



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.

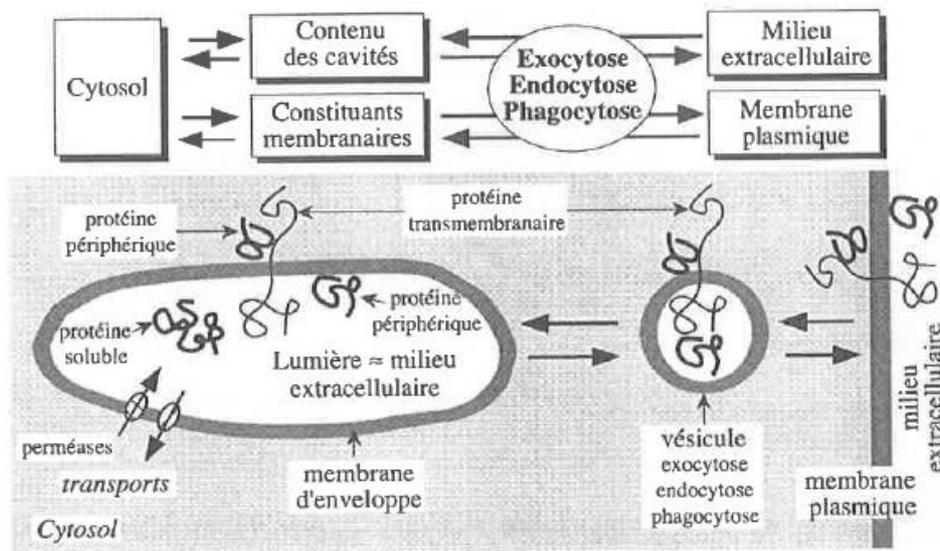
Ces deux pôles vont avoir des **fonctions différentes**. Le pôle apical va avoir un **rôle d'absorption** et le pôle basal en contact avec **l'intérieur de l'organisme** a besoin de transmettre certains de ces nutriments.

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 :**

Figure 1 : Les éléments constitutifs du système endomembranaire



Le système endomembranaire est en relation avec le cytosol, la membrane plasmique et le milieu extracellulaire. Chaque compartiment possède une membrane d'enveloppe, équivalent de la membrane plasmique, et un contenu ou lumière du compartiment qui est l'équivalent du milieu extracellulaire.

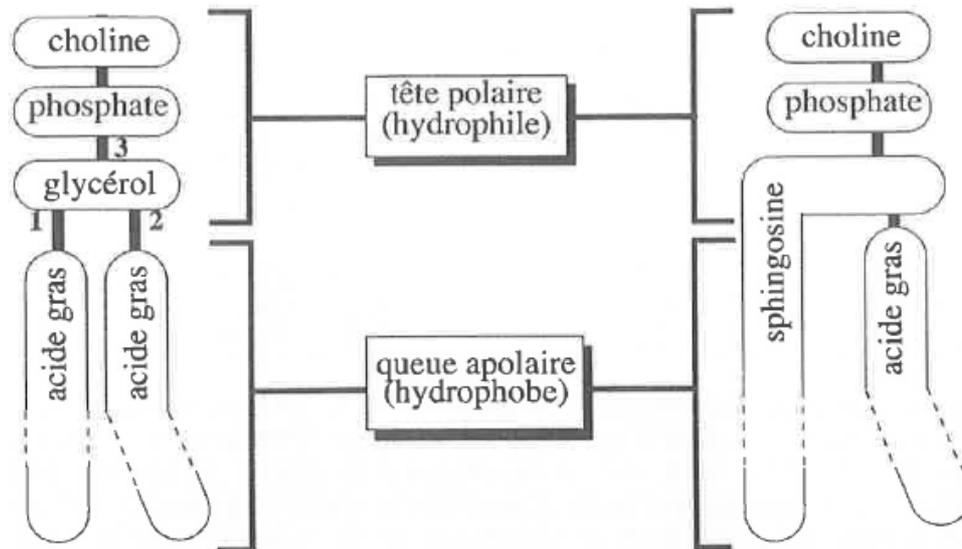
Le **système endomembranaire** est lui-même en relation avec le cytosol, la MP et le MEC. Chaque compartiment possède une **membrane d'enveloppe**, équivalent de la **MP**, et un contenu ou **lumière** du compartiment qui est l'équivalent du **MEC**.



II) Composition de la membrane plasmique

a) Les lipides

Figure 1 : Phosphoglycéride (phosphatidylcholine), sphingomyéline



Les lipides de la membrane plasmique sont des molécules amphiphiles comprenant une extrémité hydrophile et une extrémité hydrophobe. Cette propriété physico-chimique est à la base de l'organisation des lipides en bicouche lorsqu'ils sont placés dans un milieu aqueux.

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 :

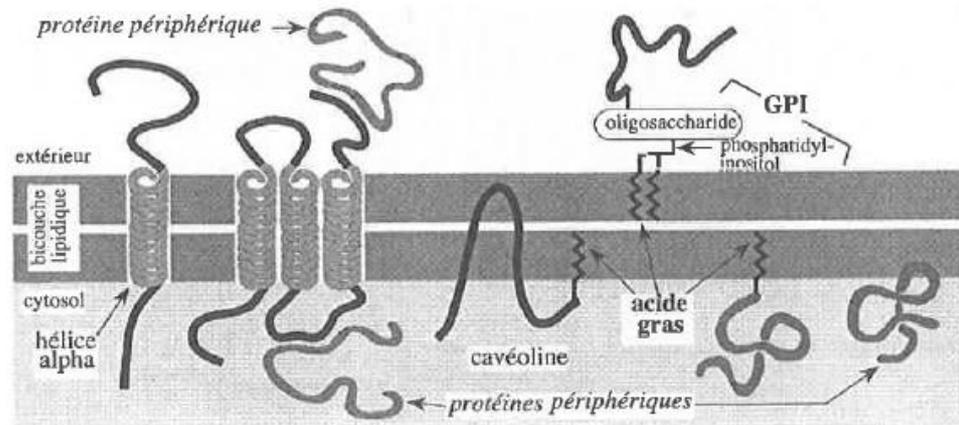
- **Phospholipides** : ils comprennent en majorité :
 - Des **phosphoglycérides** : formés à partir de glycérol.
 - De la **sphingomyéline** : à partir de sphingosine.
 - Dérivés de **l'inositol** : Glycosyl Phosphatidyl Inositol **GPI**. 🌟
- **Cholestérol** : Il participe de l'hétérogénéité de la membrane 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.

Figure 2 : Les protéines de la membrane plasmique



Les protéines constituent environ la moitié du poids sec de la membrane plasmique. Elles sont divisées en trois classes : les protéines intégrales (transmembranaires ou en épingle à cheveu), les protéines ancrées par un ou plusieurs acides gras et les protéines périphériques. Les protéines intégrales ne peuvent être détachées de la bicouche lipidique que sous l'action de détergents ou solvants organiques qui la détruisent.

