

# CHAPITRE 3

## MEMBRANES BIOLOGIQUES

*On prendra souvent comme exemple la membrane plasmique*

En périphérie de la cellule, une membrane biologique (la **membrane plasmique**) est une **enveloppe continue qui délimite la cellule** (dans le règne animal). Elle sépare le milieu intracellulaire (tout ce qui compose et caractérise une cellule) du milieu extracellulaire (l'environnement de la cellule). Elle constitue donc la **frontière d'une cellule**. Elle joue un rôle dans les échanges avec le milieu extérieur, la cohésion, la mobilité cellulaire, la réception ou émission d'informations, etc...

*L'analogie avec la frontière (notion bien connue) est judicieuse aussi bien d'un point de vue identitaire, structural que fonctionnel (ce qui devrait vous éviter des « trous de mémoire » inopportuns).*

*Elle isole et donc identifie une entité, la cellule.*

*C'est une frontière étanche, évitant les « trafics clandestins ».*

*Tout le trafic avec le milieu environnant est contrôlé par des « douaniers protéiques ».*

*Les alliances, tout comme les conflits, entre cellules voisines sont des liens spécifiques, ou des conduites agressives, transfrontaliers (ou transmembranaires).*

*Les communications avec le milieu environnant passent obligatoirement à travers la frontière, soit directement (hormones lipidiques) soit via un relais membranaire (récepteur pour les molécules non lipidiques).*

Il existe tout un **réseau de membranes biologiques intracellulaires** définissant des compartiments internes ou organites (caractéristique d'une cellule eucaryote). Ces 2 réseaux membranaires **sont en relation** (flux membranaire), **mais** il n'existe **pas de lien direct permanent** entre ces 2 réseaux (pour maintenir l'intégrité de la cellule).

### I./ MORPHOLOGIE AU MICROSCOPE OPTIQUE

Exemple : la membrane plasmique.

*Synonymes : membrane cellulaire ou plasmolème, avec des particularités*

*sarcolemme : membrane de la cellule musculaire*

*névrilemme : membrane de la cellule nerveuse.*

Au microscope optique, elle n'est pas directement visible (épaisseur inférieure au pouvoir de résolution). On voit une ligne sombre qui représente en réalité la membrane plasmique et son environnement immédiat : espace cytoplasmique sous-membranaire + membrane plasmique + cell-coat (voir plus loin), et matrice (ciment) extra cellulaire séparant deux cellules adjacentes. **(Voir Fig. 3. 1.)**

### II./ MORPHOLOGIE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE

**1°) Au microscope électronique à transmission**

**a) en coupe transversale**, avec les techniques usuelles **(Voir Fig. 3. 2.)**

A fort grossissement, la membrane plasmique apparaît homogène, formée de trois feuillets

- un **feuillelet clair** d'environ **3,5 nm** central, entouré de



- **deux feuilletts sombres de 2 nm** (de part et d'autre du feuillet clair). Le feuillet sombre tourné vers l'extérieur est souvent surmonté d'une structure supplémentaire très finement fibrillaire et plus ou moins épaisse selon le type cellulaire : le glycocalix ou cell-coat.

**Remarque** : cet **aspect trilamellaire** est général à toutes les membranes biologiques, et à l'exception du glycocalix, spécifique de la membrane plasmique, valable pour toutes les membranes de la cellule (R.E., Golgi, etc...) D'où le concept de **membrane unité**, applicable à toutes les membranes biologiques de la cellule.

**b) en coupe tangentielle**, et avec peu ou pas de fixation, la membrane paraît formée de particules agglutinées : **aspect particulaire**.

**c) après cryofracture**, ombrage et examen de la réplique au microscope électronique à transmission. (Voir Fig. 3. 3.)

Les plans de fracture mettent en évidence une délamination dans l'épaisseur de la membrane : il apparaît deux hémi-membranes dans lesquelles des particules se trouvent enchâssées. **L'hémi-membrane E**, (E pour **exoplasmique**) externe, et **l'hémi-membrane P**, (P pour **protoplasmique**), interne, au contact du **protoplasme**, l'intérieur de la cellule. Lors de la fracture, les particules se partagent entre les deux hémi-membranes, celles qui se retrouvent emportées par l'une, laissent leur empreinte en creux sur l'autre.

Le nombre de particules varie suivant le type (la fonction) de membrane : 3000 par  $\mu\text{m}^2$  en moyenne. Leur taille est comprise entre 4 et 10 nm.

