

BIOLOGIE

Chapitre 4: ORGANISATION GENERALE ET FONCTIONNEMENT DES CELLULES

A. LE HYALOPLASME

On appelle aussi le HYALOPLASME, CYTOSOL, SUBSTANCE FONDAMENTALE. Il correspond a la totalite du bain de la cellule a l'interieur de l'enveloppe plasmique. Il represente environ la moitie du volume cellulaire et contient les reserves et les organites.

1- Morphologie

a- Visualisation par microscopie photonique

On ne voit RIEN, hormis un compartiment optiquement vide. On ne peut discerner aucune element de son contenu sans colorations particulieres. Le Cytosol a un aspect HYALIN.

b- Visualisation par microscopie photonique a transmission

L'ensemble est relativement heterogene. On peut distinguer:

- Des reserves:

- *les reserves de lipides se font sous forme de petites gouttes (GLOBULES),
- *les reserves de glucose sous forme de PARTICULES DE GLYCOGENE chez les animaux et de GRAINS D"AMIDON chez les vegetaux,
- *les reserves de proteines sous forme de CRISTAUX PROTEIQUES.

- Des RIBOSOMES "libres" qui sont des cytoribosomes baignant dans le Hyaloplasme.

- Des Elements Squelettiques: elements proteiques allonges responsables de la forme generale de la Cellule et des mouvements dans la Cellule.

2- Composition Chimique

Le Cytosol est essentiellement constitue d'Eau, de Sels Mineraux et de Molecules Organiques (Glucides, Proteines, Lipides, etc.)

Ces elements peuvent venir du milieu extracellulaire et ont donc ete importes a l'interieur de la cellule, soit sont issus de la degradation intracellulaire de molecules organiques.

Le pH a l'interieur du hyaloplasme est a peu pres constant et peut varier de 6 a 8-9.

Sa texture physique est apparentee a un gel colloidal c'est a dire a une texture un peu visqueuse en equilibre plus ou moins stable entre les deux etats extremes: SOL (proche du liquide) et GEL (proche du solide). Les variations d'etat physique sont causes par la quantite des molecules chimiques dans le milieu, mais surtout de leurs liaisons les unes aux autres: Dans le cas de liaisons fortes de type covalence, la texture tendra plus vers le GEL, alors que dans le cas de liaisons ioniques, la texture sera plus liquide, SOL.

On dit que la Visquosite est variable.

3- Role et Activite Physiologique

Le cytosol est un CARREFOUR metabolique pour la cellule: presque toutes les voies metaboliques trouvent leur origine dans le hyaloplasme.

Il a un role preponderant dans l'initiation des cycles chimiques de la matiere organique, c'est-a-dire notamment qu'il contient un grand nombre des precurseurs des reactions chimiques. A l'interieur du cytosol baignent aussi des produits terminaux, donc tous les cycles metaboliques y sont presents.

ANABOLISME: Construction a partir de Precurseurs

CATABOLISME: Degradation, Simplification

a- Origine de la dynamique interne de la cellule

Dans la Substance Fondamentale, les Elements Squelettiques permettent a la cellule de bouger: on parle de DYNAMIQUE INTERNE de la cellule.

b- Lieu de modification des proteines

Dans le Cytosol se deroulent aussi de nombreuses MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES des proteines de la cellule.

Notamment le cytosol est le lieu de synthese des proteines grace a des organites specifiques: les Ribosomes.

Une proteine peut subir jusqu'a une centaine de modifications dans la cellule apres avoir ete synthetisee. On parle de modifications POST-TRADUCTIONNELLES qui se font sur les proteines NATIVES, c'est-a-dire des proteines qui n'ont encore qu'une structure primaire, secondaire ou parfois tertiaire.

Ex1: - La PHOSPHORYLATION: cette modification consiste a accrocher a la proteine un Groupement Phosphate grace a une enzyme: la Kinase. Cette modification est irreversible (?). Par la reaction inverse, c'est l'enzyme phosphatase qui permet la dephosphorylation. Environ 10% des proteines presentes dans la Substance Fondamentale sont susceptibles d'etre Phosphorylees ou Dephosphorylees.

Ex2: - La GLYCOSYLATION: cette modification consiste a accrocher un ou plusieurs Sucres ou Oses a la proteine pour former des GLYCOPROTEINES. Cette modification est assez frequente mais seulement quelques Glycosidations se font dans le hyaloplasme. Par exemple la glycosylation de type "O" qui est assez simple, fait partie des glycosylations effectuees dans le Cytosol. Toutefois cette modification touche seulement un nombre limite de proteines, comme les proteines squelettiques, les nucleoporines (constituants des pores nucleaires en association avec l'enveloppe nucleaire), des facteurs proteiques qui permettent a l'ARN polymerase de type 2 (enzyme qui synthetise l'ARN_m) de fonctionner, etc..

La "O" Glycosylation accroche les sucres au niveau de certains acides amines precis, comme la Serine ou la Threonine qui possedent toutes deux des groupements OH, et cette modification se fait sous l'action enzymatique de la GLYCOSYL TRANSFERASE.

Les sucres accroches ne sont pas non plus choisis au hasard.

Ex3: - La GREFFE DE RESIDUS (les Acides Gras): cette operation est tres importante car les acides gras apportent a la proteine un caractere hydrophobe et permet donc leur integration a la bicouche lipidique: Certaines proteines vont pouvoir migrer vers les Membranes Cellulaires et s'y accrocher.

Les Proteines G Trimeriques sont fabriquees a l'interieur de la cellule et peuvent s'accrocher au plasmalemme grace a leur caractere lipophile.

D'autres proteines ainsi modifiees peuvent aussi s'associer a des endomembranes (Reticulum Endoplasmique, Appareil de Golgi, etc.): il s'agit alors de Proteines G Monomeriques.

Enfin les Lamines, sont d'autres proteines auxquelles ont ete greffes des Acides Amines et qui, de ce fait, vont aller s'accrocher a l'enveloppe nucleaire.

L'accrochage de ces proteines ne se fait que d'un seul cote de la membrane, c'est-a-dire l'hemimembrane P.

c- Emplacement de regulation de la population proteique

Toujours dans la Substance Fondamentale de la cellule, d'autres mecanismes peuvent atteindre les proteines, notamment la degradation de ces proteines: on appelle ce mecanisme la PROTEOLYSE CYTOSOLIQUE.

Certaines proteines ont une duree de vie assez breve. Dans ce cas, ce sont des processus enzymatiques qui interviennent, dans un but de regulation: par exemple pour la transcription des genes.

Toutes les proteines du cytosol doivent etre detruites a un moment ou a un autre, leur duree de vie est donc limitee.

Leur duree de vie est determinee genetiquement. En effet c'est dans le debut de la sequence genetique (du cote N Terminal) que se trouvent des acides amines STABILISANTS ou DESTABILISANTS.

Les acides amines destabilisants sont caracteristiques des proteines a courte duree de vie. Ces acides amines representent 12 sur la vingtaine au total. Il s'agit notamment de l'Isoleucine, la Leucine ou l'Arginine.

Au contraire, les acides amines stabilisateurs sont le plus frequemment la Methionine (qui est d'ailleurs TOUJOURS le premier acide amine d'une sequence peptidique) et la Glycine.

Le processus de degradation est enzymatique: il est realise par des enzymes proteolytiques, les Proteases.

Une proteine a lyser doit etre modifiee sur un plan biochimique; c'est-a-dire qu'elle doit subir une modification qui consiste a lui accrocher un tout petit peptide (environ 70 acides amines), appele UBIQUITINE, par des liaisons covalentes a un acide amine Lysine de la sequence proteique. On dit que la proteine doit etre ubiquitinylee avant d'etre degradee, c'est-a-dire que plusieurs molecules d'ubiquitines y sont accrochees.

Cette modification ne touche uniquement que les proteines a duree de vie courte et elle est indispensable pour que la proteine soit lysee.

La degradation proteique se fait grace a un complexe multi-enzymatique de proteases dont le fonctionnement optimal se fait a pH voisin de la neutralite. Quelques sortes de proteases necessitent de l'energie pour fonctionner, on les dit ATD-dependantes, et d'autres non, c'est les ATP-independantes. Mais globalement le processus de proteolyse par les complexes enzymatiques de proteases necessite de l'energie.

Ces complexes enzymatiques sont de tres gros complexes visibles par microscopie. On peut facilement les isoler et les observer par ce moyen avec de simples techniques de centrifugation ou de coloration.

Ils ont la forme de petits cylindres d'environ 200Å de diamètre et 500Å de hauteur, qui sont creux et qui résultent donc de l'assemblage des Proteases. L'ensemble de ces enzymes proteolytiques correspond à environ 1% de toutes les protéines d'une cellule. Environ 30% des protéines nouvellement synthétisées sont dégradées assez vite par ces complexes enzymatiques proteolytiques.

d- Adressage des protéines néosynthétisées

C'est dans la Substance Fondamentale que les protéines, après avoir été synthétisées peuvent être envoyées à l'endroit où elles trouveront leur utilité et pourront jouer leur rôle. Elles seront ainsi envoyées à un endroit précis de la cellule par des méthodes de guidage (ou de trafic) des cellules intracellulaires.

Certaines possèdent des séquences d'acides aminés spécifiques qui sont des séquences d'adressage

Ex1: Le complexe Riboproteonucleique (SRP), présent dans le hyaloplasme, est une protéine qui envoie exclusivement les protéines vers le reticulum endoplasmique.

Ex2: L'enzyme de liaison NLS-BP (nucleus localisation sequence) fait passer les protéines directement à l'intérieur du noyau.

Pour accomplir cette tâche, des protéines appelées "Chaperons" servent d'accompagnateurs des protéines vers leur emplacement final. La grande majorité seront présentes dans le cytoplasme, mais certaines peuvent aussi se trouver dans les mitochondries par exemple. Les protéines Chaperons forment une famille et chacune se distingue par son poids moléculaire:

Ex: la Protéine Chaperon 70KD

Toutes ces "Protéines Chaperons" ne sont pas classées comme étant véritablement des protéines: en effet, l'Ubiquitine fait partie de cette famille, mais ne possède pourtant pas suffisamment d'acides aminés pour être considérée comme une protéine.

Elles sont également appelées protéines de stress ou de choc thermique (Hsp=Heat shock protein).

Elles ont aussi des fonctions par rapport à l'ATP: elles fixent l'ATP, l'ADP et possèdent également une fonction ATPasique, c'est-à-dire qu'elles transforment l'ADP en ATP, et inversement. Cette dernière activité est d'ailleurs optimale à pH voisin de 7 et contrôlée par d'autres protéines appelées co-chaperons.

Ces protéines sont des protéines Constitutives, c'est-à-dire qu'elles sont toujours présentes dans la Cellule, ou Inductibles, c'est-à-dire qu'elles peuvent être fabriquées en réponse aux besoins de la cellule.

Leur rôle est assez divers:

- . Guidage de certaines protéines vers des compartiments cellulaires, comme les mitochondries.
- . Aide pour traverser la membrane du reticulum endoplasmique (enzymes BIP)
- . Elles permettent aux protéines d'acquies leur structure tridimensionnelle (structure secondaire, tertiaire et éventuellement quaternaire)
- . Elles évitent à des groupes de protéine identiques de former des agrégats qui deviennent inactifs.

