

Jonctions cellulaires, adhésion cellulaire et matrice extracellulaire

19

De toutes les interactions entre les cellules d'un organisme multicellulaire, celles qui maintiennent les cellules ensemble sont les plus fondamentales. Les cellules peuvent s'accrocher les unes aux autres grâce à des jonctions directes, ou elles peuvent se lier les unes aux autres par l'intermédiaire des matériaux extracellulaires qu'elles sécrètent ; mais, d'une façon ou d'une autre, elles doivent adhérer les unes aux autres pour constituer une structure multicellulaire organisée.

Les mécanismes de cohésion gouvernent l'architecture finale du corps – sa forme, sa taille et l'organisation des différents types cellulaires. Les jonctions intercellulaires créent des voies de communication qui permettent aux cellules d'échanger des signaux pour coordonner leur fonctionnement et contrôler leur propre mode d'expression des gènes. L'attachement à d'autres cellules et à la matrice extracellulaire contrôle l'orientation de la structure interne de chaque cellule. La formation des liens ou leur rupture ainsi que le remodelage de la matrice extracellulaire gouvernent la façon dont les cellules se déplacent dans un organisme, les guidant pendant que l'organisme grandit, se développe, et se répare lui-même. Ainsi, l'appareil constitué par les jonctions cellulaires, les mécanismes d'adhésion cellulaire et la matrice extracellulaire, est crucial dans chacun des aspects de l'organisation, des fonctions et de la dynamique des structures multicellulaires. Des défauts dans cet appareil sont à l'origine de nombreuses maladies.

En tant qu'exemples d'ingénierie structurale, les grands organismes multicellulaires représentent un exploit des plus surprenants. Les cellules sont des petits objets, glissants et souvent mobiles, elles sont remplies d'un milieu aqueux et enfermées dans une membrane plasmique des plus minces ; pourtant, elles peuvent se combiner par millions pour produire une structure imposante, aussi solide et stable qu'un cheval ou un arbre. Comment est-ce possible ?

La réponse repose sur deux stratégies de construction de base, correspondant aux deux voies selon lesquelles des pressions peuvent être transmises à travers une structure multicellulaire. Une stratégie repose sur la résistance de la *matrice extracellulaire*, un réseau complexe de protéines et de chaînes de polysaccharides sécrétées par les cellules. L'autre stratégie repose sur la force du cytosquelette, à l'intérieur de la cellule, et sur l'*adhésion intercellulaire* qui permet de relier entre eux les cytosquelettes des cellules voisines. Chez les végétaux, la matrice extracellulaire est de première importance : les tissus végétaux doivent leur résistance aux parois cellulaires qui entourent chaque cellule. Chez les animaux, les deux stratégies architecturales sont utilisées, mais avec des importances différentes dans les différents tissus.

Les tissus animaux sont extraordinairement variés, comme nous le verrons dans le Chapitre 23, mais la plupart tombent dans l'une ou l'autre de deux grandes catégories, qui représentent deux architectures opposées (Figure 19-1). Dans les **tissus conjonctifs**, comme les os et les tendons, la matrice extracellulaire est importante et les cellules dispersées à l'intérieur. La matrice est riche en polymères fibreux, particulièrement le *collagène* et c'est la matrice – plutôt que les cellules – qui supporte la plupart des tensions mécaniques auxquelles le tissu est soumis. Les liaisons directes d'une cellule à une autre sont relativement rares mais, par contre, les cellules ont un fort attachement à la matrice, ce qui leur permet de tirer dessus et d'être tirées par elle.

Au contraire, dans les **tissus épithéliaux**, comme le revêtement des intestins ou le revêtement épidermique de la peau, les cellules sont fortement reliées les unes aux autres en feuillets appelés **épithélium**. La matrice extracellulaire y est rare, elle consiste surtout en un fin tapis appelé la *lamina basale* (ou *membrane basale*) qui recouvre une face du feuillet. À l'intérieur de l'épithélium, les cellules sont attachées les unes aux autres directement par des adhésions intercellulaires, dans lesquelles sont ancrés des filaments de cytosquelette permettant de transmettre les chocs (stress) à travers tout l'intérieur de la cellule, d'un site d'adhésion à un autre.

Dans ce chapitre

CADHÉRINES ET ADHÉSION INTERCELLULAIRE	1133
JONCTIONS SERRÉES ET ORGANISATION DES ÉPITHÉLIUMS	1150
LES PASSERELLES INTERCELLULAIRES : LES JONCTIONS COMMUNICANTES ET LES PLASMODESMES	1158
LA LAME BASALE	1164
INTÉGRINES ET ADHÉSION CELLULE-MATRICE	1169
LA MATRICE EXTRACELLULAIRE DES TISSUS CONJONCTIFS ANIMAUX	1178
LA PAROI CELLULAIRE DES VÉGÉTAUX	1195



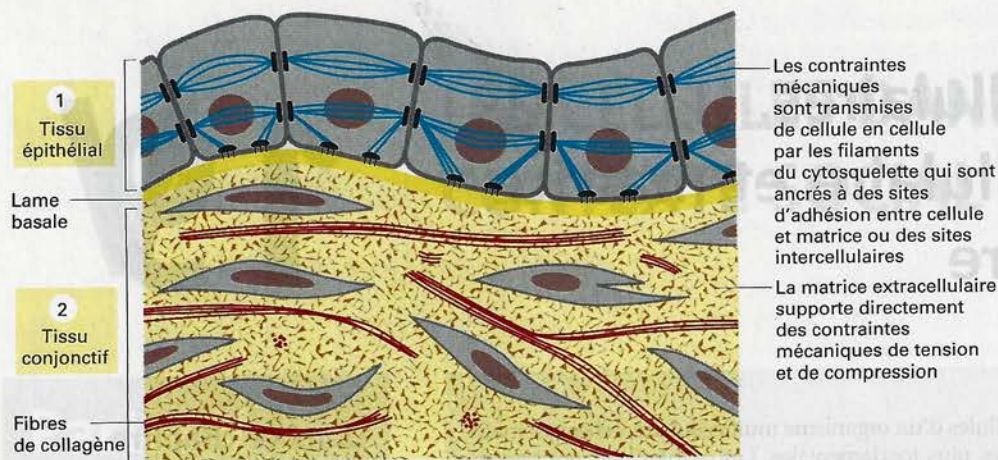


Figure 19-1 Les deux principaux moyens par lesquels les cellules animales sont reliées entre elles. Dans le tissu conjonctif, la composante principale supportant les contraintes est la matrice extracellulaire. Dans le tissu épithélial, c'est le cytosquelette des cellules elles-mêmes, relié de cellule en cellule par des jonctions d'ancrage. Les liaisons entre cellule et matrice relient les tissus épithéliaux au tissu conjonctif sous-jacent.

Le lien physique est primordial, aussi bien dans les tissus épithéliaux que dans les tissus non épithéliaux, mais les jonctions intercellulaires ou entre les cellules et la matrice sont variées dans leur structure et font plus que transmettre les forces physiques. On distingue quatre grands types de jonctions, dont chacun possède des bases moléculaires différentes (**Figure 19-2** et **Tableau 19-1**) :

1. Les **jonctions d'ancrage** (*anchoring junction*), qui incluent l'*adhésion intercellulaire* et l'*adhésion cellule-matrice*, et qui transmettent les stress. Elles sont attachées aux filaments du cytosquelette à l'intérieur de la cellule.
2. Les **jonctions occlusives** (ou jonctions serrées) qui scellent les brèches entre les cellules des épithéliums et transforment le feuillet cellulaire en barrière imperméable (ou perméable sélectivement).
3. Les **jonctions en canaux** (ou jonctions communicantes) qui créent des voies de passage reliant les cytoplasmes des cellules adjacentes
4. Les **jonctions relais de signalisation** qui permettent aux signaux d'être relayés de cellule en cellule, à travers leurs membranes plasmiques au niveau des sites de contacts intercellulaires.

Les synapses chimiques du système nerveux central (voir Chapitre 11) et les synapses immunologiques, où les lymphocytes T interagissent avec des cellules présentant des antigènes (voir Chapitre 25), sont les exemples les plus frappants de jonctions relais de signalisation, mais ce ne sont pas les seules. Des sites de communication intercellulaire grâce à des récepteurs transmembranaires et leurs ligands, comme les paires Delta et Notch, ou les éphrines et les récepteurs Eph (voir Chapitre 15), font aussi partie de cette classe : les membranes cellulaires doivent être maintenues en contact l'une avec l'autre pour que le ligand puisse activer le récepteur. De plus, nous verrons que les jonctions d'ancrage, les jonctions serrées et les jonctions en canaux ont toutes, de façons différentes, un rôle important dans la transmission du signal.

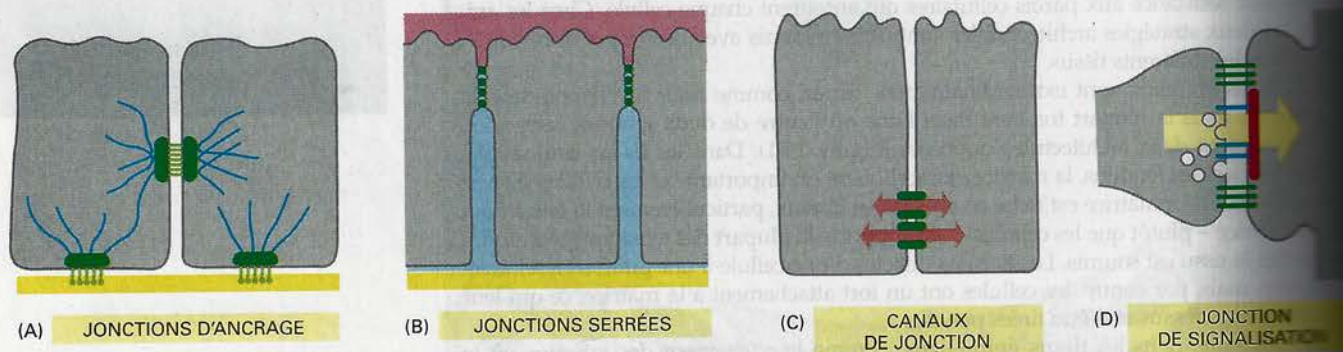


Figure 19-2 Quatre classes fonctionnelles de jonctions cellulaires dans les tissus animaux. (A) Les jonctions d'ancrage relient les cellules entre elles (généralement par l'intermédiaire des *cadhérines*, protéines transmembranaires, ou les cellules à la matrice (généralement par l'intermédiaire des *intégrines*, protéines transmembranaires). (B) Les jonctions serrées (occlusives) font intervenir les protéines *claudines* et scellent les interstices entre les cellules épithéliales. (C) Les canaux de jonction (composés des protéines appelées *connexine* et *innéxine*) forment des voies de passage pour les petites molécules et ions qui ainsi peuvent passer de cellule en cellule. (D) Les jonctions de signalisation sont des structures complexes qui impliquent généralement des protéines d'ancrage à côté de protéines servant d'intermédiaire à la transduction du signal.

Tableau 19-1 Classification fonctionnelle des jonctions cellulaires

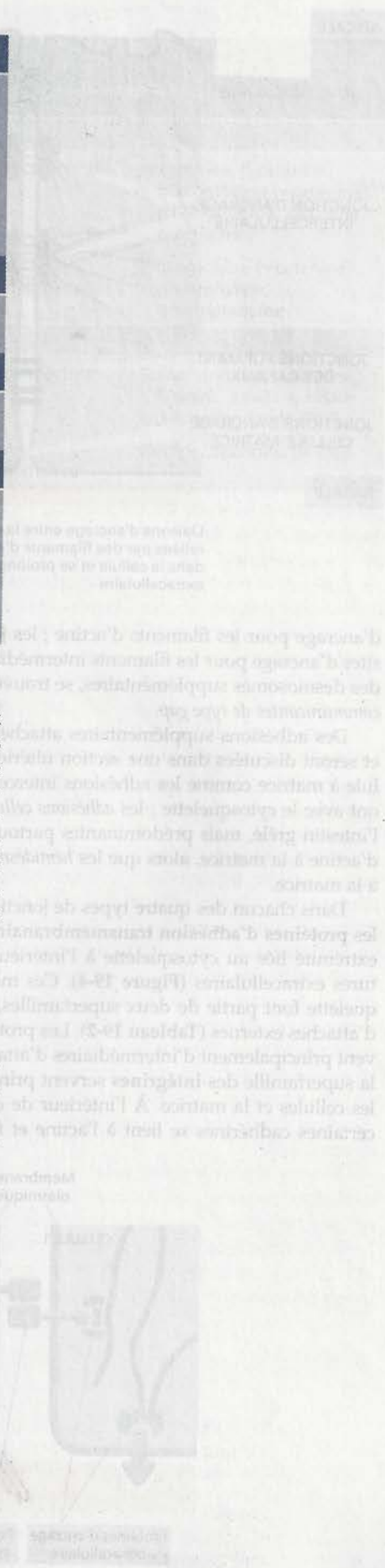
JONCTIONS D'ANCRAGE	
<i>Sites d'attache aux filaments d'actine</i>	
1.	Jonctions intercellulaires (jonctions d'adhésion)
2.	Jonctions cellule-matrice (adhésions cellules-matrices liées à l'actine)
<i>Sites d'attache aux filaments intermédiaires</i>	
1.	Jonctions intercellulaires (desmosomes)
2.	Jonctions cellule-matrice (hémidesmosomes)
JONCTIONS OCCLUSIVES	
1.	Jonctions serrées (des vertébrés)
2.	Jonctions septales (des invertébrés)
JONCTIONS EN CANAUX	
1.	Jonctions communicantes (ou <i>gap-junctions</i> des animaux)
2.	Plasmodesme (des végétaux)
JONCTIONS RELAIS DE SIGNALISATION	
1.	Synapse chimique (du système nerveux central)
2.	Synapses immunologiques (du système immunitaire)
3.	Contacts transmembranaires de signalisation entre un ligand et son récepteur (Delta-Notch, Ephrine-Eph, etc.). Les jonctions d'ancrage, d'occlusion et formant un canal peuvent toutes avoir une fonction de signalisation cellulaire en plus de leur rôle structural

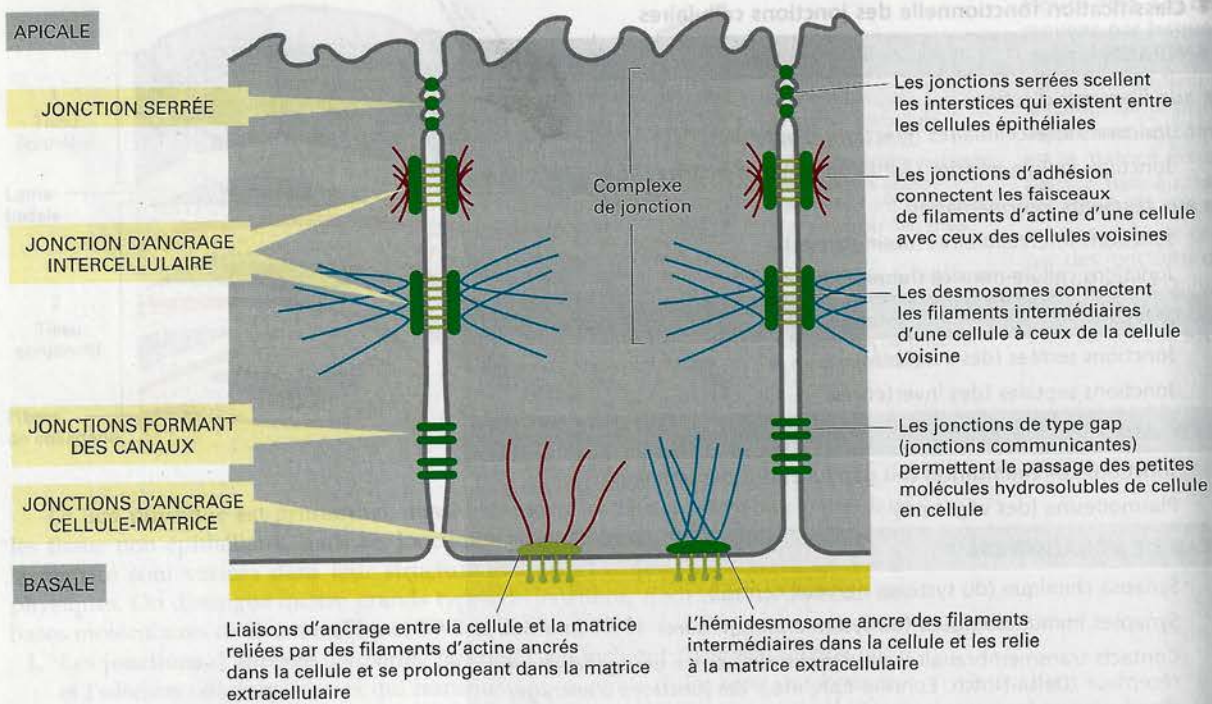
La première partie de ce chapitre sera consacrée aux cellules et tissus animaux en commençant par l'adhésion intercellulaire, les jonctions occlusives et les jonctions formant des canaux, qui relient les cellules entre elles directement. En exemples de jonctions relais de signalisation, nous examinerons brièvement les synapses neuro-musculaires du point de vue de leur mécanisme d'adhésion et d'assemblage. Nous verrons comment les différentes sortes de jonctions organisent les cellules en feuillets épithéliaux polarisés. Nous discuterons ensuite de la matrice extracellulaire chez les animaux et des voies par lesquelles les cellules interagissent avec elle à travers l'adhésion cellule-matrice. Enfin, nous nous tournerons vers les végétaux et étudierons le rôle central de la paroi cellulaire végétale dans leur construction.

CADHÉRINES ET ADHÉSION INTERCELLULAIRE

Les structures des **adhésions intercellulaires** sont le plus clairement observées dans les épithéliums matures et dans quelques autres tissus, comme le muscle cardiaque, dans lesquels les cellules sont maintenues ensemble par de forts ancrages de cellule à cellule. L'étude de ces tissus en microscopie électronique a fourni la première classification de ces jonctions cellulaires. La biochimie et la biologie moléculaire ont montré depuis que les différentes structures vues en microscopie électronique se rapportent à des systèmes moléculaires distincts, importants non seulement pour les épithéliums matures, mais aussi dans d'autres tissus où la spécialisation des jonctions n'est pas toujours aussi clairement visible.

La **Figure 19-3** illustre schématiquement les types de jonctions révélés au microscope électronique dans une coupe d'épithélium ayant atteint l'âge adulte, et montre comment l'adhésion intercellulaire (les jonctions d'ancrage) à laquelle nous nous intéressons ici est distribuée par rapport à d'autres types de jonctions que nous verrons plus tard. Le diagramme montre l'organisation type d'un *simple épithélium cylindrique* comme celui qui tapisse l'intestin grêle d'un vertébré. Ici, une seule couche de hautes cellules repose sur une lame basale, avec leur face supérieure, ou apex, libre et exposée au milieu extracellulaire. Sur leurs côtés, ou faces *latérales*, les cellules se joignent les unes aux autres. Près de l'apex se trouvent des jonctions occlusives (connues sous le nom de jonctions serrées chez les vertébrés), qui empêchent les molécules de sortir de l'épithélium à travers de possibles brèches intercellulaires. En dessous de celles-ci se trouvent deux types d'adhésions intercellulaires. Les **jonctions adhérentes** sont des sites





d'ancrage pour les filaments d'actine ; les jonctions de type desmosome qui sont des sites d'ancrage pour les filaments intermédiaires. Encore plus bas, souvent mélangées à des desmosomes supplémentaires, se trouvent les jonctions en canal, appelées *jonctions communicantes de type gap*.

Des adhésions supplémentaires attachent les cellules épithéliales à la lame basale et seront discutées dans une section ultérieure. Nous classerons ces adhésions de cellule à matrice comme les adhésions intercellulaires, suivant le type de liaison qu'elles ont avec le cytosquelette : les *adhésions cellule-matrice reliées à l'actine* (indistinctes dans l'intestin grêle, mais prédominantes partout ailleurs) ancrent solidement les filaments d'actine à la matrice, alors que les *hémidesmosomes* ancrent les filaments intermédiaires à la matrice.

Dans chacun des quatre types de jonctions d'ancrage, le rôle principal est joué par les **protéines d'adhésion transmembranaires** qui traversent la membrane, une de leur extrémité liée au cytosquelette à l'intérieur de la cellule, et l'autre, à d'autres structures extracellulaires (Figure 19-4). Ces molécules transmembranaires liées au cytosquelette font partie de deux superfamilles, correspondant aux deux types principaux d'attaches externes (Tableau 19-2). Les protéines de la superfamille des **cadhérines** servent principalement d'intermédiaires d'attache aux cellules entre elles. Les protéines de la superfamille des **intégrines** servent principalement d'intermédiaires d'attache entre les cellules et la matrice. À l'intérieur de chaque famille, il existe une spécialisation : certaines cadhérines se lient à l'actine et forment des jonctions adhérentes alors que

Figure 19-3 Résumé des différents types de jonctions trouvés dans les cellules épithéliales des vertébrés, classés en fonction de leur fonction principale. Près de la face apicale de la cellule, les positions relatives des jonctions sont les mêmes chez presque tous les vertébrés. Les jonctions serrées occupent la position la plus apicale, suivies par les jonctions d'adhésion (ceinture d'adhésion) puis par une rangée parallèle particulière de desmosomes ; ensemble ces jonctions forment une structure appelée complexe de jonction. Les jonctions communicantes (*gap junction*) et des desmosomes supplémentaires sont moins bien organisés. Ce schéma a été dessiné en prenant pour modèle les cellules épithéliales de l'intestin grêle. Les jonctions spécialisées dans le relais des signaux de signalisation seront discutées plus loin.

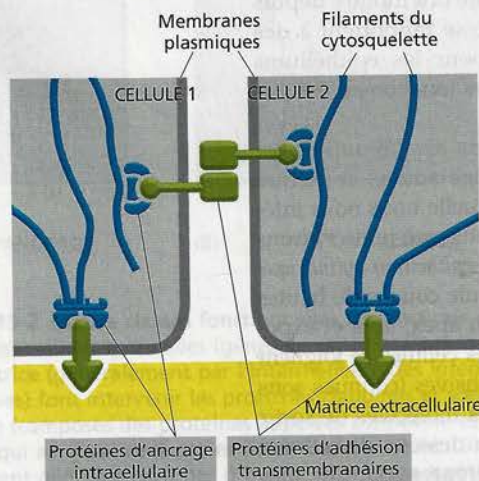


Figure 19-4 Les protéines d'adhésion transmembranaires relient le cytosquelette aux structures extracellulaires. Le lien à l'extérieur de la cellule peut se faire, soit avec des parties d'autres cellules (ancrage intercellulaire, généralement par l'intermédiaire des cadhérines), soit avec la matrice extracellulaire (ancrage entre cellule et matrice, généralement par l'intermédiaire des intégrines). Le lien intracellulaire au cytosquelette se fait en général indirectement, par l'intermédiaire de protéines intracellulaires spécialisées dans l'ancrage, dont nous discuterons plus loin.

