

Chapitre 5 : LA MEMBRANE PLASMIQUE

Plan du cours

1. Structure de la membrane
2. Fonctions de la membrane
3. Le vieillissement de la membrane

Objectifs

- Comprendre les nombreux rôles de la membrane en relation avec sa structure
- Evaluer l'importance de la communication intercellulaire

INTRODUCTION

La membrane plasmique est une structure fluide et dynamique formant une frontière entre le milieu intracellulaire et le milieu intérieur (ou extracellulaire). Toute membrane est constituée d'une double couche phospholipidique dans laquelle sont intégrées des protéines, et sur laquelle repose un revêtement polysaccharidique : le *cell coat* ou glycocalyx. Elle représente un aspect asymétrique et son épaisseur moyenne est de 7,5 nm. Si chaque membrane se compose de la même structure bilamellaire lipidique, sa composition protéique lui confère sa spécificité de fonction.

La membrane plasmique a un rôle de maintien, de protection, de réception de signaux, d'absorption et de rejet de substances et présente une plasticité lui permettant de s'adapter en permanence aux modifications de son environnement.

1. Structure de la membrane

1.1. Caractères généraux

L'observation des membranes biologiques sur des coupes fines au MET montre **une structure trilaminaire** : deux feuillets sombres de 2 nm séparés par un feuillet clair de 3 nm. L'épaisseur des différents feuillets peut varier suivant les types cellulaires. Parfois on remarque la présence d'un 4^{ième} feuillet du côté externe : c'est le « cell coat » ou glycocalyx ou manteau. La face hyaloplasmique de la membrane est associée aux μ tubules et aux μ filaments. L'utilisation de la technique de cryofracture montre que la membrane plasmique a une structure particulière comme toute membrane biologique, c'est à dire une matrice homogène englobant des particules.



Fig.1 : Schéma de l'ultrastructure de la membrane plasmique.

1.2. Composition de la membrane plasmique : Modèle de la mosaïque fluide (Singer et Nicholson, 1972)

1.2.1. La double couche phospholipidique

Les membranes plasmiques de la plupart des cellules eucaryotes contiennent une grande variété de phospholipides. Par exemple, la membrane plasmique d'un érythrocyte humain contient quatre principaux phospholipides, dont trois glycérophospholipides (**la phosphatidylcholine, la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine**) et un sphingolipide (**sphingomyéline**). Il faut noter que seule la phosphatidylsérine porte une charge nette négative ; les trois autres sont électriquement neutres à pH physiologique, puisqu'elles portent une charge positive et une charge négative. Ces phospholipides constituent, à eux quatre, plus de la moitié (55 %) de la masse de lipide dans la plupart des membranes. D'autres phospholipides, tels que les phosphatidylinositols, sont importants d'un point de vue fonctionnel, mais présents en assez faibles quantités.

Les glycérophospholipides sont les composants les plus abondants des membranes biologiques. Leurs interactions assurent la fluidité membranaire indispensable à diverses fonctions telles que le transport, les activités enzymatiques ou les relations avec le cytosquelette. Ce sont des molécules amphiphiles présentant une « queue » aliphatique (composée d'acides gras) non polaire et « une tête » phosphorylée polaire.

Les sphingolipides sont des phospholipides constitués d'un acide gras, de choline et d'un alcool aminé, la sphingosine. Ils participent dans une moindre proportion à la constitution des membranes et jouent un rôle important dans la reconnaissance intercellulaire et la modulation des messages hormonaux.

10 % des phospholipides de la face externe sont liés à des glucides et forment des **glycolipides**.

La membrane plasmique peut également contenir des quantités importantes de cholestérol (cas uniquement des cellules animales) qui la stabilisent en immobilisant partiellement les phospholipides. Le cholestérol s'oppose également au rapprochement des phospholipides ce qui rend la membrane plus fluide. Les membranes plasmiques végétales et bactériennes sont souvent composées d'un type majeur de phospholipides et **ne contiennent pas de cholestérol** ; en absence de cholestérol, la stabilité mécanique est assurée par la paroi cellulaire.

Toutes les molécules lipidiques réalisent une barrière quasi imperméable aux molécules hydrosolubles. La surface membranaire est dégradée par des lipases, des solvants, ce qui confirme que les lipides constituent l'élément architectural essentiel de la membrane.

1.2.2. Une diversité de protéines membranaires

Les protéines assurent la plus grande partie des fonctions spécialisées (récepteurs, transporteurs, adhérence cellulaire, catalyse enzymatique, messagers intracellulaires, etc.), car elles ont la capacité de changer de configuration suivant les conditions du milieu. Elles permettent également les communications entre cellules adjacentes par l'intermédiaire de jonctions lacunaires. Chaque protéine possède une extrémité N-terminale et une extrémité C-terminale. Elles sont ancrées de différentes manières dans la membrane :

- **Les protéines extrinsèques** : localisées en dehors de la bicouche phospholipidique, elles sont soit entièrement intracellulaires soit entièrement extracellulaires. Elles interagissent avec la membrane par des liaisons hydrogènes qui peuvent être facilement rompues par des variations de forces ioniques et de pH.
- **Les protéines transmembranaires** : traversent les 2 feuillets de la membrane. Elles sont liées de manière stable avec l'environnement hydrophobe de la face interne de la membrane par les acides aminés apolaires. Elles ne peuvent ainsi être séparées de la double couche phospholipidique que par des détergents.

1.2.3. Revêtement fibreux glucidique

La grande majorité des glucides membranaires sont sous forme de glycoprotéines et une petite partie de glycolipides. Ils n'existent pas à l'état libre : ils sont liés aux protéines par des liaisons N-glycosidiques (le plus souvent) et des liaisons O-glycosidiques sous forme de petites glycoprotéines et forment le **glycocalyx** (cell coat) qui recouvre toute la surface de la cellule. Le glycocalyx représente un ensemble spécifique de **marqueurs biologiques** permettant aux cellules de se reconnaître. Elles constituent aussi les différents **groupes sanguins** à la surface des hématies. Le maintien des activités vitales de la cellule dépend de l'intégrité du cell coat.

Remarque : Le glycocalyx d'une cellule cancéreuse évolue en permanence, et cette évolution lui permet d'échapper au système immunitaire. Les cellules ne sont en conséquence pas détruites et prolifèrent, donnant des métastases.

