

**JONCTIONS CELLULAIRES  
ADHESIONS CELLULAIRES**

*Dr Diallo*

**PLAN**

**Introduction – Définitions – Généralités**  
**I- Jonctions occlusives**  
**II- Jonctions d’ancrage**  
**II- Jonctions communicantes / gap junctions**  
**Conclusion**

**OBJECTIFS**

- 1- Connaitre la structure et les différentes fonctions de chaque variété de jonction cellulaire.
- 2- Etre en mesure d’expliquer la nature de l’implication des jonctions dans les processus normaux et pathologiques.

**Jonctions cellulaires**

**Introduction – Définitions – Généralités**

Les cellules de notre organisme sont:

- de petites unités fragiles, déformables, parfois mobiles,
- remplies de liquide cytoplasmique et
- limitées par une membrane plasmique de solidité relativement faible.

### Jonctions cellulaires

#### Introduction – Définitions – Généralités

Cependant lorsque les cellules se regroupent par millions, elles finissent par donner des structures solides, massives, résistantes et aussi rigoureusement ordonnées qu'un homme, un éléphant ou un cheval (squelette + jonctions).

### Jonctions cellulaires

#### Introduction – Définitions – Généralités

Les jonctions cellulaires désignent toutes les structures qui unissent:

- les cellules entre elles.
- les cellules avec la matrice extra cellulaire (M.E.C)

Union cellule / cellule - Cellule / MEC

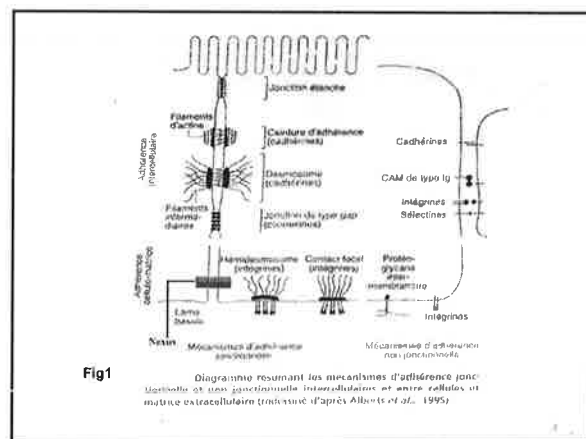
### Jonctions cellulaires

#### Introduction – Définitions – Généralités

En l'absence des jonctions cellulaires:

- les tissus de notre organisme se disloqueraient et
- le dialogue intercellulaire serait beaucoup moins efficace.

La richesse en jonctions de nos tissus est très variable.



### **Jonctions cellulaires**

#### **Introduction – Définitions – Généralités**

##### **Les tissus conjonctifs:**

- Pauvres en cellules et jonctions et riches en MEC.
- La MEC contient de nombreuses macromolécules et des fibres
- La MEC y supporte l'essentiel des tensions mécaniques auxquelles ce tissu est soumis.
- L'attachement direct d'une cellule à une autre est rare dans ce type de tissu

9

### **Jonctions cellulaires**

#### **Introduction – Définitions – Généralités**

##### **Les tissu épithéliaux:**

- Très riches en cellules et jonctions avec une MEC épaisse, très réduite, essentiellement représentée par la lame basale.
- Les nombreuses jonctions supportent l'essentiel des tensions mécaniques auxquelles les cellules sont soumises.

10

### **Jonctions cellulaires**

#### **Introduction – Définitions – Généralités**

Pour ce faire, de nombreux filaments protéiques très résistants, du cytosquelette, traversent le cytoplasme de chaque cellule et s'attachent sur les jonctions spécialisées de la membrane plasmique.

11

### **Jonctions cellulaires**

#### **Introduction – Définitions – Généralités**

Sur le plan morphologique: 3 catégories de jonctions

- Le type zonula (ceinturant qui entoure, encercle la cellule)
- Le type fascia: jonctions ± étendues à contours réguliers.
- Le type macula ou maculaire: jonctions circulaires ou ovalaires (desmosome ponctuel)

12

## Jonctions cellulaires

### Introduction – Définitions – Généralités

Sur le plan fonctionnel: 3 groupes de jonctions

- Les jonctions occlusives = jonctions serrées = tight junctions. Elles scellent les cellules.
- Les jonctions d'ancrage: attachent mécaniquement les cellules.
- Les jonctions communicantes: passage de substances chimiques ou de signaux électriques.

13

## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

Zonula occludens / Jonctions étanches ou serrées

-Elles réalisent des barrières de très sélective perméabilité entre les MP de cellules contigües.

-Une des plus importantes fonctions des épithéliums de revêtement est celle de séparer deux milieux (souvent liquides) de composition chimique différente

14

## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

C'est dans les tissus épithéliaux que les jonctions serrées sont les plus nombreuses et révèlent leurs diverses fonctions.

15

## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

#### I-1- Structure des jonctions occlusives

En visualisant avec la ME, les zones cellulaires apicale, après cryofracture, on met en évidence un réseau ramifié de brins de scellement qui encercle l'extrémité apicale de chaque cellule épithéliale.

16

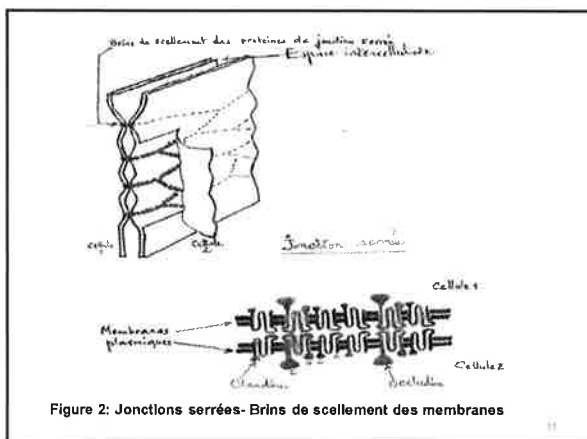


Figure 2: Jonctions serrées- Brins de scellement des membranes

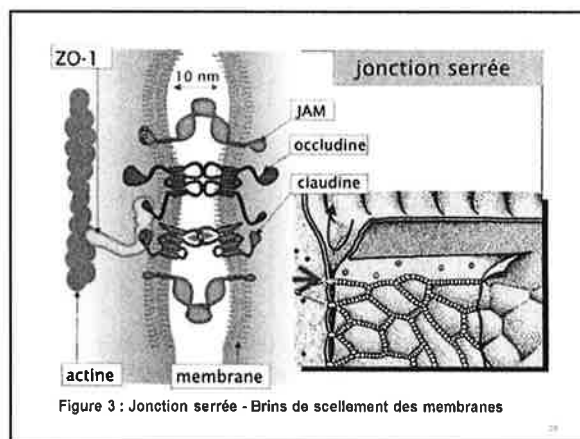


Figure 3 : Jonction serrée - Brins de scellement des membranes

## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

#### I-1- Structure des jonctions occlusives

- Au niveau des brins de scellement les feuillettes externes des membranes plasmiques contigües sont fortement apposées.
- Chaque brin de scellement est composé d'une rangée de protéines d'adhésion transmembranaires encastrées dans chacune des membranes qui interagissent.

19

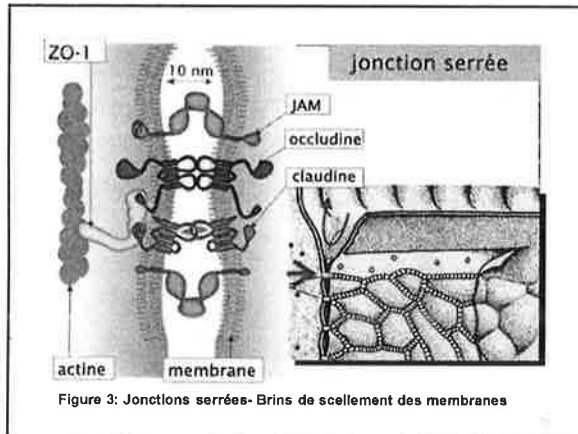
## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

#### I-1- Structure des jonctions occlusives

Les domaines extracellulaires de ces protéines s'unissent directement les uns avec les autres pour clore l'espace intercellulaire.

