

CHAPITRE 3 / la membrane plasmique

(Cell membrane)

1. Organisation et importance de la membrane plasmique

La membrane est une enveloppe continue de la cellule. Elle a été la première forme de membrane cellulaire bien étudiée, en fait il existe bien d'autres membranes dans la cellule, elles servent de cloisons délimitant des espaces distincts, de composition différente (Réticulum endoplasmique, appareil de golgi, mitochondries, lysosomes). Elle est appelée membrane unitaire, membrane biologique, cytomembrane. Elle est constituée de trois éléments ; des Phospholipides, une grande diversité de protéines qui lui donnent sa spécificité et du Cholestérol (cytomembrane animale) équivalent de l'ergostérol (cellule végétale) . Au MO, la membrane est un cadre cellulaire, délimitant le cytoplasme.

La membrane plasmique est une structure, d'une grande importance physiologique pour la cellule du fait qu'elle soit une biomembrane qui présente des caractéristiques physiologiques importantes :

- C'est une barrière à perméabilité sélective qui autorise le passage de solutés et les échanges entre la cellule et le milieu extérieur se font soit par diffusion passive des molécules soit par transport actif (nécessite un transporteur protéique et de l'énergie). Elle contrôle ainsi l'entrée des substances nutritives et le rejet des déchets.
- Assure la réception et la communication cellulaire, par le biais des récepteurs protéiques qui s'unissent à des ligands spécifiques de l'espace extérieur (MEC), et relaient l'information aux compartiments internes de la cellule.

2.Ultrastructure

2.1Modele de la mosaïque fluide

En 1972, des travaux expérimentaux conduisent les Américains Seymour J. SINGER

(1924-2017) & Garth L. NICHOLSON (1943) à proposer un modèle de la membrane plasmique, après observation d'une réplique de la membrane plasmique obtenue avec la technique de préparation cytologique, appelée cryofracture-cryodécapage (revoir le TD2).

L'observation de la réplique, montre la membrane plasmique (plasmalemme) clivée en deux hémimembrane : une hémimembrane externe exoplasmique et une hémimembrane interne du côté hyaloplasmique.

L'observation d'une coupe mince après une fixation au tétr oxyde d'osmium , la membrane au ME à faible grossissement, prend l'aspect d'une ligne sombre, A fort grossissement, elle apparaît tri stratifiée, d'épaisseur 75 à 100 A° (8nm) constituée de :

- Deux feuillets denses (osmiophiles) de 20 à 25 A° chacun, l'un externe (espace extracellulaire), l'autre interne en regard du cytoplasme.
- Un feuillet clair (osmiophobe) de 30 à 40A°

Au feuillet externe est accroché un revêtement fibrillaire appelé cell-coat ou fuzzy-coat ou glycocalyx (retrouve uniquement dans la MP), Il s'agit d'un film de matériel glycoprotéique dont les fibrilles sont disposées perpendiculairement au plan de la membrane, le feuillet interne porte du coté

hyaloplasmique un feutrage micro filamentaire qui unit la membrane plasmique au cytosquelette. (Fig.01)

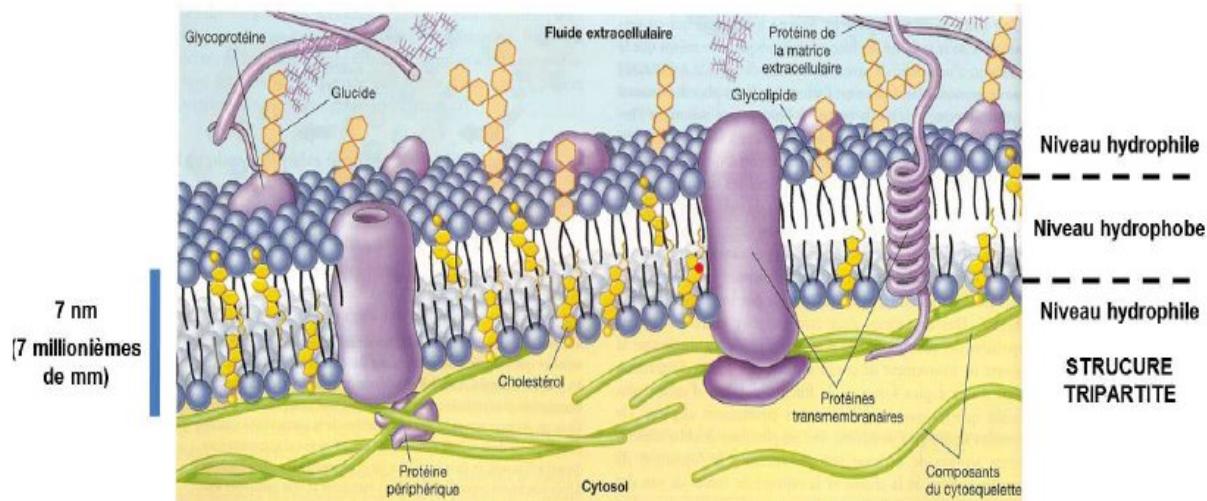


Fig.01 : Représentation schématique de la membrane biologique : Modèle de la mosaïque fluide. D'après RAVEN et al. (2007). Structure tripartite : la membrane comprend deux niveaux hydrophiles (au contact des milieux aqueux) prenant en sandwich un niveau hydrophobe. Le Glycocalyx ensemble des petits glucides portés par certaines protéines et certains lipides du côté externe de la membrane plasmique.

2.2 Composition chimique

Évalué en poids sec la membrane plasmique est composée de 40% de lipides, 50% de protéines et 8% de glucides.

2.2.1 Composition chimique des lipides membranaires

Les lipides sont des phospholipides, des glycolipides qui ont la propriété de s'associer par des liaisons hydrophobes pour former une double couche continue d'environ 5nm d'épaisseur. Chez les eucaryotes on trouve des stérols (cholestérol). Les lipides membranaires forment une queue **apolaire** hydrophobe, et une tête **polaire** hydrophile. Ce sont des molécules **Amphiphiles ou amphipatiques**.

On observe dans la membrane :

- 55 % phospholipides
- 25 % cholestérol
- 18 % a 20 % glycolipides
- 2% acides gras

2.2.1.1 Les phospholipides

Sont des glycérophospholipides et sphingolipides. La répartition inégale de ces principaux phospholipides entre les deux couches lipidiques est responsable de l'asymétrie du double couche lipidique.

- Les glycérophospholipides

Sont constitués de deux acides gras (partie hydrophobe), d'un triolalcool non amine , le glycérol (interface) et d'un groupement phosphate qui se termine par un alcool (partie hydrophile). Il en existe de nombreux types selon l'**alcool** qui se fixe sur le groupement phosphate :

- **phosphatidylcholine** (Fig.02) et- **phosphatidylethanolamine**, très abondants dans les membranes des cellules animales et végétales, de charge globale neutre.

- **phosphatidylserine** et **phosphatidylinositol** sont abondants dans le feuillet interne des membranes, de charge globale négative. Le **phosphatidylinositol** est impliqué dans la signalisation de la cellule.

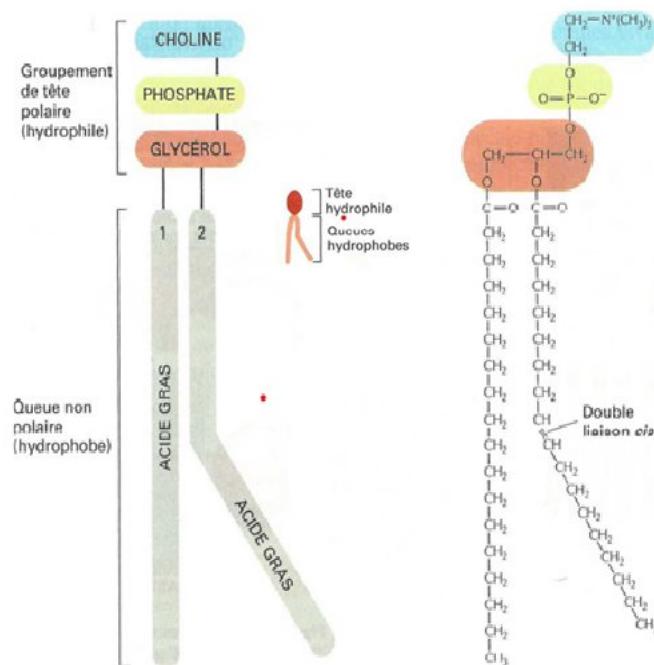


Fig.02 : Représentation schématique et formule d'un glycérophospholipide : la phosphatidylcholine = acide phosphatidique (2 AG + glycérol + H₃PO₄) + **choline**

Les acides gras sont des acides organiques avec une fonction acide carboxylique, peuvent être satures, stables (ex A palmitique) ou insaturés, instables (présence de doubles liaisons ex A arachidonique)

- Les sphingolipides

Se trouvent toujours à côté des glycérophospholipides, ne contiennent pas de glycérol, mais sont composés d'un acide gras à longue chaîne qui se fixe sur NH₂ de la sphingosine (amino alcool gras) et un phosphate qui se fixe sur le CH_{20H}, l'ensemble forme le céramide. La partie hydrophile est un alcool. Fig.03)

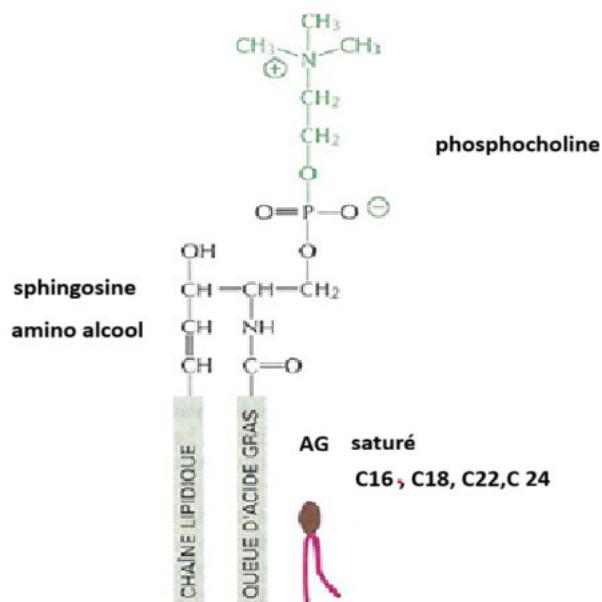


Fig.03 : structure de la sphingomyéline . Sphingolipides des membranes des neurones et de la gaine de myéline . 1AG saturé se fixe sur NH2 et un 1 phosphate sur CH₂OH.

