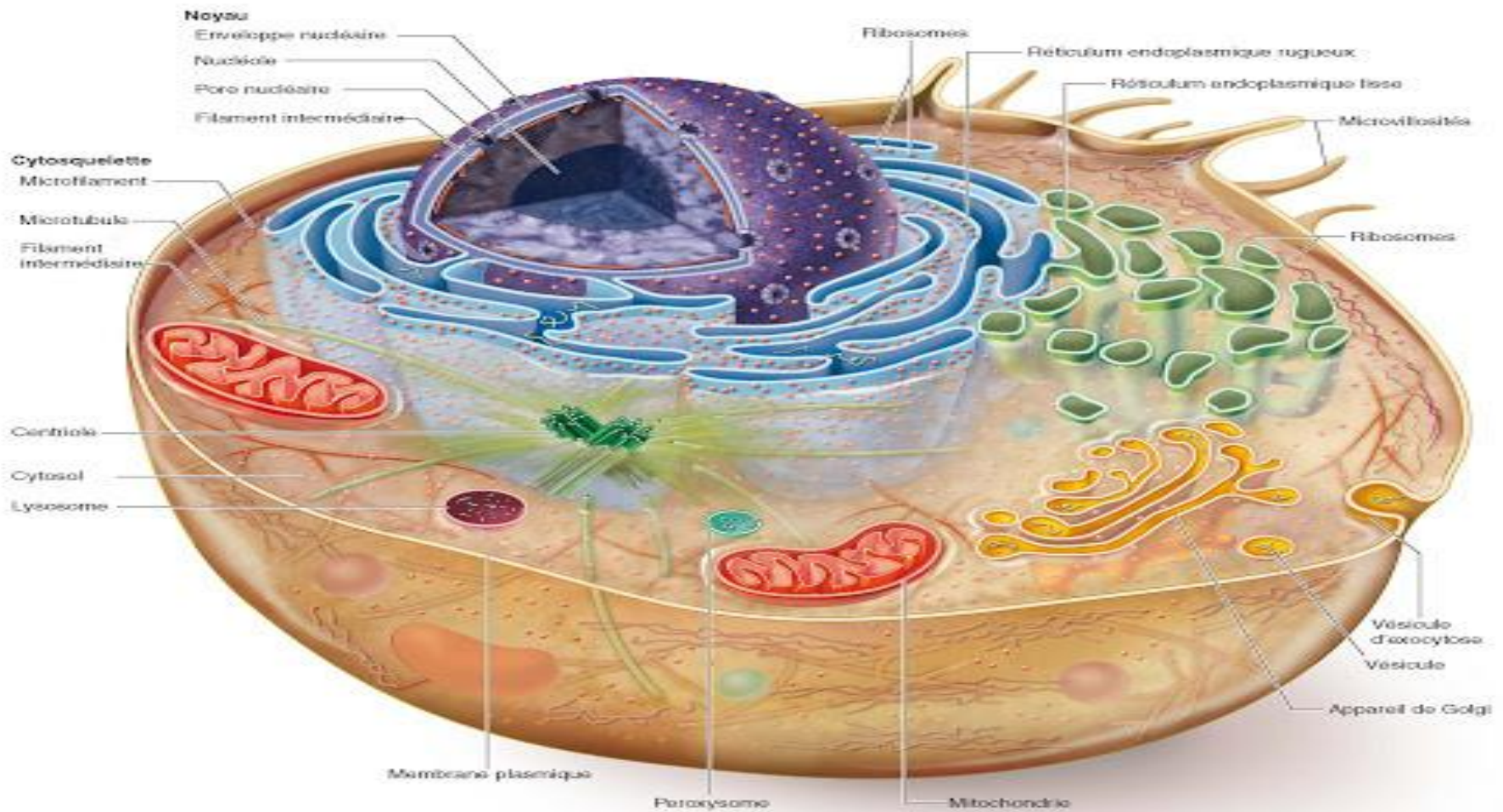


Chap. 3. Relation structure-fonction de la cellule



a. Biosynthèse des lipides, des protéines membranaires et des protéines de sécrétion

Les compartiments endomembranaires possèdent des fonctions très variées. Elles sont essentielles puisque elles participent à la fois :

- ❖ à la construction des constituants cellulaires :
- ❖ à la machinerie du métabolisme,

a-1 Biosynthèse des lipides membranaires

Cette synthèse se déroule essentiellement au niveau du **réticulum endoplasmique**.

Dans les cellules eucaryotes, les **phospholipides, les glycolipides et le cholestérol**, sont synthétisés par des enzymes en surface ou à l'intérieur des membranes du réticulum endoplasmique (RE) ou de l'appareil de Golgi. Presque tous les processus de biosynthèse se déroulent de façon asymétrique dans ces membranes.

