

Liaison cellule matrice

intégrines

Intégrines : structure

Heterodimères

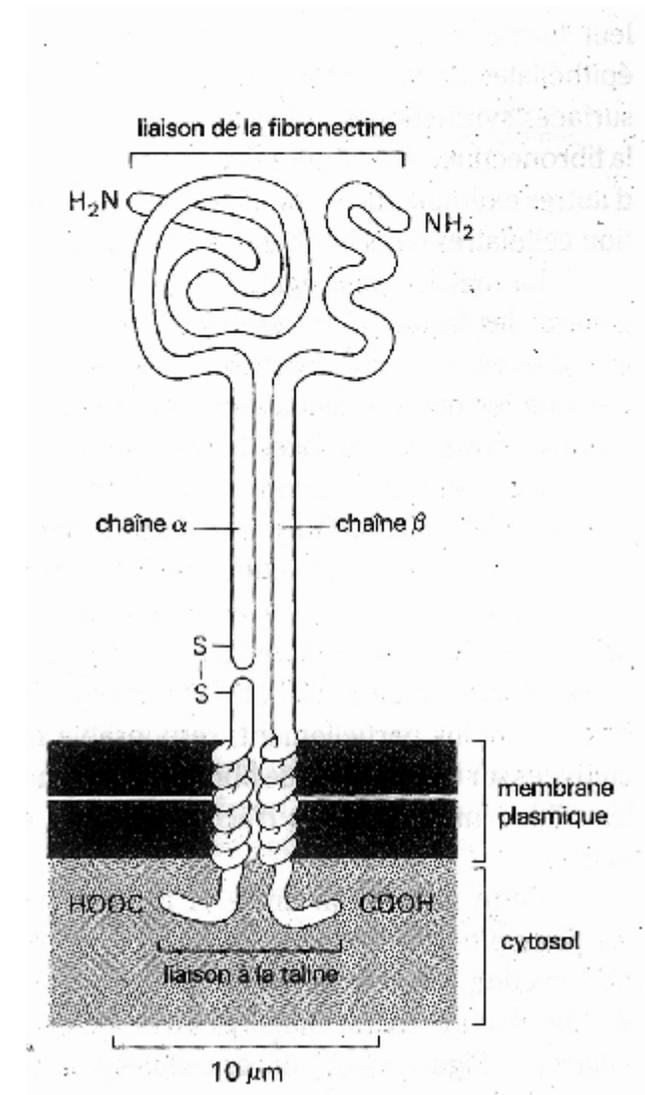
chaîne a 120 à 180 kD

chaîne b 90 à 110 kD

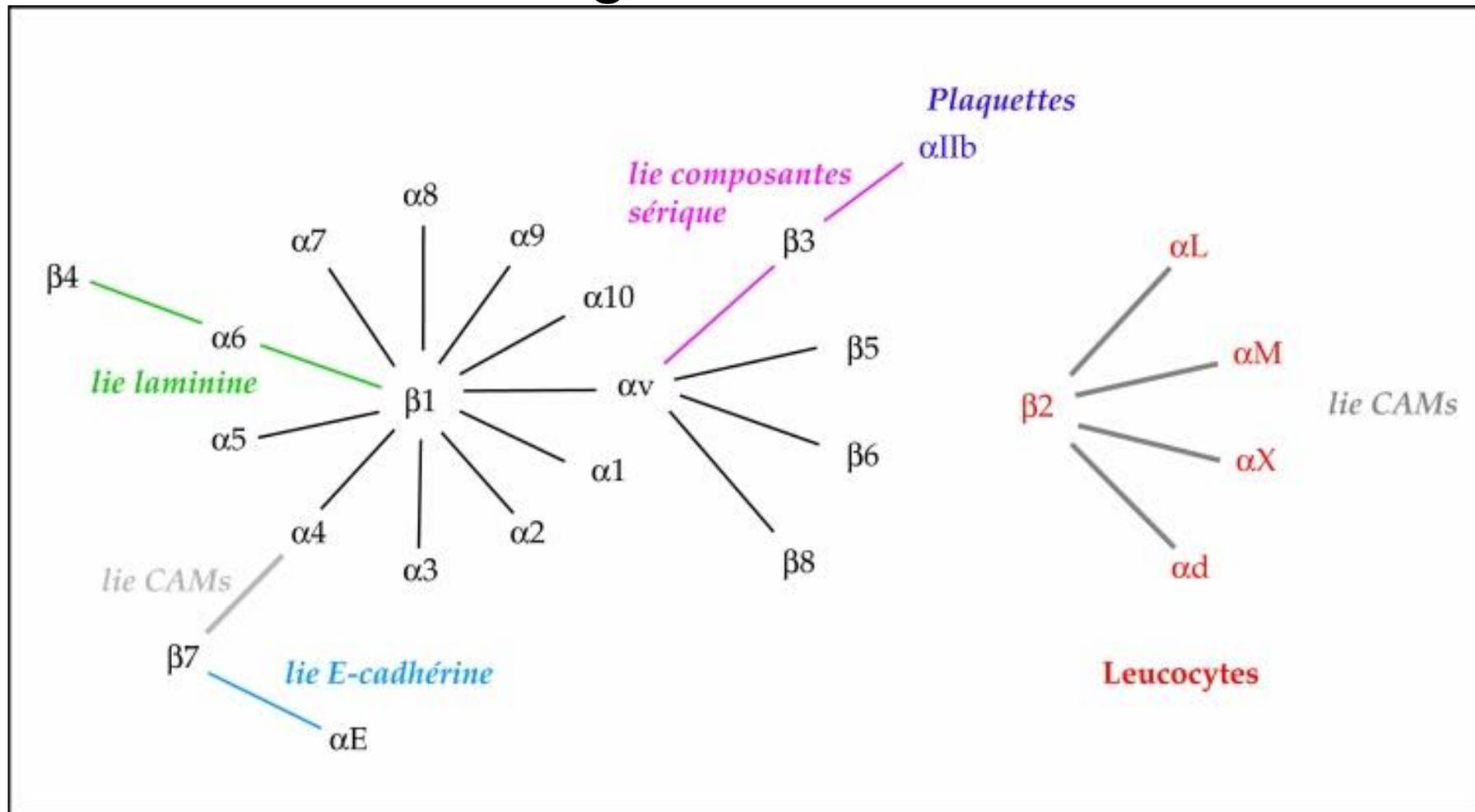
-Transmembranaire

Petit domaine cytoplasmique

**-Adhérence des cellules à la
matrice mais aussi adhérence
inter cellulaire**



Les intégrines: sous familles



b1 = interaction avec collagène et protéines adhésives (RGD)

b2 = liaison intercellulaire des leucocytes

b3 = lie le fibrinogène et certaines protéines adhésives

b4 = récepteur de la laminine

Phénotype des mutations des intégrines

Invalidation des gènes des intégrines chez la souris

β1	létale avant l'implantation
b2	leucocytose, infections
b3	hémorragie, ostéosclérose
b4	décollement cutané
b5	peu de modification du phénotype

INTEGRINES : LIAISON AVEC LE LIGAND EXTRA CELLULAIRE

- reconnaissent la séquence RGD dans les protéines adhésives ou d'autres motifs dans une protéine (DGEA pour le collagène)

