

## Partie I : Aspects ultrastructuraux

### Objectifs spécifiques du cours

- 1) Comprendre la Structure de la Membrane Plasmique (notion de membrane tri stratifiée fluide et asymétrique),
- 2) Les composants moléculaires de base (lipides, protéines et glucides) de la membrane érythrocytaire
- 3) Les propriétés des lipides (autoassemblage, autofermeture et fluidité), des protéines (fluidité) et des glucides (charge négative),
- 4) l'architecture moléculaire de la membrane et préciser la notion de mosaïque fluide et asymétrique,

### Introduction

La membrane plasmique , plasmalemme, cytomembrane, est une enveloppe biologique continue qui sépare et n'isole pas le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire de toutes les eucaryotes ou procaryotes. Elle possède une structure moléculaire particulière nécessaire aux échanges avec le milieu extracellulaire et à la communication avec d'autres cellules.

**1. Méthodes de mise en évidence de la membrane plasmique (techniques de coupe simple et technique de réplique) voir le chapitre 5 (méthode et technique d'étude cellulaire)**

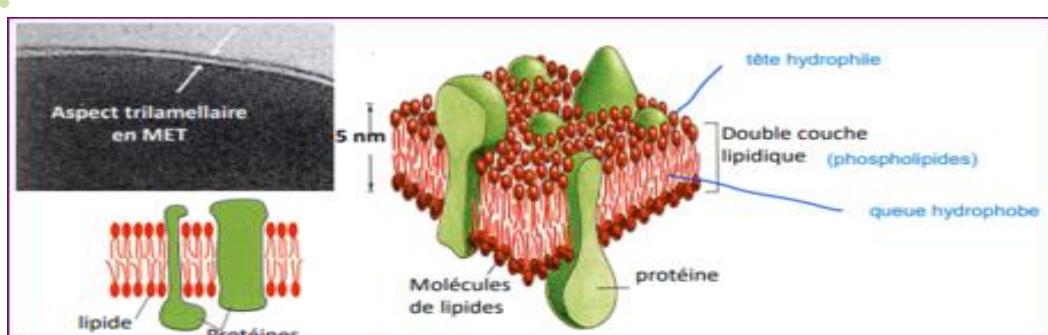
**2. Ultrastructure de la membrane (notion de membrane tristratifiée, fluide et asymétrique)**

### 1. Notion de membrane tristratifiée ou trilamellaire

Cette notion fait référence à l'organisation structurale des membranes biologiques, notamment observée en microscopie électronique ( MET) après une fixation avec des métaux lourds, elle apparaît sous la forme de trois couches distinctes :

- **Deux feuillets sombres (denses aux électrons)** (externe et interne) de 2 à 205 nm correspondant aux têtes hydrophiles des phospholipides (**osmiophile**), fortement fixées aux colorants métalliques.
- **Un feuillet clair** de 3 à 4 nm (moins dense) central (**osmiophobe**) représentant les queues hydrophobes des phospholipides, peu fixées par les métaux lourds.

Cette organisation est universelle chez les cellules **eucaryotes** et **procaryotes**, ainsi que dans les membranes des **organites** (mitochondries, réticulum endoplasmique, A.Golgi. etc...).



**Figure 1 :** photographie en MET, aspect trilamellaire d'une MP, avec des vues schématiques en 2D et 3D.

L'aspect **tristratifié** caractéristique des membranes biologiques en microscopie électronique résulte de la fixation préférentielle de l'**osmium** sur les **régions polaires** des phospholipides et les protéines des deux feuillets membranaires, tandis que la zone centrale **hydrophobe** apparaît plus **claire**. Cette organisation reflète la nature **amphiphile** des lipides membranaires. A ne pas confondre les 2 notions suivantes.

**a) Amphiphilie** (propriété chimique) : L'amphiphilie est une propriété d'une molécule qui possède une partie hydrophile (polaire, chargée) et une partie hydrophobe (apolaire). C'est une notion chimique et structurale.

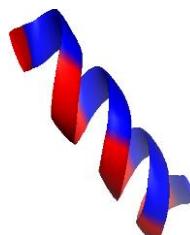
**Exemples :** Phospholipides qui des têtes polaires hydrophiles et deux queues d'acides gras hydrophobes.

L'amphiphilie explique la formation spontanée **de bicouches lipidiques** et **l'auto-assemblage des membranes** biologiques.

**b) L'amphipathie décrit une organisation spatiale** : C'est une notion structurale et fonctionnelle, pas uniquement chimique. Des régions hydrophiles et hydrophobes sont séparées dans l'espace souvent au sein d'une structure tridimensionnelle. **Exemple1** : Hélice  $\alpha$  **amphipathique** possède une face hydrophobe et une face hydrophile (ou chargée). **Exemple2** : **Peptides signal mitochondriaux** (MTS), il est riche en **charges positives** d'un côté et hydrophobes de l'autre. On parle donc d'une structure **amphipathique**.

## 2. Asymétrie membranaire

L'asymétrie est une propriété fondamentale de la membrane plasmique. Elle résulte de la répartition inégale des lipides, protéines et glucides entre les deux feuillets de la bicouche.



### A. Exemples d'asymétrie :

#### a) Lipides :

- ✓ **Phosphatidylcholine** et **sphingomyéline** : principalement sur le feuillet externe.
- ✓ **Phosphatidylsérine** et **phosphatidyléthanolamine** : localisées sur le feuillet interne.

#### b) Cholestérol : réparti de manière relativement homogène.

#### c) Protéines :

- ✓ **Les protéines périphériques sur la face interne** (ex. : protéines de signalisation).
- ✓ **Les protéines glycosylées sur la face externe** (ex. : récepteurs).

#### e) Glucides : Exclusivement sur la **face externe**, participant à la reconnaissance cellulaire et aux interactions avec l'environnement.

### B. Le glycocalyx : une conséquence de l'asymétrie

Le glycocalyx est un revêtement fibrillaire appelé **cell-coat**, il s'agit d'une couche de glucides présente uniquement sur le feuillet externe de la membrane plasmique. Il est constitué de :

- ✓ **Glycoprotéines** : protéines membranaires liées à des chaînes glucidiques courtes et ramifiées (oligosaccharides). généralement attachées par des liaisons **N-glycosidiques** (sur l'asparagine) ou **O-glycosidiques** (sur la **Sérine** ou la **Thréonine**).

- ✓ **Protoglycans** : Constitués d'un **noyau protéique** auquel sont attachées de longues chaînes de **glycosaminoglycans** (GAGs), qui sont des polysaccharides linéaires chargés négativement, souvent sulfatés (ex. Héparane sulfate).
- ✓ **Glycolipides** (lipides associés à des résidus glucidiques).

Puisque les chaînes glucidiques ne se trouvent que sur le feuillet externe, elles renforcent l'**asymétrie membranaire** et jouent un rôle clé dans plusieurs fonctions.

