

UNIVERSITE INTERNATIONALE DE CASABLANCA

MODULE DE BIOLOGIE CELLULAIRE

Pr O. TAZI

Année universitaire: 2017-2018

THEME 1

LA MEMBRANE PLASMIQUE

GENERALITES

Qu'est ce que la biologie cellulaire ?

La **biologie cellulaire**, ou cytologie, est la science qui étudie les **unités structurales et fonctionnelles** communes à l'organisation de tous les êtres vivants.

Une cellule représente l'**unité fondamentale** de tout être vivant, c'est la plus petite portion de matière vivante qui peut **s'isoler et se reproduire**.

La biologie cellulaire **étudie les cellules et leurs organites**, les processus vitaux qui s'y déroulent ainsi que les mécanismes permettant leur survie.

Qu'est ce que le vivant?

- Complexité (grande diversité des molécules constituanes)
- Accroissement et renouvellement des constituants par le métabolisme (synthèse et dégradation), dépense d'énergie pour le maintien d'un état stationnaire.
- Capacité de réaction et excitabilité
- Reproduction

Comment définir la cellule?

La cellule (du latin cellula, petite chambre) est **l'unité structurale, fonctionnelle et reproductrice** constituant tout ou partie d'un être vivant. Chaque cellule est une entité vivante qui, dans le cas d'organismes multicellulaires, fonctionne de manière autonome mais coordonnée avec les autres. Les cellules de même type sont réunies en tissus, eux même réunis en organes. **La cellule est donc une enceinte séparée de l'extérieur par une membrane capable de filtrer sélectivement les échanges.**

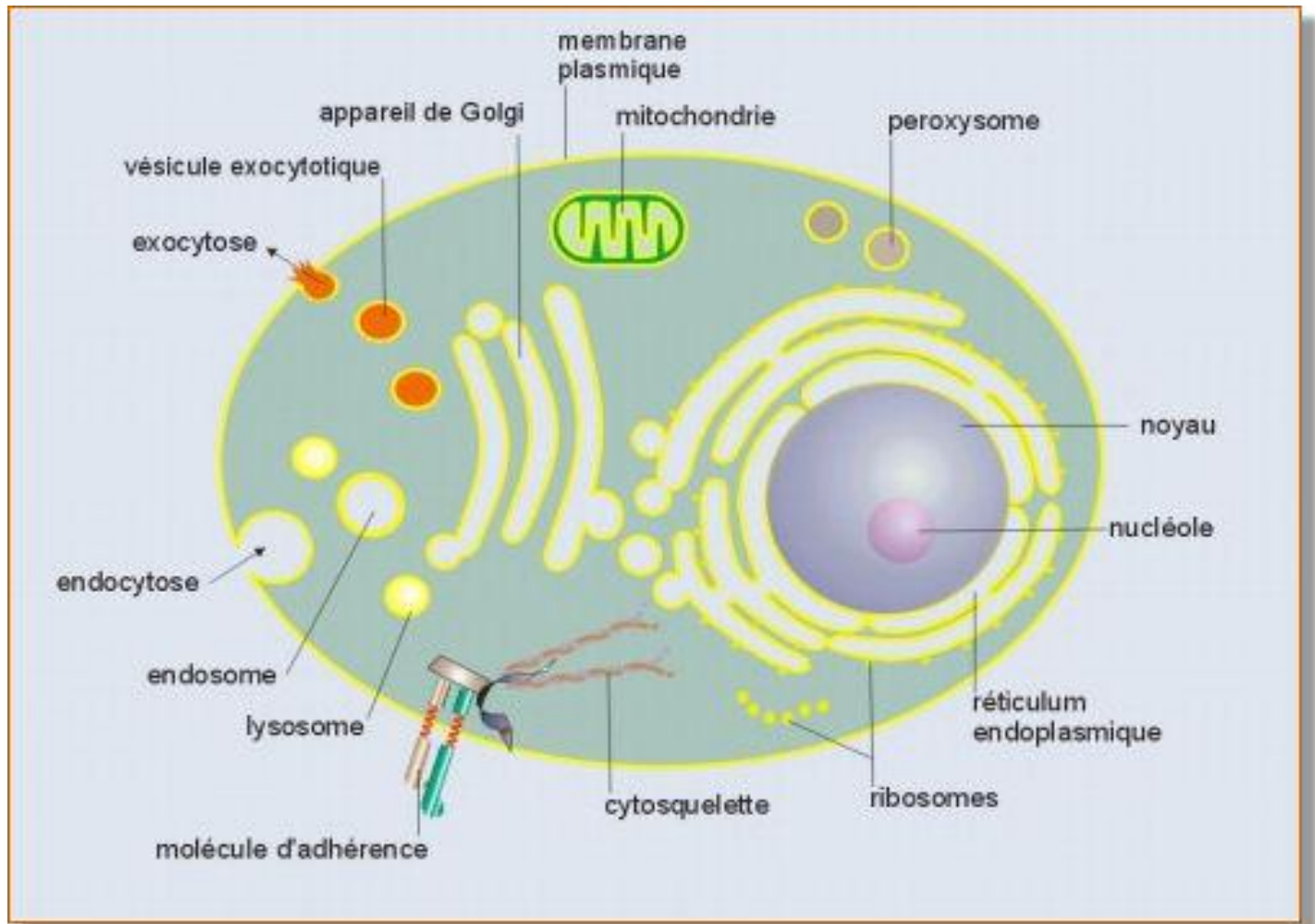


Schéma global d'une cellule animale
eucaryote

Cellules eucaryotes

Cellules soit nues soit entourées d'une paroi de structure variable, présentent une taille souvent importante et une structure complexe avec un cytosquelette vrai et un système de membranes internes délimitant de nombreuses organelles.

Cellules procaryotes

Petite taille et structure simple: le plus souvent, pas de réseau de membranes internes ni de vrai cytosquelette. La cellule se présente comme, du cytoplasme délimité par une ou deux membranes renforcées d'une paroi complexe, où peuvent s'ancrer des flagelles et des pili.

Les biomolécules et leur hiérarchie

Le développement et le fonctionnement d'un être vivant nécessitent la **biosynthèse** de quelques milliers à quelques dizaines de milliers de molécules spécifiques codées par l'ADN.

Composition moyenne des cellules vivantes

Composants	Pourcentage de la masse totale
Eau	70 %
Protéines	18 %
Lipides	5 %
ADN	0.25 %
ARN	1.1 %
Polyosides	2 %
Molécules simples (acides aminés, acides gras, glucose)	3 %
Ions minéraux	1 %

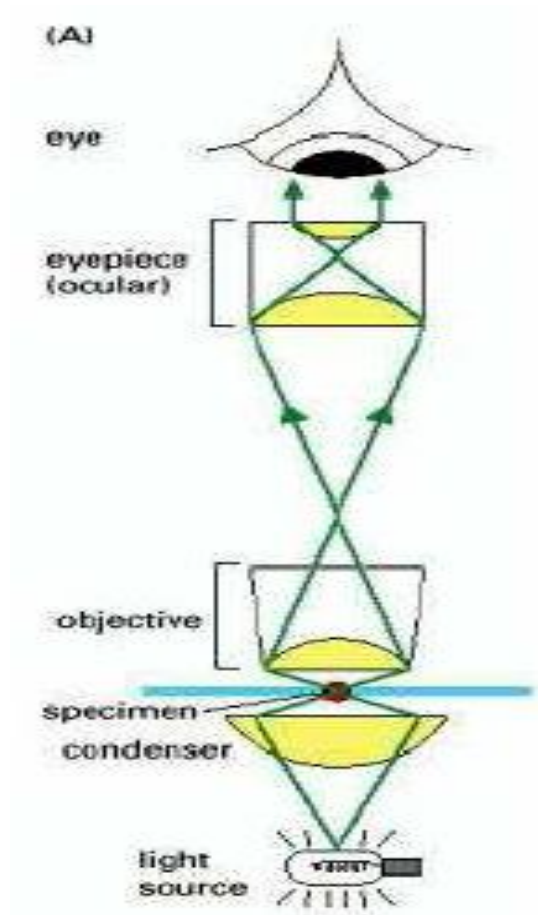
Les méthodes d'observation

Méthodes et techniques d'observations des cellules

L'observation des cellules est délicate du fait de leurs très petites tailles, et nécessite un certain nombre d'appareillages dont les microscopes. On distingue deux grands types de microscopes suivant leur résolution : **les microscopes optiques et les microscopes électroniques.**

- Microscope optique à lumière transmise

C'est le microscope **le plus classique**. Il permet d'observer des **objets très fins** (moins de 10 mm) et **colorés**. Il nécessite donc de préalablement fixer les cellules ou les organes, puis d'effectuer des **coupes très fines** qui seront collées sur des lames de verre et colorées. On obtient donc un grossissement x1000.



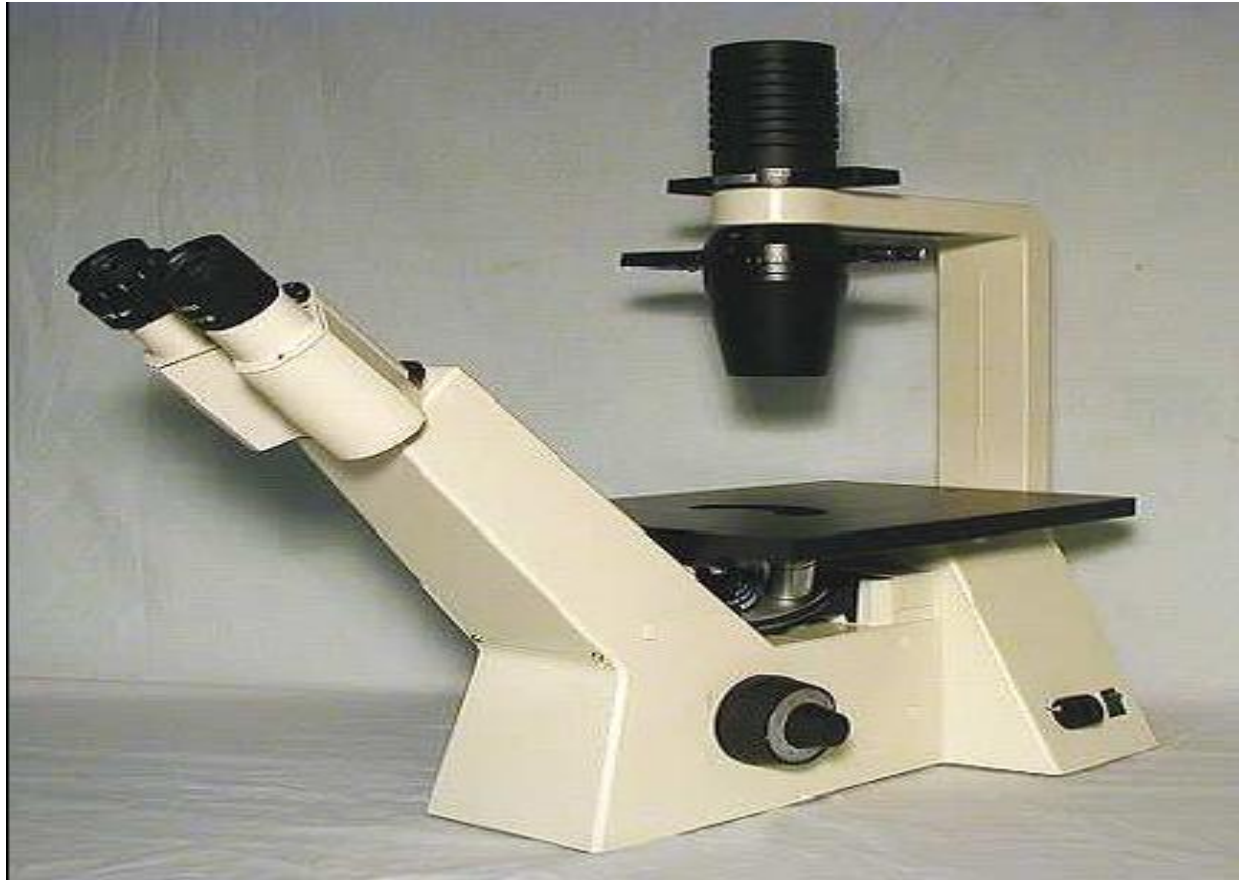
Microscope optique à lumière transmise

- *Microscopie optique à contraste de phase*

Les microscopes à contraste de phase permettent d'observer des objets **non préalablement colorés, par exemple des cellules vivantes.**

(A) Quand des ondes lumineuses traversent des **objets colorés**, leur amplitude est diminuée, c'est ce qui crée l'image.

