

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 dysfonctionnements d'adhérence.

INTRODUCTION

RAPPEL

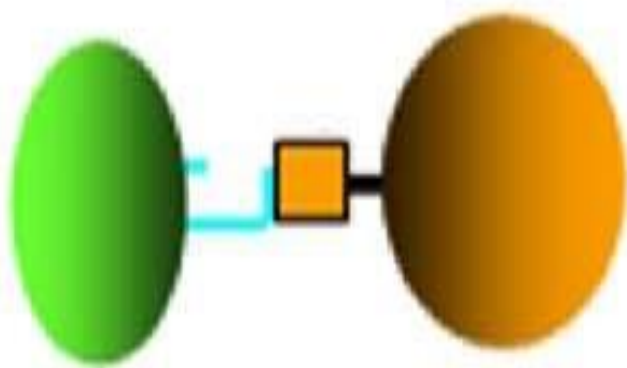
Dans le chapitre précédent (paragraphe différenciations membranaires latéro basales) nous avons retenu que les membranes plasmiques de nombreux tissus particulièrement tissus épithéliaux, présentent des zones de jonctions impliquées dans la **fonction de cohésion comme Za, Ma et hémidesmosomes**. Ces 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

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

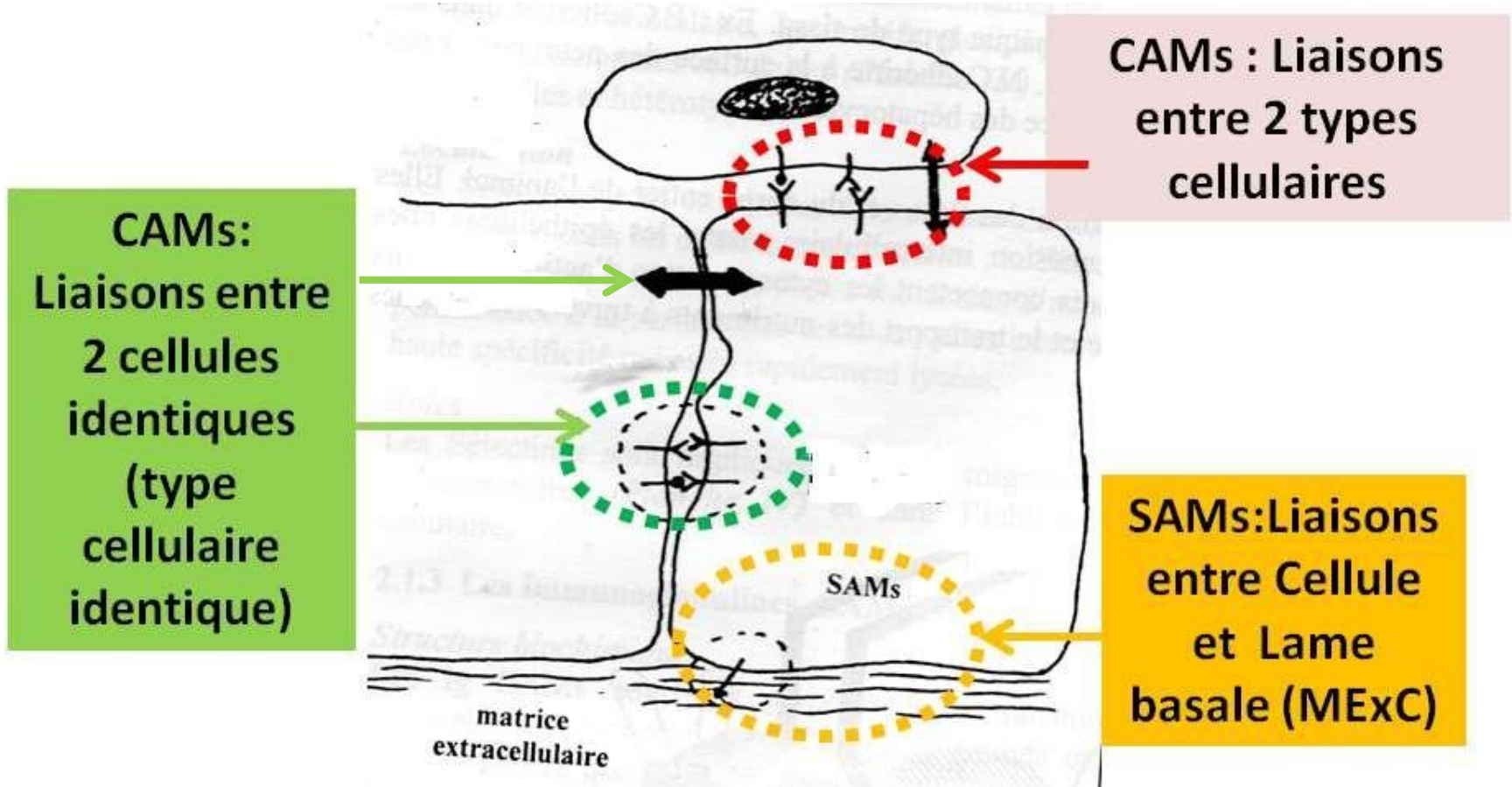


et

SAMs

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





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.

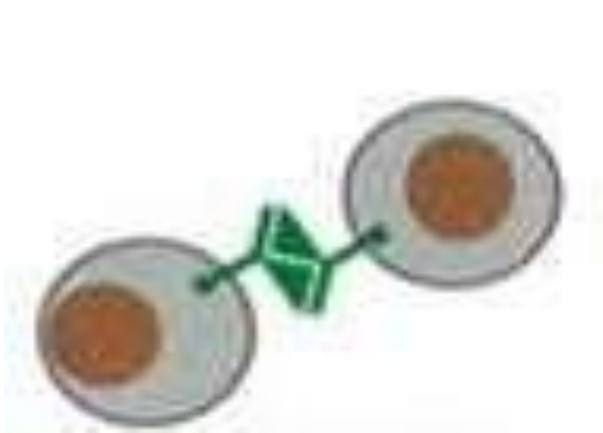
Liaison homophilique :
c'est une liaison intercellulaire avec les CAMs de même type.

Liaison hétérophilique :
c'est une liaison intercellulaire avec les molécules d'adhésivité 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**

CAMs ENTRE CELLULES IDENTIQUES

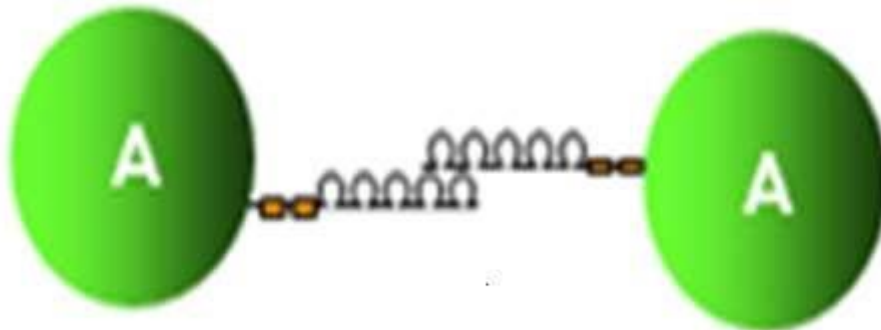


**LIAISON
HOMOTYPIQUE
HOMOPHILIQUE**

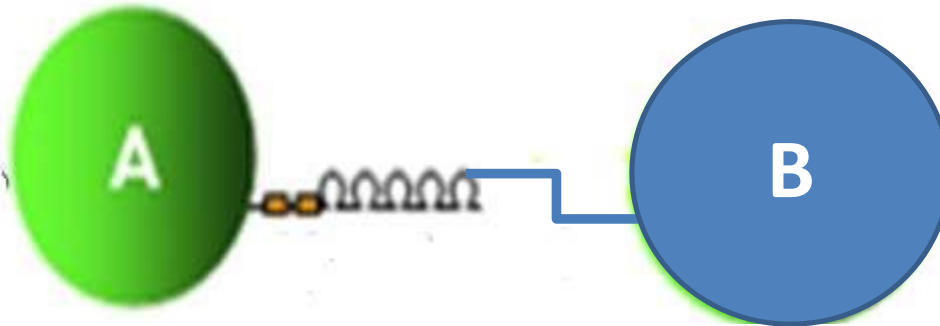


**LIAISON
HOMOTYPIQUE
HETEROPHILIQUE**

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

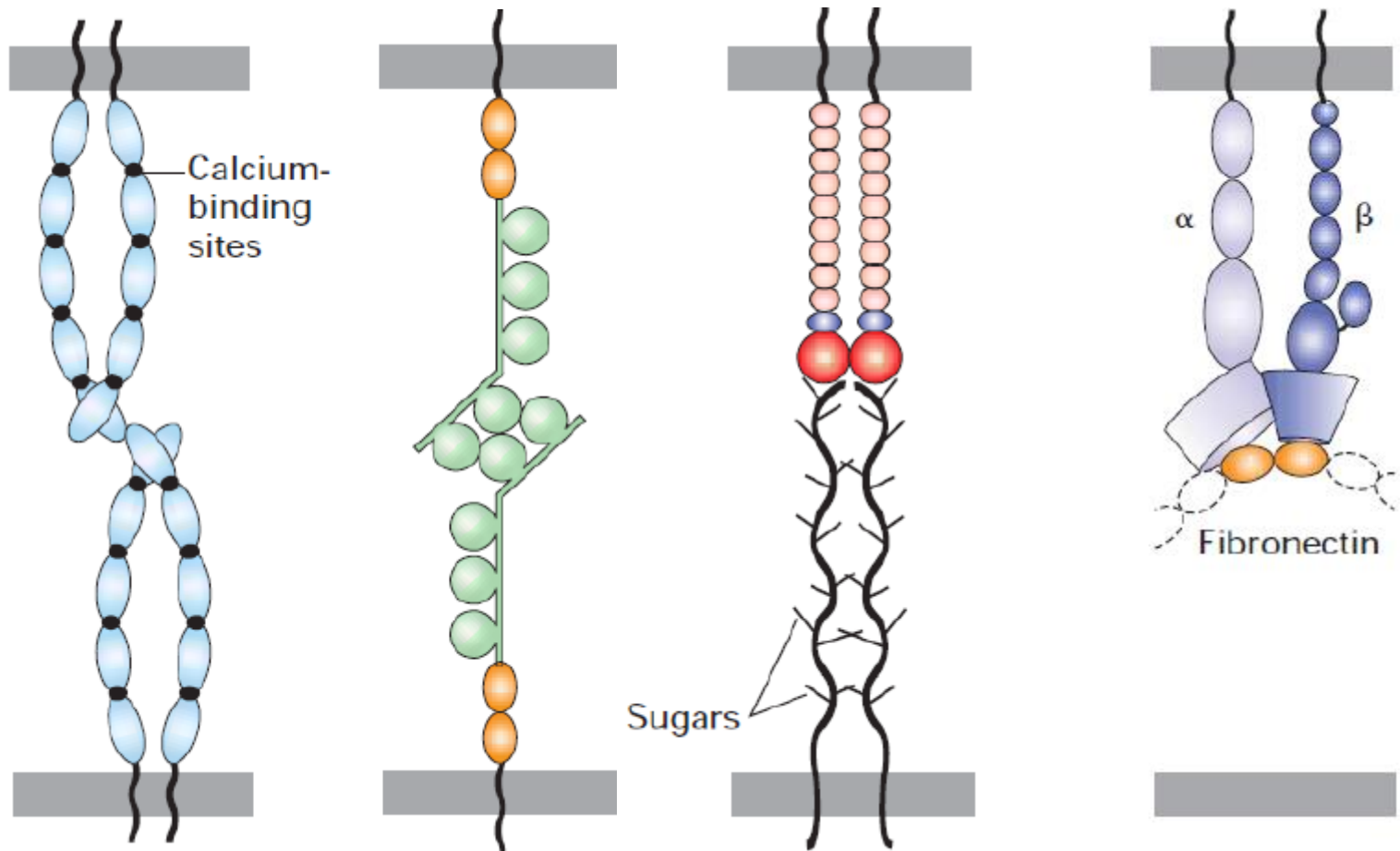
Sélectines

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

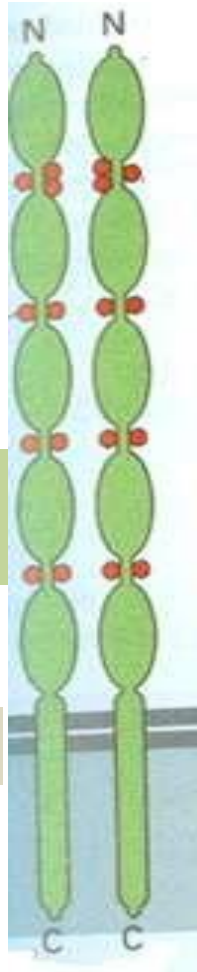
CAM s

Cadhérines

Ca⁺⁺

**Glycoprotéines
transmembranaires**

Membrane plasmique



**Domaine extracellulaire composé de 5
séquences répétitives Ca⁺⁺
dépendantes**

Domaine membranaire

**Domaine intracellulaire ou cytosolique
(composition homogène en acides aminés)**

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**.

