

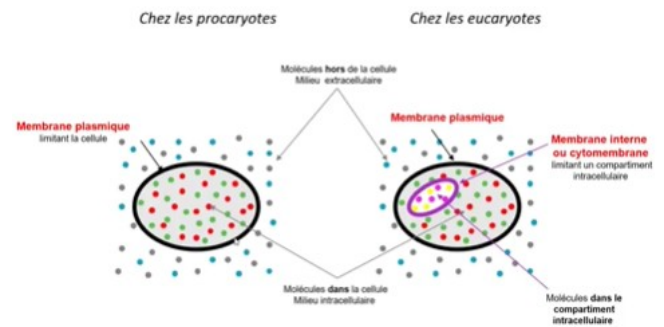
LES MEMBRANES CELLULAIRES - ARCHITECTURE MEMBRANAIRE

I- Les membranes biologiques : architecture de base

Les **cellules procaryotes** et **eucaryotes** possèdent une **membrane plasmique** qui représente une **frontière physique** qui sépare 2 milieux riches en eau, le milieu extracellulaire (EC) et le milieu intracellulaire ou cytosolique (IC).

Les **procaryotes** possèdent un **seul compartiment** protégé par cette membrane plasmique. Les **cellules eucaryotes** possèdent **tout un réseau protégé** appelé les **cytomembranes**. Les **cytomembranes** sont construites sur le **même principe** que la **membrane plasmique**. Elles servent aussi de **frontière** pour **isoler l'intérieur** de ce

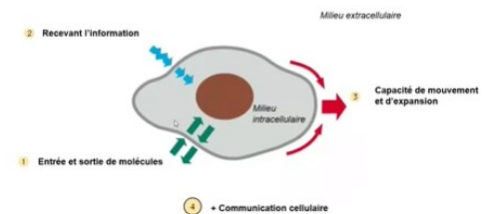
compartiment luminal pour permettre de réaliser des **actions enzymatiques** à l'intérieur de ce compartiment **sans interférer** dans les **autres actions** à l'extérieur de ce compartiment dans le cytosol.



Toutes les **cytomembranes** sont en **relation** avec la **membrane plasmique**. Elles ne le sont pas directement mais grâce à un **flux vectoriel**, par l'intermédiaires de vésicules qui circule dans la cellule par des **mécanismes de bourgeonnement** et de **fusion/fission** avec Golgi puis avec la membrane cytoplasmique.

Ces **relations** entre membranes sont **importantes** pour maintenir **l'intégrité cellulaire**. Ces macanises ont lieu dans les deux sens, aussi bien pour de l'endocytose que pour de l'exocytose. L'ensemble de ces **membranes** sont **indispensables** à la vie cellulaire.

Au-delà de son rôle de frontière, la membrane a des **fonctions différentes** :



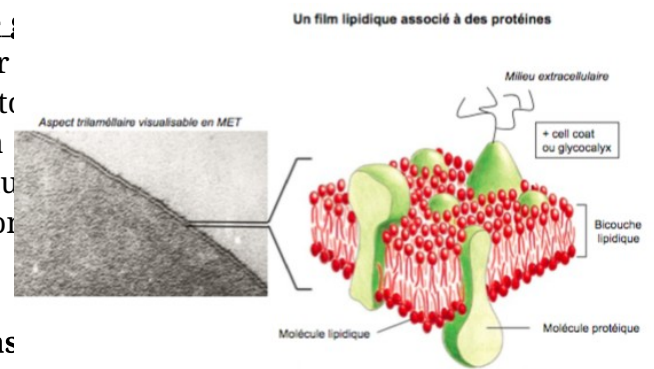
- Une cellule est très dynamique. Capacité de **mouvement** et **d'expansion (motilité cellulaire)** → cellule capable de se mouvoir, de se déplacer, changer de forme... grâce des protéines membranaires qui vont lier les éléments du cytosquelette.
- **Entrée et sortie** de molécules → transport (réguler le transport des molécules à travers la mb). **Rôle de filtre sélectif** qui contrôle l'entrée des nutriments et la sortie des déchets (ou produits de sécrétion)
- Elles vont permettre de **maintenir les différences de concentration** qui sont **indispensable** pour la vie cellulaire, entre les différents milieux (intérieur/extérieur de la cellule par exemple) entre la lumière de l'organite et le cytosol
- Elle **reçoit l'information** en constituant un système de capture qui capte les signaux extérieurs (signalisation cellulaire) et relaye les informations à l'intérieur de la cellule grâce à des récepteurs (qui sont des protéines transmembranaires) afin de répondre à des changements de l'environnement (en changeant de forme par ex) afin de s'y adapter. La

cellule émet une **signalisation**. Des protéines relayent l'info ce sont des récepteurs (protéine transmembranaire)

- Rôle de **communication cellulaire** qui peut être directe entre les cellules ou entre une cellule et la MEC. Cette communication directe dépend des systèmes de reconnaissance et de cohésion

❖ Architecture de base des membranes cellulaires

Toutes les membranes cellulaires ont une **structure** associée à des **protéines**. L'ensemble est **maintenu** par à-dire qu'elles sont incapables de faire des liaisons **at** **lipidiques** qui sont étroitement apposés formant la constitue la base universelle des membranes cellulaires. **L'épaisseur** d'une membrane est d'environ type de membrane.



Cette ultrastructure est visible uniquement en MET (as permet de fixer des lipides, précisément la **tête** du lipide qui est osmiophile (attire aux électrons), les extrémité ne vont pas fixer donc sont osmiophobes (clair aux électrons). Les **têtes** sont **hydrophiles** et **osmiophiles**, et les **queues hydrophobes** et **osmiophobes**. Les 2 feuillets osmiophiles font **2nm** d'épaisseur et l'autre (osmiophobe) **3nm**. C'est dans le feuillet osmiophobe que l'on retrouve les queues des lipides.

Les **sucres** peuvent se fixer soit sur des **protéines** soit sur des **lipides**. L'ensemble de ces sucres va réaliser un **feutrage filamentaire** qui est le **cell-coat** ou **glycocalyx**. Dans les cytomembranes : Ils sont orientés **vers** la **lumière** du compartiment, **jamais** dans vers le **cytosol**, **pas de sucre en contact avec le cytosol**. On ne trouve **jamais** de sucre sur une membrane tournée vers la partie cytosolique.

II- Analyse biochimique des membranes cellulaires

A- Modèle d'étude : la membrane plasmique de l'hématie

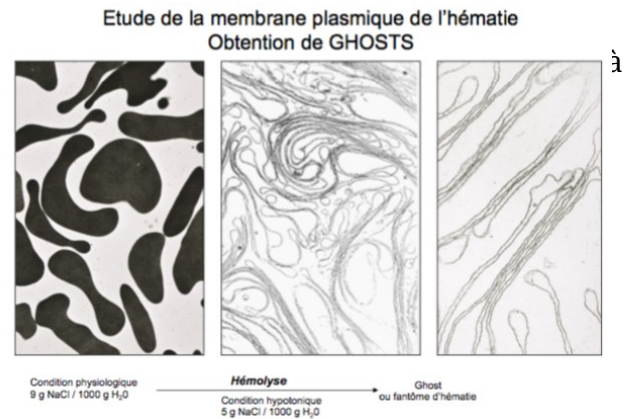
L'hématie est le **modèle d'étude** car toutes les connaissances que l'on a acquises ce sont faites à partir de l'hématie.

L'hématie est une **cellule eucaryote hyper spécialisée** lors de sa différenciation cellulaire. Elle **perd** à la fois son noyau et ses **organites** au cours de sa différenciation cellulaire.

Cette hématie est un **sac rempli d'hémoglobines** entouré par une membrane plasmique non contaminée par d'autres éléments biologiques. L'hémoglobine est extrêmement **dense** aux **électrons** car elle est constituée de fer qui est un métal lourd qui arrête les électrons. En moyenne, une hématie mesure **7 µm**.

Les hématies, en conditions physiologiques, sont en **équilibre osmotique** (on a **9g de NaCl pour 1 000 g d'eau**). Quand on joue sur les conditions salines, l'eau a toujours tendance à se déplacer du compartiment hypotonique vers le compartiment hypertonique.

Pour isoler les membranes plasmiques de l'hématie, on les plonge dans une solution hypotonique de façon ce qu'elles se gorgent d'eau. A un moment donné, l'hématie est tellement gonflée que la membrane plasmique va créer des petits pores (elle n'éclate pas complètement) pour faire sortir l'hémoglobine. C'est ce qu'on appelle **l'hémolyse**, c'est la perte de l'hémoglobine au sein de l'hématie. Il ne va rester que des « déchets membranaires » soit des excès de membranes psalmiques. On appelle ça des **fantômes d'hématie** ou des **ghost**. En jouant sur **l'osmose** (mouvement d'eau), on peut récupérer les membranes plasmiques d'hématie. On peut ensuite centrifuger nos prélèvements de façon à pouvoir étudier la composition de la membrane plasmique des hématies.



On trouve dans la **membrane plasmique de l'hématie**, en termes de **masse**

- 52% de protéines
- 40% de **lipides**
- 8% de **sucres**.

En nombre, on retrouve **plus de lipides** (50 molécules de lipides pour 1 de protéine) car elles sont **plus petites**.

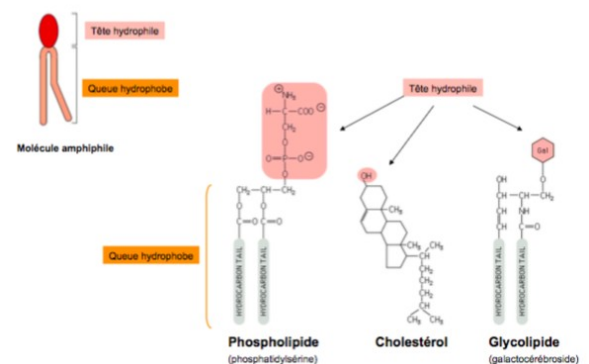
B- Les lipides membranaires

1. La composition lipidique

Les lipides membranaires constituent la **base universelle** de la structure de la membrane plasmique. Dans ces lipides, on a 3 composants lipidiques différents qui varient en fonction du type cellulaire et du type de membrane.

On a :

- Les **phospholipides** (55% pour l'hématie)
- Le **cholestérol** (25% pour l'hématie)
- Les **glycolipides** (20% pour l'hématie)

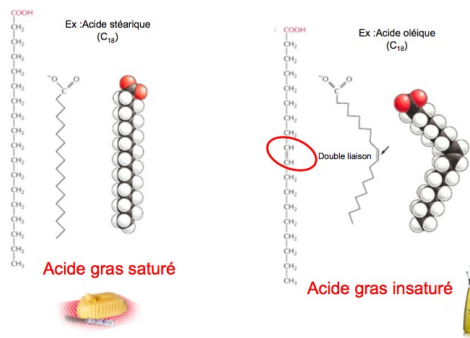


Tous ces lipides contiennent une **tête hydrophile** et une **queue hydrophobe** (chaîne hydrocarbonée). Ce sont des molécules **amphiphiles**. Les **phospholipides** et **glycolipides** contiennent des **acides gras**.

a. Les phospholipides

Ils sont **majoritaires** (55%)

Elles possèdent 2 chaînes d'**acide gras** (ce sont une chaîne hydrocarbonée hydrophobe plus ou moins longue (COOH au bout) hydrophobe, qui sont insaturés quand ils présentent une double liaison). Le nombre de carbone varie



Double liaison responsable d'un coude : encombrement stérique moins présent dans les membranes. On remarque une plicature (= insaturation) qui est responsable d'une **double liaison** au sein de l'acide gras. Cela cause une **insaturation**. Elle est responsable de la **fluidité** de la membrane.

