

Université Ferhat Abbas de Setif 1

Faculté des science de la Nature et de la Vie

Module de Biochimie Cellulaire et Moléculaire

3^{ème} année Licence Biochimie



Mme Dr Bouzidi née Mahdeb Nadia

Année 2024/2025

Sommaire

Chapitre I : compartimentations fonctionnelles de la cellule

Introduction.....	7
I - les cellules procaryotes.....	7
1- Définition.....	7
2- Définition et ultrastructure d'une bactérie.....	7
2-1 Les structures constantes.....	7
II- La cellule eucaryote.....	9
2-1- Les spécificités morphologiques des cellules eucaryotes.....	10
2-2- Les composants des cellules eucaryotes.....	10

Chapitre II : La biomembrane

A- Composition des membranes : Isolement, Composition

I – Définition	13
II- Structure et ultrastructure	13
III- Composition chimique.....	14
1-Isolement.....	14
2- Résultats de l'analyse chimique.....	15

B- Architecture moléculaire

1-Asymétrie membranaire.....	20
2- Fluidité membranaire.....	20

C-Les échanges membranaires

1- Transport passif.....	22
2- Transport actif.....	25

D-Les protéines d'adhésion et de reconnaissance cellulaire.....28

E- Expression d'antigènes, marqueurs de virulence et de récepteurs cellulaires

I-Expression d'antigènes.....	29
I- 1- Les complexes majeurs d'histocompatibilités.....	30
I- 2- apparemment des antigènes protéiques.....	31
II- Marqueurs de virulence.....	32
III- Récepteurs cellulaires.....	

*Chapitre III- RELATION STRUCTURE- FONCTION DE LA CELLULE**A- Biosynthese des protéines membranaires et des protéines de sécrétions et des lipides***A- 1- Biosynthese des protéines membranaires et des protéines de sécrétions***- Destinations globales des protéines.....34**I- Translocation a travers la membrane du RER.34**I-1- Mécanisme d'insertion cotraductionnelle des protéines dans le RER.....34*

II- translocation cotraductionnelle d'une protéine soluble.....35

a- Cas des protéines a un seul domaine transmembranaire.....36

b- Cas des protéines a plusieurs domaines transmembranaire.....37

- Maturation des protéines par le système endomembranaire.....37

. N- glycosylation.....37

. Le contrôle de qualité.....38

A-2- La biosynthèse des lipides

1- Introduction.....39

2- Transfert du radical acétyle de la mitochondrie dans le cytosol.....39

3- Biosynthèse de l'acide palmitique.....41

4- Biosynthèse des triglycérides.....43

5-Synthèse des phospholipides.....44

6- Régulation de la synthèse des acides gras et des triglycérides.....45

7- Régulation du métabolisme des lipides.....45

A- 3- Le cytosquelette

- Introduction.....48

I- Structure du cytosquelette.....48

II- Rôle du cytosquelette.....49

III- Constituants du cytosquelette.....50

A-Les microtubules.....50

B- Les filaments d'actines (les micro filaments).....57

C- Les filaments intermédiaires.....60

A- 4- La fibre et la contraction musculaire

I-Introduction.....62

II- Caractéristiques générales.....62

a- Types de muscles.....62

b- Fonctions des muscles.....63

III- Muscle squelettique.....63

A- Anatomie macroscopique.....63

B- Anatomie microscopique d'une fibre musculaire squelettique.....	64
B- 1- La fibre musculaire.....	64
B-2- Myofibrilles.....	65
B-3- Myofilaments.....	65
C- Mécanisme de la contraction.....	68
C-1- Modèle de glissement des filaments.....	68
C-2- Couplage excitation – contraction.....	69

B-Transduction du signal et régulation de la fonction cellulaire

Introduction.....	71
1- signalisation endocrine.....	71
2 - signalisation paracrine.....	71
3 - Signalisation autocrine.....	71
4 - synapse chimique.....	71
I- Récepteurs et ligands.....	72
I-1- Les récepteurs.....	72
I-1-1- Les récepteurs nucléaires.....	73
I-1-2- Les récepteurs membranaires.....	74
a- Les récepteurs canaux ioniques.....	74
b- Les récepteurs couples aux protéines G (RCPG).....	75
c- Les récepteurs enzymatiques.....	77
II- Amplification du signal via les seconds messagers.....	78
II-1-Cascade phospholipase C et D/DAG/IP3/Ca ²⁺	78
II-2- Cascade phospholipase A ₂ /Eicosanoides.....	80
II-3- Cascade AMPc /PCA /CREB.....	81
II-4- Cascade NO/ GMPc.....	83

CHAPITRE I:COMPARTIMENTATIONS FONCTIONNELLES DE LA CELLULE

Introduction

La cellule est la plus petite forme de vie, le plus petit ensemble cohérent de structures et de fonctions vitales. On peut définir la cellule comme une « unité de vie » capable de manifester les propriétés d'un être vivant : se nourrir, croître et se reproduire. Toutes les formes vivantes sont constituées de cellules, et chaque cellule contient en elle-même tous les attributs du vivant.

On distingue deux grands types de cellule : la cellule eucaryote et la cellule procaryote.

I. La cellule procaryote

1. Définition de cellule procaryote

Les cellules procaryotes sont caractérisées par un matériel génétique libre dans le cytoplasme non limité par une enveloppe nucléaire. Elles sont présentes chez les organismes unicellulaires, essentiellement représentés par les bactéries.

2. Définition et ultrastructure d'une bactérie

Une bactérie est un organisme procaryote unicellulaire de taille très réduite (1 à 10µm). Les bactéries vivent isolées ou groupées en colonies. Elles ont différentes formes : en bâtonnet, sphérique, cylindrique...etc. Les bactéries se reproduisent par scissiparité ou étranglement. La cellule bactérienne est constituée de structures constantes (obligatoires) et inconstantes (facultatives) (Figure 1).

2.1 Les structures constantes

Les structures constantes sont des organites obligatoires qui se trouvent chez toutes les bactéries. Une cellule bactérienne vivante et fonctionnelle ne peut être dépourvue d'un de ces organites. Les structures constantes sont :

- Matériel nucléaire ou nucléoïde

C'est le chromosome bactérien, formé d'une seule molécule bi-caténaire d'ADN circulaire d'à peu près 1mm. Il est libre dans le cytoplasme, non séparé par une enveloppe nucléaire pour former un véritable noyau, d'où le nom Procaryote.

- Plasmides

Les plasmides sont des fragments d'ADN à double brins, circulaires. Ils sont extra-chromosomiques et localisés dans le cytoplasme. Un plasmide peut être présent en plusieurs copies dans une seule cellule bactérienne. Ils codent pour la synthèse de différentes enzymes conférant à la bactérie d'utiliser certains substrats ou de résister aux antibiotiques.

- Les ribosomes

Groupés en amas formant des Polyribosomes. Leur synthèse ne nécessite pas la présence de nucléole.

- La membrane plasmique

Composée de lipide et de protéines. Elle ne contient pas de cholestérol et est pauvre en glucides. Elle assure le transport des substances nutritives.

-La paroi

Epaisse de 20 à 80 nm, elle délimite extérieurement la bactérie et détermine sa forme. Elle joue un rôle de protection : une bactérie sans paroi meurt. Elle est séparée de la membrane plasmique par l'espace péri-plasmique.

L'ultrastructure de la paroi subdivise les bactéries en deux grands groupes :

a- Bactéries Gram positives : leur paroi est dense formée de muréine épaisse.

b- Bactéries Gram négatives : leur paroi est formée d'une muréine lâche.

2.2 Structures facultatives

Les structures facultatives sont des organites qui peuvent se trouver ou non dans la bactérie. Ils se trouvent chez certains groupes et sont absents chez d'autres, selon les espèces et leurs milieux de vie. Il s'agit de :

- La capsule

Elle est souvent polysaccharidique ou polypeptidique. Elle joue essentiellement un rôle de protection. Sa présence est un signe de virulence car elle protège la bactérie de la phagocytose.

- Les mésosomes

Exclusifs aux bactéries aérobies, les mésosomes sont des invaginations membranaires qui pénètrent dans le cytoplasme. Ils renferment les enzymes de la chaîne respiratoire assurant ainsi un rôle similaire à celui des mitochondries.

- Les flagelles

Ce sont des expansions membranaires mobiles, au nombre de 1 à 8 situés dans des positions différentes. Les flagelles sont constitués d'une protéine contractile dite : Flagelline. Ils assurent la locomotion de la bactérie.

- Les pili (poils) : Ce sont des expansions membranaires comme les flagelles, mais plus courts encore. Ils assurent l'adhésion des bactéries aux substrats. Ils sont formés d'une protéine dite : Piline.

- Les inclusions cytoplasmiques : Il s'agit notamment des granules de réserves ou des vacuoles à gaz permettant le déplacement vertical de la bactérie qui les renferme.

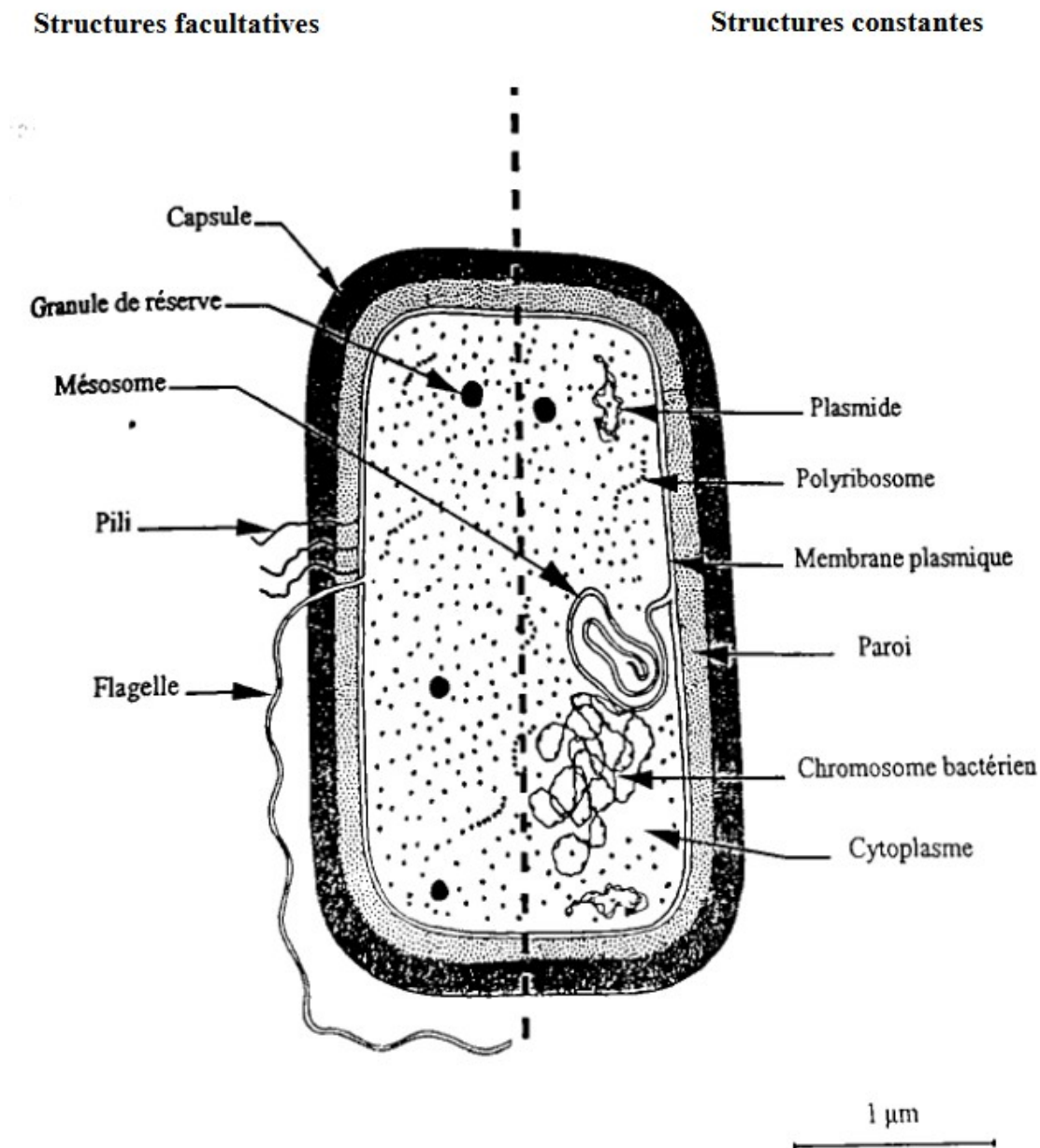


Figure 1 : Schéma représentatif de l'ultrastructure d'une cellule bactérienne (Procaryote)

II. La cellule eucaryote

La cellule eucaryote est une cellule qui possède un vrai noyau limité par une enveloppe nucléaire contenant le matériel génétique sous forme d'ADN et un cytoplasme hautement structuré contenant de nombreux organites spécifiques. Elle est limitée par une membrane plasmique qui la sépare du milieu extérieur, et qui limite le cytoplasme.

2.1. Les spécificités morphologiques des cellules eucaryotes

Les cellules eucaryotes peuvent se présenter sous une organisation unicellulaire comme l'exemple des protistes qui sont de deux types :

- Animal comme les protozoaires (ex : amibes et paramécies).
- Végétal comme les protophytes.

Ou sous une organisation multicellulaires comme c'est le cas pour les organismes supérieurs :

- Animaux et hommes.
- Plantes et champignon.

Les cellules eucaryotes ont différentes formes et tailles comme c'est le cas pour la cellule animale et végétale ayant une taille comprise entre 10 et 100 μ m. Cette diversité de forme et de tailles existe aussi au sein d'un même organisme comme c'est le cas chez l'être humain où les cellules sanguines ont une taille comprise entre 8 et 12 μ m, alors que les cellules intestinales, gastriques et hépatiques ont une taille comprise entre 30 et 50 μ m. Les cellules eucaryotes peuvent aussi être libres comme pour les hématies ou associées en tissus.

2.2. Les composants des cellules eucaryotes

La cellule eucaryote est délimitée par une membrane plasmique et contient un noyau et des organites cytoplasmiques (Figure 02). Le protoplasme représente le contenu d'une cellule vivante comprenant le cytoplasme et le noyau. Le cytoplasme regroupe l'hyaloplasme et les organites

- Noyau

il est délimité par l'enveloppe nucléaire, composée de deux membranes biologiques percées de pores qui permettent les échanges avec le cytoplasme. Le volume nucléaire est structuré par le nucléosquelette (ou matrice nucléaire). Le noyau contient un réseau de molécules linéaires d'ADN de 10⁸ pb en moyenne, associées à des protéines, et qui forment les chromosomes dont l'ensemble forme la chromatine. Il renferme également un ou plusieurs nucléoles riches en ribonucléoprotéines (ARN+protéines). Le noyau est le lieu du stockage et de la réplication de l'ADN, de la transcription et de la maturation des ARN. L'essentiel du programme génétique de la cellule est porté par les chromosomes nucléaires. Les échanges entre le noyau et le cytoplasme sont contrôlés au niveau des complexes de pores de l'enveloppe nucléaire, associés à des éléments du nucléosquelette et du cytosquelette.

- Cytoplasme

le cytoplasme représente un ensemble complexe compartimenté en organites, structuré par le cytosquelette, et délimité par la membrane plasmique. Le milieu intérieur de la cellule, la substance fondamentale du cytoplasme, est le hyaloplasme (on parle également de cytosol ou de cytogel, en fonction de son état, plus ou moins liquide ou visqueux). De nombreuses réactions du métabolisme s'y déroulent. Il est sous-tendu par une armature de molécules protéiques formant le cytosquelette, qui a un rôle de soutien, qui organise l'espace cellulaire et qui est impliquée dans les transports intracellulaires et plus généralement dans les mécanismes liés à la motilité de la cellule.

-Réticulum endoplasmique

Un vaste réseau membranaire,, impliqué dans les fonctions de synthèse et de transport s'y ramifie. On distingue le réticulum endoplasmique lisse (R.E.L), siège du métabolisme lipidique, et le réticulum endoplasmique granulaire (R.E.G) où les membranes sont associées à des particules denses, les ribosomes, qui jouent un rôle essentiel dans la synthèse des protéines.

-Appareil de Golgi

forme un second réseau intracytoplasmique, constitué par un ensemble d'organites membranaires, les dictyosomes, qui participent aussi à diverses activités de synthèse, de transport, de transformation (glycosylation) et de triage.

- **les lysosomes:**De petites vésicules membranaires, renfermant de nombreuses enzymes lytiques (hydrolases), exercent leur fonction dans le cadre du catabolisme (digestion cellulaire).

- Les peroxysomes

D'autres vésicules membranaires, contiennent des enzymes permettant l'oxydation de nombreuses molécules organiques.

-Les mitochondries

sont le siège des phénomènes de la respiration cellulaire, génératrice de l'énergie chimique nécessaire à l'accomplissement des diverses fonctions métaboliques. Dans les cellules de végétaux verts on observe aussi *les chloroplastes* où s'effectue la transformation de l'énergie lumineuse en énergie chimique. Les mitochondries et les chloroplastes renferment de l'ADN ; ces organites détiennent donc une petite partie de l'information génétique de la cellule, dont l'essentiel se trouve stocké dans le noyau (Figure 2).

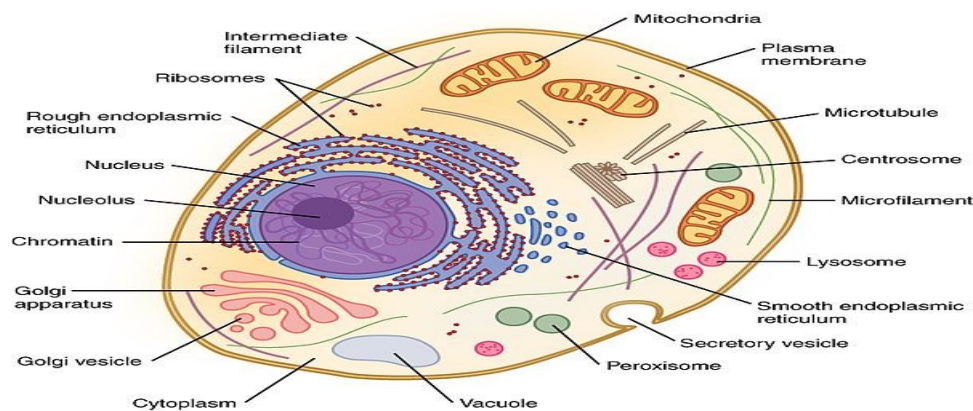


Figure2 : schéma représentatif de l'ultrastructure d'une cellule eucaryote

Les cellules eucaryotes peuvent mener une vie indépendante, c'est le cas des levures et des protozoaires. Celles-ci doivent donc assurer toutes les fonctions vitales (se nourrir, intégrer et réagir aux variations du milieu, proliférer, ...).

Ces cellules sont donc relativement autonomes mais elles dépendent la plupart du temps des autres cellules (rares sont les cellules ne prélevant que dans le milieu des composés exclusivement inorganiques). Il peut donc exister une interdépendance cellulaire, même pour les êtres unicellulaires. Elles peuvent aussi s'associer en colonies (Gonium), en groupes plus ou moins organisés (Volvox), ou encore former des organismes pluricellulaires.

Les principales différences entre les cellules procaryotes et eucaryotes sont illustrées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Comparaison entre les cellules Eucaryote et Procaryotes

	EUCARYOTES	PROCARYOTES
REPRESENTANTS	Protozoaires, champignons, animaux, végétaux	Bactéries, Cyanobactéries
MATERIEL GENETIQUE	ADN découpé en plusieurs chromosomes	ADN en un seul chromosome
	Gènes en mosaïque comprenant des introns	Gènes d'un seul tenant
	ADN enveloppé dans des protéines et entouré par une double membrane	ADN nu
TAILLE	grande taille 10 à 100 μm	petite taille 1 à 10 μm
METABOLISME	photosynthèse, respiration, fermentation	photosynthèse, respiration, fermentation
REPRODUCTION	mitose, méiose	Scissiparité
MOBILITE	Souvent mobile grâce à des flagelles des cils à microtubulles	Non mobile ou avec un flagelle de protéines (flagelline)
CYTOPLASME	Organites limités par une membrane : mitochondries et chloroplastes	pas d'organites limités par une membrane
	Nombreux replis membranaires, protéines de soutien et de mobilité	replis membranaires rares ou peu développés
	ribosomes de grande taille fixés sur la membrane du réticulum	ribosomes libres de petite taille
MEMBRANE	phospholipides de type ester	phospholipides de type ester (eubactéries) ou de type éther (archéobactéries)

CHAPITRE II: LA BIOMEMBRANE

A-Composition des membranes : Isolement et composition

I. Définition

La membrane plasmique est une structure dynamique qui sépare le milieu intracellulaire (hyaloplasme ou cytosol) du milieu extracellulaire. Elle contrôle les échanges entre la cellule et son environnement.

Les membranes cellulaires sont des doubles couches phospholipidiques dans lesquelles s'insèrent de manière **asymétrique** et inhomogène d'autres structures les caractérisant.

La membrane plasmique ainsi que les membranes des organites ont une structure similaire (unité membrane). Elles sont toutes constituées de molécules lipidiques et protéiques.

Elles a différents rôles :

- Perception et la transmission de l'information
- Régulation des échanges entre les compartiments et de la composition moléculaire et ionique : liée aux propriétés de perméabilité contrôlée vis à vis des molécules
- Participe aux mouvements cellulaires

II. Structure et ultra-structure

1. Au microscope photonique

La membrane plasmique apparaît comme une zone dense qui sépare le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire.

2. Au microscope électronique à transmission (MET)

L'observation des coupes minces, a un fort grossissement, montre que la membrane est formée de trois feuillets :

- Un feuillet de 2nm d'épaisseur, dense aux électrons dit feuillet dense externe.
- Un feuillet de 2nm d'épaisseur, dense aux électrons dit feuillet dense interne.
- Un feuillet de 3,5nm d'épaisseur, clair situé entre les deux feuillets précédents dit feuillet clair.

Cette structure dite tri lamellaire, tripartite ou tri stratifiée est commune à toutes les membranes biologiques d'où la notion de « membrane unitaire ». Le feuillet dense externe est souvent plus épais que le feuillet dense interne, cela est dû à la présence du glycocalyx (revêtement fibreux ou cell-coat), qui est responsable de l'asymétrie de la membrane plasmique. L'épaisseur de ce revêtement varie selon le type cellulaire.

3. Au microscope électronique à balayage (MEB)

L'observation de répliques obtenues par la technique du cryodécapage montre que la membrane plasmique est formée de deux hémi-membranes (demi-membranes), l'une exoplasmique ou externe et l'autre protoplasmique ou interne, dans lesquelles sont insérées des particules globulaires intra-membranaires. Ces particules ont une répartition et une densité différente dans les deux hémi-membranes, d'où l'asymétrie de la membrane plasmique.

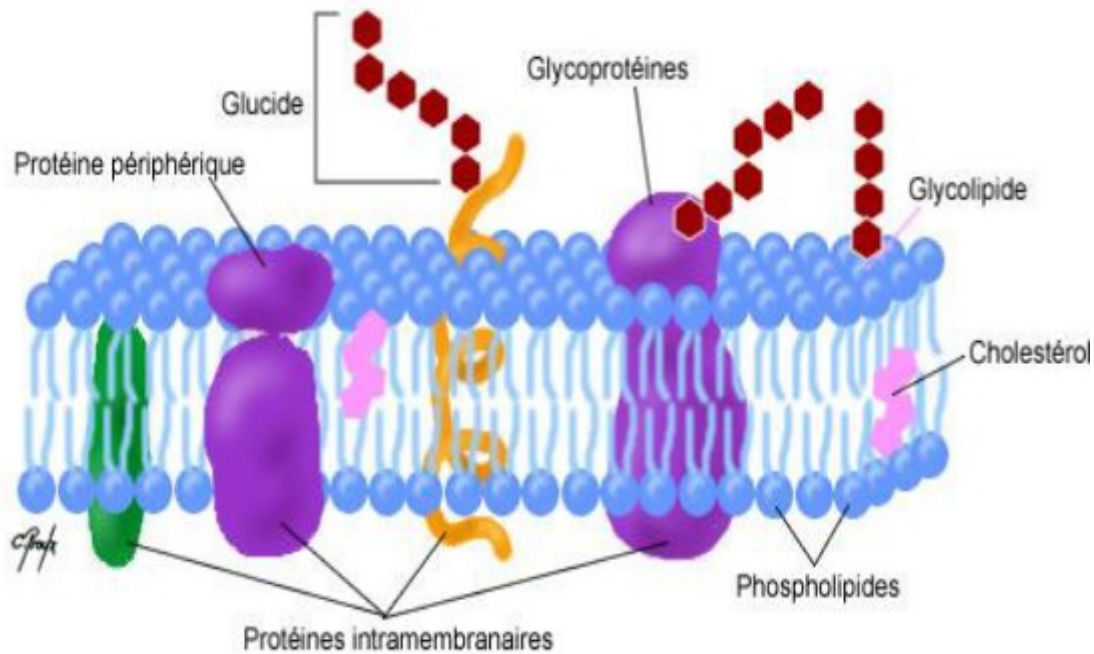


Figure1: la membrane cellulaire

III. Composition chimique

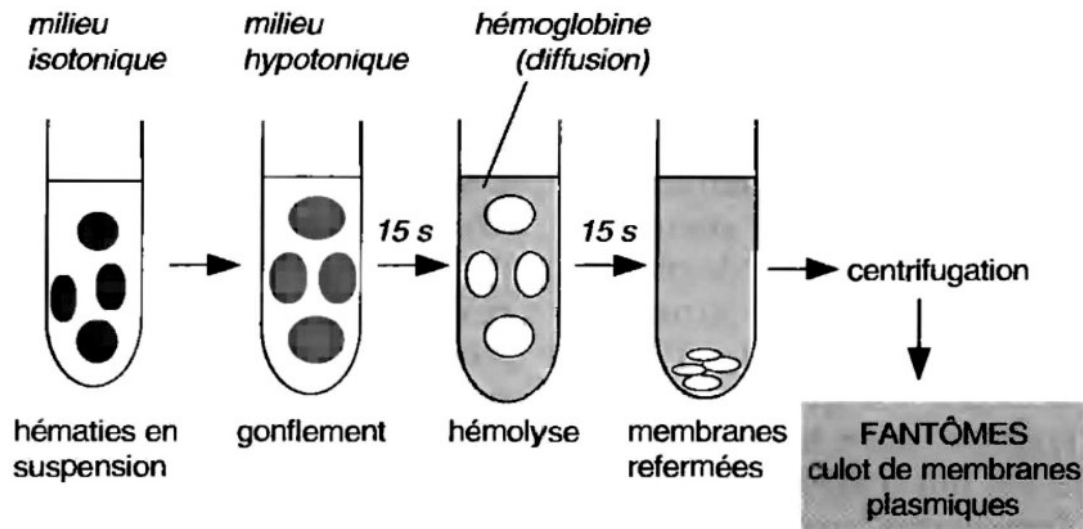
1. Isolement des membranes

Nous décrivons les étapes d'isolement de membrane plasmique d'hématies qui constituent un matériel particulièrement favorable. Les hématies, ou globules rouges, de mammifères sont en des cellules anucléées et dépourvues de membranes internes lorsqu'elles ont atteint l'état mature.

