

POLYCOPIÉ

physiologie cellulaire et Moléculaire

PRÉPARÉ PAR :

Dr.DJEMIL Randa

DESTINÉ AUX ÉTUDIANTS
DE PREMIÈRE ANNÉE MASTER
(BIOCHIMIE APPLIQUÉE)

2024-2025

Popular Democratic Republic Of Algeria
Ministry Of High Education And Scientific Research
Abebes Laghrour University ,Khenchela
Faculty Of Nature And Life Science
Departement Of Molecular And Cellular Biology



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة عباس لغزور خنشلة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Polycopié pédagogique :

Physiologie cellulaire et moléculaire

Destiné aux étudiants de Première année master (Biochimie Appliquée)

**Prépare par
Dr.DJEMIL Randa**

Année universitaire 2024-2025

Intitulé du Master : Biochimie appliquée

Semestre : 1

Intitulé de l'UE Fondamentale : Physiologie cellulaire et moléculaire

Intitulé de la matière : Physiologie cellulaire et moléculaire

Crédits : 6

Coefficients 4

Objectifs de l'enseignement:

Les notions considérées comme essentielles pour comprendre le fonctionnement de la cellule Animale. Le cours de physiologie cellulaire occupe une place centrale et capitale dans la formation des étudiants de cette spécialité. Il doit asseoir les concepts fondamentaux qui régissent la matière vivante. Cette unité insiste sur la dynamique des structures et l'importance des mécanismes.

Comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans les adaptations fonctionnelles forme de modules déjà décrits, et/ou d'un descriptif succinct des connaissances requises pour pouvoir suivre ce module

Connaissances préalables recommandées (*descriptif succinct des connaissances requises pour pouvoir suivre cet enseignement – Maximum 2 lignes*).

Contenu de la matière :

-Les mécanismes d'adhérence cellulaire et d'interactions cellulaires juxtacrines participant à la formation, la plasticité et la réparation des tissus.

-Jonctions intermédiaires et transformations cellulaires

-Motilité cellulaire

-Synthèse protéique, régulation, adressage

-Communication intercellulaire

-Pathologies associées aux jonctions

Mode d'évaluation : *Continu + Examen final*

Références (*Livres et photocopiés, sites internet, etc*).

Avant- propos

La physiologie cellulaire et moléculaire dans sa large définition est la partie de la science biologique qui permette de démontrer le mode de fonctionnement par lequel passent les cellules pour assurer leur rôle et leur mission au sein de l'organisme, car la cellule est la plus petite unité fonctionnelle d'un organisme

Le module de physiologie cellulaire et moléculaire destiné aux étudiants de la première année master (M1) spécialité biochimie appliquée en Sciences de la Nature et de la Vie (SNV) Il est enseignée après la biologie cellulaire , durant le premier semestre de la première année universitaire

dans son objectif délimité pour des notions de bases est conçu par six grands chapitres. trois chapitre présentent des notions de base fondamentales de la physiologie cellulaire, qui sont l'adhérence cellulaire, Jonctions intermédiaires et transformations cellulaires et les Pathologies associées aux jonctions

Les trois d'autres chapitres, développent les fonctions fondamentaux de la cellule : Motilité cellulaire, Synthèse protéique, régulation, adressage et Communication intercellulaire

À travers ce cours, l'étudiant devra non seulement maîtriser les mécanismes fondamentaux de la physiologie cellulaire, mais également comprendre leur rôle dans le maintien de l'intégrité fonctionnelle des tissus et leur impact en cas de dysfonctionnement.

Le contenu de cette polycopie est structuré pour guider les étudiants à travers les notions essentielles à la compréhension de ces phénomènes biologiques complexes, tout en fournissant les bases nécessaires à une approche plus approfondie des pathologies liées aux dysfonctionnements cellulaires.

Tables des Matières	
Avant- propos	
Chapitre I Les mécanismes d'adhérence cellulaire et d'interactions cellulaires juxtacrines participant à la formation, la plasticité et la réparation des tissus	
I-. Introduction	1
I-1- Le cytosquelette	2
I-1.1 composition chimique	2
I-2- Les matrices extracellulaires	6
II-2-1 Constituants de la matrice extracellulaire	7
I-3- La lame basale	9
II-Molécules d'adhérences et jonctions intercellulaires	9
1- Identification expérimentale des MAC	10
2. Les caractéristiques des molécules d'adhérence	11
2.1. Partie extracellulaire	11
2.2. Partie intracytoplasmique	12
3.1 Régulation du récepteur membranaire	12
3.2 La Régulation de l'affinité avec le ligand	13
3.3 la Production des récepteurs solubles	13
4. Adhérence : conséquences et implications	13
5-Les Molécules d'adhérence	13
III-interactions cellulaires juxtacrines	19
1 . Notch et Delta et Serrate	19
1.1 Voie de signalisation Notch	20
1.2 Mécanismes généraux de la voie Notch	20
1.3 Récepteurs et ligands de la voie Notch	20
1.4 Activation de la voie de signalisation Notch	21
Chapitre II : Jonctions intermédiaires et transformations cellulaires	
I-Présentation des jonctions cellulaires	24
I-1 Définition des jonctions cellulaires	24
I-2 Classifications des jonctions cellulaires	24
I-3. Les jonctions serrées	25
I-3-1 Morphologie	25
I-4. Les jonctions d'ancrage	27
I-4-1Présentation des jonctions d'ancrage	27
1-4-2 Les jonctions d'ancrage intercellulaires	28

I-5-Les nexus ou jonctions communicantes	32
	33
I-5-2 Régulation de la perméabilité des nexus	
	34
I-5-3- Fonctions des nexus	
II- La transformation cellulaire : l'immortalisation et la transformation tumorale	35
II-1. La transformation cellulaire	35
II-3. Transformation maligne et progression tumorale	37
Chapitre III La motilité cellulaire	
1-Motilité Cellulaire	38
2- La motilité intervient également dans des processus pathologiques tels que	38
2-1 La vascularisation tumorale,	38
2-2 La croissance tumorale	38
3- Étapes de la locomotion cellulaire	39
4-Dynamique de la polymérisation	40
5-la régulation de la polymérisation de l'actine	41
6- le complexe protéique impliqué dans les mécanismes de locomotion	42
7-Les facteurs qui induits la migration cellulaire	42
Chapitre IV Synthèse protéique, régulation, adressage	
I-Introduction	44
1-Association de certains polysomes au cytosquelette	45
2- Synthèse et adressage des protéines destinées aux péroxysomes	45
3- Synthèse et adressage des protéines à destination des mitochondries	46
1-Rappel du rôle du RE	46
2-Adressage des protéines vers le REG	47
2.2 Mécanisme d'entrée de la protéine en cours de synthèse dans le REG	47
1. Début de la synthèse	47
2. Reconnaissance de la séquence signal par la SRP	47
3. Formation du complexe d'adressage	47
4. Fixation du ribosome à un récepteur membranaire du REG	47
5. Ouverture du translocon	47
6. Hydrolyse du GTP	47
7. Passage de la protéine dans la lumière du REG	47
8. Fin de la traduction	47
9. Devenir du signal d'adressage	47
10. Acquisition de la conformation tridimensionnelle de la protéine	
IV-Modifications post traductionnelles et contrôle de qualité par le RE et le Golgi	48
1-Formation des ponts disulfure	48
2-Repliement des protéines	48
3-Contrôle de qualité	48

4-Insertion des domaines transmembranaires dans la membrane du REG	48
5-Glycosylation des protéines dans le REG et le complexe golgien	50
5.1 N glycosylation des protéines dans le REG	50
5.2 O glycosylation	51
5.3 Rôle des glycosylations	51
V Transport entre RE, appareil de Golgi et membrane plasmique	52
Anomalies de tri protéique et pathologies héréditaires	52
Maladies lysosomales	53
Hypercholestérolémie familiale	53
Syndrome d'Ehlers-Danlos	53
Chapitre V : Communication intercellulaire	
I-Principes de la transmission cellulaire	
I-1-Le rôle physiologique de la communication cellulaire	54
II-Mode de communication	54
III-Les 3 principaux types de signaux chimiques	55
III-1 Les molécules informatives hydrosolubles	55
III-1 .1 Caractéristiques	55
III-2 Les molécules informatives liposolubles	56
III-2 Caractéristiques	56
III-3 Les radicaux libres gazeux	57
III-3 .1 Caractéristiques	57
VI- Les signaux liposolubles et leurs récepteurs	58
VI-1- Les récepteurs intracellulaire	59
VI-2- Structure des récepteurs nucléaires	59
VI-3 Mécanismes d'action : exemple des récepteurs aux hormones stéroïdes	60
V- Les signaux hydrosolubles et les récepteurs canaux ioniques	62
V-1 -Structure générale	62
V-2 Classification des récepteurs membranaires	62
V-2-1- Récepteur canal ionique	62
V-2-2 Les signaux hydrosolubles et les récepteurs membranaires couplés aux protéines G (RCPG)	63
V-2-2-1 Structure des RCPG	63
V-2-2-2 Cascade d'activation des RCPG	64
V-2-2-3 Structure moléculaire et activation de la protéine G	64
V-2-2-4 Les effecteurs cibles de la protéine G	66
V-2-2-5 Cibles des protéines G hétérotrimériques	66

V-3 Les signaux hydrosolubles et les récepteurs enzymes	69
V-3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase	70
V-3-2 Mécanisme d'activation de récepteur à activité tyrosine kinase	71
V-3-2 Voies de signalisation des RTKs	72
V-3-3 voies de signalisation activée par le récepteur de cytokines (Récepteur couplé à une activité tyrosine	72
V-4 Récepteur à activité sérine-thréonine kinase	73
V-5 Récepteur à activité guanylate cyclase	74
V-6 Récepteurs à activité phosphatase	75
Chapitre VI : Pathologies associées aux jonctions	
1-les molécules d'adhérence cellulaire	77
1-1 -Le système cadherines/bêta-caténine	77
I-2 Pathologie	77
I-2-1 Complexes d'adhésion focale	78
I-2-2 Pathologie des intégrines	
I-3-Sélectines	79
I-3-1 Pathologie	79
II- Pathologie des jonctions intercellulaires	79
II-1- Pathologie des desmosomes et des hémidesmosomes	79
II-1-1 Pathologie moléculaire des desmosomes	80
II-2 Pathologie des jonctions gap et des connexines	81
II-2-2 Pathologie des connexines	81
II-3 Pathologie des jonctions serrées (tight junctions)	82
II-3-1 Structure	82
II-4 Adherens junctions	83
II-4-1 Pathologie	83
Les références bibliographique	84

Liste des figures	
Figure 01. Schéma représentant les molécules constitutives du cytosquelette	2
Figure 02 : la structure de microtubule	3
Figure 03 : les filaments intermédiaires	4
Figure 04 : La structure des microfilaments	5
Figure 05 : La matrice extracellulaire	6
Figure 06 : Polysaccharides de la MEC	7
Figure 07 : La lame basale	9
Figure 08 : les types d'interaction cellulaire	10
Figure 09 : expérience d'Identification des MAC	11
Figure10 : modes d'interaction cellulaire	12
Figure 11 : la structure et les types des Immunoglobuline	15
Figure 12 : intégrine (interaction cellulaire)	16
<i>Figure 13</i> : Structure de la E-cadhérine (à gauche), de la N-cadhérine (à droite) et des complexes intracellulaires associés	17
<i>Figure 15</i> : Cascade d'évènements menant au recrutement des leucocytes. (diapédèse)	19
Figure 16 : Schéma des récepteurs et ligands de la voie de signalisation Notch.	21
Figure 17 : Schéma de la voie de signalisation Notch	23
Figure 18 : jonction cellulaire des cellules épithéliales	24
Figure19 : la structure moléculaire de jonction serrée (<i>zonula occludens</i>)	26
figure 20 : structure type des jonctions d'ancrage	27
Figure 21 : les jonctions adhérentes au sein d'un épithélium	28
Figure 22 : Les jonctions adhérentes	29
Figure 23 : les composants de jonction desmosme	30
Figure24 : la structure de jonction de type desmosome	30
Figure 25 : schéma d'un contact focal	31
Figure 26 : schéma d'un hémidesmosome	32
Figure 27 : morphologie d'un nexus et la jonction GAP	33
Figure 28 : la transformation tumorale	36
Figure 29: cancérogenèses	37
Figure 30 : cicatrisation des lésions superficielles	38

Figure 31 : La vascularisation tumorale (métastase)	39
Figure 32 : Les étapes de motilité cellulaire	40
Figure33 : Organisation des filaments d'actine en fibres de stress, lamellipodes et filopodes dans une cellule motile	42
Figure34 : schéma générale de la locomotion cellulaire	43
Figure 35 : Synthèse des protéines (transcription, traduction)	45
Figure 36 : translocation co-traductionnelle des protéines	46
Figure 37 : Mécanisme d'entrée de la protéine en cours de synthèse dans le RE	48
Figure 38 :Translocation d'une protéine soluble	49
Figure 39 : Insertion d'un domaine transmembranaire	49
Figure 40 : insertion d'une protéine avec partie C terminale côté luminal	49
Figure 41 : insertion d'une protéine avec partie Nterminale côté luminal	49
Figure 42: N glycosylation des protéines dans le REG	50
Figure 43 : O glycosylation	51
Figure 44 : Transport entre RE, appareil de Golgi et membrane plasmique	52
Figure 45 : les types de signalisation cellulaire indirecte	55
Figure 46: Signalisation par des molécules hydrosolubles	56
Figure 47 : Signalisation par des molécules liposolubles	57
Figure 48 : Signalisation les radicaux libres gazeux	58
Figure 49 : Signalisation des molécules Agonistes et antagonistes	58
Figure 50 : representation schématique d'un récepteur nucléaire	59
Figure 51 :Mécanismes d'action de molécule liposoluble (hormones stéroïdes testostérone)	60
Figure 52 : Principe de fonctionnement des récepteurs nucléaires	61
Figure 53 :la réponse cellulaire (primaire et secondaire)	61
Figure 54 : la Structure générale de récepteur membranaire	62
Figure 55 : le récepteur canal ionique	63
Figure 56 : la Structure de RCPG	64
Figure 57 : le concept de la signalisation du récepteur couple à la protéine G	64
Figure 58 : Mécanisme d'activation d'un récepteur couplé à la protéine G	65
Figure 59 : Mécanisme d'activation d'un récepteur couplé à la protéine G	66
Figure 60 :Les principaux seconds messagers libérés par les effecteurs de la protéine	66
Figure 61 : .La voie adénylate cyclase – AMPc	67

Figure 62 : La voie phospholipase C (PLC) – IP3, DAG et Ca ²⁺	68
Figure 63 : La voie des récepteurs couplés à la protéine G (Canaux ioniques)	68
Figure 64 : Les effecteurs cibles de la protéine G: GMPc phosphodiesterase	69
Figure 65 : cascade d'activation de récepteur à activité tyrosine kinase	71
Figure 66 : Voies de signalisation des RTKs	72
Figure 67 : Le Voie de signalisation JAK-STAT activée par les cytokines	73
Figure 68 : La Voie De Récepteur A Activité Sérine-Thréonine Kinase	74
Figure 69 : Récepteur à activité guanylate cyclase	75
Figure 70 : Récepteurs à activité phosphatase	76

Liste des tableaux	
Tableau 01 : les types des filaments intermédiaires	4
Tableau 02 : Les protéines de la matrice extracellulaire	8
Tableau 03 : Comparaison adhérence / jonction	10
Tableau 04 : Classification basée sur le type ; CAM ou SAM	13
Tableau 05 : classification des jonctions cellulaire selon leur fonction	24
Tableau 06 :récapitulatif sur les jonctions cellule/cellule	34

I- Introduction

Dans les organismes pluricellulaires, la plupart des cellules adhèrent entre elles ou à la matrice extracellulaire (MEC), réseau glycoprotéique complexe régulant de nombreux processus biologiques de par ses propriétés mécaniques et chimiques. Ces adhérences peuvent être transitoires, comme dans le cas de la synapse immunologique, zone de contact et de communication entre deux cellules du système immunitaire, ou de très longue durée, comme dans le cas de la jonction neuromusculaire. L'adhérence cellulaire permet le maintien de structures pluricellulaires organisées, les tissus, et régulent de nombreux processus cellulaires fondamentaux tels que la migration, la survie, la division et la différenciation cellulaire.

➤ La Formation des tissus: Les interactions cellulaires guident la migration, la différenciation et l'organisation des cellules lors du développement embryonnaire pour former des tissus fonctionnels.

➤ La Plasticité des tissus: Les interactions cellulaires régulent la plasticité des tissus, permettant aux cellules de s'adapter à des conditions environnementales changeantes ou à des stimuli physiologiques.

➤ La Réparation des tissus: Les mécanismes d'adhérence cellulaire et d'interactions cellulaires sont impliqués dans la réponse inflammatoire, la migration cellulaire et la formation de nouveaux tissus lors du processus de réparation des lésions tissulaires.

Ainsi, lors du développement embryonnaire, la formation d'un tissu d'architecture et de fonction adéquate implique la mise en place d'adhérences organisées et spécifiques entre les différents types de cellules et entre cellules et MEC. L'adhérence cellulaire intervient également dans la formation du bouchon visant à stopper le saignement suite à la lésion d'un vaisseau sanguin. La formation de ce bouchon nécessite dans un premier temps, l'adhérence de cellules plaquettaires à la MEC exposée par la brèche vasculaire. Puis, ce bouchon est consolidé grâce à l'agrégation de cellules plaquettaires sur la couche cellulaire néoformée obstruant la brèche. Cette agrégation repose sur la mise en place d'adhérences entre les cellules plaquettaires elles mêmes. L'adhérence cellulaire est ainsi un phénomène contrôlé de manière précise, et sa dérégulation peut contribuer à l'apparition de pathologies telles que le cancer.

I-1- Le cytosquelette

Le cytosquelette est une structure filamenteuse qui traverse tout le cytoplasme permettant :

- Le maintien de la forme des cellules.
- les déformations et déplacements cellulaires
- les déplacements d'organites avec le cytoplasme.
- les transports moléculaires.

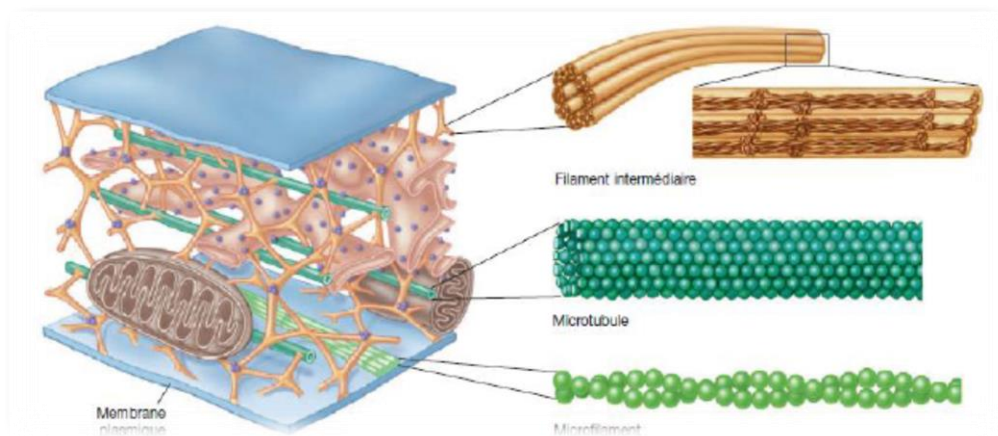


Figure 01. Schéma représentant les molécules constitutives du cytosquelette (Aouati ,2023)

I-1.1 composition chimique

A-les microtubules

-*structure* : Les microtubules sont constitués de molécules globulaires, les tubulines alpha et beta, ces monomères s'associent pour former un dimère nécessitant l'hydrolyse d'une molécule de GTP grâce aux tubulines beta. Les dimères s'associent pour constituer des protofilaments polarisés ; 13 protofilaments s'associent pour former un tubule de 25 nm de diamètre. Les tubules ou microtubules peuvent s'associer entre eux en mettant en commun 3 de leurs protofilaments Les microtubules ont une structure polarisée avec un pôle positif où s'effectue la polymérisation et un pôle négatif où s'effectue la dépolymérisation

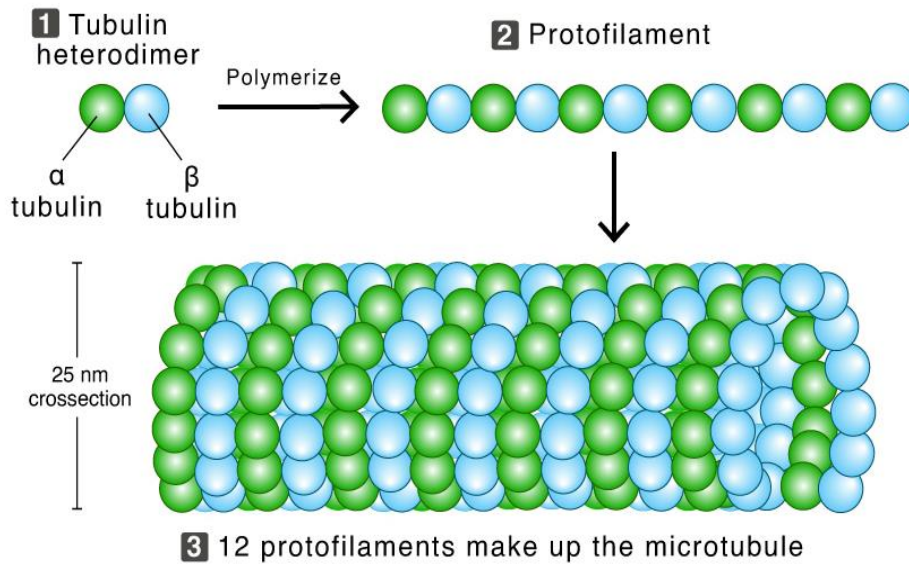


Figure 02 : la structure de microtubule (*site 1*)

*-**ROLE** -Ils sont considérés comme des rails le long desquelles vont se déplacer des éléments grâce à des moteurs moléculaires à ATP ; transports des vésicules ; des macromolécules -Ils ont un rôle important dans la signalisation réponse cellulaire -Ils rentrent dans la composition du centrosome pour la formation du fuseau achromatique.

b-Les filaments intermédiaires

-**Structure** : ils désignent l'élément le plus stable du cytosquelette ; constitués par l'assemblage de monomères de protéines filamenteuses ; ces monomères auront une extrémité N et C terminale ; les monomères vont s'assembler pour former des dimères parallèles les extrémités N et C terminales vont se correspondre.

-Les dimères eux vont s'assembler en tétramères de manière antiparallèle

-Les tétramères vont s'assembler bout a bout avec l'extrémité C terminale face a l'extrémité N terminale pour former un protofilament.

-8 protofilaments vont ensuite s'assembler pour former le filament intermédiaire de 10 nm d'épaisseur

-Les filaments intermédiaires sont ainsi classés en 4 catégories.

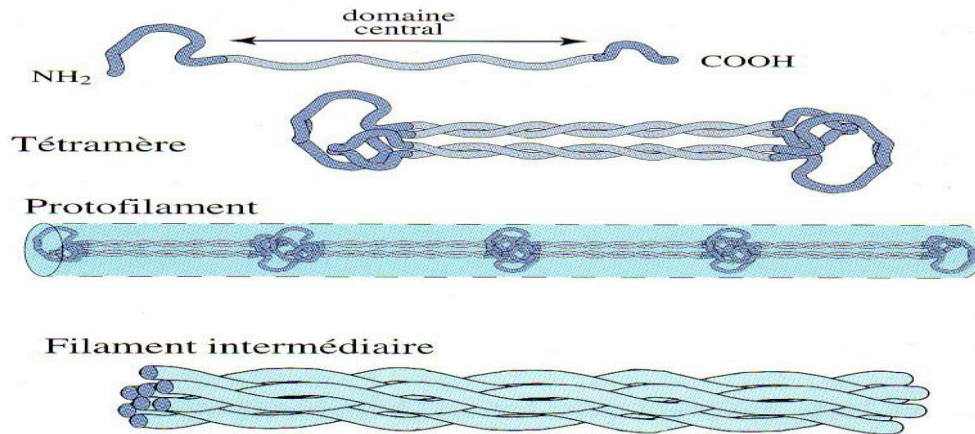


Figure 03 : les filaments intermédiaires (Hamadouche ,2016)

Tableau 01 : les types des filaments intermédiaires

Filament Intermédiaire FI	Protéines	Localisation
FI de type I	Kératine	Epiderme Cheveux Ongles
FI de type II	Désmine Vimentine Protéine fibrillaire de la névroglie	Cellule musculaire Cellule mésenchymateuse Cellule nerveuse
FI de type III	Neurofilament	Axones et Dendrites
FI de type IV	Lamine A B et C	Face interne de l'enveloppe nucléaire

rôle des filaments intermédiaires Les filaments intermédiaires sont des structures stables et résistantes, ils interviennent dans la forme du cytosquelette et de la cellule.

Ils rentrent dans la formation des jonctions qui sont nombreuses dans les cellules épithéliales : desmosomes, hémidesmosomes.

Au niveau du noyau cellulaire les lamines nucléaires forment un feutrage observable sur la face interne de l'enveloppe nucléaire : la lamina , Ces lamines sont fortement remaniées au moment de la mitose ; permettant la disparition puis la reconstitution de l'enveloppe nucléaire.

C- Les microfilaments :

Les microfilaments sont des polymères de sous-unités d'actine globulaire actine G ; En présence d'ATP et de calcium : ces monomères d'actine G s'associent entre eux grâce à l'énergie libérée par l'hydrolyse d'ATP pour former l'actine F actine fibrillaire de structure hélicoïdale serrée à l'origine des microfilaments. Les microfilaments comme les microtubules ont une structure polarisée, l'extrémité positive des microfilaments s'allongent plus rapidement que l'extrémité négative. Il est à noter que les microfilaments s'associent parfois à d'autres protéines : Les protéines régulant la polymérisation des microfilaments : il s'agit des protéines de camping qui se déplacent aux extrémités des microfilaments Les protéines de maintien du faisceau : en effet les microfilaments d'actine peuvent s'assembler pour former des faisceaux comme dans le cas d'une microvillosité (ou tous les microfilaments ont la même orientation et sont reliés) Une protéine de maintien, la fibrine qui dernière assure le pontage entre deux microfilaments. Des protéines formant avec les microfilaments dans des structures complexes : par exemple l'actine F s'associe dans la cellule musculaire à la tropomyosine et la Troponine pour former un microfilament d'actine, cet ensemble joue un rôle dans l'accrochage de la myosine ATPasique. Les microfilaments s'associent avec la membrane plasmique par des protéines de liaison

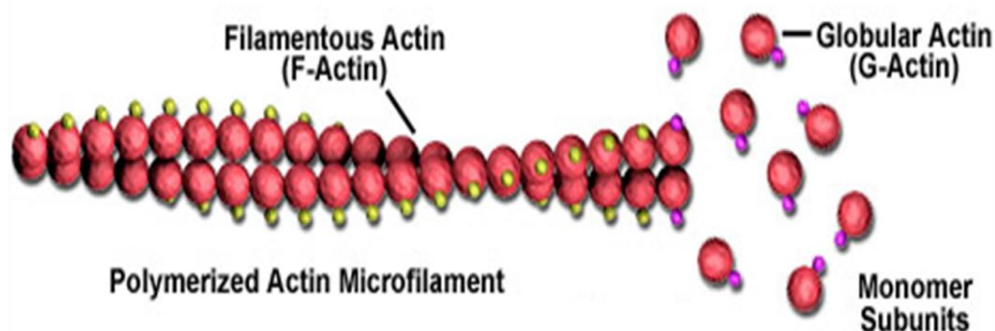


Figure 04 : La structure des microfilaments (site 02)

role des microfilaments

- Rentrent dans la structure du sarcomère
- Rentrent dans la structure des zonula adhérens

Au niveau des microvillosités forment les faisceaux de microfilaments. Ex : des bordures en brosse des entérocytes

-L'actine musculaire est présente dans les myofibrilles des cellules musculaires, cette actine liée à la myosine est à l'origine de microfilaments formants des complexes capables de se raccourcir d'où les propriétés de contraction du tissu musculaire. -La polymérisation de l'actine va entraîner les mouvements des vésicules d'endocytose.

I-2- Les matrices extracellulaires

Les matrices extracellulaires sont des trames macromoléculaires (polysaccharides, protéines fibreuses et glycoprotéines) synthétisées par des cellules caractéristiques suivant le tissu considéré (fibroblastes, cellules épithéliales, ostéoblastes, chondroblastes, etc.). Ces cellules se fixent à la trame par des récepteurs membranaires de type **SAM** (*Substrate Adhesion Molecules*).

Il y a deux types de morphologie :

- ✓ Les **matrices extracellulaires lâches** sont des structures mésenchymateuses où les cellules se déplacent facilement (exemple : derme).
- ✓ Les **matrices extracellulaires denses** sont des structures dans lesquelles les cellules ne bougent pas (exemple : lame basale de l'épiderme). Il est important de préciser que toutes les cellules produisent de la matrice extracellulaire, qu'elles soient d'origine bactérienne ou végétale, ainsi son existence n'est pas uniquement liée à l'état pluricellulaire de l'organisme.

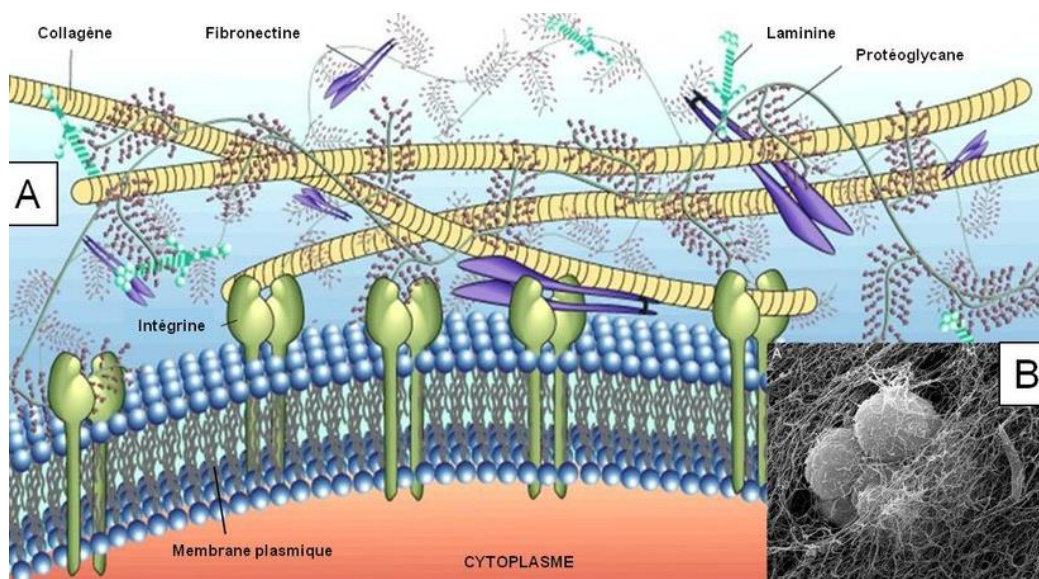


Figure 05 : La matrice extracellulaire (Marieb & Hoehn, 2013)

(A) Les principaux composants de la matrice extracellulaire dont le collagène, la fibronectine, la laminine et les protéoglycanes (B) Macrophage fixé sur une matrice extracellulaire observé par microscopie électronique.

II-2-1 Constituants de la matrice extracellulaire

a) Polysaccharides

Les polysaccharides sont principalement représentés par deux types de molécules :

- Les **glyco-amino-glycanes (GAG)** sont de longues chaînes (25 000 résidus), non ramifiées, formées de polymère de disaccharides dont l'un des deux est aminé. Les GAG ont la propriété de piéger l'eau formant un gel aqueux qui remplit la matrice.
- Les **protéoglycanes** correspondent sont liés à des protéines par liaison O-glycosidique avec des GAG non ramifiés.

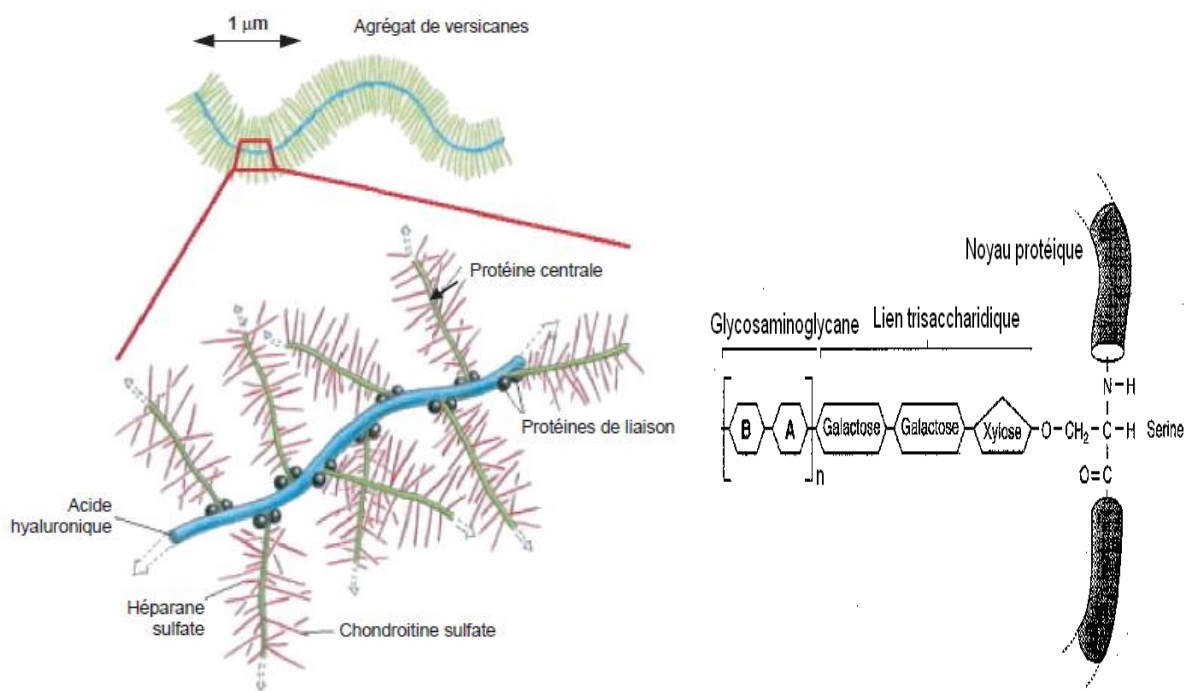


Figure 06 : Polysaccharides de la MEC (Alberts et al .,2002)

b) Protéines fibreuses

Les protéines fibreuses sont principalement représentées par deux types de molécules :

- Les **fibres de collagènes** sont des glycoprotéines qui représentent 25% des protéines totales de l'organisme et qui permettent une résistance à de forte tension mécanique et ainsi la cohésion tissulaire.

- Les **fibres élastiques** sont présentées dans les tissus soumis à des variations de tailles et de formes. Ces fibres élastiques sont formées de protéines, appelées les **élastines**, reliées entre elles et associées au collagène et aux polysaccharides, limitant les étirements excessifs

c) Les autres glycoprotéines

D'autres glycoprotéines sont présentées dans la matrice extracellulaire, parmi elles on trouve la **fibronectine**, et plus particulièrement au niveau de la membrane basale la **laminine**.

Tableau 02 : Les protéines de la matrice extracellulaire

Noms	Structure	Fonction
Collagène	Glyco-protéine. Structure fibreuse de chaînes polypeptidiques assemblées en triple hélice	Confère une structure et une résistance à la tension. Participe aux phénomènes d'adhésion cellulaire et de migration via liaison aux intégrines transmembranaires
Elastine	Protéine fibreuse hydrophobe (60-72 kDa)	Attribue des propriétés élastiques aux membranes et tissus où elle est produite.
Fibronectine	Glyco-protéine (460 kDa) Structure dimérique	Contribue à la structure de la MEC et des membranes basales. Participe aux phénomènes d'adhésion cellulaire et de migration via liaison aux intégrines transmembranaires
Laminine	Glyco-protéine (400- 900 kDa) Forme hétérodimérique composée de 3 chaînes peptidiques (α, β, γ)	Contribue à la structure des membranes basales en interagissant avec les autres protéines structurales. Participe aux phénomènes d'adhésion, de migration cellulaires et de réparation tissulaire.

I-3- La lame basale

La lame basale est une région différenciée de la matrice extracellulaire, située à la base des épithéliums ou autour de certaines cellules telles que les cellules endothéliales, les cellules graisseuses, les cellules musculaires et les cellules de Schwann. Elle est constituée de **laminine**, de **GAG**, de **protéoglycanes**, de **collagène de type IV** et d'autres glycoprotéines. La lame basale étant à l'interface entre différents tissus, elle a une fonction de filtre, permet l'assise de cellules (épithéliales et endothéliales) et le contrôle de la localisation de protéines membranaires

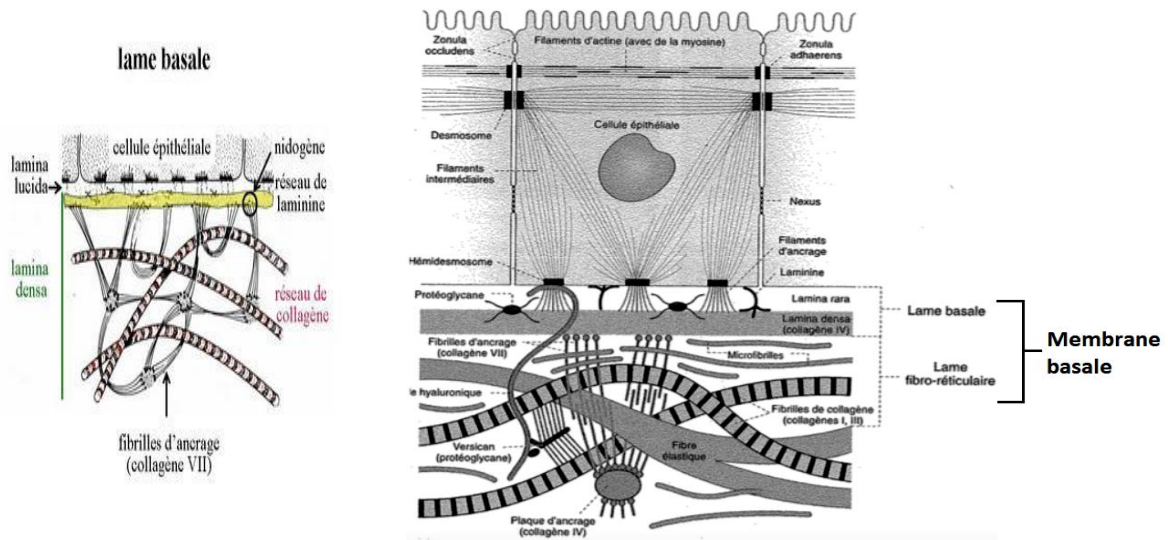


Figure 07 : La lame basale (site 3)

II-Molécules d'adhérences et jonctions intercellulaires

Ce sont des glycoprotéines membranaires spécialisées situées entre les cellules adjacentes ou entre les cellules et la matrice extracellulaire (MEC), Parmi les molécules d'adhérence on trouve les **CAM** (pour *Cell Adhesion Molecules*) qui permettent l'interaction cellule-cellule et les **SAM** (pour *Substrate Adhesion Molecules*) qui permettent l'interaction cellule-matrice extracellulaire.

Ces interactions peuvent être **homophile**, c'est-à-dire qu'il y a interaction entre deux mêmes protéines, et **hétérophile**, c'est-à-dire qu'il y a interaction entre deux protéines différentes.

Ces interactions peuvent être **homotypique** c'est-à-dire qu'il y a interaction entre deux mêmes cellules, et **hétérotypique**, c'est-à-dire qu'il y a interaction entre deux cellules différentes

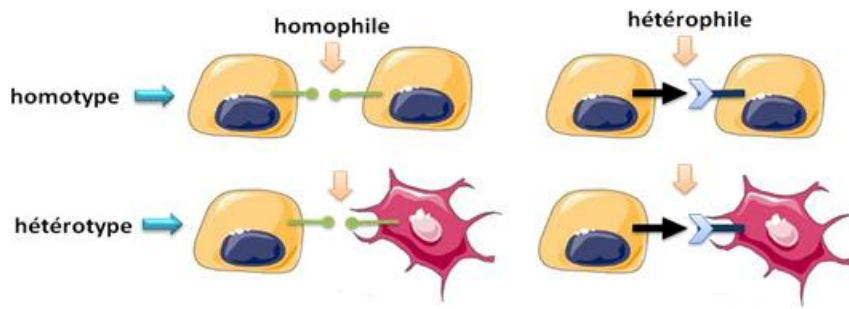


Figure08 : les types d'interaction cellulaire (**site 4** « *modifiée* »)

Ces liaisons contribuent à plusieurs processus biologiques qui peuvent être parfois pathologiques :

- Migration cellulaire
- L'inflammation
- Métastase des tumeurs primaires
- Vascularisation des tumeurs

Tableau 03 : Comparaison adhérence / jonction

Adhérence	Jonctions
Interaction transitoire	Interaction durable
Adaptation ++ → régulation de l'expression des gènes	Eléments structuraux, stables
Structures plus petites	Grands complexes macromoléculaires
Processus dynamique +++ (migration, prolifération)	Statique (cohésion tissulaire) Et Dynamique (développement)

1- Identification expérimentale des MAC

1- Mise en évidence de molécules de reconnaissance et d'attachement sur les membranes cellulaires Les cellules des organes embryonnaires peuvent être facilement dissociées par la trypsine (alors que les cellules des organes de l'adulte le sont difficilement) On opère dans un milieu sans calcium, ni magnésium, supplémenté en EDTA, un chélateur de ces deux ions divalents. Si on dissocie du rein et du foie embryonnaire et que l'on mélange les suspensions cellulaires, les cellules rénales vont se ré-agréger entre elles, de même pour les cellules hépatiques; en déduit qu'il existe des molécules de reconnaissance spécifiques au niveau de la membrane de chaque variété de cellules.

2- Si on dissocie des cellules de l'ectoderme, du mésoderme et de l'endoderme de l'embryon et qu'on les mélange, les cellules de chaque feuillet vont se réassocier entre elles dans un ordre précis : les cellules de l'ectoderme en périphérie, celles de l'endoderme au centre, celles du mésoderme au milieu. Il y a donc une hiérarchie précise dans les processus d'adhésion qui joue un rôle essentiel dans l'organisation de l'embryon.

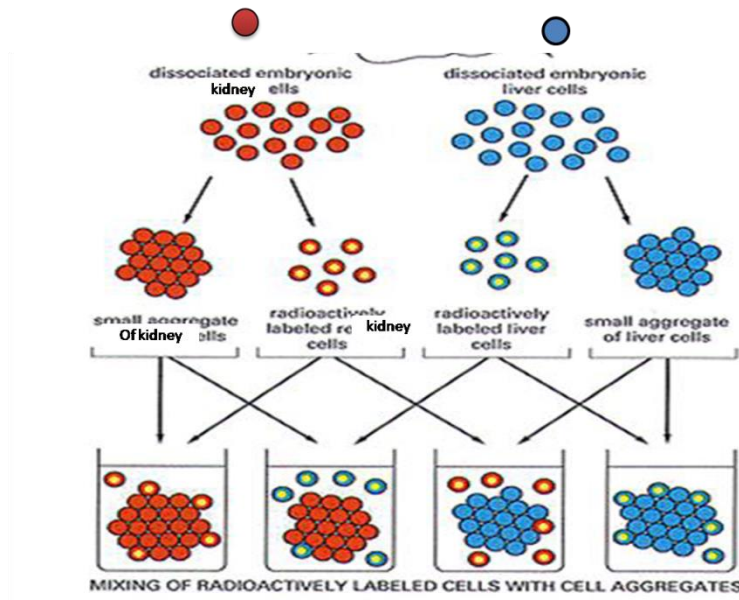


Figure 09 : expérience d'Identification des MAC (site 5)

2. Les caractéristiques des molécules d'adhésion :

en général glycoprotéines ou proteoglycannes, exprimées à la membrane, ayant plusieurs domaines fonctionnels (EC, intra membranaire et IC).

2.1. Partie extracellulaire

La partie EC capte le message, interagit avec l'extérieur, et la partie IC transmet le message et émet un signal, un mouvement, un changement IC.

- Interaction molécule d'adhésion / ligand :

Complémentarité conformationnelle, interaction faible (non covalente) et réversible, dépendante ou non des ions Ca.

- Site de liaison au ligand = séquence consensus

- Nature de l'adhesiotope sur le ligand = séquence spécifique

➤ **Séquence peptidique : RGD**, qu'on retrouve sur de nombreuses protéines (non spécifique d'une protéine)

➤ **Structure oligosaccharidique** : sialyl Lewis X, unités disaccharidiques de l'acide

hyaluronique

2.2. Partie intracytoplasmique

-Partie qui **transmet le signal, 2 types de signaux** :

➤ **Mécanique**

- la protéine d'adhérence est liée au cytosquelette via une molécule intermédiaire (comme catenine, vinculine, taline)

- interactions protéines / protéines, réversibles

➤ **Chimique, 2 types** :

➤ **Protéine d'adhérence liée a une protéine qui produit le signal = direct**

Exemple : **tyrosine kinase** = enzyme qui phosphoryle les tyrosines, peut être liée directement au domaine IC de la molécule d'adhérence. quand le signal est capté, ça transmet le message a la tyrosine kinase qui rend active une autre molécule etc.

➤ **Éléments de signalisation indirect** : protéine non liée, mais peut recruter des molécules circulantes dans le cytoplasme → vont se lier temporairement a la protéine d'adhérence

3. les modes d'interaction

L'interaction cellulaire ce fait par la régulation a différents niveaux.

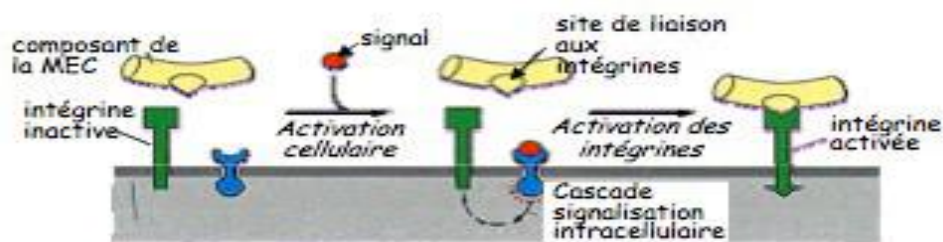


Figure10 : modes d'interaction cellulaire (site 6)

3.1 Régulation du récepteur membranaire :

La régulation ce fait soit qualitative, la molécule d'adhérence est sous forme inactive (ne peut pas lier son ligand) et doit être activée pour pouvoir le fixer soit quantitative au niveau d'expression a la membrane ; plusieurs raisons possibles :

- récepteurs internalisés par des mécanismes d'endocytose , fait baisser l'expression
- molécules non présentes en temps normal a la membrane plasmique donc la cellule doit les amener = fait augmenter l'expression

- molécule non exprimée dans la cellule a un moment la cellule modifie son expression génique pour l'exprimer

3.2 La Régulation de l'affinité avec le ligand

Par la modification du domaine de liaison et la mobilisation et regroupement des molécules d'adhérences par l'amplification du signal et donc de la réponse cellulaire (plaques d'adhérence focale)

3.3 la Production des récepteurs solubles

Potentiel pour certaines enzymes de la MEC de réaliser un clivage du domaine EC, la molécule ne peut plus fonctionner, elle n'a plus son domaine EC. Donc on a libéré ce domaine EC qui va agir comme un récepteur soluble → piéger

les ligands potentiels et empêcher le ligand d'aller activer d'une molécule qui n'aurait pas été clivée.

4. Adhérence : conséquences et implications

- La Mouvement cellulaire ce a les éléments du cytosquelette
- Régulation de l'expression génique (ou la répression).
- au cours de la vie embryonnaire, ou les cellules expriment les molécules d'adhérence a différents niveaux
- On la retrouve aussi dans la vie adulte dans le maintien de l'intégrité des tissus, la différenciation et le mouvement cellulaire (hématopoïèse, hémostasie, réponse immunitaire et réaction inflammatoire)
- Dans les processus pathologiques : cancérogenèse, infections.

5-Les Molécules d'adhérence

Tableau 04 : Classification basée sur le type ; CAM ou SAM

CAM	Super Famille des Ig
	Cadhérines
	Sélectines
CAM / SAM	Intégrines
SAM	Hyaladhérines

a) Immunoglobuline

Les immunoglobulines sont des monomères de la même superfamille que les anticorps, possédant également une chaîne lourde et une chaîne légère, avec des boucles fermées par des liaisons disulfure. Ce sont des glycoprotéines riches en acide sialique et possèdent une trentaine de membres, dont les N-CAM présentent au niveau du système nerveux.

Les immunoglobulines sont **calcium** (Ca²⁺) **indépendante**, contrairement aux autres molécules d'adhérence, et sont exprimés de manière constitutive au niveau de la membrane plasmique, autrement dit en permanence. Elles réalisent des **liaisons homophiles** mais qui peuvent se faire avec des membres différents, ainsi que des **liaisons hétérophiles** avec des protéoglycane de la matrice extracellulaire et des intégrines. Beaucoup médient les interactions entre les lymphocytes et les cellules requises pour les réponses immunitaires. « I-CAM » Certaines IgCAM médient l'adhérence entre cellules non-immunes Les principales molécules d'adhérence cellulaire:

N-CAM (Neural CAM) Molécule d'adhérence des cellules nerveuses

V-CAM (Vascular CAM) Molécule d'adhérence des cellules vasculaires

I- CAM (Intercellula CAM) Molécule d'adhérence intercellulaire

1- La protéine N-CAM (neuronal cell adhesion molecule; calcium-indépendante) :

Cette protéine a été mise en évidence dans la rétine embryonnaire ; la rétine est une expansion du cerveau On peut dissocier la rétine et fabriquer des anticorps monoclonaux contre les protéines de la membrane des cellules.

Certains anticorps bloquent la réaggrégation des cellules entre elles.

N-CAM est composé d'un segment COOH terminal cytosolique, d'un segment transmembranaire (hélice α) et d'un long segment extramembranaire (extrémité NH₂) comprenant 5 boucles fermées par des ponts S-S . Il existe une analogie de structure de la protéine N-CAM avec les anticorps; ces molécules , spécialisées dans la reconnaissance, dérivent d'une famille de protéines très ancienne dans l'évolution: la superfamille des immunoglobulines . Grâce au marquage par les anticorps, on montre que N-CAM est présente à la surface des cellules nerveuses (neurones) et des cellules gliales (la glie est le tissu de soutien du système nerveux ; les cellules gliales nourrissent les neurones). La protéine N-CAM assure la liaison étroite des deux types cellulaires . La liaison de deux protéines N-CAM est homotypique (les deux molécules sont identiques) La liaison est indépendante du calcium.

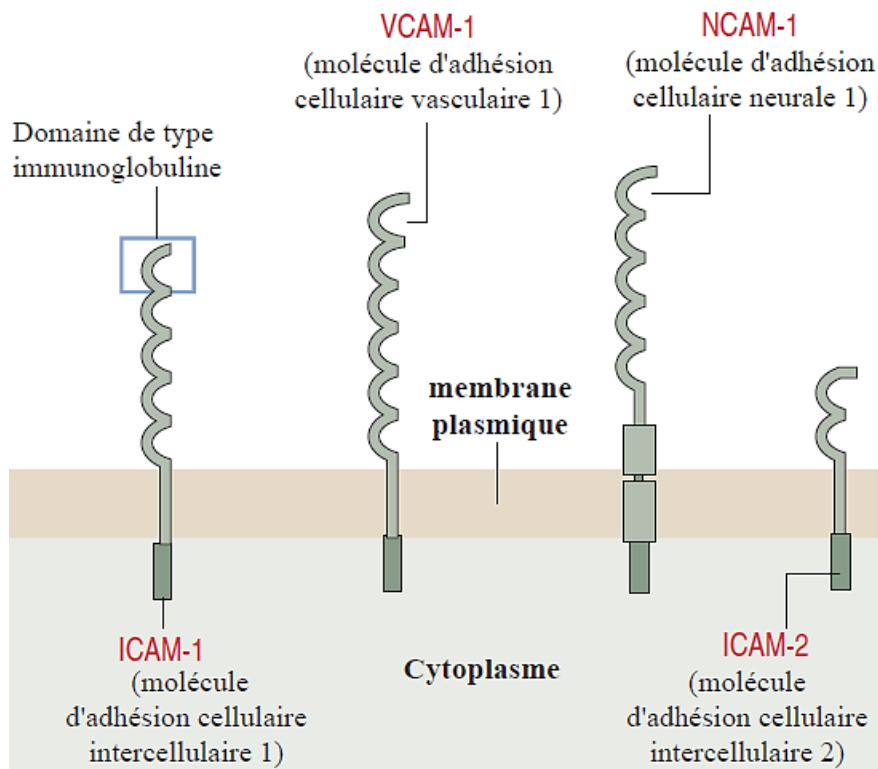


Figure 11 : la structure et les types des Immunoglobuline (site 7)

b-intégrines

Ce sont des **hétérodimères** comportant 2 chaînes de 120 à 180 kD et 2 chaînes de 90 à 110 kD. Elles sont transmembranaires et leur domaine cytoplasmique est petit. Elle permet **l'adhérence des cellules à la matrice mais aussi l'adhérence intercellulaire**. il y a plusieurs **sous familles** en fonction de la chaîne :

- la famille 1 : interaction cellule – matrice avec le collagène et les protéines adhésives (RGD)
- la famille 2 : liaison intercellulaire des leucocytes
- la famille 3 : lie le fibrinogène et certaines protéines adhésives, important dans les vaisseaux
- la famille 4 : récepteur à la laminine, donc localisé dans la membrane basa

Phénotype des mutations des intégrines Lorsqu'on invalide les gènes des intégrines chez la souris, on observe des phénotypes différents selon le gène invalidé :

- 1 : la mort avant l'implantation 1 est donc très importante
- 2 : pas de migration des leucocytes donc infection (pas de formation du pus)
- 3 : hémorragie, ostéosclérose (trop d'os) normalement, sert à la formation du caillot
- 4 : décollement cutané, pathologie de la membrane basale « bulle sous la peau »
- 5 : peu de modifications du phénotype

On retiendra seulement que la 1 est la plus importante

*- Liaison avec le ligand extracellulaire La partie N-terminale des intégrines va reconnaître la séquence RGD des protéines adhésives ou d'autres motifs dans d'autres protéines, comme le motif DGEA pour le collagène. Les 2 chaînes et sont impliquées dans la liaison à la matrice extracellulaire. Il n'y a pas de spécificité substrat / intégrine, contrairement aux récepteurs transmembranaires avec leurs hormones :

Collagène : 11, 21, 31, 91

Fibronectine : 21, 31, 41, 47

Laminine : 11, 21, 61, 71, 64

L'affinité est faible (c'est lié à la faible spécificité). On a une action coopérative entre plusieurs intégrines et substrats, ce qui permet la liaison à plus de composants de la matrice extracellulaire. Une cellule exprime plusieurs types d'intégrine. La liaison au ligand est **dépendante du calcium ou du magnésium**

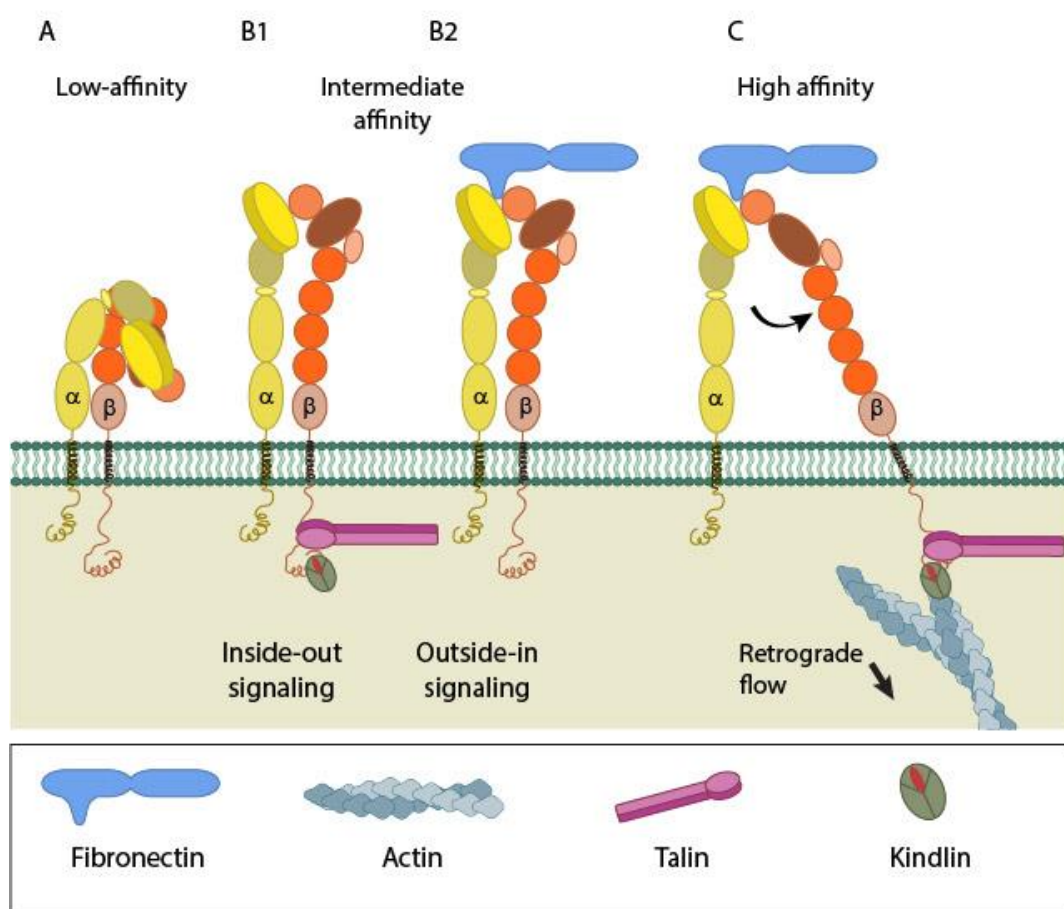


Figure 12 : intégrine (interaction cellulaire) (site 8)

b) Cadhérine

Les cadhérines sont des glycoprotéines sous la forme de monomère, possédant une extrémité N-terminale extracellulaire et étant calcium (Ca^{2+}) dépendante. Les différents types de cadhérines sont spécifiques au tissu.

On peut distinguer notamment:

- la E-Cadherine (épithélium)
- la N-Cadherine (système nerveux , cristallin)
- la P-Cadherine (placenta)

La E-Cadhérine est aussi dénommée L-CAM (liver cell adhesion molecule) car elle a été isolée du foie embryonnaire. Elle est aussi nommée uvomoruline car elle assure la pression de l'embryon au stade morula.

La L-CAM est également la protéine qui unit les faisceaux d'actine entre deux cellules au niveau des fuseaux d'adhésion.

Les cadhérines se lient au cytosquelette (actine essentiellement) par des protéines de couplage dont l'caténine.

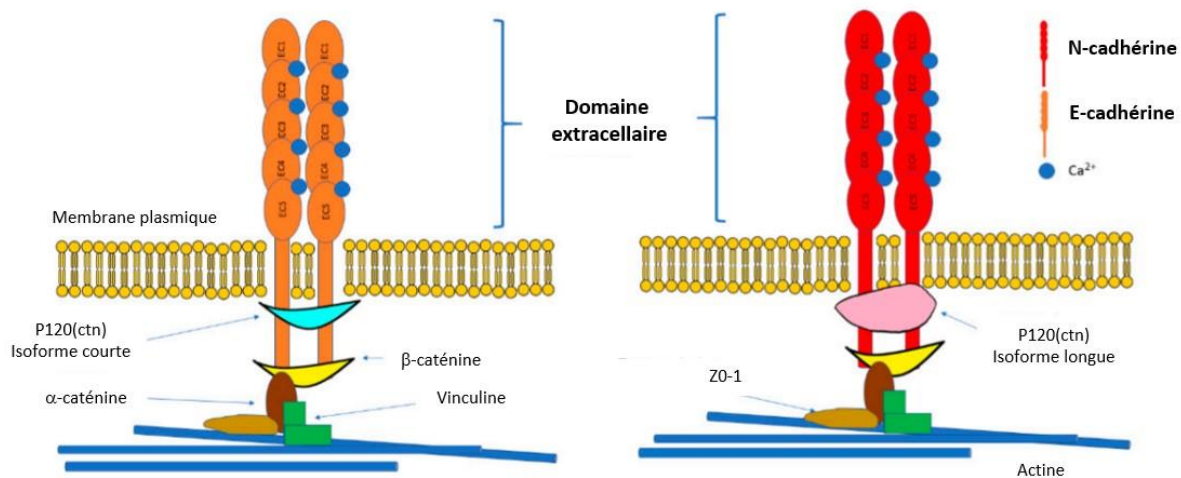


Figure 13 : Structure de la E-cadhérine (à gauche), de la N-cadhérine (à droite) et des complexes intracellulaires associés (Loh et al ., 2019)

Ces molécules jouent un rôle principal dans les jonctions intercellulaires de type **desmosomes**. De cette manière leurs extrémités intracellulaires C-terminale interagissent avec les plaques denses ou directement avec les protéines du cytosquelette, et leurs extrémités extracellulaires N-terminale réaliseront des interactions homophiles et hétérophiles avec des autres cadhérines, des intégrines et des protéines de la matrice extracellulaire. Dans les tissus, les cellules inhibent leurs propres croissances en interagissant les unes avec les autres et ceci

grâce à la présence des cadhérines qui sont responsables de ce phénomène appelé **inhibition de contact**.

Lorsque les cellules du tube neural se séparent du neurectoderme, les cellules perdent L-CAM et se mettent à exprimer de la N-Cadhérine selon le déroulement d'un programme morphogénétique très précis.

Les cellules cancéreuses perdent l'expression de la E-cadhérine; elles deviennent alors mobiles, traverse la lame basale via la matrice extra-cellulaire.

c) Sélectine

Les sélectines similaires aux cadhérines, sont des molécules d'adhésion cellulaire dépendantes du Ca^{2+} . Contrairement aux cadhérines, les sélectines se lient aux glucides et appartiennent à la famille des lectines de type C (du latin *Lectum*, pour sélectionner). Chaque sélectine possède un domaine de reconnaissance des glucides (carbohydrate-recognition domain ou CRD) avec une affinité de liaison à un oligosaccharide spécifique attaché à une protéine (glycoprotéine) ou à un lipide (glycolipide). La configuration moléculaire du CRD est contrôlée par le calcium.

Les sélectines, actuellement connues uniquement dans le système circulatoire des vertébrés (endothélium vasculaire et cellules sanguines) et qui participent au mouvement des leucocytes circulant dans le sang (neutrophiles, monocytes, cellules B et T) vers les tissus par extravasation (le mécanisme qui permet aux leucocytes d'échapper à la circulation sanguine et d'atteindre les sites d'inflammation). Les trois principales classes de sélectines de surface cellulaire sont les suivantes :

- P-sélectine, présente dans les plaquettes et les cellules endothéliales activées recouvrant les vaisseaux sanguins ;
- E-sélectine, trouvée sur les cellules endothéliales activées ;
- L-sélectine, trouvée sur les leucocytes

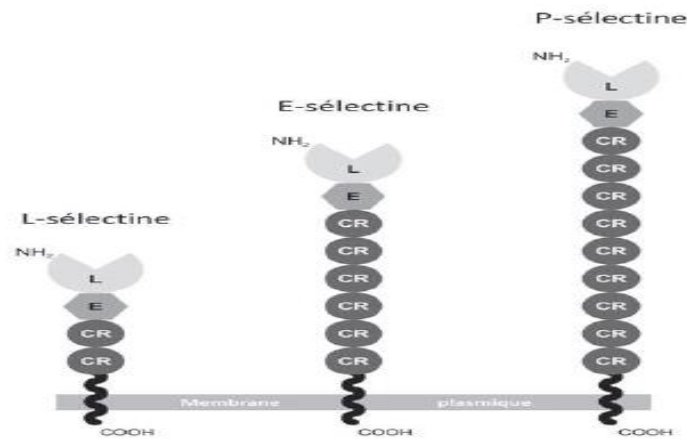


Figure 14 : Représentation schématique de la structure des sélectines (Jebali et al.,2011).

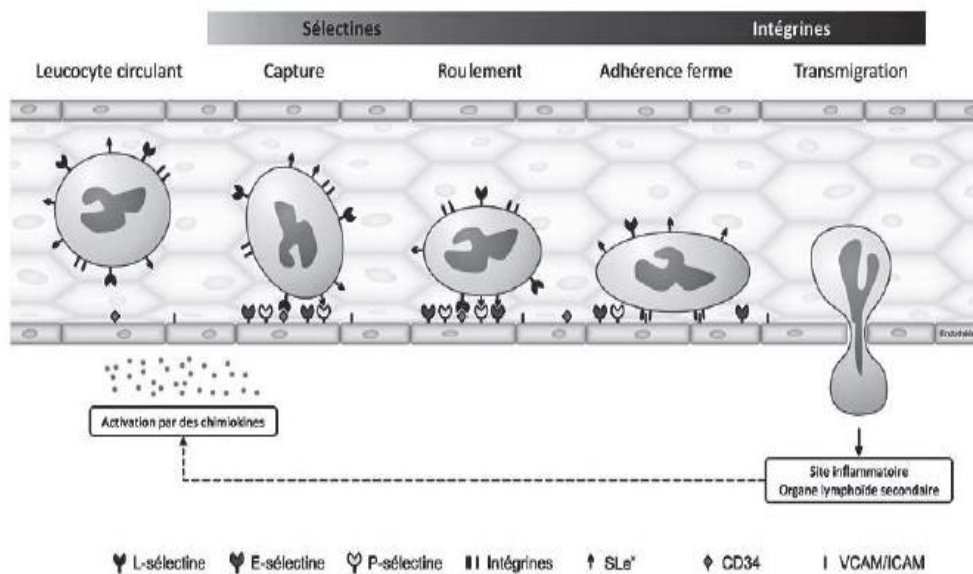


Figure 15 : Cascade d'évènements menant au recrutement des leucocytes. (diapédèse) (Jebali et al.,2011).

III-interactions cellulaires juxtacrines

Les interactions cellulaires juxtacrines se produisent lorsque des molécules de signalisation sont exprimées à la surface des cellules et interagissent directement avec les récepteurs situés sur les cellules voisines. Ces interactions jouent un rôle crucial dans le développement embryonnaire, la différenciation cellulaire et la communication intercellulaire.

III.1 . Notch et Delta et Serrate

Le système de signalisation Notch est un exemple important d'interaction cellulaire juxtacrine. Il est impliqué dans la spécification cellulaire, la prolifération et la différenciation dans de nombreux tissus. Les ligands Delta et Serrate sont des molécules de signalisation qui

interagissent avec le récepteur Notch à la surface des cellules voisines, déclenchant une cascade de signalisation intracellulaire qui régule divers processus cellulaires.

III.1.1 Voie de signalisation Notch

Au début du siècle, des expériences de génétiques impliquant le croisement successif de drosophiles ont permis d'identifier le phénotype mutant d'ailes encochées ou *Notched wings*. C'est seulement dans les années 80 que le gène *Notch* a été cloné, permettant l'identification de la structure du récepteur. De nos jours, il est connu que cette voie de signalisation, qui est extrêmement conservée dans l'évolution, dirige de nombreux choix de différenciation binaire et de polarisation cellulaire, incluant la différenciation des neurones chez les métazoaires, l'induction du mésoderme durant l'embryogenèse chez *C. elegans* et le choix de l'engagement vers les lignées lymphoïdes B ou T chez les mammifères.

III.1.2 Mécanismes généraux de la voie Notch

La voie de signalisation est généralement activée suite à l'engagement des récepteurs avec leurs ligands, exprimés sur une cellule adjacente à celle qui reçoit le signal. Dans la voie canonique, l'interaction ligand-récepteur mène à un clivage du récepteur Notch, permettant la libération de son domaine intracellulaire (NICD) et sa translocation au noyau. Il va s'y associer avec son partenaire transcriptionnel RBPJK, qui est lié à l'ADN au promoteur des gènes cibles de la voie Notch. En absence du NICD, RBPJK est associé avec des corépresseurs de la transcription, mais la translocation au noyau du NICD et son association avec RBPJK induit l'exclusion des corépresseurs et le recrutement de co-activateurs de la transcription permettant ainsi l'expression des gènes cibles de la voie. Toutefois, il existe d'autres mécanismes d'activation de la voie Notch, dits non canoniques. Ceux-ci incluent des mécanismes pouvant être indépendants des ligands de la voie, indépendants de l'association du NICD avec RBPJK ou encore indépendants du clivage du récepteur.

III.1.3 Récepteurs et ligands de la voie Notch

Chez les mammifères, la voie Notch comprend quatre récepteurs, soit Notch1 à Notch4 (N1-N4), et cinq ligands soit Jagged1 et 2 (Jag1-2), ainsi que Delta-like1, 3 et 4 (DLL1, 3 & 4).

La portion extracellulaire contient 29 à 36 domaines EGF-like repeat, responsable d'interagir avec le ligand, ainsi que trois domaines de régulation négative riches en cystéine (NRR), empêchant l'activation du récepteur indépendamment de la présence de ligand. La région transmembranaire contient un domaine d'hétérodimérisation (HD).

La portion cytoplasmique comprend un domaine servant à la liaison avec RBPJ κ (RAM), deux signaux de localisation nucléaire (NLS), un domaine de transactivation (TAD) ainsi qu'un domaine PEST du côté C-terminal, servant de signal de dégradation protéasomale du NICD. Les ligands contiennent tous des domaines EGF-like repeat, ainsi qu'un domaine conserve, soit le domaine Delta, Serrate et Lag (DSL), situé du côté N-terminal.

Différentes modifications post-traductionnelles permettent de rendre le récepteur fonctionnel et de réguler l'affinité de son interaction avec les différents ligands. Lors du trafic dans l'appareil de Golgi, il y a d'abord clivage protéolytique du récepteur Notch au niveau du site 1 (S1) par une furine-like convertase. Cela permet la formation d'un hétéromère, puisque les deux parties du récepteur restent associées par des liaisons non covalentes. De plus, il y a également ajout de sucres O-glucose sur les serines de la portion extracellulaire du récepteur (EGF-repeat) et O-fucose sur les thréonines. Ces sucres serviront de points d'ancrage pour la glycosylation via des glycosyltransferases de la famille Fringe. Ces glycosylations de sites spécifiques EGF-like repeat permettent soit de favoriser ou d'inhiber l'interaction avec les différents types de ligand, soit DLL ou Jag, de manière préférentielle.

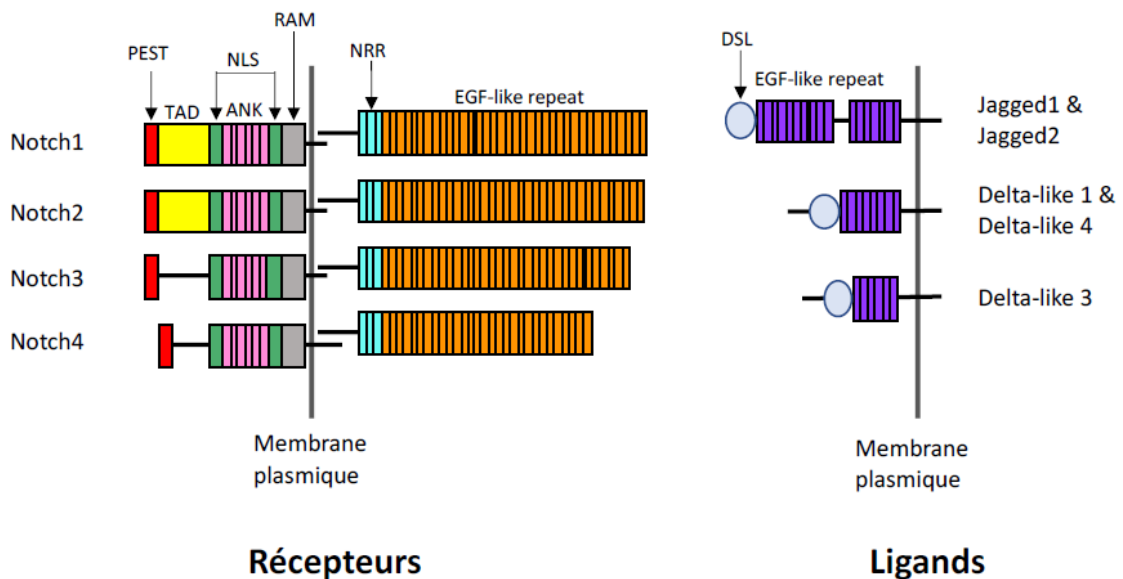


Figure 16 : Schéma des récepteurs et ligands de la voie de signalisation Notch. (**Radtke** et al., 2004)

III.1.4 Activation de la voie de signalisation Notch

Il est communément admis que l'interaction ligand-récepteur génère une force de traction sur le récepteur, ce qui induirait un changement de conformation dans le domaine NRR du

récepteur, ce qui rend le site 2 (S2) au niveau extracellulaire accessible au clivage par les métalloprotéines ADAM268. Il va s'ensuivre un second clivage proteolytique au niveau de la membrane, au site 3 (S3), catabolise par la γ -secrétase et permettant ainsi la libération du NICD269. (Fig. 5) Celui-ci migre alors au noyau où il peut s'associer avec RBPJ κ , une protéine fixée à l'ADN qui régule négativement la transcription. En effet, RBPJ κ effectue le recrutement de corépresseurs tels que SMRT, HDAC1 et HDAC2, qui sont des histones deacetylase qui contribuent au maintien de la condensation de la chromatine, réprimant ainsi la transcription. La formation du complexe NICD-RBPJ κ permet l'exclusion de ces corépresseurs et le recrutement de MAML (Master mind-like) qui semble servir de protéine d'échaffaudage permettant la formation d'un complexe transcriptionnel incluant d'autres co-activateurs, notamment p300, PCAF et PBAF, ce qui mène à une ouverture de la chromatine et à l'induction de la transcription de gènes cibles.

La durée du signal Notch est limitée par différentes enzymes ciblant le domaine PEST, riche en proline, acide glutamique, serine et thréonine. Ainsi, des événements de phosphorylation et d'ubiquitinylation de PEST mèneront à la dégradation protéosomale du NICD et à l'arrêt du signal. D'abord, la phosphorylation du domaine intracellulaire de Notch2 (NICD2) par la protéine glycogène synthase β kinase (GSK3 β) peut empêcher d'induire l'expression des gènes cibles tandis qu'elle peut contribuer à la stabilisation du NICD1. La *Cyclin C/cyclindependant* kinase (CDK8) est également capable de phosphoryler le NICD et favoriser sa dégradation²⁷⁸. Ensuite, l'une des protéines responsables de l'ubiquitinylation du NICD est la Fbox et WD-40 Domain (Fbxw7) de types E3 ubiquitines ligases, provoquant la dégradation par le protéasome du NICD. De plus, la protéine NUMB est capable de coopérer avec la E3 ligase Itch afin d'ubiquitinyler Notch1 à la membrane, ce qui provoque l'endocytose du récepteur et la régulation négative de la transduction du signal en aval

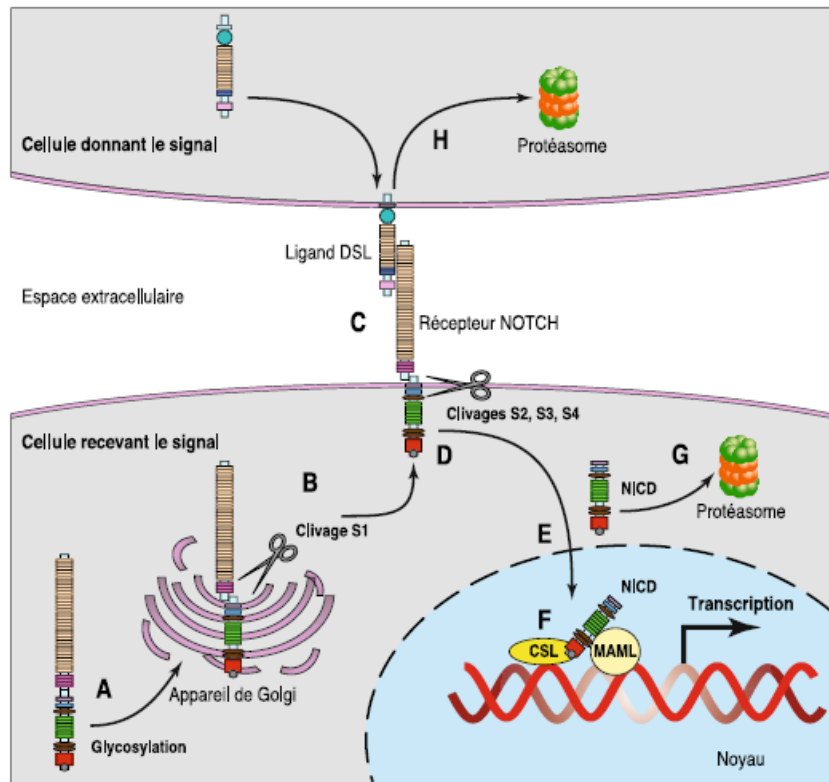


Figure 17 : Schéma de la voie de signalisation Notch.(site 9)

L'interaction ligand-récepteur mène à un clivage du récepteur Notch, permettant la libération de son domaine intracellulaire (NICD) et sa translocation au noyau. Il va s'y associer avec son partenaire transcriptionnel RBPJ κ , qui est lié à l'ADN afin d'induire la transcription de gènes cibles.

I-Présentation des jonctions cellulaires**I-1 Définition des jonctions cellulaires**

Les jonctions sont des domaines membranaires spécialisés : pour l'adhérence intercellulaire; pour l'adhérence entre les cellules et la matrice extracellulaire. Ce sont des zones de différenciation de la membrane des cellules, présentes dans de nombreux types cellulaires : certaines uniquement dans les cellules épithéliales (ex : jonctions serrées) ; d'autres à la fois dans les cellules épithéliales et non épithéliales (ex : jonctions communicantes).

I-2 Classifications des jonctions cellulaires**a) Classification selon leur morphologie globale**

- Forme de tâche grossièrement arrondie : **macula**.
- Forme de bande continue autour des cellules (ceinture) : **zonula**.

b) Classification selon leur fonction

- Les **jonctions occlusives** scellent les cellules en un épithélium de manière à contrôler la perméabilité de ces tissus.
- Les **jonctions d'ancrage** attachent mécaniquement les cellules et leur cytosquelette à leur cellule voisine ou à la matrice extracellulaire.
- Les **jonctions communicantes** permettent le passage direct de petites molécules entre une cellule et sa cellule voisine.

Tableau 05 : classification des jonctions cellulaires selon leur fonction

Jonctions occlusives	Jonctions cellule/cellule Jonctions serrées (vertébrés seulement) Jonctions septales (invertébrés principalement)
Jonctions d'ancrage	Jonctions cellule/cellule Jonctions adhérentes Desmosomes
	Jonctions cellule/matrice extracellulaire Contacts focaux Hémidesmosomes
Jonctions communicantes	Jonctions cellule/cellule Nexus Plasmodesmes (végétaux uniquement)

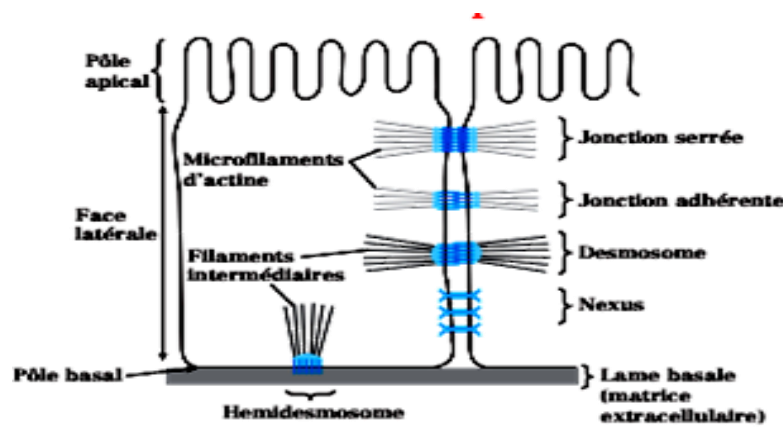


Figure 18 : jonction cellulaire des cellules épithéliales (Favro & Nicolle , 2011)

*Les jonctions constituent souvent des zones d'interaction entre membrane plasmique et le cytosquelette (microfilaments d'actine ou filaments intermédiaires).

*Elles participent également à la communication intercellulaire en contrôlant des voies métaboliques ou l'expression du génome. Ce contrôle s'effectue grâce à des protéines périphériques cytosoliques, comme les protéines G monomériques, retrouvées dans certaines d'entre elles (ex : jonctions serrées)

I-3. Les jonctions serrées, un exemple de jonction occlusive Leur fonction est de sceller les cellules adjacentes des épithéliums dont le rôle est de constituer une barrière sélectivement perméable entre deux compartiments de composition différente. Autres appellations : *zonula occludens*, *tight junctions* ou **jonctions étanches**.

I-3-1 Morphologie

Les jonctions serrées sont :

caractéristiques de cellules épithéliales polarisées et forment une bande continue du côté apical de ces cellules, composées d'un réseau ramifié de brins de scellement au niveau desquels les feuillettes des deux membranes plasmiques des cellules adjacentes sont fortement apposés. Plusieurs types de protéines entrent dans la composition des brins de scellement :

Les protéines d'adhésion transmembranaires à 4 domaines transmembranaires : claudines et occludines. Les brins de scellement sont formés par l'alignement de ces protéines. Elles sont enchâssées dans les membranes des deux cellules adjacentes et leurs domaines extracellulaires interagissent pour les rapprocher.

Les **protéines ZO** : protéines périphériques cytosoliques associées aux protéines d'adhésion. Leur rôle est d'ancrer les claudines et les occludines au cytosquelette.

Les **microfilaments d'actine** : filaments du cytosquelette ancrés aux claudines et aux occludines par l'intermédiaire des protéines ZO

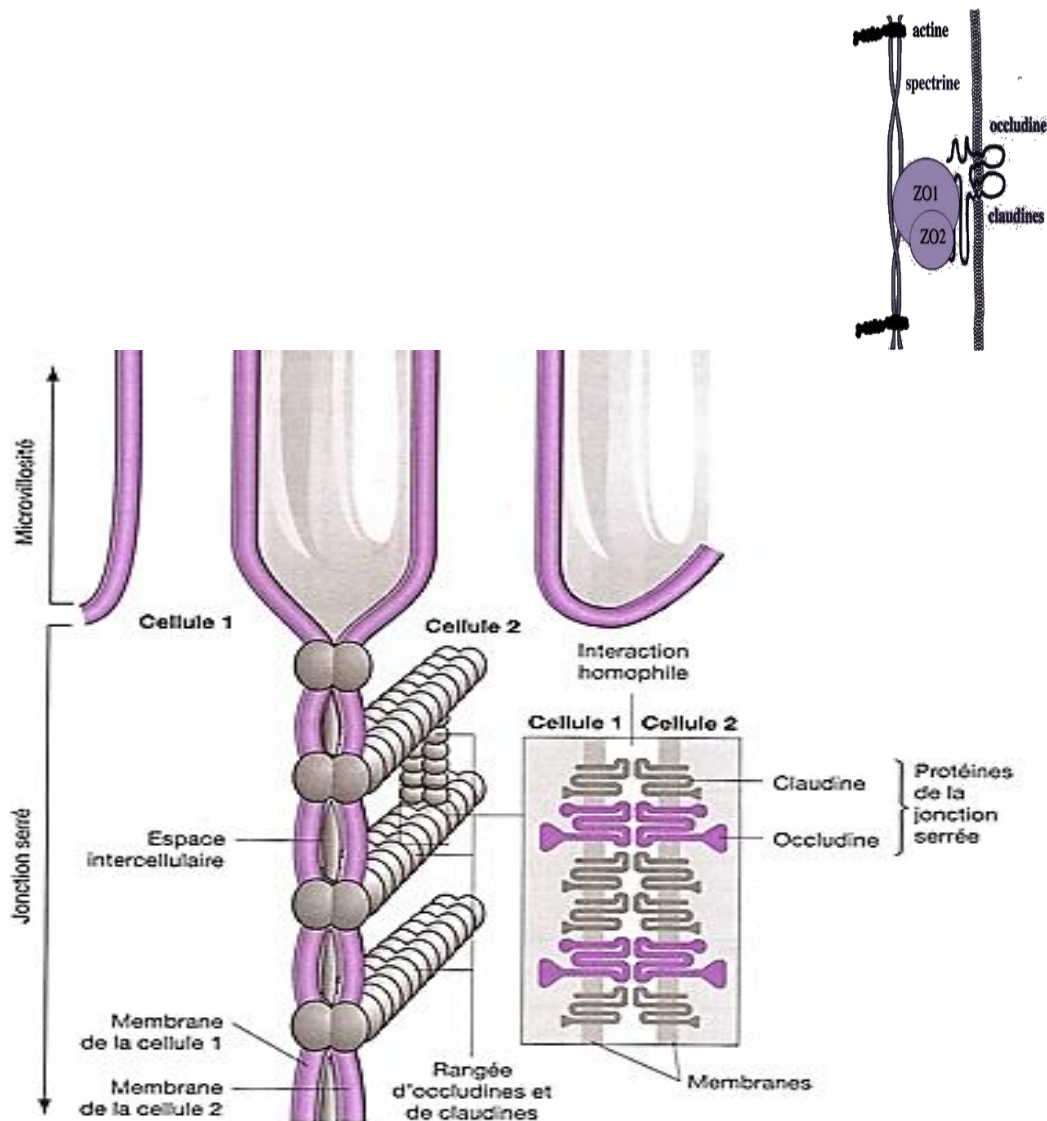


Figure19 : la structure moléculaire de jonction serrée (*zonula occludens*) (Jean,2017)

Fonctions des jonctions serrées

Les jonctions serrées des cellules épithéliales ont deux rôles principaux :

a) Rôle de frontière entre deux grands domaines de la cellule : le pôle apical et le pôle basolatéral Cette frontière interdit la diffusion des protéines et des lipides membranaires d'un pôle à l'autre.

b) Rôle de barrière imperméable aux macromolécules Cependant, les jonctions serrées peuvent contrôler la perméabilité des épithéliums aux petites molécules (eau et substances

dissoutes : ions, acides aminés, monosaccharides...). Ainsi, l'augmentation du nombre de brins de scellement restreint le passage des ions au niveau des jonctions serrées.

Exemple : Rôle double de l'épithélium intestinal : former une barrière entre la lumière intestinale et le liquide interstitiel et permettre l'absorption des nutriments, depuis la lumière intestinale jusqu'au liquide extracellulaire du tissu conjonctif (d'où ils rejoindront le sang). L'absorption des nutriments consiste en leur passage au travers de l'épithélium intestinal.

On distingue ainsi deux types de transport :

- **Transport transcellulaire** : passage des nutriments au travers des cellules épithéliales. C'est le confinement des protéines de transport dans chacun des deux pôles de la cellule épithéliale (apical et basolatéral), maintenu par les jonctions serrées, qui assure l'orientation du transport transcellulaire des nutriments (entrée par le pôle apical, sortie par la pôle basal).

- **Transport paracellulaire** : passage des nutriments entre les cellules épithéliales. Les jonctions serrées empêchent naturellement le passage des nutriments entre les cellules épithéliales et leur retour vers la lumière. Cependant, dans certaines circonstances (concentration en nutriments élevée du côté luminal par exemple) les jonctions serrées permettent le transport paracellulaire des nutriments : ils diffusent alors passivement entre les cellules.

I-4. Les jonctions d'ancrage

I-4-1 Présentation des jonctions d'ancrage Les jonctions d'ancrage permettent aux tissus de résister aux tensions mécaniques car ce sont des structures reliant les filaments du cytosquelette d'une cellule à une autre et d'une cellule à la matrice extracellulaire. Elles sont largement réparties dans les tissus animaux et plus abondantes dans les tissus soumis à d'importantes contraintes mécaniques (cœur, muscles et épiderme).

Les jonctions d'ancrage sont composées de deux classes de protéines :

- les **protéines d'ancrage intracellulaires** qui forment une plaque cytosolique sous la membrane plasmique et qui relient les jonctions aux filaments du cytosquelette (microfilaments d'actine ou filaments intermédiaires) ;
- les **protéines d'adhésion transmembranaires** qui ont un domaine cytosolique qui interagit avec les protéines d'ancrage et un domaine extracellulaire qui interagit soit avec des molécules de la matrice extracellulaire, soit avec des protéines transmembranaires d'adhésion situées sur d'autres cellules.

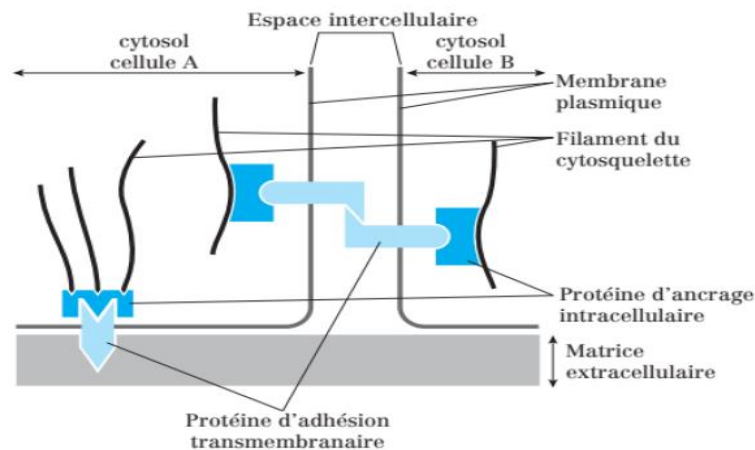


Figure 20 : structure type des jonctions d'ancrage (Favro & Nicolle, 2011)

On peut séparer les jonctions d'ancrage en deux groupes :

- les jonctions adhérentes et les desmosomes, responsables d'adhésion cellule/cellule. Leurs protéines d'adhésion transmembranaires sont les cadhérines ;
- les contacts focaux et les hémidesmosomes, responsables d'adhésion cellule/matrice extracellulaire. Leurs protéines d'adhésion transmembranaires sont les intégrines.

Remarque :

– Les jonctions adhérentes et les contacts focaux servent de site de connexion aux microfilaments d'actine. – Les desmosomes et les hémidesmosomes servent de site de connexion aux filaments intermédiaires.

1-4-2 Les jonctions d'ancrage intercellulaires

a) Les jonctions adhérentes (= jonctions intermédiaires = *zonula adherens*) Les jonctions adhérentes sont :

• **caractéristiques de cellules épithéliales** polarisées et forment une bande continue entourant la cellule au pôle apical, en dessous de celle de la jonction serrée ; constituées de **trois groupes de protéines** :

- les **cadhérines** = protéines d'adhésion transmembranaires,
- les **caténines** (α , β et γ), la **vinculine** et l'**actinine** α = protéines d'ancrage intracellulaires, – Les **microfilaments d'actine**, organisés en faisceaux larges sous membranaires par l'actinine- α .

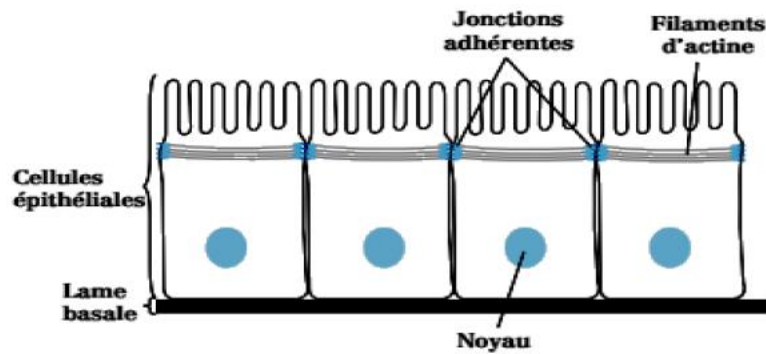


Figure 21 : les jonctions adhérentes au sein d'un épithélium (Favro & Nicolle, 2011)

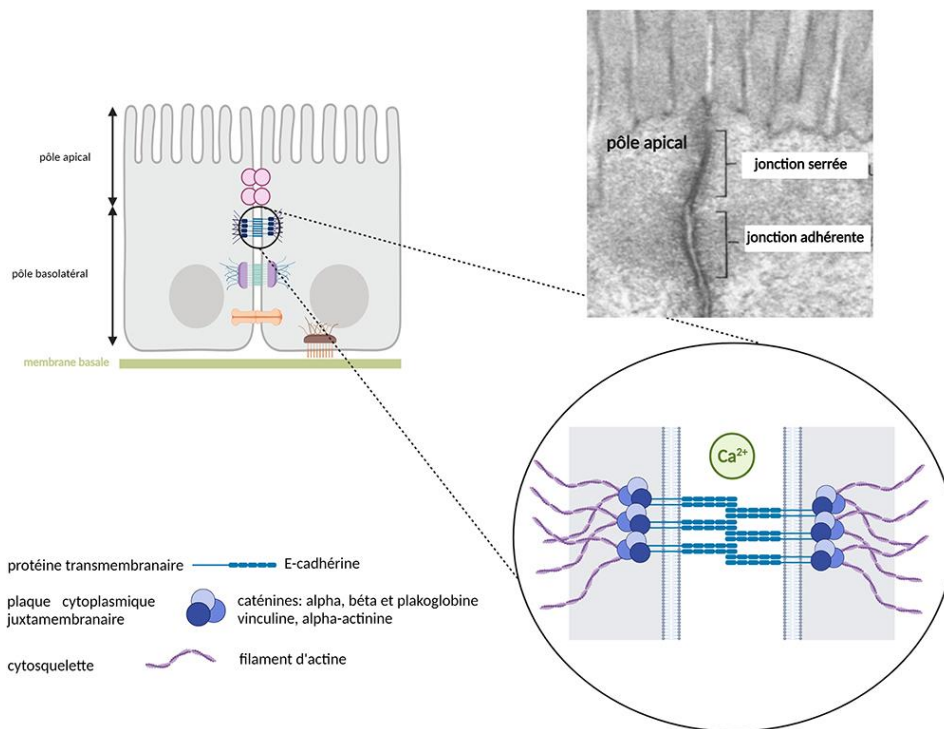


Figure 22 : Les jonctions adhérentes (site 10)

Les jonctions adhérentes relient les faisceaux de microfilaments d'actine des cellules épithéliales de façon à former un réseau étendu pouvant se contracter à l'aide des myosines.

Rôles des jonctions d'ancrage :

- Le réseau contractile de microfilaments d'actine joue un rôle dans le développement embryonnaire précoce (ex : plissement du neuroépithélium, qui est un feuillet, pour former le tube neural).
- Dans les cellules épithéliales polarisées adultes, les jonctions adhérentes participent au maintien de la forme cellulaire.

b) Desmosomes (= *macula adherens*)

Les desmosomes ont une forme arrondie et on les compare à des « boutons pressions ». Ils sont présents dans des nombreuses cellules, épithéliales ou non. Ils comportent 3 groupes de composants :

- les **cadhérines desmosomales (desmocoline et desmogléine)** = protéines d'adhésion transmembranaires ;
- la **plakoglobine** et la **desmoplakine** = protéines d'ancrage intracellulaires qui forment la plaque cytosolique dense ; les filaments intermédiaires ancrés latéralement sur la plaque cytosolique. Ils varient selon le type cellulaire. On trouve les cytokératines dans les cellules épithéliales et la desmine dans les cellules musculaires cardiaques.

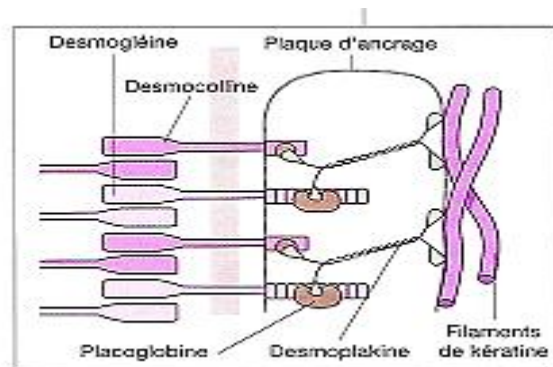


Figure 23 : les composants de jonction desmosome (Breuil ,2007)

Rôle des desmosomes : Réunir les filaments intermédiaires d'une cellule à ceux de la cellule voisine de façon à constituer un réseau structurel d'une forte résistance élastique à la traction.

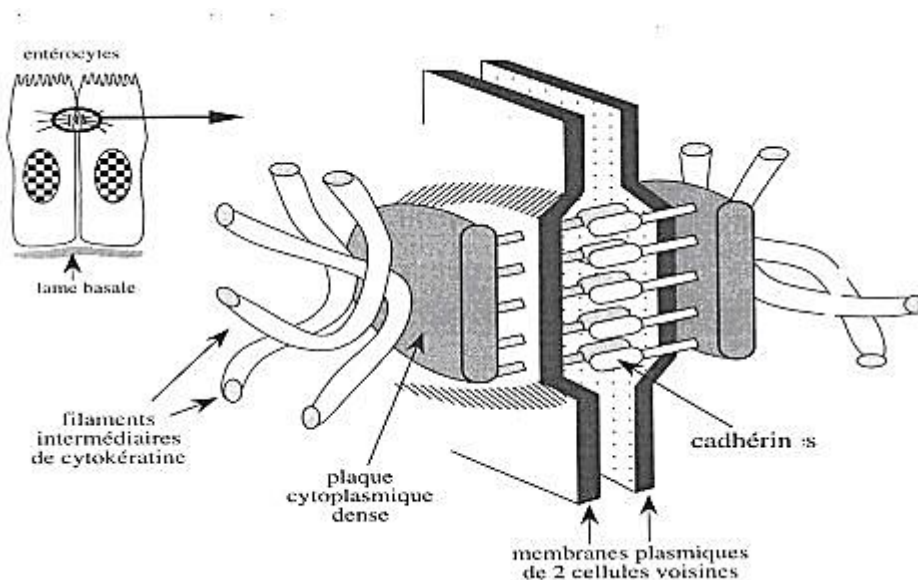


Figure24 : la structure de jonction de type desmosome (Zarrouq, 2016)

Les jonctions d'ancrage entre cellules et matrice extracellulaire

a) Les contacts focaux (= plaques d'adhérence)

Ils sont constitués de trois types d'éléments :

- les **intégrines** = protéines d'adhésion transmembranaires ;
- la **taline**, la **vinculine**, l'**actinine** et la **filamine** = protéines d'ancrage intracellulaires ;
- les **microfilaments d'actine** disposés en faisceaux larges et parallèles.

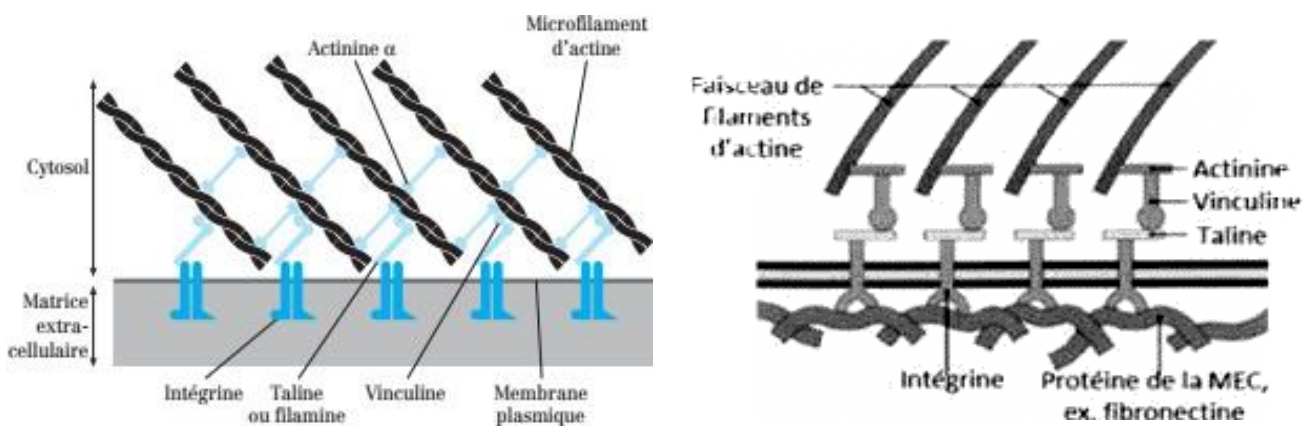


Figure 25 : schéma d'un contact focaux (Favro & Nicolle , 2011)

Rôle des contacts focaux

- Permettent de **maintenir les cellules sur la MEC**. Ex : Les cellules musculaires se fixent de cette façon sur leurs tendons au niveau des jonctions myotendineuses.
- **Rôle dans la migration** des cellules sur la matrice extracellulaire.

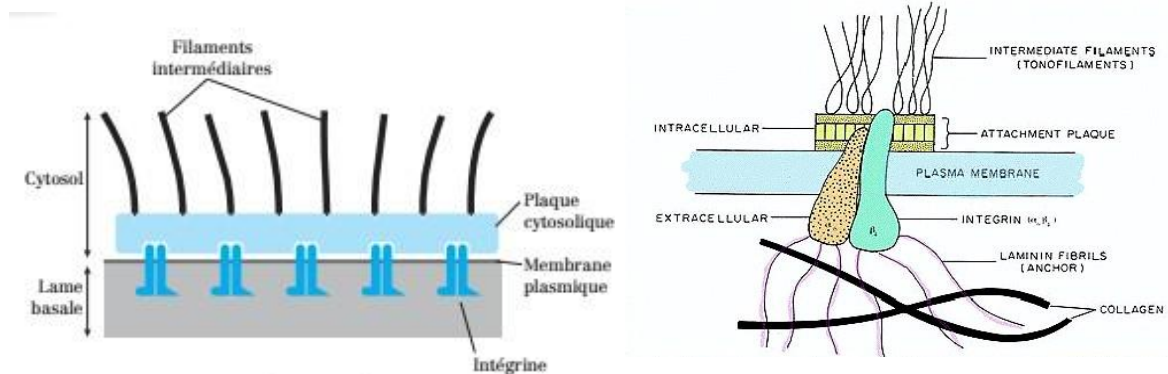
c) Les hémidesmosomes

Ils sont présents **sur la membrane plasmique des cellules en contact avec la lame basale**, par exemple au niveau du pôle basal des cellules épithéliales. Ils sont **morphologiquement très proches des desmosomes** et également composés de trois groupes de composants :

- Les **intégrines** = protéines d'adhésion transmembranaires. Elles se fixent sur une protéine de la lame basale (**la laminine**).

– Les protéines d’ancrage intracellulaires dont la **plectine**, qui forment une plaque cytosolique.

Les **filaments intermédiaires** de cytokératine pour les cellules épithéliales



s **Figure 26** : schéma d’un hémidesmosome (Favro & Nicolle, 2011)

Rôle des hémidesmosomes :

Les hémidesmosomes agissent comme des rivets pour distribuer les forces de traction ou de cisaillement à travers l’épithélium.

I-5-Les nexus ou jonctions communicantes Les **nexus** sont aussi appelés **jonctions communicantes** ou **gap junctions**. On les trouve sur les faces latérales de cellules épithéliales mais aussi dans d’autres types cellulaires comme les cellules musculaires ou les neurones.

Ces jonctions **permettent le passage direct de petites molécules d’une cellule à l’autre**.

Au niveau des nexus, les membranes des cellules voisines sont séparées par une distance fixe d’environ 2 à 4 nm. I-5-1 Structure des nexus

Les nexus ont une forme arrondie et sont constitués par la juxtaposition d’un nombre variable (une dizaine à plusieurs milliers) de petits canaux transmembranaires appelés connexons. L’alignement deux à deux des connexons de cellules adjacentes forme un canal aqueux continu qui relie leur cytosol. Le diamètre maximum de ce canal (environ 1,5 nm) :

- Ne permet pas le passage de macromolécules comme les protéines, les acides nucléiques et les polysaccharides.
- Permet le passage de molécules de taille inférieure à 1 000 Daltons comme les ions et certaines petites molécules hydrosolubles (monosaccharides, acides aminés, nucléotides, vitamines, et seconds messagers comme l’AMPc ou l’IP3) : on parle alors de **couplage électrique et métabolique** entre les

cellules reliées par des nexuses. Chaque connexon est composé d'un **hexamère** de protéines à 4 domaines transmembranaires : les **connexines**. Chez l'Homme, il existe 14 types de connexines dont la distribution tissulaire varie

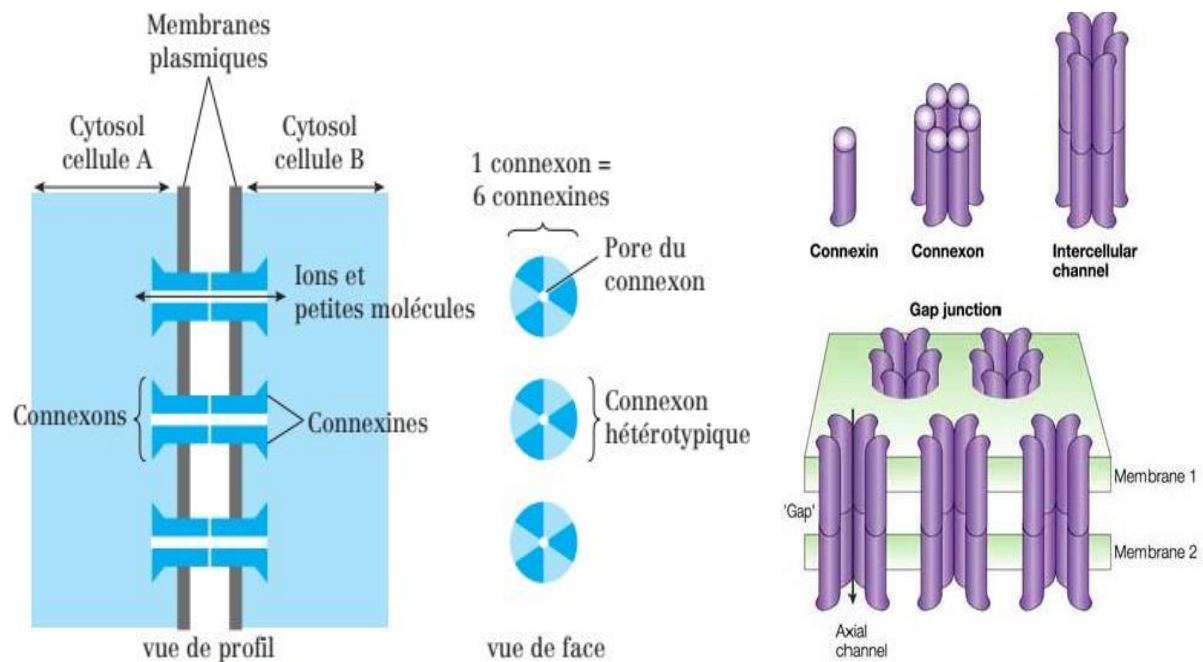


Figure 27 : morphologie d'un nexus et la jonction GAP (Favro & Nicolle, 2011)

Remarque : Les connexons peuvent être **homotypiques** (composés uniquement d'un seul type de connexine) ou

hétérotypiques (composés de plusieurs types de connexine).

I-5-2 Régulation de la perméabilité des nexuses

Les canaux des nexuses ne sont pas ouverts en permanence, mais oscillent entre l'état ouvert et fermé. La perméabilité des nexuses peut être régulée par des signaux intracellulaires ou extracellulaires.

a) Signaux intracellulaires

– **La diminution du pH cytosolique** (ou augmentation de la concentration cytosolique de H^+) réduit la perméabilité des nexuses.

– **L'augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+}** réduit réversiblement la perméabilité des nexuses. En effet, cette augmentation peut faire suite à une lésion cellulaire et nécessite la « déconnexion » (par fermeture des nexuses) de cette cellule par rapport au reste des cellules saines du tissu.

b-Signaux extracellulaires

Exemple : La dopamine, un neurotransmetteur, réduit la perméabilité des nexus entre une classe de neurones rétiniens en réponse à l'augmentation de l'intensité lumineuse.

I-5-3- Fonctions des nexus

a) Dans les tissus contenant des cellules électriquement excitables Exemples :

- Le **couplage électrique** des **cellules musculaires cardiaques** par les nexus permet la propagation rapide des potentiels d'action d'une cellule à l'autre.
- Le **couplage électrique** de cellules musculaires lisses de l'intestin permet leur synchronisation lors de la contraction et de l'établissement des mouvements péristaltiques.

c) Dans les tissus ne contenant pas de cellules électriquement excitables

Le **couplage métabolique** par les nexus permet de **coordonner le comportement individuel des cellules** de ces tissus, comme cela est illustré par l'exemple suivant.

Exemple : Dans le foie, en réponse à une hypoglycémie, le système nerveux sympathique libère un neurotransmetteur, la noradrénaline, à une partie seulement des cellules hépatiques. Ces hépatocytes innervés sont métaboliquement connectés par des nexus aux autres hépatocytes non innervés qui pourront répondre de concert à la stimulation nerveuse médiée par la noradrénaline en dégradant du glycogène et libérant du glucose dans le sang pour faire remonter la glycémie.

.Tableau 06 : **récapitulatif** sur les jonctions cellule/cellule

	Protéines d'adhésion	Éléments liés du cytosquelette	Protéines de liaison avec le cytosquelette	Fonction
Jonctions serrées = Jonctions étanches = Tight junctions = Zonula occludens	Claudine Occludine	Microfilaments d'actine	Protéine ZO	- Imperméabilité des épithéliums (contrôle du transport paracellulaire) - Marqueur de la polarité cellulaire
Jonctions d'ancrage	Cadhérine	Microfilaments d'actine	Caténines Vinculine Actinine α	- Stabilité mécanique des épithéliums (maintien d'un réseau transcellulaire de microfilaments d'actine) - Développement embryonnaire - Maintien de la forme cellulaire
	Cadhérines desmosomales (desmoglérine, desmocollérine)	Filaments intermédiaires	Plakoglobines Desmoplakine	Stabilité mécanique des tissus (maintien d'un réseau transcellulaire de filaments intermédiaires)
Nexus = jonctions communicantes = Gap junctions	Connexines	Aucun	Aucune	Couplages électrique et métabolique entre les cellules

Tableau 07 : récapitulatif sur les jonctions cellule/matrice extracellulaire

		Protéines d'adhésion	Éléments liés du cytosquelette	Protéines de liaison avec le cytosquelette	Fonction
Jonctions d'ancrage	Contact focaux = Plaques d'adhérence	Intégrines	Microfilaments d'actine	Taline Vinculine Actinine α Vinculine	- Attachement des cellules à leur support (MEC) - Locomotion des cellules sur un support fixe
	Hémidesmosomes	Intégrines	Filaments intermédiaires	Plectine	- Attachement des cellules à leur support (MEC) - Distribution des forces de traction ou de cisaillement à travers l'épithélium

II- La transformation cellulaire : l'immortalisation et la transformation tumorale

II-1. La transformation cellulaire

Certaines lignées cellulaires finissent par arrêter de se diviser et montrer des signes de vieillissement. Ces lignées sont appelées finies dont les cellules ne se multiplient que pendant un nombre limité de générations puis meurent : leur vie et leur mort sont programmées. On observe alors une diminution de leur vitesse de prolifération (phase de sénescence).

D'autres lignées cellulaires sont, ou deviennent, immortelles ; elles peuvent continuer à se diviser indéfiniment et sont appelées lignées cellulaires continues. Lorsqu'une lignée cellulaire finie "normale" devient immortelle, elle a subi un changement fondamental irréversible ou "transformation". Ceci peut se produire spontanément ou peut être provoqué en utilisant intentionnellement des produits, des rayonnements ou des virus. Donc la transformation est un processus pathologique par lequel une cellule acquiert de nouvelles propriétés modifiant sa morphologie et sa croissance.

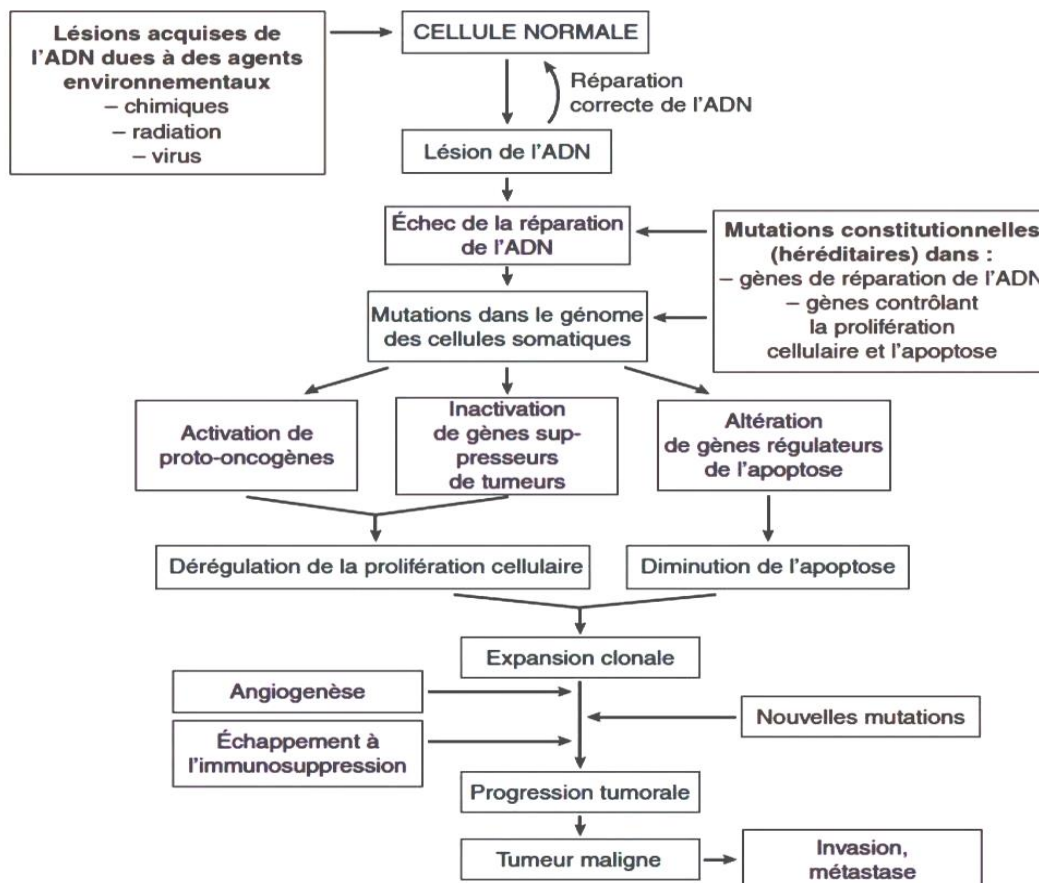
Les cellules transformées (lignées transformées ou immortelles) poussent généralement plus vite et plus facilement (la vitesse de multiplication ne diminue pas, ce qui permet un nombre de repiquage indéfini). Ces cellules transformées peuvent souvent présenter des chromosomes supplémentaires ou anormaux et peuvent fréquemment être cultivées en suspension puisqu'elles perdent leur besoin d'ancrage (n'adhèrent plus au support). Les cellules possédant le nombre normal de chromosomes sont appelées cellules diploïdes; celles qui possèdent un nombre de chromosomes différents de la norme sont appelées aneuploïdes. Si les cellules forment des tumeurs lorsqu'elles sont injectées à des animaux, elles sont considérées comme étant néoplasiquement transformées.

On peut distinguer 2 états principaux dans la transformation : l'**état prénéoplasique** auquel les cellules présentent des altérations dans leur morphologie et dans le contrôle de leur prolifération, et un état **néoplasique** où les cellules acquièrent en plus la capacité à former des tumeurs ou des leucémies in vivo.

II-2. L'immortalisation et la transformation tumorale

- L'immortalisation est une des modifications associées à la transformation cellulaire.
- L'immortalisation est la capacité à proliférer indéfiniment.
- Croissance jusqu'à une densité cellulaire anormalement élevée (perte de l'inhibition de contact).
- Faible dépendance vis-à-vis des facteurs de croissance.
- Faible dépendance vis-à-vis de l'ancrage (capacité à survivre et proliférer en suspension).

Capacité à induire des tumeurs après injection à des animaux sensibles



Les stades la transformation tumorale

II-3. Transformation maligne et progression tumorale

Le cancer est lié à la prolifération anarchique et incontrôlée des cellules résultant d'une perturbation

de l'homéostasie tissulaire. Cette dernière est définie comme un équilibre fragile entre la prolifération cellulaire, la différenciation ou la spécialisation irréversible des cellules, l'élimination par sénescence ou par apoptose.

La transformation néoplasique résulte d'une perturbation de ce fragile équilibre. Donc un néoplasme est la conséquence d'altérations successives du génome des cellules tumorales, qui perturbent de façon permanente l'homéostasie tissulaire. Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette transformation cancéreuse : le vieillissement, les facteurs extérieurs (virus, rayonnements, produits chimiques), les anomalies génétiques constitutionnelles.

Dans la cellule cancéreuse, il y a rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires (activation de voies stimulatrices par activation anormale de protéines activatrices : « oncoprotéines », suppression de voies inhibitrices par inactivation anormale de protéines inhibitrices « protéines oncosuppressives »).

La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse. L'activation de nouveaux oncogènes se poursuit tout au long de la progression tumorale : processus multi-étapes.

Un oncogène est un gène altéré, dont le produit (protéine) est impliqué dans la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale.

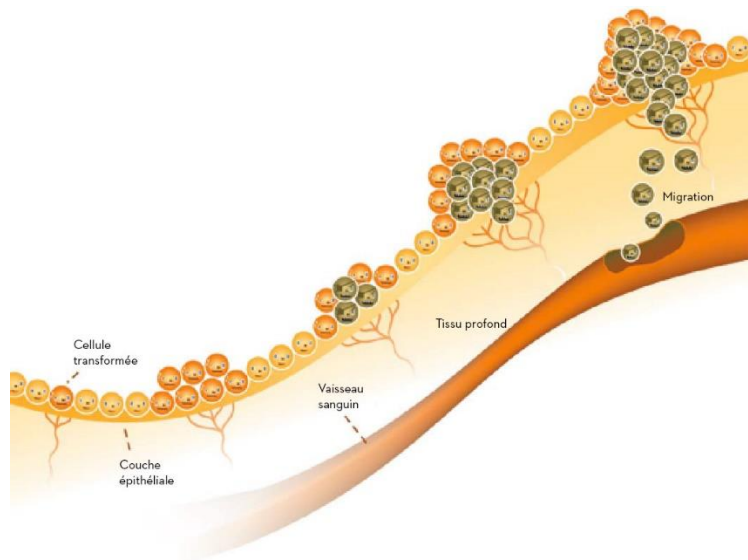


Figure 29: cancérogenèses (site 11)

Mobilité vs Motilité: la mobilité désigne la nature d'un élément en ce qu'il fait des mouvements tandis que la motilité insiste sur sa capacité à les produire.

1- Motilité Cellulaire: aptitude à effectuer des mouvements spontanés ou réactionnels dans la cellule; l'actine, sous sa forme filamenteuse (*μ -filaments*) est un acteur majeur de cette dynamique.

La motilité intervient de façon fondamentale dans de nombreux *processus physiologiques tels que* le développement **embryonnaire**, où les cellules migrent en des endroits spécifiques pour la **morphogenèse** des tissus et des organes la **cicatrisation**, où les cellules migrent pour restaurer un tissu endommagé la **vascularisation**, où les cellules endothéliales migrent pour former un réseau de capillaires lors de l'**angiogenèse** l'inflammation, où les leucocytes (globules blancs) migrent vers les sites infectés pour détruire les bactéries

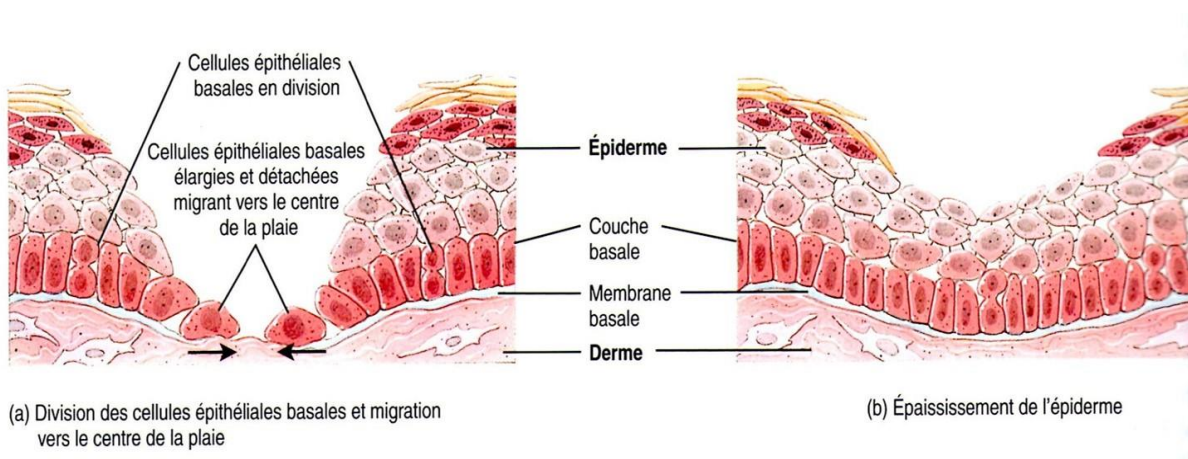


Figure 30 : cicatrisation des lésions superficielles (**site 12**)

2- La motilité intervient également dans des processus pathologiques tels que:

2-1 La vascularisation tumorale, où les cellules endothéliales migrent en réponse à des facteurs de croissance sécrétés par la tumeur, La **métastatisation** des cancers, où les cellules tumorales se détachent de la tumeur primaire pour se disséminer à travers l'organisme via le réseau sanguin.

2-2 La croissance tumorale résulte en particulier de dérèglements de la prolifération cellulaire et du comportement migratoire des cellules

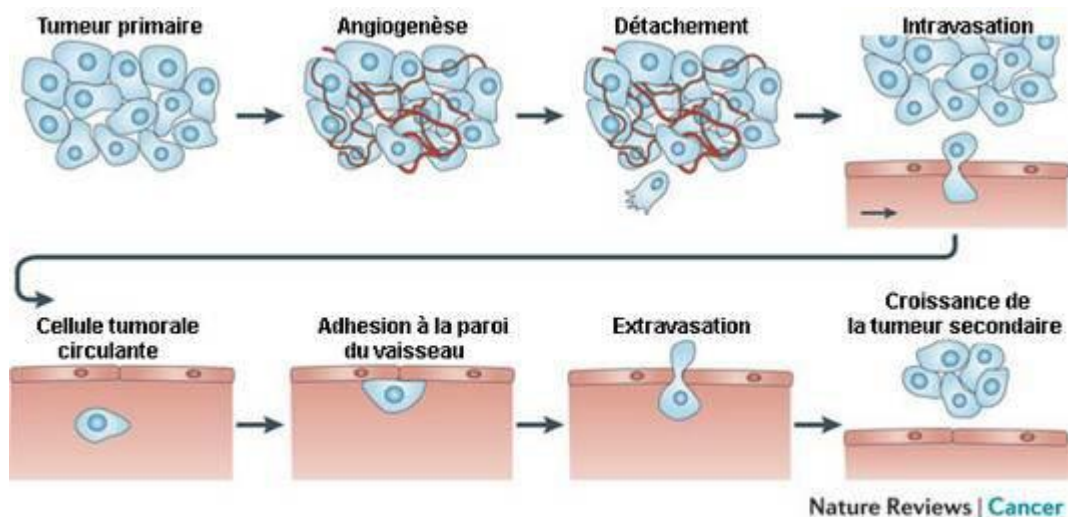


Figure 31 : La vascularisation tumorale (métastase) (*Prunier,2015*)

3- Étapes de la locomotion cellulaire

Le mécanisme de migration est divisé en cinq étapes :

- **polarisation** de la cellule dans l'axe de migration en réponse à un gradient de concentration moléculaire (chimiotactisme) ;
- **émission** vers l'extrémité frontale de la cellule de protrusions membranaires de **type lamellipodes et filopodes** ;
- **adhésion** à la matrice extracellulaire qui permet l'étalement de la cellule et la formation au front de migration de sites d'adhésion focale qui vont stabiliser les protrusions et ainsi fournir à la cellule la force de traction nécessaire à son déplacement. Les intégrines jouent un rôle majeur dans ce processus et servent de point d'ancrage reliant la matrice extracellulaire au cytosquelette d'actine. Les sites d'adhérence focale sont constitués d'un assemblage d'intégrines, regroupées en amas et reliées aux fibres du cytosquelette par des protéines d'ancrage telles que la vinculine, la paxiline, l'alpha-actinine, la taline et la tensine. Le complexe d'adhérence focale est composé d'une centaine de protéines qui interagissent avec d'autres protéines du cytosquelette ainsi qu'avec des protéines kinases comme la kinase FAK. Elles activent des signaux impliqués dans la motilité et la croissance cellulaire ;
- **contraction** du corps cellulaire grâce aux forces produites par le biais de l'interaction entre les filaments d'actine ancrés aux sites d'adhésion et la myosine
- **rétraction** de l'arrière de la cellule grâce au désassemblage des sites d'adhésion focale qui permet d'amorcer un mouvement net vers l'avant

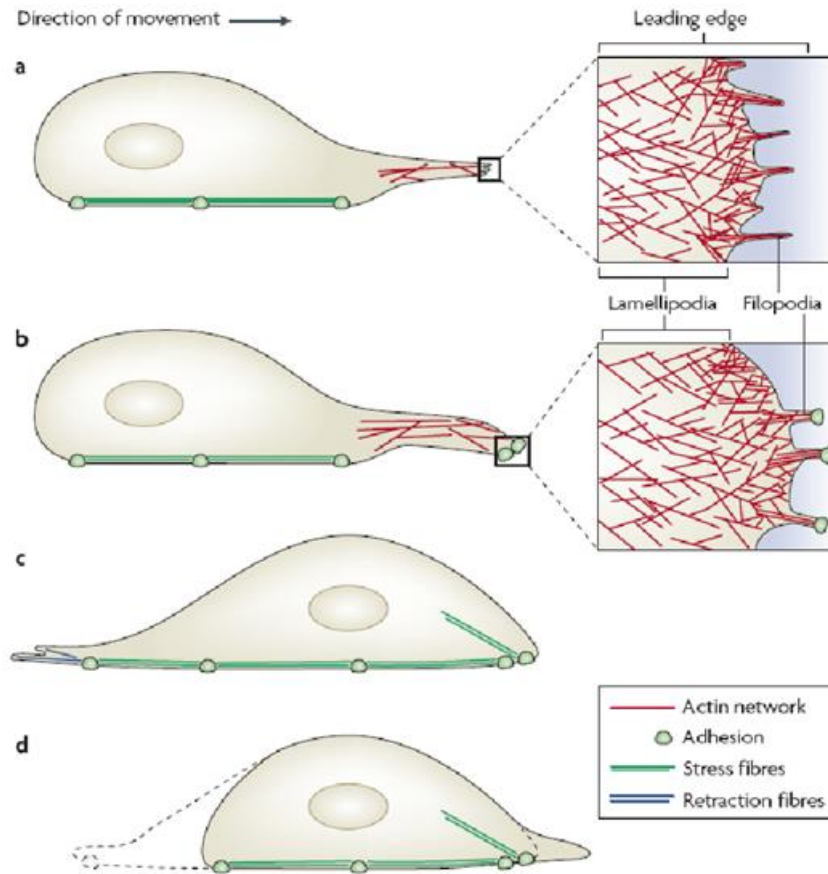


Figure 32 : Les étapes de motilité cellulaire (Mattila & Lappalainen, 2008)

4-Dynamique de la polymérisation de l'actine La locomotion cellulaire représente un processus dynamique orchestré principalement par les intégrines, les éléments de la matrice extracellulaire et le cytosquelette.

- La polymérisation des filaments d'actine joue un rôle crucial dans le processus de migration car elle fournit à la cellule la force mécanique qui assurera la projection des extensions membranaires vers l'avant. L'actine, une molécule de 42 kDa, possède une activité ATPase hydrolysant une molécule d'ATP en une molécule d'ADP et une molécule de phosphate inorganique. Elle existe sous deux formes, monomérique (actine G) et polymérique (actine F), cette dernière formant des filaments hélicoïdaux polarisés. Les microfilaments ainsi constitués de polymères d'actine comportent une extrémité polaire à croissance rapide (extrémité +) et une extrémité à croissance lente (extrémité -).
- Les monomères d'actine G s'assemblent par nucléation et forment un noyau stable de quelques monomères qui servira de support pour l'addition de monomères supplémentaires

et la polymérisation de nouveaux filaments. **L'actine F** intracellulaire peut s'organiser en faisceaux parallèles (microvillosités), en réseaux formant des mailles (lamellipodes et réseaux sous-membranaires de l'actine corticale) ou en faisceaux contractiles (dans les fibres de tension, les ceintures d'adhérence, les sarcomères et les anneaux contractiles mitotiques). Au cours du processus de locomotion, les lamellipodes sont formés grâce à la polymérisation de l'actine par addition de monomères d'actine au front de migration et dépolymérisation à la base du lamellipode

5-la régulation de la polymérisation de l'actine

Les facteurs de nucléation responsables de la catalyse des noyaux stables incluent les complexes Arp2/3 à l'origine de la formation de réseaux dendritiques de filaments d'actine entremêlés.

La polymérisation des filaments d'actine à l'extrémité (+) est stimulée par la profiline (qui lie l'actine G) et pousse la membrane vers l'avant.

D'autres protéines comme Vasp et Arp2/3 facilitent l'assemblage. Parallèlement, la cofiline entraîne la dépolymérisation à l'extrémité (-) des filaments.

Le complexe Arp2/3 stabilise les filaments d'actine.

La myosine permet la contraction de l'actine. III. Petites GTPases Les Rho-GTPases appartiennent à la superfamille des petites protéines G monomériques Ras et on compte plus de 150 membres capables de lier les nucléotides guanidiques (GDP, guanosine diphosphate et GTP, guanosine triphosphate). Elles possèdent une activité GTPasique permettant l'hydrolyse du GTP et oscillent suivant deux états : la forme inactive liée au GDP et la forme active liée au GTP, conformation dans laquelle elles interagissent avec leurs effecteurs et les activent. Cette superfamille est organisée en cinq familles : • Ras qui régule l'expression génique, la prolifération, la différenciation et l'apoptose ; • Rab (Ras-related in brain) qui régule le trafic vésiculaire intracellulaire ; • Sar1/Arf (ADP ribosylation factor) qui contrôle le trafic vésiculaire ; • Ran (Ras-related in nuclear import and export) qui régule le transport nucléocytoplasmique et l'organisation des microtubules lors de la mitose ; • Rho qui régule le remodelage du cytosquelette. L'activation des GTPases répond à des signaux extracellulaires comme les facteurs de croissance ou les protéines de la matrice extracellulaire

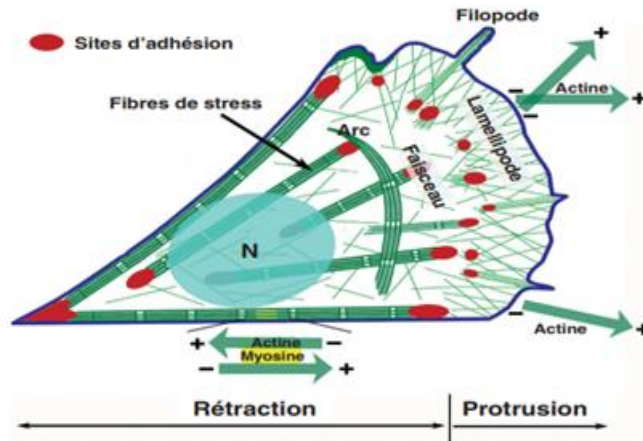


Figure33 : Organisation des filaments d'actine en fibres de stress, lamellipodes et filopodes dans une cellule motile. (Kaverina et al., 2002)

6- le complexe protéique impliqué dans les mécanismes de locomotion

Cinq classes de complexes protéiques sont impliquées dans les mécanismes de locomotion cellulaire :

-**les récepteurs d'adhérence cellulaire** : ce sont des glycoprotéines qui se lient à la matrice extracellulaire ou au contre-récepteur sur d'autres cellules et déterminent la spécificité de l'interaction (**intégrines**) ;

-la **matrice extracellulaire** composée de protéines normalement fibrillaires constituant un réseau qui peut réagir avec de nombreux récepteurs d'adhérence ;

-le **cytosquelette** et les protéines intracellulaires qui constituent le lien entre les récepteurs d'adhérence et le cytosquelette ;

-les **récepteurs** qui transmettent les signaux chimiotactiques et permettent l'activation des intégrines;

les **protéases** qui dégradent la matrice extracellulaire.

7-Les facteurs qui induits la migration cellulaire

La migration des cellules est induite par des facteurs chimiques et/ou physiques dans le microenvironnement Par exemple:

- la **chimiotoxicité** est induite par un gradient de facteur chimioattractant (facteur de croissance, etc.....)
- l'**haptotoxicité** est induite par un gradient de protéines d'adhésion fixées dans la matrice extracellulaire (substrat)
- la **durotaxie** est induite par un gradient de rigidité dans la matrice extracellulaire
- la **mécantoxie** est induite par des forces de tension mécanique orientées, perçues *via la matrice*

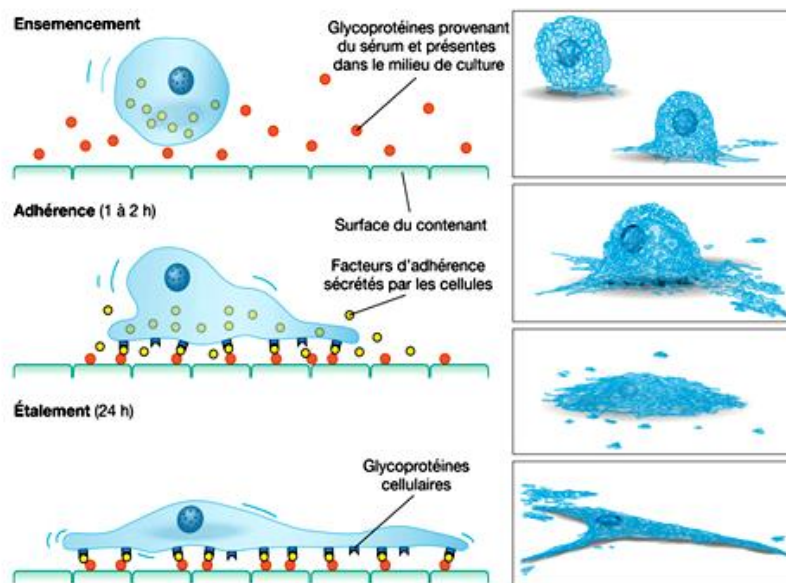


Figure34 : schéma générale de la locomotion cellulaire (**site 13**)

I-Introduction

Le processus de synthèse et d'adressage des protéines est essentiel à la vie cellulaire, jouant un rôle crucial dans la structure, la fonction et la régulation des protéines. Ce travail vise à explorer les bases fondamentales de la synthèse des protéines, y compris la synthèse des acides aminés et les liaisons peptidiques, le code génétique, la transcription de l'ADN en ARN messenger, ainsi que la traduction de l'ARN messenger en protéine. De plus, il examinera également la régulation de la synthèse des protéines, y compris les mécanismes de régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle, ainsi que l'influence des facteurs environnementaux. Enfin, il abordera l'adressage des protéines, mettant en lumière le signal d'adressage, les voies de translocation intracellulaire et les implications des défauts d'adressage protéique dans les maladies. Ce travail se clôturera par l'étude des techniques modernes telles que la spectrométrie de masse, la microscopie électronique et les approches de biologie moléculaire et génétique utilisées pour analyser la synthèse et l'adressage des protéines.

Chaque protéine néosynthétisée, destinée à un organite, trouve son chemin du ribosome où elle a été fabriquée, vers l'organite où elle doit fonctionner, en suivant une voie spécifique.

- Quel que soit le devenir des protéines, leur synthèse démarre toujours à partir de sous unités ribosomales libres du cytosol.
- C'est un peptide signal pour le RE qui dirige le ribosome et la protéine en début de synthèse vers la membrane du RE

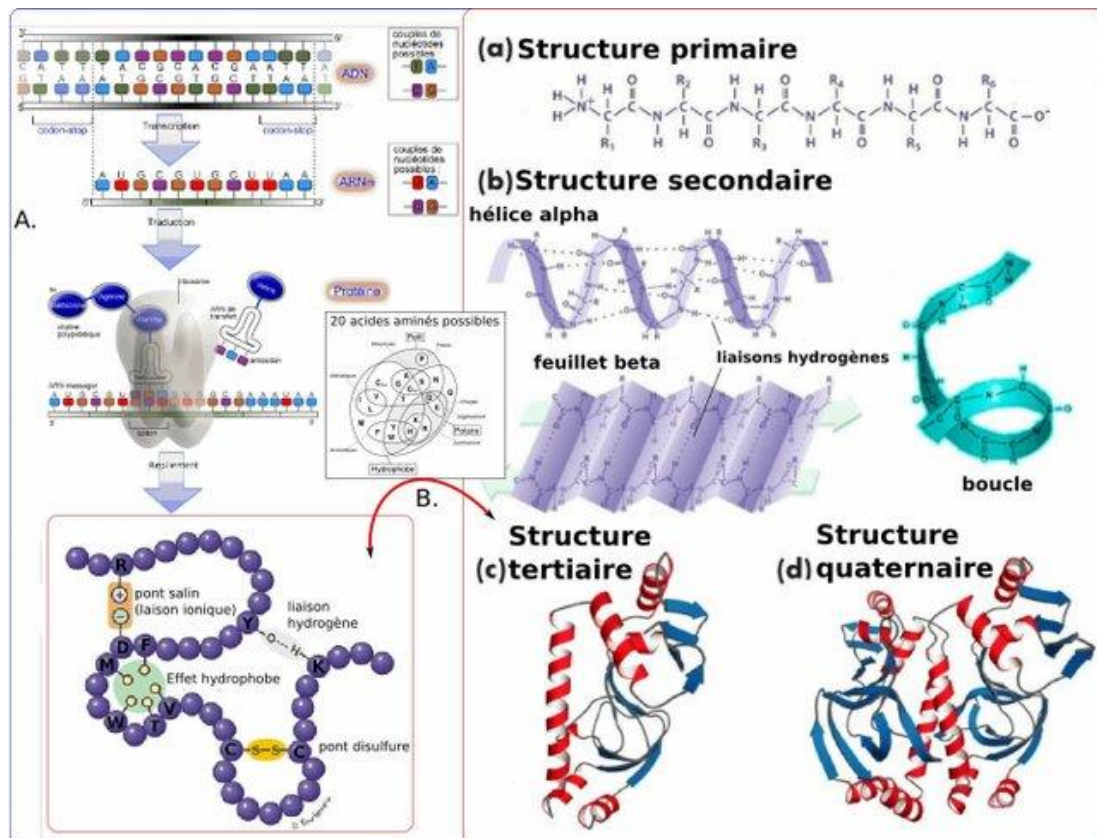


Figure 35 : Synthèse des protéines (transcription, traduction) (Férey, 2009)

II- Synthèse des protéines au niveau des ribosomes libres ou polysomes

Les ribosomes libres sont responsables de la synthèse des protéines qui ne sont pas modifiées ni transportées.

1-Association de certains polysomes au cytosquelette

- La α actine : les ribosomes sont déjà concentrés à la périphérie des myoblastes lors de la synthèse de la α -actine.
- La synthèse de l' α - actine est localisée à la périphérie du noyau.

2- Synthèse et adressage des protéines destinées aux péroxysomes

- L'entrée des protéines spécifiques dans la matrice des péroxysomes est due à la présence de séquences signal présentes au niveau des extrémités N et C terminales.
- La catalase présente une séquence signal SKL (sérine – lysine – leucine) qui reconnaît une protéine cytoplasmique interagissant avec un récepteur spécifique du péroxysome.
- La thiolase est une protéine responsable de la méthylation des groupements thiol. Elle comporte une séquence signal N terminale qui est excisée lorsque la protéine se trouve dans le péroxysome.

- Le syndrome de Zellweger est une maladie congénitale rare liée à un dysfonctionnement des peroxyosomes. Elle est due à un défaut de transport de certaines protéines peroxysomales par l'absence de la protéine reconnaissant la séquence signal. Les protéines restent dans le cytosol et sont dégradées.

- L'adrénoleucodystrophie (ALD) se caractérise par un déficit de l'oxydation peroxysomale des acides gras à très longue chaîne qui s'accumulent dans la substance blanche, les glandes surrénales mais aussi les autres tissus. Elle est due à l'absence d'une protéine de transport.

3- Synthèse et adressage des protéines à destination des mitochondries

- Elles sont aussi synthétisées au niveau des ribosomes libres et comportent plusieurs séquences signal leur permettant la reconnaissance de la membrane et le transport à travers les deux membranes mitochondriales.

III- Synthèse et adressage des protéines au niveau du REG

1-Rappel du rôle du RE

- Le RE intervient dans la synthèse et la translocation :

- Des protéines solubles
- Des protéines membranaires, comportant des domaines hydrophobes
- Des protéines ancrées

- Le RE est le lieu des N glycosylations.

- Le RE est le lieu de synthèse des phospholipides destinés aux membranes, du stockage et de la libération du Ca^{2+} intracellulaire et de la déphosphorylation du glucose 6 P.

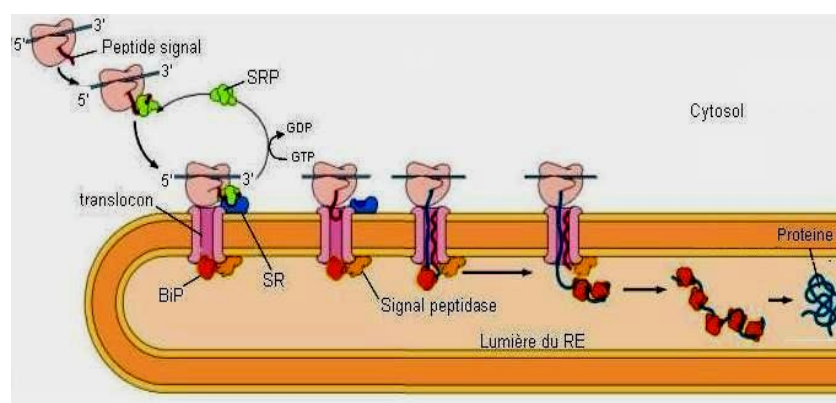
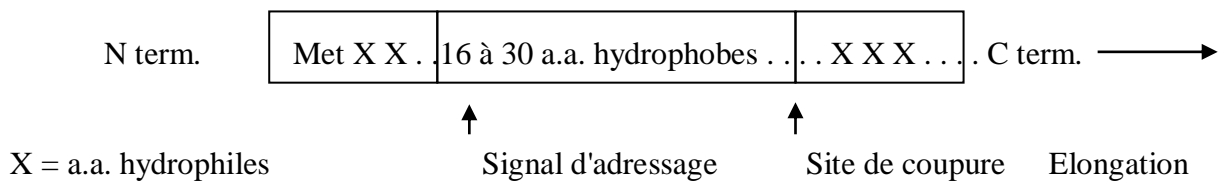


Figure 36 : translocation co-traductionnelle des protéines (site14)

2-Adressage des protéines vers le REG

2.1 Séquence signal

- La séquence signal des protéines synthétisées dans le REG se trouve au niveau N terminal et comporte des résidus d'acides aminés hydrophiles de part et d'autre d'une séquence de 16 à 30 résidus d'acide aminés hydrophobes.



2.2 Mécanisme d'entrée de la protéine en cours de synthèse dans le REG

1. Début de la synthèse: formation du complexe d'initiation et fixation de la grande sous unité.

2. Reconnaissance de la séquence signal par la SRP (Signal Recognition Particule) : la SRP (complexe ribonucléoprotéique) s'associe à la séquence signal dès qu'elle émerge de la grande sous unité et au ribosome.

3. Formation du complexe d'adressage : fixation de la SRP sur son récepteur au niveau du REG. La SRP agit comme une étiquette et permet à l'ensemble SRP – protéine – ribosome de s'unir au SRPr. Cette étape nécessite du GTP.

4. Fixation du ribosome à un récepteur membranaire du REG : la grande sous-unité repose alors sur un transporteur de protéines transmembranaires du REG : le translocon.

5. Ouverture du translocon

6. Hydrolyse du GTP : elle entraîne la séparation du SRP de son récepteur, du ribosome et de la séquence signal.

7. Passage de la protéine dans la lumière du REG : la protéine est fixée par ses deux extrémités, en N term par sa séquence d'adressage et en C term sur le ribosome.

8. Fin de la traduction : le translocon se referme et le ribosome se détache.

La partie N terminale de la protéine en voie de synthèse reste fixée sur la membrane.

Le peptide signal reste dans le pore du translocon pendant toute la synthèse, et sera éliminé du translocon mais il reste dans la membrane du REG.

9. Devenir du signal d'adressage :

- La séquence signal est clivée par une endopeptidase, la peptide signal peptidase.

- La partie soluble de la protéine tombe dans la lumière du REG.

10. Acquisition de la conformation tridimensionnelle de la protéine : les protéines sont associées aux protéines chaperonnes qui leur permettent d'acquérir leur structure 3 D définitive.

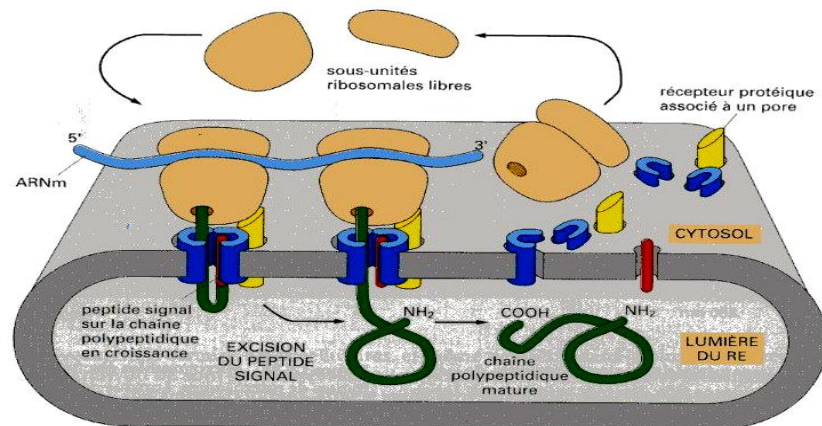


Figure 37 : Mécanisme d'entrée de la protéine en cours de synthèse dans le RE (Alberts et al., 2002 ;Athmani, 2017

IV-Modifications post traductionnelles et contrôle de qualité par le RE et le Golgi

1-Formation des ponts disulfure

- L'interaction entre les différents domaines d'une protéine est stabilisée par des liaisons ioniques et des ponts S – S.
- Les ponts intra et inter moléculaires résultent d'une oxydation contrôlée réalisée dans la lumière du REG et non pas dans le cytosol.
- Les ponts S – S ne sont présents que dans les protéines excrétées et dans les domaines extra membranaires.

2-Repliement des protéines

- Le repliement des protéines excrétées ou à destination des membranes implique l'intervention de protéines du REG qui ralentissent les interactions entre les différents domaines protéiques. Exemples : disulfide isomérase.

3-Contrôle de qualité

Les mutations affectant le repliement des protéines sécrétées ou à destination des membranes sont responsables de leur aggrégation, leur expulsion du RE et leur dégradation dans le cytosol. Exemple des mutations qui affectent l'α 1 anti trypsine.

4- Insertion des domaines transmembranaires dans la membrane du REG

- Ces protéines contiennent toujours des domaines hydrophobes séparés par des domaines hydrophiles. Le repliement permet l'arrangement des différents domaines à l'extérieur ou à l'intérieur de la membrane.
- La synthèse débute toujours dans le cytosol, à partir de ribosomes libres.
- La première séquence transmembranaire est reconnue par le SRP et l'ensemble séquence – SRP – SRPr – ribosome se fixe sur le translocon.
- La séquence suivante passe dans le translocon et se replie dans la lumière du REG.
- La deuxième séquence représente un signal d'arrêt de translocation dans le REG. Elle entre dans la membrane et délimite ainsi le premier domaine intraluminal. Cette séquence représente une séquence de terminaison qui va donc entraîner la fermeture du translocon.
- La protéine qui continue à être synthétisée va rester du côté du cytosol.
- Ensuite, une autre partie hydrophobe va servir de séquence d'ouverture du translocon et la séquence suivante entrera à nouveau dans la lumière du RE et ainsi de suite.

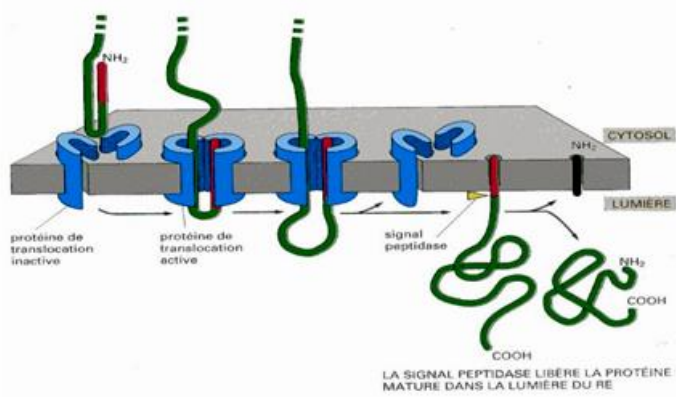


Figure 38 : Translocation d'une protéine soluble Alberts et al., 2002

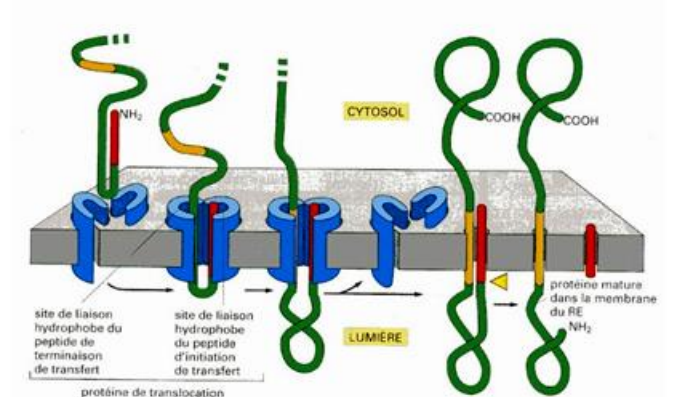


Figure 39 : Insertion d'un domaine transmembranaire Alberts et al., 2002

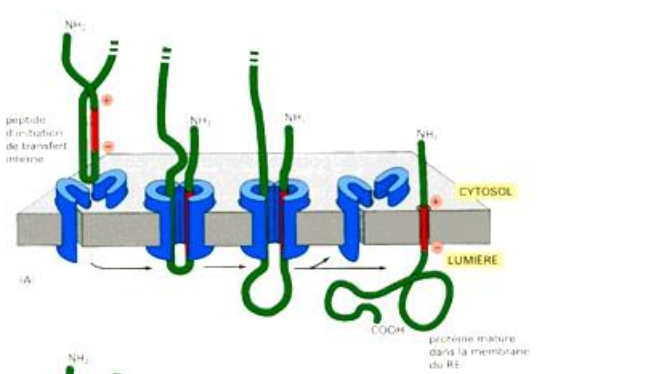


Figure 40 : insertion d'une protéine avec partie C terminale côté luminal Alberts et al., 2002

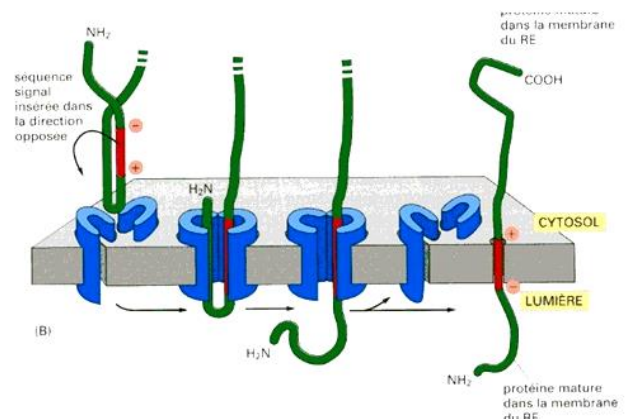


Figure 41 : Insertion d'une protéine avec partie N terminale côté luminal Alberts et al., 2002

5-Glycosylation des protéines dans le REG et le complexe golgien

La plupart des protéines excrétées ou ancrées dans la membrane plasmique est glycosylée par une ou plusieurs copules glucidiques.

5.1 N glycosylation des protéines dans le REG

- La N glycosylation se fait sur un résidu Asn et débute par la fixation d'un oligosaccharide précurseur.

- Cet oligosaccharide est formé, dans le cytosol, par la fixation de :

- 2 UDP Glc N Ac,

- de 5 GDP – Man

- de dolichol, lipide intégré dans la membrane du RE

- Par un mécanisme de flip – flop, l'oligosaccharide précurseur passe du côté cytosolique vers le côté luminal de la membrane du REG et est complété par

4 mannoses et 3 glucoses.

- L'accrochage de l'arborisation sucrée à la protéine se fait pendant la biosynthèse de la protéine et la translocation à l'intérieur de la lumière du REG

- Puis, la structure de ces sucres est modifiée grâce aux glycosidases présentes dans le système intraluminal des réseaux cis, médial et trans golgien.

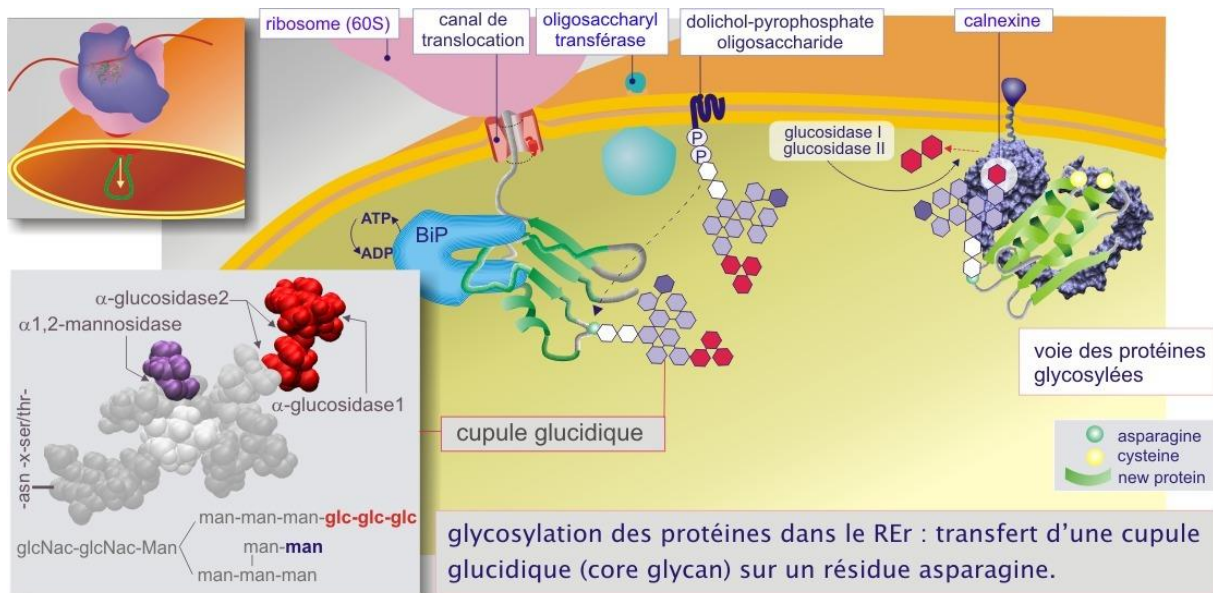


Figure 42: N glycosylation des protéines dans le REG (siteb15)

5.2 O glycosylation

- Comme pour la N glycosylation, les sucres sont activés par liaison à des nucléotides et la synthèse des précurseurs a lieu dans le cytoplasme.

- La O glycosylation concerne le domaine luminal des protéines membranaires et des protéines contenues dans le Golgi.
- Elle est médiée par les O glycosyl transférases qui ne transfèrent qu'un sucre à la fois.
- La O glycosylation a lieu sur les OH des Ser et Thr.
- Le précurseur, par exemple UDP – Gal n'entre pas par flip – flop mais par l'intermédiaire d'une perméase.
- Les réactions de O glycosylations se poursuivent dans le réseau cis, puis trans golgien.

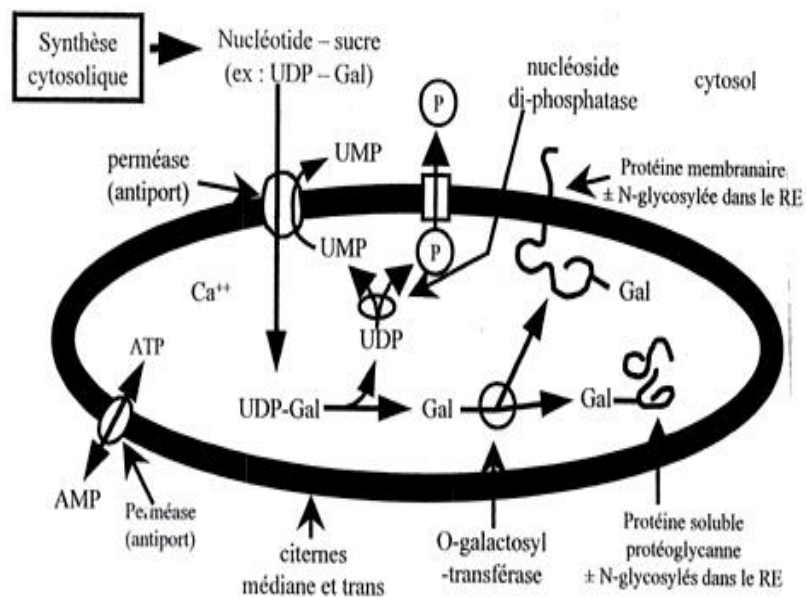


Figure 43 : O glycosylation (site 16)

5.3 Rôle des glycosylations

- Les résidus sucrés permettent un repliement correct des protéines et augmentent leur stabilité.
- Certains sucres interviennent aussi dans l'adressage, comme le mannose 6 P présent à la surface des hydrolases destinées aux lysosomes.

V Transport entre RE, appareil de Golgi et membrane plasmique

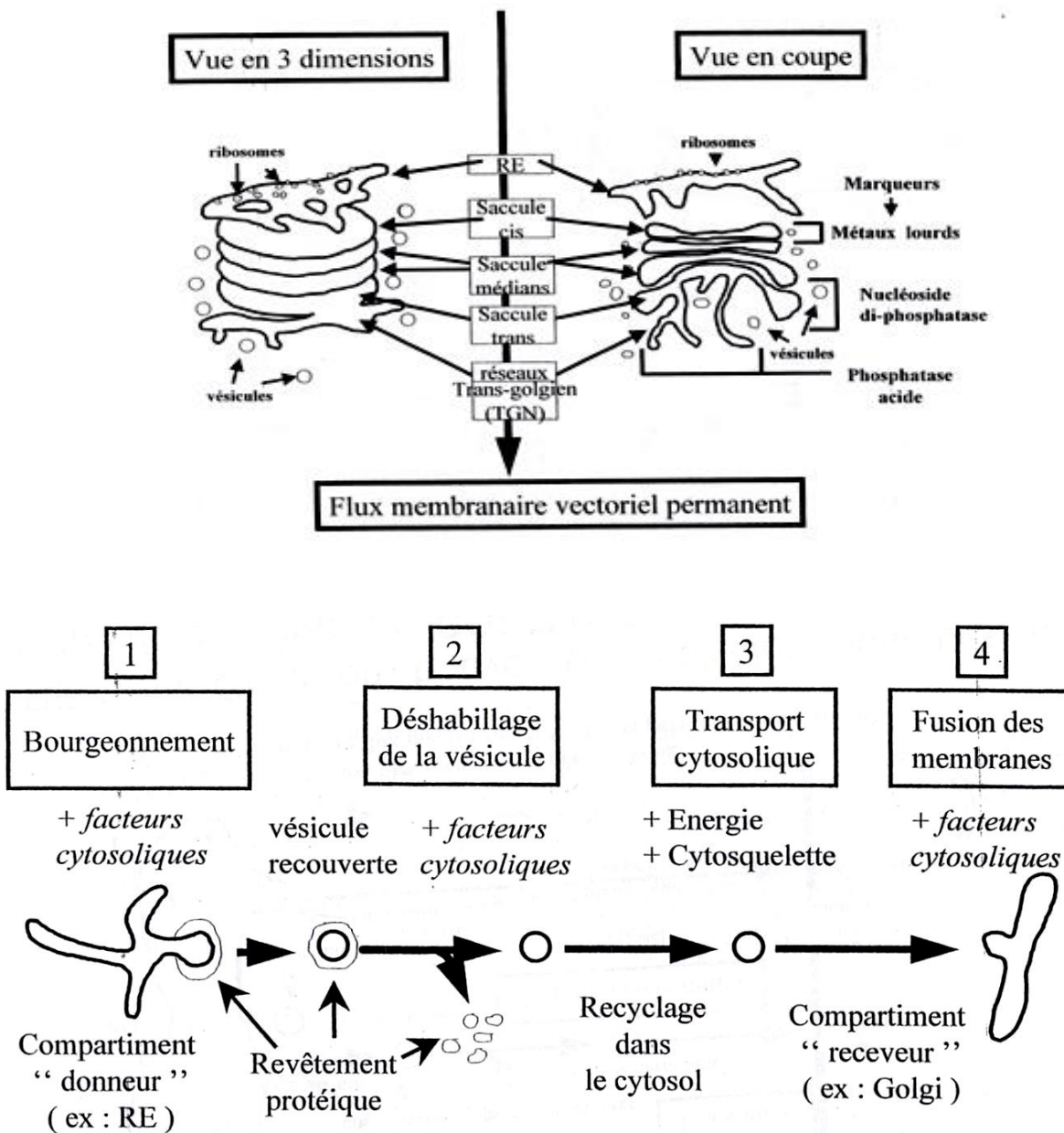


Figure 44 : Transport entre RE, appareil de Golgi et membrane plasmique (site 16)

Anomalies de tri protéique et pathologies héréditaires :

Le dysfonctionnement dans le processus d'adressage des protéines peuvent entraîner des maladies et des troubles cellulaires.

Les anomalies de tri protéique peuvent entraîner des dysfonctionnements cellulaires et être associées à diverses pathologies héréditaires. Ces anomalies peuvent perturber le bon adressage et la localisation des protéines, ce qui peut avoir un impact sur leur fonction et entraîner des conséquences néfastes pour la cellule et l'organisme. Voici quelques exemples de pathologies héréditaires liées aux anomalies de tri protéique :

Maladies lysosomales : Les maladies lysosomales, telles que la maladie de Gaucher, la maladie de Pompe et la maladie de Tay-Sachs, sont causées par des anomalies de tri protéique qui entraînent une accumulation de substances dans les lysosomes. Ces maladies sont généralement dues à des défauts dans les enzymes lysosomales ou dans les protéines impliquées dans leur adressage vers les lysosomes.

Hypercholestérolémie familiale : L'hypercholestérolémie familiale est une affection caractérisée par un taux élevé de cholestérol dans le sang. Elle est souvent due à des mutations dans le récepteur de la lipoprotéine de basse densité (LDLR), qui est responsable de l'endocytose du cholestérol à partir du sang. Les mutations dans le LDLR peuvent entraîner un défaut d'adressage des récepteurs vers la membrane plasmique et une diminution de l'endocytose du cholestérol, conduisant ainsi à une accumulation de cholestérol dans le sang.

Syndrome d'Ehlers-Danlos : Le syndrome d'Ehlers-Danlos est un groupe de troubles héréditaires du tissu conjonctif qui affectent principalement la peau, les articulations et les vaisseaux sanguins. Certaines formes de ce syndrome sont causées par des mutations dans des gènes impliqués dans la maturation et le trafic des collagènes, une famille de protéines structurales importantes. Ces mutations peuvent entraîner une perturbation du trafic des protéines et une altération de leur incorporation dans la matrice extracellulaire.

Syndrome de l'X fragile : Le syndrome de l'X fragile est une cause courante de retard mental héréditaire. Il est causé par une expansion anormale d'une répétition de trinuécléotides (CGG) dans le gène FMR1. Cette expansion entraîne une déficience ou une absence de la protéine FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) qui est impliquée dans le transport des ARNm dans les neurones. En l'absence de FMRP, le transport de certains ARNm est altéré, ce qui perturbe la traduction et la fonction des protéines cibles.

Il convient de noter qu'il existe de nombreuses autres pathologies associées à des anomalies de tri protéique. Ces exemples soulignent l'importance cruciale du tri protéique précis pour le bon fonctionnement cellulaire, et les dysfonctionnements de ce processus peuvent contribuer au développement de diverses maladies génétiques.

I- Principes de la transmission cellulaire La communication intercellulaire est l'une des caractéristiques des organismes pluricellulaires. Elle repose en partie sur la sécrétion de signaux chimiques, ou ligand, qui agissent à plus ou moins grande distance sur des cellules cibles qui les réceptionnent et les traitent. Selon le type de signal, les conséquences au niveau cellulaire seront : survie, prolifération et/ou différenciation cellulaire.

L'absence de signaux conduits à la mort cellulaire.

I-1-Le rôle physiologique de la communication cellulaire

- Coordination du fonctionnement et du devenir des cellules au sein d'un même tissu
- Coordination du fonctionnement de plusieurs tissus impliqués dans une même fonction
- Coordination de l'ensemble des fonctions physiologiques de l'organisme pour apporter une réponse adaptée à une situation ou à une modification de l'environnement

II- Mode de communication

A-Communication directe:

Par des structures sur la membrane plasmique : Les molécules d'adhérence: jonctions serrées, desmosomes

De cytoplasme à cytoplasme : Les jonctions communicantes de type gap Pour les petites molécules

Les tunnels nanotubes: Communication entre virus et cellules, Cellules cancéreuses

B-Communication indirecte

Par l'intermédiaire d'une molécule-signal qui agit sur un récepteur

B-2 Les quatre types de signalisation indirecte On peut classer ces modes de communication en fonction de la distance qui sépare la cellule émettrice du signal de la cellule cible. De la distance la plus longue à la plus courte on trouve :

a- La communication endocrine Elle concerne les hormones : celles-ci sont libérées dans la circulation sanguine générale. Elles agissent à distance sur une cellule qui possède un récepteur spécifique. Le délai pour que le signal atteigne sa cible est long (de quelques secondes à plusieurs

minutes). La communication endocrine entraîne une dispersion du signal dans l'organisme ($< 10^{-8}$ mol/L).

a) **La communication paracrine** Le signal est libéré dans la matrice extracellulaire et agit seulement sur les cellules voisines. Elle concerne les médiateurs locaux. Ex : facteurs de croissance, médiateurs de l'inflammation.

c-**La communication autocrine** La cellule répond au signal qu'elle a elle-même sécrété. Ex : les facteurs de croissance et les cytokines.

d- **La communication synaptique chimique** Le signal est libéré par la cellule présynaptique et agit seulement sur la cellule post-synaptique d'une jonction spécialisée voisine (synapse chimique). Il n'y a pas de dispersion du signal et l'action est très rapide (de l'ordre de la ms). Elle concerne les neurotransmetteurs (ex : acétylcholine, glutamate, noradrénaline...).

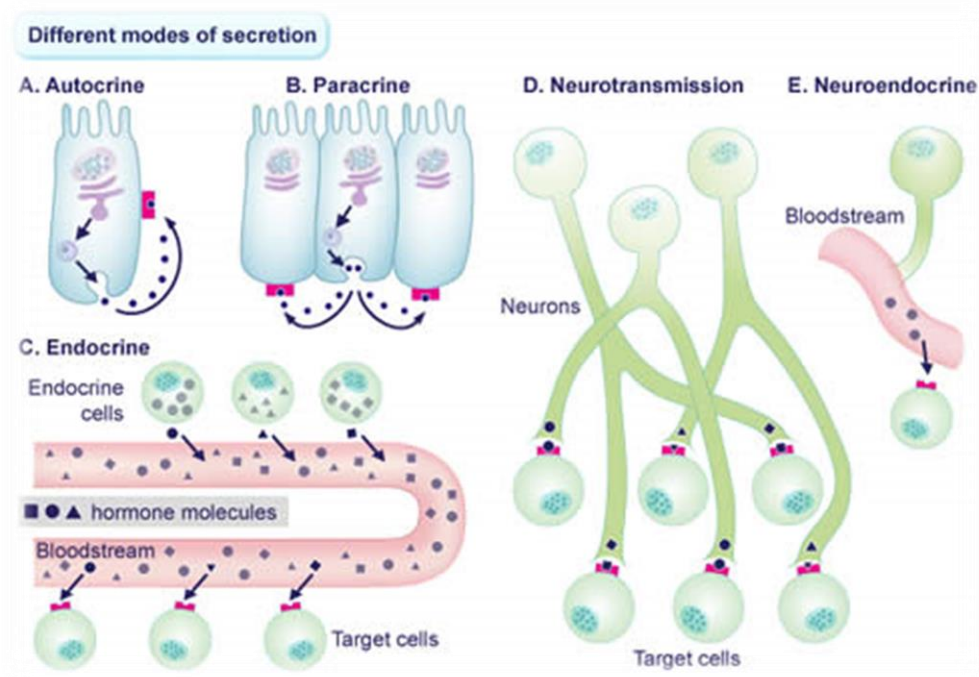


Figure 45 : les types de signalisation cellulaire indirecte (site 17)

III- Les 3 principaux types de signaux chimiques

III-1 Les molécules informatives hydrosolubles

III-1.1 Caractéristiques :

- Elles ne peuvent pas traverser la bicouche lipidique de la membrane plasmique.
- Elles agissent grâce à des récepteurs spécifiques situés sur la membrane plasmique de la cellule cible.

- Leur durée de vie très courte (ms, s pour les neurotransmetteurs ou quelques min pour les hormones). Elles induisent des réponses rapides et de courte durée. Ces réponses correspondent à une régulation et activent de protéines préexistantes dans la cellule cible (enzymes, canaux ioniques, facteurs de régulation de la transcription).

– **III-1 .2 Ces molécules sont :**

1- **Les facteurs de croissance** : ce sont des protéines ou des polypeptides qui jouent un rôle dans la prolifération et la survie des cellules. Désignés le plus souvent par **GF** : *Growth Factor*.

2- **Les neurotransmetteurs** : ce sont le plus souvent des dérivés d'acides aminés (noradrénaline, sérotonine, GABA...) ou des polypeptides qui jouent un rôle dans l'excitation ou l'inhibition des neurones au niveau des synapses.

3- **3- Les hormones** : ce sont des molécules :

- peptidiques (2-100 acides aminés). Ex : vasopressine, ocytocine, insuline...

- protéiques (> 100 AA). Ex : hormone de croissance (GH) ;

- glycoprotéiques. Ex : LH, FSH

4- **Les cytokines** : Ce sont des protéines ou des polypeptides qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire et l'inflammation. Ex : interleukines (IL).

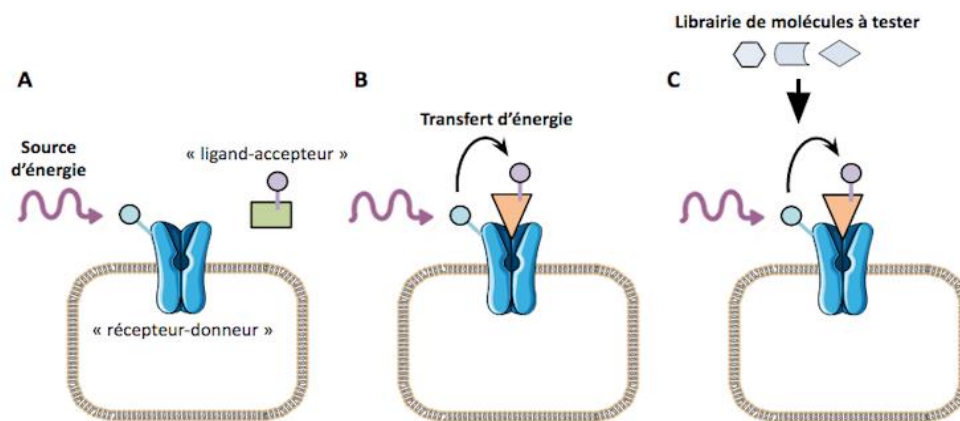


Figure 46: Signalisation par des molécules hydrosolubles (Clara , 2020)

III-2 Les molécules informatives liposolubles

III-2 Caractéristiques

- Elles franchissent la membrane plasmique par diffusion simple.

- Elles activent ensuite un récepteur intracellulaire qui se fixe sur des régions cibles de l'ADN et régulent la transcription des gènes.
- Elles induisent des réponses plus tardives et de plus longue durée. Elles n'agissent pas sur des protéines préexistantes. Ces molécules sont transportées dans le sang (cas des hormones liposolubles) grâce à des transporteurs protéiques spécifiques avant d'être libérées au contact de la membrane plasmique des cellules cibles. Ce sont :
 - les hormones thyroïdiennes (T3 et T4), dérivées d'un acide aminé : la tyrosine ;
 - Les hormones stéroïdes, dérivées du cholestérol. Ex : cortisol, œstradiol, testostérone,
 - progestérone...
 - Les prostaglandines, dérivées de l'acide arachidonique (acide gras à 20 C)

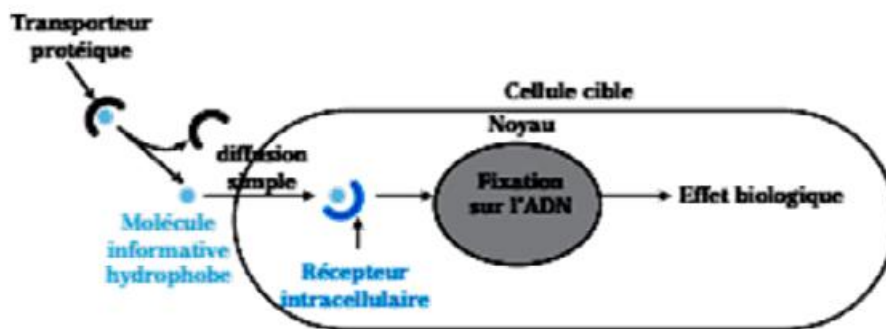


Figure 47 : Signalisation par des molécules liposolubles (Favro & Nicolle , 2011)

III-3 Les radicaux libres gazeux

III-3.1 Caractéristiques :

- Ils diffusent librement à travers la membrane plasmique.
- Ils agissent directement sur des enzymes cytosoliques sans intervention d'un récepteur membranaire ou intracellulaire. Ex : NO agit sur une guanylate cyclase cytosolique.
- Ils sont toxiques à forte concentration.
- Les mieux connus sont CO (monoxyde de carbone) et NO (monoxyde d'azote).

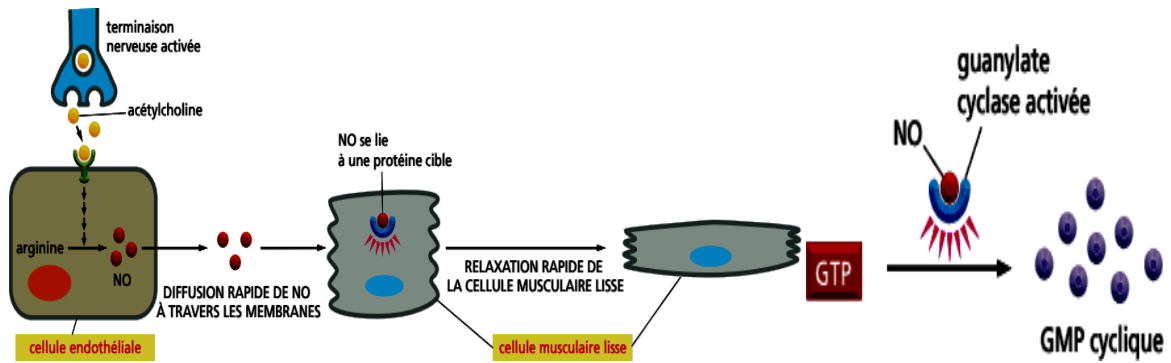


Figure 48 : Signalisation les radicaux libres gazeux (**Alberts et al., 2008**)

Agonistes et antagonistes

- Un **agoniste** se fixe sur le récepteur et induit une réponse analogue à celle ligand naturel. **Ex** : La **nicotine** est l'agoniste de l'acétylcholine pour son récepteur nicotinique.
- Un **antagoniste** se fixe sur le récepteur mais ne déclenche pas de réponse. **Ex** : Le **curare** est un antagoniste de l'acétylcholine pour son récepteur nicotinique.

Remarque : Les antagonistes peuvent être utilisés comme des médicaments.

Ex : Les anti-histaminiques sont des antagonistes de l'histamine et guérissent les symptômes allergiques.

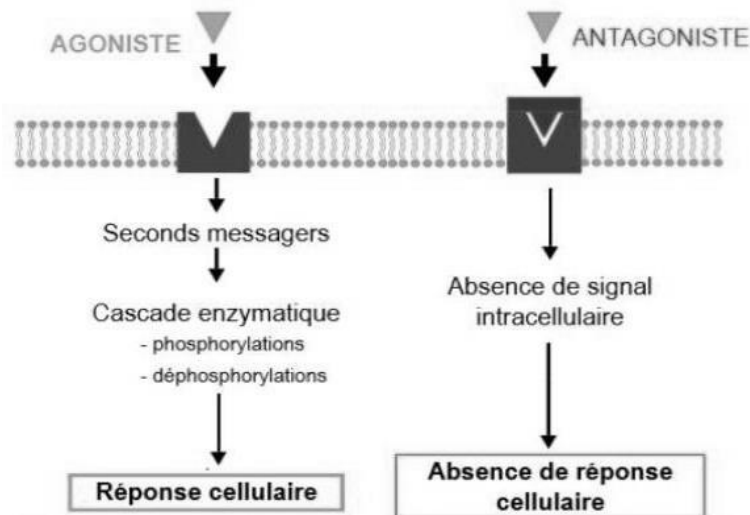


Figure 49 : Signalisation des molécules Agonistes et antagonistes (**Landry & Gies, 2009**)

Interaction ligand-récepteur: notion d'agoniste et antagoniste

VI- Les signaux liposolubles et leurs récepteurs

VI-1- Les récepteurs intracellulaire

- **Récepteur cytosolique** Certains récepteurs comme ceux du cortisol et des hormones stéroïdiennes sont d'abord localisés dans le cytoplasme et n'entrent dans le noyau qu'après avoir fixé leur ligand.
- **Récepteur nucléaire** liés à l'ADN dans le noyau même en absence de ligand, comme les hormones thyroïdiennes.
- **Récepteurs orphelins** : récepteurs nucléaires n'ont pas de ligand naturel connu

VI-2- Structure des récepteurs nucléaires

Ces récepteurs constituent une **superfamille de protéines** qui présentent de fortes similitudes de séquences. Ils comportent **5 domaines** :

- Le **domaine A/B** (extrémité N-terminal) : domaine variable qui agit comme un **facteur de régulation de la transcription = domaine de transactivation**.
- Le **domaine C** : domaine de fixation à l'ADN qui présente une architecture à deux **doigts de zinc**. Un doigt de Zn = 4 Cys liés à un atome de zinc. Il est responsable de la liaison du récepteur à la région **ERH** (Élément de Réponse à l'Hormone ou HRE en anglais) des gènes cibles.
- Le **domaine D** : domaine charnière.
- Le **domaine E** (extrémité C-terminal) : comporte le site de liaison du ligand et un signal de localisation nucléaire (NLS) qui peut être masqué par les **PAR (Protéines Associées aux Récepteurs)** et démasqué par la fixation du ligand.

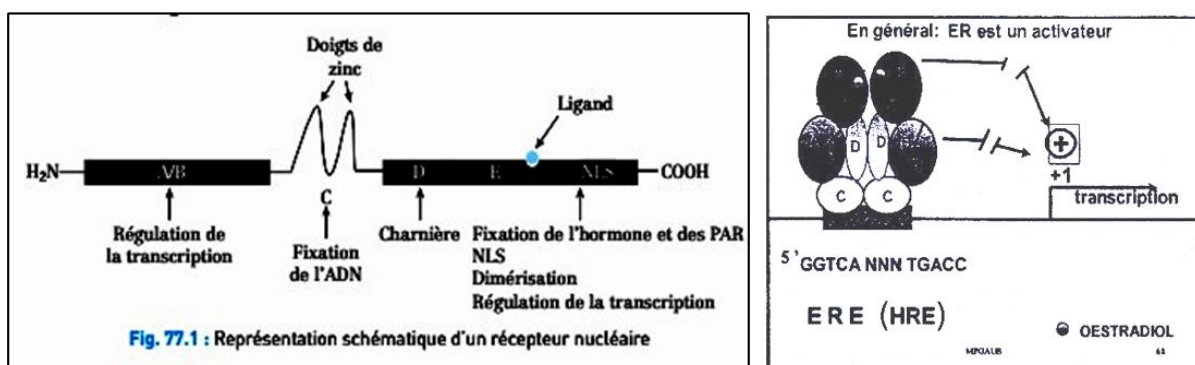


Figure 50 : représentation schématique d'un récepteur nucléaire (Favro & Nicolle , 2011)

VI-3 Mécanismes d'action : exemple des récepteurs aux hormones stéroïdes

Les **récepteurs libres** sont fixés à plusieurs protéines (**PAR : Hsp70, Hsp90**) chaperonne Hsp « **Heat shock proteins** » pour former un **complexe inactif**, c'est-à-dire incapable de se fixer sur l'ADN. Les PAR masquent le doigt de zinc et le NLS. Le récepteur libre mais associé aux PAR est activé par la fixation de l'hormone.

- 1) La **liaison de l'hormone libère le récepteur du complexe PAR** et induit une transconformation du récepteur qui autorise sa dimérisation.
- 2) Le **NLS est démasqué et le complexe hormone-récepteur est transloqué** dans le noyau où il peut se fixer à la région ERH d'un gène.

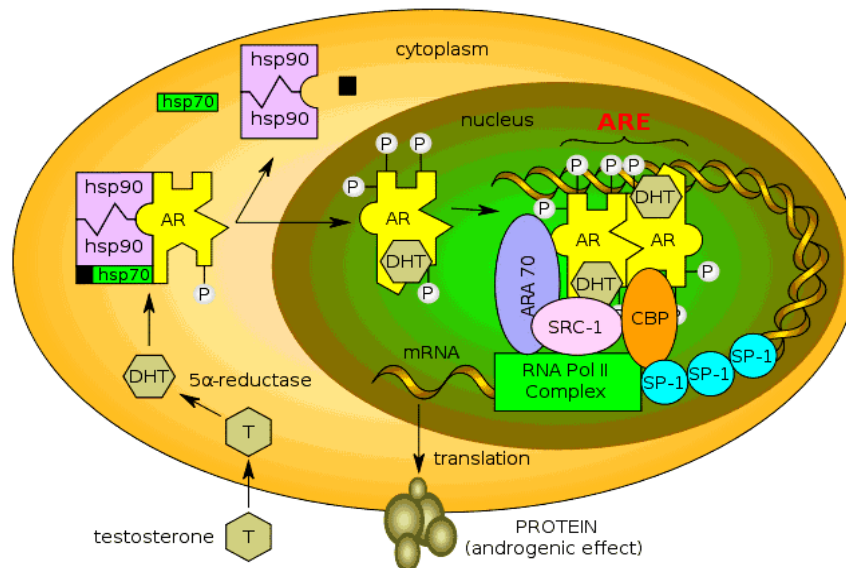


Figure 51 : Mécanismes d'action de molécule liposoluble (hormones stéroïdes testostérone)

(site 17)

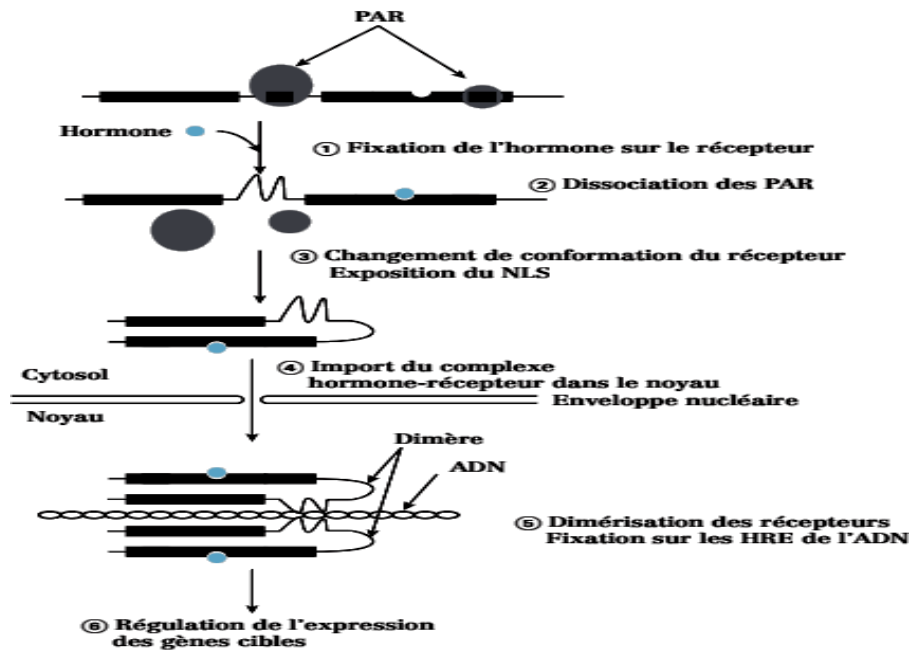


Figure 52 : Principe de fonctionnement des récepteurs nucléaires(Favro & Nicolle , 2011)

La réponse globale à une **hormone stéroïdienne** se déroule en deux étapes :

- 1) L'induction de quelques gènes spécifiques est dite **primaire** : les gènes ont **transcrits en ARNm** qui sont exportés dans le cytosol et **traduits en protéines**.
- 2) Certaines de ces **protéines (de réponse primaire)** peuvent agir à leur tour comme des facteurs de régulation de transcription de gènes. C'est la réponse **secondaire**. Elles peuvent avoir un effet :
 - **inhibiteur** sur les gènes de la réponse primaire (rétrocontrôle négatif) ;
 - **stimulateur** sur d'autres gènes, caractéristiques de la réponse secondaire.

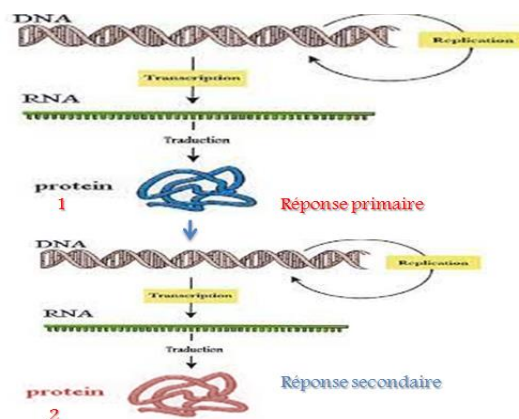


Figure 53 : la réponse cellulaire (primaire et secondaire) (Hanachi ,2023 « modifiée »)

V- Les signaux hydrosolubles et les récepteurs canaux ioniques

V-1 -Structure générale

Protéines membranaires glycosylées à 3 grands domaines :

- **Extracellulaire** (site de reconnaissance et fixation spécifique du ligand)
- **Transmembranaire**
- **Intracellulaire** (domaine fonctionnel du récepteur associé à la transduction du signal)

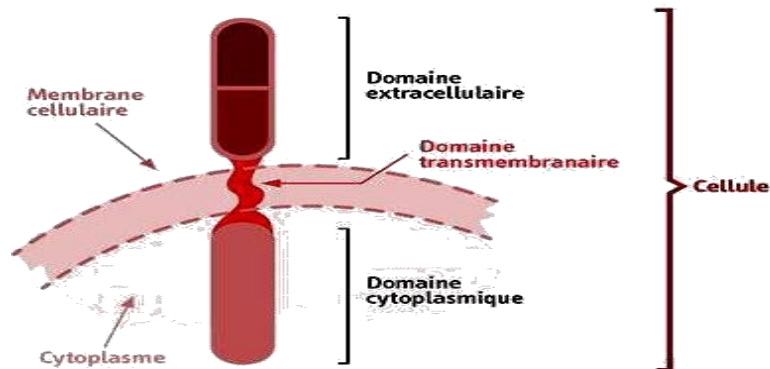


Figure 54 : la Structure générale de récepteur membranaire

V-2 Classification des récepteurs membranaires (site 18)



Récepteurs sans activité enzymatique

- Canaux ioniques
- Récepteurs couplés aux protéines G
- Récepteurs couplés aux cytokines



Récepteurs à activité enzymatique

- Récepteurs tyrosine kinase (phosphorylation de protéines sur des résidus tyrosine)
- Récepteurs tyrosine phosphatase (déphosphorylation de protéines sur des résidus tyrosine)

V-2-1- Récepteur canal ionique

Un récepteur couplé à un canal ionique l'ouvre (ou le ferme, non montré) en réponse à la liaison de sa molécule de signalisation extracellulaire. Ces canaux sont aussi appelés canaux ioniques à ouverture contrôlée par un transmetteur

- Il présente une structure pentamérique à cinq sous-unités transmembranaires,

- deux sous-unités α qui porte le site de fixation de l'acétylcholine,
- une sous-unités β ,
- une sous-unité γ
- et une sous-unité δ , chaque monomère est formé de quatre hélices θ .

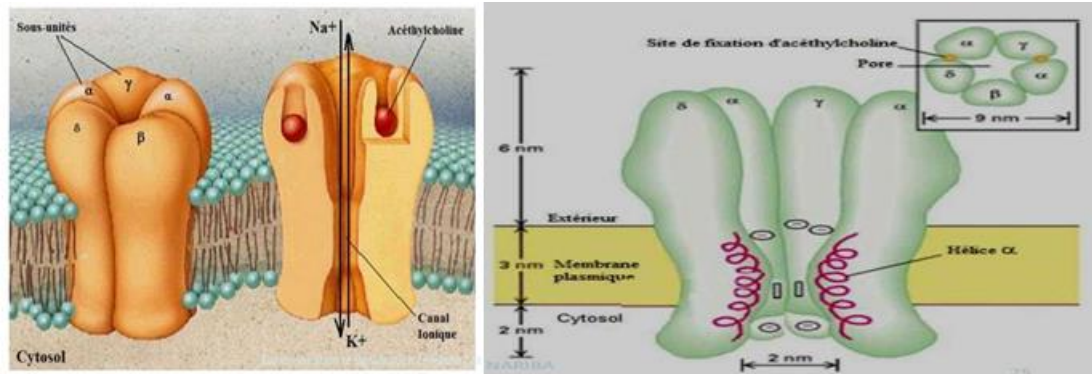


Figure 55 : le récepteur canal ionique (Hermans, 2012)

V-2-2 Les signaux hydrosolubles et les récepteurs membranaires couplés aux protéines G (RCPG) (Hermans, 2012)

V-2-2-1 Structure des RCPG

Ce récepteur est une structure protéique à sept domaines transmembranaires (hélice α), avec la formation de trois boucles extracellulaires (E1, E2, E3) et trois boucles intracellulaires (I1, I2, I3).

* Le domaine N-terminal est extracellulaire et le domaine C-terminal est intracellulaire.

* Il porte un site de fixation du ligand extracellulaire ou intramembranaire (en fonction du ligand) ainsi qu'un domaine d'interaction avec la protéine G au niveau des boucles intracellulaire (I3) et/ou le C terminal.

* les boucles I3 porte des site de phosphorylation qui joue une rôle dans la désensibilisation du récepteur

* Les récepteurs couplés à la protéine G forment la classe la plus abondante des récepteurs membranaires et intracellulaires, environ 25% des médicaments ont pour cibles les RCPG

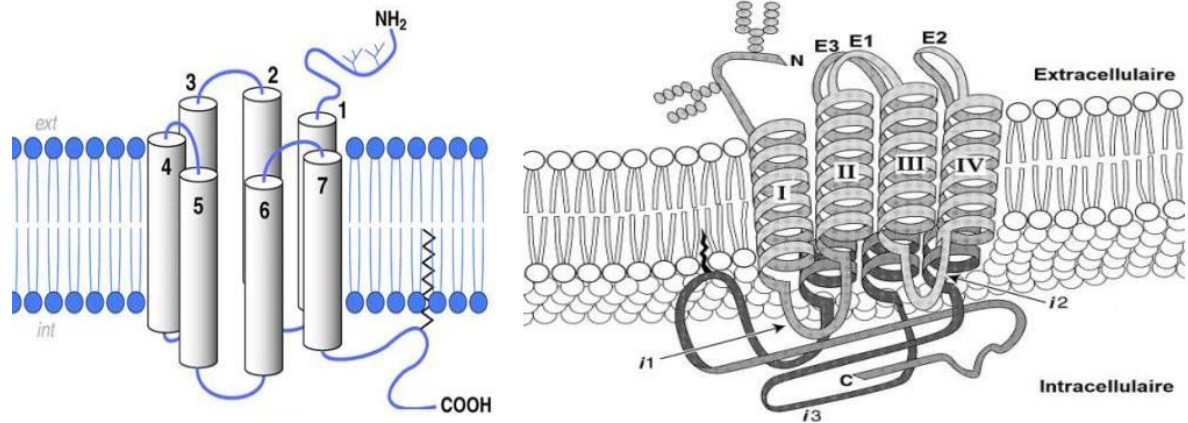


Figure 56 : la Structure de RCPG (Favro & Nicolle , 2011 ; Hermans, 2012)

V-2-2-2 Cascade d'activation des RCPG

Le mécanisme de signalisation de récepteur RCPG est basé sur l'interaction entre le récepteur activé, la protéine G et l'effecteur en formant le complexe H-R-G-E (Hormone-Récepteur-Protéine G-Effecteur)

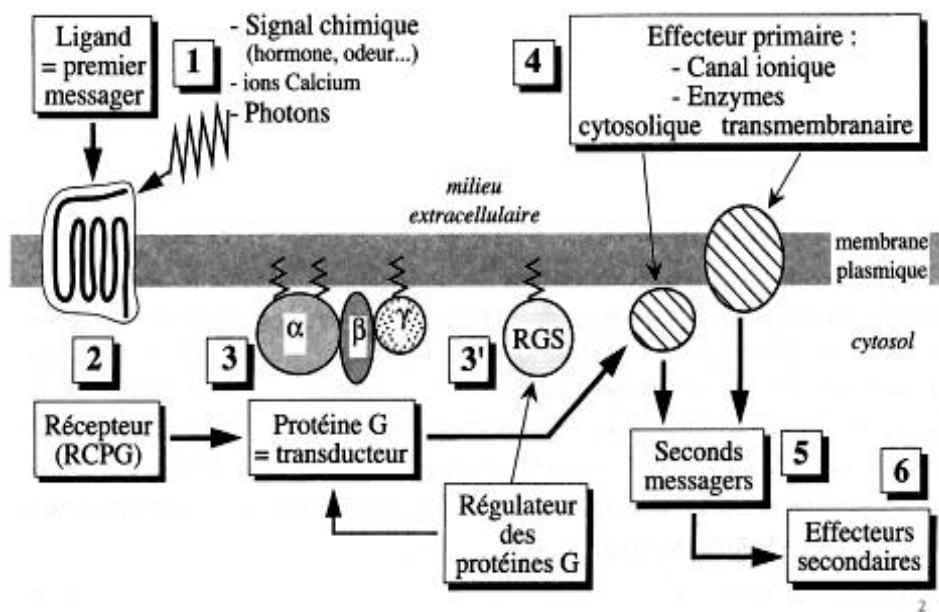


Figure 57 : le concept de la signalisation du récepteur couple à la protéine G (Devillé, 2007)

V-2-2-3 Structure moléculaire et activation de la protéine G

- La protéine G est une protéine globulaire hétérotrimérique constituée de 3 sous-unités protéiques $G\alpha$, $G\beta$, $G\gamma$.
- Les sous-unités β et γ forment un dimère indissociable,
- la sous-unité α et porte un site de fixation d'une molécule de GDP.

- Quand le RCPG fixe son ligand, active la protéine G où la sous-unité α libère son GDP et fixe une molécule de GTP pour devenir active et se dissocie du dimère β/γ

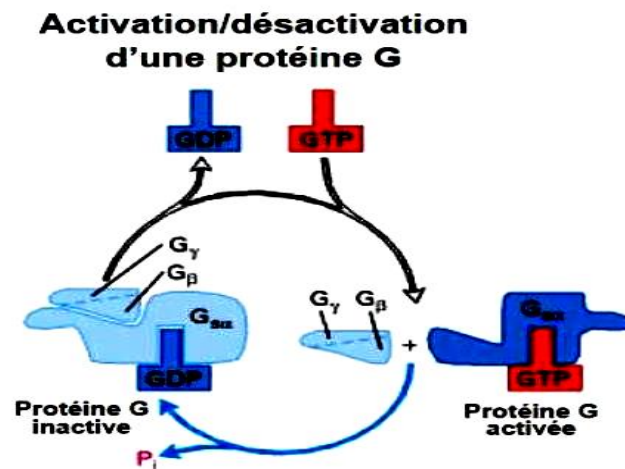


Figure 58 : Mécanisme d'activation d'un récepteur couplé à la protéine G (Hermans, 2012)

Les étapes d'activation du RCPG sont comme suit;

- 1) Fixation du ligand sur son récepteur RCPG spécifique
- 2) Activation du récepteur et changement de sa conformation tridimensionnelle
- 3) Changement de conformation de la protéine G, qui libère son GDP et fixe une molécule de GTP au niveau de la sous-unité α .
- 4) La sous-unité α -GTP activée se détache du dimère β/γ et interagit spécifiquement avec un effecteur pour le stimuler à sécréter le second messager.
- 5) Après libération du second messager, la protéine $G\alpha$ par son activité GTPase hydrolyse son GTP en GDP et se réassocie avec le dimère β/γ .

@Tant que le RCPG est activé par son ligand et en absence de phénomènes de désensibilisation (phosphorylation des

boucles intracellulaires) le cycle d'activation de la protéine G continuera.

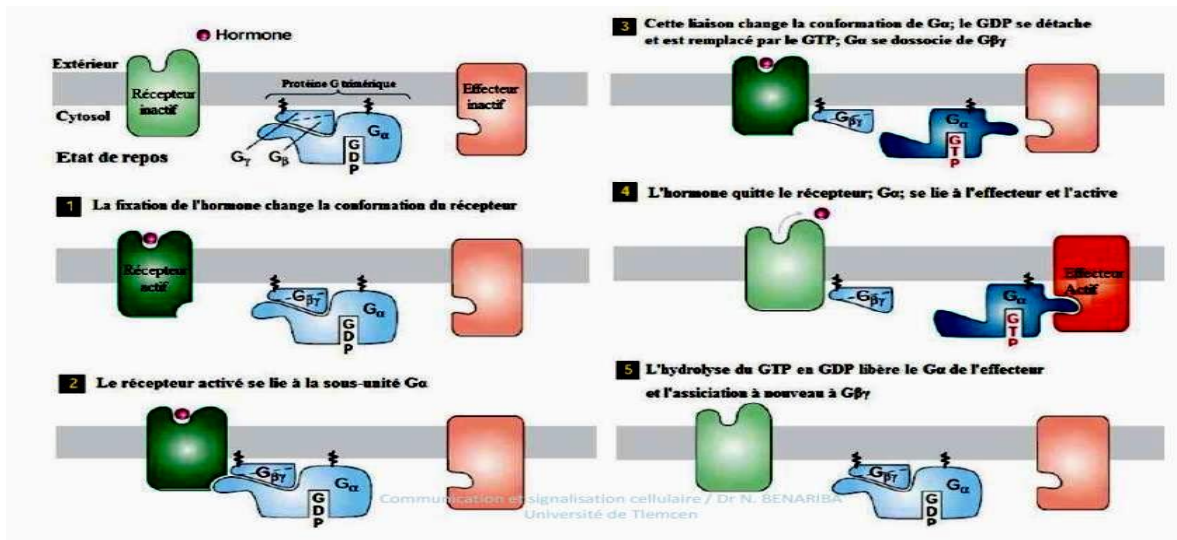


Figure 59 : Mécanisme d'activation d'un récepteur couplé à la protéine G (Hermans, 2012)

V-2-2-4 Les effecteurs cibles de la protéine G : La sous-unité α et le dimère β/γ sont capables d'activer ou d'inhiber un grand nombre d'effecteurs qui jouent le rôle d'amplificateur du signal en produisant plusieurs molécules de second messager.

- Adénylate cyclase (production de l'AMPc)
- Phospholipase C (Hydrolyse PIP2 en DAG et IP3)
- Canaux ioniques (transport des ions)
- GMPc phosphodiesterase (hydrolyse de GMPc en GMP)

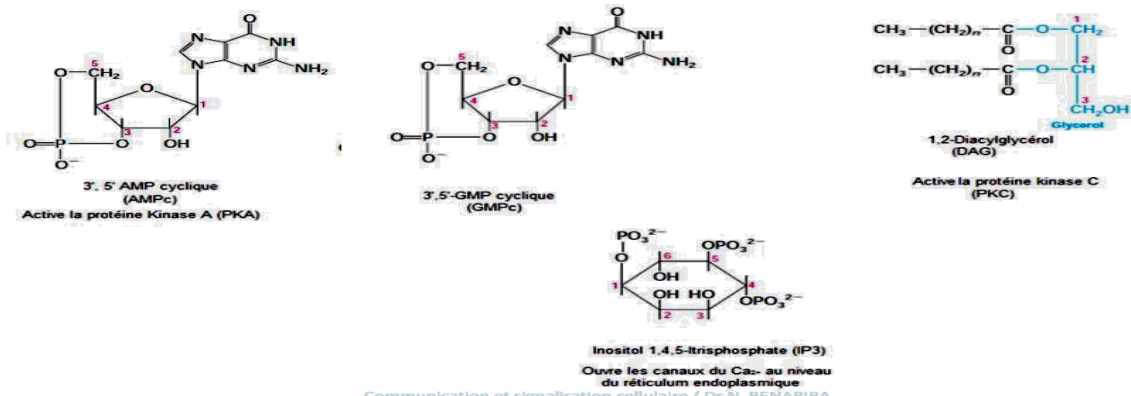


Figure 60: Les principaux seconds messagers libérés par les effecteurs de la protéine G (site 20)

V-2-2-5 Cibles des protéines G hétérotrimériques

a) La voie adénylate cyclase – AMPc

Les effecteurs cibles de la protéine G :

*-Adénylate cyclase Appelée également adénylyl-cyclase, est une enzyme membranaire (à 12 régions transmembranaires) activée par les sous- unités de type G_s et inhibée par G_i .

*- Elle catalyse l'hydrolyse et la cyclisation de l'ATP en AMPc activateur de la protéine kinase A (PKA)

*- La protéine Kinase dépendante d'AMPc

(PKA) est une protéine cytosolique tétramérique, deux sous-unités régulatrices 2 et sous-unités C. Cette PKA peut alors phosphoryler de nombreux substrats, ce qui amplifie considérablement les effets des signaux extracellulaire.

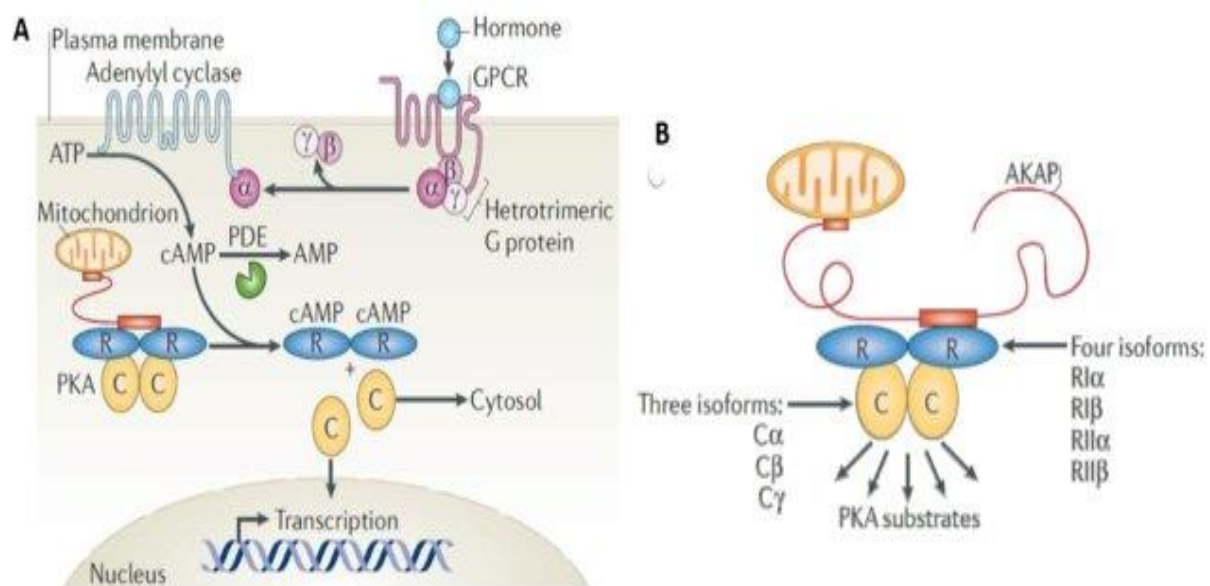


Figure 61 : La voie adénylate cyclase – AMPc (Taylor et al., 2012)

b) La voie phospholipase C (PLC) – IP₃, DAG et Ca²⁺ Cette voie est activée par l'intermédiaire d'une enzyme cytosolique située à proximité de la membrane plasmique : la PLC. Lorsque la PLC est activée par la SU α_q , elle hydrolyse le PIP₂ (Phosphatidylinositol 4, 5 bisphosphate), un composant du feuillet interne de la membrane plasmique. L'hydrolyse produit du DAG (DiAcylGlycérol), qui reste dans la membrane, et de l'IP₃ (Inositol Tri Phosphate), petite molécule soluble. L'IP₃ quitte la membrane pour aller se fixer sur son récepteur, situé sur la membrane du REL. Ce récepteur est un canal Ca²⁺ qui s'ouvre et permet la libération de Ca²⁺ dans le cytoplasme. Les ions Ca²⁺ se fixent et activent la calmoduline. Celle-ci devient alors capable d'activer de nombreuses enzymes dont des protéines kinases Ca²⁺/calmoduline dépendantes (CaM Kinase). Le DAG active une PKC (Protéine Kinase Calcium-dépendante). Elle phosphoryle de nombreux substrats

qui relaient le message, en particulier des facteurs de transcription.

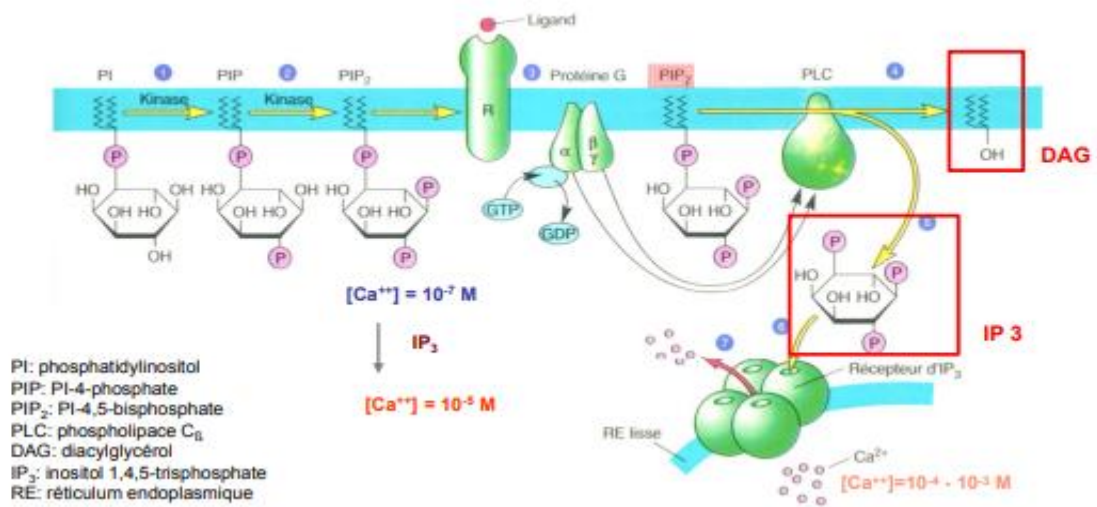


Figure 62 : La voie phospholipase C (PLC) – IP₃, DAG et Ca²⁺ (**Bidart, 2014**)

c- Les effecteurs cibles de la protéine G: Canaux ioniques

- Les récepteurs couplés à la protéine G qui activent un canal ionique sont des récepteurs muscariniques.
- La sous-unité G_{αi} contrôle l'activité de certains canaux ioniques de Ca²⁺ et K⁺
- Acétylcholine, dopamine et glutamate activent le canal de K⁺. La sérotonine active le canal de Ca²⁺

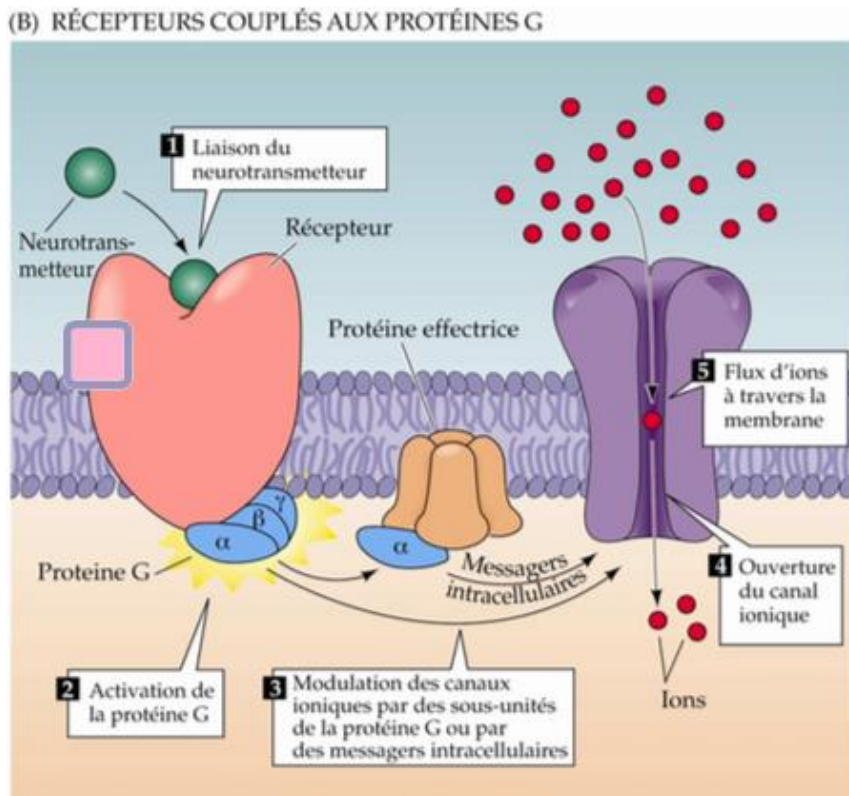


Figure 63 : La voie des récepteurs couplés à la protéine G (Canaux ioniques) (site 21)

d-Les effecteurs cibles de la protéine G: GMPc phosphodiésterase

C'est une enzyme membranaire spécifique des cellules en bâtonnet et en cône de la rétine appelé les photorécepteurs (rhodopsine). Elle catalyse la transformation de GMPc en GMP. La diminution de la concentration de GMPc provoque l'ouverture des canaux de Na^+ et Ca^{2+} au niveau de la rétine

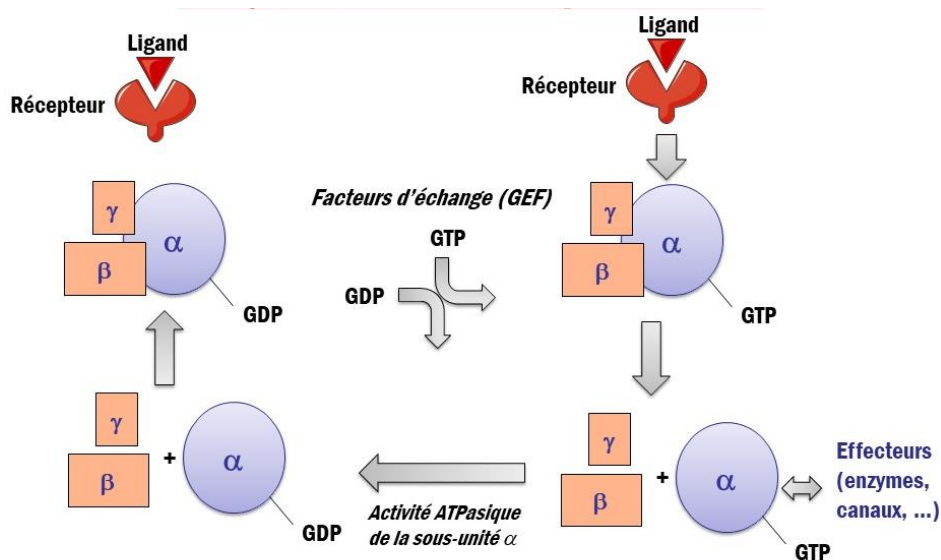


Figure 64 : Les effecteurs cibles de la protéine G: GMPc phosphodiesterase (site 21)

V-3 Les signaux hydrosolubles et les récepteurs enzymes

*- Contrairement aux récepteurs canal ionique et RCPG, les récepteurs à activité enzymatique portent sur leur domaine cytosolique une activité catalytique intrinsèque ou associée, qui est stimulée par la fixation du ligand au récepteur.

*- Dans ce type de récepteur la voie de signalisation est **une cascade de phosphorylation**, Les classes de récepteurs à activité enzymatique:

*- récepteurs à activité tyrosine-kinase (exp: récepteur à l'insuline, EGF, cytokine)

*- récepteurs à activité tyrosine-phosphatase (exp: CD45)

*- récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase (exp: récepteur au TGF)

*- récepteurs à activité guanylate (guanylyl) cyclase (exp: récepteur à ANF Atrial Natriurétic factor)

V-3-1 Récepteur à activité tyrosine kinase

Les récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque (RTK) également appelés récepteurs des facteurs de croissance, sont des glycoprotéines transmembranaires composées d'un domaine extracellulaire très variable capable de fixer le ligand, d'un domaine transmembranaire permettant l'ancrage dans la membrane cellulaire et d'un domaine intracellulaire (cytoplasmique) qui renferme l'activité tyrosine kinase et permet la transduction du signal au sein de la cellule.

L'activité enzymatique des RTK est localisée dans le cytoplasme et permet le transfert du phosphate γ de l'ATP vers l'hydroxyle des tyrosines des protéines cibles et/ou du récepteur lui-même, c'est ce qu'on appelle l'autophosphorylation .

Les RTKs permettent la transmission d'un signal de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule sont d'importants régulateurs de la communication intercellulaire, ils jouent en effet un rôle important dans le contrôle de nombreux processus biologiques, tels que le cycle cellulaire, la migration cellulaire, le métabolisme, la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaire

Les RTKs sont classés en 20 familles selon la structure de leurs domaines extracellulaire et intracellulaire. Parmi ces différentes familles, on distingue les récepteurs à l'insuline (IR), les récepteurs aux facteurs de croissance de l'épiderme (EGFR), les récepteurs aux facteurs de croissance des plaquettes (PDGFR), les récepteurs aux facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) et les récepteurs aux facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR).

Les récepteurs tyrosine kinase sont des protéines de type I, c'est à dire que la partie N terminale de la protéine est située dans le milieu extracellulaire et la partie C terminale dans le milieu intracellulaire. Les RTKs sont présents à la surface cellulaire sous forme d'une seule chaîne polypeptidique et monomérique en l'absence de ligand. L'exception à cette règle inclut la famille HGFR et la famille des récepteurs à l'insuline.

Tableau 06 : exemples de ligands du récepteur à activité tyrosine kinase

Epidermal Growth factor (EGF)	Récepteur à l'EGF (EGFR)	Stimule la prolifération de nombreux types cellulaires
Insulin Growth factor (IGF 1 et 2)	Récepteur à l'IGF1 (IGF1 R)	Stimule la croissance cellulaire et la survie
Nerve Growth factor (NGF)	Récepteur au NGF (NGFR)	Stimule la croissance cellulaire et la survie de nombreux neurones
Platelet-derived Growth factor (PDGF)	Récepteur au PDGF (PDGFR)	Stimule la croissance, la survie et la prolifération de nombreux types cellulaires
Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF)	Récepteur au M-CSF (M-CSFR)	Stimule la prolifération des monocytes/macrophages et la différenciation
Fibroblast Growth factor (FGF)	Récepteur au FGF (FGFR)	Stimule la prolifération de nombreux types cellulaires et inhibe la différenciation de certains précurseurs cellulaires

V-3-2 Mécanisme d'activation de récepteur à activité tyrosine kinase

Les phosphotyrosines reconnues par des protéines d'ancrage ou d'arrimage qui servent au recrutement spécifique d'autres molécules de la voie de signalisation sont dotées de domaines de liaison que l'on appelle domaines SH2 (*SRC homology domain 2*) et PTB (*Phosphotyrosine binding*). Les phosphotyrosines reconnues par des protéines d'ancrage ou d'arrimage qui servent au recrutement spécifique d'autres molécules de la voie de signalisation (Ras) sont dotées de domaines de liaison que l'on appelle domaines SH2 (*SRC homology domain 2*) et PTB (*Phosphotyrosine binding*).

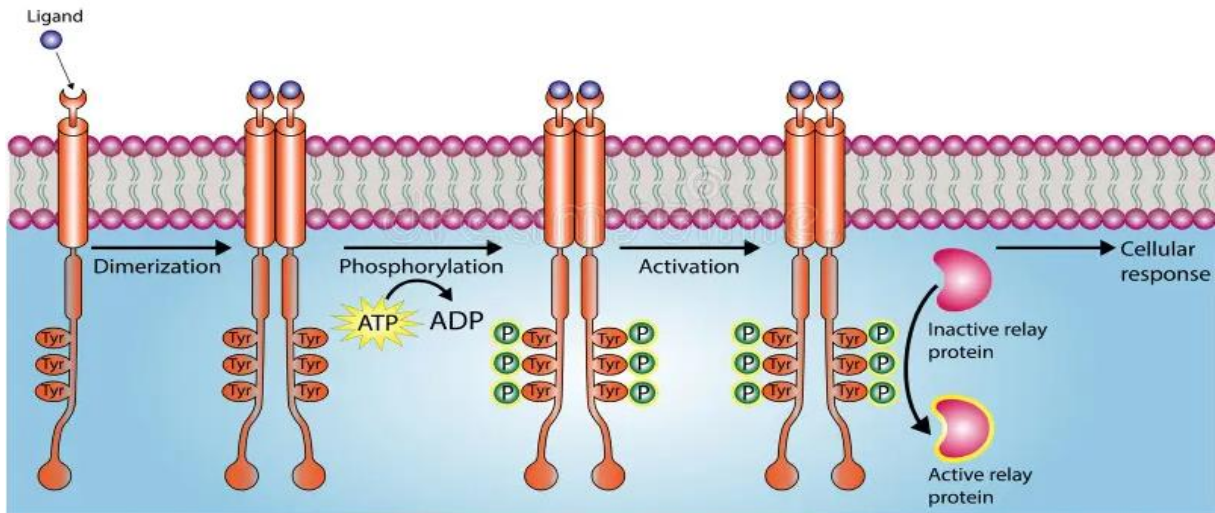


Figure 65 : cascade d'activation de récepteur à activité tyrosine kinase (site 22)

V-3-2 Voies de signalisation des RTKs

L'activation des RTKs permet la transduction du signal à l'intérieur de la cellule. Les RTKs activés mettent en jeu différentes voies de signalisation via des protéines possédant des modules protéiques pour transmettre le signal au noyau ou à différentes enzymes. Les principales voies de signalisation sont : Ras/MAP kinase et celle du métabolisme du phosphoinositol. Ces voies jouent un rôle important dans des processus métaboliques, le cycle cellulaire, la migration cellulaire, la prolifération et différenciation cellulaire.

les protéines d'arrimage sont à l'origine de l'activation de protéine Ras du déclenchement de la voie IP3 kinase/AKT et la voie des MAP kinase (Mitogen-activated proteins) qui aboutissent à l'activation de facteurs de transcription

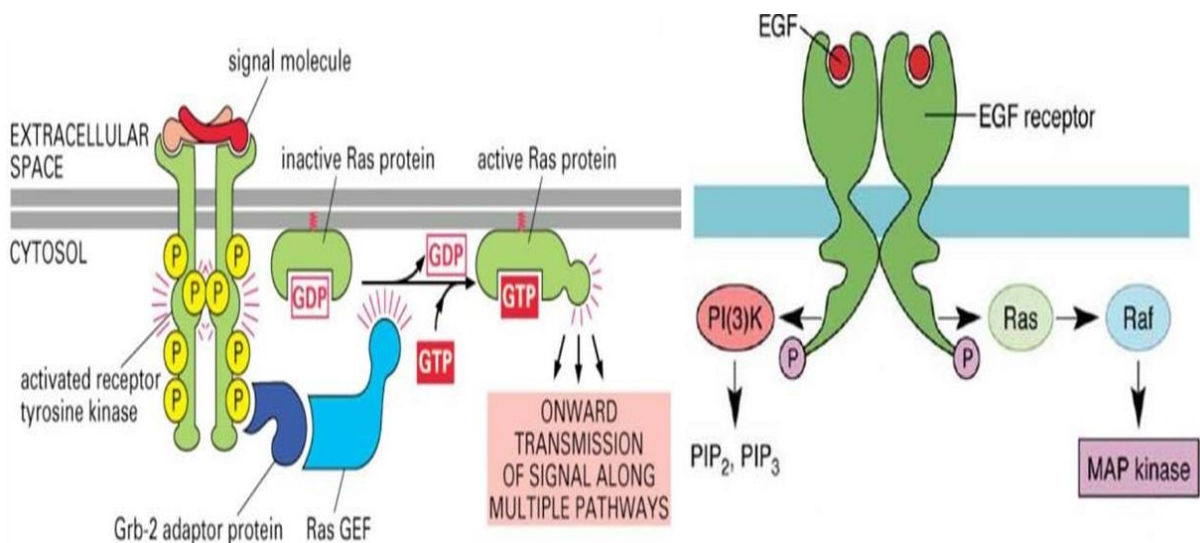


Figure 66 : Voies de signalisation des RTKs (Hermans, 2012)

V-3-3 voies de signalisation activée par le récepteur de cytokines (Récepteur couplé à une activité tyrosine

-La fixation des cytokines sur leurs récepteurs active la voie de signalisation JAK-STAT.

- Les récepteurs sont associées de façon stables à des tyrosines-kinases cytoplasmique appelées Janus Kinase (JAK) qui phosphoryle et active des protéines régulatrices de gènes appelée STAT (Signal Transducteur and Activateur de Transcription).

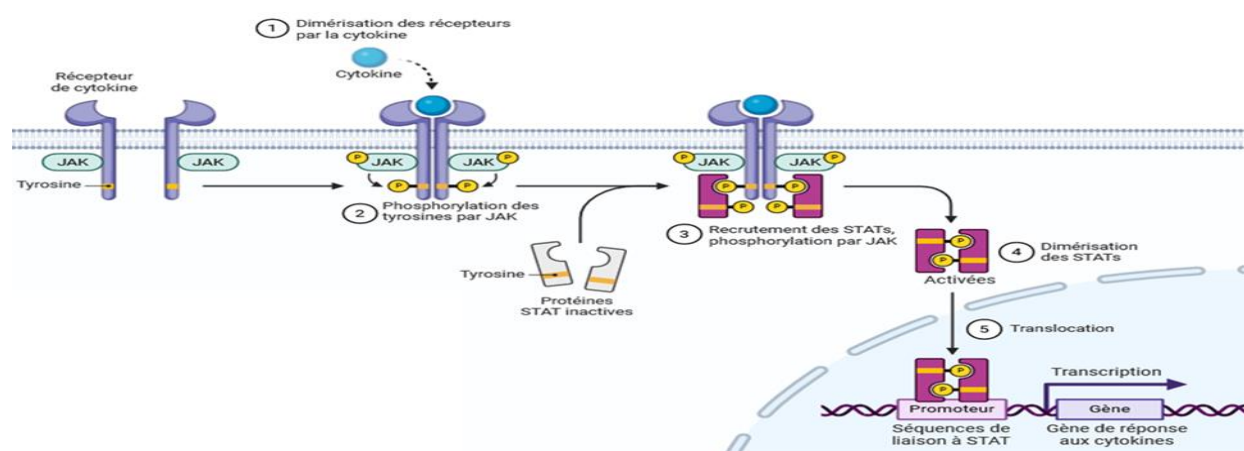


Figure 67 : Le Voie de signalisation JAK-STAT activée par les cytokines (Park et al ., 2022)

V-4 Récepteur à activité sérine-thréonine kinase

Les récepteurs à activité sérine/thréonine kinase reconnaissent et fixent des ligands de trois familles de facteurs de croissance : les TGFs (*Transforming Growth Factors*), les activines et les protéines de morphogénèse osseuse (BMP, pour *Bone Morphogenetic Proteins*). Ces facteurs interviennent surtout dans le développement embryonnaire et la différenciation cellulaire.

Le mécanisme d'activation de ces récepteurs fait intervenir deux types de récepteurs dimérisés différents. Le ligand se fixe d'abord sur un récepteur de type II (RII) qui se lie alors à un récepteur de type I (RI) formant ainsi un hétérotétramère. L'activité kinasique de RI est induite par phosphorylation de certains de ses résidus sérine par RII. Cette activation est responsable de la phosphorylation de constituants cytoplasmiques mobiles appelés Smad : qui

agissent directement sur l'expression génique. Il existe trois types de Smad Les R-Smad (*regulated Smad*) qui sont phosphorylés et activés par le récepteur activé (RI).

Ils comprennent les Smad 2 et 3 qui interviennent dans le cas où les ligands sont des TGFs ou des activines, et les Smad 1, 5 et 8 pour les ligands BMP.

- Les co-Smad représentés par Smad 4.

- Les I-Smad (Smad 6 et 7) qui jouent le rôle d'inhibiteurs ou antagonistes pour les R-Smad.

Quand les R-Smad sont phosphorylés, ils forment un complexe hétérotrimérique avec Smad4. Ce complexe pénètre dans le noyau et, en s'associant avec d'autres facteurs, module la transcription de différents gènes cibles.

® Parmi les protéines induites par certains ligands comme le TGFβ par exemple, on trouve des I-Smad, en particulier Smad 7 qui bloque la phosphorylation des R-Smad par les RI. C'est un rétrocontrôle négatif qui met fin à la stimulation.

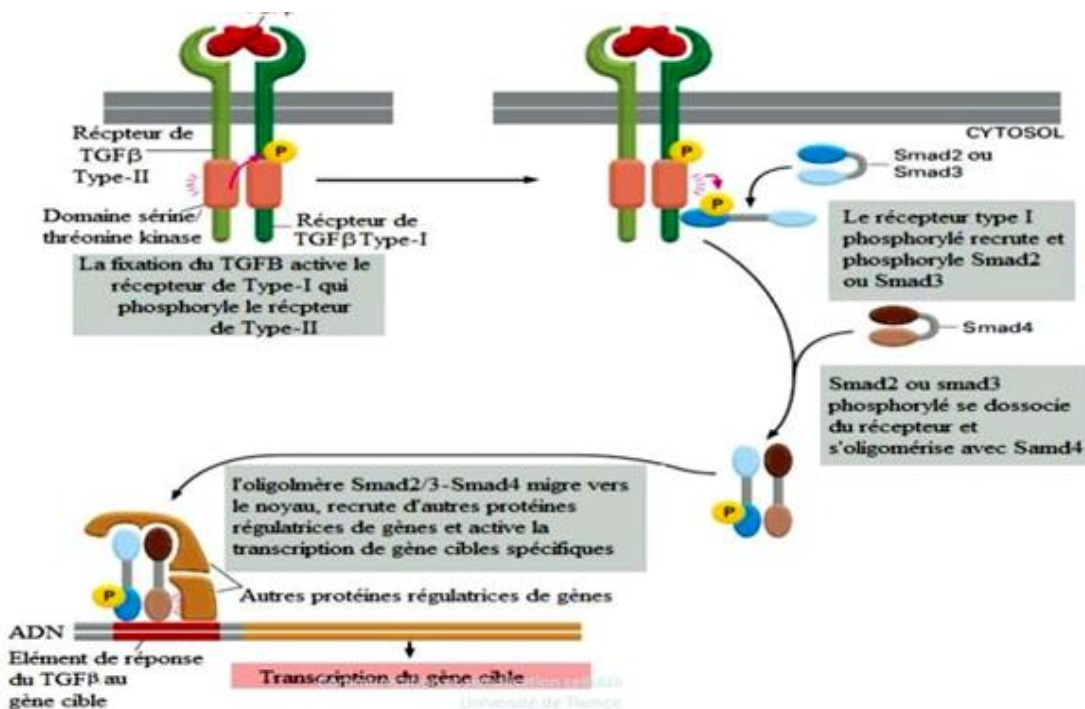


Figure 68 : La Voie De Récepteur A Activité Sérine-Thréonine Kinase (Hermans, 2012)

V-5 Récepteur à activité guanylate cyclase

On trouve ces récepteurs au niveau des muscles lisses des parois vasculaires, de l'intestin et des épithélia olfactif et visuel. Ces récepteurs sont des homodimères qui possèdent un

domaine cytoplasmique à activité guanylyl-cyclase qui transforme le GTP en GMPc. Le récepteur activé produira donc du GMPc qui agit comme second messager sur ses systèmes-cibles (canaux, kinases, ...).

- Le ligand du récepteur guanylate cyclase c'est l'ANF, au niveau des cellules rénales il provoque une natriurie accompagnée d'une élimination d'eau.
- Au niveau des cellules intestinales: *E.coli* sécrète un peptide qui se fixe sur ce type de récepteur augmente la libération de Cl⁻ et diminue la réabsorption d'eau ce qui, provoque des diarrées.
- Le récepteur à activité guanylate cyclase, peut être membranaire, c'est le cas de l'ANF, et cytosolique c'est le cas du NO (monoxyde d'azote)

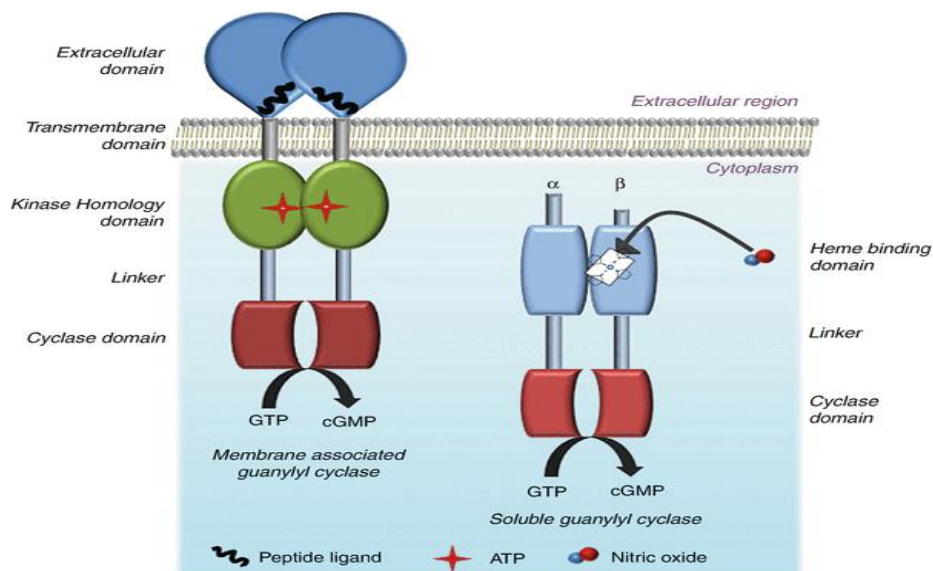


Figure 69 : Récepteur à activité guanylate cyclase (Visweswariah & Arshad,2012)

V-6 Récepteurs à activité phosphatase

Certaines tyrosines phosphatases sont transmembranaires et fonctionnent comme récepteurs. Puisque leur ligand n'est pas encore bien identifié, elles sont alors désignées comme étant des «récepteurs-like». Elles possèdent un seul segment transmembranaire et souvent elles ont deux domaines tyrosines-phosphatases (D1 et D2) dans leur partie intracellulaire.

Un exemple important est celui de la protéine CD45 qui se trouve à la surface de tous les globules blancs. Elle a un rôle essentiel dans l'activation des lymphocytes T ; elle contribue au déclenchement de la cascade de signalisation en activant une enzyme Lck .

Lck est une tyrosine kinase de la famille Src. Lorsqu'elle est inactive, elle est pliée par une interaction intramoléculaire entre son domaine SH2 et un groupe tyrosine-phosphate à l'extrémité C-terminale. CD45 agit en enlevant le phosphate à ce groupe, ce qui ouvre la structure moléculaire de la Lck permettant ainsi son activation. Au niveau des lymphocytes T par exemple, Lck phosphoryle des sites ITAM au niveau du complexe TCR-CD3

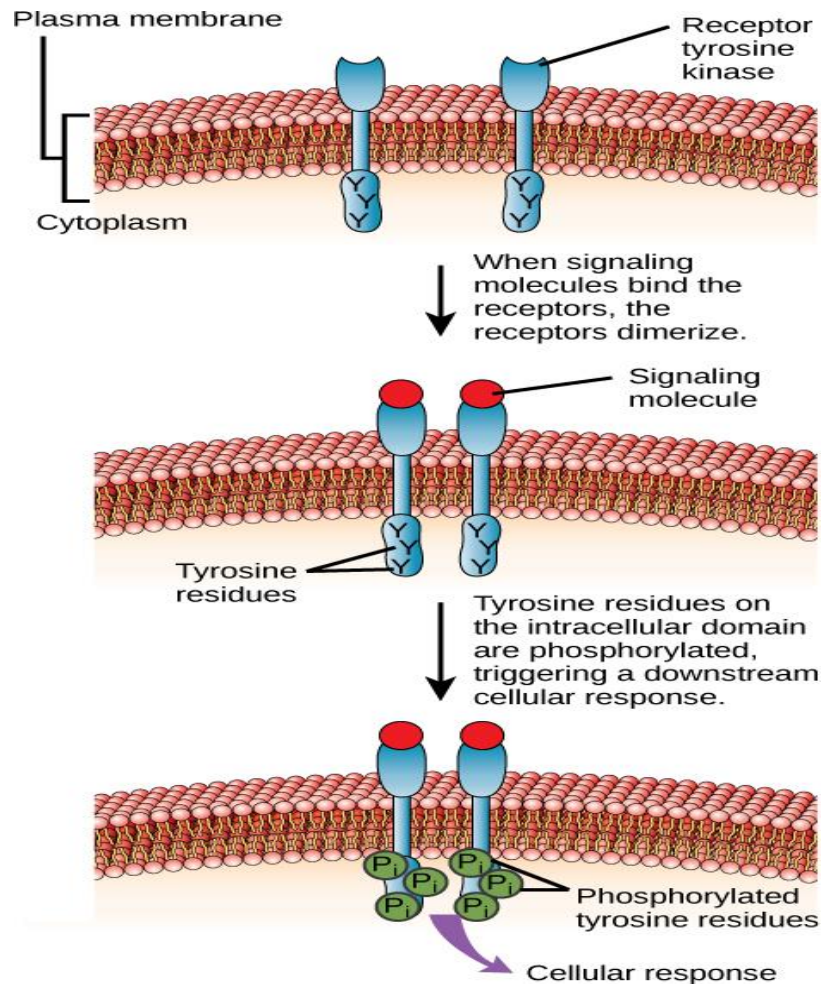


Figure 70 : Récepteurs à activité phosphatase (site22)

1-les molécules d'adhérence cellulaire

1-1 -Le système cadherines/bêta-caténine

Le terme 'cadherine' dérive de 'calcium-dependent adherence protéine' car les cadhérines (CDHs), qui comptent environ 90 membres, assurent l'adhésion cellulaire dépendante du calcium. Elles sont en général impliquées dans des interactions homotypiques calcium-dépendantes, avec des cadhérines homologues. Ces interactions connectent ainsi les membranes plasmiques de deux types de jonctions intercellulaires, **les zonula adherens et les desmosomes**. **Les zonula adherens** sont de petites jonctions ponctuelles placées près de la surface apicale des cellules épithéliales. **Les desmosomes et hémidesmosomes** forment des jonctions plus étendues et plus solides autour des cellules épithéliales et des cellules musculaires.

La cadherine-1 ou cadherine-E (CDH1) est une molécule d'adhésion cellulaire dépendante du calcium. Elle médie les adhésions homotypiques dans les tissus épithéliaux, liant les cellules épithéliales les unes aux autres et relayant les signaux des cellules entre elles. La cadherine-1 est à la fois une molécule d'adhésion primordiale, une protéine suppresseur de tumeur, un déterminant de la polarité cellulaire et un ligand de la voie de signalisation des caténines.

.Les mutations et les anomalies d'expression de la bêta-caténine jouent un rôle majeur dans le développement des cancers digestifs et hépatiques.

I-2 Pathologie

Dans plusieurs tumeurs épithéliales, comme les adénocarcinomes du colon et du sein, l'expression de la cadherine E est diminuée. Cette régulation négative diminue la capacité des cellules à adhérer entre elles et facilite le détachement de cellules tumorales de la tumeur primitive et leur extension dans les tissus avoisinants.

L'expression de cadherine-1 est diminuée au cours de l'invasion tumorale et des métastases. L'adhésion cellule-cellule médiée par la cadherine-1 est ainsi perdue au cours du développement de la plupart des cancers épithéliaux.

Cette perte d'expression favorise l'expression du phénotype de malignité en entraînant la désagrégation des cellules qui peuvent ainsi envahir localement et métastasier. Cette baisse d'expression a été notée dans les carcinomes de l'œsophage, du colon, du sein, de l'ovaire et de la prostate.

I-I-3 Les causes de cette baisse d'expression sont mal caractérisées. Dans certains cas, cette baisse

d'expression est liée à une mutation inactivatrice du gène CDH1 de la cadhérine-1, ou d'une délétion du 16q qui porte ce gène. Dans d'autres cas, cette baisse d'expression peut être une conséquence d'une mutation du gène de la bêta-caténine. Des mutations somatiques du gène CDH1 ont ainsi été décrites dans plusieurs carcinomes tels que le carcinome endométrial, le carcinome ovarien et le carcinome mammaire lobulaire.

Certaines variations du gène CDH1 conditionnent par ailleurs une susceptibilité à la bactérie *Listeria monocytogenes*, agent de la listériose. En effet, la cadhérine 1 est un récepteur pour l'internaline, une protéine de surface nécessaire à l'entrée de *Listeria monocytogenes* dans la cellule. D'autres cadhérines jouent un rôle en pathologie humaine : les mutations constitutionnelles de CDH3 entraînent une hypotrichose avec dystrophie maculaire juvénile (MIM.601553) ; les mutations de CDH23 entraînent une surdité (maladie d'Usher).

I-2--Intégrines (ITGs)

Les intégrines sont des récepteurs de la surface cellulaire qui médient et coordonnent les réponses cellulaires à la matrice extracellulaire. Les voies de signalisation peuvent réguler l'adhésion cellulaire en modifiant l'affinité des intégrines pour leurs ligands dans la matrice extracellulaire.

I-2-1 Complexes d'adhésion focale

La liaison du ligand aux intégrines provoque une agrégation des récepteurs sur la membrane plasmique et la formation de complexes d'adhésion focale. Les protéines du cytosquelette qui colocalise avec les intégrines sur les complexes d'adhésion focale sont la taline, la vinculine et la paxiline. Les complexes cytosquelette-intégrines fonctionnent comme des récepteurs activés et déclenchent des voies de transduction du signal, mettant en jeu les voies de la MAP kinase, de la protéine kinase C (PKC) et de la PI3 kinase (PI3K).

Les intégrines lient à la fois des protéines de la matrice extracellulaire comme la fibronectine (FN1) et la laminine, médiant ainsi l'adhésion des cellules à la matrice extracellulaire, et des protéines portées par d'autres cellules, permettant ainsi des contacts cellule-cellule.

I-2-2 Pathologie des intégrines

Les mutations constitutionnelles des gènes de plusieurs sous-unités d'intégrines sont responsables de plusieurs maladies génétiques, en particulier un déficit immunitaire, des troubles de la coagulation, des maladies bulleuses cutanées et une myopathie.

Déficit d'adhésion leucocytaire type 1 (LAD-1) bêta2-intégrine , Thrombasthénie de Glanzmann alpaIIb- etnd bêta3-intégrines, Thrombose bêta3-intégrine, Épidermolyse bulleuse

Bêta6-intégrine, Pemphigoïde orale Alpha6-intégrine, Myopathie congénitale
Alpha6-intégrine, Épidermolyse bulleuse avec atrésie pylorique

Les intégrines ont un rôle central dans les phénomènes d'invasion tumorale et de migration des cellules cancéreuses.

I-3-Sélectines

Les sélectines forment une famille protéique associant la E-sélectine (MIM.131210), la L-sélectine (MIM.153240) et la P-sélectine (MIM.173610). Les sélectines (SEs) forment une famille de trois protéines voisines qui diffèrent par leur distribution cellulaire mais qui jouent un rôle-clé dans l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales.

I-3-1 Pathologie

Les porteurs d'un déficit de glycosylation des protéines (CDG type IIc) n'expriment pas les ligands carbohydrates que lient la partie slectine N-terminale des sélectines-E (SELE) et -P (SELP) et développent un syndrome appelé déficit d'adhésion leucocytaire de type 2 (LAD2) (MIM.266265). Par ailleurs des variants spécifiques de la P-sélectine (SELP) sont associés à une augmentation du risque d'infarctus myocardique.

II- Pathologie des jonctions intercellulaires

Les jonctions intercellulaires sont des structures moléculaires qui lient les cellules aux autres cellules ou à la matrice extracellulaire. Elles sont particulièrement abondantes entre les cellules épithéliales. Elles forment la barrière paracellulaire des épithéliums et contrôlent le transport paracellulaire. Elles sont constituées de complexes protéiques. Il y a cinq types de jonctions intercellulaires :

- desmosomes et les hémidesmosomes
- jonctions gap
- zonula adherens
- jonctions serrées (tight junctions)
- jonctions apicales

II-1- Pathologie des desmosomes et des hémidesmosomes

Les desmosomes sont le type de jonction intercellulaire le plus fréquent des cellules épithéliales. Ce sont des structures d'adhésion essentielles dans la plupart des épithéliums.

Les desmosomes sont un trait de la différenciation malpighienne (ou épidermoïde) et peuvent permettre d'identifier une différenciation épidermoïde dans un carcinome indifférencié.

Les protéines principales de la plaque desmosomale sont les desmoplakines (desmoplakine-1 et desmoplakine-2) (MIM.125647) et la plakoglobine (MIM.173325). Les desmogléines (MIM.125670) et les desmocollines (MIM.125643) appartiennent à la superfamille des cadherines, et sont appelées cadhérines desmosomales (MIM.114020). La plakophiline et la famille des protéines à répétition armadillo (MIM.602269) appartiennent à la famille des plakines (MIM.125647) . La phosphoprotéine pinine (MIM.603154) est associée aux desmosomes matures.

II-1-1 Pathologie moléculaire des desmosomes

Les protéines desmosomales ont surtout été impliqués dans les maladies bulleuses cutanées et les cardiomyopathies.

-a-Desmogléine-1

La desmogléine-1 (DSG1) peut être inactivée par mutations germinales, par auto-anticorps ou par une toxine bactérienne. **Le pemphigus foliacé** est une maladie bulleuse auto-immune due à l'inactivation de la desmogléine-1 par un auto-anticorps.

L'expression de la desmogléine-1 dans la partie supérieure de l'épiderme explique le plan de clivage sous-corné des bulles épidermiques dans cette pathologie.

b-Desmogléine-3

L'inactivation de la desmogléine-3 par des auto-anticorps IgG entraîne une autre maladie bulleuse cutanée, le pemphigus vulgaire. Cet autoanticorps peut être détecté dans la peau ou le sérum par immunofluorescence directe ou indirecte, respectivement.

c-Corneodesmosomes

Les cornéocytes sont des cellules anuclées dérivées des kératinocytes aux dernières phases de la différenciation terminale des épithéliums squameux kératinisés, comme l'épiderme. Les cornéocytes contiennent des desmosomes spécifiques, le cornéodesmosome, porteur de protéines spécifiques comme la cornéodesmosine (CDSN). Les mutations du gène de cornéodesmosine (CDSN) sont responsables de l'hypotrichose simplex du scalp (MIM.146520). La cornéodesmosine (CDSN) est une rotéine des cornéodesmosomes. Les cornéodesmosomes sont des structures intercellulaires qui sont impliquées dans la desquamation des cornéocytes superficielles de la surface cutanée.

d-Desmogléine-4 (DSG4).

La desmogléine-4 (DSG4) est la cadhérine desmosomale principale du follicule pileux. En pathologie, la desmogléine-4 est l'auto-antigène du pemphigus vulgaire (MIM.169610). Les mutations du gène DSG4

causent l'hypotrichose localisée autosomale récessive (MIM.607903).

e- Plakoglobin, desmocollines et desmoplakine

La plakoglobine (JUP ou gamma-catenin) est un membre de la famille des desmoplakines et est aussi appelée desmoplakine-3. C'est une protéine cytoplasmique importante qui lie les molécules d'adhésion transmembranaires du desmosome à la desmine, principal filament intermédiaire des cellules musculaires striées squelettiques et des cardiomyocytes. Elle comporte une forme soluble et une forme associée à la membrane plasmique. C'est le seul constituant commun aux plaques submembranaires de tous les types de desmosomes, de jonctions adhérentes et de jonctions intermédiaires. La plakoglobine s'associe à la région cytoplasmique de la desmogléine-1 (DSG1), dans le complexe transmembranaire desmosomal. Elle est aussi une composante des complexes cadhérine-caténine qui lient le réseau cytosquelettique d'actine aux jonctions desmosomales et adhérentes des cellules épithéliales.

II-2 Pathologie des jonctions gap et des connexines

Les jonctions gap forment de petits canaux entre les cellules voisines. Elles permettent un échange intercellulaire à double sens en autorisant le passage d'ions et de petites molécules qui participent à la communication intercellulaire et à la signalisation (seconds messagers).

Les protéines principales de la jonction GAP sont les connexines. Six connexines localisées à la membrane cellulaire en formant un complexe, le connexon, qui possède une structure voisine des diaphragmes des appareils photographiques. Les connexons d'une cellule se connectent aux connexons de la cellule voisine et forment ainsi des jonctions-canaux intercellulaires.

La communication intercellulaire des jonctions gap permet une synchronisation cellulaire de la réponse à une variété de signaux intercellulaires en régulant le passage direct de petites molécules (moins de 1000 daltons) et d'ions entre les cytoplasmes de cellules adjacentes. Cette fonction participe au maintien de l'équilibre homéostatique et permet aux cellules et aux tissus de répondre à des stimuli externes. Inversement, des altérations de ce mode de communication intercellulaire s'observent dans la prolifération cancéreuse, les maladies cardiovasculaires et rénales et dans plus de 70% des maladies neurodégénératives.

II-2-2 Pathologie des connexines

Les mutations des gènes de connexines entraînent des multiples anomalies : des surdités congénitales, des maladies cutanées (ichtyoses, kératoses palmo-plantaires) ou oculaires (kératite),

GJB2 Connexin-26 MIM.121011 type I autosomal recessive neurosensory deafness

(DFNB1) MIM.220290 autosomal dominant deafness (DFNA3) MIM.601544 autosomal dominant keratitis-ichthyosis- deafness syndrome MIM.148210 palmoplantar keratoderma with deafness MIM.148350 hystrix-like ichthyosis MIM.602540 mutilating keratoderma with ichthyosis MIM.604117 GJB6 connexin-30 MIM.604418 type 2 hidrotic ectodermal dysplasia (Clouston's disease) MIM.129500 type 3 autosomal dominant nonsyndromic sensorineural deafness(DFNA3) MIM.601544 nonsyndromic prelingual deafness MIM.220290 GJB4 connexin-30.3 MIM.605425 erythrokeratoderma variabilis MIM.133200 GJB3 connexin-31 MIM.60324 erythrokeratoderma variabilis MIM.133200autosomal dominant nonsyndromic sensorineural deafness MIM.600101 GJB1 connexin-32 MIM.304040 X-linked Charcot-Marie-Tooth disease MIM.302800 GJA1 connexin-43 MIM.121014 oculodentodigital dysplasia MIM.164200 type 3 syndactyly MIM.186100 GJA3 connexin-46 MIM.121015 autosomal dominant zonular pulverulent cataract-3 (CZP3) MIM.601885 GJA8 connexin-50 MIM.600897 type 1 zonular pulverulent cataract (CZP1) MIM.116200

II-3 Pathologie des jonctions serrées (tight junctions)

Les jonctions serrées sont des jonctions intercellulaires situées à la partie apicale des faces latérales des membranes cytoplasmiques des cellules épithéliales. Elles ont à la fois une fonction de portail et de barrière.

La fonction barrière de jonctions serrées régule le passage d'ions, d'eau et de diverses macromolécules à travers des espaces paracellulaires. Cette fonction peut être mise en jeu lors de phénomènes pathologiques comme l'œdème, l'ictère, la diarrhée et les métastases hématogènes.

La fonction barrière maintient la polarité cellulaire, en prévenant le mélange des molécules de la face apicale de la membrane cellulaire et celles de la face latérale.

II-3-1 Structure

Les protéines des jonctions serrées sont encore peu connues mais les claudins (CLDNs), les occludines et les JAMs ont été identifiées. Parmi ces molécules, les claudines sont exclusivement responsables de la formation des brins de jonctions serrées et sont connectées avec le réseau cytosquelettique d'actine par ZO-1. Ainsi, les deux fonctions (portail et barrière) sont dépendantes de l'intégrité du cytosquelette d'actine ainsi que de l'ATP.

Pathologie des jonctions serrées

Les mutations des gènes codants les claudines entraînent le syndrome ichtyose néonatale-cholangite sclérosante (CJDN1), des surdités (CLDN14) et des hypomagnésémies génétiques (CLDN16).

CLDN1 claudin-1 neonatal ichthyosis-sclerosing cholangitis syndrome CLDN14 claudin-14 hereditary deafness

CLDN16 claudin-16 hereditary hypomagnesemia

TJP2 tight junction protein-2 familial hypercholanemia

Des expressions aberrantes de protéines des jonctions serrées sont observées dans les phénomènes tumoraux comme celles de ZO-1, de claudine-1 (CLDN1) et d'occludine dans les sarcomes synoviaux (14704716).

En pathologie infectieuse, les jonctions serrées constituent une cible pour les bactéries pathogènes et les virus. Leurs altérations sont à l'origine des lésions épithéliales, des diarrhées et des troubles électrolytiques observées dans ces pathologies.

Par exemple, l'ingestion de nourriture contaminée par *Clostridium perfringens* cause une diarrhée fugace. En effet, l'entérotoxine de *C. perfringens* forme des pores dans les membranes cellulaires épithéliales, lyse les cellules et rompt les jonctions serrées entre les cellules épithéliales. La fuite d'électrolytes et d'eau qui en résulte est à l'origine des phénomènes diarrhéiques (perméabilité intestinale). (15063590)

Dans l'asthme, le largage des médiateurs par les mastocytes épithéliaux bronchiques entraîne une ouverture des jonctions serrées des cellules épithéliales bronchiques qui favorise la pénétration des antigènes dans la paroi bronchique et amplifie la réponse allergique.

II-4 Adherens junctions

Les jonctions adherens, également appelées zonula adherens, jouent un rôle critique dans la génération et la maintenance des couches épithéliales, comme celles bordant les organes de surface.

Les jonctions adherens conditionnent l'adhésion entre cellules, communiquent un signal entre cellules voisines et participent à l'ancrage du réseau cytosquelettique d'actine à la membrane plasmique. Elles régulent ainsi le comportement et la croissance cellulaire normale.

II-4-1 Pathologie

À plusieurs étapes de l'embryogenèse, lors de la cicatrisation ou du processus métastatique, les cellules forment des épithéliums puis le quittent. Ce processus met en jeu la rupture puis le rétablissement de contacts adhérents entre les cellules épithéliales qui peuvent être régulés par le déassemblage puis le réassemblage des jonctions adhérentes.

Elles peuvent également être mises en œuvre dans la transmission du signal d'inhibition de

contact', qui stoppe la division des cellules en culture lorsque la couche épithéliale est complétée au fond de la boîte de culture.

Ahuja, S. K., & Rosen, S. D. (2003). Mechanisms of leukocyte trafficking. *Current Opinion in Immunology*, 15(5), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2003.07.006>

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2008). Mechanisms of cell communication. In *Molecular biology of the cell* (5th ed., Chapter 15). Garland Science.

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.). Garland Science..

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). *Molecular biology of the cell* (4th ed.). Garland Science.

Aouati, A. (2023). *Module de Cytologie [Cours]*. Faculté de Médecine de Constantine, Année universitaire 2023-2024

Athmani, N. (2017). *Physiologie cellulaire et moléculaire* [Mémoire de licence, Université des sciences et de la technologie d'Oran-Mohamed Boudiaf (USTO-MB), Faculté des sciences de la nature et de la vie, Département de génétique moléculaire appliquée

Belkaaloul, K. (n.d.) (2011).. *Les récepteurs cellulaires*. Université Oran 1 Ahmed Benbella,

Benariba, N. (2019-2020). *Communication et signalisation cellulaire*. Université de Tlemcen, Faculté SNV & STU, Département de Biologie, Master Biochimie.

Bidart, M. (2014). *Les récepteurs membranaires : Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)*. Dans *Année universitaire 2014/2015*. Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble I.

Bouafsoun, A. (2006). *Caractérisation et quantification de l'adhésion des cellules endothéliales à des biomatériaux fonctionnalisés* (Thèse de co-tutelle, École Centrale de Lyon et Institut Supérieur de Biotechnologie de Monastir). Université d'Oran 1, Faculté de Médecine.

Breuil, M. (2007). *Biologie 1re année BCPST-véto*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris

Clara, R. (2020). *De nouvelles cibles pour les médicaments : les récepteurs membranaires des cellules. Academic Rigour, Journalistic Flair.*

Crottet, P., Kim, Y. J., & Varki, A. (1996). Subsets of sialylated, sulfated mucins of diverse origins are recognized by L-selectin: Lack of evidence for unique oligosaccharide sequences mediating binding. *Glycobiology*, 6, 191-208. <https://doi.org/10.1093/glycob/6.2.191>

De **Vernejoul, A., & Lori, A.** *Biologie cellulaire (Cours n°5). Matrice extracellulaire : renouvellement, liaison avec les cellules.*

Deville, J. (2007). *Étude structurale des cassures d'hélices et son application à la modélisation des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Modélisation et simulation.* Université d'Angers.

Dubreuil, J. D. (2017). Enterotoxigenic *Escherichia coli* targeting intestinal epithelial tight junctions: An effective way to alter the barrier integrity. In *Microbial Pathogenesis*.

Faivre, J. (2018). *La cellule et les tissus: Migration cellulaire, domiciliation (Chapitre 2).* Elsevier Masson SAS. Retrieved from <https://studylibfr.com/doc/5287042/chapitre-2---variation-g%C3%A9n%C3%A9tique-au-cours-de-l-existence>

Favro, C., & Nicolle, F. (2011). *Biologie cellulaire : UE2 Études de Santé 1re année, LE PCEM en fiches.* Hachette Livre.

Férey, N., Bouyer, G., Martin, C., Drif, A., Bourdot, P., et al. (2009). Docking de protéines en réalité virtuelle. Une approche hybride et multimodale. *Revue des Sciences et Technologies de l'Information - Série TSI : Technique et Science Informatiques*, 28(8), 983–1015. <https://doi.org/10.3166/tsi.28.983-1015>

Friedl, P., & Wolf, K. (2003). Tumor-cell invasion and migration: Diversity and escape mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 362-374. <https://doi.org/10.1038/nrc1075>

Hamadouche, D. (2015-2016). *Cours de cytologie à l'usage des étudiants de première année de médecine.* Université d'Oran 1, Faculté de Médecine, Département de Médecine, Service d'Histologie-Embryologie.

Hanachi S(2023) .biologie moléculaire : transcription, université Constantine

Hermans, E. (2012). *Pharmacologie générale : 2. Récepteurs et cibles moléculaires* [Cours, Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin].

Jean, T. (2017). *Chapitre 2 : Les membranes biologiques et leurs fonctions*. Cours Lycée Valentine Labbé (59) • Classe préparatoire TB • SVT. <https://www.svt-tanguy-jean.com/>

Jebali, J., Jeanneau, C., Bazaâ, A., Mathieu, S., El Ayeb, M., Luis, J., El Battari, A., & Marrakchi, N. (2011). Les sélectines : Acteurs de l'adhérence cellulaire et potentiel cible thérapeutique. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 88(1-4).

Lacy-Hulbert, A., & Burkhardt, J. K. (2017). Molecular mechanisms of cell communication in the immune system. *Immunological Reviews*, 276(1), 1-12. <https://doi.org/10.1111/imr.12531>

Landry, Y., & Gies, J.-P. (2009). *Pharmacologie : Des cibles vers l'indication thérapeutique*. Dunod.

Kaverina, O., Krylyshkina, J. V., & Small, J. V. (2002). Regulation of substrate adhesion dynamics during cell motility. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 34(6), 746–761. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00026-0](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00026-0)

Loh, C.-Y., Chai, J. Y., Tang, T. F., Wong, W. F., Sethi, G., Shanmugam, M. K., Chong, P. P., & Looi, C. Y. (2019). The E-cadherin and N-cadherin switch in epithelial-to-mesenchymal transition: Signaling, therapeutic implications, and challenges. *Cells*, 8(10), 1118. <https://doi.org/10.3390/cells8101118>

Lyu, P. (2023). Biofilm's characteristics and ways to inhibit. *BIO Web of Conferences*, 59, 01004. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20235901004>

Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2013). *Human anatomy & physiology* (9th ed.). Pearson.

Mattila, P. K. and Lappalainen, P. (2008). Filopodia: molecular architecture and cellular functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9, 446-54.

Milloud, R. (2014). *Approche mécanique de l'adhésion cellulaire, ouverture au diagnostic*. HAL. <https://hal.archives-ouvertes.fr/>

Nelson, D. L., Cox, M. M. (2017). Lehninger Principles of Biochemistry (7th ed.). W. H. Freeman.

Orré, T. (2017). Mécanismes moléculaires d'activation des intégrines par la kindline-2 lors de l'adhésion cellulaire. *HAL*. <https://hal.archives-ouvertes.fr/>

Park, S. D., Saunders, A., Reidy, M. A., Morris, K., & al., (2022). A review of granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling and regulation with implications for cancer. *Frontiers in Oncology*, *12*, 932608. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.932608>

Parsons, M., & Horwitz, A. R. (2010). Cell adhesion mechanisms. *Current Biology*, *20*(11), R616-R622. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.05.022>

Prunier, C. (2015). Évaluation de l'efficacité thérapeutique d'un nouvel inhibiteur des LIM Kinases « Pyr1 » dans le cancer du sein, *Université Grenoble Alpes*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.1594.5364>

Radtke, F., Wilson, A., Mancini, S. J. C., & MacDonald, H. R. (2004). Notch regulation of lymphocyte development and function. *Nature Immunology*, *5*(3), 247–253. <https://doi.org/10.1038/ni1028>

Taylor, S.S., Ilouz, R., Zhang, P., and Kornev, A.P. (2012). Assembly of allosteric macromolecular switches: lessons from PKA. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* *13*, 646–658.

Visweswariah, S.S., Arshad, N. (2012). Guanylyl Cyclase Receptors. In: Choi, S. (eds) *Encyclopedia of Signaling Molecules*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0461-4_434

Zarrouq I. (2016). *Importance des protéines dans la vie de la cellule animale* [Mémoire de maîtrise, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah]. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.1594.5364>

Zeiger, W., & Boudreau, H. (2019). The role of tight junctions in liver disease. *Journal of Hepatology*, *70*(4), 775-786. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.030>

Les sites web

1. <https://www.sciencefacts.net/microtubules.html>
2. <https://www.coursehero.com/file/16538770/BE202-W12-L1/>
3. <https://www.tmd.ac.jp/artsci/biol/pdf/cellmemb.pdf>
4. https://iasi-medecine.weebly.com/uploads/5/4/8/2/5482113/b.fai_3_jonction.pdf

5. <https://forum.tutoweb.org/topic/34737-tissu-%C3%A9pith%C3%A9liale/>
6. file:///C:/Users/pc/Downloads/memoire_agreg.pdf<http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-epithelial--cours-n-3->
7. <https://www.mbi.nus.edu.sg/mbinfo/how-is-integrin-activated/>
8. https://elearn.univtlemcen.dz/pluginfile.php/256100/mod_resource/content/1/voie%20NOTCH.pdf
9. https://rnbio.upmc.fr/jonctions_serrees
10. <https://bcgdevelop.fr/adherences-cellule-cellule/>
11. <http://10ans-arronax.fr/le-mecanisme-de-cancerogenese>
12. <https://www.bnm-sante.fr/blog/151-cicatrisation-que-se-cache-til-derriere-ce-terme.html>
13. https://www.biotech-ecolo.net/proteines-transport-adressage.html#google_vignette
14. https://ressources.unisciel.fr/biocell/chap8/co/Chap8_webUnisciel.html
15. <https://fbiol.usthb.dz/wp-content/uploads/2022/09/Chapitre-6-Systeme-endomembranaire.pdf>
16. <https://www.vetopsy.fr/endocrinologie/hormones-sexuelles/testosterone-recepteur.php>
17. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00650170/document>
18. https://fr.wikibooks.org/wiki/Pathologie_mol%C3%A9culaire/interactions_cellulaires
19. [https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/COURS%20FINAL%20RECEPTEURS%20\(1\).pdf](https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/COURS%20FINAL%20RECEPTEURS%20(1).pdf)
20. https://www.shutterstock.com/fr/search/protein-tyrosine-phosphatase?image_type=illustration
21. <https://www.cours-pharmacie.com/biologie-cellulaire/adherence-cellulaire.html>
http://www.cu-relizane.dz/ETD/images/Cours-TD/SNV/SNV-LAOUFI_Hind-Methodologie-Cours-TRANSFORMATION.pdf
22. <https://studylibfr.com/doc/5287042/chapitre-2---variation-g%C3%A9n%C3%A9tique-au-cours-de-l-existence>