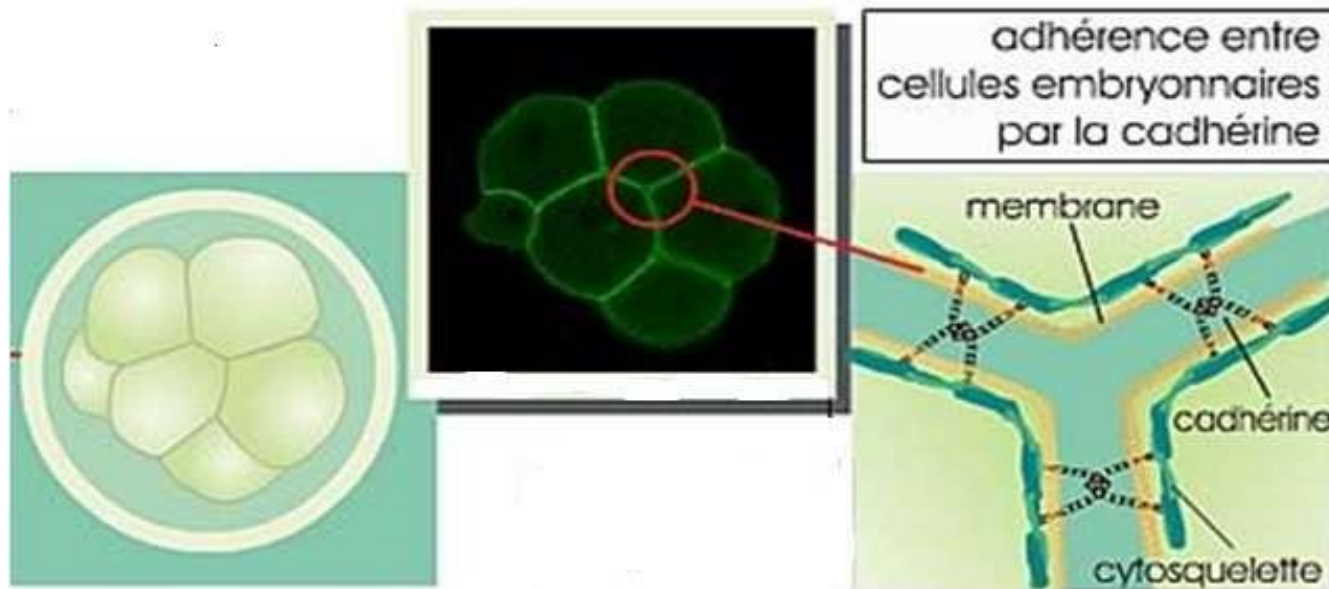
E Cadhérine Tissus **é**pithéliaux
Tissus embryonnaires

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

L Cadhérines Hépatocytes (**L**iver)

P Cadhérines **P**lacenta

TECHNIQUE D'ETUDE

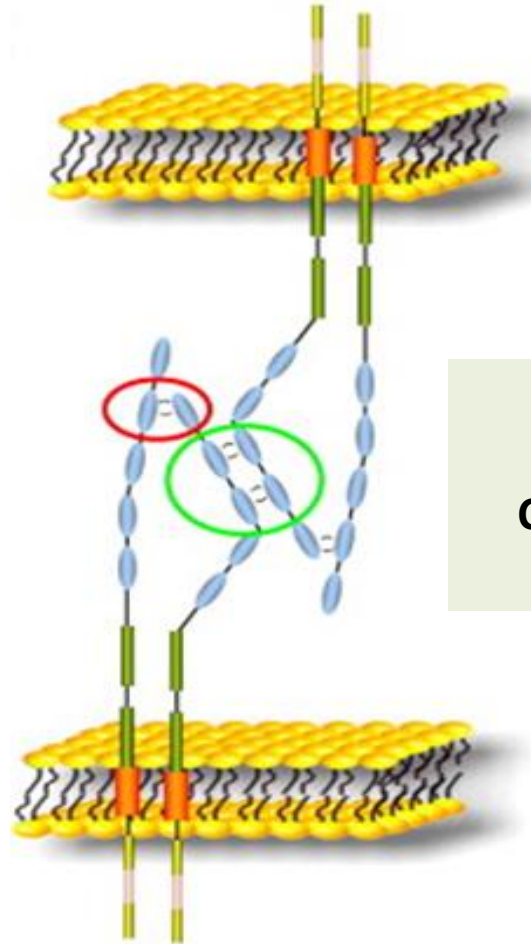


Localisation des Cadhérines par **immunofluorescence** dans un œuf fécondé en segmentation

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

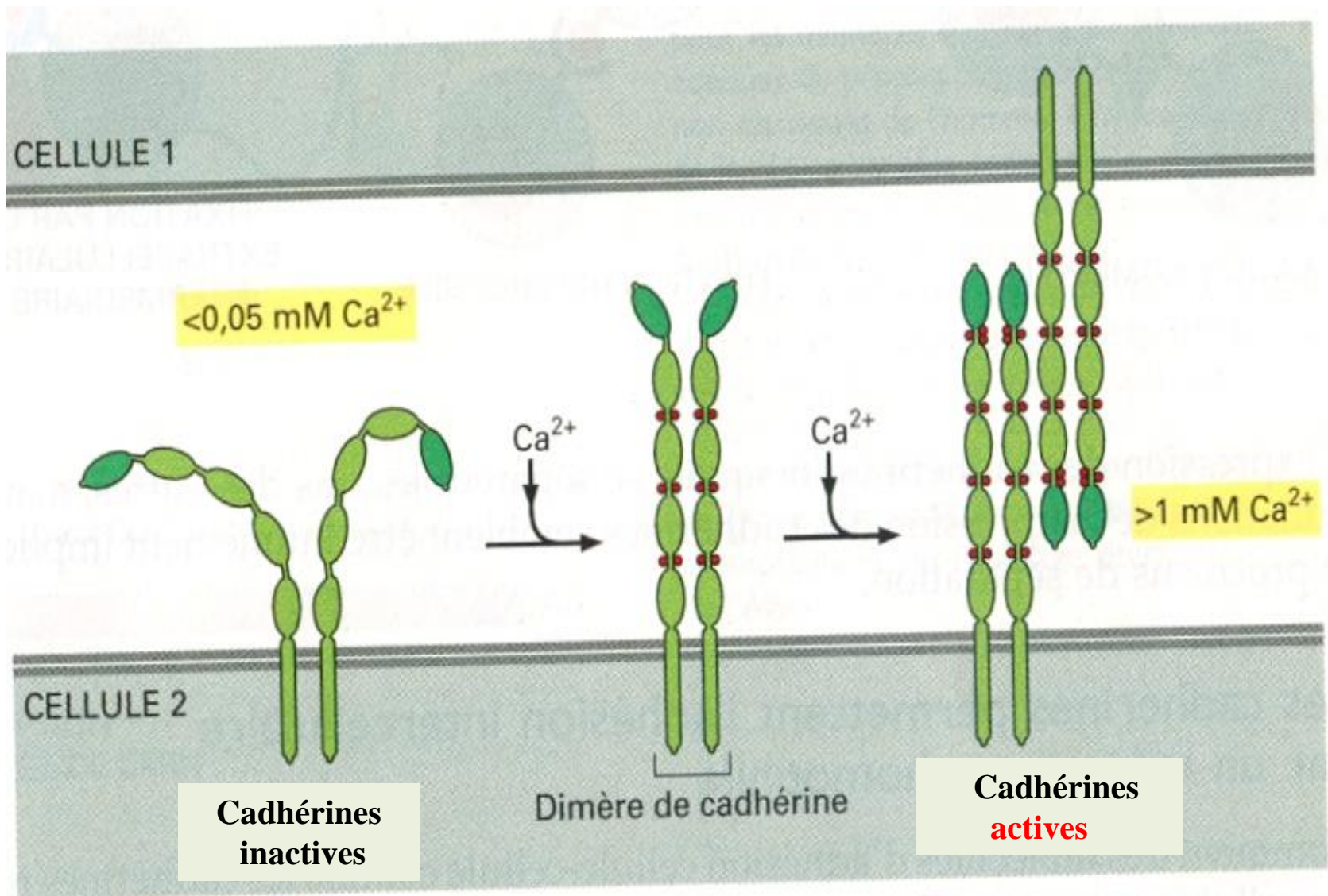
Membrane plasmique
de la **cellule 1**

Membrane plasmique
de la **cellule 2 voisine**



INTERACTIONS DE
DIMERES DE
CADHERINES POUR
CHAQUE CELLULE

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



Les Cadhérines sont **calcium dépendantes**.