En résumé :

Membrane plasmique	Protéines (60%)	Protéines intégrées ou intrinsèques Protéines périphériques ou extrinsèques Glycoprotéines
	lipides (40%)	Phospholipides (55%) Cholestérol (25%) Glycolipides (20%)
	Glucides (02%)	Glycoprotéines
		Glycolipides

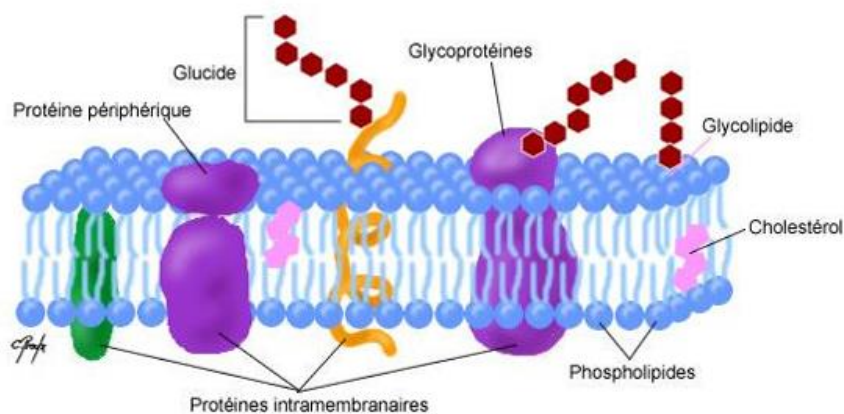


Fig.2 : Schéma de la membrane plasmique selon le modèle en mosaïque fluide.

1.3. Propriétés de la membrane plasmique

1.3.1. Asymétrie membranaire

La composition lipidique des deux feuillets de la double couche lipidique des membranes sont différentes. Sur le feuillet externe, presque toutes les molécules lipidiques se terminent par une choline [phosphatidylcholine (charge négative) et sphingomyéline (charge négative)]. Sur le feuillet interne, les molécules lipidiques contiennent un groupement aminé primaire terminal [phosphatidylsérine (amphotère) et phosphatidyléthanolamine (charge négative)]. Les acides gras terminaux de la phosphatidylcholine et sphingomyéline sont plus saturés que ceux de la phosphatidylsérine et de la phosphatidyléthanolamine ; par conséquent, l'asymétrie de la distribution des groupements de tête est accompagnée d'une asymétrie dans la distribution des queues hydrocarbonées qui peut rendre la monocouche interne légèrement plus fluide que la monocouche externe. De plus, puisque la phosphatidylsérine chargée négativement est localisée dans la monocouche interne, il existe une différence de charge globale significative entre les deux couches.

Ainsi, les deux faces des membranes biologiques ne sont pas semblables et ne présentent pas les mêmes propriétés. Cette asymétrie concerne aussi bien la répartition des lipides de chacune des deux couches que la répartition des protéines qui font saillie sur l'une ou l'autre face.

La plus grande asymétrie est celle présente au niveau des glucides. En effet, tous les motifs glucidiques sont localisés sur le feuillet externe de la membrane plasmique. Pour les organites intracellulaires, les sucres sont dirigés vers la lumière de l'organite.

Enfin, le cytosquelette sous membranaire (côté hyaloplasmique) définit aussi une forme d'asymétrie de la membrane plasmique. En effet, la face interne de la membrane est en rapport étroit avec le cytosquelette constitué de μ tubules et de μ filaments d'actine. Les microfilaments sont contractiles et sont responsables des mouvements des protéines dans les phénomènes de déplacement (pseudopodes), d'endocytose et d'exocytose.

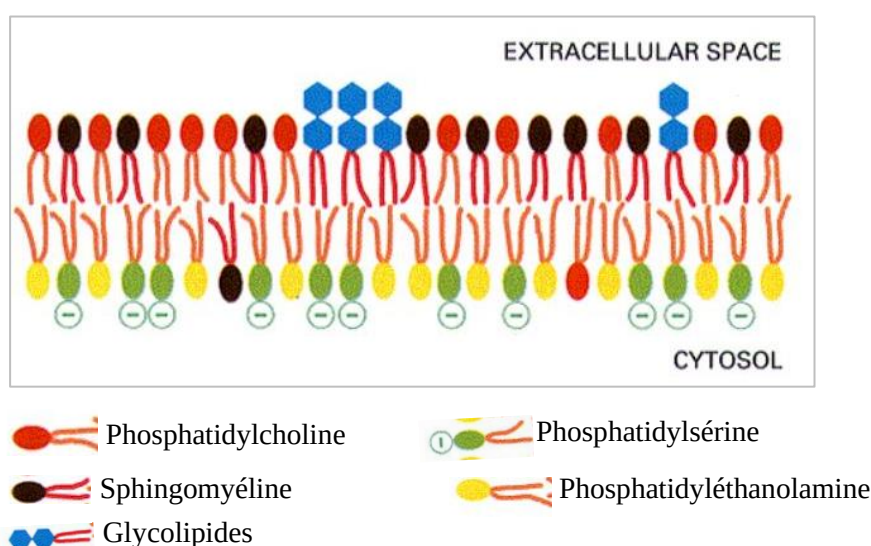


Fig.3 : Distribution asymétrique des phospholipides et des glycolipides dans la double couche lipidique.

1.3.2. La fluidité membranaire

Les lipides contenant des acides gras insaturés se déplacent facilement. Si leur nombre est important, la fluidité de la membrane augmente et les lipides sont mobilisés rapidement d'un site à l'autre d'une même couche : c'est la **diffusion latérale**. Le mécanisme de **diffusion transversale** ou « **flip-flop** » (le mouvement de bascule d'une molécule d'une couche à l'autre) est plus lent et limité, du fait que les têtes hydrophiles ne puissent pas traverser la région hydrophobe.

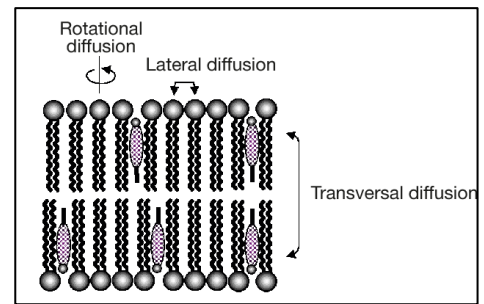


Fig.4 : Différents types de mobilité des lipides membranaires.

Les protéines se déplacent également latéralement mais sur de courtes distances. A titre d'exemple, dans la cellule intestinale, le mouvement des protéines participe à l'absorption et à l'excrétion des molécules, alors que dans les cellules migrantes, la densité des protéines est plus grande au pôle opposé au sens du déplacement.

Remarque : La fluidité membranaire est influencée par la température, la composition en acides gras des lipides et la richesse en cholestérol.

1.4. Spécialisations de la membrane plasmique

Les cellules s'associent en tissus et leur activité spécifique ne peut s'exercer si la membrane n'est pas organisée en zones distinctes, chacune remplissant une fonction particulière. Les cellules sont polarisées. D'autre part, pour qu'un tissu soit résistant, les cellules doivent établir des contacts entre elles. Diverses structures permettent ces contacts, selon la spécificité tissulaire.

1.4.1. Spécialisations de la membrane plasmique apicale

1.4.1.1. Les microvillosités

Ce sont de minuscules prolongements exposés à la surface de la cellule et augmentant considérablement sa superficie. On les trouve par exemple sur des cellules absorbantes comme les cellules intestinales et rénales. Les microvillosités peuvent être isolées ou groupées.

