

Les mécanismes moléculaires de l'adhérence cellulaire

La cohésion des tissus ou, au contraire, la mobilité des cellules dans l'organisme au cours du développement embryonnaire et chez l'adulte dans des phénomènes physiologiques ou pathologiques ont fait l'objet d'études où convergent diverses disciplines. Grâce à cette synergie s'élabore notre compréhension des mécanismes d'adhérence cellulaire où la diversité des formes moléculaires mises en jeu semble s'organiser en grandes familles structurales [1]. La synthèse faite ici concerne essentiellement les vertébrés, et des exemples seront empruntés à quelques-uns des modèles d'étude favorisés de la biologie du développement tels que la souris, le poulet ou le xénope. On peut cependant remarquer que les homologues de séquences observées entre les gènes d'invertébrés, tels que la drosophile, et les gènes de vertébrés suggèrent la conservation évolutive de certains mécanismes d'adhérence cellulaire [2]. Quelques-uns des comportements cellulaires fondamentaux intervenant au cours du développement embryonnaire et nécessitant une régulation des mécanismes d'adhérence cellulaire sont illustrés sur la *figure 1*.

1. La ségrégation au sein d'une couche cellulaire pour former deux tissus distincts est observée par exemple lors de la fermeture du tube neural.

2. Des cellules se dissocient et acquièrent des propriétés migratoires comme les cellules de la crête neurale quittant l'épithélium neural.

3. Après migration, les cellules aggrègent de nouveau telles que les cellules de la crête neurale qui vont former les ganglions sympathiques ou sensoriels.

4. La croissance axonale comme la migration de cellules isolées doit être induite et guidée.

5. Les phénomènes d'induction embryonnaire peuvent dépendre en partie d'interactions cellulaires.

Ces processus font intervenir à la fois des interactions cellule-cellule, cellule-substrat et des signalisations de type paracrine. Les mêmes molécules peuvent d'ailleurs participer à ces trois types d'événements.

Des phénomènes comparables à ceux propres au développement embryonnaire interviennent chez l'adulte dans des conditions physiologiques ou pathologiques et sont souvent expérimentalement plus accessibles. La cicatrisation, l'hémostase, la circulation lymphocytaire ou les mécanismes tels que

la croissance de tumeurs, la formation de métastases, la thrombose ou l'inflammation nécessitent la modulation des interactions cellulaires (*figure 2*). L'extravasation des leucocytes (neutrophiles et monocytes) se produit sur les lieux d'une infection et constitue une étape primaire de défense. Cependant, une accumulation excessive de leucocytes entraîne une inflammation. L'adhérence leucocytaire doit donc être précisément réglée [3]. La formation de métastases n'est pas sans rappeler les comportements cellulaires normaux au

