

Chapitre 1- Membranes cellulaires

La membrane plasmique est à l'interface des milieux extracellulaire et intracellulaire. D'abord imaginée comme une simple bicouche lipidique, la membrane plasmique est aujourd'hui considérée comme une structure dynamique dans laquelle s'insèrent de nombreuses protéines impliquées dans l'intégration des informations de l'environnement extracellulaire ainsi que dans l'homéostasie du milieu intracellulaire.

I. Lipides des membranes biologiques

1. Principaux lipides

Les membranes biologiques sont constituées majoritairement de phospholipides dont les deux types principaux sont les glycérophospholipides et les sphingophospholipides.

a. Glycérophospholipides

Les glycérophospholipides sont les plus abondants dans la plupart des membranes cellulaires. Ils sont constitués de deux chaînes d'acides gras, d'une molécule de glycérol, d'un groupement acide phosphorique et d'un alcool (Figure 1.1). Les deux acides gras sont reliés par une liaison ester à chacun des atomes de carbone du glycérol.

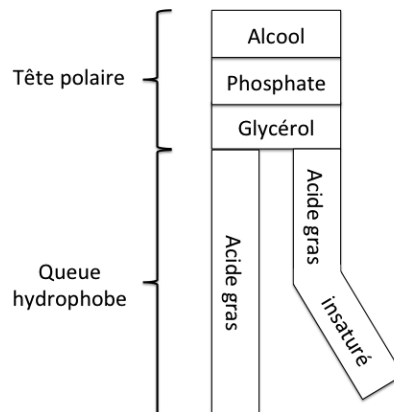


Figure 1.1 : Schéma simplifié d'un glycérophospholipide.

La nomenclature des phospholipides repose sur l'alcool fixé au niveau de la fonction acide phosphorique. Ainsi, la membrane plasmique contient plusieurs glycérophospholipides telles que la phosphatidylcholine (PC), la phosphatidylsérine (PS), la phosphatidyléthanolamine (PE), dont les alcools respectifs sont la choline, la sérine et l'éthanolamine.

Ces alcools associés au phosphate et au glycérol constituent la tête polaire hydrophile du glycérophospholipide (Figure 1.1). A l'inverse, les chaînes carbonées, de taille plus ou moins longue (généralement entre 14 et 20 atomes de carbone par chaîne), représentent la partie apolaire hydrophobe de la molécule. A noter : l'une des deux chaînes aliphatiques est saturée, la seconde possède au moins une double liaison *cis*, créant un angle sur la molécule.

En conclusion, un glycérophospholipide est une molécule ayant à la fois un caractère hydrophile et hydrophobe ; elle est dite amphiphile ou amphipathique.

b. Sphingophospholipides

La seconde famille des phospholipides membranaires est composée des sphingophospholipides. Parmi ces lipides, la sphingomyéline. Cette fois-ci, ce n'est plus le glycérol mais la sphingosine (ou la dihydrosphingosine) qui permettra la liaison d'un acide gras et d'un groupement phosphate. La liaison d'une choline au niveau du groupement phosphate par liaison ester forme la sphingomyéline, un autre constituant des membranes cellulaires. Cette molécule possède également un caractère amphiphile.

c. Autres lipides

Les phospholipides ne sont pas les seuls lipides de la membrane plasmique. Par exemple, le cholestérol, structure essentiellement apolaire, entre également dans la composition de la membrane plasmique. Ce stérol s'insère entre les deux feuillets pour rigidifier la membrane.

Il existe aussi des glycolipides qui vont impacter la fluidité de la membrane.

2. Propriétés des lipides

Dans un milieu aqueux, les phospholipides forment des micelles ou des liposomes. Les micelles sont des structures sphériques formées par des phospholipides dont les têtes polaires sont à l'extérieur et les chaînes aliphatiques au centre (Figure 2). Les liposomes, également sphériques, sont formés de deux feuillets lipidiques délimitant un milieu aqueux à l'extérieur du liposome et un second milieu aqueux à l'intérieur du liposome, chacun en contact avec les têtes polaires des phospholipides (Figure 1.2).

