

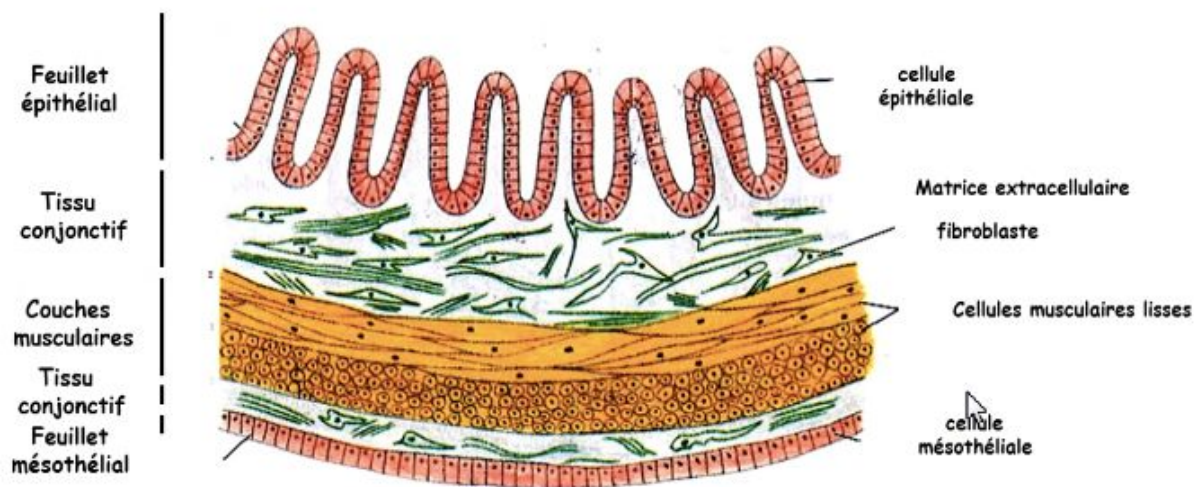
BIOLOGIE

INTERACTIONS CELLULE-CELLULE ET SIGNALISATION

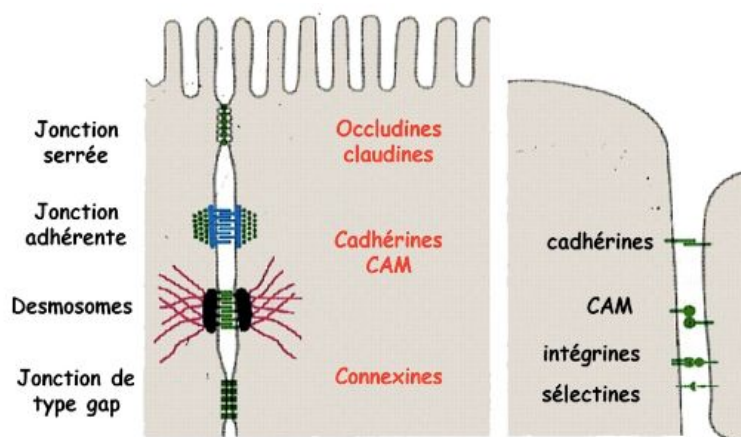
I) Introduction

A) Les cellules doivent **coopérer** entre elles et avec leur environnement

Exemple de l'intestin grêle



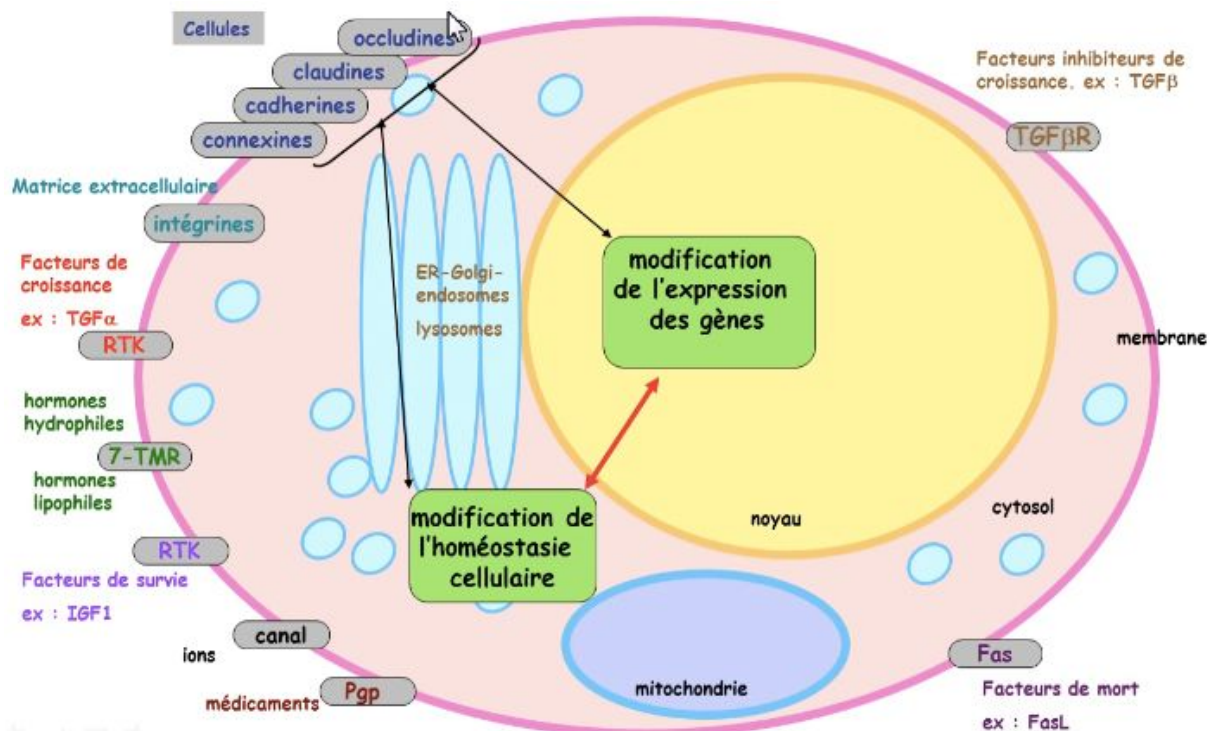
B) Ils existent trois types de **jonctions intercellulaires** : serrées, d'ancrage, communicantes