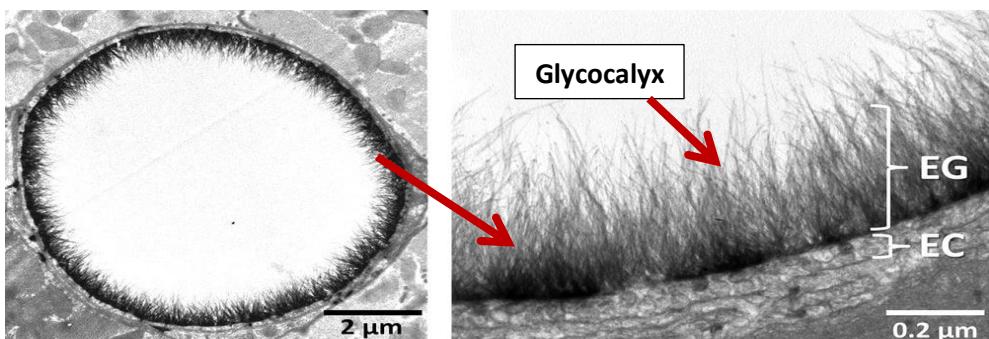


Figure 2 : The endothelial glycocalyx

**A titre indicatif** : La détérioration du **glycocalyx endothérial** est considérée comme une étape précoce dans l'apparition de toutes les complications vasculaires chroniques.

#### C. Rôles de l'asymétrie :

- ✓ Maintien de la **polarité cellulaire**.
- ✓ **Signalisation cellulaire** (ex. : l'exposition de la **phosphatidylsérine** sur le feuillet externe peut signaler l'apoptose) eat me !
- ✓ **Interaction avec l'environnement extracellulaire**.

**D. Protéines** : Certaines protéines, comme les **radeaux lipidiques**, peuvent localement rigidifier la membrane.

**E. Asymétrie et fluidité en interaction** : Ces deux propriétés sont étroitement liées

- ❖ L'asymétrie dépend des enzymes spécifiques (flippases, floppases, scramblases) qui déplacent les lipides entre les feuillets.
- ❖ La fluidité permet les réorganisations dynamiques de la membrane, tout en maintenant son asymétrie fonctionnelle.

### 3. Résultats de l'analyse des répliques membranaires (notion d'hémimembranaire et de particule globulaires intramembranaire)

#### 1. Membrane hémimembranaire

Le terme hémimembranaire fait référence aux deux feuillets qui composent une membrane biologique, notamment observée en cryofracture. La bicoche lipidique se sépare généralement au niveau du plan hydrophobe, donnant naissance à **deux hémimembranes** :

- **Face P (protoplasmique)** : Correspond à la couche interne de la membrane plasmique, tournée vers le cytoplasme.
- **Face E (exoplasmique)** : Correspond à la couche externe, tournée vers l'extérieur de la  $\mathcal{C}$ .

Ces feuillets révèlent l'organisation asymétrique des lipides et des protéines transmembranaires.

## 2. Particules globulaires intramembranaires

Les particules globulaires intramembranaires (ou **IMP** : Intramembranous Particles) sont des structures observées au microscope électronique après cryofracture. Elles correspondent aux domaines transmembranaires des protéines intégrales, qui restent ancrées dans l'un des feuillets après la séparation de la bicouche. Elles apparaissent comme des structures sphériques dispersées sur la face P principalement (bien que certaines puissent être visibles sur la face E). Leur densité et leur répartition varient selon le type cellulaire et la fonction membranaire.

## 3. Rôle des IMP :

- ✓ **Protéines de transport** : Canaux ioniques, transporteurs.
- ✓ **Récepteurs** : Impliqués dans la signalisation cellulaire.
- ✓ **Adhésion** : Protéines d'attachement pour les jonctions intercellulaires.
- ✓ **Enzymes** : Associées à des activités métaboliques locales.

## 4. Pathologies :

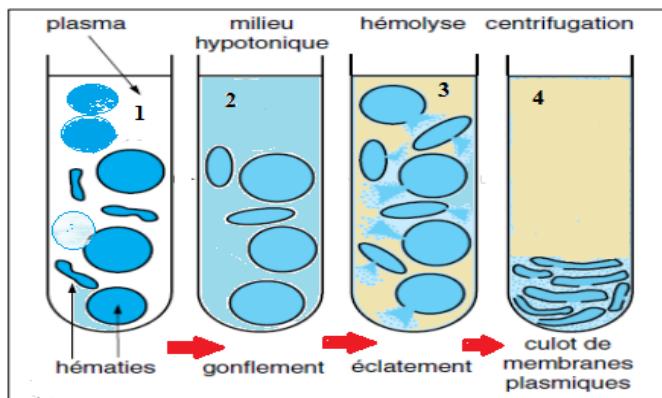
Les anomalies dans l'organisation des **IPM** ou des **hémimembranes** peuvent révéler des dysfonctionnements membranaires (ex. : défauts dans les canaux ioniques dans certaines maladies génétiques). En effet, des mutations génétiques affectant les **IPM**, les canaux ioniques ou les protéines associées aux membranes peuvent provoquer une large gamme de maladies génétiques comme : **Anémie hémolytique héréditaire**, **Dystrophie musculaire de Duchenne**, **Syndrome de Liddle** (Mutation des gènes SCNN1A, SCNN1B, ou SCNN1G, codant pour les sous-unités du canal sodique épithélial (ENaC)....

## 4. Procédé d'isolement (hémolyse + centrifugation) en vue d'une analyse chimique qualitative et quantitative de la membrane de l'hématie).

L'isolement de la membrane des hématies (érythrocytes) à des fins d'analyse chimique qualitative et quantitative repose sur des étapes précises impliquant **l'hémolyse** et la **centrifugation**. Le procédé repose sur :

**A. L'hémolyse** : Rupture des hématies dans une solution hypotonique pour libérer l'hémoglobine. Prélever du sang sur un anticoagulant (par ex., EDTA ou citrate). Par une centrifugation à faible vitesse ( $\approx 1\ 000\ g$ , 10 minutes) on fait séparer le plasma et les  $\mathcal{C}$ s sanguines. Après laver les hématies 2-3 fois avec une solution saline isotonique (NaCl 0,9 %).

- ✓ **Rupture des hématies** : Resuspendre les hématies lavées dans la solution hypotonique (eau distillée). Laisser agir quelques minutes à température ambiante pour provoquer l'hémolyse (libération de l'hémoglobine).
- ✓ **Vérification de l'hémolyse** : Obtenir une solution transparente ou légèrement colorée en rouge, signe de la libération de l'hémoglobine.



**Figure 3** : Etapes d'hémolyse et obtention de la membrane plasmique

**B. La centrifugation pour isoler les membranes**: Séparation des membranes (ou fantômes membranaires) des autres composants cellulaires (hémoglobine, ions, etc.).

- ✓ **Centrifugation différentielle** : Centrifuger la solution hémolysée à 10 000 - 20 000 g pendant 20-30 minutes à 4 °C. Les membranes (fantômes d'érythrocytes) forment un culot blanchâtre ou rosé.
- ✓ **Lavage des membranes** : Resuspendre le culot dans une solution tampon isotonique (ex. tampon phosphate NaCl 0,1 M, pH 7,4). Répéter la centrifugation 2-3 fois pour éliminer les résidus d'hémoglobine.

Travailler à basse température (4 °C) pour limiter l'activité enzymatique et la dégradation des composants membranaires.

## 5. Composants moléculaires de base (lipides; protéines, glucides) de la membrane érythrocytaire et les proportions et la distribution de leur variétés.

La **membrane des érythrocytes** (globules rouges ou hématies) est une structure hautement organisée, composée de lipides, de protéines, et de glucides. Ces composants sont répartis de manière asymétrique pour répondre aux besoins fonctionnels spécifiques des érythrocytes, notamment leur flexibilité, leur stabilité, et leur capacité à interagir avec l'environnement.