### III./ STRUCTURE MOLECULAIRE

Les membranes biologiques sont formées d'une association non covalente de lipides et de protéines, formant une structure fluide et dynamique.

**Les lipides forment la structure de base, la bicouche. Les protéines assurent la plupart des fonctions spécifiques des membranes.** Des glucides sont retrouvés sur la face externe (de la membrane plasmique).

#### 1) Composition chimique globale :

**a) Lipides membranaires** : leurs molécules présentent un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe (molécule amphipatique); les plus abondants sont les phospholipides et le cholestérol.

**Phospholipides** : chez les mammifères, les 4 principaux sont

- Les **phosphoglycérides** (Voir Fig. 3. 4.) : Phosphatidyléthanolamine, P.choline et P.sérine (P.sérine = Plipide chargé négativement)
- La **sphingomyéline** : structure différente des précédents, avec de la choline

A côté de ces 4 phospholipides majeurs (>50% des lipides membranaires), on trouve d'autres phospholipides minoritaires, bien qu'aux rôles majeurs tels que les dérivés de l'inositol :

- Les **Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol (GPI)**, exclusivement dans le feuillet externe (cf. ancre à GPI) (Voir Fig. 3. 5.)
- D'autres dérivés de l'Inositol sur le feuillet interne (rôle majeur dans la transmission du signal)

La partie polaire est composée d'un **phosphate** (1) estérifié par une **molécule polaire** (éthanolamine, choline, sérine) et (2) relié soit au **glycérol**, moléculaire polaire (phosphoglycéride) soit directement à une molécule hydrophobe (sphingosine : *alcool aminé*).

La partie hydrophobe est composée essentiellement d'**acides gras (AG** : chaîne aliphatique – paraffine - avec une fonction COOH, Voir Fig. 3. 6.) estérifiant les 2 autres fonctions OH du glycérol, ou la sphingosine (*dont la fonction alcool est estérifiée par un AG*). Dans les phosphoglycérides, les 2 AG sont différents : un est saturé, l'autre non (présence d'une ou plusieurs doubles liaisons C=C, introduisant des coudes dans la chaîne aliphatique). Ceci n'est pas une simple anecdote de chimiste,



cela « augmente le volume » du lipide évitant un arrangement ordonné, quasi cristallin des lipides. Les sphingolipides présentent des chaînes aliphatiques (sphingosine et AG) plus longues et saturées, facilitant leur agencement ordonné par des liaisons hydrophobes (forces de Van der Waals) et leur regroupement (cf. radeaux lipidiques).

### **Cholestérol (Voir Fig. 3. 6.)**

Petite molécule amphipathique et rigide s'insérant entre les lipides membranaires, il rend la membrane moins déformable, donc moins perméable aux petites molécules hydrophiles, et maintient la fluidité membranaire.

Composé très abondant des membranes plasmiques (15 à 20% de la masse membranaire, soit 1 cholestérol pour 1 lipide : différence de masse moléculaire), alors qu'il est peu abondant dans les membranes des compartiments intracellulaires.

**b) protéines** : ce sont soit des protéines globulaires monomériques formées d'une seule sous-unité soit des complexes formés de plusieurs sous-unités. On les réparties en deux catégories: **(Voir Fig. 3. 7.)**

- Les **protéines extrinsèques ou périphériques** : liées aux membranes par des liaisons de faible énergie : on peut facilement les « décrocher » en modifiant le pH ou les conditions ioniques.

- Les **protéines intrinsèques** liées par des liaisons de forte énergie, **(Voir Fig. 3. 8 et 3.9)** :

- **reliées au feuillet** externe ou interne par des liaisons covalentes : ancre GPI ou glucide (externe), AG (interne), protéines (interne et externe)

- **protéines transmembranaires** : liaison hydrophobes non covalente.

Insensibles aux conditions de pH ou de force ionique, l'extraction des protéines intrinsèques nécessite l'emploi de détergents puissants détruisant les bicouches lipidiques.