2.2.1.2 Le cholestérol

Très abondant dans les cellules animales, la tête hydrophile est composée uniquement d'un OH. La partie hydrophobe est constituée de quatre cycles fermes et une chaîne d'AG courte. Fig. 04



Fig.04 : Structure et formule du cholestérol Interactions hydrophobes avec les phospholipides.

2.2.1.3 Les glycolipides

Sont des lipides membranaires qui ne comportent pas de groupement phosphate et ne se terminent pas par un alcool mais un sucre ou ensemble se sucre.

-les cérosides : l'AG se fixe sur NH2 et le sucre sur CH₂OH. Ils sont retrouvés dans les tissus (se terminent par le glucose ou galactose)

- Gangliosides : l'AG se fixe sur NH₂ et un complexe saccharide (glu-gal- galactosamine) se lie au CH₂OH et acide sialique. Abondant dans l'épithélium intestinal, il est récepteur de la toxine du cholera.

2.2.2 Autoassemblage des lipides membranaires

Les lipides membranaires sont des molécules amphiphiles, bipolaires, en milieu aqueux ont un double comportement, peuvent s'assembler en monocouche plane et bicouche, ou former une micelle et un liposome.

Les têtes hydrophiles sont toujours plongées dans le liquide et les queue hydrophobes se dirigent vers l'air, fig.05.

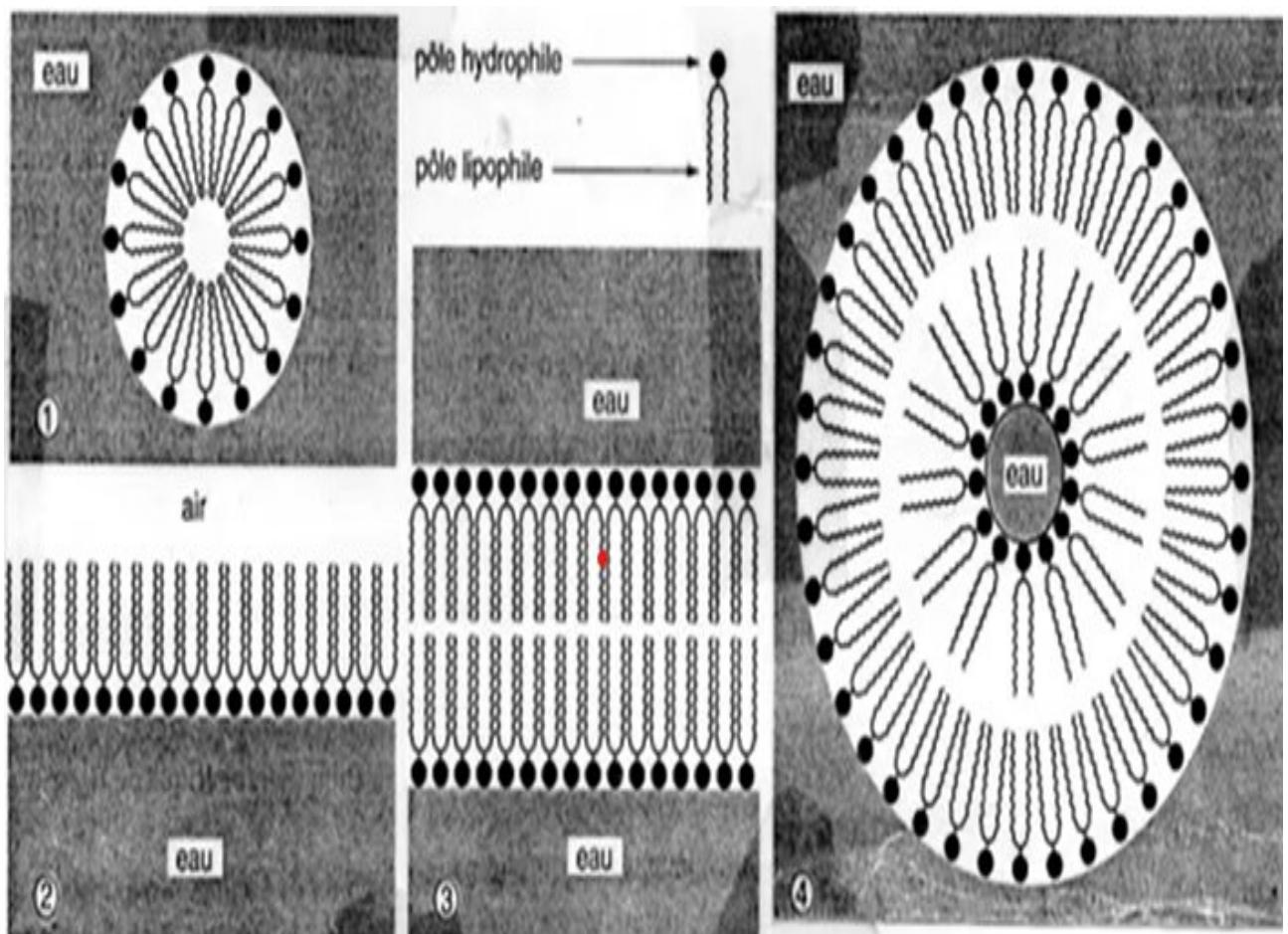


Fig. 05 : Propriétés d'une molécule amphiphile en milieu aqueux

2.2.3 Composition chimique du glycocalyx

Les glucides membranaires sont représentés en faible quantité (5% à 10), ils forment un revêtement fibrillaire appelé glycocalyx, ou cell coat ou glycoleme. Ils sont toujours liés au lipides ou protéines, sur les faces externes des membranes plasmiques des cellules eucaryotes et certaines bactéries. La présence de ces glucides à la face externe, exclusivement, donne la caractéristique d'asymétrie à la membrane. Ils participent aussi à la charge négative de la membrane, par la présence de l'acide sialique. Le glycocalyx se compose de chaînes sucrées liées d'une façon covalente aux :

CHAP/03- ISVK/Preclinique - A1 -CYTOP/S1- Enseignante :Choudar.N (MCB)

- Protéines membranaires, Glycoprotéines ou les chaînes sucrées sont ramifiées.
- Protéines membranaires, Protéoglycans ou les chaînes sucrées sont rectilignes, constituées par la répétition de disaccharide.
- Lipides, Glycolipides membranaires.

2.2.4 Rôle important du glycocalyx

Le glycocalyx est un revêtement cellulaire protecteur, permet, la reconnaissance, l'adhésion, la communication intercellulaire et la réception cellulaire. Il est impliqué directement dans le typage des groupes sanguins (marqueurs ABO à la surface des hématies). Chez les entérocytes, au niveau du plateau strié, il assure une fonction enzymatique.

2.2.4 Les différents types de protéines membranaires

Les protéines membranaires jouent un rôle essentiel dans la fonction et la structure des membranes, elles possèdent une extrémité aminoterminal extracellulaire (-NH₂) et une extrémité carboxyle intracellulaire (COOH) et un corps hydrophobe. Ces protéines sont différentes dans une même espèce, d'un type de membrane à un autre elles sont aussi différentes d'une cellule à une autre et même d'une zone de la membrane plasmique à une autre dans une même cellule. Suivant leur localisation par rapport à la double couche lipidique, on peut décrire deux types de protéines de membrane.

2.2.4.1 Les protéines intégrales (transmembranaires ou intramembranaires)

Ces protéines peuvent traverser de part en part la bicoche, ou être partiellement enfouies ou ancrées par leurs domaines hydrophobes dans un seul feuillett. Ne peuvent être isolées qu'après destruction des membranes par des détergents. Leur domaine N-terminal, souvent porteur de glycans (glycoprotéines) situés vers l'extérieur de la membrane plasmique. Leur domaine transmembranaire (hydrophobe) est constitué uniquement de résidus d'acides aminés apolaires. Les parties hydrophiles sont exposées aux solutions aqueuses de part et d'autre de la membrane.

2.2.4.2 Les protéines périphériques

Elles peuvent être soit liées au feuillett externe par des liaisons covalentes (stables) à des groupements phosphatidyl-inositol (GPI) ou soit liées au feuillett interne par liaisons covalentes à un ou plusieurs acides gras externes. Les protéines périphériques peuvent aussi s'associer à des protéines intégrales. Les moyens d'isolation physico-chimiques sont doux ; Ph ou augmentation de la force ionique. Fig.06 .

