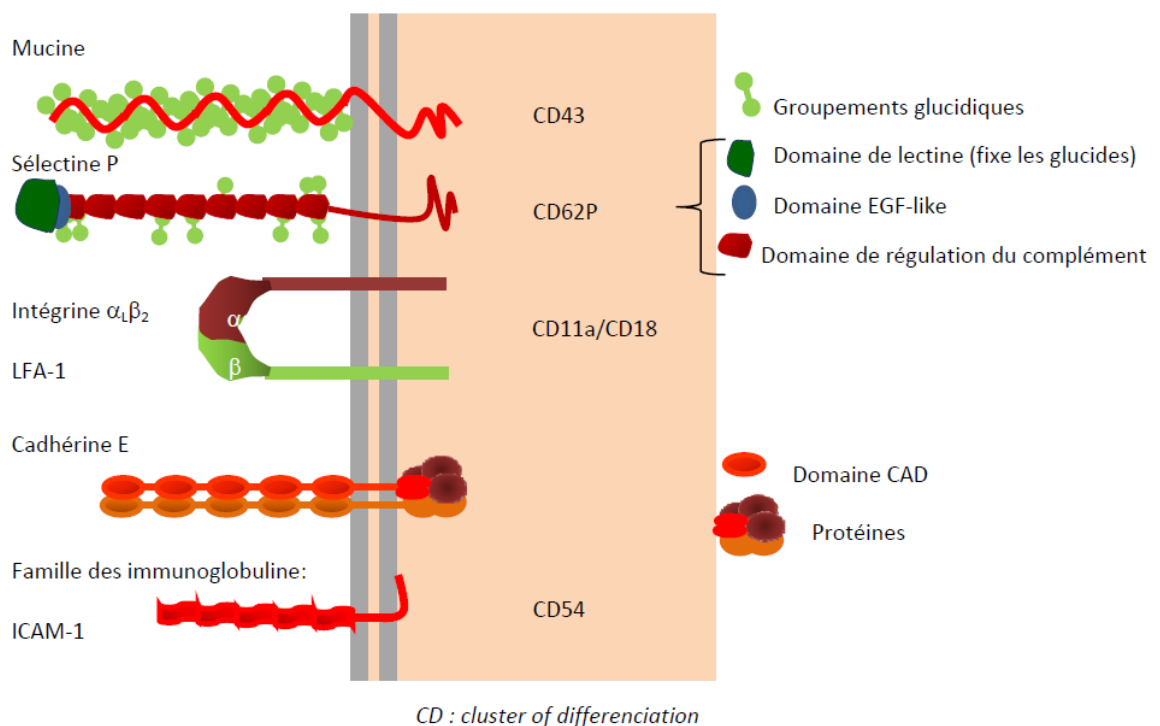


Adhérence cellulaire et jonctions intercellulaires

Adhérence cellulaire

Au cours du développement, l'architecture de chaque tissu et de chaque organe résulte d'un programme d'interactions intercellulaires et entre la cellule et la matrice. Il apparaît que les cellules exploitent un répertoire relativement restreint de mécanisme d'adhérence dans leur interaction avec les molécules matricielles et avec d'autres cellules.

La plupart des protéines d'adhérence peuvent être réparties en **4 grandes familles**. Plusieurs protéines d'adhérence sont désignées par un préfixe CD suivi d'un numéro (Cluster of Différenciation) qui permet de classer les antigènes de surface. Les protéines d'adhérence appartenant à la famille des immunoglobulines ainsi que celles appartenant aux familles des intégrines, des sélectines et des mucines portent toutes des numéros de CD.



Caractères généraux de l'adhérence cellulaire

Premier caractère

Les cellules définissent leur capacité d'adhérence par l'expression sélective d'un certain nombre de récepteur de membrane plasmique ou **CAM** (Cell Adhesion Molecules). Il est en général déterminé par le programme génétique de la différenciation cellulaire.

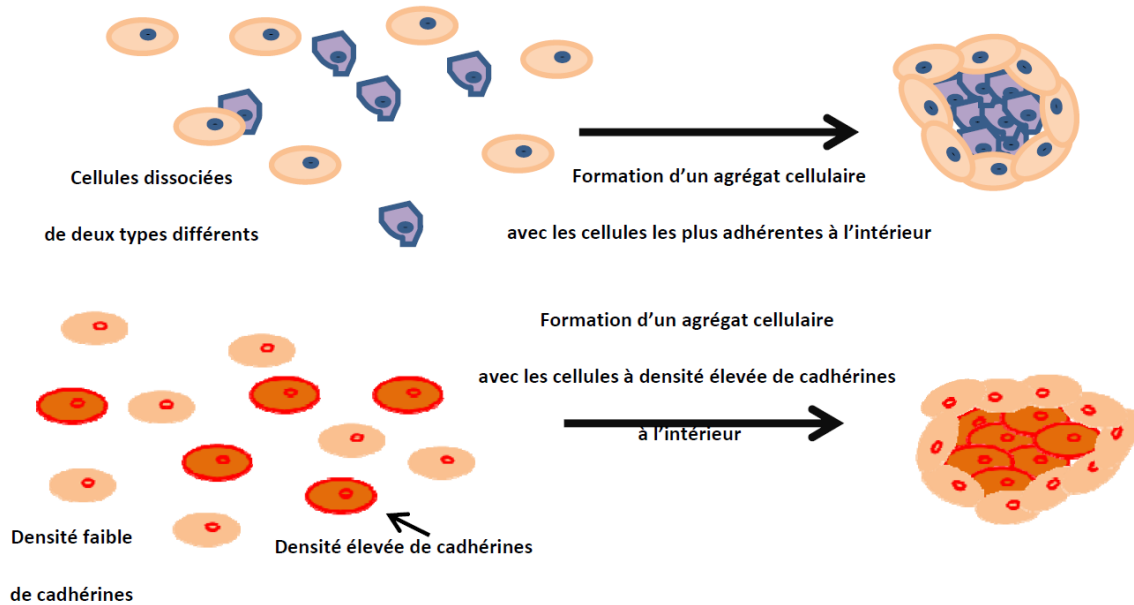
Second caractère

De nombreuses molécules d'adhérence ont un ligand principal tandis que plusieurs ligands peuvent lier au même récepteur. D'autres molécules d'adhérence comme les intégrines reconnaissent plusieurs ligands et certains ligands peuvent lier plusieurs intégrines comme la fibronectine. De façon générale:

- Les **cadhérines** se lient de façon préférentielle les unes aux autres, de sorte qu'elles favorisent l'adhérence de cellules semblables. Ces **interactions homotypiques** (association de récepteurs identiques situés sur 2 cellules) **nécessitent la participation du Ca^{++}**
- Les **sélectines** fixent les polysaccharides anioniques tels que ceux des mucines. Les interactions relient **deux types cellulaires différents** et **nécessitent la participation du Ca^{++}**
- La plupart des **Ig-CAM** se lient à d'autres protéines d'adhérence de surface cellulaire. Ces **interactions hétérotypiques** (association de deux récepteurs différents situés sur deux cellules) peuvent se produire sur des **types cellulaires différents ou identiques**
- Les **intégrines** se distinguent par leur capacité de liaison à de multiples ligands : les macromolécules matricielles telles que la **fibronectine** et la **laminine**, des protéines hydrosolubles comme le **fibrinogène** circulant et des protéines d'adhérence à la surface d'autres cellules, notamment les **Ig-CAM** et une autre **cadhérine**. Elles **nécessitent la participation du Ca^{++}**

Troisième caractère

Les cellules contrôlent l'adhésion en modulant la densité des récepteurs d'adhésion à leur surface, leur agrégation et leur état d'activation.



Quatrième caractère

Les taux de liaison et de dissociation des ligands sont des déterminants majeurs de l'adhérence cellulaire. Les interactions rapidement réversibles permettent aux leucocytes de migrer rapidement sur l'endothélium vasculaire. Une adhésion transitoire permet aussi au fibroblaste de migrer dans le tissu conjonctif.

Cinquième caractère

Plusieurs molécules d'adhérence comme les cadhérines et les intégrines, entrent en interaction **avec le cytosquelette intracellulaire**. Des protéines d'adaptation relient les cadhérines et les intégrines aux filaments d'actine dans de nombreuses cellules et aux filaments intermédiaires dans d'autres cellules.

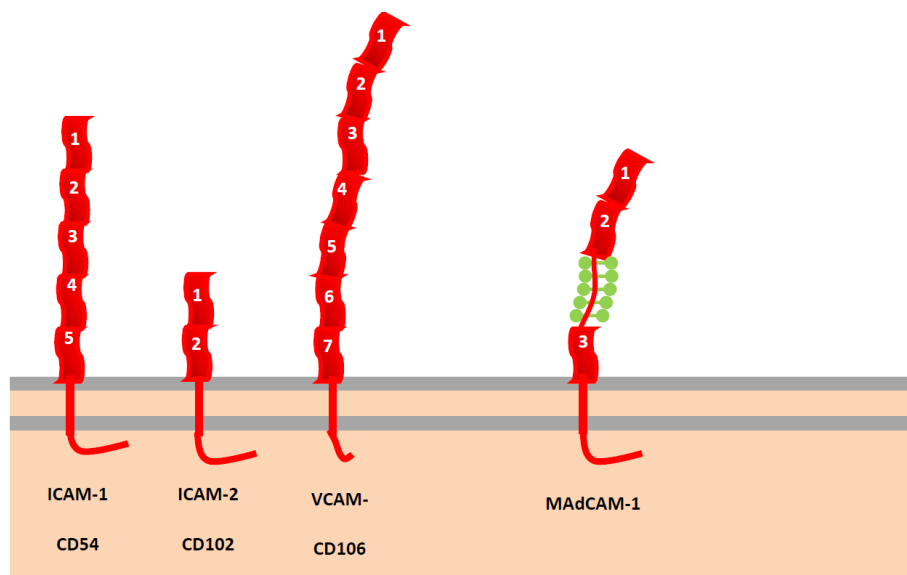
Sixième caractère

La fixation d'un ligand à un récepteur d'adhésion peut **activer des voies de transduction des signaux** qui déclenchent des changements d'expression génique, de différenciation cellulaire, de sécrétion, de mobilité, d'activation des récepteurs et de division cellulaire.

Famille des immunoglobulines (Ig-CAM)

Ils ont **un à sept domaines extracellulaires** similaires aux domaines des immunoglobulines ancrés dans la membrane plasmique par une seule séquence transmembranaire hydrophobe. Plusieurs protéines d'adhérence leucocytaires ont des repliements de leur domaine extracellulaire similaires à ceux des molécules d'immunoglobuline (récepteur du lymphocyte T, CD2, CD4 et CD8) ainsi que des ICAM (molécules d'adhérence intercellulaire) qui sont des ligands des intégrines leucocytaires.

Certaines Ig-CAM ne comportent qu'un seul polypeptide tandis que d'autres sont multimériques : 2 sous-unités dans le cas de CD8 et 4 dans le cas du récepteur des lymphocytes T (TCR, T cell Receptor).



Les cellules différenciées expriment les Ig-CAM de façon sélective notamment au cours de l'embryogenèse; elles pourraient ainsi contribuer à la spécificité des interactions cellulaires nécessaires à la constitution des organes. Chez l'adulte, l'interaction entre l'ICAM-1 des cellules endothéliales avec une intégrine leucocytaire est indispensable à l'adhérence et à la mobilisation des leucocytes dans le tissu conjonctif des foyers inflammatoires.

Famille des cadhérines

Il existe plus de 80 cadhérines dont **l'activité dépend du Ca^{++}** et qui participent à l'association de la plupart des cellules qui forment les organes des vertébrés. Les cadhérines **unissent les cellules adjacentes dans le tissu épithélial et le tissu musculaire** notamment par l'intermédiaire de jonctions adhésives spécialisées appelées jonctions adhérentes et desmosomes. Les interactions entre les domaines cytoplasmiques des cadhérines et les filaments d'actine ou les filaments intermédiaires renforcent ces jonctions et préservent l'intégrité physique des tissus.

Les cadhérines ont des caractéristiques particulières

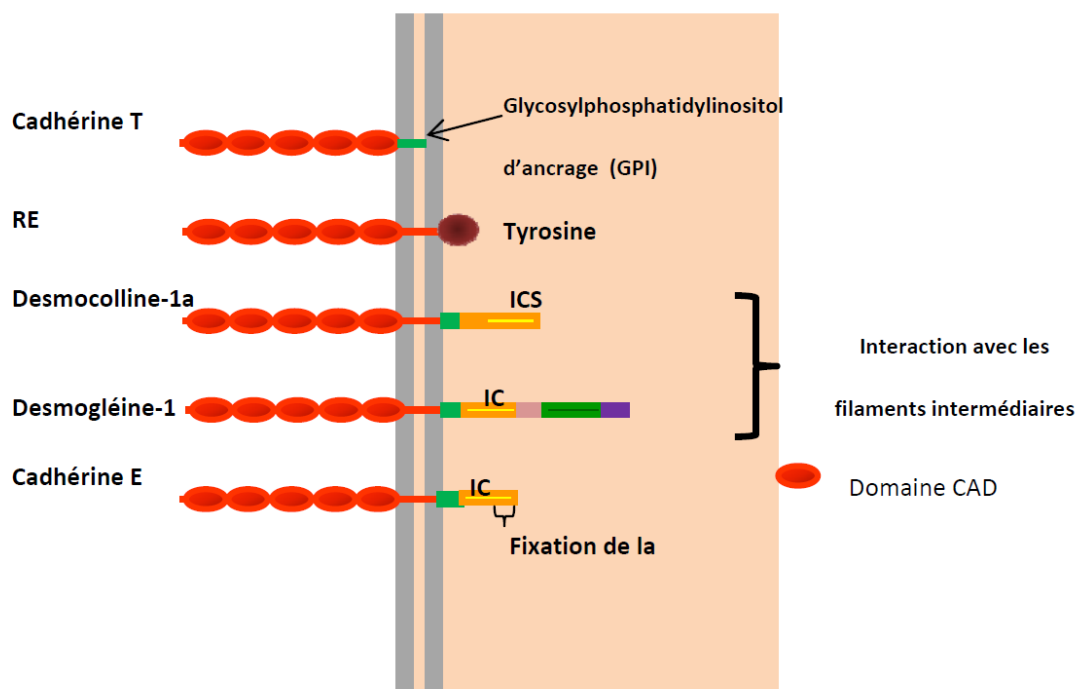
Elles n'ont **pas d'interaction avec la matrice cellulaire**.

Au niveau de la surface des cellules, les **interactions entre des cadhérines semblables** sont largement favorisées par rapport à d'autres interactions.

Cette **liaison homophile nécessite la présence de calcium**

Le **domaine CAD** comportant 115 aa constitue l'élément structural caractéristique de la famille des cadhérines. Généralement les cadhérines comportent 5 domaines CAD extracellulaires. Le plus souvent il n'existe qu'une seule séquence hydrophobe, une hélice alpha qui est membranaire. La **cadhérine T** est une exception, elle est ancrée par un glycérophosphatidylinositol (GPI). La taille, la séquence et les sites de liaison protéique varient d'un domaine cytoplasmique à l'autre:

- Le **proto-oncogène RET** est une cadhérine comportant un domaine cytoplasmique tyrosine kinase
- La **desmocolline** et la **desmoglérine** possèdent des domaines cytoplasmique qui interagissent avec les filaments intermédiaires
- La **cadhérine E** a un domaine de fixation à la **caténine**

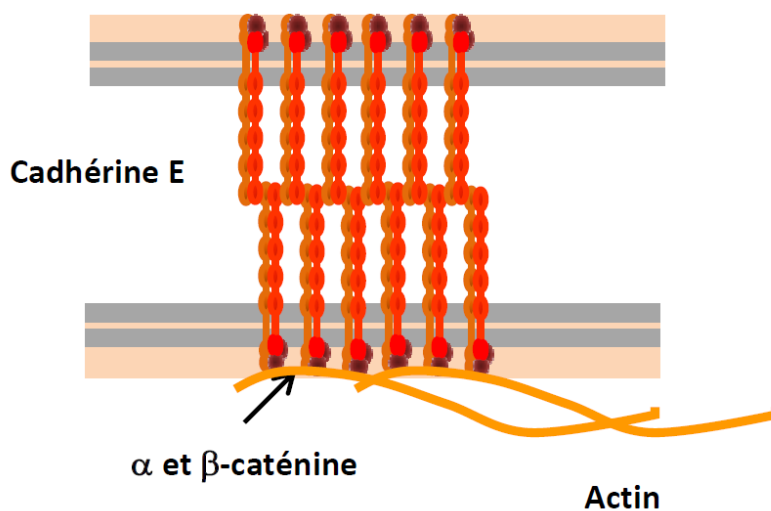


Deux

cadhérines d'une même cellule sont associées l'une à l'autre pas des interactions parallèles qui rend compte de la structure en bâtonnets visibles en microscopie électronique au niveau des desmosomes et des jonctions adhérentes. Il a été montré que les **domaines CAD1 des cadhérines N** de deux cellules adjacentes avaient des **interactions antiparallèles** aboutissant à la constitution d'une structure moléculaire unissant les cellules comme une fermeture éclair.

L'adhérence cellulaire est conditionnée par les interactions entre les cadhérines et le cytosquelette. Des protéines d'adaptation appelées **caténines** relient la queue cytoplasmique des cadhérines à l'actine. La **β – caténine** est liée à la cadhérine et assurent le lien à l'actine par l' **α -caténine**. La liaison entre l'actine et la cadhérine peut être renforcée par la **vinculine** ou par d'autres protéines.

Les cadhérines des desmosomes (desmoglénines et desmocollines) ont des domaines cytoplasmiques plus complexes qui interagissent avec la **plakoglobine** et la **desmoplakine**. Cette dernière participe à la liaison entre les cadhérines et les filaments intermédiaires de kératine.



La sélection des différents types cellulaires qui apparaissent au cours du développement et forment l'architecture des organes est conditionnée par le **choix de cadhérines spécifiques**. Les ostéoblastes expriment les **cadhérines OB**, les cellules rénales, les **cadhérines K** et le muscle les **cadhérines M**. Les cellules qui portent des cadhérines identiques vont s'unir en excluant les autres cellules induisant ainsi l'émergence d'un tissu. Les cellules nerveuses expriment la **cadherine N** mais aussi une famille de plus de 50 **protocadhérines**. L'expression sélective de certaines protocadhérines et/ou non de la cadherine N seraient un élément important de la spécificité des jonctions synaptiques.

Les cadhérines participent au **signal d'inhibition de la motilité et de la croissance** par le contact intercellulaire. Ainsi la perte de l'expression de la **cadherine E** favorise la transformation d'une lésion bénigne en une lésion agressive en permettant la perte de contact entre les cellules et favorisant ainsi la prolifération cellulaire et la migration métastatique.

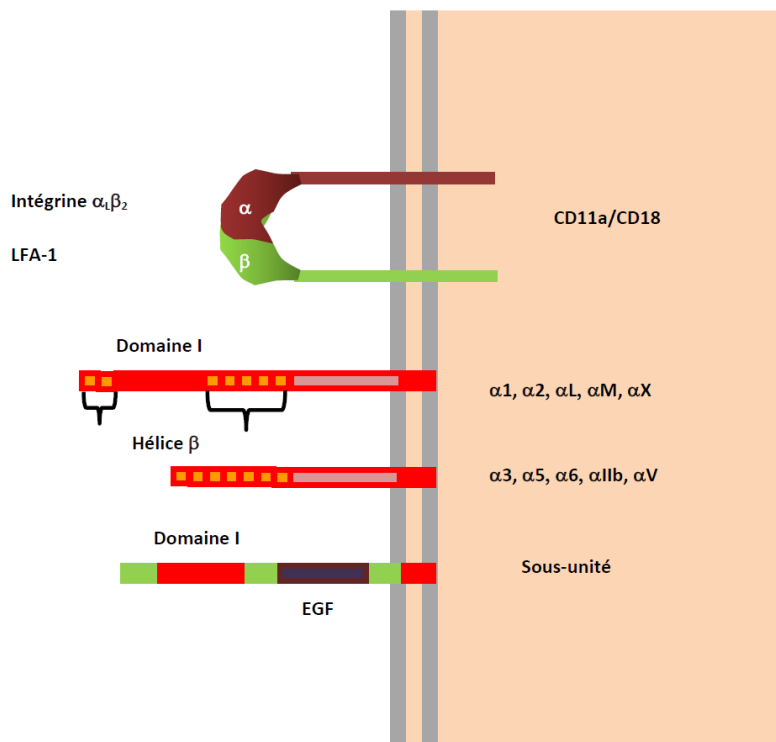
Le **proto-oncogène RET** comporte une fonction intracytoplasmique tyrosine kinase. Les mutations ponctuelles du domaine CAD de ce gène provoquent des formes héréditaires de cancer des glandes endocrines transmis de façon dominante. Il y a dimérisation du récepteur et son activation constitutive qui induit une cancérogenèse. Par contre en cas d'inactivation de RET par des mutations, il y a une absence de développement du système nerveux autonome au niveau de la paroi digestive entraînant des anomalies fonctionnelles importantes (maladie de Hirschsprung).

Famille des intégrines

Les intégrines sont les **principaux récepteurs cellulaires de la matrice extracellulaire** et elles fixent aussi un certain nombre de molécules d'adhérence sur d'autres cellules. Elles transmettent également des informations de contrôle de la croissance et de la structure cellulaire à partir de ligands d'adhésion. Elles permettent aux fibroblastes et aux leucocytes d'adhérer à la **fibronectine** et au **collagène** lors de leur migration dans la matrice extracellulaire.

Les intégrines sont des **hétérodimères de deux polypeptides transmembranaires appelés chaînes α et β** qui contribuent toutes les deux à la spécificité de liaison des ligands. Les cellules expriment un sous ensemble de 18 chaînes α et de 8 chaînes β différentes. Ces chaînes s'associent pour former au moins 24 dimères différents.

A l'exception des hématies, toutes les cellules possèdent des intégrines au niveau de leur membrane plasmatique. Beaucoup de cellules expriment les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ intervenant dans l'adhérence à la matrice extracellulaire. Seuls les leucocytes expriment les $\beta 2$ qui permettent leur adhérence à d'autres types cellulaires, notamment aux cellules endothéliales vasculaires.



Il existe 3 particularités qui distinguent les intégrines des autres protéines d'adhérences

- Près d'un tiers des ligands matriciels des intégrines comportent un **motif arginine-glycine-aspartate (RGD)**
- Les stimuli extracellulaires régulent l'affinité des intégrines vis à vis de leurs ligands par des **voies de signalisation intracellulaire**
- Elles **fixent plusieurs ligands** protéiques et de nombreuses molécules matricielles peuvent **se fixer à plusieurs intégrines différentes** (ex: au moins 9 intégrines différentes peuvent fixer la fibronectine alors que le facteur de Willebrand et la laminine peuvent se fixer à au moins 5 intégrines différentes).

Structure des chaînes

La partie extracellulaire des chaînes α comportent 3 domaines repliés de la même façon que les immunoglobulines alors que celle des chaînes β est formée de 4 domaines EG-like et d'un domaine particulier. Toutes les chaînes β et une partie des chaînes α possèdent un **I-domaine** (domaine inséré) contenant un cation divalent qui interagit avec les résidus acides des ligands. Les deux familles de chaînes sont ancrées à la cellule que par un seul domaine transmembranaire.

L'extrémité N-terminale de toutes les chaînes α comporte un domaine comparable à la sous-unité $G\beta$ de la protéine G trimérique et elle se lie au I domaine de la chaîne β de la même façon que les sous-unités $G\alpha$ et $G\beta$ de la protéine G trimérique se lient.

La queue intracytoplasmique des intégrines interagit avec un grand nombre de protéines de signalisation et de structure. Ces interactions ont lieu notamment aux points de contacts focaux où les intégrines se regroupent pour transduire les signaux transmembranaires et relier les fibres d'actine à la matrice extracellulaire. Les protéines adaptatrices, la vinculine et la taline, relient les domaines intracellulaires des intégrines β à l'extrémités des fibres de stress des filaments d'actine. La **paxilline** lie les intégrines aux protéines de signalisation et constitue un site pour les tyrosines kinases de la famille Src et la kinase d'adhésion focale.

Liaison aux ligands

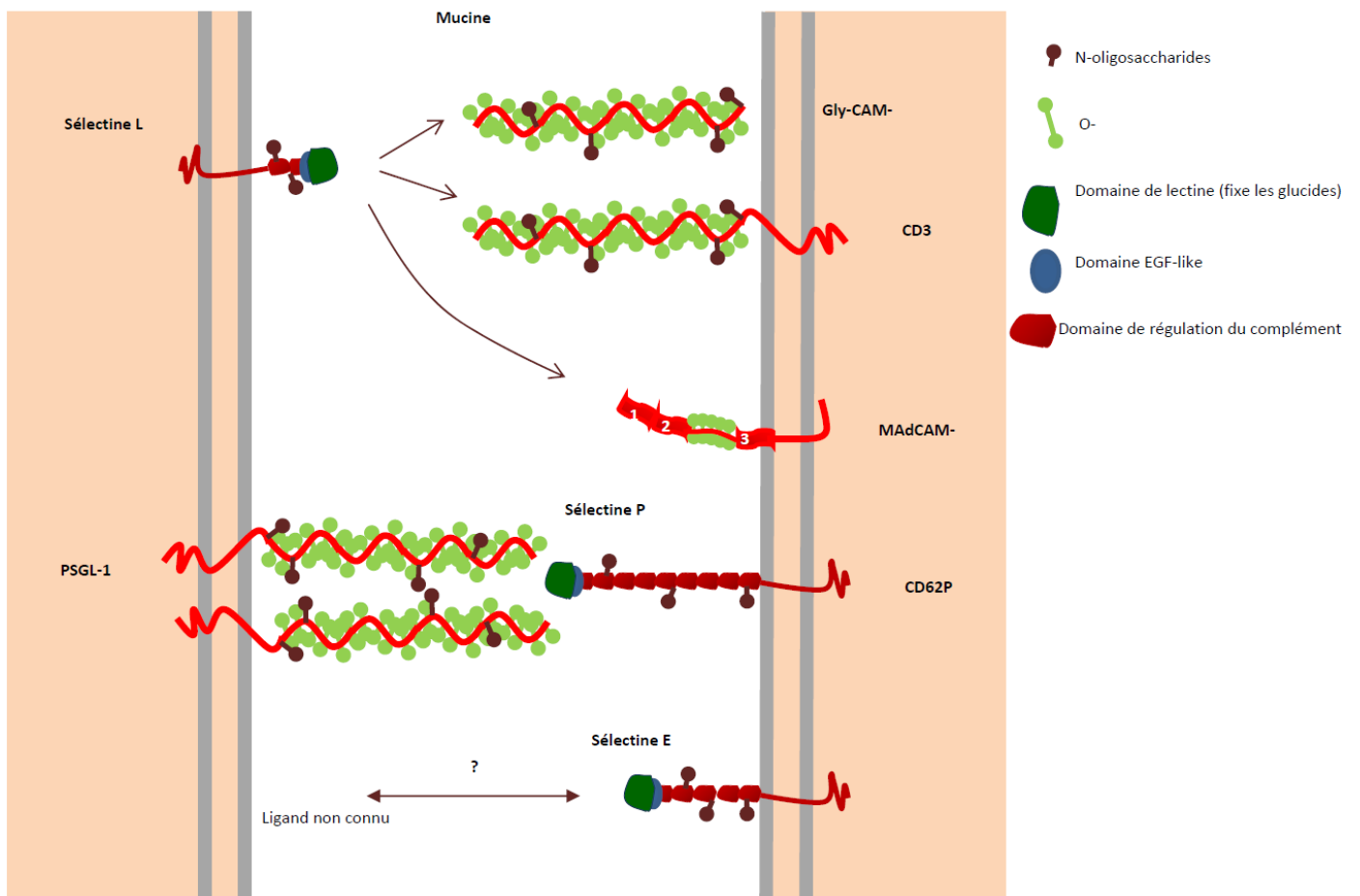
D'une manière générale les intégrines se lient à leurs ligands avec une **faible affinité**. En effet la rapidité d'association et de dissociation de l'intégrine avec son ligand (ex: la fibronectine) permet aux cellules de progresser dans le tissu conjonctif. Les protéines non adhésives avec une séquence RGD, telle que la **ténascine**, peuvent également limiter la durée de ces interactions en entrant en compétition avec la fibronectine et d'autres ligands de l'intégrine.

La liaison de l'intégrine aux ligands de la matrice extracellulaire entraîne des **modifications de l'adhérence, de la locomotion et de l'expression génique**.

Famille des sélectines

Les interactions des leucocytes et des plaquettes avec les cellules endothéliales vasculaires font intervenir les **sélectines**. Dans les ganglions lymphatiques et dans les foyers inflammatoires, les sélectines captent les leucocytes circulants, permettent leur déplacement à la surface des cellules endothéliales et leur migration hors du compartiment vasculaire.

La caractéristique des sélectines est la **présence d'un domaine de lectine dépendant du calcium**, qui fixe par l'intermédiaire de liaisons O-saccharidiques, des oligosaccharides sulfatés contenant de l'acide sialique et du fucose. Les ligands des sélectines sont des **glycoprotéines proches des mucines** qui sont exprimées sur la surface des cellules endothéliales et les leucocytes.



Autres récepteurs d'adhérence

Les mucines

Ce sont des glycoprotéines de surface dont le domaine extracellulaire, riche en sérine et en thréonine, est modifié par des chaînes oligosaccharidiques acides. Du fait d'une forte charge négative, ces protéines forment des **bâtonnets** qui s'étendent jusqu'à 50 nm de la surface cellulaire. La **mucine endothéliale CD 34 inter** agit avec la **sélectine L** des leucocytes tandis que la **sélectine P** endothéliale interagit avec la **mucine PSGL-1** des leucocytes. Il existe d'autres récepteurs d'adhérence telle qu'une isoforme de la galactosyltransférase qui migre vers la membrane plasmique au lieu de rester dans le golgi.

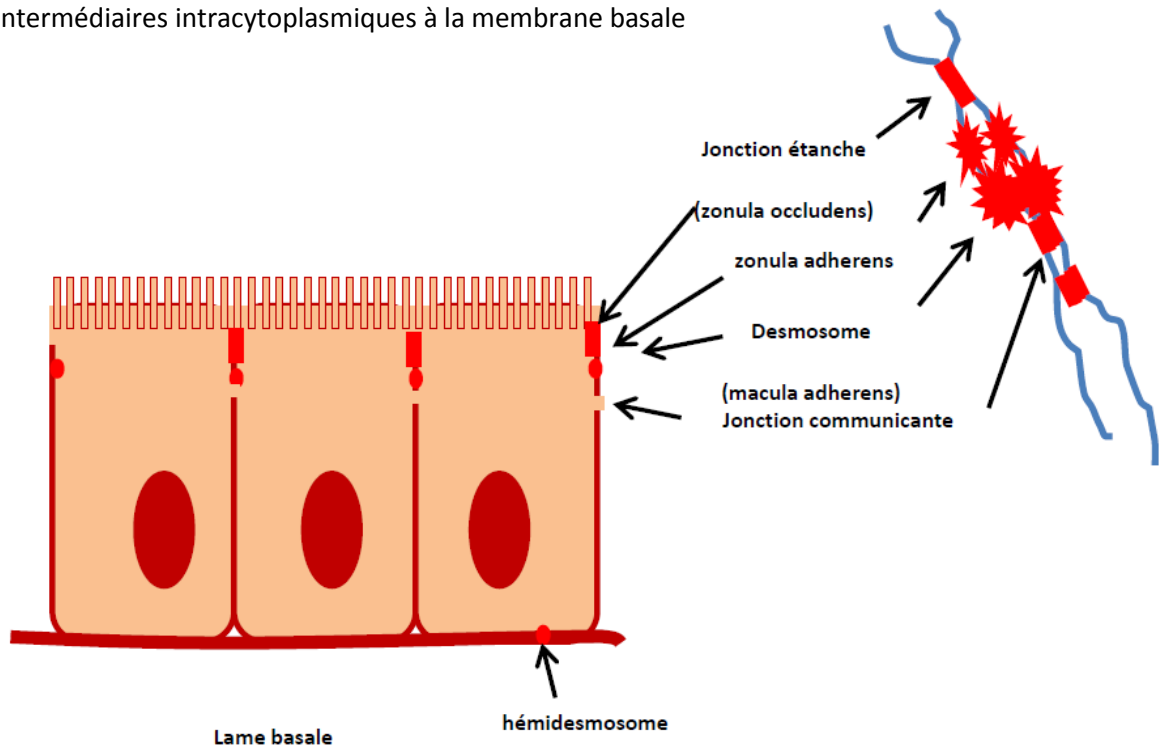
Les jonctions intercellulaires

Introduction

Pour former des tissus tels que les épithéliums, les nerfs et les muscles, les cellules disposent de structures membranaires spécialisées appelées **jonction cellulaires**, permettant des interactions entre les cellules et entre les cellules et la lame basale. Sur le versant cytoplasmique, la plupart de ces jonctions sont ancrées aux filaments du cytosquelette.

Les membranes plasmiques des cellules adjacentes sont unies par quatre types de jonction intercellulaire constituées de protéines transmembranaires différentes:

- Les **jonctions adhérentes** et les **desmosomes** qui permettent aux **cadhérines** d'unir les membranes plasmiques de cellules adjacentes. La queue cytoplasmique des cadhérines est ancrée au cytosquelette par des filaments d'actine dans les jonctions adhérentes et des filaments intermédiaires en cas de desmosomes
- **Les jonctions étanches** assurent les liaisons intercellulaires mais aussi la présence d'une zone étanche qui limite la diffusion des ions et des petites molécules. Elles constituent aussi une barrière au déplacement de molécules dans le plan de la membrane plasmique créant ainsi, dans la cellule, un domaine apical et un domaine basolatéral dont les compositions biologiques sont différentes
- Les **jonctions communicantes** permettent le passage d'une cellule à l'autre des petites molécules cytoplasmiques
- Les **hémi-desmosomes** sont constitués d'**intégrines** particulières qui relient les filaments intermédiaires intracytoplasmiques à la membrane basale



Chaque tissu fait appel à un ensemble de jonctions adaptées à ses fonctions physiologiques. Ainsi les épithéliums cylindriques ont les 4 types de jonctions. Dans les épithéliums stratifiés, le rôle des desmosomes est essentiel pour leur permettre de résister aux contraintes mécaniques. Les jonctions communicantes unissent les cardiomyocytes et les cellules musculaires lisses mais pas les cellules du muscle strié.

Jonctions étanches (zonula occludens)

Elles comblent l'espace extracellulaire entre les cellules épithéliales pour **constituer une ceinture imperméable** qui limite la diffusion de l'eau, des ions et des solutés et aussi la migration de cellules. Le degré d'étanchéité varie en fonction du tissu. Elle est très élevée dans le tubule distal du rein où l'urine est concentrée afin de préserver le gradient ionique. Elle est plus faible dans les vaisseaux sanguins par exemple où il ne s'agit que d'empêcher le passage des solutés de grande taille, les leucocytes et les protéines. Les jonctions étanches sont **plus perméables aux cations qu'aux anions**. Les jonctions étanches épithéliales définissent également la **frontière entre le domaine apical et le domaine basolatéral** de la membrane plasmique. La composition lipidique et protéique ne sont pas les mêmes. La localisation des pompes et des transporteurs diffèrent et permet de créer un environnement extracellulaire différent dans le domaine basal et dans le domaine apical. Ainsi la composition du liquide de la lumière intestinale est très différente de celle du liquide interstitiel situé entre les cellules et le tissu conjonctif situé à quelques nanomètres de distance l'un de l'autre.

Structure des jonctions étanches

Elles sont constituées de fibres formées par :

- Une famille d'au moins 8 protéines appelées **claudines**. Elles comportent 4 domaines transmembranaires
- **L'occludine** qui comporte, elle aussi, 4 domaines transmembranaires et 2 boucles extracellulaires hydrophobes très riches en tyrosine et en glycine

L'assemblage de ces protéines se fait probablement par une association étroite latérale des claudines et de l'occludine assurant la barrière d'étanchéité. Le long segment C terminal intracytoplasmique de l'occludine se lie à une protéine membranaire périphérique appelée **ZO-1** qui s'associe à son tour avec une protéine homologue **ZO-2** et à la **spectrine**. ZO-1 se lie aussi probablement au claudine. D'autres protéines telles que la cinguline et une GTP sont retrouvées dans les jonctions étanches.

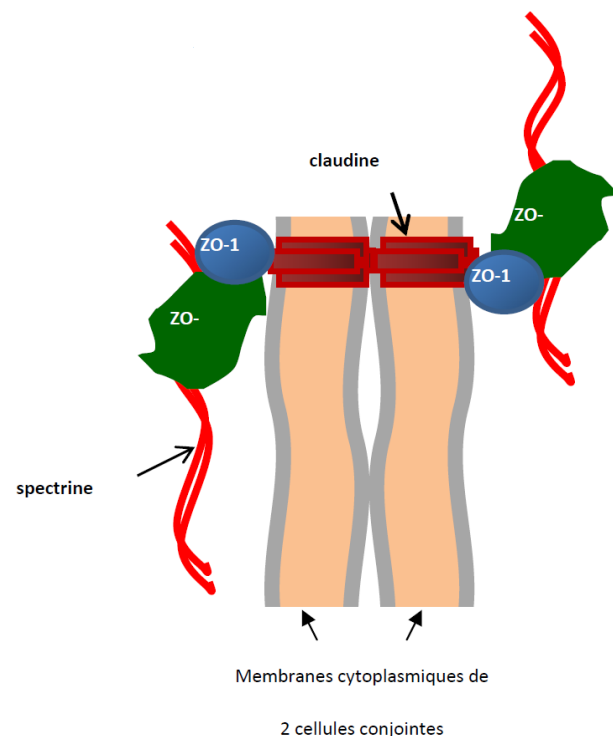
ZO-2 et la cinguline sont spécifiques des jonctions étanches alors que ZO-1 se retrouve dans les jonctions adhérentes de cellules non épithéliales (fibroblastes, cardiomyocytes) en association avec les cadhérines.

Régulation de l'étanchéité

La **barrière transépithéliale** établie par les jonctions étanches est régulée par :

- Des **stimuli extracellulaires** tel que la vasopressine et des cytokines tel que le TNF (tumor necrosis factor)
- Des **seconds messagers** tels que l'AMP cyclique ou le Ca^{++}
- Des **effecteurs des seconds messagers** tels que la protéine kinase A

Les cellules migrantes peuvent traverser les jonctions étanches en respectant l'étanchéité. Elles induisent une élévation du Ca^{++} intra cytoplasmique permettant l'ouverture des jonctions étanches nécessaire à leur passage.



Jonctions communicantes

Chez les vertébrés, les cellules communiquent par l'intermédiaire des jonctions communicantes. Même les leucocytes peuvent former de façon transitoire des jonctions communicantes avec les cellules endothéliales des vaisseaux.

Les jonctions communicantes se présentent sous forme de plaques comportant de grands canaux intercellulaires qui relient les compartiments cytoplasmiques de deux cellules. Ces plaques sont formées de quelques uns à plusieurs milliers de canaux. Les demi canaux situés dans chaque membrane cytoplasmique sont appelés **connexons**. Ils sont constitués de 6 sous-unités protéiques appelés **connexines** qui comportent chacune 4 hélices α transmembranaires. Les extrémités N et C terminales sont intracellulaire et leurs séquences sont variables. Par contre les domaines transmembranaires et les boucles extracellulaires sont très conservés. Les vertébrés possèdent une famille de 20 gènes de connexines qui codent pour des isoformes de poids moléculaire de 26 à 60 kD. L'association latérale de 6 connexines forme un canal aqueux qui traverse la bicouche lipidique. Dans l'espace extracellulaire situé entre deux cellules, chaque connexon s'apparie avec un connexon de la cellule adjacente pour former des jonctions étanches.

Les jonctions communicantes permettent le passage entre 2 cellules de molécules hydrophiles pouvant atteindre 1kD. Le seuil de taille et d'ionisation du substrat va varier d'une connexine à l'autre.

La transmission par les jonctions communicantes est conditionnée par la densité des canaux et le nombre de canaux ouverts. La proportion de canaux ouverts est en général proche de 20% dans le cœur et 1% dans les neurones.

Régulation de l'ouverture et de la fermeture des canaux

L'ouverture et la fermeture des canaux sont régulés par de nombreux facteurs que sont:

- **La différence de potentiel transjonctionnel** entre 2 cellules régule l'ouverture des jonctions communicantes indépendamment du potentiel de membrane cytoplasmique
- Les **concentrations cytoplasmiques en ions H^+ et en Ca^{++}** . Un pH acide et une augmentation de la concentration plasmatique en Ca^{++} entraînent la fermeture des jonctions communicantes
- Les **protéines kinases**

Lorsqu'une cellule est endommagée, la membrane plasmique se dépolarise et il y a une entrée massive d'ions Ca^{++} dans le cytoplasme qui induisent une fermeture des jonctions communicantes afin de protéger les cellules normales.

La communication intercellulaire par les jonctions communicantes permet aux cellules de se comporter comme un syncytium dans le plan d'un épithélium, aux cardiomyocytes et aux cellules musculaires lisses de transmettre un potentiel d'action qui déclenche la contraction musculaire.

Une des mutations de la connexine 32 peut entraîner une dégénérescence de la gaine de myéline des axones dans une maladie génétique liée à l'X de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. La connexine 32 est exprimé dans de nombreux tissus mais les anomalies pathologiques ne s'ont apparentes qu'au niveau de la myéline.

Jonctions adhérentes et desmosomes

Les jonctions adhérentes et les desmosomes font appel aux **interactions homophiles** entre les cadhérines pour unir les cellules épithéliales aux cellules adjacentes. Les jonctions adhérentes sont renforcées par les filaments cytoplasmiques d'actine tandis que les filaments intermédiaires cytoplasmiques contribuent à l'ancrage des desmosomes.

Zonula adherens

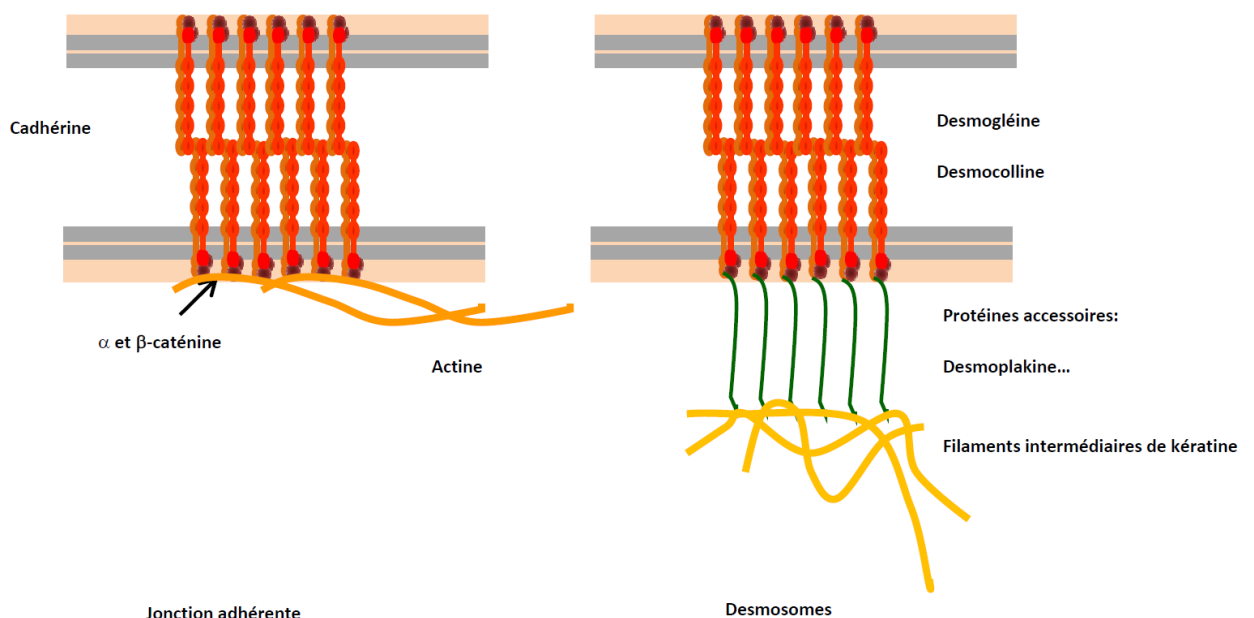
Une jonction adhérente en ceinture, appelée **zonula adherens** encercle les cellules épithéliales à proximité de leur surface apicale. Cette jonction continue assure l'intégrité physique de l'épithélium. Les cellules adjacentes sont unies entre elles par des interactions homophiles entre les cadhérines E groupées en agrégats denses. La **β -caténine** et la **plakoglobine** se lient aux domaines cytoplasmiques de la cadhérine E. L' **α -caténine** fixe la β -caténine et la plakoglobine aux faisceaux de filaments d'actine dans la zonula adherens.

Desmosomes

Les desmosomes forment des jonctions discoïdes de petite taille entre les cellules, en particulier entre les cellules épithéliales et les myocytes. Tous les desmosomes ont une structure commune mais leur composition moléculaire varie d'un tissu à l'autre. Leur disposition, au niveau du cœur est particulièrement complexe. Deux types de cadhérines, la **desmogléine** et la **desmocolline**, participent aux connexions de la membrane plasmique de cellules adjacentes. Les mammifères possèdent 3 gènes de desmogléines et 3 gènes de desmocollines. Les cadhérines des desmosomes possèdent des domaines extracellulaires comparables, un domaine transmembranaire unique et des domaines cytoplasmiques qui entrent en interaction avec la plakoglobine et la desmoplakine, mais pas avec la β -caténine comme les autres cadhérines.

La desmoplakine et les protéines accessoires relient les cadhérines des desmosomes aux filaments intermédiaires. Les desmoplakines I et II sont des protéines dimériques voisine de la plectine, constituées d'une superhélice en baguette avec des domaines globulaires à chaque extrémité. Les domaines globulaires de l'extrémité N terminale se lient aux cadhérines des desmosomes tandis que ceux de l'extrémité C terminale se lient aux kératines épidermiques.

Il existe des protéines accessoires qui participent à la connexion entre les cadhérines et les filaments intermédiaires. La plus connue est la **plakoglobine** qui entre en interaction avec les domaines cytoplasmiques des cadhérines des desmosomes et avec la desmoplakine.



Les hémidesmosomes

Les hémidesmosomes **fixent les cellules à la lame basale**. Ce sont les intégrines qui assurent la liaison transmembranaire entre le cytosquelette et les ligands de la matrice extracellulaire. Dans les hémidesmosomes les intégrines relient les filaments intermédiaires cytoplasmiques à la membrane basale.

Deux protéines transmembranaires, l'intégrine $\alpha6\beta4$ et le collagène de type XVII sont concentrées dans les hémidesmosomes et sont indispensables à l'assemblage et à la stabilité de la structure.

Sur le versant extracellulaire, **l'intégrine $\alpha6\beta4$ se lie à la laminine 5** dans la lame basale. Le collagène XVII est une protéine transmembranaire trimérique qui se structure en triple hélice qui forme des filaments d'ancrage entre la membrane basale et la membrane cytoplasmique. Ce collagène XVII est aussi appelé **BPAG2** (*bullous pemphigoid antigen-2*) car au cours de la pemphigoïde bulleuse qui est une dermatose des auto anticorps se développent contre cette molécule de collagène.

Dans le cytoplasme, la plectine unit la longue queue de l'intégrine $\beta4$ aux filaments intermédiaires de kératine. La plaque cytoplasmique dense contient également la BPAG1 apparentée à la plectine et à la desmoplakine qui pourrait aussi participer à la liaison des filaments intermédiaires.