À partir d'une grande quantité de globules rouges il est donc possible de récupérer une fraction de membrane plasmique pratiquement pure (figure ci-dessous).

Les hématies sont dans un premier temps séparées du sérum par centrifugation de façon à éviter une contamination par les protéines de ce sérum. Elles sont recueillies dans un milieu physiologique le plus isotonique possible par rapport au sérum (on utilise généralement du NaCl à 0,9 %).

Les hématies sont ensuite traitées par un choc osmotique (transfert dans un milieu plus dilué, c'est-à-dire hypotonique) qui a pour effet de faire gonfler les cellules et de provoquer une hémolyse, c'est-à-dire une diffusion du contenu cellulaire et en particulier de l'hémoglobine hors des cellules. Après hémolyse les membranes se referment et sont récupérées par centrifugation. On recueille alors des fractions très enrichies en membranes plasmiques, sortes de cellules dépourvues de tout contenu : ce sont de véritables fantômes cellulaires.



Isolement de la membrane plasmique à partir des hématies

2. Résultats de l'analyse chimique

Les membranes sont constituées (en poids sec de membrane) de **40% de lipides**, **52% de protéines** et **8% de glucides**. En prenant en compte la différence de poids existant entre ces classes de molécules, on compte **50 molécules de lipides par molécule de protéine**.

a) Diversités des lipides membranaires

Au sein de la membrane les lipides sont présents sous différentes formes ; parmi elles on compte les phospholipides, les glycolipides et le cholestérol.

Phospholipides

Les phospholipides présentent tous une tête hydrophile (phosphate et groupement spécialisé) et une queue hydrophobe (glycérol et acides gras). On distingue deux types de phospholipides :

- Les **glycérophospholipides** correspondent à l'association de glycérol, de deux acides gras, d'un acide phosphorique et d'alcools ou d'acides aminés. Les alcools ou les acides aminés donnent l'identité et la caractéristique du glycérophospholipides. Parmi les acides aminés on trouve la sérine et parmi les alcools on trouve l'inositol, l'éthanolamine et la choline : on obtient ainsi la phosphatidyl-sérine, le phosphatidyl-inositol, la phosphatidyl-éthanolamine et la phosphatidyl-choline.
- Les **sphingophospholipides** correspondent à l'association de sphingosine, d'acide gras, d'acide phosphorique et d'alcool ou d'acides aminés ; on obtient ainsi la sphingomyéline (par association de la choline) (Figure 4).

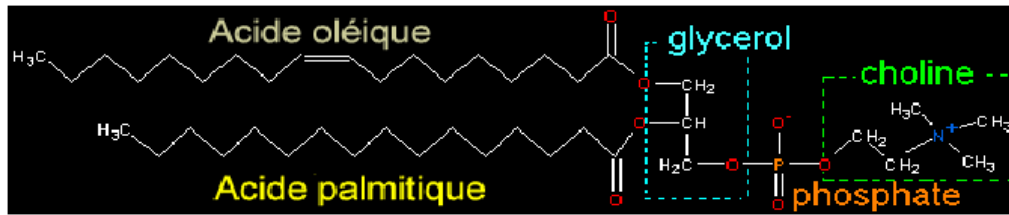


Figure 2 : structure des glycérophospholipides

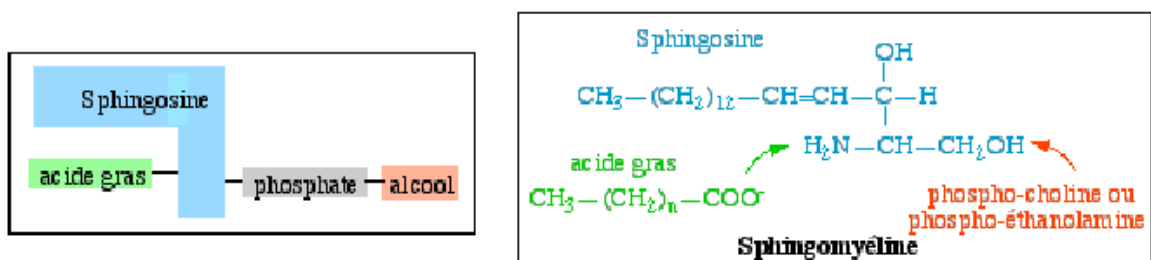


Figure3 : structure des sphingophospholipides

➔ **Glycolipides** : Les glycolipides sont de deux types, on trouve les **glycéroglycolipides** et les **sphingoglycolipides**. Il est intéressant de préciser que les glycolipides des membranes des érythrocytes (globules-rouges), définissent le groupe sanguin de l'individu.

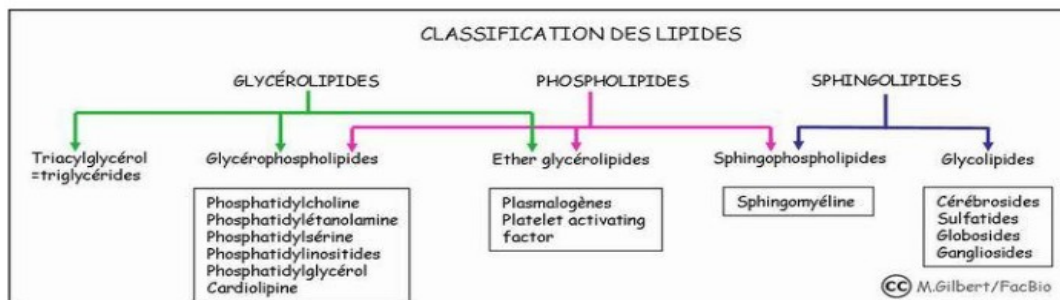


Figure 4: classification des lipides membranaire.

Cholestérol

Le cholestérol est uniquement présent dans les membranes des cellules animales, en effet, il est absent des cellules végétales et des bactéries. Le cholestérol est composé d'un noyau stéroïde hydrophobe, d'une queue hydrophobe et d'une fonction alcool hydrophile. La molécule est donc amphiphile, représente environ un quart des lipides membranaires et influence la fluidité membranaire (Figure 5).

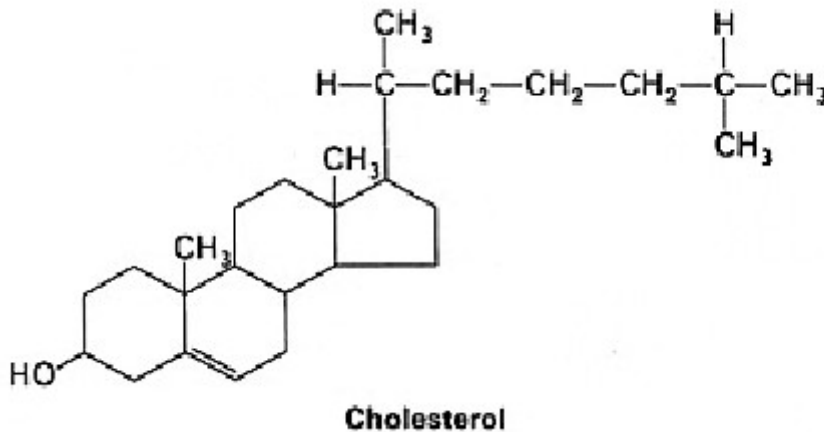


Figure 5: structure de cholestérol

2) Diversités des protéines membranaires

Les protéines membranaires ont des rôles bien spécifiques au sein de la double couche phospholipidique : récepteurs, transporteurs, adhérence cellulaire, catalyse enzymatique, messagers intracellulaires, etc. Chaque protéine possède une extrémité N-terminale et une extrémité C-terminale. Les protéines sont ancrées de différentes manières dans la membrane.

Les protéines extrinsèques : Les protéines extrinsèques sont localisées en dehors de la bicouche phospholipidique et sont ainsi soit entièrement intracellulaire, soit entièrement extracellulaire. Elles interagissent avec la membrane, par des liaisons électrostatiques de types liaisons hydrogènes et liaisons de Van der Waals, au niveau de domaines caractéristiques de protéines transmembranaires ou de lipides. Ces interactions étant faibles, elles sont rompues facilement par des variations de forces ioniques et de pH.

Les protéines ancrées dans des acides gras.

Les protéines périphériques ancrées dans les lipides sont de deux types :

- Ancrées sur les **glyco-phosphatidyl-inositol (GPI)** qui correspondent à l'association d'une phospho-éthanol-amine sur des sucres, eux-mêmes ancrés sur un phosphatidyl-inositol. Ces protéines sont présentes sur la face extracellulaire de la membrane.
- Ancrées à la membrane par l'intermédiaire d'acide gras (acide palmitique et acide myristique). Ces protéines sont présentes sur la face intracellulaire de la membrane.

Les protéines transmembranaires

Les protéines transmembranaires traversent les deux feuillets de la membrane. Ces protéines sont liées de manière stable à la membrane avec l'environnement hydrophobe de la face interne de la membrane, par les acides aminés apolaires de leurs hélices α . Elles ne peuvent ainsi être séparées de la double couche phospholipidique (et donc étudiées) que par l'action de détergents (Figure 6).

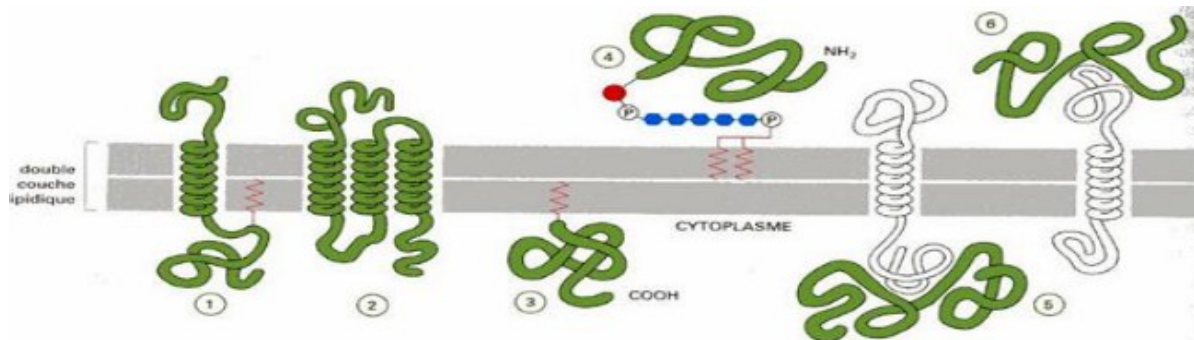


Figure 6: Différents types de protéines membranaires

3) Diversités des glucides membranaires

La grande majorité des glucides membranaires sont sous forme de glycoprotéines et une petite partie sous forme de glycolipides. Au niveau de la membrane les glucides n'existent pas à l'état libre, ils sont liés à des protéines, par des **liaisons N-glycosidiques** (le plus souvent) et des **liaisons O-glycosidiques**, sous forme de petites glycoprotéines ou de protéoglycanes.

→ Les glycoprotéines

contiennent des polysaccharides courts, souvent ramifiés et n'excédant pas 50% du poids moléculaire de la glycoprotéine. Le sucre terminal est souvent de l'acide sialique chargé négativement.

→ Les protéoglycanes

sont également des glycoprotéines, mais qui contiennent des polysaccharides à chaîne longue composée d'unités disaccharidiques répétées à l'infini, représentant jusqu'à 90% du poids moléculaire globale. Souvent un des deux sucres de l'unité est aminé, on parle alors de **glyco-amino-glycane** (ou **GAG**) dont le plus simple est l'**acide hyaluronique**.

Pour information, les protéoglycanes sécrétoires composent la matrice extracellulaire (tissu conjonctif, cartilage, etc.) et sont différents des protéoglycanes cellulaires.

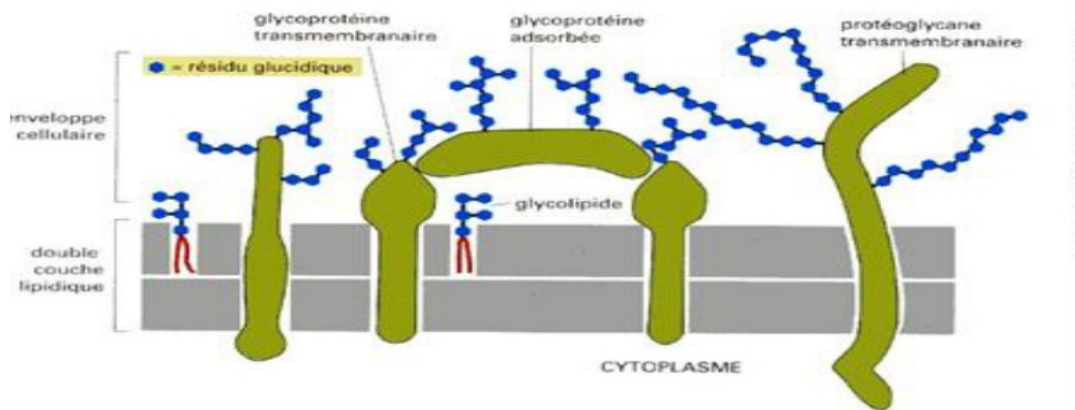


Figure 7: Glycocalix

IV- Propriétés des membranes

1-Auto-assemblage des lipides

Les phospholipides, dus à leurs propriétés physico-chimiques, s'assemblent de manière automatique en différentes sortes de structures suivant l'environnement :

Les **monocouches** : sont des couches mono-moléculaires dont les têtes hydrophiles sont dirigées vers le milieu aqueux et les queues hydrophobes vers le milieu lipidiques.

➤ Les **micelles** : sont des formations sous la forme de gouttelettes rondes, où dans un milieu aqueux les têtes hydrophiles sont dirigées vers l'extérieur de la sphère et les queues hydrophobes sont dirigées vers l'intérieur (dans un milieu lipidique la conformation est inverse).

➤ Les **bicouches phospholipidiques** : permettent la formation de vésicules sphériques appelées **liposomes**. Les bicouches phospholipides rentrent dans la formation des bicouches membranaires. Pour information, les liposomes sont actuellement utilisés en thérapeutique pour encapsuler des substances médicamenteuses (Figure 8).

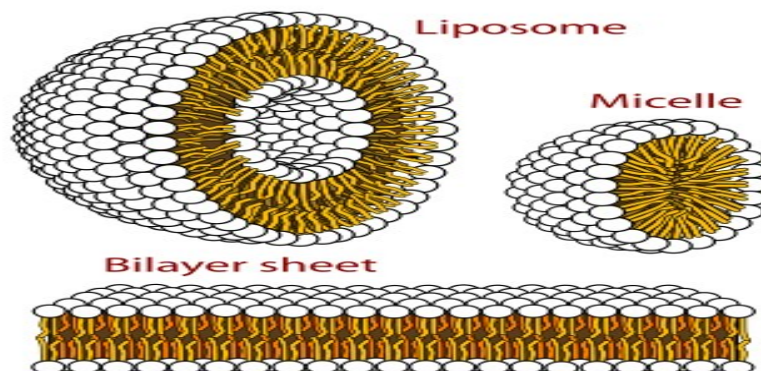


Figure 8: Auto assemblage des lipides

B-Architecture moléculaire

Introduction

Singer et Nicholson ont proposé en 1972, un modèle d'architecture moléculaire qui définit la membrane comme une mosaïque fluide et asymétrique.

1- Asymétrie membranaire. Toutes les membranes biologiques sont constituées de feuillets dont les compositions lipidiques sont différentes, sauf le cholestérol qui se trouve en quantité équivalente dans l'un ou l'autre des feuillets, pouvant basculer facilement de l'un à l'autre. Le feuillet interne est caractérisé par les phosphatidyl-sérine (amphotère) et phosphatidyl-éthanol-amine (charge négative).

•Le **feuillet externe** est caractérisé par la **sphingomyélin** (charge négative) et la **phosphatidyl-choline** (charge négative).

L'asymétrie des lipides entraîne ainsi une asymétrie de la charge globale de chaque feuillet. On visualise également une asymétrie des protéines présente dans la double couche phospholipidique ; ces protéines participent à caractériser les propriétés de la membrane, que cela soit du côté intracellulaire ou extracellulaire.

La plus grande asymétrie est celle présente au niveau des glucides, en effet tous les motifs glucidiques sont localisés sur le feuillet externe de la membrane plasmique. Pour les organites intracellulaires les sucres sont dirigés vers la lumière de l'organite. « L'arbre glucidique » présent au niveau du feuillet externe de la membrane plasmique forme ce que l'on appelle le **glycocalix**.

2-Fluidité membranaire

Le modèle "en mosaïque fluide" doit être compris dans son aspect dynamique. Les différentes molécules du revêtement cellulaire n'ont pas une disposition fixe et définitive; elles sont animées de mouvements divers.

3-1- Mouvements des molécules lipidiques

Elles peuvent effectuer 4 types de mouvements :

a - mouvement de diffusion latérale

où les molécules lipidiques changent facilement de place avec leurs voisines à l'intérieur d'une même monocouche

b - mouvement de rotation

où les molécules lipidiques individuelles sont capables d'effectuer des mouvements de rotation très rapides autour de leurs axes

c - mouvement de flexion

les queues sont flexibles et le plus grand degré de flexion est atteint près du centre de la double couche, à l'extrémité de la queue

d - mouvement de bascule

correspond à la migration des molécules lipidiques d'une monocouche à l'autre. Ce mécanisme de flip-flop est très rare par rapport aux autres types de mouvement (moins d'une

fois toutes les 2 semaines)..

3-2 - Mouvements des molécules protéiniques :

Les protéines ne sont pas aussi mobiles que les lipides. Cependant, dans diverses conditions (abaissement du pH...), certaines protéines sont capables de mouvements de translation et peuvent former des agrégats protéiques transportés par des radeaux lipidiques (Figure 9).

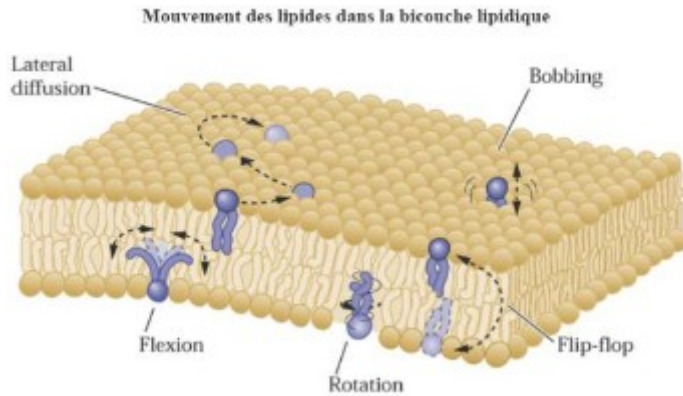


Figure 9 : mouvement des molécules protéiques

La fluidité est influencée par différents facteurs, des facteurs externes comme la température (une augmentation de la température entraîne la fluidification de la membrane) et des facteurs internes :

- La composition en acides-gras : Plus les chaînes carbonées des acides-gras sont courtes et insaturées plus la membrane est fluide.
- La proportion de cholestérol : Le cholestérol renforce la solidité et rigidité membranaire et correspond jusqu'à 50% des lipides totaux de la membrane.
- Le nombre de protéines : Les protéines diminuent la fluidité membranaire.

C – Les échanges membranaires

Introduction

Plusieurs processus règlent les transports trans-membranaires. ils sont dit actifs ou passifs selon qu'ils utilisent l'énergie de la cellule ou non. De plus, il y a une sélectivité de perméabilité selon la taille des molécules, la charge ionique ou la concentration de part et d'autre de la membrane, ce qui mettra en jeu de nombreuses protéines structurales membranaires appelée : protéines de transport membranaire.

1. Transport Passif : Les molécules sont transportées dans le sens de leur gradient de concentration, sans consommation d'ATP, ils sont de deux types .

• La Diffusion Simple :

Elle ne concerne que les molécules liposolubles (hydrophobe) et les petites molécules polaires non chargées (eau, gaz respiratoires, stéroïdes, urée, glycérol...) qui peuvent traverser directement la double couche phospholipidique.

Doit respecter le sens de leur gradient de concentration (du plus concentré vers le moins concentré). Elle respecte la première Loi de diffusion de Fick selon laquelle une substance diffuse dans la direction qui tend à éliminer son gradient de concentration avec une vitesse proportionnelle à l'importance du gradient. Elle ne nécessite l'intervention d'aucune protéine. Elle n'est pas saturable tant que l'équilibre n'est pas atteint (Figure1).

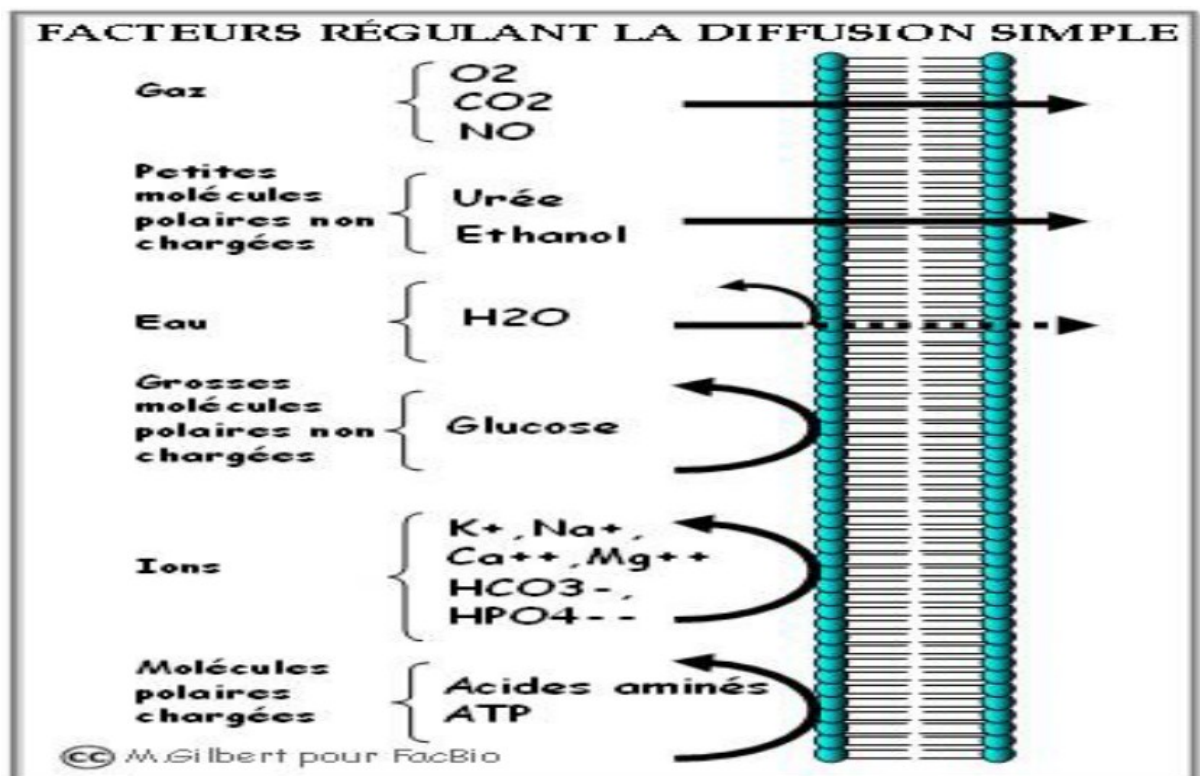


Figure1 : Les molécules transportées à travers une membrane biologique par la diffusion simple

Cas particulier de l'eau: phénomène d'Osmose

Rappel

Durant l'Osmose, l'eau, qui est considérée comme un solvant, traverse sélectivement une membrane perméable (ex mb plasmique) pour aller du milieu hypotonique (le moins concentré mais le plus dilué) vers le milieu hypertonique (le plus concentré donc le moins dilué). En fait l'eau cherche à diluer le milieu hypertonique jusqu'à atteindre un équilibre de part et d'autre de la membrane. L'osmose ne nécessite aucune énergie et ne concerne que les déplacements d'eau.

Ex: Hématie plongée dans un milieu hypertonique → le GR se déshydrate.

Hématie plongée dans un milieu hypotonique → le GR gonfle et se lyse.

• La Diffusion Facilitée:

La diffusion facilitée intéresse les ions et les molécules chargées, non liposolubles et donc incapable de traverser la membrane phospholipidique (glucose...). Ne nécessite pas d'énergie, car elle respecte le gradient de concentration. La diffusion facilitée est plus rapide et plus efficaces que la diffusion simple. Elle utilise obligatoirement des protéines structurales donc :

- 1 - spécificité protéines de transport / substrat
- 2 - phénomène saturable
- 3 - possibilité d'inhibition compétitive
- 4 - possibilité d'inactivation chimique

Ce type de transport peut être décrit par une séquence cinétique en 4 étapes: liaison, transport, dissociation, retour à l'état initial. Les étapes 1 et 3 sont similaires à la reconnaissance d'un substrat et à la libération du produit par une enzyme.

On donne différent nom au transporteur

- **Uniport:** ne transporte qu'une molécule dans un sens donné.
- **Symport:** transporte 2 molécules simultanément dans le même sens.(cotransport)
- **Antiport:** transporte 2 molécules simultanément en sens opposés, (cotransport) (Figure 2; 3).

