

Communication intercellulaire

molécules d'adhésion

Prof. Bernhard Wehrle-Haller

département de physiologie cellulaire et métabolisme

l'adhésion cellulaire et formation des tissus

précédent: comprendre le fonctionnement d'une cellule:

- la réplication et structure d'ADN
- le métabolisme
- formations des protéines et lipides
- le organelles et transport intracellulaire
- le cytosquelette

cette semaine : comprendre comment les cellules sont lié et communique entre eux

- la liaison mécanique entre des cellules (les récepteur et jonctions)

comprendre le rôle du cytosquelette et de la matrice extracellulaire

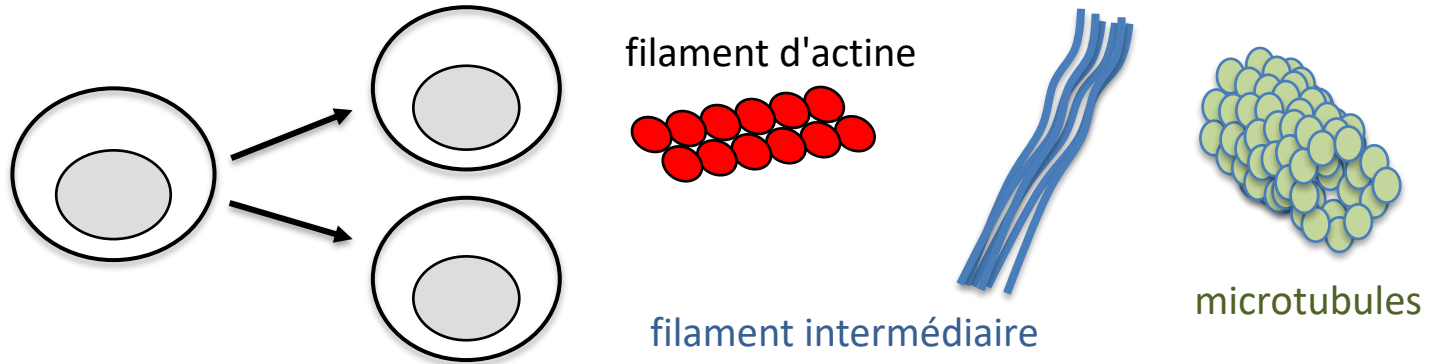
- dans la formations des jonctions intercellulaires et cellules-matrix
- dans la formations des tissus épithéliaux
- dans la formation des tissus conjonctives
- dans la fonctions et renouvellement des tissus

future : comprendre le formation, structure et fonctionnement des organes

- le rôle physiologique des organes et l'origine des pathologies
- les mécanismes des traitements

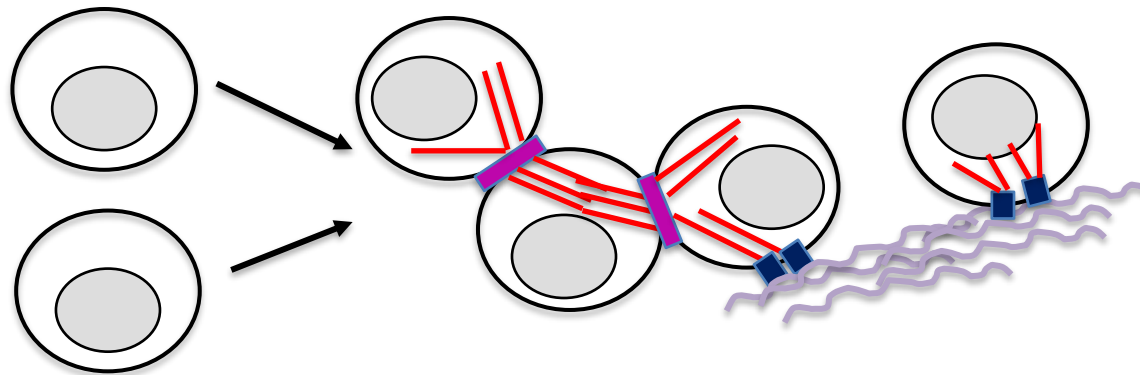
l'adhésion cellulaire et formation des tissus (en schéma)

précédent:

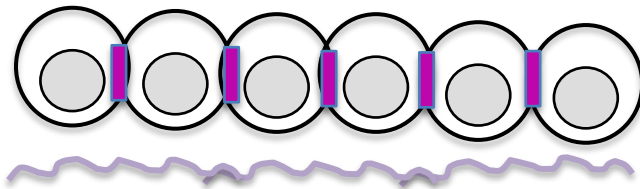


aujourd'hui :

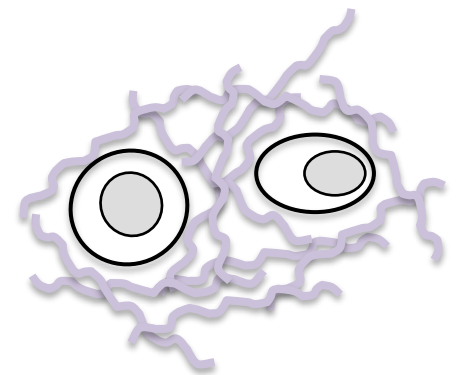
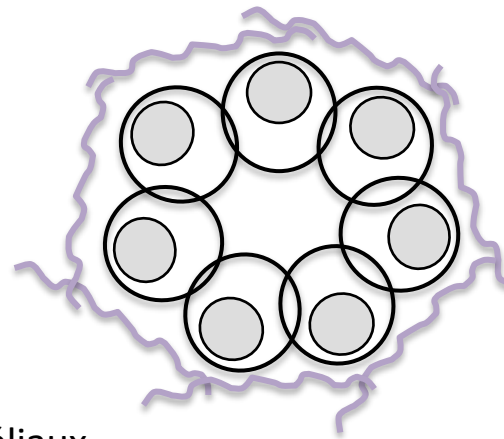
les jonctions



mercredi/vendredi :



les tissus épithéliaux



les tissus conjonctives

le fonctionnement du cours

Cours : -comprendre les concepts, les exemples

Moodle : -les documents projetés sont disponibles sur le site

Ouvrages/Références :

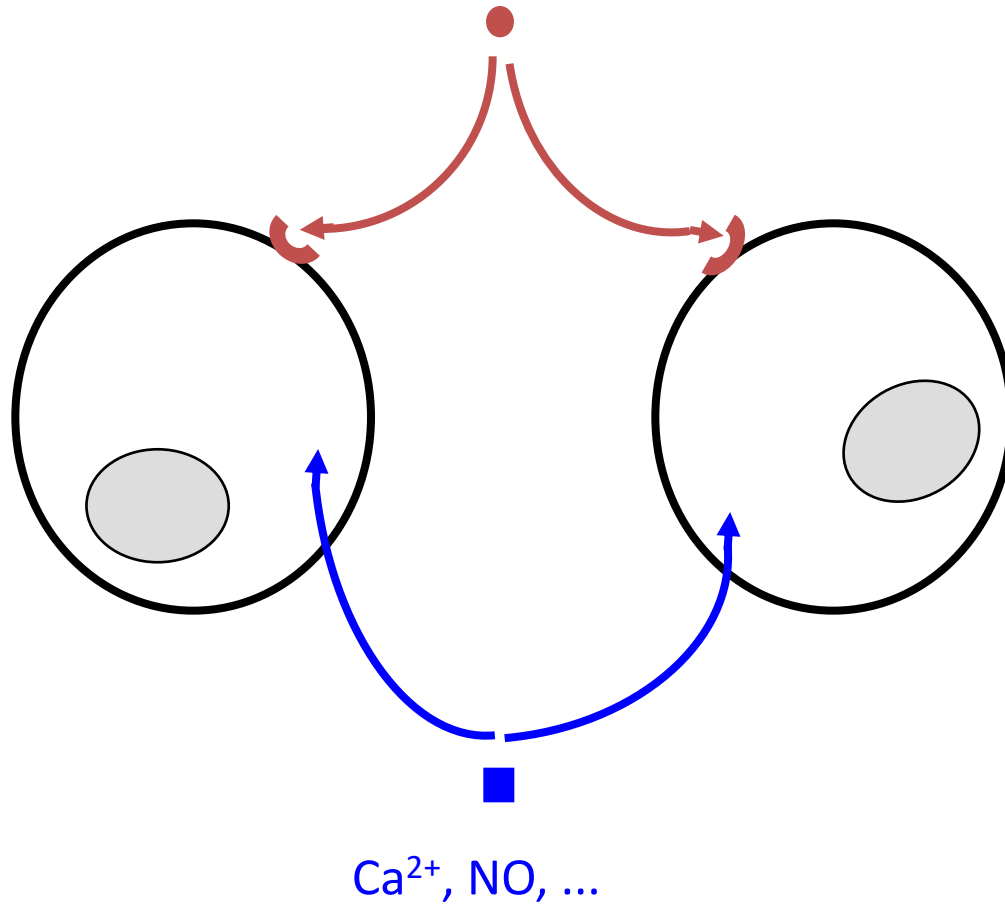
- Histology and Cell Biology (Kierszenbaum)
- Biologie moléculaire de la cellule (Alberts)
- pages disponibles sur le site « Moodle »

Les Liens :

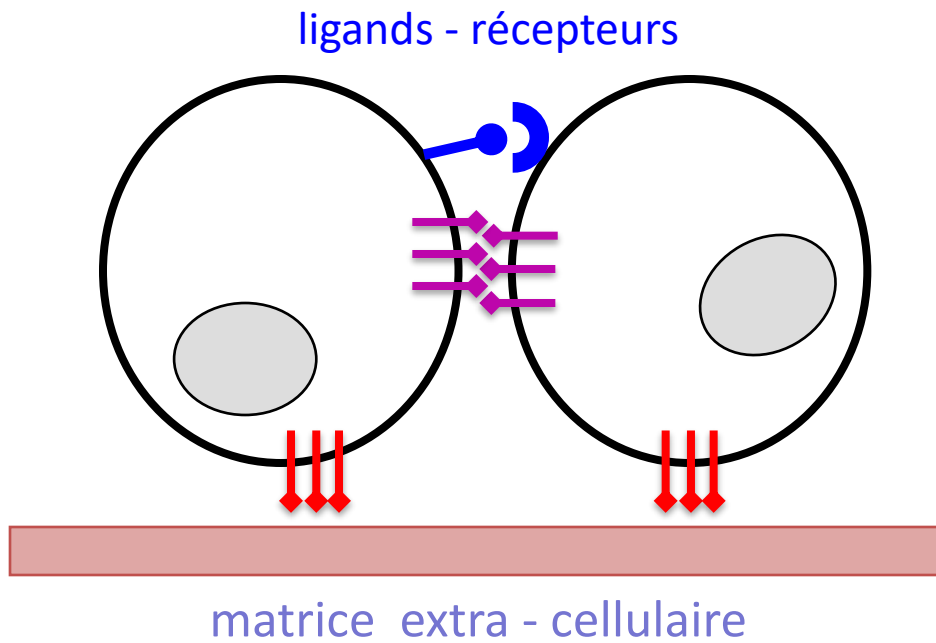
- la construction et fonction de la cellule (Prof. Cosson)
- Histologie des tissus (Prof. Soulié)
- la communication intercellulaire (Prof. Carlton)
- 1BA "l'organisations et fonction des organes" (Prof. König)
- 2BA "l'organisation, structure, fonctions et pathologies des organes"

communications intercellulaires « indirectes »

hormones, neurotransmetteurs, ATP, ...



communications intercellulaires « directes »



molécules d'adhésion:

jonctions cellules-cellules

jonctions
cellules-matrice

1. organisation prototypique des interactions cellulaires directes

2. récepteurs cellule-cellule

2.1. cadhérines

2.2. claudines

2.3. connexines

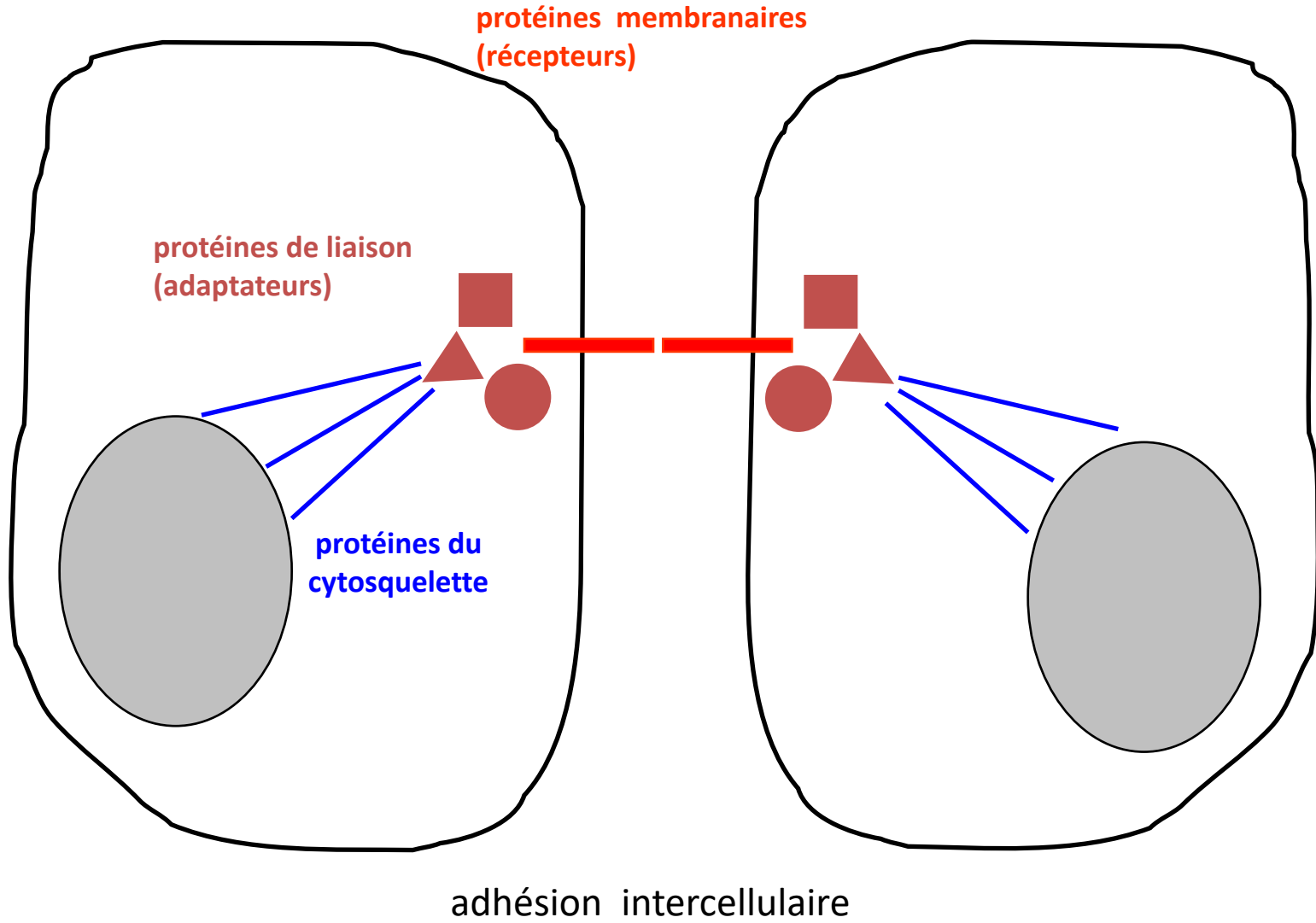
2.4. sélectines

2.5. CAM's

3. récepteurs cellule-matrice

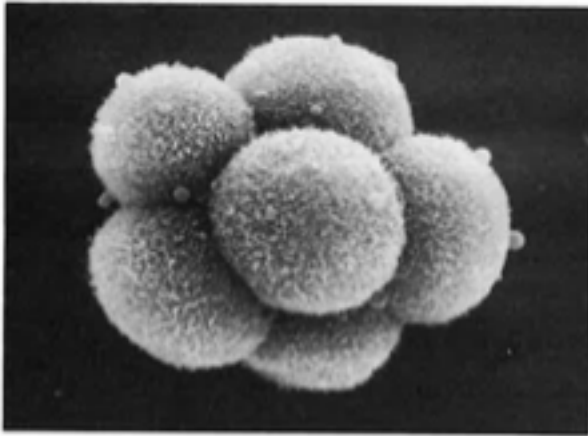
3.1. intégrines

1. organisation prototypique des interactions cellulaires directes

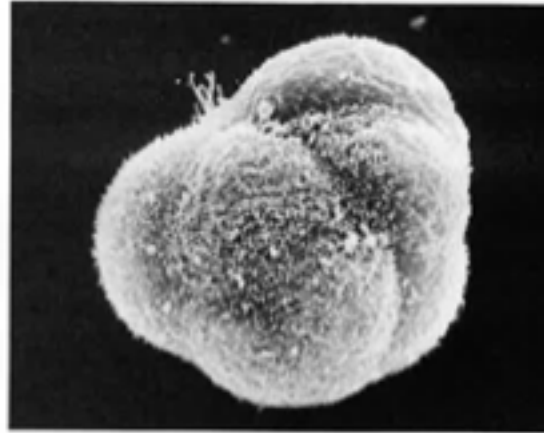


Notes historiques

La compaction d'un embryon de souris au stade 8-cellules



(A)

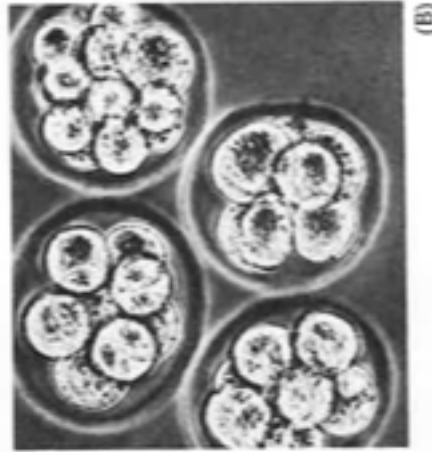
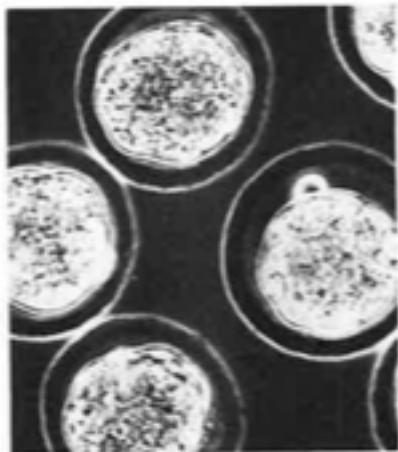


(B)

FIGURE 24

Scanning electron micrograph of uncompacted (A) and compacted (B) 8-cell mouse embryos. (Photographs courtesy of C. Ziomek.)

Et l'inhibition de ce processus par l'absence du calcium extracellulaire, et des anticorps contre des protéines de surface (uvomoruline; E-cadhérine)



Scott F. Gilbert
Developmental Biology
2nd edition

1. organisation prototypique des interactions cellulaires directes

mécanisme d'adhésion:

Ca²⁺ (Mg²⁺)- dépendant

Ca²⁺ - indépendant

récepteurs d'adhésion:

cadhérines, sélectines, intégrines

N-CAM, claudines, occludines, connexines

structures d'adhésion:

jonctions intercellulaires

jonctions adhérentes

desmosomes

jonctions serrées (étanches)

jonctions gap

cadhérines

cadhérines

claudines, occludines

connexines

jonctions cellules - matrice extracellulaire

jonctions focales

hémidesmosomes

intégrines

Intégrines, co-récepteur transmembranaire

2. récepteurs cellule-cellule

2.1. La famille des récepteurs cadhérines:

Les particularités:

-liaison homotypique

-Ca²⁺ - dépendant

-liaison au cytosquelette de l'actine (jonctions adhérentes)

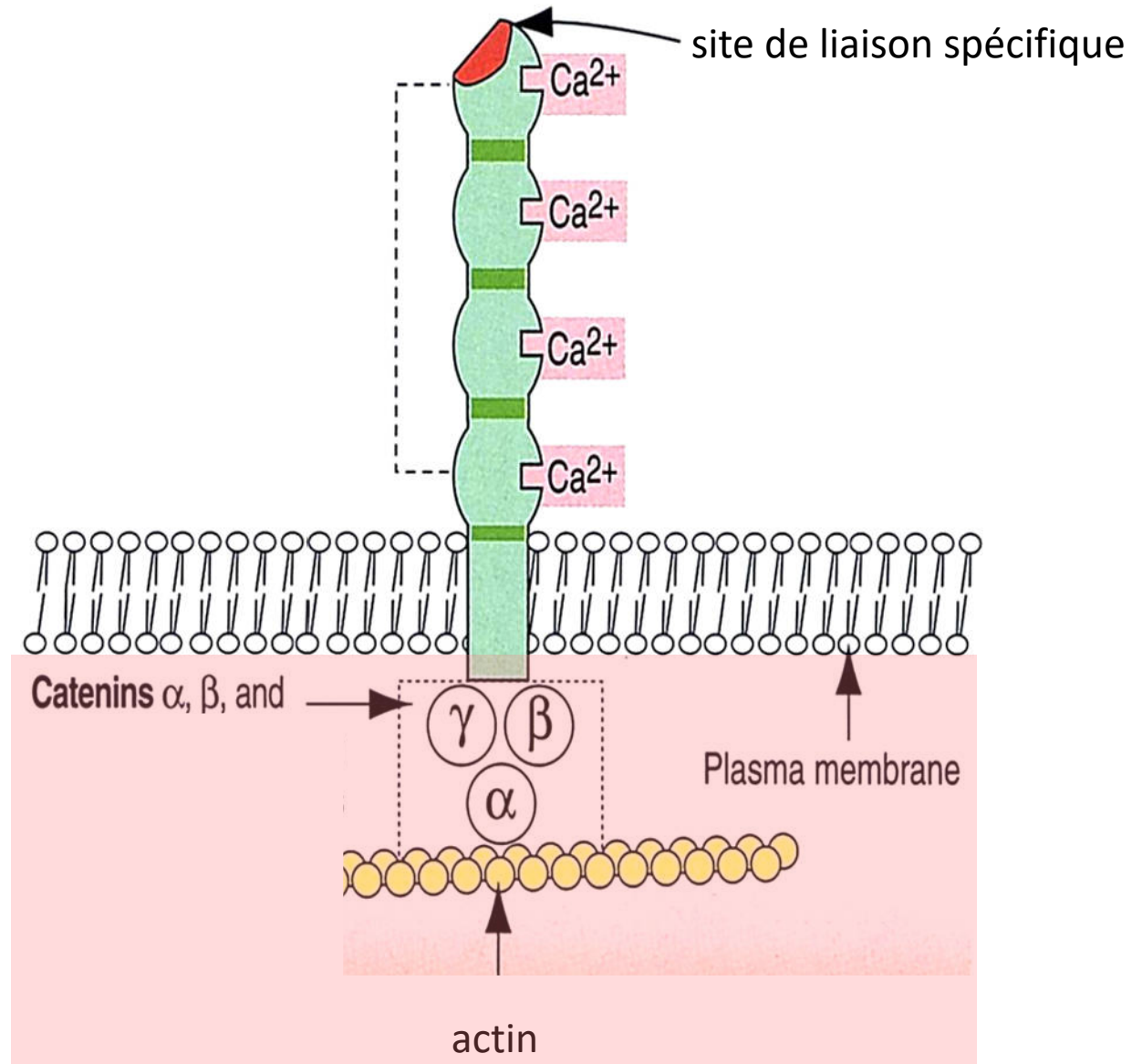
-liaison au cytosquelette des filaments intermédiaires (desmosomes)

-exemples: E-cadhérine (épithélia)
 VE-cadhérine (cellules endothéliales)
 desmogléine

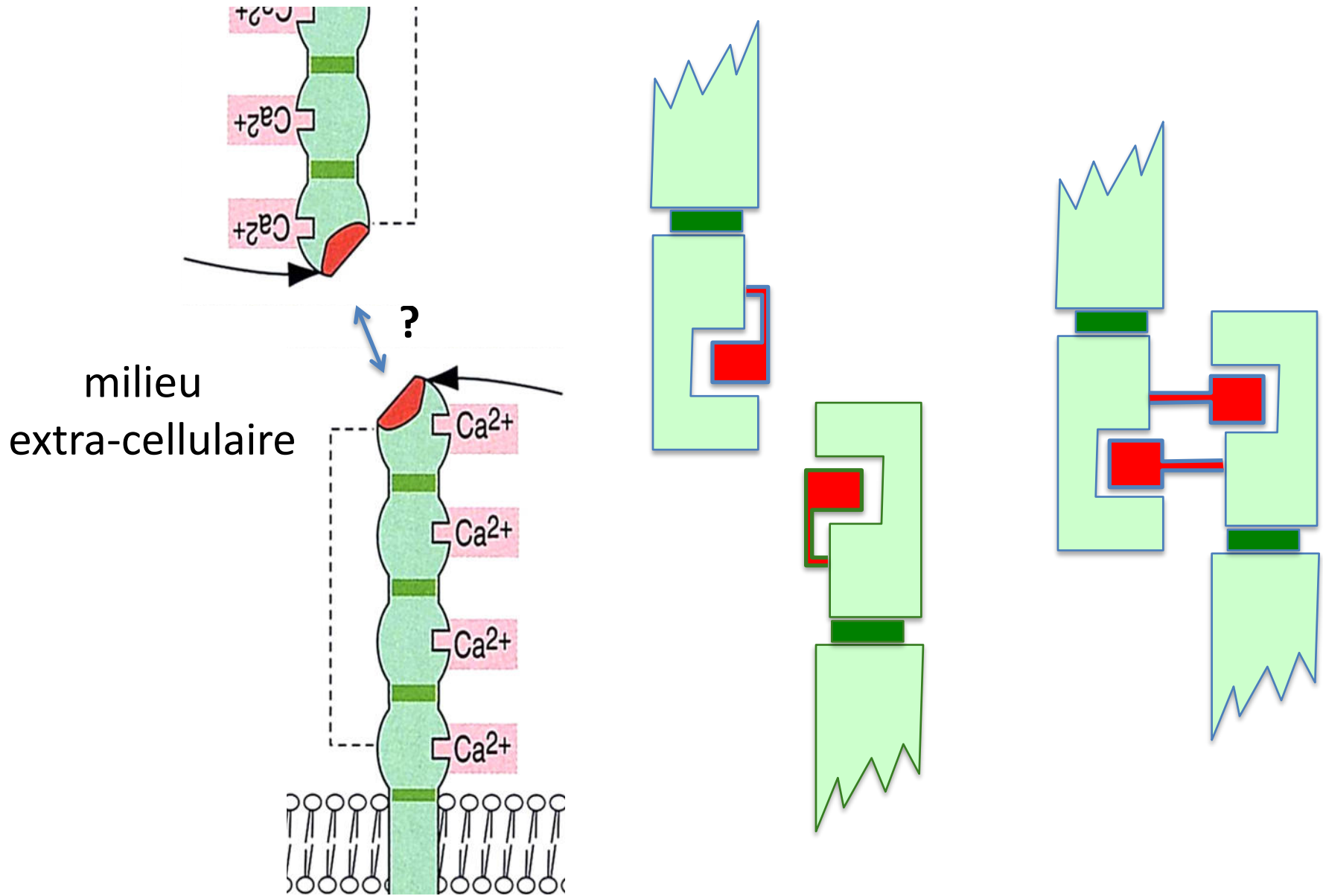
2.1. les cadhérines

milieu
extra-cellulaire

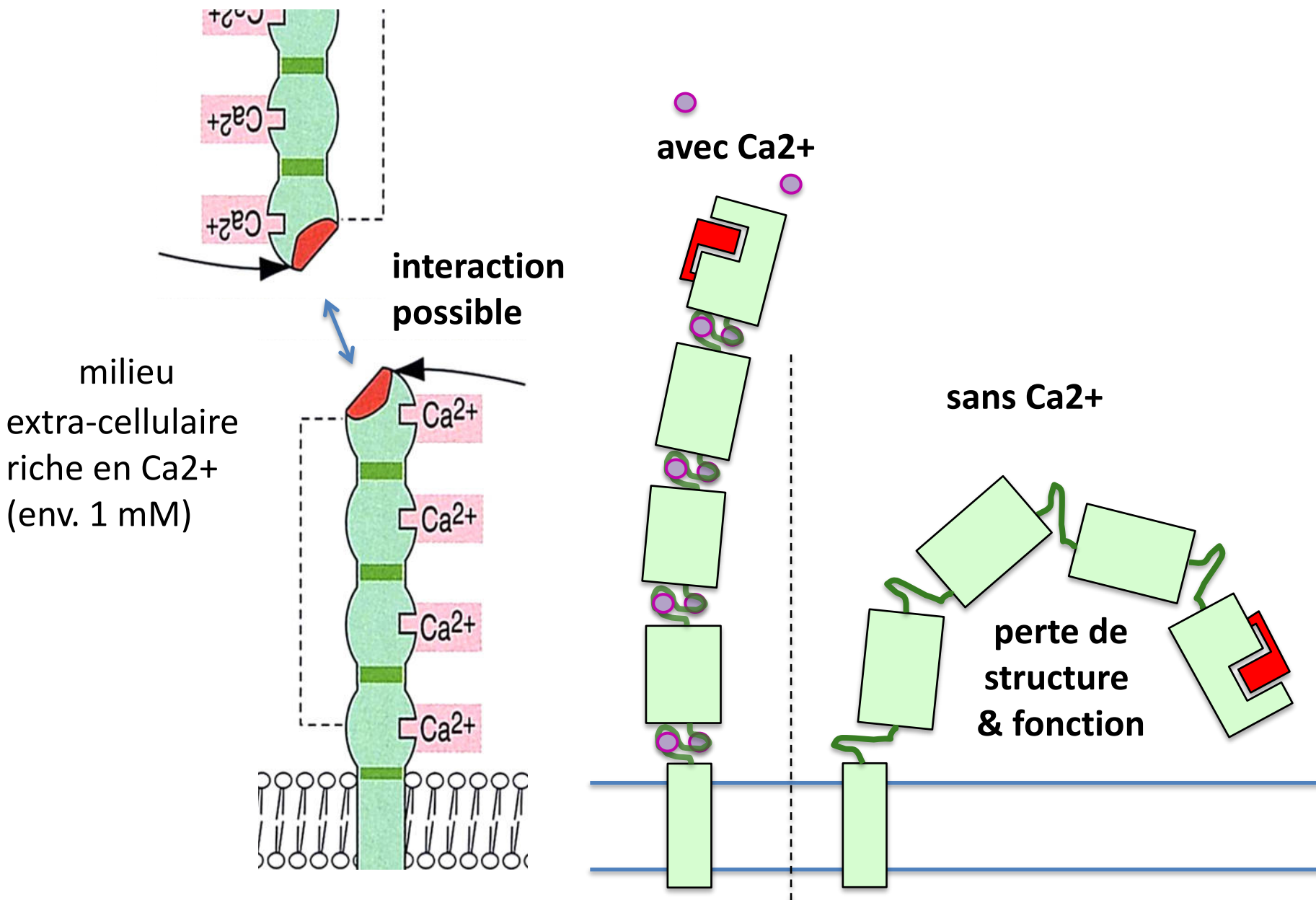
cytoplasme



interaction homotypiques des cadhérines « domain swapping »