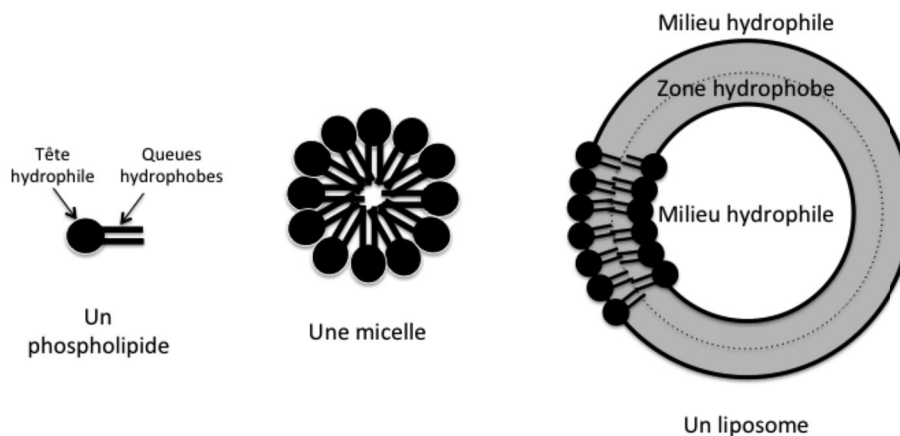


Figure 1.2 : Représentation schématique d'un phospholipide, d'une micelle et d'un liposome.

Les phospholipides sont capables de mouvement de rotation sur eux mêmes, et diffusent aussi au sein de la membrane lipidique. Certains lipides sont aussi capables de passer d'un feuillet à un autre par transition « flip-flop » (exemple : la phosphatidylcholine).

Les doubles liaisons qui coudent les chaînes d'acide gras rendent difficile l'agglutination des lipides entre eux. Ceci contribue ainsi à la fluidité de la membrane lipidique.

3. Propriétés des membranes biologiques

Au niveau cellulaire, la membrane plasmique s'organise en deux feuillets lipidiques encore appelés hémi-membranes. L'hémi-membrane se trouvant du côté extracellulaire est dénommée E pour exoplasmique. Le feuillet intracellulaire est appelé feuillet P pour protoplasmique.

La composition lipidique des feuillets interne et externe est différente. Par exemple, la phosphatidylsérine de la membrane plasmique ne se trouve que sur le feuillet interne, du côté intracellulaire, de la membrane plasmique d'une cellule. Cette asymétrie membranaire est particulièrement importante pour la signalisation cellulaire. Par exemple, des phosphatidylsérines exposées sur le feuillet externe sont retrouvées au niveau des cellules engagées dans le processus apoptotique.

Outre cette asymétrie, les membranes biologiques présentent des propriétés physiques remarquables comme une faible perméabilité aux ions, une faible conductivité électrique, ou une capacité à se replier sur elle-même afin d'acquérir la conformation la plus favorable d'un point de vue thermodynamique. De plus, les membranes cellulaires sont faiblement perméables à l'eau et globalement non perméables aux molécules polaires. Cette perméabilité dépend de la présence de protéines particulières enchâssées dans la bicouche lipidique.

Au sein des membranes, cholestérol et sphingolipides peuvent se regrouper afin de former des radeaux lipidiques ou « rafts ». Ce sont des microdomaines lipidiques permettant le recrutement de certaines protéines comme des récepteurs. Les radeaux lipidiques jouent donc un rôle important dans la signalisation cellulaire.

II. Protéines membranaires

La bicouche lipidique des membranes cellulaires étant imperméable, d'autres constituants sont indispensables pour autoriser des échanges avec le milieu extracellulaire. Ces constituants sont les protéines membranaires. Ces dernières sont généralement riches en résidus hydrophobes qui s'organisent en hélices α . Des liaisons de type hydrophobe pourront ainsi se former entre les hélices α et les chaînes aliphatiques des phospholipides. Les protéines membranaires diffusent latéralement dans la membrane plasmique. Cette hétérogénéité de la membrane plasmique ainsi que les mouvements de ses composants constituent le modèle de la mosaïque fluide.

