



UE 2 : Biologie cellulaire

Membrane plasmique (1)

Sommaire

- I) Introduction
- II) Composition de la membrane plasmique
- III) Architecture fonctionnelle
- IV) Adhérence intercellulaire & Cellule/MEC

I) Introduction

Lorsqu'on observe l'**épithélium** du colon en microscopie on observe des cellules organisées, jointives et juxtaposées avec une **membrane** qui doit être capable d'adhérer au tissu adjacent pour constituer un tissu solidement organisé.

Ces cellules ont une forme **polarisée**. Le domaine apical est en contact avec la **lumière** du tube digestif. Le pôle basal est en contact avec la **matrice extracellulaire** et des cellules en dessus.

Ces deux pôles vont avoir des **fonctions différentes**. Le pôle apical va avoir un **rôle d'absorption** et le pôle basal en contact avec **l'intérieur de l'organisme** a besoin de transmettre certains de ces nutriments.

Les **membranes latérales** ont des propriétés particulières pour permettre la **communication** des cellules. Ces cellules ne sont **pas isolées** car elles communiquent avec l'extérieur.

- La membrane est une **enveloppe continue** qui va **séparer** des milieux de composition différentes : le **MEC** (milieu extra-cellulaire) et le **MIC** (milieu intra-cellulaire).
- C'est une **frontière** par laquelle la cellule interagit avec son environnement (signalisation), comme par exemple la **membrane plasmique** des cellules voisines, ou la **matrice extracellulaire**. Elle reçoit des **signaux chimiques**, transmet ces signaux au **cytoplasme** et au **noyau**, et assure un contrôle des échanges.
- **Caractéristiques :**
 - C'est une **bicouche lipidique** qui contient des protéines, des glycoprotéines, insérées dans la bicouche.
 - Elle est **asymétrique** : la composition des **2 feuilletts** est **différente**. Les fonctions sont **différentes**.
 - **Hétérogénéité** de la **composition chimique** : entre les **cellules** ou entre les **domaines membranaires** d'une même cellule.
 - Elle entretient des **relations** avec le **système endomembranaire**.



✓ **Figure 1 chapitre 8 :**

Le **système endomembranaire** est lui-même en relation avec le cytosol, la MP et le MEC. Chaque compartiment possède une **membrane d'enveloppe**, équivalent de la **MP**, et un contenu ou **lumière** du compartiment qui est l'équivalent du **MEC**.

II) **Composition de la membrane plasmique**

a) **Les lipides**

✓ **Figure 1 :**

Ils représentent **50%** du poids sec. Quand on parle de poids sec, cela correspond à ce qu'il reste d'un amas cellulaire quand on enlève l'eau !

On retrouve **2 extrémités** : une hydrophile et une hydrophobe → ce sont des molécules **amphiphiles**.

Cette propriété physico-chimique est à la base de l'organisation des lipides en **bicouche** (dans le milieu aqueux, elle forme la bicouche).

L'acide gras est **hydrophobe**.

On retrouve **2 catégories** de lipides à la membrane plasmique :

- **Phospholipides** : ils comprennent en majorité :
 - Des **phosphoglycérides** : formés à partir de glycérol.
 - De la **sphingomyéline** : à partir de sphingosine.
 - Dérivés de l'**inositol** : Glycosyl Phosphatidyl Inositol **GPI**.
- **Cholestérol** : Il participe de l'hétérogénéité de la membrane plasmique car il peut être plus concentré sur une région de la MP et formé **radeaux lipidiques**.

b) **Les protéines**

✓ **Figure 2 :** Environ **50%** du poids sec de la membrane.

➤ **3 classes de protéines :**

- 1) **Les protéines intégrales** : elles **traversent intégralement** la membrane plasmique, il faut des détergents ou solvants organiques pour les détacher de la MP.

On distingue :

→ Les protéines **transmembranaires** : forme des récepteurs

→ Les protéines en **épingle à cheveu** : comme la cavéoline qui forme des radeaux lipidiques

Leur **synthèse** s'effectue dans le **REG** ; et elles empruntent ensuite le **flux membranaire** vectoriel et permanent.



