

Chapitre 2

Biomembranes

C. Les jonctions et les protéines adhésion

**Faculté des sciences et technologie
Département de science de la nature et de la vie
3^{ème} année biochimie
Responsable de la matière : Dr. Hamra Fatima**

Cours 3 : Les jonctions et protéines d'adhésion

Introduction

L'adhérence cellulaire est une fonction indispensable que les organismes supérieurs ont acquis afin de permettre la formation de tissus, organes et systèmes qui s'efforcent de satisfaire les fonctions physiologiques nécessaires à la survie de l'individu. L'adhérence cellulaire est permise d'une part grâce à la présence d'une matrice extracellulaire (adhérence indirecte) et d'autre part par la formation d'adhérence directe par la présence de molécules d'adhérence au sein des membranes plasmiques. Les mécanismes d'adhésion et de reconnaissance cellulaires sont les bases nécessaires au développement des organismes pluricellulaires. Au cours de l'embryogenèse, les molécules d'adhésion transmettent des informations spécifiques aux tissus et aux organes, permettant la cohésion des organismes. De plus, ces molécules interviennent dans la régulation des interactions intercellulaires et exercent ainsi un contrôle des phénomènes physiologiques.

I. Les matrices extracellulaires

Les matrices extracellulaires sont des trames macromoléculaires (polysaccharides, protéines fibreuses et glycoprotéines) synthétisées par des cellules caractéristiques suivant le tissu considéré (fibroblastes, cellules épithéliales, ostéoblastes, chondroblastes, etc.). Ces cellules se fixent à la trame par des récepteurs membranaires de type **SAM** (*Substrate Adhesion Molecules*).

On trouve deux types de morphologie :

- Les **matrices extracellulaires lâches** sont des structures mésenchymateuses où les cellules se déplacent facilement (exemple : derme).
- Les **matrices extracellulaires denses** sont des structures dans lesquelles les cellules ne bougent pas (exemple : lame basale de l'épiderme).

Il est important de préciser que toutes les cellules produisent de la matrice extracellulaire, qu'elles soient d'origine bactérienne ou végétale, ainsi son existence n'est pas uniquement liée à l'état pluricellulaire de l'organisme.

I.1 Constituants de la matrice extracellulaire

A) Polysaccharides

Les polysaccharides sont principalement représentés par deux types de molécules :

- ✓ Les **glyco-amino-glycanes (GAG)** sont de longues chaînes (25 000 résidus), non ramifiées, formées de polymère de disaccharides dont l'un des deux est aminé. Les GAG ont la propriété de piéger l'eau formant un gel aqueux qui remplit la matrice.
- ✓ Les **protéoglycanes** correspondent sont liés à des protéines par liaison O-glycosidique avec des GAG non ramifiés.

B) Protéines fibreuses

Les protéines fibreuses sont principalement représentées par deux types de molécules :

- Les **fibres de collagènes** sont des glycoprotéines qui représentent 25% des protéines totales de l'organisme et qui permettent une résistance à de forte tension mécanique et ainsi la cohésion tissulaire.
- Les **fibres élastiques** sont présentent dans les tissus soumis à des variations de tailles et de formes. Ces fibres élastiques sont formées de protéines, appelées les **élastines**, reliées entre elles et associées au collagène et aux polysaccharides, limitant les étirements excessifs.

c) Les autres glycoprotéines

D'autres glycoprotéines sont présentent dans la matrice extracellulaire, parmi elles on trouve la **fibronectine**, et plus particulièrement au niveau de la membrane basale la **laminine**.

I.2 La lame basale

La lame basale est une région différenciée de la matrice extracellulaire, située à la base des épithéliums ou autour de certaines cellules telles que les cellules endothéliales, les cellules graisseuses, les cellules musculaires et les cellules de Schwann. Elle est constituée de **laminine**, de **GAG**, de **protéoglycanes**, de **collagène de type IV** et d'autres glycoprotéines.

La lame basale étant à l'interface entre différents tissus, elle a une fonction de filtre, permet l'assise de cellules (épithéliales et endothéliales) et le contrôle de la localisation de protéines membranaires.

II) Molécules d'adhérences et jonctions intercellulaires

1) Les molécules d'adhérence

Les molécules d'adhésion, pour être fonctionnelles, doivent être présentes à la surface des cellules. Dans certains cas, ces molécules font partie intégrante de la membrane cellulaire : on dit qu'elles sont *constitutives*. Il existe aussi des molécules d'adhésion *inductibles*, ce qui signifie que leur expression à la surface cellulaire requiert l'activation préalable de la cellule : celle-ci induit soit une synthèse de ces molécules, soit un déplacement *translocation* du compartiment intracellulaire vers la surface. L'existence de certaines formes solubles (ou *circulantes*) de molécules d'adhésion a également été mise en évidence, mais leur fonction reste à élucider.

Parmi les molécules d'adhérence on trouve les **CAM** (pour *Cell Adhesion Molecules*) qui permettent l'interaction cellule-cellule et les **SAM** (pour *Substrate Adhesion Molecules*) qui permettent l'interaction cellule-matrice extracellulaire. Ces interactions peuvent être **homophile**, c'est-à-dire qu'il y a interaction entre deux mêmes protéines, et **hétérophile**, c'est-à-dire qu'il y a interaction entre deux protéines différentes.

1.2 Différents modes d'adhérence intercellulaire

Il existe différents modes d'adhérence intercellulaire, selon :

- le type de molécule :
 - ✓ molécules d'adhérence identiques = liaison homophile
 - ✓ molécules d'adhérence différente = liaison hétérophile
- le type de cellule :
 - ✓ cellules liées sont identiques = liaison homotypique
 - ✓ cellules différentes = liaison hétérotypique

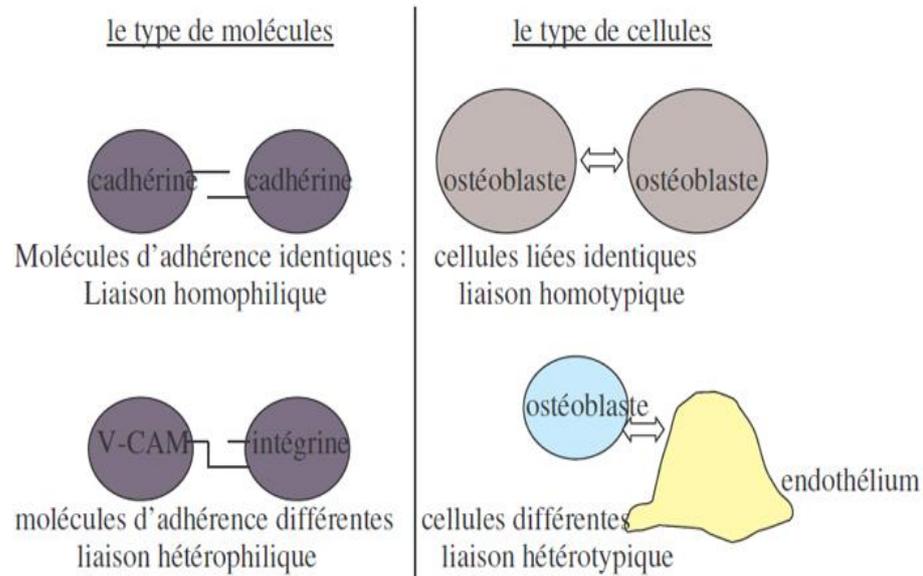


Figure 1 : Différents modes intercellulaire

1.3 Les principales familles du CM (classification)

Les molécules d'adhésion ont été regroupées, en fonction de leur structure, en quatre grandes familles : ce sont la superfamille des immunoglobulines, les sélectines, les intégrines et les cadhérines.

