

Les filaments perlés : structure, fonctions et maladies associées

Éric Hanssen
Suzanne Franc

Les filaments perlés, ou microfibrilles riches en fibrilline, représentent l'un des principaux constituants du tissu conjonctif impliqué dans l'élasticité tissulaire. Cet élément structural est, soit associé à l'élastine amorphe (peau, ligaments...), soit présent comme tel dans certains tissus (peau, zonule...). L'analyse des différents composants des microfibrilles ainsi que la description des interactions susceptibles de s'établir avec les autres éléments de la matrice conjonctive ont permis d'envisager leur rôle majeur dans le maintien de l'intégrité tissulaire. Cependant, c'est l'étude du syndrome de Marfan, maladie génétique liée au gène de fibrilline-1, qui a irréversiblement révélé l'importance de ces microfibrilles dans la structuration tissulaire. De plus, des données récentes mettent en évidence l'implication des composants microfibrillaires autres que la fibrilline dans de nouvelles maladies.

Parmi les différents composants de la matrice extracellulaire, les fibres élastiques jouent un rôle primordial dans le maintien de l'élasticité tissulaire. Elles sont composées essentiellement d'élastine amorphe et de microfibrilles. Celles-ci, dites « associées à l'élastine » [1] sont actuellement qualifiées de « microfibrilles riches en fibrilline » (*figure 1*). Leur étude, après ombrage tournant ou en microscopie à force atomique, a permis de les visualiser sous la forme de filaments perlés, avec une période de 55 nm. Dans chaque période s'individualisent une bille primaire, une bille secondaire et une région inter-bille. Cette dernière, constituée de trois filaments, relie les perles (bille primaire + bille secon-

daire) entre elles [2]. Les microfibrilles ainsi structurées se retrouvent dans trois types de fibres distinctes susceptibles d'être connectées entre elles : les fibres élastiques proprement dites, les fibres oxytalanes et les fibres élaunines. Les premières, denses aux électrons car riches en élastine, montrent peu de microfibrilles. Celles-ci sont, pour l'essentiel, masquées par la protéine élastine. Les deuxièmes, en revanche, sont majoritairement composées de microfibrilles qui peuvent être purifiées par ultracentrifugation [3]. Les fibres élaunines constituent un état intermédiaire où les microfibrilles sont partiellement recouvertes d'un faible dépôt d'élastine. Ces microfibrilles de fibrilline résultent de l'agencement de diverses protéines

ADRESSE

E. Hanssen, S. Franc : Institut de biologie et chimie des protéines – UMR 5086 Cnrs-Université Claude Bernard-Lyon I, 7, passage du Vercors, 69367 Lyon Cedex 07, France.

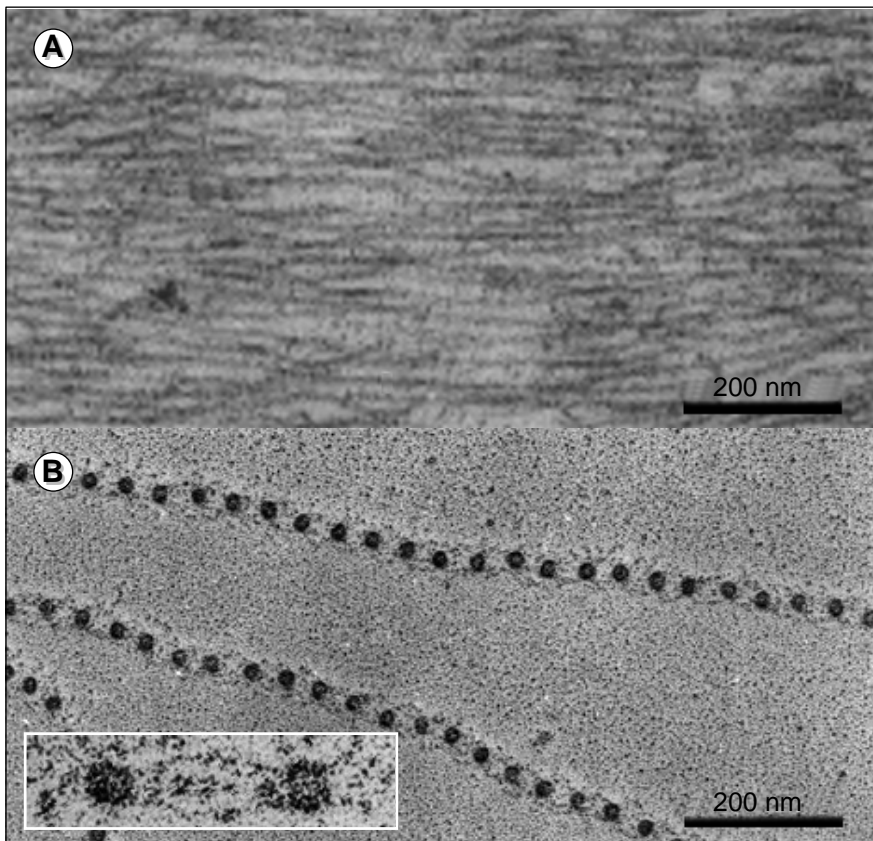


Figure 1. *Microfibrilles riches en fibrilline observées en microscopie électronique à transmission.* A. Sur coupe fine de zonule bovine, les microfibrilles apparaissent non périodiques et ont un diamètre de 10-12 nm. B. Microfibrilles de zonule bovine après ombrage tournant. Cette technique permet de visualiser des filaments perlés avec une périodicité de 55 nm. La présence de 3 « bras », reliant les billes entre elles, est parfois observée (encart).

plus ou moins apparentées, comme les fibrillines et la LTBP-1 (*latent transforming growth factor- β binding protein*) qui renferment certains motifs structuraux identiques, mais aussi de MAGP-1 (*microfibril associated glycoprotein*) et de protéoglycanes. Par ailleurs, présentant des affinités avec d'autres composants matriciels, elles participent à la structuration et à la stabilisation du tissu conjonctif. Celui-ci peut être affecté par des mutations survenant sur les gènes codant pour ces différents composants. Ainsi le syndrome de Marfan est un exemple d'affection due à des mutations du gène de la fibrilline-1.