Le taux de protéine (en masse, pas en nombre de molécules !!) d'une membrane est le reflet de sa fonction :

- 20 % : gaine de myéline, membrane plasmique isolante électrique, sans fonction autre (cf. Tissu nerveux)
- 50 % : membrane plasmique des hépatocytes ou des érythrocytes
- 70 % : membrane interne de la mitochondrie ou membrane du réticulum endoplasmique (cf. REG)

**c) glucides** : ce sont des polysaccharides ou des oligosaccharides toujours associés :

- aux protéines pour former les glycoprotéines

- aux lipides pour former des glycolipides **(Voir Fig. 3. 10.)**, les glycolipides les plus abondants sont fixés aux sphingolipides (et seront donc concentrés dans les radeaux lipidiques).

Pour des raisons de synthèse (cf. cours de Biologie Cellulaire), les **glucides sont exclusivement retrouvés sur la face interne des cavités endomembranaires** (organites délimités par une membrane biologique) **et sur la face externe des membranes plasmiques** (qui est son équivalent topologique).

**2°) La mosaïque fluide** : Sanger et Nicholson, 1972 (Prix Nobel).

Ce modèle s'est imposé sur tous les précédents car il explique toutes les propriétés des membranes biologiques. **(Voir Fig. 3. 11.)**

### **a) La mosaïque**

#### **La bicouche lipidique**

Le caractère amphipathique des lipides explique leur arrangement spontané en milieu aqueux. Les pôles hydrophobes repoussent l'eau et se regroupent spontanément en exposant les pôles hydrophiles vers la phase aqueuse (établissement de liaisons hydrogènes), ce qui engendre des structures micellaires ou des bicouches. La présence de C=C dans les AG favorisent la forme plane



(elle donne une forme globale cylindrique aux lipides, alors que des AG saturés donnent une forme conique plus propice aux structures micellaires). L'étalement en un film moléculaire est dû aux forces de tension superficielle (**Voir Fig. 3. 12.**). Les pôles hydrophobes sont enfouis au sein de la bicouche et excluent toutes molécules hydrophiles (moléculaire polaire ou ion) expliquant l'étanchéité des membranes biologiques.

Comment les protéines peuvent-elles s'insérer dans ce cœur hydrophobe exclusif ?

### Insertion des protéines dans le domaine hydrophobe des membranes biologiques:

(1) Les polypeptides sont des séquences d'acides aminés (AA) enchaînés entre eux par des liaisons **-CO-NH-** (ou liaisons peptidiques), à caractère hydrophile car susceptibles d'établir des liaisons "hydrogène" avec l'eau ou d'autres molécules. (2) Chaque AA possède un radical qui peut être chargé (*ac. Glutamique, Lysine, ...*), polaire (*Cystéine, Sérine, Tyrosine, ...*) ou apolaire (hydrophobe : *Glycine, Alanine, Leucine et isoleucine, Phénylalanine, ...* cf. cours de Biochimie). Les polypeptides adoptent 2 types de structures secondaires en établissant des liaisons hydrogènes (partage d'un H<sup>+</sup>) entre le CO et les NH des liaisons peptidiques qui « verrouillent » ces structures spécifiques. Elles seront vues en détail dans le cours de Biochimie des protéines.

**Hélice  $\alpha$**  : liaison H à « courte distance » entre 2 liaisons peptidiques situées sur des tours de spires consécutifs, soit 4 AA (4 liaisons peptidiques plus loin). Les radicaux sont rejetés à l'extérieur de l'hélice, exposés à l'environnement. (**Voir Fig. 3. 13.**)

**Feuillet  $\beta$**  : liaison H à « longue distance » entre AA pouvant être extrêmement distant dans la séquence. 2 séquences du polypeptide se disposent côte à côte sur un plan et s'arriment par des liaisons H transverses. Les radicaux se disposent de part et d'autre du plan **Fig. 3.13**

Comment insérer ces molécules globalement hydrophiles dans les membranes ?

En **masquant les parties hydrophiles** des peptides **et en n'exposant que des zones hydrophobes** au cœur des bicouches. 2 réponses possibles :

- **Hélice  $\alpha$  hydrophobe** : constituée par une séquence de 20 à 30 AA tous hydrophobes (*donc aisément repérables sur une séquence peptidique ; diagramme hydrophilie – hydrophobie*). Les liaisons peptidiques sont refoulées au cœur de la spire et donc masquées aux AG par les radicaux hydrophobes. Une protéine transmembranaire peut comporter une ou plusieurs domaines transmembranaires (hélice  $\alpha$  hydrophobe) : cf. cours de *Biologie Cellulaire Récepteurs à 7 domaines transmembranaires* (**Voir Fig. 3. 14. et 3.15**)

- **Tonneau  $\beta$  hydrophobe** : composé de plusieurs segments (8 à 22) organisés en feuillet  $\beta$  lui-même replié en cylindre (ou tonneau). Tous les radicaux externes au tonneau doivent être hydrophobes, soit un AA sur deux sur la séquence peptidique (*donc impossible à repérer sur une séquence peptidique*). Ces structures sont fréquemment rencontrées dans les pores ( pores de la membrane externe des mitochondries, bactéries, ...)