**1. Composition globale de la membrane érythrocytaire** : en termes de proportion pondérale (exprimée en fonction de leur poids) :

- ✓ Protéines : ~ 50 % ; Lipides : ~ 40 % ; Glucides : ~ 10 %

## A. Lipides membranaires : représentent ~40 % du poids sec de la membrane.

- ✓ Phospholipides : ~60-65 % des lipides.
- ✓ Cholestérol : ~30-35 % des lipides.
- ✓ Glycolipides : ~5-10 % des lipides.

### 1) Principaux phospholipides de répartition asymétrique entre les deux feuillets de la bicoche :

#### ➤ Feuillet interne (cytoplasmique) :

- ✓ Phosphatidyléthanolamine (PE) : ~20 %.
- ✓ Phosphatidylsérine (PS) : ~10-15 %. L'exposition de la Phosphatidylsérine sur le feuillet externe est un signal d'apoptose (eat me!).
- ✓ Phosphatidylinositol (PI) : ~2-5 % (rôle dans la signalisation).

#### ➤ Feuillet externe (exoplasmique) :

- ✓ Phosphatidylcholine (PC) : ~30 %.
- ✓ Sphingomyéline (SM) : ~25 %.

### 2) Cholestérol : Distribué de manière uniforme entre les deux feuillets. Joue un rôle dans la fluidité et la stabilité membranaire.

### 3) Propriétés bipolaires et amphiphiles des lipides membranaires :

Les lipides membranaires partagent une propriété essentielle : ils sont **bipolaires** et **amphiphiles**. Cela signifie qu'ils possèdent une région hydrophobe, majoritaire en volume, et une région hydrophile, capable d'interagir avec l'eau. La partie hydrophile est généralement constituée de groupements polaires tels que l'acide phosphorique, des motifs glucidiques, des fonctions amines ou acides.

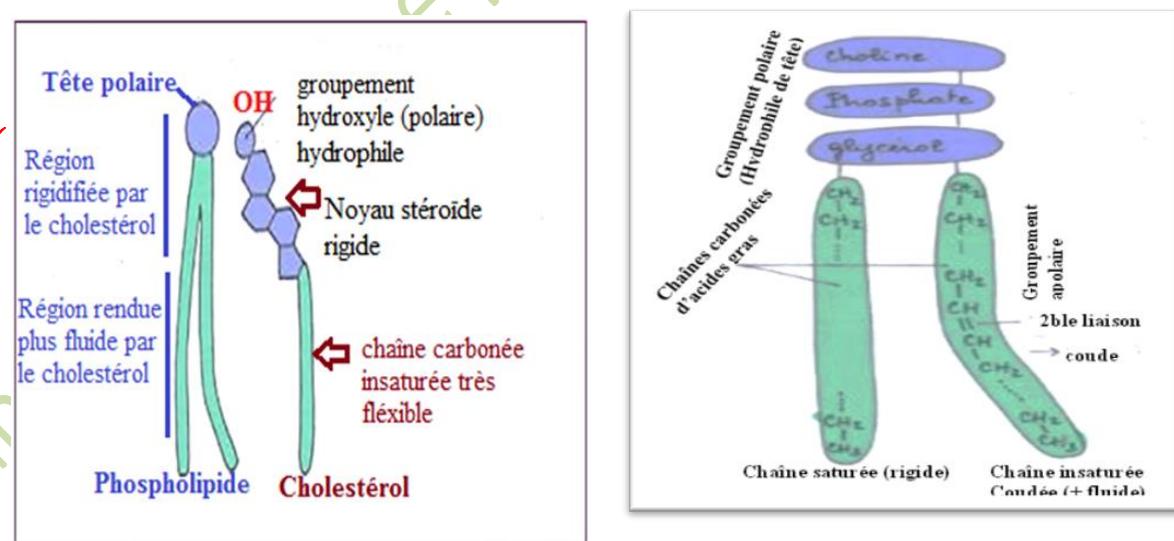
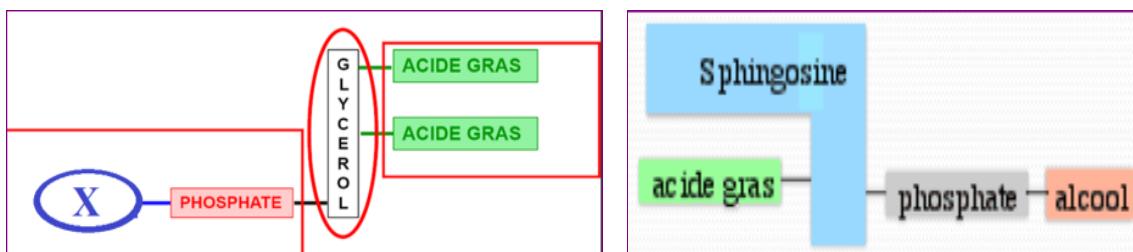


Figure 4 : Molécule amphiphile de phospholipide et rôle du cholestérol dans fluidité membranaire.

On distingue 3 catégories de lipides membranaires : les **phospholipides**, les **glycolipides** et les **stérols**.

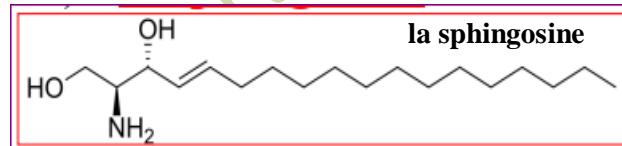
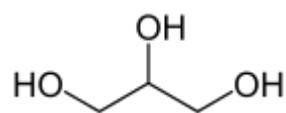
**a) Les phospholipides :** Ce sont des molécules complexes contenant, outre C, H et O, du phosphore et éventuellement de l'azote.



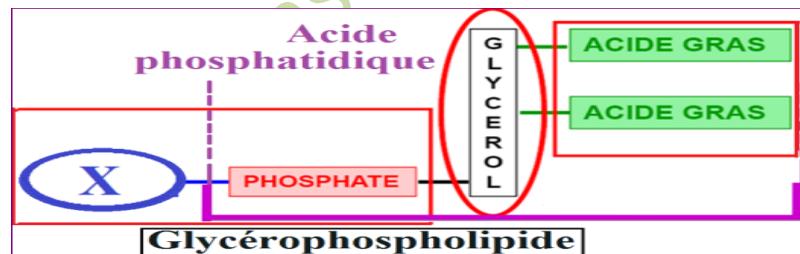
L'alcool, qui est lié à un ou deux acides gras, est soit le **glycérol** ( $\text{HOH}_2\text{C}-\text{CHOH}-\text{H}_2\text{OH}$ ), soit un alcool aminé à chaîne grasse (chaîne hydrocarbonée) : la **sphingosine** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}$ ).

On parle, selon le cas, de : ♦ **Glycérophospholipide** (les plus abondants).

