

# **CHAPITRE 3: LA MEMBRANE PLASMIQUE**

***ASPECT FONCTIONNEL :  
L'ADHÉSIVITÉ CELLULAIRE***

*Conçu par Dr Benzine Challam H.*

## OBJECTIFS SPECIFIQUES

**Objectif 1:** Donner la classification des molécules membranaires assurant l'adhérence.

**Objectif 2:** Définir les modalités d'interaction des molécules d'adhésivité

**Objectif 3:** Citer les différentes molécules d'adhésivité

**Objectif 4:** Décrire la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence à travers quelques modèles d'adhésivité:

- l'inhibition de contact
- l'agrégation plaquettaire

**Objectif 5:** Citer les composants moléculaires et l'organisation constitutionnelle de la matrice extracellulaire: cas de la lame basale des épithéliums et des endothéliums

**Objectif 6:** Indiquer quelques pathologies liées aux disfonctionnements d'adhérence.

# ***INTRODUCTION***

## RAPPEL

Dans le chapitre précédent (paragraphe différenciations membranaires latéro basales) nous avons retenu que les membranes plasmiques de nombreux tissus particulièrement tissus épithéliaux, présentent des zones de jonctions impliquées dans la **fonction de cohésion comme Za, Ma et hémidesmosomes**. Ces dernières permettent de **rapprocher les cellules ou de les accrocher à la matrice extracellulaire (lame basale)** pour une meilleure consolidation et intégrité des tissus.

# **Objectif 1: Classification des molécules membranaires assurant l'adhérence**

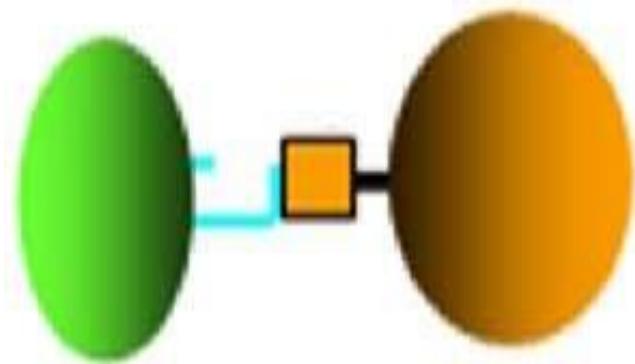
## 2 CLASSES DE MOLECULES D'ADHERENCE EXISTENT: CAMS et SAMs

CAMs

et

SAMs

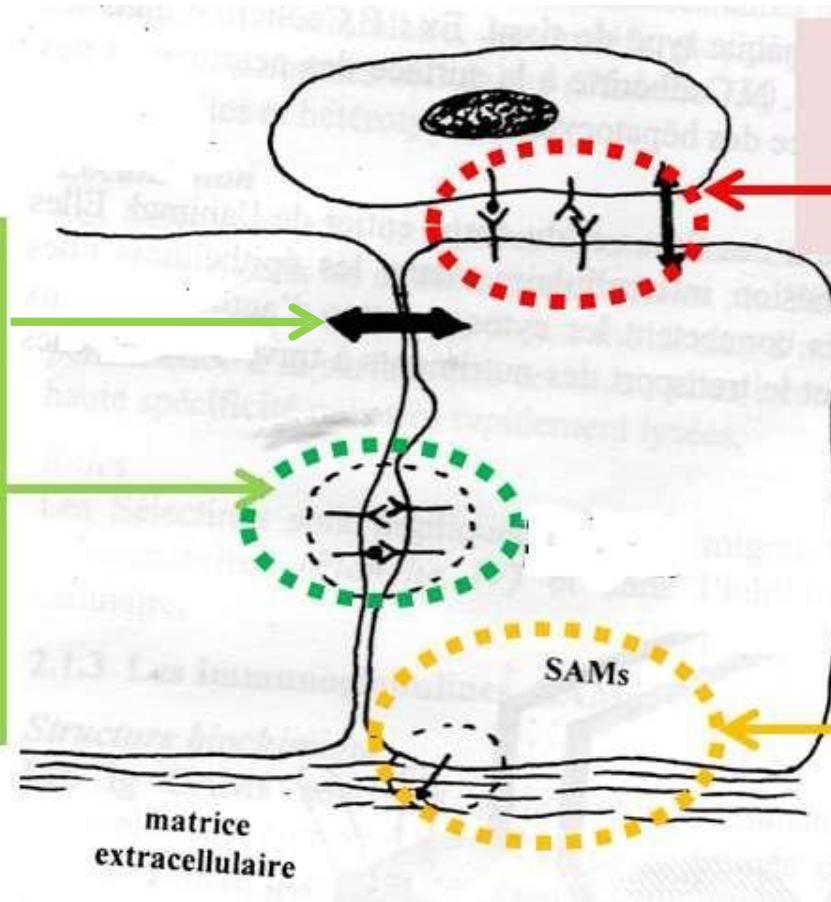
Les molécules d'adhésivité intercellulaires assurent des liaisons Cellule – Cellule



Les molécules d'adhésivité au substrat assurent des liaisons Cellule – Matrice extracellulaire ou facteur soluble



**CAMs:**  
Liaisons entre  
2 cellules  
identiques  
(type  
cellulaire  
identique)



**CAMs : Liaisons**  
entre 2 types  
cellulaires

**SAMs:Liasons**  
entre Cellule  
et Lame  
basale (MExC)

## LES DIFFERENTES INTERACTIONS ENTRE LES MOLECULES D'ADHERENCE

Voir également Figure 3/24 (Ouvrage: L'essentiel en Biologie Cellulaire)

**Objectif 2. Définir les modalités  
d'interaction des molécules  
d'adhérence.**

## **Types d'adhésion :**

**Liaison homotypique :**  
**c'est une liaison entre deux cellules de même type.**

**Liaison hétérotypique :**  
**c'est une liaison entre deux cellules de types différents.**

**Liaison homophilique :**  
**c'est une liaison intercellulaire avec les CAMs de même type.**

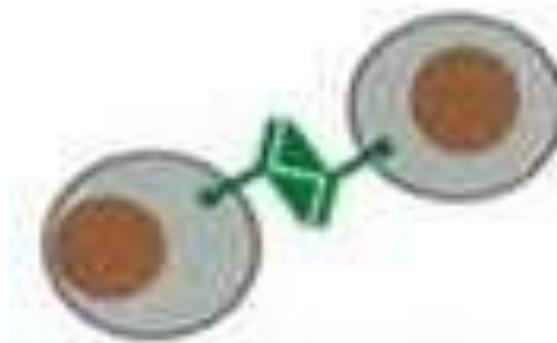
**Liaison hétérophilique :**  
**c'est une liaison intercellulaire avec les molécules d'adhéritivité de types différents.**

Pour définir un type d'interaction intercellulaire:

1. on précise le(s) type(s) cellulaire(s); si les CELLULES DE MEME TYPE : **LIAISON HOMOTYPIQUE**; sinon **LIAISON HETEROTYPIQUE**
2. On précise le(s) types moléculaire(s); si molécules sont identiques : **LIAISON HOMOPHILIQUE** sinon **LIAISON HETEROPHILIQUE**

**DEFINITIONS DES MODALITES D'INTERACTIONS CELLULAIRES**

# CAMs ENTRE CELLULES IDENTIQUES

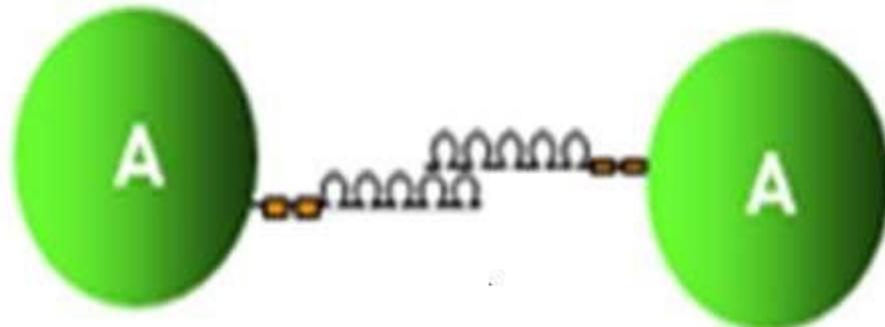


LIAISON  
HOMOTYPIQUE  
HOMOPHILIQUE

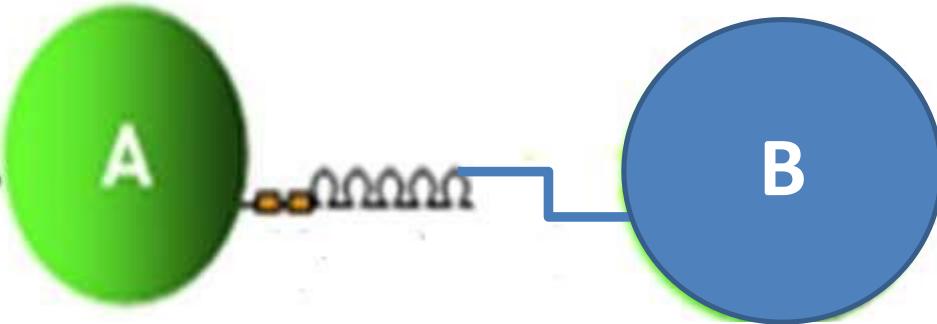


LIAISON  
HOMOTYPIQUE  
HETEROPHILIQUE

# CAMs ENTRE CELLULES IDENTIQUES ET CELLULES DIFFERENTES



LIAISON  
HOMOTYPIQUE  
HOMOPHILIQUE



LIAISON  
HETEROTYPIQUE  
HETEROPHILIQUE

**Objectif 3. Citer les différentes molécules d'adhésivité d'adhérence.**

# MOLÉCULES D'ADHÉRENCE CELLULAIRE

Elles sont classées en 2 superfamilles qui sont:

## 1. CAMs

Cadhérines

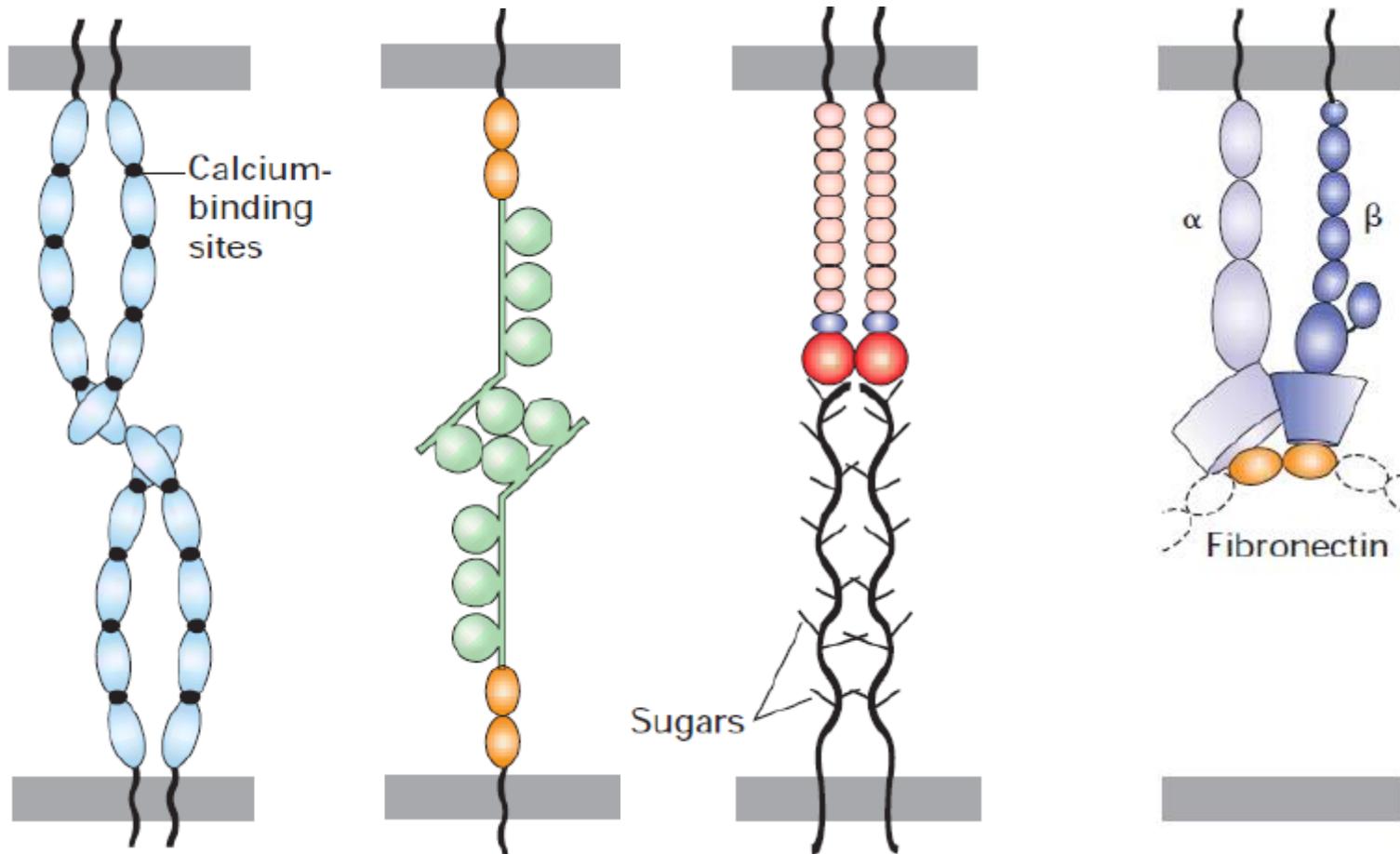
Sélectines

Immunoglobulines

## 2. SAMs

Intégrines

Non intégrines



## Molécules d'adhérence cellulaires

De gauche à droite CAMs (Cadhérines, Sélectines, Immunoglobulines) et SAMs (Intégrines)

**Objectif 4. Indiquer l'organisation moléculaire, la localisation tissulaire, les techniques d'étude, les propriétés et les implications fonctionnelles des molécules d'adhérence à travers quelques modalités d'adhésivité.**