Il existe également des **contacts non jonctionnels**.

Ils peuvent initier des adhérences intercellulaires spécifiques qui pourront être stabilisées ensuite par des complexes jonctionnels.

C) Pour coopérer entre elles les cellules utilisent des **voies de communication**

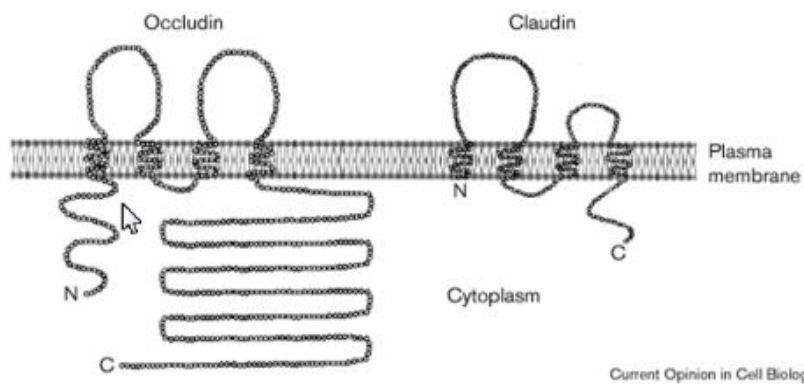


→ Conséquences au niveau physiopathologique

Les anomalies de ces voies de communication sont à la base de nombreuses pathologies comme la tumorigénèse, anomalies du développement, inflammation ou fibrose...

II) Jonctions serrées : imperméabilité d'un tapis cellulaire

A) Rappel sur les jonctions serrées : structure, composition, fonction



Current Opinion in Cell Biology

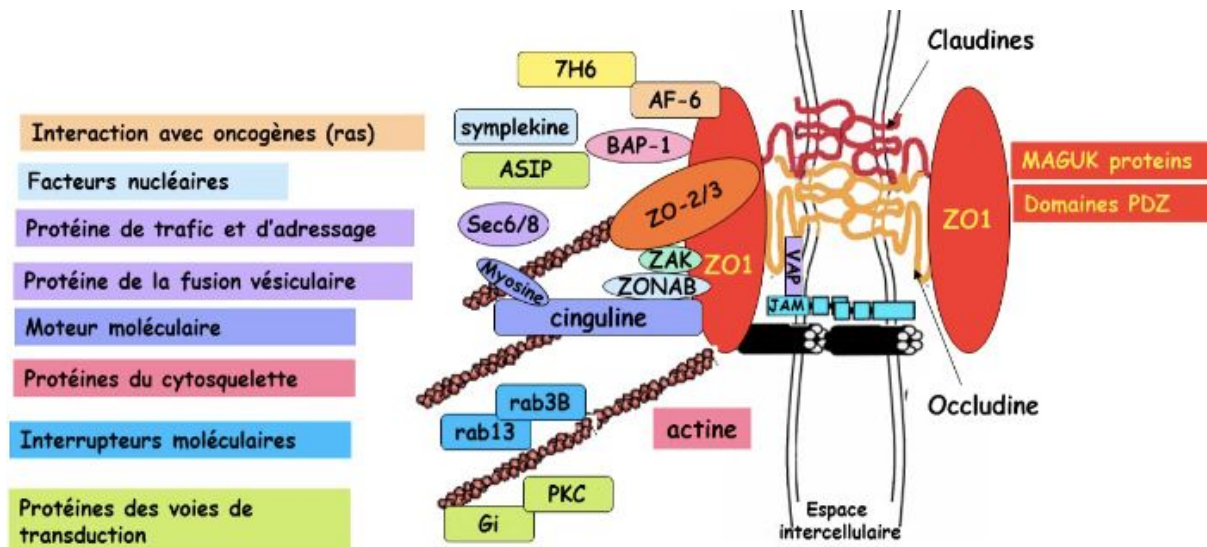
Deux familles de protéines intramembranaires formant la jonctions serrées : **claudines** (contact ionique) et **occludines** (contact hydrophobe).