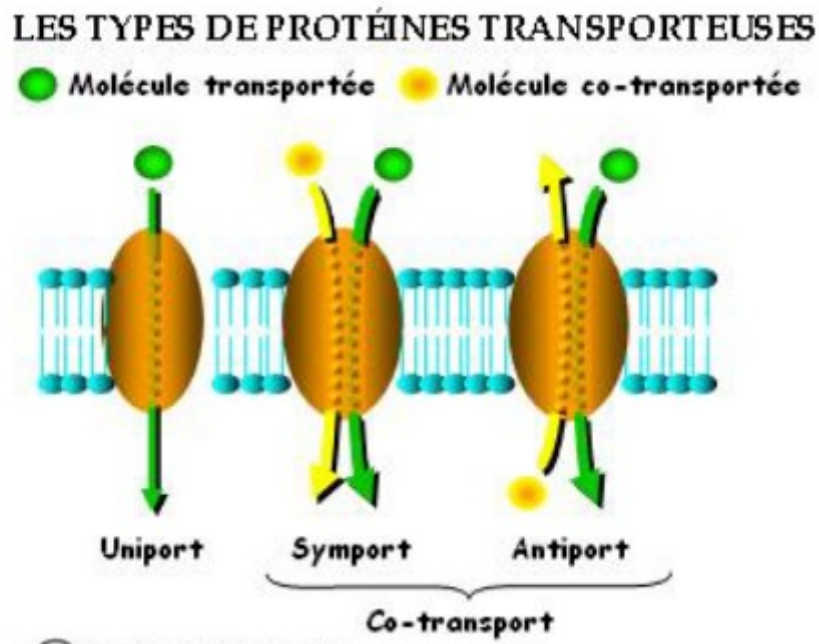


Figure 2: les types de protéines transporteuses

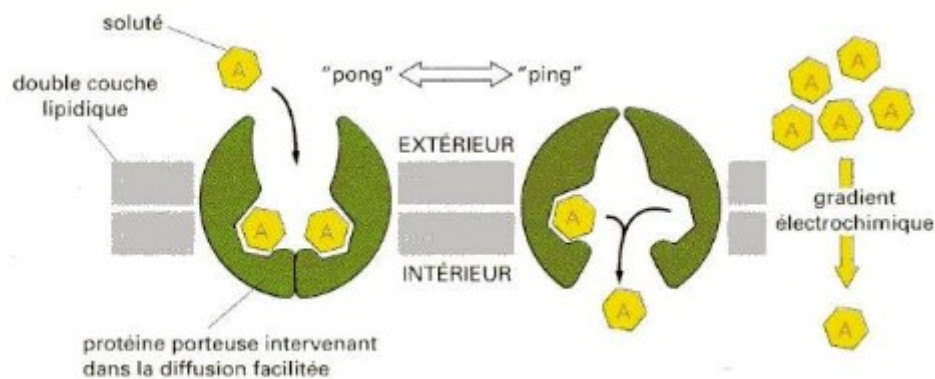


Figure 3 : Transport passif, la diffusion facilitée

Dans le cas d'un transport d'ion, on dit qu'il est:

Electroneutre: s'il y a simultanément neutralisation de charges, soit par symport d'ions chargés de signe opposé, soit par antiport d'ions de même charge.

Electrogénique: si le processus de transport aboutit à une différence de charges de part et d'autre de la membrane.

L'étude des ionophores (protéines augmentant la perméabilité de la mb à certains ions) a permis une meilleure compréhension de ces protéines de transport.

On trouve 2 types de protéines:

- Canaux protéiques:

Hormis les canaux de fuite qui sont toujours ouverts, les canaux ioniques ne s'ouvrent que dans certaines conditions: valeur de potentiel de membrane pour les uns, fixation sur un récepteur membranaire associé au canal, d'un ligand extracellulaire spécifique pour les autres.

- Transporteur ou protéine porteuse: Ces transporteurs, une fois liés à la molécule, vont changer de conformation ce qui permettra le passage de celle-ci.

3- Transports actifs

● Cas des petites molécules

Ce type de transport permet de faire des déplacements à l'encontre du gradient de concentration. Il fait appel à des transporteurs dont le changement de configuration permettant le passage de la substance, nécessite de l'énergie, fournie principalement par la dégradation de l'ATP (protéine ATP dépendante).

La présence de protéine fait que ce phénomène est saturable. Les transporteurs sont alors appelés des pompes.

➔ Transport actifs Primaire :

appelé transport actif direct, il consomme de l'énergie obtenue par l'hydrolyse de l'ATP et se fait contre le gradient de concentration. Il fait intervenir des enzymes dites ATPases transmembranaires ou pompes. Il existe de nombreux exemples chez les Eucaryotes: la pompe à calcium de la membrane, la pompe antiport H^+/K^+ de la muqueuse gastrique et la pompe antiport Na^+/K^+ ATPase.

exemple:

- La pompe antiport Na^+/K^+ ATPase qui expulse le Na de la cellule en échange de K.

Système qui a été très étudié et appelé communément la Pompe Na/K. Elle est constituée de 2 sous-unités:

- une sous-unité α non glycosylée de 110 kDa qui a l'activité enzymatique ATPasique
- une sous-unité β glycosylée de 55 kDa

Cette pompe fait entrer dans la cellule des ions K^+ et fait sortir des ions Na^+ .

L'enzyme possède 2 conformations différentes:

E1 : haute affinité pour Na^+ orienté vers l'intérieur de la cellule

E2: possède un site de liaison à haute affinité pour K^+ du côté extracellulaire.

Les différentes étapes:

- 1- E1 fixe 3 Na^+ et un ATP pour former un complexe ternaire.
- 2 - le complexe réagit, et obtention d'un intermédiaire aspartyl~P riche en énergie
- 3 - l'intermédiaire prend une conformation E2-P faible en énergie et libère hors de la cellule les Na^+ .
- 4 - E2-P va fixer 2 K^+
- 5 - le groupement phosphate est hydrolysé
- 6 - E2 redevient E1 après sa libération dans la cellule des K^+

Remarque : Afin de conserver un potentiel membranaire favorable, les K^+ vont s'échapper de la cellule par des canaux de fuite (diffusion facilitée) (Figure 4)

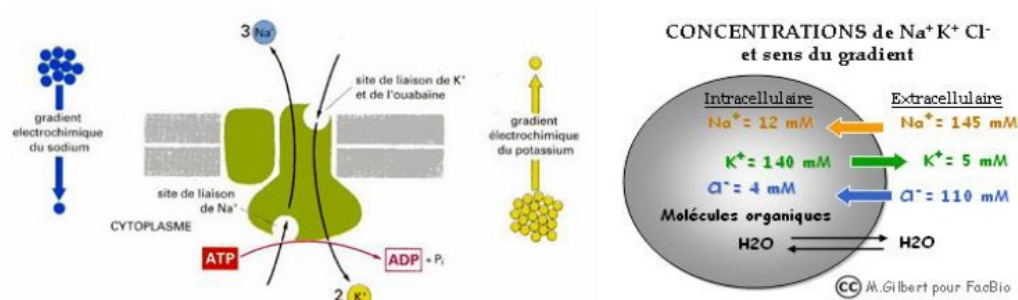


Figure 4 : Transport actif primaire

➔ Les transports actifs secondaires:

Ils permettent le transport couplé (cotransport) entre un ion dit « moteur », qui suit son gradient électrochimique (par diffusion) et entraîne en même temps (par symport ou antiport) le mouvement d'une molécule organique ou d'un autre ion dans le sens inverse de leur propre gradient (transport actif) .

Le maintien du gradient de l'ion moteur nécessite évidemment l'intervention d'une pompe ATP dépendante. (L'énergie libérée par le passage d'une molécule selon son gradient permet le passage de l'autre molécule contre son gradient).

● Cas des grosses molécules:

Parfois, de très grosses molécules, ou même des particules encore plus grosses, doivent entrer dans une cellule ou en sortir. Ces éléments ne peuvent franchir les membranes en pénétrant la bicouche lipidique (perméation) ni en empruntant des perméases ou des pompes protéiques. Le transport de particules aussi grosses est cependant possible grâce à la fluidité de la membrane et à son dynamisme qui lui permettent de changer de forme, de fusionner avec de petits sacs membraneux ou de s'invaginer pour former de tels sacs. Quand des fusions de ce type se produisent, la tendance spontanée des bicouches lipidiques à former des surfaces continues entre en jeu et la membrane se ressoude automatiquement.

* Endocytose

Les cellules peuvent incorporer du matériel de leur environnement. Le sac membranaire formé par invagination de la membrane plasmique et contenant la particule endocytée porte le nom de vacuole d'endocytose ou d'endosome. La face extracellulaire de la membrane se retrouve du côté interne dans la vacuole . L'endocytose est un phénomène n'apparaissant pas chez les cellules végétales, leur épaisse paroi l'empêchant. L'endocytose fonctionne selon trois modes différents : la pinocytose, l'endocytose médiée par récepteur et la phagocytose.

- La pinocytose où la cellule ingère une petite portion de liquide extracellulaire : la membrane plasmique s'invagine, formant, dans le cytoplasme, un long canal étroit à l'extrémité duquel des vésicules se détachent.
- L'endocytose médiée par récepteur nécessite des récepteurs spécifiques à la molécule internalisée et d'autres molécules permettant les mouvements membranaires. Il existe deux mécanismes d'internalisation par récepteurs: avec clathrine et avec cavéoline (Figure 5).

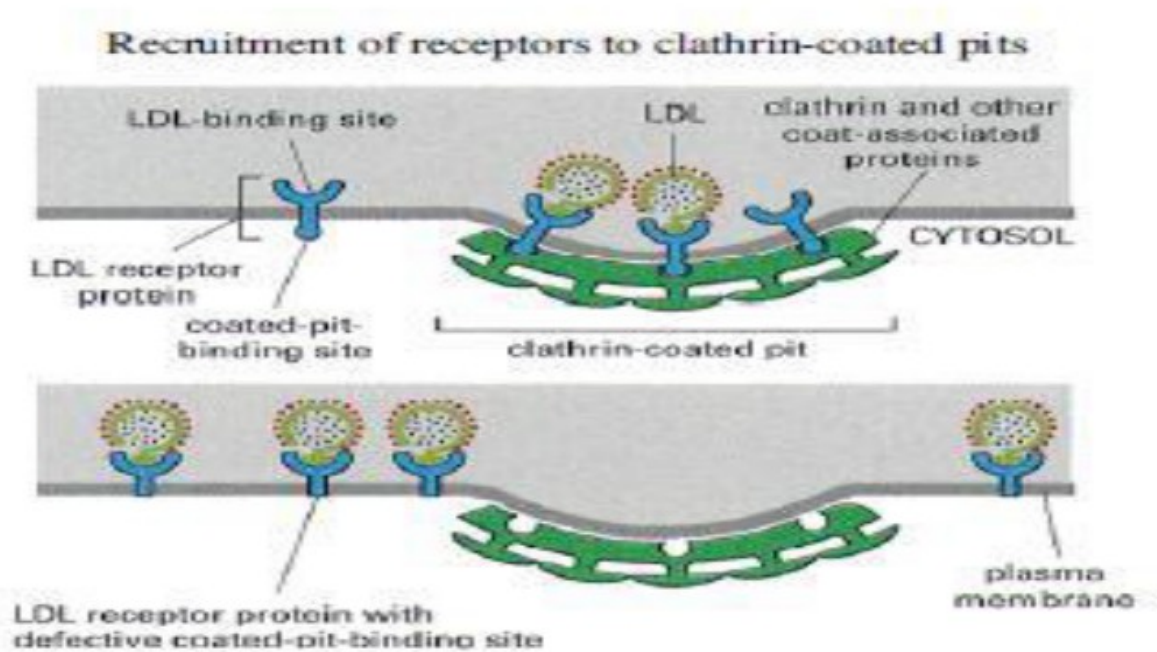


Figure 5: Endocytose par des récepteurs interposes

- La phagocytose, par ce mécanisme, une cellule ingère de grosses particules alimentaires comme des bactéries ou des fragments cellulaires. La phagocytose est le principal mode d'alimentation de nombreux protistes animaux et de beaucoup d'animaux pluricellulaires simples. Chez les animaux supérieurs, la phagocytose débarrasse l'organisme de débris tels que les cellules mortes et joue un rôle dans la défense contre les maladies microbiennes. Les phagosomes contenant les particules alimentaires phagocytées fusionnent, dans le cytoplasme, avec les lysosomes primaires, contenant les enzymes digestives, et forment ainsi les lysosomes secondaires où s'effectue la digestion. Les produits de la digestion, utiles pour le métabolisme cellulaire, passent dans le cytosol, tandis que les déchets peuvent soit être rejetés à l'extérieur de la cellule par une exocytose baptisée défécation cellulaire, soit s'accumuler dans la cellule, comme c'est le plus souvent le cas chez les organismes pluricellulaires (Figure.6).

° Exocytose

Une cellule peut aussi exporter du matériel par exocytose. Au cours de ce mécanisme, la membrane d'une vacuole interne ou d'une vésicule fusionne avec la membrane plasmique, et le contenu de la vacuole d'exocytose est déchargé dans le milieu extracellulaire. Les substances ainsi libérées peuvent être des déchets de l'alimentation cellulaire ou des sécrétions comme des hormones. On parle, dans ce dernier cas, d'une sécrétion mérocrine ou eccrine (Figure.6).

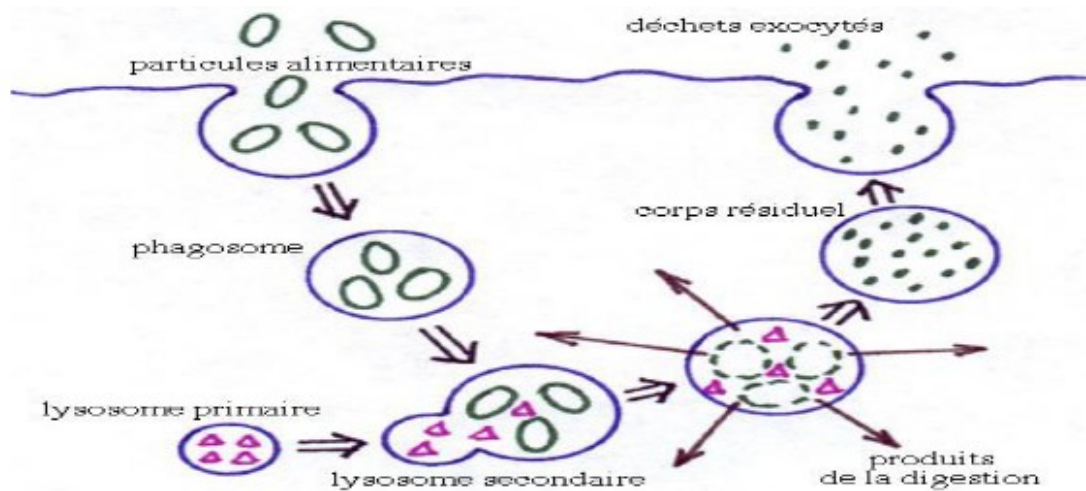


Figure6 : Schéma original illustrant les phénomènes de phagocytose, de digestion cellulaire et d'exocytose

D. Les protéines d'adhésion et de reconnaissance cellulaire (protéines récepteurs, translocons...)

L'adhérence est réalisée grâce à des interactions homophiliques, c'est-à-dire qu'il y a interaction entre deux mêmes protéines, ou hétérophiliques, c'est-à-dire qu'il y a interaction entre deux protéines différentes. Les molécules d'adhérence cellulaire (Cell Adhesion Molécules, CAM) sont des glycoprotéines transmembranaires. Elles comprennent quatre superfamilles : les intégrines, les cadhérines, les sélectines et les protéines de type immunoglobuline. Ces molécules d'adhérence assurent:

- la reconnaissance spécifique entre deux cellules ou entre cellules et Milieu Extra Cellulaire (MEC)
- la formation de contacts stables entre deux cellules ou entre une cellule et la MEC
- la transmission de signaux capables de modifier le comportement de la cellule avec son environnement.

*Les intégrines sont des hétérodimères glycoprotéiques alpha et bêta ($\alpha\beta$) présentant une extrémité extracellulaire N-terminale, elles sont calcium (Ca^{2+}) dépendante (Figure 7.a.). Elles sont toujours présentes, mais non actives. Elles constituent une superfamille de récepteurs de diverses molécules de la MEC : fibrinogène, fibronectine, vitronectine, collagènes.... Elles interagissent également par des interactions hétérogènes avec des immunoglobulines et des cadhérines, et dans le milieu intracellulaire avec le cytosquelette. Les intégrines sont liées au cytosquelette et sont une des voies majeures de la transduction des signaux entre la MEC et les cellules épithéliales. Elles interviennent dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires.

*Les cadhérines : sont des glycoprotéines transmembranaires sous la forme de monomère. Elles sont calcium (Ca^{2+}) dépendante, toujours présentes et actives. On les trouve sur l'ensemble de la membrane. Les cadhérines varient d'un type cellulaire à l'autre. De cette manière leurs extrémités intracellulaires C-terminale interagiront avec les plaques denses ou directement avec les protéines du cytosquelette, et leurs extrémités extracellulaires N-terminale réaliseront des interactions homophiles et hétérophiles avec des autres cadhérines, des intégrines et des protéines de la matrice extracellulaire (Fig.7 . b.). Dans les tissus, les cellules inhibent leurs propres croissances en interagissant les unes avec les autres et ceci grâce à la présence des cadhérines qui sont responsables de ce phénomène appelé inhibition

par contact.

*Les sélectines sont des glycoprotéines sous forme de monomère possédant une extrémité N-terminale extracellulaire. Les sélectines sont des lectines calcium (Ca^{2+}) dépendante qui ont la spécificité de reconnaître des motifs glucidiques portés par les glycoprotéines ou les glycolipides de la membrane (Figure .7.c). Elles permettent la formation de liaison brève et de très haute spécificité. Elles ne sont pas exprimées en surface que dans les cellules activées. Elles interviennent dans des interactions hétérophiles lors de la diapédèse (migration des leucocytes à travers la paroi des capillaires, lors d'un processus inflammatoire)

*Les immunoglobulines sont des monomères, possédant une chaîne lourde et une chaîne légère, avec des boucles fermées par des liaisons disulfure (Figure.7.d). Ce sont des glycoprotéines riches en acide sialique et possèdent une trentaine. Les immunoglobulines sont calcium (Ca^{2+}) indépendante, contrairement aux autres molécules d'adhérence, et sont exprimés de manière constitutive au niveau de la membrane plasmique, autrement dit en permanence. La présence de l'acide sialique permet l'adhérence cellule – cellule. Ces interactions peuvent se défaire, comme dans les phénomènes d'adhérence que l'on rencontre dans les migrations lors du développement embryonnaire.

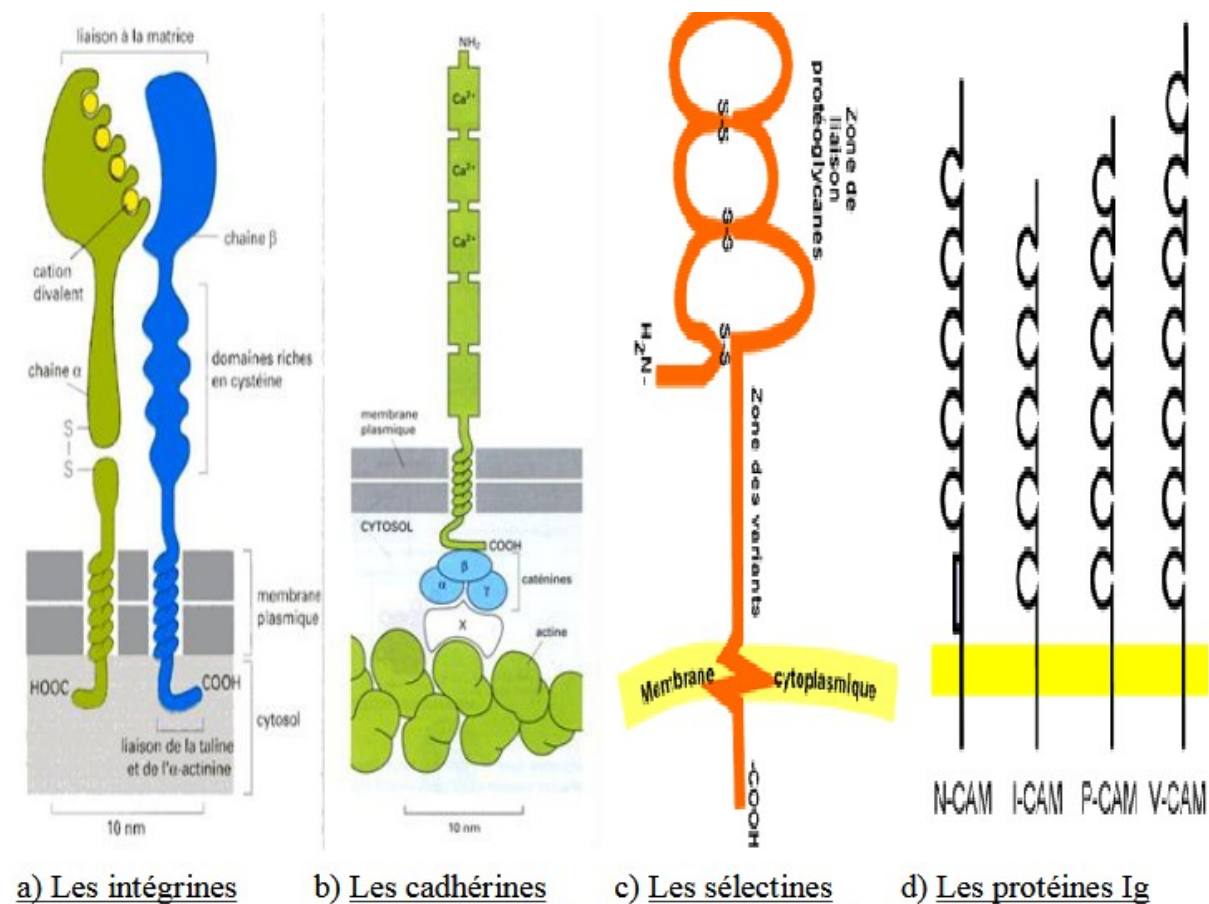


Figure 7: Les différents types de protéines d'adhérence

Les translocons ou encore complexe de translocation, sont des complexes de protéines responsables de la translocation de polypeptides au travers les biomembranes. En général sont des complexes qui transportent les polypeptides naissants porteurs d'une séquence signal depuis le cytosol vers l'intérieur du réticulum endoplasmique (RE) (la lumière). Ce transport

permet à une protéine de traverser la bicouche lipidique hydrophobe. Le même complexe permet d'inclure des protéines membranaires naissantes dans la membrane elle-même. Le translocon protéines Sec est un complexe formé de plusieurs grands complexes protéiques. L'élément central est le canal de translocation, l'hétérotrimère . Les protéines avant d'être transloquées dans le réticulum endoplasmique comportent la séquence SRP (signal-recognition particle), c'est un complexe de protéines et d'ARN soluble qui sert à fixer des ribosomes sur le réticulum endoplasmique par reconnaissance d'une séquence peptidique signal hydrophobe spécifique, ce qui entraîne l'arrêt de la traduction par blocage du ribosome. Le complexe ribosome-ARNm-peptide en cours de traduction s'accroche au récepteur du SRP à la surface du réticulum endoplasmique situé proche d'un translocateur inactif sur la membrane du réticulum endoplasmique granuleux. Ce qui entraîne la libération du ribosome et la traduction de l'ARNm se poursuit au travers du canal du translocon. La chaîne polypeptidique ainsi formée se trouve dans le réticulum endoplasmique ou dans la membrane du réticulum. Une fois cela terminé, un enzyme appelé signal peptidase clive la séquence signal, laissant la protéine libre à l'intérieur du réticulum endoplasmique

E. Expression d'antigènes, marqueurs de virulence et de récepteurs cellulaires

I- Expression d'antigènes

Notre environnement contient une multitude d'être vivant (virus, protozoaires, champignon...) et de substances capables d'envahir notre organisme et de menacer son intégrité.

Généralement quand un élément étranger pénètre ou apparaît dans l'organisme, celui-ci répond par un ensemble de réactions appelées : réactions immunitaires qui lui permettent de neutraliser ou d'éliminer l'agent étranger et ainsi de maintenir son intégrité. La réaction immunitaire repose sur l'aptitude de l'organisme à discriminer ses propre constituants (le « soi ») des éléments étrangers (le « non soi ») puis à éliminer sélectivement ces derniers.

L'espèce humaine possède plusieurs systèmes de marqueurs antigéniques :

- Le système ABO (groupes sanguins) ;
- Le système CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) ou HLA (Human Leucocytes Antigens : car il a d'abord été découvert à la surface des leucocytes).

I-1- Les complexes majeurs d'histocompatibilités

Le complexe majeur d'histocompatibilité humain est appelé le système HLA qui est présent au niveau du bras court du chromosome 6. Ces gènes sont extrêmement polymorphique au sein de l'espèce humaine. Les gènes du CMH sont répartis en trois classes :

- Les gènes de classe I codent pour les molécules de classes I du CMH. Les plus importants sont les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C qui codent pour les molécules du même nom. Les molécules de classes I du CMH permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD8.

- Les gènes de classe 2 codent pour les molécules de classes 2 du CMH. Les plus importantes sont les gènes HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR qui codent pour les molécules du même nom. Les molécules de classes II du CMH permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD4.

- Les gènes de classe 3 codent pour des molécules n'intervenant pas dans la présentation de l'antigène.

On distingue deux grands types selon leurs propriétés biochimiques, leur expression phénotypique et leur fonction :

- CMH de classe I, exprimées par la quasi-totalité des cellules nucléées des espèces vertébrées.
- CMH de classe II, exprimées uniquement par quelques cellules spécialisées dans la présentation antigénique (lymphocytes, macrophages).