- Les protéines ancrées par des acides gras : elles sont **temporaires**.
 - **Extracellulaires**, qui sont fixées par un groupement **GPI**, synthétisées dans le REG et qui passent par le **flux membranaire vectoriel et permanent**. (FMVP)
 - **Cytosoliques**, comme les **protéines G** dont la synthèse s'effectue dans le **cytosol**. (Figure 18 CH 4)
- Les protéines périphériques :
 - **Extracellulaires** : +/- N-glycosylées (cette modification se déroule dans le REG), synthétisées donc dans le REG et passant par le FMVP.
 - **Cytosoliques** : **JAMAIS** N-glycosylées car elles ne sont **pas synthétisées** par le REG, mais dans le cytosol.

L'hélice alpha comporte des **AA hydrophobes**.

Une protéine intégrale peut avoir **plusieurs domaines transmembranaires**. L'hélice alpha constitue le domaine transmembranaire des protéines intégrales.

- ✓ Figure 4 du chapitre 4 : Fixation d'une chaîne carbonée d'acides gras (acylation) à une protéine cytosolique ou au(x) domaine(s) cytosolique(s) d'une protéine avec des domaine(s) transmembranaire(s).
- ✓ Figure 18 du chapitre 4 :

Ras active la prolifération dans la cellule sous forme **GTP**. Sous forme **GDP**, la cellule ne reçoit pas de signal, la protéine est **inactive**.

Tout est **régulé** dans la cellule, l'activation d'une protéine G est régulée en **amont** par des récepteurs y compris des **récepteurs membranaires** (RCPG) ou des protéines qui sont des **activateurs** de protéine G (**GEF**).

Elles permettent de faire transiter une protéine G de **GDP** à **GTP**.

GAP et **RGS** permettent de passer de **GTP** à **GDP** en activant l'activité ATPasique.

Les protéines G sont synthétisées dans le **cytosol**.

c) Les sucres

- **Inférieur à 5 à 10%** du poids sec
- Mise en évidence par des **colorations spécifiques**, ou **lectines** (Microscopie)
- Ils sont **toujours liés à des lipides** (glycolipides) ou des **protéines** (glycoprotéines), et ne sont donc **jamais libres**.
- Situés sur le **versant extracellulaire** de la membrane plasmique, participant ainsi à l'**asymétrie** de la membrane plasmique.
- **Rôles variés** :
 - Peuvent conférer des **charges électriques** aux protéines comme NANA : *N-Actétyl Neuraminic Acid*
 - Peuvent conférer une **capacité d'adhérence** aux protéines (CAM, SAM)



- Les **antigènes** des groupes sanguins **A** et **B** sont des glycolipides dérivés de la *sphingomyéline* (appartient aux glycosphingolipides)
 - Ils sont abondants dans les *protéoglycannes*, composés d'une partie protéique et d'une partie sucrée, que l'on retrouve au niveau de la **MP** et de la **MEC** (matrice extra-cellulaire).
- ✓ **Figure 7 du chapitre 3 :** Dans la lame basale, on retrouve un grand nombre de cellule dont certaine qui permettent à la cellule de s'ancrer (**intégrines**). On trouve des **protéoglycannes extracellulaire**.
- ✓ **Figure 4 du chapitre 3 :** le protéoglycanne est une structure complexe avec un axe d'**acide hyaluronique**.

III) Architecture fonctionnelle

A) Les lipides en bicouche + protéines

- Les lipides sont organisés en **bicouche**.
- ✓ **Figure 3 :** expérience montrant que les lipides membranaires sont organisés en une **bicouche**. Les globules rouges sont des sacs de membrane très simples sans noyau, biconcaves. On solubilise les membranes des globules rouges avec de l'acétone, et on met la préparation dans une cuve. Les lipides vont s'étaler, on mesure la surface de la membrane étalée sur la cuve. On obtient le double de la surface théorique, permettant de confirmer le fait que la membrane est une bicouche.

- Les protéines :

La cryofracture permet de voir la structure de la MP, on voit des protéines enchâssées dans la membrane, grâce aux **jonctions serrées** (permet la jonction) ou **jonctions gap** (permet la communication).

→ La membrane est donc une bicouche lipidique contenant également des protéines.

