

LES MOLÉCULES D'ADHÉRENCE

Objectifs généraux.

Comprendre:

Pourquoi et comment se fait la cohésion des tissus.

Pourquoi et comment les cellules sont mobiles.

Exemples tirés:

de l'embryogenèse, chez l'adulte:

-dans des conditions physiologiques, maintien des cellules épithéliales, cicatrisation, hémostase.

-dans des conditions pathologiques, inflammation,...

L'adhérence est modulée, conservation évolutive.

Molécules d'adhérence (MA) intercellulaire la MEC.

1. Introduction:

A. Jonction intercellulaire-adhérence.

Adhérence intercellulaire ↔ jonctions adhérentes.

Néanmoins:

-Jonction cellulaire visible en ME.

→ unité morphologique.

-Adhérence cellulaire: tests biochimiques.

→ unité fonctionnelle.

Plusieurs dizaines de MA; ce sont toutes des:

-glycoprotéines.

-transmembranaires (1 ou 2 exceptions).

-inhibition par des anticorps.

Combinaison de MA.

Concentration de MA.

Distribution.

Variabilité en fonction des types cellulaires et tissulaires.

→ Code morphogénétique.

Interactions transitoires: diapédèse.

Deux groupes de MA:

-Les CAM: Cell Adhésion Molécules:

Schéma 3

-interactions homotypiques: deux cellules identiques.

interaction hétérotypiques: deux cellules différentes.

-interactions homophiliques: deux CAM identiques.

interactions hétérophiliques: deux CAM différentes.

-Les SAM: Substrate Adhésion Molécules:

Schéma 4

Interaction cellule/MEC.

SAM: récepteurs aux composants de la MEC.

MEC: Collagène, fibronectine, élastine, GAG.

Lame basale: collagène N, fibronectine, laminine, GAG.

Distinction: CAM/SAM difficile.

B. Les superfamilles de molécules d'adhérence.

Quatre familles de MA.

Structures/fonctions similaires.

+/- Ca^{++} .

1. La superfamille des cadhérines.

CAM. Ca^{++} dépendante.

E-Cadhérine ou uvomoruline: JS, ZA.

Schéma 5

2. La superfamille des Ig.

Boucles= ponts disulfures.

CAM: Ca indépendante.

N-CAM (neural CAM).

Neurone-neurone, système hématopoïétique.

Schéma 6

3. La superfamille des sélectines.

CAM. Ca^{++} dépendantes.

Cellules sanguines/cellules endothéliales.

Schéma 7

4. La superfamille des intégrines.

SAM: Ca/Mg dépendante.

Hétérodimère $\alpha\beta$.

Récepteurs aux éléments de la MEC, LB.

Schéma 8

C. Caractéristiques générales des CAM/SAM.

1. Liaison au cytosquelette.

-actine, FI.

-protéines d'association.

→ morphologie, cohésion, mobilité.

2. Récepteur d'adhérence.

-couple récepteur/ligand.

-transduction de signal: second messenger (Ca^{++} , AMPc).

→ transduction mécano-chimique.

Schéma 9

D. Mise en évidence des MA.

Tests biochimiques et fonctionnels.

1. Dissociation de tissus embryonnaires.

Schéma 10

La dissociation cellulaire se fait grâce à un chélateur, de la trypsine et de l'EDTA pour rompre la structure d'adhérence.

-Agrégation tissu spécifique.

-Reconnaissance.

-Adhérence.

→ Existence de MA.

2. Utilisation d'anticorps (Ac).

Fabriquer des Ac dirigés contre des MA.

Schéma 11

Réponse immunitaire polypécifique.

Schéma 12

Si surplus d'Ac → encombrement sphérique des MA qui ne peuvent plus se reconnaître donc se dissocie.

Ac = inhibition de l'adhérence.

II. Superfamille des cadhérines.

A. Structure.

Glycoprotéine transmembranaire = 140KDa (700 à 750aa).