(B) Quand les ondes lumineuses traversent un **objet non coloré**, leur amplitude est très peu changée, mais **leur phase est modifiée**, ce qui crée des interférences. Ce sont les effets de ces interférences qui sont exploités pour créer une image dans les microscopes à contraste de phase.



Microscope optique à contraste de phase

- Microscope optique à fluorescence

Ce type de microscope permet **d'observer des éléments fluorescents dans une cellule**. Ces éléments fluorescents peuvent être naturels, mais le plus souvent ce sera une molécule spécifique, un ARNm ou une protéine par exemple, que l'on aura marqué à l'aide d'une **sonde spécifique couplée à un fluorochrome**.

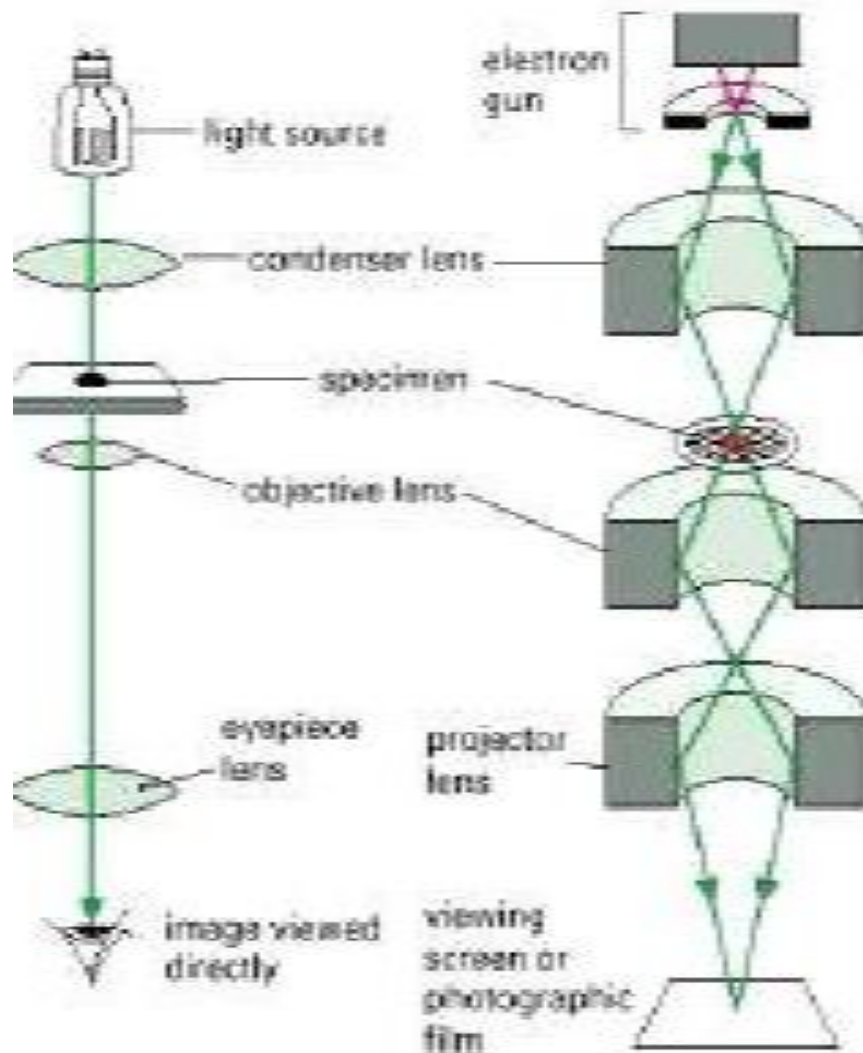
Ce type de microscope permet donc de **localiser précisément dans la cellule tel ou tel type de molécule**.

L'objet est excité par une lumière de longueur d'onde définie par un filtre. La fluorescence émise est observée.

- Microscope électronique à transmission

Le principal intérêt du microscope électronique par rapport au microscope optique est **d'augmenter le grandissement**. Au lieu d'être éclairé, **l'objet est bombardé par un faisceau d'électrons**. L'image mettra en évidence les structures plus ou moins opaques aux électrons.

L'objet doit être préalablement coupé en tranches ultrafines puis imprégné de **sels de métaux lourds** qui vont se fixer différentiellement sur les différentes structures intracellulaires et les rendre plus ou moins opaques aux électrons.



Microscope électronique à transmission

Microscopie électronique à balayage

Le but est d'observer **le relief des structures**. Donc contrairement à la plupart des autres techniques de microscopie, **l'objet n'est pas coupé** mais sa surface est recouverte d'un film métallique d'épaisseur différentielle en fonction du relief.

Le matériel biologique est ensuite dissout à l'acide; le film métallique est récupéré et analysé au microscope électronique.

MEMBRANE PLASMIQUE

A la surface de la cellule existe une couche cytoplasmique de très faible épaisseur (**75 ångström**) formant une **enveloppe continue**: **la membrane plasmique**.

Par une de ses faces, cette membrane est en contact avec le **milieu extracellulaire** et, par l'autre, avec le **hyaloplasme** de la cellule.

L'épaisseur de la membrane plasmique étant de 75 Å, seul le microscope électronique permet d'observer directement sa structure, mais selon les techniques de préparation utilisées, les aspects ne sont pas les mêmes.

I/ Définition

La **membrane plasmique** (MP), *cytoplasmique* ou *plasmalemm* est une enveloppe **mince et continue**, **non visible au MO**.

Elle est **semi-perméable** et sépare le cytoplasme du milieu extracellulaire.

La membrane délimitant la cellule est appelée **membrane plasmique** et les membranes des organites sont appelées par le nom de l'organite concerné (membrane nucléaire, membrane mitochondriale, etc.).

II. Composition biochimique et organisation moléculaire

A/ Historique

ce sont les travaux d'Overton (1899) qui les premiers ont donné des renseignements sur la **composition biochimique** de la surface cellulaire que nous savons aujourd'hui être la membrane plasmique.

Cet auteur montra que chez une algue unicellulaire (*Chara*), les substances liposolubles pénètrent plus vite que les substance hydrosolubles.

Il conclut de ces observations que la surface cellulaire est formée d'une **couche continue de lipides**.

Mais la mesure de la tension superficielle des cellules indique que les lipides membranaires ne sont pas directement en contact avec le milieu aqueux extérieur.

Cette différence est due à l'existence de **protéines membranaires** en contact avec le milieu extracellulaire.

Certaines protéines membranaires sont des glycoprotéines§§§

Expérience: Lorsqu'on incube des cellules comme les érythrocytes humains dans un milieu contenant une enzyme (exp: une protéase), Il se décroche de la surface cellulaire des glycopeptides.

Parmi les **unités glucidiques de ces glycoprotéines**, il faut noter la présence de **l'acide sialique**.

Ces résultats montrent donc que la membrane plasmique est constituée de:

- **Lipides**
- **protéines**
- **polysaccharides**

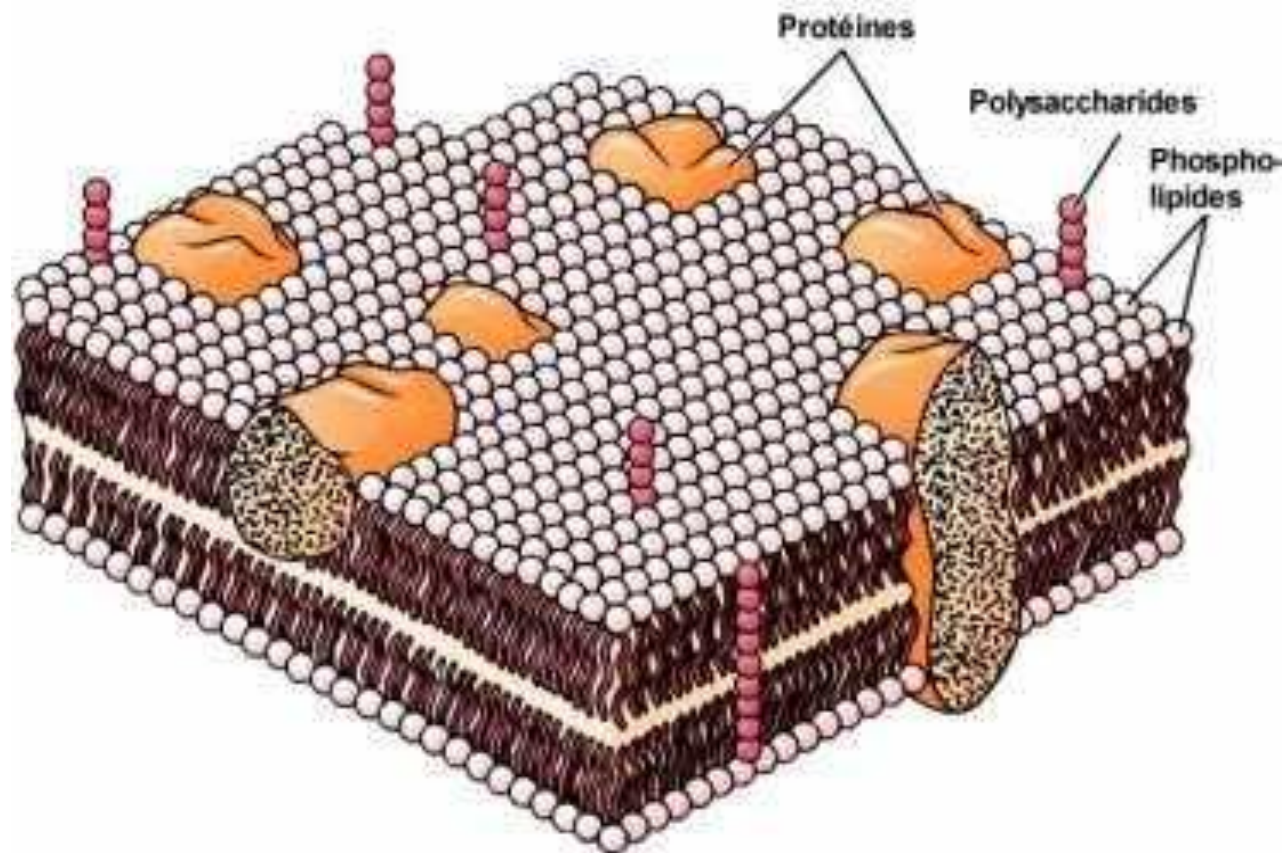
B/ Composition biochimique

L'analyse biochimique de fragments membranaires obtenus par hémolyse (choc osmotique) puis ultracentrifugation d'hématies (globules rouges) a révélé:

- **40 % de lipides**

- **52 % de protéines**

- **8 % de glucides**, liés aux protéines (glycoprotéines) ou aux lipides (glycolipides).