Les Hsp 60KD et 10KD sont les plus abondantes.

B.LE PLASMALEMME (ou membrane cellulaire, plasmique ou cytoplasmique)

1- Morphologie

Par microscopie photonique on ne voit pas grand chose d'autre qu'un filet entourant la cellule, mais ces observations sont très imprécises sans colorants.

Un colorant particulier est le sel d'argent (Nitrate d'Argent) car il se dépose directement sur le plasmalemme. On peut alors visualiser un trait noir à la périphérie des cellules. En réalité le plasmalemme est 2.5 à 3 fois plus petit car le gros trait noir qui apparaît dans l'observation correspond aux deux membranes cellulaires voisines et l'espace intercellulaire.

Par microscopie électronique à transmission on voit une succession de feuilletts noirs et blancs sous forme de deux aspects tripartites séparés d'un feuillet clair.

Par cryofracture, on peut compter le nombre de protéines présentes dans chacune des hémimembranes. Ce nombre est différent d'une membrane à l'autre: c'est le phénomène d'ASYMETRIE.

On estime à 3000 protéines par micron carré la densité protéique de l'hémimembrane P alors que celle de l'hémimembrane E ne dépasserait pas les 1500 protéines par micron carré.

Selon les régions de la cellule, les protéines peuvent aussi être disposées de manière très variables.

Si l'on considère une cellule animale comme un volume, elle possède 3 types de faces: une face APICALE en contact avec les cavités internes, une face BASALE en contact avec les tissus conjonctifs et les muscles et 4 faces latérales en contact avec les autres cellules du tissu; alors sur la face Apicale, en contact avec l'extérieur du tissu, on remarque la présence de fibres qui apparaissent plantées dans un feuillet sombre extracellulaire.

Il s'agit en réalité de chaînes glucidiques qui sont rattachées à des protéines ou des lipides membranaires.

L'ensemble de ces fibres est appelé le REVETEMENT CELLULAIRE (ou CELL COAT, ou GLYCOCALYX).

Ce revêtement est la particularité des cellules animales.

2- Constitution chimique et Architecture Moléculaire

a- Les Lipides

Dans le plasmalemme, le rapport des protéines sur les lipides est proche de 1, mais les protéines sont en quantité bien moins importante. Ceci est dû au fait que les protéines sont bien plus lourdes que les lipides. En effet la masse moléculaire des lipides n'exécède en général pas le KD alors que les protéines atteignent aisément plusieurs KD.

Dans la constitution chimique des plasmalemme, se regroupent plusieurs types de lipides dont les principales sont les glycérophospholipides et les sphingolipides.

Ces lipides sont inégalement réparties dans les deux hémimembranes: il y a donc une asymétrie dans les compositions des deux couches membranaires.

Par exemple, les Lecithines et les GPI (Glyceryl Phosphatidyl Inositol) abondent en particulier du cote externe, c'est-a-dire dans l'hemimembrane E de la bicouche. Au contraire, les Cephalines (phosphatidyl-ethanol amine) et les Serines sont presentes en plus grande quantite dans l'hemimembrane P.

Certains lipides sont charges electriquement et l'arrangement asymetrique du plasmalemme implique sa polarisation: l'Hemimembrane P est plutot chargee negativement alors que l'Hemimembrane E est chargee positivement. Cette distinction se fait uniquement grace a la presence en plus ou moins grande quantite de lipides charges electriquement dans l'une ou l'autre des couches membranaires.

Les differentes charges electriques de la membrane est aussi due a la presence de certains acides gras (comme l'acide Myristique: C₁₄) ou des groupements lipidiques particuliers (le Farnesyle: C₁₅)

Le cote interne du feuillet est un veritable point d'ancrage pour certaines proteines cytosoliques: ce sont alors des Oncoproteines (exemple la "Proteine p ras" qui est une proteine G trimerique). Mais l'hemimembrane E fonctionne aussi comme une ancre proteique ouverte au milieu extracellulaire grace au GPI, notamment pour accrocher les proteines intrinseques qui ne traversent pas completement la membrane.

Ex: La Phosphatase Alcaline qui est une enzyme accrochee aux lipides au niveau des GPI.

Ces lipides sont construits a partir d'acides gras satures et insatures.

La quantite des uns par rapport aux autres induit la fluidite de la membrane: une forte concentration d'acides gras satures augmente la rigidite de la membrane biologique, alors qu'une concentration en acides gras insatures augmente la fluidite du plasmalemme.

Quelques lipides glycosyles sont presents dans l'hemimembrane E, mais ces glycolipides y sont assez peu abondants: ils representent environ 5% des lipides membranaires.

b- Les Proteines

Certaines proteines particulieres sont des proteines transmembranaires, c'est-a-dire qu'elles peuvent traverser la bicouche lipidique. Elles sont alors equipees d'une helice alpha qui leur permet ce passage a travers le plasmalemme. Par exemple, la Glycophoyine, equipee d'une seule helice alpha est particulierement abondante dans les Hematies.

D'autres, encore plus originales peuvent avoir plusieurs helices alpha et ainsi passer plusieurs fois a travers la double couche lipidique. Les plus frequentes de ce type possedent 7 helices alpha et passent donc 7 fois a travers le plasmalemme.

Ces dernieres sont notamment les recepteurs de surface a certaines hormones, ou des recepteurs de l'odorat, ou encore, comme l'Opsine, des recepteurs de photons, donc des recepteurs lies a la vision. Ce type de proteines a 7 helices alpha est donc tres important dans l'etude du fonctionnement cellulaire et meme le fonctionnement d'un organisme entier.

De ce fait, en fonction de leur nombre d'helices alpha, les proteines transmembranaires peuvent avoir le debut de leur sequence (N terminal) du meme cote que la fin de leur sequence (C Terminal) ou bien de cotes differents de la membrane: tous les cas de figure sont possibles. Ce positionnement des cellules est definit au moment de leur synthese, notamment a leur passage au contact du reticulum endoplasmique rugueux qui permet la synthese et l'insertion dans sa membrane.

C'est la variété des protéines qui donne la diversité de fonctions au plasmalemme et donc la qualité de la membrane.

Du côté extracellulaire, certaines protéines peuvent être glycosylées.

c- Les Glucides

Les glucides sont des constituants moléculaires caractéristiques du plasmalemme. En effet, ils correspondent à 5-10% du poids sec de la membrane cellulaire.

Ils sont toujours situés sur l'hémimembrane E du plasmalemme et sont fixés soit aux lipides, soit aux lipides pour former des glycoprotéines ou des glycolipides.

Sur un schéma morphologique, les Glucides apparaissent comme des fibrilles accrochées à la membrane: on l'appelle Cell Coat ou Glycocalyx.

Quand les glucides s'accrochent aux protéines, la réaction qui se fait est une glycosylation de type "O" ou une réaction plus compliquée: la glycosylation de type "N". Dans le cytosol, les seules glycosylations qui ont lieu sont des O Glycosylations.

Quand ce sont aux lipides que s'accrochent les Glucides, il s'agit bien souvent de plusieurs Osés qui donnent naissance aux Gangliosides en s'accrochant aux molécules de Sphingosine, ou de simples molécules de Galactose qui s'associe aussi à des molécules de sphingosine pour former les Cerebrosides.

Les Gangliosides sont des glycolipides de type G, dont les plus intéressants sont les glycolipides de type GM1.

Nomenclature:

G (pour glycolipide) + M/D (1 ou 2 acides sialiques: Mono/Di) + x (5 moins le nombre d'oses, sans compter les acides sialiques)

Exemples: GM1: 1 acide sialique, 4 oses // GD2: 2 acides sialiques, 3 oses

Les différents oses peuvent être aisément reconnus dans les glycolipides et glycoprotéines: Pour ce faire, on utilise les Lectines qui sont des glycoprotéines essentiellement présentes chez les végétaux, et dont les propriétés sont qu'elles peuvent reconnaître des oses précis. On les couple alors avec des principes colorés fluorescents et en les laissant en présence d'une cellule, on pourra déterminer facilement la nature des sucres accrochés aux molécules glycosylées.

Les sucres ont une utilité bien particulière dans le plasmalemme car ils servent de reconnaissance entre les cellules: en effet les groupes de cellules homotypiques (c'est-à-dire les cellules mères ou filles qui appartiennent à une même lignée) peuvent se reconnaître grâce à leur patrimoine glucidique.

Ils participent également à la cohésion des tissus: ils apportent la solidité et la force aux tissus.

Aussi les glucides sont des déterminants antigéniques, par exemple les groupes sanguins sont déterminés grâce au patrimoine glucidique des hématies:

Une hématie du groupe O sera pourvue de motifs composés de 5 oses, alors que les groupes A et B possèdent tous deux ces 5 oses de manière identique et un sixième: le galactose simple pour l'antigène B et un dérivé acétylé et aminé de ce galactose (le N-acétylgalactosamine) pour l'antigène A.

d- Architecture Moléculaire

La bicouche est donc un assemblage complexe et fonctionnel de lipides, de protéines et de glucides.

Cependant le plasmalemme possède également des protéines extracellulaires particulières, comme la Fibronectine qui s'associe aux protéines membranaires et qui ont la faculté de s'associer à nouveau à d'autres molécules du milieu extracellulaire, comme le collagène. Ainsi le plasmalemme peut être en contact direct ou indirect avec de multiples substances très diverses.

De même à l'intérieur de la cellule, des molécules squelettiques peuvent s'accrocher à des protéines membranaires, comme l'Actine. Le plasmalemme est donc, de part et d'autre une ancre de rattachement de très nombreuses substances.

La constitution chimique du plasmalemme forme un tout, et les protéines et les lipides ne peuvent en aucun cas être considérées comme des entités indépendantes: En effet, les protéines ne peuvent être efficaces si elles ne sont pas incluses dans une bonne structure lipidique, de même que les lipides n'accomplissent aucune fonction seules. On parle alors d'ENTITES LIPOPROTEIQUES. Les lipides doivent être de bonne qualité pour permettre le bon fonctionnement des protéines.

3- Fonctions du Plasmalemme

La membrane plasmique accomplit 4 grands types de fonctions:

- Régler les échanges entre le milieu intra et extracellulaire (il fait barrage: régulation)
- Emission et Réception de signaux extracellulaires
- Cohésion entre les Cellules et Communication entre les cellules voisines
- Reconnaissance des cellules identiques: adhésion entre cellules identiques pour former des tissus.

LES FONCTIONS D'ÉCHANGE: (aussi dites de transfert, ou de transport)

- Échanges Permeatifs: il permet le passage de petites molécules à travers le plasmalemme, ce qui correspond à la perméabilité du plasmalemme. Ces échanges n'impliquent pas de déformation morphologique visible de la membrane et sont toujours de faible amplitude. On dit qu'il s'agit d'échanges discrets.

- Échanges Cytotiques: ces échanges concernent des molécules beaucoup plus grosses qui impliquent nécessairement une déformation visible du plasmalemme. Il s'agit donc d'échanges de beaucoup plus grande amplitude qu'il s'agit de groupement moléculaires (particules biologiques ou particules inertes). Ces échanges peuvent bien entendu se faire dans les deux sens: on appelle ces processus l'endocytose lors de l'entrée d'une molécule se fait, et l'exocytose dans le cas inverse. Cette terminologie ne concerne cependant pas les échanges permeatifs, mais seulement les échanges cytotiques.

