

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**



**Université Echahid Hamma Lakhdar El Oued**

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

Polycopié pour 3<sup>ème</sup> Année Toxicologie

# **Biomembranes et Communications Cellulaires**

**Elaboré par Dr. SAADI Hamza**

**Année Universitaire 2024/2025**

# **Programme de la Biomembranes et Communications Cellulaires**

## **I. Compartimentation fonctionnelle de la cellule (Vue d'ensemble)**

### **II. Biomembrane**

- Composition des membranes : isolement, composition
- Architecture moléculaire des biomembranes
- Les échanges membranaires : transport passif, transport actif, endocytose

### **III. Relation structure-fonctionnement de la cellule**

- Biosynthèse des lipides, des protéines membranaires et des protéines de sécrétion
  - Le cytosquelette
    - Les microfilaments actine : structure et propriété
    - Les fibres musculaires et les contractions musculaires
    - Les microtubules
  - Bioénergétique
  - Bases cellulaires et moléculaires de la communication chimique entre cellules
  - Système endomembranaire
  - Signalisation et communication cellulaire
  - Biomembranes et réception
  - Les récepteurs membranaires : Les récepteurs membranaires et intracellulaires
- Molécules d'adhérence et jonctions intercellulaires

## Liste des Figures

<b>Figure 01</b> : Escherichia coli .....	1
<b>Figure 02</b> : Cellule eucaryote.....	2
<b>Figure 03</b> : Ultrastructure d'une membrane plasmique .....	6
<b>Figure 04</b> : La technique d'isolement de la membrane plasmique des hématies .....	7
<b>Figure 05</b> : Les différents types des lipides membranaires.....	8
<b>Figure 06</b> : Structure d'un sphingomyéline.....	8
<b>Figure 07</b> : La structure des glycérophospholipides.....	9
<b>Figure 08</b> : Différents mécanismes de basculement de lipides membranaires entre les 2 feuillet.....	10
<b>Figure 09</b> : Le flip-flop médié par une flippase.....	10
<b>Figure 10</b> : Le flip-flop médié par une scramblase.....	11
<b>Figure 11</b> : Structure du cholestérol.....	11
<b>Figure 12</b> : Les différents types des protéines membranaires.....	14
<b>Figure 13</b> : Structure en "mosaïque fluide" de la membrane plasmique.....	16
<b>Figure 14</b> : Les différents Types des transports membranaires.....	18
<b>Figure 15</b> : Diffusion simple.....	19
<b>Figure 16</b> : Représentation schématique des deux types de transports passifs impliquant la diffusion.....	20
<b>Figure 17</b> : Modèle schématique illustrant le fonctionnement de la pompe Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATP dépendante des cellules animales .....	23
<b>Figure 18</b> : Schéma illustrant le transport du glucose intestinal à travers un entérocyte.....	26
<b>Figure 19</b> : Echanges sans déformation de la membrane plasmique.....	27
<b>Figure 20</b> : Phénomène d'endocytose.....	28
<b>Figure 21</b> : Endocytose par récepteurs interposés.....	30
<b>Figure 22</b> : La transcytose.....	32
<b>Figure 23</b> : Le phénomène d'exocytose.....	33
<b>Figure 24</b> : Le cycle de fusion des vésicules synaptiques.....	34
<b>Figure 25</b> : Exocytose des vésicules synaptiques.....	35
<b>Figure 26</b> : Biosynthèse de la phosphatidyl-choline .....	37
<b>Figure 27</b> : Formation de l'Acide Phosphatidique .....	38
<b>Figure 28</b> : Formation du Diacylglycérol .....	38
<b>Figure 29</b> : Formation du Triacylglycérol.....	38
<b>Figure 30</b> : Biosynthèse des protéines.....	39
<b>Figure 31</b> : La transcription.....	40

<b>Figure 32</b> : Maturation de l'ARNm.....	41
<b>Figure 33</b> : La traduction.....	43
<b>Figure 34</b> : Adressage des protéines.....	44
<b>Figure 35</b> : Orientation des protéines en cours de synthèse vers le RER.....	45
<b>Figure 36</b> : Orientation des protéines immatures (précurseurs) vers la mitochondrie.....	46
<b>Figure 37</b> : Transport vésiculaire des protéines .....	47
<b>Figure 38</b> : La polymérisation des microtubules.....	48
<b>Figure 39</b> : Protéines motrices associées aux microtubules et aux vésicules. ....	49
<b>Figure 40</b> : La formation des filaments intermédiaires.....	50
<b>Figure 41</b> : La polymérisation et la dépolymérisation des microfilaments d'actine.....	51
<b>Figure 42</b> : Les trois arrangements des filaments d'actine .....	52
<b>Figure 43</b> : Filaments d'actine au niveau des microvillosités .....	53
<b>Figure 44</b> : L'interaction entre la myosine II et l'actine. ....	54
<b>Figure 45</b> : Interaction actine/myosine II dans la contraction musculaire.....	55
<b>Figure 46</b> : Raccourcissement des sarcomères lors la contraction des myocytes .....	55
<b>Figure 47</b> : L'ultrastructure de la mitochondrie.....	62
<b>Figure 48</b> : Les différentes étapes de la glycolyse. ....	65
<b>Figure 49</b> : Le cycle de Krebs.....	66
<b>Figure 50</b> : La chaîne de transfert des électrons.....	67
<b>Figure 51</b> : La communication intercellulaire par des signaux chimiques.....	69
<b>Figure 52</b> : Le réticulum endoplasmique.....	74
<b>Figure 53</b> : L'appareil de Golgi.....	76
<b>Figure 54</b> : Structure polarisée du dictyosome Golgien. ....	77
<b>Figure 55</b> : Transport des protéines au travers de l'appareil de Golgi.....	78
<b>Figure 56</b> : Les deux voies lysosomal auto et hétérophagique.....	79
<b>Figure 57</b> : Activation de l'hydrolase lysosomal .....	80
<b>Figure 58</b> : Le noyau.....	81
<b>Figure 59</b> : Les pores nucléaires.....	82
<b>Figure 60</b> : Modes de communication intercellulaire.....	83
<b>Figure 61</b> : Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine.....	86
<b>Figure 62</b> : Voies de signalisation liées au récepteur de l'insuline.....	87
<b>Figure 63</b> : Récepteurs couplés aux protéines G.....	88
<b>Figure 64</b> : Protéines G hétérotrimériques.....	89
<b>Figure 65</b> : Activation de la sous unité $\alpha$ de la protéine G .....	90
<b>Figure 66</b> : Ouverture des canaux GIRK après fixation du complexe $G_{\beta\gamma}$ .....	91

<b>Figure 67</b> : Activation des PPG.....	92
<b>Figure 68</b> : Transduction du signal messagers secondaires dépendante.....	93
<b>Figure 69</b> : Voies de signalisation DAG, IP3 et acide arachidonique dépendants.....	94
<b>Figure 70</b> : Structure des récepteurs nucléaires .....	95
<b>Figure 71</b> : Mode d'activation des récepteurs nucléaires .....	97
<b>Figure 72</b> : La matrice extracellulaire. ....	99
<b>Figure 73</b> : Jonction serrée.....	101
<b>Figure 74</b> : Zonula adherens .....	101
<b>Figure 75</b> : Desmosome .....	102
<b>Figure 76</b> : Les contacts focaux. ....	104
<b>Figure 77</b> : Jonction communicante de type gap.....	105

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01.</b> Comparaison des caractéristiques des cellules Procaryotes et Eucaryotes.....	2
<b>Tableau 02.</b> Les deux types de couples redox rencontrés en biochimie.....	59
<b>Tableau 03.</b> Les hydrolases lysosomal.....	80

# Table de matière

Programme de la Biomembranes et Communications Cellulaires.....	1
Liste des Figures.....	
Liste des tableaux .....	
Table de matière .....	

## I. Compartimentation fonctionnelle de la cellule (Vue d'ensemble)

I.1. Introduction.....	1
I.2. Compartimentation fonctionnelle de la cellule.....	4
I.2.1. La membrane plasmique.....	4
I.2.2. Le cytoplasme.....	4
I.2.2.1. Le cytosol.....	4
I.2.2.2. Organites.....	5

## II. Les biomembranes

II.1. Composition des membranes.....	6
II.1.1. Isolement.....	6
II.1.2. Composition chimique.....	7
II.1.2.1. Les lipides.....	7
II.1.2.1.1. Les phospholipides.....	8
II.1.2.1.2. Le cholestérol.....	11
II.1.2.1.3. Les glycolipides.....	12
II.1.2.2. Les protéines.....	12
II.1.2.2.1. Les protéines intrinsèques.....	12
II.1.2.2.2. Les protéines périphériques.....	13
II.1.2.3. Les glucides.....	14
II.2. Architecture moléculaire des biomembranes.....	15
II.3. Les échanges membranaires.....	17
II.3.1. Transport passif.....	18
II.3.1.1. Diffusion simple.....	19
II.3.1.2. Diffusion facilitée.....	19
II.3.1.2.1. Traversée facilitée par des canaux.....	19
II.3.1.2.2. Traversée facilitée par les perméases.....	20
II.3.1.2.3. L'osmose.....	20
II.3.2. Le transport actif.....	21
II.3.2.1. Transports actifs primaires.....	21

II.3.2.2. Transport actif secondaire.....	24
II.3.3. Le transport vésiculaire.....	28
II.3.3.1. Endocytose.....	28
II.3.3.1.1. Endocytose par récepteurs interposés.....	29
II.3.3.1.2. Phagocytose.....	30
II.3.3.1.3. Pinocytose.....	31
II.3.3.1.4. Transcytose.....	31
II.3.3.2. Exocytose.....	32

### **III. Relation structure-fonctionnement de la cellule**

III.1. Biosynthèse des lipides, des protéines membranaires et des protéines de sécrétion.....	36
III.1.1. Biosynthèse des lipides membranaires.....	36
III.1.1.1. Biosynthèse de la phosphatidyl-choline.....	36
III.1.1.2. Biosynthèse des triglycérides.....	37
III.1.2. Biosynthèse des protéines membranaires et des protéines de sécrétion.....	39
III.1.2.1. Biosynthèse des protéines.....	39
III.1.2.2. Adressage des protéines chez les eucaryotes.....	44
III.1.2.2.1. Tri cytosolique des protéines.....	45
III.1.2.2.2. Transport vésiculaire des protéines.....	46
III.2. Le cytosquelette.....	48
III.2.1. Les microtubules et les protéines associées.....	48
III.2.2. Les filaments intermédiaires.....	49
III.2.3. Les microfilaments et les protéines associées.....	50
III.2.4. Fonction du cytosquelette.....	52
III.2.4.1. La fonction de soutien et de cohésion.....	52
III.2.4.2. Les déformations cellulaires et la mobilité des organismes.....	54
III.2.4.3. La mise en mouvement de structures intracellulaires.....	56
III.3. Bioénergétique.....	57
III.3.1. Généralités.....	57
III.3.1.1. Introduction.....	57
III.3.1.2. Les êtres vivants dans leur environnement.....	57
III.3.1.3. Potentiel d'oxydoréduction.....	58
III.3.1.3.1. Notion de potentiel d'oxydoréduction.....	58
III.3.1.3.2. Réaction d'oxydoréduction.....	59
III.3.1.3.3. Variation d'énergie libre dans les réactions d'oxydoréduction.....	59
III.3.1.4. Différentes formes d'énergie chimique au sein de la cellule.....	60

III.3.1.5. La production de l'ATP à l'échelle cellulaire.....	61
III.3.2. Structure et fonctions des mitochondries.....	62
III.3.2.1. Composition chimique et organisation de l'enveloppe mitochondriale.....	63
III.3.2.2. Le rôle énergétique des mitochondries.....	64
III.4. Bases cellulaires et moléculaires de la communication chimique entre cellules.....	68
III.4.1. Les molécules informatives.....	69
III.4.1.1. Les médiateurs chimiques locaux.....	69
III.4.1.2. Les hormones.....	70
III.4.1.2.1. Les hormones liposolubles (hydrophobes).....	72
III.4.1.2.2. Les hormones hydrosolubles (hydrophiles).....	72
III.4.1.3. Les neurotransmetteurs (neuromédiateurs).....	73
III.4.1.3.1 Des petites molécules.....	73
III.4.1.3.2 Des neuropeptides.....	73
III.5. Le système endomembranaire.....	74
III.5.1. Définition.....	74
III.5.2. Le réticulum endoplasmique.....	74
III.5.3. L'appareil de Golgi - Exocytose et endocytose.....	75
III. 5.4. Les lysosomes.....	78
III. 5.5. Le noyau.....	80
III.6. Signalisation et communication cellulaire.....	83
III.7. Biomembranes et réception.....	84
III.7.1. Les récepteurs membranaires.....	84
III.7.1.1. Les récepteurs canaux-ioniques.....	85
III.7.1.2. Les récepteurs à hélice $\alpha$ .....	86
III.7.1.2.1. Les récepteurs à une activité enzymatique intrinsèque.....	86
III.7.1.2.1.1. Récepteurs à activité tyrosine kinase.....	86
III.7.1.2.1.2. Récepteurs à activité sérine-thréonine kinase.....	87
III.7.1.2.1.3. Récepteurs à activité guanylate cyclase.....	88
III.7.1.2.2. Les récepteurs associant à une enzyme.....	88
III.7.1.3. Récepteurs couplés à des protéines G.....	88
III.7.2. La diversité des seconds messagers.....	92
III.7.3. Les récepteurs nucléaires.....	95
III.7.3.1. Structure des récepteurs nucléaires.....	95
III.7.3.2. Rôle et mode d'action des récepteurs nucléaires.....	96
III.8. Molécules d'adhérence et jonctions intercellulaires.....	98

III.8.1. La matrice extracellulaire.....	98
III.8.1.1. Les constituants de la matrice extracellulaire animale.....	98
III.8.1.2. Exemples de matrices extracellulaires.....	99
III.8.2. Les adhérences jonctionnelles .....	100
III.8.3. Les adhérences non jonctionnelles.....	103
III.8.4. Les jonctions communicantes des tissus animaux.....	104
Références.....	106

# I. Compartimentation fonctionnelle de la cellule (Vue d'ensemble)

## I.1. Introduction

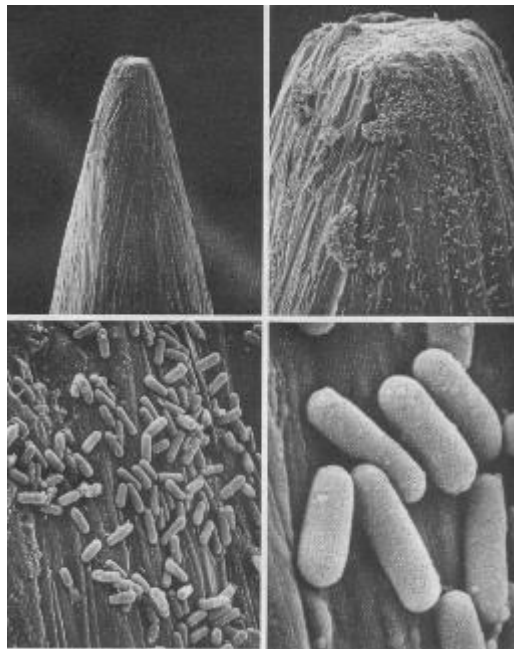
La cellule est une entité logique : c'est un compartiment cloisonné par une membrane dans lequel sont regroupées toutes les molécules du vivant. Sans cette membrane ces biomolécules seraient diluées dans le milieu environnant. Tout être vivant (donc tout organisme) est soit une cellule isolée, soit une association de plusieurs cellules. Le concept de cellule a été énoncé en 1838 par Schwann et Schleiden. C'est avec l'avènement du microscope que l'on se rendit compte que la cellule est l'unité de base de la matière vivante.

Il existe deux grands types d'organismes :

Les Procaryotes (du grec *pro*, avant et *karyon*, noyau) sont des êtres unicellulaires, dépourvus de noyau et bordés d'une membrane.

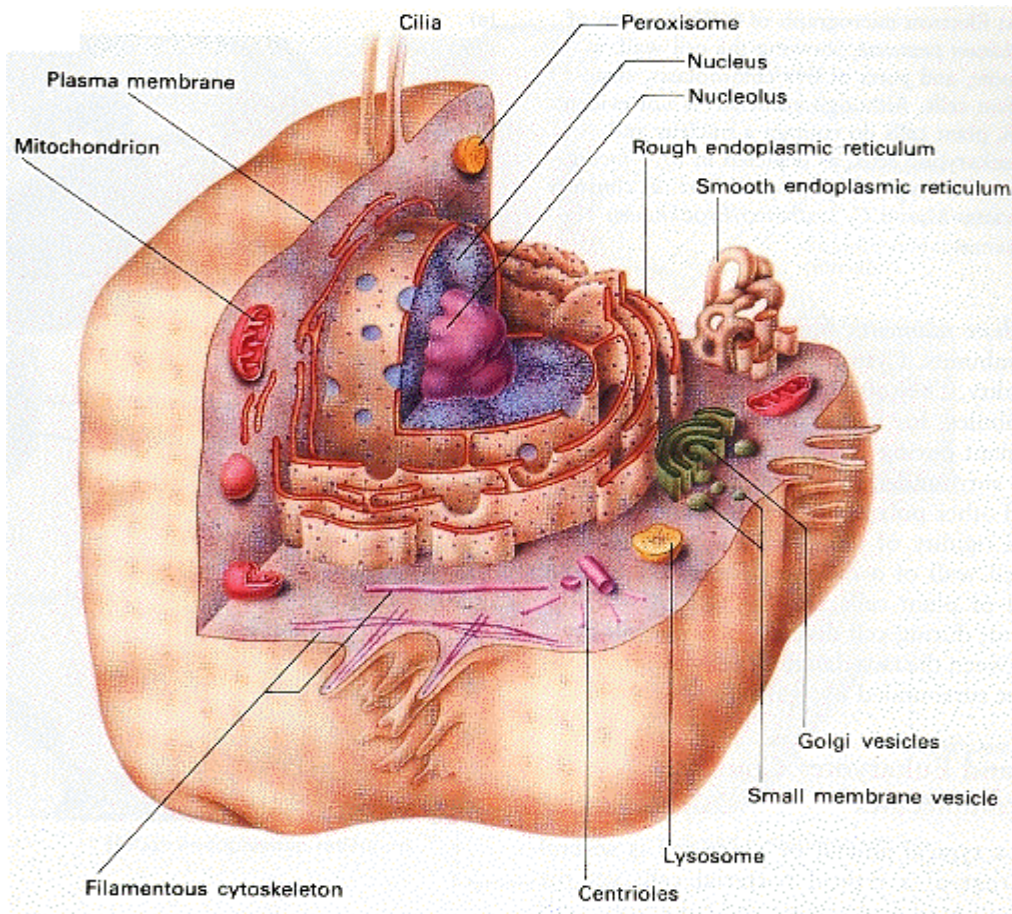
Le Procaryote le plus étudié est probablement la bactérie *Escherichia coli* (figure ci-dessous).

Ces photographies au microscope électronique donnent une idée de l'échelle d'*Escherichia coli* sur la pointe d'une épingle.



**Figure 01** : *Escherichia coli*

Les Eucaryotes (du grec *eu*, propre) : leurs cellules sont généralement de plus grande taille, avec un noyau bordé d'une membrane. Le plus souvent, elles contiennent aussi des membranes internes qui cloisonnent la cellule en y délimitant des organites qui ont des fonctions biologiques spécialisées (figure ci-dessous).



**Figure 02 :** Cellule eucaryote

**Tableau 01.** Comparaison des caractéristiques des cellules Procaryotes et Eucaryotes

Caractéristiques	cellule Procaryote	cellule Eucaryote
Taille typique	1-10 $\mu\text{m}$	10-100 $\mu\text{m}$
Type de noyau	nucléoïde (pas de véritable noyau)	vrai noyau avec double membrane
Division de la cellule	division simple	mitose (réplication de la cellule) méiose (menant à la formation de gamètes)
Organisation génétique		
Membrane nucléaire	non	oui
Nombre de chromosomes	généralement 1	> 1
Chromosome circulaire	oui	non
Histones	non	oui
Nucléole	non	oui
Echange génétique	transfert unidirectionnel	fusion de gamètes

ARN et synthèse des protéines	couplé au cytoplasme	synthèse d'ARN dans le noyau synthèse de protéines dans le cytoplasme
Premier acide aminé initiant la synthèse d'une chaîne polypeptidique	méthionine ou N-formylméthionine	méthionine
Structures cellulaires et organites		
Réticulum endoplasmique	non	oui
Appareil de Golgi	non	oui
Lysosomes	non	oui
Mitochondries	non	oui
Chloroplastes	non	oui chez les plantes
Microtubules	non	oui
Paroi cellulaire avec peptidoglycane	oui	non
Présence de stéroïdes dans les membranes	non	oui
Taille des ribosomes	70 S	80 S, sauf mitochondries et chloroplastes
Localisation des ribosomes	dispersés dans le cytoplasme	dispersés dans le cytoplasme ou liés au réticulum endoplasmique
Constantes de sédimentation des ARN ribosomiaux	16S, 23S, 5S	18S, 28S, 5,8S, 5S
Attributs fonctionnels		
Phagocytose	non	oui, parfois
Pinocytose	non	oui, parfois
Flux cytoplasmique	non	oui
Mouvement de la cellule	flagelles faites de flagelline	flagelle et cils faits de tubuline
Site du transport des électrons	membrane cellulaire	membrane des organites
Sources : J.P. Euzéby "Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire" - "Cellule"- Encyclopedie-fr.snyke.com		

## **I.2. Compartimentation fonctionnelle de la cellule**

La cellule est composée d'éléments caractéristiques dont le fonctionnement est coordonné de telle façon que chaque type de cellule soit apte à remplir un rôle biochimique et structural unique. La cytologie est la science des structures cellulaires et la physiologie cellulaire, celle des fonctions de la cellule. En étudiant les différentes parties de la cellule et leurs rapports, vous verrez que ces structures et ces fonctions sont interdépendantes et inséparables. Les cellules sont le siège d'une multitude de réactions chimiques à l'origine des processus vitaux. Cette diversité d'activité est rendue possible par la compartimentation, c'est-à-dire l'isolement de certains types de réactions chimiques dans des structures spécialisées de la cellule. Les réactions isolées sont coordonnées de manière à maintenir la vie dans la cellule, le tissu, l'organe, le système et, enfin, l'organisme. Donc, la compartimentation est un moyen de partager et organiser le travail cellulaire.

On peut dire, d'une façon très générale, que la cellule effectue des opérations de base de plusieurs types. Par exemple, elle régule l'entrée et la sortie de substances afin d'assurer que les conditions optimales pour les processus vitaux soient maintenues. Elle utilise également l'information génétique (ADN) qu'elle contient pour guider la synthèse de la plupart de ses constituants et gouverner la plupart de leurs activités chimiques. Parmi ces activités, citons la production d'ATP à partir du métabolisme des aliments, la synthèse de molécules, le transport de molécules à l'intérieur des cellules et de l'une à l'autre, l'élimination des déchets et le déplacement de parties de la cellule, voire de cellules entières.

Pour en faciliter l'étude, on peut diviser la cellule en trois parties principales : la membrane plasmique, le cytoplasme et le noyau.

### **I.2.1. La membrane plasmique**

La frontière extérieure de la cellule est la membrane plasmique d'une épaisseur de 5 - 6 nm. Selon le modèle de la "mosaïque fluide" de Singer et Nicolson, la membrane plasmique est constituée d'une bicouche lipidique, de protéines et de glucides associées de diverses manières à la bicouche.

**I.2.2. Le cytoplasme :** est tout le contenu cellulaire situé entre la membrane plasmique et le noyau. On distingue deux parties dans ce compartiment : le cytosol et les organites.

**I.2.2.1. Le cytosol :** est la portion fluide du cytoplasme qui constitue environ 55% du volume total de la cellule. Bien que sa composition et sa consistance varient d'un endroit à l'autre de la cellule, il comprend de 75 à 90% d'eau et divers composants en solution et en suspension. On compte parmi ces derniers des ions, du glucose, des acides aminés, des acides gras, des protéines, des lipides, de l'ATP et des déchets. On trouve aussi des molécules organiques qui forment des

agrégats et sont gardées en réserve. Ces molécules peuvent apparaître puis disparaître à divers moments au cours de la vie de la cellule. Les gouttelettes de lipides qui contiennent des triglycérides et les amas de molécules de glycogène appelés granules de glycogène en sont des exemples.

De nombreuses réactions chimiques nécessaires à l'existence de la cellule ont lieu dans le cytosol. Par exemple, les enzymes du cytosol catalysent un grand nombre de réactions chimiques. L'énergie produite par ces dernières sert à alimenter l'activité cellulaire. De plus, ces réactions fournissent les matières premières indispensables au maintien de la structure, de la croissance et des fonctions de la cellule.

**I.2.2.2. Organites :** Ce sont des structures spécialisées qui ont des formes caractéristiques et qui accomplissent des fonctions spécifiques reliées à la croissance, à l'entretien et à la reproduction des cellules. Malgré le grand nombre de réactions chimiques qui se produisent en même temps dans la cellule, il y a peu d'interférence entre elles parce qu'elles ont lieu dans des organites différents. Chaque type d'organite possède son propre bagage d'enzymes qui catalysent des réactions spécifiques, et chacun est un compartiment fonctionnel où se déroulent des processus physiologiques spécifiques. En outre, les organites collaborent souvent pour maintenir l'homéostasie.

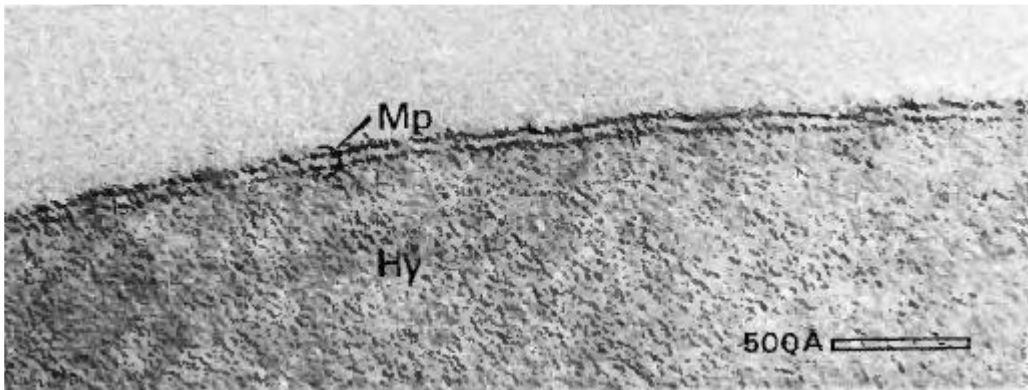
Le nombre et la nature des organites varient d'un type de cellule à l'autre selon la fonction que cette dernière accomplit. Les organites non membraneux sont dépourvus de membrane et sont en contact direct avec le cytosol. Le cytosquelette, les centrosomes, les cils, les flagelles et les ribosomes en sont des exemples. Pour leur part, les organites membraneux sont enveloppés par une ou deux membranes constituées de bicouches lipidiques qui isolent leur milieu interne de cytosol. Les organites membraneux comprennent le réticulum endoplasmique, le complexe de Golgi, les mitochondries, les lysosomes et les peroxysomes. Bien que le noyau soit un organite membraneux, il est traité à part en raison de son rôle particulier, aux commandes de l'activité cellulaire.

## II. Les biomembranes

Les biomembranes (membranes cellulaires) sont des doubles couches phospholipidiques dans lesquelles s'insèrent de manière asymétrique et inhomogène d'autres structures les caractérisant.

La membrane délimitant la cellule est appelée membrane plasmique et les membranes des organites sont appelées par le nom de l'organite concerné (membrane nucléaire, membrane mitochondriale, etc.).

En microscopie électronique on observe une tri-lamination de la membrane : un feuillet clair de 3 nm entouré par 2 feuillets sombres de 2,5 nm chacun ; l'épaisseur totale est donc d'environ 8 nm. Ceci a permis de mettre en évidence la structure en bicouche phospholipidique de la membrane plasmique.



**Figure 03 :** Ultrastructure d'une membrane plasmique

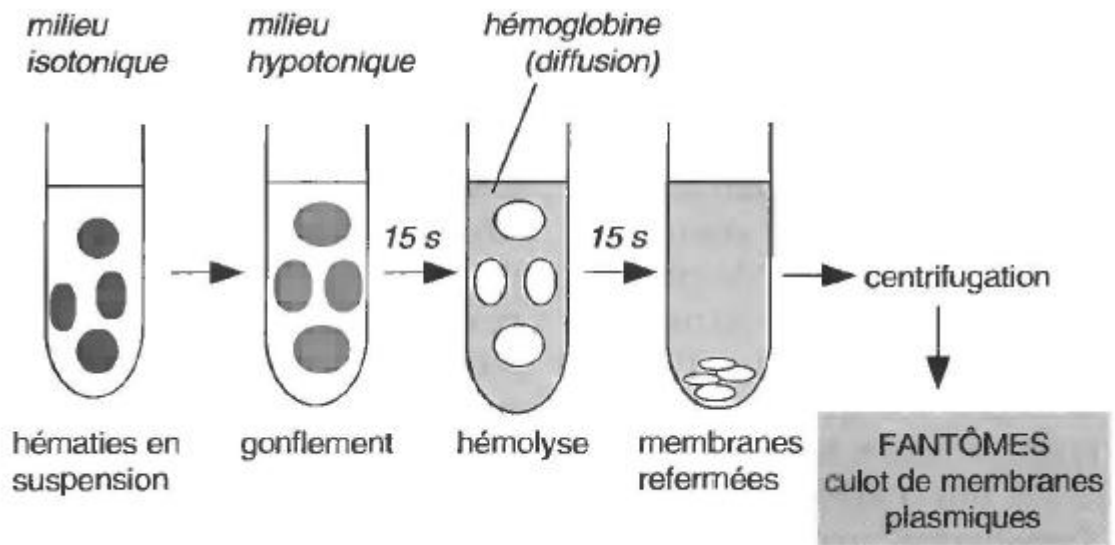
### II.1. Composition des membranes

**II.1.1. Isolement :** Le modèle de membrane plasmique qui a fait l'objet des études les plus poussées est la membrane des hématies, humaines le plus souvent. Le choix des hématies se justifie par le fait qu'il est possible d'avoir une population cellulaire très homogène et donc propice à l'obtention de membranes purifiées, aussi bien pour en faire l'analyse que pour étudier leur physiologie.

Dépourvue de noyau et d'autres organites intracellulaires, l'hématie différenciée consiste en effet essentiellement en une solution concentrée d'hémoglobine contenue dans une membrane.

Les membranes d'hématies sont obtenues par choc osmotique : des globules rouges (de l'homme, mouton, lapin) sont placés dans une solution fortement hypotonique (eau distillée). Les hématies sont rapidement lysées (l'entrée de l'eau est telle que la pression hydrostatique intracellulaire, provoque le déchirement de la membrane, avec perte de tout le contenu cellulaire

dans le milieu). Après centrifugation, on peut recueillir un culot de membranes purifiées. Les membranes peuvent se refermer en milieu isotonique (Na Cl à 9%), et donnent alors des « fantômes » d'hématies. Les résultats obtenus à partir de ces membranes ont été souvent extrapolés (généralisés) à d'autres types cellulaires. Or, depuis que les techniques d'isolement se sont améliorées, l'étude de diverses autres membranes cellulaires s'est améliorée et on a pu vérifier que certaines des propriétés des membranes des hématies étaient très générales, alors que d'autres sont des particularités qui ne doivent pas être étendues à toutes les cellules.

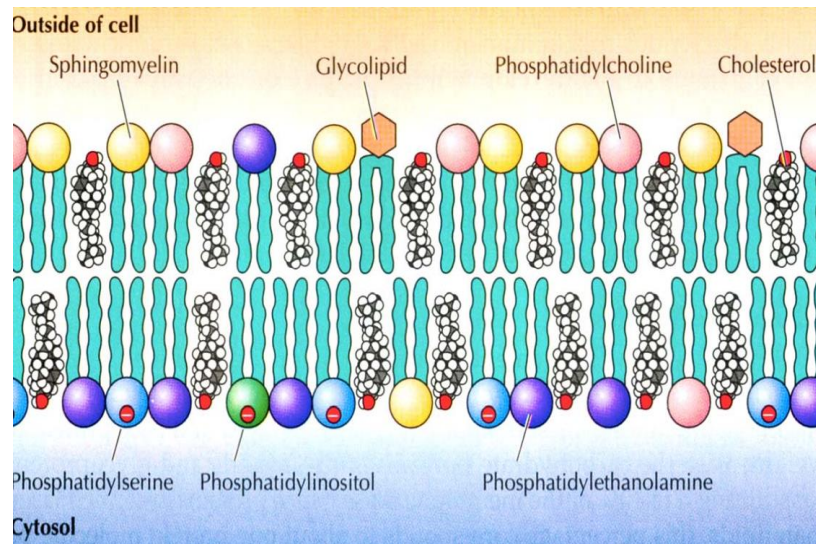


**Figure 04 :** La technique d'isolement de la membrane plasmique des hématies

**II.1.2. Composition chimique :** La membrane est constituée de trois des principaux éléments de base du vivant, des lipides, des protéines et des glucides. Ces trois éléments coopèrent pour former un film fluide mais néanmoins étanche qui isole la cellule du milieu extérieur et lui permet d'interagir. Les parts des différents constituants (glucides, protéines et lipides) varient d'un type cellulaire à l'autre. On peut néanmoins donner en exemples les valeurs trouvées pour le globule rouge : 40% lipides ; 8% glucides ; 52% protéines.

La membrane plasmique d'hépatocyte de souris renferme : 52% lipides, 44% protéines, 4% glucides.

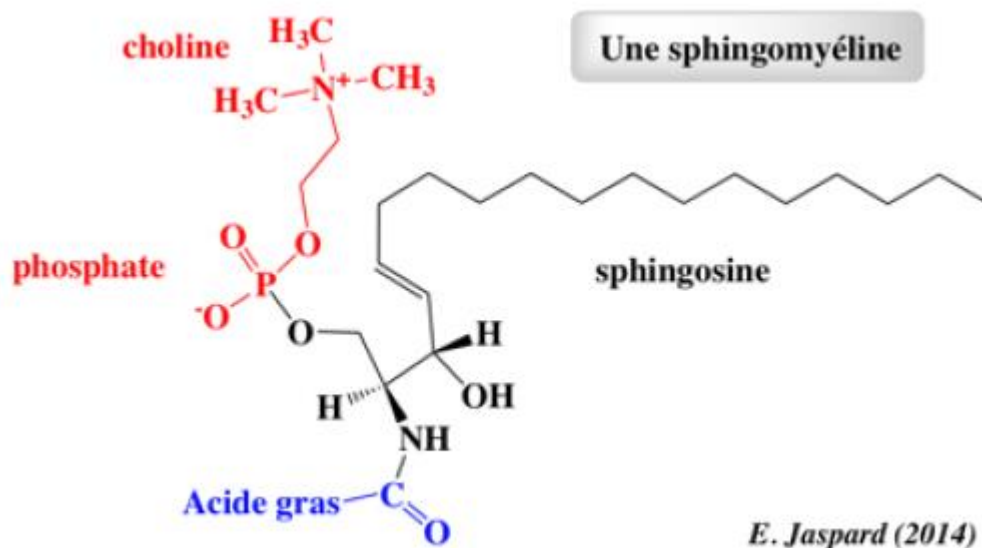
**II.1.2.1. Les lipides :** La structure en double couche de la membrane plasmique est due aux propriétés amphiphiles (ou amphipathiques) des multiples types de lipides qui la constituent. Il existe 3 classes principales de lipides membranaires : les phospholipides, les glycolipides et les stérols.



**Figure 05 :** Les différents types des lipides membranaires

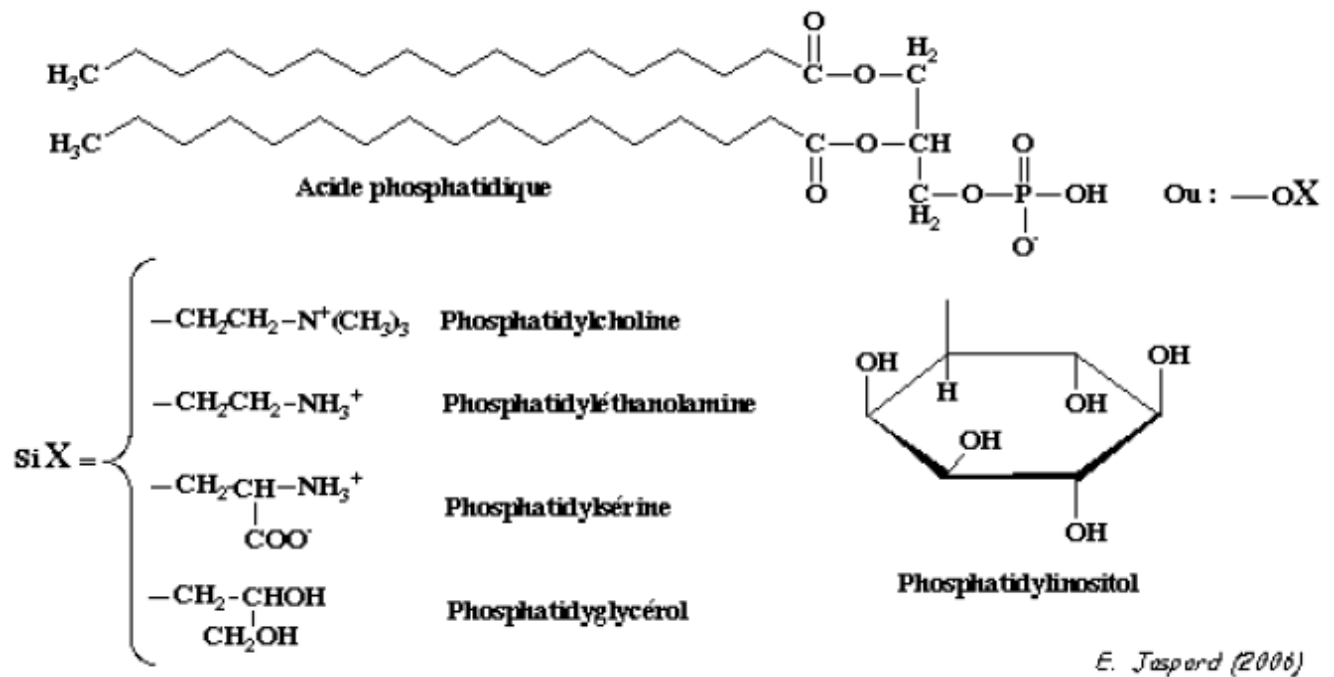
**II.1.2.1.1. Les phospholipides :** de la membrane plasmique des eucaryotes sont de plusieurs types, on trouve principalement dans la membrane plasmique de cellules animales.

Phosphatidyl choline.....	18%
Phosphatidyl sérine.....	9%
Phosphatidyl éthanol amine.....	11%
Phosphatidyl inositol.....	4%
Phosphatidyl glycérol.....	0%
Sphingomyéline.....	14%



**Figure 06 :** Structure d'un sphingomyéline

Parmi les phospholipides, les glycérophospholipides sont les plus abondants. Leur structure est la suivante (figure ci-dessous) :



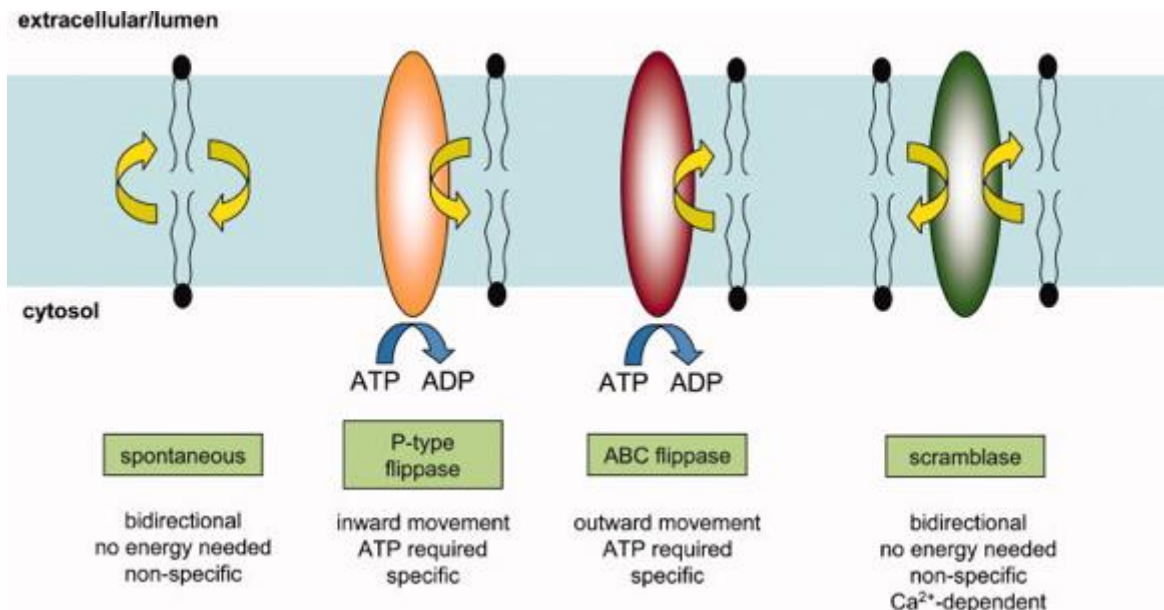
**Figure 07** : La structure des glycérophospholipides

Les glycérophospholipides présentent tous ;

- Une tête qui contient une molécule de glycérol, une molécule d'acide phosphorique chargé négativement donc hydrophile. Ce groupement est orienté vers l'extérieur de la membrane.
- Deux chaînes hydrocarbonées hydrophobes orientées vers l'intérieur de la membrane.
- Une molécule supplémentaire liée à l'acide phosphorique qui confère son identité au lipide.

Dans la membrane plasmique, les phospholipides sont animés de mouvements permanents :

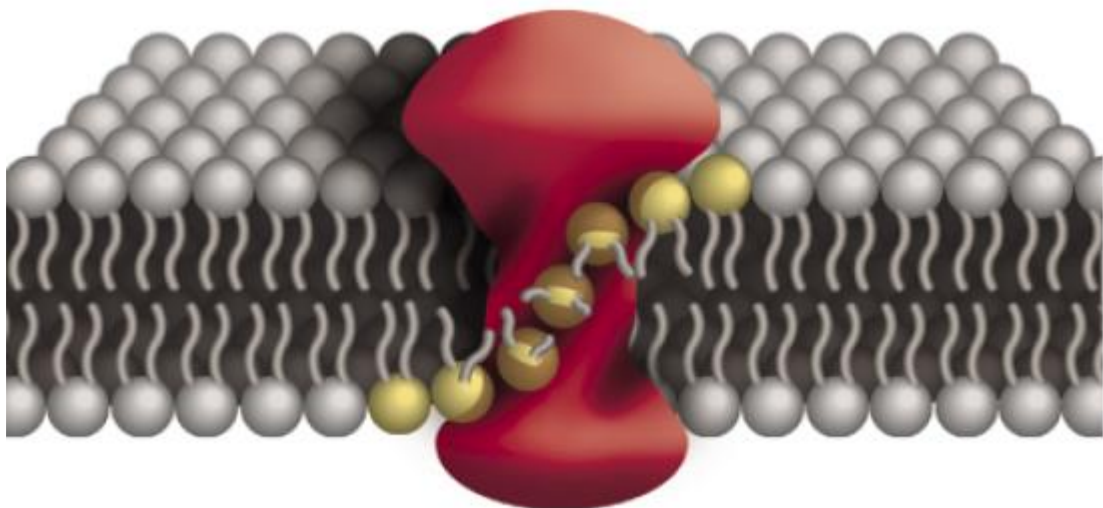
- Rotation,
- Déplacement latéraux à la vitesse de 2µm/seconde.
- Mouvement de bascule d'une monocouche à l'autre c'est le « flip-flop » qui est assez rare. Il faut en effet, beaucoup d'énergie pour faire traverser la couche hydrophobe par le tête polaire du lipide.