Les composants microfibrillaires

Les fibrillines sont des glycoprotéines d'environ 350 kDa [4] codées par deux gènes (*FBN1* et *FBN2*) de 10 kb,

localisés sur les chromosomes humains 15q15-21 et 5q23-31 (*figure 2*). Elles sont constituées par l'assemblage de trois types de modules majeurs : 47 domaines EGF (*epidermal growth factor*), 7 domaines TB (*transforming growth factor- β binding protein*) et trois domaines hybrides ou *Fib Motif* (*figure 3*). L'importance des domaines EGF, de structure connue [5], est soulignée par leur présence, d'une part, dans des protéines participant à l'architecture de la matrice extracellulaire (fibrillines, LTBP, fibulines, nidogène) et d'autre part, dans le contrôle de la coagulation (facteurs IX et X, protéines C et S, thrombomoduline) et dans les mécanismes de régulation du devenir cellulaire (protéines notch, delta et serrate de la drosophile) [6]. Ils se caractérisent par la présence de six cystéines dans des positions très conservées. La sous-classe EGF-cb (43

des 47 EGF) contient une séquence de liaison au calcium découpée en deux parties : un premier motif, D/N-X-D/N-E/Q, avant la première cystéine et un deuxième, X-D/N-Xn-Y/F-X, compris entre la troisième et la quatrième cystéines. De tels domaines maintiennent l'intégrité structurale des molécules en adoptant une conformation en « bâtonnet ». Le domaine TB est également retrouvé dans deux catégories de protéines (fibrillines et LTBP). Ce module est caractérisé par une séquence consensus très conservée de 8 cystéines. Toutes les cystéines ainsi regroupées sont vraisemblablement engagées dans la formation de ponts disulfures intramodulaires. Cependant des réarrangements pourraient aussi permettre des interactions interprotéiques. La cristallisation de modules TB de fibrilline-1 [7], a révélé une structure globulaire où les résidus impliqués dans des rôles fonctionnels spécifiques (séquence RGD de liaison à la cellule, sites de glycosylation) se retrouvent sur sa face externe. Ainsi ce module intervient dans l'adhésion des cellules à la fibrilline-1, mais aussi dans l'association de la LTBP-1 avec le TGF- β 1 latent. Enfin, les trois répétitions du troisième type de module riche en cystéine, dit module hybride ou *Fib Motif*, rassemblent les caractéristiques des deux types précédents. La répartition de ces différents modules permet de caractériser 5 régions distinctes au sein des molécules de fibrillines [8] (*figure 3*). Les fibrillines-1 et -2 montrent un très fort taux d'identité dans la région D (81 %) qui renferme 49 domaines riches en cystéine. La région C, la plus divergente, est composée d'une séquence riche en proline dans la fibrilline-1 et riche en glycine dans la fibrilline-2. Celle-ci interviendrait dans l'organisation microfibrillaire en médiant les interactions protéine/protéine. La région B, comme la région D, montre un fort taux d'homologie (87 %). Les régions A et E, spécifiques de chaque fibrilline, ne partagent que 19 % et 50 % d'identité. Malgré toutes ces ressemblances structurales, il existe une différence d'expression spatio-temporelle des fibrillines-1 et -2. En effet, la fibrilline-2 s'exprime plus précocement que la fibrilline-1 dans la majorité

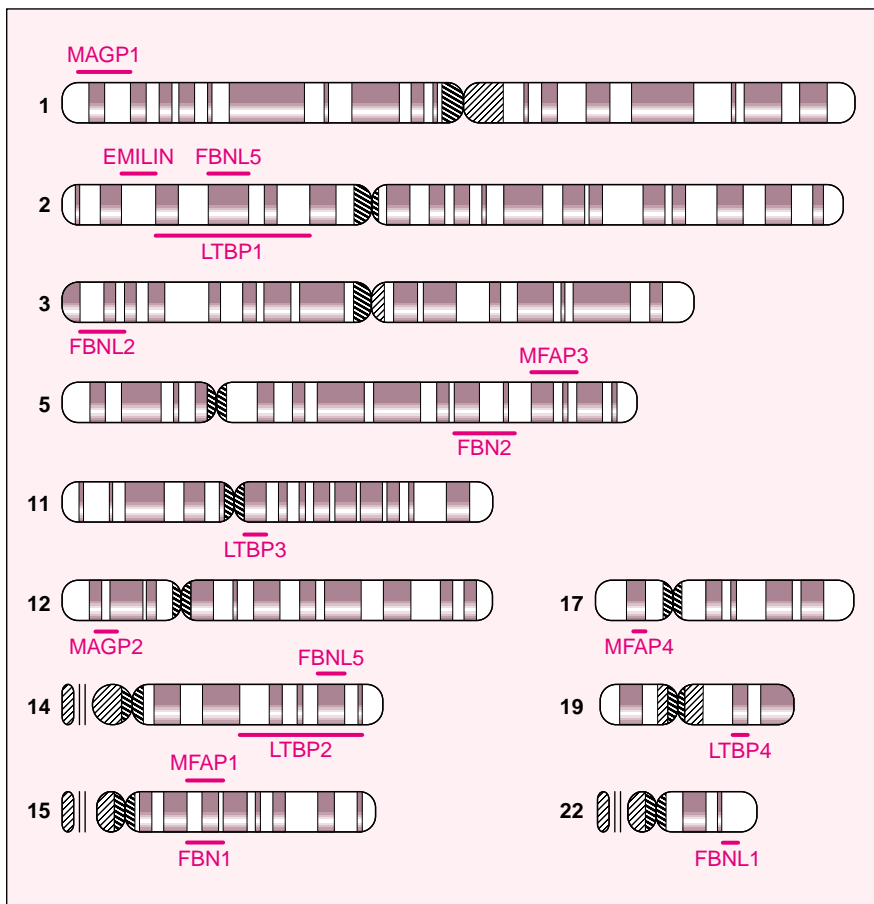


Figure 2. Localisation chromosomique humaine des gènes correspondant aux protéines microfibrillaires. On peut remarquer qu'un certain nombre d'entre eux sont très proches les uns des autres. Les gènes des MFAP-1 et -3 sont situés à proximité des gènes des fibrillines-1 et -2, ce qui souligne le rôle éventuel que ces deux gènes pourraient avoir dans les maladies liées aux microfibrilles.