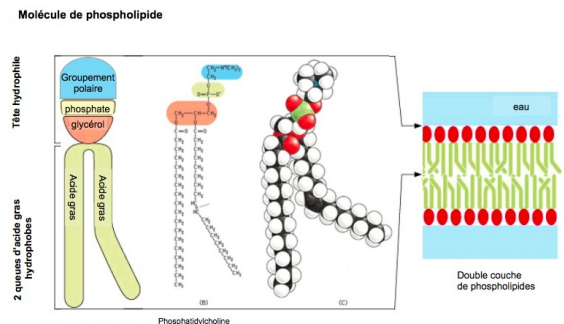
On peut avoir des acides gras avec une insaturation ou plusieurs insaturations (= acide gras polyinsaturées)

Les acides gras **insaturés liquides** à température ambiante (qui dérivent des graisses végétales) peuvent être **saturés solides** à température ambiante (dérivent graisse animale, dérivent du beurre). Plus la membrane aura une **composition lipidique** avec acide gras **insaturé**, plus elle sera **fluide** et inversement. Les acides gras sont **importants** pour la composition/formation des **triglycérides**. Ils sont **reliés** directement par l'intermédiaire d'une molécule de glycérol. On trouve ces triglycérides dans les gouttelettes lipidiques qui représentent la forme de stockage des réserves lipidiques. Il faut **3 AG** pour former un triglycéride.

Les AG sont **importants** également pour la **structure** des **phospholipides** (éléments les plus importants/principaux de la membrane).

Les **Phosphoglycérides** diffèrent entre eux par leur **groupement de tête** lié à l'acide phosphorique 2 chaînes d'AG une saturée et une insaturée

Il y a deux familles de phospholipide :

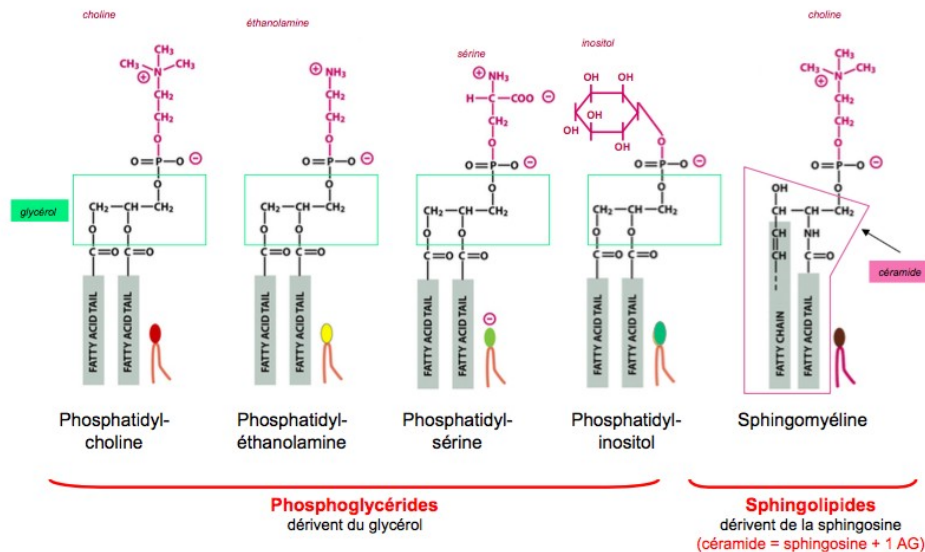


➤ **Phosphoglycérides** : (dérivent du glycérol), ils **diffèrent entre eux par un groupement de tête** lié à l'acide phosphorique lié à une molécule de glycérol qui se lie par l'intermédiaire de OH à deux chaînes d'AG (1 saturée et 1 insaturée) :

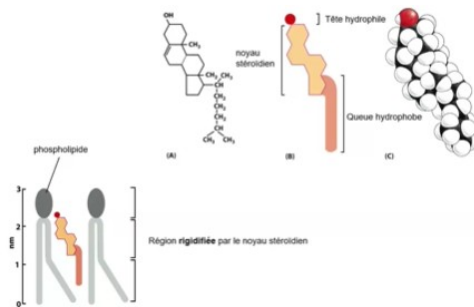
- **Phosphatidyl-Choline** → celui qui est le plus souvent retrouvé dans une **membrane biologique**. On les trouve majoritairement dans la membrane cellulaire.
- **Phosphatidyl-éthanolamine**
- **Phosphatidyl-sérine** → chargé **négativement**.
- **Phosphatidyl-inositol** → Le plus **minoritaire**, groupement de tête inositol cyclique. Important pour la signalisation car il permet l'organisation du trafic cellulaire. Il est chargé **négativement** aussi.

➤ **Sphingolipides** :

- **Sphingomyéline** → bâtie sur un **céramide** (1 molécule de sphingosine + 1 acide gras) et pas un **glycérol**. Elle comporte également une **chaîne d'acide gras** qui ne porte **pas d'insaturations**. On la retrouve dans les gaines de myéline. Elle possède une tête choline sur la tête hydrophobe



b. Le cholestérol

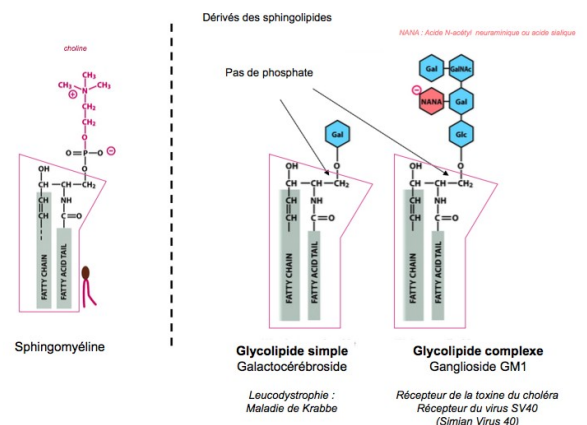


Il entre dans la **composition** des **membranes cellulaires animales** à l'exception de la membrane interne de la **mitochondrie**. Il est **absent** chez les **procaryotes**, chez les **levures**, les **végétaux**. C'est une molécule **amphiphile** avec une petite **tête hydrophile** (OH), 4 cycles rigide puis et une **extrémité hydrophobe** (chaîne hydrocarbonée). Le cholestérol est plus **compact** et plus **court** que les phospholipides. Il peut donc **s'insérer** entre 2 phospholipides en s'adaptant aux espaces générés par les coudes des phospholipides.

A cause de ces cycles, il va **rigidifier** la **bicouche lipidique** et la **rendre moins fluide** ; plus il y en a, plus la membrane est rigide. Il la rend **moins fluide** et **moins perméable**. Il est extrêmement important et abondant dans la membrane plasmique des cellules animales. On peut s'en servir comme **marqueur** pour les **membranes** par exemple pour l'immunohistochimie.

c. Les glycolipides

Ils ressemblent de par leur organisation à la **sphingomyéline**. Leur groupement de tête est un ou plusieurs **sucres** et il n'y a **pas de phosphate** (la différence est que le sucre n'est pas lié à un acide phosphorique). Ce sont des **molécules amphiphiles** avec 2 chaînes hydrocarbonées. Ils sont abondants dans les neurones et diffèrent par leur composition en sucres et le nombre de sucres.



On a soit :

- **Un seul sucre** branché sur la **tête**, dans ce cas on parle de **glycolipide simple**. Un sucre branché directement sur un **céramide**, un sucre.

Si le sucre est un **galactose**, il s'appellera **galactocérébroside**, très important dans les gaines de myéline (sert à protéger les fibres nerveuses) qui est le constituant principal, permet d'isoler le message qui va transiter dans le tissu nerveux. Il permet une bonne conductance de l'influx nerveux. Il n'est pas en quantité infinie. Sa concentration est **finement régulée**. Dégrader dans le lysosome par le **galactocérébrosidase** (qui se trouve dans le lysosome) permet un renouvellement de la membrane plasmique.

Pathologie : Elles sont associées à de mauvais fonctionnement. Chez certains patients, l'enzyme galactocérébrosidase n'est pas présente (ou non fonctionnelle) donc, les glycolipides peuvent s'accumuler anormalement dans le lysosome → **surcharge lysosomale** créant des maladies de surcharge lysosomale responsable de la **maladie de Krabbe** (leucodystrophie) → anomalie de la substance blanche (myéline), l'accumulation de galactocérébroside est responsable de la destruction des cellules qui fabrique la gaine de myéline

Maladie de Gaucher : le glycolipide qui est engagé est le **glucocérébroside** qui s'accumule dans le lysosome, car la glucocérébrosidase n'est plus fonctionnelle ce qui entraîne une maladie de surcharge dans le lysosome → **surcharge lysosomale**, C'est la maladie lysosomale **la plus fréquente** des maladies lysosomales.

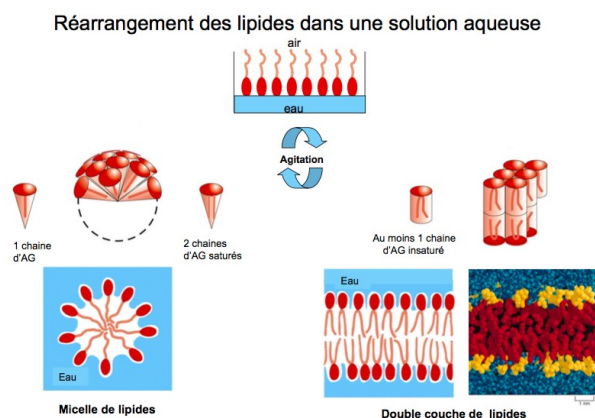
- **Plusieurs sucres** branchés sur la tête. Dans ce cas on parle de **glycolipides complexes**. Ils ont un céramide sur lequel sont branchés directement des sucres. Le NANA est (un acide sialique) chargé négativement.

Exemple : le **ganglioside GM1**. Il a un rôle important dans les cellules nerveuses mais on ne le retrouve pas seulement dans ces cellules nerveuses. Il est le **récepteur** pour la toxine du choléra.

Choléra : maladie grave infectieuse responsable de diarrhée brutale et déshydratation extrême parfois mortelle : Ce n'est pas la bactérie du choléra qui est dangereuse mais la toxine qu'elle sécrète qui est dangereuse ; elle est sécrétée dans les tube digestif, et est capable de se fixer directement sur le ganglioside GM1 en d'autre terme, c'est le récepteur de la toxine du choléra ganglioside, elle se fixe sur les cellules épithéliales intestinales cela induit une modification de la perméabilité qui permet la sortie d'eau massive d'où déshydratation sévère : rupture des mb intestinale.

Le ganglioside GM1 peut aussi être le récepteur du **virus SV40**, virus du **SIDA**. Le GM1 peut aussi être exprimé dans le les tissu épithéliale et peut être détourné par des microorganismes (cas du SV40).

