



Les molécules d'adhérence cellulaire

UNIVERSITÉ D'ALGER - FACULTÉ DE MÉDECINE

ZIANIA CHATEAUNEUF

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

1^{ère} ANNEE

Dr Rahal-Baghdadi.D

2022 - 2023

Introduction



La reconnaissance intercellulaire est le processus qui permet l'association sélective de cellules ayant la même différenciation ce qui permet la formation de différents tissus et organes.

L'ensemble de ces interactions est contrôlée par des molécules de la membrane plasmique : les **CAM** (Molécules d'adhérence cellulaire) et les **SAM** (Molécules d'Adhérence à la matrice extra cellulaire = substrat adherans molecules)

Définition



Les molécules d'adhérence cellulaire sont des glycoprotéines transmembranaires qui jouent un **rôle** important :

- 1) au cours du développement embryonnaire,
- 2) chez l'adulte normal, pour la maintenance des épithéliums et la réparation des tissus,
- 3) dans certains processus pathologiques, comme l'inflammation ou le cancer.

Mise en évidence des molécules d'adhérence cellulaire

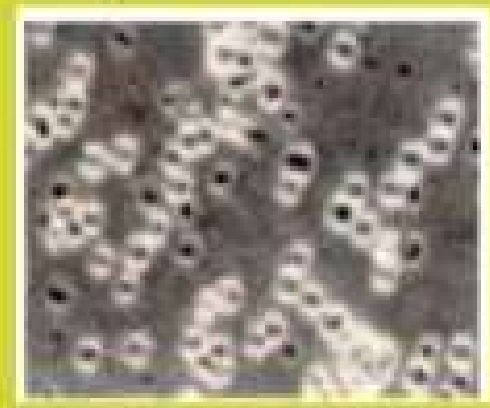
1^{ère} expérience :

on traite des tissus embryonnaires (cellules embryonnaires rénales) par de la trypsine (enzyme qui digère les protéines) ou de la cytochalasine (qui inhibent la polymérisation de l'actine), les cellules se dispersent. Dès que l'action de la trypsine cesse, les cellules se réassocient pour constituer le tissu d'origine

Conclusion: au niveau de la surface cellulaire existe un système de reconnaissance cellulaire de nature protéique.

les molécules d'adhérence et l'assemblage cellulaire

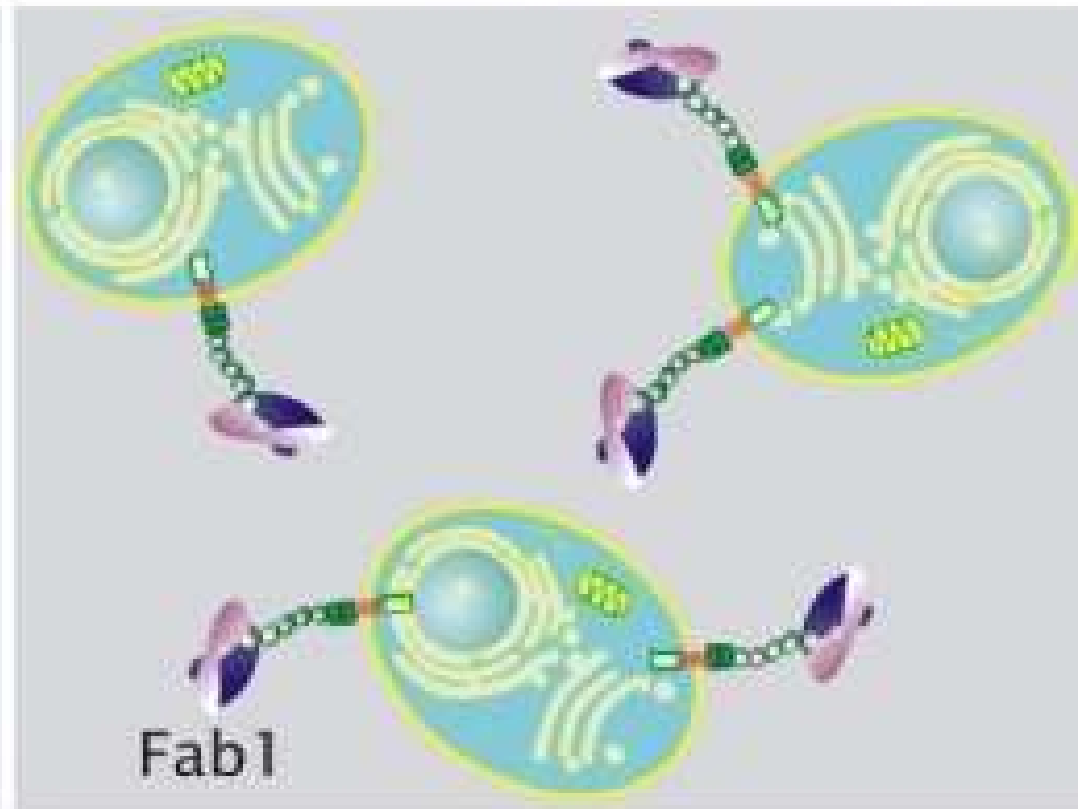
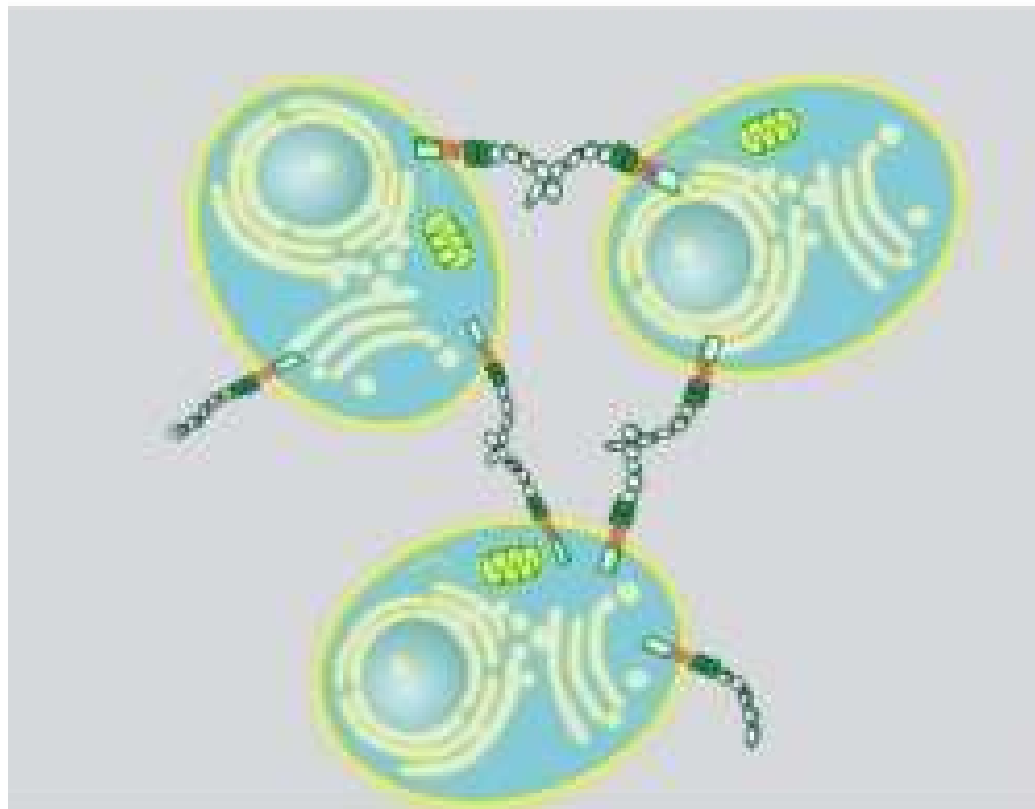
Image from Brackenbury et al., 1977, courtesy of G. M. Edelman.)



cellules dissociées

cellules ré-associées

association inhibée
par les anticorps



Mise en évidence des molécules d'adhérence cellulaire

2^{ème} expérience :

La même expérience est utilisée pour 2 types cellulaires hépatiques et rénales ; dès que l'action de la trypsine cesse on obtient des amas cellulaires de cellules rénales et de cellules hépatiques séparées.

Conclusion : la reconnaissance cellulaire est spécifique

Mise en évidence des molécules d'adhérence cellulaire

3^{ème} expérience :

Des cellules hépatiques dissociées sont mélangées à des cellules cancéreuses ; en absence de trypsine on obtient un amas constitué d'un mélange des 2 types cellulaires.

Conclusion : les cellules cancéreuses ont perdues la capacité de reconnaissance cellulaire.

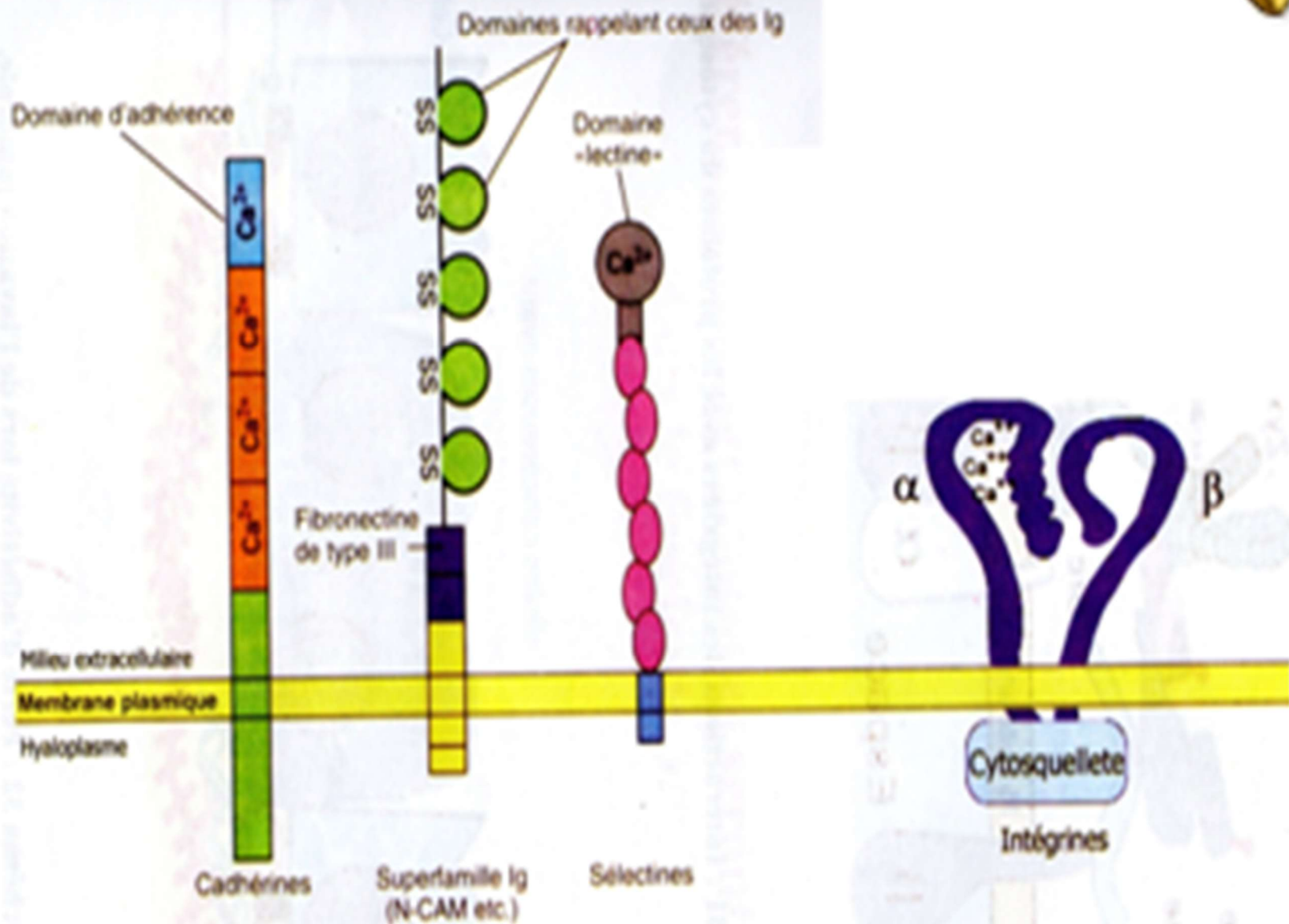
Classification des molécules d'adhérence

Les molécules d'adhérence se répartissent en 4 grandes familles structurales :