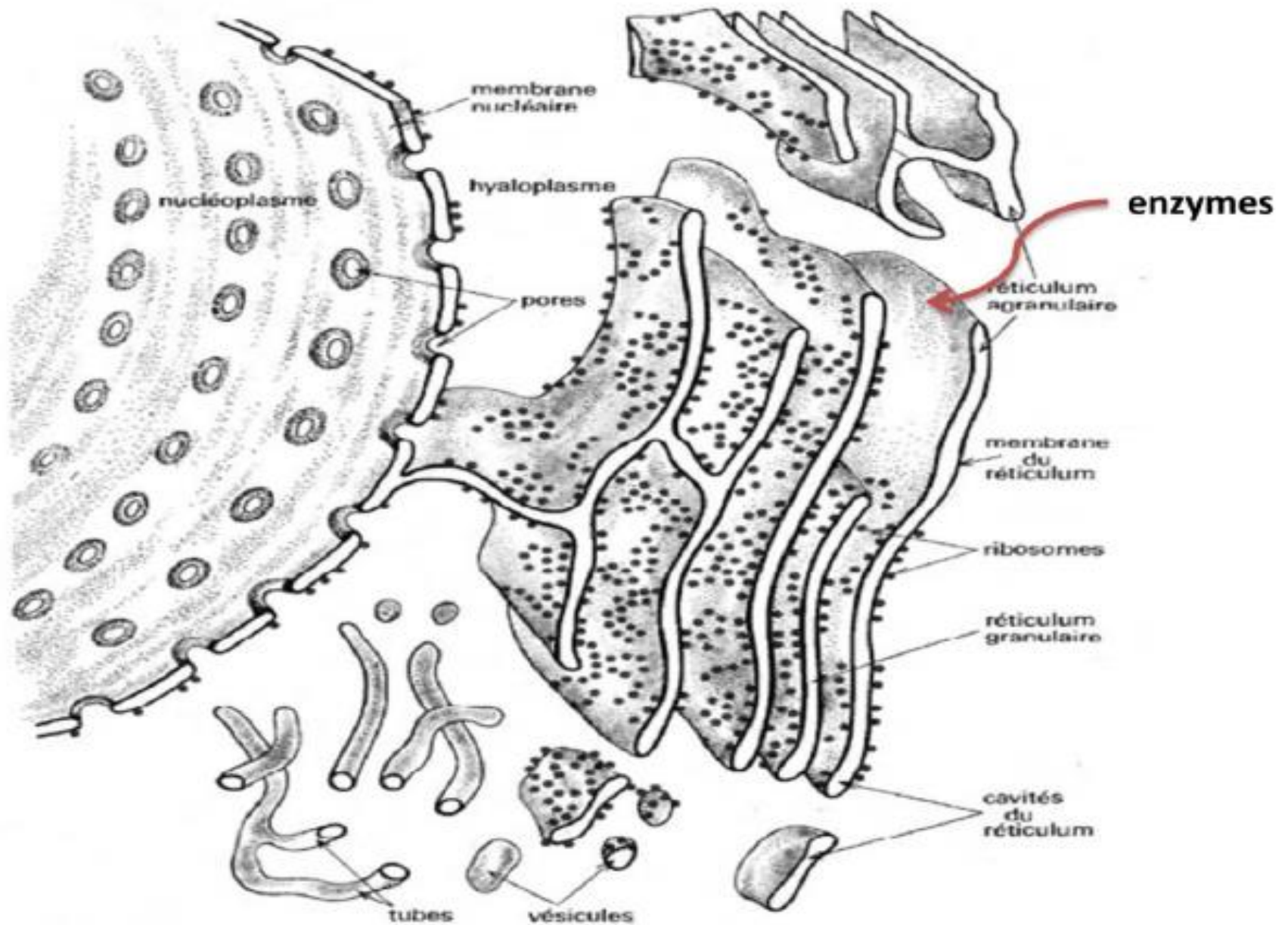


Fig. 1. Divers aspects du réticulum endoplasmique.

Il existe un flux continu de phospholipides, de glycolipides et de cholestérol, du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi vers les autres membranes cellulaires, y compris la membrane plasmique. Ce flux s'effectue par l'intermédiaire de **protéines spécifiques de transfert des lipides**. La plupart des cellules contiennent de telles protéines.