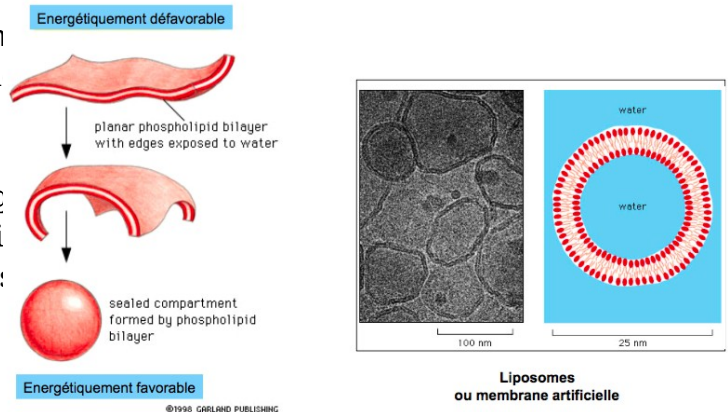
2. Les lipides membranaires forment des doubles couches dans l'eau



2 type de réarrangement suite à l'agitation des lipides dans l'eau : **micelle** ou **double couche de lipide** cela dépend de la structure des AG et plus précisément de la tête des lipides.

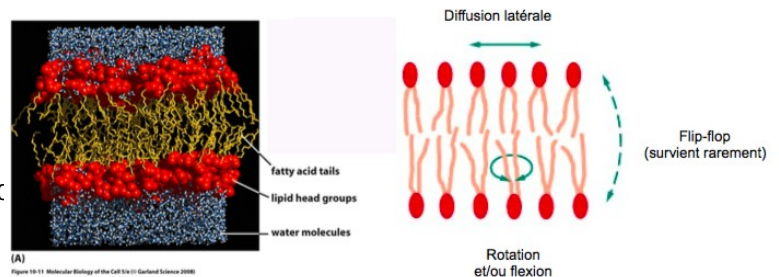
L'énergie va pousser les **molécules** à se refermer. Elle se **réassemble spontanément** en cas d'énergétiquement défavorable.

Les **liposomes**, c'est une **membrane lipidique phospholipides** qui l'on met dans l'eau. L'agit le type de phospholipide il n'y a pas de protéine: former une bicouche lipidique.



3. La fluidité de la bicouche lipidique

Les **lipides** sont capables de **bouger** dans la membrane. La mobilité s'étudie grâce aux liposomes. Il y a **4 mouvements réalisables** par les phospholipides:



- Les mouvements de **rotation** sont des mouvements rapides, de l'ordre du **picoseconde**. Ils sont **fréquents** et **spontanés**. C'est un lipide qui est capable de rotation sur son axe.
- Les mouvements de **flexion** sont des mouvements rapides, de l'ordre du **picoseconde**. Ils sont **fréquents** et **spontanés**. C'est une chaîne d'acides gras qui oscille au sein d'un phospholipide.
- Mouvements **latéraux** → diffusion latérale. Ils sont capables d'échanger leur place avec leur voisin. Sont **rapide** c'est-à-dire de l'ordre du **milliseconde** et **spontanés**.
- **Flip-flop** → lipides qui sont capables de **basculer** d'une **face** à une **autre**. Phénomène très **rare** (encore plus dans les membranes artificielles (1 fois par mois environ) car le flip-flop est catalysé par une protéine : la **flipase**, or il n'y a pas de protéines dans les liposomes. Cette flipase va obliger les phospholipides à basculer d'une face à une autre. C'est **énergétiquement défavorable** de passer d'une face à une autre, de traverser la membrane. Se passe souvent pendant **l'apoptose** (mort programmé des cellules (= suicide) en exprimant la **phosphatidylsérine** à la surface). Quand une cellule est prête à mourir elle doit inverser un phospholipide. Ce basculement se fait grâce aux flipase. Lors de la **biosynthèse dans la membrane de RE** (sur **un seul feuillet**), des membranes sont synthétisées sur une seule face de la membrane et il faut alors réorganiser après sur les feuillets grâce au flip flop.

La membrane est capable de **bouger** en fonction d'un certain nombre de facteurs. Elle **dépend** de la **composition** des **phospholipides** et de la nature des **chaînes** d'acides gras. Elle dépend aussi de la **longueur** et de la **présence** des **insaturations** des AG.

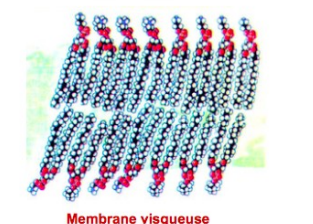
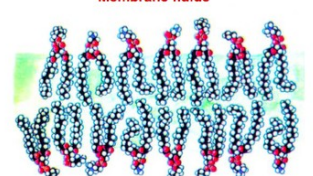
La **fluidité** est augmentée par :

- Les **chaînes courtes** et **insaturées** d'acides gras (plus c'est court, plus c'est fluide)
- **Faible taux de cholestérol**
- **Augmentation de la température**

Fluidité diminuée par :

- **Chaînes longues** et **saturées** des acides gras
- **Taux de cholestérol élevé**

Diagramme illustrant la fluidité de la membrane.



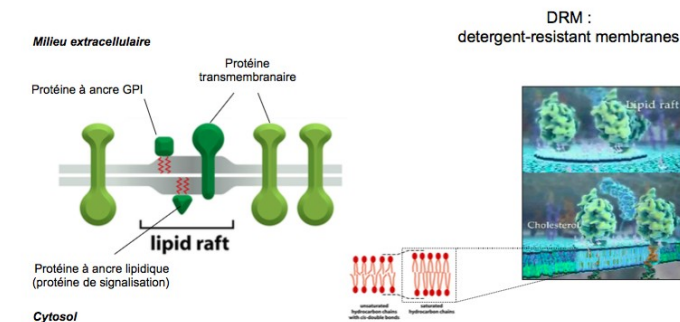
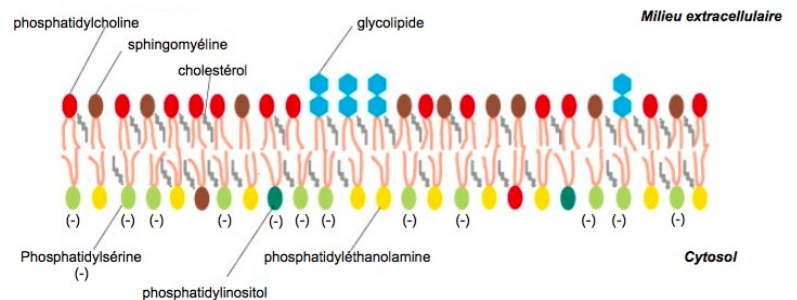
- **Diminution de la température** (exemple du beurre)

4. L'asymétrie de la bicouche lipidique

La composition lipidique des 2 feuillets est **différente**.

Sur le feuillet **externe** (**extracellulaire**), on retrouve majoritairement des **phospholipides** à tête **choline** soit les **phosphatidylcholine** et **sphingomyéline**, **exclusivement les sucres (glycolipides)**. Sur le feuillet **interne** ou **cytosolique**, on a des **phosphatidyléthanolamine**, des **phosphatidylsérine**, des **phosphatidylinositol** qui peuvent être **mono, bi** ou **tri phosphorylé**. L'ensemble de ses formes phosphorylées sont regroupées sous le nom de **phosphoinositides**. Ils sont peu fréquents mais très importants dans la signalisation cellulaire et dans la transduction membranaire.

Certains lipides peuvent être porteurs de sucres, c'est-à-dire **glycosylés**. On ne les retrouve que sur le feuillet **externe**. Le **cholestérol** ne **participe pas** à cette asymétrie. Il est réparti de façon **homogène** sur la **totalité** des membranes, entre les 2 feuillets. L'**asymétrie** est **durable**.



Il existe des petits territoires : les **radeaux lipidiques** ou **lipid raft** qui sont enrichis en **sphingomyéline** et en **cholestérol**. Ce sont de petites zones un peu plus épaisses et plus rigides (moins fluide) car il y a beaucoup de **sphingomyéline** (plutôt chaînes d'acides gras saturées). Dans ces **radeaux lipidiques** il y a des regroupements protéiques et plus particulièrement des **protéines**

transmembranaires et des **protéines à ancre lipidique** (GPI) qui vont pouvoir être **amenées** plus **rapidement** à des lieux de **signalisation**.

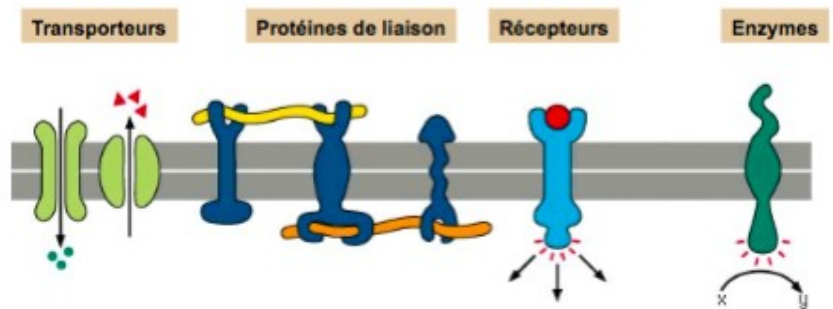
Ces insaturations vont avoir pour conséquences de créer des **petits patchs** ayant des **interactions non covalentes** qui ne peuvent pas être désorganisées par des détergents. Les **lipid-raft** sont **insolubles** sous l'action des détergents.

Les **DRM** (détergent-résistant membranes) : **RAFT** résistant au détergent : insoluble, permet de les **différencier** et de les **isoler**. On est capable de les **isoler** et les **purifier** en laboratoire pour étudier leur organisation.

Protéines des lipid-raft → **PrP**, elle est **ancrée** à la **membrane plasmique** qui peut être sous forme **normale** ou sous forme **pathologique**. La PrP est une protéine à ancre lipidique **GPI**, on l'appelle la protéine prions. Malheureusement cette protéine présente physiologiquement peut devenir **pathologique** en se convertissant de manière à devenir **résistante** à la **dégradation**. Cette conversion se fait dans les **DRM**. Cette protéine qui est un peu repliée est **incapable** d'être **dégradée** et va donc s'accumuler (surtout dans les neurones) pour être à l'origine d'une dégénérescence.

C- Les protéines membranaires

Elles donnent en grande majorité leur **fonction**. Il y a des protéines qui permettent le **transport** des **ions** et **nutriments**, d'autres assurent la **liaison** avec de **protéine périphérique** ou des protéine assure la **liaison** avec la **MEC**. Elles qui jouent aussi le rôle de **récepteur** (relais l'info de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule), **d'autres** le rôle **d'enzyme**.



Rappel sur les protéines : Ce sont des **protéines** structurées par un **enchaînement d'acides aminés** représentés de façon linéaire. Ils sont **liés** les uns avec les **autres** par des **liaisons covalentes** (peptidiques). Ils sont liés les uns aux autres de façon linéaire. Les AA sont liés les uns aux autres par des liaisons peptidiques qui sont des liaisons covalentes. Ces liaisons vont rendre le **squelette lié**. Ils sont liés par leur **extrémité C-term** et par le biais d'un **groupement carboxyle** et un **groupement amine** au niveau du **N-term**.

Chaque **acide aminé** a une **chaîne latérale** qui lui est **propre** et qui rend les **acides aminés distincts** les uns des autres. Il en existe une **vingtaine**,

- Un certain nombre sont **hydrophiles** (polaires) → chaîne **latérale** tournée vers le **milieu aqueux**.
- Il y a les acides aminés **hydrophobes** (non polaires) → chaîne latérale tournée vers la **membrane**, elle fuit le côté aqueux de la solution. Ils ont tendance à se regrouper, se tourner à l'intérieur de la membrane.

