I, L1 : L1 cell adhesion molecule, Thb : Thrombine, Fu : Fibuline-2, PI : Perlecan, Tsp : Thrombospondin, Tn : Tenascin, vWf : Von Willebrand factor, Fi : Fibrilline, Ig : Insulin-like growth factor binding protein.

<b>Ligands</b>	<b>Intégrines</b>
Collagènes	$\alpha 1\beta 1$ , $\alpha 3\beta 1$
Fibronectine	$\alpha 1\beta 1$ , $\alpha 5\beta 1$ , $\alpha 8\beta 1$ , $\alpha v\beta 3$
Laminines	$\alpha 1\beta 1$ , $\alpha 2\beta 1$ , $\alpha 3\beta 1$
Vitronectine	$\alpha 8\beta 1$ , $\alpha v\beta 1$ , $\alpha v\beta 3$
Tenascine	$\alpha 8\beta 1$ , $\alpha 9\beta 1$
Thrombospondine	$\alpha v\beta 3$

**Table 7 : Descriptif des différentes intégrines et de leurs ligands respectifs identifiés au sein des artères**

### b) La laminine

La laminine est une glycoprotéine de la membrane basale qui joue un rôle très important dans le maintien du phénotype des CML. C'est une protéine hétérotrimérique de 820 kDa. Elle comprend 2 chaînes courtes  $\beta$  et  $\gamma$  et une chaîne longue  $\alpha$ , connectées par des ponts disulfures formant ainsi une structure en croix (figure 16). Actuellement, 8 chaînes et 7 hétérodimères ont été décrits dont l'expression est tissu spécifique (Burgeson et al., 1994; Timpl, 1989). Dans les artères, on retrouve la chaîne  $\alpha 1$  dans la membrane basale des CE et des CML et la chaîne  $\beta 2$  entourant les CML de la média.

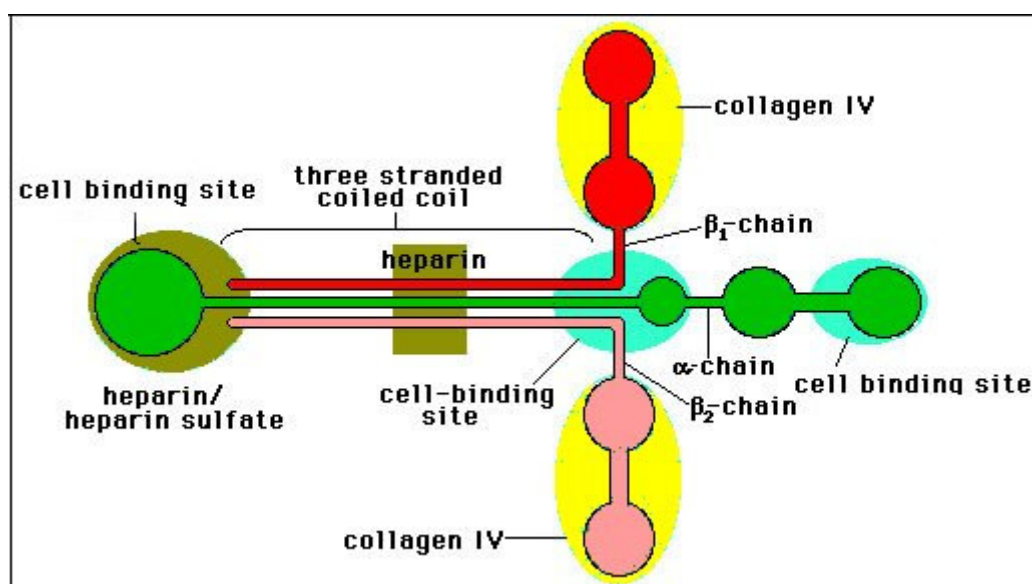


Figure 16 : Structure de la laminine

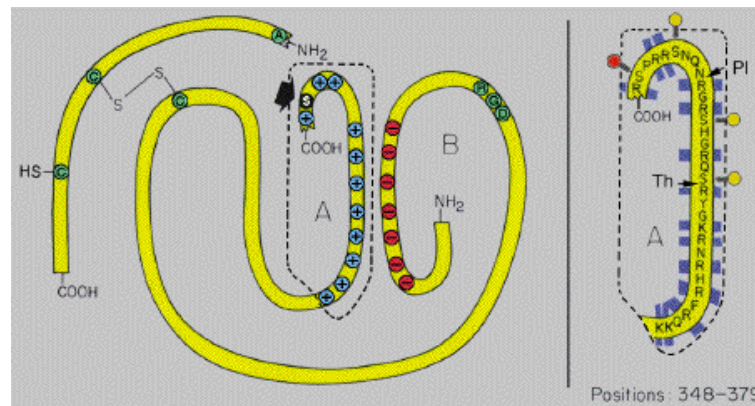
### c) L'entactine

L'entactine ou nidogène, est une protéine ubiquitaire de la lame basale. Elle possède de nombreux sites de reconnaissance pour les autres protéines matricielles (laminines, collagène IV, protéoglycanes) (Carlin et al., 1981; Timpl, 1989; Timpl et al., 1983) et est donc impliquée dans le maintien de la structure et dans l'assemblage de la matrice.