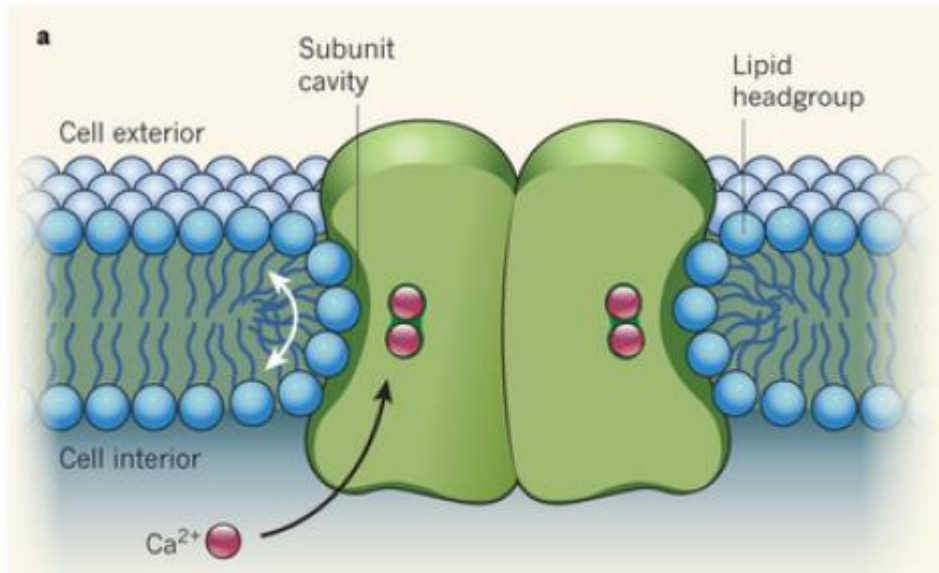
**Figure 08 :** Différents mécanismes de basculement de lipides membranaires entre les 2 feuilletts

Les lipides polaires peuvent se déplacer spontanément au travers d'une membrane par diffusion latérale.

- La translocation des lipides peut être aussi médiée par divers types de protéines membranaires spécifiques, appelées flippases ou scramblases.
- Les mouvements des lipides entre les feuilletts peuvent être unidirectionnels ou bidirectionnels.

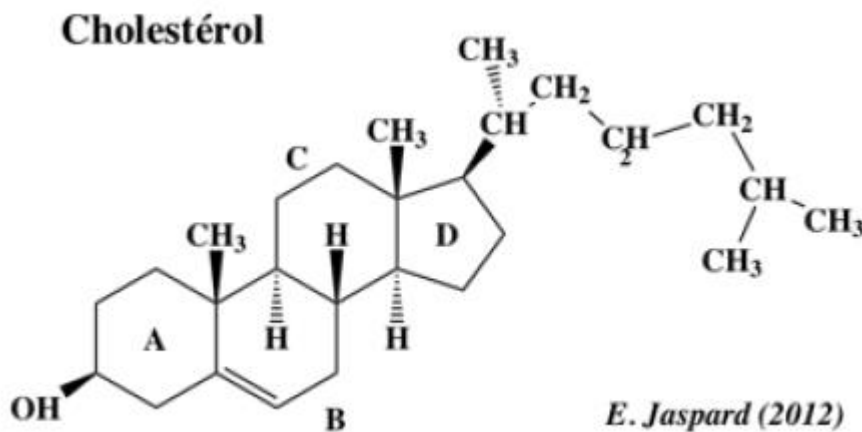


**Figure 09 :** Le flip-flop médié par une flippase



**Figure 10 :** Le flip-flop médié par une scramblase

**II.1.2.1.2. Le cholestérol :** représente 30% des lipides membranaires. Les liposomes formés à partir de phospholipides seuls sont très fluides, l'addition du cholestérol diminue cette fluidité et augmente la stabilité de la bicouche. Le cholestérol est uniquement présent dans les membranes des cellules animales dans des proportions variables (souvent 1 cholestérol pour 1 phospholipide), en effet, il est absent des cellules végétales et des bactéries.



**Figure 11 :** Structure du cholestérol

Le cholestérol est composé d'un noyau stéroïde hydrophobe, d'une queue hydrophobe et d'une fonction alcool hydrophile. Le cholestérol s'intercale entre les molécules de phospholipides. Il rigidifie la membrane et diminue la perméabilité membranaire aux molécules hydrosolubles. Des lignées cellulaires mutées, incapables de synthétiser le cholestérol, se lysent rapidement par trop

grande fragilité de leur membrane. Du cholestérol, ajouté au milieu de culture est rapidement incorporé dans les membranes cellulaires stabilisent celle-ci et permettant la survie de culture.

**II.1.2.1.3. Les glycolipides :** Chez les animaux ces glycolipides dérivent des sphingosines. Ils résultent de l'association de la sphingosine avec un sucre (en général le galactose) et d'un acide gras de poids moléculaire élevé. Ce sont généralement des glycolipides neutres, dont la tête (hydrophile) porte un groupement polaire formé de 1 à 15 glucides neutres. Dans la membrane plasmique de la plupart des cellules animales, les glycolipides sont des gangliosides qui contiennent un ou plusieurs résidus d'acide sialique qui leur confèrent une charge négative.

La bicouche lipidique de la membrane plasmique est asymétrique : sur la face extérieure sont situés tous les glycolipides et la plus grande partie des phosphatidylcholines alors que vers la face cytosolique sont les phosphatidyléthanolamines et la presque totalité des phosphatidylsérines, tous deux chargés négativement.

Il en résulte une différence de charges électriques : la monocouche cytosolique est chargée négativement, la monocouche extérieure est chargée positivement. Cette asymétrie pourrait intervenir dans l'orientation convenable des protéines membranaires.

**II.1.2.2. Les protéines :** La position des protéines dans la membrane a été longtemps discutée : en effet, elles ne forment pas le feuillet clair, placé entre les 2 feuillets sombres que l'on voit au MET mais elles sont encastrées entre les lipides qui servent de milieu de dispersion.

L'image donnée par l'observation au MEB de la cryofracture d'une membrane plasmique montre des granules enchâssés dans la monocouche lipidique.

La même image obtenue à partir d'une bicouche lipidique (liposome) apparaît homogène sans aucun granule. Si on ajoute des protéines au moment de la préparation des liposomes leur cryofracture conduit à des empreintes granuleuses : les granules sont donc formés par les protéines membranaires.

Certaines protéines peuvent être facilement détachées de la bicouche lipidique par simple action d'une solution saline concentrée, ces protéines sont dites périphériques ou extrinsèques. D'autres protéines ne peuvent être extraites qu'après dislocation de la membrane à l'aide de détergents. Ce sont les protéines intrinsèques. Ceci ne reflète pas nécessairement l'arrangement moléculaire des protéines qui a été élucidé grâce à l'utilisation de marqueurs radio actifs ou par immunofluorescence. On distingue :

**II.1.2.2.1. Les protéines intrinsèques :** qui pénètrent dans la zone centrale hydrophobe de la bicouche lipidique par l'intermédiaire d'un court peptide hydrophobe. Certaines protéines

intrinsèques ; leurs régions hydrophiles font saillie soit dans le liquide extracellulaire aqueux, soit dans le cytosol, et leurs régions hydrophobes s'insèrent parmi les queues d'acides gras ; ce sont les protéines intégrées. Alors que d'autres peuvent traverser toute l'épaisseur de la bicouche et pointer à la surface des deux côtés de la membrane plasmique, ce sont les protéines transmembranaires. Souvent, la partie de la protéine qui passe dans la région non polaire de la membrane est formée d'une hélice  $\alpha$  composée d'acides aminés ayant surtout des chaînes latérales non polaires et hydrophobes. Dans certains cas, la chaîne d'acides aminés de la protéine se replie sur elle-même et traverse la membrane plasmique à plusieurs reprises ; les segments hydrophobes de l'hélice  $\alpha$  qui s'enfoncent dans la membrane alternent avec des régions polaires et hydrophiles qui font saillie dans le milieu aqueux de chaque côté de la membrane.

**II.1.2.2.2. Les protéines périphériques :** qui sont liées aux autres protéines ou aux têtes hydrophiles des lipides.

En général, les types de lipides varient peu d'une membrane plasmique à une autre. Par contre, il existe des différences remarquables entre les cellules et entre les organites quant à l'assortiment des protéines qui occupent leurs membranes respectives. Nombre de fonctions de la membrane sont déterminées par ces protéines :

Certaines protéines transmembranaires sont des canaux s'ouvrant sur un pore, ou orifice, par lequel une substance particulière, tel l'ion potassium ( $K^+$ ), peut entrer dans la cellule ou en sortir. La plupart des canaux sont sélectifs ; ils ne laissent passer qu'un seul type d'ion.

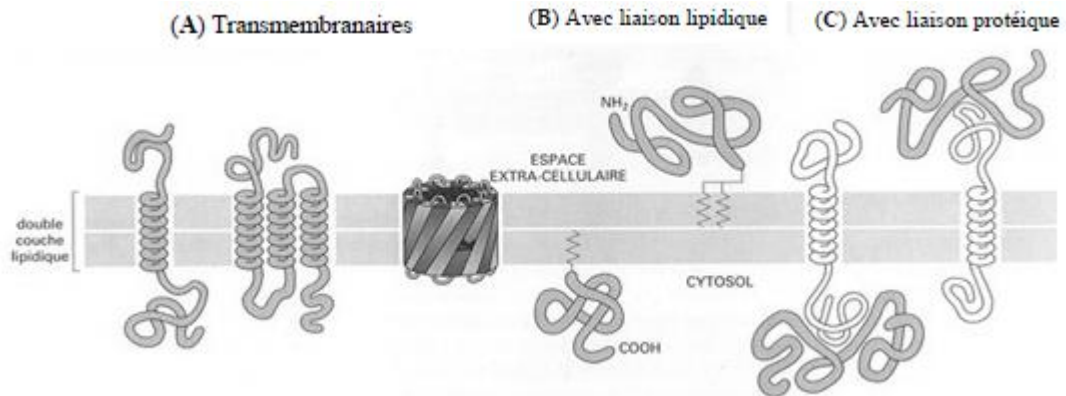
D'autres protéines membranaires sont des transporteurs. Ceux-ci se lient à une substance polaire d'un côté de la membrane et, en changeant de conformation, l'acheminent vers l'autre côté, où ils la relâchent.

Les protéines intrinsèques appelées récepteurs servent de sites de reconnaissance cellulaire. Elles reconnaissent et capturent des molécules spécifiques, par exemple une hormone comme l'insuline ou un nutriment comme le glucose, qui jouent un rôle important dans une fonction cellulaire donnée. Une molécule spécifique qui se lie à un récepteur est appelée ligand.

Certaines protéines intrinsèques et périphériques sont des enzymes.

Les glycoprotéines et les glycolipides membranaires sont des marqueurs d'identité cellulaire. Ils permettent à des cellules de reconnaître d'autres cellules du même type quand un tissu se forme ou d'identifier des cellules étrangères potentiellement dangereuses et d'y réagir. Les marqueurs des groupes sanguins de système ABO en sont des exemples. Lorsqu'on reçoit une transfusion sanguine, le groupe sanguin du donneur doit être compatible avec celui du receveur.

Les protéines intrinsèques et périphériques peuvent servir d'amarres, pour joindre les protéines membranaires de cellules juxtaposées ou pour fixer ces protéines à des filaments à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule.



**Figure 12** : Les différents types des protéines membranaires

**II.1.2.3. Les glucides** : Toutes les cellules eucaryotes portent des glucides sur la face extérieure de leur membrane. Ce sont des chaînes de polyholosides liées de façon covalente aux protéines membranaires (glycoprotéines) et avec une moindre fréquence, aux lipides (glycolipides). Ces glucides se retrouvent au niveau des autres membranes cellulaires (RE, Golgi, lysosomes) où ils sont toujours dirigés vers la face luminale. Les mitochondries et les plastes en sont dépourvus.

La différence entre une glycoprotéine et protéoglycane réside dans la longueur de la chaîne glucides ; lorsqu'il s'agit de courtes chaînes d'oligosaccharides, ces protéines sont appelées glycoprotéines ; alors que si ce sont de longues chaînes de polysaccharides, il se forme des protéoglycane (appelés autrefois mucopolysaccharides). Ces chaînes d'oligosaccharides liées aux protéines et aux lipides forment un feutrage souple appelé le glycocalyx ou « cell coat ». Le glycocalyx contribue à la protection de la surface cellulaire, les chaînes de saccharides étant hydrophiles, elles lubrifient la surface cellulaire qui est visqueuse.

Parmi plus de 100 monosaccharides existants dans la nature seuls 7 d'entre eux forment le glycocalyx : acide sialique, fructose, galactose, galactosamine, glucose, glucosamine et mannose. Ces chaînes d'oligosaccharides sont courtes, moins de 15 sucres les forment, elles présentent cependant une très grande variabilité et assurent un véritable marquage identitaire de la cellule.

Les chaînes latérales de polysaccharides portées par les protéines et par les lipides jouent un rôle important dans les interactions cellule/cellule, elles sont à la base des processus de **reconnaissance** et d'adhésivité sélective. Certaines d'entre-elles, les cell-adhésion-molécules (CAM) sont maintenant bien connues. Certaines protéines appelées lectines reconnaissent spécifiquement des chaînes latérales d'oligosaccharides particuliers et s'y attachent. Ceci

implique que la séquence glucidique des chaînes de polyholosides est certainement aussi rigoureusement programmée et précisément régulée que celle des acides aminés formant les protéines. Il reste là un vaste domaine de recherche.

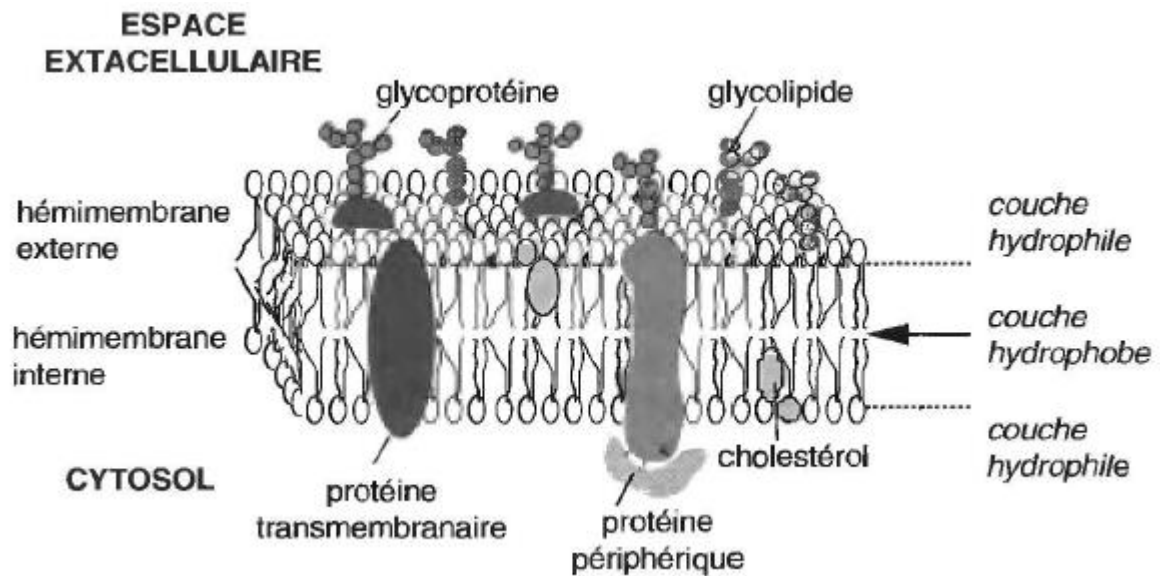
## **II.2. Architecture moléculaire des biomembranes**

Les lipides polaires, phospholipides, glycolipides et cholestérol sont disposés en bicouche, leurs pôles hydrophobes étant en vis à vis, leurs pôles hydrophiles étant en contact soit avec le hyaloplasme soit avec le milieu extracellulaire. Les protéines hydrosolubles qui sont placées de part et d'autre de la bicouche lipidique sont les protéines périphériques. Les protéines hydrophobes ou protéines intégrées sont enchâssées plus ou moins profondément dans la bicouche et leurs régions hydrophiles font saillie soit dans le hyaloplasme soit dans le milieu extracellulaire. Cet édifice moléculaire n'est pas symétriques ; en particulier, les régions polysaccharidiques des glycolipides et des glycopeptides baignent dans le milieu extracellulaire et forment le revêtement fibreux. Certaines protéines intégrées possèdent des sites stéréospécifiques (flèches) permettant l'accrochage de molécules (hormones médiateurs, substrats divers) ou d'ions pouvant ainsi être transportés "passivement" ou "activement". La mosaïque réalisée par les lipides et les protéines n'est pas un édifice rigide. Les molécules peuvent diffuser dans le plan membranaire d'où le nom de "mosaïque fluide" donné à cette structure.

L'édifice membranaire n'est pas figé et les lipides comme les protéines ont de grandes libertés de mouvement. En effet, la phase lipidique de la membrane est fluide. Cela signifie que les phospholipides sont mobiles et peuvent se déplacer latéralement (diffusion latérale) ou être animés de rotation (diffusion rotationnelle). Cette diffusion latérale dans le plan membranaire ou rotationnelle dans l'épaisseur de la membrane donne à la bicouche la fluidité d'un liquide, liquide particulier puisque ses molécules et en particulier les chaînes hydrophobes des lipides restent parallèles entre elles et perpendiculaires à la surface membranaire. Cette ordonnance est celle que l'on trouve dans un cristal et c'est pourquoi on parle de cristal liquide pour définir la phase lipidique de la membrane. Cette fluidité qui dépend de la température et de la teneur en cholestérol de la bicouche, a pour conséquence directe de permettre aux protéines de se déplacer latéralement dans la membrane (diffusion latérale). Ce sont les mouvements des lipides qui impriment des déplacements aux protéines intégrées. Il est probable par ailleurs que dans leurs mouvements les protéines intégrées entraînent d'une part les molécules lipidiques qui leurs sont liées directement par interactions hydrophobes, d'autre part les protéines périphériques qui ont des interactions avec leur (ou leurs) pôles hydrophiles. En effet il apparaît que dans la plupart des cas étudiés, les protéines périphériques sont généralement liées à des protéines intégrées, soit

directement, soit par l'intermédiaire d'autres protéines périphériques. Pour toutes ces raisons, de nouvelles protéines peuvent être introduites dans un territoire donné par fusion de deux membranes entre elles. Cette propriété permet le renouvellement continu des membranes.

Ainsi, la membrane plasmique peut être comparée à une mosaïque fluide dont les pièces seraient mobiles. C'est SINGER (1971) qui proposa le premier ce modèle d'architecture moléculaire de l'édifice membranaire.



**Figure 13 :** Structure en "mosaïque fluide" de la membrane plasmique

### II.3. Les échanges membranaires

Les bicouches phospholipidiques étant diversement perméables aux petites molécules et parfaitement imperméables aux ions minéraux ou organiques, des mécanismes spécifiques de perméation doivent être mis en œuvre pour assurer efficacement leur transport ; ce sont en fait des protéines porteuses ou des canaux protéiques qui en sont chargés. Tous les systèmes de transport connus (canaux, perméases, pompes, etc.) sont constitués de protéines intrinsèques, transmembranaires et à traversées multiples, formant une voie continue à travers la bicouche. L'orientation toutes ces protéines, au sein de cette dernière, est donc fondamentale afin qu'elles assurent convenablement leur fonction de transfert orienté de solutés.

Avant de les présenter en détail, il est bon de définir quelques termes relatifs aux modalités d'échange à travers les membranes :

- lorsqu'un seul composé est transporté, on parle d'uniport ;
- lorsque deux solutés (ou plus) sont transportés simultanément (phénomène de couplage), on parle de cotransport ;
- lorsque le transport de deux solutés se fait dans le même sens, on parle de symport ; s'il se fait dans des directions opposées (échange), on parle d'antiport.

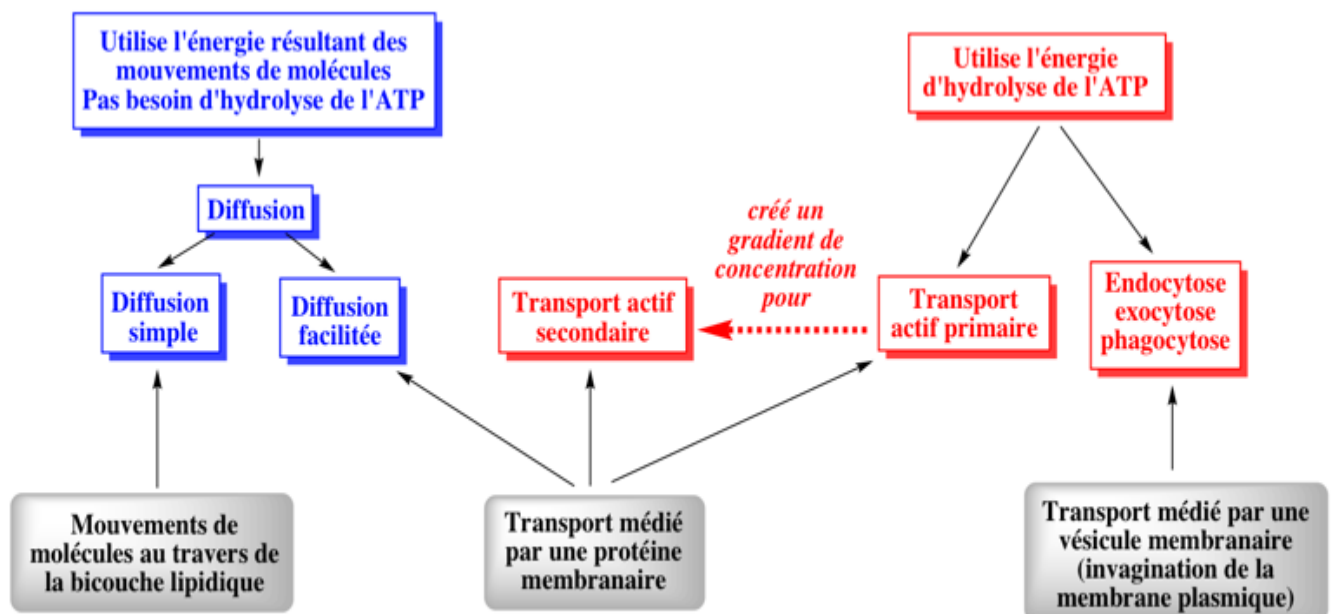
Par ailleurs, il faut envisager deux situations différentes, selon la nature des molécules ou des ions transportés. Dans le cas des molécules non chargées, la loi physique première déterminant le sens du transport est celle de la diffusion. Ce mouvement spontané ne nécessite pas d'apport d'énergie extérieure et se fait du compartiment le plus concentré vers le compartiment le plus dilué ; on dit que le mouvement s'effectue dans le sens du gradient de concentration. Les cellules peuvent cependant s'opposer à la diffusion en consommant de l'énergie, généralement sous la forme d'une réaction d'hydrolyse de l'ATP, hautement exergonique.

Elles sont ainsi susceptibles de transporter des ions ou des molécules à contre-courant du mouvement lié au simple gradient de concentration, grâce à un mécanisme que l'on nomme pompage.

Sur la base de cette distinction fondamentale on décrira des mécanismes de transport passif, ou spontanés, et des mécanismes de transport actif, nécessairement couplés à une source d'énergie. Quand il s'agit de substances dissoutes électriquement chargées (ions), il faut prendre en compte, en plus de leur concentration, la différence de potentiel électrique existant entre les deux points. De façon générale, il existe une différence de potentiel de part et d'autre de toutes les membranes plasmiques : l'intérieur des cellules est négatif par rapport à l'extérieur. On comprend donc que les ions chargés (+) soient attirés par l'intérieur des cellules et que les ions chargés (–) soient repoussés vers l'extérieur ; dans les deux cas, ces ions tendent de toute façon à franchir la

membrane plasmique. Le mouvement de tout ion à travers un pore ou un canal est couplé à ce qu'on appelle le gradient électrochimique de cet ion ; ce dernier se déplace à la fois en fonction de la différence de concentration existant de part et d'autre de la membrane et du champ électrique qui la caractérise.

Il y'a un autre moyen pour les substances d'entrer dans la cellule ou d'en sortir. Ce mécanisme met en jeu la formation de vésicules ayant une enveloppe membraneuse. Il y'a deux types de *transport vésiculaire*. Dans le premier, de minuscules vésicules se détachent de la membrane plasmique et entraînent avec elles des substances dans la cellule ; c'est l'*endocytose*. Dans le second, les vésicules fusionnent avec la membrane plasmique et relâchent leur contenu à l'extérieur de la cellule ; c'est l'*exocytose*. Les grosses particules, comme les bactéries et les globules rouges, ou les macromolécules, comme les polysaccharides et les protéines, peuvent entrer dans les cellules ou en sortir grâce au transport vésiculaire.



E. Jaspard (2013)

**Figure 14 :** Les différents Types des transports membranaires

### II.3.1. Transport passif

Le transport passif est un déplacement thermodynamiquement favorable au cours duquel les solutés migrent en suivant leur gradient décroissant de potentiel électrochimique, pour les solutés chargés, et de potentiel chimique pour les solutés neutres. Ce transport spontané se réalise sans consommation d'énergie.

Il est possible de distinguer deux modes essentiels de traversée passive des membranes : la diffusion simple mettant en jeu la liposolubilité des solutés et la diffusion facilitée mettant en jeu soit des protéines telles que des perméases, soit des canaux ou des pores.

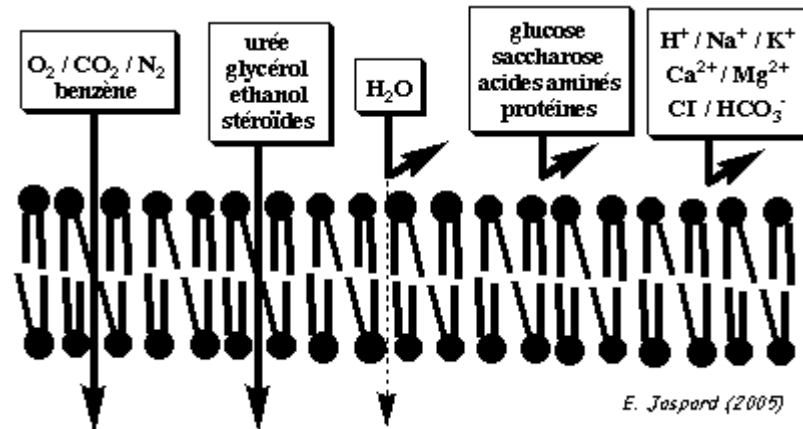


Figure 15 : Diffusion simple

### II.3.1.1. Diffusion simple

Les molécules liposolubles ( $O_2$ ,  $CO_2$ , hormones stéroïdiennes) et celles de très petite taille ( $H_2O$ , éthanol, etc.) traversent facilement la bicouche membranaire en s'insinuant entre les lipides membranaires.

### II.3.1.2. Diffusion facilitée

#### II.3.1.2.1. Traversée facilitée par des canaux

Les canaux, au sens large, sont des voies moléculaires plus ou moins sélectives constituant des lumières par lesquelles les molécules peuvent diffuser. Parmi ces structures, il faut distinguer :

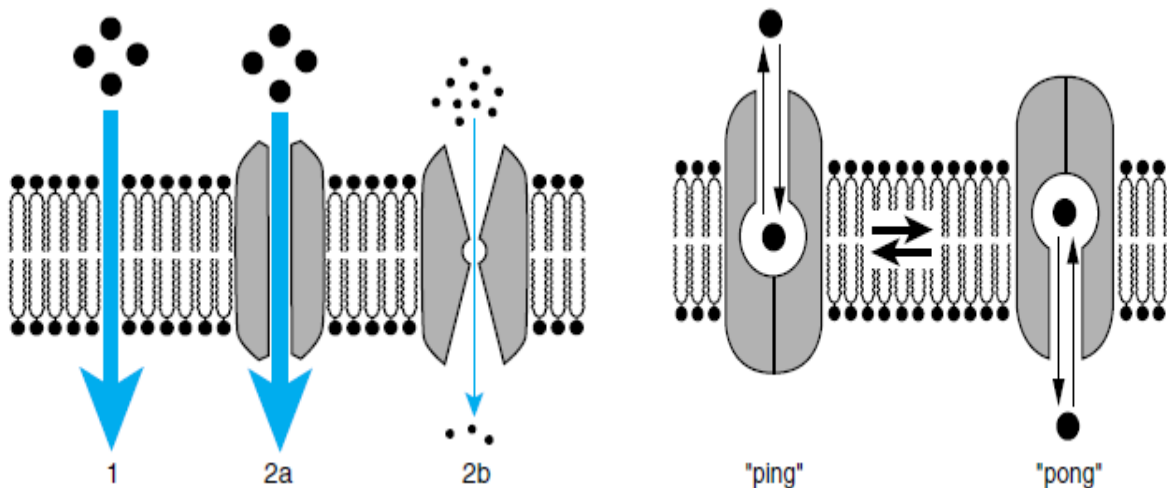
- les pores qui sont des voies peu sélectives pour les petites molécules et empêchant le passage des grosses molécules polymériques telles que les protéines, ou les polysides (excepté les protéines et les polynucléotides redirigés vers le noyau) :
  - les pores nucléaires, composés notamment de nucléoporines, constituent un tunnel de diffusion des solutés de petite taille ;
  - les porines, présentes dans la membrane externe des bactéries Gram-, des chloroplastes et des mitochondries, laissent passer les ions et des petites molécules organiques (lactose, etc.) jusqu'à 600 Da ;
- les canaux *sensu stricto* constituent des voies de plus petit diamètre et sont en général sélectifs :
  - les canaux de fuite sont toujours ouverts et permettent le passage des ions à travers la membrane. Ils sont sélectifs, filtrant les solutés en fonction de leur charge et de leur taille (canal  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , etc.) ;

- les canaux excitables ont deux conformations possibles : ouverte ou fermée. Le changement d'état est alors provoqué par un agent physico-chimique spécifique, modifiant la perméabilité membranaire. C'est le cas, par exemple, des canaux tension-dépendants, chimio-dépendants ou mécanodépendants (canaux  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  du potentiel d'action, récepteurs ionotropiques à l'Ach, etc.).

### II.3.1.2.2. Traversée facilitée par les perméases

Dans le cas d'un transport facilité par une perméase, le flux de solutés présente un phénomène de saturation en relation avec l'interaction stéréospécifique entre le transporteur et le soluté :

- les perméases telles que les GluT (*Glucose Transporter*) sont des protéines membranaires ayant un site de reconnaissance stéréospécifique pouvant lier le soluté et le transférer. Ce fonctionnement est caractérisé par une constante d'association ( $k_{0,5}$ ) et une vitesse maximale ( $V_{\text{max}}$ ) ;
- les translocases telles que la translocase ATP/ADP située dans la membrane interne des mitochondries et des chloroplastes, couplant la sortie d'ATP avec l'entrée de l'ADP selon leur gradient électrochimique. Ce fonctionnement est caractéristique des perméases.



**Figure 16 :** Représentation schématique des deux types de transports passifs impliquant la diffusion (1) Diffusion directe à travers la bicouche lipidique (dite diffusion lipophile) (2) Diffusion facilitée impliquant un canal spécifique, pour le transport de l'eau (2a : aquaporines) ou des ions (2b). «ping» et «pong» le changement de conformation d'un transporteur de type perméase, et ses deux états.

### II.3.1.2.3. L'osmose

L'osmose est un phénomène physique passif qui a lieu seulement si les solutions sont séparées par une membrane à perméabilité sélective. C'est un mouvement net de molécules de solvant au travers d'une membrane semi-perméable vers un compartiment contenant une

concentration plus importante d'un soluté. Ce mouvement tend à égaliser la concentration de ce soluté des 2 côtés de cette membrane. La différence de concentration engendre une différence de pression (gradient de pression) : c'est la pression osmotique qui provoque ce mouvement. Seules les molécules d'eau traversent la membrane de la solution hypotonique (la plus diluée) vers la solution hypertonique (solution la plus concentrée) jusqu'à ce que les solutions soient isotoniques (de même concentrations). Si les deux milieux sont de même concentrations, aucun mouvement d'eau n'est observé : la cellule est en équilibre osmotique.

**II.3.2. Le transport actif :** Certaines solutés polaires ou chargés qui doivent entrer dans la cellule ou en sortir ne peuvent utiliser aucun type de transport passif pour traverser la membrane parce qu'ils devraient alors circuler à « contre-courant », c'est-à-dire *contre* leur gradient de concentration. Ils doivent donc traverser la membrane par *transport actif*. Le transport actif est un mécanisme assisté qui exige une dépense d'énergie. Il met en jeu des transporteurs protéiques qui acheminent les solutés à travers la membrane contre leur gradient de concentration.

Deux sources d'énergie sont utilisées :

- 1) Généralement l'hydrolyse de l'ATP, qui fournit l'énergie nécessaire au *transport actif primaire* ;
- 2) l'énergie emmagasinée dans le gradient de concentration ionique, qui sert au *transport actif secondaire*. Tout comme la diffusion facilitée, les mécanismes de transport actif présentent deux caractéristiques, soit le transport maximal et la saturation. Les solutés transportés activement à travers la membrane plasmique comprennent plusieurs ions, tels  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{I}^-$  et  $\text{Cl}^-$ , des acides aminés et des monosaccharides.

### **II.3.2.1. Transports actifs primaires**

Dans le cas d'un transport actif primaire, l'énergie de la réaction peut provenir :

- de l'hydrolyse de l'ATP en  $\text{ADP} + \text{P}_i$ , avec un  $\Delta G^\circ$  de  $-30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . C'est le cas des différentes pompes ATPasiques qui ont un ou deux site(s) de liaisons aux solutés et un site capable d'hydrolyser l'ATP et de phosphoryler la pompe (pompe  $\text{H}^+$ , pompe  $\text{Ca}^{2+}$ , pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , etc.) ;
- de l'énergie liée, lors d'une réaction d'oxydoréduction,  $\text{Ox A} + \text{Réd B} \rightarrow \text{Réd A} + \text{Ox B}$  avec un  $\Delta G^\circ$  fonction de la différence de potentiel d'oxydoréduction  $\Delta E^\circ$  entre les couples A et B :  $\Delta G^\circ = -nF\Delta E^\circ$ . C'est le cas des chaînes d'oxydoréduction mitochondriales, chloroplastiques ainsi que celles de la membrane interne des bactéries.

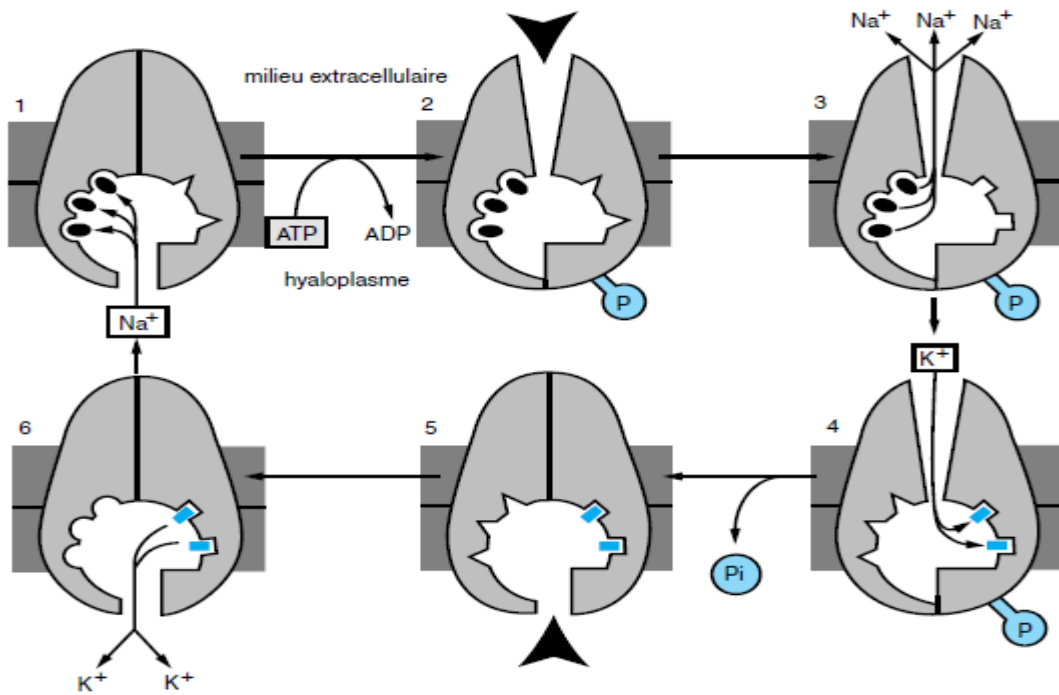
Il en existe un grand nombre, de types très différents, qui transportent un ou plusieurs ions ; la pompe la mieux connue : la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  de la membrane plasmique des cellules animales.

Le mécanisme de transport actif primaire le plus répandu expulse les ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) des cellules et les remplace par des ions potassium ( $\text{K}^+$ ). En raison des ions spécifiques qu'il déplace, ce système antiport est appelé *pompe à  $\text{Na}^+/\text{K}^+$*  ou, tout simplement, *pompe à sodium*. Toutes les cellules possèdent des milliers de pompes à sodium dans leur membrane plasmique. Etant donné qu'une partie de la pompe à sodium agit comme une enzyme qui hydrolyse l'ATP (ATPase), on l'appelle aussi  *$\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase*. La pompe à sodium maintient à un faible niveau la concentration d'ions sodium dans le cytosol en les pompant vers le liquide extracellulaire contre le gradient de concentration  $\text{K}^+$ . Comme le  $\text{K}^+$  et le  $\text{Na}^+$  s'écoulent lentement à travers la membrane plasmique en suivant leurs gradient électrochimique – par transport passif ou par transport actif secondaire- les pompes à sodium doivent fonctionner continuellement pour maintenir une faible concentration d'ions sodium et une forte concentration d'ions potassium dans le cytosol.

La conception actuelle de la pompe à sodium est comme suit :

- (1) Trois ions  $\text{Na}^+$  se fixent sur la face interne de la protéine, qui est ouverte vers l'intérieur de la cellule. Les sites de fixation des ions  $\text{K}^+$  sont fermés.
- (2) L'ATP phosphoryle le domaine protéique tourné vers le hyaloplasme. Un changement de conformation de la protéine a lieu, qui s'ouvre vers l'extérieur.
- (3) Les trois ions  $\text{Na}^+$  préalablement fixés sont en conséquence exposés à l'extérieur, où ils sont libérés. Ce phénomène fait alors s'ouvrir deux sites de fixation des ions  $\text{K}^+$ .
- (4) Deux ions  $\text{K}^+$  se fixent à leur tour, ce qui a pour conséquence la déphosphorylation de la protéine ( $\text{P}_i$  : phosphate inorganique), et la fermeture des sites  $\text{Na}^+$ .
- (5) Un nouveau changement de conformation, conduisant à un «basculement» en sens inverse, ouvre la protéine vers l'intérieur.
- (6) Les ions  $\text{K}^+$  sont exposés à l'intérieur où ils sont libérés ; les sites de fixation des ions  $\text{Na}^+$  réapparaissent. Le cycle recommence avec une nouvelle fixation des ions  $\text{Na}^+$  et une phosphorylation par l'ATP.

En chassant les ions  $\text{Na}^+$  qui ont tendance à entrer dans la cellule, la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  tend aussi à abaisser la pression osmotique interne et à assurer un volume constant au hyaloplasme.



**Figure 17 :** Modèle schématique illustrant le fonctionnement de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP dépendante des cellules animales

- **Les pompes à  $\text{Ca}^{2+}$ .** Dans toutes les cellules eucaryotes, la concentration hyaloplasmique en  $\text{Ca}^{2+}$  libre est très faible (environ  $10^{-7}$  M), alors que celle du milieu extérieur est 10<sup>4</sup> fois plus élevée. Le gradient de  $\text{Ca}^{2+}$  est maintenu grâce à une pompe ATP dépendante localisée dans leur membrane cytoplasmique, et qui a pour rôle de chasser le calcium libre intracellulaire. Cette pompe existe aussi dans la membrane d'un compartiment vésiculaire interne, de type réticulum endoplasmique lisse appelé compartiment de rétention du calcium. Ce dernier semble être un constituant normal de toute cellule, mais il est particulièrement développé dans les cellules musculaires striées, où il porte le nom de réticulum sarcoplasmique. Dans ce cas, les pompes  $\text{Ca}^{2+}$  ATP dépendantes ont comme fonction de séquestrer et accumuler les ions  $\text{Ca}^{2+}$  au sein de vésicules spécialisées ; on connaît le rôle de ces derniers dans le déclenchement de la contraction musculaire. L'intérêt de maintenir une concentration très faible en  $\text{Ca}^{2+}$  dans les cellules banales tient au fait que cet ion est un «messenger secondaire», et tout signal conduisant à son afflux dans le hyaloplasme entraîne une cascade d'événements et l'activation d'un grand nombre de mécanismes physiologiques.

- **Les pompes à protons.** Ces transporteurs sont rencontrés dans la membrane plasmique des cellules végétales et des Champignons, et chez quelques Bactéries ; ils permettent d'expulser uniquement des ions  $\text{H}^+$ , grâce à l'énergie d'hydrolyse de l'ATP. Leur rôle physiologique, qui

consiste à maintenir un gradient ionique transmembranaire, est équivalent à celui décrit pour la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  des cellules animales. On trouve également des pompes à protons dans le compartiment vacuolaire des Végétaux (au niveau du tonoplaste) et dans le compartiment endosomal des cellules animales ; dans ce cas particulier, les pompes fonctionnent en accumulant les ions  $\text{H}^+$  à l'intérieur de la lumière des vésicules, qui s'acidifient rapidement. La concentration en protons y atteint plus de 100 fois celle du hyaloplasme. Cette acidification entraîne l'activation des hydrolases acides libérées dans les vésicules issues du compartiment endosomal, après fusion avec les lysosomes primaires d'origine golgienne.

La membrane plasmique de nombreuses Bactéries contient de gros complexes transmembranaires capables d'expulser des protons du cytoplasme en utilisant comme source d'énergie des réactions d'oxydoréduction. Ces complexes, qui sont typiquement des pompes, bien que non mues par l'ATP, sont semblables à ceux rencontrés dans les organites semi-autonomes : mitochondries et plastes.