- **Les microvillosités isolées :** distantes les unes des autres et sont caractérisées par une irrégularité de forme et une inégalité de taille et de diamètre. On les retrouve au niveau des polynucléaires (ou globules-blanc ou leucocytes) lors de la diapédèse (migration des leucocytes à travers la paroi des capillaires, lors d'un processus inflammatoire).
- **Les microvillosités groupées ou bordure en brosse :** recouvrent tout le pôle apical de la cellule. Elles sont identiques dans la forme, la longueur et le diamètre. Ex : Le plateau strié des entérocytes (épithélium intestinal), et la bordure en brosse des tubes contournés du rein.

1.4.1.2. Les cils vibratiles

Ce sont des expansions cytoplasmiques mobiles douées de mouvements pendulaires ou ondulants. Ils possèdent un squelette de microtubules et de protéines associées et entraînant les

particules et les liquides à la surface de l'épithélium. Ex: Epithélium respiratoire, Epithélium tubaire.

1.4.1.3. Les stéréocils

Ce sont des expansions cytoplasmiques immobiles qui ressemblent à de très longues microvillosités, mais dépourvus du cytosquelette d'actine. Ils s'agglutinent par touffe à la surface et guident l'évacuation du produit de sécrétion. Ex : Epithélium des voies excrétrices masculines : épидидyme.

1.4.2. Spécialisations de la membrane plasmique basale

La membrane basale dessine des invaginations plus ou moins profondes qui pénètrent dans le cytoplasme basal et divisent celui-ci en compartiments toujours ouverts vers le cytoplasme. Ex: cellules épithéliales impliquées dans les échanges actifs : cellules des tubes contournés du rein.

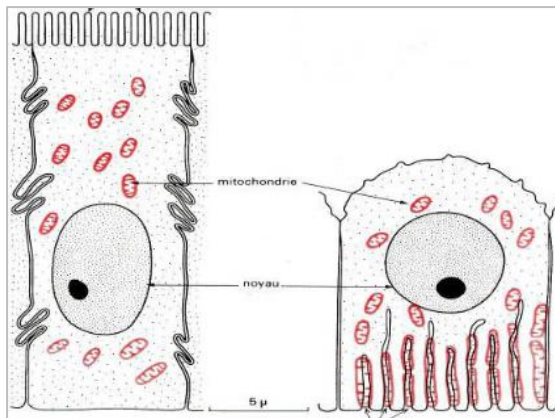
1.4.3. Les interdigitations

Elles forment des contours membranaires sinueux pouvant s'emboîter entre les cellules adjacentes. L'adhérence cellulaire s'en trouve augmentée, ainsi que la surface cellulaire et donc les transports. Au niveau du col de l'utérus par exemple, les interdigitations sont fonctionnellement très importantes dans la nutrition et le métabolisme de l'épithélium.

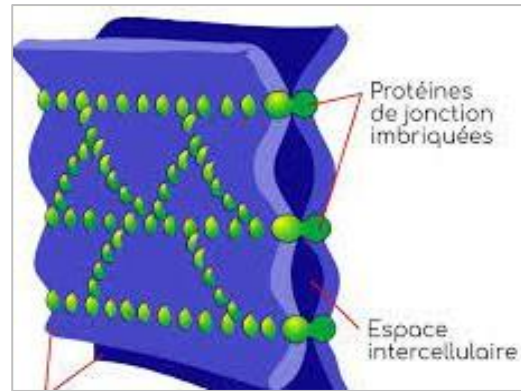
1.4.4. Les jonctions membranaires

La plupart des cellules sont étroitement associées et les jonctions intercellulaires permettent d'assurer une cohérence mécanique ainsi qu'une communication entre les cellules. Ces jonctions sont en connexion avec un des éléments du cytosquelette pour assurer la solidité de l'ensemble. On y distingue :

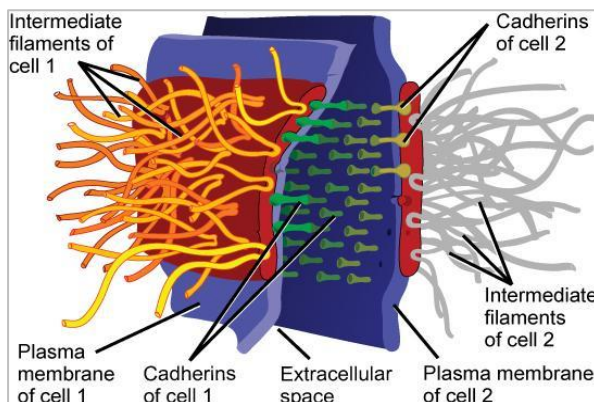
- Les **jonctions serrées** (tight junction): elles sont spécifiques des tissus épithéliaux (épithélium de la peau, de la barrière intestinale) et assurent l'étanchéité entre deux compartiments.
- Les **desmosomes et hémidesmosomes** (Macula adherens, Zonula adherens) : Ce sont des jonctions non étanches, formant des disques ou demi-disques entre lesquels les fluides peuvent circuler.
- Les **jonctions ouvertes** ou communicantes (Jonction gap) : les cellules sont reliées par des structures creuses ou canaux, formés par des protéines membranaires intrinsèques. Elles permettent le passage de petites molécules hydrophiles et d'ions d'une cellule à une autre.



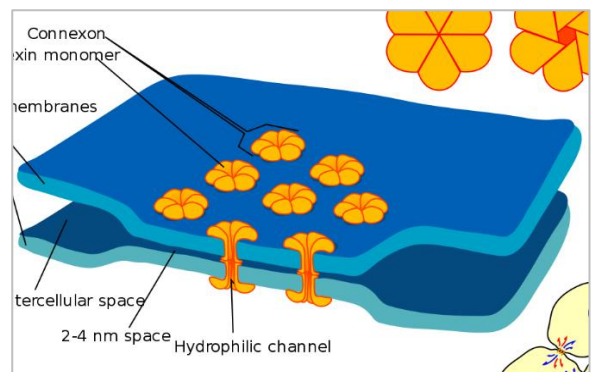
Microvillosités et invaginations



Jonctions serrées



Desmosomes



Jonctions ouvertes

Fig.5 : Spécialisation de la membrane plasmique.

2. Fonctions de la membrane

2.1. Le transport membranaire des petites molécules

Chaque cellule, pour survivre et assurer sa fonction, doit extraire du milieu extracellulaire les éléments dont elle a besoin, et rejeter les déchets moléculaires issus de son activité. Les échanges transmembranaires sont donc permanents, mais également sélectifs. Ils se réalisent de manière passive et active.

2.1.1. Les mécanismes passifs

Ils ne sont associés à aucune dépense d'énergie et se réalisent selon le gradient de concentration des ions et molécules (du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré). La vitesse de diffusion dépend de la taille de l'élément chimique (plus il est petit, plus la vitesse est grande) et de la température (plus elle est élevée, plus la diffusion est rapide). On distingue plusieurs types de transport passif.