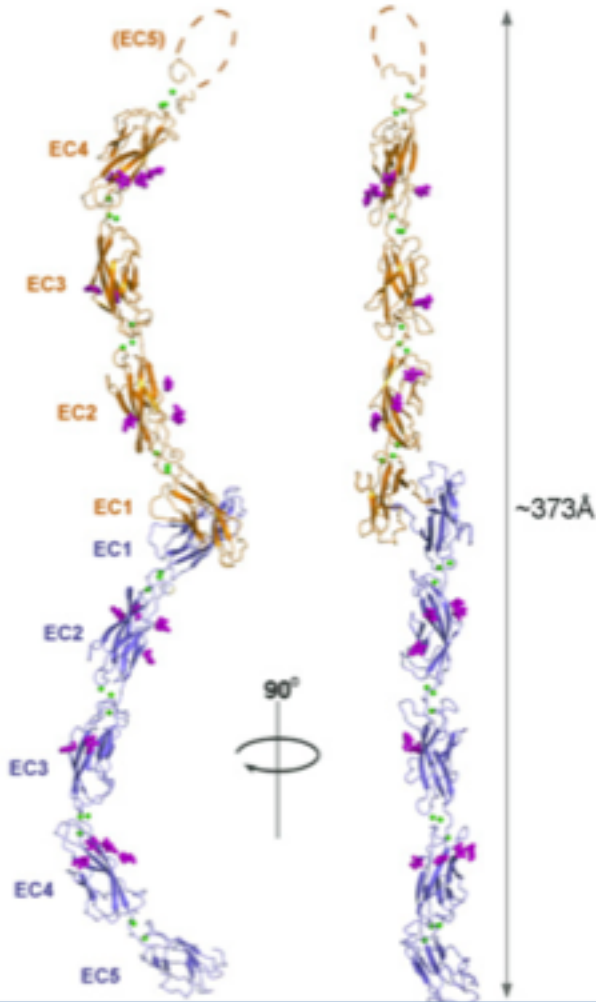


le calcium stabilise la domaine extracellulaire des cadhérines



Trans-dimer et Cis-dimer des cadhérines action fermeture éclair: multiples interactions faibles

A Trans-dimer

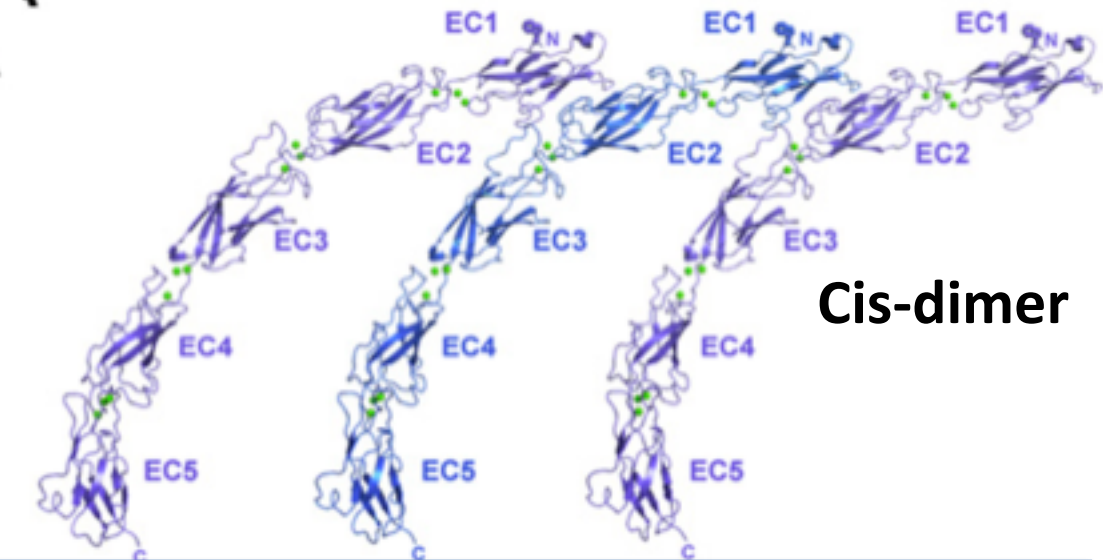


The Extracellular Architecture of Adherens Junctions Revealed by Crystal Structures of Type I Cadherins

pour en savoir plus!

Oliver J. Harrison,^{1,2,7} Xiangshu Jin,^{1,2,7} Soonjin Hong,³ Fabiana Bahna,^{1,2} Goran Ahlsen,¹ Julia Brasch,¹ Yinghao Wu,^{1,2,4} Jeremie Vendome,^{1,2,4} Klara Felsovalyi,^{1,2,4} Cheri M. Hampton,¹ Regina B. Troyanovsky,³ Avinoam Ben-Shaul,⁵ Joachim Frank,^{1,2} Sergey M. Troyanovsky,^{3,*} Lawrence Shapiro,^{1,6,*} and Barry Honig^{1,2,4,*}

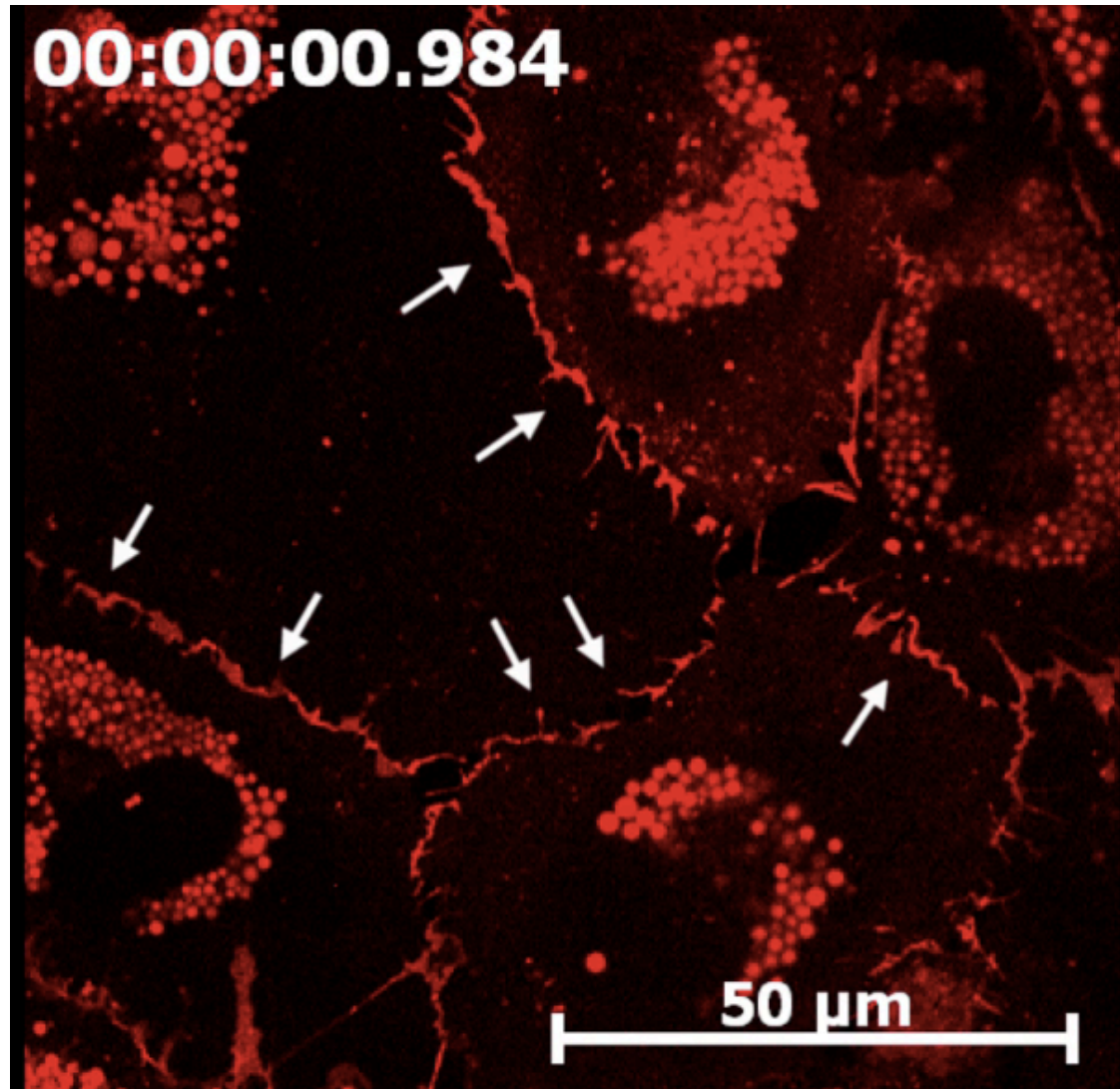
244 Structure 19, 244–256, February 9, 2011



Cis-dimer

membrane

le calcium est essentiel pour l'adhésion cadhérine-cadhérine



Cellules endothéliales exprimant le VE-cadhérine (Tara et al., Mboc 2014)



medizinische
fakultät

Westfälische
Wilhelms-Universität Münster

Institute of Anatomy and Vascular Biology

Video 1

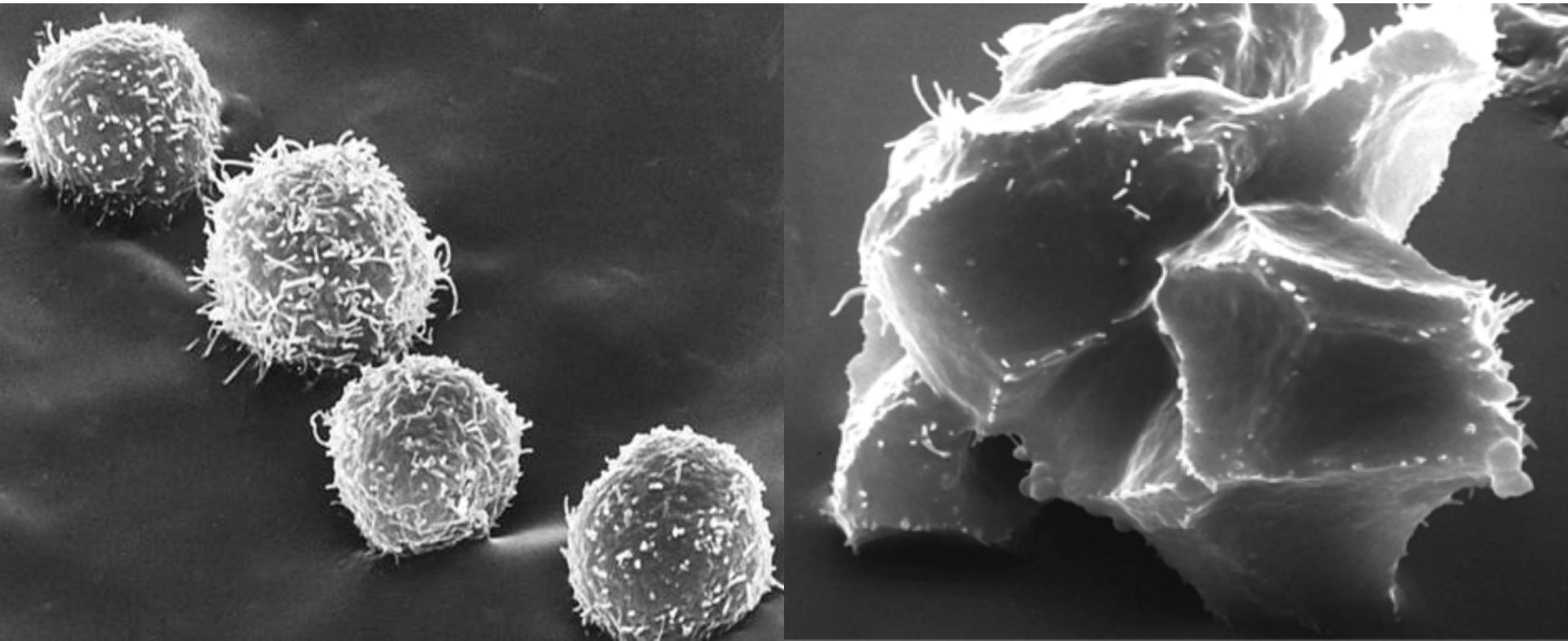
(Related to Figure 1 and Supplemental Figure S2)

VE-cadherin-mCherry fusion protein expressed in HUVEC localizes at cell junctions and characteristically responds to a calcium shift

Cellules endothéliales exprimant le VE-cadhérine (Tara et al., Mboc 2014)

fonction : forme cellulaire

+ Ca²⁺



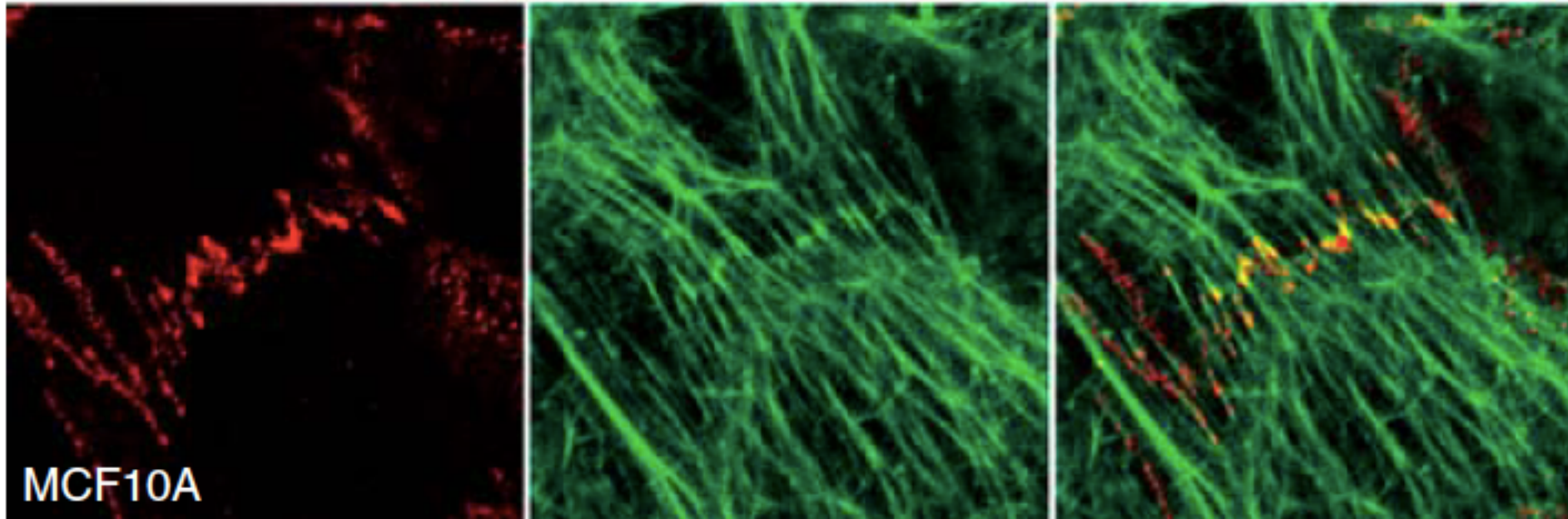
- Ca²⁺

les cadhérines sont associées aux microfilaments d'actine

E-cadhérine

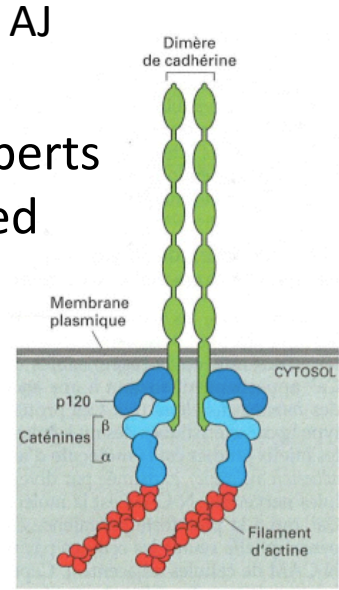
actine

superposition



cellules épithéliales

Structure du complexe cadhérine/caténine



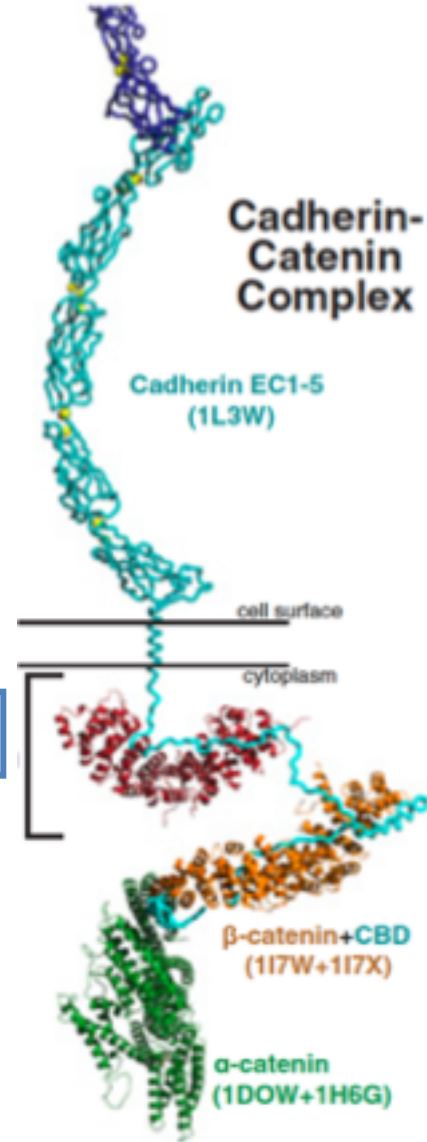
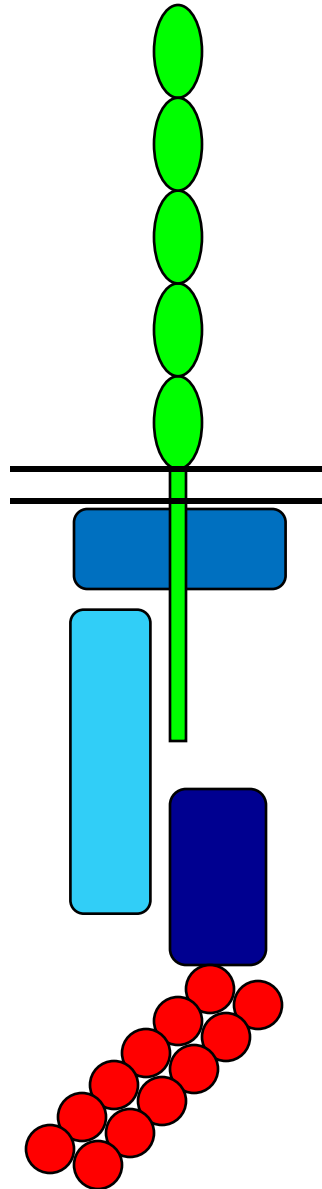
p120

β -caténine

α -caténine

F-actin

E-cadherin

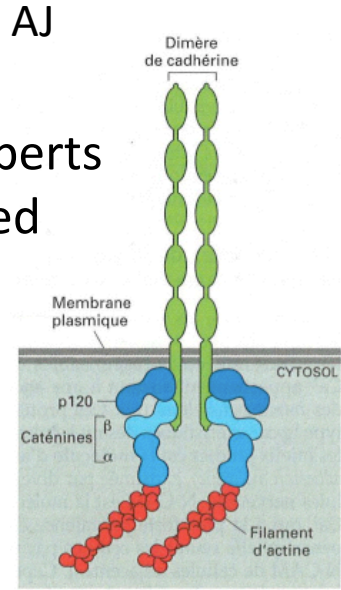


p120

β -caténine

α -caténine

renforcement de la liaison cadhérine/F-actine sous tension

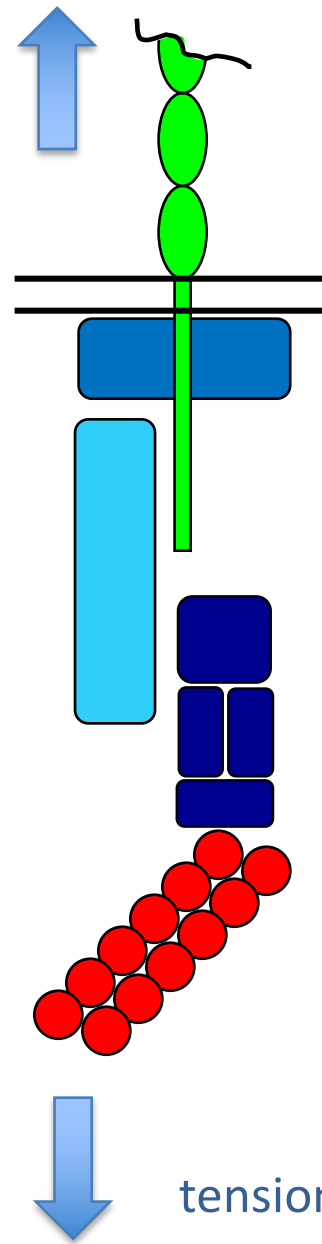
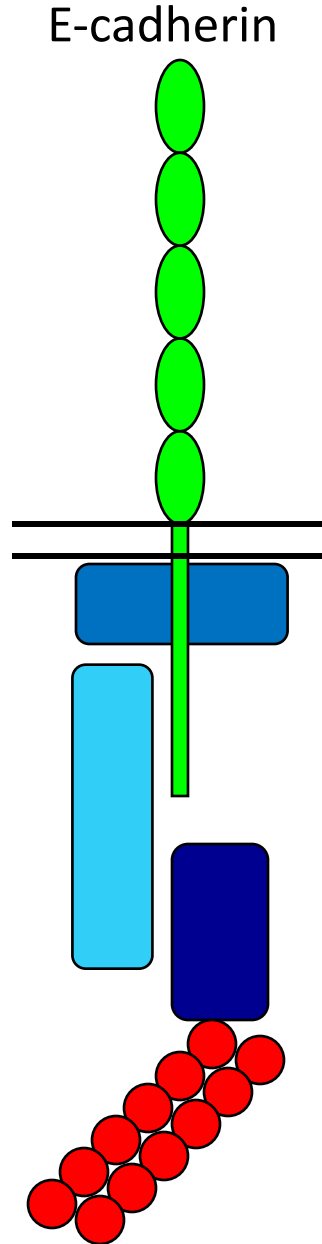