A / Les immunoglobulines (interviennent dans les interactions cellule-cellule)

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines riches en acide sialique et sont impliquées dans les interactions entre les cellules immunitaires et leurs partenaires cellulaires (comme les cellules endothéliales ou les cellules présentatrices d'antigènes). Ce sont des monomères de la même superfamille que les anticorps, possédant également une chaîne lourde et une chaîne légère, avec des boucles fermées par des liaisons disulfure. Les principales immunoglobulines d'adhérence cellulaire sont la **N-CAM** (Neural-CAM), la **I-CAM** (Intercellular-CAM) et la **V-CAM** (Vascular-CAM).

Les immunoglobulines sont **calcium** (Ca^{2+}) **indépendante**, contrairement aux autres molécules d'adhérence, et sont exprimés de manière constitutive au niveau de la membrane plasmique, autrement dit en permanence. Elles réalisent des **liaisons homophiles** mais qui peuvent se faire avec des membres différents, ainsi que des **liaisons hétérophiles** avec des protéoglycanes de la matrice extracellulaire et des intégrines.

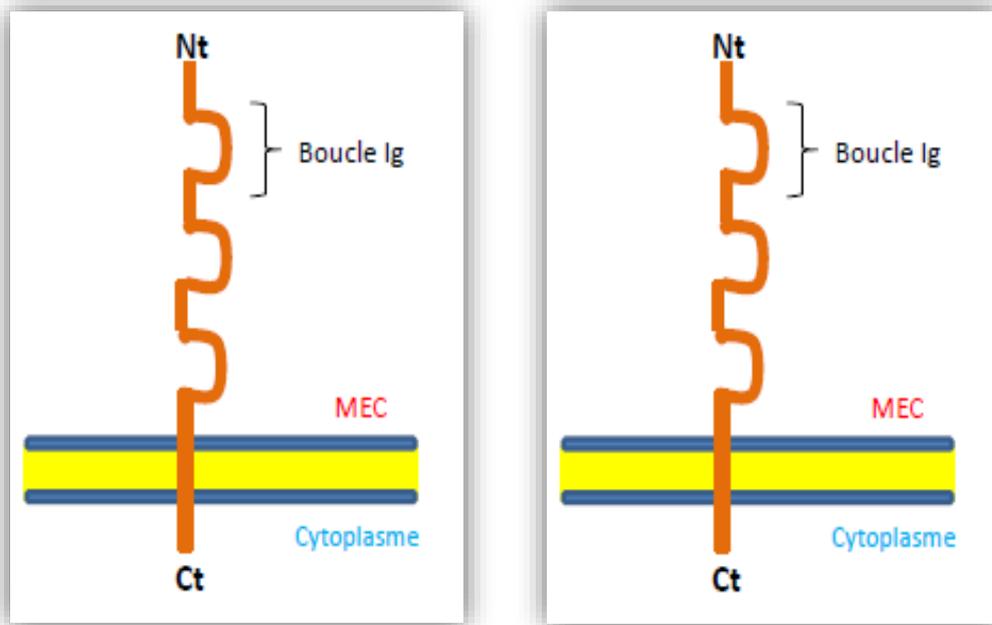
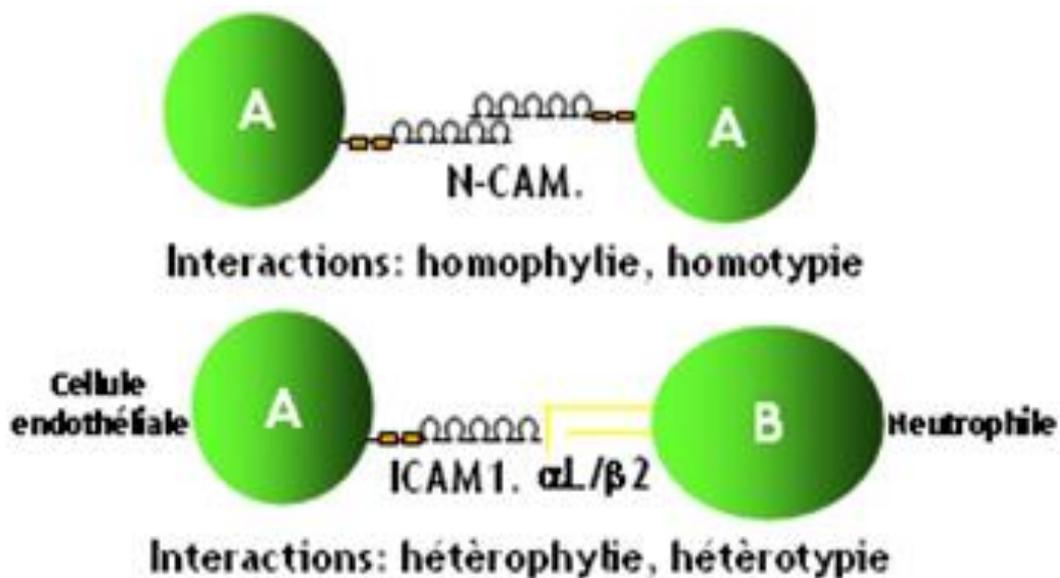


Figure 2 : Structure des Ig-CAM



B/ Les cadhérines (Molécules où l'adhérence dépend du calcium)

Les cadhérines sont des glycoprotéines transmembranaires sous la forme de monomère, possédant une extrémité N-terminale extracellulaire et étant **calcium** (Ca^{2+}) **dépendante**. Ces Protéines transmembranaires portés par de nombreuses cellules : les neurones, les muscles, les ostéoclastes. Les différents types de cadhérines sont spécifiques au tissu.

