

**UNIVERSITE D'ALGER I Benyoucef Benkhedda
FACULTE DE MEDECINE ZIANIA**

COURS DE PREMIERE ANNEE DE MEDECINE DENTAIRE

CHAPITRE III: LA MEMBRANE PLASMIQUE LA PERMEABILITE CELLULAIRE

Année : 2022/ 2023

Conçu par Dr BENZINE- CHALLAM H.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

Objectif 1: Lister les modalités des transports membranaires : perméatifs et cytotiques.

Objectif 2: Donner les caractéristiques des transports perméatifs : la diffusion simple, la diffusion facilitée (cas des Glut ; AQP; canaux ioniques)

Objectif 3: Donner les mécanismes fonctionnels des transports perméatifs passifs

Objectif 4: Indiquer les caractéristiques des transports actifs (cas de la pompe Na^+/K^+ ; transports couplés)

Objectif 5: Citer les caractéristiques des transports cytotiques

Objectif 6: Caractériser les trois modalités de l'endocytose.

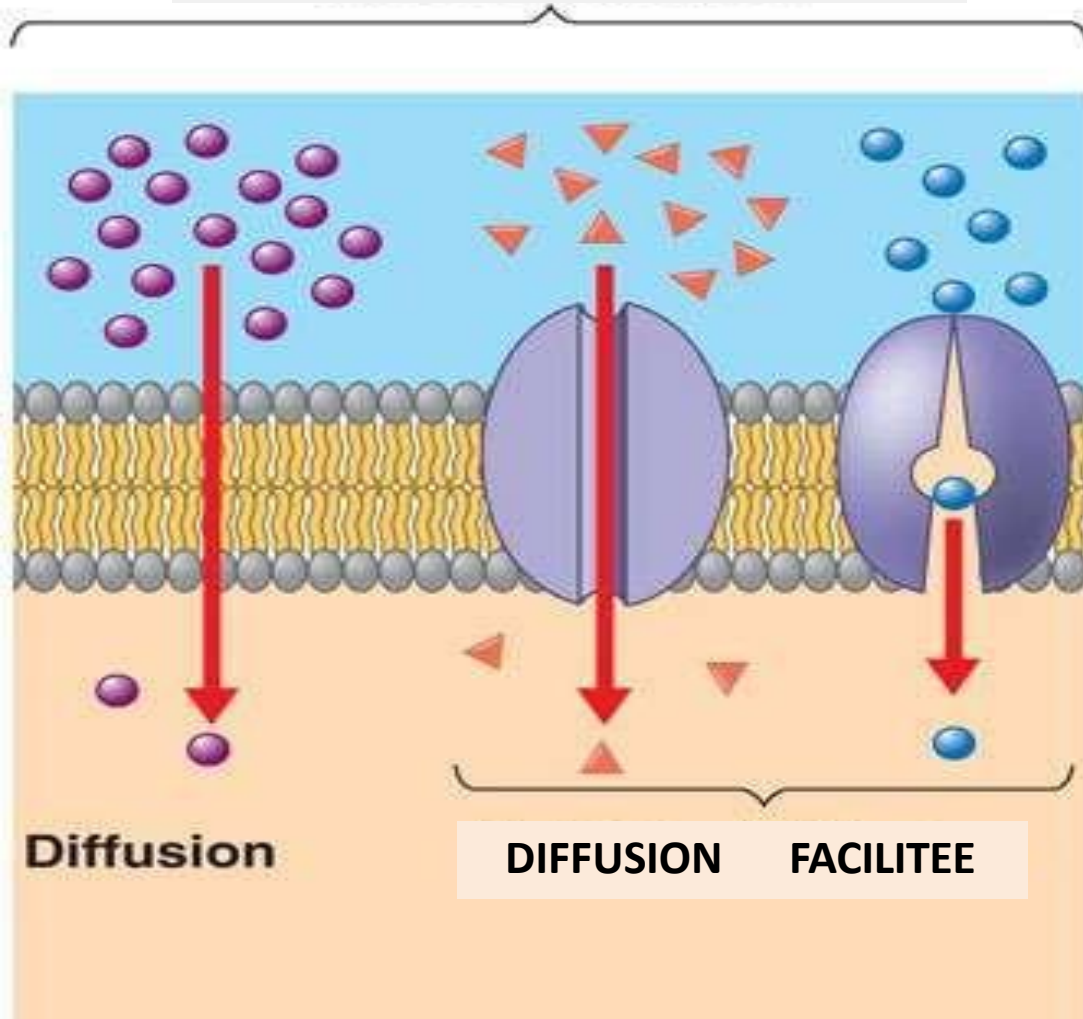
Objectif 7: Caractériser les 2 modalités d'exocytose.

Objectif 1:

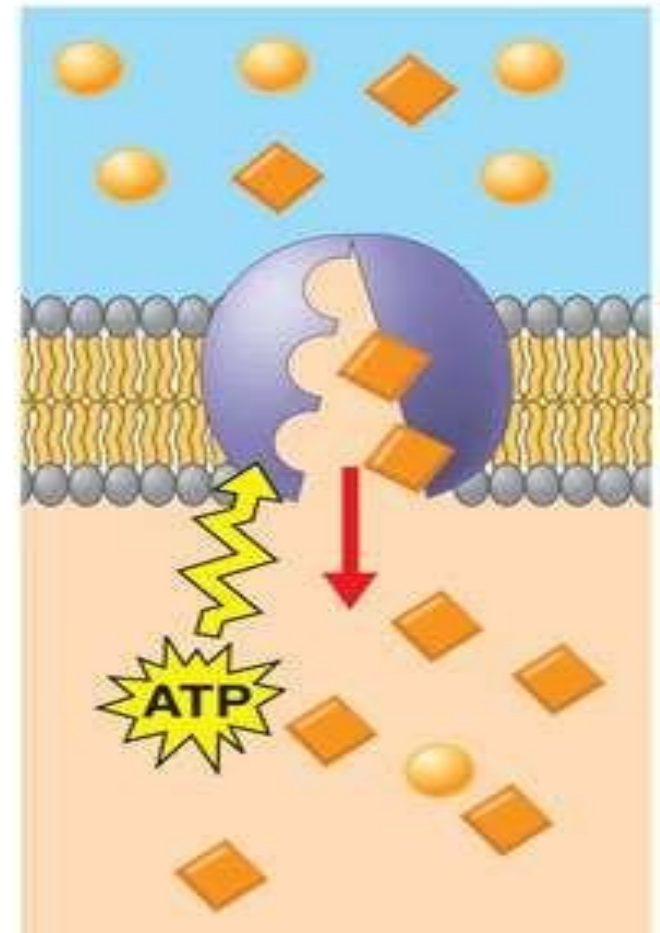
Lister les modalités de Perméabilité/Transport.

Modalités des transports perméatifs.

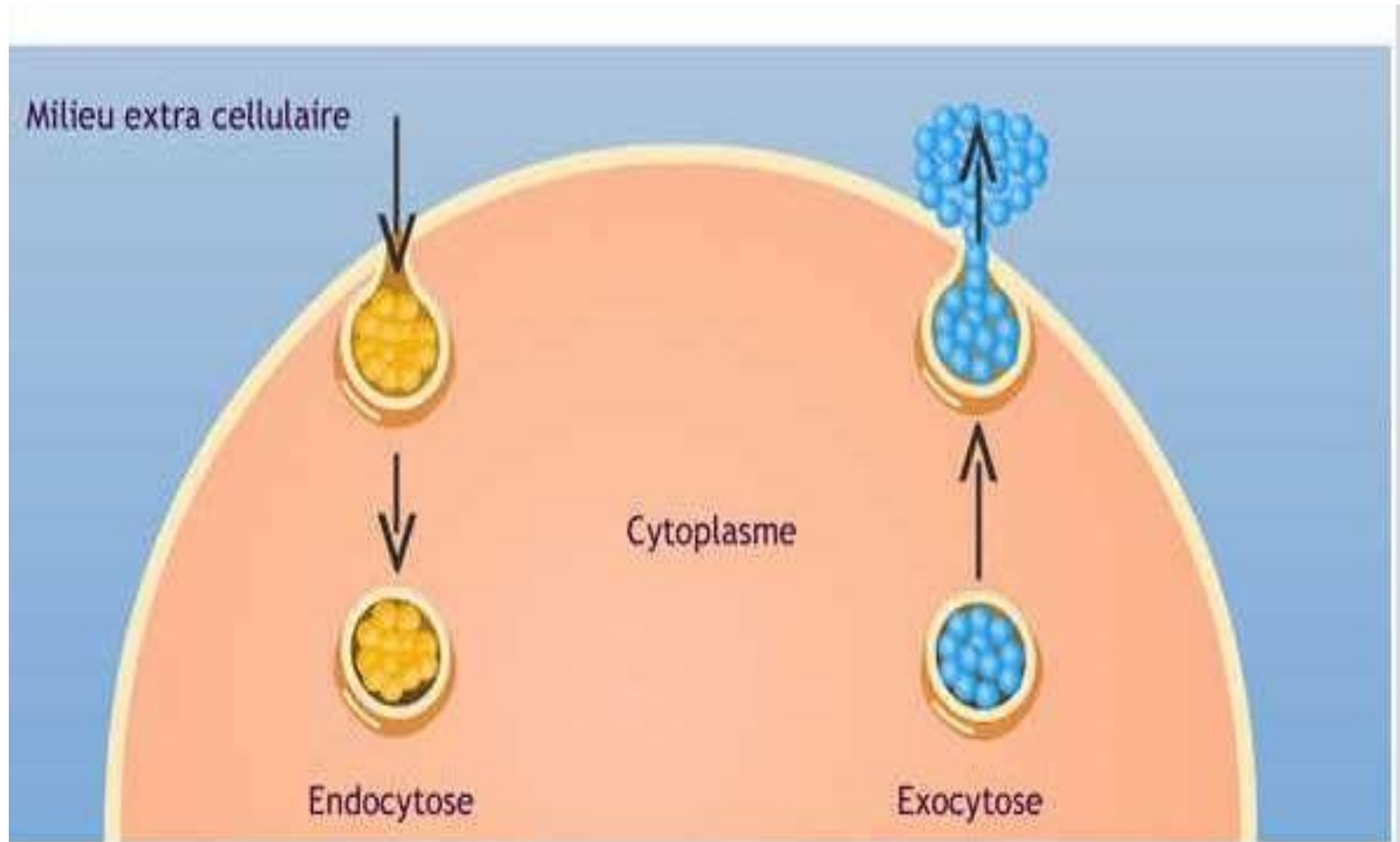
TRANSPORTS PASSIFS



TRANSPORT ACTIF



Modalités des transports cytotiques.



Classification des modalités des transports à travers la membrane plasmique.

TRANSPORTS PERMEATIFS

T. P. Passifs

Diffusion
simple

Diffusion
facilitée

T. P. Actifs

T. P. A.
Primaire

T. P. A.
Secondaire

TRANSPORTS CYTOTIQUES

Endocytose

Pinocytose

Phagocytose

Endocytose
par
récepteurs

Exocytose

Exocytose
constitutive

Exocytose
régulée

Objectif 2:

Donner les caractéristiques des transports perméatifs

Caractéristiques des transports perméatifs

TRANSPORTS PERMEATIFS

Ne déforment pas la mb pl

Molécules concernées de faible poids moléculaire (**ions, molécules gazeuses: CO_2 , O_2 ...**, alcool, anesthésiques, eau, urée, molécules organiques : sucres simples, acides aminés) neutres ou avec charge électrique, liposolubles ou hydrosolubles

Matériaux **libres** non emballés dans des vésicules

Classés en 2 modèles:

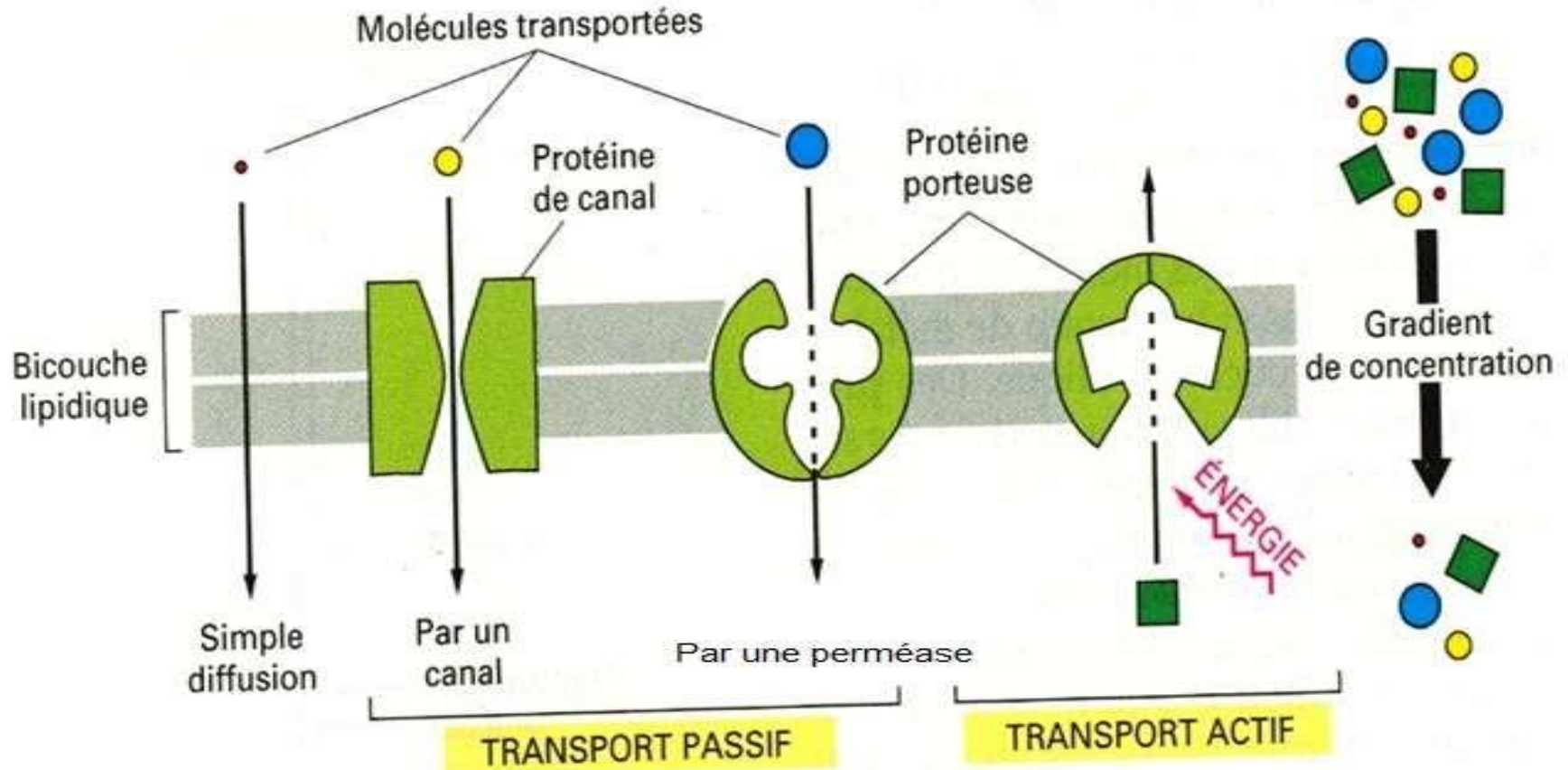
T.P. Passifs : sans consommation d'énergie

T.P. Actifs : avec consommation d'énergie

Les molécules traversent la membrane plasmique dans le **sens du gradient de concentration** (T.p. passif) sinon **contre gradient** (T. p. actif)

Pas de participation du **cytosquelette**

Caractéristiques des transports perméatifs

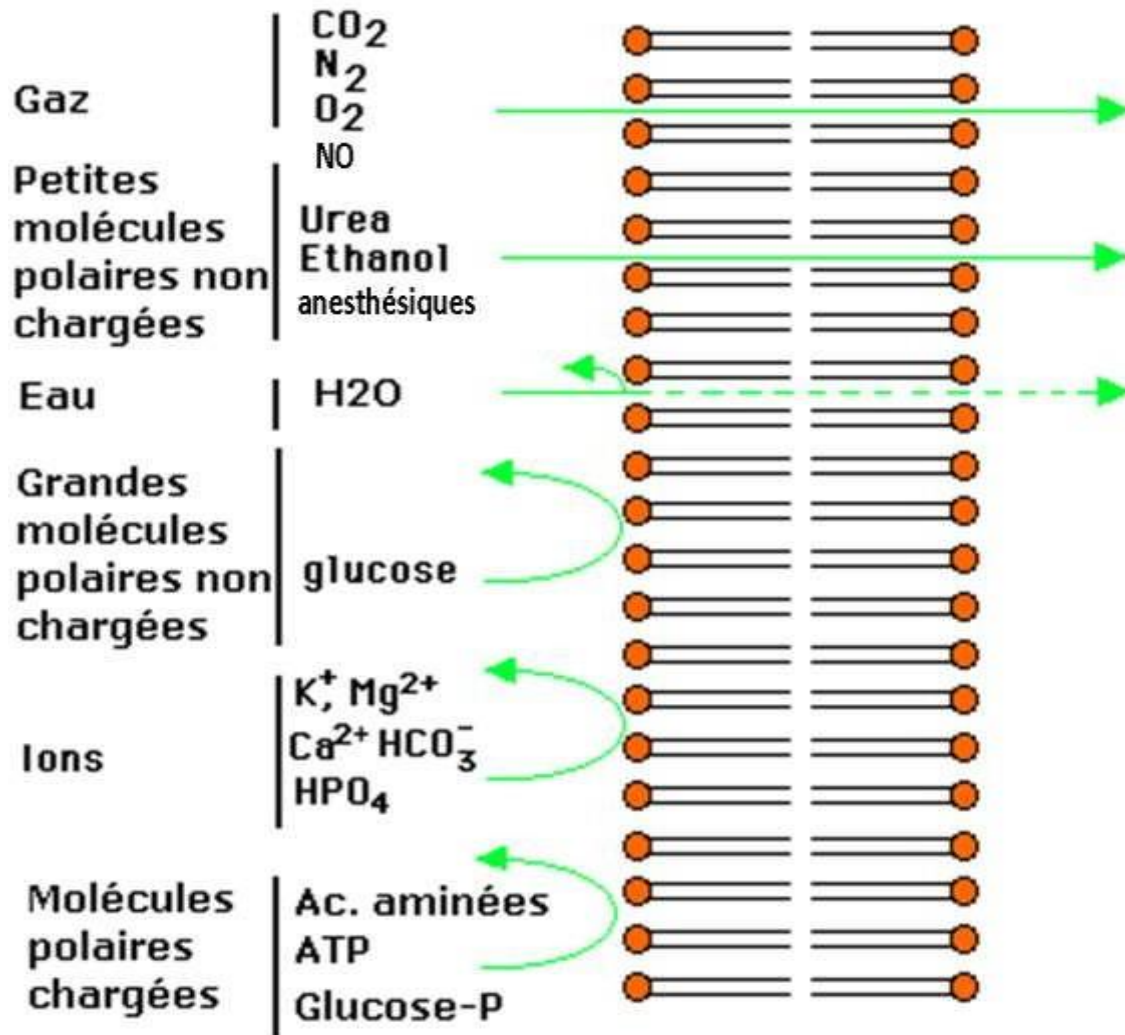


Objectif 3:

Donner les mécanismes fonctionnels des transports perméatifs passifs

La diffusion simple

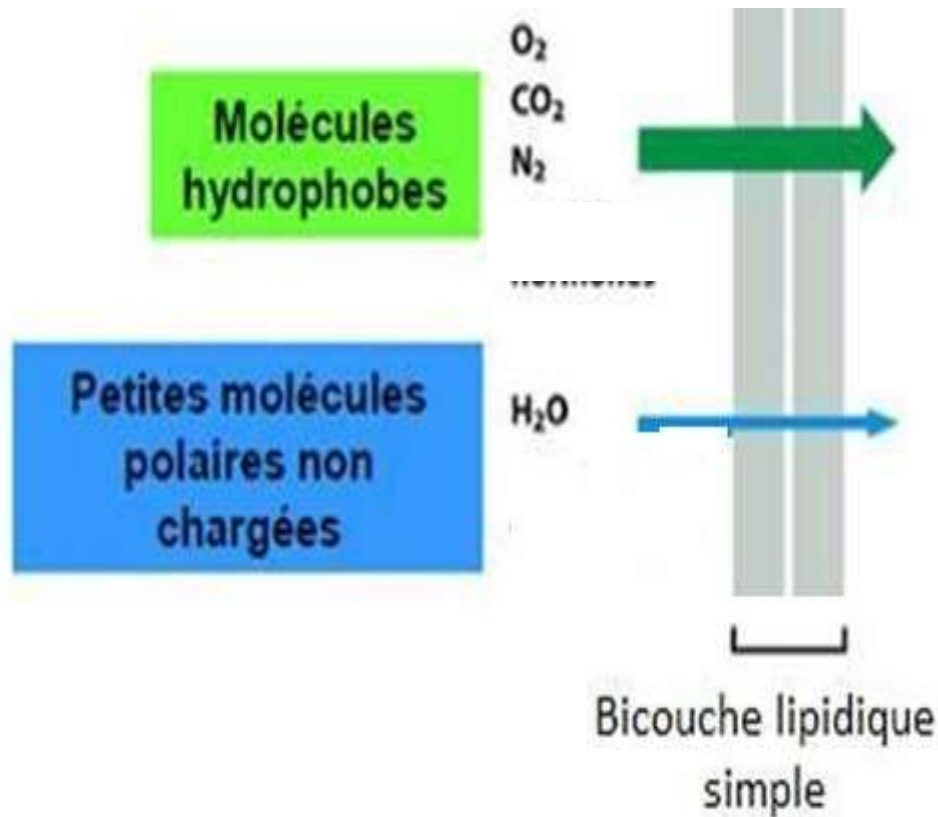
Facteurs régulant la diffusion simple de quelques molécules.



1. molécules de **petite taille** (molécules gazeuses, alcool, anesthésiques, eau, urée)
2. molécules **neutres** (absence de charge électrique)
3. molécules **liposolubles**

Voir Figure 3/34

Mécanisme fonctionnel de la diffusion simple



Les molécules **se déplacent dans le sens du gradient de concentration** (du plus concentré vers le milieu le moins concentré en ces molécules)

La diffusion facilitée

Facteurs régulant la diffusion facilitée.

1. molécules transportées **non liposolubles, non chargées** .
Ex: oses, acides aminés.
2. molécules prises en charge par une glycoprotéine transmembranaire dite **perméase ou canal.**
3. molécules se **déplacent dans le sens du gradient de concentration.**

**Cas du transport du glucose par les
perméases au glucose : les GLUT**

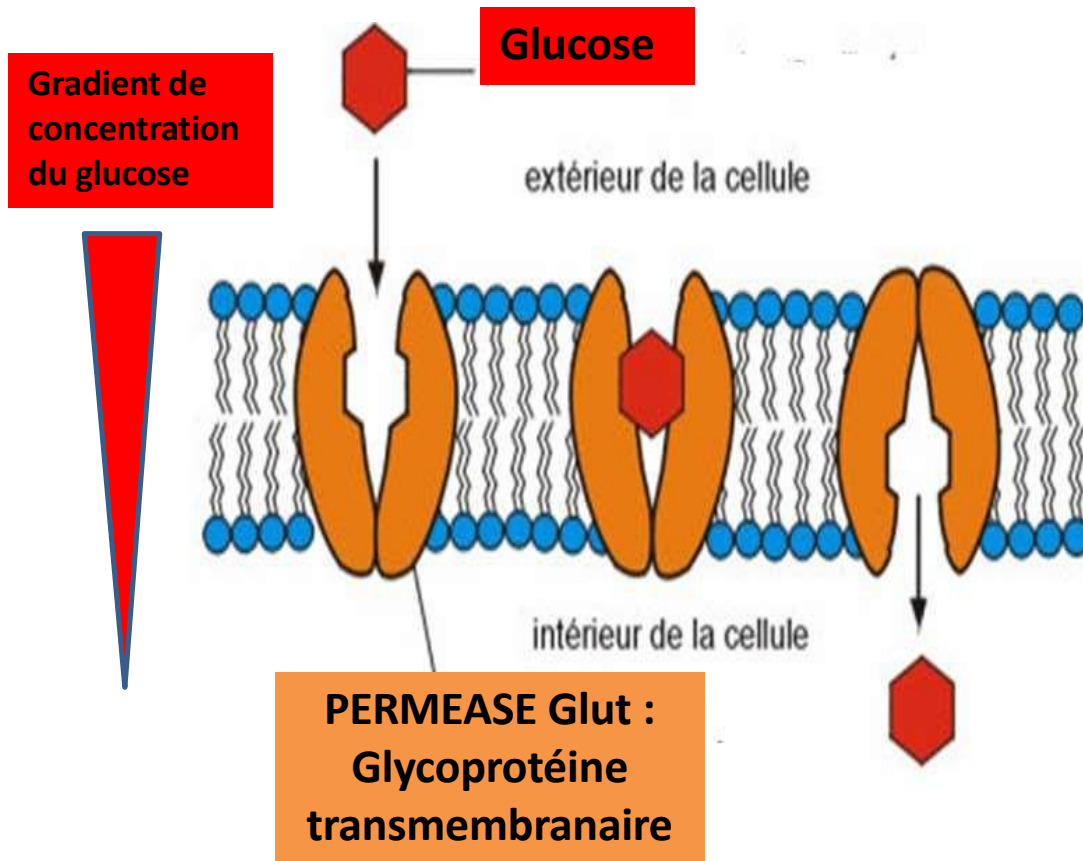
Distribution cellulaire de quelques isoformes Glut

(**retenir les exemples en rouge**)

Isoformes Glut	Types cellulaires	Fonctions
Glut 1	Ubiquitaire Globule rouge	Transport de base (survie cellulaire)
Glut 2	Entérocytes (pole basal) , foie (faces latérales), cellules bêta pancréas, rein, hypothalamus..	Transport du glucose et fructose
Glut 3	Cerveau, testicules, rein, placenta..	Absorption du glucose
Glut 4	Adipocytes, muscle squelettique cellules cardiaques..	Absorption du glucose Activation par insuline
Glut 5	Intestin grêle, spermatozoïdes, testicules, rein ..	Transport du glucose et fructose
Glut 6	Cerveau, testicules; leucocytes	Glucose ??
Glut 7	Foie..	Glucose ??

