



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Mise au point

Modèles animaux avec phénotypes pathologiques de minéralisation[☆]

Uwe Kornak^{a,*,b}

^a Institut de génétique médicale et humaine, Charité-Universitaetsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Allemagne

^b Institut de génétique moléculaire Max Planck, Ihnestr. 73, 14195 Berlin, Allemagne

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 24 mars 2011

Disponible sur Internet le 6 novembre 2011

Mots clés :

Bio-minéralisation

Calcification artérielle

Calcinose

Calcification du cartilage

Inhibiteurs de la calcification

Hydroxyapatite

Pyrophosphate de calcium

Métabolisme des phosphates

RÉSUMÉ

La minéralisation de la matrice extracellulaire est importante pour la stabilité mécanique du squelette ainsi que pour le stockage du calcium et du phosphate. Les types cellulaires responsables de la minéralisation sont les chondrocytes hypertrophiés, les odontoblastes, les améloblastes et ostéoblastes. Puisque la minéralisation ectopique est responsable d'une dysfonction tissulaire, les inhibiteurs de la minéralisation et les facteurs favorisants doivent être gardés en étroit équilibre. Les inhibiteurs les plus importants sont la fétuine-A, la Gla-protéine matricielle (MGP), les protéines SIBLING et le pyrophosphate. Malgré leur présence ubiquitaire, leur déficit entraîne un processus de minéralisation ectopique plus spécifique que stéréotypique. Les sites habituels d'accumulation minérale pathologique sont les tissus conjonctifs, le cartilage articulaire et les vaisseaux. Les pathologies associées courantes chez l'homme sont les troubles articulaires dégénératifs et l'artériosclérose. Cet article constitue un résumé de ce que nous avons appris sur le rôle de ces inhibiteurs et sur la régulation des facteurs de développement de la minéralisation, à partir de différents modèles murins présentant des phénotypes pathologiques de minéralisation.

© 2011 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La vie est inimaginable sans la présence d'ions calcium qui se lient aux bicouches phospholipidiques et les stabilisent, et influencent la fonction d'une pléthore de protéines et de processus cellulaires. Leur affinité élevée pour les phosphates inorganiques, avec lesquels ils tendent à former des précipités insolubles (la constante de solubilité est de 1×10^{-26}), expose cependant les cellules à un risque de pétrification. Les cellules doivent donc développer des stratégies pour, d'un côté, inhiber la cristallisation de phosphate de calcium dans les solutions physiologiques sursaturées et, de l'autre, séparer le calcium et le phosphate par compartimentalisation.

2. Concentrations en calcium et phosphate dans les différents compartiments

Chez les mammifères, les concentrations habituelles de phosphate inorganique extracellulaire (Pi) sont comprises entre 1 et 3 mM, et les taux de phosphate intracellulaire sont du même ordre de grandeur. Dans les cellules rénales de rat, par exemple, le Pi intracellulaire a été mesuré entre 1 et 2,7 mM [1]. Les valeurs relatives

aux différents compartiments subcellulaires sont difficiles à obtenir. Cependant, dans tous ces compartiments, la fonction protéique nécessite une régulation par ajout et suppression de fragments de phosphate. En outre, un apport suffisant de Pi est nécessaire dans les mitochondries pour permettre la phosphorylation oxydative. Ce turnover de phosphate constitutif intracellulaire empêche probablement les concentrations de Pi de baisser considérablement en dessous de 1 mM quel que soit le compartiment subcellulaire. Au contraire du phosphate, les concentrations de calcium sont connues pour être 10 000 fois inférieures (100 nM) dans le cytoplasme que dans l'environnement extracellulaire (1 mM). Il existe plusieurs réserves de calcium intracellulaire. Le plus connu est le réticulum endoplasmique et son dérivé dans les cellules musculaires, le réticulum sarcoplasmique. Les taux de calcium peuvent y atteindre environ 1 mM. Les mitochondries constituent une autre réserve significative de calcium. Une lente augmentation du calcium induit une stimulation de la respiration mitochondriale tandis qu'une surcharge en calcium entraîne une apoptose [2]. Les réserves de calcium communément appelé acide comprennent principalement les endosomes, les lysosomes, les granules sécrétoires et l'appareil de Golgi.