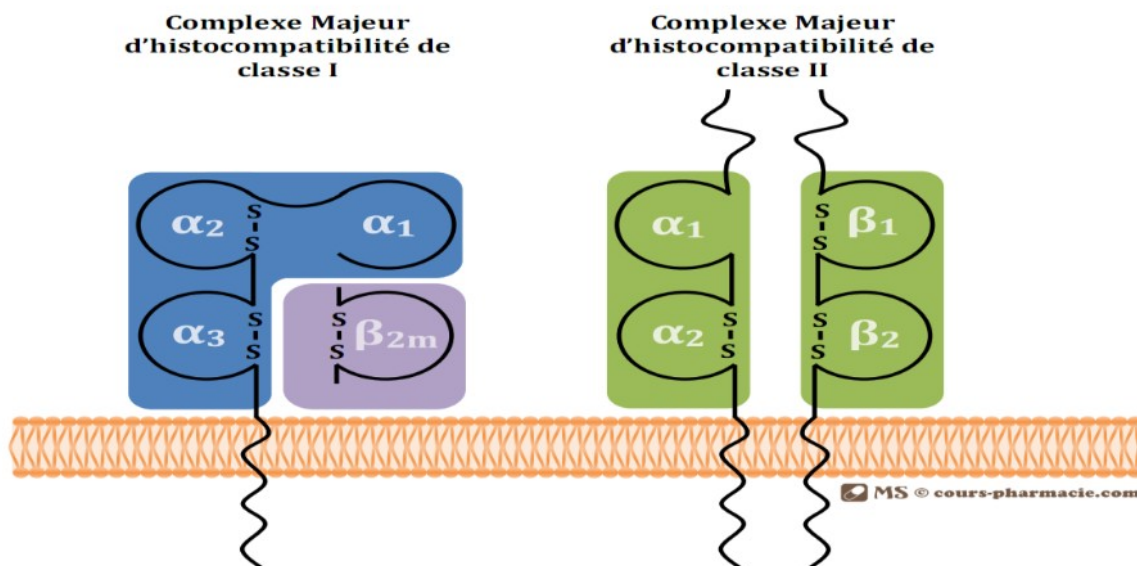


Figure 1: Structure des molécules CMH de classe I et de classe II

I.2. Apprêtement des antigènes protéiques

L'expression à la surface des molécules de classe I et II est subordonnée à l'enchâssement d'un peptide : il n'y a pas de molécules CMH « vide » à la surface des cellules.

La partie gauche de la figure (en vert) montre l'apprêtement des peptides présentés par les molécules de classe I. (1) Les protéines endogènes ubiquitinylées sont dégradées dans le protéasome. (2) les peptides ainsi produits sont transportés par les molécules TAP (Transporter Associated with antigen Processing) vers le réticulum endoplasmique (RE) où ils se lient (3) au sillon de présentation d'une molécule de classe I du CMH. (4) Le complexe CMH de classe I-peptide est rapidement exporté à la membrane cellulaire. La partie droite de la figure (en bleu) montre l'apprêtement des peptides présentés par les molécules de classe II. (1) La molécule, protégée par la chaîne invariante (Ii), qui bloque le sillon de présentation, est synthétisée dans le réticulum endoplasmique (RE). (1') Parallèlement, des protéines exogènes

sont endocytées par la cellule dans un endosome (2) Le complexe CMH de classe II/Ii est transporté également vers l'endosome. La fusion de l'endosome avec des lysosomes apporte des enzymes protéolytiques qui dégradent à la fois l'antigène et la chaîne Ii. Ceci permet aux peptides produits à partir de l'antigène de se fixer au sillon de présentation des molécules de

classe II devenu accessible. (3) Le complexe CMH de classe II-peptide est alors exporté à la membrane cellulaire.

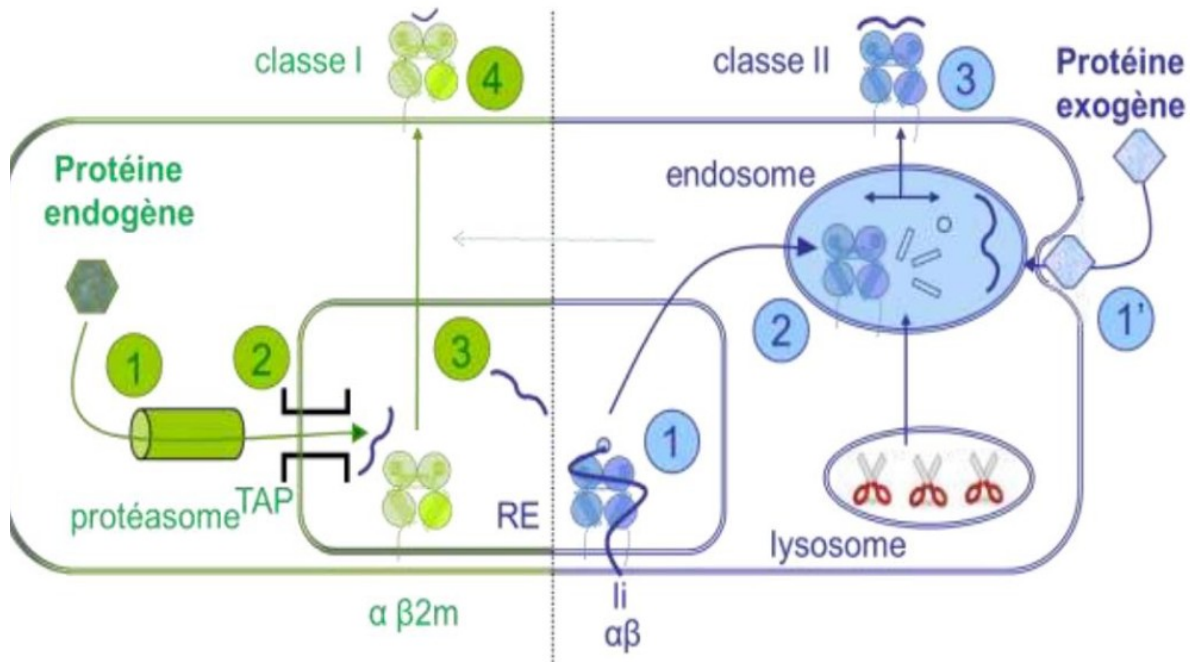


Figure 2 : Formation des complexes CMH-peptides.

II. Marqueurs de virulence

La pathogénicité de certaines bactéries repose sur de nombreux facteurs de virulence. Un facteur de virulence est une molécule produite par un agent infectieux (bactéries, virus, mycètes, protozoaires) qui contribue au caractère pathogène (la virulence) de ces organismes en leur permettant :

- d'occuper une niche chez l'hôte (colonisation), ce qui passe par l'attachement à ses cellules ;
- d'échapper au système immunitaire de l'hôte (immunoévasion) ;
- d'inhiber le système immunitaire de l'hôte (immunosuppression) ;
- d'entrer et de sortir des cellules de l'hôte dans le cas des infections intracellulaires (typiquement pour les virus) ;
- d'absorber les nutriments de l'hôte.

Parmi eux les adhésines, qui sont des protéines membranaires ou des pili qui permettent aux bactéries d'adhérer aux cellules cibles, étape indispensable à l'infection. Elles réagissent avec des récepteurs des cellules hôtes.

III. Récepteurs cellulaires

Un récepteur membranaire est capable de reconnaître et de fixer une substance spécifique extérieure à la cellule et porteuse d'une information ou d'un signal : hormone, neurotransmetteur, facteur de croissance, etc. Ce faisant, il provoque des modifications chimiques à l'intérieur de la cellule, qui se traduit par une réponse spécifique. Dans la plupart des cas, ces récepteurs sont des protéines transmembranaires situées à la surface de la cellule cible. Lorsqu'ils fixent la molécule de signalisation extracellulaire (ou le ligand), ils s'activent et engendrent une cascade de signaux intracellulaires qui modifient le comportement de la cellule.

III: RELATION STRUCTURE - FONCTION DE LA CELLULE

A- Biosynthèse des protéines membranaires et des protéines de sécrétion et des lipides

A – 1- Biosynthèse des protéines membranaires et des protéines de sécrétions

- Destinations globales des protéines

La synthèse de toutes les protéines commence toujours dans le cytosol, au niveau de ribosomes associés en polysomes par un ARN messager (ARNm). Une fois la synthèse commencée, la protéine peut avoir deux destinations :

- 1) Soit elle reste dans le cytosol pour la suite et la fin de la synthèse : c'est le cas des protéines solubles cytosoliques, nucléaires, mitochondriales et péroxysomales. Ces protéines sont synthétisées par les ribosomes libres du cytosol.
- 2) Soit elle est adressée à la membrane du RE qu'elle va traverser pendant que la biosynthèse se poursuit. On parle de translocation à travers la membrane du RE. C'est le cas des protéines membranaires, résidentes (des endosomes par exemple) ou sécrétées. Ces protéines sont synthétisées par les ribosomes du RE et vont pour cela faire appel au peptide signal (Figure 1,2).

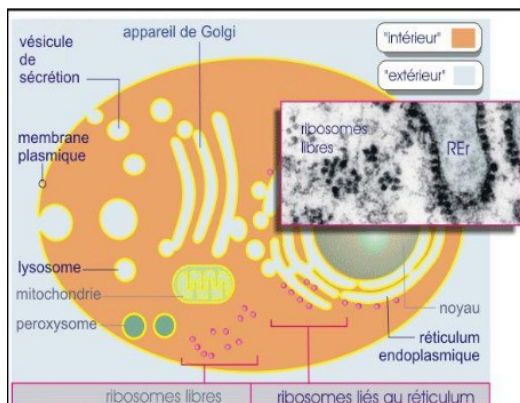


Figure1: deux lieux de synthèse des protéines selon leur lieu de synthèse

Protéines synthétisées par les ribosomes cytosoliques	Protéines synthétisées par les ribosomes du REG
- cytosoliques - mitochondriales - péroxysomales - nucléaires - membranaires périphériques du feuillet cytosolique (membrane plasmique et membranes des organites) - membranaires acylées ou prénylées (membrane plasmique et membranes des organites)	- sécrétées dans le milieu extracellulaire - lumenales (= solubles dans la lumière des organites du système endomembranaire : RE, AG, endosomes, lysosomes) - transmembranaires (membrane plasmique et membranes des organites du système endomembranaire) - membranaires périphériques du feuillet extracellulaire (membrane plasmique) et lumenal (membranes des organites du système endomembranaire) - ancrées par un GPI dans la membrane plasmique

Figure 2: Devenir de protéines selon leur lieu de synthèse

I- translocation à travers la membrane du RER

C'est le cas des protéines membranaires, résidentes (des endosomes par exemple) ou sécrétées. Ces protéines sont synthétisées par les ribosomes du RE et vont pour cela faire appel au peptide signal.

I-1- Mécanismes d'insertion cotraductionnelle (translocation) des protéines dans le RER

1- Dès le début de la synthèse de la protéine, le peptide signal est reconnu par une particule de reconnaissance du signal appelée SRP (Signal Recognition Particle). La SRP se fixe également sur la grosse sous-unité du ribosome et bloque la traduction.

Remarque

SRP : ribonucléoprotéine constituée de plusieurs peptides P9, P14, P19, P54, P68, P72 et d'un petit ARN (l'ARN 7S) de 300 nucleotides. Elle possède une activité GTPase : elle fixe le GTP et hydrolyse le GTP en GDP + Pi.

2- Le complexe SRP-peptide signal se fixe sur la membrane de RE via un récepteur protéique de la SRP. SRP fixe alors un GTP.

3- La grosse sous-unité du ribosome se fixe sur le translocon = pore aqueux entre le cytosol et la lumière du RE.

Le translocon est bouché par la grosse sous-unité du ribosome sur sa face cytosolique et par la protéine BiP (= protéine chaperonne) sur sa face luminale.

4- Le translocon s'ouvre, la traduction reprend et la protéine en cours d'élongation s'engage dans le pore aqueux, traverse la membrane du RE pour entrer dans la lumière. Elle y est poussée par l'allongement de la chaîne et tirée dans la lumière par des protéines chaperonnes (dont la BiP). La séquence signal reste enchâssée dans le translocon (donc l'extrémité N-terminale reste dans le cytosol). La SRP se détache de son récepteur après hydrolyse du GTP.

5 - À la fin de la biosynthèse, seul le peptide signal du RE reste enchâssé dans la membrane du RE. Le ribosome se détache de la membrane du RE et est recyclé dans le cytosol. Une peptidase du signal sépare le peptide signal du reste de la protéine (Figure 3).

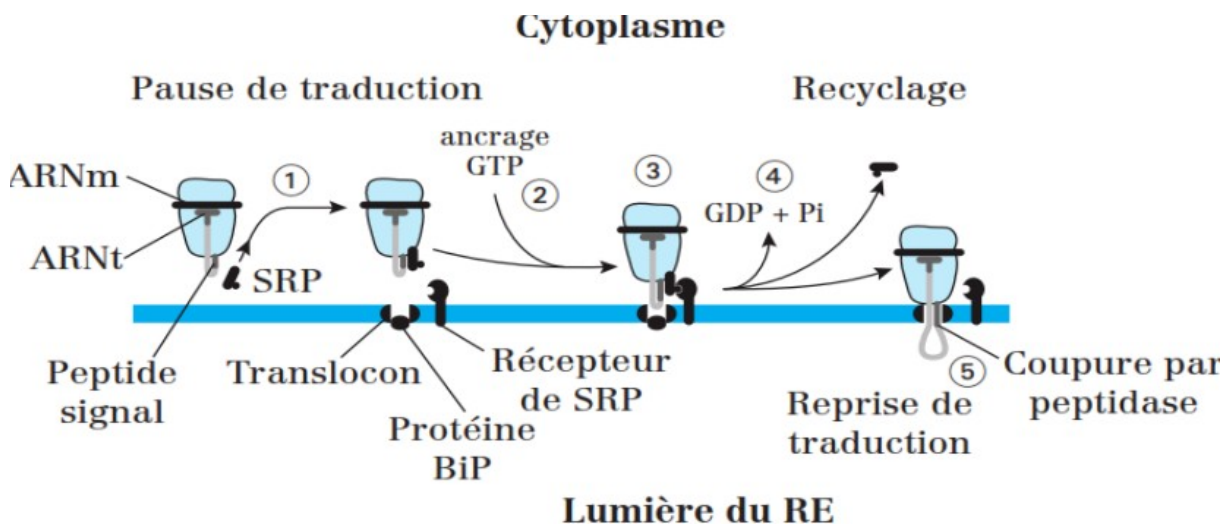


Figure 3 : Adressage des ribosomes à la membrane du RE par la séquence signal et la SRP

II- La translocation cotraductionnelle d'une protéine soluble

La protéine en cours d'élongation forme une boucle à l'intérieur du RER, sans jamais être exposée au cytoplasme.

La séquence signal incluse dans la bicouche lipidique est clivée par la signal peptidase, localisée dans la lumière du RE.

La traduction continue jusqu'à la fin de la synthèse. Une fois la synthèse terminée, le ribosome se détache et les deux sous unités se séparent.

La séquence signal assure l'orientation des ribosomes vers le RE, mais pas vers d'autres organites qui exigent d'autres signaux, ces organites sont:

- Les mitochondries
- Les peroxysomes
- Le noyau
- Les ribosomes

a)- Cas des protéines à un seul domaine transmembranaire

Il existe trois modes d'insertion :

1) Le processus de translocation est initié par une séquence signal N-terminale qui fonctionne comme un signal de début de transfert équivalent au peptide signal. En plus de cette séquence de début de transfert, la protéine contient aussi une séquence d'arrêt de transfert. Lorsque cette dernière entre dans le translocon, ce dernier modifie sa conformation et libère la protéine latéralement dans la bicouche lipidique. L'extrémité N-terminale de la protéine se trouve du côté luminal et l'extrémité C-terminale du côté cytosolique :

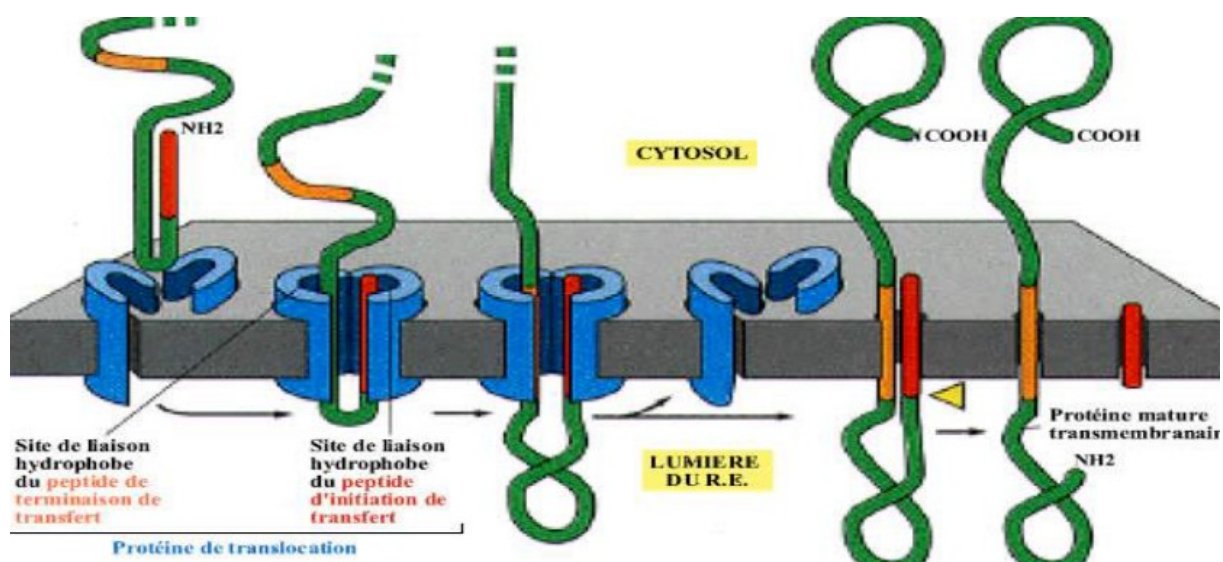


Figure 4: Translocation d'une protéine à un seul domaine transmembranaire

Dans les deux modes suivants, une séquence de signal interne agit comme un signal de début de transfert fixé dans le translocon de manière à ce que son extrémité chargée + reste dans le cytosol.

2) S'il y a plus d'AA chargés + qui précèdent le cœur hydrophobe de la séquence de début de transfert qu'il y en a qui la suivent, l'extrémité C-terminale se retrouvera du côté luminal.

3) S'il y a plus d'AA chargés + qui suivent le cœur hydrophobe de la séquence de début de transfert qu'il y en a qui la précèdent, l'extrémité N-terminal se retrouvera du côté luminal (Figure 4).

b) Cas des protéines à plusieurs domaines transmembranaires :

Dans les protéines à deux domaines transmembranaires, une séquence de signal interne sert de signal de début du transfert et initie la translocation. Celle-ci se poursuit jusqu'à ce qu'une séquence de signal de fin de transfert soit atteinte.

- **Dans les protéines à multiples domaines**, une des séquences de signal de début du transfert réinitialise ensuite la translocation jusqu'à la séquence suivante de fin de transfert, etc

➔ Maturation des protéines par le système endomembranaire

- 1- Clivage de la séquence signal et acquisition des structures secondaire et tertiaire.
- 2- Modifications covalentes par glycosylation, phosphorylation, Sulfatation
- 3- Repliement et liaison à des cofacteurs.

• N-Glycosylation

Définition

la N- glycosylation est l'addition d'un oligosaccharide préformé à la fonction amine d'une asparagine d'une protéine soluble ou membranaire, de façon co-traductionnelle. Elle assure le pliage des protéines natives en les rendant hydrophiles, afin d'empêcher leur agrégation ou bien leur dénaturation.

La N- glycosylation comporte les étapes suivantes :

- La synthèse dans le cytosol d'un oligosaccharide formé de 14 oses : 2 N-acétylglucosamines, 9 mannoses, 3 glucoses.
- La liaison de l'oligosaccharide à la face cytosolique de la membrane du RE par un lipide, le dolichol phosphate.
- Le basculement du glycolipide à travers la bicouche lipidique.
- La rupture de la liaison entre le dolichol phosphate et l'oligosaccharide par une oligosaccharide transférase qui reconnaît l'oligosaccharide porté par le dolichol phosphate
- Le transfert de l'oligosaccharide par la même enzyme, exclusivement, à une asparagine appartenant à une séquence consensus Asn-X- Ser/ Thr (X est un acide aminé quelconque sauf la proline) (Figure 5).

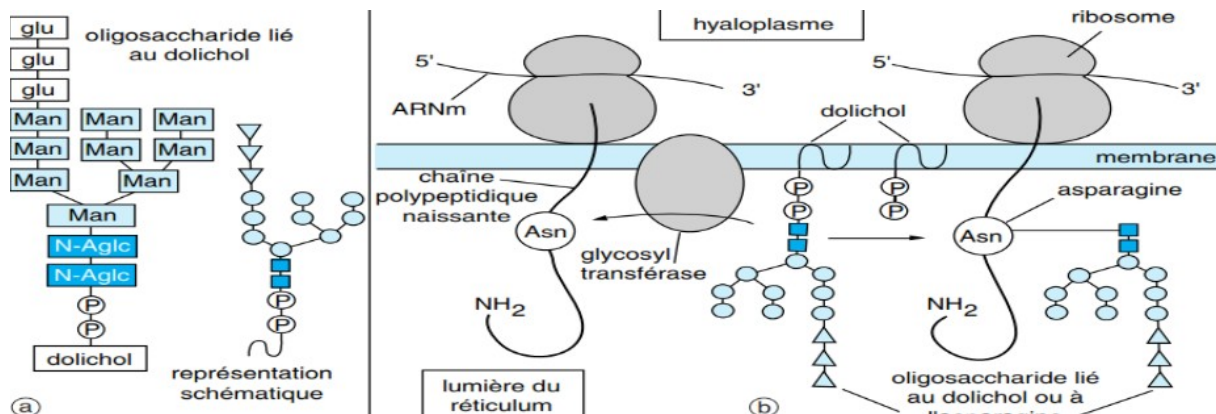


Figure 5: Glycosylation dans le réticulum endoplasmique rugueux (N-glycosylation).

(a) Motif oligosaccharidique greffé sur les résidus asparagine. (b) Principe de l'accrochage de ce motif à des protéines naissantes (mécanisme cotraductionnel) grâce aux glycosyl-transférases membranaires du réticulum.

• Le contrôle de qualité

Définition :

Le contrôle de qualité est le processus par lequel le RE empêche le transfert des protéines natives, membranaires et solubles, à leurs destinations (RE ou AG) avant qu'elles ne soient correctement pliées et assemblées (des protéines mal pliées peuvent avoir des effets néfastes sur la cellule). Il est assuré par un ensemble de protéines chaperonnes qui permettent :

- le pliage ou enfouissement des domaines hydrophobes des protéines natives afin d'empêcher leur agrégation
- Repliage correct des protéines natives mal pliées.
- Réarrangement des ponts disulfure des protéines natives.

La protéine Bip, protéine chaperonne, la plus caractérisée (membre de la famille des HSP70 (Heat Shock Protein)) et la plus abondante du RE est une ATPase.

La présence d'un domaine d'hydrophobe exposé d'une protéine native indique que la protéine n'a pas encore fini de se plier. En effet, la protéine Bip se lie aux protéines natives grâce à ces domaines par cycles successifs de liaison et de détachement par hydrolyse de son ATP. Elle protège la protéine native de l'agrégation et lui donne des occasions multiples de réaliser sa conformation appropriée. Lorsque la protéine s'est pliée dans une structure compacte avec ses domaines hydrophobes enterrés. La protéine Bip se dissocie de la protéine native.

La protéine disulfure isomérase (PDI) assure la formation correcte des ponts disulfures (PDI) par catalyse de la formation des ponts disulfure entre les acides aminés, les cystéines de la protéine native, ainsi, elle assure le réarrangement des ponts disulfure qui ont été formés de façon incorrecte.

Les protéines qui ne sont pas pliées, après plusieurs tentatives de pliage sortent par le canal de translocation et seront détruites, après ubiquitination, par le protéasome cytosolique.

A-2-La biosynthèse des lipides

Introduction

La biosynthèse des acides gras et des lipides répond à deux impératifs dans la cellule :

- fourniture des acides gras nécessaires à la synthèse des lipides de structure ;
- mise en réserve de l'énergie. Lorsque les aliments sont trop riches et excèdent les besoins de l'organisme, les lipides sont stockés dans les tissus adipeux.

La synthèse des acides gras est entièrement cytosolique alors que leur dégradation par β - oxydation est intramitochondriale. Toute biosynthèse comme la synthèse des lipides nécessite :

- de l'énergie apportée par l'ATP
- du pouvoir réducteur, fourni sous forme de NADPH,H⁺ provenant essentiellement du fonctionnement de la voie des pentoses phosphates
- des précurseurs, le seul précurseur de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA.

L'acétyl-CoA provient de :

- la β - oxydation des acides gras (intramitochondriale),
- de l'oxydation du pyruvate (mitochondriale),
- de la dégradation oxydative des acides aminés dits cétoènes.

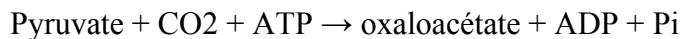
L'acétyl-CoA, quelle que soit son origine, est formé dans la mitochondrie. Pour servir de précurseur dans le cytosol à la synthèse des acides gras, il doit être transporté de la matrice mitochondriale dans le cytosol. Seul le radical acétyle est transporté à travers la membrane interne par le système citrate.

2 – Transfert du radical acetyl de la mitochondrie dans le cytosol

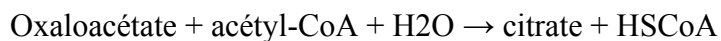
Il se déroule en deux phases :

➤ Phase mitochondriale

- Le pyruvate importé du cytosol est carboxylé par la pyruvate carboxylase avec formation de l'oxaloacétate.



- L'oxaloacétate se condense à l'acétyl-CoA pour former du citrate (première réaction du cycle de Krebs catalysée par la citrate synthase).



- Le citrate est transporté grâce à la citrate translocase à travers la membrane mitochondriale interne.

