

La Matrice Extracellulaire

- Trois exemples de tissus minéralisés -

Ecole Thématique Surf@1Health - Cargèse, 21-26 septembre 2025

Nadine Nassif, DR CNRS

nadine.nassif@sorbonne-universite.fr

La Matrice Extracellulaire

- Trois exemples de tissus minéralisés -

2- Collagène et Biomatériaux : *Définitions, biomimétisme et cristaux-liquides*

3- Relation structure/fonctions de matrices extracellulaires biomimétiques : *La cornée et les os*

"La logique du révolté est [...] de s'efforcer au langage clair pour ne pas épaissir le mensonge universel."

Camus dans l'homme révolté

➡ **QUELQUES DEFINITIONS**

MATRICE EXTRACELLULAIRE

Tissus = cellules + espace extracellulaire

- Réseau qui remplit l'espace entre les cellules et les relie
- Structuré : composé de macromolécules structurales sécrétées par les cellules
- Composition propre à chaque tissu (eau, sels, petites protéines, macromolécules)
- Organisation propre à chaque tissu

MATRICE EXTRACELLULAIRE

Tissus = cellules + espace extracellulaire

- Réseau qui remplit l'espace entre les cellules et les relie
- Structuré : composé de macromolécules structurales sécrétées par les cellules
- Composition propre à chaque tissu (eau, sels, petites protéines, macromolécules)
- Organisation propre à chaque tissu

Fonctions multiples : propriétés mécaniques (compression, étirement), régulation de la diffusion moléculaire, signalisation, adhérence/différenciation/migration/prolifération cellulaire *etc.*

MATRICE EXTRACELLULAIRE

Tissus = cellules + espace extracellulaire

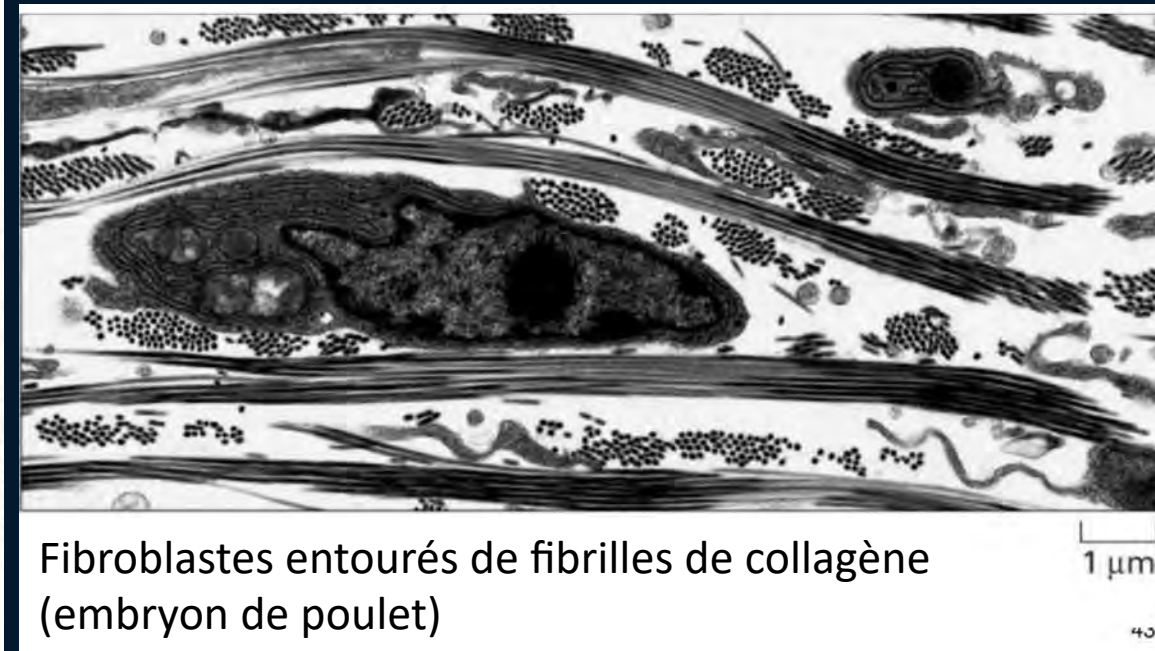
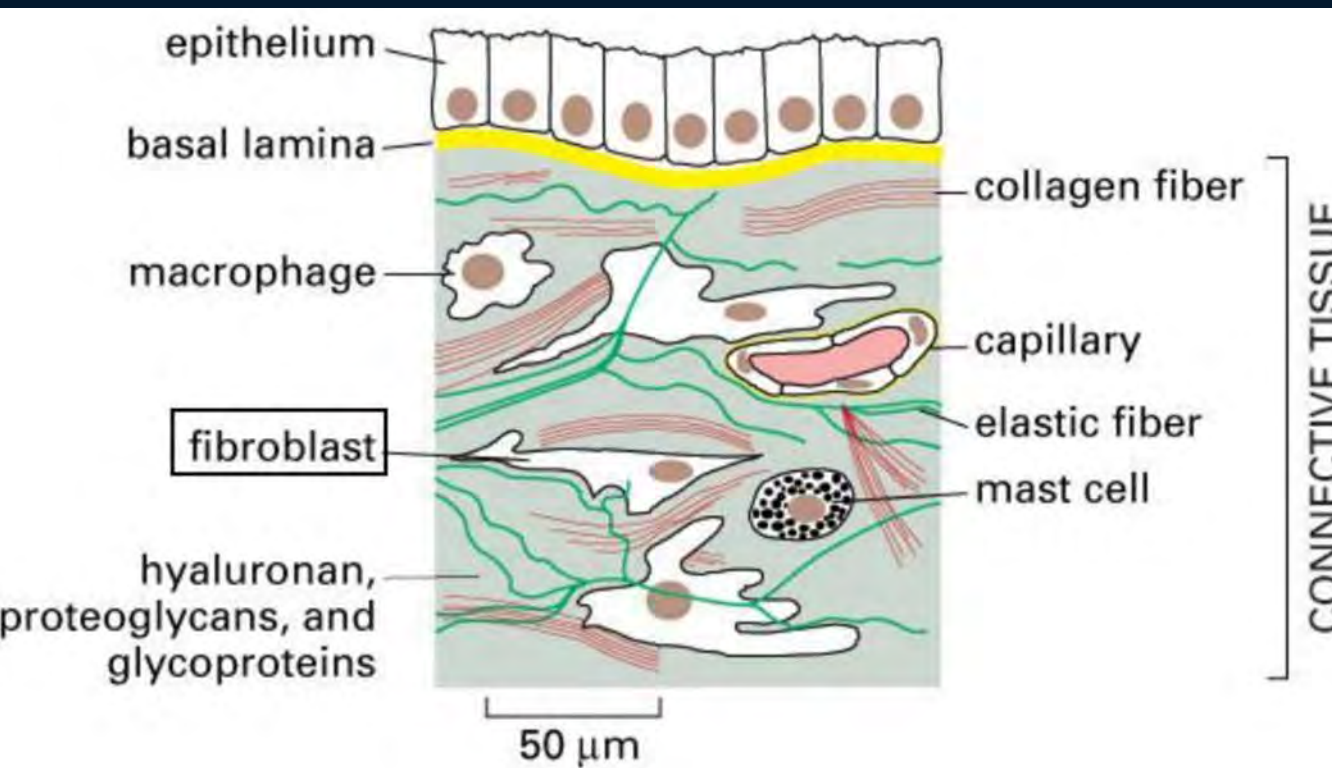
- Réseau qui remplit l'espace entre les cellules et les relie
- Structuré : composé de macromolécules structurales sécrétées par les cellules
- Composition propre à chaque tissu (eau, sels, petites protéines, macromolécules)
- Organisation propre à chaque tissu

Fonctions multiples : propriétés mécaniques (compression, étirement), régulation de la diffusion moléculaire, signalisation, adhérence/différenciation/migration/prolifération cellulaire *etc.*

Structure dynamique : Remodelage adaptatif en fonction du temps et besoin du tissu (dont réparation).

A quoi cela ressemble ?

Tissu conjonctif sous-jacent à un épithélium :



Fibroblastes entourés de fibrilles de collagène
(embryon de poulet)

➡ La matrice extracellulaire dans 3 exemples de tissus minéralisés

Cela implique des processus dit de biominéralisation

BIOMINERALISATION

(1) PROCESSUS

Ce phénomène permet le passage de l'état ionique solubilisé à l'état solide minéralisé chez un **organisme vivant**



(2) DOMAINE DE SCIENCE

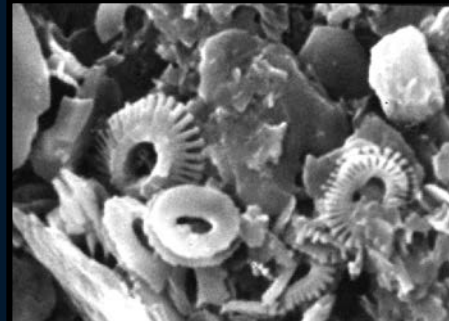
C'est le domaine de science, à l'interface entre la biologie, la chimie et la physico-chimie, qui étudie la formation et la structure du minéral que l'on rencontre dans les **organismes vivants**

IMPACTS MAJEURS

- **ENVIRONNEMENT:**

la calcification est l'un des mécanismes (avec la respiration et la photosynthèse) qui contrôlent la concentration en gaz carbonique, principal gaz à effet de serre dans notre atmosphère.

⇒ *climat et modelage des paysages géologiques*



- **SANTE HUMAINE:**

soutien, réserve d'ions,... essentiel dans le processus d'ostéogenèse, chirurgie orthopédique,...

⇒ *propriété d'auto-réparation*

- **CHIMIE DES MATERIAUX:**

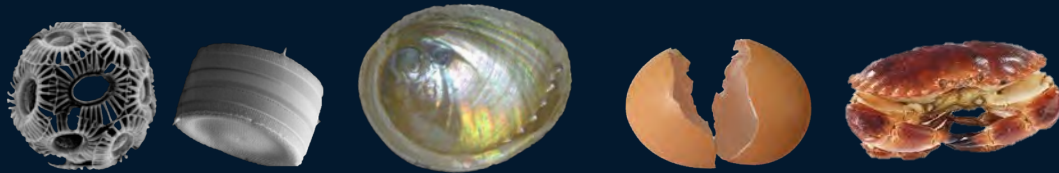
biomatériaux hautement organisés ⇒ *propriété mécanique*

BIOMINERALISATION

« physiologique »

• Invertébrés :

Diatomées
Coccolithes
Coquillages
Arthropodes
Coraux
Oursins...



• Procaryotes :

bactéries magnétotactiques

• Vertébrés :

Dents
Os...



« pathologique »

Calcification des cartilages, bioaccumulation de métaux, calculs rénaux...

CONSEQUENCES

La synthèse de matériaux visant à reproduire des matériaux biologiques qui n'est
ni discutée ou mise en perspective d'un processus biologique ne rentre pas dans
le cadre d'une problématique de biominéralisation

TISSUS BIOLOGIQUES MINERALISES

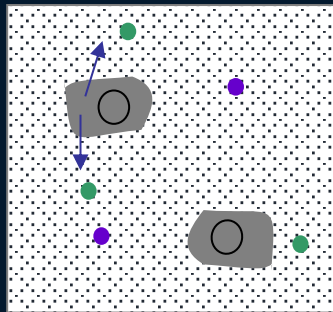
LES ACTEURS :

1) Trame organique extracellulaire 

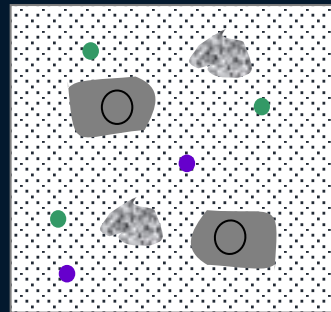
2) Cellules eucaryotes spécialisées 

3) Petites molécules organiques, enzymes... 

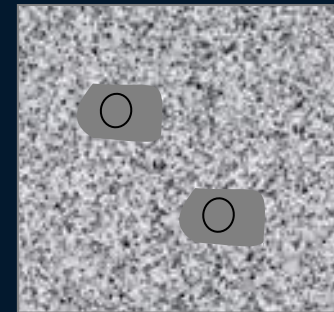
4) Constituants minéraux 



organisation d'une
matrice organique



diffusion d'ions



précipitation au sein
(près de) la matrice
organique

(1) Trame organique extracellulaire

CHITINE

COLLAGENE

FONCTION	Macromolécules de structure	
LOCALISATION	cuticule (exosquelette), coquille...	peau, cartilage, tendon, os...
NATURE CHIMIQUE	Polysaccharide (N-acetyl-glucosamine)	Protéine (répétition de 3aa)
MINERAL	CaCO ₃ (calcite, aragonite) <i>(exception !)</i>	Dérivé de l'hydroxyapatite carbonaté Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂ ...
DISPOSITION	nucléation en couche (2D)	nucléation dans les fibrilles (3D)
STRUCTURE	Géométrie cholestérique	Géométrie cholestérique

Pour les algues unicellulaires, la MEMBRANE CELLULAIRE maintien la phase minérale (SiO₂ et CaCO₃)

Protéines, glycoprotéines, polysaccharides peuvent également être impliqués

BIOMINERALISATION

« physiologique »

- Invertébrés:
 - Diatomées
 - Coccolithes
 - ▶ Coquillage (nacre)
 - Arthropodes (cuticule des crustacés)
 - Coraux
 - Oursins
- Vertébrés:
 - Dents
 - Os

« pathologique »

- Calcification des cartilages, bioaccumulation de métaux



- MINERAL

CaCO_3 (couche prismatique : calcite ou aragonite, couche nacrée : aragonite)

- ORGANIQUE (~5%)