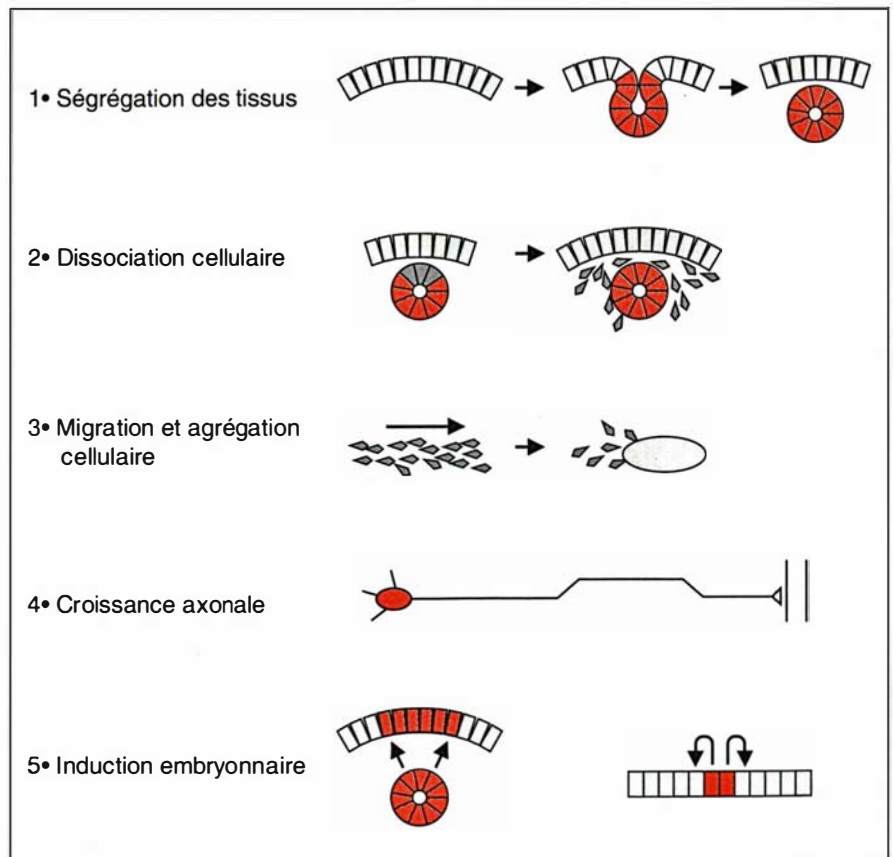


Figure 1. **Quelques comportements cellulaires fondamentaux intervenant au cours du développement embryonnaire.** (D'après [1].)

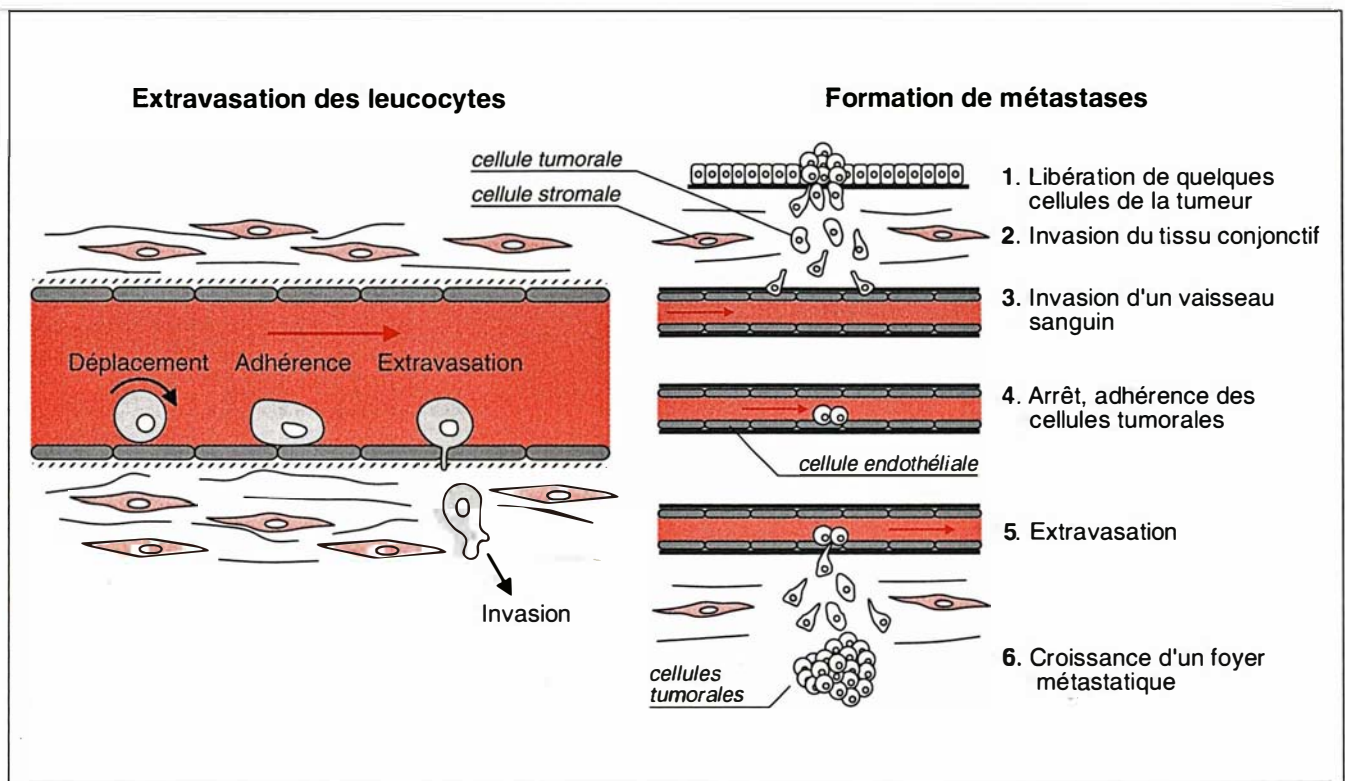


Figure 2. **Quelques comportements cellulaires liés à l'homéostasie ou à la prolifération cancéreuse.** (D'après [1].)

cours du développement ou de l'homéostasie (figure 2).