- L'osmose

La petite taille de la molécule d'eau (18 daltons) et son manque de charge lui permettent de traverser très rapidement la bicouche lipidique, bien qu'elle soit relativement insoluble dans l'huile. L'eau peut également emprunter les canaux à eau (**pores aqueux**) appelés **aquaporines** qui sont **continuellement ouverts**. Le solvant circule du milieu le moins concentré vers le

milieu le plus concentré, afin que soit atteint un équilibre de concentration de part et d'autre de la membrane. La force attirant l'eau exercée par les solutés est appelée pression osmotique.

- La diffusion simple

Les petites molécules liposolubles traversent la double couche phospholipidique. Toutefois, la vitesse de diffusion d'une molécule à travers la double couche phospholipidique varie considérablement, en fonction de la taille de la molécule et de sa solubilité relative dans l'huile. En général, plus la molécule est petite et plus elle est soluble dans l'huile (c'est-à-dire plus elle est hydrophobe ou non polaire), plus elle diffusera rapidement à travers la double couche lipidique. Les petites **molécules non polaires** comme l'O₂ (32 daltons), le CO₂ (44 daltons), se dissolvent facilement dans la double couche lipidique et diffusent donc rapidement au travers. Les **molécules polaires non chargées** diffusent également rapidement à travers la double couche lipidique si elles sont assez petites [ex : éthanol (46 daltons), urée (60 daltons)] ; le glycérol (92 daltons) moins rapidement, et le glucose (180 daltons) diffuse très difficilement. Certains lipides (substances liposolubles) tels que les stérols traversent également la double couche lipidique de la membrane.

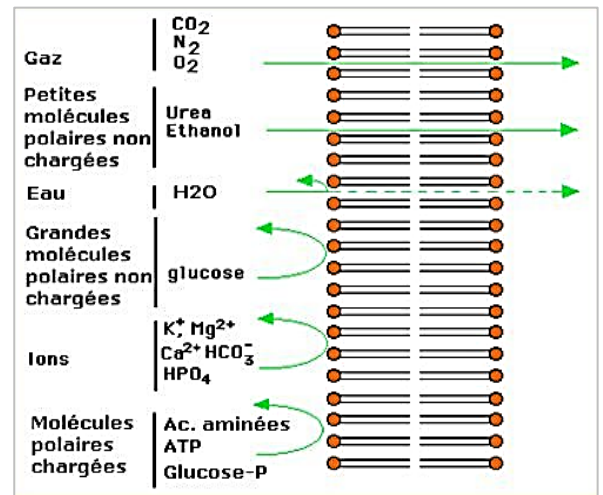


Fig.6 : Perméabilité sélective à travers la membrane plasmique.

- La diffusion facilitée

La double couche lipidique est extrêmement imperméable à toutes les molécules chargées (ions), quelle que soit leur taille : la charge et le degré d'hydratation élevé de ces molécules les empêchent de pénétrer dans la phase hydrocarbonée de la double couche lipidique. Il en est de même des molécules volumineuses telles que le glucose et les autres sucres simples (qui traversent difficilement la double couche lipidique), des acides aminés et des nucléotides. Ainsi, ces molécules empruntent des **protéines de transport membranaires** appelées aussi **perméases**, qui sont soit des **canaux protéiques** (canaux ioniques), soit des **protéines porteuses** également appelées porteurs ou transporteurs (ex : transporteurs de glucose). Ces protéines de transport membranaires sont sélectives, ne laissant passer que des molécules ou des ions précis.

Les canaux protéiques, à la différence des pores aqueux, ne **sont pas continuellement ouverts** ; ils peuvent se fermer et s'ouvrir en fonctions de différents stimuli (électrique, chimique, mécanique...).

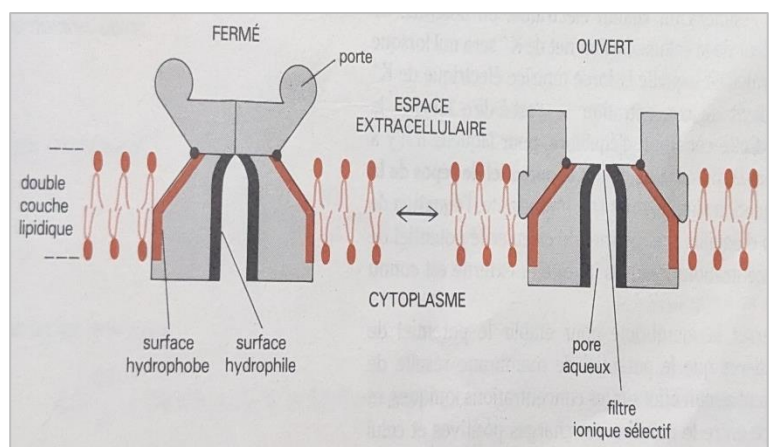


Fig.7 : Représentation schématique d'un canal ionique dans ses configurations fermée et ouverte.

Presque tous sont spécifiquement responsables du transport des ions, d'où leur nom de **canaux ionique**. La protéine ne doit pas changer de forme pour permettre le passage. Ce transport par les protéines de canal est très spécifique ; il ne laisse passer qu'une ou quelques sortes de molécules et pas d'autres mais il est très rapide (ex : canaux spécifiques à Na^+ , canaux spécifiques à K^+).

Les protéines porteuses se comportent comme des enzymes liées à la membrane. Chaque type de protéines porteuse présente un site de fixation spécifique pour son soluté (substrat). Quand le porteur est saturé (c'est-à-dire lorsque tous les sites de fixation sont occupés), la vitesse de transport est maximale. Comme avec les enzymes, la fixation du soluté peut être bloquée de façon spécifique par des inhibiteurs compétitifs (qui entre en compétition pour le même site de fixation et peuvent ou non être transportés par le porteur), ou par des inhibiteurs non compétitifs (qui se fixent ailleurs et qui modifient spécifiquement la structure du porteur). Ce type de transport est moins rapide que celui des canaux protéiques.

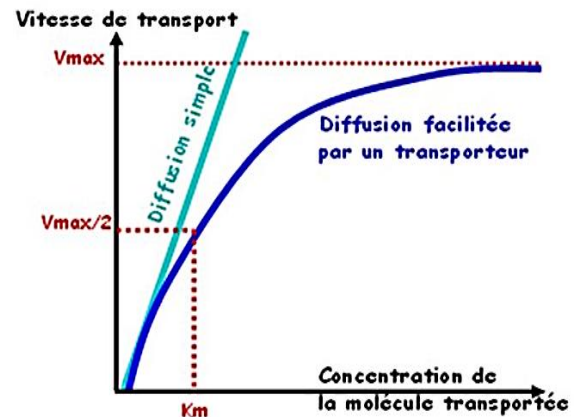


Fig.8 : Cinétique d'une diffusion simple comparée à celle d'une diffusion facilitée

Certaines protéines porteuses ne font que véhiculer un soluté unique d'un côté de la membrane à l'autre ; elles sont appelées **uniport**. D'autres fonctionnent comme des systèmes de **co-transport**, dans lesquels le transfert d'un soluté dépend du transfert simultané ou consécutif d'un second soluté, que ce soit dans la même direction (**symport**) ou dans la direction opposée (**antiport**). Par exemple, la plupart des cellules animales doivent prélever du glucose dans le liquide extracellulaire, où la concentration glucidique est forte, par transport passif par des porteurs de glucose qui fonctionnent comme uniport. C'est aussi l'exemple des systèmes antiports Na^+-H^+ et $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ qui fonctionnent respectivement en cas d'acidification et d'alcalinisation intracellulaire en expulsant les H^+ (respectivement les HCO_3^-) de la cellule et ainsi maintenir le pH intracellulaire aux alentours de 7,1 ou 7,2.

