

Les protéoglycanes II. Rôles en pathologie

Christel Praillet
Hugues Lortat-Jacob
Jean-Alexis Grimaud

La double nature biochimique des protéoglycanes permet de rassembler au sein d'une même macromolécule une variabilité protéique (*core protein*) et osidique (chaînes de glycosaminoglycanes). Cette diversité structurale est à la base d'une grande capacité interactive des protéoglycanes et par voie de conséquence d'un large spectre d'actions matricielles et cellulaires. Dans de nombreuses maladies, le métabolisme des protéoglycanes est perturbé, conduisant à un dysfonctionnement cellulaire et tissulaire général. Les mucopolysaccharidoses, certaines dystrophies du cartilage, l'athérosclérose, la dystrophie maculaire cornéenne, la croissance tumorale et son pouvoir métastasiant, la néphropathie diabétique, la maladie d'Alzheimer, sont autant de situations pathologiques associées à une perturbation quantitative et/ou qualitative des protéoglycanes.

La double nature biochimique des protéoglycanes est à la base de leur très grande capacité interactive vis-à-vis d'autres constituants matriciels, des composants cellulaires et des médiateurs solubles. Par le biais de ces multiples interactions, les protéoglycanes jouent des rôles structuraux et fonctionnels au sein de la matrice (*voir* partie I de cet article, *p.* ???). Cette idée est renforcée par le fait qu'une dérégulation quantitative et/ou qualitative des protéoglycanes est très souvent associée à une maladie (pour revue, *voir* [1, 2]) (*Tableau I*). Les mucopolysaccharidoses sont des affections génétiques se traduisant par une dérégulation générale du catabolisme lysosomal des GAG à la suite d'un déficit enzymatique. Cela conduit à une accumulation d'une catégorie de GAG et

donc à un dysfonctionnement de l'ensemble des protéoglycanes portant ce type de chaîne [3]. En parallèle avec ces maladies touchant sans sélectivité plusieurs protéoglycanes, et se répercutant par conséquent sur plusieurs tissus à la fois, il existe d'autres maladies au cours desquelles une modification de la quantité et/ou de la structure d'un protéoglycane en particulier est observée.

Les protéoglycanes formant des agrégats

Agrécan et dégénérescence du cartilage au cours du vieillissement

Le cartilage humain est constitué d'un réseau de collagène de type II associé aux collagènes IX et XI. À l'intérieur de ce réseau sont empiri-

ADRESSES

J.A. Grimaud : Unité de pathologie des fibroses, Cnrs URA 1459, Institut Pasteur de Lyon, avenue Tony Garnier, 69365 Lyon Cedex 07, France et LIP-Cnrs, Université Paris VI, Faculté de Médecine Broussais-Hôtel-Dieu, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75270 Paris Cedex 06, France. H. Lortat-Jacob. IBS-LBM, 41, avenue des Martyrs, 38027 Grenoble Cedex 01, France. C. Praillet : 14, rue Masséna, 69006 Lyon, France.