Ce sont des tétraspamines ou des protéines comportant **4 hélices transmembranaire**). Elles ont des sites d'interaction **homotypiques** du côté EC et **hétérotypique** avec de nombreuses protéines du côté cytoplasmique.

La longueur de la queue a une influence sur le nombre d'interactions avec les protéines intracellulaires.

B) Signalisation associée aux jonctions serrées

La transmission des infos par les contacts cellules- cellules dans les jonctions serrées est assurée par un vaste **ensemble de protéines** aux fonctions multiples.

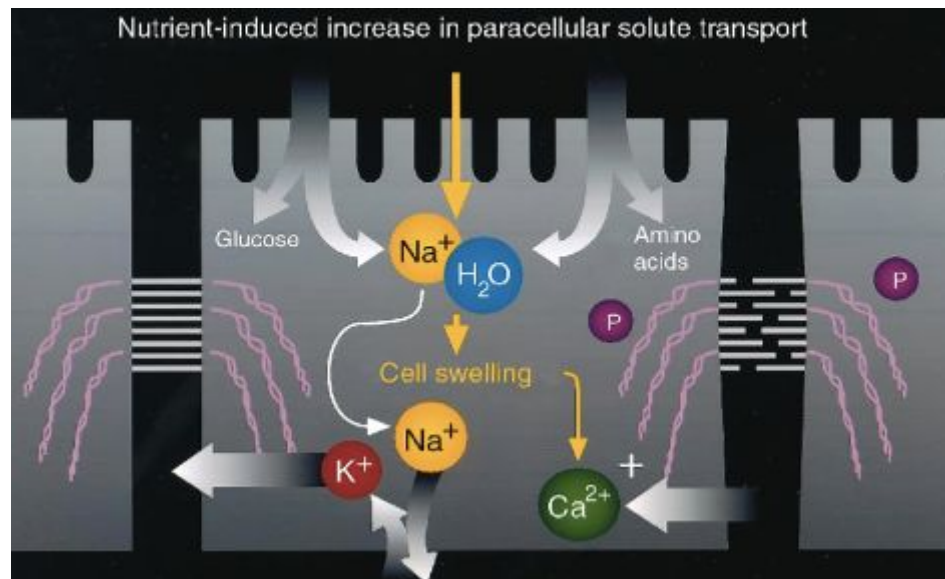


- Les **oncogènes** peuvent avoir besoin d'activation ou inhibition. Si cofacteur AF-6 sur fonction serrée : contrôle.
- **Facteurs nucléaires** : pour les mécanismes de transduction du signal : contrôle des voies de signalisation IC
- **Sec6/8** : tri vers le pôle apical ou basal
- **Moteurs moléculaires** : myosine II, III (= courtes), singuline.
- Microfilaments d'**actine** se fixent sur ZO1.
- **Protéines d'échafaudage** : MAGUK = mb baso, guanylate kinase : P de GDP. Dom PDZ = domaine qui permet la construction de l'échafaudage

Le nombre des interactions expliquent l'importance des jonctions serrées dans le contrôle des voies de signalisation.

C) Physiopathologie des jonctions serrées

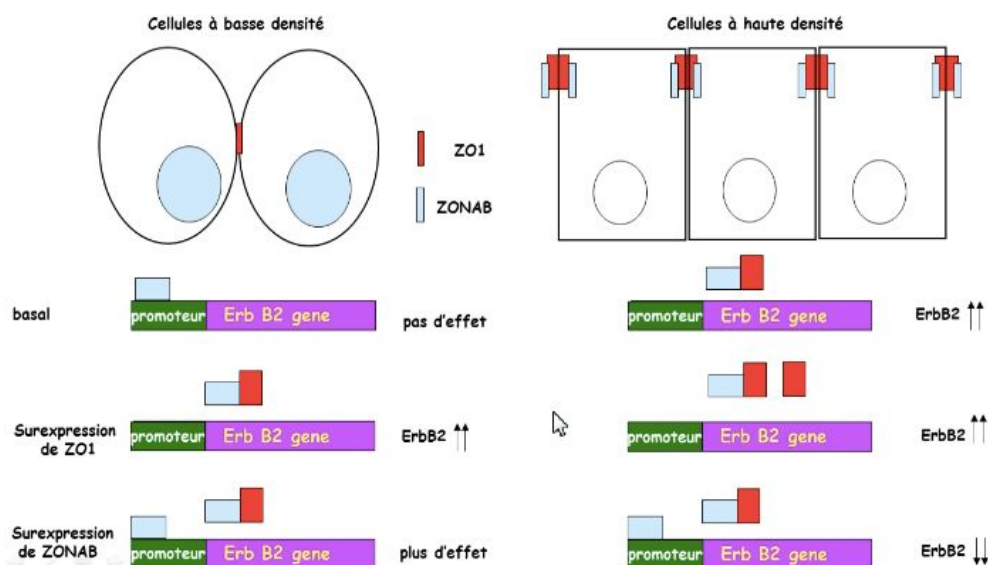
Régulation physiologique de la perméabilité péricellulaire



L'entrée de Na^+ et de glucose ou d'AA peut modifier la **concentration de Ca^{2+}** .
L'état de P des éléments du cytosquelette est ainsi modifié et conduit à une **contraction** permettant l'**ouverture transitoire** de la jonction.