Les propriétés que l'on peut attendre d'une CAM (*cell adhesion molecule*) peuvent être formalisées [4]. Ces critères ont présidé à la mise en évidence dans plusieurs systèmes expérimentaux de quelques dizaines de glycoprotéines : (1) elles induisent l'aggrégation cellulaire dans des essais *in vitro* à court terme dans des conditions définies de dissociation et de culture ; (2) elles sont présentes à la surface cellulaire même après dissociation du tissu ou de l'organe ; (3) leur déplétion ou une perturbation à l'aide d'anticorps spécifiques affecte l'adhérence cellulaire *in vitro* et interfère *in vivo* avec un processus morphogénétique ; (4) leur distribution tissulaire est compatible avec leur intervention dans un mécanisme d'adhérence cellulaire spécifique ; (5) leur mode d'interaction peut être mis en évidence lors de reconstitutions *in vitro* à partir de matériel purifié ou lors d'expériences de transfection.

L'ensemble de ces propriétés n'a cependant que rarement pu être établi pour les CAM potentielles. Cette appellation s'est avérée recouvrir des

formes aussi diverses par leur structure que par leurs mécanismes d'action, et son extension selon les auteurs est d'ailleurs fluctuante. Les comparaisons de séquences nucléotidiques de gènes clonés ont conduit à un regroupement en familles structurales permettant d'entrevoir une certaine cohérence. Nous distinguerons successivement les sélectines, les CAM de la superfamille des immunoglobulines, les intégrines et les cadhérines (figure 3). Ces molécules interviennent dans un ou plusieurs modes d'interactions parmi ceux que l'on peut théoriquement envisager (figure 4). Nous insisterons plus particulièrement sur les cadhérines. Elles apparaissent précocément au cours du développement embryonnaire et sont représentées sur la plupart des types cellulaires de l'organisme. Elles fournissent des éléments de compréhension à l'adhérence préférentielle de cellules identiques entre elles.

Les sélectines interviennent dans l'adhérence homotypique* ou hétérotypique* entre les cellules sanguines et les cellules endothéliales lors de la circulation lymphocytaire et de l'adhérence leucocytaire [5]. Leur rôle

éventuel dans d'autres tissus n'a pas été exploré. Trois sélectines ont été identifiées jusque-là. Elles possèdent un domaine de type lectine C fixant le calcium, une séquence de type EGF et plusieurs répétitions d'un domaine homologue à la séquence consensus des protéines fixant le complément. Les sélectines interviennent dans des mécanismes hétérophiliques* notamment par l'interaction du domaine lectine avec des sucres spécifiques.

Une dizaine de molécules d'adhérence cellulaire mises en évidence en particulier au sein du système nerveux et du système hématopoïétique sont des membres de la super-famille des immunoglobulines. Ces molécules ont en commun la présence de domaines de type immunoglobuline et de séquences fibronectine de type III. On distingue des sous-familles en fonction du nombre de ces domaines dont on ne connaît les rôles fonctionnels que de

* Homotypique, hétérotypique, homophile, hétérophilique : voir figure 4.