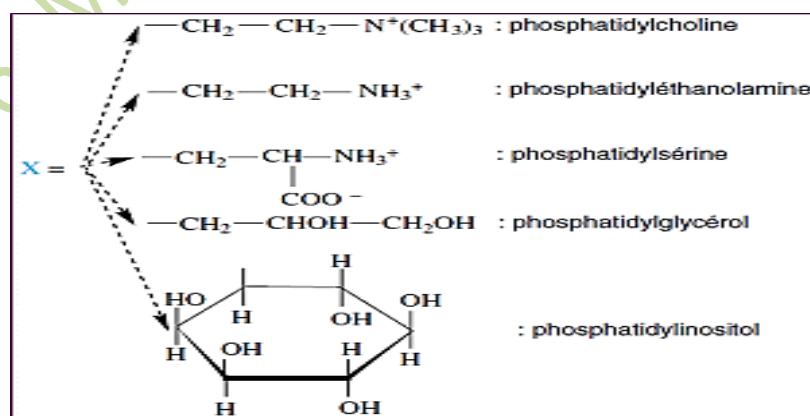
♦ **Sphingophospholipide.**



**a.1. Glycérophospholipide :** Les trois fonctions alcool du **Glycérol** sont estérifiées par **2 AG** et le **phosphate**, constituant ainsi l'**acide phosphatidique**, comme sur le schéma suivant.



La dernière molécule **X** donne l'identité au lipide en question,

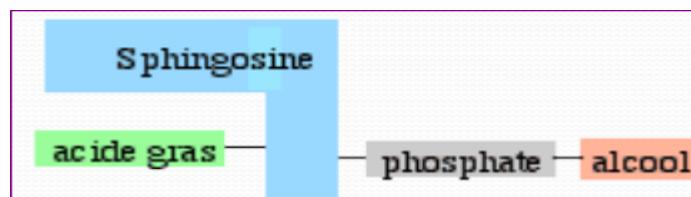


La molécule finale porte, suivant les cas, le nom de:

- **Phosphatidyl-glycérol = Diphosphatidylglycérol** (ou **cardiolipine** caractéristique de la membrane interne des mitochondries),
- **Phosphatidyl- inositol**,
- **Phosphatidyléthanolamine**,
- **Phosphatidylcholine**,
- **Phosphatidylsérine**.

### a. 2. Les Sphingolipides

La **sphingosine** s'associe d'une part à un groupement phosphate formant ainsi la « tête » hydrophile (polaire) du sphingolipide, et d'autre part à une chaîne hydrocarbonée d'une molécule d'acide gras, qui représente la «queue » hydrophobe (voir le schéma suivant).

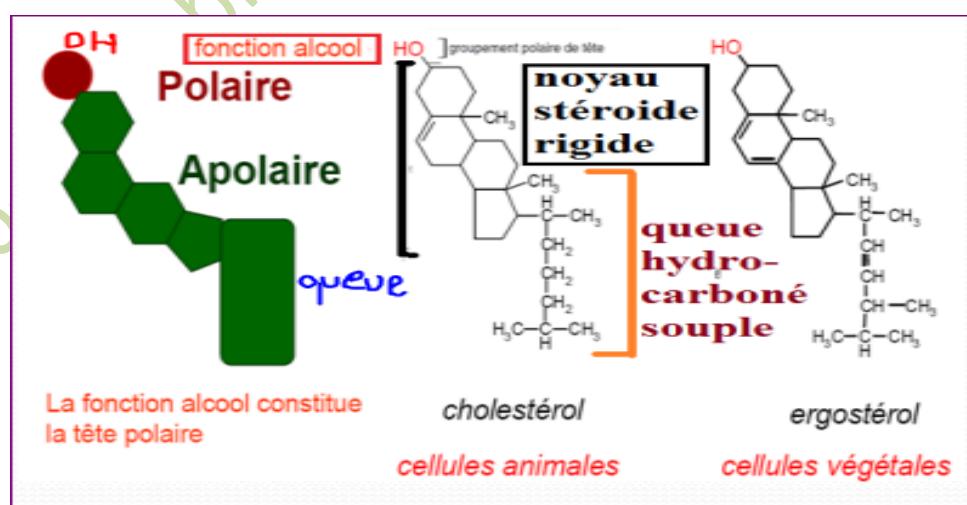


Chez l'Homme, les **sphingomyélines** constituent environ 85 % de tous les sphingolipides.

### b. Le Cholestérol

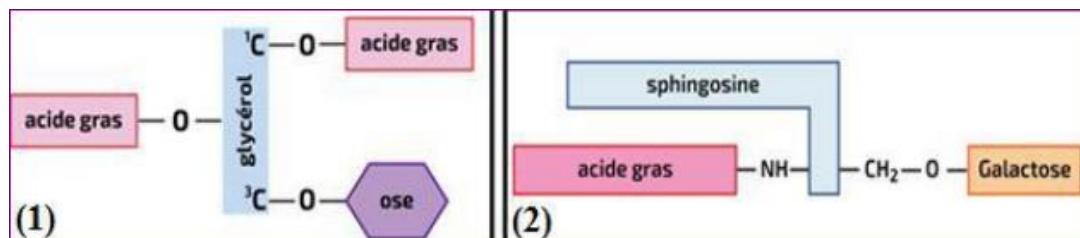
Le **cholestérol (Les stérols)** ; ne répond pas exactement à la définition classique des lipides mais sont des molécules apparentées au plan physicochimique (**faible affinité pour l'eau**).

- Il est abondant dans les membranes cellulaires des eucaryotes absent chez les procaryotes
- Il intervient dans la fluidité et la stabilité mécanique des membranes biologiques.
- Il est l'un des constituants des radeaux membranaires lipidiques.
- Il est également le précurseur des Hormones stéroïdes.



### c. Les Glycolipides

Ils ne possèdent pas **d'acide phosphorique**. Ils sont construits à partir de **glycérol** = **glycéroglycolipides** (1) ou de **sphingosine** = **sphingoglycolipides** (2), mais la troisième fonction alcool du premier ou la fonction alcool terminale du second sont directement estérifiées **par un sucre** ou un dérivé de sucre qui constituent le **groupement polaire** «de tête». Les **glycolipides neutres** à **sphingosine** sont très abondants chez les animaux, en particulier dans les  $\mathcal{C}$ s nerveuses.

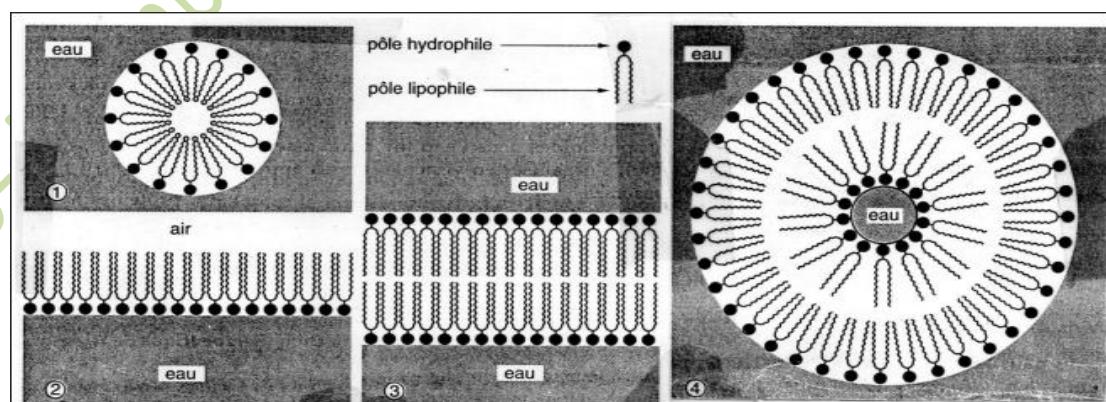


## 6. Propriétés des lipides (autoassemblage, autofermeture, et fluidité), des protéines (fluidité) et des glucides (charge négative).