Tableau 19-2 Les jonctions d'ancrage

JONCTIONS	PROTÉINE D'ADHÉSION TRANSMEMBRANAIRE	LIGAND EXTRACELLULAIRE	ATTACHE INTRACELLULAIRE AU CYTOSQUELETTE	PROTÉINES D'ANCRAGE INTRACELLULAIRES
<i>Interactions de cellule à cellule</i>				
Jonctions d'adhésion	Cadhérine (classique)	Cadhérine de la cellule voisine	Filaments d'actine	α -caténine, β -caténine, plakoglobine (γ -caténine), p120-caténine, vinculine, α -actinine
Desmosome	Cadhérine (desmogléine, desmocolline)	Desmogléine et desmocolline dans la cellule voisine	Filaments intermédiaires	Plakoglobine (γ -caténine) plakophylle, desmoplaquine
<i>Interactions de cellule à matrice</i>				
Adhésion cellule-matrice par l'intermédiaire d'actine	Intégrine	Protéines de la matrice extracellulaire	Filaments d'actine	Taline, vinculine, α -actinine, filamine, paxilline, kinase d'adhésion focale (FAK)
Hémidesmosomes	Intégrine $\alpha 6\beta 4$, collagène de type XVII (BP180)	Protéines de la matrice extracellulaire	Filaments intermédiaires	Plectine, dystonine (BP230)

D'autres se lient aux filaments intermédiaires et forment des desmosomes ; de la même façon, certaines intégrines se lient à l'actine et forment des adhésions cellule-matrice liées à l'actine, alors que d'autres se lient aux filaments intermédiaires et forment ainsi des hémidesmosomes.

Il existe quelques exceptions à ces règles. Certaines intégrines, par exemple, servent d'attaches intermédiaires entre cellules plutôt qu'entre cellule et matrice. De plus, il existe d'autres types de molécules d'adhésion cellulaire qui peuvent apporter des liens plus légers que ceux des jonctions d'ancrage, mais suffisants pour coller les cellules entre-elles dans des circonstances particulières. Cependant, les adhésions intercellulaires à base de cadhérines, semblent représenter la classe fondamentale la plus importante et c'est avec elles que nous commencerons notre étude de l'adhésion de cellule à cellule.

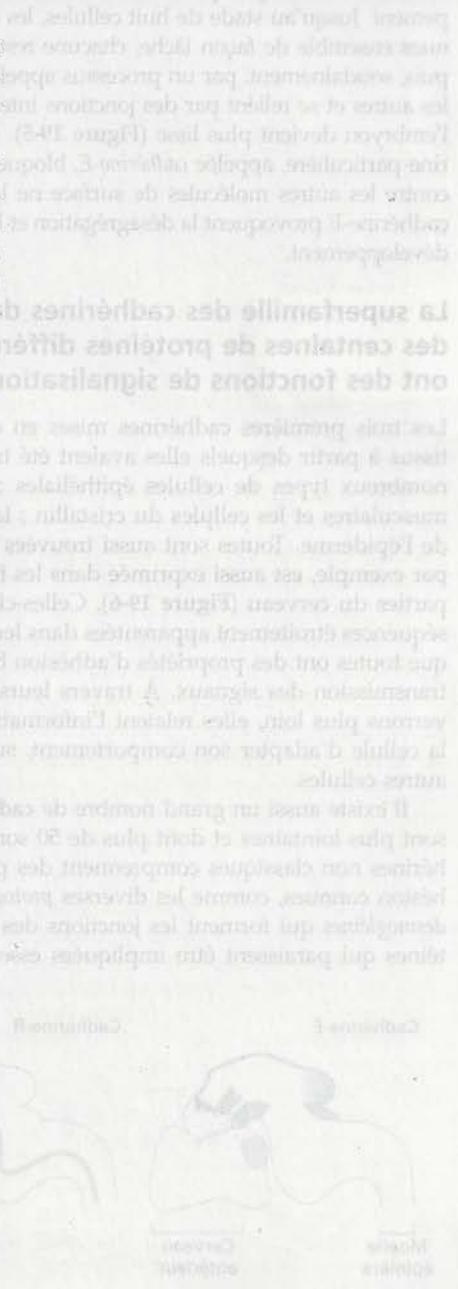
Les cadhérines sont les intermédiaires de l'adhésion intercellulaire dépendante de Ca^{2+} chez tous les animaux

Les cadhérines sont présentes chez tous les animaux multicellulaires dont les génomes ont déjà été analysés, et dans un autre groupe connu, les choanoflagellés. Ces créatures peuvent exister soit en tant qu'organismes unicellulaires libres, soit en colonies multicellulaires, et on pense qu'ils sont représentatifs d'un groupe de protistes à partir duquel tous les animaux ont évolué. D'autres eucaryotes, y compris les champignons et les végétaux, sont dépourvus de cadhérines, qui manquent aussi aux bactéries et archéobactéries. Les cadhérines semblent donc faire partie de l'essence même de ce qui fait qu'on est un animal.

Les cadhérines doivent leur nom à leur dépendance des ions Ca^{2+} : le fait de retirer le Ca^{2+} du milieu extracellulaire entraîne le relâchement des liens d'adhésion établis par l'intermédiaire des cadhérines. Parfois, surtout dans les tissus embryonnaires, c'est assez pour que les cellules se séparent facilement. Dans d'autres cas, un traitement plus sévère est nécessaire, combinant le retrait du Ca^{2+} et l'exposition à des protéases comme la trypsi-
ne. La protéase relâche les liens supplémentaires établis par l'intermédiaire de la matrice extracellulaire et par d'autres molécules d'adhésion intercellulaire qui ne dépendent pas du Ca^{2+} . Dans les deux cas, quand les cellules dissociées sont replacées dans un milieu de culture normal, elle se recollent en général les unes aux autres, en reconstruisant les liens d'adhésion.

Ce type d'association intercellulaire a donné naissance à l'une des premières techniques permettant d'identifier les molécules d'adhésion intercellulaire. Dans ces expériences, des anticorps monoclonaux ont été produits contre les cellules auxquelles on s'intéressait, et chaque anticorps a été testé pour sa capacité à empêcher les cellules de se recoller les unes aux autres, après avoir été dissociées. De rares anticorps, se liant aux molécules permettant l'adhésion intercellulaire, ont présenté cet effet de blocage. Ces anticorps spécifiques ont alors été utilisés pour isoler la molécule responsable de l'adhésion intercellulaire qu'ils reconnaissaient.

Pratiquement toutes les cellules des vertébrés, et probablement celles d'autres animaux aussi, semblent exprimer une ou plusieurs protéines de la famille des cadhérines, selon le type cellulaire. Plusieurs types de preuves indiquent qu'elles sont les principales



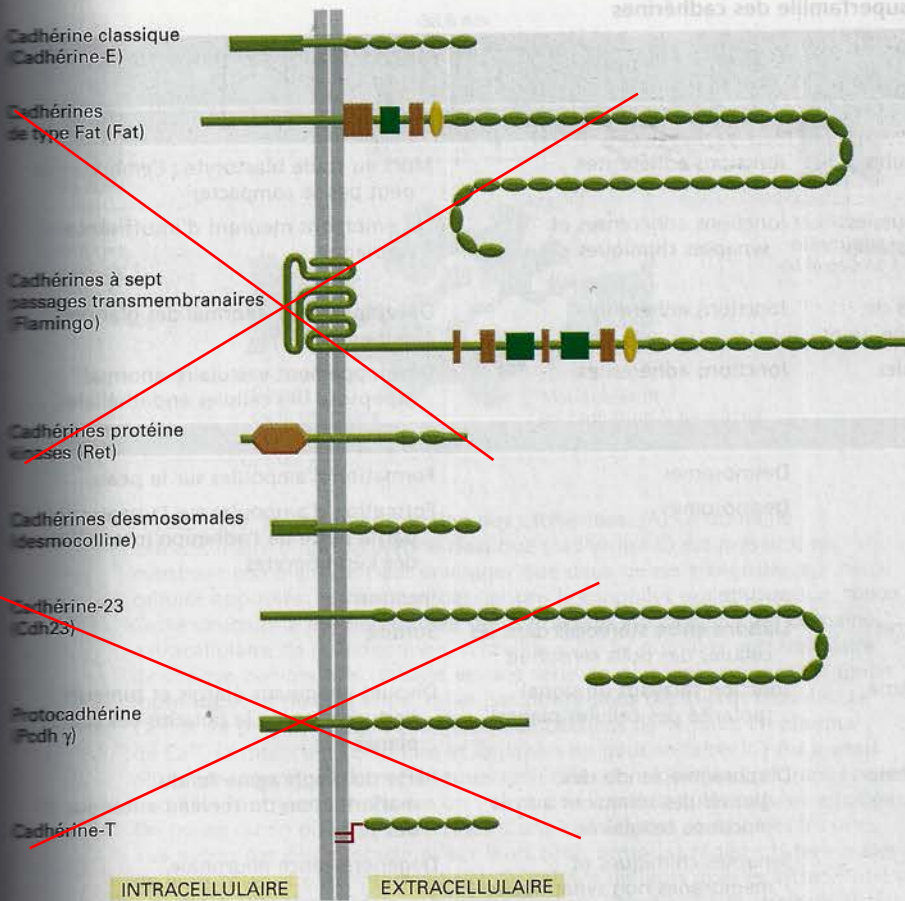


Figure 19-7 La superfamille des cadhérines. Ce schéma montre quelques-unes des différences retrouvées parmi les membres de la superfamille des cadhérines. Ces protéines ont toutes un domaine extracellulaire contenant de nombreuses copies du motif appelé domaine de la cadherine (ovales verts), mais leurs domaines intracellulaires sont beaucoup plus variables, reflétant des interactions avec une grande variété de ligands intracellulaires, comprenant des molécules de signalisation, et des composantes qui ancrent les cadhérines au cytosquelette. Les motifs colorés différemment dans Fat, Flamingo et Ret représentent des domaines conservés qui ont aussi été retrouvés dans d'autres familles de protéines.

comme la *cadherine-T*, qui n'a pas de domaine transmembranaire et qui est attachée à la membrane plasmique des cellules nerveuses et musculaires par une ancre composée de glycosylphosphatidylinositol (GPI), et les protéines *Fat* et *Flamingo* qui furent identifiées d'abord en tant que produits de gènes de *Drosophila*, contrôlant respectivement, la croissance de l'épithélium et sa polarité cellulaire. Ensemble, les cadhérines classiques et non classiques constituent la **superfamille des cadhérines** (Figure 19-7 et Tableau 19-3) qui comprend plus de 180 protéines chez l'homme. Comment les structures de ces protéines correspondent-elles à leurs fonctions et pourquoi y en a-t-il autant ?

Les cadhérines servent d'intermédiaire dans l'adhésion homophile

Les jonctions d'ancrage entre cellules sont en général symétriques : si la liaison est avec l'actine d'un côté de la jonction, elle se fera aussi avec l'actine de l'autre côté. En fait, la liaison entre cadhérines est en général **homophile** (entre deux molécules de même type, Figure 19-8) : les molécules de cadherine d'un sous-type particulier sur une cellule, se lient à des molécules de cadherine du même sous-type, ou d'un sous-type approchant, sur les cellules avoisinantes. Selon un modèle actuel, la liaison se fait aux extrémités N-terminales des molécules de cadherine – les extrémités qui se trouvent le plus loin de la membrane. La chaîne protéique forme à cet endroit une poignée terminale et une poche à proximité, et les molécules de cadherine provenant des membranes des cellules qui se trouvent face à face se lient en insérant la poignée de l'une dans la poche de l'autre (Figure 19-9A).

L'espacement entre les membranes cellulaires au niveau de la jonction d'ancrage est défini de façon précise, et dépend de la structure des molécules de cadherine qui y participent. Tous les membres de la superfamille, par définition, présentent une portion extracellulaire qui consiste en plusieurs copies d'un motif appelé *domaine de cadherine*. Dans les cadhérines classiques des vertébrés, il y a 5 répétitions de ce domaine, et dans les desmoglénines et desmocollines il y en a 4 ou 5, mais certaines cadhérines non classiques en ont plus de 30. Chaque domaine de cadherine forme une unité plus ou moins rigide, qui est reliée au domaine de cadherine suivant par une charnière (Figure 19-9B). Les ions Ca^{2+} se lient sur des sites spécifiques proches des charnières, et les empê-

Tableau 19-3 Quelques membres de la superfamille des cadhérines

NOM	LOCALISATION PRINCIPALE	JONCTION ASSOCIÉE	PHÉNOTYPE EN CAS D'INACTIVATION CHEZ LA SOURIS
<i>Cadhérines classiques</i>			
Cadhérine-E	Nombreux épithéliums	Jonctions adhérentes	Mort au stade blastocyte ; l'embryon ne peut pas se compacter
Cadhérine-N	Neurones, cœur, muscles squelettiques, cristallin, fibroblastes	Jonctions adhérentes et synapses chimiques	Les embryons meurent d'insuffisance cardiaque
Cadhérine-P	Cellules épithéliales de placenta, épiderme, seins	Jonctions adhérentes	Développement anormal des glandes mammaires
Cadhérine-VE	Cellules endothéliales	Jonctions adhérentes	Développement vasculaire anormal (apoptose des cellules endothéliales)
<i>Cadhérines non classiques</i>			
Desmocolline	Peau	Desmosomes	Formation d'ampoules sur la peau
Desmogléine	Peau	Desmosomes	Formation d'ampoules sur la peau causée par la perte de l'adhésion intercellulaire des kératinocytes
Cadhérine T	Neurones, muscles, cœur	aucune	Inconnu
Cadhérine-23	Oreille interne, autres épithéliums	Liaisons entre stéréocils dans les cellules des poils sensoriels	Surdité
Fat (drosophile)	Epithéliums et système nerveux central	Jonction relayant un signal (polarité des cellules planes)	Disques imaginaux élargis et tumeurs ; perturbation de la polarité des cellules planes
Fat 1 (mammifères)	Epithéliums et système nerveux central	Diaphragme fendu des glomérules rénaux et autres jonctions cellulaires	Perte du diaphragme fendu ; malformation du cerveau antérieur et des yeux
Protocadhérine α , β et γ	Neurones	Synapses chimiques et membranes non synaptiques	Dégénérescence neuronale
Flamingo	Épithéliums sensoriels et certains autres	Jonctions intercellulaires	Perturbation de la polarité des cellules planes ; défauts du tube neural

chent de se courber, si bien que toute la chaîne composée de domaines de cadhérine se comporte comme un bâton rigide légèrement courbé. Quand on enlève le Ca^{2+} , les charnières deviennent flexibles et la structure devient molle. En même temps, on pense que la conformation des extrémités N-terminales se modifie légèrement, affaiblissant l'affinité de liaison pour la molécule de cadhérine correspondante, située sur la cellule opposée. Les molécules de cadhérines déstabilisées de cette façon, par la perte de Ca^{2+} , sont rapidement dégradées par les enzymes protéolytiques.

Contrairement aux récepteurs des molécules de signalisation solubles, qui lient leurs ligands spécifiques avec une forte affinité, les cadhérines (et la plupart des autres molécules d'adhésion cellulaire), se lient à leurs partenaires avec des affinités relativement faibles. Des liens forts sont cependant créés par les nombreux liens faibles de ce type constitués en parallèle. Quand elles se lient à un partenaire orienté en sens inverse sur une autre cellule, les molécules de cadhérine sont souvent regroupées les unes à côté des autres sur la même cellule. De nombreuses molécules de cadhérines regroupées de cette façon collaborent pour former une jonction d'ancrage (Figure 19-9C). La force d'une telle jonction est bien plus importante que n'importe quel lien intermoléculaire individuel, et cependant, elle peut être facilement désassemblée en séparant les molécules les unes des autres, comme deux pièces de tissu peuvent être fortement collées par un Velcro et cependant être facilement séparées. Un « principe de type Velcro » peut aussi opérer sur les sites d'adhésion intercellulaires ou d'adhésion

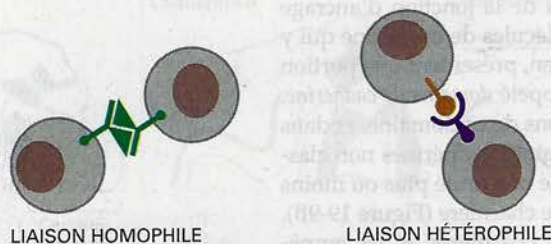


Figure 19-8 Liaisons homophiles et liaisons hétérophiles. Les cadhérines se lient en général de façon homophile. D'autres molécules d'adhésion cellulaire discutées plus tard, se lient de façon hétérophile.

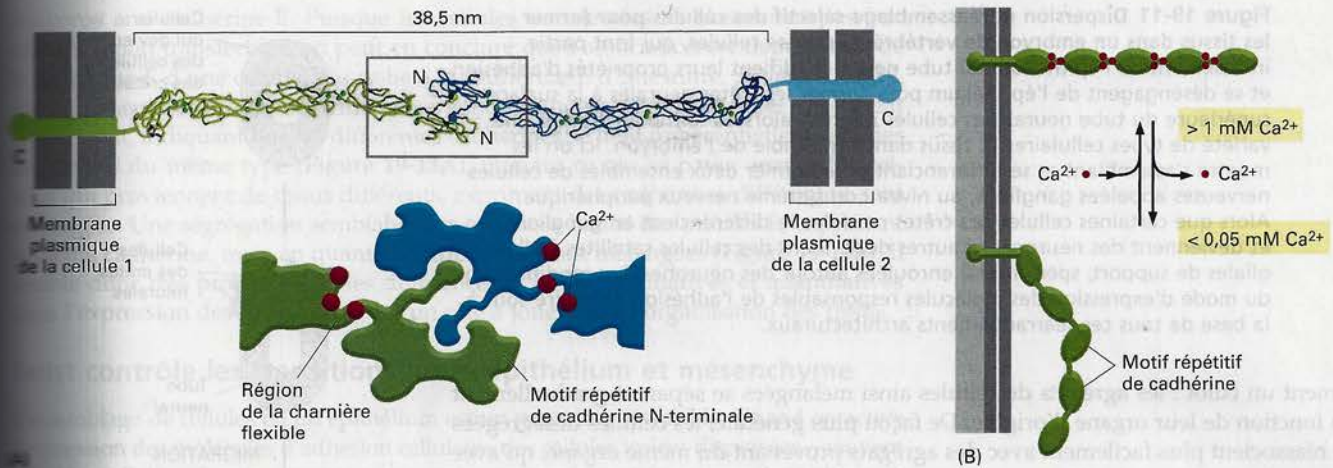


Figure 19-9 Structure et fonction des cadhérines. (A) Le domaine extracellulaire d'une cadhérine classique (cadhérine-C) est présenté ici, montrant comment on peut envisager que deux de ces molécules, sur deux cellules opposées, contractent des liaisons homophiles queue à queue. Cette structure a été déterminée par diffraction aux rayons X du domaine extracellulaire de la cadhérine-C cristallisée. (B) Le domaine extracellulaire de chaque polypeptide consiste en une série de domaines compacts appelés motif répétitif de cadhérine, reliés par des régions charnières flexibles. Le Ca^{2+} se lie près de chaque charnière, l'empêchant de se plier. En absence de Ca^{2+} , la molécule s'effondre et la liaison ne peut se faire. (C) Au niveau d'une jonction type, de nombreuses molécules de cadhérine sont rangées en parallèle fonctionnant comme un Velcro pour maintenir les cellules associées. On pense qu'en plus, les cadhérines d'une cellule sont assemblées les unes aux autres par des interactions sur leurs côtés entre les régions N-terminales de leurs têtes et par l'intermédiaire de liaisons de leurs queues intracellulaires à un tapis d'autres protéines (non montré ici). (D'après T.J. Boggon et al., Science 296 : 1308-1313, 2002. Avec autorisation de AAAS.)

entre cellule et matrice, formés par d'autres types de protéines d'adhésion transmembranaires. La formation et la destruction des jonctions d'ancrage jouent un rôle vital au cours du développement et dans le renouvellement constant des tissus dans de nombreuses parties du corps adulte.

Adhésion intercellulaire sélective permet à des cellules de vertébrés dissociées de se rassembler en tissus organisés

Les cadhérines forment des liens homophiles spécifiques, et ceci explique pourquoi il existe tant de membres différents dans cette famille. Les cadhérines ne sont pas comme de la colle, rendant les surfaces cellulaires globalement collantes. Ce sont plutôt des molécules de reconnaissance hautement sélectives, qui permettent à des types cellulaires semblables de se rassembler et de rester séparés des autres types cellulaires.

Cette sélectivité dans la façon dont les cellules s'associent les unes avec les autres, avait déjà été démontrée il y a 50 ans, longtemps avant que les cadhérines n'aient été découvertes, dans des expériences sur des embryons d'amphibiens dissociés en cellules isolées. Ces cellules étaient alors mélangées, puis on les laissait se réassocier librement. De façon remarquable, les cellules dissociées se rassemblaient souvent *in vitro*, en structures qui ressemblaient à celles de l'embryon original (Figure 19-10). Le même phénomène a lieu si les cellules dissociées de deux organes embryonnaires de vertébrés, comme le foie et la rétine, sont mélangées et qu'on en forme artificiel-

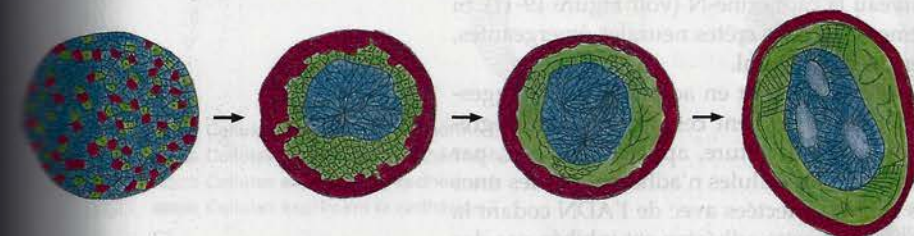
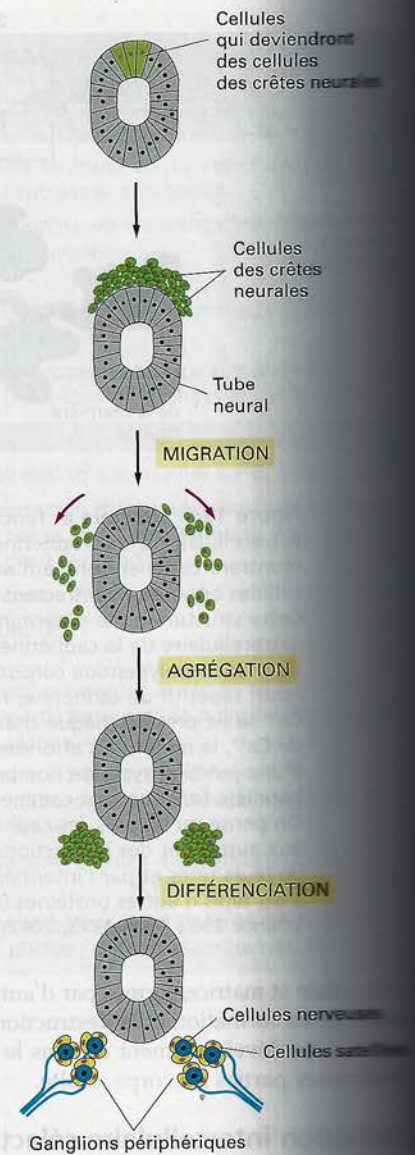


Figure 19-10 Tri des cellules. Les cellules de différentes parties d'un embryon précoce d'amphibien se trient en fonction de leur origine. Dans l'expérience classique montrée ici, les cellules du mésoderme (vertes), les cellules des plaques neurales (bleues) et les cellules épithéliales (rouges) ont d'abord été désagrégées puis rassemblées en un mélange fait au hasard. Elles vont alors se trier spontanément pour redonner un arrangement cellulaire comparable à celui d'un embryon normal avec un tube neural interne, l'épiderme à l'extérieur et le mésoderme au milieu. (Modifié d'après P.L.Townes et J. Holtfreter, J. Exp. Zool. 128 : 53-120, 1955. Avec autorisation de Wiley-Liss.)