3. Inhibiteurs de la formation de phosphate de calcium

Étant donné l'omniprésence de Pi dans tous ces compartiments de stockage du calcium, des inhibiteurs sont nécessaires pour prévenir la précipitation de calcium de phosphate. Ceux-ci peuvent être des ions inorganiques, des ions organiques ou des protéines.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2011.03.020).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : uwe.kornak@charite.de

Les polyphosphates sont des inhibiteurs cruciaux de la précipitation du phosphate de calcium et sont particulièrement abondants au niveau des granules sécrétoires [3]. Le pyrophosphate (PPi) également est connu pour inhiber potentiellement la formation de cristaux de phosphate de calcium. Une importante différence entre polyphosphate et PPi réside dans le fait que ce dernier forme des cristaux insolubles avec le calcium à de fortes concentrations alors que les polyphosphates, même à des concentrations énormément élevées, comme on en trouve dans les acidocalcisomes, forment uniquement des précipités amorphes. Les concentrations en PPi dans le plasma humain et les surnageants de culture cellulaire sont habituellement de 2–3 μM , soit au moins 300 fois inférieures aux concentrations de Pi [4]. Cependant, de fortes concentrations ne peuvent être exclues dans les microenvironnements. Les inhibiteurs organiques les plus importants sont l'oxalate et le citrate, qui chélatent les ions calcium. Il existe en outre plusieurs protéines qui, souvent via des groupements γ -carboxyle, préviennent les dépôts de phosphate de calcium, principalement dans l'espace extracellulaire. La fétuine-A (alpha 2 Heremans-Schmidt glycoprotéine), la Gla-protéine matricielle, l'ostéopontine et l'ostéocalcine sont les exemples les plus connus. Plusieurs de ces inhibiteurs, par exemple l'albumine, se lient aux ions calcium, ce qui a pour effet de laisser seulement 50% du calcium diffuser librement dans le plasma. Cependant, d'autres inhibiteurs tels que la fétuine-A semblent se lier à de petites particules de phosphate de calcium basique et inhiber leur croissance [5].

4. Processus physiologiques de minéralisation

Le cartilage minéralisé, les os et les dents sont les seuls tissus dans lesquels des dépôts de phosphate de calcium sous forme d'hydroxyapatite (HA) sont prévisibles. Le processus de biominéralisation est très similaire dans les trois exemples, mais – comme discuté ci-dessous – peut aussi comporter quelques différences. Trois conditions doivent être remplies afin que se produise la minéralisation :

- présence d'une matrice extracellulaire appropriée ;
- faibles concentrations d'inhibiteurs de la minéralisation ;
- concentrations locales élevées de calcium et d'ions phosphate.

Chez les vertébrés, tous les tissus minéralisateurs sont caractérisés par un important contenu en collagène, qui est censé fournir un réseau pour la croissance des cristaux d'hydroxyapatite (Fig. 1–3) [6]. Cependant, les tissus immédiatement adjacents et riches en collagène, tels que les ligaments s'insérant sur les os, doivent être protégés de la minéralisation. La spécificité spatiale de la minéralisation tissulaire est obtenue par restriction de la dégradation des inhibiteurs de la minéralisation. La phosphatase alcaline tissulaire aspécifique (TNAP) joue un rôle clé dans ce processus [7] (Fig. 1). Elle est fortement exprimée par les chondrocytes hypertrophiques, les améloblastes, les odontoblastes et les ostéoblastes, et elle scinde le Pi non seulement à partir du PPi et de l'ATP, mais aussi à partir des polyphosphates, transformant ainsi l'inhibiteur en promoteur de la minéralisation [8]. La TNAP est insérée sur les membranes vésiculaires via un ancrage GPI et transportée jusqu'à la membrane plasmique. Des vésicules matricielles spécialisées et libérées par les chondrocytes minéralisateurs et, probablement à un degré moindre, également par les ostéoblastes, contiennent aussi de la TNAP (Fig. 1A). La Phospho1 est une phosphatase qui n'est pas ancrée aux membranes. Selon le modèle actuel développé par le groupe de Millán, cette protéine réside dans la lumière des vésicules matricielles, où elle produit du Pi par hydrolyse de phosphoéthanolamine et phosphocholine pour la nucléation des cristaux d'apatite [9]. La suppression ciblée de la Phospho1 murine aggrave le déficit

