



**HAL**  
open science

## Collagènes et laminines : quels messages pour quelles cellules ?

Patricia Rousselle, Robert Garrone

► **To cite this version:**

Patricia Rousselle, Robert Garrone. Collagènes et laminines : quels messages pour quelles cellules ?. Pathologie Biologie, 1998, 46 (7), pp.543-54. hal-03157079

**HAL Id: hal-03157079**

**<https://hal.science/hal-03157079v1>**

Submitted on 2 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## COLLAGENES ET LAMININES: QUELS MESSAGES POUR QUELLES CELLULES?

Patricia ROUSSELLE<sup>1</sup>, Robert GARRONE<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>Institut de Biologie et Chimie des Protéines, CNRS UPR 412, <sup>2</sup>Université Claude  
Bernard,*

*7, Passage du Vercors, 69367 Lyon Cedex 07, France*

### INTRODUCTION

L'environnement naturel des cellules animales est constitué par un ensemble de protéines, organisées pour former une matrice extracellulaire. Si l'on excepte les cellules circulantes des vaisseaux sanguins et lymphatiques, cette notion est valable pour tous les tissus des animaux pluricellulaires, des plus primitifs aux Vertébrés supérieurs et notamment à l'Homme. Cette constance suggère des fonctions qui dépassent des aspects purement architecturaux et qui relèvent de processus informatifs. Et, de fait, de nombreux travaux ont établi que la matrice extracellulaire est nécessaire à la différenciation cellulaire, et capable de moduler sa stabilité, au cours du développement embryonnaire mais également lors des événements divers qui rythment la physiologie d'un organisme (Trelstad, 1984). L'importance de la matrice extracellulaire est clairement reconnue lors des processus pathologiques comme l'invasion métastatique ou lors de la maturation de précurseurs de cellules sanguines, dans la moëlle osseuse ou dans les ganglions lymphatiques (Adany, 1995, Marsh et Goode, 1995; Stetler-Stevenson et al., 1993).

La plupart des protéines de la matrice extracellulaire sont représentées par plusieurs variétés, issues de gènes différents et d'une combinatoire complexe lorsqu'il s'agit de protéines hétéromultimériques. Des mécanismes d'épissages

alternatif des pré-messagers, ou l'utilisation de promoteurs géniques différents, viennent encore élargir cette gamme d'isoformes. Parmi ces ensembles, les collagènes et les laminines sont certainement les plus ubiquistes. Ils sont présents pratiquement depuis le début de l'évolution des pluricellulaires; ils apparaissent au cours des tout premiers stades du développement, et ils sont ensuite constamment exprimés en abondance. Ces deux familles de protéines interagissent entre elles au niveau des membranes basales et elles interagissent avec les cellules via des récepteurs membranaires dont certains sont bien caractérisés. Les voies de transduction des signaux comportent encore en revanche de larges zones d'ombre. La présente revue a précisément pour but de faire un point des acquis et de quelques interrogations qui subsistent.

## **les laminines: des protéines à la croisée des différenciations**

Les laminines, glycoprotéines principalement localisées dans les membranes basales représentent une famille de molécules dont les propriétés biologiques et structurales ont suscité un intérêt grandissant ces dernières années. Identifiées au départ comme étant des constituants structuraux, il est clair aujourd'hui que les laminines entretiennent avec les cellules des relations étroites et leur transmettent des informations morphogénétiques importantes (Beck et al., 1990; Timpl et Brown, 1994). Elles peuvent dans certains tissus, interagir avec des composants membranaires tels que le dystroglycan (Henry and Campbell, 1996) pour permettre l'ancrage des cellules et, dans d'autres cas, jouer un rôle dans la signalisation cellulaire par l'intermédiaire de récepteurs de la famille des intégrines régulant ainsi la prolifération, la mobilité et la différenciation des cellules avec lesquelles elles entrent en contact (Clark and Brugge, 1995; Yamada and Miyamoto, 1995).

### **Structure et organisation des laminines**

Les

laminines sont composées de 3 chaînes polypeptidiques génétiquement distinctes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  reliées par des ponts disulfures [Timpl et Brown, 1994; Tryggvason, 1993; Burgeson

et al.,1994] (figure 1). La structure primaire de 5 chaînes  $\alpha$  ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_4$ ,  $\alpha_5$ ), de 3 chaînes  $\beta$  ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) et de 2 chaînes  $\gamma$  ( $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ) a été identifiée par séquençage des ADNc, et la caractérisation de 11 isoformes a été déterminée au niveau protéique (laminine 1 à 11) (table 1). Toutes les membranes basales expriment au moins une isoforme de laminine, certaines pouvant en comporter deux ou trois différentes. L'expression et l'assemblage des différentes sous-unités varient de façon spatio-temporelle ce qui laisse présumer de rôles biologiques et structuraux spécifiques à chaque isoforme. Certaines isoformes apparaissent très tôt au cours de l'embryogénèse et sont les marqueurs d'une matrice extracellulaire donnée alors que d'autres apparaîtront plus tard et de manière tissu-spécifique. D'une manière générale, l'expression de la sous unité  $\alpha_5$  est la plus largement répandue alors que celle de la sous unité  $\alpha_1$  est la plus restreinte (Miner et al., 1997). La sous unité  $\alpha_2$  est particulièrement abondante dans les tissus d'origine mésodermique (muscle cardiaque et squelettique), et la sous unité  $\alpha_4$  au niveau des cellules endothéliales et mésenchymateuses. La sous-unité  $\alpha_3$ , tout comme  $\beta_3$  et  $\gamma_2$ , est concentrée dans les membranes basales épithéliales. Les sous-unités  $\beta_1$  et  $\beta_2$  ont souvent une expression mutuellement exclusive et la chaîne  $\gamma_1$  est présente dans toutes les membranes basales.

La

structure des laminines a pu être déterminée grâce à l'observation des molécules en microscopie électronique après ombrage tournant. C'est la laminine 1, initialement extraite de la tumeur EHS, qui a été la première laminine décrite sous la forme d'une croix asymétrique constituée de trois bras courts porteurs de domaines globulaires reliés par des segments linéaires, et d'un bras long (figure 2). Certaines laminines, de découverte plus récente, ne présentent pas la totalité des bras courts car elles comportent des sous-unités dites "tronquées" au niveau des extrémités N-terminales ( $\alpha_3$ ,  $\alpha_4$ ,  $\beta_3$  et  $\gamma_2$ ) (figure 1). Les séquences peptidiques complètes des chaînes ont permis de distinguer des domaines distincts dans les sous unités et de prédire leur organisation. Alors que les cinq sous unités  $\alpha$  présentent des divergences assez importantes au niveau des séquences et probablement aussi des fonctions, les degrés d'homologie existant entre les sous unités  $\beta$  et  $\gamma$  restent élevés. D'une manière

générale, la structure de base de chaque sous unité est conservée (figure 1). Les parties amino-terminales formant les bras courts comportent des séquences pauvres en cystéines (domaines IV et VI) repliées en domaines globulaires et reliées entre elles par des répétitions riches en cystéines agencées en bâtonnets (domaines III et V). Ces dernières sont composées d'un motif de 50 acides aminés présentant une homologie avec le facteur de croissance épidermique (domaines type EGF). Les domaines carboxy-terminaux I et II des trois chaînes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  s'assemblent en une hélice  $\alpha$  super enroulée formant le bras long (Paulsson et al., 1985; Sasaki et al., 1988). Les acides aminés impliqués dans cette structure sont organisés en séquences répétées et caractéristiques de 7 acides aminés (Sasaki et al., 1988). La chaîne  $\alpha$ , plus longue que les chaînes  $\beta$  et  $\gamma$ , comporte à son extrémité C-terminale un domaine constitué de 5 répétitions de résidus basiques G1 à G5, apparaissant en microscopie électronique comme 5 petits globules (Beck et al., 1990). Les domaines G4 et G5 sont impliqués dans la liaison à l'héparine. Les séquences de la laminine montrent l'existence de nombreux sites potentiels de glycosylation, surtout dans les domaines I et II de la chaîne  $\alpha$ .

L'intégration des laminines au sein des membranes basales est assurée par des interactions moléculaires précises. Le réseau moléculaire de base des membranes basales est constitué par l'assemblage des molécules de collagène IV, assurant la stabilité mécanique. Un second réseau formé par les molécules de laminine, est probablement plus dynamique car résulte de liaisons non covalentes. En effet, en présence de calcium, les laminines ont la propriété de s'assembler en polymères de taille importante (Yurchenco et al., 1985; Paulsson et al., 1988). Le domaine VI de chacune des trois sous unités étant nécessaire à l'auto-assemblage, seules les laminines 1, 2, 3, 4, 10 et 11 présenteront cette propriété (Chen et al., 1997). Les laminines ou polymères de laminines sont ancrés sur la charpente de collagène IV par l'intermédiaire du nidogène dont le rôle est de stabiliser, en coopération avec d'autres composants, les assemblages moléculaires (Fox et al., 1991). Le site de liaison du nidogène étant situé sur la chaîne  $\gamma$ 1 (Mayer et al., 1993), toutes les laminines s'intègrent dans ce patron d'assemblage à l'exception de la laminine 5 qui, de part sa structure unique (table 1), présente une organisation supramoléculaire différente (Mayer et al., 1995; Champiaud et al., 1996; Rousselle et al., 1997).