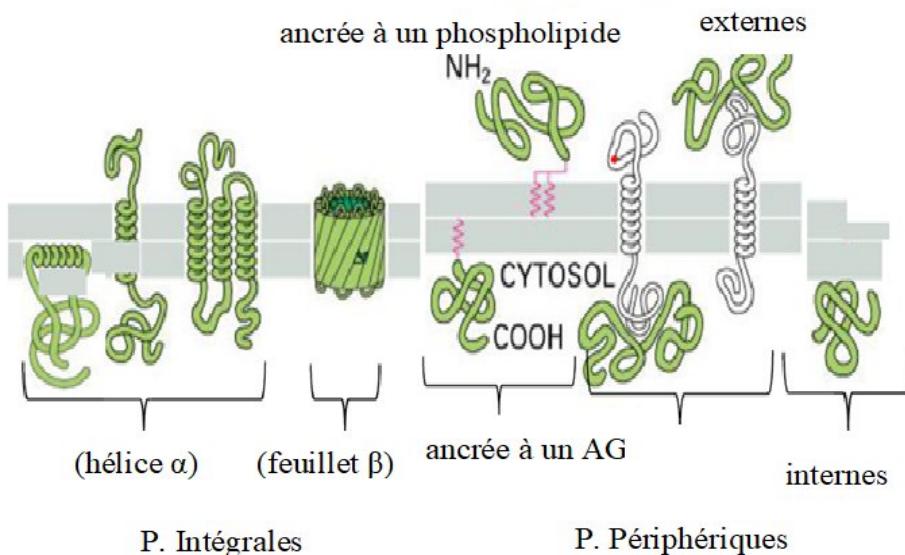


Fig.06 : les différents types de protéines membranaires. Les protéines transmembranaires peuvent être monotopiques (un seul passage à travers la bicoche) ou polytopiques (plusieurs passages à travers la bicoche). Les protéines périphériques peuvent intégrer la membrane par des ancrages lipidiques (liaisons covalentes), ou être au contact par reconnaissance ou attraction (liaisons faibles, non covalentes).

2.2.5 Fonctions des protéines membranaires

Les fonctions principales des protéines membranaires sont :

- Transport à travers la membrane : canaux ioniques et protéines impliquées dans l'exocytose et l'endocytose.
- Adhérence à la matrice extracellulaire et aux cellules adjacentes (intégrines et cadhérines) et reconnaissance entre les cellules.
- Connexion avec le cytosquelette.
- Réception des signaux extracellulaires, qui permettent la fixation d'une molécule informative (hormone, neurotransmetteur, facteur de croissance ...) et participent à la production d'un signal intracellulaire.
- Fonction enzymatique, réalisent des réactions chimiques au niveau de la membrane.

2.3 La fluidité membranaire

2.3.1 Déplacement des lipides membranaires

La membrane plasmique n'est pas une structure rigide. Elle est souple, extensible peut facilement se déformer sans se déchirer, si d'aventure elle se déchirait, les propriétés des phospholipides lui permettraient de se reconstituer rapidement. La forme, générale des membranes plasmiques est maintenue par le cytosquelette. La souplesse, la résistance et la malléabilité de la membrane plasmique est due à la fluidité (viscosité) des molécules lipidiques. Chaque molécule lipidique peut se déplacer latéralement dans le plan de chaque couche, ces mouvements sont rapides. Les phospholipides changent de position 10⁷ puissance 7 fois par seconde, un phosphoglycérolipide peut se déplacer à la vitesse moyenne de 2µm /seconde.

CHAP/03- ISVK/Preclinique - A1 -CYTOP/S1- Enseignante :Choudar.N (MCB)

La molécule lipidique peut passer d'une couche à l'autre, il s'agit d'un mouvement plus difficile. Ce mécanisme est appelé la diffusion transversale ou flip-flop (basculer), il nécessite le retournement complet de la molécule, et exige un apport énergétique (ATP). Un phosphoglycérolipide met 100 fois plus de temps à basculer que dans un mouvement latéral. En effet les cellules possèdent des enzymes, appelées flippase, qui déplacent activement (ATP) certains phospholipides d'un feuillet vers l'autre. Ces enzymes peuvent jouer un rôle dans l'établissement de l'asymétrie des lipides. Fig.07

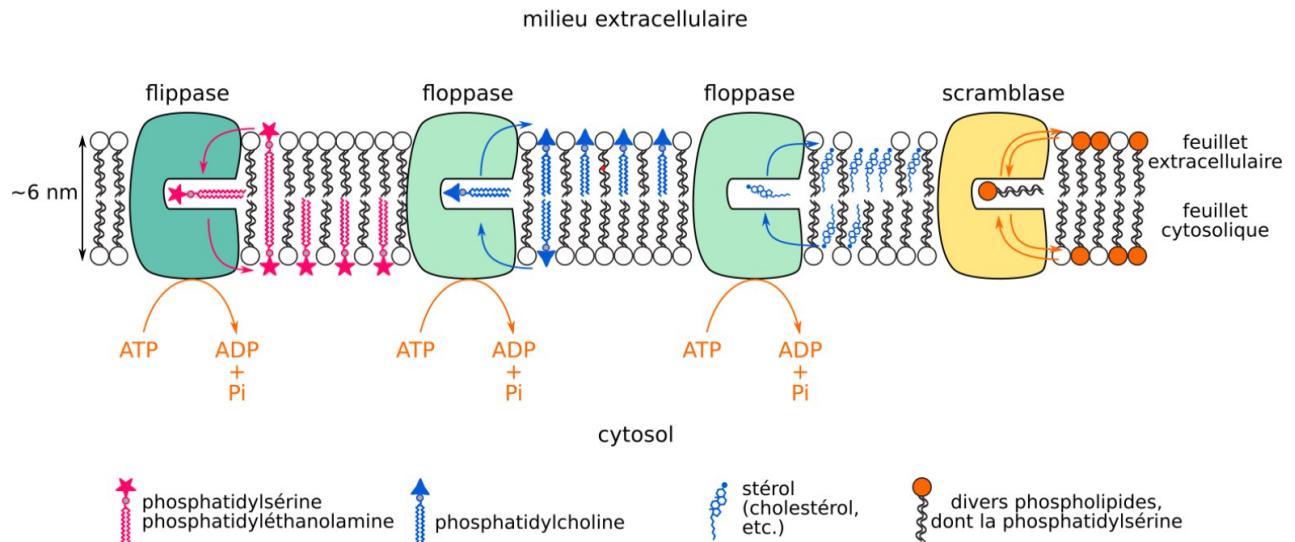


Fig.07. Les différents enzymes qui interviennent dans le déplacement des lipides membranaires. Ces flip-flops sont directionnels et couplés à l'hydrolyse d'ATP, ou non directionnels

2.3.2 Déplacement des protéines

Les protéines membranaires extrinsèques aussi sont douées de mouvements lents de diffusion latérale à travers la bicoque, ceci a été prouvé en 1970 lorsque Frye et Edin ont pu créer des hybrides cellulaires ou hétérocaryons en fusionnant une cellule humaine avec une cellule de souris pour étudier la mobilité des protéines. Certaines protéines ont un mouvement plus organisé, elles glissent le long des filaments du cytosquelette grâce aux protéines motrices cytoplasmiques elles même attachées au feuillet interne de la membrane plasmique.

2.3.3. Les Facteurs qui influencent sur la fluidité membranaire

Même quand la température baisse, la membrane plasmique reste fluide. Mais cette fluidité dépend d'un ensemble de facteurs influençables :

-A température ambiante, les phospholipides constitués de queues hydrocarbonées insaturées (selon le nombre de doubles liaisons), empêchent les molécules lipidiques de s'entasser et augmentent ainsi la fluidité.

- Une température élevée (plus de 37°C) augmente la fluidité. Le lipide a un aspect cristal liquide. Quand la température baisse, il passe à un état de gel cristallin.

- A température modérée (ne dépassant pas 37°C), Le cholestérol diminue les mouvements des phospholipides et donc diminue la fluidité. Quand la température baisse, il intervient pour empêcher l'entassement des molécules, et augmente donc la fluidité. Il empêche ainsi la solidification ou la congélation.

2.3.4 Importance de la fluidité

Grâce à la fluidité, les protéines peuvent s'unir à des zones de la membrane et former des structures solides (jonctions, les récepteurs, les synapses). La fluidité facilite les mouvements des cellules, leurs croissances, leurs divisions, la sécrétion et l'endocytose

3. fonction des membranes cellulaires : biomembranes

3.1 La perméabilité sélective de la membrane plasmique

Les molécules hydrophobes (non polaires) se dissolvent dans la bicoche de la membrane. Exemple : les lipides et acides gras, vitamines, les gaz CO₂ et l'O₂, NO, alcools, urée et les anesthésiques

Par contre le centre hydrophobe de la membrane s'oppose au passage des molécules hydrophiles (polaires). Exemple : les ions, l'eau, acides aminés, le transport dans ce cas nécessite l'intervention de **protéines** de transport très spécifiques. Exemple les molécules d'eau passent par un canal protéique appelé aquaporines. Les molécules de glucose traversent la membrane des globules rouges grâce à des perméases qui sont très sélectives car elles ne laissent passer que le glucose, elles rejettent le fructose. Donc la sélectivité membranaire est étroitement liée à la structure (nature chimique de la bicoche) ainsi que la présence de protéines de transport transmembranaires.

3.1.1 Les transports perméatifs passifs

On appelle transport passif le transport d'une substance au travers d'une membrane **sans apport d'énergie**, selon son **gradient de concentration** (du compartiment où le soluté est le plus concentré vers le compartiment où il est le moins concentré)

3.1.1.1 Diffusion simple

Ce type de passage n'est possible que si la molécule est « **soluble** » dans la bicoche. La molécule doit donc être hydrophobe (apolaire) ou, si elle est hydrophile (polaire), être suffisamment petite (éthanol).

Les substances non polaires comme l'oxygène, les déchets comme le dioxyde de carbone et l'urée, les graisses, diffusent à travers la membrane plasmique en se liant à ses composés phospholipidiques. Ce processus est limité ne dépasse pas 5% à 10% de la quantité totale.

La diffusion simple est donc en fonction de certaines propriétés des substances qui diffusent :

- Poids moléculaire : s'il est élevé la vitesse de diffusion est lente.
- La solubilité des lipides : le passage des substances liposolubles est plus facile.
- La charge ionique : les substances chargées positivement passent plus facilement que celles qui sont chargées négativement. Les molécules très petites non chargées traversent très rapidement la membrane cellulaire.
- La forme moléculaire influence la vitesse d'entrée dans la cellule ; les molécules globulaires diffusent plus rapidement que celle qui sont asymétriques

3.1.1.2 Diffusion facilitée = transport médié

Les molécules traversent la membrane en suivant un gradient de concentration, mais elles doivent utiliser des

Protéines porteuses (**perméases**), des **canaux** (canaux ioniques) ou des **aquaporines** (passage de l'eau).