- Pas de spécificité de substrat /intégrine

Collagène : $\alpha 1b1, \alpha 2b1, \alpha 3b1, \alpha 9b1, \alpha IIb2b3$

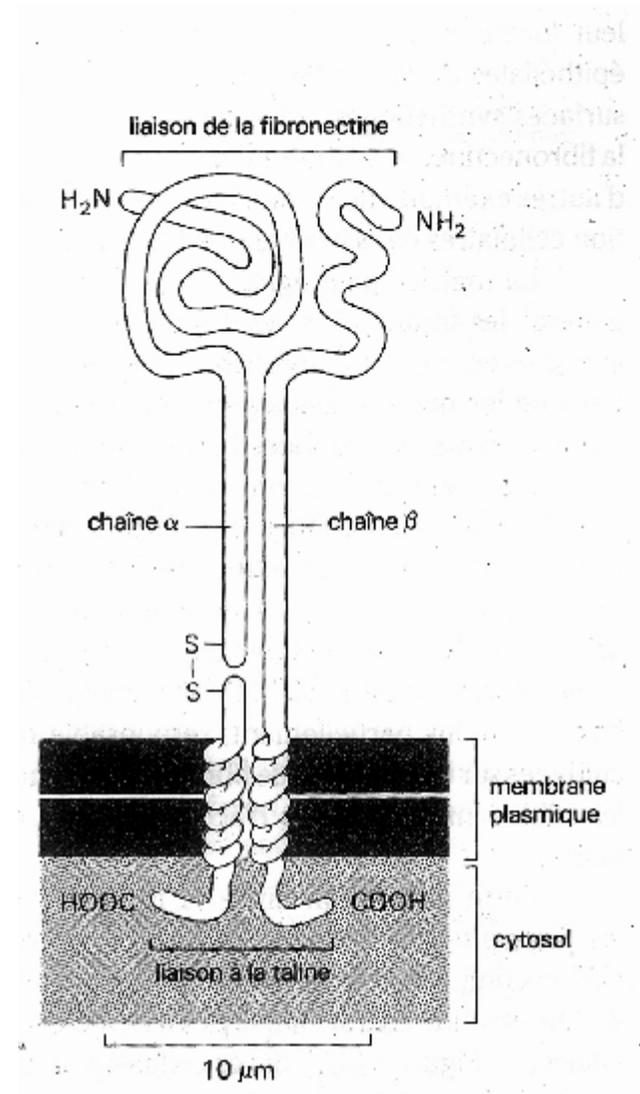
Fibronectine: $\alpha 2b1, \alpha 3b1, \alpha 4b1, \alpha 4b7$

Laminine : $\alpha 1b1, \alpha 2b1, \alpha 6b1, \alpha 7b1, \beta 4a6$

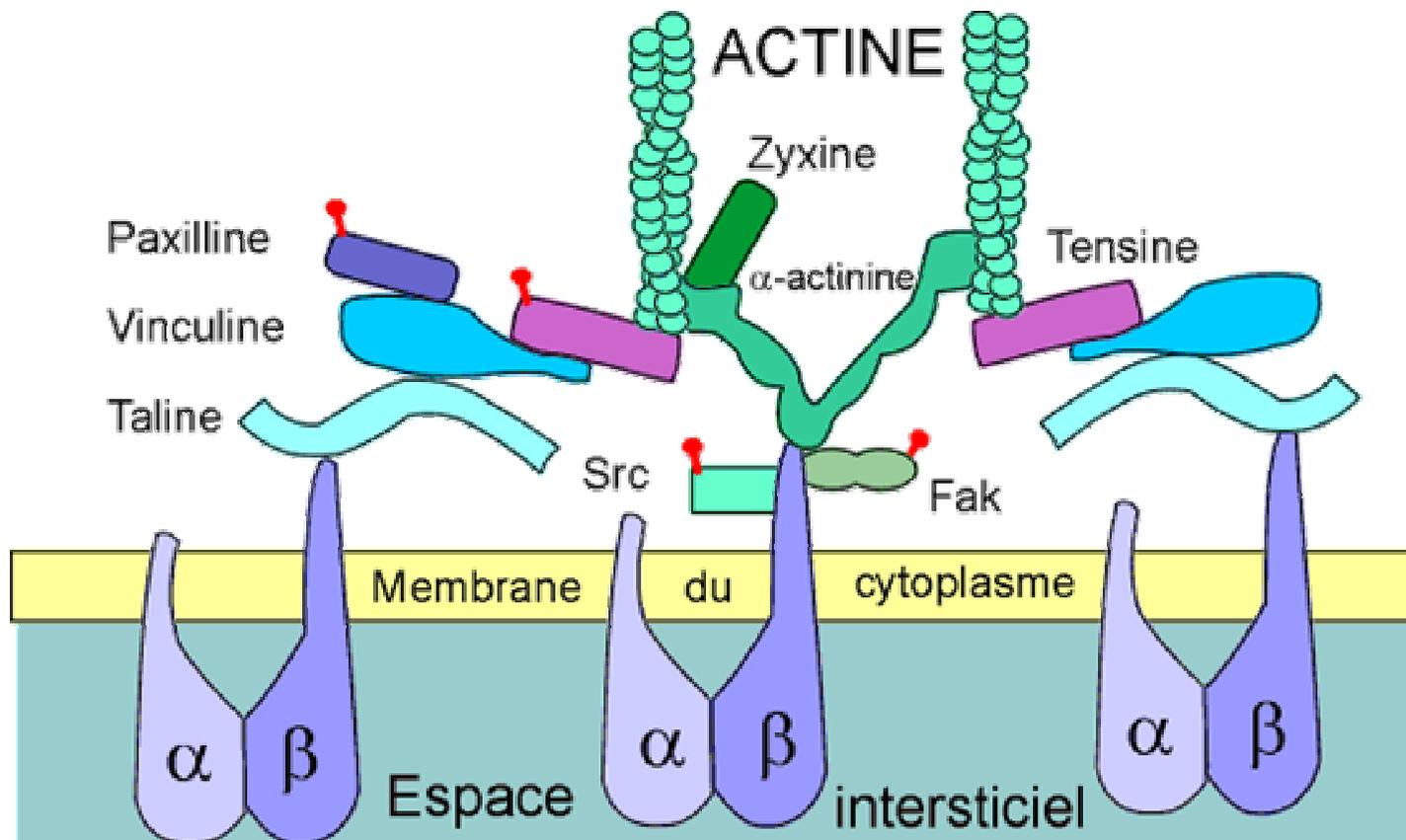
- affinité faible

-Action coopérative entre plusieurs intégrines et substrats

-domaine de liaison au ligand = 2 chaines : α et β



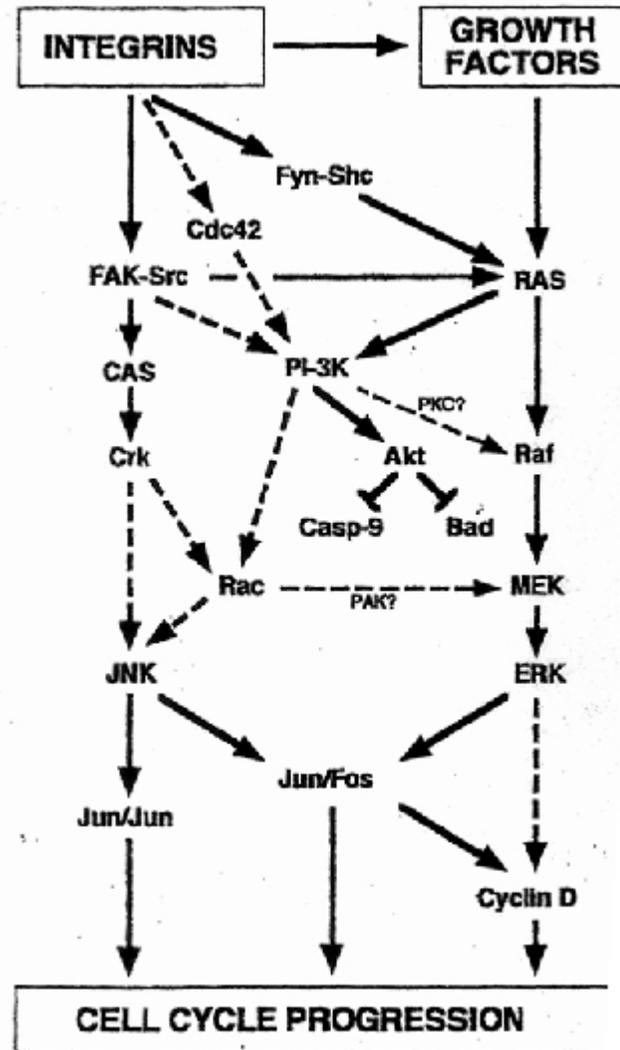
Intégrine : liaison du domaine intracellulaire



