

BIOMEMBRANES

I/Introduction

On prendra souvent comme exemple la membrane plasmique.

En périphérie de la cellule, une membrane biologique (la **membrane plasmique**) **est une enveloppe continue qui délimite la cellule** (dans le règne animal). Elle sépare le milieu intracellulaire (tout ce qui compose et caractérise une cellule) du milieu extracellulaire (l'environnement de la cellule). Elle constitue donc la **frontière d'une cellule**. Elle joue un rôle dans les échanges avec le milieu extérieur, la cohésion, la mobilité cellulaire, la réception ou émission d'informations, etc...

Elle isole et donc identifie une entité, la cellule.

C'est une frontière étanche, évitant les « trafics clandestins ».

Tout le trafic avec le milieu environnant est contrôlé par des « douaniers protéiques ».

Les alliances, tout comme les conflits, entre cellules voisines sont des liens spécifiques, ou des conduites agressives, transfrontaliers (ou transmembranaires).

Les communications avec le milieu environnant passent obligatoirement à travers la frontière, soit directement (hormones lipidiques) soit via un relais membranaire (récepteur pour les molécules non lipidiques).

Il existe tout un **réseau de membranes biologiques intracellulaires** définissant des compartiments internes ou organites (caractéristique d'une cellule eucaryote). Ces 2 réseaux membranaires **sont en relation** (flux membranaire), **mais** il n'existe **pas de lien direct permanent** entre ces 2 réseaux (pour maintenir l'intégrité de la cellule).

II/ morphologie au microscope optique

Exemple : la membrane plasmique.

Synonymes: membrane cellulaire ou plasmolème, avec des particularités sarcolemme : membrane de la cellule musculaire

névrilemme : membrane de la cellule nerveuse.

Au microscope optique, elle n'est pas directement visible (épaisseur inférieure au pouvoir de résolution). On voit une ligne sombre qui représente en réalité la membrane plasmique et son environnement immédiat : espace cytoplasmique sous-membranaire + membrane plasmique + cell-coat (voir plus loin), et matrice (ciment) extra cellulaire séparant deux cellules adjacentes.

III/ morphologie au microscope électronique

1) Au microscope électronique à transmission

a) en coupe transversale, avec les techniques usuelles

A fort grossissement, la membrane plasmique apparaît homogène, formée de trois feuillets : un **feuillelet clair** d'environ **3,5 nm** central, entouré de **deux feuillets sombres** de **2 nm** (de part et d'autre du feuillelet clair). Le feuillelet sombre tourné vers l'extérieur est souvent surmonté d'une structure supplémentaire très finement fibrillaire et plus ou moins épaisse selon le type cellulaire : le glycocalix ou cell-coat.

Remarque : cet **aspect trilamellaire** est général à toutes les membranes biologiques, et à l'exception du glycocalix, spécifique de la membrane plasmique, valable pour toutes les membranes de la cellule (R.E., Golgi, etc...) D'où le concept de **membrane unité**, applicable à toutes les membranes biologiques de la cellule.

IV/ structure moléculaire

Les membranes biologiques sont formées d'une association non covalente de lipides et de protéines, formant une structure fluide et dynamique.

Les lipides forment la structure de base, la bicouche. Les protéines assurent la plupart des fonctions spécifiques des membranes. Des glucides sont retrouvés sur la face externe (de la membrane plasmique).

1) Composition chimique globale : *Exemple : la membrane plasmique :*

- **Composée d'une bicouche de phospholipides** : assure la stabilité de la membrane par rapport aux deux milieux liquidiens qui la bordent (milieux intra et extracellulaire).
- **Contient un stérol** : le cholestérol, qui a un rôle structural.
- **Des protéines et/ou glycoprotéines** sont insérées dans la bicouche et interviennent dans de nombreux processus (transport, récepteur, enzyme, adhérence...).
- **Organisation asymétrique** entre les deux feuillets liée à la composition en phospholipides, la nature des protéines insérées, la présence ou non de glucides, liens avec le cytosquelette, avec la matrice extracellulaire...
- **Composition chimique hétérogène** qui varie d'un type cellulaire à un autre ou bien entre deux régions différentes au sein de la cellule.