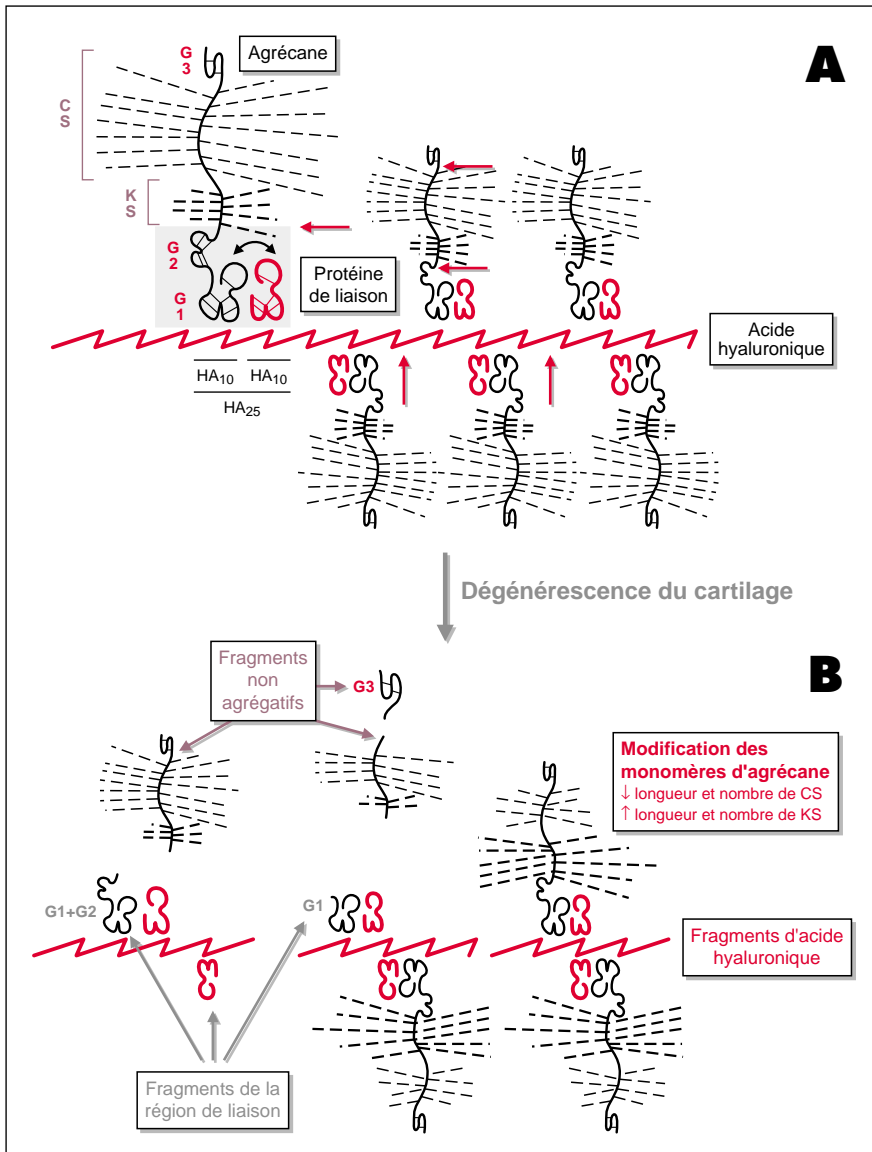


Figure 1. **Représentation des agrégats d'agrécane dans un cartilage jeune et dégénératif.** **A.** Structure d'un agrégat dans un cartilage jeune. La protéine de l'agrécane comprend trois domaines globulaires, G1 et G2 au niveau de l'extrémité amino-terminale, et G3 au niveau de l'extrémité carboxy-terminale. Entre G2 et G3 réside une zone d'attachement de multiples chaînes de kératine sulfatée (KS) et de chondroïtine sulfatée (CS). L'interaction entre l'agrécane et l'acide hyaluronique est stabilisée par une protéine de liaison. Cette association tripartite est schématisée dans la zone grisée. L'agrécane interagit avec un décaholoside de l'acide hyaluronique (HA_{10}) par le biais d'un domaine RTP (répétition en tandem des protéoglycanes) situé dans sa région globulaire G1. La protéine de liaison se fixe sur un décaholoside voisin par un domaine similaire. Les modules de type immunoglobuline (Ig) du domaine G1 de l'agrécane et de la protéine de liaison interagissent entre eux (\leftrightarrow) et stabilisent le complexe ternaire. Les sites de dégradation des agrégats au cours de la dégénérescence du cartilage sont indiqués par des flèches rouges. **B.** Structure d'un agrégat dans un cartilage dégénératif. Au cours du vieillissement, le profil de glycosylation post-traductionnelle définissant l'abondance, la nature, la structure et la longueur des chaînes de GAG est perturbé. On observe notamment une diminution de la longueur et du nombre des chaînes de chondroïtine sulfatée compensée par une augmentation de la taille

du nombre des chaînes de kératine sulfatée, une modification du profil de sulfatation des chaînes de chondroïtine sulfatée (augmentation de la sulfatation sur l'hydroxyle du carbone 6 par rapport à la sulfatation sur l'hydroxyle du carbone 4 des résidus de galactosamine N-acétylée). La protéine est également sujette à une dégradation protéolytique au niveau des domaines globulaires G1, G2 et G3. Les fragments de grande taille sont en général éliminés du tissu par diffusion. En revanche, les régions de liaison à l'acide hyaluronique sont retenues par ce GAG dans le cartilage et s'accumulent dans le tissu âgé. Ces fragments créent une compétition vis-à-vis de monomères d'agrécane entiers néosynthétisés.

sonnés quelques glycoprotéines et de larges protéoglycanes appelés « agrécane » en raison de leur capacité à former des « agrégats » avec l'acide hyaluronique [4] (figure 1A). Les chaînes de GAG de l'agrécane assurent par leurs groupements sulfate et carboxylate une densité anionique au cartilage. Ces charges négatives immobilisées dans le réseau de collagène sont à l'origine d'un équilibre de Donnan, entraînant un appel

d'eau dans le tissu par différence de pression osmotique. Cela distend le réseau de collagène jusqu'au moment où la tension le long des fibrilles de collagène compense la pression de gonflement exercée par les GAG. Ces agrégats sont donc à la base de l'hydratation et de la résistance du cartilage aux forces compressives. Une grande hétérogénéité de taille et de composition existe pour des agrégats purifiés à partir de cartilages

d'âge différent. Cela s'explique par l'apparition, au cours du vieillissement, de modifications de composition, de structure et d'organisation aussi bien au niveau des monomères d'agrécane que des agrégats (figure 1B). Le cartilage âgé se caractérise, notamment, par des monomères d'agrécane de taille réduite, appauvris en chondroïtine sulfatée et enrichis en kératine sulfatée, s'agrégeant peu et s'accumulant (pour revue, voir [5]).

Tableau I
 PROTÉOGLYCANES ET MALADIES ASSOCIÉES

Maladies	GAG et PG impliqués	Explication biochimique	Conséquences biologiques
Mucopolysaccharidoses	GAG sulfatés	Déficit en enzymes du catabolisme lysosomal des GAG	Accumulation cellulaire et tissulaire des GAG non dégradés
Dégénérescence et dystrophies du cartilage	Agrécane	Modification de l'anabolisme et du catabolisme de l'agrécane	Accumulation d'agrégats de structure incorrecte: recyclage insuffisant, perturbation des propriétés rhéologiques du cartilage, rendu plus sensible aux agressions
Athérosclérose	Versicane	Augmentation de la production de protéoglycanes riches en chondroïtine sulfate (dont le versicane) par les CML en prolifération	Interaction LDL/chondroïtine sulfate: diminution de la capture des LDL par les cellules mésenchymateuses, augmentation par les macrophages (cellules spumeuses)
Dystrophie cornéenne maculaire	Lumicane	Absence de sulfatation de ses chaînes de kératane sulfate (lactosaminoglycanes)	Précipitation des lactosaminoglycanes dans le réseau collagénique cornéen entraînant une opacité progressive
Processus tumoral	Syndécane-1	Modification de la structure de ses chaînes d'héparane sulfate	Modification des propriétés interactives du syndécane-1: augmentation du pouvoir métastatique des cellules tumorales
	Perlécane	Digestion de ses chaînes d'héparane sulfate par des héparanases tumorales	Disparition de la barrière établie par la lame basale: extravasation accrue des cellules cancéreuses
Maladie d'Alzheimer	Perlécane	Modification du degré de sulfatation de ses chaînes d'héparane sulfate	Potentialisation de l'agrégation et du pontage intermoléculaire du peptide A β Protection du peptide A β d'une attaque protéolytique Nucléation des plaques primitives
	Appicane	Formes protéoglycaniques des PPA	Modulation de l'action des PPA Modification de la maturation protéolytique des PPA en faveur de la production de peptide A β

CML: cellules musculaires lisses; GAG: glycosaminoglycanes; LDL: low density lipoproteins; PG: protéoglycanes; PPA: précurseurs protéiques amyloïdes.