Ces échanges impliquent des caractéristiques propres à la membrane qui correspondent à l'association du plasmalemme avec un système interne d'endocytose. En effet, pendant une partie du transport, les différents éléments sont contenus dans un système dit Vacuole ou Vésicule en fonction de la taille.

Le cytosol peut être soit le lieu de destination des éléments importés à l'intérieur de la cellule par endocytose, soit il peut être le lieu de départ des éléments expulsés de la cellule par exocytose.

Le processus d'échange cytotique nécessite le plus souvent de l'énergie, et fait intervenir des éléments cytosquelettiques.

a- Les échanges cytotiques

**L'Endocytose:*

Elle concerne les molécules et les agrégats supramoléculaires.

Si ces édifices moléculaires présentent un diamètre plus grand que 1 μ m., il se passe alors un phénomène de phagocytose avec une vacuole formée à cet effet. On l'appelle PHAGOSOME. Si il ne s'agit que de molécules plus petites que 1 μ m, on parle d'un processus de PINOCYTOSE. Il y a, dans ce cas, formation d'une vésicule: la molécule à incorporer est entourée par un morceau du plasmalemme et intégrée sous forme de vésicule ou de vacuole. On parle d'ENDOSOMES qui sont formés pour le processus d'endocytose.

LA PINOCYTOSE

- La pinocytose (ou endocytose) en phase liquide:

Il s'agit d'un processus de pinocytose non spécifique qui consiste à faire entrer une substance extracellulaire. Celle-ci peut d'ailleurs entrer d'autant plus facilement dans la cellule, qu'elle est en forte concentration dans le milieu extracellulaire. C'est l'aspect non spécifique de cette forme d'endocytose.

Elle se caractérise par une invagination du plasmalemme, qui, entraînant un peu du milieu extracellulaire, se referme pour former une vésicule, appelée vésicule de pinocytose. Une vésicule mesure généralement autour d'un millier d'Å.

La formation de la vésicule est le résultat de la fusion de la monocouche extérieure du plasmalemme. On parle aussi d'adhérence ou de réunion dans la double couche lipidique. Cette opération nécessite l'intervention de protéines de fusion de la membrane qui permettent le rapprochement et l'accolement.

Ce phénomène peut se réaliser à n'importe quel endroit.

- La pinocytose ou endocytose par récepteur interposé:

Cette forme de pinocytose est spécifique et ne se trouve pas chez toutes les cellules, et elle ne peut se faire qu'en certains endroits précis du plasmalemme.

L'intérêt est de faire entrer des éléments dans la cellule alors qu'ils n'y sont présents qu'en faible quantité.

Ce processus correspond environ à un facteur de concentration égal à 1000 fois, c'est-à-dire que les molécules extracellulaires entrent aussi facilement que si elles étaient concentrées 1000 fois plus à l'extérieur.

L'entrée des molécules extérieures se fait grâce à leur reconnaissance par des protéines membranaires, qui sont des récepteurs spécifiques qui permettent ce mécanisme.

Du côté intracellulaire, les récepteurs actifs sont couplés avec un complexe protéique constitué de Clathrine. Cette Clathrine se présente sous sa forme la plus simple de deux chaînes protéiques, l'une plus grande que l'autre, appelées chaîne lourde et chaîne légère pour s'organiser sous forme d'un dimère protéique.

Ensuite, elles se joignent par trois pour former une structure trimerique de la Clathrine, appelee Triskelions.

La couche de Clathrine sous jacente qui se forme en dessous des recepteurs est alors un polymere de triskelions.

La monocouche P constituee des recepteurs et de la couche de clathrine est appelee *ZONE BORDEE* ou *ZONE TAPISSEE* ou *RECOUVERTE* ou encore *Coated Zone* en anglais.

La polymerisation des triskelions est un facteur proteique appele proteine d'assemblage. Les Zones Bordees represente environ 2-3% de la surface cellulaire totale: elle a ete plus ou moins identifiee sur des cellules en culture, et denombree entre 500 et 1000 zones bordees.

Le processus de pinocytose par recepteur interpose se deroule donc grace a ces proprietes de l'hemimembrane P: Ainsi des molecules extracellulaires s'associent aux recepteurs, et s'en suit le phenomene d'invagination du plasmalemme qui conduit a la fomation d'une vesicule appelee *Vesicule Bordee*.

Pendant l'accrochage de la molecule extracellulaire, aussi appelee *Ligand* la cellule ne depense pas d'energie.

Tous les recepteurs sont localises au dessus d'un endroit ou il y a presence de Clathrine, et si un recepteur fixe un ligand, s'il n'est pas au dessus d'une zone bordee, il peut eventuellement migrer vers l'une de ces zones dans la limite d'un mouvement de tres faible amplitude par diffusion laterale.

Les triskelions sont fortement associes aux recepteurs grace a un complexe proteique fonctionnant comme un adaptateur. Il est constitue de 4 chaines peptidiques differentes (c'est un *heterotetramere polymerise*).

Exemple du fonctionnement theorique du systeme:

Pour faire entrer du Cholesterol a l'interieur de cellules animales, il lui faut changer de "forme" car il est insoluble dans les lipides organiques. Il se deplace donc a l'aide d'un vecteur, sous forme d'ester, il a donc des proprietes similaires a celles des lipides. Il s'agit bien souvent d'une proteine qui permet la constitution d'un vecteur lipoproteique de faible densite que l'on appelle: LDL (low density lipoprotein).

Les LDL sont assez facilement observables car il sont gros et on peut les individualiser. Ce sont des particules organisees, voisines de la taille du ribosome: Elles ont une masse moleculaire entre 2 et 4000 KD. Les proteines les plus frequentes sont les *ApoB* ou *B100* dont la masse moleculaire peut atteindre les 4500KD.

Certaines cellules ont besoin de beaucoup de cholesterol et synthetisent donc en masse les recepteurs au LBL, notamment les cellules qui fabriquent les hormones *Steroides* (Hormones Sexuelles ou Cortico-Surrenales a base de cholesterol).

C'est d'ailleurs au niveau des cellules Cortico-surrenales que ces recepteurs ont ete etudies.

Les recepteurs sont des proteines uniques, qui presentent plusieurs domaines dont un transmembranaires.

Ils presentent une helice a et est oriente de maniere a ce que l'extremite N Terminal soit a l'exterieur de la cellule, alors que l'extremite C Terminal est tournee vers la lumiere de la cellule.

Ainsi, ils se constitue d'un domaine fixant les LDL, et qui est a l'exterieur de la cellule, c'est l'extremite comportant la fonction amine, puis d'un domaine necessaire a la liberation intracellulaire du ligand, puis de l'helice transmembranaire α et du domaine intracellulaire qui fait la liaison entre les puits bordes (clathrine) et les adaptateurs. C'est a cette extremite que se trouve le groupement hydroxyde COOH.

Ainsi, apres la fixation du ligand sur le recepteur se met en place le processus d'invagination et enfin la liberation de la vesicule, appelee vesicule bordee. Cette derniere etape de detachement de la vesicule du plasmalemme est un processus actif qui consomme de l'energie.

Un dysfonctionnement de ce processus est du a une mutation de la proteine. La pathologie induite et qui provoque une anomalie est appelee *HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE*.

Cette pathologie se caracterise par un taux de cholesterol superieur a la normale (2.6g/l de sang). Cette augmentation du taux de cholesterol se fait a cause d'une mauvaise absorption du cholesterol dans les cellules et donc de l'augmentation de la quantite dans le sang, c'est-a-dire que le systeme de pinocytose par recepteur interpose fonctionne mal.

Les causes de cette pathologie sont genetiquement determinees c'est-a-dire qu'elle est due a la mutation d'un gene. Cette mutation peut toucher plusieurs domaines :

- Mutation du domaine de fixation des LDL
- Mutation du domaine de liberation
- Mutation de l'helice α : le recepteur n'est pas ou mal fixe a la membrane
- Mutation du domaine de liaison: le recepteur n'est pas accroche a la Clathrine.
- Mutation plus generale, qui ne permet pas la synthese de cette proteine.

Ces mutations peuvent provoquer des anomalies dans le fonctionnement de ces recepteurs.

Le gene codant pour ces recepteurs sont presents sur le chromosome 19 et les mutations possibles sont de type *Dominantes*.

Environ 1 individu sur 500 sont heterozygotes pour ces mutations, ce qui en fait une des deficiences genetiques les plus communes. Elles peuvent aussi engendrer des problemes cardiaques du style Infarctus du myocarde ou de l'arterosclerose.

Les vesicules bordees perdent ensuite leur *bordure* deviennent des vesicules lisses.

Les Triskelions sont alors depolymerises grace a une proteine particuliere: la *Hsp* (Heat Shock Protein) qui est une proteine chaperon.

Dans ce cas, il s'agit des *Hsp70* qui ont une activite ATP dependante.

En observant des proteines lisses, on ne peut pas determiner leur origine, a savoir si elles etaient lisses ou bordees.

Les vesicules lisses sont aussi appelees *endosomes precoces*.

Ils fusionnent avec des petites vesicules (CURL) c'est-a-dire un compartiment de desaccouplement des recepteurs avec leur ligand. Ces petites vesicules ont un pH acide (proche de 5) car leur membrane presente des pompes a protons. A un tel pH, le ligand est separe de son recepteur, mais rien n'est detruit.

Ce processus donne naissance aux *endosomes tardifs*.

Les endosomes tardifs se separent en deux parties: Il se produit alors un phenomene de segregation et les recepteurs sont isoles des ligands.

- Les ligands fusionnent alors avec les *lysosomes* ou est détruite la sphère du ligand. Ainsi se fait la récupération du contenu (par exemple les esters de Cholesterol) et les lipides et protéines de l'enveloppe du ligand sont dégradées pour être réutilisées par la cellule.

- Les récepteurs sont recyclés: la vésicule retourne en contact avec le plasmalemme et les récepteurs sont intégrés à nouveau à la membrane plasmique.

Il existe un processus identique pour la captation du Fer:

Dans le sang, il existe des protéines, les *transferrines* qui sont des glycoprotéines et qui servent au transport du fer (notamment dans les cellules hépatiques du foie ou dans les cellules de la paroi intestinale) pour être redistribuées dans toutes les cellules du corps.

Les *Apotransferrines* sont des molécules d'assez petite taille (77 KD) qui peuvent fixer deux ions fer III et devient ainsi une *Ferrotransferrine*. La Ferrotransferrine est un véhicule plein contrairement à l'Apotransferrine qui est le véhicule vide.

Il existe alors des récepteurs spécifiques à la Ferrotransferrine, mais qui ne reconnaissent pas les Apotransferrines, à la surface des cellules. Il peut y avoir entre 50000 et 500000 récepteurs par cellule en fonction de la quantité d'ions Ferriques utilisés par la cellule.

Ainsi avec le même principe que l'endocytose par récepteur interposé, les récepteurs sont présents dans une zone bordée, les ferrotransferrines se fixent à ces récepteurs, et il se crée un phénomène d'invagination pour donner une vésicule bordée, qui devient lisse.