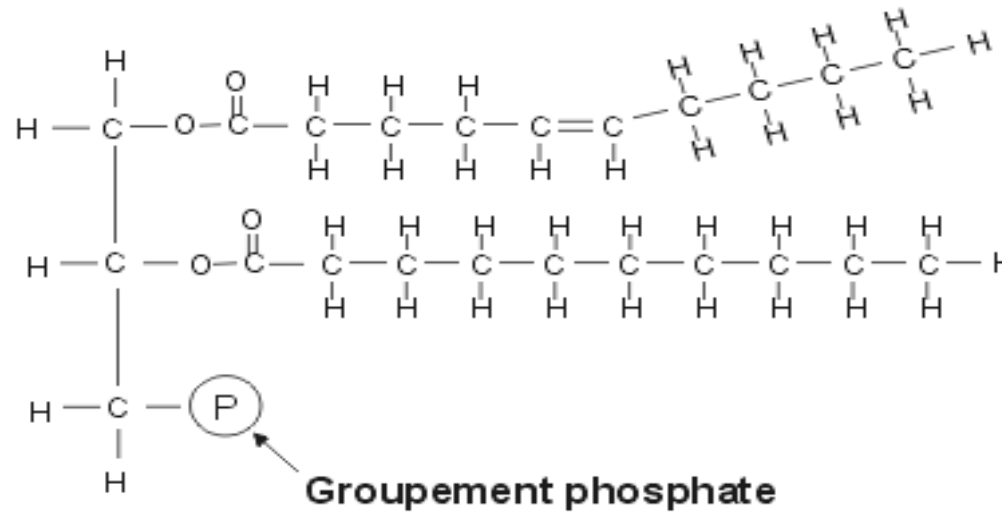


Structure biochimique de la membrane plasmique

a/ Les Lipides

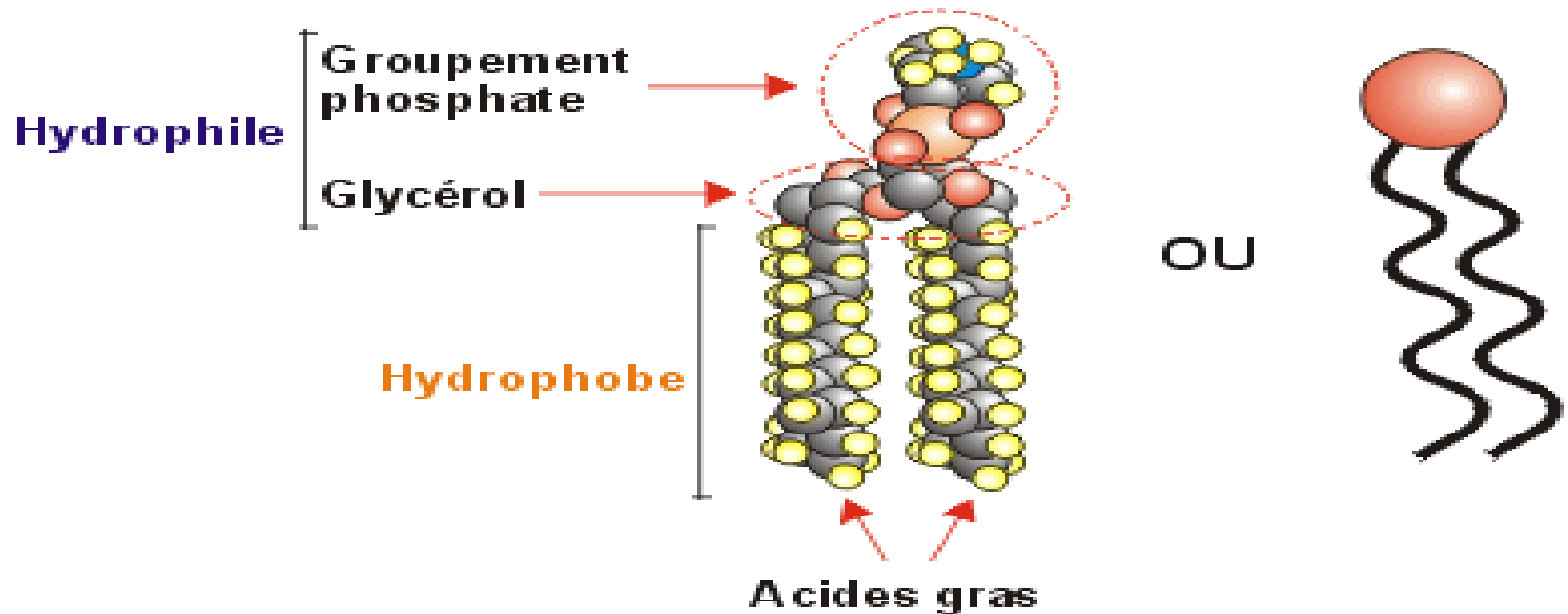
Ils sont de deux types: **phospholipides** et **cholestérol**.

➤ **Phospholipide**: lipide complexe, formé par un glycérol (tri-alcool) lié à 2 chaînes d'acide gras (hydrophobe) et à un phosphate.



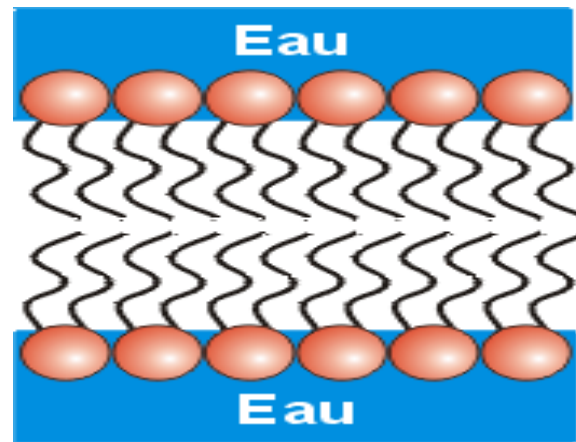
Phospholipide

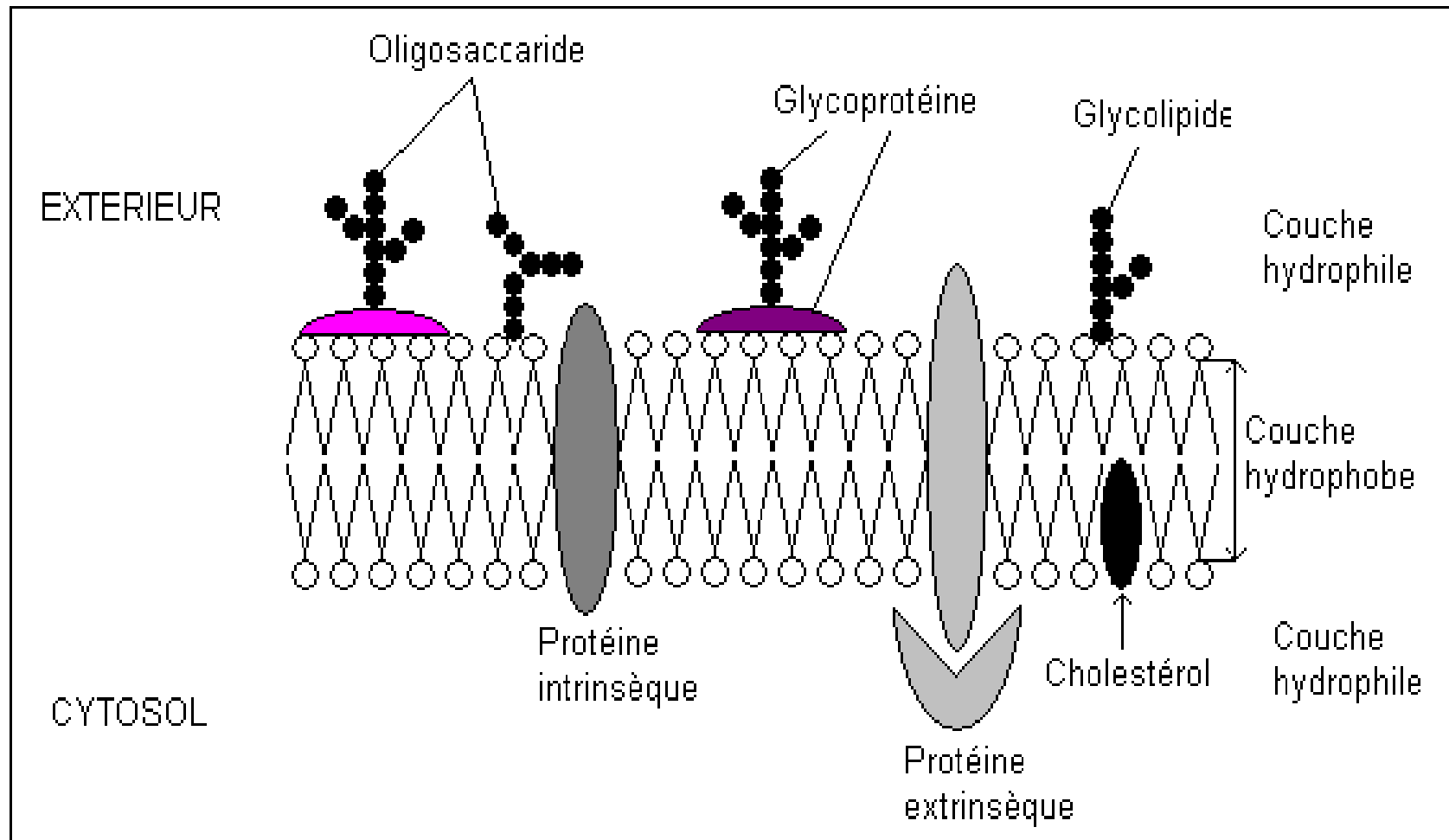
La portion glycérol et phosphate de la molécule est dite **hydrophile** (*qui aime l'eau*) alors que les acides gras sont **hydrophobes** (*qui n'aime pas l'eau*). La partie hydrophile est soluble dans l'eau alors que la partie hydrophobe ne l'est pas (elle est soluble dans les lipides).



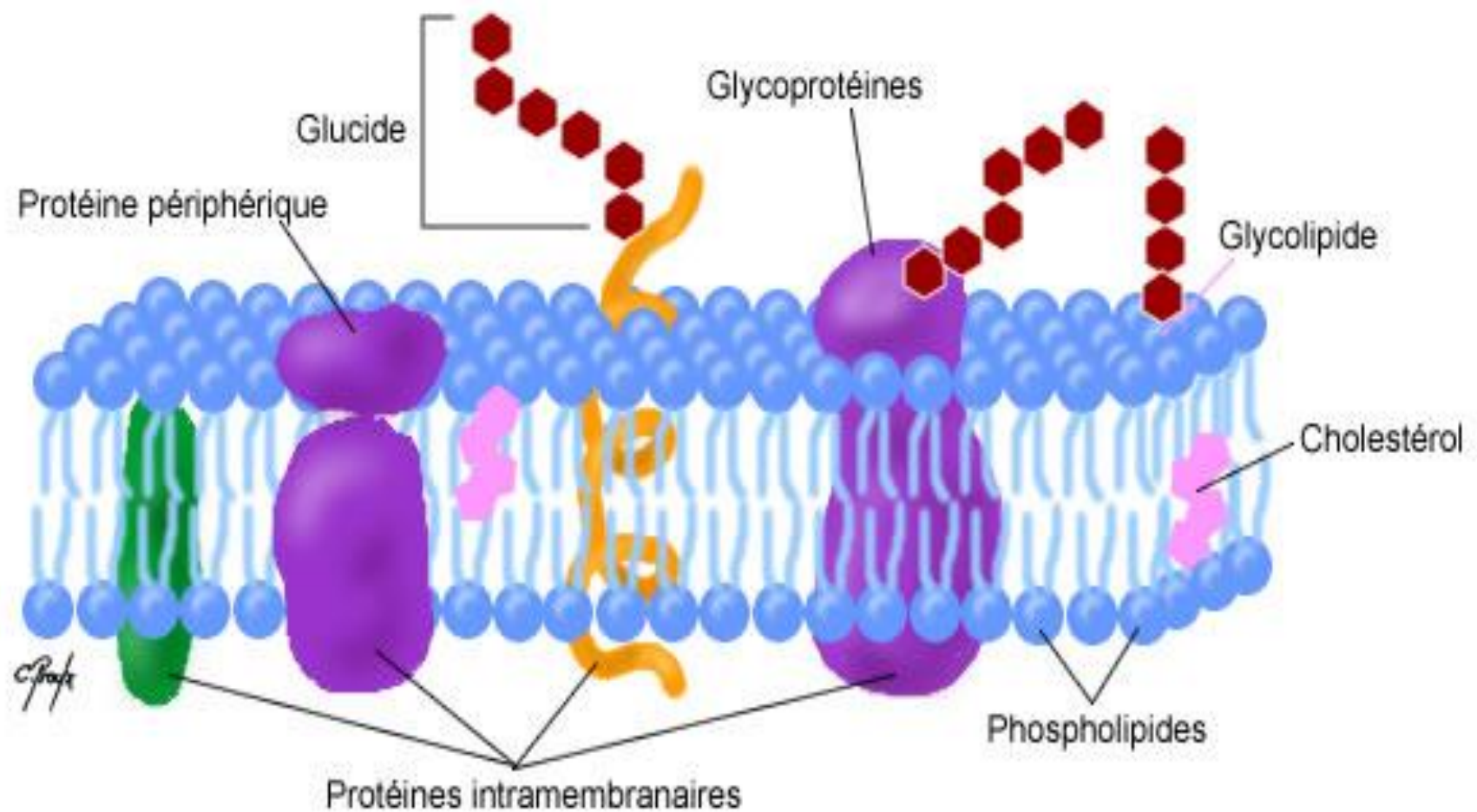
Si on "force" les phospholipides à se mélanger à l'eau, ils forment alors **une double couche moléculaire** : les acides gras hydrophobes se font face (ils ont plus d'affinité entre eux qu'avec les molécules d'eau) alors que les portions hydrophiles demeurent en contact avec l'eau.