Au niveau des agrégats, on observe une diminution du nombre de monomères d'agrécane par molécule d'acide hyaluronique, ce qui conduit à une diminution de taille de ces édifices supramoléculaires. En contrepartie, la concentration d'acide hyalu-

ronique est multipliée par 3 ou 4 de la naissance à 90 ans, sans doute pour compenser un nombre croissant de monomères d'agrécane qui s'amasent dans le tissu. Cela conduit à une modification des propriétés rhéologiques du cartilage ne pouvant plus

amortir les forces compressives appliquées au réseau de collagène. En outre, l'accumulation de molécules d'agrécane dégradées interfère avec l'incorporation de nouvelles molécules de remplacement synthétisées par les chondrocytes, limitant par

conséquent le processus de réparation. Cette détérioration progressive du cartilage favoriserait l'apparition de maladies associées au vieillissement telles que l'ostéoarthritis des cartilages synoviaux, la spondylose et la dégénérescence des disques intervertébraux.

Le vieillissement n'est pas la seule étiologie conduisant à une perturbation structurale et à un dysfonctionnement du cartilage. Certaines maladies génétiques telles que les chondrodystrophies peuvent également être à l'origine de problèmes articulaires et de déformations squelettiques. Par exemple, les protéoglycanes isolés du cartilage épiphysaire de souris brachymorphiques sont insuffisamment sulfatés, ce qui réduit la charge négative globale des chaînes des GAG conduisant à une diminution de la quantité d'eau retenue dans le tissu. Ce degré de sulfatation insuffisant provient d'une synthèse trop faible de 3'-phosphoadénosine 5'-phosphosulfate (donneur de sulfate activé) consécutif au déficit de deux enzymes d'activation du sulfate (l'ATP sulfurylase et l'APS kinase) [6].

La maladie appelée nanomélie chez le poulet illustre un autre cas de synthèse anormale de l'agrécan. Chez les animaux malades, une mutation ponctuelle dans le gène de l'agrécan entraîne le remplacement d'un des codons glutamate par un codon non sens. La traduction aboutit à une protéine « nanomélique » tronquée, non fonctionnelle, restant séquestrée dans le réticulum endoplasmique [7].

Versicane et athérosclérose

Le versicane est un autre protéoglycane capable de former des agrégats interstitiels avec l'acide hyaluronique. Ce protéoglycane est présent dans la matrice interstitielle des vaisseaux sanguins et participerait à la constitution des plaques d'athérome (figure 2).

Les protéoglycanes artériels sont principalement synthétisés par les cellules endothéliales bordant la lumière du vaisseau et par les cellules musculaires lisses (CML) circulaires de la média. Au cours du processus d'athérosclérose [7], la synthèse des protéoglycanes par les CML, qui ont quitté la média pour la zone endommagée de l'intima, est modifiée. D'une part, on observe une diminution de la produc-

tion des protéoglycanes à héparane sulfate par les CML et les cellules endothéliales. Ces héparane sulfates étant inhibiteurs de la prolifération des CML, la diminution de leur synthèse pourrait rendre compte de la prolifération des CML, observée pendant l'installation de l'athérosclérose [9, 10]. D'autre part, la prolifération des CML est concomitante d'une synthèse accrue de chondroïtines sulfates (portés par le versicane principalement) riches en 6-O-sulfates, et de grandes longueurs. Ces modifications des chondroïtine sulfates s'accompagnent d'une augmentation de leur affinité pour les LDL (*low density lipoproteins*), avec lesquelles ils interagissent par l'intermédiaire d'acides aminés basiques des apolipoprotéines apoB-100 et apoE (pour revue, voir [11]) [12-14]. L'ensemble de ces changements contribuerait grandement à l'accumulation de lipoprotéines au niveau de plaques d'athérome débutantes. En outre, l'interaction du versicane avec des LDL induit, dans les macrophages, une augmentation de l'endocytose non saturable, effectuée par des récepteurs d'épuration (*scavenger receptors*) [15], et une activation de la synthèse d'esters de cholestérol (*m/s n° 11, vol. 13, p. 1363*) [12]. Cette capture massive, couplée à une activation de la lipogénèse, entraîne la transformation des macrophages en cellules pumeuses situées au centre de la plaque d'athérome.

Les petits protéoglycanes interstitiels

Mis à part les protéoglycanes s'agrégeant avec l'acide hyaluronique pour former des agrégats, il existe au niveau extracellulaire d'autres protéoglycanes interstitiels (biglycane, décorine, fibromoduline, lumiscane) possédant tous une protéine de petite taille (pour revue, voir [16]). Nous allons envisager la fonction remplie par deux d'entre eux au sein de la cornée. Les fibrilles de collagène de type I présentes dans la cornée sont regroupées en lamelles. La direction des fibrilles à l'intérieur d'une lamelle est presque orthogonale à la direction des fibrilles de la lamelle adjacente. Deux petits protéoglycanes interstitiels sont présents entre ces fibrilles, l'un à chondroï-