Elle fusionne avec les vésicules CURL et les ions ferriques sont extraits de leur véhicule et la ferrotransferrine redevient apotransferrine, et n'est donc pas dégradée.

Le fer ainsi entre dans la cellule migre dans le cytoplasme pour aller se fixer à la *ferritine* qui peut fixer plusieurs milliers d'ions ferriques.

Les récepteurs sont renvoyés vers le plasmalemme et reprennent leur place à l'intérieur de la membrane, et les Apotransferrines sont expulsées de la cellule.

La *Pinocytose* est un phénomène assez général dans notre organisme.

LA POTOCYTOSE

La *Potocytose* est un cas particulier de pinocytose par récepteur interposé car à certains endroits du plasmalemme, se passe un phénomène de pinocytose différent: Dans certains sites, le récepteur protéique est lié à un lipide particulier: le *GPI*.

Là où se trouve un récepteur lié à un GPI, se trouve également un revêtement protéique fait de *Caveoline* (petite molécule d'environ 21KD), en effet en plus de venir se coller à la membrane à la membrane cellulaire, cette protéine comporte un domaine intracellulaire très développé qui se juxtapose d'une molécule à l'autre pour former la Caveoline.

Les vésicules bordées sont appelées dans ce cas des *Caveoles*. Elles sont environ de la même taille que les vésicules de pinocytose mais ont un comportement quelque peu différent.

Dans le cas général, les ampoules formées par invagination ne se détachent pas facilement: la caveole se referme mais ne se détache pas. De plus, elle reste bordée. La présence d'une pompe à protons permet l'acidification du contenu de la caveole et les ligands se détachent des récepteurs. Au niveau de la membrane, des transporteurs (les perméases) permettent le passage des ligands à travers la membrane. Ici encore, les lysosomes n'interviennent pas.

Dans certains cas, la caveole peut se fermer complètement et se détacher, mais elle ne fusionne pas avec les lysosomes, mais avec l'*Appareil de Golgi*.

Exemple:

La toxine bactérienne du Cholera (*Vibrio Cholerae*) est une toxine de 87KD constituée de 7 molécules: A₁, A₂ et 5 molécules de B.

La bactérie rentre dans l'organisme et fabrique sa toxine, puis l'excrète. Elle est alors en contact avec nos cellules et la partie de la toxine constituée des 5 molécules B s'accroche à la membrane des cellules au niveau du GM1 puis se découpe en A₁, A₂ et B.

A₁ rentre dans la cellule par l'intermédiaire d'un récepteur fixe sur un GPI et entre dans une caveole. Cette partie de la toxine du Cholera est la partie pathogène, et c'est celle qui peut s'introduire à l'intérieur des cellules par le biais de la Potocytose.

LA TRANSCYTOSE

Le phénomène de *transcytose* aussi appelé *diacytose* est un autre cas particulier de Potocytose. Ce phénomène permet le passage des molécules de la face apicale à la face basale de la cellule ou inversement. Ce processus est assez fréquent dans le cadre de l'organisation des cellules en tissus: les cellules sont très collées les unes aux autres et le passage dans l'espace intercellulaire entre les faces latérales des cellules est impossible. Ce phénomène est très important dans la relation Mère-Enfant chez les mammifères:

- Dans les *Enterocytes*, cellules de l'épithéliales de l'intestin du nourrisson qui boit le lait de sa mère: il se passe un transfert de la face apicale à la face basale de ces cellules, des anticorps présents dans le lait maternel au sang de l'enfant. Les anticorps sont fixés sur des récepteurs de la membrane plasmique tournée vers la lumière de l'intestin et il se forme alors une vésicule qui traverse la cellule et vient fusionner avec la membrane basale de l'enterocyte pour éjecter les anticorps qui pourront être intégrés dans la circulation du sang. La vésicule se reforme alors et remonte jusqu'à la face apicale de la cellule pour à nouveau fusionner avec le plasmalemma et replacer le récepteur dans la membrane cytoplasmique.

- Il se passe le même mécanisme dans les *Glandes mammaires* de la mère: les anticorps sont incorporés par la face basale de la cellule des glandes mammaires puis traversent la cellule par ce processus de *transcytose* pour arriver à la membrane apicale de la cellule et être déversés dans le lait qui sera donné à l'enfant.

Ces phénomènes sont aussi très nombreux dans le cadre des échanges mère-foetus dans le placenta.

LA PHAGOCTYOSE

Ce processus permet d'attraper les gros débris, tels que des bactéries ou des débris cellulaires. Ce mécanisme est propre à certaines cellules uniquement. Ces cellules particulières sont appelées *Phagocytes*: Les cellules sanguines blanches, les *Leucocytes* sont des cellules "phagocytaires":

- Les *Monocytes* (cellules jeunes) qui deviennent 'adultes' des *Macrophages*
- Les *Leucocytes neutrophiles*.

Ces cellules détruisent les déchets et les éléments étrangers, ainsi que les cellules vieillissantes, comme par exemple les vieilles hématies.

Le phénomène de Phagocytose consiste à ingérer puis à digérer ces éléments.

A peu près 10^{10} à 10^{11} hématies sont digérées par jour par les macrophages.

Des corps étrangers comme des bactéries pathogènes et non pathogènes peuvent aussi subir le même sort.

Normalement, dans des conditions optimales TOUS les corps étrangers devraient être dégradés, mais pas tous ne sont reconnus, et c'est dans ce cas qu'intervient le système immunitaire.

Pour qu'il y ait phagocytose, il faut que les corps à phagocyter puissent se fixer au Macrophage grâce à des récepteurs spécifiques.

Cette observation vient du fait que des bactéries peuvent avoir des souches virulentes et d'autres non-virulentes.

Le Macrophage peut alors en reconnaître certaines qui vont se fixer à lui et être phagocytées, mais certaines de souches différentes peuvent échapper à la phagocytose.

L'ingestion des corps attachés à la membrane des phagocytes se fait par un processus de formation d'une vésicule totalement différent de ceux de la pinocytose et potocytose.

Ici, les vésicules sont formées par un phénomène d'*Evagination* : c'est-à-dire des pseudopodes qui sortent de la membrane entourant la particule et fusionnent pour former une vésicule contenant le corps à phagocyter.

La fusion des pseudopodes ne se fait qu'en réponse à la fixation d'un élément à un récepteur.

La poussée de ces langues cytoplasmiques se fait sous la dépendance d'éléments cytosquelettiques qui correspondent, en l'occurrence à une polymérisation de *filaments d'actine*.

Il existe une drogue, la *cytochalasine* qui bloque la synthèse d'Actine et qui empêche donc la formation des langues cytoplasmiques et ainsi qui bloque également la phagocytose.

La destruction des substances ingérées par le Macrophage se fait par fusion de la vésicule avec les lysosomes : c'est le processus de digestion.

* L'Exocytose

Ce phénomène concerne la plupart du temps des Macromolécules ou des Complexes Macromoléculaires synthétisés dans la cellule et placés dans les vacuoles ou vésicules appelées *vacuoles* ou *vésicules de sécrétion*.

Pour qu'il y ait excrétion du contenu de la vacuole, il faut que les membranes vacuolaire et cytoplasmique fusionnent. La fusion se fait à l'inverse de celle réalisée lors de l'endocytose : c'est la monocouche la plus interne du plasmalemme qui fusionne avec la membrane de la vacuole.

Cette fusion dépend de certaines protéines membranaires.

Il existe deux grands types d'exocytose :

- l'*exocytose constitutive* ou *perpetuelle* lors de laquelle les vacuoles de sécrétion sont directement rejetées après leur formation hors de la cellule.

- l'*exocytose provoquée* qui réalise la fusion avec le plasmalemme de la membrane de la vacuole qu'en réponse à un stimulus de la cellule. Ainsi les produits de sécrétion peuvent temporairement être stockés dans les vacuoles. (Le stimulus peut être de type hormonale, ou bien l'action d'un neurotransmetteur, d'une enzyme, ou l'effet produits par une dépolarisation membranaire.)

Le stimulus se fixe a un recepteur en engendre la modification de la cellule qui induit l'excretion des vacuoles. Tres souvent, ce changement est caracterise par une augmentation de la concentration en ions calcium a l'interieur de la cellule, notamment dans le cas des synapses chimiques.

A cause de cette fusion des membranes lors de l'exocytose, la surface membranaire de la cellule augmente. Le phenomene d'endocytose est la pour reabsorber la membrane plasmique pour former des vacuoles ou des vesicules d'endocytose et ainsi conserver un equilibre relatif de la surface membranaire et donc du volume de la cellule.

Le processus d'exocytose provoquee est mis en evidence facilement au niveau des vesicules de secretion des neurones que l'on appelle *vesicules presynaptiques*. Ce mecanisme fait intervenir une proteine caracteristique: la *synaptophysine*.

Pendant l'exocytose de ces vesicules, on peut voir la presence de synaptophysines dans le plasmalemma, mais ces proteines ne sont presente que pour une duree tres courte car elles sont rapidement reabsorbees.

b- Les echanges permeatifs

Certains elements chimiques peuvent traverser directement le plasmalemma sans qu'il y ait formation de vesicules.

Jamais les elements squelettiques ne sont impliquees.

Certains de ces echanges necessitent de une production d'energie par la cellule.

Ces echanges sont classes selon deux criteres:

- Consommation ou non d'energie: ils sont alors qualifies d'echanges actifs ou passifs.
- Transfert avec ou sans l'intervention de proteines transmembranaires.

* Simple Diffusion

Le phenomene de simple diffusion consiste en un transport passif qui ne necessite pas l'intervention de molecules transmembranaires particulieres.

Il existe une loi qui explique l'entree d'un element dans la cellule et cette loi peut s'appliquer egalement aux elements qui sortent.

Experimentalement il est plus simple de savoir comment une molecule fait pour entrer dans la cellule que de savoir comment elle en sort.

Si on fait varier des concentration en substances dans le milieu extracellulaire on peut etudier la courbe representant la vitesse d'entree des substances dans la cellule en fonction de leur concentration.

On obtient ainsi pour differentes substances, differentes droites qui demontrent une relation lineaire de la vitesse d'entree de substances dans une cellule quand la concentration de celles-ci est plus ou moins fortement desequilibree.

On parle de la *loi de simple diffusion*. Elle se fait toujours dans le sens du plus concentre (*hypertonique*) au moins concentre (*hypotonique*).

Les molecules concernees par ce phenomene sont des molecules de petite taille, polaires ou non polaires mais jamais electriquement chargees.

ex: Uree, Glycerol, Ethanol, Polluants(Hydrocarbures, Benzene), et l'EAU.

Mise a part l'eau, leur caracteristique est qu'elles sont toutes des molecules lipophiles car ainsi elles pourront traverser aisement la double couche de phospholipides.

Plus une molecule sera liposoluble, plus il lui sera facile d'entrer et de sortir par ce systeme.

L'eau en revanche, est la molecule la plus lipophobe qui soit. Cependant, elle parvient a traverser la membrane, car elle est tres petite.

On parle alors d'un phenomene d'osmose entre le milieu hypertonique et le milieu hypotonique.