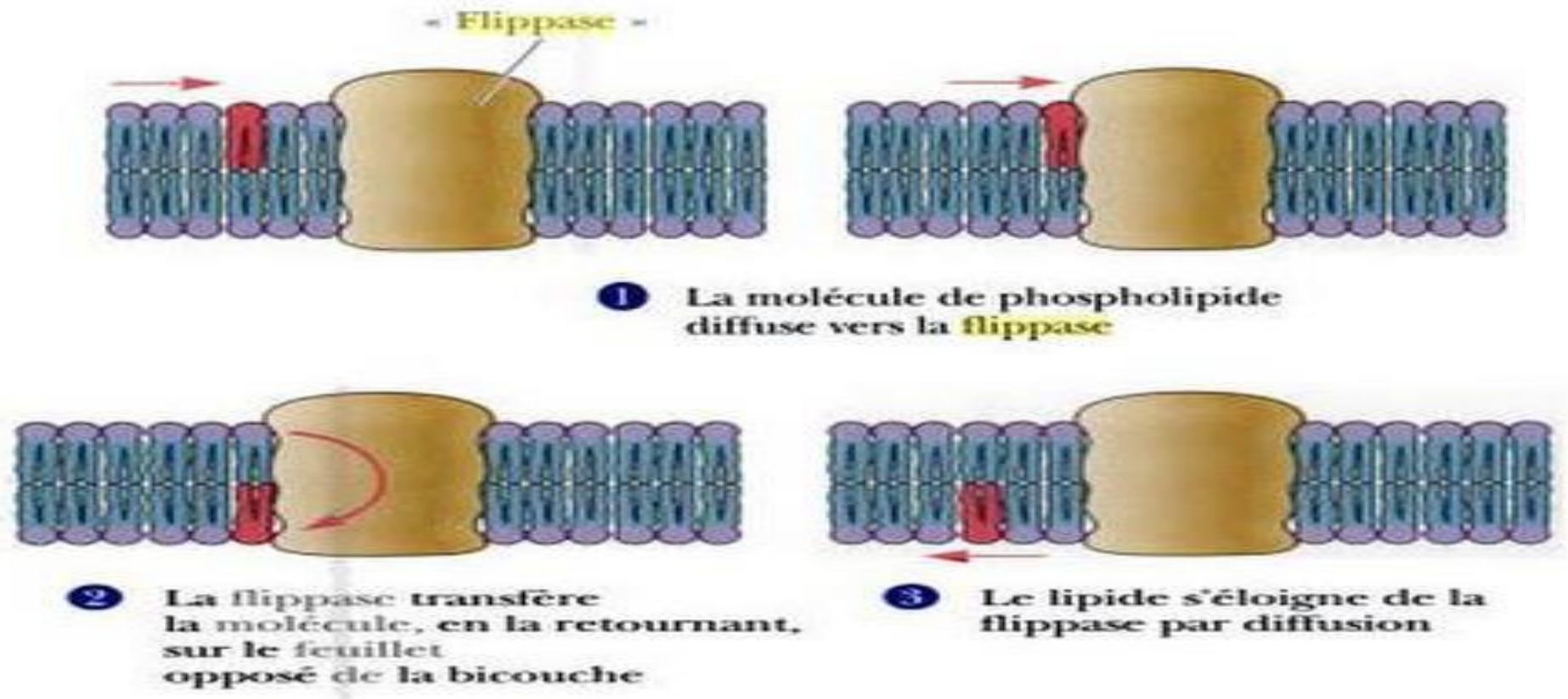


Fig.2 la translocation avec retournement des phospholipides d'une bicouche membranaire peut être catalysée par des protéines spécifiques, les « flippases ».

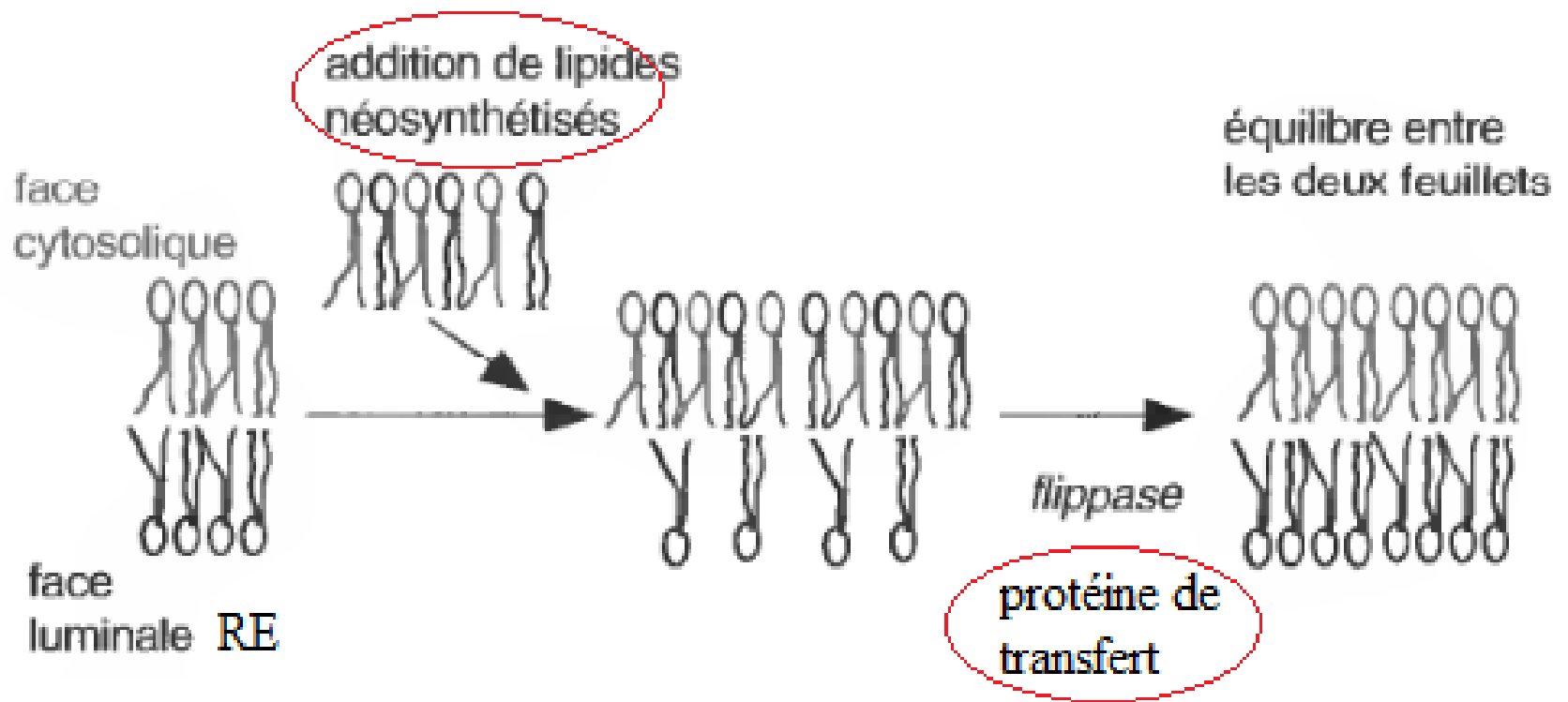
Les flippases sont des protéines qui réduisent la durée du passage d'un phospholipide d'un côté de la membrane à l'autre, de 10 jours ou plus à moins de quelques minutes.