- la superfamille des immunoglobulines-CAM : dans ce cas le processus d'adhérence est indépendant du calcium extra cellulaire.
 - la superfamille des cadhérines(CAM)
 - la superfamille des sélectines(CAM)
 - La superfamille des intégrines(SAM)
et (CAM)
- dépendant
du
calcium
extra cellulaire

Classification des molécules d'adhérence



Les différents modes d'adhérence cellulaires

Il existe plusieurs modes d'adhérence selon :

Le type de **molécules d'adhérence**:



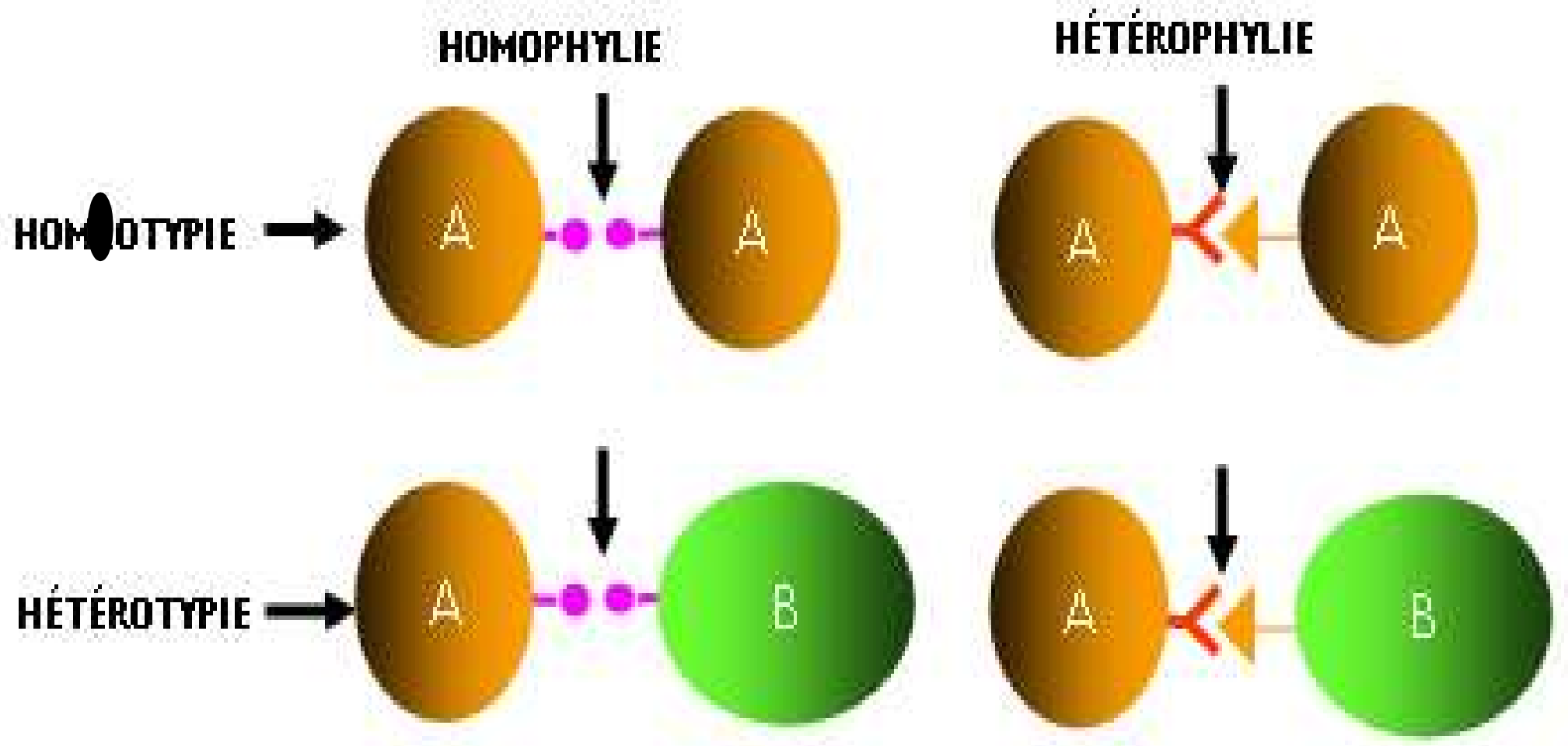
- La liaison est dite **homophylique** quand les molécules d'adhérence sont **identiques**.
- La liaison est dite **hétérophylique** lorsque les molécules d'adhérence sont **différentes**.

Le type de **cellules** :

- La liaison est dite **homotypique** quand les cellules liées sont **identiques**.
- La liaison est dite **hétérotypique** quand les cellules liées sont **différentes**.

Les différents modes d'adhérence cellulaires

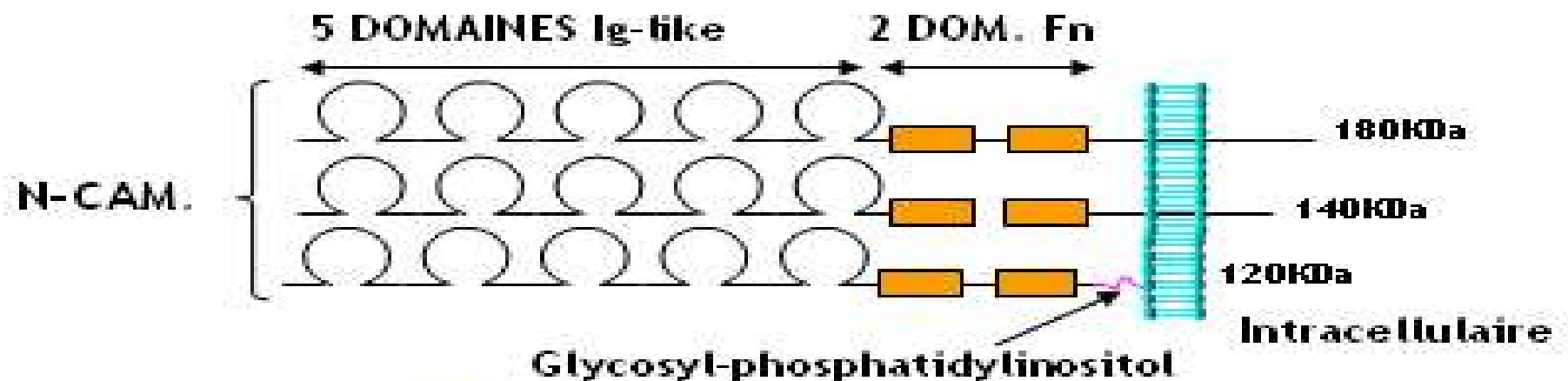
INTERACTIONS CELLULAIRES ET MOLECULES D'ADHÉRENCE



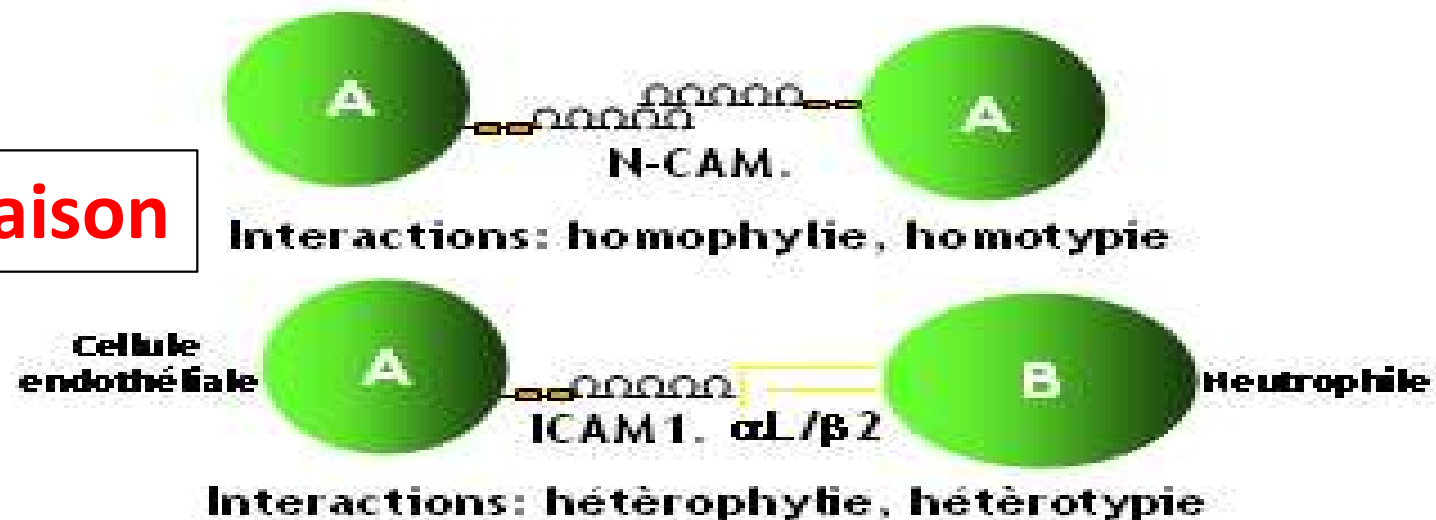
I- Immunoglobulines-CAM



CAM APPARENTÉES AUX IMMUNOGLOBULINES (indépendantes du calcium)



A- Type de liaison



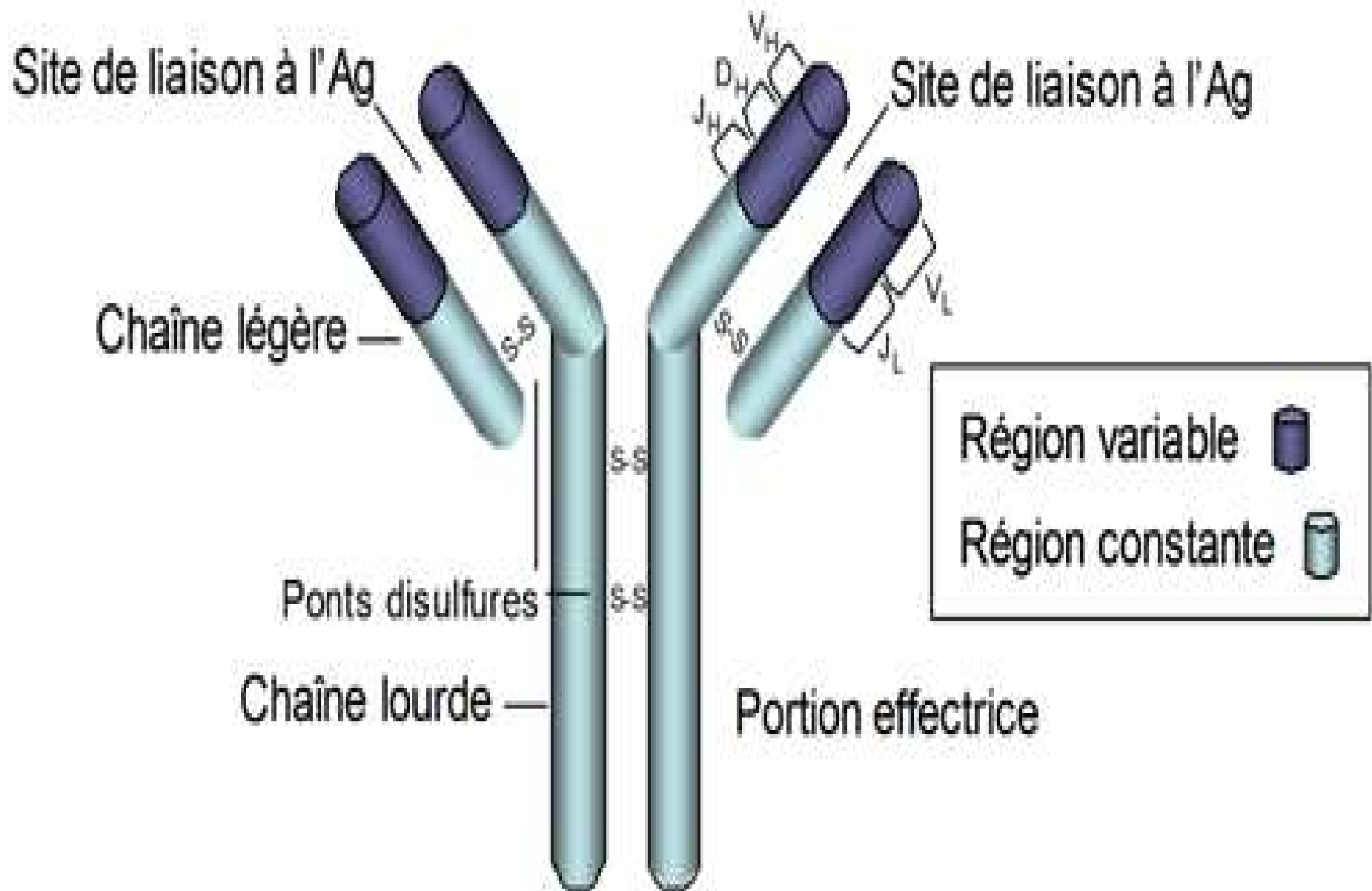
B- Famille des immunoglobulines-CAM



On distingue une trentaine de membre dont principalement :

- **la N-CAM** : (neural Cell adhesion molecule) ; elle s'exprime sur les cellules nerveuses, musculaires et sur les lymphocytes.
- **La I-CAM** : (inter cellular adhesion molecule); elle s'exprime sur les cellules épithéliales.
- **La V-CAM** : (vascular Cell adhesion molecule) ; elle s'exprime sur les cellules endothéliales.