RAPPEL : La Zonula adherens

CELLULE 1

CELLULE 2

Membranes plasmiques
latérales

Faisceau de Mf
d'actine

Faisceau de Mf
d'actine

Caténines

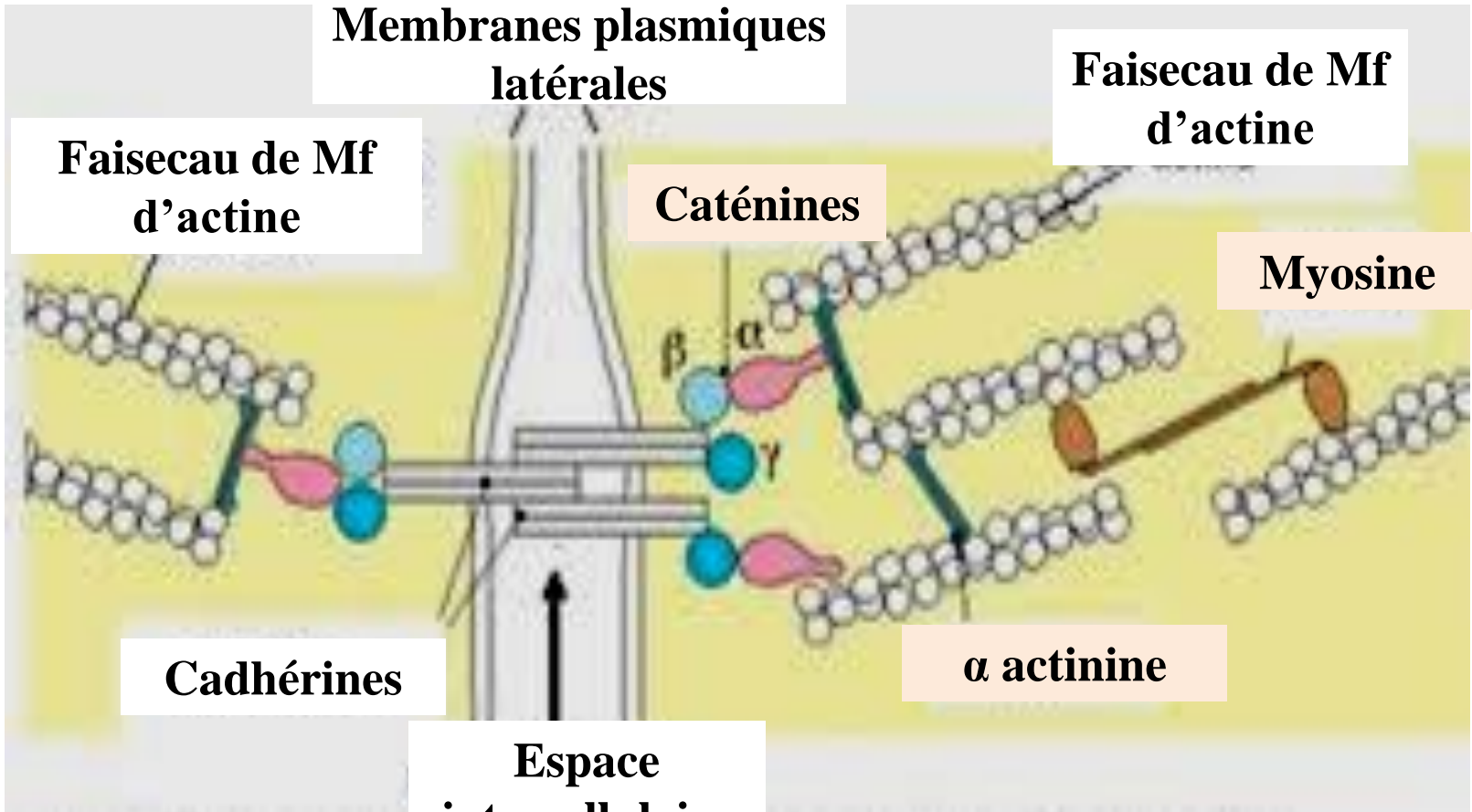
Myosine

Cadhérines

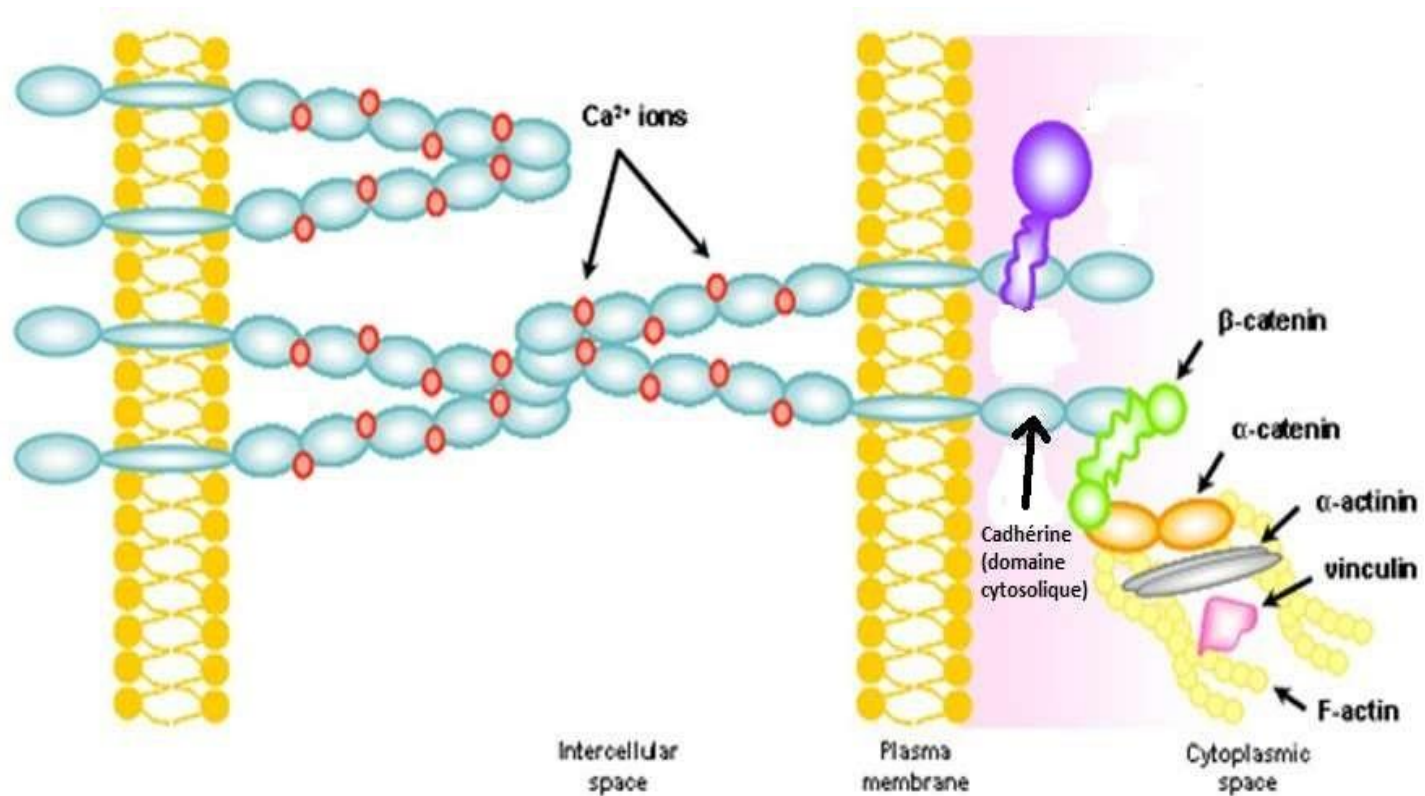
α actinine

Espace
intercellulaire

Figure 3/20: Zonula adherens.
Composants moléculaires

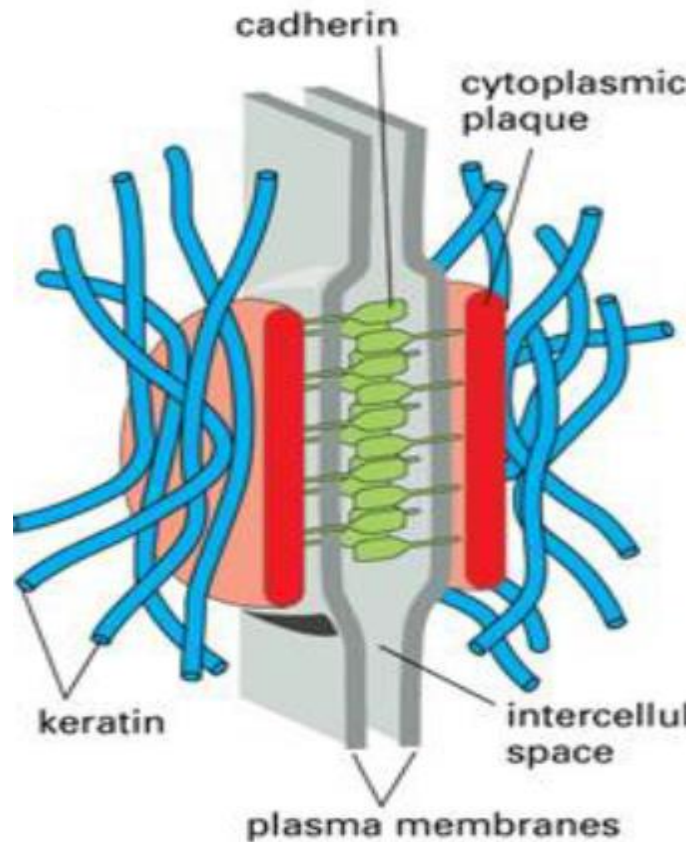


MODALITES D'INTERACTIONS DES CADHERINES : Cas de la **ZA**



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

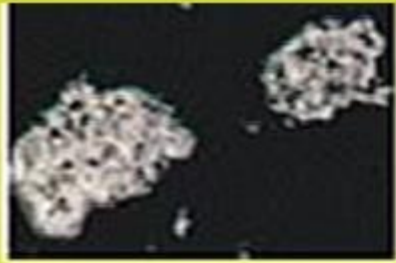
MODALITES D'INTERACTIONS DES CADHERINES : Cas de la **MA**



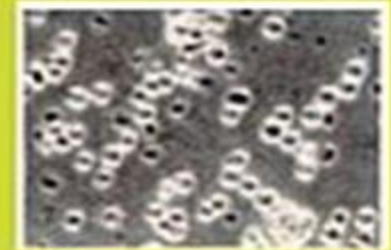
Interactions **Cadhérine-Cadhérine** et **Cadhérine- filaments intermédiaires** à l'aide de **proteines associées** (protéines des plaques)

EFFET DES ANTICORPS ANTICADHERINES = DISSOCIATION CELLULAIRE

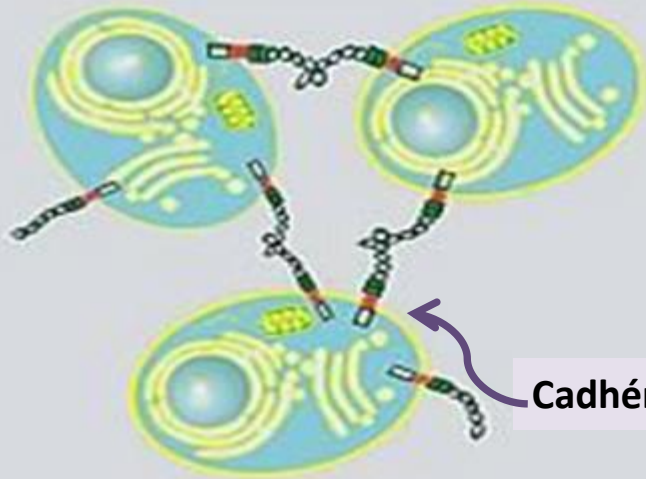
Image from Brackenbury et al., 1977, courtesy of G. M. Edelman.)



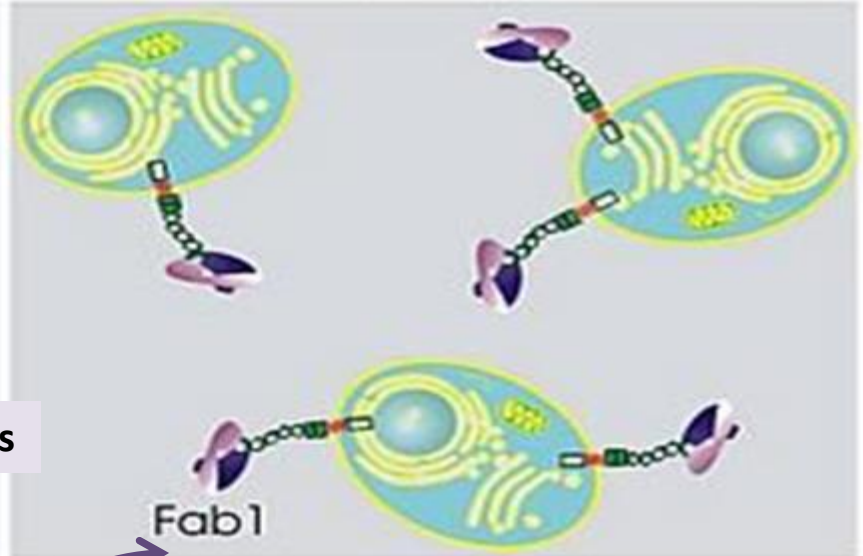
cellules associées



association inhibée par les anticorps



Cadhérines



Fab1

Ac anticadhérines

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)



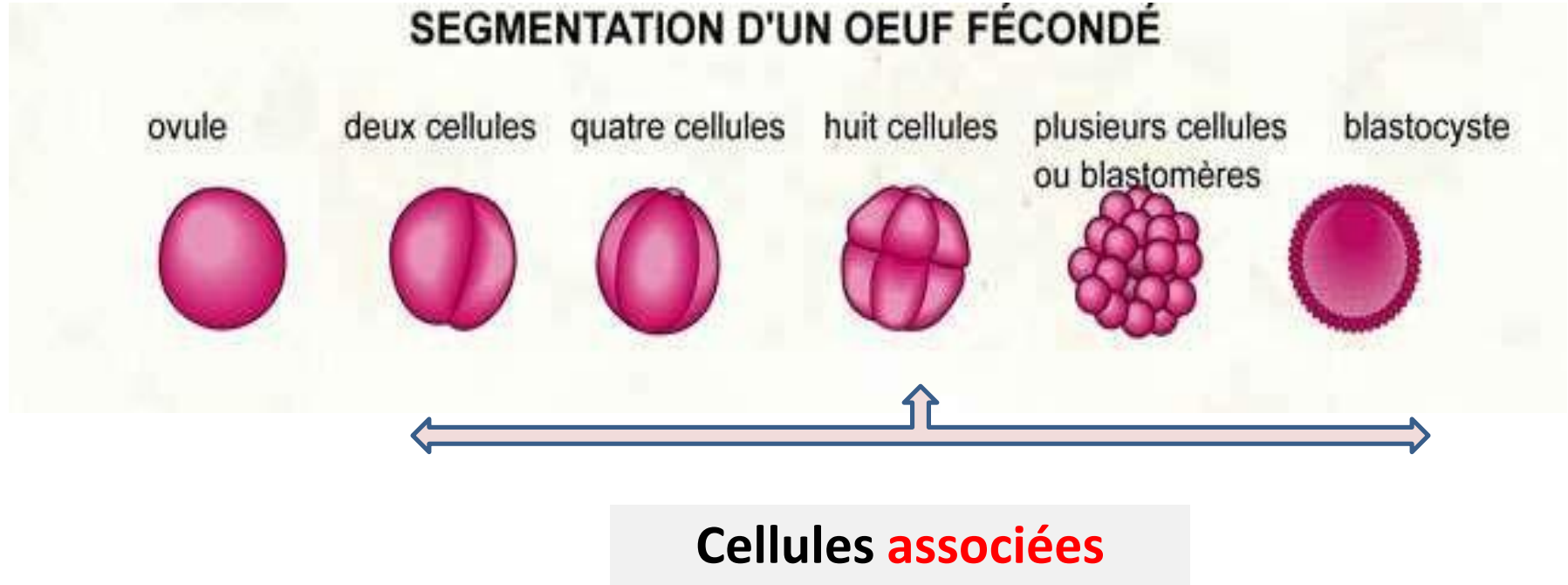
**Régulation de la croissance cellulaire:
Inhibition de contact**

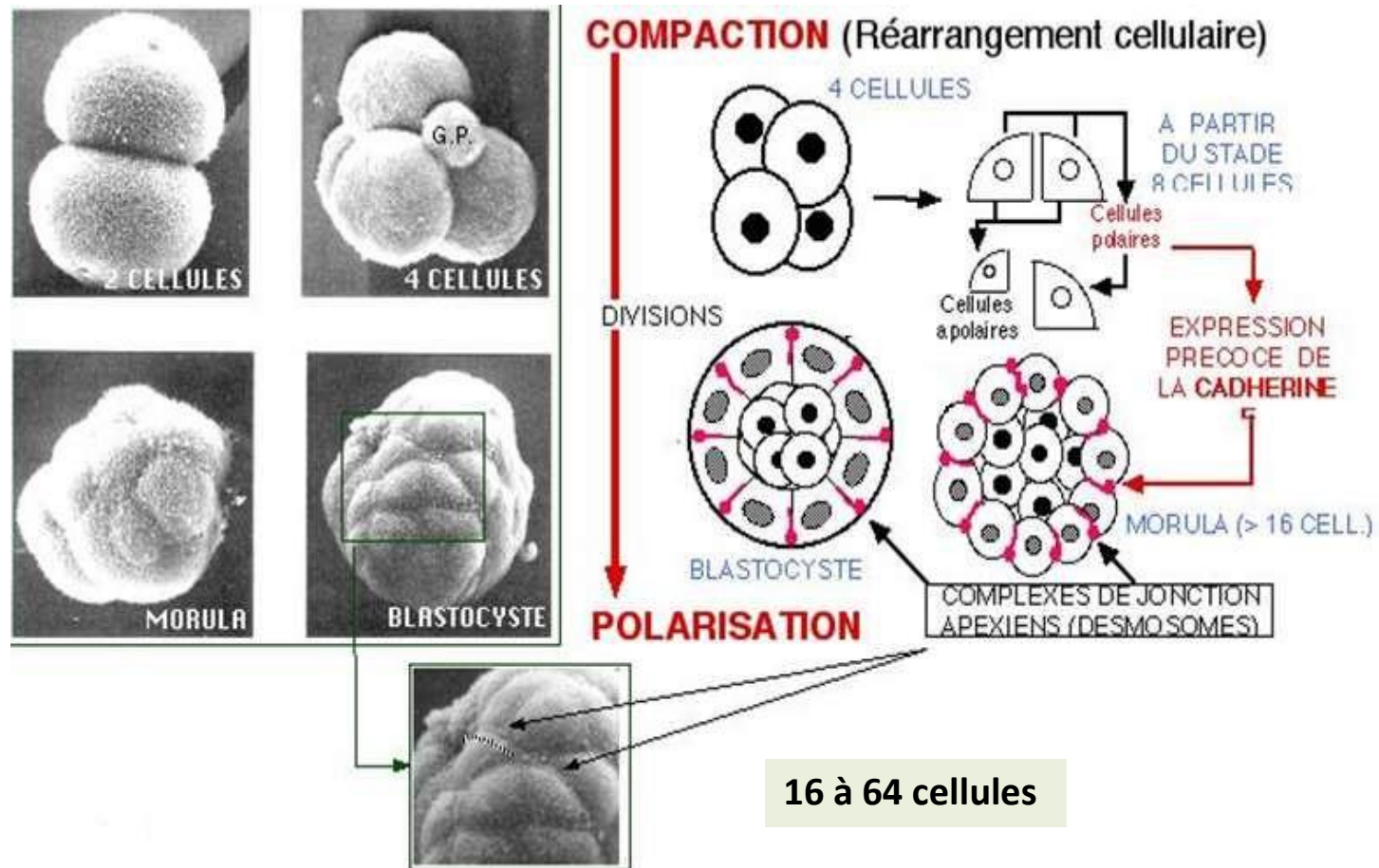


Phénomènes inflammatoires : migration transendothéliale (pas à l'étude)

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) .