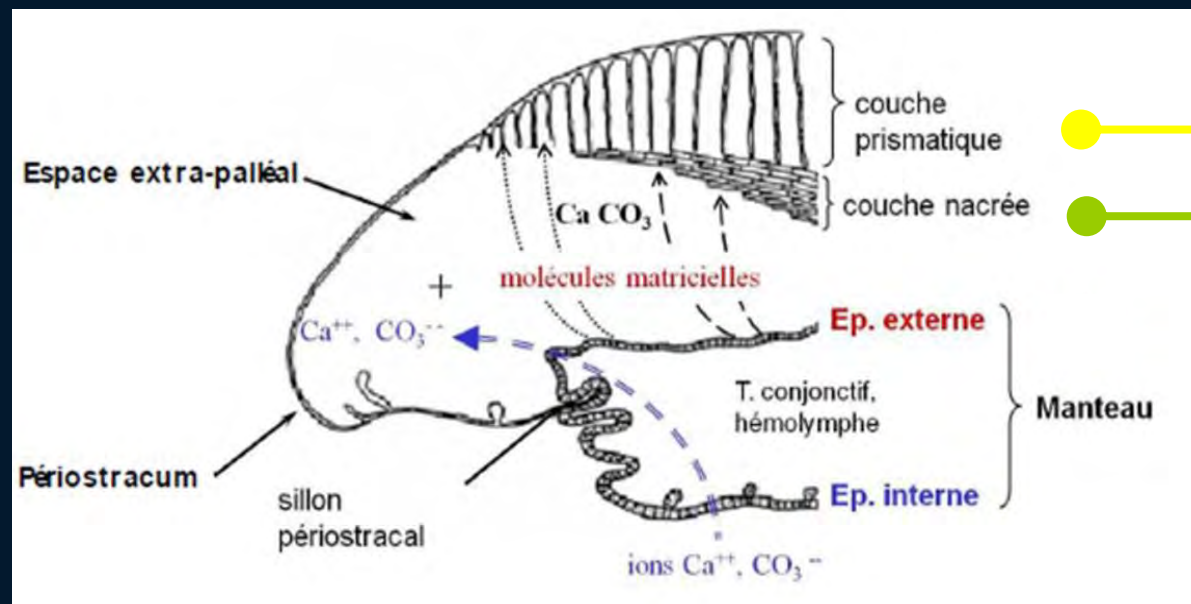
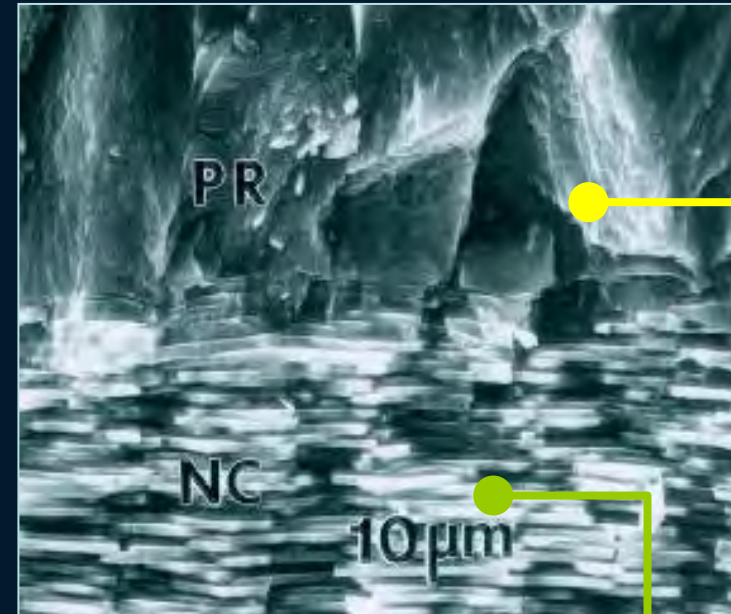
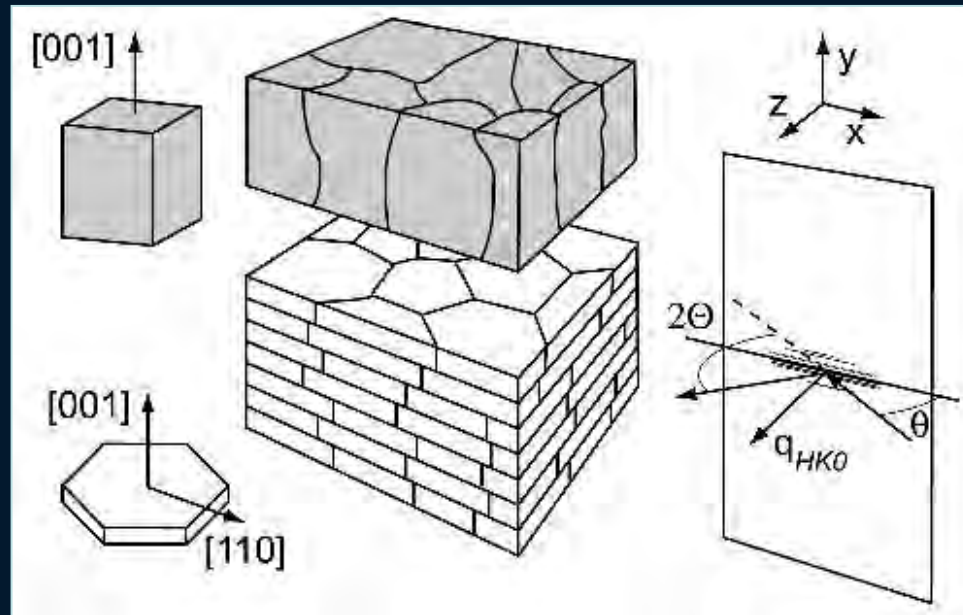
Protéine et chitine

Intérieur lisse – extérieur rugueux

Résistance fracture : 3000 x monocristal aragonite

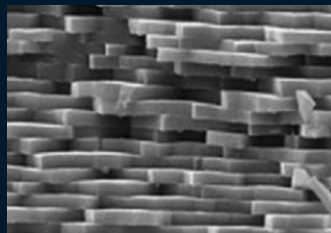
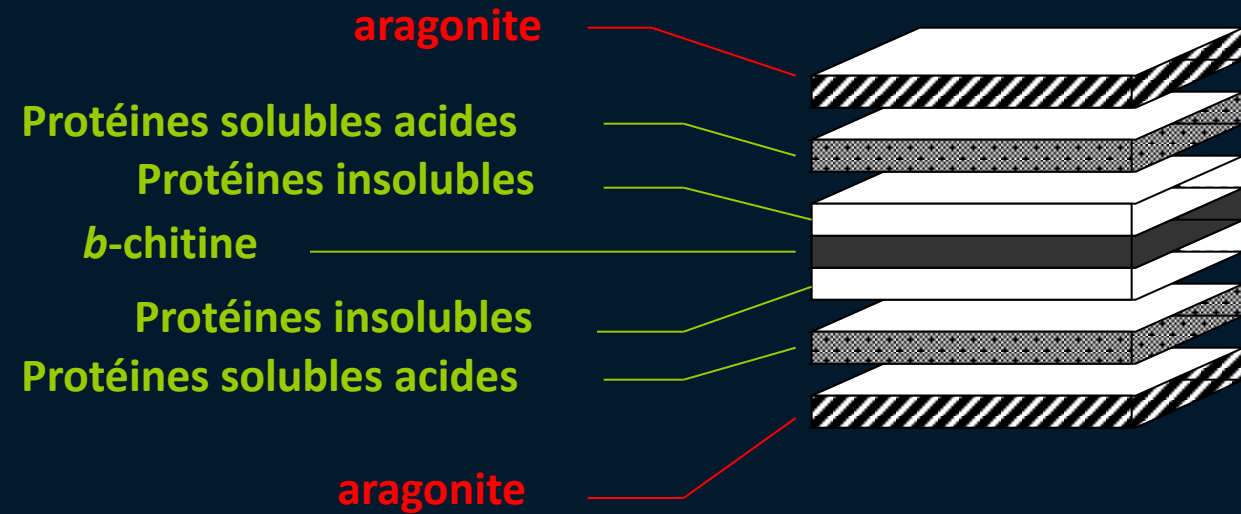
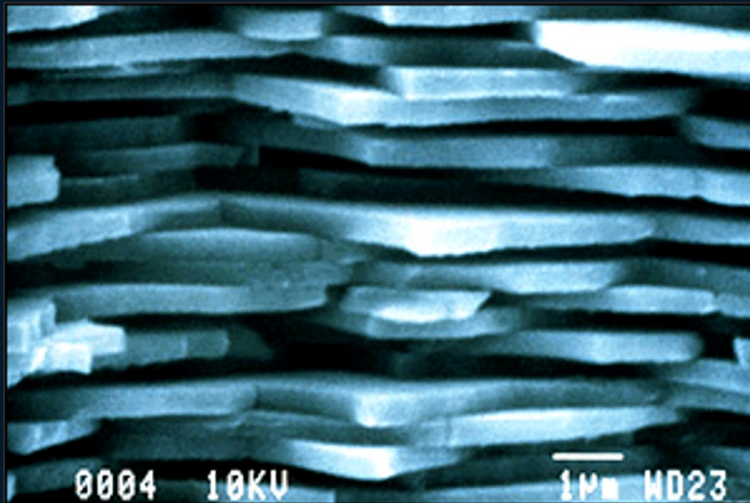


2 phases cristallines distinctes

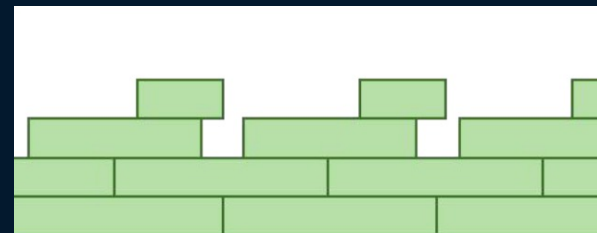


D'après Saleudin & petit
1983, modifié par Gaume 2010

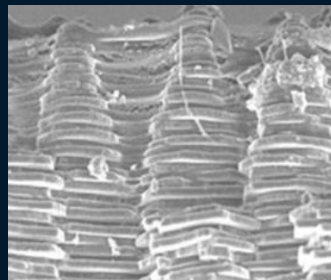
Association matrices minérale / organique



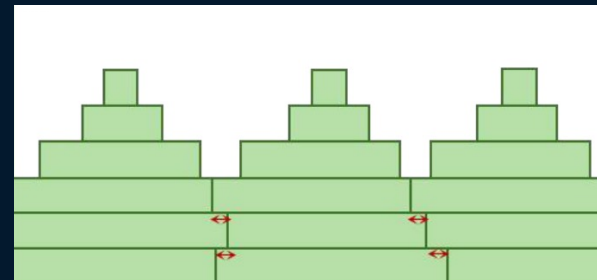
Unio Pictorum



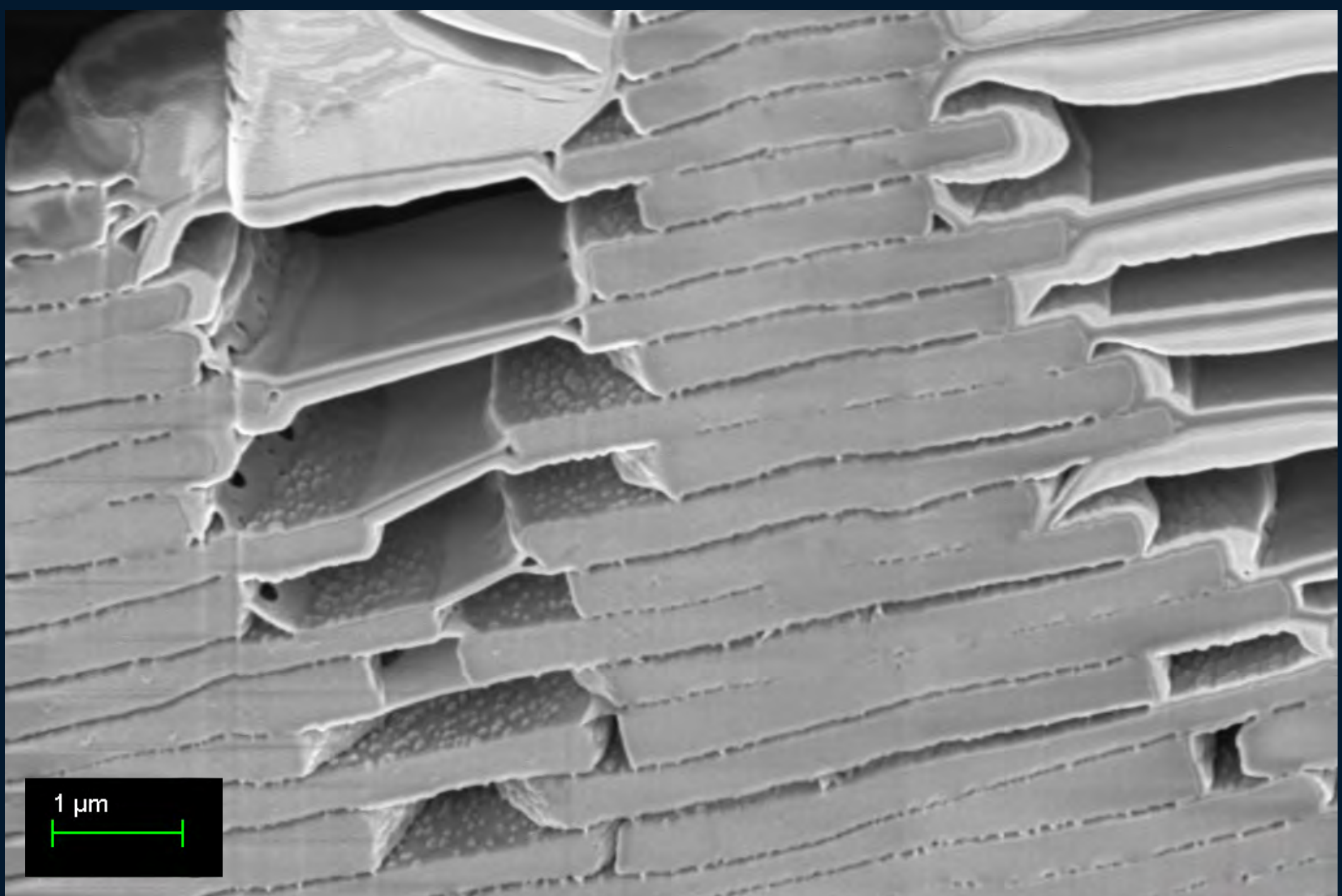
Empilement en « mur de briques »
(Bivalves)



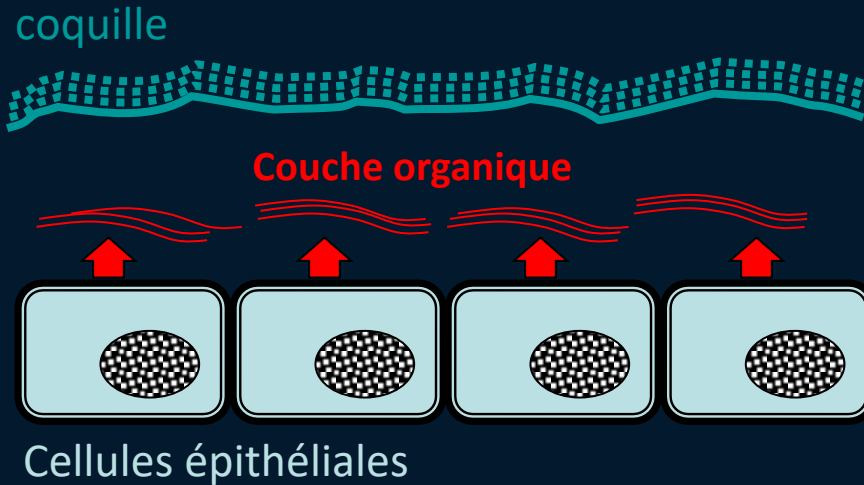
Calliostoma zyziphynus



Empilement en « colonnes »
(Gastéropodes et Céphalopodes))