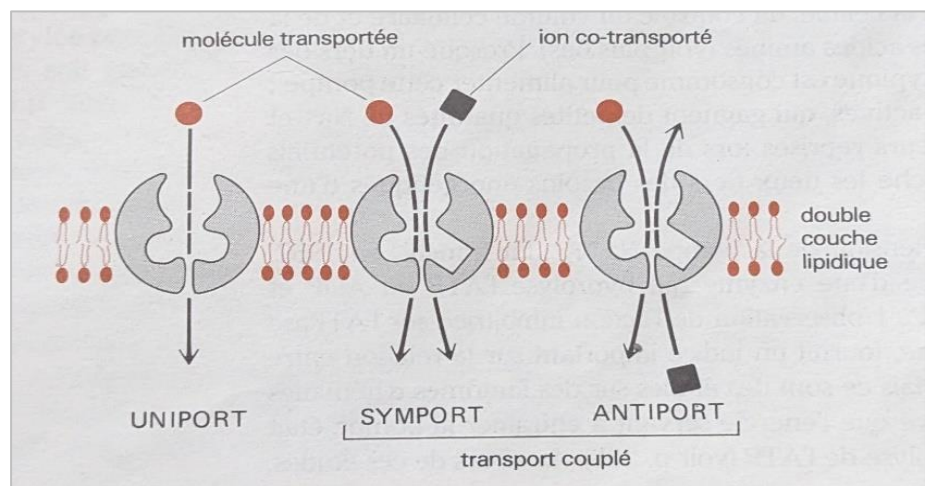


Fig.9 : Présentation schématique des protéines porteuses fonctionnant comme des systèmes uniport, symport et antiport.

Bien que les détails moléculaires soient inconnus, il est probable que les protéines porteuses transfèrent le soluté à travers la membrane plasmique par changement de conformation réversible qui expose alternativement le site de liaison du soluté sur une face de la membrane, puis sur l'autre face de la protéine membranaire.

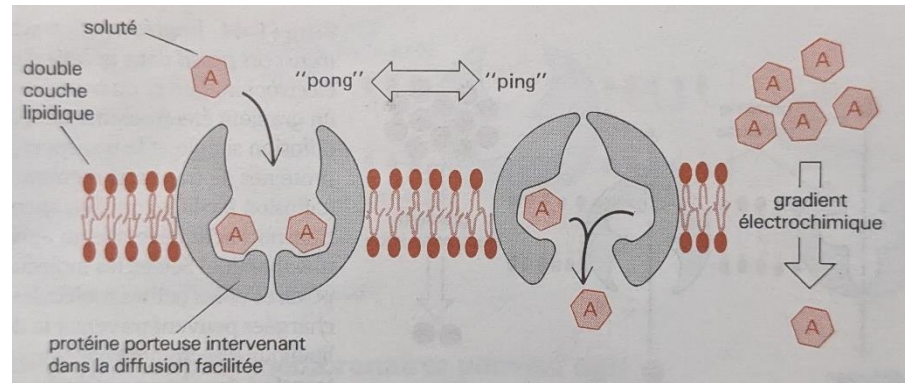


Fig.10 : Modèle hypothétique de changement de conformation d'une protéine porteuse.

- La filtration

Un gradient de pression fait passer un filtrat (liquide contenant des solutés) d'une région à pression élevée vers une région à pression moins élevée. C'est un processus non sélectif.

Remarque : Si la molécule transportée n'est pas chargée, seule la différence de concentration des deux côtés de la membrane (son gradient de concentration) détermine la direction du transport passif. Cependant, si le soluté porte une charge nette, son transport sera influencé à la fois par son gradient de concentration et par la différence de potentiel électrique à travers la membrane (le potentiel de membrane). Le gradient de concentration et le gradient électrique constituent ensemble le **gradient électrochimique**. En fait, il existe une différence de potentiel électrique (gradient de tension), de part et d'autre de toutes les membranes plasmiques, l'intérieur étant négatif par rapport à l'extérieur. Ce potentiel facilite l'entrée dans les cellules des ions chargés positivement, mais s'oppose à celle des ions chargés négativement.

2.1.2. Les mécanismes actifs

Les cellules ont également besoin de protéines porteuses qui fonctionnent comme des pompes qui entraînent activement certains solutés à travers la membrane contre leurs gradients électrochimiques : **transport actif**. Dans ce processus, l'activité de pompage de la protéine porteuse est orientée car elle est étroitement couplée à une source d'énergie métabolique telle que l'hydrolyse de l'ATP (**transport actif primaire**) ou un gradient ionique (**transport actif secondaire**).

Les systèmes de transport actif fonctionnent tous comme des systèmes de co-transport, certains comme des symports, d'autres comme des antiports. L'ion cotransporté est habituellement Na^+ dont le gradient électrochimique fournit la force motrice pour le transport actif d'une seconde molécule. Par exemple, les cellules intestinales et rénales doivent prélever activement du glucose dans la lumière de l'intestin et des tubules du rein, où la concentration glucidique est faible, par un symport de Na^+ (pompe Na^+ -glucose).

On peut aussi citer l'exemple de la pompe Na^+ - K^+ (un système antiport ATPasique) de pratiquement toutes les cellules animales, qui fonctionne pour maintenir les gradients Na^+ et K^+

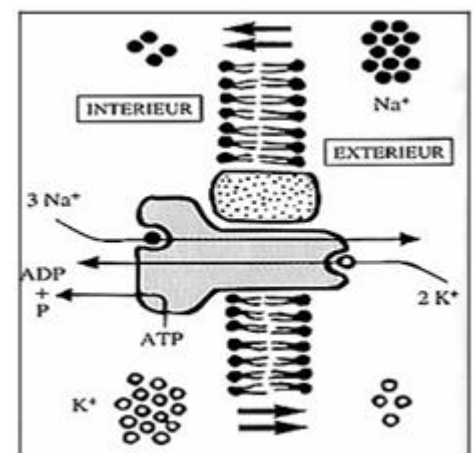


Fig.11 : Fonctionnement de l'ATPase Na^+ - K^+ .

de part et d'autre de la membrane plasmique (plus de Na^+ à l'extérieur qu'à l'intérieur de la cellule ; et plus de K^+ à l'intérieur qu'à l'extérieur de la cellule). Les gradients Na^+ et K^+ maintenus par la pompe Na^+-K^+ sont responsables du potentiel de membrane de la cellule, du contrôle du volume cellulaire et de la commande de transport des oses et des acides aminés.

