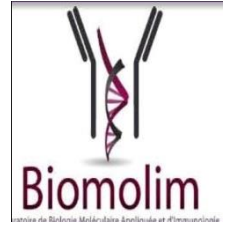




Université de Tlemcen
Faculté SNV-STU, Département de Biologie



Licence: Biologie Moléculaire

UEM1/Matière : Biologie de la cellule immunitaire

Molécules signalisatrices et d'adhérence des cellules immunitaires

Dr. Wafa NOUARI

Molécules d'adhérence des cellules immunitaires

Introduction (1)

- Les molécules d'adhérence cellulaire (**Cell Adhesion Molecules, CAM**) sont des **glycoprotéines transmembranaires** qui jouent un rôle important :
 - 1) au cours du **développement embryonnaire**,
 - 2) Chez l'adulte normal, pour la maintenance des épithéliums et la réparation tissulaire,
 - 3) dans certains processus pathologiques, comme **l'inflammation** ou le **cancer**.

Introduction (2)

L'adhésion cellulaire a plusieurs rôles :

1- Interaction physique entre les cellules:

Exp: lymphocyte/cellules endothéliales, cellule cytotoxique (CTL)/cible
lymphocytes T et les cellules présentatrices de l'antigène (CPAs +Ag)

!!! Cette interaction physique conduit ou non à l'activation du système immunitaire et à la réponse immunitaire.

2-Trafic et migration cellulaire

- ✓ **Mouvement** des lymphocytes dans le tissu extravasculaire
- ✓ **Déplacement** depuis les organes lymphoïdes secondaires vers les sites d'inflammation

- Les molécules d'adhérence assurent:

1) la **reconnaissance spécifique** entre deux cellules ou entre cellules et MEC,

2) la formation de **contacts** stables entre deux cellules ou entre une cellule et la MEC,

3) la **transmission** de signaux capables de modifier le comportement de la cellule avec son environnement.

Familles de molécules d'adhésion

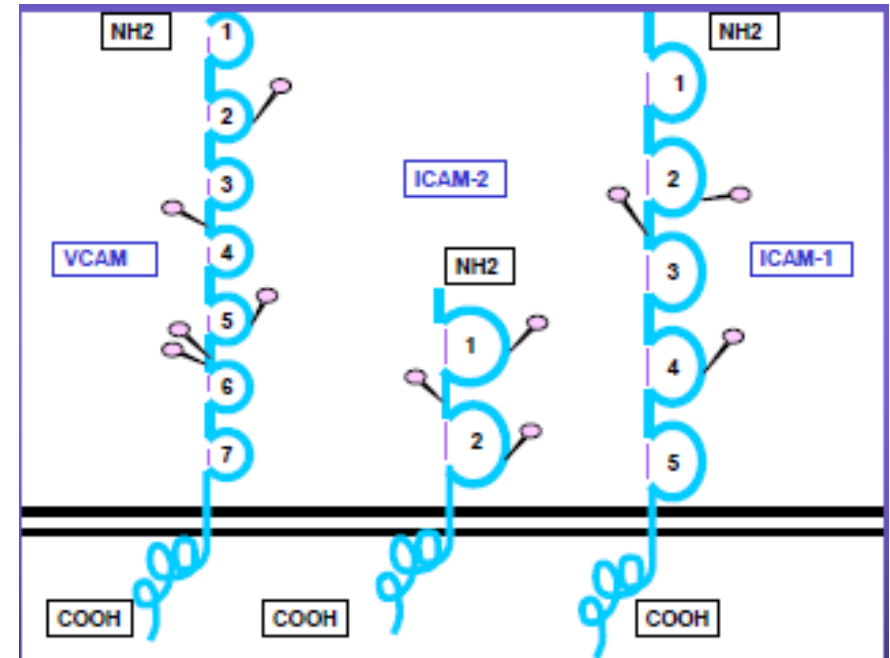
Il y a **4 grandes** familles de molécules d'adhésion qui interviennent :

1. membres de la superfamille des immunoglobulines
2. Intégrines
3. sélectines
4. Cadhérines

Les différents membres de ces familles interviennent ensemble ou séparément dans différentes étapes de la migration.