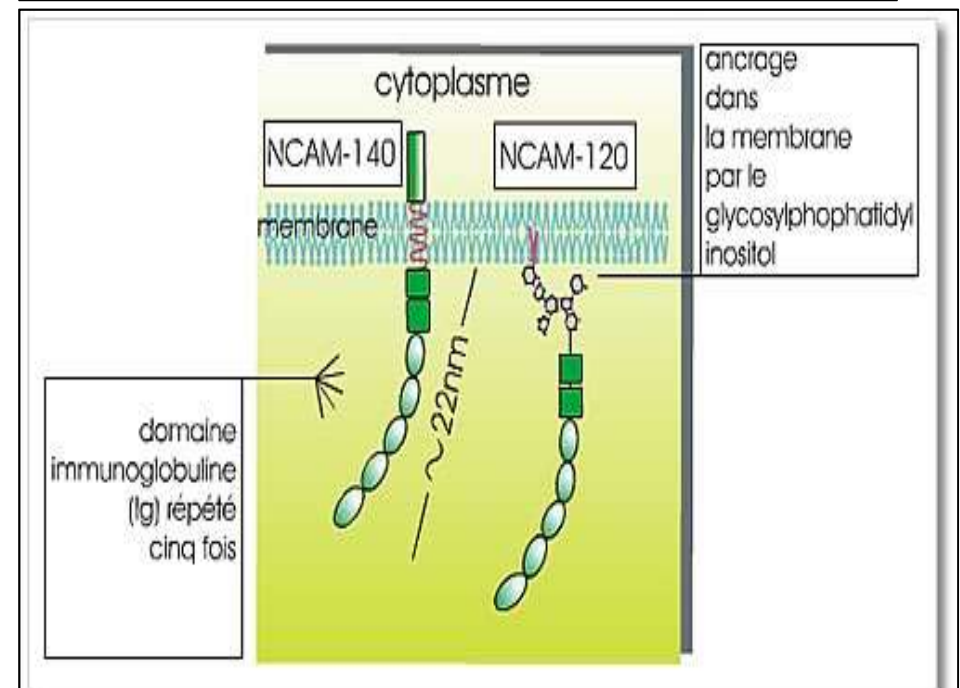
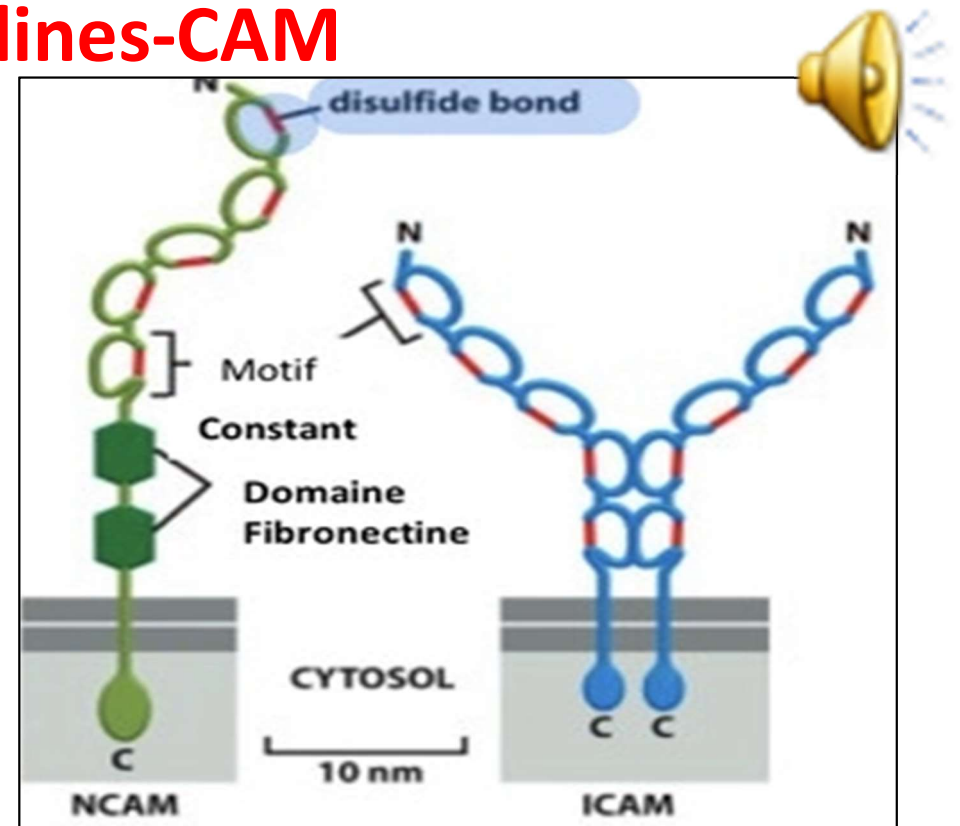
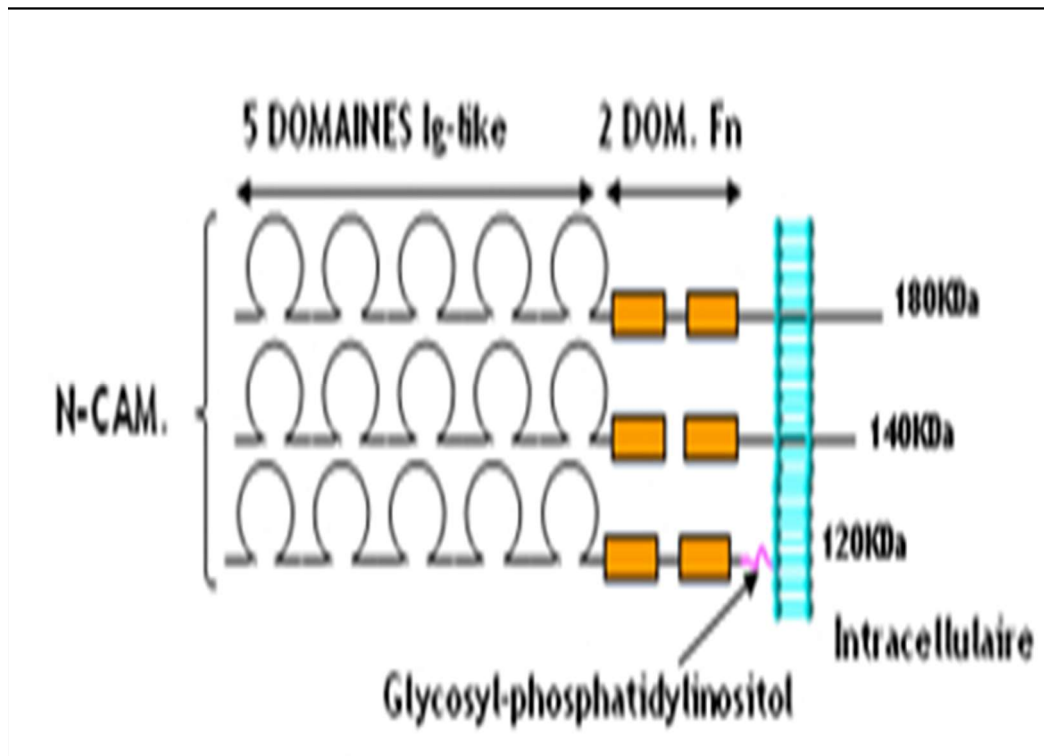
Structure d'une molécule d'anticorps = immunoglobuline circulante



C- Structure des Immunoglobulines-CAM

Ce sont des glycoprotéines transmembranaires constituées de brins antiparallèles stabilisés par des ponts disulfures.

La N CAM possède 3 iso formes



D- Rôles des immunoglobulines-CAM



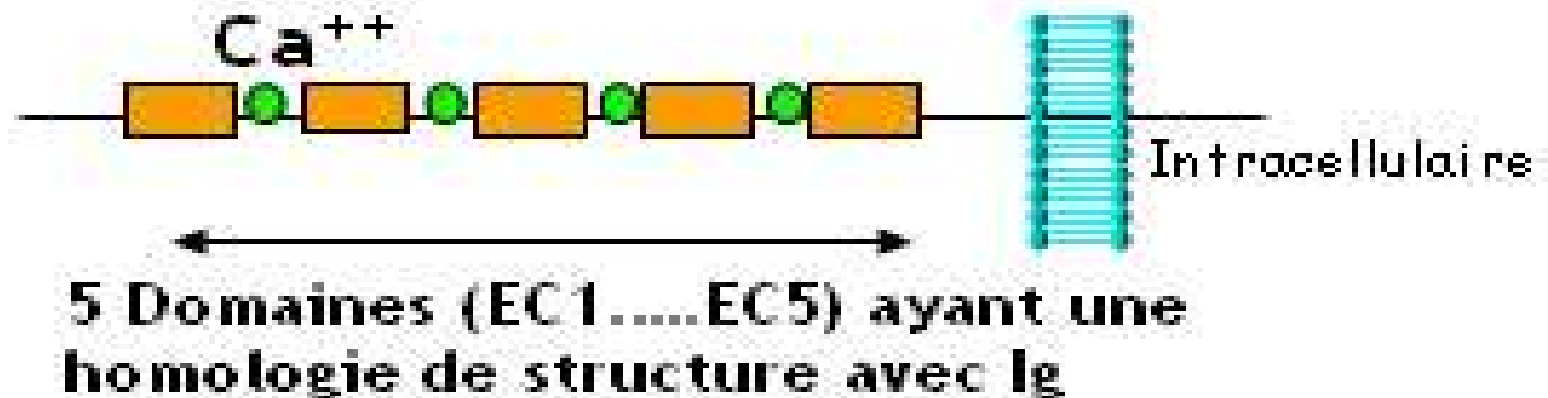
- Impliquées dans **l'assemblage cellulaire**: mécanisme qui permet à une cellule embryonnaire de s'attacher au bon moment à une cellule qu'elle aura identifiée (formant ainsi un tissu puis un organe).
 - Jouent un rôle crucial dans **la réponse immunitaire**: gènes HLA qui codent pour les molécules du CMH; le homing des lymphocytes mémoires.
 - Interviennent dans le **développement du système nerveux** : migration des crêtes neurales et la neuro genèse (formation des nerfs).
- ### E- Pathologie

L'expression élevée de la V.CAM (marqueur carcinologique) dans les tumeurs est de mauvais pronostic.