### Interprétation des images électroniques :

- l'image trilamellaire observée est un artefact de fixation. En effet les fixateurs employés contiennent au moins un atome d'oxygène capable à lui tout seul d'engendrer des liaisons hydrogènes indésirables, détruisant les liaisons H verrouillant la structure secondaire. Cela fait réapparaître des zones hydrophiles, les liaisons peptidiques CO-NH, incompatibles avec le cœur hydrophobe. Dans ces conditions, les protéines redevenues sont expulsées vers les faces P et E, générant les feuillets sombres. (**Voir Fig. 3. 16.**)

- l'image obtenue après cryofracture est pour l'instant celle qui correspond le mieux à l'état vivant. En l'absence de fixateur, les particules prisonnières des deux hémi membranes sont bien les protéines liées à la membrane dans leur position originelle.



## b) la mosaïque fluide

Dans les membranes, toutes les molécules (lipides ou protéines intrinsèques) sont mobiles, tout en maintenant une grande cohésion (« cristal liquide »).

Les mouvements des lipides au sein d'un feuillet sont extrêmement fréquents : diffusion latérale, rotation et flexion (*estimé à  $10^7$  mouvements par seconde et par molécule de lipide, un lipide peut parcourir la longueur d'une bactérie – 2  $\mu\text{m}$  – en une seconde*).

Par contre le changement spontané de feuillet ou flip-flop est exceptionnel (*estimé à 1 événement par mois et par molécule*). Cela pose un problème car les lipides sont synthétisés dans le cytoplasme et vont s'insérer dans le feuillet P. Des enzymes spécifiques vont y remédier : les flippases ou translocases (cf. asymétrie des membranes).

Les protéines, prisonnières du domaine hydrophobe, ont la possibilité de se déplacer dans le plan de la membrane avec un très haut degré de liberté, ce qui autorise leur recrutement en un point donné de la membrane lorsque la cellule en a besoin. Par contre leur mobilité dans une direction perpendiculaire au plan de la membrane est très limitée. (**Voir Fig. 3. 17.**)

Le maintien de cette fluidité, indispensable à la vie de la cellule, repose essentiellement sur la nature des AG. La membrane est d'autant plus fluide que les AG :

- Ont des chaînes courtes
- Sont riches en doubles liaisons (en courbant les chaînes, elles empêchent un « tassement » des AG)

Mais une membrane trop fluide n'aurait plus de résistance mécanique. Cette fluidité est donc très sévèrement contrôlée (AG, cholestérol, ...)

*Les organismes unicellulaires modifient en permanence la nature des AG membranaires pour adapter la fluidité à la température externe. Les organismes pluricellulaires homéothermes ont résolu ce problème en utilisant l'énergie thermique dégagée par diverses fonctions cellulaires (la contraction musculaire essentiellement) pour maintenir une température interne constante et ne pas avoir à adapter la nature des AG de leur membrane.*

## 3°) Propriétés des membranes biologiques :

### - Asymétrie de composition des membranes (**Voir Fig. 3. 18.**)

Les 4 lipides majeurs ne se répartissent pas de façon homogène entre les feuillets P et E :

- les lipides à choline sont globalement sur le feuillet E : P.choline et shingomyéline
- P. éthanolamine et sérine sont préférentiellement dans le feuillet P

Or, les P.sérines sont chargées négativement, générant une ddp transmembranaire (mineure) mais fonctionnellement utile.

Les groupements polaires sont exposés en surface et servent de sites de reconnaissance pour diverses protéines : *la protéine kinase C, une enzyme impliquée dans la transmission du signal, doit se fixer sur les charges négatives du feuillet P.*

De même, l'asymétrie de distribution des dérivés de l'inositol est très importante : les ancras à GPI accrochent des protéines au feuillet E, les dérivés spécifiques du feuillet P jouent un rôle majeur dans la transmission du signal calcique (*PI3K et  $\text{Ca}^{++}$* ).

