

UE2 - Biologie cellulaire

ACTUALISATION

Fiche decours **n°1**

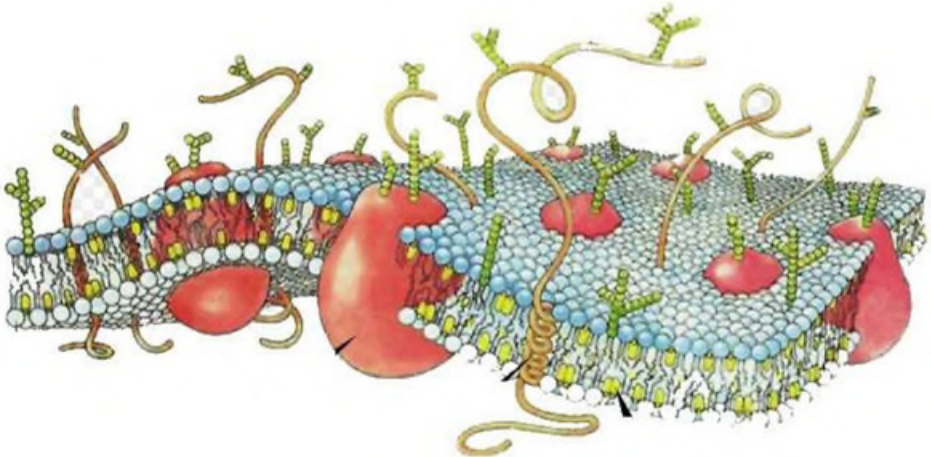
Propriétés fonctionnelles des membranes

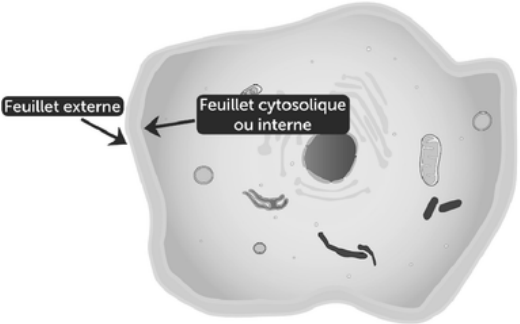
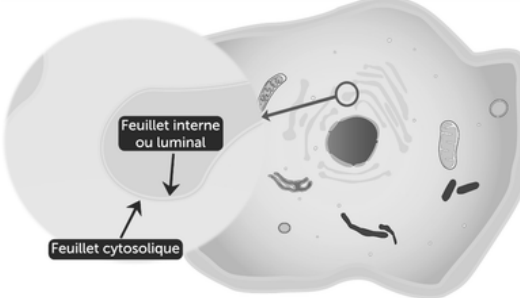
Pas de modification

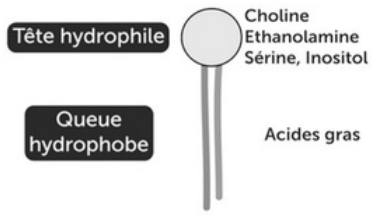
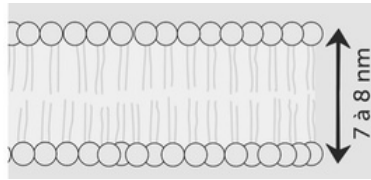
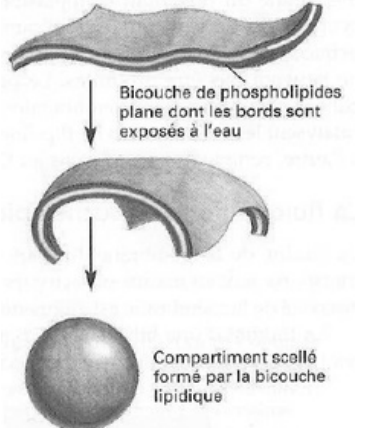
- ☐ Notion tombée 1 fois au concours
- ☐ ☐ Notion tombée 2 fois au concours
- ☐ ☐ ☐ Notion tombée 3 fois ou plus au concours

LES MEMBRANES	
Fonctions	☐ Délimitation des cellules et des compartiments - o Une membrane est, par elle-même, un compartiment cellulaire ☐ Régulation des échanges ☐ Communication avec l'environnement - o <i>Exemple :</i> Interactions des cellules entre elles et avec la matrice extracellulaire Détection de l'environnement par des récepteurs
Composition moléculaire	☐ Lipides, protéines et glucides o Proportions variables en fonction : du type cellulaire de l'organite ☐ Dépend des fonctions assurées

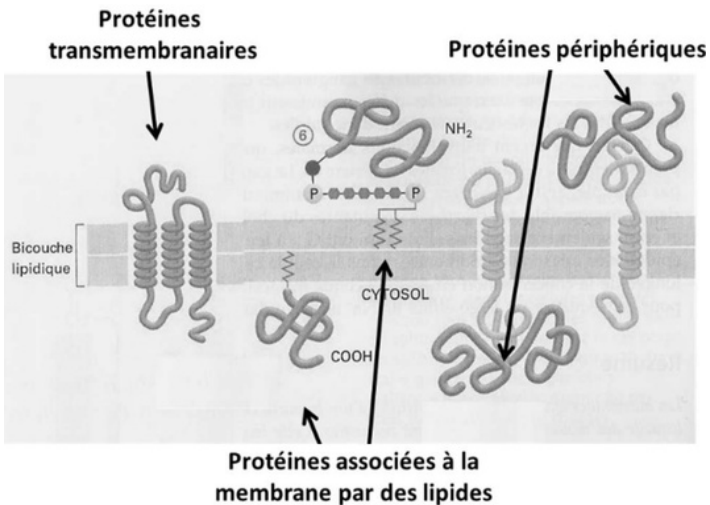
VARIABILITE DES CONSTITUANTS MEMBRANAIRES			
	Membrane plasmique		Membranes mitochondriales
	Cellule hépatique	Oligodendrocyte	
Lipides (%)	52	79	24
Protéines (%)	44	18	76
Glucides (%)	4	3	0
Fonctions de la cellule ou de l'organite	Synthèse et sécrétion de protéines Régulation du métabolisme glucido-lipidique	Formation de la gaine de myéline des neurones o Enroulement de la membrane plasmique de l'oligodendrocyte en plusieurs couches autour de l'axone o Fonction de protection o Rôle d'isolant facilitant la propagation de l'influx nerveux	☐ Nombreuses perméases permettant le passage de métabolites o Importation de substrats du métabolisme des glucides et des lipides ☐ Protéines de la chaîne respiratoire réalisant la phosphorylation oxydative o Permet la production d'ATP

ASYMETRIE MEMBRANAIRE	
Schéma d'une membrane	 Bleu : lipides – Rouge : protéines – Vert : sucres
Répartition asymétrique des constituants associés aux membranes	Deux feuillets lipidiques de composition différente Répartition asymétrique : ○ des sucres = glucides ○ des protéines