B) Asymétrie

Composition lipidique **différente** des 2 feuillets :

- **Sucres uniquement** sur le versant **extracellulaire**, toujours associés avec des protéines ou des lipides (formant des glycoprotéines & glycolipides).
- **Ponts disulfures** sur le versant extracellulaire

Le milieu extracellulaire est **oxydant** alors que le milieu intracellulaire est **réducteur**.

- **L'association** des constituants de la membrane au cytosquelette se fait sur la face cytosolique avec intervention de **protéines périphériques cytosoliques**.
- **Hétérogénéité de composition en protéines et lipides:** les micro-domaines membranaires sont des régions enrichies en lipides ou protéines spécialisées.



→ Exemples :

- Les **radeaux lipidiques** : domaines de la membrane possédant une composition différente du reste de la MP donc un aspect fonctionnel différent. On y trouve une concentration plus importante de :
 - **Cavéoline**
 - Récepteurs pour **facteurs de croissance**
 - **protéines couplées par GPI**
 - Récepteurs couplés aux **protéines G** (RCPG)
 - **NO-synthase**.
- ✓ **Figure 4** : protéine intégrale avec hélice alpha, les **ponts disulfures** extracellulaires sont créés entre **2 AA**, les **cystéines**. Les protéines du cytosquelette peuvent être **O-glycosylé**.
- ✓ **Figure 16 du chapitre 8 : La glycosylation**
 - N-glycosylation dans le **RE** : asparagine
 - C-glycosylation dans le **RE** : tryptophane
 - O-glycosylation dans le **Golgi** : sérine, thréonine

→ Le domaine cytosolique des protéines membranaires n'est **jamais O-glycosylé**.

C) Mouvements des constituants à l'échelle moléculaire

La MP est une « **mosaïque fluide** », son organisation bouge, notamment par la **fluidité des lipides** et des **protéines** qui peuvent **bouger** au sein de cette membrane.

La **fluidité** de la membrane dépend :

- de la **température** : si elle diminue, la MP se rigidifie.
- de la **concentration en cholestérol**
- de la **nature des phospholipides** : si les **acides gras** sont **saturés/insaturés** (plus ils sont saturés, plus elle est rigide)

1) Mouvements des lipides

→ **Etude des mouvements** des lipides : les modèles d'étude peuvent être des **globules rouges** débarrassés de leur contenu cytosolique par choc hypotonique (fantôme) ; ou des **liposomes**, vésicules lipidiques artificielles.

Les **mouvements** :

- **diffusion latérale** : le lipide change de place avec son voisin.
- **rotation** : sur place.
- **flip/flop** : changement de feuillet lipidique avec bascule qui nécessite de **l'énergie** et des enzymes (protéines membranaires particulières) : les **flippases**.



Le **Flip-flop** peut se dérouler au niveau du **RE** :

- important pour permettre la **N-glycosylation** des **protéines**, le dolichol (isoprénoïde) subit un flip-flop.
- il est aussi utilisé pour la **fabrication** de l'**ancrage GPI**.

✓ **Figure 5 : Les mouvements lipidiques membranaires.**

La fluidité de la membrane peut dépendre de :

- La **température** (plus elle augmente, plus la fluidité augmente)
- La **quantité de cholestérol** (plus il y en a, plus la MP est rigide, donc plus la fluidité diminue).
- La **nature des phospholipides** et en particulier des **AG qui les composent** (plus il y a d'AG insaturés, plus la membrane est rigide).

2) Mouvements des protéines

Moins de mouvements : **PAS** de **flip-flop**, mais **diffusion latérale** et **rotation**.

✓ **Figure 6 :**

- **Diffusion latérale** : mise en évidence grâce aux lymphocytes qui possèdent des **protéines intégrales**.
On utilise des **Ac** couplés à un **fluorochrome**, ils se fixent sur les **Ag** présents à la **surface** de la membrane de la cellule qui devient **fluorescente**.
On observe donc le **déplacement** des **molécules fluorescentes** sur la membrane.
Ensuite, cette fluorescence est **concentrée** à un **pôle de la cellule** → on y observe un agrégat : c'est le phénomène de **Capping**.
La fluorescence se concentre dans le **cytoplasme** de la cellule : **endocytose**, puis le marquage **disparaît** après 15 minutes à 37°C.