INTEGRINES : LIAISON DU DOMAINE CYTOPLASMIQUE

- La partie intracytoplasmique de la chaîne β est seule nécessaire à la transduction du signal.
- La liaison de l'intégrine à son ligand induit une vague de phosphorylation dans la plus part des cellules.
- Phosphorylation de FAK (Focal Adhesion Kinase) : tyrosine kinase qui a besoin d'être phosphorylée pour être active. Colocalise aux points d'adhésion focaux
- La thyrosine kinase p60src co-localise avec FAK et est activé par l'activation de FAK
- Conduit à l'activation de la voie des MAP kinases, PI3K et JUNK

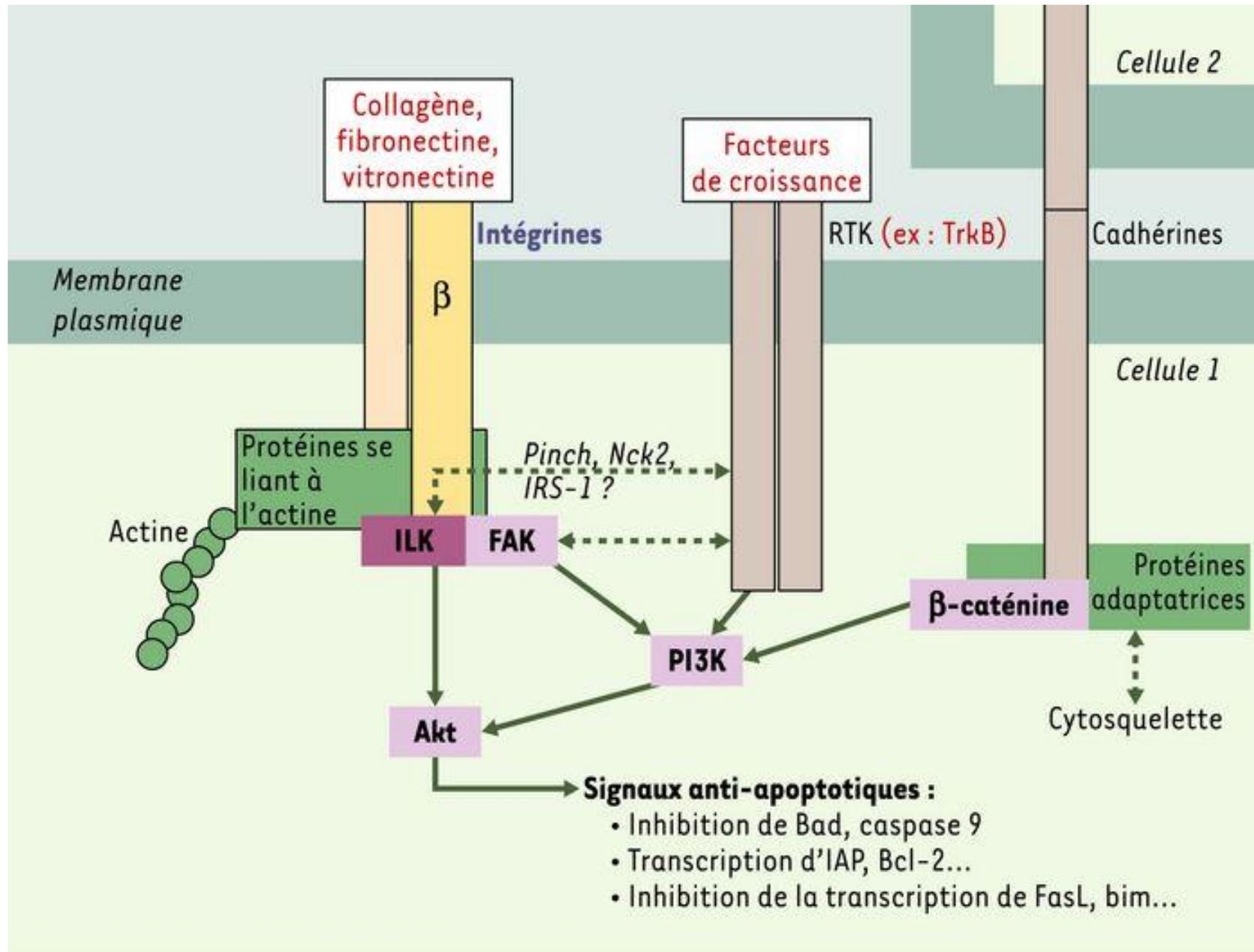
Coopération entre la voie des intégrines et des facteurs de croissance : prolifération cellulaire



Voies de prolifération
et de survie :
activation de FAK-src ®
voie de JunK et MAP kinase
(prolifération)

Ainsi que PI3K
(anti-apoptotique)

Anoikis : apoptose par manque d'adhérence

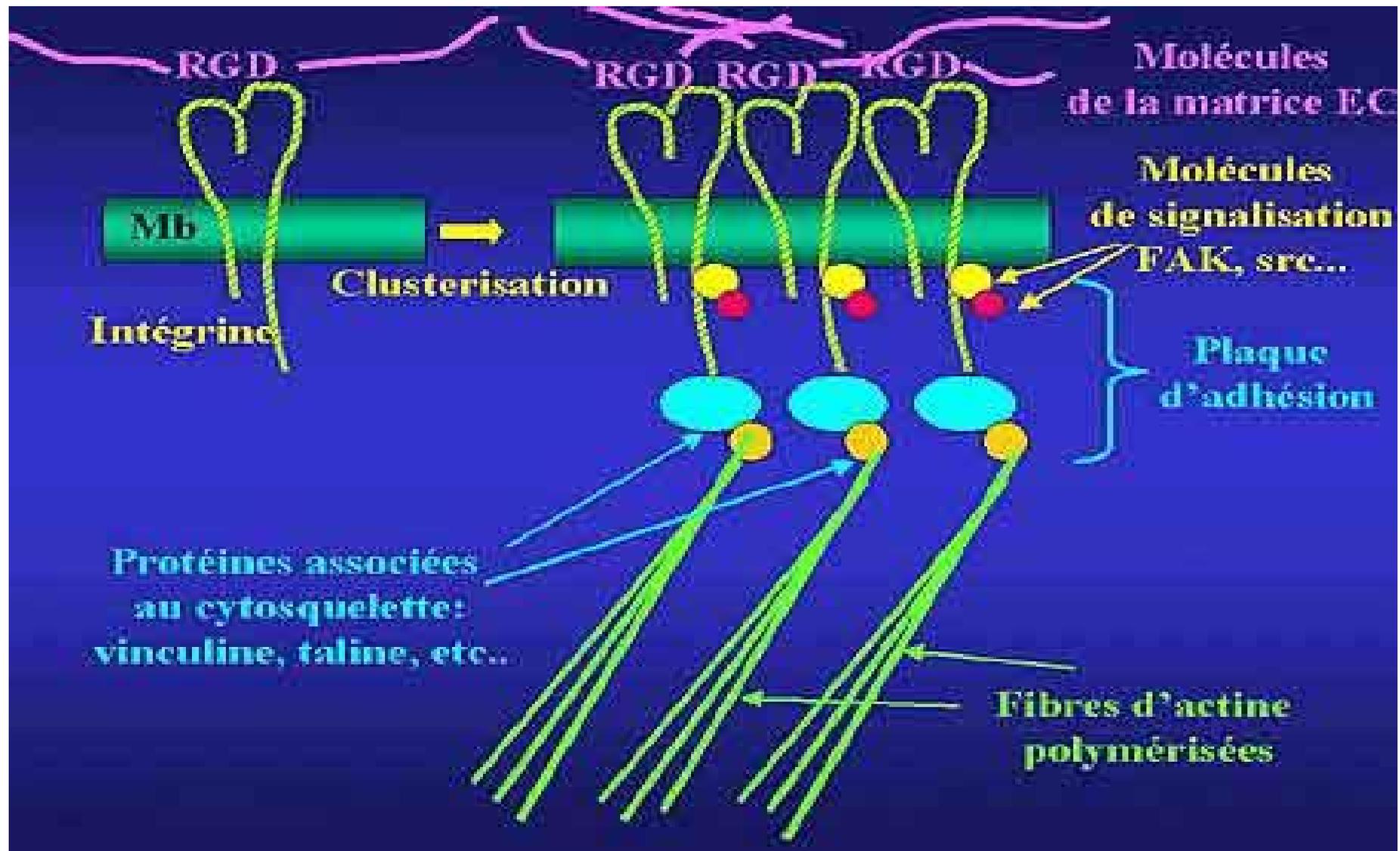


Intégrine et différenciation cellulaire

Différenciation = l'induction (ou la repression) de gènes en activant par phosphorylation des facteurs de transcription :