Cette organisation de base est retrouvée dans toutes les membranes basales et malgré le nombre restreint de familles de macromolécules représentées, une très grande complexité est toutefois formulée par l'expression des molécules sous différentes isoformes.

### **Laminines et pathologies**

Le concept de spécificité tissulaire des laminines est étayé par des données récentes montrant que des mutations génétiques dans l'une des chaînes sont associées à des phénotypes distincts (tableau 2). La première anomalie génétique impliquant une laminine, a été associée à un groupe de pathologies héréditaires au cours desquelles une anomalie de synthèse ou de fonction de la laminine 5 était rapportée. La laminine 5 ( $\alpha3\beta3\gamma2$ ), spécifique des membranes basales sous jacentes aux épithélia squameux et aux muqueuses (Rousselle et al., 1991), induit l'attachement solide et stable des cellules épithéliales basales par le biais de récepteurs de la famille des intégrines. Des mutations survenant au niveau des gènes codant pour la chaîne  $\alpha3$  (LAMA3), la chaîne  $\beta3$  (LAMB3) ou la chaîne  $\gamma2$  (LAMC2) s'accompagnent d'un phénotype d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (Vidal et al., 1995; Vailly et al., 1995; Aberdam et al., 1994), désordre génétique caractérisé par une anomalie de l'adhérence des cellules épithéliales conduisant à une éruption généralisée de bulles cutanées, accompagnée d'une atteinte des muqueuses laryngées, digestives et respiratoires. La laminine 5 est la seule laminine pour laquelle chacune des 3 chaînes constitutives peut jouer un rôle dans l'apparition d'un même phénotype.

Par ailleurs, la démonstration de l'expression spécifique du gène LAMA2 dans le muscle laissait présager de l'implication de la sous-unité  $\alpha2$  dans des maladies génétiques musculaires. En effet, on sait maintenant que des mutations de la chaîne  $\alpha2$  (laminines 2 et 4), s'accompagnent d'un phénotype de dystrophie musculaire (Helbing-Leclerc et al., 1995). Cette anomalie a pu être étudiée grâce au modèle animal des souris *dy/dy* qui présentent un phénotype de dystrophie musculaire classique consécutif à une mutation sur le gène LAMA2 et caractérisé par des anomalies sévères des membranes basales des muscles striés et des nerfs périphériques (Xu et al., 1994). Par ailleurs, des expériences d'extinction du gène codant pour la chaîne  $\beta2$  (*lamb2*) chez la souris, ont permis de renforcer les hypothèses

suggérant le rôle fondamental de la laminine 3 ( $\alpha 1\beta 2\gamma 1$ ) au niveau des membranes basales de la jonction neuromusculaire (Hunter et al., 1989) et du glomérule rénal (Miner et Sanes, 1994). En effet, l'absence d'expression de la sous unité  $\beta 2$  entraîne, chez les souris, l'apparition de malformations des synapses à la jonction neuromusculaire (Noakes et al., 1995a) et d'anomalies présumées de la membrane basale glomérulaire manifestées par un syndrome néphrotique (Noakes et al., 1995b). Ces altérations conduisent à la létalité 2 semaines après la naissance. Le phénotype rénal observé chez la souris déficiente est comparable à celui décrit au cours d'une pathologie humaine survenant de manière prédominante chez les enfants et accompagnée d'un syndrome néphrotique idiopathique d'étiologie encore inconnue mais vraisemblablement lié à une anomalie de la sous unité  $\beta 2$ .

Il est probable que d'autres pathologies liées à des anomalies des laminines seront décrites. De telles maladies impliqueront sans doutes des gènes codant pour des sous unités de laminines à spécificité restreintes. En effet des mutations sur les gènes LAMB1 et LAMC1, dont l'expression est quasi-ubiquitaire, sont probablement léthales.

### **L'interactions des cellules avec les laminines : les intégrines**

On sait maintenant que les laminines jouent un rôle important dans le contrôle du comportement cellulaire. Des interactions spécifiques se font par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires, principalement de la famille des intégrines. Elles entraînent des effets prononcés sur l'adhésion, la migration, la différenciation et la prolifération cellulaire et peuvent modifier le métabolisme cellulaire par différentes voies de signalisation. Ces interactions sont primordiales au cours de l'embryogénèse et du développement ainsi qu'au maintien de l'intégrité des tissus au cours de la vie adulte. Elles sont également impliquées dans les mécanismes de régénération tissulaire et de cicatrisation mais aussi dans l'expression des propriétés invasives et métastatiques des cellules cancéreuses.

Les intégrines sont des hétérodimères membranaires composés de deux chaînes distinctes  $\alpha$  et  $\beta$  (Hynes, 1992). La famille des intégrines comprend 8 sous-familles caractérisées par leur sous-unité  $\beta$  unique pouvant s'associer à une ou plusieurs sous-unités  $\alpha$ . On compte aujourd'hui 14 sous-unités  $\alpha$  génétiquement différentes, une

sous-unité  $\alpha$  pouvant être associée à différentes sous-unités  $\beta$  (pour revue Aumailley et al., 1996). La famille  $\beta 1$ , les intégrines  $\alpha V\beta 3$  et  $\alpha 6\beta 4$  regroupent la plupart des récepteurs pour les laminines.

Les interactions cellulaires des laminines ont été étudiées de manière très poussée sur la laminine 1 murine, extraite de la tumeur EHS, et se font par l'intermédiaire de plusieurs sites (Figure 2). Ces sites ont été caractérisés après digestion enzymatique de la protéine et sont maintenant produits sous forme recombinante. Le site majeur d'adhésion cellulaire est situé sur l'extrémité du bras long et correspond au fragment E8 qui a été isolé après action de l'élastase (Aumailley et al., 1987). Ce domaine induit l'adhésion d'un grand nombre de cellules neuronales ou non (Goodman et al., 1987; Dillner et al., 1988), la différenciation et la pousse des dendrites sur les neurones (Edgar et al., 1984), la locomotion des myoblastes (Goodman et al., 1989) et la polarisation des cellules épithéliales (Klein et al., 1988). Ce fragment est le ligand de l'intégrine  $\alpha 6\beta 1$  (Sonnenberg et al., 1988b; Aumailley et al., 1990b). L'induction de ces activités biologiques par la laminine est dépendante de la conformation en triple hélice (Deutzmann et al., 1990). L'intégrine  $\alpha 7\beta 1$  peut-être une alternative à  $\alpha 6\beta 1$  dans le cas des myoblastes et des mélanocytes (von der Mark et al., 1991; Echtermeyer et al., 1996). L'intégrine  $\alpha 6\beta 4$  est également impliquée comme récepteur dans le cas de certaines cellules carcinomateuses coliques (Lee et al., 1992; Niessen et al., 1994).

Un autre site d'adhésion cellulaire localisé sur le fragment E1X (figure 2) est reconnu par les intégrines  $\alpha 1\beta 1$  et  $\alpha 2\beta 1$  (Languino et al., 1989; Kramer et al., 1990) et a été attribué au domaine VI de l'extrémité N-terminale de la chaîne  $\alpha 1$  (Pfaff et al., 1994) et de la chaîne  $\alpha 2$  (Colognato et al., 1997). Un autre site d'adhésion est situé sur le fragment appelé P1 qui correspond au centre de la croix (Aumailley et al., 1987). Il induit l'adhésion et la prolifération cellulaire. Ce fragment peut être obtenu par digestion pepsique, et, *in vitro*, son pouvoir d'induction de l'adhésion cellulaire ne s'observe qu'après dégradation protéolytique de la molécule, indiquant ainsi que le site d'interaction est cryptique dans la molécule intacte (Nurcombe et al., 1989). Cette activité a pu être localisée à une séquence RGD du domaine IIIb de la chaîne  $\alpha 1$  (Aumailley et al., 1990a) reconnue par  $\alpha v\beta 3$ . Ce motif RGD n'est pas conservé dans la

sous-unité  $\alpha 1$  humaine qui en présente un autre dans la partie C-terminale. Ce dernier ne semble pas être reconnu par les intégrines RGD dépendantes. Un site d'adhésion mineur (fragment E3) a été localisé sur le globule carboxy-terminal de la chaîne  $\alpha$  (Sonnenberg et al., 1990b; Sorokin et al., 1992), capable par ailleurs de fixer l'héparine.

En ce qui concerne les autres laminines et compte tenu des études effectuées à ce jour, on sait que l'intégrine  $\alpha 6\beta 1$  est aussi capable de se lier aux laminines 2, 4 et 5. La laminine 5 est en plus la cible des intégrines  $\alpha 3\beta 1$  et  $\alpha 6\beta 4$  par l'intermédiaire desquelles elle est le substrat préférentiel des kératinocytes humains normaux et de nombreuses cellules d'origine épithéliale (Carter et al., 1991; Delwel et al., 1994; Rousselle et Aumailley, 1994; Niessen et al., 1994). Si l'on sait que le site d'adhésion cellulaire est situé à l'extrémité carboxy-terminale de la molécule et qu'il est conformationnel (Rousselle et al., 1995), on ne connaît ni sa localisation exacte, ni la signification physiologique de la participation des deux intégrines  $\alpha 3\beta 1$  et  $\alpha 6\beta 4$  à l'adhésion cellulaire. Alors que l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$ , spécifiquement localisée au niveau des hémidesmosomes, pourrait être impliquée dans la formation et le maintien de structures d'ancrage stables des cellules (Carter et al., 1990), des études récentes montrant une surexpression de la laminine 5 dans des processus invasifs au cours de cancers du colon (Pyke et al., 1995; Sordat et al., 1998), de la prostate (Hao et al., 1996), de l'estomac (Tani et al., 1996) et du pancréas (Tani et al., 1997) laissent penser qu'elle pourrait jouer un rôle important au cours de la migration cellulaire par le biais de l'intégrine  $\alpha 3\beta 1$ .