p120

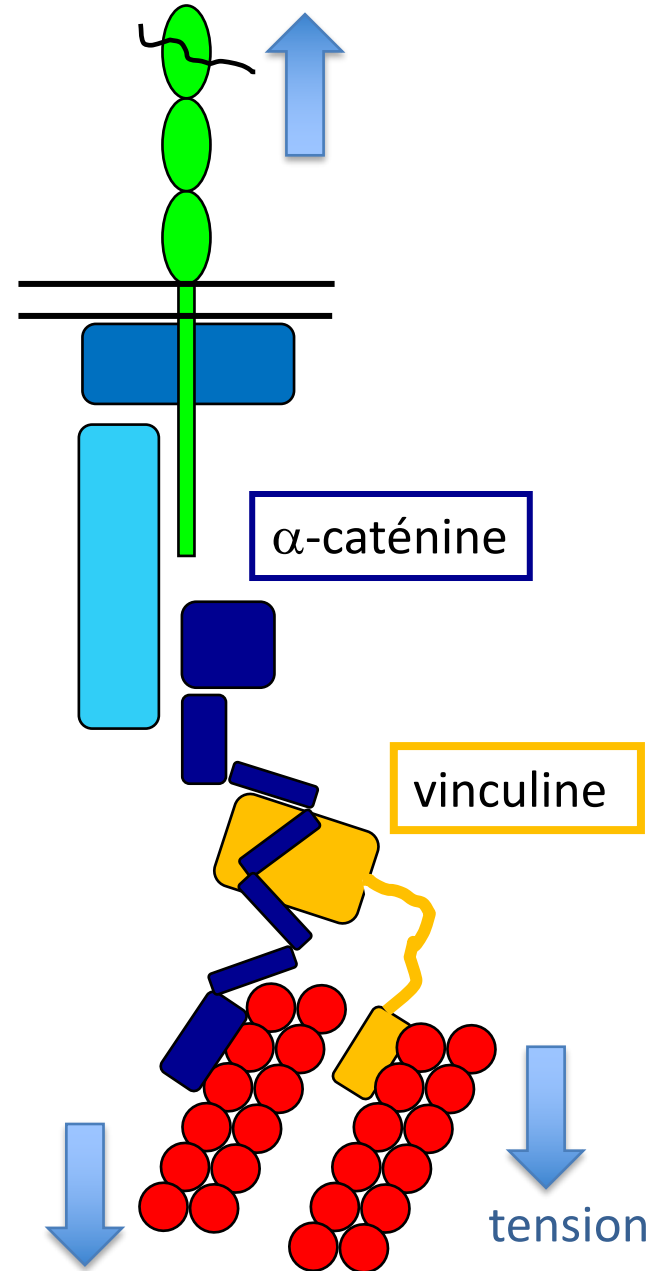
β -caténine

α -caténine

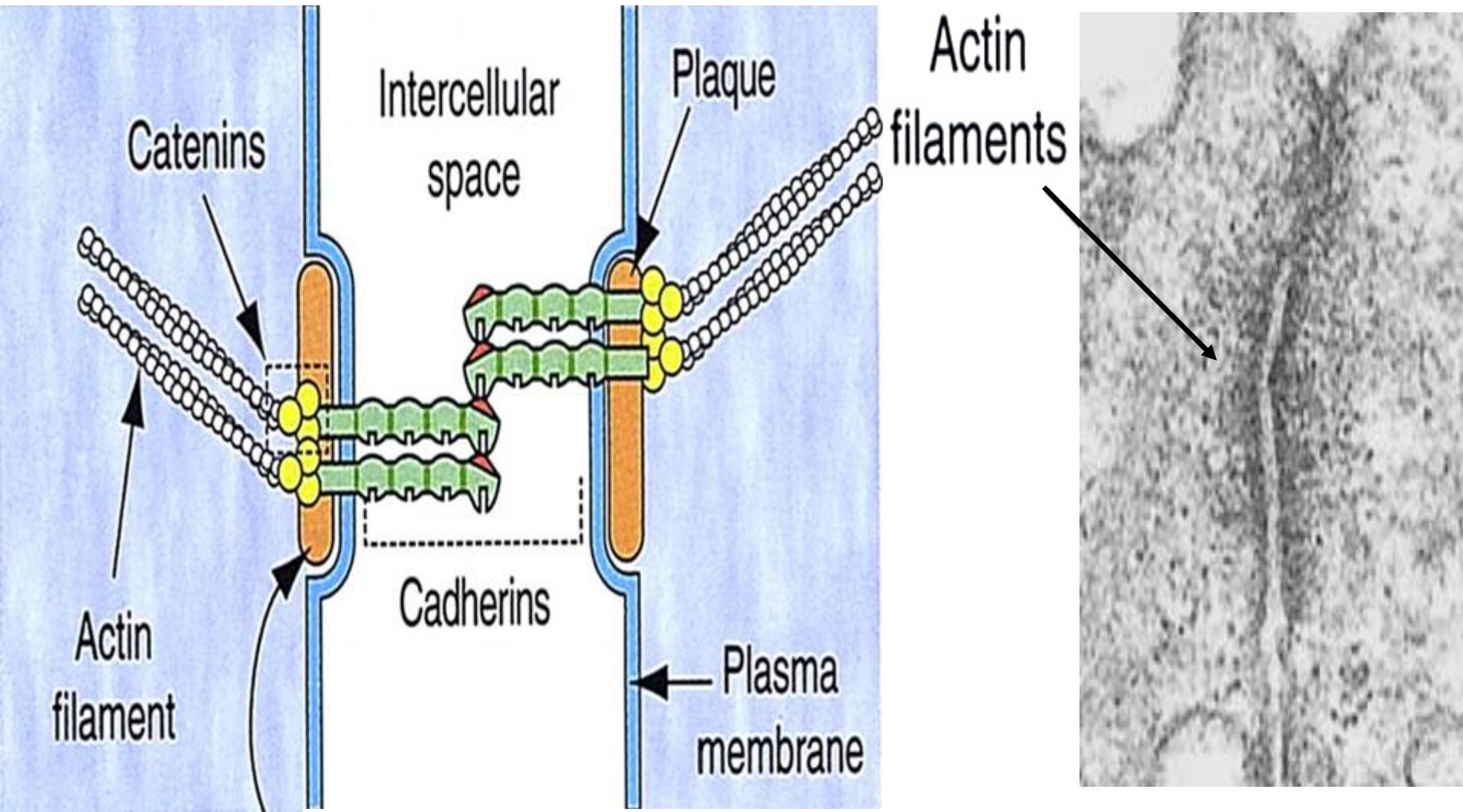
F-actine



tension

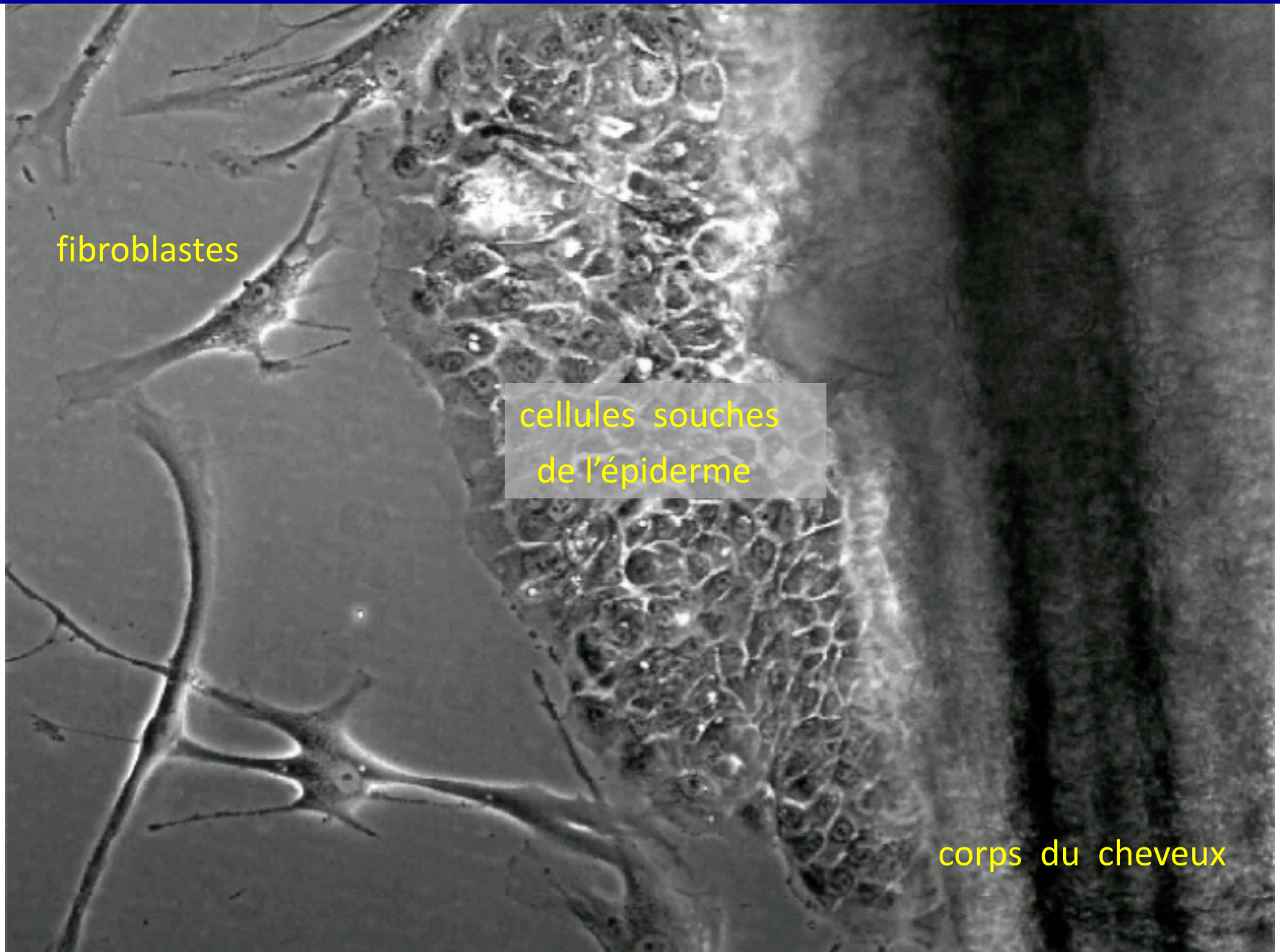


les cadhérines forment des jonctions adhérentes



p-120-catenin/ beta-catenin/ alpha-catenin

les jonctions permettent les mouvements tissulaires

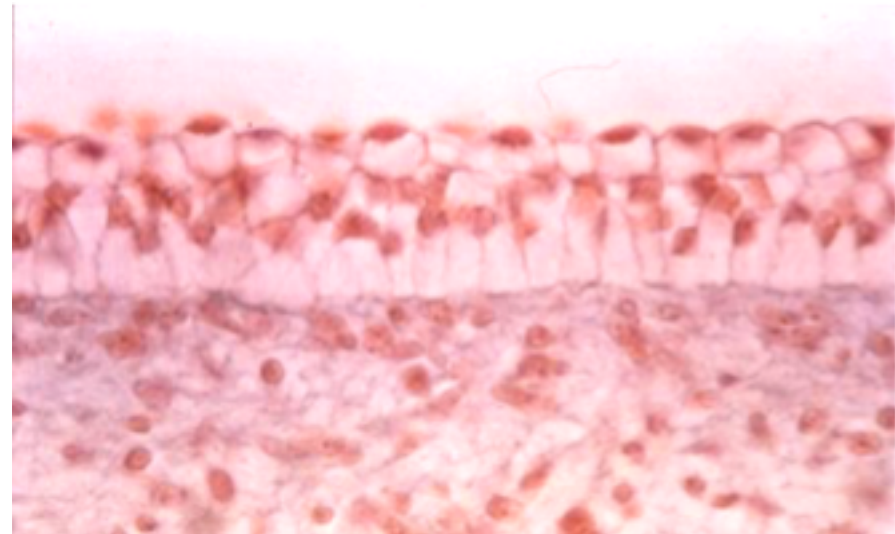
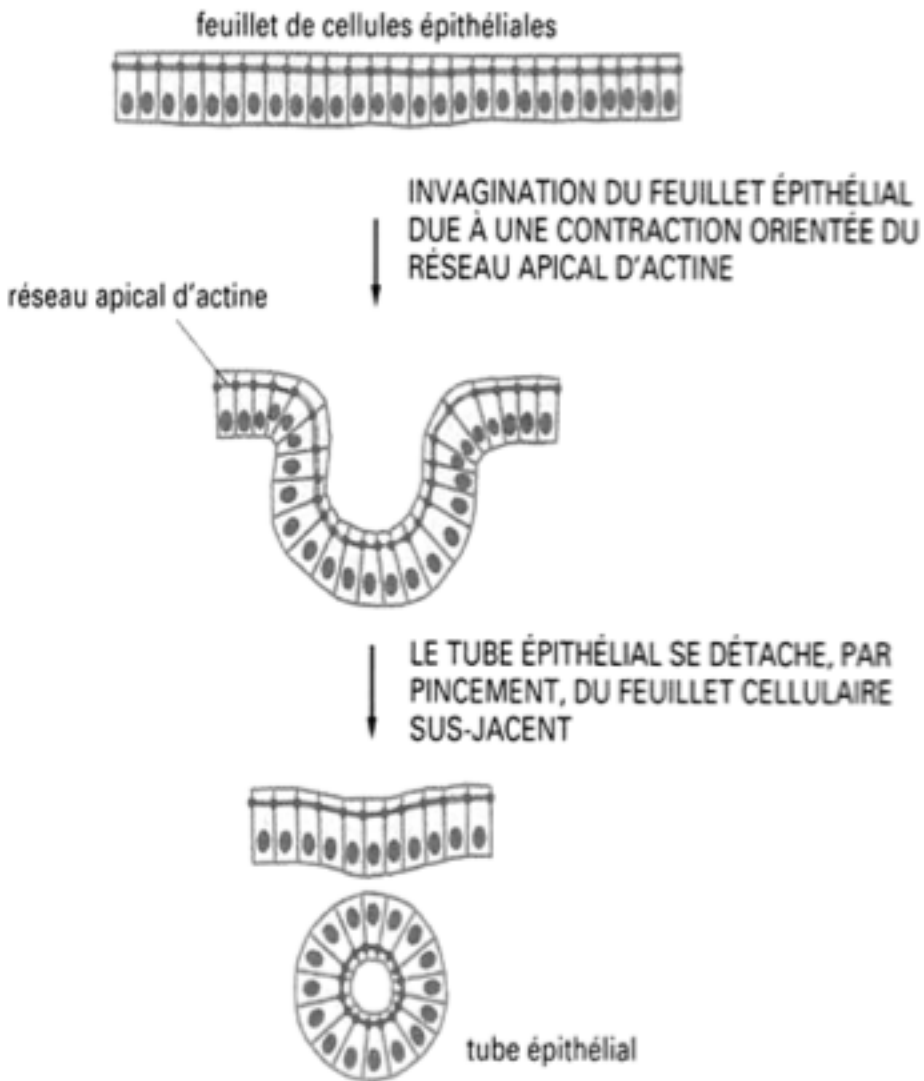


fibroblastes

cellules souches
de l'épiderme

corps du cheveux

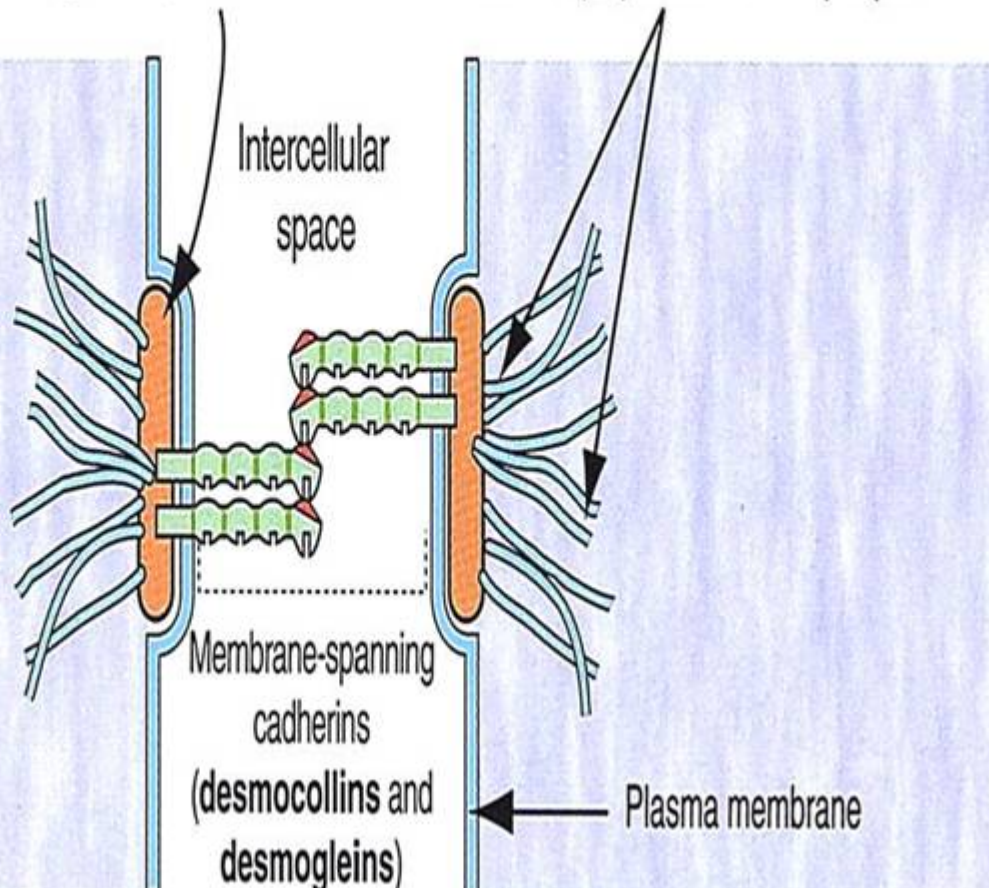
fonction des jonctions adhérentes : remodelage tissulaire



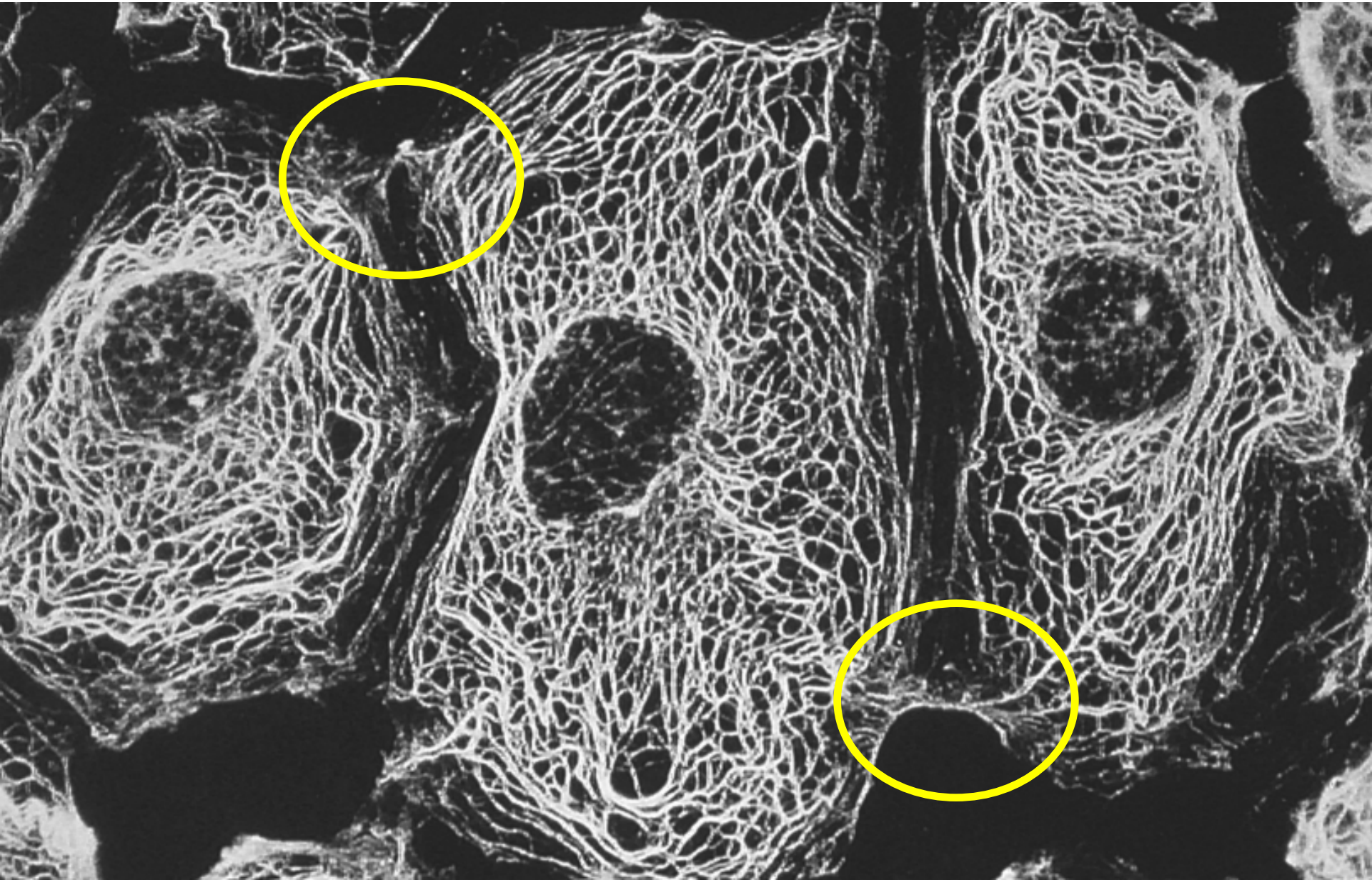
certaines cadhérines forment des desmosomes

Cytoplasmic dense plaque containing **desmoplakin** and **plakoglobin** proteins

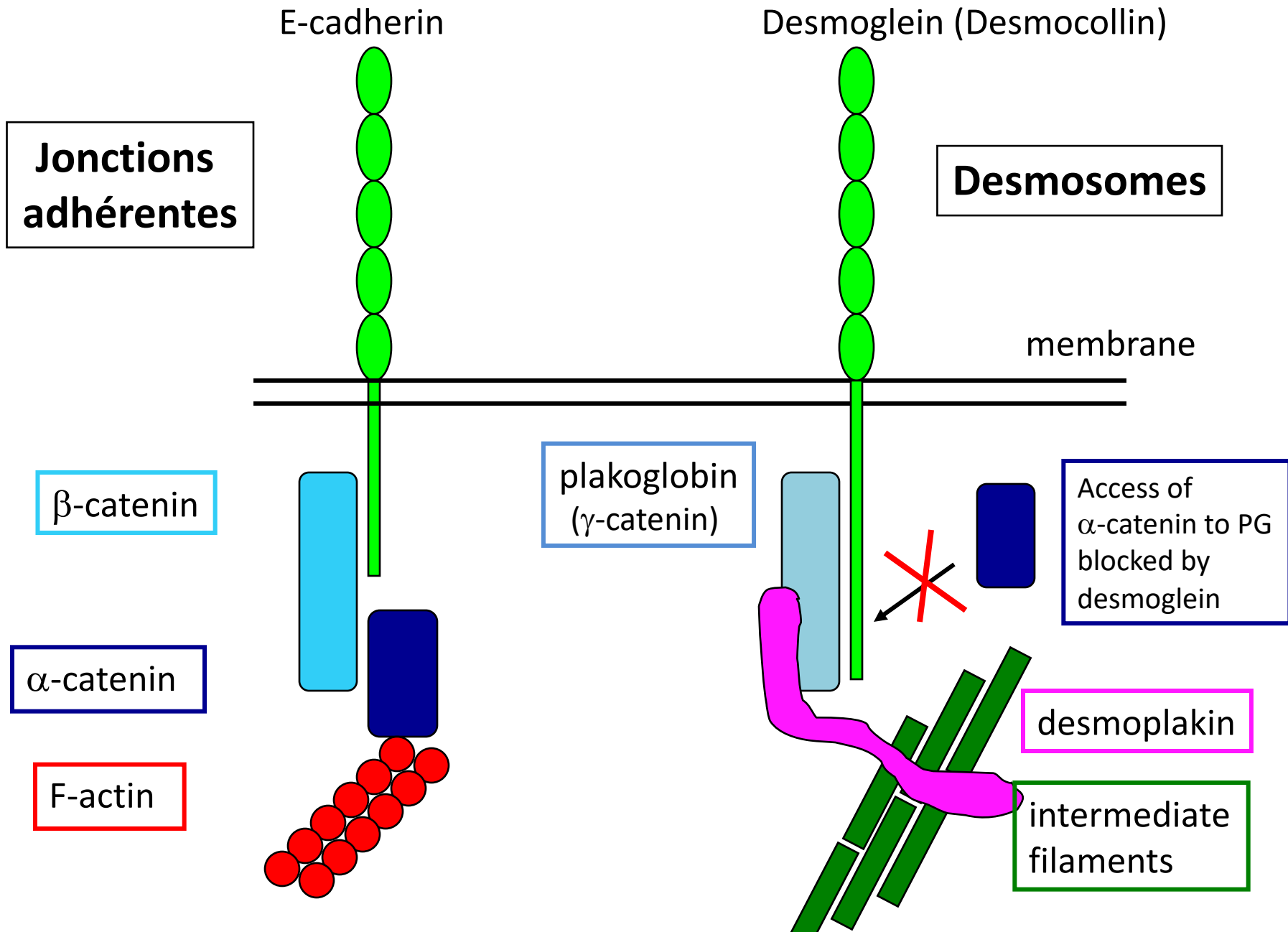
Keratin filaments (tonofilaments) anchored to the cytoplasmic dense plaque