→ On peut **bloquer** ce mécanisme par le froid. Les poisons des **mitochondries** peuvent aussi bloquer le mouvement.

→ On peut aussi marquer les Ac avec un **élément radioactif**, *l'autoradiographie* montre le phénomène de Capping, la totalité des **complexes Ag/Ac** se situe au **pôle de la cellule**.

3) Limitation des mouvements des protéines

✓ **Figure 7 :**

- Les protéines membranaires peuvent **s'associer au cytosquelette** : elles se fixent par l'intermédiaire de **protéines périphériques** localisées sur la face cytosolique, et ont des mouvements limités.
- Leur **interaction** avec des constituants de la **MEC** comme les **SAM** limite leurs mouvements. Par exemple les **intégrines**.



- Interactions entre les **protéines membranaires de même type** : elles forment des **agrégats** ou **édifices moléculaires**, et se contraignent mutuellement (ex : formation de canaux ioniques).
- Interaction entre les protéines portées par **deux cellules** en contact ou jointives : grâce à des molécules membranaires d'adhérence de type **CAM** qui permettent aux cellules de se lier, et contraignent les protéines à ne pas bouger.

D) Membrane plasmique : Modifications de sa composition chimique par disparition ou clivage enzymatique

La membrane plasmique peut être *modifiée* sous l'effet d'**activités enzymatiques** :

- Clivage par **protéases** : dans le domaine extracellulaire (ce sont les **ADAM** et **MMP**), cytosolique, intramembranaire.
- Clivage par **phospholipases** : dans le domaine extracellulaire (clive le **GPI**), cytosolique-intramembranaire : libère l'**IP3**, et le **DAG** = **seconds messagers**, importants pour la communication.
- **Détachement** des protéines de la face cytosolique qui étaient ancrées par un **acide gras** : l'ancrage membranaire des **protéines G** synthétisées dans le cytosol est **temporaire**.

✓ **Figure 8 : Clivage enzymatique des lipides et protéines membranaires.**

Il y a une **spécificité** dans l'action des protéases, elles ont des **domaines particuliers** de clivage.

Une même protéine peut avoir **deux actions** : une dans la membrane et une dans le cytosol après **clivage intra-membranaire**.

Les protéines ancrées à la face cytosolique de la membrane plasmique par un **acide gras** retournent dans le **cytosol**.

C'est aussi le cas du **domaine cytosolique** de protéines membranaires qui ont été clivées, d'abord sur leur versant extracellulaire, puis dans leur domaine transmembranaire.

✓ **Figure 9 du chapitre 11 :**

L'**IP3** est capable d'aller se **fixer** sur un **récepteur** présent sur d'autres membranes qui stocke du calcium : appareil de Golgi, RE...

Ce calcium libéré entraîne **cascade d'activation**.



✓ **Figure 16 du chapitre 11 :**

Clivage de **protéine membranaire** qui libère une partie extracellulaire (modification de la membrane plasmique et modification fonctionnelle). Clivage de la **partie transmembranaire** qui libère une partie intracellulaire qui sera transporter jusqu'au **noyau** pour y avoir un rôle de régulation avec association avec un FRT. En partant de la MP, on envoie un **signal** à l'intérieur de la cellule.

E) Régions de la MP : augmentation de la surface d'échange avec le MEC

- **Microvillosités** : longues **expansions cytoplasmiques** en doigt de gant, contenant des microfilaments d'actine.
- **Stéréocils**: microvillosités géantes.
- **Cils** : **prolongements** de la membrane plasmique qui contiennent des microtubules, et des protéines associées.
- **Replis de la membrane du pôle basal** ce certaines cellules épithéliales (exemple : le glomérule du rein).

F) La Membrane plasmique joue 4 rôles principaux

- **Motilité cellulaire (cf chapitre 7)**: capacité qu'a une cellule à se **mouvoir** sur un substrat : endocytose et exocytose + adhérence.
- **Communication intercellulaire (cf chapitre 11)**.
- **Adhérence** : protéines membranaires spécialisées **CAM** et **SAM**.
- 2 types de **transports** : sans mouvement de la MP, avec mouvement de la MP (endocytose, exocytose, phagocytose).