Enfin, la présence anormale de charges négatives sur le feuillet E est mis à profit par les macrophages pour détecter les cellules apoptotiques, et accessoirement par les biologistes (test à l'annexine V). Lors de l'apoptose, une enzyme, la scramblase (la brouilleuse, en anglais), activée par la libération du  $\text{Ca}^{++}$ , échange de façon désordonnée les lipides entre les 2 feuillets, exposant la Psérine sur le feuillet E. *Ainsi le syndrome de Scott résulte d'une anomalie génétique de cette enzyme. Si cela n'a pas de conséquence majeure sur la détection des cellules mortes, qui seront reconnues*



*ultérieurement, cela entraîne des troubles de la coagulation. Les facteurs de coagulation sont activés par l'exposition des Psérines sur la membrane des plaquettes.*

### - Fusion membranaire et auto-réparation des membranes

La structure de la bicouche explique de nombreuses propriétés majeures.

L'hydrophobie du cœur de la bicouche n'autorise pas la formation de bords libres :

- Les membranes ne forment que des surfaces fermées individualisant des espaces clos, les cellules et les organites membranaires
- Les membranes cicatrisent spontanément en cas de ruptures accidentelles.

Le rapprochement forcé de 2 membranes jusqu'à élimination de l'eau les séparant perturbe leur ordonnancement, permettant la formation ou la fusion de vésicules à l'origine du trafic membranaire cellulaire (**Voir Fig. 3. 19.**).

Les charges des extrémités hydrophiles se repoussant « ouvrent » la zone hydrophile et exposent les zones hydrophobes des 2 membranes rapprochées. Les forces de Van der Waals entraînent la fusion des 2 feuilletts rapprochés (structure intermédiaire en X). De même, la distension des 2 feuilletts restés intègres provoque leur rupture.

Ces phénomènes complexes font appel à des protéines fusogènes forçant le rapprochement des feuilletts lipidiques au point de contact. Ils seront vus en détail en Biologie Cellulaire.

### - Radeaux (=RAFTS) ou microdomaines lipidiques (Voir Fig. 3.20)

Les sphingolipides disposant de chaînes aliphatiques plus longues et saturées ont tendance à se regrouper (forces de Van der Waals d'intensité supérieure). Elles forment les radeaux qui concentrent localement du cholestérol (rigidifiant les radeaux), les glycolipides et les protéines reliées aux ancras à GPI. La mobilité de ces radeaux est très grande dans le plan de la membrane.

Plusieurs protéines membranaires différentes sont amenées à coopérer souvent sur un même site. La cellule les recrute alors d'un bloc en regroupant localement des radeaux. Plusieurs radeaux peuvent se regrouper sur des surfaces plus ou moins étendues (tout comme l'assemblage d'une chaîne de montage nécessite le regroupement de plusieurs machine-outils !).

Ces dispositifs sont très utilisés par la cellule dans de nombreux cas au cours de différentes fonctions :

- contacts entre cellules immunitaires (synapses immunologiques)
- fusions membranaires
- endocytose
- formation de cavéoles

Cette notion sera revue en Biologie Cellulaire.

## III./ ROLES DES MEMBRANES BIOLOGIQUES

### 1°) Rôle de barrière sélective, autorisant la création de compartiments :



La bicouche lipidique est imperméable aux substances hydrosolubles ou polaires (hydrophiles). Leur passage n'est possible que grâce à certaines protéines, les **canaux** et les **perméases** (protéines vectrices : pompes et transporteurs) qui fonctionnent sur commande cellulaire. Seules exceptions, les petites molécules apolaires ( $O_2$ ,  $CO_2$ , ..) diffusent librement et les petites molécules polaires ( $H_2O$ , Urée  $NH_2-CO-NH_2$ , ..) passent lentement au travers de la bicouche. Toutefois, lorsque le passage rapide de grandes quantités d'eau est nécessaire, il est rendu possible grâce à la présence de canaux spécifiques, les aquaporines.

Les substances liposolubles passent librement au travers de la bicouche lipidique.

Les membranes délimitent donc des **compartiments**, dans lesquels des substances les plus diverses peuvent être synthétisées, s'accumuler, être séquestrées ou circuler, à l'abri de celles présentes dans d'autres secteurs cellulaires. Il s'agit donc de **sous ensembles avec des caractéristiques chimiques bien spécifiques**.