# **LES CAMs :**

## **Cadhérines**

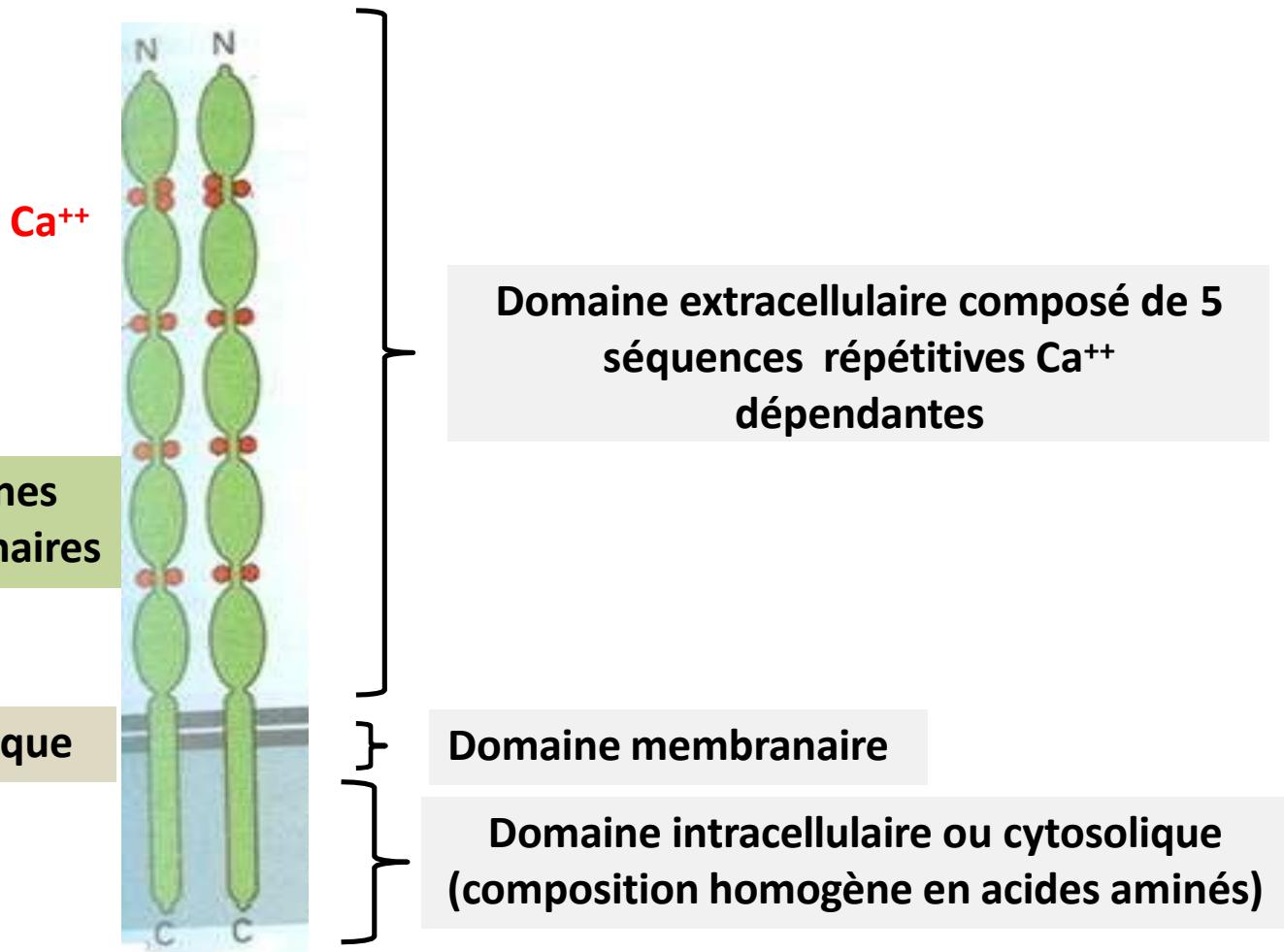
## **Sélectines**

## **Immunoglobulines**

**Seules les molécules Cadhérines seront à l'étude**

# **CAM s**

## Cadhérines



**Organisation moléculaire d'un dimère de Cadhérines (Voir Figure 3/25)**

# VARIETES ET DISTRIBUTION TISSULAIRE DES CADHERINES

Il existe une Cadhérine spécifique pour chaque type de tissu.

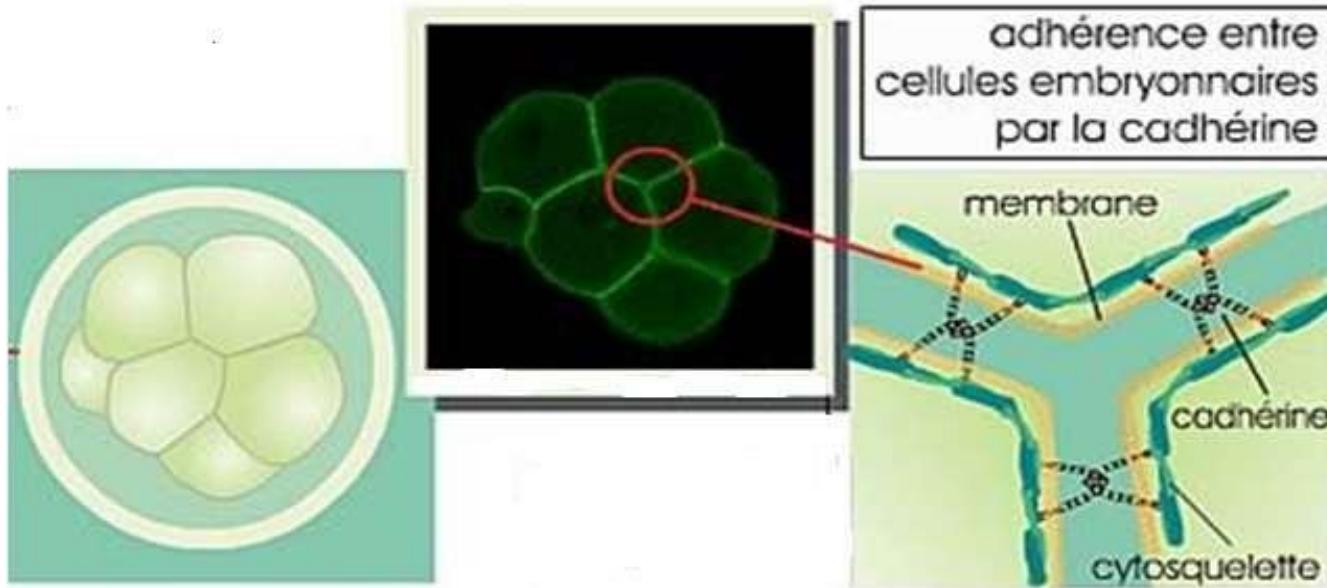
**E** Cadhérine .....Tissus épithéliaux  
Tissus embryonnaires

**N** Cadhérine.....Neurones et cellules cardiaques  
Tissus embryonnaires

**L** Cadhérines .....Hépatocytes (Liver)

**P** Cadhérines .....Placenta

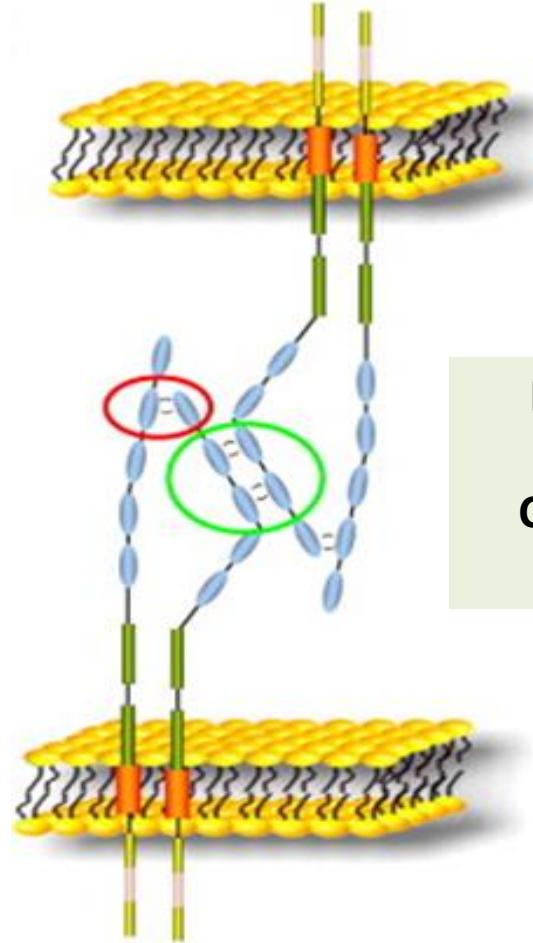
## TECHNIQUE D'ETUDE



**Localisation des Cadhérines par **immunofluorescence**  
dans un œuf fécondé en segmentation**

**Remarque:** l'immunofluorescence peut être appliquée à l'étude de  
l'ensemble des molécules d'adhésivité .

**Membrane plasmique  
de la cellule 1**



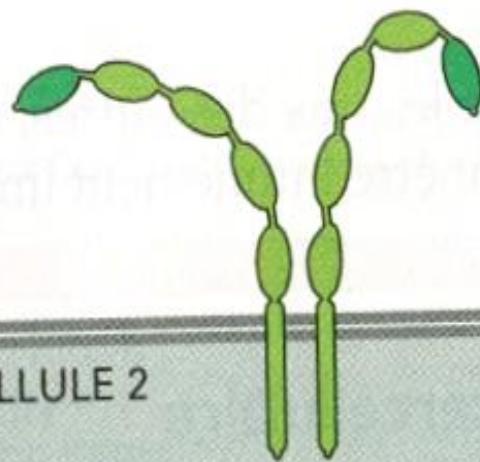
**INTERACTIONS DE  
DIMERES DE  
CADHERINES POUR  
CHAQUE CELLULE**

**Membrane plasmique  
de la cellule 2 voisine**

**Mode d'interaction homophyliques  
homotypiques des dimères de Cadhérines**

CELLULE 1

<0,05 mM Ca<sup>2+</sup>

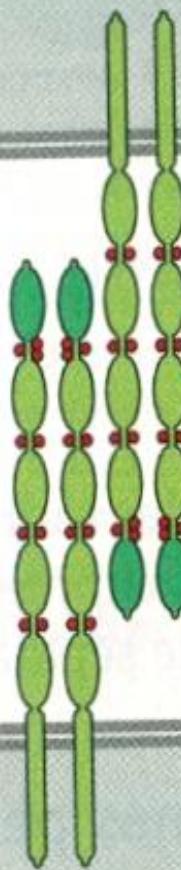


Cadhérines  
inactives

Ca<sup>2+</sup>

Dimère de cadhérine

Ca<sup>2+</sup>



Cadhérines  
actives

>1 mM Ca<sup>2+</sup>

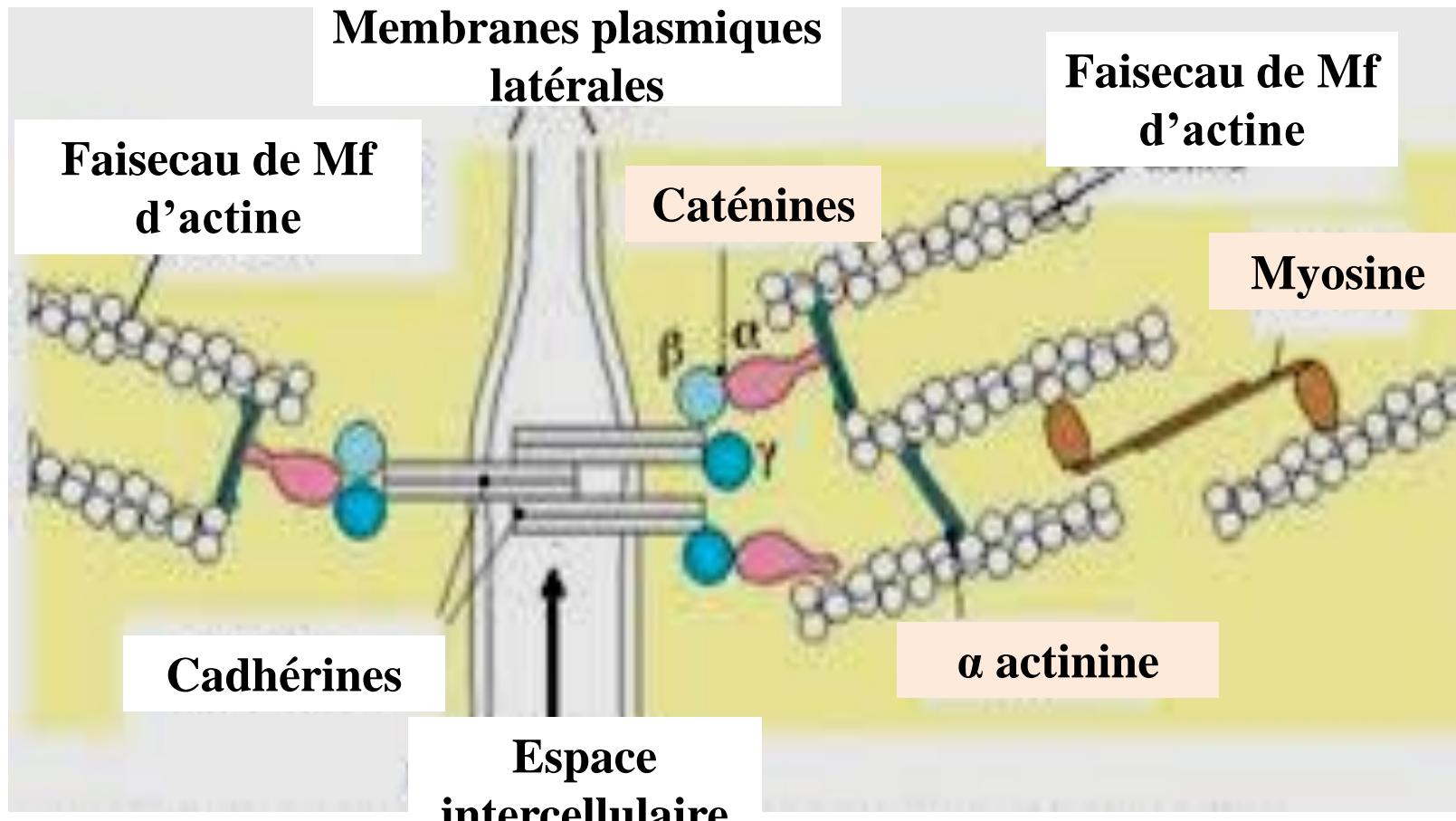
CELLULE 2

Les Cadhérines sont calcium dépendantes.