20



## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

#### I-1- Structure des jonctions occlusives

Les principales protéines transmembranaires des tight junctions sont:

- Les claudines (24 membres)
- Les occludines
- Les JAM (Junctional Adhesion Molecule) (3 membres)
- Les Crumb: 3 membres (Crb1, Crb2, Crb3)

23

## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

#### I-1- Structure des jonctions occlusives

Ces protéines >> échafaudages complexes qui génèrent:

- Domaines et polarité
- Adhérences
- Contrôle de la prolifération cellulaire

24

## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

#### I-1- Structure des jonctions occlusives

##### I-1-1- Les Claudines: famille d'au moins 24 membres

- Les claudines sont les ppx responsables de la formations des jonctions serrées.
- Au moins deux claudines différentes sont exprimées dans chaque cellule.
- Claudine 5: +++ dans les cellules endothéliales
- Claudine 11: +++ dans les cellules de Sertoli et les oligodendrocytes

24

## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

#### I-1- Structure des jonctions occlusives

##### I-1-1- Les Claudines: famille d'au moins 24 membres

- Les claudines sont différentes en fonction de la localisation des jonctions serrées.
- Exple: La claudine 16 [Cl16] est spécifiquement retrouvée dans les cellules épithéliales rénales.
- Elle est nécessaire à la réabsorption du  $Mg^{2+}$  de l'urine primitive vers le sang.

25

## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

#### I-1- Structure des jonctions occlusives

##### I-1-1- Les Claudines: famille d'au moins 24 membres

- Une mutation du gène de Cl16 entraîne une perte excessive de  $Mg^{2+}$  dans les urines.
- $Mg^{2+}$  / Cl16 de la branche large ascendante de l'anse de Henlé
- $Na^{+}$  / Claudine 4

26

## Jonctions cellulaires

### I- Jonctions occlusives

#### I-1- Structure des jonctions occlusives

##### I-1-1- Les Claudines: famille d'au moins 24 membres

- Les claudines et les occludines sont articulées avec des protéines sous membranaires intracytoplasmiques: les protéines ZO (Zonula Occludens)

27

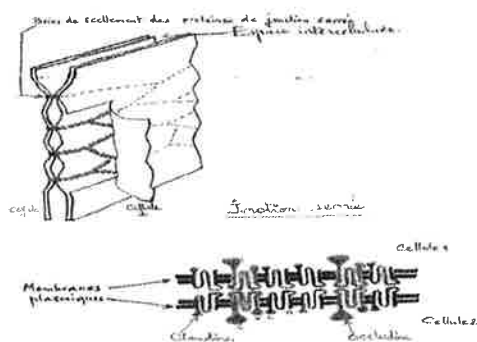
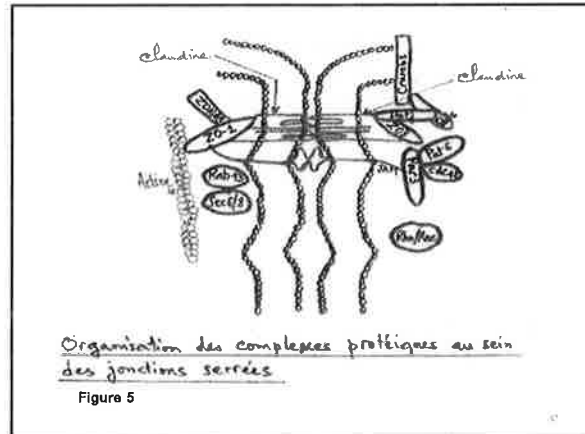
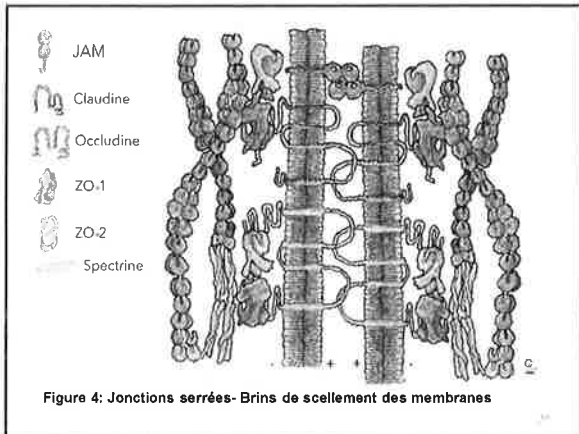


Figure 2: Jonctions serrées- Brins de scellement des membranes



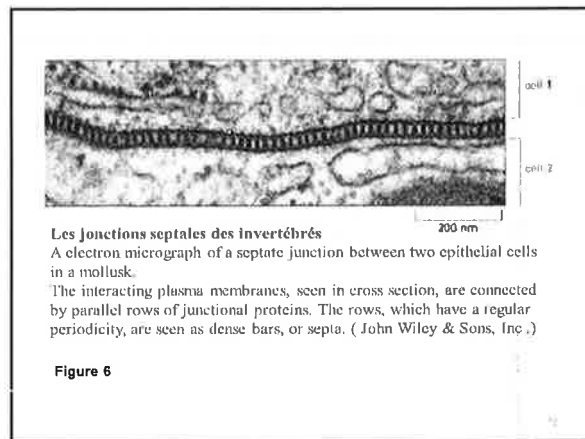
**Jonctions cellulaires**

**I- Jonctions occlusives**

**I-1- Structure des jonctions occlusives**

**I-1-1- Les Claudines: famille d'au moins 24 membres**

- **NB** Chez les invertébrés: les principales jonctions occlusives sont les jonctions septales. Elles forment des structures régulières qui ceignent les cellules épithéliales. Les MP sont unies par des protéines disposées en rangées parallèles avec une périodicité régulière.



### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

##### I-1- Structure des jonctions occlusives

I-1-2- Les **JAM**: régulent la migration des monocytes à travers les cellules endothéliales.

JAM est beaucoup exprimée dans les plaquettes et les leucocytes.

I-1-3- Les **Crumb**: est beaucoup exprimée dans les neurones et les cellules photoréceptrices. Crb3 est particulièrement associée aux jonctions serrées de la membrane apicale des cellules photoréceptrices.

33

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

##### I-1- Structure des jonctions occlusives

Claudines, Occludines et JAM forment le noyau de l'échafaudage relié à des protéines intracytoplasmiques réparties en deux groupes.

34

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

##### I-1- Structure des jonctions occlusives

**1<sup>er</sup> Groupe**: Protéines à domaine PDZ

PDZ: Adaptateur moléculaire capable de

reconnaitre les motifs **Ser/Tre-X-Val/Ile des extrémités C terminale des autres protéines** et de se lier aux protéines régulatrices, aux protéines membranaires et à l'actine.

35

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

##### I-1- Structure des jonctions occlusives

**2<sup>ème</sup> Groupe**: Protéines régulatrices.

Ces protéines sont essentielles à la formation et à la fonction des jonctions serrées.

36

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

##### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- Contrôlent la prolifération cellulaire.
- Scellent les faces externes des cellules contigües, empêchant ainsi tout passage à travers les espaces intercellulaires.
- Entraînent la séparation du domaine apical et du domaine baso-latéral ---> Confinement des protéines et des lipides membranaires des deux domaines

37

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

##### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- Le confinement permet à ces deux domaines de jouer leurs fonctions de manière stable.
- Concernant les entérocytes, la répartition entre les domaines induit le transport unidirectionnel des nutriments depuis la lumière intestinale vers le chorion richement vascularisé (sang).