Les jonctions serrées étant connectées à l'**actine** et aux **moteurs moléculaires** qui permettent de tirer sur les jonctions serrées.

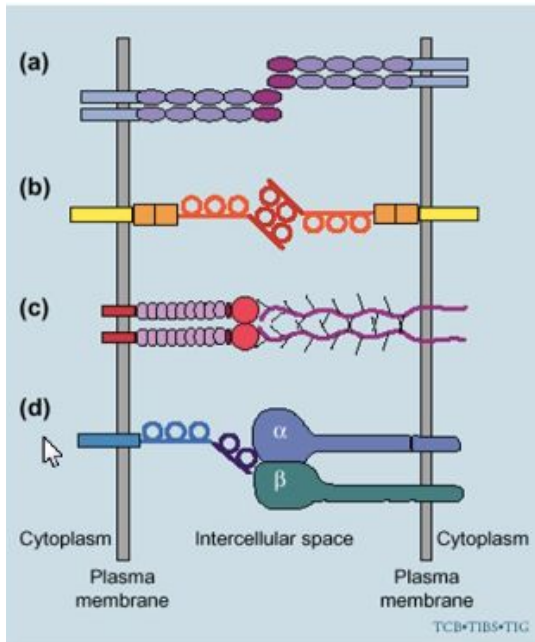
Régulation de l'expression d'oncogènes : ZO1-ZONAB et erbB2



ZO1-ZONAB est un **répresseur de transcription** d'erbB2.

III) Jonctions d'ancrage : assurer l'attachement des cellules entre elles

A) Rappel sur les jonctions d'ancrage : structure, composition, fonction



- jonctions impliquant des **cadhérines** : jonctions adhérentes et desmosomes

- jonctions impliquant des **CAM** de la superfamilles des Ig (**IgCAM**)

- jonctions impliquant des **sélectines** et leurs récepteurs. Haute spécificité des interaction **carbohydrates**

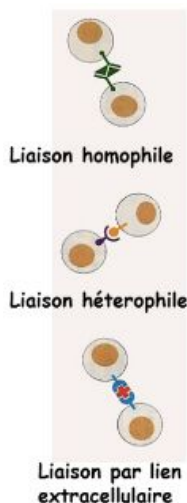
- jonctions impliquant des **intégrines**

Toutes les jonctions d'ancrages sont liées au cytosquelette.

Les **cadhérines** sont les **protéines majeures** des jonctions adhérentes, impliquant l'**actine**. Elles sont **dépendantes du Ca^{2+}** .

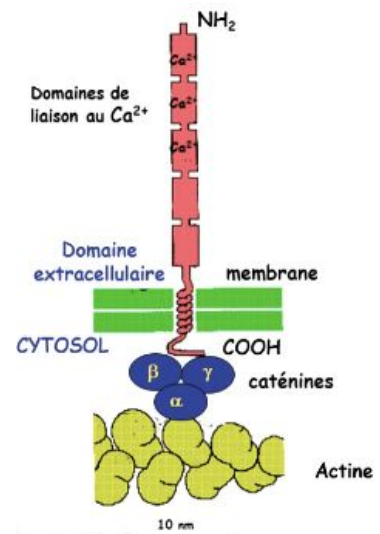
Il existe **plusieurs types** de cadhérines :

- E (uvomoruline) : épithélia
- N : tissu nerveux, coeur
- P : placenta, épiderme



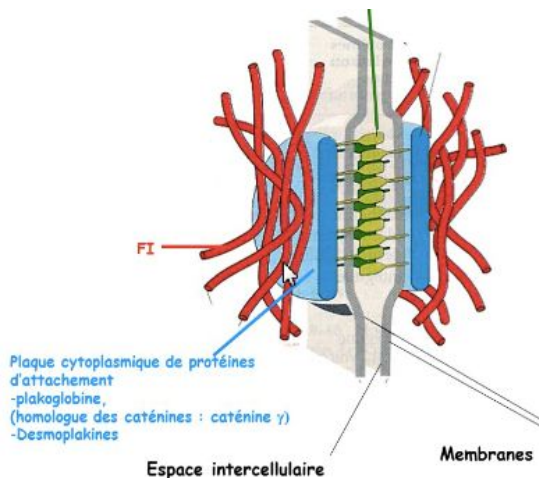
Elles ont un rôle majeur dans l'**adhérence** et la **morphogénèse**. Elles réalisent des liaisons de type **homophile**.

La cadhérine traverse la membrane et se lie en IC avec une caténine liée à l'**actine**.



Les **desmosomes** sont des jonctions d'ancrage impliquant les **filaments intermédiaires**.

Ce sont des **points de contact** intercellulaire en forme de bouton poussoir. Ils sont localisés sous les jonctions serrées et les jonctions adhérentes.



Les desmosomes contiennent des protéines spécifiques : cadhérines spé = **desmoglérine** et **desmocolline**.