Ils ont un **alignement linéaire particulier** qui constitue la **structure primaire** (séquence en acides aminés) d'une protéine. Une protéine sous sa forme primaire ne peut pas donner sa fonction à la protéine. Il y a une **structure spatiale** où protéine se replie. Il y a 4 niveaux de repliement protéique, ils vont se replier dans l'espace et dans le temps pour donner la fonction à la protéine.

La structure **secondaire** en hélice α et feuillet β , elle se replie **localement**. Elle est maintenue par les liaisons hydrogène. La structure secondaire est indéfinie.

La structure **tertiaire** c'est un repliement de la structure secondaire dans l'espace maintenue grâce à des liaisons hydrogènes, **au-dessus** de la **structure donnée**. Il se fait dans l'espace. La protéine va **adopter** une structure **tridimensionnelle**. C'est grâce à cette structuration que la structure va pouvoir avoir sa fonction protéique. Cela se matérialise par le fait qu'il y a des **liaisons disulfures** (2 atomes de soufre de 2 cystéines différentes liées par des liaisons covalentes). Il y a une **stabilisation additionnelle** grâce aux **liaisons non covalentes**. On peut en utilisant des **détergents** casser cette **structure**, cependant si on la **casse** on casse **forcément** la **fonction** de la **protéine**. Ce n'est pas parce que la protéine est fonctionnelle qu'elle est active. Elle a besoin d'une **signalisation** pour être **active**. C'est le mécanisme de **signalisation**.

Une grande partie des protéines intervenant dans la signalisation sont des petites protéines.

Certaines protéines peuvent posséder une **structure quaternaire** (au moins 2 chaînes polypeptidiques) comme **l'intégrine** (=hétérodimère) (contiennent plusieurs sous unités). On parle

de protéine **multimérique**. Pour 2 sous unités ce sont des **dimères**. S'il y en a 3 ce sont des **trimères**. Soit les chaînes polypeptidiques sont **identiques** et on dit homo, en revanche si elles sont **différentes**, on dit **hétéro**. Pour l'intégrine on parle d'hétérodimère. Ces protéines ont une structure 3D qui se replie **localement** dans l'espace et dans le temps → structure quaternaire. Stabilisé en grosse majorité grâce aux liaisons non covalentes. Si on casse la P par des détergent elle perd sa fonction (elle est dégradée)

On a des **chaînes latérales** de part et d'autre. On est capable de presque **prédire l'environnement 3D** d'une protéine car les **acides aminés** vont enfouir les **résidus hydrophobes**. Il existe des **logiciels de prédiction** de structure 3D de protéine simplement en regardant l'alignement de la protéine. On peut dire si la protéine a des hélices α , ou des feuilles β .

Cette conformation de la protéine est contrôlée par la cellule elle-même, ou alors la cellule contrôle le repliement en sécrétant des enzymes.

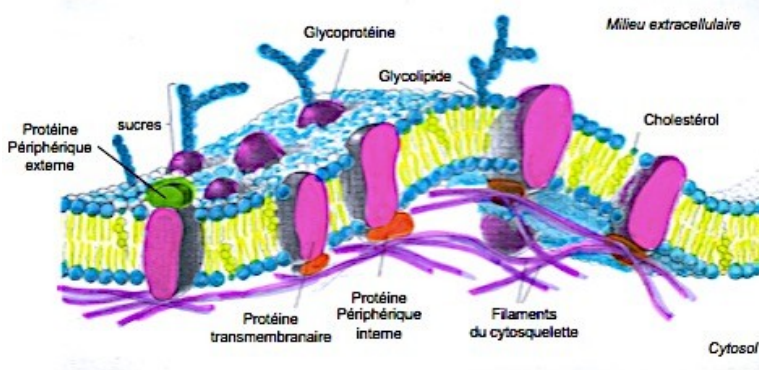
1. La composition protéique

1935 : compréhension que les protéines se posaient de part et d'autre de la membrane sans la traverser, modèle de **Danielli**

Cryofracture → empreinte qui donne creux.

1972 : modèle de la **mosaïque fluide** **Singer et Nicolson** → protéines capables de traverser la membrane □ Permettait de décrire la composition de la membrane et son comportement dynamique. Mosaïque car composition membranaire hétérogène. Lipides répartis asymétriquement sur une face. Sucres plus d'un côté que de l'autre aussi. Protéines à ancre lipidique d'un côté, mais jamais de l'autre. On parle de fluide car cette membrane bouge.

2. L'association des protéines membranaires avec la bicouche lipidique

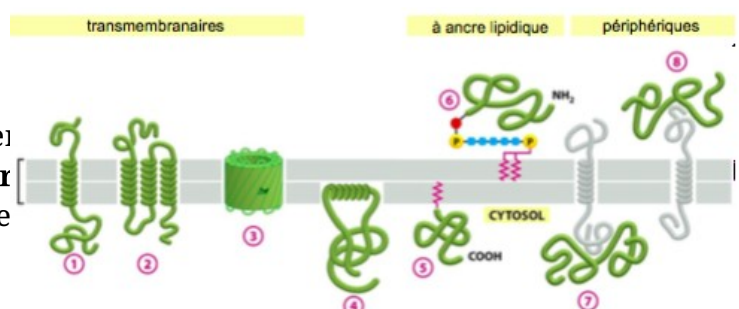


Il y a plusieurs classes de protéines membranaires : les protéines **transmembranaires**, les protéines **en épingle à cheveux**, les protéines à **ancrage lipidique** et les protéines **périphériques internes et externes**.

3. L'asymétrie des protéines

On a :

- Les **protéines intégrales** qui comportent
 - o Les protéines **transmembranaires**
 - o Les protéines en **épingle à cheveux**
- Les protéines à **ancrage lipidique**
- Les protéines **périphériques**.



a. Les protéines intégrales

Les protéines transmembranaires représentent **70%** des protéines membranaires et sont **amphiphiles** : elles ont une partie **hydrophile** et une autre **hydrophobe**. Elles peuvent traverser la membrane de plusieurs façons :

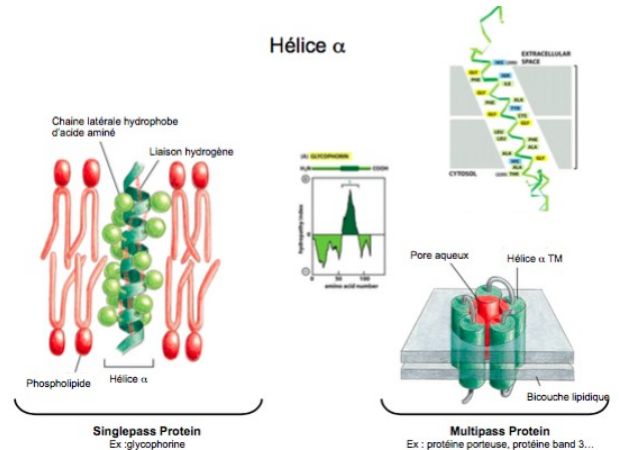
- En traversant la membrane en réalisant une **hélice α** unique, on parle de protéine **single pass**
- En traversant la membrane avec plusieurs **hélices α** . On parle de protéine **multi pass**.

Les protéines sont **majoritairement repliées** en hélice α .

Les hélices sont stabilisées par des liaisons hydrogènes

La **glycophorine** (**single pass**) traverse une seule fois la membrane. C'est une **protéine exclusive** de la **membrane plasmique** de l'**hématie** et c'est un **dimère** (2 sous unités qui traversent chacune une seule fois la membrane). Cette **hélice α** permet d'exposer les **chaines latérales** avec les **résidus R hydrophobes** tournés vers les **phospholipides**. Elle n'est **pas** composée **exclusivement d'acides aminés hydrophobes**.

Il y en aura avec des **résidus hydrophiles** donc tournés vers l'intérieur de l'hélice. Tout cela est représenté par les **liaisons hydrogène**. Pour une **hélice α** , il faut une **vingtaine d'acides aminés**.



On est capable de trouver **l'index d'hydropathie** ou le profil **d'hydropathicité** grâce à des logiciels. Etiqueter les régions hydrophiles des régions hydrophobes. En fonction de l'index d'hydropathie et du nombre d'AA on peut déterminer ou il y a une hélice α

Multipass → par exemple : 5 passages α . Protéines avec résidus hydrophiles. Les hélices α sont reliées par des petits coudes. On a majoritairement des protéines hydrophobes cependant il y a forcément des résidus hydrophiles qui sont orientés vers le pore de cette protéine multipass.

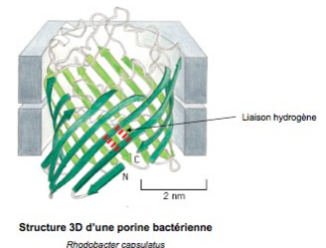
EX : **GLUT** et **protéine band 3**

Il existe **d'autres protéines** qui sont **repliées** aussi : les **feuilles β** qui sont **minoritaires** et pour les grosses protéines.

Représente une espèce de **tonneau** avec une **partie ouverte (port)** de part et d'autre de la membrane. La structuration de base est le **brin β** mais il n'est pas stable seul. Plusieurs brin β s'associent grâce aux liaisons hydrogène en **feuilletés β** . C'est lui qui **traverse la membrane**. Seulement des protéines **multipass** car un seul brin β n'est pas stable.

Cet **agencement** en acide aminé qui traverse la **membrane** est **twisté**, incurvé contre la membrane. Il faut environ **25-30 acide aminé** pour traverser la membrane. Les **résidus hydrophobes** se retournent vers la **membrane**, et ceux **hydrophiles** vers l'**intérieur** du tonneau.

*Exemple : les **porines mitochondriales** (ces protéines multipass se retrouvent surtout dans la membrane externe des mitochondries)*



b. Les protéines en épingles à cheveux

La cavéoline est une protéine membranaire orienté vers le cytosol, en **épingle** qui traverse uniquement le **feuillet cytosolique**. Elle ne traverse jamais la membrane. C'est une **protéine membranaire**. Protéine **résidente** des **lipid raft**. Elle est **enchâssée** dans la **membrane** en forme **d'épingle** à cheveux. Cependant c'est une protéine en épingle car son corps traverse la membrane.

c. Les protéines à ancre lipidiques (soit feuillet interne soit feuillet externe.)

Elles sont raccrochées à la **membrane** par **un** ou **plusieurs** groupements **lipidiques**. Ce sont des protéines qui vont avoir dans leurs enchainements une **liaison covalente avec un lipide** (qui se fait lors de sa traduction). Ce lipide appartient à la **protéine**. Il est ajouté lors de la **traduction** selon des **réactions biochimiques** très **complexes**. Ce lipide peut être une **ancre myristoylée**, soit **palmitoylée**, soit une **ancre isoprénylée** ou encore une **ancre à ancre GPI** (tourné vers partie EC).

Ces **ancres lipidiques** permettent de **diffuser** très **librement** dans la membrane. La plupart du temps elles sont très **importantes** dans la signalisation donc elles ont besoin de se **déplacer rapidement**. Ces protéines confèrent une **mobilité importante** à ces protéines. Elles peuvent **bouger** et donc venir s'accrocher aux radeaux lipidiques.

