

sont recrutés continuellement à la périphérie de la plaque jonctionnelle, alors que les anciens connexons sont retirés du centre.

Les cellules reliées par des jonctions de type gap partagent un grand nombre de leurs ions inorganiques et d'autres petites molécules, et sont donc couplées chimiquement et électriquement. Les jonctions de type gap sont également importantes pour la coordination des activités des cellules électriquement actives, et ils ont aussi un rôle de coordination dans d'autres groupes cellulaires. Chez les végétaux, les cellules sont reliées par des jonctions communicantes appelées plasmodesmes. Bien que leur structure soit complètement différente de celle des jonctions de type gap, et qu'ils puissent parfois transporter des macromolécules informationnelles, ils fonctionnent de façon remarquablement similaire à celle des jonctions de type gap, en ce qu'ils permettent à des petites molécules de passer d'une cellule à une autre, alors qu'ils bloquent le passage de la plupart des grosses molécules.

LA LAME BASALE

Les tissus ne sont pas faits uniquement de cellules. Une partie de leur volume – parfois même une très grande partie – est l'espace extracellulaire, qui est occupé par un réseau très complexe de macromolécules qui constituent la matrice extracellulaire. Cette matrice est composée de divers protéines et polysaccharides qui sont sécrétés localement et assemblés selon un maillage organisé, en association intime avec les surfaces des cellules qui les produisent.

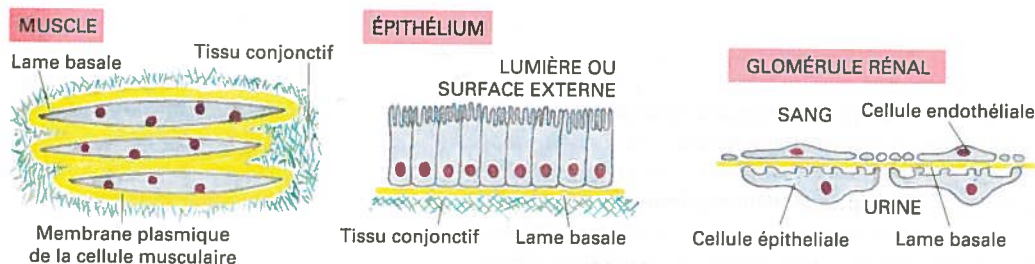
Dans le corps humain, les formes les plus nombreuses de matrices extracellulaires sont trouvées dans les tissus conjonctifs comme les os, les tendons, et la couche dermique de la peau. Pour les animaux, en général, cependant, du point de vue de l'évolution des espèces, la place d'honneur va à la matrice extracellulaire qui forme une structure bien moins évidente – la **lame basale** (appelée parfois **membrane basale**). Ce feuillet extrêmement fin, résistant et flexible de molécules de la matrice est une sous-couche qui étale tous les épithéliums. Petite comme elle est de par son volume, elle a cependant un rôle crucial dans l'architecture du corps. Comme les cadhérines, il semble qu'elle soit l'une des caractéristiques communes permettant de définir tous les animaux multicellulaires. D'autres formes de matrice extracellulaire sont plus variables d'une branche animale à une autre, tant en composition qu'en quantité.

Dans cette section, nous discuterons de la lame basale elle-même. Dans la suivante, nous verrons comment les cellules épithéliales et la lame basale interagissent les unes avec l'autre, grâce aux *intégrines*, protéines de la membrane des cellules épithéliales, et nous verrons aussi que les intégrines sont présentes dans d'autres types cellulaires, servant de médiateurs dans leurs interactions avec les divers types de matrices extracellulaires que l'on trouve dans les tissus conjonctifs. Ces autres formes de matrice extracellulaire seront discutées en détail plus tard.

Des lames basales sont sous-jacentes à tous les épithéliums et entourent certains types cellulaires non épithéliaux

La lame basale est généralement épaisse de 40 à 120 nm. Un feuillet de lame basale est non seulement sous-jacent à tous les épithéliums, mais entoure aussi individuellement les cellules musculaires, adipeuses et de Schwann (qui enveloppent les axones des cellules nerveuses périphériques pour former la myéline). La lame basale sépare donc ces cellules et l'épithélium du tissu conjonctif environnant, et constitue la connexion mécanique entre ceux-ci. À d'autres endroits, comme les glomérules rénaux, une lame basale s'interpose entre deux feuillets cellulaires, et fonctionne en tant que filtre sélectif (Figure 19-39). Cependant, les lames basales jouent un rôle plus important que celui de simple structure ou de filtre. Elles sont capables de déterminer

Figure 19-39 Trois types d'organisation de la lame basale. La lame basale (jaune) entoure certaines cellules (comme les cellules des muscles squelettiques), elle est sous-jacente aux épithéliums, et s'interpose entre deux couches cellulaires (comme dans les glomérules des reins). Notez que dans le glomérule rénal, les deux couches cellulaires présentent des interruptions, et que la lame basale a une fonction de filtre en plus de sa fonction de support, aidant à sélectionner les molécules qui passeront dans les urines à partir du sang. La filtration dépend aussi d'autres structures à base de protéines, appelées *diaphragme fendu*, qui traversent l'espace interstitiel intercellulaire dans le feuillet épithélial.



la polarité cellulaire, d'influencer le métabolisme cellulaire, d'organiser les protéines dans les membranes plasmiques voisines, de promouvoir la survie cellulaire, la prolifération ou la différenciation, et elles servent d'autoroutes à la migration cellulaire.

Leur rôle mécanique est néanmoins essentiel. Dans la peau, par exemple, la couche épithéliale externe – l'épiderme – compte sur la résistance de la lame basale pour rester attachée au tissu conjonctif sous-jacent – le derme. Chez les personnes présentant un défaut génétique de certaines protéines de la lame basale, ou de certains types de collagènes qui ancrent la lame basale au tissu conjonctif sous-jacent, l'épiderme se détache du derme. Cela est à l'origine d'une maladie verruciforme appelée *épidermolyse bulleuse jonctionnelle*, une maladie sévère et parfois létale.

La laminine est la composante principale de la lame basale

La lame basale est synthétisée par les cellules qui se trouvent de chaque côté : les cellules épithéliales contribuent à un ensemble de composantes de la lame basale, alors que les cellules du lit sous-jacent constitué par le tissu conjonctif (appelé *stroma*, du grec signifiant « couverture ») contribuent à un autre ensemble (Figure 19-40). Comme d'autres matrices extracellulaires des tissus animaux, la lame basale comprend deux classes principales de macromolécules extracellulaires : (1) des protéines fibreuses (glycoprotéines habituellement, avec une courte chaîne latérale d'oligosaccharides et (2) des chaînes de polysaccharides du type *glycosaminoglycane* (GAG) habituellement retrouvées liées de façon covalente à des protéines du cœur des *protéoglycane* (Figure 19-41). Dans une section ultérieure, nous discuterons plus en détail de ces deux classes importantes et variées de molécules de la matrice. Nous les introduisons seulement ici en tant que sous-classe particulière retrouvée dans la lame basale.

Bien que la composition précise de la lame basale à maturité varie d'un tissu à l'autre, et même d'une région à une autre sur la même lame, elle comprend généralement les glycoprotéines *laminine*, *collagène de type IV* et *nidogène* ainsi que le *protéoglycane perlécane*. En plus de ces composants clés, présents dans la lame basale de presque tous les animaux, de la méduse aux mammifères, elle maintient dans ses filets, ou est étroitement associée avec elles, diverses autres molécules. Celles-ci incluent le *collagène XVIII* (un membre atypique de la famille des collagènes, formant la protéine centrale au cœur des *protéoglycane*), et la *fibronectine*, une protéine fibreuse importante pour l'adhésion des cellules du tissu conjonctif à la matrice.

On pense que la laminine est l'organisateur principal de la structure en feuillet, et tôt au cours du développement, la lame basale consiste principalement en molécules de laminine. La *laminine-1* (laminine classique) est une grosse protéine flexible composée de trois très longues chaînes polypeptidiques (α , β et γ), maintenues ensemble

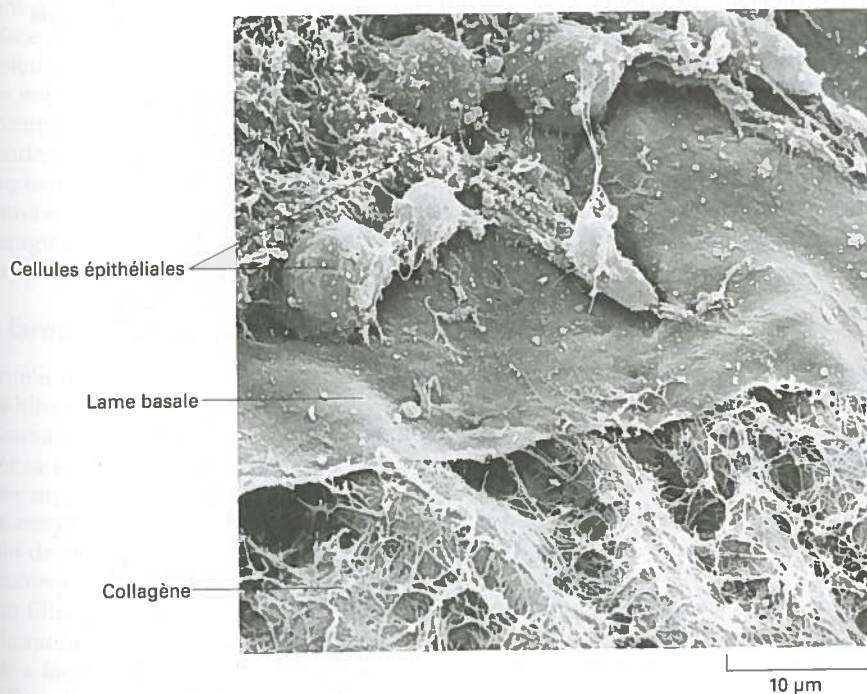


Figure 19-40 La lame basale de la cornée d'un embryon de poulet. Dans ce cliché obtenu par microscopie électronique à balayage, certaines cellules épithéliales ont été retirées afin de pouvoir exposer le haut de la lame basale, qui forme une sorte de tapis vivant. Un réseau de fibrilles de collagène du tissu conjonctif sous-jacent interagit avec la face inférieure de la lame basale. (Dû à l'obligeance de Robert Trelstad.)