### d) La vitronectine

La vitronectine est une glycoprotéine que l'on retrouve sous deux formes : non clivée (75 kDa) ou clivée (65 kDa). Elle possède des sites de fixation pour de nombreuses espèces protéiques : constituants de la matrice (collagènes, glycoaminoglycanes), protéines de la fibrinolyse (plasminogène ...), complexes du complément. Elle a de multiples propriétés et

est impliquée dans l'adhésion cellulaire et intervient dans la différenciation et la migration cellulaire.



**Figure 17: Schéma de la vitronectine.** Côté gauche: représentation schématique de la vitronectine et du groupe d'AA basiques en C-terminal. Sont représentés les interactions entre le domaine chargé positivement (A) et le domaine N-terminal chargé négativement (B), le site RGD. Côté droit: Séquence du groupe d'AA basique en C-terminal (positions 348-379). Sont représentés les sites de clivage de la plasmine (PI) et de la thrombine (Th), ainsi que les sérines phosphorylées par la PKC (cercle jaune), et par la PKA (cercle rouge).

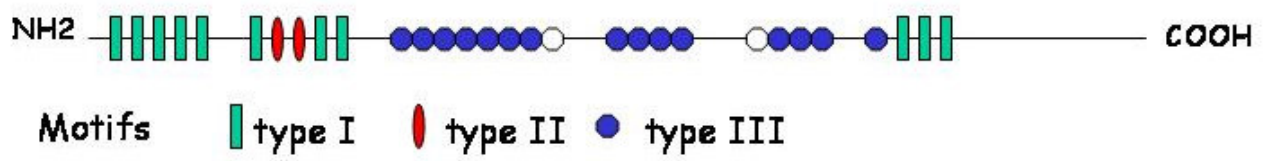
#### e) La fibronectine

Les fibronectines sont des glycoprotéines très ubiquitaires et sont donc synthétisées par une très large variété de types cellulaires. Elles sont formées de deux sous-unités similaires, unies par deux ponts disulfure dans leur région C-terminale (fig. 18C). Leur structure comporte trois types de répétitions internes I, II et III (fig. 18A) (selon leur longueur en aminoacides et leur stabilisation ou non par des ponts disulfures).

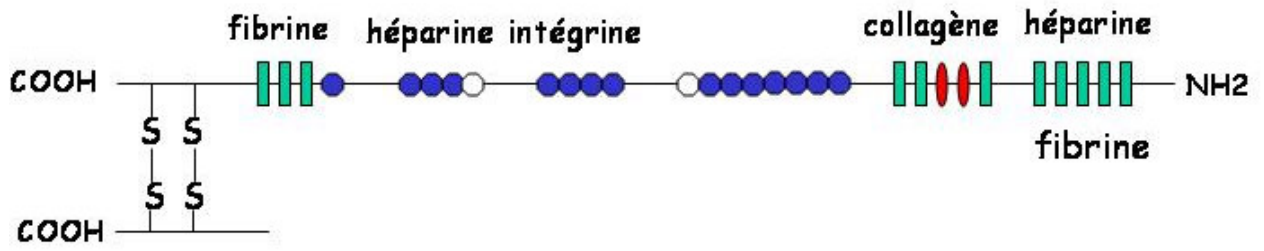
Les sous-unités possèdent de très nombreux sites de reconnaissance en particulier pour les cellules et pour le collagène de la matrice (fig. 18B).

Il existe diverses isoformes de fibronectine à partir d'un gène unique. Les différences de structure sont le résultat d'un processus complexe d'épissage alternatif du transcrit primaire pour les trois régions de types I, II et III. Une région variable est également soumise à un épissage alternatif.