2) La structure de la membrane plasmique

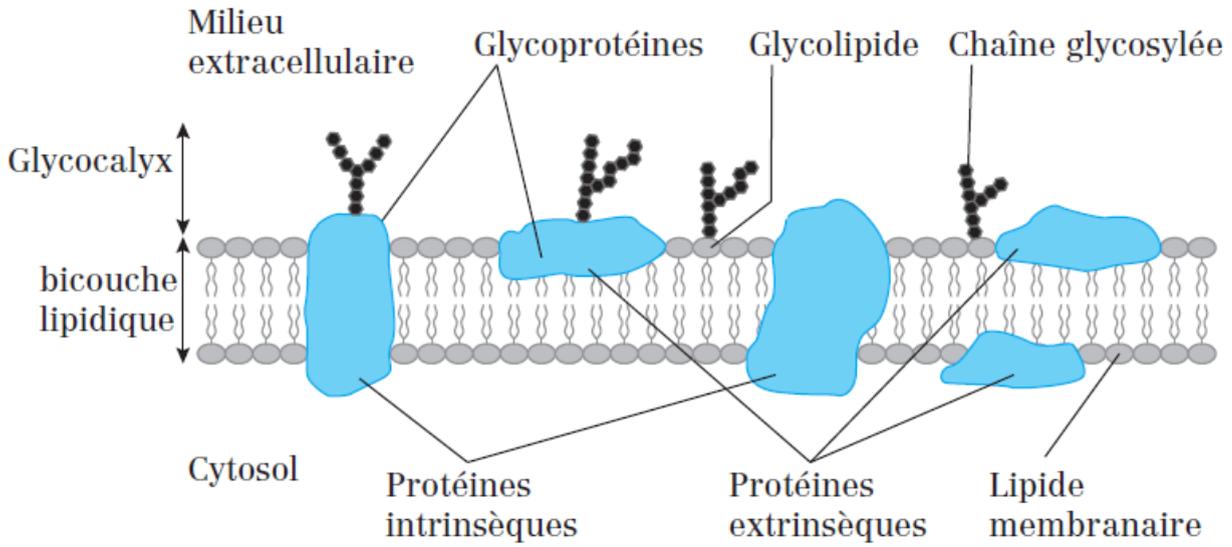


Fig1. Structure de la membrane plasmique

3) Répartition des composants de la membrane plasmique

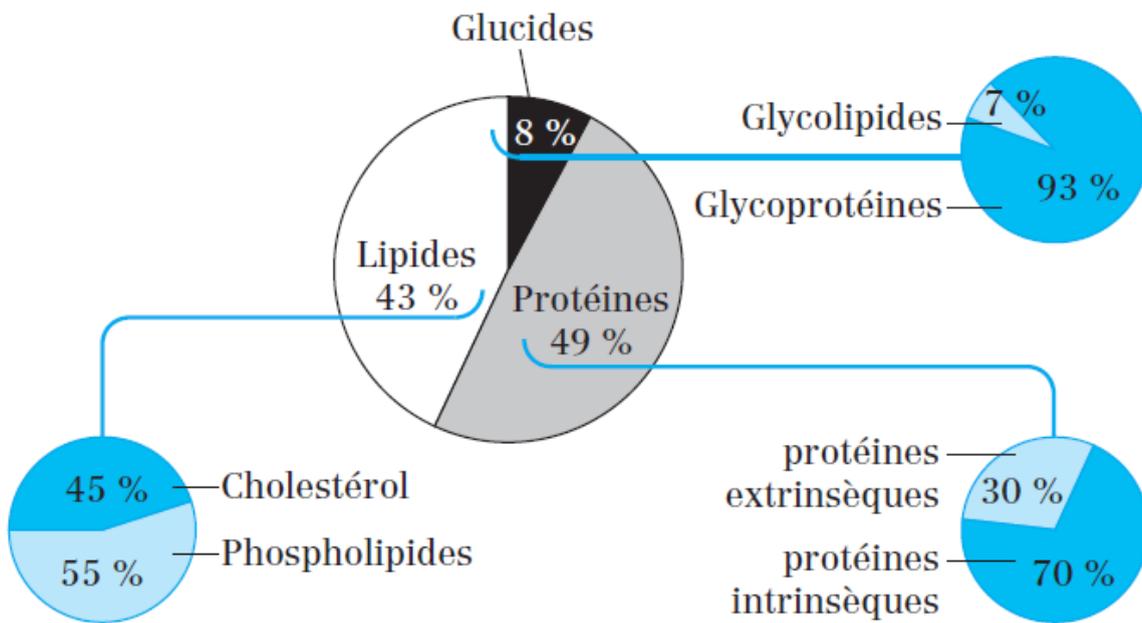


Fig2. Répartition des composants de la membrane plasmique

3.1. Les lipides membranaires

3.1.1. Généralités

– Ils représentent environ **50 %** de la masse membranaire (= poids sec de la membrane).

– On distingue 3 types :

- **Les glycérophospholipides** (les plus abondants)
- **Les sphingolipides** (dont sphingomyéline)
- **Un stéroïde : le cholestérol**

3.1.2. Les différents lipides

a) Les glycérophospholipides

Le glycérophospholipide le plus simple est l'**acide phosphatidique**. Les autres sont des **dérivés** de l'acide phosphatidique.