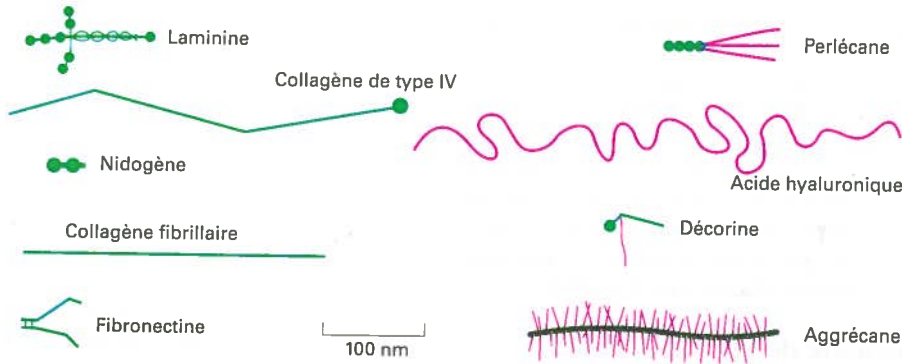


Figure 19-41 Les différentes formes et tailles comparées des macromolécules qui constituent la matrice extracellulaire. Les protéines sont colorées en vert et les glycosaminoglycannes en rouge.

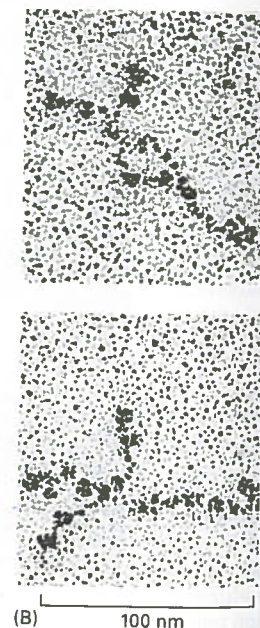
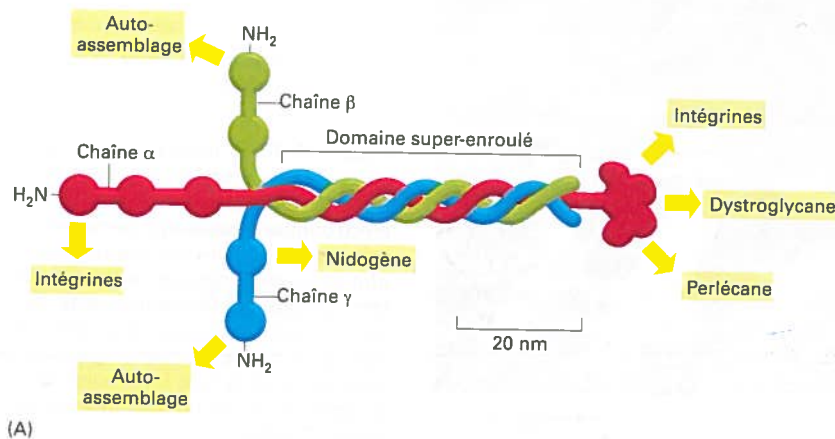
par des ponts disulfure et arrangées en forme de bouquet asymétrique, comme un bouquet à trois fleurs dont les tiges sont enroulées les unes autour des autres, au pied, mais dont les têtes restent séparées (Figure 19-42). Ces hétérotrimères s'assemblent automatiquement in vitro pour former un réseau, surtout grâce aux interactions entre leurs têtes, bien que des interactions avec les cellules soient nécessaires pour que le réseau s'organise en un feuillet ordonné. Puisqu'il existe plusieurs isoformes de chacun des types de chaîne, et qu'elles peuvent s'associer en différentes combinaisons, de nombreuses laminines peuvent être ainsi produites, créant des lames basales aux propriétés distinctes. La chaîne de laminine γ -1 est cependant une composante retrouvée dans la plupart des hétérotrimères de laminine ; les souris qui en manquent, meurent au cours de l'embryogenèse car elles sont incapables de produire une lame basale.

Le collagène de type IV donne à la lame basale sa force élastique

Le collagène de type IV est la seconde composante essentielle des lames basales à maturité, et lui aussi, existe sous diverses formes. Comme le collagène fibrillaire qui constitue la majorité des protéines des tissus conjonctifs, comme les os et les tendons (voir plus loin), les molécules de collagène de type IV sont constituées de trois longues chaînes protéiques synthétisées séparément, et torsadées ensemble pour former une super hélice semblable à une corde ; mais elles diffèrent du collagène fibrillaire en ce que cette structure en hélice à trois brins est interrompue en plus de 20 régions, ce qui permet à la molécule de présenter de multiples courbures. Les molécules de collagène de type IV interagissent par l'intermédiaire de leurs domaines terminaux, et s'assemblent, dans l'espace extracellulaire, en un réseau flexible et feutré. De cette façon, le collagène de type IV donne à la lame basale sa résistance élastique.

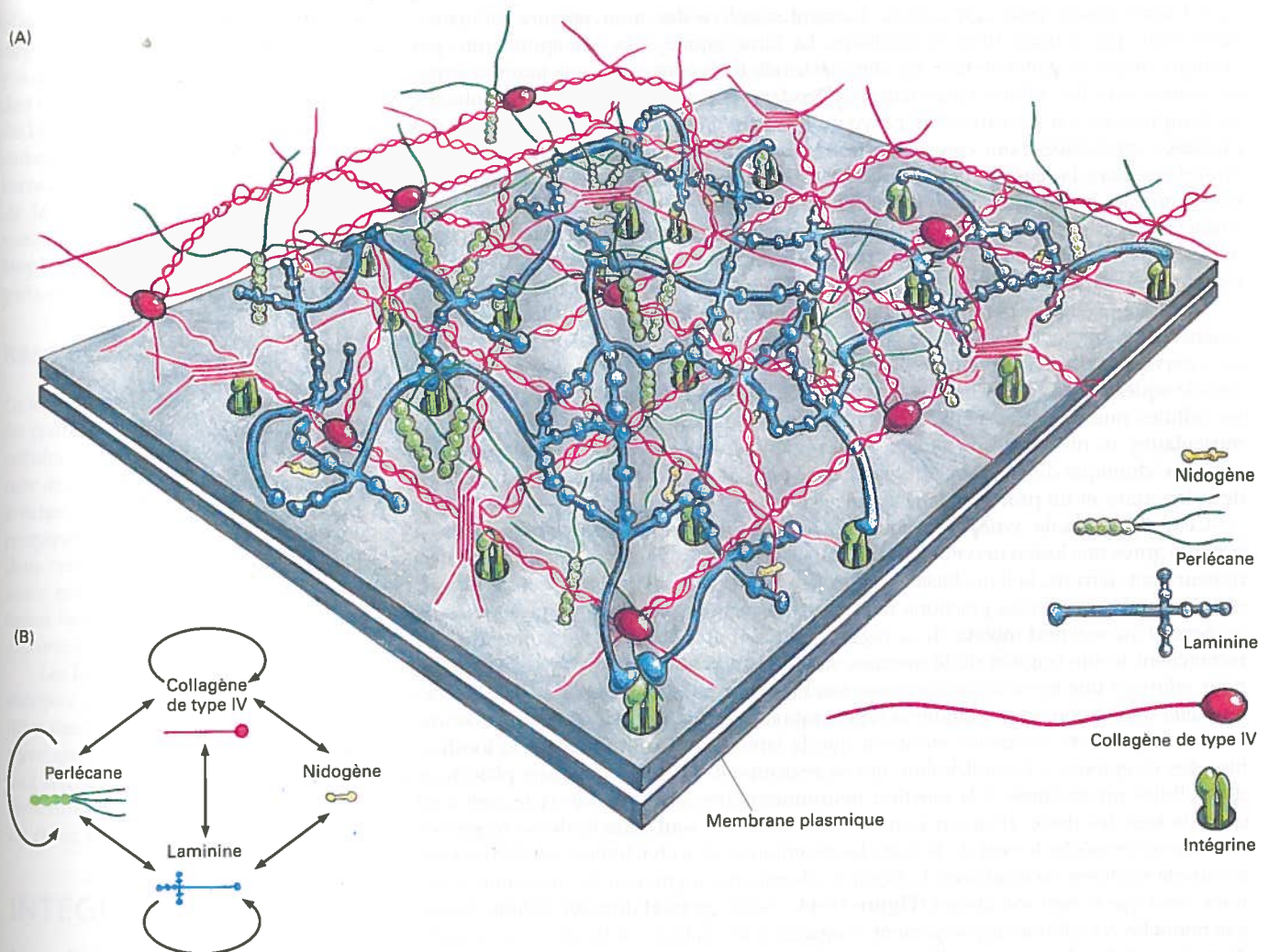
Mais comment les réseaux de laminine et de collagène de type IV s'assemblent-ils l'un avec l'autre, ainsi qu'aux surfaces des cellules qui reposent sur la lame basale ? Pourquoi forment-ils un feuillet bidimensionnel, plutôt qu'un gel à trois dimensions ? Les molécules de laminine ont plusieurs domaines fonctionnels, dont un se lie au protéoglycane appelé perlécane, un se lie à la protéine nidogène, et deux ou plus se lient aux protéines récepteurs des laminines à la surface des cellules. Le collagène de type IV a aussi des domaines qui lient les protéines nidogène et perlécane. On pense donc que les protéines nidogène et perlécane servent de bras de liaison permettant

Figure 19-42 La structure de la laminine. (A) Les différentes sous-unités d'une molécule de laminine-1 et certains de leurs sites de liaison pour d'autres molécules (boîtes jaunes). La laminine est une glycoprotéine à multiples domaines, composée de trois polypeptides (α , β et γ) reliés par des liaisons disulfure qui forment une structure asymétrique en forme de croix. Chacune des chaînes polypeptidiques a plus de 1500 acides aminés de long. On connaît cinq types de chaînes α , trois types de chaînes β et trois types de chaînes γ ; en principe, elles peuvent s'assembler pour former 45 ($5 \times 3 \times 3$) isoformes de laminines. On a trouvé plusieurs de ces isoformes, chacune ayant une distribution tissulaire caractéristique. Par l'intermédiaire de leurs sites de liaison à d'autres protéines, les molécules de laminine jouent un rôle central dans l'organisation de l'assemblage de la lame basale et de son ancrage aux cellules. (B) Photographie en microscopie électronique de molécules de laminine ombrées au platine. (B, d'après J. Engel et al., J. Mol. Biol. 150 : 97-120, 1981. Avec autorisation de Academic Press.)