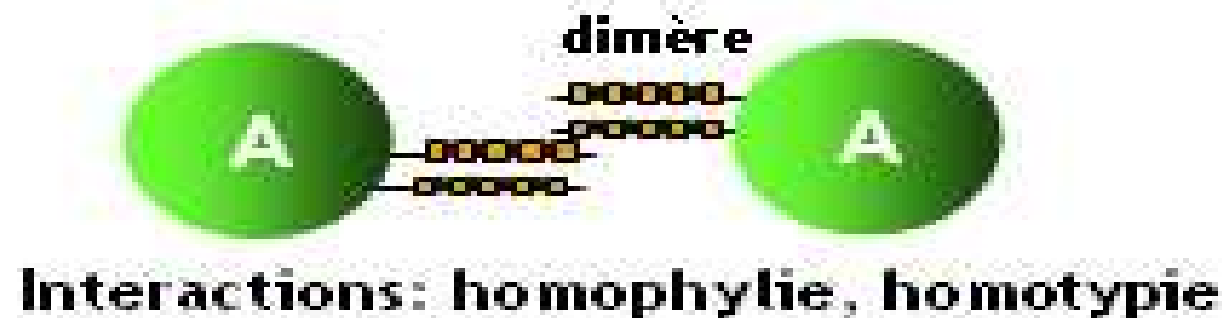
II- Les cadhérines



CADHÉRINES: N , P, E
(dépendantes du calcium)



A- Type
de liaison



B- Famille des cadhérines



On distingue 2 grands groupes :

- Les cadhérines classiques :

E.cadhérine (cellules épithéliales)

N.cadhérine (cellule nerveuses)

P.cadhérines (placenta)

VE. Cadhérines (cellules épithéliales et endothéliales)

- Les cadhérines desmosomales :

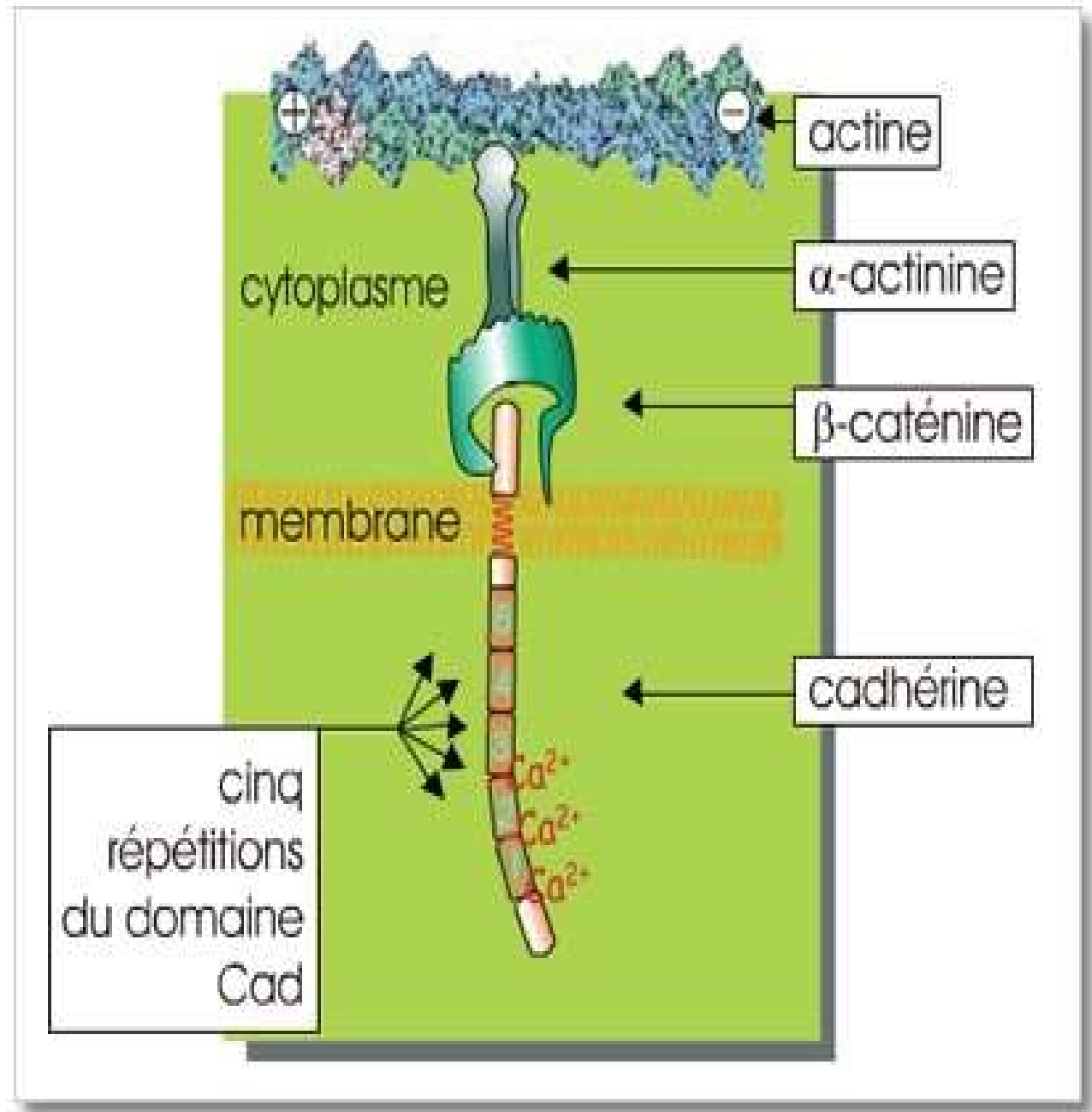
Les desmogleines. }
Les desmocollines. }

sont présentes dans
les desmosomes

C- Structure des cadhérines



Ce sont des **glycoprotéines transmembranaires** possédant 5 domaines extra- cellulaire dépendant du calcium. Les cadhérines s'associent en **dimères** quand la concentration du calcium extra-cellulaire augmente. Elles s'expriment en **permanence** au niveau des cellules



D- Rôles des cadhérines



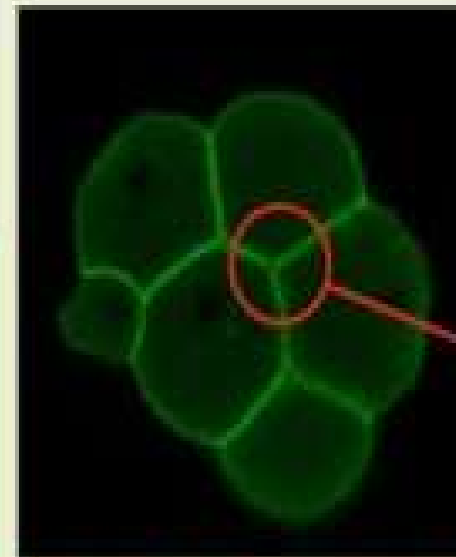
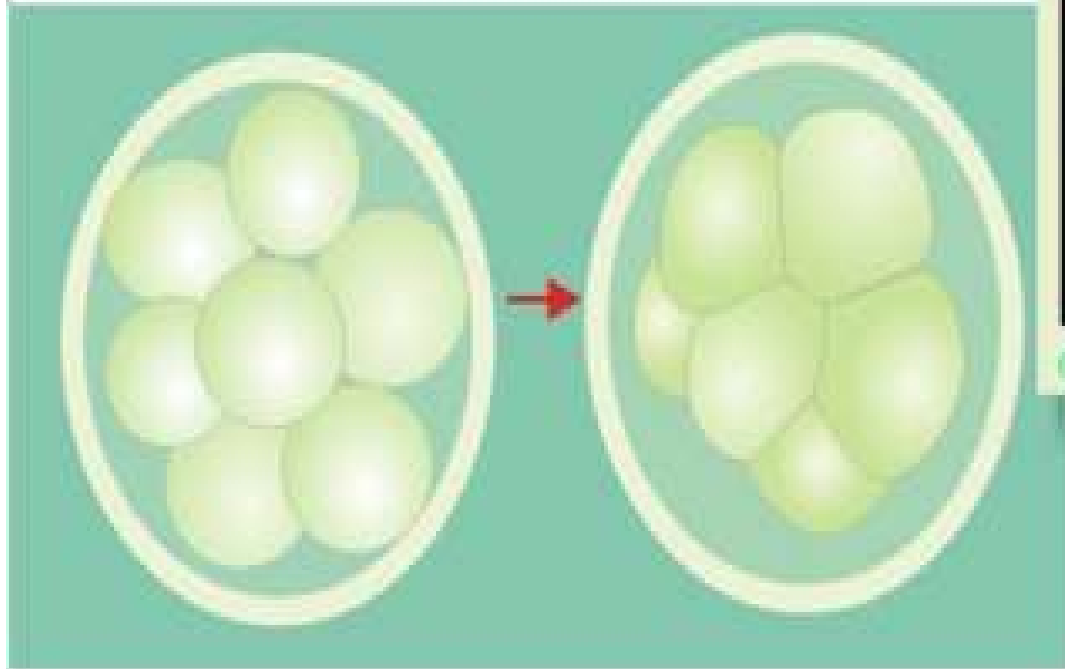
- La E.cadhérine est la mieux connue ; elle intervient dans la **compaction de la morula**.
- Les E.cadhérine sont indispensables à la formation des jonctions adhérentes (desmosome) et donc responsable de la **forme et la polarité cellulaire** et surtout dans l'organisation des épithéliums et le maintien de leur intégrité.
- La P.cadhérine contrôle l'adhérence du placenta à la paroi utérine.
- La N.cadhérine intervient lors de la **morphogénèse du système nerveux** c à d du tube neural et donc la migration des crêtes neurales.
- Ils sont tous impliqués dans le phénomène **d'inhibition de contact**.