### **Les récepteurs non-intégrines des laminines**

Les intégrines ne sont pas les seuls récepteurs impliqués dans les interactions avec les laminines. Le dystroglycan est une protéine transmembranaire qui a été identifiée dans les muscles squeletiques comme faisant partie du complexe membranaire liant la dystrophine (Campbell et Kahl, 1989). Le dystroglycan se lie à la laminine 2 par son domaine extracellulaire et à la dystrophine par son domaine intracellulaire, assurant ainsi l'intégrité structurale du sarcolemme (Jung et al., 1995). Des anomalies survenant au niveau de l'un des composants de ce complexe conduisent à l'apparition de dystrophies musculaires (Campbell, 1995). Le

dystroglycan, qui peut également se lier à la laminine 1, est exprimé dans d'autres tissus comme le cerveau, les épithélia et la jonction neuromusculaire au niveau de laquelle le ligand est l'agrine (Gee et al., 1994). Le site de liaison du dystroglycan sur les laminines est localisé dans une zone proche du site de liaison de l'intégrine  $\alpha 6 \beta 1$ . Des études menées chez la souris laissent penser que les deux récepteurs de la laminine pourraient agir de manière concomitante et complémentaire au cours du développement embryonnaire des épithélia (Durbeej et al., 1995).

Un grand nombre d'autres protéines membranaires ont été caractérisées comme se liant aux laminines au cours d'essais menés *in vitro*. La signification physiologique et l'existence d'éventuelles voies de signalisation mises en oeuvre au cours de ces interactions restent à démontrer. On ne peut pas parler de récepteurs non-intégrines des laminines sans évoquer la protéine membranaire de 67 kDa (Lesot et al., 1983) supposée se lier à la séquence YIGSR localisée dans le domaine III de la sous unité  $\beta 1$  des laminines (Graf et al., 1987). Des études du peptide YIGSR recombinant *in vitro* ont montré sa capacité à induire l'adhésion et la migration cellulaire, à empêcher la formation de métastases expérimentales (Iwamoto et al., 1987) et à inhiber l'angiogénèse et le développement des tumeurs. L'induction de l'apoptose cellulaire *in vitro* par des formes multimériques de ce peptide a permis de lui attribuer un effet antimétastatique et antitumoral (Zhao et al., 1994).

De nombreuses données de la littérature rapportent la description de protéines membranaires présentant une affinité pour les sucres et pouvant lier de manière spécifique les structures oligosaccharidiques des laminines. L'une d'entre elles, la  $\beta 1,4$ -galactosyltransférase est impliquée dans l'adhésion et la migration cellulaire sur la laminine 1 (Runyan et al., 1988), la pousse des neurites (Begovac et Shur, 1990) et l'invasion des trophoblastes (Romagnano et Babiarz, 1990). D'autres récepteurs, comme la protéine de liaison à la laminine de 110 kDa (LBP110) et la protéine précurseur du  $\beta$ -amyloïde ( $\beta$ APP) présentent la propriété de lier la séquence IKVAV (Tashiro et al., 1989) localisée dans la fragment E8 de la laminine 1 et d'induire l'adhésion, l'étalement et la migration cellulaire. LBP110 et  $\beta$ APP sont principalement détectés au niveau intracellulaire dans les neurones *in vivo* et pourraient être associées au cytosquelette. Des interactions significatives entre les laminines et ces deux protéines pourraient être impliquées dans la pathogénie de la maladie

d'Alzheimer (Narindrasorak et al., 1992). Une autre famille de lectines spécifiques du galactose, les galectines, lient les sucres de type lactosamine sur la laminine 1 (Barondes et al., 1994). Le développement actuel des modèles d'étude expérimentaux *in vivo* permettra sans doute d'élucider la complexité des interactions cellulaires des laminines et d'en comprendre la signification physiologique .

## **LES COLLAGENES: CHARPENTES TISSULAIRES, AUTOROUTES ET PANNEAUX INDICATEURS CELLULAIRES**

### **L'ensemble des collagènes**

Les collagènes sont des protéines dont une partie au moins de la molécule est extracellulaire (il existe deux types de collagènes, XIII et XVII, possédant un domaine transmembranaire), et qui sont impliquées dans l'organisation de l'environnement des cellules. Leur spécificité tient à la présence d'un ou de plusieurs domaine(s) en triple hélice édifié(s) à partir de polypeptides (les chaînes  $\alpha$ ) dont la séquence consiste en une succession de triplets d'acides aminés [Gly-Xaa-Yaa.] La proline est fréquemment située à la suite de la glycine et elle est souvent hydroxylée lorsqu'elle se trouve en position Yaa. Cette hydroxyproline stabilise la triple hélice. Les 19 types de collagènes connus s'organisent de plusieurs manières différentes. Certains d'entre eux ont un rôle clairement structural. Même si ce n'est pas leur fonction exclusive, ils constituent à la fois des charpentes d'organes (de tissus denses comme le derme ou à texture plus lâche comme les ganglions lymphatiques), des voies privilégiées de migrations cellulaires ou des feuilletts délimitants des compartiments tissulaires. Dans cette catégorie, il convient de ranger les collagènes fibrillaires (les types I, II, III, V et XI), le collagène en réseau des membranes basales (le type IV), et des collagènes à courtes molécules assemblées en réseau hexagonal centré, et localisés autour de certains endothéliums (le type VIII) ou de chondrocytes hypertrophiques (le type X). D'autres collagènes ont plutôt une fonction mécanique d'accrochage entre ensembles tissulaires, fréquemment, mais pas exclusivement, observés à la jonction dermo-épidermique. Ce sont les collagènes de type VII, formant les fibres d'ancrage entre la membrane basale et le derme sous-jacent, et le collagène de

type XVII localisé au sein des hémidesmosomes des kératinocytes (van der Rest et Garrone, 1991; Kivirikko, 1993; van der Rest et Bruckner, 1993; Mayne et Brewton, 1993).

De très nombreux travaux concernant l'interaction collagène-cellules sont effectués *in vitro*, avec des collagènes purifiés, éventuellement reconstitués en fibrilles. Sans mésestimer l'intérêt de ces expériences, ni l'importance des résultats ainsi obtenus, il est toutefois nécessaire de préciser que la situation *in vivo* est certainement très différente. Il est admis aujourd'hui que la plupart (sinon la totalité) des fibrilles de collagène sont des assemblages complexes comportant plus d'un type de collagène et des protéoglycannes. Ainsi, certains modèles structuraux des fibrilles les plus courantes prévoient une majorité de molécules de collagène de type I, une proportion de molécules de collagène de type III, dépendant de la localisation tissulaire et de l'état de développement de l'organisme considéré, et une concentration, axiale ou uniformément répartie, de molécules de collagène de type V dont la fonction essentielle semble être la régulation du diamètre. D'autres molécules de collagène, espacées les unes des autres, sont encore présentes à la surface de ces fibrilles: ce sont les collagènes dits "FACITs" (pour Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple helices) qui regroupent les types IX (le plus fréquemment associé au collagène de type II du cartilage et du vitré), XII, XIV, XVI et XIX. Enfin, des protéoglycannes de faible masse moléculaire (décorine par exemple) viennent encore compléter cet environnement fibrillaire. Il est donc difficile, *in vivo*, de distinguer ce qui dépend de l'interaction directe avec le collagène de ce qui résulte d'une rencontre avec l'un des constituants de surface de ce collagène, comme l'indiquent des travaux récents (Somasundaram et Schuppan, 1996, Schuppan et al., 1998).

A l'inverse, ce sont des études *in vitro*, déjà anciennes, qui ont clairement montré l'importance du collagène dans la différenciation cellulaire, et donc la délivrance d'un message fort. On sait, par exemple, que la différenciation en culture d'hépatocytes, de follicules thyroïdiens, d'épithélium cornéen, ne peut être obtenue sans un support de nature collagène sur lequel sont cultivées les cellules (Trelstad, 1985;). Des données de plus en plus nombreuses prouvent que le collagène agit directement sur les cellules (Monboisse et al., 1994), le plus souvent via des sites de liaison aux heparane-sulfate protéoglycannes membranaires (Klein et al., 1997;

Delacoux et al., soumis). Bien entendu, la transduction de ces messages implique des protéines membranaires qui peuvent être des récepteurs exclusifs ou non.

#### LES PROTEINES CELLULAIRES DE LIAISON AU COLLAGENE

Dès le début de la biosynthèse de la molécule de collagène des interactions avec d'autres protéines s'avèrent essentielles. Même si elles se situent en dehors de la thématique développée ici, il convient de signaler l'association, au sein du réticulum endoplasmique, des chaînes  $\alpha$  et des molécules de collagène avec des protéines chaperones dont la mieux caractérisée est la hsp47 [Nagata, 1996]. Cette association est probablement destinée à éviter des agrégations précoces, à faciliter l'obtention d'une conformation correcte de la molécule et à éliminer des chaînes et des molécules incorrectement formées.