Ces molécules jouent un rôle principal dans les jonctions intercellulaires de type **desmosomes**. De cette manière leurs extrémités intracellulaires C-terminale interagissent avec les plaques denses ou directement avec les protéines du cytosquelette, et leurs extrémités extracellulaires N-terminale réalisent des interactions **homophiles** et hétérophiles avec des autres cadhérines, des intégrines et des protéines de la matrice extracellulaire. Elles sont portées par les membranes des cellules épithéliales surtout au pôle apical). S'il y a une baisse de concentration en cadhérine, on remarque une baisse de la cohérence intercellulaire. Les cellules se détachent donc du tissu d'origine, puis migrent pour former des métastases à l'origine des tumeurs.

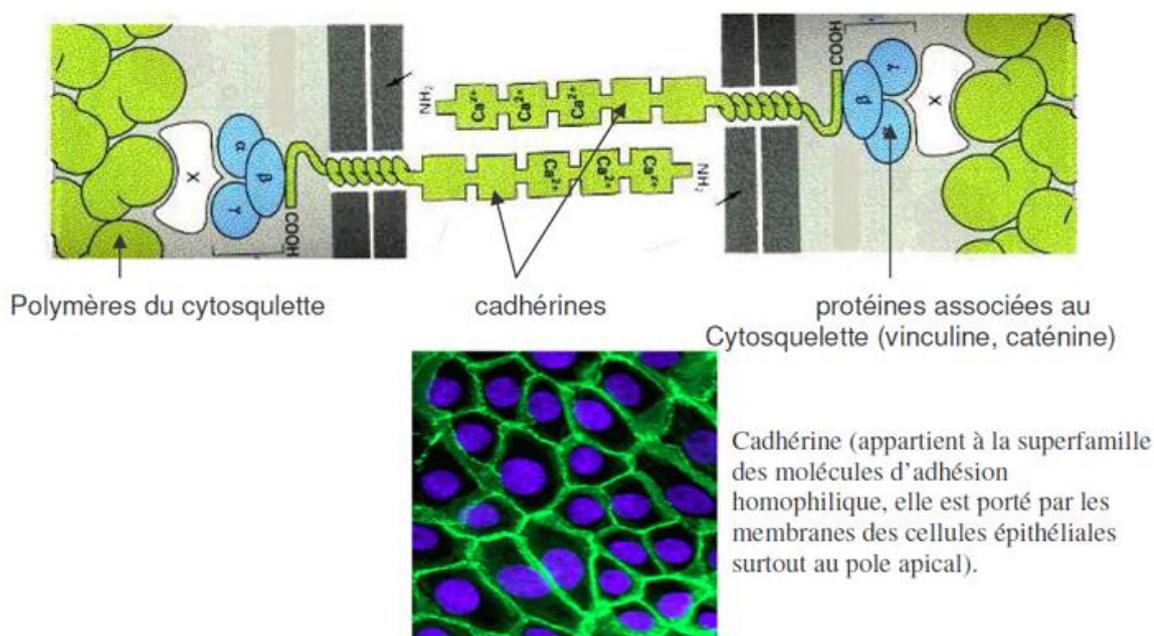


Figure 3 : Structure des Cadhérines

C/ Sélectine ((Molécules où l'adhérence dépend du calcium)

Les sélectines sont des glycoprotéines sous forme de monomère possédant une extrémité N-terminale extracellulaire. Les sélectines sont des lectines **calcium** (Ca²⁺) **dépendante** qui ont la spécificité de reconnaître les groupements glucidiques d'autres glycoprotéines. Les sélectines sont des récepteurs d'oligosaccharides localisées à la surface des cellules du compartiment vasculaire et qui s'apparentent aux lectines. Cette famille est composée de 3 protéines responsables, à l'intérieur du compartiment vasculaire sanguin, des interactions adhésives entre

les leucocytes et l'endothélium vasculaire ainsi qu'entre les leucocytes et les plaquettes : la **L-sélectine** (présente sur tous les leucocytes circulants), la **P-sélectine** (présente dans les plaquettes), la **E-sélectine** (présente dans les cellules endothéliales activées).

Les sélectines permettent la formation de liaison brève et de très haute spécificité. Elles ne sont pas exprimées en permanence, mais nécessite une activation entraînant son endocytose. Elles interviennent dans des interactions hétérophiles lors de la **diapédèse**

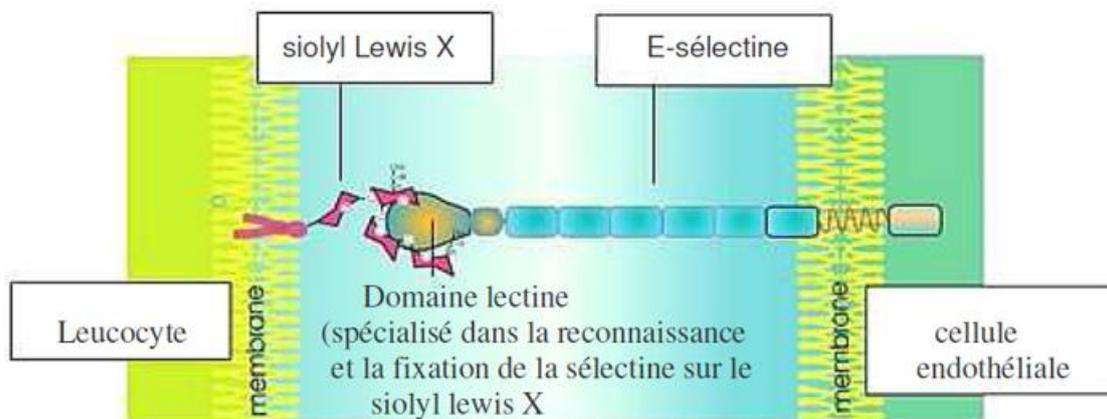


Figure 4 : Structure des Sélectines

D/ Intégrine

Les intégrines sont essentiellement impliquées dans l'adhérence cellule/Matrice Extra Cellulaire, mais peuvent également participer à la liaison intercellulaire de type hétérophilique

Ce sont des glycoprotéines sous forme de **dimère** ($\alpha\beta$) présentant une extrémité extracellulaire N-terminale et étant elles aussi **calcium** (Ca^{2+}) **dépendante**. Les intégrines interagissent avec les composants de la matrice extracellulaire et de la lame basale tels que les fibronectines, les laminines et le collagène. Elles interagissent également par des interactions hétérogènes avec des immunoglobulines et des cadhérines, et dans le milieu intracellulaire avec le cytosquelette.

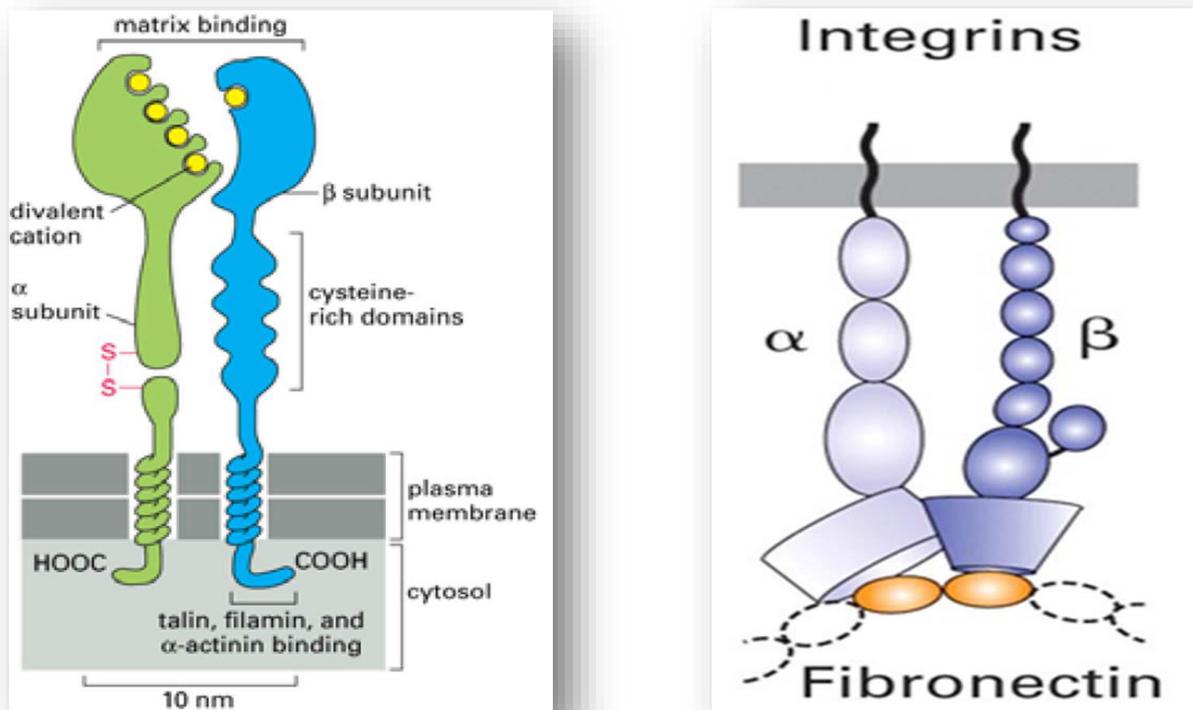


Figure 4 : Structure des intégrines

2. Jonctions intercellulaires et jonctions cellules-matrice extracellulaire

* Les **jonctions intercellulaires** sont des régions différenciées de la membrane plasmique responsable de l'adhérence intercellulaire et au niveau desquelles on distingue une concentration importante de molécules d'adhérence. Parmi elles on distingue les **jonctions serrées** (ou *Zonula Occludens*), les **jonctions intermédiaires** (ou *Zonula Adherens*), les **desmosomes**, les **jonctions communicantes** (de type nexus ou jonctions gap).

* Les **jonctions cellules matrice-extracellulaire** sont des régions différenciées de la membrane plasmique responsable de l'adhérence entre les cellules et les éléments de la matrice extracellulaire. Elles sont également riches en molécules d'adhérence. Parmi elles on distingue les **hémidesmosomes**.

Ces jonctions sont présentes chez les animaux, mais pas chez les végétaux et les bactéries qui sont uniquement liés par leurs parois. Elles permettent une solidité mécanique d'une part et une communication cellulaire d'autre part.

A) Les jonctions serrées (ou *zonula-occludens*)

*Les *zonula-occludens* sont des jonctions étanches qui ceinturent la cellule, d'où le terme de « *zonula* », au niveau du pôle apical et ceci notamment au niveau des épithéliums monocouches (endothélium et cellules polarisées par exemple au niveau des entérocytes et hépatocytes). Elles créent des occlusions qui interdisent entièrement la diffusion latérale des protéines ; l'espace intercellulaire est totalement obturé.

Elles sont composées d'**occludines** (*latin occludere = enfermer*) et de **claudines** (*latin claudere = fermer*) qui sont des molécules calcium indépendantes et d'immunoglobulines dont les **JAM** (*Junctionnal Adhesion Molecule*).

Du côté cytoplasmique on trouve des protéines spécifiques appelées **protéines ZO** qui interagissent avec les molécules de la jonction d'une part, et permet l'ancrage des microfilaments d'actine (*cf. cytosquelette*) d'autre part, et ceci grâce à la **cinguline** qui joue le rôle d'adaptateur entre les protéines ZO et les microfilaments d'actine.

Remarque : La **cinguline** est une des premières protéines à avoir été découverte parmi la vingtaine de molécules qui forment ce qu'on appelle la jonction étanche.

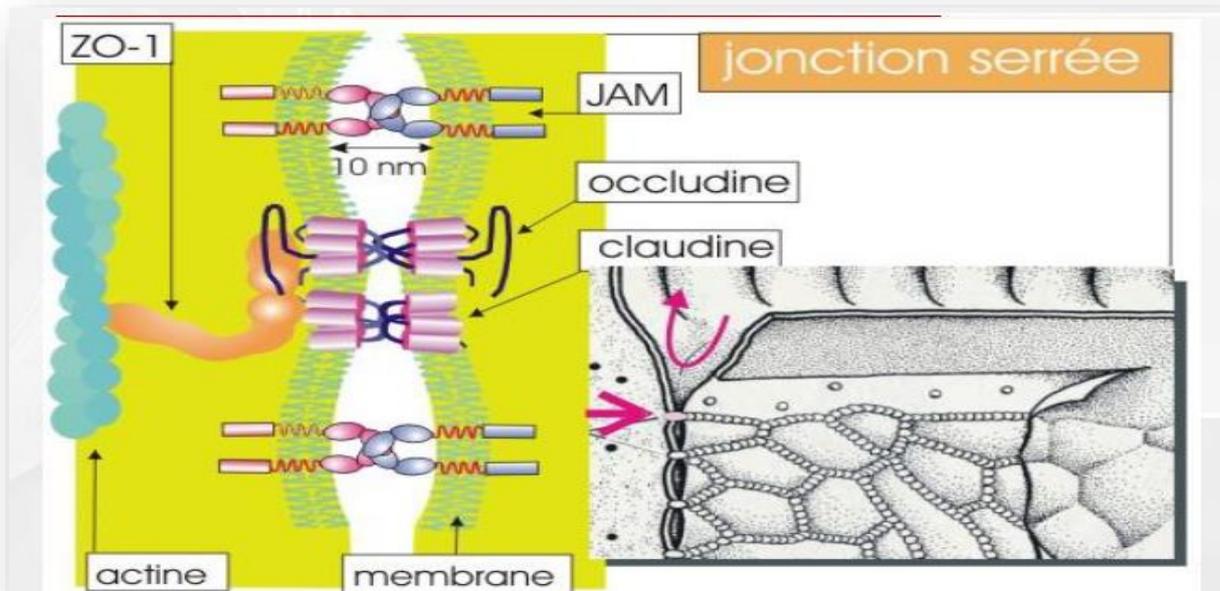


Figure 5 : Les jonctions serrées (ou *zonula-occludens*)

A) Les jonctions intermédiaires (ou *zonula-adherens*)

*Les *zonula-adherens* sont également des jonctions qui ceinturent la cellule au niveau du pôle apical, situées juste en dessous des *zonula-occludens*. Elles sont situées au niveau des cellules polarisées et laissent un espace intercellulaire plus important que les jonctions serrées.