### I- Caractéristiques des lipides membranaires

#### 1) Autoassemblage spontané en milieu aqueux

Les lipides membranaires possèdent une nature amphiphile, caractérisée par une tête polaire hydrophile et osmiophile (lipophile) ainsi qu'une queue apolaire hydrophobe et osmiophile (lipophile). Cette propriété physico-chimique est à l'origine de leur capacité à s'autoassembler spontanément en structures organisées, telles que les bicouches lipidiques ou les micelles, lorsqu'ils sont en milieu aqueux. Grâce à cette amphiphilie, les lipides adoptent des arrangements spécifiques en réponse à leur environnement, permettant ainsi la formation de diverses structures d'autoassemblage, dont quatre principaux types peuvent être distingués.



**Figure 5 :** Propriétés des molécules amphiphiles en milieu aqueux (auto-assemblage spécifique) des lipides membranaires. (1) Micelles ; (2) Monocouche plane ; (3) bicouche plane simple ; (4) Liposome uni lamellaire.

#### 2) fluidité des membranes :

La souplesse, la résistance et la malléabilité de la membrane plasmique est due à la fluidité (viscosité) des molécules lipidiques.

- **Déplacement latéral:** chaque molécule lipidique peut se déplacer latéralement dans le plan de chaque couche, ces mouvements sont rapides (2µm /seconde).
- **Déplacement transversal:** La molécule lipidique peut passer d'une couche à l'autre, il s'agit d'un mouvement plus difficile. Ce mécanisme est appelé la diffusion transversale ou **flip-flop** (basculer), il nécessite le retournement complet de la molécule et exige un apport énergétique (ATP) avec présence d'enzymes spécifiques **les flipases**.

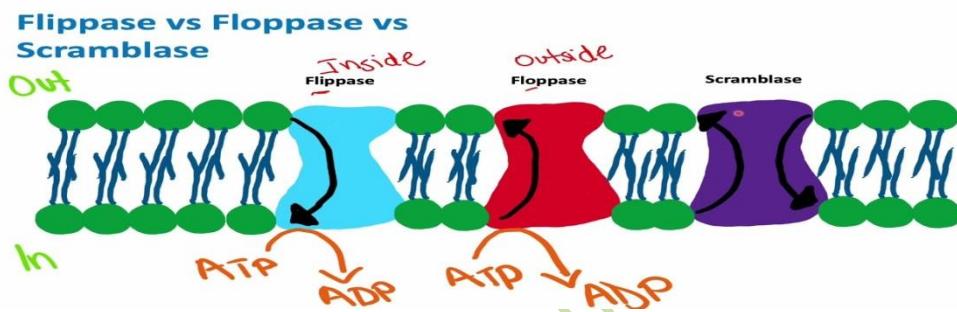


Figure 6: Flipase , Floppase et Scramblase

**Flip** : vers l'intérieur, **Flop** : vers l'extérieur, **Scramble** : mélange tout (Mélange non spécifique des phospholipides entre les deux feuillets et perte de l'asymétrie. Il est **indépendante de l'ATP**, il est activée par **l'augmentation du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire**, le **stress cellulaire** et l'exposition de la phosphatidylsérolne à la surface cellulaire et enfin **l'apoptose**.

#### Facteurs influençant la fluidité membranaire

❖ **La composition en acides gras des lipides membranaires :** Le degré de fluidité des membranes est conditionné par la nature et la longueur des acides gras des lipides membranaires plus une bicouche est riche en acides gras courts et insaturés, plus elle constitue un assemblage souple et fluide.

- Les acides gras possédant dans leur chaîne carbonée une ou **plusieurs doubles liaisons** qui créent un angle ou un coude rigide à 30° donnant à la molécule une structure non linéaire.
- Les **doubles liaisons** contribuent à affaiblir les interactions de **Van Der Waals** entre les chaînes voisines. La membrane devient plus fluide.

❖ **La température :** Le degré de fluidité des membranes est aussi conditionné par des facteurs externes. Une augmentation de température entraîne une mobilité accrue et des déformations des chaînes d'acides gras des lipides, la MP prend alors un aspect fluide. Par contre une diminution de température entraîne, la MP prend alors un aspect visqueux plus que la membrane est composée de phospholipides saturés et à longue chaîne, moins qu'elle peut maintenir une fluidité aux températures faibles.

❖ **La richesse en cholestérol :** La proportion de cholestérol dans les bicouches, peut être élevée et atteindre parfois 25 % des lipides totaux. Le cholestérol agit par deux critères :

**a) Par sa conformation:**

- Rigide au niveau du noyau tétracyclique,
- Souple au niveau de la chaîne hydrophobe

**b) Et sa position par rapport aux autres lipides :** Le cholestérol présente aussi un effet **tampon** puisqu'il tend à empêcher les acides gras d'entrer en contact étroit et d'établir des liens solides lorsque la température basse de transition est atteinte, et au contraire à les maintenir associés aux températures élevées.

**Remarque:** Toutes les *Cs*, y compris les plus simples d'entre elles, les Bactéries, sont capables de réguler et d'adapter la composition lipidique de leurs membranes en fonction des conditions du milieu, afin de maintenir une fluidité optimale.

**Exemples:** la température de croissance d'*Escherichia coli*, est normalement de 37 °C, lorsque qu'elle est cultivée à 27 °C, on observe que la quantité relative des chaînes hydrocarbonées insaturées contenues dans ses lipides membranaires augmente significativement; **la fluidité est ainsi conservée.**

**B. Protéines membranaires :** Les protéines représentent ~50 % du poids de la membrane.

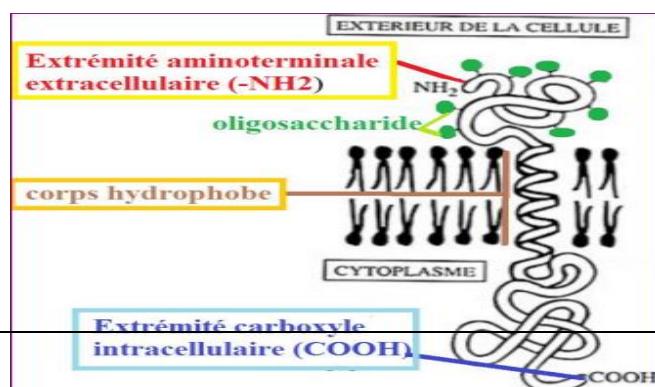
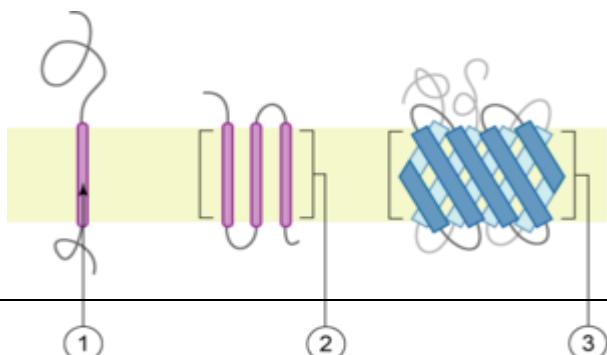
- **Protéines extrinsèques** (périmétriques) : soit extracellulaire soit cytosolique.
- **Protéines intrinsèques** : soit transmembranaire, ancrées dans le feuillet externe ou ancrées dans le feuillet externe

**1. Les protéines intégrales (transmembranaires) :** Elles traversent de part en part la membrane, et interagissent avec la partie hydrophobe de la bicoche lipidique. Elles sont donc intrinsèques, leur extraction entraîne la déstabilisation de la membrane. Ces protéines possèdent :

- ✓ Un **domaine amino-terminal** (-NH<sub>2</sub>) extracellulaire souvent porteur de résidus glucidiques
- ✓ Une **extrémité carboxyle** (COOH) intracellulaire (voir figure).
- ✓ Un **corps hydrophobe**, qui interagit avec la partie hydrophobe de la bicoche lipidique.