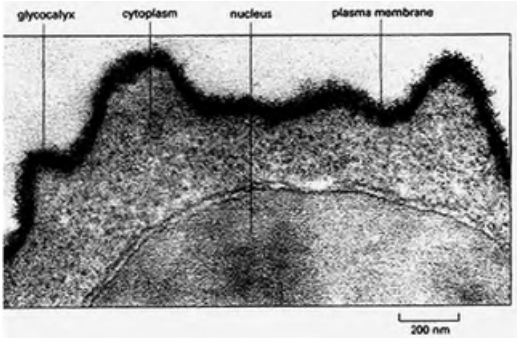
ASYMETRIE MEMBRANAIRE		
NOMENCLATURE DES FEUILLETS		
Membrane plasmique	□ Feuille externe : tourné vers l'extérieur de la cellule □ Feuille interne = feuillet cytosolique = feuillet cytoplasmique : au contact du cytosol, vers l'intérieur de la cellule	
Membrane entourant les organites intracellulaires	Feuille externe = feuillet cytosolique Feuille interne = feuillet luminal = feuillet dirigé vers la lumière de l'organite	 Membrane du reticulum endoplasmique

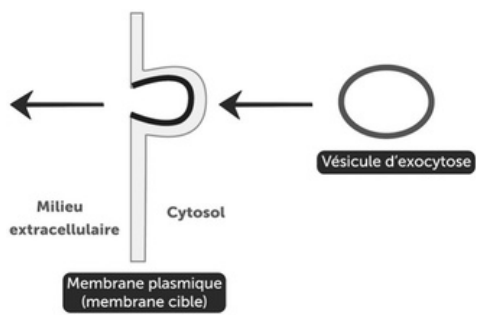
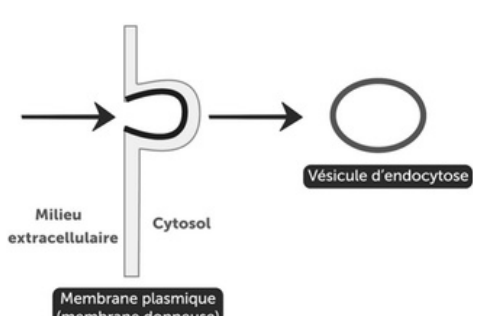
LIPIDES MEMBRANAIRES		
Phospholipides essentiellement	☐ Molécules amphiphiles : - o Une région hydrophile = tête hydrophile - o Une queue hydrophobe Formée par les acides gras présents dans ces phospholipides	
Organisation spontanée en bicouche en milieu aqueux	☐ En raison de : - o Leur caractère amphiphile - o Leur forme cylindrique ☐ Avec : - o Exposition des régions hydrophiles - o Dissimulation des régions hydrophobes	
Organisation sphérique de la bicouche lipidique en milieu aqueux	☐ Configuration plane instable en raison de l'exposition au milieu aqueux des bords du plan	

ASYMETRIE MEMBRANAIRE	
ASYMETRIE PHOSPHOLIPIDIQUE	
Nature des phospholipides membranaires	☐ Glycérophospholipides - o A tête hydrophile pouvant être de la choline, de la sérine, de l'éthanolamine ou un inositol ☐ Sphingolipides - o Exemple : sphingomyéline
Répartition hétérogène entre les 2 feuillets de la membrane plasmique	Extracellulaire 25 0 25 Cytosolique SM PC PS PE PI CI SM : Sphingomyéline PC : Phosphatidylcholine PS : Phosphatidylsérine PE : Phosphatidyl éthanolamine PI : Phosphatidylinositol CI : Cholestérol
Origine	☐ Action de protéines de type flippases o Permettent le changement de feuillet avec consommation d'ATP
Importance physiologique	☐ Contribution de la phosphatidylsérine et du phosphatidylinositol à la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane plasmique - o En raison de leur charge négative au pH physiologique du cytosol pH physiologique du cytosol : pH7 ☐ Phagocytose de cellules exposant de la phosphatidylsérine à la face externe de la membrane plasmique au cours de l'apoptose - o Suite à l'activation de scramblases : Transporteurs mélangeant les phospholipides sur les 2 feuillets de la membrane - o Signal de reconnaissance par des macrophages ☐ Formation de médiateurs cellulaires à partir de phosphatidylinositol - o Substrat de kinases permettant la synthèse de phosphatidylinositol 3 phosphate : PIP3 A l'origine d'un médiateur cellulaire participant à la signalisation

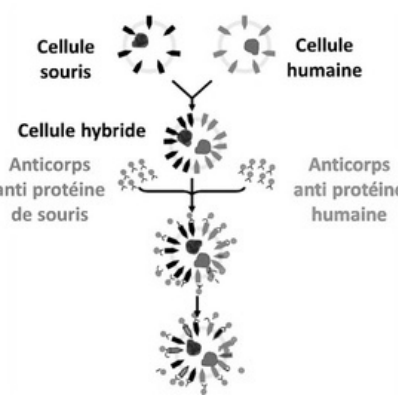
PROTEINES MEMBRANAIRES	
Classification en fonction du mode d'association avec la membrane	 The diagram illustrates the three types of membrane proteins. Transmembrane proteins are shown spanning the lipid bilayer. Peripheral proteins are shown on the surface of the membrane. Lipid-associated proteins are shown linked to the membrane by lipids. Labels include 'Bicouche lipidique' (lipid bilayer), 'CYTOSOL', 'NH₂', 'COOH', and 'P'.
Trois familles	☐ Protéines transmembranaires : traversant la bicouche lipidique - o Nécessite un ou plusieurs domaines transmembranaires hydrophobes permettant l'insertion dans la membrane - Souvent organisés en hélices α ☐ Protéines périphériques : - o Interaction par des liaisons faibles, non covalentes, avec : - Soit des protéines transmembranaires - Soit des lipides membranaires, mais sans interaction directe avec la bicouche lipidique - o Localisation extracellulaire ou intracellulaire - o <i>Exemple</i> : spectrine, ankyrine ☐ Protéines associées à la membrane par des lipides - o Liaison covalente avec un lipide inséré dans la membrane - o Association au feuillet cytoplasmique ou au feuillet externe de la membrane plasmique selon le type de lipide lié à la protéine