des tissus [9]. Son expression commence à diminuer au début de la période d'élastogenèse. De plus, cette fibrilline-2 s'exprime dans un nombre de tissus plus restreint avec une localisation généralement réduite à certaines structures. Simultanément à la caractérisation de la fibrilline, un deuxième peptide a été identifié chez le bovin : la MAGP (*microfibril associated glycoprotein*). Homologue bovin de la SP30 humaine (*sulfated protein*), elle est localisée au niveau des perles des microfibrilles [10]. C'est une glycoprotéine de 31 kDa, très riche en cystéine et acide glutamique, codée par un ARNm de 1,1 kb dont le gène est situé sur le chromosome humain 1p36.1-p35 (figure 2). Elle est composée de 3 domaines distincts : un domaine globulaire en amino-termi-

nal, un domaine central riche en proline, et un grand domaine globulaire carboxy-terminal, riche en cystéine avec de probables ponts disulfures. Son expression, bien que commençant de façon légèrement plus précoce, est rapidement calquée sur celle de la fibrilline-1 [11]. Les gènes de ces deux protéines sont transcrits de façon coordonnée, mais avec une spécificité tissulaire qui suggère une composition microfibrillaire caractéristique de chaque tissu. Un troisième composant, la LTBP-1, à récemment été localisé au niveau des microfibrilles riches en fibrilline [12]. Isolée à partir de peau humaine [13], son gène est localisé sur le chromosome 2p12-p22 (figure 2). Il code pour un peptide de 1394 acides aminés. Des séquences riches en cystéine de type EGF ou TB composent

64 % de la molécule. Plusieurs isoformes, ayant un patron d'expression différent, ont été caractérisées. La forme la plus longue, LTBP-1L, a une localisation plus restreinte que la LTBP-1S qui est plus généralement distribuée dans l'organisme.

Les microfibrilles riches en fibrilline ne sont pas uniquement composées de glycoprotéines. En effet, différentes équipes ont montré la présence, à leur surface, de protéoglycans à chondroïtine sulfate [14]. Ainsi, associés à la fibrilline-1 et/ou à la MAGP-1, des protéoglycans de petite taille, comme la décorine, le biglycan ou la fibromoduline, sont susceptibles de former des complexes ternaires (fibrilline-1; MAGP-1; protéoglycane) pour assurer l'intégrité structurale des microfibrilles et leur association en fibres [15]. Cependant, l'observation d'un pattern d'expression anormal de la décorine, associé à la désorganisation des microfibrilles dans certains cas de syndrome de Marfan néonatal, suggère que ce protéoglycane est préférentiellement impliqué dans la structuration des microfibrilles. La formation de celles-ci résulterait ainsi de la succession de plusieurs étapes dont l'alignement des molécules de fibrilline, la stabilisation par liaisons croisées et l'association avec la décorine, déterminant l'apparition des billes, sites privilégiés des complexes ternaires.

Les molécules associées aux microfibrilles

Sans faire partie intégrante des microfibrilles riches en fibrilline, certaines macromolécules de la matrice extracellulaire se localisent à leur périphérie. La majorité d'entre elles sont modulaires et contiennent des domaines de type EGF. Il en est ainsi de l'émiline [16], glycoprotéine de 115 kDa, qui fait partie de la famille C1q/TNF (*tumor necrosis factor*). La famille des LTBP (*latent transforming growth factor- β binding protein*), protéines liant le TGF- β et permettant ainsi d'en réguler sa disponibilité [17], comprend plusieurs isoformes regroupées en quatre membres. Seule la LTBP-1 est un composant microfibrillaire. Les LTBP-2, -3 et -4, sont quant à elles, visualisées à la périphérie des microfibrilles [18]. De

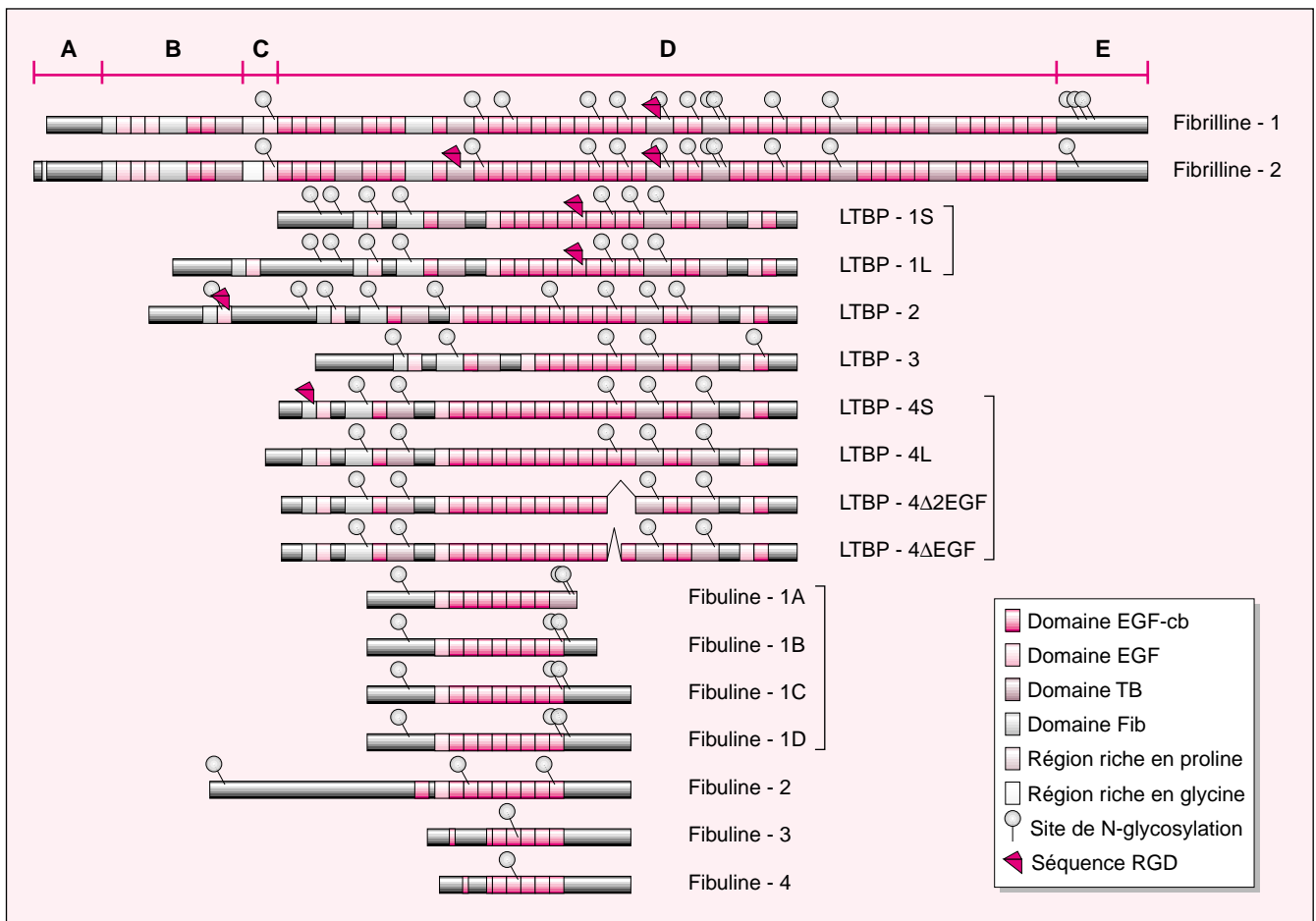


Figure 3. **Représentation modulaire de différentes protéines microfibrillaires à domaines EGF et de leurs isoformes.** Trois familles de protéines sont ainsi répertoriées: les fibrillines, qui sont les composants majoritaires des microfibrilles, les LTBP dont certaines font partie intégrante des microfibrilles et les fibulines qui sont plutôt des composants associés. Les molécules de fibrillines sont subdivisées en 5 régions distinctes (A, B, C, D et E) représentatives de la distribution des différents domaines.

structure modulaire, elles renferment les mêmes domaines que ceux caractéristiques des fibrillines (EGF, EGF-cb, TB et fib). Une nouvelle famille de glycoprotéines regroupe actuellement les fibulines-1, -2, -3, et -4. [19]. Le gène d'un membre supplémentaire, la fibuline-5, a récemment été localisé sur le chromosome humain 14q31 [20]. Elles font partie de la super-famille des protéines contenant des domaines de type EGF-cb. Leurs fonctions ne sont pas encore clairement définies, mais elles ont été trouvées associées aux fibres élastiques, aux fibres de collagène, aux membranes basales ou aux caillots sanguins. Une dernière famille de protéines, de 25 à 58 kDa, est constituée par les MFAP (*microfibril associated proteins*). Les MFAP-1,

MFAP-3 et MFAP-4, bien qu'associées aux microfibrilles, ne présentent aucune unité de structure. Ainsi les isomères 1 et 3 sont présents dans la zonule, ligament suspenseur du cristallin uniquement composé de microfibrilles. De plus, le gène codant pour la MFAP-1 est localisé à proximité du gène de la fibrilline-1 et celui pour la MFAP-3, à proximité de celui de la fibrilline-2 (*figure 2*). En revanche, les MFAP-2 et 5 ne sont autres que les MAGP-1 et -2. La MAGP-2 a aussi été retrouvée au niveau des microfibrilles riches en fibrilline [21]. Cependant, des expériences d'immunomarquage nous ont permis de montrer qu'elle n'en constitue pas un composant intrinsèque. Enfin, d'autres composants matriciels ont été localisés au niveau

des fibres élastiques, soit à l'interface avec les microfibrilles, soit directement sur l'élastine amorphe. C'est le cas de la MP78/70, de la fibronectine, de la vitronectine ou encore de composants pouvant aussi être retrouvés dans le sang circulant, comme l'amyloïde P.

Formation des microfibrilles

La formation et la dégradation des microfibrilles ne sont étudiées que du point de vue de la fibrilline qui en est le composant principal. De fait, les fibrillines sont synthétisées sous forme de propeptides, les pro-fibrillines. Ceux-ci contiennent, en amino- et en carboxy-terminal, deux séquences de reconnaissance

d'enzymes de type furine. Ainsi, pour la fibrilline-1, la coupure se fait en position 25 du côté amino-terminal [22] et en position 2731 du côté carboxy-terminal [23]. Cette maturation, nécessaire à l'intégration des molécules, au sein de la matrice [24], est rapidement suivie d'une dimérisation [22, 25, 26] puis de la formation de complexes de haut poids moléculaire. Trois modèles d'association ont émergé (figure 4), suite aux résultats immuno-histologiques [27], cristallographiques [5] ou biochimiques [28]. Ces constructions sont dépendantes du calcium qui, d'une part, stabilise l'organisation des domaines EGF-cb et donc indirectement celle de chaque microfibrille, et d'autre part, est un co-facteur des enzymes impliquées dans la maturation des molécules de fibrilline. Les données concernant le renouvellement des microfibrilles au sein de

l'organisme sont très limitées. Leur turn-over serait très faible, du fait d'une certaine résistance aux enzymes, comme les collagénases bactériennes, et de par leur localisation. Ainsi masquées par l'élastine (fibres élastiques) ou regroupées dans des sites spécifiques isolés (zonule), elles paraissent difficilement accessibles aux enzymes. Cependant, parmi les protéinases de dégradation de la matrice, certaines métalloprotéinases, comme les collagénases interstitielles, les stromélysines, les gélatines, impliquées dans la dégradation et le renouvellement des fibres élastiques, sont apparues capables d'hydrolyser les microfibrilles de fibrilline voire les molécules nouvellement synthétisées [29, 30]. Ces altérations enzymatiques ont lieu en des sites moléculaires spécifiques, comme la région carboxy-terminale du domaine riche en proline

de la fibrilline-1 ou la région correspondante du domaine riche en glycine de la fibrilline-2, ainsi que du côté carboxy-terminal au niveau du sixième module TB. La dégradation progressive des microfibrilles de fibrilline par une batterie de protéinases sécrétées par des cellules résidentes ou inflammatoires peut ainsi contribuer à la perte de l'élasticité des tissus au cours du vieillissement, perte non compensée par une synthèse active.

Rôle des microfibrilles

Le rôle supposé des microfibrilles résulte essentiellement de l'étude du patron d'expression spatio-temporel des différents composants microfibrillaires et des molécules qui leur sont associées. Les microfibrilles, présentes avant l'apparition de fibres élastiques *stricto sensu*, constituent la

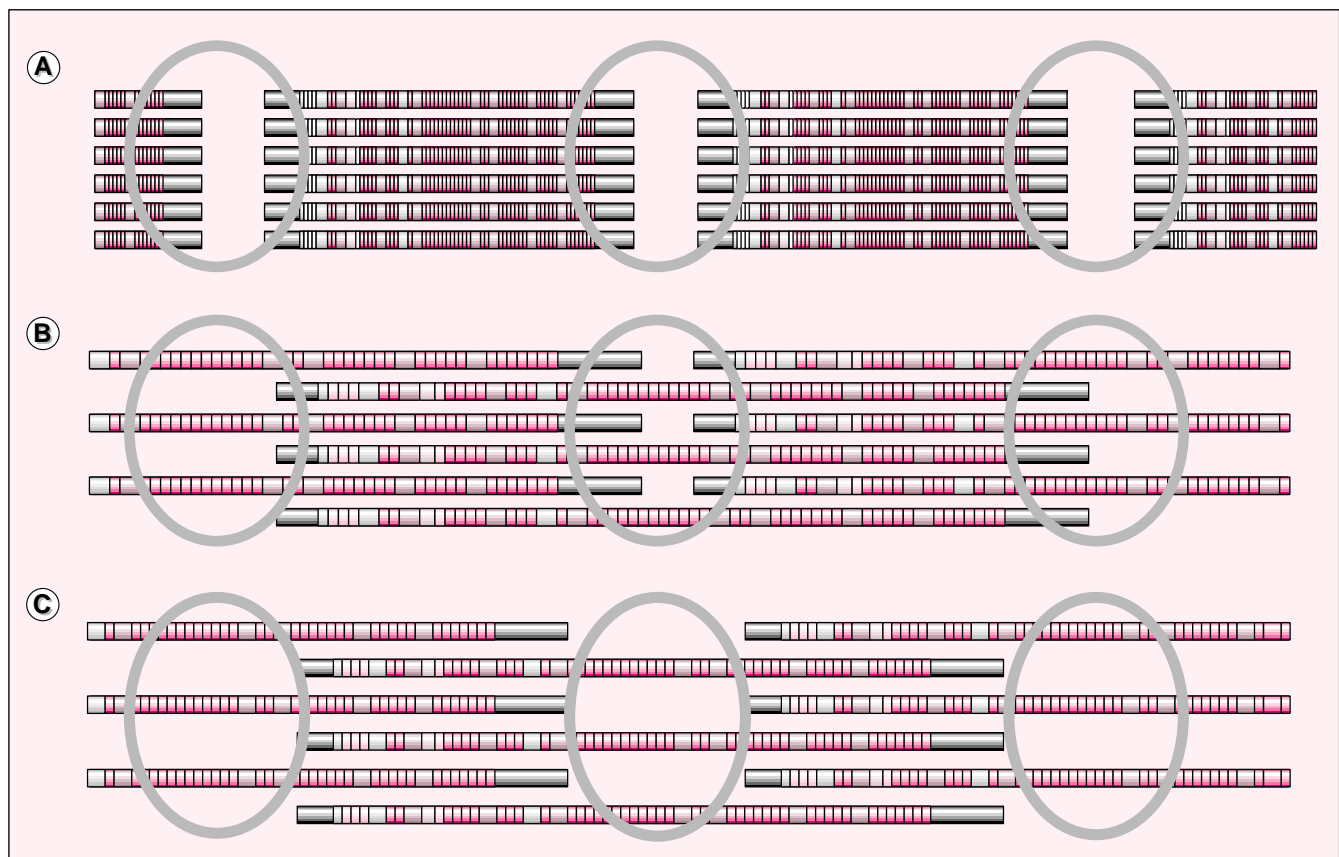


Figure 4. Représentation des modèles d'assemblage des monomères de fibrilline au sein des microfibrilles. **A.** Modèle de Sakai et al. (1991) dans lequel les monomères sont alignés. **B.** Modèle de Downing et al. (1996) dans lequel les monomères décalés se chevauchent sur la moitié de leur longueur. **C.** Après modification du modèle précédent par Qian et al. (1997), les monomères ne se chevauchent plus que sur un tiers de leur longueur, une liaison de type transglutaminase stabilisant la structure. Dans chacun des modèles, les extrémités des monomères se situent soit à l'intérieur des billes (cercles gris) soit à leur périphérie.

matrice nécessaire au dépôt de la tro-
poélastine lors de l'élastogénèse.
Cela a été observé au cours de
l'embryogénèse, mais aussi décrit lors
des phénomènes de cicatrisation et
de photovieillessement, ou lors de la
réalisation de greffes de peau. La
présence de lysyl-oxydase, enzyme
nécessaire à l'incorporation de la tro-
poélastine, co-localisée avec les micro-
fibrilles de 10 nm, ne fait que
souligner le rôle majeur des micro-
fibrilles riches en fibrilline dans la for-
mation des fibres élastiques. De plus,
trois des composants microfibril-
laires, la MAGP-1, la fibrilline-1 et la
fibrilline-2, peuvent interagir avec la
tropoélastine [31, 32]. Cependant
c'est surtout l'association, fibrilline-
2/MAGP-1 qui, apparaissant avant
l'élastine lors du développement,
pourrait jouer un rôle majeur dans
l'assemblage de ces fibres. De fait,
lorsque la partie amino-terminale de
la MAGP-1 est bloquée expérimenta-
lement par un anticorps, il n'y a pas
d'organisation de la tropoélastine en
fibres. En revanche, les microfibrilles
riches en fibrilline ont un aspect nor-
mal. Les mêmes effets sont obtenus
après utilisation d'un anticorps dirigé
contre l'émiline, protéine présente
dès les premiers stades de développe-
ment.

Les microfibrilles riches en fibrilline
n'interviennent pas uniquement
dans la formation des fibres élas-
tiques. Elles sont impliquées dans le
maintien de l'homéostasie tissulaire.
En effet, elles sont capables de se lier
entre elles mais aussi avec les autres
composants matriciels (figure 5). Au
niveau des tissus non élastiques leur
rôle est parfois plus spécialisé. Ainsi
elles ont une fonction d'ancrage des
épithéliums entre eux, comme dans
la zonule ou d'un épithélium avec le
tissu conjonctif sous-jacent comme
dans la peau. Ces microfibrilles appa-
raissent souvent insérées à la surface
cellulaire, au niveau des plaques
denses où est localisée l'intégrine
 $\alpha V\beta 3$ et pour laquelle fibrilline-1 et
MAGP-2 ont des affinités [33, 34]. Ce
rôle d'ancrage ou d'adhérence n'est
pas exclusif. En effet, la fibrilline-1,
en collaboration avec le collagène de
type VI et la fibuline-2, pourrait
influencer sur le remodelage cellulaire
lors de traumatismes vasculaires,
d'une part en permettant l'agrégation
plaquettaire [35] et d'autre part

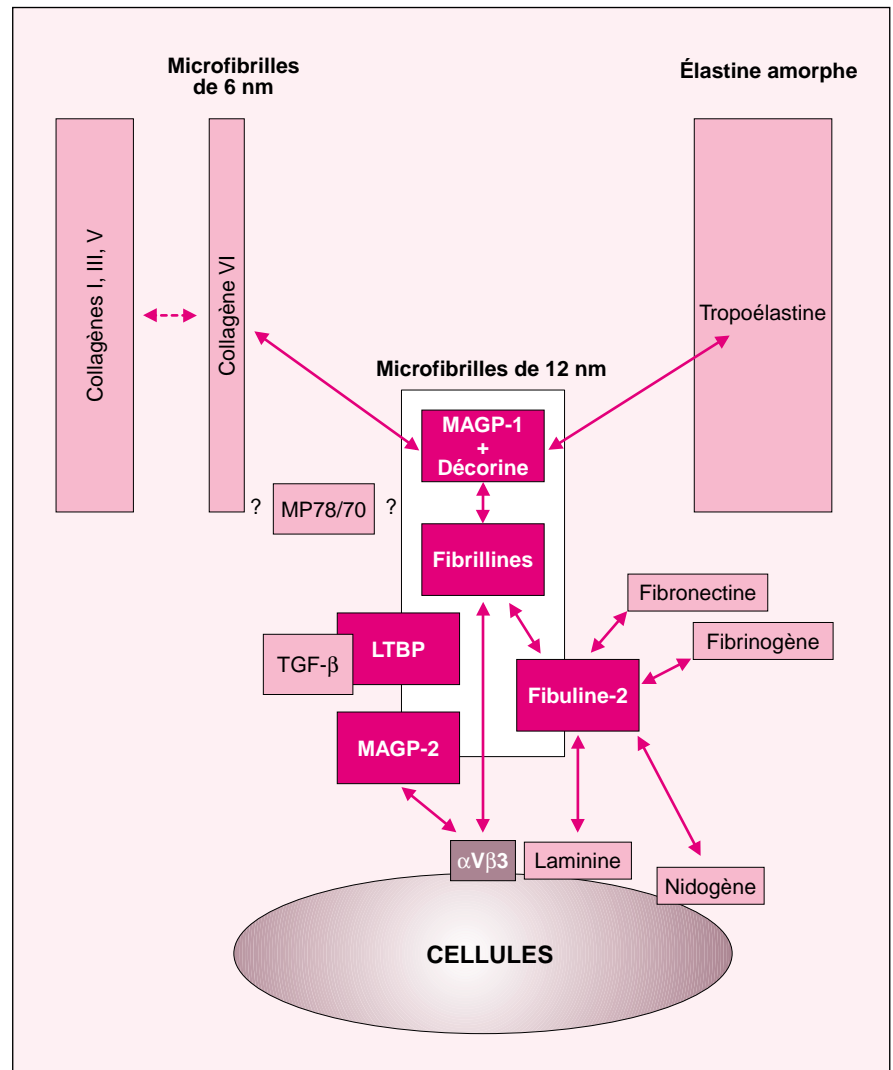


Figure 5. **Les microfibrilles riches en fibrilline comme structure de soutien de la matrice extracellulaire.** Elles jouent un rôle central en médiant l'interaction entre les éléments majeurs de la matrice extracellulaire (collagènes et élastine) et différents types cellulaires. Ces interactions se font soit directement par le biais d'un des composants microfibrillaires, soit indirectement par une des molécules associées.

en agissant sur la croissance cellu-
laire ainsi que sur la synthèse et la
dégradation de la matrice extracel-
laire. Ce remodelage serait partiel-
lement sous la dépendance du TGF- β
stocké par les LTBP au niveau des
microfibrilles riches en fibrilline.

Microfibrilles et maladies

L'intérêt porté aux microfibrilles
riches en fibrilline s'est accru au
début des années 1990, lorsque la
relation entre le gène de la fibrilline-
1 (FBN1) et le syndrome de Marfan a
été définitivement admise [36, 37].

Le rôle capital de ces composants
matriciels, aussi bien dans la mainte-
nance structurale que fonctionnelle
des tissus, s'est ainsi vu confirmé.

Le syndrome de Marfan

Dans sa forme dite classique, le syn-
drome de Marfan touche trois sys-
tèmes majeurs : (1) squelettique
(allongement et amincissement des
membres, doigts et orteils; déforma-
tion des hanches, faciès, rachis et
thorax; anomalies de taille et de
mobilité articulaire); (2) oculaire
(dislocation du cristallin, décolle-

ment de rétine et myopie) et (3) cardio-vasculaire (dilatation et dissection aortique, rupture d'anévrisme). D'autres complications peuvent survenir comme des hernies inguinales, des pneumothorax spontanés ou des ectasies durales. Il existe une grande variabilité phénotypique avec des syndromes plus ou moins complets. Seules les déformations squelettiques sont une constante. De fait, trois formes de syndrome sont répertoriées: le syndrome de Marfan classique, le syndrome néonatal (beaucoup plus précoce et sévère) et les formes incomplètes, avec absence des signes oculaires ou cardio-vasculaires. Enfin certaines mutations du gène *FBN1* induiraient d'autres maladies comme l'ectopie du cristallin, le syndrome de Shprintzen-Goldberg, et le syndrome de Weill-Marchesani.

Le syndrome de Marfan est une maladie autosomique dominante. Les nombreuses mutations enregistrées peuvent se situer à tous les niveaux du gène *FBN1*. Il existe cependant, une plus grande fréquence de mutation au niveau des séquences codant pour les domaines de type EGFcb*. Toutefois, la relation génotype-phénotype reste à clarifier dans la majorité des cas. Seules les mutations répertoriées dans les exons 24 à 32 du gène *FBN1* ont été précisément corrélées à la forme néonatale du syndrome.

Aussi, l'obtention de lignées de souris mutées (mgΔ et mgR) au niveau des exons 19-24 et 19-18 de la fibrilline-1 a permis, notamment, de mieux cerner le rôle des composants de la matrice extracellulaire dans les parois des vaisseaux [38]. Ainsi, les souris homozygotes (mgΔ/mgΔ), bien que phénotypiquement identiques aux lignées sauvages, meurent deux semaines après la naissance, à la suite de complications vasculaires. Les fibres élastiques, fortement fragmentées au niveau des lésions vasculaires, restent normales dans les autres tissus. L'absence de fibrilline-1 normale ne semble pas entraver, d'une part, le développement embryonnaire et, d'autre part, la maturation des fibres élastiques. La fibrilline-1 serait donc, dans ce cas, plus impliquée dans le maintien de

l'homéostasie des fibres élastiques existantes que dans l'amorçage et la régulation de leur assemblage.

Arachnodactylie contracturante congénitale (CCA)

La CCA résulte de mutations au niveau du gène *FBN2*. C'est une maladie autosomique dominante qui est très liée phénotypiquement au syndrome de Marfan. Elle se caractérise par les mêmes signes squelettiques associés à des problèmes spécifiques (contractures congénitales des articulations et anomalies de formation de l'oreille externe). En revanche, aucun des symptômes cardio-vasculaires et oculaires du syndrome de Marfan n'est présent. Les mutations identifiées chez les malades atteints de CCA se regroupent dans une région limitée du gène *FBN2* homologue de celle du gène *FBN1* codant pour la forme néonatale du syndrome de Marfan [39]. Cela met en évidence le rôle important dans l'embryogenèse humaine de cette région centrale de chaque fibrilline, codée par les exons 24 à 34.

Anévrisme de l'aorte abdominale

L'anévrisme de l'aorte est l'une des affections majeures du syndrome de Marfan. Cependant, cet anévrisme peut aussi s'observer indépendamment de toute autre manifestation marfanoïde et constituer une maladie à part entière due à une mutation concernant une protéine associée aux microfibrilles, la MFAP-3 [40]. Cela ne fait que souligner le rôle majeur que peuvent aussi avoir les molécules associées aux microfibrilles riches en fibrilline.

Conclusions

Compte tenu des rôles, déjà reconnus, des microfibrilles riches en fibrilline au sein des tissus, et des localisations chromosomiques des composants associés (figure 2), chaque catégorie de molécule localisée à leur niveau est susceptible d'être impliquée spécifiquement, entre autre, dans une pathologie du tissu élastique. Bien qu'à ce jour un grand nombre de ces molécules reste à caractériser, il est raisonnable d'envisager que l'étude des différents

composants microfibrillaires permettra dans un avenir proche de mieux connaître les dysfonctionnements du tissu conjonctif en général, et corrélativement les gènes qui sont concernés. Les affections marfanoïdes en sont le premier exemple. Par ailleurs, la connaissance des microfibrilles a déjà permis d'envisager d'autres domaines d'application comme celui des substituts cutanés. De fait, l'utilisation de kératinocytes synthétisant la fibrilline permet une meilleure maturation des fibres élastiques, améliorant ainsi la qualité des greffes de peau. Enfin, très conservées au cours de l'évolution, les microfibrilles riches en fibrilline peuvent être extraites d'invertébrés marins, comme les méduses ou les concombres de mer, pour être utilisées dans la fabrication de produits dermo-cosmétiques. Si, rapidement, leur efficacité s'avère biologiquement décelable, leur utilisation dans différents domaines médical ou paramédical répondrait positivement à la phobie du « tout bovin » ■

RÉFÉRENCES

1. Cleary EG, Gibson MA. Elastin-associated microfibrils and microfibrillar proteins. *Int Rev Connect Tissue Res* 1983; 10: 87-209.
2. Hanssen E, Franc S, Garrone R. Atomic force microscopy and modeling of natural elastic fibrillin polymers. *Biol Cell* 1998; 90: 223-8.
3. Kielty CM, Hanssen E, Shuttleworth CA. Purification of fibrillin-containing microfibrils and collagen VI microfibrils by density gradient centrifugation. *Anal Biochem* 1998; 255: 108-12.
4. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986; 103: 2499-509.
5. Downing AK, Knott V, Werner JM, et al. Solution structure of a pair of calcium-binding epidermal growth factor-like domains: implications for the Marfan syndrome and other genetic disorders. *Cell* 1996; 85: 597-605.

* (Marfan database: <http://www.umd.necker.fr>).

RÉFÉRENCES

6. Rao Z, Handford P, Mayhew M, *et al.* The structure of Ca²⁺-binding epidermal growth factor-like domain: its role in protein-protein interactions. *Cell* 1995; 82: 131-41.
7. Yuan X, Downing AK, Knott V, Handford PA. Solution structure of the transforming growth factor β -binding protein-like module, a domain associated with matrix fibrils. *EMBO J* 1997; 16: 6659-66.
8. Pereira L, D'Alessio M, Ramirez F, *et al.* Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in marfan syndrome. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 961-8.
9. Zhang H, Hu W, Ramirez F. Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1995; 129: 1165-76.
10. Henderson M, Polewski R, Fanning JC, Gibson MA. Microfibril-associated glycoprotein-1 (MAGP-1) is specifically located on the beads of the beaded-filament structure for fibrillin-containing microfibrils as visualized by the rotary shadowing technique. *J Histochem Cytochem* 1996; 44: 1389-97.
11. Chen Y, Faraco J, Yin W, Germiller J, Franke U, Bonadio J. Structure, chromosomal localization, and expression pattern of the murine Magp gene. *J Biol Chem* 1993; 268: 27381-9.
12. Dallas SL, Keene DR, Bruder SP, *et al.* Role of the latent transforming growth factor beta binding protein 1 in fibrillin-containing microfibrils in bone cells *in vitro* and *in vivo*. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 68-81.
13. Kanzaki T, Olofsson A, Moren A, *et al.* TGF- β 1 binding protein: a component of the large latent complex of TGF- β 1 with multiple repeat sequences. *Cell* 1990; 61: 1051-61.
14. Kielty CM, Whittaker SP, Shuttleworth CA. Fibrillin: evidence that chondroitin sulphate proteoglycans are components of microfibrils and associate with newly synthesised monomers. *FEBS Lett* 1996; 386: 169-73.
15. Trask BC, Trask TM, Broekelmann T, Mecham RP. The microfibrillar proteins MAGP-1 and fibrillin-1 form a ternary complex with the chondroitin sulfate proteoglycan decorin. *Mol Biol Cell* 2000; 11: 1499-507.
16. Doliana R, Canton A, Bucciotti F, *et al.* Structure, chromosomal localization, and promoter analysis of the human elastin microfibril interfase located protein (EMILIN) gene. *J Biol Chem* 2000; 275: 785-92.
17. Saharinen J, Taipale J, Monni O, Keski-Oja J. Identification and characterization of a new latent transforming growth factor-beta-binding protein, LTBP-4. *J Biol Chem* 1998; 273: 18459-69.
18. Saharinen J, Hyttiainen M, Taipale J, Keski-Oja J. Latent transforming growth factor-beta binding proteins (LTBPs)-structural extracellular matrix proteins for targeting TGF-beta action. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999; 10: 99-117.
19. Giltay R, Timpl R, Kostka G. Sequence, recombinant expression and tissue localization of two novel extracellular matrix proteins, fibulin-3 and fibulin-4. *Matrix Biol* 1999; 18: 469-80.
20. Kowal RC, Jolsin JM, Olson EN, Schultz RA. Assignment of fibulin-5 (FBLN5) to human chromosome 14q31 by *in situ* hybridization and radiation hybrid mapping. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 87: 2-3.
21. Gibson MA, Finnis ML, Kumaratilake JS, Cleary EG. Microfibril-associated glycoprotein-2 (MAGP-2) is specifically associated with fibrillin-containing microfibrils but exhibits more restricted patterns of tissue localization and developmental expression than its structural relative MAGP-1. *J Histochem Cytochem* 1998; 46: 871-86.
22. Reinhardt DP, Gambee JE, Ono RN, Bachinger HP, Sakai LY. Initial steps in assembly of microfibrils. Formation of disulfide-cross-linked multimers containing fibrillin-1. *J Biol Chem* 2000; 275: 2205-10.
23. Ritty TM, Broekelmann T, Tisdale C, Milewicz DM, Mecham RP. Processing of the fibrillin-1 carboxyl-terminal domain. *J Biol Chem* 1999; 274: 8933-40.
24. Raghunath M, Putnam EA, Ritty T, *et al.* Carboxy-terminal conversion of profibrillin at a basic site by PACE/furin-like activity required for incorporation in the matrix. *J Cell Sci* 1999; 112: 1093-100.
25. Ashworth JL, Kelly V, Wilson R, Shuttleworth CA, Kielty CM. Fibrillin assembly: dimer formation mediated by amino-terminal sequences. *J Cell Sci* 1999; 112: 3549-58.
26. Trask TM, Ritty TM, Broekelmann T, Tisdale C, Mecham RP. N-terminal domains of fibrillin 1 and fibrillin 2 direct the formation of homodimers: a possible first step in microfibrils assembly. *Biochem J* 1999; 340: 693-701.
27. Sakai LY, Keene DR, Glanville RW, Bächinger HP. Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils. *J Biol Chem* 1991; 266: 14763-70.
28. Qian RQ, Glanville RW. Alignment of fibrillin molecules in elastic microfibrils is defined by transglutaminase-derived cross-links. *Biochemistry* 1997; 36: 15841-7.
29. Hindson VJ, Ashworth JL, Rock MJ, *et al.* Fibrillin degradation by matrix metalloproteinases: identification of amino- and carboxy-terminal cleavage sites. *FEBS Lett* 1999; 452: 195-8.
30. Ashworth JL, Murphy G, Rock MJ, *et al.* Fibrillin degradation by matrix metalloproteinases: implications for connective tissue remodelling. *Biochem J* 1999; 340: 171-81.
31. Brown-Augsburger P, Broekelmann T, Mecham L, *et al.* Microfibril-associated glycoprotein binds to the carboxyl-terminal domain of tropoelastin and is a substrate for transglutaminase. *J Biol Chem* 1994; 269: 28443-9.
32. Trask TM, Trask BC, Ritty TM, *et al.* Interaction of tropoelastin with the amino-terminal domains of fibrillin-1 and fibrillin-2 suggests a role for the fibrillins in elastic fiber assembly. *J Biol Chem* 2000; 275: 24400-6.
33. Pfaff M, Reinhardt DP, Sakai LY, Timpl R. Cell adhesion and integrin binding to recombinant human fibrillin-1. *FEBS Lett* 1996; 384: 247-50.
34. Gibson MA, Leavesley DI, Ashman LK. Microfibril-associated glycoprotein-2 specifically interacts with a range of bovine and human cell types *via* α V β 3 integrin. *J Biol Chem* 1999; 274: 13060-5.
35. Ross JM, McIntire LV, Moake JL, *et al.* Fibrillin containing elastic microfibrils support platelet adhesion under dynamic shear conditions. *Thromb Haemost* 1998; 79: 155-61.
36. Lee B, Godfrey M, Vitale E, *et al.* Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 1991; 352: 330-4.
37. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352: 337-9.
38. Ramirez F, Gayraud B, Peirera L. Marfan syndrome: new clues to genotype-phenotype correlations. *Ann Med* 1999; 31: 202-7.
39. Park ES, Putman EA, Chitayat D, Child A, Milewicz DA. Clustering of FBN2 mutations in patients with congenital contractural arachnodactyly indicates an important role of the domains encoded by exons 24 through 34 during human development. *Am J Med Genet* 1998; 78: 350-5.
40. Xia S, Ozsvath K, Hirose H, Tilson MD. Partial amino acid sequence of a novel 40-kDa human aortic protein, with vitronectin-like, fibrinogen-like, and calcium binding domains: aortic aneurysm-associated protein-40 (AAAP-40) (human MAGP-3, proposed). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219: 36-9.

TIRÉS À PART

S. Franc.

Summary

« Beads-on-a-string » filaments : structure, functions and associated pathologies

Elastic fibers are extracellular amorphous aggregates which provide elasticity to numerous organs, and which can vary in size and arrangement depending on biomechanical requirements. All elastic fibers are characterized by a more or less important amorphous core of cross-linked elastin surrounded by a peripheral mantle of microfibrils. With a diameter of 10-12 nm and average axial periodicity of 55 nm, microfibrils are also found in non-elastic tissues. In elastic tissues, they are thought to act as an organizing scaffold upon which tropoelastin is subsequently deposited. In non-elastic tissues, microfibrils may act as an anchoring structure between epithelia and their surrounding matrix or between adjacent epithelia. In addition to ultrastructural descriptive studies, increasing knowledge is available concerning microfibril composition. Based on biochemical and immunochemical data, several microfibrillar proteins have been identified. At least three groups of proteins are believed to contribute to microfibrillar architecture: fibrillin, MAGP (microfibril associated glycoProtein) and LTBP (latent transforming growth factor- β binding protein). Fibrillins 1 and 2 are known to be the major components of microfibrils; MAGP-1 and LTBP-1 also appear to be microfibril components, whereas MAGP-2 and LTBP-2 have been found to be either co-localized or poorly associated with microfibrils. The importance of the 350 kDa proteins, fibrillins, has been underlined by mutations in the genes coding for fibrillin-1 and fibrillin-2 which have been correlated with two major connective tissue diseases, Marfan syndrome (MFS) and Beals syndrome also named Congenital Contractural Arachnodactyly (CCA). Consequently, many fibrillar functions have emerged. For example, besides their ability to guide elastogenesis, fibrillin microfibrils appear to link elastic fibers both to each other and to other extracellular matrix components. Anchoring the cells to the matrix, they can also influence cellular behaviour. Furthermore, they are able, like collagen VI microfibrils, to modulate the platelet response to blood vessel injury.