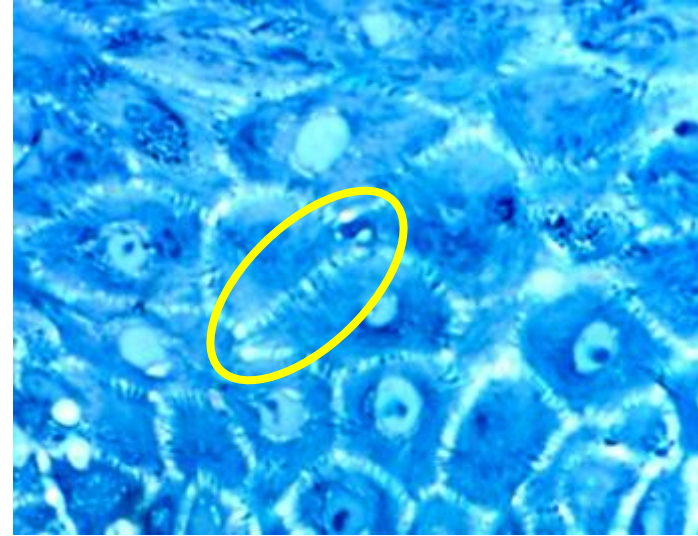
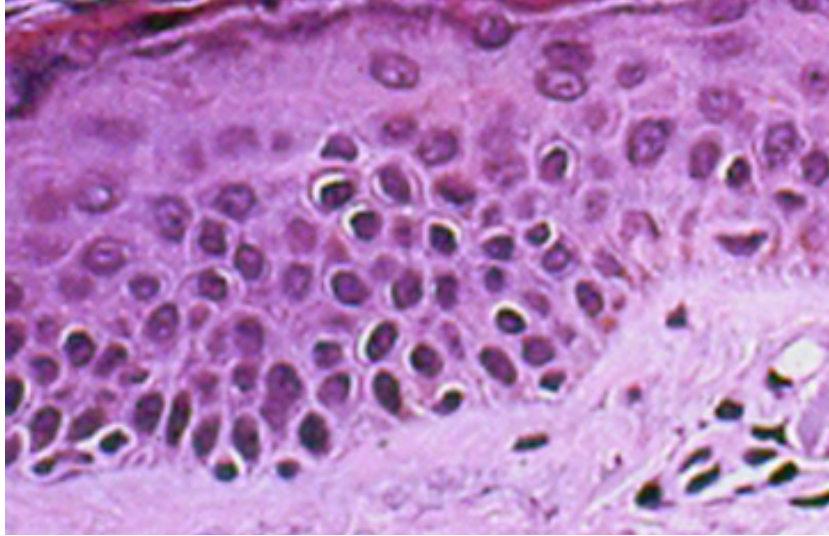
fonction des desmosomes : ancrage des filaments intermédiaires



les récepteurs et adaptateurs déterminent les types de jonctions

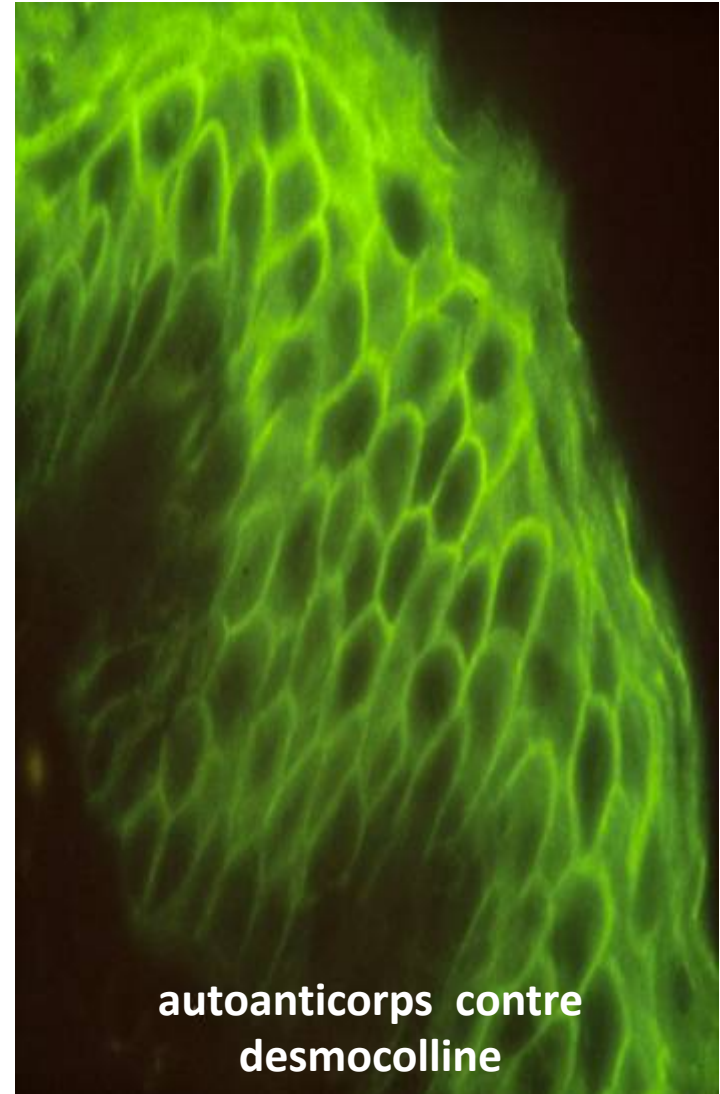
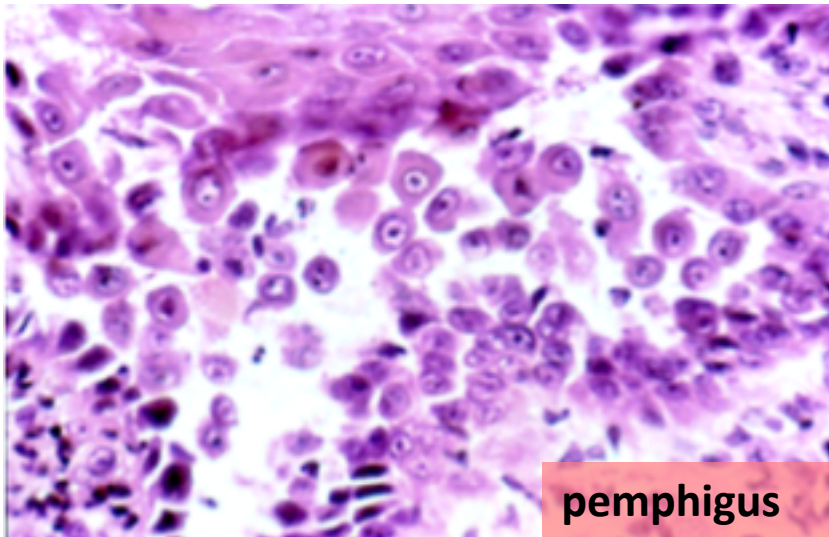
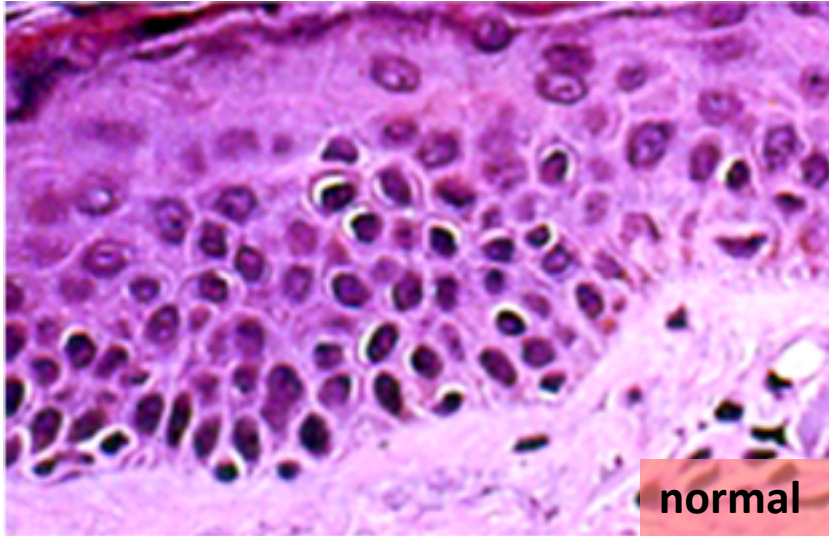


fonction des desmosomes : adhésion intercellulaire

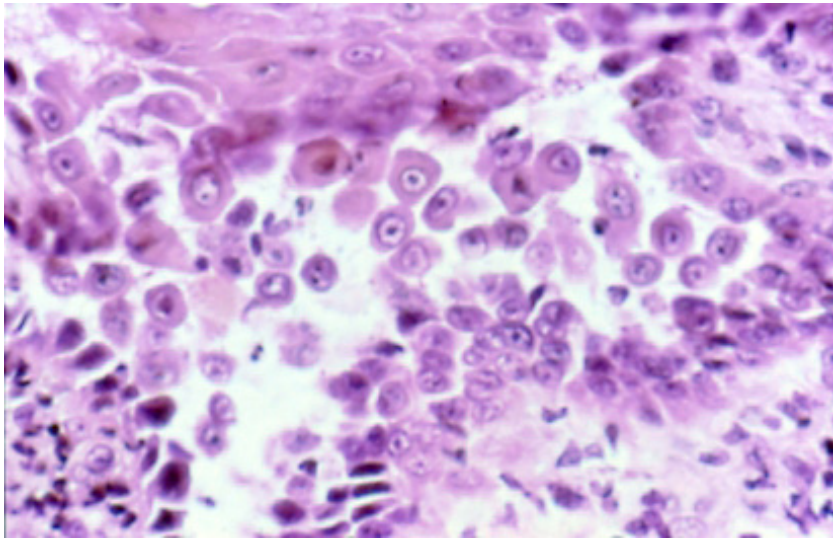
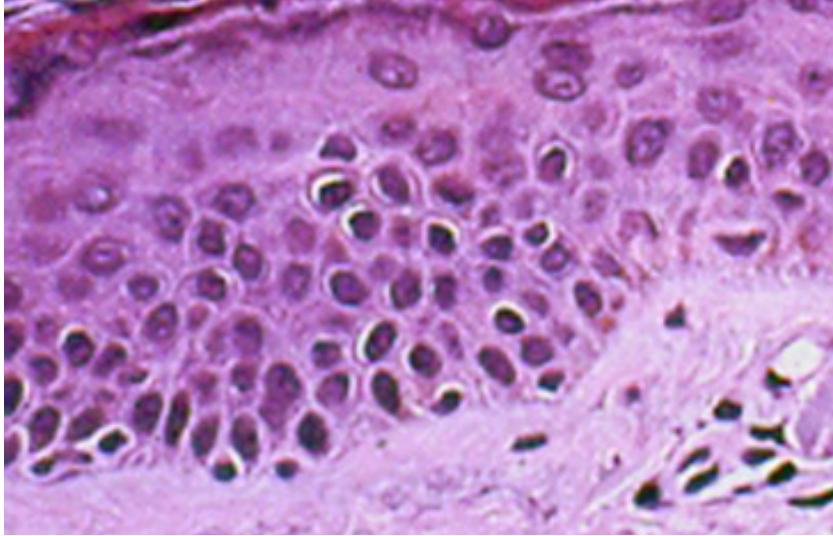


Dans l'épithélium stratifié de la peau, les desmosomes sont responsables de la cohésion entre les cellules. Après préparation histologique, les desmosomes ressemblent à des épines (couche épineuse de l'épithélium de la peau).

la déficience des desmosomes cause le détachement des kératinocytes



**la défaillance des desmosomes
cause le détachement des kératinocytes**



2. récepteurs cellule-cellule

2.2. La famille des récepteurs claudines/occludines:

Les particularités:

-Ca²⁺ - indépendant

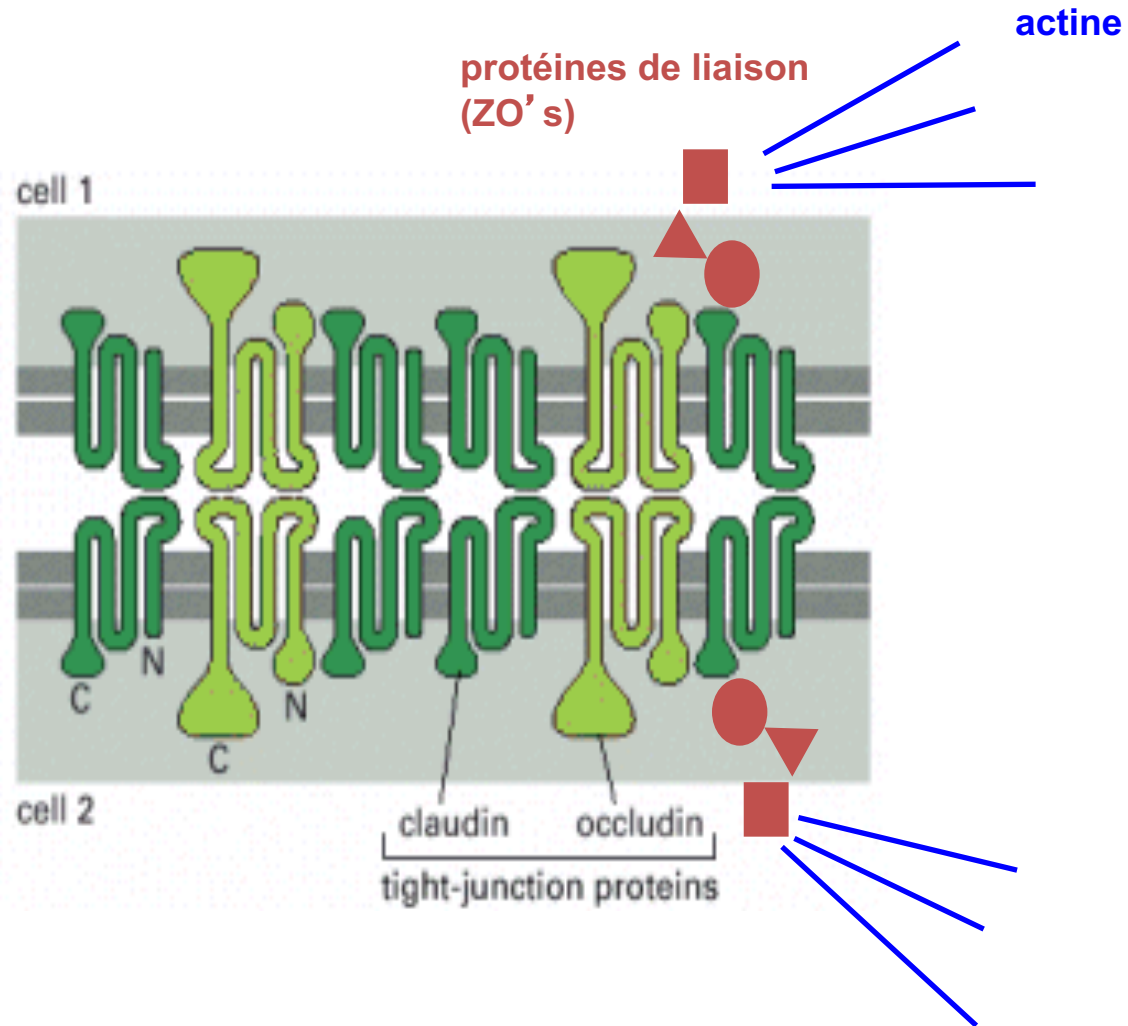
-liaison homotypique

-liaison au cytosquelette de l'actine (indirecte)

-présence dans les jonctions serrées (étanches)

-exemple: claudine (épithélia)

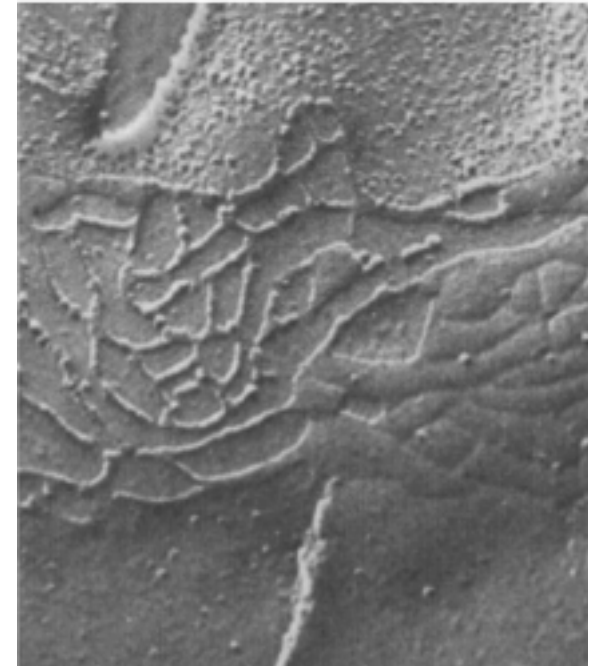
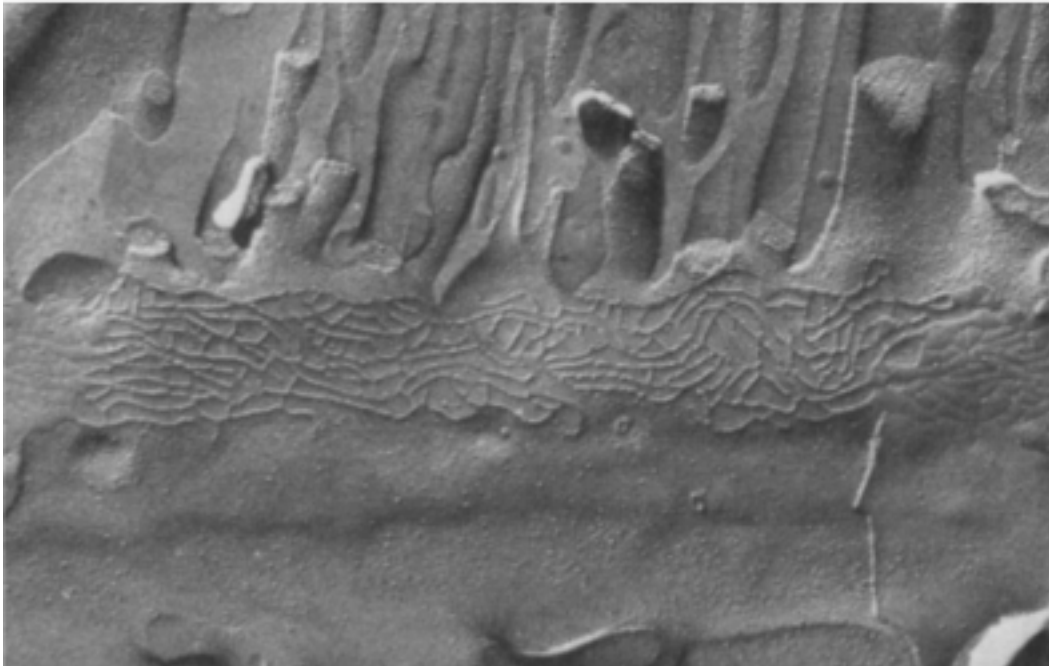
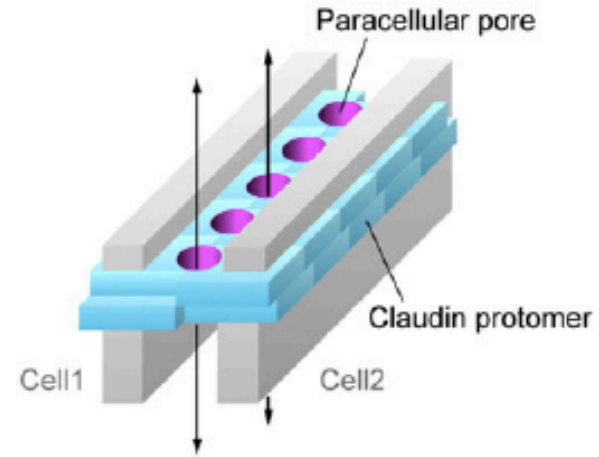
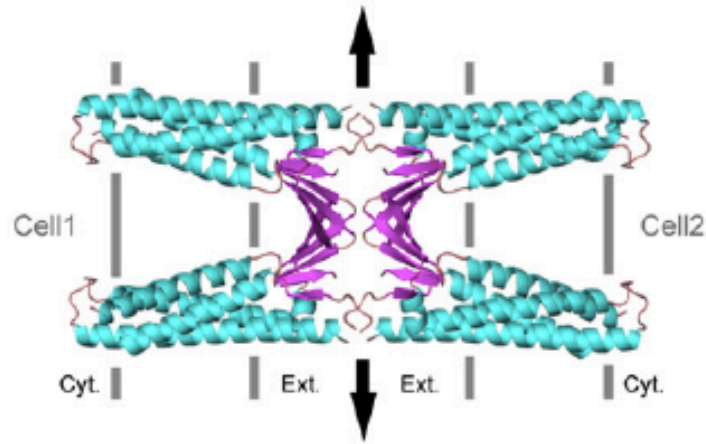
les jonctions serrées sont formées de claudines et d'occludines



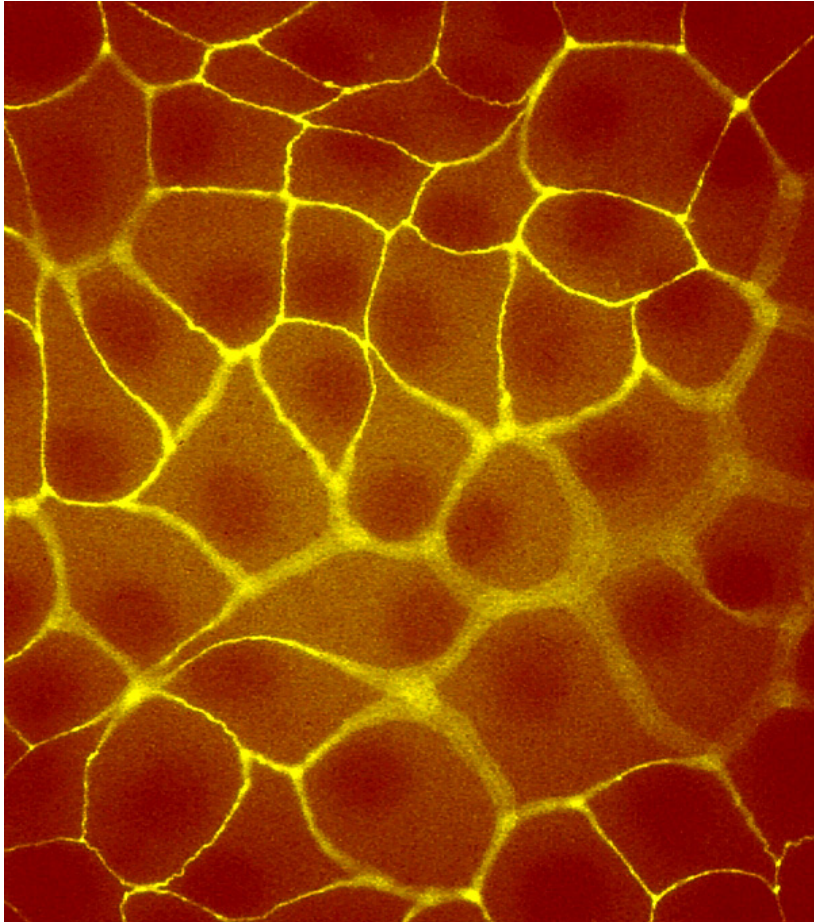
l'assemblage des claudines forme des bandes de protéines transmembranaires



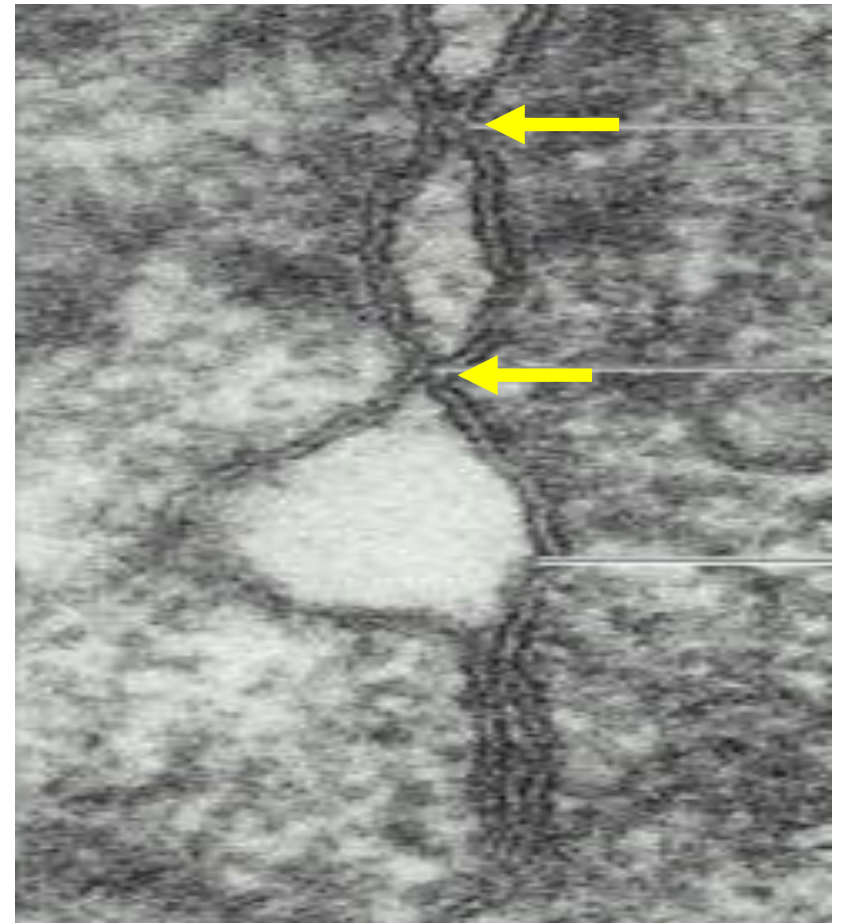
l'assemblage des claudines forme des bandes de protéines transmembranaires



jonctions serrées (étanches)