On distingue ainsi :

– **Acide phosphatidique** : 2 acides gras + 1 glycérol + 1 phosphate ;

– **Autres glycérophospholipides** : 2 acides gras + 1 glycérol + 1 phosphate + 1 alcool (sérine, choline, éthanolamine). En fonction de l'alcool lié par une liaison ester au phosphate on obtient :

- Phosphatidylsérine (PS)
- Phosphatidyléthanolamine (PE)
- Phosphatidylcholine (PC) = lécithine

Les glycérophospholipides assurent la fluidité membranaire nécessaire à de nombreuses fonctions cellulaires liées à la membrane plasmique : **communication, transport, mouvements, adhésion.**

b) Les sphingolipides

Différence avec les glycérophospholipides : le glycérol est remplacé par la sphingosine. On distingue :

- **Céramide** = sphingosine + acide gras
- **Sphingophospholipides** = sphingosine + acide gras + phosphate + alcool.

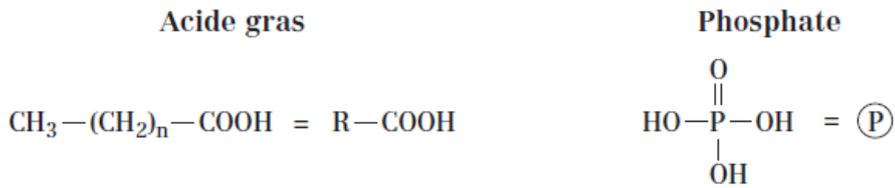
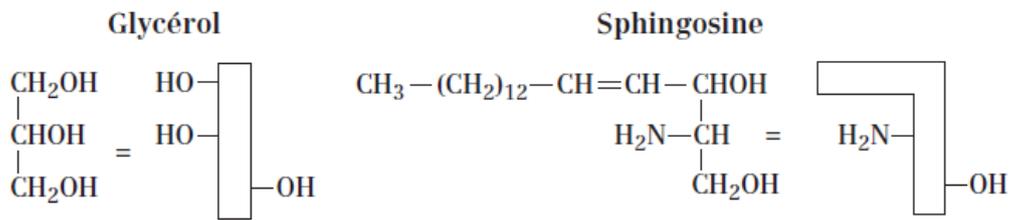
Le plus connu : **sphingomyéline** (où alcool = choline)

• Sphingoglycolipides dont :

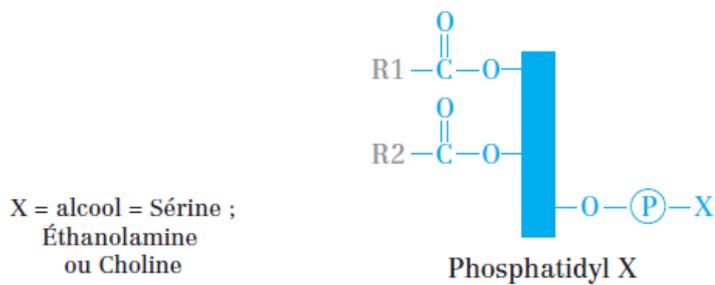
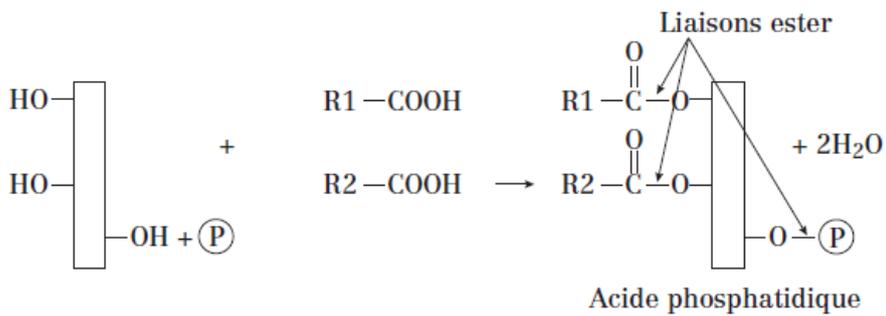
- **Ganglioside** = céramide + oses + acide sialique
- **Cérébroside** = céramide + oses
- **Sulfatide** = céramide + oses sulfatés

Les sphingolipides ont essentiellement un rôle dans la transmission du signal et la reconnaissance intercellulaire.

Remarque : Sphingomyéline = composant de la gaine de myéline de l'axone des neurones.