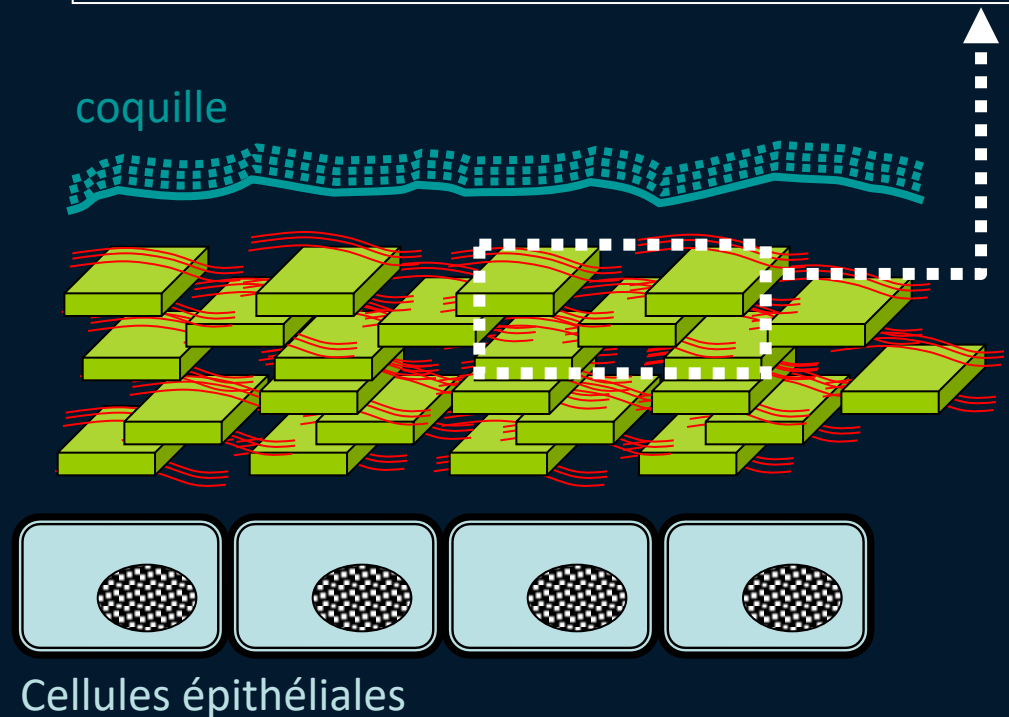
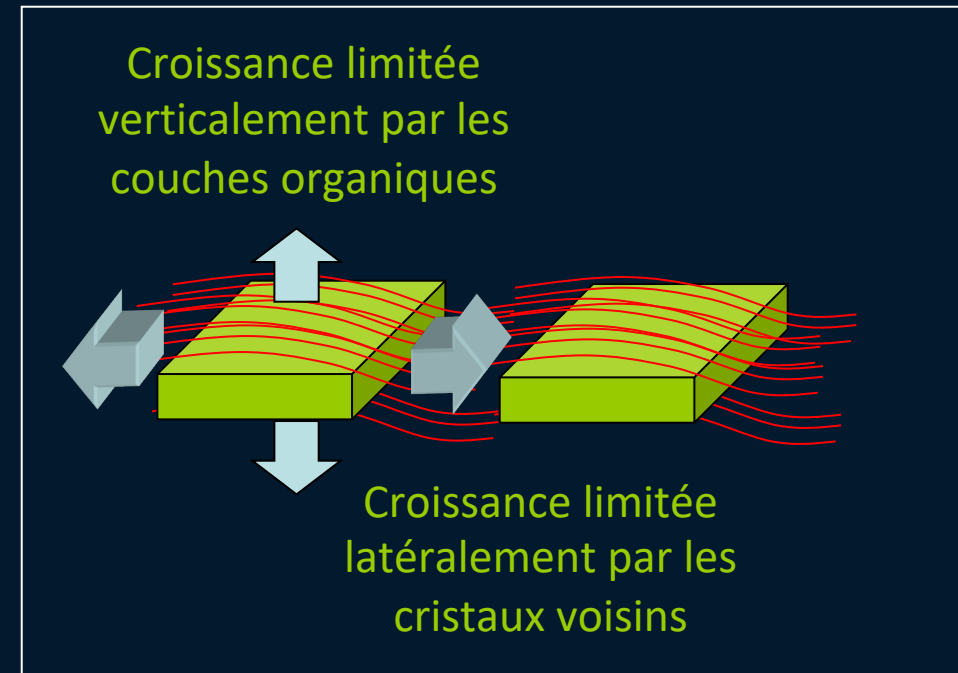
Contrôle spatial de la formation de la nacre



Synthèse de chitine / protéines par les cellules épithéliales dans l'espace confiné entre le manteau et la coquille



Sécrétion périodique de couches organiques et précipitation de l'aragonite dans l'intervalle



Relation épitaxique organique/minéral ?

Processus de croissance cristalline, couche par couche. L'organisation des entités moléculaires ou atomiques des couches étant déterminée par le réseau d'une « matrice cristalline » sous-jacente.

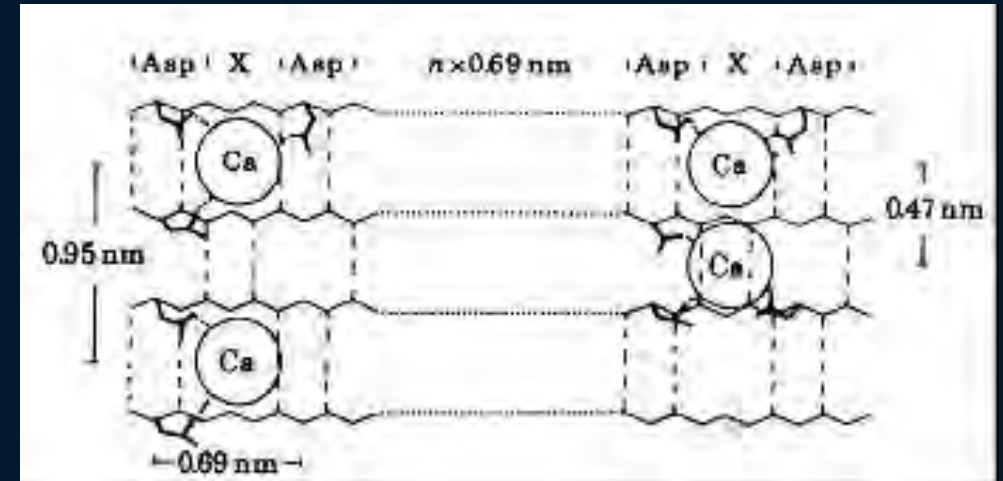
Lorsque la matrice est de nature organique, on parle d'**hétéroépitaxie**.

Glycoprotéines (Asp) issues d'une couche

d'aragonite → aragonite

de calcite → calcite

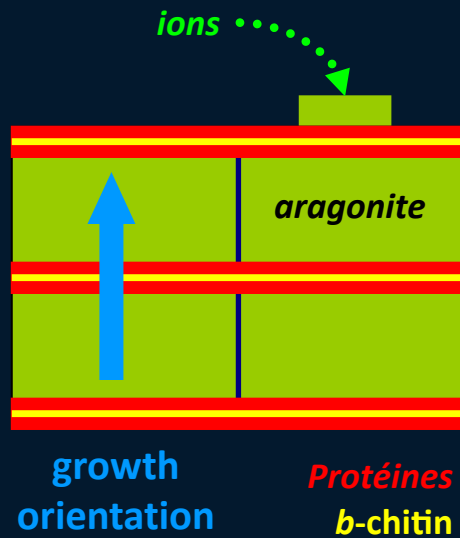
sans glycoprotéine pas de précipitation



Travaux de Weiner & Addadi

HETEROEPITAXIE (matrice-crystal)

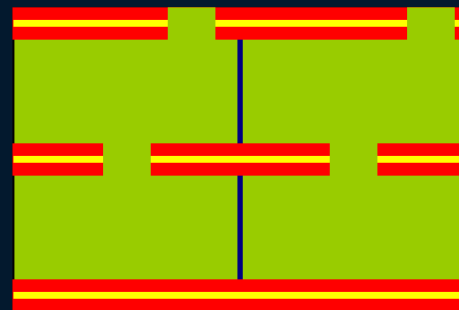
Formation d'un nouveau cristal minéral directement sur la couche organique



Weiner S. *et al.*
Phil. Trans. R. Soc. Lond. B **1984**

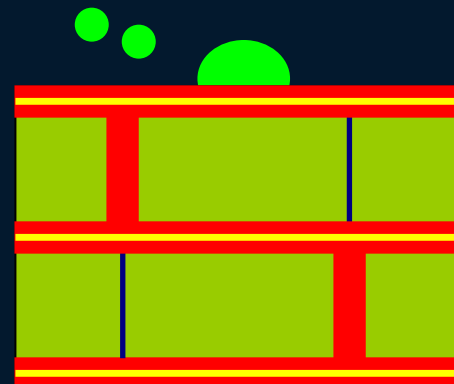
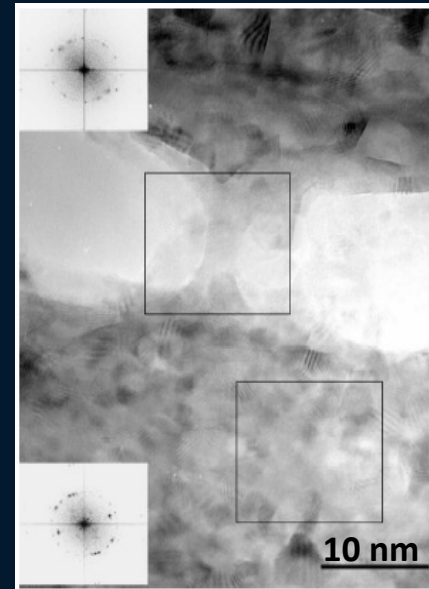
PONTS MINERAUX (épitaxie minérale)

Formation d'un pont minéral à travers la couche organique qui initie la croissance de la couche minérale supérieure



Schäffer T. E. *et al.*
Chem. Mater. **1997**

PONTS ORGANIQUES-NANOPARTICULES (PRECURSEURS)



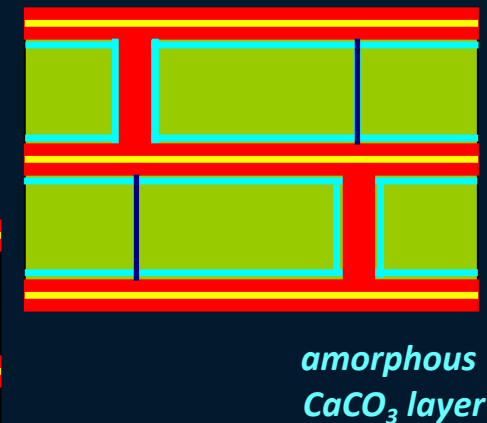
Rousseau *et al.*
Biomaterials **2005**

CHARGE INTERACTION ?

Epitaxie ?

Rôle des protéines solubles ?

Précurseurs amorphes



Nassif N. *et al.*
Proc. Nat. Acad. Sci. **2005**

2025 :
ensemble
de tout cela

Ajili, W. *et al.*
Chem. Mater.

BIOMINERALISATION

« physiologique »

- Invertébrés:
 - Diatomées
 - Coccolithes
 - Coquillage (nacre)
 - ▶ Arthropodes (cuticule des crustacés)
 - Coraux
 - Oursins
- Vertébrés:
 - Dents
 - Os

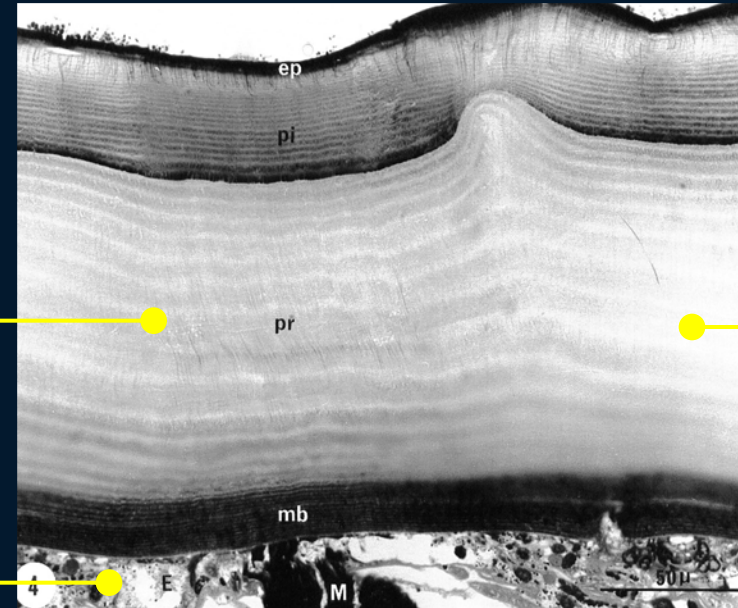
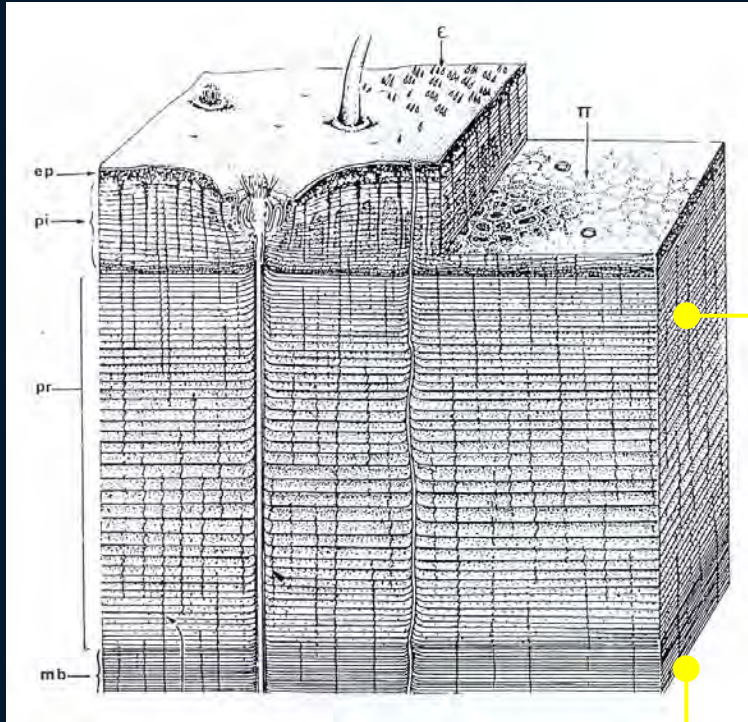
« pathologique »

- Calcification des cartilages, bioaccumulation de métaux

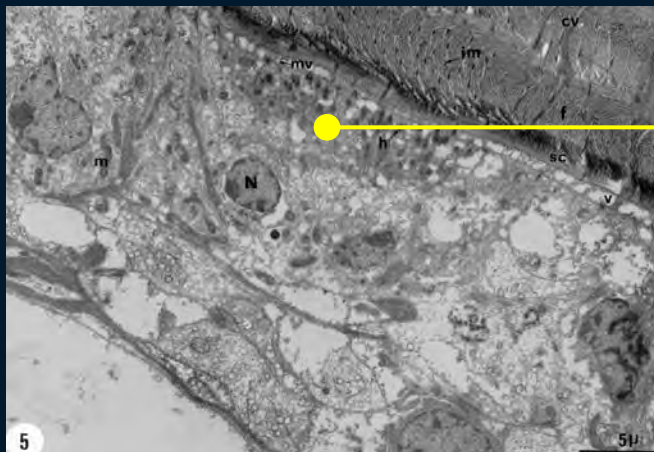
VIDEO (crabe)



Organisation générale de la cuticule



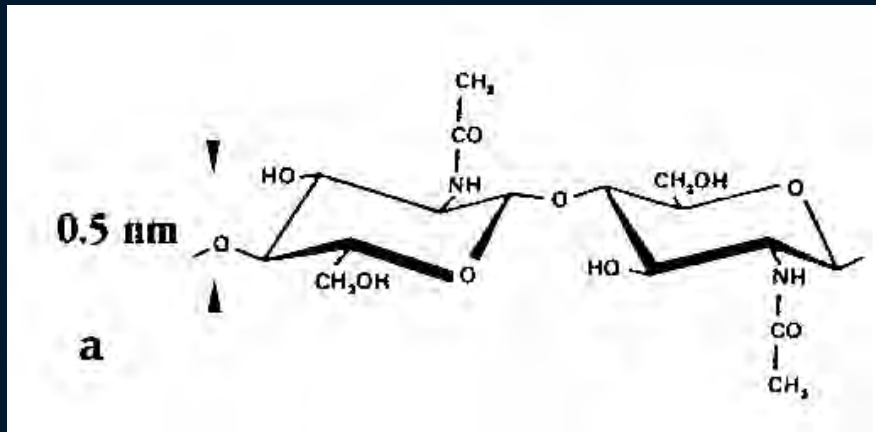
Cuticule décalcifiée, x 500



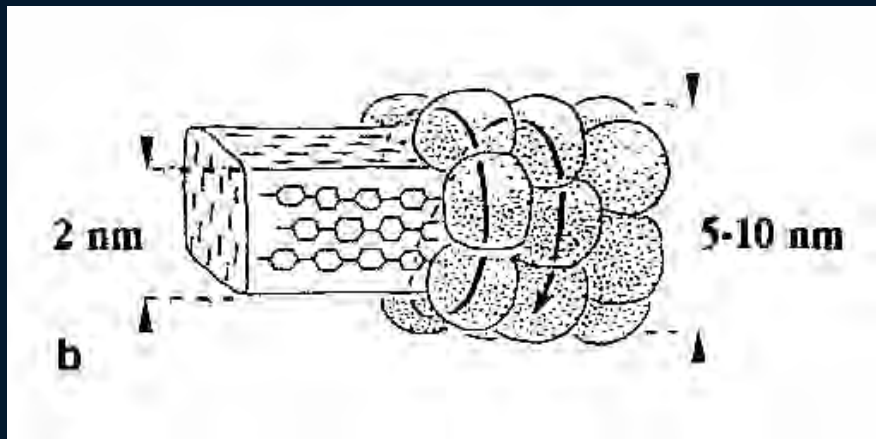
Epiderme unistratifié, x 5000

Les cellules de l'épiderme synthétisent la cuticule, constituée d'une succession de couches plus ou moins riches en chitine, protéines et CaCO_3 .