● *Biosynthèse des phospholipides*

La synthèse des phospholipides est très importante dans la mesure où elle va permettre d'assurer le renouvellement des membranes.

La biosynthèse se fait par élongation et désaturation à partir d'acides gras simples présents dans le cytosol. Les enzymes impliquées sont situées sur la face cytosolique du réticulum endoplasmique.

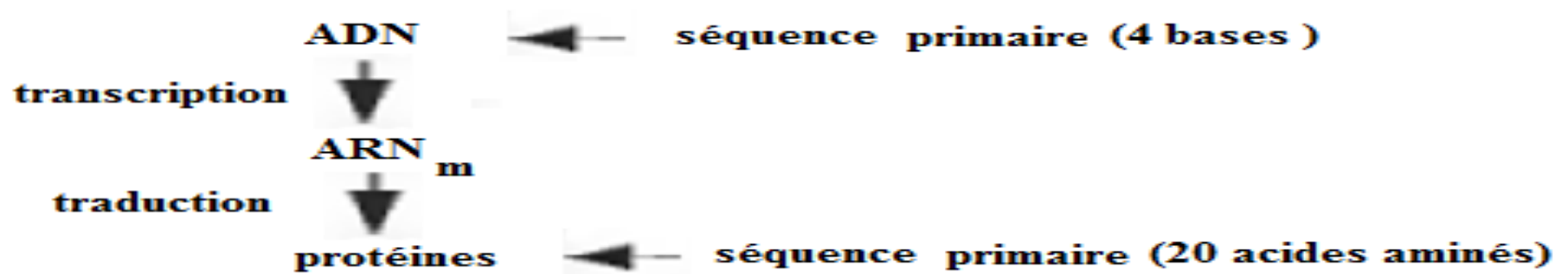
Le greffage des sucres, tels le galactose ou l'acide sialique, sur les glycolipides, a lieu dans l'appareil de Golgi.



● *Biosynthèse du cholestérol*

Au niveau des cellules animales, la synthèse du cholestérol s'effectue notamment dans les hépatocytes où un important réticulum endoplasmique lisse est abondant. Le réticulum endoplasmique est également engagé dans la synthèse des hormones stéroïdes (testostérone, progestérone, etc.).

a-2 Biosynthèse des protéines membranaires et des protéines de sécrétion



La synthèse des protéines se fait au niveau des polysomes (polyribosomes).
On peut distinguer deux types de protéines :

- **Les protéines cytosoliques** : synthétisées sur les polysomes libres.
- **Les protéines de sécrétion** (ou d'exportation), **les protéines intrinsèque** de membranes (réticulum endoplasmique, membrane plasmique), **protéines destinées au compartiment interne** (lysosome ou vacuole) : synthétisées sur les polysomes liés au réticulum endoplasmique.

Le nombre de ribosome dans un polysome est en rapport avec la longueur de la protéine qui doit être synthétisée.

● *Biosynthèse d'une protéine exportable « Importance de la séquence signal et des protéines de reconnaissance ».*

1- Les ribosomes, libres dans le cytosol, se fixent sur l'ARNm au niveau d'un codon AUG (codon de départ). Formation d'une **séquence signal** (parfois appelée **peptide signal** ou **séquence-guide**).

2- La séquence signal est guidée au réticulum endoplasmique par l'intervention de deux systèmes :

✓ Une particule qui reconnaît le peptide signal, appelée **particule SRP (signal recognition particule)**. La **particule SRP s'attache à la fois au ribosome et au peptide signal** ; elle fait la navette entre le réticulum endoplasmique et le cytosol ;

✓ Un récepteur de la particule SRP qui est présent sur la face cytosolique du réticulum endoplasmique rugueux (RER) et qui permet la fixation du ribosome sur le RER.

- 3- Lors de la fixation du complexe ribosome + particule SRP sur le récepteur de la SRP, la séquence-guide soit reconnue par un récepteur de la séquence signal, protéine intrinsèque de la membrane du réticulum endoplasmique rugueux.
- 4- synthèse du polypeptide dans la citerne de RER par lecture du message de l'ARNm.
- 5- le canal de translocation, grâce à des protéines réceptrices des ribosomes, permettant ainsi le passage du polypeptide et a la fin de l'élongation, c'est à dire lors de la lecture du codon stop, le polypeptide (donc dépourvu de son peptide signal) peut être libéré dans la cavité du RER.