I-Membres de la super famille des Immunoglobulines

- Glycoprotéines membranaires :
- Domaines Ig like
- Riches en cysteines
- interagissent avec les intégrines



- Expression variable suivant le type cellulaire et l'état d'activation de la cellule.
- interviennent dans les interactions cellule-cellule

- Exemple: les interactions entre les cellules endothéliales ou les cellules présentatrices d'antigènes.
- Les principales immunoglobulines d'adhérence cellulaire sont:
 - ❑ la **N-CAM** (Neural-CAM),
 - ❑ la **I-CAM** (Intercellular-CAM)
 - ❑ et la **V-CAM** (Vascular-CAM).

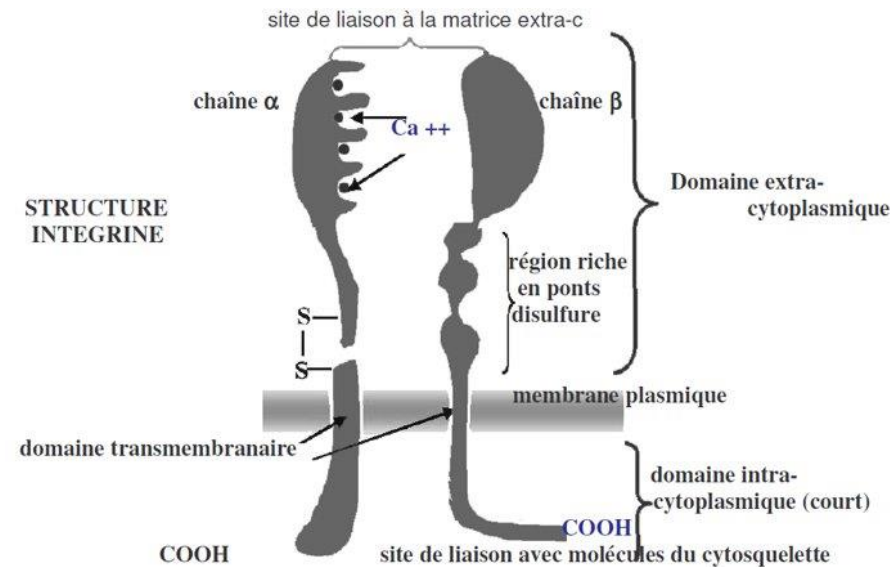
Toutes les molécules de la superfamille des immunoglobulines sont définies par la structure particulière de leur domaine extra-cellulaire (boucles reliées par des ponts disulfures).

Molécules	Distribution	Ligands
ICAM-1 (CD54)	cellules endothéliales activées PNN, Macrophages, lymphocytes	LFA-1* CD18/CD11b: CR3
ICAM-2 (CD102)	cellules endothéliales , plaquettes	LFA-1
ICAM-3(CD50)	CPA Absent sur CE	LFA-1
VCAM-1(CD106)	CE activées	VLA 4
MadCAM-1	HEV (muqueuses)	A4β7
PECAM-1(CD31)	Cellules endothéliales, Plaquette, Monocytes, Polynucléaires	CD31

* Lymphocyte function-associated antigen 1 (**LFA-1**)

II- Intégrines

- **Hétérodimères** (deux sous-unités α et β).
- α et β interagissent de façon non **covalente**, α contient (3 à 4) sites de fixation des **cations bivalents** (Ca^{++} , Mg^{++}) nécessaires pour l'interaction avec le ligand.