#### Les messages destinés aux plaquettes sanguines.

Certaines informations qui parviennent aux cellules, à la suite de leur interaction avec le collagène, entraînent une activation qui aboutit à leur destruction. La situation exemplaire est celle des plaquettes sanguines, avec toutes les réserves qu'impose leur nature de fragment cellulaire par rapport à une cellule complète. Le contact entre plaquettes sanguines et collagène (à la suite, *in vivo*, d'un évènement anormal: par exemple l'altération d'un endothélium vasculaire) provoque en quelques secondes une série de modifications. Il se produit une bouffée de polymérisation d'actine, un passage d'une morphologie discoïde à une forme irrégulière riche en filopodes et des changements de la membrane plasmique qui conduisent à l'agrégation plaquettaire. Plusieurs protéines membranaires sont responsables de l'interaction des plaquettes sanguines avec le collagène, mais avec vraisemblablement des effets séquentiels et différents. L'intégrine  $\alpha_2\beta_1$  joue un rôle essentiel dans le phénomène initial d'adhésion (en association d'ailleurs avec d'autres protéines membranaires qui vont éventuellement se lier à des molécules accompagnant le collagène) (Moroi et Jung, 1997; Sixma *et al.*, 1997). Dans ce cas, le site d'interaction avec le collagène se situe sur la sous unité  $\alpha_2$ , dans le domaine extracellulaire, à proximité des sites de liaison aux cations métalliques. A ce niveau, se trouve le domaine d'interaction I qui est homologue au domaine A du facteur de von Willebrand (Kamata et al., 1994).

Certains domaines de la sous-unité  $\beta 1$  paraissent également jouer un rôle critique dans la régulation de l'interaction avec le collagène. Un autre récepteur identifié est une protéine de 62 kDa, ou GP VI. Son interaction avec le collagène provoquerait surtout l'activation des plaquette sanguines. La voie de transduction du message apporté par le collagène commence à être mieux comprise. Le résultat final se traduit par la phosphorylation d'une isoforme  $\gamma$  de la phospholipase C (PLC $\gamma 2$ ). Cette action se rapproche du mode d'action des facteurs de croissance et diffère par exemple de celle d'un agoniste comme la thrombine qui aboutit à la phosphorylation d'une isoforme  $\beta$  de phospholipase C, via une récepteur à 7 traversées membranaires et une protéine G trimérique (Cf. La revue de Sixma et al., 1997). Mais le parcours de l'information, du récepteur membranaire à la kinase agissant sur PLC $\gamma 2$  reste incertain. Les données actuelles supposent la phosphorylation préalable d'une tyrosine protéine kinase, p<sup>72</sup>Syk, possédant un domaine Src homologue de type 2 (SH2). Au cours de cette interaction, des connexions entre Syk et l'adaptateur Grb2 ont également été montrées, suggérant d'autres voies d'activation (Sixma et al., 1997) et renforçant encore les ressemblances avec une action de type facteur de croissance.

Compte-tenu de la grande variété des types de collagène, et du grand nombre de ces types présents dans les parois vasculaires (près d'une douzaine), de nombreuses équipes ont tenté d'identifier les collagènes les plus interactifs avec les plaquettes sanguines. Les données obtenues ne sont pas toujours très explicites, dans la mesure où les résultats sont très dépendants des conditions expérimentales (test d'adhésion ou test d'activation, réalisation d'un flux cellulaire ou état statique, etc.). Il semble toutefois acquis que si pratiquement tous les collagènes peuvent interagir avec les plaquettes, ce sont les types I et III qui sont les plus efficaces, via une séquence DGEA, au moins pour le collagène de type I (Kehrel, 1995). La réaction cellulaire est d'ailleurs différente selon que le collagène est dénaturé (par exemple sous la forme de gélatine), dans ce cas il stimule l'adhésion, ou, natif, en triple hélice, où il conduit à l'activation. Les collagènes qui renferment dans leurs domaines non-hélicoïdaux des modules caractéristiques d'autres protéines (domaines A du facteur de von Willebrand, domaine type III de la fibronectine par exemple) pourraient de plus avoir d'autres types d'interactions.

### Les interactions collagènes cellules.

La découverte des intégrines et en particulier des intégrines reconnaissant un site RGD a rapidement conduit à rechercher ce type de séquence dans le collagène. Cependant, un collagène comme le type VI dont la séquence renferme plus d'une dizaine de tripeptides RGD interagit avec les cellules d'une manière RGD-indépendante. En réalité, du fait de la conformation en triple hélice de la protéine native, la glycine se trouve dans l'axe de l'hélice et est de ce fait inaccessible (van der Rest et Garrone, 1991; Kühn et Eble, 1994). Cette situation est différente pour un collagène dénaturé et a été clairement établie dans le cas des collagènes de type V (Ruggiero et al., 1994) et VI (Kühn et Eble, 1994). Dans le cas de ce collagène de type V, ce sont également les intégrines  $\alpha 1\beta 1$  et  $\alpha 2\beta 1$  qui sont impliquées. Des études ultérieures ont montré que l'intégrine  $\alpha 1\beta 1$  réagissait plus avec la forme strictement native de la molécule, alors que  $\alpha 2\beta 1$  semblait impliquer une plus grande variété conformationnelle (Ruggiero et al., 1996). Des analyses d'interaction concernant le collagène de type IV ont montré que deux acides aminés voisins (R et D) mais portés par des chaînes  $\alpha$  différentes étaient déterminants au niveau du site de reconnaissance (Kühn et Eble, 1994). En définitive, les intégrines supposées impliquées dans les interactions avec le collagène sont:  $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha 3\beta 1$ ,  $\alpha v\beta 3$ ,  $\alpha 11\beta 3$  (Kühn et Eble, 1994). L'intégrine  $\alpha 5\beta 1$  a également été impliquée dans une interaction avec le collagène de type II dénaturé, médiée par la fibronectine (Tuckwell et al., 1994).

D'autres protéines membranaires que les intégrines ont été impliquées dans les interactions avec le collagène. Un récepteur de 67 kDa, du type d'un récepteur à la laminine, est fréquemment mentionné (Minafra et al., 1992). Les collagènes du cartilage semblent avoir une certaine affinité pour l'annexine V (Kirsch et Pfäffle, 1992). Enfin, les modules de von Willebrand de type A, situés dans le domaine N terminal de la chaîne  $\alpha 3$  du collagène de type VI paraissent conditionner un type d'adhésion particulier (Doliana et al., 1997).

La nature du message intracellulaire pourrait suivre des voies comparables à celles des plaquettes sanguines. Des phosphorylations sur la tyrosine ont été détectées (Roedel et Krieg, 1994), mais depuis l'évocation de ces voies de transduction (Juliano et Haskill, 1993), des schémas clairs tardent à émerger. La

raison en est probablement l'intrication des effets des différentes protéines matricielles avec les autres molécules informatives qui, soit transitent à travers la matrice, soit sont fixées sur elle.

## REFERENCES

1. ABERDAM D, GALLIANO MF, VAILLY J, PULKKINEN L, BONIFAS J, CHRISTIANO AM, TRYGGVASON K, UITTO J, EPSTEIN EH, ORTONNE JP, MENEGUZZI G. - Herlitz's junctional epidermolysis bullosa is linked to mutations in the gene (LAMC2) for the  $\gamma 2$  subunit of nicein/kalinin (laminin 5) LAMC2 gene. *Nat. Genet.* 1994, 6, 299-304.
2. ADANY R. - Tumor matrix biology- CRC press, Boca Raton, 242p., 1995.
3. AUMAILLEY M., GERL M., SONNENBERG A., DEUTZMANN R., TIMPL R. - Identification of the Arg-Gly-Asp sequence in laminin A chain as a latent cell-binding site being exposed in fragment P1. *FEBS Lett.*, 1990a, 262, 82-86.
4. AUMAILLEY M, GIMOND C, ROUSSELLE P. - Integrin-mediated cellular interactions with laminins. In "The laminins" Eds. P. Ekblom, R. Timpl, Harwood Academic Publishers, 1996, pp 127-158.
5. AUMAILLEY M., NURCOMBE V., EDGAR D., PAULSSON M., TIMPL R. - The cellular interactions of laminin fragments. Cell adhesion correlates with two fragment-specific high affinity binding sites. *J. Biol. Chem.*, 1987, 262, 11532-11538.
6. AUMAILLEY M., TIMPL R., SONNENBERG A. - Antibody to integrin  $\alpha 6$  subunit specifically inhibits cell-binding to laminin fragment 8. *Exp. Cell Res.*, 1990b, 188, 55-60.
7. BARONDES S.H., COOPER D.N.W., GITT M.A., LEFFLER H. - Galectins, structure and function of a large family of animal lectins. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 20807-20810.
8. BECK K., HUNTER I., ENGEL J. - Structure and function of laminin : anatomy of a multidomain glycoprotein. *FASEB J.* 1990, 4:148-160.
9. BEGOVAC P.C., SHUR B.D. - Cell surface galactosyltransferase mediates the initiation of neurite outgrowth from PC12 cells on laminin. *J. Cell Biol.*, 1990, 110, 461-470.
9. BURGESSON R.E., CHIQUET M., DEUTZMANN R., EKBLUM P., ENGEL J., KLEINMAN H., MARTIN G., MENEGUZZI G., PAULSSON M., SANES J., TIMPL R., TRYGGVASON K., YAMADA Y., YURCHENCO P.D. - A new nomenclature for laminins. *Matrix Biol.* 1994, 14, 209-211.
10. CAMPBELL K.P. - Three muscular dystrophies : loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell*, 1995, 80, 675-679.
11. CAMPBELL K.P., KAHL S.D. - Association of dystrophin and integral membrane glycoprotein. *Nature*, 1989, 338, 259-262.
12. CARTER W.G., RYAN M.C., GAHR P.J. W.G. - Epiligrin, a new cell adhesion ligand for integrin  $\alpha 3\beta 1$  in epithelial basement membranes. *Cell*, 1991, 65, 599-610.