D'autres transporteurs actifs très importants dans la cellule sont ceux qui concentrent le calcium du cytoplasme vers le réticulum endoplasmique et maintiennent ainsi une concentration cytosolique libre de l'ordre de la centaine de nano moles. Cette concentration très basse sera exploitée par la cellule ; le calcium est utilisé par de nombreux récepteurs comme signal pour prévenir la cellule de la présence de sa molécule activatrice (hormone en général) sur son site actif.

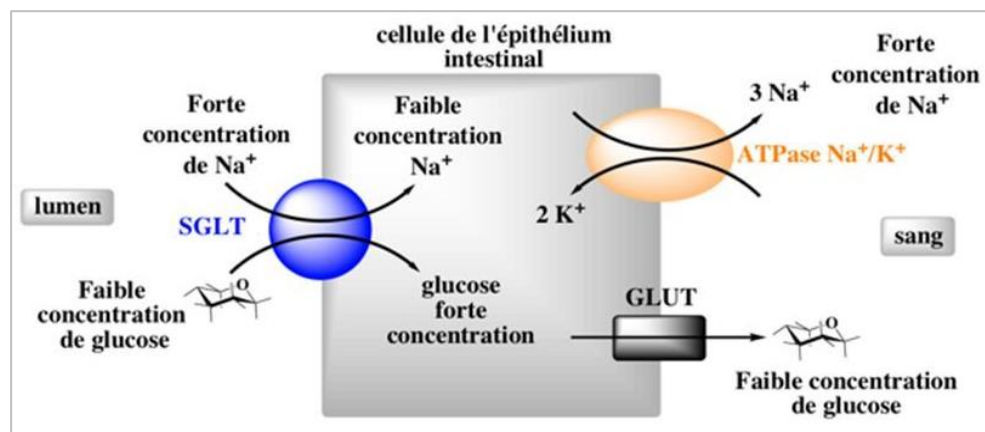


Fig.12 : Transport du glucose dans la cellule intestinale.

Dans les bactéries et les végétaux, la plupart des systèmes de transport actif commandés par des gradients ioniques dépendent des gradients de H^+ plutôt que des gradients de Na^+ . C'est l'exemple du transporteur du lactose, un symport de H^+ .

Par ailleurs, le transport actif chez les bactéries peut se faire par « **translocation de groupe** », un groupement phosphate étant transféré au soluté au cours de son transport. A l'intérieur de certaines bactéries, par exemple, les oses sont phosphorylés au cours de leur transfert à travers la membrane plasmique. Du fait qu'ils sont ionisés et ne peuvent fuir vers l'extérieur, les ose-phosphatés obtenus s'accumulent dans la cellule. De plus, les oses qui pénètrent dans la cellule sont immédiatement phosphorylés, de sorte que la concentration en oses non phosphorylés à l'intérieur de la cellule est maintenue à un niveau très bas et que les oses extérieurs peuvent continuer à pénétrer dans le sens de leur gradient de concentration.

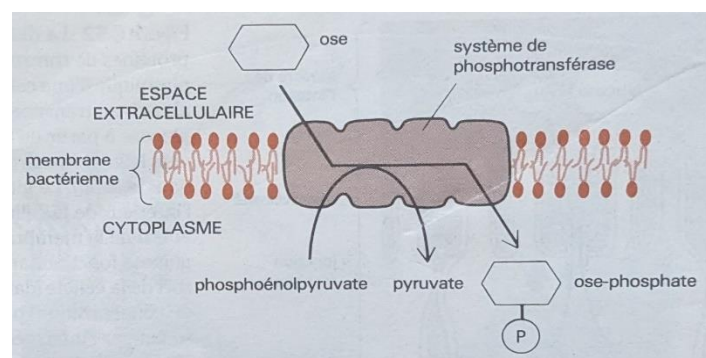


Fig.13 : Transport actif des oses dans les bactéries par translocation de groupe.

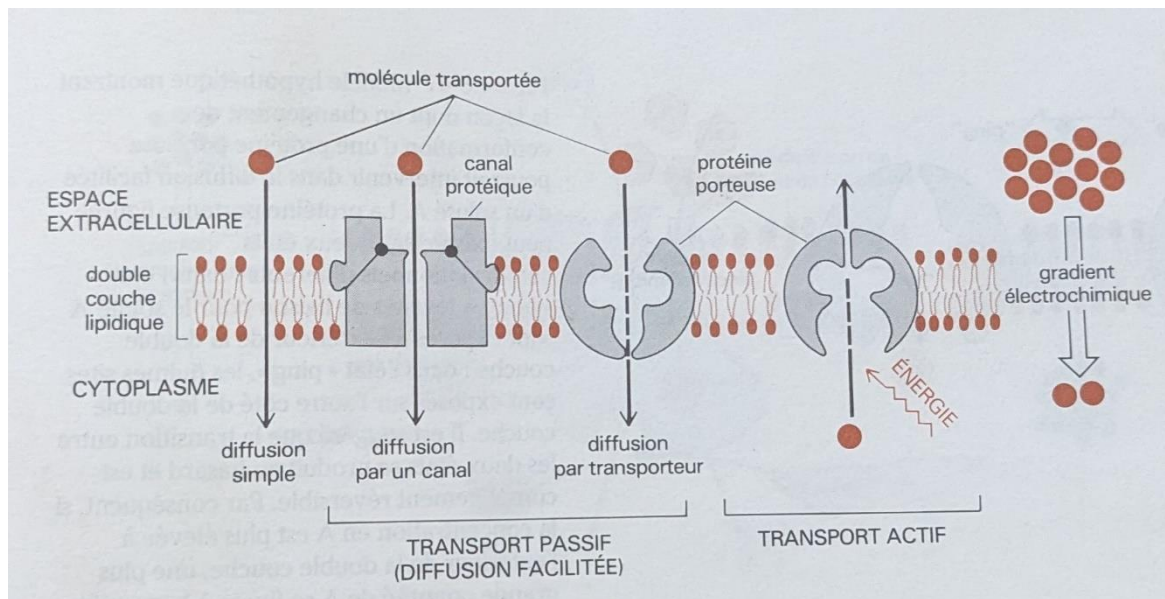


Fig.14 : Récapitulatif des différents types de transport membranaire.

2.2. Le transport vésiculaire ou cytotique des macromolécules : exocytose et endocytose

Il concerne les grosses molécules et les particules et correspond à des mouvements de la membrane aboutissant à la formation de vacuoles ou vésicules contenant les substances à transporter.