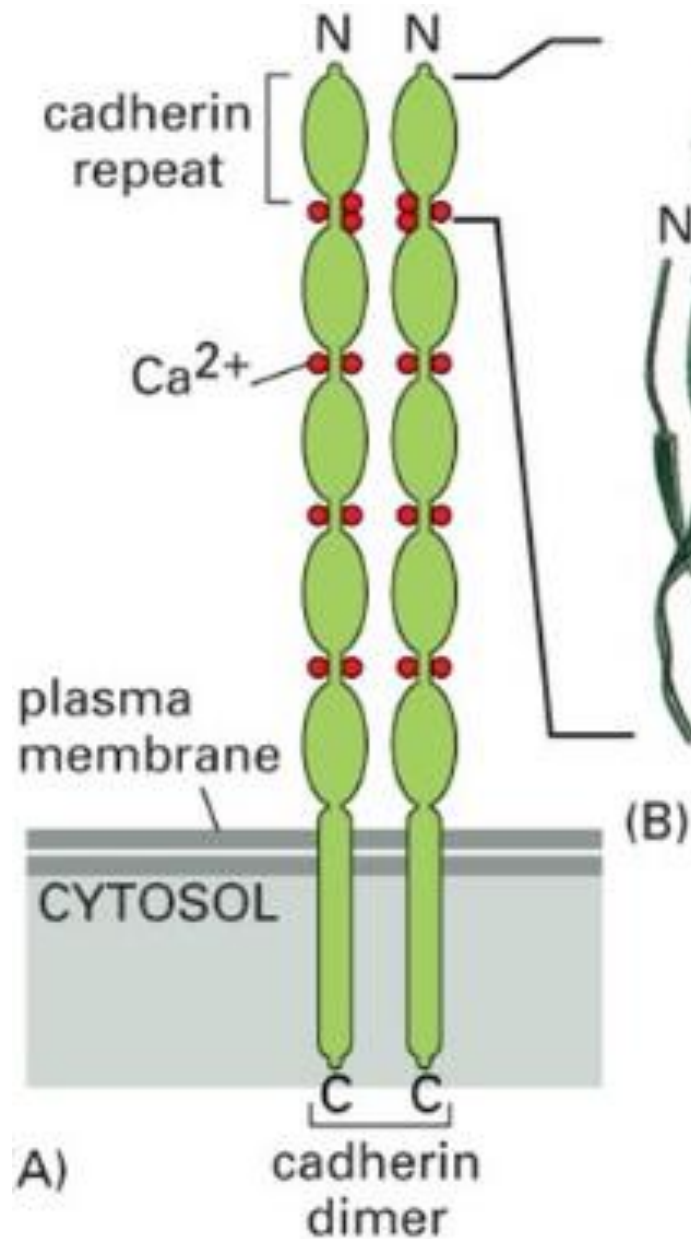


- Les **intégrines** sont les responsables essentiels des **interactions cellule-MEC**
- **Faible affinité** pour le ligand quand la cellule est au repos, mais augmentation de l'affinité après activation.

- Leurs principaux ligands **extra-cellulaires** sont les **collagènes I et IV**, la **laminine**, la **fibronectine**, la **vitronectine**, le **fibrinogène**.
- Les **intégrines** sont liées au **cytosquelette** et sont une des voies majeures de la **transduction** des **signaux** venus de la **MEC** à destination des **cellules épithéliales** (régulation de l'expression de leurs gènes).
- Les intégrines jouent un rôle essentiel dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires : **forme**, **polarité**, **prolifération**, **migration**, **survie**, **différenciation**, etc...

III-Cadhérines

- **Glycoprotéines transmembranaire, calcium-dépendantes,**
- Responsables d'interactions **cellule-cellule**
- jouent un rôle important dans les processus du développement ainsi que dans les processus pathologiques;
- La famille des cadhérines comporte plusieurs molécules qui se diffèrent par leur distribution tissulaire:
 - **N-cadherine**Tissu nerveux
 - **P-cadherine**Placenta
 - **M-cadhérine**Muscle
 - **L-cadhérine**Foie



- A - Molécule de cadhérine : homodimère
- B - Motif répété de la molécule de cadhérine qui ressemble à un domaine d'Ig