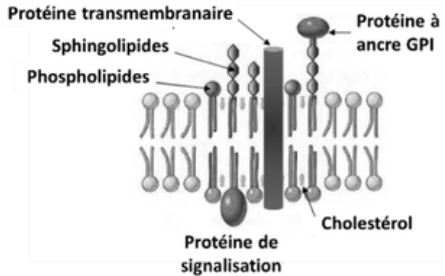
PROTEINES MEMBRANAIRES PROTEINES ASSOCIEES A LA MEMBRANE PAR DES LIPIDES	
Sur la face cytosolique de la membrane plasmique	Suite à une réaction de liaison de lipide se déroulant dans le cytosol Liaison possible à : - o Acide palmitique - o Acide myristique - o Farnésyl ☐ <i>Exemple</i> : - o Cavéoline : fixation à la membrane par plusieurs acides palmitiques - o Sous-unité alpha de protéine G hétérotrimérique : fixation à la membrane par acide palmitique et myristique - o Sous-unité gamma de protéine G hétérotrimérique : fixation à la membrane par farnésyl
Sur la face externe de la membrane plasmique	☐ Suite à une réaction de liaison de lipide se déroulant dans la lumière du reticulum endoplasmique - o Puis transport endomembranaire par des vésicules jusqu'à la membrane plasmique ☐ Liaison à une ancre Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol : GPI - o Réaction de liaison appelée glypiation ☐ <i>Exemple</i> : protéine PrPc - o Maladie de la vache folle causée par une forme anormale de PrPc : la protéine du Prion

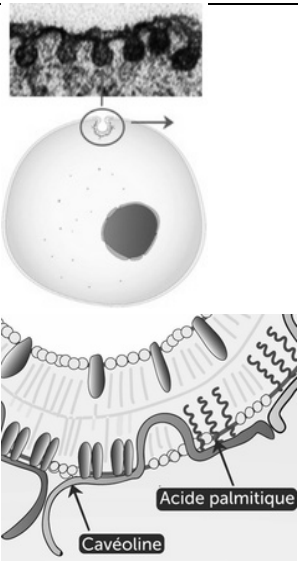
GLUCIDES MEMBRANAIRES	
Plusieurs types	❑ 90% des sucres des membranes sont liés à des protéines - o Selon la quantité et la nature des sucres associés, on parlera : Soit de glycoprotéines - Soit de protéoglycanes ❑ Les chaînes sucrées sont liées à des lipides dans le cas des glycolipides
Localisation	Face externe de la membrane plasmique Origine : - o Addition de sucres = glycosylation : dans la lumière du reticulum endoplasmique et du Golgi - o Transport endomembranaire par des vésicules jusqu'à la membrane plasmique
Rôles	❑ Protection mécanique des cellules par le glycocalix - o Forme un manteau entourant les cellules ❑ Déterminants antigéniques de groupes sanguins - o <i>Exemple</i> : système ABO ❑ Récepteurs - o Pour des cellules, des virus, des toxines  Glycocalix en microscopie électronique

DYNAMIQUE MEMBRANAIRE	
RENOUVELLEMENT PERMANENT DU COMPARTIMENT DE LA MEMBRANE PLASMIQUE	
Par des mécanismes inverses	☐ Exocytose et endocytose
Par exocytose	☐ Fusion de membranes vésiculaires avec la membrane plasmique ☐ Conséquences : - o Addition d'un fragment de membrane par intégration de la membrane vésiculaire à la membrane plasmique - o Libération du contenu de la vésicule dans le milieu extracellulaire 
Par endocytose	☐ Formation de vésicules à partir de la membrane plasmique ☐ Conséquences : - o Soustraction d'un fragment de membrane à la membrane plasmique - o Internalisation ou de particules du milieu extracellulaire 

MOUVEMENTS MOLECULAIRES ET FLUIDITE MEMBRANAIRE

Diffusion latérale des protéines membranaires	<u>Expérience de Frye et Edidin (1970) :</u> 1. Fusion entre une cellule humaine et une cellule de souris aboutissant à la formation d'une cellule hybride appelée hétérocaryon 2. Usage d'anticorps dirigés contre les protéines membranaires de souris et d'anticorps dirigés contre les protéines membranaires humaines - o Marquages initialement localisés du côté correspondant à l'origine de la membrane 3. Incubation à 37°C pendant 30 minutes à 1h 4. Observation de la dynamique horizontale, dans le plan de la membrane, des protéines - o Protéines mélangées et occupant toute la surface membranaire de l'hétérocaryon	 Déplacement des protéines membranaires
Modèle de la mosaïque fluide	☐Proposé par Singer et Nicolson (1972) - o Suite aux expériences de Frye et Edidin ☐ Membrane = - o Structure dynamique et fluide - o Mosaïque de lipides et de protéines libres de se mouvoir par diffusion Possibilité, néanmoins, de <u>regroupement d'éléments membranaires en microdomaines</u> ou en <u>domaines spécialisés</u>	
Facteurs impactant la fluidité membranaire	☐Longueur des chaînes hydrocarbonées des acides gras formant les queues hydrophobes des phospholipides - o Plus les acides gras ont des chaînes courtes, plus la fluidité augmente - Acides gras de 12 à 24 carbones dans les membranes des cellules animales ☐ Présence de double liaison dans les queues hydrophobes des acides gras des phospholipides - o Plus il y a d'acides gras insaturés, plus la fluidité augmente - Acides gras insaturés : double liaison provoquant un angle dans la chaîne hydrocarbonée, éloignant ainsi les phospholipides les uns des autres - Acides gras saturés : pas de double liaison dans la chaîne hydrocarbonée ☐ Quantité de cholestérol dans la membrane - o Plus la concentration de cholestérol augmente, plus la bicouche est rigide	

MOUVEMENTS MOLECULAIRES ET FLUIDITE MEMBRANAIRE		
RADEAUX LIPIDIQUES = RAFTS		
Caractéristiques	□ Régions membranaires possédant une résistance à l'action de détergents - o Restent insolubles □ Microdomaines membranaires enrichis en cholestérol et sphingolipides - o Régions de petite taille □ Plateformes pouvant se déplacer sur la surface de la cellule comme un radeau	
Rôle	□ Domaines fonctionnels : plateforme d'assemblage permettant à certaines protéines de rester à proximité - o <i>Exemple</i> : rapprochement de récepteurs membranaires et de protéines assurant la transmission de signaux à l'intérieur de la cellule	

Mouvements moléculaires et fluidité membranaire – RADEAUX LIPIDIQUES		
FORMATION DE VESICULES D'ENDOCYTOSE		
= un exemple d'organisation en domaine fonctionnel membranaire	□ Rassemblement de molécules dans un domaine membranaire avec : □ - o courbure de la membrane - o puis formation d'une vésicule	
Rôle de la cavéoline	□ Protéine enchâssée dans le feuillet interne de la membrane plasmique par : - o Une boucle protéique - o Des chaînes d'acide palmitique □ Facilite l'invagination de la membrane plasmique - o Rassemblement de cavéolines dans un domaine lipidique - o Courbure de la membrane et formation d'une vésicule endosomale - Mécanisme consommant de l'énergie	