Figure 19-11 Dispersion et réassemblage sélectif des cellules pour former les tissus dans un embryon de vertébré. Certaines cellules, qui font partie initialement de l'épithélium du tube neural modifient leurs propriétés d'adhésion et se désengagent de l'épithélium pour former les crêtes neurales à la surface supérieure du tube neural. Les cellules migrent alors au loin pour former une variété de types cellulaires et tissus dans l'ensemble de l'embryon. Ici on les montre s'assemblant et se différenciant pour former deux ensembles de cellules nerveuses appelées ganglions, au niveau du système nerveux périphérique. Alors que certaines cellules des crêtes neurales se différencient en ganglions et deviennent des neurones, d'autres deviennent des cellules satellites (cellules gliales de support, spécialisées) enroulées autour des neurones. Les modifications du mode d'expression des molécules responsables de l'adhésion cellulaire sont à la base de tous ces réarrangements architecturaux.

lement un culot : les agrégats de cellules ainsi mélangées se séparent graduellement en fonction de leur organe d'origine. De façon plus générale, les cellules désagrégées se réassocient plus facilement avec des agrégats provenant du même organe, qu'avec des agrégats provenant d'autres organes. Il est évident qu'il existe des systèmes de reconnaissance de cellules à cellules, qui font que les cellules d'un même tissu différencié adhèrent préférentiellement les unes aux autres.

De telles données suggèrent que l'architecture tissulaire animale n'est pas que le produit d'une histoire, mais qu'elle est activement organisée et maintenue par des systèmes d'affinités des cellules, les unes pour les autres et pour la matrice extracellulaire. Dans l'embryon en cours de développement, on peut observer les cellules qui se différencient, et voir comment elles se déplacent et se regroupent pour former de nouvelles structures, guidées par l'adhésion sélective. Certains de ces mouvements sont minimes, d'autres d'une plus grande portée, impliquant des migrations très éloignées, comme nous le décrirons dans le Chapitre 22. Chez les embryons de vertébrés, par exemple, les *cellules des crêtes neurales* se séparent du tube neural épithélial, dont elles proviennent initialement, et migrent, le long de chemins particuliers, vers de nombreuses autres régions. Là, elles se réassocient avec d'autres cellules et entre elles, pour former des tissus différents, y compris le tissu nerveux périphérique (**Figure 19-11**). Pour trouver leur route, les cellules sont guidées par les tissus embryonnaires qu'elles rencontrent sur le chemin. Cela peut impliquer la *chimiotaxie* ou la *chimiorépulsion*, c'est-à-dire des mouvements sous l'influence de composés chimiques solubles qui attirent ou repoussent les cellules migrantes. Cela peut aussi impliquer un *guidage par contact*, dans lequel la cellule qui migre touche d'autres cellules ou des composantes de la matrice extracellulaire et y adhère de façon transitoire, ce qui gouverne le chemin suivi. Puis, une fois que la cellule migrante a atteint sa destination, elle doit reconnaître d'autres cellules du type approprié, puis se joindre à elles pour s'assembler en un tissu donné. Au cours de tous ces processus de triage, guidage par contact et assemblage d'un tissu, les cadhérines jouent un rôle de premier plan.



Les cadhérines contrôlent le regroupement sélectif des cellules

L'apparition et la disparition de cadhérines particulières est corrélée avec les différentes étapes du développement embryonnaire, où les cellules se regroupent et modifient leurs contacts pour créer de nouvelles structures tissulaires. Quand le tube neural se forme et se sépare, par invagination, de l'ectoderme placé au-dessus de lui, par exemple, les cellules du tube neural perdent leur cadhérine-E et acquièrent d'autres cadhérines, dont la cadhérine-N, alors que les cellules de l'ectoderme, situé au-dessus, continuent à exprimer la cadhérine-E (**Figure 19-12A, B**). Puis, lorsque les cellules des crêtes neurales migrent loin du tube neural, ces cadhérines deviennent à peine détectables, et une autre cadhérine (la cadhérine-7) apparaît pour aider à maintenir ensemble les cellules migrantes sous forme d'un groupement de cellules associées de façon lâche (**Figure 19-12C**). Enfin, quand les cellules se regroupent pour former un ganglion, elles expriment à nouveau la cadhérine-N (voir **Figure 19-11**). Si la cadhérine-N est surexprimée artificiellement dans les crêtes neurales émergentes, les cellules ne réussissent pas à s'échapper du tube neural.

Des études effectuées sur des cultures cellulaires sont en accord avec la suggestion que les liaisons homophiles des cadhérines contrôlent ces processus de ségrégation tissulaire. Dans une lignée de fibroblastes en culture, appelée *cellules L*, par exemple, les cadhérines ne sont pas exprimées, et les cellules n'adhèrent pas les unes aux autres. Cependant, quand ces cellules sont transfectées avec de l'ADN codant la cadhérine E, elles adhèrent les unes aux autres, et cette adhésion est inhibée par des

anticorps anti-cadhérine-E. Puisque les cellules transfectées ne s'associent pas aux cellules L non transfectées, on peut en conclure que l'association est dépendante de la cadhérine-E d'une cellule, qui se lie à la cadhérine-E d'une autre. Si des cellules L qui expriment des cadhérines différentes, sont mélangées, elles se trient et s'associent séparément, indiquant que les différentes cadhérines se lient préférentiellement à des cadhérines du même type (Figure 19-13A), mimant ce qui se passe quand des cellules qui proviennent de tissus différents, exprimant des cadhérines différentes, sont mélangées. Une ségrégation semblable des cellules a lieu si des cellules L, exprimant la même cadhérine, mais en quantités différentes, sont mélangées (Figure 19-13B). Il semble donc très probable que les différences, à la fois qualitatives et quantitatives dans l'expression des cadhérines, ont un rôle à jouer dans l'organisation des tissus.

Twist contrôle les transitions entre épithélium et mésenchyme

L'assemblage de cellules en un épithélium est un processus réversible. Quand on active l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, des cellules isolées dispersées – souvent appelées *cellules mésenchymateuses* – peuvent se rassembler et former un épithélium. À l'inverse, des cellules épithéliales peuvent modifier leur caractère, se disperser et migrer loin de leur épithélium parental, en tant que cellules individuelles séparées. De telles transitions entre épithélium et mésenchyme jouent un rôle important dans le développement embryonnaire normal ; l'origine de la crête neurale en représente un exemple (voir Figure 19-11). Un système de contrôle, faisant intervenir un ensemble de protéines régulatrices de gènes, appelées Slug, Snail et Twist, avec la cadhérine-E en bout de chaîne, semble être critique dans une telle transition : dans plusieurs tissus, à la fois chez les mouches et chez les vertébrés, l'activation de l'expression de Twist, par exemple, permet de convertir des cellules épithéliales en cellules à caractère de mésenchyme, et l'arrêt de cette expression, conduit à des effets contraires.

Des transitions entre épithélium et mésenchyme se produisent aussi en tant qu'évènements pathologiques au cours de la vie adulte, dans le cancer. La plupart des cancers ont une origine épithéliale, mais ils n'ont tendance à se propager dangereusement – c'est-à-dire à devenir *malins* – que lorsque les cellules cancéreuses s'échappent de leur épithélium d'origine et envahissent d'autres tissus. Des expériences sur des cellules malignes de cancers du sein en culture, montrent que lorsque l'on bloque l'expression de Twist, on peut les reconverter et leur redonner un caractère non malin. Au contraire, en forçant l'expression de Twist, on peut forcer des cellules épithéliales normales à subir une transition épithélium-mésenchyme et les faire se comporter comme des cellules malignes. Twist exerce ses effets, au moins en partie, en inhibant l'expression des cadhérines qui maintiennent les cellules épithéliales rassemblées. La cadhérine-E est une cible particulière. Des mutations qui arrêtent la production ou le fonctionnement de la cadhérine-E sont en fait souvent trouvées dans les cellules cancéreuses, et on pense qu'elles aident à leur donner leur caractère de malignité, comme nous le verrons dans le Chapitre 20.

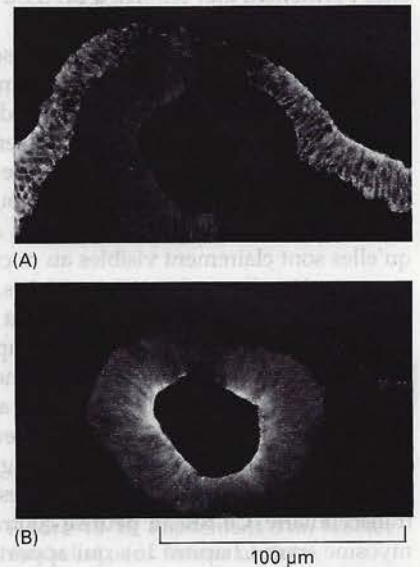
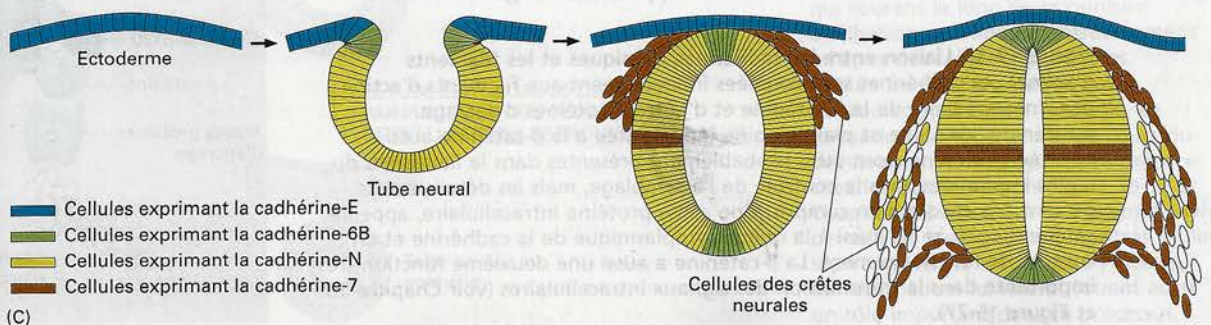


Figure 19-12 Modifications de la distribution de l'expression des cadhérines au cours du développement du système nerveux. La figure montre des coupes transversales de jeune embryon de poulet, quand le tube neural se détache de l'ectoderme, puis lorsque les cellules des crêtes neurales se détachent du tube neural. (A, B) Deux photographies en microscopie à immunofluorescence montrant le tube neural en développement marqué par des anticorps contre (A) la cadhérine-E et (B) la cadhérine-N. (C) Quand le schéma d'expression des gènes change, les différents groupes de cellules se séparent les uns des autres suivant la cadhérine qui y est effectivement exprimée. (Dû à l'obligeance de Kohei Hatta et de Masatoshi Takeichi.)



Les caténines relient les cadhérines classiques au cytosquelette d'actine

Les domaines extracellulaires des cadhérines sont les intermédiaires de liaisons homophiles. Les domaines intracellulaires des cadhérines, y compris toutes les cadhérines classiques et non classiques, fournissent le point d'ancrage pour les filaments du cytosquelette : ancrage à l'actine des jonctions d'adhésion, et aux filaments intermédiaires pour les jonctions des desmosomes, comme nous l'avons vu plus haut (voir Figure 19-3). La liaison au cytosquelette est indirecte et repose sur un groupe de *protéines d'ancrage intracellulaires* accessoires, qui s'assemblent sur la queue des cadhérines. Ce lien, qui connecte le membre de la famille des cadhérines à l'actine ou à un filament intermédiaire, comprend plusieurs composantes différentes (Figure 19-14). Ces composantes varient un peu selon le type d'ancrage, mais en général un rôle important est joué par la β -caténine et/ou une molécule apparentée, la γ -caténine (*plakoglobine*).

Au niveau des jonctions d'adhésion, un parent éloigné de cette paire de protéines, la *p120-caténine*, est aussi présente et participe au contrôle de l'assemblage de l'ensemble du complexe. Quand la p120-caténine est retirée artificiellement, les cadhérines sont rapidement dégradées par protéolyse et l'adhésion intercellulaire est perdue. Une augmentation artificielle du contenu en p120-caténine a l'effet inverse. Il est possible que les cellules utilisent ces modifications des taux de p120-caténine, ou de sa forme phosphorylée, comme un moyen de contrôle de la force d'adhésion. En tous cas, il semble que le lien à l'actine soit essentiel pour une adhésion intercellulaire efficace, puisque les cadhérines classiques auxquelles manque le domaine cytoplasmique, ne peuvent pas maintenir les cellules fortement associées.

Les jonctions adhérentes coordonnent la mobilité dépendante de l'actine des cellules adjacentes

Les jonctions adhérentes forment une partie essentielle de la machinerie qui permet de modeler la forme des structures multicellulaires dans le corps des animaux. En reliant indirectement les filaments d'actine d'une cellule à ceux des cellules voisines, elles permettent aux cellules d'un tissu d'utiliser leurs cytosquelettes d'actine de façon coordonnée.

Les jonctions adhérentes existent sous diverses formes. Dans beaucoup de tissus non épithéliaux, elles apparaissent comme des points d'attache punctiformes ou striés qui relient indirectement les filaments d'actine corticaux, situés sous la membrane plasmique, de deux cellules qui interagissent. Dans le muscle cardiaque (voir Chapitre 23), elles ancrent les faisceaux d'actine de l'appareil contractile, et agissent en parallèle avec les jonctions des desmosomes pour relier les cellules contractiles queue à queue. (Les interfaces intercellulaires où ces adhésions prennent place sont si importantes qu'elles sont clairement visibles au microscope optique, sur des coupes colorées ; elles sont appelées *disques intercalaires*.) Mais, le prototype de la jonction adhérente se trouve dans les épithéliums, où elles forment souvent une *ceinture adhérente* continue (ou *zonula adherens*), située près de la face apicale de l'épithélium, et encerclant chacune des cellules qui interagissent dans un même feuillet (Figure 19-15). À l'intérieur de chaque cellule, on trouve, près de la ceinture adhérente, un faisceau de filaments contractiles d'actine, orienté parallèlement à la membrane plasmique et attaché à celle-ci par des cadhérines et leurs protéines d'ancrage intracellulaire associées. Les faisceaux d'actine sont ainsi reliés, via les cadhérines et les protéines d'ancrage, en un vaste réseau transcellulaire. Ce réseau peut se contracter avec l'aide de protéines motrices de type myosine (voir Chapitre 16), qui apportent la force motrice nécessaire à un processus fondamental de la morphogénèse des animaux – le repliement des feuillettes de cellules épithéliales en tubes, vésicules et autres structures apparentées (Figure 19-16).

Figure 19-14 Liaison entre les cadhérines classiques et les filaments d'actine. Les cadhérines sont couplées indirectement aux filaments d'actine par l'intermédiaire de la β -caténine et d'autres protéines d'ancrage. α -caténine, vinculine et plakoglobine (apparentée à la β -caténine aussi appelée γ -caténine) sont aussi probablement présentes dans la liaison ou du moins impliquées dans le contrôle de l'assemblage, mais les détails exacts ne sont pas encore bien compris. Une autre protéine intracellulaire, appelée caténine-p120, se lie aussi à la queue cytoplasmique de la cadhérine et en contrôle le fonctionnement. La β -caténine a aussi une deuxième fonction très importante dans la transmission des signaux intracellulaires (voir Chapitre 15 et Figure 15-77).

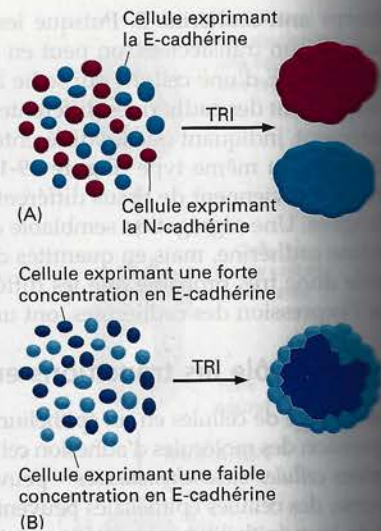
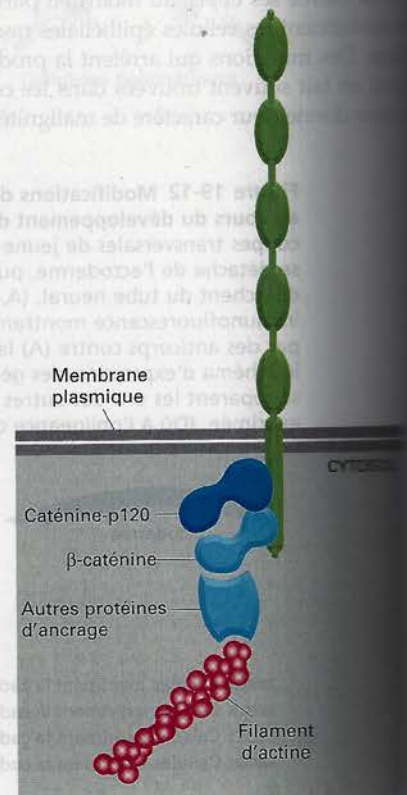


Figure 19-13 Le tri cellulaire en fonction de la cadhérine exprimée. Les cellules en culture se trient spontanément en fonction du type et du niveau de cadhérine qu'elles expriment. On peut visualiser ce phénomène en utilisant des marqueurs de différentes couleurs pour marquer les différentes cellules. (A) Les cellules qui expriment la cadhérine-N se séparent des cellules qui expriment la cadhérine-E. (B) Les cellules qui expriment un très fort taux de cadhérine-E se séparent de celles qui expriment moins.



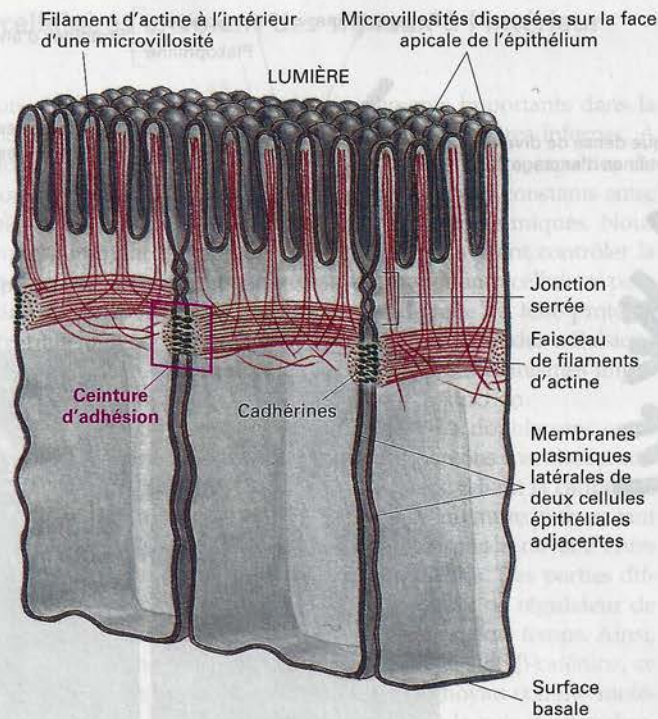


Figure 19-15 Les jonctions serrées entre les cellules épithéliales de l'intestin grêle. Ces cellules sont spécialisées dans l'absorption des nutriments. En haut, face à la lumière intestinale, elles comportent de nombreuses microvillosités (des saillies qui servent à augmenter la surface d'adsorption des cellules). Les jonctions serrées prennent la forme d'une ceinture d'adhésion, qui encercle les cellules qui interagissent. Leur caractéristique la plus évidente est un faisceau de filaments d'actines qui court le long de la face cytoplasmique de la membrane plasmique, au niveau de la jonction. Les faisceaux de filaments d'actine sont attachés aux cadhérines par des protéines d'ancrage intracellulaires. Les cadhérines traversent la membrane plasmique et leurs domaines extracellulaires se lient de façon homophile aux cadhérines de la cellule adjacente. De cette façon, les faisceaux de filaments d'actine des cellules adjacentes sont attachés ensemble.

Les desmosomes donnent une force mécanique aux épithéliums

Les desmosomes sont structurellement similaires aux jonctions adhérentes, mais sont reliés aux filaments intermédiaires des cellules adjacentes plutôt qu'à l'actine. Leur fonction principale est de fournir une résistance mécanique. Les desmosomes sont importants chez les vertébrés mais non retrouvés chez *Drosophila*, par exemple. Ils sont présents dans la plupart des épithéliums des vertébrés supérieurs, et sont extrêmement nombreux dans l'épiderme, l'épithélium qui forme la couche externe de la peau ; une source préférée pour les études biochimiques est l'épiderme du museau de la vache, qui doit supporter des coups à répétition quand l'animal paît.