L'entree d'eau est dite: *turgescence* et la sortie d'eau de la cellules est dite: *plasmolyse*.

Le phenomene d'osmose s'arrete lorsqu'arrive l'etat d'equilibre de la concentration en substance.

Ces echanges concernent aussi les gaz, et pas seulement des molecules. On ne parle biensur pas de concentration por les gaz, mais de *pression partielle*. Les gaz les plus couramment impliquees dans ce type d'echanges sont le dioxygene, le dioxyde de carbone, et l'oxyde d'azote (important pour les sucres).

Les echanges gazeux au niveau des alveoles pulmonaires se font par simple diffusion.

* Diffusion Facilitee

Le phenomene de diffusion facilitee n'implique pas de depense energetique.

Elle se fait aussi dans un sens dependant du gradient de concentration de la substance consideree et s'arrete lorsque l'etat d'equilibre de chaque cote du plasmalemma est atteint.

Pourtant elle ne se fait pas du tout de la meme maniere que la Simple Diffusion.

La courbe representant la vitesse de penetration de la substance dans la cellule par rapport a la concentration de cette substance dans le milie extracellulaire donne l'aspect d'une droite avec une pente assez forte suivie d'un plateau a partir duquel la vitesse reste constante.

On observe alors un phenomene de saturation.

Avec ce type de graphiques, on peut detecter s'il s'agit de simple diffusion ou de diffusion facilitee.

Ce type d'echange permeatif, necessite l'intervention de substances chimiques de la membrane (des transporteurs proteiques). La vitesse maximale est donc regulee par le nombre limite de transporteurs membranaires.

Cette saturation est un phenomene identique a la saturation enzymatique dont l'activite ne depend pas constamment de la quantite de substance presente dans le milieu.

Le principe de diffusion facilitee est identique au fonctionnement enzymatique, mais il n'implique pas l'intervention d'enzymes, mais uniquement de recepteurs proteiques.

La moitie de la vitesse maximale a saturation: $\frac{v_{m,x}}{2}$ tombe toujours sur la partie croissante de la

representation et est appelee *Constante de Mikaelisme*: K_M qui caracterise chaque molecule.

Les transporteurs sont appeles *Permeases* ou *Translocases*, et il ne s'agit pas d'enzymes, bien que leur terminaison soit celle employee pour la nomenclature des enzymes.

Les molecules concernees par ce phenomene de diffusion facilitee sont des molecules neutres.

- Le transport a travers la membrane peut etre de type *Uniport* c'est-a-dire qu'il ne concerne qu'une seule molecule a la fois et dans un sens donne.

- S'il concerne le passage de 2 molecules simultanement, il est de type *Symport* si les molecules se deplacent dans le meme sens (les deux entrent dans la cellule ou en sortent) ou de type *Antiport* si elles se deplacent en sens inverse.

Les transporteurs sont des protéines à structure tertiaire c'est-à-dire qu'elles possèdent au moins un site pour fixer ce qui entre ou sort: le solute ou ligand.

On admet que ces transporteurs ont un comportement particulier par rapport au plasmalemme.

Ces protéines sont qualifiées de *Protéines Ping-Pong*. Elles peuvent avoir deux états morphologiques qui font qu'elles s'ouvrent vers l'intérieur ou l'extérieur de la cellule:

- Dans leur état Ping, elles sont tournées vers l'intérieur de la cellule
- Dans leur état Pong elles sont orientées vers le milieu extracellulaire.

Ces protéines sont donc des protéines *allostériques* c'est-à-dire qu'elles peuvent changer de forme suivant si le solute est fixé ou non au site.

Le passage de l'état Ping à l'état Pong n'est pas un déplacement de diffusion de la protéine dans la membrane, mais simplement une modification de la structure de la protéine.

Les transporteurs les plus connus sont les transporteurs du glucose (Glut1, Glut2,...Glut5) qui sont chimiquement assez compliqués, notamment à cause de leur organisation avec 12 hélices α . Leurs extrémités N et C terminal sont du côté P du plasmalemme.

Les Glut1 sont les plus fréquentes: on les retrouve dans toutes nos cellules, et notamment dans les cellules hépatiques et les cellules du cerveau.

Les Glut2 sont aussi très présents dans les cellules du foie et du pancréas, ainsi que dans la membrane basale des cellules intestinales (enterocytes).

Il existe aussi des transporteurs très nombreux et très fréquents pour les acides aminés ou les nucléotides.

La diffusion des molécules d'eau n'est pas seulement restreinte au phénomène de diffusion facilitée, mais il existe aussi des transporteurs appelés *Aquaporines*: ce sont des molécules transmembranaires qui ont une position similaire aux transporteurs de glucose; elles possèdent 6 hélices α , et leurs extrémités N et C Terminal sont situées à l'intérieur de la cellule.

On dénombre 7 aquaporines majeures, nommées AQP₀, AQP₁, ..., AQP₆. Tout comme les transporteurs Glut, les aquaporines peuvent être glycosylées au niveau de leurs boucles extracellulaires.

Cette glycosylation s'organise en tétramères, c'est-à-dire 4 molécules qui forment un canal à l'intérieur de la membrane plasmique de taille assez importante (70 à 85 Å de diamètre).

On ne trouve pas ces protéines en même quantité dans toutes les cellules de l'organisme: dans les cellules du tube contourné proximal du néphron, les aquaporines sont très nombreuses (environ 5% de la totalité des cellules du plasmalemme) car elles participent entre autres à la formation de l'urine.

Certaines peuvent également transporter d'autres éléments que de l'eau, comme de l'urée, du glycérol, etc..

* Diffusion Accélérée

Le phénomène de diffusion accélérée est toujours un système passif de diffusion.

Il concerne le passage d'ions, donc de molécules chargées grâce à des transporteurs: les canaux ioniques.

De part et d'autre de la membrane, le gradient chimique des solutions ou plus généralement la charge des solutions sont prises en compte pour diriger ce phénomène de *diffusion accélérée*.

Le sens du transport est réglé par le gradient électrochimique de l'ion dont la concentration est la plus forte.

- Les Canaux *Potentiels dépendants*. Ils sont aussi appelés canaux voltaïques dont le fonctionnement est réglé par le potentiel de la membrane. Généralement la membrane est polarisée de telle sorte que l'hémimembrane E soit électropositive, alors que l'hémimembrane P est plutôt électro négative.

Une inversion de cette polarisation peut induire l'ouverture ou la fermeture des canaux.

Les canaux ioniques les plus courants sont les canaux transportant le Calcium, le Potassium, le Sodium ou le Chlore.

Ex1: Les canaux Sodiques et Calciques: Il s'agit de polypeptides dont les extrémités N et C Terminal sont toujours à l'intérieur de la cellule. Ces polypeptides sont d'assez grande taille et possèdent de nombreuses hélices α : 4 sites avec 6 domaines transmembranaires chacun.

Ex2: Le canal Potassique est une protéine d'environ 600 acides aminés possédant 6 hélices α avec leurs extrémités N et C Terminal intracellulaires. Il se présente également sous forme de tétramère c'est-à-dire que sa structure est répétée 4 fois.

- Les Canaux ioniques *Ligands dépendants*. Leur ouverture cette fois dépend de la fixation d'un ligand sur le canal: celui-ci est donc équipé d'un récepteur spécifique au ligand. Ce ligand peut être un signal extracellulaire (neuromédiateur) ou intracellulaire (Ions Ca^{2+} , ATP, ou d'autres signaux comme l'ANP, GNP, etc.)

Ils possèdent une structure assez compliquée avec plusieurs peptides.

Ex: Les récepteurs acétyl-choline de type Nicotiniques.

* Les transports Actifs

Ce type de transport implique une dépense énergétique de la part de la cellule. On les appelle souvent des *transports paradoxaux* car ils vont à l'encontre de la nature. C'est d'ailleurs pourquoi ils ont besoin d'énergie pour être mis en place.

Le principe est de faire entrer des substances dans la cellule alors qu'elles sont plus concentrées à l'intérieur qu'à l'extérieur, ou inversement de faire sortir des molécules en plus forte concentration à l'extérieur de la cellule. Ce processus va à l'encontre des principes dus aux gradients de concentration.

Ex1: La pompe Na-K (pompe sodique potassique): Il existe de très nombreuses cellules, donc les hématies qui présentent cette protéine particulière.

On remarque par expérience que la concentration intracellulaire de Potassium est toujours supérieure à la concentration extracellulaire, et qu'au contraire la concentration intracellulaire de Sodium est inférieure que la concentration extracellulaire.

Les échanges perméatifs de type simple diffusion tendent à ramener ce gradient de concentrations à l'état d'équilibre mais les proportions précédemment décrites sont conservées grâce au fonctionnement de la pompe Na-K.

Les expériences démontrent que la sortie de Sodium est couplée avec l'entrée de Potassium. Ainsi si on inhibe l'entrée du Potassium dans la cellule, le Sodium ne peut plus sortir non plus lors des transports actifs.

Ces transporteurs étant ATP dépendants, les pompes Na-K sont des transporteurs ATPasiques. La stoechiométrie de ces échanges est de 3 atomes de Sodium sortis pour 2 atomes de Potassium entrés.

Pendant ce transfert, cet ATPase transporteur réalise donc l'hydrolyse d'une molécule d'ATP. L'échange réalisé est un cotransport de type antiport.

Il existe un inhibiteur de cette protéine: la *Ouabaine* qui empêche l'entrée du Potassium: elle occupe le site d'entrée du potassium sur la pompe.

Ces phénomènes de transports perméatifs actifs dépendent beaucoup d'énergie: en effet, on estime à 25-30% cette dépense par rapport à la totalité des dépenses énergétiques d'une cellule.

La pompe fonctionne d'après le même système que les protéines PING-PONG:

- Dans son état PING, elle fixe des ions Sodium et réalise une hydrolyse d'ATP, ce qui provoque une auto-phosphorylation de la protéine au niveau de l'acide aspartique de la pompe. Après la fixation du phosphore et des ions Sodium, la protéine allostérique change de forme et passe à un état PONG.

- Les ions Sodium sont rejetés dans le milieu extracellulaire, et la fixation de Potassium implique la déphosphorylation. La pompe reprend alors son état initial PING et le Potassium est expulsé dans le milieu intracellulaire, et la protéine est prête à recevoir de nouveaux ions Sodium.

Le déséquilibre provoqué par les différences de concentrations en ions Potassium et Sodium est un processus de contrôle du transport du glucose et des acides aminés dans les cellules, notamment dans les entérocytes.

On parle en fait de transport actif secondaire ou indirect du glucose ou des acides aminés.

En effet, le fonctionnement du transporteur du glucose ou des transporteurs des acides aminés ne réalisent pas d'hydrolyse d'ATP, mais ces transports ne peuvent être réalisés sans que la pompe NA-K soit fonctionnelle. Ce transport est donc indirectement ATP dépendant.