13. CARTER W.G., KAUR P., GIL S.G., GAHR P.J., WAYNER E.A. - Distinct functions for integrins  $\alpha 3\beta 1$  in focal adhesions and  $\alpha 6\beta 4$ /Bullous Pemphigoid antigen in a new stable anchoring contact (SAC) of keratinocytes : relation to hemidesmosomes. *J. Cell Biol.*, 1990, 111, 3141-3154.
14. CHAMPLIAUD M.F., LUNSTRUM G.P., ROUSSELLE P., NISHIYAMA T., KEENE D.R., BURGESSON R.E. - Human amnion contains a novel laminin variant, laminin 7, which like laminin 6, covalently associates with laminin 5 to promote stable epithelial-stromal attachment. *J. Cell Biol.* 1996, 132, 1189-1198.
15. CHEN Y.S., CHAMPLIAUD M.F., BURGESSON R.E., MARINKOVICH M.P., YURCHENCO P.D. - Self assembly of laminin isoforms. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 31525-31532.
16. CLARK E. A, BRUGGE J.S - Integrins and signal transduction pathways : the road taken. *Science*, 1995, 268, 233-239.
17. COLOGNATO H., MACCARRICK M., O'REAR J.J., YURCHENCO P.D. - The laminin  $\alpha 2$ -chain short arm mediates cell adhesion through both the  $\alpha 1\beta 1$  and  $\alpha 2\beta 1$  integrins. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 29330-29336
18. DELACOUX F., FICHARD A., GEORGEON C., GARRONE R., RUGGIERO F. - Molecular features of the collagen V heparin binding site- soumis.
19. DELWEL G.O., DE MELKEL A.A., HOGERVORST F., JASPARS L.H., FLES D.L.A, KUIKMAN I., LINDBLOM A., PAULSSON M., TIMPL R., SONNENBERG A. - Distinct and overlapping specificities of the  $\alpha 3\beta 1$  and  $\alpha 6\beta 1$  integrins : recognition of laminin isoforms. *Mol. Biol. Cell*, 1994, 5, 203-215.
20. DEUTZMANN R., AUMAILLEY M., WIEDEMANN H., PYSNY W., TIMPL R., EDGAR D. - Cell adhesion, spreading and neurite stimulation by laminin fragment E8 depends on maintenance of secondary and tertiary structure in its rod and globular domain. *Eur. J. Biochem.*, 1990, 191, 513-522.
21. DILLNER L., DICKERSON K., MANTHORPE M., RUOSLAHTI E., ENGVALL E. - The neurite-promoting domain of human laminin promotes attachment and induces characteristic morphology in non-neuronal cells. *Exp. Cell Res.*, 1988, 177, 186-198.
22. DOLIANA R., MUCIGNAT M.T., SEGAT D., ZANUSSI S., FABBRO C., LAKSHMI T.R.M., COLOMBATTI A. - Alternative splicing of VWFA modules generates variants of type VI collagen  $\alpha 3$  chain with a distinctive expression pattern in embryonic chicken tissues and potentially different adhesive function- *Matrix Biol.*, 1997, 16, 427-442.
23. DURBEEJ M., LARSSON E., IBRAGHIMOV-BESKROVNAYA O., ROBERDS S.L., CAMPBELL KP., EKBLUM P. - Non-muscle  $\alpha$ -dystroglycan is involved in epithelial development . *J. Cell Biol.*, 1995, 130, 79-91.
24. ECHTERMEYER F., SCHÖBER S., PÖSCHL E., VON DER MARK H., VON DER MARK K. - Specific induction of cell motility on laminin by  $\alpha 7$  integrin. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 2071-2075.
25. EDGAR D., TIMPL R., THOENEN H. - The heparin-binding domain of laminin is responsible for its effects on neurite outgrowth and neuronal survival. *EMBO J.*, 1984, 3, 1463-1468.
26. ENGVALL E., EARWICKER D., HAAPARANTA T., RUOSLAHTI E., SANES J.R. - Distribution and isolation of four laminin variants; tissue restricted distribution of heterotrimers assembled from five different subunits. *Cell regul.*, 1990, 1:731-740.

26. FOX J., MAYER U., NISCHT R., AUMAILLEY M., REINHARDT D., WIEDEMANN H., MANN K., TIMPL R., KRIEG T., ENGEL J., CHU M. L. - Recombinant nidogen consists of three globular domains and mediates binding of laminin to collagen IV. *EMBO J.*, 1991, 10, 3137-3146.
27. GEE S.H., MONTANARO F., LINDENBAUM M.H., ARBONETTO S. - Dystroglycan- $\alpha$ , a dystrophin-associated glycoprotein, is a functional agrin receptor. *Cell*, 1994, 77, 675-686.
28. GOODMAN S.L., DEUTZMANN R., VON DER MARK K. - Two distinct cell binding domains in laminin can independently promote nonneuronal cell adhesion and spreading. *J. Cell Biol.*, 1987, 105, 589-598.
29. GOODMAN S.L., RISSE G., VON DER MARK K. - The E8 subfragment of laminin promotes locomotion of myoblasts over extracellular matrix. *J. Cell Biol.*, 1989, 109, 799-809.
30. GRAF J., OGLE R.C., ROBEY F.A., SASAKI M., MARTIN G.R. YAMADA Y., KLEINMAN H.K. - A pentapeptide from the laminin B1 chain mediates cell adhesion and binds the 67 000 laminin receptor. *Biochemistry*, 1987, 26, 6896-6900.
31. HAO J., YANG Y., MCDANIEL K.M., DALBIN B.L., CRESS A.E., NAGLE R.B. - Differential expression of laminin 5 ( $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ ) by human malignant and normal prostate. *Am. J. Pathol*, 1996, 149, 1341-1349.
32. HELBING-LECLERC A., ZHANG X., TOPALOGLU H., CRUAUD C., TESSON F., WEISSENBACH J., TOME F.M., SCHARTZ K., FARDEAU M., TRYGGVASSON K., GUICHENEY P. - Mutations in the laminin  $\alpha 2$  chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nature genet.*, 1995, 11, 216-218.
33. HENRY M.D., CAMPBELL M. - Dystroglycan - an extracellular matrix receptor linked to the cytoskeleton. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1996, 8, 625-631.
34. HUNTER D.D., SHAH V., MERLIE J.P., SANES J.R. - A laminin-like adhesion protein concentrated in the synaptic cleft of the neuromuscular junction. *Nature*, 1989, 338, 229-234.
35. HYNES R.O. - Integrins : versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell*, 1992, 69, 11-25.
36. JULIANO R.L., HASKILL S. -Signal transduction from the extracellular matrix- *J. Cell Biol.*, 1993, 120, 577-585.
37. JUNG D., YANG B., MEYER J., CHAMBERLAIN J.S. CAMPBELL K.P. - Identification and characterization of the dystrophin anchoring site on  $\beta$ -dystroglycan. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 27305-27310.
38. IWAMOTO Y., ROBEY F.A., GRAF J., SASAKI M., KLEINMAN H.K., YAMADA Y., MARTIN G.R. - YIGSR, a synthetic laminin pentapeptide, inhibits experimental metastasis formation. *Science*, 1987, 20, 1132-1134.
39. KAMATA T., PUZON W., TAKADA Y. -Identification of putative ligand binding sites within I domain of integrin  $\alpha 2\beta 1$  (VLA-2, CD49b/CD29)- *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 9659-9663.
40. KEHREL B. -Platelet-collagen interactions- *Sem. Thromb. Hemost.*, 1995, 21, 123-129.
41. KIRSCH T., PFÄFFLE M. -Selective binding of anchorin CII (anexin V) to type II and X collagen and to chondrocalcin (C-propeptide of type II collagen)- *FEBS Letters*, 1992, 310, 143-147.