38

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

##### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- Les tight junctions qui unissent les entérocytes permettent également de maintenir un gradient électrochimique entre la lumière intestinale et le chorion.

\*Rupture de cette barrière peut aboutir à des diarrhées

\*Rupture peut aboutir à une cholestase si c'est l'épithélium des voies biliaires

39

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

##### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- Les tight junctions empêchent les mouvements inappropriés des cellules immunocompétentes, des antigènes et des germes (microbes).
- La barrière étanche des tight rend également fonctionnel les épithéliums des voies urinaires, des voies génitales, des voies aériennes, du canal épendymaire, des ventricules cérébrales et des endothéliums.

40

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

#### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- Le calcium est nécessaire à la stabilité et à l'intégrité et au rôle des jonctions serrées.
- Si on élimine le calcium extracellulaire, les jonctions se rompent avec comme conséquences le mélange des protéines et des lipides entre les deux domaines.

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

#### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- Les jonctions serrées sont:
  - \*imperméables aux macromolécules.
  - \*imperméables au nitrate de lanthane
- La perméabilité aux très petites molécules varie de manière considérable dans les différents épithéliums.

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

#### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- Les jonctions serrées de l'épithélium de l'intestin grêle sont 10 000 fois plus perméables aux ions organiques (Na<sup>+</sup>) que celles de l'épithélium vésical.
- Ces différences sont le reflet de l'organisation des différentes protéines qui forment ces jonctions.

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

#### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- Les cellules épithéliales peuvent transitoirement modifier leurs jonctions serrées pour accroître la perméabilité par rapport à l'eau et aux solutés.
- Ce type de transport paracellulaire est très important pour l'absorption des Acides aminés et des monosaccharides de la lumière intestinale.  
(Après un repas: ↑ du transport passif de ces éléments vers le milieu intérieur.)

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

#### I-2- Fonctions des jonctions serrées

Plusieurs carcinomes sont associés à:

- Une perte de la polarité cellulaire
- Une dissociation des jonctions serrées

Exemples : /La **claudine 1** est fortement exprimée dans plusieurs types de cancers colorectaux.  
/La **claudine 4** est fortement exprimée dans les cancers de l'ovaire

45

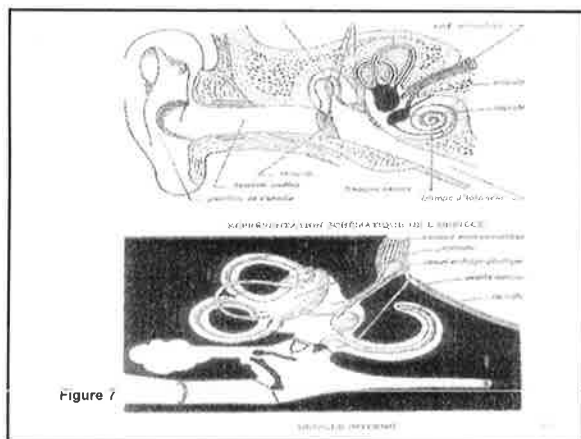
### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

#### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- Les oncogènes **Ras et Raf1** entraînent une délocalisation de l'occludine et une dissociation des tight junctions.
- La dissociation des tight junctions est une étape clé dans la progression tumorale.

46



### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

#### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- La **claudine 14** est essentielle au maintien du gradient électrochimique entre l'endolymphe et la périlymphe.
- Les mutations du gène de la **claudine 14** provoquent une surdité autosomique récessive
- La **claudine 14** est exprimée dans l'épithélium sensoriel de l'organe de Corti.

48

### Jonctions cellulaires

#### I- Jonctions occlusives

#### I-2- Fonctions des jonctions serrées

- Les **occludines**, Les **claudines**, Les **protéines JAM** et les **ZO** sont souvent cibles des toxines bactériennes.

Exemples : Dans les infections gastriques par *Helicobacter pylori*, la protéine bactérienne Cag A (Cytotoxic associated gene A) s'associe avec **ZO1** et **JAM** et altère l'organisation et la fonction des jonctions serrées

50

### Jonctions cellulaires

#### II- Jonctions d'ancrage

- Les jonctions d'ancrage connectent le cytosquelette d'une cellule au cytosquelette des cellules contigües ou à la matrice extracellulaire (MEC).

- La bicouche phospholipidique des MP est fragile et ne peut par elle-même transmettre les importantes forces de tension transmises d'une cellule à une autre ou d'une cellule à la MEC.

- Ce problème est résolu par les jonctions d'ancrage.

51

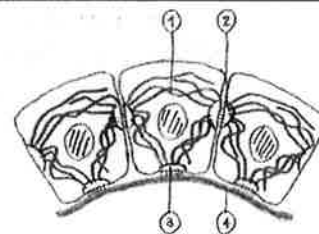
### Jonctions cellulaires

#### II- Jonctions d'ancrage

- Ces jonctions sont des structures résistantes qui traversent la MP et sont fixées à l'intérieur des cellules sur les filaments du cytosquelette.

- Les filaments du cytosquelette supportent en définitive les tractions et tensions transmises.

51



- 1 Filaments du cytosquelette
- 2 Desmosome
- 3 Hémidesmosome
- 4 Lamé basale

Figure 8

Jonctions d'ancrage dans un épithélium de revêtement.  
Ces jonctions relient les filaments du cytosquelette d'une cellule à une autre et d'une cellule à la MEC.

52

## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-1- Structure des jonctions d'ancrage

Les jonctions d'ancrage:

- sont largement réparties dans les tissus de l'organisme humain
- sont particulièrement abondantes dans les tissus soumis à d'importantes tensions mécaniques: cœur- muscles non myocardiques – peau.

53

## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-1- Structure des jonctions d'ancrage

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

- Les protéines d'adhésion transmembranaires
- Les protéines d'ancrage intracellulaires

54

## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

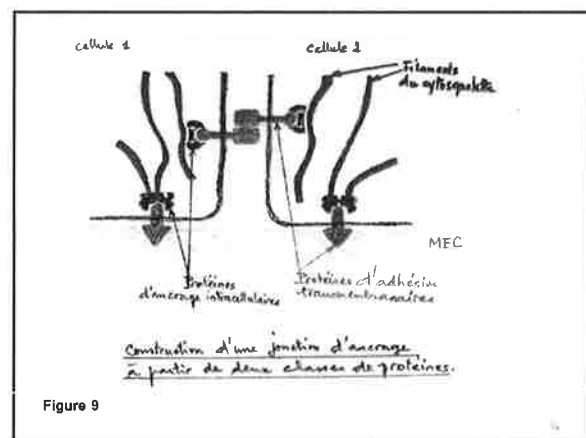
#### II-1- Structure des jonctions d'ancrage

##### II-1-1. Les protéines d'adhésion transmembranaires

Ces protéines comportent:

- un domaine extracellulaire qui interagit
  - \*soit avec la MEC,
  - \*soit avec le domaine extracellulaire des protéines d'adhésion transmembranaires des cellules voisines.
- une queue cytoplasmique qui se fixe sur une ou plusieurs protéines d'ancrage intracellulaires

55



## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-1- Structure des jonctions d'ancrage

##### II-1-2. Les protéines d'ancrage intracellulaires

Elles forment une plaque spécifique sur la face plasmique de la membrane plasmique.

Elles relient le dispositif jonctionnel:

- \*soit aux filaments d'actine du cytosquelette sous membranaire.
- \*soit aux filaments intermédiaires.

57

## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

Il y a 4 catégories répertoriées de jonctions d'ancrage

- Les desmosomes
  - Les jonctions adhérentes
- } Protéines de la famille des cadhérines
- Les plaques d'adhésion / contacts focaux
  - Les hémidesmosomes
- } Protéines de la famille des intégrines

58

## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-2- Les desmosomes

- Les desmosomes permettent de relier le système des filaments intermédiaires des cellules contigües.
- Ils sont disposés en forme de bouton-pression qui clouent ensemble des cellules voisines.
- Ils servent de point d'ancrage aux filaments intermédiaires qui forment le réseau structurel intracellulaire élastique et résistante aux tractions.