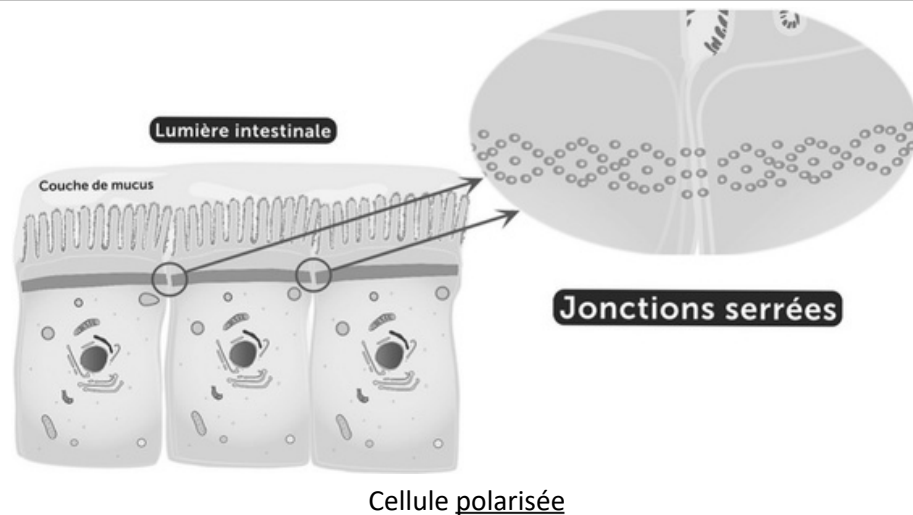
MOUVEMENTS MOLECULAIRES ET FLUIDITE MEMBRANAIRE

DOMAINES MEMBRANAIRES SPECIALISES

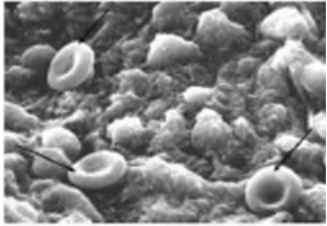
Limitations aux déplacements des protéines

- Dans certains types cellulaires : localisation des protéines transmembranaires restreinte à certaines régions de la membrane plasmique

Exemple des entérocytes : cellules épithéliales intestinales



- **Pôle apical** tourné vers la **lumière intestinale**
 - o Présence de **microvillosités**
 - o Membrane contenant des **transporteurs de nutriments exclusivement localisés** dans ce domaine membranaire
- **Pôle basal** dirigé vers le compartiment intérieur
- Partition des protéines maintenue grâce aux **jonctions serrées**
 - o Jonctions intercellulaires **étanches** formant un anneau autour de la cellule o **Limitent la diffusion latérale** des protéines dans la membrane plasmique des épithéliums
 - o **Séparent la région apicale de la région basolatérale** de la membrane

LE GLOBULE ROUGE		
Fonction principale	☐ Transport d'oxygène et de gaz carbonique (CO ₂) entre poumons et cellules présentes dans les tissus o Grâce à une protéine du cytoplasme : l'hémoglobine	
Forme et contenu	☐ Cellule biconcave o Arrondie, avec petite dépression centrale o Forme très stable ☐ Pas d'autre membrane que la membrane plasmique o Pas d'organe intracellulaire entouré par une membrane Cellule sans noyau : anucléée Perte de ces organites lors de la différenciation du globule rouge	 Microscope électronique
Propriétés de la membrane plasmique	☐ En rapport avec la fonction des globules : o Résistance permettant de supporter les chocs mécaniques dans la circulation sanguine o Plasticité permettant sa déformation <i>Exemple</i> : permet au globule rouge de passer dans les capillaires sanguins de diamètre inférieur à celui des globules rouges ☐ Dépendantes : o De l'organisation des protéines associées à la membrane o Du cytosquelette sous-membranaire ☐ Etude aisée : matériel biologique à la fois : o abondant : 5 millions de globules rouges par microlitre de sang o relativement facile à isoler : seule membrane du globule rouge	

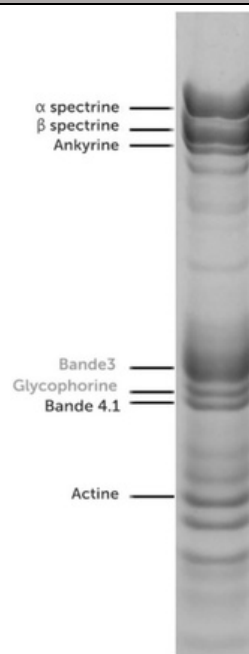
MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE

METHODE D'ETUDE DE LA MEMBRANE PLASMIQUE

<u>Etape 1</u> Lyse des cellules : 3 techniques possibles	Ultrasons cassant mécaniquement la membrane cellulaire Broyeur de Potter générant des forces de cisaillement par déplacement d'un piston dans un tube calibré ☐ Choc osmotique : globules rouges placés dans une solution hypotonique o Gonflement et éclatement du globule rouge car entrée massive d'eau dans la cellule
<u>Etape 2 :</u> Isolement de la membrane plasmique	☐ Par centrifugation o Accélère la vitesse de sédimentation ☐ Obtention : o d'un culot contenant des fragments de membrane plasmique précipités et concentrés au fond du tube, sans autre élément contaminant o d'un surnageant contenant les protéines cytosoliques et l'hémoglobine
<u>Etape 3 :</u> Extraction des protéines de la membrane plasmique	☐ Protéines périphériques : par perturbation des liaisons faibles les associant à la membrane o Soit par modification de la force ionique du tampon o Soit par passage à pH extrême : acide ou basique ☐ Protéines transmembranaires ou insérées par des résidus lipidiques : utilisation nécessaire de solvants organiques ou de détergents o Détergents : molécules amphiphiles à queue hydrophobe et tête hydrophile En solution : organisation en monomères ou en micelles Diversité des détergents : pouvoir de solubilisation fort ou modéré selon leurs propriétés et leur concentration o Action de dissociation des membranes et de solubilisation des protéines Association des détergents aux protéines et aux lipides de la membrane Permet de solubiliser toutes les protéines membranaires, y compris périphériques

MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE	
ETUDE DES PROTEINES MEMBRANAIRES A PARTIR D'UNE MEMBRANE ISOLEE	
<u>Etape 1 :</u> Traitement des protéines par un tampon	☐ Avec du SDS = Sodium Dodecyl Sulfate - o Détergent chargeant les protéines négativement de manière uniforme ☐ Avec du β-mercapto-éthanol : - o Agent réducteur coupant les ponts disulfures covalents
<u>Etape 2 :</u> Séparation et identification des protéines	1. Electrophorèse en gel de polyacrylamide : PAGE (Polyacrylamide Gel Electrophoresis) - o Dépôt du mélange à analyser dans un puits - o Migration des protéines selon leur poids moléculaire apparent - Migration dans un champ électrique en direction de l'anode : électrode positive - Estimation possible du poids moléculaire apparent des protéines par migration d'un mélange de protéines connues dans un puits voisin Plus la protéine est légère, plus loin elle migre et réciproquement 2. Révélation des protéines par un colorant non spécifique comme le bleu de Coomassie - o Révèle des bandes dans le gel par fixation sur toutes les protéines

MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE	
PROTEINES MEMBRANAIRES	
Nomenclature historique	☐ Selon l'ordre dans le gel o Exemple : Bande 3 ☐ Puis conservation ou non de la dénomination initiale
Protéines transmembranaires	☐ Glycophorine - o Nombreuses glycosylations - Conséquence : poids moléculaire apparent plus élevé que le poids moléculaire réel ☐ Bande 3 - o Protéine échangeuse d'anions : Cl⁻ contre bicarbonate - o Rôle dans la respiration et les échanges gazeux

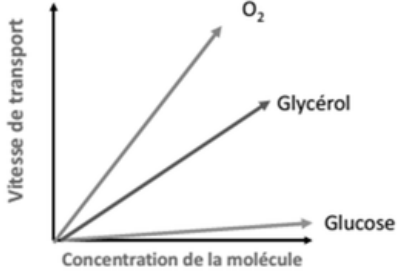


Analyse par électrophorèse

MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE	
ORGANISATION A L'ORIGINE DE LA FORME, LA RESISTANCE ET LA PLASTICITE	
Schéma en vue de la face cytosolique	
Squelette sous-membranaire	☐ Spectrine - o Protéine dimérique fibrillaire - o Organisation en réseau - o Réunion au niveau de nœuds : les complexes jonctionnels ☐ Actine - o Appartient aux complexes jonctionnels
Protéines de liaison des complexes jonctionnels	☐ Assurent l'attachement du squelette sous-membranaire aux protéines transmembranaires ☐ Ankyrine : lien entre spectrine et Bande 3 ☐ Protéine 4.1 : lien entre complexe jonctionnel et glycophorine

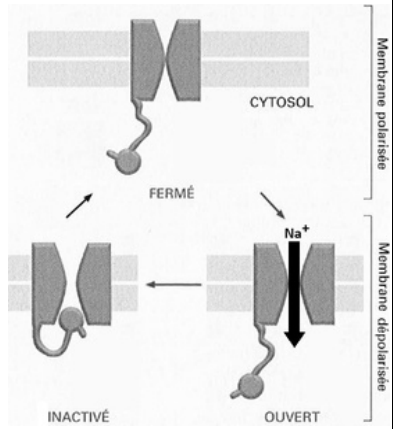
MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE	
MALADIES HEREDITAIRES	
Diversité : plusieurs maladies	☐ Nomenclature : selon l' anomalie de forme des globules rouges - o Elliptocytose : en ellipse - o Sphérocytose : sphériques - o Ovalocytose : ovales ☐ Exemple de manifestation : épisodes d' hémolyse - o Lyse spontanée des globules rouges - o Apparition d'anémies
Origine : mutations dans des gènes codant des protéines de la membrane des globules rouges	☐ Révélé par analyse génétique - o Elliptocytose - o Mutations sur l'α spectrine : 65% des cas - o Mutations sur la β spectrine : 30% des cas - o Sphérocytose : mutations sur l'ankyrine dans 60% des cas - o Ovalocytose : mutations sur la protéine bande 3 dans 100% des cas ☐ Montre l'importance fonctionnelle de ces protéines dans la forme, la résistance et la plasticité des globules rouges

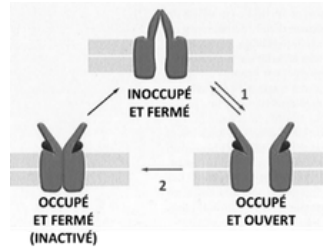
TRANSPORTS MEMBRANAIRES	
Perméabilité sélective des membranes	☐ Membrane : barrière entre compartiments ☐ Mécanismes de transfert de composés dépendant de : ○ Leur nature physico-chimique ○ Leur concentration de part et d'autre de la membrane
Influence de la nature physico-chimique de la molécule transportée	☐ Molécules lipophiles, hydrophobes , de petite taille et non chargées : passage libre par diffusion simple ○ Taille inférieure à 1000 Da ☐ Ions, acides aminés, grosses molécules : utilisation obligatoire de protéines transmembranaires assurant un transport facilité ○ Taille supérieure à 1000 Da
Influence du gradient de concentration	☐ Flux suivant le gradient de concentration : du compartiment le plus concentré vers le moins concentré ○ Pas besoin d'énergie : flux PASSIF ☐ Flux contre le gradient de concentration : du compartiment le moins concentré vers le plus concentré ○ Nécessite de l'énergie : flux ACTIF Energie sous forme d'ATP
Exemple : flux de Na⁺ et K⁺ à travers la membrane du globule rouge	☐ Concentrations de ces ions : ○ Sodium (Na⁺) : 10 mM en intracellulaire et 140 mM dans le plasma ○ Potassium (K⁺) : 150 mM en intracellulaire et 4 mM dans le plasma ☐ Transport facilité ○ Selon le gradient de concentration Entrée de sodium Sortie de potassium ○ Par des protéines de transport de type canal ☐ Transport actif : ○ En sens inverse ○ Par un complexe protéique : pompe Na⁺-K⁺ ATPase ○ Permet le maintien de la concentration de ces ions
<u>4 types de transport</u>	<u>Diffusion simple</u> <u>Transport facilité = Diffusion facilitée</u> <u>Transport actif</u> <u>Co-transport secondairement actif</u>

TRANSPORTS MEMBRANAIRES		
DIFFUSION SIMPLE		
Modalités de transport	Sans protéine de transport Dans le sens du gradient de concentration	
Exemple de molécules concernées	Oxygène : O_2 Gaz carbonique : CO_2 Hormones stéroïdiennes o Hormones à structure lipidique Urée Glycérol	
Vitesse de transport	☐ Proportionnelle au gradient de concentration o Mécanisme non saturable ☐ Dépendante des caractéristiques physico-chimiques des molécules o Du plus rapide au moins rapide : O_2 Glycérol Glucose : grosse molécule	 Le graphique illustre la relation linéaire entre la concentration d'une molécule et sa vitesse de transport par diffusion simple. L'axe vertical est étiqueté 'Vitesse de transport' et l'axe horizontal 'Concentration de la molécule'. Trois droites partent de l'origine : la plus raide est pour O_2, la suivante pour Glycérol, et la moins raide pour Glucose, ce qui confirme que la vitesse de transport est proportionnelle au gradient de concentration et dépend des caractéristiques physico-chimiques des molécules.