■ Les cadhérines classiques

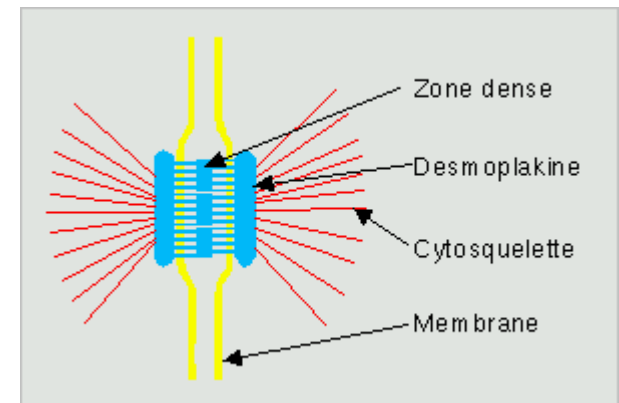
- Elles sont concentrées dans les jonctions adhaerens et sont associées au cytosquelette par les caténines.
- Le système cadhérine-caténine joue un rôle central dans l'organisation structurale et fonctionnelle des contacts cellule-cellule dans les épithéliums. On distingue la E-cadhérine (épithéliale) ou uvomoruline, impliquée dans la compaction de la morula et dans la génèse et la maintenance des couches de cellules épithéliales, la N-cadhérine (nerveuse), la P-cadhérine (placentaire).

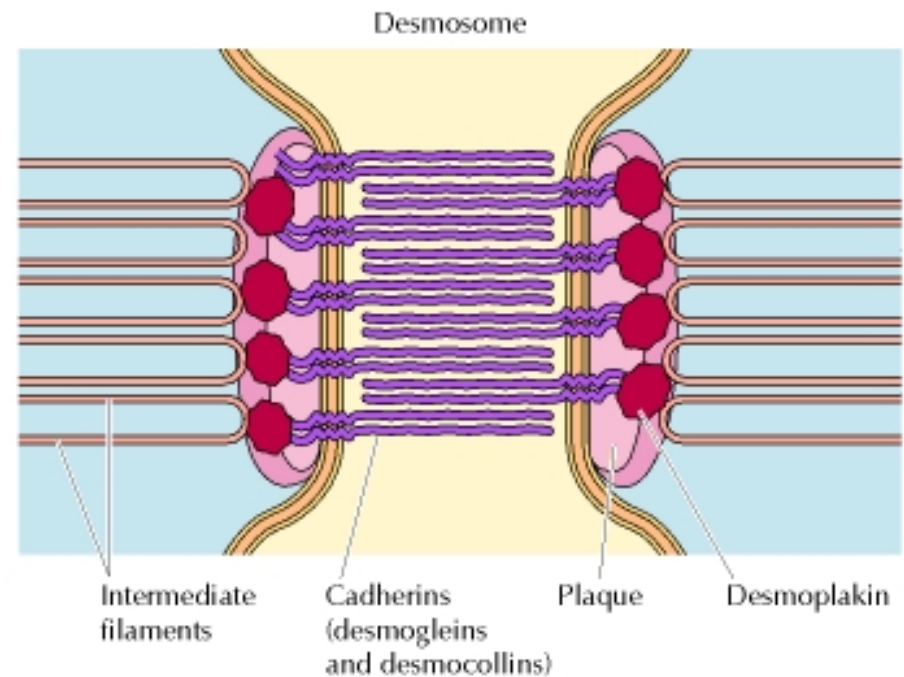
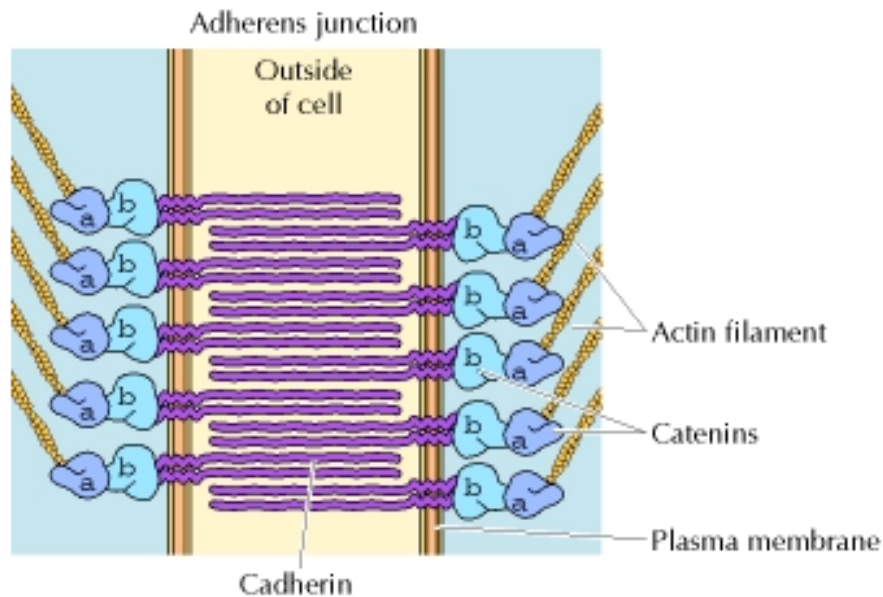
Les cadhérines desmosomales