(A)

(B)



de connecter les réseaux de laminine et de collagène de type IV une fois la laminine en place (Figure 19-43).

Les molécules de laminine qui produisent la structure initiale en feuillet se joignent d'abord les unes aux autres, alors qu'elles sont liées à des récepteurs situés à la surface des cellules qui les produisent. Les récepteurs des surfaces cellulaires sont de plusieurs sortes. Beaucoup sont des membres de la famille des intégrines ; un autre type important de récepteur de la laminine est le *dystroglycane*, un protéoglycane dont le cœur protéique traverse la membrane cellulaire, et envoie ses chaînes de polysaccharides, de type glycosaminoglycane, dans l'espace extracellulaire. Ensemble ces récepteurs organisent l'assemblage de la lame basale : ils retiennent les molécules de laminine par les pieds, laissant les têtes positionnées de telle sorte qu'elles peuvent interagir pour former un réseau bidimensionnel. Ce réseau de laminine coordonne alors probablement l'assemblage des autres composantes de la lame basale.

La lame basale a des fonctions variées

Comme nous l'avons déjà mentionné, dans les glomérules rénaux, une lame basale inhabituellement épaisse agit en tant qu'une des couches d'un filtre moléculaire, aidant à empêcher le passage de macromolécules depuis le sang jusqu'à l'urine pendant sa formation (voir Figure 19-39). Les protéoglycane de la lame basale semblent avoir un rôle important pour cet effet : quand leurs chaînes de GAG sont retirées par des enzymes spécifiques, les propriétés de filtre de la lame sont détruites. Le collagène de type IV a lui aussi un rôle : chez l'homme une maladie rénale héréditaire (*syndrome d'Alport*), résulte de mutations dans le collagène de type IV, qui conduisent à un filtre glomérulaire irrégulièrement épaissi et dysfonctionnel. Des mutations de la laminine peuvent, elles aussi, empêcher le fonctionnement du filtre rénal, mais d'une façon différente – en interférant avec la différenciation des cellules avec lesquelles elle est en contact et qui la soutiennent.

Figure 19-43 Un modèle de la structure moléculaire de la lame basale. (A) La lame basale est formée par des interactions spécifiques, (B) entre les protéines laminines, collagène de type IV, nidogène et un protéoglycane, le perlécane. Les flèches en (B) relient les molécules qui peuvent se lier directement les unes aux autres. Il existe diverses isoformes du collagène de type IV et de la laminine, chacune ayant une distribution tissulaire particulière. On pense que les récepteurs transmembranaires des laminines (intégrines et dystroglycane) de la membrane plasmique organisent l'assemblage de la lame basale ; seules les intégrines sont montrées ici. (D'après H. Colognato et P.D. Yurchenco, *Dev. Dyn.*, 218 : 213-234, 2000. Avec autorisation de Willey-Liss.)

La lame basale peut agir comme barrière sélective des mouvements cellulaires, aussi bien que comme filtre moléculaire. La lame située sous un épithélium, par exemple, empêche généralement les fibroblastes du tissu conjonctif sous-jacent d'entrer en contact avec les cellules épithéliales. Cependant, elle n'arrête pas les macrophages, les lymphocytes ou les processus nerveux, qui peuvent la traverser en utilisant des protéases spécialisées pour creuser un trou pour leur transit. La lame basale est aussi importante dans la régénération tissulaire post-lésionnelle. Lorsque des cellules de tissus comme les muscles, les nerfs et les épithéliums sont endommagés ou tués, la lame basale survit très souvent et fournit un échafaudage le long duquel peuvent migrer des cellules de régénération. De cette façon, l'architecture originale du tissu peut être facilement reconstruite.

L'un des exemples particulièrement frappants du rôle de la lame basale dans la régénération provient d'études de la *jonction neuromusculaire*, le lieu où les terminaisons nerveuses d'un motoneurone forment une synapse chimique avec une cellule du muscle squelettique (voir Chapitre 11). Chez les vertébrés, la lame basale qui entoure les cellules musculaires sépare les membranes plasmiques des cellules nerveuses et musculaires au niveau des synapses, et la région synaptique de la lame basale a un caractère chimique distinct, avec des isoformes particulières du collagène de type IV et de la laminine, et un protéoglycane appelé *agrine*.

Cette lame basale synaptique joue un rôle central dans la reconstruction de la synapse après une lésion nerveuse ou musculaire. Si un muscle de grenouille et son nerf moteur sont détruits, la lame basale autour de chaque cellule musculaire reste intacte, et les sites des anciennes jonctions neuromusculaires sont encore reconnaissables. Si on permet au seul nerf moteur de se régénérer, mais pas au muscle, les axones du nerf recherchent le site original de la synapse sur la lame basale vide, et s'y différencient, pour reformer une terminaison nerveuse semblant normale. Ainsi, la lame basale jonctionnelle suffit à elle seule à guider la régénération des terminaisons des nerfs moteurs.

Des expériences similaires montrent que la lame basale contrôle aussi la localisation des récepteurs à l'acétylcholine qui se regroupent dans la membrane plasmique des cellules musculaires, à la jonction neuromusculaire. Si le muscle et le nerf sont détruits tous les deux, et qu'on permet maintenant au seul muscle de se régénérer, alors qu'on empêche le nerf de le faire, les récepteurs à l'acétylcholine, synthétisés par le muscle régénéré, se localisent de façon prédominante au niveau des anciennes jonctions, bien que le nerf soit absent (Figure 19-44). Ainsi, on peut dire que la lame basale jonctionnelle coordonne apparemment l'organisation spatiale locale des composants, dans chacun des deux types cellulaires qui forment la jonction neuromusculaire. Certaines protéines responsables de ces effets ont été identifiées. Les axones des motoneurons, par exemple, déposent l'agrine dans la lame basale jonctionnelle, où elle contrôle l'assemblage des récepteurs à l'acétylcholine, et d'autres protéines dans la membrane

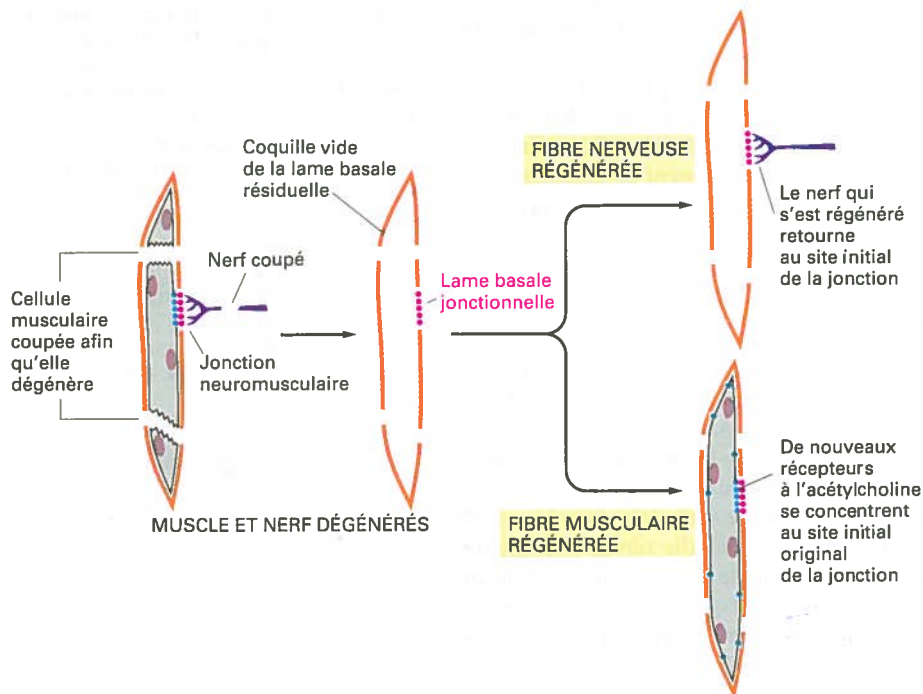


Figure 19-44 Expériences de régénération mettant en évidence les caractéristiques spécifiques des lames basales jonctionnelles au niveau d'une jonction neuromusculaire. Lorsqu'on laisse se régénérer le nerf, mais pas le muscle, après une lésion à la fois musculaire et nerveuse (*partie supérieure* de la figure), la lame basale jonctionnelle dirige le nerf qui se régénère vers le site synaptique d'origine. Lorsqu'on laisse se régénérer le muscle, mais pas le nerf (*partie inférieure* de la figure), la lame basale jonctionnelle provoque l'accumulation des récepteurs à l'acétylcholine néoformés (en *bleu*) au niveau du site synaptique d'origine. Le muscle se régénère à partir des cellules satellites (voir Chapitre 23) localisées entre la lame basale et la cellule musculaire d'origine (non montré ici). Ces expériences montrent que la lame basale jonctionnelle contrôle la localisation des composants synaptiques des deux côtés de la lame.

plasmique jonctionnelle de la cellule musculaire. À l'inverse, les cellules musculaires déposent une isoforme particulière de laminine dans la lame basale jonctionnelle, et il y a quelques indications suggérant qu'elle se lie directement au domaine extracellulaire des canaux à Ca^{2+} à ouverture contrôlée par le voltage de la membrane présynaptique de la cellule nerveuse, aidant à les maintenir au niveau de la synapse, où ils sont nécessaires. L'agrine et l'isoforme synaptique de laminine sont toutes deux essentielles à la formation des jonctions neuromusculaires normales. Des défauts dans les composants de la lame basale ou dans les protéines qui y attachent les composantes des cellules musculaires, au niveau des synapses, sont responsables de nombreuses formes de dystrophies musculaires dans lesquelles les muscles se développent d'abord normalement, puis dégèrent plus tard au cours de la vie de l'individu atteint.

Résumé

La lame basale est une fine feuille de matrice extracellulaire très résistante, qui sous-tend de près les épithéliums de tous les animaux multicellulaires. Elle entoure aussi certains autres types de cellules, comme les cellules musculaires. Toutes les lames basales sont organisées sur une ossature de molécules de laminine, reliées les unes aux autres par leurs bras latéraux et maintenues proches, sous les faces basales des cellules épithéliales, par liaison à des intégrines et à d'autres récepteurs de la membrane plasmique basale. Les molécules de collagène de type IV sont recrutées dans cette structure, et s'assemblent comme un réseau en forme de feuillet qui est une composante essentielle de toutes les lames basales à maturité. Le réseau de collagène et laminine des lames basales matures est soudé par la protéine nidogène et le volumineux perlécane, un protéoglycane à héparane sulfate.