Rôle des cadhérines



le rôle de cadhérine dans la compaction embryonnaire

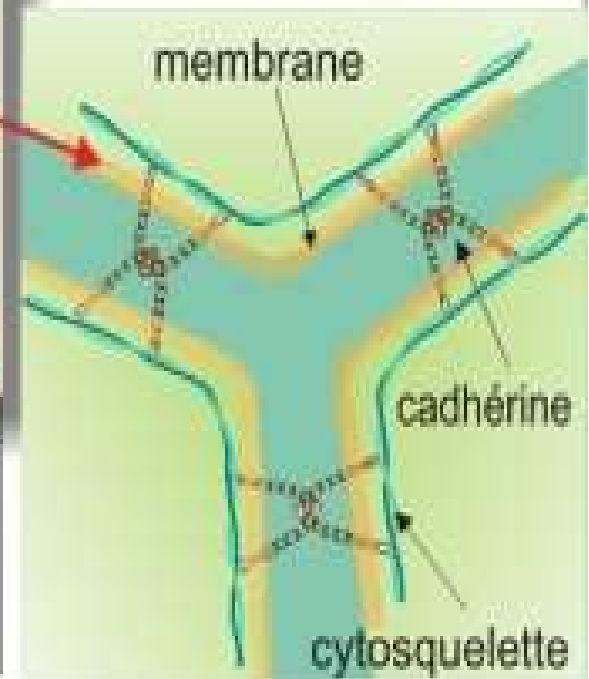
stade "uva" → stade "morula"
compaction



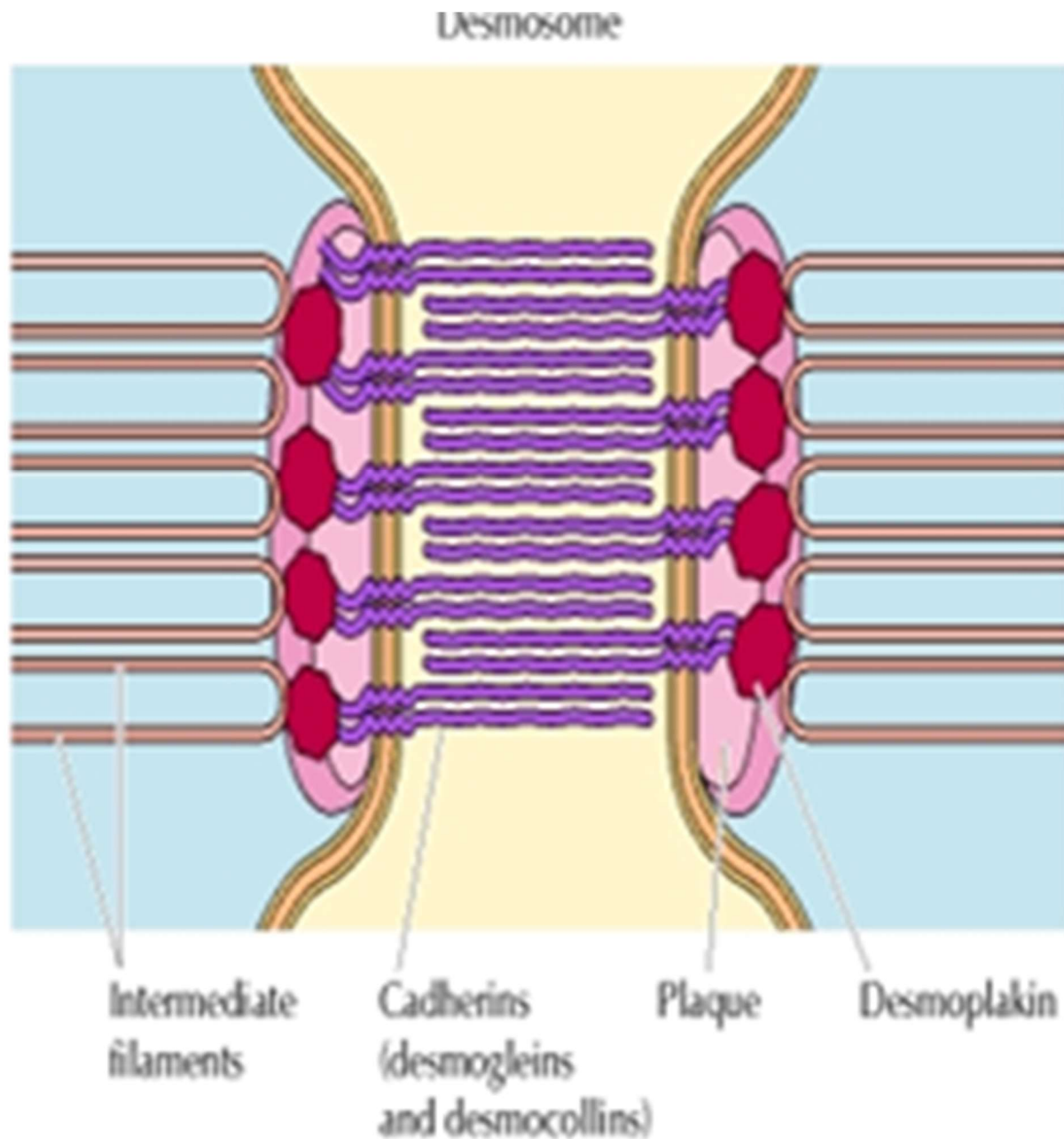
courtesy of Henri Alexandre

localisation de
cadhérine (vert)
dans la morula

adhérence entre
cellules embryonnaires
par la cadhérine

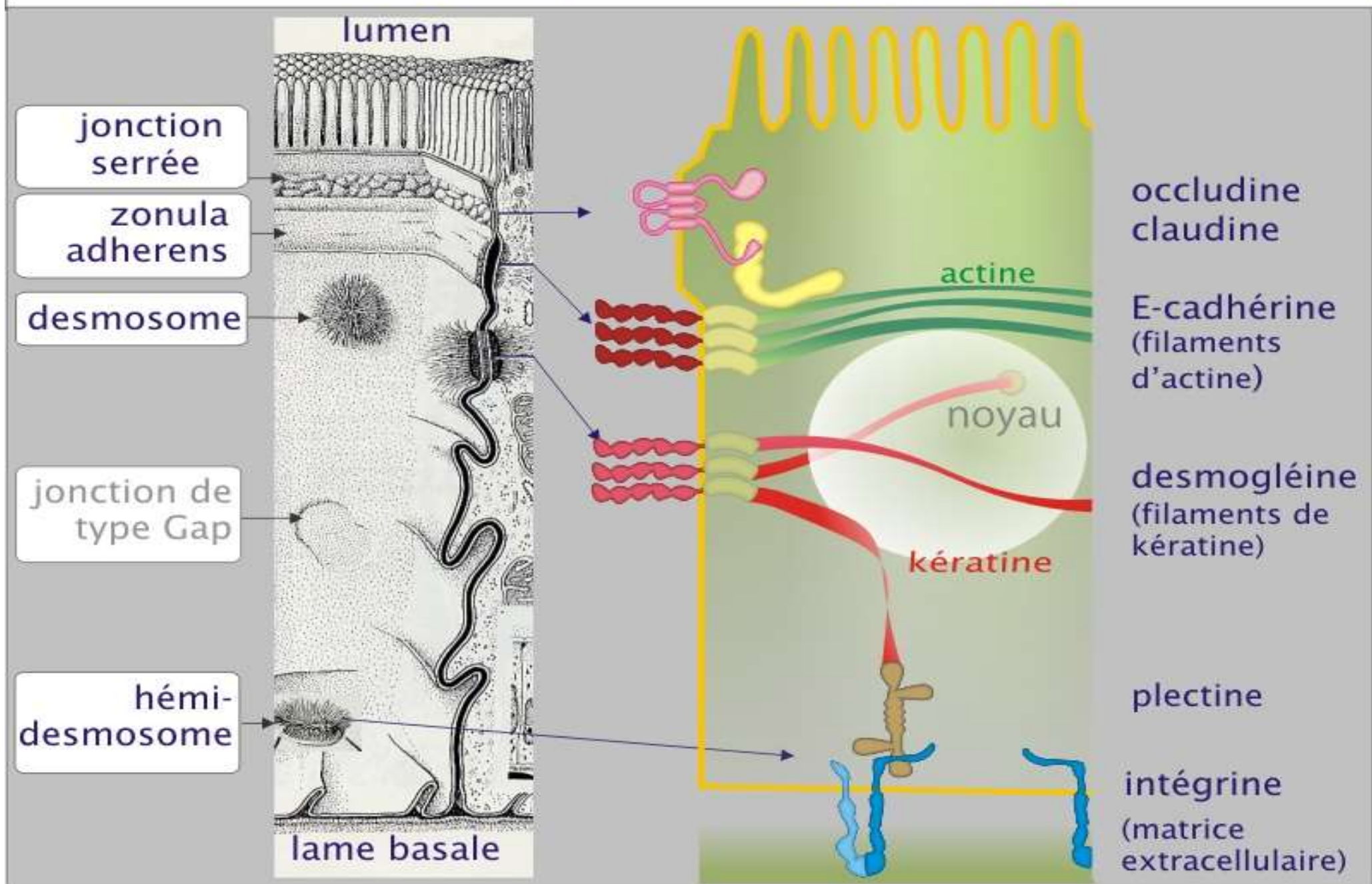


Rôle des Cadhérines : entrent dans la structure d'un desmosome



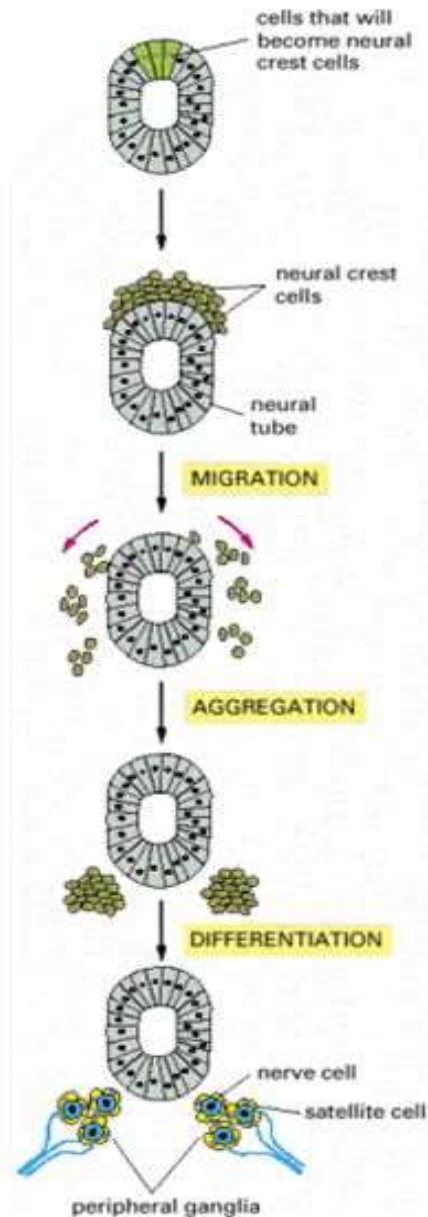
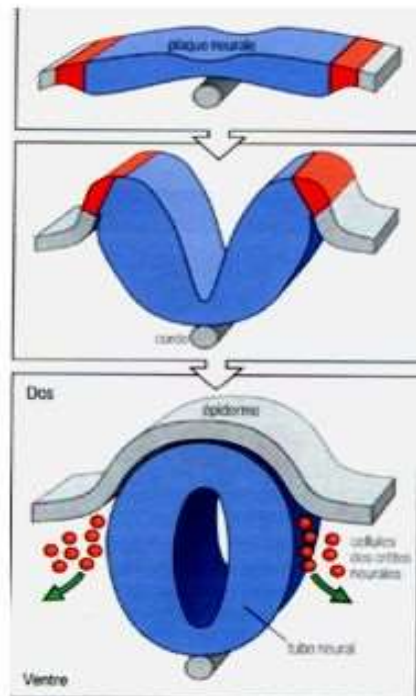
Rôle des Cadhérines : entrent dans la structure

les quatre jonctions adhérentes



Rôle des cadhérines dans la formation des crêtes neurales

Importance des interactions cellule-cellule dans la différenciation :
exemple de la migration des cellules des crêtes neurales

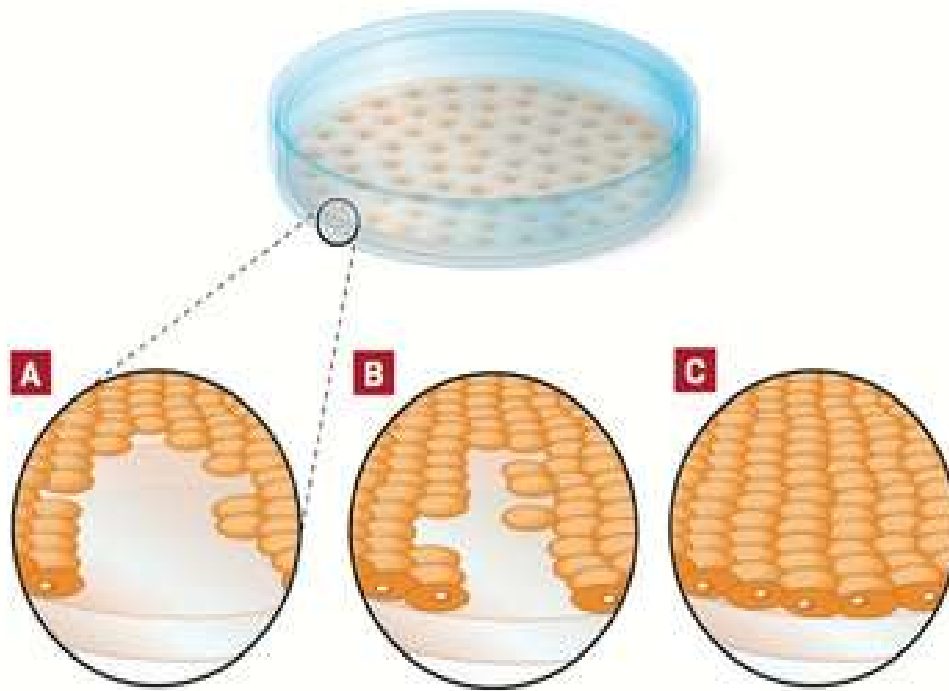


E-cadhérine
N-cadhérine

E-cadhérine
N-cadhérine
cadhérine-7

N-cadhérine

Rôle des cadhérines dans l'inhibition de contact



Les cellules cancéreuses sont insensibles à l'inhibition de contact.

On met des cellules dans une boîte de pétrie (A) + un milieu de culture: les cellules vont commencer à se diviser (B) et dès qu'elles occupent la totalité de la surface disponible elles s'arrêtent de se multiplier (C) c.à.d. que grâce à ces protéines il y a un message qui passe et qui va bloquer (inhiber) les divisions.