- *Diffusion facilitée Les canaux* : les canaux ioniques, sont formés par des protéines transmembranaires, spécifiques et sélectifs des ions peuvent être toujours ouverts (canaux de fuite) ou à ouverture provisoire :

- Canaux chimio-dépendants ou ligand-dépendants : *ouverture suite à la fixation d'un ligand.*
- Canaux voltage-dépendants : ouverture suite à une certaine ddp.
- Canaux mécano-dépendants ou mécano-sensibles : l'ouverture se fait suite à l'étirement de la membrane sous une action mécanique.

- *Diffusion facilitée par les perméases* : ces protéines porteuses changent de forme pour laisser passer les molécules. Elles possèdent un site de fixation qui permet, une fois la molécule fixée, de modifier la forme de la protéine afin que la molécule puisse intégrer le cytoplasme.

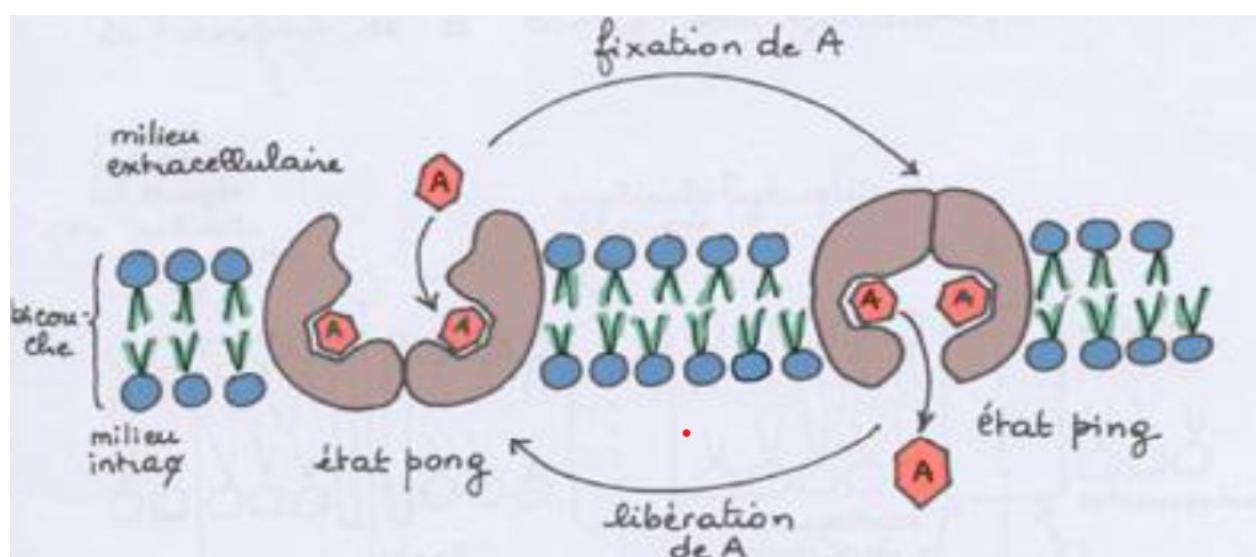


Fig.08 : diffusion facilitée par une perméase.

Le transport médié par une perméase présente des caractéristiques :

- Les substances à **faible concentration** traversent plus rapidement la MP.
- Plus la concentration de la substance augmente, plus le nombre de molécules transporteuses augmente et le système de transport devient **saturé**, par conséquent la vitesse de transport ralenti.
- La perméase peut être spécifique à un groupe de substance ayant des structures voisines, ceci crée une **compétition** entre deux molécules chimiquement voisines, dont la présence de l'un ralenti l'autre exemple : les perméases de glucose peuvent fixer le galactose et le ribose.

- *Diffusion facilitée de l'eau à travers les membranes =osmose*

Les membranes sont semi-perméables à l'eau. Ce transport est facilité par les aquaporines (AQP). Elles sont exprimées dans les cellules épithéliales du rein et du poumon, dans la conjonctive de l'œil, les endothéliums et l'hématie. Ce canal n'est pas perméable aux ions.

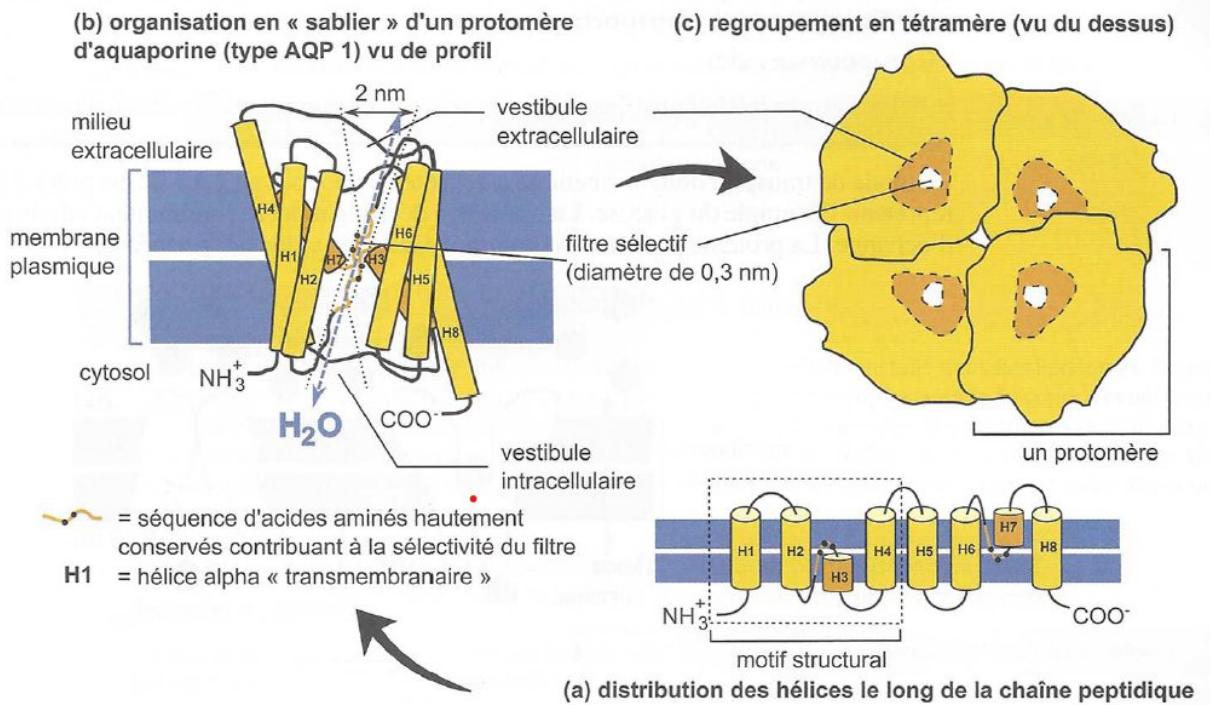


Fig.09 : structure et organisation d'une aquaporine (AQP1 globule rouge).

Le mouvement de l'eau se fait d'une région à faible concentration vers une région à forte concentration en soluté. Quand deux compartiments avec des concentrations différentes en soluté sont séparés par une membrane semi-perméable on dit que le compartiment le plus concentré est hypertonique ou hyper osmotique en comparaison du compartiment moins concentré qui est hypotonique ou hypo osmotique. Quand la concentration est équilibrée de part et d'autre de la membrane les milieux deviennent isotoniques.

L'osmose est d'une grande importance pour une multitude de fonctions de l'organisme vivant. Prenons exemple le tube digestif au niveau duquel se fait la réabsorption par osmose du liquide sécrété par les cellules spécialisées qui tapissent la paroi intestinale.

3.1.2 les transports perméatifs actifs primaires

Les transports actifs primaires ou directs utilisent l'énergie, fournie par l'**hydrolyse d'ATP**. les particules sont transportées **contre le gradient** de concentration, c'est-à-dire du compartiment où la concentration est la plus faible vers celui où elle est la plus élevée . Les protéines de transport sont toutes des **perméases** et non des canaux. Ce sont des pompes : pompe Na+/K+, pompe à proton, pompe à Ca++.

3.1.2.1 pompe à sodium potassium (Na+ et K+ATPase)

Il s'agit d'un cotransport actif direct, qui permet l'exportation de 3 ions Na⁺ vers le milieu extracellulaire et simultanément, le pompage de 2 ions de K⁺ vers l'intérieur de la cellule

CHAP/03- ISVK/Preclinique - A1 -CYTOP/S1- Enseignante :Choudar.N (MCB)

(antiport) . Ce transport nécessite l'hydrolyse de l'ATP en ADP (Fig.10), en effet une ATPase Na⁺/K⁺ consomme environ 25% de l'ATP produit par la mitochondrie (soit environ 8000 ATP/minute).

Du point de vue structural, c'est une glycoprotéine transmembranaire formée de 4 sous unités (tetramère) : deux grosses sous unité α qui effectuent le transport, et deux petites sous unité β qui interviennent dans la maturation et l'assemblage de la pompe. La sous unité α renferme 7 segments transmembranaires, alors que la sous unité β n'en contient qu'un seul. (Fig.11).

L'activité de cette pompe augmente lorsque la concentration cytoplasmique en Na⁺ augmente, elle diminue lorsque la concentration en K⁺ augmente ou que la cellule manque d'ATP. Le gradient Na⁺/K⁺ généré de part et d'autre de la membrane est essentiel au fonctionnement de la cellule. Il est impliqué dans diverses fonctions :

- Régulation du volume cellulaire.
- Transport de nutriments tels que le glucose et certains acides aminés.
- Dans le système nerveux, impliquée dans le potentiel de repos et le potentiel d'action.