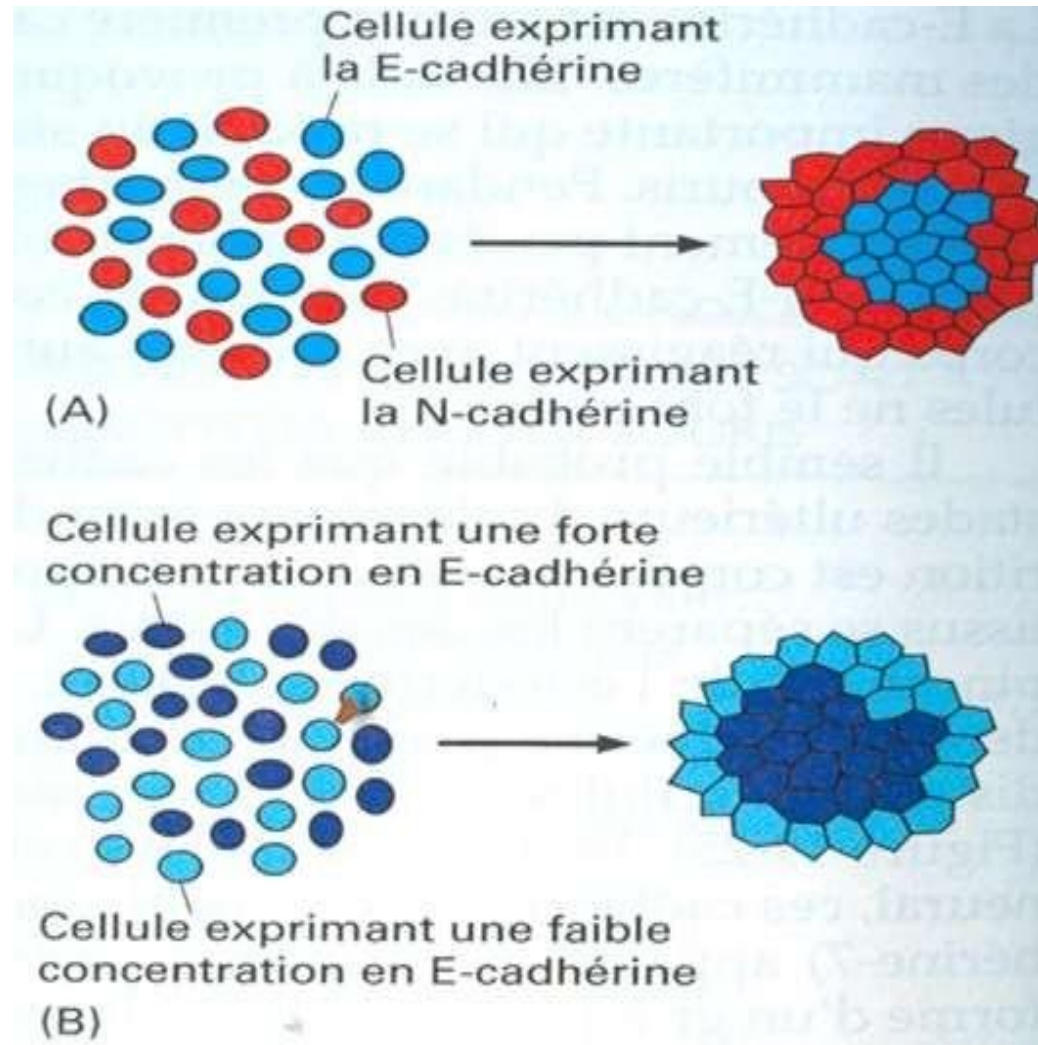
Expression précoce des Cadhérines (après le stade de 4 cellules de segmentation de l'œuf fécondé).

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**.

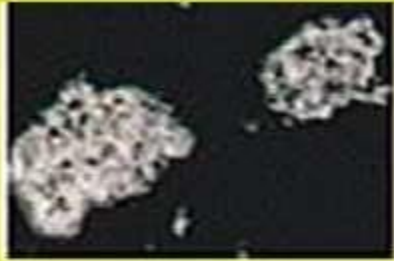
En (B) les cellules qui expriment de fortes concentrations en **E Cadhérine** se séparent des cellules qui expriment de faibles concentrations en **E Cadhérine**.



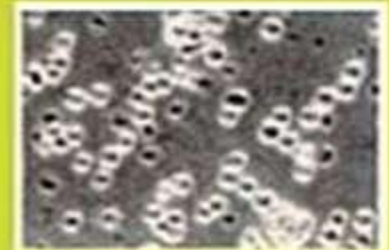
Lors de la **différenciation** et la mise en place des tissus les cellules se répartissent selon le type et la concentration des **variétés des Cadhérines** qu'elles expriment.

EFFET DES ANTICORPS ANTICADHERINES

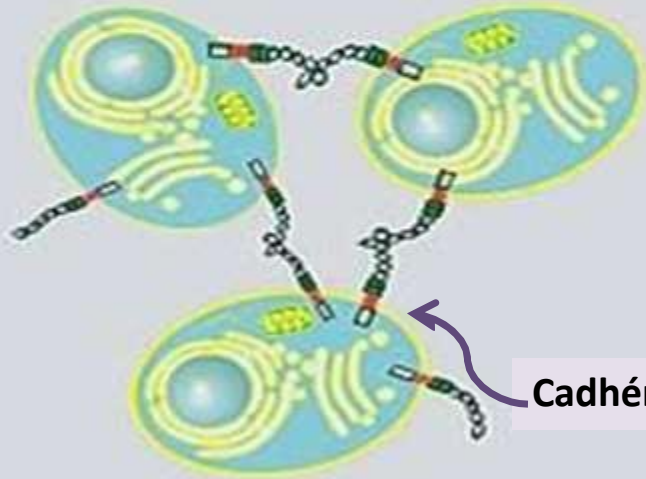
Image from Brackenbury et al., 1977, courtesy of G. M. Edelman.)



cellules associées

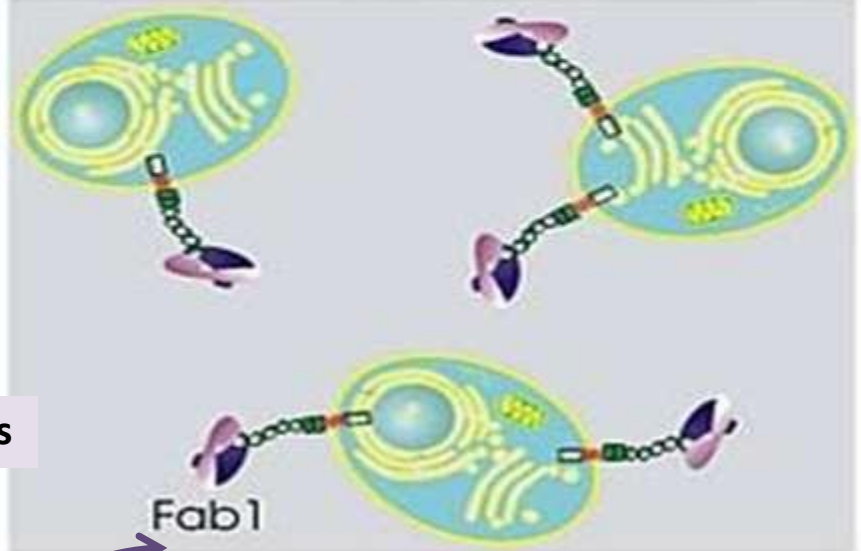


association inhibée
par les anticorps



Cadhérines

Liaisons intercellulaires :
présence de Cadhérines



Fab1

Ac anticadhérines

Liaisons intercellulaires interrompues :
Cadhérines bloquées par Ac spécifiques

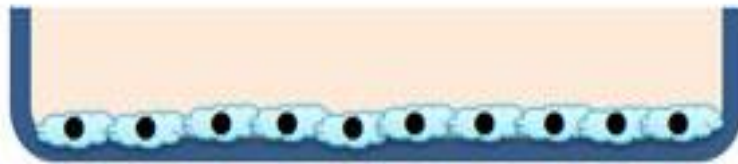
PHENOMENE D'INHIBITION DE CONTACT

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



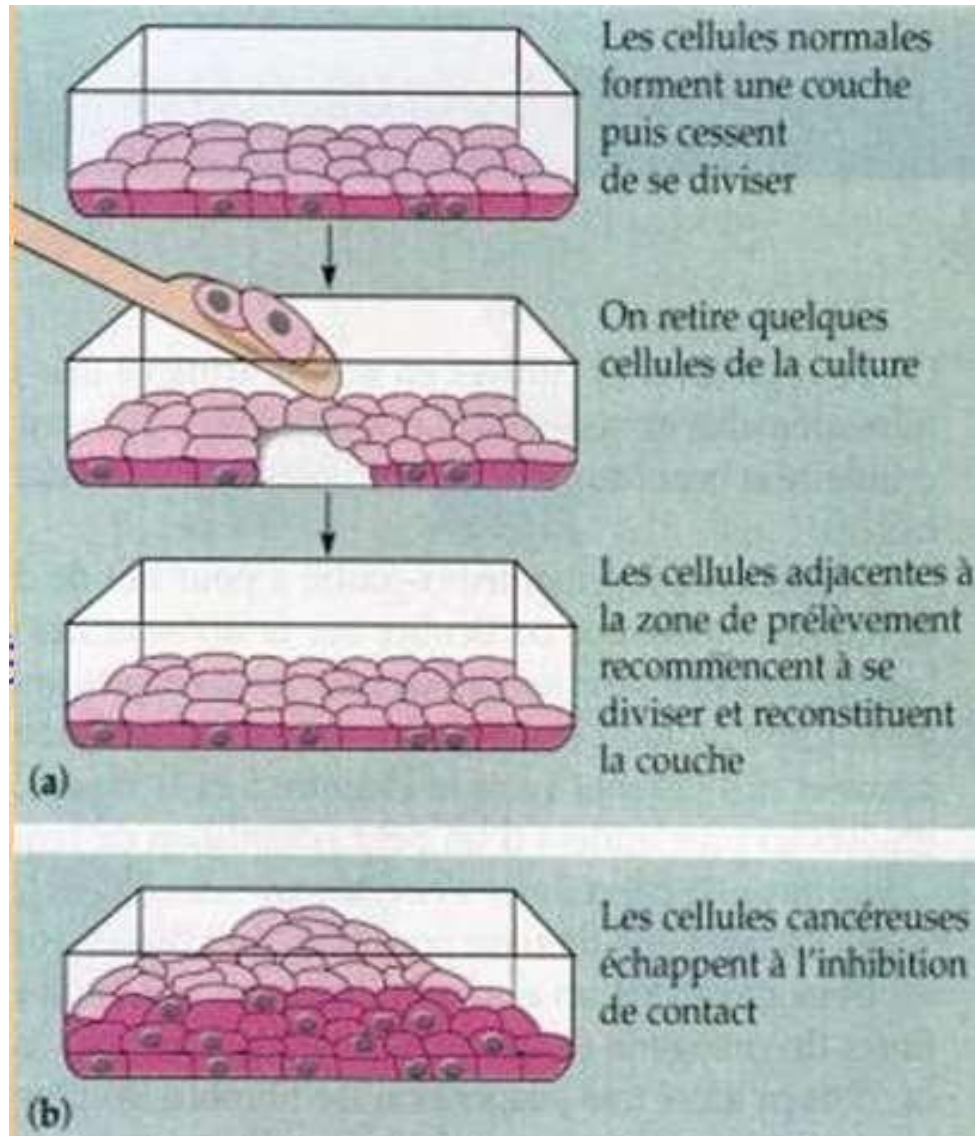
Normal Cells
Contact Inhibition



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

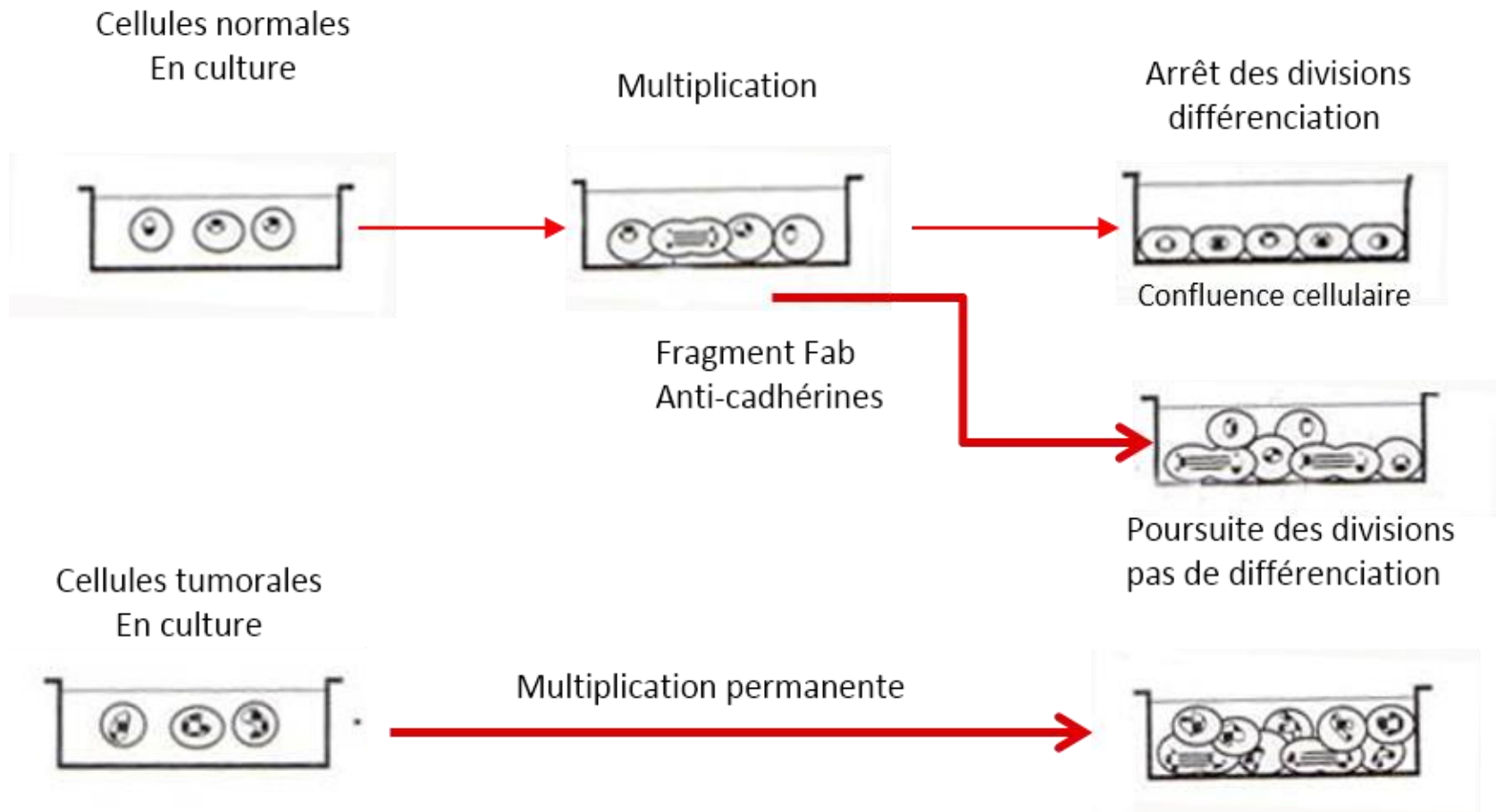


Figure 3/26 : Illustration du phénomène d'inhibition de contact dans une culture cellulaire