- **monocytes : l'induction de nombreux gènes (IL1, TNF α) lors de l'adhérence à la matrice (NF κ B).**
- **ostéoblastes : L'attachement au collagène I via α 2 β 1 induit l'expression des phosphatases alcalines**
- **cellules hématopoïétiques : La liaison à la fibronectine entraîne la perte de la différenciation terminale par les erythrocytes via α 5 β 1**

Intégrines : plaques d'adhésion



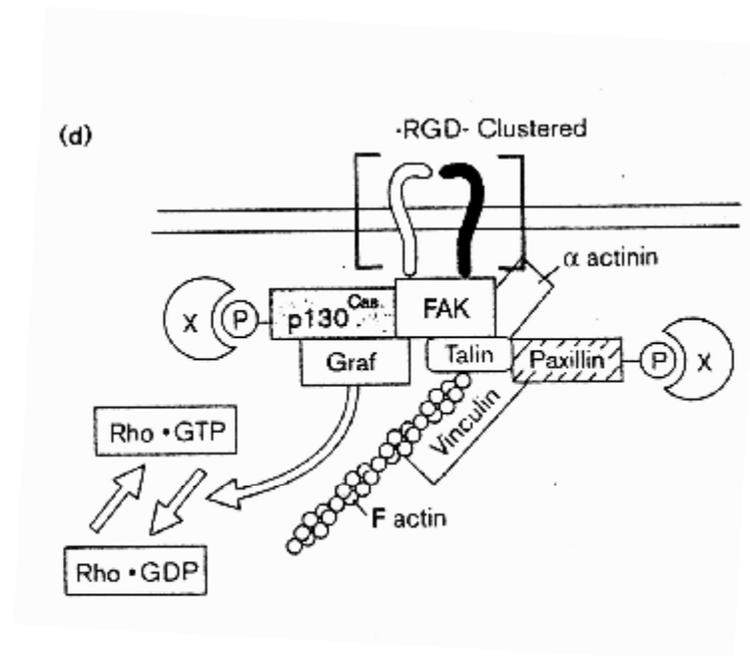
Intégrines: plaque d'adhésion et mobilité cellulaire

Liaison au cytosquelette par l'intermédiaire de la taline et de l'actinine qui se lient elles même à l'actine directement ou par l'intermédiaire de la vinculine.

-Les intégrines se groupent aux points d'adhésion focaux.

-
Les filaments d'actine se groupent alors en faisceau **grâce à l'activation de Rho**.

-Role important dans la la mobilité cellulaire



Intégrine et différenciation cellulaire

Dans de nombreux systèmes la liaison de l'intégrine à son ligand entraîne l'induction (ou la repression) de gènes ®

influe sur la différenciation cellulaire

SIGNAL DEHORS ® DEDANS

Activation des intégrines

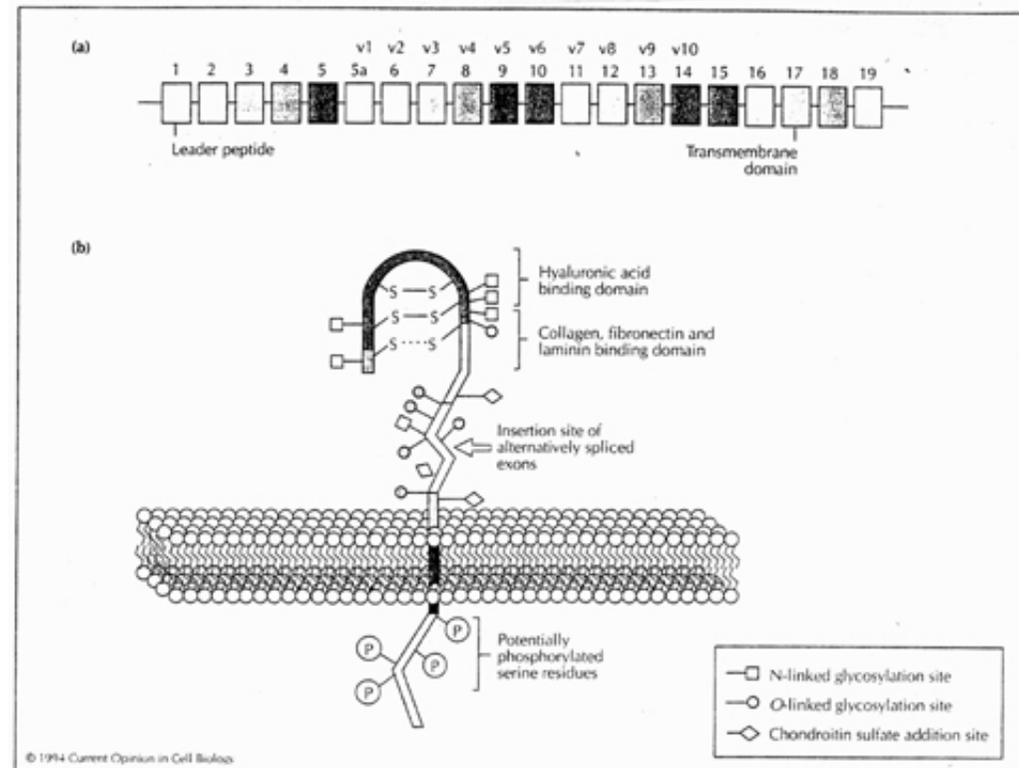
L'expression de certaines intégrines est dépendante :

- **de l'activation cellulaire (ex intégrine qui font la liaison inter-cellulaire)**
- **de la différenciation des cellules (ex cellules osseuses et hématopoïétiques)**

SIGNAL DEDANS ® DEHORS

CD 44 = récepteur transmembranaire pour l'acide hyaluronique

- Expression ubiquitaire
- Expression de plusieurs variants produits par épissage alternatif (partie extracellulaire)
- Spécificité cellulaire d'expression des variants (lymphocytes T, cellules tumorales)



COMMUNICATION INTERCELLULAIRE

-Par l'intermédiaire de l'adhérence inter- cellulaire

-Par l'intermédiaire de facteurs solubles
endocrines (agit par voie général)

paracrine : cytokines et facteurs de croissance (agissent de façon locale)