TRANSPORTS MEMBRANAIRES		
TRANSPORT FACILITE		
Modalités de transport	Nécessité de protéines de transport Dans le sens du gradient de concentration	
Deux types de protéines impliquées	☐ Protéines formant un <u>canal</u> - o Passage sélectif de molécules lorsque le canal est à l'état ouvert - o Vitesse de diffusion : très rapide ☐ Protéine appelée <u>transporteur</u> : - o Transport par fixation de molécules puis sur des sites spécifiques - o changement de conformation qui permet leur passage de l'autre côté - o Transport plus lent et avec plateau : transport saturable	The graph plots 'Vitesse de transport' (Transport rate) on the y-axis against 'Concentration de la molécule' (Molecule concentration) on the x-axis. A blue line, labeled 'Transport facilité par un canal' and 'Non saturable', shows a linear increase in transport rate with concentration. A red curve, labeled 'Transport facilité par un transporteur' and 'Saturable', shows an initial increase in transport rate that levels off to a horizontal plateau at higher concentrations. A text box below the red curve states: 'La vitesse de transport dépend du nombre de transporteurs' (The transport rate depends on the number of transporters).

TRANSPORT FACILITE	
TRANSPORT PAR DES CANAUX □ : EXEMPLE DES CANAUX IONIQUES	
Structure	☐ Le plus souvent multiprotéique
Caractéristiques	☐ Transport sélectif d'ions o Sans passage de molécules d'eau ☐ Transport rapide et massif ☐ Ouverture ou fermeture le plus souvent régulées par des signaux , comme : o La dépolarisation de la membrane Les canaux contrôlés par le potentiel membranaire sont dits voltage-dépendants o La liaison de ligand extracellulaire ou intracellulaire o Des signaux mécaniques Cas des cellules ciliées de l'oreille interne : transformation d'ondes sonores en dépolarisation de la membrane

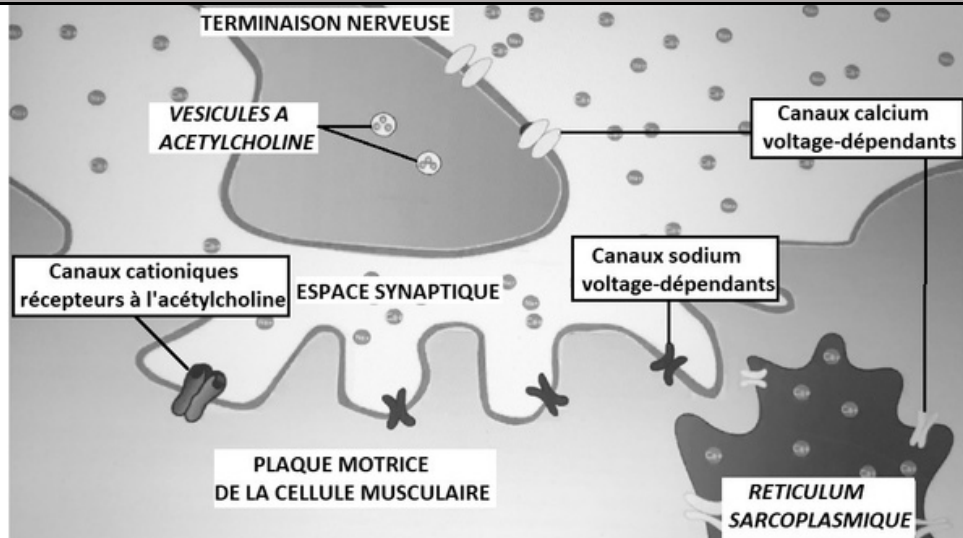
TRANSPORT FACILITE PAR DES CANAUX IONIQUES EXEMPLE : CANAL SODIUM VOLTAGE-DEPENDANT	
Ouverture	☐ Canal ionique voltage-dépendant s'ouvrant lors d'une dépolarisation
Sélectivité	☐ Pour les ions sodium
Fonction	Entrée massive de sodium dans la cellule selon son gradient de concentration Permet l'établissement d'un potentiel d'action o Transmission rapide de l'influx nerveux
Distribution	☐ Présent en grande quantité sur la membrane plasmique des cellules excitables : - o Cellules nerveuses - o Cellules musculaires - o Cellules cardiaques
Changements de conformation	☐ Conformation fermée lorsque la membrane est polarisée ☐ Passage en conformation ouverte lorsque la membrane est dépolarisée - o Entraîne l'apparition d'un potentiel d'action - o Conformation instable ☐ Passage en conformation ouverte mais inactivée - o Obturation du canal par une partie du complexe protéique - o Permet la repolarisation progressive de la membrane jusqu'à retour au potentiel de repos - o Permet le retour à la conformation fermée - o Permet le retour de la membrane à un état excitable en coupant le signal 

TRANSPORT FACILITE PAR DES CANAUX IONIQUES EXEMPLE : CANAL CATIONIQUE RECEPTEUR DE L'ACETYLCHOLINE = RECEPTEUR NICOTINIQUE DE L'ACETYLCHOLINE		
Ouverture	☐ Canal ionique s'ouvrant suite à la liaison de l'acétylcholine - o Acétylcholine : neurotransmetteur libéré par des cellules nerveuses dans le milieu extracellulaire - o Présence de 2 sites extracellulaires de fixation de l'acétylcholine sur le complexe protéique formant le canal récepteur	
Sélectivité	☐ Passage possible de tous les cations ☐ et en particulier : - o Sodium - o Potassium - o Calcium	
Fonction	☐ Transmission d'un signal d'une cellule nerveuse à une autre cellule	
Distribution	☐ Membrane plasmique des cellules musculaires o Au niveau de la jonction neuromusculaire ☐ Membrane des neurones du système nerveux central	
Changements de conformation	Récepteur inoccupé et fermé au repos Récepteur occupé et ouvert par fixation de l'acétylcholine sur le canal - o Permet l'entrée de cations dans la cellule - o Retour à l'état inoccupé et fermé en absence d'acétylcholine Dégradation de l'acétylcholine par une enzyme : la choline estérase Oscillation possible du canal entre l'état occupé ouvert et inoccupé fermé ☐ Récepteur occupé et fermé si l'acétylcholine est liée plus de 20 millisecondes - o Persiste tant que l'acétylcholine est présente	 L'état fermé permet d'interrompre un signal de stimulation dont la persistance serait délétère pour la cellule et l'organisme