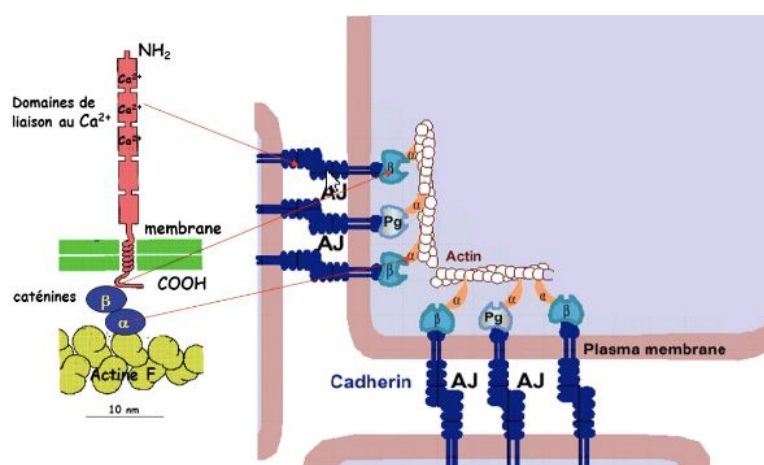
Ce sont des structures complexes impliquant de nombreuses protéines de nature différentes.

Une plaque cytoplasmique contient des protéines d'attachement : **plakoglobine** (homologue des caténines : caténine γ) et **desmoplakine**.

Les desmosomes sont connectés aux FI. Dans les cellules épithéliales, ces FI sont constitués de **kératines**, dans les cellules cardiaque de **desmine**.

B) Signalisation associée aux jonctions d'ancrage

Signalisation par la β caténine



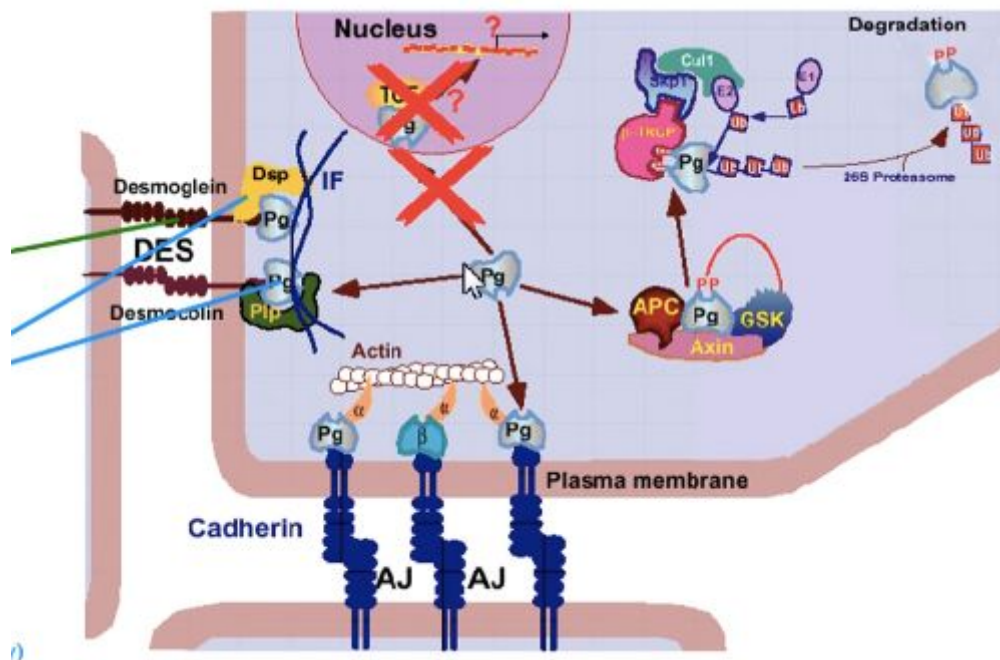
Il existe **trois types** de caténine :

- α → lie directement l'actine
- β → interagit avec α et avec la cadhérine ++ (exprimée au niveau des **jonctions** et du **cytoplasme** → prise en charge par les pores nucléaires → noyau)
- γ (plakoglobine) → impliquée dans plaques d'attachement des **desmosomes**

Les caténines interviennent dans les jonctions adhérentes et dans les jonctions d'ancrage mais aussi comme **cofacteur nucléaire** (β).

Le rôle de la caténine est essentiel : il en existe un **pool cytoplasmique**. Elle oscille donc entre membrane plasmique et noyau. Dans les conditions normales, elle est **cytoplasmique** (en excès) et phosphorylée par un **complexe multiprotéique**. Cette phosphorylation permet sa dégradation par le protéasome et bloque ainsi son rôle de facteur transcriptionnel.