Schéma 13

-Portion extracellulaire (Nter):

Domaine de fixation Ca^{++} .

-Portion transmembranaire, organisée en hélice alpha.

-Portion intracellulaire:

Liaison au cytosquelette.

Portion d'association: cadhérines: ZA → actine.

PKG, DSP: desmosomes → FI.

B. Plusieurs cadhérines.

Au moins 20 = gènes différents.

Tous types cellulaires.

-E-Cadhérine= uvomoruline= L-CAM (liver) différent de N-CAM.

-Desmocolline, desmoglérine.

-P-Cadhérine (P= placenta).

-M-Cadhérine (M= muscle).

-N-Cadhérine (N= neurone).

C. Adhérence Ca^{++} dépendante.

Culture de Kératinocytes.

Épithélium pluristratifié → dissociation.

Culture: + collagène, $-Ca^{++}$.

→ monocouche, pas adhérence intercellulaire.

Culture: + collagène, $+Ca^{++}$.

→ desmosomes, tissu.

D. Rôle physiologique des cadhérines.

1. Organisation des épithéliums.

-Unistratifié: JS et ZA.

-Pluristratifié: fascia adherens, desmosomes.

Schéma 14

Les fibroblastes adhèrent à la MEC mais pas entre eux.

On fait entrer l'ADN viral modifié dans la cellule par un choc électrique par exemple (= transfection).

Synthèse de cadhérine:

→ signal.

→ synthèse protéines intermédiaires.

Schéma 15

Deux "tissus": interaction homophile.

Schéma 16

Un "tissu": interaction hétérophile.

De façon naturelle, pas de liaison d'adhérence fibroblastes/neurones.

2. Morphogenèse du S.N.

-Au stade 8 cellules (morula):

-jonction (E-cadh) → compaction des cellules.

-si + Ac anti-cadhérine= dissociation.

-Formation du tube neural.

Neurectoderme: E-cadhérine.

Migration des crêtes neurales:

Schéma 17

E. Cadhérines et pathologies.

1. Cancer in situ vs invasion.

Pouvoir d'invasion lié à la perte d'adhérence.

Schéma 18

Souris: injection de tumeur.

Si + Ac anti-cadhérine → envahissement.

2. Autres pathologies.

Mutation de cadhérine → fausses couches.

E-cadhérine et internaline:

→ entrée de la listéria.

→ septicémie.

→ méningo-encéphalite.

III. La superfamille des Ig.

A. Généralités.

Pas dépendance au Ca^{++} .

Nom: analogie de structure. Boucles extracellulaires des Ig par ponts disulfures.

N-CAM= prototype.

CMH I (Complexe Majeur d'histocompatibilité), CMH II, TCR (Récepteur des Cellules T).

Corécepteurs LT (Lymphocyte T): CD4, CD8.

I-CAM.

Schéma 19

B. N-CAM.

N= Nerve, SNC, muscle, cellules sanguines, endocrines.

1. Structure.

GP transmembranaire.

Schéma 20

2. Trois formes de N-CAM.

N-CAM de 180, 140 et 120KDa.

Schéma 21

Issues d'un épissage alternatif.

N-CAM 180 et 140: liaison au cytosquelette.

N-CAM 120: liaison membranaire: phosphatidyl inositol.

3. Rôles physiologiques de N-CAM.

A. Adhérence neurone/neurone.

Identif dans neurones rétiniens.

Si + Ac → il n'y a plus d'adhérence.

B. Neurones embryonnaires.

N-CAM 180 et 140: ++++ glycosylé → faible adhérence.

EN-CAM (E pour embryonnaire) → plasticité.

Maturation: EN-CAM, endocyté, dégradé.

→ AN-CAM peu glycosylé → adhérent.

C. Agrégation neurones in vitro.

Schéma 22

D. Migration des crêtes neurales.

Suit l'expression de N-cadh.

Départ: N-CAM++++ et N-cadh++++.

Migration: N-CAM- et N-cadh-.

Arrivée: N-CAM++++ et N-cadh++++.