42. KIVIRIKKO K. -Collagens and their abnormalities in a wide spectrum of diseases- *Ann. Med.*, 1993, 25, 113-126.
43. KLEIN G., KIBLER C., SCHERMUTZKI F., BROWN J., MÜLLER C.A., TIMPL R. - Cell binding properties of collagen type XIV for human hematopoietic cells- *Matrix Biol.*, 1997, 307-317.
44. KLEIN G., LANGEGGER M., TIMPL R., EKBLÖM P. - Role of laminin A chain in the development of epithelial cell polarity. *Cell*, 1988, 55, 331-341.
45. KRAMER R.H., CHENG Y.G., CLYMAN R. - Human microvascular endothelial cells use  $\beta 1$  and  $\beta 3$  integrin receptor complexes to attach to laminin. *J. Cell Biol.*, 1990, 111, 1233-1243.
46. KÜHN K., EBLE J. -The structural bases of integrin-ligand interactions- *Trends Cell Biol.*, 1994, 4, 256-261.
47. LANGUINO L. R., GEHLSSEN K. R., WAYNER E., CARTER W. G., ENGVALL E., RUOSLAHTI E. - Endothelial cells use  $\alpha 2\beta 1$  integrin as a laminin receptor. *J. Cell Biol.*, 1989, 109, 2455-2462.
48. LEE E. C., LOTZ M. M., STEELE G. D., FANNING P. F., MERCURIO A. M. - The integrin  $\alpha 6\beta 4$  is a laminin receptor. *J. Cell Biol.*, 1992, 117, 671-678.
49. LESOT H., KUHL U., VON DER MARK K. - Isolation of a laminin-binding protein from muscle cell membranes. *EMBO J.*, 1983, 2, 861-865.
50. MARINKOVICH M.P., LUNSTRUM G.P., KEENE D.R., BURGESSON R.E. - The dermal epidermal junction of human skin contains a novel laminin variant. *J. Cell Biol.*, 1992, 119:695-703.
51. MAYER U., NISCHT R., POSCHL E., MANN K., FUKUDA K., GERL M., YAMADA Y., TIMPL R. - A single EGF-like motif of laminin is responsible for high affinity nidogen binding. *EMBO J.* 1993, 12, 1879-1885.
52. MAYER U, POSCHL E, GERECKE DR, WAGMAN DW, BURGESSON RE, TIMPL R - Low nidogen affinity of laminin 5 can be attributed to two serine residues in EGF-like motif g2III4. *FEBS lett.* 1995, 365, 129-132.
53. MAYNE R., BREWTON R.G. -New members of the collagen superfamily- *Cuurrent Op. Cell Biol.*, 1993, 5, 883-890.
54. MARSH J., GOODE J.A. - Cell adhesion and human disease- Ciba Foundation Symposium 189, John Wiley & Sons, Chichester, 243p., 1995.
55. MINAFRA S., LUPARELLO C., PUCCI-MINAFRA I., SOBEL M.E., GARBISA S. - Adhesion of 8701-BC breast cancer cells to type V collagen and 67 kDa receptor- *J. Cell Sci.*, 1992, 102, 323-328.
56. MINER J.H., PATTON B.L., LENTZ S.I., GILBERT D.J., SNIDER W.D., JENKIS N.A., COPELAND N.G., SANES J.R. - The laminin  $\alpha$  chains : expression, developmental transitions, and chromosomal locations of  $\alpha 1-5$ , identification of heterotrimeric laminins 8-11, and cloning of a novel  $\alpha 3$  isoform. *J. Cell Biol.*, 1997, 137:685-701.
57. MINER J.H., SANES J.R. - Collagen IV  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ , and  $\alpha 5$  chains in rodent basal laminae : sequence, distribution, association with laminins and developmental switches. *J. Cell Biol.*, 1994, 127, 879-891.
58. MOROI M., JUNG S.M. -Platelet receptors for collagen- *Thrombosis and Haemostasis*, 1997, 78, 439-444.
59. MONBOISSE J.C., GARNOTEL R., BELLON G., OHNO N., PERREAU C., BOREL J.P., KEFALIDES N.A. -The  $\alpha 3$  chain of type IV collagen prevents activation of human polymorphonuclear leukocytes- *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 25475-25482.

60. NAGATA K. - Hsp47: a collagen-specific molecular chaperone. *TIBS*, 1996, 21, 23-26.
61. NARINDRASORASK S., LOWERY D.E., ALTAM R.A., GONZALEZ-DEWHITT P.A., GREENBERG B.D., KISILEVSKY R. - Characterization of high affinity binding between laminin and Alzheimer's disease amyloid precursor proteins. *Lab. Invest.*, 1992, 67, 643-652.
62. NIESSEN C.M., HOGERVORST F., JASPARS L.H., DE MELKEL A.A., DELWEL G.O., HULSMAN E.H.M., KUIKMAN I., SONNENBERG A. - The  $\alpha 6\beta 4$  integrin is a receptor for both laminin and kalinin. *Exp. Cell Res.*, 1994, 211, 360-367.
63. NOAKES P.G., GAUTAM M., MUDD J., SANES J.R., MERLIE J.P. - Aberrant differentiation of neuromuscular junctions in mice lacking s-laminin/laminin  $\beta 2$ . *Nature*, 1995a, 374, 258-262.
64. NOAKES P.G., MINER J.H., GAUTAM M., CUNNINGHAM J.M., SANES J.R., MERLIE J.P. - The renal glomerulus of mice lacking s-laminin/laminin  $\beta 2$  : nephrosis despite molecular compensation by laminin  $\beta 1$ . *Nat Genet.*, 1995b, 10, 400-406.
65. NURCOMBE V., AUMAILLEY M., TIMPL R., EDGAR D. - The high affinity binding of laminin to cells. Assignment of a major cell-binding site to the long arm of laminin and of a latent cell-binding site to its short arms. *Eur. J. Biochem.*, 1989, 180, 9-14.
66. PAULSSON M. - The role of  $Ca^{2+}$  binding in the self-aggregation of laminin-nidogen complexes. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, 5425-543.
67. PAULSSON M., DEUTZMANN R., TIMPL R., DALZOPPO D., ODERMATT E., ENGEL J. - Evidence for coiled-coil  $\alpha$ -helical regions in the long arm of laminin. *EMBO J.* 1985, 4, 309-316.
68. PFAFF M., BROWN J. C., TIMPL R. - Binding of purified collagen receptors ( $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 2\beta 1$ ) and RGD-dependant integrins to laminins and laminin fragments. *Eur. J. Biochem.*, 1994, 225, 975-984.
69. PYKE C., SALO S., RALFKIAER E., ROMER J., DANO K., TRYGGVASON K. - Laminin 5 is a marker of invading cancer cells in some human carcinomas and is coexpressed with the receptor for urokinase plasminogen activator in budding cancer cells in colon adenocarcinomas. *Cancer Res.*, 1995, 55, 4132-4139.
70. ROECKEL D., KRIEG T. - Three-dimensional contact with type I collagen mediates tyrosine phosphorylation in primary human fibroblasts- *Exp. Cell Res.*, 1994, 211, 42-48.
71. ROMAGNANO L., BARBIARZ B. - The role of murine cell surface galactosyltransferase in trophoblast : laminin interactions in vitro. *Dev. Biol.*, 1990, 141, 254-261.
72. ROUSSELLE P., AUMAILLEY M. - Kalinin is more efficient than laminin in promoting adhesion of primary keratinocytes and some other epithelial cells and has a different requirement for integrin receptors. *J. Cell Biol.*, 1994, 125, 31-40.
73. ROUSSELLE P., GOLBIK R., VAN DER REST M., AUMAILLEY M. - Structural and conformation-dependent cell adhesion properties of isolated kalinin (laminin 5). *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 13766-13770.
74. ROUSSELLE P., KEENE D.R., RUGGIERO F., CHAMPLIAUD M.F., VAN DER REST M., BURGESSON R.E. - Laminin 5 binds the NC-1 domain of type VII collagen. *J. Cell Biol.* 1997, 138, 719-728.