Les lames basales apportent un support mécanique aux épithéliums et forment à la fois une interface et un point d'ancrage situé entre les épithéliums et le tissu conjonctif ; elles servent de filtre dans les reins ; elles agissent comme barrière pour maintenir les cellules dans leur compartiment approprié ; elles influencent la polarité et la différenciation cellulaires ; elles servent de guide aux migrations des cellules. Les cellules incrustées dans les lames basales aident à organiser des structures élaborées comme la synapse neuromusculaire. Quand les cellules sont endommagées ou tuées, la lame basale leur survit bien souvent, et aide à guider la régénération du tissu.

INTÉGRINES ET ADHÉSION CELLULE-MATRICE

Les cellules fabriquent la matrice extracellulaire, l'organise et la dégrade. La matrice en retour exerce de puissantes influences sur les cellules. Ces influences sont surtout exercées par des protéines transmembranaires d'adhésion cellulaire, qui agissent sur des récepteurs de la matrice. Ces récepteurs attachent la matrice à l'extérieur de la cellule, au cytosquelette à l'intérieur de la cellule, mais leur rôle ne s'arrête pas à cette simple liaison mécanique passive. Par ces récepteurs, les composantes de la matrice peuvent affecter presque tous les aspects du comportement cellulaire. Les récepteurs de la matrice ont un rôle crucial pour les cellules épithéliales, car ils servent d'intermédiaires dans leurs interactions avec la lame basale située en dessous, et ils ne sont pas moins importants pour les cellules du tissu conjonctif dans leurs interactions avec la matrice qui les entoure.

Plusieurs types de molécules peuvent servir de récepteurs ou corécepteurs, y compris les protéoglycanes transmembranaires. Mais, sur les cellules animales, les récepteurs principaux, dont le rôle est de lier la plupart des protéines de la matrice, sont les **intégrines**. Comme les cadhérines et les composantes clés de la lame basale, les intégrines sont l'un des outils de l'architecture fondamentale caractéristique des animaux multicellulaires. Les membres de cette grande famille de molécules d'adhésion transmembranaires homologues ont la capacité remarquable de transmettre, à travers la membrane cellulaire, des signaux dans les deux sens. La liaison d'une composante de la matrice à une intégrine peut envoyer un message vers l'intérieur de la cellule, mais les conditions intracellulaires peuvent aussi envoyer un signal vers l'extérieur, pour contrôler la liaison de l'intégrine à la matrice (ou, dans certains cas, à une molécule de la surface cellulaire d'une autre cellule, comme nous l'avons vu dans le cas des leucocytes qui se lient aux cellules endothéliales). Une tension appliquée sur une intégrine fait qu'elle renforce sa prise sur les structures intra- et extracellulaires, et la perte de la tension peut desserrer cette prise si bien que les complexes de signalisation moléculaire se séparent de chaque côté de la membrane. De cette façon, les intégrines peuvent aussi servir non seulement à transmettre un signal, mais aussi à convertir un type de signal en un autre. Des études sur la structure des molécules d'intégrine ont commencé à dévoiler comment elles agissent pour remplir leurs fonctions.

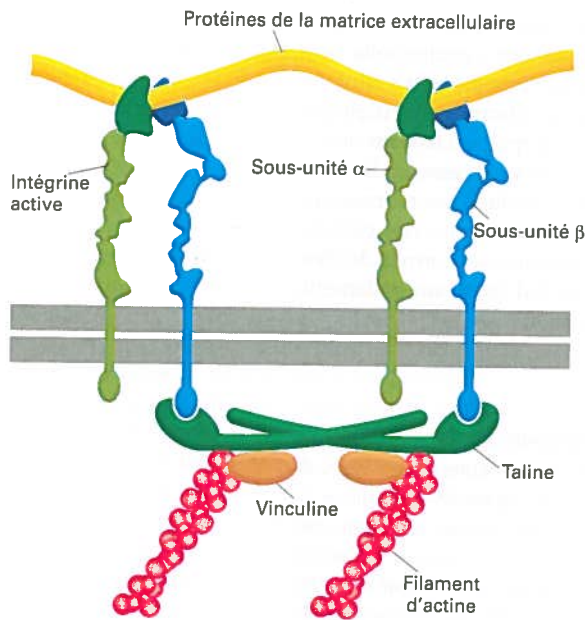


Figure 19-45 La structure des sous-unités d'une molécule d'intégrine active, reliant la matrice extracellulaire au cytosquelette d'actine. La tête de la molécule d'intégrine s'attache directement à une protéine extracellulaire comme la fibronectine ; la queue de l'intégrine, qui est intracellulaire, se lie à la taline qui, à son tour, se lie à un filament d'actine. Un ensemble d'autres protéines d'ancrage intracellulaires, y compris l' α -actine, la filamine et la vinculine aident à renforcer ces liens.

Les intégrines sont des hétérodimères transmembranaires qui se lient au cytosquelette

Il existe de nombreuses variétés d'intégrines – au moins 24 chez l'homme – mais elles ont toutes la même organisation. Une molécule d'intégrine est composée de deux sous-unités de glycoprotéines appelées α et β associées par liaisons non covalentes. Les deux sous-unités traversent intégralement la membrane cellulaire, avec des queues C-terminales intracellulaires courtes, et un large domaine N-terminal extracellulaire. La partie extracellulaire du dimère d'intégrine se lie à des séquences d'acides aminés particulières de protéines de la matrice extracellulaire comme la laminine ou la fibronectine ou, dans certains cas, à des ligands disposés à la surface d'autres cellules. La portion intracellulaire se lie à un complexe protéique qui forme le lien au cytosquelette.

Pour toutes les 24 variétés d'intégrines humaines, excepté une, cette liaison intracellulaire se fait à des filaments d'actine via la *taline* et un ensemble d'autres protéines d'ancrage (**Figure 19-45**) ; la taline, comme nous le verrons plus loin, semble être la composante clé de cet ancrage. Comme les jonctions intercellulaires liées à l'actine formées par les cadhérines, les jonctions cellule-matrice liées à l'actine formées par les intégrines, peuvent être petites, peu visibles et transitoires, ou importantes et durables. Des exemples de ces dernières sont représentés par les *plaques d'adhésion* qui se forment lorsque les fibroblastes ont suffisamment de temps pour se fixer fortement à la surface d'une boîte de culture rigide, et les *jonctions myotendineuses* qui attachent les muscles à leurs tendons.

Dans les épithéliums, les hémidesmosomes représentent l'attache la plus importante entre cellule et matrice ; à leur niveau, une intégrine particulière ($\alpha 6 \beta 4$) ancre les cellules à la laminine de la membrane basale. Uniquement dans ce cas, l'attache intracellulaire est constituée de filaments de kératine, par l'intermédiaire des protéines d'ancrage intracellulaires appelées plectine et dystonine (**Figure 19-46**).

Les intégrines peuvent passer d'une conformation active à une conformation inactive

Une cellule qui rampe à travers un tissu – un fibroblaste ou un macrophage, par exemple, ou une cellule épithéliale migrant le long de la lame basale – doit être capable de faire et défaire ses liaisons à la matrice et de le faire rapidement, si elle veut se déplacer rapidement. De même, un leucocyte circulant doit être capable d'activer et d'inhiber sa tendance à se lier aux cellules endothéliales, afin de pouvoir ramper hors d'un vaisseau sanguin au niveau d'un point d'inflammation, lors de circonstances appropriées. De plus, si une force est appliquée là où elle est nécessaire, le fait de faire et défaire les liaisons à l'extérieur de la cellule doit, dans tous ces cas, s'accompagner d'un montage et d'un démontage rapide des liaisons au cytosquelette, à l'intérieur de

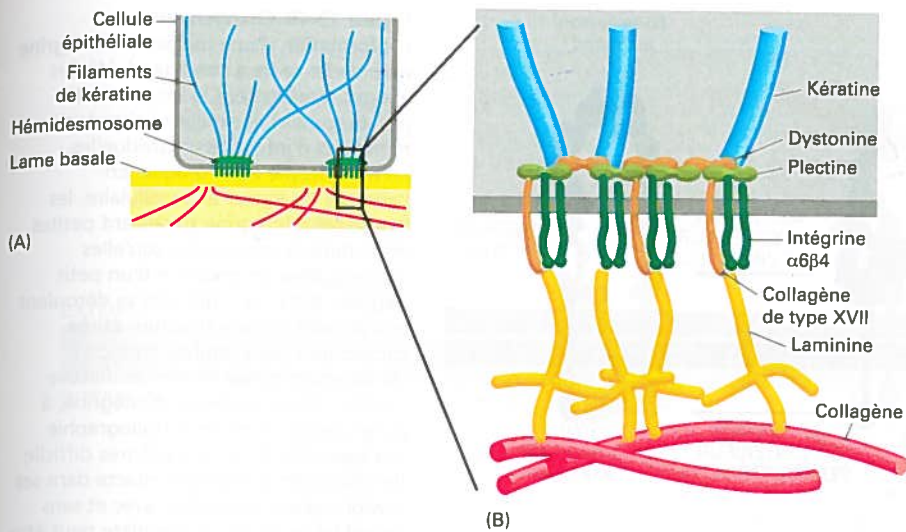


Figure 19-46 Hémidesmosomes. (A) Les hémidesmosomes soudent par endroit les cellules épithéliales à la lame basale, liant la laminine, à l'extérieur de la cellule, aux filaments de kératine, à l'intérieur. (B) Composantes moléculaires d'un hémidesmosome. Une intégrine spécialisée (intégrine $\alpha6\beta4$) traverse la membrane, s'attachant aux filaments de kératine intracellulaires par l'intermédiaire de protéines d'ancrage appelées plectine et dystonine, et à la laminine extracellulaire. Le complexe d'adhésion comprend aussi, en parallèle avec les intégrines, un collagène inhabituel, le collagène de type XVII. Ce collagène particulier possède un domaine traversant la membrane, rattaché à sa portion extracellulaire de collagène. Des défauts génétiques dans n'importe laquelle de ces composantes, donne naissance à des maladies de la peau formant des cloques bulleuses.

la cellule. Les molécules d'intégrine qui traversent la membrane et servent d'intermédiaires à ces liaisons ne peuvent pas être simplement des objets passifs, rigides, avec des plaques adhésives à leurs deux extrémités. Elles doivent être capables de passer d'un état actif, dans lequel elles forment facilement des liaisons, à un état inactif où elles ne le font plus ; et la liaison de leur ligand d'un côté de la membrane, doit altérer leur capacité à se lier à un ensemble différent de ligands du côté opposé.