Parmi ces protéines, on a :

- Celles orientées vers la **face cytosolique**. (Petites protéine G de la **super famille RAS**)

Elles mettent en jeu des **acides gras**, ou un **groupement prényle**. *Exemple : Toutes les petites protéines G appartiennent à la super famille Ras (Ras, Rho, Arf, Rab). Ces protéines sont toujours tournées coté cytosolique*

- Celles orientées vers le **milieu EC**.

Les protéines à ancre **GPI** protéine qui est ancrée sur un glycolipide (**phosphatidil inositol**) puis **4 sucres** puis un **acide phosphorique** puis **éthanolamine** qui est fixé par une liaison covalent a une protéine est l'ensemble créer les protéine à ancre GPI. Protéines GPI qu'on ne trouve que sur le feuillet externe. *Exemple de la protéine P1.*

d. Les protéines périphériques

Elles ne **traversent jamais la membrane**. Ça représente **30%** (1/3) des protéines membranaires. Elles sont de part et d'autre (cytosolique et externe) et font le lien avec les protéines transmembranaires. Ce n'est pas parce qu'elles ne traversent pas la membrane qu'elles ne sont pas membranaires. Elles sont **rattachées à la membrane** par d'autres protéines car elles viennent se fixer par liaison non covalente à une protéine membranaire.

Exemple : protéine 4.1 (on la trouve dans l'hématie)

Protéines MEC (laminine et fibronectine)

Ces **protéines périphériques** sont **liées par liaisons non covalentes** peuvent être **extraites** de la membrane. En **jouant** sur des **variations de pH** ou en utilisant des **solutions salines**, on est capable d'aller les **chercher sans casser leur fonction** et elles sont complètement **intègres** car elles n'ont pas de liaison covalente. A l'inverse, toutes les **autres protéines** sont **compliquées à isoler**.

Les protéines transmembranaires et à ancre lipides sont des protéines intégrales (extraite des membranes et purifier en utilisant détergent ou solvant → structure et fonction cassé)

Les protéines périphériques peuvent être détachées de la membrane en jouant sur des solutions salines ou en faisant varier le pH technique plus douce on ne détruit pas la membrane structure et fonction préservé

e. Certaines protéines sont glycosylées

Un certain nombre de **sucres** qui peuvent être **banchés** sur des **protéines (cell-coat)**. Les sucres sont liés de façon **covalente**.

On a une glycosylation qui va se faire sur ces **protéines**. Les **sucres** participent à la **symétrie membranaire**. Ils sont **ajoutés** lors de la **glycosylation**.

On a des **protéines N-glycosylée** et des **O-glycosylées**. Cette glycosylation va permettre de réaliser des soit **glycoprotéines** soit des **protéoglycanes**.

Ces sucres sont appelés des **oses** qui représentent la **principale source d'énergie des cellules animales et végétales**. Les monosaccharides sont les sucres le plus simples

- Un **ose** est un **monosaccharide**.
- Quand 2 sucres sont liés par une liaison covalente, on parle de **disaccharide**.
- Quand il y en a une dizaine on parle d'**oligosaccharide**.
- Quand on en a beaucoup plus, on parle de **polysaccharide**. Ça peut aller d'une centaine jusqu'à des milliers de sucres.

➤ **Les glycoprotéines (GP)**

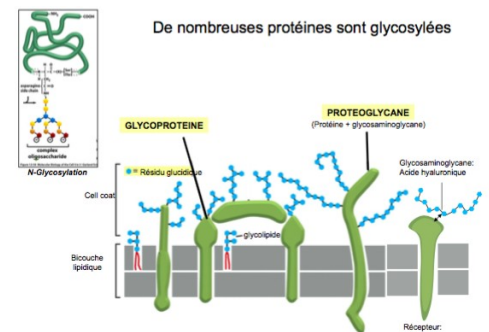
Elles peuvent être N ou O glycosylée. Elles vont avoir, sur leur corps protéique des **sucres ramifiés**. Elles sont souvent **N-glycosylées**

- **La N-glycosylation** : ajout en bloc d'un certain nombre de sucres qui se fait uniquement sur l'asparagine et sur l'atome d'azote N. La glycosylation se poursuit dans l'appareil de Golgi mais commence dans le RE. Ils sont apportés en bloque sur l'azote de l'asparagine, ce sont des oligosaccharide il y a de l'acide sialique sur les extrémités on a des acides sialiques chargés négativement.

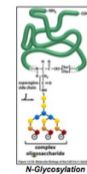
Les protéines **N-glycosylées** sont toujours **ramifiées**.

- Les protéines **O-glycosylées** sur la sérine ou la thréonine **peuvent** être **ramifiées** mais pas souvent. La O-glycosylation **commence uniquement dans l'appareil de Golgi**. Aux extrémités on a des acides sialiques chargés négativement. Ces **protéines** par des **systèmes de bourgeonnement** ou de fusion vont pouvoir **exporter** les **sucres** vers les milieux EC.

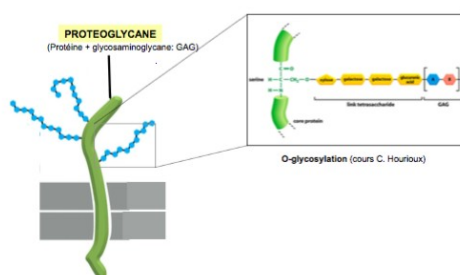
Grâce à des mécanismes d'exocytose les sucres qui sont tourné vers la lumière du compartiment quand la membrane plasmique va fusionner avec celle du golgi le sucre vont se déployer et se retrouver à l'extérieur de la mb



De nombreuses protéines sont glycosylées



N-Glycosylation



PROTEOGLYCAN
(Protéine + glycosaminoglycane: GAG)

O-glycosylation (cours C. Hourloux)

➤ **Les protéoglycanes (PG)**

Ce sont des protéines qui portent de très **longues chaines latérales** (90% du poids de la molécule) de **polysaccharides non ramifiée**, très rigide qui empêchent les protéines de se

replier. Ce sont des **polysaccharides**. Ces chaînes sucrées sont des **glycosaminoglycanes** (GAG). Un protéoglycane **est une protéine avec au moins 1 GAG**.

Les **GAG** sont uniquement les **sucres** (2 donc 1 bleu et un rose). Ce sont en réalité des **disaccharides répétés** un certain nombre de fois (n fois) pour **constituer des polysaccharides**.

Ces **GAG** vont être **greffés** par le biais d'un **linker sucré** (link tétrasaccharide → 4 sucres). Ils sont liés par une technique de **O-glycosylation** (branché directement sur la protéine de manière covalente après la glycosylation)

Dans les **2 sucres GAG**, il y en a un qui est **obligatoirement chargé négativement**, c'est le bleu, le premier. Cela va permettre de **favoriser un regroupement aqueux**.

Ces **GAG empêchent** la **protéine** de se replier. Par contre avec toutes ces quantités de sucre, cela va attirer et concentrer de l'eau. C'est très hydrophile et important pour la viscosité.

Ces **GAG** sont soit de nature **identique**, soit de nature **différente**. Il y en a **4 groupes**.

- Il y en a **3 qui sont sulfatés**. Si ces **GAG** sont **sulfatés** c'est une modification biochimique : il y a **ajout** d'un radical SO_4^{2-} , ce radical est rajouté sur **l'ose rose**. Cela augmente la **charge** – de la protéine. Ils peuvent se lier à une **protéine** pour former un **protéoglycane** ou peuvent être **libres**.
- **Un n'est pas sulfaté → l'acide hyaluronique** (synthétisé par le fibroblaste) et sécréter dans la MEC qui ne se lie pas directement à une protéine mais par l'intermédiaire du récepteur CD44. Il ne peut pas s'y fixer de façon covalente. Il peut s'y associer de façon non covalente (*par exemple avec la protéine CD44*). Ce n'est pas une protéine **périphérique** c des sucre GAG qui sur la surface membranaire. Il peut entrer dans la composition du **cell coat**. L'acide hyaluronique (qui rentre dans la composition de cell coat) n'est pas une protéine mais un sucre qui vient s'absorber par le biais de ce récepteur a la surface membranaire il ne va pas être soutenu

On le retrouve de façon très importante dans la **peau**, dans la **MEC** de la peau (le derme) pour retenir l'eau (crème hydratante). Notre **potentiel en acide hyaluronique** diminue avec **l'âge** alors qu'il apportait de la **souplesse** et de **l'hydratation** à la peau. Il y en a partout de **l'acide hyaluronique** (articulations) : permet également de protéger nos articulation pour augmenter le viscosité de liquide synoviales

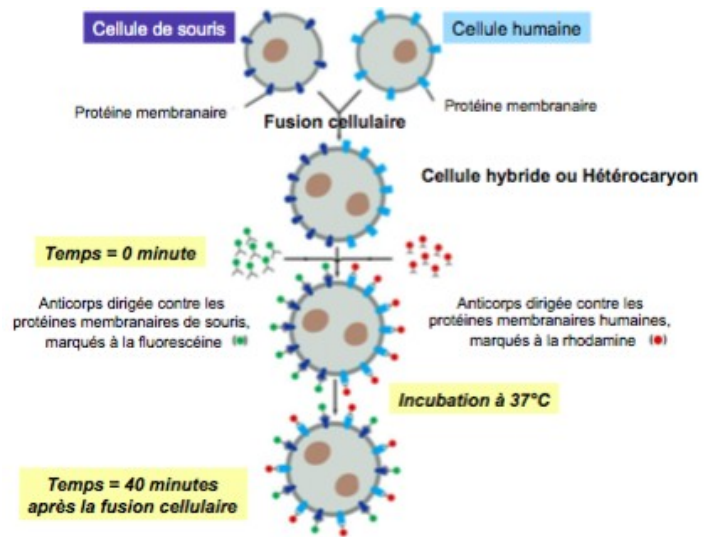
L'acide hyaluronique a un rôle important avec son récepteur (CD44) lors de la cicatrisation pour répondre à des processus d'inflammation. Il retient l'eau et hydrate la peau, mais nécessite des GAG.

Les GAG peuvent exister sous forme **matricielle**. C'est le cas de l'acide hyaluronique mais il peut aussi être **posé sur la membrane**.

4. La mobilité des protéines

Elles sont capables de se **mouvoir** sur une **membrane**. Elles bougent sur le plan de la bicouche lipidique en fonction de la signalisation. Cela a été **démontré** par **FRYE et EDIDIN** vers 1970. on parle de l'expérience d'hétérocaryon.