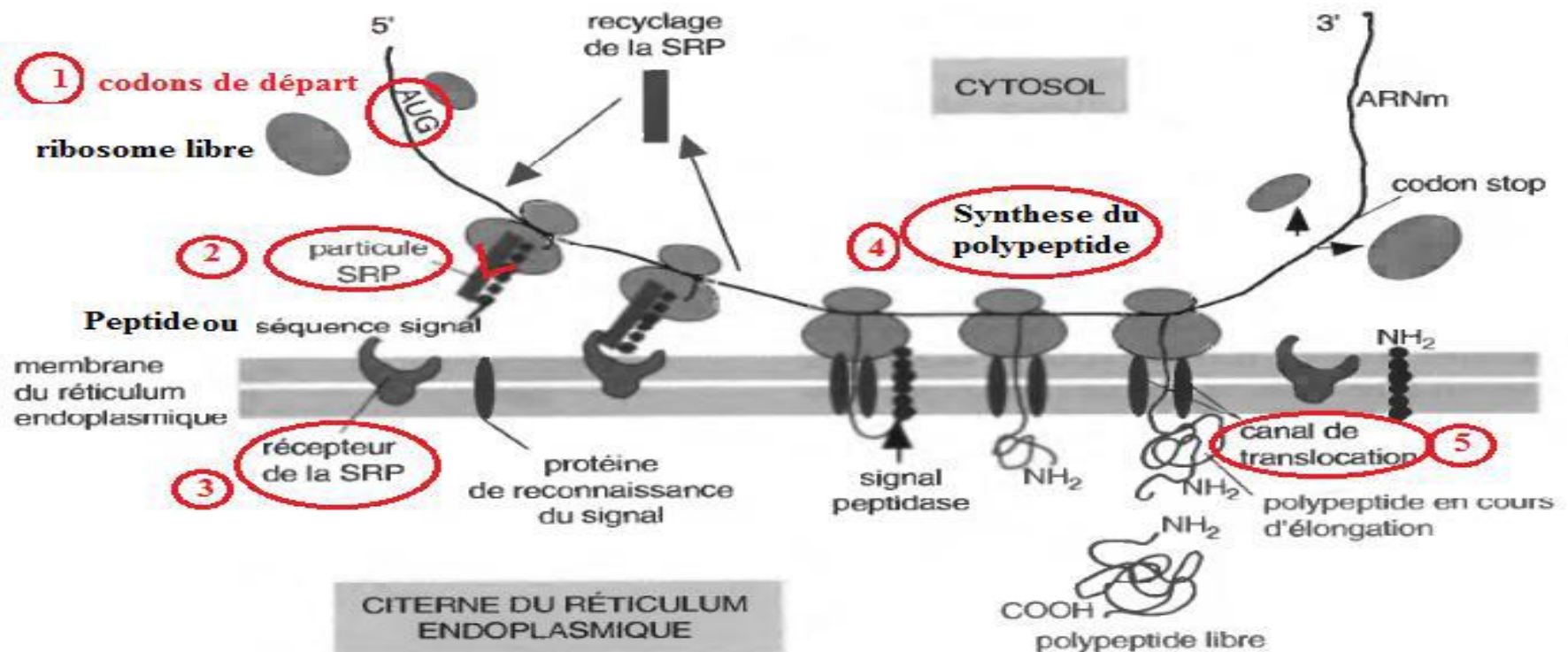


Fig.3 Mécanisme de la Biosynthèse d'une protéine exportable

B. Le cytosquelette : réponse du cytosquelette aux stimuli biochimique et mécaniques et son rôle dans l'adhésion focale (les fibres de stress).

Les molécules d'adhérence assurent le contact mécanique entre la cellule et son environnement et jouent un rôle de mécanotransduction crucial.

Une jonction mécanique peut se former entre la **matrice extracellulaire** et le **cytosquelette intracellulaire** : c'est la plaque d'adhésion cellulaire qui opère au travers des récepteurs transmembranaires : **les intégrines**.

Il existe trois types d'adhésion cellulaire :

- les complexes focaux localisés au bord du lamellipode induit par la protéine Rac ;
- l'adhésion focale en périphérie et induite par la protéine Rho ;
- l'adhésion fibrillaire au centre de la cellule.

● *Le mécanisme de réponse du cytosquelette aux stimuli biochimiques et mécaniques*

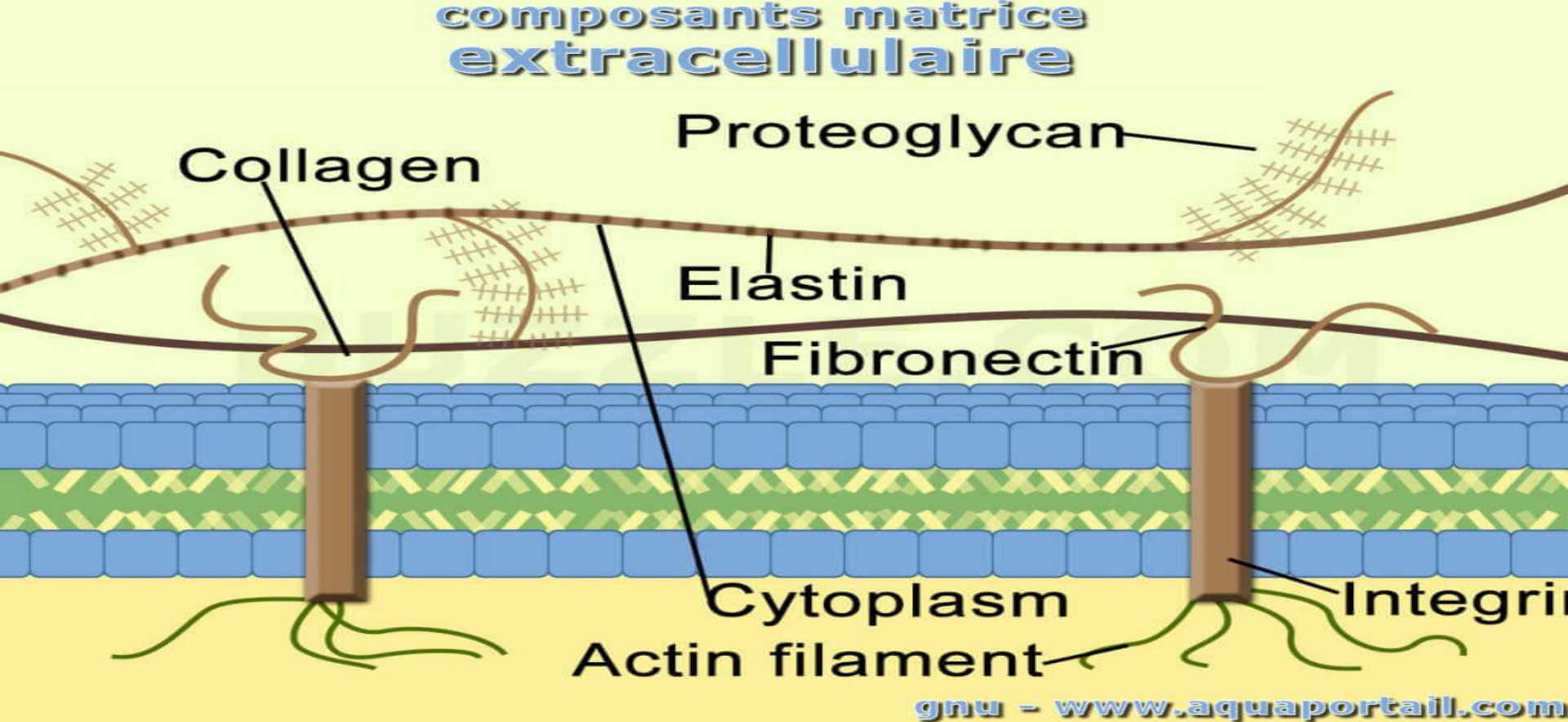
Le mécanisme de réponse aux stimuli biochimiques et mécaniques fait intervenir trois éléments essentiels :