Parmi les protéines membranaires, il existe des protéines spécialisées dans le transport. Ces protéines réalisent soit un transport actif, soit un transport passif (Figure 1.3).

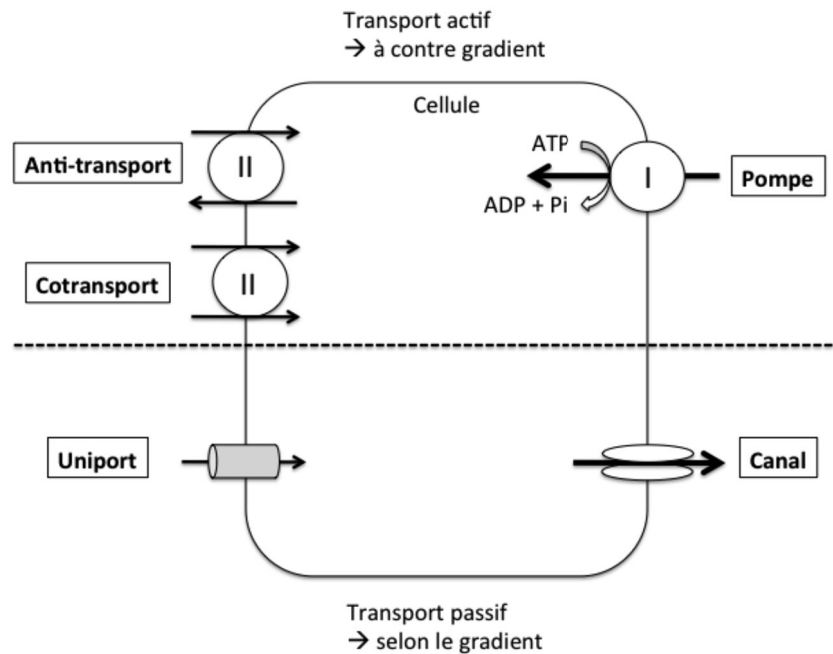


Figure 1.3 : Les différents types de transports au niveau de la membrane cellulaire. (I) renvoie aux transports actifs primaires, (II) renvoie aux transports actifs secondaires.

1. Transports actifs

Les transports actifs sont des protéines ayant besoin d'une source d'énergie pour fonctionner. Cette énergie provient soit de l'ATP, soit d'un gradient ionique existant de part et d'autre de la membrane.

a. Pompes utilisant l'ATP

Les pompes transportent certaines molécules, tels les ions et le plus souvent des cations, contre leur gradient de concentration. Ces protéines de transport ont besoin d'énergie apportée par l'hydrolyse d'ATP. Le transport est alors qualifié de primaire.

Au sein de la cellule, il existe de très nombreux transports primaires : la F₀F₁ ATPase, les P-glycoprotéines (encore appelées MDR pour « *multidrug resistance* »), l'ATPase Na/K, les pompes SERCA (« *sarcoplasmic endoplasmic reticulum calcium ATPase* »).

Ces transports primaires entretiennent un gradient ionique de part et d'autre de la membrane plasmique. Ce gradient pourra être utilisé comme source d'énergie par d'autres transporteurs qui seront alors appelés transports secondaires.

b. Transporteurs utilisant un gradient ionique

Les transports secondaires (Figure 1.3) utilisent un gradient ionique en tant que source d'énergie afin de faire entrer ou sortir une autre molécule de la cellule. Par exemple, un ion qui se trouve en forte concentration dans le compartiment extracellulaire, en retournant dans la cellule grâce à son gradient de concentration, fournira l'énergie nécessaire à l'entrée ou à la sortie d'une seconde molécule, qui elle sera transportée contre son gradient de concentration.