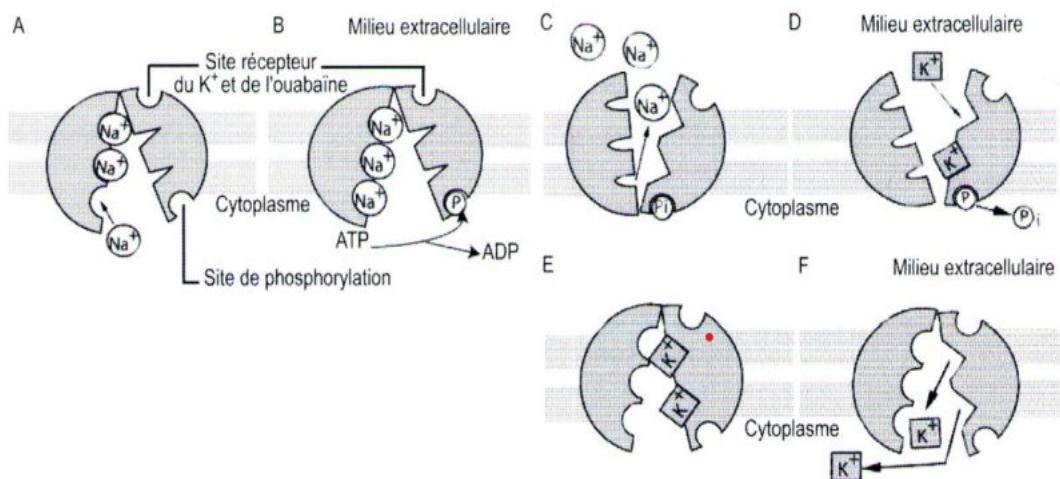


Fig.10 : Modèle schématique illustrant le fonctionnement de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase des cellules animales. A. 3 Na⁺ se fixent sur la face interne de la protéine, (ouverte vers l'intérieur). B. fixation de l'ATP et son hydrolyse (présence de Mg⁺⁺obligatoire), Un changement de conformation de la protéine a lieu, qui s'ouvre vers l'extérieur. C. 3 Na⁺ fixés sont exposés à l'extérieur, où ils sont libérés. Ce phénomène induit la fixation de 2 K⁺. D. La fixation des 2 K⁺ déclenche la libération (Pi), et la fermeture des sites Na⁺. E. L'ATPase reprend sa conformation spatiale après libération des ions K⁺. F. Les sites de fixation des ions Na⁺ sont à nouveau réceptifs, un nouveau cycle peut recommencer.

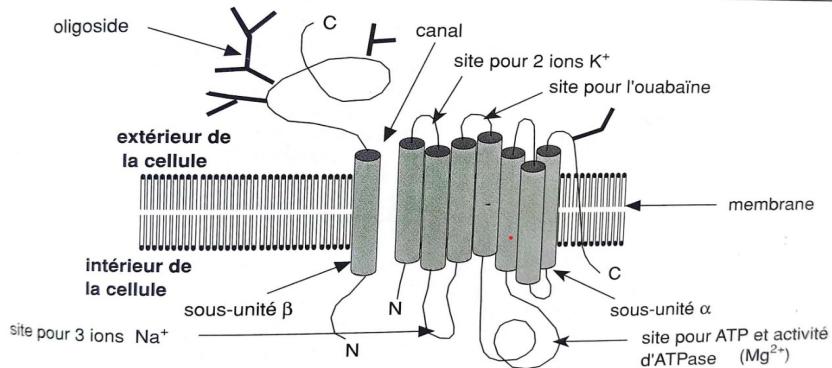


Fig.11 : Structure de La pompe Na-K ATPase .

L'extrémité N des sous-unités α et β , le site de fixation d'ATP et Mg^{2+} sont situés du côté cytoplasmique. La sous-unité β est une glycoprotéine (glycanes à l'extérieur). Lorsque l'ATP est hydrolysé, le P_i est transféré sur un résidu de l'acide aspartique de la sous-unité α qui représente le site de l'autophosphorylation de la Na^+/K^+ -ATPase. (pompe catégorie P)

3.1.2.2 La pompe Ca ATPase

La pompe Ca^{2+} ATPase participe au maintien de la concentration intracellulaire en ions Ca^{2+} . La concentration intracellulaire en ions Ca^{2+} est en effet maintenue 10 000 fois plus faible à l'intérieur qu'à l'extérieur et ce malgré l'entrée des ions calcium par les canaux voltage-sensibles et les récepteurs-canaux et aussi malgré la libération dans l'hypoplasmie des ions calcium à travers la membrane du réticulum endoplasmique. Cette pompe expulse donc en permanence les ions calcium en excès dans le cytosol en consommant de l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP. Comme pour la pompe Na^+/K^+ -ATPase, les changements de conformation sont les conséquences de la fixation des ions transportés et un transfert de phosphate (phosphorylation) transitoire sur un résidu d'aspartate (fig.12).

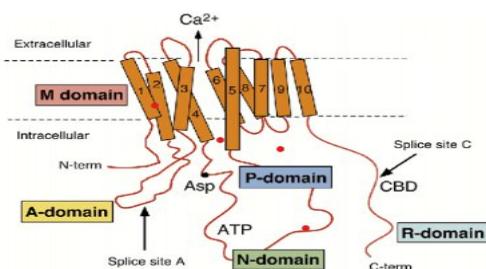


Fig.12 : Pompe Ca^{2+} ATPase. Les régions transmembranaires constituent le domaine M. Les extrémités N-terminale (N-terminale) et C-terminale (C-terminale) intracellulaires sont indiquées. L'aspartate (Asp) conservé, formant l'intermédiaire phosphorylé au cours du cycle enzymatique, le site de liaison à l'ATP (ATP) et le domaine de liaison à la calmoduline (CBD) sont également indiqués. Le sens du transport actif du Ca^{2+} est indiqué par une flèche. Les principaux domaines protéiques cytosoliques sont désignés par A (activateur), P (phosphorylation), N (liaison aux nucléotides) et R (régulateur). Les flèches indiquent les sites d'épissage alternatif, responsables de la variabilité des isoformes, au niveau de la première boucle cytosolique (site d'épissage A) et de la queue C-terminale (site d'épissage C).

3.1.2.3 La pompe H⁺ ATPase

Retrouvée dans la MP et plusieurs membranes biologiques (membrane mitochondriale interne et membrane lysosomiale). Dans la MP, cette pompe expulse des ions hydrogène hors de la cellule. Dans la membrane des lysosomes elle fait rentrer les H⁺ dans ces organites dont le pH est compris entre 4,5 et 5.

3.1.2.4 La pompe H⁺/K⁺ ATPase

Retrouvée dans la membrane des cellules sécrétrices d'acide de l'estomac et des reins, où elle pompe un ion hydrogène hors de la cellule et un ion potassium dans la cellule pour chaque molécule d'ATP hydrolysée. Les ions Cl⁻ provenant de NaCl accompagnent la sécrétion de H⁺ et passant par leurs propres canaux, ainsi se forme l'acide chloridrique du suc digestif.

3.1.3 Transport perméatifs actif secondaires

Les transports actifs secondaires ou indirects utilisent le gradient de sodium comme source d'énergie (cotransports).

3.1.3.1 Cotransports des sucres, acides aminées et calcium dans les cellules animales

Sur la MP, il existe des transporteurs protéiques qui peuvent fixer d'une part un ion Na⁺ et de l'autre part sur la face externe un acide aminé ou un glucose. Les molécules et les ions peuvent se déplacer dans le même sens c'est le Symport ou dans deux sens opposés, c'est l'antiport. Ce transport est appelé cotransport, il ne nécessite pas l'hydrolyse de l'ATP.

-Symport du glucose et Sodium dans les cellules intestinales ou rénales :

Le glucose et le sodium sont transportés par la même protéine. Il s'agit de cotransporteurs de sodium et de glucose appelés Sodium glucose transporters (SGLT). Ils sont abondants dans l'épithélium du tube digestif et du tubule rénal (néphron). Ils font entrer simultanément dans les cellules une molécule de glucose et un ou deux ion Na⁺. Glucose et Na⁺ ont chacun deux sites de reconnaissance sur la protéine. Le sodium pénètre passivement, ce qui crée un gradient sodique dans la cellule entraînant son expulsion à nouveau par la pompe à sodium et potassium qui dépense de l'énergie.

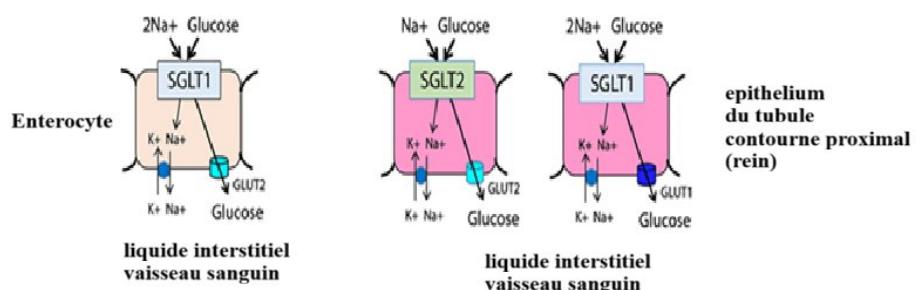


Fig.13. Symport du glucose et Sodium dans les cellules intestinales ou rénales. SGLT2 , SGLT1 sont exprimés des cellules épithéliales tapissant les tubules contournés proximaux assurent la réabsorption du glucose filtré dans les reins. SGLT1 est abondant dans les membranes apicales des entérocytes de l'intestin grêle, où il assure l'absorption du glucose à partir de la lumière intestinale. Le glucose absorbé par les

cotransporteurs sodium-glucose dans les cellules du tubule proximal et les entérocytes est éliminé à travers les membranes basolatérales (entérocyte) et dans l'interstitium (épithélium des tubules) via des perméases de glucose GLUT1 et GLUT2 (diffusion facilitée). Le glucose rejoint la circulation sanguine, absorbé par les GLUT1 situées sur l'endothélium du vaisseau sanguin adjacent.

Dans les entérocytes, le passage des acides aminés à travers la membrane plasmique utilise un symport fonctionnant à l'aide du gradient de sodium. L'exemple est celui du transporteur Na⁺/L (leucine).