ADHERENCE INTER CELLULAIRE

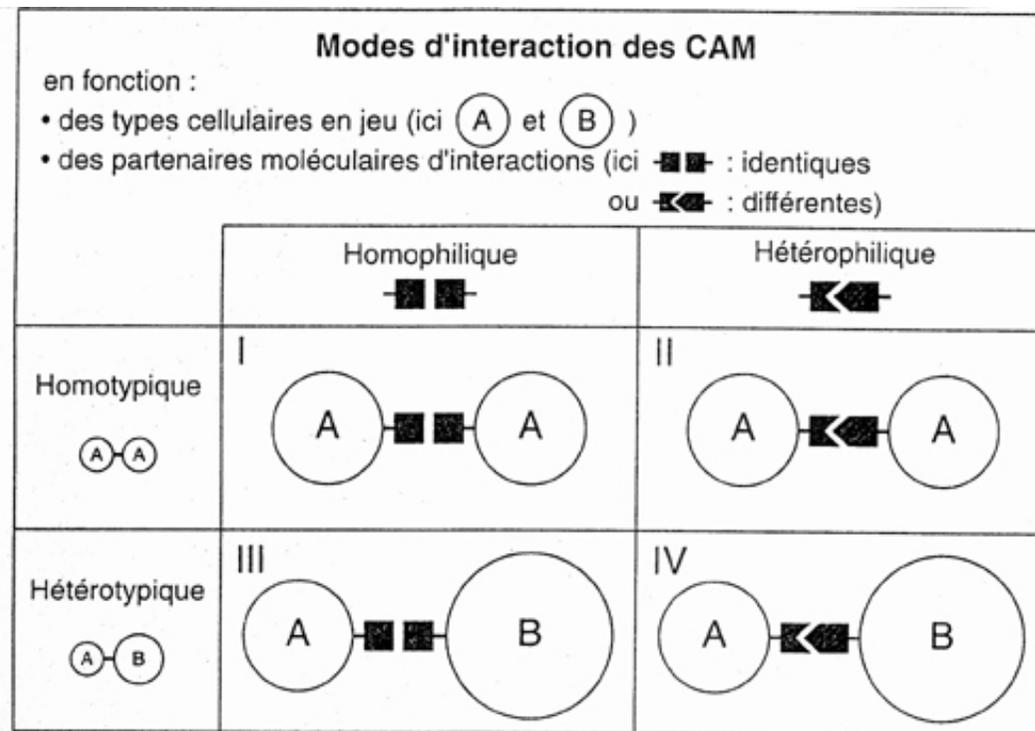
Cadhérines

**Molécules apparentées aux
immunoglobulines**

Intégrines

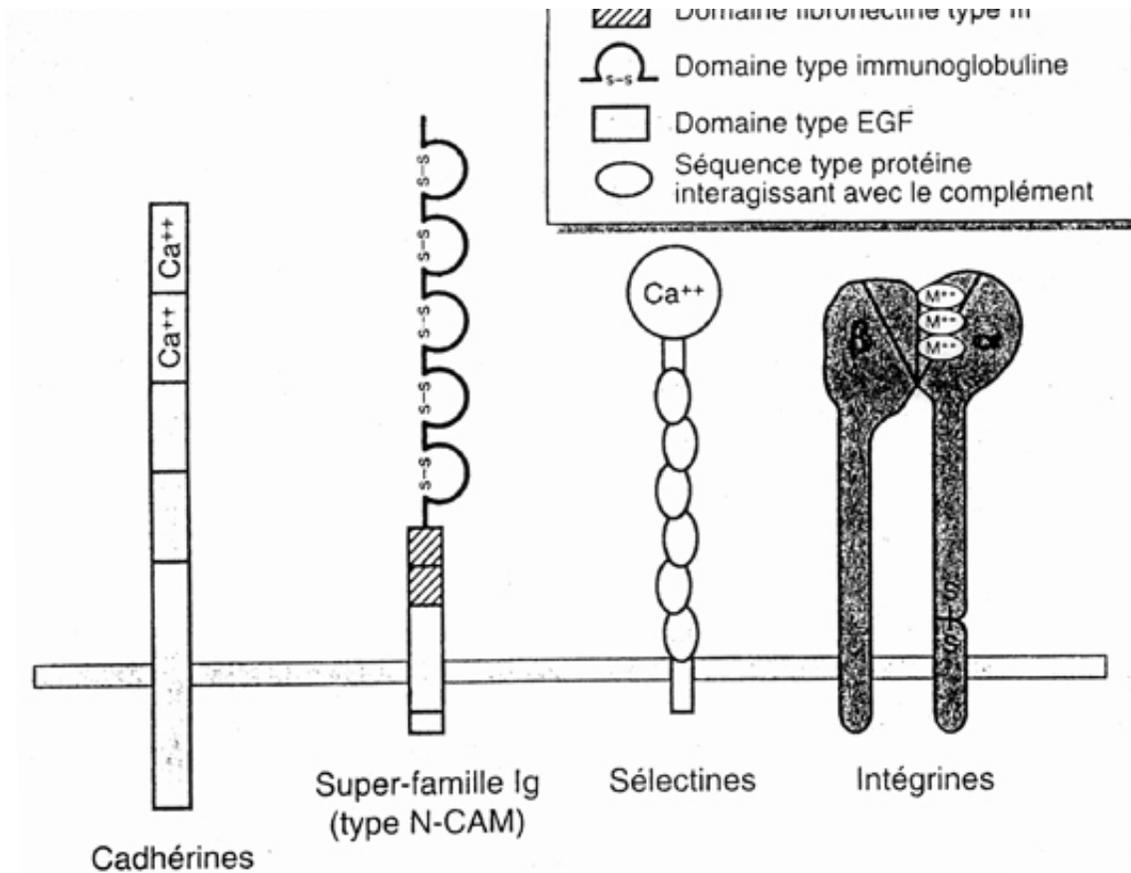
Sélectines

Molécules d'adhésion inter cellulaires



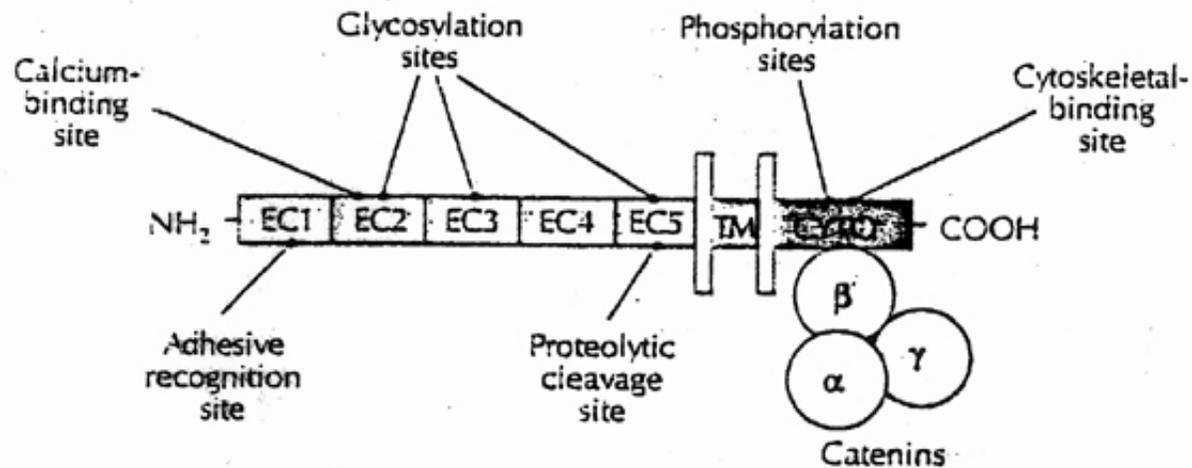
..type cellule
..phyle : molécule

Molécules d'adhésion intercellulaire

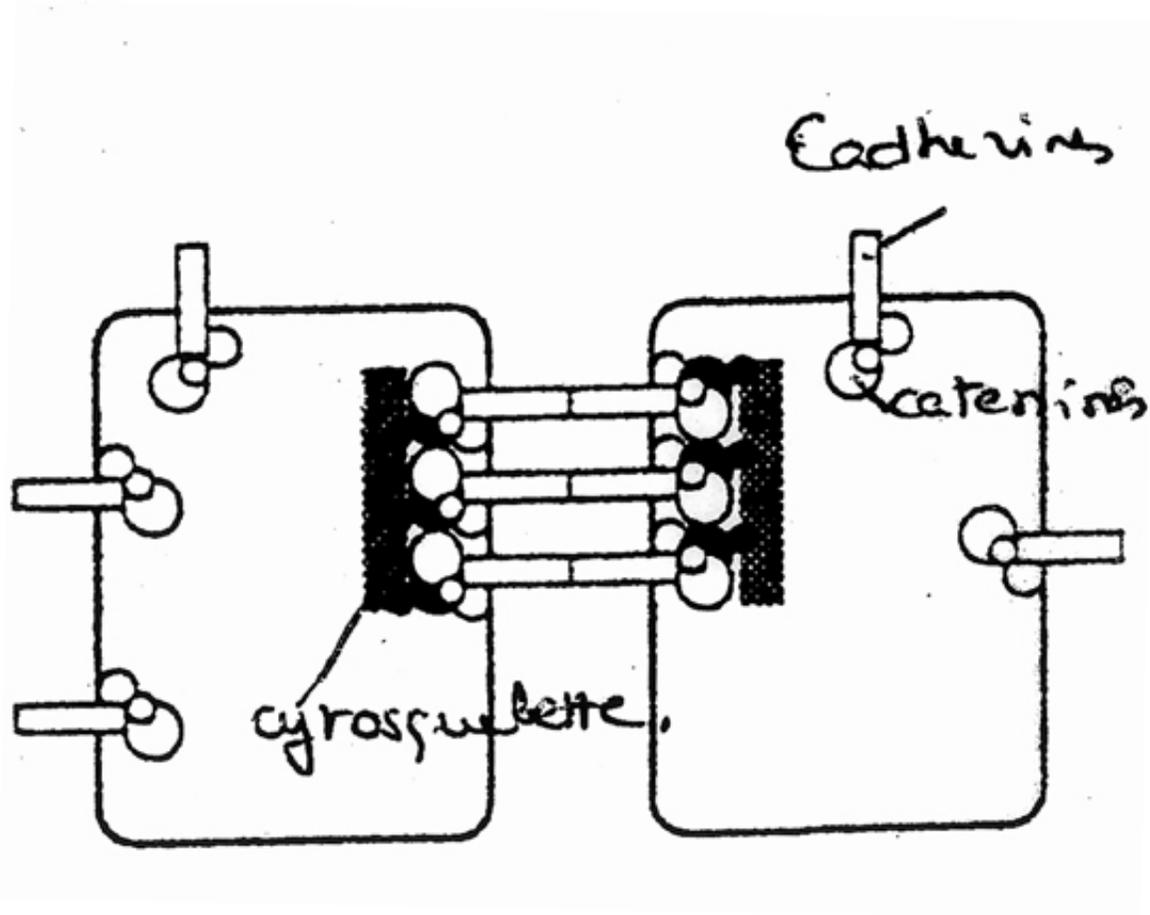


Cadhérines

- Protéines trans-membranaires
- Les plus importantes pour l'adhésion intercellulaire
- Protéines d'adhésion dépendantes du calcium