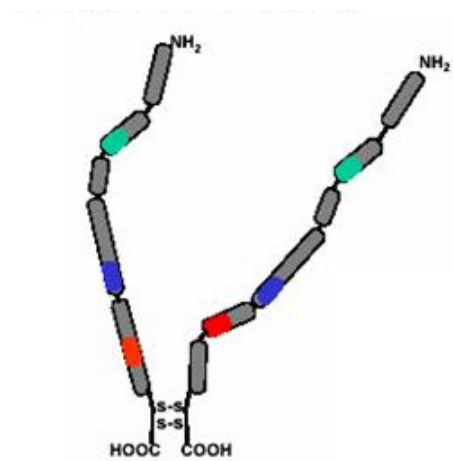
La combinaison de tous les schémas possibles d'épissage pourrait générer jusqu'à 20 fibronectines distinctes à partir d'un seul gène. Ces formes de fibronectine dépendent du type cellulaire et de l'espèce.



A



B



C

Figure 18 : la fibronectine. A. motifs répétitifs. B. sites de liaison. C. structure dimérique.

## f) Le collagène

Ce sont des fibres de 5  $\mu\text{m}$ . Il y a une vingtaine de protéines différentes. Ce sont des protéines abondantes (25% des protéines totales de l'organisme). Ce sont des protéines qui peuvent se polymériser et donc s'organiser sous forme de fibres d'où le terme de protéines fibreuses. Mais dans certains cas, certains types ne vont pas donner de fibres (non identifiable morphologiquement). Certains sont fibrillaires (I, II, III) et certains non fibrillaires (qui ne forment pas de fibres: IV, VI).

- **Le collagène de type I:** C'est le plus abondant (90% du collagène). Il forme des fibres épaisses, larges, résistantes. Sa propriété principale est la résistance à la traction. On le trouve surtout au niveau des os, du cartilage, des ligaments, des tendons, des capsules, de la peau. Ce collagène est fabriqué par les fibroblastes et les cellules cartilagineuses ou les ostéoblastes (toutes deux dérivées du fibroblaste).

- **Le collagène de type II:** Il forme des fibrilles plus minces que celles du collagène de type I. On les trouve dans les mêmes organes, cartilage, disque intervertébraux, corps vitré de l'œil. Ils assurent une résistance à la pression intermittente. Ils sont fabriqués par les fibroblastes et les chondroblastes.

-**Le collagène de type III:** Il forme aussi des fibrilles mais forme les fibres dites de réticulines. On les trouve surtout dans les organes où les échanges sont importants (organes hématopoïétiques, vaisseaux, poumons, foie). Ils sont fabriqués par les fibroblastes et un certain type de cellules musculaires.

- **Le collagène de type IV:** Il ne forme pas de fibres. On le trouve sous une forme non-organisé dans les lames basales. Cette protéine sert de support de filtration en étant intermédiaire entre le tissu de soutien et le tissu épithélial.

Ces collagènes diffèrent suivant la composition mais ils ont tous de l'hydroxyproline et de l'hydroxylysine.

Leurs constitution se fait comme suit (fig. 19): Il y a d'abord fabrication de prochaîne  $\alpha$ . Ces prochaînes  $\alpha$  possèdent à leurs extrémités des acides aminés supplémentaires: les propeptides (qui ne feront pas partie de la molécule terminale). Ces prochaînes  $\alpha$  s'associent 3 par 3 pour former une molécule de procollagène (hélicoïdale où il y a enroulement de ces 3 prochaînes les unes sur les autres dans l'espace extracellulaire).

Mais les peptides terminaux n'ont pas de structures hélicoïdale. C'est ce procollagène qui est excrété par la cellule et qui se retrouve dans la matrice extracellulaire.

Les rallonges peptidiques sont alors éliminées par des peptidases et le procollagène devient le tropocollagène qui s'associe à d'autres tropocollagène pour former du collagène. Cette association se fait à l'extérieur de la cellule.

Il y a association plus ou moins importante des molécules de collagène qui vont former des fibres de dimension très variées. La protéine s'associe à d'autres dans le sens de la longueur et de la largeur avec des ponts (qui augmentent en épaisseur). Ces fibrilles sont relativement extensibles et donnent au tissu sa résistance et sa solidité. Ces collagènes vont se dégradés et être renouvelés périodiquement. Mais ce renouvellement est extrêmement variable suivant le tissu (Os: plusieurs année; peau: plus rapide), sauf en cas de cicatrisation où le renouvellement se fait plus vite.

Dans la média, le collagène de type III semble associé aux fibres élastiques alors que le collagène de type I est plus proche des CML (Shekhonin et al., 1987). Le collagène de type IV est retrouvé dans la membrane basale des CE et des CML de la média (Yurchenco and O'Rear, 1994).