La Figure 19-17A montre la structure générale d'un desmosome, et la Figure 19-17B, quelques une des protéines qui le composent. Le desmosome pourrait être appelé « bouton » de l'adhésion cellulaire, rivetant les cellules les unes aux autres (Figure 19-17C). À l'intérieur de la cellule, les faisceaux de filaments intermédiaires semblables à des cordes ancrées au desmosome forment un cadre structural

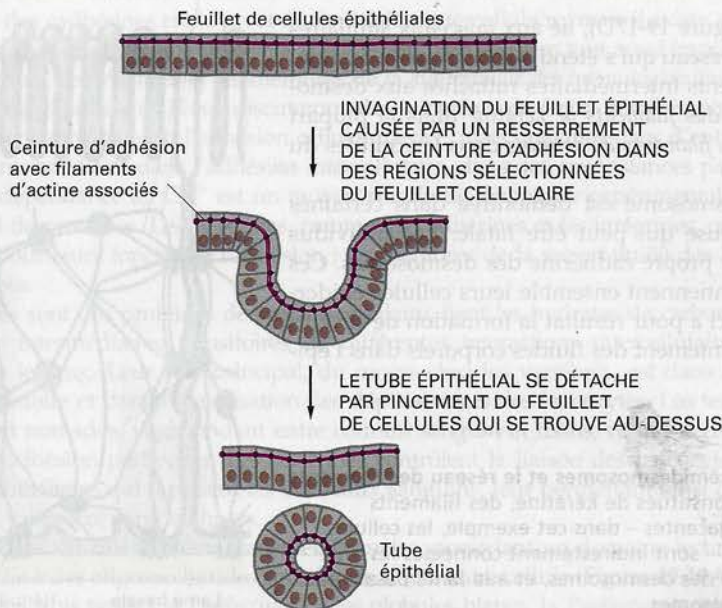


Figure 19-16 Repliement d'un feuillet épithélial pour former un tube épithélial. La contraction orientée des faisceaux de filaments d'actine qui courent le long de la ceinture d'adhésion provoque le rétrécissement à l'apex des cellules épithéliales, et aide les feuillets épithéliaux à s'enrouler pour former un tube. La formation du tube neural au cours du développement embryonnaire précoce chez les vertébrés (voir Figure 19-12 et Chapitre 22) en est un bon exemple. On pense que, bien que non montrés ici, les réarrangements cellulaires à l'intérieur de l'épithélium lui-même, jouent aussi un rôle important dans ce processus.

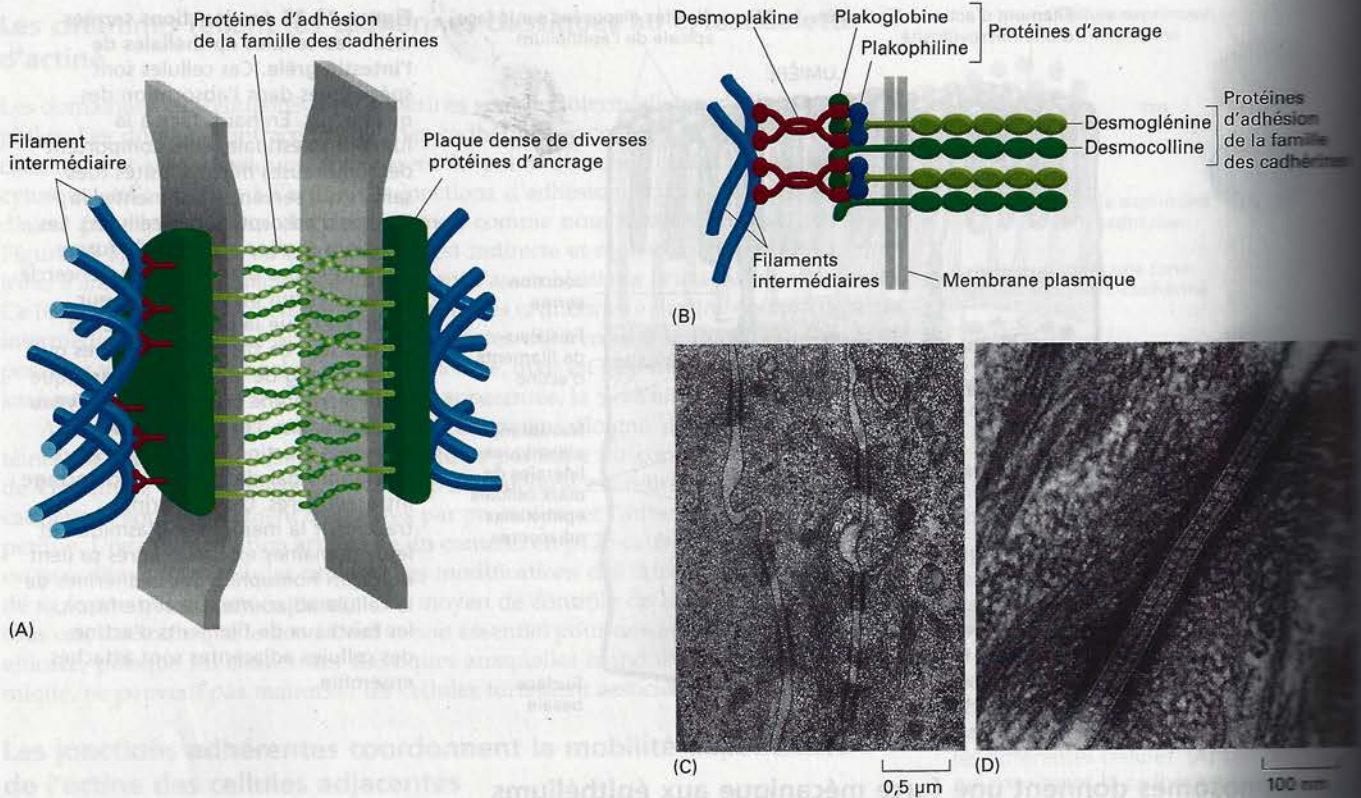
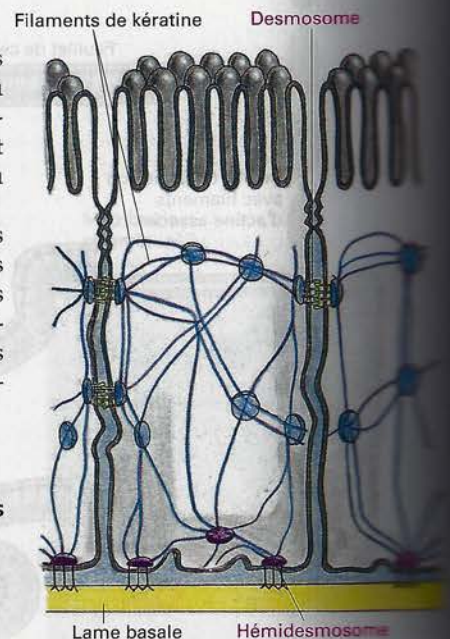


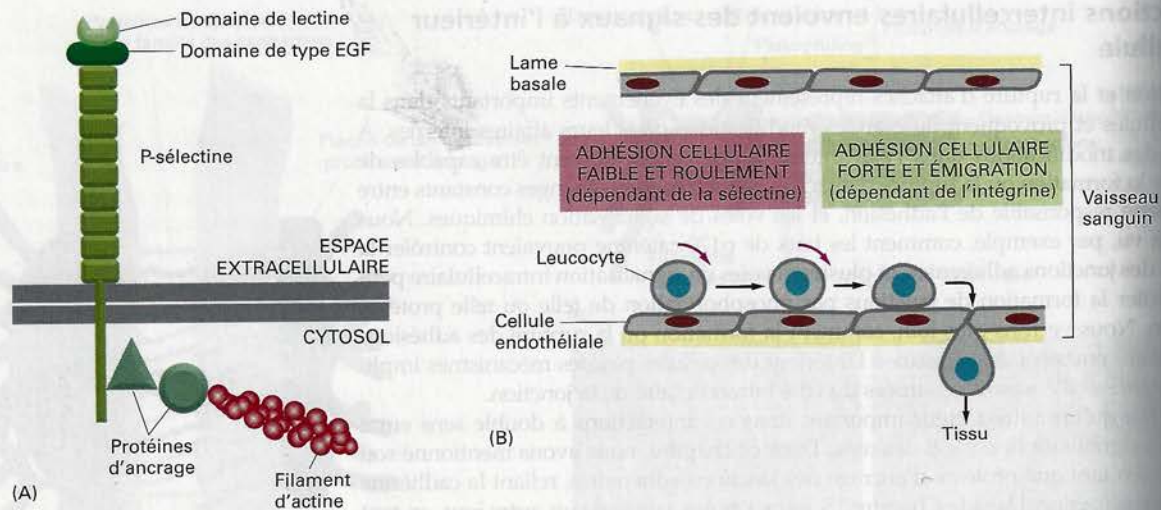
Figure 19-17 Les desmosomes. (A) Les composants de la structure d'un desmosome. À la surface de chacune des membranes plasmiques qui interagissent se trouve une plaque dense composée d'un mélange de protéines intracellulaires d'ancrage. Un faisceau de filaments de kératine est attaché à la surface de chacune de ces plaques. Des protéines d'adhésion transmembranaires de la famille des cadhérines se lient à la plaque et interagissent par l'intermédiaire de leurs domaines extracellulaires, afin de maintenir les membranes adjacentes assemblées par l'intermédiaire d'un mécanisme Ca^{2+} -dépendant. (B) Certaines des composantes moléculaires d'un desmosome. La desmoglénine et la desmocolline sont des membres de la famille cadhérine des protéines d'adhésion. Leurs queues cytoplasmiques se lient à la plakoglobine (γ -caténine) et à la plakophiline (lointainement apparentée à la p120-caténine) qui à son tour se lie à la desmoplakine. La desmoplakine se lie sur les côtés des filaments intermédiaires, attachant ainsi le desmosome à ces filaments. (C) Cliché de microscopie électronique de jonction de type desmosome entre des cellules de l'épiderme de la peau d'un souriceau. (D) Section du même tissu à un plus fort grossissement, montrant un seul desmosome avec les filaments intermédiaires qui lui sont attachés (C et D, d'après W. He, P. Cowin et D.L. Stokes, Science 302 : 109-113, 2003. Avec autorisation de AAAS.)

présentant une forte résistance élastique (Figure 19-17D), lié aux faisceaux similaires des cellules adjacentes, ce qui crée un vaste réseau qui s'étend sur l'ensemble du tissu (Figure 19-18). Le type particulier de filaments intermédiaires rattachés aux desmosomes dépend du type cellulaire : ce sont des *filaments de kératine* dans la plupart des cellules épithéliales, par exemple, et des *filaments de desmine* dans les cellules du muscle cardiaque.

L'importance des jonctions de type desmosome est démontrée dans certaines formes de *pemphigus*, une dermatite bulbeuse qui peut être fatale. Les individus affectés fabriquent des anticorps contre leur propre cadhérine des desmosomes. Ces anticorps se lient aux desmosomes qui maintiennent ensemble leurs cellules épidermiques (kératinocytes) et les disloquent. Ceci a pour résultat la formation de sévères formations bulbeuses sur la peau avec le suintement des fluides corporels dans l'épithélium ainsi relâché.

Figure 19-18 Desmosomes, hémidesmosomes et le réseau des filaments intermédiaires. Les réseaux, constitués de kératine, des filaments intermédiaires des cellules adjacentes – dans cet exemple, les cellules épithéliales de l'intestin grêle – sont indirectement connectés les uns aux autres par l'intermédiaire des desmosomes, et à la lame basale par l'intermédiaire des hémidesmosomes





plaquettes sanguines et les cellules endothéliales activées localement en réponse à une inflammation, et la *E-sélectine* sur les cellules endothéliales activées. Dans un organe lymphoïde, comme un ganglion lymphatique ou les amygdales, les cellules endothéliales expriment des oligosaccharides qui sont reconnus par les L-sélectines des lymphocytes qui passent et sont alors piégés. Aux sites d'inflammation, les rôles sont inversés : les cellules endothéliales se mettent à exprimer les sélectines, qui reconnaissent les oligosaccharides des leucocytes et des plaquettes, transmettant des signaux aux cellules pour qu'elles aident à prendre en charge l'urgence locale. Les sélectines n'agissent cependant pas seules ; elles collaborent avec les intégrines, qui renforcent la liaison des cellules sanguines à l'endothélium. Les adhésions intercellulaires par les sélectines et les intégrines sont *hétérophiles* – c'est-à-dire que la liaison se fait entre molécules de types différents : les sélectines se lient aux oligosaccharides particuliers des glycoprotéines ou des glycolipides, alors que les intégrines se lient à d'autres protéines particulières.

Les sélectines et les intégrines agissent séquentiellement pour laisser le leucocyte quitter le courant sanguin et entrer dans un tissu (Figure 19-19B). Les sélectines servent d'intermédiaire à une adhésion faible, car la liaison du domaine lectine des sélectines à un ligand de type hydrate de carbone est de faible affinité. Cette liaison faible et réversible à l'endothélium, permet au leucocyte de rouler le long de la surface des vaisseaux sanguins, propulsé par le flux sanguin lui-même. Ce roulement continue jusqu'à ce que le leucocyte active ses intégrines. Comme nous le verrons plus loin, ces molécules transmembranaires peuvent adopter une conformation adhésive qui leur permet de piéger d'autres molécules de la face externe de la cellule – dans le cas présent, des protéines situées à la surface des cellules endothéliales. Une fois qu'il s'est attaché de cette façon, le leucocyte s'échappe du courant sanguin et va dans le tissu en rampant hors du vaisseau sanguin entre les cellules endothéliales adjacentes.

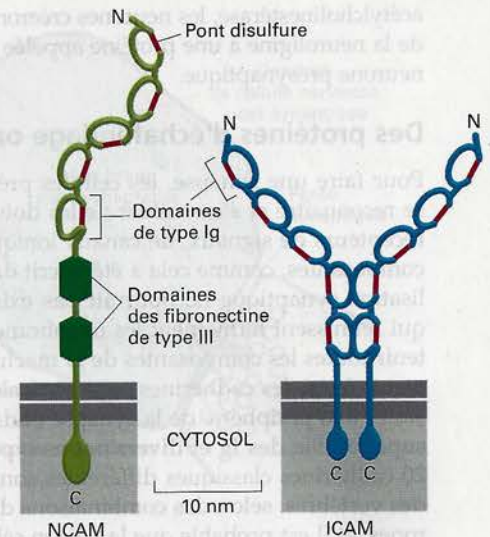
Des membres de la superfamille protéique des immunoglobulines sont les intermédiaires d'une adhésion intercellulaire indépendante de Ca^{2+}

Les protéines principales des cellules endothéliales qui sont reconnues par les intégrines des leucocytes sont appelées *molécules d'adhésion intercellulaire* (ICAM, *intercellular cell adhesion molecules*) ou *molécules d'adhésion aux cellules vasculaires* (VCAM, *vascular cell adhesion molecules*). Elles sont membres d'une autre grande et ancienne famille de molécules de surface cellulaire – la **superfamille des immunoglobulines (Ig)**. Elles contiennent un ou plusieurs domaines extracellulaires de type Ig, caractéristiques des molécules d'anticorps (voir Chapitre 25). Elles ont de nombreuses fonctions, en dehors du système immunologique, sans rapport avec les défenses immunitaires.

Alors que sur les cellules endothéliales ICAM et VCAM servent toutes deux de médiateur à des liaisons hétérophiles avec les intégrines, beaucoup d'autres membres de la superfamille des Ig semblent être des intermédiaires de liaisons homophiles. Un exemple est la *molécule d'adhésion aux cellules neurales* (NCAM, *neural cell adhesion molecule*), qui est exprimées par divers types cellulaires, y compris la plupart des cellules nerveuses, et qui peut prendre différentes formes, suivant l'épissage alternatif d'un transcrite primaire d'ARN produit par un seul gène (Figure 19-20). Certaines formes

Figure 19-19 Structure et fonction des sélectines. (A) Structure de la P-sélectine. La sélectine s'attache au cytosquelette d'actine par l'intermédiaire d'une protéine d'ancrage qui est encore mal caractérisée. (B) Comment les sélectines et les intégrines servent d'intermédiaire aux adhésions intercellulaires nécessaires à la migration des leucocytes hors du courant sanguin vers les tissus. D'abord, les sélectines des cellules endothéliales se lient aux oligosaccharides des leucocytes qui deviennent ainsi attachés lâchement à la paroi du vaisseau sanguin. Puis, le leucocyte active une intégrine (habituellement LFA1) de sa membrane plasmique, permettant à cette intégrine de se lier à une protéine appelée ICAM1, qui appartient à la superfamille des immunoglobulines, dans la membrane des cellules endothéliales. Cela crée alors une liaison beaucoup plus forte, qui permet au leucocyte de ramper hors du vaisseau sanguin pour aller rejoindre la cellule.

Figure 19-20 Deux membres de la superfamille des Ig de molécules d'adhésion intercellulaire. NCAM est une Ig exprimée dans les neurones et dans beaucoup d'autres types cellulaires, qui sert de médiateur dans des liaisons homophiles. Seul le squelette protéique de NCAM est montré ici ; il a souvent des chaînes latérales d'acide sialique (un polysaccharide) qui lui sont attachées par liaisons covalentes, ce qui empêche l'adhésion. ICAM est exprimée sur les cellules endothéliales et certains autres types cellulaires et contracte des liaisons hétérophiles avec une intégrine des leucocytes.



de NCAM portent une quantité inhabituellement grande d'acide sialique (avec des chaînes comportant des centaines d'unités d'acide sialique). Du fait de leurs charges négatives, ces longues chaînes peuvent alors interférer avec l'adhésion cellulaire (car des charges identiques se repoussent). Les NCAM lourdement chargées en acides sialiques peuvent même servir à inhiber l'adhésion plutôt qu'à y participer.

Une cellule d'un type donné utilise généralement un assortiment de protéines d'adhésion différentes pour interagir avec d'autres cellules, de la même façon que les cellules utilisent un assortiment de récepteurs différents pour répondre aux différentes molécules de signalisation solubles, comme les hormones ou les facteurs de croissance, de leur environnement. Bien que les cadhérines et les membres de la famille des Ig soient fréquemment exprimés sur les mêmes cellules, l'adhésion par l'intermédiaire des cadhérines est beaucoup plus forte, ce qui les rend responsables du maintien des cellules ensemble, du tri des cellules identiques pour former un tissu, et du maintien de l'intégrité tissulaire. Des molécules comme NCAM semblent contribuer plutôt au réglage précis de ces interactions d'adhésion, au cours du développement et de la régénération, jouant un rôle dans divers phénomènes d'adhésion spécialisés, comme celui que nous avons décrit pour le tissu sanguin et les cellules endothéliales. Ainsi, alors qu'une souris mutante dépourvue de N-cadhérine meurt très tôt au cours du développement, celles qui sont dépourvues de NCAM se développent relativement normalement, mais présentent des anomalies du développement de certains tissus particuliers, dont certaines parties du système nerveux central.

De nombreux types de molécules d'adhésion cellulaire agissent en parallèle pour créer une synapse

Les cellules du système nerveux central, en particulier, se reposent sur des systèmes complexes de molécules d'adhésion, ainsi que sur la chimiotaxie et des facteurs de signalisation solubles, pour guider la croissance de l'axone, selon des voies précises, et pour diriger la formation de connexions nerveuses spécifiques (voir Chapitre 22). Les protéines d'adhésion de la superfamille des Ig, avec beaucoup d'autres molécules d'adhésion et de signalisation, ont un rôle important dans ces processus. Ainsi, par exemple, chez les mouches présentant une mutation de la *Fasciline 2*, apparentée à NCAM, certains axones suivent un chemin aberrant et n'atteignent pas leurs cibles appropriées.

Un autre membre de la superfamille des Ig, la *Fasciline 3*, permet aux cônes de croissance des neurones de reconnaître leurs cibles lorsqu'ils les rencontrent. Cette protéine est exprimée transitoirement sur certains motoneurones de *Drosophila*, de même que sur les cellules musculaires qu'ils innervent normalement. Si la *Fasciline 3* est retirée génétiquement de ces motoneurones, ils ne reconnaissent plus leurs cibles musculaires, et ne font plus de synapses avec elles. Au contraire, si des motoneurones qui n'expriment pas normalement la *Fasciline 3*, sont modifiés pour l'exprimer, ils formeront des synapses avec les cellules musculaires exprimant la *Fasciline 3* auxquelles ils ne sont pas, normalement, connectés. Il semble que la *Fasciline 3* serve d'intermédiaire à ces connexions synaptiques, par un mécanisme d'appariement homophile. Des protéines de la superfamille des Ig ont un rôle similaire chez les vertébrés. Les protéines de la sous-famille *Sidekicks*, par exemple, servent d'intermédiaire à des adhésions homophiles, et des protéines *Sidekicks* différentes sont exprimées dans les différentes couches de la rétine, les synapses se formant entre des ensembles de neurones rétiniens partageant l'expression du même membre de la famille. Quand le schéma d'expression de ces protéines est altéré artificiellement, le schéma des connexions synaptiques est modifié de même.

Ces membres de la superfamille des Ig ne sont en aucun cas les seules molécules d'adhésion impliquées dans l'initiation de la formation des synapses. Une expression inappropriée de certaines autres protéines d'adhésion synaptique, sans aucun lien avec les différents types mentionnés jusqu'ici, peuvent même duper les cônes de croissance et leur faire construire des synapses avec des cellules non neuronales qui n'auraient jamais dûes être innervées. Ainsi, si des cellules non neuronales sont forcées à exprimer la *neuroligine*, une protéine transmembranaire apparentée par son évolution à l'enzyme

acétylcholinestérase, les neurones créeront des synapses avec elles, à cause de la liaison de la neurologine à une protéine appelée *neuexine*, qui se trouve dans la membrane du neurone présynaptique.

Des protéines d'échafaudage organisent les complexes de jonction

Pour faire une synapse, les cellules pré- et post-synaptiques doivent faire plus que se reconnaître et s'assembler : elles doivent assembler tout un système complexe de récepteurs de signaux, de canaux ioniques, de protéines d'arrimage et bien d'autres composantes, comme cela a été décrit dans le Chapitre 11. Cet appareillage de signalisation synaptique ne pourrait pas exister sans les molécules d'adhésion cellulaire qui réunissent fermement les membranes pré- et post-synaptiques, et aident à maintenir toutes les composantes de la machinerie de signalisation, positionnées correctement. Ainsi, les cadhérines sont généralement présentes, concentrées en des endroits situés à la périphérie de la synapse et dans celle-ci, de même que des membres de la superfamille des Ig et divers autres types de molécules d'adhésion. En fait, environ 20 cadhérines classiques différentes sont exprimées dans le système nerveux central des vertébrés, selon des combinaisons différentes, dans différents sous-types de neurones, et il est probable que la liaison sélective de ces molécules joue aussi un rôle en s'assurant que les neurones font bien une synapse avec le partenaire correct.