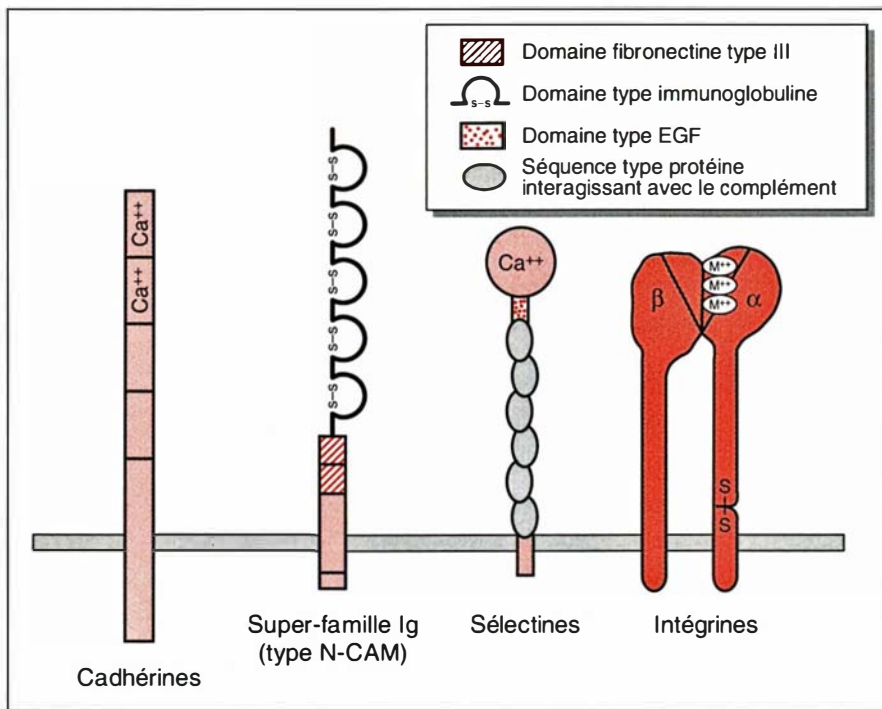


Figure 3. **Caractéristiques structurales de quatre familles de CAM.** Le domaine globulaire d'interaction des molécules d'intégrine correspond à une famille à part, non homologue des Ig, des cadhérines ou des fibronectines. M^{++} : cations divalents. (D'après [1].)

alternatifs et de glycosylations différentielles [6]. La régulation de l'expression de ces formes (N-CAM 180, N-CAM 140, N-CAM 120...) recouvre des particularités fonctionnelles encore largement incomprises.

Les intégrines sont des récepteurs hétérodimériques. Vingt dimères ont été identifiés et possèdent des spécificités distinctes. Ils utilisent huit chaînes β et 13 chaînes α [7]. Certaines intégrines présentes sur les lymphocytes et les leucocytes interviennent dans des mécanismes d'adhérence hétérophiliques hétérotypiques avec des molécules de la super-famille des immunoglobulines exprimées sur les cellules endothéliales activées. Cependant, la plupart des intégrines sont des récepteurs pour des composants de la matrice extracellulaire dans l'adhérence à la membrane basale ou lors de la migration cellulaire.

Les cadhérines [8] constituent une famille d'au moins une douzaine de gènes présentant d'importantes homologies de séquence et codant pour des protéines membranaires intégrales participant à des mécanismes d'adhérence cellulaire dépendant du calcium. Les cadhérines interviennent vraisemblablement dans des mécanismes homophiliques et homotypiques. Des cellules transfectées avec un ADNc codant pour une cadhérine vont acquérir le mécanisme d'adhérence cellulaire dépendant du calcium correspondant. Les cadhérines sont, semble-t-il, suffisantes pour expliquer les phénomènes de tri de populations cellulaires *in vitro* et pourrait donc déterminer la spécificité d'adhérence des types cellulaires qui les expriment. En effet, les cadhérines ont des distributions tissulaires distinctes. On distingue, par exemple, la E-cadhérine exprimée sur les cellules épithéliales de différentes origines et la N-cadhérine exprimée dans le tissu nerveux et le muscle. Un type cellulaire donné semble pouvoir être caractérisé par l'expression d'une cadhérine ou plutôt d'une combinaison de quelques-unes d'entre elles.

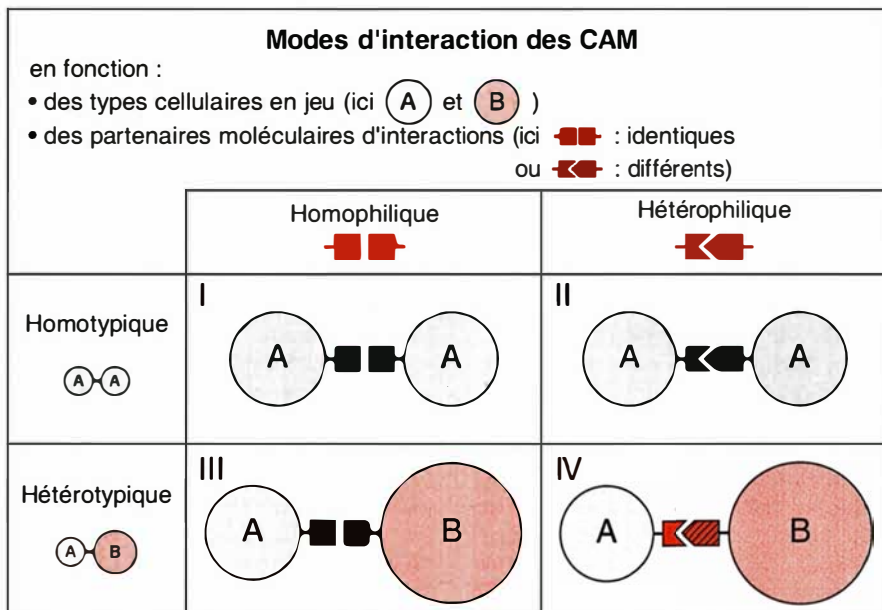


Figure 4. **Les modes d'interaction des CAM.** (D'après [4].)