▪ Les cadhérines desmosomales

Elles ne sont présentes que dans les **desmosomes*** : il s'agit des desmogléines (dont l'antigène du pemphigus vulgaire) et des desmocollines.

* Un **desmosome** est une région où la membrane plasmique d'une cellule adhère à une cellule adjacente ou à la lame basale sous-jacente, il est alors appelé hémi-**desmosome**.

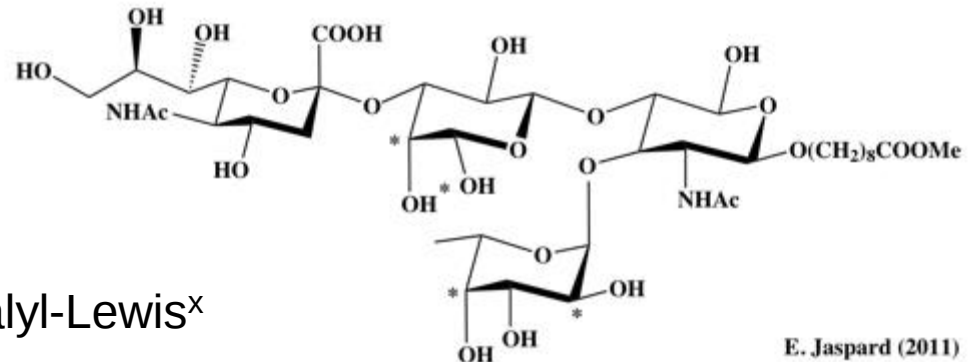




- Dans les jonctions adhérentes, les cadhérines sont liées à des filaments d'actine via les caténines.
- Dans les desmosomes, la desmoplakine relie les membres de la superfamille des cadhérines (desmogléines et desmocollines) aux filaments intermédiaires.