Glycérophospholipides



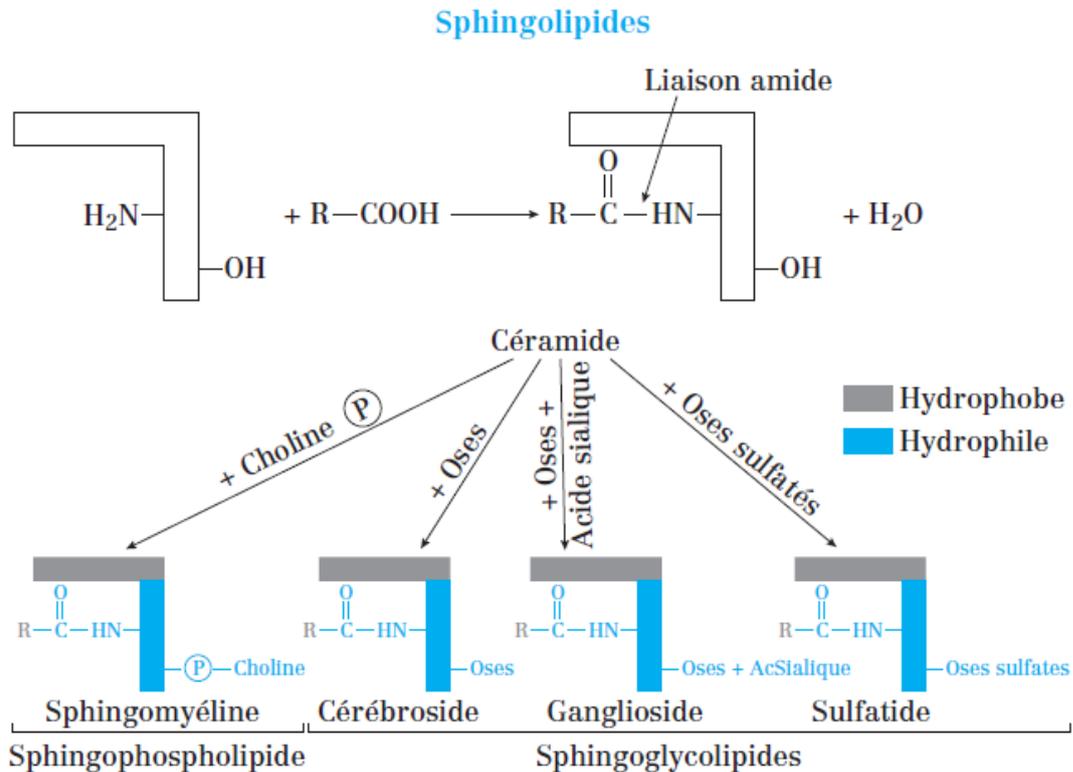


Fig3. Les lipides membranaires

c) **Le cholestérol** (environ 25 % des lipides membranaires) : Il n'y a pas de cholestérol dans la membrane plasmique des procaryotes, par contre, il est présent dans celle des eucaryotes. Chez les eucaryotes, il n'y a pas de cholestérol dans les membranes des organites. Il peut donc être utilisé comme un marqueur spécifique de la membrane plasmique. Il se répartit de façon égale entre les deux feuilletts de la bicouche.

Le cholestérol est **amphiphile** : hydrophile grâce à son groupement $-\text{OH}$, hydrophobe grâce aux 4 cycles carbonés et à sa chaîne latérale aliphatique.

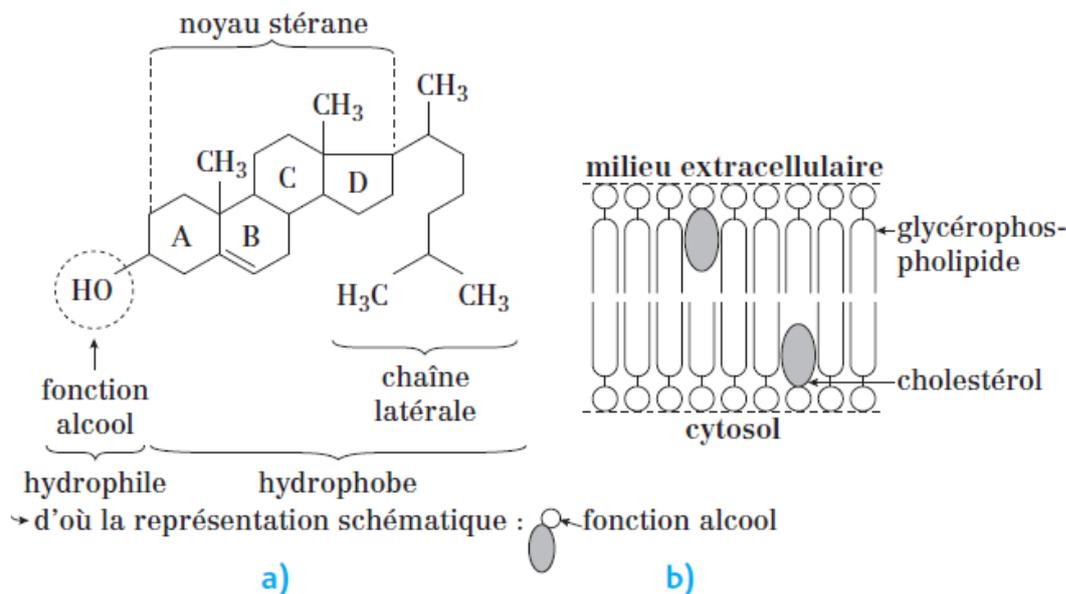


Fig4. a) Structure du cholestérol et sa représentation schématique
b) Localisation du cholestérol au sein de la membrane plasmique

Le cholestérol régule la fluidité membranaire : il rigidifie la membrane à haute température et la fluidifie à basse température.