59

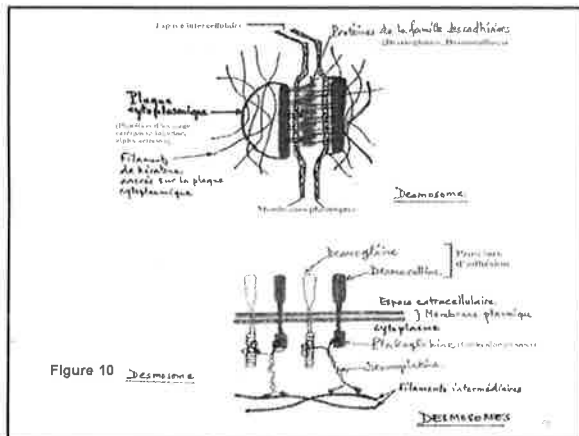
## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-2- Les desmosomes

- Le type de filament intermédiaire fixé sur les desmosomes est fonction du type cellulaire
- Filaments de kératine dans la plupart des cellules épithéliales
- Filaments de desmine dans les cellules musculaires cardiaques

60



## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-2- Les desmosomes

- Les protéines membranaires (Desmocolline, Desmogleine) de la famille des cadhérines interagissent grâce au calcium pour maintenir ensemble les membranes adjacentes.
- Dans le pemphigus (maladie dermatologique potentiellement mortelle)

Il y a des auto-anticorps qui se fixent sur l'une des protéines d'adhésion entraînant une rupture au niveau des desmosomes.

62

## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-2- Les desmosomes

- Dans le pemphigus, la rupture des desmosomes entraîne la formation de bulles au niveau de la peau associées à une fuite des liquides organiques dans l'épithélium lâche.

63

## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-3- Les jonctions adhérentes (leaky)

- Ces jonctions relient indirectement le réseau des filaments d'actine du cytosquelette sous membranaire (filaments d'actine corticaux), entre cellules contiguës.
- Dans beaucoup de tissus non épithéliaux, les jonctions adhérentes prennent la forme de petites fixations ponctuelles ou rayées.

64

## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-3- Les jonctions adhérentes

- C'est dans les tissus épithéliaux que l'on trouve l'organisation type des jonctions d'adhérence, avec souvent une disposition sous forme de jonctions zonulaires (zonula adherens);

Elles sont juste disposées en dessous des jonctions serrées.

65

## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-3- Les jonctions adhérentes

- Sur le plan structural, les jonctions adhérentes sont formées grâce à des protéines transmembranaires: les dimères de cadhérine qui servent de protéines d'adhésion.
- Les protéines d'adhésion interagissent pour unir et maintenir ensemble les cellules voisines.

66

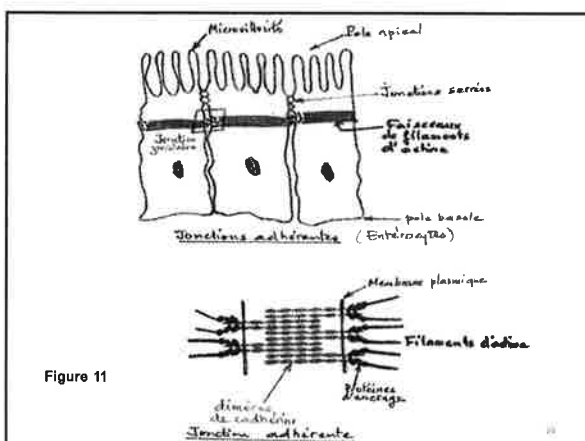


Figure 11

67

## Jonctions cellulaires

### II- Jonctions d'ancrage

#### II-3- Les jonctions adhérentes

- Les dimères de cadhérines sont liés aux microfilaments d'actine par des protéines d'ancrage intracellulaires parmi lesquelles: les caténines, la vinculine et l'alpha actinine.
- Le réseau intracellulaire de filaments d'actine (parallèle à la membrane plasmique apicale) peut se contracter grâce à l'aide des protéines motrices de type myosine.

68

**Jonctions cellulaires**

**II- Jonctions d'ancrage**

**II-3- Les jonctions adhérentes**

- Ce phénomène est très important dans la morphogénèse animale car il permet le repliement des feuillets de cellules épithéliales en tube et autres structures apparentées.
- L'assemblage des jonctions serrées nécessite la formation antérieure des jonctions adhérentes.

Invagination du feuillet épithélial provoquée par le rassemblement organisé de long des jonctions zonulaires.

Le tube épithélial se forme par plicement du feuillet adhérent.

Tube épithélial

**Figure 12** Jonctions zonulaires associées à des filaments d'actine.

**Jonctions cellulaires**

**II- Jonctions d'ancrage**

**II-3- Les jonctions adhérentes**

- Les anticorps qui bloquent la formation des jonctions adhérentes entraînent aussi le blocage de la formation des jonctions serrées.

Membrane plasmique

Filaments d'actine

Protéines d'ancrage

Caténines, Vinculine, Alpha actinine,....

dimères de cadhérine (Protéines d'Adhésion)

**Fig 13** Jonction adhérente

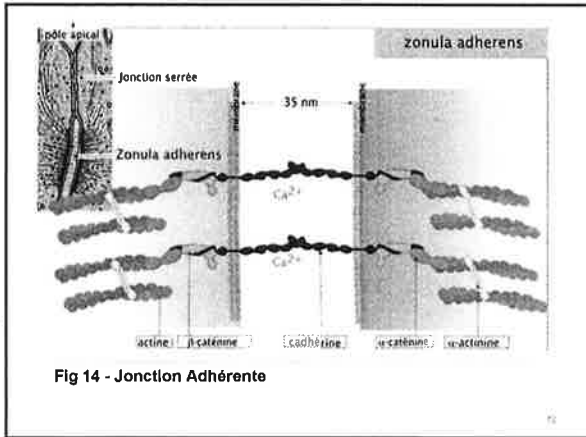


Fig 14 - Jonction Adhérente

**Jonctions cellulaires**

**II- Jonctions d'ancrage**

**II-4- Les plaques d'adhésion**

- Les plaques d'adhésion = contacts focaux

Sont des jonctions d'ancrage qui mettent en jeu des intégrines

Ces intégrines fixent les cellules à la MEC

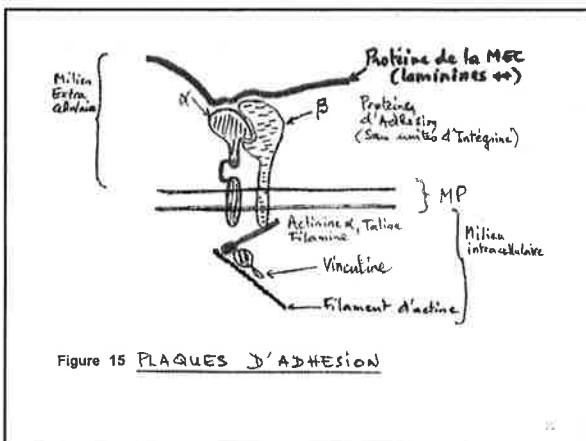


Figure 15 PLAQUES D'ADHESION

**Jonctions cellulaires**

**II- Jonctions d'ancrage**

**II-4- Les plaques d'adhésion**

- Les protéines d'adhésion transmembranaires des plaques d'adhésions sont des intégrines.
- Ces intégrines:
  - ✓ Se fixent dans la cellule sur les filaments d'actine. (grâce à des protéines d'ancrage: Alpha actinine, Filamine, Taline, Vinculine)
  - ✓ Se fixent aux protéines extracellulaires de la MEC.