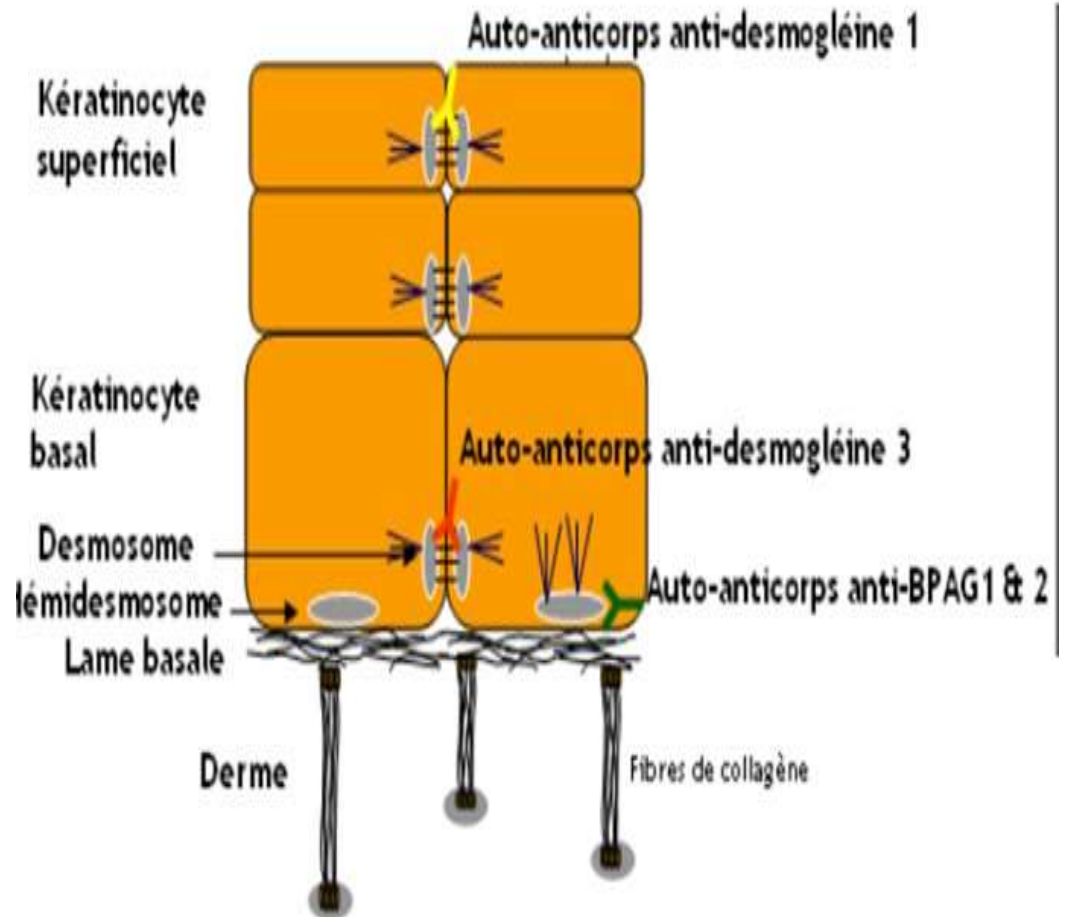
E - Cadhérines: pathologie



- L' épidermolyse bulleuse acquise est une maladie auto-immune causée par des anticorps dirigés contre les desmogleines ce qui entraîne une dissociation de l'épiderme du derme et l'apparition de bulles au niveau de la peau.

- Une mutation des cadhérines peut être la cause d'avortement spontané à répétition.

ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES ACQUISES (auto-immune)



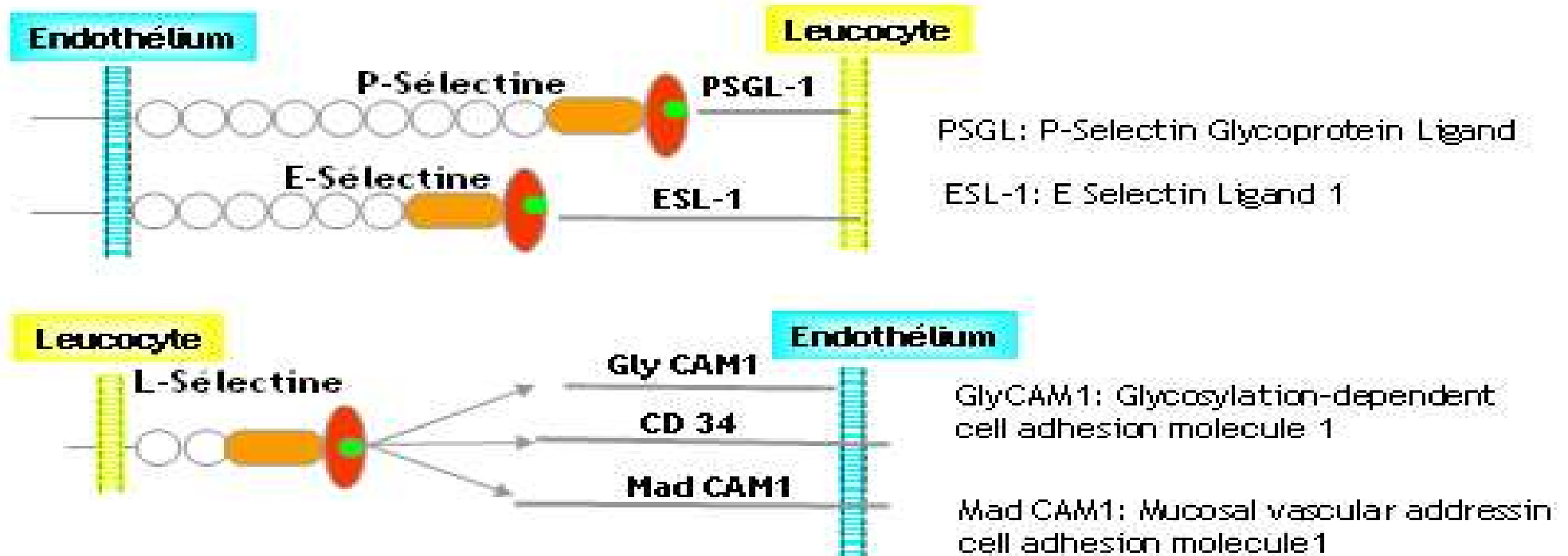
III- Les sélectines



A- Type de liaison : hétérophylrique , hétérotypique

LES SÉLECTINES

Hétérophylie/Hétérotypie

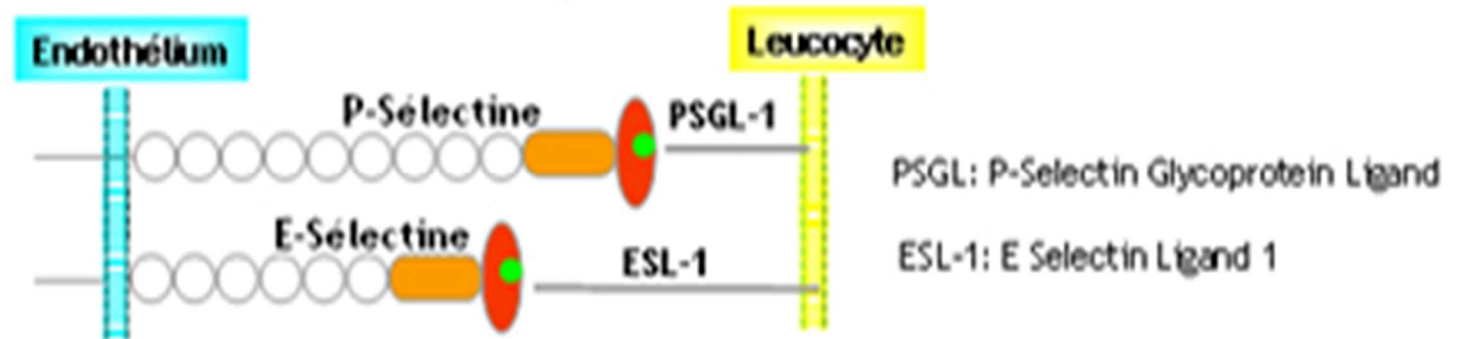


B- Famille



- L-sélectines (lymphocytes, leucocytes) → quelques secondes.
- P-sélectines (plaquettes sanguines et ς endothéliales) → quelques minutes.
- E-sélectines (cellules endothéliales) → 6 heures.

C- Structure



Les sélectines sont des glycoprotéines transmembranaires possédant un domaine lectine (protéine) dépendant du calcium extracellulaire et ayant la spécificité de reconnaître des groupements glucidique.

Leur présence **n'est pas permanente** en surface mais peuvent être induites. Elles permettent des phénomènes d'adhérences faibles mais de très haute spécificité.

D- Rôle des sélectines

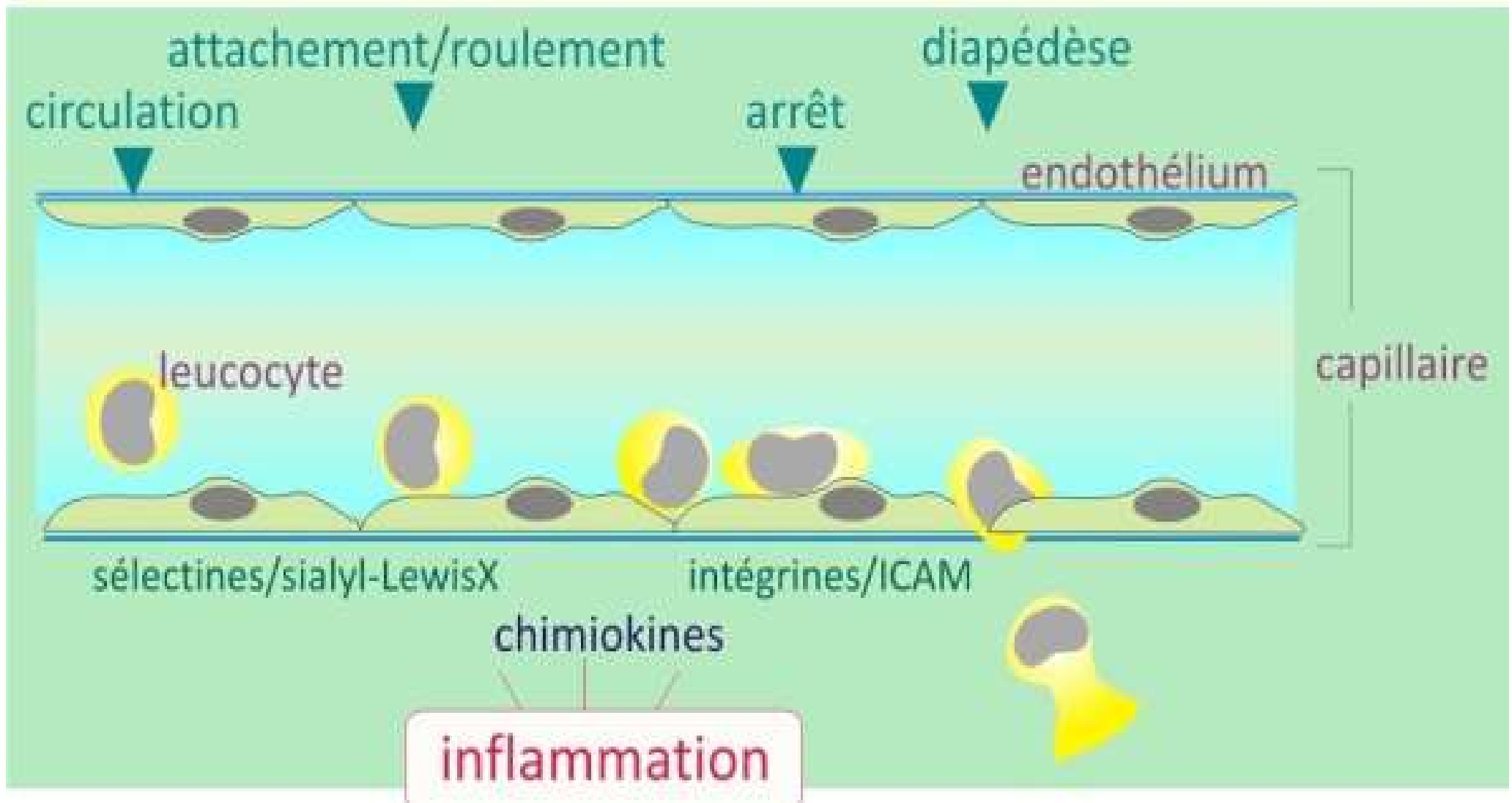


- Interviennent dans **l'adhérence cellule à cellule**.
- Elles ont un rôle essentiel dans **les phénomènes inflammatoires** : relation entre cellule endothéliale et leucocyte (diapédèse).
- Interviennent dans **la circulation des cellules immunitaires** : les leucocytes et lymphocytes
- Rôle dans le phénomène **d'inhibition de contact** : dans une boîte de pétrie les cellules s'arrêtent de proliférer quand toute la surface est remplie c.à.d. qu'un message passe de cellule à cellule afin de stopper les divisions. les cellules cancéreuses sont insensibles à l'inhibition de contact.