Il existe deux types de transporteurs actifs secondaires. Le premier est appelé symport ou cotransport. Cela permet le passage d'un ion et d'une deuxième

molécule dans la même direction que le gradient de concentration de l'ion. Il s'agit par exemple de certaines protéines rénales assurant le cotransport glucose/ Na^+ ou encore acides aminés/ Na^+ . Le second, nommé antiport, anti-transport ou échangeur, fait rentrer l'ion dans le compartiment le moins concentré afin de faire sortir une autre molécule à contre gradient. L'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ musculaire permet ainsi de faire rentrer du Na^+ (dans le sens de son gradient de concentration) dans le cytosol et d'extruder du Ca^{2+} dans le milieu extracellulaire (à contre-gradient).

2. Transports passifs

a. Uniports

Les uniports sont des transporteurs passifs. Spécifiques d'une molécule donnée, ils permettent sa fixation et son passage dans le compartiment où sa concentration est la plus faible. Ils assurent une diffusion facilitée dont la vitesse est limitée. Le transporteur au glucose Glut1 appartient à cette famille de perméases.

b. Canaux

Les canaux sont des protéines qui forment un pore et laissent passer certains ions de façon plus ou moins spécifique. La diffusion des molécules à travers ces canaux est plus élevée que celle des uniports. Certains canaux sont ouverts de façon permanente, d'autres de façon transitoire. Ils se caractérisent par leur sélectivité, leur conductance, leur probabilité d'ouverture et leur durée d'ouverture, avec inactivation possible. Leur étude est possible par la technique de patch-clamp.

Certains canaux sont activés par l'étirement (canaux mécano-sensibles), par un changement de potentiel membranaire (canaux voltage-dépendants), par la fixation d'un ligand. Ces protéines membranaires jouent un rôle important dans la régulation du potentiel électrique transmembranaire. Il existe un type de canal particulier, appelé aquaporine ou canal hydrique, qui augmente la perméabilité de la membrane cellulaire à l'eau. Au niveau mitochondrial, il existe aussi des canaux non sélectifs : ce sont les porines mitochondriales.

3. Autres protéines membranaires

Outre celles impliquées dans le transport, il existe d'autres protéines membranaires qui peuvent être aussi transmembranaires ou qui s'insèrent soit au niveau de l'hémi-membrane E ou P. Ces protéines jouent notamment un rôle dans la signalisation cellulaire (récepteurs, enzymes), l'adhérence cellulaire (protéines d'interaction cellule-cellule ou cellule-matrice extracellulaire). Ces protéines seront étudiées dans les chapitres 6 et 7.

Fiche de synthèse Membranes cellulaires

Composition des membranes biologiques :

- lipides principaux : glycérophospholipides, sphingolipides, cholestérol
- protéines : canaux, perméases, transporteurs actifs primaires et secondaires, récepteurs, enzymes, protéines d'adhérence

Propriétés des lipides :

- phospholipides :
 - une partie hydrophobe et une partie hydrophile
 - fluidité, mouvements de rotation, transition « flip-flop »
- cholestérol : rigidité membranaire, organisation en rafts

Propriétés des protéines :

- transmembranaires ou périphériques, insérées dans la membrane
- insertion dans la membrane qui dépend des structures secondaires
- participent au transport actif de molécules :
 - pompes ATPase = transport actif primaire
 - antiports ou cotransports : transport actif secondaire
- facilitent la diffusion des molécules :
 - uniport, perméases, canaux, porines

Propriétés des membranes :

- deux hémi-membranes = deux feuillets lipidiques
 - feuillet externe = feuillet E = feuillet exoplasmique
 - feuillet interne = feuillet P = feuillet protoplasmique
- asymétrie membranaire
- perméabilité de la membrane plasmique dépend des protéines membranaires
- mosaïque fluide

QCM – Membranes cellulaires

1. Généralités

- A. La membrane plasmique est composée d'un seul feuillet de lipides.
- B. Les lipides ont des propriétés hydrophobes.
- C. Certains lipides de la membrane plasmique ont des propriétés hydrophiles.
- D. La partie hydrophobe des lipides se trouve exposée au milieu aqueux.
- E. La membrane plasmique contient des protéines.