75. ROUSSELLE P., LUNSTRUM G.P., KEENE D.R., BURGESSON R.E. - Kalinin : an epithelium-specific basement membrane adhesion molecule that is a component of anchoring filaments. *J. Cell Biol.*, 1991, 114, 567-576.
76. RUGGIERO F., CHAMPLIAUD M.F., GARRONE R., AUMAILLEY M. -Interactions between cells and collagen V molecules or single chains involve distinct mechanisms- *Exp. Cell Res.*, 1994, 210, 215-223.
77. RUGGIERO F., COMTE J., CABANAS C., GARRONE R. -Structural requirements for  $\alpha 1\beta 1$  and  $\alpha 2\beta 1$  integrin mediated cell adhesion to collagen V- *J. Cell Sci.*, 1996, 109, 1865-1874.
78. RUNYAN R.B., VERSALOVIC J., SHUR B.D. - Functionally distinct laminin receptors mediate cell adhesion and spreading : the requirement for surface galactosyltransferase in cell spreading. *J. Cell Biol.*, 1988, 107, 1863-1871.
79. SASAKI M, KLEINMAN HK, HUBER H, DEUTZMANN R, YAMADA Y : Laminin, a multidomain protein. *J. Biol. Chem.* 1988, 263, 16536-16544.
80. SCHUPPAN D., SCHMID M., SOMASUNDARAM R., ACKERMANN R., RUEHL M., NAKAMURA T., RIECKEN E.O. -Collagens in the liver extracellular matrix bind hepatocyte growth factors- *Gastroenterology*, 1998, 114, 139-152.
81. SIXMA J.J., VAN ZANTEN G.H., HUIZINGA E.G., VAN DER PLAS R.M., VERKLEY M., WU Y.P., GROS P., DE GROOT P.G. -Platelet adhesion to collagen: an update- *Thrombosis and Haemostasis*, 1997, 78, 434-438.
82. SOMASUNDARAM R., SCHUPPAN D. -Type I, II, III, IV, V, and VI collagens serve as extracellular ligands for the isoforms of platelet-derived growth factors (AA, BB, and AB)- *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 26884-26891.
83. SONNENBERG A., MODDERMAN P.W., HOGERVORST F. - Laminin receptor on platelets is the integrin VLA-6. *Nature*, 1988, 336, 487-489.
84. SONNENBERG A., LINDERS C.J.T., MODDERMAN P.W., DAMSKY C.H., AUMAILLEY M., TIMPL R. - Integrin recognition of different cell-binding fragment of laminin (P1, E3, E8) and evidence that  $\alpha 6\beta 1$  but not  $\alpha 6\beta 4$  functions as a major receptor for fragment E8. *J. Cell Biol.*, 1990b, 110, 2145-2155.
85. SORDAT I., BOSMAN F.T., DORTA G., ROUSSELLE P., ABERDAM D., BLUM A.L., SORDAT B. - Differential expression of laminin 5 subunits and integrin receptors in human colorectal neoplasia. *J. Pathol.*, 1998, sous presse.
86. SOROKIN L., CONZELMANN S., EKBLUM P., AUMAILLEY M., BATTAGLIA C., TIMPL R. - Monoclonal antibodies against laminin A chain fragment E3 and their effects on cell- and heparin binding and on kidney development. *Exp. Cell Res.*, 1992, 201, 137-144.
87. STETLER-STEVENSON W.G., AZNAVOORIAN S., LIOTTA L.A. - Tumor cell interactions with the extracellular matrix during invasion and metastasis- *Annu. Rev. Cell Biol.*, 1993, 9, 541-573.
88. TANI T., KARTTUNEN T., KIVILUOTO T., KIVILAAKSO E., BURGESSON R.E., SIPPONEN P., VIRTANEN I. -  $\alpha 6\beta 4$  integrin and newly deposited laminin-1 and laminin-5 form the adhesion mechanism of gastric carcinoma. *Am. J. Pathol.*, 1996, 149, 781-793.
89. TANI T., LUMME A., LINNALA A., KIVILAAKSO E., KIVILUOTO T., BURGESSON R.E., KANGAS L., LEIVO I., VIRTANEN I. - Pancreatic carcinomas deposit laminin 5, preferably adhere to laminin 5, and migrate on the newly deposited basement membrane. *Am. J. Pathol.*, 1997, 151, 1289-1302.
90. TASHIRO K., SEPHELG.C., WEEKS B., SASAKI M., MARTIN G.R., KLEINMAN H.K., YAMADA Y. - A synthetic peptide containing the IKVAV sequence from the

- A chain of laminin mediates cell attachment, migration, and neurite outgrowth. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 16174-16182
91. TIMPL R., BROWN J.C. - The laminins. *Matrix Biol.* 1994, 14, 275-281.
  92. TRELSTAD R.L. - The role of extracellular matrix in development- Alan Liss, Inc., New York, 643p., 1984.
  93. TRYGGVASON K. - The laminin family. *Curr. Op. Cell Biol.* 1993, 5, 877-882.
  94. TUCKWELL D.S., AYAD S., GRANT M.E., TAKIGAWA M., HUMPHRIES M.J. - Conformation dependence of integrin-type II collagen binding- *J. Cell Sci.*, 1994, 107, 993-1005.
  95. VAILLY J., PULKKINEN L., MIQUEL C., CHRISTIANO A.M., GERECKE D., BURGESSON R.E., UITTO J., ORTONNE J.P., MENEGUZZI G. - identification of a homozygous one base-pair deletion in exon 14 of the LAMB3 gene in a patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa and prenatal diagnosis in a family at risk for recurrence. *J. Invest. Dermatol.* 1995, 104, 462-466.
  96. VAN DER REST M., BRUCKNER P. -Collagens: diversity at the molecular and supramolecular levels- *Current Op. Struct. Biol.* 1993, 3, 430-436.
  97. VAN DER REST M., GARRONE R. - Collagen family of proteins- *FASEB J.*, 1991, 5, 2814-2823.
  98. VIDAL F., BAUDOIN C., MIQUEL C., GALLIANO M.F., CHRISTIANO A.M., UITTO J., ORTONNE J.P., MENEGUZZI G. - Cloning of the laminin  $\alpha 3$  chain gene (LAMA3) and identification of a homozygous deletion in a patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Genomics* 1995, 30:273-280.
  99. VON DER MARK H., DURR J., SONNENBERG A., VON DER MARK K., DEUTZMANN R., GOODMAN R. - Skeletal myoblasts utilize a novel  $\beta 1$  serie integrin and not  $\alpha 6\beta 1$  for binding to the E8 and T8 fragments of laminin. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 23593-23601.
  100. XU H., WU X. R., WEWER U.M, ENGVALL E. - Murine muscular dystrophy caused by a mutation in the laminin  $\alpha 2$  (LAMA2) gene. *Nature Genetics*, 1994, 8, 297-302.
  101. YAMADA K.M., MIYAMOTO S. - Integrin transmembrane signaling and cytoskeletal control. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1995, 7, 681-689.
  102. YURCHENCO P.D., TSILIBARY E.C., CHARONIS A.S., FURTHMAYR H. - Laminin polymerization in vitro. Evidence for a two-step assembly with domain specificity. *J. Biol. Chem.*, 1985, 260, 7636-7644.
  - 105 ZHAO M.; KLEINMAN H.M., MOKOTOFF M. - Synthetic laminin-like peptides and pseudopeptides as potential antimetastatic agents. *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 3383-3388.

## Légendes des figures

### figure 1

Présentation structurale des différentes chaînes de laminine.

Les différents domaines sont désignés selon Sasaki et al., (1988), par des chiffres romains, les globules de l'extrémité carboxy-terminale par la lettre G1-5, et l'interruption de la chaîne  $\beta 1$  est appelée  $\alpha$ . Les motifs EGF riches en cystéines sont indiqués par un rond portant un point. Les domaines globulaires sont représentés par des cercles et ovales. Les rectangles blancs du bras long représentent les heptades par lesquelles les chaînes sont assemblées en hélice  $\alpha$  super enroulée.

### figure 2

Modèle structural de la laminine 1 murine.

La localisation des fragments E8, P1, E1X et E3 est mentionnée de même que les intégrines impliquées dans les interactions de ces domaines avec les cellules. Le site de liaison au dystroglycan et la localisation approximative des séquences RGD, IKVAV et YIGSR sont indiqués. Les sites d'auto-assemblage et le domaine de liaison au nidogène sont présentés.

### figure 3

Les membres de la famille des intégrines

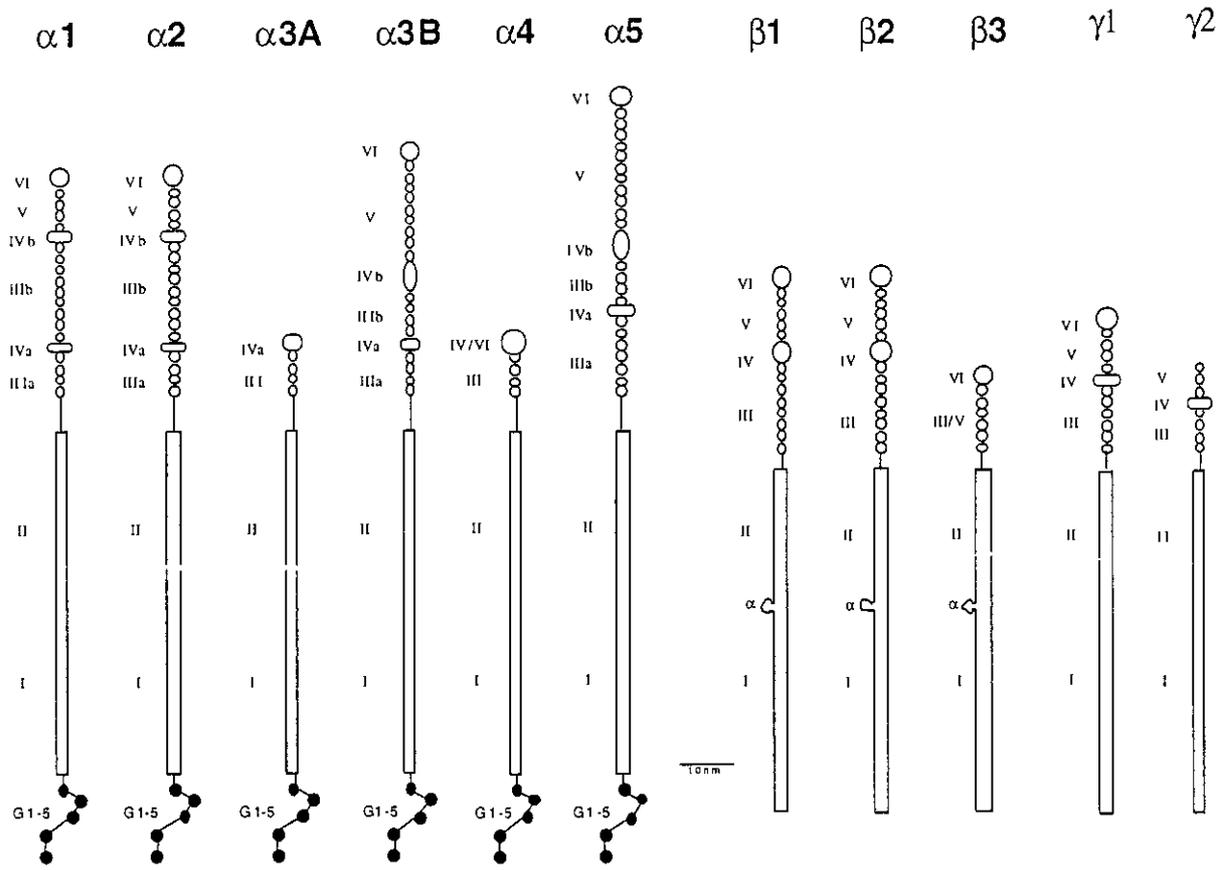
Chaque sous unité  $\alpha\beta$  reconnaît un ou plusieurs ligands extracellulaires ou contre récepteurs sur d'autres cellules. Les intégrines impliquées dans l'interaction avec les laminines et les collagènes sont hachurées.