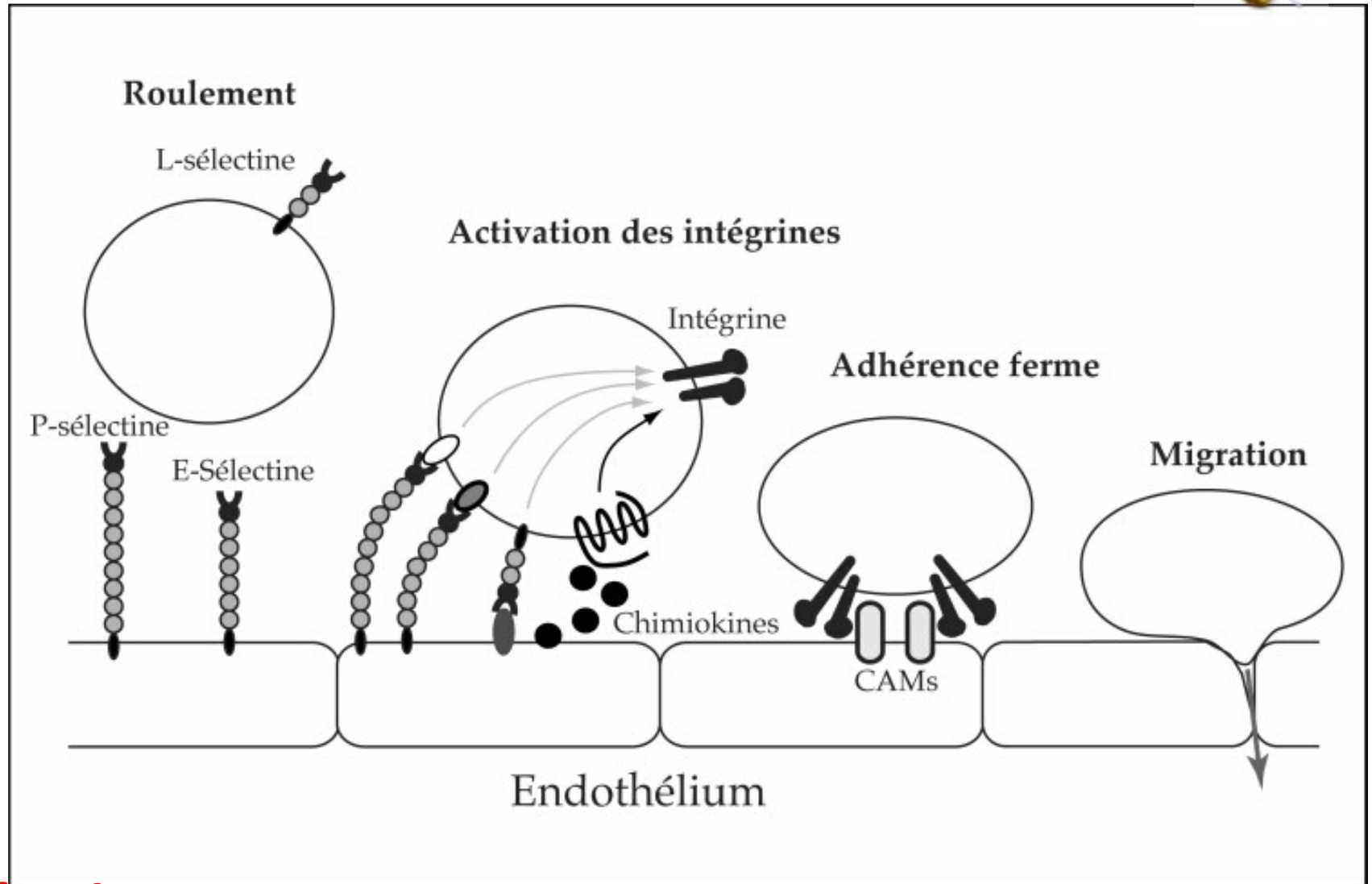
rôle des sélectines dans la circulation des cellules du système immunitaire



les facteurs inflammatoires attirent les leucocytes vers le tissu conjonctif par un processus de migration transendothéliale (diapédèse)



Rôle des sélectines dans l'inflammation



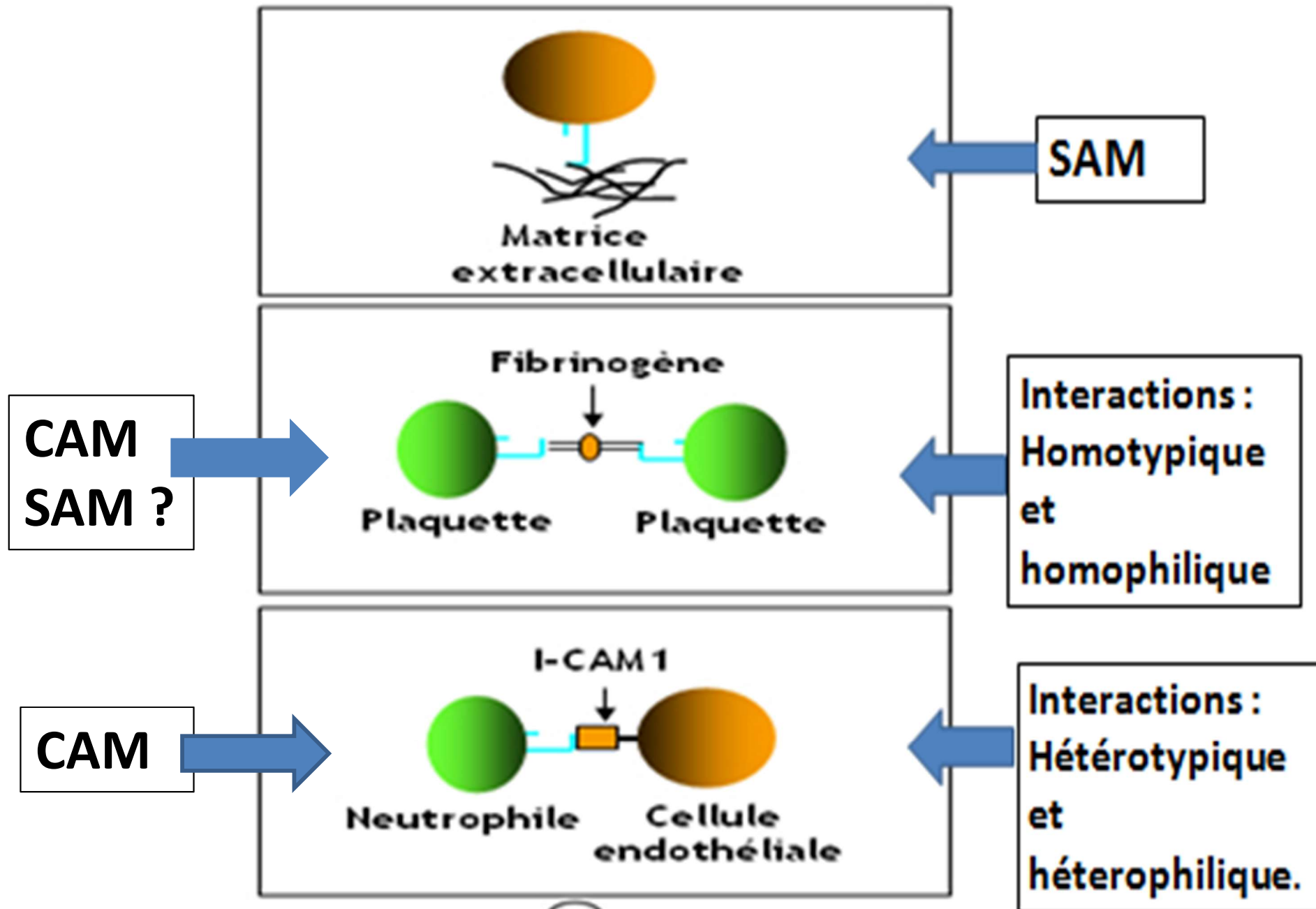
E- Pathologie

Le LAD est une maladie immunitaire (leucocyt-Adherence Deficiency) caractérisée par une anomalie du processus d'adhésion leucocytaire qui entraîne des infections à répétition.

IV - Les intégrines (SAM et CAM)