CARACTERISTIQUES DES CADHERINES

Super famille	Structure biochimique	Interaction Ca^{++}	Types et localisation (s)	Caractéristiques	Rôles (s)
Cadhérines	<p>.Glycoprotéines transmembranaires à domaine extracellulaire liant le Ca^{++}</p> <p>.Partie centrale rattachée à la membrane plasmique</p> <p>.Domaine intracellulaire (cytosolique) lié au cytosquelette</p>	oui	<p>E Cadhérines : Tissus épithéliaux (za et ma) et cellules embryonnaires</p> <p>N Cadhérines : neurones et cellules cardiaques et cellules embryonnaires</p> <p>L Cadhérines</p> <p>P Cadhérines</p>	<p>.Présentes en permanence</p> <p>. Liaisons homophiliques homotypiques</p>	<p>.Constructions de tissus</p> <p>.Liens transmembranaires connectant le cytosquelette d'actine (à l'aide des protéines associées intermédiaires)</p> <p>.Régulation de la croissance cellulaire = Inhibition de contact</p>

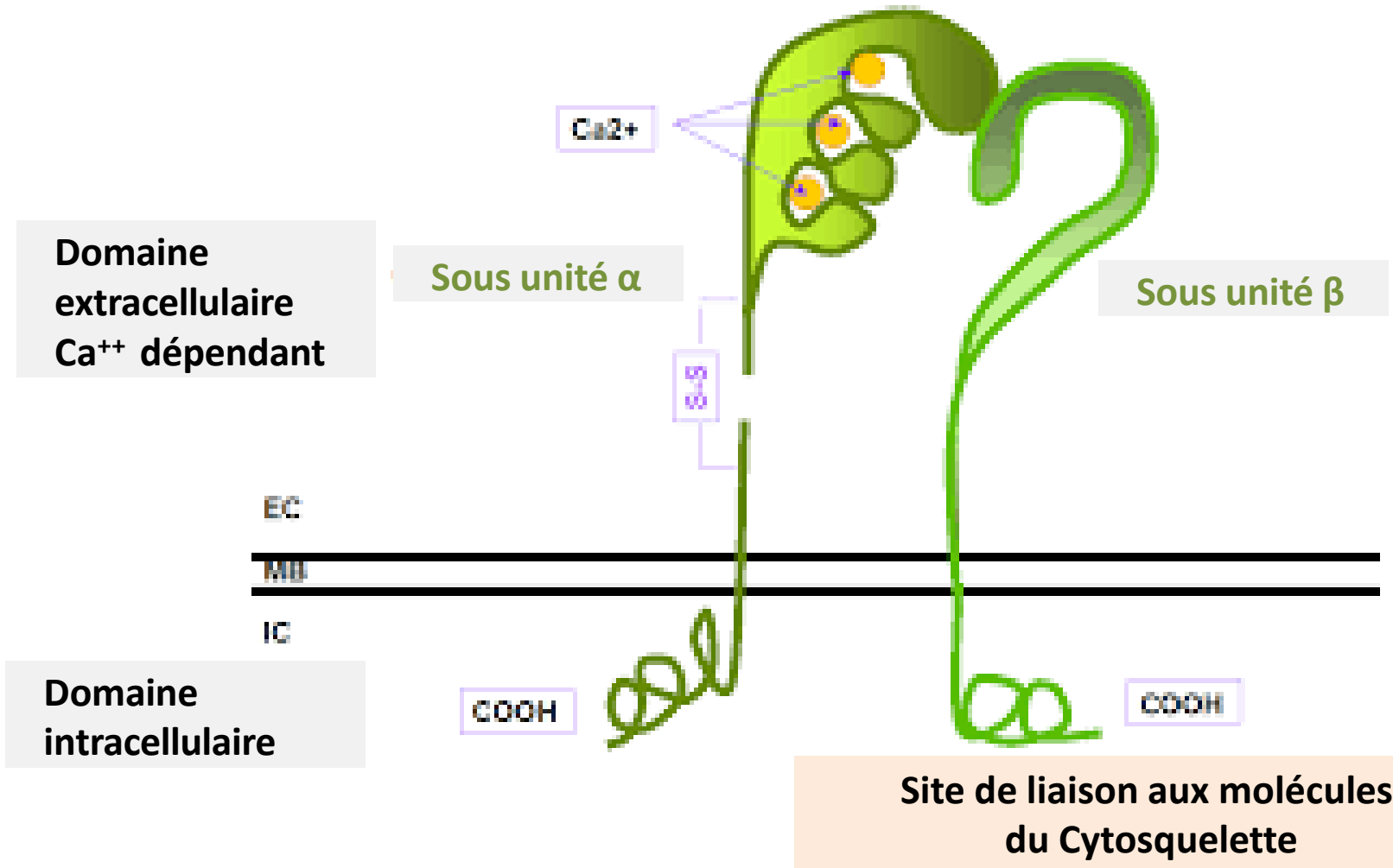
SAM s
Intégrines
Non intégrines : Protéoglycanes,
Glycoprotéines....

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

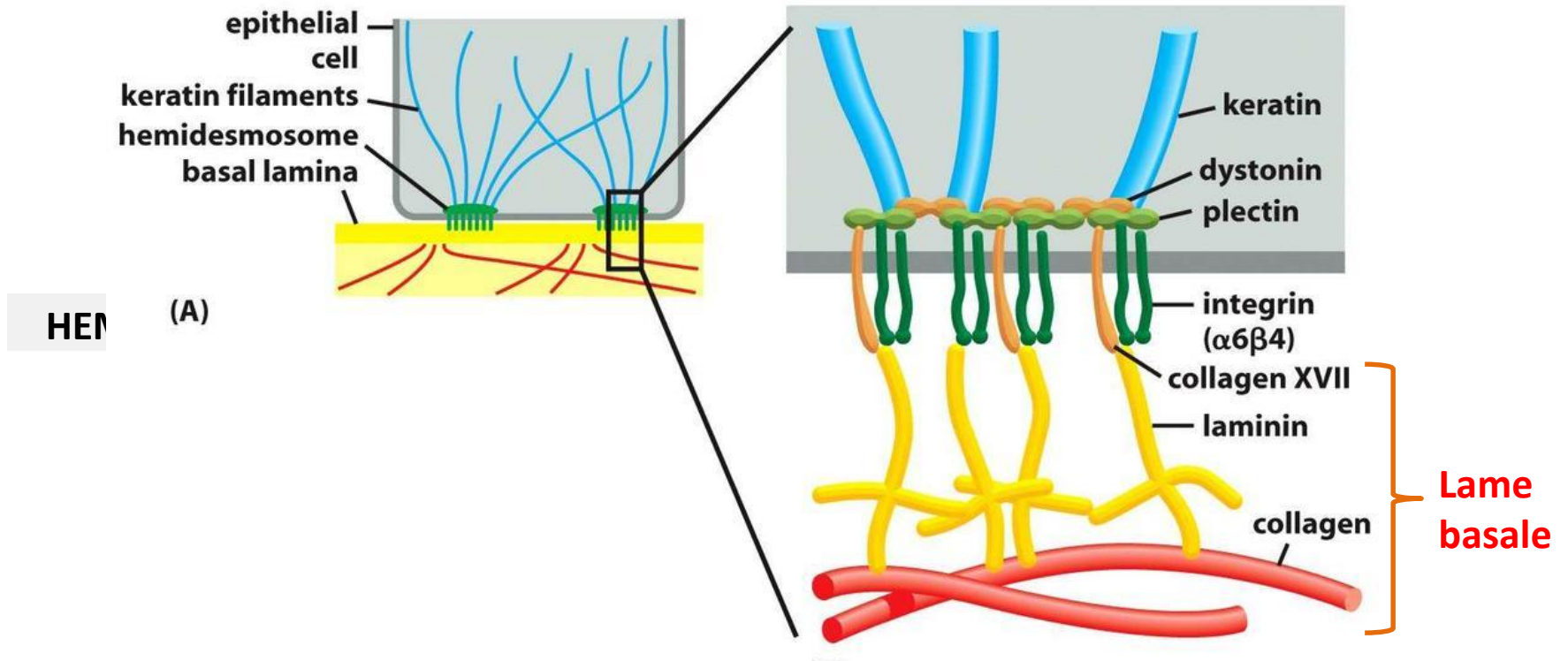
SAM s

Intégrines

Site de liaison aux molécules de la
matrice extracellulaire

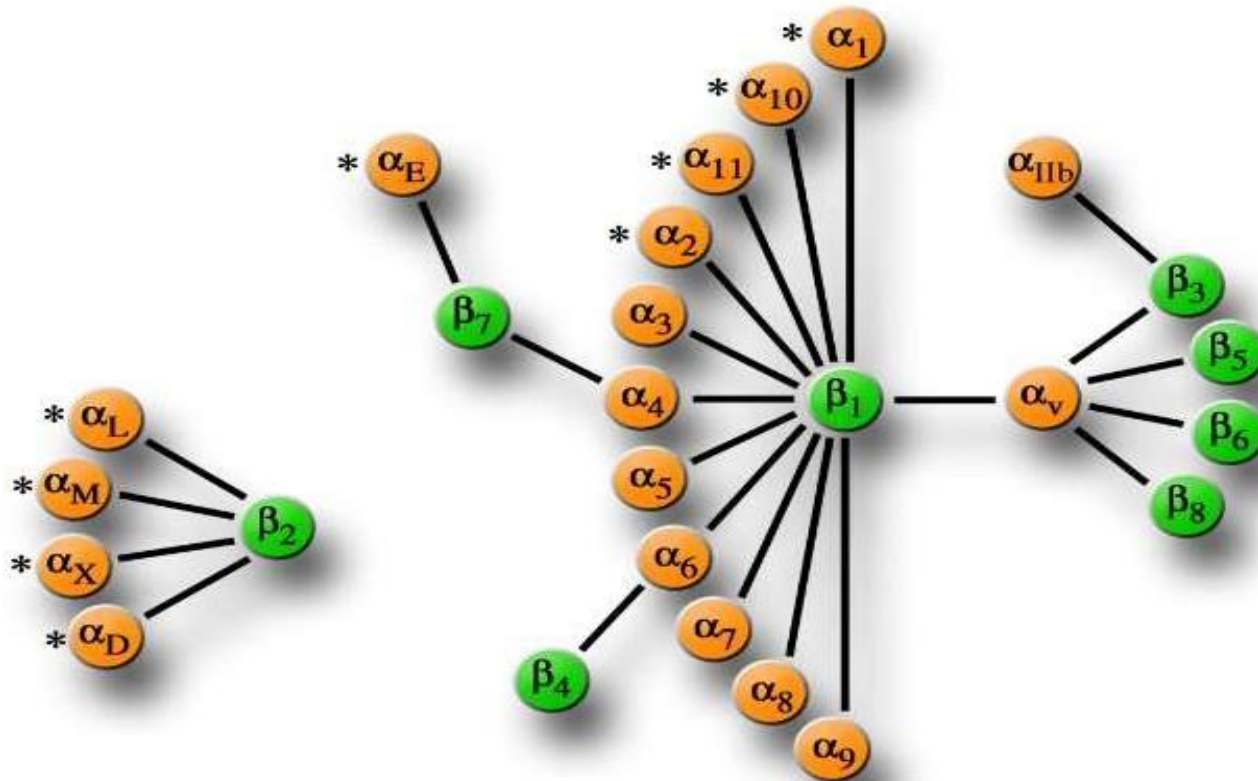


**ORGANISATION MOLECULAIRE D'UNE MOLECULE INTEGRINE
ET INTERACTIONS MOLECULAIRES POSSIBLES (*Voir Figure 3/30*).**



Localisations et interactions moléculaires des Intégrines avec la lame basale.

VARIABILITE EN COMPOSITION CHIMIQUE DES SOUS UNITES α et β



Plusieurs isoformes et combinaisons des sous unités α (18) et β (8) sont connues chez l'homme.

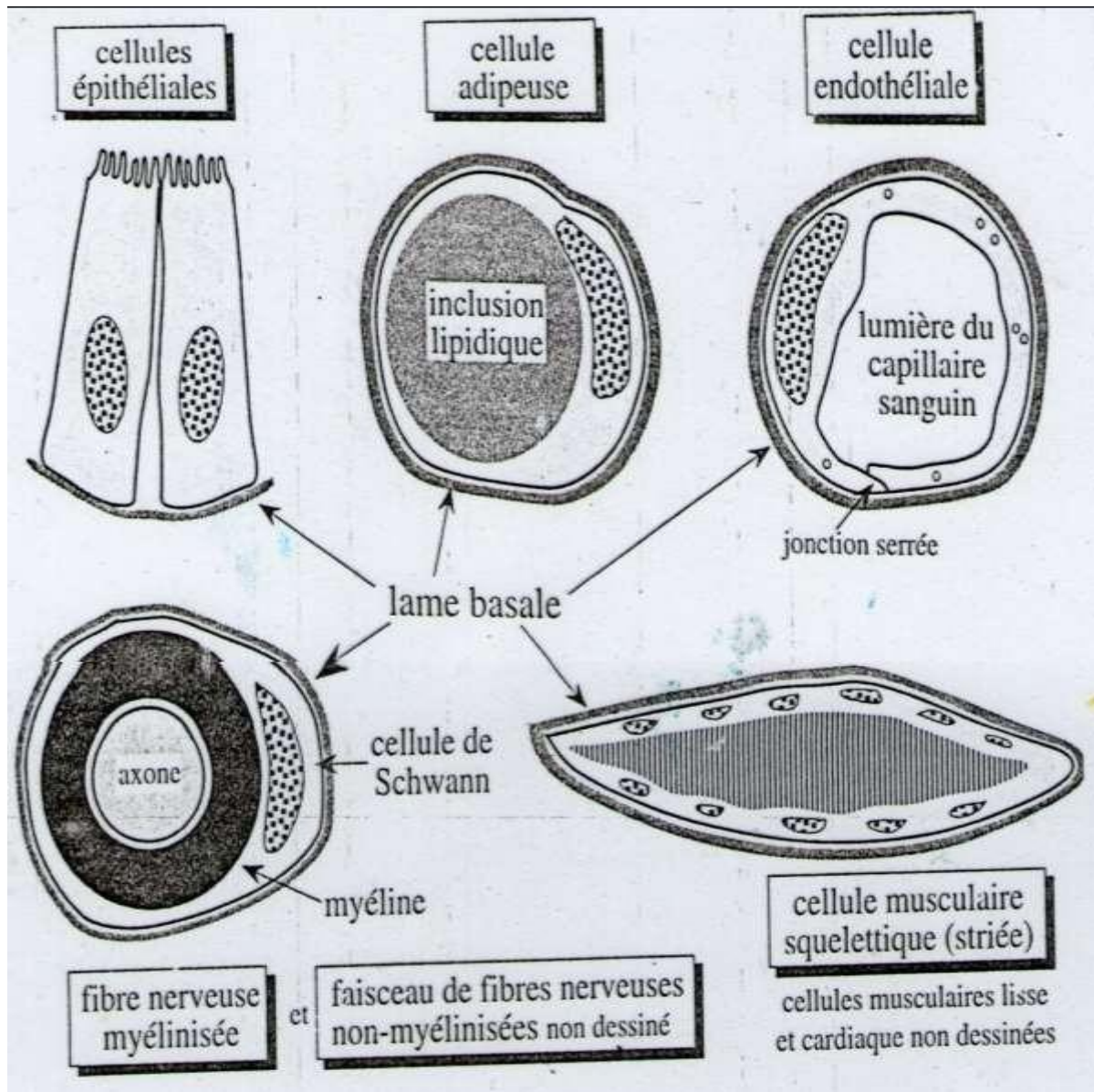
LA LAME BASALE

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 ÉPILTHEIUMS OU ENDOTHÉLIUMS.