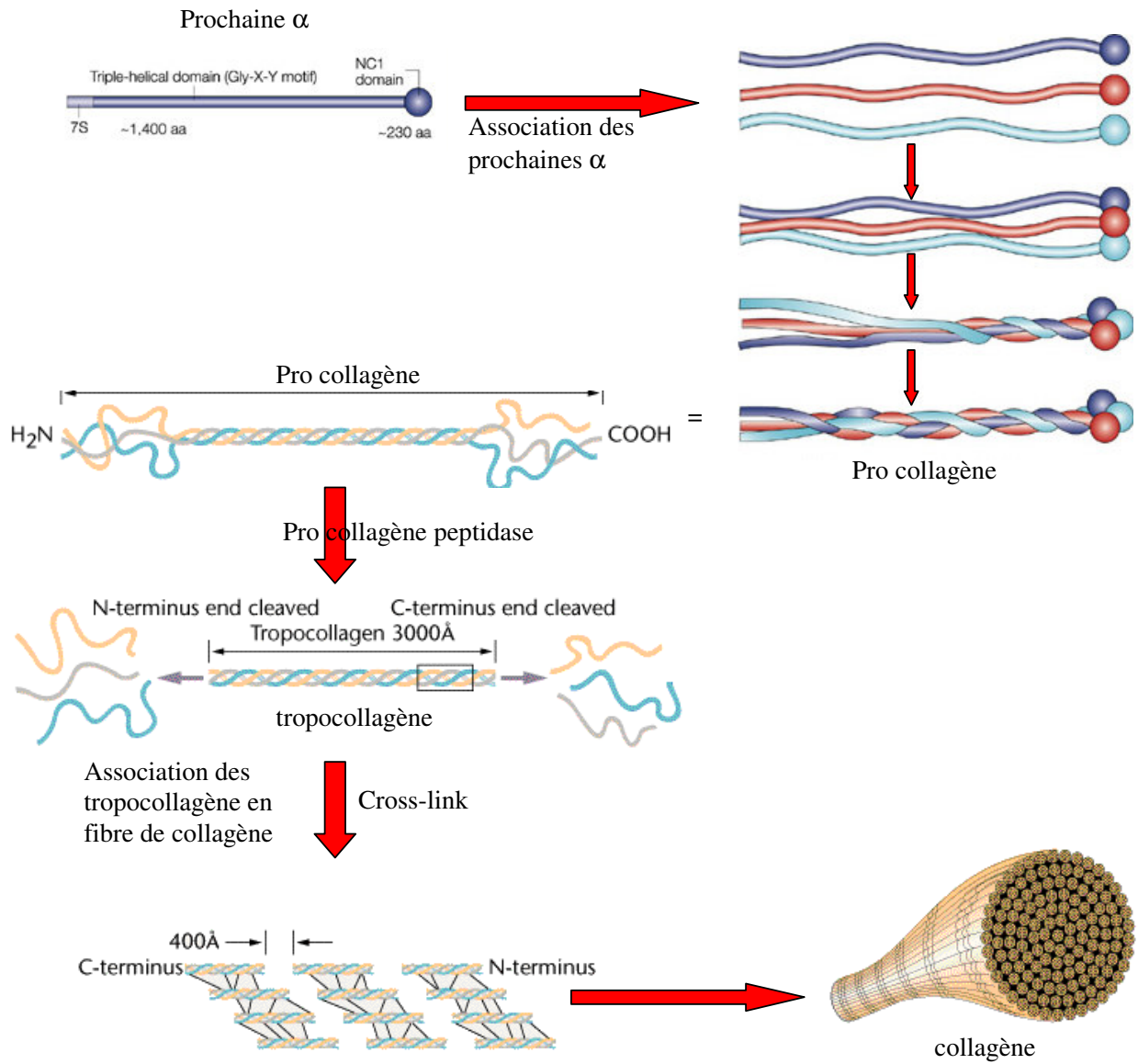
#### g) Les fibrillines

Les fibrillines sont des glycoprotéines constituants des microfibrilles retrouvées dans la MEC des tissus élastiques et non élastiques (Low, 1962). Deux membres de cette famille ont été caractérisés : la fibrilline-1 (Reinhardt et al., 1996) et la fibrilline-2 (Zhang et al., 1994). Les cellules endothéliale de l'aorte et des capillaires sont connectées aux lames élastiques par des interactions associant les fibrillines (Zhang et al., 1994). Les fibrillines sont rapidement incorporées lors de leur synthèse dans des structure de haut poids moléculaire et participe à la structure tridimensionnelle de la MEC (Mosher et al., 1992).