Ils ont pris deux cellules différentes (une cellule de souris et une cellule humaine) Chaque cellule possédé à leur surface des protéines transmembranaires qui leur sont propre (souris protéines transmembranaires et de souris et homme protéines transmembranaires humaines). On va faire fusionner les deux cellules par une impulsion électrique les membranes des cellules fusionnent on forme une cellule hybride que l'on appelle hétérocaryon. Au temps 0 on exprime sur une moitié des protéines de souri et sur l'autre moitié des protéines humaines, on peut réaliser des immunomarquages au temps 0 juste après l'impulsion électrique : on met en contact des AC couplé à la fluorescéine vert qui vont être dirigés contre les protéines membranaires de souris et pareil pour l'homme sus que l'Ac est couplé à une fluorescéine rouge. Cliché en ME à fluorescence on va se retrouver avec une cellule qui aura un hémisphère vert et un rouge



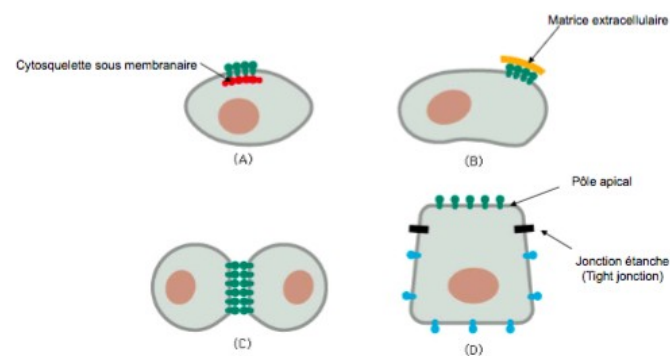
Avec un certain temps (40 min environ) et une température particulière (37°) si on regarde comment se comporte la cellule et que l'on refait des immunomarquages : toute la cellule sur le filtre vert sera verte, et si on passe le filtre rouge la cellule sera rouge, si on superpose les images on va avoir en microscopie confocale une cellule jaune.

Les **protéines** sont capables de **bouger** sur la surface de la cellule sous deux conditions : temps et température à 37 °.

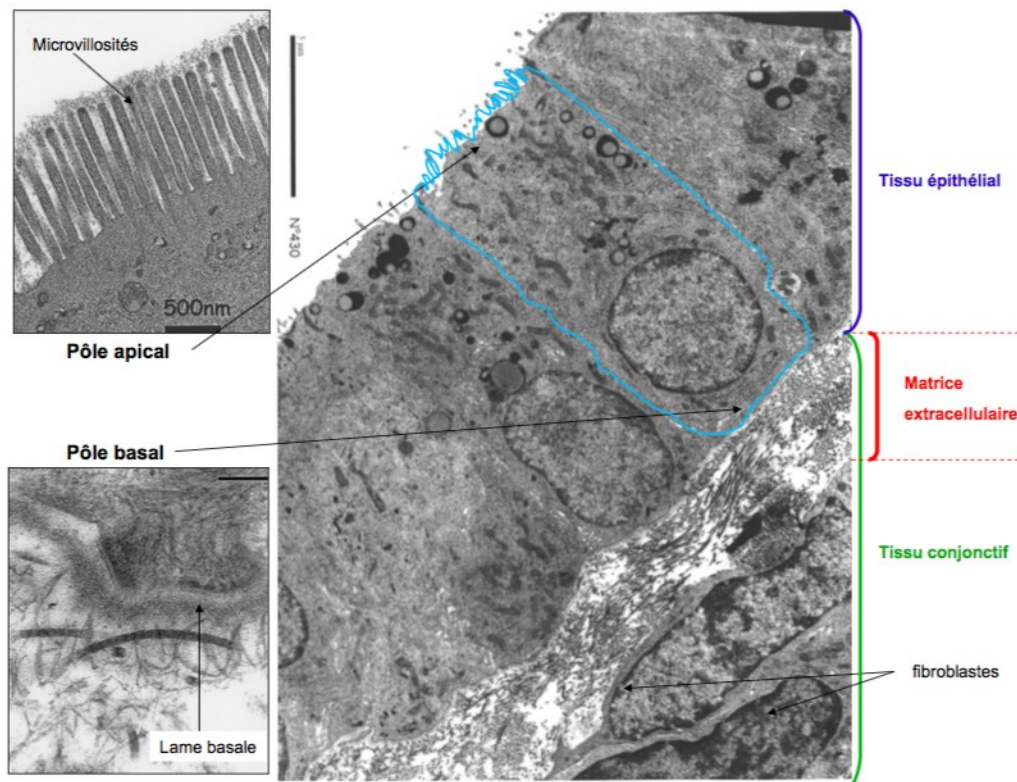
Les Protéines sont capables de mouvement, dans la plan de la bicouche membranaire (moins rapidement que les lipides à cause de leur masse). **Les protéines sont capables de faire les mêmes mouvement que les lipides sauf le flip-flop.**

Si les **protéines** peuvent **bouger** tout autour de la membrane, un certain nombre d'entre elles sont **restreintes** par des régions fonctionnelles :

- **Liaison** avec le **cytosquelette** sous membranaire → presque immobiles
- **Liaison** avec **protéines matricielle (PFA)**
- **Protéines** qui sont déjà **engagées** dans les **mécanismes d'adhésion** C/C pour former un tissu
- **Cellules polarisées** qui vont être **maintenues** par la **tight junction** (empêchent de diffuser entre le pole apical et basolatéral) → elles peuvent bouger uniquement sur le pole basolatéral. Elles ne diffusent donc jamais autour de la cellule. Les protéines sont *confinées* et reste sur un pole de la cellule.



III- La frontière de la membrane plasmique



La **membrane plasmique** est une **frontière** entre un milieu très aqueux d'un côté et un milieu aqueux de l'autre.

Elle est constituée **d'une seule couche de cellules**. Ces cellules **polarisées** (toute les cellules ne sont pas polarisées) ont obligatoirement un **pôle apical** et un **pôle basolatéral**.

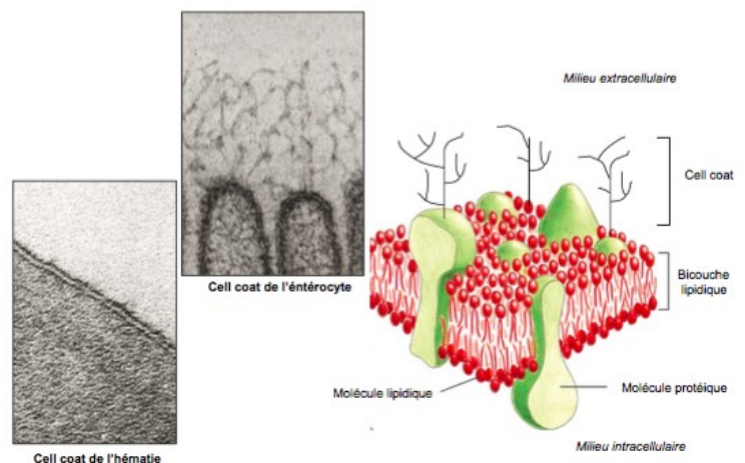
- Sur la **face apicale**, on retrouve des **projections** ou des **microvillosités** → mécanisme pour **augmenter** les **échanges**. Ces microvillosités possèdent à leur extrémité un **résidu fibreux** qui est le **cell coat**.
- Le **pôle basal** repose sur une **lame basale** (zone très spécialisée de la MEC) C'est un feuillet fin très fibreux (collagènes) mais très résistant qui permet aux cellules de se reposer dessus. Il repose sur le TC (LB + MEC + cellules qui baignent dans la MEC) comme les **cellules inflammatoires**, les **fibroblastes**. La MEC est un certain nombre de **fibres** (collagène qui créer une zone de soutien) et les **fibroblastes**. La MEC comble les espaces entre les cellules

La **LB** est un **feuillet fin** et **fibreux**. C'est elle qui assure le **soutien** des cellules.

Le TC a un rôle de soutien et de défense (cellules de défense qui vont soit dégrader des micro-organisme soit réparer)

A- Le cell-coat membranaire

Tous les résidus sucrés qui sont sur la membrane. On le retrouve en tant que **cell coat** (ubiquitaire → on le voit dans toutes les cellules) qu'à la surface de la membrane plasmique. Il peut prendre **jusqu'à 60% de sucres** d'une protéine en termes de **masse**. Très peu développer à la surface de l'hématie (**glycophorine** est une protéine



fortement glycosylée, presque 60% en masse de sucre) pourtant le cell-coat est très peu épais non visualisable en MET.

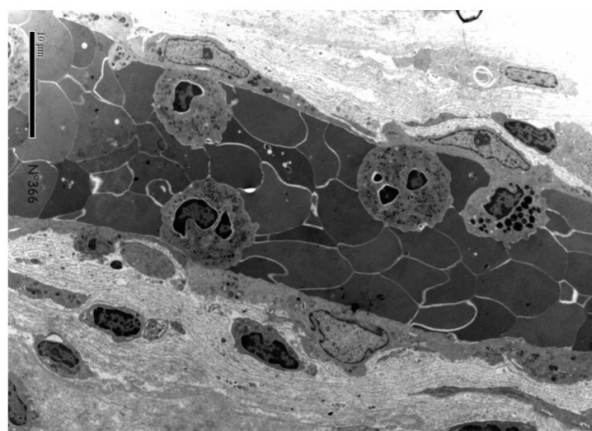
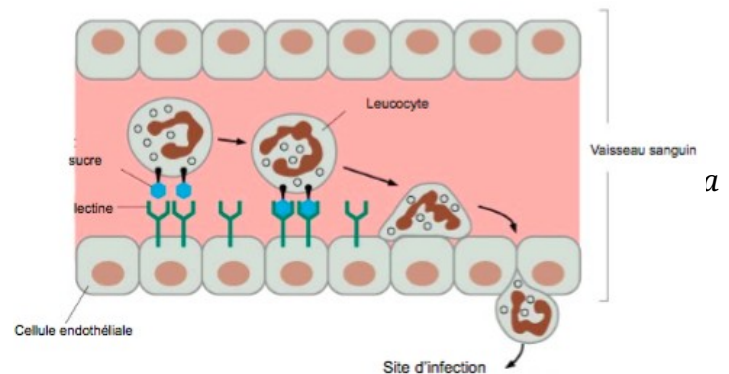
Cependant, le **cell-coat** peut être très **abondant**, jusqu'à **200nm d'épaisseur dans l'entérocyte**, on le voit très bien.

Il permet de **protéger la surface cellulaire**. Il protège des lésions mécaniques et chimiques car la présence de ces sucres va conférer une charge résistante aux enzymes. La **neuraminidase** est la seule enzyme qui est capable de détruire les acides sialiques. La **hyaluronidase** est la seule qui est capable d'agir sur l'acide hyaluronique.

Cette **membrane** est un **piège à cations**. Elle est capable **d'attirer** de façon très importante les ions chargés positivement grâce la propriété poly anioniques des GAG les sucres sont chargé très négativement. Elle est **chargée très négativement**. (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}).

Il y a énormément de **polysaccharides** à la surface. C'est un **piège à eau** qui permet de rendre la membrane visqueuse. Cette viscosité confère une augmentation de la mobilité cellulaire qui permet au globule rouge de se faufiler pour la diapédèse.

Les **leucocytes** dans le vaisseau sanguin qui peuvent passer vers le **site d'inflammation** via les cellules **endothéliales**. Ils sont **reconnus** par les **sucres** qu'ils portent. Les **sucres** sont à **l'extrémité** soit des protéines soit des lipides. Il y a une **reconnaissance** entre un **oligosaccharide** (glycolipides complexes) et des **glycoprotéines**. La **sélectine** est une **glycoprotéine particulière** qui possède à son extrémité un **domaine lectine** qui reconnaît les **oligosaccharides**. Cela va **immobiliser le leucocyte** qui va se **déformer** et pouvoir passer à **travers 2 cellules endothéliales**. Ça va être **favorisé** car le **cell coat** constitue quelque chose de très **visqueux** à la surface de la **cellule**, le leucocyte va donc pouvoir **rejoindre** une **zone d'inflammation** ou **d'infection** et **éliminer** un certain nombre de **bactérie** dans la MEC.