On peut grossièrement définir trois compartiments membranaires dans la cellule:

- le protoplasme lui-même, par opposition à l'extérieur de la cellule,
- l'ensemble comprenant l'espace interne du réticulum endoplasmique, le compartiment golgien, les vésicules diverses et l'espace périnucléaire,
- l'intérieur du noyau.

## 2°) Rôle de support de charges électriques : (Voir Fig. 3.21)

Des perméases consommant de l'énergie, les pompes, expulsent ou font entrer des ions différents : entrée de  $K^+$ , sortie de  $Na^+$  par exemple (*on estime que certaines cellules spécialisées comme les neurones utilisent les 2/3 de l'énergie produite pour ce transport*). L'énergie utilisée permet de générer des différences de concentration de part et d'autre des membranes, créant des gradients électrochimiques (gradient de concentration et gradient électrique). Ainsi est maintenu **un potentiel de repos** membranaire (en fait transmembranaire) tant que la cellule est vivante. Ce potentiel a 2 utilisations :

**Transport transmembranaire** de molécules : le gradient crée une force motrice utilisée pour assurer le transport dans le même sens (symport) ou en sens inverse (antiport) d'une autre molécule : transport couplé.

**Potentiel d'action** : signal électrique propageable tout au long de la membrane. Si la cellule subit une stimulation au niveau de sa membrane plasmique le trajet des ions s'inverse, entraînant une dépolarisation locale capable de se propager. Les potentiels d'action sont très utilisés par les neurones et les cellules musculaires

N.B. : dans la membrane interne mitochondriale, un gradient de  $H^+$  est utilisé pour produire l'ATP.

## 3°) Support de réactions enzymatiques : (Voir Fig. 3.22)

Lorsqu'une enzyme et son substrat sont dans un milieu liquide, tous deux sont soumis, par le mouvement brownien ou agitation thermique, à des trajets indépendants et aléatoires dans les trois directions de l'espace. La réaction se fait lorsque les deux partenaires se rencontrent et la vitesse de réaction est directement proportionnelle à la probabilité de rencontre. La vitesse de réaction est considérablement augmentée, d'un facteur 100 environ, si l'un des deux partenaires, l'enzyme par exemple, est piégé dans ou sur une membrane. Le trajet du substrat ne reste tridimensionnel qu'un court instant, le temps de rencontrer la membrane en un point quelconque. A partir de là, le trajet du substrat jusqu'à l'enzyme devient bidimensionnel, et en gagnant une dimension, la probabilité de rencontre est considérablement augmentée. **(Voir Fig. 3. 22.)**

## 4°) Réception et transfert de messages spécifiques :

Toutes les cellules d'un organisme reçoivent des milliers de messages chimiques par seconde (hormones, cytokines, ...). Pour être transmis à la cellule, ces messages doivent franchir la membrane plasmique. Seul un très petit nombre de messages intéresse une cellule donnée. Pour cela il faut



qu'elle possède un **récepteur** spécifique de ce message, capable de faire le tri. La molécule sélectionnée, appelée premier messenger ou **ligand**, trouve sur ce récepteur un site d'attache spécifique et s'y lie. (**Voir Fig. 3. 23.**) Il existe 2 sortes de récepteurs :

- des **récepteurs cytosoliques** spécifiques de messages ou ligands hydrophobes qui traversent sans contrainte les bicouches lipidiques.
- des **récepteurs membranaires** spécifiques de messages ou ligands hydrophiles.

La fixation du ligand spécifique entraîne un changement de conformation spatiale du récepteur qui est mis à profit pour activer une gamme, restreinte, de mécanismes intracellulaires : activation de cascades d'enzymes (en général des kinases) ou mobilisation de second messenger comme AMP cyclique ou le  $Ca^{++}$ . L'ensemble des mécanismes déclenchés par l'activation d'un récepteur est appelé **transduction ou voie de signalisation**. Ces voies de signalisation seront vues en détail dans le cours de Biologie Cellulaire.