Il se forme ainsi **une membrane de l'épaisseur des deux couches de molécules**. Comme nous le verrons plus loin, les membranes entourant les cellules sont formées de phospholipides disposés de cette façon.





Architecture moléculaire de la membrane plasmique



Composition biochimique de la membrane plasmique

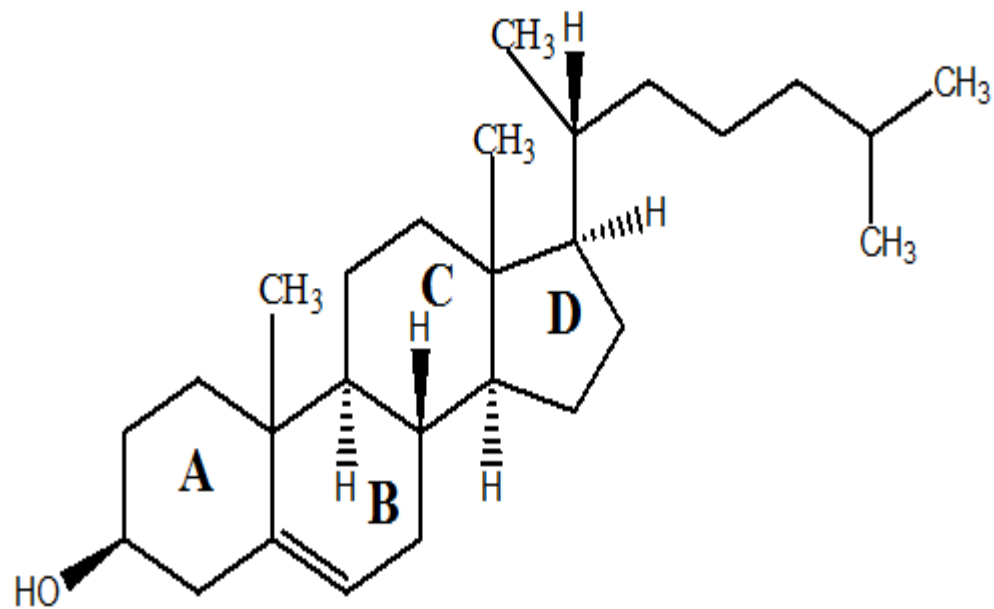
Les phospholipides existent dans la membrane plasmique sous diverses formes, en particulier sous la forme:

- acide phosphatidique,
- phosphatidylcholine,
- phosphatidyléthanolamine, etc.

➤ Le Cholestérol

Lipide simple formé d'une **molécule d'alcool** (**hydrophile**), de 4 cycles et d'une **chaîne hydrocarbonée** (**hydrophobe**).

Il représente **le quart des lipides membranaires** et **agit sur la fluidité de la membrane** des cellules eucaryotes.



Structure du cholestérol

le **cholestérol** est présent dans la membrane plasmique des cellules et dans les lipoprotéines du sang.

Certaines hormones sont des stéroïdes: hormones sexuelles (= *oestrogènes, progestérone et testostérone*),

✓ lien avec l'athérosclérose,

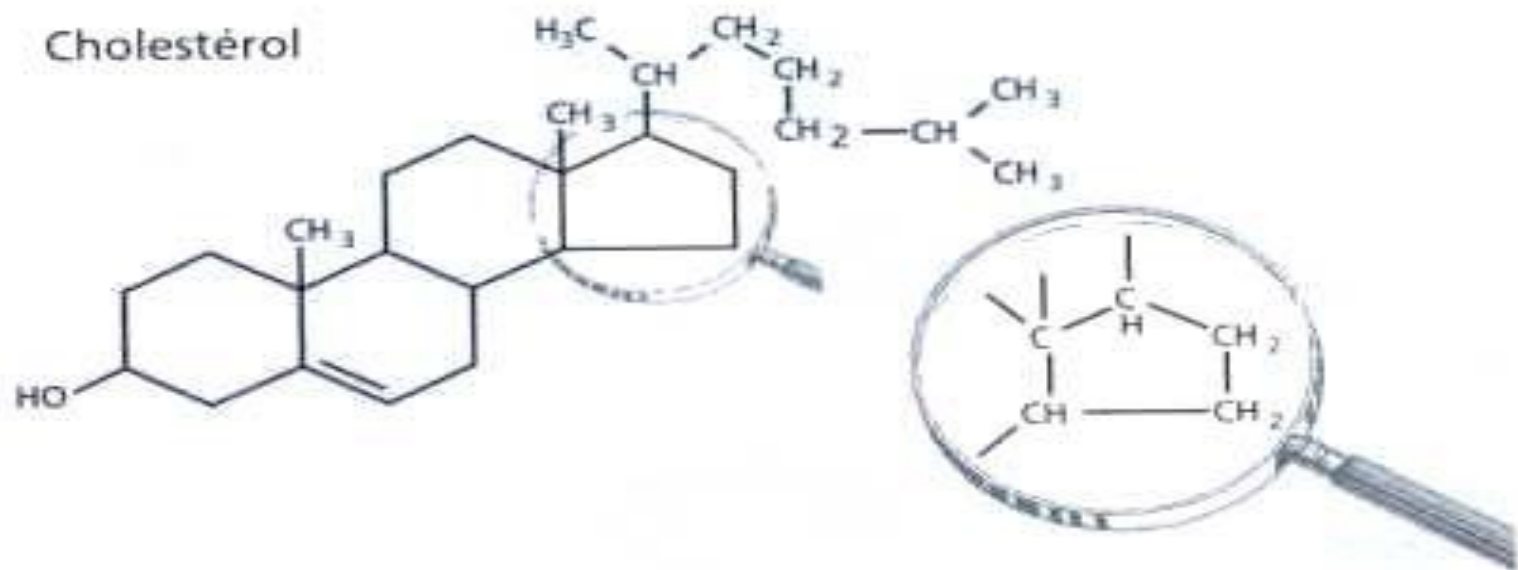
✓ se déplace dans le sang sous forme de **lipoprotéines**:

HDL (*high-density lipoprotein*) ou « bon », transporte le cholestérol des tissus vers le foie où il est éliminé.

LDL (*low-density lipoprotein*) ou « mauvais », transporte le cholestérol du foie vers les cellules.

✓ La vitamine D qui est aussi une hormone a également une *structure stéroïde*.

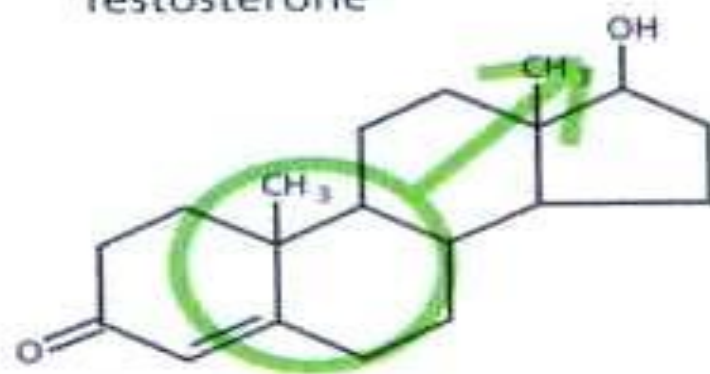
Cholestérol



Œstrogène



Testostérone



b/Protéines

On distingue 2 types:

- *les **protéines périphériques** ou extrinsèques, **hydrosolubles** et placées de part et d'autre de la bicouche lipidique.
- *Les **protéines intégrées** ou intrinsèques, **hydrophobes** sont enfouies dans la bicouche lipidique.

c/Glucides

Ce sont des oligo ou polysaccharides fixés par des liaisons covalentes aux lipides ou aux protéines. Ils forment une

enveloppe protectrice d'hydrates de carbone qui assure:

- l'adsorption et la rétention de molécules au sein de certaines cellules (exp: entérocyte).
- Un rôle antigénique au sein de certains tissus (épiderme, gencives).

Remarque importante: asymétrie moléculaire de la membrane plasmique

A la différence des membranes modèles, les membranes plasmiques ne sont pas des édifices symétriques.

Cette asymétrie a été mise en évidence par diverses techniques cytochimiques qui montrent que:

- Les polysaccharides sont situés sur la face qui est en regard du milieu extracellulaire;
- les glycolipides sont localisés dans une seule des couches lipidiques;
- les parties glucidiques des glycoprotéines sont en contact avec le milieu extracellulaire et non avec le hyaloplasme.

❖ FONCTIONS DES POLYPEPTIDES ET DES PROTEINES

Les polypeptides et les protéines ont un rôle de :

- **Structure** (ex. : protéines présentes dans les membranes plasmiques des cellules).
- **Transport** (ex. : lipoprotéines plasmatiques qui transportent les lipides d'un tissu à l'autre par l'intermédiaire de la circulation sanguine).
- **Hormones** : certaines sont des protéines ou des polypeptides.
- **Neurotransmetteurs** : certains sont des peptides (et certains sont des acides aminés).
- **Anticorps**: protection de l'organisme.
- **Enzymes** : accélèrent les réactions biochimiques du métabolisme cellulaire.
- **Facteurs de coagulation** : certains sont des protéines, etc.

❖ Rôle des protéines

1. Résistance des tissus

- * **Kératine:** cheveux, ongles, peau, etc.
- * **Collagène:** tendons, cartilage, os, peau et autres tissus conjonctifs.

2. Régulation: les hormones

- * la plupart des hormones sont des protéines
- * **Insuline et glucagon:** régulation du glucose sanguin
- * **Vasopressine (ou ADH):** régulation de la teneur en eau du sang.

3. Transport

- * **Hémoglobine:** transport de l'oxygène dans le sang.
- * **Lipoprotéines:** transport des lipides dans le sang

4. Mouvement

- * **Actine et myosine:** protéines contractiles du muscle.