# RAPPEL : La Zonula adherens

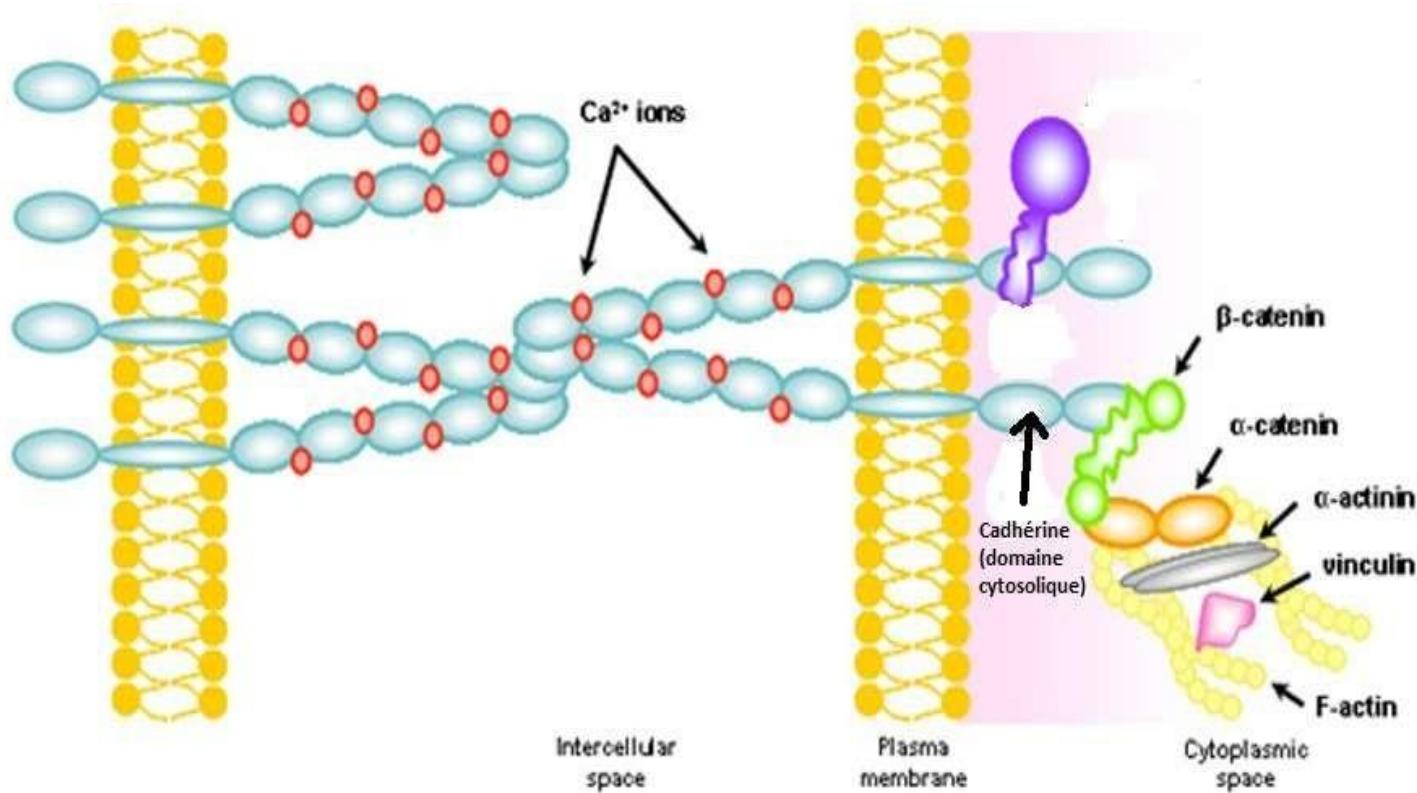
CELLULE 1

CELLULE 2



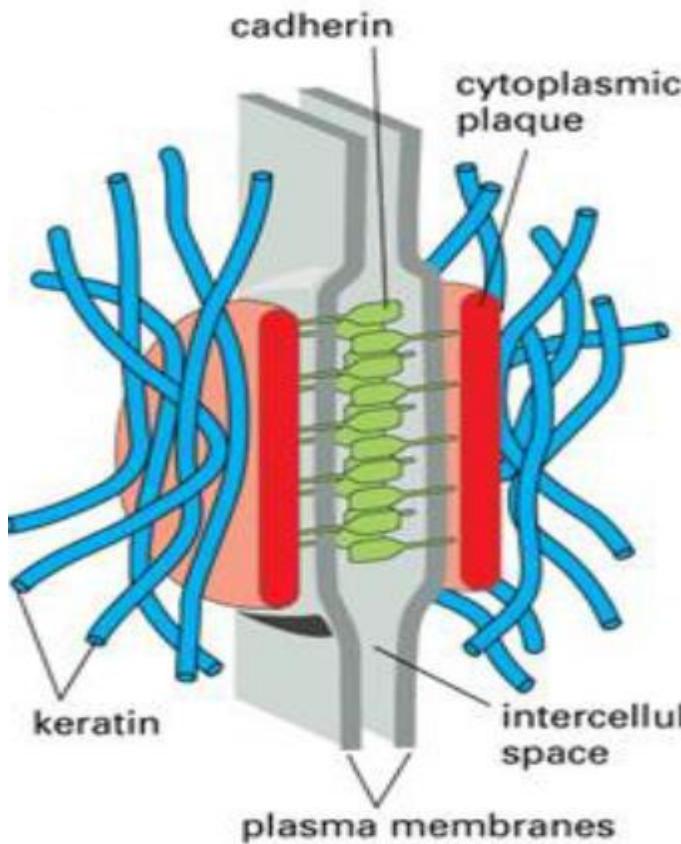
*Figure 3/20: Zonula adherens.*  
Composants moléculaires

## MODALITES D'INTERACTIONS DES CADHERINES : Cas de la ZA



Interactions Cadhérine-Cadhérine et  
Cadhérines -Mf d'actine à l'aide de protéines associées  
(voir cours jonctions intercellulaires)

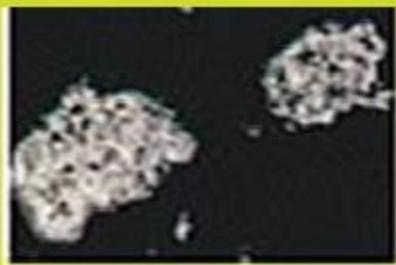
# MODALITES D'INTERACTIONS DES CADHERINES : Cas de la MA



Interactions Cadhérine-Cadhérine et Cadhérine-filaments intermédiaires à l'aide de protéines associées (protéines des plaques)

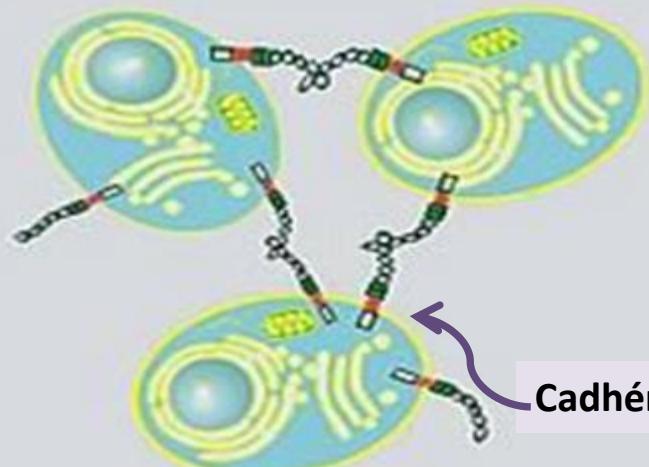
# EFFET DES ANTICORPS ANTICADHERINES = DISSOCIATION CELLULAIRE

Image from Brackenbury et al., 1977, courtesy of G. M. Edelman.)



cellules associees

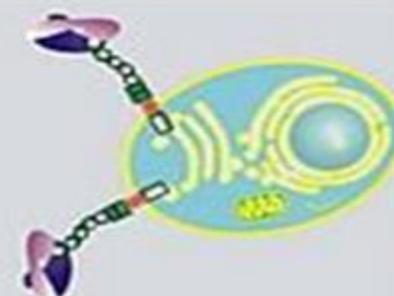
association inhibée  
par les anticorps



Cadhérines



Fab1



Ac anticadhéries

Liaisons intercellulaires :  
présence de Cadhérines

Liaisons intercellulaires interrompues :  
Cadhérines bloquées par Ac spécifiques

# IMPLICATIONS FONCTIONNELLES DES CADHERINES

→ **Embryogénèse: expression précoce des Cadhérines**

→ **Construction des Tissus (paragraphe différenciations membranaires)**

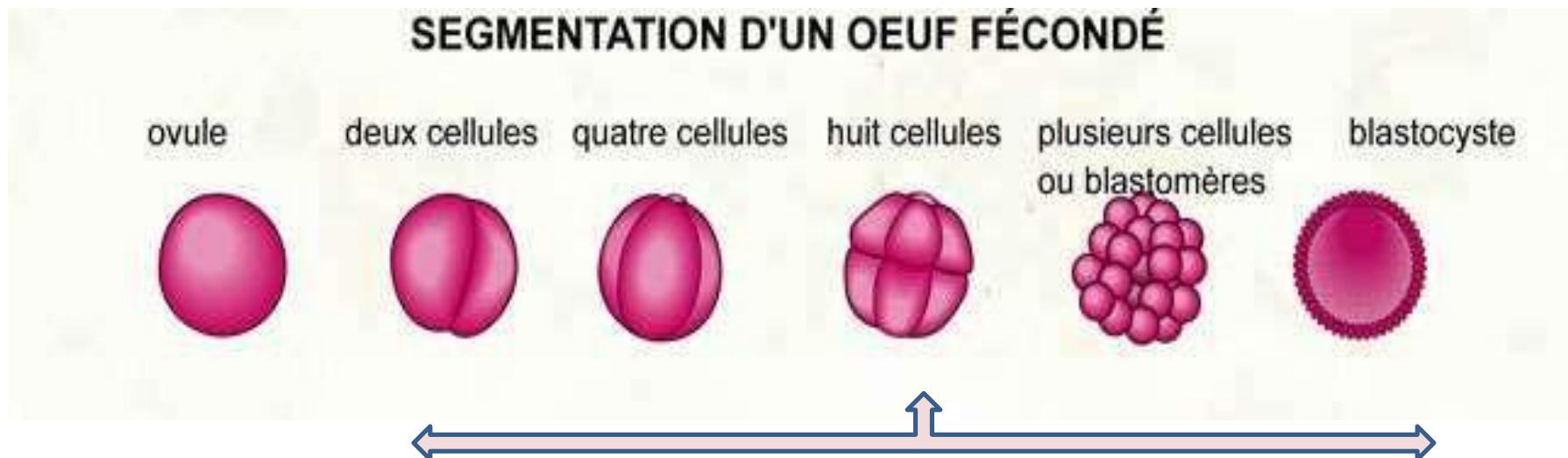
→ **Liens transmembranaires des cytosquelettes corticaux (paragraphe différenciations )**

→ **Régulation de la croissance cellulaire:  
Inhibition de contact**

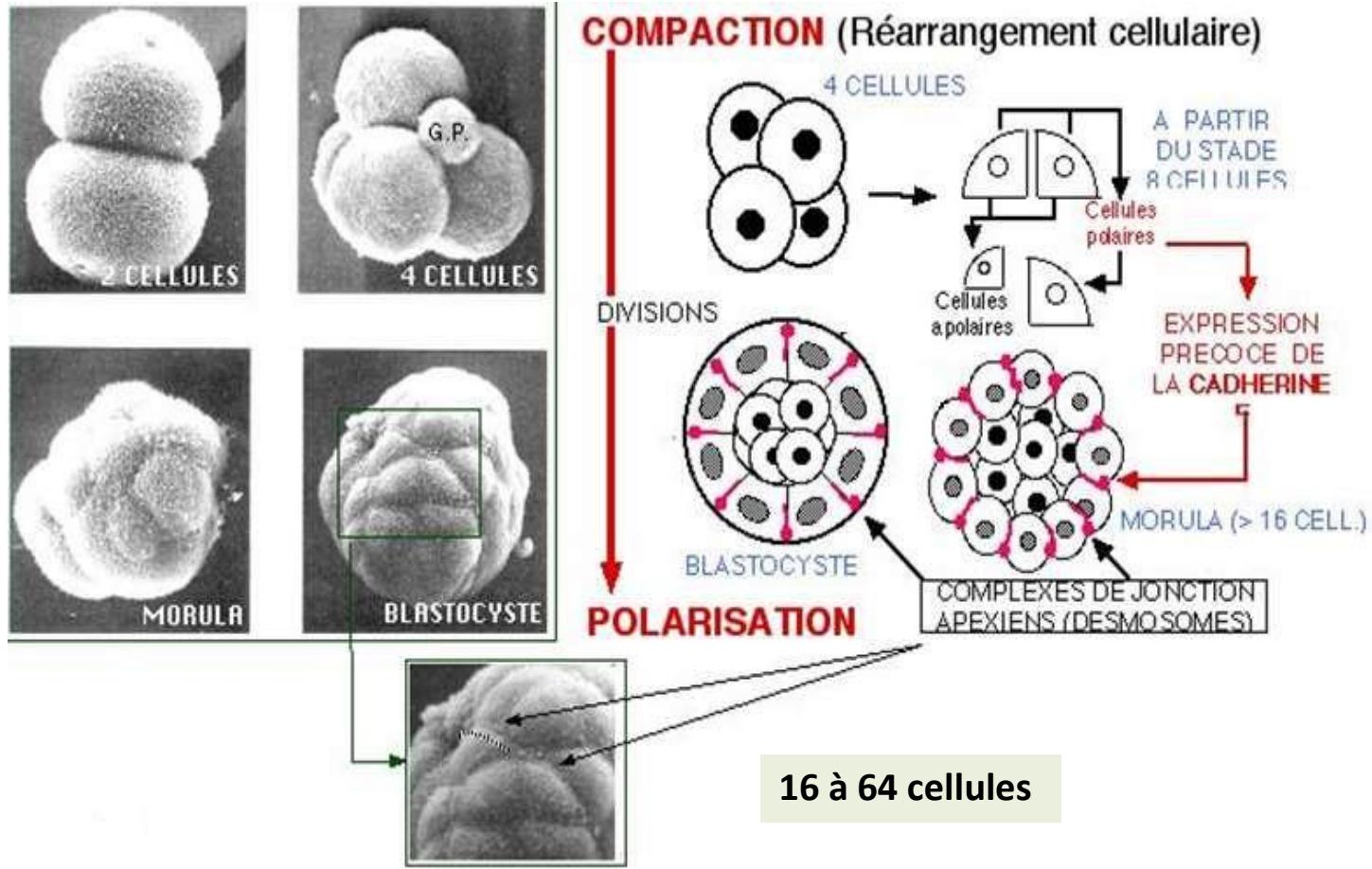
→ **Phénomènes inflammatoires : migration transendothéliale (pas à l'étude)**

# L'adhésion cellulaire est un phénomène précoce

Dans un organisme les tissus s'**associent** en unités fonctionnelles de plus grande dimension : les organes. **Cette association débute dès la fécondation et se poursuit durant les premiers stades du développement embryonnaire (schéma ci-dessous)** .