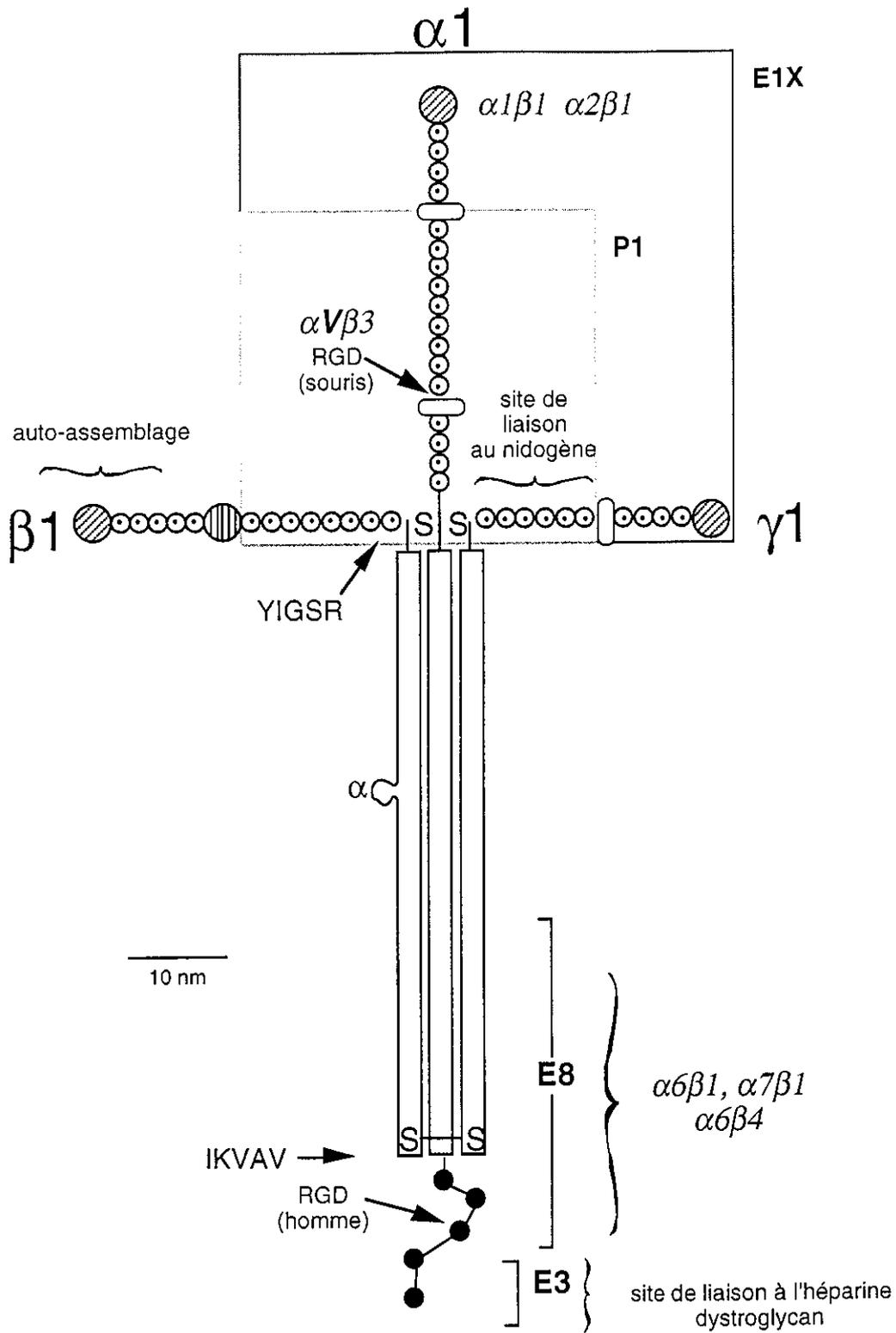
### Table 1

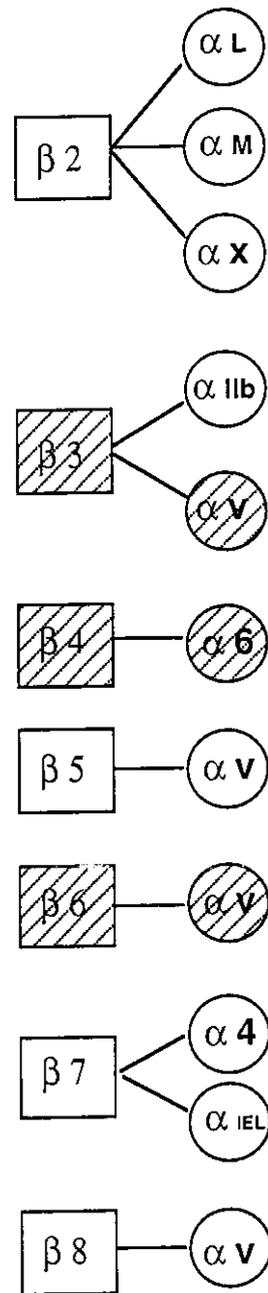
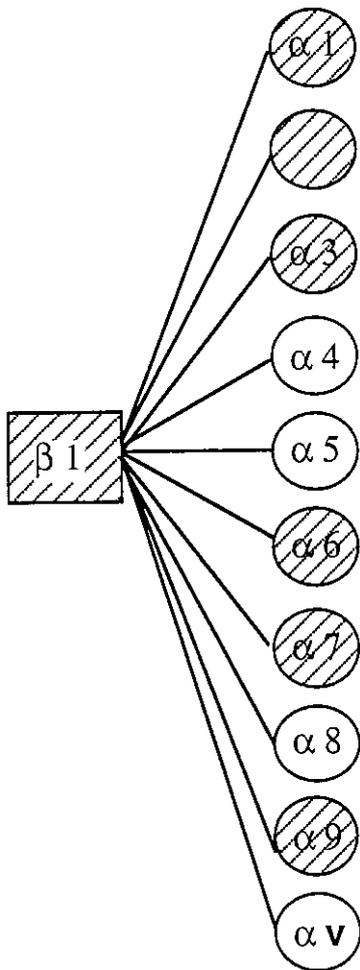
Les assemblages hétérotrimériques des laminines.

### Table 2

Les pathologies humaines et les modèles murins liés à des anomalies des gènes codant pour les chaînes de laminine.







nomenclature	composition	ancienne nomenclature	références
Laminine 1	$\alpha 1\beta 1\gamma 1$	laminine EHS	voir Beck et al., 1990
Laminine 2	$\alpha 2\beta 1\gamma 1$	mérosine	Engvall et al., 1990
Laminine 3	$\alpha 1\beta 2\gamma 1$	laminine s	Engvall et al., 1990
Laminine 4	$\alpha 2\beta 2\gamma 1$	mérosine/laminine s	Engvall et al., 1990
Laminine 5	$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	kalinine/nicéine	Rousselle et al., 1991
Laminine 6	$\alpha 3\beta 1\gamma 1$	laminine k	Marinkovich et al., 1992
Laminine 7	$\alpha 3\beta 2\gamma 1$	laminine ks	Champlaud et al., 1996
Laminine 8	$\alpha 4\beta 1\gamma 1$		Miner et al., 1997
Laminine 9	$\alpha 4\beta 2\gamma 1$		Miner et al., 1997
Laminine 10	$\alpha 5\beta 1\gamma 1$	laminine du rein	Miner et al., 1997
Laminine 11	$\alpha 5\beta 2\gamma 1$	laminine du rein	Miner et al., 1997

gène/ sous-unité	pathologie humaine congénitale	modèle murin
<b>LAMA2 / <math>\alpha 2</math></b>	dystrophie musculaire congénitale	souris <i>dy / dy</i> (mutation) - dystrophie musculaire congénitale
<b>LAMA3 / <math>\alpha 3</math></b>	épidermolyse bulleuse jonctionnelle Herlitz	
<b>LAMB2 / <math>\beta 2</math></b>	syndrome néphrotique idiopathique à lésions glomérulaires minimales (?)	déficiences en $\beta 2$ (souris KO) - anomalies de la jonction neuromusculaire - albuminurie
<b>LAMB3 / <math>\beta 3</math></b>	épidermolyse bulleuse jonctionnelle	
<b>LAMC2 / <math>\gamma 2</math></b>	épidermolyse bulleuse jonctionnelle	