Mais comment cette batterie de molécules d'adhésion recrute-t-elle les autres composantes de la synapse et les maintient-elle en place ? On pense que des **protéines d'échafaudage** ont, ici, un rôle central. Ces molécules intracellulaires sont composées d'un cordon de domaines de liaison de protéines, incluant typiquement plusieurs **domaines PDZ** – des segments d'environ 70 acides aminés qui reconnaissent et lient les queues C-terminales intracellulaires de molécules transmembranaires particulières (**Figure 19-21**). Un domaine d'une protéine d'échafaudage peut s'attacher à une protéine d'adhésion intercellulaire, par exemple, alors qu'un autre s'attache à un canal ionique à ouverture contrôlée par un ligand, et un autre encore, lie une protéine qui contrôle l'exocytose ou l'endocytose, ou procure un point d'attache au cytosquelette. De plus, une molécule de protéine d'échafaudage peut se lier à une autre. De cette façon, la cellule assemble un tapis de protéines, avec toutes les composantes nécessaires à la synapse, tissées dans son tissu (**Figure 19-22**). Plusieurs centaines de protéines de types différents participent à la construction de cette structure complexe. Des mutations dans les protéines d'échafaudage altèrent la taille et la structure des synapses et peuvent avoir de graves conséquences pour le fonctionnement du système nerveux. De telles mutations peuvent, entre autres, endommager la machinerie moléculaire liée à l'apprentissage et à la mémoire, qui dépendent de la capacité de l'activité électrique à laisser une trace à long terme sous la forme d'altérations de l'architecture synaptique.

Les protéines d'échafaudage, avec leurs nombreux partenaires potentiels de liaison, sont impliquées dans l'organisation d'autres structures et fonctions en dehors de celle des synapses et de la signalisation synaptique. La protéine *Discs-large* (*Dlg*) de *Drosophila* en est un exemple (voir Figure 19-21). *Dlg* est nécessaire à la construction des synapses normales ; mais nous verrons qu'avec un ensemble d'autres protéines d'échafaudage apparentées, elle joue aussi un rôle essentiel dans presque tous les

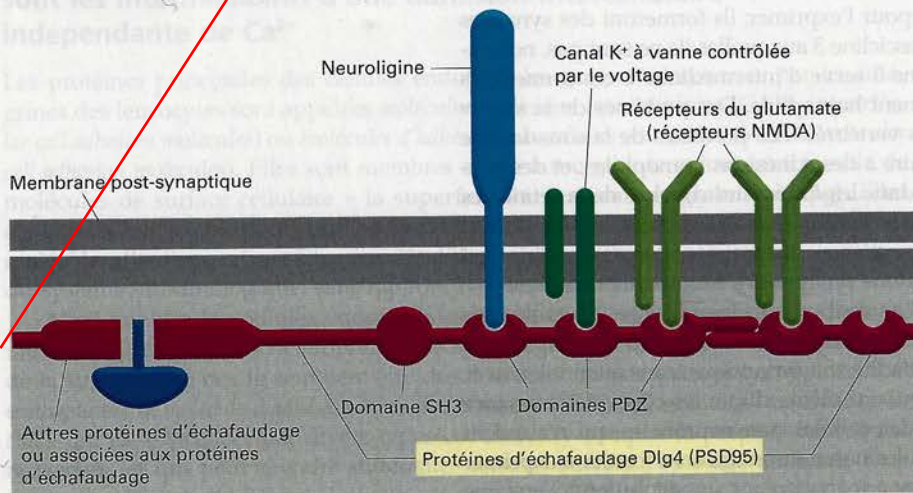


Figure 19-21 Une protéine d'échafaudage. Le schéma représente la structure en domaine de *Dlg4*, une protéine homologue chez les mammifères de *Discs-large* chez *Drosophila*, avec quelques-uns de ses partenaires de liaison. *Dlg4* est concentrée sous la membrane post-synaptique des synapses et est aussi connue sous le nom de protéine post-synaptique de densité 95 (PSD95). Avec ses nombreux domaines de liaison aux protéines, elle peut relier ensemble différentes composantes de la synapse. Une molécule de *Dlg4* peut aussi se lier à une autre, ou à une protéine d'échafaudage d'un autre type, créant ainsi un réseau étendu qui maintient ensemble toutes les composantes de la synapse. Les protéines d'échafaudage ont aussi un rôle important dans d'autres types de jonctions cellulaires.

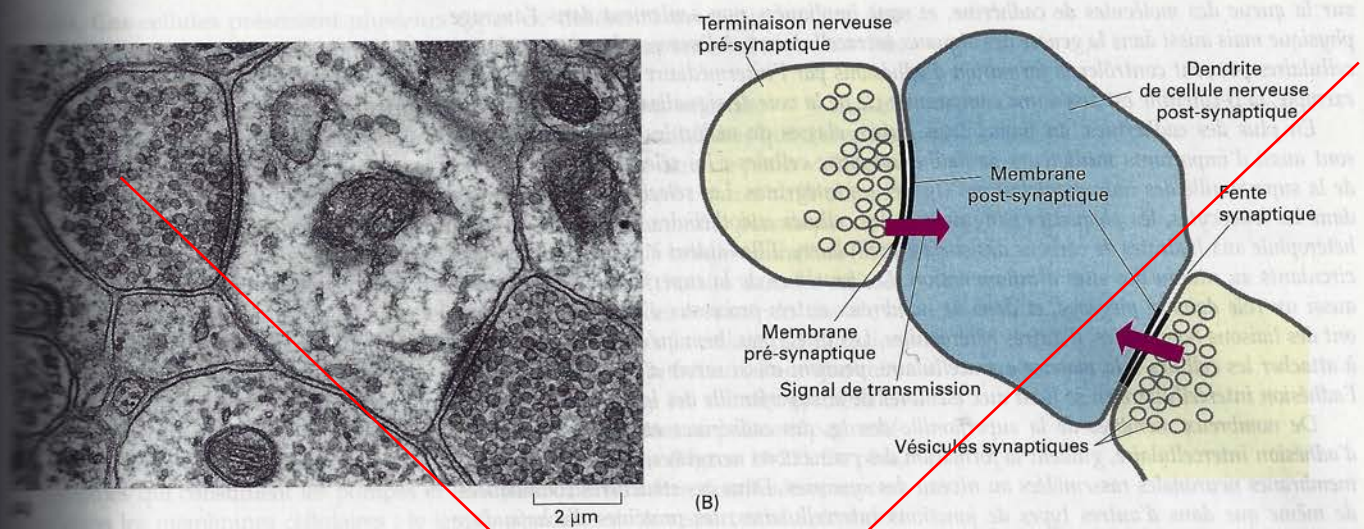
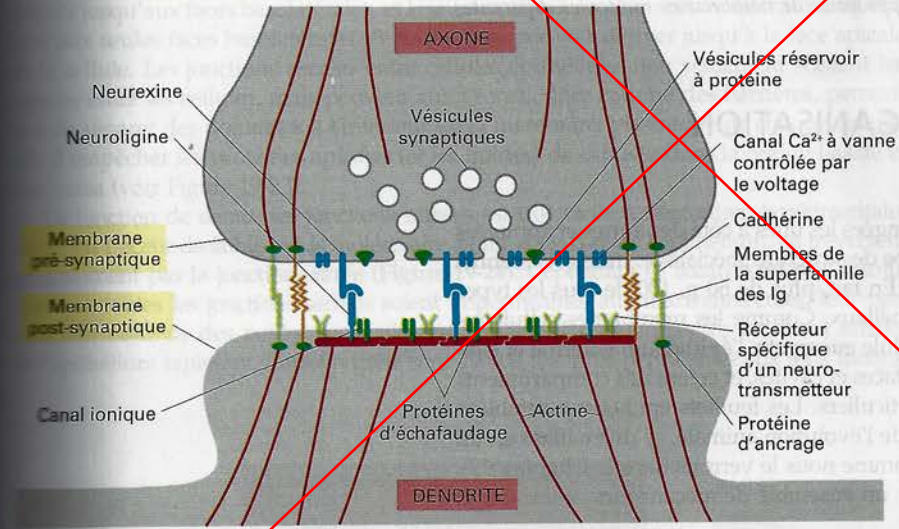


Figure 19-22 Organisation d'une synapse. (A) Microscopie électronique et (B) dessin de la même section transversale des terminaisons de deux nerfs qui forment une synapse sur une dendrite dans un cerveau de mammifère. Notez les vésicules synaptiques des deux terminaisons nerveuses et les matériaux plus sombres associés aux membranes pré- et post-synaptiques. (C) Schéma montrant certains des composants qui sont rassemblés à ces sites. Les molécules d'adhésion intercellulaire, y compris les cadhérines, les neurologines et les neurexines, maintiennent les membranes pré- et post-synaptiques associées. Les protéines d'échafaudage aident à former un tapis [qui correspond aux marques plus sombres vues en (A)] qui relie les molécules d'adhésion, par leurs queues intracellulaires, à des composants de la machinerie de transmission du signal synaptique, comme les canaux ioniques et les récepteurs des neurotransmetteurs. La structure exacte de cet énorme assemblage complexe multiprotéique n'est pas encore connue en détail. Elle inclue des sites d'ancrage pour des centaines de composants supplémentaires, non montrées ici, y compris les molécules du cytosquelette et diverses kinases régulatrices et phosphatases. (A, dû à l'obligeance de Cédric Raine.)



aspects de l'organisation des épithéliums, y compris la formation de jonctions occlusives intercellulaires, le contrôle de la polarité cellulaire, et même le contrôle de la prolifération cellulaire. Tous ces processus partagent une même dépendance vis-à-vis de la même machinerie, non seulement chez les mouches, mais aussi chez les vertébrés.

Résumé

Dans les épithéliums, comme dans d'autres types de tissus, 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, et dans beaucoup de jonctions intercellulaires moins importantes, les protéines transmembranaires d'adhésion font partie de la superfamille des cadhérines. Les cadhérines se lient généralement les unes aux autres de manière homophile : la tête d'une molécule de cadhérine se lie à la tête d'une cadhérine semblable de la cellule opposée. Cette sélectivité permet à des mélanges de populations cellulaires de types différents, de se trier les unes des autres en fonction de la cadhérine qu'elles expriment, et aide à contrôler les réarrangements cellulaires au cours du développement, lorsque de nombreuses cadhérines différentes sont exprimées selon des schémas complexes et changeants. Des modifications dans l'expression des cadhérines peuvent être à l'origine de transitions entre un état épithélial cohésif et un état mésenchymateux détaché – un phénomène tout aussi important dans les cancers qu'au cours du développement embryonnaire.

Les cadhérines « classiques » sont reliées à l'actine du cytosquelette par des protéines intracellulaires appelées caténines. Celles-ci forment un complexe d'ancrage intracellulaire

sur la queue des molécules de cadhérine, et sont impliquées non seulement dans l'ancrage physique mais aussi dans la genèse des signaux intracellulaires. À l'inverse, les signaux intracellulaires peuvent contrôler la formation d'adhésions par l'intermédiaire des cadhérines. Par exemple, la β -caténine est aussi une composante clé de la voie de signalisation cellulaire Wnt.

En plus des cadhérines, au moins trois autres classes de molécules transmembranaires sont aussi d'importants médiateurs de l'adhésion entre cellules : les sélectines, des membres de la superfamille des immunoglobulines (Ig), et les intégrines. Les sélectines sont exprimées dans les leucocytes, les plaquettes sanguines et les cellules endothéliales, et se lient de façon hétérophile aux hydrates de carbone des surfaces cellulaires. Elles aident à piéger les leucocytes circulants au niveau des sites d'inflammation. Les protéines de la superfamille des Ig jouent aussi un rôle dans ce piégeage, et dans de nombreux autres processus d'adhésion : certaines ont des liaisons homophiles, d'autres hétérophiles. Les intégrines, bien qu'elles servent surtout à attacher les cellules à la matrice extracellulaire, peuvent aussi servir d'intermédiaires dans l'adhésion intercellulaire en se liant aux membres de la superfamille des Ig.

De nombreux membres de la superfamille des Ig, des cadhérines et d'autres molécules d'adhésion intercellulaire, guident la formation des connexions nerveuses, et maintiennent les membranes neuronales rassemblées au niveau des synapses. Dans ces structures compliquées, de même que dans d'autres types de jonctions intercellulaires, les protéines d'échafaudage intracellulaires, avec leurs nombreux domaines PDZ de liaison aux protéines, ont un rôle important dans le maintien de l'organisation appropriée de nombreuses molécules différentes d'adhésion et de signalisation.

JONCTIONS SERRÉES ET ORGANISATION DES ÉPITHÉLIUMS

Un feuillet épithélial, avec ses cellules bien rangées les unes à côté des autres et appuyées sur une lame basale, peut sembler être un type de structure spécialisée, mais est essentiel à toute construction multicellulaire animale. En fait, plus de 60 p. 100 de tous les types cellulaires d'un corps de vertébré sont épithéliaux. Comme les membranes cellulaires enferment et cloisonnent l'intérieur d'une cellule eucaryote, l'épithélium enferme et cloisonne le corps animal, revêtant toutes ses surfaces et cavités, et créant des compartiments internes où se produisent des processus particuliers. Les feuillets épithéliaux semblent être une des inventions qui serait à l'origine de l'évolution animale, se diversifiant en un nombre considérable de sortes différentes (comme nous le verrons dans le Chapitre 23), mais ayant gardé une organisation basée sur un ensemble de mécanismes moléculaires conservés, communs à tous les épithéliums.

Pratiquement, tous les épithéliums sont ancrés à d'autres tissus sur un côté – la face **basale** – et libres de toute attache sur le côté opposé – la face **apicale**. Une lame basale s'étend à l'interface avec le tissu sous-jacent, servant d'intermédiaire à l'attachement, alors que la face apicale de l'épithélium est en général baignée par le liquide extracellulaire (mais parfois recouverte de matériaux sécrétés par les cellules au niveau de leurs faces apicales). Ainsi, tous les épithéliums ont une structure **polarisée**, comme chacune de leurs cellules : la face basale de la cellule qui adhère à la lame basale située au-dessous, est différente de la face apicale, exposée au milieu situé au-dessus.

Par conséquent, tous les épithéliums ont au moins une fonction en commun : ils servent de barrière de perméabilité sélective, séparant le fluide qui passe à travers le tissu du côté de sa face basale, du fluide de composition chimique différente qui se trouve du côté apical. Cette fonction de barrière nécessite que les cellules adjacentes soient scellées les unes aux autres par des **jonctions occlusives**, afin que les molécules ne puissent pas fuir librement à travers le feuillet cellulaire. Dans ce paragraphe, nous allons voir comment les jonctions occlusives se constituent, et comment l'architecture polarisée de l'épithélium est maintenue. Ces deux aspects fondamentaux des épithéliums sont étroitement liés : les jonctions jouent un rôle clé dans l'organisation et le maintien de la polarité des cellules dans ce feuillet.

Les jonctions serrées forment une soudure entre les cellules et une barrière entre les domaines membranaires

Les jonctions occlusives retrouvées chez les vertébrés sont appelées **jonctions serrées**. L'épithélium de l'intestin grêle est une bonne illustration de leur structure et de leur fonction (voir Figure 19-3). Cet épithélium est constitué d'une *structure cylindrique simple* ; c'est-à-dire qu'il est constitué d'une seule couche de hautes (colonnes)

cellules. Ces cellules présentent plusieurs types de différenciation, mais la majorité est constituée de cellules absorbantes, spécialisées dans la captation des nutriments depuis la cavité interne, ou *lumière intestinale*.

Les cellules absorbantes doivent transporter des nutriments sélectionnés à travers l'épithélium depuis la lumière intestinale vers les liquides extracellulaires qui traversent le tissu conjonctif de l'autre côté. De là, ces nutriments diffusent dans de petits vaisseaux sanguins qui transmettent la nourriture à l'organisme. Ce *transport transcellulaire* dépend de deux jeux différents de protéines de transport liées à la membrane plasmique de la cellule absorbante. L'un des jeux est confiné à la face apicale de la cellule épithéliale (celle qui fait face à la lumière) et transporte activement les molécules choisies dans les cellules épithéliales à partir de l'intestin. L'autre jeu est confiné aux faces *basolatérales* (basale et latérale) de la cellule, et permet aux mêmes molécules de quitter la cellule par diffusion facilitée vers le liquide extracellulaire situé de l'autre côté de l'épithélium. Pour que cette activité de transport fonctionne correctement, les espaces entre les cellules épithéliales doivent être étroitement scellés, afin que les molécules transportées ne puissent pas rediffuser et retourner dans la lumière intestinale à travers ces espaces (Figure 19-23). De plus, les protéines qui constituent les pompes et les canaux doivent être distribuées correctement dans les membranes cellulaires : le jeu de protéines de transport actif apical doit être livré au seul apex de la cellule (voir Chapitre 13), et on ne doit pas lui permettre de dériver jusqu'aux faces basolatérales, et le jeu de canaux protéiques basolatéraux doit être livré aux seules faces basolatérales, et ne doit pas pouvoir dériver jusqu'à la face apicale de la cellule. Les jonctions serrées entre cellules épithéliales non seulement scellent les espaces entre les cellules, mais peuvent aussi fonctionner comme des barrières, permettant de séparer des domaines à l'intérieur de la membrane plasmique de chaque cellule, afin d'empêcher les protéines apicales (et les lipides) de diffuser dans la région basale et vice versa (voir Figure 19-23).

La fonction de sceau des jonctions serrées est très facile à démontrer expérimentalement : un traceur de faible poids moléculaire ajouté d'un côté de l'épithélium, ne traversera généralement pas la jonction serrée (Figure 19-24). Cependant ce sceau n'est pas absolu. Bien que toutes les jonctions serrées soient imperméables aux macromolécules, leur perméabilité vis-à-vis des petites molécules est variable. Par exemple, les jonctions serrées de l'épithélium tapissant l'intestin grêle sont 10 000 fois plus perméables aux ions inorga-

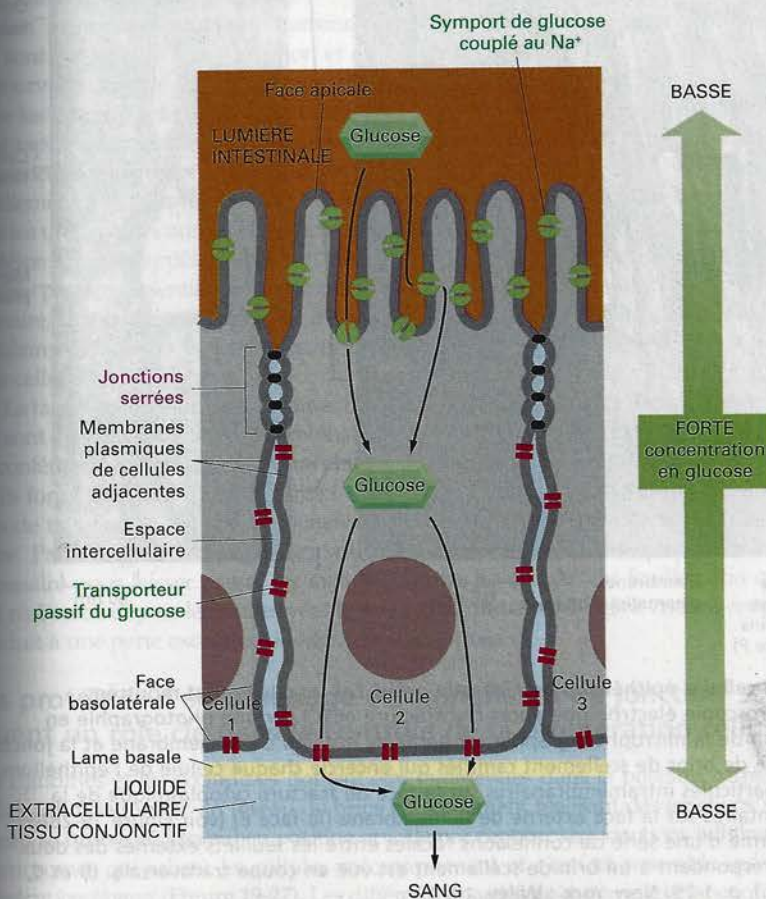


Figure 19-23 Rôle des jonctions serrées dans le transport transcellulaire. Les protéines de transport sont confinées dans des régions différentes de la membrane plasmique des cellules épithéliales de l'intestin grêle. Cette ségrégation permet un transfert vectoriel des nutriments à travers l'épithélium depuis la lumière intestinale vers le sang. Dans l'exemple montré ici, le glucose est activement transporté dans les cellules par un symport du glucose couplé au Na⁺, et il diffuse hors de la cellule par diffusion facilitée, par l'intermédiaire d'un autre transporteur du glucose situé dans la membrane basolatérale. On pense que les jonctions serrées confinent les protéines de transport dans leurs domaines appropriés en agissant comme des barrières (ou clôtures) de diffusion dans la bicouche lipidique de la membrane plasmique ; ces jonctions bloquent aussi le reflux du glucose depuis les faces latérales de l'épithélium vers la lumière intestinale.

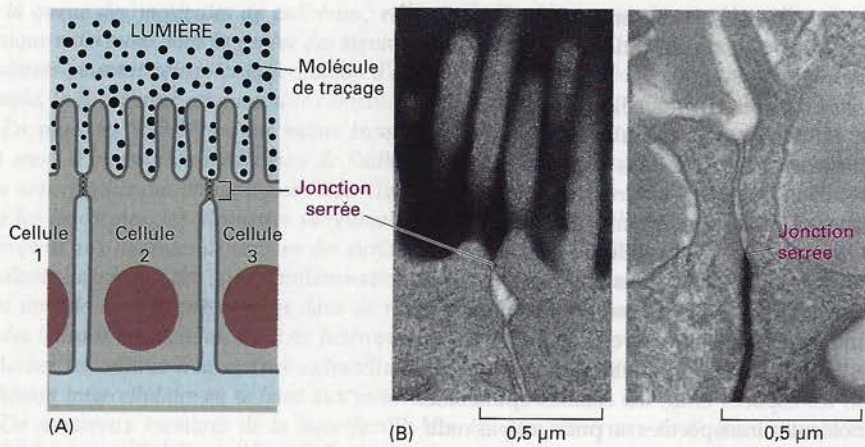


Figure 19-24 Les jonctions serrées permettent aux épithéliums de servir de barrière de diffusion aux solutés. (A) Ce dessin montre comment une petite molécule de traceur extracellulaire ajoutée d'un côté de l'épithélium, ne peut pas traverser cet épithélium car elle en est empêchée par la jonction serrée qui scelle les deux cellules adjacentes ensemble. (B) Photographie en microscopie électronique de cellules faisant partie d'un épithélium, dans lequel une petite molécule extracellulaire traceuse, visible au microscope électronique, a été ajoutée, soit à la face apicale (à gauche), soit sur la face basolatérale (à droite). Dans les deux cas, la jonction serrée bloque le passage de ce traceur. (B, dû à l'obligeance de Daniel Friend.)

niques, comme Na^+ , que les jonctions serrées de l'épithélium tapissant la vessie. Ces différences sont le reflet des différences entre les différentes protéines qui forment ces jonctions.