2.2.1. L'exocytose

C'est la sécrétion ou l'élimination de molécules présentes dans la cellule. Les substances sont enfermées dans des vésicules qui fusionnent avec la membrane et déversent leur contenu dans le milieu extracellulaire. L'élimination des déchets cellulaires, la sécrétion de mucus par les cellules des muqueuses, la sécrétion des neuromédiateurs dans la communication nerveuse et d'hormones dans la communication endocrine se font par exocytose. Il existe deux voies d'exocytose :

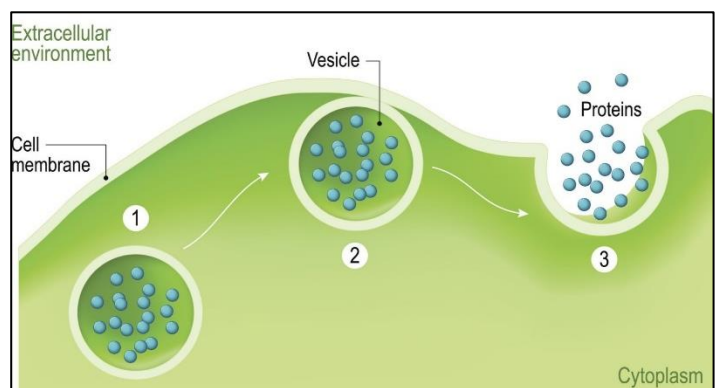


Fig. 15 : Schéma de l'exocytose.

- **La voie constitutive de sécrétion** : certaines protéines sont sécrétées de façon continue par les cellules qui les fabriquent. Cette voie fonctionne dans toutes les cellules
- **La voie provoquée de sécrétion** : des protéines sélectionnées et/ou de petites molécules sont stockées dans des vésicules de sécrétion particulières qui ne fusionnent avec la membrane plasmique que lors d'une stimulation de la cellule par un signal extracellulaire (très souvent un messenger chimique). Cette voie existe essentiellement dans les cellules spécialisées dans la sécrétion rapide et sur commande de leurs produits (hormones, neurotransmetteurs, enzymes).

2.2.2. L'endocytose

Les grosses molécules et les particules sont absorbées par la cellule par un processus d'adhésion à la membrane et d'intégration dans des vésicules appelées **endosomes**, qui proviennent d'un repliement de la membrane cytoplasmique autour de celles-ci. Ces vésicules vont ensuite se retrouver du côté intracellulaire. On distingue :

- La phagocytose

La substance à faire traverser est à l'état solide. On le rencontre chez les macrophages (globules blancs) ou dans l'alimentation de la majorité des organismes unicellulaires aquatiques tel que l'amibe et la paramécie. Les endosomes prennent le nom de **phagosomes**. Ces vésicules fusionnent avec des lysosomes riches en enzymes lytiques et leur contenu est dégradé. Dans le corps humain, la phagocytose permet de débarrasser l'organisme de ses débris cellulaires. Elle est également fondamentale dans la défense immunitaire, permettant de débarrasser l'organisme d'éléments étrangers pathogènes tels que les bactéries.

- La pinocytose

Le processus concerne des gouttelettes de liquide et se produit dans la plupart des cellules, mais plus particulièrement au niveau **des cellules absorbantes rénales et intestinales**. Les vésicules de pinocytose se forment à partir de **puits recouverts** dans la membrane plasmique (dépressions de membrane plasmique recouvertes de structures hérissées sur leur surface cytoplasmique). Les puits recouverts contiennent de **la clathrine**, une protéine qui serait impliquée dans l'invagination de la membrane lors du phénomène d'endocytose.

- L'endocytose par récepteurs interposés

Elle se déroule au niveau des puits recouverts. La molécule se lie à des récepteurs membranaires spécifiques et est intégrée ensuite dans une vésicule recouverte. C'est le mécanisme de fixation du VIH sur ses cellules cibles et son mode de pénétration dans le cytoplasme. C'est aussi le cas de l'intégration du cholestérol dans les cellules, grâce aux récepteurs des LDL. En effet, le cholestérol, qu'il soit d'origine exogène (alimentaire) ou endogène (synthétisé par le foie), est de nature lipidique et en conséquence insoluble dans le milieu intérieur. Il est donc transporté par des transporteurs solubles que sont les LDL. Les récepteurs des LDL fixe le complexe LDL-cholestérol. L'ensemble LDL-cholestérol-récepteur est endocyté, puis acheminé vers un lysosome où il est hydrolysé en acides aminés, cholestérol et acides gras. Le cholestérol est directement intégré aux membranes ou mis en réserve en vue d'une utilisation ultérieure.

L'hypercholestérolémie familiale

C'est une maladie génétique due à la mutation des gènes codant pour les récepteurs aux LDL. Ces récepteurs peuvent faire totalement défaut ou être dysfonctionnels par modification de leur configuration tridimensionnelle qui n'est plus complémentaire des LDL. Les homozygotes pour l'allèle muté ont une espérance de vie réduite, par accumulation de cholestérol dans le milieu sanguin entraînant l'occlusion des artères ou athérosclérose.

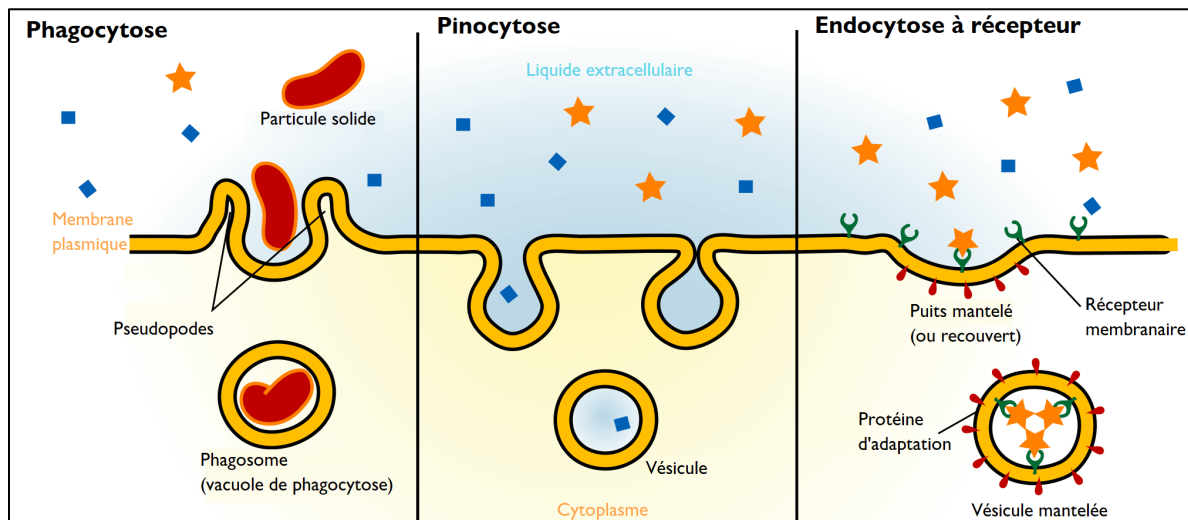


Fig.16 : Différents types d'endocytose.

2.3. Les récepteurs membranaires

2.3.1. Les récepteurs des LDL (voir le paragraphe sur l'endocytose par récepteurs entposés)

2.3.2. Les récepteurs des médiateurs chimiques non lipidiques

Les signaux chimiques de communication intercellulaire sont véhiculés par le liquide interstitiel (facteurs de croissance, facteurs immunitaires) ou par le sang (hormones, anticorps).