- I. **La matrice extracellulaire (via la fibronectine)**
- II. **Le cytosquelette (via les microfilaments d'actine)**
- III. **Les molécules d'adhérence (via les intégrines)**

I. La matrice extracellulaire

la matrice extracellulaire (espace entre les cellules) se compose de fibres conjonctives (collagène et élastine) baignant dans la substance fondamentale et de glycoprotéines de structure et d'adhésion.

Les glycoprotéines de structure, **fibronectine** et **laminine** sont reconnues et liées par des récepteurs spécifiques de la famille des **intégrines** en surface des cellules épithéliales et des cellules conjonctives.



❖ *La fibronectine*

La fibronectine organise la matrice et favorise l'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire.

En se liant à l'intégrine, la fibronectine peut déclencher la réorganisation du cytosquelette à l'intérieur de la cellule, qui affecte la forme et la motilité des cellules.

Un site important pour la fixation des intégrines est une séquence de trois acides aminés, **arginine-glycine-acide aspartique (RGD)**, et se situe dans le **domaine FIII (Fig. 4)**.

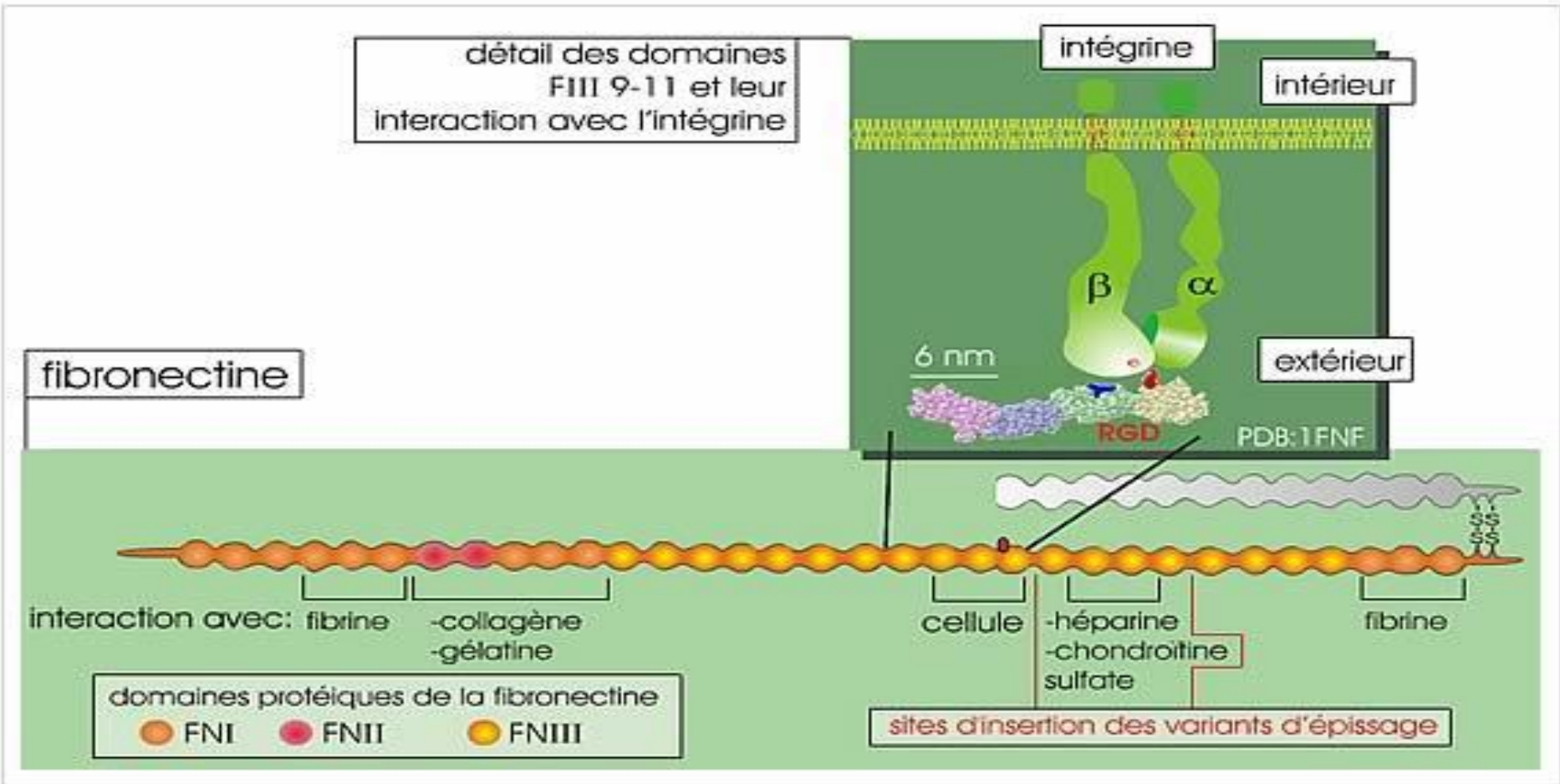


Fig. 4 Fibronectine, composant de la matrice extracellulaire, et son interaction avec les intégrines.

- La fibronectine joue un rôle important dans le guidage des cellules lors des migrations embryonnaires chez les vertèbres.
- Chez l'adulte, la fibronectine joue également un rôle central dans les processus de cicatrisation.

II. Le cytosquelette

Le cytosquelette est un réseau tridimensionnel de protéines filamenteuses (microfilaments d'actine, microtubules, filaments intermédiaires).

Le cytosquelette (intracellulaire) peut également influencer **l'attachement et l'orientation de la matrice extracellulaire**. Expérimentalement, perturber le cytosquelette par un produit chimique (la cytochalasine B) peut causer la **dissociation des filaments de fibronectine** de la surface des cellules.