IV) Adhérence intercellulaire ou cellule-MEC

a) Généralités

- ✓ **Figure 25** : Les transports membranaires **sans mouvement** de la membrane plasmique.
- ✓ **Figure 27** : Les transports membranaires **avec mouvements** de la membrane plasmique.

Les molécules d'adhérence sont des **glycoprotéines intégrales** de la MP, leur synthèse a lieu dans le REG. On en distingue **2 types** selon la nature des molécules avec lesquelles elles **interagissent** :

- Les **CAM**, pour l'**adhérence intercellulaire** : elles interagissent avec des molécules de la **membrane plasmique d'autres cellules**.
- Les **SAM**, pour l'adhérence à la **matrice extracellulaires** et à la **lame basale** (substrat)



Il existe **4** principales **superfamilles** de molécules d'adhérence : **immunoglobulines** (NCAM), **cadhérines**, **sélectines**, **intégrines**.

L'adhérence provoque un **rapprochement** des cellules, mais il est aussi possible que des cellules soient capables de se **repousser** entre elles.

Les molécules d'adhérence peuvent aussi **véhiculer un signal dans la cellule** : c'est la **transduction mécano chimique**.

- ✓ **Figure 9** : ces signaux modifient la **forme**, l'**architecture cellulaire** et le **métabolisme cytosolique** et **nucléaire** par l'intermédiaire de **protéines G**, **protéines périphériques**, et d'**enzymes kinases**. Ce type d'adhérence est réalisé par les **SAM** et par les **CAM**.
 - Au niveau du **noyau**, des **FRT** sont mis en jeu, ce qui donne lieu à une activation de l'**expression des gènes**.
 - Au niveau du **cytosquelette**, cela permet une **réorganisation** (SAM).

Une **anomalie** de ces molécules d'adhérence entraîne un **clivage enzymatique** (par ADAM, MMP), ce qui fait augmenter la **motilité cellulaire** ; cela peut donner lieu à un cancer, des métastases, ou permet de réguler le développement embryonnaire.

On observe **2 caractéristiques** des molécules d'adhérence :

- L'adhérence **avec ou sans ions calcium** dans le **milieu extracellulaire**.
- Le fait que les molécules soient **présentes** ou **non** dans la MP, et soient **immédiatement actives** ou **non** avant les phénomènes d'adhérence :

Il existe donc **4 catégories** :

PRÉSENTES	ABSENTES
Fonctionnelles : <ul style="list-style-type: none"> ➤ CAM Ig ➤ Cadhérines 	Mais disponibles par exocytose : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sélectines Elles nécessitent une stimulation pour s'insérer dans la MP.
À activer : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Intégrines 	Nécessitent un phénomène de transcription + traduction de leur gène pour leur insertion dans la MP.

Pour obtenir une suspension de cellules épithéliales dissociées, on utilise un milieu de dissociation **sans calcium** avec des **chélateurs de calcium** (EDTA, EGTA) et des **protéases** (trypsine, collagénase). Il se produit un clivage et une inactivation des molécules d'adhérence CAM et SAM.



a) Les CAM de la superfamille des Ig

- Modèle type : **NCAM** : exprimées dans les *neurones, muscles*.
- Adhérence **indépendante** du calcium
- Superfamille très large, certains sont des **récepteurs membranaires**. Elles sont composées dans sa partie extracellulaire de **boucle immunoglobine**.
- Superfamille des Ig et pathologies :
 - Anomalies dans le développement du **système nerveux central** (CAM L1)
 - NCAM est exprimée par les **cancers** à petites cellules du poumon.

Plusieurs molécules de la superfamille Ig sont des **récepteurs pour agents pathogènes** : **virus**, par exemple la molécule CD4 pour le **SIDA** ; ou **bactéries**.

Le virus du SIDA se fixe sur les molécules **CD4** qui possèdent des boucles immunoglobulines. CD4 est présente à la surface des **lymphocytes**. Par le phénomène **d'endocytose**, il entre dans la cellule. Il **éteint** la fonction du lymphocyte TCD4.