Les cellules épithéliales peuvent aussi modifier transitoirement leurs jonctions serrées pour permettre une augmentation du flux de solutés et d'eau au travers de brèches dans les jonctions formant barrière. Ce type de *transport paracellulaire* est particulièrement important pour l'absorption des acides aminés et des monosaccharides depuis la lumière intestinale, où les concentrations en ces nutriments peuvent augmenter suffisamment après un repas pour conduire leur transport passif dans la bonne direction.

Quand les jonctions serrées sont visualisées en microscopie électronique après cryofracture, elles semblent être composées d'un réseau ramifié de *brins de scellement* qui encercle complètement l'extrémité apicale de chaque cellule du feuillet épithélial (Figure 19-25A

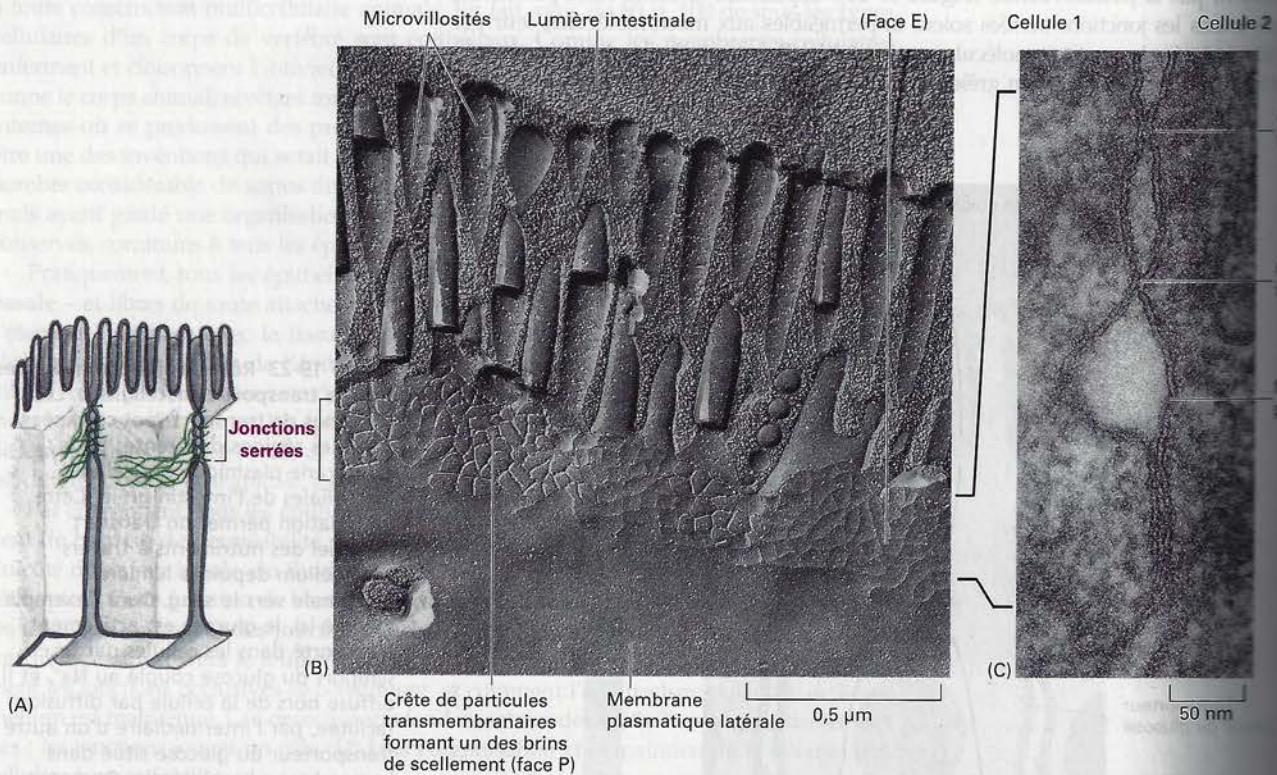


Figure 19-25 Structure d'une jonction serrée entre des cellules épithéliales de l'intestin grêle. Les jonctions sont montrées (A) schématiquement, (B) sur une photographie en microscopie électronique après cryofracture et (C) sur une photographie en microscopie électronique conventionnelle. En (B), le plan de la microphotographie est parallèle au plan de la membrane et la jonction serrée apparaît comme une bande en forme de ceinture de brins de scellement ramifiés qui encercle chaque cellule de l'épithélium. Les brins de scellement sont vus comme des crêtes de particules intramembranaires sur la face de fracture cytoplasmique de la membrane (la face P), ou comme des sillons complémentaires sur la face externe de la membrane (la face E) (voir Figure 19-25A). En (C) la jonction est vue en coupe transversale sous forme d'une série de connexions focales entre les feuillettes externes des deux membranes plasmiques voisines, chaque connexion correspondant à un brin de scellement est vue en coupe transversale. (B et C, d'après N.B. Gilula, in Cell Communication [R.P. Cox, ed.], p. 1-29. New York : Wiley, 1974.)

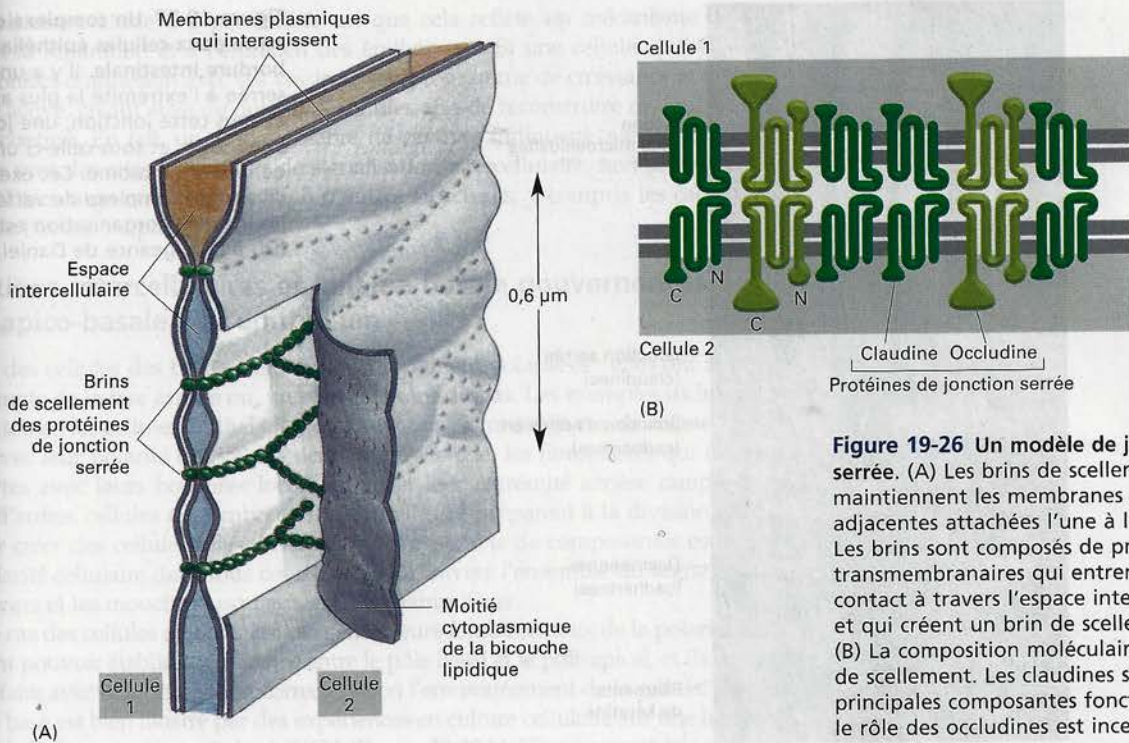


Figure 19-26 Un modèle de jonction serrée. (A) Les brins de scellement maintiennent les membranes plasmiques adjacentes attachées l'une à l'autre. Les brins sont composés de protéines transmembranaires qui entrent en contact à travers l'espace intercellulaire et qui créent un brin de scellement. (B) La composition moléculaire des brins de scellement. Les claudines sont les principales composantes fonctionnelles ; le rôle des occludines est incertain.

et B). Sur les clichés de microscopie électronique conventionnelle, les feuillettes externes des deux membranes plasmiques interagissant apparaissent fortement apposés aux endroits où il y a des brins de scellement (Figure 19-25C). Chaque brin de scellement de la jonction serrée est composé d'une longue rangée de protéines d'adhésion transmembranaires encastrées dans chacune des deux membranes plasmiques qui interagissent. Les domaines extracellulaires de ces protéines s'unissent directement les uns aux autres pour clore l'espace intercellulaire (Figure 19-26).

Les principales protéines transmembranaires formant ces brins sont les *claudines*, qui sont essentielles à la formation et au fonctionnement de jonctions serrées. Les souris dépourvues de gène de la *claudine-1*, par exemple, ne peuvent pas faire de jonction serrée entre les cellules de la couche épidermique de la peau ; il en résulte que les souris perdent rapidement leur eau par évaporation à travers la peau, et meurent un jour après leur naissance. Au contraire, si des cellules non épithéliales, comme des fibroblastes, sont artificiellement poussées à exprimer les gènes de la claudine, ils formeront des jonctions serrées les uns avec les autres. Les jonctions serrées normales contiennent aussi une deuxième protéine majeure appelée *occludine*, mais la fonction de celle-ci est encore incertaine et ne semble pas être essentielle comme celle des claudines. Une troisième protéine transmembranaire, la *tricelluline* (apparentée à l'occludine) est nécessaire pour sceller les membranes cellulaires les unes avec les autres, et prévenir les fuites transépithéliales aux endroits où trois cellules se rencontrent.

La famille protéique des claudines comporte de nombreux membres (24 chez l'homme), qui sont exprimés suivant des combinaisons différentes dans les différents épithéliums, afin de conférer des propriétés de perméabilités particulières aux feuillettes épithéliales. On pense qu'ils forment des *pores paracellulaires* – des canaux sélectifs permettant à des ions particuliers de traverser la barrière des jonctions serrées depuis un espace extracellulaire vers un autre. Par exemple, une claudine particulière, isolée des cellules épithéliales rénales, est nécessaire pour laisser passer les ions Mg^{2+} entre les cellules du feuillet, afin que cet ion soit réabsorbé depuis les urines vers le sang. Une mutation du gène codant cette claudine, conduit à une perte excessive de Mg^{2+} dans les urines.

Les protéines d'échafaudage des complexes de jonction jouent un rôle clé dans le contrôle de la prolifération cellulaire

Les claudines et les occludines doivent être maintenues dans la position correcte pour la cellule, afin de former un réseau de brins de scellement réalisant des jonctions serrées. Ce réseau se trouve en général en position apicale par rapport aux jonctions adhérentes et aux desmosomes qui relient les cellules mécaniquement et c'est cet ensemble qui est appelé *complexe jonctionnel* (Figure 19-27). Les différentes parties de ce complexe jonctionnel dépen-

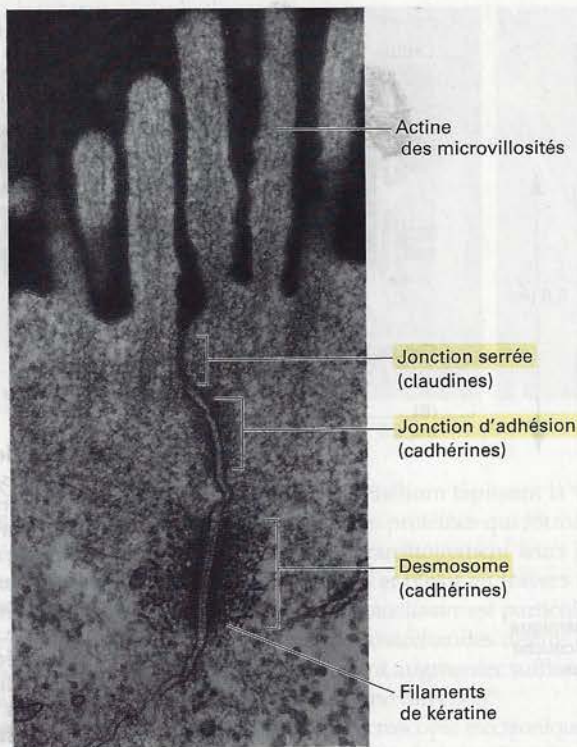


Figure 19-27 Un complexe de jonction entre deux cellules épithéliales dans la bordure intestinale. Il y a une jonction serrée à l'extrémité la plus apicale ; et sous cette jonction, une jonction adhérente, et sous celle-ci une jonction de type desmosome. Cet exemple illustre un complexe de vertébré. Chez les insectes l'organisation est différente. (Dû à l'obligeance de Daniel S. Friend.)

dent les unes des autres pour leur formation. Par exemple, les anticorps anti-cadhérines qui bloquent la formation des jonctions adhérentes, bloquent aussi la formation des jonctions serrées. On pense que le positionnement et l'organisation des jonctions serrées par rapport à ces autres structures dépendent de leur association avec des protéines d'échafaudage de la famille *Tjp* (*tight junction proteins*, protéines des jonctions serrées) aussi appelées *protéines ZO* (les jonctions serrées étant parfois appelées *zonula occludens*). Les protéines *Tjp* des vertébrés appartiennent à la même famille que les protéines *Discs-large*, mentionnées plus haut pour leur rôle au niveau des synapses, et elles arment les brins des jonctions serrées à d'autres composantes, y compris le cytosquelette d'actine.

Chez les invertébrés, comme les insectes et les mollusques, les jonctions occlusives ont une apparence différente et sont appelées **jonctions septales**. Comme les jonctions serrées, elles forment une bande continue autour de chaque cellule épithéliale, mais sa structure est plus régulière et les membranes plasmiques qui interagissent sont unies par des protéines organisées en rangées parallèles de périodicité régulière (**Figure 19-28**). Les jonctions septales sont néanmoins basées sur des protéines homologues aux claudines des vertébrés, et elles dépendent de protéines d'échafaudage de la même façon, y compris, en particulier, de la protéine *Discs-large* qui est présente dans les synapses. Des mouches mutantes déficientes en *Discs-large* ont des jonctions septales déficientes.

Étonnamment, ces mutants développent aussi des tumeurs épithéliales, sous forme de larges excroissances de leurs disques imaginaires – les structures de la larve de mouche dont dérive la majorité du corps d'adulte (voir Chapitre 22). Le gène doit son nom à cet effet remarquable, qui dépend de la présence de sites de liaison pour les régulateurs de croissance sur la protéine *Discs-large*. Mais, pourquoi l'appareil d'adhésion intercellulaire serait-il lié de cette façon au contrôle de la prolifération cellulaire ? La relation semble être fondamentale : chez les vertébrés aussi, des gènes homologues à *Discs-large* ont cette

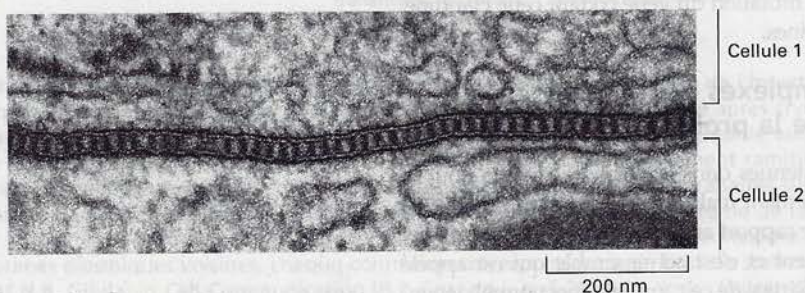


Figure 19-28 Jonction septale. Cliché en microscopie électronique conventionnel d'une jonction septale entre deux cellules épithéliales chez un mollusque. Les membranes plasmiques qui interagissent, vues ici en coupe transversale, sont connectées par des rangées parallèles de protéines de jonction. Ces rangées ont une périodicité régulière et sont vues ici sous forme de barres plus denses au cloison septale. (D'après N.B. Gilula, *Cellular Communications* [R.P. Cox, Ed.] pp. 118-120. New York : Wiley, 1974.)

double implication. L'une des possibilités est que cela reflète un mécanisme de base nécessaire à la réparation et à l'entretien des épithéliums. Si une cellule épithéliale est privée de contact d'adhésion avec ses voisines, son programme de croissance et de prolifération est activé, créant ainsi de nouvelles cellules afin de reconstruire un feuillet multicellulaire continu. En fait, un grand nombre de preuves indiquent que les complexes fonctionnels sont des sites importants de signalisation intercellulaire, non seulement via la protéine Discs-large mais aussi grâce à d'autres structures, y compris les cadhérines, comme nous l'avons vu plus haut.

Les jonctions intercellulaires et la lame basale gouvernent la polarité apico-basale de l'épithélium

La plupart des cellules des tissus animaux sont fortement polarisées : elles ont une face avant différente de la face arrière ou, un haut différent du bas. Les exemples incluent virtuellement toutes les cellules épithéliales, comme nous l'avons déjà vu, de même que les neurones avec leur polarité qui va des dendrites à l'axone, les fibroblastes qui migrent, les leucocytes avec leurs bordures locomotrices et leur extrémité arrière rampante, et beaucoup d'autres cellules des embryons quand elles se préparent à la division asymétrique pour créer des cellules filles différentes. Un ensemble de composantes est crucial pour la polarité cellulaire dans tous ces exemples, à travers l'ensemble du règne animal, depuis les vers et les mouches jusqu'aux grands mammifères.

Dans le cas des cellules épithéliales, ces générateurs fondamentaux de la polarité cellulaire doivent pouvoir établir la différence entre le pôle basal et le pôle apical, et ils doivent pouvoir le faire avec une orientation correcte, selon l'environnement de la cellule. Ce phénomène de base est bien illustré par des expériences en culture cellulaire sur une lignée de cellules épithéliales, appelées cellules MDCK (Figure 19-29A). Elles peuvent être séparées les unes des autres et cultivées en suspension dans un gel de collagène. Une cellule isolée dans ces circonstances ne présente aucune polarité évidente mais, si on lui permet de se diviser et de former une petite colonie de cellules, celles-ci s'organiseront en une vésicule épithéliale vide, où la polarité de chaque cellule sera alors clairement apparente. La vésicule s'entoure d'une lame basale, et toutes les cellules s'orientent de la même façon, avec les molécules marqueurs spécifiques de la face apicale faisant face à la lumière. Évidemment, les cellules MDCK ont tendance à se polariser spontanément, mais le mécanisme du phénomène est coopératif et dépend du contact avec les cellules voisines.

~~Pour découvrir comment le mécanisme moléculaire sous-jacent fonctionne, la première étape est d'en identifier les composantes. Des études sur le ver *C. elegans* et chez *Drosophila* ont été des plus informatives. Chez le ver, un criblage à la recherche de mutations qui détruisent l'organisation de l'embryon précoce, a révélé un jeu de gènes essentiels pour la polarité cellulaire normale et l'asymétrie de la division cellulaire (voir Chapitre 22). Il existe au moins six de ces gènes, appelés gènes *Par* (*partitioning defective*, répartition déficiente). Dans toutes les espèces animales étudiées, ces gènes *Par* et leurs homologues (avec d'autres gènes mis en évidence lors d'études chez *Drosophila* et des vertébrés), ont un rôle fondamental non seulement pour la division cellulaire asymétrique du jeune embryon, mais dans de nombreux autres processus de polarisation cellulaire, y compris la polarisation des cellules épithéliales. Le gène *Par4* de *C. elegans*, par exemple, est l'homologue d'un gène appelé *Lkb1* chez les mammifères et *Drosophila*, et il code une sérine/thréonine kinase. Chez la mouche, des mutations de ce gène altèrent la~~

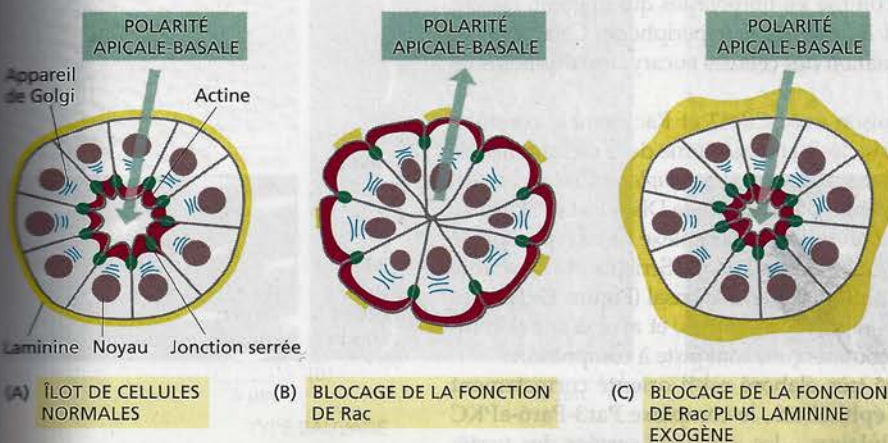


Figure 19-29 Polarisation coopérative d'un îlot de cellules épithéliales en culture et sa dépendance vis-à-vis de Rac et de la laminine. Les cellules de la lignée MDCK, dérivées d'un épithélium rénal de chien, ont été dissociées, et repiquées dans une matrice de collagène où on les a laissées proliférer et créer de petites colonies isolées, montrées ici schématiquement en section transversale. (A) Les cellules d'une colonie de ce type, s'organisent normalement en un épithélium entourant une cavité. La coloration de l'actine (qui marque les microvillosités apicales), de la protéine ZO1 (une protéine spécifique des jonctions serrées), de l'appareil de Golgi et de la laminine (une composante de la lame basale) montre que les cellules se sont toutes polarisées de façon coopérative, avec les composantes apicales en face de la lumière de la cavité et les composantes basales faisant face au gel de collagène environnant. (B) Quand la fonction de Rac est bloquée par l'expression d'une forme dominante négative de la protéine, les cellules montrent une polarité inversée, ne forment pas de kyste avec une cavité centrale, et cessent de déposer de la laminine de manière normale autour de la périphérie de l'îlot cellulaire. (C) Quand le kyste est encastré dans une matrice riche en laminine exogène, une polarité presque normale est restaurée, même si le fonctionnement de Rac est toujours bloqué. (D'après L.E. O'Brien et al., *Nat. Cell Biol.* 3 : 831-838, 2001. Avec autorisation de Macmillan Publishers Ltd.)