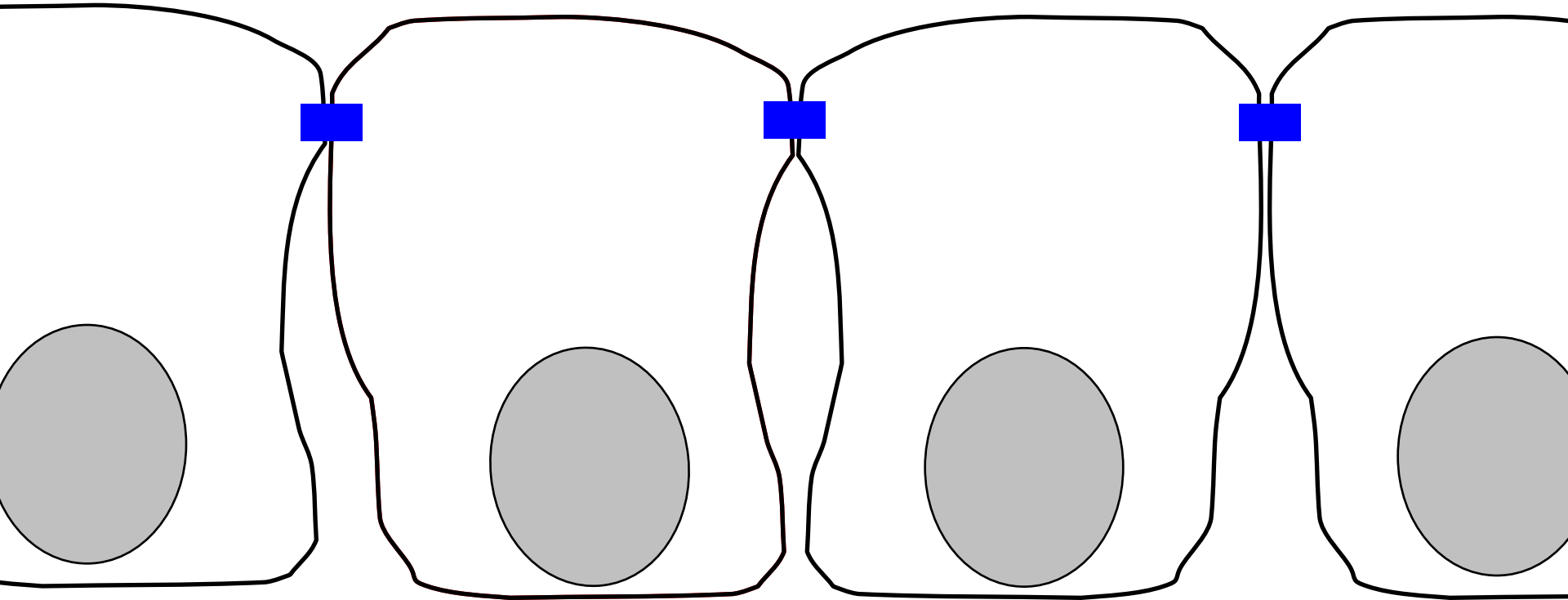


entourent complètement
chaque cellule



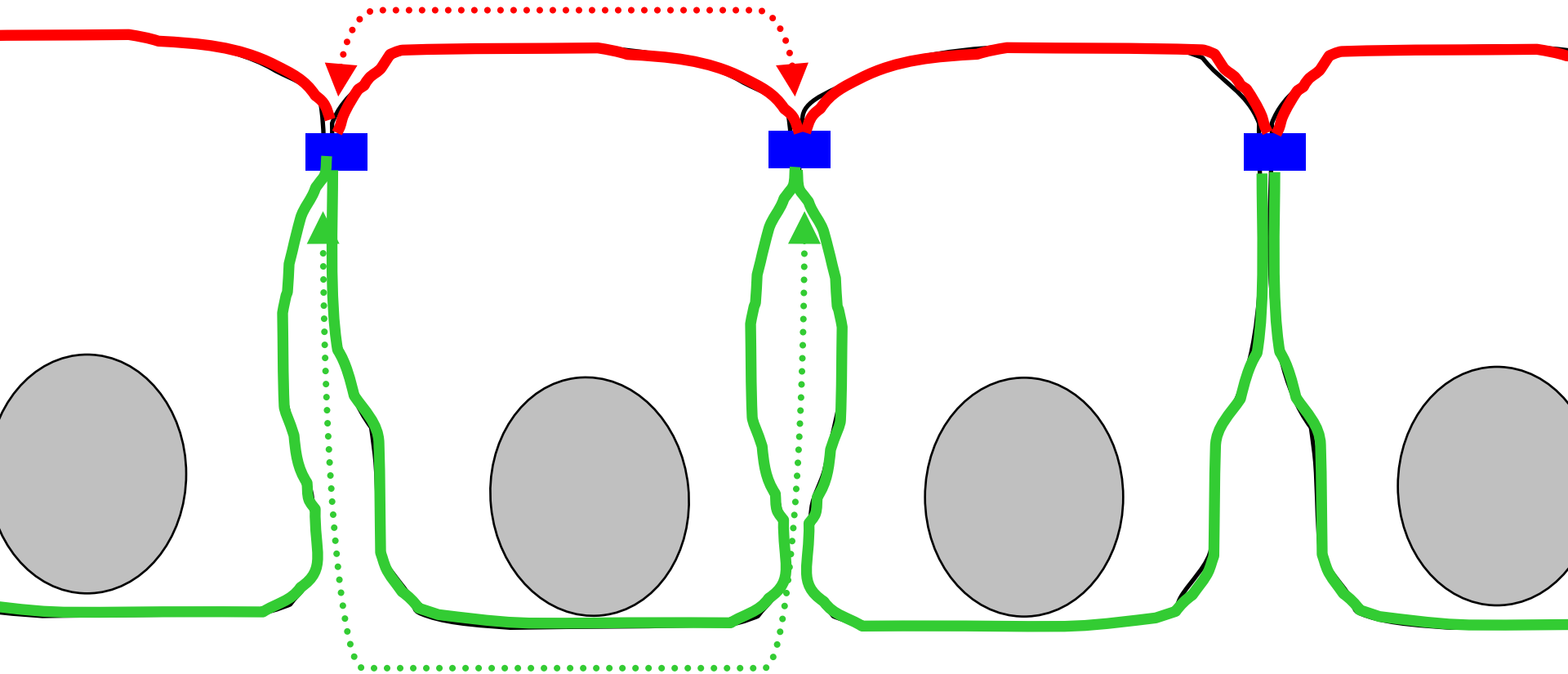
ferment les espaces intercellulaires

fonction : le cloisonnement membranaire



fonction: cloisonnement membranaire

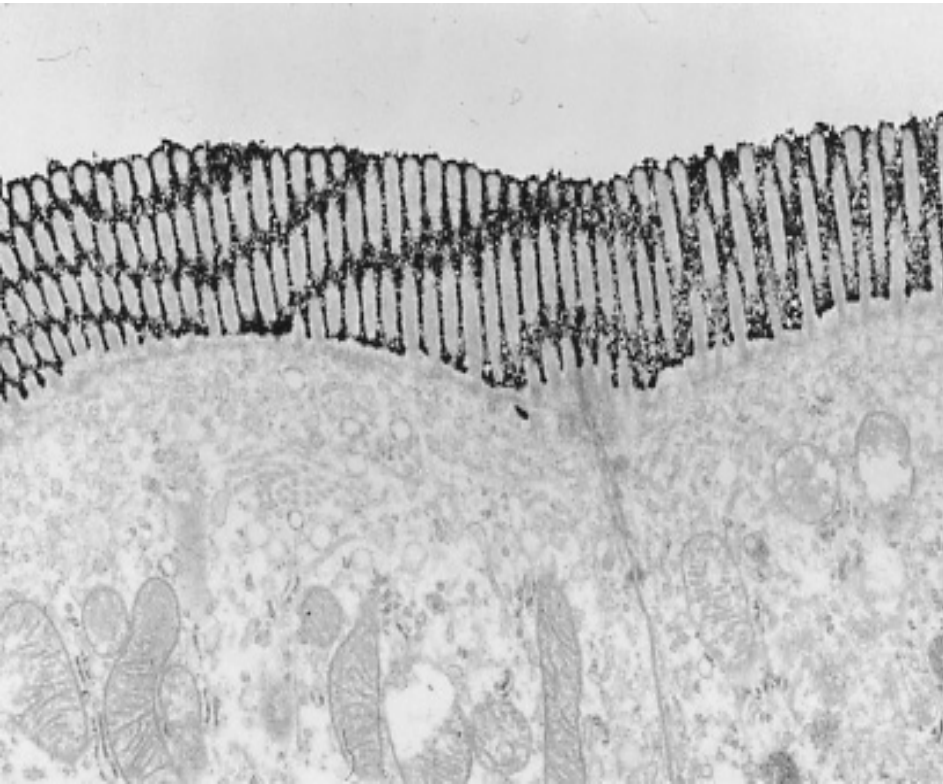
membrane apicale



membrane baso - latérale

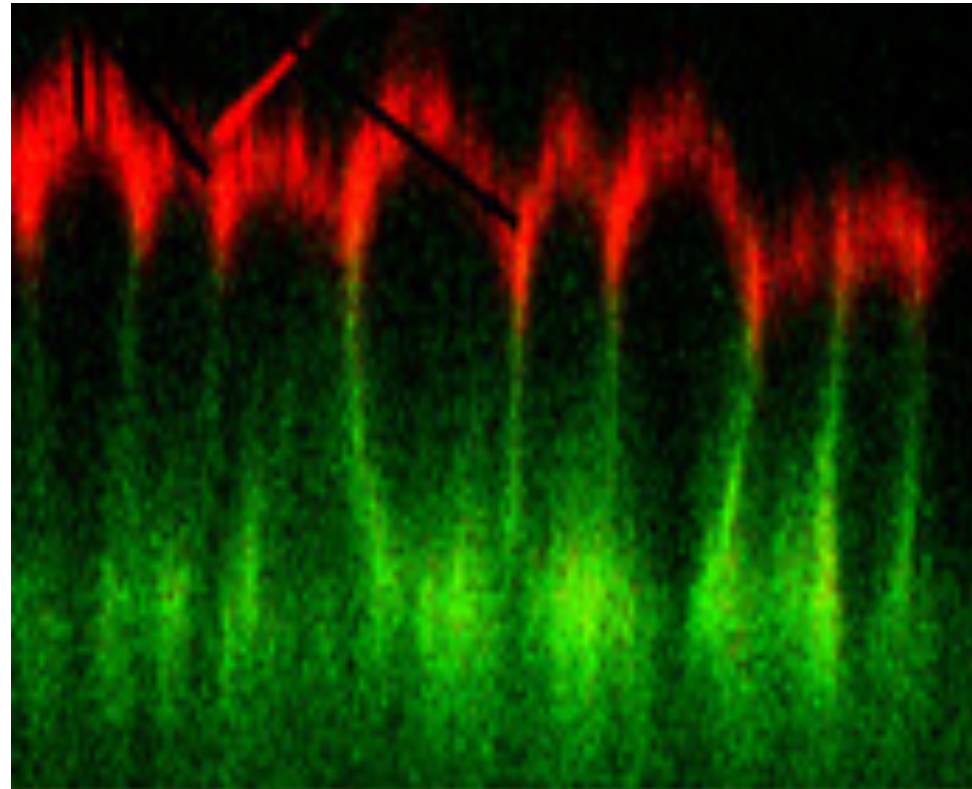
fonction: maintien de la polarité de la membrane

phosphatase alcaline apicale



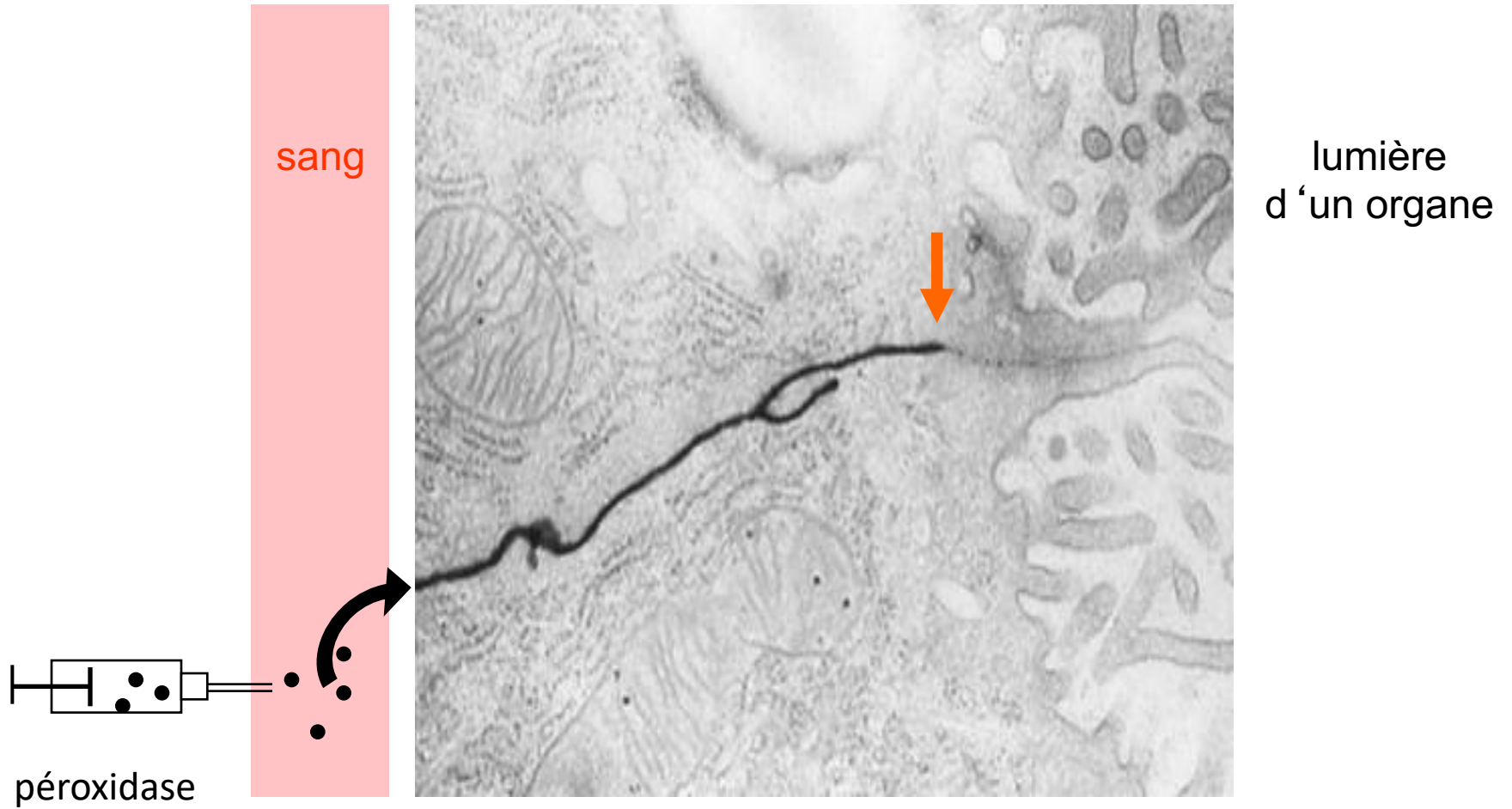
pas de phosphatase alcaline
baso-latérale

lipide apical

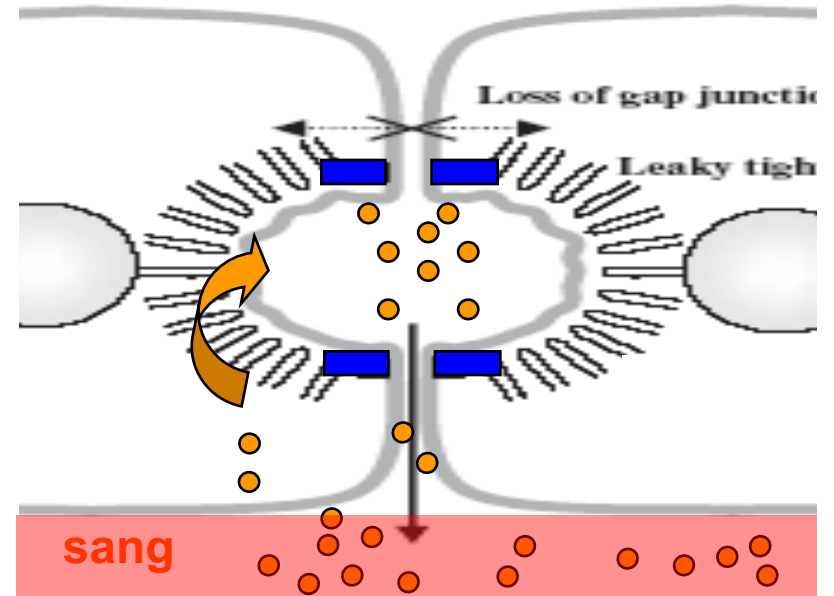
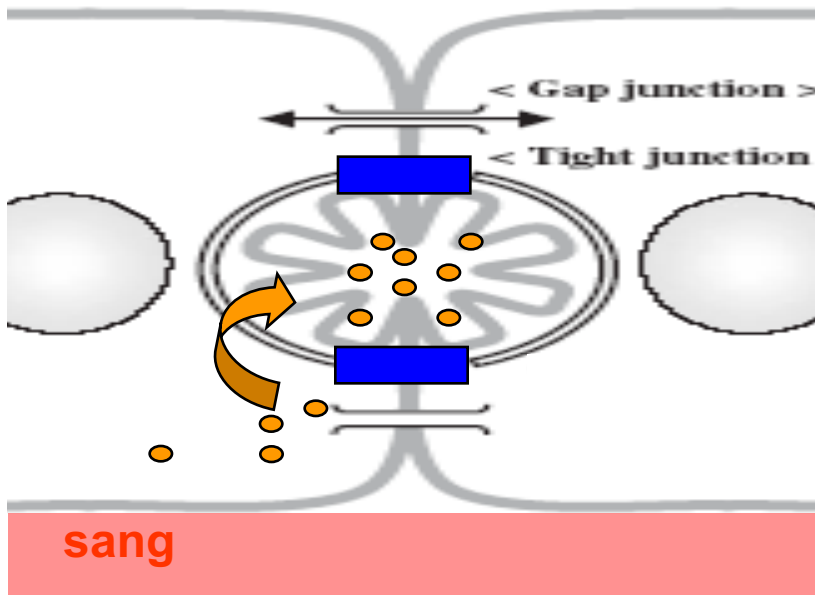


lipide baso-latéral

fonction: fermeture de l'espace intercellulaire



la rupture des jonctions serrées permet le passage de la bile dans le sang



ictère



2. récepteurs cellule-cellule

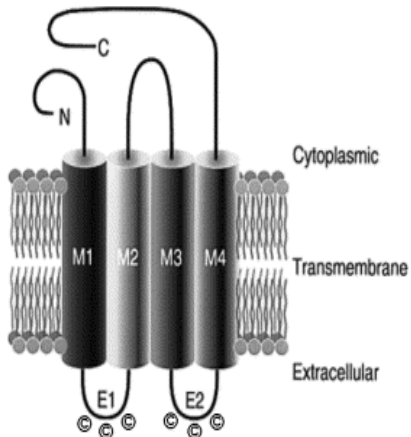
2.3. La famille des récepteurs connexines:

Les particularités:

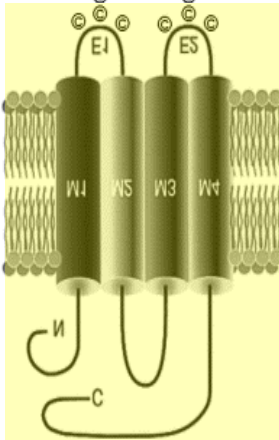
- Ca²⁺ - indépendant
- composition et liaison homotypique ou hétérotypique
- ne sont pas liés au cytosquelette
- forment des jonctions gap
- exemple: connexin 32 (myeline)

les connexines

cellule 1



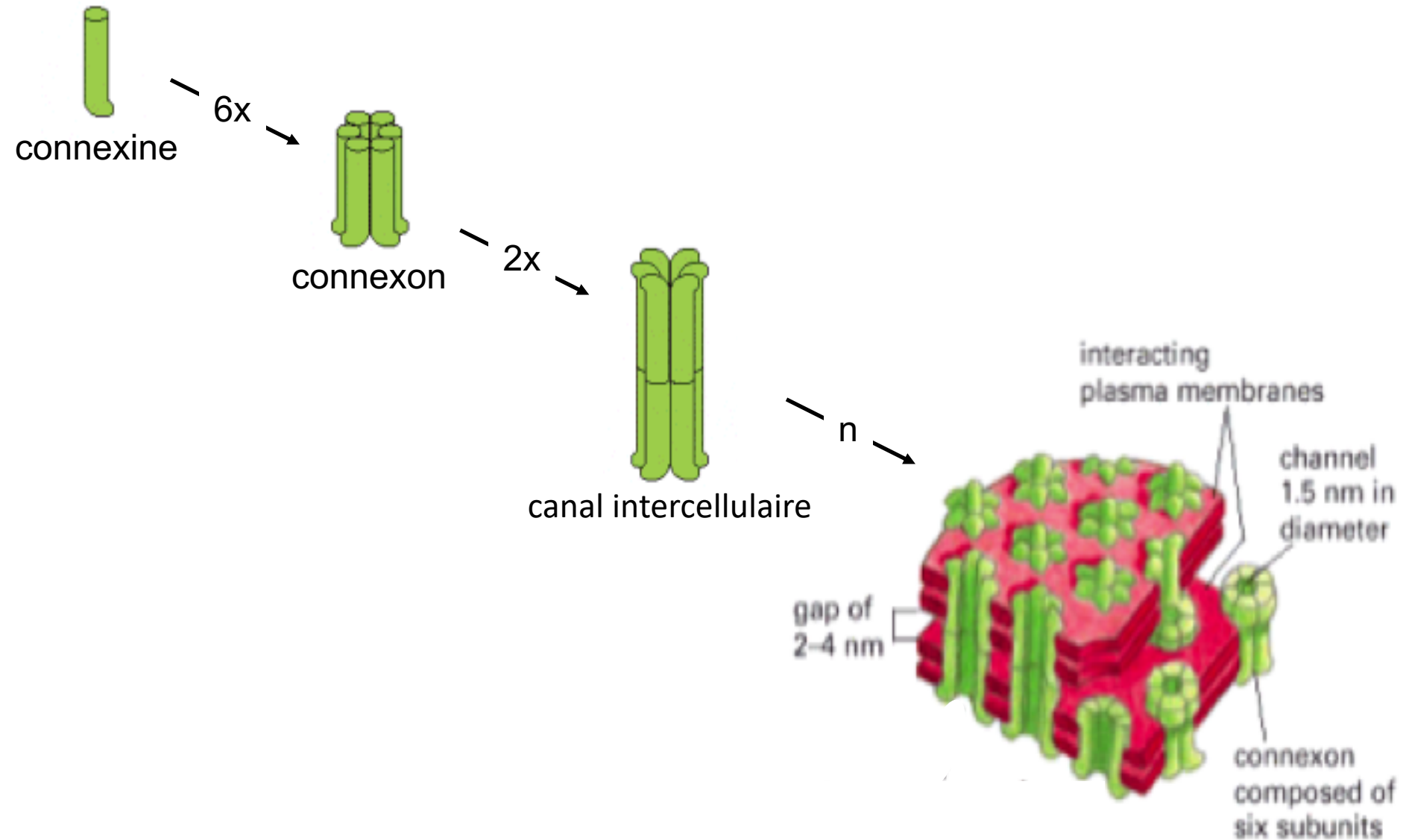
cellule 2



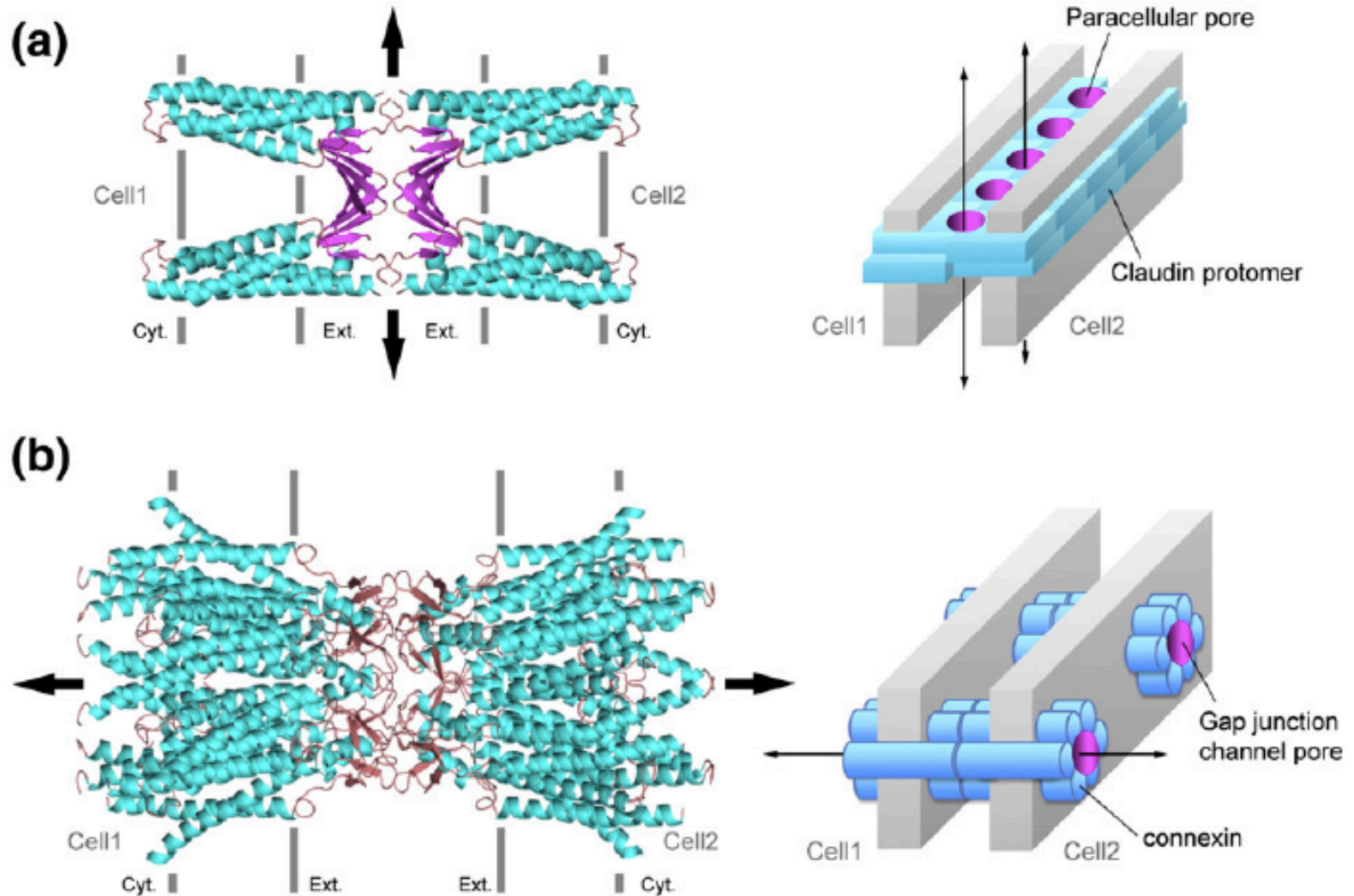
20 types de connexines connus

pas reliées au cytosquelette

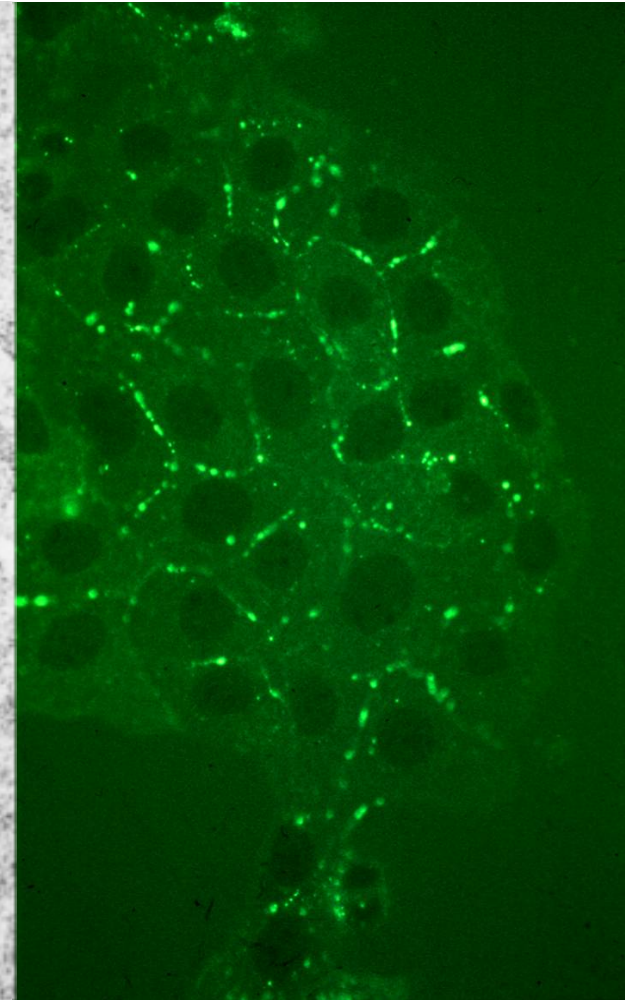
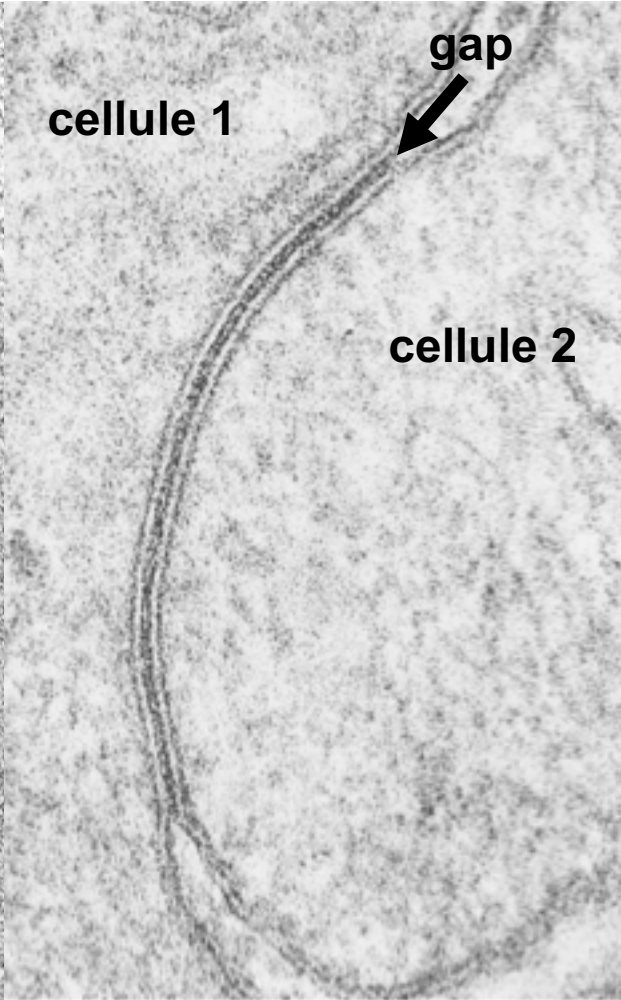
les jonctions gap (communicantes) sont des ensembles de connexines