**Cas des Glut 1 du globule rouge
(erythrocyte)**

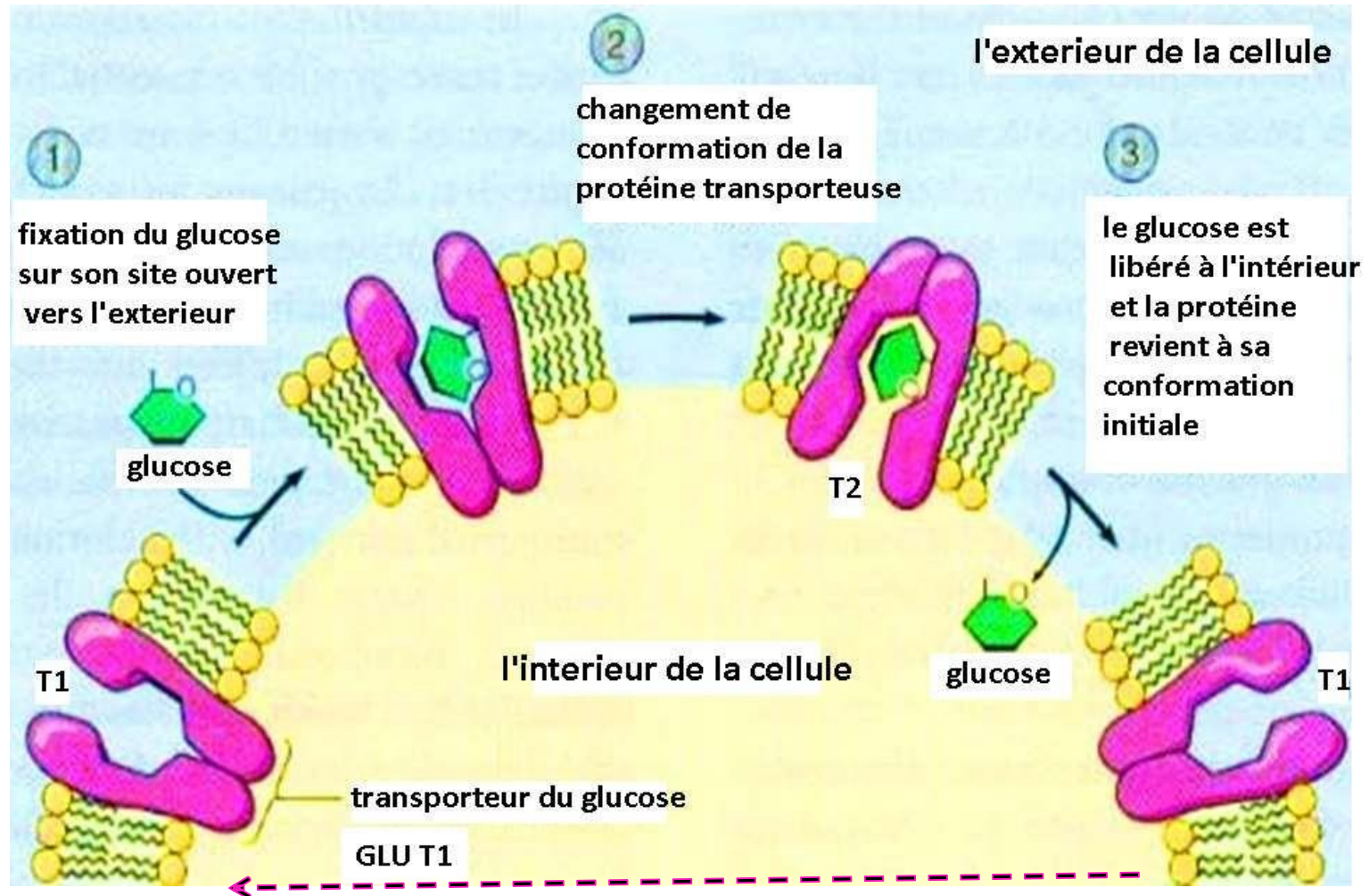
Mécanisme fonctionnel de la Glut 1



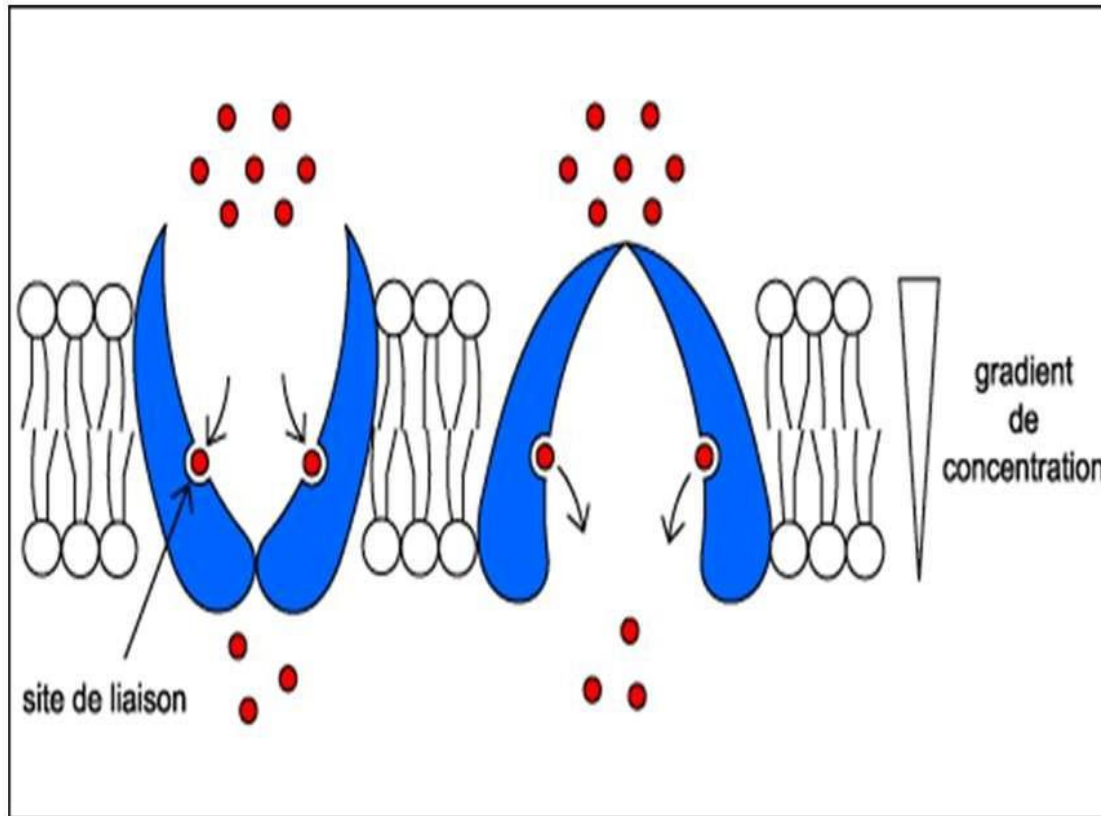
1. ouverture de la perméase Glut1 et fixation du Glucose a son site spécifique
2. formation d'un complexe Perméase Glut/Glucose
3. changement de conformation et libération du Glucose
4. le cycle reprend

Voir Figure 3/35

Le transport de glucose dans l'érythrocyte est cyclique

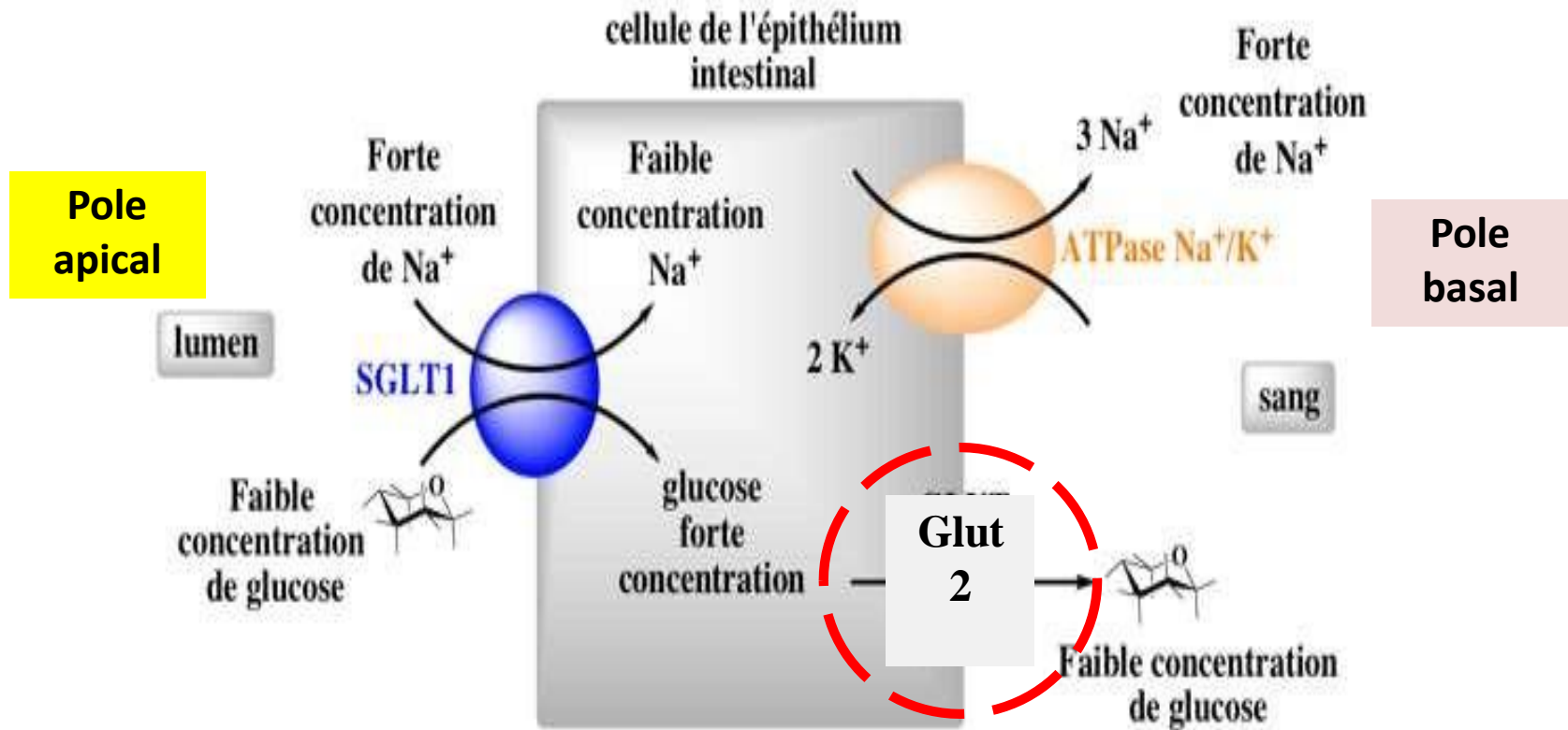


Remarque



Attention les perméases **Glut1 ne subissent pas de mouvement de rotation** lors du transport du glucose mais plutôt un **changement de leur configuration moléculaire**.

Cas des Glut 2 de l'Entérocyte



Perméabilité membranaire apicale et basale de l'entérocyte

Retenir Figure 3/43

Remarque : Chez les Entérocytes les **Glut 2 sont localisées au **pole basal**.**

Cas du transport de l'eau par les
Aquaporines

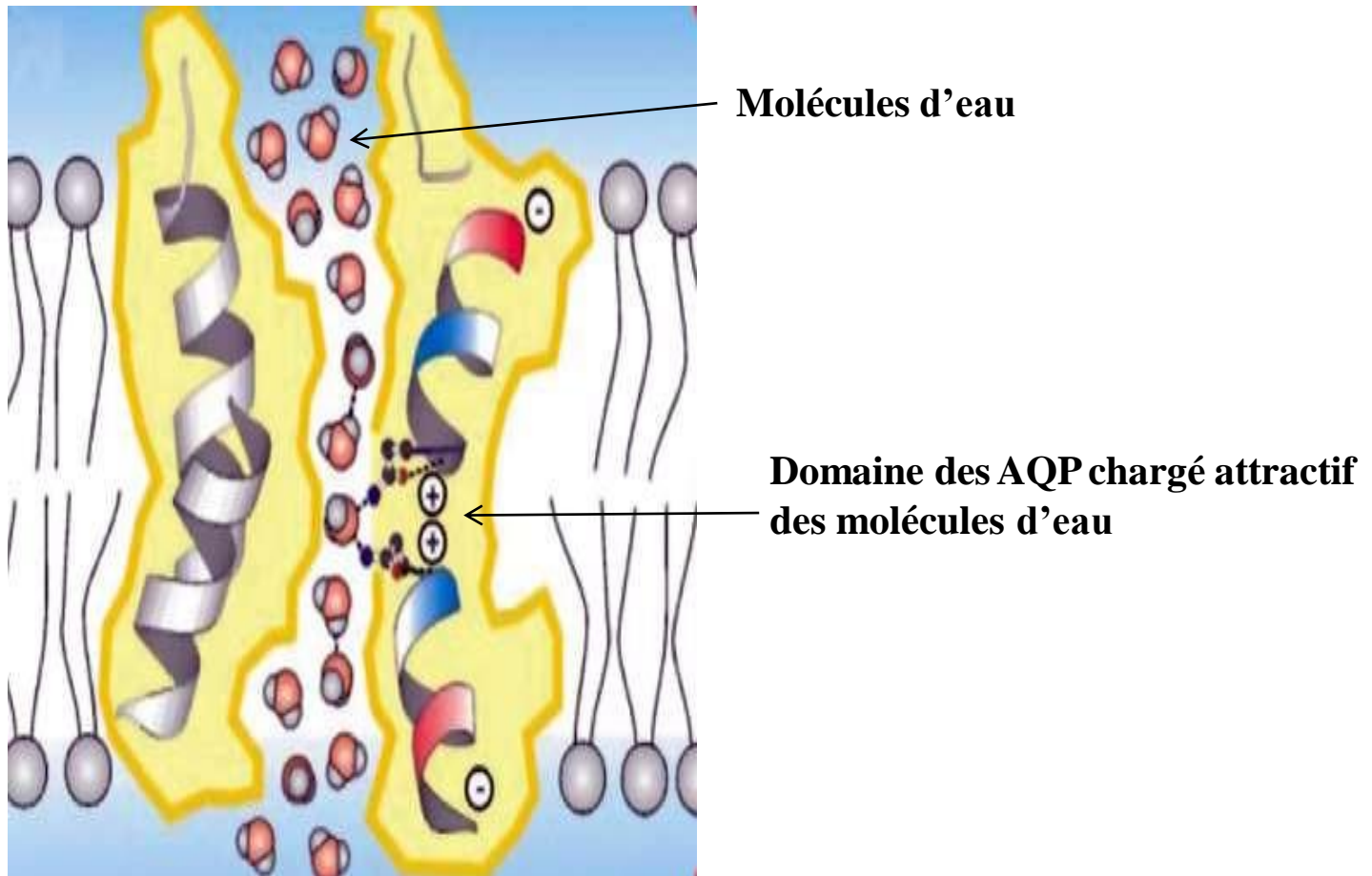
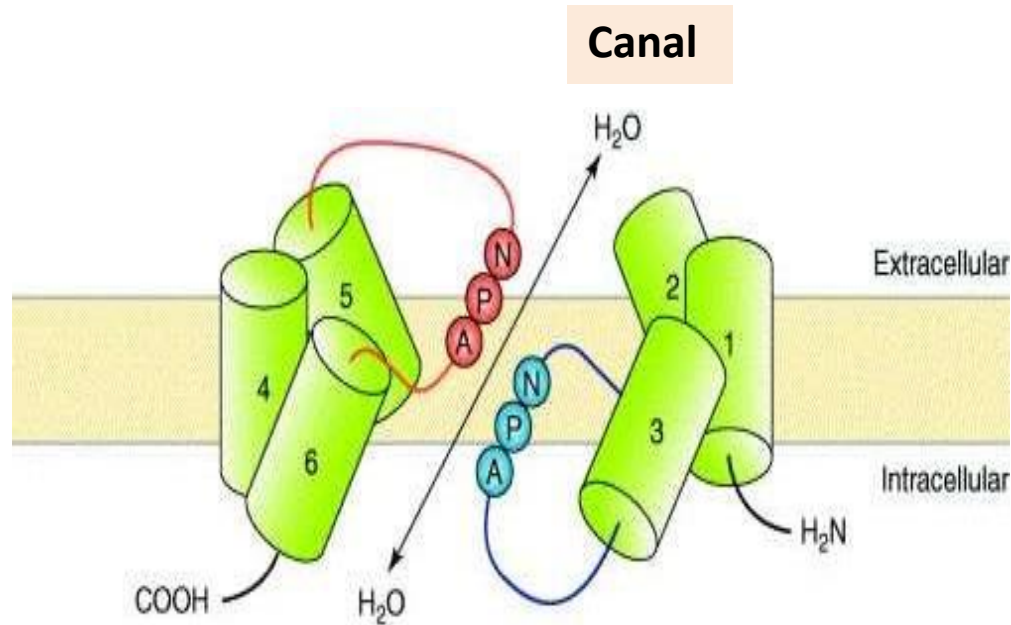


Figure 3/37: Modèle moléculaire des aquaporines (AQP).

Organisation moléculaire et distribution cellulaire des aquaporines (AQP)

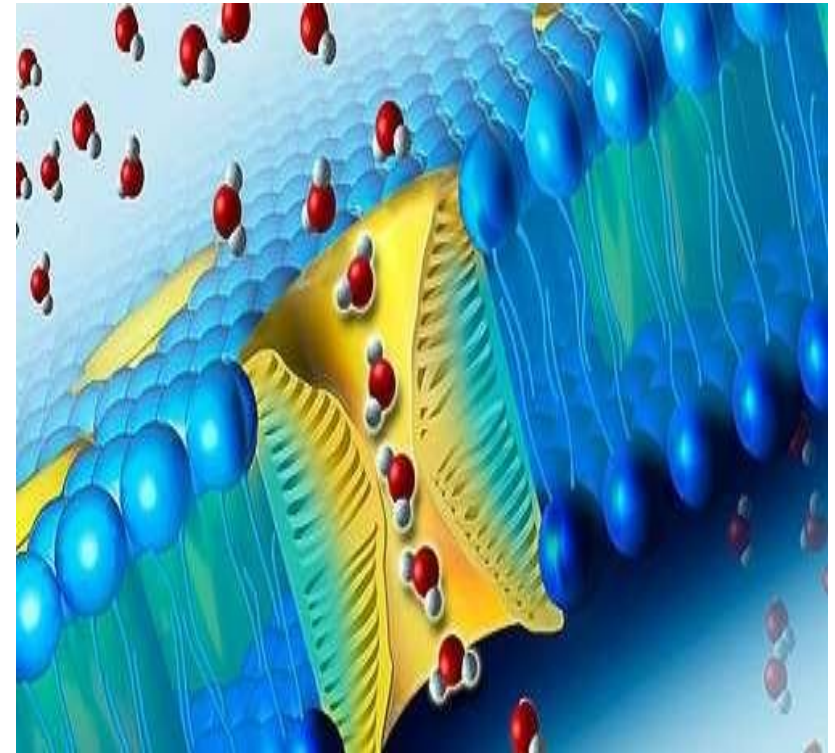
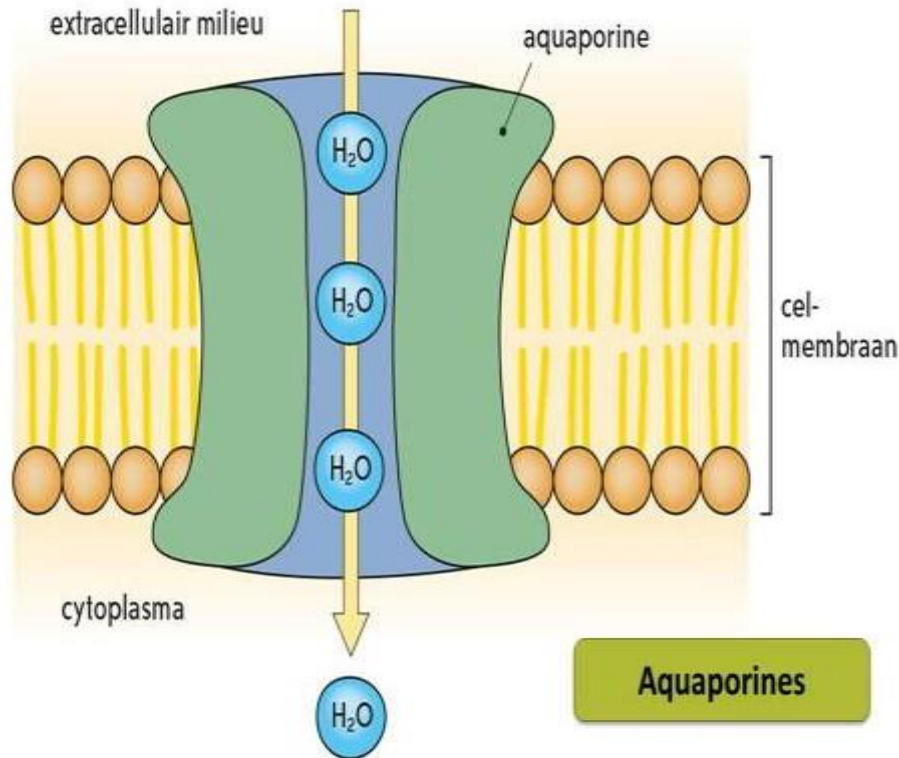


Les aquaporines sont des homopolymères (monomères même nature chimique) glycoprotéiques indépendants, organisés de manière à déterminer **un canal pour le passage des molécules d'eau dans le sens du gradient de concentration**.

En 2009, environ 500 aquaporines ont été découvertes aussi bien dans le règne végétal qu'animal, dont **13 chez l'Homme** (rein, adipocyte, glandes lacrymales, coeur, poumon, intestin ...)

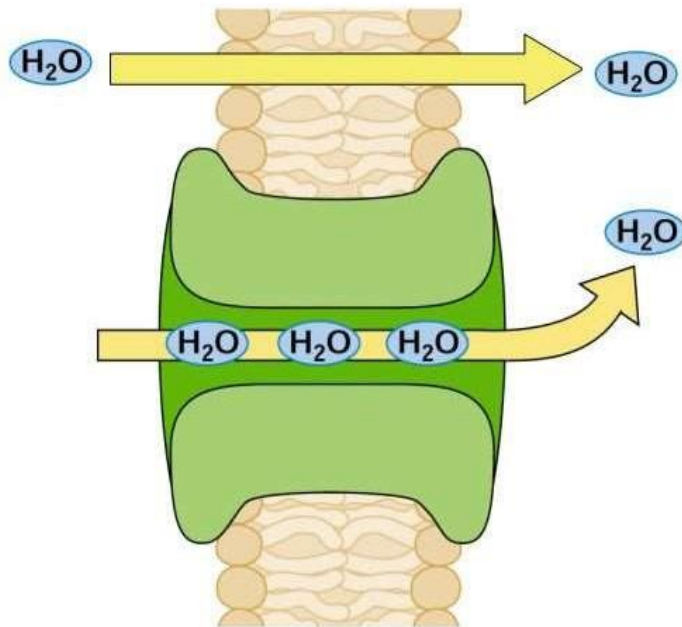
Certains organes comme le **rein** comporte au moins **3 sortes d'aquaporines différentes** (AQP2, AQP 4, AQP5).

Les AQP fonctionnent comme un SABLIER



On pourrait comparer les AQP à un **sablier qui ferait passer une à une les molécules d'eau** . Retenir Figure 3/37

Transport de l'eau



Lentement:

↪ Par diffusion à travers la membrane

Rapidement:

↪ **Aquaporines** peuvent contrôler le débit d'eau.

L'eau peut traverser la barrière membranaire selon au moins 2 modalités.