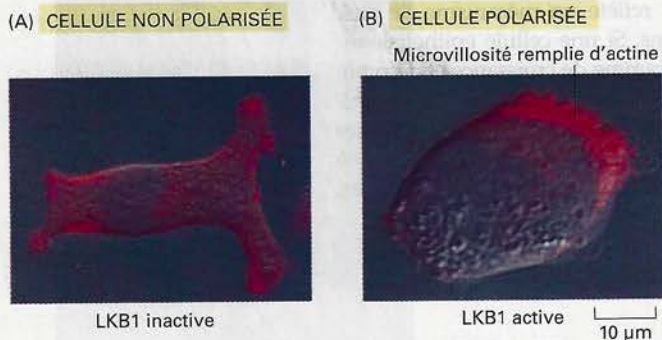


Figure 19-30 Développement de la polarité dans des cellules épithéliales isolées. Des cellules d'une lignée dérivée d'un épithélium intestinal sont transfectées avec une construction d'ADN codant des composantes régulatrices qui permettent, soit d'activer, soit d'arrêter, l'activité de la protéine LKB1, par un changement dans la composition du milieu de culture. Quand l'activité de LKB1 est basse, les cellules apparaissent non polarisées ; quand elle est élevée, chaque cellule devient polarisée individuellement. La polarité se manifeste dans la distribution des protéines des jonctions serrées (ZO1) et des protéines des jonctions d'adhésion (p120-caténine), qui s'accumulent d'un seul côté de la cellule, autour d'un capuchon de microvillosités remplies d'actine, même si les cellules sont isolées les unes des autres et ne font pas de jonctions intercellulaires. Cette polarisation autonome des cellules apparaît même lorsque les cellules sont cultivées en suspension, sans contact avec aucun substrat pouvant leur indiquer de quel côté est le haut. (D'après A.F. Baas et al., *Cell*, 116 : 457-466, 2004. Avec autorisation de Elsevier.)

polarité de l'œuf et des cellules épithéliales. Chez l'homme, de telles mutations donnent naissance au *syndrome de Peutz-Jeghers*, impliquant des excroissances anormales et désordonnées de l'épithélium tapissant les intestins, et à une prédisposition à certains types de cancers rares. Quand l'expression normale de LKB1 est inhibée dans des cellules de colon humain en culture, les cellules ne se polarisent pas normalement. De plus, quand de telles cellules en culture expriment artificiellement des taux anormalement élevés de LKB1, elles deviennent polarisées individuellement, même lorsqu'elles sont isolées des autres cellules, et entourées de tous côtés par un milieu uniforme (**Figure 19-30**). Cela suggère que la polarité normale d'un épithélium dépend de deux mécanismes interdépendants : l'un qui donne aux cellules le pouvoir de se polariser individuellement de manière autonome, et l'autre qui oriente l'axe de polarisation des cellules par rapport à leurs voisines et à la lame basale. Ce dernier mécanisme serait particulier aux cellules épithéliales ; le premier pourrait être beaucoup plus général, opérant aussi dans d'autres types cellulaires polarisés.

Les molécules, dont on sait qu'elles sont nécessaires à l'expression de la polarité épithéliale peuvent être classées en fonction de ces deux mécanismes. Un jeu de trois protéines associées aux membranes joue un rôle central pour la polarité des cellules animales individuelles : **Par3**, **Par6** et la **protéine-kinase C atypique (aPKC)**. Par3 et Par6 sont toutes deux des protéines d'échafaudage, comportant des domaines PDZ, qui se lient l'une à l'autre et aussi à aPKC. Ce complexe à trois composantes a aussi des sites de liaison pour diverses autres molécules, y compris les petites GTPases Rac et Cdc42. Ces dernières molécules ont un rôle crucial. Ainsi, par exemple, quand le fonctionnement de Rac est bloqué dans un amas de cellules MDCK, les cellules se développent avec une polarité inversée (voir Figure 19-29B). Rac et Cdc42 sont des régulateurs clés de l'assemblage de l'actine (voir Chapitre 16) ; il semble qu'à travers elles, l'assemblage d'un complexe Par3-Par6-aPKC dans une région particulière du cortex cellulaire soit associé à la polarisation du cytosquelette vers cette région. Le processus d'assemblage est évidemment coopératif et implique un rétrocontrôle positif et une signalisation spatiale, afin qu'un petit amas initial de ces composantes soit capable d'en recruter plus, et d'inhiber, ailleurs dans la cellule, le développement d'amas du même type cellulaire. Une source de rétrocontrôle positif se trouve peut-être dans le comportement de Cdc42 et de Rac : une forte activité de ces molécules sur un site particulier, pourrait, en organisant le cytosquelette, diriger le transport intracellulaire afin d'apporter au même endroit encore plus de Cdc42 et de Rac, ou plus de leurs activateurs. On suspecte que ceci représente une partie essentielle des mécanismes de polarisation dans les cellules de levure bourgeonnante, et il se pourrait que ce soit le moyen par lequel des cellules, comme les fibroblastes qui migrent, fassent la différence entre leur extrémité directrice et le reste de leur périphérie. Cela pourrait représenter le cœur de la machinerie de polarisation des cellules eucaryotes, du moins en termes d'évolution.

Le complexe Par3-Par6-aPKC, en combinaison avec Cdc42 et Rac, semble contrôler l'organisation d'autres complexes protéiques associés à la face interne de la membrane cellulaire. En particulier, dans les cellules épithéliales, il pousse des *complexes Crumbs*, maintenus ensemble par les domaines PDZ des protéines d'échafaudage Discs-lost et Stardust, à se localiser vers l'apex de la cellule, tandis qu'un troisième complexe de ce type, appelé *complexe Scribble*, maintenu associé par les protéines d'échafaudage Scribble et Discs-large (que nous avons déjà rencontrées) est localisé plutôt vers le côté basal (**Figure 19-31**). Ces assemblages protéiques variés interagissent les uns avec les autres, et avec d'autres composantes cellulaires, selon des voies que nous commençons tout juste à comprendre.

Mais comment l'ensemble de ce système très élaboré est-il orienté correctement par rapport aux cellules voisines ? Dans un épithélium, le complexe Par3-Par6-aPKC s'assemble au niveau des jonctions intercellulaires – les jonctions serrées des verté-

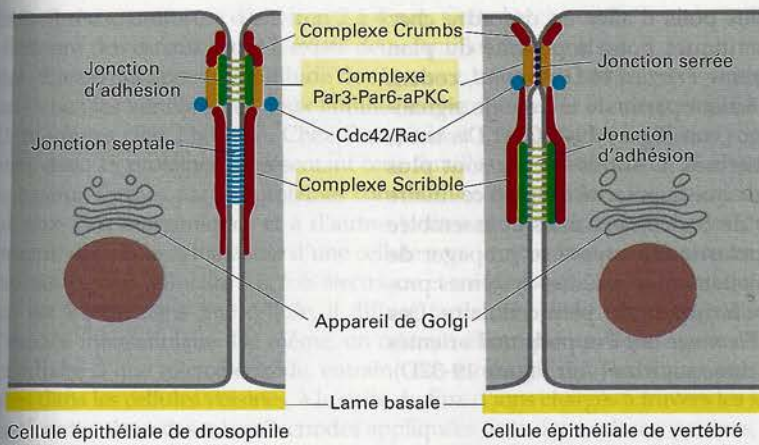


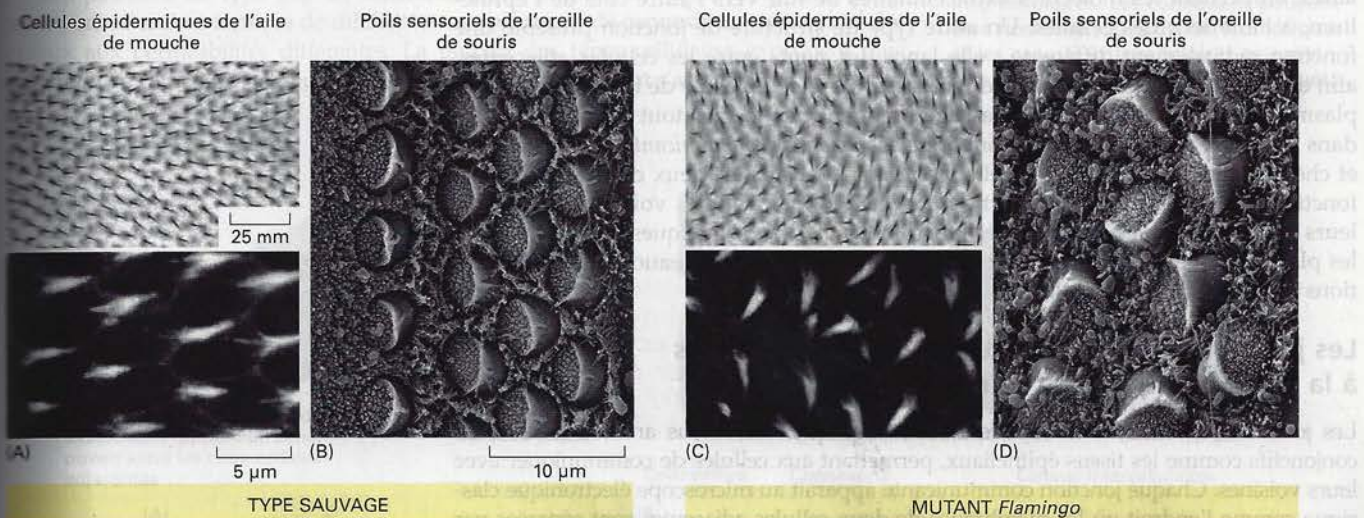
Figure 19-31 Organisation coordonnée de trois complexes protéiques associés à la membrane, dont on pense qu'ils sont critiques pour établir la polarité de l'épithélium. Une cellule épithéliale de *Drosophila* est schématisée sur la gauche et une cellule épithéliale de vertébré à droite. Les trois complexes – le complexe Par3-Par6-aPKC, le complexe Crumbs et le complexe Scribble – sont organisés autour de protéines d'échafaudage comportant des domaines PDZ. La distribution détaillée des complexes varie selon le type cellulaire considéré.

Enfin, les jonctions adhérentes de *Drosophila* – car les protéines d'échafaudage situées dans les complexes se lient aux queues de certaines protéines d'adhésion transmembranaires des jonctions. Cependant, le cytosquelette, sous l'influence de Rac ou de molécules apparentées, dirige la libération des composants de la lame basale à l'extrémité opposée de la cellule. Ces molécules de la matrice extracellulaire agissent alors en retour sur la cellule pour donner à la région basale son caractère (voir Figure 19-29C). De cette façon, la polarité de la cellule est couplée à son orientation dans le feuillet épithélial et à sa relation par rapport à la lame basale.

Un système de signalisation séparé contrôle la polarité du plan cellulaire

La polarité apico-basale est un caractère universel des cellules épithéliales, mais les cellules de certains épithéliums présentent une polarité supplémentaire, située à angle droit par rapport à cet axe : c'est comme si elles avaient, inscrite sur elles, une flèche pointant dans une direction particulière du plan épithélial. Ce type de polarité est appelé **polarité du plan cellulaire** (Figure 19-32A et B). Chaque cellule épithéliale d'une aile de mouche, par exemple, présente une minuscule projection asymétrique à sa surface, appelée un poil d'aile, et tous ces poils pointent vers l'extrémité de l'aile. De même, dans l'oreille interne des vertébrés, chaque cellule ciliée mécanosensorielle présente un faisceau asymétrique de stéréocils (saillies semblables à des bâtonnets remplis d'actine), se dressant à partir de la face apicale : l'inclinaison du faisceau dans une direction entraîne l'ouverture des canaux ioniques, ce qui envoie un courant électrique à la cellule, alors que l'inclinaison dans l'autre direction a l'effet contraire. Pour que l'oreille fonctionne correctement, les cellules ciliées doivent être orientées correctement. La polarité du plan cellulaire est aussi importante dans l'appareil respiratoire, où chaque cellule ciliée doit orienter ses battements afin de balayer le mucus vers le haut, hors des poumons, et non pas vers le bas dans ceux-ci (voir Chapitre 23).

Figure 19-32 Polarité cellulaire dans le plan. (A) Poils sur les ailes d'une mouche. Chaque cellule dans l'épithélium des ailes forme une petite saillie pointue, ou poil, à son extrémité et, tous ces poils pointent dans la même direction vers l'extrémité de l'aile. Ceci reflète une polarité dans le plan de la structure de chaque cellule. (B) Les cellules des poils sensoriels de l'oreille interne d'une souris ont une polarité dans un plan bien défini, manifestée par la façon dont s'orientent les stéréocils (saillies remplies d'actine) à leur surface. La détection des sons dépend de l'orientation correcte et coordonnée de ces poils sensoriels. (C) Une mutation dans le gène *Flamingo* de la mouche, codant une cadhérine non classique, interrompt le schéma de la polarité dans le plan des cellules des ailes. (D) Une mutation dans un gène homologue de *Flamingo*, chez la souris, randomise l'orientation de la polarité des poils sensoriels de l'oreille qui ne sont plus alignés dans le même plan. Les souris mutantes sont sourdes (A et C, d'après J. Chae et al., *Development* 126 : 5421-5429, 1999. Avec autorisation de The Company of Biologists ; B et D, d'après J.A. Curtin et al., *Curr. Biol.* 13 : 1129-1133, 2003. Avec autorisation de Elsevier.)



Le criblage à la recherche de mutants avec des poils d'ailes en désordre chez *Drosophila* a permis d'identifier un jeu de gènes critiques pour la polarité du plan cellulaire chez la mouche. Certains de ceux-ci, comme *Frizzled* et *Dishevelled*, codent des protéines dont on a montré depuis qu'elles faisaient partie de la voie de signalisation Wnt (voir Chapitre 15). Deux autres, *Flamingo* (voir Figure 19-32C) et *Dachsous*, codent des membres de la superfamille des cadhérines. D'autres encore sont plus difficiles à classer fonctionnellement, mais il est clair que la polarité du plan cellulaire est organisée par une machinerie formée à partir de ces composantes et assemblée aux jonctions intercellulaires, afin que l'effet de polarisation puisse se propager de cellule en cellule. Chez les vertébrés ce sont essentiellement les mêmes systèmes protéiques qui interviennent dans le contrôle de la polarisation du plan cellulaire. Des souris avec des mutations dans un homologue de *Flamingo* ont des poils mal orientés dans leurs oreilles (parmi d'autres défauts) et sont donc sourdes (voir Figure 19-32D).

Résumé

Les jonctions occlusives – jonctions serrées des vertébrés, jonctions septales des insectes et molusques – scellent les interstices entre les cellules épithéliales, créant une barrière à la diffusion des molécules à travers le feuillet cellulaire. Elles forment aussi un barrage à la diffusion des protéines dans le plan de la membrane, et aident donc au maintien de différences dans les populations de protéines des domaines apical et baso-latéral des cellules épithéliales. Les protéines transmembranaires principales, formant les jonctions occlusives, sont appelées claudines ; des membres différents de cette famille sont exprimés dans les différents tissus, conférant des propriétés de perméabilité particulières aux différents types de feuillet épithéliaux.

Des protéines intracellulaires d'échafaudage se lient aux composantes transmembranaires des jonctions occlusives et les coordonnent avec les jonctions d'ancrage, à base de cadhérine, afin de créer des complexes de jonction. Les protéines d'échafaudage des jonctions ont au moins deux autres fonctions cruciales. Elles jouent un rôle dans le contrôle de la prolifération des cellules épithéliales et, en conjonction avec d'autres protéines régulatrices, comme Rac et Cdc42, elles gouvernent la polarité cellulaire. Les cellules épithéliales ont une tendance intrinsèque à développer un axe apico-basal polarisé. L'orientation de cet axe par rapport aux cellules voisines du feuillet épithélial dépend de complexes protéiques impliquant les protéines d'échafaudage qui s'assemblent aux jonctions intercellulaires, comme de la polarisation du cytosquelette, contrôlée par Rac/Cdc42 et par des influences en provenance de la lame basale.

Les cellules de certains épithéliums ont une polarité de plus dans le plan de l'épithélium, à angle droit avec l'axe apico-basal. Un ensemble différent de protéines conservées, opérant de la même façon chez les vertébrés et les insectes, gouverne cette polarité du plan cellulaire grâce à des processus de signalisation encore mal compris, basés eux aussi aux jonctions intercellulaires.

LES PASSAGES INTERCELLAIRES : LES JONCTIONS COMMUNICANTES ET LES PLASMODESMES

Les jonctions serrées bloquent les voies de passage à travers les brèches intercellulaires, empêchant les molécules extracellulaires de fuir vers l'autre côté de l'épithélium, à l'intérieur des cellules. Un autre type de structure de jonction présente une fonction radicalement différente : elle lance des ponts entre les cellules adjacentes, afin de créer des voies de passage directes depuis le cytoplasme de l'une vers le cytoplasme de l'autre. Ces voies de passage prennent des formes tout à fait différentes dans les tissus animaux où elles sont appelées *jonctions communicantes* (*gap junctions*), et chez les plantes où on les appelle *plasmodesmes*. Dans les deux cas, cependant, la fonction est la même : ces connections permettent aux cellules voisines d'échanger leurs petites molécules, mais pas les macromolécules (avec quelques exceptions pour les plasmodesmes). On ne fait que commencer à comprendre beaucoup des implications de ces couplages cellulaires.

Les jonctions communicantes associent les cellules à la fois électriquement et métaboliquement

Les jonctions communicantes existent dans la plupart des tissus animaux, les tissus conjonctifs comme les tissus épithéliaux, permettant aux cellules de communiquer avec leurs voisines. Chaque jonction communicante apparaît au microscope électronique classique comme l'endroit où les membranes de deux cellules adjacentes sont séparées par

une étroite brèche uniforme d'environ 2 à 4 nm. Cette brèche est traversée par des protéines formant des canaux, dont il existe deux familles différentes, appelées *connexines* et *innexines*. Elles n'ont aucune similitude de séquence, mais elles ont même forme et même fonction : chez les vertébrés les deux familles existent, mais les connexines prédominent avec 21 membres chez l'homme. Chez *Drosophila* et *C. elegans*, les innexines sont seules présentes, avec 15 protéines représentant cette famille chez la mouche et 25 chez le ver.

Les canaux formés par les protéines constitutives des jonctions communicantes permettent aux ions inorganiques et à d'autres petites molécules hydrosolubles de passer directement, depuis le cytoplasme d'une cellule vers le cytoplasme de l'autre, ce qui permet une association cellulaire à la fois électrique et métabolique. Ainsi, quand un colorant adéquat est injecté dans une cellule, il diffuse facilement dans l'autre sans s'échapper dans l'espace intercellulaire. De même, un courant électrique appliqué à une cellule par l'intermédiaire d'une microélectrode, entraîne des modifications électriques presque instantanées dans les cellules voisines, à la suite du flux d'ions chargés à travers les jonctions communicantes. Avec des microélectrodes appliquées dans deux cellules voisines, on peut facilement suivre cet effet et ainsi mesurer les propriétés électriques des jonctions communicantes, comme leur résistance et la façon dont le couplage se modifie en même temps que les conditions. En fait, certaines des premières preuves de la communication par les jonctions communicantes proviennent d'études électrophysiologiques, qui ont démontré ce type de couplage électrique, rapide et direct entre certains types de neurones. Des méthodes similaires ont été utilisées pour identifier les connexines comme étant les protéines responsables de la communication au niveau des jonctions communicantes : quand l'ARNm des connexines est injecté dans, soit des ovocytes de grenouille, soit des cellules en culture normalement déficientes en jonctions communicantes, des canaux présentant les propriétés attendues des canaux de jonctions communicantes peuvent être mis en évidence électrophysiologiquement, là où des paires de cellules entrent en contact.

En injectant des molécules de colorants de différentes tailles, on a montré que la taille maximale d'un canal de jonction communicante était d'environ 1,5 nm. Ainsi, les cellules couplées par des jonctions de type jonction communicante partagent leurs petites molécules (comme les ions inorganiques, les sucres, les acides aminés, les nucléotides, les vitamines et les médiateurs intracellulaires comme l'AMP cyclique et l'inositol triphosphate), mais pas leurs macromolécules (protéines, acides nucléiques et polysaccharides) (Figure 19-33).

Un connexon de jonctions communicantes est constitué de six sous-unités de connexines transmembranaires

Les connexines sont des protéines à quatre passages transmembranaires, dont six s'assemblent pour former un *hémicanal* ou *connexon*. Lorsque les connexons des membranes plasmiques en contact entre deux cellules, sont alignés, ils forment un canal aqueux continu qui relie les deux parties intracellulaires (Figure 19-34A et Figure 19-35). Une jonction communicante (de type gap) est constituée de nombreuses paires de connexons de ce type en parallèle, formant une sorte de passoire moléculaire. Les connexons maintiennent une distance de séparation fixe entre les deux membranes plasmiques, d'où la brèche (*gap*).

Les jonctions de type gap de différents tissus peuvent avoir des propriétés différentes, car elles sont formées de différentes combinaisons de connexines, créant ainsi des canaux aux perméabilités différentes. La plupart des types cellulaires expriment plus d'un type de connexine, et deux connexines différentes peuvent s'assembler pour former

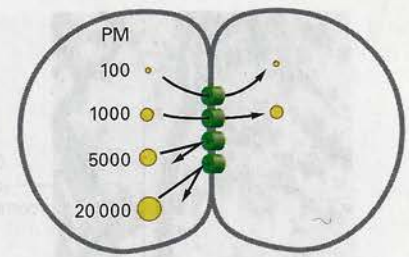
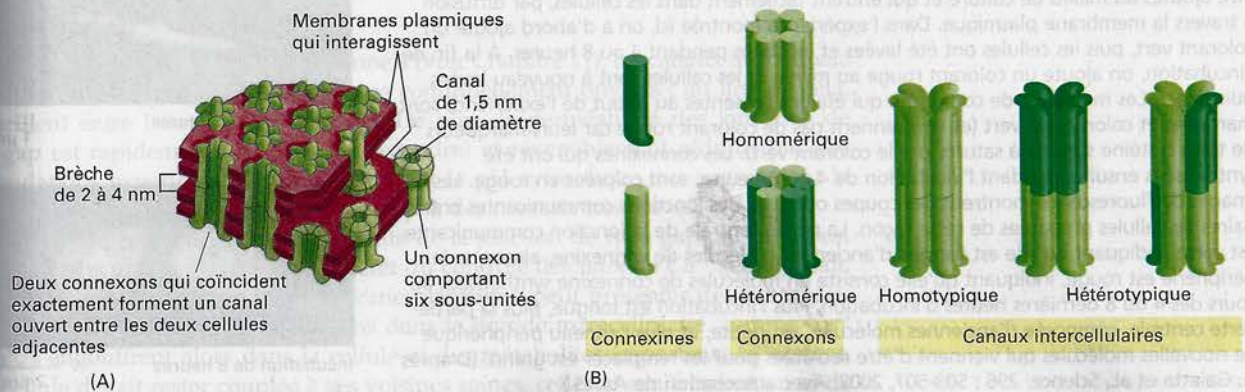


Figure 19-33 Détermination de la taille du canal d'une jonction communicante (jonction de type gap). Quand des molécules fluorescentes de tailles différentes sont injectées dans une cellule couplée à une autre par une jonction communicante, les molécules ayant un poids moléculaire inférieur à 1000 daltons peuvent passer dans l'autre cellule, alors que celles qui ont une taille supérieure ne le peuvent pas.