Sur la face apicale des entérocytes, sont présentes des protéines qui transportent du glucose couplé avec des ions Sodium grâce à un cotransport de type symport. Les ions sodium entrent spontanément à cause de la différence de concentration entre milieu intra et extracellulaire et entraînent avec eux le glucose. Ces transporteurs possèdent donc deux types de sites adaptés au Glucose et aux ions Sodium et on peut donc penser qu'il s'agit de dimères protéiques. La stoechiométrie est variable en fonction de la concentration en glucose dans l'intestin: elle peut osciller entre 2 ions Sodium incorporés en même temps qu'une seule molécule de Glucose, ou simultanément 2 molécules de chaque peuvent être transportées.

Cette protéine est codée par un gène présent sur le chromosome 22 qui est un très petit chromosome. Elle se compose d'à peu près 650 acides aminés, et c'est une protéine transmembranaire solidement attachée au plasmalemme grâce à 12 hélices α , les extrémités N et C Terminal étant disposées du côté Intracellulaire.

Le gène codant pour cette molécule peut subir des modifications, donc une qui a des conséquences dramatiques, qui provoque une très mauvaise absorption du Glucose et Galactose et provoque des diarrhées menant à une déshydratation qui peut être mortelle chez certains individus. Cette mutation est de type *ponctuelle*: elle ne touche que le 28^{ème} acide aminé, l'acide aspartique est remplacé par un dérivé amine, l'asparagine. Or, cette mutation intervient à la limite du plasmalemme et du milieu intracellulaire.

Toutefois, cette pathologie a été utile pour l'étude de l'incorporation du Glucose alimentaire, car cette voie règle environ 80% du Glucose, et les autres 20% ne sont pas dépendants de ce couplage avec les ions Sodium. Cette pathologie n'a pas de conséquences drastiques, radicalement mortelles.

La sortie du Glucose se fait sur la face basale des Enterocytes par un transporteur spécifique: le Glut2 pour être envoyé dans le sang, puis redistribué à tout l'organisme.

Les ions Sodium quant à eux ressortent de la cellule grâce à la pompe Na-K.

Ce type de transport du glucose et des acides aminés ne se fait pas exclusivement au niveau des Enterocytes, mais aussi au niveau des cellules rénales pendant la formation de l'urine pour empêcher l'expulsion des acides aminés et du glucose dans les urines.

Un transport commun dans ce cas est le cotransport de type symport des ions Sodium et des acides aminés vers l'intérieur de la cellule où ils se retrouvent en forte concentration, et sont alors rejetés par la face basale de la cellule dans les capillaires sanguins par diffusion facilitée. Pour cela il faut que le déséquilibre sodique soit entretenu, il y a donc des pompes Na-K au niveau basal-lateral des cellules.

La différence entre le transport de glucose et des acides aminés est que le glucose est transporté par un récepteur unique alors que les acides aminés peuvent être transportés par différents systèmes de co-transport notamment des co-transports partiels.

- Système pour les acides aminés neutres, c'est-à-dire les acides aminés qui possèdent une fonction amine et une fonction hydroxyde portées par le même atome de Carbone (12 des 20 acides aminés): Il n'existe pour ces 12 acides aminés qu'un seul transporteur commun, donc ils se trouvent en compétition pour être incorporés. Ce transporteur a une spécificité assez large qui lui permet de reconnaître les 12 acides aminés concernés. Cette molécule protéique peut subir des mutations, ce qui provoque une pathologie connue qui consiste en un dérèglement au niveau intestinal et rénal appelé *HARTNUP* qui engendrent des troubles psychiques.

- Système pour les acides aminés basiques (Lysine, Arginine, Cystidine, *Cysteine* qui n'est pas basique mais est transportée par ce type de systèmes). Ces co-transports sont aussi Sodium dépendants, et de fait qu'ils sont codés génétiquement peuvent subir des mutations: une est une pathologie de l'urine qui rend une composition particulière: l'*hypercystinurie* qui correspond à un taux anormalement élevé de cystine. La cystine étant un assemblage de deux cystéines, qui ne sont donc pas réabsorbées.

- Système pour les acides aminés acides (Acide Glutamique). Ils pénètrent dans la cellule grâce à des transporteurs partiellement dépendants du Sodium.

- Système pour la Proline, l'Hydroxyde Proline et la Glycine: Ces transports sont indépendants du Sodium. La glycine par contre peut être également transportée par le même système que les acides aminés neutres.

Ex2: Les transporteurs ABC (ATP Binding C...) sont des protéines présentant un domaine de fixation pour l'ATP.

Ex3: La protéine MDR1 est codée par le gène *mdr*, elle est une glycoprotéine de type P. Elle est parfois définie comme un constituant du plasmalemme.

Il s'agit d'une protéine de résistance multidrogue, et s'exprime généralement dans les enterocytes et les cellules rénales: elle élimine les substances toxiques de l'intérieur des cellules pour les rejeter dans le milieu extracellulaire, voire même à l'extérieur de l'organisme. Elle joue un rôle dans la *Detoxication cellulaire*.

Ce sont des protéines avec 12 hélices à dont les extrémités N et C Terminal se trouvent à l'intérieur de la cellule et qui possèdent une boucle intracellulaire capable de lier l'ATP. Elle doit hydrolyser de l'ATP pour pouvoir fonctionner, on parle de transport Actif.

Un cas particulier est pour les cellules cancéreuses: ce gène est très fortement exprimé donc cette protéine se trouve en très grande quantité dans le plasmalemme de ces cellules.

Ceci va alors à l'encontre des traitements car les médicaments ingérés par le malade sont rejetés par ces nombreuses protéines antidrogue.

Le traitement du Cancer ne peut donc se faire qu'avec des doses énormes avec tous les effets secondaires que de tels traitements peuvent engendrer.

Ex4: La protéine CFTR codée par le gène *cftr* (canal ionique pour les ions chlorure à travers le plasmalemme) est une grosse protéine (1480 acides aminés) présente en particulier dans les cellules épithéliales. Elles possèdent deux domaines à 6 hélices à et deux domaines pour l'ATP, un entre les deux domaines des 6 hélices chacun, et l'autre vers l'extrémité C Terminal à l'intérieur de la cellule.

La mutation qui a lieu, dans près de 70% des cas, est une *deletion* de Phénylalanine en position 508, c'est-à-dire dans le premier domaine de fixation de l'ATP. Ainsi, une protéine mutée fixe moins d'ATP: on observe donc un dysfonctionnement du canal chlore qui se caractérise notamment par une ouverture moins facile et donc des échanges perturbés, c'est-à-dire amoindris.

Cette pathologie est appelée *Mucoviscidose*.

Ex5: Les Ionophores: Ce processus provoque le passage d'ions à travers toute la membrane biologique. Ces substances sont produites par des microorganismes à qui elles procurent des propriétés antibiotiques.

Elles possèdent un caractère hydrophobe.

Il existe des ionophores dits *navette* qui sont de toutes petites molécules lipophiles qui fonctionnent par phénomène de Flip-Flop. On les rapproche donc plutôt des lipides que des protéines. Leur fonctionnement est donc particulièrement dépendant de la fluidité du plasmalemme.

L'ionophore navette du Potassium est appelée la Valinomycine.

Les ionophores sont des canaux qui ont une structure plus compliquée que les lipides, mais qui sont plus stables, c'est-à-dire que la fluidité des lipides membranaire n'affecte pas leur fonctionnement. Exemple: la *gramicidine A* qui permet le passage des ions hydrogène, sodium, potassium et d'autres ions monovalents positifs.

c- La Différenciation Membranaire

La surface de la membrane plasmique peut subir une différenciation morphologique, notamment pour permettre des échanges plus nombreux. Ces modifications peuvent se présenter sous forme de microvillosités, de stéréocils, de replis basaux, etc..

Ces différenciations morphologiques se retrouvent principalement dans les cellules où les échanges sont importants, comme les cellules intestinales, rénales, etc..

* Les microvillosités

La formation des microvillosités se caractérise par une vagination du plasmalemme en "doigts de gants". On les appelle aussi des bordures en brosse. Elles sont assez longues: de 0.5 à 0.8 microns de long, et elles se trouvent en général au niveau apical des cellules. Il en existe des milliers ce qui augmente considérablement la surface cellulaire de l'ordre de 20 à 35 fois supérieure.

Les cellules intestinales présentent un "*plateau strié*" car elles possèdent une bordure en brosse sur la face apicale, ainsi que dans les cellules du néphron.

* Les replis basaux

Les replis basaux sont similaires aux microvillosités, mais se trouvent du côté basal de la cellule. Il s'agit de villosités de plus grande taille, mais qui sont moins nombreuses que les microvillosités. Il est assez rare de trouver sur une même cellule des replis basaux et des microvillosités, mais cette configuration particulière se présente sur les cellules du tube contourné proximal du néphron, là où se fait l'élaboration de l'urine car il se passe un phénomène de transferts assez important entre le sang et l'urine.

* Les stéréocils

Les stéréocils sont de grandes évaginations de la partie apicale de la membrane. Ils sont 4 à 5 fois plus longs que les microvillosités et plus ou moins cohésives les uns aux autres. On les trouve notamment au niveau de l'épithélium de l'épididyme, qui sert de stockage et lieu de maturation temporaire des spermatozoïdes.

Dans les microvillosités, des filaments d'actine sont des éléments squelettiques permanents constituants alors que les stéréocils ne contiennent pas de molécules d'actines. Les microvillosités sont donc des structures permanentes.

d- La Fonction d'émission et de réception des signaux extracellulaires

Tous ces mécanismes passent par le même intermédiaire: la membrane plasmique.

* Récepteur monomérique à 7 hélices transmembranaires

Les récepteurs sont couplés avec des protéines "G", ils ont donc une activité impliquant GTP et GDP et une activité GTPasique. Cet ensemble possède une double propriété biochimique (7 hélices et couplage avec les G Protéines): on l'appelle RCPG. Ce complexe RCPG est aussi associé à une enzyme ou un canal ionique.

Les signaux captés peuvent être des neuromédiateurs, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, certains glutamates, et de l'acide γ aminobutyrique spécifiques des récepteurs B, l'acétyl-choline, spécifique des récepteurs muscariniques de type RCPG, mais également d'autres récepteurs de type différents (récepteurs nicotiniques). Les RCPG sont aussi les récepteurs adaptés aux hormones peptidiques (LH, TSH, LSH, ...), aux photons (vue), aux substances odoriférantes (odorat), et aux certaines drogues de type Opioïdes.

* Récepteur enzymatique avec 1 seul domaine transmembranaire

Ils sont constitués d'une ou parfois deux chaînes peptidiques qui ne traversent qu'une seule fois la membrane plasmique. C'est le domaine intracellulaire qui a une activité enzymatique. Cette activité est celle d'une Tyrosine Kinase, c'est-à-dire une phosphorylation de la tyrosine, notamment dans les facteurs de croissance, l'insuline, etc..

* Récepteur monomérique à 1 seule hélice transmembranaire

D'autres récepteurs sont des protéines monomériques qui possèdent une seule hélice transmembranaire mais qui ne possèdent pas de propriétés enzymatiques. Elle est fonctionnelle pour l'endocytose des LDL, elle est nécessaire dans ses propriétés de récepteur à l'hormone de croissance, récepteur aux lectines, et enfin aux antigènes (lymphocytes).