tine sulfate/dermatane sulfate (décorine) et l'autre à kératane sulfate (lumiscane). Ces protéoglycanes interagissent par le biais de leurs protéines avec des sites différents sur les fibrilles de collagène. Les chaînes de chondroïtine/dermatane sulfate de la décorine s'auto-associent de manière antiparallèle au niveau de régions présentant une alternance de résidus de glucuronate et d'iduronate. Étant de longueur constante, elles permettent ainsi de relier deux fibrilles voisines en maintenant entre elles une distance constante [17] (pour revue, voir [18]). Les fonctions de la cornée (transmission, diffusion, réflexion et réfraction de la lumière) nécessitent également le lumiscane. En effet, au cours de l'ontogénèse, chez le poulet, la transparence cornéenne et le kératane sulfate apparaissent de manière simultanée [19]. En outre, il existe, chez l'homme, une maladie héréditaire progressive appelée dystrophie cornéenne maculaire (ou tachetée) dans laquelle la synthèse du lumiscane est incorrecte. Cette affection se traduit par l'apparition bilatérale d'opacités au niveau du stroma et de l'endothélium cornéens nécessitant une transplantation de cornée pour la restauration de la vision. L'analyse des GAG chez certains patients révèle la présence de lumiscane dont la protéine est de structure et de longueur normales. En revanche, les chaînes de kératane sont non sulfatées [20]. Cette absence de 6O-sulfatation sur les deux oses constitutifs du kératane conduirait à la précipitation et à l'accumulation de ce GAG dans le réseau de collagène, à l'origine de l'opacité cornéenne progressive.

Les petits protéoglycanes interstitiels participent donc dans la cornée à l'organisation et au maintien d'un réseau de collagène hautement structuré et hydraté, nécessaire à une parfaite transparence optique.

Les protéoglycanes à héparane sulfate membranaires

Les protéoglycanes à héparane sulfate membranaires peuvent être transmembranaires (syndécans, bêtaglycane), ou liés à la membrane par un glycosylphosphatidylinositol (cérébro-