5. Immunité

*** Anticorps: protection contre les substances étrangères et les microbes.**

6. Récepteurs membranaires et transporteurs protéiques

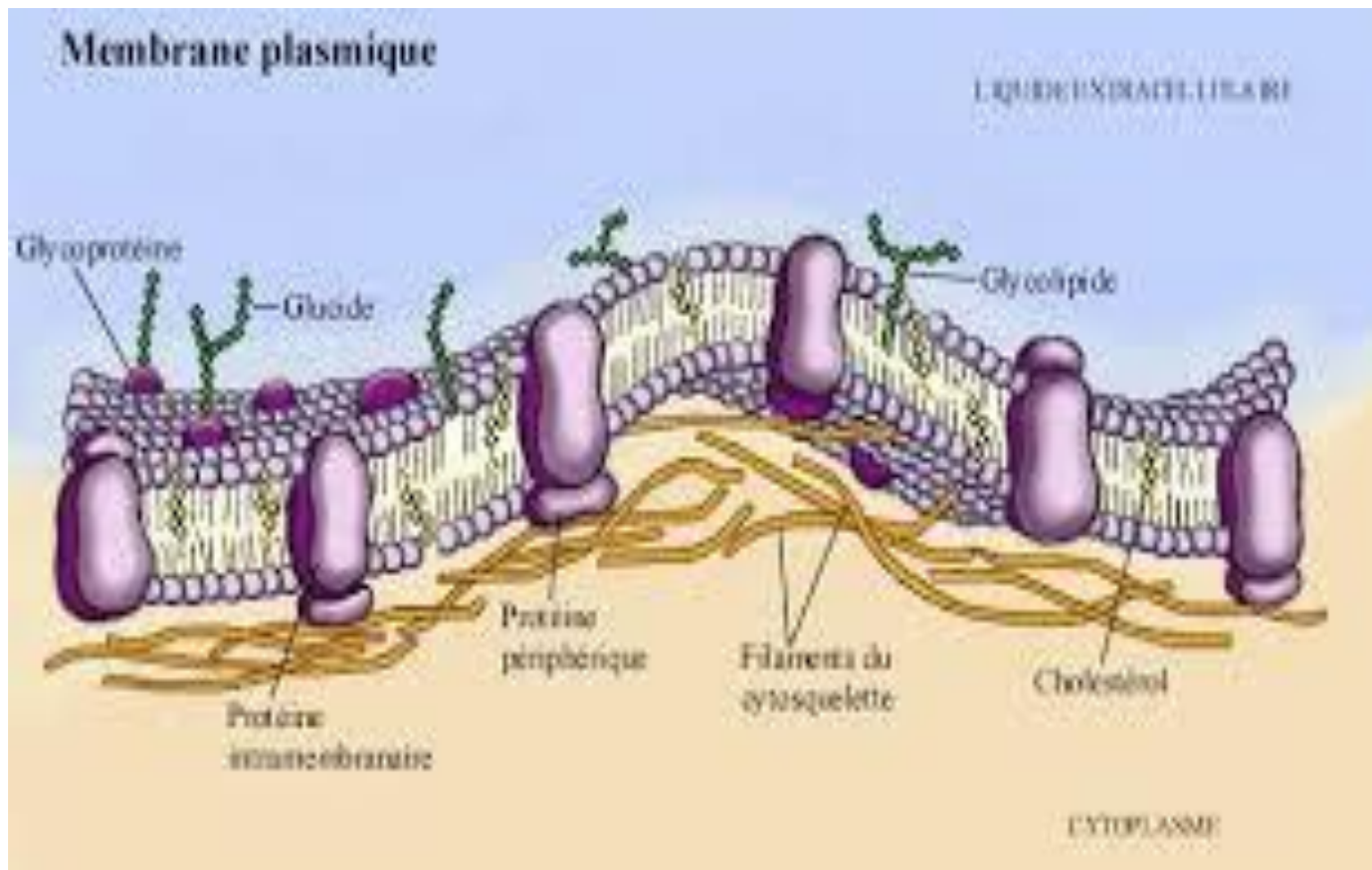
7. Les enzymes: catalyseurs de réactions chimiques.

B/ Organisation moléculaire

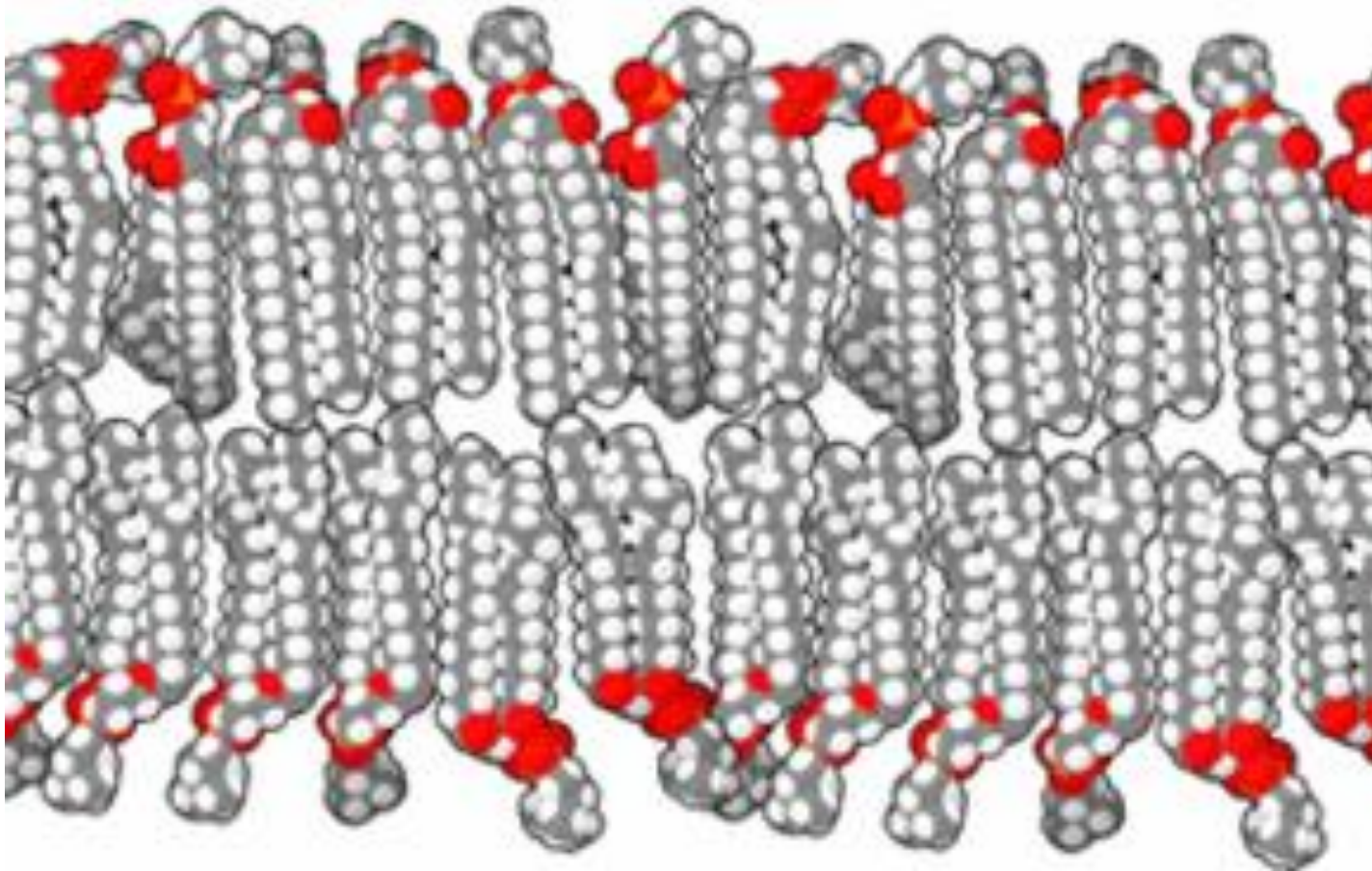
La mosaïque fluide

La membrane plasmique constitue une **structure dynamique**. Le **modèle** principal décrivant cette dynamique est celui de la **mosaïque fluide** (proposé par Singer et Nicolson en 1972). Selon ce modèle, les **phospholipides et les protéines membranaires** sont **libres de se mouvoir au sein de la membrane**.

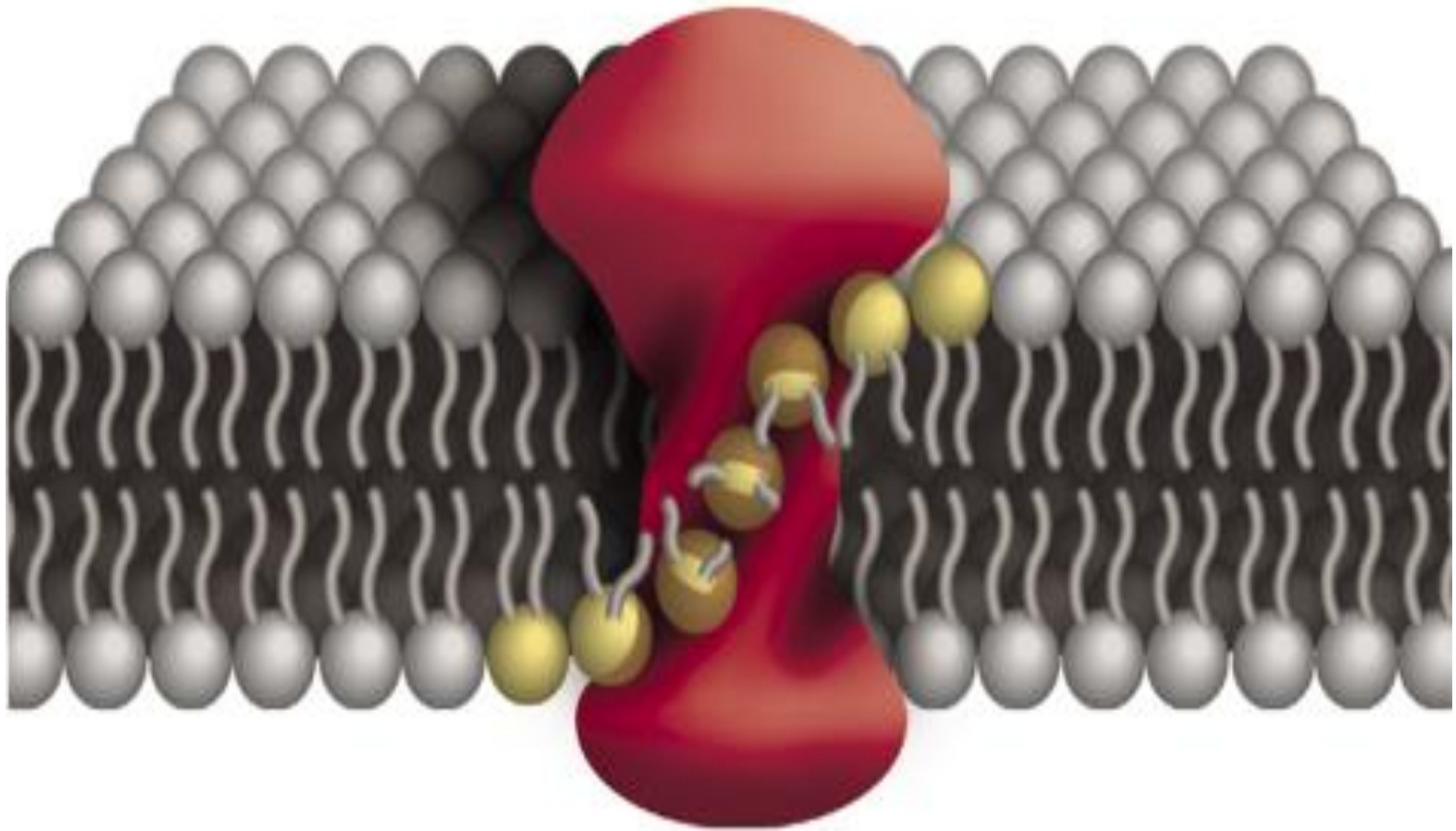
La fluidité des bicouches lipidiques exige que les queues hydrophobes soient capables de glisser les unes sur les autres, effectuant des mouvements de rotation, de translation ou de « flip-flop ». Ces derniers sont rares, mais les mouvements moléculaires sont fréquents au sein d'une même couche (=diffusion latérale).



MP selon le modèle de Singer et Nicolson



**Mouvements de rotation et de translation des
molécules de la MP**



Représentation schématique du mouvement de flip-flop: enzyme « la flippase » et énergie cellulaire sous forme d'ATP

N.B:

La **fluidité membranaire** intervient dans différentes fonctions cellulaires :

absorption, sécrétion, protection, adhérence, communication, interaction avec la matrice, etc.

La fluidité est influencée par **différents facteurs**:

* **facteurs externes** comme la **température** (une augmentation de la température entraîne la fluidification de la membrane)

***facteurs internes :**

- ✓ **La composition en acides-gras** : Plus les chaînes carbonées des acides-gras sont courtes et insaturées, plus la membrane est fluide.
- ✓ **La proportion de cholestérol** : Le cholestérol **renforce la solidité et rigidité membranaire** et correspond jusqu'à 40% des lipides totaux de la membrane.
- ✓ **Le nombre de protéines** : Les protéines diminuent la fluidité membranaire.

III. Rôles physiologiques

On attribue à la membrane plasmique des fonctions fondamentales pour la vie cellulaire. Un des rôles les plus évidents est celui de **frontière physique entre les milieux intra et extracellulaires**.

Mais ce rôle est loin d'être le seul: la MP assure **l'échange de substances, la communication cellulaire et l'adhérence cellulaire**.

A/ LES ÉCHANGES DE SUBSTANCES A TRAVERS LA MEMBRANE PLASMIQUE

On distingue 2 grands types de transport membranaire:

- Transport **sans déformation** de la MP: la **perméabilité**
- Transport **avec déformation** de la MP: **échange vésiculaire**

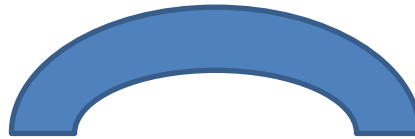
1/ Echange par perméabilité

Les cellules de l'organisme baignent dans une sorte de soupe nutritive qui est le liquide interstitiel.