COMPOSANTS MOLECULAIRES : **VARIANT D'UN TISSU A UN AUTRE ;**
REPRESENTES PAR LES **COLLAGENES, PROTEOGLYCANES, GLYCOPORTEINES,**
PROTEINES FIBREUSES (LAMININE, FIBRONECTINE) SECRETEES PAR LE SE .

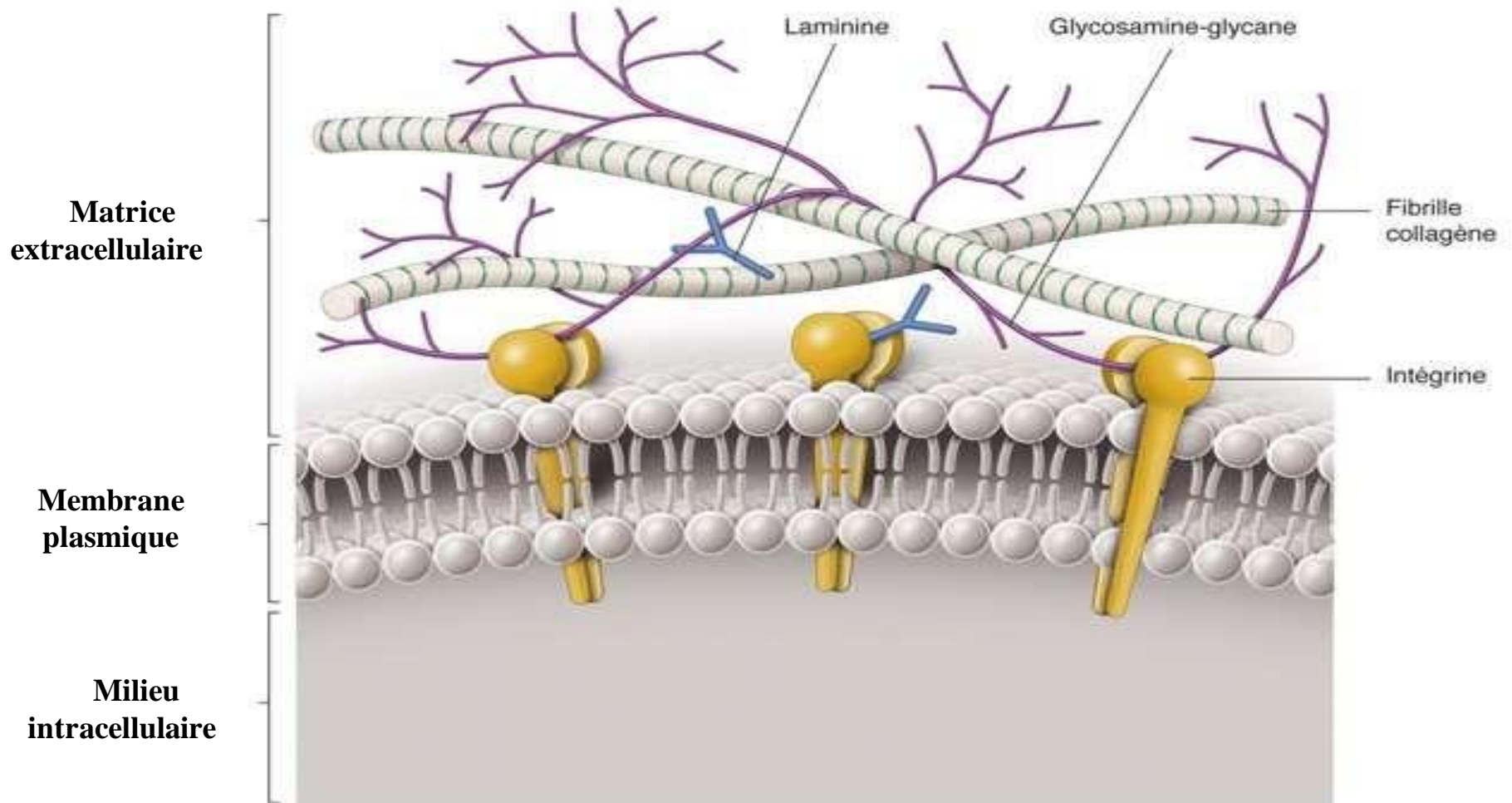
PROPRIETES : LES COMPOSANTS MOLECULAIRES DE LA MATRICE
EXTRACELLULAIRE (MEC) INTERAGISSENT ENTRE EUX ET AVEC LES INTEGRINES
MEMBRANAIRES : **LA MEC EST DONC HAUTEMENT ORGANISEE.**



La lame basale est présente :

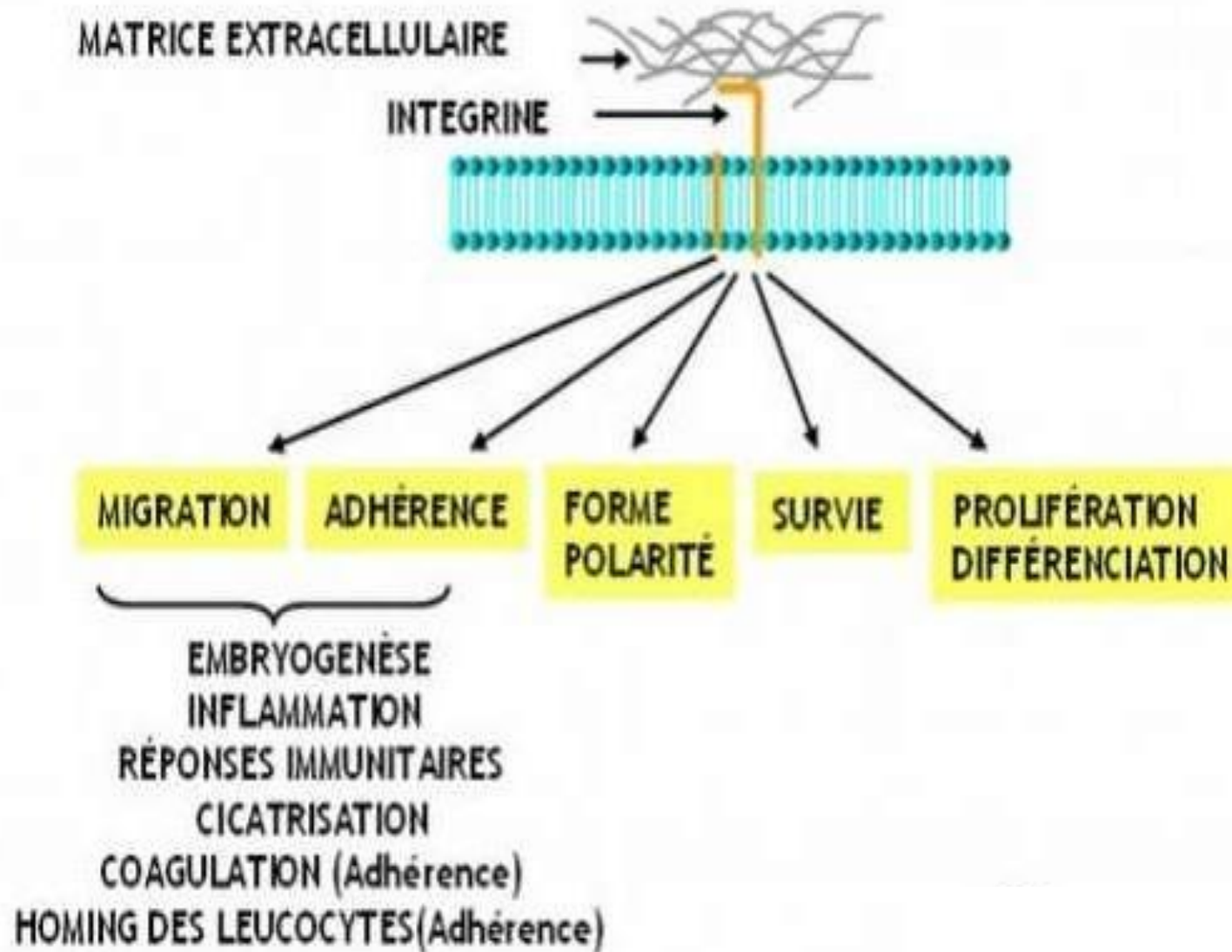
- à la **base** des **cellules polarisées épithéliales**
- autour** des **cellules adipeuses, endothéliales, musculaires et nerveuses.**