Cellules **associées**



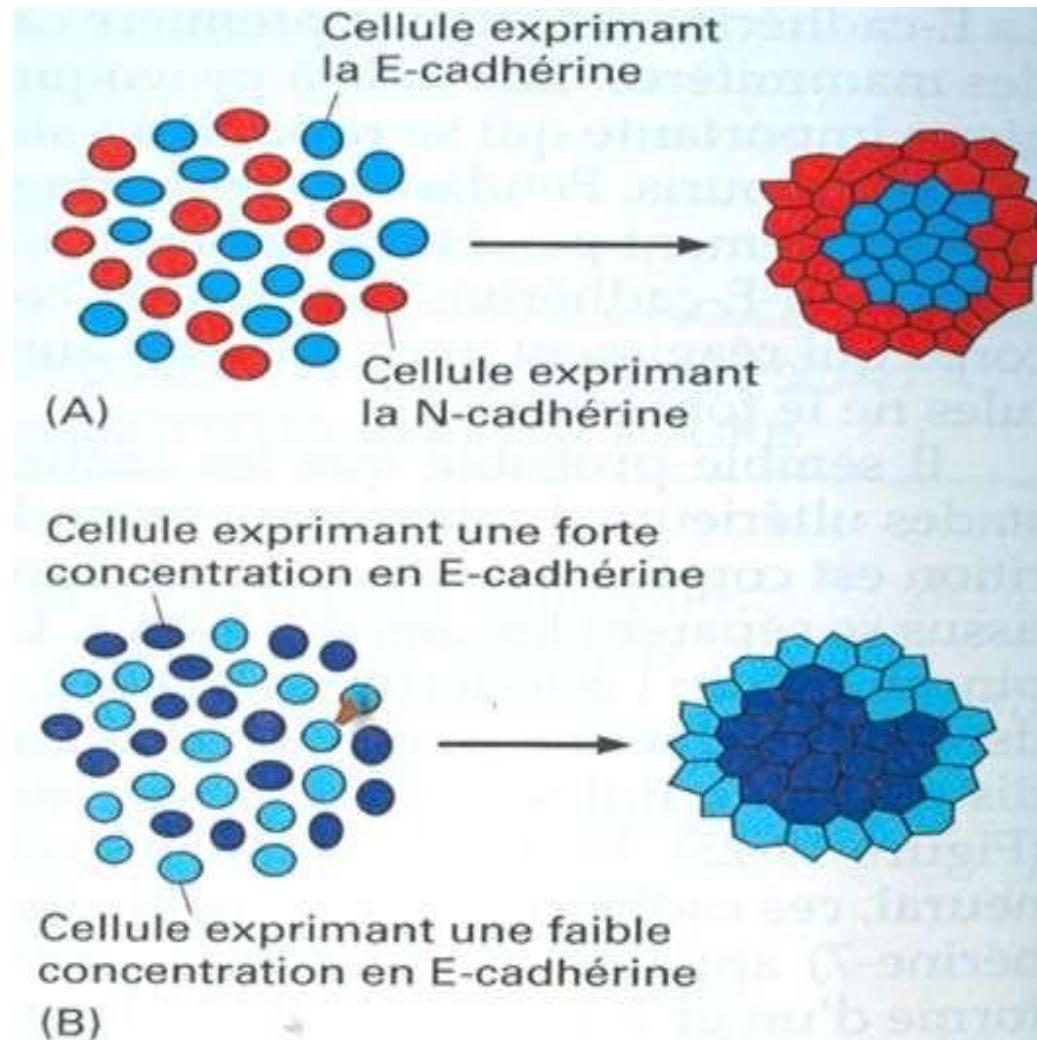
**Expression précoce des Cadhérines (après le stade de 4 cellules de segmentation de l'œuf fécondé).**

# Expression précoce des E Cadhérines et des N Cadhérines

Ce phénomène peut être visualisé par le marquage de différentes populations cellulaires en culture.

En (A) les cellules qui expriment la **N Cadhérine** se séparent des cellules qui expriment la **E Cadhérine**.

En (B) les cellules qui expriment de fortes concentrations en **E Cadhérine** se séparent des cellules qui expriment de faibles concentrations en **E Cadhérine**.



Lors de la **différenciation** et la mise en place des tissus les cellules se répartissent selon le type et la concentration des **variétés des Cadhérines** qu'elles expriment.

# EFFET DES ANTICORPS ANTICADHERINES

Image from Brackenbury et al., 1977, courtesy of G. M. Edelman.)

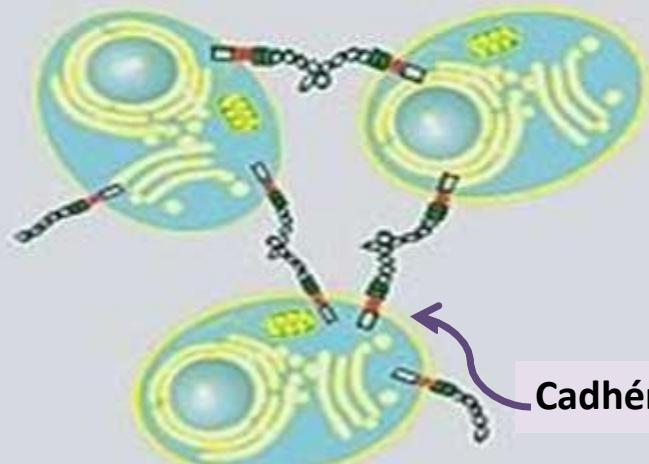


cellules

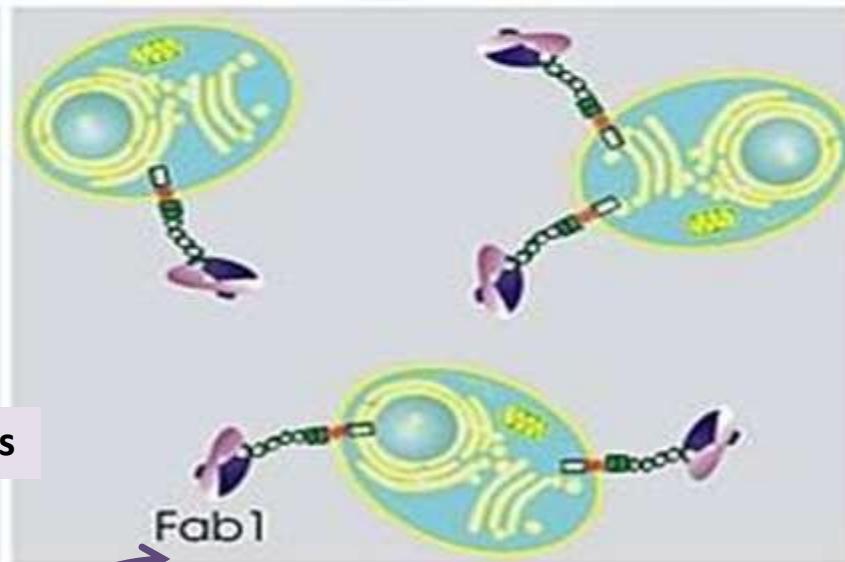
associees



association inhibée  
par les anticorps



Cadhérines



Fab1

Ac anticadherines

Liaisons intercellulaires :  
présence de Cadhérines

Liaisons intercellulaires interrompues :  
Cadhérines bloquées par Ac spécifiques

## PHENOMENE D'INHIBITION DE CONTACT

L'**Inhibition de contact** désigne le mécanisme par lequel des **cellules normales** mises en culture **cessent de proliférer** lorsqu'elles **occupent toute la surface du milieu de culture**. On dit que la culture a atteint le **stade de la confluence** ; c'est donc le contact entre les cellules qui inhibe la prolifération (d'où le terme d'inhibition de contact).

Cet arrêt des divisions est en réalité un processus complexe induit par l'expression de protéines membranaires jonctionnelles: **les Cadhérines**. En effet, lorsqu'une culture cellulaire est traitée par des anticorps anti- cadhérines la prolifération se poursuit. Les Cadhérines qui lient les cellules entre elles, font intervenir des cascades de signalisation intracellulaires partant de ces protéines et aboutissant sur des protéines de contrôle de la prolifération.

Ainsi, les cellules cancéreuses ne sont pas sensibles au phénomène d'inhibition de contact et continuent à se multiplier même après avoir formé une couche simple.

## Growth Properties of Normal and Cancerous Cells



**Normal Cells**

Contact Inhibition

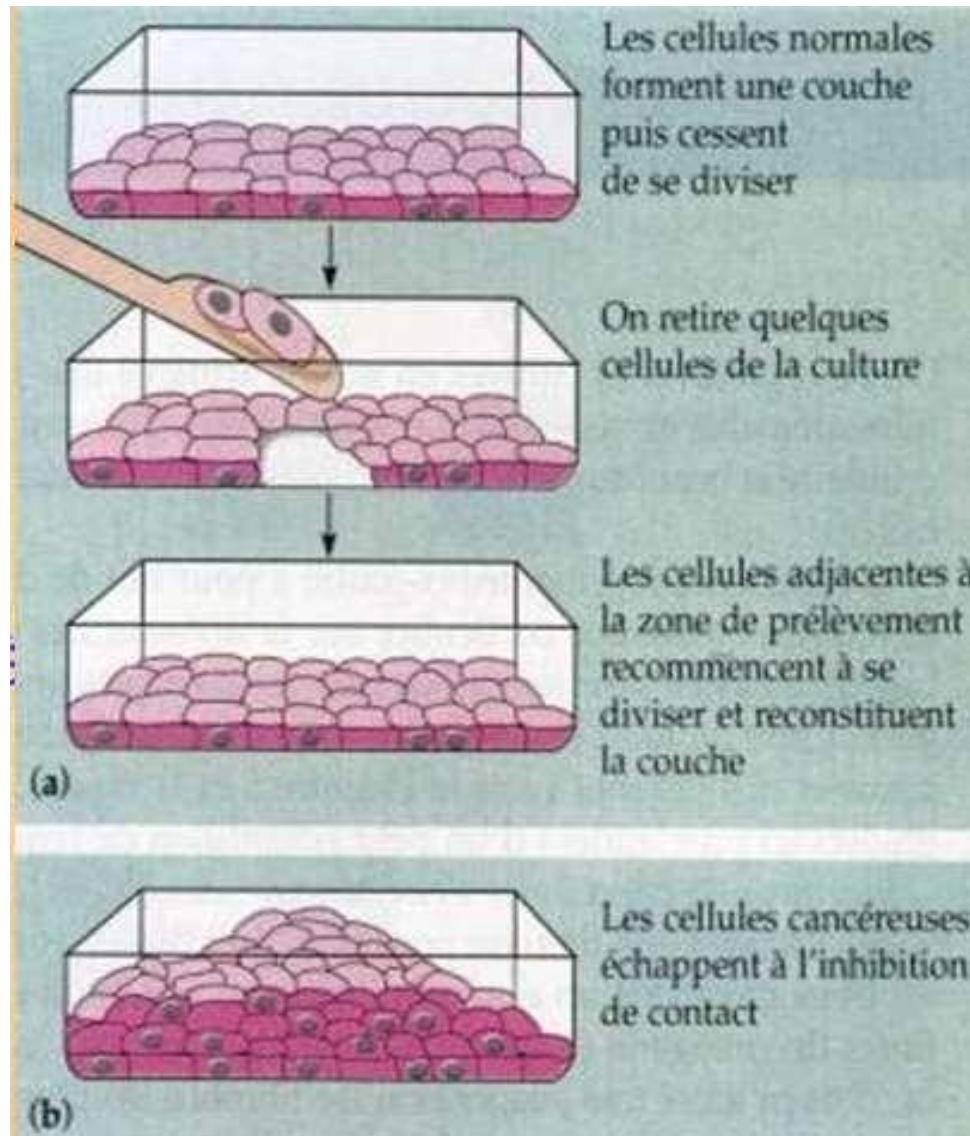


**Cancerous Cells**

No Contact Inhibition

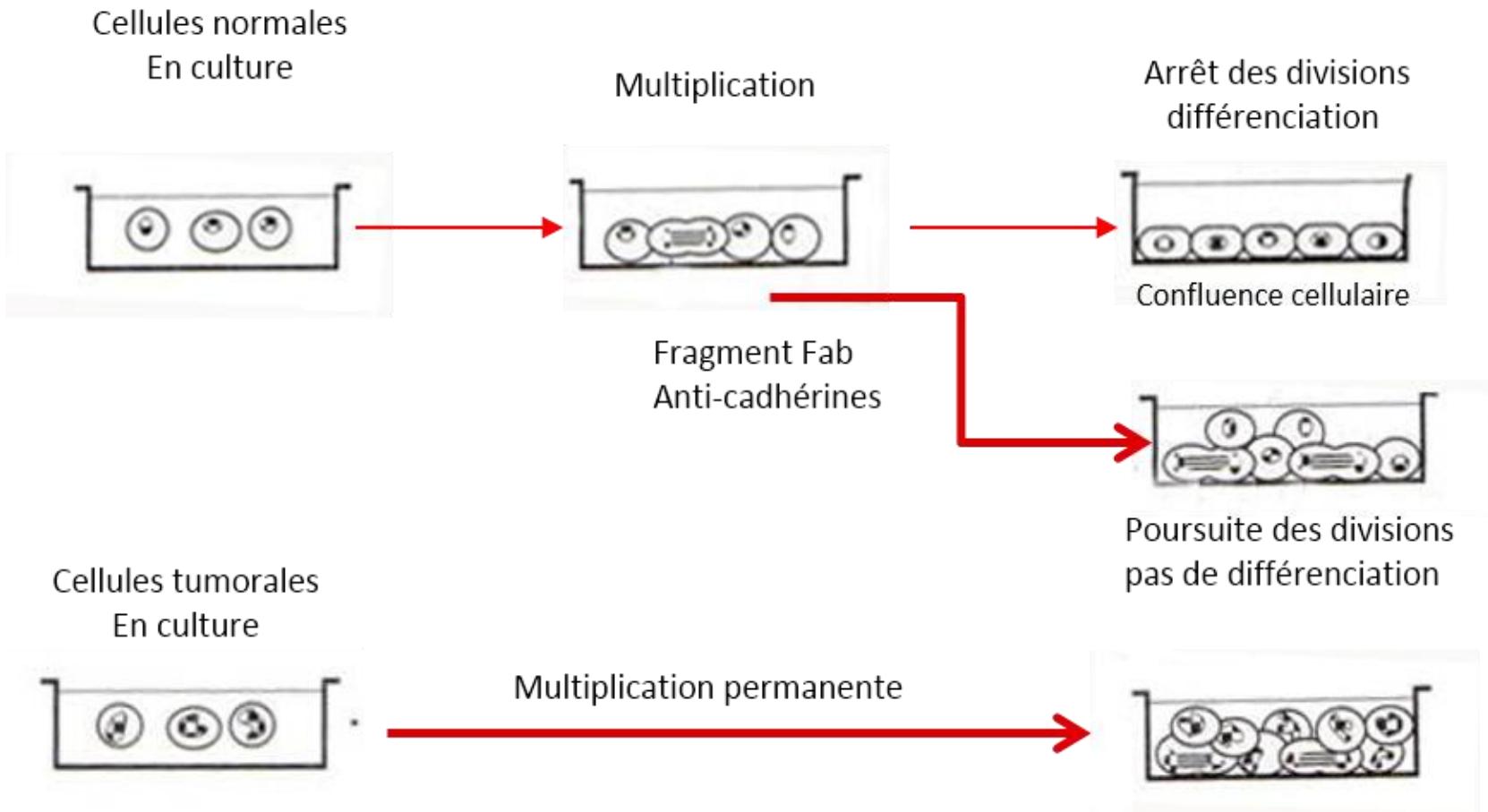
Normal cells grow in a culture dish until they cover the surface as a monolayer. Cancerous cells grow in multilayered clumps and they pile up one above the other

# L'INHIBITION DE CONTACT



**En (a) formation d'une couche unique de cellules régulières reliées par des protéines de jonction occupant toute la surface du récipient de culture : on parle de culture à confluence où les cellules cessent de se diviser car elles répondent à l'inhibition de contact**

**En (b) les cellules cancéreuses poursuivent leur divisions car elles ne sont pas reliées par les protéines de jonction : les cellules cancéreuses échappent à l'inhibition de contact**