* Récepteur polymérique

Il existe aussi des récepteurs polymériques, constitués de plusieurs chaînes peptidiques différentes organisées en édifices complexes formant des canaux. C'est le cas du deuxième type de récepteur à l'acétyl-choline: les récepteurs nicotiques, ou encore les récepteurs A de l'acide γ aminobutyrique, ainsi que d'autres récepteurs au Glutamate.

L'exemple des récepteurs aux neurotransmetteurs: les récepteurs à acétyl-choline.

Dans ce cas il s'agit de la transmission d'une information d'une cellule nerveuse à une autre par un processus de synapse. Ce processus peut être de type chimique ou électrique:

- Dans le cas d'une synapse électrique, les deux cellules nerveuses sont en contact physique, il n'y a donc pas de transmission d'un message extracellulaire.

- Dans le cas d'une synapse chimique, il n'y a pas de continuité entre les deux neurones, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas accolées, il y a donc un espace intercellulaire entre ces deux neurones. Le neurone *presynaptique* émet un message qui traverse la *fente synaptique* pour être reçu par le neurone *postsynaptique*.

La communication peut aussi s'établir entre un neurone et un muscle.

L'un des neurotransmetteurs les plus connus est l'acétyl-choline, qui crée un phénomène de cholinergie, mais aussi l'adrénaline causant l'adrénergisme.

La cholinergie intervient dans toutes les synapses neuro-musculaires.

Par observation, on peut distinguer dans la cellule presynaptique une multitude de petites vésicules qui ne sont pas présentes dans la cellule postsynaptique. Ce sont ces vésicules qui contiennent les neurotransmetteurs. On peut ainsi orienter la synapse et savoir dans quel sens se fait la communication.

Par moment, très brièvement, les vésicules du neurone presynaptique fusionnent avec le plasmalemme de la cellule et déchargent ainsi leur contenu dans la fente synaptique et les cellules postsynaptiques reçoivent le signal sans la présence des vésicules.

L'acétyl-choline est fabriquée par les cellules presynaptiques où il existe des enzymes spécifiques à cette tâche: ce sont les *choline acéthylases* qui catalysent le groupement du coenzyme *Acéthyl-COA* avec une molécule de *choline* pour redonner le coenzyme et créer l'acétyl-choline.

Cette réaction et le "chargement" des vésicules se font dans le cytoplasme par un système de transport: la membrane des vésicules possède un transporteur qui permet l'entrée dans la vésicule d'acétyl-choline et en même temps de rejet d'ions H^+ hors de la vésicule par un processus de transport de type antiport. Pour permettre cet échange de protons entre la vésicule et le cytoplasme, il faut que l'intérieur de la vésicule soit en excès de protons c'est-à-dire à pH acide, et donc il faut intégrer à la membrane vésiculaire une pompe à protons. L'entrée de l'acétyl-choline dans les vésicules se fait donc par un système de transport actif secondaire. L'acétyl-choline se concentre alors dans des vésicules dans des proportions d'environ 10000 molécules par vésicule. Ces vésicules se déplacent à leur tour vers l'extrémité terminale de la cellule presynaptique où elles se contentent aussi par dizaines.

Les neurotransmetteurs doivent ensuite être déchargés dans le milieu extracellulaire pour exécuter le processus de synapse chimique. Ceci se réalise grâce à un influx nerveux le long de l'axone des cellules presynaptiques comme la dépolarisation membranaire ou le changement de polarité du plasmalemme qui conduit à la perméabilité de la membrane. Ainsi, s'ouvrent des canaux calciques qui sont des ions volatiles dépendants et qui permettent l'entrée d'ions Calcium. La concentration en cet ion augmente alors à l'intérieur de la cellule de l'ordre de 2 fois plus.

Les vésicules peuvent alors se vider par système d'exocytose contrôlée en réponse au stimulus cellulaire. Elles migrent vers le plasmalemma et leur membrane fusionne avec la membrane cytoplasmique, puis la décharge du contenu se fait dans la fente synaptique.

Sans le stimulus déclencheur, les vésicules sont sequestrées à l'intérieur de la cellule, éloignées du plasmalemma en étant attachées à des éléments squelettiques, la *spectrine* par une protéine membranaire de la vésicule, la *Synapsine* (80KD) qui représente environ 5 à 6 % de la totalité des protéines membranaires des vésicules. Il s'agit d'une phosphoprotéine (dont la phosphorylation se fait pas une Kinase) qui dépend d'AMP cyclique et du taux de calcium. La phosphorylation des protéines d'attachement leur enlève cette propriété et se détachent alors des éléments de spectrine pour migrer vers le plasmalemma et fusionner.

La fusion n'est pas systématique, elle nécessite l'intervention de deux autres protéines de la membrane vésiculaire: la *synaptophysine* et la *synaptobrevine* qui sont deux protéines transmembranaires et qui permettent la reconnaissance et la fusion.

La *syntaxine* et la *neurexine*, des protéines transmembranaires du plasmalemma sont également impliquées dans ce processus de fusion.

Parmi ces protéines, une joue un rôle qui peut être contre-carre: il s'agit de la *synaptobrevine* qui peut être détruite par une toxine bactérienne et qui déclenche la pathologie appelée *Botulisme* qui se caractérise par une paralysie. C'est en réalité une molécule qui détruit la *synaptobrevine* et qui perturbe donc le fonctionnement des synapses neuronales et engendre l'arrêt des contractions musculaires et donc une paralysie. Cette pathologie peut être mortelle lorsqu'elle concerne certains muscles vitaux comme les muscles respiratoires.

Le fonctionnement de la synapse est dû à une forte augmentation du taux de calcium, mais ce phénomène est très bref (quasi-instantané) pour que le déchargement des neurotransmetteurs soit effectué à un instant bien précis et durant un moment très court. Le calcium est ensuite reexpulsé de la cellule par la *calcium ATPase* couplé avec l'entrée de sodium par le phénomène d'antiport.

Ainsi l'acétyl-choline est déchargée dans la fente synaptique et se fixe sur des récepteurs spécifiques de la membrane des cellules postsynaptiques. Ces récepteurs sont des édifices assez gros (250-270KD) formés de 4 types de peptides qui sont chacun des molécules transmembranaires équipées de 4 hélices α et dont les extrémités N et C Terminal sont tournées du côté extracellulaire. Les 4 molécules constitutives ont des structures apparentées: On les appelle α , β , γ et δ ou ϵ . L'isoforme δ est présent chez les cellules embryonnaires avant que les muscles ne soient innervés, alors que l'isoforme ϵ est présent chez les individus adultes lorsque les cellules musculaires sont innervées.

L'édifice comprend au total 5 peptides c'est-à-dire: 2α , β , γ et δ ou ϵ .

Il est assez volumineux et dépasse de la membrane: ses dimensions sont environ de 90 de diamètre pour 100Å de longueur alors que la largeur de la membrane n'excède généralement pas les 80Å.

Les molécules d'acétyl-choline viennent se fixer sur les parties α : 1 seul récepteur peut donc recevoir 2 molécules d'acétyl-choline.

Les récepteurs canaux ioniques restent fermés jusqu'à la fixation des deux molécules d'acétyl-choline. Les taux de sodium et potassium s'inversent alors: c'est-à-dire que les ions sodium entrent et les ions potassium sortent de la cellule. Il y a un phénomène de dépolarisation de la membrane; ceci crée un influx nerveux et le récepteur se détache du canal.

L'acetyl-choline dans la fente est alors instantanément détruite par l'enzyme *acetyl-choline esterase* qui la transforme en choline et acetate. Ces deux produits de réaction sont ensuite réabsorbés par la cellule pour recréer un neurotransmetteur.

Cette enzyme est toujours présente dans la fente synaptique mais peut être inhibée. Ceci correspond à une pathologie due au fait que l'activité de l'acetyl-choline serait prolongée. Exemples: Certains gaz neurotoxiques causent la contraction de cellules musculaires par ce processus de transmission nerveuse, et en inhibant l'activité de l'acetyl-choline esterase, l'influx nerveux se prolonge et les cellules musculaires restent contractées. S'il s'agit des cellules musculaires respiratoires, il se passe un phénomène d'étouffement.

De même pour l'ésérine qui peut causer une intoxication très dangereuse.

Certains insecticides mêmes, contiennent des molécules qui bloquent l'action de l'enzyme de destruction de l'acetyl-choline dans la fente synaptique, et asphyxie donc les insectes. Le *Parathion* est par exemple un insecticide particulièrement dangereux.

Les récepteurs peuvent aussi être la cible des certaines molécules: Par exemple les toxines contenues dans le venin des serpents, notamment la plus efficace est celle du cobra (*Bungarus* en latin), la α -bungarotoxine bloque l'excitation des cellules post-synaptiques et donc il ne se fait aucune contraction.

Le *currare* possède des propriétés assez similaires.

* Récepteur hormonaux

Ce sont des récepteurs d'un autre genre: Ils peuvent répondre aux stimuli des hormones stéroïdes (hormones sexuelles et cortico-surrénales) mais les récepteurs spécifiques à ces hormones sont des récepteurs intracellulaires.

Les récepteurs aux hormones peptidiques sont des récepteurs extracellulaires. L'*adrenaline*, hormone de stress, est créée dans la partie médiane des cellules surrénales: les *medulosurrénales*.

Une hormone thyroïdienne, la *TSH* qui est une hormone fabriquée par l'hypophyse pour la thyroïde, la *thyroxine*, et l'*hormone de croissance* sont toutes des hormones peptidiques qui agissent sur des récepteurs extracellulaires du plasma.

Le *glucagon*, fabriqué par le pancréas endocrine régule le métabolisme des graisses.

Les récepteurs membranaires, constitués de 7 hélices α sont couplés avec une protéine G pour former un complexe RCPG. Souvent, ce complexe est associé à une enzyme pour fabriquer un *messager cellulaire*.

On parle de **Transduction intracellulaire d'un signal extracellulaire**.

Le messager induit par ce processus est le déclencheur de nombreuses voies métaboliques et modifie ainsi la physiologie de la cellule.

Le complexe RCPG est constitué de protéines transmembranaires qui peuvent fixer une hormone par un site tourné vers l'extérieur. Le récepteur, la protéine G et l'enzyme ne s'associent que s'il y a eu fixation du ligand par un phénomène de cascade allostérique.

La protéine G trimérique peut être associée ou pas au récepteur: elle possède trois peptides (α, β, γ) et peut fixer des nucléotides (GDP) au repos sur sa partie α .

L'enzyme, souvent une *adenylate cyclase*, est une protéine membranaire, ou associée à la membrane, donc le site actif est tourné du côté intracellulaire. Elle peut être associée ou pas à la protéine G. C'est cette enzyme qui synthétise le messager intracellulaire.

Après le phénomène de cascade allostérique due à la fixation du ligand, les parties β et γ se dissocient du peptide α et la protéine G se détache un peu du récepteur. Le peptide α peut ainsi fixer une molécule de GTP et s'associe à l'enzyme. Le site intracellulaire de l'enzyme devient actif, c'est-à-dire qu'elle hydrolyse une molécule d'ATP en AMP cyclique + 2P.

Ce processus s'arrete lorsqu'il n'y a plus d'hormone accrochee au recepteur.

La proteine G a des proprietes GTPasiques, c'est-a-dire qu'elle decompose le GTP en GDP, et l'hormone, dans ce processus, declenche la synthese d'AMPc.