Il faut déjà retenir que le seul niveau de spécificité (ou de décryptage d'un signal) réside au niveau du récepteur, membranaire ou cytosolique. Le nombre restreint de second messenger fait que chacun peut être commun à plusieurs voies de signalisation

#### IV./ RAPPORT AVEC LES AUTRES ORGANITES

##### 1°) Avec le cytosquelette :

Par des protéines d'ancrage situées sur les faces P des membranes : ARP, Vinculine, Ankyrine, Spectrine, etc... selon le type cellulaire et les éléments du cytosquelette présents. (**Voir Fig. 3. 24.**)

Rôle de ces associations : stabilisation (microvillosités, desmosomes), ou au contraire mobilisation des membranes ou des protéines de membranes (vésiculisations, recrutement de protéines). Selon les fonctions cellulaires et les éléments impliqués, divers systèmes seront étudiés en histologie et en biologie cellulaire.

##### 2°) Avec les vésicules :

Les membranes sont à la fois l'origine et la destinée des vésicules, grâce aux propriétés de la bicouche. Plusieurs fonctions cellulaires sont concernées : endocytose, exocytose, digestion, etc...

#### V./ DIFFERENCIATIONS DE LA MEMBRANE PLASMIQUE

Il s'agit de déformations **permanentes** de la membrane plasmique, des **adaptations** de la membrane à des **fonctions** précises. Revues en détail dans le cours de biologie cellulaires, ces différenciations sont néanmoins citées ici, principalement sous forme de schémas, pour compléter l'étude de la membrane et pour la compréhension du cours d'histologie générale.

Trois groupes de fonctions donnant lieu à des différenciations seront rapidement passés en revue :

##### 1°) Absorption : (**Voir Fig. 3. 25.**)

Dispositifs d'augmentation de surface membranaire (augmentation de la surface d'échange)

- Micro villosités (à base d'actine, cf. cytosquelette) : micro villosité isolées, ou formant des bordures en brosse ou des plateaux striés (suivant la densité de micro villosités)



- Pseudostéréocils : extension membranaire sans cytosquelette strictement organisé.

**2°) Mobilité** : cil vibratile, flagelle. Extensions membranaires mobiles organisées autour d'une structure spécifique à base de microtubule, l'axonème (**Voir Fig. 3. 26.**)

**3°) Les contacts intercellulaires.** (**Voir Fig. 3. 27.**)

Les contacts intercellulaires, et par extension à la matrice extracellulaire (environnement tissulaire non cellulaire), reposent sur des protéines transmembranaires

- Isolées, appelées **CAM** (Cell Adhesion Molecules) ou SAM (Surface Adhesion Molecules) : vue en Biologie Cellulaire.
- Intégrées dans des structures morphologiques visibles (en microscopie optique ou électronique) ou **jonctions** qui correspondent à une différenciation membranaire, qui seront survolées ici.

Les jonctions représentent des structures de base indispensables à l'expression de fonctions cellulaires ou tissulaires : étanchéité, polarité, couplage électrophysiologique, cohésion, etc...

Chacune de ces jonctions possède une appellation particulière, mais elles sont regroupées dans une classification histologique, topologique et fonctionnelle. Ainsi :

Certaines de ces jonctions s'établissent tout autour des cellules, en ceinture, ce sont des **zonula**.

D'autres concernent de larges surfaces de cellules : nexus ou **fascia**.

D'autres encore se répartissent de façon ponctuelle, sur de très petites surfaces, en **macula**.

Leur fonction principale peut être la cohésion, **adherens**, l'occlusion, **occludens** ou la communication, **communicans**.

**Mettre en figure 3.27**

	<b>Adherens</b>	<b>Occludens</b>	<b>Communicans</b>
<b>Zonula</b>	<b>Jonction intermédiaire ou desmosome en ceinture</b>	<b>Jonction serrée ou tight junction</b>	/
<b>Fascia</b>	<b>Engrainement Desmosome en ceinture (cel. non épithéliale)</b>	/	<b>Nexus ou gap junction</b>
<b>Macula</b>	<b>Desmosome Hémidesmosome</b>	/	/

**a) Les jonctions serrées (Voir Fig. 3. 28.)** ou **zonula occludens**.

A faible grossissement au ME, les membranes des deux cellules semblent avoir fusionné leur hémimembrane E et constitué une structure pentalamellaire : **espace intercellulaire réduit** (d'où le nom de jonction serrée). En réalité, les très forts grossissements et surtout la cryofracture montrent que les membranes ne sont au contact qu'en certains points, le long de **plusieurs crêtes linéaires s'entrecroisant** (comme si les membranes étaient agrafées).

Les points de contact proviennent de l'adhésion  $Ca^{++}$  indépendante de protéines transmembranaires : **Claudine** et **Occludine** (adhésion homotypique : claudine-claudine ou occludine-occludine).