Signalisation par la plakoglobine (γ caténine)

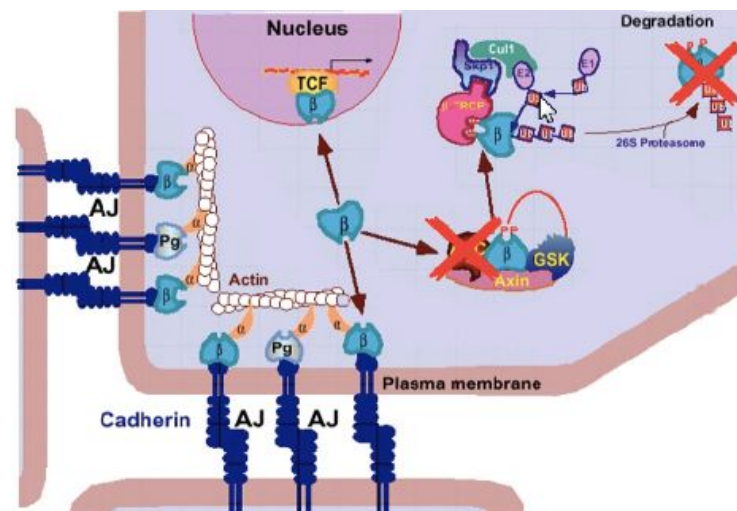


La **plakoglobine** se comporte d'une manière **très similaire** à la caténine.

C) Physiopathologie des jonctions d'ancrage

Des mutations du **gène APC** (qui recrute la caténine après sa phosphorylation pour l'adresser au protéasome) sont retrouvées dans une catégorie de **cancers familiaux du colon**, et au cours de l'évolution de nombreux **cancers sporadiques du colon**.

Absence APC fonctionnel



→ Caténine active TCF

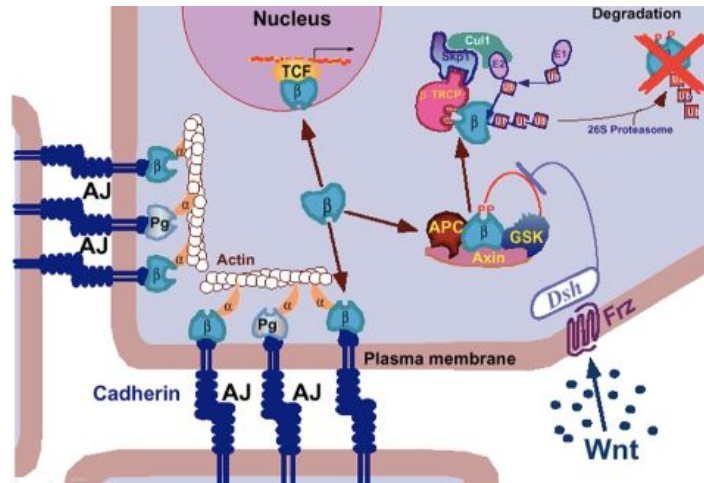
→ Complexe cat/TCF va activer la transcription de gènes cibles

→ Phénomènes physiologiques de réparation et pathologiques comme le cancer

Il existe des **voies inhibitrices de la GSK3** : voie de signalisation **Wnt**.

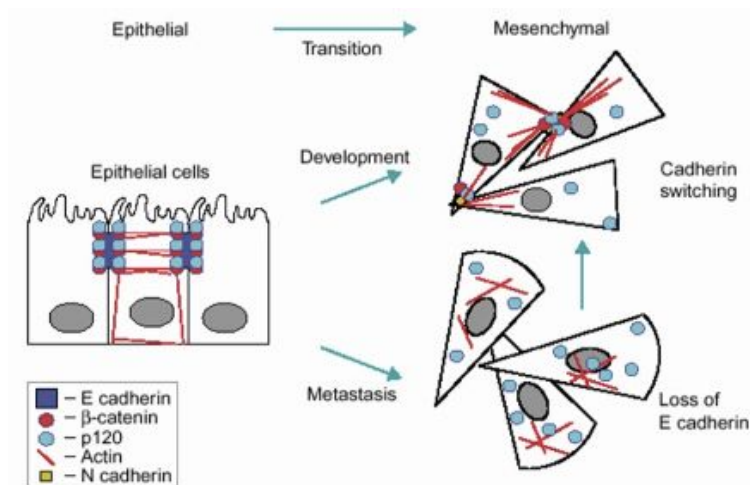
Des molécules **wnt solubles** (sécrétées) interagissent avec un **récepteur membranaire** : **Frizzled**, qui active une **protéine IC disheveled** qui inhibe GSK.

La cat n'est plus **phosphorylée** et n'est plus adressée au **protéasome**, entraînant une **augmentation** de l'activité transcriptionnelle.



L'activation de la voie wnt est mise en œuvre au cours du **développement normal** (embryo) et dans des **pathologies tumorales**.