➤ Phase cytosolique

Sous l'action d'une citrate synthase ATP-dépendante et en présence de HSCoA le citrate est clivé en acétyl-CoA et en oxaloacétate qui régénère le pyruvate. La séquence des réactions est la suivante :

- Citrate + HSCoA + ATP $\rightarrow$ Oxaloacétate + Acétyl-CoA + ADP + Pi (citrate synthase)
- Oxaloacétate + NADH,H⁺ $\rightarrow$ malate + NAD⁺ (malate DH à NAD⁺)
- Malate + NADP⁺ $\rightarrow$ Pyruvate + CO₂ + NADPH,H⁺ (malate DH à NADP⁺)

La régénération du pyruvate permet la formation de NADPH,H⁺ qui pourra aussi être utilisé comme pouvoir réducteur dans les réactions catalysées par les réductases. Le transport du radical acétyl de la matrice vers le cytosol consomme deux liaisons phosphates riches en énergie

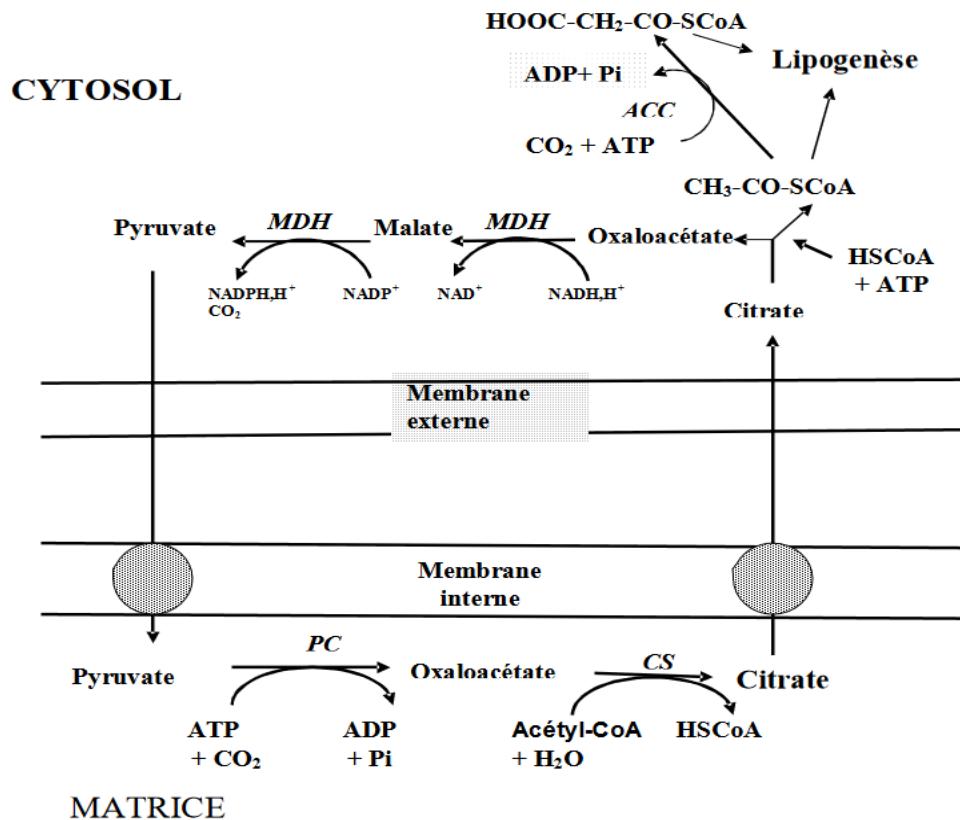


Figure 1 : Transport du radical Acétyl de la matrice dans le cytosol par le citrate.

ACC = Acétyl-CoA Carboxylase, CS = Citrate synthase, MDH = Malate déshydrogénase, PC = Pyruvate carboxylase.

Biosynthèse de l'Acide Palmitique:

- Oxaloacétate + NADH,H $\rightarrow$ malate + NAD⁺ (malate DH à NAD⁺)
- Malate + NADP $\rightarrow$ Pyruvate + CO₂ + NADPH,H⁺ (malate DH à NADP⁺)

La régénération du pyruvate permet la formation de NADPH,H⁺ qui pourra aussi être utilisé comme pouvoir réducteur dans les réactions catalysées par les réductases. Le transport du radical acétyl de la matrice vers le cytosol consomme deux liaisons phosphates riches en énergie.

3 – Biosynthèse de l'acide palmitique

La synthèse des acides gras s'arrête dans le cytosol au niveau de l'acide palmitique.

Elle nécessite la formation du malonyl-CoA, donneur des deux carbones au cours de l'élongation de la chaîne et la fixation des radicaux acyle intermédiaires à un transporteur, appelé HSACP, (Acyl carrier Protein), qui joue un rôle analogue à celui du coenzyme A fixé aux radicaux acyle pendant la β -oxydation des acides gras.

3.1 – Molecule impliquées dans la synthèse du palmitate

3.1.1 – ACP-SH (Acyl Carrier Protein)

Elle est formée d'une protéine reliée à son groupement prosthétique par un résidu séryle. Comme le coenzyme A elle porte le même acide phosphopantothénique terminal constitué de l'acide pantothénique et de thioéthanolamine. Par sa fonction thiol HSACP se lie au radical acyle par une liaison thioester riche en énergie ($R-CO \sim SACP$).

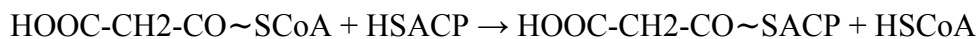
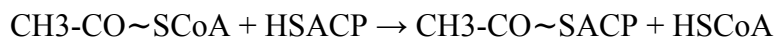
3.1.2 - Formation du malonyl-CoA

Le malonyl-CoA est formé par carboxylation de l'acétyl-CoA. La réaction est catalysée par l'acétyl-CoA carboxylase avec consommation d'une liaison phosphate riche en énergie. Le coenzyme est la biotine.



3.1.3 - Transfert des groupements acétyle et malonyle sur HSACP

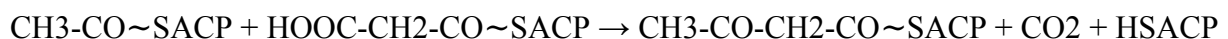
Les métabolites intermédiaires impliqués dans la synthèse du palmitate sont fixés sur HSACP dans le cytosol. Leur transfert sur ce transporteur est catalysé par une acyltransférase : acétyltransférase et malonyltransférase. Les réactions sont les suivantes :



3.2 – Etapes enzymatiques de la synthèse du palmitate

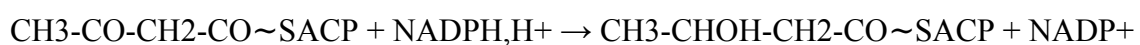
3.2.1 - Condensation de l'acétyl-ACP et du malonyl-ACP

Cette réaction est catalysée par l'acétoacétyl-ACP synthase (acyl malonyl enzyme condensante) qui est une enzyme condensant ces deux molécules. Le substrat accepteur est l'acétyl-ACP alors que le substrat donneur de radical est le malonyl-ACP. Ce dernier sera le donneur chaque fois qu'il y aura élongation de la chaîne. La réaction catalysée est :



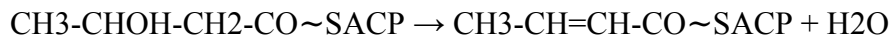
3.2.2 - Réduction de l'acétoacétyl-ACP en β -hydroxybutyryl-ACP

Cette réduction se fait en présence de NADPH, H^+ comme donneur d'électrons et de protons. Elle est catalysée par l'acétoacétyl-ACP réductase (β cétoacyl-ACP réductase)



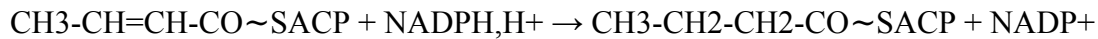
3.2.3 - Déshydratation du β -hydroxyacyl-ACP

L'enzyme responsable est la β -hydroxyacyl-ACP déshydratase avec formation d'une double liaison. On obtient un 2-énoyl-ACP



3.2.4 - Réduction de la double liaison par NADPH,H⁺

Contrairement à tout ce que nous avons vu jusqu'ici la réduction de la double liaison se fera en présence de NADPH,H⁺ qui fournira les électrons nécessaires.

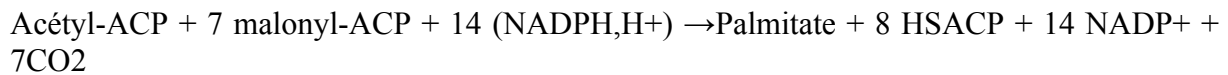


La séquence des 4 dernières réactions que nous venons de voir : condensation, réduction, déshydratation et réduction, constitue un tour. L'acide gras que nous venons de synthétiser a 4 carbones. Il deviendra le substrat accepteur de radical et sa chaîne aliphatique sera augmentée de 2 carbones apportés par le malonyl-ACP pendant le second tour. Ce processus va se poursuivre jusqu'au niveau du palmitoyl-ACP qui est le terme de la synthèse des acides gras dans le cytosol.

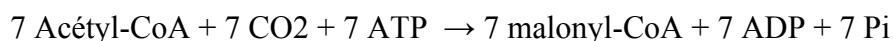
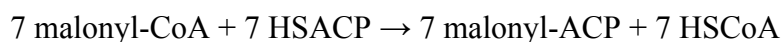
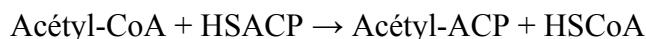
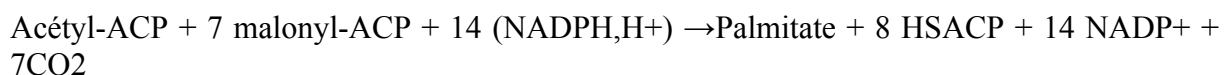
Pour les acides gras à chaîne plus longue l'élongation se poursuit dans la mitochondrie et les microsomes, ce qui suppose le transport du radical palmit(o)yle dans la mitochondrie à travers la membrane interne par la navette acyl-carnitine. Mais dans la mitochondrie le donneur du groupement acétyle est alors l'acétyl-CoA.

3.2.5 - Bilan

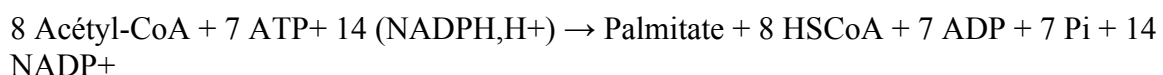
La synthèse de l'acide palmitique est accomplie après 7 tours (ce qui représente (n-1) tours pour un acide gras à 2n carbones. La réaction globale est la suivante :



Etablissons maintenant ce bilan avec l'acétyl-CoA comme unique précurseur. On obtient la séquence suivante :



Lorsqu'on additionne les 4 réactions ci-dessus on obtient :

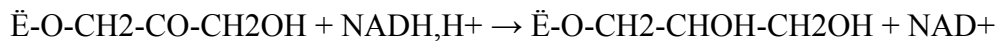


4 – Biosynthèse des triglycérides

Elle a lieu dans le réticulum endoplasmique. Les triglycérides sont intensément fabriqués dans le foie et dans les cellules adipeuses (adipocytes) et intestinales. Chez les végétaux supérieurs et les animaux, les lipides ont deux précurseurs ; le L-glycérol et l'acétyl-CoA.

4.1 – Origine du glycerol

Le L-glycérol provient de la réduction de la 3-phosphodihydroxyacétone formée au cours de la glycolyse. La réaction est catalysée par la 3-phosphoglycérol déshydrogénase.

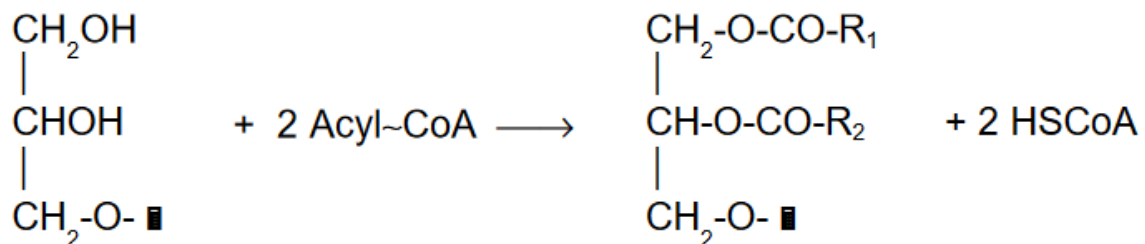


4.2 – Synthèse des triglycirides

La synthèse comporte trois étapes : formation de l'acide phosphatidique, déphosphorylation de ce dernier en diglycérade et estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.

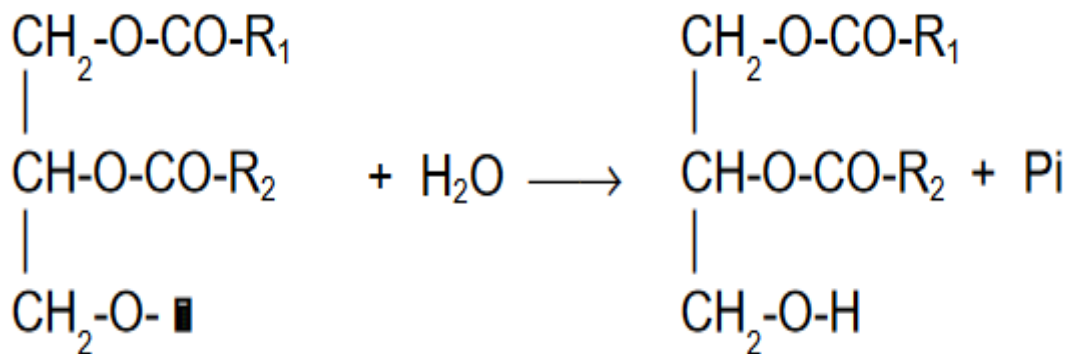
4.2.1 - Formation de l'acide phosphatidique

Deux acyl-CoA réagissent sur le glycérol 3- $\ddot{\text{E}}$ pour donner l'acide phosphatidique. Les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol- $\ddot{\text{E}}$ sont estérifiées grâce à l'action de l'acyl transférase.



4.2.2 - Formation du diacylglycérol ou diglycérade

C'est le résultat du départ du groupement phosphate de l'acide phosphatidique. La



réaction est catalysée par une hydrolase appelée phosphatidate phosphatase.

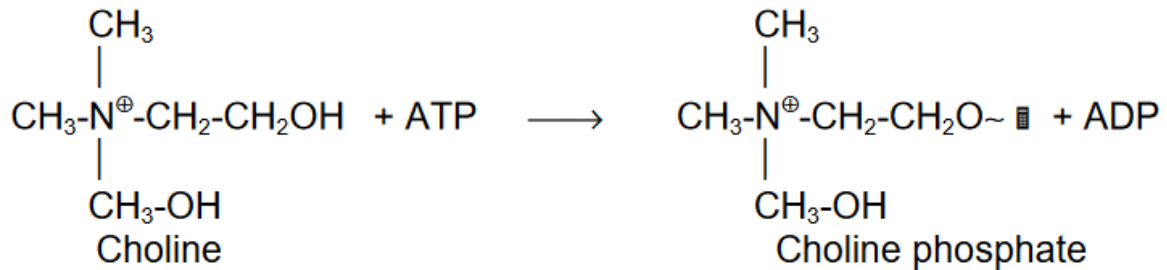
Les triacylglycérols sont libérés dans le cytosol sous forme de gouttelettes lipidiques ou dans la lumière du réticulum endoplasmique. Dans les adipocytes, ces gouttelettes fusionnent et migrent vers les grands globules lipidiques centraux. Dans les cellules hépatiques et intestinales, les triacylglycérols sont enveloppés d'une couche de protéines donnant des lipoprotéines (Chylomicrons et VLDL).

5 – Synthèse des phospholipides

La synthèse des triglycérades et celle des phospholipides utilisent les mêmes étapes enzymatiques jusqu'au niveau du diacylglycérol. En ce qui concerne les phospholipides des réactions spécifiques permettent de fixer l'alcool (choline, éthanolamine, inositol, etc.) qui va

déterminer la nature du phospholipide (Figure 2). Nous prendrons en guise d'exemple la synthèse de la phosphatidylcholine, un des phospholipides essentiels des membranes et des lipoprotéines. Elle est synthétisée à partir du diacylglycérol et de la choline dans le réticulum endoplasmique.

5.1 – Phosphorylation de la choline



La réaction est catalysée par la choline kinase

5.2 – Transfert de la choline sur le CTP

La réaction est catalysée par la CTP choline cytidyl transférase) $\text{CTP} + \text{Choline phosphate} \rightarrow \text{CDP-choline} + \text{ppi}$.

5.3 – Synthèse de la phosphatidyl choline

La dernière étape assure le transfert d'une phosphocholine sur le diacylglycérol. La réaction est catalysée par une phosphocholine transférase (CDP-choline 1,2- diacylglycérol phosphocholine transférase) $\text{CDP-choline} + 1,2\text{-diacylglycérol} \rightarrow \text{CMP} + \text{Phosphatidylcholine}$

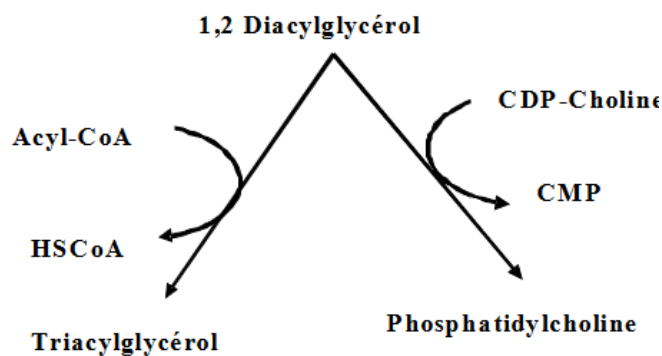


Figure 2 : Synthèse de triacylglycérol et de phospholipide à partir du diacylglycérol.

6 – Régulation de la synthèse des acides gras et des triglycirides

L'excès en apport d'énergie (sous forme de glucides, de lipides et de protéines) déclenche la mise en réserve de l'énergie orchestrée par l'insuline. Les capacités de stockage des glucides au niveau du foie et des muscles sont limitées. Les acides aminés excédentaires, issus d'une alimentation trop riche en protéines, conduisent à la formation de glucose ou d'acides gras.

En définitive, le surplus, acides aminés, glucides ou lipides, est converti en acides gras via l'acétyl-CoA. L'enzyme-clé de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA carboxylase, à biotine, qui catalyse la formation du malonyl-CoA. Elle est stimulée par déphosphorylation catalysée par la protéine phosphatase activée par l'insuline et inhibée par phosphorylation par la protéine kinase A sous l'action de l'adrénaline et du glucagon.

Une seconde enzyme, mitochondriale, la pyruvate carboxylase, activée par l'accumulation de l'acétyl-CoA, intervient pour fournir l'oxaloacétate nécessaire à la formation du citrate, qui assure le transport des radicaux acétyles de la matrice mitochondriale vers le cytosol. Le citrate, lorsqu'il s'accumule dans le cytosol, devient un effecteur positif, permet la structuration des oligomères inactifs d'acétyl-CoA carboxylase en polymères actifs (régulation allostérique). En revanche, le palmitoyl-CoA, à concentration élevée dans le cytosol, devient un effecteur négatif qui dépolymérise l'acétyl-CoA carboxylase et la rend inactive.

7 – Régulation du métabolisme des lipides

La libération des acides gras par le tissu adipeux est contrôlée

- Par la vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérol et celle de leur utilisation par les tissus périphériques.
- Et par celle de l'estérification du glycérol 3- $\ddot{E}$ par les acyl-CoA

7.1 – Régulation allostérique

Dans le foie la β -oxydation et la réestérification des acyl-CoA sont possibles. La vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par la vitesse de transport du radical acyle à travers la membrane mitochondriale interne (Figure 3).

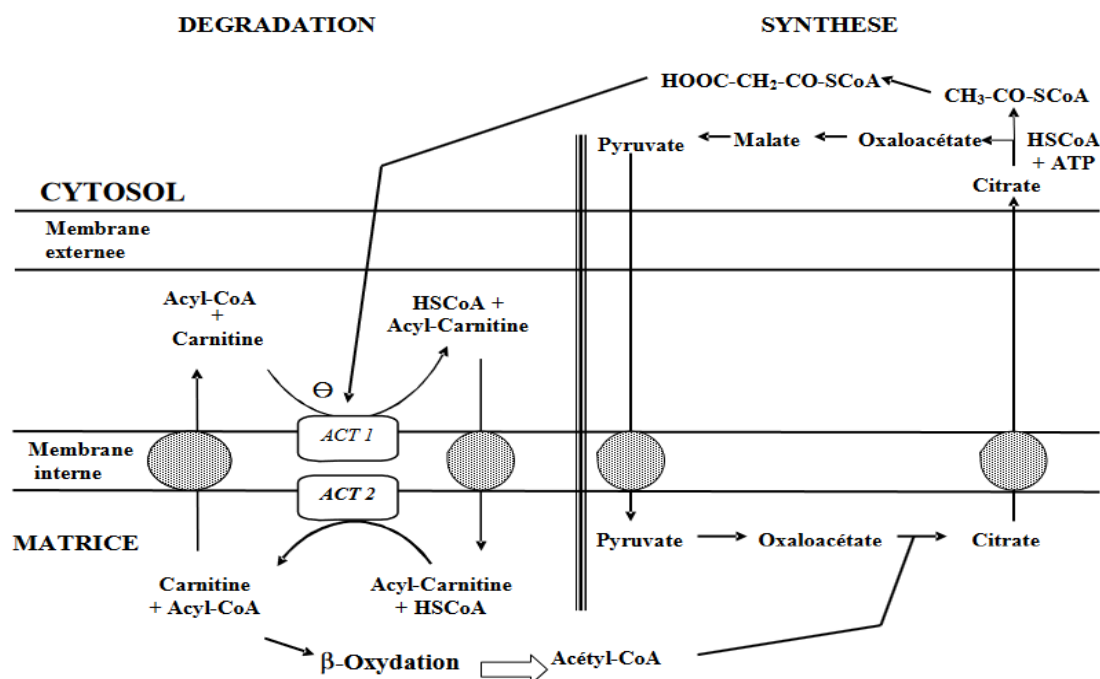


Figure 3 : Régulation allostérique du métabolisme des acides gras.

L'accumulation du malonyl-CoA dans le cytosol stimule la synthèse des acides gras et inhibe la dégradation en inactivant l'acyl-carnitine transférase 1 (ACT1).

7.2 – Régulation hormonale

La vitesse de l'hydrolyse des triglycérides est accélérée par des hormones (adrénaline, noradrénaline, glucagon, cortisol etc.) qui activent la triglycéride lipase par phosphorylation catalysée par la protéine kinase A. La libération des acides gras dans le sang, transportés par l'albumine, constitue un signal pour leur utilisation par les tissus périphériques tels que le cœur, le muscle squelettique et le foie. En même temps la protéine kinase A phosphoryle et inactive l'acétyl-CoA carboxylase.

L'insuline, par l'intermédiaire de l'activation d'une protéine phosphatase, a des effets antagonistes par rapport aux hormones précédemment citées. L'enzyme, en retirant les groupements phosphates, inhibe la triglycéride lipase (effet antilipolytique) alors qu'elle restitue à l'acétyl-CoA carboxylase son activité (stimulation de la lipogenèse).

On constate que, par l'intermédiaire de la protéine kinase A et de la protéine phosphatase, les deux groupes d'hormones assurent une régulation coordonnée de la lipolyse et de la lipogenèse.

L'insuline favorise aussi l'entrée du glucose dans le tissu adipeux, active la glycolyse qui fournit le pyruvate qui sera converti en acétyl-CoA pour la synthèse des acides gras et le glycérol 3- $\dot{E}$ nécessaire à la formation des triglycérides. En cas d'excès de glucides, l'hormone stimule, à la fois, la pyruvate déshydrogénase et l'acétyl-CoA carboxylase.

En cas de jeûne, la libération des acides gras par le tissu adipeux s'accroît et la cétogenèse s'accélère. Après un jeûne de 3 semaines, le taux sanguin en corps cétoniques est de 8 mmol.l⁻¹. Le cerveau s'adapte à l'utilisation des corps cétoniques et 70 % de ses besoins énergétiques sont couverts par les corps cétoniques.

Le diabète sucré sévère est provoqué par une insuffisance de la sécrétion ou d'action de l'insuline. Il provoque une mauvaise utilisation du glucose. Les personnes malades ne peuvent pas synthétiser des acides gras et des triacylglycérols à partir des glucides ou des acides aminés. La vitesse d'oxydation des acides gras et des acides aminés est accrue ainsi que la formation des corps cétoniques. Ces malades perdent donc du poids.

L'insuline stimule aussi la synthèse du cholestérol. Elle active les protéines phosphatases aussi bien dans le foie que dans les adipocytes. Dans ces conditions la 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA (HMG CoA) réductase, activée par déphosphorylation, prédomine dans les cellules hépatiques et oriente la synthèse vers le cholestérol alors que la lipase est inhibée dans les adipocytes.

A-3-Le cytosquelette

Introduction

Le cytosquelette est un réseau complexe de filaments protéiques s'étendant dans tout le cytoplasme, et organisant celui-ci, permettant aux cellules eucaryotes de s'adapter à une grande variété de changements morphologiques, d'effectuer des mouvements coordonnés. Donc l'aptitude des cellules eucaryotes à organiser le contenu de leur cytoplasme, à changer de forme à se mouvoir dépend de cette organelle, qui correspond à un réseau hautement élaboré et complexe, de nature protéique, occupant tout le cytoplasme.

Le cytosquelette est constitué de trois types de filaments protéiques: les microfilaments d'actine (7 à 9 nm de diamètre), les microtubules (25 nm de diamètre) et les filaments intermédiaires (10 nm de diamètre).

I – Structure du cytosquelette

Grâce au perfectionnement des techniques de microscopie électronique et aux études biochimiques et immunologiques, il a été possible de mettre en évidence la structure de ce réseau interne constitué de trois types de fibres de protéines: les microtubules, les microfilaments et les filaments intermédiaires (Figure1).



Figure1: Structure du cytosquelette

- Les microtubules sont des tubes creux très fins constitués d'une protéine appelée tubuline, qui existe sous deux formes moléculaires : a et b. Quand les molécules de tubuline s'agrègent elles donnent naissance à des filaments (protofilaments) caractérisés par une alternance des deux types de tubuline. Dans chaque microtubule, on trouve 13 protofilaments disposés parallèlement de façon à former un tube creux de quelques microns de longueur et d'environ 25 nanomètres de diamètre extérieur.
- Les microfilaments, présents sous la membrane cellulaire, dans l'interface entre cytogel et cytosol et aux points où naissent les courants cytoplasmiques, sont des filaments protéiques de 5-6 nanomètres de diamètre, constitués d'une protéine appelée actine contenue en grande quantité dans les muscles.
- Les filaments intermédiaires, enfin, ont un diamètre de 8-10 nanomètres et contribuent à la motilité cellulaire.

Ces protéines fibreuses on les retrouve sous deux formes à l'intérieur de la cellule :

- monomères (globulaires ou fibreux)
- polymères (toujours fibreux)
- stables (mis en place de façon définitive)
- instables (labiles : durée de vie très courte car détruites lorsque la fonction est remplie).