TRANSPORT **FACILITE** PAR DES CANAUX IONIQUES

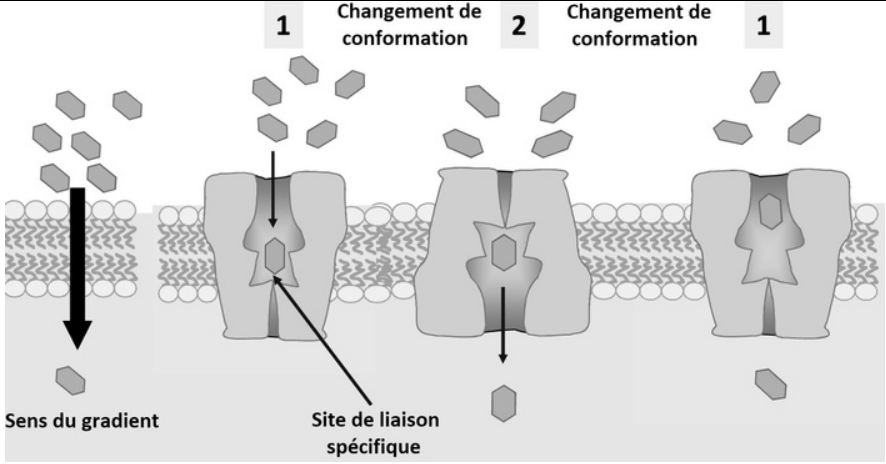
CANAUX IONIQUES AU NIVEAU DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE

Distribution des canaux



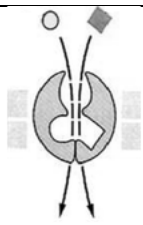
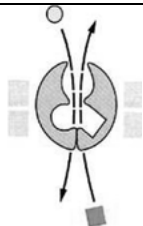
Mise en jeu des canaux : de l'influx nerveux à la contraction musculaire

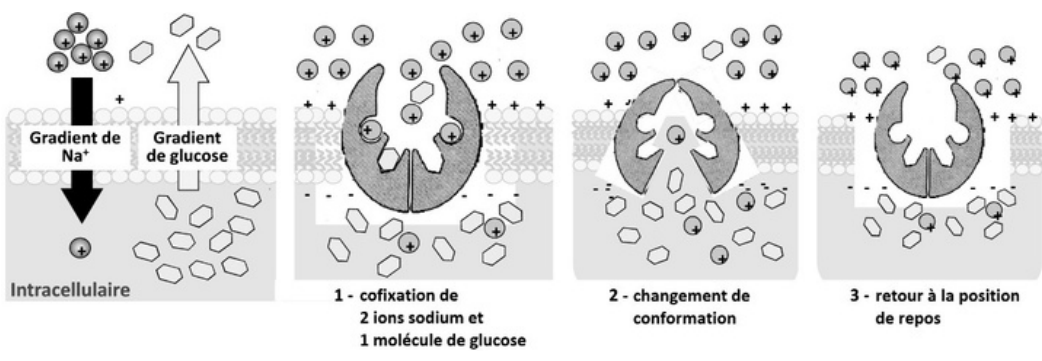
1. **Dépolarisation** de la **membrane plasmique** de la **terminaison nerveuse** lors de l'arrivée d'un **influx nerveux**
2. **Ouverture des canaux calcium voltage-dépendants** de la membrane plasmique
 - o **Entrée de calcium** massive en raison d'une concentration 100 fois supérieure dans le milieu
3. **Libération d'acétylcholine** dans l'espace synaptique
 - o Suite à l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire
 - o Par **fusion des vésicules** avec la membrane plasmique
4. **Ouverture des canaux cationiques récepteurs de l'acétylcholine**
 - o Suite à la fixation d'acétylcholine
 - o Permet une **entrée de sodium** entraînant une **dépolarisation locale** de la membrane plasmique de la cellule musculaire
5. **Propagation** de la dépolarisation de proche en proche par ouverture des **canaux sodium voltage-dépendants**
 - o Entraîne progressivement une dépolarisation généralisée de la membrane
6. **Sortie de calcium dans le cytosol à partir du reticulum sarcoplasmique**
 - o Par ouverture de canaux calcium voltage-dépendants, suite au passage de la dépolarisation à proximité du reticulum sarcoplasmique
 - o Entraîne une augmentation brutale de la concentration de calcium cytoplasmique et ainsi la **contraction musculaire**

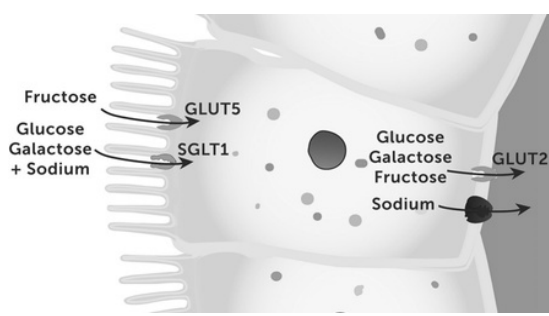
TRANSPORT FACILITE PAR DES TRANSPORTEURS EXEMPLE : FAMILLE DES TRANSPORTEURS GLUT	
Mécanisme commun à tous les transporteurs : fixation spécifique et changement de conformation	
Fonction	☐ Transport de sucres selon leur gradient de concentration o Si le sens du gradient est inversé , les sucres peuvent être transportés par le même transporteur et selon le même mécanisme mais en sens inverse o GLUT = GLUcose Transporter
Structure	Protéines à 12 domaines transmembranaires Existence d' isoformes transportant certains sucres en fonction de l'affinité de liaison o Affinité variable selon l'isoforme
Distribution	Ubiquitaire : présence de GLUT sur toutes les cellules de l'organisme Expression d' isoformes uniquement dans certains types cellulaires

TRANSPORT FACILITE PAR DES TRANSPORTEURS VARIETE DES ISOFORMES DE TRANSPORTEURSGLUT			
	Localisation Tissus majoritaires	Affinité Glucose (K_M)	Sucres transportés
GLUT1	Globule rouge	Forte (7mM)	Glucose, Galactose
GLUT2	Rein, foie, intestin	Faible (17mM)	Glucose, Galactose, Fructose
GLUT3	Neurone	Forte (2mM)	Glucose, Galactose
GLUT4	QUE cellules musculaires (muscle) et adipocytes (tissu adipeux)	Forte (5mM)	Glucose exclusivement
GLUT5	Intestin	Nulle	Fructose exclusivement

TRANSPORT ACTIF	
EXEMPLE : POMPE Na⁺K⁺ ATPase = POMPE SODIUM-POTASSIUM ATPase	
Sélectivité	☐ Ions Na⁺ et K⁺
Fonction	☐ Etablissement des différences de concentration de sodium et de potassium dans le milieu intracellulaire et extracellulaire ☐ Rôle essentiel pour l'homéostasie cellulaire
Fonctionnement	Transport des ions contre leurs gradients de concentration respectifs Nécessité d'une consommation d'énergie o Par ATP consommé : Sortie de sodium : 3 atomes Entrée de potassium : 2 atomes o Consomme jusqu'à 30% de l'ATP cellulaire