Elles sont composées de **cadhérines** et de **nectines** qui sont des immunoglobulines spécifiques. Du côté cytoplasmique on trouve une plaque dense cytoplasmique où sont ancrées les cadhérines et les nectines :

- ✓ Les **caténines** permettent la jonction entre les microfilaments d'actines et les cadhérines.
- ✓ L'**afadine** et la **ponsine** permettent la jonction entre les microfilaments d'actines et les nectines.

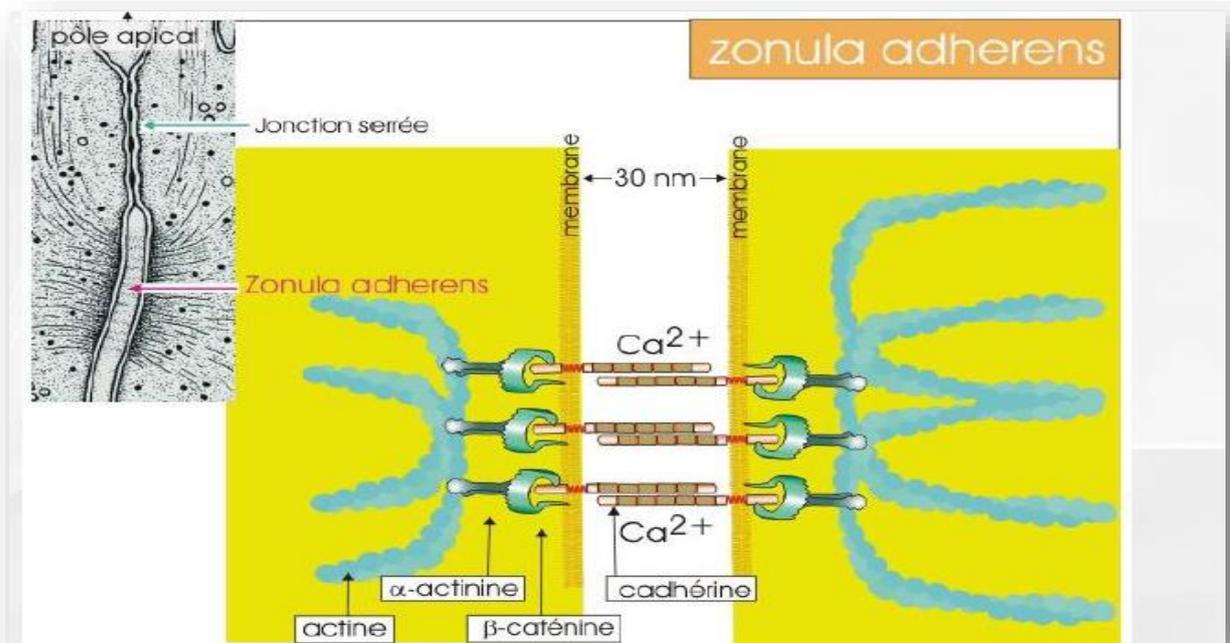


Figure 6: L'intégrité tissulaire par le zonula-adherens

B) Les desmosomes

*Les desmosomes ne sont cette fois-ci plus des zonulas, mais des **macula-adherens** qui sont des zones d'ancrage des **filaments intermédiaires** sous la forme de tâche, d'où le terme de « macula ». Ils permettent la formation de jonctions intercellulaires, contrairement aux hémidesmosomes qui créés des jonctions entre cellules et lame basale. On trouve les desmosomes principalement au niveau des épithéliums, mais pas exclusivement. Ils sont composés de **desmocolline** et **desmogléine** qui sont des cadhérines (calcium dépendantes) spécifiques formant des interactions homophiles et hétérophiles entre elles, ainsi que des molécules de la superfamille des immunoglobulines.

Les desmosomes permettent l'adhérence intercellulaire, le maintien de la forme des cellules et une résistance cytoplasmique.

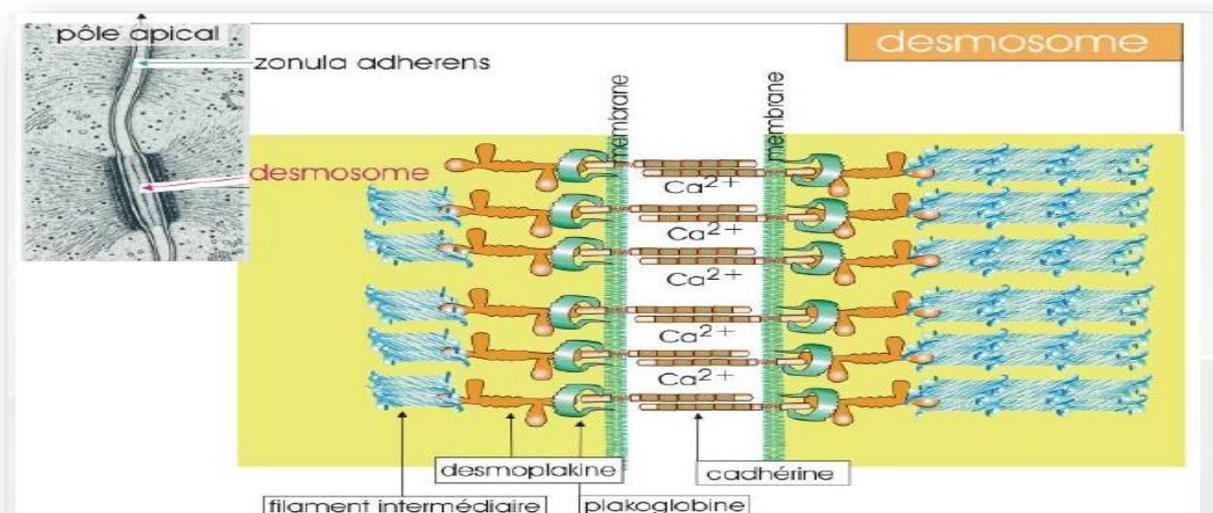


Figure 7 : L'intégrité cellulaire par des desmosomes et des filaments intermédiaires

d) Les hémidesmosomes

*Les hémidesmosomes sont présents au niveau du pôle basal et forment, comme dit précédemment, des jonctions avec la lame basale par interaction entre les intégrines des hémidesmosomes et les laminines de la lame basale. Comme les desmosomes, les hémidesmosomes présentent une plaque dense qui permet d'ancrer les filaments intermédiaires de cytotkératine. Ces derniers forment un réseau entre les plaques des desmosomes et hémidesmosomes permettant le maintien de la cohésion cellulaire.

e) Les jonctions communicantes de type nexus (ou jonction gap)

*Au niveau des nexus on observe un espace intercellulaire de 2 à 3 nm. On les trouve au niveau des faces latérales des cellules épithéliales et également des cellules non épithéliales (fibroblastes, cellules musculaires, cellules osseuses, neurones, etc.).

Ils sont composés de plusieurs centaines de canaux bidirectionnels par association de l'un à l'autre provenant d'une cellule et de l'autre. Chaque canal est un **connexon** formé de 6 sous-unités, dont chaque sous-unité est une **connexine** qui possède 4 segments transmembranaires. Les nexus permettent une coopérativité métabolique intercellulaire en fonction du gradient de concentration (ions et petites molécules) et permet ainsi le transfert d'informations (second messagers tels que l'AMP cyclique, le calcium Ca^{2+} et certains enzymes).

Ces jonctions ne sont pas exprimées de manière constitutionnelle mais possèdent des demi-vies de l'ordre de 24 heures. La régulation de la perméabilité dépend donc de la concentration des nexus qui varie selon l'activité cellulaire

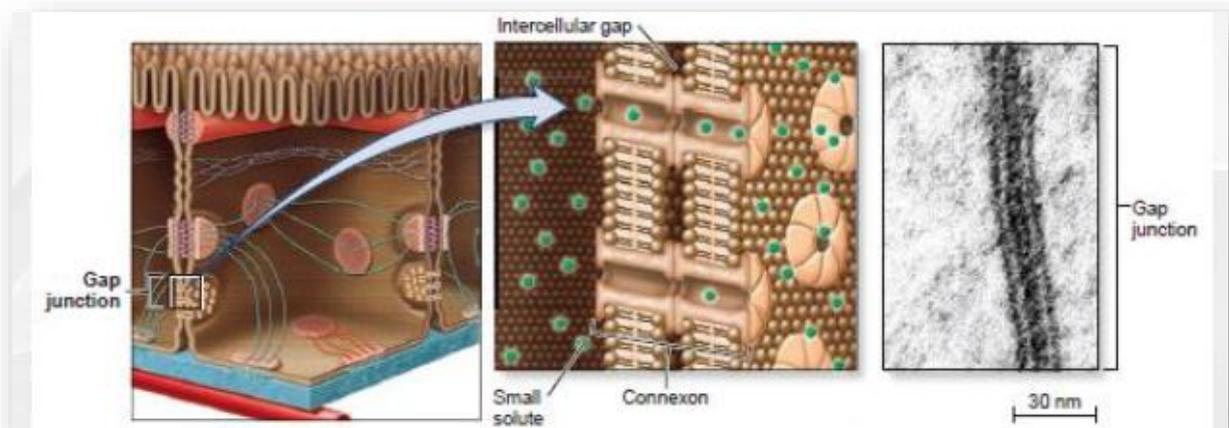


Figure 8: Les jonctions communicantes de type nexus (ou jonction gap)

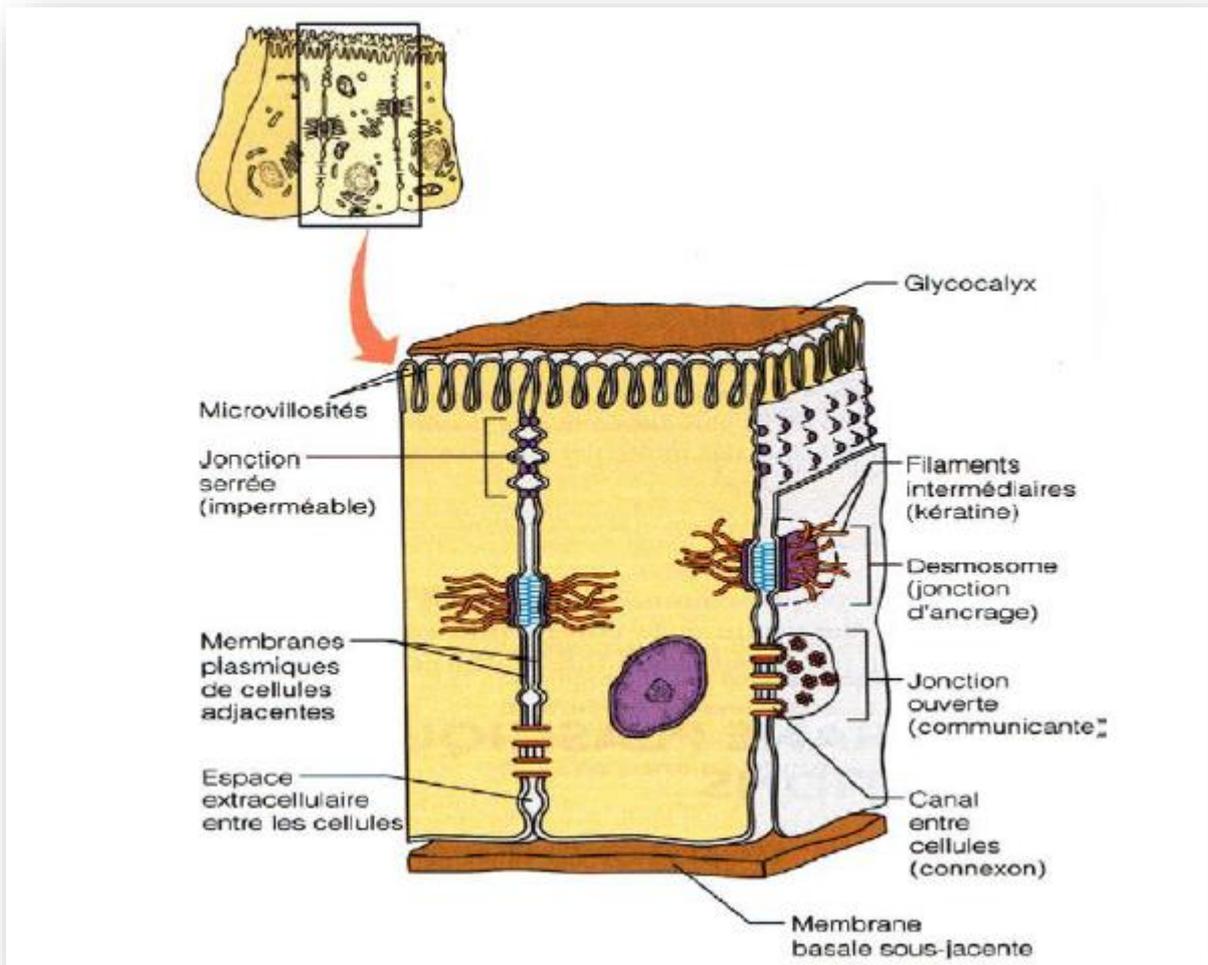


Figure 9: Représentation d'une cellule épithéliale reliée aux cellules adjacentes par trois principaux types de jonctions : jonctions serrées, desmosomes et jonction gap

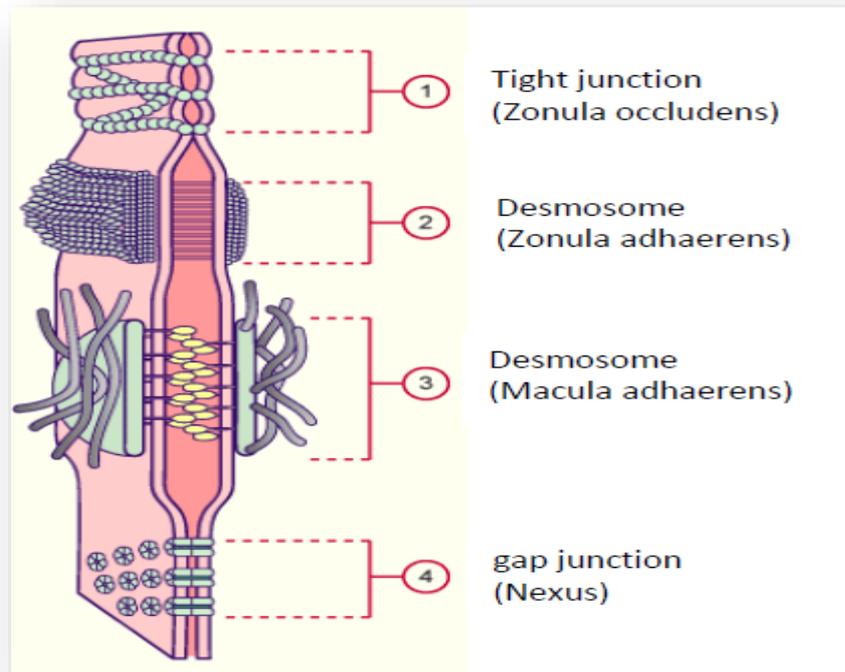


Figure 10 : Les trois types des jonctions cellulaires

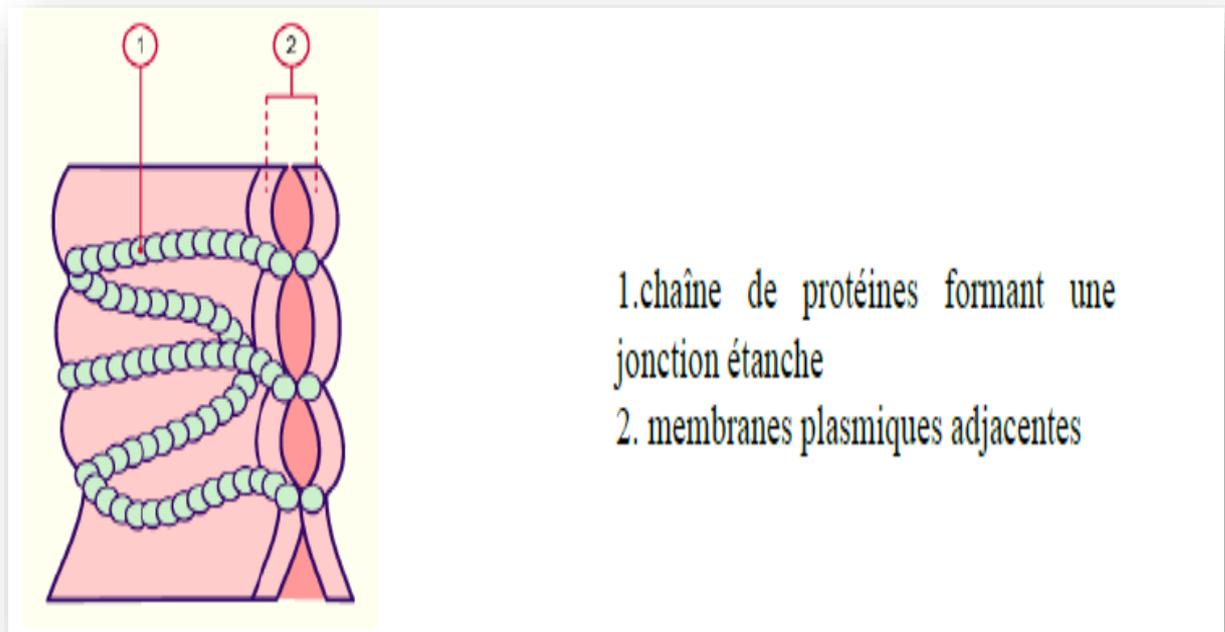


Figure 11 : Jonction serrée (tigh junction)

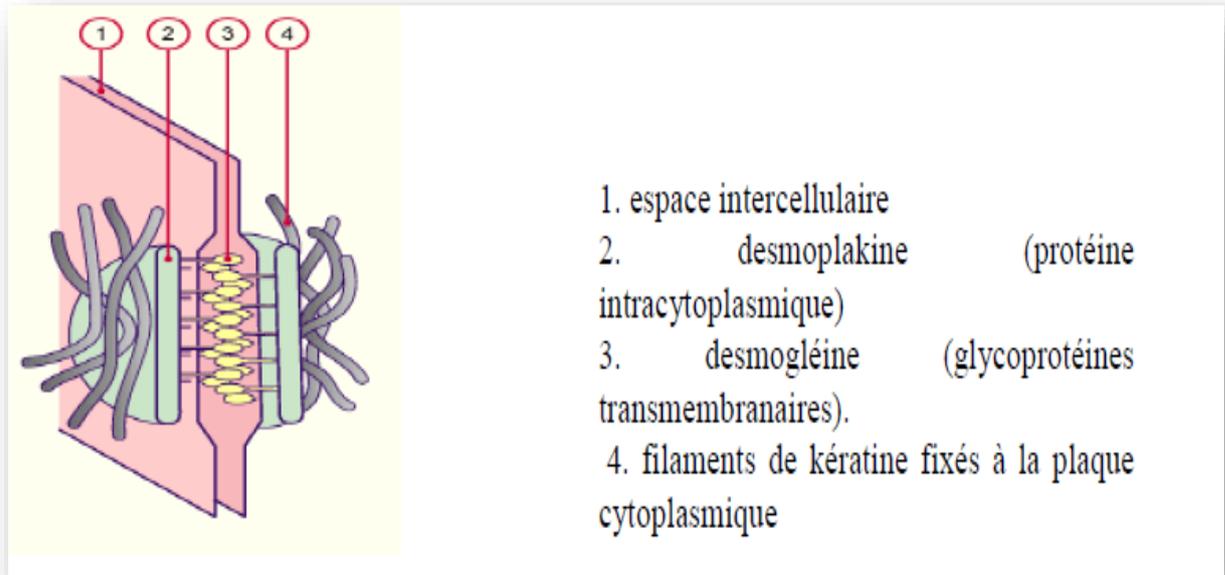


Figure 12 : Macula adherens (spot desmosome)

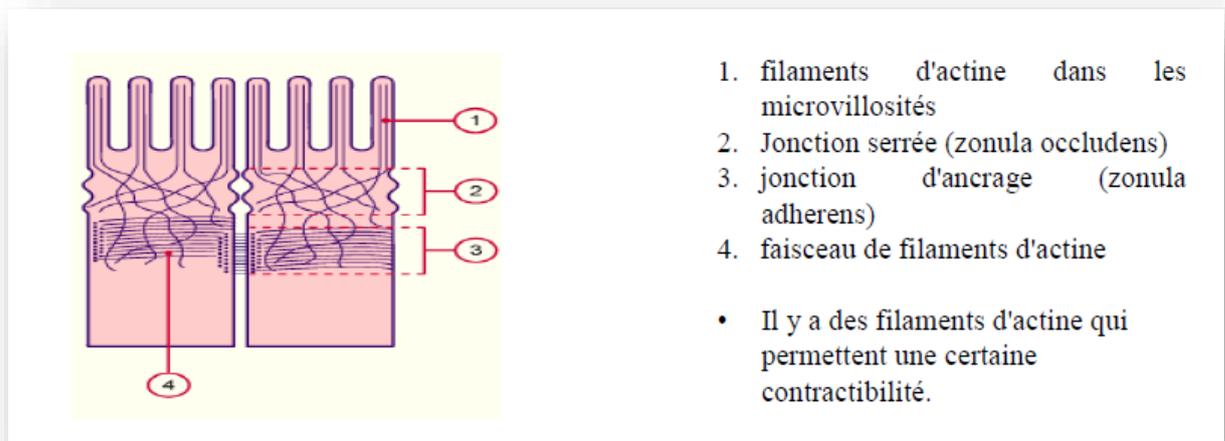


Figure 13 : Zonula adherens (belt desmosome)

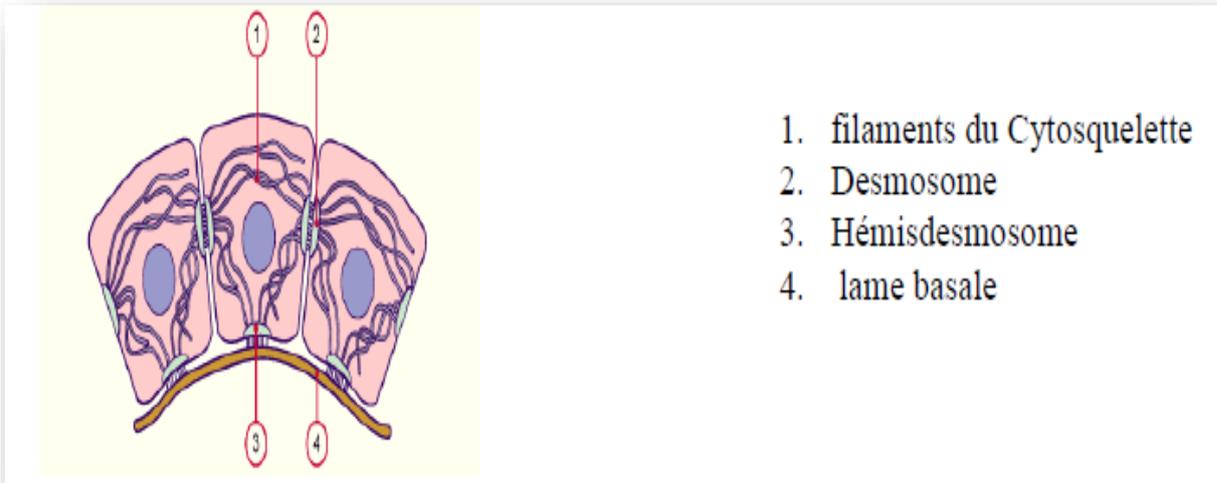


Figure 14 : Les jonctions d'ancrage

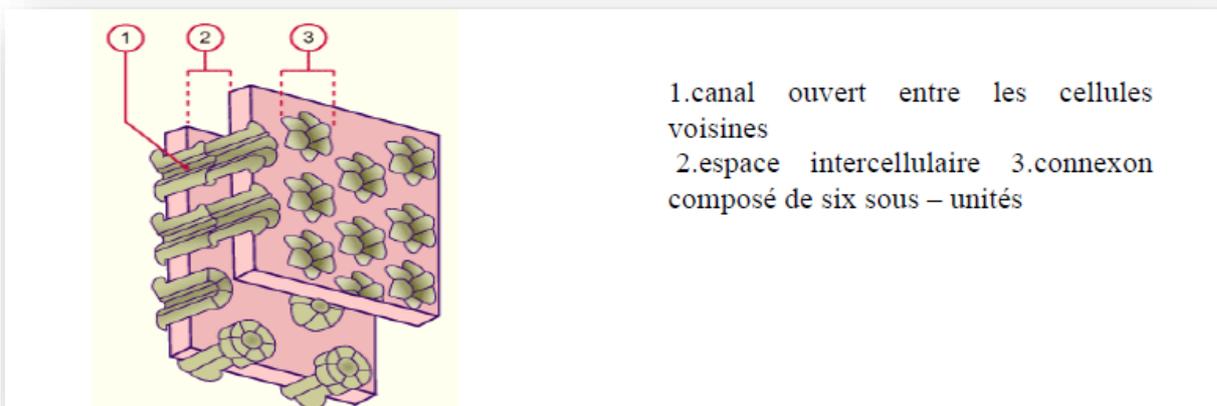
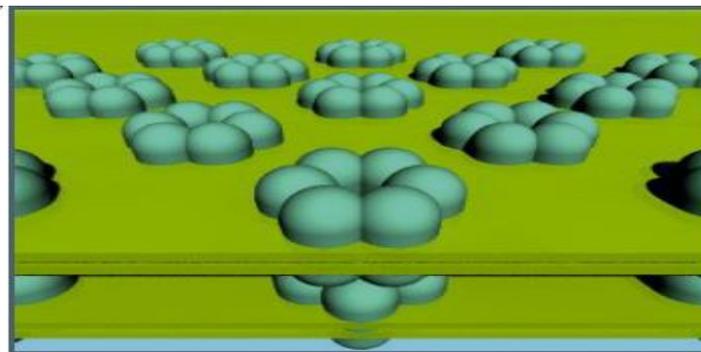


Figure 15 : Jonction communicante (gap junction)



Vue 3D des jonctions communicantes (image de synthèse)