La perméabilité permet aux cellules d'y prélever leurs nutriments et d'assurer leur homéostasie.

On considère 2 modalités de transport selon qu'il y ait ou pas consommation d'énergie: **Le transport passif et le transport actif**

2 types de transports membranaires

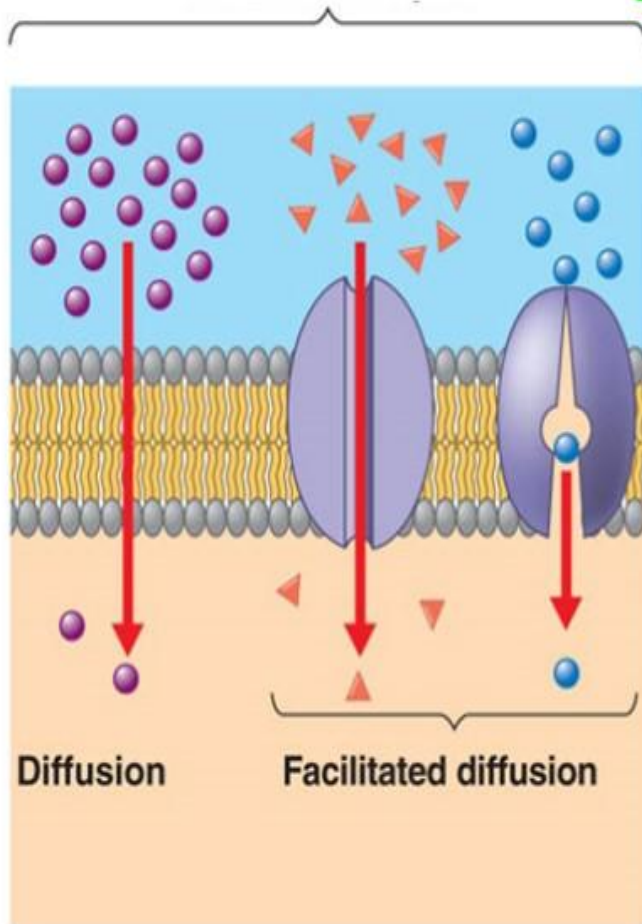


TRANSPORT PASSIF

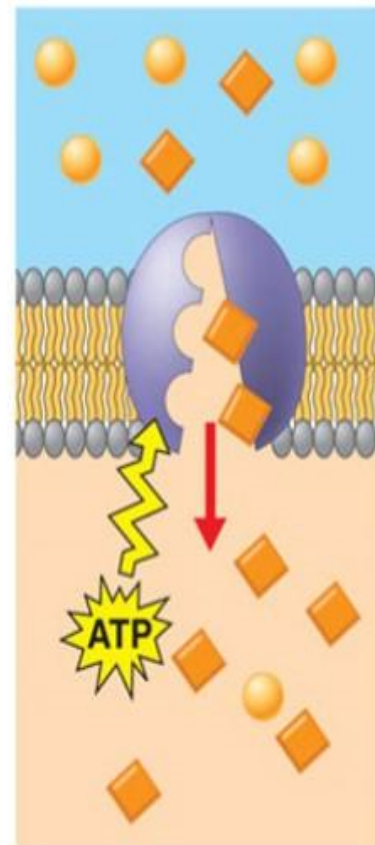
TRANSPORT ACTIF

Consommation d'énergie cellulaire (ATP) ou non???

TRANSPORT PASSIF



TRANSPORT ACTIF (voir modalités ci-dessous)



Membrane cytoplasmique

Les transports passifs



Diffusion simple



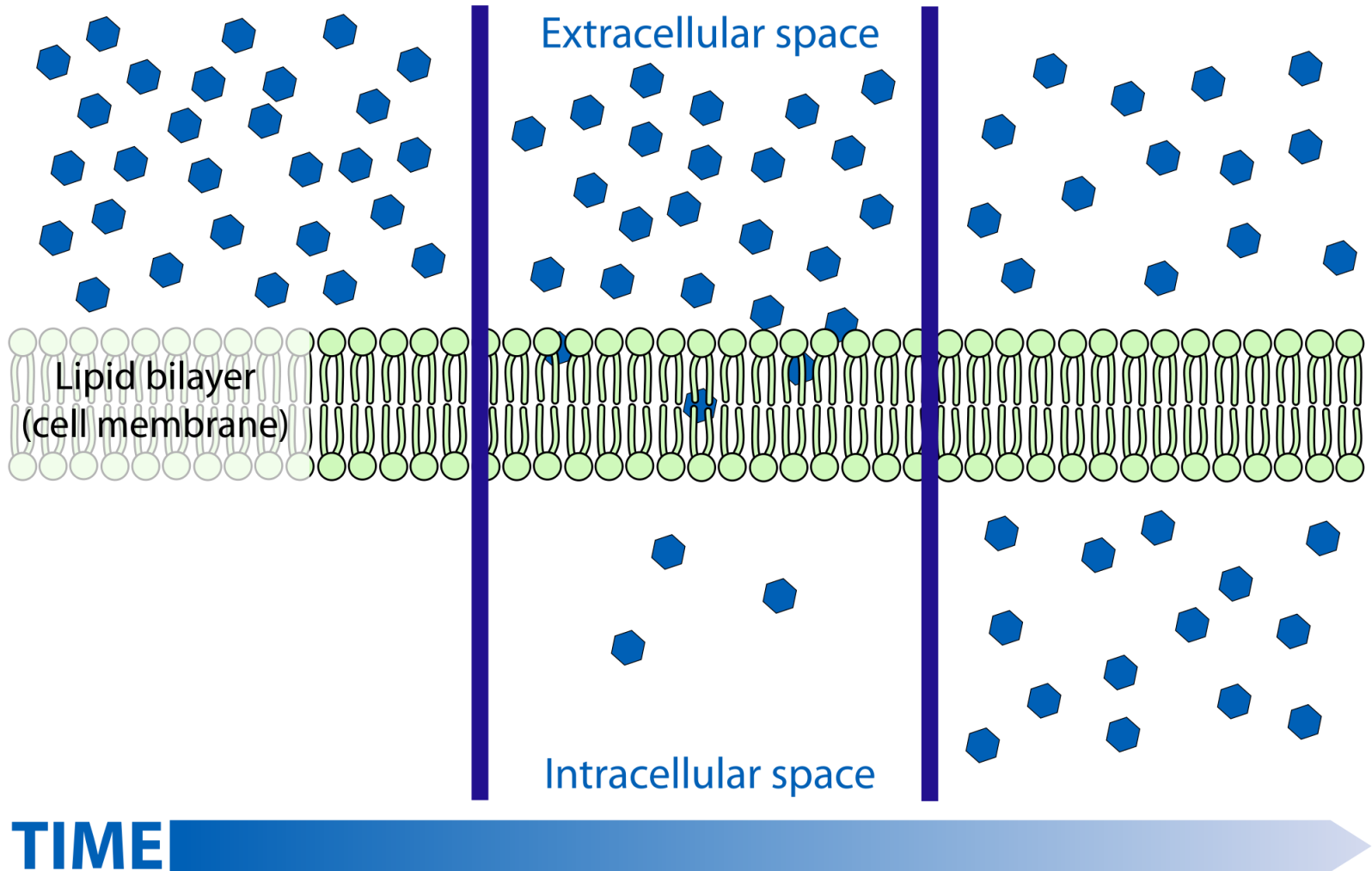
Diffusion facilitée

A/ Diffusion simple:

*Passage du compartiment où la molécule est le plus concentrée vers le compartiment où elle est le moins concentrée.

*Le sens de déplacement **dépend du gradient de concentration.**


*La vitesse dépend de la taille et est proportionnelle à la concentration.




Transport passif: diffusion simple

La diffusion simple concerne les gaz (O_2 , CO_2 et NO_2), l'eau, les ions et les petites molécules non chargées (acides aminés, acides gras, glycérol et glucose).

 **Les gaz** diffusent rapidement à travers la double couche lipidique de la MP en fonction de la pression partielle.

 **Les petites molécules** non chargées électriquement diffusent facilement à travers la MP. Leur vitesse de pénétration dépend de leur taille et de leur liposolubilité.

 L'eau traverse la MP par osmose. C'est une petite molécule mais qui doit traverser une membrane liposoluble. Pour y arriver, elle effectue le phénomène **d'adhérence moléculaire** en formant un chapelet de molécules d'eau se neutralisant mutuellement leur charges électrostatiques opposées pour diffuser facilement à travers la couche lipidique.

B/ Diffusion facilitée

❖ Condition de la molécule

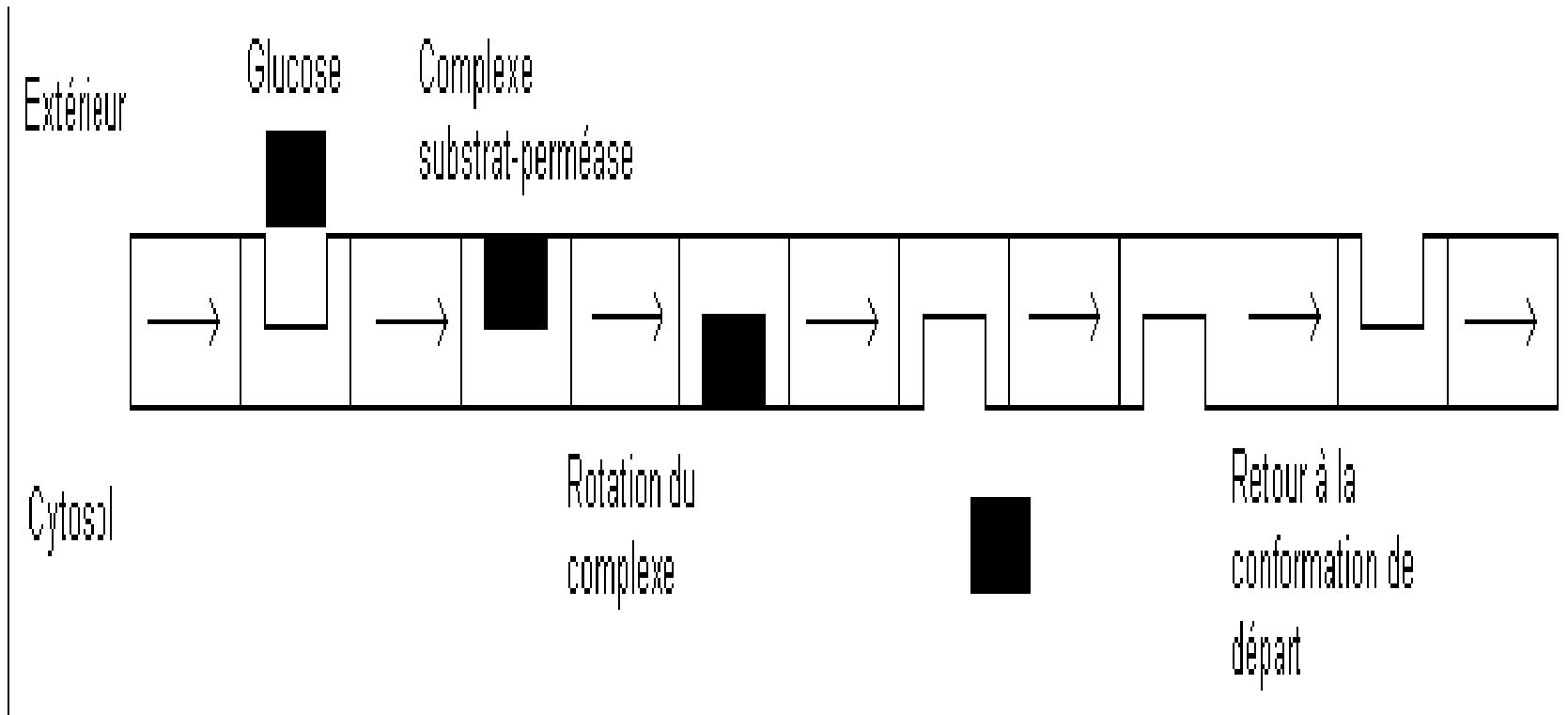
- grosse taille
- non liposoluble
- exp: les sucres, les ions (Na^+ , K^+)