TRANSPORTS MEMBRANAIRES		
CO-TRANSPORTS DITS SECONDAIREMENT ACTIFS		
Transport simultané de molécules	☐ Une molécule est transportée selon son gradient de concentration o Souvent le sodium ☐ Une autre molécule est transportée contre son gradient de concentration Pas de consommation d'énergie par le cotransport mais le transport est dit secondairement actif car une consommation d'énergie est nécessaire pour rétablir le gradient de concentration o L'entrée de sodium perturbe l'homéostasie cellulaire : sortie nécessaire pour rétablir le gradient de concentration Assurée par la pompe sodium-potassium ATPase consommant de l'ATP	
Cas des symports	☐ Co-transport de particules dans un même sens o <i>Exemple</i> : transporteur sodium/glucose : SGLT	
Cas des antiports	☐ Co-transport de particules en sens opposé o <i>Exemple</i> : échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ des cellules cardiaques Entrée de sodium Sortie de calcium	

CO-TRANSPORTS DITS SECONDAIREMENT ACTIFS	
EXEMPLE : SGLT1 = SODIUM GLUCOSE TRANSPORTER 1 : TRANPORTEUR SODIUM-GLUCOSE	
Symport	☐ Entrée de Na⁺ dans le sens de son gradient o Nécessite la création d'un gradient de Na ⁺ grâce à la pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase Consommation d'énergie indirecte sous forme d'ATP ☐ Entrée du glucose contre son gradient
Mécanisme	 1 - cofixation de 2 ions sodium et 1 molécule de glucose 2 - changement de conformation 3 - retour à la position de repos

ABSORPTION DES GLUCIDES ALIMENTAIRES PAR L'ENTEROCYTE		
Fonction d'absorption de l'entérocyte	☐ Transfert des nutriments : o De la lumière intestinale où se trouve le bol alimentaire o Vers le compartiment intérieur où se trouve le compartiment vasculaire plasmatique extracellulaire	
Répartition asymétrique des transporteurs	☐ Membrane apicale : o GLUT5 o SGLT1 ☐ Membrane basale : o GLUT2 o Pompe Na⁺/K⁺ ATPase	

DETECTION DE L'ENVIRONNEMENT PAR DES RECEPTEURS	
Acteurs	☐ Récepteurs transformant un signal extracellulaire en signal intracellulaire sans internalisation de ce signal - o Protéines transmembranaires avec : - Un domaine extracellulaire sur lequel se fixe un ligand - Un domaine intracellulaire transmettant le message à l'intérieur de la cellule ☐ Acteurs intracellulaires de la transduction du signal - o Transmission parfois en cascade de signalisation impliquant plusieurs protéines et messagers - o Permettent une réponse cellulaire
Réponses cellulaires possibles	☐ Modifications de l'expression des gènes ☐ Modifications du métabolisme ☐ Modifications de la forme et de la mobilité cellulaire

DETECTION DE L'ENVIRONNEMENT PAR DES RECEPTEURS	
RECEPTEURS A ACTIVITE ENZYMATIQUE	
Récepteurs à activité tyrosine kinase	Les plus fréquents Région intracellulaire à domaine catalytique capable de catalyser la phosphorylation spécifique de certaines tyrosines ☐ <i>Exemple :</i> - o Récepteur à l'insuline Hormone régulant le métabolisme glucidique - o Récepteur à des facteurs de croissance Capables de stimuler la division cellulaire <i>Exemple :</i> Récepteur à l'EGF
Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase	Phosphorylent des protéines intracellulaires sur des sérines et thréonines <i>Exemple :</i> Récepteur au TGF bêta o Facteur de différenciation cellulaire
Récepteurs à activité guanylate cyclase	☐ Hydrolysent le GTP en GMP cyclique (GMPc) - o GMPc : messenger intracellulaire ☐ <i>Exemple :</i> Récepteur à l' ANP (atrial natriuretic peptide) - o Hormone agissant sur le rein pour régler la pression artérielle

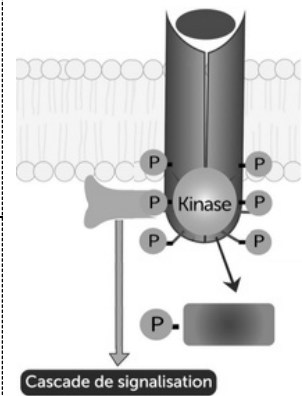
RECEPTEUR A ACTIVITE TYROSINE KINASE
FONCTIONNEMENT LE PLUS FREQUENT

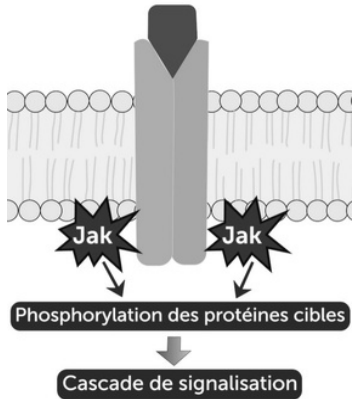
Activation du récepteur

1. **Fixation du ligand** provoquant :
 - o la **dimérisation** du récepteur
 - o Sous-unités non assemblées en absence de ligand
 - o l'activation de la fonction **kinase** intracellulaire
2. **Auto-phosphorylation** sur des résidus tyrosine des sous-unités du récepteur

Cascade de signalisation

3. **Recrutement de protéines** sur les **tyrosines phosphorylées**
 - o Conduit à un changement de conformation provoquant une cascade de signalisation
- 3.bis **Phosphorylation de protéines cibles** intracellulaires
 - o Conduit à une régulation de leur activité



DETECTION DE L'ENVIRONNEMENT PAR DES RECEPTEURS		
RECEPTEURS COUPLES A DES PROTEINES DE TRANSDUCTION		
Pas de domaine enzymatique propre	☐ Transmettent le signal d'activation par interaction avec des protéines intracellulaires o Déclenche une cascade de signalisation ☐ <i>Exemple</i> : récepteurs couplés à des enzymes, récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques	
Récepteurs couplés à des enzymes : exemple des récepteurs aux cytokines	☐ Exemple de cytokines : interféron, interleukine 6 o Protéines sécrétées par le système immunitaire o Rôle dans la réaction inflammatoire ☐ Fonctionnement du récepteur o Récepteur à plusieurs sous-unités Parfois plus de 2 o En absence de ligand : sous-unités du récepteur : non assemblées associées à des protéines tyrosine kinase intracellulaires de la famille Jak sous forme inactive o En présence de ligand : assemblage des sous-unités du récepteur activation des protéines JaK phosphorylation de protéines cibles entraînant une cascade de signalisation	
Récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques	☐ Récepteurs appartenant à une famille de protéines à 7 domaines transmembranaires o Peuvent être activés par divers types de signaux extracellulaires comme : Des hormones comme la TSH Des ions calcium Des photons ☐ Suite à la réception du signal , le récepteur subit un changement de conformation et active une protéine G hétérotrimérique o Formée de 3 sous-unités : alpha, bêta et gamma La sous-unité alpha lie un GTP o Changeant de conformation pour activer des cibles comme : Une enzyme membranaire : adénylate cyclase Une enzyme cytosolique : phospholipase C Un canal dans la membrane	