Monomères et polymères réagissent avec des protéines associées, comme des nucléotides ou des molécules ce qui va conditionner l'assemblage des structures et leurs fonctions. Les molécules sont en remaniement constant. Possibilité des modifications des monomères et des polymères varie avec les facteurs cytosoliques : Ca^{2+} , Mg^{2+} (Figure 2).

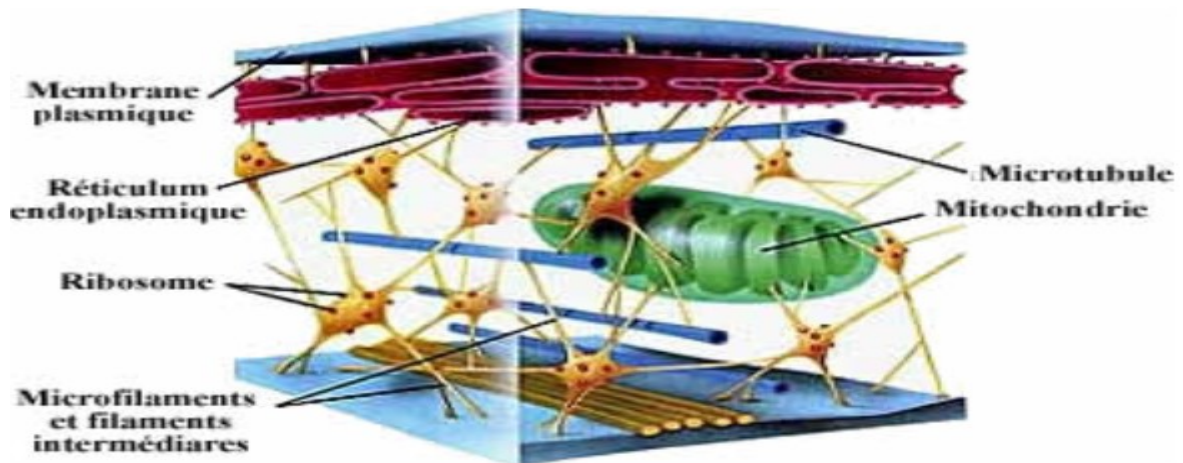


Figure 2 : Ultrastructure du cytosquelette

II- Rôle du cytosquelette

selon le type de cellule, les fibrilles pourront remplir des fonctions spéciales:

par exemple:

- Dans les cellules sécrétrices, les fibrilles du cytosquelette serviront de support orienté de façon à diriger les vésicules de sécrétion vers un pôle de la membrane cytoplasmique où elles pourront alors être expulsées hors de la cellule.
- Dans les cellules nerveuses, les fibrilles, appelées neurofibrilles, servent de support au transport des molécules qui ont à voyager le long des prolongements (fibres) nerveux.
- Dans le cas des cellules musculaires, ces fibrilles, appelées myofibrilles, constituent une sorte d'engrenage contractile de façon à permettre à la cellule de se raccourcir lors d'une contraction et de s'allonger lors d'un relâchement.
- D'une façon tout aussi spectaculaire, certaines cellules mettent à profit la capacité de leur cytoplasme de se liquéfier et celle de leur cytosquelette de se contracter pour se déplacer: de fait, des contractions du cytosquelette associées à des mouvements du cytoplasme peuvent déformer la membrane, en l'occurrence très souple et extensible, jusqu'à prendre l'aspect de prolongements appelés "pseudopodes". Grâce à ces pseudopodes, certaines cellules, comme les macrophages, se meuvent dans nos tissus, capturent les micro-organismes puis les phagocytent.

Les fibrilles du cytosquelette sont aussi, dans une large part, responsables de l'attachement d'une cellule à ses voisines. Différents points d'ancrage sont ainsi façonnés de façon à

maintenir des contacts intercellulaires adéquats entre les différentes cellules qui composent un même tissu.

III – Constituants du cytosquelette

Le cytosquelette est organisé comme une charpente constituée de trois types de structures bien organisées qui s'étendent dans tout le cytoplasme: les microtubules, les microfilaments et les filaments intermédiaires.

- Les microtubules : ce sont des structures en forme de petits cylindres, dont la paroi est composée d'une protéine, la tubuline.
- Les microfilaments : ce sont de minces filaments, formés par une protéine, l'actine.
- Les filaments intermédiaires : ce sont des fibres résistantes, en forme de cordes, formés de diverses protéines fibreuses analogues.

A - Les microtubules

Les microtubules sont les structures les plus volumineuses du cytosquelette. Ce sont des tubes creux, de 25 nm de diamètre, constitués de 13 protofilaments de tubuline, chaque molécule de tubuline étant un hétérodimère d' α et de β -tubuline, toutes les deux de diamètre 5 nm en alternance). Les microtubules sont des structures polaires caractérisées par une extrémité positive, à croissance rapide, et par une extrémité négative, à croissance lente ; ils se forment suivant un processus programmé. La cellule possède des centres d'organisation des microtubules, qui en dirigent la formation : les centrioles, les corpuscules basaux des cils et les centromères (Figure 3).

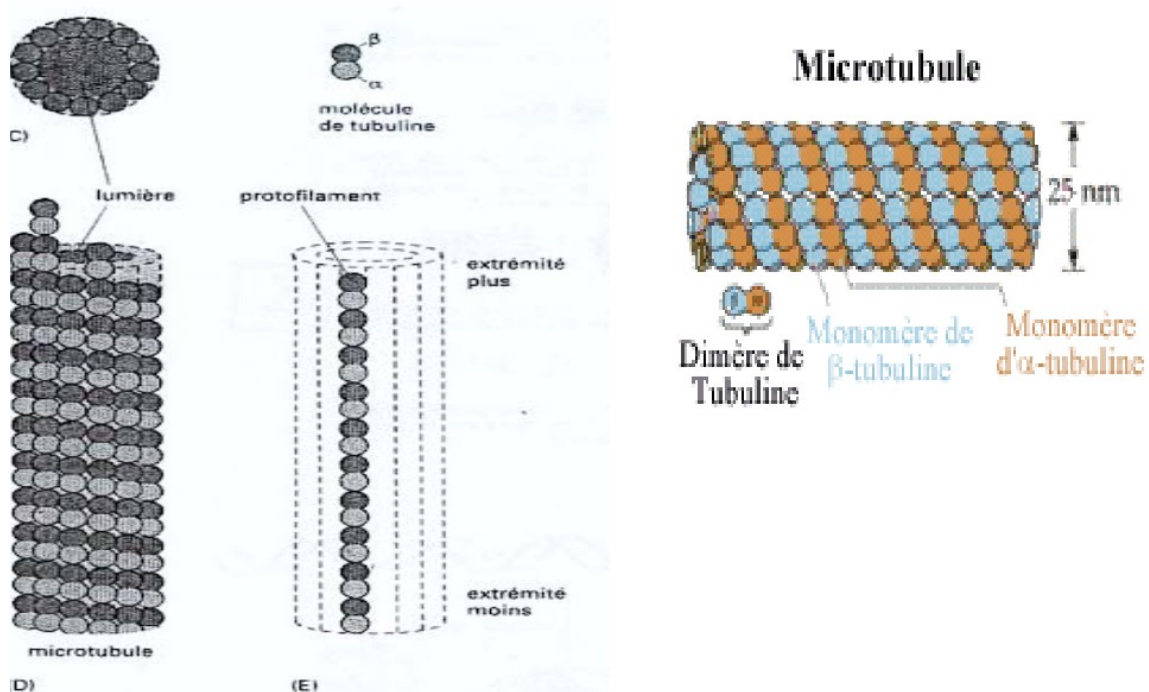


Figure 3 : Les microtubules

- les microtubules sont formés de molécules de tubulines associant 2 protéines tubulaires (α , β)

- Le cylindre est creux est fait 25nm de diamètre et constitué de 13 protofilaments linéaires.
- les protofilaments se forment par empilement de dimères de tubuline Les microtubules sont des structures dynamiques qui se forment et sont détruites en permanence. Dans une cellule, il y a en permanence et à vitesse variable (quelques secondes ou quelques minutes) plusieurs centaines de microtubules en cours de polymérisation et de dépolymérisation, constituant un réseau dynamique (énergie fournie par le GTP).
- les microtubules sont formés de molécules de tubulines associant 2 protéines tubulaires (α, β)
- Le cylindre est creux est fait 25nm de diamètre et constitué de 13 protofilaments linéaires.
- les protofilaments se forment par empilement de dimères de tubuline.

Les microtubules sont des structures dynamiques qui se forment et sont détruites en permanence. Dans une cellule, il y a en permanence et à vitesse variable (quelques secondes ou quelques minutes) plusieurs centaines de microtubules en cours de polymérisation et de dépolymérisation, constituant un réseau dynamique (énergie fournie par le GTP). Les microtubules sont des structures polaires comme l'actine des microfilaments avec une extrémité (+) à croissance rapide dirigée vers la périphérie de la cellule et une extrémité (-) qui est associée au centrosome. Le centrosome est un complexe protéique situé près du noyau et il est constitué de deux centrioles eux-mêmes constitués de tubuline α , β , γ , δ et ϵ .

L'assemblage des dimères de tubuline en une structure microtubulaire se fait en plusieurs

étapes :

- Polymérisation de dimères de tubuline α et β (chargées de GTP). Les dimères s'associent tête bêche pour former un protofilament. Après polymérisation le GTP de la tubuline β est hydrolysé en GDP.
- Formation d'un fragment de microtubule par association latérale de 10 à 15 protofilaments et repliement du feuillet pour donner une structure rigide.
- Elongation du microtubule par polymérisation (ajout de dimères) à l'extrémité (+) (Figure 4).

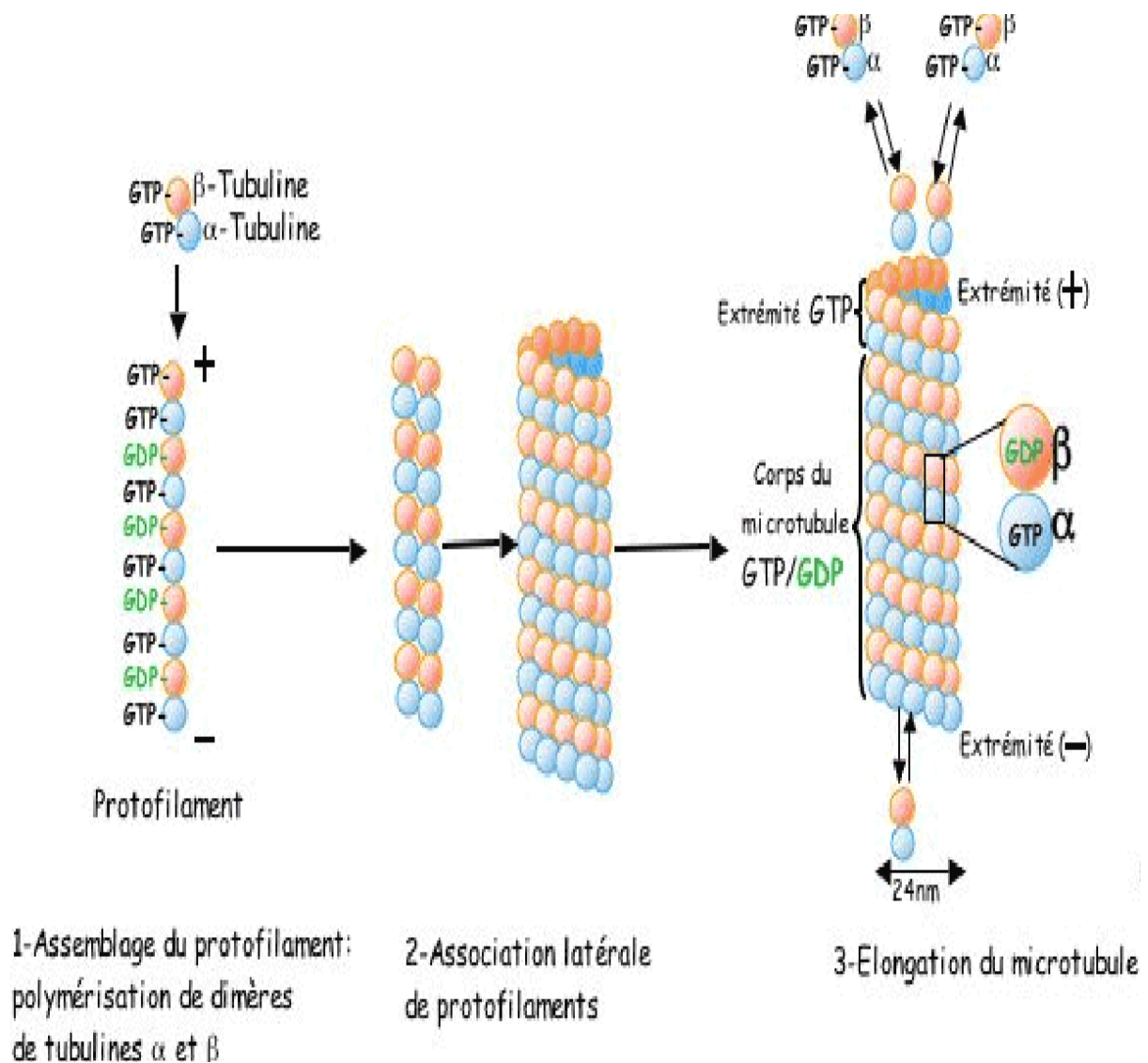


Figure 4: Dynamique de la polymérisation des microtubulines

Il y a cependant des structures stables à base de tubuline qui sont représentées par :

- les paires de centrioles (ensemble de microtubules rayonnants enchâssés dans cette zone.
- les corpuscules basaux qui sont situés à la base des cils et des flagelles.
- les cils et les flagelles. Les premières structures ont une longueur d'environ 5-10 μ m alors que les secondes peuvent atteindre 200 μ m.

1- Les protéines associées aux microtubules :

Les microtubules sont organisés en un réseau supramoléculaire qui irradie du centrosome vers la périphérie (membrane plasmique).

Les protéines associées aux microtubules sont dénommées MAP (microtubule-associated proteins) et on les subdivise en deux groupes :

les protéines MAP2 et 4 ainsi que Tau qui organisent et stabilisent le réseau de

microtubules. Les MAP2 et 4 sont surtout très présentes dans les corps cellulaires neuronaux et les dendrites alors que Tau est localisée dans l'axone.

les protéines motrices : kinésines et dynéine qui assurent le transport des organites et des vésicules vers différents compartiments de la cellule en se déplaçant sur le microtubule. Les kinésines se déplacent vers l'extrémité (+) et les dynéines se déplacent vers l'extrémité (-). Comme la myosine II (associée aux filaments d'actine) ces protéines motrices utilisent l'énergie dérivée de l'hydrolyse de l'ATP pour se déplacer. Ces trois types de protéines motrices sont des ATPases capables de transformer l'énergie chimique de l'ATP en énergie mécanique.

Kinésine est un terme issu du grec kinêsis, qui signifie se mouvoir, et découverte en 1984.

La kinésine est une protéine capable de se déplacer en présence d'ATP. Ces déplacements se font principalement au niveau des microtubules. Cette faculté la place au rang des protéines motrices, au même titre que la dynéine. La structure est dimérique, chaque monomère étant constitué d'une chaîne légère de 64 kiloDalton et d'une chaîne lourde de 124 kDa. La détermination de la structure de cette protéine par diffraction des rayons X et microscopie électronique a révélé une queue, constituée des chaînes lourdes emmêlées, ainsi que deux têtes, constituées des chaînes légères. La queue est la partie qui se fixe à l'objet à déplacer, tandis que les deux têtes permettent le mouvement le long des microtubules de façon antérograde.

2- Fonction des microtubules

Seuls les microtubules et les microfilaments sont impliqués dans les phénomènes de motilité. Dans les deux cas la motilité est assurée par les protéines motrices.

- Transport des vésicules de sécrétion

Il est assuré par les deux protéines motrices (dynéine et kinésine) spécifiquement associées aux microtubules (les myosines étant associées aux filaments d'actine). Elles possèdent une tête globulaire qui interagit avec les microtubules et une région terminale qui interagit avec les vésicules de sécrétion.

Le transport axonal de différents types de vésicules illustre cette fonction. La kinésine assure le transport antérograde vers l'extrémité (+) du microtubule (du corps cellulaire vers la synapse), alors que la dynéine assure le transport rétrograde, c'est à dire vers l'extrémité (-) des microtubules. Des organites entiers (mitochondries) sont aussi transportés par les microtubules. A noter que dans la partie terminale de l'axone c'est la myosine associée aux filaments d'actine qui prend le relais du transport vésiculaire.

- Transport des vésicules d'endocytose, phagocytose, pinocytose .

- Transport des vésicules membranaires entre le réticulum endoplasmique et le Golgi

Si on inhibe la polymérisation des microtubules avec le nocadazole, les vésicules perdent leur forme et leurs fonctions et on prévient leur mouvement du réticulum vers le Golgi.

- Tri et adressage des protéines dans les cellules polarisées (épithélium des tubules

rénaux, intestin...)

Les vésicules membranaires issues du Golgi et dans lesquelles sont enchâssées les protéines

destinées au pôle apical ou baso-latéral sont transportées par les protéines motrices le long des microtubules.

-Mouvement des organites

Les microtubules, avec les protéines motrices qui leur sont associées, sont en grande partie responsables de l'organisation spatiale et des mouvements dirigés des organites dans le cytoplasme.

-Transport viral

Lors d'une infection virale, la particule virale est transportée de la périphérie vers le centre de la cellule (transport rétrograde) après s'être associée à la dynéine du réseau microtubulaire. A la sortie du noyau, elle est transportée vers la périphérie (transport antérograde) en s'associant à une kinésine des microtubules.

Mise en place du fuseau mitotique et migration des chromosomes. Ils jouent également un rôle important dans les divisions cellulaires : ce sont eux qui permettent le déplacement des chromosomes en formant le fuseau. Les mouvements seraient dû ici à la polymérisation / dépolymérisation des microtubules sur leur extrémité positive et négative.

- Battement des cils et des flagelles

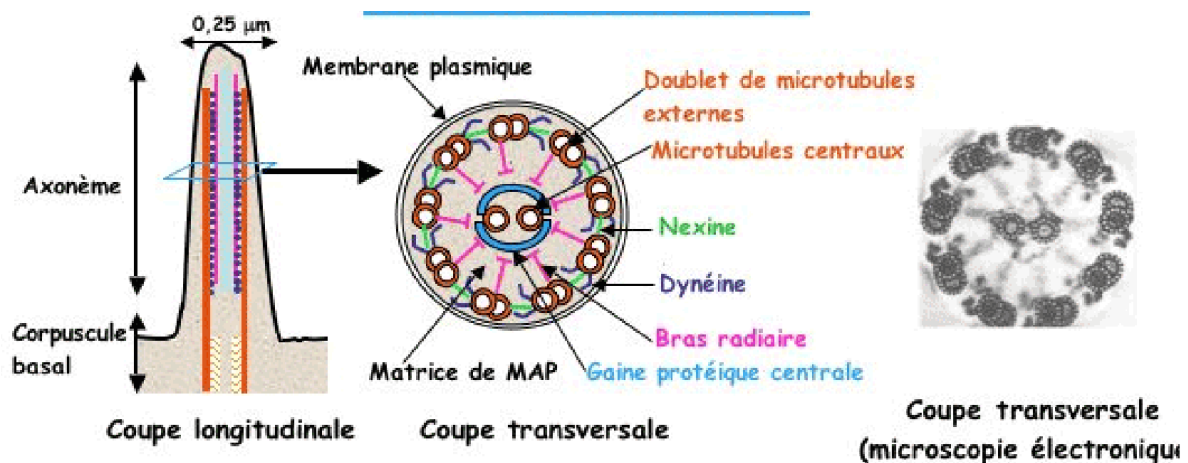


Figure 5 : Battement des cils et des flagelles

les flagelles et les cils sont des expansions membranaires extracellulaires. Ces structures peuvent permettre le déplacement de la cellule par rapport au milieu (flagelle sur le spermatozoïde) ou le déplacement du milieu par rapport à la cellule (cils de la muqueuse trachéo-bronchique et de la trompe de Fallope).

Le mouvement du flagelle est une ondulation alors que celui du cil est un battement car il est de taille plus courte. Ces deux structures comportent un faisceau central de microtubules : l'axonème. Ce dernier est constitué de 9 doublets externes (un tubule complet de 13 tubulines + un tubule incomplet de 9) entourant une paire centrale de tubules complets. Chaque doublet est relié à son voisin par un bras de nexine (protéine d'amarrage) et par deux bras de dynéine ciliaire (protéine motrice) qui assure le glissement des microtubules les uns par rapport aux autres. Ce glissement exige de l'ATP. Des protéines radiaires relient les microtubules périphériques à la paire centrale, elle-même rigidifiée par des protéines de liaison. La paire centrale assure la solidité de la structure et l'orientation du mouvement. Cils et flagelles sont

insérés dans la cellule au niveau des corpuscules basaux dont la structure est faite de 9 triplets sans axe central. Deux des microtubules du triplet se prolongent dans les doublets du cil ou du flagelle. Les corpuscules basaux se formeraient à partir des centrioles dont la structure est très semblable et s'insèrent dans le cytosquelette sous-cortical; cils et flagelles naissent ou régénèrent à partir des corpuscules basaux.

- Effet inhibiteur de la polymérisation

- La colchicine (alcaloïde extrait de *Colchicum autumnale*). En se liant à la tubuline elle empêche la polymérisation. L'absence ou l'insuffisance de microtubules lors de la mitose a pour conséquence de bloquer la division cellulaire au stade métaphase, ce qui explique son action anti-tumorale.
- Le nocadazole . Il se lie à la tubuline et prévient la polymérisation .
- La vinblastine et vincristine (alcaloïdes extraits de la pervenche) se lient aux dimères de tubuline et forment des agrégats.

- Effet inhibiteur de la dépolymérisation

- Le taxol (extrait de l'écorce d'if) en se fixant sur la tubuline β induit la formation de microtubules stables. La persistance du réseau lors de la mitose empêche la cellule de se diviser car la dépolymérisation des microtubules (au niveau des kinétochores) qui est une étape cruciale lors de la séparation des chromosomes ne peut avoir lieu.

B - les filaments d'actine (microfilaments)

L'actine est la protéine intracellulaire prépondérante dans la cellule eucaryote, et représente, selon les types cellulaires, de 1 à 10% de la quantité totale des protéines cellulaires. Cette protéine de taille moyenne (375 acides aminés) se présente dans la cellule soit sous forme de monomère globulaire (actine G) soit sous forme de polymère (actine F). Le microfilament d'actine F, d'un diamètre de 7 à 9 nm, est une structure polaire, avec une extrémité à croissance rapide (appelée "+") et une extrémité à croissance lente ("-"). La polymérisation de l'actine G en micro filaments d'actine F est amorcée par l'ajout d'ions Mg^{2+} , K^{+} ou Na^{+} , selon un processus réversible, l'actine F se dépolymérise quand on abaisse la force ionique de la solution. Dans la cellule, il existe un équilibre dynamique entre la forme monomérique (G) d'actine et la forme filamenteuse (F), le passage de l'actine G à l'actine F étant régulé par

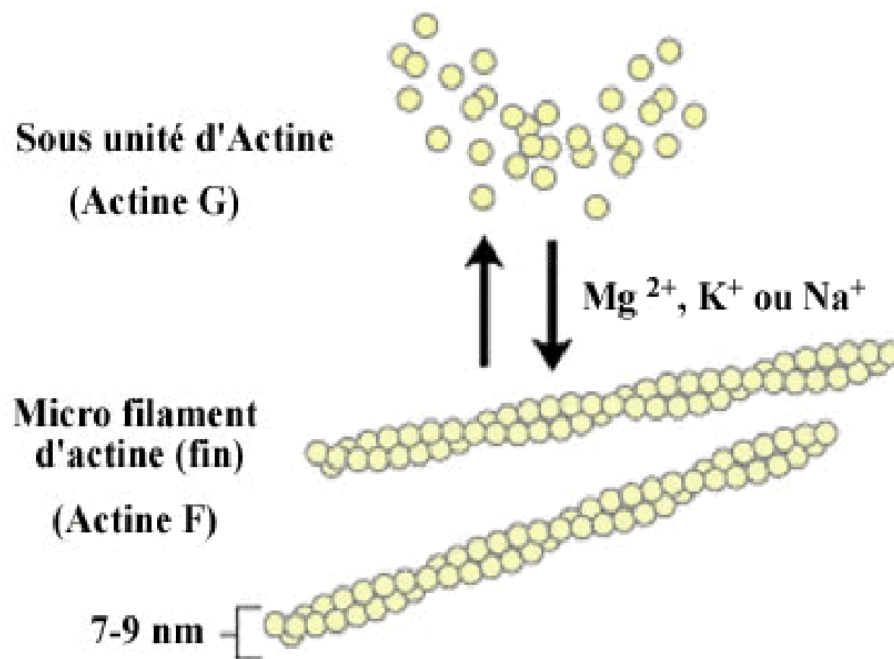


Figure 6 : les filaments d'actine (microfilaments)

des protéines associées à l'actine, en réponse à défense, Le réseau d'actine est localisé d'une part juste sous la membrane plasmique, où il constitue un maillage bi-dimensionnel associé à la membrane, et au sein de la cellule, où il constitue un réseau tri-dimensionnel conférant un aspect gélatineux au cytosol. De nombreuses protéines interagissant avec l'actine ont été identifiées: elles sont impliquées dans des fonctions aussi diverses que la consolidation des filaments (ex: tropomyosine), la formation de faisceaux de filaments ou "bundles" (ex: fimbrine), la fragmentation des filaments (ex: gelsoline), le mouvement des vésicules sur les filaments (ex: myosine II) ou encore l'ancrage des filaments à la membrane plasmique (ex: spectrine). Tous ces jeux de protéines liant l'actine peuvent agir de façon coopérative pour engendrer les mouvements de la surface cellulaire, la phagocytose et la locomotion cellulaire (Figure 6).

Les filaments d'actines ou microfilaments sont généralement associés à la myosine ce qui leur permet une certaine mobilité. Les myosines se déplacent le long des filaments d'actine en utilisant l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP (fonction ATPasique de la myosine favorisée par l'actine). Ce déplacement nécessite du calcium. La myosine I (une tête globulaire) est le moteur des mouvements du cytosol (pseudopodes, endocytose ou exocytose); la tête s'attache à l'actine; la queue à la membrane plasmique ou à celle des vésicules. La myosine II (2 têtes globulaires) est responsable de la contraction musculaire; les têtes réagissent avec l'actine; les queues forment les filaments épais des cellules musculaires striées (figure 7).