Ces protéines peuvent se présenter sous forme de :

- ✓ Protéine à traversée unique : possédant une seule hélice ou un seul segment transmembranaire.
- ✓ Protéine à traversées multiples : possédant plusieurs segments « tonneau » (parfois plus d'une dizaine).



**Figure 7:** Les différents types de protéines membranaires polytopiques. (1) interaction par une hélice  $\alpha$  hydrophobe transmembranaire ; (2) interaction par plusieurs hélices  $\alpha$  hydrophobes transmembranaires ; (3) interaction par un tonneau  $\beta$  transmembranaires.

**2. Les protéines périphériques :** Elles sont localisées sur la face membranaire extracellulaire, ou cytosolique. Elles peuvent être :

- ✓ **Extrinsèques (superficielles):** détachées de la membrane par une simple modification de la force ionique du milieu. Elles se lient par des interactions essentiellement ioniques, soit aux groupements de tête hydrophile des phospholipides, soit aux portions hydrophiles des protéines.
- ✓ **Intrinsèques ancrées à la membrane par un ancrage lipidique :** leur extraction passe par la déstabilisation des interactions hydrophobes de la bicoche lipidique.

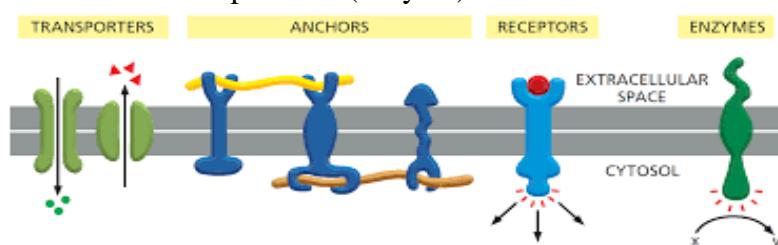
**3. Mobilité ou fluidité des protéines membranaires :** Certaines protéines membranaires (surtout intégrales) peuvent se déplacer latéralement dans la bicoche lipidique. Avec le mécanisme :

- ✓ Mouvement favorisé par la fluidité lipidique.
- ✓ Les protéines sont limitées dans leur diffusion par des interactions avec :
  - ❖ Le cytosquelette sous-jacent.
  - ❖ D'autres protéines membranaires.
  - ❖ Les domaines spécifiques (**lipid rafts**).

**Remarque :** Les protéines aussi ont un mouvement latéral, mais plus lentement. Certaines protéines ont un mouvement plus organisé, elles glissent le long des filaments du cytosquelette grâce aux protéines motrices cytoplasmiques elles même attachées au feuillet interne de la membrane plasmique. Pas de **Flip-Flop** pour les protéines.

**4. Importance fonctionnelle des protéines membranaires:** Permet l'agrégation ou la dispersion des récepteurs. Elles sont essentielles pour :

- ❖ La signalisation cellulaire, récepteurs et les interactions intercellulaires
- ❖ Transport membranaire
- ❖ Adhérence / Cytosquelette
- ❖ Chaîne respiratoire (enzyme)



**Figure 8 :** importance fonctionnelle des protéines membranaires

## 5. Anchorage des protéines au niveau de la membrane :

Il existe trois principaux types de protéines à ancrage lipidique : les **protéines prénylées**, les **protéines acylées** et les protéines à ancrage **glycosylphosphatidylinositol (GPI)**. La liaison de la protéine au GPI est réalisée par un complexe **GPI-transamidase**. Les chaînes d'acide gras du phosphatidylinositol s'insèrent dans le **feuillet externe** de la bicoche lipidique de la membrane plasmique. Ce type de protéines joue un rôle dans **l'embryogenèse, la neurogenèse, le développement, le système immunitaire et la fécondation**.

❖ **Pathologies** : le dysfonctionnement des protéines à ancrage GPI entraîne des maladies parfois graves dont la plus importante et la plus classique est **Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)**, caractérisée par une destruction des globules rouges (hémolyse), Anémie, Hémoglobinurie (urines foncées) et Risque élevé de thromboses. Elle est due à une mutation acquise du gène **PIGA** (dans les cellules souches hématopoïétiques). Les globules rouges manquent de CD55/CD59 entraîne une attaque du complément ce qui induit l'hémolyse.

## 6. Membrane des erythrocytes : on trouve deux catégories principales :

### a) Protéines intégrales (70 %) : Traversent la membrane.

Exemples :

- ❖ **Bande 3** (protéine d'échange anionique, AE1) : ~25 %. Transport de  $\text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$ .
- ❖ **Glycophorine** : ~2-3 %. Porte les antigènes sanguins (groupes sanguins MN).

### b) Protéines périphériques (30 %) : Attachées au cytosquelette sous-membranaire

Exemples :

- ❖ **Spectrine** : ~60 % des protéines périphériques. Maintient l'élasticité et la forme de la membrane.
- ❖ **Ankyrine** : Relie la spectrine à la bande 3.
- ❖ **Actine** : Stabilise la jonction spectrine-ankyrine.

**C. Glucides membranaires** : Les glucides représentent ~10 % du poids sec de la membrane. Ils se trouvent principalement sous forme de glycoprotéines et de glycolipides.

- ✓ **Localisation et rôle** : Exclusivement sur le feuillet externe, formant le glycocalyx qui agit comme une barrière contre les agressions mécaniques et enzymatiques.
- ✓ **Composants clés** : Glycophorine (riche en **acide sialique**, conférant une charge négative à la surface des erythrocytes).
- ✓ **Glycolipides** (porteurs des antigènes des groupes sanguins ABO).
- ✓ **Reconnaissance cellulaire** : Les glucides servent de ligands spécifiques pour les récepteurs (ex. interactions avec les lectines).
- ✓ **Conséquence** : Empêche les Cs de se coller entre elles ou aux parois des vaisseaux par répulsion électrostatique.

## 7. Architecture moléculaire de la membrane et notion de mosaïque fluide et asymétrique.

L'architecture moléculaire de la membrane plasmique repose sur une organisation dynamique et complexe de lipides, protéines et glucides. Ce modèle est décrit par la mosaïque fluide proposée par **Singer et Nicolson (1972)**, qui met en avant la fluidité et l'asymétrie de la membrane.

**1. Composition moléculaire :** La membrane plasmique est composée de :

➤ **Lipides :**

- ✓ **Phospholipides (majoritaires)** : forment une bicouche lipidique avec une tête hydrophile et des queues hydrophobes.
- ✓ **Cholestérol** : stabilise la membrane et régule sa fluidité.
- ✓ **Glycolipides** : présents sur la face externe, impliqués dans la reconnaissance cellulaire.

➤ **Protéines :**

- ✓ **Protéines intégrales (intrinsèques)** : traversent la membrane (ex. transporteurs, récepteurs).
- ✓ **Protéines périphériques (extrinsèques)** : attachées à la surface, souvent impliquées dans la signalisation.