2. Propriétés des membranes biologiques (I)

- A. La membrane plasmique est une bicouche lipidique similaire à celle de l'enveloppe nucléaire.
- B. Le feuillet externe est appelé membrane exoplasmique ou membrane E.
- C. Le feuillet interne est aussi dénommé feuillet P pour feuillet protoplasmique.
- D. La composition des feuillets E et P est identique.
- E. Les phosphatidylserines passent du feuillet E vers le feuillet P lors de l'apoptose.

3. Propriétés des membranes biologiques (II)

- A. Les membranes biologiques ne sont composées que de lipides.
- B. Sans protéines membranaires, les membranes biologiques laisseraient passer librement les ions.
- C. Le cholestérol intervient dans la formation de radeaux lipidiques ou rafts.
- D. Il existe des liaisons non covalentes entre lipides et protéines.
- E. Les membranes sont imperméables aux gaz.

4. Phospholipides (I)

- A. Les phospholipides sont tous des glycérophospholipides.
- B. Les glycérophospholipides sont les constituants principaux de la membrane plasmique.
- C. Les glycérophospholipides contiennent du glucose, d'où leur nom.
- D. Les glycérophospholipides contiennent deux acides gras.
- E. Les acides gras sont reliés au glycérol par des liaisons amine.

5. Phospholipides (II)

- A. Les glycérophospholipides sont des molécules amphiphiles.
- B. Le groupement phosphate représente la partie hydrophile de la molécule.
- C. Trois acides gras liés au glycérol forment un glycérophospholipide.
- D. Les acides gras composant les glycérophospholipides sont de taille inférieure à 10 atomes de carbone.
- E. Les acides gras des glycérophospholipides sont tous saturés.

6. Lipides membranaires

- A. La cardiolipine est un constituant majeur des membranes plasmiques.
- B. Le cholestérol est un élément de la membrane plasmique.
- C. Le cholestérol est un lipide essentiellement polaire.
- D. Le cholestérol rigidifie la membrane plasmique.
- E. Plus une membrane est riche en cholestérol, plus elle est perméable aux molécules hydrophiles.

7. Propriétés des lipides (I)

- A. Les lipides sont insolubles dans l'eau.
- B. Un liposome est une structure sphérique constituée de deux feuillet lipidiques.
- C. L'autre nom d'un liposome est une micelle.
- D. Le centre d'une micelle est constitué d'un milieu aqueux.
- E. Le centre d'un liposome est constitué d'un milieu aqueux.

8. Propriétés des lipides (II)

- A. Les têtes polaires des phospholipides se trouvent au centre des liposomes.
- B. Les têtes polaires des phospholipides se trouvent à l'extérieur des liposomes.
- C. Les têtes polaires des phospholipides se trouvent à l'extérieur des micelles.
- D. Au sein d'une bicouche lipidique, les phospholipides du feuillet externe peuvent basculer vers le feuillet interne.
- E. L'immobilité des phospholipides est requise pour le maintien de la structure membranaire en bicouche lipidique.

9. Protéines membranaires (I)

- A. Toutes les protéines membranaires sont transmembranaires.
- B. Toutes les protéines membranaires permettent de laisser passer certaines molécules selon leur gradient de concentration.
- C. Le transport ionique requiert toujours l'hydrolyse d'ATP.
- D. Les pompes membranaires sont des transports passifs primaires.
- E. La vitesse des pompes membranaire est limitée.

10. Protéines membranaires (II)

- A. Les pompes véhiculent préférentiellement des anions.
- B. La diffusion passive de solutés à travers la membrane fait intervenir les protéines membranaires.
- C. Lors de la contraction musculaire, il existe des transports actifs primaires permettant de reformer les stocks calciques intracellulaires.
- D. Les transports actifs primaires sont essentiels dans le maintien du potentiel de la membrane plasmique.
- E. Tous les transports actifs primaires utilisent l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP pour prendre en charge les ions.

11. Protéines membranaires (III)