#### h) L'élastine

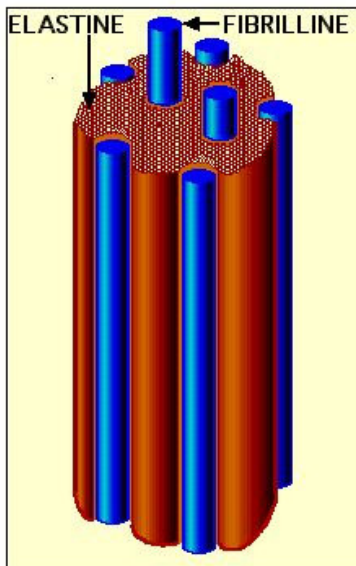
##### (1) Généralités

Les fibres élastiques se retrouvent en abondance dans les artères élastiques et musculaires, dans les poumons, le coeur et la peau. Contrairement aux collagènes, ce constituant n'existe que chez les vertébrés. Observées au microscope électronique, on remarque que les fibres élastiques résultent de l'association de deux composants morphologiquement différents (fig. 20) :



**Figure 19 : constitution du collagène**

- Au centre, on trouve un matériel amorphe majoritaire (90% des fibres matures) transparent aux électrons ou finement granuleux. Il n'y a pas de striation apparente, contrairement aux fibres de collagène. Ce matériel correspond à l'élastine.
- A la périphérie mais aussi à l'intérieur du matériel amorphe, on trouve des microfibrilles de 10 à 12 nm de diamètre, de nature glycoprotéique : les fibrillines.



**Figure 20 : représentation schématique de l'observation d'une fibre élastique au microscope électronique.**

## (2) Assemblage des fibres élastiques

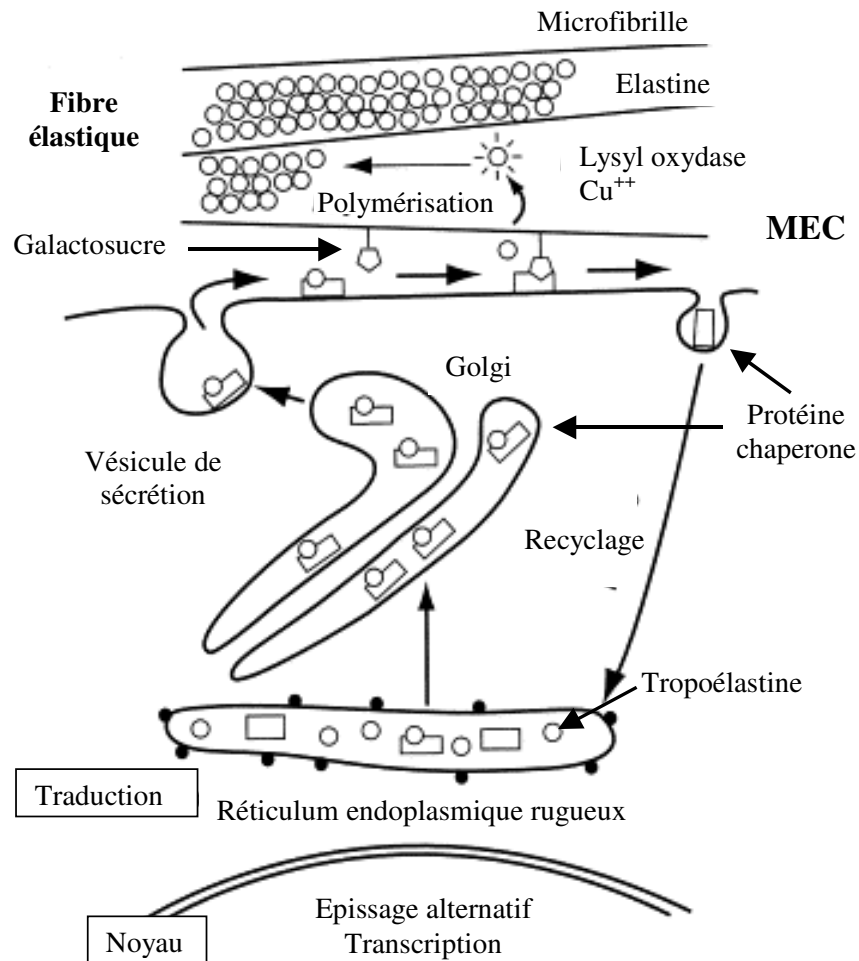
L'assemblage de ces différents constituants s'effectue à l'extérieur de la cellule, mais à proximité immédiate de la membrane plasmique (Fig. 21), souvent dans une véritable « gouttière » ménagée par celle-ci.

La biosynthèse de ces différents éléments est complexe et fortement contrôlée par la cellule:

- l'adressage sécrétoire vers le site d'assemblage est contrôlé par des protéines chaperones
- il existe plusieurs gènes distincts des fibrillines (poids moléculaires variables)
- l'élastine est synthétisée sous forme de tropoélastine, une protéine soluble de 70kD riche en glycine (33%) et en proline (10%), formant des feuillets  $\beta$ , et soumise à un épissage alternatif, variable selon les stades du développement.