-Antiport du Ca⁺⁺ dans les cellules cardiaques

L'entrée passive du Na⁺ entraîne la sortie du Ca⁺⁺.

3.2 Les transports cytotiques

Au cours de ces transports les molécules sont contenues dans des vésicules appartenant au système end membranaire. Le déplacement nécessite l'intervention du cytosquelette et consomme de l'énergie. Ces transports comprennent deux grands phénomènes : endocytose et exocytose. Lors de mouvement cellulaire, on va observer une alternance d'endocytose (permettant d'éliminer de la membrane) et d'exocytose (permet un apport de membrane).

3.2.1 l'endocytose

La vésicule d'endocytose se forme par inclusion de la MP entourant une particule ou du liquide extracellulaire. Il existe trois formes d'endocytose :

3.2.1.1 La pinocytose

(du grec pinein qui signifie boire) : C'est l'endocytose du faible volume du milieu liquidien extracellulaire avec des particules de petite taille. Les particules à ingérer sont piégées à la surface du glycocalyx sans récepteurs spécifiques (endocytose non sélective). Les vésicules de pinocytose sont de petites taille (diamètre inférieur à 150 nm). La pinocytose se produit continuellement à la surface de la membrane plasmique.

3.2.1.2 La phagocytose

Les vésicules sont de grande taille supérieure à 250 nm (les phagosomes) et contiennent des microorganismes et débris cellulaires.

3.2.1.2 Endocytose médiée par récepteur interposés

Fait intervenir des molécules associées à la membrane qui vont intervenir dans la formation de la vésicule d'endocytose. Il y a deux grands groupes :

- Endocytose par clathrine (endocytose d'absorption)**

C'est un type d'endocytose hautement spécifique qui correspond à la formation de vésicules à manteau grâce à un processus d'internalisation d'un domaine de la MP, recouvert sur sa face interne par des molécules de clathrine, chaque molécule est une protéine cytoplasmique en Triskélion, qui peut s'assembler en réseau, formant une cage contenant des récepteurs adaptine-dépendants (AP2). Ces vésicules sont sélectives. Exemples :

- transport du cholestérol circulant sous forme de LDL (lipoprotéine de masse volumique faible) dans le sang vers les différents types cellulaires, pour la synthèse de cholestérol membranaire ou d'autres stéroïdes.
- internalisation du complexe hormone polypeptide-récepteur dans la cellule.
- Endocytose des anticorps maternels IgGs dans le placenta, puis transférés dans les capillaires du fœtus pour entrer dans la circulation sanguine.

L'endocytose se déroule en plusieurs étapes successives :

- 1- Les récepteurs d'endocytose sont d'abord dispersés sur la surface de la membrane cellulaire. Les ligands vont se fixer sur les récepteurs, induisant un regroupement des récepteurs. Du côté intracellulaire, fixation des molécules de clathrine à la membrane, entraînant une traction de la membrane cytoplasmique, amenant à la formation d'une vésicule d'endocytose.
- 2- Isolement de la vésicule par une GTPase (Dynamine) qui va se fixer au niveau du collet de la vésicule en formation (dite à Clathrine). Cette vésicule est reconnaissable en ME grâce au revêtement discontinu, hérissé, de la vésicule.
- 3- Disparition du revêtement de clathrine, la vésicule devient alors lisse et rejoint le système end membranaire. Le contenu vésiculaire est ensuite envoyé dans un lysosome (primaire) avec lequel la vésicule fusionne, formant un lysosome secondaire où il y digestion et/ou tri du contenu vésiculaire.

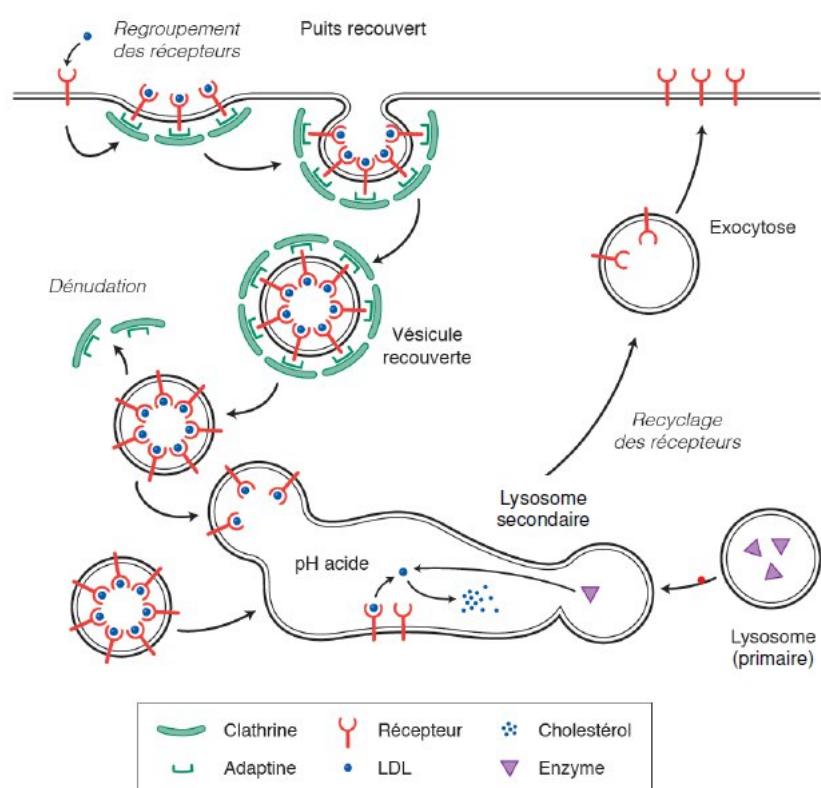


Fig.14 : Endocytose par récepteurs interposés : cas des LDL. 1 : Liaison des molécules de LDL sur leurs récepteurs membranaires spécifiques, entraîne l'assemblage des complexes ligand-récepteur dans des puits tapissés de clathrine (puit recouvert). 2 : Des molécules de dynamine s'assemblent autour du col de la vésicule bourgeonnante, elles hydrolysent leur GTP lié et détachent par pincement la vésicule mantelée. Étape 3 : Séparation du manteau de clathrine de la vésicule (vésicule recouverte de clathrine devient lisse ou nue), nécessite une ATPase de type Hsc70. 4 : dans l'endosome, avec un PH (5) acide, les molécules de LDL se détachent de leurs récepteurs. 5 : fusion de l'endosome avec le lysosome (primaire) formant un lysosome secondaire et dégradation des molécules de LDL .6 : Recyclage de la clathrine et des récepteurs et réalisation d'un nouveau cycle d'endocytose.

- Endocytose par cavéoline (potocytose)

Les vésicules d'endocytose sont recouvertes un revêtement disposé en spirale constitué de cavéolines. C'est un mode d'endocytose provoquée par la fixation d'un ligand sur des récepteurs membranaires aboutissant à la formation de cavéoles, d'un diamètre (50 à 80 nm).

-Elles contiennent, concentrent et internalisent de nombreuses molécules connues comme intervenant dans la transmission de signaux mécaniques et hormonaux.

-Elles peuvent se fermer, rester liées à la face interne de la MP puis s'ouvrir à nouveau. Cette fermeture est ATP dépendante.

- Elles peuvent s'isoler comme des vacuoles d'endocytose et être transportées vers l'appareil de Golgi.

- Elles peuvent déverser leur contenu dans le réticulum endoplasmique granuleux

3.2.2 L'exocytose

C'est l'exportation de grandes quantités de matériaux synthétisés par la cellule et contenus dans les compartiments membranaires intracellulaires. L'exocytose comprend des phénomènes variés :

L'excrétion de l'eau, la sécrétion d'hormones par les glandes endocrines, la décharge de molécules de neurotransmetteurs dans la synapse, la sécrétion de la salive par les glandes salivaires, l'exportation d'enzymes pancréatiques utilisés dans l'intestin.

C'est au niveau de l'appareil de golgi que s'effectue le tri des protéines avant leurs sorties. La vésicule migre grâce à l'intervention du cytosquelette et des microtubules. La vésicule arrive au niveau de la MP, les deux membranes s'accollent par fusion du feuillet externe de la vésicule et le feuillet interne de la MP. Un déplacement des protéines intra membranaires en bordure de la zone de fusion provoque l'ouverture de la vésicule et l'excrétion. Ce phénomène exige de l'ATP et des Ca^{2+} . (Nous avons deux types d'exocytose :

3.2.2.1 Exocytose constitutive.

Fonctionne dans toutes les cellules. Les vésicules acheminent en continu les molécules néo synthétisées vers la membrane plasmique, comme les glycoprotéines extrinsèques de la face externe de la MP ou des substances solubles pour la matrice extracellulaire.

3.2.2.2 Exocytose régulée

Fonctionne dans les cellules spécialisées en réponse à un stimulus exemple : Les mastocytes sont des cellules de la lignée sanguine, situées dans le tissu conjonctif, elles libèrent l'histamine (un dérivé de l'histidine), celle-ci est stockée dans de grandes vésicules. Certains stimuli (infection locale, lésion tissulaires) provoquent la libération rapide par exocytose du contenu des vésicules dans les espaces extracellulaires, ce qui à pour effet de dilater les vaisseaux sanguins et donner les symptômes de l'inflammation : œdème et rougeur.

4. Spécialisations de la membrane plasmique

Les spécialisations de la membrane plasmique sont des différenciations membranaires qui permettent à la cellule d'assurer une ou plusieurs fonctions précises. On distingue trois types de spécialisation des membranes des cellules épithéliales : apicale, basale et latérale.