*Figure 3/26 : Illustration du phénomène d'inhibition de contact dans une culture cellulaire*

# CARACTERISTIQUES DES CADHERINES

Super famille	Structure biochimique	Interaction Ca <sup>++</sup>	Types et localisation (s)	Caractéristiques	Rôles (s)
Cadhérines	<ul style="list-style-type: none"> <li>.Glycoprotéines transmembranaires à domaine extracellulaire liant le Ca<sup>++</sup></li> <li>.Partie centrale rattachée à la membrane plasmique</li> <li>.Domaine intracellulaire (cytosolique) lié au cytosquelette</li> </ul>	oui	<p><b>E Cadhérines :</b> Tissus épithéliaux (za et ma) et cellules embryonnaires</p> <p><b>N Cadhérines :</b> neurones et cellules cardiaques et cellules embryonnaires</p> <p><b>L Cadhérines</b></p> <p><b>P Cadhérines</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>.Présentes en permanence</li> <li>. Liaisons homophiliques homotypiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>.Constructions de tissus</li> <li>.Liens transmembranaires connectant le cytosquelette d'actine (à l'aide des protéines associées intermédiaires)</li> <li>.Régulation de la croissance cellulaire = Inhibition de contact</li> </ul>

**SAM s**  
**Intégrines**  
**Non intégrines : Protéoglycanes,**  
**Glycoprotéines....**

**Seules les molécules Intégrines seront à l'étude**

# **SAM s**

## Intégrines

## Site de liaison aux molécules de la matrice extracellulaire

Domaine extracellulaire  
Ca<sup>++</sup> dépendant

Sous unité  $\alpha$

Sous unité  $\beta$

Domaine intracellulaire

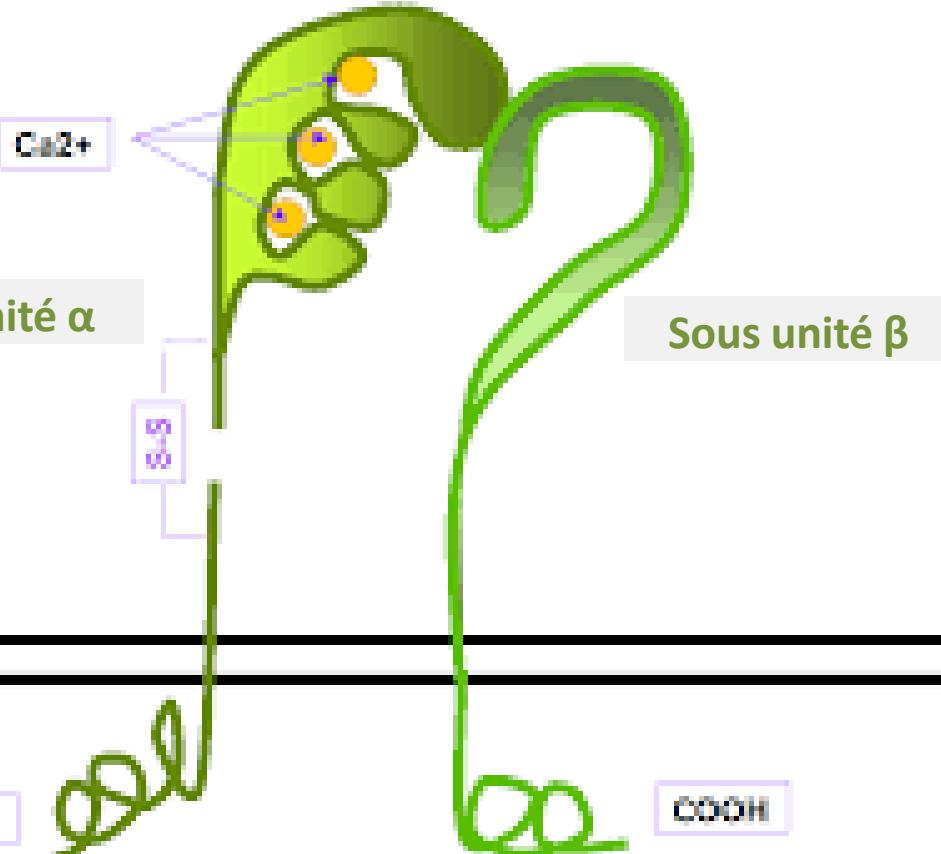
COOH

COOH

EC

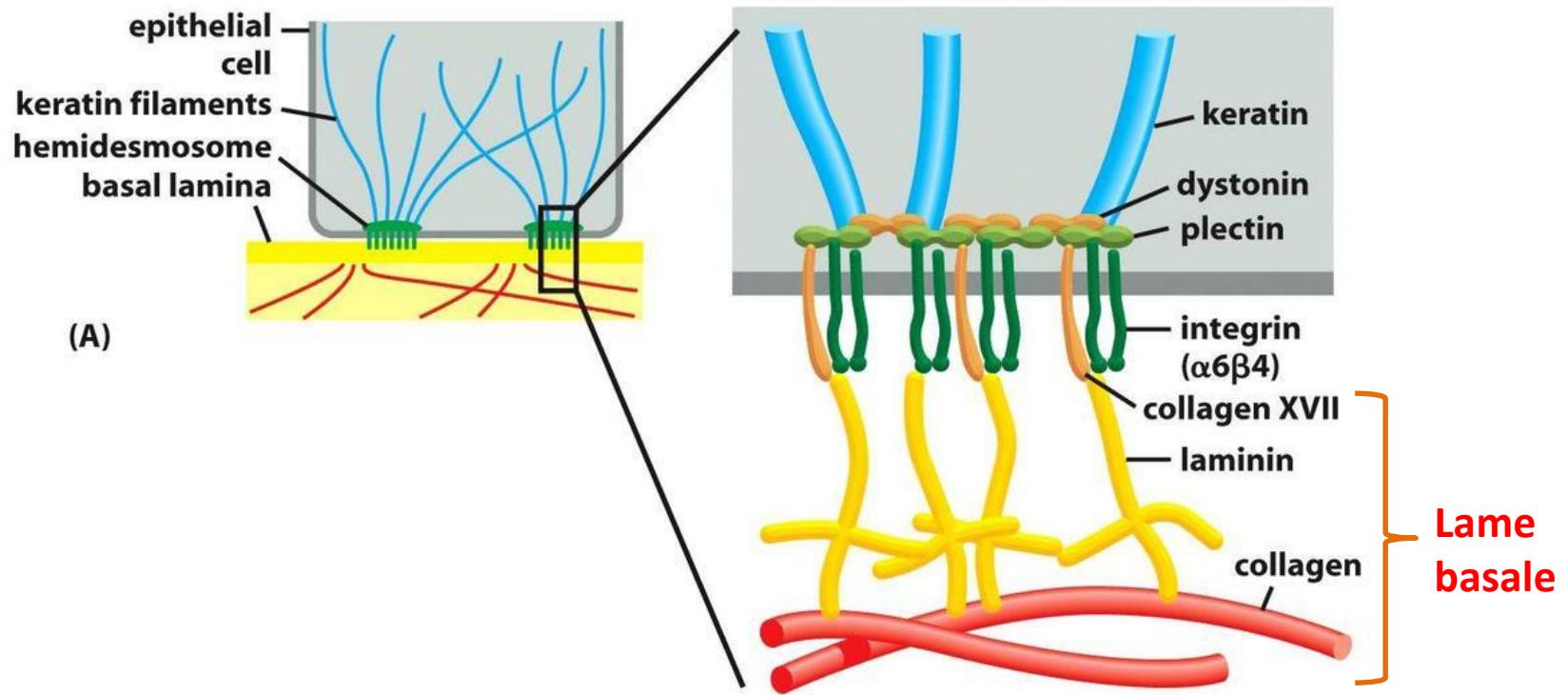
M

IC



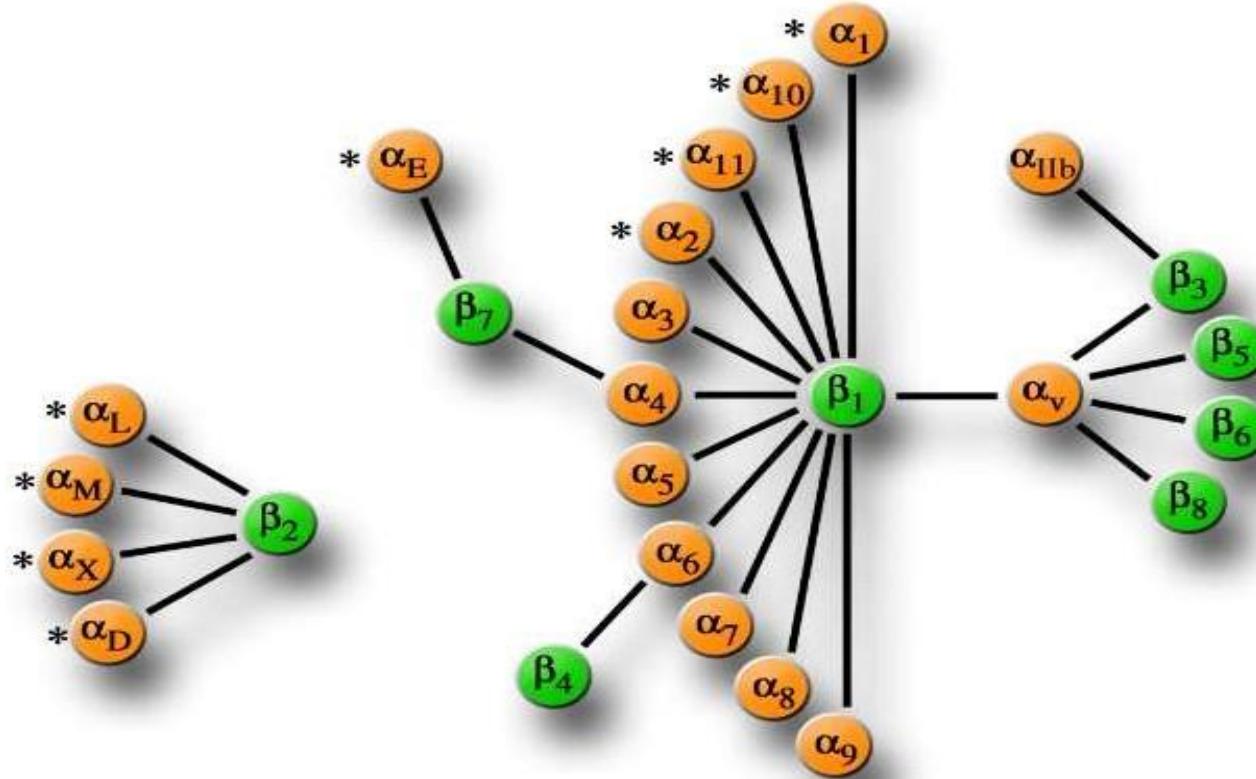
## Site de liaison aux molécules du Cytosquelette

ORGANISATION MOLECULAIRE D'UNE MOLECULE INTEGRINE  
ET INTERACTIONS MOLECULAIRES POSSIBLES (Voir Figure 3/30).



**Localisations et interactions moléculaires des Intégrines avec la lame basale.**

# VARIABILITE EN COMPOSITION CHIMIQUE DES SOUS UNITES $\alpha$ et $\beta$



Plusieurs isoformes et combinaisons des sous unités  $\alpha$  (18) et  $\beta$  (8) sont connues chez l'homme.

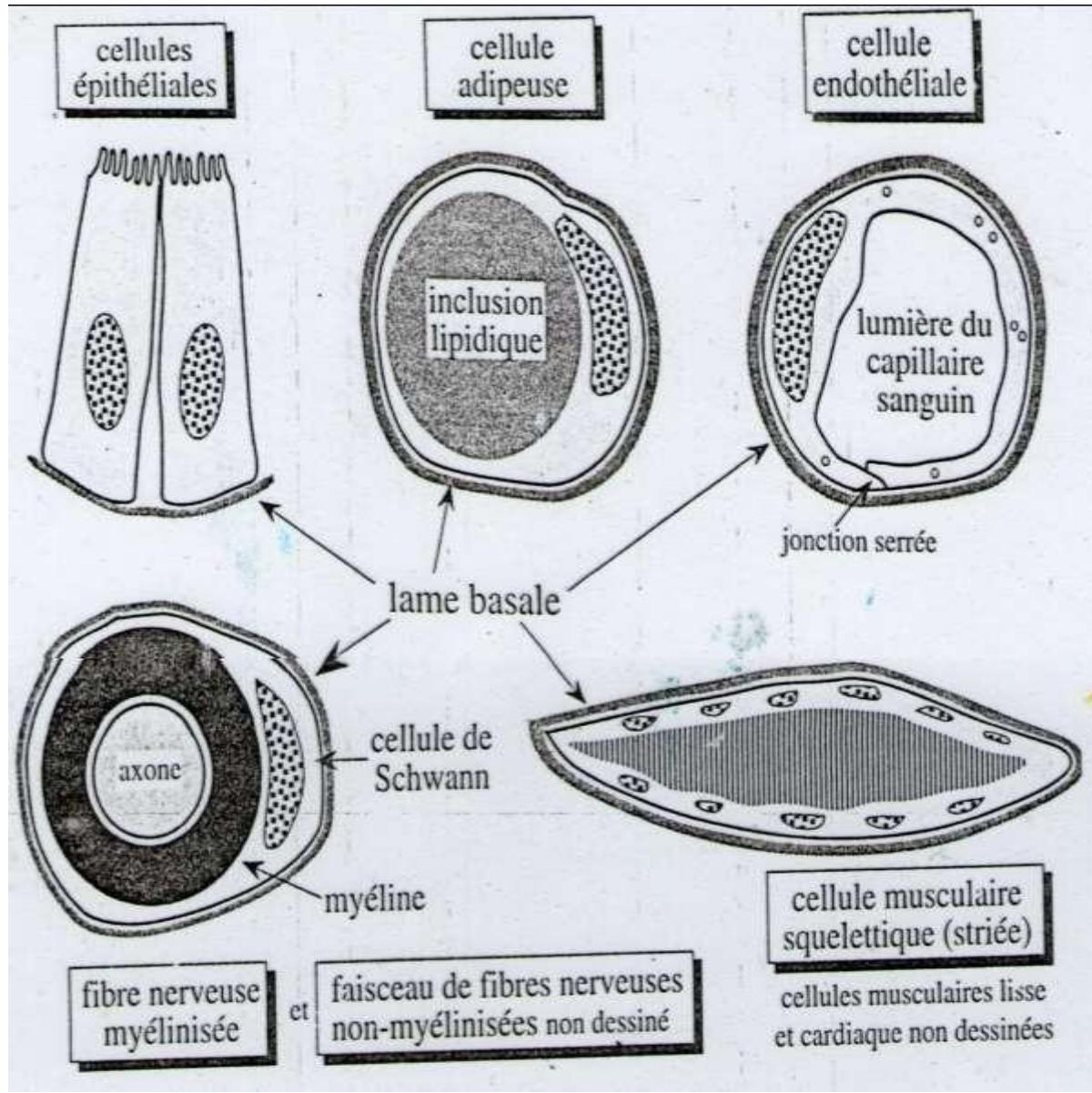
**LA LAME BASALE**

## CARACTERISTIQUES DE LA LAME BASALE

**DEFINITION : ENSEMBLE DE MOLÉCULES SÉCRÉTÉES PAR LES CELLULES D'UN TISSU DONNÉ OCCUPANT LES ESPACES INTERCELULAIRES OU FORMANT LAME BASALE A LA BASE DES ÉPITHEIUMS OU ENDOTHÉLIUMS.**

**COMPOSANTS MOLECULAIRES : VARIENT D'UN TISSU A UN AUTRE ;  
REPRÉSENTÉS PAR LES COLLAGENES, PROTEOGLYCANES, GLYCOPROTEINES,  
PROTEINES FIBREUSES (LAMININE, FIBRONECTINE) SECRÉTÉES PAR LE SE .**

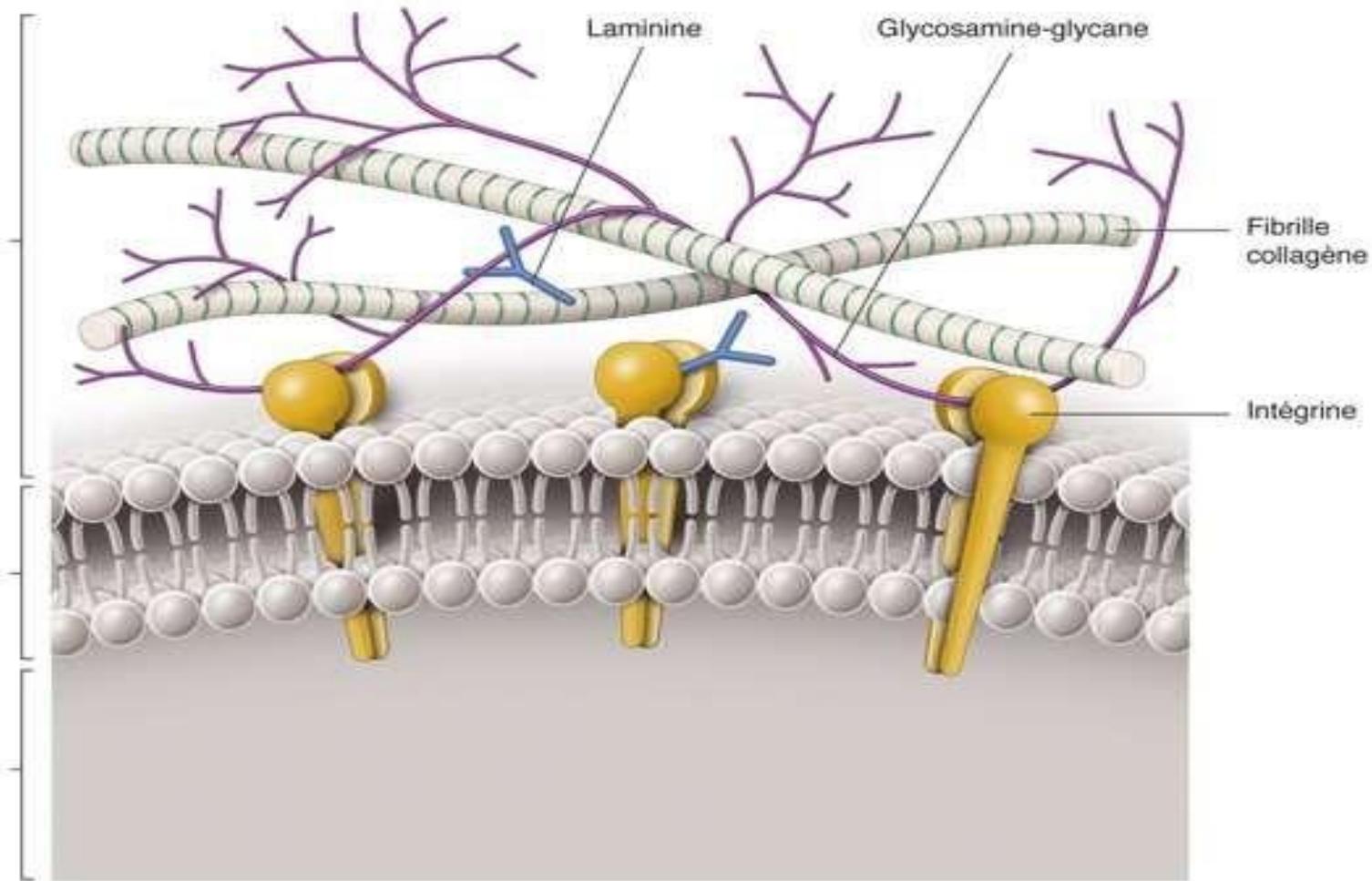
**PROPRIÉTÉS : LES COMPOSANTS MOLECULAIRES DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE (MEC) INTERAGISSENT ENTRE EUX ET AVEC LES INTEGRINES MEMBRANAIRES : LA MEC EST DONC HAUTEMENT ORGANISÉE.**



**La lame basale est présente :**

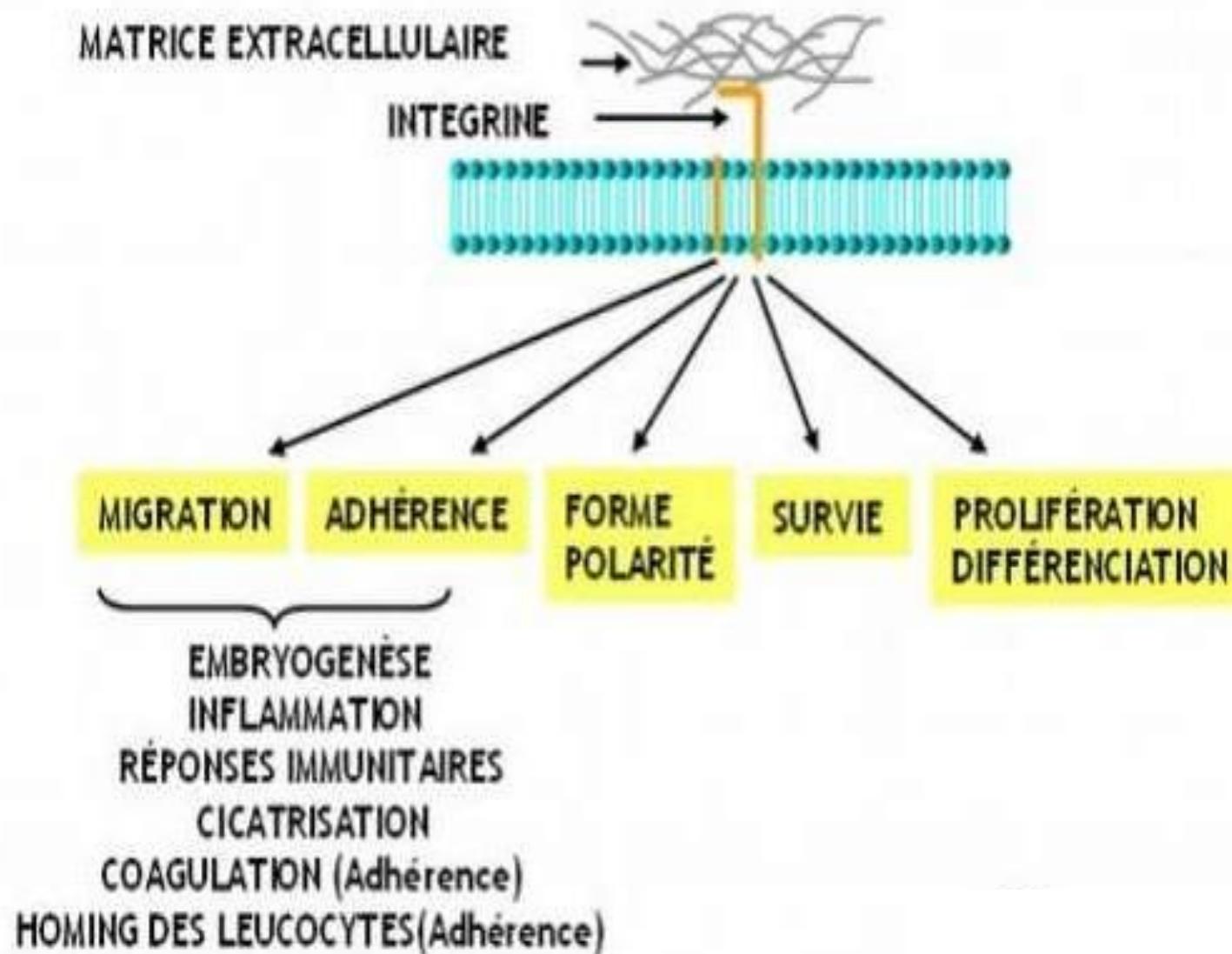
- .à la **base** des cellules polarisées épithéliales**
- . autour des cellules adipeuses, endothéliales, musculaires et nerveuses.**

**Distribution tissulaire de la lame basale**



**Interactions molécules de la matrice extracellulaire-Intégrines membranaires (*voir figure 3/23*)**

## ÉVÉNEMENTS CELLULAIRES CONTRÔLÉS PAR LES INTÉGRINES

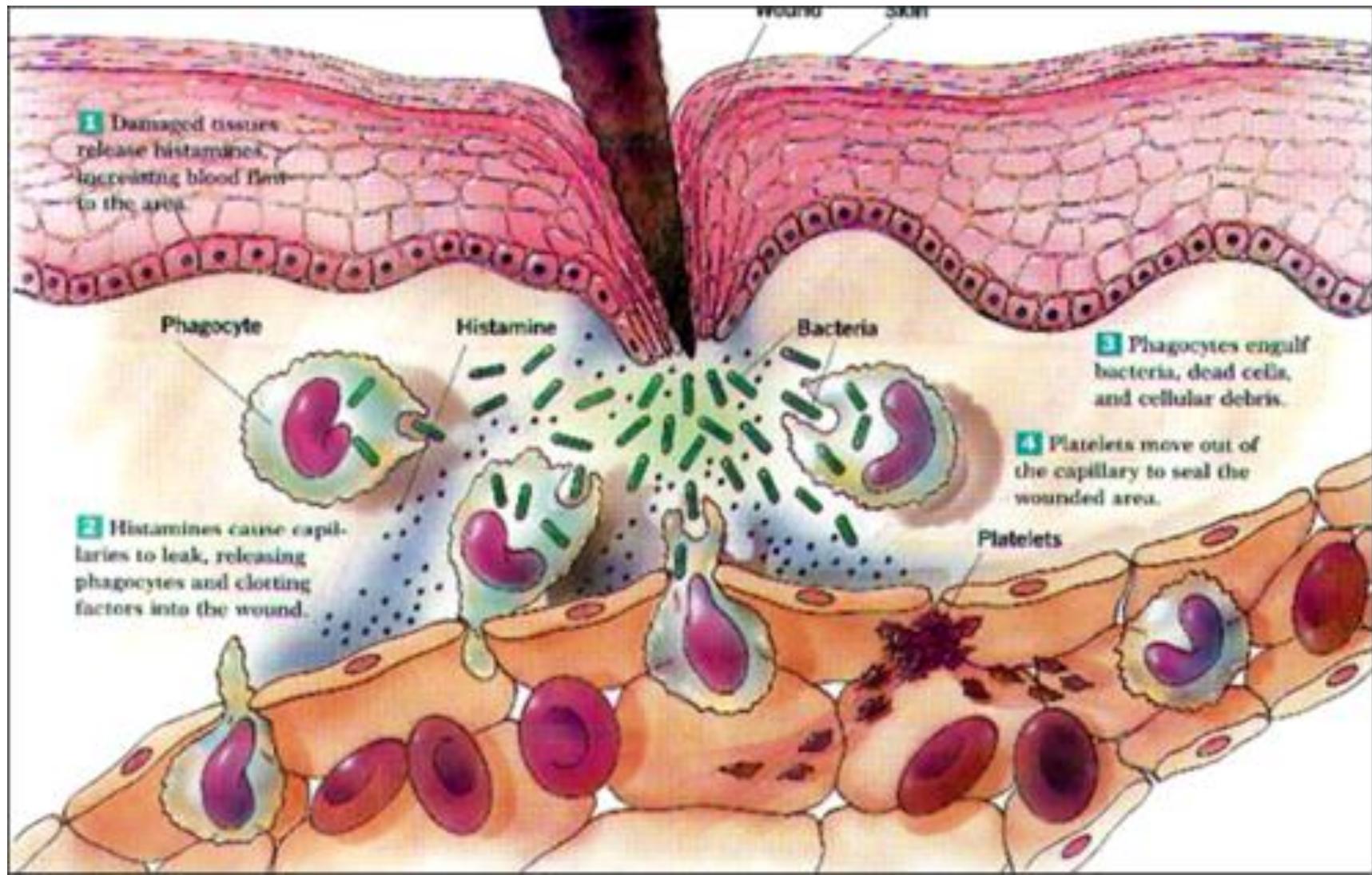


# **ROLES DES MOLECULES D'ADHESIVITE DANS LES PHENOMENES INFLAMMATOIRES**

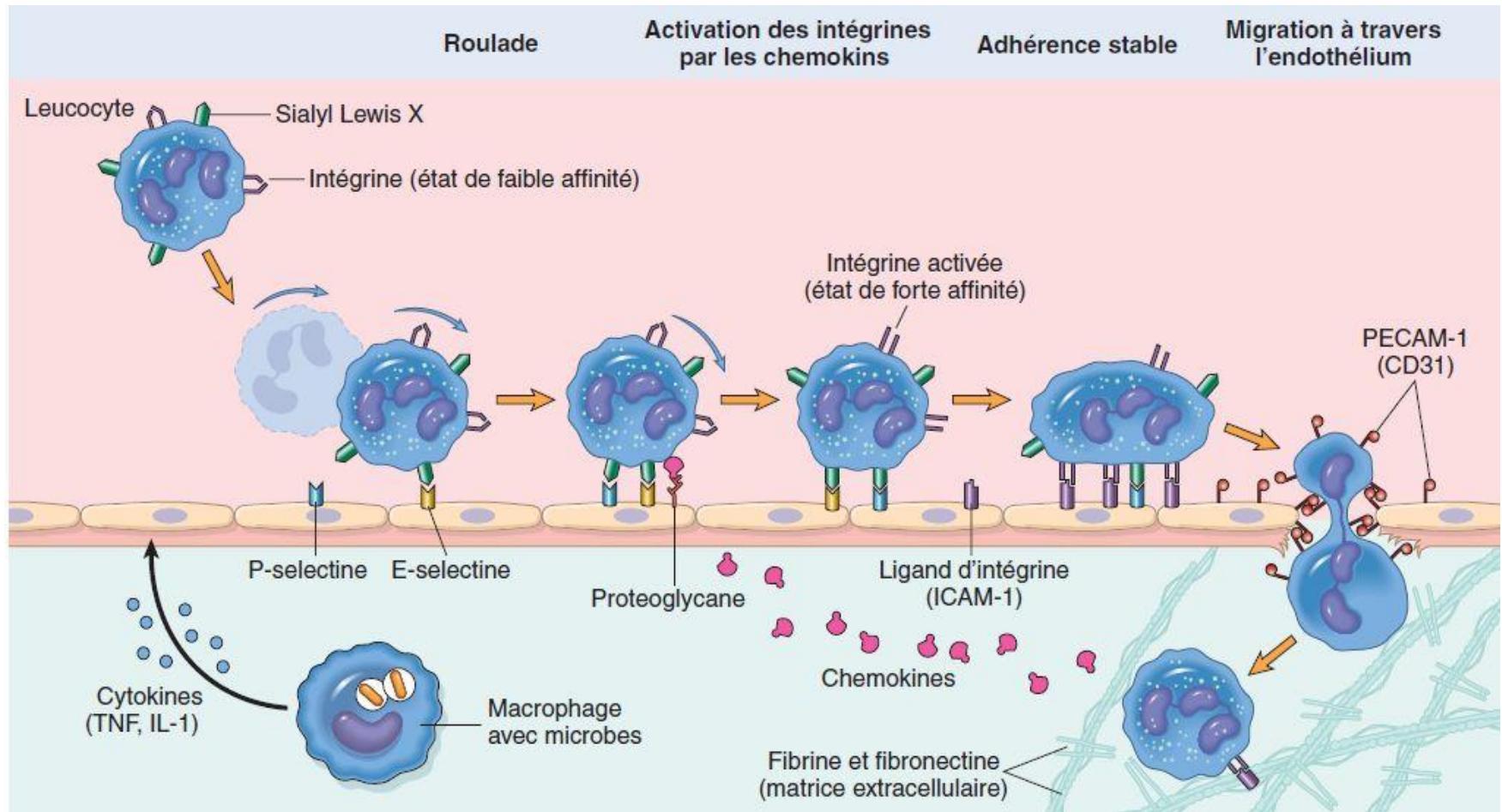
L'**inflammation** est un ensemble de réactions générées par l'organisme en réponse à une agression subie. Celle-ci peut être d'origine extérieure comme une blessure, une infection, un traumatisme, ou provenir de l'intérieur de l'organisme lui-même comme dans des pathologies auto-immunes (maladie coeliaque :intestin; dermatoses : peau; sclérose en plaques : maladie neurologique...)

## **Exemple de phénomène inflammatoire:**

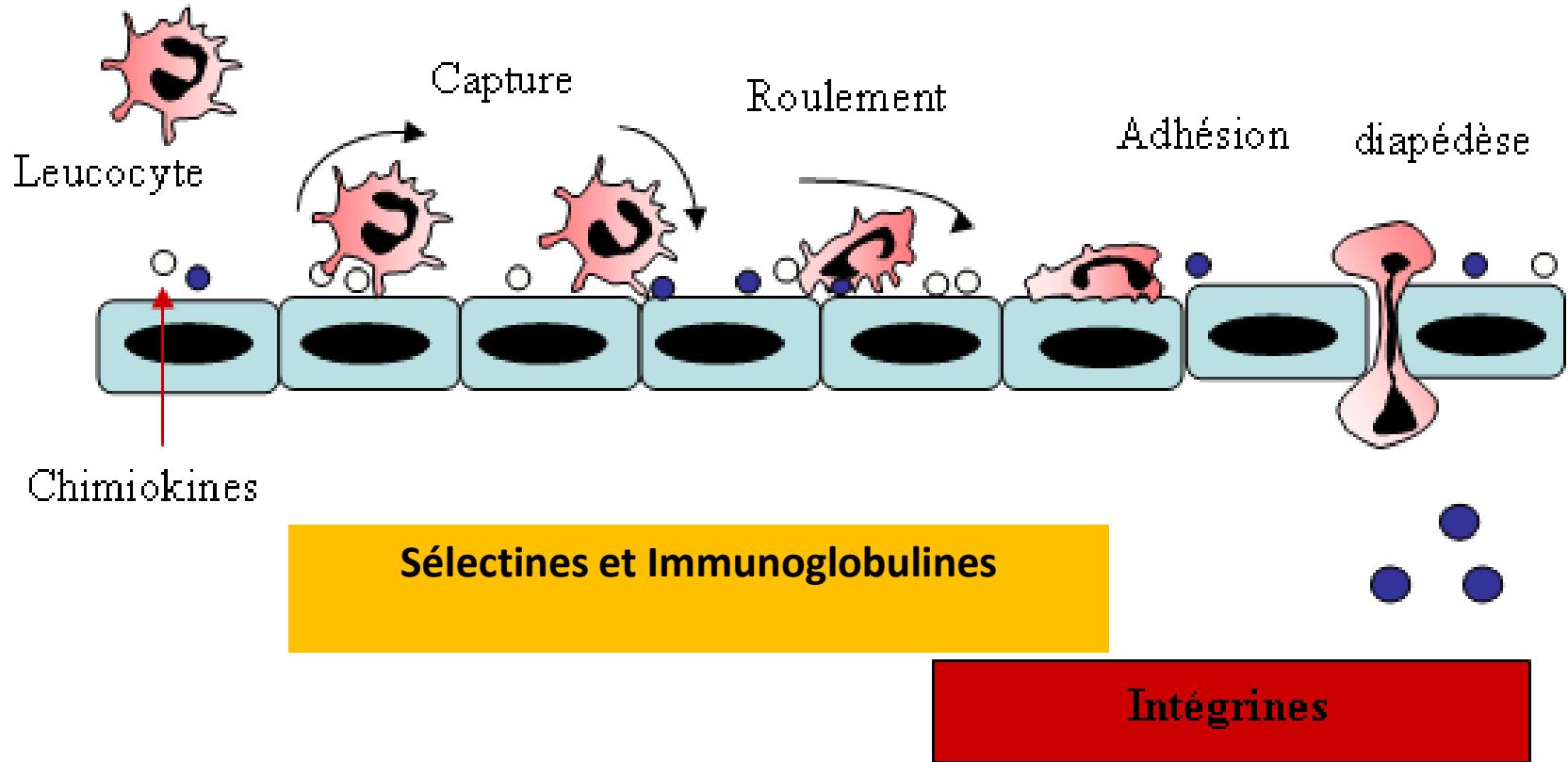
- . MIGRATION TRANSENDOTHELIALE (cas d'une infection bactérienne  
Ne pas retenir)**
- . CICATRISATION (cas d'une légère blessure)**



## PHENOMÈNE INFLAMMATOIRE : LA MIGRATION TRANSENDOTHELIALE (Ne pas retenir)



## PHENOMENE INFLAMMATOIRE : MIGRATION TRANSENDOTHELIALE (processus moléculaires) **(Ne pas retenir)**



**Intervention des molécules d'adhérence lors de la migration transendothéliale. (Ne pas retenir)**

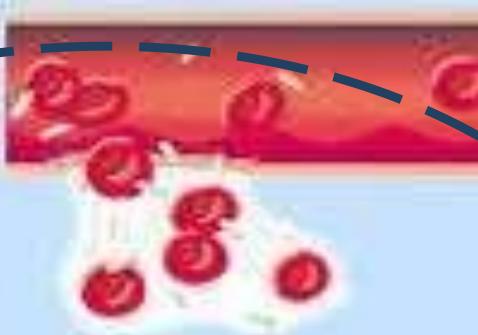
## **LA CICATRISATION**

### **(Cas d'une légère blessure)**

# PHENOMENE DE LA CICATRISATION

ETAPE 1

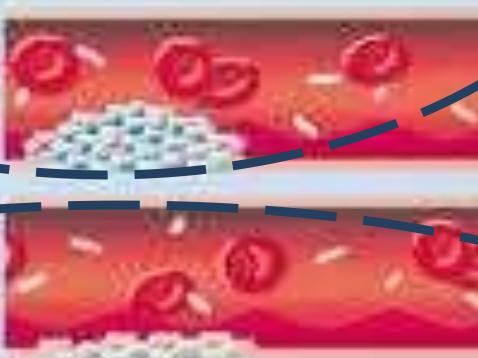
Blessure



Activation  
en cascade  
des protéines



Caillot  
sanguin



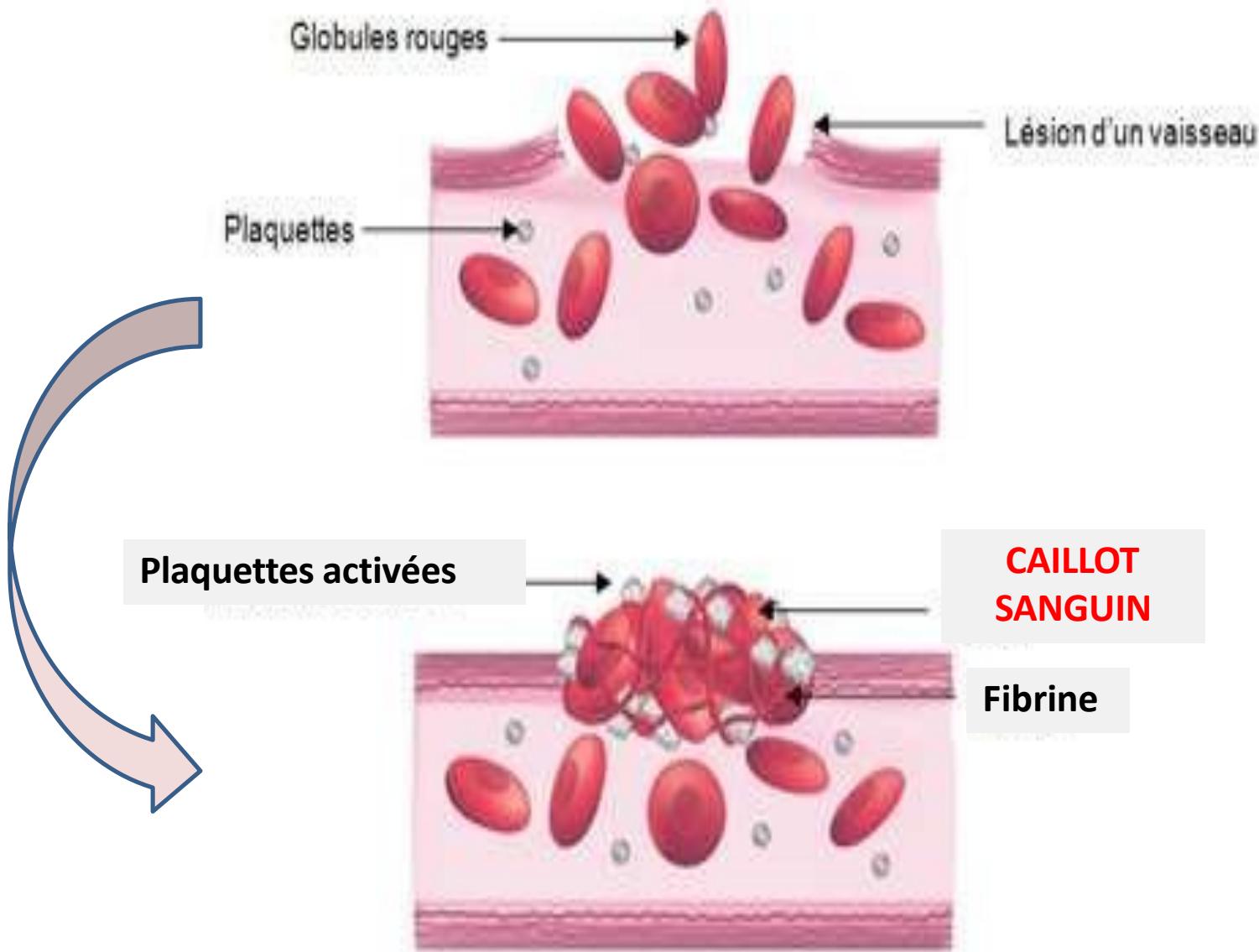
Disparition  
progressive  
de la plaie



**Le phénomène de la cicatrisation comporte 2 phases : formation du caillot sanguin et réparation tissulaire.**

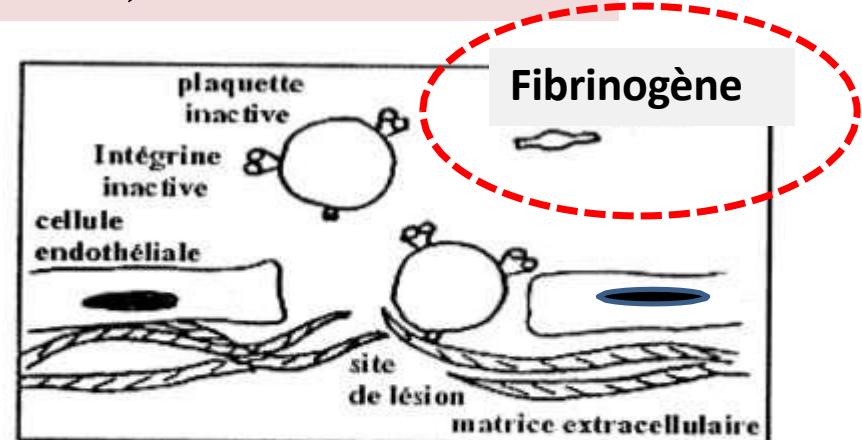
**Seule la 1<sup>re</sup> étape (début de la cicatrisation) sera étudiée.**

## PHENOMENE DE LA CICATRISATION : 1<sup>re</sup> ETAPE

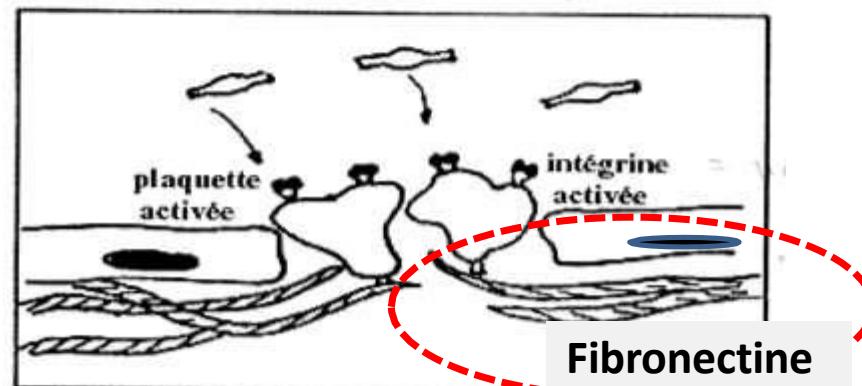


# PARTICIPATION DES INTEGRINES AU PROCESSUS DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE (*Figure 3/31*)

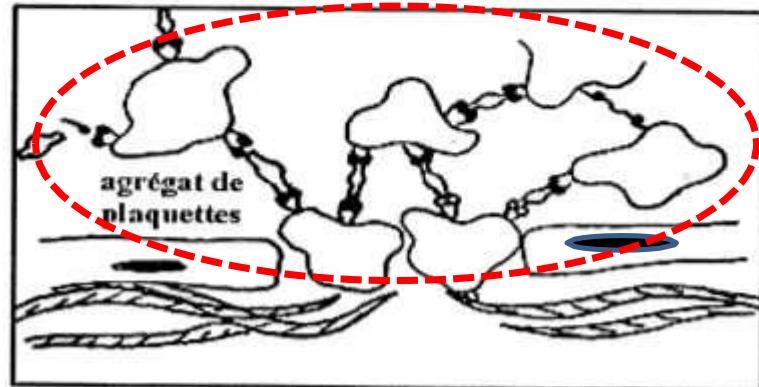
**1<sup>re</sup> étape: Activation d'un groupe d'intégrines membranaires plaquettaires sous l'action des chémokines.**



**2<sup>eme</sup> étape: Attraction des plaquettes au site de lésion : interaction Intégrines-fibronectine de la lame basale.**



**3<sup>eme</sup> étape: Agrégation des plaquettes et formation d'un caillot sanguin après interaction d'un second groupe d' Intégrines –Fibrinogène plasmatique (fibrine).**



# QUE SONT LES CYTOKINES?

Les cytokines correspondent à des glycoprotéines, comparables aux hormones, qui peuvent être membranaires, ou sécrétées suite à une stimulation. Elles sont une centaine et classées par classes suivant l'**homologie de structures**. Parmi elles on trouve le **TNF-α**, les **interleukines**, les **chimiokines** et les **interférons**. Chaque cytokine peut être synthétisée par plusieurs types de cellules et agir sur un grand nombre de cellules cibles sur lesquelles elle aura des actions variées.

Les cytokines ne peuvent agir que par l'intermédiaire de récepteurs qui doivent être présent sur les cellules.

Les chimiokines ou chémochines sont des petites molécules qui contrôlent le positionnement des cellules immunitaires. On les nomme également **molécules chimiotactiques** car elles agissent comme un chimioattractant pour guider la **migration des cellules immunitaires vers le foyer infectieux**. Ils sont assimilés à des facteurs d'inflammation.

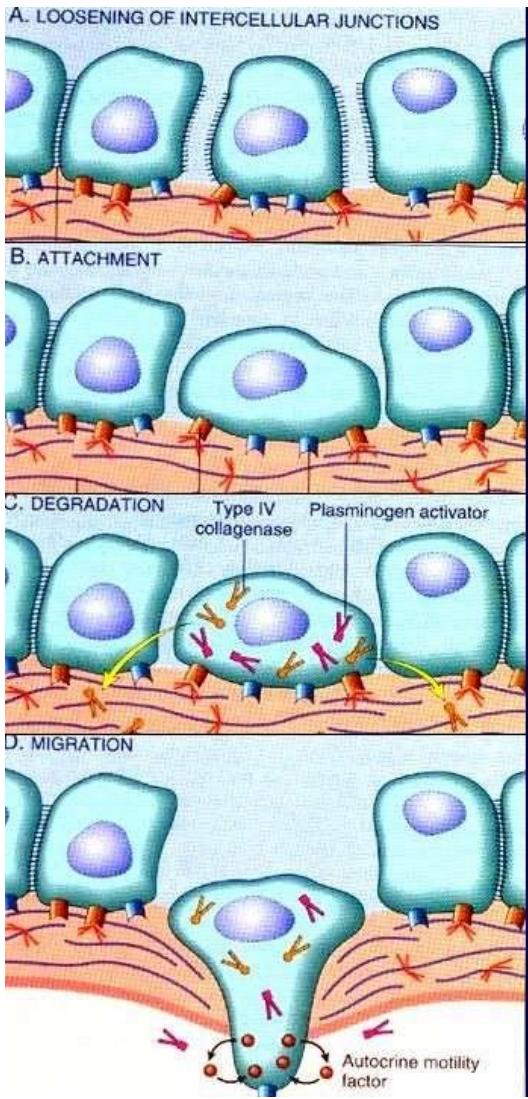
# CARACTERISTIQUES DES INTEGRINES

Super famille	Structure biochimique	Interaction Ca <sup>++</sup>	Localisations	Caractéristiques	Rôles
Intégrines	<ul style="list-style-type: none"> <li>.Glycoprotéines transmembranaires à 2 sous unités <math>\alpha</math> et <math>\beta</math></li> <li>.<math>\alpha</math> se lie au Ca<sup>++</sup> et au ligand</li> <li>. <math>\beta</math> se lie aux filaments intermédiaires du cytosquelette</li> </ul>	oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>.Hémidesmosomes (pole basal des épithéliums)</li> <li>. Membrane plasmique des plaquettes sanguines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>.Présentes en permanence</li> <li>. Liaisons hérérophiliques hétérotypiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>.Adhésion des cellules aux composants de la lame basale (rôle de récepteurs)</li> <li>.Contrôle de la division cellulaire = Inhibition de contact</li> <li>.Migration embryonnaire</li> <li>.Morphogénèse et embryogénèse</li> <li>.Cicatrisation (liaison aux facteurs solubles ; récepteur de fibrinogène)</li> </ul>

# **PATHOLOGIES LIEES AU DISFONCTIONNEMENT DES MOLECULES D'ADHERENCE MEMBRANAIRES**

# Cadhérines et pathologies humaines

Les **Cadhérines** et les **Intégrines** sont impliquées dans les évènements cancéreux (**phénomènes néoplasiques**). La plupart de **cellules cancéreuses** perdent tout ou une partie de leur Cadhérines / Intégrines; elles **échappent ainsi au phénomène d'inhibition de contact**. L'adhérence intercellulaire est diminuée ce qui facilite la mobilité des **cellules cancéreuses et augmente le risque de métastases** (dissémination des cellules cancéreuses par les voies sanguines, lymphatique.... ).

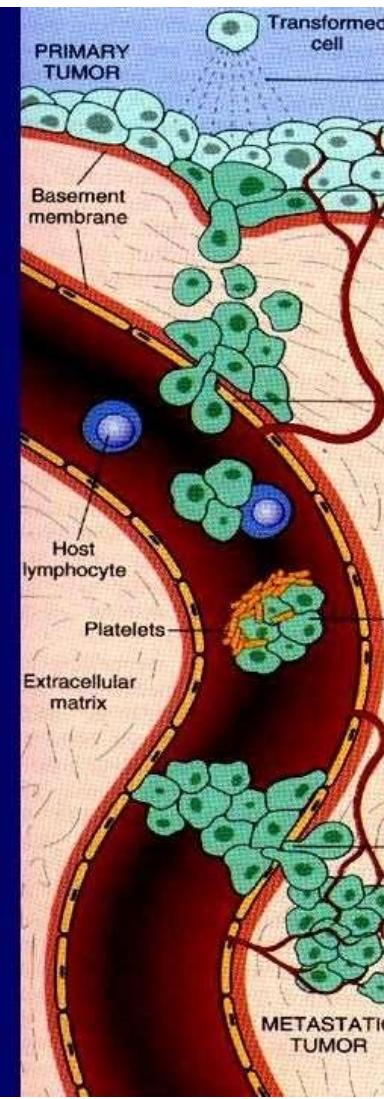


← *Détachement des cellules tumorales à partir de la cellule voisine*

← *Attachement (adhésion) des cellules tumorales à la substance intercellulaire*

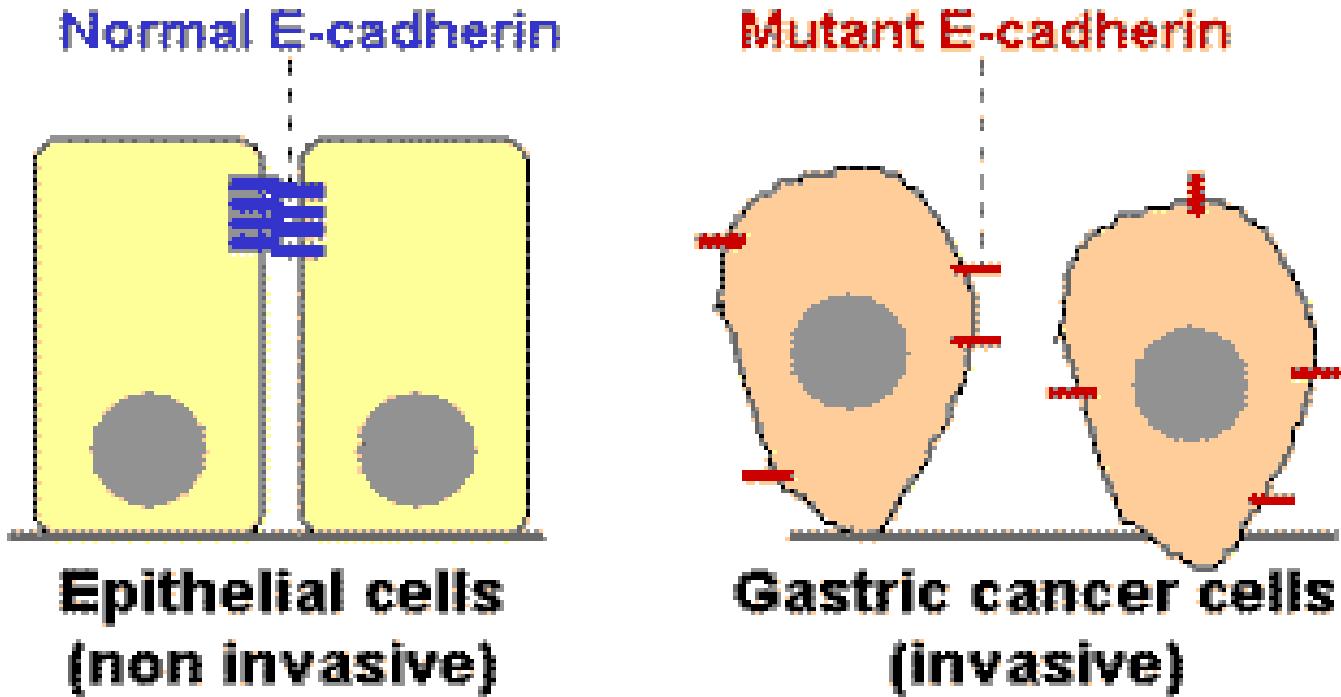
← *Dégredation de la substance intercellulaire*

← *Migration des cellules tumorales*



**L' ALTERATION DES CADHERINES ET/OU INTEGRINES PEUVENT INDUIRE UNE TUMORISATION CELLULAIRE BENIGNE OU MALIGNE.**

# PHENOMENES NEOPLASIQUES: Cas du cancer gastrique



**Cas normal:** **E Cadhérines et les intégrines** des cellules épithéliales interagissent entre elles **assurant l'intégrité du tissu** et **l'inhibition de contact** contrôlant la prolifération des cellules.

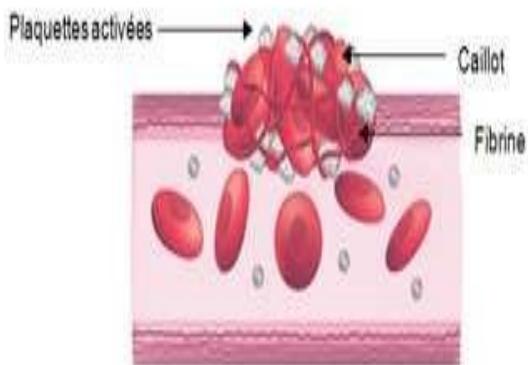
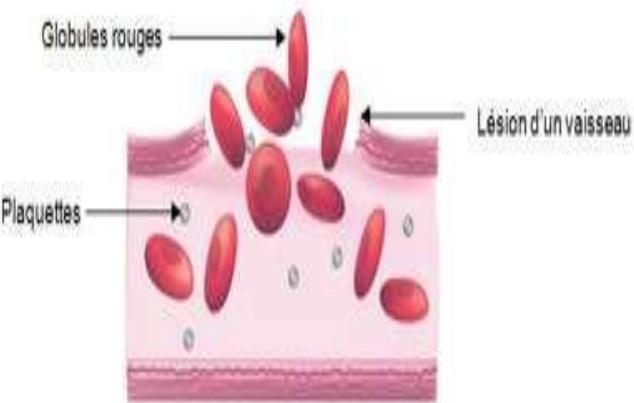
**Cas anormal:** Modifications qualitative / quantitative des **E Cadhérines et des intégrines** des cellules épithéliales n'interagissent plus entre elles **l'intégrité du tissu est altérée** les cellules échappent au contrôle de leur prolifération: et changent d'aspect morphologique : c'est la **transformation tumorale** .

# PATHOLOGIES LIÉES AUX CADHERINES ET INTEGRINES : Cas du **cancer de peau**

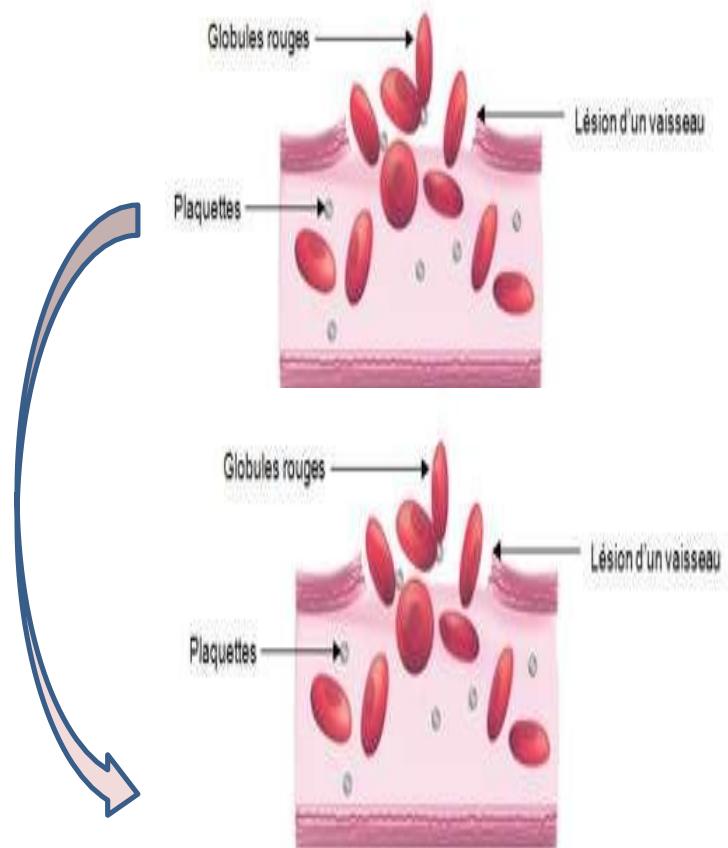


Décollement de l'épiderme (*maladie héréditaire auto immune*)  
L'épidermolyse bulleuse: *Pemphigus vulgaire*

# PATHOLOGIES LIÉES AUX INTEGRINES PLAQUETTAIRES : MALADIE DE GLANZMANN / THROMBASTENIE



**CAS NORMAL:** formation  
d'un caillot et fermeture de la  
lésion.



**CAS ANORMAL:** altération des Intégrines  
plaquettaires ne pouvant plus se lier au  
fibrinogène : le caillot ne se forme pas  
induisant un saignement continu.