manière fragmentaire. Ces CAM participent à des mécanismes de types homophiliques ou hétérophiliques et leurs partenaires d'interactions restent le plus souvent encore à caractériser. La N-CAM est de ces molécules la plus longuement décrite. Elle intervient dans l'adhérence neurone-neurone ou

neurone-cellule musculaire. Elle est impliquée dans un mécanisme de type homophile mais peut aussi interagir avec l'heparan sulfate, composant de la matrice extracellulaire. La N-CAM illustre la diversité des formes que l'on peut rencontrer à partir d'un gène unique, par le biais d'épissages

Une analyse fonctionnelle des différents domaines de la E-cadhérine a montré que le site d'interaction homophile se situe à l'extrémité NH₂-terminale. L'extrémité COOH-terminale cytoplasmique est aussi nécessaire à la fonction des cadhérines. Cette partie est plus particulièrement conservée entre les différentes molécules de la famille. Elle est le point d'ancrage des caténines. L'importance de cette association pour la fonction des cadhérines a été démontrée par des expériences de délétion de tout ou partie du domaine cytoplasmique (figure 5). Les cadhérines apparaissent concentrées dans les jonctions cellulaires de type *adherens*. Les cadhérines sont dans ces jonctions spécialisées associées aux filaments d'actine du cytosquelette (figure 6). L'interaction des caténines avec les cadhérines est nécessaire à cette association. En effet, des formes tronquées de E-cadhérine ne s'associant plus aux caténines sont distribuées de manière homogène à la surface cellulaire et ne présentent pas d'association avec le cytosquelette. De plus, ces formes tronquées ne semblent plus capables d'activité adhésive. Inversement, l'expression d'une forme tronquée de N-cadhérine n'exprimant pas de domaine extracellulaire [9] semble mobiliser les caténines et inhiber la fonction adhésive de la E-cadhérine. Il pourrait donc y avoir une compétition entre les différentes cadhérines pour la liaison d'éléments intracellulaires nécessaires à leur fonction. Des études récentes ont montré que la caténine α est apparentée à la vinculine, composant cytoplasmique des jonctions adhérens, et que la caténine β est comparable à la plakoglobine, composant cytoplasmique des desmosomes. L'activité fonctionnelle des cadhérines dépendrait donc de leur interaction avec des éléments cytoplasmiques communs à des mécanismes d'adhérence cellule-cellule et cellule-substrat. L'expression des cadhérines est contrôlée au cours du développement embryonnaire. La E-cadhérine est

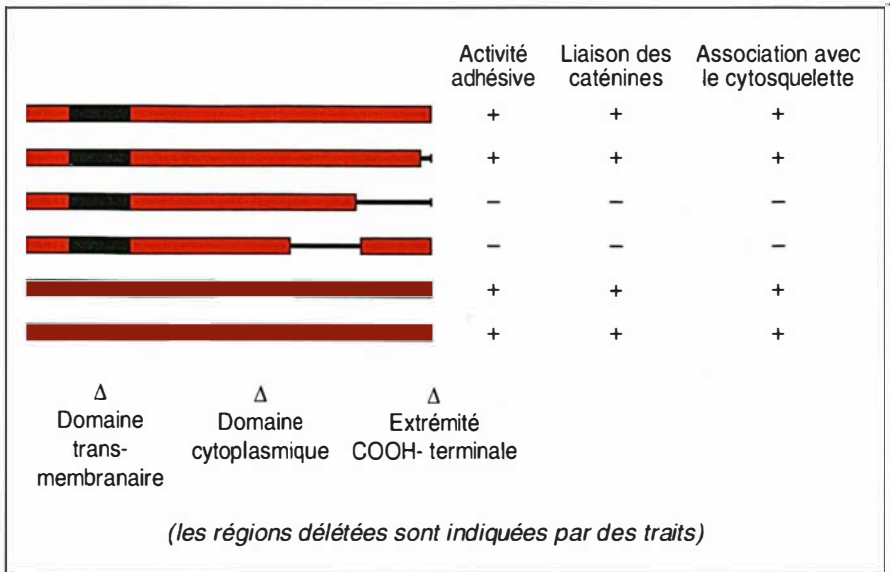


Figure 5. Expression des E-cadhérines mutées par délétion dans la région cytoplasmique. (D'après [8].)