Remarque :

- La plupart des phospholipides sont synthétisés sur la face cytosolique de la membrane du réticulum endoplasmique.
- Les sphingolipides sont synthétisés sur la face luminale des citernes golgiennes

3.1.3. Assemblage membranaire

1. Organisation en milieu aqueux

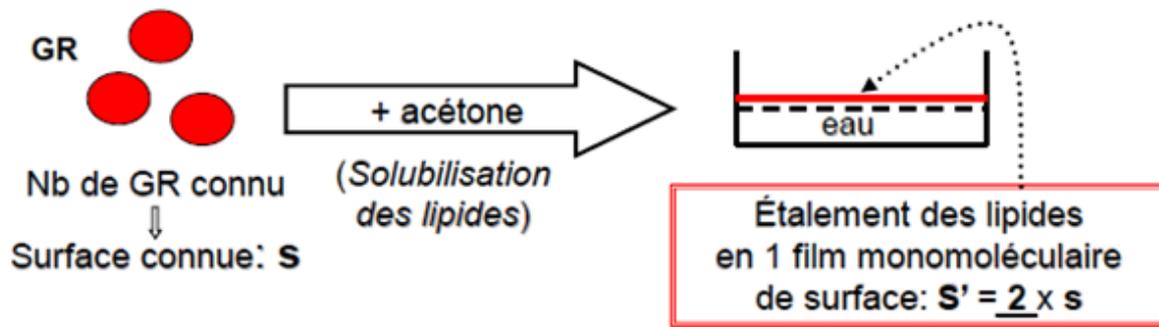
Lorsque les lipides membranaires sont en phase aqueuse, ils peuvent s'organiser de plusieurs manières différentes :

2. Bicouche lipidique

Les têtes polaires sont dirigées vers l'extérieur, en contact avec le milieu aqueux. Les queues apolaires sont dirigées vers le centre, elles font des interactions hydrophobes entre elles et sont protégées du milieu aqueux grâce aux têtes polaires. Cette organisation correspond à celle des membranes cellulaires.

1. Bicouche lipidique englobant les protéines

Expérience sur hématies | sans noyau
sans membranes internes



La double couche résulte du comportement **amphiphile** des molécules lipidiques dans environnement aqueux

Fig5. L'organisation en bicouche lipidique

3. Micelle

Ce sont des structures sphériques dans lesquelles les têtes polaires sont orientées vers l'extérieur et les queues hydrophobes sont au centre, protégées du milieu aqueux par les têtes polaires. On les obtient suite à des traitements de la membrane plasmique par des détergents.

4. Liposome

Ce sont des structures artificielles, fabriquées *in vitro*. Les liposomes ont la forme de petites vésicules sphériques délimitées par une double couche lipidique et remplies de milieu aqueux. Ils peuvent être utilisés comme vecteurs pour délivrer des drogues ou des médicaments à des cellules car ils ont la capacité de fusionner avec la membrane plasmique pour y délivrer leur contenu.