La base à ce phénomène dynamique est la régulation allostérique : alors qu'une intégrine se lie ou se détache de ses ligands, elle est soumise à une transconformation allostérique qui affecte à la fois les extrémités intracellulaires et extracellulaires de la molécule. Des modifications de structure à l'une des extrémités sont couplées à une modification de la structure de l'autre côté, si bien que ces interférences peuvent être transmises dans toutes les directions, d'un côté à l'autre de la membrane cellulaire. Les pinces à bois utilisées par les bûcherons pour empoigner les bûches nous apportent une analogie mécanique simple (Figure 19-47).

Les modifications structurales des intégrines peuvent être démontrées en prenant une préparation purifiée de molécules d'intégrine, et en l'examinant à forte résolution par microscopie électronique. Si les intégrines sont conservées dans un milieu riche en calcium, similaire au liquide extracellulaire normal, mais sans ligand extracellulaire, puis rapidement préparées pour la microscopie, elles apparaissent comme des objets repliés, en forme de V très serré. Mais, si on ajoute un petit peptide synthétique, comportant une séquence qui mime le domaine de liaison aux intégrines d'une protéine de la matrice extracellulaire naturelle, les intégrines se lient à cette molécule et prennent une forme différente, avec deux jambes qui ne sont plus fortement repliées, mais au contraire étirées, séparées l'une de l'autre, et portant une région tête, haute au-dessus d'elles (Figure 19-48A). Cette paire de structures peut être comparée aux données plus détaillées obtenues par cristallographie aux rayons X, qui révèlent que les deux jambes correspondent aux chaînes d'intégrines α et β . La région de la tête, où elles se rejoignent, contient le site de liaison pour le ligand extracellulaire. La liaison du ligand déforme cette région afin de favoriser une conformation plus dépliée, la conformation « active » ; au contraire, l'adoption de la conformation étirée crée un site de liaison plus favorable, ayant une plus forte affinité pour le ligand (Figure 19-48B).

Mais comment ces modifications de la région extracellulaire de l'intégrine peuvent-elles être reliées à l'extrémité intracellulaire de la molécule d'intégrine ? Sous la forme repliée et inactive, les régions intracellulaires des chaînes α et β sont près l'une de l'autre, et adhèrent l'une à l'autre. Quand le domaine extracellulaire se déplie, ce contact est détruit et les régions intracellulaires (et transmembranaires) s'écartent

Figure 19-47 Les pinces à bois. Quand on tient les deux poignées ensemble, les griffes agrippent la bûche ; et quand les griffes sont appliquées sur la bûche, les poignées se rassemblent. De plus, plus on tire sur les pinces, plus l'emprise est forte des deux côtés. Avec une molécule d'intégrine, les détails de la liaison sont différents, mais le principe mécanique est le même : des modifications conformationnelles aux deux extrémités opposées de la molécule sont couplées et le fait de tirer resserre l'emprise.



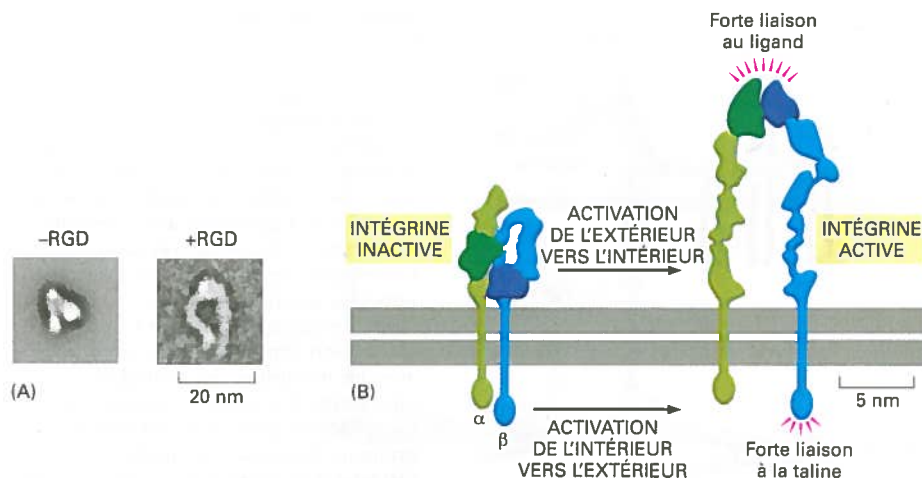


Figure 19-48 Changement de conformation d'une molécule d'intégrine quand elle se lie à son ligand. (A) Ces images représentent la moyenne de nombreux clichés similaires alignés de molécules d'intégrines individuelles, en microscopie électronique. En l'absence de ligand extracellulaire, les molécules d'intégrine paraissent petites et fortement repliées. Lorsqu'elles sont incubées en présence d'un petit peptide, RDG, les intégrines se déroulent et s'ouvrent en une structure étirée comportant deux jambes distinctes. (B) Structure active (étirée) et inactive (repliée) d'une molécule d'intégrine, à partir des résultats de cristallographie aux rayons X. Bien qu'il soit très difficile de cristalliser la structure intacte dans ses conformations naturelles, avec et sans ligand lié, la structure complète peut être déduite avec une confiance raisonnable de l'analyse par cristallographie aux rayons X de fragments de la molécule bien définis. (A, d'après J. Takagi et al., Cell, 110 : 599-611, 2002. Avec autorisation de Elsevier ; B, d'après T. Xiao et al., Nature, 432 : 59-67, 2004. Avec autorisation de Macmillan Publishers Ltd.)

l'une de l'autre. Le résultat en est l'exposition d'un site de liaison pour la taline sur la queue de la chaîne β . La liaison de la taline conduit alors à l'assemblage des filaments d'actine ancrés aux extrémités intracellulaires de la molécule d'intégrine (voir Figure 19-45). De cette façon, quand une intégrine saisit son ligand extracellulaire, la cellule réagit en attachant son cytosquelette à la molécule d'intégrine, ainsi cette force peut être appliquée au point d'ancrage. On se réfère à ce phénomène en parlant d'une « activation extérieur vers intérieur ».

Cette chaîne de cause à effet peut aussi opérer dans l'autre sens, depuis l'intérieur vers l'extérieur plutôt que de l'extérieur vers l'intérieur. La taline est en compétition avec les chaînes α de l'intégrine pour ses sites de liaison sur la queue des chaînes β . Ainsi, quand la taline se lie à la chaîne β , elle défait la liaison α - β , permettant aux deux jambes de la molécule d'intégrine de se séparer d'un seul coup. Ceci entraîne la région extracellulaire de l'intégrine vers la conformation étendue et active.

Cette « activation de l'intérieur vers l'extérieur » est déclenchée par des molécules régulatrices intracellulaires. Celles-ci comprennent le phosphatidylinositol PIP_2 (voir Chapitre 15) dont on pense qu'il est capable d'activer la taline afin qu'elle se lie fortement à la chaîne β de l'intégrine. Ainsi, un signal produit à l'intérieur d'une cellule, peut déclencher la détente des molécules d'intégrine, pour qu'elles atteignent et saisissent leurs ligands extracellulaires.

Des molécules de signalisation intracellulaire du type PIP_2 sont elles-mêmes produites en réponse à un signal reçu depuis l'extérieur de la cellule par l'intermédiaire d'autres types de récepteurs situés à la surface cellulaire, comme les récepteurs couplés aux protéines G et les récepteurs tyrosine kinase, qui peuvent donc contrôler l'activation des intégrines (Figure 19-49). À l'inverse, l'activation des intégrines par leur liaison à la matrice peut influencer la réception de signaux en provenance d'autres voies de signalisation. Les échanges qui se font entre toutes ces voies de communication, transmettant des signaux dans les deux sens à travers la membrane cellulaire, permettent des interactions complexes entre la cellule et son environnement physique et chimique.

Des anomalies des intégrines sont responsables de nombreuses maladies génétiques

Les 24 types d'intégrines trouvés chez l'homme sont le produit de 8 gènes différents codant les chaînes β et de 18 gènes différents codant les chaînes α , qui se dimérisent en combinaisons différentes. Chaque intégrine a des propriétés et des fonctions distinctes. De plus, comme la même molécule d'intégrine peut avoir des spécificités de ligand et de liaison différentes dans des cellules différentes, il semble que des facteurs supplémentaires, spécifiques des différents types cellulaires, puissent interagir avec les intégrines pour moduler leur activité de liaison. La liaison des intégrines à leurs ligands est aussi affectée par les concentrations en Ca^{2+} et Mg^{2+} dans le milieu extracellulaire, reflétant la présence de domaines de liaison des cations bivalents sur les sous-unités α et β . Les cations bivalents peuvent influencer à la fois l'affinité et la spécificité de la liaison d'une intégrine à ses ligands.

Bien qu'il y ait des chevauchements dans les activités des différentes intégrines – au moins cinq d'entre elles, par exemple, lient la laminine – c'est la variété des fonctions des intégrines qui est la plus remarquable. Le **Tableau 19-4** énumère certaines