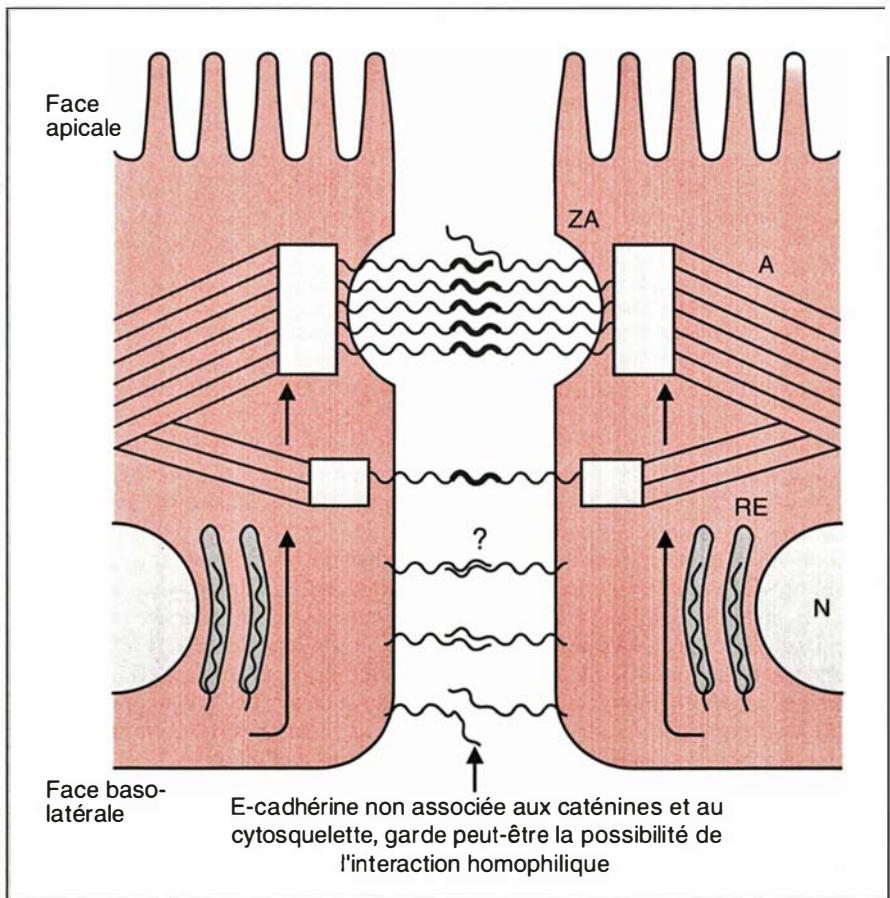


Figure 6. La distribution de la E-cadhérine à la surface d'une cellule épithéliale. ZA : zonula adherens ; A : actine ; RE : réticulum endoplasmique ; N : noyau.

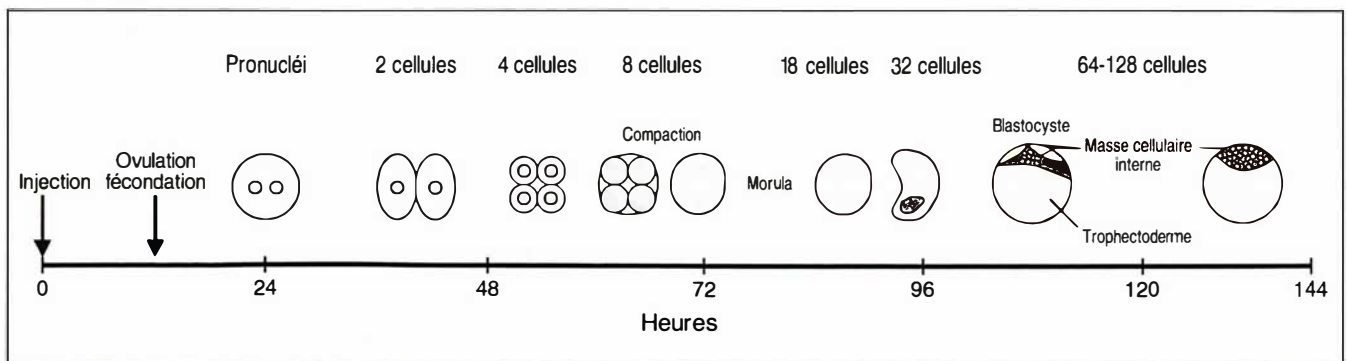


Figure 7. **Les premières étapes du développement de l'embryon de souris.** Entre 48 h et 72 h, l'addition in vitro d'anticorps anti-E-cadhérine va inhiber la compaction ou décompacter l'embryon.

exprimée dans l'œuf non fécondé et intervient lors de la compaction de l'embryon de souris (figure 7), premier événement morphogénétique subi par l'embryon et nécessaire à la formation du blastocyste. Les autres cadhérines apparaissent plus tardivement. La N-cadhérine est exprimée au moment de la gastrulation dans la région de l'ectoderme qui va donner la plaque neurale. Elle est ensuite exprimée dans le tube neural. Chez le xénope, une cadhérine maternelle apparentée à la E-cadhérine et à la P-cadhérine (décrite chez la souris comme cadhérine spécifique du placenta) est exprimée dans l'épithélium occlusif non spécialisé qui recouvre l'embryon lors des premiers clivages. Après la gastrulation, l'ectoderme recouvrant le pôle animal peut suivre deux parcours distincts de différenciation. L'ectoderme donne, soit l'épiderme, et il exprime la E-cadhérine, soit le neuro-épithélium qui formera le tube neural, et il exprime alors la N-cadhérine. L'injection d'ARN codant pour la N-cadhérine dans des œufs de xénope conduit à un diagramme mosaïque d'expression ectopique de la molécule lors du développement de l'embryon. Différentes anomalies morphologiques sont observées. Par exemple, lorsque la N-cadhérine est exprimée à la fois dans l'épiderme dorsal et dans le tube neural sous-jacent, les deux restent partiellement fusionnés. Les observations faites sont compatibles avec la notion que la morphogenèse des dérivés ectodermiques dépend de l'expression à la fois quantitative et qualitative de différentes cadhérines.

Les cadhérines pourraient être impliquées dans le développement de tumeurs et la formation de métastases. L'extinction de l'expression d'un gène codant pour une cadhérine pourrait intervenir dans l'acquisition de propriétés migratoires pour les cellules d'une tumeur, de manière comparable à ce que l'on peut mettre en évidence au cours de l'embryogenèse lors de transitions de type épithélium-mésenchyme. La transformation maligne n'affecte pas nécessairement l'activité des cadhérines. Cependant, le pouvoir métastatique peut être corrélé à leur expression [10]. Il a été montré par exemple que des anticorps anti-cadhérines ou l'expression d'ARN anti-sens favorisent l'invasion d'un tissu par les cellules tumorales.

Conclusion

Les conséquences fonctionnelles des interactions moléculaires auxquelles participent les composants que nous venons d'évoquer sont encore énigmatiques. Pour résumer ce qui précède, elles recouvrent la spécificité de la reconnaissance cellulaire, la force physique de l'adhérence cellulaire et la transduction de signaux intracellulaires. La contribution des CAM à la force physique de l'adhérence est sans doute fonction de paramètres d'affinité, de distribution à la surface cellulaire et éventuellement de coopération entre différents systèmes coexistant sur un même type cellulaire.

Un certain nombre d'éléments permettent d'envisager un rôle des CAM dans la transduction de signaux intracellulaires. La plupart des CAM que nous avons décrites sont des protéines

membranaires intégrales (E- ou N- ou P-cadhérine, N-CAM 180, N-CAM 140, sélectines, intégrines...). Le rôle fonctionnel de la région cytoplasmique a été évoqué pour les cadhérines. Il semble aussi que N-CAM 180 interagisse avec le cytosquelette par l'intermédiaire de la spectrine du cerveau. Les CAM peuvent donc participer à la transduction de signaux *via* le cytosquelette. D'autre part, les jonctions de type *adherens*, dans lesquelles les cadhérines sont concentrées, sont structurées par des complexes protéiques dans lesquels a été récemment montrée la présence de trois produits de la famille de proto-oncogènes *src* (*src*, *yes* et *lyn*). Les cadhérines présentent des sites de phosphorylation et seraient donc des substrats possibles pour ces kinases. Les CAM pourraient mobiliser des systèmes de second messager comme l'ont suggéré des expériences montrant la variation de la concentration intracellulaire d'inositol triphosphate et de calcium en réponse à l'action d'anticorps spécifiques [11]. Un certain nombre de CAM de la super-famille des immunoglobulines (N-CAM 120...) et peut-être même certaines cadhérines sont dépourvues de domaine cytoplasmique et sont associées à la membrane plasmique par l'intermédiaire d'un phosphatidyl inositol. Outre la possibilité que de telles molécules puissent mobiliser, elles aussi, les systèmes de second messager intracellulaire, l'action d'une phospholipase spécifique peut les libérer sous une forme soluble qui, de ce fait, pourrait intervenir dans une signalisation de type paracrine. L'exemple de la molécule AMOG (*adhesion mole-*

cule on glia) dont la structure est apparentée à l'une des chaînes de la Na, K-ATPase [12] étend encore la diversité fonctionnelle des CAM. Ces protéines interviendraient donc aussi dans les transports ioniques. Ces données suggèrent que la participation à l'adhérence cellulaire telle qu'on peut la mettre en évidence *in vitro* n'est peut être pas la fonction prépondérante d'un certain nombre de molécules décrites comme CAM. Cette complexité est particulièrement perceptible au niveau du système nerveux ou les mécanismes de guidage et d'adhérence se superposent. Un dernier aspect à mentionner pourrait être celui de la régulation de l'expression des CAM et de la spécificité de leur routage cellulaire comme dans le cas des cadhérines. Les éléments responsables de la modulation de l'expression des CAM ne sont pas élucidés. Cependant, certains facteurs transcriptionnels de types protéines homéotiques ont été évoqués dans ce rôle [13] ■

Nadine Peyriéras

CIML Luminy, Case 906, 13288 Marseille Cedex 09, France.

RÉFÉRENCES

1. Hynes RO, Lander AD. Contact and adhesive specificities in the associations, migrations and targeting of cells and axons. *Cell* 1992 ; 68 : 303-22.
2. Bieber AJ, Snow PM, Hotsch M, *et al.* Drosophila neuroglian : a member of the immunoglobulin superfamily with extensive homology to the vertebrate neural adhesion molecule. L1. *Cell* 1989 ; 59 : 447-60.
3. Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. *Cell* 1990 ; 62 : 3-6.
4. Edelman CM. Cell adhesion and the molecular processes of morphogenesis. *Ann Rev Biochem* 1985 ; 54 : 135-69.
5. Bevilacqua M, Butcher E, Furie B, *et al.* Selectins : a family of adhesion receptors. *Cell* 1991 ; 67 : 233.
6. Mège RM. Les molécules d'adhérence cellulaire : molécules morphogénétiques. *médecine/sciences* 1991 ; 6 : 544-52.
7. Abelda SM, Buck CA. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J* 1990 ; 4 : 2868-80.
8. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991 ; 251 : 1451-5.
9. Kintner C. Regulation of embryonic cell adhesion by the cadherin cytoplasmic domain. *Cell* 1992 ; 69 : 225-36.
10. Vleminckx K, Vakaet L Jr, Marcel M, Fiers W, Van Roy F. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991 ; 66 : 107-19.
11. Schuch U, Lohse MJ, Schachner M. Neural cell adhesion molecules influence second messenger systems. *Neuron* 1989 ; 8 : 13-20.
12. Gloor S, Antonicek H, Sweadner KJ, *et al.* The adhesion molecule on glia (AMOG) is a homologue on the β subunit of the Na, K ATPase. *J Cell Biol* 1990 ; 110 : 165-74.
13. Jones FS, Prediger EA, Bittner DA, De Robertis EM, Edelman GM. Cell adhesion molecules as target of Hox genes : N-CAM promoter activity is modulated by co-transfection with Hox 2.5 and 2.4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 2086-90.

Dans le lexique embryologie : les cellules souches embryonnaires de souris : une voie privilégiée de transformation génétique à l'échelle de l'animal (*m/s* n° 3, vol. 8, mars 1992), il fallait lire (page 271, lignes 6 à 10) : « le taux de RH obtenu avec les vecteurs d'insertion se révèle nettement plus élevé que celui obtenu avec les vecteurs de remplacement ».