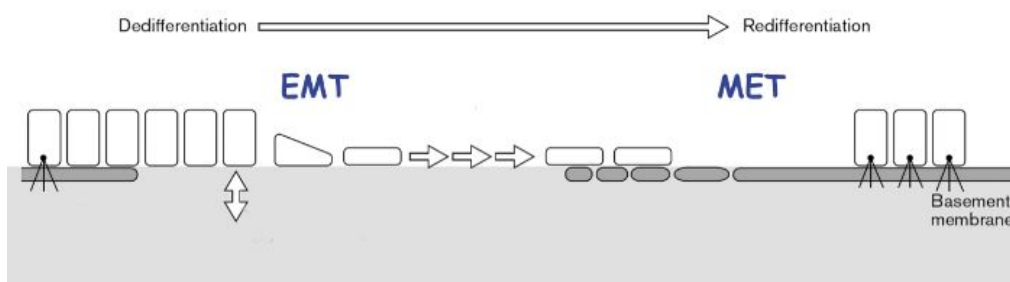
Altération des cadhérines

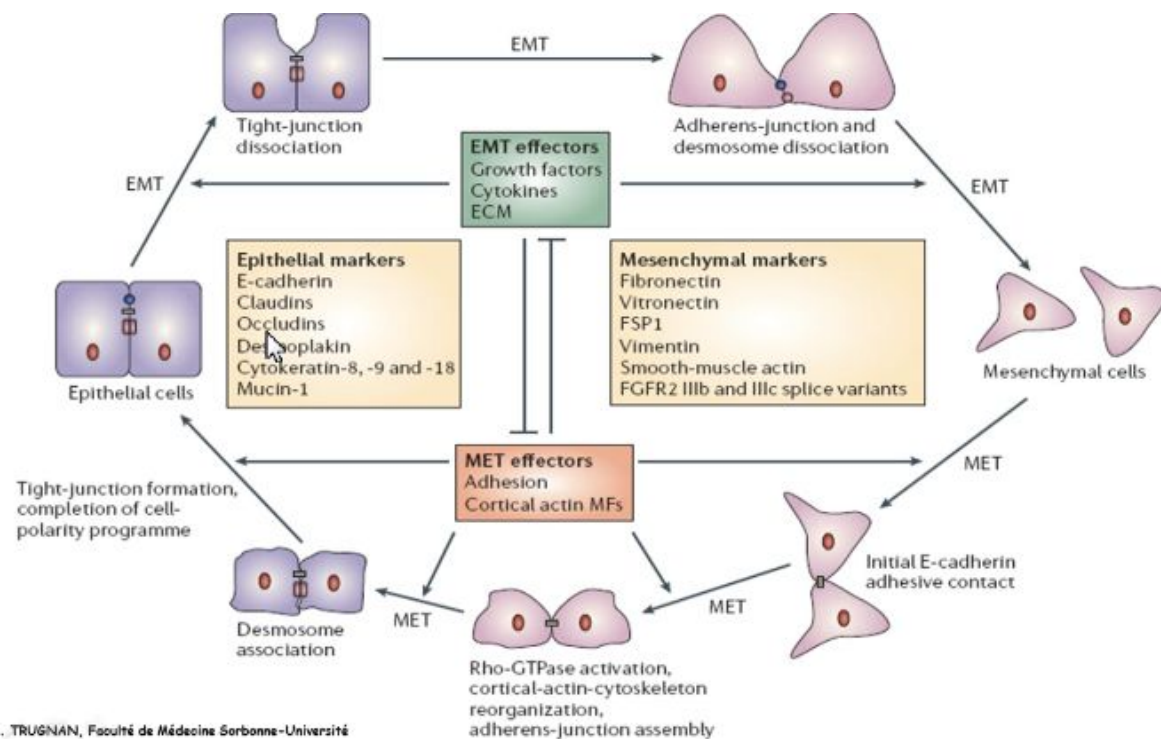


Dans de nombreux **cancers** (et certains processus du dev), la **E-cadhérine** est remplacée par la **N-cadhérine** qui ne possède plus les mêmes capacités à former des jonctions adhérentes fonctionnelles.
→ **Switch moléculaire**

- **Déstabilisation** des jonctions d'ancrage + modif contact C-C
- **Dédifférenciation** remise en route du programme de prolifération cellulaire

Transitions épithélium-mésenchyme (EMT) et mésenchyme-épithélium (MET)





Situations **physiologiques** :
développement embryonnaire
réparation tissulaire

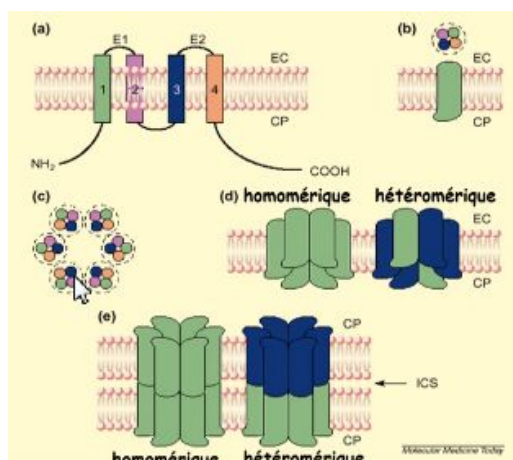
Situations **pathologiques** :
inflammation/cancer

III) Jonctions communicantes : assurer une communication directe

A) Rappel sur les jonctions communicantes : structure, composition, fonction

Les jonctions communicantes GAP permettent le passage de **petites molécules** taille <1000Da et ont une **morphologie caractéristique** (longue, ou courte).

Les jonctions GAP sont constituées de **connexons**, eux même formés de 6 **connexines** id (homodimériques) ou ≠ (hétérodimérique).