Des protéines extrinsèques assurent le lien avec les faisceaux d'actine F (cf. cytosquelette) : **ZO1** et **ZO2**. Ces dernières fixent des protéines de liaison de l'actine (ou ABP, Actin Binding Protein) **Cinguline** ou **Spectrine** qui lient l'**actine**.

Rôle :



- **Polarité cellulaire** : ces complexes jonctionnels constitue une barrière empêchant la libre diffusion des protéines membranaires. Cela permet de distinguer un pôle apical et un pôle basolatéral, indispensable pour faire du transport vectoriel : absorption ou excrétion.
- **Étanchéité** : elles assurent l'étanchéité des épithéliums. Néanmoins, les claudines ménagent des pores qui laissent diffuser de l'eau et des électrolytes (diffusion paracellulaire) dont l'importance est modulée par l'épaisseur de la jonction serrée (nombre de lignes de protéines transmembranaires).
- 

**b) Les jonctions intermédiaires (Voir Fig. 3. 29.) ou zonula adherens. : desmosome en ceinture**

Les deux **membranes cellulaires** voisines sont légèrement **écartées** (caractéristique des desmosomes).

Elles sont fortement reliées par des glycoprotéines transmembranaires, les **cadhérines** : liaison homotypique  $Ca^{++}$  dépendante (ca adhérence =  $Ca^{++}$  dépendant adhésion).

Des protéines périphériques de membrane,  **$\beta$  caténine** puis  **$\alpha$  caténine**, assurent la concaténation avec des ABP,  **$\alpha$  actinine** ou **vinculine**, et l'**actine F**. Elles forment une structure compacte, la **plaque desmosomale**, accolée au feuillet P.

Rôle :

- **Adhérence**
- **Morphogenèse** des épithéliums embryonnaires (potentialité contractile de l'actine)

**c) Les engrènements disposés en fascia**

A des interdigitations d'une cellule correspondent exactement les interdigitations de l'autre cellule qui s'épousent étroitement (comme les pièces d'un puzzle !). Des molécules d'adhésion (CAM) viennent renforcer la résistance mécanique.

**d) Les desmosomes vrais (Voir Fig. 3. 30.) ou macula adherens.**

La structure en ME est similaire aux précédents, mais sous forme d'un petit disque.

Les glycoprotéines transmembranaires sont des **cadhérines spéciales** (desmocolline et desmoglénines).

Des protéines membranaires extrinsèques,  **$\gamma$  caténine** (aussi dénommée plakoglobine) et les **desmoplakines** assurent le lien avec les **filaments intermédiaires** (cf. cytosquelette). Ces protéines périphériques, associées à de nombreuses autres, forment la **plaque desmosomale** ou plaque dense sur laquelle viennent s'ancrer les filaments intermédiaires.

Rôle : **adhérence** intercellulaire (« rivets intercellulaires »)

**e) Les jonctions communicantes (Voir Fig. 3. 31.) ou gap junction, nexus.**

En ME, elles ressemblent à des plaques au niveau desquelles les membranes de 2 cellules voisines sont parallèles (2 à 4 nm, le « gap ») reliées par des pores communicants.

Chaque membrane présente des canaux, les **connexons**, formés par 6 protéines transmembranaires de la famille des **connexines** (généralement spécifiques du type cellulaire). La mise en registre des connexons génère des pores communicants qui autorise le passage d'électrolytes ( $Ca^{++}$ , ...) et de petites molécules (AMPc, ...).

Rôle : **synchronisation** des cellules, **transmission de signaux** (synapses électriques neuronales)

**f) Les hémidesmosomes (Voir Fig. 3. 32.) : Complexe d'adhérence à la matrice extracellulaire**

En ME, il ressemble à un demi desmome, sans son vis à vis (puisque'il n'y a qu'une cellule). Sa structure sera vue dans le cours d'Histologie Générale, Tissu Conjonctif. Les protéines transmembranaires et périphériques diffèrent de celles des desmosomes, mais attachent l'hémidesmosome aux filaments intermédiaires.

Les protéines transmembranaires sont essentiellement des **intégrines** (composées de 2 protéines transmembranaires) ou des molécules composées d'une seule protéine (BPAg2) se fixant sur une protéines des lames basales, la laminine. Les protéines périphériques comportent BPAg1 et plectine (analogue de la desmoplakine).