La tropoélastine, primitivement soluble, est rendue insoluble au cours de l'assemblage des fibres élastiques (Fig 25) par des réactions d'oxydation effectuant des pontages sur les radicaux lysyl grâce à une enzyme exprimée par la cellule : la lysyl-oxydase. Cette enzyme

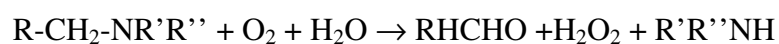
catalyse un processus de désamination oxydative qui par aldolisation fait apparaître des acides aminés particuliers (desmosine et isodesmosine) (fig. 26) et des pontages des molécules d'élastine adjacentes.



**Fig 21 : Synthèse de la tropoélastine et formation des fibres élastiques. D'après Rosenbloom et al. (Rosenbloom and Cywinski, 1976)**

### (3) Les amines oxydases

Les amines oxydases (AO) catalysent la déamination oxydative des substrats qui contiennent un motif amine (-NR'R''), lié par un groupement méthylène non substitué à un autre groupe (R) qui peut être de nature aliphatique ou aromatique. Dans le cas des amines primaires, R' et R'' sont des hydrogènes et la fonction amine est transformée en ammoniac, peroxyde d'hydrogène et aldéhyde correspondant (Lyles, 1996b).



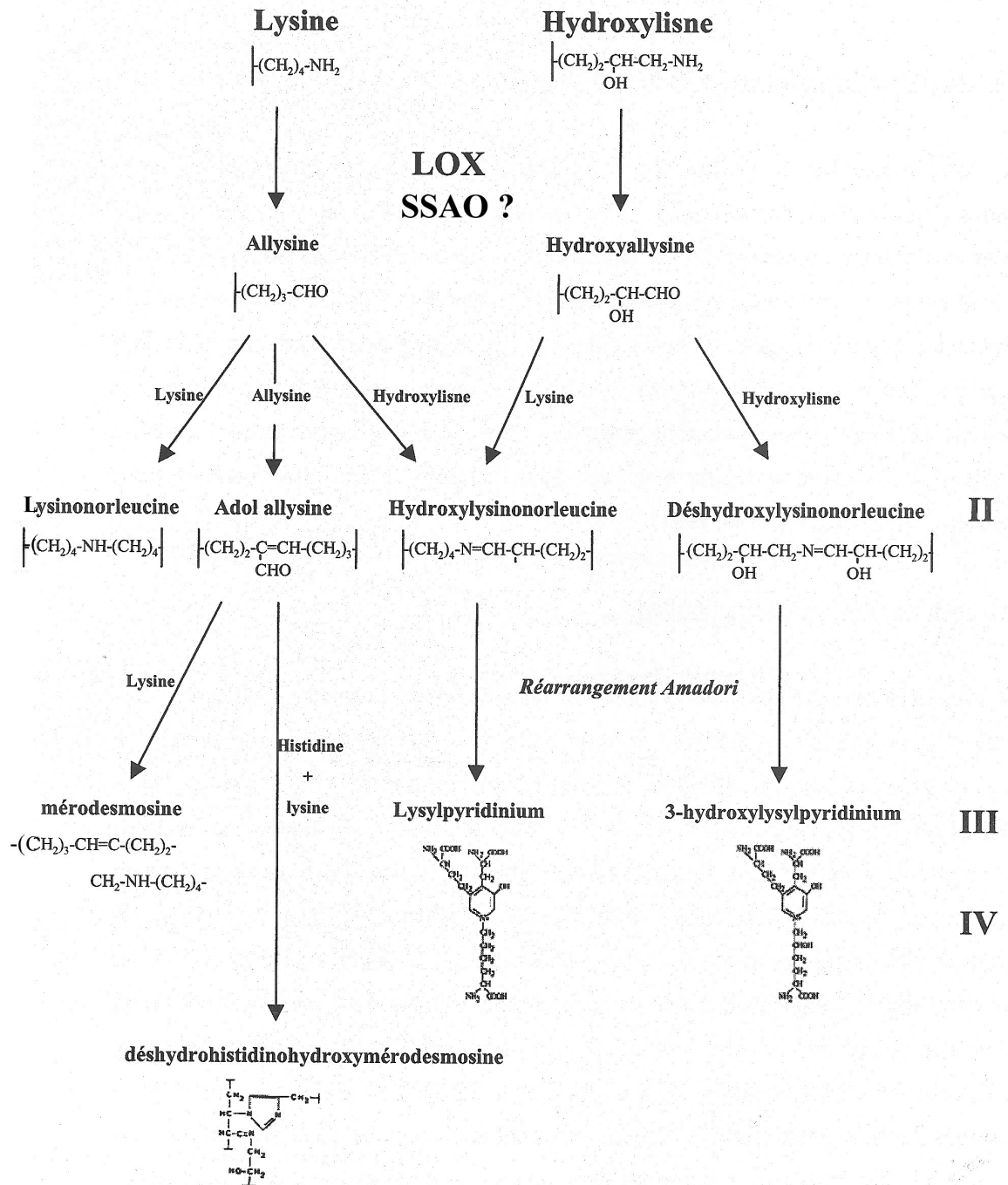


Figure 22 : déamination oxydative et pontage de l'élastine

Habituellement, les amines oxydases sont divisées en deux groupes en fonction de la nature de leur cofacteur :

- Un groupe constitué des monoamine oxydases (MAO) et d'une forme intracellulaire de polyamine oxydase qui ont pour cofacteur le FAD (flavin adenine dinucleotide).

- Un second groupe d'amines oxydases ayant un cofacteur possédant un ou plusieurs groupes carbonyle, les rendant sensibles à une inhibition par des réactifs tels que le semi-carbazide.

### **Les amines oxydases à FAD**

#### Les monoamines oxydases

Les MAO sont des enzymes présentes à la membrane externe de la mitochondrie de la plupart des cellules. Ces enzymes ont un rôle important dans le métabolisme intracellulaire d'un grand nombre de monoamines primaires comme les neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline, dopamine et 5-hydroxytryptamine) ou des amines biogéniques (tyramine, tryptamine,  $\beta$ -phényléthylamine, octopamine). Les MAO sont également capables de métaboliser les amines secondaires et tertiaires comme par exemple l'adrénaline, un effecteur physiologique majeur.

Deux sous-types de MAO (MAO-A et MAO-B) ont pu être distingués tout d'abord grâce à leurs propriétés pharmacologiques différentes (sensibilités distinctes à des inhibiteurs et des substrats). C'est ensuite le clonage qui a permis d'identifier les gènes correspondants.