Au niveau subcellulaire, le cytosquelette est impliqué dans la motilité des organites de la cellule (mouvements des vésicules d'exocytose et d'endocytose, division cellulaire...).

III. Les molécules d'adhérence

● Les intégrines

Les intégrines sont des glycoprotéines. Ces molécules d'adhérence **transmembranaires**, se présentent sous forme de chaînes avec trois portions distinctes : extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire.

Les intégrines interagissent avec le collagène, la laminine et la fibronectine et sont les molécules d'adhérence les plus impliquées dans l'interaction avec la matrice extracellulaire.

La liaison des intégrines à leurs ligands est dépendante de cations bivalents extracellulaires (le Mn^{2+} ou le Ca^{2+}).

A l'intérieur de la cellule, les intégrines interagissent avec le cytosquelette.

Pour leur interaction avec la matrice extracellulaire, les intégrines sont assemblées en amas, formant ainsi un **point focal d'adhérence**.

✓ L'adhésion focale(cellule –matrice)

la liaison des intégrines avec la matrice extracellulaire engendre des signaux cytoplasmiques importants pour la survie cellulaire et pour la réponse proliférative aux facteurs de croissance.

Quand les cellules adhérentes se détachent de leur matrice extracellulaire, elles meurent par un processus spécifique que l'on appelle mort programmée ou apoptose.

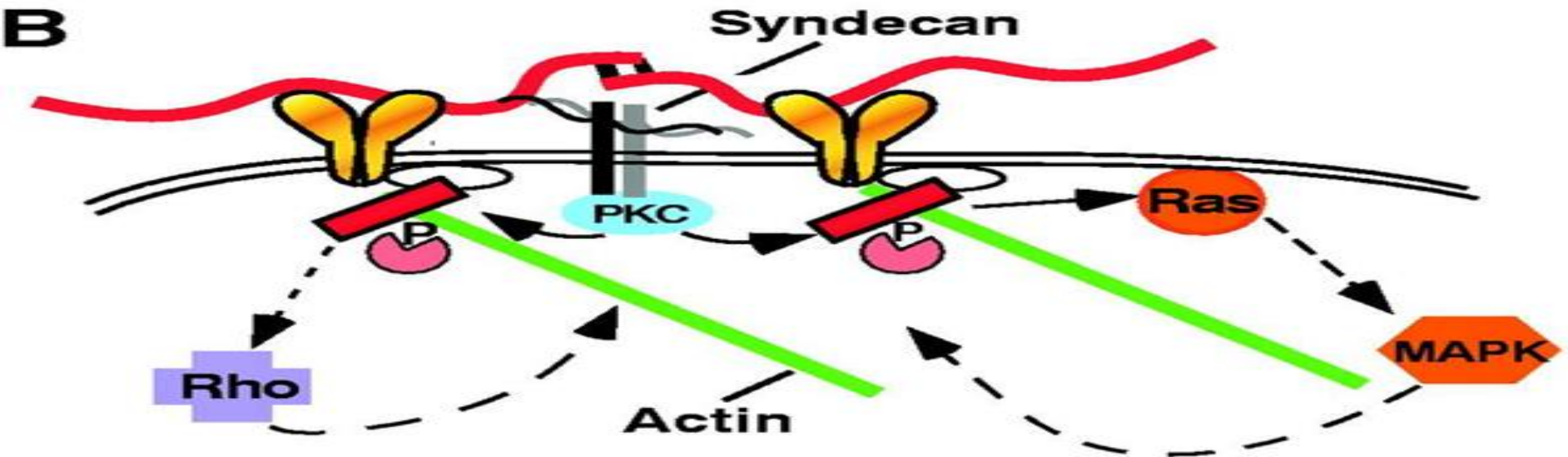
* *Modèle d'assemblage de la fibronectine-intégrine-actine (complexes focaux)*

A. La liaison de fibronectine repliée inactive à des molécules d'intégrine dispersées entraîne l'agrégation des récepteurs (intégrines) et la co-localisation avec la Taline et la Kinase d'Adhésion Focal (FAK) ainsi que leur activation. (Fig. 5-A).