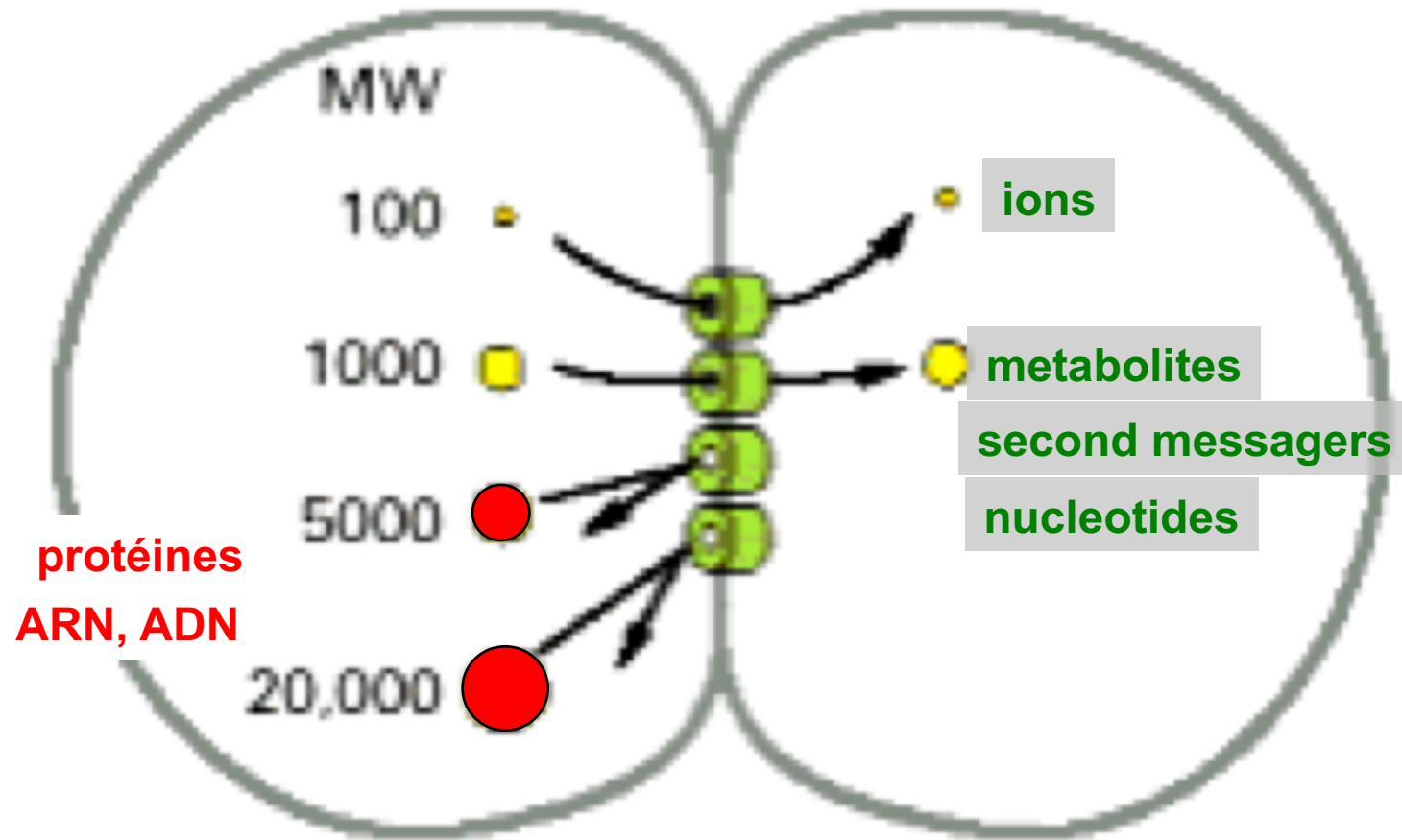
comparaison entre jonctions serrées (a) et gap (b)



les jonctions gap établissent des canaux entre les cellules

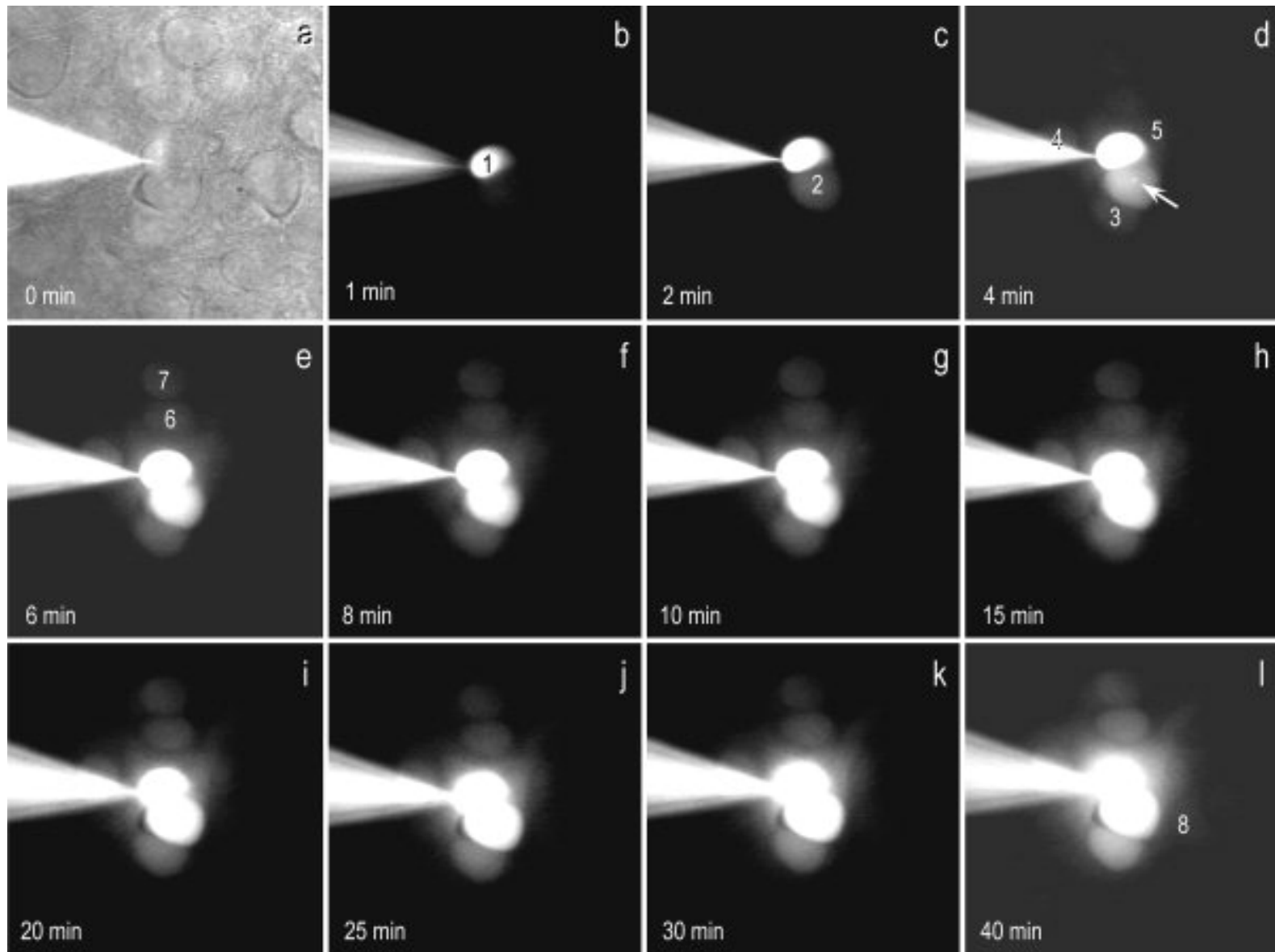


fonction : couplage électrique et métabolique



Voir aussi le cours de Prof. Carleton

le couplage relie plusieurs cellules



des connexines mutées causent des maladies héréditaires

pour en savoir plus!

Connexine:

maladie:

Cx26

surdité congénitale (80% des cas)

Cx30

Cx30.3

différenciation anormale de l'épiderme

Cx31

Cx32

dégénération nerveuse

Cx36

épilepsie

Cx46

Cx50

cataractes

2. récepteurs cellule-cellule

2.4. La famille des récepteurs sélectines:

Les particularités:

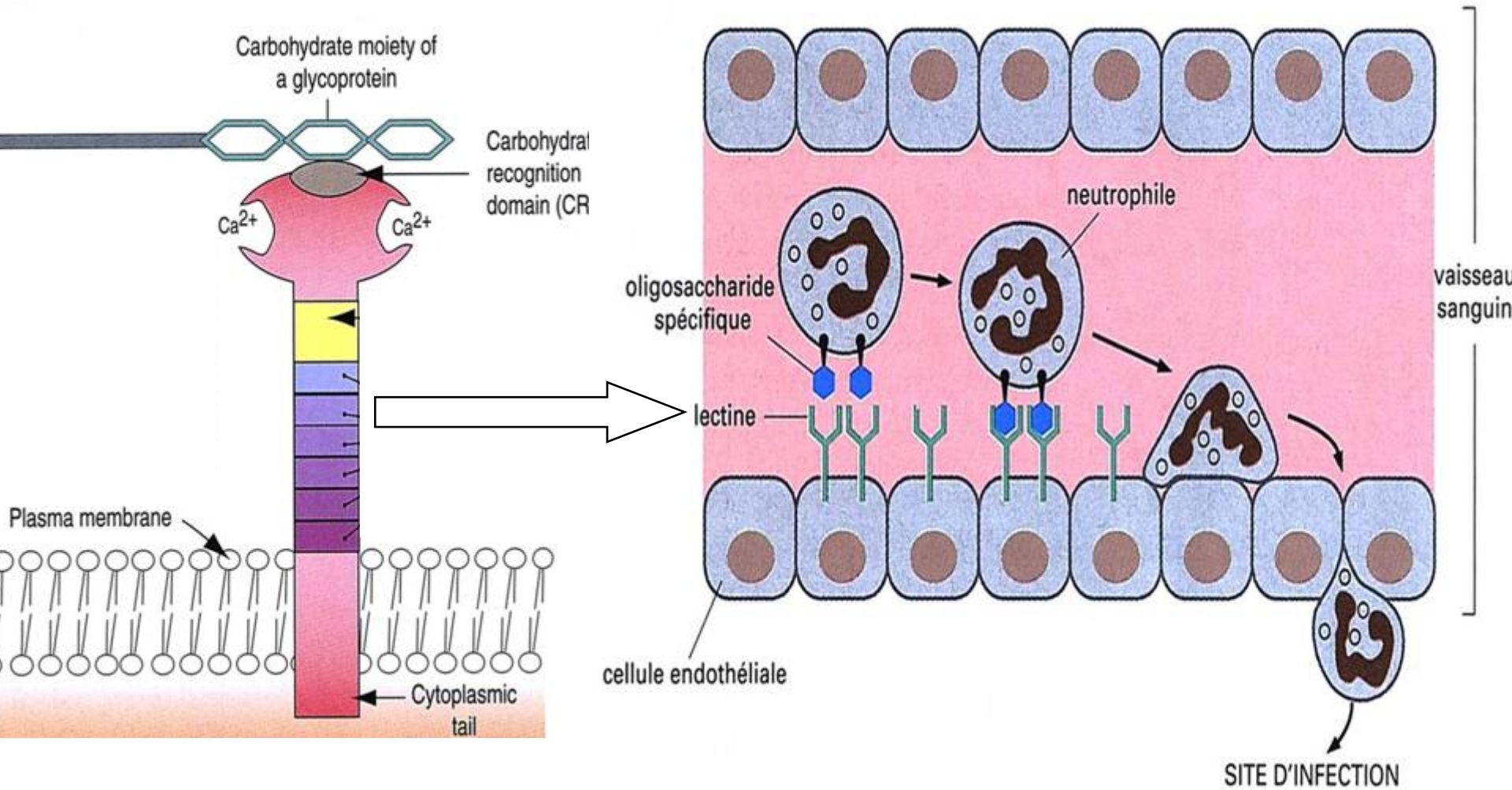
-Ca²⁺ - dépendant

-liaison hétérotypique avec des glycoïdes

-liaison au cytosquelette de l'actine (indirecte)

-exemples: E - sélectine (endothélium)
 L - sélectine (globules blancs)

les globules blancs adhèrent aux cellules endothéliales par des sélectines



2. récepteurs cellule-cellule

2.5. La famille des CAM's (cell adhesion molecules)

Les particularités:

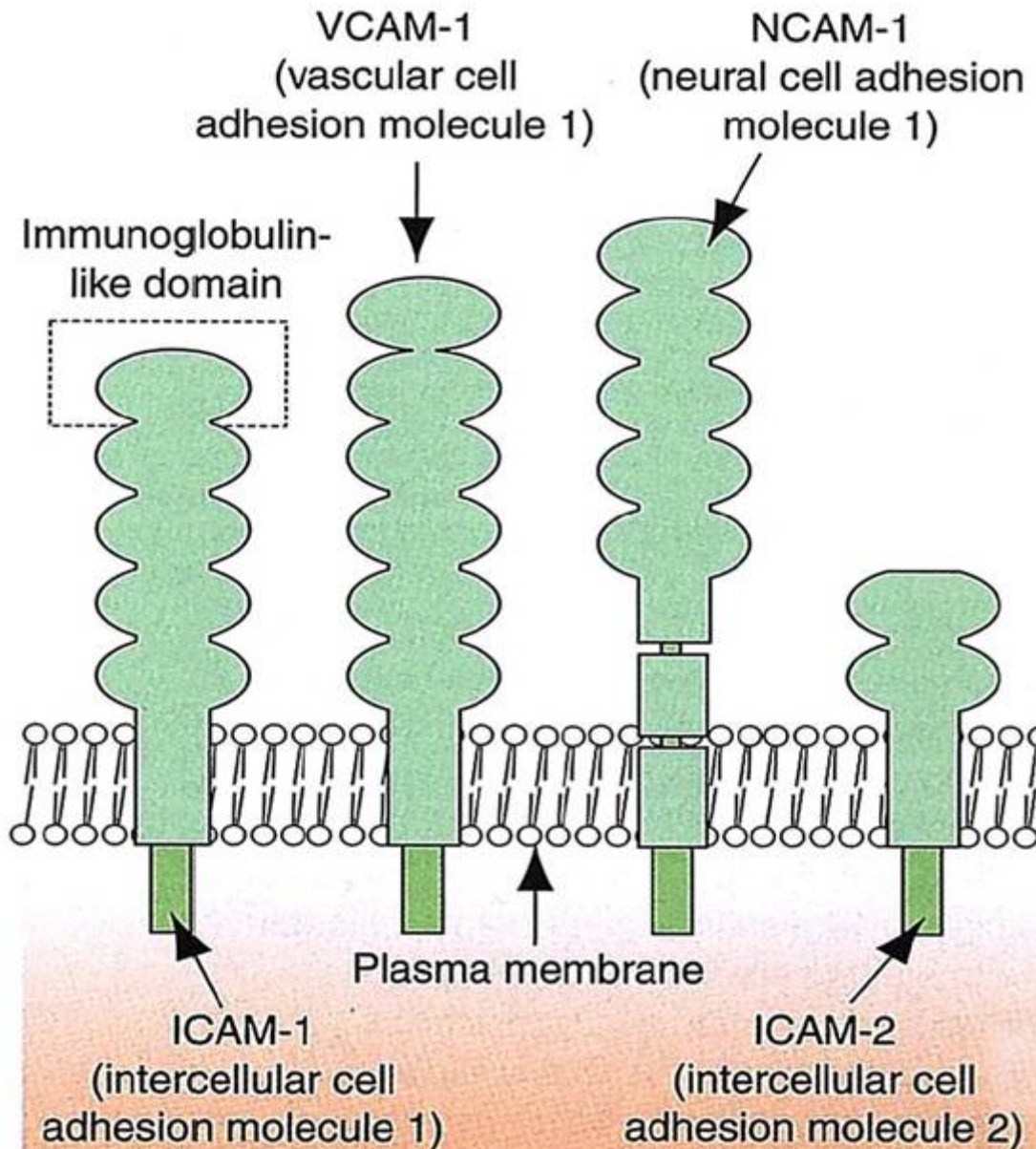
-Ca²⁺ - indépendant

-liaison homotypique et hétérotypique

-liaison au cytosquelette de l'actine (indirecte)

-exemples: NCAM (cellules neuronales, homotypique)
 ICAM-1 (endothélium, hétérotypique)

la partie extracellulaire des CAM's est composée de domaines immunoglobulines



interaction homotypique ou hétérotypique

Ca²⁺ - indépendant

2. récepteurs cellule-cellule

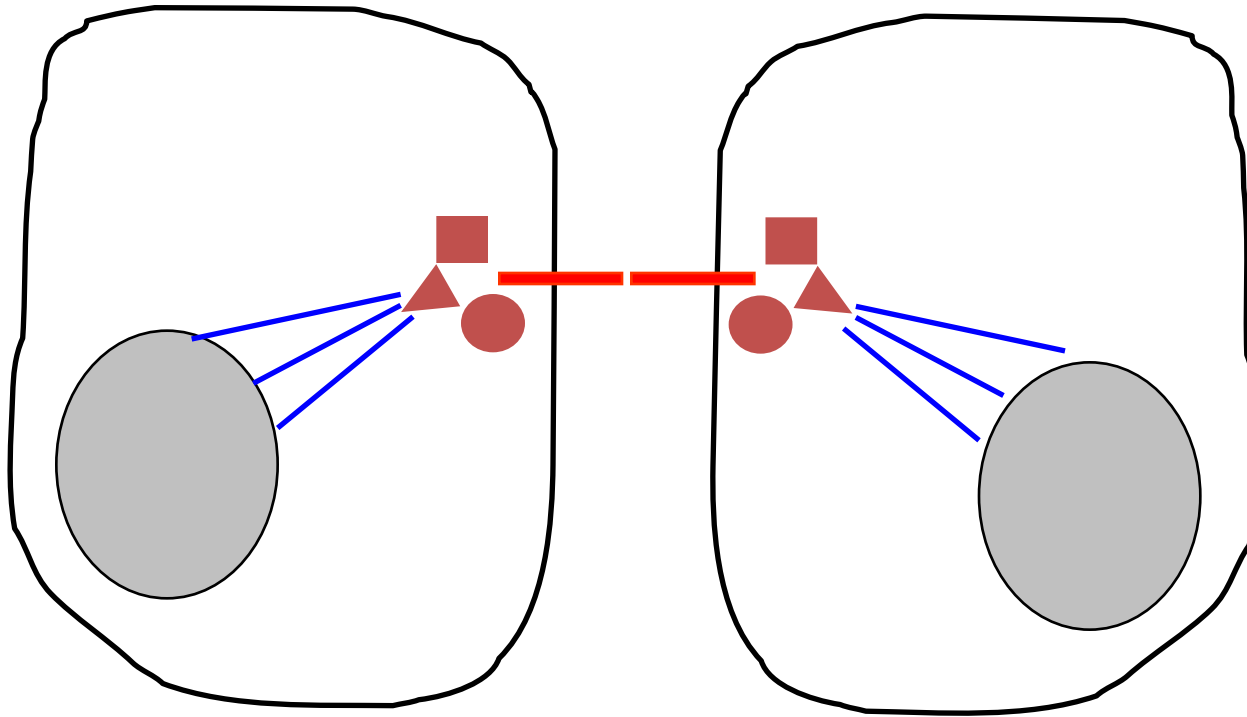
Résumé:

Dans les épithéliums, les cellules sont directement attachées les unes aux autres grâce à des adhésions intercellulaires fortes, dues à des protéines transmembranaires ancrées sur le cytosquelette intracellulaire. Au niveau des jonctions adhérentes, l'ancrage se fait sur des filaments d'actine; au niveau des desmosomes, l'ancrage se fait par les filaments intermédiaires. Dans ces deux structures, les protéines transmembranaires font partie de la superfamille des cadhérines. Les cadhérines se lient les unes contre les autres de manière homophile: la tête d'une molécule se lie à la tête d'une cadhérine semblable à la cellule opposée. Cette sélectivité permet à des mélanges de cellules différentes, de se trier les unes des autres.

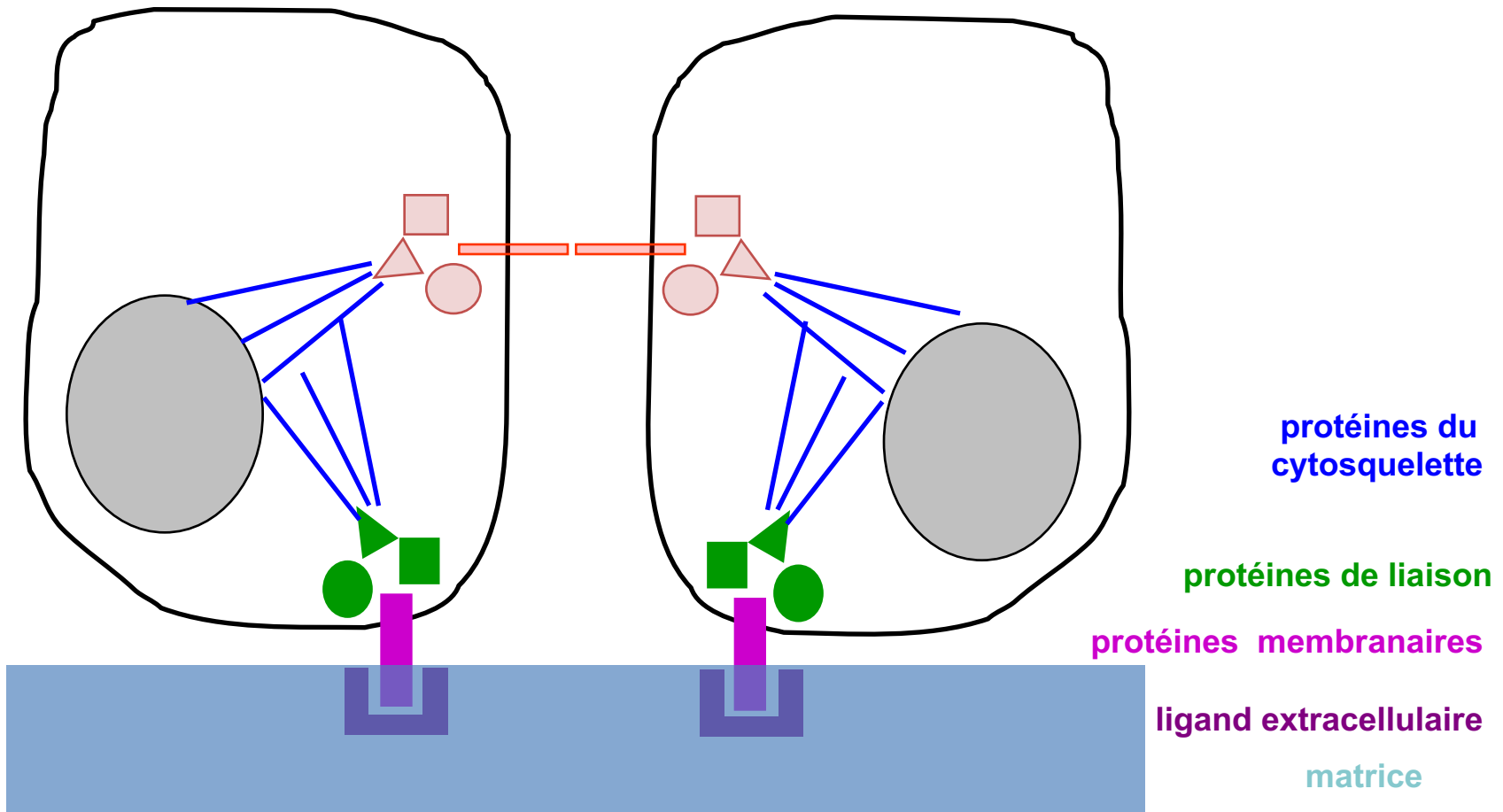
Les cadhérines classiques sont liées à des protéines intracellulaires appelées caténines. En plus des cadhérines, au moins quatre autres classes de molécules transmembranaires sont aussi importantes médiateurs de l'adhésion entre cellules: les protéines de la famille des claudines, qui forment les jonctions serrées; les connexines, qui forment des jonctions communicantes (ou gap); les sélectines, qui lient des protéines qui portent des glycosylations spécifiques; et les membres de la famille des immunoglobulines.

Dans ces différents cas, une variation au niveau des adaptateurs intracellulaires est des couplages différents au cytosquelette sont observées.

adhésion cellule - cellule



adhésion cellule – matrice extracellulaire



3. Notes historiques: récepteurs cellule – matrice extracellulaire

La gastrulation chez les oursins de mer, ou salamandre:



(A)



(B)

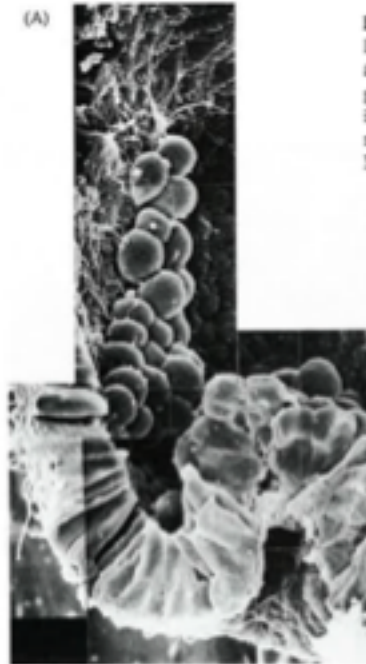
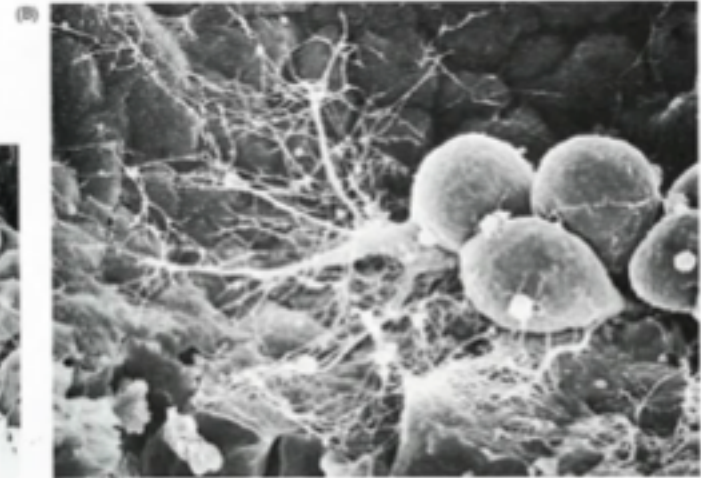
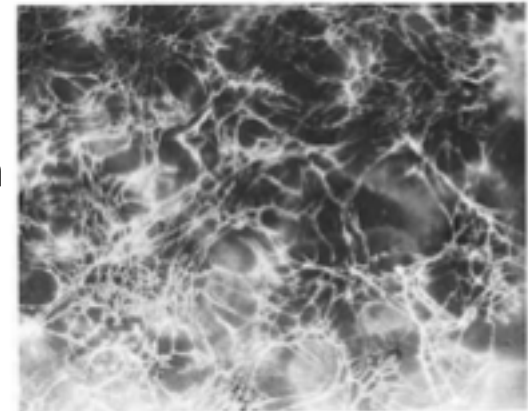


FIGURE 6

Primordial mesenchymal cells migrating upon extracellular matrix of early *Lytechinus* gastrula. (A) Scanning electron micrograph of mesenchymal cells migrating upward along the lateral sides of the blastocoel. (B) Close-up of leading mesenchymal cells showing the filopodia embedded in the extracellular matrix. (B from Morrill and Santos, 1985; both photographs courtesy of J. B. Morrill.)



Réseau de
fibronéctine
dans un embryon
de salamandre



Scott F. Gilbert
Developmental Biology
2nd edition

3. récepteurs cellule – matrice extracellulaire

3.1. La famille des intégrines

Les particularités:

-Ca²⁺ et Mg²⁺- dépendant

-liaison hétérotypique

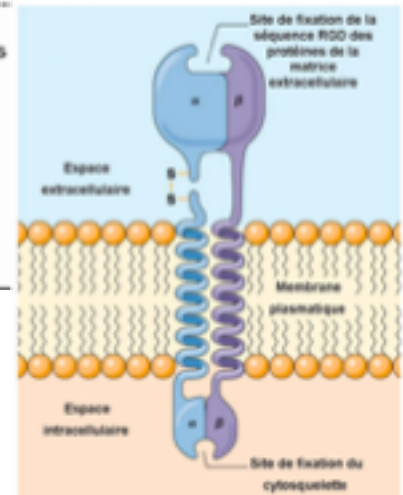
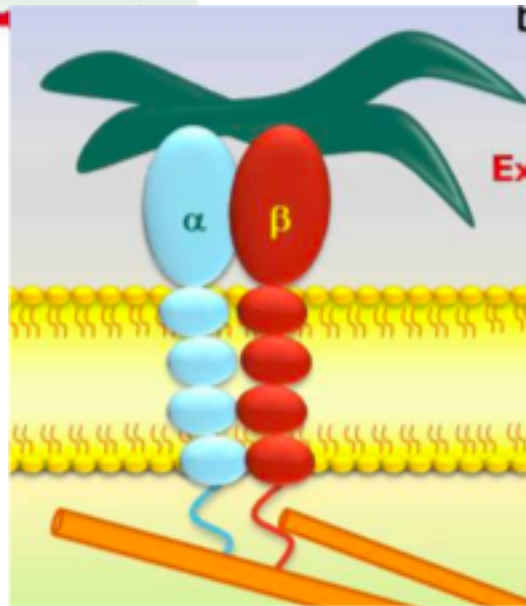
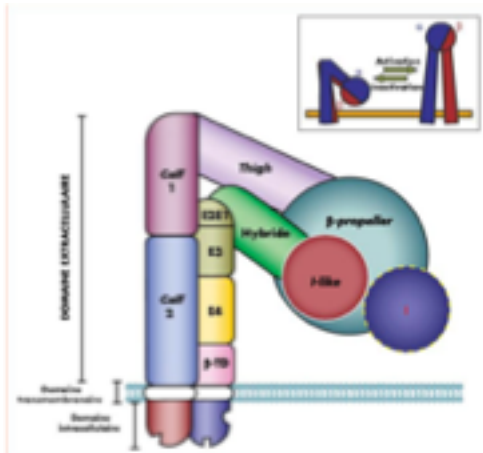
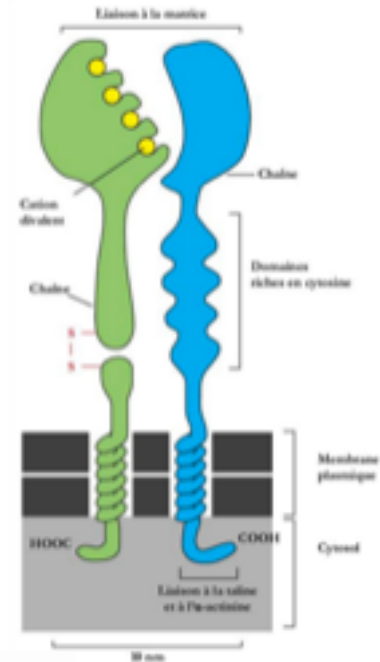
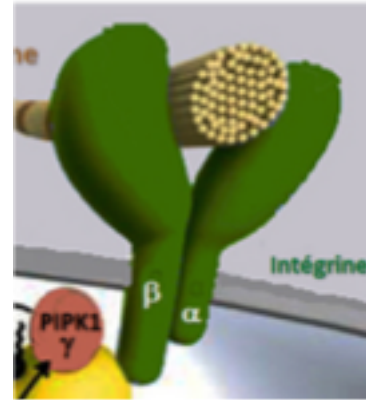
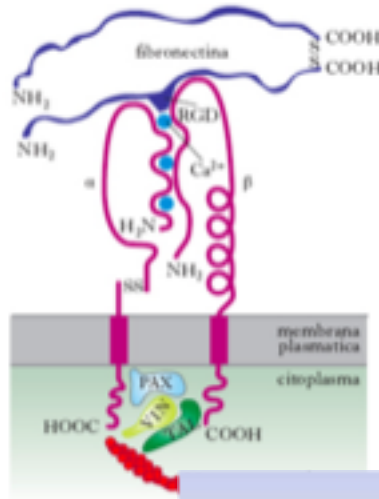
-liaison au cytosquelette de l'actine (adhésions focales)

-liaison aux filaments intermédiaires (hémi-desmosomes)

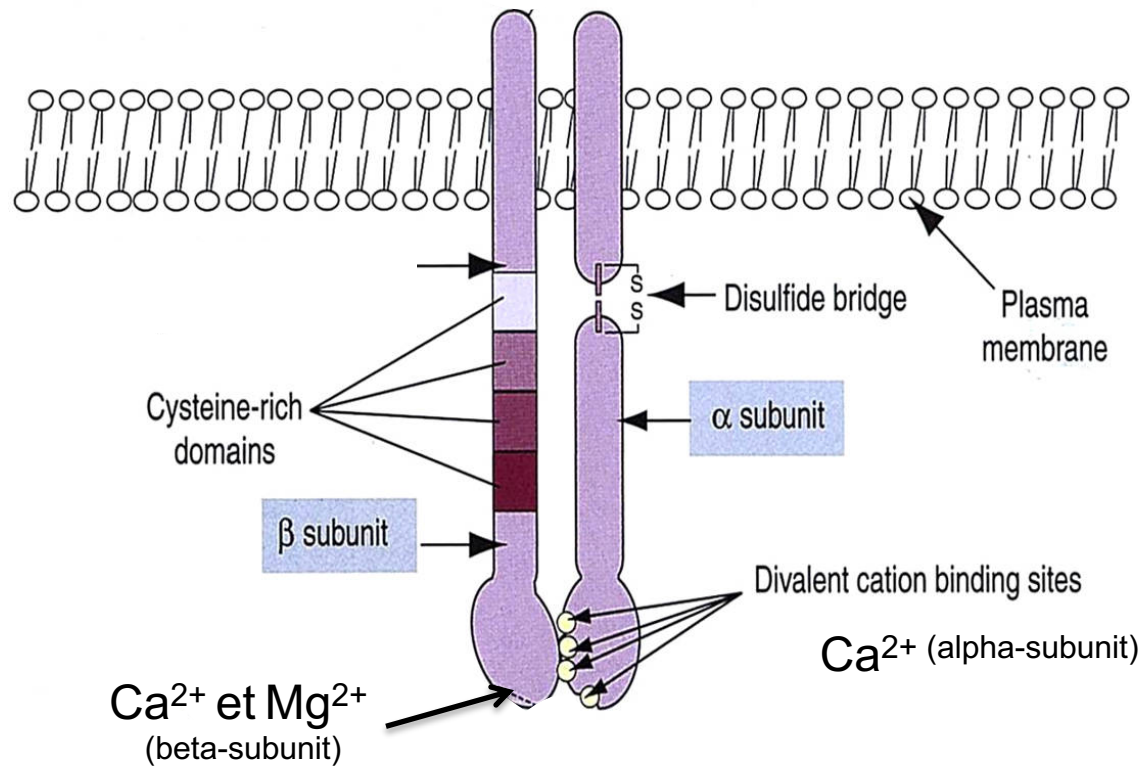
-exemples: $\alpha 5\beta 1$ (fibroblastes, adhésions focales, actine)
 $\alpha 6\beta 4$ (épithélia, hémi-desmosomes, filament intermédiaire)

Les intégrines vue par les artistes!

(Ca²⁺ et Mg²⁺- dépendant; hétérodimère; transmembranaire)

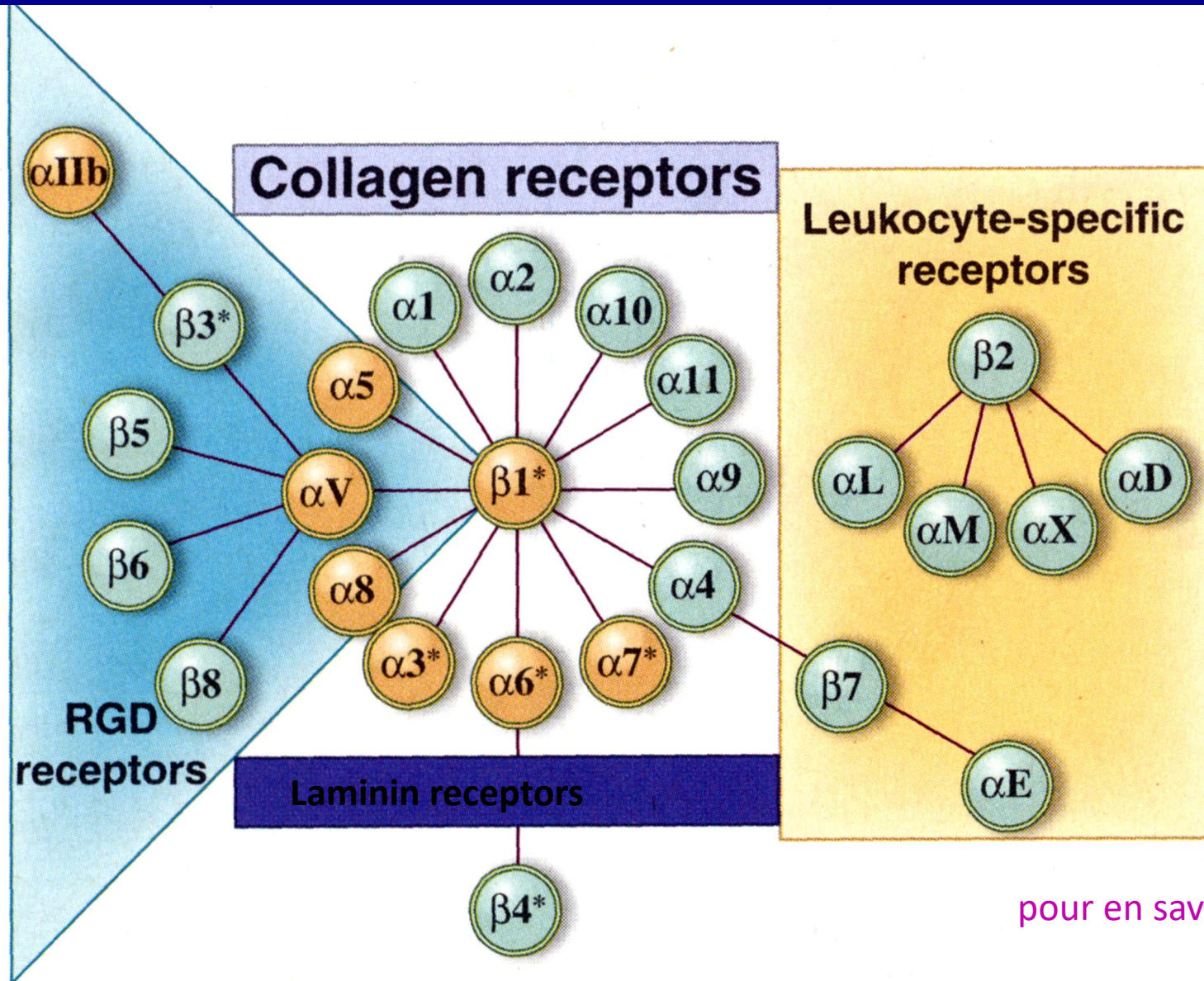


Les intégrines sont des hétérodimères



18 chaînes α , 8 chaînes β \rightarrow dimérisent en 24 intégrines

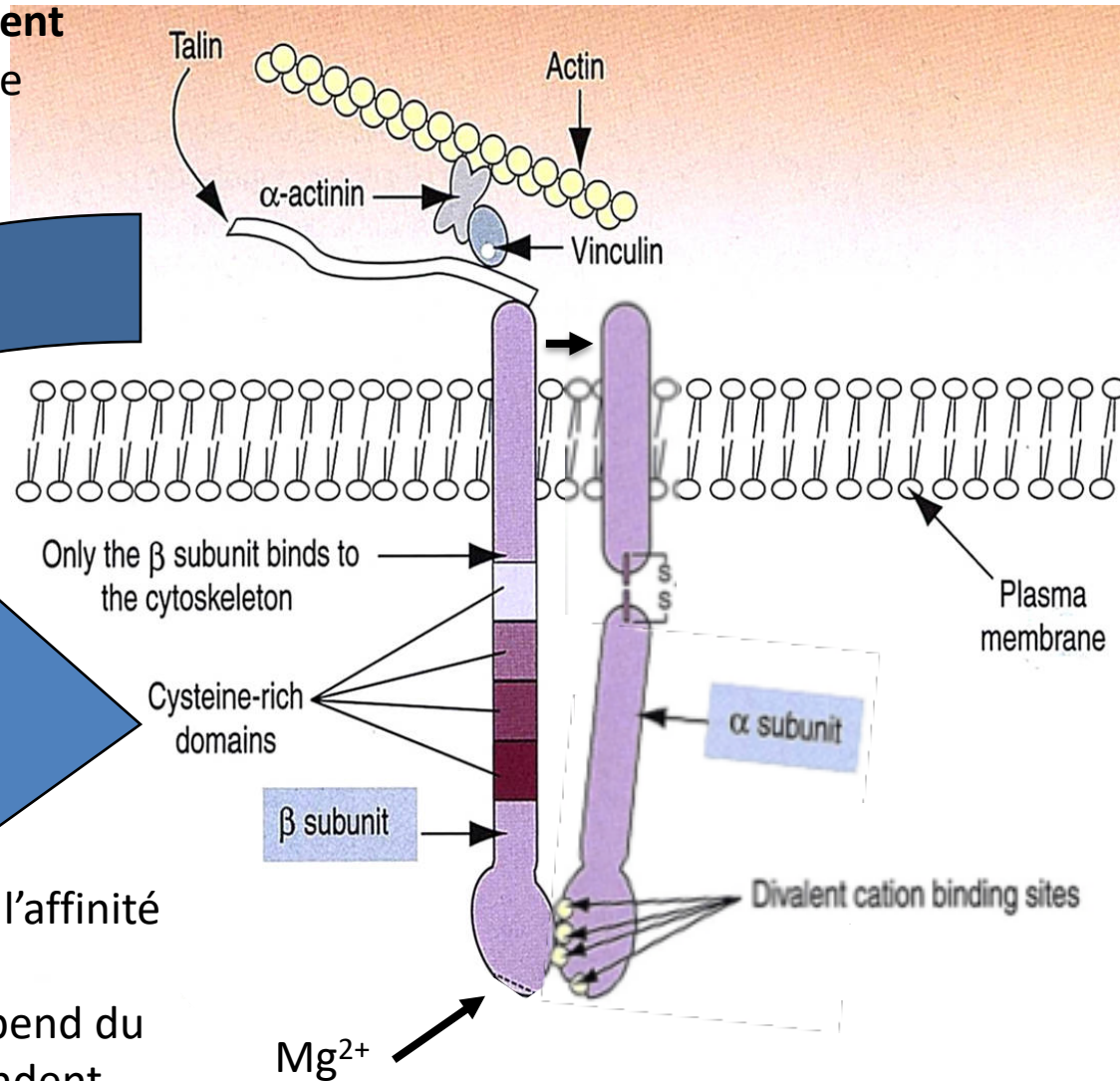
la spécificité de la liaison extracellulaire est donnée par la combinaison des chaînes α et β



pour en savoir plus!

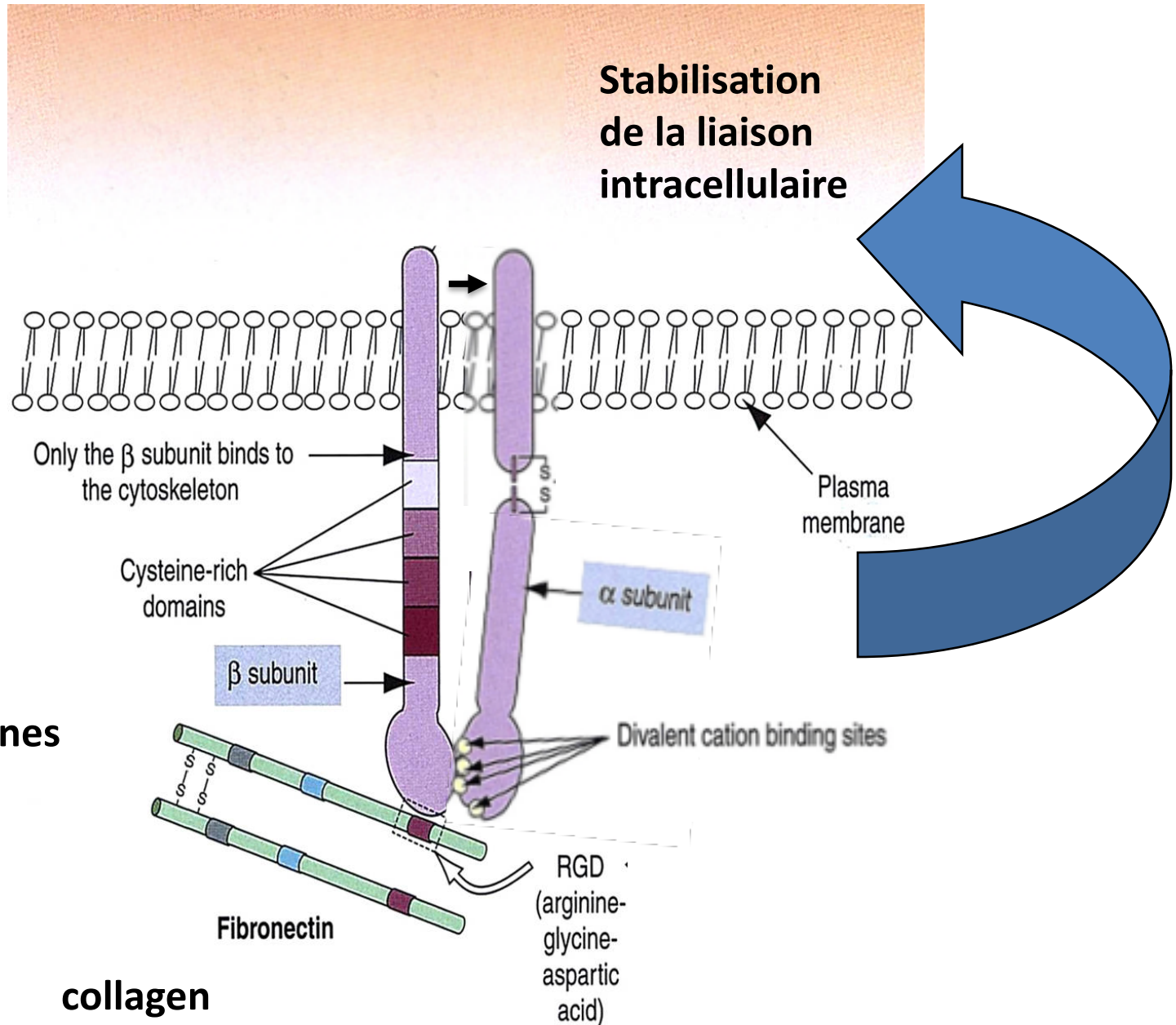
intégrines (régulation allostérique I)

la liaison de talin
induit un **changement
de conformation** de
l'intégrine
(inside-out)



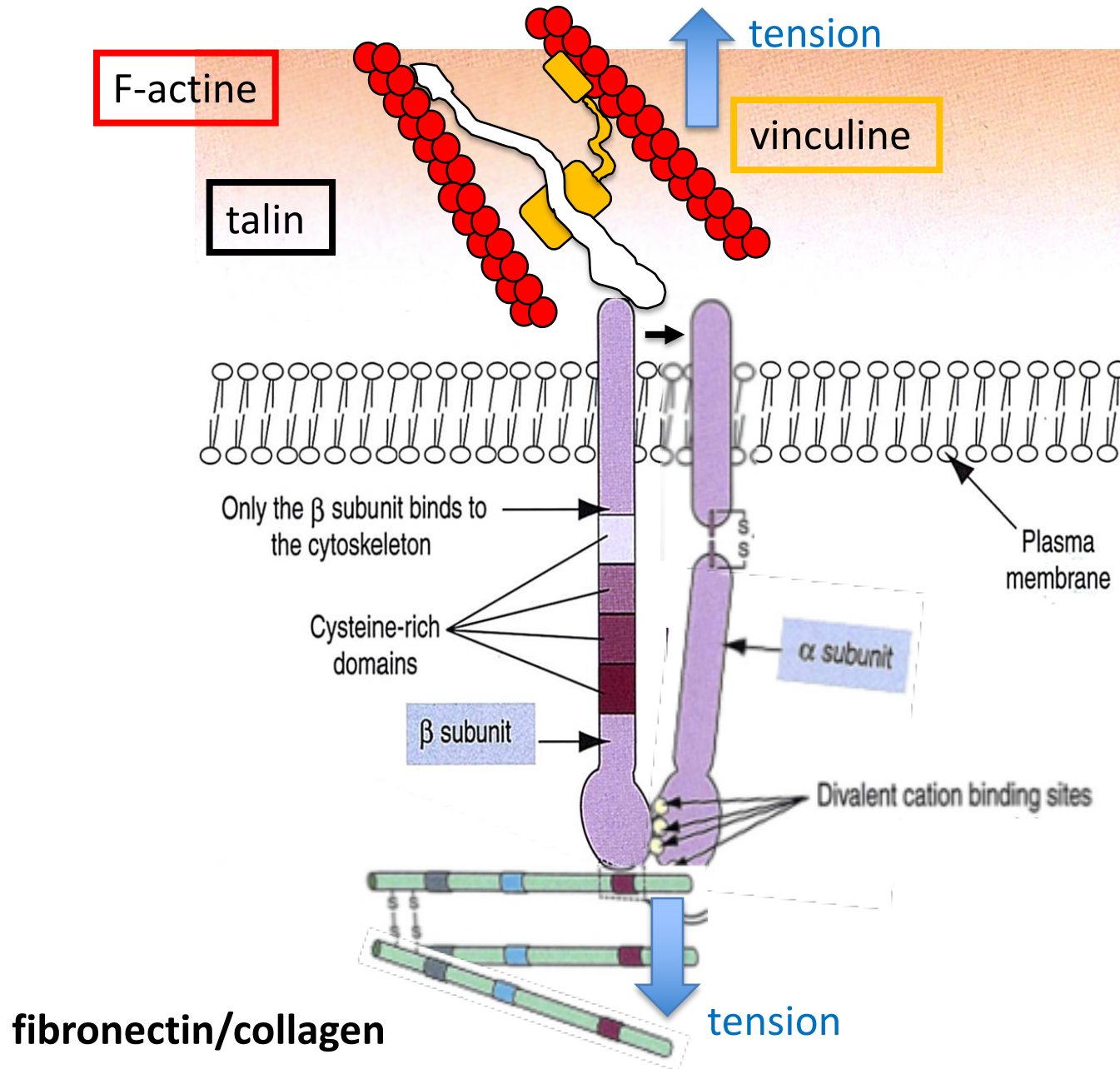
Augmentation de l'affinité
pour le ligand
extracellulaire dépend du
« Metal-ion-dependent
adhesion site » (MIDAS)

intégrines (régulation allostérique II)

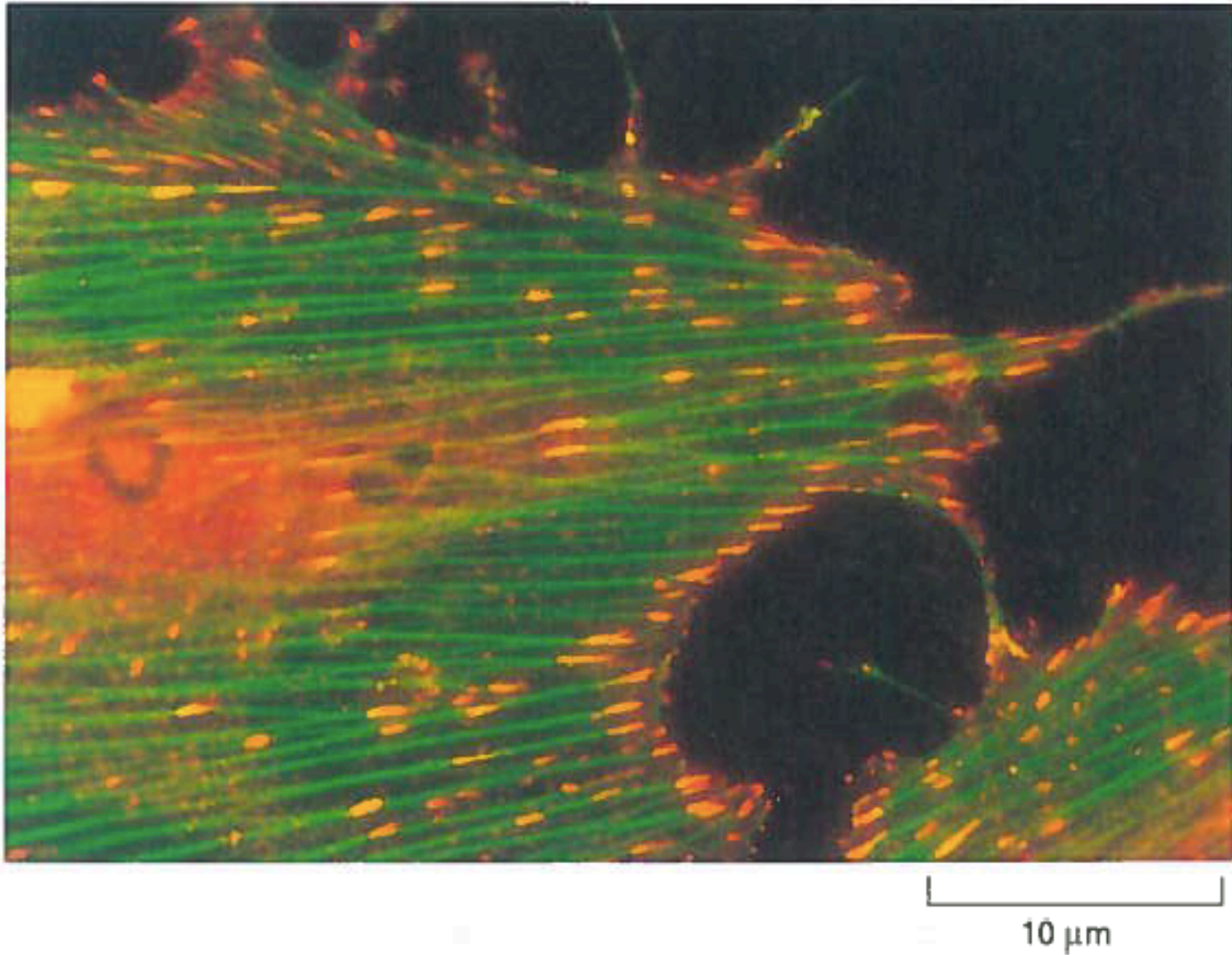


Liaison des protéines de la matrice extracellulaire

intégrines (stabilisation par la tension)