- Adhésion homophile par le domaine NH₂



Cadhérines



Cadhérines

Grande famille de gène + épissage alternatif

Plusieurs types :

P-Cadhérine placenta

E-Cadhérine c. épithéliales

N-Cadhérines cellules nerveuses

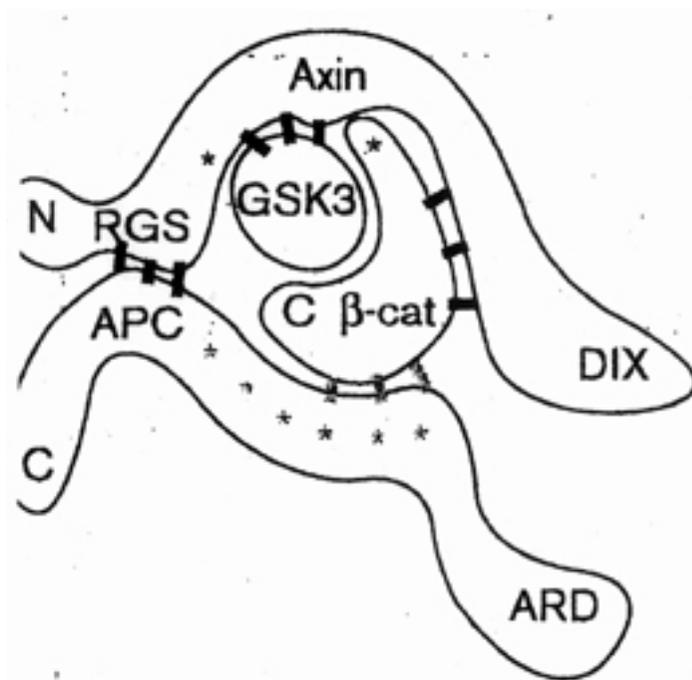
Spécificité d'adhésion en fonction du type de cadhérine (homotypie)

Liées à l'actine par l'intermédiaire des catenines dans les jonctions intercellulaires usuelles

Role primordial en embryologie dans la mobilité cellulaire et chez l'adulte pour la cohésion des tissus