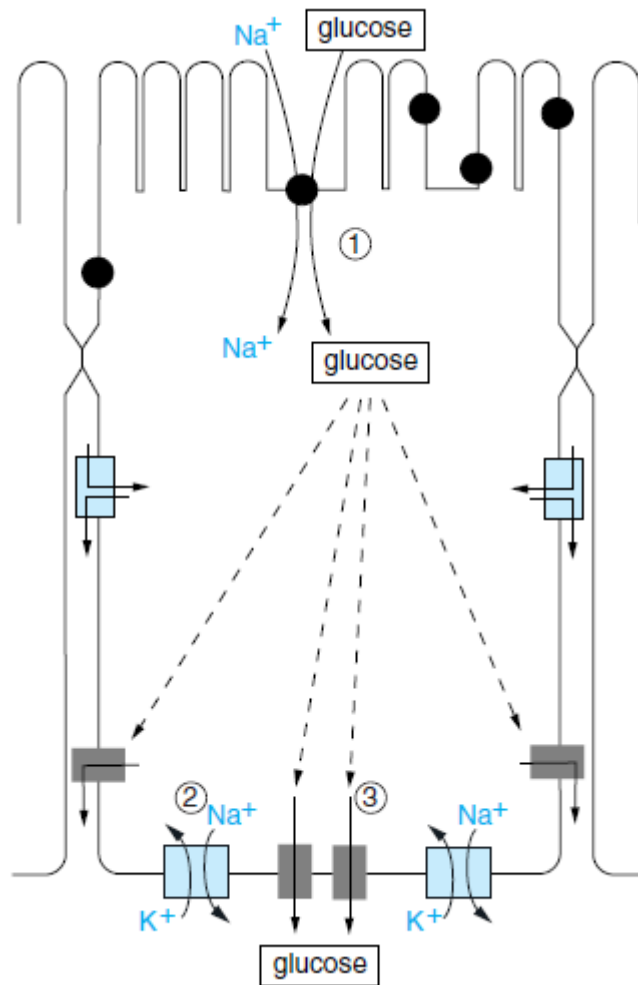
- Les **transporteurs ABC**. Ces transporteurs, dits « ABC » pour *ATP binding cassette*, sont très répandus chez tous les êtres vivants, des Bactéries à l'Homme. Ces protéines originales hydrolysent l'ATP pour transporter spécifiquement des ions, mais aussi des sucres, des acides aminés, des polysaccharides ou des protéines. Chez les Mammifères, ces transporteurs sont localisés dans la membrane plasmique des cellules du rein, de l'intestin, du foie, où ils participent à la détoxification du cytoplasme.

### **II.3.2.2. Transport actif secondaire :**

Contrairement aux molécules porteuses précédentes, les transporteurs assurant un transport actif dit secondaire n'utilisent pas l'hydrolyse de l'ATP comme source directe d'énergie. Ils sont néanmoins dits actifs car ils peuvent transporter des ions ou des molécules organiques contre leur gradient de concentration ; ceci est réalisé grâce au couplage de ce transport à celui d'un autre composé qui, lui, se déplace spontanément dans le sens de son gradient. En règle générale, ce deuxième composé, qui agit comme moteur, est un ion présentant un fort gradient de concentration (ions  $\text{Na}^+$ , dans le cas des cellules animales, ou  $\text{H}^+$ , dans le cas des cellules végétales ou des Bactéries), qui est entretenu, on l'a vu, par des pompes utilisant l'ATP ou des réactions d'oxydoréduction. En fait, un transporteur actif de ce type utilise une source d'énergie indirecte (ou potentielle), stockée sous la forme d'un gradient ionique. Ce système impliquant nécessairement un cotransport, la protéine responsable doit posséder deux sites de reconnaissance : l'un pour l'ion moteur et l'autre pour le soluté à transporter. La fixation de l'ion

moteur sur son site, favorisant de façon importante la fixation du soluté sur son propre site. Il faut donc bien comprendre que si le gradient ionique moteur se réduit, la vitesse de transport de l'ion cotransporté est elle-même réduite. À la limite, le système peut fonctionner dans l'autre sens si les gradients, pour une raison ou une autre, viennent à s'inverser ; le principe reste en effet le même : l'ion qui présente le gradient le plus fort propulse toujours l'ion qui a le gradient le plus faible. Ce type de mécanisme permet de transporter simultanément un ion et une petite molécule organique ou bien deux ions. On sera donc toujours amené à distinguer deux situations, selon que les transports sont de type symport ou antiport. Quelques exemples choisis dans les cellules animales, végétales ou chez les Bactéries peuvent être décrits.

• **Le transporteur intestinal du glucose.** Les microvillosités des entérocytes portent dans leur membrane un transporteur spécifique, le symport  $\text{Na}^+/\text{glucose}$ , qui utilise le fort gradient transmembranaire de  $\text{Na}^+$  (entretenu par la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP asique décrite plus haut), pour faire pénétrer spécifiquement le glucose intestinal dans la cellule. La concentration en glucose dans l'entérocyte étant ainsi relativement élevée, celui-ci sort de façon spontanée, par diffusion facilitée au niveau de la membrane basolatérale, grâce à un système de perméase. C'est de cette façon que le glucose issu de la digestion des glucides alimentaires franchit l'épithélium intestinal, et se retrouve dans le milieu intérieur. La position précise des deux types de transporteurs du glucose au sein des différents domaines membranaires de l'entérocyte est donc fondamentale, et elle constitue un excellent exemple de polarité structurale et fonctionnelle. Les jonctions serrées sous-apicales, qui unissent deux cellules voisines dans l'épithélium permettent de confiner les deux types de protéines dans leurs domaines spécifiques et jouent, en empêchant la diffusion latérale, un rôle de barrière au sein de la bicouche. De nombreux autres transporteurs à  $\text{Na}^+$  existent dans les cellules animales (dans l'épithélium rénal, en particulier) où ils assurent l'absorption de divers métabolites : glycérol, oses, acides aminés....



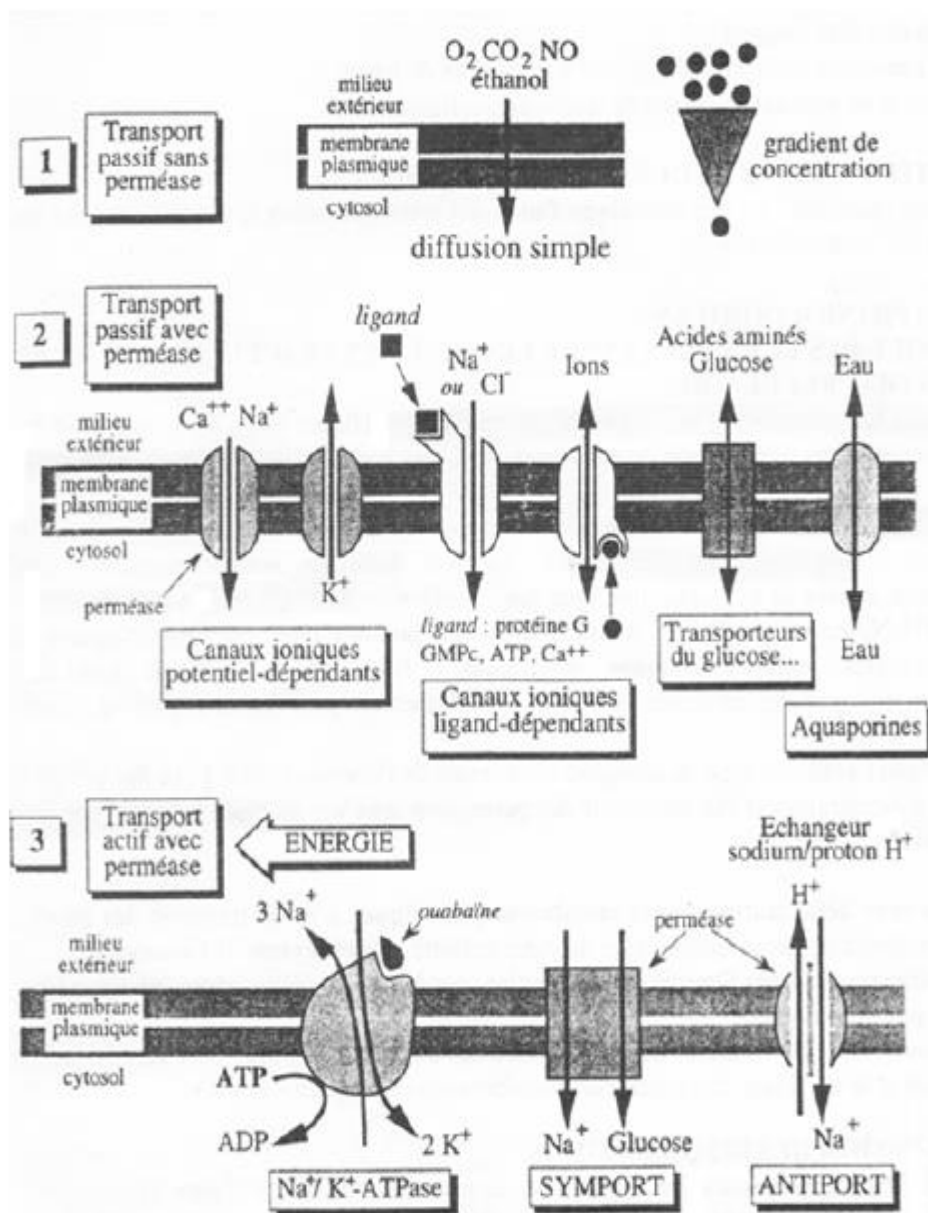
**Figure 18** : Schéma illustrant le transport du glucose intestinal à travers un entérocyte. Le symport  $\text{Na}^+$ /glucose (1) est localisé sur la face apicale absorbante, tandis que la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP dépendante (2) et la perméase (3) sont confinées dans la membrane basolatérale.

- **Le transporteur bactérien du lactose.** Il existe, chez les Bactéries, un transporteur spécifique du lactose qui fonctionne comme le symport précédent, mais en utilisant un gradient moteur d'ions  $\text{H}^+$ . Ceux-ci sont plus concentrés à l'extérieur de la cellule qu'à l'intérieur car des pompes appartenant à la membrane plasmique, mues par l'ATP ou les réactions d'oxydoréduction, interviennent ici aussi ; le retour des ions  $\text{H}^+$  vers le cytoplasme permet l'importation du lactose à raison d'un ion pour une molécule. La protéine responsable de ce cotransport est constituée d'une chaîne polypeptidique d'environ 400 acides aminés, traversant plusieurs fois la bicouche lipidique (douze aller et retour en  $\alpha$  hélice).

- **Les échangeurs commandés par le gradient d'ions  $\text{H}^+$**  présents dans la membrane plasmique des cellules végétales. Celle-ci contient de nombreux transporteurs destinés à importer des molécules organiques, dont le fonctionnement est semblable à celui des exemples précédents.

Il faut aussi signaler l'existence d'un symport  $H^+/K^+$  servant à faire entrer activement ce dernier ion dans la cellule. Ce système permet sans doute de contrôler la pression osmotique interne et de maintenir la turgescence à un niveau suffisant, malgré les variations du milieu extérieur.

• L'**antiport  $Na^+/H^+$**  des cellules de Vertébrés. Dans presque toutes les cellules de ces organismes, il existe une protéine échangeuse de cations d'un type voisin de la précédente, qui intervient pour contrôler le pH intracellulaire. Grâce à ce système d'échange, un excès interne d'ions  $H^+$  (lié au métabolisme cellulaire) est supprimé par une sortie de ces derniers, couplée à un influx d'ions  $Na^+$ .



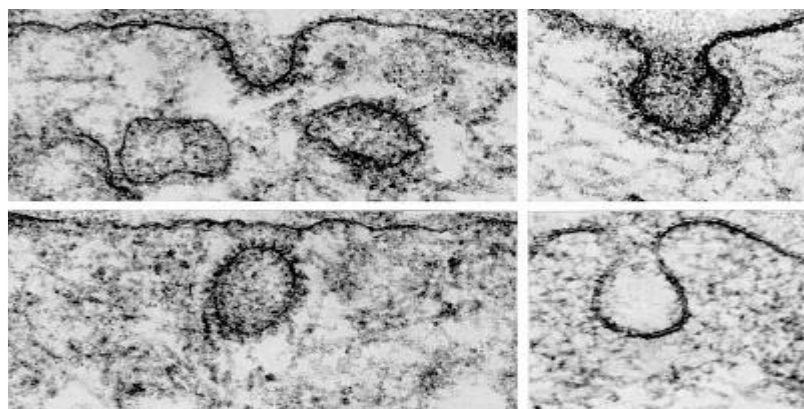
**Figure 19 :** Echanges sans déformation de la membrane plasmique

**II.3.3. Le transport vésiculaire :** la plupart des cellules eucaryotiques sont capables d'absorber ou de sécréter des macromolécules, telles que des protéines ou des polysaccharides. Certaines, même, peuvent ingérer des particules de grande taille, y compris des cellules guère plus petites qu'elles. Le mécanisme de franchissement de la membrane plasmique mis en œuvre ici est tout à fait particulier et il implique la formation de vésicules limitées par une membrane simple.

Suivant le sens du mouvement, on distingue deux grands types de processus : l'endocytose, qui recouvre les événements d'intériorisation (pénétration) de matériel, et l'exocytose, qui concerne au contraire ceux associés à la sécrétion de composés dans le milieu extérieur. Dans l'endocytose, la membrane plasmique s'invagine progressivement au niveau de la zone où le matériel extracellulaire doit être absorbé (= endocyté), puis elle se pince et forme une vésicule close ; les étapes initiales sont un peu différentes selon que les particules absorbées sont des macromolécules ou des particules de grande taille. Dans l'exocytose, ce sont des vésicules d'origine interne à la cellule, le plus souvent issues du réseau transgolgien des dictyosomes, qui sont chargées de produits de sécrétion. Après s'être ouvertes au niveau de la membrane cytoplasmique, elles émettent leur contenu à l'extérieur de la cellule.

Ces phénomènes, tout à fait spécifiques des cellules eucaryotiques, présentent des caractéristiques communes évidentes : 1) ils impliquent des phénomènes de fusion des bicouches lipidiques membranaires après que celles-ci se soient étroitement juxtaposées, et 2) les substances absorbées ou sécrétées sont toujours séquestrées par une membrane et ne se mélangent jamais avec les constituants du hyaloplasme. Il existe donc une certaine parenté biochimique entre membranes des vésicules et membrane cytoplasmique.

**II.3.3.1. Endocytose :** Les substances qui entrent dans la cellule par endocytose sont enveloppées par une portion de la membrane plasmique qui s'invagine et se détache pour créer une vésicule contenant le matériau ingéré. Nous décrivons ci-dessous trois types d'endocytose : l'endocytose par récepteurs interposés, la pinocytose et la phagocytose.



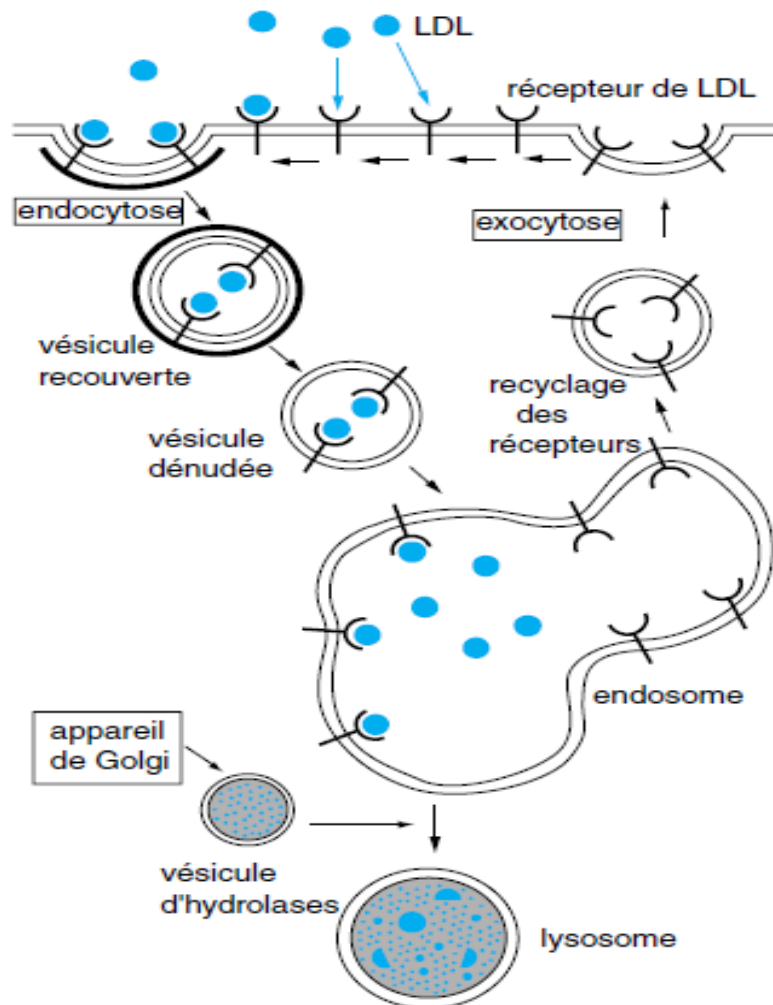
**Figure 20 :** Phénomène d'endocytose

**II.3.3.1.1. Endocytose par récepteurs interposés :** Ce type d'endocytose très sélectif permet l'entrée de ligands particuliers dans la cellule. Une vésicule se forme lorsqu'un récepteur protéique de la membrane plasmique reconnaît un ligand spécifique dans le liquide extracellulaire et s'y lie. Les cellules utilisent l'endocytose par récepteurs interposés pour absorber la transferrine (protéine de transport du fer dans le sang), certaines vitamines, les lipoprotéines de basse densité (LDL), les anticorps, certaines hormones et d'autres macromolécules ou particules spécifiques.

L'endocytose par récepteurs interposés se déroule de la façon suivante :

- **Liaison.** Un ligand se lie à un récepteur spécifique du côté extracellulaire de la membrane plasmique pour former un complexe récepteur-ligand. Les récepteurs sont des protéines membranaires intrinsèques qui sont concentrées dans des *puits tapissés*, régions spécifiques de la surface membranaire ainsi nommées parce que le côté cytoplasmique de la membrane est recouvert d'une couche de protéines périphériques appelées *clathrines*. L'interaction de la clathrine et des complexes récepteurs-ligands entraîne l'invagination de la membrane.
- **Formation d'une vésicule.** Les bords de la membrane à la périphérie du puits tapissé fusionnent et la poche membraneuse se détache. La *vésicule tapissée* qui s'est ainsi formée contient les complexes récepteurs-ligands.
- **Dépouillement.** Presque aussitôt après sa formation, la vésicule tapissée se défait de sa couche de clathrine pour devenir une *vésicule non tapissée*.
- **Fusion avec un endosome primaire.** Plusieurs vésicules non tapissées fusionnent avec un *endosome primaire*. Ce dernier est un type de vésicule qui sert de compartiment de triage où les ligands se séparent de leurs récepteurs. Le contenu d'un endosome primaire finit par retourner à la membrane plasmique ou aboutit dans un lysosome, organe où a lieu le processus de dégradation des déchets.
- **Recyclage des récepteurs.** Beaucoup de récepteurs qui se trouvent dans l'endosome primaire entrent dans une *vésicule de transport* qui se forme par bourgeonnement de l'endosome. Cette vésicule reconduit les récepteurs à la membrane plasmique. La clathrine retourne aussi à la face interne de la membrane plasmique.
- **Dégradation dans un lysosome.** Les ligands (et leurs récepteurs) qui sont destinés à subir la dégradation dans les lysosomes sont transportés de l'endosome primaire, par une ou plusieurs vésicules de transport, vers un *endosome secondaire*. Celui-ci donne naissance à d'autres vésicules de transport qui fusionnent avec les lysosomes. Dans ces derniers se

trouvent des enzymes digestives qui peuvent dégrader diverses grosses molécules telles que les protéines, les polysaccharides, les lipides et les acides nucléiques.



**Figure 21** : Endocytose par récepteurs interposés

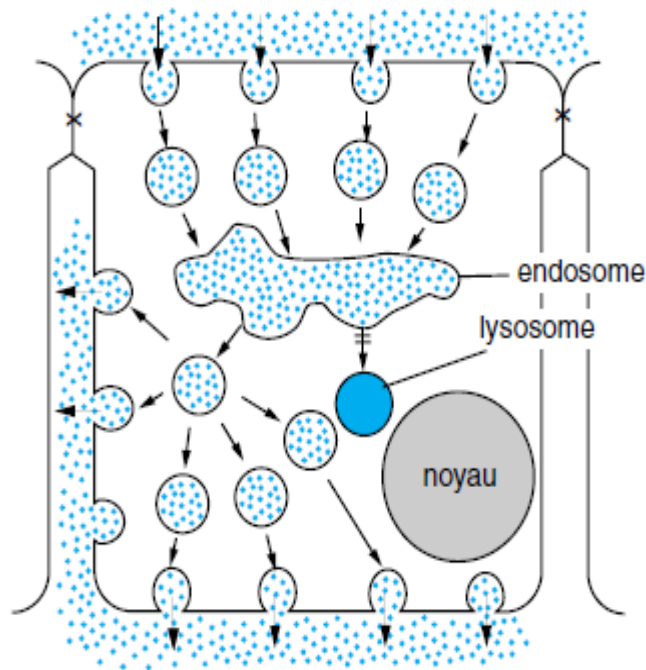
**II.3.3.1.2. Phagocytose** : C'est une forme d'endocytose par lequel des particules de grande ou très grande taille sont absorbées par les cellules : les vésicules ainsi formées sont appelées phagosomes. Après fusion avec les lysosomes primaires, elles donneront les phagolysosomes, au sein desquels le matériel ingéré sera dégradé. Chez les Animaux supérieurs, la phagocytose est réservée à certains types de cellules sanguines spécialisées dans la défense de l'organisme ou dans l'élimination des cellules sénescents, endommagées ou mortes.

La phagocytose est un phénomène par laquelle de grosses particules solides, comme des bactéries ou des virus entiers, sont absorbées par la cellule. La phagocytose est amorcée par la liaison de la particule à un récepteur de la membrane plasmique.

La cellule réagit en projetant des *pseudopodes* (pseudein = tromper ; podos = pied), c'est-à-dire des prolongements de la membrane plasmique et de son cytoplasme et fusionne à son tour avec un ou plusieurs lysosomes. La matière absorbée est alors digérée par les enzymes lysosomiales. Dans la plupart des cas, les substances non digérées du phagosome, devenu un *corps résiduel*, sont relâchées dans le liquide extracellulaire par exocytose.

**II.3.3.1.3. Pinocytose :** est une forme d'endocytose qui permet à la cellule d'absorber, de manière *non sélective*, de minuscules gouttelettes de liquide extracellulaire. Aucun récepteur protéique n'est requis. Tous les types de solutés qui se trouvent dans le liquide extracellulaire sont entraînés dans la cellule. Lors de la pinocytose, la membrane plasmique s'invagine et forme une *vésicule pinocytaire* contenant une gouttelette de liquide extracellulaire. La vésicule pinocytaire se détache de la membrane, pénètre dans le cytosol et fusionne avec un ou plusieurs lysosomes. Les enzymes du lysosome dégradent les substances ingérées. Comme dans la phagocytose, la matière non digérée s'accumule dans un corps résiduel. Dans la plupart des cas, le corps résiduel fusionne avec la membrane plasmique et déverse son contenu au-dehors par exocytose. La plupart des cellules de l'organisme utilisent la pinocytose.

**II.3.3.1.4. Transcytose :** Il s'agit d'un phénomène d'endocytose dans lequel les vésicules et leur contenu ne sont pas dirigés vers le compartiment lysosomal, mais envoyés vers un autre endroit de la membrane plasmique. Les cellules endothéliales, par exemple, qui sont les cellules aplaties et très fines tapissant les vaisseaux sanguins, sont l'objet d'une endocytose de phase liquide intense, permettant de faire passer rapidement des éléments du plasma sanguin dans le milieu intérieur, par exocytose sur la face opposée de la cellule. Dans ce cas particulier, la vésiculation de la membrane plasmique ne met visiblement pas en jeu le feutrage très caractéristique dû à la clathrine.

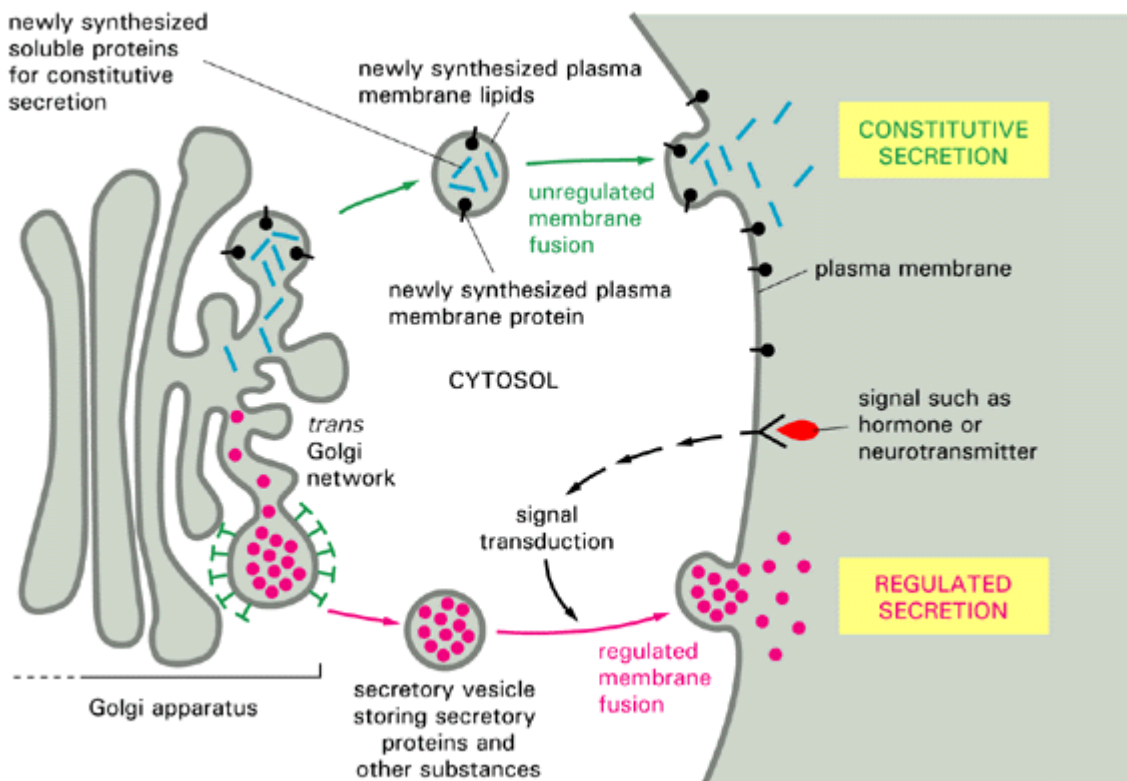


**Figure 22 : La transcytose**

**II.3.3.2. Exocytose :** Toutes les cellules eucaryotiques ont la faculté de sécréter divers composés dans le milieu extérieur. Ceux-ci ont plusieurs destinées : soit ils restent étroitement accrochés à la membrane plasmique (glycocalyx), soit ils constituent une matrice extracellulaire emplissant les espaces libres entre les cellules, soit ils sont émis dans le milieu intérieur (hormones) ou dans le tractus digestif (enzymes)..., si on se limite aux Animaux ! Dans ces cellules, ce sont des vésicules spécialisées de transport qui acheminent leur contenu vers la membrane plasmique, ainsi que de nouveaux composants de la membrane elle-même, à la suite d'un phénomène de fusion des bicouches lipidiques.

On distingue classiquement :

- la **voie de sécrétion constitutive**, par laquelle certaines protéines sécrétées ou membranaires, ainsi que des phospholipides, sont continuellement acheminés vers la membrane plasmique, au moyen de petites vésicules ;
- la **voie de sécrétion provoquée**, dans laquelle des vésicules de stockage sont mises en oeuvre ; celles-ci ne fusionnent avec la membrane que lorsque la cellule a reçu un signal extracellulaire bien précis.



**Figure 23** : Le phénomène d'exocytose

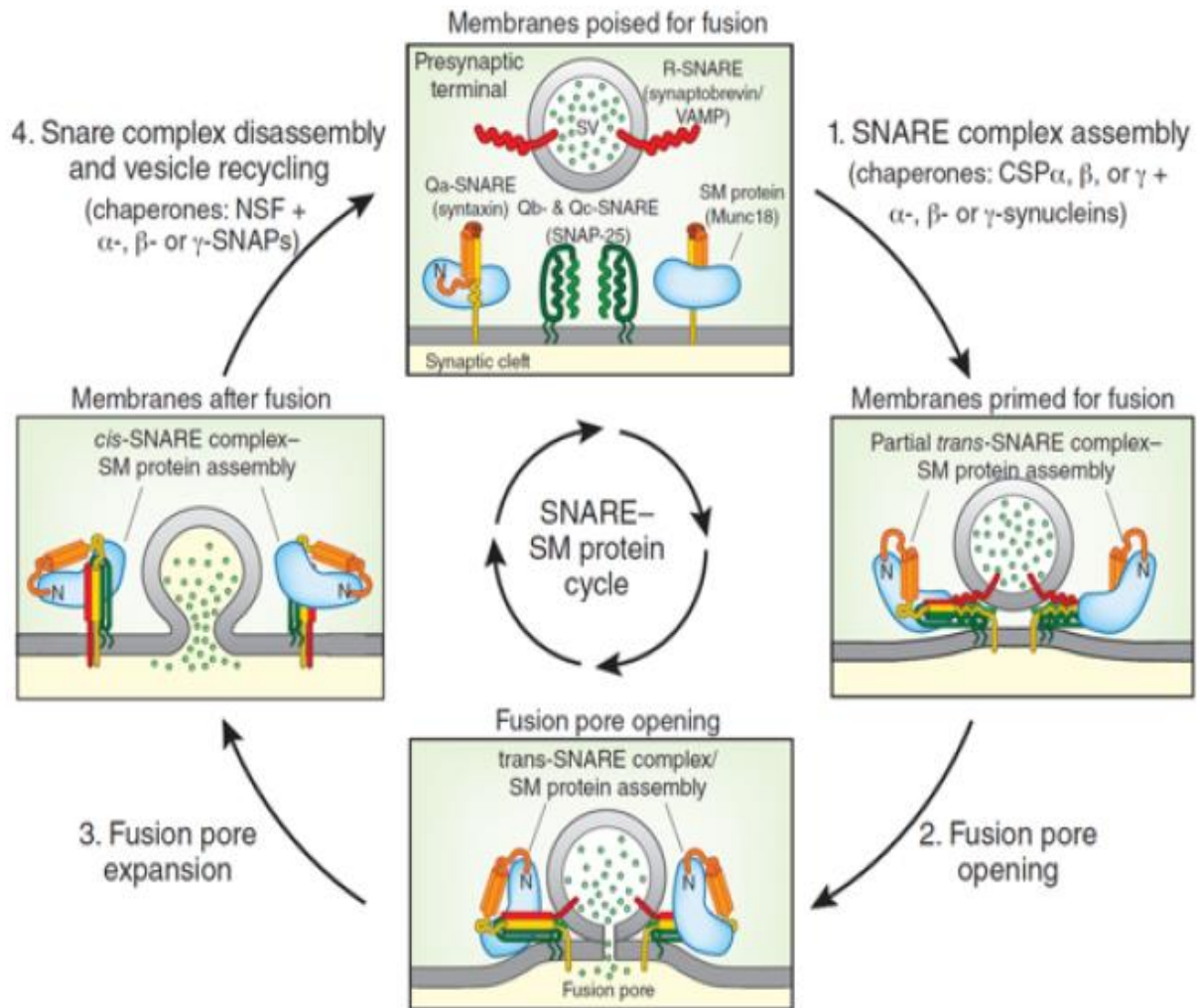
Au cours de l'exocytose dans les cellules sécrétrices, les vésicules membraneuses appelées *vésicules de sécrétion* se forment dans le cytoplasme, fusionnent avec la membrane plasmique et relâchent leur contenu dans le liquide extracellulaire. Les protéines SNARE (syntaxine, SNAP-25 et synaptobrévine) sont au coeur du processus d'exocytose.

La superfamille des protéines appelée "Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) Attachment protein REceptor" ou protéines SNARE est présente chez les levures et les cellules de mammifères. Elles médient la fusion entre les vésicules et la membrane de la cellule ou la membrane d'un compartiment cellulaire.

La famille des protéines SNARE est subdivisée en 2 catégories :

Les protéines SNARE des vésicules ou v-SNARE qui sont intégrées à la surface des vésicules.

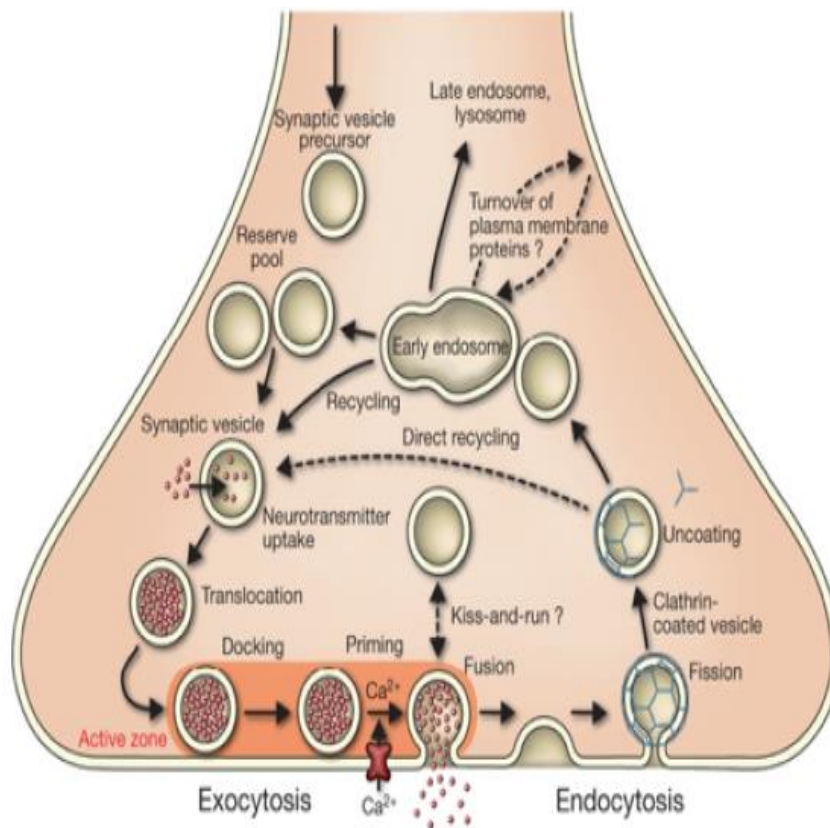
Les protéines SNARE cibles ou t-SNARE qui sont situées à la surface des membranes cibles.



**Figure 24 :** Le cycle de fusion des vésicules synaptiques

Toutes les cellules accomplissent l'exocytose, mais ce processus est surtout important pour deux types de cellules : les cellules nerveuses qui libèrent des substances appelées *neurotransmetteurs* et les cellules qui sécrètent les enzymes digestives et les hormones.

Le calcium qui pénètre dans la terminaison pré-synaptique, suite à la dépolarisation locale, permet à la fois une migration et une exocytose des vésicules synaptiques. Une petite protéine G (Rab 3A), fixant du GTP, est associée à la membrane des vésicules. Le calcium permet l'échange du GTP de cette molécule pour du GDP, autorisant du même coup la migration de la vésicule vers la zone active de la membrane. La fixation et la fusion avec la membrane plasmique sont assurées par l'interaction de trois protéines SNARE (*SNAP-receptor*) : la synaptobrevine vésiculaire, la syntaxine et la SNAP25 (*Soluble NSF Attachment Protein* – NSF = *N-ethylmaleimide Sensitive Factor*) membranaires.



**Figure 25 :** Exocytose des vésicules synaptiques

Les parties de la membrane plasmique qui sont perdues par endocytose sont recouvertes ou recyclées par exocytose. Il s'établit un équilibre entre ces deux processus qui fait en sorte que la surface de la membrane plasmique reste relativement constante. Ce type d'échange de parties de membranes est assez considérable dans certaines cellules. Par exemples, les cellules sécrétrices du pancréas remplacent une quantité de membrane plasmique équivalant à leur surface totale toutes les 90 minutes.

### **III. Relation structure-fonctionnement de la cellule**

#### **III.1. Biosynthèse des lipides, des protéines membranaires et des protéines de sécrétion**

##### **III.1.1. Biosynthèse des lipides membranaires**

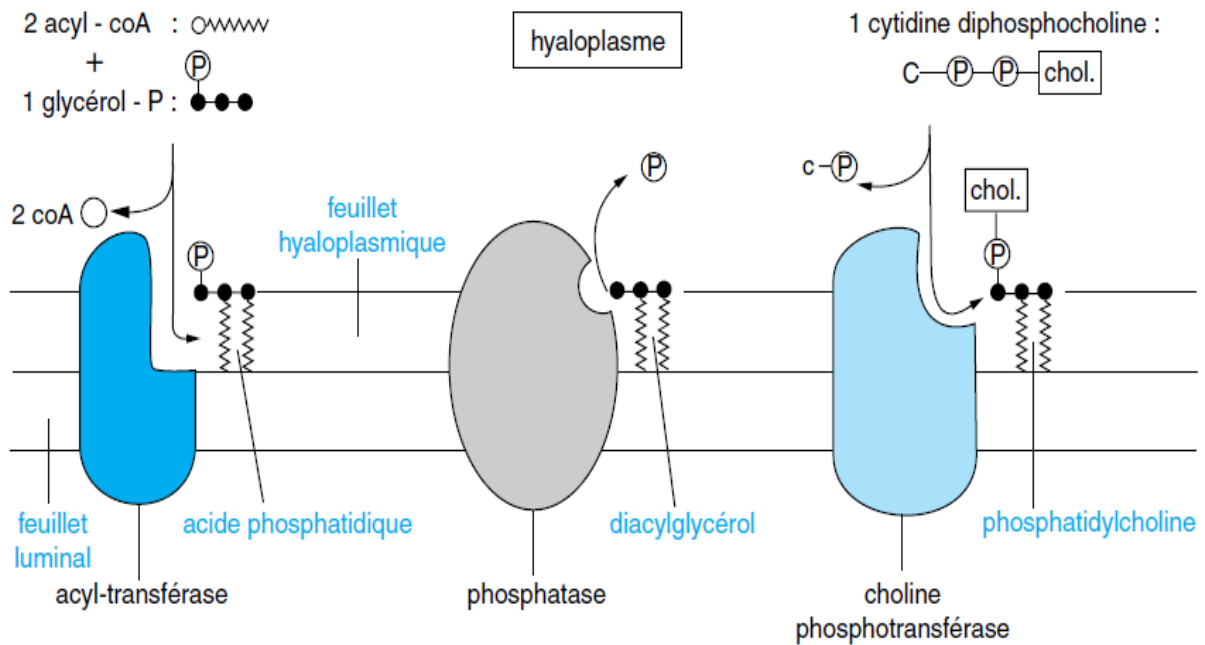
En raison de leurs propriétés physicochimiques remarquables et de leur insolubilité en phase aqueuse, tous les lipides membranaires (glycérophospholipides, glycolipides, sphingolipides, cholestérol...), sont soit synthétisés sur des membranes préexistantes, soit incorporés en leur sein immédiatement après leur synthèse. De cette façon, les membranes n'apparaissent jamais *de novo* au sein des cellules, mais il y a simplement augmentation de la surface de celles qui préexistent. Dans les cellules bactériennes, les enzymes de synthèse de ces lipides sont localisées dans la membrane plasmique ; chez les Eucaryotes, cette activité est assurée soit par le RL, dans le cas des cellules animales, soit par les chloroplastes, chez les Végétaux verts.

##### **III.1.1.1. Biosynthèse de la phosphatidyl-choline**

La synthèse de la phosphatidyl-choline, principal phospholipide des cellules animales, peut être donnée à titre d'exemple. Toutes les enzymes intervenant dans cette synthèse font partie intégrante (protéines intrinsèques) de la membrane du RL, leurs sites actifs étant tournés vers le hyaloplasme. C'est de là que viennent en effet tous les substrats entrant dans la fabrication du lipide : les acides gras, sous forme d'acyl-CoA (forme hydrosoluble de ces molécules), le glycérol, sous forme de glycérol-phosphate et la choline, sous forme de CDP-choline ; tous ces précurseurs sont des molécules activées du métabolisme intermédiaire. Les acyl-CoA sont tout d'abord pris en charge par des enzymes qui fixent les acides gras au glycérolphosphate tout en libérant les CoA (acylation) ; ces étapes sont cruciales car elles conduisent à l'introduction des acides gras dans la couche externe (hyaloplasmique) de la bicouche du RL et donc à l'augmentation de sa surface. La suite de la synthèse consiste à ajouter au diacylglycérol la tête hydrophile du lipide (ici, la choline).

La fabrication de la phosphatidyl-éthanolamine est basée sur le même principe : une synthèse sur une interface.

Pour éviter un déséquilibre entre les deux surfaces de la bicouche, on doit donc faire intervenir une protéine porteuse appropriée. On connaît un facteur de translocation spécifique (ou « flippase ») de la phosphatidyl-choline, mais il n'en existe pas pour la phosphatidylsérine et pour la phosphatidyl-éthanolamine, qui restent ainsi confinées sur la face externe du RL.



**Figure 26 : Biosynthèse de la phosphatidyl-choline**

Grâce à certaines de ses enzymes, le RL est aussi le lieu de l'élongation et de la désaturation des acides gras ; par exemple, l'acide palmitique (C16), fabriqué dans le hyaloplasme, est allongé en acide stéarique (C18), puis désaturé en acide oléique.

Le RL est aussi le lieu de synthèse du cholestérol (à partir d'acétate) et du céramide ; bien que fabriqués sur la face externe eux aussi, ces composés s'équilibrent spontanément sur les deux faces (par basculement), en raison de la présence d'un domaine polaire très réduit. Chez les Vertébrés, le lieu essentiel de synthèse du cholestérol est le foie.

### III.1.1.2. Biosynthèse des triglycérides

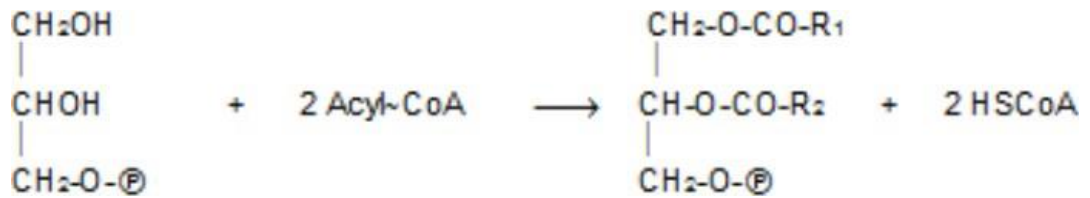
Elle a lieu dans le réticulum endoplasmique. Les triglycérides sont intensément fabriqués dans le foie et dans les cellules adipeuses (adipocytes) et intestinales. Chez les végétaux supérieurs et les animaux, ces lipides ont deux précurseurs ; le L-glycérol et l'acétyl-CoA (R-CO).

La synthèse comporte trois étapes : formation de l'acide phosphatidique, déphosphorylation de ce dernier en diglycéride et estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.

#### a- Formation de l'Acide Phosphatidique

- Deux acyl-CoA réagissent sur le glycérol 3- $\text{P}$  pour donner l'acide phosphatidique.

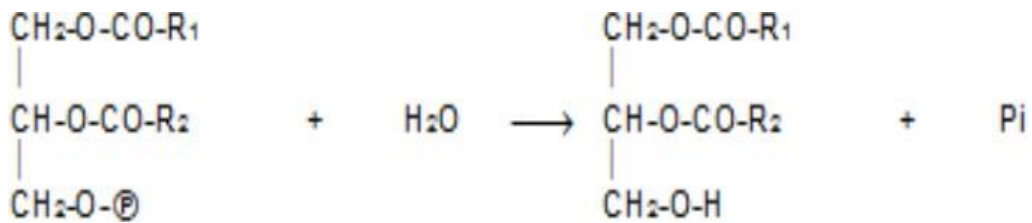
Les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol- $\text{P}$  sont estérifiées grâce à l'action de l'acyl transférase.