Distribution tissulaire de la lame basale



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

ÉVÉNEMENTS CELLULAIRES CONTRÔLÉS PAR LES INTÉGRINES

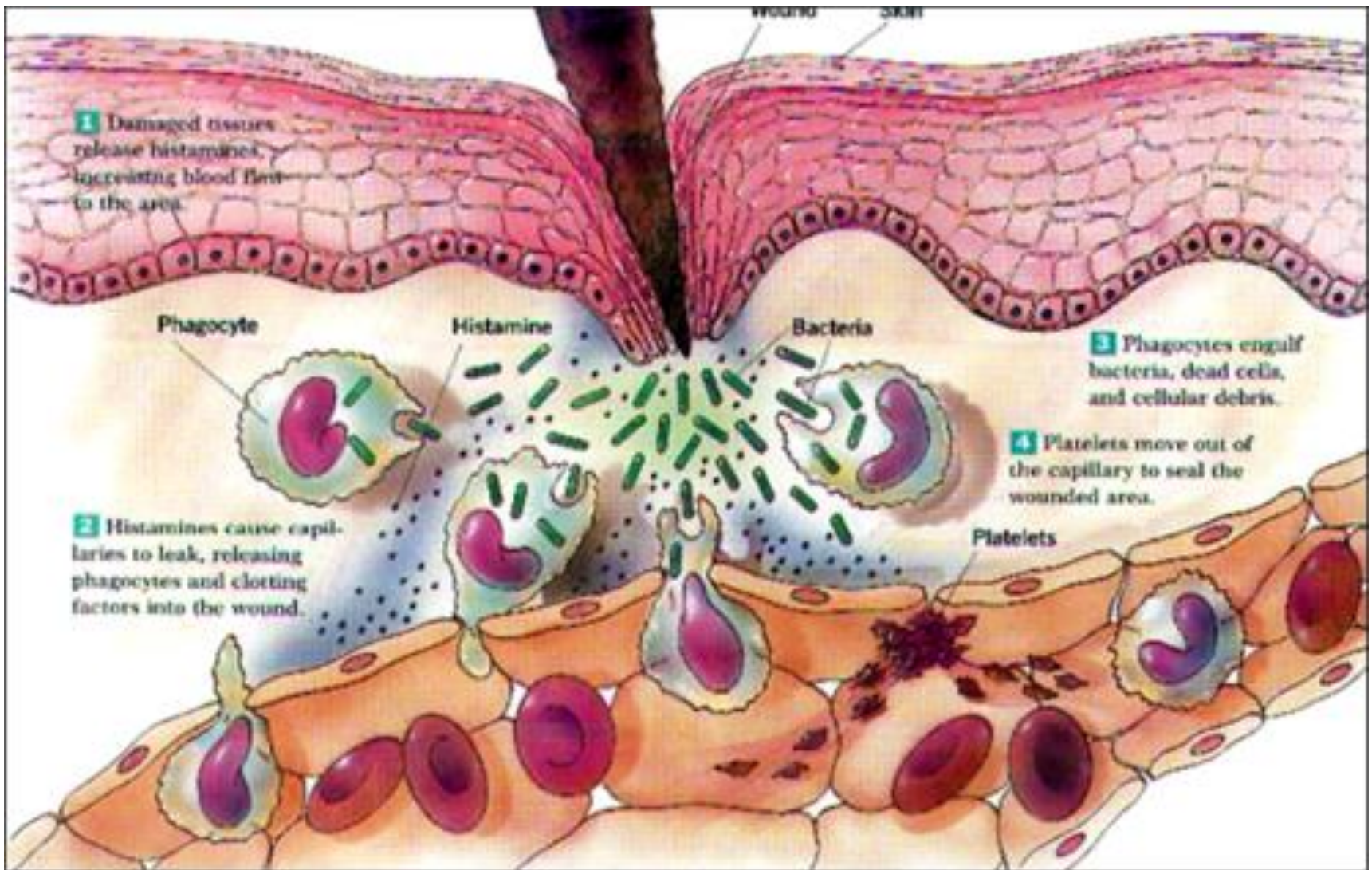


ROLES DES MOLECULES D'ADHESIVITE DANS LES PHENOMENES INFLAMMATOIRES

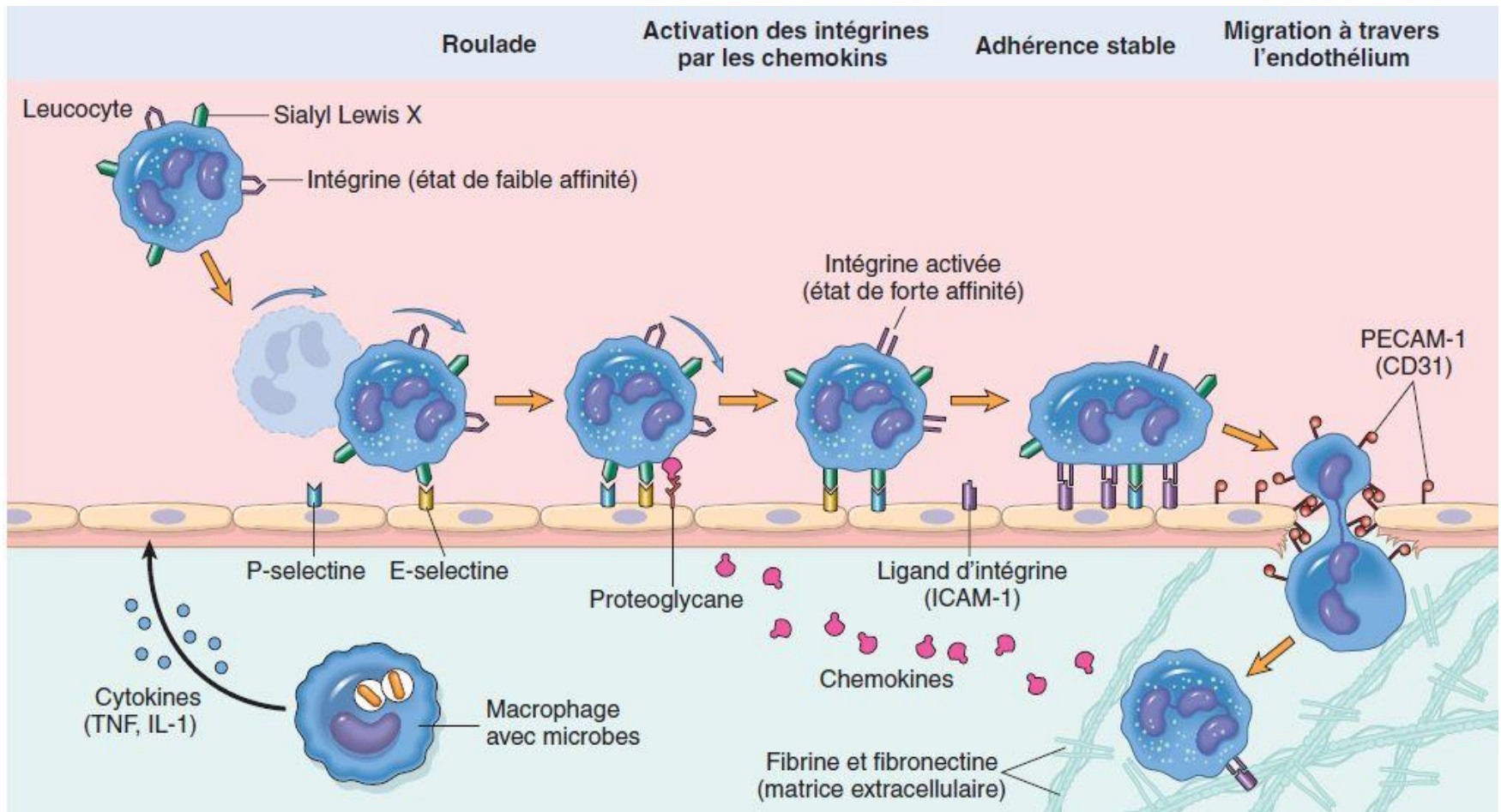
L'inflammation est un ensemble de réactions générées par l'organisme en réponse à une agression subie. Celle-ci peut être d'origine extérieure comme une blessure, une infection, un traumatisme, ou provenir de l'intérieur de l'organisme lui-même comme dans des pathologies auto-immunes (maladie coeliaque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

Exemple de phénomène inflammatoire:

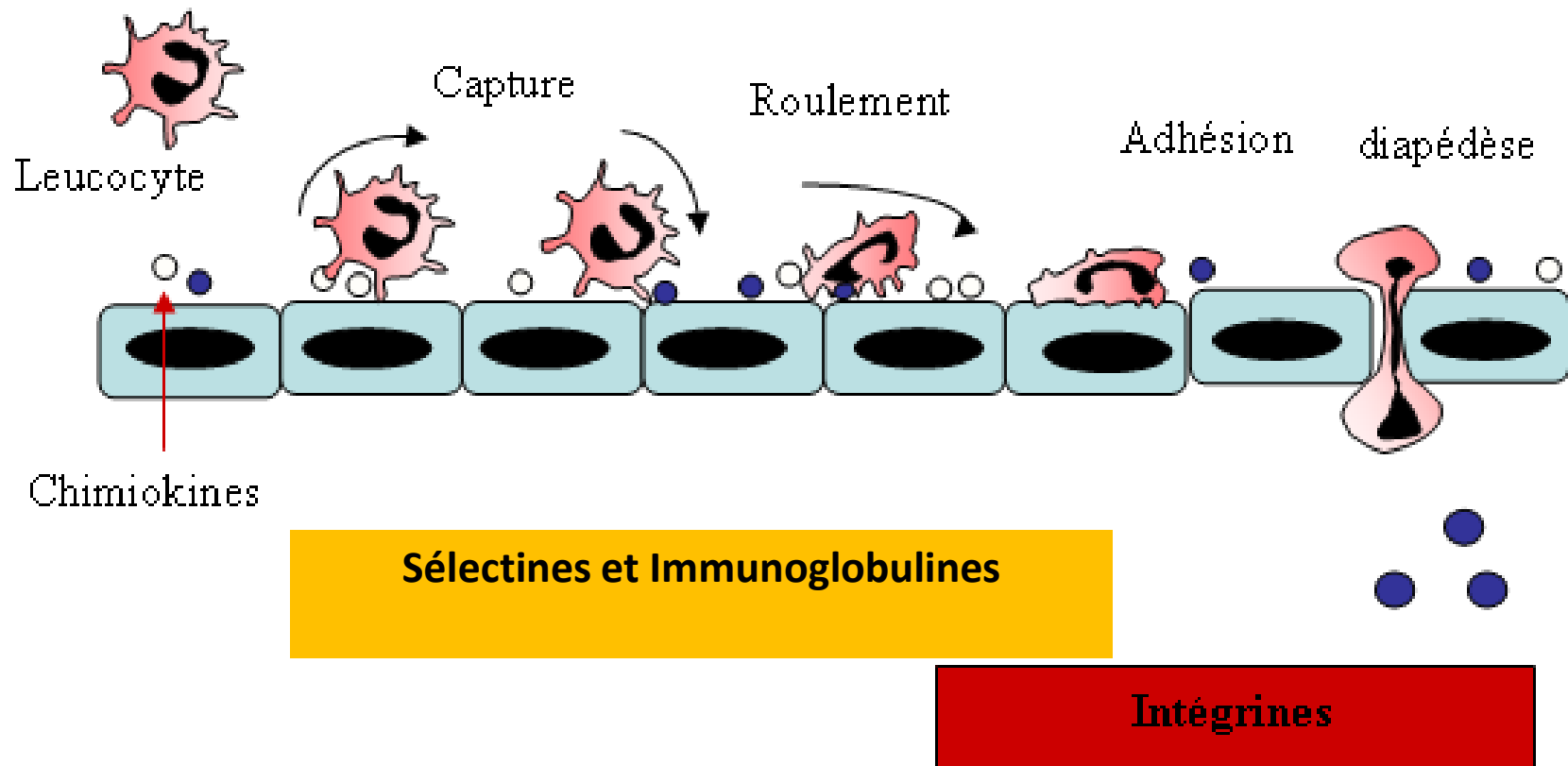
- . **MIGRATION TRANSENDOTHELIALE** (cas d'une infection bactérienne
Ne pas retenir)
- . **CICATRISATION** (cas d'une légère blessure)



PHENOMENE 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

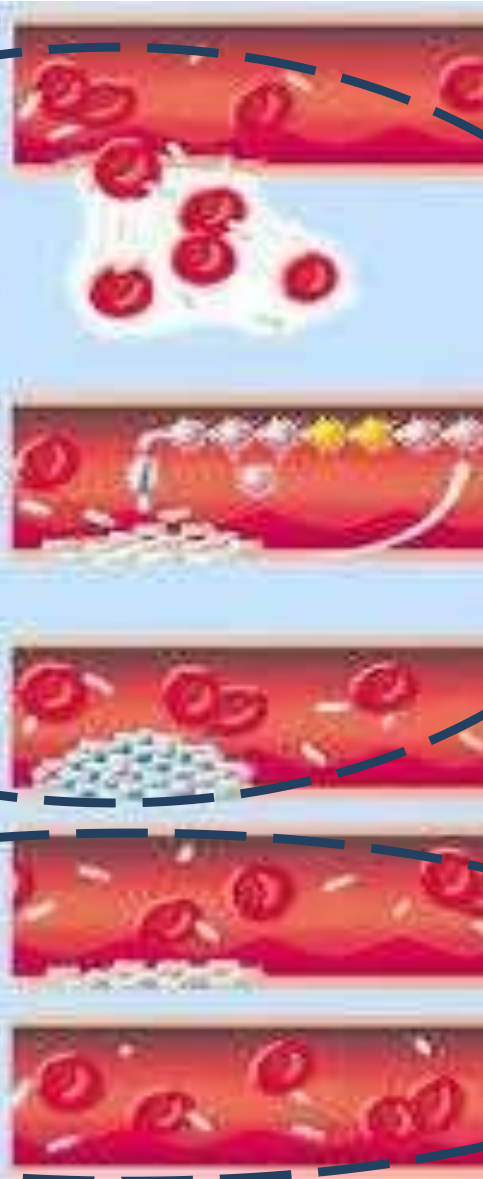
ETAPE 1

Blessure

Activation
en cascade
des protéines

Caillot
sanguin

Disparition
progressive
de la plaie

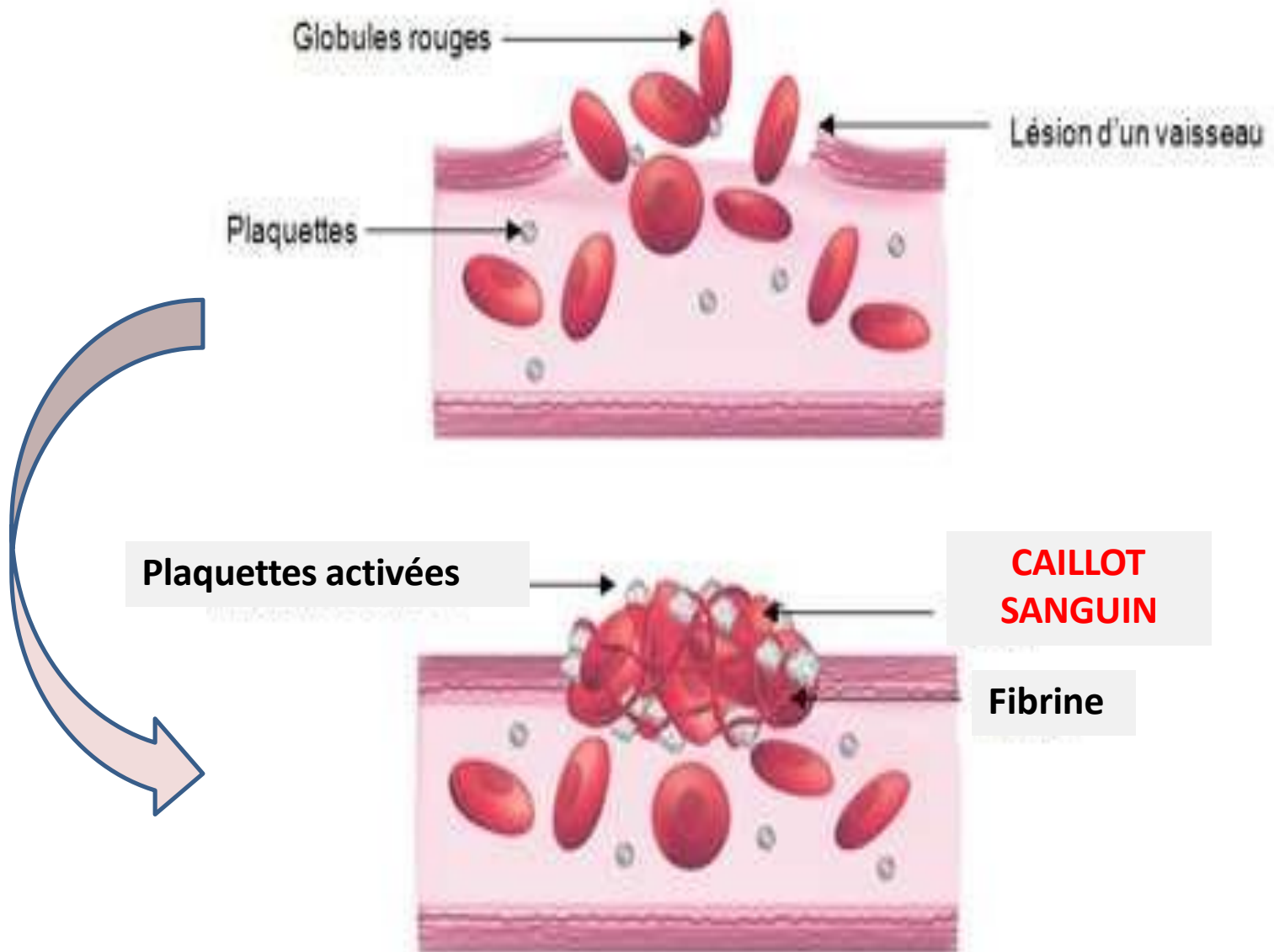


Le phénomène de la cicatrisation
comporte 2 phases :
formation du caillot
sanguin et
réparation
tissulaire.

Seule la 1^{re} étape
(début de la
cicatrisation) sera
étudiée.