Figure 19-34 Jonctions communicantes.

(A) Dessin en trois dimensions montrant les membranes plasmiques qui interagissent de deux cellules adjacentes, connectées par des jonctions communicantes. Chaque bicouche lipidique est montrée sous forme d'une paire de feuillettes rouges. Les assemblages de protéines appelés connexons (verts), chacun constitué par six sous-unités de connexine, pénètrent dans les deux bicouches lipidiques juxtaposées (rouges). Deux connexons se rejoignent à travers la brèche (gap) qui existe entre les deux cellules, pour former un canal aqueux continu qui relie les deux cellules voisines. (B) Organisation des connexines en connexons, et des connexons en canaux intercellulaires. Les connexons peuvent être homomériques ou hétéromériques et les canaux intercellulaires peuvent être homotypiques ou hétérotypiques.



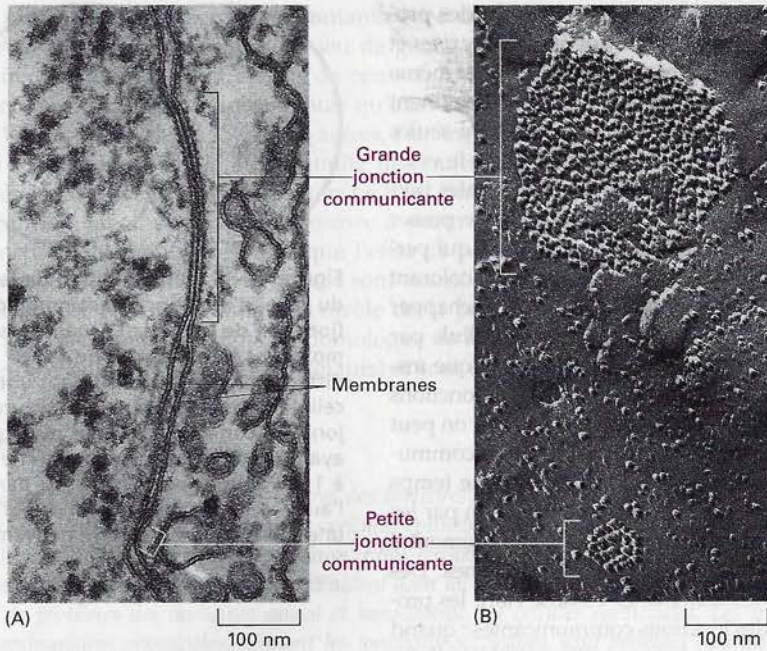


Figure 19-35 Les jonctions communicantes vues au microscope électronique. (A) Coupe mince et (B) microscopie électronique après cryofracture, d'une grande et d'une petite jonction communicante entre des fibroblastes en culture. En (B) chaque jonction communicante est vue sous forme d'un îlot de particules intramembranaires homogènes. Chaque particule intramembranaire correspond à un connexon. (D'après N.B. Gilula, in Cell Communication [R.P. Cox, Ed.], pp.1-29. New York : Wiley, 1974.)

un connexon hétéromère ayant des propriétés propres et distinctes. De plus, des cellules voisines qui expriment des connexines différentes peuvent former des canaux intercellulaires, dans lesquels les deux moitiés alignées du canal sont différentes (Figure 19-34B).

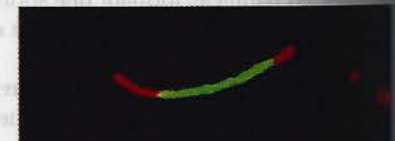
La plaque composée de jonctions de type gap est une structure dynamique qui s'assemble et se disloque ou se remodèle facilement, et elle peut être composée d'un ensemble de quelques uns à plusieurs milliers de connexons (voir Figure 19-35B). Des études au moyen de connexines fluorescentes dans des cellules vivantes, montrent que de nouveaux connexons sont continuellement ajoutés à la périphérie d'une plaque jonctionnelle existante, alors que les anciens connexons sont retirés de son centre et détruits (Figure 19-36). Ce renouvellement est rapide : les molécules de connexines ont une demi-vie de quelques heures seulement.

Le mécanisme permettant de retirer les anciens connexons du centre de la plaque n'est pas encore connu, mais la voie de délivrance des nouveaux connexons à la périphérie semble claire : ils sont insérés dans la membrane plasmique par exocytose, comme beaucoup d'autres protéines intégrales, puis diffusent dans le plan de la membrane jusqu'à ce qu'ils rencontrent la périphérie d'une plaque et y soient piégés. Ceci a un corollaire : la membrane plasmique à distance des jonctions de type gap, devrait contenir des connexons – des hémicanaux – qui ne se sont pas encore appariés avec leurs moitiés situées sur une autre cellule. On pense que ces hémicanaux non appariés sont normalement maintenus dans une conformation fermée,

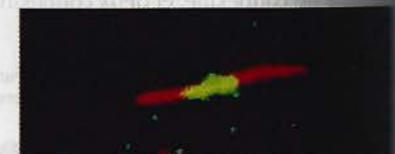
Figure 19-36 Renouvellement des connexines au niveau des jonctions communicantes.

Des cellules ont été transfectées avec un gène de connexine légèrement modifié, qui code une connexine qui comporte une petite étiquette composée de la séquence d'acides aminés suivants : ...Cys-Cys-X-X-Cys-Cys (où X peut être n'importe quel acide aminé choisi arbitrairement). Ce marqueur comportant une tétracystéine peut se lier fortement, et même irréversiblement, à certaines petites molécules de colorants fluorescents qui peuvent être ajoutés au milieu de culture et qui entrent facilement dans les cellules, par diffusion à travers la membrane plasmique. Dans l'expérience montrée ici, on a d'abord ajouté un colorant vert, puis les cellules ont été lavées et incubées pendant 4 ou 8 heures. À la fin de l'incubation, on ajoute un colorant rouge au milieu et les cellules sont à nouveau lavées puis fixées. Les molécules de connexine qui étaient présentes au début de l'expérience sont marquées et colorées en vert (et ne prennent pas de colorant rouge car leurs marqueurs de tétra cystéine sont déjà saturés par le colorant vert). Les connexines qui ont été synthétisées ensuite, pendant l'incubation de 4 ou 8 heures, sont colorées en rouge. Les images de fluorescence montrent des coupes optiques des jonctions communicantes entre paires de cellules préparées de cette façon. La partie centrale de la jonction communicante est verte, indiquant qu'elle est formée d'anciennes molécules de connexine, alors que la périphérie est rouge, indiquant qu'elle consiste en molécules de connexine synthétisées au cours des 4 ou 8 dernières heures d'incubation. Plus l'incubation est longue, plus la partie verte centrale, composée d'anciennes molécules, est petite, et plus l'anneau périphérique de nouvelles molécules qui viennent d'être recrutées pour les remplacer est grand. (D'après G. Gaietta et al., Science, 296 : 503-507, 2002. Avec autorisation de AAAS.)

SECTIONSTRANSVERSALES

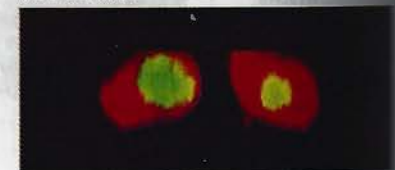


Incubation de 4 heures



Incubation de 8 heures

VUE DE FACE



Incubation de 8 heures

(A) 2 µm

empêchant que la cellule ne perde ses petites molécules à la suite d'une fuite possible à travers eux. Mais il existe aussi des preuves que dans certaines circonstances, ils peuvent s'ouvrir et servir de canaux permettant de sécréter des petites molécules, comme le neurotransmetteur appelé glutamate, vers l'extérieur, ou pour permettre l'entrée de petites molécules dans la cellule.

Les fonctions des jonctions de type gap sont variées

Dans les tissus constitués de cellules électriquement excitables, le couplage intercellulaire via les jonctions de type gap, présente un intérêt évident. Certaines cellules nerveuses, par exemple, sont couplées électriquement, ce qui permet la transmission rapide des potentiels d'action de cellule en cellule, sans le retard qui se produit dans les synapses chimiques. Cela est intéressant lorsque la vitesse et la fiabilité sont cruciales, comme dans certaines réponses de fuite des poissons et des insectes, ou lorsqu'un ensemble de neurones doit fonctionner de façon synchrone. De même chez les vertébrés, le couplage électrique par l'intermédiaire des jonctions de type gap, synchronise les contractions des cellules musculaires cardiaques ainsi que celles des cellules musculaires lisses, responsables des mouvements péristaltiques de l'intestin.

Les jonctions communicantes existent aussi dans de nombreux tissus dont les cellules ne sont pas excitables électriquement. En principe, la mise en commun de petits métabolites et d'ions est un mécanisme qui permet de coordonner les activités des cellules individuelles d'un tissu, et aplanit les fluctuations aléatoires de la concentration en petites molécules dans les différentes cellules. Les jonctions communicantes sont nécessaires dans le foie, par exemple, pour coordonner la réponse des hépatocytes aux signaux des terminaisons nerveuses, qui ne contactent qu'une partie de la population cellulaire (voir Figure 15-7). Le développement normal des follicules ovariens dépend aussi des communications passant par les jonctions communicantes – dans ce cas, entre l'ovocyte et les cellules de la granulosa qui l'entourent. Une mutation du gène qui code la connexine, qui relie normalement ces deux types cellulaires, est cause de stérilité.

Des mutations dans les connexines, et tout particulièrement la connexine-26, sont les causes génétiques les plus fréquentes de surdité congénitale : elles entraînent la mort des cellules de l'organe de Corti, probablement parce qu'elles interrompent, dans cet épithélium sensoriel électriquement actif, d'importantes voies fonctionnelles nécessaires au flux des ions de cellule en cellule. Les mutations des connexines sont responsables de beaucoup d'autres désordres en dehors de la surdité, depuis la cataracte du cristallin de l'œil, jusqu'à une forme de maladie démyélinisante des nerfs périphériques.

Le couplage cellulaire par l'intermédiaire des jonctions communicantes semble être également important dans l'embryogenèse. Dans les embryons précoces de vertébrés (à partir de la fin du stade à huit cellules chez l'embryon de souris), la plupart des cellules sont électriquement couplées les unes aux autres. Chez l'embryon, quand des groupes particuliers de cellules développent une identité distincte et commencent à se différencier, elles se découplent fréquemment des tissus environnants. Lorsque la plaque neurale se replie et se sépare par pincement du tube neural, par exemple (voir Figure 19-16), ses cellules se découplent de l'ectoderme sus-jacent. Pendant ce temps, à l'intérieur de chaque groupe, les cellules restent couplées les unes aux autres, et ont ainsi tendance à se comporter comme un assemblage coopératif, et à toutes suivre la même voie de développement, de façon coordonnée.

Les cellules peuvent contrôler la perméabilité de leurs jonctions communicantes

Comme les canaux ioniques conventionnels (voir Chapitre 11), les canaux individuels des jonctions de type gap, ne restent pas continuellement ouverts ; au lieu de cela, ils oscillent entre l'état ouvert et fermé. De plus, la perméabilité des jonctions de type gap est rapidement (en quelques secondes) et réversiblement réduite, par des manipulations expérimentales qui diminuent le pH cytosolique, ou augmentent la concentration cytosolique en Ca^{2+} libre jusqu'à des niveaux très élevés.

L'intérêt du contrôle de la perméabilité de la jonction de type gap par le pH est inconnu. Dans un cas, cependant, l'intérêt du contrôle des taux de Ca^{2+} semble clair. Lorsqu'une cellule est lésée, sa membrane plasmique peut présenter des fuites. Les ions présents à de fortes concentrations dans le liquide extracellulaire, comme Ca^{2+} et Na^+ , s'engouffrent alors dans la cellule et des métabolites importants en sortent. Si la cellule devait rester couplée à ses voisines saines, celles-ci souffriraient aussi de

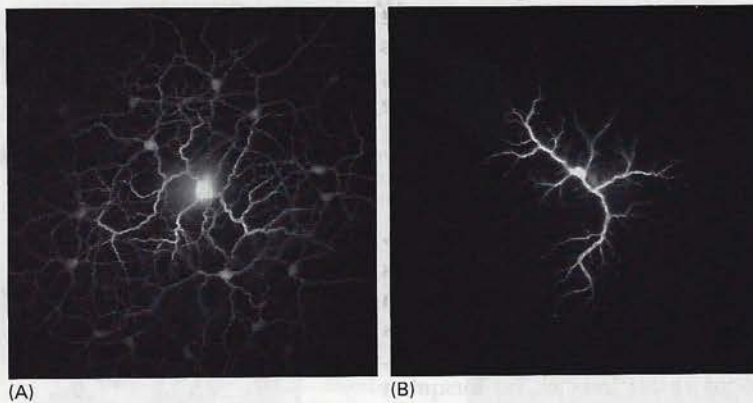


Figure 19-37 Régulation du couplage des jonctions communicantes par un neurotransmetteur. (A) Un neurone de la rétine d'un lapin est injecté par le colorant jaune Lucifer, qui passe facilement à travers les jonctions communicantes et marque les autres neurones du même type, qui sont aussi connectés par des jonctions communicantes, avec la cellule qui a été injectée. (B) La rétine a été traitée avec de la dopamine, un neurotransmetteur, avant l'injection du colorant dans une seule cellule. Comme on peut le voir clairement, le traitement préalable à la dopamine a fortement diminué la perméabilité des jonctions communicantes. La dopamine agit en augmentant les concentrations intracellulaires d'AMP cyclique. (Dû à l'obligeance de David Vaney.)

troubles dangereux dans leur chimie interne. Mais l'entrée massive de Ca^{2+} dans la cellule lésée provoque la fermeture immédiate des canaux de ses jonctions de type gap, ce qui isole efficacement la cellule et évite que la lésion ne s'étende aux autres cellules.

La communication par les jonctions de type gap peut aussi être contrôlée par des signaux extracellulaires. Par exemple, la *dopamine*, un neurotransmetteur, en réponse à une augmentation de l'intensité lumineuse, réduit les communications des jonctions de type gap dans une classe de neurones rétinien (Figure 19-37). Cette réduction de la perméabilité des jonctions de type gap permet à la rétine de passer de l'utilisation des bâtonnets, photorécepteurs bons détecteurs de la faible luminosité, à celle des cônes, photorécepteurs détectant en lumière brillante les couleurs et les détails fins.

Chez les végétaux, les plasmodesmes remplissent de nombreuses fonctions similaires à celles des jonctions de type gap

Les tissus végétaux sont organisés selon des principes différents de ceux des tissus animaux. Cela est dû au fait que les cellules végétales sont emprisonnées dans une *paroi cellulaire* rigide, composée d'une matrice extracellulaire riche en cellulose et d'autres polysaccharides (voir plus loin). Les parois cellulaires des cellules adjacentes sont solidement cimentées à celles de leurs voisines, ce qui élimine le besoin de jonctions d'ancrage pour maintenir les cellules en place. Mais la nécessité de communication intercellulaire directe reste. Les cellules végétales n'ont donc qu'une seule classe de jonctions intercellulaires, les **plasmodesmes**. Comme les jonctions de type gap, elles connectent directement les cytoplasmes de cellules adjacentes.

Chez les végétaux, la paroi cellulaire entre deux cellules adjacentes a généralement au moins $0,1 \mu\text{m}$ d'épaisseur et, par conséquent, il faut une structure très différente de celle des jonctions de type gap pour permettre la communication. Les plasmodesmes résolvent ce problème. À quelques exceptions spécifiques près, chaque cellule vivante d'un végétal supérieur est connectée à ses voisines vivantes par ces structures qui forment de fins canaux cytoplasmiques à travers les parois cellulaires intermédiaires. Comme cela est montré dans la Figure 19-38A, la membrane plasmique d'une cellule est en continuité avec celle de sa voisine, au niveau de chaque plasmodesme, ce qui connecte le cytoplasme des deux cellules par un canal grossièrement cylindrique d'un diamètre de 20 à 40 nm.

Courant au centre du canal de la plupart des plasmodesmes, se trouve une structure cylindrique étroite, le *desmotubule*, qui est en continuité avec les éléments du réticulum endoplasmique lisse de chacune des cellules connectées (Figures 19-38B-D). Entre l'extérieur du desmotubule et la face interne du canal cylindrique formé par la membrane plasmique se trouve un anneau de cytosol à travers lequel les petites molécules peuvent passer d'une cellule à l'autre. À chaque fois qu'une nouvelle paroi cellulaire s'assemble pendant la phase de cytokinèse de la division cellulaire, des plasmodesmes y sont créés à l'intérieur. Ils se forment autour d'éléments du RE lisse qui se trouvent piégés dans la plaque cellulaire en formation (voir Chapitre 17). Ils peuvent aussi être insérés de novo à partir de parois cellulaires préexistantes, où ils sont trouvés communément sous forme d'agrégats denses appelés « champs de puits » (*pit fields*). Lorsqu'ils ne sont plus nécessaires, les plasmodesmes peuvent être facilement éliminés.

Les jonctions communicantes de type gap permettent à des cellules voisines de mettre en commun les informations de signalisation

Les **jonctions communicantes de type gap** sont d'étroits canaux remplis d'eau qui relient directement le cytoplasme des cellules épithéliales adjacentes, ainsi que de quelques autres types cellulaires (voir Figure 19-34). Ces canaux permettent l'échange des ions inorganiques et d'autres petites molécules hydrosolubles, mais pas celui des macromolécules comme les protéines ou les acides nucléiques. Ainsi, les cellules reliées par des jonctions de type gap peuvent-elles communiquer directement l'une avec l'autre sans avoir à surmonter la barrière des membranes plasmiques (Figure 15-7). Les jonctions de type gap offrent donc le mode le plus intime de toutes les communications intercellulaires, en dehors des ponts cytoplasmiques (voir Figure 21-3) ou de la fusion cellulaire.

Contrairement à d'autres modes de communication cellulaire, les jonctions de type gap permettent généralement à la communication de passer dans les deux sens, symétriquement, et leur principal effet est d'homogénéiser les conditions entre les cellules communicantes. Elles peuvent aussi jouer un rôle important en propageant l'effet de signaux extracellulaires qui agissent par l'intermédiaire de petits médiateurs comme les ions Ca^{2+} ou l'AMP cyclique (voir plus loin), qui passent facilement à travers les canaux des jonctions de type gap. Par exemple, dans le foie, une chute de glucose sanguin libère la *noradrénaline* (norépinéphrine) à partir des terminaisons nerveuses sympathiques. La noradrénaline stimule les hépatocytes pour qu'ils augmentent la dégradation du glycogène et libèrent du glucose dans le sang, une réponse qui dépend de l'augmentation intracellulaire d'AMP cyclique. Toutefois, tous les hépatocytes ne sont pas innervés par les nerfs sympathiques. Par l'intermédiaire des jonctions de type gap qui connectent les hépatocytes, ceux qui sont innervés transmettent le signal à ceux qui ne le sont pas, au moins en partie par l'intermédiaire du mouvement de l'AMP cyclique à travers les jonctions communicantes. Comme on peut le prévoir, des souris porteuses d'une mutation sur le gène principal des jonctions exprimé dans le foie, ne mobilise pas normalement leur glucose en réponse à une chute du glucose sanguin. Les jonctions communicantes de types gap seront étudiées en détails dans le Chapitre 19.

Chaque cellule est programmée pour répondre à des combinaisons spécifiques de molécules de signalisation extracellulaire

Dans un organisme multicellulaire, une cellule est généralement exposée à des centaines de signaux différents dans son environnement. Ces signaux peuvent être solubles, fixés sur la matrice extracellulaire ou sur la surface d'une cellule voisine ; ils peuvent être inhibiteurs ou stimulateurs ; ils peuvent agir selon plusieurs millions de combinaisons, sur à peu près tous les aspects du comportement cellulaire. La cellule doit répondre sélectivement à ce brouhaha de signaux, selon le caractère spécifique propre qu'elle a acquis par la spécialisation cellulaire progressive au cours du développement. Une cellule peut être programmée pour répondre à une certaine association de signaux en se différenciant, à une autre combinaison en se multipliant, et à une autre encore en remplissant certaines fonctions spécifiques comme la contraction ou la sécrétion. Un des grands défis de la biologie cellulaire est de comprendre comment une cellule intègre toutes les informations qu'elle reçoit pour prendre la bonne décision – se diviser, se déplacer, se différencier et ainsi de suite. Pour la plupart des cellules dans un tissu animal, même le fait de continuer à vivre dépend de l'interprétation correcte des signaux de survie. Lorsque la cellule ne reçoit pas ces signaux (dans une boîte de culture par exemple), elle active un programme de suicide et s'autodétruit – processus appelé *mort cellulaire programmée* ou *apoptose* (Figure 15-8) (voir Chapitre 18). Comme les différents types cellulaires nécessitent des combinaisons de signaux de survie différentes, chaque type est restreint à un environnement spécifique dans le corps. De nombreuses cellules épithéliales, par exemple, ont besoin de signaux de survie provenant de la lame basale sur laquelle elles reposent (voir Chapitre 19) ; elles meurent par apoptose si elles perdent le contact avec ce feuillet de la matrice.

En principe, les centaines de molécules de signalisation que les animaux produisent peuvent être utilisées pour créer un nombre presque illimité de combinaisons de signalisation pour contrôler les différents comportements cellulaires de façon extrêmement spécifique. En fait, il suffit de relativement peu de molécules de signalisation et de récepteurs ; la complexité provient du nombre de combinaisons et de la manière dont les cellules répondent spécifiquement à la combinaison de signaux qu'elles reçoivent.

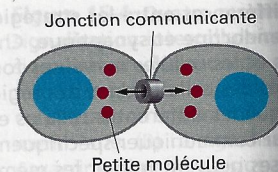


Figure 15-7 La signalisation via les jonctions communicantes (jonctions de type gap). Les cellules reliées par des jonctions communicantes (de type gap) partagent des petites molécules, en particulier des petites molécules de signalisation intracellulaire comme l'AMP cyclique ou Ca^{2+} , et peuvent ainsi répondre aux signaux extracellulaires de façon coordonnée.