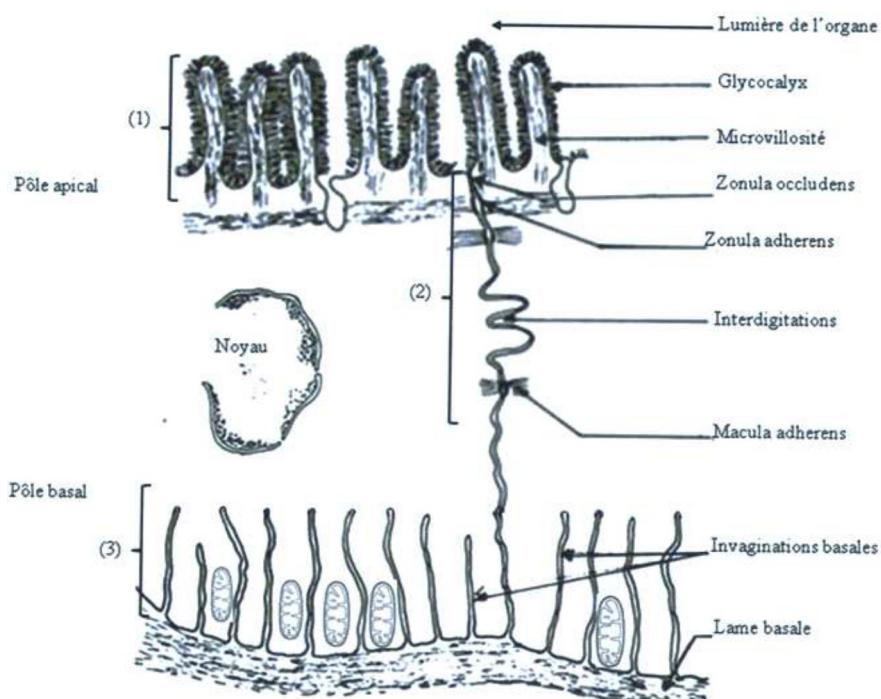


Fig15 : Les différentes spécialisations de la membrane plasmique observées au MET. (1) apicale, (2) latérale, (3) basale.

4.1 Spécialisations de la membrane apicale

4.1.1 Les microvillosités

Ce sont des expansions cytoplasmiques en doigts de gant de longueur variable (moins de 1µm) et de diamètre régulier (0.1µm), Ex : Le plateau strié des entérocytes (épithélium intestinal), et la bordure en brosse des tubes contournés du Rein. ([Voir Chap/02 3.1.3 Formation des microvillosités et zonula adherens, fig.17](#))

4.1.2 Les stéréocils

Ce sont des expansions immobiles, ressemblant à de très longues microvillosités, mais dépourvus du cytosquelette d'actine. Elles contribuent à l'évacuation du produit de sécrétion. Ex : Epithélium des voies excrétrices masculines : epididyme.

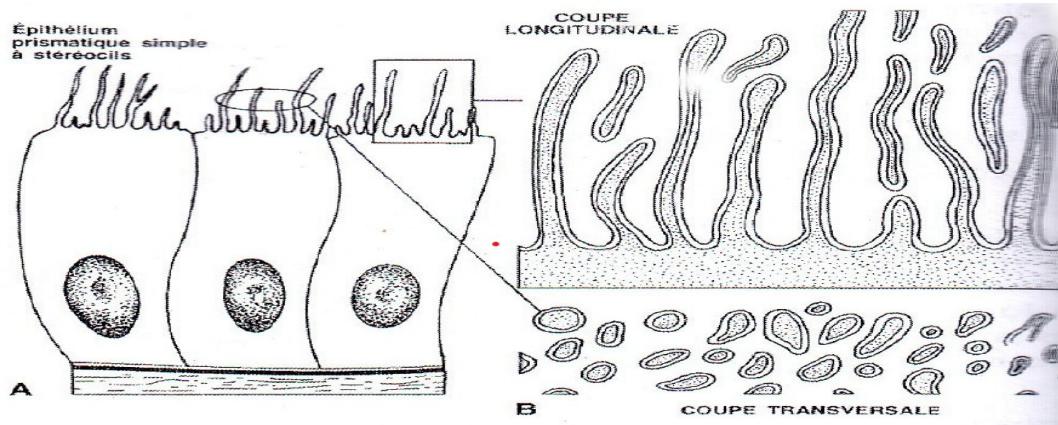


Fig16. Stéréocils A. microscope optique. B. microscope électronique à transmission. Cellules épithéliales de l'épididyme.

4.1.3 Les cils

Ce sont des expansions cytoplasmiques mobiles, douées de mouvements pendulaires ou ondulants. Elles

possèdent un squelette de microtubules et de protéines associées. (**Voir cha/2 2.2.4.2 Cils et flagelles**)

Les cils facilitent le drainage des particules et des liquides à la surface de l'épithélium. Ex : Epithélium respiratoire.

4.2 Spécialisations de la membrane basale

La membrane plasmique présente au niveau du pôle basal deux types de différenciations, les invaginations basales et les hémidesmosomes.

4.2.1 Invaginations basales

Ce sont des replis de la membrane plasmique qui divisent le cytoplasme en compartiments où sont logées de nombreuses mitochondries allongées qui fournissent l'énergie nécessaire aux transports actifs. Elles augmentent la surface d'échange. Ex : cellules épithéliales impliquées dans les échanges actifs : cellules des tubes contournés du Rein.

4.2.2 Hémidesmosomes

Présents sur la membrane plasmique des cellules en contact avec la lame basale . Les hémidesmosomes sont des jonctions d'ancre des cellules à la matrice extracellulaire (jonctions cellule-matrice) constituées d'une plaque d'ancre associée à des kératines côté cytosolique et à des intégrines transmembranaires qui s'associent aux fibres matricielles par des laminines ou des fibronectines.

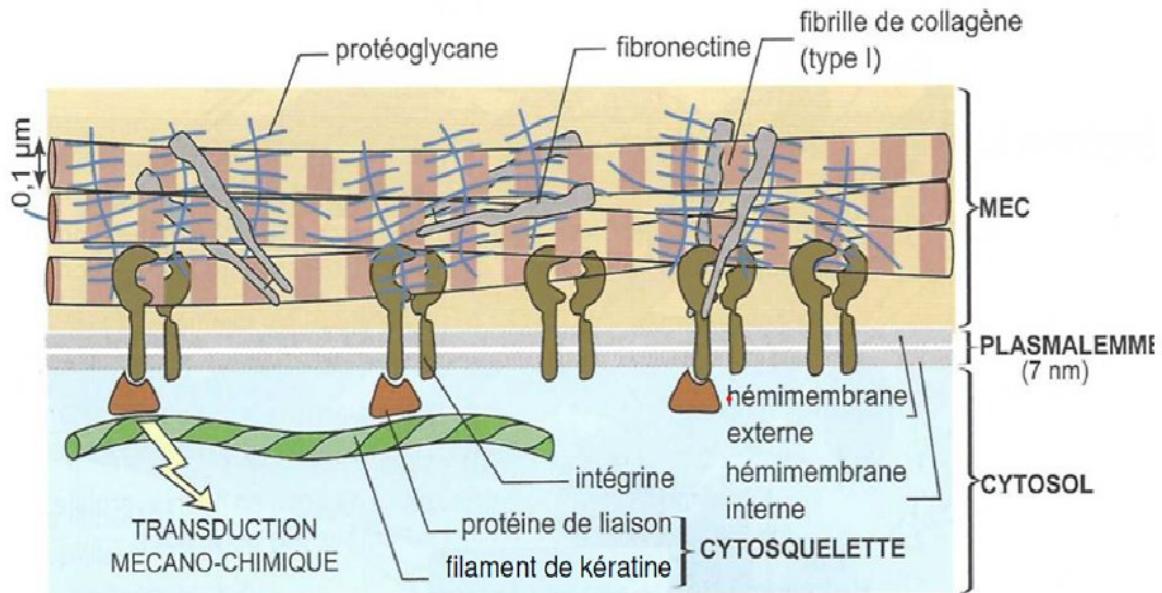


Fig17. Hémidesmosomes. Zone de liaison cellule-matrice extracellulaire.

4.3 Spécialisations de la membrane latérale

4.3.1 Interdigitations

Ce sont des interpénétrations des membranes plasmiques latérales des cellules voisines. Elles augmentent la surface de contact entre les deux cellules ainsi que leur adhésion ou adhérence.

4.3.2 Jonctions cellulaires

Les cellules sont jointives grâce à des dispositifs de jonction et de communication qui représentent des différenciations de leurs faces latérales. On distingue quatre types de jonctions : *zonula occludens*, *zonula adherens*, *macula adherens* et *gap junction*.

4.3.2.1 Zonula occludens (jonction serrée ou *tight junction*)

La jonction Zonula correspond à une jonction étendue en ceinture. Au fort grossissement (MET), la structure apparaît organisée en 5 feuillets (les 2 feuillets denses externes des membranes plasmiques des cellules voisines sont soudés, l'espace intercellulaire est nul). Cette jonction constitue une barrière imperméable, empêchant le libre passage des molécules de la lumière vers l'espace intercellulaire des cellules endothéliales et Epithéliales. Elles bloquent aussi la diffusion latérale des protéines membranaires et délimitent la membrane apicale de la membrane basolatérale, fonctionnellement différentes .