Des protéines de la membrane permettent le passage de ces molécules à travers les lipides:

- les protéines porteuses ou **perméases**
- les protéines tunnels ou **conductines**

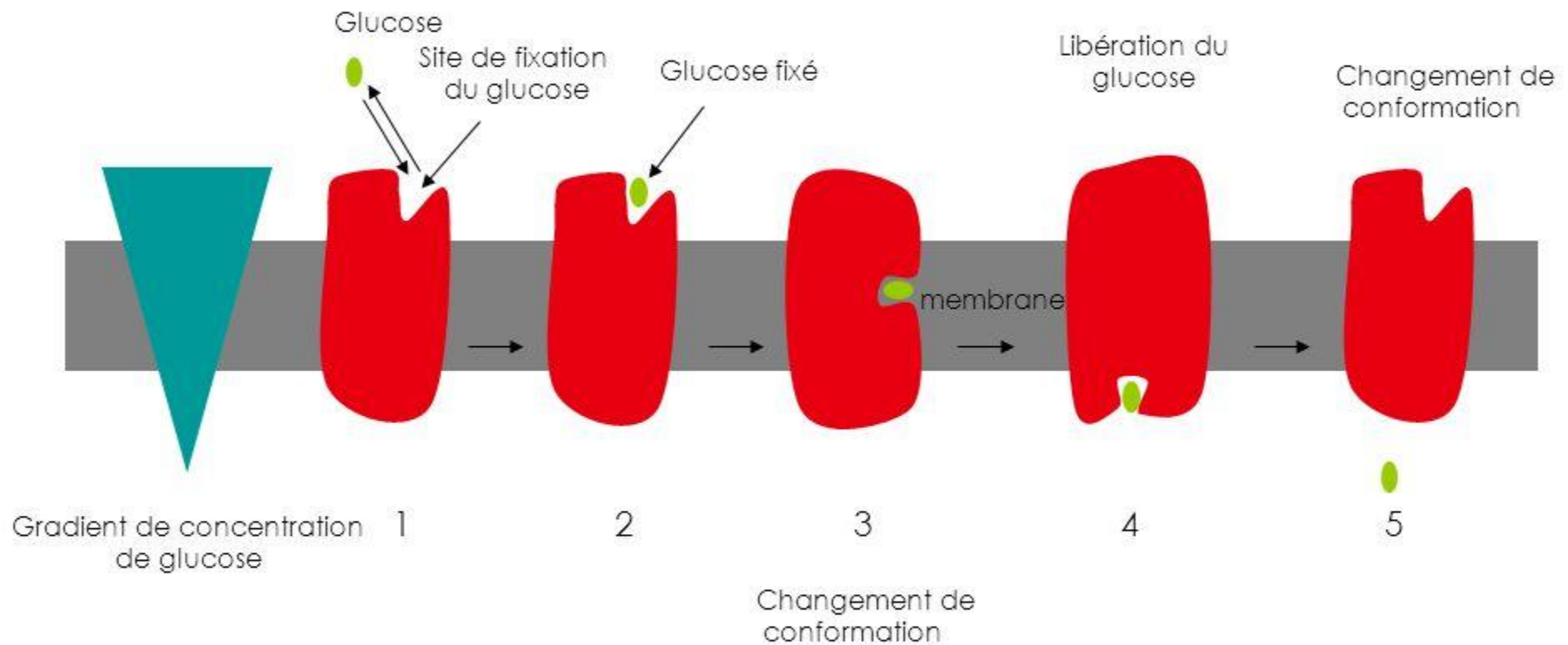
Perméase au glucose



Mécanisme

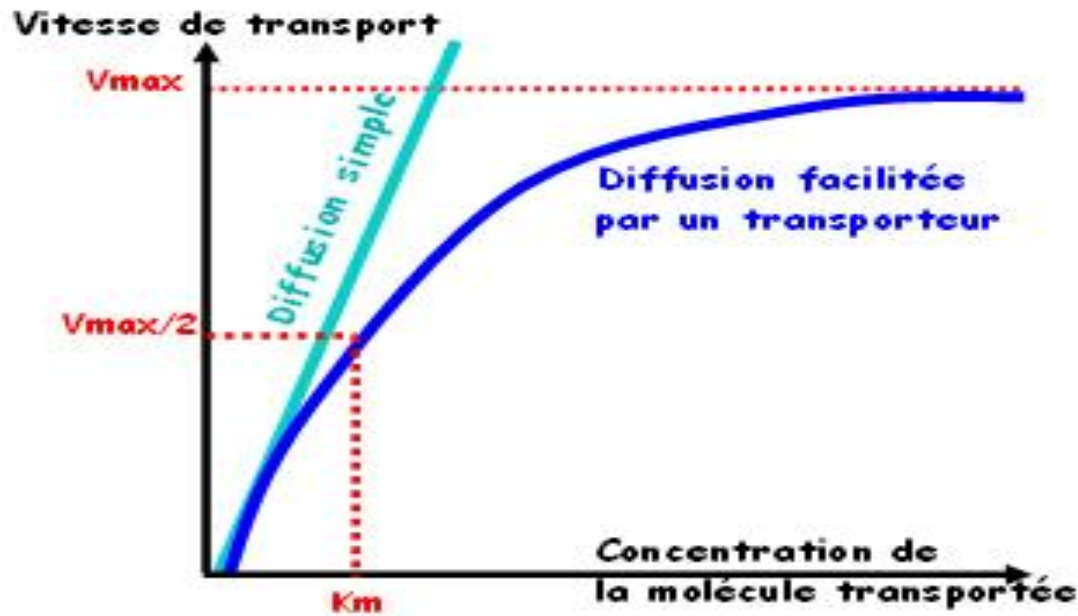
- **Assure la diffusion facilitée du glucose.**
- **C'est un uniporteur: transporte une seule substance.**
- **La fixation d'une molécule de glucose sur le site extérieur entraîne un changement de conformation.**
- **Le glucose est libéré dans le cytosol.**
- **Le transporteur retourne à sa conformation de départ.**

Fonctionnement de la perméase à glucose



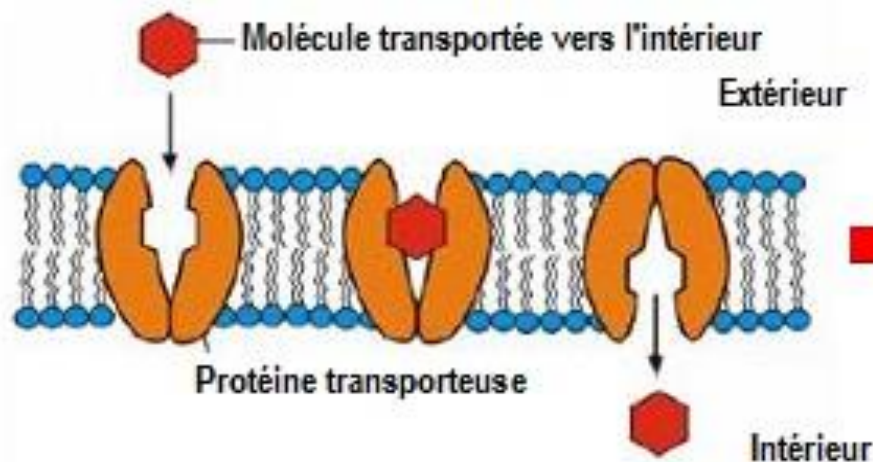
Le transport par les perméases est spécifique. Chaque perméase catalyse le transport d'une seule espèce moléculaire.

CINÉTIQUES DES DIFFUSIONS SIMPLE ET FACILITÉE



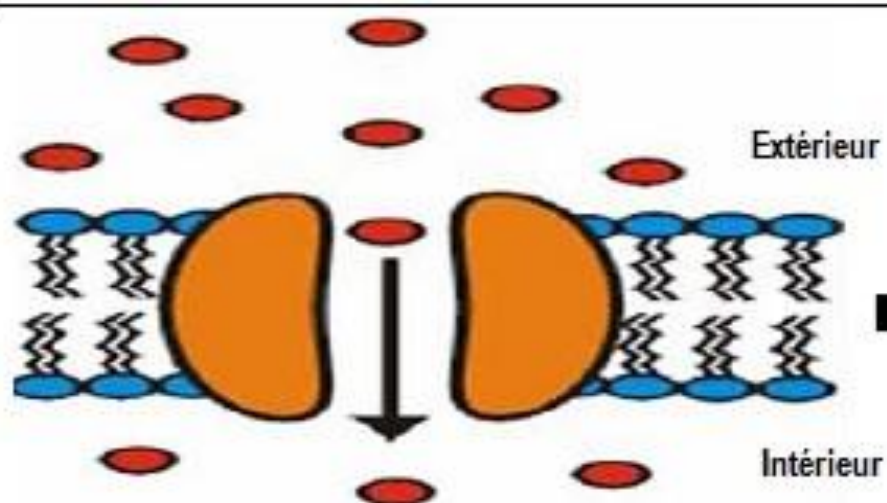
© M. Gilbert pour FacBio

N.B: Le nombre de perméases étant fixe dans la MP, la vitesse de pénétration présente un plateau de saturation avec une vitesse maximale (V_{max}).



**Protéines porteuses
(transporteurs)**

*S'associent aux molécules
à transporter*



**Protéines tunnels
(canaux)**

*Forment des pores à
travers la membrane*

Protéines de la diffusion facilitée

Exemple d'une protéine tunnel: un canal ionique

- Le passage des ions est **très rapide**: $10^6/\text{S}$
- Les canaux sont très **sélectifs**
- Passage **sans dépense d'énergie**
- Le passage est dicté par un **gradient électrochimique** de l'ion
- Les canaux sont des transporteurs **uniport**:

***1 sens, 1 molécule**

Canalopathie

Les canalopathies sont l'ensemble des maladies en rapport avec un dysfonctionnement (mutation de gènes), des canaux ioniques membranaires (canaux calciques, potassique, chlorures, etc)



canalopathie musculaire
canalopathie cardiaque
canalopathie cérébrale

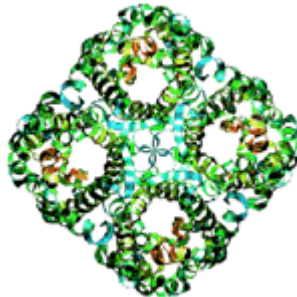
Diffusion passive / Diffusion facilitée

	Diffusion passive	Diffusion facilitée
Nécessité d'une protéine spécifique		
Vitesse de diffusion		
Influence de l'hydrophobicité		
Spécificité		
Exemple de molécules transportées		

Comment l'eau traverse la membrane plasmique?

- ✓ Passage **lent** à travers les phospholipides membranaires
- ✓ Passage **rapide** à travers les canaux membranaires spécifiques aux molécules d'eau, les **aquaporines**.

Les **aquaporines** (on en connaît plus de 200 sortes différentes dans le règne végétal qu'animal), permettent le passage d'eau de part et d'autre de la membrane tout en empêchant les ions de pénétrer dans la cellule.



Aquaporines

Mutation de l'aquaporine

Les mutations de 2 allèles de l'aquaporine 2 (abondante dans les cellules de l'épithélium rénal) est responsable du diabète insipide, une maladie caractérisée par l'excrétion de volumes importants d'urine diluée, 8 L à 10 L/Jour.



Peter Agre s'est mérité le Nobel de Chimie 2003 pour sa découverte des aquaporines en 1988.

b) Les transports actifs

Ressemble à la diffusion facilitée (nécessite la présence d'un **transporteur membranaire**) mais§§§§

-Transport **contre le gradient de concentration** (du milieu le moins concentré vers le milieu le plus concentré)



Besoin d'une source d'énergie: ATP

- C'est un **transport couplé** qui concerne les ions (Na^+ , K^+ , H^+ , Ca^{2+} , glucose).