LIPIDES AMPHIPHILES EN PHASE AQUEUSE

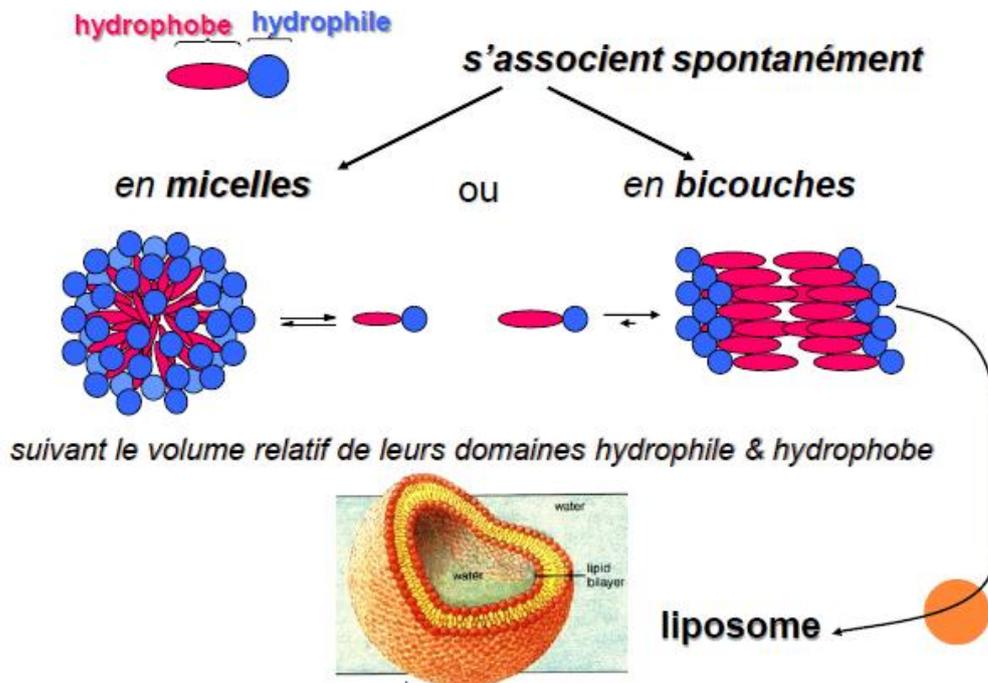


Fig6. L'organisation en micelles et en liposomes

3.1.4. Les lipides dans l'architecture fonctionnelle de la membrane plasmique

1. Tous ces lipides sont amphiphiles

Ils présentent une **partie hydrophobe** (ex: chaînes d'acides gras pour les glycérophospholipides) et une **partie hydrophile**. Cette propriété leur permet de s'organiser en bicouche englobant les protéines intrinsèques. Ces dernières interagissent par liaisons hydrophobes grâce à leurs chaînes d'acides aminés hydrophobes.

2. Répartition asymétrique entre les deux feuillets

Trois raisons au moins expliquent cette asymétrie :

- Les chaînes glucidiques portées par les protéines et les lipides sont **toujours extracellulaires**.
- Les lipides membranaires sont répartis de façon asymétrique sur les deux feuillets :
 - **feuillet externe** : Sphingomyéline, Phosphatidylcholine, Glycolipides
 - **feuillet interne** : Phosphatidyléthanolamine, Phosphatidylsérine
- Les protéines membranaires sont asymétriques : Les **ponts disulfures** sont du côté extracellulaire (car le cytosol est un environnement réducteur).

3.1.5. Fluidité de la membrane plasmique

La membrane plasmique n'est pas une structure figée mais très fluide dans laquelle les lipides et les protéines peuvent se déplacer. La fluidité dépend de plusieurs paramètres :

a) La nature des acides gras constitutifs des phospholipides :

- Les acides gras insaturés augmentent la fluidité et les acides gras saturés rigidifient la membrane plasmique.
- Plus la chaîne carbonée de ces acides gras est longue, plus la membrane est rigide.

b) La quantité de cholestérol : La fluidité diminue quand la quantité de cholestérol augmente.

c) La température : La fluidité augmente lorsque la température augmente.

3.1.6. Mouvements des lipides

Trois types de mouvements sont possibles pour les lipides :

- **rotation** sur eux-mêmes
- déplacement **dans un même feuillet : diffusion latérale**
- **changement de feuillet : flip-flop** ou **diffusion transversale**. Le flip-flop des lipides nécessite l'intervention d'enzymes : les **flippases** (nécessitent de l'énergie sous forme d'ATP).

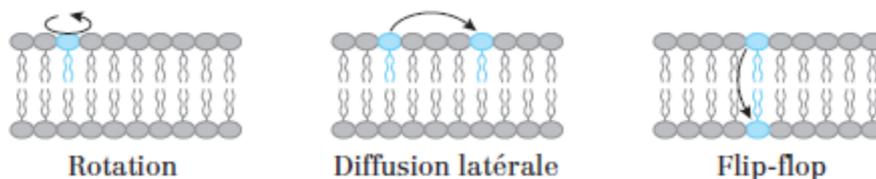


Fig 7. Les trois types de mouvements des lipides membranaires

3.1.7. Les radeaux lipidiques

Ce sont des **micro-domaines lipidiques** appelés encore « **rafts** » ou **DIG** (*Detergent Insoluble Glycolipid enriched microdomain*). Ils occupent de petites régions de la membrane plasmique et sont plus rigides que le reste de la membrane plasmique. Ils peuvent se déplacer dans la membrane plasmique. Ces domaines sont enrichis en :

- cholestérol ;
- glycolipides ;
- sphingolipides ;

Glycoprotéines ancrées par le GPI (Glycosyl Phosphatidyl Inositol). Ils portent des agrégats de **cavéoline** sur leur face cytosolique.

– Les DIG portent des récepteurs sur leur face extracellulaire et servent de site de fixation pour des protéines extracellulaires.

– Ils peuvent se rassembler entre eux pour former des domaines plus étendus.

3.2. Les protéines membranaires

3.2.1. Généralités

Les protéines membranaires assurent **la plus grande partie des fonctions spécialisées** de la cellule vis-à-vis de son environnement. Elles constituent environ 50 % du poids sec de la membrane. Leur classification repose sur la façon dont elles sont disposées dans la membrane.

– Les protéines sont synthétisées par **traduction** des ARNm.

– Elles sont composées d'acides aminés reliés les uns aux autres par des liaisons covalentes : les **liaisons peptidiques**.

– Elles possèdent chacune une **extrémité N-terminale** et une **extrémité C-terminale**.

3.2.2. Les protéines intrinsèques

1. Les protéines transmembranaires

Ces protéines :

- Sont liées de façon très étroite à la membrane et donc très difficiles à extraire. Pour les purifier, on utilise soit des **détergents** (ex : Triton X 100 ou SDS) soit des **solvants organiques**.

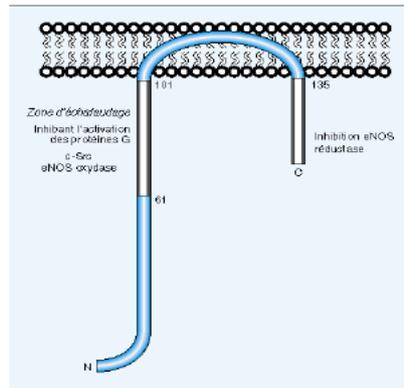
- Traversent la membrane une ou plusieurs fois. Quand elles la traversent une fois elles sont **bitopiques**, quand elles la traversent plusieurs fois elles sont **polytopiques**. Les interactions entre les lipides membranaires et les protéines transmembranaires sont **non-covalentes** et se font par l'intermédiaire des acides aminés hydrophobes de la protéine.

- Les **domaines transmembranaires** s'étendent en général sur une vingtaine d'acides aminés et sont souvent organisés en hélice α .

- Les **domaines extracellulaires et cytosoliques** de ces protéines sont généralement hydrophiles.

- Les **parties extracellulaires** de la protéine peuvent être glycosylées. Il existe certaines protéines transmembranaires qui ne traversent pas la membrane de part en part et qui ont un domaine transmembranaire en **épingle à cheveux** (Ex : la cavéoline entre et ressort côté cytosolique). On parle de protéines **monotopiques**.

Ex: la cavéoline



Extrémités N et C terminales / face cytosolique de la MP

=

Fig 8. Protéines transmembranaires monotopiques

2. Les protéines ancrées

Ces protéines sont associées à des lipides membranaires par **liaison covalente**. Il existe des protéines liées au feuillet interne de la membrane plasmique par l'intermédiaire :

- d'un acide gras : ce sont les protéines **acylées** ;
- d'un alcool gras : ce sont les protéines **prénylées**.

Dans les deux cas, la protéine est liée de façon covalente avec l'acide ou l'alcool gras et ce dernier fait des interactions hydrophobes avec les lipides membranaires du feuillet interne (ex : les protéines G).

Il existe également des protéines ancrées dans le feuillet externe par l'intermédiaire du phosphatidylinositol. Ces protéines sont dites **glypiées** ou **ancrées par le GPI (Glycosyl Phosphatidyl Inositol)**.

La liaison entre le phosphatidylinositol et la protéine est covalente et les acides gras du phosphatidylinositol font des interactions hydrophobes avec les lipides membranaires du feuillet externe de la membrane plasmique.

Ex. d'ancrage direct par l° covalente:

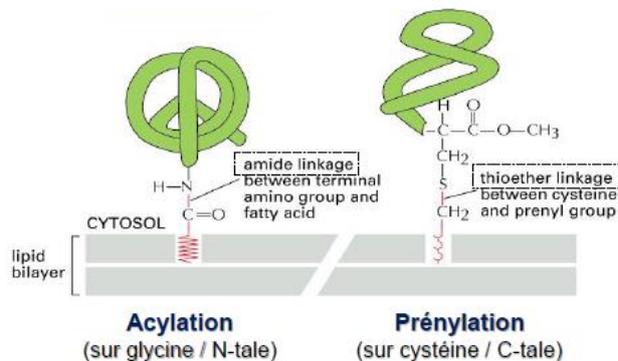
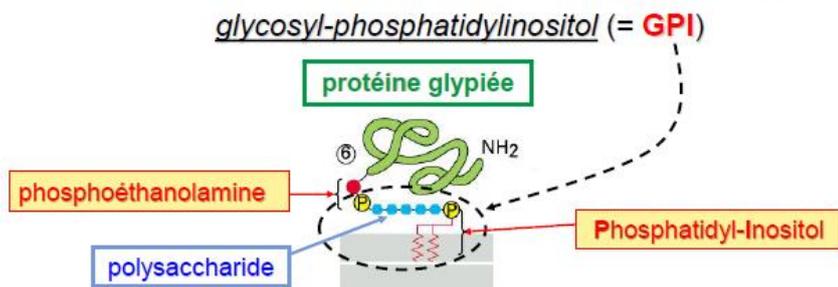


Fig 9. Protéines ancrées par l'intermédiaire d'un acide gras ou alcool gras au niveau du feuillet interne

o par un groupement d'ancrage / face extracellulaire
(non cytosolique)



La protéine est ancrée dans bicouche lipidique (face externe / MP)
par le biais d'un lien covalent entre un **polysaccharide**
et une molécule de **phosphatidylinositol** (**ancre GPI**)

Ex: Endocytose / Récepteurs membranaires impliqués dans cavéoles
→ vésicules recouvertes de cavéoline

Fig 10. Protéines ancrées par l'intermédiaire de GPI (Glycosyl Phosphatidyl Inositol).
au niveau du feuillet externe

3. Les protéines extrinsèques (ou périphériques)

Ces protéines peuvent se trouver du côté **extracellulaire** ou **cytosolique**. Elles ne sont jamais liées de façon covalente à la bicouche lipidique, elles font des interactions faibles (**liaisons hydrogènes** ou **ioniques**) avec :

- les têtes polaires des lipides membranaires ;
- les régions polaires de protéines intrinsèques.

Ces protéines se détachent de la membrane (et donc se purifient) par simple modification du pH ou de la force ionique. Les protéines extrinsèques extracellulaires peuvent être **glycosylées**
Les protéines intrinsèques.

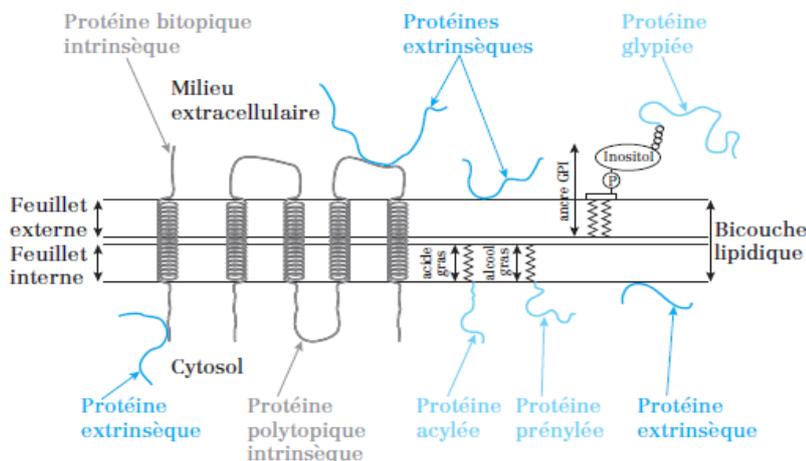


Fig11. Les types des protéines membranaires

Remarque : Mouvements des protéines au sein de la membrane.

Seulement deux types de mouvements sont possibles pour les protéines :

- Rotation sur elle-même ;
- Diffusion latérale (phénomène mis en évidence par des expériences de fusion cellulaire).

ATTENTION : les protéines ne font pas de flip-flop !

3.3. Le glycocalix (= « cell coat » ou manteau cellulaire)

3.3.1. Généralités

Les protéines et lipides membranaires faisant **face au milieu extracellulaire** sont glycosylés (10 % des phospholipides sont glycosylés). L'ensemble des glucides forme un manteau appelé **glycocalix**. Les glucides sont le plus souvent des **oligosides hétérogènes** c'est-à-dire des combinaisons de plusieurs monosaccharides connus plus ou moins modifiés : mannose, glucose, galactosamine, acide N acétyl neuraminique...

Les glucides constitutifs de ce manteau (= glycannes) représentent un ensemble spécifique de marqueurs biologiques impliqués dans :

- **la reconnaissance et l'identité** des cellules (ex : marqueurs glucidiques des groupes sanguins à la surface des hématies) ;
- **leur adhésion** avec leur environnement.

3.3.2. Marqueurs glucidiques d'identification cellulaire

1. Groupes sanguins

La spécificité des antigènes membranaires des globules rouges, ou hématies, dépend de la nature des oligosaccharides constitutifs. Ces oligosaccharides sont portés par des glycolipides membranaires.

Exemple : fucose et galactosamine spécifiques des antigènes du groupe A, tandis que fucose et galactose spécifiques des antigènes du groupe B.

2. Le complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH

Glycoprotéines des cellules nucléées codées par une vingtaine de gènes polyalléliques. On distingue :

- **CMH I** : présent sur la quasi-totalité des cellules de l'organisme ;
- **CMH II** : présent sur certaines cellules immunitaires (cellules présentatrices de l'antigène : macrophages, lymphocyte B, cellules dendritiques).

3.3.3. Glucides et adhérence cellulaire

Adhérence liée aux CAM (« *cell adhesion molecules* ») = glycoprotéines membranaires.

Exemples : sélectines, intégrines, cadhérines.

Ces glucides ont un rôle dans :

- La migration cellulaire. Ex : sélectine et migration des lymphocytes au travers des vaisseaux sanguins par diapédèse ; N-cadhérine et interaction des cellules au cours de la mise en place du réseau neuronal embryonnaire (tube neural par exemple...).
- L'adhérence cellule/cellule. Ex : E-cadhérine.
- L'adhérence cellule/matrice extracellulaire. Ex : intégrines.