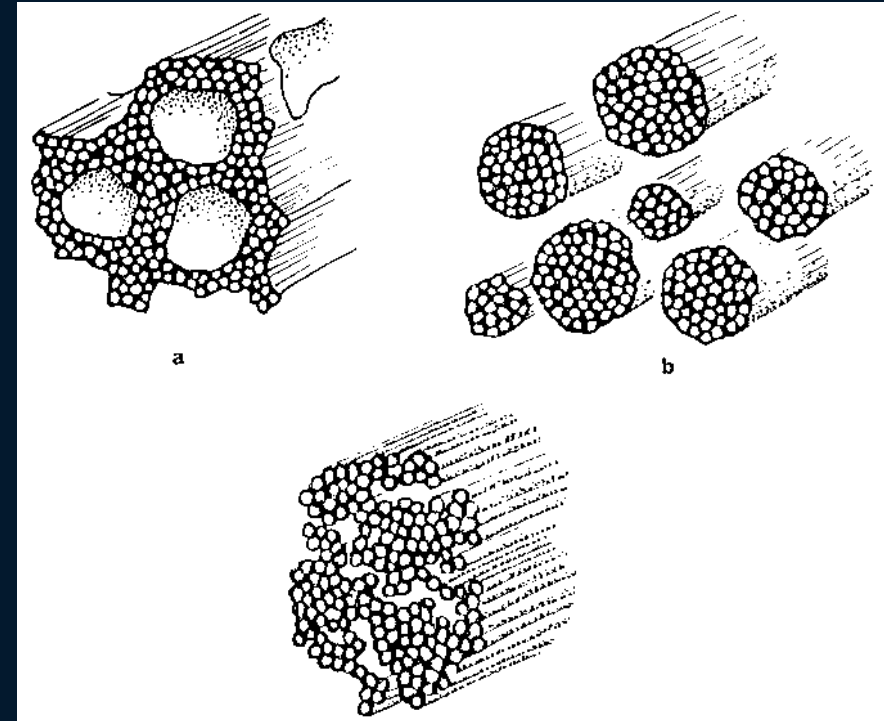
Organisation à plusieurs échelles



CHITINE: *N*-Acétyl-Glucosamine

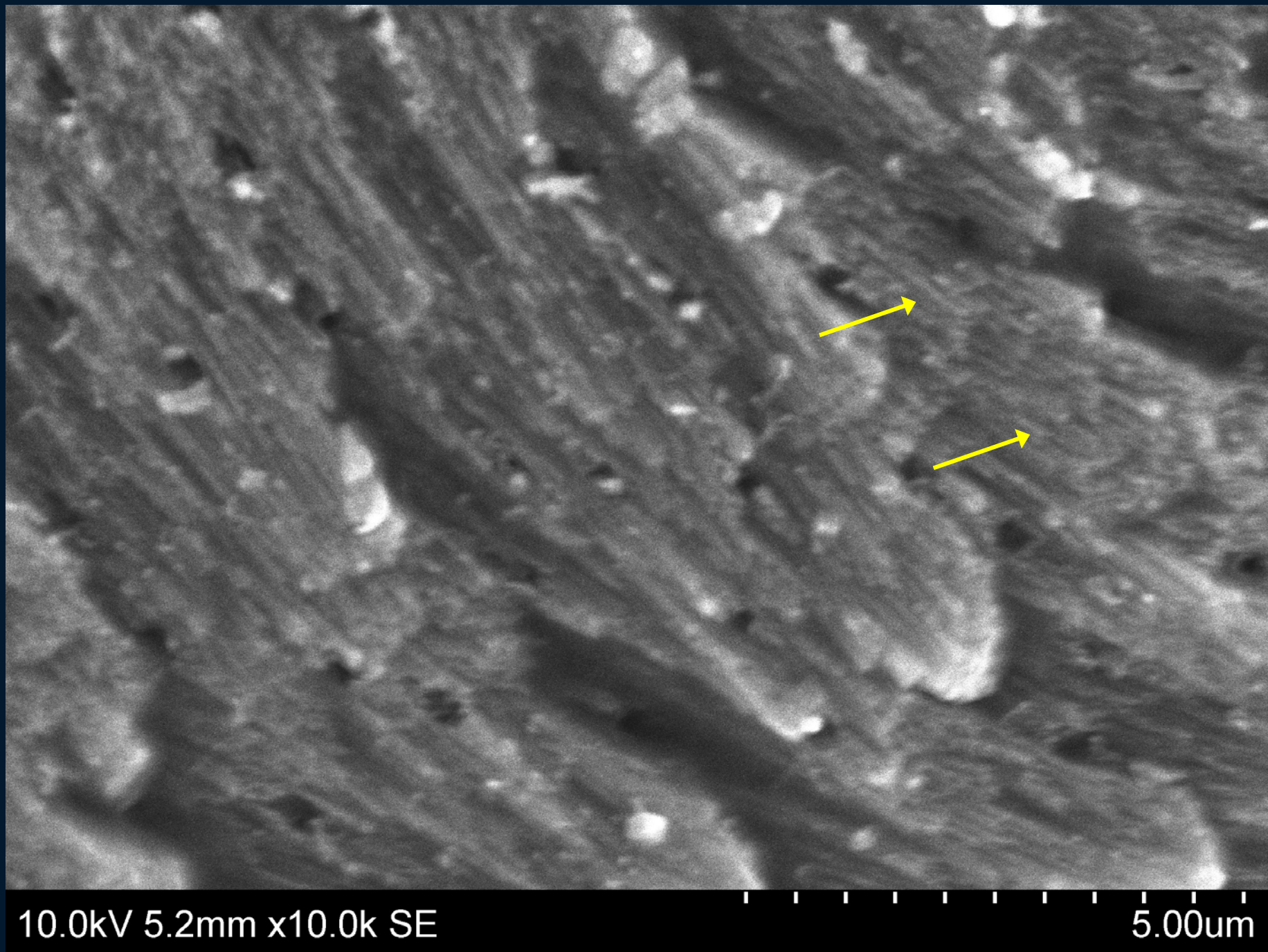


MICROFIBRILLE chitine /protéines

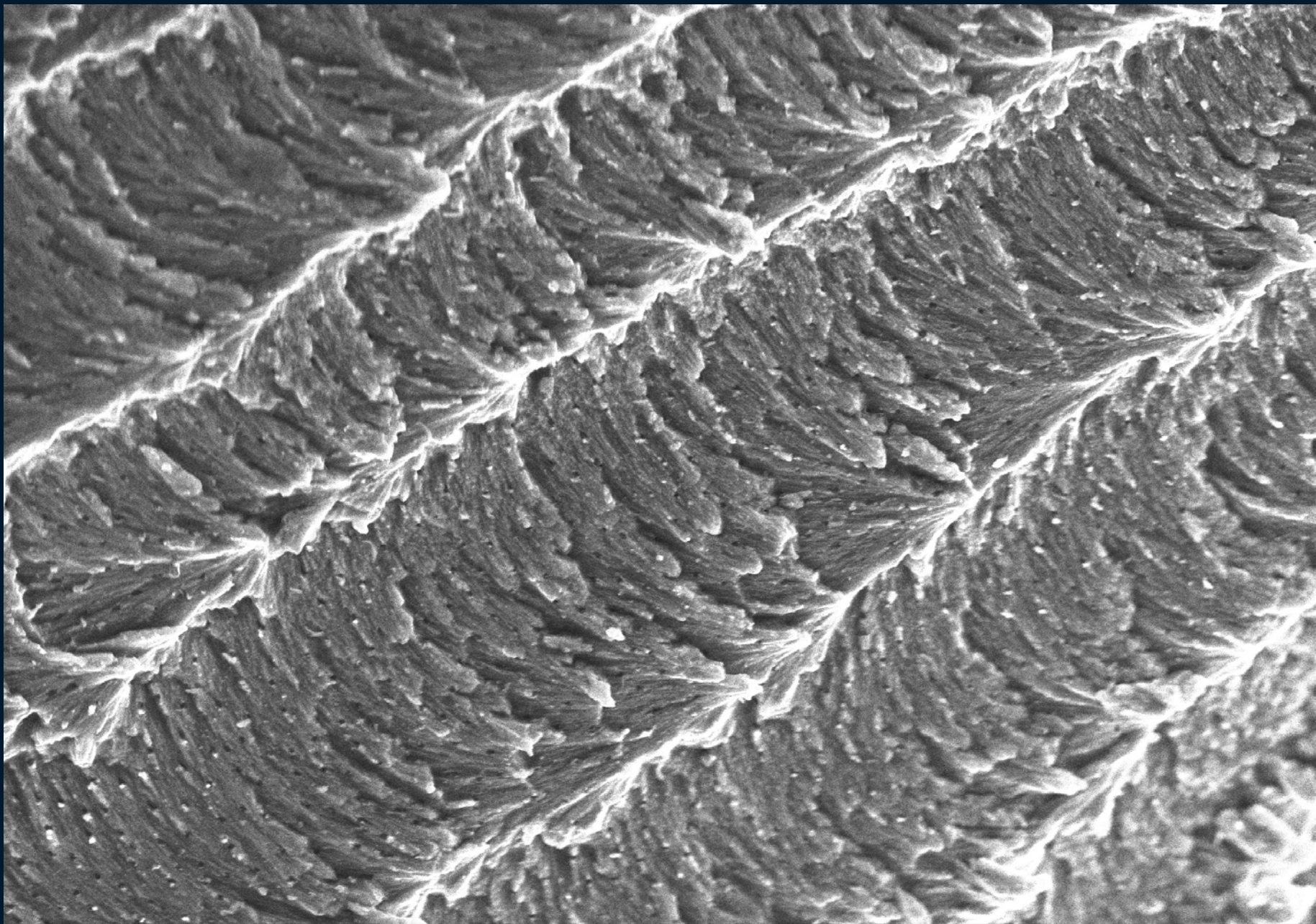


Différents modes d'assemblage des
« microfibrilles » (chitine + protéines)

microfibrilles



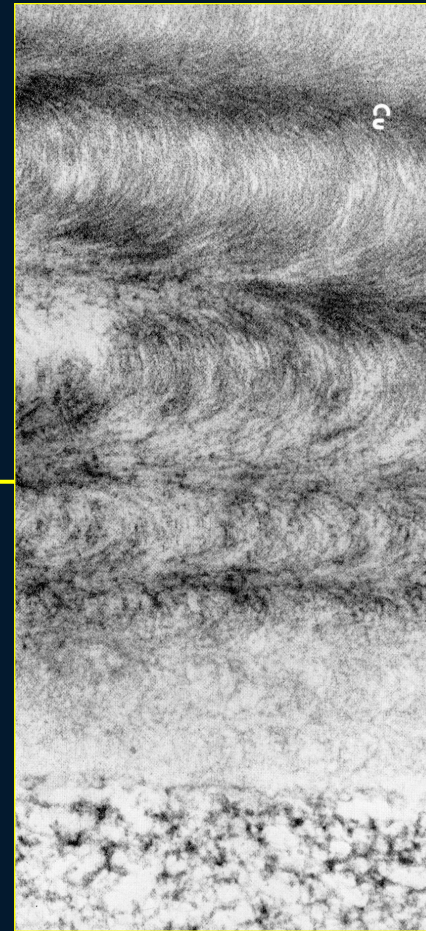
Structure en arceaux



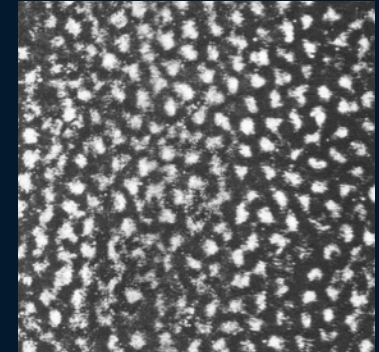
10.0kV 5.2mm x1.70k SE

30.0um

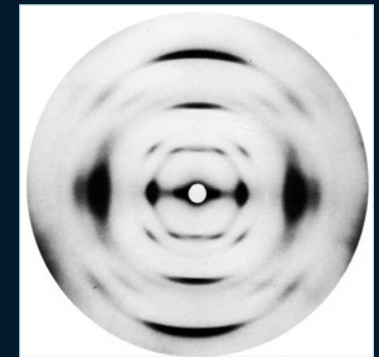
Organisation à plusieurs échelles



Observation en MET d'une **coupe oblique** qui révèle la géométrie hélicoïdale

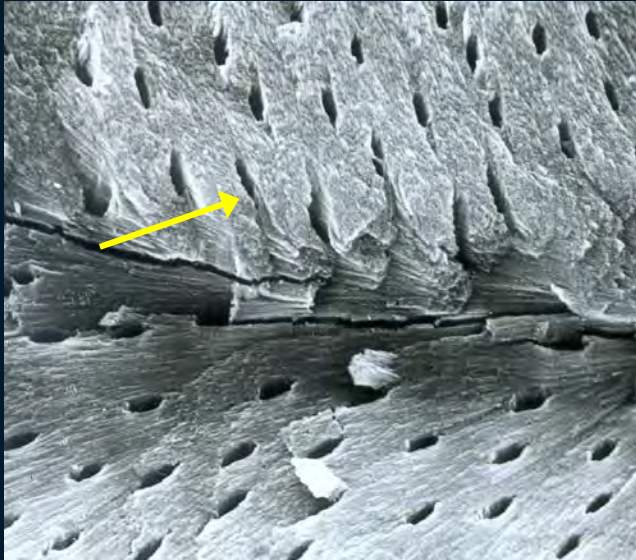


Coupe transversale, empilement quasi-hexagonal

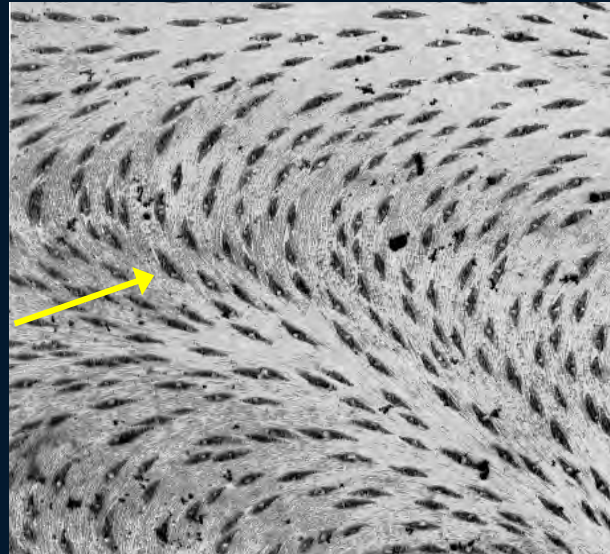


Diffraction des rayons X aux grands angles de microcristaux de chitine alignés

Canalicules verticaux



MEB : Absence de minéralisation



TEM : Figures en fuseau

Fins prolongements des
cellules épidermiques
 $950.000/\text{mm}^2$

Transport de cations et
d'enzymes aux sites de
nucléation cristalline



IONS CALCIUM

Origine

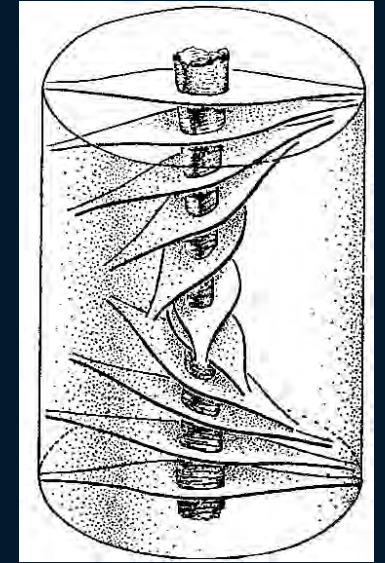
eau de mer, nourriture,
résorption de l'ancienne
cuticule