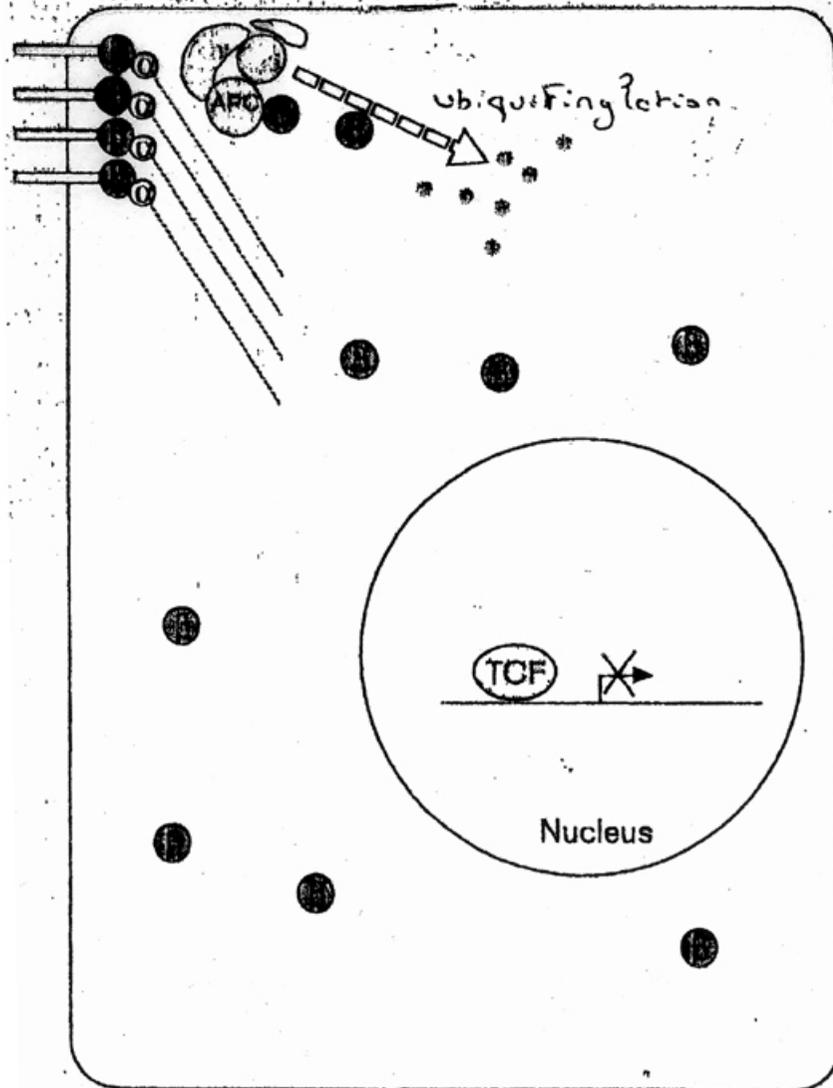
Caténines

**A distance des cadhérines,
complexes de 4 protéines APC+Axin+GSK3+ β caténines
qui interagissent entre elles**



GSK est une kinase
APC= Adenomatous Polyposis
Coli

Caténine et signalisation cellulaire

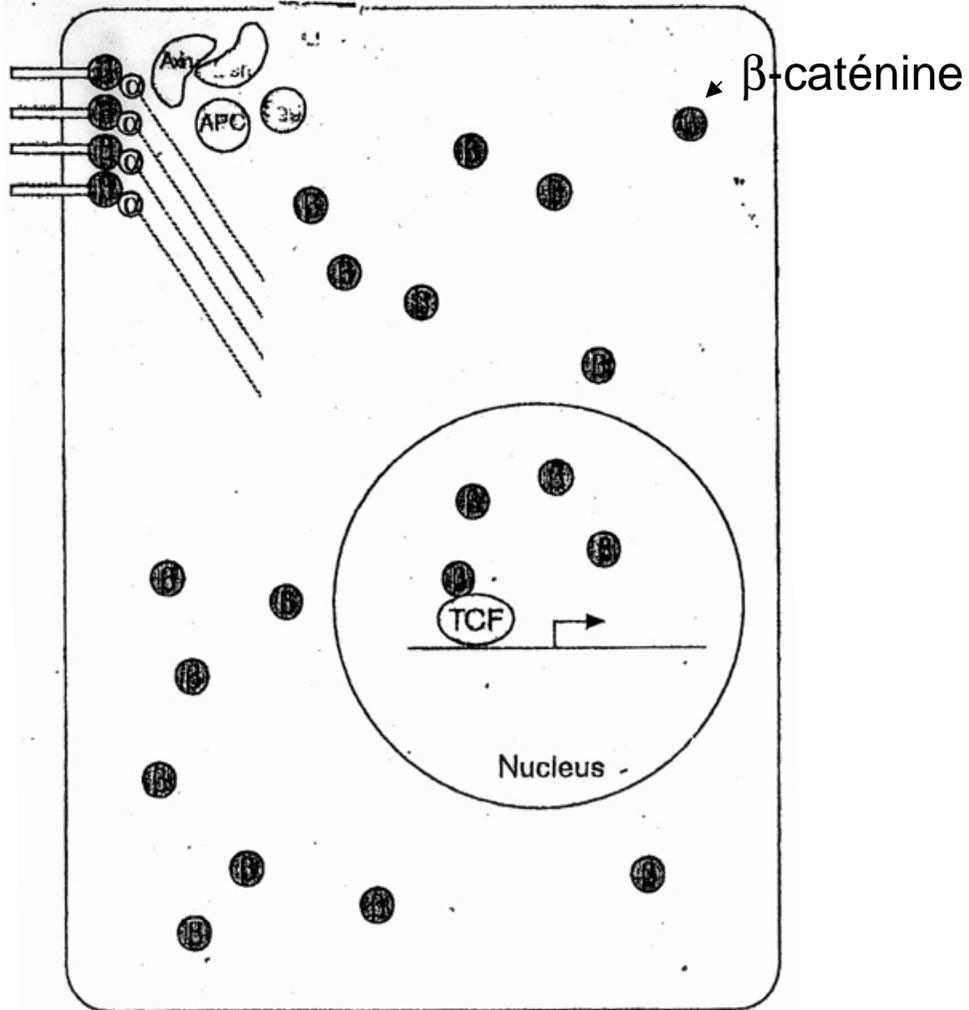


— E-cadherin ● β -catenin ⊙ α -catenin

L'interaction de ces 4 protéines [®] à une down-régulation post traductionnelle de la β -caténines (sa phosphorylation par GSK) qui permettent son ubiquitynation et sa dégradation

Pas d'activation des gènes impliqués dans la prolifération et dépendants du facteur de transcription TCF

Caténine et signalisation cellulaire



Un excès de β -caténines dans le cytoplasme et le noyau \Rightarrow l'activation du facteur de transcription TCF impliqué dans la croissance cellulaire

Caténines et cancer

- Les mutations du gène suppresseur de tumeur **APC** dans les polyposes coliques familiales sont situées dans le domaine de liaison avec la **β-caténine** [®] l'absence de leur dégradation (ubiquitinylation) des **β-caténines**.
- des mutations activatrices des **β-caténines** qui inhibent sa dégradation induisent la tumorigénèse (*proto-oncogènes*) dans des cancers du foie et certains cancers coliques.

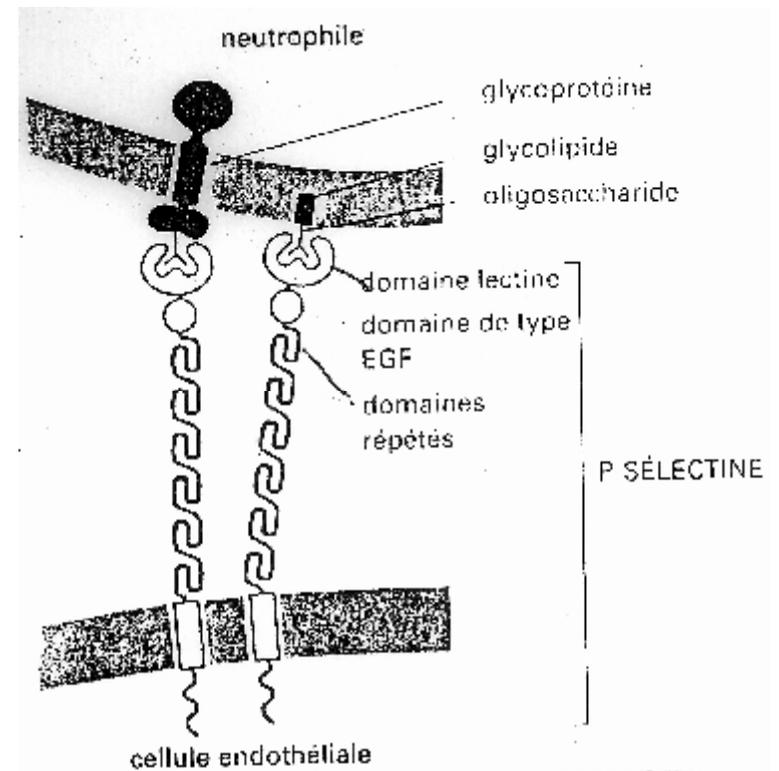
Sélectines

Famille de molécule qui induit une liaison inter-cellulaire lâche et transitoire

Se lie à un ose : protéine glycosilée ou glyco lipide par l'intermédiaire de leur domaine lectine. Liaison de faible affinité

Responsables de l'adhésion entre les cellules endothéliales d'un vaisseau et les cellules qui circulent dedans. "Roulent"

Exprimées soit par la cellule endothéliale soit par la cellule circulante



Molécules apparentées aux immunoglobulines

- Protéines d'adhésion intercellulaire indépendante du calcium

Liaison homophile ou hétérophile

NCAM : liaison homophile entre les cellules nerveuses

Molécules d'adhésion des lymphocytes : CD2 etc

Liaison hétérophile aux intégrines

-I-CAM 1 : exprimée sur les cellules endothéliales *activées* par IL1 et TNF α ou chimiokine. lie une intégrine β 2

-V-CAM idem lie l'intégrine β 1 α 4 (lymphocytes)