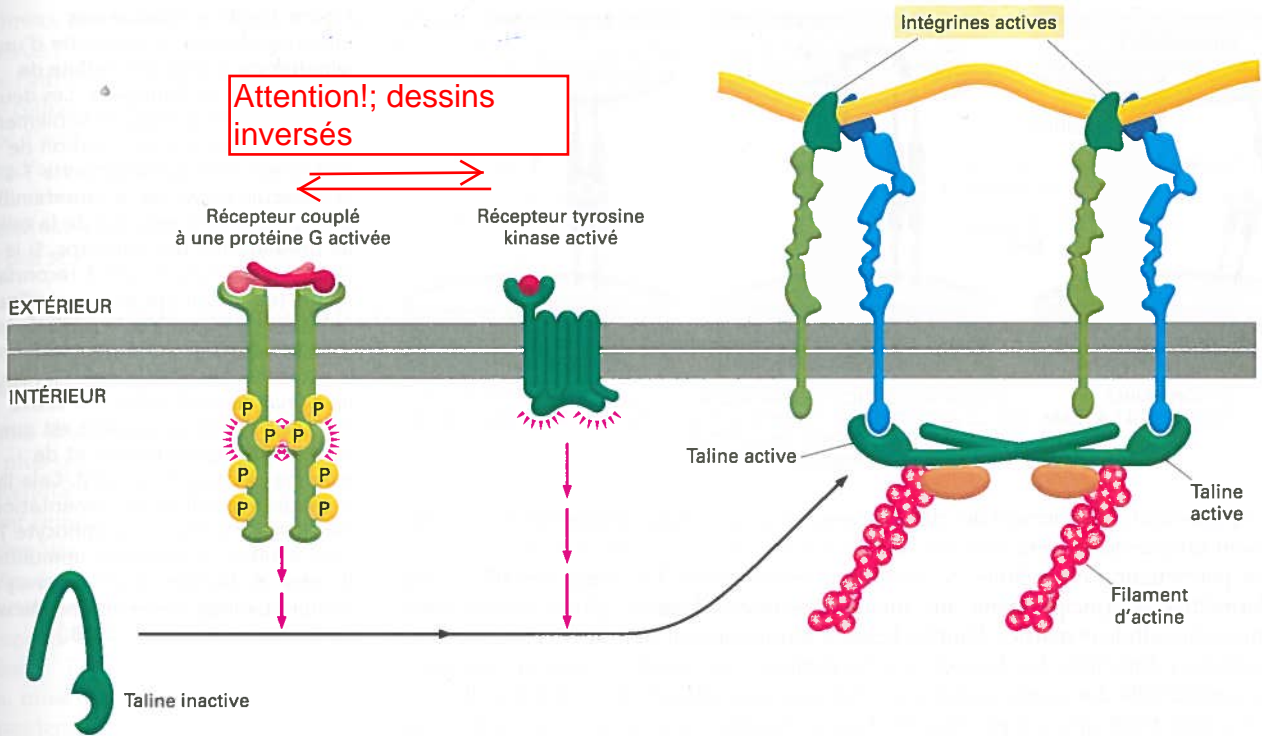


Figure 19-49 Activation des intégrines par interactions croisées avec d'autres voies de signalisation. Les signaux reçus par la cellule, à partir de l'extérieur de la cellule, par l'intermédiaire d'autres types de récepteurs membranaires, comme les récepteurs couplés aux protéines G et les récepteurs tyrosine kinases, peuvent modifier la conformation de la taline et donc activer les intégrines intracellulaires.

des variétés d'intégrines et les problèmes qui apparaissent, quand l'une ou l'autre des chaînes α ou β est déficiente.

Les sous-unités $\beta 1$ forment des dimères avec au moins 12 sous-unités α différentes, et sont retrouvées sur presque toutes les cellules des vertébrés : $\alpha 5\beta 1$ est un récepteur de la fibronectine, et $\alpha 6\beta 1$ un récepteur de la laminine, dans de nombreux types de cellules. Des souris mutantes, qui ne peuvent pas produire d'intégrines $\beta 1$ meurent dès l'implantation (très précocement dans le développement embryonnaire). Des souris qui sont incapable de produire la sous-unité $\alpha 7$ (la partenaire de $\beta 1$ dans le muscle) survivent, mais développent une dystrophie musculaire (comme celles qui ne peuvent pas synthétiser la laminine, le ligand de l'intégrine $\alpha 7\beta 1$).

Tableau 19-4 Quelques-uns des différents types d'intégrines

INTÉGRINES	LIGANDS*	DISTRIBUTION	PHÉNOTYPE AVEC SOUS-UNITÉ α MUTÉE	PHÉNOTYPE AVEC SOUS-UNITÉ β MUTÉE
$\alpha 5\beta 1$	Fibronectine	Ubiquitaire	Mort de l'embryon ; défauts des vaisseaux sanguins ; des somites ; des crêtes neurales	Mort précoce de l'embryon (à l'implantation)
$\alpha 6\beta 1$	Laminine	Ubiquitaire	Ampoules sévères sur la peau ; défauts dans d'autres épithéliums	Mort précoce de l'embryon (à l'implantation)
$\alpha 7\beta 1$	Laminine	Muscle	Dystrophie musculaire ; jonctions myotendineuses déficientes	Mort précoce de l'embryon (à l'implantation)
$\alpha L\beta 2$ (LFA1)	Superfamille Ig contre-récepteurs (ICAM)	Leucocytes	Mauvais recrutement des leucocytes	Déficience de l'adhésion de leucocytes (LAD) réponse inflammatoire diminuée ; infections récurrentes menaçant la vie
$\alpha IIb\beta 3$	Fibrinogène	Plaquettes	Saignements ; agrégation plaquettaire absente (maladie de Glanzmann)	Saignements ; agrégation plaquettaire absente (maladie de Glanzmann)
$\alpha 6\beta 4$	Laminine	Hémidesmosomes épithéliaux	Sévères ampoules sur la peau ; défauts dans d'autres épithéliums aussi	Sévères ampoules sur la peau ; défauts dans d'autres épithéliums aussi

* Tous les ligands ne sont pas énumérés

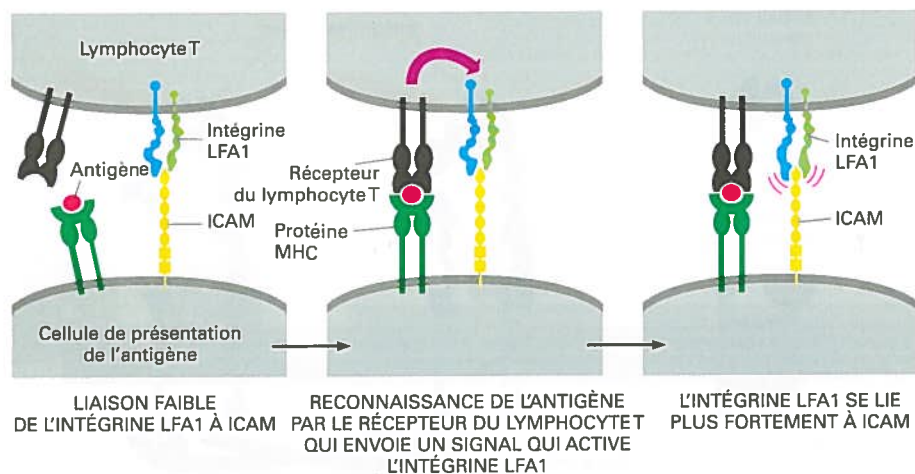


Figure 19-50 Activation des intégrines lors de la rencontre d'un lymphocyte T avec une cellule de présentation de l'antigène. Les deux cellules adhèrent d'abord faiblement, par l'intermédiaire de la liaison de l'intégrine LFA1 du lymphocyte T à la molécule ICAM, de la superfamille des Ig, dans la membrane de la cellule de présentation de l'antigène. Si le récepteur du lymphocyte T reconnaît en même temps son antigène spécifique, présenté par la molécule MHC de la cellule de présentation de l'antigène, le récepteur du lymphocyte T produit un signal intracellulaire, qui active l'intégrine LFA1. Le résultat est que LFA1 se lie plus fortement et de manière persistante à ICAM. Cela laisse le temps à la cellule de présentation de l'antigène d'activer le lymphocyte T et ainsi d'initier une réponse immunitaire. (D'après K. Murphy et al., *Janeway's Immunobiology*, 7ème édition, New York : Garland Science, 2008.)

Les sous-unités $\beta 2$ forment des dimères avec au moins quatre différentes sous-unités α et sont uniquement exprimées à la surface des leucocytes, où elles ont un rôle essentiel en permettant à ces cellules de combattre les infections. Les intégrines $\beta 2$ servent d'intermédiaires principalement aux interactions intercellulaires, plutôt qu'aux interactions entre cellule et matrice, liant les ligands spécifiques sur une autre cellule, comme une cellule endothéliale. Les ligands appelés parfois *contre-récepteurs* sont des membres de la superfamille des immunoglobulines (Ig) des molécules d'adhésion intercellulaire. On en a déjà décrit un exemple plus tôt dans ce chapitre : une intégrine de cette classe ($\alpha L\beta 2$, aussi appelé LFA1) située sur les leucocytes leur permet de s'attacher fermement à la protéine ICAM de la famille des Ig sur les cellules endothéliales, aux endroits où il y a une infection et, grâce à cet ancrage, leur permet de migrer hors du courant sanguin vers le tissu infecté (voir Figure 19-19B). Les personnes porteuses de la maladie génétique appelée *déficience d'adhésion des leucocytes* ne peuvent pas synthétiser la sous-unité $\beta 2$ fonctionnelle. La conséquence en est que leurs leucocytes n'ont aucun des membres de la famille des récepteurs $\beta 2$ et souffrent donc d'infections bactériennes à répétition.

Les intégrines $\beta 3$ sont trouvées sur les plaquettes sanguines (de même que sur diverses autres cellules) et lient plusieurs protéines de la matrice, dont le facteur de la coagulation sanguine, le *fibrinogène*. Les plaquettes doivent interagir avec le fibrinogène pour intervenir dans la coagulation, et les humains porteurs de la *maladie de Glanzmann*, génétiquement déficients en intégrine $\beta 3$, souffrent de défauts de coagulation et saignent abondamment.

À la fois dans les leucocytes et les plaquettes, la capacité de contrôler l'activité des intégrines grâce à une signalisation sortante (de type, intérieur vers extérieur) est particulièrement importante. L'adhésion contrôlée permet aux cellules de circuler librement jusqu'à ce qu'elles soient activées par un stimulus approprié. Comme les intégrines n'ont pas besoin d'être synthétisées de novo, l'adhésion en réponse à un signal peut être rapide. Les plaquettes, par exemple, répondent au contact de la paroi d'un vaisseau sanguin endommagé et à diverses molécules de signalisation solubles, ce qui déclenche l'activation de l'intégrine $\beta 3$ dans la membrane des plaquettes. L'interaction qui résulte du contact entre les plaquettes et le fibrinogène, conduit à la formation d'un bouchon de plaquettes qui aide à stopper le saignement, juste à l'endroit où cela est nécessaire. De même, la liaison des lymphocytes T à leur antigène à la surface d'une cellule présentant cet antigène spécifique (voir Chapitre 25), active une voie de signalisation dans le lymphocyte T, qui active l'intégrine intracellulaire $\beta 2$ (Figure 19-50). Les intégrines activées permettent alors au lymphocyte T d'adhérer fermement à la cellule qui présente l'antigène, si bien qu'elle reste en contact suffisamment longtemps pour devenir complètement stimulée. Les intégrines peuvent alors retourner à leur état inactif, ce qui permet au lymphocyte T de se désengager.