Stockage

hépatopancréas

ENZYMES

anhydrase carbonique
phosphatase alcaline



CYCLE D'INTERMUE

STADES

TRAME ORGANIQUE

MINERAL

(Drach 1939)

A

couches préexuviales

premiers cristaux de calcite

B

sécrétion de la couche principale

C

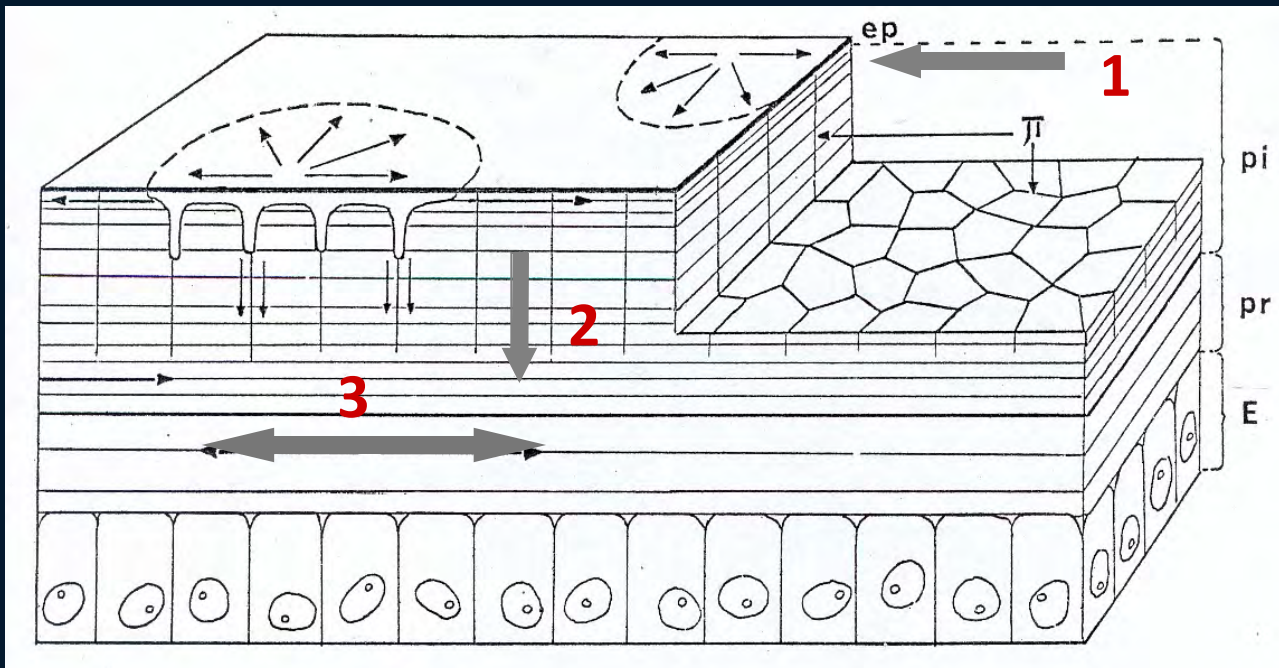
trame organique achevée

minéralisation complète

D

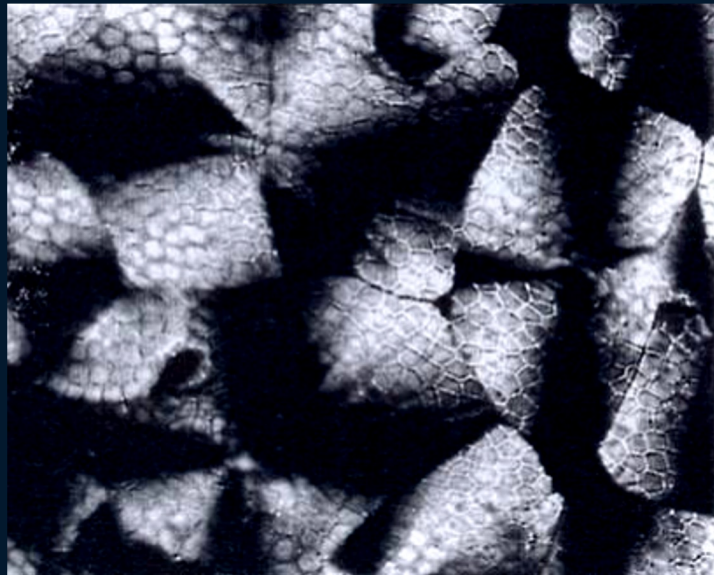
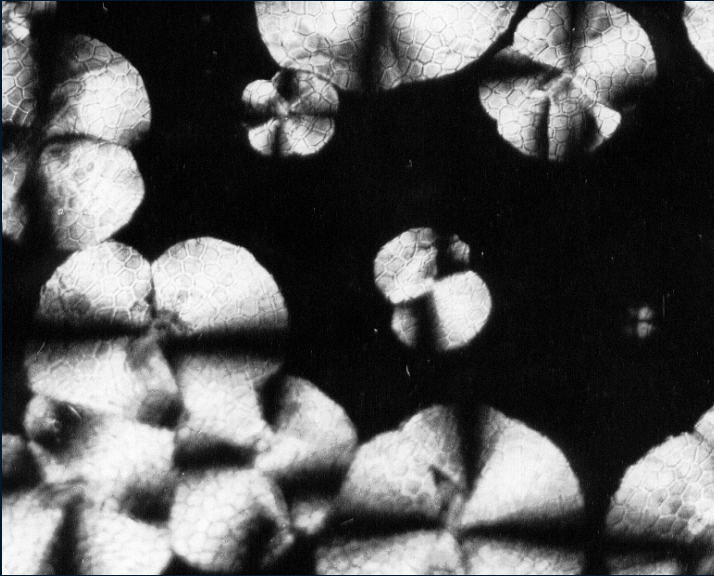
sécrétion nouvelle cuticule

résorption du minéral

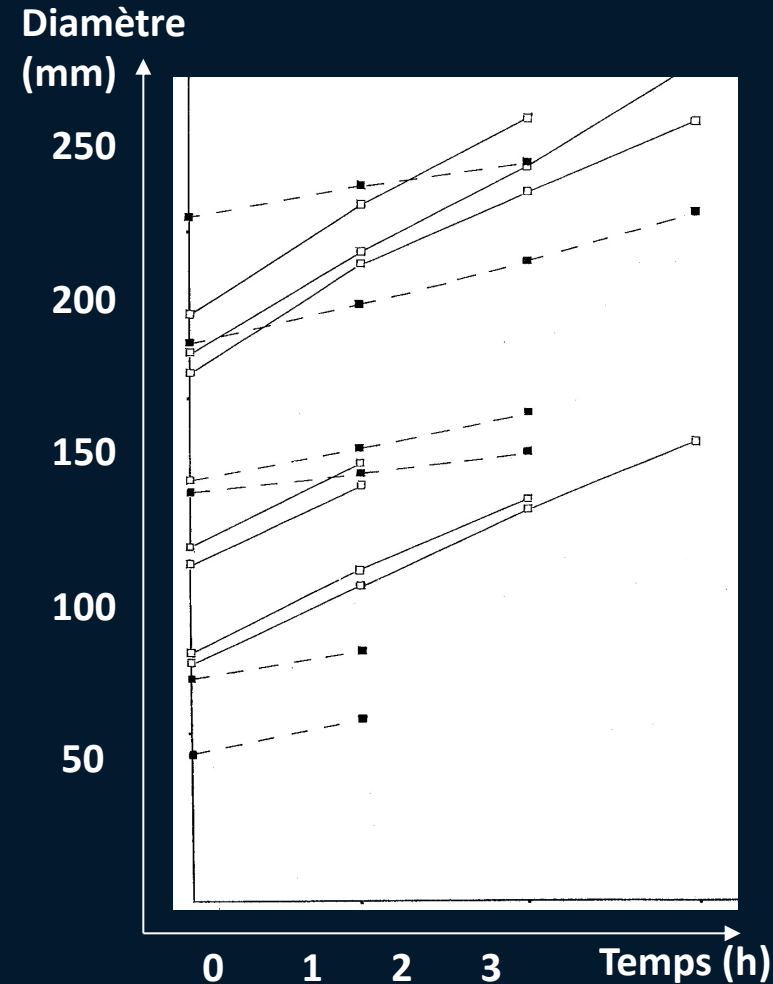


Etapes de la minéralisation

Nucléation/croissance des cristaux de calcite



Lumière polarisée x 300



Diamètre des cristaux *in vitro*
dans **l'eau de mer seule**

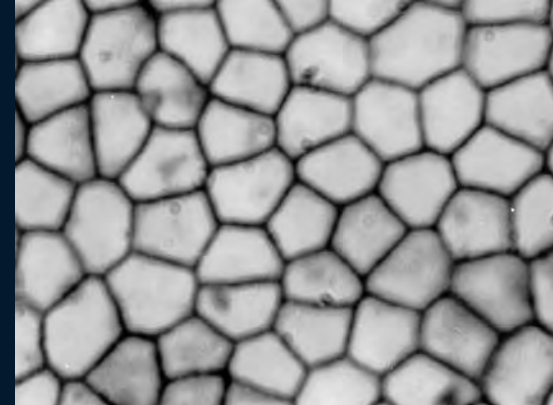
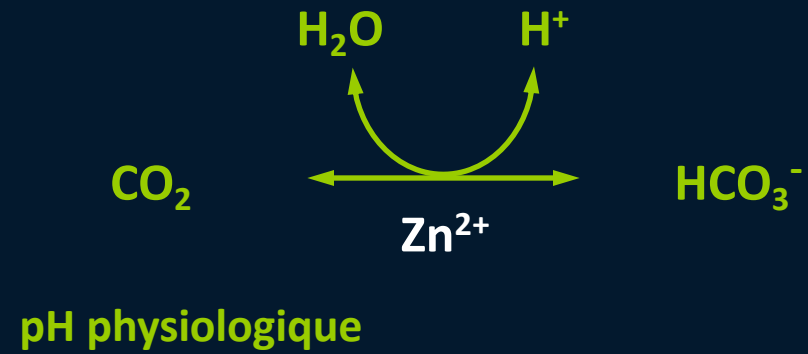
ou en présence de Diamox

(**inhibiteur anhydrase carbonique**)

Active
seulement
pour la
nucléation ?

Autres molécules organiques identifiées

- Anhydrase carbonique :



Mise en évidence de son activité (coloration noire CoS)

- Mise en évidence de glycoprotéines



Marquage au rouge de ruthénium

BIOMINERALISATION

« physiologique »

- Invertébrés:

Diatomées

Coccolithes

Coquillage (nacre)

Arthropodes (cuticule des crustacés)

Coraux

Oursins

- Vertébrés:

Dents

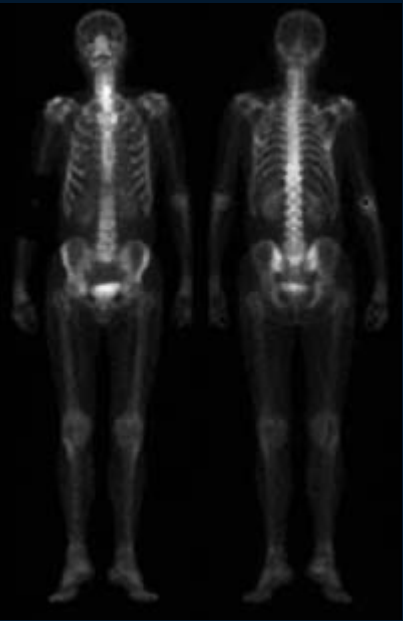


Os

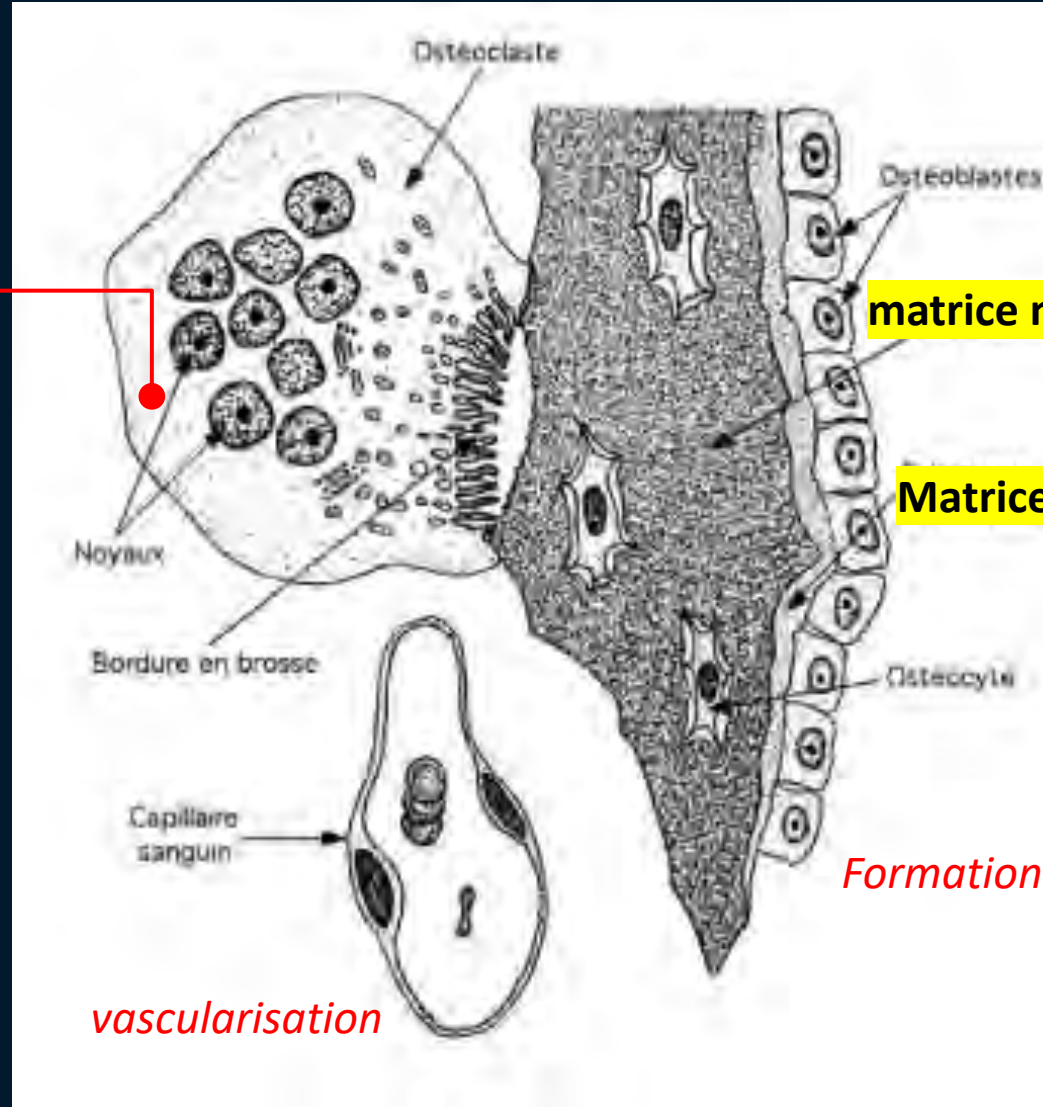
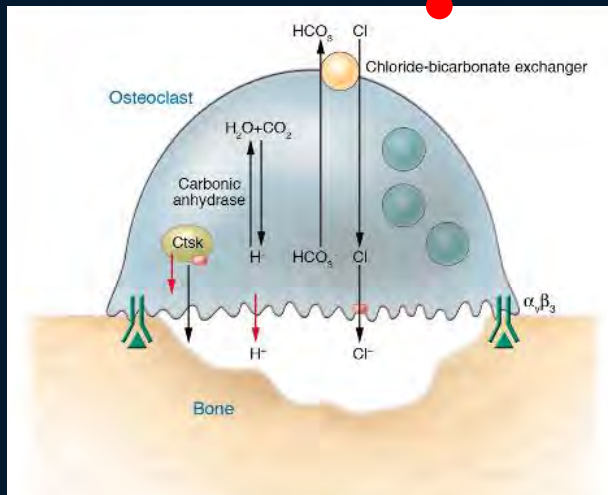
« pathologique »