Il existe de **nombreuses connexines** qui sont partiellement spécifiques des tissus dans lesquels elles sont exprimées.

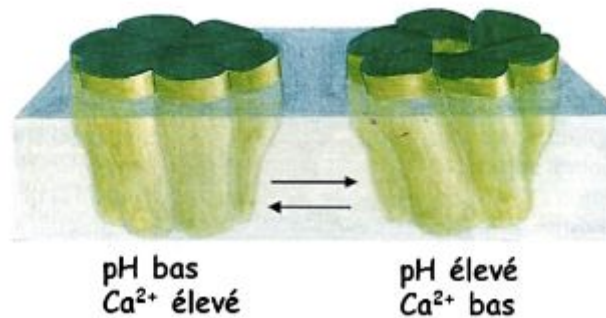
Elles possèdent 4 domaines TM, 2 boucles EC, 1 boucles IC et 2 extrémités IC. Un canal intercellulaire est formé par la juxtaposition de 2 connexons.

Les jonctions GAP sont dynamiques

- synthèse des connexines
- assemblage des connexines en connexons
- adressage à la membrane via t.
- pas encore fonctionnel quand il arrive, il le devient quand il entre en contact avec le connexons de la cellule voisine
- fixation de protéines accessoires sur le connexon
- internalisation
- dégradation
- recyclage des acides aminés

B) Signalisation associée aux jonctions communicantes

La signalisation dépend des molécules transportées

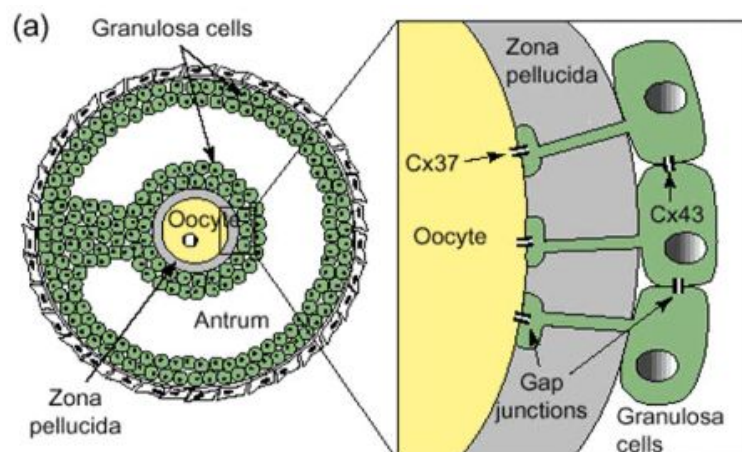


Un changement de conformation des **connexines** permet l'ouverture et la fermeture de la jonction. Les cibles de cette signalisation sont extracellulaire, intracellulaire et intercellulaire : **prolifération, différenciation, apoptose, métabolisme**.

La signalisation dépend des protéines partenaires des connexines

La signalisation dépend des protéines **kinases** et des **protéines liées au cytosquelette**. Ces canaux sont régulés et contrôlés.

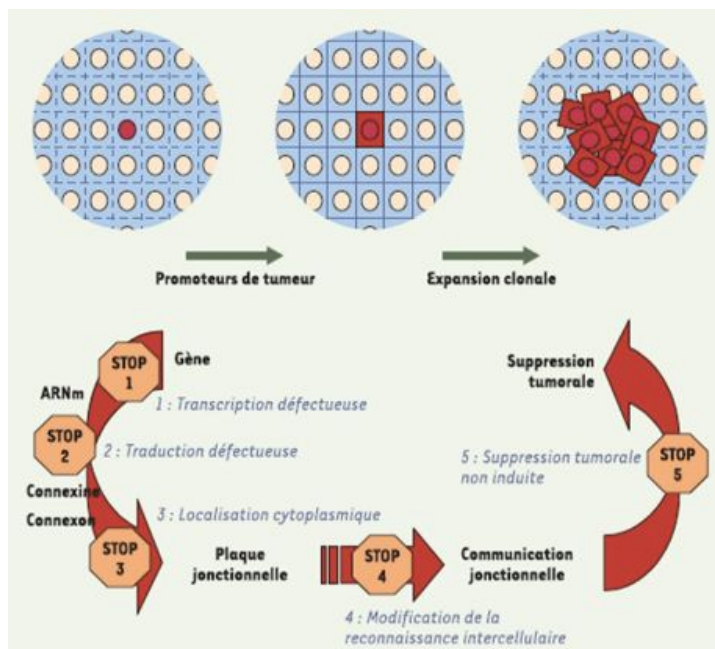
C) Physiopathologie des jonctions communicantes



Dans l'ovocyte, les différents types de cellules communiquent entre elles par l'intermédiaires des **GAP** (rôle dans nutrition +++).

- Mutation **connexine 37** → **infertilité congénitale**.
- Mutation **connexine 26** → **surdité congénitale**.

Jonctions communicantes et cancer



Dans certains cancer, l'expression de certaines connexines **diminue**.

Le rétablissement de l'expression de certaines connexines ne conduit **pas** **obligatoirement** à un effet suppresseur des tumeurs.

Conclusion