Des amas d'intégrines forment des adhésions fortes

Les intégrines, comme les autres molécules d'adhésion, diffèrent des récepteurs hormonaux de la surface cellulaire et des autres molécules de signalisation extracellulaires solubles, car habituellement, elles lient leur ligand avec une affinité plus faible et sont présentes à des concentrations 10 à 100 fois plus élevées, à la surface de la cellule. Le principe du Velcro, mentionné plus haut, fonctionne ici aussi. Une adhésion forte dépend du rassemblement de nombreuses intégrines, créant une plaque sur laquelle de

nombreux filaments du cytosquelette sont ancrés, comme dans le cas des hémidesmosomes de l'épiderme ou de l'adhésion focale des fibroblastes dans une boîte de culture. Dans l'adhésion focale, et probablement aussi dans les adhésions moins importantes entre cellule et matrice liées à l'actine que les cellules contractent dans les tissus normaux, l'activation de la petite GTPase Rho joue un rôle dans la maturation du complexe d'adhésion, en favorisant le recrutement de filaments d'actine et d'intégrines au site de contact. Les intégrines mutées artificiellement, qui ne possèdent pas de queue intracellulaire ne peuvent pas se connecter avec les filaments du cytosquelette, ne peuvent pas se rassembler et sont donc incapables de former des adhésions fortes.

Les fixations à la matrice extracellulaire se font par l'intermédiaire des intégrines et contrôlent la prolifération et la survie cellulaire

Comme d'autres protéines d'adhésion cellulaire transmembranaires, les intégrines font plus que simplement créer des fixations. Elles activent les voies de signalisation intracellulaires, et donc permettent le contrôle de presque tous les aspects du comportement cellulaire, en fonction de la nature de la matrice environnante et de l'état des attaches des cellules à cette dernière.

Des études en cultures cellulaires montrent que beaucoup de cellules ne grossiront pas et ne proliféreront pas, à moins d'être attachées à une matrice extracellulaire. Les nutriments et les facteurs de croissance solubles dans le milieu de culture ne sont pas suffisants. Pour certains types cellulaires, y compris les cellules épithéliales, endothéliales, musculaires, même la survie des cellules dépend de cette fixation. Les cellules qui perdent contact avec la matrice extracellulaire subissent une mort cellulaire programmée, ou apoptose. Cette dépendance de la croissance, de la prolifération et de la survie cellulaires vis-à-vis de la fixation à un substratum est appelée **dépendance d'ancrage**, et ce sont les intégrines et les signaux intracellulaires qu'elles produisent qui en sont principalement responsables. On pense que la dépendance d'ancrage permet de s'assurer que chaque type cellulaire survit et ne prolifère que lorsque la situation est appropriée. Des mutations qui cassent ou contournent cette forme de contrôle, permettant aux cellules d'échapper à la dépendance d'ancrage, sont retrouvées dans les cancers et jouent un rôle majeur dans leur comportement invasif.

L'étalement physique d'une cellule sur la matrice a aussi une forte influence sur les événements cellulaires. Les cellules forcées à s'étaler sur une très grande surface par la formation de nombreuses adhésions en des sites largement séparés, survivent mieux et prolifèrent beaucoup plus vite que les cellules qui ne sont pas étalées (**Figure 19-51**). L'effet stimulateur de l'étalement des cellules aide probablement les tissus à se régénérer après une blessure. Si des cellules épithéliales sont perdues, par exemple, l'étalement des cellules restantes sur les places laissées vacantes aidera les cellules survivantes à proliférer jusqu'à ce qu'elles aient comblé la brèche. On ne sait pas avec certitude comment une cellule ressent cette nécessité à s'étaler et à ajuster son comportement, mais la capacité à s'étaler dépend des intégrines, et des signaux produits par les intégrines aux sites d'adhésion doivent certainement jouer un rôle dans la transmission de la stimulation aux cellules étalées.

Notre compréhension de la dépendance d'ancrage et des effets de l'étalement des cellules provient principalement d'études de cellules vivant à la surface de boîtes de culture recouvertes de matrice. Pour les cellules des tissus conjonctifs, qui sont normalement

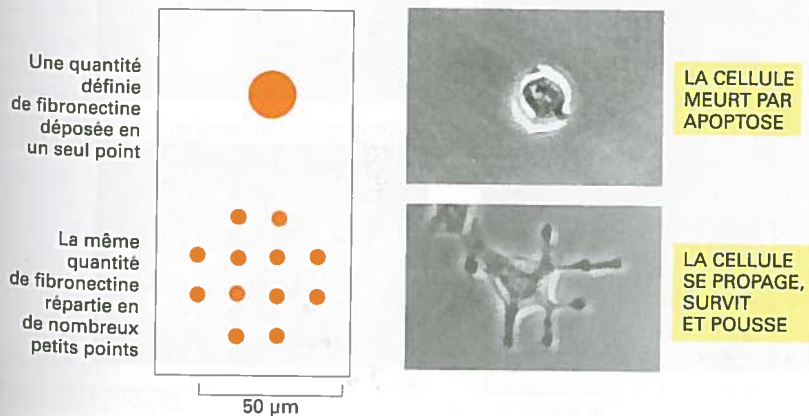


Figure 19-51 Importance de l'étalement des cellules. Expérience montrant que la croissance des cellules et leur survie dépendent de la surface occupée par une cellule étalée sur un substrat, plutôt que de leur simple attachement ou du nombre de molécules de la matrice contactées par la cellule. (D'après C.S. Chen et al., *Science*, 276 : 1425-1428, 1997. Avec autorisation de AAAS.)

entourées de tous côtés par la matrice, on est loin de l'environnement naturel. Marcher à travers une plaine est très différent de la traversée d'une jungle. Les types de contacts que les cellules établissent avec un substrat rigide ne sont pas les mêmes que ceux, moins bien étudiés, qu'elles ont avec la toile tissée de fibres déformables de la matrice extracellulaire, et il existe des différences substantielles du comportement cellulaire dans les deux contextes. Néanmoins, il est plus que probable que les mêmes principes de base s'y appliquent. À la fois *in vitro* et *in vivo*, les signaux intracellulaires produits aux sites d'adhésion entre matrice et cellule par des complexes moléculaires organisés autour des intégrines sont d'une importance cruciale pour la prolifération et la survie.

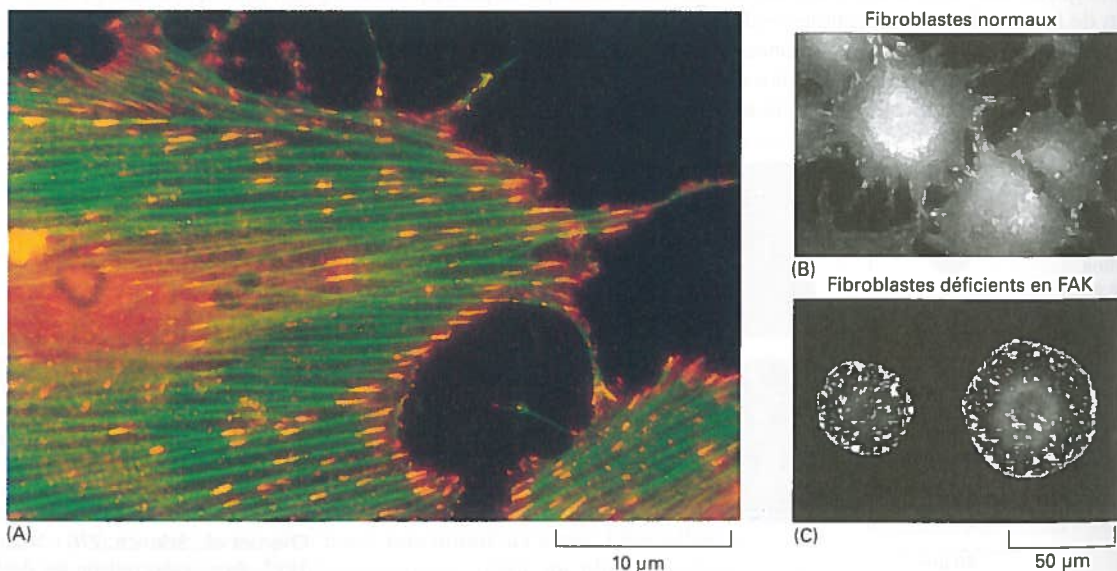
Les intégrines recrutent des protéines de signalisation aux sites d'adhésion entre cellule et substrat

Les mécanismes par lesquels les intégrines émettent des signaux vers l'intérieur des cellules sont complexes et impliquent plusieurs voies différentes. Les intégrines et les récepteurs de la signalisation conventionnelle s'influencent souvent entre eux et collaborent pour contrôler le comportement de la cellule, comme nous l'avons déjà souligné. La voie des Ras/MAP-kinases (voir Figure 15-61), par exemple, peut être activée, soit par les récepteurs conventionnels, soit par les intégrines, mais bien souvent la cellule a besoin des deux types de signaux en même temps pour activer suffisamment la voie permettant d'induire la prolifération cellulaire. Les intégrines et les récepteurs conventionnels coopèrent aussi pour activer des voies similaires permettant de promouvoir la survie des cellules (voir Chapitres 15 et 17).

L'un des modes de signalisation les mieux étudiés des intégrines repose sur une protéine tyrosine kinase cytoplasmique, appelée **kinase d'adhésion focale (FAK)**. Dans les études de cellules cultivées normalement sur un substrat rigide, les plaques d'adhésion sont souvent des sites importants de phosphorylation des tyrosines (Figure 19-52A) et, FAK est l'une des principales protéines phosphorylées retrouvée sur ces sites. Lorsque les intégrines forment des agrégats aux contacts cellule-matrice, FAK est recrutée par les protéines d'ancrage intracellulaire comme la *taline* (qui se lie à la sous-unité β de l'intégrine) ou la *paxilline* (qui se lie à un type de sous-unité α de l'intégrine). Les molécules de FAK agrégées se phosphorylent les unes les autres sur une tyrosine particulière, créant ainsi un site d'arrimage de tyrosine-phosphorylées pour les membres de la famille Src des tyrosine-kinases cytoplasmiques. En plus de la phosphorylation d'autres protéines aux sites d'adhésion, ces kinases phosphorylent alors FAK sur d'autres tyrosines, créant un site d'arrimage pour toute une variété de protéines de signalisation intracellulaire supplémentaires. De cette façon, la signalisation entrante (extra- vers intracellulaire) des intégrines, via FAK et les kinases de la famille Src est relayée dans la cellule (voir Chapitre 15).