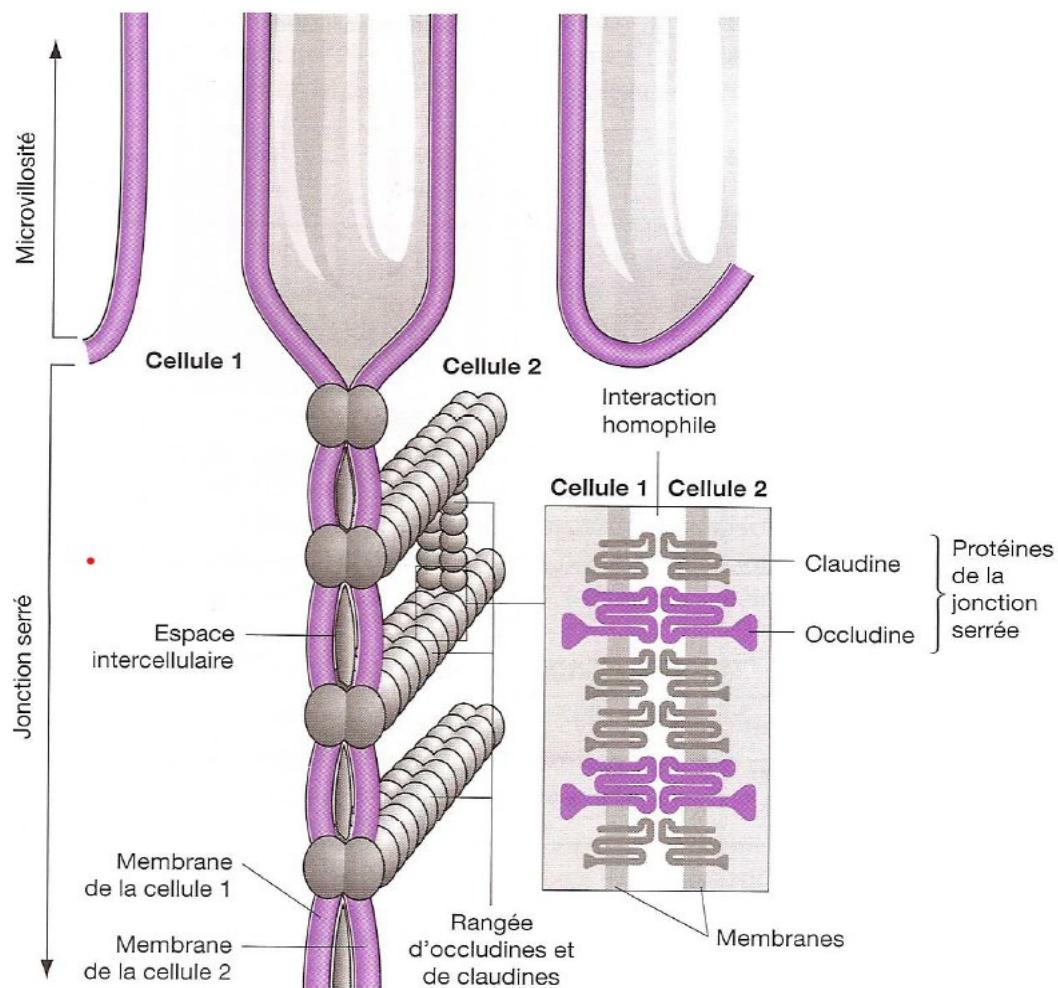


Fig18. junction serrée. L'adhérence cellule-cellule est assurée par les claudines et occludines.

4.3.2.2 Zonula adherens

Elle se localise en dessous de la jonction serrée, elle ceinture la cellule à son pôle apical. Elle présente au MET une structure en 6 feuillets avec un espace intercellulaire large. Une plaque dense cytosolique sous membranaire, de nature protéique, permet la fixation de microfilaments d'actine du cytosquelette. Cette jonction assure une excellente adhérence entre les cellules (lors de l'embryogenèse) et maintient la rigidité de l'épithélium. Elle est observée essentiellement dans les épithéliums prismatiques ou cubiques simples, les cellules myocardiques.

4.3.2.3 Macula adherens ou desmosome

La Macula correspond à une jonction circulaire ou ovalaire s/forme d'un point (desmosome ponctuel), de 100nm à 400nm . La Macula adherens est **localisée** en dessous de la jonction serrée et de la **zonula adherens**. Comme la **zonula adherens**, elle présente une structure en 6 feuillets avec un espace intercellulaire large de 200 à 500nm. La plaque dense cytosolique de forme arrondie permet l'ancrage des filaments intermédiaires. Au fort grossissement (MET), elle présente plusieurs points de contact intercalés par des espaces intercellulaires. Au niveau de ces points de contact, la structure apparaît organisée en 5 feuillets (les 2 feuillets denses externes des membranes plasmiques des cellules voisines sont soudés). Son rôle est le même que celui de Zonula occludens : la cohésion architecturale du tissu épithélial, la transmission et l'amortissement des forces mécaniques s'exerçant sur les cellules épithéliales.

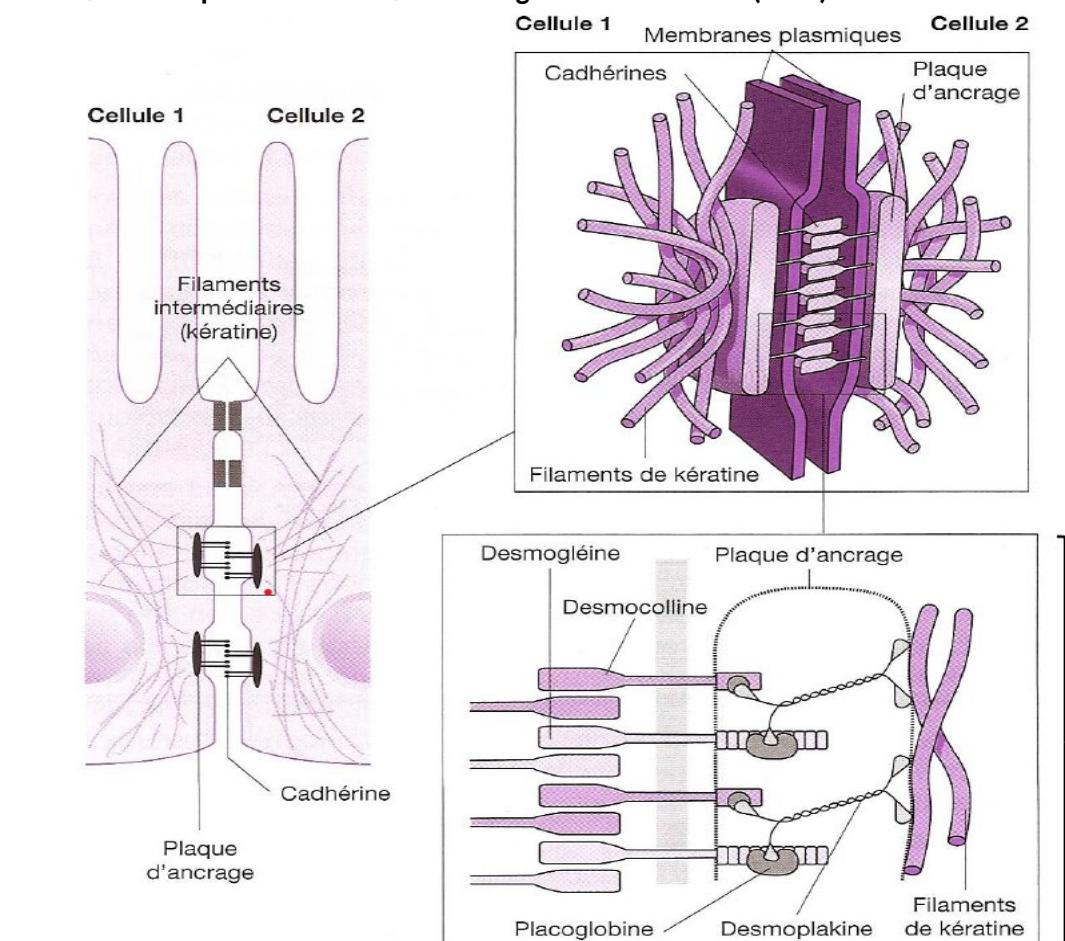


Fig19 . desmosome. Liens entre le cytosquelette et les protéines d'adhérence.

4.3.2. 4 Gap junction ou jonction communicante

Elles sont formées de petits canaux tubulaires permettant le passage de molécules entre cellules adjacentes. Elles sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme. Au MET, la jonction est une structure en 6 feuillets avec un espace intercellulaire réduit, forme arrondie et constituée par la juxtaposition de nombreux petits canaux transmembranaires (connexions) mettant en communication directe le cytoplasme des deux cellules voisines. Les Gap jonctions permettent le passage d'ions et de petites molécules de PM inférieur 1500 daltons, une régulation coordonnée de l'activité cellulaire (passage du calcium et l'AMPc).

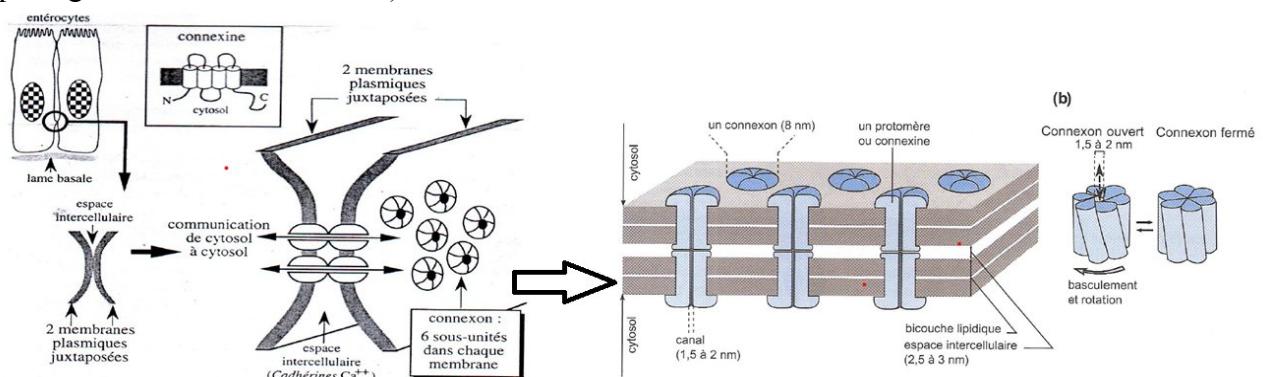


Fig20. jonctions lacunaires ou communicantes ou Gap jonctions. Localisation et disposition des connexons.
Un canal est constitué de deux connexons (un dans chaque membrane), chaque connexon comprenant six connexines. Les connexons peuvent aussi s'ouvrir ou se fermer par changement de conformation.