➤ **Glucides :**

- ✓ **Glycoprotéines et glycolipides** : forment le **glycocalyx**, intervenant dans l'adhérence cellulaire et la communication.

### 2. Notion de mosaïque fluide

- ✓ La membrane est fluide, car les lipides et protéines peuvent se déplacer **latéralement**.
- ✓ Le cholestérol module cette fluidité en limitant les mouvements excessifs.
- ✓ Les protéines sont dispersées dans la bicouche, formant une mosaïque dynamique.

### 3. Notion d'asymétrie

- ✓ **Répartition inégale des lipides** : certains phospholipides (ex. **phosphatidylsérine**) sont plus abondants sur la face interne.
- ✓ **Glycocalyx** : les glucides ne sont présents que sur la face externe.

## 8. Notion de microdomaine membranaire (radeau lipidique).

Les microdomaines membranaires, ou **radeaux lipidiques** (lipid rafts), sont des régions spécialisées de la membrane plasmique, enrichies en lipides spécifiques et en protéines associées. Ils jouent un rôle clé dans la signalisation cellulaire, le trafic membranaire et l'organisation des protéines à la surface de la C.

### 1. Caractéristiques des radeaux lipidiques

**a) Composition biochimique :** Riche en **sphingolipides** et **cholestérol**, qui leur confèrent une structure plus ordonnée et **moins fluide** que le reste de la membrane. Contiennent des protéines spécifiques comme les **caveolines**, **flottilines** et des récepteurs impliqués dans la signalisation cellulaire.

**b) Organisation et structure :**

- ❖ **Épaisseur** : Légèrement plus épais (~4-6 nm) que le reste de la membrane (~3-4 nm) en raison de la présence de sphingolipides à longues chaînes hydrocarbonées.
- ❖ **Diamètre** : De 10 à 200 nm, ce qui les rend difficiles à observer directement en microscopie conventionnelle.

**2. Rôle fonctionnel :**

- ❖ **Plateforme de signalisation** : Regroupe les récepteurs et protéines impliqués dans la communication cellulaire.
- ❖ **Endocytose et exocytose** : Participe au transport de certaines molécules et agents pathogènes.
- ❖ **Interaction avec le cytosquelette** : Lie les protéines d'échafaudage (*scaffold proteins*) et stabilise les domaines membranaires ayant un rôle dans la régulation des voies de signalisation cellulaire.

**3. Types de microdomaines membranaires :**

- ❖ **Caveolae** : Invaginations riches en caveoline, jouant un rôle dans l'endocytose et la transduction des signaux.
- ❖ **Plaques lipidiques** : Structures plus rigides impliquées dans l'ancre de protéines spécifiques.

**4. Importance biologique :** Les radeaux lipidiques sont impliqués dans plusieurs processus physiologiques et pathologiques, comme la signalisation immunitaire, la réponse aux infections virales (ex : **virus du VIH** qui utilise ces radeaux pour pénétrer dans les **Cs**).

## 9. Identification et localisation des spécialisations morphologiques de la membrane des **Cs** polarisées (entérocytes, **Cs** rénale, **Cs** de l'épididyme).

Les **Cs** polarisées possèdent une organisation asymétrique de leur membrane plasmique, avec des domaines spécialisés en fonction de leur rôle dans l'**absorption**, la **sécrétion** ou le **transport**. On retrouve ces spécialisations principalement au niveau des **entérocytes** (intestin), des **Cs rénales** (tubules rénaux) et des **Cs de l'épididyme** (appareil reproducteur masculin).

**1. Entérocytes (intestin grêle) :** Les entérocytes sont des **Cs** absorbantes tapissant l'épithélium de l'intestin grêle.

**a) Spécialisations**

- ❖ **Pôle apical** (face vers la lumière intestinale) :
- ❖ **Microvillosités** : Augmentent la surface d'absorption des nutriments.
- ❖ **Glycocalyx** : Recouvre les microvillosités et contient des enzymes digestives (ex : lactase, sucrase).

- ❖ **Jonctions serrées** (tight junctions) : Maintiennent l'étanchéité entre les Célules et régulent le passage des molécules.

**b) Pôle basolatéral** (face vers le sang et le tissu conjonctif) :

- ❖ **Jonctions adhérentes et desmosomes** : Assurent la cohésion entre Célules.
- ❖ **Pompes et transporteurs membranaires** : Permettent le passage des nutriments vers la circulation sanguine.

**2. Cellules rénales (tubules rénaux)** : Les Célules des tubules rénaux jouent un rôle clé dans la réabsorption des nutriments et la filtration des déchets.

**a) Spécialisations**

- ❖ **Pôle apical** (face vers la lumière du tubule) :
- ❖ **Microvillosités** (bordure en brosse) : Présentes surtout dans le tube proximal, elles augmentent la surface d'échange pour la réabsorption d'eau, de glucose et d'ions.
- ❖ **Cadhérines et tight junctions** : Limitent la diffusion passive des molécules entre les Célules.

**b) Pôle basolatéral** (face vers les capillaires) :

- ❖ **Pompes Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> et canaux ioniques** : Maintiennent l'équilibre ionique et assurent le passage des nutriments vers le sang.
- ❖ **Invaginations membranaires** : Augmentent la surface d'échange avec le capillaire sanguin pour optimiser les échanges ioniques.

**3. Cellules de l'épididyme (appareil reproducteur masculin)** : Ces Célules assurent la maturation et le stockage des spermatozoïdes dans l'épididyme.

**a) Spécialisations**

- ❖ **Pôle apical** (face vers la lumière du canal épидidymaire) :
- ❖ **Stérécils** : Longues expansions cytoplasmiques non mobiles qui augmentent la surface de contact avec le fluide environnant pour absorber les sécrétions et nourrir les spermatozoïdes.
- ❖ **Jonctions serrées** : Maintiennent la barrière hémato-épididymaire et protègent les spermatozoïdes des attaques immunitaires.

**b) Pôle basolatéral** (face vers les vaisseaux sanguins) :

- ❖ **Transporteurs membranaires** : Impliqués dans les échanges ioniques et la modification de la composition du fluide épидidymaire.
- ❖ **Jonctions communicantes** (gap junctions) : Assurent la communication entre Célules adjacentes.

**10. Ultrastructure des spécialisations apicales (microvillosités) et latérobasale (invagination, zonulaoccludens, zonulaadhérens, maculaadhérens, Gap)**

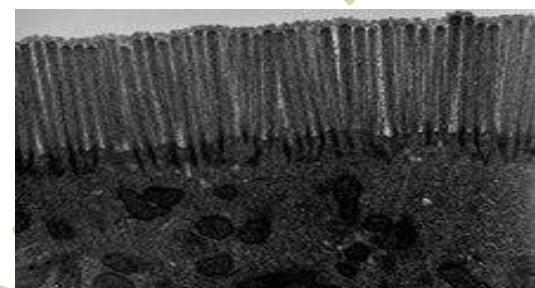
Les *Cs* polarisées présentent des spécialisations membranaires apicales et latérobasales qui permettent des fonctions spécifiques comme l'absorption, la filtration, l'adhérence et la communication intercellulaire.

**1. Spécialisations apicales :** Les spécialisations apicales concernent la surface libre de la *C*, qui est souvent en contact avec un milieu extracellulaire (ex : lumière intestinale, tubules rénaux, épididyme).