**Figure 27 :** Formation de l'Acide Phosphatidique

**b- Formation du Diacylglycérol ou Diglycéride**

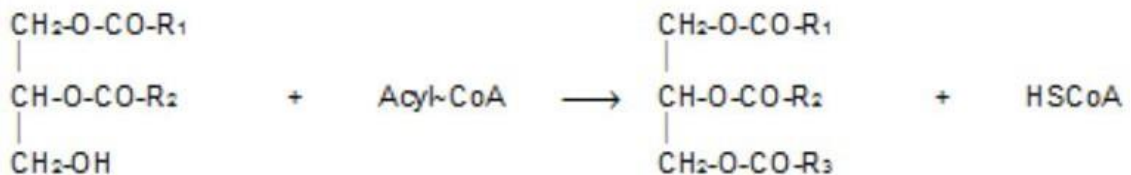
- C'est le résultat de l'hydrolyse du groupement phosphate de l'acide phosphatidique.
- La réaction est catalysée par une hydrolase appelée phosphatidate phosphatase.



**Figure 28 :** Formation du Diacylglycérol

**c- Formation du Triacylglycérol ou Triglycéride**

- Le diacylglycérol réagit avec un acyl-CoA pour donner le triglycéride.



**Figure 29 :** Formation du Triacylglycérol

### III.1.2. Biosynthèse des protéines membranaires et des protéines de sécrétion

#### III.1.2.1. Biosynthèse des protéines

La biosynthèse des protéines est l'ensemble des processus biochimiques permettant aux cellules de produire leurs protéines à partir de leurs gènes afin de compenser les pertes en protéines par sécrétion ou par dégradation.

Elle est étroitement régulée à de multiples niveaux, principalement lors de la transcription et lors de la traduction.

La synthèse des protéines chez les eucaryotes se déroule en 3 étapes :

- La transcription,
- la maturation,
- et la traduction.

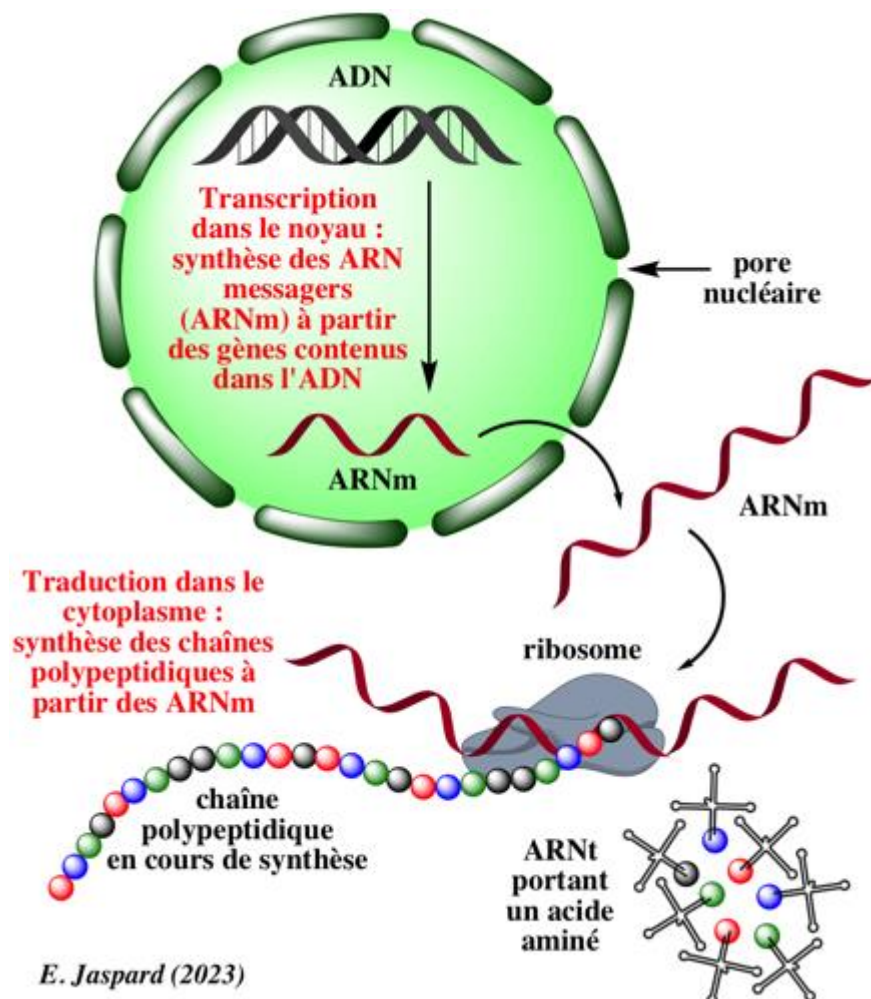
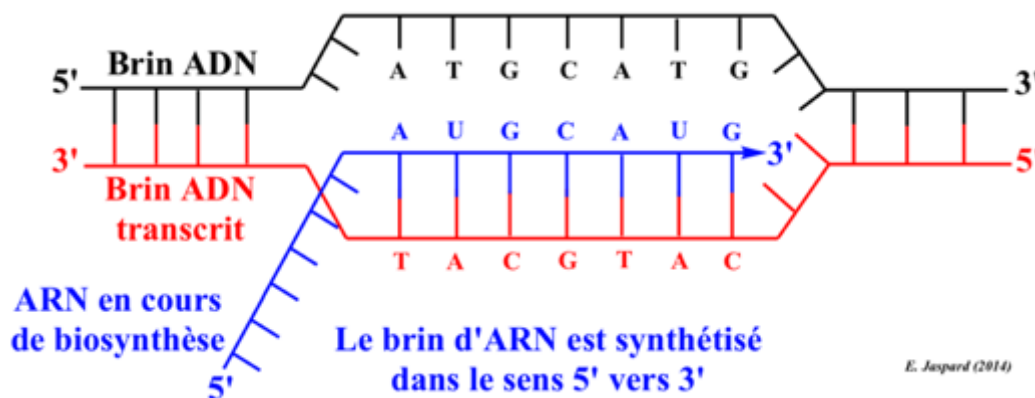


Figure 30 : Biosynthèse des protéines

**1ère étape (la transcription) :** Elle se fait dans le noyau.

- Débute par la transcription d'une copie d'une séquence nucléotidique d'un brin d'ADN sur la portion d'un gène en une séquence nucléotidique complémentaire constituant le brin d'ARNm.
- L'ARN polymérase II se fixe sur l'ADN et le déroule au niveau d'un gène codant pour une protéine donnée en présence de facteurs de transcription.
- Un des deux brins de l'ADN, à savoir le brin informatif (transcrit) sert de modèle à la fabrication de l'ARNm.
- Chaque nucléotide de l'ADN « attire » un nucléotide complémentaire à l'exception de l'Uracile qui remplace la Thymine sur l'ARNpm.
- L'ordre de nucléotides de l'ARNpm est imposé par l'ordre de ceux de l'ADN.
- Réassociation des brins d'ADN lorsque l'ARN polymérase se détache.



**Figure 31 :** La transcription

Il faut rappeler que l'ADN est formé par des séquences d'exons (codantes) et d'introns séquences (non codantes) qui s'arrangent alternativement. Chaque séquence d'exon est suivie par une séquence d'intron. La longueur en nucléotide diffère d'un exon à un autre.

**2ème étape (la maturation de l'ARNm) :**

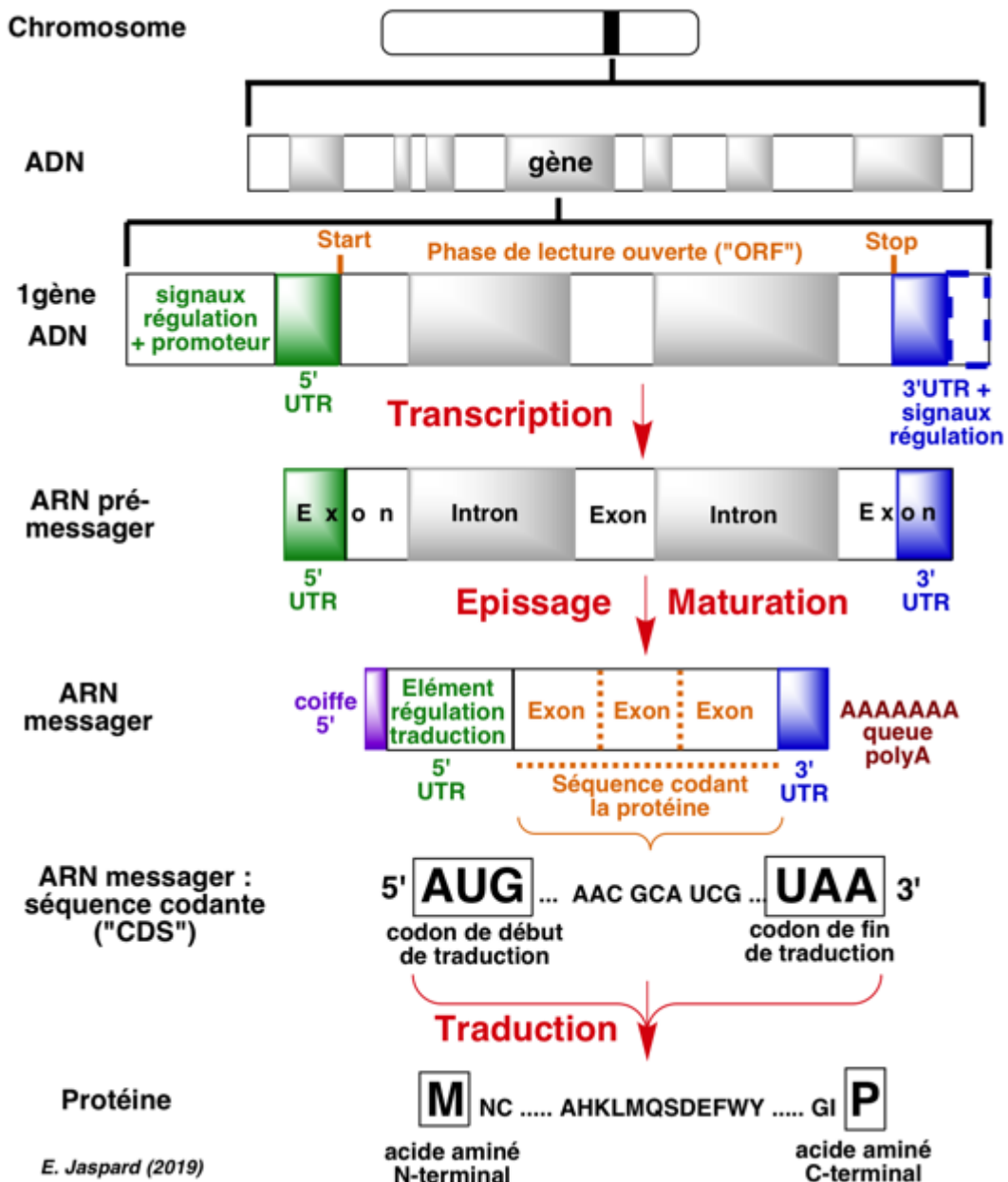
- L'ARNpm doit subir une maturation avant de sortir du noyau pour aller vers le cytoplasme. Pour cela elle subit une excision et un épissage :

- L'excision permet de couper (par des enzymes) les introns vides.
- L'épissage permet de réunir les exons.

- Au niveau de l'ARNpm s'ajoute :

- une **coiffe** de 7-méthylguanosine triphosphate à l'extrémité 5'.
- une **queue poly-A** (50-250 adénines) à l'extrémité 3' de l'ARNpm :

- Elle stimule la terminaison de la transcription,
- Elle participe à la migration des ARNm dans le cytoplasme,
- Elle protège les ARNm de la dégradation trop rapide dans le cytoplasme,
- Elle contribue à l'initiation de la traduction.
- L'ARNpm ainsi mature devient l'ARNm, se détache et migre hors du noyau cellulaire dans le cytoplasme en sortant par les pores nucléaires.



**Figure 32 :** Maturation de l'ARNm

**3ème étape (la traduction) :** Elle se fait dans le cytoplasme au niveau des ribosomes avec l'intervention des ARNt. Elle est divisée en 3 phases :

- L'initiation de la synthèse.
- L'élongation (ou l'allongement de la chaîne protéique).
- La terminaison de la synthèse.

**Phase1 (L'initiation),** elle nécessite la présence :

- Les deux sous unités ribosomiques,
- L'ARNm,
- L'ARNt initiateur, c'est la Met-ARNt,
- 3 facteurs d'initiation,
- De la GTP (énergie).

L'initiation débute par l'attachement à l'extrémité 5' de l'ARNm de la petite s/unité ribosomale en présence des 3 IF. Le démarrage fait intervenir :

- L'ARNt initiateur est relié à la méthionine (AUG), premier codon porté par l'ARNm et qui se place sur le site P (peptidyl).
- La liaison entre l'ARNt et les AA s'effectue en présence de l'enzyme l'aminacyl-ARNt-synthétase et de la GTP.
- Pendant ce temps, la grande sous-unité du ribosome vient s'associer à la petite s/unité. Les ribosomes étant dissociés avant le début de la synthèse protéique.
- A la fin de cette étape se forme un complexe appelé : complexe d'initiation.

**Phase 2 (L'élongation) :**

- Fixation d'un 2ème ARNt porteur du 2ème AA en face du 2ème codon de l'ARNm sur le site A (aminoacyl),
- Formation d'une liaison peptidique entre les deux acides aminés grâce à la peptidyl-transférase.
- L'ARNt initial se détache du 1er AA (grâce aux hydrolases) et de l'ARNm et retourne dans le cytoplasme.
- Translocation (ou déplacement) du ribosome d'un codon, mise en place d'un 3ème AA. L'ARNt2 passe au site P, le site A reçoit le 3ème aminoacyl-ARNt3.

- L'allongement de la chaîne se fait par l'extrémité N-terminal de la chaîne jusqu'à l'extrémité C-terminal.

L'étape se déroule en présence de la GTP et des eEF.

**Phase 3 (La terminaison) :** Cette étape nécessite la présence de 3 TF (ou RF, RF= Release Factor).

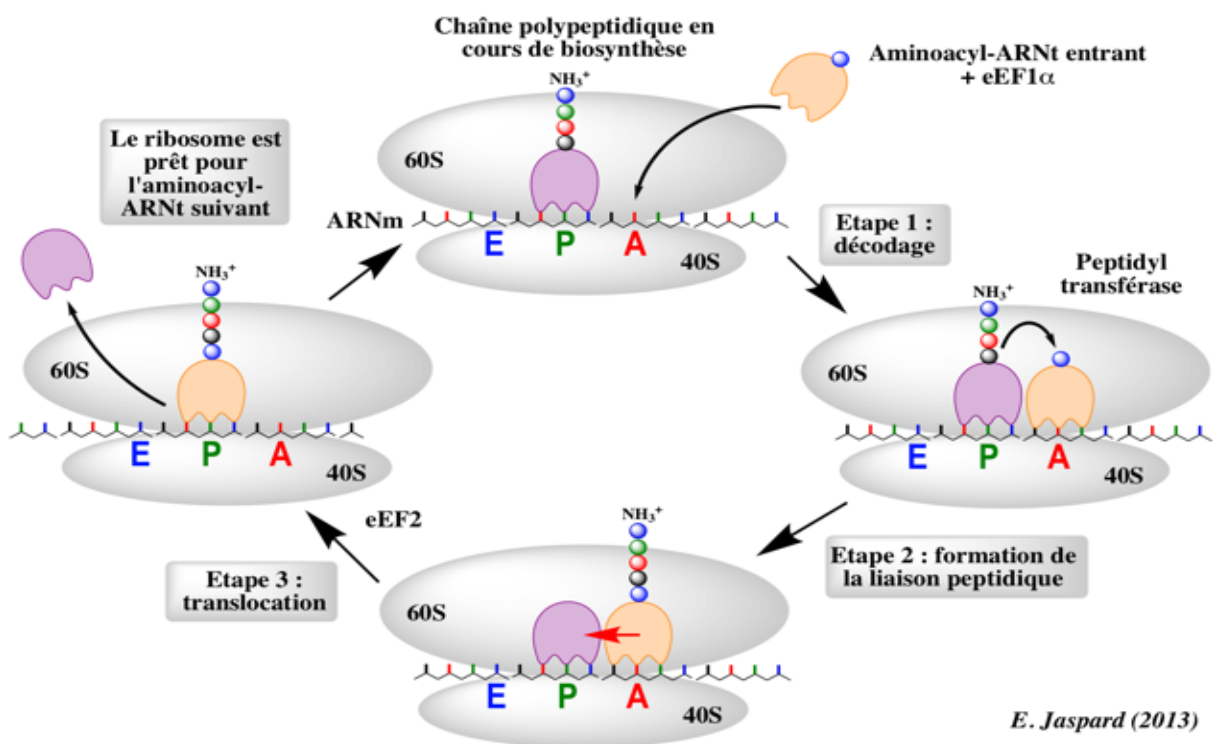
- Elle se produit lorsque le site A du ribosome recouvre un codon STOP ou NON SENS (UAA, UAG, UGA) auquel ne correspond aucun acide aminé.

- Aucun ARNt ne possède d'anticodon correspondant à ces codons STOP.

- Un facteur de libération reconnaît ces séquences et vient occuper le site A. Il provoque l'hydrolyse de la liaison entre la protéine néosynthétisée et l'ARNt. La chaîne protéique se détache alors du ribosome.

- L'ARNt est relargué dans le cytoplasme, le ribosome est déstabilisé et se sépare en sous unités, libérant l'ARNm.

- La plupart des protéines cytotogiques en synthèse seront prises en charge par des protéines chaperons. Ces dernières jouent un rôle dans l'établissement de la structure tertiaire finale de la protéine.

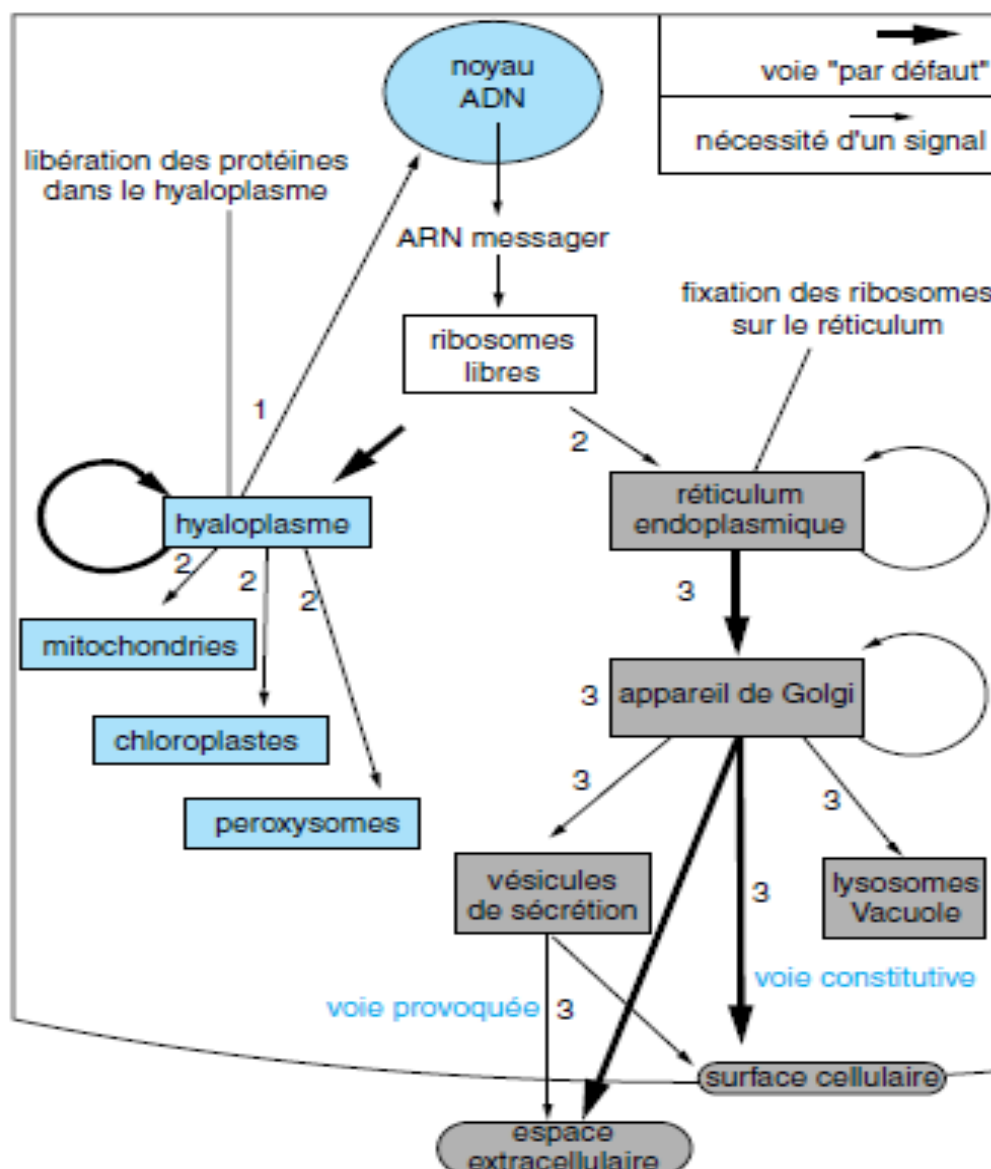


**Figure 33 : La traduction**

### III.1.2.2. Adressage des protéines chez les eucaryotes

Au sein des cellules eucaryotes, la moitié des protéines synthétisées reste dans le cytosol alors que l'autre moitié est transférée vers les membranes ou les compartiments cellulaires, ou est sécrétée.

L'orientation des protéines, ou adressage, repose sur deux mécanismes différents. Le premier permet de trier les protéines cytoplasmiques et de les adresser vers les organites en mettant en jeu des séquences signal. Le second oriente les protéines du réticulum endoplasmique rugueux vers différents compartiments ou membranes par le biais d'un transport vésiculaire.



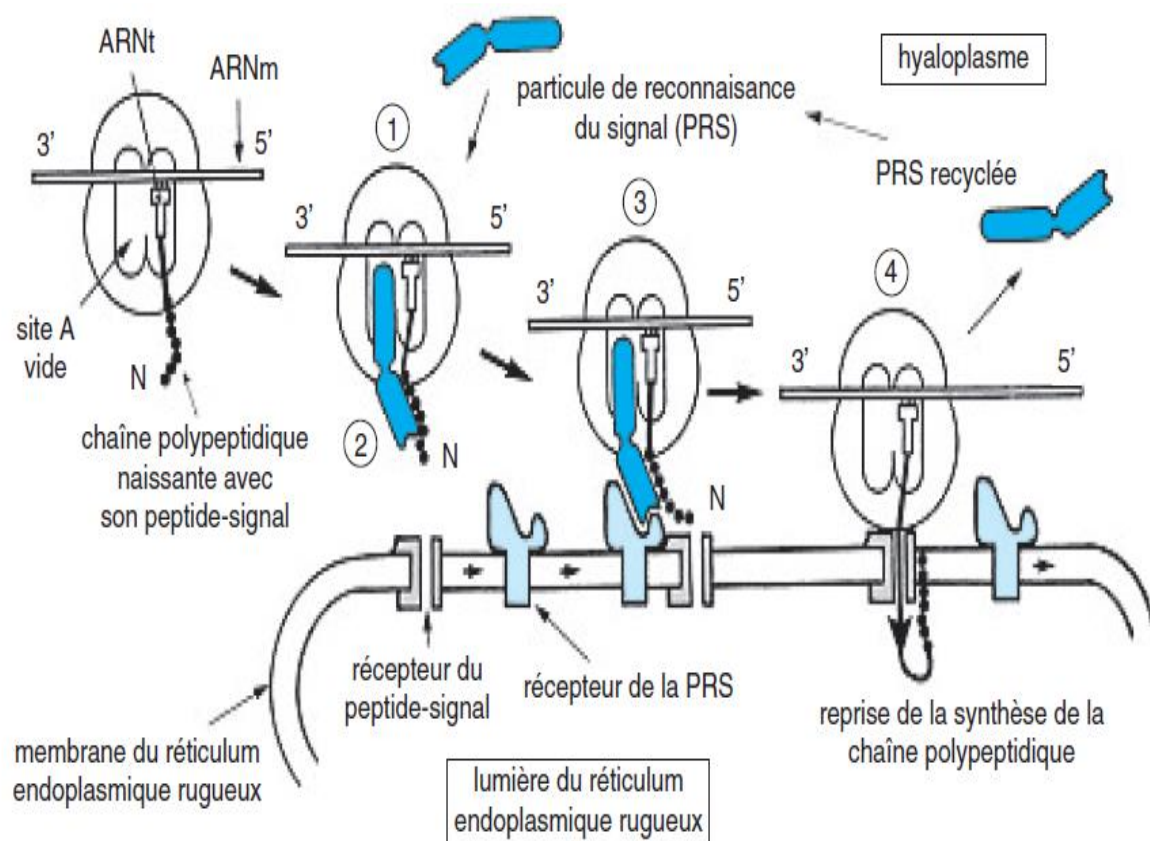
**Figure 34** : Adressage des protéines

### III.1.2.2.1. Tri cytosolique des protéines

La synthèse des protéines débute au sein de ribosomes libres dans le cytoplasme. Chez les Eucaryotes, elle peut s'y terminer, ou se poursuivre dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER).

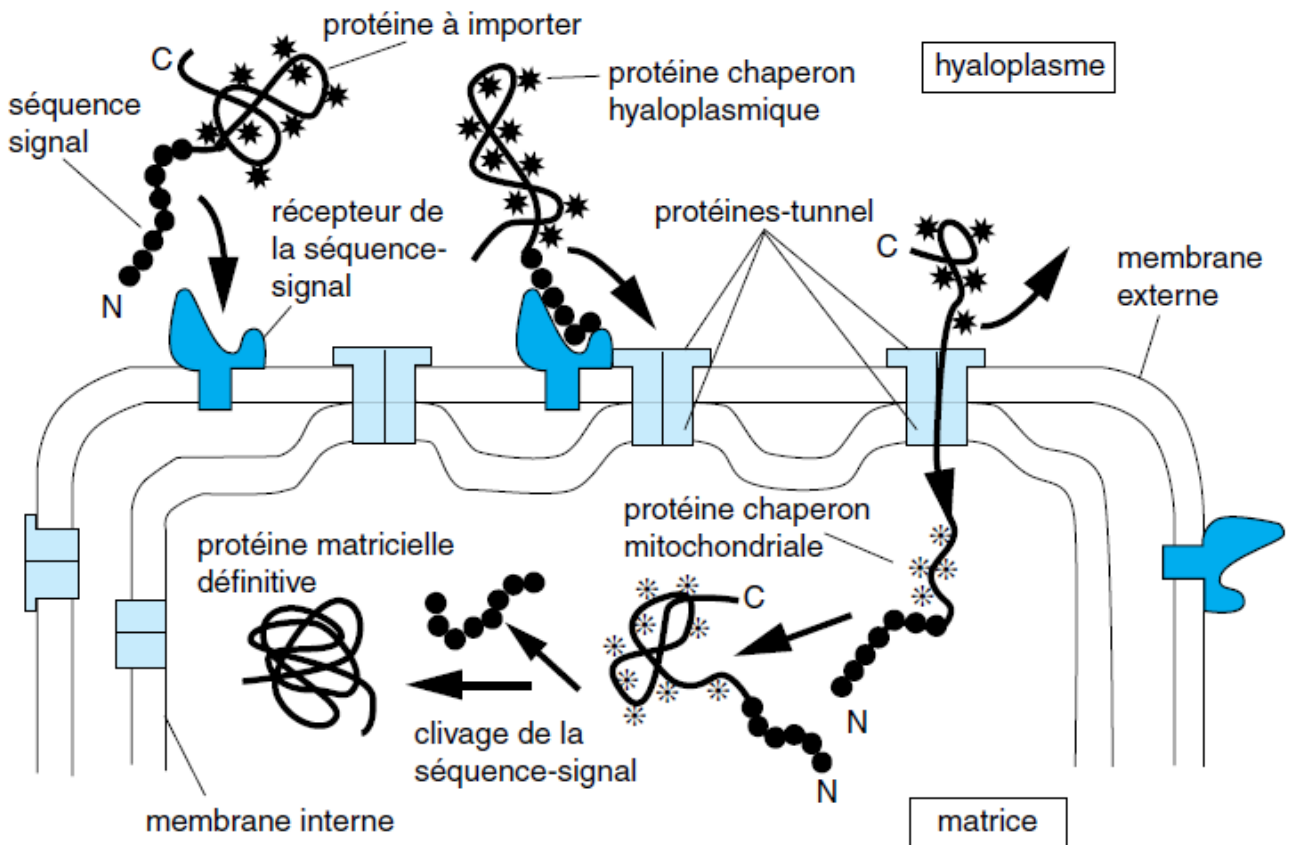
L'orientation des protéines, synthétisées sous forme mature ou sous forme de précurseur, vers les compartiments adéquats dépend de séquences peptidiques constituant des signaux d'adressage. Ces signaux sont reconnus par des protéines cytosoliques spécifiques qui, en interagissant avec des protéines d'ancrage, localisées sur les membranes des compartiments cibles, participent à l'adressage des protéines. Ainsi, les importines reconnaissent les séquences de localisation nucléaire et permettent la fixation des protéines au niveau des pores nucléaires.

La protéine SRP (*signal recognition protein*) interagit avec les séquences peptides signal N terminales et oriente les protéines en cours de synthèse vers le RER, sur lequel elles se fixent *via* la protéine d'ancrage.



**Figure 35 :** Orientation des protéines en cours de synthèse vers le RER

Les protéines mitochondriales, quant à elles, sont transportées associées à des protéines chaperon jusqu'aux translocases (TOM et TIM) localisées dans les membranes des mitochondries. Selon le compartiment cible, différents mécanismes sont alors mis en place pour assurer la traversée des membranes par les protéines.



**Figure 36 :** Orientation des protéines immatures (précurseurs) vers la mitochondrie

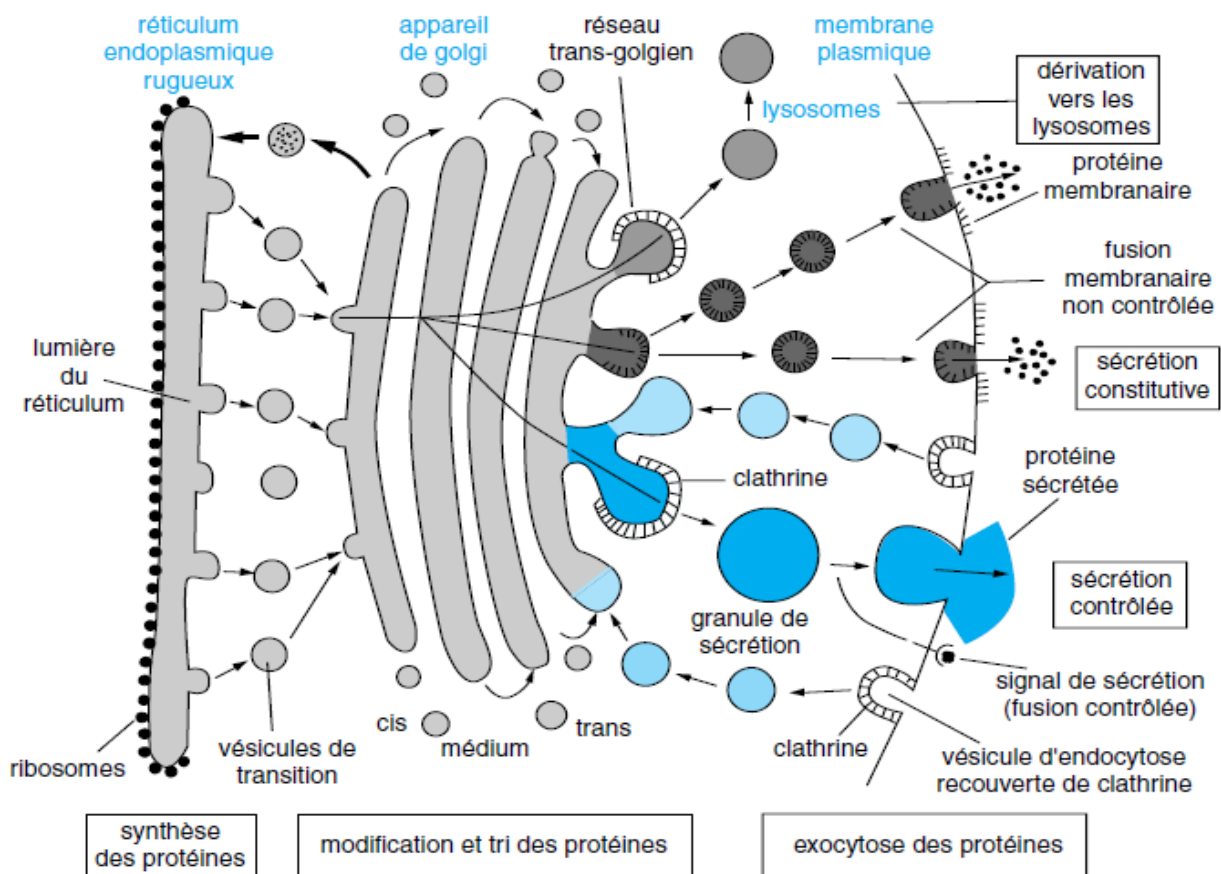
### III.1.2.2.2. Transport vésiculaire des protéines

Le transport vésiculaire concerne les protéines cytosoliques orientées vers le RER. Ces dernières peuvent en effet s'insérer dans la membrane du RER, et constituer les protéines membranaires, ou gagner la lumière du RER dans le cas des protéines solubles.

Les protéines résidentes restent dans le RER, alors que les autres sont transportées par des vésicules vers les citernes du *cis*-Golgi, selon un transport antérograde. Chaque citerne du *cis*-Golgi, avec son contenu protéique, se déplace ensuite jusqu'au *trans*-Golgi selon un processus appelé progression cisternale.

Les protéines résidentes du RER, ainsi que les protéines du Golgi emportées accidentellement lors du transport antérograde, sont ramenées vers leur compartiment cible par des vésicules selon un transport rétrograde.

À partir du réseau *trans*-golgien (TGN : *trans golgien network*), certaines protéines solubles gagnent la surface cellulaire et sont sécrétées de manière continue, tandis que d'autres sont stockées dans des vésicules sécrétoires et ne sont libérées qu'après stimulation de la cellule. La sécrétion est alors dite régulée. Les protéines destinées aux lysosomes sont transportées dans des vésicules qui bourgeonnent du *trans*-Golgi, migrent d'abord vers les endosomes tardifs et gagnent ensuite les lysosomes.



**Figure 37 :** Transport vésiculaire des protéines

Le passage des protéines d'un compartiment à l'autre est assuré par des vésicules entourées d'un manteau protéique de type clathrine ou de type COP I ou COP II. Ce manteau protéique permet le bourgeonnement des membranes et la sélection des protéines par le biais de signaux d'adressage ou de rétention. L'adressage des vésicules vers les compartiments cibles fait intervenir des signaux de reconnaissance spécifiques.

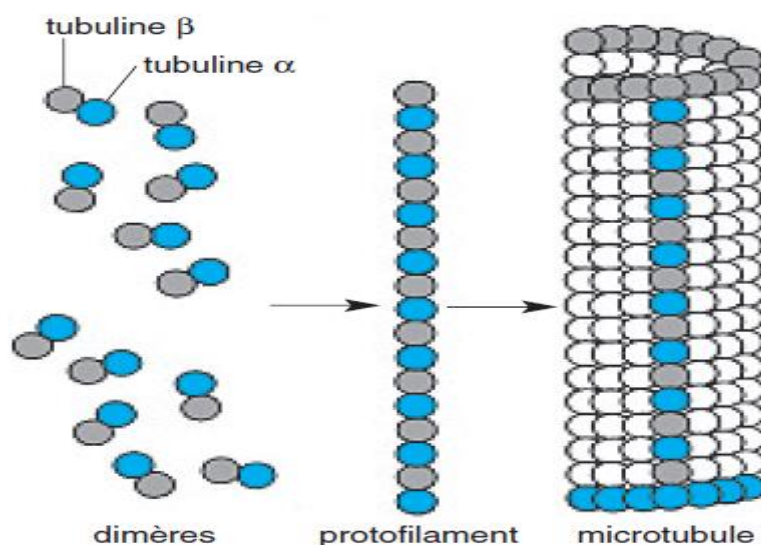
## III.2. Le cytosquelette

Le cytosquelette est un réseau moléculaire réparti dans le cytosol et dans le nucléoplasme. Il est constitué de protéines organisées en fibres : les microtubules, les filaments intermédiaires et les microfilaments. D'autres protéines à l'origine du fonctionnement cellulaire y sont associées.

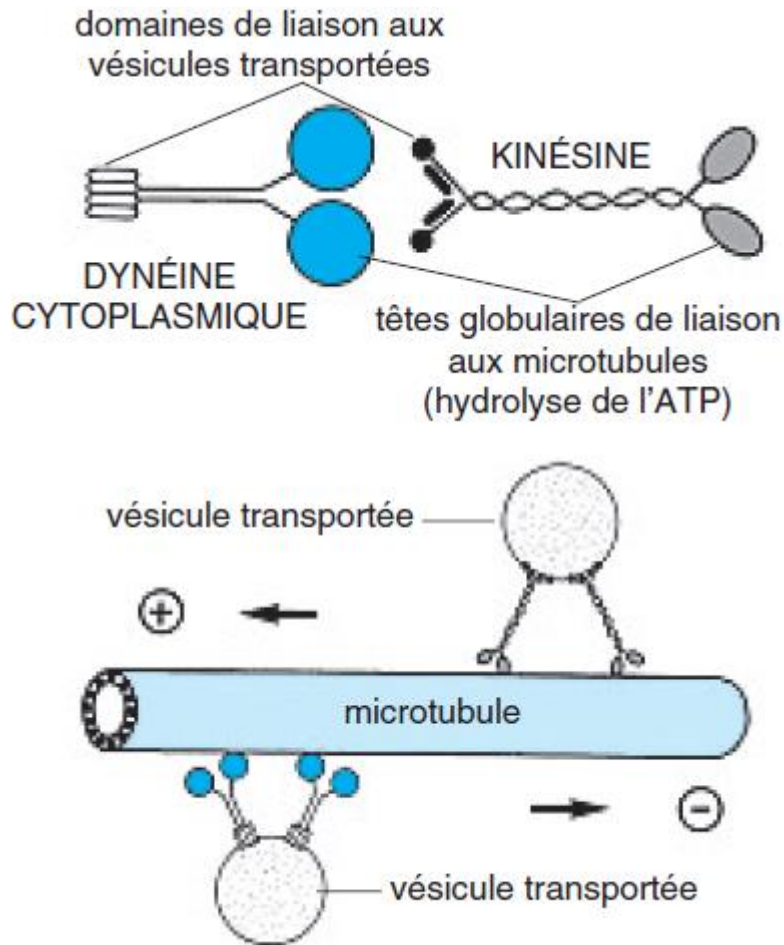
Les macromolécules du cytosquelette sont des fibres facilement observables, classées en fonction de la nature des monomères constitutifs et de leur diamètre. Elles sont associées à des molécules plus discrètes qui déterminent leur stabilité, leur agencement, leurs interactions et donc leur rôle au sein de la cellule.

### III.2.1. Les microtubules et les protéines associées

Les microtubules sont des fibres creuses de 24 nm, délimitées par 13 protofilaments constitués d'hétérodimères globulaires de tubulines  $\alpha$  et  $\beta$ . Les  $\alpha$  - et  $\beta$  -tubulines peuvent lier le GTP. Le GTP associé à l'  $\alpha$  -tubuline est tourné vers l'intérieur, et donc non échangeable, tandis que le GTP de la  $\beta$  -tubuline est tourné vers l'extérieur et peut donc être échangé avec d'autres molécules. Chaque extrémité microtubulaire peut se polymériser ou se dépolymériser des hétérodimères. De ce fait, on distingue une extrémité (+) qui a tendance à s'allonger par addition et une extrémité (-) qui tend à se raccourcir par soustraction. L'allongement de l'extrémité (+) se fait par adjonction de dimères d'  $\alpha$  -  $\beta$  -tubulines et hydrolyse du GTP de la  $\beta$  -tubuline en GDP + Pi. La stabilité des microtubules résulte de modifications (acétylation, tyrosination) de certains acides aminés et de la liaison de protéines MAP (*Microtubule associated proteins*). Ces dernières peuvent également contrôler la dissociation des extrémités et ponter les microtubules en faisceaux. Certaines protéines motrices peuvent s'associer aux microtubules, les kinésines et les dynéines. Les premières se déplacent vers l'extrémité (+), tandis que les secondes se déplacent vers l'extrémité (-). Ces molécules assurent le transport d'organites le long des microtubules.



**Figure 38** : La polymérisation des microtubules



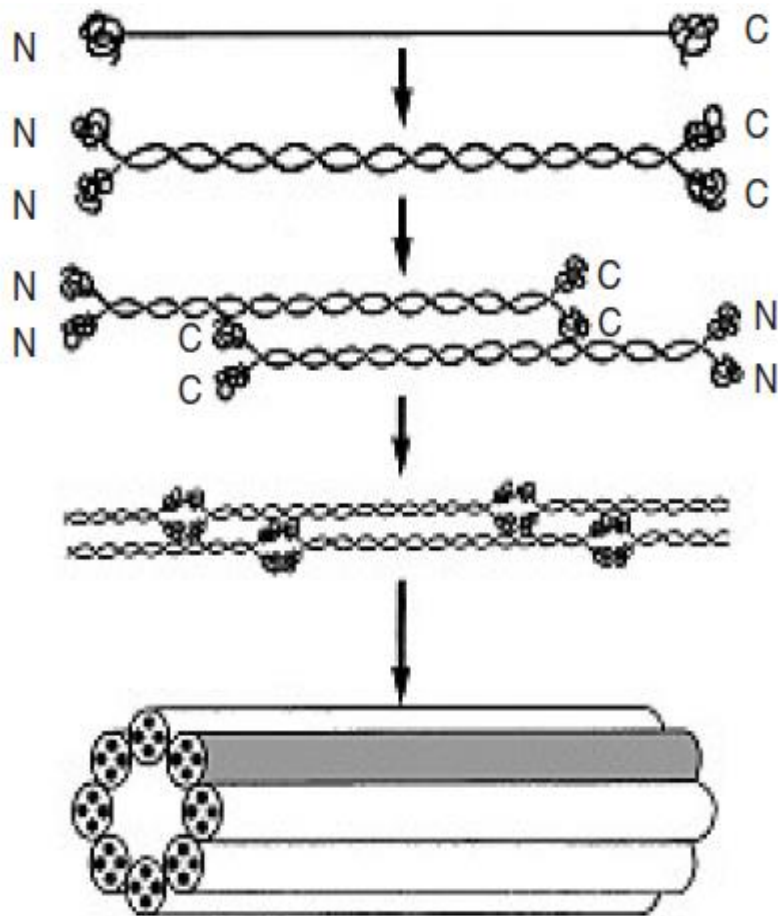
**Figure 39 :** Protéines motrices associées aux microtubules et aux vésicules

### III.2.2. Les filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre résultent de l'assemblage d'unités moléculaires filiformes qui s'assemblent à l'image d'une corde.

Ces filaments entourent le noyau et rejoignent les desmosomes et les hémidesmosomes. Les formes cytosoliques varient en fonction du type cellulaire (vimentine des fibroblastes, neurofilaments des neurones, cytokératine des cellules épithéliales), alors que les formes nucléaires sont des lamines.

Les FI et les protéines associées forment des polymères stabilisés. Leur composition est hétérogène. Chaque type de FI renferme plusieurs classes de protéines. Le monomère de base est fibreux. Il fait 46 nm de long avec un domaine C- et N- terminal. Le monomère s'associe avec un second monomère d'une même orientation pour former un dimère parallèle. Deux dimères s'opposent pour former des tétramères antiparallèle. L'association bout à bout de plusieurs tétramères forment un protofilament. L'assemblage de 8 protofilaments constituent les FI.

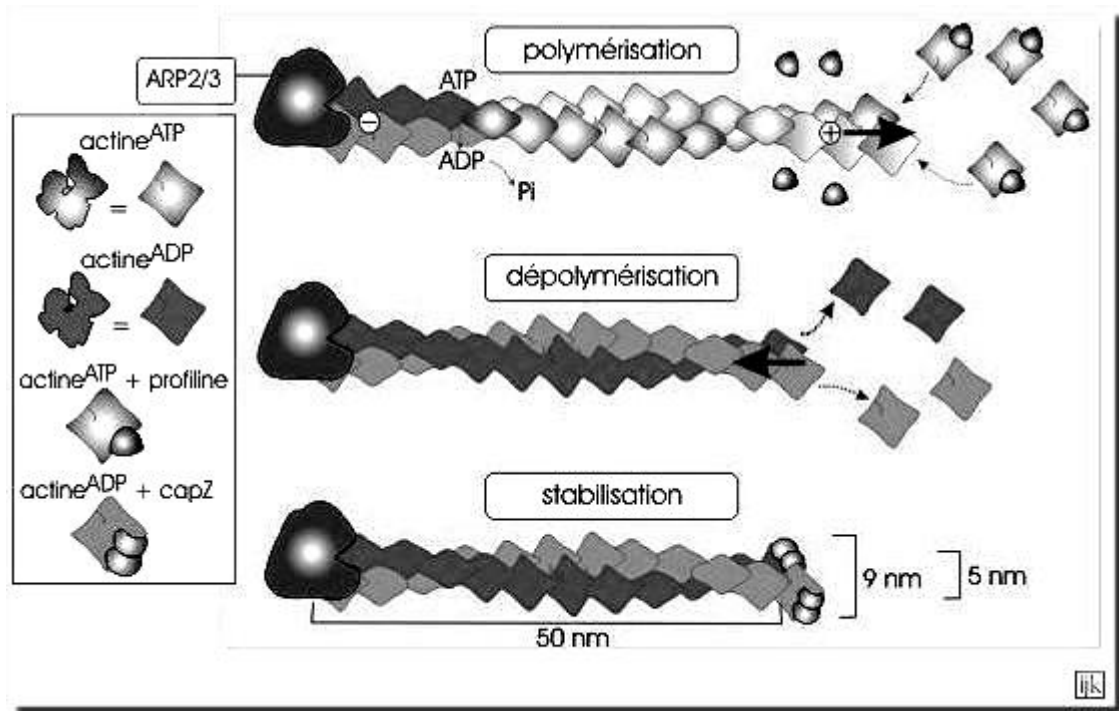


**Figure 40 :** La formation des filaments intermédiaires

### III.2.3. Les microfilaments et les protéines associées

L'actine, ou actine F, est une molécule filamenteuse de 7 nm de diamètre formée par polymérisation de monomères d'actine globulaire (actine G), combinée à un nucléotide et du magnésium. Les monomères d'actine G s'agencent selon une hélice dextre, dont le tour d'hélice comporte 13 monomères, d'une longueur totale de 37 nm. L'actine fibrillaire est polarisée avec une extrémité (+) de polymérisation et l'autre (-) de dépolymérisation.

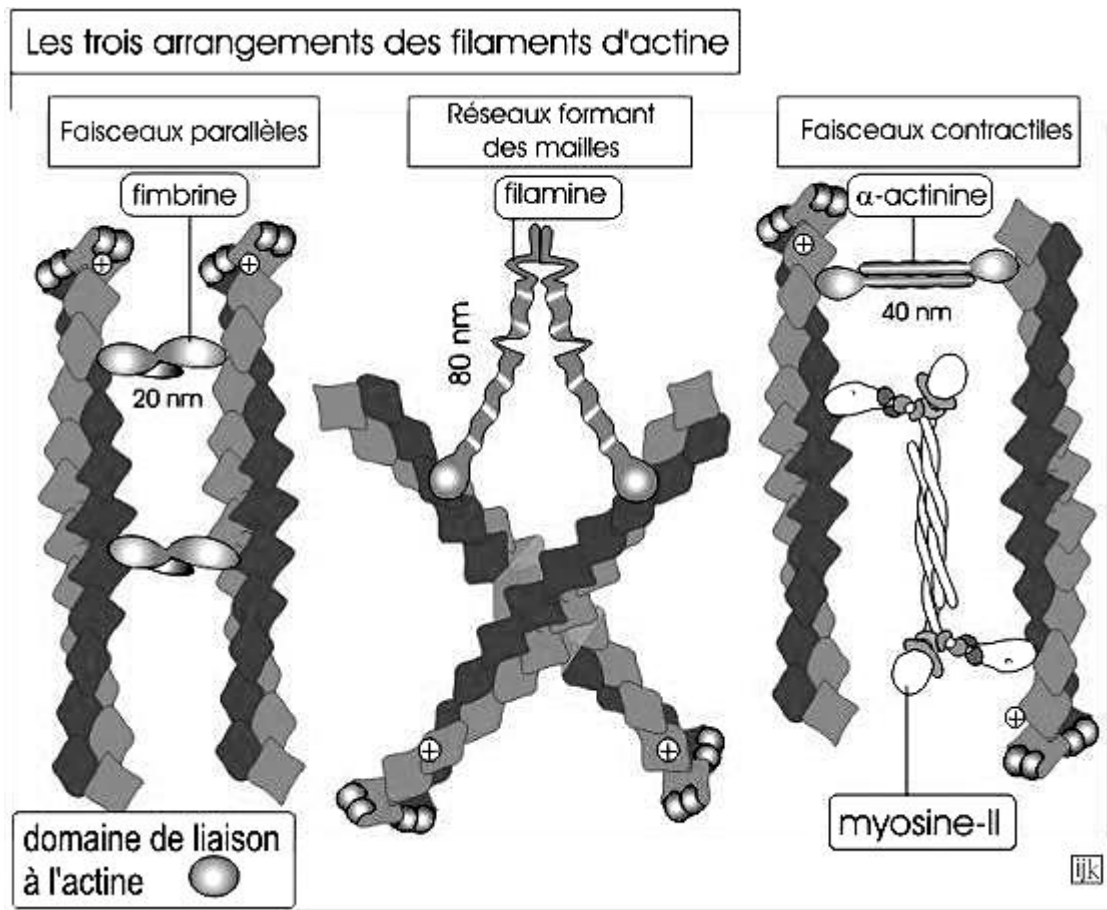
Dans le cytosol, l'actine est associée à différentes protéines, les AAP (*Actin associated proteins*) qui contrôlent le fonctionnement des extrémités et l'agencement en un réseau fasciculé ou réticulé.



**Figure 41 :** La polymérisation et la dépolymérisation des microfilaments d'actine

Les filaments d'actine sont organisés soit en faisceaux parallèles, soit en réseaux maillés, soit encore en faisceaux contractiles :

- L'arrangement en faisceaux parallèles constitue la partie centrale des microvillosités. L'espace entre les filaments (20 nm) est maintenu par des molécules de fimbrine.
- Les réseaux maillés sont caractéristiques des lamellipodes et du réseau sous-membranaire. Ce réseau est lâche et stabilisé par des molécules de laminine.
- Les faisceaux contractiles sont caractéristiques des fibres musculaires, mais constituent également certaines ceintures d'adhérence, l'anneau mitotique et les fibres de tension. Les filaments d'actine sont espacés de 40 nm par leur liaison à des dimères d'  $\alpha$ -actinine. La force de contraction est assurée par la présence de myosine II.



**Figure 42 :** Les trois arrangements des filaments d'actine

### III.2.4. Fonction du cytosquelette

Le cytosquelette est constitué de microtubules, de filaments intermédiaires ou de filaments d'actine. Il assure des fonctions à la fois de soutien et de mobilité cellulaires. Ces dernières résultent du mode d'agencement de ces molécules fibrillaires et de leur dynamique.

#### III.2.4.1. La fonction de soutien et de cohésion

La forme et la cohésion cellulaire sont déterminées par la superposition de l'ensemble des éléments cytosquelettiques qui sont, soit reliés entre eux soit reliés à la membrane plasmique. Ce réseau s'organise en un endosquelette cellulaire isotrope pour les cellules non polarisées (cellules parenchymateuses, hépatocytes) et anisotrope pour les cellules polarisées (neurone).

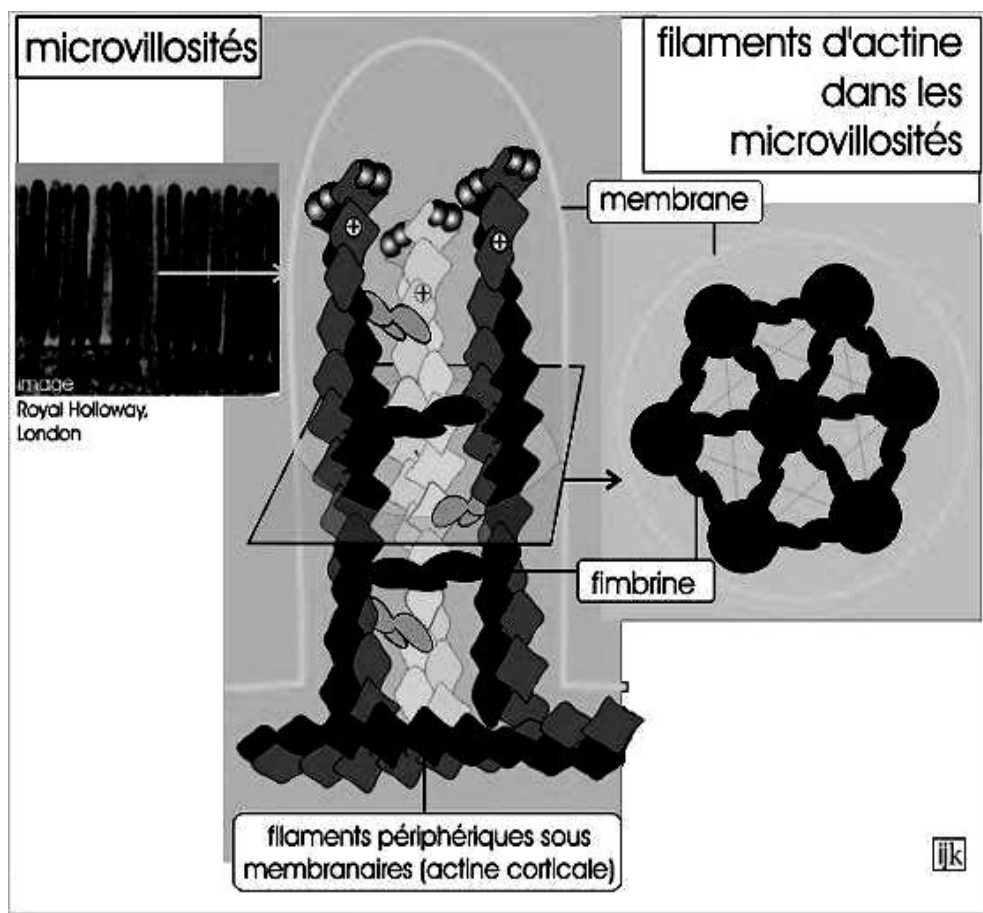
L'agencement du réseau microtubulaire est sous le contrôle d'un centre organisateur (CO), le centrosome des cellules animales et son équivalent acentriolaire dans la cellule végétale. Les extrémités (-) des microtubules sont bloquées dans le CO et les extrémités (+) sont ancrées à la membrane plasmique. Au niveau du noyau, les lamines positionnées sous la membrane interne stabilisent l'enveloppe.

À l'extrémité opposée, la vimentine s'ancre à la membrane plasmique, maintenant le noyau au centre de la cellule.

Les expansions cellulaires sont également soutenues par les éléments du cytosquelette :

- les microvillosités des entérocytes sont stabilisées par un faisceau de microfilaments d'actine pontée par de la fimbrine ;
- les expansions cytoplasmiques comme les pseudopodes sont soutenues par un réseau d'actine et de filamine, auquel se rajoutent des filaments intermédiaires et des microtubules ;
- du corps cellulaire des neurones partent des expansions dendritiques et un axone qui sont soutenus par des microtubules en faisceau et des neurofilaments.

La cohésion des cellules et des tissus met en jeu la continuité cytosquelette-adhérence-matrice extracellulaire. Ainsi les microfilaments d'actine et les filaments intermédiaires sont reliés aux jonctions d'adhérences jonctionnelles et non jonctionnelles en relation avec les membranes de cellules voisines ou avec la matrice.



**Figure 43 :** Filaments d'actine au niveau des microvillosités

### III.2.4.2. Les déformations cellulaires et la mobilité des organismes

Le cytosquelette détermine la forme de la cellule, mais, pour un certain nombre de cellules, il permet des changements de forme et ainsi la mise en mouvement de l'organisme ou de son environnement. Ainsi, les cils et les flagelles mettent en mouvement les cellules libres (spermatozoïdes, protozoaires, protophytes) et déplacent les milieux liquides au niveau des *épithélia* (tractus respiratoire), alors que les cellules musculaires sont capables de se contracter et de mettre en mouvement des organes.

Les cils et les flagelles sont organisés de façon comparable. La base, ou cinétosome, est composée d'un faisceau de 9 doublets de microtubules et une paire centrale. Ces microtubules sont stabilisés par des protéines et associés à des dynéines, protéines capables lors de l'hydrolyse de l'ATP de faire glisser les microtubules voisins et ainsi de courber l'axonème.

Le déplacement des cellules libres se fait également par la mise en place d'expansions cytoplasmiques (filipodes, lamellipodes, pseudopodes) sous-tendues par le cytosquelette composé notamment d'un réseau de filaments d'actine associés à de la myosine. L'activité motrice de la myosine assure le glissement des filaments d'actine conférant à cet édifice des propriétés contractiles en relation avec les contacts focaux qui se forment au niveau des expansions cytoplasmiques.

Les cellules musculaires striées renferment des myofilaments composés d'unités sarcomériques. Ce motif contractile est le résultat de l'agencement structuré des filaments d'actine avec au centre des molécules de myosine II organisées en faisceau bipolaire. Aux extrémités, un grand nombre de têtes motrices interagissent avec l'actine et font glisser les filaments d'actine, à l'origine de la contraction du myocyte.

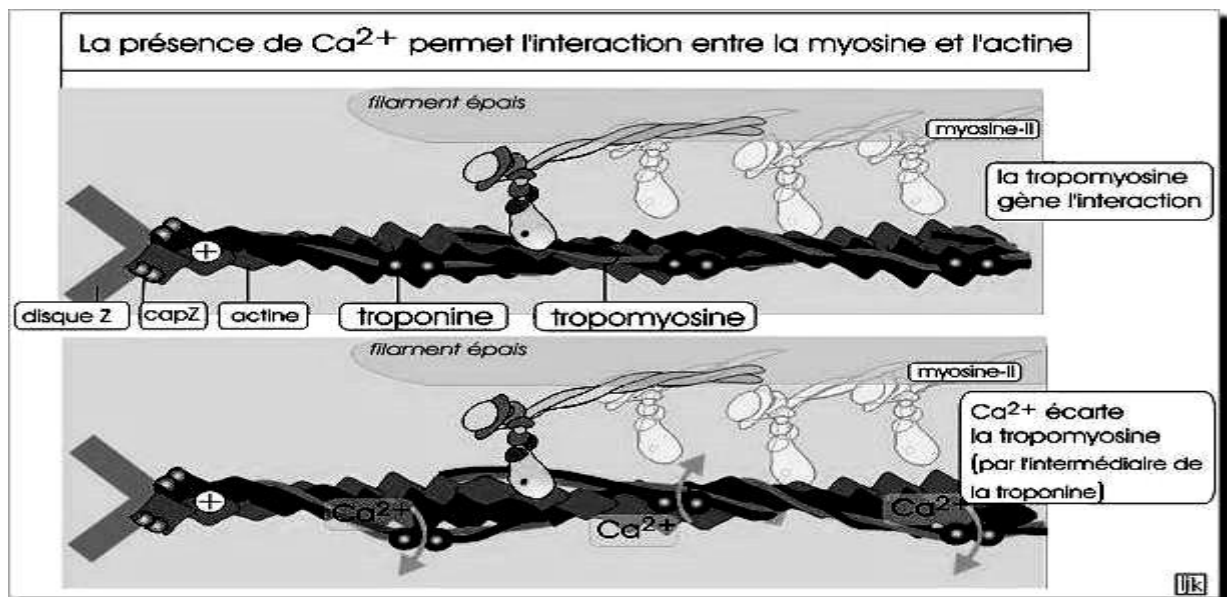
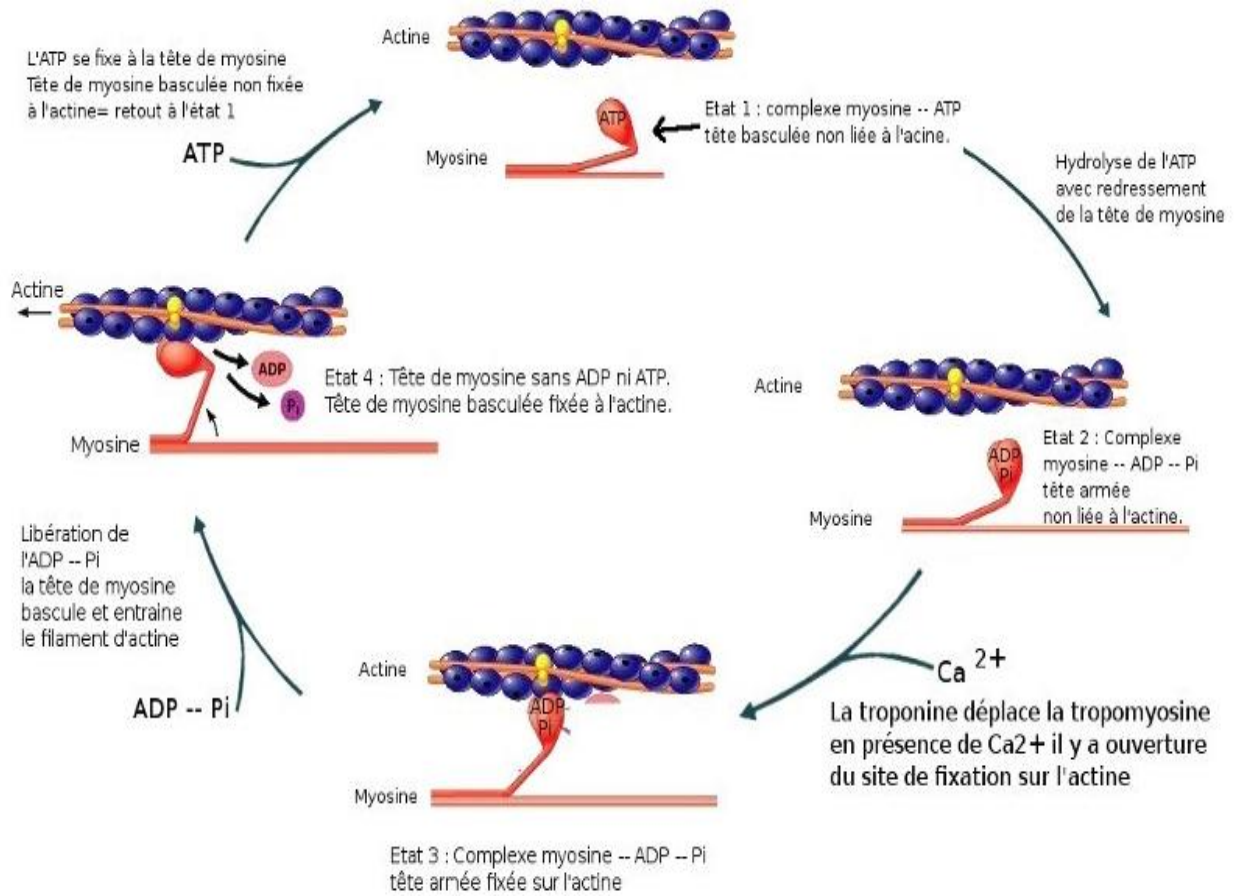
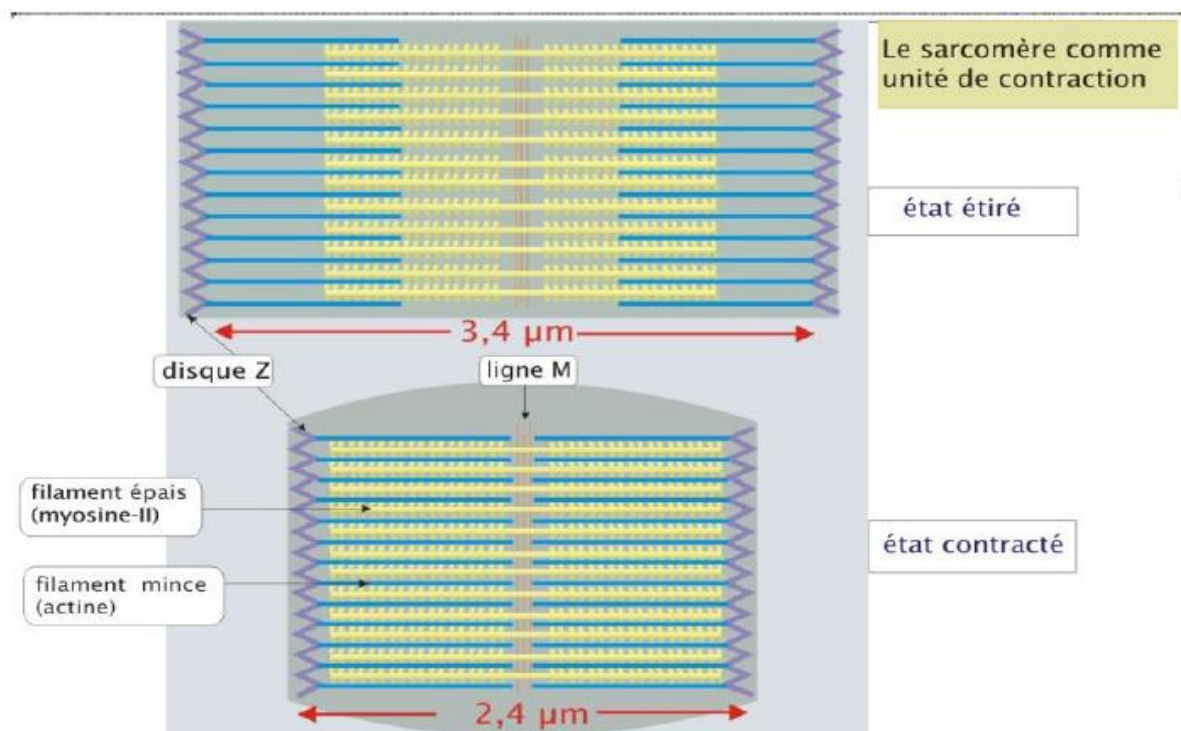


Figure 44 : L'interaction entre la myosine II et l'actine



**Figure 45 :** Interaction actine/myosine II dans la contraction musculaire



**Figure 46 :** Raccourcissement des sarcomères lors la contraction des myocytes

### III.2.4.3. La mise en mouvement de structures intracellulaires

Le trafic intracellulaire des organites met en jeu à la fois les microtubules et les filaments d'actine.

- Les vésicules portent à leur surface des protéines motrices comme la kinésine et la dynéine, capables d'interagir avec les microtubules qui rayonnent à partir du corps cellulaire. Les déplacements des vésicules sont alors assurés selon un mouvement centrifuge, du pôle (–) vers le pôle (+), dû à la kinésine, et centripète, du pôle (+) vers le pôle (–), dû à l'association à la dynéine.

- Les organites et vésicules peuvent également lier de la myosine I qui, par son activité motrice, est capable de les tracter de l'extrémité (–) vers l'extrémité (+) du filament d'actine.

Par ailleurs, lors de la division cellulaire, la désorganisation de l'enveloppe nucléaire résulte de la dissociation de la *lamina* composée de lamines, libérant ainsi les chromosomes. Ces derniers sont alors positionnés sur le plan médian par des microtubules kinétochoriens au centre d'une cage composée de microtubules polaires dont la formation est contrôlée par les CO. Le clivage des centromères et la migration des chromatides vers les pôles est dû à trois événements :

- la dépolarisation des microtubules kinétochoriens (anaphase A) et l'éloignement des CO polaires ;
- le glissement des microtubules polaires qui se chevauchent dans la zone médiane de la cellule ;
- le raccourcissement des microtubules astraux (anaphase B).

### III.3. Bioénergétique

#### III.3.1. Généralités

##### III.3.1.1. Introduction

La bioénergétique s'intéresse aux lois qui régissent la production de l'énergie à l'intérieur de la cellule, les échanges énergétiques avec l'environnement et les réactions chimiques qui y sont impliquées.

La thermodynamique classique est la description quantitative des échanges de chaleur et d'énergie des équilibres chimiques. Elle repose sur le concept de système et les notions suivantes :

a) Un *système* est la partie de l'univers étudiée ou qui nous concerne. Tout ce qui entoure ce système est son environnement.

b) Un *système ouvert* peut échanger de l'énergie et de la matière avec l'environnement. Un organisme vivant est un système ouvert.

c) Un système fermé est un système qui peut échanger seulement de l'énergie avec l'environnement.

d) Un *système isolé ou adiabatique* n'échange ni matière ni énergie avec l'environnement.

Deux principes sont à la base de la thermodynamique :

- Premier principe : L'énergie totale de l'univers demeure constante.
- Second principe : L'entropie de l'univers augmente.

L'*énergie* définit toutes les formes de travail et de chaleur ; l'*entropie* est le degré de désordre ou de hasard.

##### III.3.1.2. Les êtres vivants dans leur environnement

Les cellules et les organismes vivants sont des machines chimiques capables de fonctionner dans des conditions de température, de pression et de volume constants. Elles sont les sièges des réactions de :

- transformation ou d'utilisation de l'énergie,
- synthèse des biomolécules : biogenèse,
- dégradations des biomolécules : catabolisme.

Le métabolisme d'une cellule, d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme entier est l'ensemble des synthèses et des dégradations. Il les conduit à échanger en permanence de l'énergie et de la matière avec leur environnement.

### III.3.1.3. Potentiel d'oxydoréduction

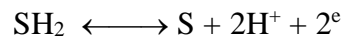
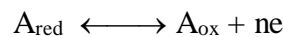
#### III.3.1.3.1. Notion de potentiel d'oxydoréduction

Les oxydations cellulaires sont une suite de réactions mettant en jeu des hydrogènes ou des électrons. L'accepteur final des hydrogènes ou des électrons est l'oxygène.

On distingue :

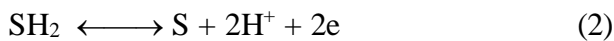
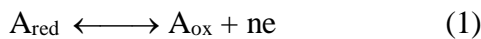
- Oxydation = perte d'hydrogènes ou d'électrons
- Réduction = gain d'hydrogènes ou d'électrons

Les types de réactions rencontrées sont alors :



Les oxydations et les réductions sont toujours couplées d'où le terme d'oxydoréduction. En effet les électrons cédés par le composé *donneur* (qui s'oxyde) sont récupérés par le composé *accepteur* (qui se réduit). Le composé donneur est un *réducteur*, le composé accepteur est un *oxydant*. L'aptitude d'un composé à perdre ou à recevoir des électrons est caractérisée par une constante (K) mais aussi par son potentiel redox (E) qui est une force électromotrice. Le couple forme oxydée et forme réduite d'un même composé ( $A/A^+$ ) est appelé un couple Redox.

Soient les 2 types de couple Redox



Chaque système est caractérisé par 2 paramètres, sa constante de dissociation et son potentiel redox.

- La constante de dissociation K est définie par :

$$(1) K_1 = \frac{[A_{\text{ox}}]}{[A_{\text{red}}]}$$

ou

$$(2) K_2 = \frac{[S][H^+]^2}{[SH_2]}$$

- Le potentiel redox (d'oxydoréduction) donné par la formule de NERNST :

$$(1) E_A = E_A^\circ + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[A_{ox}]}{[A_{red}]} \quad \text{ou} \quad (2) E_2 = E_2^\circ + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[S][H^+]^2}{[SH_2]}$$

$E_A$  : le potentiel redox du couple  $A/A^+$  en Volt (V).

$E_A^\circ$  : le potentiel redox standard ou de demi-vie en Volt (V).

$n$  : le nombre d'électrons échangés

$R$  : la constante des gaz parfaits égale à 8,314 J/mol/°K.

$T$  : la température en degré Kelvin (°K).

$F$  : la constante de Faraday égale à 96 500 coulombs.

### III.3.1.3.2. Réaction d'oxydoréduction

La réaction mettant en jeu l'échange des électrons entre deux couples redox  $A/A^+$  et  $B/B^+$  ou entre les couples  $S_1H_2/S_1$  et  $S_2H_2/S_2$  est une réaction d'oxydoréduction.

**Tableau 02.** Les deux types de couples redox rencontrés en biochimie

$A \longleftrightarrow A^+ + e$	$E_A$	$S_1H_2 \longleftrightarrow S_1 + 2H^+ + 2e$	$E_1$
$B^+ + e \longleftrightarrow B$	$E_B$	$S_2 + 2H^+ + 2e \longleftrightarrow S_2H_2$	$E_2$
$A + B^+ \longleftrightarrow A^+ + B$	$\Delta E = E_B - E_A$	$S_1H_2 + S_2 \longleftrightarrow S_2H_2 + S_1$	$\Delta E = E_2 - E_1$

Le signe de  $\Delta E$  renseigne sur le sens d'évolution de la réaction. En effet :

- Si  $\Delta E > 0$  : La réaction est exergonique ou spontanée moyennant catalysée.
- Si  $\Delta E < 0$  : La réaction est endergonique. Dans ce cas il faut apporter de l'énergie,

### III.3.1.3.3. Variation d'énergie libre dans les réactions d'oxydoréduction

Ainsi dans une réaction d'oxydoréduction qui se déroule spontanément, l'échange d'électrons entre 2 couples redox  $A/A^+$  et  $B/B^+$  va entraîner une variation de potentiel positive ( $\Delta E > 0$ ) alors que sa variation d'énergie libre sera négative ; ( $\Delta G < 0$ ), Lorsqu'une réaction évolue dans un sens donnée  $\Delta G$  et  $\Delta E$  varient en sens opposé. Il existe une relation entre les deux paramètres :

$$\Delta G = -nF\Delta E \quad \text{avec } \Delta E = E_B - E_A$$

n : le nombre d'électrons échangés entre le réducteur et l'oxydant

F : la constante de Faraday et égale à 96 500 coulombs ou 96,5 kJ/V/mol

$\Delta E$  : la variation du potentiel d'oxydoréduction exprimé en volt. Elle est obtenue en faisant la différence entre le potentiel de l'accepteur et le potentiel du donneur des électrons.

Dans les conditions standards :

$$\Delta G^\circ = -nF\Delta E^\circ \text{ à pH 0 ou}$$

$$\Delta G^{\circ'} = -nF\Delta E^{\circ'} \text{ à pH 7}$$

#### III.3.1.4. Différentes formes d'énergie chimique au sein de la cellule

Selon le premier principe de thermodynamique, dans un système donné, l'énergie ne peut être ni créée ni détruite. Elle ne peut être que transférée d'un système à l'autre (d'une molécule à une autre). Les êtres vivants tirent donc leur énergie de leur environnement, la convertissent et l'utilisent sous différentes formes : énergie chimique, mécanique, osmotique, et thermique. Cependant, dans la cellule, l'énergie ne peut être conservée que sous forme d'énergie chimique et osmotique.

##### a) Les molécules à haut potentiel d'hydrolyse : les nucléosides triphosphates

Les nucléosides triphosphates appartiennent aux molécules à haut potentiel d'hydrolyse, c'est à-dire dont l'hydrolyse libère une quantité d'énergie libre supérieure à celle libérée lors de l'hydrolyse d'une liaison covalente normale, à savoir  $\Delta G_0' \approx -25 \text{ kJ.mol}^{-1}$ .

Le plus important d'entre eux est l'ATP. Il s'agit d'un ribonucléoside triphosphate, contenant deux liaisons phospho-anhydres et une liaison ester phosphorique. L'intérêt énergétique de l'ATP réside dans l'instabilité des liaisons phosphoanhydres dont l'hydrolyse s'accompagne d'une chute d'enthalpie libre,  $\Delta G^{\circ'}$ , de l'ordre de  $-30 \text{ kJ.mol}^{-1}$ .

Le haut potentiel d'hydrolyse de l'ATP réside dans le fait que les produits d'hydrolyse, ADP et  $P_i$ , sont plus stables que l'ATP lui-même.

##### b) Les molécules à très haut potentiel d'hydrolyse

Les molécules à très haut potentiel d'hydrolyse sont des molécules dont l'hydrolyse s'accompagne d'une variation d'enthalpie libre supérieure à celle de l'hydrolyse de l'ATP. L'hydrolyse de ces liaisons permet à la cellule, entre autre, de reconstituer par couplage chimique des molécules d'ATP.

### **c) Les coenzymes réduits**

L'oxydation des substrats énergétiques aboutit à la libération d'électrons et d'hydrogène sous forme de protons. Ces derniers ne pouvant être libérés tels quels dans la cellule, sont pris en charge par des coenzymes. Les principaux sont le NAD, le FAD et le NADP. Les coenzymes ainsi réduits sont des vecteurs d'énergie.

En condition aérobie, les coenzymes NADH et FADH<sub>2</sub> peuvent être ré-oxydés dans la chaîne respiratoire et conduire à la synthèse d'ATP. Dans le cas où la cellule est en anaérobiose, la régénération du NADH est réalisée lors de réactions de fermentation.

### **III.3.1.5. La production de l'ATP à l'échelle cellulaire**

La molécule d'ATP représente le principal vecteur d'énergie chimique entre le catabolisme et l'anabolisme. Elle est en permanence hydrolysée et renouvelée de façon à ce que son taux intracellulaire reste constant. La synthèse d'ATP à partir d'ADP et de phosphate est une réaction endergonique qui nécessite un apport d'énergie. Les systèmes de production d'ATP, mis en place dans les cellules, reposent donc sur le principe des couplages énergétiques. On distingue principalement, les systèmes de production d'ATP par couplage chimio-chimique et les systèmes de production d'ATP par couplage osmo-chimique.

#### **a) Production d'ATP par couplage chimio-chimique**

La synthèse d'ATP par couplage chimio-chimique correspond au couplage d'une réaction exergonique d'hydrolyse d'une molécule à très haut potentiel d'hydrolyse, avec la réaction de synthèse d'ATP à partir d'ADP et de Pi, réaction endergonique.

L'énergie libérée lors de la rupture de la liaison (~) est utilisée pour réaliser la synthèse d'ATP par phosphorylation d'ADP. On parle de phosphorylation au niveau du substrat, ou de transphosphorylation (transfert de groupement phosphate). Ces réactions contribuent à la formation de 10 % de l'ATP cellulaire.

On rencontre ce type de transfert d'énergie, notamment, lors de la glycolyse ou lors de la réaction catalysée par la créatine kinase dans les cellules musculaires.

Dans la glycolyse, l'énergie libérée lors de la rupture de liaisons riches en énergie formées pendant la phase préparatoire, est utilisée pour la synthèse d'ATP lors de la phase de remboursement. Dans les cellules musculaires, où le turn-over de la molécule d'ATP est particulièrement élevé, la phosphocréatine constitue une réserve d'énergie.

Molécule à très haut potentiel d'hydrolyse elle permet d'assurer la synthèse d'ATP lorsque la quantité d'ATP diminue, selon une réaction catalysée par la créatine kinase.

L'action de la créatine kinase combinée à celle de la myokinase, fait que la concentration d'ATP dans les cellules musculaires ne diminue que de 10% lors du passage d'un état de repos à un état de forte activité.

### b) Production d'ATP par couplage osmo-chimique

Le catabolisme des substrats énergétiques conduit à la production de coenzymes réduits, NADH et FADH<sub>2</sub>. La ré-oxydation de ces coenzymes au sein de la chaîne respiratoire libère de l'énergie utilisée pour créer un gradient de protons de part et d'autre de la membrane interne des mitochondries des cellules eucaryotes, ou de part et d'autre de la membrane plasmique chez les Procaryotes.

### III.3.2. Structure et fonctions des mitochondries

La mitochondrie joue un rôle important dans le métabolisme de la cellule. Elle contient son propre ADN (ADN mitochondrial).

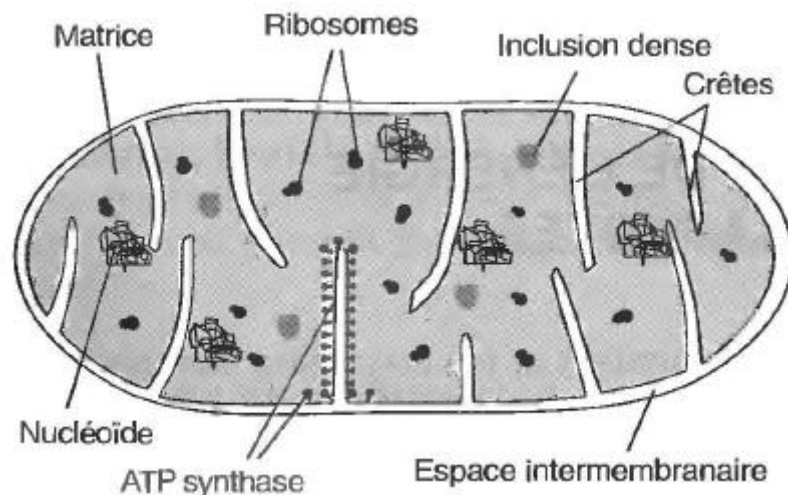
Certaines protéines mitochondriales sont synthétisées par la mitochondrie, mais la plupart d'entre elles sont codées par le génome nucléaire et importées dans la mitochondrie.

La mitochondrie est limitée par deux membranes de propriétés très différentes :

- La membrane externe est pauvre en protéines et contient une protéine transmembranaire, la porine, qui permet le passage des ions et des métabolites hydrosolubles de masse molaire < 10.000 Da.
- A l'inverse, la membrane interne est très riche en protéines mais elle est quasiment imperméable aux ions et aux métabolites hydrosolubles.
- L'espace entre ces deux membranes s'appelle l'espace intermembranaire.

La zone interne de la mitochondrie (bordée par la membrane interne) s'appelle la matrice.

Elle contient les enzymes du cycle de Krebs et la plupart de celles qui catalysent l'oxydation des acides gras.



**Figure 47 :** L'ultrastructure de la mitochondrie

### III.3.2.1. Composition chimique et organisation de l'enveloppe mitochondriale

#### - La membrane externe :

Elle est riche en protéines intégrées (3500 par  $\mu\text{m}^2$  > membrane plasmique). Cela permet une grande perméabilité car nombreuses de ces protéines sont des transporteurs de molécules entre le cytosol et la matrice :

- des porines (pore aqueux) : transport passif de petites molécules (<103 Da : pyruvate, acides gras, Pi, H<sup>+</sup>, etc.
- des complexes spécifiques de transfert des protéines dans les régions d'accolement des 2 membranes

L'espace intermembranaire est le lieu de transit obligatoire pour toutes les petites molécules (<103 Da) qui traversent la membrane via les porines.

#### - Membrane interne :

\* Elle est constituée de Protéines : 70% et lipides : 30%.

\* La présence d'un lipide, le cardiolipide, qui s'oppose au passage d'ions à travers la membrane crée une forte imperméabilité aux ions (notamment aux protons).

\* Elle est 2 fois plus riche en protéines que la membrane externe.

\* Des perméases (transport actif) et des canaux ioniques permettent le transport d'ATP, d'ADP, de pyruvate, d'acides gras, de Pi, Na, K, Ca, etc.

\* 4 complexes métalloprotéiques :

- I : NADH déshydrogénase (= face matricielle de la membrane)
- II : Succinate déshydrogénase (= face matricielle de la membrane)
- III : cytochromes b – c1.
- IV : oxydase terminale = cytochrome C oxydase

Les complexes I et II catalysent l'oxydation dans la membrane du NADH et du succinate respectivement. Les électrons ainsi libérés sont transmis à la chaîne de transport d'électrons.

- La membrane interne contient également :

\* des Ubiquinones, molécules lipophiles de petite taille et très mobiles. Elles jouent un rôle primordial au sein de la chaîne de transporteurs d'électrons ;

\* de l'ATP synthase, responsables de la production d'ATP dans la matrice par phosphorylation oxydative. Ils se concentrent dans les crêtes. Leur fonctionnement est couplé au fonctionnement de la chaîne de transporteurs d'électrons.

### III.3.2.2. Le rôle énergétique des mitochondries :

C'est au sein de ces organites que se réalise la respiration cellulaire, c'est-à-dire l'oxydation complète des nutriments énergétiques grâce au dioxygène (O<sub>2</sub>), pour en extraire un maximum d'énergie chimique, laquelle sera convertie en une autre forme d'énergie chimique : les « liaisons phosphate » contenues dans la molécule d'ATP.

#### - Métabolisme respiratoire :

- Production d'acétylcoenzyme A ;
- Cycle de Krebs ;
- Transfert des électrons sur la chaîne des transporteurs ;
- Production d'ATP.

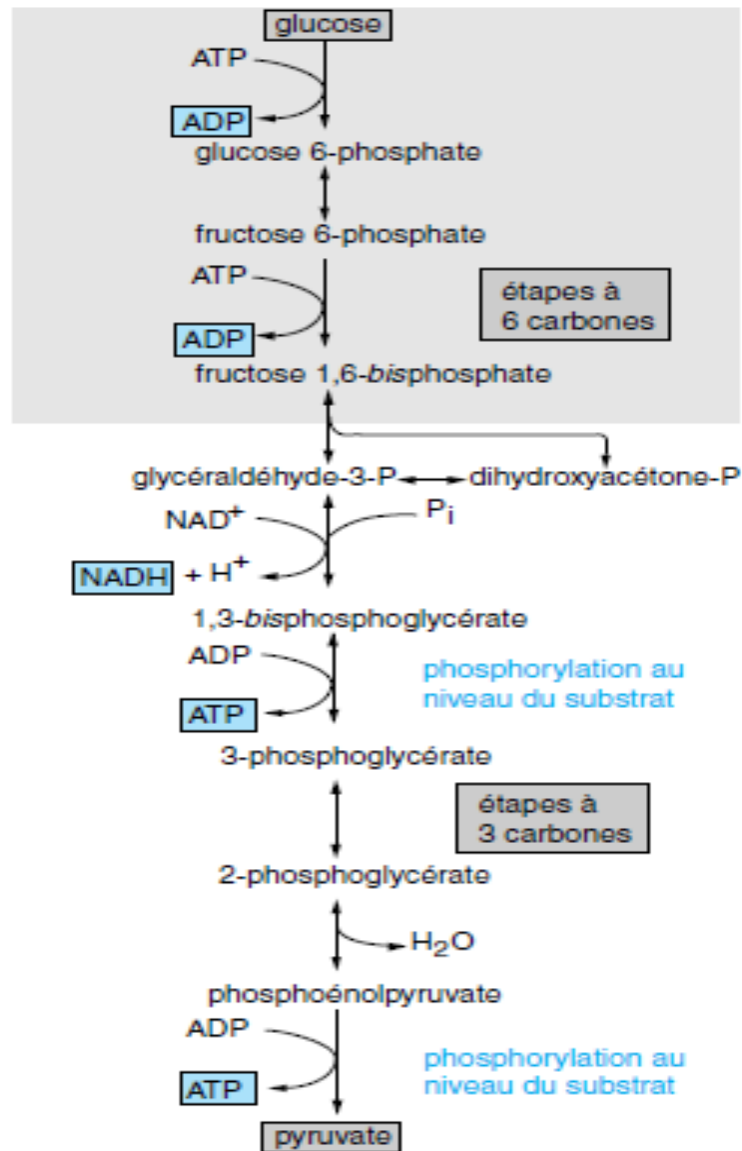
Selon les cellules, l'acétylcoenzyme A est produite dans la matrice mitochondriale à partir :

- De pyruvate. Cette conversion produit du gaz carbonique et du pouvoir réducteur sous forme de NADH.
- d'acides gras à courte chaîne carbonée. Cette conversion est une oxydation des acides gras en présence d'oxygène, dite  $\beta$ -oxydation des acides gras. Elle produit des pouvoirs réducteurs sous forme de NADH et FADH.

Le pyruvate et les acides gras proviennent du cytosol :

- Le pyruvate y est produit à partir de molécules simples telles que le glucose ou des acides aminés. La voie de conversion du glucose en pyruvate est appelée glycolyse et se caractérise notamment par un besoin important en énergie (ATP).

• **La glycolyse** : la dégradation complète du glucose, molécule énergétique de toutes les cellules par excellence, commence dans le cytosol, au niveau de cette série linéaire de 10 réactions. Elle convertit le glucose en 2 molécules de pyruvate (molécule en C<sub>3</sub>), tout en permettant la synthèse de 2 ATP par molécule de glucose.



**Figure 48 :** Les différentes étapes de la glycolyse

- **Le cycle de Krebs :** le pyruvate est ensuite totalement dégradé dans la matrice des mitochondries, au niveau de cette succession de 9 réactions. Ce cycle conduit à la production de CO<sub>2</sub> et de « pouvoir réducteur », ensemble de molécules fortement réductrices (des coenzymes donneurs d'électrons) qui seront finalement oxydées, dans un deuxième temps, grâce à l'O<sub>2</sub>. Ces réactions d'oxydoréduction spontanées et exergoniques seront à l'origine de la phosphorylation de l'ADP en ATP (réaction endergonique), grâce à un processus complexe qualifié de chimio-osmotique.

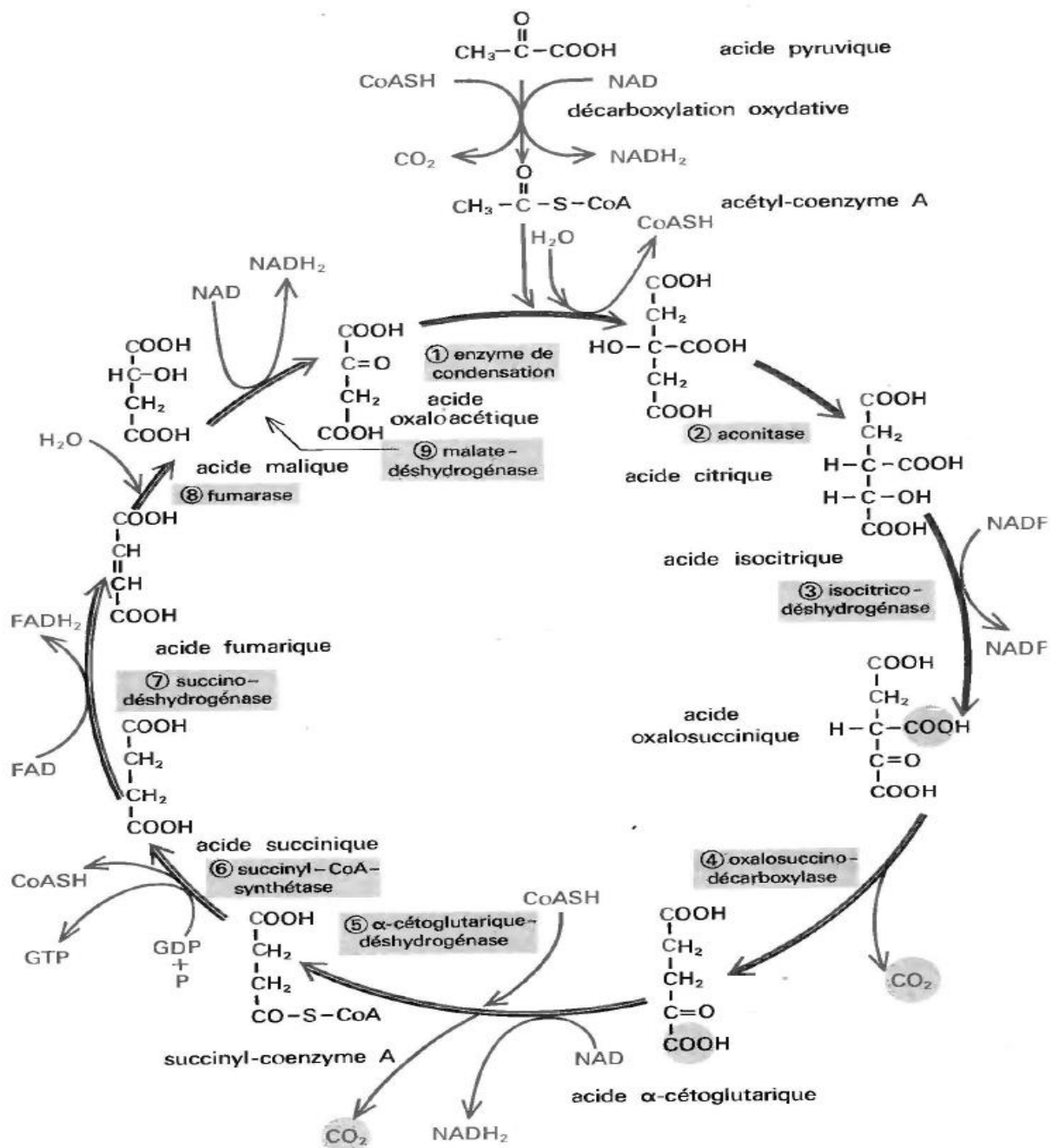


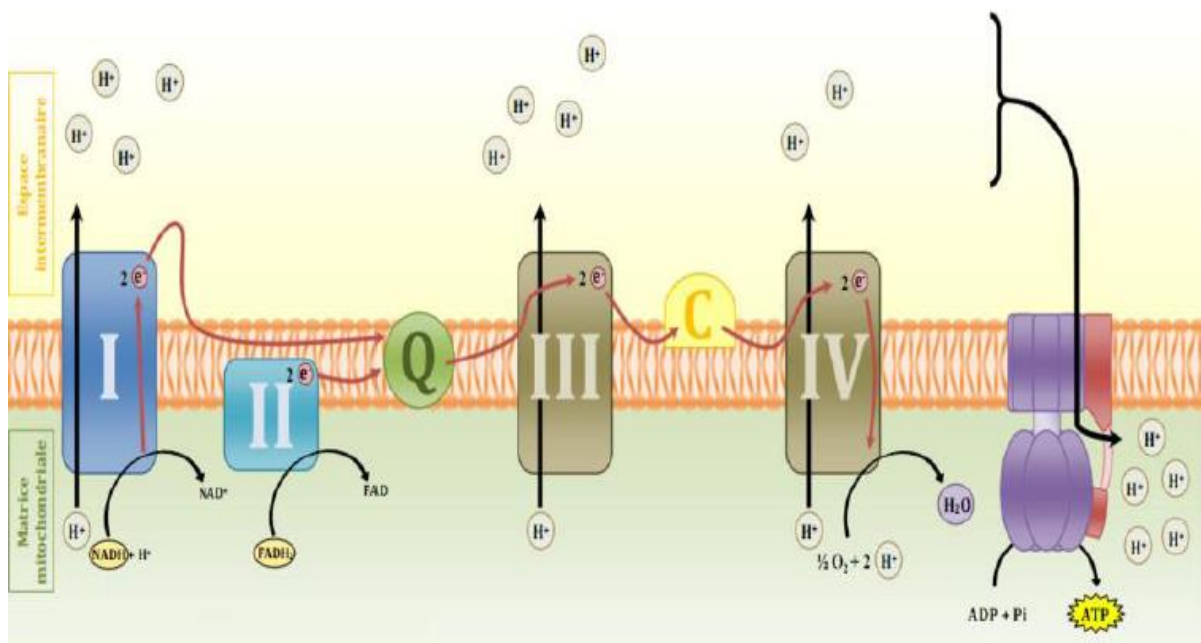
Figure 49 : Le cycle de Krebs

• **L'oxydation phosphorylante** (ou phosphorylation oxydative) : les électrons fournis par les coenzymes réduits sont pris en charge par une série de réactions d'oxydoréduction catalysées par de gros complexes protéiques enchâssés dans la membrane interne, et fonctionnant comme des couples redox organisés en série. Ces électrons sont ainsi à l'origine d'une chaîne de réactions d'oxydoréduction au sein de la membrane interne, mettant en jeu successivement l'ubiquinone, le complexe III, le cytochrome C puis le complexe IV. En fin de chaîne, l'oxygène soluble dans la matrice est l'accepteur final des électrons. - Au fonctionnement des complexes I, III et IV est associé un transfert de protons de la matrice vers l'espace intermembranaire.

Ce transfert se fait contre le gradient préexistant de protons entre l'espace intermembranaire (pH acide) et la matrice (pH alcalin) et nécessite donc de l'énergie.

- Une partie de l'énergie des électrons est utilisée pour ces transferts actifs de protons.
- Ce transfert contribue ainsi à accroître le volume du gradient de protons entre l'espace intermembranaire et la matrice. Mais des protons retournent dans la matrice en empruntant le canal transmembranaire des ATP synthases. Celles-ci prélèvent alors une partie de l'énergie cinétique des protons, dite énergie de dissipation, pour catalyser la production d'ATP dans la matrice.
- Les complexes I, III et IV sont dits phosphorylants car leur fonctionnement contribue à l'établissement d'un gradient de H<sup>+</sup>.
- L'ATP est ensuite transféré dans le cytosol pour servir au métabolisme cellulaire général.
- Le CO<sub>2</sub> et le H<sub>2</sub>O produits par la respiration quittent les mitochondries en traversant passivement les 2 membranes mitochondriales.

Cette chaîne de transporteurs d'électrons assure le flux spontané des électrons jusqu'à O<sub>2</sub> ; lors de ce transport, trois réactions fortement exergoniques permettent le pompage (transport actif) de protons de la matrice vers l'espace intermembranaire, qui devient plus acide que la matrice. Le gradient transmembranaire de protons ainsi généré par la chaîne des transporteurs d'électrons est dissipé au niveau de gros complexes protéiques, les ATP synthétases, qui couplent le retour spontané des protons vers la matrice, à travers elles, à la synthèse d'ATP.



**Figure 50 :** La chaîne de transfert des électrons

### III.4. Bases cellulaires et moléculaires de la communication chimique entre cellules

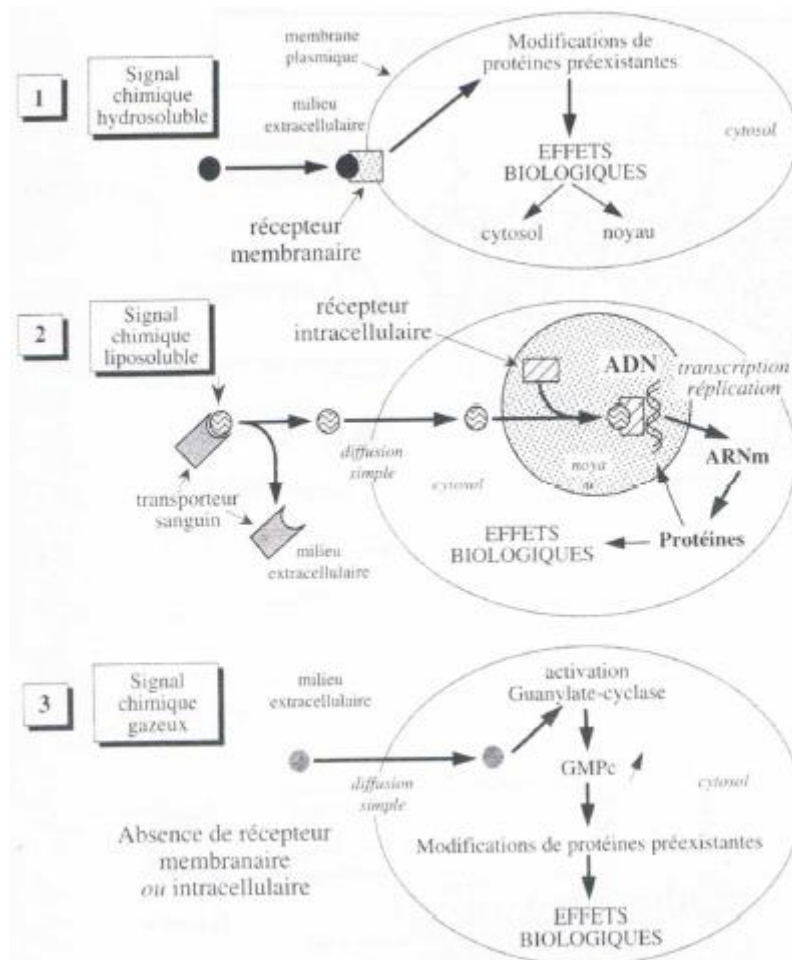
L'interactivité entre la cellule et l'organisme auquel elle appartient, suppose l'existence de moyens de communication entre la cellule et ses protagonistes. La communication est assurée par de nombreuses *molécules informatives* ; les (premiers) messagers qui, selon leur localisation et leur fonction majeures, peuvent être des neurotransmetteurs, des hormones, des cytokines (dont les facteurs de croissance) ou encore des composants de la matrice extracellulaire.

La molécule informative est qualifiée de *premier messenger* lorsqu'elle est reconnue par un *récepteur* (protéine de liaison) situé à la surface ou à l'intérieur de la cellule et que cette interaction induit un « signal intracellulaire » de la part de la cellule porteuse du récepteur. Les récepteurs et les signaux qu'ils transmettent, donnent à la cellule une représentation symbolique permanente de son environnement.

La conversion entre fixation du messenger et émission du signal intracellulaire est appelée « *transduction du signal* ». Dans la vie de l'espèce la transduction du signal est un processus capital, surtout chez les métazoaires dont l'Homme. L'étape intervient après la transduction du message, implique le passage par des messagers intracellulaires : *les seconds messagers*.

La molécule informative est sécrétée par une cellule loin du récepteur. Si l'espace entre les cellules est faible (environ 20nm), on parlera de transmission *synaptique* définissant la molécule informative comme un *neurotransmetteur*. Si l'espace est limité (environ 100 µm), c'est une transmission *paracrine* par un *médiateur chimique local*. Si l'espace est plus important, il s'agira d'une transmission *endocrine* et la molécule informative est l'*hormone*. Si les cellules communiquent par contact direct entre leurs cytoplasmes grâce aux *GAP jonctions*, on parlera de communication *juxtacrine*.

La plupart des premiers messagers sont des molécules hydrosolubles (hydrophiles) et ne traversent pas la membrane plasmique. Leurs récepteurs se trouvent donc à la surface de la cellule, *membranaires*. Cependant, certaines hormones lipophiles (hydrophobes) capables de traverser la membrane, telles que stéroïdes, rétinoïdes et hormones thyroïdiennes, ont des récepteurs *intracellulaires* (cytoplasmique ou nucléaire), que l'on qualifie de «*récepteurs nucléaires*».



**Figure 51** : La communication intercellulaire par des signaux chimiques

**III.4.1. Les molécules informatives** : Elles peuvent être classées selon leur fonctionnalité et selon leur structure. Elles peuvent être : *hormones, neurotransmetteurs, cytokines, anticorps, facteurs de croissance, médiateurs de l'inflammation*. Structuralement, on les distingue selon la nature de leur précurseur :

- issues de *synthèses protéiques* : ce sont donc des protéines (et dérivés) et peptides résultants de la protéolyse de précurseurs de poids supérieurs,
- issues de la *transformation d'un acide aminé* ou d'un *acide aminé*,
- issues de *composants lipidiques*,
- issues de *composants stéroïdiens*.

**III.4.1.1. Les médiateurs chimiques locaux** : Ces médiateurs sont synthétisés par des cellules très diverses de l'organisme telle l'*histamine* (vasodilatateur) qui est produit par les mastocytes, cellules du tissu conjonctif et par les granulocytes basophiles du sang. Etudions l'*histamine*, molécule hydrophile. Elle résulte de la *décarboxylation* par l'*His-décarboxylase*, de l'*histidine*. Cette réaction s'effectue au sein des *mastocytes* et *polynucléaires basophiles* qui la stockent

également. Elle est libérée quand des réactions allergiques se produisent et va se lier à des cellules endothéliales dans le but d'induire une vasodilatation locale. Ceci justifie son appellation de "médiateur de la réaction d'hypersensibilité immédiate" mais justifie également une durée de vie courte, inactivée par désamination oxydative (catalysée par l'histaminase).

Les médiateurs sont aussi synthétisés par des cellules très diverses de l'organisme telle les *prostaglandines* synthétisées par toutes les cellules activées, à partir des phospholipides membranaires (acide arachidonique). Ces prostaglandines, liposolubles se présentent sous plusieurs formes, regroupées en 9 classes : prostaglandine A, B etc. Elles agissent localement et provoquent la contraction des fibres musculaires lisses, l'agrégation des plaquettes sanguines. Leur synthèse étant accrue lorsqu'une cellule est activée, elles informent les cellules voisines du niveau métabolique de la cellule émettrice, ces dernières sont à leur tour activées, produisent plus de PG, amplifiant la réaction locale par effet de résonance. Les PG agiraient en modifiant la concentration cytosolique de l'AMPc et du  $Ca^{2+}$ .

Les médiateurs chimiques locaux sont rapidement fixés par des récepteurs près du site de synthèse. D'une manière générale, les médiateurs chimiques locaux sont détruits très vite après leur libération : *leur effet est immédiat et bref.*

Certains facteurs de croissance comme le *NGF* (nerve growth factor), le *PDGF* (facteur de croissance dérivé des plaquettes) ou l'*EGF* (facteur de croissance épidermique) agissent comme des médiateurs chimiques locaux au niveau des cellules cibles.

***Le monoxyde d'azote (NO)*** agit également comme un médiateur local sur de nombreux tissus. Il est produit à partir de l'arginine, ce gaz diffuse très rapidement hors de la cellule qui l'a produit mais son action est brève, de l'ordre de quelques secondes car il est converti en nitrates et en nitrites. Les cellules endothéliales qui bordent la paroi des capillaires sanguins produisent du NO à la suite d'une stimulation nerveuse. Ce médiateur agit sur les fibres musculaires lisses qui se relâchent permettant la vasodilatation des capillaires sanguins. Dans certaines cellules cibles, le monoxyde d'azote se lie à la guanylate cyclase, enzyme qui catalyse la formation de GMP cyclique à partir de GTP, l'intervention de ce second messager prolonge l'action du NO.

#### **III.4.1.2. Les hormones :**

Le système de communication endocrinien fonctionne sur le principe de base d'un émetteur envoyant des informations à un récepteur, par le biais d'un canal de communication, au moyen de messagers particuliers. Dans le cas du système endocrinien, ces messagers sont des hormones. Elles sont issues de structures endocrines, sécrétées dans le sang et véhiculées vers des récepteurs intracellulaires ou membranaires des cellules cibles.

On classe généralement les hormones sur des critères chimiques. On en distingue ainsi trois grands types : les hormones peptidiques ou protéiques, les hormones stéroïdes et les hormones dérivées d'un acide aminé particulier ; la tyrosine. Ce dernier type regroupe en fait deux sous-types ; les catécholamines et les hormones thyroïdiennes

La nature du médiateur conditionne les modalités de transport :

- Si les médiateurs sont *liposolubles* et *de petite taille*, ils traversent librement la membrane de la cellule cible, ils doivent ensuite se lier à un récepteur spécifique localisé dans le cytosol, ce récepteur sera modifié afin de pouvoir pénétrer dans le noyau et agir sur le génome. Le médiateur peut aussi parvenir directement au noyau et agir sur un récepteur spécifique nucléaire. Cependant, lorsque le médiateur liposoluble est transporté par le sang, il doit être associé à une protéine qui l'isole et sert de transporteur.
- Si les médiateurs sont hydrosolubles, ils circulent facilement dans le sang mais ils ne peuvent agir sur la cellule-cible que si celle-ci porte des récepteurs spécifiques membranaires.
- Lorsque le signal est une grosse molécule qu'elle soit hydrophobe ou hydrophile, il doit être reconnu par un récepteur membranaire porté par la cellule cible, il y pénètre ensuite par *endocytose*.

*Dans les trois cas c'est la reconnaissance médiateur/récepteur spécifique qui est la clef de la communication.*

Les hormones sont efficaces à très faible concentration et *n'agissent que sur les cellules qui portent les récepteurs spécifiques*. Les hormones agissent en faisant varier la vitesse de synthèse de certaines protéines couramment produites dans la cellule, elles accélèrent ou au contraire ralentissent ces synthèses. Elles peuvent aussi déclencher la synthèse de nouvelles protéines. La même cellule cible peut porter des récepteurs pour plusieurs médiateurs qui agissent en synergie ou en antagonisme. La cellule répond à ces différentes activations en modulant son activité.

- La cellule cible peut comporter 2 types de récepteurs spécifiques pour le même signal : le récepteur R1 ayant fixé le médiateur déclenche un type de réponse alors que le récepteur R2 activé déclenche un second type de réponse.
- Plusieurs types cellulaires portent des récepteurs pour le même médiateur, il déclenchera des réponses différentes selon le type cellulaire activé. Ainsi, les fibres musculaires squelettiques activées par l'acétylcholine (Ach) se contractent alors que les cellules exocrines du pancréas excrètent les enzymes.
- La même cellule peut également être la cible de plusieurs médiateurs différents : elle portera donc plusieurs types de récepteurs spécifiques. La réponse de la cellule peut

être la même quelque soit le signal qui la provoque. Ainsi, l'hépatocyte porte des récepteurs spécifiques au glucagon et à l'adrénaline, ces 2 hormones ont le même effet : la glycogénolyse qui se traduit par la libération de glucose dans le sang.

Dans la plupart des cas, le médiateur n'agit pas directement, souvent il modifie les propriétés du récepteur qui devient capable de modifier, directement ou indirectement le métabolisme cellulaire.

**III.4.1.2.1. Les hormones liposolubles (hydrophobes) :** Lorsqu'ils sont liposolubles telles les hormones stéroïdes (cortisol, œstradiol, testostérone), les minéralo et les glucocorticoïdes, elles peuvent franchir la bicouche lipidique et, via des récepteurs intracellulaires (cytosoliques), transmettre un message au noyau.

Le récepteur de nature protéique, ayant fixé l'hormone voit son affinité pour l'ADN augmenter considérablement, il se fixe sur des sites de l'ADN et active ou inhibe des groupes de gènes, il déclenche ainsi les réponses primaires. Parmi les protéines produites à la suite de l'activation du DNA, certaines sont des régulateurs des gènes, elles agissent à leur tour pour activer ou inhiber d'autres gènes : c'est la *réponse secondaire*.

Les hormones hydrophobes ont une durée de vie assez longue, elles persistent dans le sang jusqu'à plusieurs jours ; elles provoquent une *réponse lente et durable*.

Le même médiateur peut agir sur des cellules cibles différentes grâce aux mêmes récepteurs cytosoliques. Ces derniers, activés, agissent sur des gènes différents selon le type cellulaire.

**III.4.1.2.2. Les hormones hydrosolubles (hydrophiles) :** Lorsque le médiateur est une protéine ou une glycoprotéine, il est *hydrosoluble*, il circule librement dans le sang, près de la cellule cible deux mode d'action sont possibles :

- Soit l'hormone pénètre dans la cellule cible grâce à des *récepteurs membranaires spécifiques*, ligand-dépendants ; souvent par endocytose spécifique, en formant des petites vésicules recouvertes.
- Soit l'hormone ne pénètre pas dans la cellule cible mais agit sur le récepteur membranaire qui change de conformation, prend sa forme «activée» ce qui le rend capable d'agir sur un *second messenger cytoplasmique*.

Les hormones de nature protéique sont très rapidement métabolisées dans le sang, *leur effet est rapide et transitoire*. L'insuline, quelques minutes après sa synthèse dans les cellules pancréatiques, active les fibres musculaires striées qui captent plus de glucose ce qui provoque la chute de la glycémie.

La cellule cible porte sur sa membrane plasmique diverses protéines dont le *récepteur spécifique (R)* qui est une protéine transmembranaire activée par la fixation de l'hormone

hydrosoluble (ligand). Intervient ensuite un *médiateur* qui peut être la *protéine G* laquelle active un *effecteur (E)* qui agit directement ou par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs *second messagers*.

**III.4.1.3. Les neurotransmetteurs (neuromédiateurs) :** Les neurones constituent un système de transfert de l'information *rapide, bref et précisément ciblé* grâce à leurs prolongements cytoplasmiques parfois très longs (dendrites et axone ou neurites) qui parviennent jusqu'au contact de la cellule- cible. Les neurones produisent des neuromédiateurs qui agiront sur la cellule-cible. On connaît une trentaine de ces molécules, ce peut être :

**III.4.1.3.1 Des petites molécules :** acétylcholine (Ach) ; dopamine, adrénaline, noradrénaline (ou épinéphrine, norépinéphrine) et sérotonine sont des *mono-amines*. Glutamate, glycine,  $\gamma$  aminobutyrate (GABA) et acide aspartique sont des *acides aminés*.

**III.4.1.3.2 Des neuropeptides :** enképhalines, substance P, neurotensine, angiotensine II, VIP (peptide intestinal vasoactif), somatostatine...etc.

Le neuromédiateur est synthétisé (ou pré synthétisé) dans le corps cellulaire ou cytone puis véhiculé jusqu'à l'extrémité des neurites où il est stocké dans de petites vésicules : *les vésicules pré synaptiques*. Selon la cellule-cible, le même neuromédiateur peut être activateur ou inhibiteur. Ainsi, l'acétylcholine stimule la contraction de la fibre musculaire squelettique et inhibe au contraire la fibre myocardique.

Le contact entre un neurone et sa cellule cible est assuré par une différenciation locale que l'on appelle *synapse*. On distingue la membrane pré-synaptique, la fente synaptique et la membrane post-synaptique. La communication est réalisée par des neuromédiateurs qui sont excrétés au niveau de la membrane pré-synaptique, qui traversent la fente synaptique et agissent sur des récepteurs spécifiques portés par la membrane post-synaptique.

Le neuromédiateur, dans la fente synaptique, est aussitôt hydrolysé ou capté par la cellule émettrice ce qui permet une *réponse brève, immédiate et répétitive*.

### III.5. Le système endomembranaire

#### III.5.1. Définition

Le système endomembranaire correspond à l'ensemble des compartiments intracellulaires limités par une membrane (bicouche lipidique) à l'exception des peroxysomes, des mitochondries et des chloroplastes pour les cellules végétales :

- Reticulum endoplasmique ;
- Appareil de Golgi ;
- Endosomes et lysosomes ;
- Le noyau (Enveloppe nucléaire).

#### III.5.2. Le réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique (RE) est une extension de la membrane du noyau.

Le RE est divisé en RE lisse et RE rugueux, en fonction de son apparence au microscope.

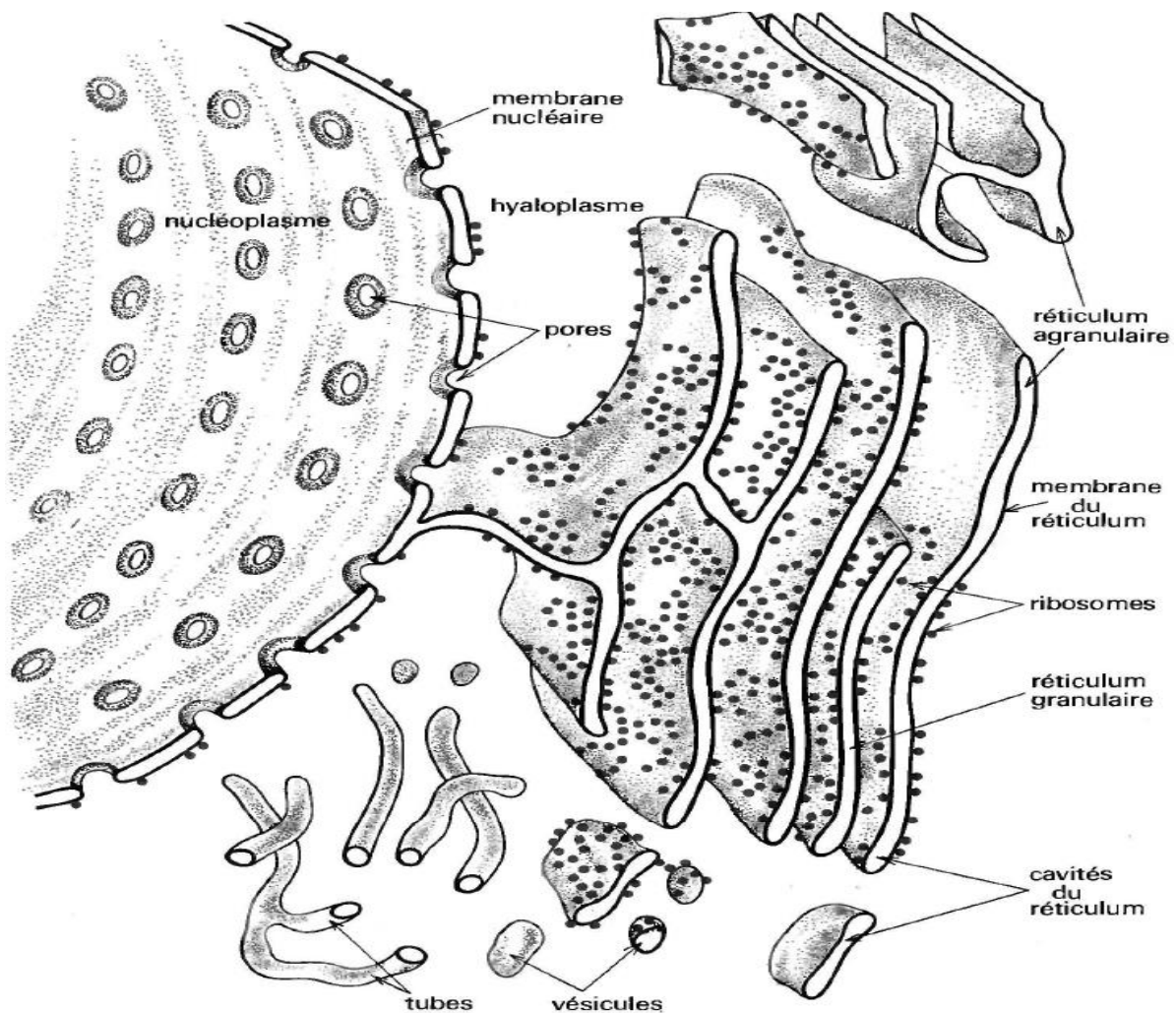


Figure 52 : Le réticulum endoplasmique

- La surface du RE rugueux est couverte de ribosomes. La synthèse des protéines a lieu dans le RE rugueux et celle des lipides dans le RE lisse.

- Le stockage du calcium intracellulaire est une autre fonction assurée par le RE des muscles striés.

Un tiers des protéines totales de la cellule transite par le RE. En voici quelques exemples :

- les composants de la membrane externe : les canaux ioniques, les transporteurs et les molécules d'adhérence, les récepteurs membranaires (impliqués dans la signalisation cellulaire)
- les composants de la matrice extracellulaire : les protéoglycanes, les collagènes, les fibronectines et la laminine, des protéases (élastase), des hormones (insuline, glucagon, ...), les protéines du plasma sanguin (albumine, immunoglobulines, facteurs de coagulation, ...), des facteurs de croissance
- les composants des lysosomes (voir ci-dessous) : protéases (cathepsines), lipases, phospholipases, glycosidases et nucléases.

D'autres protéines comme :

- les chaperonnes (aide au repliement des protéines nouvellement synthétisées)
- les enzymes impliquées dans les modifications post traductionnelles
- les récepteurs nécessaires au tri des protéines destinées aux différents compartiments cellulaires.

Certaines de ces protéines opèrent uniquement dans le RE et y demeurent. D'autres vont dans l'appareil de Golgi.

### **III.5.3. L'appareil de Golgi - Exocytose et endocytose**

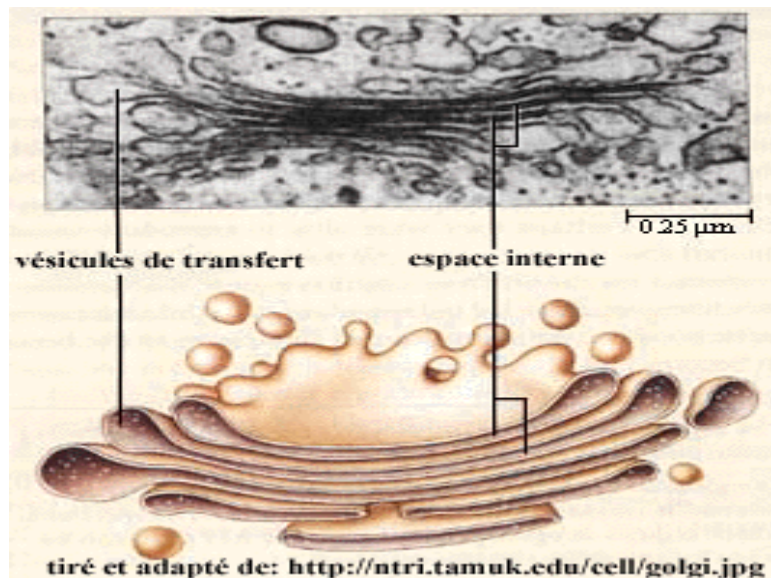
C'est une extension du réticulum endoplasmique et il fonctionne en étroite relation avec lui.

C'est un ensemble membranaire composé de sacs aplatis remplis de liquide.

La cellule contient de nombreuses vésicules bordées de membrane qui bourgeonnent sur le RE et fusionnent avec l'appareil de Golgi.

La maturation des protéines et la formation des vésicules de sécrétion à lieu dans l'appareil de Golgi.

Il sélectionne les molécules constitutives des vésicules d'exocytose ou intracellulaires.

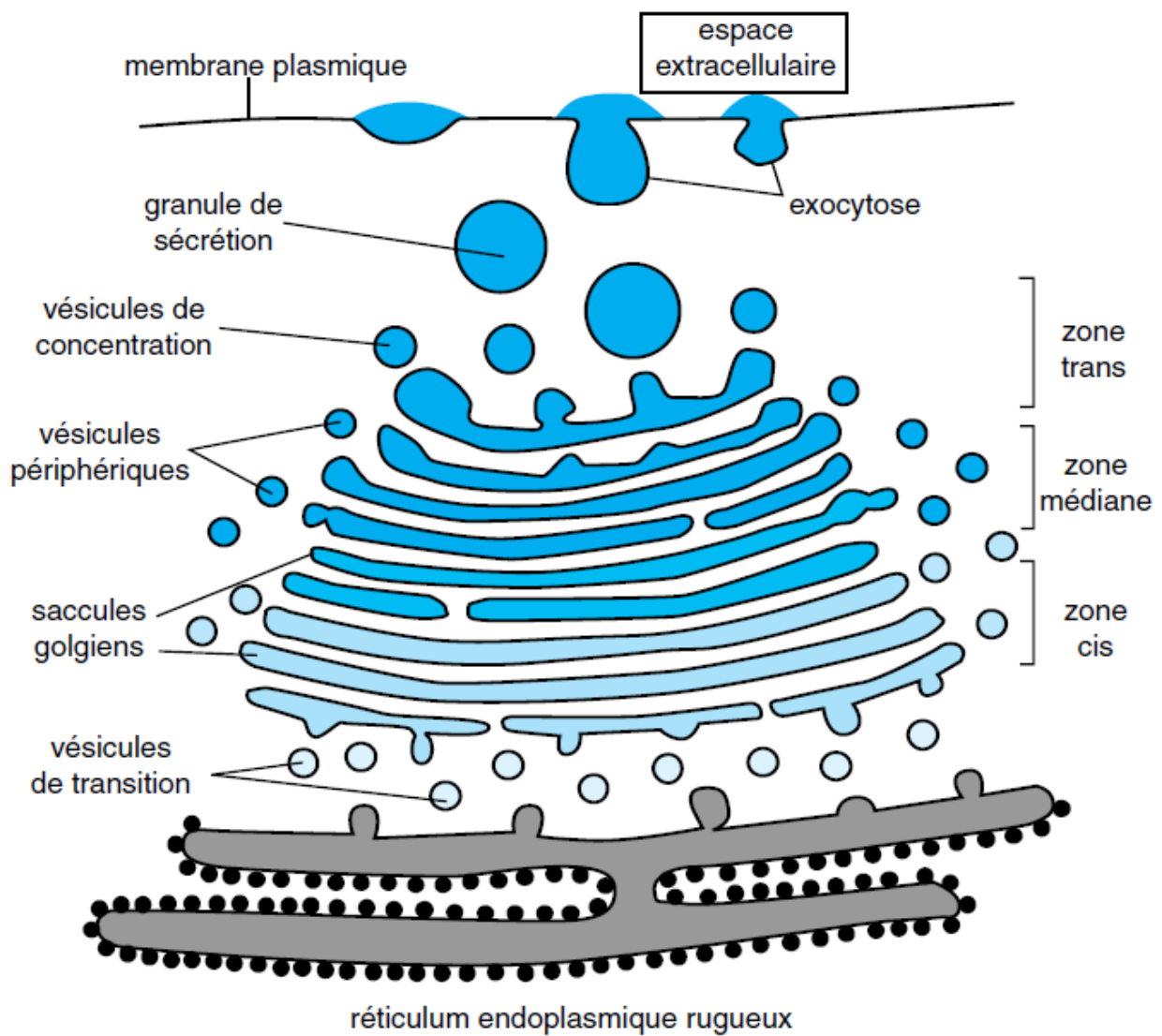


**Figure 53 : L'appareil de Golgi**

Le transport des macromolécules biologiques est effectué par des vésicules membranaires et selon deux processus.

**a) L'exocytose (sortie des macromolécules)**

- Le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi échangent en permanence du matériel biologique. Ces molécules sont triées au niveau de l'appareil de Golgi puis exportées par des vésicules membranaires. Certaines vésicules fusionnent avec la membrane plasmique et leur contenu est libéré dans le milieu extérieur.
  - Dans la figure ci-dessous, la structure polarisée du dictyosome Golgien apparaît au travers de la distinction entre saccules cis, medium et trans qui n'ont ni la même forme, ni la même composition chimique.
  - Les vésicules périphériques permettent aux saccules de communiquer entre eux.
- Les vésicules de transition assurent le passage entre le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi. Dans les cellules sécrétrices la face trans est marquée par de volumineux grains de sécrétion.

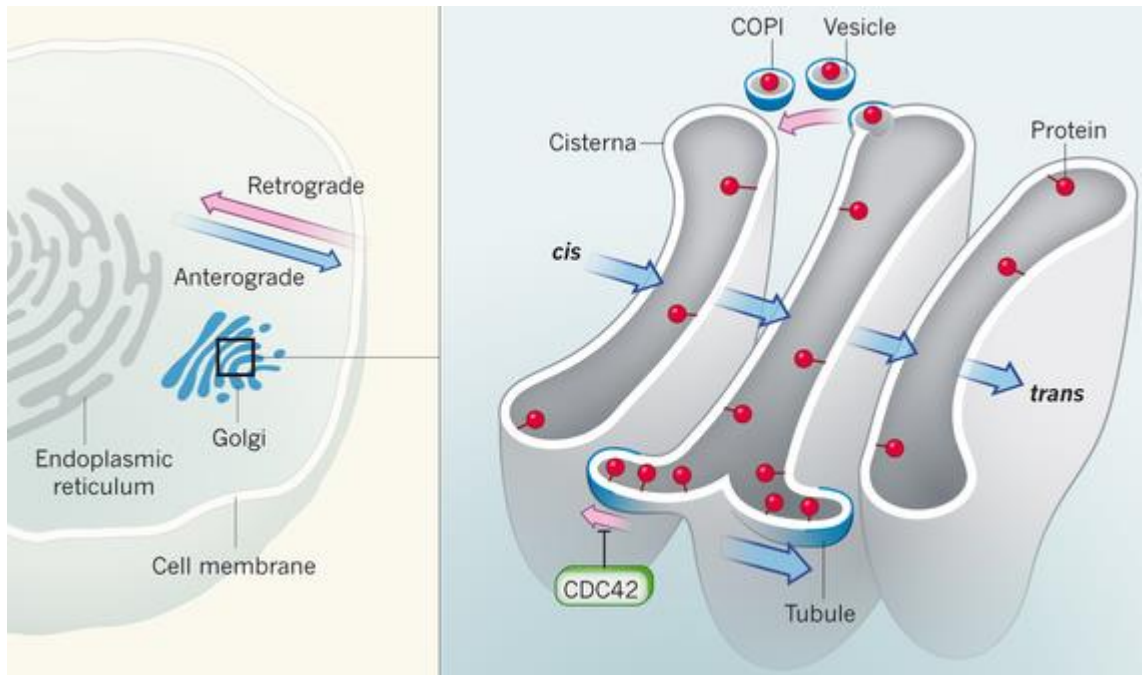


**Figure 54 :** Structure polarisée du dictyosome Golgien

**b)** L'endocytose (entrée des macromolécules) : des parties de la membrane plasmique s'invaginent vers l'intérieur de la cellule. Elles forment des vésicules d'endocytose. La cellule peut ainsi faire entrer des molécules.

### *Transport des protéines au travers de l'appareil de Golgi*

L'appareil de Golgi contient des sacs membranaires empilés appelées citernes. L'appareil de Golgi effectue les opérations de maturation des protéines afin qu'elles soient, par la suite, correctement dirigées vers leur localisation finale dans la cellule.



**Figure 55 :** Transport des protéines au travers de l'appareil de Golgi

Les protéines peuvent être transportées de 3 façons à travers l'appareil de Golgi.

**a)** Les protéines traversent principalement l'appareil de Golgi dans la direction dite antérograde de la face appelée "cis" vers la face appelée "trans" (maturation des citernes). Les protéines se déplacent donc de leur site de synthèse dans le réticulum endoplasmique vers la membrane cellulaire.

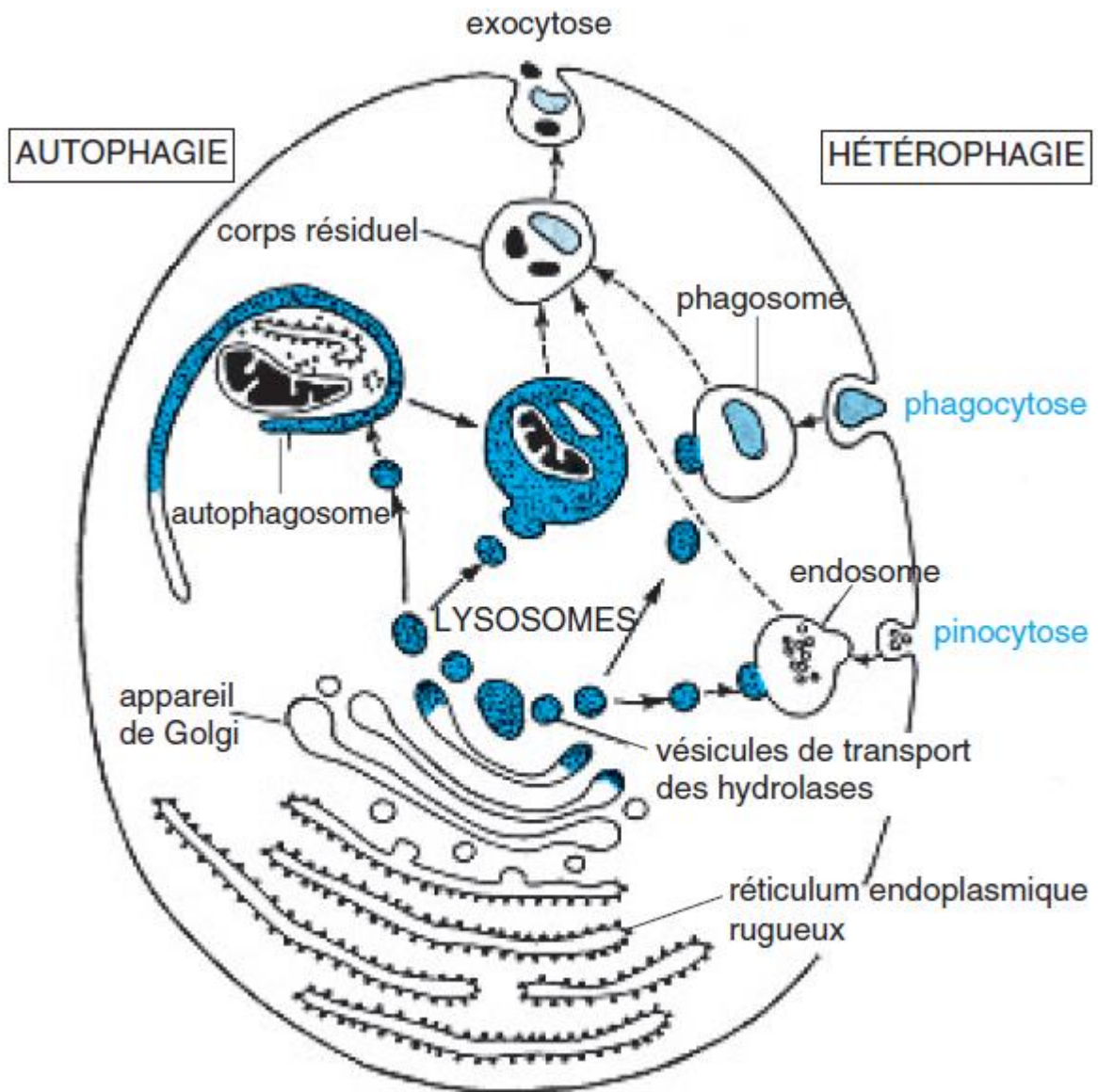
**b)** Les protéines peuvent se déplacer dans la direction opposée dite rétrograde. Ce transport est médié par des vésicules enrobées dans le complexe de protéines d'enveloppe I ("*COat Protein complex I*" - COPI).

**c)** Les protéines se déplacent dans des tubules dans lesquelles le complexe COPI se fixe aux protéines afin d'assurer un transport dans les deux directions.

### III.5.4. Les lysosomes

Les lysosomes (du grec *lysis*, dissolution) sont des organites de 0,2 à 0,5  $\mu\text{m}$  (taille et forme variable) qui se trouvent dans le cytosol et sont formés dans l'appareil de Golgi.

On les trouve dans toutes les cellules eucaryotes animales, à part les hématies. En revanche, les cellules qui possèdent une paroi extracellulaire comme les cellules végétales n'ont pas de lysosomes. C'est leur vacuole qui joue un rôle similaire.



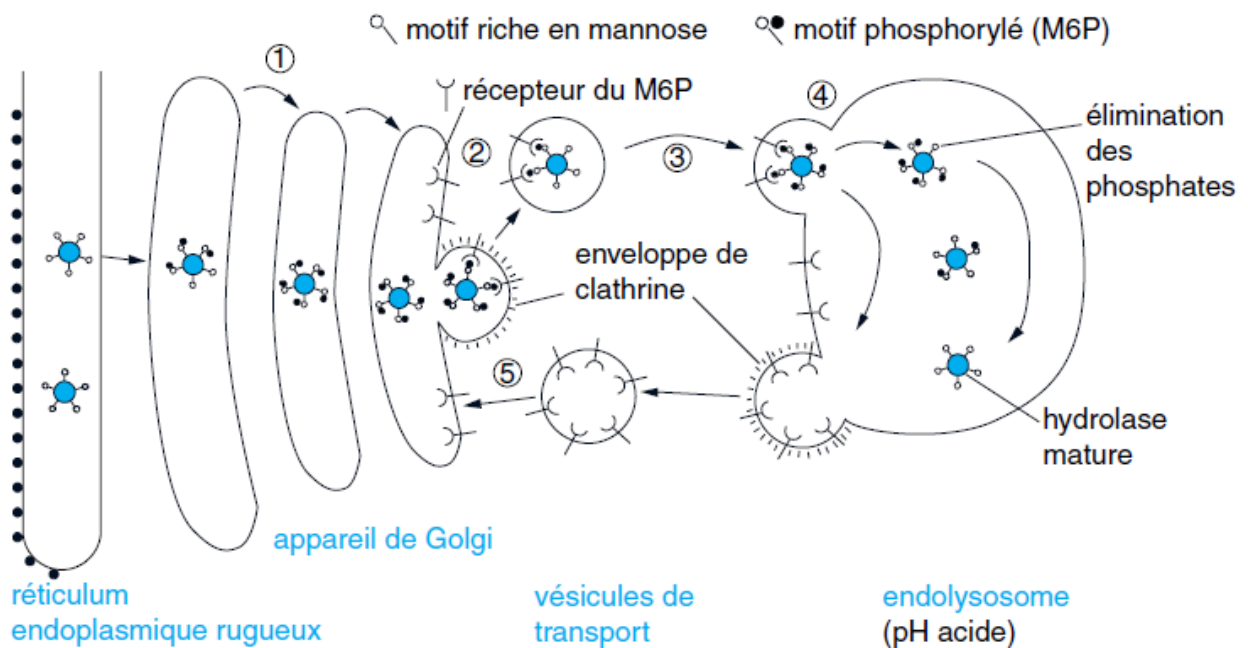
**Figure 56 :** Les deux voies lysosomal auto et hétérophagique

La membrane des lysosomes contient des pompes à protons (qui utilisent l'énergie de l'ATP) et des protéines de transport. En effet, le pH des lysosomes est maintenu entre 3,5 et 5 (le pH du cytosol étant d'environ 7,2) par ces pompes à protons ( $H^+$ ) et par des canaux ioniques spécifiques des ions chlorures ( $Cl^-$ ).

Le pH des lysosomes est acide afin que les enzymes hydrolytiques acides qu'ils contiennent puissent fonctionner. Ces hydrolases acides dégradent les macromolécules et des particules ingérées par la cellule.

**Tableau 03.** Les hydrolases lysosomal

Hydrolases	Cibles	Hydrolases	Cibles
phosphatase acide et phosphodiesterase acide	oligonucléotides	cathepsines	protéines
ribonucléase acide et désoxyribonucléase acide	ARN et ADN	collagénase	collagène
$\alpha$ -galactosidase, $\beta$ -galactosidase, $\beta$ -glucosidase, $\beta$ -mannosidase,...	galactosides, glycogène, glycoprotéines, ...	peptidase	peptides
lysozyme	parois cellulaires des bactéries	estérases	esters d'acides gras
hyaluronidase	acide hyaluronique	phospholipases	phospholipides



**Figure 57 :** Activation de l'hydrolase lysosomal

### III.5.5. Le noyau

Le noyau est séparé du cytoplasme par une double membrane, l'enveloppe nucléaire.

Celle-ci est continue avec le réticulum endoplasmique.

Le contenu du noyau communique avec le cytosol via des pores nucléaires (d'un diamètre de 90 nm).

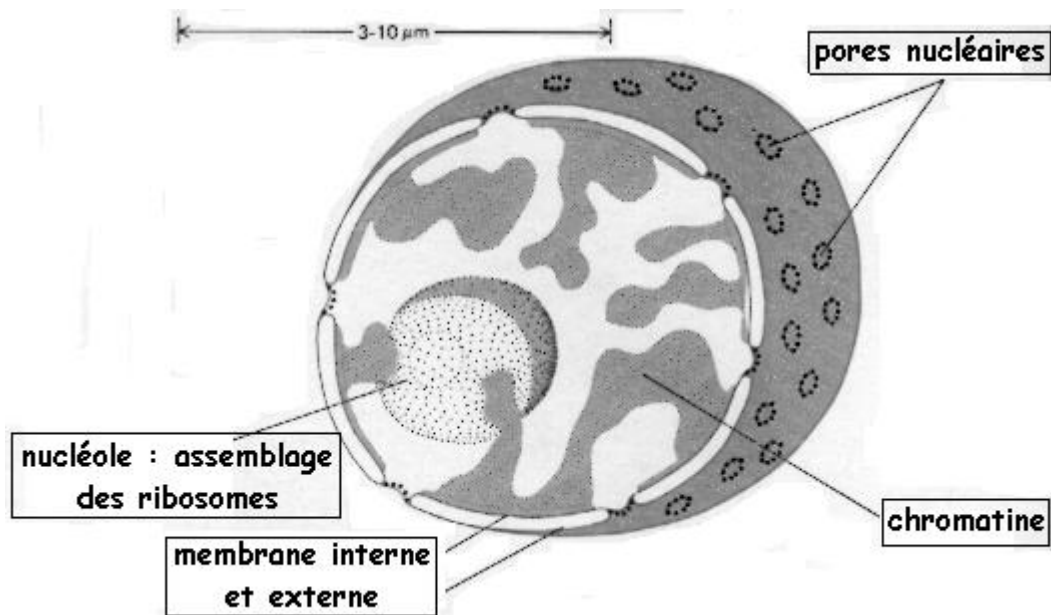
Des structures protéiques très complexes sont associées aux pores. Elles assurent le transport de certaines macromolécules entre le cytoplasme et la phase aqueuse du noyau, le nucléoplasme.

- Ces macromolécules sont les enzymes nécessaires à la réplication de l'ADN,
- à la transcription ou à la réparation de l'ADN.
- La synthèse des ARN messagers et des ARN de transfert a lieu dans le noyau.

Tout l'ADN des chromosomes est contenu dans le noyau :

- l'ADN est associé à des protéines chargées positivement appelées histones.
- L'ensemble forme les nucléosomes (diamètre 10 nm)
- les nucléosomes sont super-enroulés pour former des fibres de chromatine (diamètre 30 nm)
- la chromatine est compactée pour former la chromatide (diamètre 600 nm)

2 chromatides constituent les chromosomes.



**Figure 58 : Le noyau**

### ***L'enveloppe nucléaire***

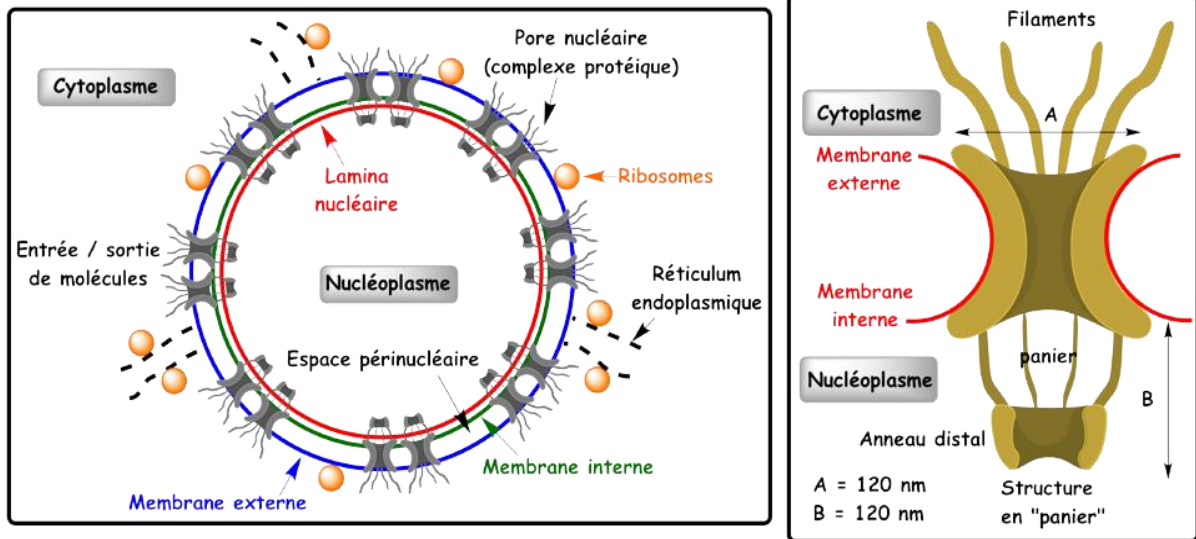
La membrane externe est en continuité avec le réticulum endoplasmique rugueux.

La membrane interne est associée à un réseau de protéines, la lamina nucléaire (entre la membrane et la chromatine).

L'enveloppe nucléaire ne peut être franchie qu'au niveau des pores nucléaires (2000 à 4000 par noyau). Les pores contrôlent l'état des ARN qui sortent du noyau.

Les pores ne laissent entrer dans le nucléoplasme que les protéines qui possèdent une séquence signal qui les adresse au noyau ("*nuclear localisation signal*" - NLS).

- Ce filtrage des protéines est capital pour la régulation de la transcription et la régulation de la réplication de l'ADN.
- Cette séquence signal est constituée d'acides aminés basiques, reconnus par une protéine adaptatrice, l'importine  $\alpha$  qui interagit ensuite avec son récepteur, l'importine  $\beta$ .



E. Jaspard (2011)

**Figure 59** : Les pores nucléaires

### ***Le nucléole***

Le nucléole est un élément du noyau, dépourvu de membrane (figure ci-dessous), et on peut en trouver plusieurs dans un même noyau.

Le nucléole est le lieu où sont transcrits les ARN ribosomiques. Ces derniers s'associent à des protéines (importées) et ces ensembles forment les deux types de sous unités des ribosomes (petite et grande) : Les 2 types de sous unités quittent séparément le nucléole et ensuite le noyau *via* les pores nucléaires. Les ribosomes sont assemblés dans le cytoplasme.

### III.6. Signalisation et communication cellulaire

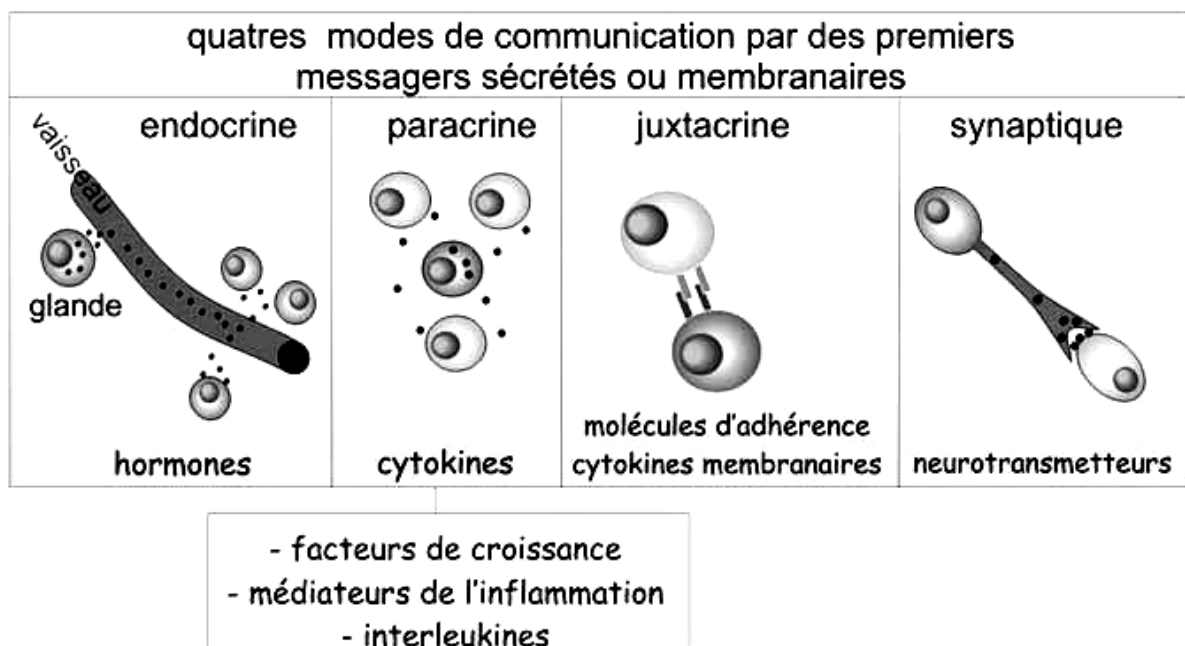
Au sein d'un organisme, les systèmes de communication intercellulaire (paracrine, endocrine et nerveux) peuvent être assimilés à des systèmes de transfert d'informations.

Dans le cas du système nerveux, par exemple, un stimulus adéquat provoque l'initiation de potentiels d'action au niveau du segment initial d'un neurone qui sont ensuite conduits le long de l'axone avant de provoquer la libération de neuromédiateurs au niveau des synapses.

Le segment initial du neurone constitue donc l'émetteur, lequel utilise pour code le potentiel d'action et forme un message représenté par la succession de ces potentiels d'action.

La membrane de la fibre nerveuse constitue le canal de transmission. Dans ce cas précis, il y a transcodage au niveau de la synapse, la quantité de neuromédiateurs libérée par cette dernière étant fonction de la fréquence des potentiels d'action. Le neurone suivant constitue l'élément récepteur et voit son activité modifiée en fonction des neuromédiateurs libérés.

Dans le cas de la communication hormonale et paracrine, le message est représenté par les substances chimiques libérées, soit dans la circulation sanguine (hormones), soit dans le milieu intercellulaire (substances paracrines).



**Figure 60 :** Modes de communication intercellulaire

### III.7. Biomembranes et réception

Les molécules informationnelles (neuromédiateurs, hormones et substances paracrines), agissent sur des récepteurs spécifiques et déclenchent, par ce biais, diverses cascades de réactions biochimiques.

Selon leur nature biochimique, ces substances agissent soit par fixation sur des récepteurs membranaires, la molécule informationnelle restant dans le compartiment extracellulaire (messagers hydrophiles), soit par fixation sur des récepteurs intracellulaires, la molécule pénétrant alors dans la cellule cible (messagers lipophiles).

Dans le cas d'une action sur des récepteurs membranaires, l'action des molécules informatives peut se faire, soit directement (canaux ioniques, récepteurs à une hélice  $\alpha$ ), soit en mettant en jeu différentes molécules intermédiaires alors qualifiées de seconds messagers.

**III.7.1. Les récepteurs membranaires :** Ils peuvent produire trois types de réponse cellulaire :

- Une réponse *électrophysiologique*, elle correspond aux récepteurs canaux-ioniques et permet une réponse très rapide : moins d'une seconde ;
- une réponse *métabolique* responsable de modifications post-traductionnelles des protéines, donc réponse enzymatique rapide de l'ordre de la minute ;
- une réponse *transcriptionnelle* activant ou inhibant l'expression de certains gènes, réponse donc plus lente se comptant en heures.

Généralement ces types de réponses se traduisent par la production d'un second messager ou de cascade de phosphorylation. Les récepteurs membranaires sont des glycoprotéines transmembranaires donc à 3 régions :

- une *extracellulaire glycosylée* reconnaissant et fixant la molécule,
- une *transmembranaire (hydrophobe)* ancrée dans la membrane,
- une *intracellulaire* responsable des événements biochimiques.

A chaque molécule informative correspond un récepteur mais une molécule informative peut avoir plusieurs récepteurs. On définit donc des familles de récepteurs. Ceci lié aux trois types de réponses nous permet de distinguer *trois grands types de récepteurs* :

- *Récepteurs canaux-ioniques*, transduisant eux-mêmes le signal ;
- *Récepteurs à une hélice  $\alpha$* , transduisant eux-mêmes le signal ;
- *Récepteurs couplés* à la protéine G.

**III.7.1.1. Les récepteurs canaux-ioniques :** Ce sont des protéines *transmembranaires hétéro-oligomériques* avec une région d'ancrage hydrophobe dans la membrane. Cette région forme le pore central, délimité par les sous-unités. Y passent les ions quand le récepteur est activé, ouvert. Cela confère donc aux récepteurs *canaux ioniques une double fonction de reconnaissance du signal et d'effecteurs*.

Les molécules informatives des récepteurs canaux-ioniques sont des neurotransmetteurs et leurs récepteurs sont donc localisés dans les réseaux nerveux : synapses et plaques motrices. Si ce sont des cations qui passent, il y aura dépolarisation et donc activation. Si ce sont des anions qui passent, il y aura polarisation et donc inhibition.

Il existe plusieurs classes de récepteurs ionotropes :

**α. Les récepteurs trimériques activés par l'ATP (récepteurs purinergiques)**

L'ATP est un intermédiaire dans la communication cellulaire (exemple : la transmission synaptique entre neurones). C'est un nucléotide qui peut être relargué en grandes quantités par des cellules en stress (inflammation, trauma, hypoxie). Dans ce cas, l'ATP est un signal de danger qui indique au système immunitaire que des tissus sont détruits.

Les récepteurs - canaux ioniques P2X contrôlent de manière non-sélective le passage de cations (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et Ca<sup>2+</sup>) au travers de la membrane plasmique de la cellule.

La fixation réversible de l'ATP sur le récepteur induit un changement de conformation du récepteur : ce canal ionique transmembranaire est alors ouvert ce qui entraîne un influx de [Ca<sup>2+</sup> / Na<sup>+</sup>] et un efflux de K<sup>+</sup>.

**β. Les récepteurs tetramériques activés par le glutamate**

Ils sont spécifiques des cations. Ils sont structurés en 4 sous unités homologues. Chaque sous unité contient : un domaine amino terminal extracellulaire suivi par une moitié du domaine de fixation du ligand puis 2 segments transmembranaires séparés par une boucle dite "P-loop" la seconde moitié du domaine de fixation du ligand et enfin un 3ème segment transmembranaire  
Exemple : le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

**γ. Les récepteurs pentamériques ou "Cys-loop"**

Ils sont structurés en 5 sous unités homologues. Exemple : le récepteur nicotinique de l'acétylcholine.

Les récepteurs pentamériques ou "Cys-loop" peuvent être :

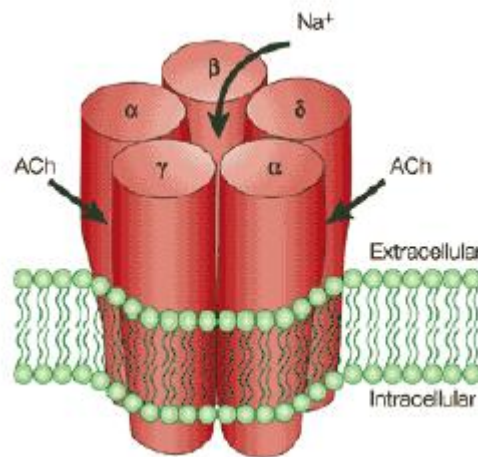
- Des canaux cationiques (exemples : le récepteur nicotinique, les récepteurs 5HT3).
- Des canaux anioniques (exemples : le récepteur GABA, le récepteur glycine).

Figure ci-dessous : représentation de la structure quaternaire du récepteur nicotinique de l'acétylcholine dans laquelle on voit :

- La position spatiale des 5 sous unités.

- "ACh" : les 2 sites de fixation de l'acétylcholine (entre les sous unités  $\alpha$  et  $\gamma$ , et entre les sous unités  $\alpha$  et  $\delta$ ).

- Le canal cationique au sodium le canal cationique au sodium.



**Figure 61** : Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine

### III.7.1.2. Les récepteurs à une hélice $\alpha$

**III.7.1.2.1. Les récepteurs à une activité enzymatique intrinsèque :** Ces protéines transmembranaires existent sous forme de monomères, dimères, tétramères. Ils possèdent une double fonction de reconnaissance du signal et d'effecteur. Selon l'activité enzymatique de leur région cellulaire, trois familles se distinguent :

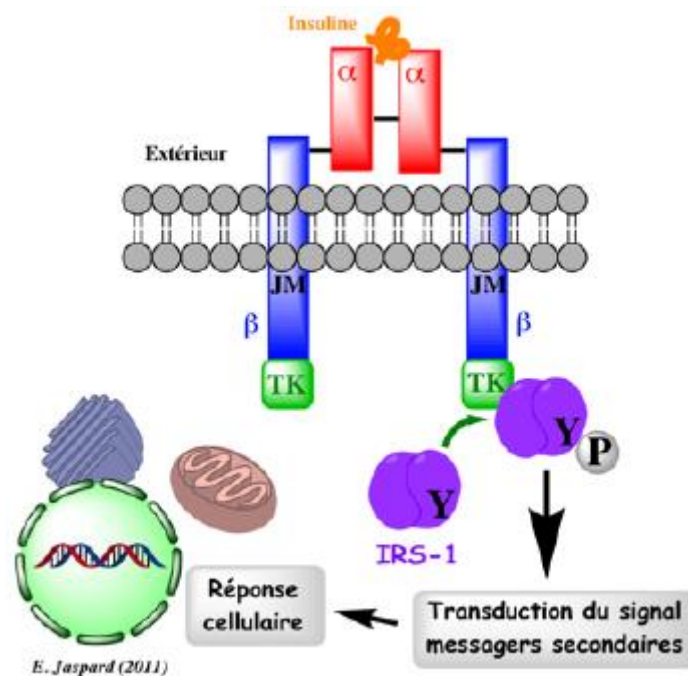
- récepteurs à activité *tyrosine kinase* ;
- récepteurs à activité *sérine-thréonine kinase* ;
- récepteurs à activité *guanylate cyclase* ;
- récepteurs à activité *tyrosine phosphatase*.

Le NH<sub>2</sub> sera dans la partie réceptrice extracellulaire et le COOH sera dans la partie intracellulaire, conduction du message.

**III.7.1.2.1.1. Récepteurs à activité tyrosine kinase :** Deux exemples sont à connaître : le *récepteur de plusieurs facteurs de croissance* et le *récepteur de l'insuline* (et donc également ceux de l'IGF : *insulin-like growth factor*). Ces récepteurs n'ont pas de double fonction, *ils n'entraînent pas de réponse électrophysiologique*. Le récepteur de l'insuline est un tétramère composé de deux hétérodimères  $\alpha\beta$  liés par deux ponts disulfures, les deux sous-unités différentes  $\alpha$  et  $\beta$  étant elles-mêmes liées par un pont disulfure.

Les deux hétéro-dimères sont liés sur les sous-unités  $\alpha$ , sous-unités extramembranaires permettant la liaison de l'insuline. La sous-unité  $\beta$  transmembranaire contient un domaine à activité tyrosine kinase dans son domaine intracellulaire responsable de la transduction du message.

Lorsque l'insuline se fixe sur les sous-unités  $\alpha$  il y a changement de *conformation spatiale*, ceci activant le domaine kinasique des deux sous-unités  $\beta$ . Les tyrosines des sous-unités  $\beta$  sont alors phosphorylées par l'influence de la sous-unité  $\beta$  opposée (autophosphorylation). Le récepteur phosphorylé va alors recruter vers la membrane une protéine substrat du récepteur pour la phosphoryler à son tour et ainsi déclencher une cascade d'événements biochimiques conduisant à la réponse adaptative. *C'est une réponse rapide, post-transcriptionnelle.*



**Figure 62 :** Voies de signalisation liées au récepteur de l'insuline

**III.7.1.2.1.2. Récepteurs à activité sérine-thréonine kinase :** Ces récepteurs n'entraînent pas de réponse électrophysiologique. *Les récepteurs du TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) en sont un exemple.* Là aussi le tétramère est formé de quatre sous-unités transmembranaires (deux types : RI et RII) chacune ayant une activité sérine-thréonine kinase. On observe le même phénomène d'autophosphorylation des régions intracellulaires suivi de la phosphorylation des facteurs protéiques de transcription.

**III.7.1.2.1.3. Récepteurs à activité guanylate cyclase :** Les *récepteurs à activité guanylate cyclase* sont les récepteurs des *peptides natriurétiques*. Il s'agit d'un homo-dimère transmembranaire. L'activation de la guanylate cyclase en intracellulaire par la fixation du peptide en extracellulaire induit la synthèse d'un second messenger, le *GMP cyclique* (guanosine-3',5'-monophosphate) à partir de *GTP*.

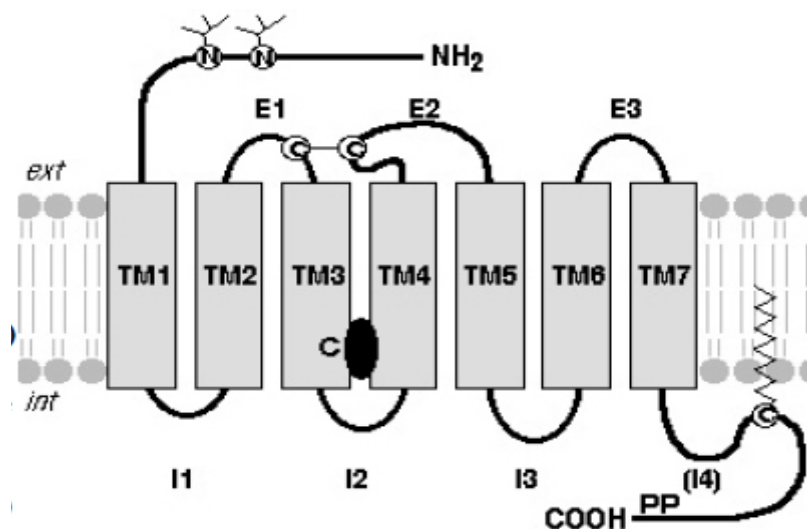
**III.7.1.2.2. Les récepteurs associant à une enzyme :**

- récepteurs à activité *tyrosine kinase* ;
- récepteurs à activité *sérine-thréonine kinase* ;

**III.7.1.3. Récepteurs couplés à des protéines G :** Les récepteurs membranaires à sept hélices  $\alpha$  sont des glycoprotéines monomériques à sept hélices  $\alpha$  transmembranaires formant une fente centrale d'environ 2 nm au fond de laquelle une poche hydrophobe constitue le site de reconnaissance du ligand. et sont également nommés *récepteurs serpents*. Ils n'exercent que la fonction de réception du signal et vont nécessiter l'action d'autres protéines pour la transduction du signal.

La structure de la grande majorité des RCPG est caractérisée par :

- L'extrémité N-terminale extracellulaire qui peut subir des modifications post-traductionnelles de type N-glycosylation.
- 7 hélices  $\alpha$  trans-membranaires (TM1 à TM7) reliés par 3 boucles intracellulaires (I1, I2, I3) et 3 boucles extracellulaires (E1, E2, E3).
- 1 pont disulfure entre les boucles E1 et E2.
- L'extrémité C-terminale intracellulaire qui possède parfois des sites d'ancrage lipidique dans la membrane (création d'une 4ème boucle, I4).



**Figure 63 :** Récepteurs couplés aux protéines G

Les **protéines G** (G pour "*Guanine nucleotide binding proteins*") participent à la transduction du signal : ce sont des intermédiaires entre les récepteurs du ligand situés dans la membrane plasmique et les systèmes réactionnels intracellulaires.

Les protéines G appartiennent à la famille des enzymes GTPases qui hydrolysent la guanosine triphosphate (GTP).

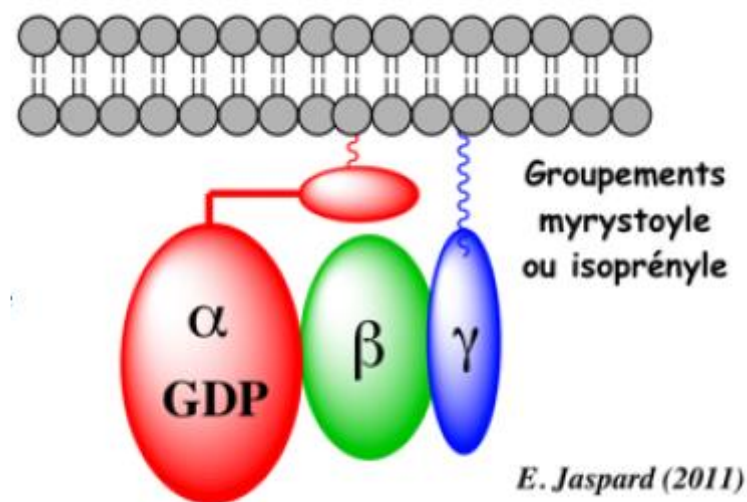
La famille des GTPases contient des petites protéines G monomériques qui participent à d'autres processus cellulaires : la synthèse des protéines, la division cellulaire, la translocation des protéines au travers de la membrane, le transport des vésicules dans la cellule.

Les protéines G amplifient le signal :

- Chaque RCPG stimule de nombreuses molécules de protéines G.
- Chaque complexe [protéine G - protéine cible] est impliqué dans de nombreuses réactions avant que la protéine G ne soit inactivée.

Les protéines G sont des protéines hétérotrimériques liées à la membrane, constituées d'une sous-unité alpha (39 - 46 kDa), beta (35 - 39 kDa) et gamma (8 kDa).

Deux sous-unités sont directement liées à la membrane : l'extrémité N-terminale de la sous-unité  $\alpha$  et l'extrémité C-terminale de la sous-unité  $\gamma$  sont modifiées par des groupements lipidiques.



**Figure 64 :** Protéines G hétérotrimériques

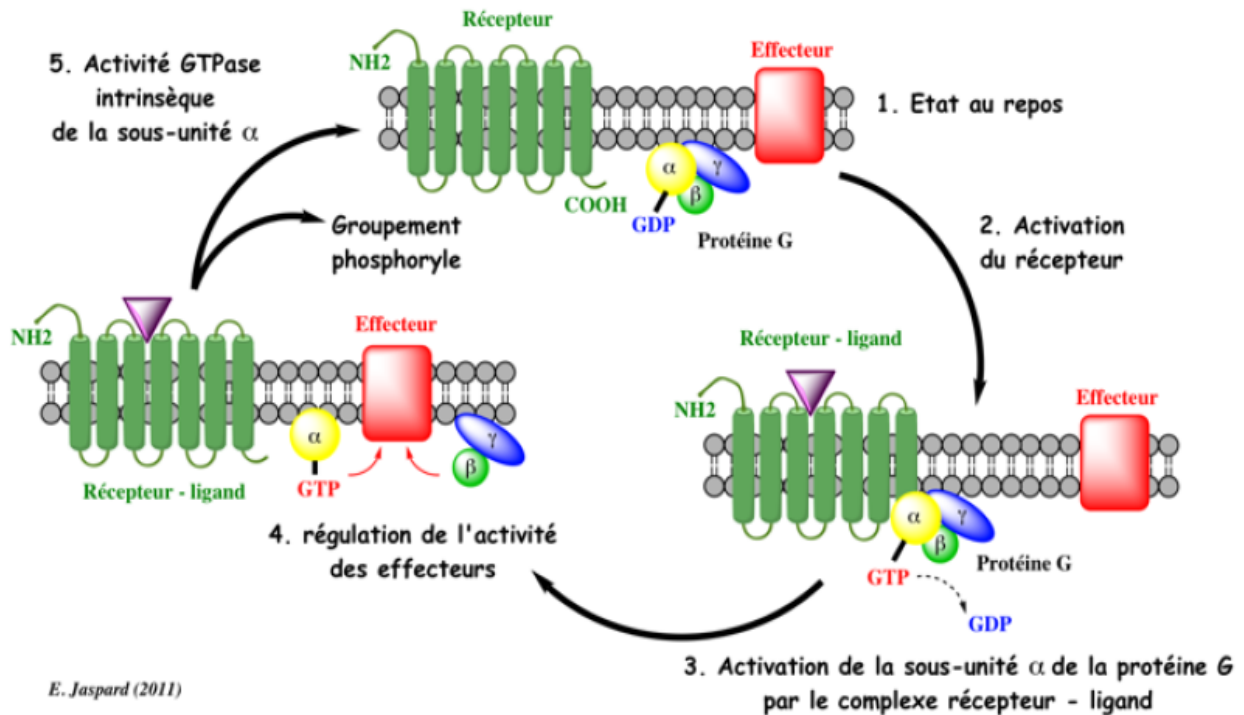
Quatre grandes familles de protéines G sont actuellement décrites, sur la base de leurs similarités entre les sous-unités  $\alpha$  :

- Les protéines G stimulatrices (Gs) qui activent l'adénylyl cyclase.
- Les protéines G inhibitrices (Gi) qui inhibent l'activité de l'adénylyl cyclase ou augmentent l'activité de la phosphodiesterase, selon le cas.

- Les protéines Gq qui augmentent l'activité de la phospholipase C (PLC).
- Les protéines G12 qui activent l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ou la phospholipase D.

Lors de l'activation du récepteur par son ligand, le GDP porté par la sous-unité  $\alpha$  est remplacé par du GTP et la sous-unité  $\alpha$  se sépare des sous-unités  $\beta - \gamma$  pour aller activer l'effecteur.

L'hydrolyse du GTP par l'activité ATPasique de la sous-unité  $\alpha$  permet la reformation du trimère et le retour à l'état initial.



**Figure 65** : Activation de la sous unité  $\alpha$  de la protéine G

### *Les sous-unités [ $\beta - \gamma$ ]*

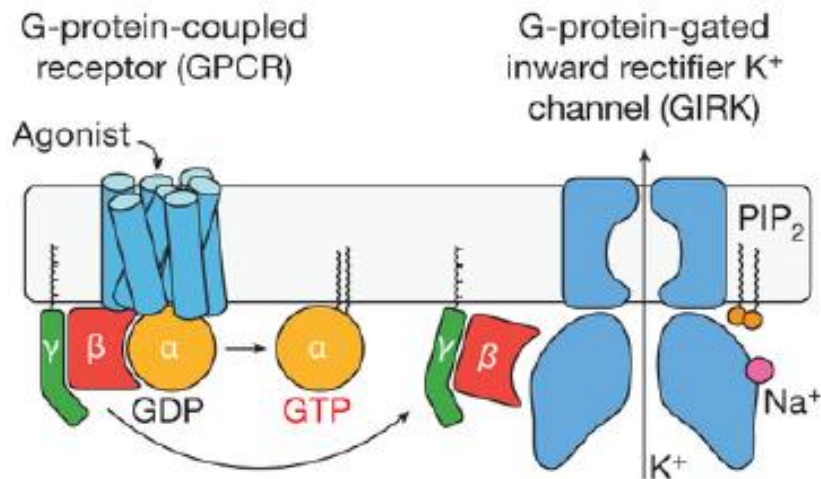
Les sous-unités [ $\beta - \gamma$ ] peuvent agir sur des effecteurs différents de ceux reconnus par la sous-unité  $\alpha$ , après l'activation et la dissociation des sous-unités.

Les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  ne sont pas des enzymes, elles n'ont donc pas de site catalytique : elles agissent donc comme des modulateurs dans la signalisation liée aux protéines G via des interactions protéine - protéine qu'elles régulent. En conséquence, le complexe [ $\beta - \gamma$ ] agit aussi comme une molécule signal.

C'est le cas par exemple du récepteur [muscarinique / acétylcholine] impliqué dans l'ouverture des canaux à courant potassique GIRK ("*G protein-regulated inward rectifier potassium channel*").

- Les canaux GIRK permettent aux neurotransmetteurs de contrôler l'excitabilité électrique cellulaire.

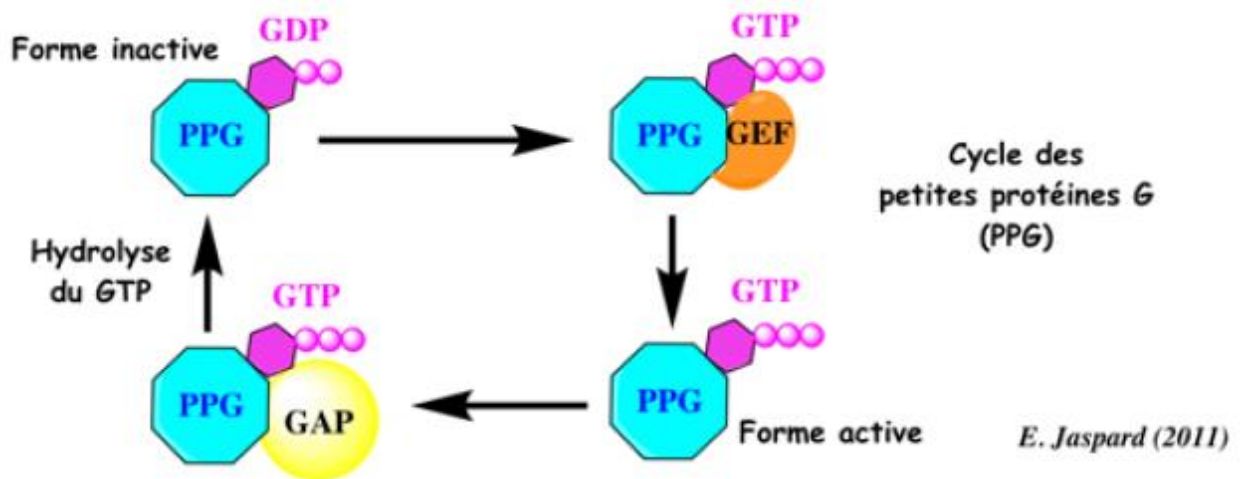
- La fixation du complexe  $G_{\beta\gamma}$  d'une protéine G au domaine cytoplasmique du canal GIRK en présence du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ( $PIP_2$ ) provoque l'ouverture de ce canal (figure ci-dessous).
- Les canaux GIRK sont également activés par des niveaux intracellulaires élevés d'ions  $Na^+$ .



**Figure 66 :** Ouverture des canaux GIRK après fixation du complexe  $G_{\beta\gamma}$

### ***Les petites protéines G***

Les petites protéines G ont un poids moléculaire faible (21 à 28 kDa). Elles sont fixées à la membrane par un ancrage géranylgeranyl et leur cycle d'activation implique l'échange GTP-GDP. Leur activation se fait par des protéines de la famille des *Guanine nucleotide releasing protein* (GNRP), tandis que l'hydrolyse du GTP (nécessaire au retour à l'état inactif de la protéine) se fait par une *GTPase activation protein* (GAP), les petites protéines G étant dépourvues d'activité GTPasique propre (figure 3). Ces petites protéines G interviennent dans différents processus tels que : synthèses protéiques, endocytose, division cellulaire, trafic vésiculaire, etc. Leur activité est contrôlée par trois grandes classes de protéines agissant sur l'alternance entre la forme inactive, liée au GDP et la forme active : les facteurs d'échanges nucléotidiques (GEF), qui stimulent la dissociation du GDP et active donc la protéine G, les *GTPase Activating Proteins* (GAP), qui terminent le signal d'activation par l'hydrolyse du GTP, et les *Guanine Nucleotide Dissociation Inhibitors* (GDI), qui dissocient certaines protéines G en un élément membranaire et un autre cytoplasmique.



**Figure 67 :** Activation des PPG

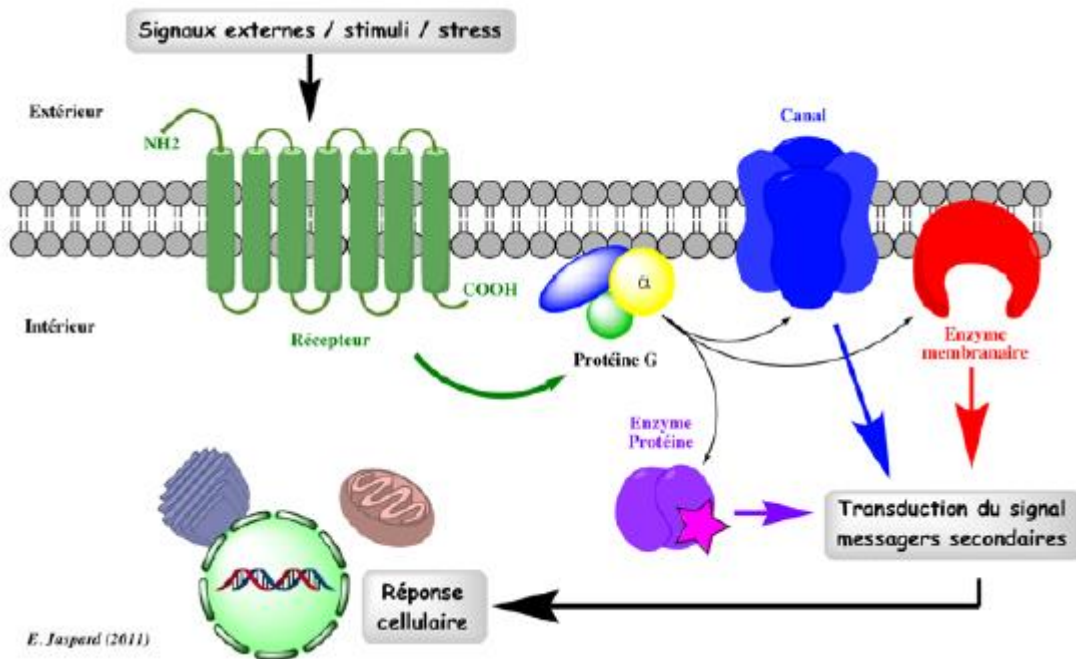
On décrit actuellement cinq familles de ces petites protéines G :

- Rab, impliquée dans le trafic vésiculaire ;
- Rho, liée à l'organisation du cytosquelette ;
- Ran, localisée dans le noyau ;
- Arf, intervenant dans les processus d'endo- et d'exocytose et de trafic cellulaire ;
- Ras, intervenant dans la cascade d'événements faisant suite à l'activation des récepteurs à une hélice  $\alpha$ .

Dans de nombreux cas, les neuromédiateurs, les hormones et les substances paracrines agissent sur des récepteurs membranaires qui mettent ensuite en jeu une cascade d'événements biochimiques intracellulaires. Au cours de ces réactions, certaines molécules intermédiaires assurent la diffusion des informations dans l'espace intracellulaire et sont qualifiées pour cette raison de « seconds messagers ».

#### III.7.1.4. La diversité des seconds messagers

Les seconds messagers intracellulaires sont généralement mis en jeu par des protéines G membranaires, elles-mêmes associées à des récepteurs membranaires à sept hélices  $\alpha$ . Ce sont de petites molécules diffusant facilement dans le compartiment intracellulaire : Adénosine Monophosphate cyclique (AMPc), Inositol tri-phosphate (IP3), Diacylglycérol (DAG), etc.



**Figure 68 :** Transduction du signal messagers secondaires dépendante

**a) L'AMPC**

L'adénosine-monophosphate-cyclique, ou AMPc, provient de la conversion d'ATP sous l'effet de l'adénylyl-cyclase, et suite à son activation par une protéine G ayant fixé un GTP.

L'AMPc formé active une protéine kinase AMPc-dépendante (PKA), en dissociant les deux sous-unités régulatrices de cette molécule des deux unités catalytiques qui peuvent alors phosphoryler certaines protéines.

Dans certains cas (récepteurs a adrénérgiques ou certains récepteurs muscariniques à l'acétylcholine), la protéine G impliquée est une protéine inhibitrice  $G_i$ , dont l'une des sous-unités de constitution est différente. L'effet est alors inhibiteur de l'activité de l'adénylyl-cyclase.

**b) Le système IP3 – DAG**

Dans le cas du système Inositol tri-phosphate – Diacylglycérol (IP3-DAG), la combinaison de la molécule informative avec son récepteur, active, *via* une protéine G, une phospholipase C qui scinde le phosphatidyl-inositol (PI) membranaire (figure 2A) en deux seconds messagers : l'inositol triphosphate (IP3) et le diacylglycérol (DAG).

L'IP3 formé est soluble et diffuse dans le compartiment cytoplasmique. Il se combine alors à des récepteurs localisés à la surface du réticulum ou des mitochondries, provoquant la libération de  $Ca^{2+}$  de ces organites. Le  $Ca^{2+}$  libre vient ensuite se fixer sur la calmoduline, ce qui provoque l'activation d'une protéine kinase. Le DAG formé est hydrophobe et reste incorporé à la membrane. Il active une protéine kinase C (PKC) qui provoque à son tour la phosphorylation de diverses protéines.

### c) La voie de l'acide arachidonique

L'acide arachidonique est un acide gras constitutif des phospholipides des membranes des neurones. Dans ce cas, la combinaison du neuromédiateur avec son récepteur entraîne l'activation d'une phospholipase A2 qui provoque à son tour la libération d'acide arachidonique de la membrane. Ce second messager est mis en jeu, en particulier lors de l'action postsynaptique du glutamate.

### d) Autres seconds messagers

Parallèlement aux exemples précédemment décrits, d'autres molécules peuvent être considérées comme des seconds messagers :

- le  $\text{Ca}^{2+}$  peut être considéré, dans de nombreux cas, comme un second messager ;
- le GMPc remplace parfois l'AMPc, comme par exemple dans la réponse des récepteurs rétiniens à une stimulation lumineuse ;
- certains lipides membranaires tels que les céramides interviennent dans la différenciation et la prolifération cellulaires ainsi que dans le contrôle de l'apoptose.

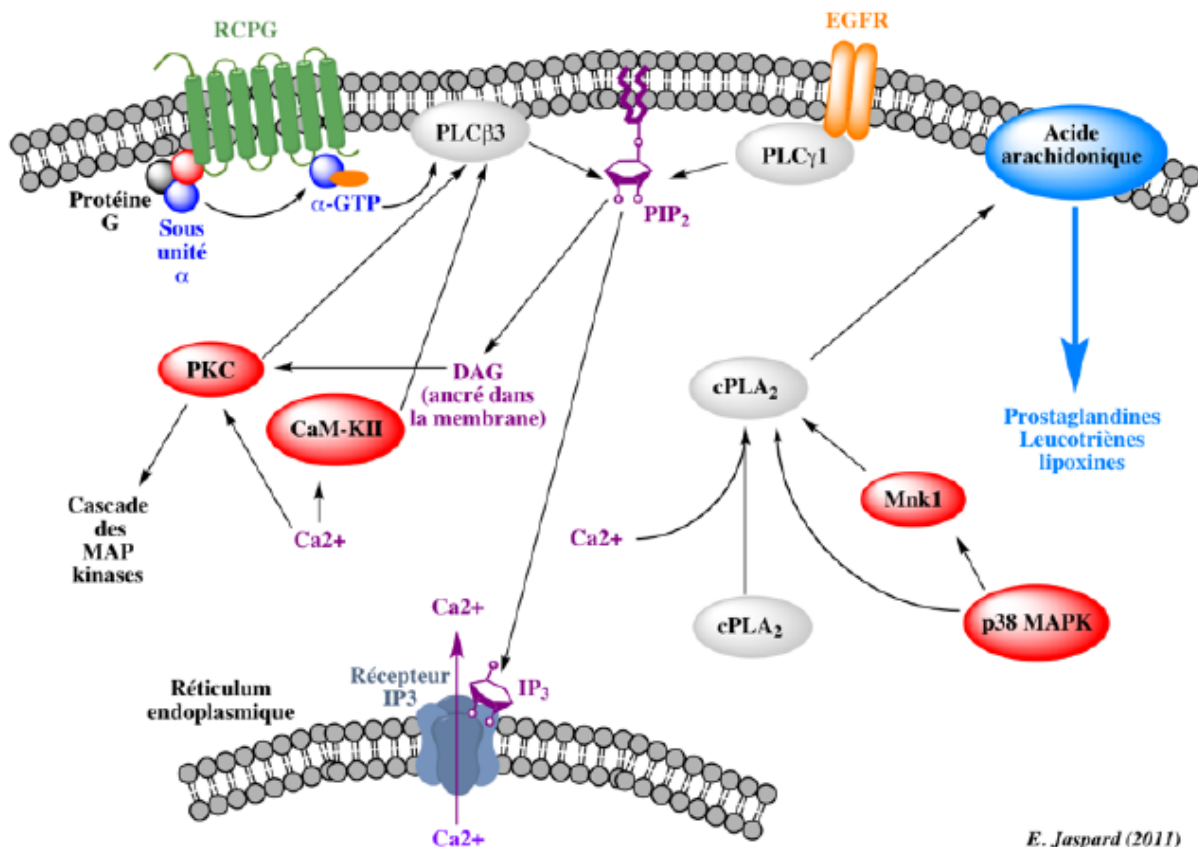


Figure 69 : Voies de signalisation DAG, IP3 et acide arachidonique dépendants

### III.7.2. Les récepteurs nucléaires :

De nombreux messagers, tels que les hormones stéroïdes, le calcitriol, les hormones thyroïdiennes et rétinoïdes, ainsi que divers molécules lipidiques, peuvent aisément traverser la membrane plasmique.

Ils viennent agir ensuite directement sur des récepteurs nucléaires, contrôlant l'expression de gènes impliqués en particulier dans la reproduction, le développement.

#### III.7.2.1. Structure des récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires constituent une superfamille de récepteurs historiquement subdivisée en deux groupes.

- **Les récepteurs de type I** subissent une translocation sous l'effet de leur activation par le ligand spécifique et se lient, sous forme d'homodimères, à deux demi-sites d'ADN constitués de séquences identiques, mais inversées. Ces régions de l'ADN constituent les éléments de réponses à l'hormone (HRE pour *hormone response element*). Ce type de récepteurs comprend les récepteurs mis en jeu par les hormones stéroïdes.

- **Les récepteurs de type II** sont généralement présents dans les cellules cibles, indépendamment de la présence du ligand. Ils s'associent en hétérodimères avec un récepteur aux rétinoïdes (RXR), sur des séquences répétées, non inversées, d'ADN. Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes, aux acides rétinoïques et au calcitriol, appartiennent à cette famille.

Les récepteurs nucléaires ont un poids moléculaire situé entre 40 et 100 kDa. Ils sont subdivisés en cinq à six domaines (A, B, C, D, E et éventuellement F). Deux de ces domaines ont été plus particulièrement étudiés : le domaine C (ou domaine DBD pour *DNA binding domain*) qui se fixe à l'ADN et le domaine E (ou LBD pour *ligand binding domain*) sur lequel se fixe l'hormone et qui assure la dimérisation du récepteur.

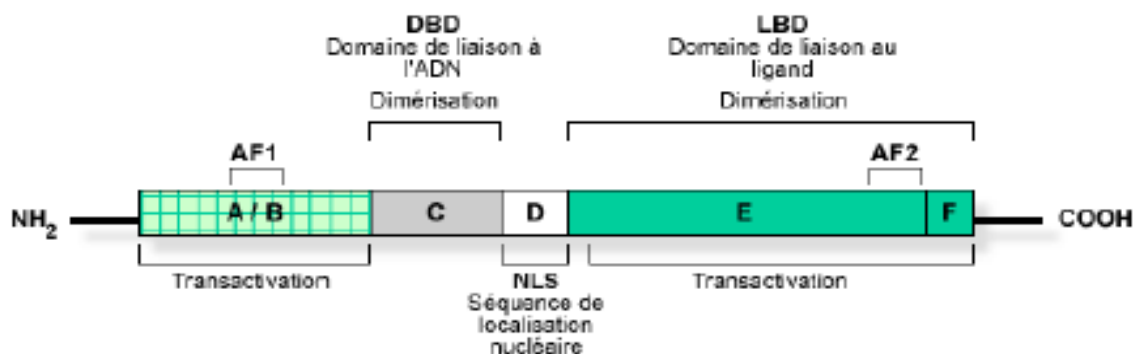


Figure 70 : Structure des récepteurs nucléaires

### III.7.2.2. Rôle et mode d'action des récepteurs nucléaires

Il en existe plus de 150 répertoriés, dont 48 connus chez l'homme. Un grand nombre de récepteurs nucléaires ont un rôle de facteur de transcription : ce sont des protéines qui agissent dans le noyau (en relayant des signaux hormonaux) et qui modulent la transcription des gènes. Ces récepteurs induisent la transcription de gènes codant des protéines qui à leur tour activent de nombreux autres gènes.

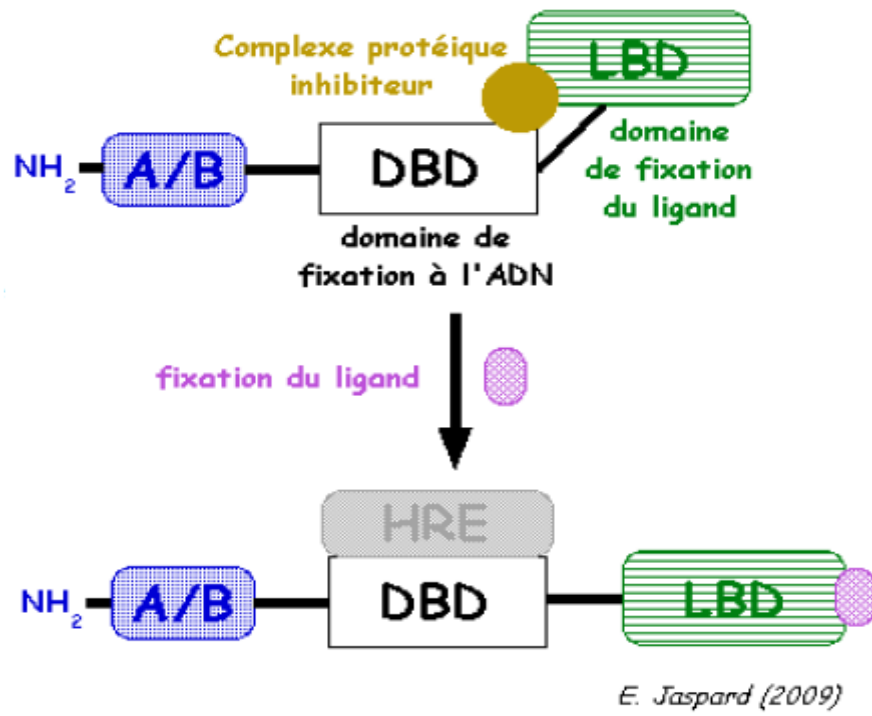
Les récepteurs nucléaires peuvent être classés en 2 principales catégories selon leur mécanisme d'action et leur distribution sub-cellulaire en absence de leur ligand.

Les récepteurs nucléaires de type I situés dans le cytosol puis délocalisés dans le noyau :

- La fixation du ligand sur un récepteur nucléaire de type I initialement situé dans cytosol induit :
  1. la dissociation d'une protéine de choc thermique
  2. l'homo-dimérisation du récepteur nucléaire
  3. la translocation du récepteur nucléaire (*via* un transport actif) du cytoplasme dans le noyau
  4. et enfin la fixation du récepteur nucléaire sur une séquence spécifique de l'ADN appelée élément de réponse à l'hormone ("*Hormone Responsive Element*" - HRE).
- Exemples de récepteurs nucléaires de type I : récepteurs des androgènes, récepteurs d'oestrogènes, récepteur des glucocorticoïdes et récepteur de la progestérone.

Les récepteurs nucléaires de type II :

- Quel que soit leur état (ligand fixé ou non fixé), les récepteurs de type II sont toujours maintenus dans le noyau et ils sont fixés sous forme d'hétéro-dimères (par exemple avec un autre récepteur de type "*retinoid X receptor*") à l'ADN.
  1. en l'absence de ligand, les récepteurs nucléaires de type II sont souvent complexés à des protéines co-répresseurs
  2. la fixation du ligand sur les récepteurs nucléaires de type II induit :
  3. la dissociation des co-répresseurs et le recrutement de protéines co-activatrices de la transcription
  4. des protéines supplémentaires (dont l'ARN polymérase) sont ensuite recrutées par le complexe [récepteur nucléaire de type II/ADN] pour la transcription de l'ADN en ARN messenger.
- Exemples de récepteurs nucléaires de type II : récepteur de l'acide rétinoïque, le récepteur X des rétinoïdes et le récepteur de l'hormone de la thyroïde.



**Figure 71** : Mode d'activation des récepteurs nucléaires

### **III.8. Molécules d'adhérence et jonctions intercellulaires**

L'agencement des cellules en tissus suppose l'adhérence des cellules les unes aux autres et des cellules à la matrice. Une telle cohésion résulte de la présence, à la fois d'adhérences jonctionnelles et d'adhérences non jonctionnelles.

#### **III.8.1. La matrice extracellulaire**

La matrice extracellulaire (MEC) est un édifice supramoléculaire qui entoure les cellules. Elle est fabriquée par la cellule qui s'y trouve prisonnière et détermine de nombreuses propriétés des tissus.

##### **III.8.1.1. Les constituants de la matrice extracellulaire animale**

En général, la MEC est composée de macromolécules fibreuses et de molécules de plus petite taille qui jouent le rôle de ciment. Ces molécules sont mises en place par exocytose et sont pontées entre elles, formant un édifice complexe au sein du tissu conjonctif, par exemple.

###### ***a) Les composantes fibrillaires***

Les protéines fibreuses sont des macromolécules de collagène (type I, II, III) qui s'organisent en fibrilles de 20 à 100 nm de diamètre et de longueur importante. Ces fibrilles sont regroupées en faisceaux ou en couches souvent entrecroisées qui confèrent à la matrice une grande résistance à la traction.

###### ***b) Le ciment***

Les glycosaminoglycannes représentent une famille moléculaire dont les membres sont des polymères d'oses (galactose) et surtout d'oses modifiés (glucosamine, acide glucuronique, etc.) comme l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate ou l'héparane sulfate. Il s'agit de chaînes ayant un motif disaccharidique et constituées de plusieurs centaines à plusieurs milliers de monomères.

Les protéoglycannes sont composés d'un axe protéique sur lequel se branchent, de manière covalente, des glycosaminoglycannes. Ces molécules s'attachent de manière non covalente au moyen de protéines de liaison à des molécules d'acide hyaluronique.

Ces deux types de molécules sont à l'origine d'une forte hydrophilie et leur repliement lâche permet d'occuper un grand volume.

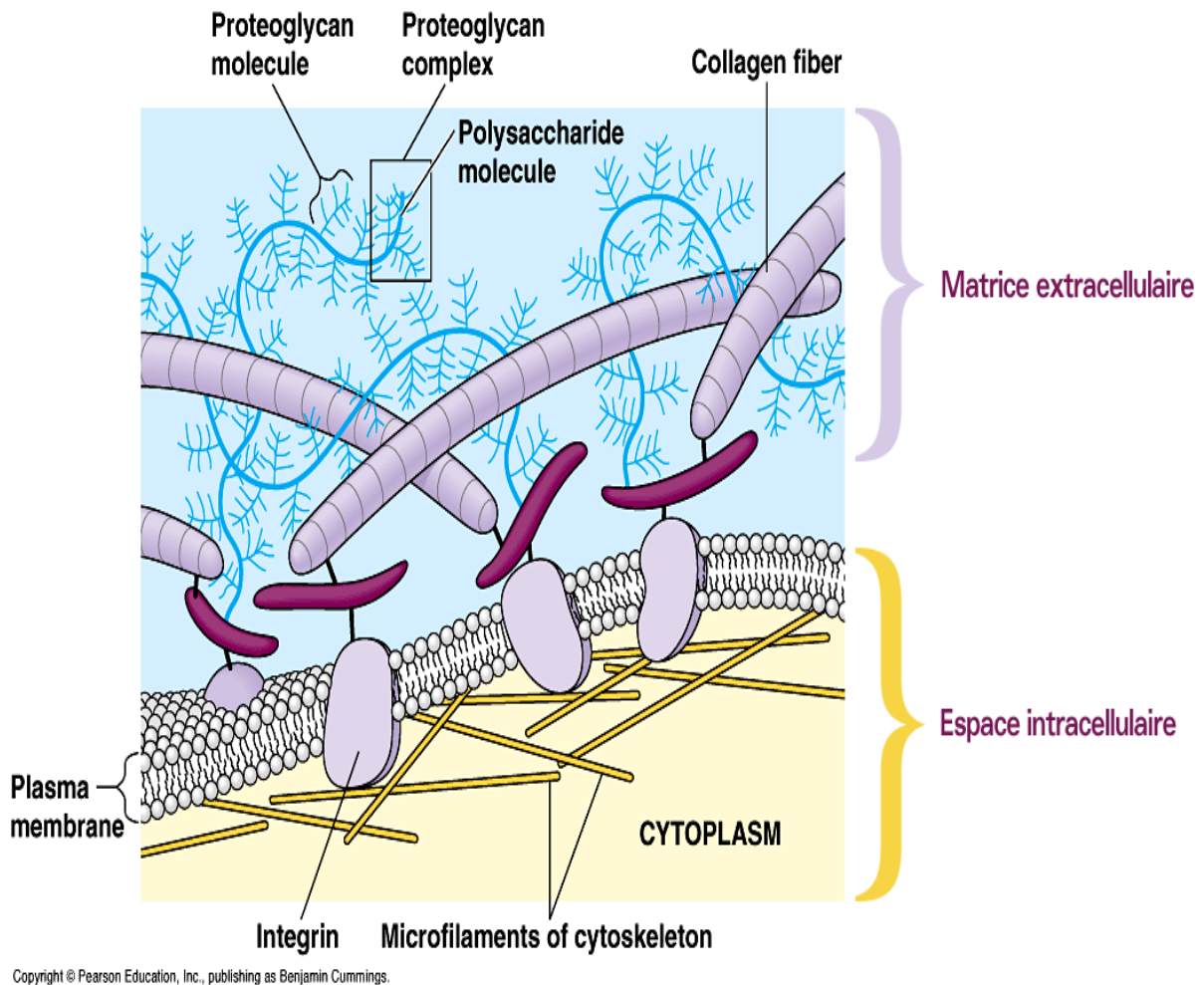
Dans le réseau glucidique se trouvent des molécules d'élastine : une protéine repliée de manière aléatoire, capable d'être étirée et de se replier lorsque la contrainte disparaît. Ce réseau d'élastine participe à l'élasticité du tissu.

###### ***c) Les protéines associées à la matrice***

La fibronectine est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités reliées par des ponts disulfures. Elle présente plusieurs domaines qui lui permettent de se fixer au réseau matriciel

(domaine de liaison à l'héparane et au collagène) et d'ancrer la cellule lors de l'interaction fibronectine intégrine.

La laminine est un trimère protéique torsadé en forme de croix dont les chaînes sont reliées par des ponts disulfures. Comme la précédente, elle se lie aux autres éléments de la matrice et à la cellule. Il existe bien d'autres molécules qui sont plus ou moins spécifiques du tissu.



**Figure 72 :** La matrice extracellulaire

### III.8.1.2. Exemples de matrices extracellulaires

La composition, la quantité relative des constituants et la présence de protéines spécifiques confèrent des propriétés particulières à la MEC des tissus animaux. Ainsi elle va déterminer les caractéristiques fonctionnelles des tissus épithéliaux, osseux et cartilagineux.

#### a) La lame basale

La lame basale, par exemple, est une mince épaisseur matricielle de 0,1  $\mu\text{m}$ , située à la base de l'épithélium. À travers cette matrice, de nombreux échanges se réalisent entre la cellule et les vaisseaux sous-jacents. Cette matrice renferme des glycosaminoglycanes, des protéoglycanes, de

la fibronectine et du collagène IV. Ce dernier ne s'agence pas en fibres comme le collagène I, mais s'assemble en formant un treillis moléculaire multicouche. À cet ensemble se lient la laminine et d'autres protéines.

Les lames basales constituent des matrices d'ancrage des cellules épithéliales lors d'interaction entre les molécules d'adhérences situées sur la face basale et les constituants matriciels. Elles participent également à la différenciation des cellules et au maintien de leurs caractères fonctionnels.

#### ***b) La matrice osseuse***

La matrice osseuse, quant à elle, est synthétisée par les ostéoblastes. Elle est composée là encore des molécules de base décrites ci-dessus et, de plus, de collagène I. Ce dernier constitue une fraction très importante de la matrice osseuse et renferme des protéines comme l'ostéonectine et l'ostéopontine assurant l'ancrage des cellules ainsi que la formation des cristaux.

Une telle matrice minéralisée détermine les propriétés du tissu squelettique. Une telle matrice minéralisée détermine les propriétés du tissu squelettique, à savoir un tissu résistant à la compression et à l'étirement comme c'est le cas pour le squelette interne des Vertébrés.

#### ***c) La matrice cartilagineuse***

La matrice cartilagineuse, autre exemple, est synthétisée par des chondrocytes. Elle prend la forme d'un milieu riche en glycosaminoglycanes et en protéoglycannes de type aggégane où se trouvent dispersées des molécules de collagène II.

Cette matrice flexible permet de résister à la compression sans qu'il y ait de rupture. Ainsi on la retrouve au niveau des articulations de l'endosquelette des Vertébrés par exemple.

### **III.8.2. Les adhérences jonctionnelles**

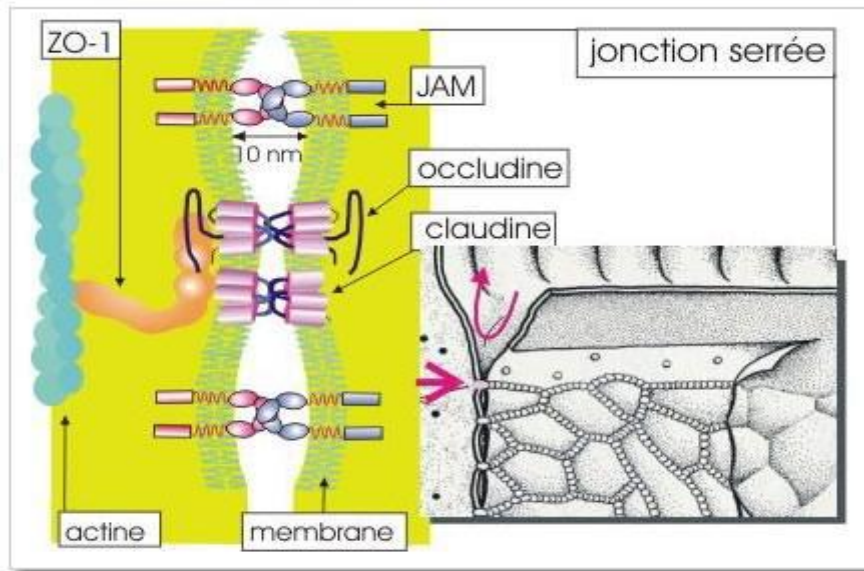
Les adhérences jonctionnelles s'organisent en complexes moléculaires visibles au microscope électronique. Elles s'établissent entre les cellules voisines ou avec la matrice extracellulaire et assurent différents rôles, notamment au niveau des *épithélia*.

#### ***a) Les jonctions entre cellules***

Les *jonctions serrées* forment la ceinture apicale des *épithélia*, que l'on nomme la *zonula occludens* (ZO). Elles correspondent à l'accolement très étroit d'une bande relativement large des membranes des deux cellules voisines.

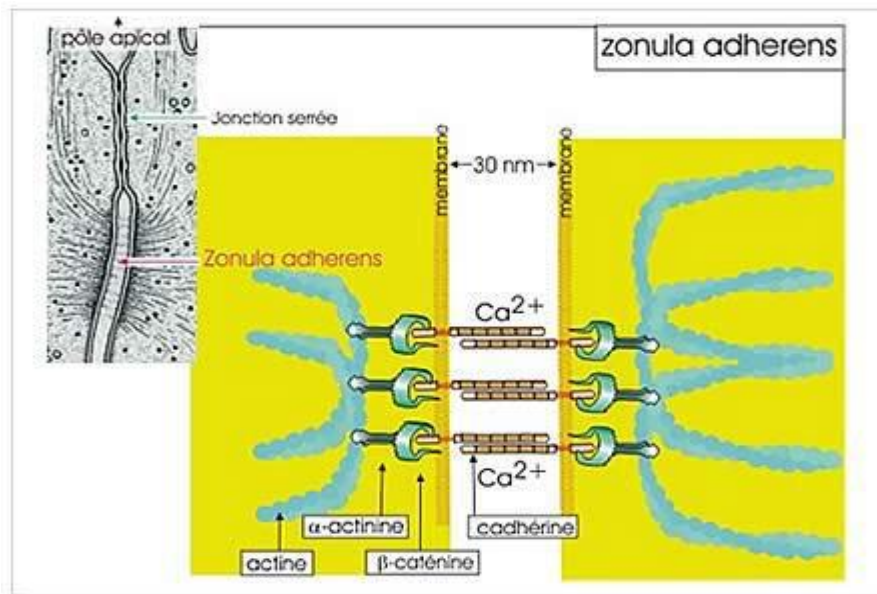
Les molécules mises en jeu sont des occludines et des claudines. Ces molécules se font face côté extracellulaire et sont associées à des protéines ZO du côté intracellulaire.

Les protéines ZO sont elles-mêmes liées aux filaments intermédiaires. Ces jonctions serrées constituent une barrière étanche qui bloque la circulation intercellulaire, par exemple entre la lumière intestinale et le milieu intérieur.



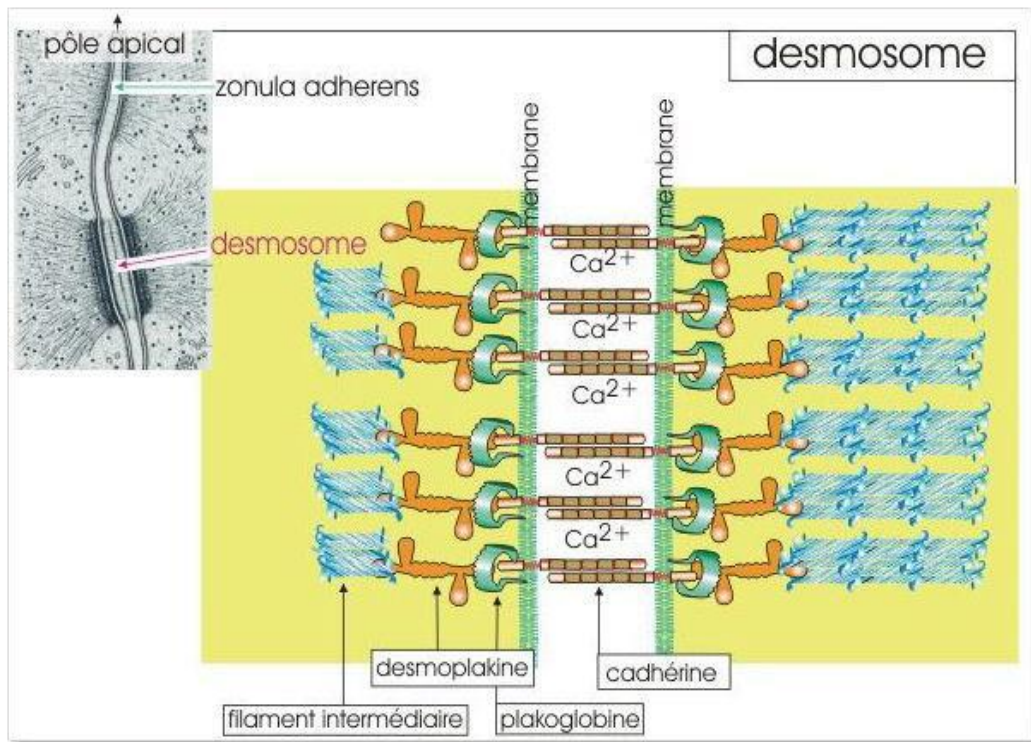
**Figure 73 : Jonction serrée**

La ceinture d'adhérence forme également un anneau dans tous les tissus épithéliaux, constituant la *zonula adherens*. Elle est composée de protéines, les cadhérines E (uvomoruline) intégrées dans les membranes. Ces molécules sont en vis-à-vis du côté extracellulaire et sont pontées en présence du  $Ca^{2+}$ . Du côté intracellulaire, la partie cytosolique se lie aux filaments corticaux d'actine en relation avec les molécules de myosine. Cette ceinture assure à la fois la cohésion du tissu et la contraction du pôle apical de la cellule.



**Figure 74 : Zonula adherens**

Les *desmosomes* sont des adhérences ponctuelles, composées d'une plaque desmosomiale cytosolique (0,1 à 0,5  $\mu\text{m}$  de diamètre). Ils sont constitués de protéines telles que la desmoplakine ou la desmoglobine, et de broches de cadhérines desmosomiales (desmogléines, desmocollines) transmembranaires. Les parties extracellulaires se solidarisent en présence de  $\text{Ca}^{2+}$ . La plaque est en relation avec les filaments intermédiaires. Ces jonctions sont dispersées sur toute la surface cellulaire et permettent la cohésion du tissu par transmission des forces *via* le cytosquelette, lors d'une déformation.



**Figure 75 :** Desmosome

### ***b) Les jonctions cellule-matrice***

Les *hémidesmosomes* permettent l'ancrage de la cellule à la matrice extracellulaire. Ils sont constitués d'une plaque cytosolique composée de diverses protéines avec entre autres de la plectine, et de protéines transmembranaires, les intégrines. Ces dernières ancrent la cellule à une protéine de la matrice, la fibronectine, au niveau d'une séquence spécifique RDG (Arg-Gly-Asp). Les hémidesmosomes sont également liés aux mêmes filaments intermédiaires que les desmosomes. Ils participent ainsi à la transmission des déformations à la matrice.

### III.8.3. Les adhérences non jonctionnelles

Les adhérences non jonctionnelles constituent des ancrages discrets non visibles au microscope électronique et mis en évidence par des méthodes immunologiques.

#### *a) Les adhérences entre cellules*

Les **CAM** (*Cell adhesion molecule*) sont des glycoprotéines transmembranaires ou associées à des lipides membranaires, et appartenant à la famille des immunoglobulines. Elles sont présentes dans différents tissus : nerveux (N-CAM), épithéliaux (E-CAM), musculaires (M-CAM), etc. Les parties extracellulaires de ces CAM peuvent se lier lors de contacts homophiles, mettant en jeu des CAM identiques, ou hétérophiles lorsque les CAM sont différentes. Ces molécules sont également associées au cytosquelette.

Les cadhérines sont des glycoprotéines transmembranaires présentes dans la membrane des cellules épithéliales (E-cad), nerveuse (N-cad), etc. Les parties extracellulaires peuvent se lier en présence de  $Ca^{2+}$ , tandis que les parties intracellulaires sont en relation avec l'actine fibrillaire du cytosquelette.

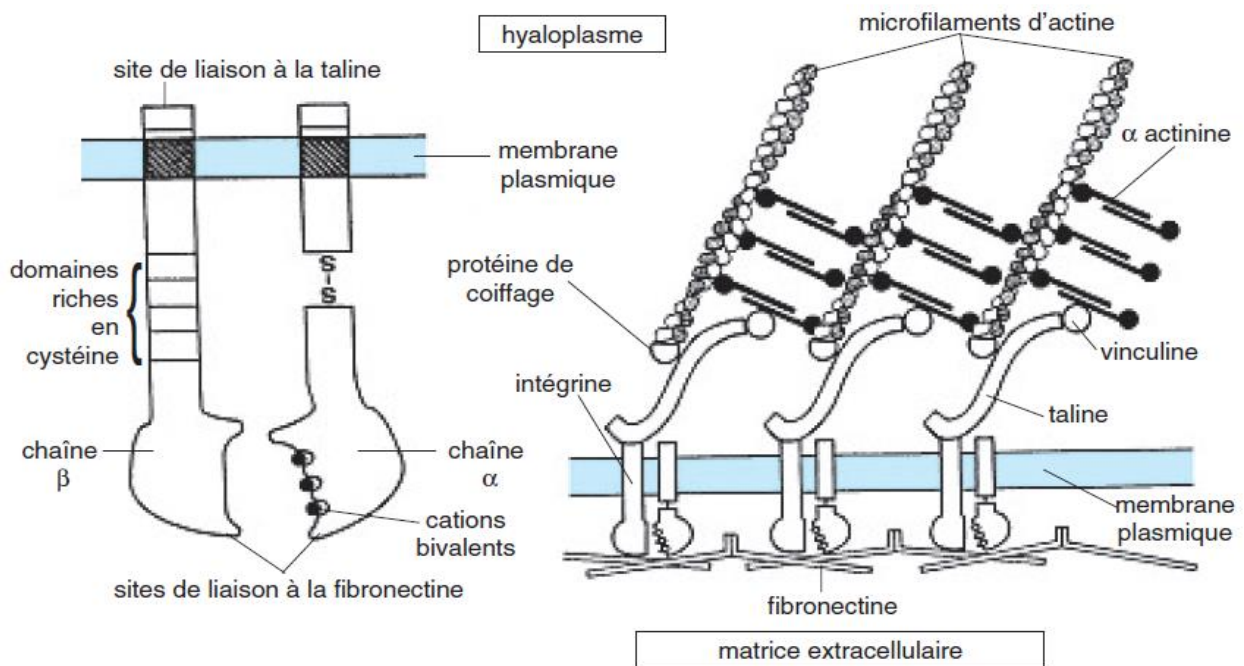
Ces deux catégories de molécules permettent la cohésion tissulaire en reliant les cellules les unes aux autres. Leur présence peut être transitoire, comme lors du développement embryonnaire, ou permanente dans les tissus spécialisés comme celui de l'épithélium intestinal.

#### *b) Les adhérences cellules-matrice*

Les **contacts focaux** sont des jonctions entre les cellules, notamment celles qui sont mobiles, et la matrice. Ces adhérences ponctuelles mettent en jeu des intégrines transmembranaires ainsi que des éléments de la matrice extracellulaire.

Les intégrines sont des hétérodimères composés de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  qui existent sous différentes formes. La combinaison  $\alpha 5$  et  $\beta 1$  par exemple permet à cette intégrine de se lier à la fibronectine de la matrice au niveau de la séquence RGD. D'autres combinaisons  $\alpha$  et  $\beta$  des intégrines permettent leur interaction avec d'autres constituants de la matrice (laminine, collagène).

Ces adhérences interviennent dans la migration des cellules sur la matrice, en relation avec le cytosquelette contractile (filament d'actine-myosine).



**Figure 76 :** Les contacts focaux

### III.8.4. Les jonctions communicantes des tissus animaux

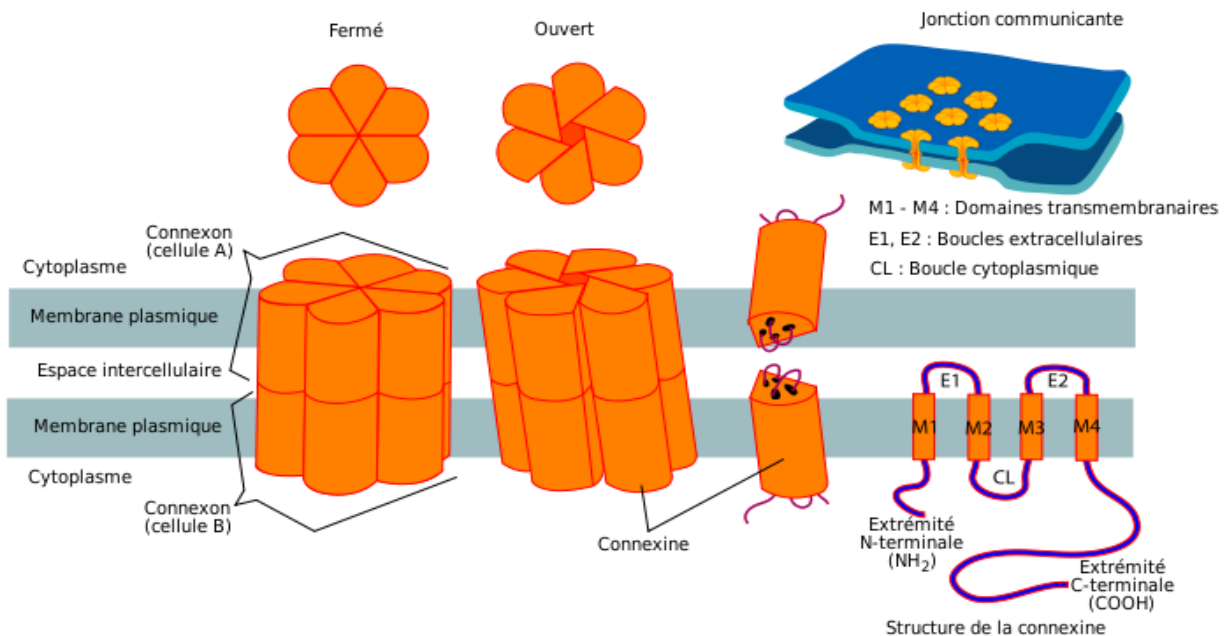
Les jonctions lacunaires de type *gap* constituent des filtres moléculaires. En effet, le diamètre fonctionnel du pore est de l'ordre de 1,5 nm, ce qui signifie que les cellules échangent par cette voie de l'eau, des ions minéraux ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  etc.), des oses, des acides aminés, des ions organiques, des nucléotides, des vitamines, etc.

De façon générale, les molécules de masse molaire inférieure à 1 200 Da peuvent passer librement, tandis que celles dont la masse molaire est supérieure à 2 000 Da ne passent pas. Les molécules de taille intermédiaire, quant à elles, sont ralenties plus ou moins fortement.

Les *jonctions gap* sont des complexes formés de deux connexons situés dans les membranes des cellules voisines et positionnés en vis-à-vis. Chaque connexon est composé de six sous unités protéiques en forme d'altère, les connexines, qui s'intègrent dans la membrane par quatre domaines transmembranaires. Ces unités délimitent alors un canal de 1,5 à 2 nm de diamètre.

Le diamètre du canal est modulable par des phénomènes coopératifs. Ainsi, le changement de la forme des connexines modifie la perméabilité du canal. Différents facteurs peuvent contrôler le degré d'ouverture du canal : l'AMPc, la concentration en  $\text{H}^+$ , en  $\text{Ca}^{2+}$ , la phosphorylation, etc.

Les jonctions *gap* interviennent, par exemple, lors de la transmission des dépolarisations au niveau des synapses électriques, ou lors de la propagation des potentiels d'action et au niveau des cardiomyocytes et des myocytes des muscles lisses. Elles sont également mises en jeu lors de transferts des messagers secondaires entre les cellules d'un tissu cible, suite à une stimulation hormonale.



**Figure 77 :** Jonction communicante de type gap

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **BOURGUET B., GUINNEBAULT F.,** (1973). BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE, Collection méthodes, 322p
  
- **CALLEN J-C., Perasso R.,** (2005). BIOLOGIE CELLULAIRE Des molécules aux organismes, 2ème édition, DUNOD, 500p.
  
- **CALLEN J-C.,** (2009). Biologie cellulaire en 30 fiches : comprendre et s'entraîner facilement, DUNOD, 157p.
  
- **RICHARD D., GIRAUD N., SOUBAYA T., CHEVALET P., PRADERE F.,** (2010). Biologie Licence, tout le cours en fiches, DUNOD, 696 p.
  
- **ROBERT D., VIAN B.,** (2004). Élément de biologie cellulaire, 3ème édition, Doin, 428p.

### **Polycopié :**

**BEBBA N.,** (2015). Cours de biologie cellulaire et moléculaire, niveau 3<sup>ème</sup> année licence, spécialité biochimie, département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie, université Mohamed Khider Biskra.

### **Site d'internet :**

- [https://biochimej.univ-angers.fr /Page2/COURS/index.html](https://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/index.html)