GPI : Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol

➤ 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. ★★

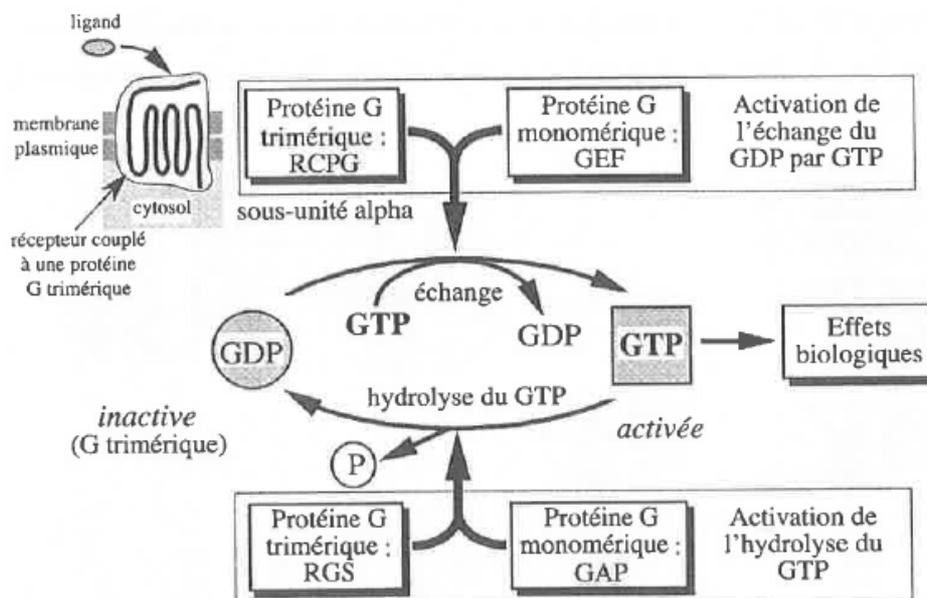
L'hélice alpha comporte des **AA hydrophobes**. ★

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 :**

Figure 18 : Protéines spécifiques contrôlant les fonctions des protéines G



L'échange du GDP par le GTP est stimulé par des protéines spécialisées :

- Récepteur Couplé aux Protéines G (RCPG) pour les protéines G trimériques
- Protéine GEF pour les G monomériques.

L'hydrolyse du GTP par la sous-unité α des protéines G trimériques est stimulée par les **protéines RGS**, ce qui inactive la sous-unité α ; l'hydrolyse du GTP par les protéines G monomériques est stimulée par les **protéines GAP**

GEF: G Exchange Factor / RGS: Regulator of G protein Signaling / GAP: G Activating Protein



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.

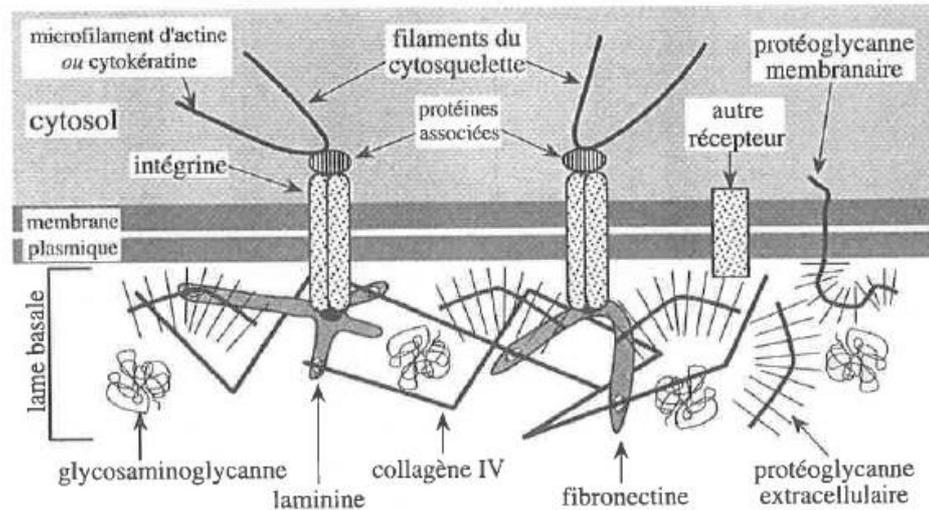
Les protéines G sont synthétisées dans le **cytosol**.

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).

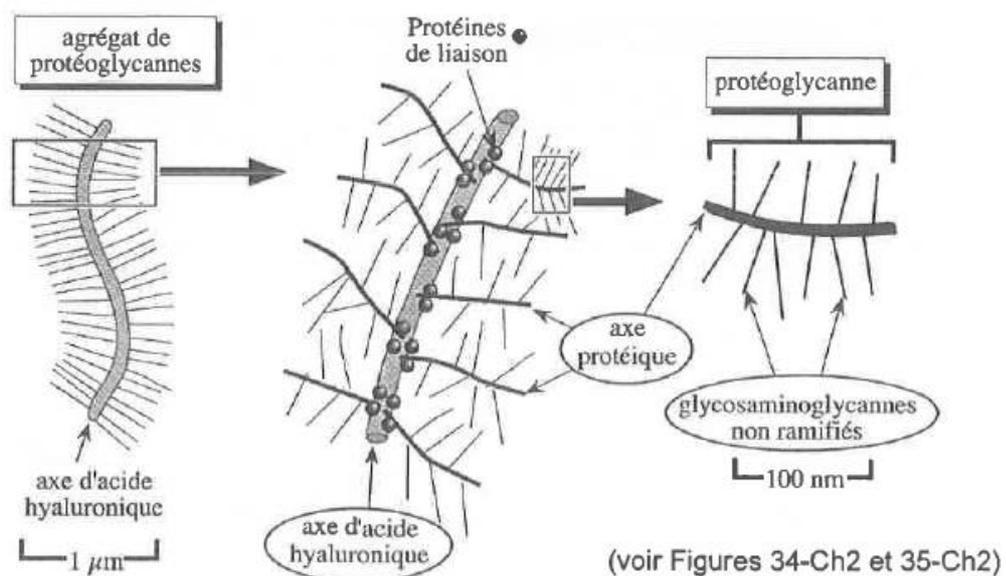
- ✓ **Figure 7 du chapitre 3 :** Dans la lame basale, on retrouve un grand nombre de cellule dont certaine qui permettent à la cellule de s’ancre (intégrines). On trouve des **protéoglycannes extracellulaires**.

Figure 7 : Schéma simplifié de l'organisation de la lame basale et de ses relations avec la cellule qu'elle supporte



- ✓ **Figure 4 du chapitre 3 :** le protéoglycane est une structure complexe avec un axe d’acide hyaluronique.

Figure 4 : Les protéoglycannes s'assemblent en agrégats volumineux



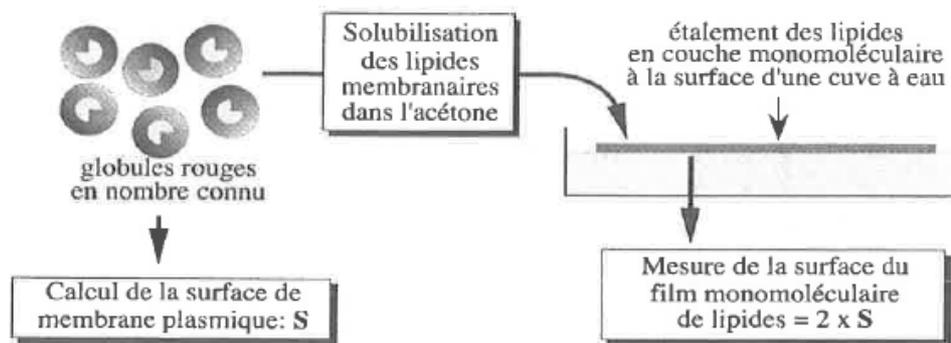


III) Architecture fonctionnelle

A) Les lipides en bicouche + protéines

- Les lipides sont organisés en bicouche.

Figure 3 : Expérience démontrant que les lipides membranaires sont organisés en une bicouche



Une suspension contenant un nombre connu de globules rouges a été préparée. Les globules rouges sont plongés dans de l'acétone qui solubilise les lipides membranaires. Ces derniers sont alors étalés dans une cuve à eau et constituent une couche monomoléculaire. La surface de cette couche lipidique est égale à deux fois la surface membranaire totale des globules rouges intacts : les lipides sont donc organisés en une bicouche dans la membrane plasmique.