❖ **Ultrastructure des microvillosités :**

- Axes constitués de **filaments d'actine** reliés à la membrane par des protéines de liaison (fimbrine, villine, fascine).
- Réseau terminal d'actine **ancré à la membrane basale** via des **filaments intermédiaires**.
- Présence d'un **glycocalyx** recouvrant les microvillosités, contenant des enzymes digestives et des récepteurs.

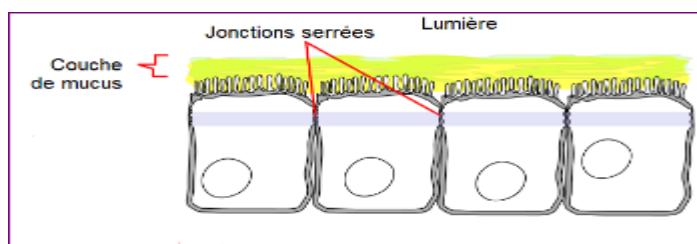
**Figure 9 :** Microvillosités sur une coupe de **hépatite humain** en microscopie électronique en transmission.



**2. Spécialisations latérobasales :** Les spécialisations latérobasales permettent l'adhérence entre *Cs* et la communication dans un tissu épithelial.

**a) Zonula occludens (Jonctions serrées) :** Ce sont des jonctions qui assurent une barrière d'étanchéité entre les *Cs* adjacentes. Les jonctions serrées ou étanches ou imperméables ou occlusives (dites **zonula occludens**).

- **Ultrastructure :** Constituées de protéines transmembranaires (**claudines**, **occludines**, **JAMs**) formant un réseau de sillons et crêtes visibles en microscopie électronique.
- Ancrées au **cytosquelette** via des protéines adaptatrices (ZO-1, ZO-2, ZO-3) connectées aux filaments d'actine.
- Maintien de la **polarité cellulaire** en séparant les domaines apical et basolatéral.



**Figure 10 :** Polarité des *Cs* épithéliales

**b) Zonula adherens (Jonctions adhérentes) :** Ces jonctions assurent l'adhésion intercellulaire et l'ancre du cytosquelette.

❖ **Ultrastructure :**

- **Protéines transmembranaires** : cadhérines (E-cadhérine) interagissant avec celles des  $\mathcal{C}$ s adjacentes.
- Plaque sous-membranaire contenant des protéines d'ancrage (caténines, vinculine,  $\alpha$ -actinine).
- Association aux filaments d'actine, formant une ceinture contractile.
- Participation à la signalisation cellulaire et au maintien de l'architecture tissulaire.

**c) Macula adherens (Desmosomes)** : Les desmosomes sont des jonctions d'ancrage très résistantes, particulièrement abondantes dans les tissus soumis à des tensions mécaniques (épiderme, cœur).

❖ **Ultrastructure :**

- **Plaque cytoplasmique dense**, contenant des protéines de liaison (plakoglobine, desmoplakine).
- **Protéines transmembranaires** : desmoglycines et desmocollines interagissant entre  $\mathcal{C}$ s.
- **Ancre aux filaments intermédiaires** (kératine ou desmine selon le type cellulaire).
- **Résister aux contraintes physiques.**

**d) Gap junctions (Jonctions communicantes)** : Ce sont des canaux intercellulaires permettant le passage direct d'ions et de petites molécules entre  $\mathcal{C}$ s adjacentes.

❖ **Ultrastructure :**

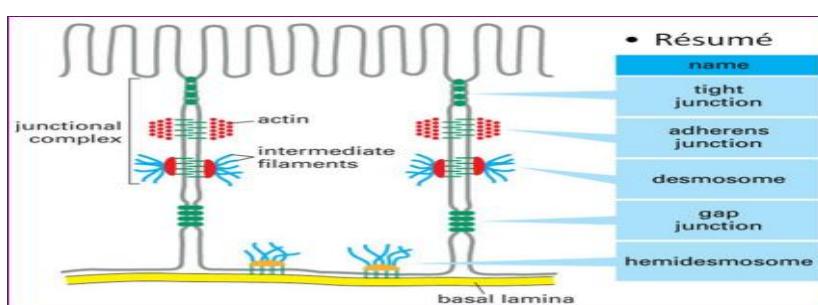
- Constituées de connexions (assemblage de 6 connexines).
- Visible en microscopie électronique sous forme de plaques ponctuées.
- **Rôle** : Communication intercellulaire rapide. Transmission de signaux électriques et métaboliques (ex :  $\mathcal{C}$ s cardiaques, neurones).

**e) Invaginations basales** : sont des replis de la membrane basale augmentant la surface d'échange avec le tissu conjonctif sous-jacent.

❖ **Ultrastructure :**

- Présence de nombreuses mitochondries alignées dans les invaginations.
- Association aux pompes ioniques  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase pour le transport actif.

➤ **Rôle** : Facilitation des échanges ioniques et métaboliques. Et Optimisation du transport actif (ex :  $\mathcal{C}$ s des tubules rénaux, glandes exocrines).



**Figure11** : Représentation d'une  $\mathcal{C}$  épithéliale reliée aux  $\mathcal{C}$ s adjacentes par les trois principaux types de jonctions : jonctions serrées, desmosomes et jonctions ouvertes.

**11. Comparaison des compositions moléculaires et les fonctions des dispositifs jonctionnels dans différents types cellulaires (présenter sous forme de tableau synthétique)**

Type de jonction	Composition moléculaire principale	Fonction	Types cellulaires concernés
<b>Jonctions serrées (Zonula occludens)</b>	Claudines, Occludines, JAMs, Protéines ZO-1, ZO-2, ZO-3	Assurent l'étanchéité entre $\mathcal{C}$ s, empêchent la diffusion paracellulaire, maintiennent la polarité cellulaire	Épithéliums intestinaux, endothélium vasculaire, barrière hémato-encéphalique
<b>Jonctions adhérentes (Zonula adherens)</b>	Cadhérines (E-cadhérine), Caténines, Vinculine, $\alpha$ -actinine	Stabilisent les contacts intercellulaires, participent à la signalisation cellulaire	Épithéliums, $\mathcal{C}$ s endothéliales, cardiomyocytes
<b>Desmosomes (Macula adherens)</b>	Desmoglénines, Desmocollines, Plakoglobin, Desmoplakine, Filaments intermédiaires (Kératine ou Desmine)	Cohésion et résistance mécanique aux contraintes	Épiderme, $\mathcal{C}$ s musculaires cardiaques
<b>Hémidesmosomes</b>	Intégrines ( $\alpha 6\beta 4$ ), Plectine, Laminine 5, Filaments intermédiaires	Ancrage des $\mathcal{C}$ s à la lame basale	Kératinocytes, $\mathcal{C}$ s épithéliales
<b>Jonctions communicantes (Gap junctions)</b>	Connexines (Cx26, Cx43, etc.), Connexons	Permettent le passage de petites molécules et d'ions, coordination des signaux	$\mathcal{C}$ s cardiaques, neurones, $\mathcal{C}$ s musculaires lisses, hépatocytes

Ce tableau met en évidence la diversité des jonctions cellulaires en fonction de leur **composition moléculaire** et de leur **rôle fonctionnel** dans les tissus.

*Congratulations and thank you for taking the time to read my course! Your dedication to learning is truly appreciated, and I hope it brings you valuable knowledge and success. Keep up the great work!. Dr. Bouldjedri M.*