ROLES DES AQP (retenir les écrits en rouge)

Les **aquaporines** expliquent la plus ou moins la grande **perméabilité** des **membranes cellulaires biologiques à l'eau**. Elles permettent aux cellules des organes **d'absorber, conserver ou excréter l'eau** et jouent un rôle majeur dans le **contrôle de l'hydratation** des organismes vivants et dans la circulation de l'eau entre différentes parties d'une cellule. Elles permettent à l'eau **d'entrer et/ou sortir** d'une cellule, **sans laisser passer d'autres molécules**. Leur fonctionnement est contrôlé par des hormones telle que la vasopressine chez les mammifères et peut être inhibé par certaines molécules toxiques (mercure par exemple). Elles sont **impliquées dans des fonctions biologiques telles que les pleurs (larmes)**.

PATHOLOGIE DES AQP

(retenir les écrits en rouge)

Un défaut génétique dans l'expression de ces protéines a été associé avec certaines maladies humaines.

Exemple une mutation de l'AQP₂ est responsable au niveau du rein d'une **déshydratation sévère**. Présente en surnombre, elle peut induire des **oedèmes (insuffisances cardiaques)**.

L'AQP₀, quant à elle est responsable de la **cataracte** si elle est mutée.

**Cas des transports ioniques à
travers les canaux**

Organisation moléculaire de quelques canaux ioniques

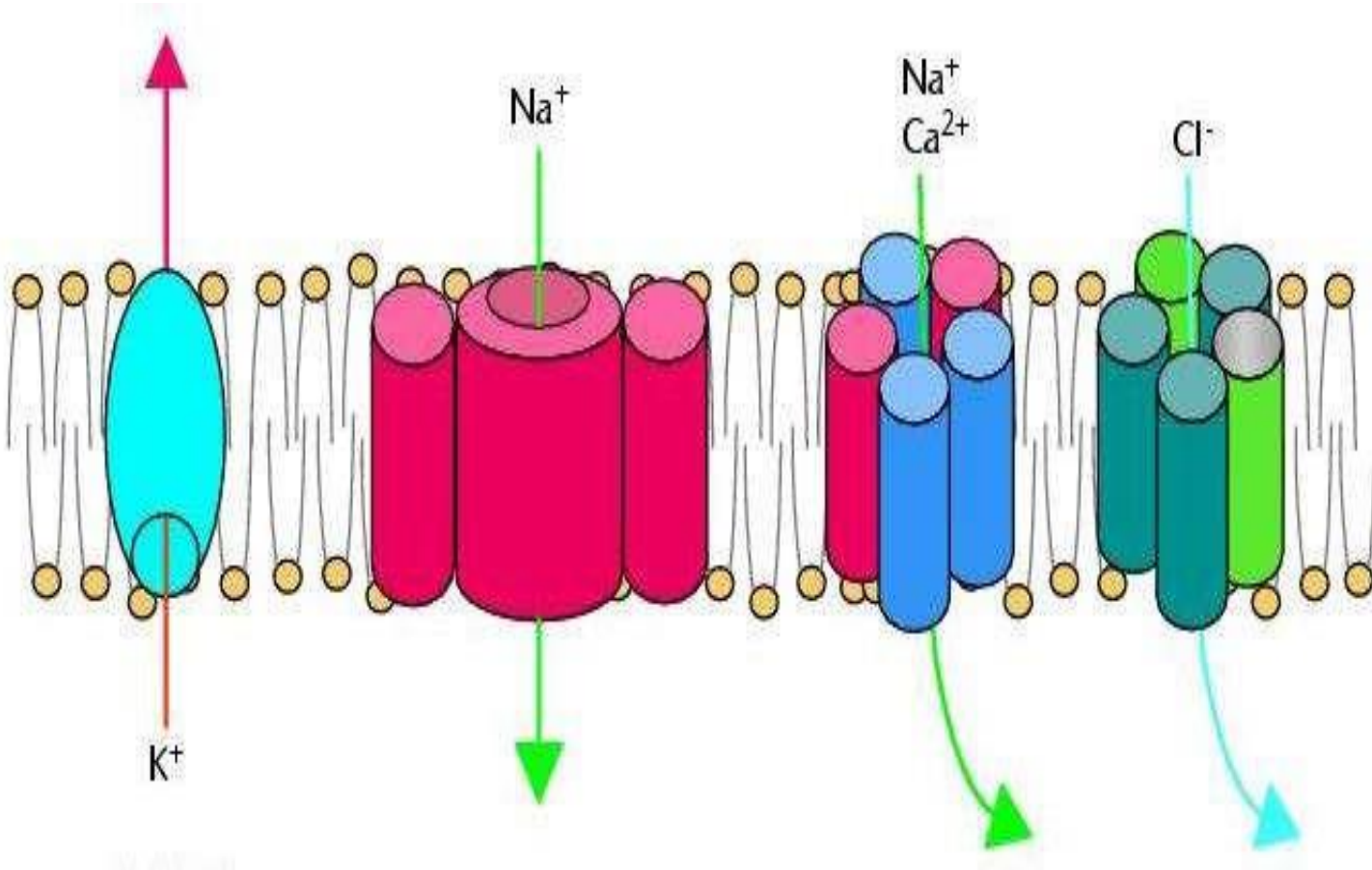
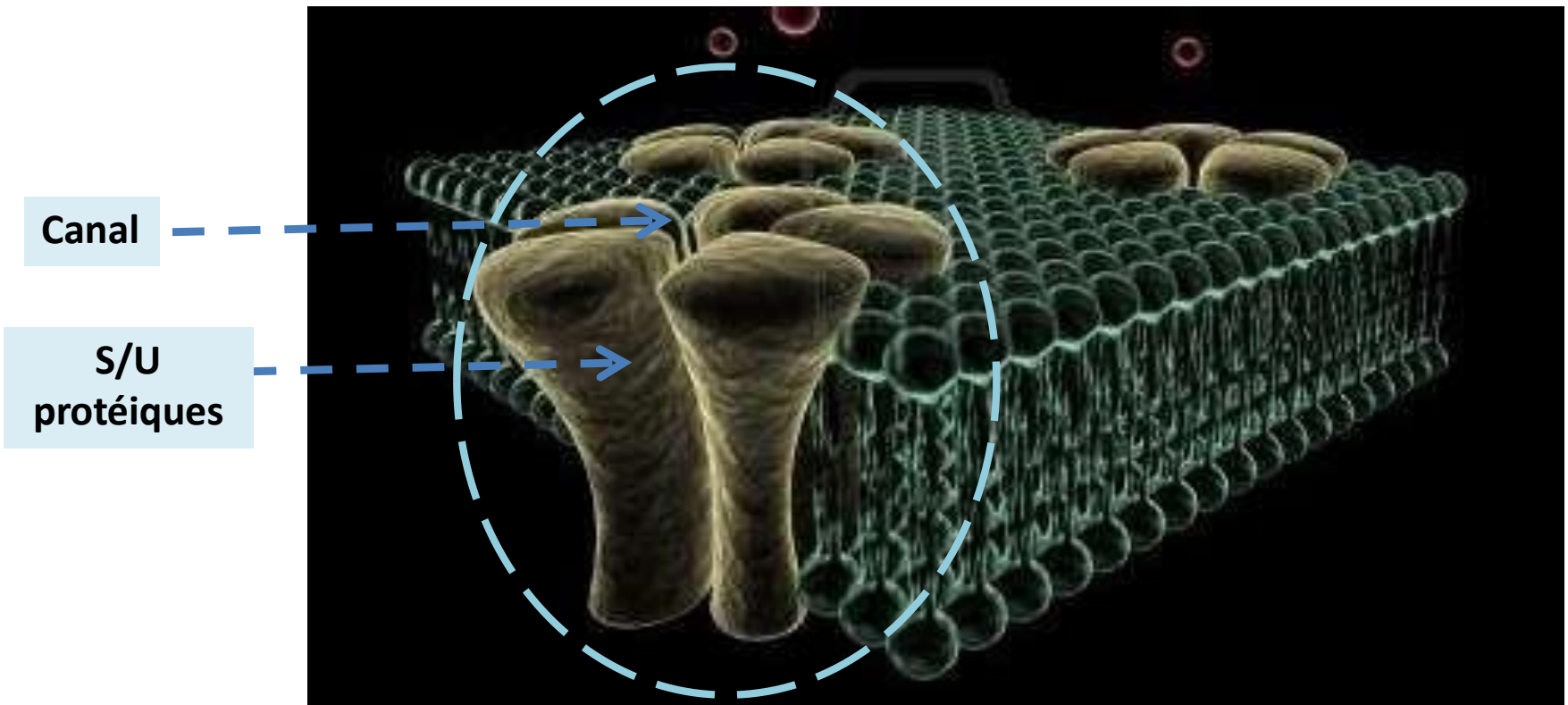


Figure 3/38 : Représentation schématique de quelques canaux ioniques.

Reconstitution tridimensionnelle des canaux ioniques



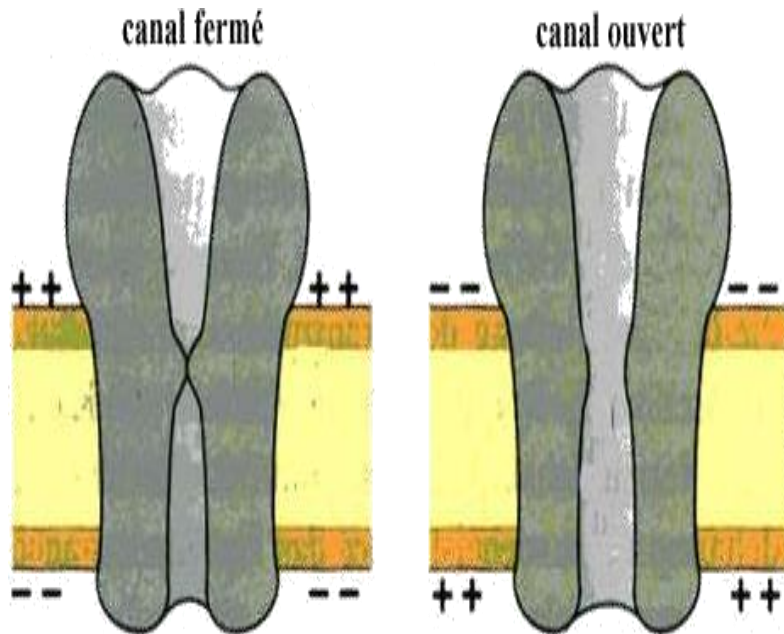
Les canaux ioniques sont des **protéines transmembranaires** souvent **multimériques** qui délimitent un **canal de passage à des ions spécifiques**.

Caractéristiques des **canaux ioniques**

Un canal ionique :

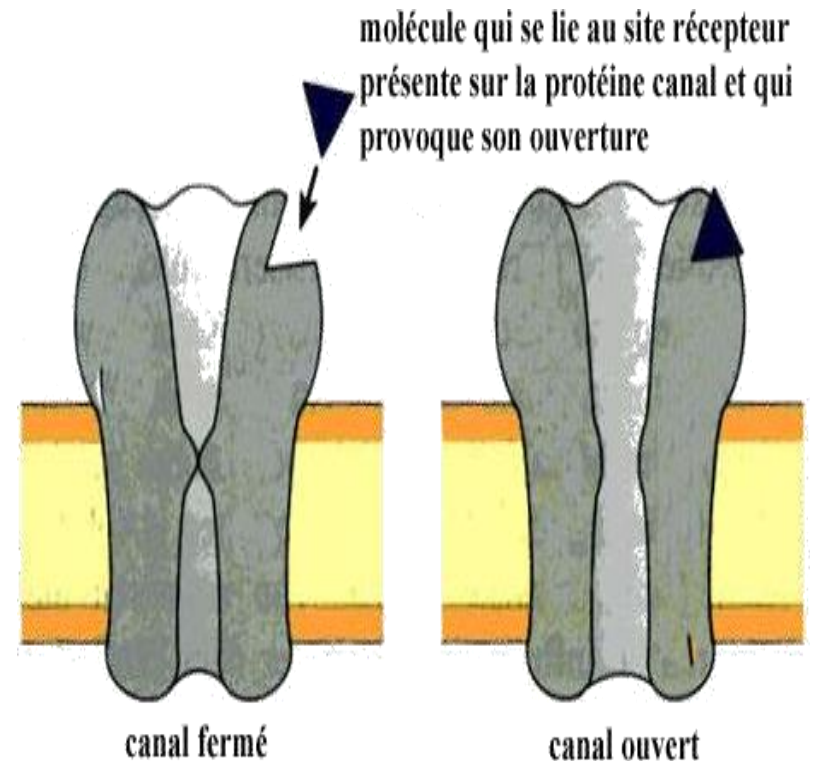
- correspond à **protéine transmembranaire multimérique**
- permet le **passage sélectif d'un ou plusieurs ions simultanément** : sodium, calcium, potassium, chlorure...ils sont dits spécifiques
- **très abondant** dans la membrane plasmique de toutes **les cellules excitables** comme les **neurones** ou **les cellules musculaires, cardiaques** et **rénales**.

Classification des canaux ioniques



L'ouverture du canal se fait par une dépolarisation de la membrane

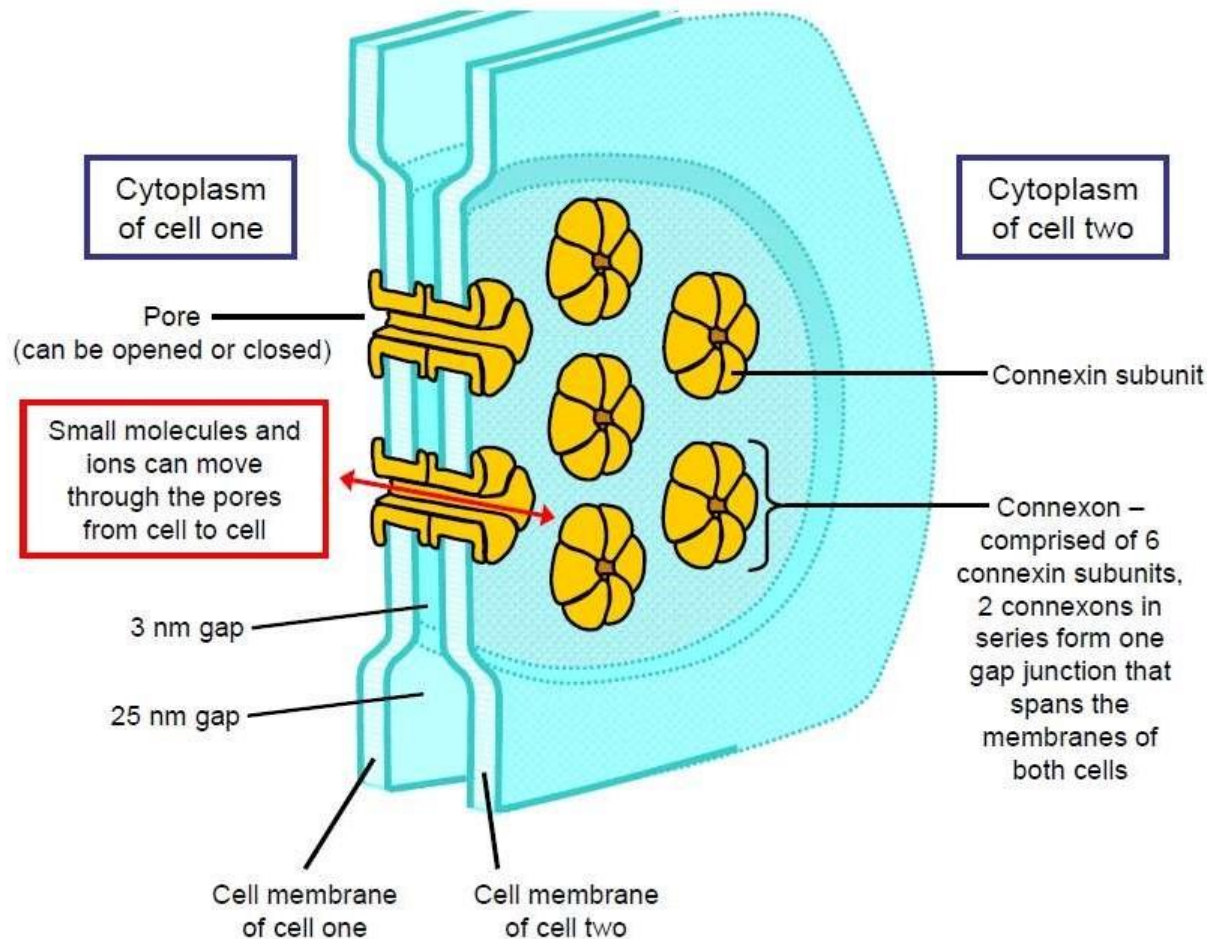
Canaux ioniques voltage / potentiel dépendant : contrôle électrique



Canaux ioniques ligand dépendant: contrôle chimique. (ligand d'origine intra ou extracellulaire)

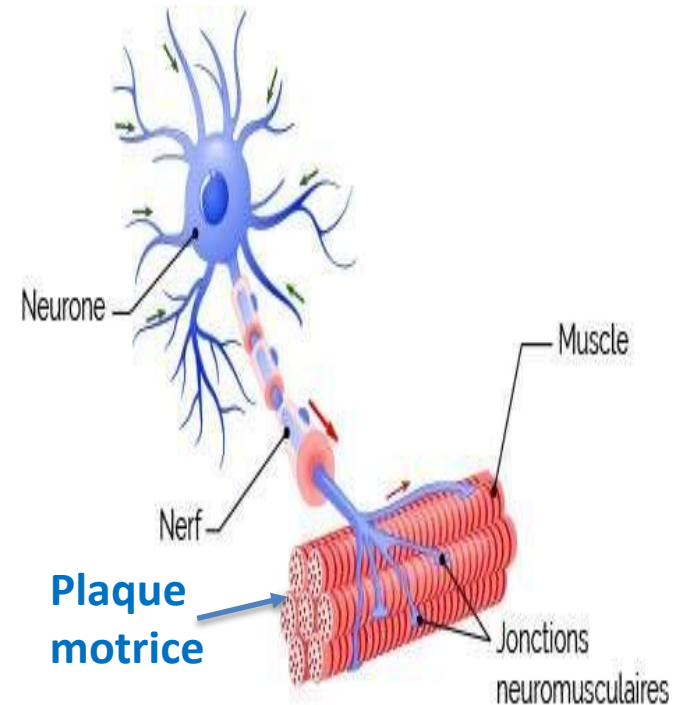
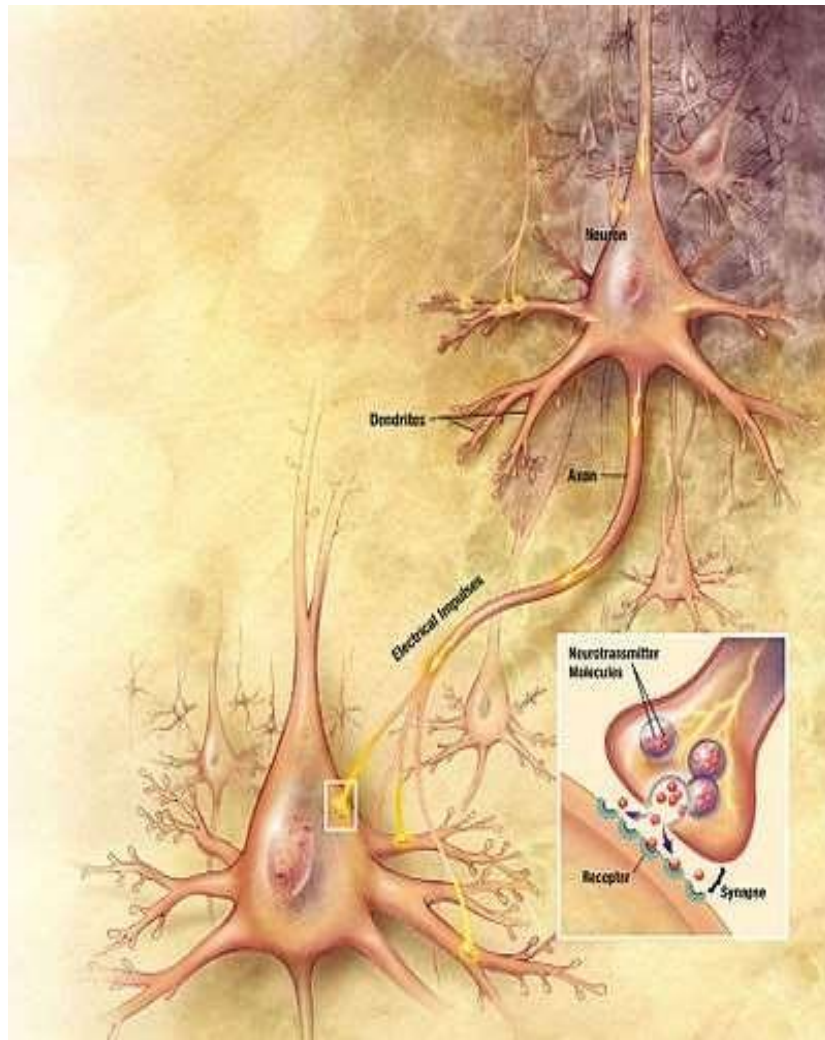
Voir Figure 3/39

Les jonctions de type **gap** déterminent des **connexons** assurant des **échanges intercellulaires ioniques** (voir cours jonctions intercellulaires).



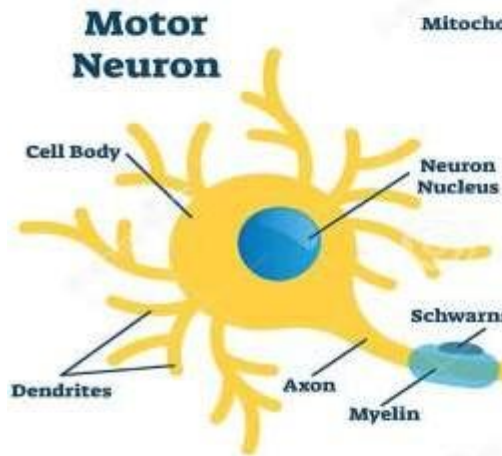
CAS DE LA JONCTION NEURO MUSCULAIRE

Les différentes jonctions neuro neuroniques et neuromusculaires



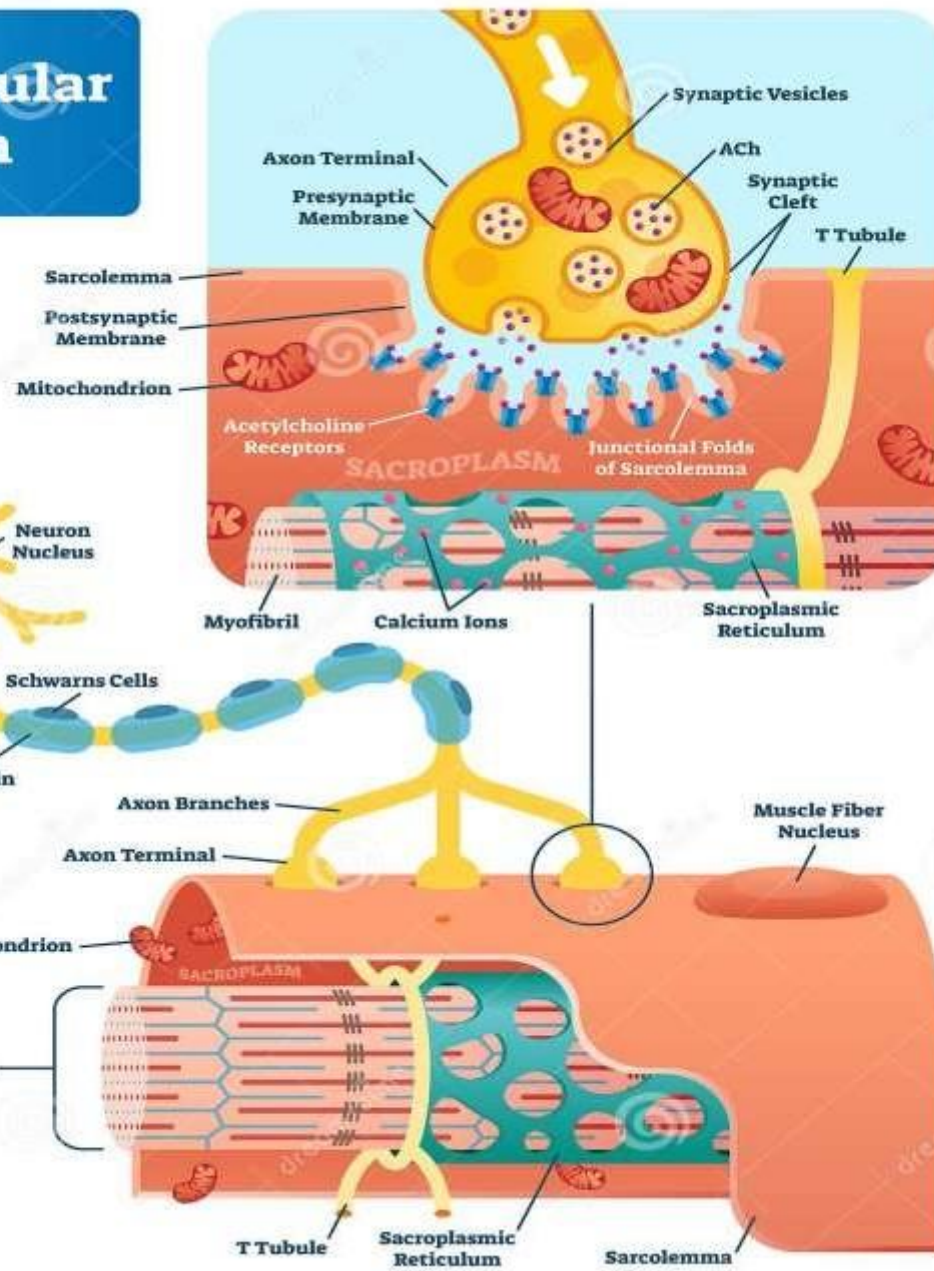
La jonction neuro-musculaire correspond à une **interaction neurone – cellule musculaire** ; l'interaction constitue une **plaque motrice**.

Neuromuscular Junction



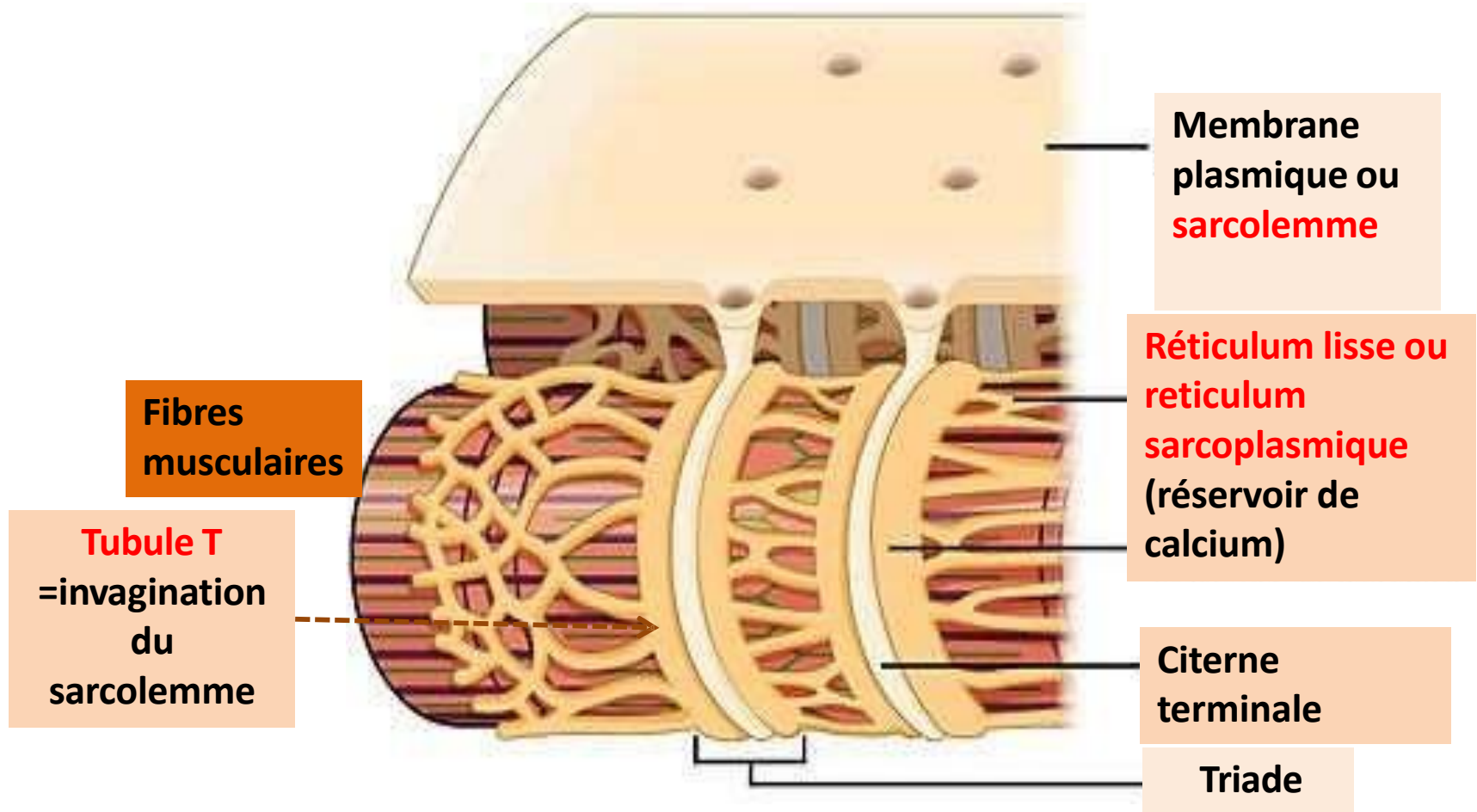
Muscle Cell

Myofibril



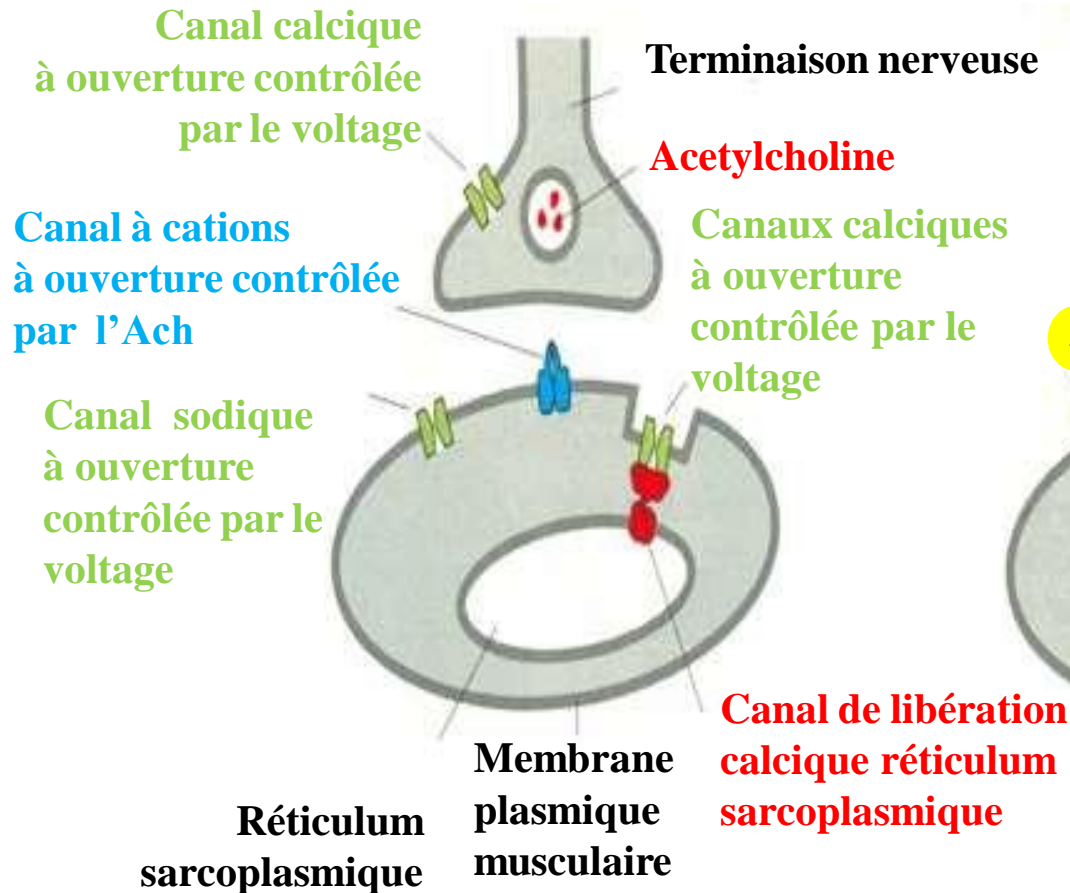
RAPPEL: Organisation structurale de la cellule musculaire

notions de sarcolemme, réticulum sarcoplasmique et tubules T.

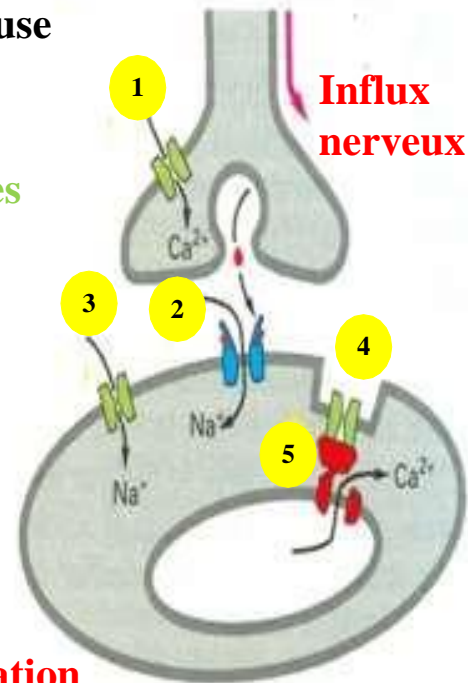


Les fibres musculaires sont recouvertes d'un réservoir de calcium : le réticulum sarcoplasmique. Les tubules T constituent des zones d'interaction sarcolemme-membranes du REL.

JONCTION NEUROMUSCULAIRE AU REPOS

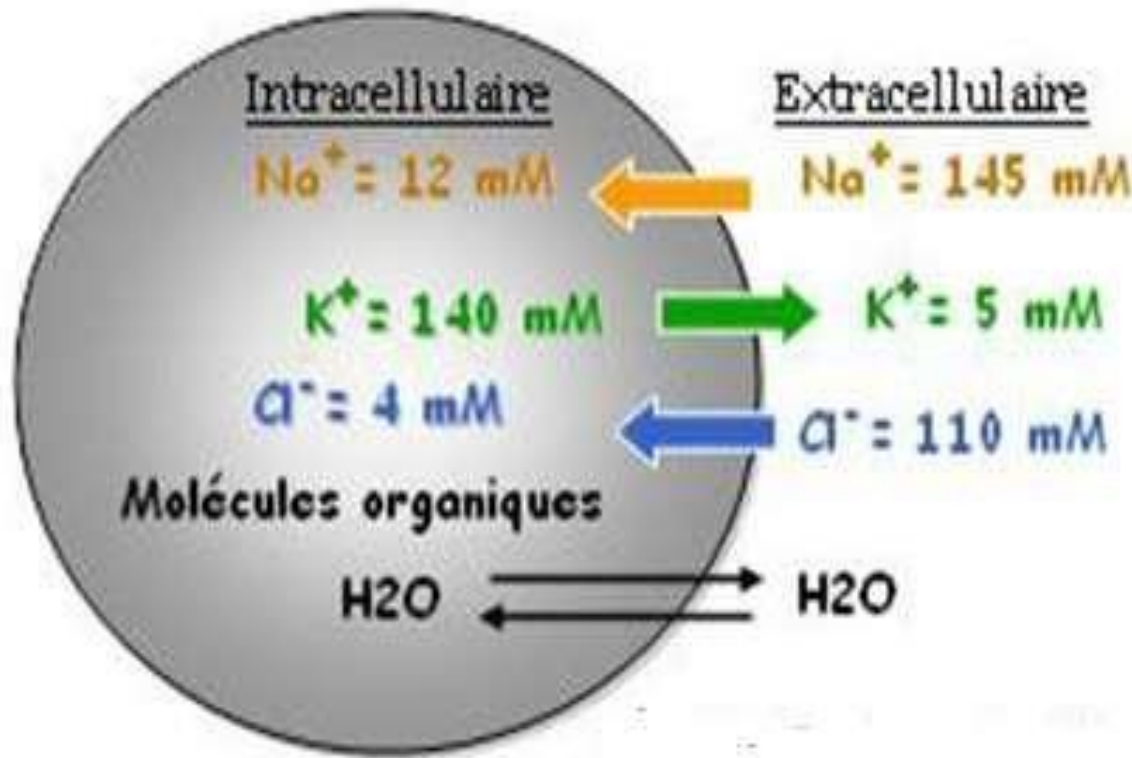


JONCTION NEUROMUSCULAIRE ACTIVÉE



*Figure 3/62: Mode d'activation
des récepteurs canaux de la jonction neuro-musculaire.*

Mécanisme fonctionnel des canaux ioniques



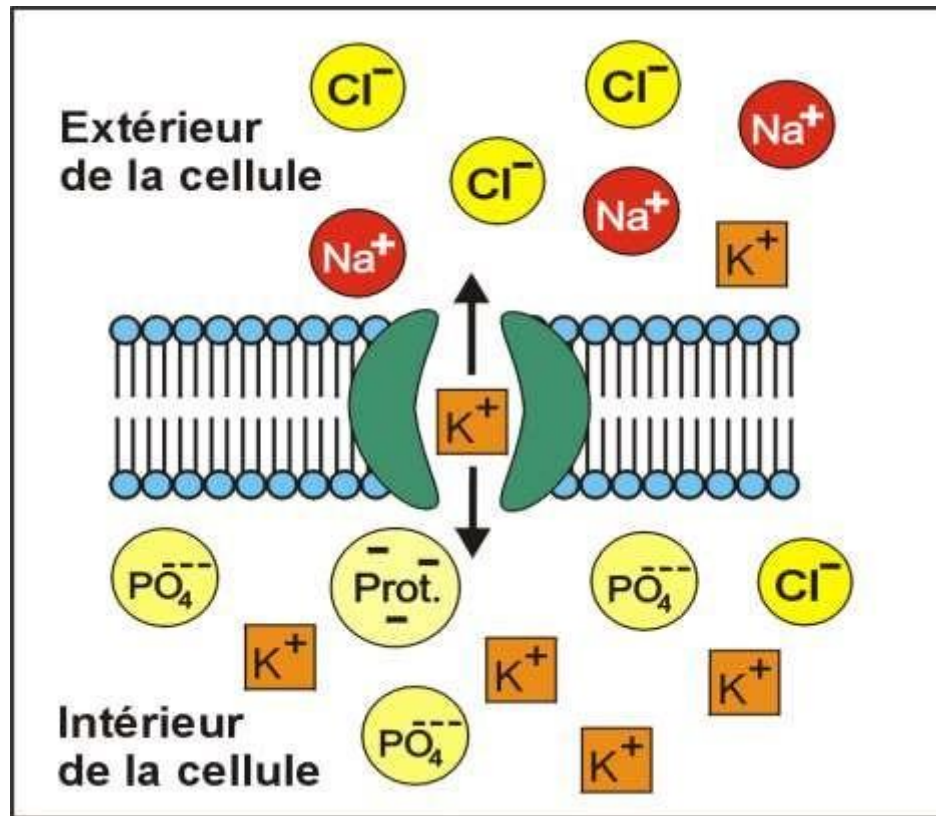
Le **passage** des ions à travers les canaux suit **leur gradient électrochimique**

Mécanisme fonctionnel des canaux ioniques à travers une barrière membranaire (cas général)

	Intracel. (mM)	Extracel. (mM)	Sens du transport
Na ⁺	5 - 15	145	entrée
K ⁺	140	5	sortie
Mg ²⁺	0,5	1-2	entrée
Ca ²⁺	0,0001	1-2	entrée
Cl ⁻	5-15	110	entrée

Le **passage** des ions à travers les canaux suit **leur gradient électrochimique**

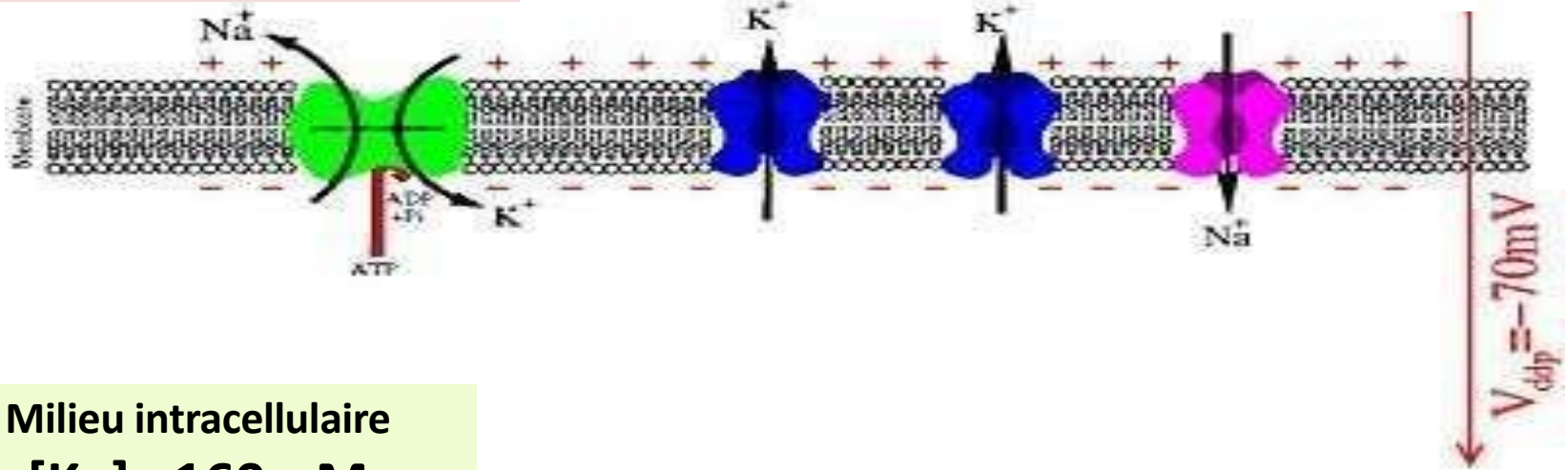
Notion de **gradient électrochimique**.



Le gradient électrochimique (potentiel électrochimique) correspond à une différence de concentration des cations et des anions de part et d'autre de la Mb PI. Ainsi lorsque la cellule est au repos les charges électropositives sont orientées vers la face extracellulaire et charges électronégatives vers la face intracellulaire.

Caractéristiques des canaux voltage dépendants

Milieu extracellulaire
 $[Na^+] = 144 \text{ mM}$
 $[K^+] = 144 \text{ mM}$



Milieu intracellulaire
 $[K^+] = 160 \text{ mM}$
 $[Na^+] = 10 \text{ mM}$

Leur ouverture assure une distribution différente des ions Na^+ , K^+ et autres...de part et d'autre de la mb pl. Les canaux déterminent ainsi un **potentiel électrochimique de membrane**

Représentation schématisque du récepteur de l'ACH.

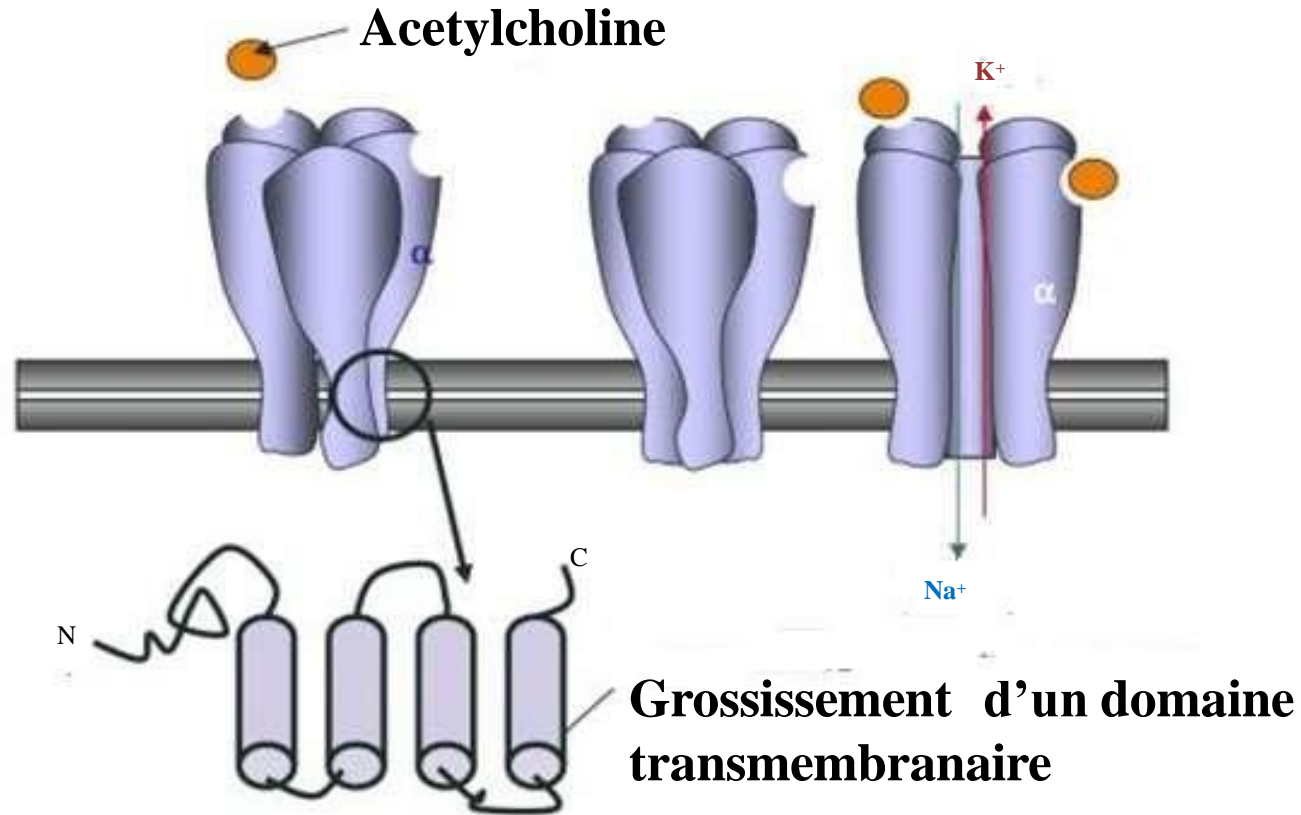
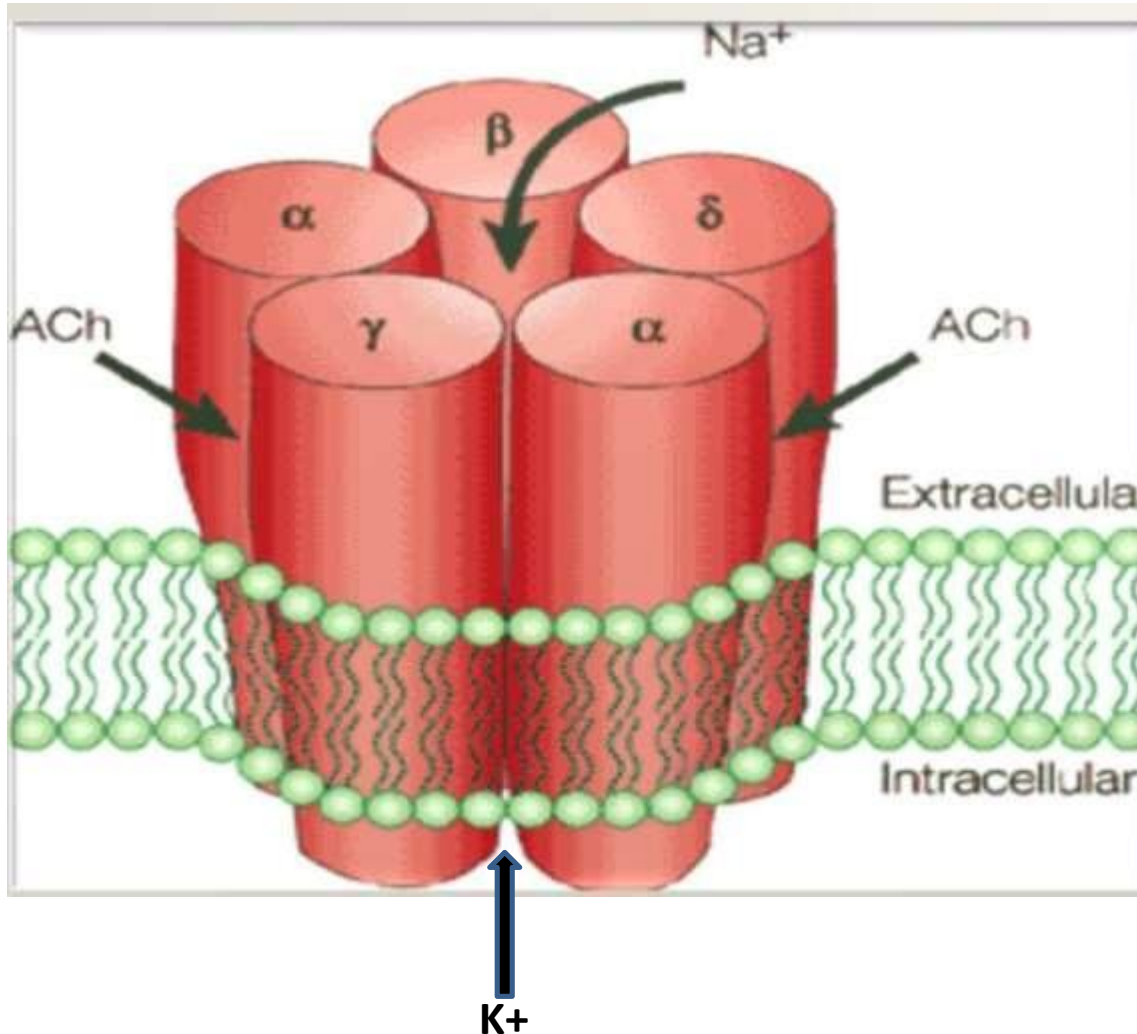


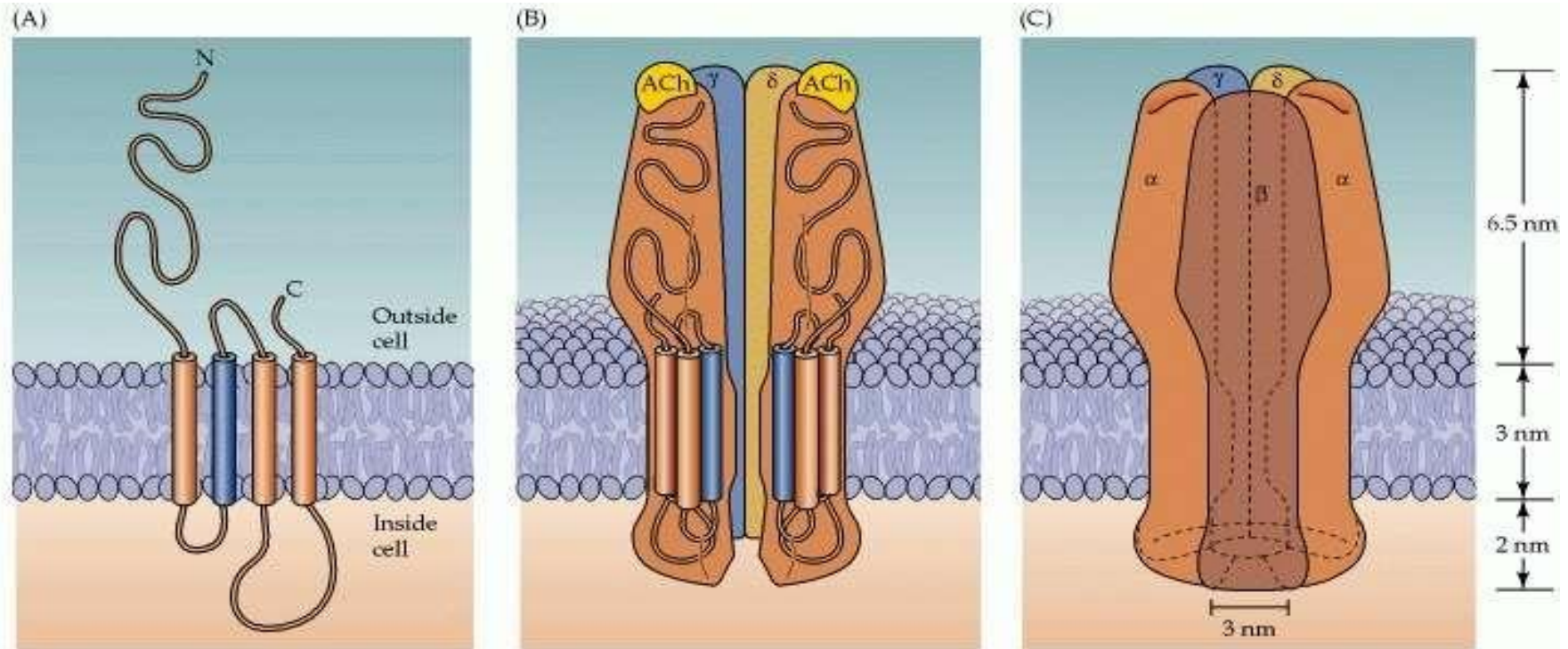
Figure 3/61: Organisation moléculaire du récepteur de l'Acetylcholine.

Organisation moléculaire du Récepteur d'acetyl choline (Voir Fig.3/61)



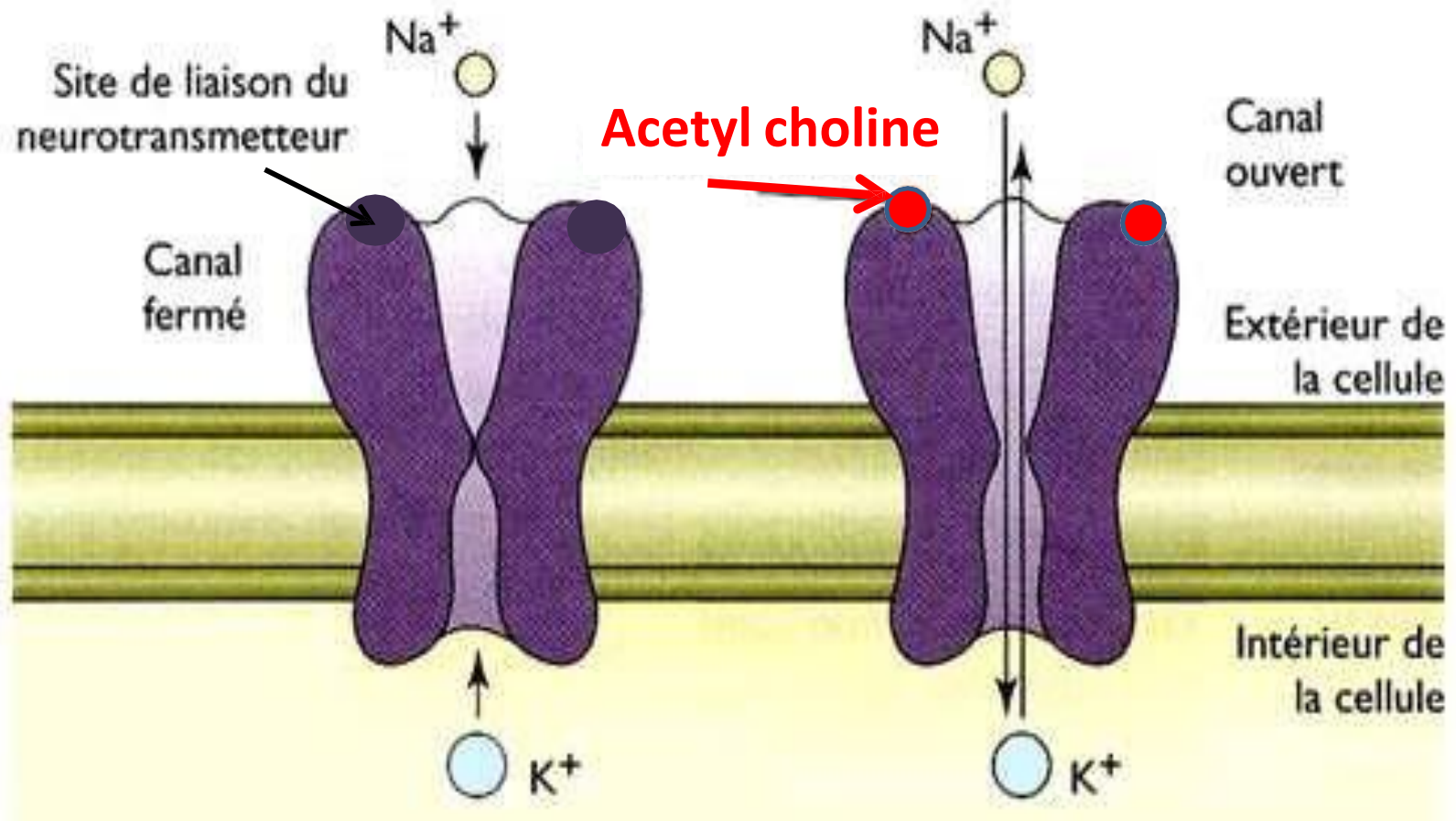
Le récepteur de l'ACH est composé de 5 sous unités différentes (2 α réceptrices chacune d'une molécule Ach, 1 β , 1 γ , 1 δ) transmembranaires délimitant un canal ionique.

Architecture moléculaire du récepteur de l'ACh.



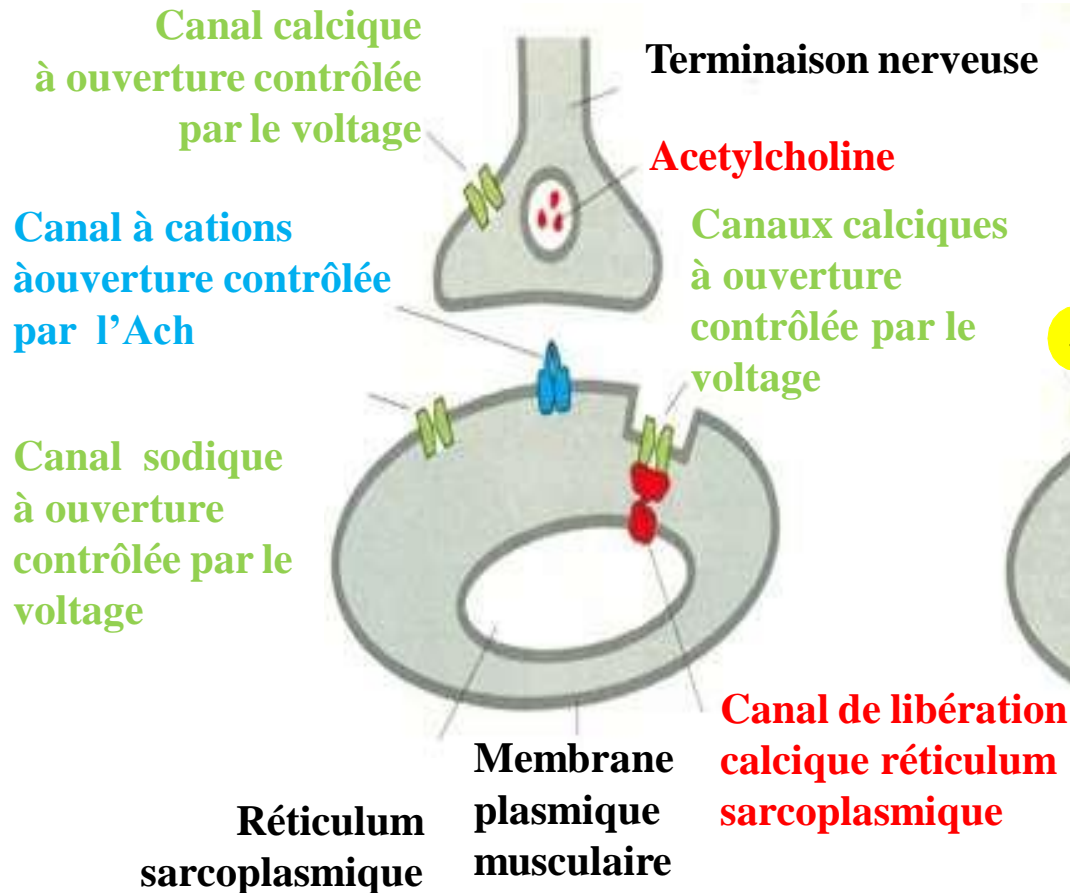
Les **chaines α** présentent chacune **un site de fixation à l'ACh**. Ainsi 2 molécules d'ACh sont nécessaires à l'activation du récepteur . De plus **chaque monomère traverse 4 fois la membrane**.

Le **récepteur de l'Ach** de membrane post synaptique assure des **flux ioniques**

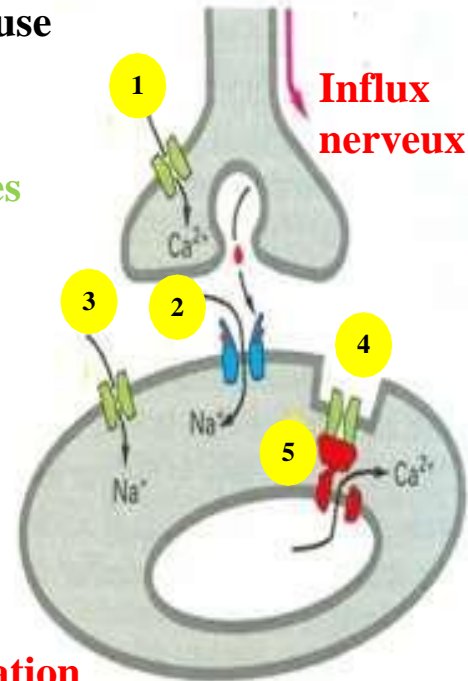


Le **R Ach** peut assurer un **flux entrant de Na^+** et un **flux sortant de K^+** .

JONCTION NEUROMUSCULAIRE AU REPOS

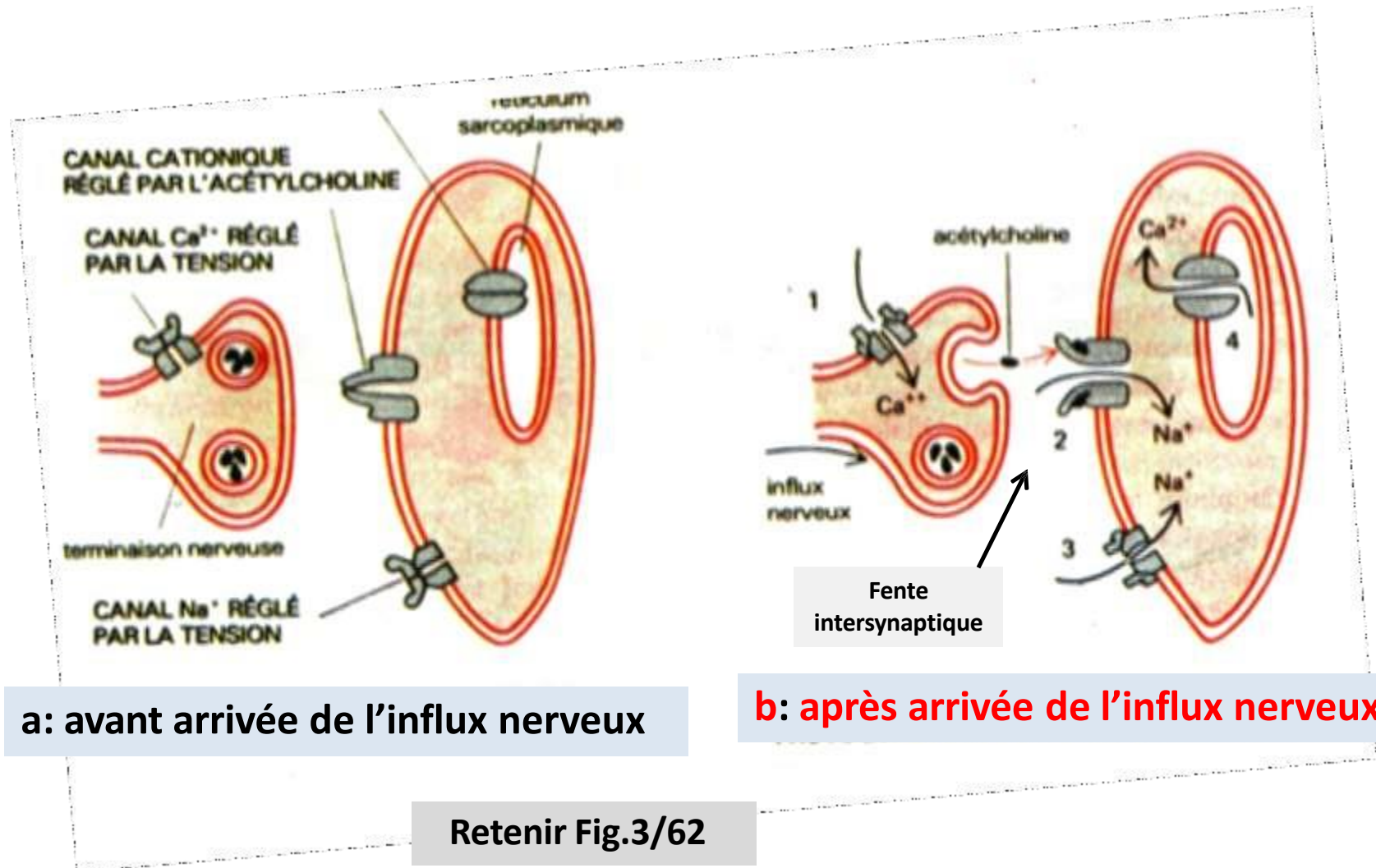


JONCTION NEUROMUSCULAIRE ACTIVÉE



*Figure 3/62: Mode d'activation
des récepteurs canaux de la jonction neuro-musculaire.*

Mode d'activation des canaux dans la jonction neuro-musculaire (voir cours récepteurs membranaires)



Mode d'activation du récepteur de l'acetyl choline

Cascade de réactions moléculaires lors d'une contraction musculaire:

- . **arrivée de l'Influx nerveux**: dépolarisation de la membrane présynaptique, **ouverture des canaux calciques potentiel dépendants et libération d'Ach** dans la fente synaptique,
- . **fixation de 2 molécules d'Ach à leur récepteur spécifique post synaptique** (cellule musculaire striée),
- . modification de la structure conformationnelle du récepteur qui entraîne **l'ouverture du canal ionique : entrée de Na^+ et sortie de K^+** ,
- . dépolarisation locale de la membrane post synaptique et **activation** (ouverture) des **canaux Na^+ voltage-dépendants** (entrée d'ions Na^+) et des **canaux Ca^{++} voltage-dépendants** des tubules T,
- . propagation de **l'onde de dépolarisation** (potentiel d'action) à la totalité de la surface membranaire puis **aux tubules T et à la mb REL**,
- . **activation des canaux Ca^{++} voltage dépendants du REL: libération du Ca^{++} en réserve**,
- . **stimulation des fibres contractiles (Actine-Myosine) et contraction musculaire** (voir cours cytosquelette).

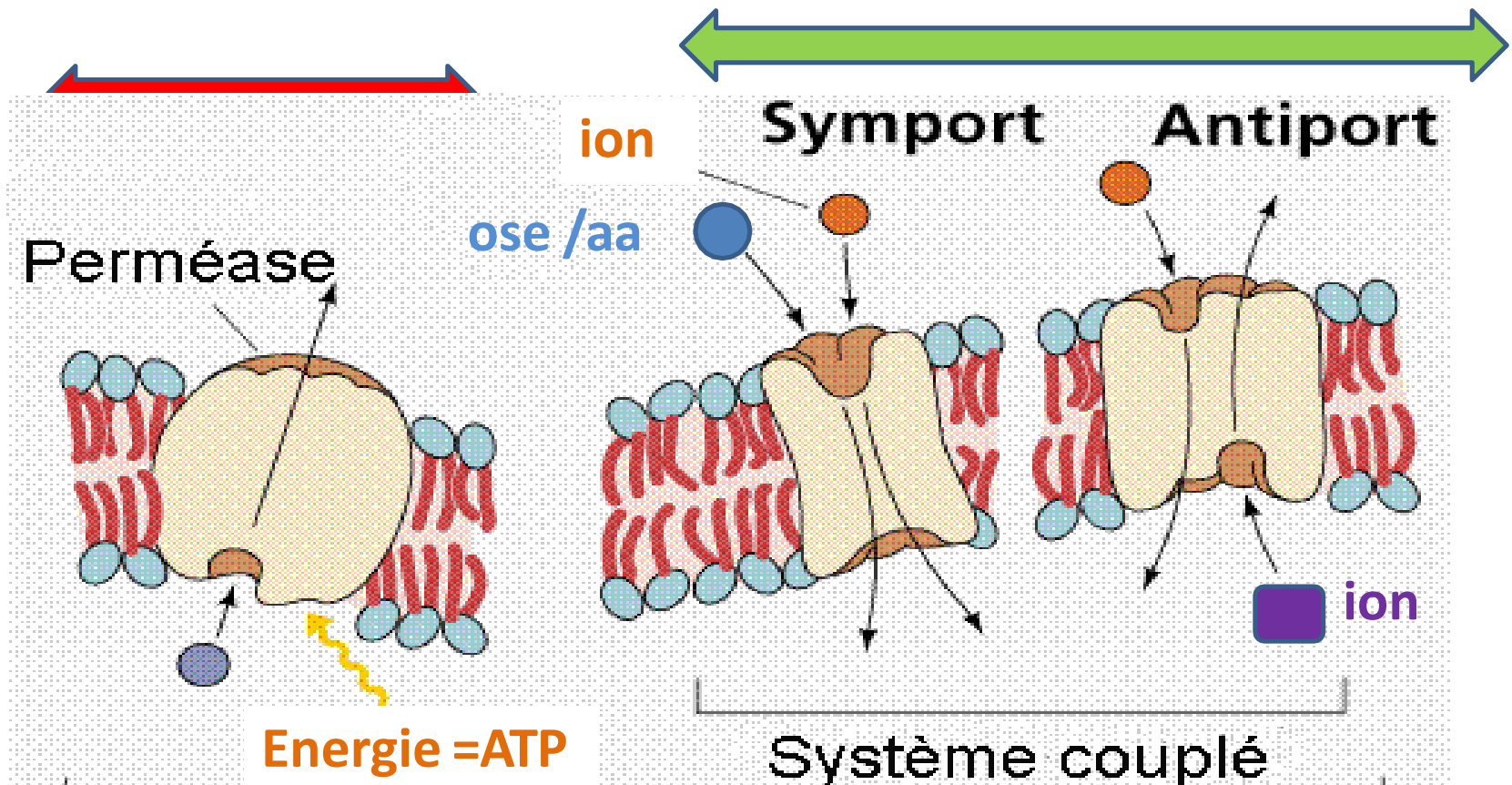
Objectif 4:

Indiquer les mécanismes fonctionnels des transports actifs

Les transports perméatifs actifs sont classés en:
transports actifs primaires et secondaires.

Transport actif primaire

Transport actif secondaire



Transports actifs primaires

**Cas de la pompe Na^+/K^+ ou
l'ATPase Na^+/K^+**

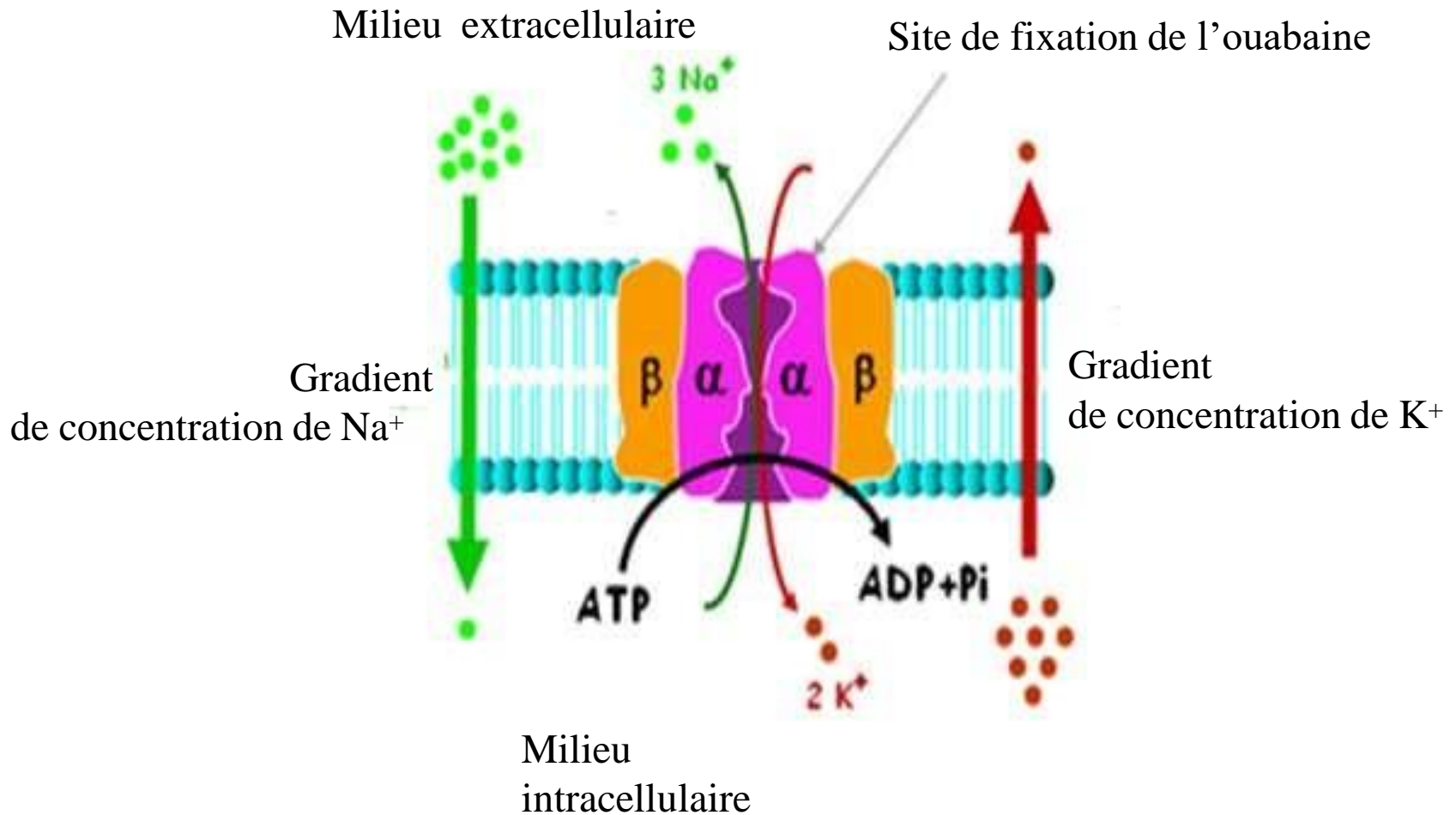
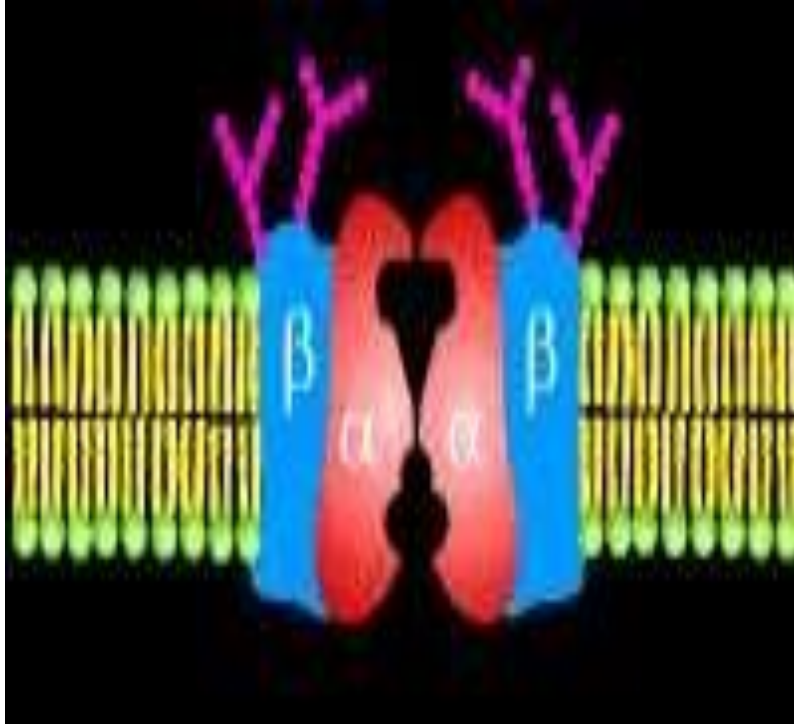


Figure 3/40 : Structure de la pompe ATPase Na⁺/K⁺dépendante.

Caractéristiques de l' ATPase Na^+/K^+



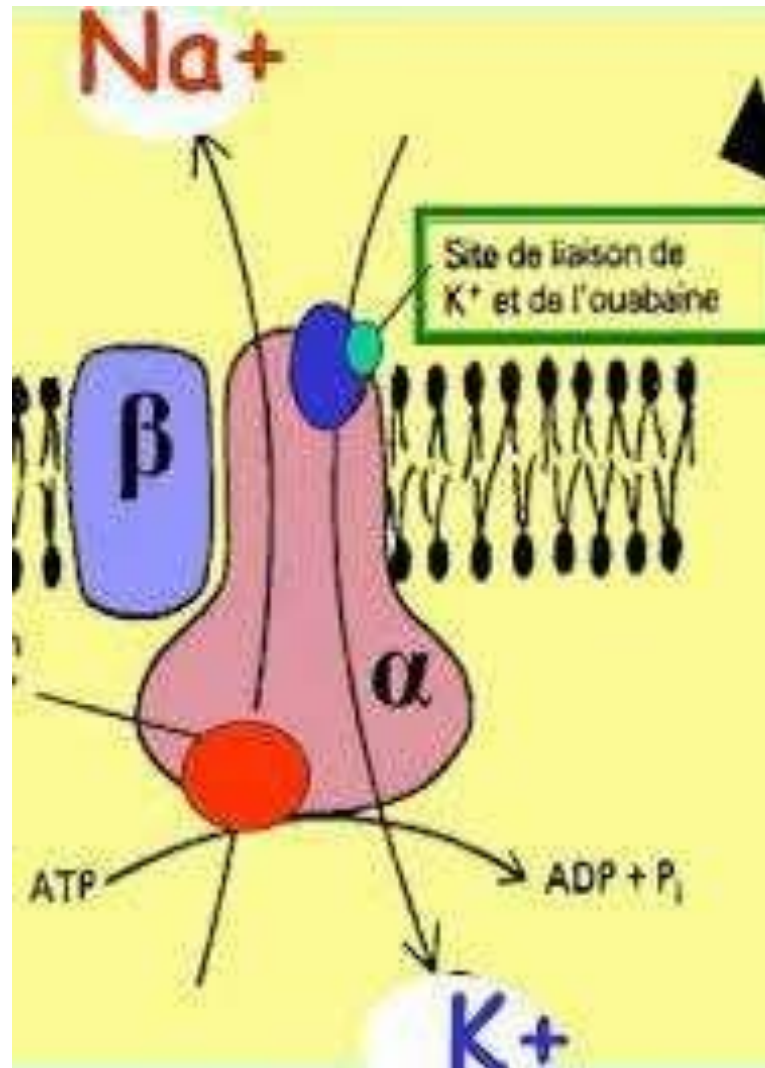
Organisation moléculaire de la pompe Na^+/K^+ (Retenir Fig.3/40)

L' ATPase est une **glycoprotéine transmembranaire** composée de **2 S/U alpha** et **2 S/U bêta**

De plus elle présente:

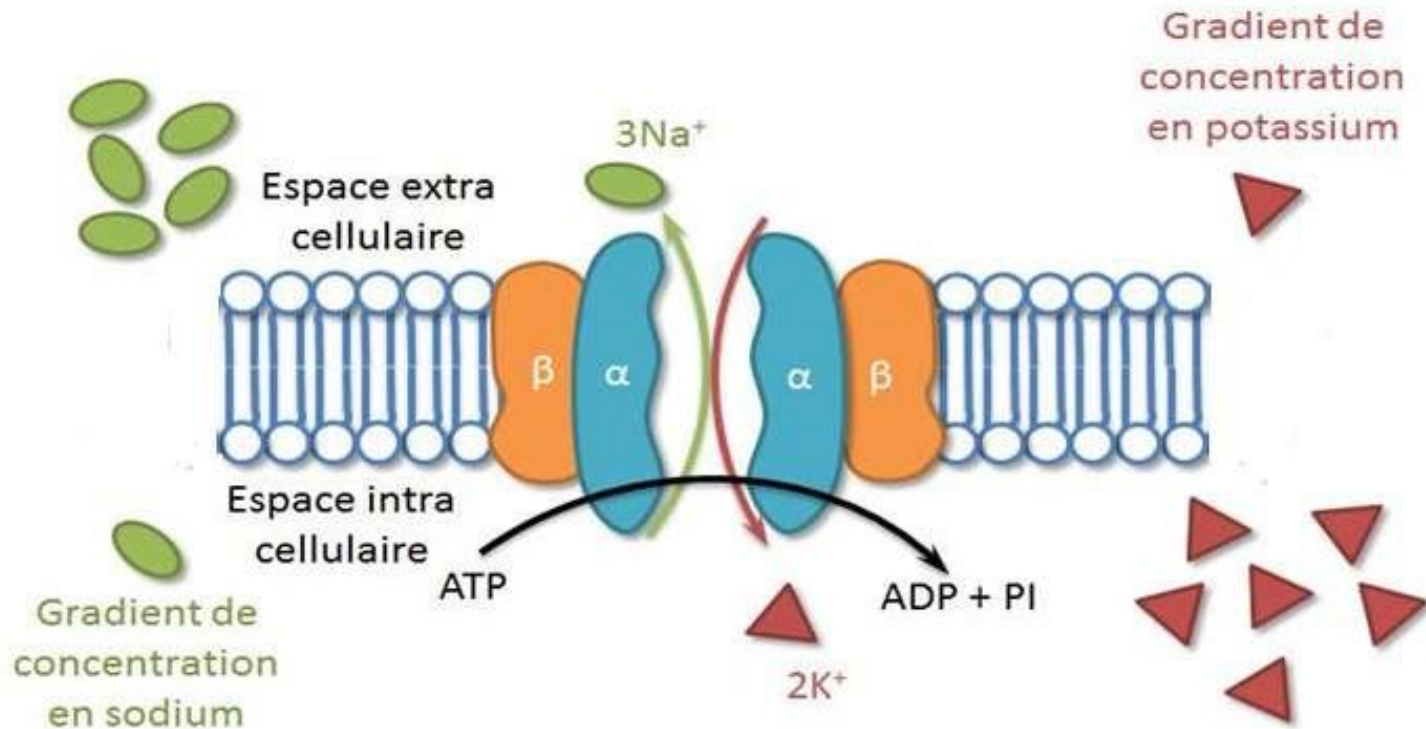
- . **3 sites** de fixation de **Na^+**
- . **2 sites** de fixation de **K^+**
- . **1 site** d'hydrolyse d'ATP
- . **1 site** de fixation de **l'ouabaine** (inhibiteur de la pompe)

Caractéristiques de l' ATPase Na^+/K^+



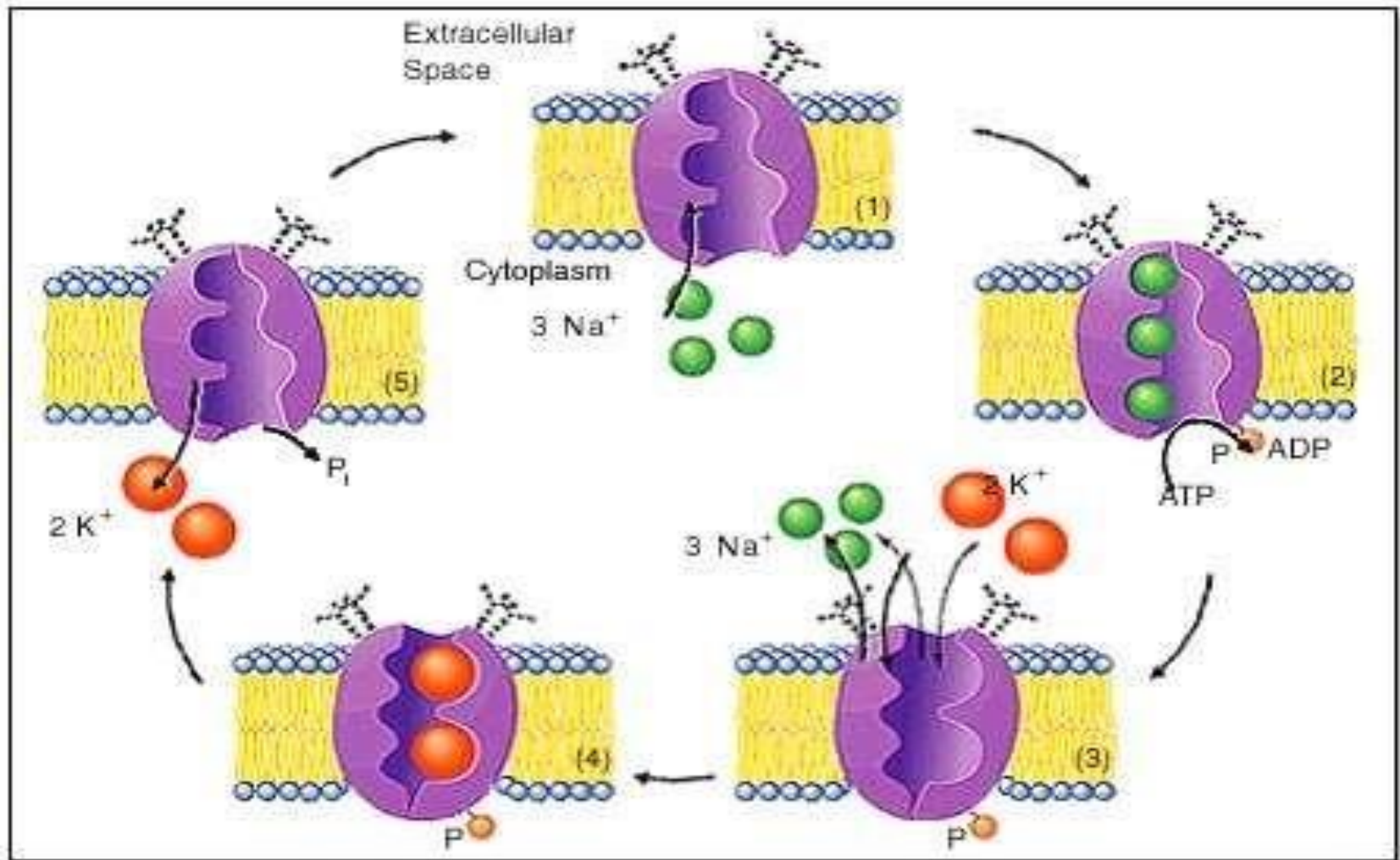
Voir Figure 3/40

Mécanisme fonctionnel de l'ATPase Na^+/K^+



Les ions Na^+ et K^+ sont transportés contre gradient.

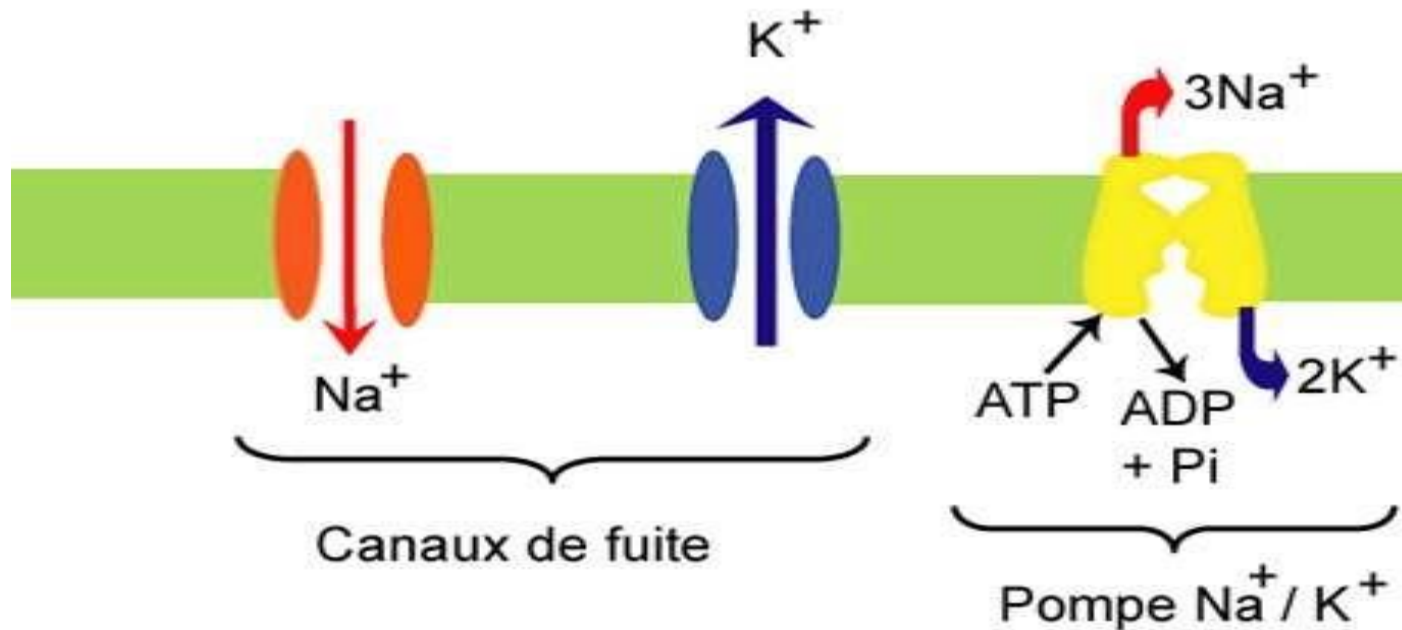
L'ATPase Na^+/K^+ dépendante fonctionne de manière cyclique



Voir Fig. 3/41

Certains canaux ioniques sont dits de fuite car ils sont à ouverture permanente

milieu extracellulaire



milieu intracellulaire

L' ATPase Na^+/K^+ maintient le potentiel de repos membranaire en exerçant un système de contrôle des canaux de fuite (canaux constamment ouverts).

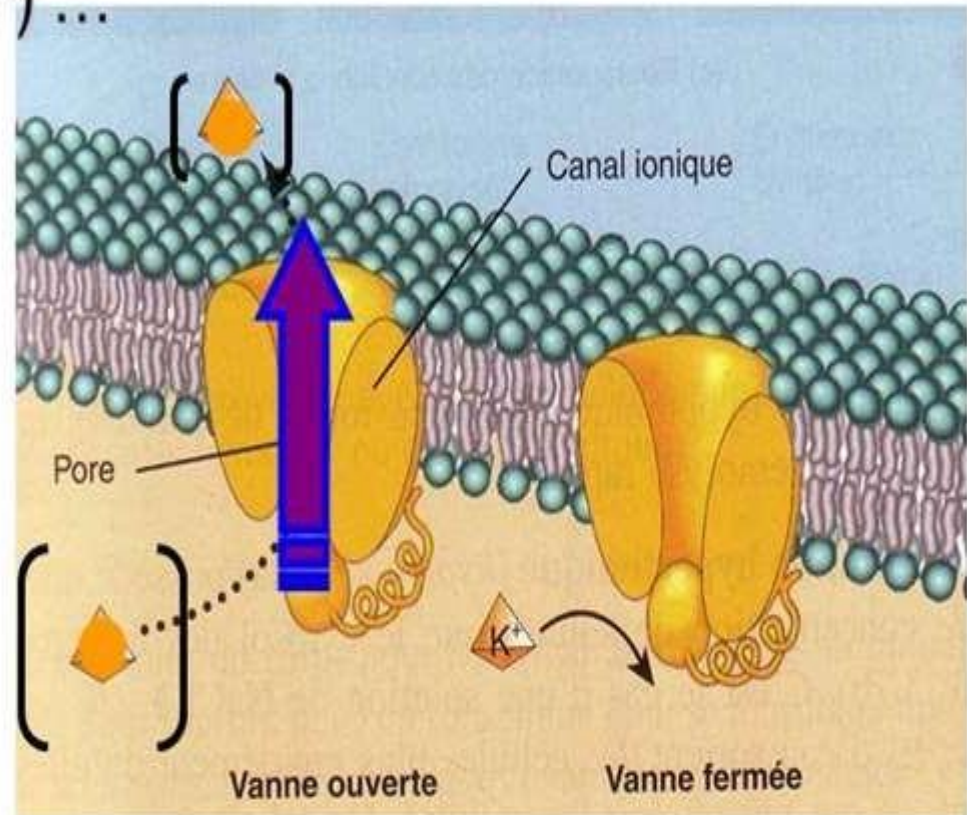
Certains canaux ioniques sont contrôlés par la voie mécanique (**ne pas retenir**)

❖ Transportent des **ions spécifiques**

- ✓ Canaux calciques (Ca^{2+}), sodiques (Na^{+}), potassiques (K^{+}) ...

❖ Ouverture et fermeture sont **contrôlées** :

- ✓ Mécanique
- ✓ Chimique
- ✓ Électrique



L' OUABAIN est produite par certaines plantes

Acokanthera ouabaïo



Ne pas
Retenir

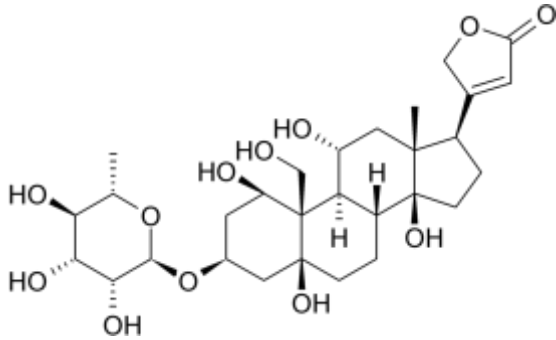
Strophantus gratus



L'ouabaine est extraite à partir de **copeaux de bois** de *Acokanthera ouabaïo* (espèce arbustive originaire **d'Afrique de l'est et du Yémen**) ou des **graines** de *Strophantus gratus* (plante du Gabon) .

Les extraits d'ouabaine ont été utilisés **dans le temps** dans la fabrication des **flèches empoisonnées** durant les **périodes de chasse, de pêche** ou de guerre. Actuellement ces substances sont retirées du marché.

Processus d'inhibition de la pompe par l'ouabaine



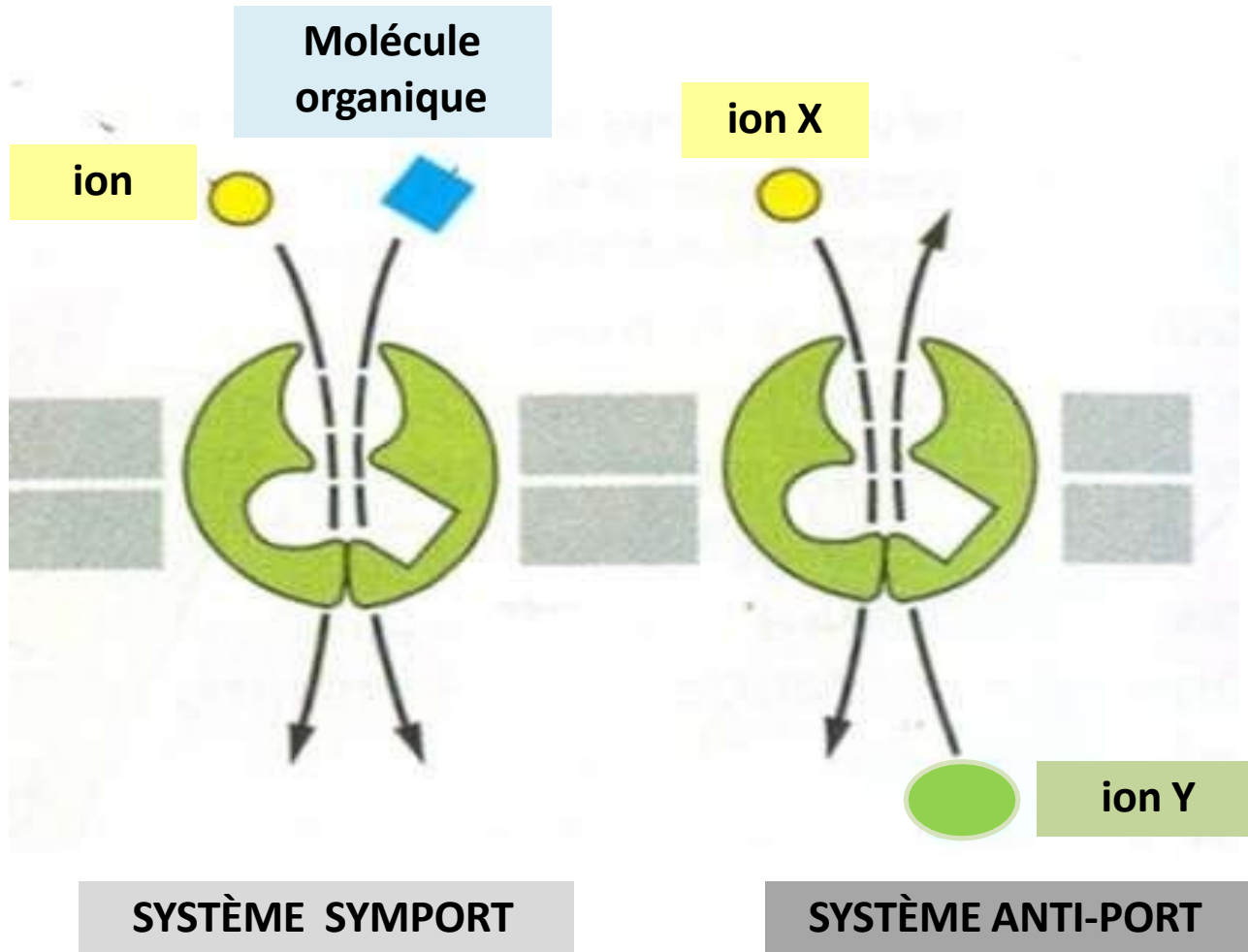
L'**ouabaine** est un **hétéroside** de formule brute $C_{29}H_{44}O_{12}$ dont la partie sucrée est le **L-rhamnose**, un **dérivé** désoxy-hexose du **mannose**. Chez l'homme l'**ouabaine** est produite par les **glandes surrénales**..

Les mb cellulaires contenant des **pompes sodium/potassium** se retrouvent **inhibées** du fait que **l'ouabaine entre en compétition avec le potassium pénétrant cellule**. Ces **cellules perdent alors leur potentiel membranaire** du fait que **l'échange entre un ion sodium et un ion potassium ne peut se faire**. **Le blocage de la pompe** conduit à une **augmentation de la concentration des ions sodium** dans le cytoplasme des cellules et à un **arrêt progressif des pompes**. Il s'ensuit **une perturbation du gradient électrochimique mb** qui accentue la **contraction cardiaque**.

Actuellement, on utilise l'ouabaine ou des molécules de structures similaires équivalentes dans l'industrie pharmaceutique. Ces substances sont prescrites pour le traitement de certaines insuffisances cardiaques (régulation du rythme cardiaque). A dose élevée ces molécules sont mortelles.

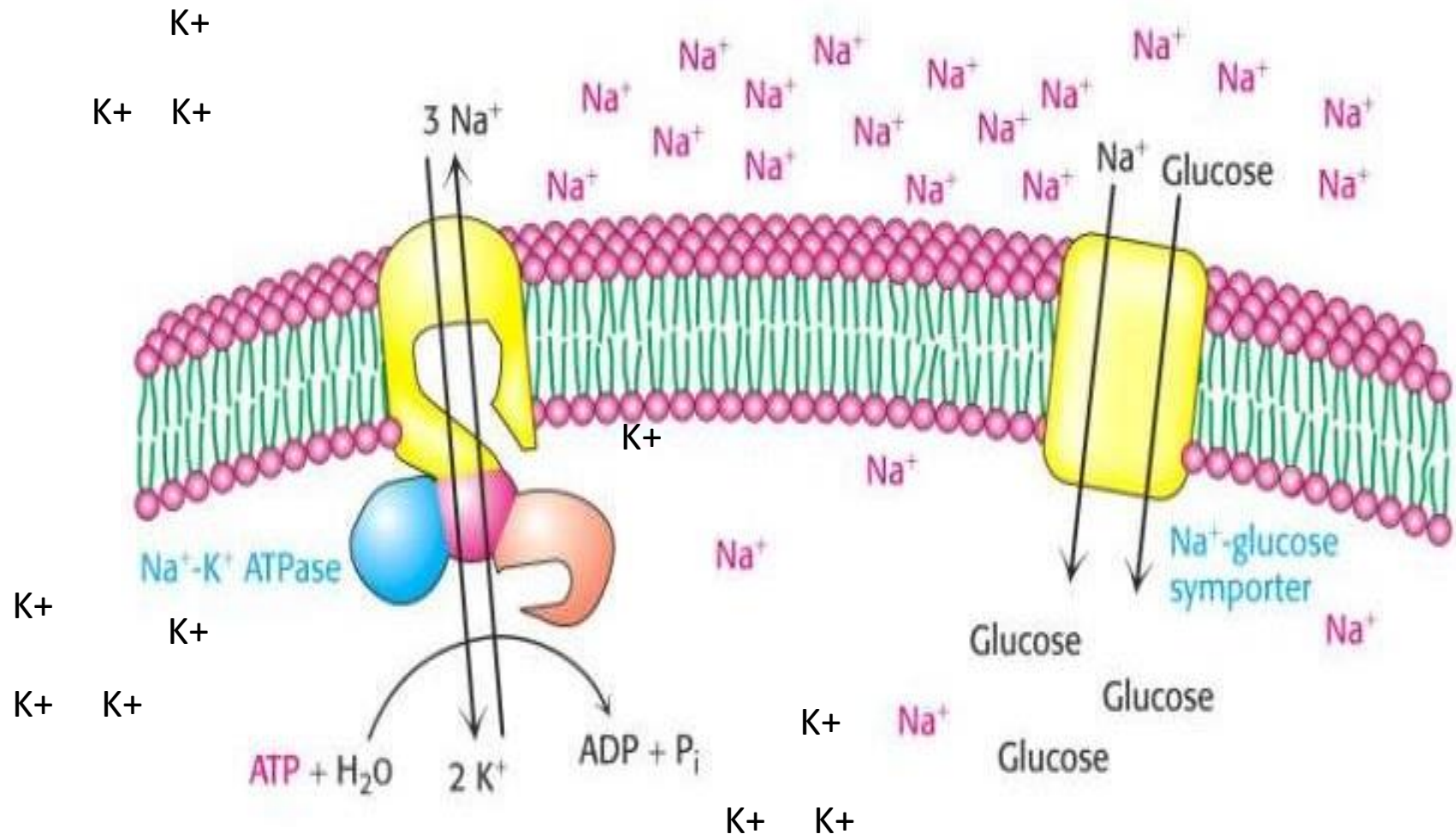
Transports actifs secondaires

Caractéristiques des molécules du co-transports antiport et symport.

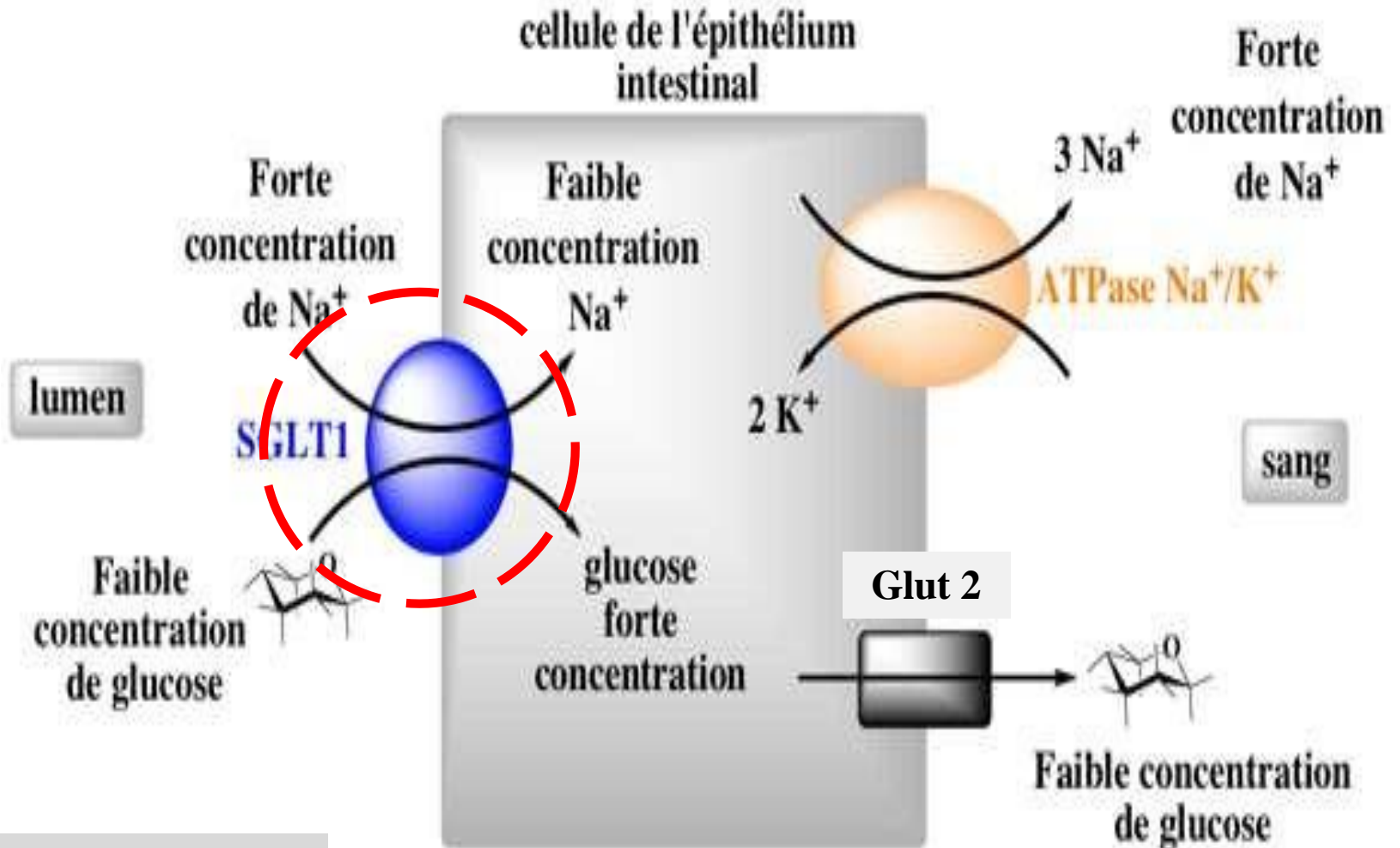


Voir Fig. 3/42

Comme les transports actifs primaires, les transports actifs secondaires se déroulent toujours contre gradient..

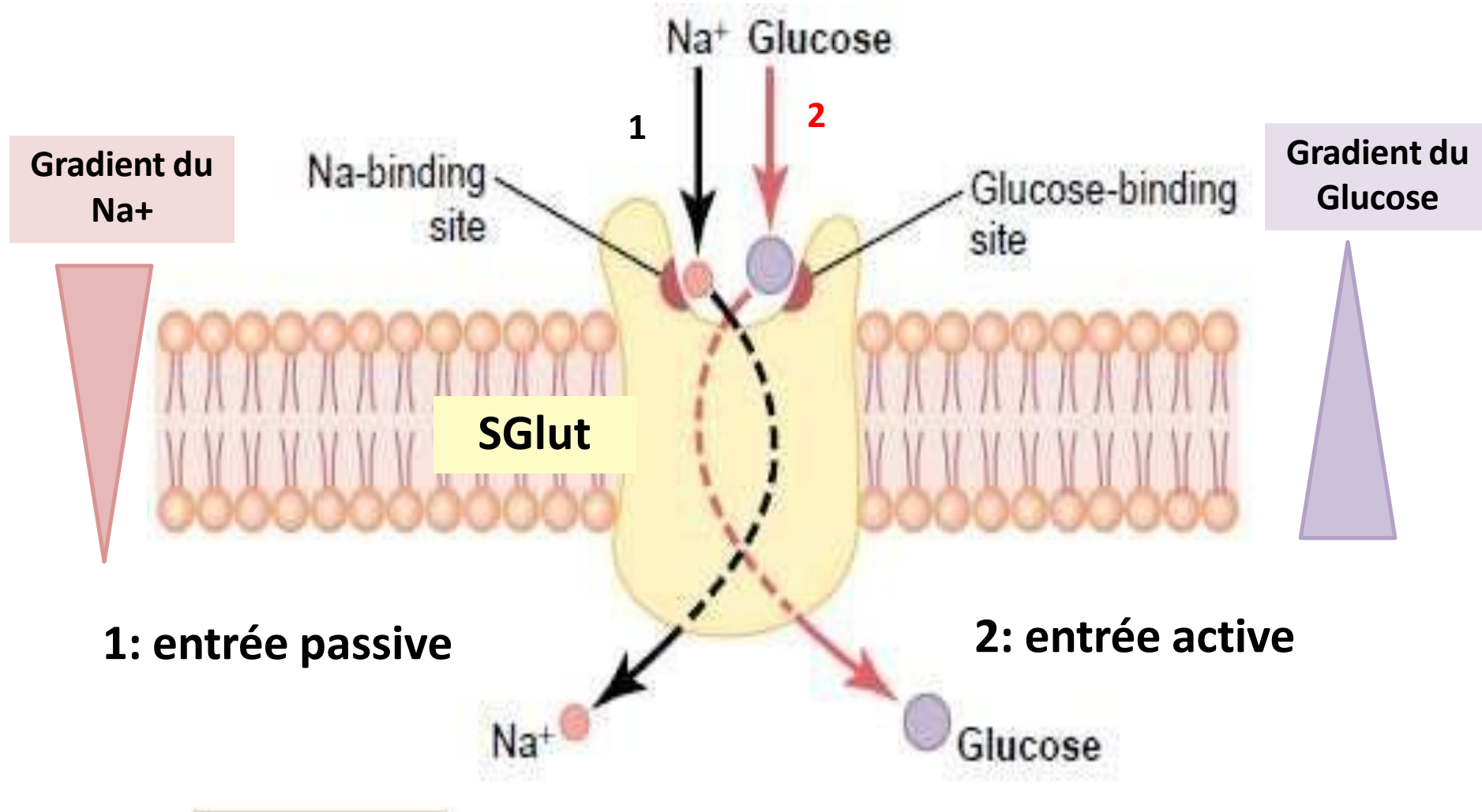


Cas des Entérocytes : les SGLut localisées au pole apical.



Retenir Fig.3/43

Cas d'un transport actif secondaire symport: Co-transport Na^+ / glucose à travers SGLut

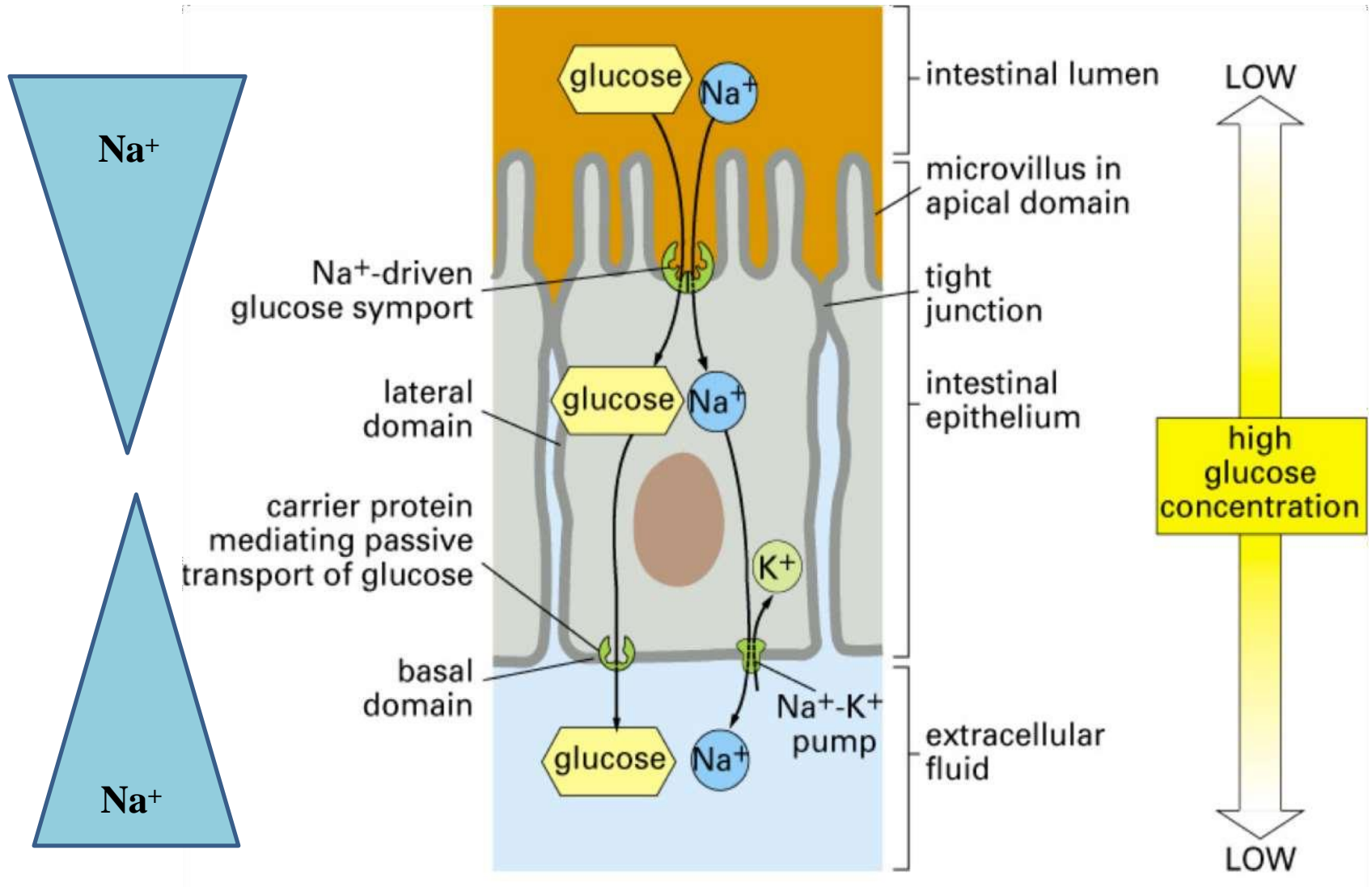


Cas des entérocytes : mécanisme du co-transport glucose/ Na^+ à travers les SGlut.

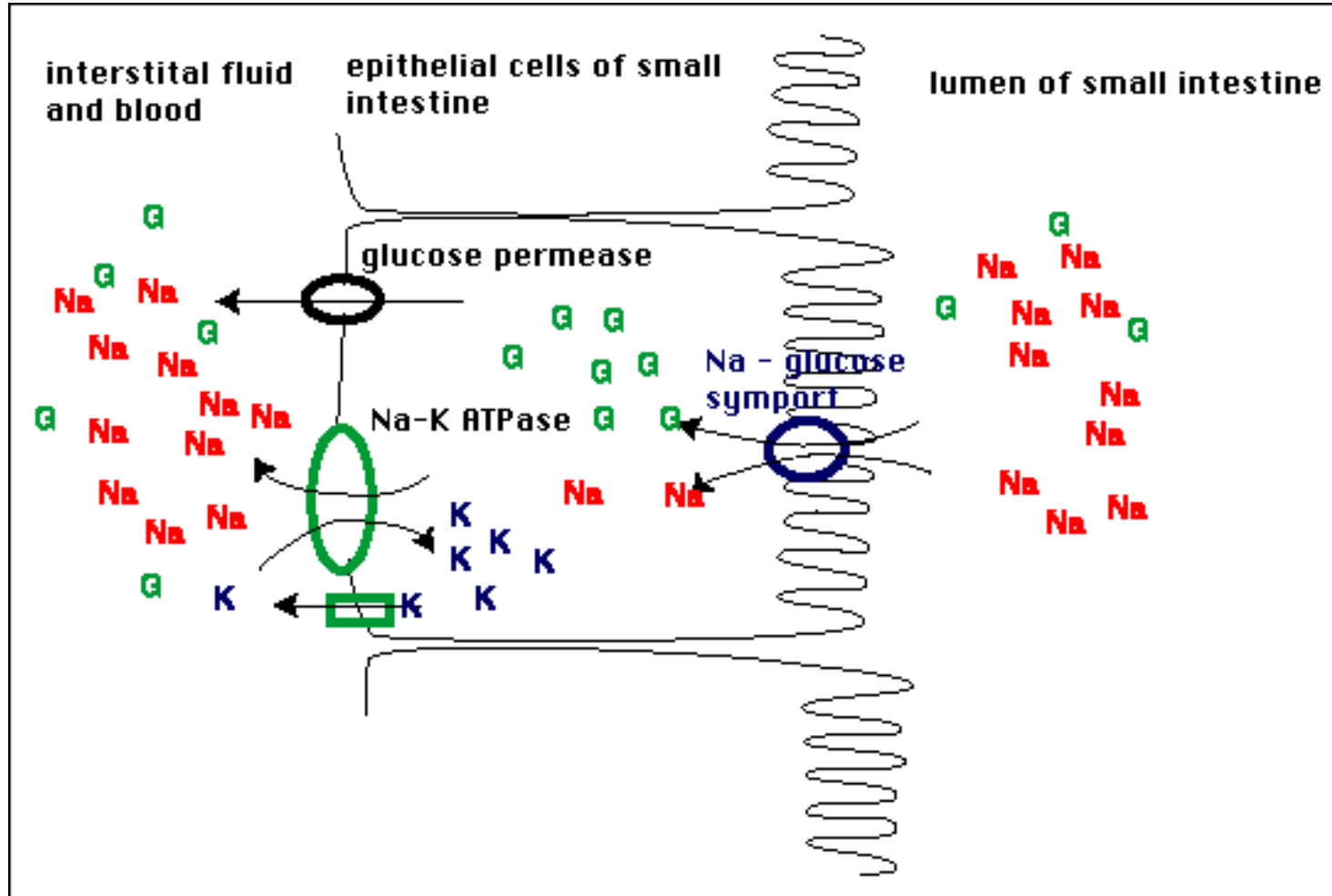
Le glucose et le sodium sont **co-transportés** par la **même protéine S Glut** mais **ne pénètrent pas simultanément** dans la cellule. Les étapes du co-transport symport sont les suivantes:

- . **entrée passive de Na^+ dans le sens du gradient** à travers la SGlut
- . **création d'un gradient de concentration sodique** (équivalent à une forme d'énergie secondaire)
- . **entrée contre gradient active du glucose** (attraction par le gradient sodique).

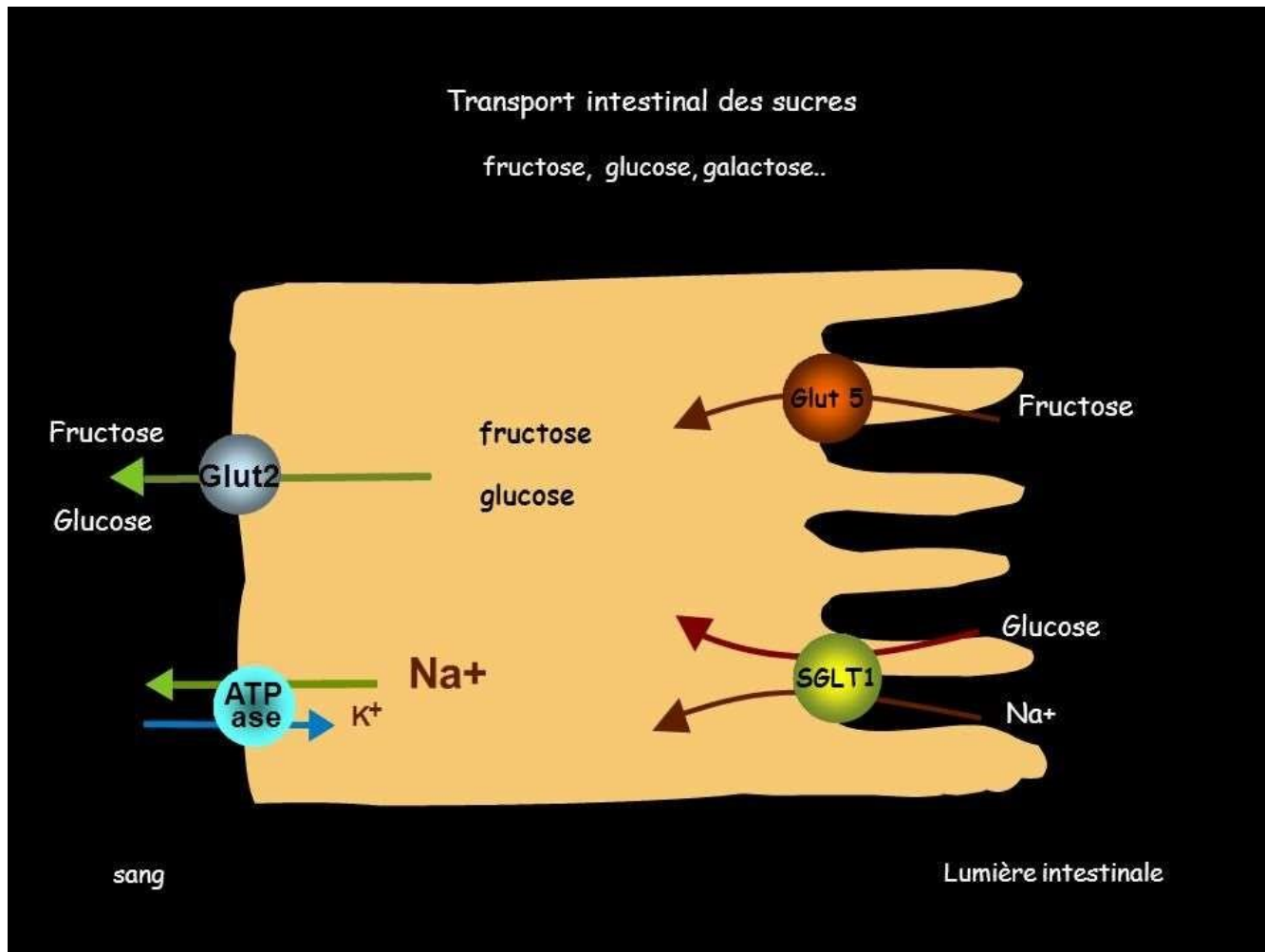
Cas des entérocytes: compartimentation des transporteurs de glucose



Cas des Entérocytes : La perméabilité membranaire au glucose se déroule à des vitesses différentes



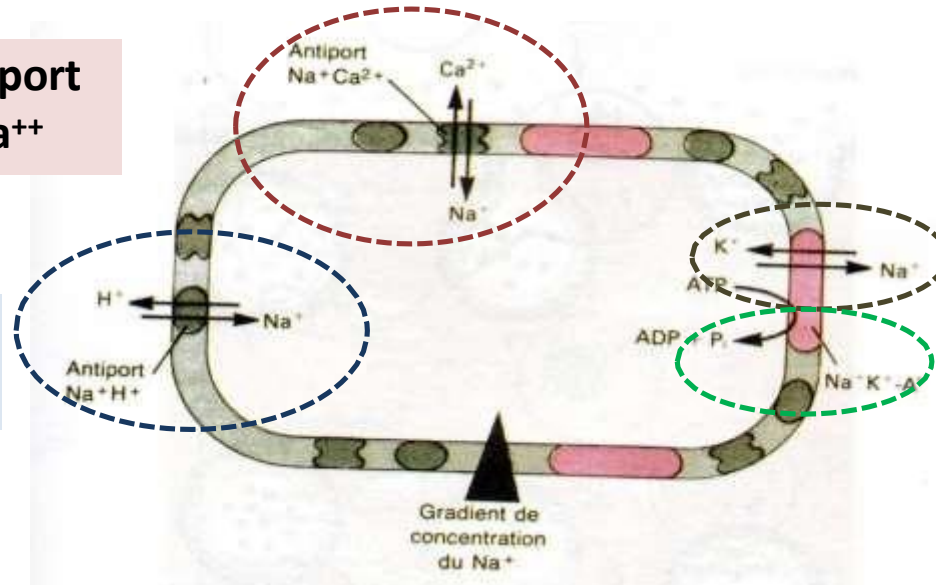
Cas des entérocytes: variabilité des transporteurs de glucose



Cas de la cellule cardiaque : présence de plusieurs systèmes de co-transport antiport

Co-transport
 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$

Co-transport
 Na^+/H^+



Co-transport
 Na^+/K^+

Pompe Na^+/K^+

Fig. 3/44: Les co-transport (antiport) $\text{Ca}^{++}/\text{Na}^+$, Na^+/H^+ , Na^+/K^+ dans la cellule cardiaque.

L'**activité d'un ensemble de systèmes de co-transport** mb permettent à la membrane d'acquérir un potentiel indispensable au **fonctionnement cellulaire**.

Objectif 5:

Citer les **caractéristiques** des transports **cytotiques**

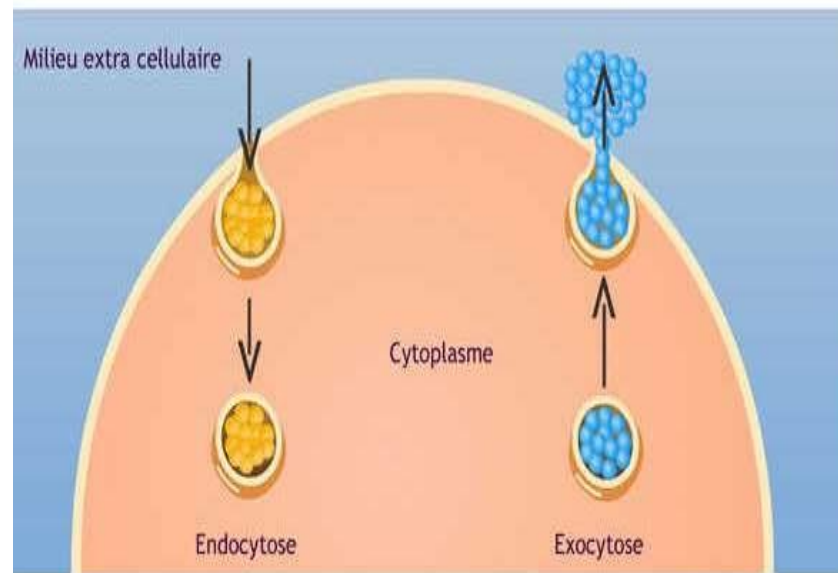
Caractéristiques des transports cytotiques.

1. **Déforment** la membrane
2. **Consomment** toujours de l'**énergie consommée par le cytosquelette** (transports actifs)
3. Les molécules ou complexes moléculaires concernés sont: **eau, petites molécules nutritives, LDL, microorganismes pathogènes ou molécules toxiques..**
3. Les **produits** sont **emballés** dans des **compartiments membranaires** (transportés à l'aide du cytosquelette)
4. **Classés** selon la **direction du transport** en 2 modèles: **endocytose** et **exocytose**.

L'endocytose et l'exocytose peuvent concerner des molécules ou complexes moléculaires de nature variable...

Molécules endocytées :

- .Eau + sels minéraux
- .complexes moléculaires nutritifs (LDL)
- .molécules de signalisation intracellulaire (Hormone)
- .complexes moléculaires infectieux comme les particules virales



Molécules exocytées :

- .composants de la matrice extracellulaire,
- .hormones,
- .enzymes digestives ...

Objectif 6:

Caractériser les **3 modalités** d'endocytose

Les trois modalités d'endocytose:

1. Phagocytose

2. Pinocytose

3. Endocytose par récepteurs

Microorganisme
pathogènes ou
molécules
toxiques

Petites molécules
solubles nutritives
et eau

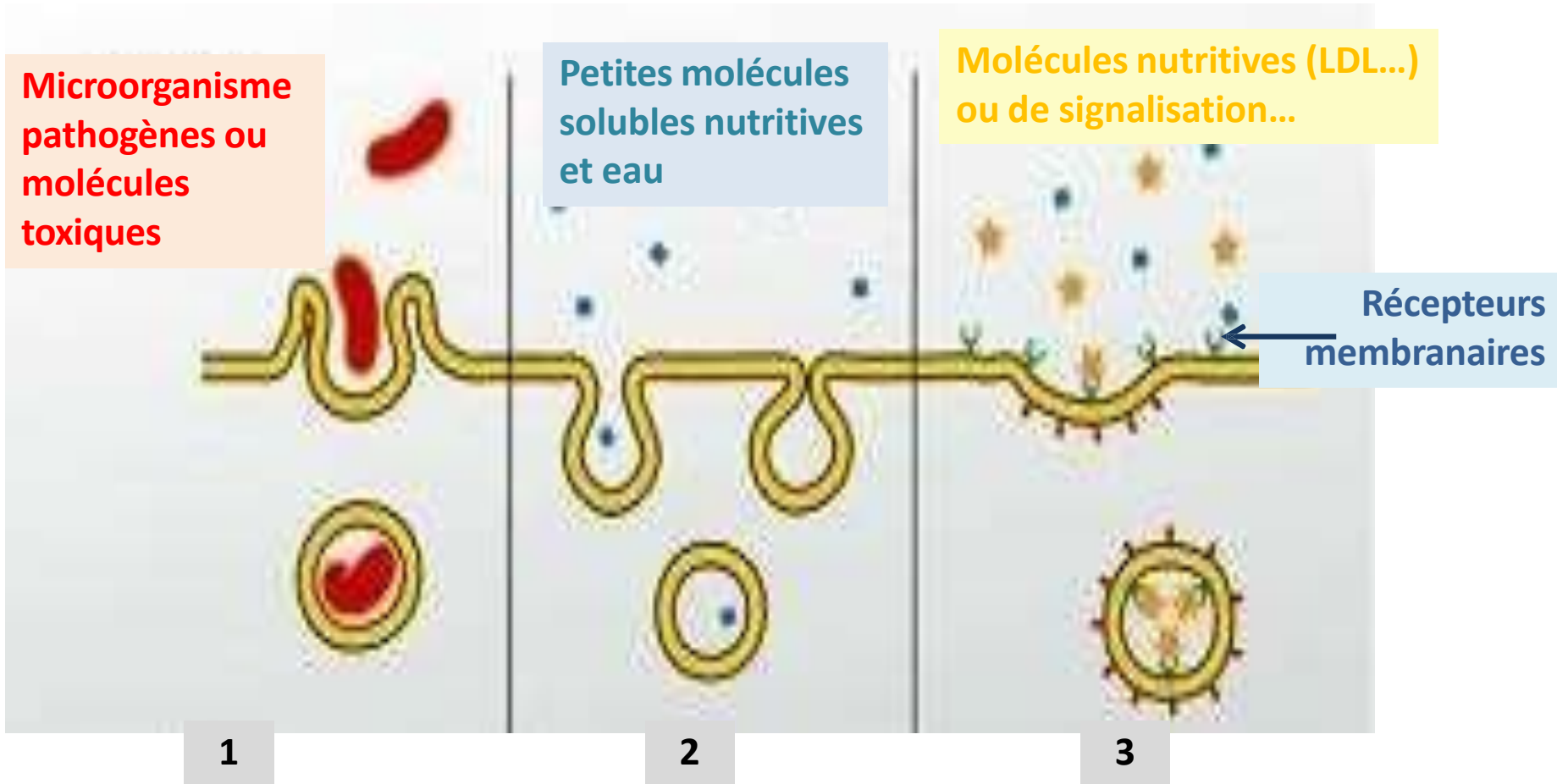
Molécules nutritives (LDL...) ou de signalisation...

Récepteurs
membranaires

1

2

3

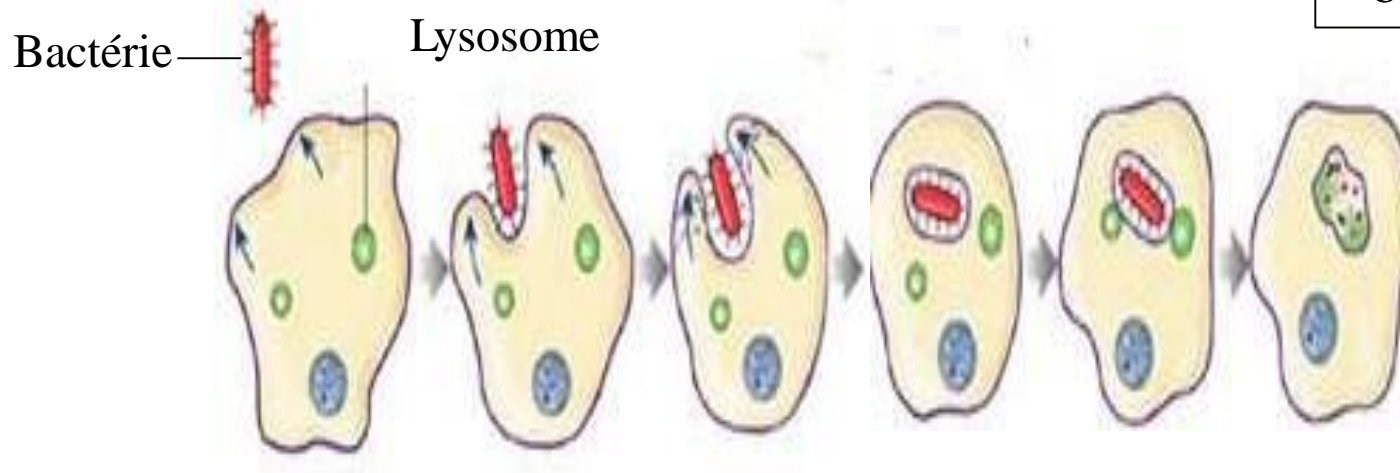


Adhésion
à la
membrane

Formation d'un
phagosome

Fusion aux
vésicules à
hydrolases

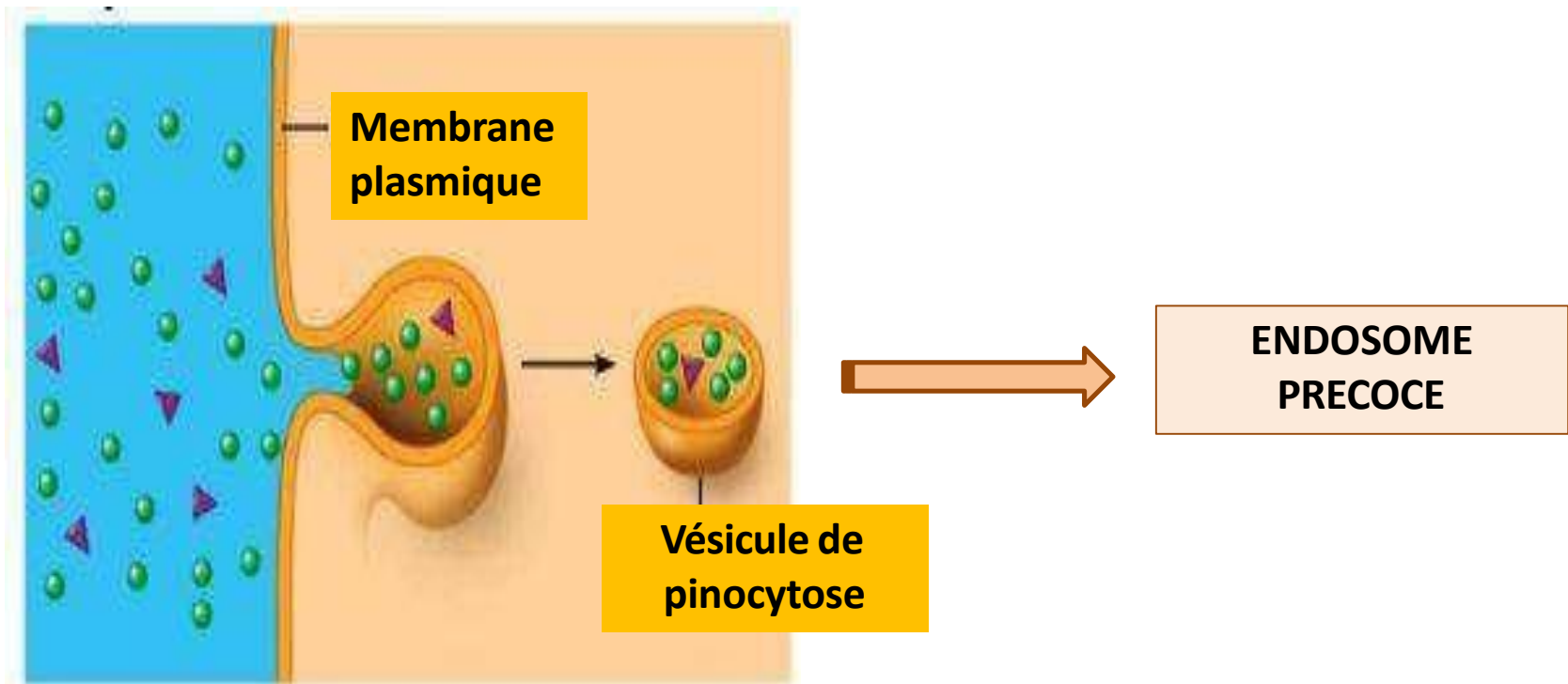
Lyse de la
bactérie



*Figure 3/47: Etapes de la phagocytose
d'une bactérie par un macrophage.*

Ne pas retenir

Les molécules pinocytées peuvent concerner l'eau et des petites molécules solubles ..Elles sont emballées dans des vésicules puis transportées vers l'endosome précoce.

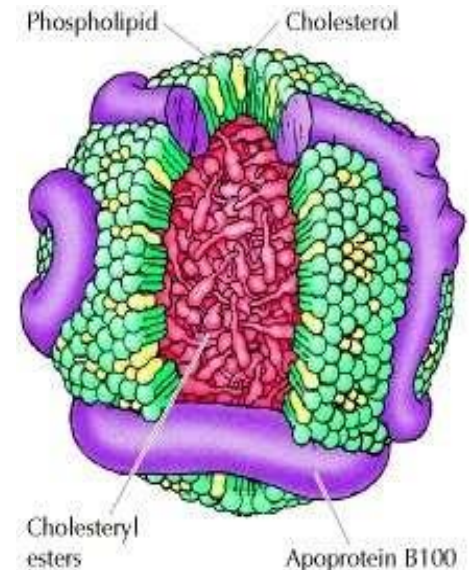


La particule LDL: complexe moléculaire riche en cholestérol



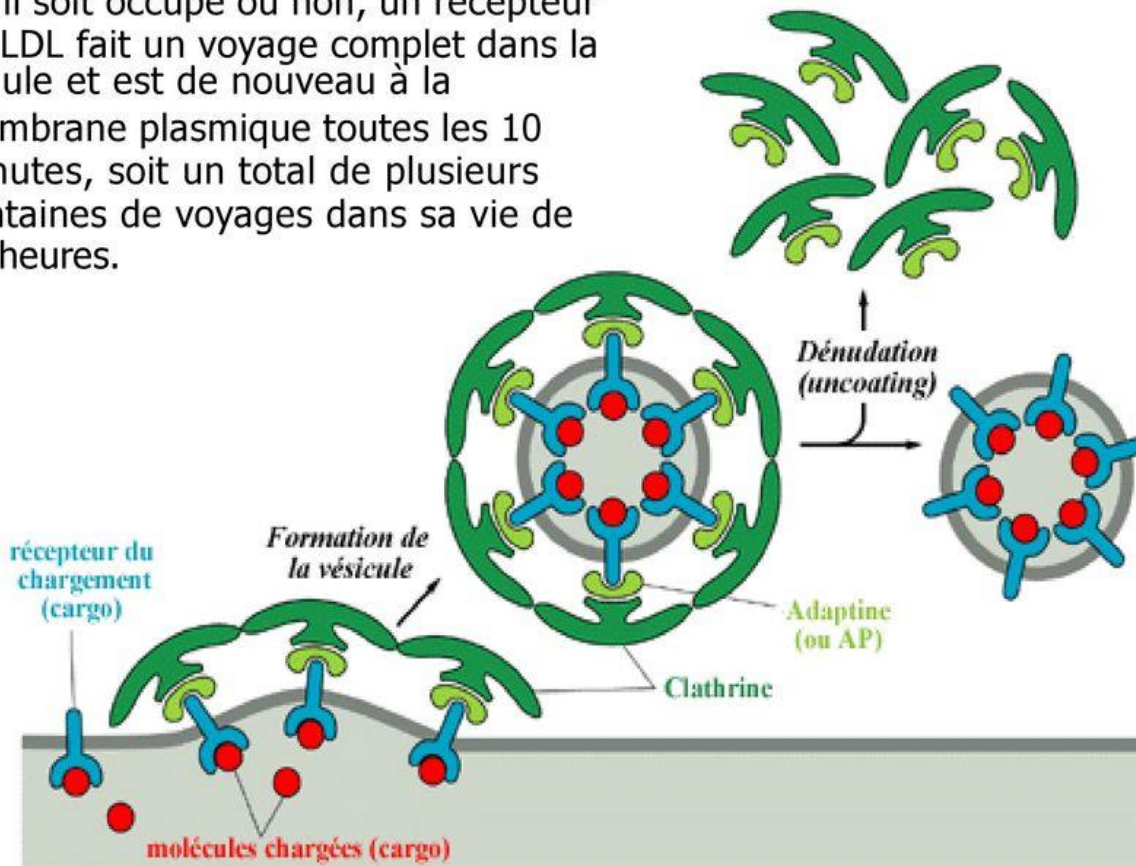
Particule lipoprotéique de basse densité (relativement au HDL):

- Renferme 1500 molécules d'esters de cholestérol
- 800 molécules de phospholipides
- 500 molécules de cholestérol
- ApoB reconnue par son récepteur spécifique

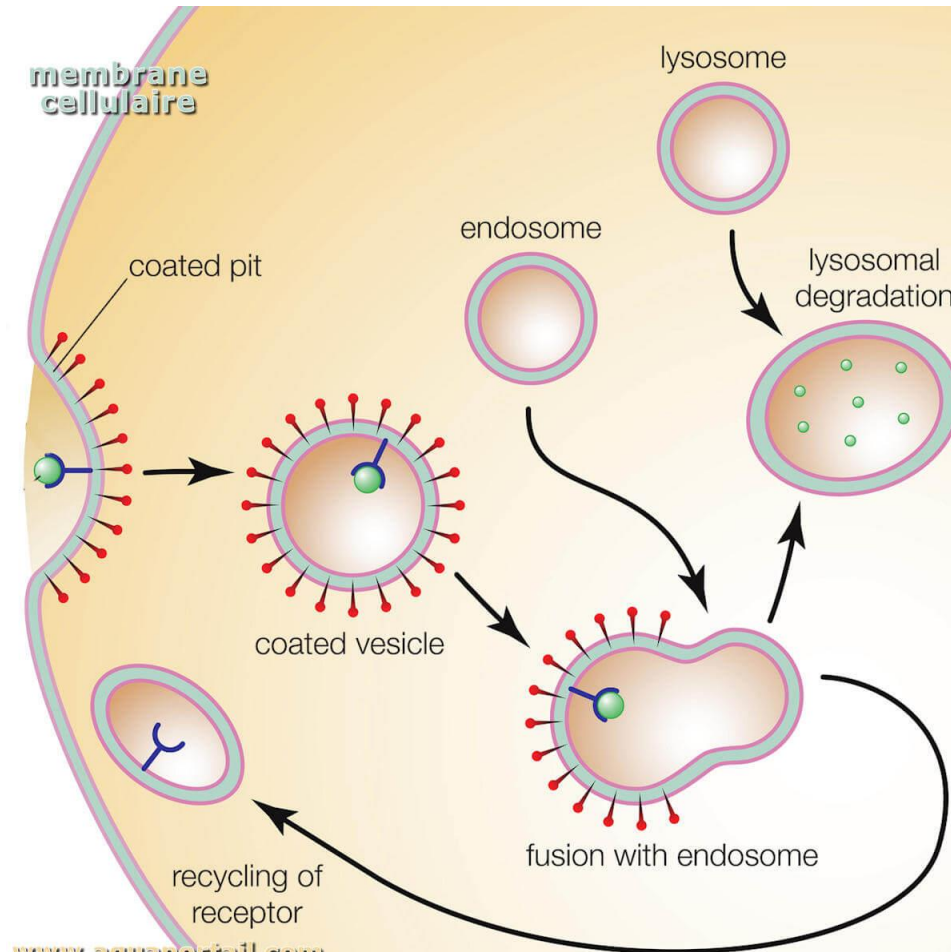


LES R LDL

Qu'il soit occupé ou non, un récepteur de LDL fait un voyage complet dans la cellule et est de nouveau à la membrane plasmique toutes les 10 minutes, soit un total de plusieurs centaines de voyages dans sa vie de 20 heures.

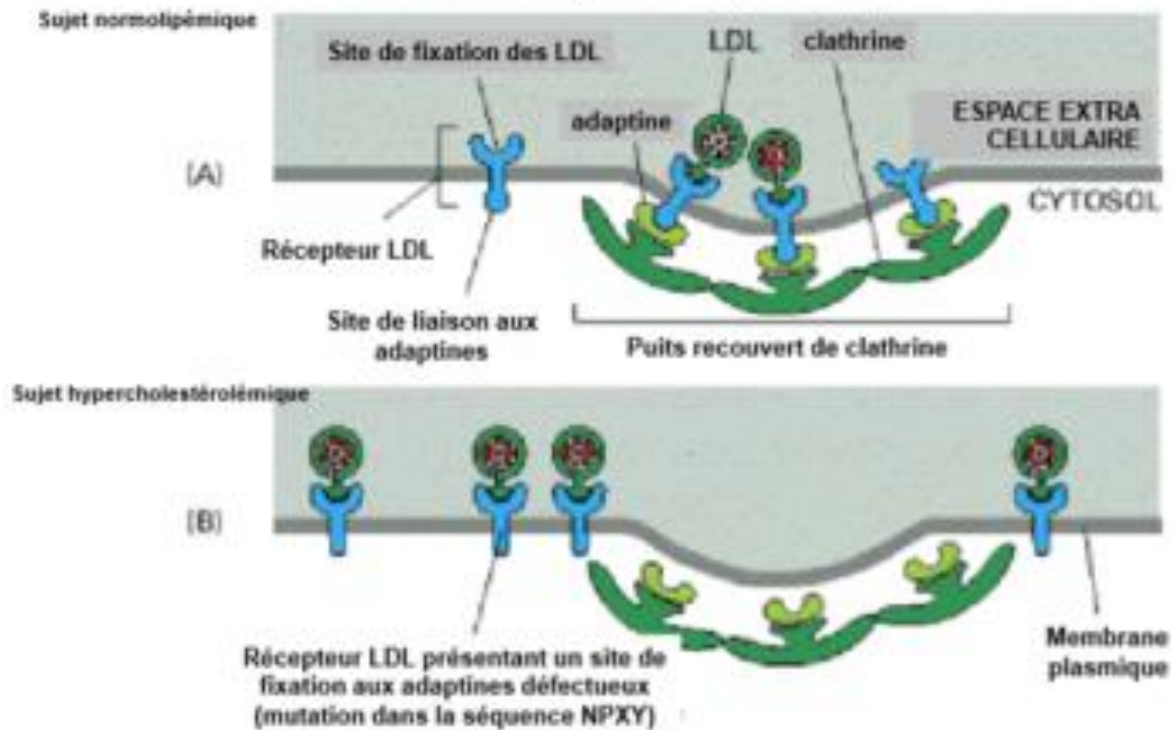


Mécanisme de Transport des LDL



PATHOLOGIE DES R LDL

L'Hypercholestérolémie Familiale : une maladie causée par une mutation sur le gène du récepteur LDL



Objectif 7:

Caractériser les 2 modalités d'exocytose

L'exocytose : constitutive et contrôlée.

Sécrétion constitutive:
synthèse de protéines
solubles

Synthèse des lipides
membranaires

**SECRETION
CONSTITUTIVE**

Membrane
plasmique

Fusion
mb

Synthèse des
protéines mb

Signal hormonal
ou
neurotransmetteur

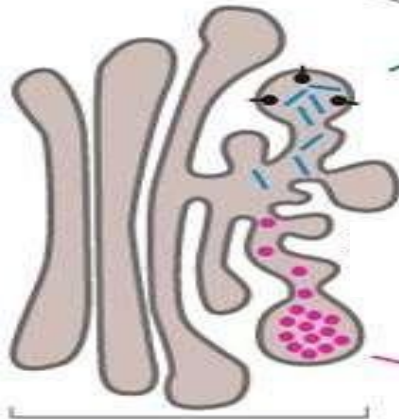
Signal
d'exocytose

**SECRETION
REGULEE**

Vésicule
de sécrétion

Fusion
d'une vésicule
avec
la mb pl

Granule
de
sécrétion



Appareil de Golgi

HYALOPLASME

Molécules de la
sécrétion constitutive:
protéines de la MExC
tels que collagène,
laminine....

Molécules de la
sécrétion régulée :
hormones /
neurotransmetteurs/
enzymes digestives

Remarques : Retenir que le processus de renouvellement des composants de la MexC est un évènement continu.

Le renouvellement membranaire est assuré par ces 2 processus.

Les processus de synthèse des molécules concernées par l'exocytose seront explicités dans le chapitre SE.

Exocytose contrôlée : cas de la sécrétion des enzymes digestives pancréatiques.

**Cellule
pancréatique
exocrine**