B- Le cortex cellulaire

Permet de renforcer la membrane afin de supporter des pressions mécaniques et répondre à l'homéostasie

Le cortex cellulaire = le **cytosquelette sous membranaire** → réseau des **protéines fibreuses** sous la membrane plasmique.

La membrane qui fait **7nm** d'épaisseur, doit se **renforcer** par les protéines fibreuses qui permettent d'absorber toutes les pressions mécaniques exercées, afin **d'éviter la déformation** de la membrane et donc de la cellule. Il donne la forme à la cellule.

Ça va être réalisé par le **cortex cellulaire** (réseau fibreux). Il est présent uniquement sur la **face cytosolique** de la cellule. Il est **rattaché** à la membrane plasmique par le biais de **protéines de liaison** qui se **rattachent à des protéine transmembranaires, jamais directement**. C'est la charpente de la cellule et il peut être mobile. Il **bouge** en fonction de la cellule. Il **contrôle la forme cellulaire** et les **mouvements à l'échelle cellulaire**, ou émettent des lamellipodes afin de se déplacer dans la MEC. A l'échelle **membranaire**, il **prend en charge** des **vésicules** de transport moléculaire, et contrôle les mouvements. A l'échelle **moléculaire**, il regroupe et stabilise certaines protéines qui ne peuvent plus le faire seules.

La plupart du temps dans toutes les cellules c'est **l'actine** qui permet de réaliser ce **cortex cellulaire**. On l'appelle aussi **l'actine sous-corticale** ou **actine sous membranaire**. Dans **l'hématie** c'est une **exception**, c'est la **spectrine** qui est responsable de la **forme de l'hématie**, qui est donc le **cortex cellulaire**

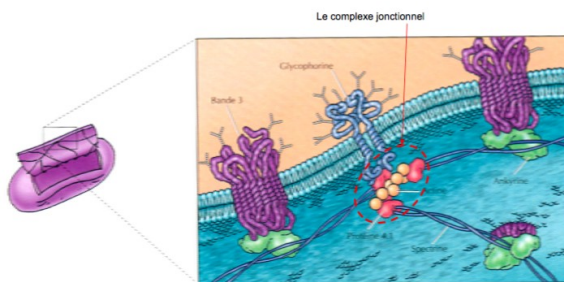
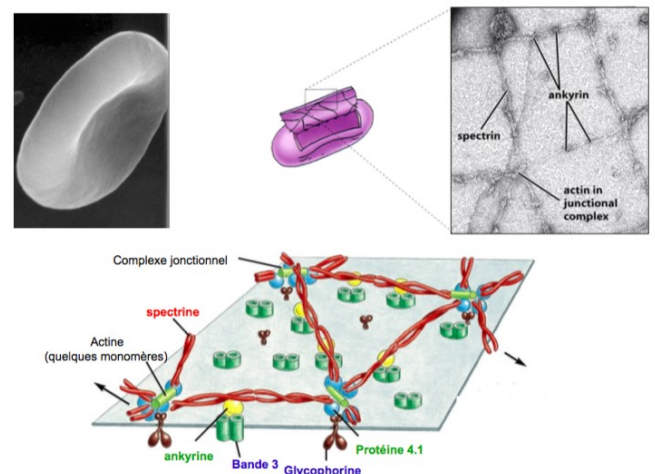
1. Cas de l'hématie

Elle est **biconcave**. Elle présente une **déformation** des deux cotés et c'est lié à la présence de réseaux fibreux de spectrine qui est une longue protéine qui se loge pour former le réseau. Elle vient soutenir la **membrane plasmique** et donne sa **forme à l'hématie**.

Hématie = membrane + réseau de spectrine *c'est tout !!!*

La spectrine se lie dans un **premier temps** aux **protéines de liaisons** (protéine 4.1 ou protéine **ankyrine**). Elles font le **lien** entre la **spectrine** et une **protéine transmembranaire** (glycophorine, protéine bande 3). Un **complexe jonctionnel** est un **carrefour** où les spectrines se rassemblent pour **s'accrocher** à une **glycophorine** et une protéine de liaison 4.1.

Le cortex cellulaire de l'hématie



L'actine (13 monomères globulaires incapables de faire des filaments) n'est pas présente sous forme de filaments dans l'hématie mais sous forme de **globule**. La **spectrine fait 100nm** de long. C'est une protéine fibreuse et flexible. Elle forme un réseau sous membranaire.

Le complexe jonctionnel (combinaison de toutes les protéines) met en relation la glycophorine et la protéine 4.1 qui a des domaines avec l'actine G. Le complexe

fonctionnel relie de part et d'autre plusieurs molécules de spectrine. Il relie toutes les protéines

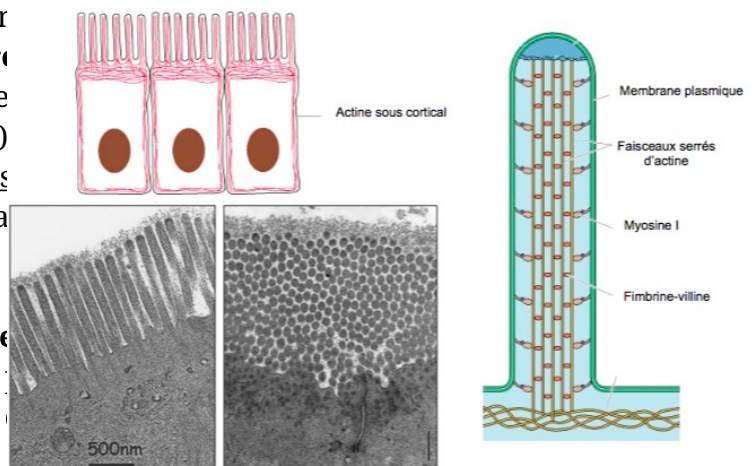
Pathologie : Anomalie génétique responsable de modification de structure du réseau de spectrine □ mutation de gène de la spectrine responsable de la **sphérositose** (maladie génétique) qui entraîne des anomalies de forme de l'hématie, plus de forme biconcave, ils sont sphériques, plus petit et anormalement fragile ils ne sont plus capables de se déformer/déplacer dans les capillaires destruction excessive des hématies qui entraîne de l'anémie.

2. Cortex cellulaire des autres cellules

Il existe un cortex cellulaire analogue dans les de **spectrine** et **d'ankyrine** cependant c'est l' ainsi que les **propriétés mécaniques** de la r **polymériser** et de réaliser des **structures fibre** cellule d'une façon pérenne y compris dans le permettent d'augmenter la surface d'échange) d'actine. Les filaments d'actine sont **pontés** les protéique (fibrine/fimbrine) responsable de l'a

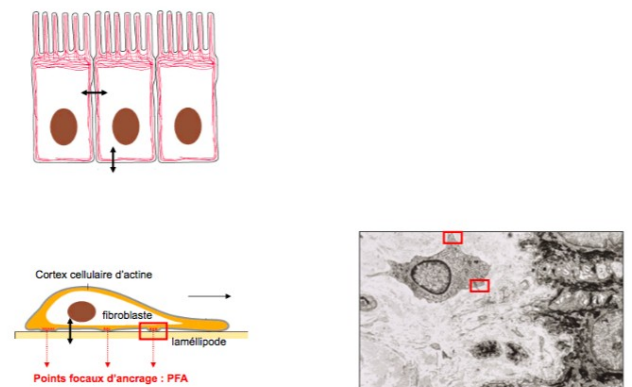
L'actine s'organise en faisceaux parallèles se **protéines** (fimbrine/villine) à la membrane **plasmique** par l'intermédiaire de la **myosine**

Le cortex cellulaire de l'entérocyte
Les microvillosités



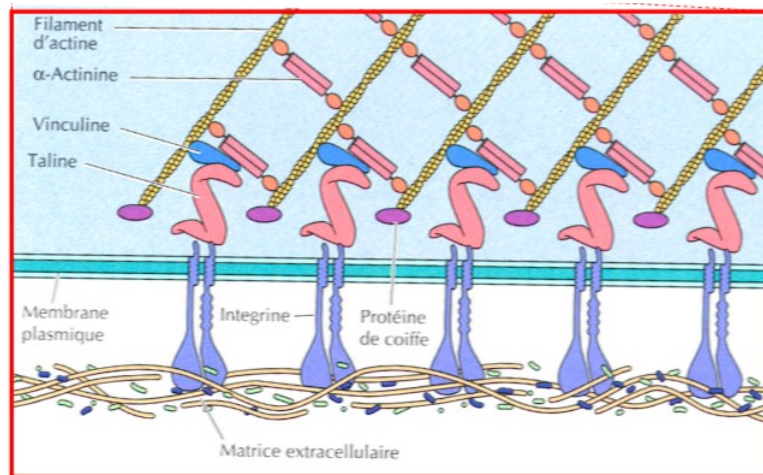
L'actine sous-corticale est **importante** pour **l'adhésion cellule-cellule** soit **cellules matrice**. Ils sont importants pour permettre à une cellule libre pour déplacer une cellule dans la MEC. Les mécanismes d'adhérence sont importants pour les cellules entre elles pour la formation de tissu. On peut réaliser des **jonctions cellulaires** grâce à l'actine. Mais également on peut avoir des **reconnaisances** cellules/MEC.

Le cortex cellulaire



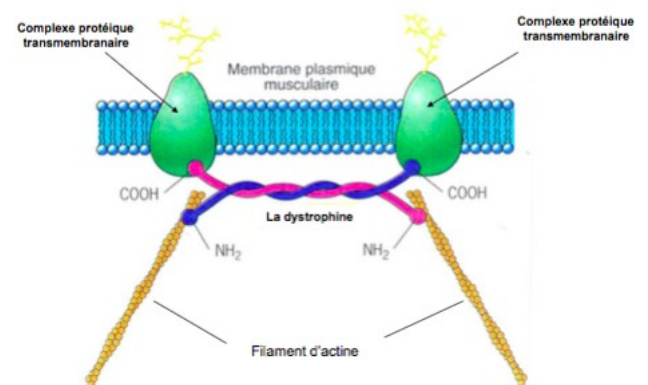
PFA : organisation particulière ; elle fait intervenir l'actine, les faisceaux d'actine sont ponté entre eux par alpha actinine et ces filament d'actine vont être relie à la membrane plasmique grâce au complexe **taline/vinculine** qui sont des protéines de liaisons périphériques.

Elles reconnaissent une protéine transmembranaire : protéine sous forme dimérique qui est **l'intégrine**. Ces dimères vont prendre en charge le complexe et aller rejoindre la MEC.



Exemple dans le muscle (contraction musculaire) :

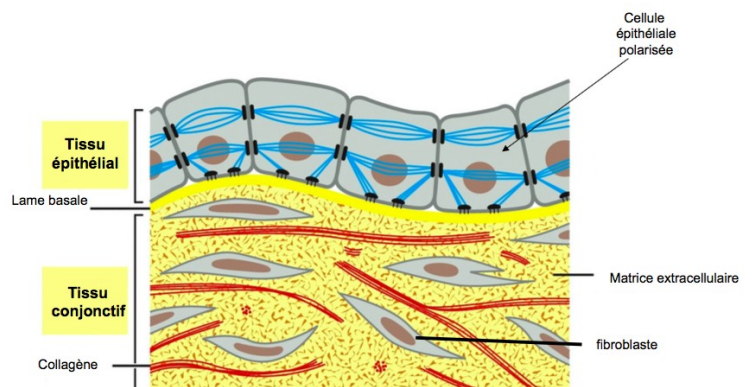
Quand la cellule se contracte elle s'étire pour éviter qu'elle craque on va avoir des protéines pour l'arrimage. L'actine sous corticale est capable de se lier indirectement à la membrane plasmique par l'intermédiaire de la **dystrophine** qui est une protéine périphérique fibreuse présente dans les cellules musculaires, c'est un dimère avec une structure quaternaire avec une partie n term et c term. Elle s'organise tête bêche pour relier une partie au filament d'actine et l'autre au complexe protéique transmembranaire cela permet de stabiliser. Elle est fondamentale pour la maintenance de la membrane plasmique.