- ✓ 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.

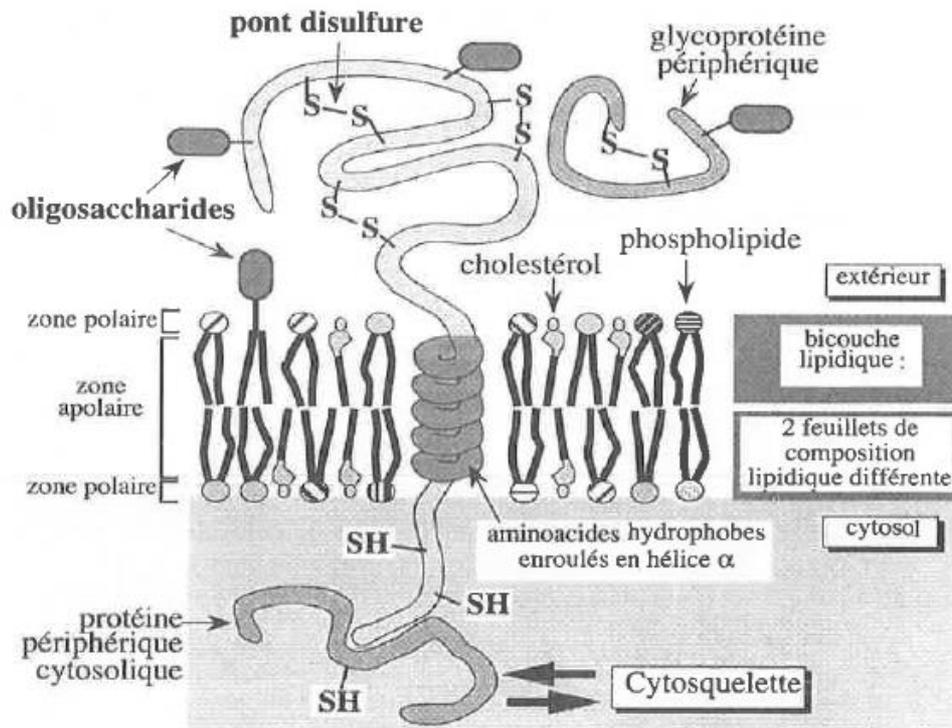
→ Exemples :

- 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 4 : Schéma de l'organisation générale de la membrane plasmique



La membrane plasmique est asymétrique :

- la composition lipidique de chacun des deux feuillets est différente,
- les chaînes oligosaccharidiques des glycoprotéines et des glycolipides sont situées sur le versant extracellulaire,
- les liaisons disulfures -S-S- entre les résidus cystéine des protéines sont situées dans le domaine extracellulaire de ces protéines,
- l'association des constituants de la membrane au cytosquelette se fait sur la face cytosolique avec intervention de protéines périphériques spécialisées,
- cette asymétrie dans le sens transmembranaire s'accompagne d'une asymétrie dans le plan de la membrane plasmique.

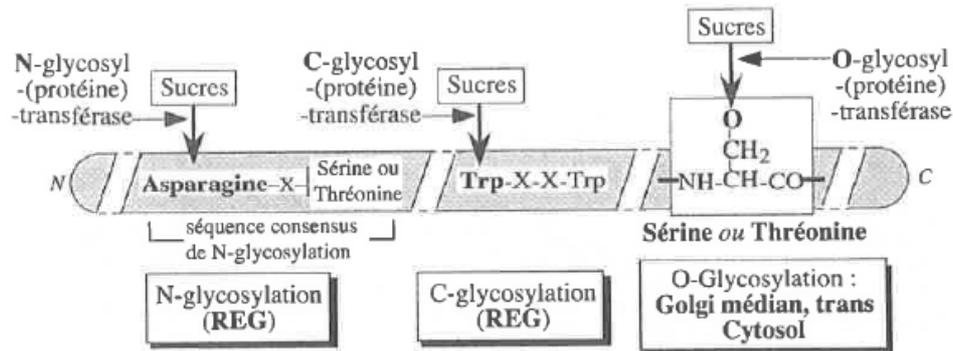


✓ **Figure 16 du chapitre 8 : La glycosylation**

- 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**.

Figure 16 Les 3 mécanismes de glycosylation des protéines



Sur un résidu asparagine : N-glycosylation (REG), sur un résidu tryptophane : C-glycosylation (REG), sur un résidu sérine ou thréonine : O-glycosylation (Golgi médian et trans, cytosol).

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**. 🌟

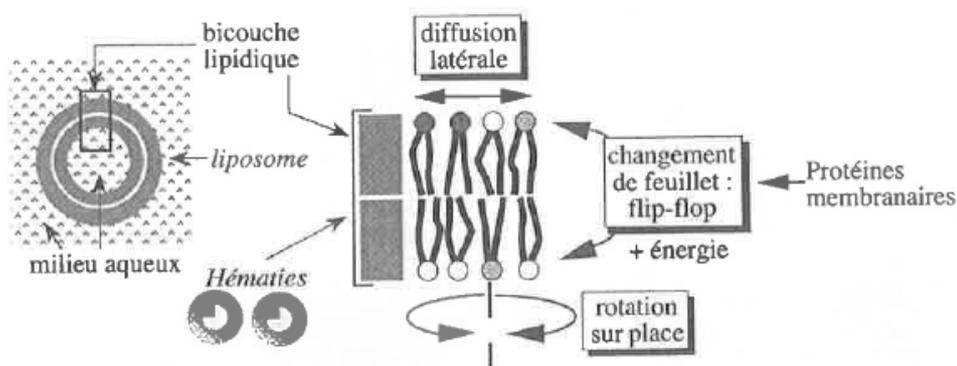


Le **Flip-flop** peut se dérouler au niveau du **RE** :

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

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

Figure 5 : Mouvements des lipides membranaires



Les mouvements spontanés des lipides sont étudiés grâce à des vésicules lipidiques artificielles : les liposomes. Les globules rouges débarrassés de leur contenu cytosolique (fantôme) permettent l'étude de ces mouvements dans les membranes cellulaires. Trois facteurs conditionnent la fluidité de la bicouche lipidique : la température, la quantité de cholestérol et la nature des phospholipides, en particulier les acides gras qui les composent.

La fluidité de la membrane peut dépendre de :

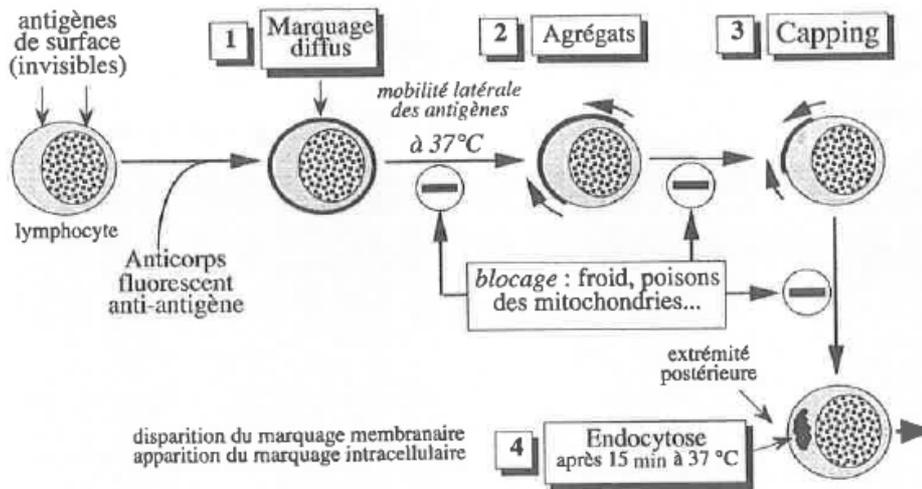
- La **température** (plus elle augmente, plus la fluidité augmente)
- La **quantité de cholestérol** (plus il y en a, plus la MP est rigide, donc plus la fluidité diminue).
- La **nature des phospholipides** et en particulier des **AG qui les composent** (plus il y a d'AG insaturés, plus la membrane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



2) Mouvements des protéines

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

Figure 6 : Mouvements des protéines membranaires dans le plan de la membrane : le phénomène de "capping" des lymphocytes



Les antigènes présents à la surface des lymphocytes sont marqués avec des anticorps fluorescents : la membrane plasmique est alors marquée de manière diffuse. Lorsque les cellules sont incubées à 37°C, on observe très rapidement le déplacement dans le plan de la membrane plasmique des molécules fluorescentes et leur regroupement (agrégation) à un pôle de la cellule (formation du capuchon ou « cap »).