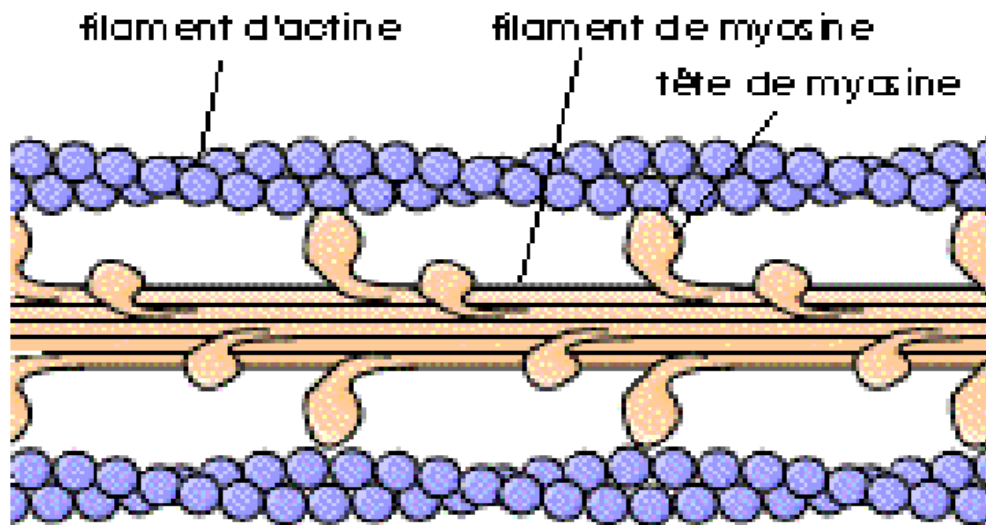


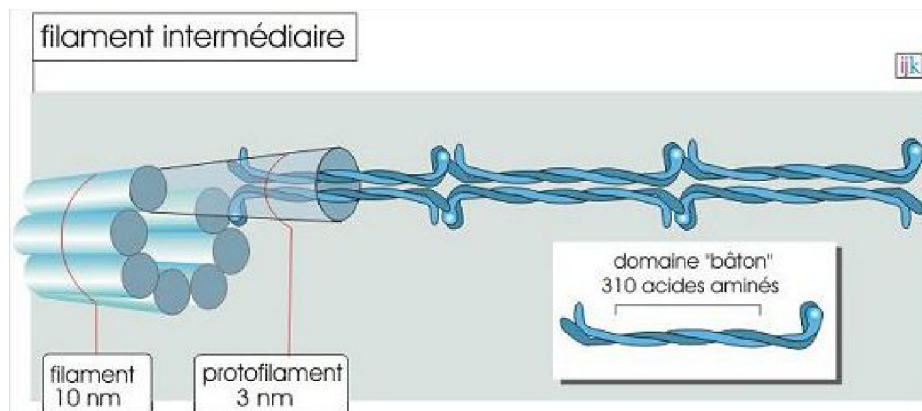
Figure7: Système Actine/myosine

On retrouve ce système Actine/myosine dans :

- les cellules musculaires : l'assemblage actine-myosine peut être très bien organisé (sous forme de sarcomère), on parle alors de muscle strié, ou plus aléatoire et on parle de muscle lisse.
- les microvillosités. Il permet leur contraction et facilite ainsi le renouvellement du milieu extérieur dans lequel elles baignent.
- les cellules en division où il permet la cytotéiérèse.
- les pseudopodes où il permet la contraction et l'élongation de certaines parties du cytoplasme, permettant ainsi le déplacement de la cellule telle une chenille.

C- les filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires sont des polymères protéiques résistants et durables de 10 nm de diamètre, présents dans le cytoplasme de la plupart des cellules. Ils sont appelés intermédiaires car leur diamètre apparent est compris entre celui des filaments d'actine (microfilaments) et celui des microtubules (Figure 8).



Figure

Figure 8: les filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires sont regroupés selon 5 classes de protéines: kératines de type acide, kératines de type basique, vimentine et apparentées (ex : desmine, glial fibrillary acidic protein..), neurofilaments et lamines (dans le noyau). A l'inverse des microfilaments d'actine et des microtubules, les filaments intermédiaires ne présentent pas de polarité, et donc n'interviennent pas dans le transport directionnel. Ils interviennent surtout dans le maintien de la morphologie cellulaire, dans la résistance aux stress mécaniques et dans le maintien d'une cohésion entre les cellules (ex: épithélium) via l'ancrage aux desmosomes et plaques d'adhérence.

-La polymérisation des filaments intermédiaires

Contrairement à l'actine et à la tubuline, qui sont des protéines globulaires, les divers types de protéines qui constituent les filaments intermédiaires sont des molécules fibreuses très allongées. Leur séquence en acides aminés favorise la formation de dimères superenroulés (figure ci-dessous). Au cours de l'étape d'assemblage, deux des dimères superenroulés s'associent de manière antiparallèle pour former une sous-unité tétramérique. C'est un protofilament (3 nm de diamètre). Les tétramères s'ajoutent à un filament intermédiaire en cours d'élongation et 8 protofilaments forment le filament intermédiaire de 10 nm de diamètre.

Les composants des filaments intermédiaires se trouvent rarement dans leur état libre (monomère). Ils ont toujours tendance à rejoindre un filament en polymérisation. Cependant, l'assemblage ou au contraire la dissociation du filament peut s'effectuer mais il s'agit toujours d'un processus lent (plusieurs minutes alors que pour ce qui concerne l'actine et la tubuline, seules quelques secondes sont nécessaires).

A- 4- La fibre et la contraction musculaire

I- Introduction

Le tissu musculaire représente presque la moitié de notre masse corporelle. La principale caractéristique du tissu musculaire, du point de vue fonctionnel, est son aptitude à transformer une énergie chimique (sous forme d'ATP) en énergie mécanique. Grâce à cette propriété, les muscles sont capables d'exercer une force. On peut considérer les muscles comme les moteurs de l'organisme. La mobilité du corps dans son ensemble résulte de l'activité des muscles squelettiques qui se distinguent des muscles des organes internes dont la plupart font circuler des liquides dans les canaux de notre organisme.

II- Caractéristiques générales

a- Types de muscles

Il existe trois types de muscles : squelettique, lisse et cardiaque.

Ces trois types diffèrent par : la structure de leurs cellules, leurs situation dans le corps, leurs fonction et par le mode de déclenchement de leur contraction.

b- Fonctions des muscles

- Production des mouvements
- Maintien de la posture
- Stabilisation des articulations
- Dégagement de la chaleur

c- Caractéristiques fonctionnelles des muscles

- **L'excitabilité** : est la capacité de percevoir un stimulus et d'y répondre.

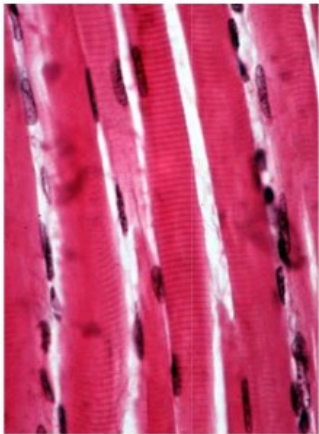
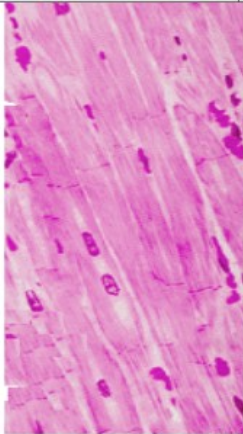
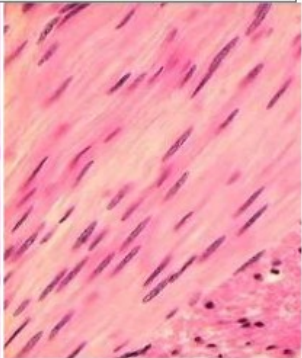
Le stimulus peut être un neurotransmetteur libéré par une cellule nerveuse, la réponse est la production le long du sarcolemme, d'un signal électrique qui est à l'origine de la contraction musculaire.

- **La contractilité** : est la capacité de se contracter avec force en présence de la stimulation appropriée.

- **L'extensibilité** : est la faculté d'étirement ; lorsqu'elles se contractent, les fibres musculaires se raccourcissent, mais lorsqu'elles sont détendues, on peut les étirer au-delà de leur longueur de repos.

- **L'élasticité** : est la possibilité qu'ont les fibres musculaires de reprendre leur longueur de repos lorsqu'on les relâche.

Tableau 1: Différences entre les trois types de tissu musculaire.

	Muscle squelettique	Muscle cardiaque	Muscle lisse
Localisation	Recouvre le Squelette osseux et s'y attache	Coeur	Dans les parois des organes viscéraux (estomac, vessie, utérus), les voies respiratoires et les vaisseaux sanguins
Volontaire ou involontaire ?	Volontaire	Involontaire	Involontaire
Apparence			
Strié	Oui	Oui	Non
Contraction	Peut se contracter rapidement mais se fatigue facilement	Se contracte à un rythme relativement constant	Contractions lentes et continues (ne se fatigue pas)

III- Muscle Squelettique

A- Anatomie Macroscopique

Le muscle squelettique est un organe bien délimité, il renferme des vaisseaux sanguins, des neurofibres et une grande quantité de tissu conjonctif.

A - 1- Enveloppes de tissu conjonctif

- Chaque fibre musculaire se trouve à l'intérieur d'une fine gaine de tissu conjonctif appelée endomysium. Plusieurs fibres et leur endomysium sont placées cotes à cotes et forment un ensemble nommé faisceau.
- Chaque faisceau est à son tour délimité par une gaine plus épaisse de tissu conjonctif appelée périmysium. Les faisceaux sont regroupés dans un revêtement plus grossier composé de tissu conjonctif plus dense qui enveloppe l'ensemble du muscle appelé épimysium (Figure 1).

A – 2- Innervation et vascularisation

- Chaque fibre musculaire est dotée d'une terminaison nerveuse qui régit son activité.
- Chaque muscle est desservi par une artère et une ou plusieurs veines.

Les artères acheminent les nutriments et l'oxygène, par contre les veines évacuent les déchets métaboliques

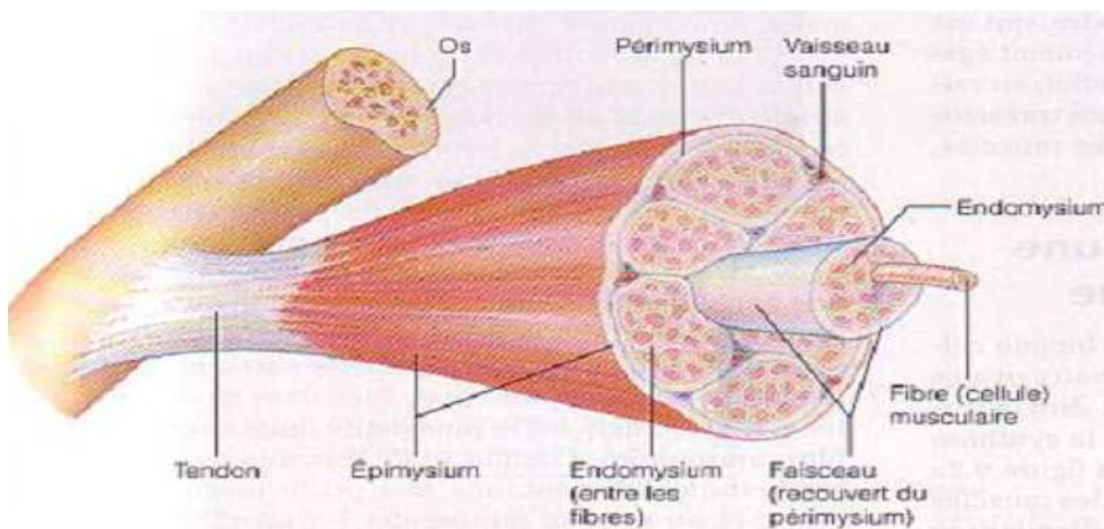


Figure 1 : Enveloppes de tissu conjonctif d'un muscle.

B- Anatomie microscopique d'une fibre musculaire squelettique

B - 1- La fibre musculaire

- Chaque fibre musculaire est une longue cellule cylindrique renfermant de nombreux noyaux. Elle est entourée par une membrane : le sarcolemme
- Le sarcoplasme d'une fibre musculaire est comparable au cytoplasme des autres cellules, mais il contient des réserves importantes de glycogènes ainsi que de la myoglobine, une protéine qui se lie à l'oxygène et n'existe dans aucun autre type de cellule.

B - 2 Myofibrilles

Chaque fibre musculaire comporte un grand nombre de myofibrilles parallèles qui parcourent toute la longueur de la cellule.

B - 3 Myofilaments

Sur la longueur de chaque myofibrille, on remarque une alternance de bandes sombres et claires appelées stries.

- Les bandes sombres sont nommées bandes A (stries A), les bandes claires nommée I (stries I).

Chaque bande A a en son milieu une zone plus claire c'est la zone claire ou strie H (zone H). Chaque zone claire est divisée en deux par une ligne sombre ou ligne M.

- Au milieu des bandes I, on trouve également une zone plus foncée que l'on nomme : ligne Z

- La région d'une myofibrille comprise entre deux lignes Z successives est appelée Sarcomère, mesurant 2 μm et représente l'unité fonctionnelle du muscle.

- Au niveau moléculaire chaque myofibrille est formée de filaments disposés de façon très régulière : filaments fins et épais. Les filaments épais sont faits de l'assemblage de molécules d'une protéine : la myosine (présents dans les bandes A, au centre du sarcomère), tandis que le constituant essentiel des filaments fins est une autre protéine : l'actine ; présent dans les bandes I) (Figure 2).

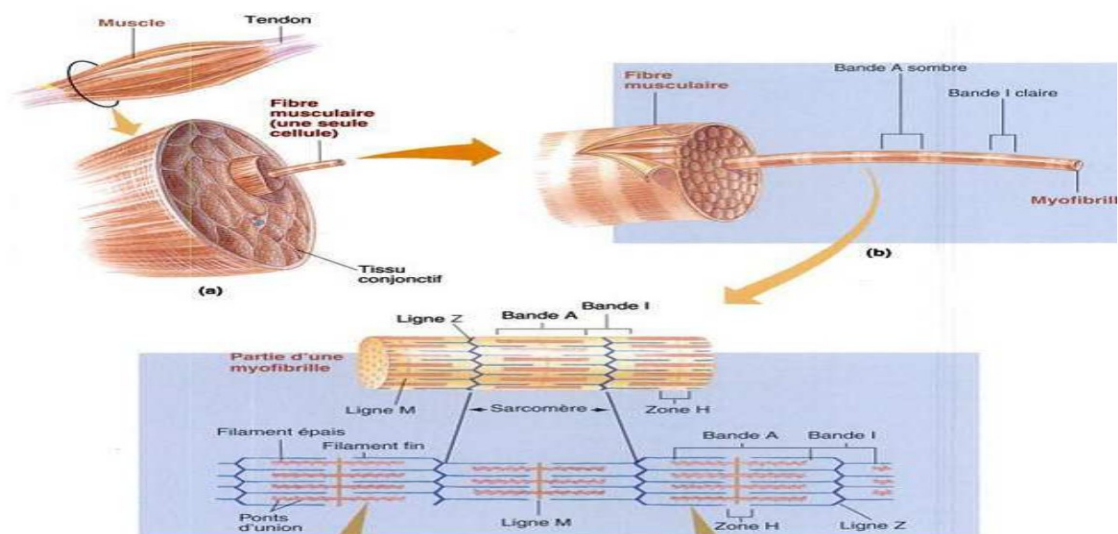


Figure 2: Niveaux d'organisation du muscle squelettique.

• **Les filaments épais :** la molécule de myosine possède une structure très particulière, faite de deux sous unités identiques ayant la forme d'un bâton de golf dont les queues sont enroulées l'une sur l'autre et dont les deux têtes sphériques sont en saillie à l'une des extrémités. Les têtes de myosine comportent les sites de liaisons de l'actine, de l'ATP ainsi que des enzymes ATPases qui dissocient l'ATP pour produire l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Les têtes sont également impliquées dans la formation des ponts transversaux (Figure3).

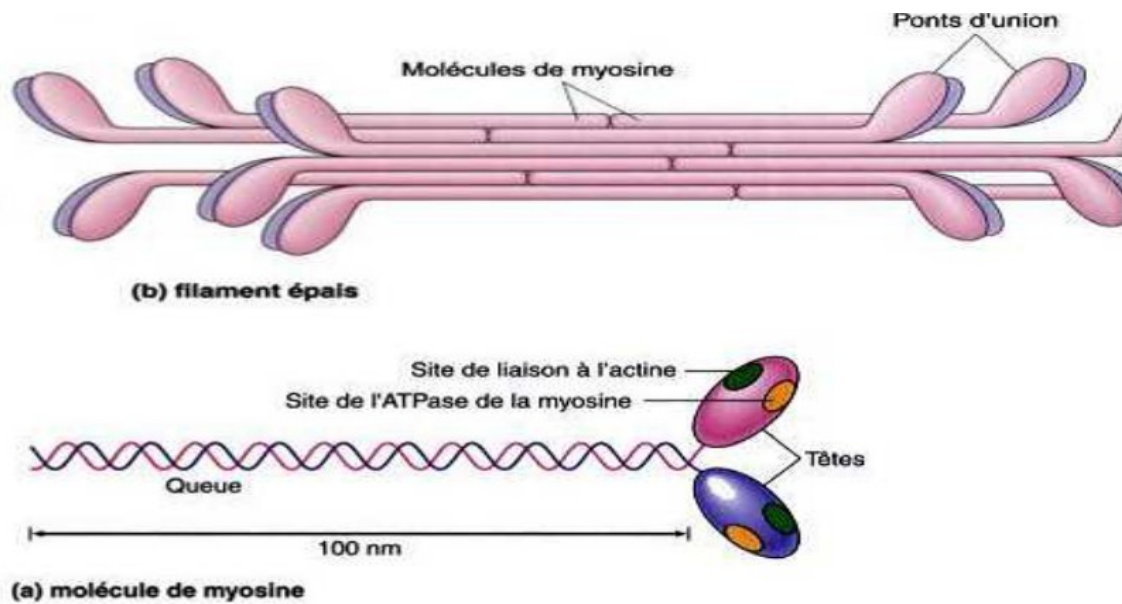


Figure 3 : filament épais (myosine)

• Les filaments fins ou minces

Sont faits de trois protéines : l'actine F (filamenteuse), la troponine et la tropomyosine.

- Deux chaînes d'actine filamenteuses faites d'une succession de molécules d'actine globuleuse qui sont enroulées l'une autour de l'autre.
- L'actine porte des sites de liaison sur lesquels les têtes de myosine (ponts d'unions) se fixent lors de la contraction.
- Les molécules de troponine qui sont constituées de trois sous unités de forme sphérique (TnI = inhibitrice, se lie à l'actine, TnT = se lie à la tropomyosine, TnC = se lie aux ions calciums).
- Les filaments de tropomyosine forment un ruban reposant sur le sillon de l'hélice de l'actine et bloquent (masquent) les sites actifs d'actine de sorte que les têtes de myosine ne peuvent pas se lier avec les filaments minces (Figure4).

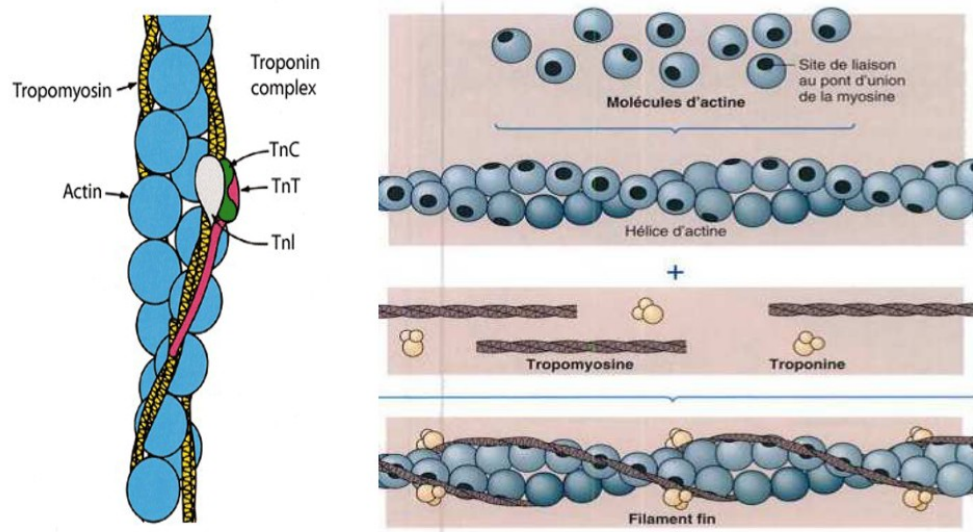


Figure 4: filament mince (Actine)

B - 4 Réticulum sarcoplasmique et tubules transverses T :

- **Tubules transverses T** : à la jonction des stries A et I, le sarcolemme présente des invaginations qui pénètrent à l'intérieur de la fibre musculaire et forment les Tubules Transverses (tubule T).

- **Le réticulum sarcoplasmique (RS)** : est un réticulum endoplasmique particulier, qui forme un réseau de fins tubules entourant de ses mailles chaque myofibrille sur toute sa longueur. Il Comporte des citernes terminales qui établissent des contacts intimes avec les tubules T. Le tubule T et les citernes latérales situées de chaque côté forment : La triade

- Le réticulum sarcoplasmique joue un rôle fondamental dans :

* Le stockage du calcium : à l'intérieur du RS, le calcium est lié à une protéine :

La calséquestrine

* La libération du calcium dans le sarcoplasme

* La recapture du calcium : du milieu intracellulaire vers l'intérieur du RS à l'aide des calciques ATP- dépendantes (Figure 5).

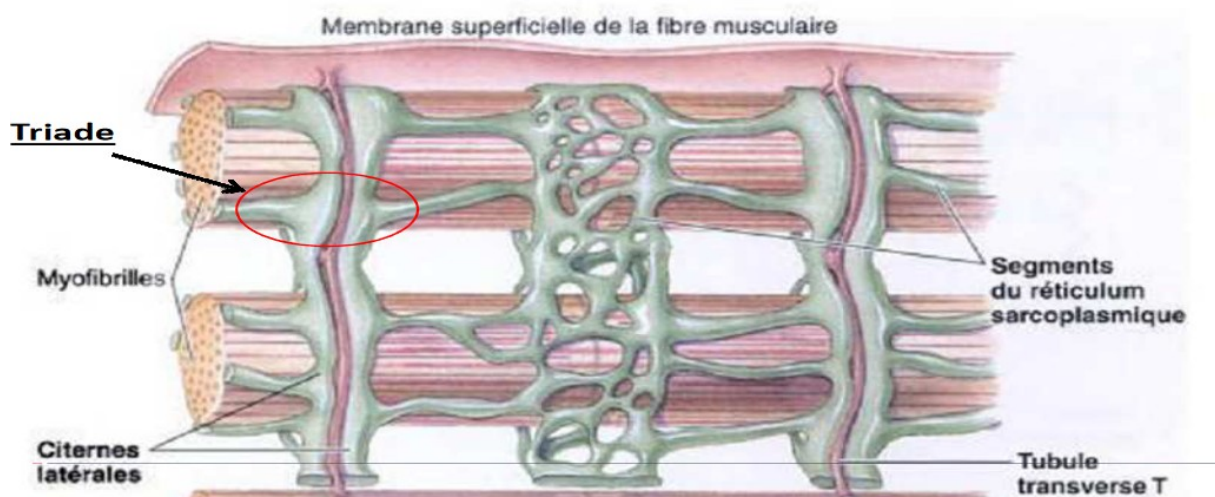


Figure 5:Réticulum sarcoplasmique et tubules T.

- Rôle du Triade dans la transmission de l'information :

La transmission de l'information (l'influx nerveux) du système tubulaire au réticulum sarcoplasmique (qui conduit à la libération du calcium intracellulaire) fait intervenir un mécanisme spécifique. Celui-ci mis en jeu :

- Des canaux voltages-dépendants localisés dans la membrane tubulaire et bloqués par la dihydropyridine (DHP) d'où leur nom de canaux DHP ou récepteur à la dihydropyridine (DHPR).

- Chaque récepteur à la dihydropyridine (DHPR) est en contigüité avec un canal calcique du réticulum sarcoplasmique sensible à la Ryanodine d'où leur nom de canaux Ryanodine ou récepteur à la Ryanodine (RyR)

- Sous l'effet de la dépolarisation membranaire, le DHPR agit comme un détecteur d'intensité du courant électrique ou du voltage et subit des changements conformationnels conduisant à une interaction moléculaire avec le RyR.

Cela favorise son ouverture et la libération de calcium des stocks du réticulum sarcoplasmique

C- Mécanismes de la contraction :

C -1- Modèle du glissement des filaments

La théorie de la contraction par glissement des filaments, élaborée par Hugh Huxley en 1954, propose l'explication suivante : « durant la contraction, les filaments minces (actines) glissent le long des filaments épais (myosine), de telle sorte que les filaments d'actine et de myosine se chevauchent davantage ».

Au repos les filaments épais et minces ne chevauchent que sur une petite partie de leurs longueurs, mais quand les cellules musculaires sont stimulées, les têtes de myosine s'accrochent aux sites de liaison de l'actine et le glissement s'amorce.

Les têtes de myosine tirent les filaments minces vers le centre du sarcomère : C'est le raccourcissement du sarcomère. La longueur des bandes A ne change pas durant le raccourcissement mais celle des bandes I et H diminue.