Intégrines et adhésion cellulaire

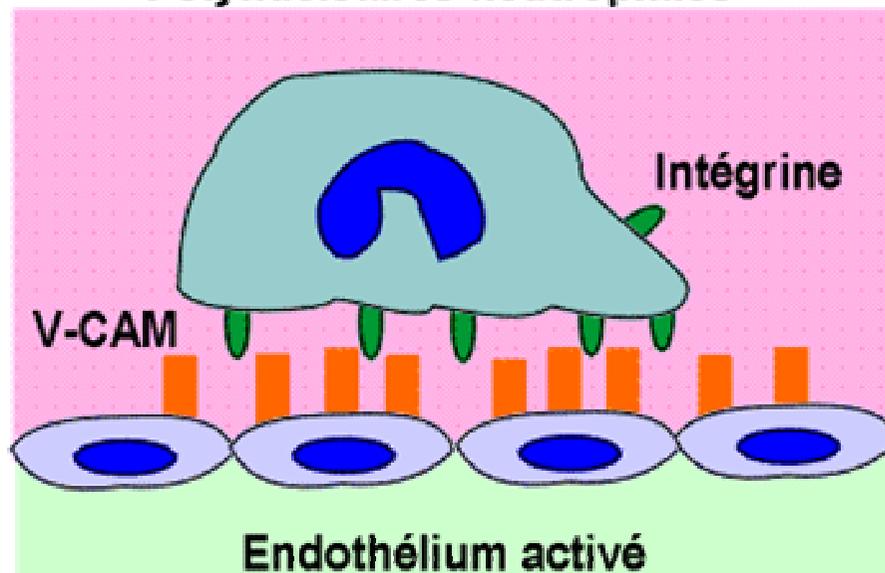
expression par activation cellulaire

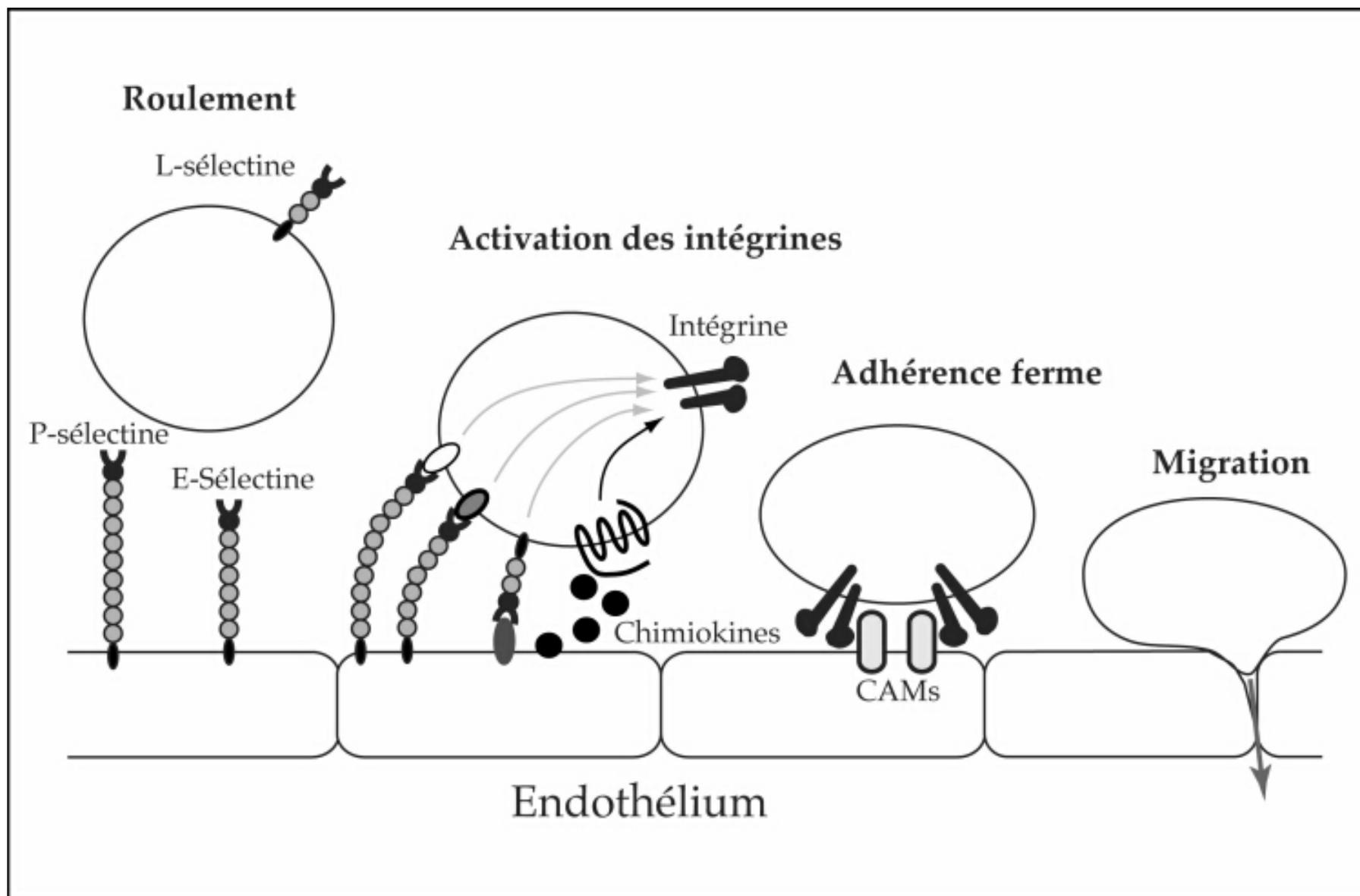
role d'adhésion intercellulaire (hétérophile)

la famille b₂ exprimée par les monocytes activés qui lie ICAM

b₁a₄ exprimé par les lymphocytes lie la molécule VCAM (et la fibronectine rôle d'adhésion intercellulaire + liaison matrice :)

Polynucléaires neutrophiles





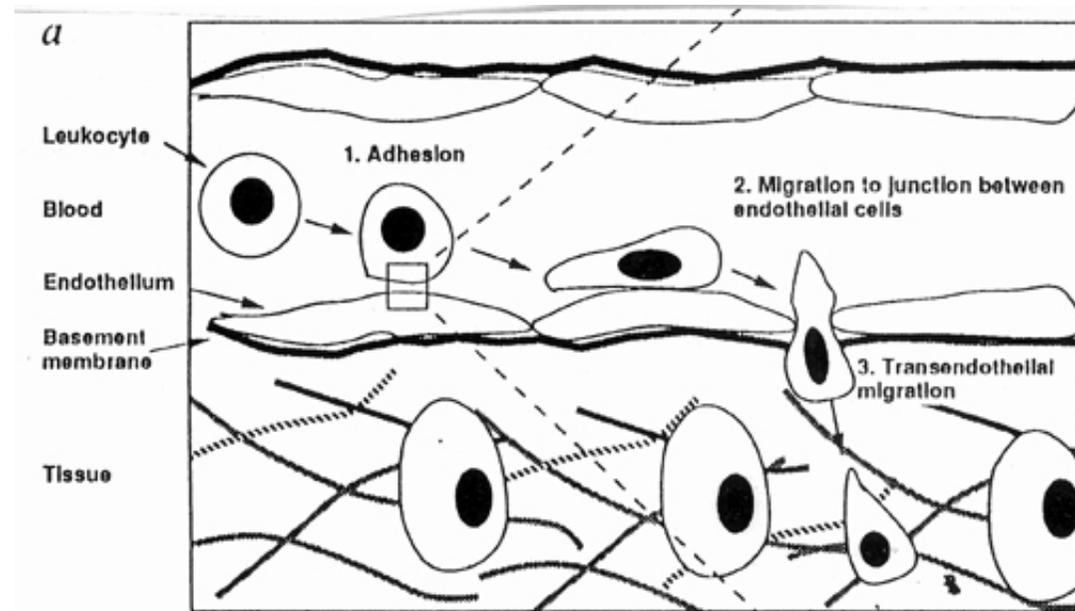
Déficit d'adhésion leucocytaire

Absence de chaîne b 2 fonctionnelle

Infection, hyper-leucocytose

déficit d'extravasation des leucocytes

Pas de formation de pus lors des infections



Intégrine et adhésion cellulaire

Une intégrine permet l'adhésion intercellulaire par l'intermédiaire à la liaison avec le fibrinogène :

$\alpha_{IIb} \beta_3$

Elle ne lie le fibrinogène que si les plaquettes sont activées

TROMBASTHENIE DE GLANZMAN

Mutation dans la chaîne α_{IIb}
Mauvaise agrégation plaquettaire
Trouble plus ou moins important de la coagulation