✓ **Figure 10** : molécule de NCAM

b) Les cadhérines : 2^{ème} famille de CAM

- Dans de nombreuses cellules dont les cellules épithéliales, constituants majeurs des **jonctions intercellulaires**.
- Leur adhérence est **dépendante** du calcium.
- Cadhérines et **pathologies** :

Cancer : la plupart des cellules cancéreuses épithéliales **perdent** tout ou une partie de leurs **cadhérines**, ce qui entraîne une **perte d'adhérence**. Des **métalloprotéases** clivent leur domaine extracellulaire : l'adhérence intercellulaire est diminuée, ce qui facilite la **mobilité** des cellules cancéreuses et augmente le **risque de métastase**.

On peut avoir une **perte de E-cadhérine** dans la formation de **cancer** : E-cadhérine est responsable de **l'inhibition de contact**, elle envoie un signal à la cellule pour arrêter la division.

La perte correspond au moment où les cellules peuvent proliférer de manière anarchique, les cellules perdent toute notion d'organisation.

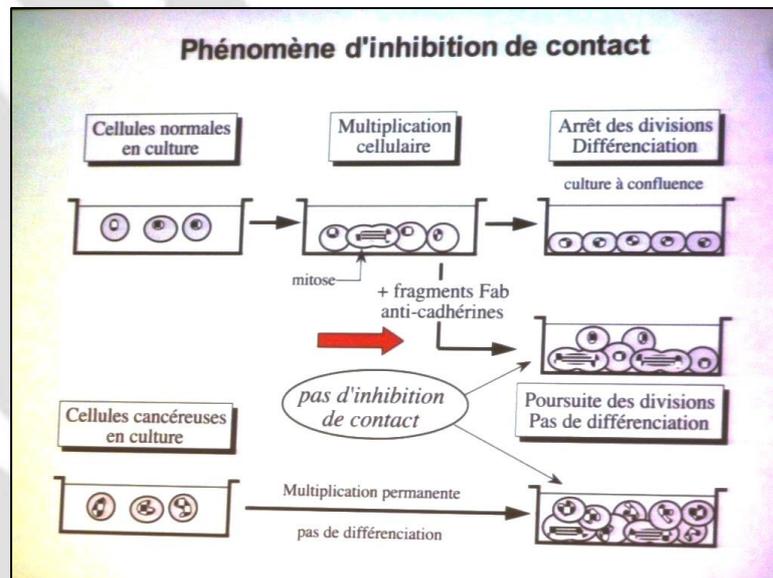
Elles sont responsables du phénomène d'inhibition de contact, un exemple de transduction mécano-chimique dans lequel le cycle et la différenciation cellulaire sont **régulés** : des cellules normales placées en culture se déplacent et se divisent.

Après quelques jours, la densité cellulaire est telle que toute la surface de la culture est occupée.

Elles **cessent** alors de se diviser et se différencient : par exemple les cellules épithéliales polarisée reconstituent des jonctions serrées.



Ces phénomènes sont la conséquence de l'adhérence intercellulaire médiée par les **cadhérines**. Les cadhérines sont bloquées par des fragments **Fab d'Ac anti-cadhérines** (cas des cellules cancéreuses). Dans ce cas-là, les cellules continuent de se développer, il n'y a plus d'inhibition de contact.



- **Récepteurs pour agents pathogènes** comme par exemple la bactérie **Listeria** utilise les **E-cadhérine** pour entrer dans la cellule.

✓ **Figure 11** : les CAM de la Superfamille des cadhérines

Elle peut fixer des cadhérines et des intégrines. Pour les cadhérine la partie intracellulaire est importante pour être en contact avec la plaque dense des jonctions adhérentes.

Par immunodétection, on détecte des E-cadhérine aux points de contact entre les deux cellules.

Les cadhérines interagissent en velcro

✓ **Figure 12** :

Membrane en contact avec la lumière = **membrane apicale** (avec microvillosités : expansion de la membrane plasmique)

Membrane en contact avec une cellule = **membrane latérale**. Il y a la formation de **jonctions** à des points particuliers : Jonctions serrées, jonctions intermédiaires, desmosomes...

- **Jonction adhérente** (intermédiaire) : ces jonctions sont formées par des **molécules d'adhérence** (cadhérines) et la communication entre ces cellules permet l'**adhérence**. Elle contient des plaques dense en contact avec le cytosquelette : microfilaments d'actine.
- **Desmosomes** : les plaques denses sont relié au filaments intermédiaires de cytokératine.