La proteine G est une proteine trimerique don't les sous-unites β et γ sont toujours associees alors que la sous-unite α peut se dissocier. Il existe de nombreuses proteines G mais aussi des homologues de cette molecule qui sont caracterisees par leur sous-unite α .

C'est une proteine *transductrice* qui fait le lien entre 2 proteines membranaires: le recepteur et l'enzyme.

e- Phenomene de reconnaissance cellulaire et d'adhesion: role du Cell Coat

Le cell coat est la partie glycosylee de l'hemimembrane E.

Ce phenomene de reconnaissance est tres important, notamment chez les organismes pluricellulaires. En effet, ils se constituent a partir d'une cellule oeuf et doit s'organiser en niveaux de structure (tissus, organes). La structure de l'organisme depend du processus de reconnaissance. Dans un tissu, les cellules ont toutes la meme origine mais ne se trouvent pas au meme endroit. Elles ont du subir successivement un phenomene de migration puis de reconnaissance.

Un experience montre bien ce phenomene:

on dissocie les cellules de deux tissus differents(rein et foie) par l'action enzymatique de la *trypsine* et on isole donc les hepatocytes et les cellules rennales.

On les melange dans un milieu riche en Calcium. En les cultivant plusieurs jours, on finit par obtenir a nouveau les deux tissus d'origine de l'experience.

Cette experience montre donc qu'il y a bien ce phenomene de reconnaissance entre les cellules d'un meme tissu.

Si on realise la meme experience mais que les cellules isolees sont mises en culture en presence de l'enzyme *glycosidase*, qui detruit les sucres membranaires, la reconstitution du tissu ne se fait pas, c'est-a-dire que les cellules hepatiques et rennales restent isolees dans le milieu de culture.

Il n'y donc pas de reconnaissances entre les cellules sans la presence de sucres (cell coat).

De plus, la reconnaissance implique l'adhesion intercellulaire. Elle se fait grace aux matrices extracellulaires ou directement entre elles. Dans la majorite des cas, il faut l'intervention de molecules membranaires: les molecules d'adhesion. Elles peuvent etre de 2 types: SAM ou CAM. Une meme cellule peut porter ces deux types de molecules. Ces molecules sont nombreuses, et sont classees par famille en fonction de leur degre d'homologie.

Le type d'adhesion SAM ou CAM depend de l'intervention de phenomenes d'interaction homophyliques ou heterophyliques.

Les molecules CAM sont classees selon deux type en fonction du fait qu'elles sont dependantes ou non du calcium.

** Molecules CAM independantes du Calcium*

On peut trouver plusieurs molecules assez homologues qui s'apparentent aux anticorps (Immunoglobulines). Par exemple, la *N-CAM* qui est l'une des molecules de type CAM majeures regle les adhesions au sein du tissu nerveux au niveau des cellules gliales(Nevroglie au niveau du systeme nerveux central): pour les liaisons neuronne-neuronne ou neuronne-cellule musculaire. La *N-CAM* est une glycoproteine qui peut etre transmembranaire ou fixee a un GPI. Elle est egalement constituee d'acides sialiques (NANA) qui jouent un role preponderant.

* Molécules CAM dépendantes du Calcium

voir ce que sont les cadherines E, N, L, P

Ces molécules sont des protéines spécifiques du plasma. La liaison se fait entre elles par une liaison *homophile* c'est-à-dire qui concerne les protéines du même groupe. Dans le cas des cellules cancéreuses, la cadherine vient à changer et les cellules n'ont plus de liaison forte qui les uni. On parle de *metastases* qui correspond à une perte de contacts forts entre les cellules voisines.

Les *Selectines* se trouvent à la surface des cellules endothéliales des capillaires sanguins. Les molécules sont exprimées temporairement au niveau de certaines cellules. Ce sont des glycoprotéines intrinsèques qui nécessitent du Calcium et s'assemblent par des liaisons hétérophiliques. L'expression de ces protéines se fait au contact avec d'autres cellules. Elle favorise donc les agrégats cellulaires.

Les protéines de type SAM permettent l'adhésion des cellules avec le substrat ou la cellule vit.

* Les Intégrines

Il s'agit d'un groupe de glycoprotéines très homogène qui englobe des protéines homologues dépendantes du calcium. Elles ont été découvertes à la surface des cellules entre les cellules épithéliales, c'est-à-dire au niveau des lamelles basales. Ces molécules existent chez les leucocytes et les plaquettes sanguines. Ce sont des protéines transmembranaires qui correspondent à des récepteurs des molécules extracellulaires qui permettent d'accrocher la cellule sur la matrice ou la lame basale. La cancérisation modifie ces protéines et les cellules cancéreuses peuvent quitter leur lieu de vie originel et migrer dans l'organisme.

* Les Non-Intégrines

Elles forment un groupe de molécules très hétérogène. On note en particulier la présence des *proteoglycans*.

f- Cohésion intercellulaire: complexes fonctionnels

On ne peut parler de cohésion intercellulaire que chez les organismes pluricellulaires. Ce phénomène permet la formation de tissus solides, notamment les tissus *épithéliaux* (intestin, cavités internes, peau, etc.). Pour ces tissus spécifiques, la cohésion doit être très forte entre les cellules constitutives. Il existe alors au niveau du plasmalemme de ces cellules des zones différenciées et impliquées dans cette fonction de cohésion intercellulaire. On les appelle *Zones de Jonction Intercellulaires* ou *Complexe Jonctionnel*.

Assez souvent, on trouve dans ces zones des protéines de type CAM et on remarque une différenciation dans la biochimie de la membrane ce qui implique le rapprochement des cellules. Ce rapprochement implique également l'intervention du cytosquelette des deux cellules voisines. Certains de ces complexes jouent un rôle dans la communication d'une certaine manière de deux cellules voisines, c'est l'une des *fonctions primordiales*. Ceux-ci ne jouent donc pas seulement un rôle de Jonction.

Il existe un vocabulaire spécifique utilisé pour décrire ces phénomènes de jonction intercellulaires:

- **ZONULA**: Dispositif réalisant une bande continue tout autour de la cellule.
- **FASCIA**: Zonula incomplet, zonula "en pointilles".
- **MACULA**: Zonula très incomplet, sous forme de point précis placés à quelques endroits uniquement.

Généralement, on ne trouve pas tous ces types de dispositifs de jonction sur la surface d'une cellule, sauf pour les cellules épithéliales qui peuvent regrouper plusieurs de ces différents dispositifs.

Ils ne sont également mis en place que sur les faces latérales des cellules.

L'espace intercellulaire entre deux cellules peut être de plusieurs types :

* Jonction serrée

Espace nul, ($=0\text{Å}$). On parle aussi d'*occlusion*, de *tight junction*, ou de *zonula occludens*. Il s'agit de la soudure des deux membranes des cellules voisines. On peut trouver ce phénomène quasi exclusivement du côté apical des cellules (sur les faces latérales toujours). Dans les cellules de Sertoli (cellules du tube séminifère mâle) le dispositif est inverse.

L'étude par cryofracture de la répartition des protéines intramembranaires des deux cellules voisines permet de remarquer une complète modification : elles sont beaucoup plus nombreuses et elles possèdent une répartition particulière. Ce type de jonction implique donc des modifications biochimiques. Les protéines transmembranaires sont abondantes dans ces zones, notamment l'*occludine* qui est spécifique de ces zones-là.

Parmi les protéines extrinsèques situées sur l'hémimembrane P des deux cellules voisines, on en a identifiées 3 : ZO₁, ZO₂ et la Cinguline (à vérifier).

Ces zones sont caractérisées par la présence de nombreuses protéines car c'est aussi un point de contact avec des éléments cytosquelettiques de la cellule.

On note aussi la présence de Cadherine (CSK?).

Ces zones de jonction sont étanches complètement, donc les molécules qui veulent traverser la couche cellulaire du tissu doivent le faire par l'intérieur des cellules par les phénomènes de transcytoses.

* Jonction de type GAP, ou gap junction

Elle peut être de type Fascia ou Zonula. Elle est caractérisée par le fait qu'il s'agit d'une jonction perméable ou jonction communicante. L'espace intercellulaire peut exister mais il est très petit : environ égal à 20Å .

Il s'agit d'un dispositif de communication entre les cellules, notamment grâce à des particules cylindriques qui forment des canaux : la *connexine*. Elle se présente sous forme d'hexamère et peut alors faire passer des éléments *hydrophiles* et *très petits* (environ 1000-1500KD) comme des ions, des acides aminés ou des nucléotides, etc.. On les trouve au niveau des fibroblastes, des neurones, des cellules gliales (astrocytes), des cellules musculaires et autour du système nerveux central. C'est d'ailleurs grâce à ce type de jonction communicante que peut s'établir des synapses électriques avec échange d'ions.

* Jonction intermédiaire

Elles se présentent sous forme de Fascia ou de Zonula et forment un complexe d'adhésion : *zonula/fascia adherens*.

On parle de *desmosomes zonulaires*. L'espace intercellulaire a sa taille normale : environ 200Å . Dans l'espace intercellulaire se concentre un "*ciment intercellulaire*" (matériau glycoprotéique). Dans les zones où l'on trouve ce "ciment", il y a, à l'intérieur de la cellule un système de jonction sous-jacent formant une *plaque sous-membranaire*.

Il s'agit de plusieurs protéines connues pour faciliter l'association entre les glyco-protéines transmembranaires et les éléments cytosquelettiques. Parmi ces protéines, on trouve la Vinculine, et l' α -actine.

De plus, les éléments cyosquelettiques qui constituent des fibres protéiques (filaments d'actine par exemple) viennent buter sur ce complexe et sont donc en contact avec le plasmalemme.

* Desmosomes Maculaires

Il s'agit d'autre dispositif d'adhésion plus compliqué, qui ne concernent que des macula: on les appelle aussi *macula adherens*. Ce dispositif est présent dans tous les épithéliums.

Biochimiquement, on note 3 types de protéines transmembranaires:

Cadherine E (E pour épithélium)

Desmogleine

Desmocolline

Une particularité est que leur domaine extracellulaire est assez grand donc les protéines sont imbriquées les unes dans les autres pour former un autre type de "Ciment". On parle alors de la *plaque intercellulaire*.

La plaque *intracellulaire* est constituée d'une dizaine de protéines dont la *Placoglobine* et la *Desmoplaquine*.

Elles sont plus ou moins accrochées aux protéines transmembranaires.

Le contact avec les fibres protéiques est développé, et chimiquement, il est très différent du précédent.

On trouve notamment dans les cellules épithéliales de la Keratine, de la Desmine, etc..

* Système d'engrenages

Ce type de jonction est présent vers l'extrémité *baso-laterale* de la cellule. Il n'implique pas de modifications morphologiques particulières: il s'agit simplement d'une imbrication des deux plasmalemme des cellules voisines dans l'espace. C'est donc un dispositif mécanique, donc pas très efficace pour la jonction intercellulaire, mais qui fait plutôt office de *dispositif de réserve* que d'accrochage.

Ex: Dans l'épithélium vésical, les cellules gonflent et se rétrécissent, ce principe permet donc le maintien de l'intégrité de l'épithélium, mais aussi du volume de la cellule.