Pathologie : Quand cette **dystrophine** est mutée, on a une pathologie qui est la **dystrophie musculaire de Duchène**, ou la **myopathie de Duchène**.

C- La matrice extracellulaire

La matrice se trouve du côté **extracellulaire** d'une cellule. Elle permet de faire **baigner** un certain nombre de **protéines matricielles**. Ces protéines vont se retrouver dans la **substance fondamentale** où il y a énormément de **fibres** (GAG, PG, GP...) dont la plus importante sont les fibres de **collagène**. Entre ce réseau fibreux on a un **gel matriciel** gorgé d'eau où on trouve énormément d'**acide hyaluronique**. C'est la **substance fondamentale**, qui est très hydratée grâce à l'acide hyaluronique. On a aussi des **protéoglycanes matriciels**. On a aussi des **protéines d'adhérence** comme la **laminine** qu'on retrouve dans la **LB**. Ces fibres sont **sécrétées** par le **fibroblaste**.



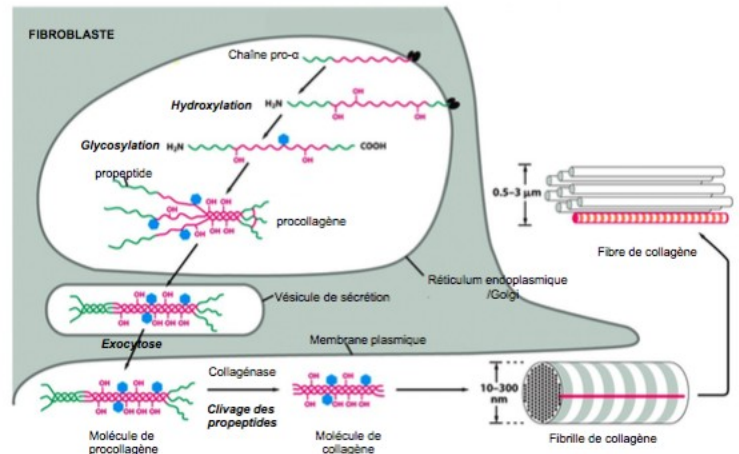
1. Le collagène

Il existe une **grande variété de collagène** (+ de 28 types de collagène différent avec différente localisation propres à chacun). Ce sont les fibres les plus important du corps humain : jusqu'à 25% des protéines totales. Ces collagènes sont une famille de protéine fibreuse **insoluble**. Ce sont des glycoprotéines matricielle de la MEC.

La synthèse commence dans le **RE** du fibroblaste = chaîne pro alpha et de part et d'autre.

Rapidement elle subit des modifications post traductionnel :

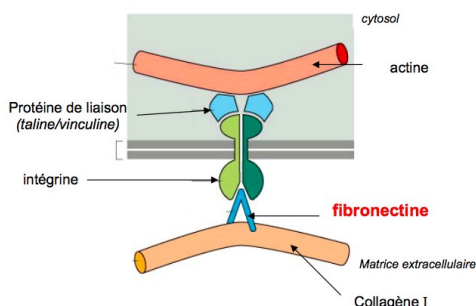
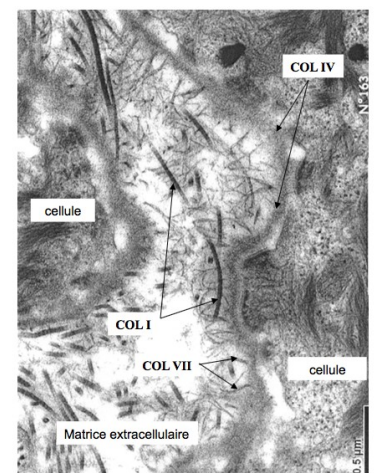
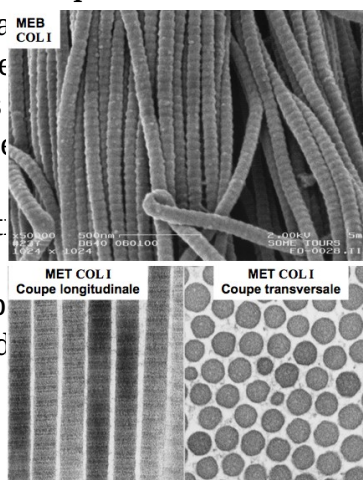
- **L'hydroxylation** : ajout d'un radical OH sur proline et lysine pour former hydroxylysine et hydroxyproline.
Obj: permettre une **résistance accrue** : taux hydroxylation plus important dans la peau par exemple nécessite un cofacteur **vitamine C** (acide ascorbique) dans les fruits et les légumes
- **Glycosylation**



Les chaines s'auto assemble pour former une triple hélice de collagène pour donner naissance au **procollagène** qui va suivre la voie de sécrétion classique (exocytose) et sortir de la milieu extracellulaire pour se retrouver dans le MEC, avec la sécrétion de **collagénase** en même temps par le fibroblaste pour clivé le propeptide dans le milieu extracellulaire qui permet de générer une molécule de **collagène mature** qui est apte à s'assembler avec une autre molécule de collagène mais avec un petit décalage qui donne la striation visible en MET donne fibrille et elles s'assemblent pour donner des **fibrilles de collagène** puis des **fibres** puis des **trousseau** (faisceau) de collagène.

Le collagène est renouvelé (DDV de 2 mois) par la destruction de la MEC, Elle est synthétisée par le fibroblaste. Elle est contrôlée par la membrane des récepteur aux hormones et par une cascade cellulaire pour booster la synthèse de collagène.

Il sert a fournir au TC sa résistance à l'attraction.



Point focal d'ancrage : PFA

fibroblaste

Le type
périod

2. La fibronectine

C'est une glycoprotéine matricielle ubiquitaire. Un **constituant** de la MEC, maillon clé de l'adhérence entre une cellule résidente de la MEC et la MEC. C'est grâce à elle qu'il y a des PFA dans la MEC.

Protéine matricielle et périphérique externe car reconnaissance avec le dimère d'intégrine.

C'est un **dimère aspect V** grâce aux **ponts disulfure** qui relie les deux extrémités. Elle a un **domaine de liaison** entre l'intégrine et le collagène de type 1 qui constitue un support pour constituer les PFA.

On a des **intégrines** à fibronectine concernées par la **fibronectine**.

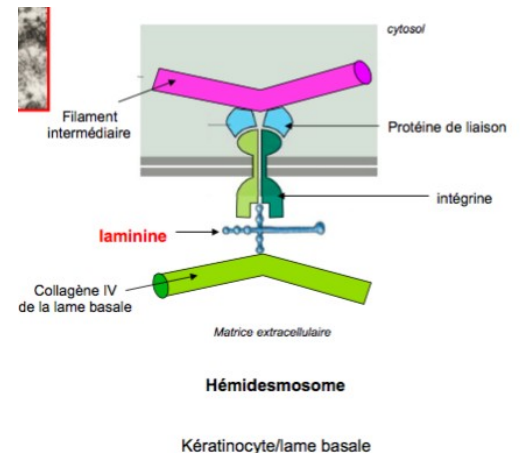
Possibilité de reconnaissance grâce à l'intégrine

3. La laminine

Glycoprotéine matricielle périphérique que la LB. Assure adhérence de cellule avec la Lb au pôle basale des cellules c une structure trimérique. Domaine de liaison à l'intégrine à laminine qui reconnaît des P de liaison qui font le lien avec des éléments du cytosquelette (FI)

Et un site de liaison avec le collagène de type 4 de la Lb uniquement

Elle se **lie à l'intégrine** et va **reconnaître** spécifiquement une **intégrine** (intégrine à laminine). Elle va faire un lien avec le **collagène** de type 4 et faire un lien avec la **LB**. Elle participe à une **jonction** (hémidesmosomes). Cette jonction se fait avec un **kératinocyte** et le **derme** par exemple.



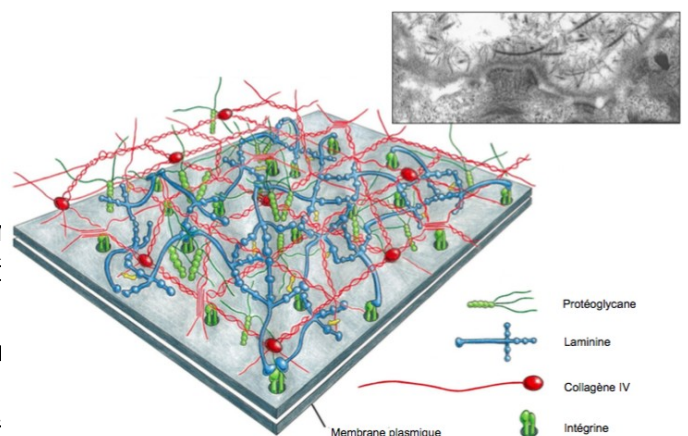
4. La lame basale

On ne peut pas la voir en MO seulement en MET.

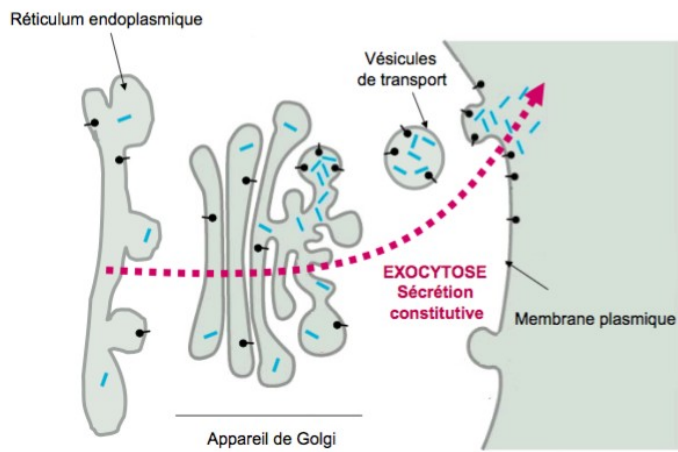
On a un **feuillage** avec un réseau de **protéines fibre** **tissus** pour permettre d'accrocher les cellules épith permet **d'échanger**. C'est une structure spécialisée c

Elle est constituée de **collagène** de type 4 et de **lami**

Cette **LB** contient des **protéines transmembrana** **protéines fibreuses**.



5. Dynamisme et renouvellement cellulaire



Une protéine transmembranaire même mécanisme, sucre vers la lumière par le même mécanisme et être secréter sur l'extérieur = **voie de sécrétion constitutive**

Le **renouvellement** de la **membrane plasmique** se fait par des **mécanismes** de **sécrétion** qui permettent de l'enrichir.

Les protéines sont amenées à la **membrane** par un système de **fusion**. Les sucres se retrouvent coté **EC**. C'est un mouvement très **dynamique**.

On parle **d'exocytose**.