#### Les polyamines oxydases

Les polyamines oxydases (PAO) hydrolysent les polyamines au niveau du groupe amine secondaire. Les PAO utilisent la spermine et leurs dérivés N-acétylés comme substrats préférentiels et sont impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire (Seiler et al., 1995). Il existe également une forme soluble de la PAO.

### **Les amines oxydases carbonyle-dépendantes**

#### Les diamine oxydases

La diamine oxydase (DAO) métabolise les diamines comme la putrescine et la cadavérine mais aussi l'histamine. Elle est préférentiellement synthétisée dans le placenta, les reins et l'intestin. La forme sécrétée se lie aux cellules endothéliales de façon dépendante de

l'héparine. Cette enzyme est importante dans la régulation de l'inflammation et les réactions allergiques (Wolvekamp et al., 1994).

#### La lysyl oxydase

La lysyl oxydase (LO), sécrétée dans le milieu extracellulaire, désamine les groupes « amines » des chaînes latérales des résidus lysine dans le collagène et l'élastine, et produit des aldéhydes qui participent au pontage des peptides et contribuent donc à la fonction de la matrice extracellulaire des tissus cohésifs.

#### Les SSAO solubles et membranaires

Il existe deux formes de SSAO, une forme soluble qui est retrouvée dans les liquides corporels et une forme membranaire, aussi appelée VAP-1 (vascular adhesion protein) exprimée dans de nombreux tissus. Ces enzymes sont également appelées « benzylamine oxydase » du fait de leur très grande affinité pour la Benzylamine (BZM), une amine exogène de synthèse. Leur rôle est encore mal connu. Il semble que la concentration de la forme soluble de la SSAO soit augmentée dans le sérum de différentes maladies comme le diabète et certaines maladies hépatiques. Dans le cas du diabète, la SSAO soluble pourrait exercer un effet athérogène lié à la production excessive d'aldéhydes et de peroxyde d'hydrogène. Enfin cette forme de la SSAO est capable de moduler l'adhésion des lymphocytes aux cellules endothéliales (Yu et al., 2004) .

#### - La SSAO et les vaisseaux :

L'importance physiologique de la SSAO à la fois présente dans le plasma et dans les tissus est loin d'être comprise. La SSAO est en premier lieu défini par sa sensibilité à la semicarbazide (inhibiteur spécifique), mais elle possède d'autres inhibiteurs moins spécifiques tels que la nialamide, l'iproniazide et la phénelzine (Barrand and Callingham, 1982; Lewinsohn et al., 1980) qui ont été utilisés de façon thérapeutique comme inhibiteurs irréversibles des MAO dans le traitement de la dépression.