Après 15 minutes environ, la fluorescence disparaît de la surface cellulaire et se concentre à l'intérieur du cytosol (par endocytose).

- **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.

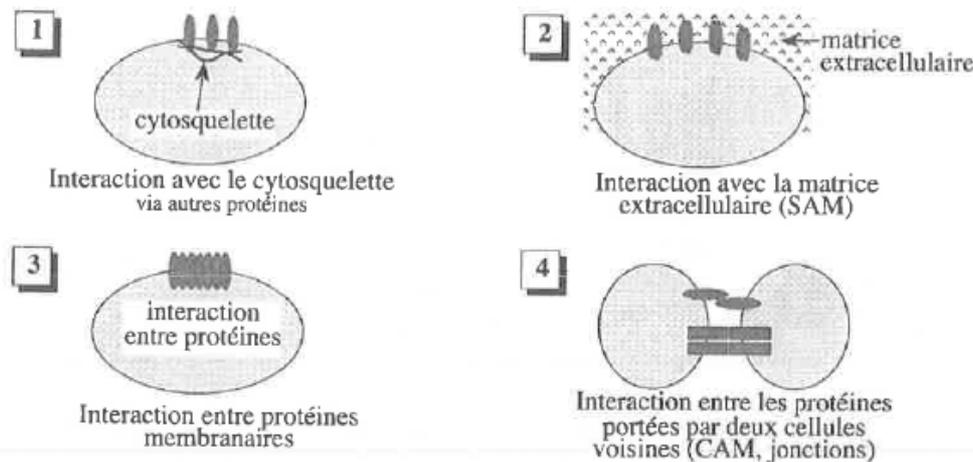
→ On peut **bloquer** ce mécanisme par le froid. Les poisons des **mitochondries** peuvent aussi bloquer le mouvement.

→ 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 4 mécanismes limitant la diffusion latérale des protéines membranaires



Les mouvements de certaines protéines transmembranaires peuvent être limités ou interdits par plusieurs mécanismes qui peuvent se combiner :

- leur ancrage au cytosquelette par l'intermédiaire de protéines périphériques cytosoliques,
- leur interaction avec des constituants de la matrice extracellulaire,
- leur interaction avec des protéines de même type dans la membrane,
- leur interaction avec des molécules portées par deux cellules en contact ou jointives.

SAM: Substrate Adhesion Molecule / CAM: Cell Adhesion Molecule

- 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.

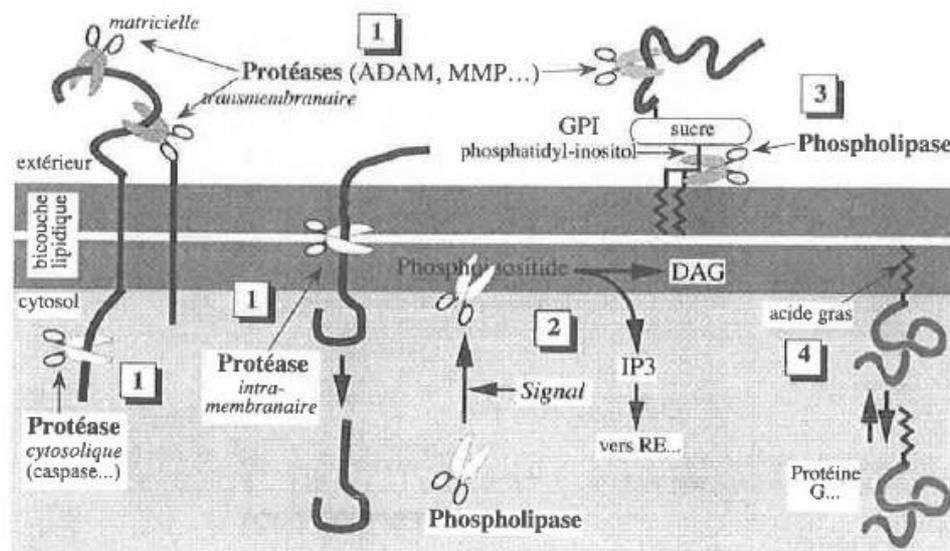


D) Membrane plasmique : Modifications de sa composition chimique par disparition ou clivage enzymatique

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 : Le clivage enzymatique des lipides et des protéines membranaires



Les protéines transmembranaires ou couplées à un GPI peuvent être clivées *in situ* par des protéases.

Certains phospholipides membranaires de la face cytosolique sont clivés par des enzymes spécialisées, les phospholipases.

D'autres phospholipases clivent l'inositol du groupement GPI qui lie certaines glycoprotéines à la face extracellulaire de la membrane plasmique.

Les protéines ancrées sur la face cytosolique par un acide gras peuvent repasser dans le cytosol.

ADAM: A Disintegrin And Metalloprotease / MMP: Matrix MetalloProteinase / DAG: DiAcyGlycérol / IP3: Inositol tri-phosphate

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

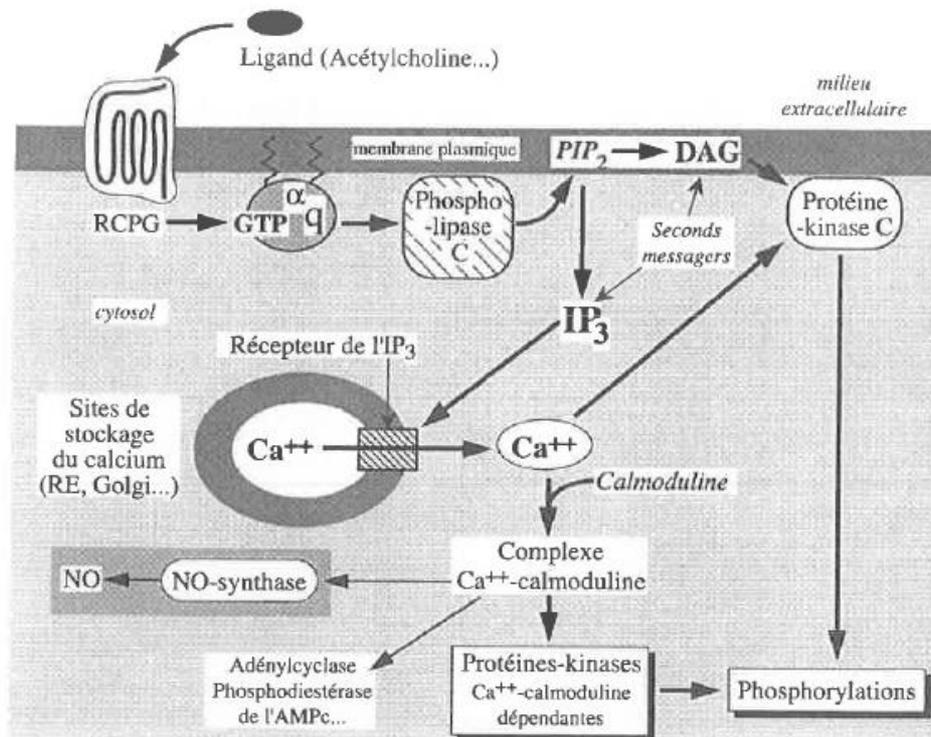
après **clivage intra-membranaire**. ★

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 :**

Figure 9 : La voie d'activation protéine G, phospholipase C, phosphoinositides



Le complexe calcium-calmoduline active la NO-synthase constitutive dans certains types cellulaires (neurones, cellules endothéliales).