4. N-CAM et pathologies.

-Muscle squelettique.

Schéma 23

-Méningocoques, résidus sucrés, tropisme: SNC.

-Mutation → hydrocéphalie.

C. Autres membres de la superfamille des Ig.

GP: analogies de structures.

Nombre de boucles variable.

Fonctions/ système immunitaire mais différent Ig ou Ac.

1. Les molécules du CMH.

Complexe Majeur d'histocompatibilité.

(Human Leucocyte Antigen).

Molécules variables= polymorphisme.

a. Structure CMH I.

Schéma 24

Ce sont des hétérodimères:

Deux chaînes α et β .

$\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$ = variables.

$\beta 2$ microglobuline.

Elle n'est pas transmembranaire mais établit des liaisons avec $\alpha 1$ et reste constante d'un individu à l'autre.

Présente sur toutes les cellules.

Quantité variable.

+/- TO.

++++ cellules sanguines.

Intracellulaire: Tyr → Transduction.

b. Rôle des CMH I.

Présentation de peptides issus de protéines endogènes (= fabriqués par la cellule et restent dedans).

Si cellules infectées par le virus, infestation progressive des cellules périphériques.

Système de défense: production de protéines endogènes dégradées par un complexe enzymatique qui va découper en peptide d'environ une dizaine d'aa pour ensuite les transporter dans le réticulum endoplasmique, où l'on va retrouver les CMH I.

-dégradation par protéasome.

-transport dans RE par Transporter Associated Ag Processing (TAAP).

-Chargé sur molécule CMH I.

-Adressage à la membrane plasmique.

Signal de reconnaissance pour élimination.

c. Structure CMH II.

Schéma 25

Deux chaînes α et β .

$\alpha 1$ et $\alpha 2$.

$\beta 1$ et $\beta 2$.

Sur cellules présentatrices d'antigènes (Ag).

Macrophage.

Cellules dendritiques.

Lymphocyte B (LB).

Lymphocyte T (LT) activé.

d. Rôle du CMH II.

Présentation de peptides issus de protéines exogènes.

Phagocytose par macrophages.

Lysosomes → peptides.

Chargés sur CMH II.

Adressage à MP.

Signal d'activation pour LT4 (= lymphocytes "helper").

2. Le récepteur dans LT.

Schéma 26

Appelé TCR (T Cell Receptor).

Hétérodimères α et β .

Souches variables (spécificité Ag).

90% LT associé à corécepteur.

CD4 ↔ CMH II.

CD8 ↔ CMH I.

3. Le CD4.

GP, monomère, 4 boucles.

LT4 = L helper.

Interaction CD4-CMH II → adhérence LT4/CPA.

Interaction hétérophile et hétérotypique.

Schéma 27

Si TCR de forte affinité, renforcement d'adhérence par CD4 sur CMH II.

Phosphorylation en cascade de la membrane vers noyaux → expression accrue au R-IL2.

Boucle autocrine va activer R-IL2 → prolifération du LT4 qui va aider la réponse immunitaire en activant les LB qui vont se différencier en plasmocytes qui vont produire les Ac spécifiques de l'Ag.

Activation LT4 → Activation LB → plasmocytes → Ac spécifiques Ag.

Pathologie: entrée cellules du VIH, CD4: récepteur VIH: rétrovirus: ARN →

ADN grâce à transcriptase inverse.

(Nobel en 1975 pour Baltimore, Temin et Dulbecco).

Schéma 28

4. Le CD8.

Dimère α et β , une seule boucle.

Corécepteur des LT: cytotoxiques.

Interaction CD8/CMH I (ne lie pas l'Ag).

Interaction hétérophilique et hétérotypique.

Schéma 29

5. Les I-CAM.

Intercellular-CAM.

I-CAM I: 5 domaines en boucle.

I-CAM II: 2 domaines en boucle.

I-CAM I:

Expression de base → cellules endothéliales, épithéliales, monocytes, lymphocytes.

Inductible par inflammation → cellules endothéliales et CPA.

Interaction I-CAM I/LFA-1 (Lymphocyte Function Ag= intégrine).

Cytokines inflammatoires: IL 1, TNF (= Tumor Necrosis Factor).

Interaction LT/cellules endothéliales.

Phénomènes de domiciliation ou homing.

Schéma 30

I-CAM II:

Expression importante, non inductible.

Même types cellulaires.

Pathologies:

I-CAM I: Récepteur du rhinovirus (épithélium nasal).

6. V-CAM.

Pour vascular-CAM.

Cellules endothéliales.

Expression inductible (inflammation: L1, TNF).

Liaison à VLA4 (Very Late Ag. exprimé par lymphocyte).

Schéma 31

Pathologies:

Mélanome: expression V-CAM → métastase.

IV. La superfamille des sélectines.

A. Structure.

Schéma 32

B. Les sélectines.

Adhérence entre leucocytes et cellules endothéliales.

Responsables d'interactions transitoires.

Rôle +++ dans la diapédèse.

1. E-Sélectine.

E: Cellules endothéliales.

Pas d'expression de surface.

-Stockés dans des vésicules.

-L-1, TNF, lipopolysaccharide bactérien.

Adhérence dans neutrophiles.

Diapédèse.

2. L-Sélectine.

L: Lymphocyte... neutro/éosinophiles, monocytes.

Récepteur de domiciliation dans les ganglions.

Permet le passage à travers les veinules post-capillaires (VPC).

3. P-Sélectine.

P: plaquettes, cellules endothéliales.

Pas d'expression de surface.

- Thrombine: exocytose à la membrane (3 min).
- Expression transitoire (20 min).

V. La superfamille des intégrines.
Ce sont des SAM, une vingtaine identifiée.
Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺.
Adhérence cellules-MEC.
Adhérence cellules-cellules.

A. Structure.
Hétérodimères:
Une chaîne α (125KDa) et une chaîne β .
Domaine EC.
Reconnaissance de la MEC: Fixation ions bivalents.
Domaine transmembranaire.
Domaine cytoplasmique.
Liaison à actine via protéines d'association: taline, vinculine, α actinine.
Transduction mécano-chimique.

B. Rôle: interaction cellule-cellule.
Cellules épithéliales musculaires, neurones.
Reconnaissance d'une séquence consensus.
RGDS: Arg-Gly-Asp-Ser.
Schéma
Rq: les intégrines appartiennent aux SAM.

C. Interaction cellule-cellule.
1. La diapédèse: mécanisme général.
Recrutement des polynucléaires neutrophile au site d'inflammation.
Schéma
Chimiokines ont un effet chimioattractant, elles attirent les cellules.

1. La diapédèse: mécanismes moléculaires.
Schéma

2. La domiciliation des lymphocytes
Schéma
Les L-sélectines exprimées par les lymphocytes vont reconnaître les Gly-CAM
(résidus sucrés).
LFA-1/I-CAM.
Intégrines, cellules endothéliales.

D. Pathologies.

1. Déficit congénital de synthèse d'une chaîne dans les leucocytes: Leucocyte Adhesion Deficiency.

→ Défaut d'adhérence des leucocytes → Patient perpétuellement soumis à des infections bactériennes (= infections bactériennes à répétition) → absence de cellules phagocytaires.

2. Pathologies infectieuses.

Staphylocoque doré et tréponème.

Bacille de la coqueluche.

Bacille de Koch.

Bacille de la peste.

Papillomavirus.

Conclusion:

-Molécule d'adhérence= "colle".

→ Organisation organismes pluricellulaires.

Agrégation des cellules.

Importance de la morphogenèse.

-Une colle,... mais permettent des réponses.

Adaptatines.

Immunitaires; inflammatoire.

Réparation des tissus, hémostase.

-Ce sont de véritables récepteurs.

Activables: transduction de signaux.

→ Modifications structurales biologiques.

-Toutes impliquées dans des pathologies.