A- Type de liaison

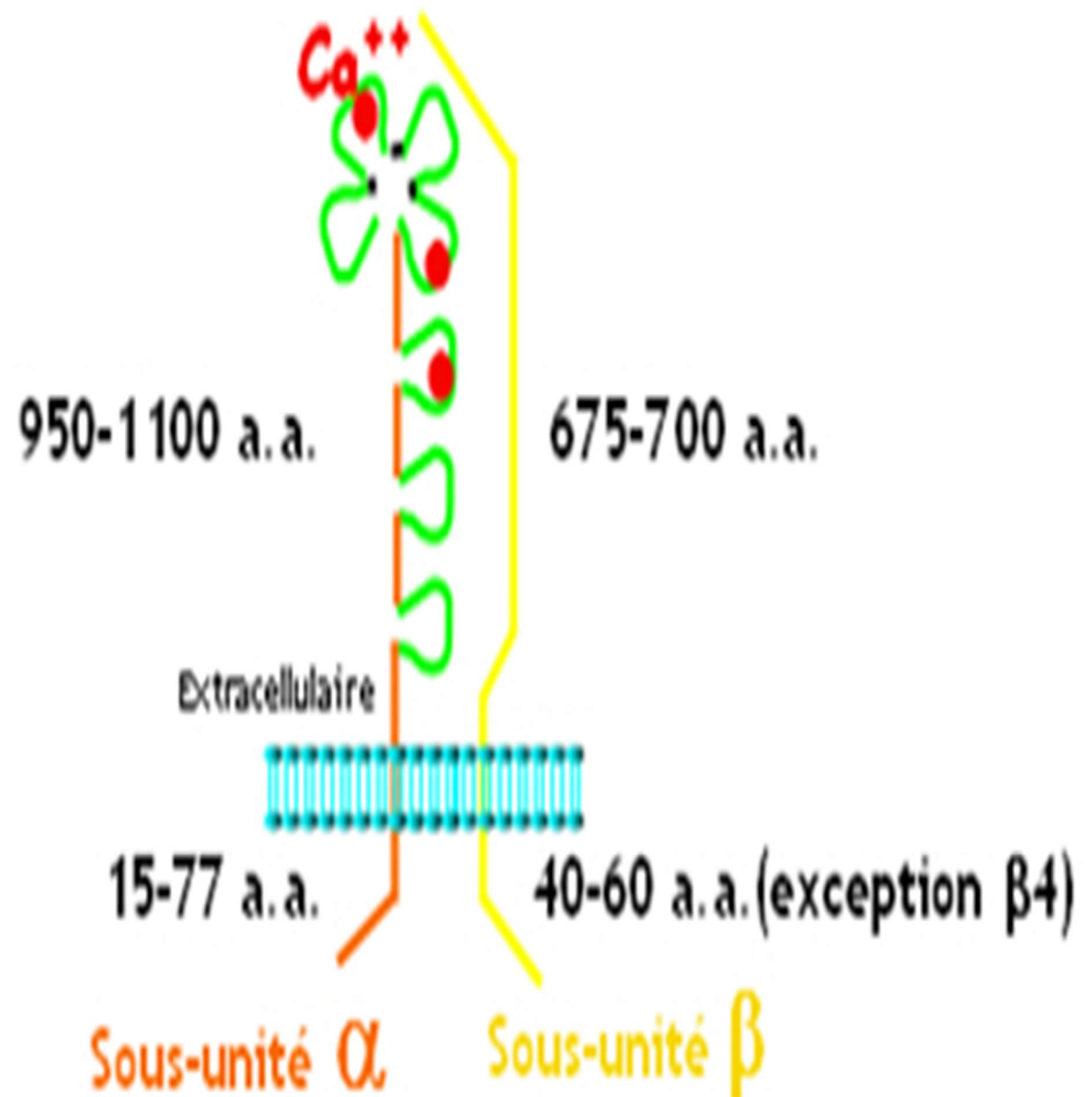


C- Structure des intégrines

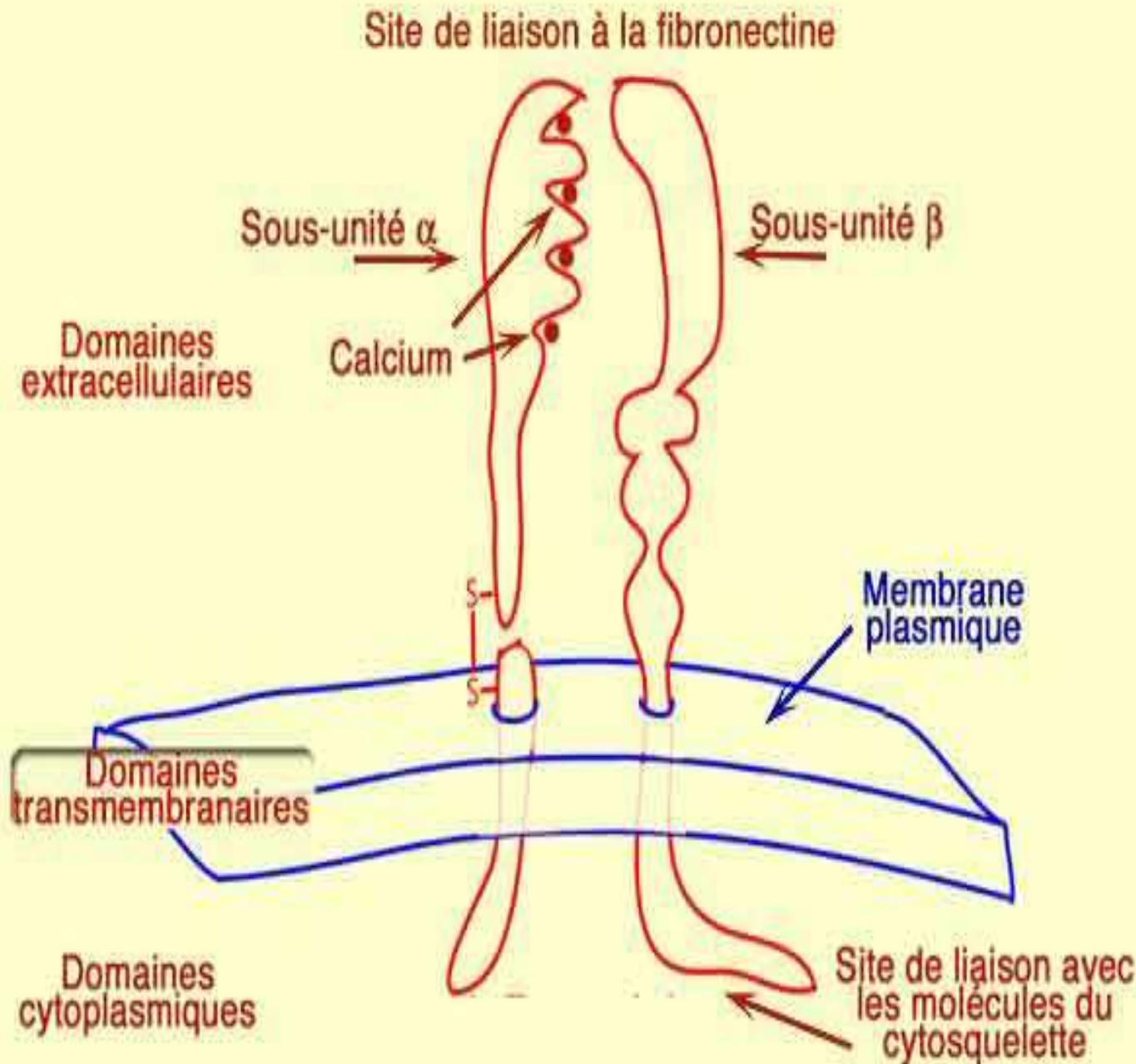


Ce sont des protéines transmembranaires : **hétérodymères (α β)** constitués de 2 sous unités α et β et qui sont dépendants du calcium extracellulaire.

Ils représentent une **superfamille de récepteurs** de la matrice extracellulaire



C - Structure d'une molécule intégrine



Du côté extra cellulaire, les intégrines reconnaissent la fibronectine, le collagène, laminine, élastine, protéines de la MEC et du côté cytoplasmique, elles sont liées au cytosquelette. On comprend que, dans ces conditions, toute modification extérieure à la cellule se répercute sur le cytosquelette via les intégrines.

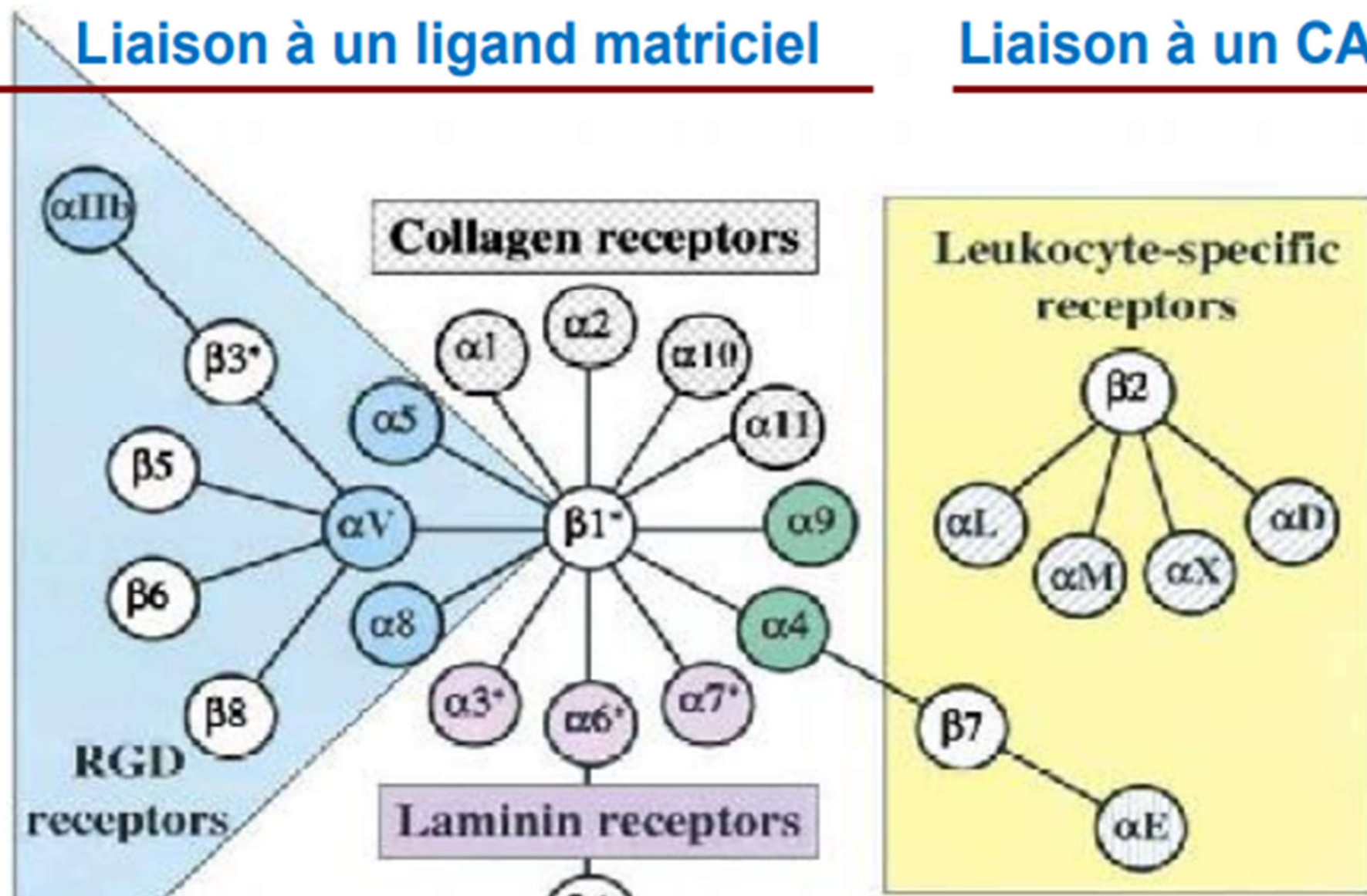
B- Famille des intégrines



Actuellement on dénombre 8 sous-unités β et 18 sous-unités α , mais seule 24 intégrines ont été découvertes à ce jour.

Liaison à un ligand matriciel

Liaison à un CAM



D- Rôles des intégrines



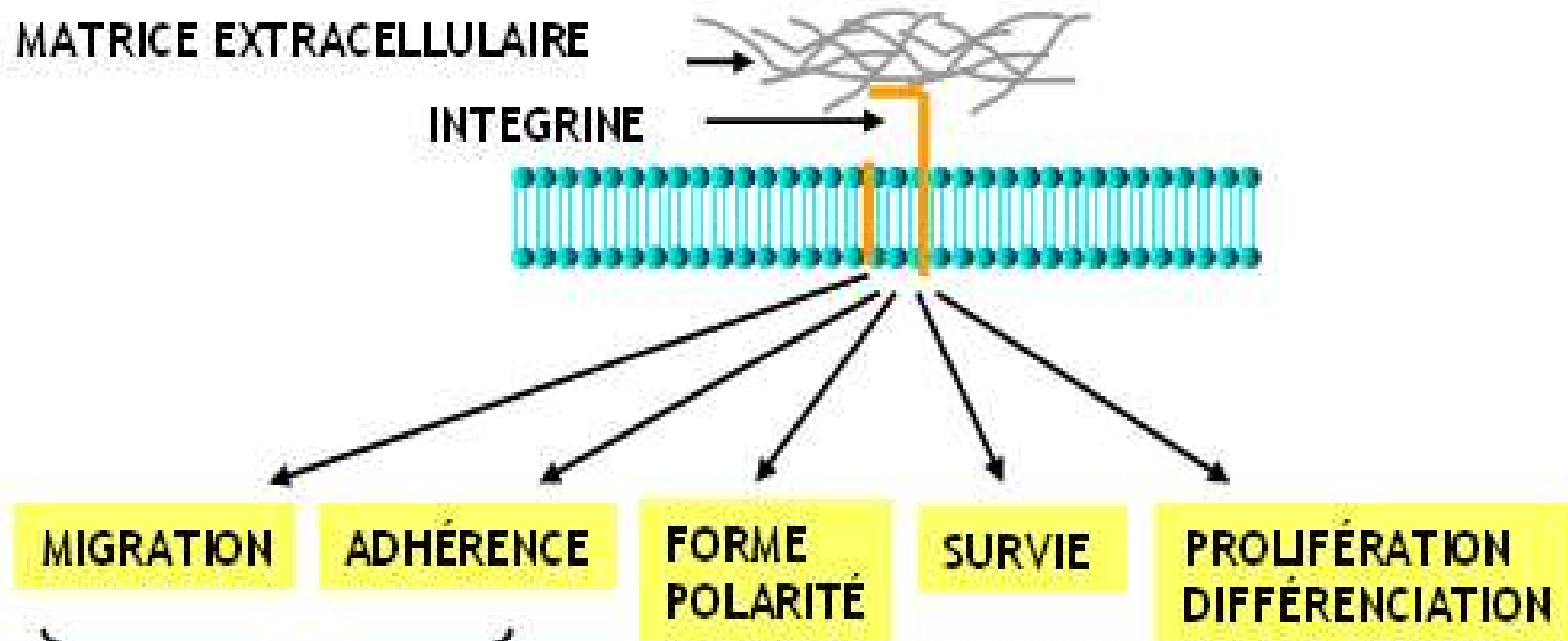
- Adhérence cellule à cellule (coagulation)
- Elles interviennent dans la migration des cellules au cours de l'**embryogénèse** et le **homing** des lymphocytes.
- dans le phénomène de l'**inflammation**, la cicatrisation.
- Elles sont impliquée dans la **signalisation bidirectionnelle** qui peut affecter le comportement cellulaire (la croissance, la prolifération, la motilité, la survie cellulaire...)
- Elles sont impliquées dans l'**angiogenèse** (formation des vaisseaux sanguins) et la genèse des métastases.

Rôles des intégrines

ÉVÉNEMENTS CELLULAIRES CONTRÔLÉS PAR LES INTÉGRINES

MATRICE EXTRACELLULAIRE

INTEGRINE



MIGRATION

ADHÉRENCE

FORME
POLARITÉ

SURVIE

PROLIFÉRATION
DIFFÉRENCIATION

EMBRYOGENÈSE

INFLAMMATION

RÉPONSES IMMUNITAIRES

CICATRISATION

COAGULATION (Adhérence)

HOMING DES LEUCOCYTES (Adhérence)



Tableau récapitulatif sur les molécules d'adhérence

	Superfamille des immunoglobulines	cadhérines	Sélectines	Intégrines
Adhésion dépendante d'ion bivalent extracellulaire	-	Ca^{2+}	Ca^{2+}	Ca^{2+} et Mg^{2+}
Type de molécule d'adhérence	CAM	CAM	CAM	SAM (+++) et CAM (parfois)
Type de reconnaissance	Homophile Hétérophile	Homophile	Hétérophile	Cellule - matrice : SAM Hétérophile : CAM

Les protéines membranaires se répartissent en 2 grands groupes

Protéines intrinsèques

Protéines extrinsèques
(périphériques)

Ancrées

Intégrées
(transmembranaires)

Extracellulaires

Cytosoliques

Ancrées à la
monocouche
externe

Ancrées à la
monocouche
interne

Fibronectine

Laminine

Spectrine

Ankyrine

Actinine
Adducine

Protéines
extrinsèques
Extracellulaires



Protéines
extrinsèques
cytosoliques



Merci
pour votre attention