### Jonctions cellulaires

#### II- Jonctions d'ancrage

##### II-5- Les Hémidésmosomes

- Les hémidésmosomes sont des jonctions d'ancrage formées par des protéines d'adhésions de la famille des intégrines.
- Les hémidésmosomes (semblables à des 1/2 desmosomes) agissent comme des rivets pour distribuer les forces de traction ou de cisaillement à travers l'épithélium.

77

### Jonctions cellulaires

#### II- Jonctions d'ancrage

##### II-5- Les Hémidésmosomes

- Les hémidésmosomes connectent l'épithélium à la lame basale par l'intermédiaire de la membrane basale.
- Le domaine extracellulaire des protéines d'adhésion (intégrines) se fixe sur des protéines de la lame basale (laminine).
- Le domaine intracellulaire se fixe sur les filaments intermédiaires par une protéine d'ancrage : la plectine

78

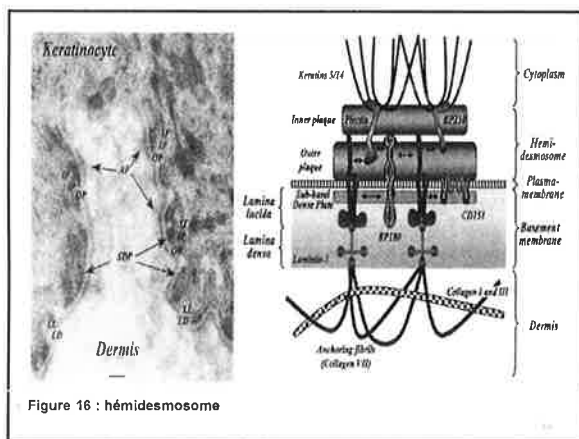


Figure 16 : hémidésmosome

### Jonctions cellulaires

#### II- Jonctions d'ancrage

##### II-5- Les Hémidésmosomes

- Un nombre important de filaments intermédiaires (de kératine) ont leur extrémité enfouie dans la plaque cytoplasmique .

(A contrario : Dans les desmosomes, il y a un attachement des filaments intermédiaires dans la plaque cytoplasmique).

80

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

A l'exception de quelques cellules à différenciation terminale spéciale telles que:

- Les cellules du muscle squelettique
- Les cellules sanguines

La plupart des cellules des tissus animaux sont en communication avec leurs voisines par l'intermédiaire de nexus.

81

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-1- Structure

- Au niveau des nexus, les membranes plasmiques des cellules voisines sont séparées par un espace, un intervalle, gap d'environ 2 à 4nm.

- Cet intervalle est traversé par des canaux. Les Canaux = connexons, formés de protéines: les connexines.

82

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-1- Structure

- Chaque connexon est composé de six (6) sous unités transmembranaires de connexine.

- **Les connexons homomériques:** 6 sous unités de protéines identiques.
- **Les connexons hétéromériques:** 6 sous unités de protéines différentes.

83

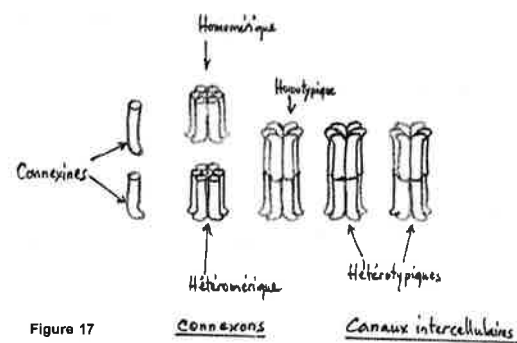


Figure 17

Connexons

Canaux intercellulaires

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-1- Structure

- Lorsque les connexons alignés des deux membranes plasmiques voisines aménagent un canal continu qui relie le cytoplasme des deux cellules voisines = jonction nexus.

- L'articulation entre les deux connexons génère un intervalle toujours stable entre les deux cellules = gap

85

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-1- Structure

- Chez l'homme il y a 14 variétés de connexines, codées chacune par un gène différent.

- Chacune de ces connexines a une distribution tissulaire distincte, parfois chevauchante.

- La plupart des types cellulaires expriment plusieurs types de connexines: ---> canaux homotypiques et canaux hétérotypiques.

86

### Jonctions cellulaires

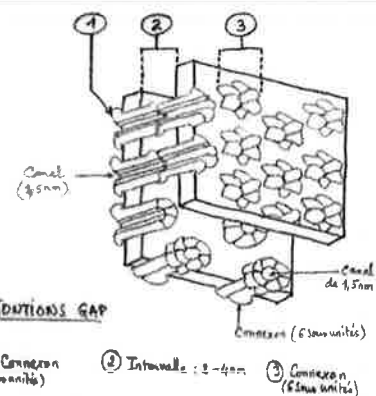
#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

Deux fonctions principales

- Le couplage électrochimique
- Le couplage métabolique des cellules voisines dans un tissu de l'organisme

87



88

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Grace aux nexus, les cellules voisines sont en communication au niveau de leur cytoplasme.
- Les nexus permettent le passage direct:
  - \*d'ions inorganiques
  - \*de petites molécules: Sucres simples, Acides aminés, Nucléotides, Vitamines.....
  - \* médiateurs intracellulaires: AMPc, Inositol triphosphate.....

89

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Le diamètre du canal du nexus □ **1,5nm**  
Passage des molécules de **PM** □ **10 000 daltons**
- Les grosses molécules et macromolécules ne passent pas à travers les nexus: il s'agit des protéines, des acides nucléiques, des polysaccharides.

90

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Dans les tissus contenant des cellules électriquement excitables, le couplage intercellulaire, via les nexus, permet la dissémination rapide des potentiels d'action.  
Évite les retards liés aux synapses chimiques.
- Le couplage garantit **la vitesse et la fiabilité** des communications électriques (permet aux insectes et aux poissons d'avoir des attitudes cruciales: fuite pour la survie).

91

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Chez les vertébrés, le couplage électrique par les nexus synchronise la contraction:
  - des cellules myocardiques et
  - des cellules musculaires lisses des tuniques intestinales (---> péristaltisme)

92

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Les nexus permettent le couplage métabolique:
  - Coordination des activités des cellules voisines
  - Aplani les fluctuations aléatoires de la concentration en petites molécules dans les cellules contigües d'un même tissu.

**Exple:** ↓ de la glycémie → dégradation du glycogène dans le foie pour libérer du glucose dans le sang.

93

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Les cellules hépatiques ne sont pas toutes en contact avec les terminaisons nerveuses sympathiques qui les stimulent en libérant la noradrénaline.

Les nexus permettent ainsi la synchronisation de la réponse dans tout le foie.

94

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Le développement des follicules ovariens dépend des nexus entre les cellules de la granulosa d'une part et l'ovocyte d'autre part (à travers la zone pellucide)
- Une mutation du gène de ces connexines ---> dysfonctionnement des nexus ---> stérilité par absence de développement folliculaire.

95

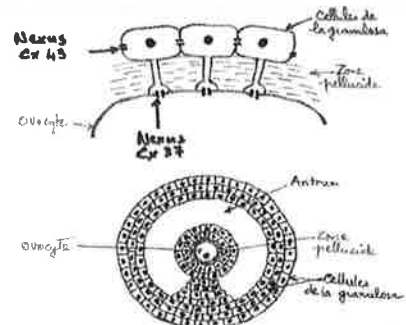


Figure 18

(Remarque sur les nexus (ou jonctions) dans les follicules ovariens.)

96

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Dans les premières phases du développement du zygote, les gènes du développement précoce exercent leurs actions par transmission préalable de leurs ARNm grâce aux nexus établis entre les cellules de la granulosa et l'ovocyte.

97

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Pendant l'embryogénèse: le couplage électrochimique des cellules embryonnaires évolue en fonction de leur niveau de différenciation.

**Exple:** Il n'y a plus de couplage entre l'ectoblaste et le tube neural auquel il a donné naissance.

98

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- La perméabilité des nexus est variable dans le temps et est régulée par le  $Ca^{++}$  et le pH cytoplasmique.
- Les modifications de la perméabilité sont rapides et réversibles.
- Une diminution du pH ou une augmentation du calcium cytoplasmique ---> fermeture des nexus (parfois un système de sauvegarde).

99

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Lorsque la cellule est lésée, la perméabilité de la membrane plasmique est altérée ---> forte concentration du calcium dans le cytoplasme ---> fermeture des nexus et suppression du couplage ---> limitation de l'extension de la lésion dans le tissu.

100

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- La communication intercellulaire par nexus peut être régulée par des signaux extracellulaires.

**Exple:** La dopamine (neurotransmetteur) réduit la communication par les nexus entre des neurones rétiniens (cellules en bâtonnet).

101

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- L'augmentation de la lumière --> sécrétion de dopamine --> fermeture des nexus des cellules en bâtonnet.

Conséquences: Commutation de la rétine qui passe de l'utilisation des cellules en bâtonnet (photorécepteurs pour la faible luminosité) à l'utilisation des cellules en cônes qui sont des photorécepteurs de la vision fine et de la vision en détail dans une ambiance de grande luminosité.

102

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- Pendant l'accouchement.

48h à 24h avant l'accouchement, la sécrétion hypophysaire d'ocytocine augmente considérablement

--> La présence d'un nombre très élevé de nexus entre les cellules musculaires utérines (qui n'en avaient pas pendant la grossesse) --> contraction synchronisée et en bloc du muscle utérin responsables de l'expulsion du fœtus.

103

### Jonctions cellulaires

#### III- Les jonctions communicantes – Nexus

##### III-2- Fonctions

- L'absence de jonctions nexus pendant la grossesse, au niveau des myocytes lisses, favorise les contractions isolées de ces cellules.

- 48h après l'accouchement, les jonctions gap disparaissent et l'utérus perd sa capacité à se contracter facilement en bloc.

104

**Tableau 1**

Protéine	Fonction(s)
<b>Protéines membranaires</b>	
Claudin	Perméabilité par jonctions
JAM	Maturation des jonctions serrées
Cadherin	Polarité
<b>Protéines d'adhésion</b>	
ZO-1, ZO-2, ZO3	
MUPP3	
MAGI-1, MAGI-2, MAGI-3	Assemblage des jonctions serrées; Polarité et différenciation
<b>Autres</b>	
Par-1	
Par-2	
ASIP / Par-3	
Par-6	
<b>Protéines cytotosoliques</b>	
PKC $\alpha$ ; PKC $\beta$	Assemblage des jonctions serrées
ZO-1	Traffic membranaire
ZO-2	
ZO-3	
Sec 6 / Sec 8	Assemblage des jonctions serrées
<b>PRINCIPALES PROTÉINES, ANCHORAGES, DECHAUFFAGE ET REGULATEURS DES JONCTIONS SERRÉES</b>	
JAM: Junctional Adhesion Molecules ; ZO: Zona Occludens ; MUPP3: Multi PDZ Domain Protein	
MAGI: Membrane Associated Guanylate Kinase with Invariant Motif	
Par: Parafilm Associated with ZO-1 ; Par-1: par-1 associated with junction - Par-1 Positioning Junction	
ASIP: Apical F-Actin Specific Interacting Protein	
PKC: Protein Kinase C ; MUPP3: Protein Phosphatase 3A	
ZO: Zona Occludens ; ZO-1: ZO-1 ; ZO-2 ; ZO-3 ; ZO-4 ; ZO-5 ; ZO-6 ; ZO-7 ; ZO-8 ; ZO-9 ; ZO-10 ; ZO-11 ; ZO-12 ; ZO-13 ; ZO-14 ; ZO-15 ; ZO-16 ; ZO-17 ; ZO-18 ; ZO-19 ; ZO-20 ; ZO-21 ; ZO-22 ; ZO-23 ; ZO-24 ; ZO-25 ; ZO-26 ; ZO-27 ; ZO-28 ; ZO-29 ; ZO-30 ; ZO-31 ; ZO-32 ; ZO-33 ; ZO-34 ; ZO-35 ; ZO-36 ; ZO-37 ; ZO-38 ; ZO-39 ; ZO-40 ; ZO-41 ; ZO-42 ; ZO-43 ; ZO-44 ; ZO-45 ; ZO-46 ; ZO-47 ; ZO-48 ; ZO-49 ; ZO-50 ; ZO-51 ; ZO-52 ; ZO-53 ; ZO-54 ; ZO-55 ; ZO-56 ; ZO-57 ; ZO-58 ; ZO-59 ; ZO-60 ; ZO-61 ; ZO-62 ; ZO-63 ; ZO-64 ; ZO-65 ; ZO-66 ; ZO-67 ; ZO-68 ; ZO-69 ; ZO-70 ; ZO-71 ; ZO-72 ; ZO-73 ; ZO-74 ; ZO-75 ; ZO-76 ; ZO-77 ; ZO-78 ; ZO-79 ; ZO-80 ; ZO-81 ; ZO-82 ; ZO-83 ; ZO-84 ; ZO-85 ; ZO-86 ; ZO-87 ; ZO-88 ; ZO-89 ; ZO-90 ; ZO-91 ; ZO-92 ; ZO-93 ; ZO-94 ; ZO-95 ; ZO-96 ; ZO-97 ; ZO-98 ; ZO-99 ; ZO-100 ; ZO-101 ; ZO-102 ; ZO-103 ; ZO-104 ; ZO-105 ; ZO-106 ; ZO-107 ; ZO-108 ; ZO-109 ; ZO-110 ; ZO-111 ; ZO-112 ; ZO-113 ; ZO-114 ; ZO-115 ; ZO-116 ; ZO-117 ; ZO-118 ; ZO-119 ; ZO-120 ; ZO-121 ; ZO-122 ; ZO-123 ; ZO-124 ; ZO-125 ; ZO-126 ; ZO-127 ; ZO-128 ; ZO-129 ; ZO-130 ; ZO-131 ; ZO-132 ; ZO-133 ; ZO-134 ; ZO-135 ; ZO-136 ; ZO-137 ; ZO-138 ; ZO-139 ; ZO-140 ; ZO-141 ; ZO-142 ; ZO-143 ; ZO-144 ; ZO-145 ; ZO-146 ; ZO-147 ; ZO-148 ; ZO-149 ; ZO-150 ; ZO-151 ; ZO-152 ; ZO-153 ; ZO-154 ; ZO-155 ; ZO-156 ; ZO-157 ; ZO-158 ; ZO-159 ; ZO-160 ; ZO-161 ; ZO-162 ; ZO-163 ; ZO-164 ; ZO-165 ; ZO-166 ; ZO-167 ; ZO-168 ; ZO-169 ; ZO-170 ; ZO-171 ; ZO-172 ; ZO-173 ; ZO-174 ; ZO-175 ; ZO-176 ; ZO-177 ; ZO-178 ; ZO-179 ; ZO-180 ; ZO-181 ; ZO-182 ; ZO-183 ; ZO-184 ; ZO-185 ; ZO-186 ; ZO-187 ; ZO-188 ; ZO-189 ; ZO-190 ; ZO-191 ; ZO-192 ; ZO-193 ; ZO-194 ; ZO-195 ; ZO-196 ; ZO-197 ; ZO-198 ; ZO-199 ; ZO-200 ; ZO-201 ; ZO-202 ; ZO-203 ; ZO-204 ; ZO-205 ; ZO-206 ; ZO-207 ; ZO-208 ; ZO-209 ; ZO-210 ; ZO-211 ; ZO-212 ; ZO-213 ; ZO-214 ; ZO-215 ; ZO-216 ; ZO-217 ; ZO-218 ; ZO-219 ; ZO-220 ; ZO-221 ; ZO-222 ; ZO-223 ; ZO-224 ; ZO-225 ; ZO-226 ; ZO-227 ; ZO-228 ; ZO-229 ; ZO-230 ; ZO-231 ; ZO-232 ; ZO-233 ; ZO-234 ; ZO-235 ; ZO-236 ; ZO-237 ; ZO-238 ; ZO-239 ; ZO-240 ; ZO-241 ; ZO-242 ; ZO-243 ; ZO-244 ; ZO-245 ; ZO-246 ; ZO-247 ; ZO-248 ; ZO-249 ; ZO-250 ; ZO-251 ; ZO-252 ; ZO-253 ; ZO-254 ; ZO-255 ; ZO-256 ; ZO-257 ; ZO-258 ; ZO-259 ; ZO-260 ; ZO-261 ; ZO-262 ; ZO-263 ; ZO-264 ; ZO-265 ; ZO-266 ; ZO-267 ; ZO-268 ; ZO-269 ; ZO-270 ; ZO-271 ; ZO-272 ; ZO-273 ; ZO-274 ; ZO-275 ; ZO-276 ; ZO-277 ; ZO-278 ; ZO-279 ; ZO-280 ; ZO-281 ; ZO-282 ; ZO-283 ; ZO-284 ; ZO-285 ; ZO-286 ; ZO-287 ; ZO-288 ; ZO-289 ; ZO-290 ; ZO-291 ; ZO-292 ; ZO-293 ; ZO-294 ; ZO-295 ; ZO-296 ; ZO-297 ; ZO-298 ; ZO-299 ; ZO-300 ; ZO-301 ; ZO-302 ; ZO-303 ; ZO-304 ; ZO-305 ; ZO-306 ; ZO-307 ; ZO-308 ; ZO-309 ; ZO-310 ; ZO-311 ; ZO-312 ; ZO-313 ; ZO-314 ; ZO-315 ; ZO-316 ; ZO-317 ; ZO-318 ; ZO-319 ; ZO-320 ; ZO-321 ; ZO-322 ; ZO-323 ; ZO-324 ; ZO-325 ; ZO-326 ; ZO-327 ; ZO-328 ; ZO-329 ; ZO-330 ; ZO-331 ; ZO-332 ; ZO-333 ; ZO-334 ; ZO-335 ; ZO-336 ; ZO-337 ; ZO-338 ; ZO-339 ; ZO-340 ; ZO-341 ; ZO-342 ; ZO-343 ; ZO-344 ; ZO-345 ; ZO-346 ; ZO-347 ; ZO-348 ; ZO-349 ; ZO-350 ; ZO-351 ; ZO-352 ; ZO-353 ; ZO-354 ; ZO-355 ; ZO-356 ; ZO-357 ; ZO-358 ; ZO-359 ; ZO-360 ; ZO-361 ; ZO-362 ; ZO-363 ; ZO-364 ; ZO-365 ; ZO-366 ; ZO-367 ; ZO-368 ; ZO-369 ; ZO-370 ; ZO-371 ; ZO-372 ; ZO-373 ; ZO-374 ; ZO-375 ; ZO-376 ; ZO-377 ; ZO-378 ; ZO-379 ; ZO-380 ; ZO-381 ; ZO-382 ; ZO-383 ; ZO-384 ; ZO-385 ; ZO-386 ; ZO-387 ; ZO-388 ; ZO-389 ; ZO-390 ; ZO-391 ; ZO-392 ; ZO-393 ; ZO-394 ; ZO-395 ; ZO-396 ; ZO-397 ; ZO-398 ; ZO-399 ; ZO-400 ; ZO-401 ; ZO-402 ; ZO-403 ; ZO-404 ; ZO-405 ; ZO-406 ; ZO-407 ; ZO-408 ; ZO-409 ; ZO-410 ; ZO-411 ; ZO-412 ; ZO-413 ; ZO-414 ; ZO-415 ; ZO-416 ; ZO-417 ; ZO-418 ; ZO-419 ; ZO-420 ; ZO-421 ; ZO-422 ; ZO-423 ; ZO-424 ; ZO-425 ; ZO-426 ; ZO-427 ; ZO-428 ; ZO-429 ; ZO-430 ; ZO-431 ; ZO-432 ; ZO-433 ; ZO-434 ; ZO-435 ; ZO-436 ; ZO-437 ; ZO-438 ; ZO-439 ; ZO-440 ; ZO-441 ; ZO-442 ; ZO-443 ; ZO-444 ; ZO-445 ; ZO-446 ; ZO-447 ; ZO-448 ; ZO-449 ; ZO-450 ; ZO-451 ; ZO-452 ; ZO-453 ; ZO-454 ; ZO-455 ; ZO-456 ; ZO-457 ; ZO-458 ; ZO-459 ; ZO-460 ; ZO-461 ; ZO-462 ; ZO-463 ; ZO-464 ; ZO-465 ; ZO-466 ; ZO-467 ; ZO-468 ; ZO-469 ; ZO-470 ; ZO-471 ; ZO-472 ; ZO-473 ; ZO-474 ; ZO-475 ; ZO-476 ; ZO-477 ; ZO-478 ; ZO-479 ; ZO-480 ; ZO-481 ; ZO-482 ; ZO-483 ; ZO-484 ; ZO-485 ; ZO-486 ; ZO-487 ; ZO-488 ; ZO-489 ; ZO-490 ; ZO-491 ; ZO-492 ; ZO-493 ; ZO-494 ; ZO-495 ; ZO-496 ; ZO-497 ; ZO-498 ; ZO-499 ; ZO-500 ; ZO-501 ; ZO-502 ; ZO-503 ; ZO-504 ; ZO-505 ; ZO-506 ; ZO-507 ; ZO-508 ; ZO-509 ; ZO-510 ; ZO-511 ; ZO-512 ; ZO-513 ; ZO-514 ; ZO-515 ; ZO-516 ; ZO-517 ; ZO-518 ; ZO-519 ; ZO-520 ; ZO-521 ; ZO-522 ; ZO-523 ; ZO-524 ; ZO-525 ; ZO-526 ; ZO-527 ; ZO-528 ; ZO-529 ; ZO-530 ; ZO-531 ; ZO-532 ; ZO-533 ; ZO-534 ; ZO-535 ; ZO-536 ; ZO-537 ; ZO-538 ; ZO-539 ; ZO-540 ; ZO-541 ; ZO-542 ; ZO-543 ; ZO-544 ; ZO-545 ; ZO-546 ; ZO-547 ; ZO-548 ; ZO-549 ; ZO-550 ; ZO-551 ; ZO-552 ; ZO-553 ; ZO-554 ; ZO-555 ; ZO-556 ; ZO-557 ; ZO-558 ; ZO-559 ; ZO-560 ; ZO-561 ; ZO-562 ; ZO-563 ; ZO-564 ; ZO-565 ; ZO-566 ; ZO-567 ; ZO-568 ; ZO-569 ; ZO-570 ; ZO-571 ; ZO-572 ; ZO-573 ; ZO-574 ; ZO-575 ; ZO-576 ; ZO-577 ; ZO-578 ; ZO-579 ; ZO-580 ; ZO-581 ; ZO-582 ; ZO-583 ; ZO-584 ; ZO-585 ; ZO-586 ; ZO-587 ; ZO-588 ; ZO-589 ; ZO-590 ; ZO-591 ; ZO-592 ; ZO-593 ; ZO-594 ; ZO-595 ; ZO-596 ; ZO-597 ; ZO-598 ; ZO-599 ; ZO-600 ; ZO-601 ; ZO-602 ; ZO-603 ; ZO-604 ; ZO-605 ; ZO-606 ; ZO-607 ; ZO-608 ; ZO-609 ; ZO-610 ; ZO-611 ; ZO-612 ; ZO-613 ; ZO-614 ; ZO-615 ; ZO-616 ; ZO-617 ; ZO-618 ; ZO-619 ; ZO-620 ; ZO-621 ; ZO-622 ; ZO-623 ; ZO-624 ; ZO-625 ; ZO-626 ; ZO-627 ; ZO-628 ; ZO-629 ; ZO-630 ; ZO-631 ; ZO-632 ; ZO-633 ; ZO-634 ; ZO-635 ; ZO-636 ; ZO-637 ; ZO-638 ; ZO-639 ; ZO-640 ; ZO-641 ; ZO-642 ; ZO-643 ; ZO-644 ; ZO-645 ; ZO-646 ; ZO-647 ; ZO-648 ; ZO-649 ; ZO-650 ; ZO-651 ; ZO-652 ; ZO-653 ; ZO-654 ; ZO-655 ; ZO-656 ; ZO-657 ; ZO-658 ; ZO-659 ; ZO-660 ; ZO-661 ; ZO-662 ; ZO-663 ; ZO-664 ; ZO-665 ; ZO-666 ; ZO-667 ; ZO-668 ; ZO-669 ; ZO-670 ; ZO-671 ; ZO-672 ; ZO-673 ; ZO-674 ; ZO-675 ; ZO-676 ; ZO-677 ; ZO-678 ; ZO-679 ; ZO-680 ; ZO-681 ; ZO-682 ; ZO-683 ; ZO-684 ; ZO-685 ; ZO-686 ; ZO-687 ; ZO-688 ; ZO-689 ; ZO-690 ; ZO-691 ; ZO-692 ; ZO-693 ; ZO-694 ; ZO-695 ; ZO-696 ; ZO-697 ; ZO-698 ; ZO-699 ; ZO-700 ; ZO-701 ; ZO-702 ; ZO-703 ; ZO-704 ; ZO-705 ; ZO-706 ; ZO-707 ; ZO-708 ; ZO-709 ; ZO-710 ; ZO-711 ; ZO-712 ; ZO-713 ; ZO-714 ; ZO-715 ; ZO-716 ; ZO-717 ; ZO-718 ; ZO-719 ; ZO-720 ; ZO-721 ; ZO-722 ; ZO-723 ; ZO-724 ; ZO-725 ; ZO-726 ; ZO-727 ; ZO-728 ; ZO-729 ; ZO-730 ; ZO-731 ; ZO-732 ; ZO-733 ; ZO-734 ; ZO-735 ; ZO-736 ; ZO-737 ; ZO-738 ; ZO-739 ; ZO-740 ; ZO-741 ; ZO-742 ; ZO-743 ; ZO-744 ; ZO-745 ; ZO-746 ; ZO-747 ; ZO-748 ; ZO-749 ; ZO-750 ; ZO-751 ; ZO-752 ; ZO-753 ; ZO-754 ; ZO-755 ; ZO-756 ; ZO-757 ; ZO-758 ; ZO-759 ; ZO-760 ; ZO-761 ; ZO-762 ; ZO-763 ; ZO-764 ; ZO-765 ; ZO-766 ; ZO-767 ; ZO-768 ; ZO-769 ; ZO-770 ; ZO-771 ; ZO-772 ; ZO-773 ; ZO-774 ; ZO-775 ; ZO-776 ; ZO-777 ; ZO-778 ; ZO-779 ; ZO-780 ; ZO-781 ; ZO-782 ; ZO-783 ; ZO-784 ; ZO-785 ; ZO-786 ; ZO-787 ; ZO-788 ; ZO-789 ; ZO-790 ; ZO-791 ; ZO-792 ; ZO-793 ; ZO-794 ; ZO-795 ; ZO-796 ; ZO-797 ; ZO-798 ; ZO-799 ; ZO-800 ; ZO-801 ; ZO-802 ; ZO-803 ; ZO-804 ; ZO-805 ; ZO-806 ; ZO-807 ; ZO-808 ; ZO-809 ; ZO-810 ; ZO-811 ; ZO-812 ; ZO-813 ; ZO-814 ; ZO-815 ; ZO-816 ; ZO-817 ; ZO-818 ; ZO-819 ; ZO-820 ; ZO-821 ; ZO-822 ; ZO-823 ; ZO-824 ; ZO-825 ; ZO-826 ; ZO-827 ; ZO-828 ; ZO-829 ; ZO-830 ; ZO-831 ; ZO-832 ; ZO-833 ; ZO-834 ; ZO-835 ; ZO-836 ; ZO-837 ; ZO-838 ; ZO-839 ; ZO-840 ; ZO-841 ; ZO-842 ; ZO-843 ; ZO-844 ; ZO-845 ; ZO-846 ; ZO-847 ; ZO-848 ; ZO-849 ; ZO-850 ; ZO-851 ; ZO-852 ; ZO-853 ; ZO-854 ; ZO-855 ; ZO-856 ; ZO-857 ; ZO-858 ; ZO-859 ; ZO-860 ; ZO-861 ; ZO-862 ; ZO-863 ; ZO-864 ; ZO-865 ; ZO-866 ; ZO-867 ; ZO-868 ; ZO-869 ; ZO-870 ; ZO-871 ; ZO-872 ; ZO-873 ; ZO-874 ; ZO-875 ; ZO-876 ; ZO-877 ; ZO-878 ; ZO-879 ; ZO-880 ; ZO-881 ; ZO-882 ; ZO-883 ; ZO-884 ; ZO-885 ; ZO-886 ; ZO-887 ; ZO-888 ; ZO-889 ; ZO-890 ; ZO-891 ; ZO-892 ; ZO-893 ; ZO-894 ; ZO-895 ; ZO-896 ; ZO-897 ; ZO-898 ; ZO-899 ; ZO-900 ; ZO-901 ; ZO-902 ; ZO-903 ; ZO-904 ; ZO-905 ; ZO-906 ; ZO-907 ; ZO-908 ; ZO-909 ; ZO-910 ; ZO-911 ; ZO-912 ; ZO-913 ; ZO-914 ; ZO-915 ; ZO-916 ; ZO-917 ; ZO-918 ; ZO-919 ; ZO-920 ; ZO-921 ; ZO-922 ; ZO-923 ; ZO-924 ; ZO-925 ; ZO-926 ; ZO-927 ; ZO-928 ; ZO-929 ; ZO-930 ; ZO-931 ; ZO-932 ; ZO-933 ; ZO-934 ; ZO-935 ; ZO-936 ; ZO-937 ; ZO-938 ; ZO-939 ; ZO-940 ; ZO-941 ; ZO-942 ; ZO-943 ; ZO-944 ; ZO-945 ; ZO-946 ; ZO-947 ; ZO-948 ; ZO-949 ; ZO-950 ; ZO-951 ; ZO-952 ; ZO-953 ; ZO-954 ; ZO-955 ; ZO-956 ; ZO-957 ; ZO-958 ; ZO-959 ; ZO-960 ; ZO-961 ; ZO-962 ; ZO-963 ; ZO-964 ; ZO-965 ; ZO-966 ; ZO-967 ; ZO-968 ; ZO-969 ; ZO-970 ; ZO-971 ; ZO-972 ; ZO-973 ; ZO-974 ; ZO-975 ; ZO-976 ; ZO-977 ; ZO-978 ; ZO-979 ; ZO-980 ; ZO-981 ; ZO-982 ; ZO-983 ; ZO-984 ; ZO-985 ; ZO-986 ; ZO-987 ; ZO-988 ; ZO-989 ; ZO-990 ; ZO-991 ; ZO-992 ; ZO-993 ; ZO-994 ; ZO-995 ; ZO-996 ; ZO-997 ; ZO-998 ; ZO-999 ; ZO-1000	

105

Conclusion

110