Il est maintenant connu que la forme de SSAO liée au tissu est trouvée dans une grande variété de tissus chez les mammifères et il n'y a pas de doute que les vaisseaux constituent un site majeur de haute activité de cette enzyme. Ceci a d'abord été montré dans les aortes bovines et de lapin (Rucker and Goettlich-Riemann, 1972; Rucker and O'Dell, 1971) et a depuis été étendu à d'autres espèces dont l'homme (Lewinsohn, 1984; Lyles and

Singh, 1985b). Des études d'histochimie ont montré que la SSAO présente dans les vaisseaux sanguin humain et de rat est associée de façon prédominante avec les cellules musculaires lisse de la média. Wibo et al. (Wibo et al., 1980b) ont montré que la SSAO est en grande majorité liée à la membrane plasmique des cellules dans les aortes de rat, mais Hysmith et Boor (Hysmith and Boor, 1987b) ont mis en évidence que des CML d'aorte de cochon en culture secrètent une forme active de SSAO soluble.

Il a été récemment démontré par Langford et Boor (Langford et al., 1999b), que l'inhibition de la SSAO *in vivo* chez le rat, produit des lésions aortiques importantes avec une structure désorganisée des fibres élastiques. Nous pouvons donc suggérer que la SSAO peut jouer un rôle dans la formation et le maintien des fibres élastiques. De plus, les travaux de Langford et Boor (Langford et al., 2002) montre que l'apparition de la SSAO exprimée par des CML de cœur de rat néonatal est corrélé avec la production de la MEC et que l'inhibition de la SSAO amène des changement dans la composition de cette MEC.

L'équipe de Bruno Fève ont aussi montré que l'expression de la SSAO augmente avec la différenciation des CML (El Hadri et al., 2002b) et des physiopathologie telles que le syndrome de Marfan montre une corrélation entre la désorganisation des fibres élastique dans la MEC et la dédifférenciation des CML *in vivo* (Lacolley et al., 2002).

Il est donc important de réaliser un modèle *in vitro* permettant à la fois de suivre l'expression et la localisation de la SSAO en fonction de la différenciation des CML en culture et d'étudier le rôle de la SSAO dans la formation et le maintien des fibres élastiques et son implication sur la différenciation des CML. Ce travail fait l'objet de ma deuxième partie de thèse et sera expliqué plus en détail dans le chapitre « Matériels et méthodes ».

#### i) Protéoglycanes et glycoaminoglycanes

Tous les protéoglycanes (PGs) sont formés par l'association covalente de chaînes de glycosaminoglycanes (GAGs) et d'une protéine porteuse (PP). Les GAGs sont généralement liés par une liaison 0-glycosidique à une sérine de la PP dans des régions riches en séquences de type : ... SER – GLY – X – GLY – ...

Tous les GAGs sont constitués d'un enchaînement répétitif disaccharidique qui permet de reconnaître plusieurs types de PGs. Le nombre de motifs disaccharidiques est très variable (n = 10 à 80).

Un tétrasaccharide sert souvent d'amorce sur la sérine, avant l'addition successive des unités disaccharidiques spécifiques de chaque classe de GAG comme montré ci- dessous :



Les fonctions des GAGs peuvent être divisées en deux classes : les biophysiques et les biochimiques.

Les fonctions biophysiques dépendent uniquement de la propriété des GAGs : la capacité de remplir l'espace, de fixer et d'organiser les molécules d'eau et de repousser les molécules chargées négativement (les GAGs étant fortement chargée négativement). De plus ils modulent l'espace hydrique extra-cellulaire par sa viscosité. Ils forment un maillage des espaces avec des densités de charge variables créant une barrière sélective en fonction de la taille et de la charge. De plus, leur haute viscosité et leur faible compressibilité, permet au GAGs d'être idéals pour les fluides lubrifiants. D'un autre côté, leur rigidité amène une intégrité structurale aux cellules et permet la migration cellulaire en formant un passage entre les cellules.

Les fonctions biochimiques des GAGs sont médiés par les fixations spécifiques des GAGs à d'autres macromolécules qui sont souvent des protéines:

Ils interagissent avec les facteurs de croissance. Par exemple, le FGF peut se lier à l'héparane sulfate, ce qui potentialise sur certaines cellules sa liaison au récepteur (à tyrosine kinase). Les PGs se lient à de nombreuses protéases ou à des inhibiteurs de protéases pour les inactiver.

- Ils interagissent avec les protéines fibreuses de la matrice.
- Ils interagissent avec le cytosquelette des cellules.