- Calcification des cartilages, bioaccumulation de métaux

Organisation du tissu osseux



remodelage

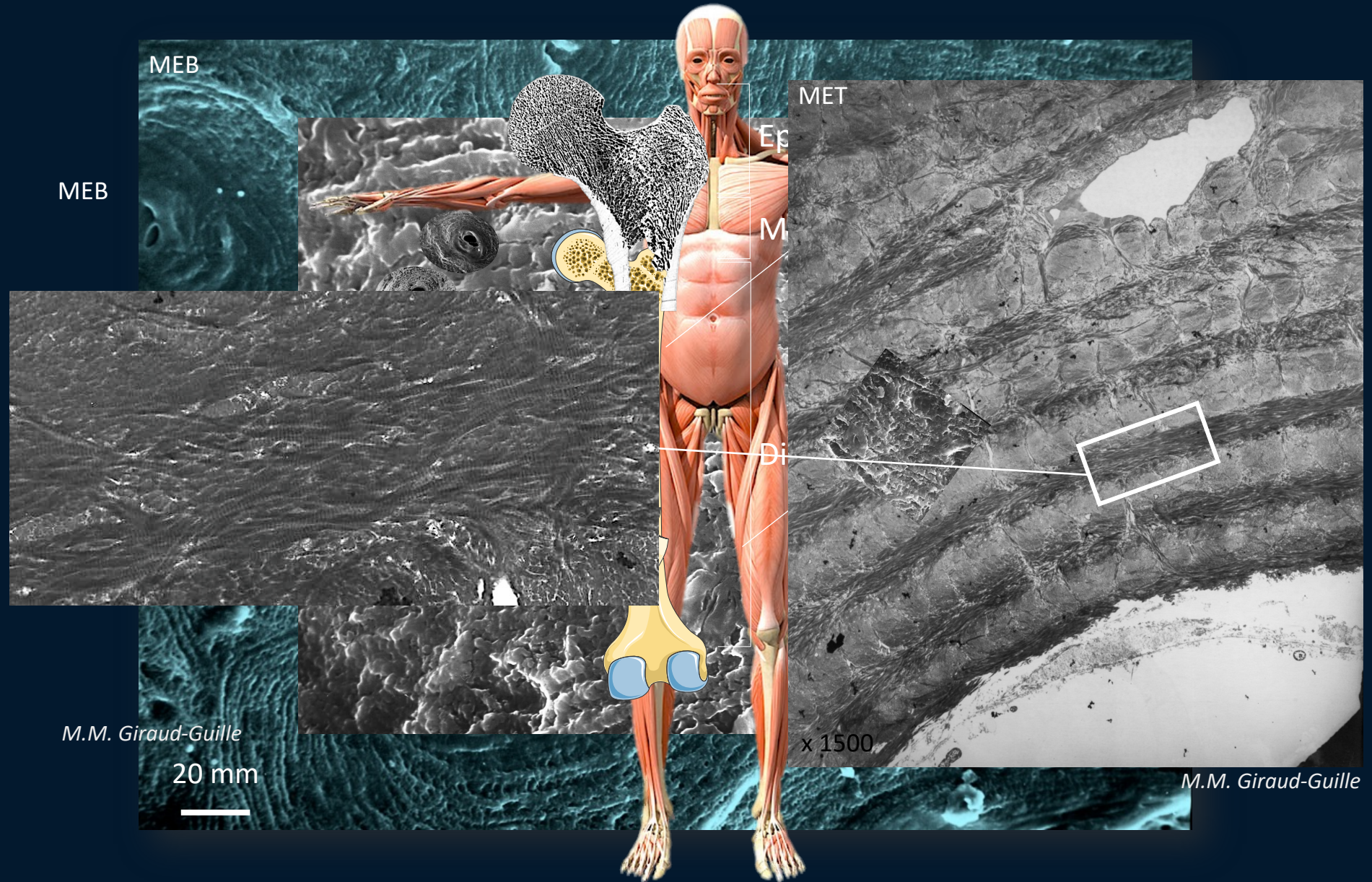


matrice minéralisée = os mature

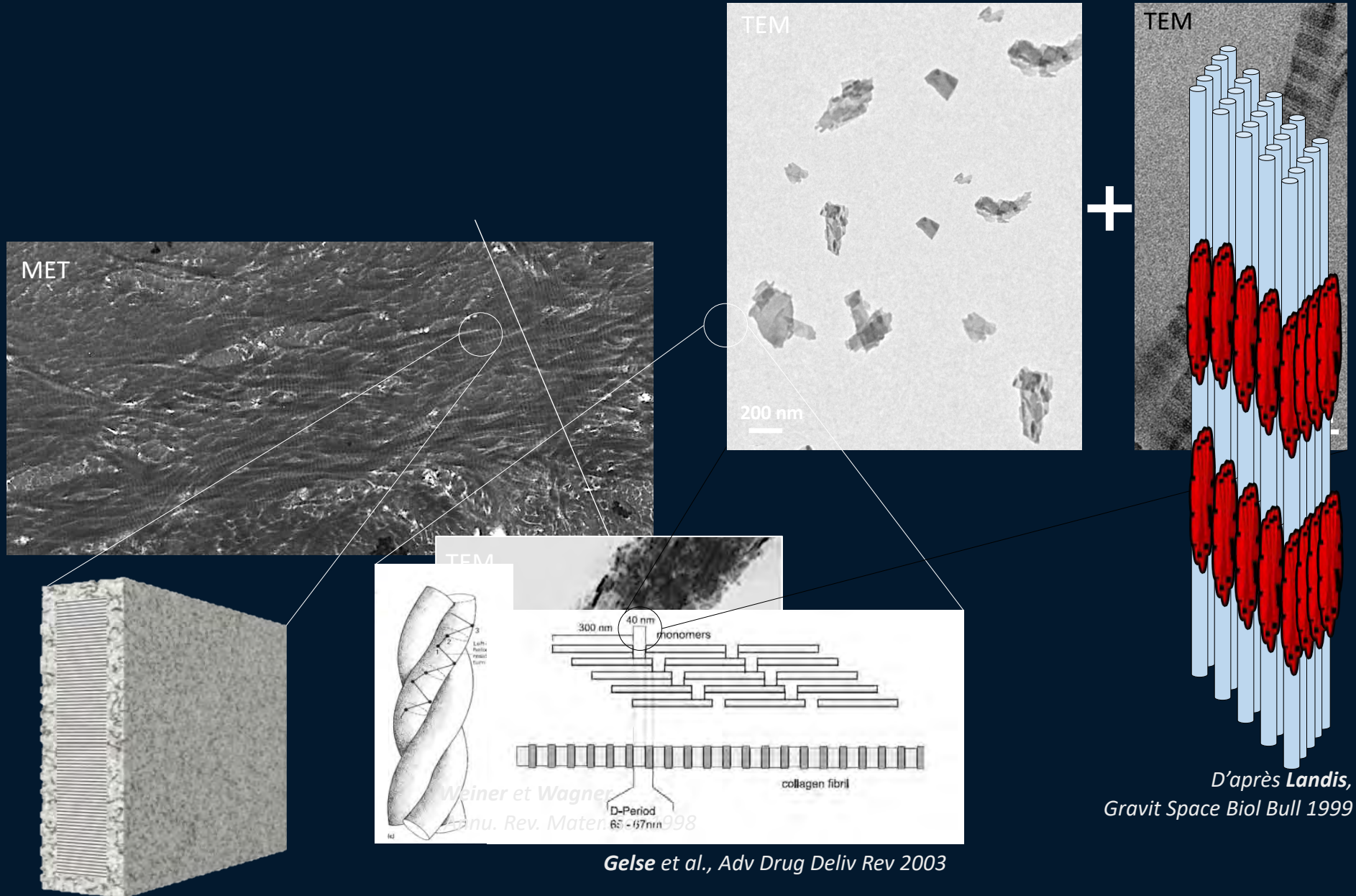
Matrice non minéralisée = ostéoïde

vascularisation

L'os : un matériau à organisation hiérarchique

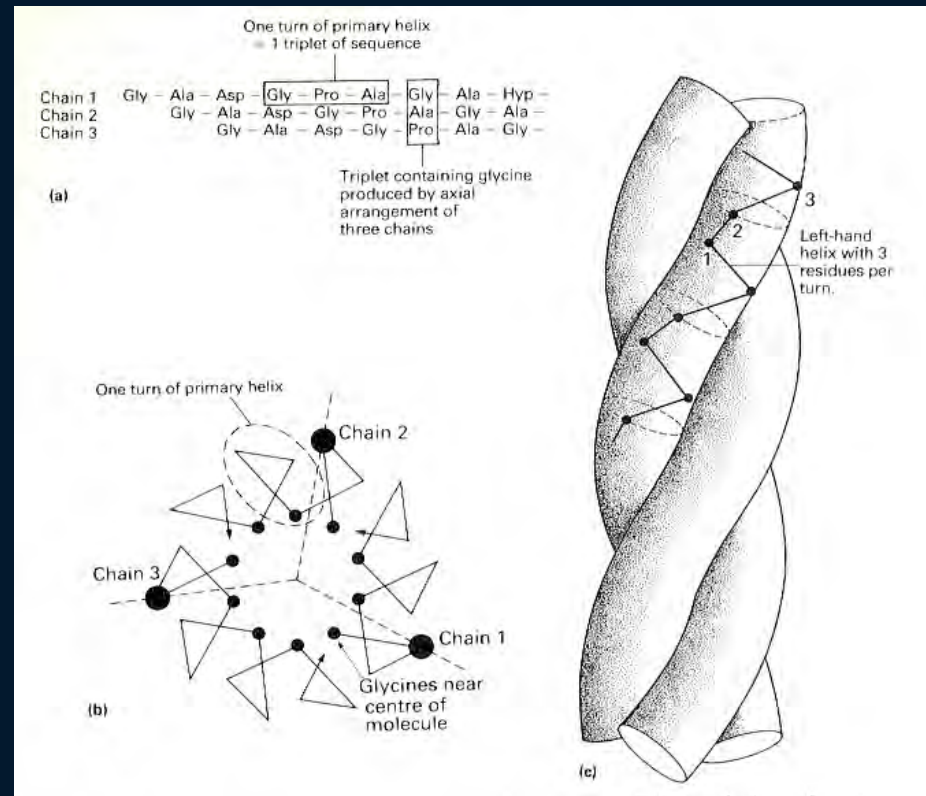


L'os : un matériau à organisation hiérarchique



(1) La triple hélice de collagène = molécule de collagène

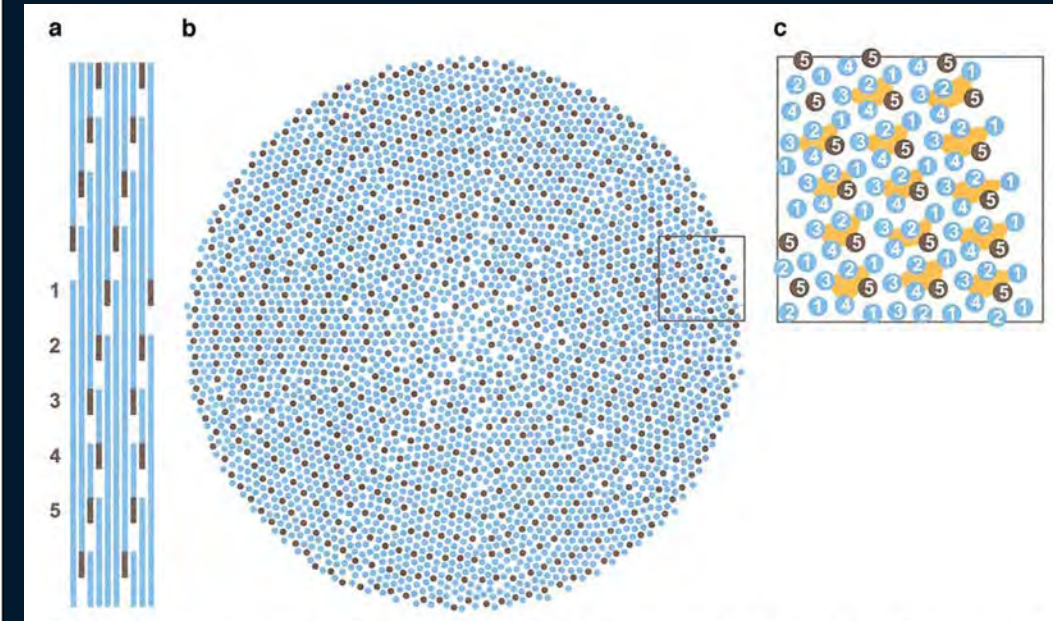
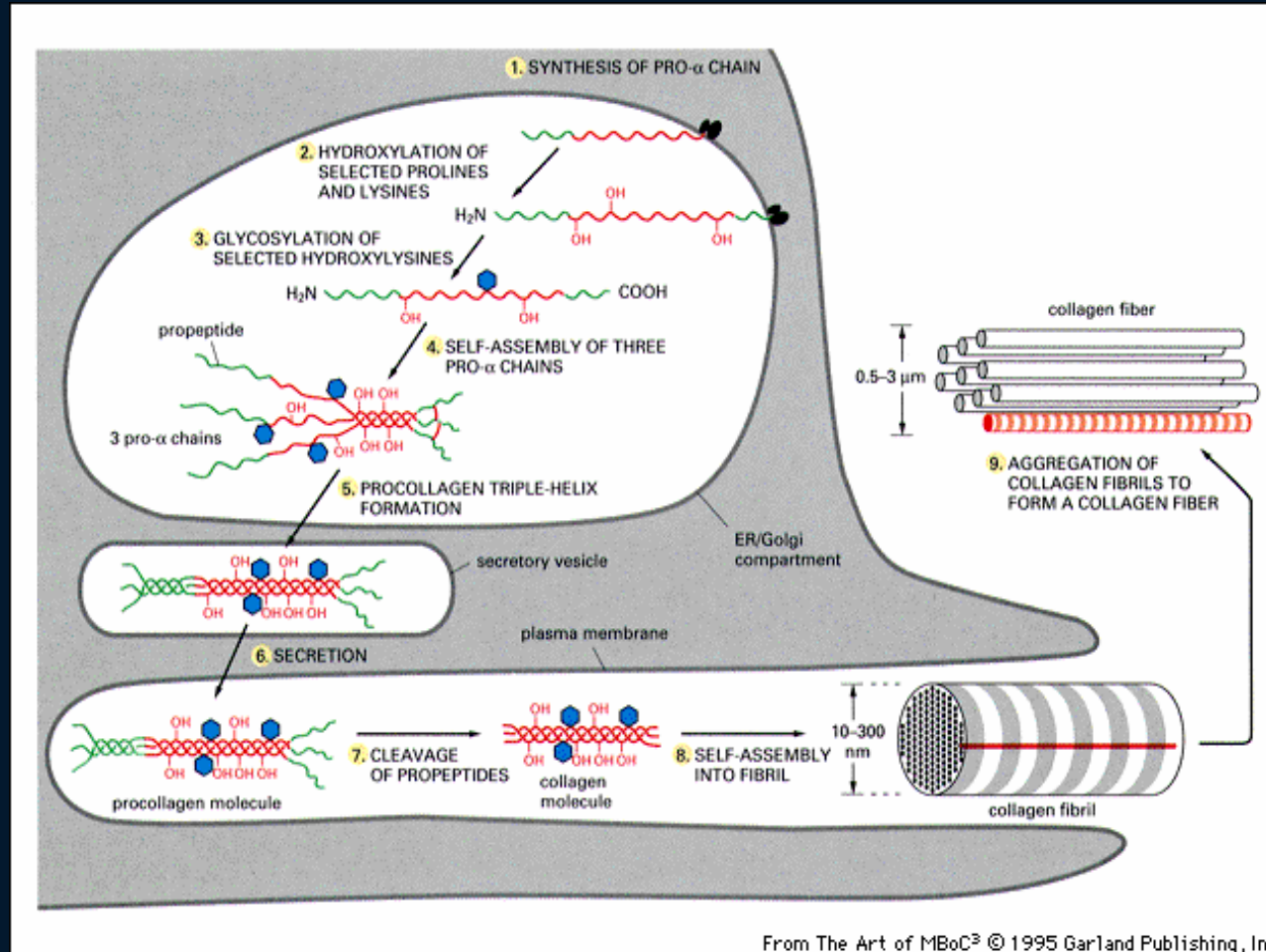
Formée de trois chaînes a
Chacune avec séquence Gly-X-Y
1000 acides aminés par chaîne



(2) La fibrille de collagène

Biosynthèse sous forme de triples hélices solubles (procollagène)

Organisation des triples hélices de collagène : **mécanisme** ?

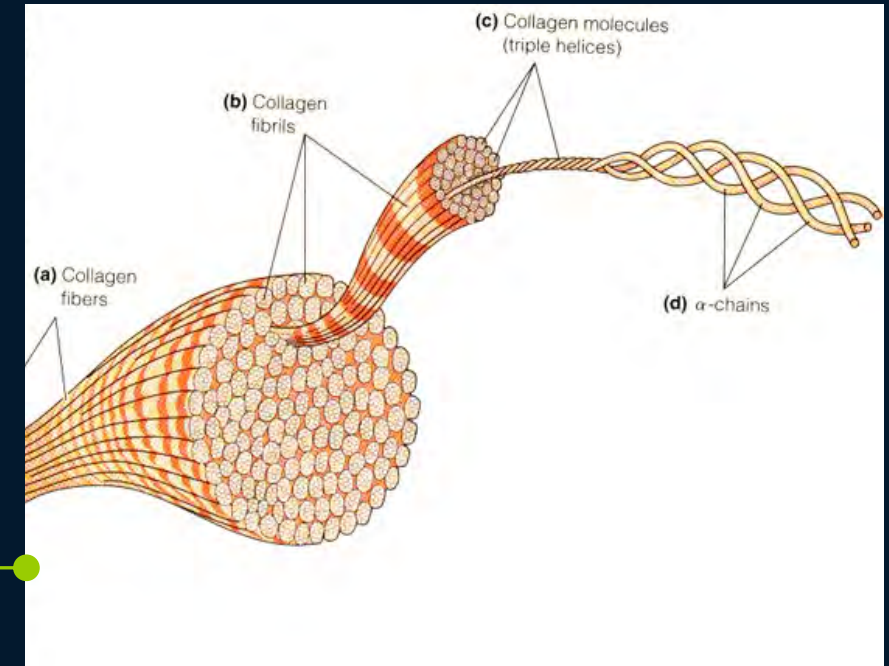
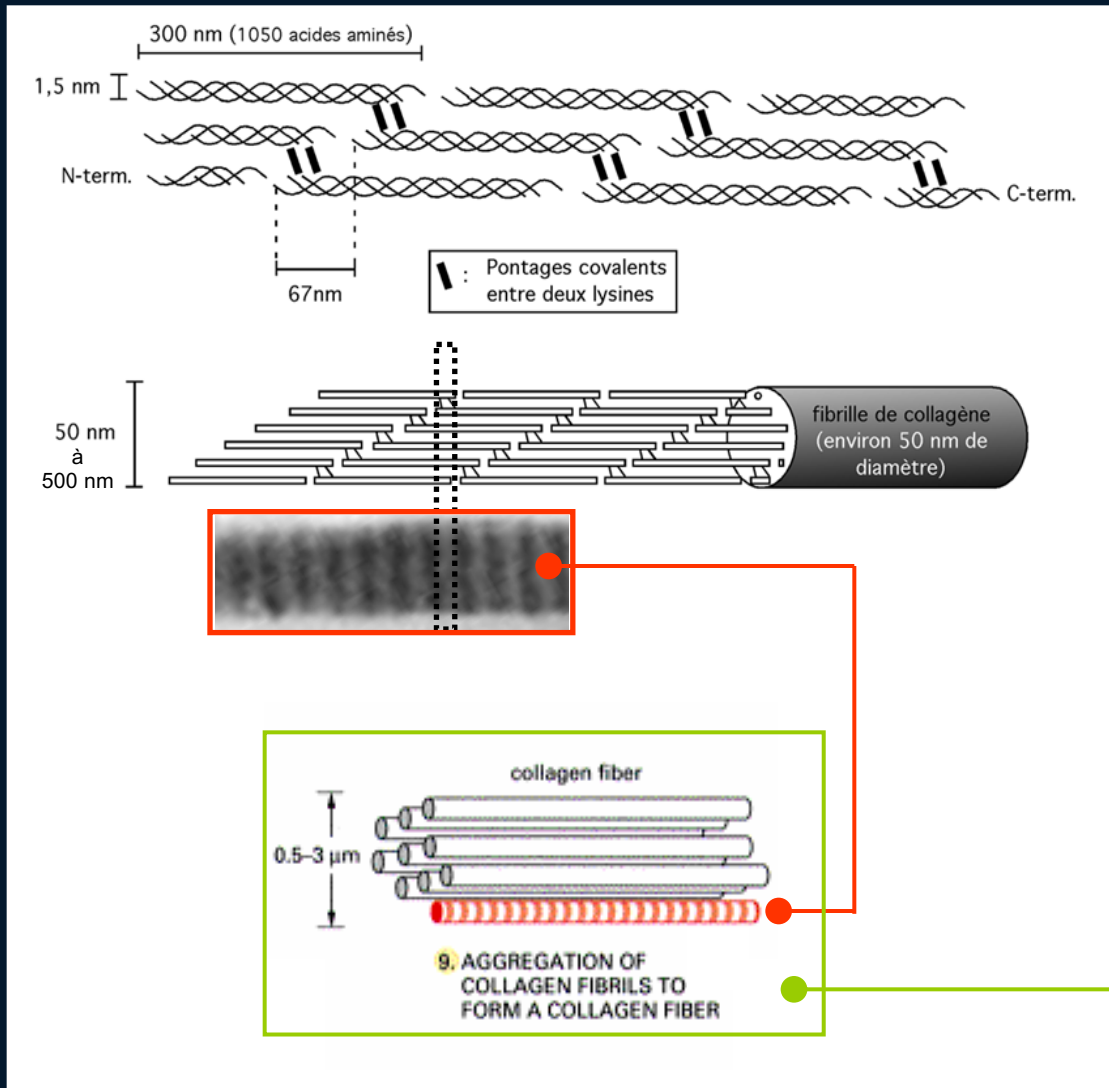


**Modèle de l'assemblage au sein d'une fibrille :
coupe transversale**

Hulmes, D. J. S et al. *Biophys. J.* 68, 1661-1670 (1995)

(3) La fibre de collagène ?

Assemblage de fibrilles de collagène



↓
fascicule

! Tendon

(4) La matrice minérale osseuse

- ~60-70% part minéral (20-30% part organique), le reste c'est de l'eau !

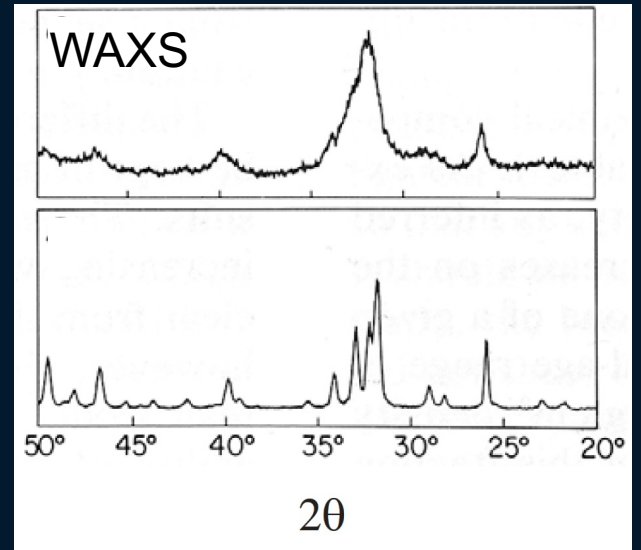
• La composition chimique du minéral osseux (et de l'émail dentaire) dérive de l'hydroxyapatite stoechiométrique $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ avec la présence d'ions carbonate et hydrogénophosphate et de lacunes ioniques dans la structure :



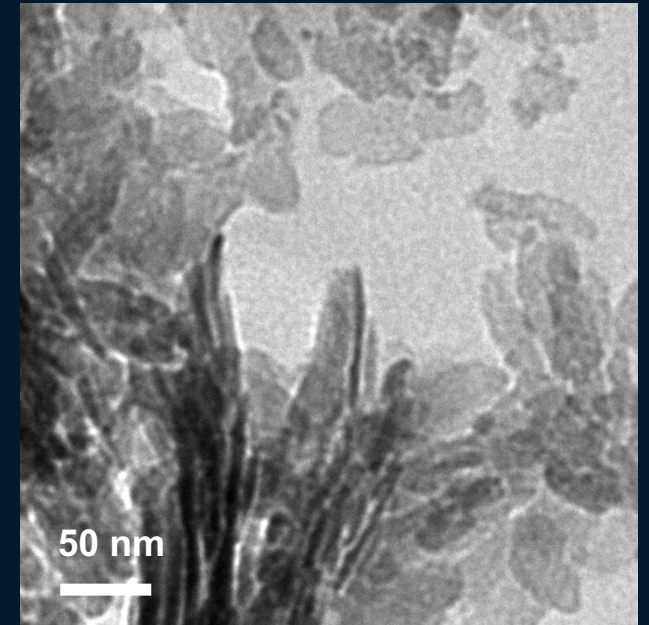
S. Legros et al. *Calcif. Tissue int.* (1987)

+ traces d'autres éléments (Na^+ , Sr^{2+} , etc.)

- nanoplaquettes *versus* aiguilles ? Toujours débattu !
- La matrice extracellulaire calcifiée est le siège d'un remodelage permanent -> taux de carbonate