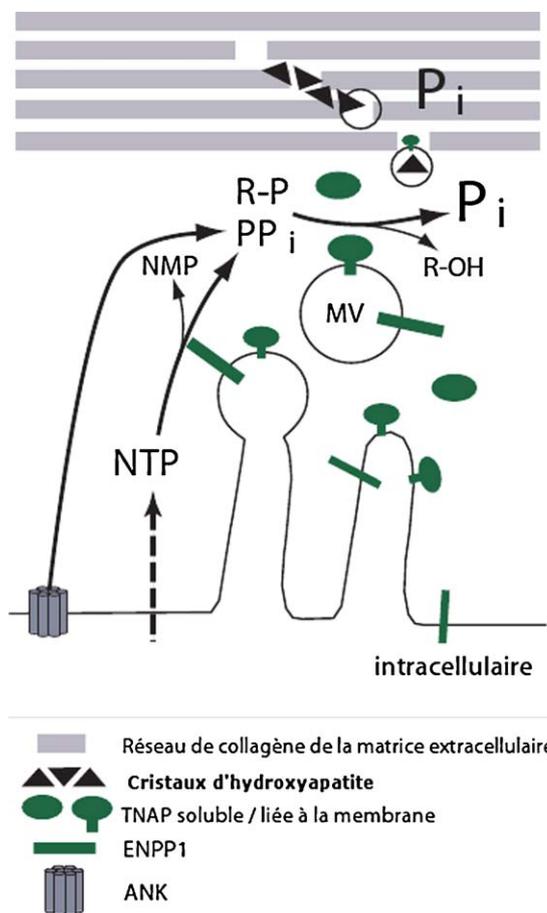


Fig. 1. Initiation de la minéralisation par les vésicules matricielles (MV) et régulation des pyrophosphates inhibiteurs (PPi). Les MV bourgeonnent à partir des microvillosités à la surface des chondrocytes et des ostéoblastes. Elles portent donc à leur surface des phosphatases alcalines tissulaires non spécifiques (TNAP) avec ancrage ENPP1 et GPI. ENPP1 génère les PPi par clivage de nucléotides (NTP) qui sont libérés par les protéines-canal, c'est-à-dire les connexines, ou par exocytose vésiculaire. La protéine de membrane ANK est supposée transporter les PPi du cytosol vers l'espace extracellulaire. TNAP scinde les PPi et les phosphoprotéines (représentés globalement par R-P) produisant ainsi du phosphate inorganique (Pi). Les vésicules matricielles peuvent diffuser à l'intérieur de la matrice de collagène (barres grises), portant des foyers de minéralisation de phosphate de calcium qui en conséquence augmentent de taille et perturbent la membrane des vésicules.

de minéralisation provoqué par l'absence de TNAP [10]. La calcium-ATPase (PMCA) apporte non seulement du Pi près de la membrane plasmique des ostéoblastes via le clivage d'ATP, mais elle transporte également le calcium dans l'espace extracellulaire et pourrait ainsi contribuer à la minéralisation [11].

Des investigations sur la minéralisation tissulaire chez les mollusques ont montré que les minéraux sont d'abord déposés sous forme de précurseur amorphe avant de devenir matures sous forme de cristaux [12]. En conséquence, chez les vertébrés également, on a trouvé la preuve de l'existence de phosphate de calcium amorphe (ACP) [12]. En utilisant la cryo-microscopie électronique (cryo-EM), Mahamid et al. ont montré que l'ACP globulaire était fabriqué et libéré par les vésicules intracellulaires [13] (Fig. 2). On peut supposer que ces vésicules contiennent de grandes quantités de polyphosphates pour conserver le précipité de phosphate de calcium sous un état amorphe et que leur dégradation par TNAP ou Phospho1 dans l'espace extracellulaire induit une maturation [8]. Ce modèle contraste avec l'hypothèse classique sur les vésicules matricielles selon laquelle la nucléation des cristaux survient à l'intérieur de ces petites vésicules après qu'elles aient bourgeonné à partir des microvillosités [14]. On doit garder à l'esprit le fait que

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387763>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387763>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)