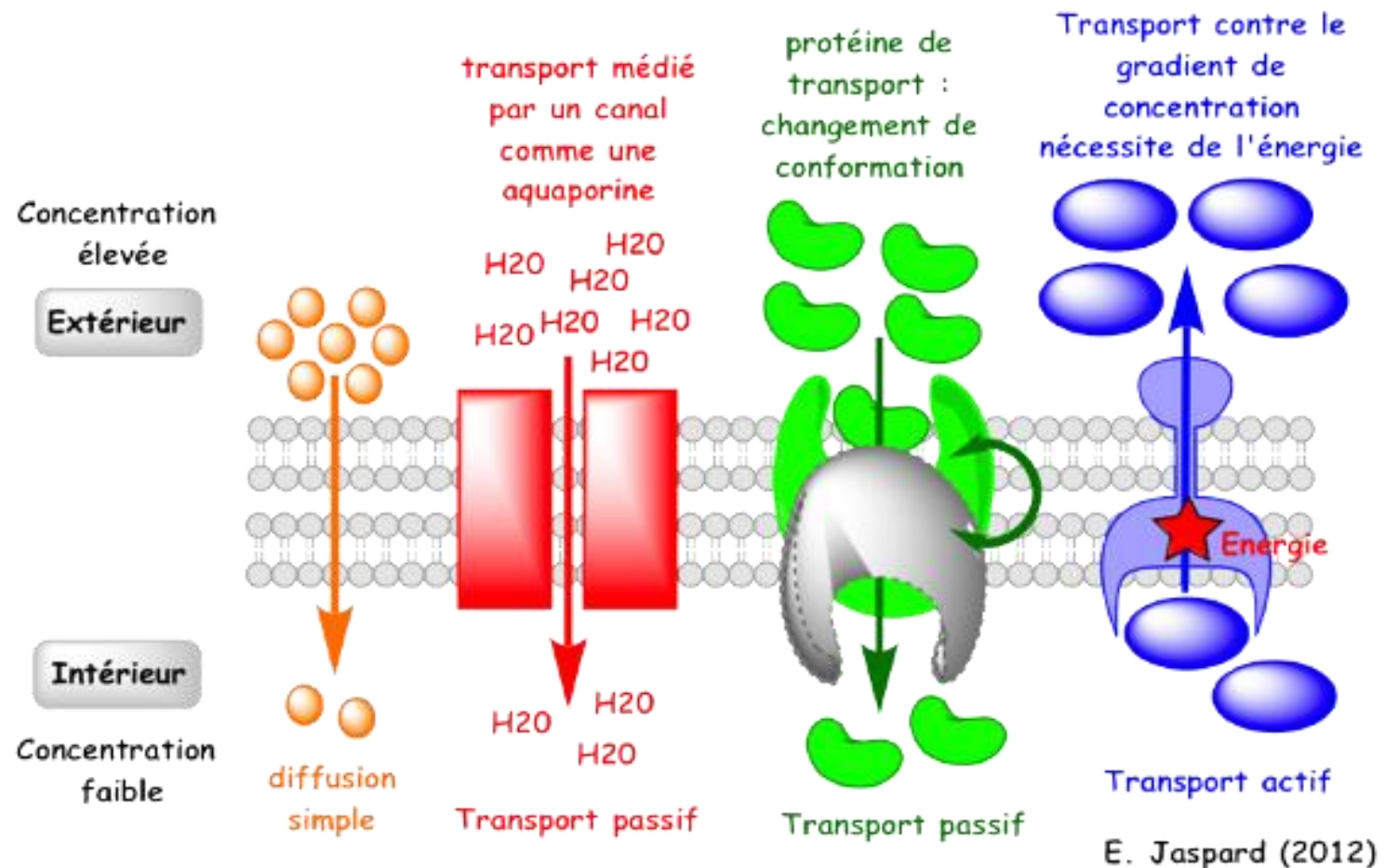
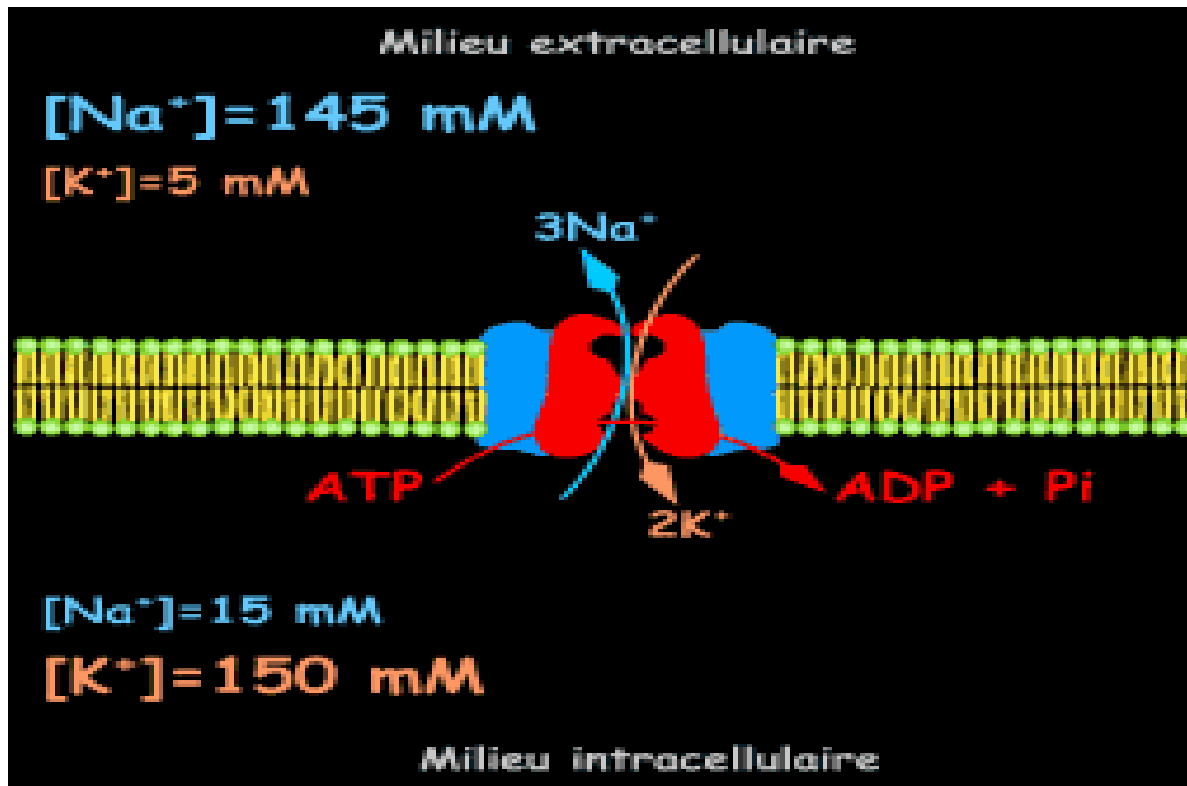


illustration schématique des types de transport transmembranaires.

composé	Liquide extra-cellulaire		
	Liquide intra-cellulaire	Lymph	Plasma
	mmol/L	mmol/L	mmol/L
Sodium	10	140	140
Potassium	141	5	4.8
Calcium	0.4	2.5	2.5
Magnésium	29	1.5	0.9
Chlore	4	103	101
Phosphates	75	4	4
Protéines (g/L)	200	4	70
Glucose (mmol/L)	1.1	5	5

A quoi sert le transport actif?

Le transport actif permet aux cellules de conserver un milieu intérieur différent du milieu extérieur.



Transport actif entraîné par l'énergie de l'ATP

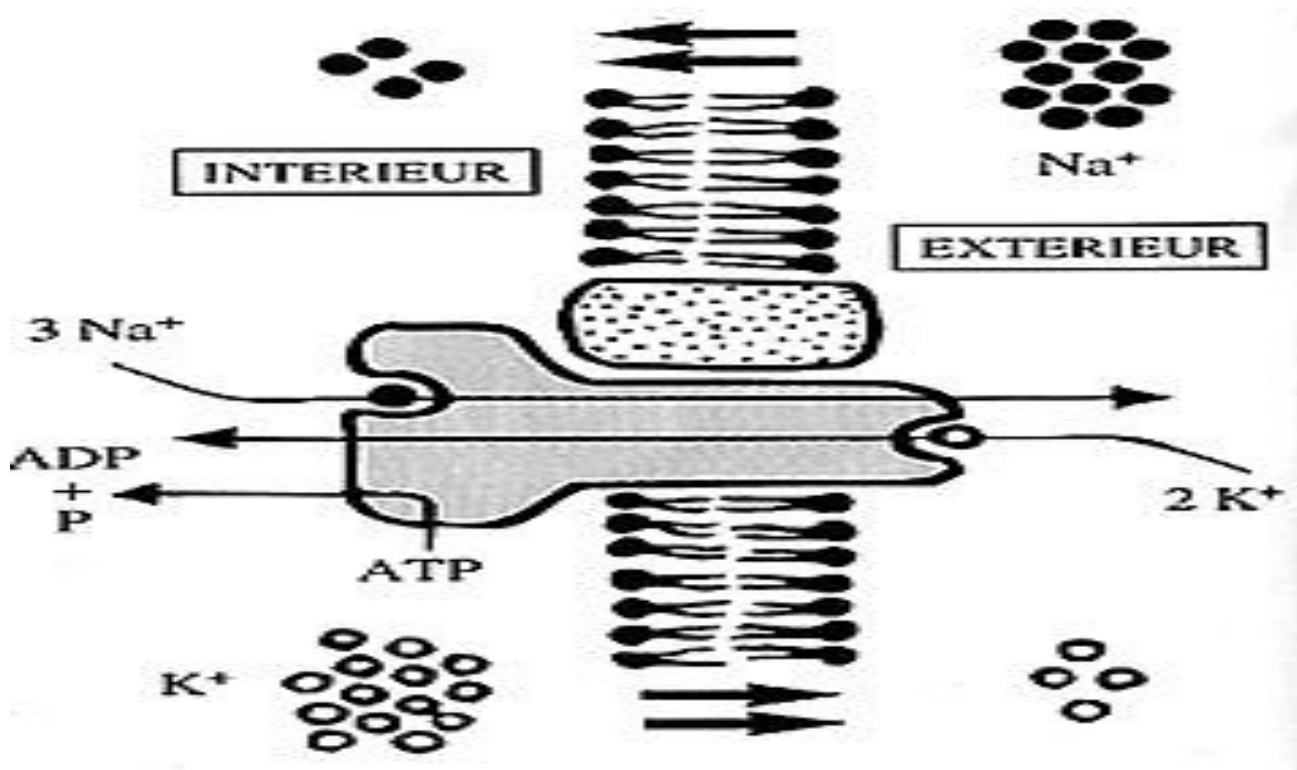
- **Protéines transmembranaires**
- **Possèdent 1 ou plusieurs sites de liaison pour l'ATP**
- **Situées sur la face cytosolique de la membrane**
- **Appélées **ATPases****
- **Utilisent l'énergie d'hydrolyse de l'ATP pour transporter des molécules contre leur gradient.**

Exemple: Pompe à Na⁺/ K⁺

ATPase Na⁺/ K⁺

Protéine transmembranaire formée de 2 sous-unités, l'une avec un site spécifique pour Na⁺ et l'autre avec un site spécifique pour K⁺.

Le transport du sodium et du potassium sera couplé à l'hydrolyse de l'ATP et permet l'entrée des ions K⁺ dans la cellule et la sortie des ions Na⁺ hors de la cellule.



Schémas de la pompe Sodium - potassium

Mécanisme de l'ATPase Na^+ / K^+

- Fixation de **3 ions Na^+ intracellulaires** sur leur site spécifique.
- **Hydrolyse de l'ATP.**
- Changement de la conformation de la pompe en utilisant de l'énergie sous forme d'ATP.
- Libération des ions Na^+ dans le milieu extracellulaire
- Fixation de **2 ions K^+ extracellulaires** sur leur site.
- Retour de la pompe à sa configuration initiale, en utilisant le reste de l'énergie de l'ATP.
- Libération des ions K^+ dans le cytosol.
- Retour de la pompe à l'état initial et possibilité de fixer de nouveaux ions.

Rôle de la pompe Na^+ / K^+

❖ la pompe Na^+ / K^+ consomme à elle seule 25% de l'ATP cellulaire!!!!

❖ Le maintien des gradients Na^+ / K^+

- * propagation des signaux électriques dans le nerf et le muscle

- * transport actif d'autres molécules

- * ajustement de l'équilibre entre les molécules organiques et le gradient ionique.