PIP₂: Phospho-Inositol-bi-Phosphate / DAG: DiAcyIGlycérol / IP₃: Inositol tri-Phosphate

NO: Monoxyde d'azote

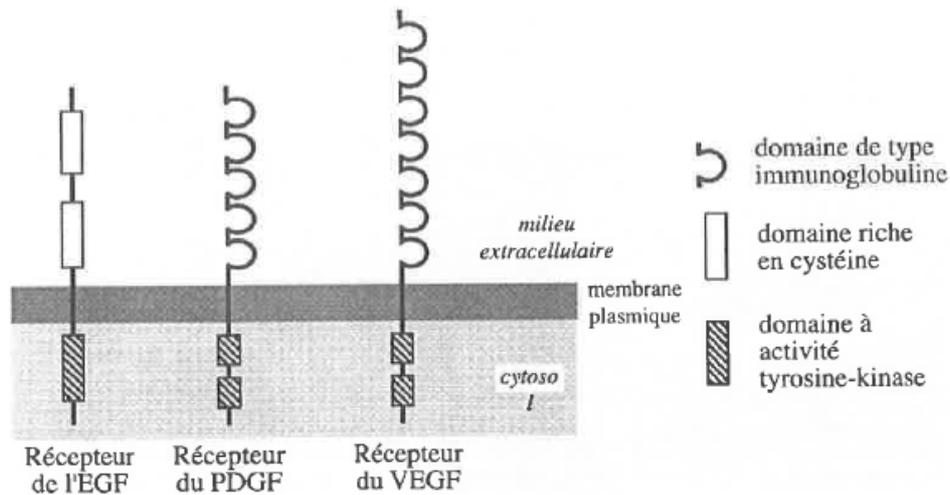
L'**IP₃** est capable d'aller se **fixer** sur un **récepteur** présent sur d'autres membranes qui stocke du calcium : appareil de Golgi, RE...

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



✓ **Figure 16 du chapitre 11 :**

Figure 11 : Représentation schématique de trois récepteurs à activité tyrosine-kinase



Ces récepteurs ont un domaine transmembranaire, un domaine extracellulaire glycosylé et une extrémité cytosolique qui porte l'activité tyrosine kinase intrinsèque. Il y a une cinquantaine de récepteurs de cette famille dont le récepteur au PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) et le récepteur au VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) qui appartiennent à la superfamille des immunoglobulines.

EGF: *Epidermal Growth Factor*

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).



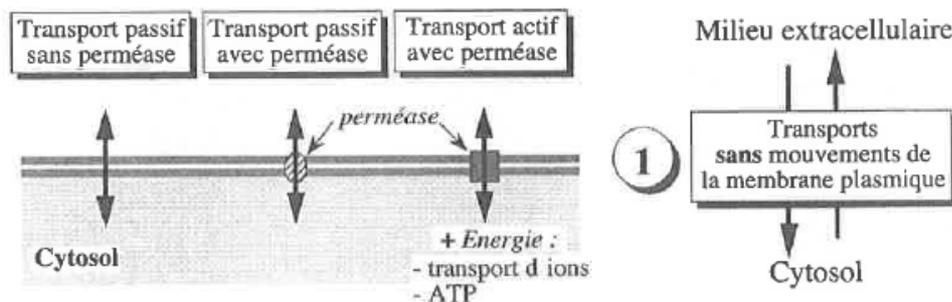
F) La Membrane plasmique joue 4 rôles principaux

- **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

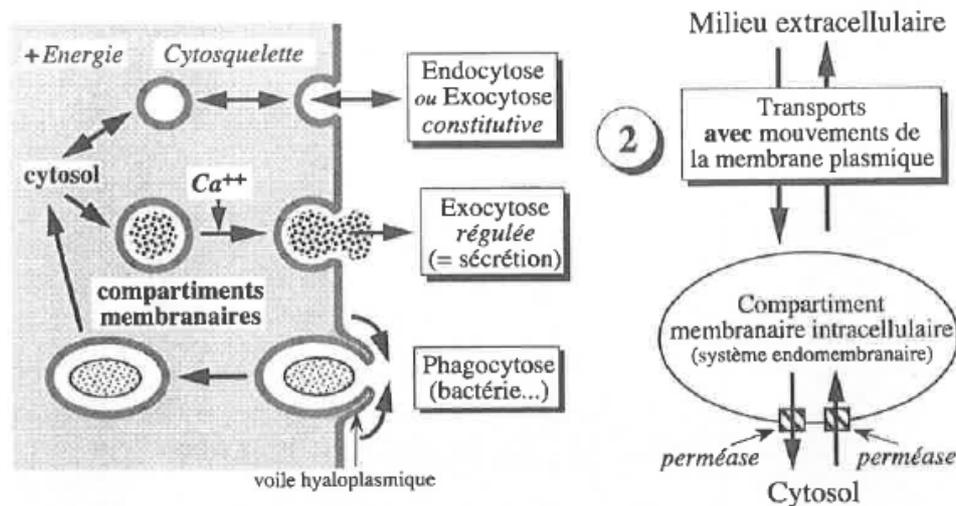
Figure 25 : Les transports membranaires sans mouvement de la membrane plasmique



Ces transports se déroulent à l'échelle moléculaire et non à l'échelle cellulaire. Ces transports ont trois caractéristiques: passage direct des matériaux transportés en traversant la membrane, pas d'intervention du système endomembranaire, pas d'intervention du cytosquelette.



Figure 27 : Les transports membranaires avec mouvements de la membrane plasmique



Ces types de transport sont observables au microscope et ont quatre caractéristiques essentielles :

- 1- ils impliquent la membrane plasmique et le système endomembranaire,
- 2- les molécules sont contenues pendant une partie de leur transport intracellulaire dans une vésicule ou une vacuole entourée par une membrane d'enveloppe,
- 3- le cytosol est à l'origine d'une partie du matériel transporté ou bien sa destination finale,
- 4- ils consomment de l'énergie et nécessitent l'intervention du cytosquelette.

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**.

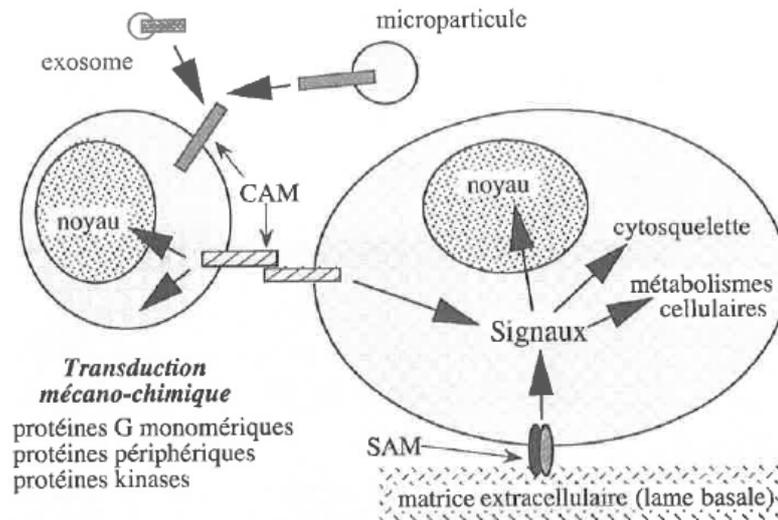
L'adhérence provoque un **rapprochement** des cellules, mais il est aussi possible que des cellules soient capables de se **repousser** entre elles.