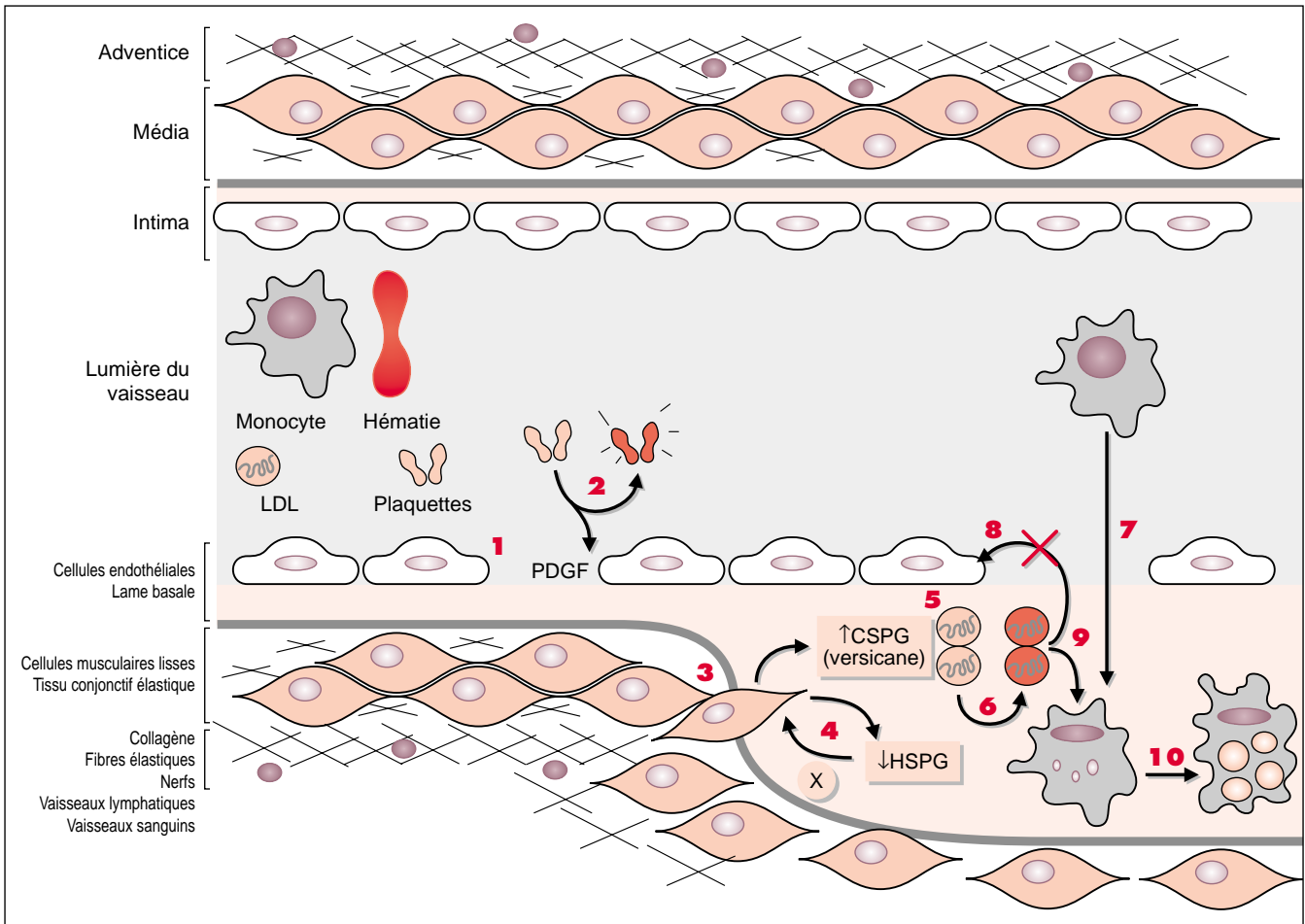


Figure 2. **Protéoglycanes et athérosclérose.** Au cours du processus d'athérosclérose, les étapes suivantes se succèdent: une lésion de l'endothélium (1) provoque une activation des plaquettes qui libèrent du PDGF (platelet derived growth factor) (2), mitogène et chimiotactique pour les cellules musculaires lisses (CML) de la média. Les CML quittent la média pour la zone endommagée de l'intima (3). Là, elles prolifèrent et se mettent à produire moins d'HSPG (héparane sulfates protéoglycane) au profit de CSPG (chondroïtine sulfates protéoglycane) tels que le versicane. La baisse d'HSPG entraîne une prolifération accrue des CML (4). L'augmentation des CSPG (le versicane principalement) conduit à une fixation accrue de LDL (low density lipoproteins) et à leur accumulation dans le sous-endothélium (5) où ces particules sont peroxydées par des radicaux libres (6). Les LDL peroxydées attirent ensuite par chimiotactisme des monocytes qui se transforment dans le sous-endothélium en macrophages (7). L'association LDL peroxydées/chondroïtine sulfate interfère avec la capture des LDL par les récepteurs protéiques des cellules mésenchymateuses (8) tout en activant l'endocytose des LDL par les macrophages (9). Leur cytoplasme gorgé de lipides, les macrophages deviennent des cellules spumeuses non fonctionnelles (10) dont l'accumulation constitue le noyau de la plaque d'athérome.

glycane, glypicane). Grâce à leur localisation privilégiée entre les constituants du cytosquelette et les composants matriciels, ces protéoglycanes contrôlent les interactions cellule/cellule (prolifération, différenciation...), cellule/matrice (adhérence, migration...), cellule/médiateur soluble (cri-nopexie). L'ensemble de ces interactions est perturbé au cours du processus tumoral.

Syndécane et réaction tumorale

Pendant le processus de néoplasie, certaines cellules épithéliales deviennent tumorales. Elles synthétisent alors une matrice anormale tout en dégradant la matrice existante. Elles produisent également des facteurs tumoraux activateurs des cellules mésenchymateuses saines présentes dans le tissu normal

adjacent. Une fois activées, ces cellules (essentiellement des myofibroblastes) dégradent la matrice environnante et constituent un stroma tumoral maintenant et confortant le phénotype cancéreux des cellules malignes. Dans ce stroma, la structure intrinsèque des chaînes d'héparane sulfate est généralement modifiée, avec une baisse du degré de sulfatation et des changements du degré de polymérisation

(pour revue, voir [21]). Il doit résulter de ces changements une altération des propriétés organisatrices de la matrice et des capacités d'auto-association de ce GAG. De manière plus précise, certains protéoglycans porteurs d'héparane sulfate tels que le syndécane-1 sont directement impliqués dans le processus tumoral [22]. La protéine du syndécane-1 est une protéine de 33 kDa présentant un domaine cytoplasmique, un segment transmembranaire et un domaine extracellulaire sur lequel sont greffées des chaînes de chondroïtine sulfate près de la membrane et des chaînes d'héparane sulfate près de l'extrémité amino-terminale (pour revue, voir [23]). Par le biais de ses chaînes d'héparane sulfate extracellulaires, le syndécane-1 se lie à des composants matriciels tels que les collagènes, la fibronectine, la thrombospondine et la ténascine, ainsi qu'à des médiateurs solubles tels que le bFGF (*basic fibroblast growth factor*) dont il contrôle l'activité, la stabilité et la biodisponibilité par crinopexie. Quant au domaine intracellulaire, il est étroitement associé aux filaments d'actine F. Grâce à sa localisation membranaire, le syndécane-1 établit donc un pontage direct entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette. Toute perturbation de ce médiateur va avoir des répercussions sur des activités cellulaires telles que la migration ou la prolifération. Certains travaux révèlent en effet qu'il existe une relation inversement proportionnelle entre la quantité de syndécane-1 exprimée en surface de cellules de carcinome pulmonaire murin et leur pouvoir métastatique [24]. Réciproquement, des cellules normales épithéliales mammaires de souris NMuMG (polygonales, polarisées et adhérentes) transfectées avec un ADNc codant pour un antisens du syndécane-1 se transforment en cellules fusiformes et métastatiques [25]. Cela est accompagné d'une réduction d'expression de E-cadhérine, d'une désorganisation des filaments d'actine F et d'un réarrangement des intégrines $\beta 1$.

Protéoglycans à héparane sulfate des lames basales

Le perlécane est un protéoglycane à héparane sulfate, constituant des lames basales. La protéine du perlé-

cane présente une structure chimérique avec une juxtaposition de domaines de type RLDL (récepteur des *low density lipoproteins*), laminine, EGF (*epidermal growth factor*) et N-CAM (*neural cell adhesion molecule*) (pour revue, voir [26]). Le perlécane intervient dans l'assemblage de la matrice par auto-association et par interaction avec les autres composants matriciels (collagène IV, laminine, entactine). Ses trois chaînes d'héparane sulfate servent aussi de réservoirs pour des facteurs de croissance tels que le bFGF ou des cytokines comme l'IFN γ [27]. Des modifications qualitatives ou quantitatives du perlécane sont associées à de nombreuses affections. Deux exemples seront cités ici.

Perlécane et protéinurie diabétique

Le diabète sucré se traduit généralement à long terme par des micro-angiopathies avec un épaissement important de la lame basale glomérulaire. Cet épaissement s'accompagne d'une perte de fonction avec passage anormal de molécules sériques chargées qui quittent la circulation. Le long des trois chaînes d'héparane sulfate du perlécane, les groupements sulfate et carboxylate confèrent une charge négative importante jouant un rôle déterminant dans le passage sélectif des protéines plasmatiques anioniques (pour revue, voir [26, 28]). Dans de nombreuses glomérulopathies cliniques, l'augmentation de la perméabilité glomérulaire est associée à une diminution de la teneur en héparane sulfate ou à un changement dans sa structure conduisant à une moindre charge anionique. Ainsi, dans les néphropathies diabétiques [29], on observe un degré de sulfatation des héparane sulfates rénaux pathologiques moindre par rapport aux molécules normales. De même, chez les enfants atteints de syndrome néphrotique congénital [30], la *lamina externa* de la lame basale glomérulaire présente un nombre réduit de sites anioniques.

Perlécane et maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par trois types de lésions cérébrales : les plaques séniles, l'amylose vasculaire et la dégénérescence neurofibrillaire. Les plaques séniles sont

des dépôts uniquement extracellulaires souvent observés dans l'hippocampe puis dans les aires néocorticales d'association au cours de la maladie. Elles comprennent un noyau central constitué de peptide amyloïde A β ou A4 (4 kDa) issu d'une maturation protéolytique de glycoprotéines beaucoup plus larges appelées précurseurs protéiques amyloïdes (PPA). Ces protéines peuvent rester membranaires, être sécrétées après coupure par une enzyme appelée sécrétase, ou donner le peptide A β dont la séquence recouvre des acides aminés des domaines extracellulaire et membranaire des PPA (figure 3) [31]. Le dépôt amyloïde est entouré de laminine, de collagène V, de fibronectine, d' $\alpha 1$ antichymotrypsine, de GAG sulfatés [32] et de perlécane [33]. La périphérie des plaques comporte des prolongements neuronaux en cours de dégénérescence. L'amylose vasculaire désigne des dépôts identiques aux plaques séniles mais présents dans la paroi des vaisseaux sanguins. Enfin, la dégénérescence neurofibrillaire se traduit par d'épais faisceaux de fibrilles dans le cytoplasme des neurones situés principalement dans le néocortex. Le perlécane est un constituant commun aux plaques séniles et à l'amylose vasculaire. Afin d'expliquer la formation d'amylose vasculaire, différents protéoglycans dérivés des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire des vaisseaux cérébraux ont été analysés pour leur affinité vis-à-vis du peptide β -amyloïde. L'affinité est nulle dans le cas du versicane, faible pour le biglycane et la décorine, et très forte pour le perlécane. Cette interaction ferait intervenir à la fois la protéine et les chaînes d'héparane sulfate du perlécane. L'action du perlécane vasculaire porterait directement sur l'organisation spatiale du composant amyloïde. En effet, certains travaux suggèrent que les chaînes d'héparane sulfate de ce protéoglycane augmentent le taux de feuilletts β dans le peptide A β , potentialisant ainsi son agrégation [33]. Des immunomarcages sur des coupes de cerveaux de patients atteints de trisomie 21 (qui développent une démence de type Alzheimer avant l'âge de 35 ans) montrent que le perlécane précède

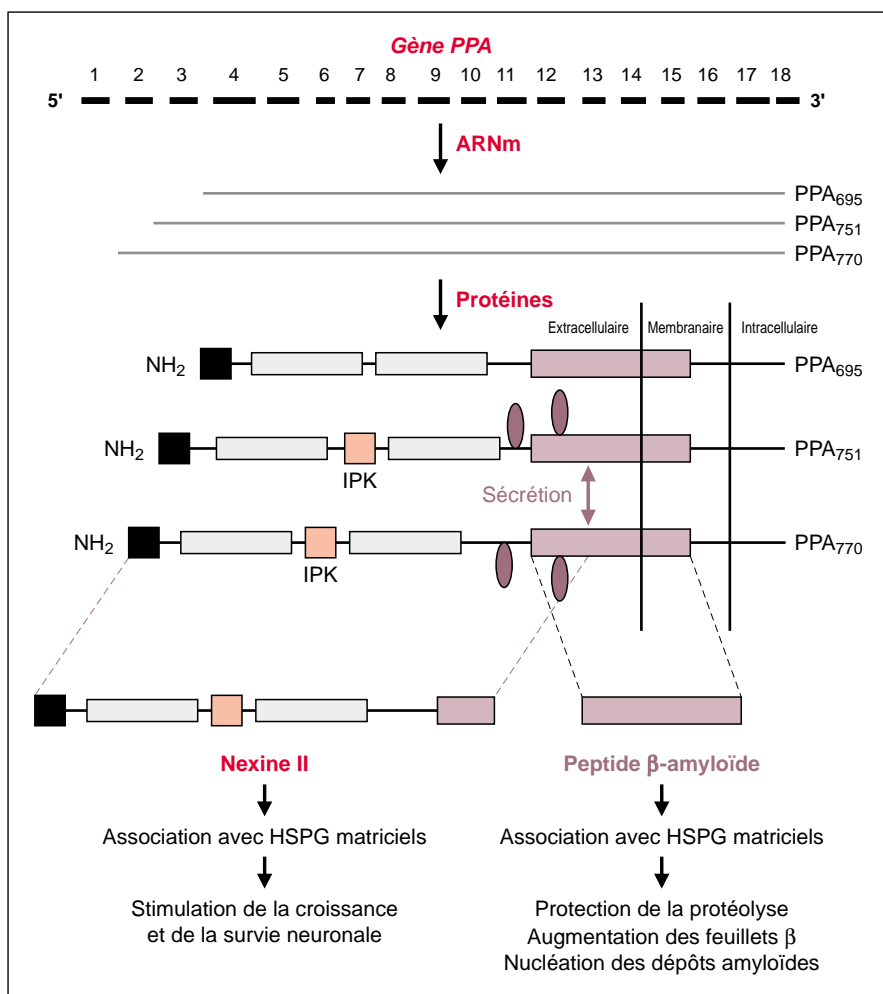


Figure 3. Protéoglycanes et maladie d'Alzheimer. Le peptide β -amyloïde est le constituant majeur des plaques séniles et de l'amylose vasculaire présentes chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Ce peptide de 39 à 43 acides aminés correspond à une partie des domaines extracellulaire et membranaire de protéines plus larges appelées précurseurs protéiques amyloïdes (PPA). Par épissage alternatif, trois messagers sont engendrés à partir d'un gène unique situé sur le chromosome 21. Ces messagers codent pour trois isoformes différentes (PPA₆₉₅, PPA₇₅₁, PPA₇₇₀). Seules deux d'entre elles (PPA₇₅₁ et PPA₇₇₀) possèdent une région homologue de celle des inhibiteurs de protéases à sérine de type kunitz (IPK). Les PPA libérés après action de la sécrétase et possédant un tel domaine IPK correspondent à la nexine II. Les PPA membranaires, les nexines II sécrétées et le peptide A β peuvent s'associer de manière non covalente avec des HSPG de type perlécane. Les fonctions remplies par ce protéoglycane pour chacune de ces protéines sont indiquées. Un autre lien relie la pathologie d'Alzheimer aux protéoglycanes. En effet, il existe deux sites potentiels d'ancrage de chondroïtine sulfate (en bistre) sur les protéines PPA₇₅₁ et PPA₇₇₀. L'ancrage de ces GAG provoquerait un encombrement stérique vis-à-vis de la sécrétase qui ne pourrait plus agir, laissant ainsi une grande quantité de PPA disponible pour la production de peptide A β .

tout dépôt significatif d'amyloïde [34]. Cela suggère que ce protéoglycane servirait aussi de centre de nucléation des plaques primitives. Nous avons déjà signalé que les chaînes d'héparane sulfate sont

dotées d'un pouvoir d'auto-association et, de la même façon qu'elles contrôlent la fibrillogénèse du collagène, elles pourraient très bien augmenter le degré d'agrégation du peptide A β . De surcroît, des études de

digestion *in vitro* montrent que les complexes entre protéoglycane à héparane sulfate et peptide A β sont beaucoup plus résistants à une attaque protéasique que le peptide A β seul. Le perlécane servirait ainsi d'inhibiteur de dégradation protéasique, potentialisant l'accumulation et la persistance de plaques stables dans la paroi vasculaire des malades atteints de la maladie d'Alzheimer [35]. Un autre aspect important de la maladie d'Alzheimer est le dépôt neurofibrillaire. Ce dépôt est constitué notamment de protéine Tau, dans un état hyperphosphorylé [36]. *In vitro*, co-incubé avec de l'héparane sulfate, la protéine Tau s'associe pour former des filaments typiques de la maladie d'Alzheimer. De plus, ce GAG stimule la phosphorylation de la protéine Tau, et ces deux molécules sont détectées dans les cellules nerveuses dès les stades les plus précoces de la maladie [37].

À chaque maladie, une perturbation donnée des protéoglycanes

Nous nous sommes efforcés de décrire ici un lien entre une maladie donnée et un seul type de protéoglycane. A l'évidence, la situation est beaucoup plus complexe, et fait intervenir de nombreux protéoglycanes différents. Ces molécules, qui sont présentes à la fois à la surface des cellules et dans les matrices extracellulaires, ont clairement une position stratégique pour intervenir dans un grand nombre de fonctions de reconnaissance. De plus en plus, il apparaît qu'à chaque situation pathologique correspond un profil d'expression spécifique de différents protéoglycanes. Par exemple, très récemment, il a été montré que l'héparane sulfate extrait de tissus amyloïdes avait une structure bien particulière, et ce, quel que soit le tissu d'origine [38]. Il est possible que ces profils particuliers, spécifiques, jouent un rôle important dans le développement et le maintien de la maladie qu'ils caractérisent ■

TIRÉS À PART

J.A. Grimaud.

RÉFÉRENCES

1. Poole AR. Proteoglycans in health and disease: structures and functions. *Biochem J* 1986; 236: 1-14.
2. Hascall VC, Heinegard DK, Wight TN. Proteoglycans: metabolism and pathology. In: Hay ED, ed. *Cell biology of extracellular matrix*. New York: Plenum Press, 1991: 149-75.
3. Poenaru L. Thérapie génique des maladies lysosomales. *Med Sci* 1996; 12: 35-46.
4. Mörgelin M, Heinegard D, Engel J, Paulson M. The cartilage proteoglycan aggregate: assembly through combined protein-carbohydrate and protein-protein interactions. *Biophys Chem* 1994; 50: 113-28.
5. Hardingham T, Bayliss M. Proteoglycans of articular cartilage: changes in aging and in joint disease. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 12-33.
6. Sugahara K, Schwartz NB. Defect in 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate formation in brachymorphic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 6615-8.
7. Vertel BM, Grier BL, Li H, Schwartz NB. The chondrodystrophy, nanomelia: biosynthesis and processing of the defective aggrecan precursor. *Biochem J* 1994; 301: 211-6.
8. Berenson GS, Radhakrishnamurthy B, Srinivasan SR, Vijayagopal P, Dalferes ER. Arterial wall injury and proteoglycan changes in atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1002-10.
9. Castellot JJ, Addonizio ML, Rosenberg R, Karnovsky MJ. Cultured endothelial cells produce a heparinlike inhibitor of smooth muscle cell growth. *J Cell Biol* 1981; 90: 372-9.
10. Schmidt A, Buddecke E. Bovine arterial smooth muscle cells synthesize two functionally different proteoglycan sulfate species. *Exp Cell Res* 1990; 189: 269-75.
11. Wight TN. Cell biology of arterial proteoglycans. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 1-20.
12. Srinivasan SR, Xu JH, Vijayagopal P, Radhakrishnamurthy B, Berenson GS. Low-density lipoprotein binding affinity of arterial chondroitin sulfate proteoglycan variants modulates cholesterol ester accumulation in macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1272: 61-7.
13. Hollmann J, Thiel J, Schmidt A, Buddecke E. Increased activity of chondroitin sulfate-synthesizing enzymes during proliferation of arterial smooth muscle cells. *Exp Cell Res* 1986; 167: 484-94.
14. Camejo G, Fager G, Rosengren B, Hurt-Camejo E, Bondjers G. Binding of low density lipoproteins by proteoglycans synthesized by proliferating and quiescent human arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 14131-7.
15. Vijayagopal P, Srinivasan SR, Radhakrishnamurthy B, Berenson GS. Human monocyte-derived macrophages bind low-density-lipoprotein-proteoglycan complexes by a receptor different from the low-density lipoprotein receptor. *Biochem J* 1993; 289: 837-44.
16. Kresse H, Hausser H, Schönherr E. Small proteoglycans. *Experientia* 1993; 49: 403-16.
17. Rada JA, Cornuet PK, Hassell JR. Regulation of corneal collagen fibrillogenesis *in vitro* by corneal proteoglycan (lumican and decorin) core proteins. *Exp Eye Res* 1993; 56: 635-48.
18. Scott JE. Supramolecular organization of extracellular matrix glycosaminoglycans, *in vitro* and in tissues. *FASEB J* 1992; 6: 2639-45.
19. Hart GW. Biosynthesis of glycosaminoglycans during corneal development. *J Biol Chem* 1976; 251: 6513-21.
20. Midura RJ, Hascall VC, MacCallum DK, Meyer RF, Thonar EJ-MA, Hassell JR, Smith CF, Klintworth GK. Proteoglycan biosynthesis by human corneas from patients with types 1 and 2 macular corneal dystrophy. *J Biol Chem* 1990; 265: 15947-55.
21. Iozzo RV. Proteoglycans and neoplasia. *Cancer Metastasis Rev* 1988; 7: 39-50.
22. Jalkanen M, Elenius K, Inki P, Kirjavainen J, Leppä S. Syndecan, a regulator of cell behaviour, is lost in malignant transformation. *Biochem Soc Trans* 1991; 19: 1069-72.
23. Elenius K, Jalkanen M. Function of the syndecans. A family of cell surface proteoglycans. *J Cell Sci* 1994; 107: 2975-82.
24. Nakanishi H, Oguri K, Yoshida K, Itano N, Takenaga K, Kazama T, Yoshida A, Okayama M. Structural differences between heparan sulphates of proteoglycan involved in the formation of basement membranes *in vivo* by Lewis-lung-carcinoma-derived cloned cells with different metastatic potentials. *Biochem J* 1992; 288: 215-24.
25. Kato M, Saunders S, Nguyen H, Bernfield M. Loss of cell surface syndecan-1 causes epithelia to transform into anchorage-independent mesenchyme-like cells. *Mol Biol Cell* 1995; 6: 559-76.
26. Iozzo RV, Cohen IR, Grässel S, Murdoch AD. The biology of perlecan: the multifaceted heparan sulphate proteoglycan of basement membranes and pericellular matrices. *Biochem J* 1994; 302: 625-39.
27. Lortat-Jacob H, Kleinman HK, Grimaud JA. High-affinity binding of interferon- γ to a basement membrane complex (matrigel). *J Clin Invest* 1991; 87: 878-83.
28. Kanwar YS. Biology of disease. Biophysiology of glomerular filtration and proteinuria. *Lab Invest* 1984; 51: 7-21.
29. Gambaro G, Baggio B. Role of glycosaminoglycans in diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 1992; 29: 149-55.
30. Vernier RL, Klein DJ, Sisson SP, Mahan JD, Oegema TR, Brown DM. Heparan sulfate-rich anionic sites in the human glomerular basement membrane. Decreased concentration in congenital nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 1001-9.
31. Octave J, Macq A, Philippe B. Le précurseur du peptide amyloïde de la maladie d'Alzheimer. *Med Sci* 1995; 11: 1251-9.
32. Snow AD, Willmer J, Kisilevsky R. Sulfated glycosaminoglycans: a common constituent of all amyloids? *Lab Invest* 1987; 56: 120-3.
33. Snow AD, Kinsella MG, Parks E, Sekiguchi RT, Miller JD, Kimata K, Wight TN. Differential binding of vascular cell-derived proteoglycans (perlecan, biglycan, decorin, and versican) to the beta-amyloid protein of Alzheimer's disease. *Arch Biochem Biophys* 1995; 320: 84-95.
34. Snow AD, Mar H, Noehlin D, Sekiguchi RT, Kimata K, Koike Y, Wight TN. Early accumulation of heparan sulfate in neurons and in the beta amyloid protein containing lesions in Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Am J Pathol* 1990; 135: 1253-70.
35. Gupta-Bansal R, Frederickson RCA, Brunden KR. Proteoglycan-mediated inhibition of A β proteolysis. A potential cause of senile plaque accumulation. *J Biol Chem* 1995; 270: 18666-71.
36. Tranchant C. Protéines TAU et maladies neurologiques. *Med Sci* 1997; 13: 989-97.
37. Goedert M, Jakes R, Spillantini MG, Hasegawa M, Smith MJ, Crowther RA. Assembly of microtubule-associated protein tau into Alzheimer-like filaments induced by sulphated glycosaminoglycans. *Nature* 1996; 383: 550-3.
38. Lindahl B, Lindahl U. Amyloid-specific heparan sulfate from liver and spleen. *J Biol Chem* 1997; 260: 91-4.

Summary

Proteoglycans and pathology (II)

The double biochemical nature of proteoglycans allows them to combine in the same macromolecule both a proteic (the core protein) and a saccharidic (glycosaminoglycan chains) variability. Through this structural diversity, proteoglycans are highly interactive macromolecules and thus participate in a broad range of matricial and cellular actions. Changes in the metabolism and therefore in the structure of proteoglycans can have drastic effects on the pathobiology of many diseases. Mucopolysaccharidoses, osteoarthritic process in the cartilage, atherosclerosis, corneal macular dystrophy, tumoral growth and its metastatic power, diabetic proteinuria, Alzheimer's disease, are examples of pathologies linked to quantitative and/or qualitative changes in proteoglycans.