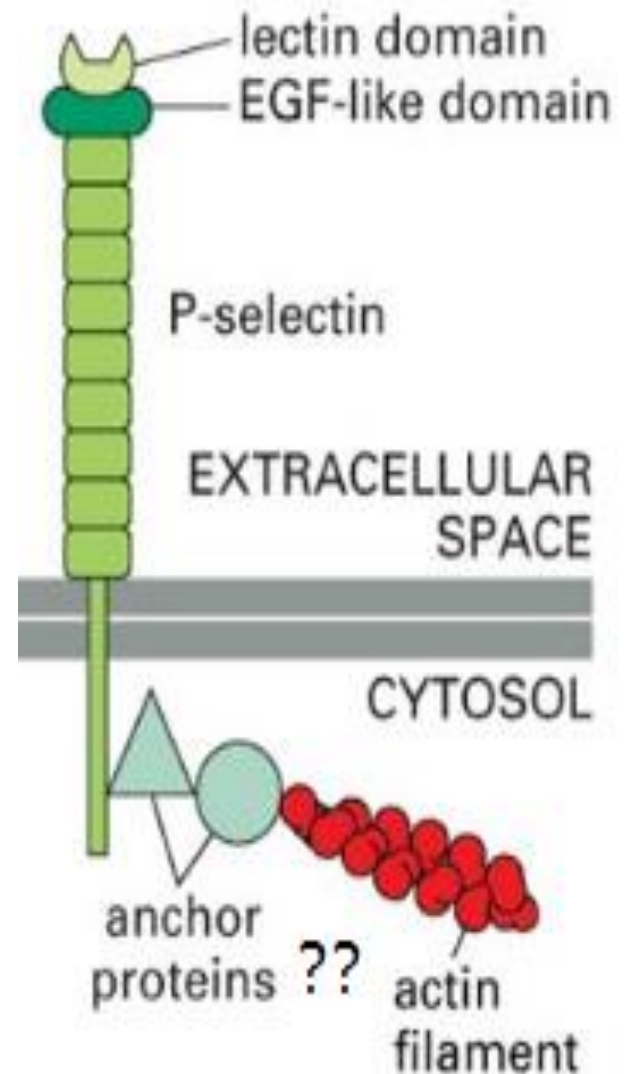
IV- Sélectines

- Glycoprotéines transmembranaires
- Font partie du groupe des lectines animales de type C qui se fixent à l'épitope sialyl-Lewis^x et à d'autres oligosaccharides, notamment l'héparine et le galactosyl-céramide sulfaté.
- La fixation est dépendante de Ca⁺⁺



Structure de l'épitope sialyl-Lewis^x

- La structure des sélectines est constituée :
- ❑ d'un domaine lectine N-terminal
- ❑ d'un domaine ressemblant au facteur de croissance de l'épiderme ("epidermal growth factor - EGF)
- ❑ d'une succession de motifs répétés
- ❑ d'une région transmembranaire
- ❑ d'une courte extrémité C-terminale cytoplasmique



- Cette famille est composée de 3 protéines responsables, à l'intérieur du compartiment vasculaire sanguin, des interactions adhésives entre les leucocytes et l'endothélium vasculaire ainsi qu'entre les leucocytes et les plaquettes :

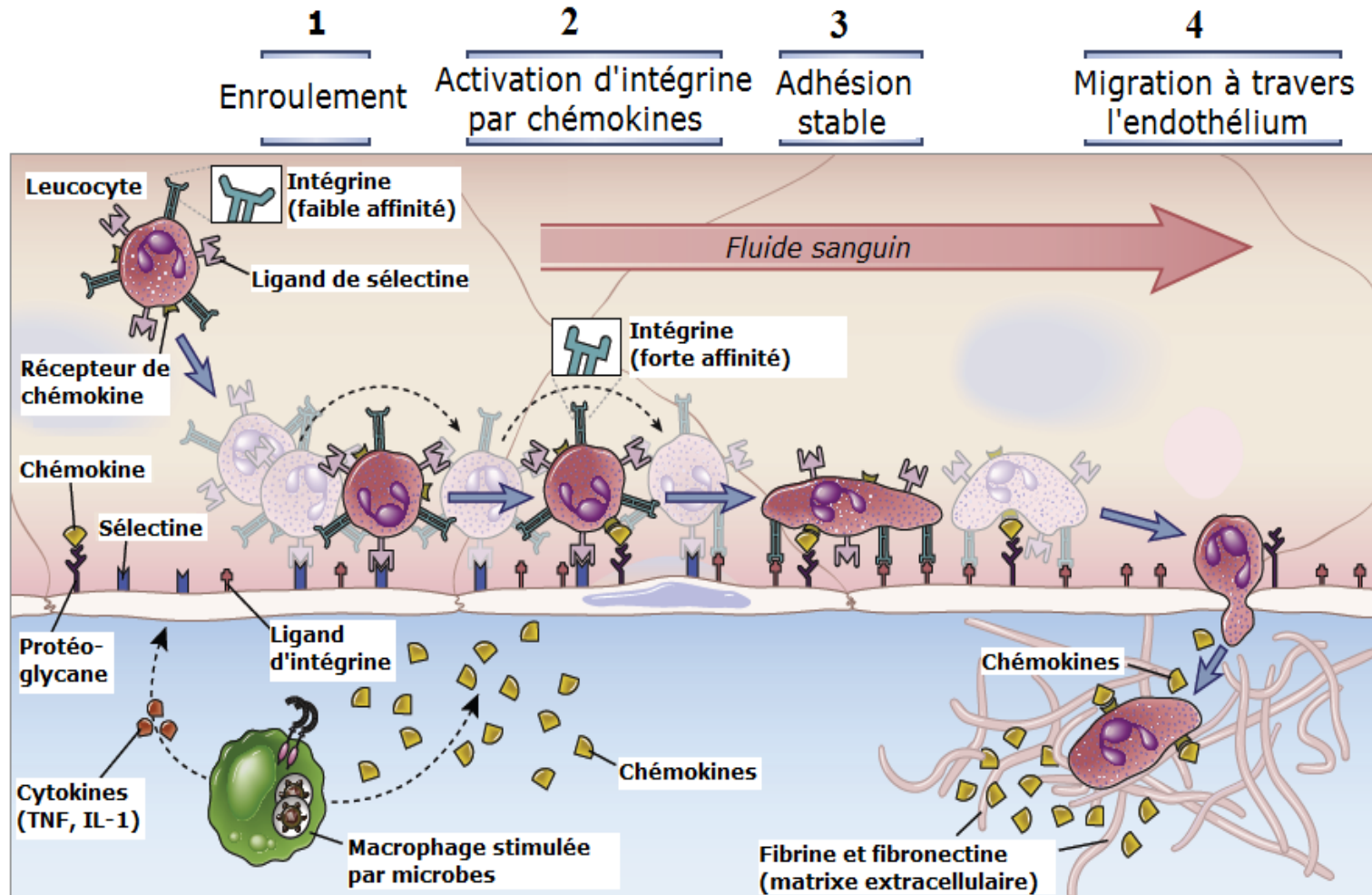
- ❑ la **L-sélectine** (présente sur tous les leucocytes circulants),
- ❑ la **P-sélectine** (présente dans les plaquettes),
- ❑ la **E-sélectine** (présente dans les cellules endothéliales activées).

Molécules	Ligands	
	Les différents types	Expression cellulaire
P sélectines (CD62 P) expression Induite par l'histamine, thrombine	PSGL-1	→ Leucocytes
E sélectines (CD62 E) synthèse Induite par IL-1, TNF α , endotoxines	PSGL-1 CD 15 CLA ESL-1	→ Leucocytes
L sélectines (CD62 L) Constitutive	CD34 GLYCAM-1 MAdCAM-1	→ HEV* (gg) → HEV* (gg) → HEV* (gg + plaques de Peyer)

* HEV = High Endothelium Vascular (haut endothelium des veinules post-capillaires)

Rôles des molécules d'adhésion

Rôle au cours de la réaction inflammatoire: Recrutement des effecteurs cellulaires dans le site de l'inflammation.



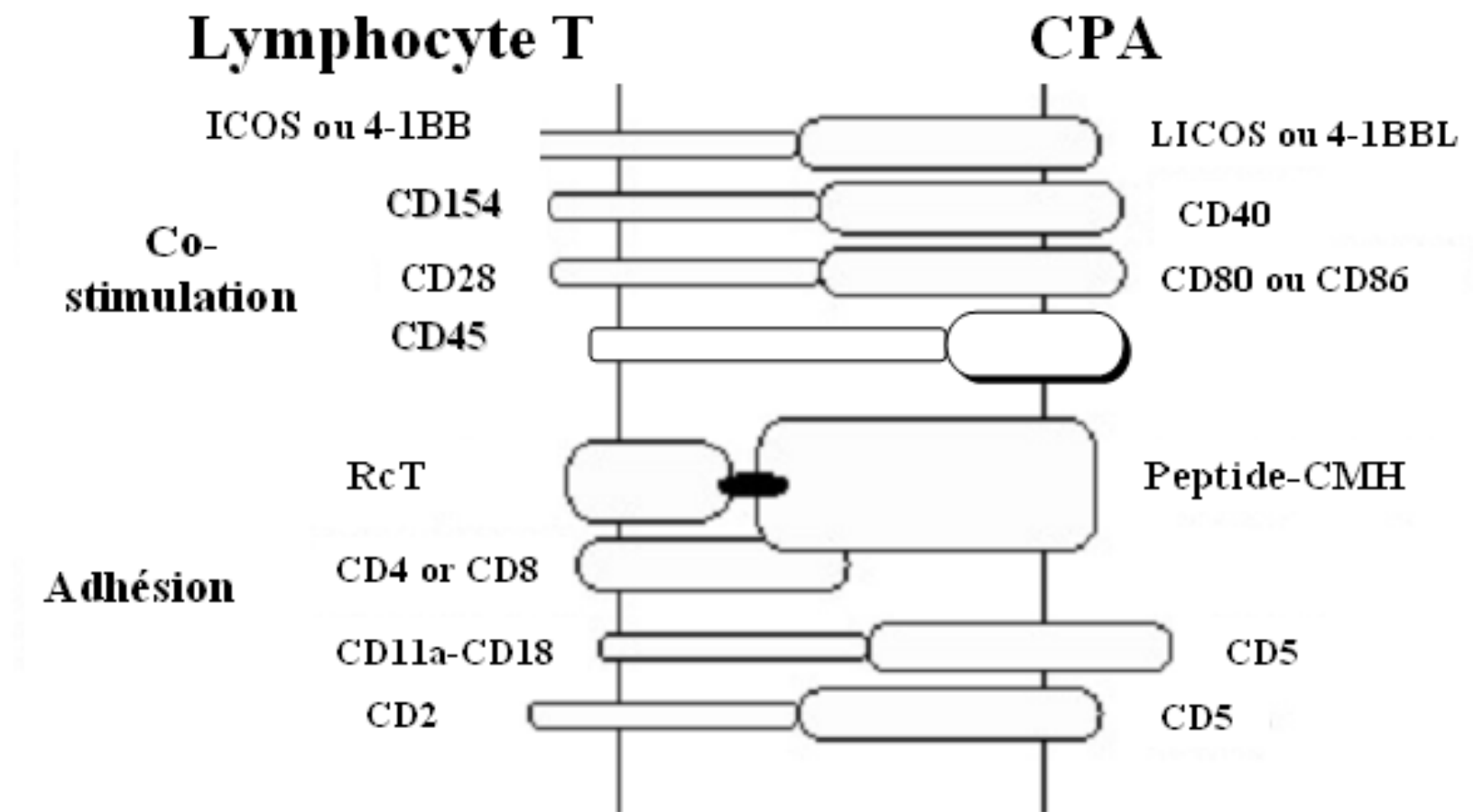
Lors de la phase cellulaire, la diapédèse se déroulent en plusieurs étapes :

- 1- **Phase de capture** : rapprochement de la cellule vers l'endothélium.
- 2- **Phase d'adhésion labile** et de roulement (ou rolling): liaisons entre des sélectines exprimées par les cellules immunitaires et des mucines (protéines fortement glycosylées) présentées à la surface de l'endothélium. Ces interactions permettent encore à la cellule d'effectuer des roulements à la surface de la membrane endothéliale.

3- Phase d'adhésion forte bloque la phase de roulement et est permise par des interactions supplémentaires entre des intégrines (LFA-1) présentes à la surface des cellules phagocytaires ou des lymphocytes, et des immunoglobulines (I-CAM) présentes à la surface de l'endothélium.

4- Phase de transmigration: passage de la cellule immunitaire à travers deux cellules endothéliales par dissociation locale des jonctions intercellulaires. Au niveau de la moelle osseuse les cellules peuvent traverser l'endothélium par des mailles présentes au niveau du tissu endothélial.

Rôle au cours de la réponse immune: Coopération cellulaire



Rôle des molécules d'adhésion dans le HOMING

- Le terme **Homing** ou **domiciliation** désigne le processus qui conduit les lymphocytes à peupler un territoire plutôt qu'un autre.
- Ces phénomènes de Homing et de recirculation sont gouvernés par plusieurs facteurs :
 - ❑ Expression des molécules d'adhésion permettant aux cellules la migration transendothéliale,
 - ❑ Sensibilité aux chimiokines par l'expression de récepteurs spécifiques.