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**.

Figure 9 : La transduction mécano-chimique déclenchée par la mise en jeu des molécules d'adhérence CAM ou SAM



La mise en jeu des molécules d'adhérence (ou de répulsion) déclenche dans les cellules l'apparition de signaux mécaniques et chimiques. Ces signaux vont modifier l'architecture cellulaire (par l'intermédiaire du cytosquelette) et le métabolisme cytosolique et nucléaire par l'intermédiaire de protéines G monomériques, de protéines périphériques cytosoliques, d'enzymes (kinases...) : c'est le phénomène de transduction mécano-chimique.

- 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 : ➤ CAM Ig ➤ Cadhérines | Mais disponibles par exocytose : ➤ Sélectines Elles nécessitent une <i>stimulation</i> pour s'insérer dans la MP. |
| À activer : ➤ 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**

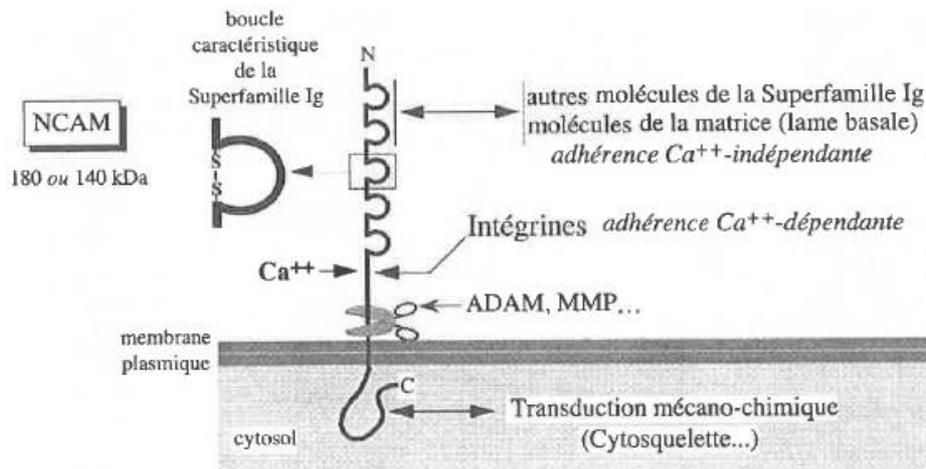
- Modèle type : **NCAM** : exprimées dans les *neurones, muscles*.
- Adhérence **indépendante** du calcium
- Superfamille très large, certains sont des **récepteurs membranaires**. Elles sont composées dans sa partie extracellulaire de **boucle immunoglobine**.
- Superfamille des Ig et pathologies :
 - 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 : Une molécule NCAM



Les intégrines se fixent de manière calcium-dépendante à un domaine de la molécule NCAM proche de la membrane plasmique. Le domaine extracellulaire de NCAM peut être clivé par des protéases extracellulaires ou membranaires et libéré dans le milieu extracellulaire.

NCAM: *Neural Cell Adhesion Molecule* / Ig: *Immunoglobuline*

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.

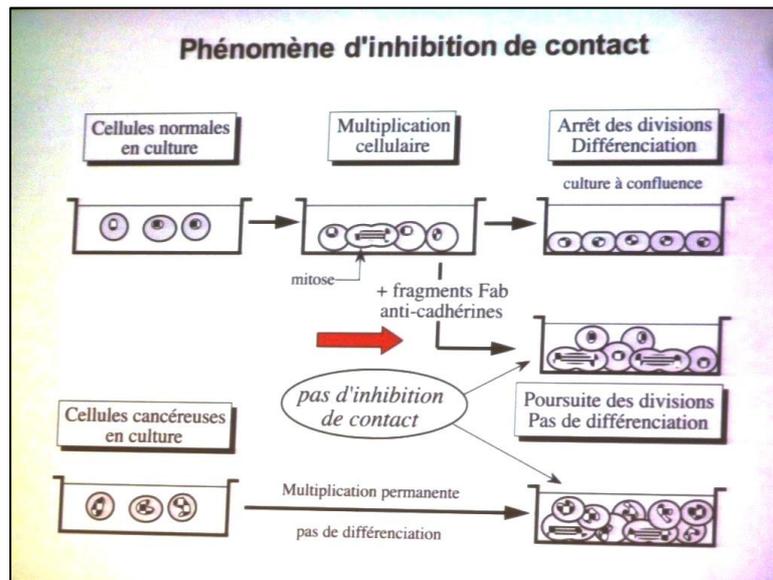
Elles sont responsables du phénomène d'inhibition de contact, un exemple de transduction mécano-chimique dans lequel le cycle et la différenciation cellulaire sont **régulés** : des cellules normales placées en culture se déplacent et se divisent.

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.



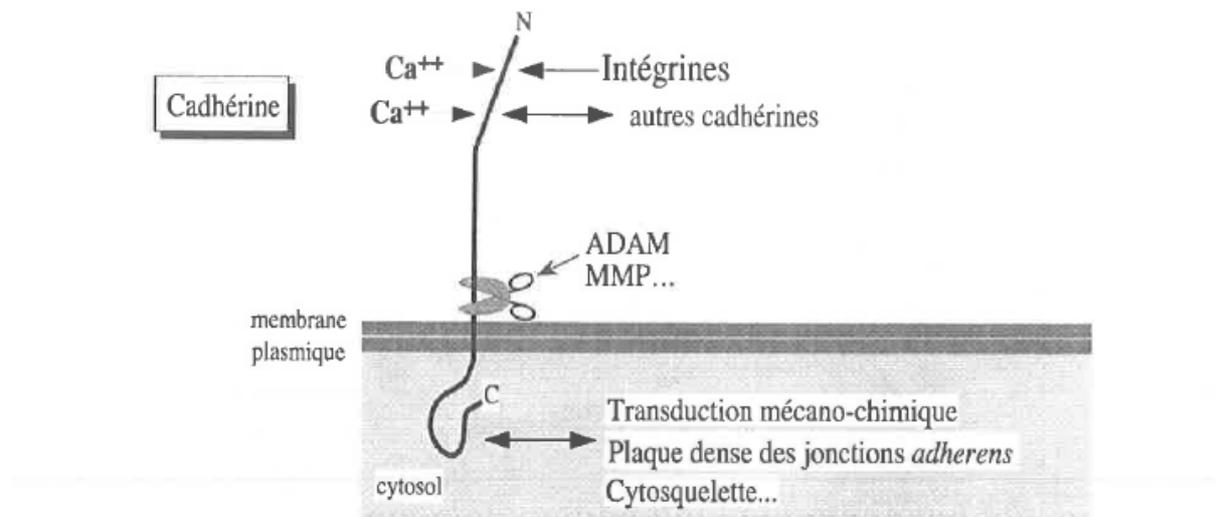
✓ **Figure 11 :** les CAM de la Superfamille des cadhérines

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 11 : Les CAM de la Superfamille des cadhérines



Les cadhérines interagissent :

- par leur domaine extracellulaire avec d'autres cadhérines portées par les cellules voisines (jonctions intercellulaires, par exemple), des molécules de la superfamille des intégrines,
- par leur domaine cytosolique avec les constituants de la plaque dense des jonctions de type adhérents et par leur intermédiaire avec certains constituants du cytosquelette.



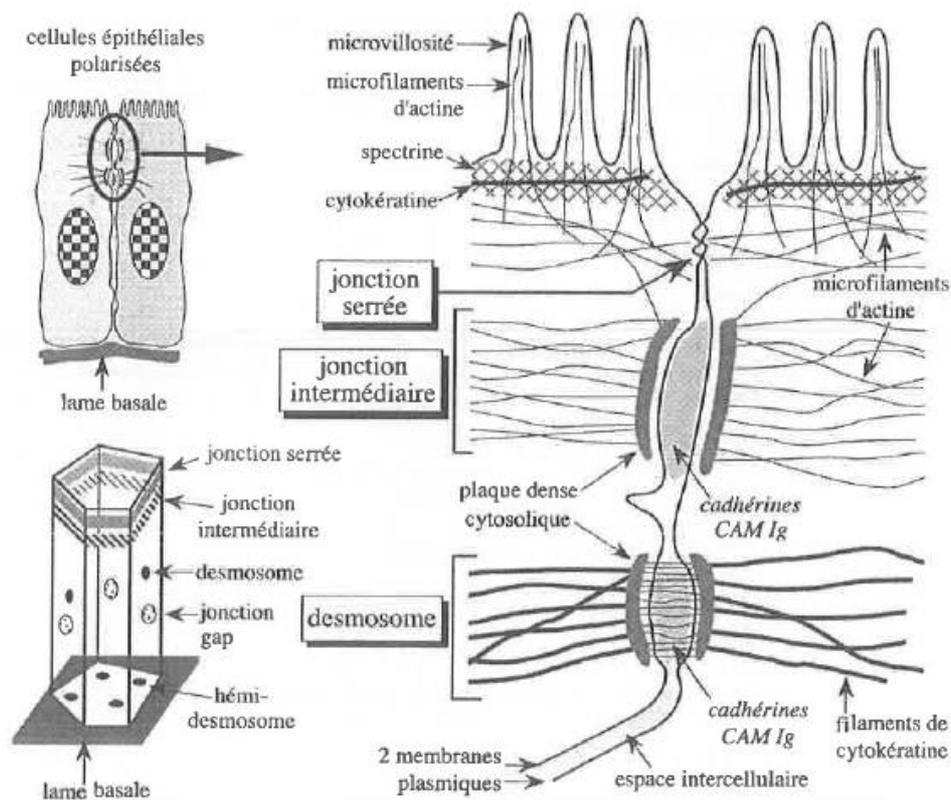
✓ **Figure 12 :**

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 denses en contact avec le cytosquelette : microfilaments d'actine.
- **Desmosomes** : les plaques denses sont reliées aux filaments intermédiaires de cytokeratine.

Figure 12 : Un complexe de jonction entre deux cellules épithéliales polarisées



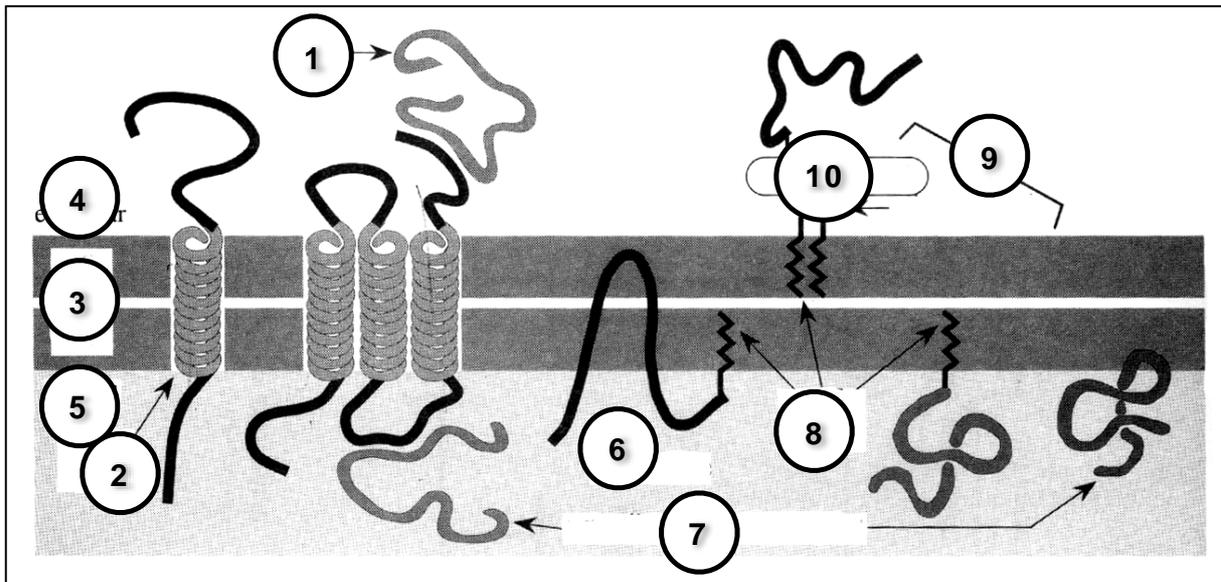
On appelle « complexe de jonction » l'association d'une jonction serrée avec une jonction intermédiaire et parfois un desmosome, ces 2 ou 3 jonctions étant disposées dans cet ordre du pôle apical au pôle basolatéral des cellules épithéliales polarisées, comme les entérocytes par exemple.



UE2 : Biologie cellulaire

QCM : Membrane plasmique (1)

Question 1 et 2 : A propos du schéma suivant :



1) Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

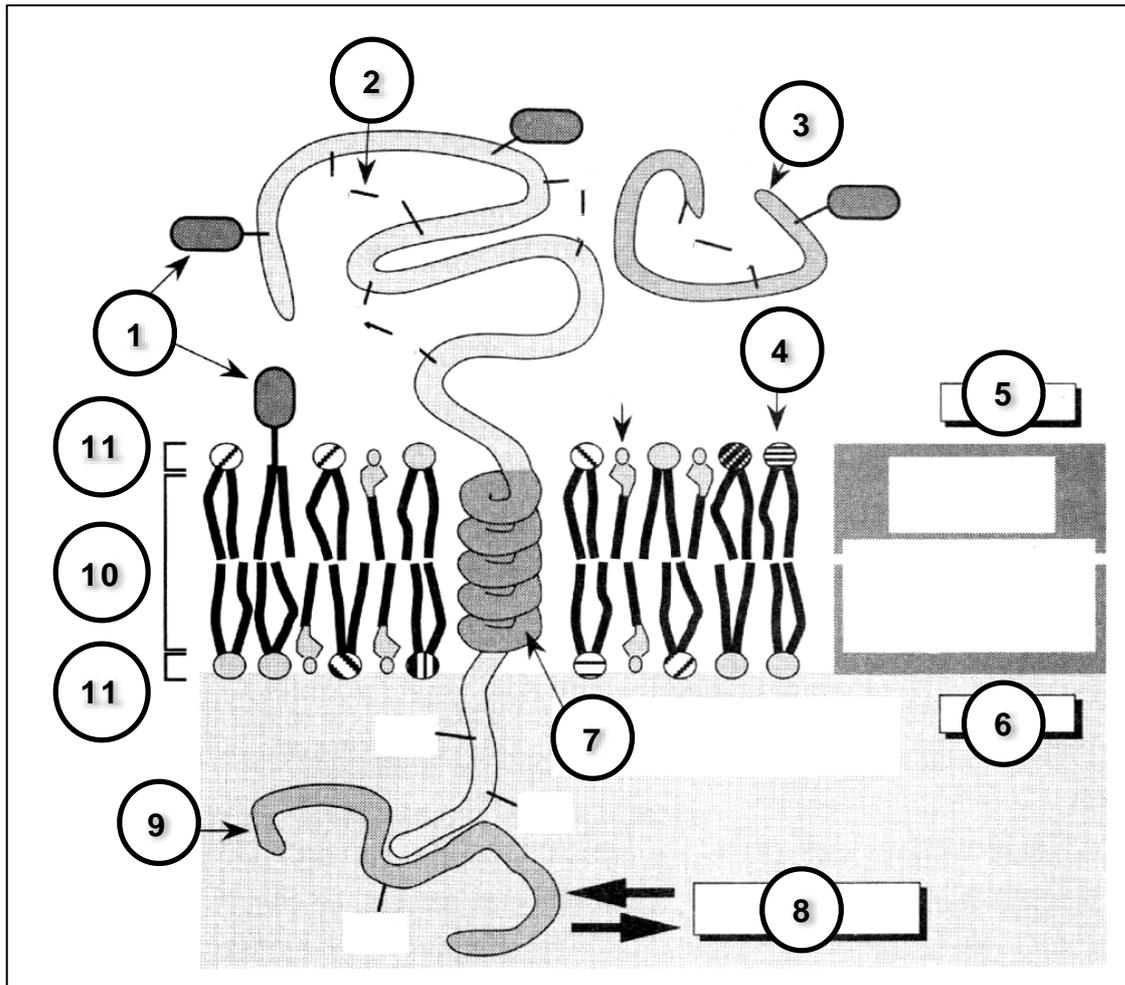
- A : Les protéines constituent environ la moitié du poids total de la membrane plasmique
- B : La protéine 1 représente une protéine périphérique cytosolique
- C : 2 s'organise dans l'espace sous la forme d'une hélice alpha
- D : La protéine possédant 2 ne peut pas être détachée de la membrane plasmique sans détruire cette membrane.
- E : 4 représente un milieu oxydant

2) Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A : 5 est un milieu au contact des glycolipides membranaires
- B : La protéine 6 ne peut pas être retirée de la membrane plasmique sans détruire cette membrane
- C : La protéine 7 a été synthétisée entièrement dans le cytosol
- D : 7 représente une protéine périphérique
- E : La protéine 7 peut posséder un ou plusieurs ponts disulfures



Question 3 et 4 : A propos du schéma suivant :



3) Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

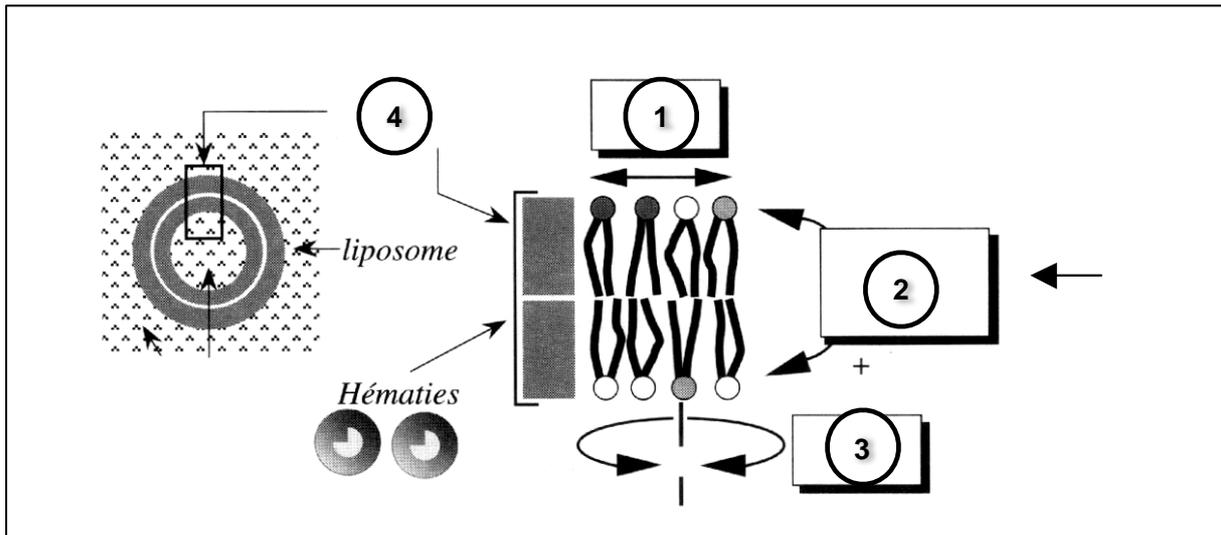
- A : 1 peut être mis en évidence par des colorations
- B : 2 nécessite un milieu réducteur pour se former
- C : 2 a été constitué dans un milieu oxydant
- D : 3 peut être N-glycosylée
- E : 4 sont des molécules amphiphiles

4) Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A : 5 est un milieu réducteur
- B : 6 est un milieu oxydant
- C : 7 représente une vingtaine d'acides aminés hydrophiles
- D : 9 a été synthétisé dans le cytosol
- E : La molécule qui comporte 7 a été transportée par des vésicules/canalicules/tubules qui ont présenté un revêtement cytosolique de FAPP (Four Phosphate Adaptor Protein)



Question 5 : A propos du schéma suivant :



5) Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A : 1 représente la diffusion latérale des lipides
- B : 2 fait intervenir des enzymes de type « flippases »
- C : La fluidité de 4 est conditionnée par la température
- D : Plus la concentration en cholestérol de 4 est faible et plus elle est rigide
- E : Plus 4 contient des acides gras saturés et plus elle sera rigide



UE2 : Biologie cellulaire

Correction : Membrane plasmique (1)

• **QCM n°1 : Réponses : CDE**

- A : Les protéines constituent environ la moitié du poids sec de la membrane
- B : Protéine périphérique soluble dans le milieu extracellulaire
- C : C'est l'organisation d'un domaine transmembranaire
- D : Car une protéine transmembranaire représente une protéine intégrale
- E : Le milieu extérieur représente un milieu oxydant

• **QCM n°2 : Réponses : BCD**

- A : Les glycolipides ne se trouvent que dans le milieu extracellulaire
- B : Puisque les protéines en épingle à cheveu sont des protéines intégrales
- C : Les protéines cytosoliques sont synthétisées entièrement dans le cytosol
- D : C'est une protéine soluble dans le cytosol en interaction avec les éléments de la membrane plasmique.
- E : Les ponts disulfures nécessitent un milieu oxydant pour se former, or la protéine se trouve dans le cytosol (milieu réducteur)

• **QCM n°3 : Réponses : ACDE**

- A : Les sucres peuvent être reconnus par coloration
- B : Un milieu oxydant est nécessaire pour former un pont disulfure
- C : Nécessaire à la constitution du pont disulfure
- D : Car la N-glycosylation se réalise dans un milieu oxydant (lumière du REG)
- E : Les lipides sont des molécules qui sont à la fois polaire (hydrophile) et à la fois apolaire (hydrophobe)

• **QCM n°4 : Réponses : DE**

- A : Le milieu extracellulaire représente un milieu oxydant
- B : Le cytosol représente un milieu réducteur
- C : Les acides aminés hydrophobes sont nécessaires pour traverser la membrane plasmique qui est un milieu hydrophobe (queues des lipides)
- D : Une protéine périphérique cytosolique est synthétisée entièrement dans le cytosol
- E : Exportée à la membrane plasmique dans le cadre du flux membranaire vectoriel et permanent.



• **QCM n°5 : Réponses : ABCE**

A : Exact !

B : Les flippases catalysent la réaction de flip-flop

C : Exact !

D : Plus la concentration en cholestérol de la membrane plasmique est faible et plus elle est fluide

E : Exact !