Les médiateurs chimiques sont des peptides, des acides aminés, des dérivés d'acides aminés et des stéroïdes. Ces derniers, de nature lipidique, traversent la membrane plasmique et se fixent sur des récepteurs cytoplasmiques ou nucléaires. Les autres messagers se fixent quant à eux sur des récepteurs spécifiques membranaires (récepteurs canaux ioniques ; récepteurs enzymes ; récepteurs couplés aux protéines G). Ces récepteurs ont pour rôles de reconnaître le messenger, de traduire le messenger et de l'amplifier.

2.3.3. Les récepteurs de messagers lipophiles

Les messagers sont des médiateurs glycoprotéiques ou lipidiques possédant des groupements hydrophiles et ne pouvant traverser la membrane plasmique. On distingue : les récepteurs des cytokines, les récepteurs des kinines et de l'histamine.

2.3.4. Les récepteurs à dépendance

Ils déterminent le devenir de la cellule à laquelle ils appartiennent. En présence d'un ligand spécifique, ils transmettent un signal de division cellulaire, de migration ou de différenciation alors qu'en l'absence du ligand, ils entraînent l'apoptose de la cellule.

Ils agissent à différents stades du développement embryonnaire. Dans la mise en place du réseau neuronal, les prolongements neuronaux réagissent par l'intermédiaire de récepteurs à dépendance situés sur l'arborisation terminale selon les ligands présents dans le milieu au sein duquel ils progressent. En absence du signal, le neurone est éliminé par apoptose.

Chez l'adulte, les récepteurs à dépendance bloquent les métastases. En effet, les cellules éloignées de leur tissu d'origine se retrouvent dans un environnement ne possédant pas le ligand qui leur est spécifique et se détruisent.

2.3.5. Les radeaux lipidiques ou « lipid raft »

Ce sont des microdomaines lipidiques qui se déplacent sur la membrane plasmique. Ils stabilisent des complexes dont les éléments constitutifs sont dispersés en leur absence et permettent ainsi l'action de ces complexes. Ils sont le plus souvent constitués de sphingolipides et de cholestérol ainsi que de protéines transmembranaires ou disposées sur les surfaces externe et interne. Ces radeaux ont une importance certaine dans les cellules présentatrices d'antigènes, la mise en place des réseaux de neurones et le transport intracellulaire.

2.3.6. Les récepteurs des antigènes

Les virus, certaines bactéries et les toxines pénètrent dans leurs cellules cibles après fixation à un récepteur membranaire que la cellule n'a pas produits dans ce but. Par exemple, les récepteurs de certains rétrovirus (à ARN) comme le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) sont des transporteurs d'acides aminés portés par un grand nombre de cellules.

2.4. Rôle du Cell Coat

C'est la partie glycosylée externe de la membrane plasmique, comprenant des glycoprotéines et des glycolipides. Les glucides membranaires forment des signaux de reconnaissance intercellulaire très divers, dans l'adhésion des cellules aux structures conjonctives des tissus, et sont des éléments de structure de récepteurs hormonaux. Plusieurs **groupes d'identification de la surface cellulaire** sont définis :

2.4.1. Les groupes sanguins

La spécificité des antigènes (appelés agglutinogènes) présents à la surface membranaire des globules rouges dépend de la nature des oligosaccharides qui les constituent. Ces oligosaccharides sont portés par des glycolipides membranaires.

Il existe au moins trente variétés d'agglutinogènes différents dans la population humaine.

Le **système ABO** est constitué d'antigènes de surface présents sur les hématies et les cellules de nombreux tissus. Il dépend de gènes codant pour des enzymes responsables de l'élaboration de structures oligosaccharidiques entrant dans la composition de sphingoglycolipides.

Tableau 1. Nature biochimique des agglutinogènes

Groupe	Antigène	Oligosaccharide
O	H	Fructose
A	A	Fructose-galactosamine
B	B	Fructose-galactose

L'organisme possède spontanément dans le plasma des anticorps naturels appelés **agglutinines** apparaissant au cours des deux premiers mois de la vie. La composition plasmatique en agglutinines selon le groupe sanguin est illustrée dans le Tableau 2.

Tableau 2. Groupes sanguins

Groupe sanguin	Agglutinogènes	Agglutinines	Sang compatible
A	A	Anti-B	A, O
B	B	Anti-A	B, O
AB Receveur universel	A, B	Aucune	A, B, AB, O
O Donneur universel	aucun	Anti-A, anti-B	O

Le **système MN (Rhésus)** est constitué d'antigènes de surface spécifiques des globules rouges constitués d'une glycoprotéine intégrale de la membrane : la glycophorine A. il existe au moins huit facteurs Rhésus, les agglutinogènes C, D et E étant les plus répandus. Les agglutinines anti-Rhésus ne sont pas présentes spontanément dans l'organisme. Si un individu Rhésus négatif reçoit du sang Rhésus positif, il met en place une réponse immunitaire orientée contre les antigènes Rh+.

La maladie hémolytique du nouveau-né

Elle résulte de l'incompatibilité Rhésus chez les femmes enceintes du groupe « Rhésus négatif » portant un fœtus de groupe « Rhésus positif ».

La première grossesse ne représente pas de danger pour l'enfant. Mais, lors de l'accouchement les sangs de la mère et du bébé peuvent être mis en contact. Le système immunitaire maternel est sensibilisé et forme des agglutinines anti-Rhésus.

Au cours des grossesses ultérieures, les anticorps maternels traversent la barrière placentaire et agglutinent les hématies fœtales qui sont ensuite détruites. Le fœtus souffre d'hypoxémie ce qui a pour conséquences des perturbations de la mise en place des circuits neuronaux entraînant des retards mentaux, une surdité et peut éventuellement causer la mort.

Actuellement, on réalise des injections de sérum contenant des agglutinines anti-Rhésus à la mère au moment du premier accouchement. Les anticorps neutralisent les hématies fœtales et empêchent la mise en place de la réponse immunitaire.

2.4.2. Le complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH

C'est un ensemble de glycoprotéines présentes à la surface des cellules nucléées et permet de définir le « soi biologique » de l'individu. Ces glycoprotéines sont codées par une vingtaine de gènes polyalléliques, et des millions de combinaisons différentes sont possibles. Ce complexe participe aux réponses immunitaires, c'est la clef de l'immunité cellulaire et de la communication entre les cellules qui travaillent à la protection de l'organisme contre des agressions d'organismes pathogènes. Le CMH permet également de connaître la compatibilité entre donneur et receveur pour une greffe.

Remarque : les cellules infectées ou cancéreuses présentent des protéines anormales qui sont reconnues comme antigènes et induisent la mise en place de réponses immunitaires.

2.4.3. L'adhérence cellulaire

Les cellules comportent des molécules d'adhésion cellulaire ou **CAM**. Ce sont des glycoprotéines (intégrines, cadhérines, immunoglobulines) ayant un rôle essentiel lorsque la migration cellulaire est importante, au cours de l'embryogenèse et des processus de cicatrisation notamment. Elles ont également un rôle de cohésion des cellules d'un tissu.