L'une des méthodes pour analyser la fonction des FAK consiste à examiner les plaques d'adhésion focale de cellules de souris mutantes qui ne possèdent pas la protéine. Les fibroblastes déficients en FAK adhèrent encore à la fibronectine et forment des plaques d'adhésion focale, et même ils en forment trop ; il en résulte un ralentissement de l'étalement des cellules et de leur migration (Figure 19-52B et C). Ce résultat inattendu

Figure 19-52 Plaques d'adhésion focale et le rôle de la kinase d'adhésion focale (FAK). (A) Un fibroblaste cultivé sur un substratum recouvert de fibronectine et coloré par des anticorps fluorescents : les filaments d'actine sont colorés en vert et les protéines activées qui contiennent de la phosphotyrosine sont colorées en rouge, donnant une coloration orangée là où les deux composantes se chevauchent. Les filaments d'actine se terminent au niveau des plaques d'adhésion focale, là où les cellules s'attachent au substratum par l'intermédiaire des intégrines. Les protéines contenant des phosphotyrosines sont aussi concentrées sur ces sites, reflétant l'activation locale de FAK et d'autres protéines kinases. Les signaux produits en de tels sites d'adhésion aident à contrôler la division, la croissance et la survie cellulaires. (B, C) L'influence de FAK sur la formation des plaques d'adhésion focale est démontrée ici en comparant des fibroblastes normaux à des fibroblastes déficients en FAK, colorés par un anticorps anti-vinculine, permettant de révéler les plaques d'adhésion focale. (B) Les fibroblastes normaux ont moins de plaques d'adhésion focale et se sont étalés après 2 heures de culture cellulaire. (C) Pendant ce même temps, les fibroblastes déficients en FAK ont beaucoup plus de plaques d'adhésion focale et ne se sont pas étalés. (A, dû à l'obligeance de Keith Burridge ; B et C, d'après D. Ilic et al., *Nature*, 377 : 539-544, 1995. Avec autorisation de Macmillan Publishers Ltd.)



suggère que normalement FAK facilite le démontage des plaques d'adhésion focale et que cette perte est nécessaire à la migration cellulaire normale. Beaucoup de cellules cancéreuses ont des taux élevés de FAK, ce qui peut expliquer leur plus grande mobilité par rapport aux cellules normales.

Les intégrines peuvent produire des effets intracellulaires localisés

Par l'intermédiaire de FAK et par d'autres voies, les intégrines activées, comme d'autres récepteurs de signalisation, peuvent induire une réponse cellulaire globale, incluant souvent des modifications de l'expression des gènes. Mais les intégrines sont surtout aptes à stimuler des modifications locales dans le cytoplasme proche du contact cellule-matrice. Nous avons déjà mentionné un exemple important dans notre discussion de la polarité des cellules épithéliales : c'est par l'intermédiaire des intégrines que la lame basale joue son rôle dans la direction de l'organisation interne apico-basale des cellules épithéliales.

Les effets intracellulaires localisés sont peut-être une caractéristique ordinaire de la signalisation par les protéines d'adhésion cellulaire transmembranaires en général. Dans le système nerveux en développement, par exemple, l'extrémité en croissance d'un axone est guidée essentiellement par ses réponses aux signaux locaux d'adhésion (ou de répulsion) de l'environnement, qui sont reconnus par des protéines d'adhésion cellulaire transmembranaires (voir Chapitre 22). On pense que les effets primaires des protéines d'adhésion résultent de l'activation de voies de signalisation intracellulaires qui agissent localement à l'extrémité de l'axone, plutôt que par l'intermédiaire de l'adhésion intercellulaire elle-même, ou par des signaux transmis par le corps cellulaire. Par l'intermédiaire de l'activation localisée de petites GTPases de la famille Rho, par exemple (voir Chapitres 15 et 16), les protéines d'adhésion transmembranaires peuvent contrôler la mobilité et guider les avancées des cellules. De cette façon et d'autres, pratiquement toutes les classes de molécules d'adhésion intercellulaire ou cellule-matrice que nous avons mentionnées, y compris les intégrines, sont déployées pour aider à guider la croissance de l'axone dans le système nerveux en développement.

Le **Tableau 19-5** résume les différentes catégories de molécules d'adhésion que nous avons vues dans ce chapitre. Dans la section suivante, nous quitterons les molécules d'adhésion des membranes cellulaires, pour étudier en détail la matrice extracellulaire qui entoure les cellules des tissus conjonctifs.

Tableau 19-5 Familles des molécules d'adhésion cellulaire

	QUELQUES MEMBRES DE LA FAMILLE	DÉPENDANCE Ca ²⁺ ou Mg ²⁺	HOMOPHILE OU HÉTÉROPHILE	ASSOCIATIONS AU CYTOSQUELETTE	ASSOCIATION AUX JONCTIONS CELLULAIRES
<i>Adhésion intercellulaire (cellule-cellule)</i>					
Cadhérines classiques	E, N, P, VE	Oui	Homophile	Filaments d'actine (via caténines)	Jonctions adhérentes, synapses
Cadhérines desmosomales	Desmogléine, desmocolline	Oui	Homophile	Filaments intermédiaires (via desmoplakine, plakoglobine et plakophiline)	Desmosomes
Membres de la famille Ig	N-CAM, ICAM	Non	Les deux	Inconnu	Synapses neuronales et immunologiques
Sélectines (cellules sanguines et endothéliales seulement)	L-, E- et P-sélectines	Oui	Hétérophile	Filaments d'actine	Aucune jonction prédominante sur les autres
Intégrines des cellules sanguines	αLβ2 (LFA1)	Oui	hétérophile	Filaments d'actine	Synapses immunologiques
<i>Adhésion cellule-matrice</i>					
Intégrines	Nombreux types	Oui	Hétérophile	Filaments d'actine (via taline, paxilline, filamine, α-actinine, vinculine)	Plaques d'adhésion focale
	α6β4	Oui	Hétérophile	Filaments intermédiaires (via plectine et dystonine)	Hémidesmosomes
Protéoglycanes transmembranaires	Syndécanes	Non	Hétérophile	Filaments d'actine	Aucune jonction prédominante

Résumé

Les intégrines sont les principaux récepteurs utilisés par les cellules animales pour se lier à la matrice extracellulaire : ce sont des maillons transmembranaires, situés entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette, se connectant en général à l'actine, mais aux filaments intermédiaires pour les intégrines spécialisées des hémidesmosomes. Les molécules d'intégrines sont des hétérodimères et la liaison de leur ligand est associée à des modifications de conformation importantes. Ceci crée un couplage allostérique entre les liaisons à la matrice extracellulaire et les liaisons au cytosquelette intracellulaire, ce qui permet aux intégrines de transmettre des signaux dans les deux directions à travers la membrane plasmique – depuis l'intérieur vers l'extérieur et depuis l'extérieur vers l'intérieur. La liaison de la taline, une protéine d'ancrage intracellulaire, à la queue d'une intégrine, tend à lui donner une conformation détendue, ayant une affinité augmentée pour son ligand extracellulaire. À l'inverse, sa liaison à un ligand extracellulaire, en induisant les mêmes modifications de conformation, conduit à la liaison de la taline et à la formation d'un lien avec le cytosquelette d'actine. Des assemblages complexes de protéines s'organisent autour des queues intracellulaires des intégrines, produisant un signal intracellulaire modifiant tous les aspects du comportement cellulaire, depuis la prolifération et la survie, comme dans le phénomène de la dépendance d'ancrage, jusqu'à la polarité cellulaire et le guidage des migrations de cellules.

LA MATRICE EXTRACELLULAIRE DES TISSUS CONJONCTIFS ANIMAUX

Nous avons déjà parlé de la lame basale comme d'un archétype exemplaire de la matrice extracellulaire, commune à pratiquement tous les animaux multicellulaires, et caractéristique essentielle des tissus épithéliaux. Nous allons voir maintenant une forme de matrice extracellulaire plus variée et volumineuse, qui se trouve dans les tissus conjonctifs (Figure 19-53). Ici, la matrice extracellulaire est en général plus abondante que les cellules qu'elle entoure et c'est elle qui détermine les propriétés physiques du tissu.

Les classes de macromolécules qui constituent la matrice extracellulaire des tissus animaux sont largement similaires, que l'on considère la lame basale ou les autres formes de matrices, mais d'importantes variations dans les quantités relatives de ces différentes classes de molécules et dans la façon dont elles sont organisées, donnent naissance à une étonnante diversité de matériaux. La matrice peut se calcifier pour former la structure dure comme du roc des os ou des dents, ou elle peut former la substance transparente qu'est la cornée, ou encore adopter une organisation semblable à une corde qui donne aux tendons leur énorme force élastique. Elle forme la gelée des méduses, mais aussi la carapace rigide qui recouvre le corps du cafard ou du homard. De plus, la matrice extracellulaire est beaucoup plus qu'un échafaudage passif qui pourvoit à un soutien physique. Elle a un rôle complexe dans la régulation du comportement des cellules qui sont à son contact, l'habitent ou rampent à travers ses mailles, influençant leur survie, leur développement, leur migration, leur prolifération, leur forme et leur fonction.

Dans cette section, nous porterons notre attention sur la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs des vertébrés, mais les volumineuses matrices extracellulaires ont

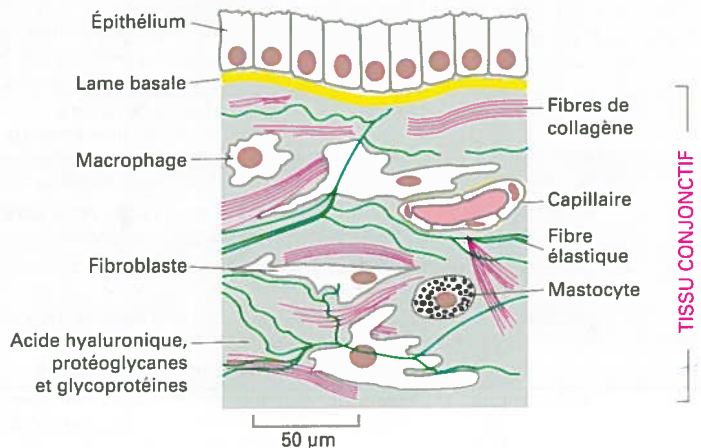


Figure 19-53 Le tissu conjonctif qui sous-tend un épithélium. Ce tissu contient une grande variété de cellules et de composants de la matrice extracellulaire. Le type cellulaire prédominant est le fibroblaste qui sécrète une matrice extracellulaire abondante.