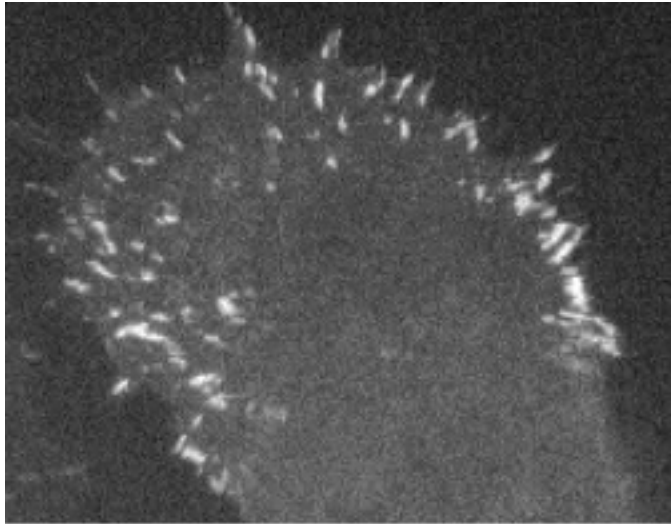
les intégrines se trouvent dans les adhésions focales qui recrutent des protéines de signalisation



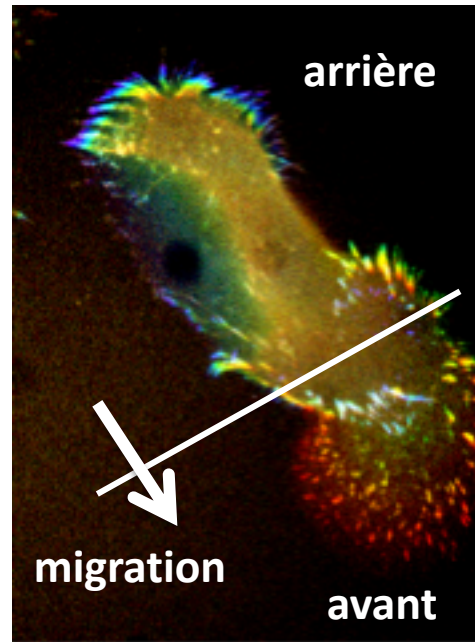
microfilaments (verts); adhésions focales (rouges); Alberts 5ed

les adhésions focales montrent un comportement différent entre l'avant et l'arrière d'une cellule en migration (intégrine beta-3-GFP)

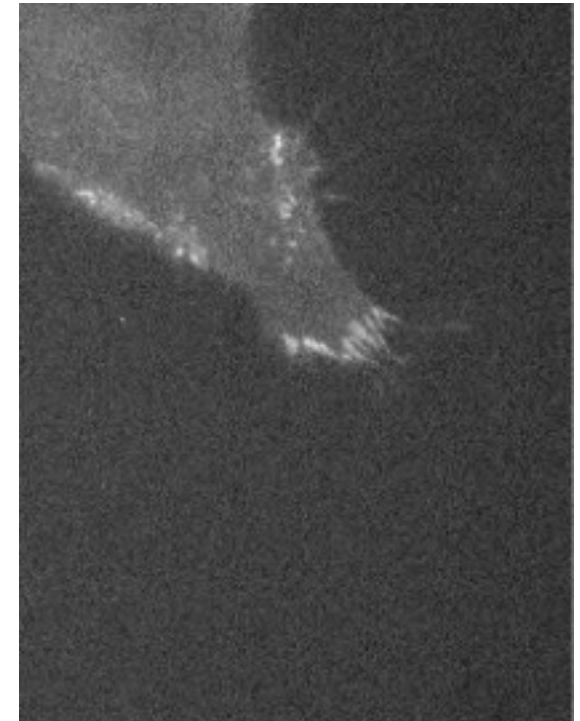
arrière



-rétraction et glissement



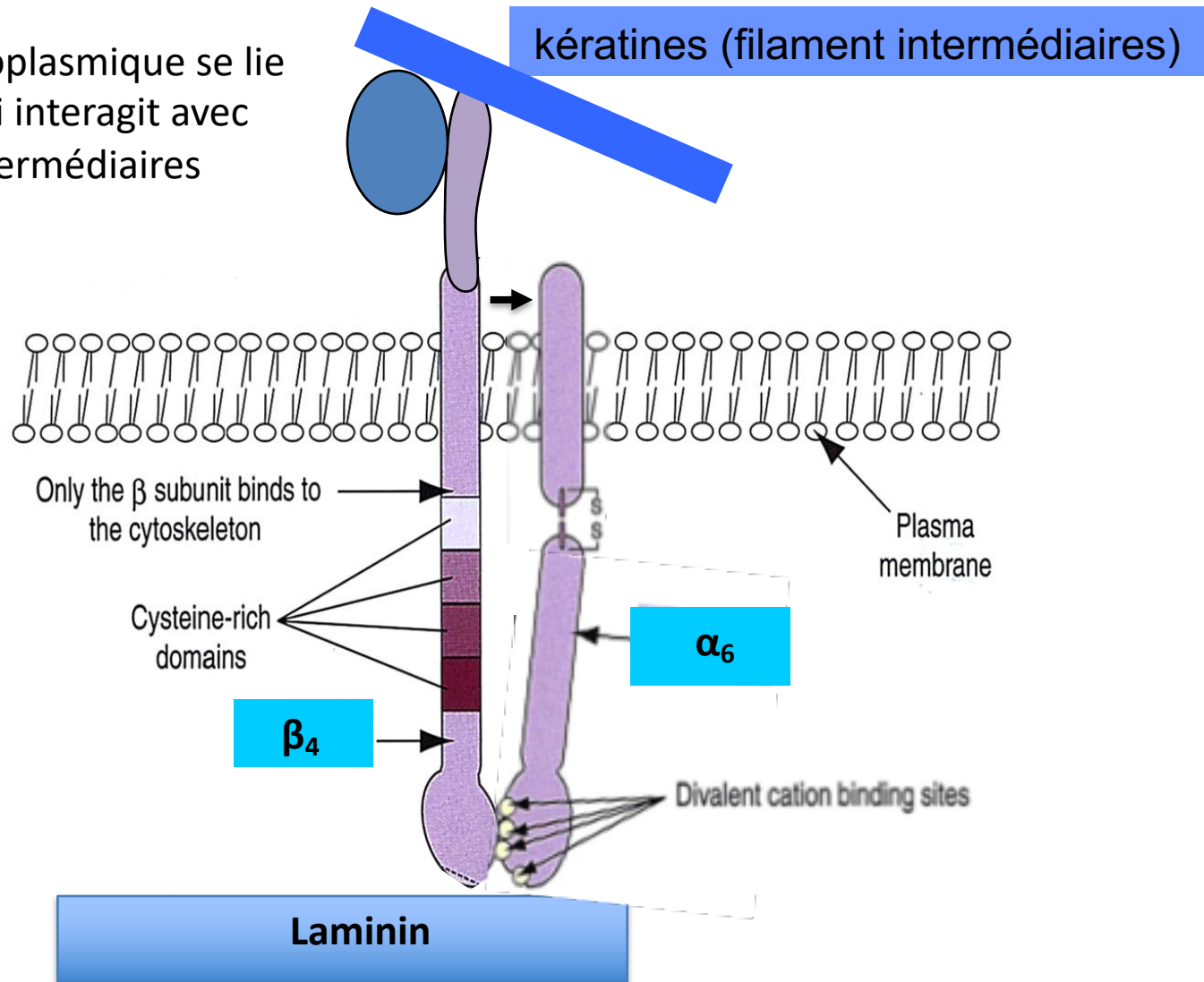
avant



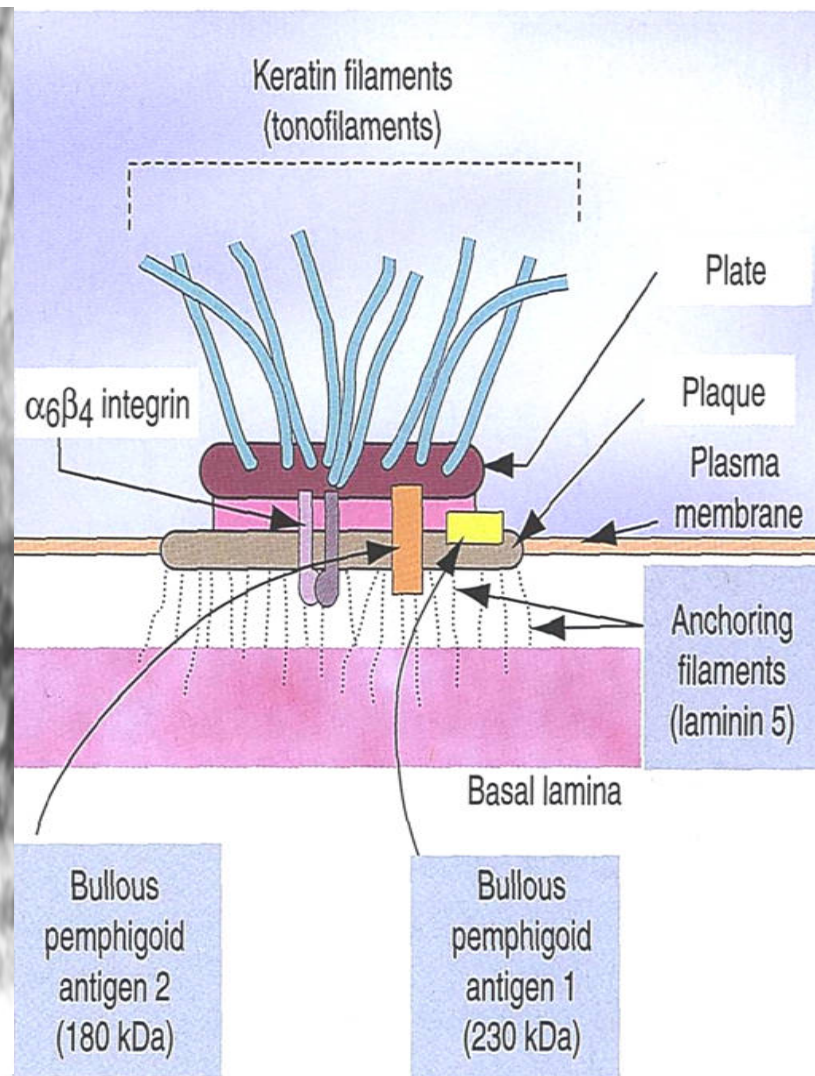
-extension et ancrage

intégrine $\alpha_6\beta_4$ (liaison au filaments intermédiaires)

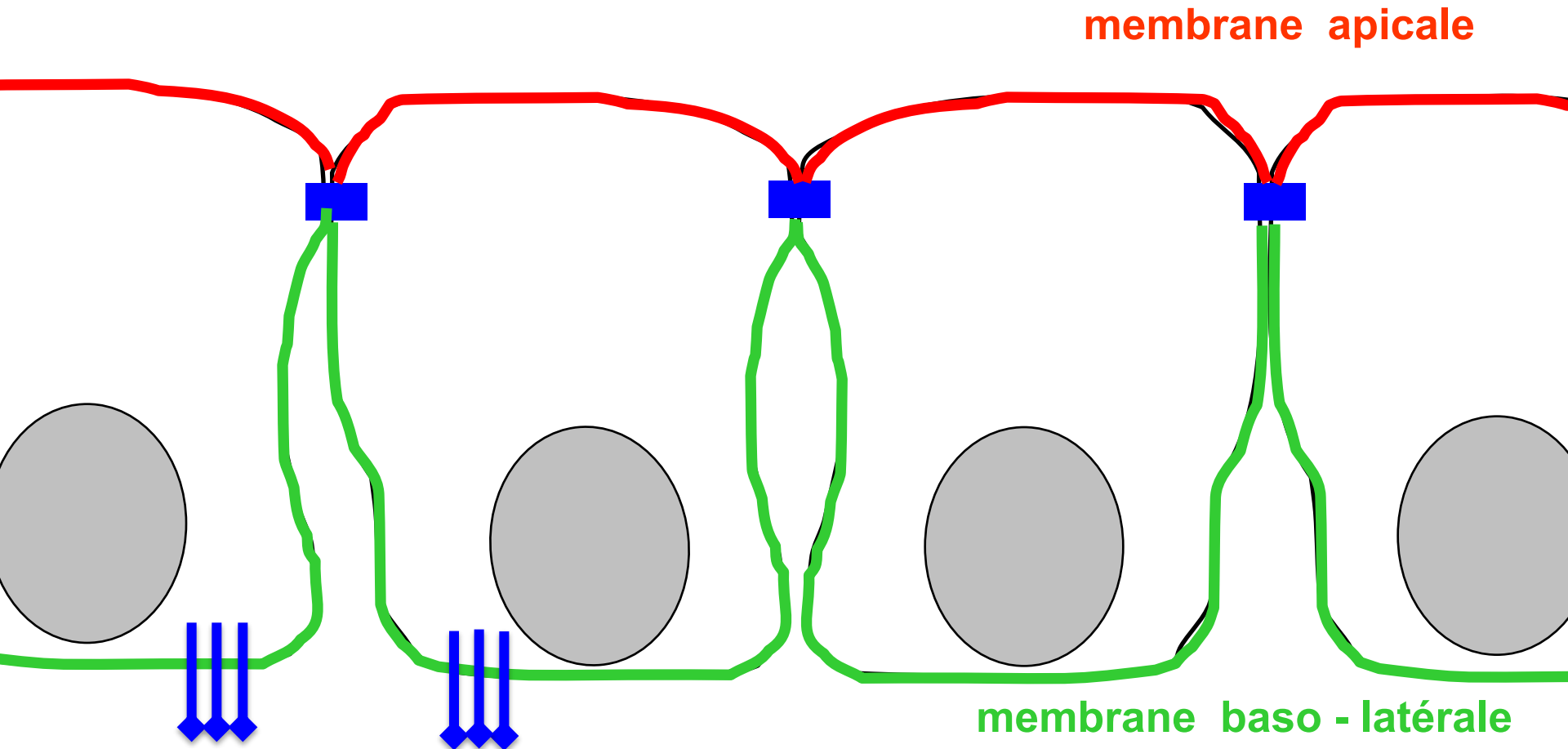
Le domaine cytoplasmique se lie à la plectine, qui interagit avec les filaments intermédiaires



L'intégrine $\alpha_6\beta_4$ se concentre dans les héli-desmosomes

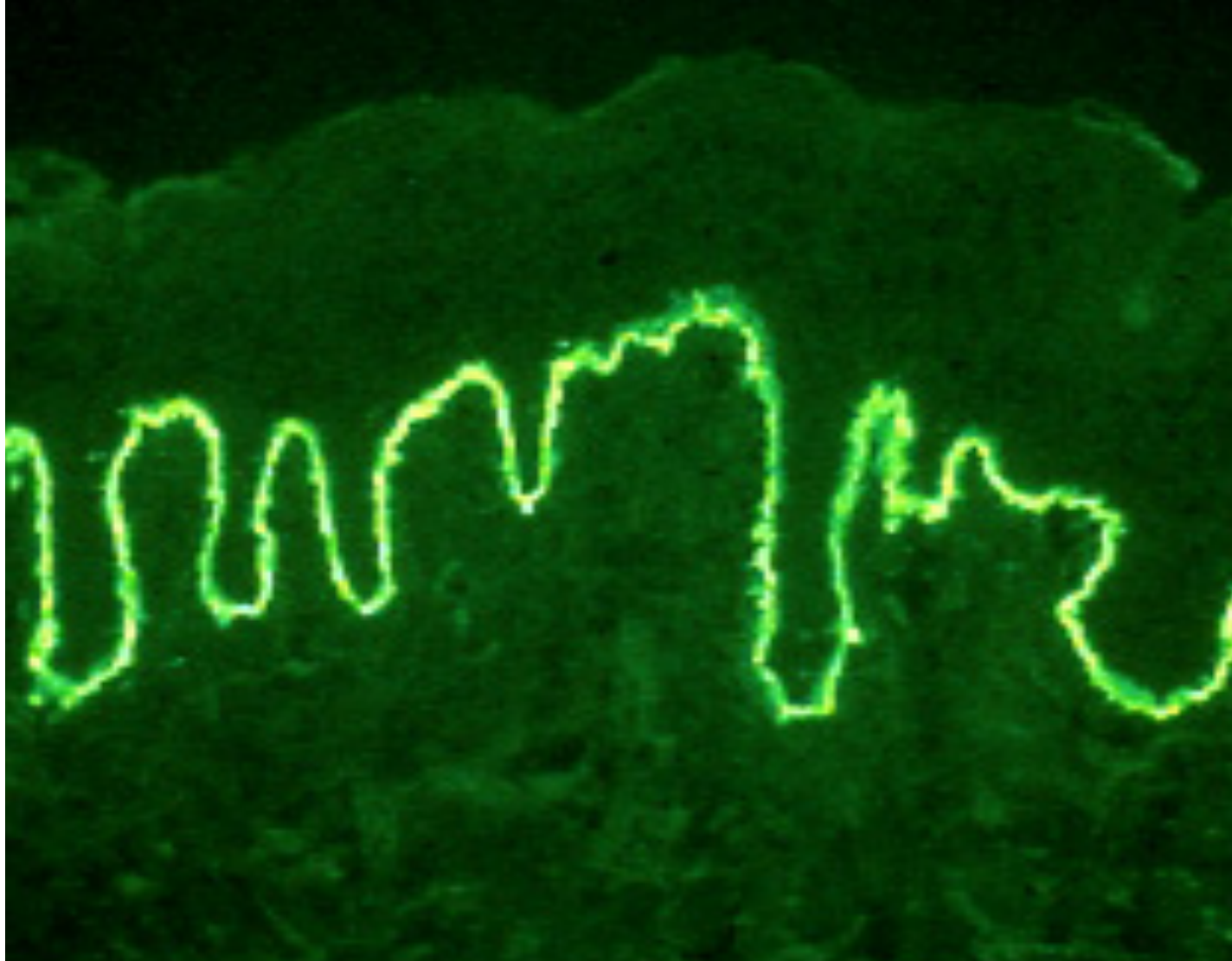


fonction des héli-desmosomes : maintien de la polarité cellulaire



lame basale (matrice extra - cellulaire)
composé de laminin, collagen IV, protéoglycans, etc.

fonction : adhésion inter - tissulaire

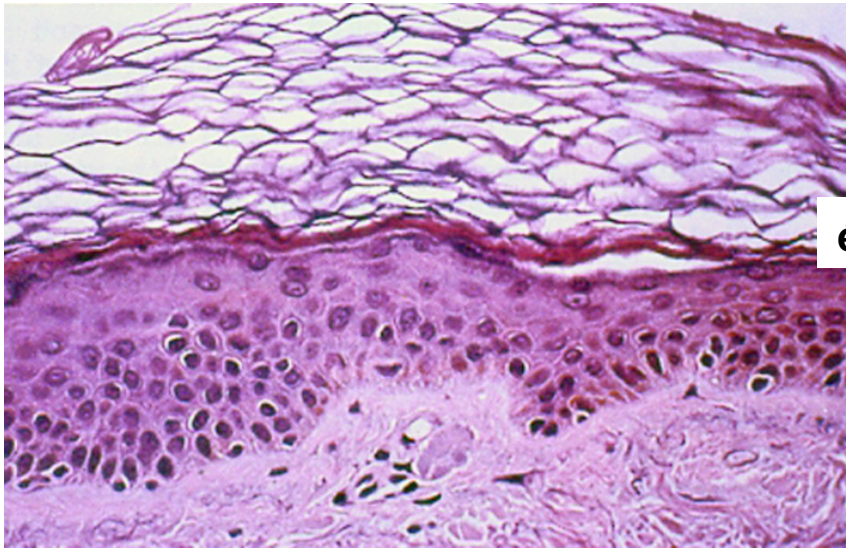


tissu 1
(épithélium)

lame basale

tissu 2
(conjonctif)

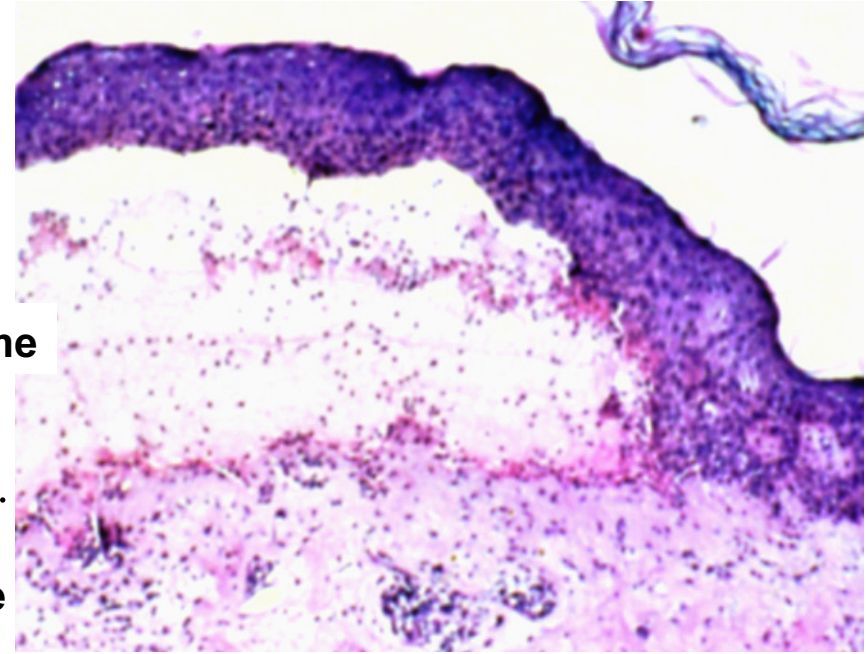
le système héli-desmosomes / lame basale assure l'accrochage entre les tissus



épiderme

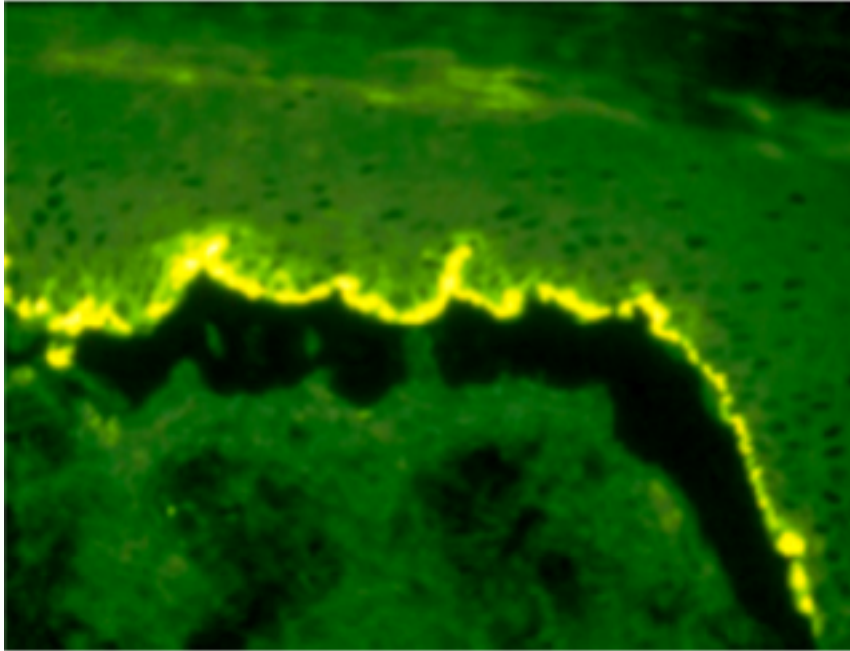
.....
derme

peau normale



peau malade
(par exemple perte de $\alpha 6 \beta 4$)

l'absence de laminine ou mutation de l'intégrine $\alpha6\beta4$, cause un décrochement de l'épithelium



intégrine $\alpha6\beta4$ (jaune)



perte du contact entre l'intégrine $\alpha6\beta4$ et son ligand extracellulaire (la laminine) provoque le détachement de l'épiderme

pathologies liées aux intégrines défectueux

Pathologie	Intégrine touché	Phénotype
LAD-1 (leukocyte adhesion deficiency)	$\beta 2$ -intégrine	défauts d'adhésion leucocytaire
Glanzmann Thrombasthenia	$\beta 3$ -intégrine $\alpha 11b$ -intégrine	défauts de coagulation plaquettaire
Bullus pemphigus	$\alpha 6\beta 4$ -intégrine	détachement de l'épiderme
Myopathie congénitale	$\alpha 7$ -intégrine	perte d'adhésion et dégénération musculaire
Inflammation chronique	$\alpha 4\beta 1$ -intégrine	augmentation de l'adhésion cellulaire et signalisation
Cancers, métastases	$\beta 3$ -intégrine	augmentation de l'adhésion cellulaire et signalisation

pour en savoir plus!

résumé: les jonctions cellules-cellules & cellules-matrice

Occluding junctions

liaison actine

Zonula adherens or ~~belt desmosome~~

liaison actine

Macula adherens or spot desmosome

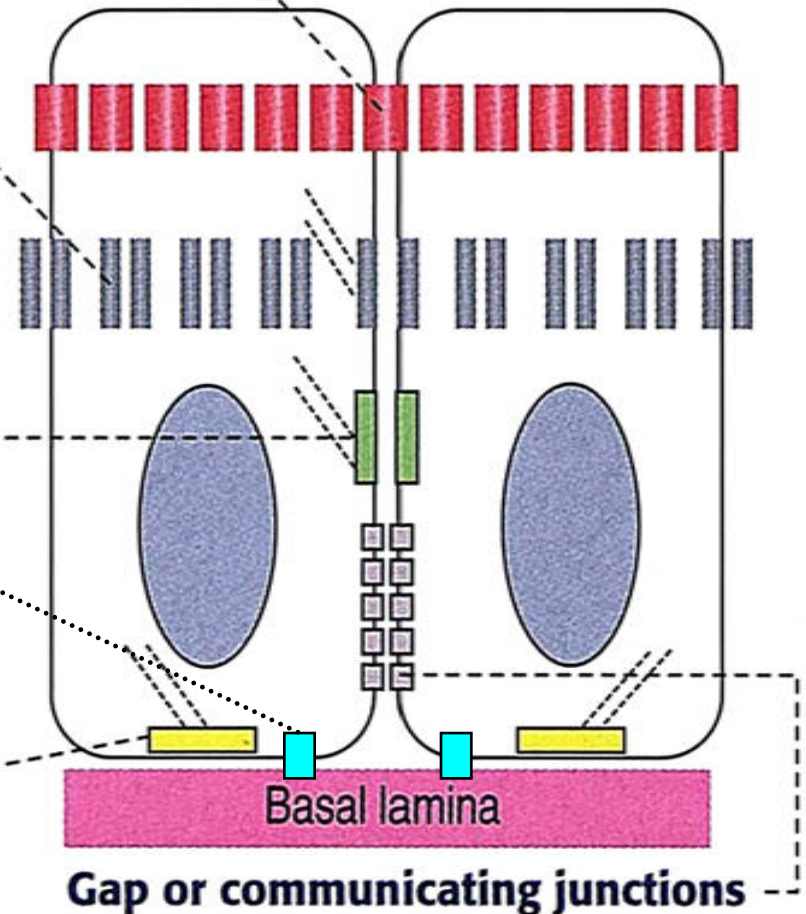
liaison filaments intermédiaires

Focal adhesions

liaison actine

Hemidesmosome

liaison filaments intermédiaires



Gap or communicating junctions

résumé: les jonctions cellules-cellules & cellules-matrice

jonctions adhérentes

cadhérines → protéines de liaison (caténines) → microfilaments (actine)

desmosomes

cadhérines (desmocolline, desmogléine) → protéines de liaison (plakoglobin) → filaments intermédiaires (kératines, vimentine)

jonctions serrées

claudines, occludine → protéines de liaison → microfilaments (actine)

jonctions gap

connexines pas de protéines de liaison ni d'attache au cytosquelette

adhésions focales

intégrines → protéines de liaison (taline, vinculine) → microfilaments (actine)

hémi-desmosomes

intégrines ($\alpha_6\beta_4$) → protéines de liaison (pléctine, BPA) → filaments intermédiaires (kératines)