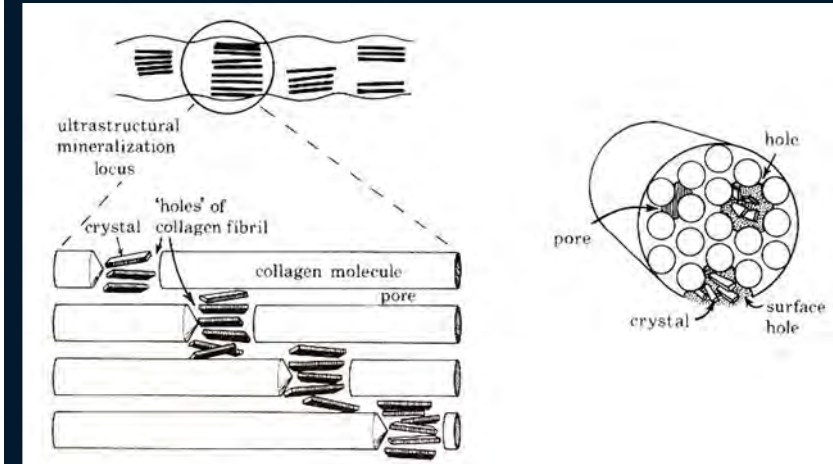
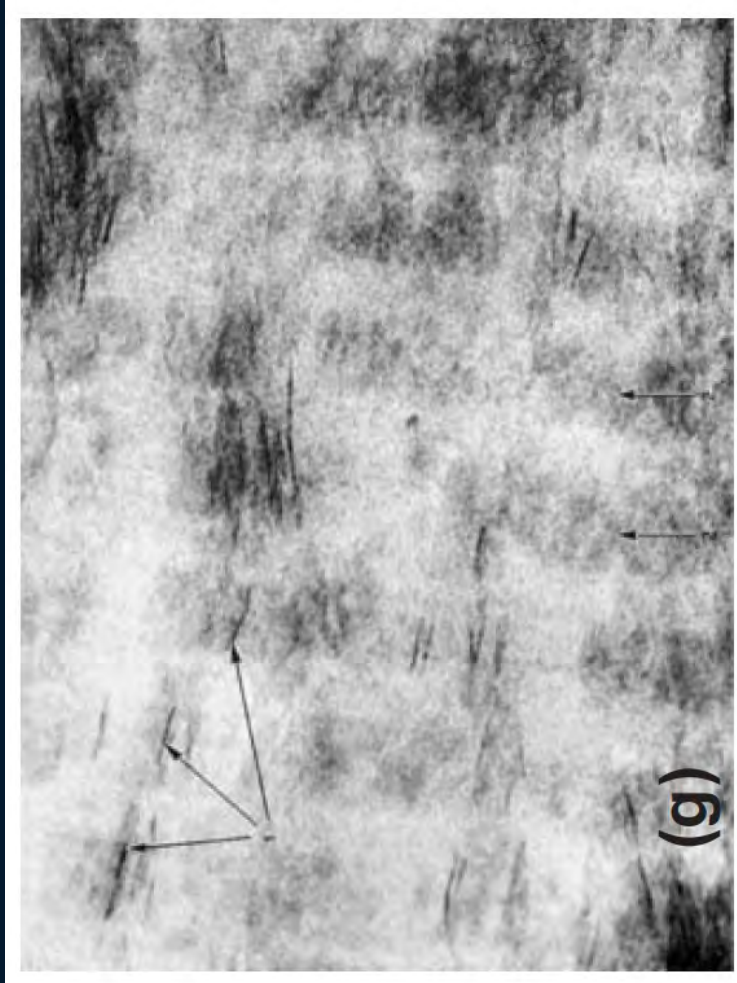
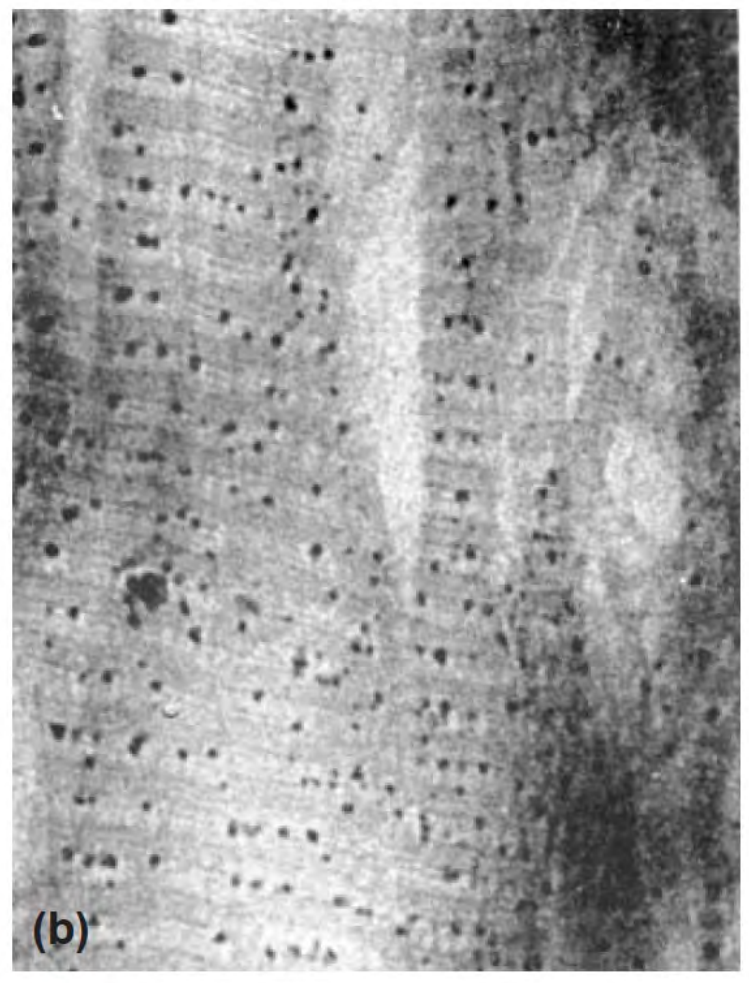
Bonar et al. *J. Bone Min. Res.* (1991)



Hétérogénéité : Âge, espèce, remodelage, localisation etc.

Nucléation intrafibrillaire *versus* extrafibrillaire

Toujours débattu ! Les deux ?

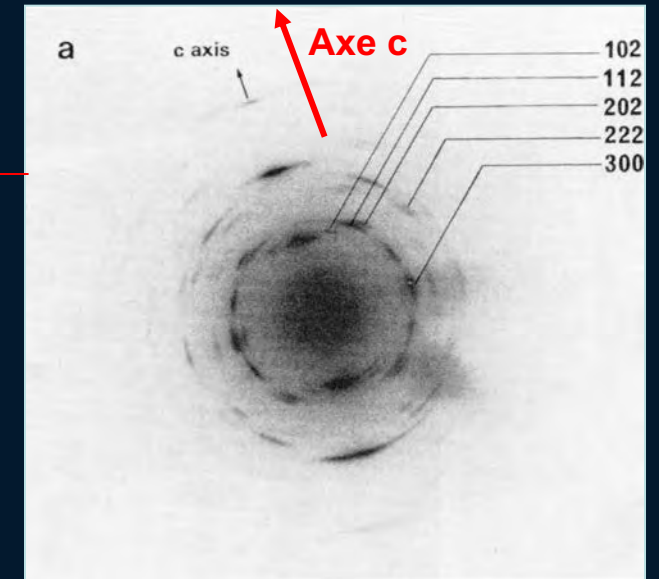
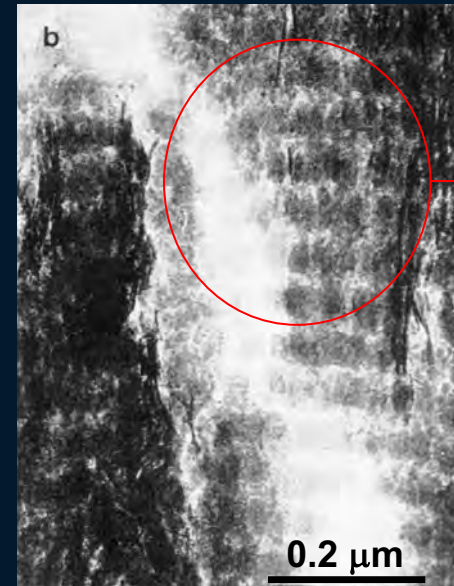
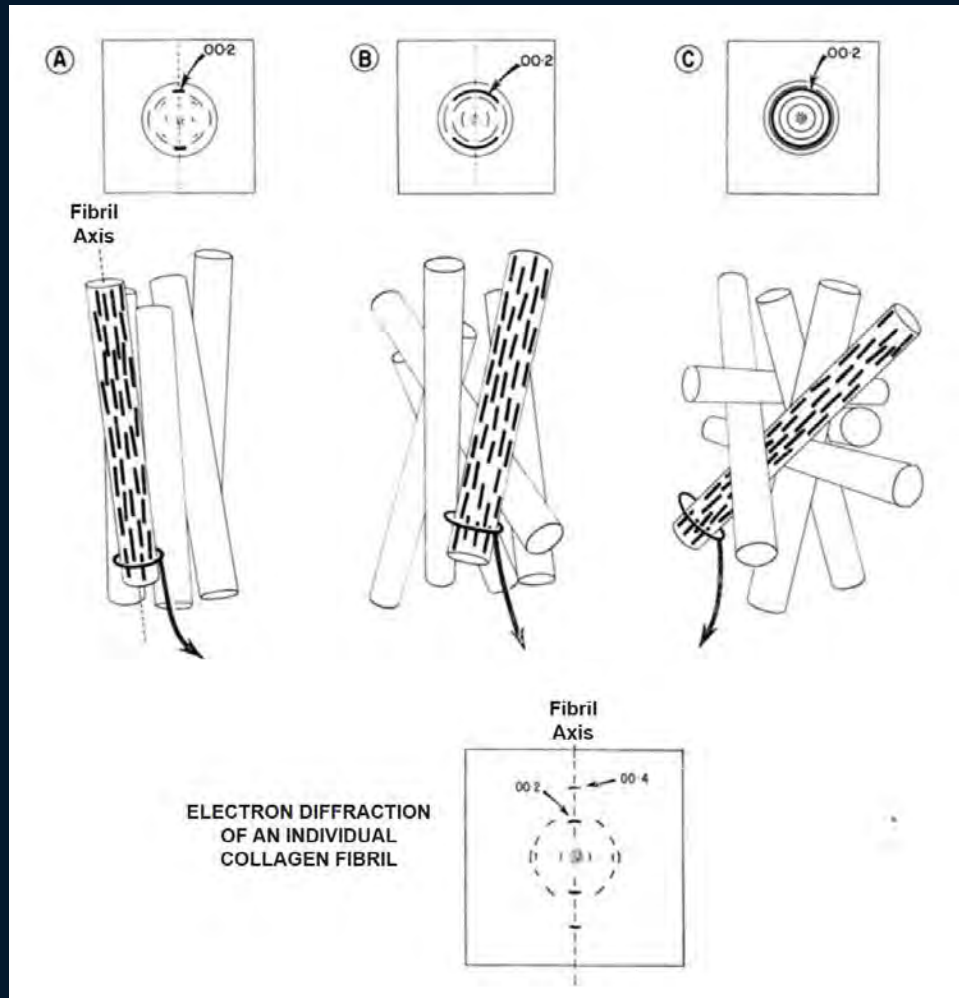


Modèle non correcte



Origine animale ?
Tendon calcifié ?
Poulet ?

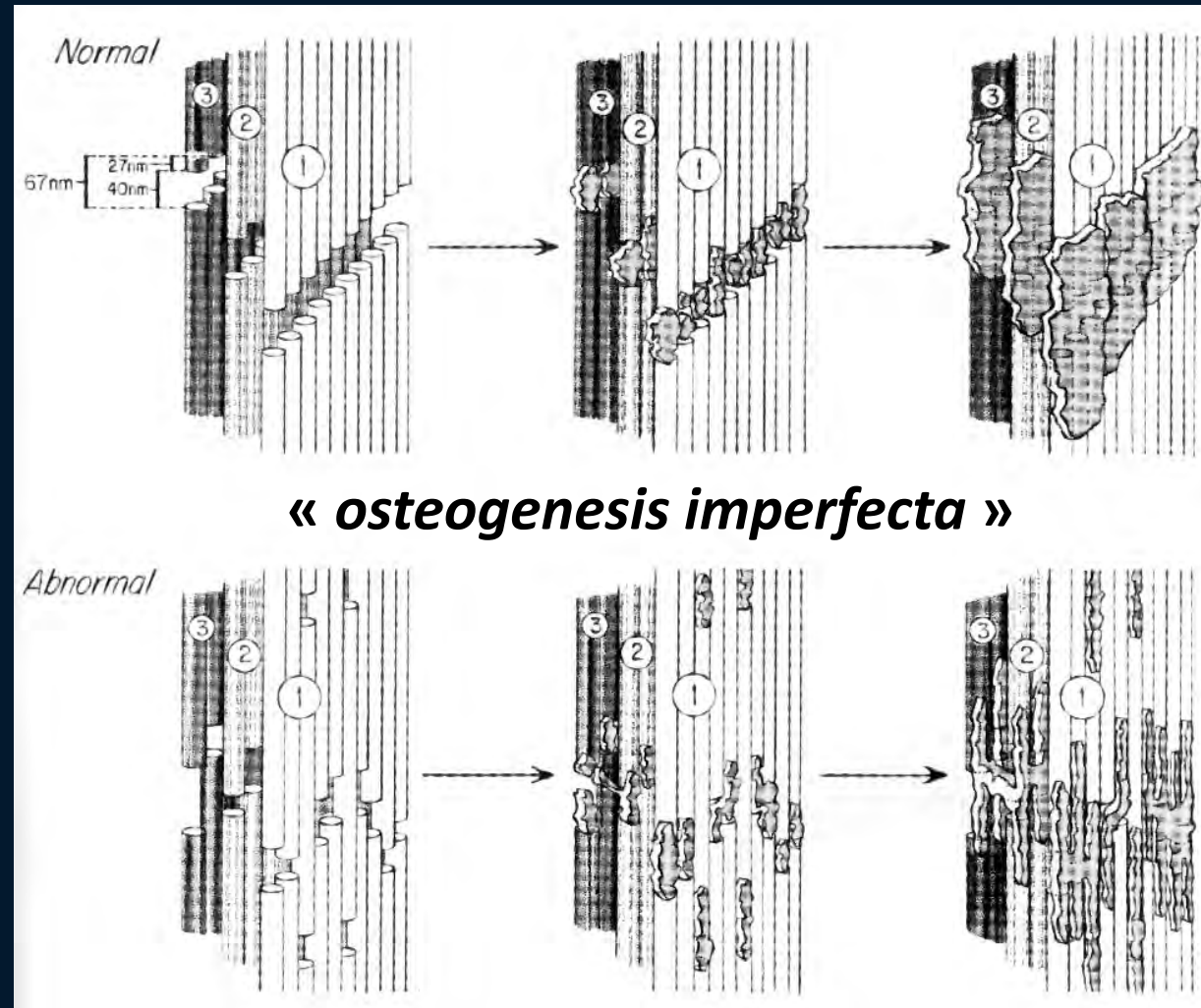
Alignement des cristaux d'apatite avec les fibrilles de collagène



MET et diffraction électronique sur aire sélectionnée

Impact of collagen 3D organization on mineral

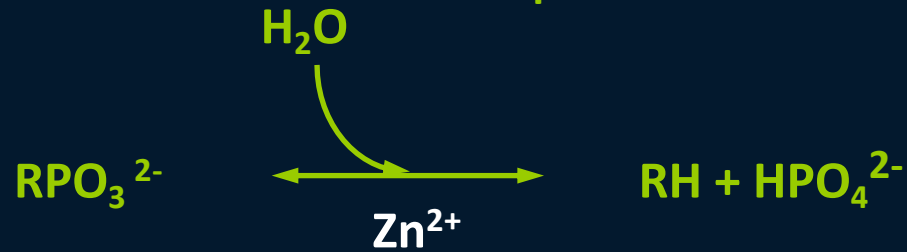
- alignment
- orientation



W.J. Landis, *Bone* (1995)

Mais contrôle probablement aussi liée à d'autres protéines

- Phosphatase alcaline : hydrolyse le radical phosphoryle porté par une liaison ester ou anhydride

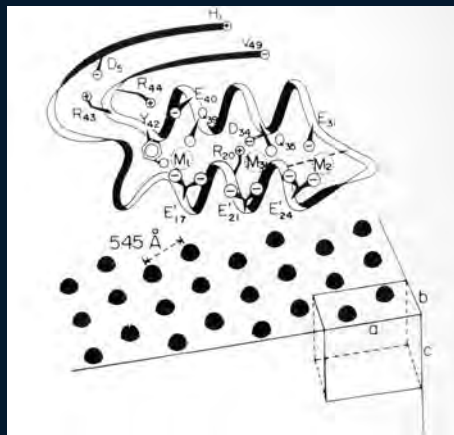


MAIS

phosphatase **acide** :
activité conservée -> pH 13 !



- Ostéocalcine :



Structure prédite et interaction avec
hydroxyapatite

Domaine en hélice α (40% du total) formé
en présence de calcium

- Bone Sialoprotéine (BSP) : influence sur la minéralisation
- Ostéopontine, etc.



MAIS

Activité gel vs. Solution

G.H. Hunter et al.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2005)



importance du CONFINEMENT : Allez vers des modèles biomimétiques

Merci !

Questions ?