B. Les intégrines agrégées avec le syndécanne organise le cytosquelette d'actine et active des molécules de signalisation dont Ras/MAP kinase, GTPase Rho et la protéine kinase C (PKC).

Les signaux aval renforcent l'organisation de l'actine et les complexes focaux. Les forces de contraction favorisent la transformation de la fibronectine inactive en forme active déroulée (Fig. 5-B).



C

c. La concentration de dimères de « fibronectines actives » déclenche les interactions FN-FN et la formation des fibrilles. Le mouvement des intégrines $\alpha 5 \beta 1$ et des protéines associées le long des fibres de stress vers le centre de la cellule redistribue les composants intracellulaires pour former des adhésions focales riches en paxilline et des adhésions riches en tensine. (Fig. 5-C).

Fig. 5. Formation du complexe focal : cytosquelette (actine) / intégrine / matrice extracellulaire (fibronectine). A,B,C

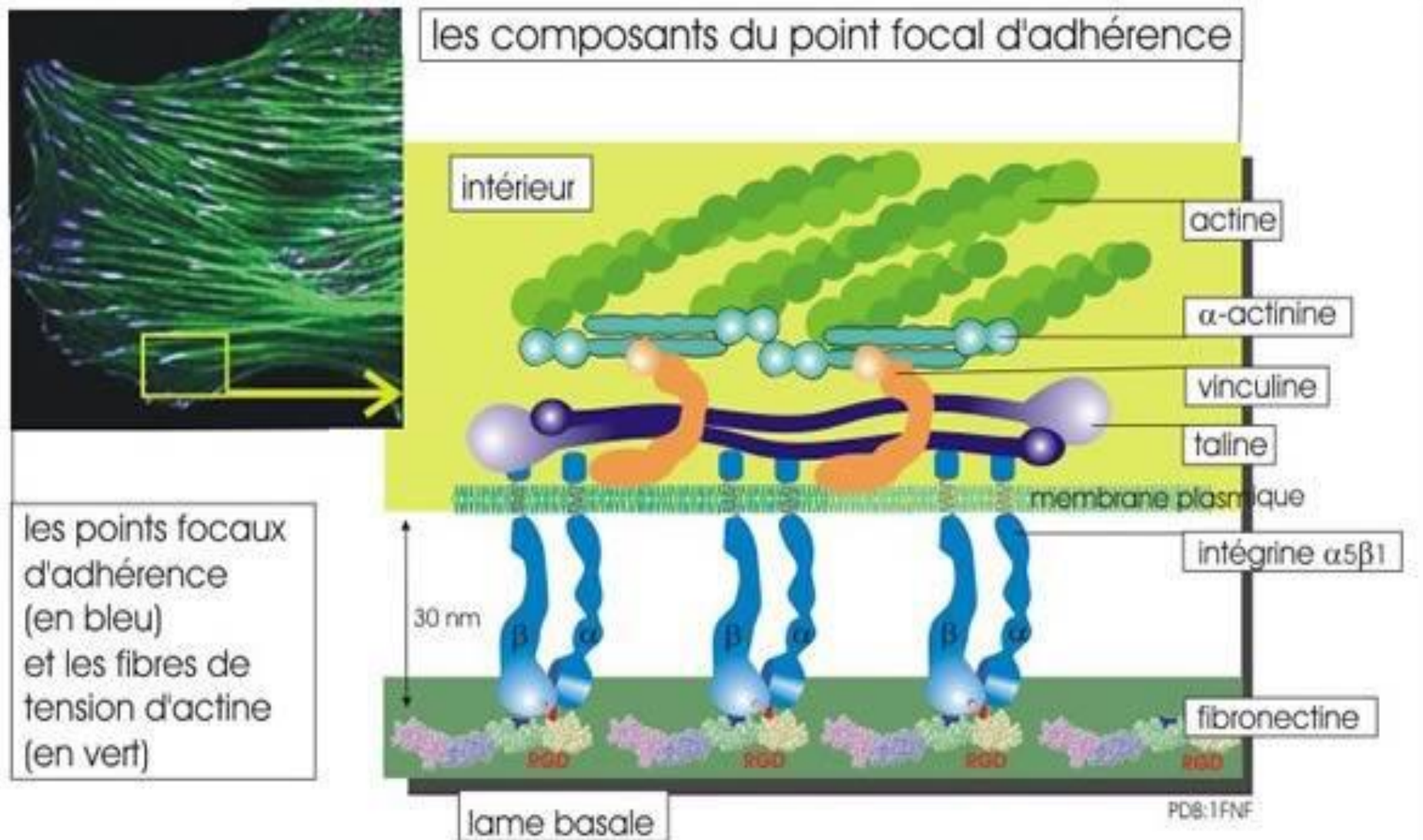


Fig. 6. Aux points focaux d'adhérence, les intégrines font la liaison entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette.