

**L2**

Date : 6/03

Professeur : Mengual

Nombre de pages : 5



# UE Locomoteur

**Ronéo n° : 4**

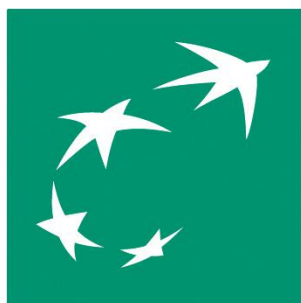
Le collagène

**Chef Ronéo : Sarah iacono**

**Binôme : Jermouni Sofia  
Mesa Virginie**

Corporation des  
Carabins Niçois

UFR Médecine  
28, av. de Valombrese  
06107 Nice Cedex 2  
[www.carabinsnicois.com](http://www.carabinsnicois.com)  
[vproneo@gmail.com](mailto:vproneo@gmail.com)



# BNP PARIBAS

**BIOCHIMIE – LE COLLAGÈNE**

On va donc commencer sur la biochimie du collagène voir son rôle, son intégration dans la biochimie de l'os et l'environnement dans lequel il évolue avec d'autres facteurs (comme les hormones et protéines) pour ensuite appréhender les pathologies.

Il est important de connaître la biochimie, c'est à dire la structure des molécules dans nos études. Souvent on aura des médicaments et on devra savoir comment ils agissent. La connaissance du collagène passe par la connaissance de sa structure, comment peuvent apparaître les pathologies pour les traiter en faisant l'analyse de l'évolution biologique de ses structures.

On va voir dans d'autres cours que le collagène est un intermédiaire de la communication.

**I. STRUCTURE ET BIOCHIMIE DU TISSU OSSEUX**

Les cellules impliquées dans le métabolisme osseux :

- **l'ostéoblaste**, la migration des ostéoblastes permet de construire, de renouveler l'os.
- **L'ostéoplaste**
- **l'ostéocyte**, intégré dans la masse de l'os.
- **l'ostéoclaste**, responsable de la dégradation : formation de lacunes de résorption due à leur déplacement de haut vers le bas, on parle de lacune car il y a dégradation de l'os qui détruit donc la trame osseuse et surtout le collagène.

**A. Structure du Tissu Osseux**

**Constituants** : le tissu osseux est constitué de 2 types d'os :

- **l'os cortical** ou **compact** ≈ 80% du squelette
- **l'os trabéculaire** ou **spongieux** ≈ 20%

**Composition** : c'est là qu'intervient le collagène.

- Matrice osseuse organique (≈35%)
  - **Collagène** de type 1 (90%)
  - Protéines **non collagéniques** qui participent à la construction osseuse : *ostéocalcine* (participe à la formation de l'os et au transport de calcium dans les zones nécessaires), *ostéonectine*
- La phase minérale (≈ 60%) ; cristaux **d'hydroxyapatite** (calcium, phosphate, (OH)<sub>2</sub>)
- Les cellules osseuses (≈ 5%) : **ostéoblastes, ostéoclastes, ostéocytes**

C'est dans ce contexte que le collagène va être synthétisé au cours du métabolisme.

**B. Composition chimique et biochimique**

**1. Minérale : rôle du calcium et du phosphore**

Calcium	PO <sub>4</sub>
<b>Minéralisation du squelette</b>	Minéralisation du squelette
Conduction nerveuse	<b>Source d'énergie cellulaire</b>
Contraction musculaire	Modulation activité ZZ
Coagulation	<b>2<sup>nd</sup> messenger (AMPc)</b>
<b>2<sup>nd</sup> messenger majeur</b>	<b>Equilibre acido-basique : rôle de tampon</b>
Différenciation – activation cellulaire	

Le **calcium** a deux rôles majeurs :

- Messenger
- Minéralisation du squelette

Mais il a aussi un rôle important pour la coagulation, la contraction ...

Le **phosphate** comme le calcium permet la minéralisation. Lorsqu'il est libéré, il permet la formation d'énergie pour que les voies métaboliques puissent se poursuivre (ATP) grâce à des enzymes qui ont participé à sa libération. Il joue également un rôle de 2<sup>nd</sup> messager, de maintien du PH extracellulaire avec l'équilibre des sels de phosphate qui tamponnent et participent à la constance du PH.

#### Rôle dans l'organisme :

Ca et PO<sub>4</sub> ont un rôle majeur dans l'organisme.

#### Ca sanguin :

- 45% **lié aux protéines** (albumine ++) non diffusible, mis en réserve.
- 50% **libre ionisé**
- 5% **complexé** : par exemple l'acide citrique qui est une molécule avec 3 carboxyles mais seulement 2 interviennent pour fixer le calcium. **C'est sous cette forme qu'il va se promener dans l'organisme.**

Le calcium sous forme libre ionisé et sous forme complexé est ultrafiltrable.

Ce qui est surprenant est l'étroite valeur dans lequel évolue la concentration de Calcium qui se doit d'être stabilisé. Si elle est dérégulée, plein de mécanismes se mettent en place pour ré-ajuster sa concentration.

Le Ca<sup>2+</sup> ionisé est maintenu dans des limites étroites et stables : **1,2 – 1,3 mM.**

Le phosphore sanguin est maintenu dans une fourchette plus large, l'exigence n'est pas aussi stricte mais est adapté aux besoins ≈ **0,8 – 1,5 mM.**

## II. LE COLLAGÈNE

---

### A. Structures : Les différentes isoformes

Il existe **plusieurs isoformes** de collagène. On a vu que les 3 brins n'ont pas tous forcément la même séquence mais peuvent comporter des séquences identiques.

Ces combinaisons de séquence sont assez particulières selon les tissus :

- Dans la **peau**, le **derme** et les **tendons**, nous trouverons le collagène I.
- Dans le **cartilage** et le **corps vitré** → collagène II.
- Dans le **derme**, **artères**, **utérus** → collagène III
- Dans la **membrane basale** → collagène IV.

La localisation au niveau des chromosomes est également bien identifiée.

Dans un exemple du collagène du type 1 nous avons donc 3 séquences pour chaque brin en hélice, avec 2 chaînes monocaténaire alpha1 et une chaîne monocaténaire alpha 2, formant la triple hélice...

### B. Support Génomique

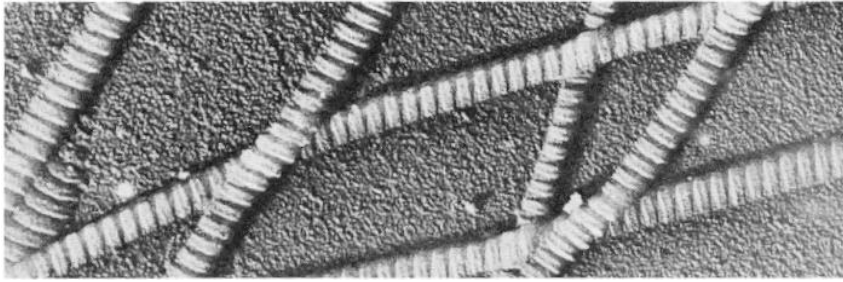
Le collagène a une structure quaternaire composé de plusieurs brins monocaténaire qui s'associent en **super hélice**, **triple hélice** avec au niveau des brins une construction aussi en hélice.

Il y a une particularité au niveau de la séquence des acides aminés car tout les 3 amino-acides il y a une **glycine** qui représente donc 1/3 de la construction moléculaire des brins de collagène de la triple hélice.

La **proline** et **hydroxyproline** sont également importantes dans cette construction, et dans la fréquence que nous allons observer dans les codons et bien sur dans la structure finale.

Il y a une sorte de répétition des exons, et une correspondance entre les extrémités C-term et N-term.

La Synthèse et la dégradation sont extrêmement importantes et ont aidé le biologiste et le chercheur à comprendre la synthèse et les maladies associées à cette synthèse ainsi que la pathologie associée à l'activation de la dégradation du collagène.



En **microscopie électronique**, en ayant purifié le collagène préalablement, on observe des brins et des chaînes en « pas de vis » : on retrouve des **zones sombres** et des **disques clairs**, d'une façon assez **répétitive** sur la longueur du brin. Tous les collagènes ont cette apparence en microscopie

**C. Synthèse et Dégradation du Collagène**

- Au niveau du **REG**, il y a **synthèse de protéine monocaténaire**.
- Au delà, se font des **transformations** dans la lumière: **hydroxylation** au niveau de certains AA : la **proline** (plusieurs sites d'oxydation) et la **lysine** (un seul site d'oxydation).

**S'il il n'existe pas ces transformations, le collagène serait insoluble et incompatible avec le milieu biologique aqueux.**

**Ces transformations permettent au collagène d'être parfaitement intégré par exemple dans le tendon.**

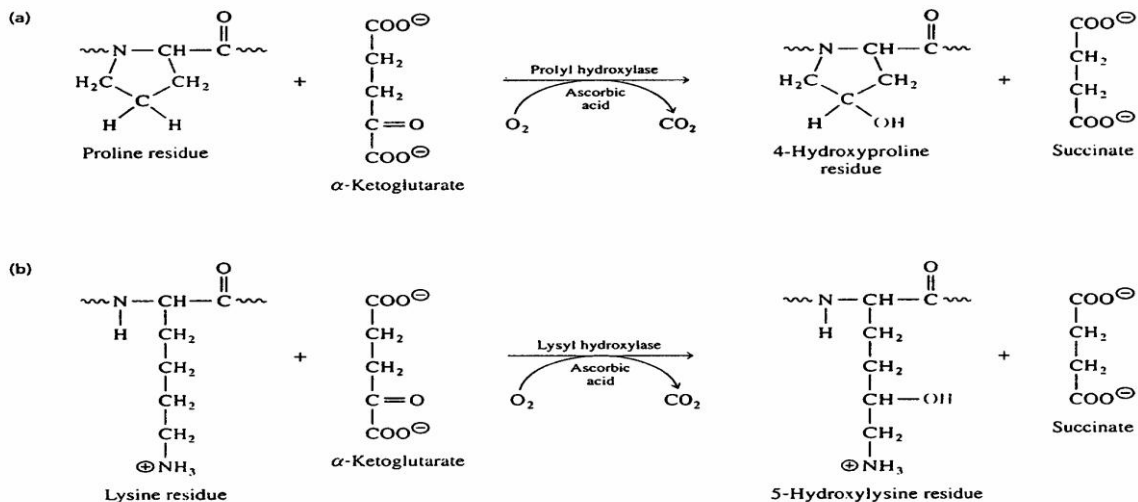
- Au niveau du **REL**, La protéine va être subir des hydroxylations, glycosylations (ajout de résidu de sucre), ... Afin d'augmenter l'hydrophilicité du collagène.

**Hydroxylation de proline et lysine : Modifications post-traductionnelles**

Ils vont être hydroxylés par des enzymes assez semblables. Ce sont la **proline hydroxylase** et la **lysine hydroxylase**. Elles ont besoin :

- d'**α-céto-glutarate** (*acide du cycle de Krebs*) qui va être décarboxylée.
- d'**oxygène moléculaire**
- de **vitamine C** ou **ascorbate**

La **proline hydroxylase** va donner comme produit la **4-hydroxyproline**. Pour la **lysine** : **5-hydroxylysine**. Les Deux produits formés vont pouvoir subir une glycolisation.



Pour chaque réaction, on aura une libération de **succinate** et de **gaz carbonique**. Une atteinte des enzymes responsables de l'hydroxylation et de la glycolisation sera préjudiciable pour la synthèse du collagène pouvant entrainer ainsi des pathologies soit par insuffisance d'activité soit par atteintes des gènes qui conduisent à leur synthèse.

Ces modifications permettent de renforcer le collagène.

- Les structures collagéniques sont ensuite expédiées dans des vésicules et il y'a transfert vers **la lumière de l'appareil de Golgi**, c'est là que le **procollagène** commence à être formé : constitution partiel de la **triple hélice**, avec conservation vers le haut des extrémités non hélicoïdales (sorte de « petit balais ») ou on voit des liaisons interchaines: **propeptides**. (on reverra que cette triple hélice possède une dynamique bien réglée de c-term vers n-term, sorte de ficelle qui se construit avec rigueur).
- Externalisation dans le **cytoplasme**, le **procollagène** va ensuite subir des coupures au niveau de ces extrémités hélicoïdales C et Nterm par des **peptidases**, pour donner le **tropocollagène**. C'est cette structure de tropocollagène qui va s'associer à des super fibrilles de collagène. Ces coupures vont assurer la forte linéarité des brins de collagène.

On les appelle Cpeptidase et Npeptidase :

- **Le propeptide Nterm** possède des liaisons disulfures intra chaines.
- **Le propeptide Cterm** possède aussi des liaisons disulfure intra chaîne mais il possède en + des glycosylations (sucre bout à bout), et des liaisons inter chaines.

Cela permet la forte cohésion, et l'ajustement des 3 brins isolés du départ → **synthèse d'une triple hélice**.

- Ce **tropocollagène** va s'associer en triple hélice et à des **super fibrilles** de collagène. Cela va donner la **qualité des tissus concentrés en collagène** (ex : tendons).

Lors de la formation des triples hélices, il y a toujours un **léger décalage**, que l'on peut observer en **microscopie électronique**. (ME : zone clair et zone intermédiaire sombre → relation apparence en ME et structure moléculaire). On observe aussi une **fixation de calcium** surtout au niveau de la proximité de 2 triples hélices.

- Enfin, il y a externalisation puis élimination du collagène.

Les **télopeptides** (à ne pas confondre avec les propeptides) : peptides qui caractérisent les extrémités Nterm et Cterm des triples hélices correctement formées. Rôle important dans des liaisons interfibrilles

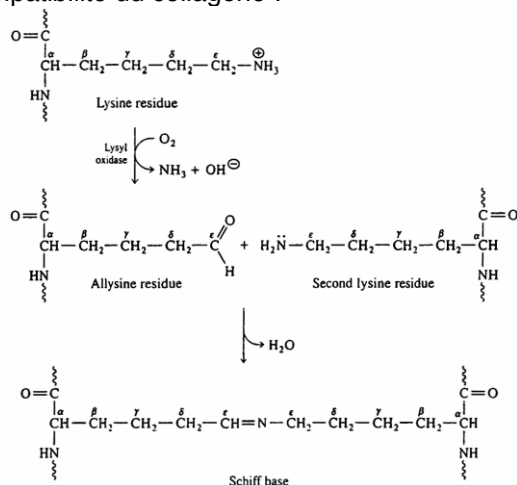
Rappel :

**Procollagène** : on a toute la structure

**Tropocollagène** : structure en triple hélice isolément libéré par les peptidases.

- Liaisons entre les triples hélices et formation de **fibrilles** qui vont apporter la qualité de ces tissus collagénique ( ex : tendons).

C'est au cours de ces modification post traductionnelles que les éléments qui composent l'hélice vont être modifié et donné ainsi la qualité de bonne compatibilité au collagène dans les tissus dans lequel il va se trouver (valable dans l'os corps vitrée ...). Les mécanismes intracellulaire et post cellulaire sont intéressant parce qu'on voit qu'il y'a encore d'autres transformations qui aident à la force et à la compatibilité du collagène :



**Oxydation** d'un résidu lysine par la **lysyl oxydase** (nécessite du cu<sup>++</sup> et de l'O<sub>2</sub>). L'allysine produite se condense avec une lysine intacte pour former un pont covalent. On produit ainsi des bases de schiff qui contribuent à la force du collagène. Deux allysines vont pouvoir aussi renforcer ces liaisons.