ETAPE 2

PHENOMENE DE LA **CICATRISATION** : 1^{re} ETAPE

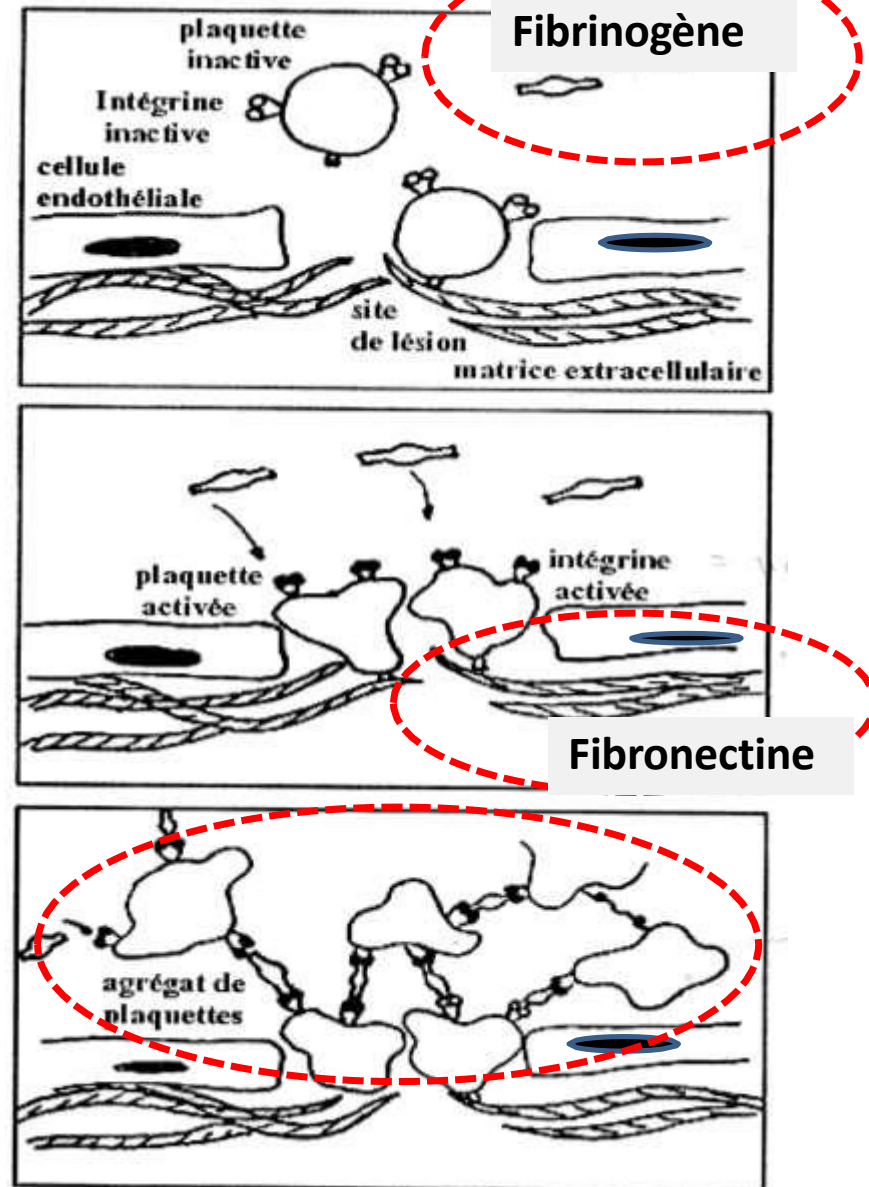


PARTICIPATION DES INTEGRINES AU PROCESSUS DE **L'AGREGATION** **PLAQUETTAIRE** (*Figure 3/31*)

1^{re} étape: Activation d'un groupe d'intégrines membranaires plaquettaires sous l'action des chémokines.

2^{eme} étape: Attraction des plaquettes au site de lésion : interaction **Intégrines-fibronectine** de la lame basale.

3^{eme} 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 chémoattractants 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**.

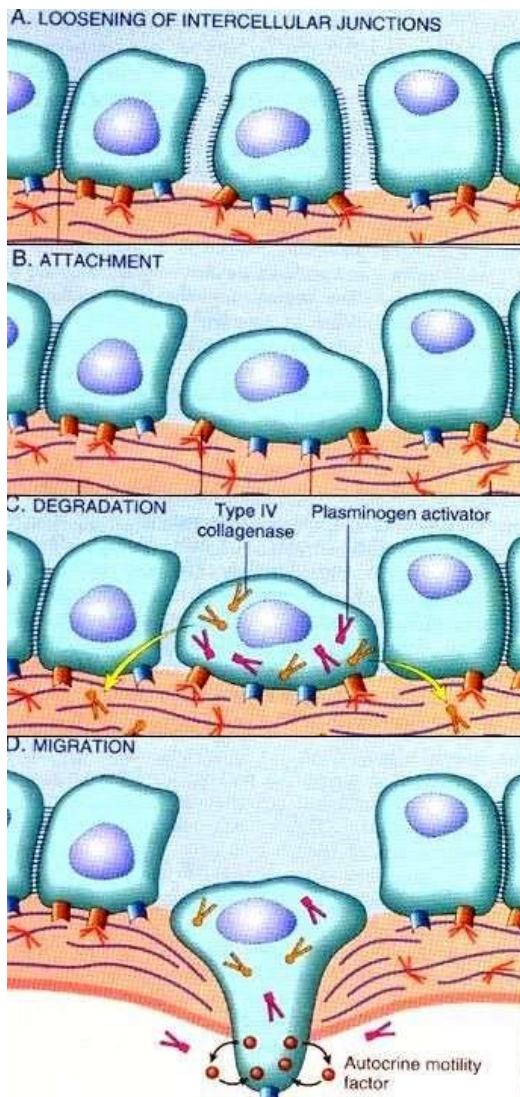
CARACTERISTIQUES DES INTEGRINES

Super famille	Structure biochimique	Interaction Ca^{++}	Localisations	Caractéristiques	Rôles
Intégrines	<p>.Glycoprotéines transmembranaires à 2 sous unités α et β</p> <p>.α se lie au Ca^{++} et au ligand</p> <p>. β se lie aux filaments intermédiaires du cytosquelette</p>	oui	<p>.Hémidesmosomes (pole basal des épithéliums)</p> <p>. Membrane plasmique des plaquettes sanguines</p>	<p>.Présentes en permanence</p> <p>. Liaisons hétérophiliques hétérotypiques</p>	<p>.Adhésion des cellules aux composants de la lame basale (rôle de récepteurs)</p> <p>.Contrôle de la division cellulaire = Inhibition de contact</p> <p>.Migration embryonnaire</p> <p>. Morphogénèse et embryogénèse</p> <p>.Cicatrisation (liaison aux facteurs solubles ; récepteur de fibrinogène)</p>

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

Cadhérines et pathologies humaines

Les **Cadhérines** et les **Intégrines** sont impliquées dans les **événements 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....).

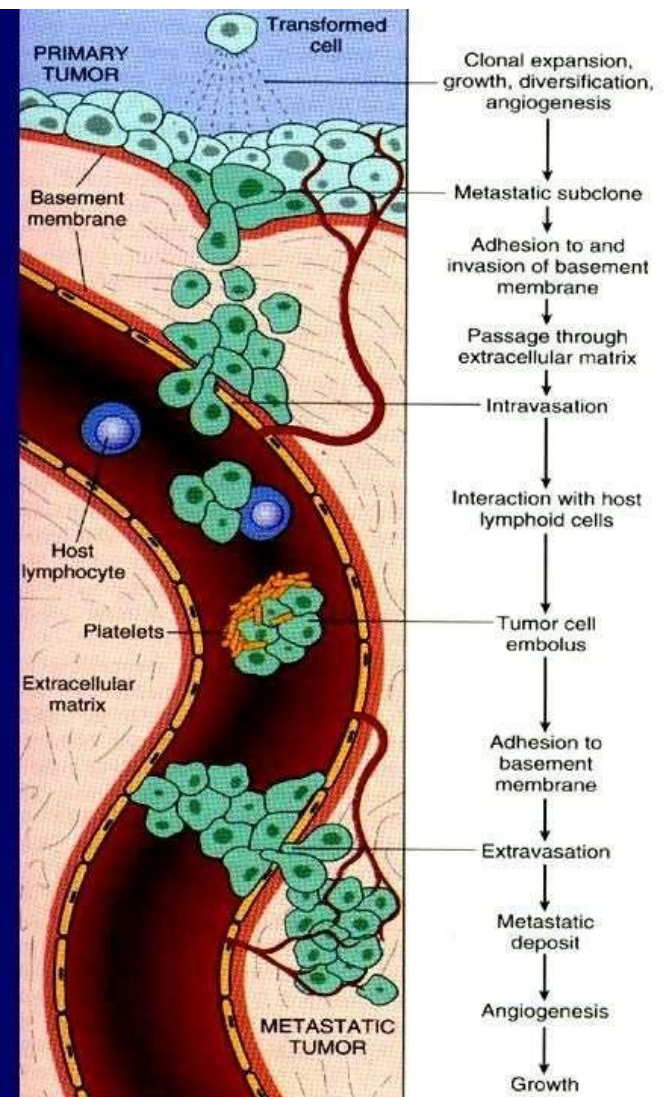


← Détachement des cellules tumorales à partir de la cellule voisine

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

← Dégradation de la substance intercellulaire

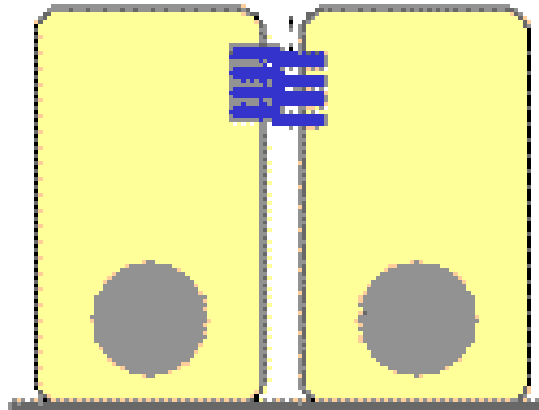
← Migration des cellules tumorales



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

PHENOMENES NEOPLASIQUES: Cas du cancer gastrique

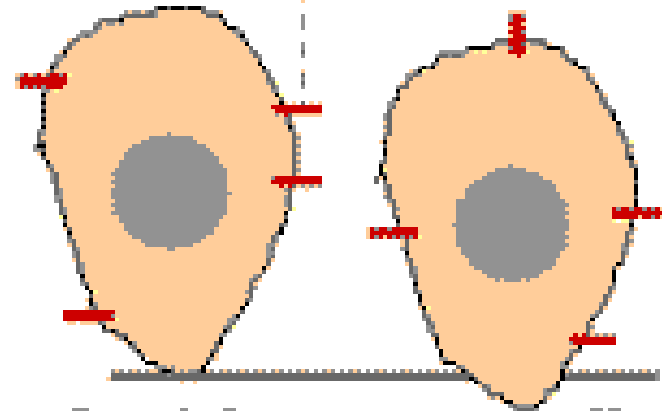
Normal E-cadherin



Epithelial cells
(non invasive)

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.

Mutant E-cadherin



Gastric cancer cells
(invasive)

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** .

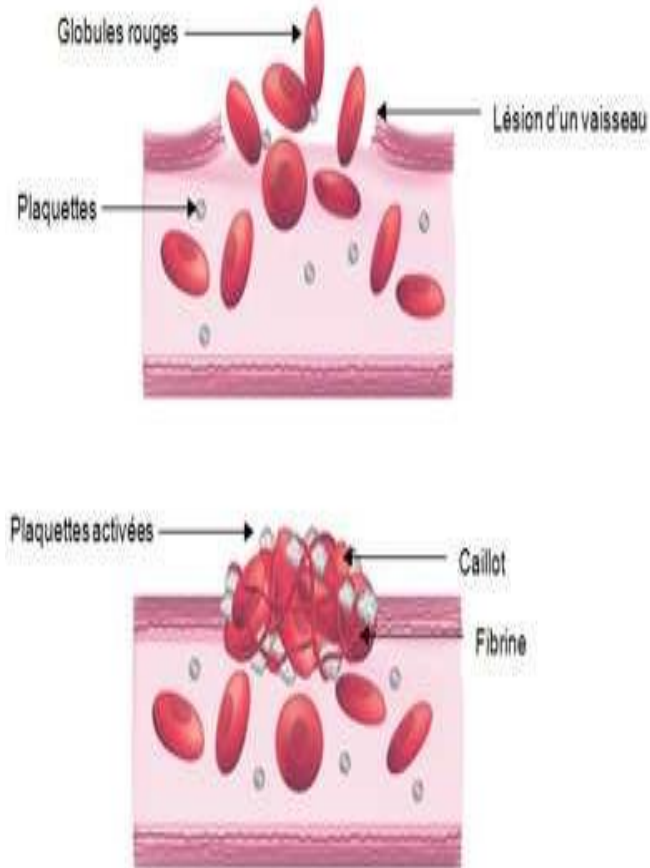
PATHOLOGIES LIÉES AUX CADHERINES ET INTEGRINES : Cas du **cancer de peau**



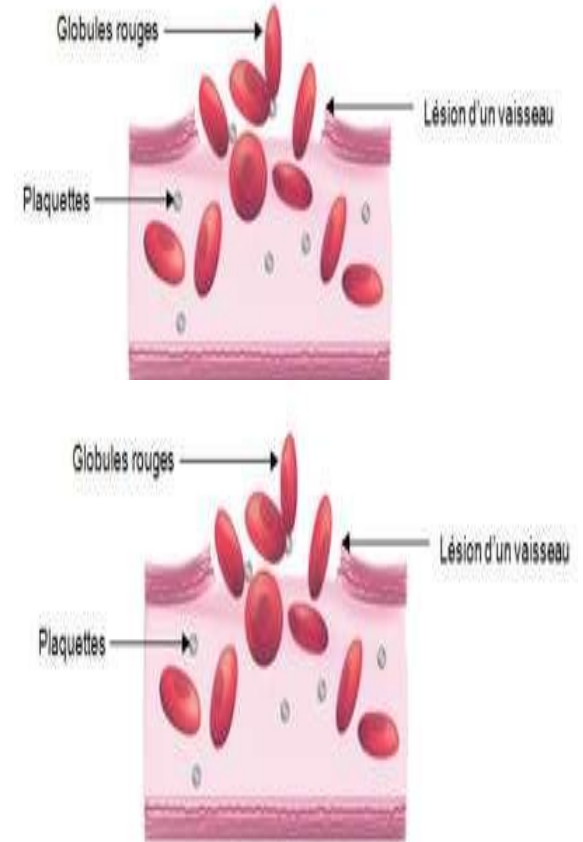
Décollement de l'épiderme (*maladie héréditaire auto immune*)
L'épidermolyse bulleuse: *Pemphigus vulgaire*

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.