C-2 Couplage excitation- contraction

C'est la succession d'événements par laquelle le potentiel d'action transmis le long du sarcolemme provoque le glissement des myofilaments. Le couplage excitation – contraction passe par les étapes suivantes :

- 1- Le potentiel d'action se propage le long du sarcolemme et des tubules transverses.
- 2- Lorsque le potentiel d'action parvient aux triades, le DHPR agit comme un détecteur d'intensité du courant électrique ou du voltage et subit des changements conformationnels conduisant à une interaction moléculaire avec le RyR. Cela favorise son ouverture et la libération de calcium des stocks du réticulum sarcoplasmique
- 3- Une fois dans le milieu intracellulaire (sarcoplasme), le calcium se lie à la troponine C (TnC), quatre molécules de calcium se lient à une molécule de TnC.
- 4- La troponine change alors sa structure tridimensionnelle, provoquant le déplacement latéral de la tropomyosine et donc libération (démasquage) des sites de liaison de l'actine.
- 5- Dès que les sites de liaisons de l'actine sont exposés, les têtes de myosines se fixent immédiatement sur l'actine formant un complexe : l'actomyosine
- 6- Dans le même temps la fixation du calcium sur la TnC permet la levée de l'inhibition exercée par la troponine I sur l'activité ATPasique de la tête de myosine, cette activité ATPasique permet l'hydrolyse de l'ATP en ADP et Pi (cette réaction est Mg^{+} dépendante).
- 7- Le détachement du Pi et ADP des têtes de myosines, permet la flexion des têtes de myosines (modifications de l'angle formé par les têtes de myosine fixées à l'actine) = glissement des filaments d'actine sur les filaments de myosine)
- 8- La liaison de l'actine avec la myosine reste stable et seule la présence d'une nouvelle molécule d'ATP (qui se fixe sur la tête de myosine), permet la rupture de la liaison entre actine et myosine.
- 9- La contraction se poursuit tant que le signal calcique et l'ATP sont présents.
- 10- En l'absence de potentiel d'action, le réticulum sarcoplasmique récupère le calcium du sarcoplasme, le troponine change de nouveau sa forme et la tropomyosine masque les sites de liaison des têtes de myosine à l'actine donc la contraction prend fin et les filaments reprennent leur position initiale = Relâchement musculaire

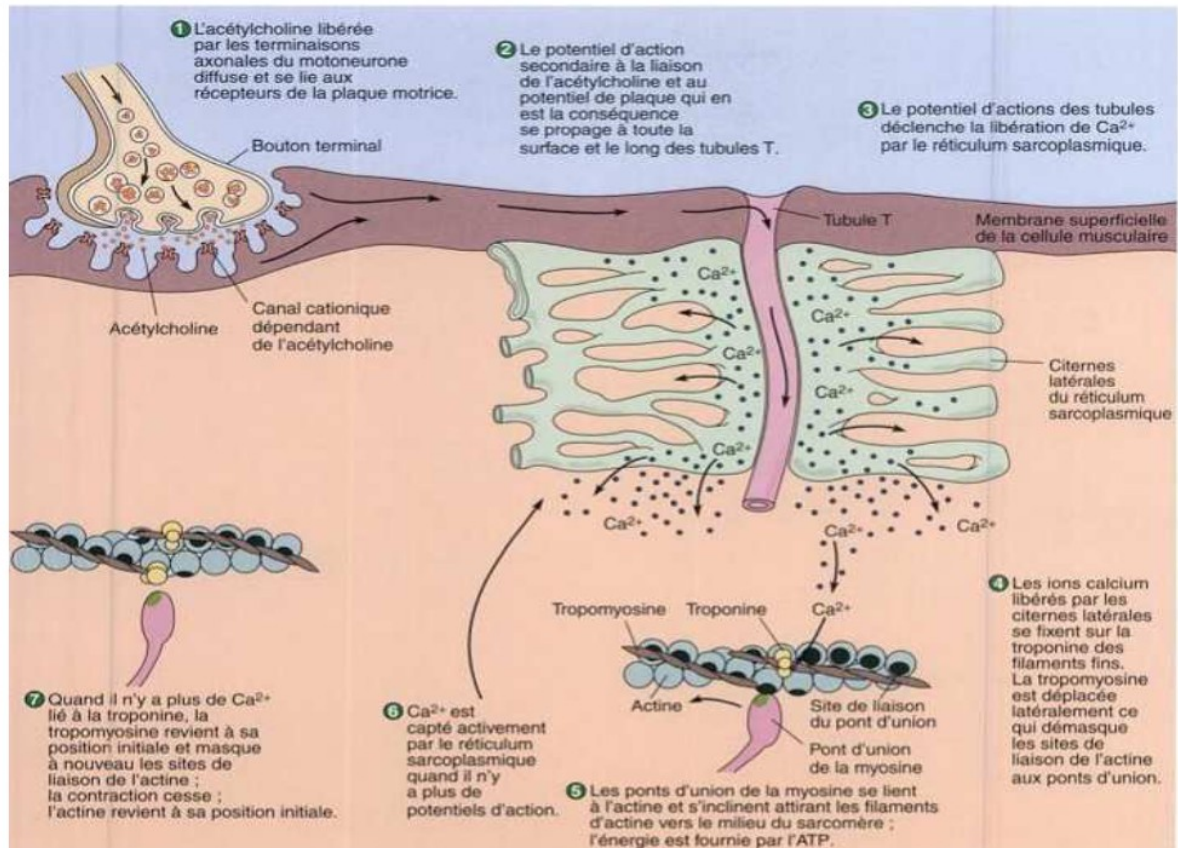


Figure 6: couplage excitation – contraction.

*B-Transduction du signal et régulation de la fonction cellulaire***Introduction**

Les cellules communiquent entre elles et avec le milieu environnant, ce mécanisme est appelé signalisation cellulaire ou communication cellulaire, afin de contrôler leur métabolisme et leurs besoins.

La signalisation cellulaire représente le système de communication des cellules des organismes multicellulaires. Elle repose en partie sur la sécrétion de signaux chimiques (ligand) pouvant être des hormones, des neurotransmetteurs, des facteurs de croissance...etc.

Selon le type de signal, les conséquences au niveau cellulaire seront : survie, prolifération et/ou différenciation cellulaire. L'absence de signaux conduits à la mort cellulaire.

La communication est donc assurée par de nombreuses molécules informatives.

Les modes de communication cellulaires peuvent être classés en fonction de la distance qui sépare la cellule émettrice du signal de la cellule cible. On trouve quatre types :

1- Signalisation endocrine : Sécrétion par une cellule endocrine dans le courant sanguin (grande dispersion). Action sur une cellule cible à grande distance possédant un récepteur spécifique. Exemple de médiateurs : Hormones (polypeptidique ou stéroïde).

2- Signalisation paracrine : Le signal est libéré dans la matrice extracellulaire et agit sur les cellules voisines. Elle concerne les médiateurs locaux tels que les facteurs de croissance et les médiateurs de l'inflammation.

3- Signalisation autocrine : la cellule répond au signal qu'elle a elle-même sécrété.

Exemple de médiateurs : les facteurs de croissance et les cytokines.

4- Synaptique chimique : pas de dispersion du signal et l'action est très rapide. Le signal est libéré par la cellule présynaptique et agit seulement sur la cellule post-synaptique d'une jonction spécialisée voisine. Elle concerne les neurotransmetteurs (acétylcholine, glutamate, noradrénaline, ...etc) (Figure 1).

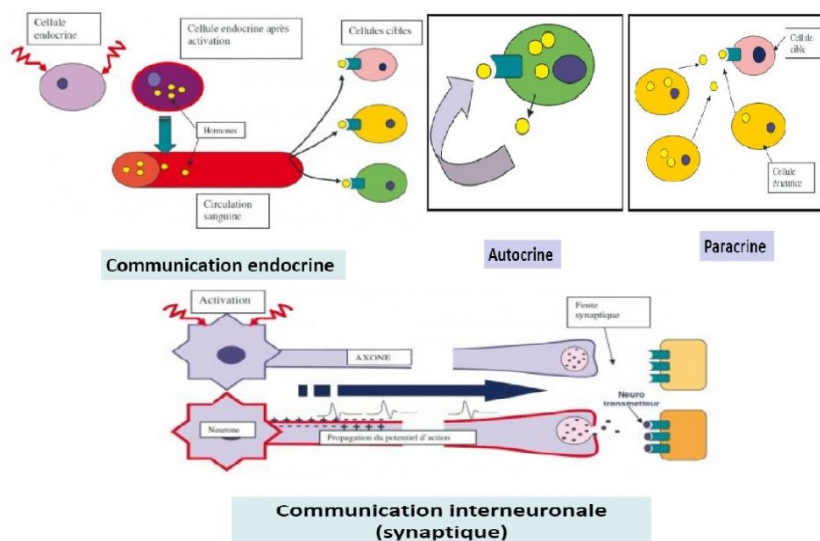


Figure 1 : Les différents modes de signalisation cellulaire.

I. Récepteurs et ligands

La signalisation requiert une molécule de signalisation, appelée ligand, et une molécule sur laquelle le ligand se fixe, appelée protéine réceptrice. Lorsqu'un ligand entre en contact avec un récepteur protéique de forme complémentaire, les deux se lient en un complexe. La liaison entraîne un changement de conformation de la protéine réceptrice qui, à son tour, induit une réponse dans la cellule via une voie de transduction de signal.

I.1. Les récepteurs

Ce sont des macromolécules qui existent en nombre limité dans quelques cellules dites cellules cibles, capables de reconnaître spécifiquement une molécule et d'induire à la suite de cette interaction une réponse. Ils possèdent plusieurs caractéristiques :

- 1- Ils sont spécifiques :** ils fixent un type de ligand donné. Mais peuvent accepter différents ligands en cas de structure presque identique. La spécificité n'est pas absolue.
- 2- Ils ont une certaine affinité pour leur ligand :** ils fixent leur ligand à faible (voire très faible) concentration, c'est la sensibilité.
- 3- Ils sont saturables :** le nombre de molécule de récepteur dans une cellule est fini, le nombre de ligand pouvant s'y fixer est donc également limité.
- 4- Ils sont réversibles :** la liaison entre le ligand et le récepteur est non covalente donc c'est une faible énergie qui les lie, le complexe peut alors se dissocier lorsque la concentration du ligand diminue. Leur association est donc réversible.
- 5- Il faut qu'il y ait un système de couplage ligand-récepteur pour que ce qui se passe au niveau plasmique soit relayé dans la cellule par des protéines spécifiques.**

Il y a deux grandes classes de récepteurs selon leur localisation :

I.1.1. Les récepteurs nucléaires

I.1.2. Les récepteurs membranaires

- Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) ;
- Récepteurs canaux ioniques ;
- Récepteurs enzymes.

I.1.1. Récepteurs nucléaires

Ces récepteurs sont des protéines monocaténares (formées d'une seule chaîne peptidique). Ils comportent 5 domaines fonctionnels :

- A/B : peu conservé (de faible homologie d'un récepteur à l'autre), c'est le domaine d'activation de la transcription. Il est situé en N-Term (5').
- C : bien conservé, c'est le domaine de liaison à l'ADN (= DLA, liaison de faible énergie). Il est également impliqué dans la dimérisation du récepteur (ex : récepteurs stéroïdiens).
- D : c'est un domaine de jonction entre les autres domaines et qui porte une séquence d'adressage au noyau (séquence peptidique spécifique) lorsqu'il s'agit d'un récepteur cytosolique qui transloque dans le noyau.
- E : c'est le domaine de liaison au ligand (= DLL), il est également impliqué dans la dimérisation pour certains types de récepteurs. Il peut également agir avec des co-régulateurs : co-répresseurs ou co-activateurs.
- F : c'est le domaine C-Term (3'). Il est variable (Figure 2).

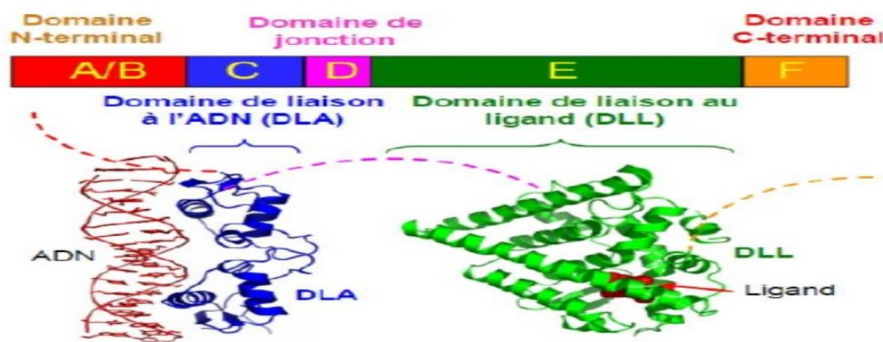


Figure 2. Représentation schématique d'un récepteur nucléaire.

I.1.2. Récepteurs membranaires

Protéines membranaires glycosylées à 3 grands domaines :

- Extracellulaire (site de reconnaissance et fixation spécifique du ligand) ;
- Transmembranaire ;
- Intracellulaire (domaine fonctionnel du récepteur associé à la transduction du signal).

a. Récepteurs canaux ioniques

Les récepteurs canaux sont des perméases qui forment des pores aqueux au travers la bicouche lipidique de la membrane plasmique. Ils réalisent le transport passif des ions selon leur gradient électrochimique, à des vitesses au moins 100 fois supérieure à celle d'un

transport actif avec perméase. Les canaux ioniques s'ouvrent rapidement et de façon transitoire suite à des perturbations spécifiques de la membrane plasmique tel que :

- Une variation de potentiel de la membrane ;
- La liaison d'un neurotransmetteur.

Exemple : Récepteurs de l'acétylcholine

Le récepteur muscarinique musculaire de l'acétylcholine est un récepteur canal ligand dépendant c'est-à-dire dont le fonctionnement est régulé par la fixation d'un neurotransmetteur.

Ce récepteur est une protéine allostérique pentamérique de 300 kDa formés de deux 2 sous unités α portant le site de fixation du ligand et de trois sous unités β , ϵ et δ ou γ , ces 5 sous unités délimitent le canal ionique. Chaque sous unité est formé de 4 domaines transmembranaires de M1 à M4 dont M2 porte le canal ionique (Figure 3).

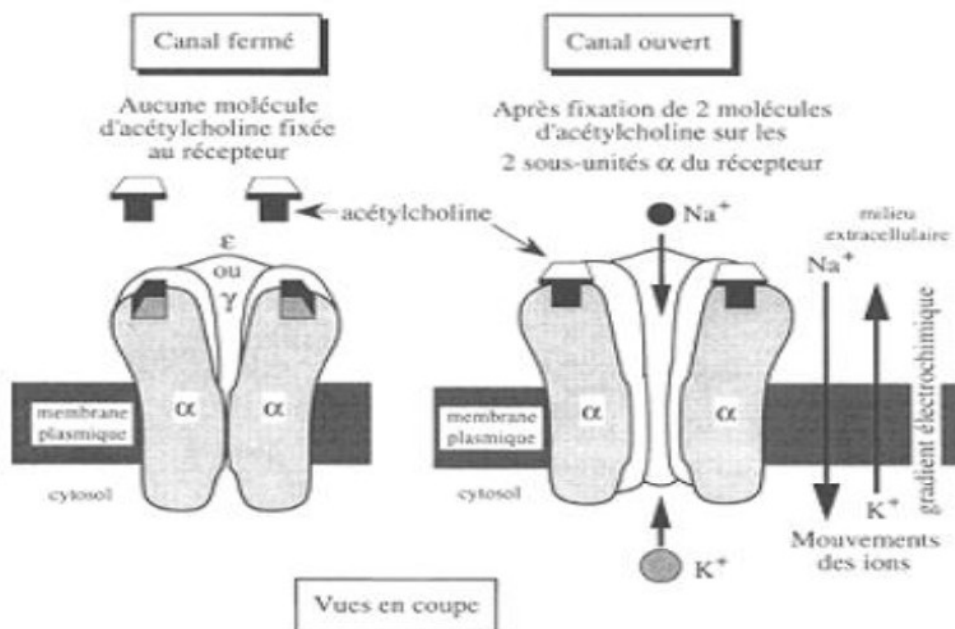


Figure3: Principe de fonctionnement d'un récepteur canal ionique (Exemple : récepteur de l'acetyl choline)

b. Récepteurs membranaires couplés aux protéines G (RCPG)

Ils représentent la plus grande famille de récepteurs membranaires. Ils interviennent dans la reconnaissance des hormones, des neurotransmetteurs et de la perception sensorielle. La taille de ces protéines est très variable (de 200 à 1 500 acides aminés). Le récepteur est constitué d'une seule chaîne polypeptidique avec un domaine N-Terminal glycosylé en extracellulaire, un domaine médian de 7 hélices α transmembranaires hydrophobes liées entre elles par de courtes boucles et un domaine C- Terminal intracellulaire qui porte des cycles de phosphorylation (Figure 4).

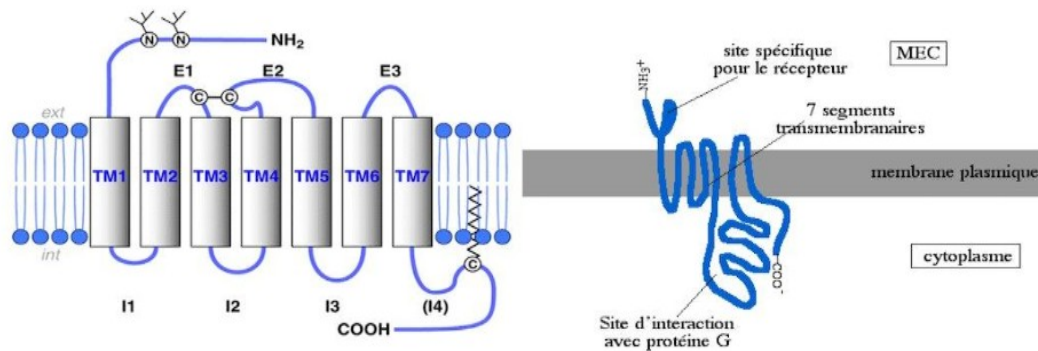


Figure 4: Structure schématique générale des récepteurs couplés aux protéines G .

Ce sont des hétérotrimères $\alpha\beta\gamma$ (β et γ voisines). Elles sont ancrées à la membrane plasmique par différents types de chaînes hydrophobes. Elles se distinguent par la nature de la sous-unité α , il y a donc plusieurs types de protéines G hétérotrimériques. La sous-unité α peut lier le nucléotide guanylique (GTP ou GDP) et possède une activité GTPase car elle peut hydrolyser le GTP en GDP + Pi (Phosphate inorganique). L'ancrage à la MP est assuré par des groupements hydrophobes :

- Groupement myristyl pour la sous-unité α . Il provient d'un AG saturé (acide myristique, 14C) qui est fixé sur le résidu glycine de l'extrémité NH₂ de la protéine par une liaison amide.
- Groupement farnésyl pour la sous-unité γ . Il provient du farnésyle diphosphate (terpène, 15C) qui se fixe sur le S de la cystéine en C-terminal par une liaison thioéther.

La protéine G hétérotrimérique est liée au récepteur au niveau de la zone C-Terminal du récepteur (face cytoplasmique). A l'état non stimulé, la sous-unité α a son GDP lié à la protéine G et l'ensemble est inactif. Lorsqu'elle est stimulée par le récepteur qui est activé la fixation d'un ligand (changement de conformation), elle relargue le GDP et se lie à une molécule de GTP. L'autre complexe qui reste, le complexe $\beta\gamma$, est également activé : il y a dissociation du trimère en un monomère α et un dimère $\beta\gamma$. La sous-unité α peut alors interagir avec des protéines cibles, les effecteurs (enzymes ou canaux ioniques). Ils transmettent ensuite le signal par une autre cascade de signalisation. Une fois que le signal est transmis, l'activité catalytique de la sous-unité α entre en jeu : le GTP est hydrolysé et les trois sous-unités se rassemblent pour former à nouveau un complexe trimérique inactif. Il y a un recyclage de la protéine G (Figure5).

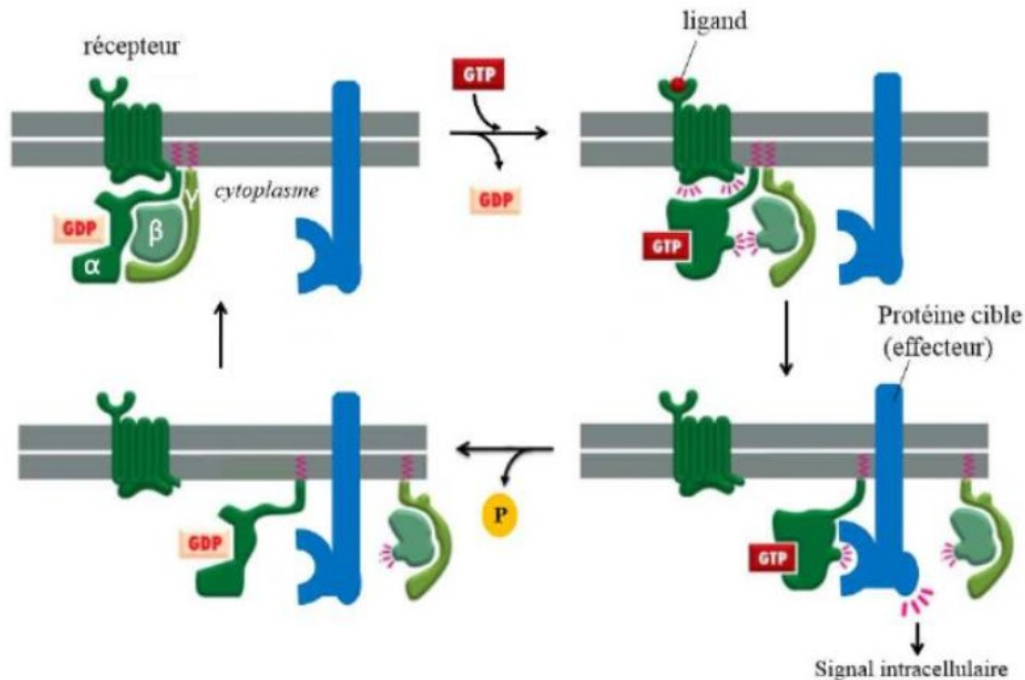


Figure 5: Cycle d'activation/désactivation de récepteurs membranaires couplés aux protéines G .

c. Récepteurs enzymes

Ils possèdent :

- 1- Un seul domaine transmembranaire ;
- 2- Un domaine extracellulaire N-terminal glycosylé qui fixe le ligand ;
- 3- Une extrémité cytoplasmique C-terminale qui porte l'activité enzymatique intrinsèque ou est directement associée à une enzyme.

Leurs caractéristiques :

- 1- Ils sont inactifs à l'état de monomère et agissent pour la plupart sous forme de dimère ;
- 2- Il existe plusieurs classes de récepteurs enzymes.
- 3- Les plus répandus sont les récepteurs à activité tyrosine-kinase.
- 4- Ils jouent un rôle déterminant dans l'action des facteurs de croissance (PDGF : Platelet-Derived Growth Factor, EGF : Epidermal Growth Factor...etc) et de l'insuline (Figure 6).

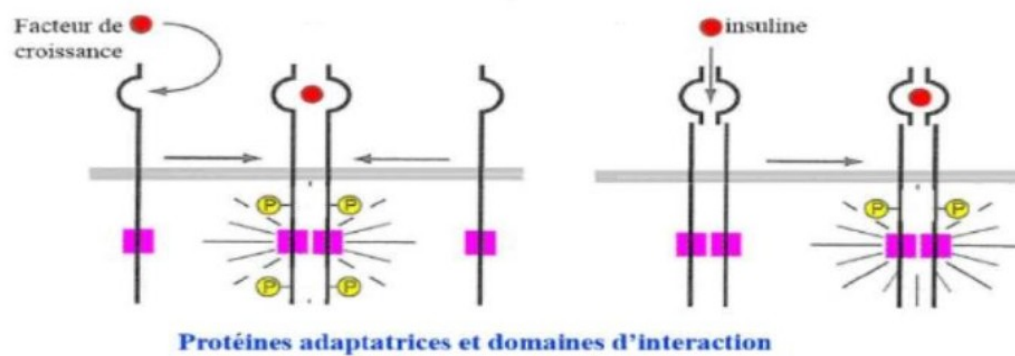


Figure 6 : Activation de récepteur enzyme .

II. Amplification du signal via les seconds messagers

Les seconds messagers sont des molécules qui relaient les signaux reçus au niveau des récepteurs à la surface des cellules comme l'arrivée d'hormones protéiques, de facteurs de croissance, ...etc. Pour cibler des molécules dans le cytosol et/ou le noyau. Mais en plus de leur fonction de molécules relais, les seconds messagers servent grandement à amplifier la force du signal. La liaison d'un ligand à un récepteur unique à la surface cellulaire peut finir par provoquer des changements massifs dans les activités biochimiques au sein de la cellule. Il existe 3 grandes classes de seconds messagers :

- 1- nucléotides cycliques (par exemple, camp et cGMP) ;
- 2- triphosphate d'inositol (IP3) et le diacylglycérol (DAG) ;
- 3- ions calcium (Ca^{2+}).

Un second messenger a les caractéristiques suivantes :

- C'est une petite molécule diffusible dans la membrane plasmique si elle est hydrophobe et dans le cytosol si elle est hydrophile.
- Il agit comme un ligand intracellulaire, activant le plus souvent des protéines kinases, mais aussi des canaux ioniques ou interagissant avec d'autres protéines.
- Son taux, résultant de sa synthèse et son catabolisme est finement régulé.

II.1. Cascade phospholipases C et D/DAG/IP3/ Ca^{2+}

Les protéines effectrices activées par une protéine G produisent le plus souvent un second messenger. Les protéines effectrices les plus fréquentes sont en nombre de deux, il s'agit en effet de l'adénylate cyclase productrice d'AMPc et la phospholipase C productrice d'IP 3 (inositol triphosphate) et DAG (diacyl glycérol).

Les phospholipases sont des enzymes hydrolysant les liaisons esters des phospholipides. La phospholipase C est l'une d'entre elles. Elle catalyse l'hydrolyse du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate membranaire (PIP2), un composant du feuillet interne de la membrane plasmique. L'hydrolyse produit du DAG (DiAcyl Glycérol), qui reste dans la membrane, et d'IP3 (Inositol Tri Phosphate), petite molécule soluble. L'IP3 quitte la membrane pour aller se fixer sur son récepteur, situé sur la membrane du REL. Ce récepteur est un canal Ca^{2+} qui s'ouvre et permet la libération de Ca^{2+} dans le cytoplasme. Les ions Ca^{2+} se fixent et

activent la calmoduline, une protéine cytosolique constituée de 148 acides aminés comprenant quatre sites de fixation du Ca^{2+} . Celle-ci devient alors capable d'activer d'autres protéines, donnant lieu à diverses réponses.

Le DAG active une PKC (Protéine Kinase Calcium-dépendante). Elle phosphoryle de nombreux substrats qui relaient le message, en particulier des facteurs de transcriptions (Figure 7).

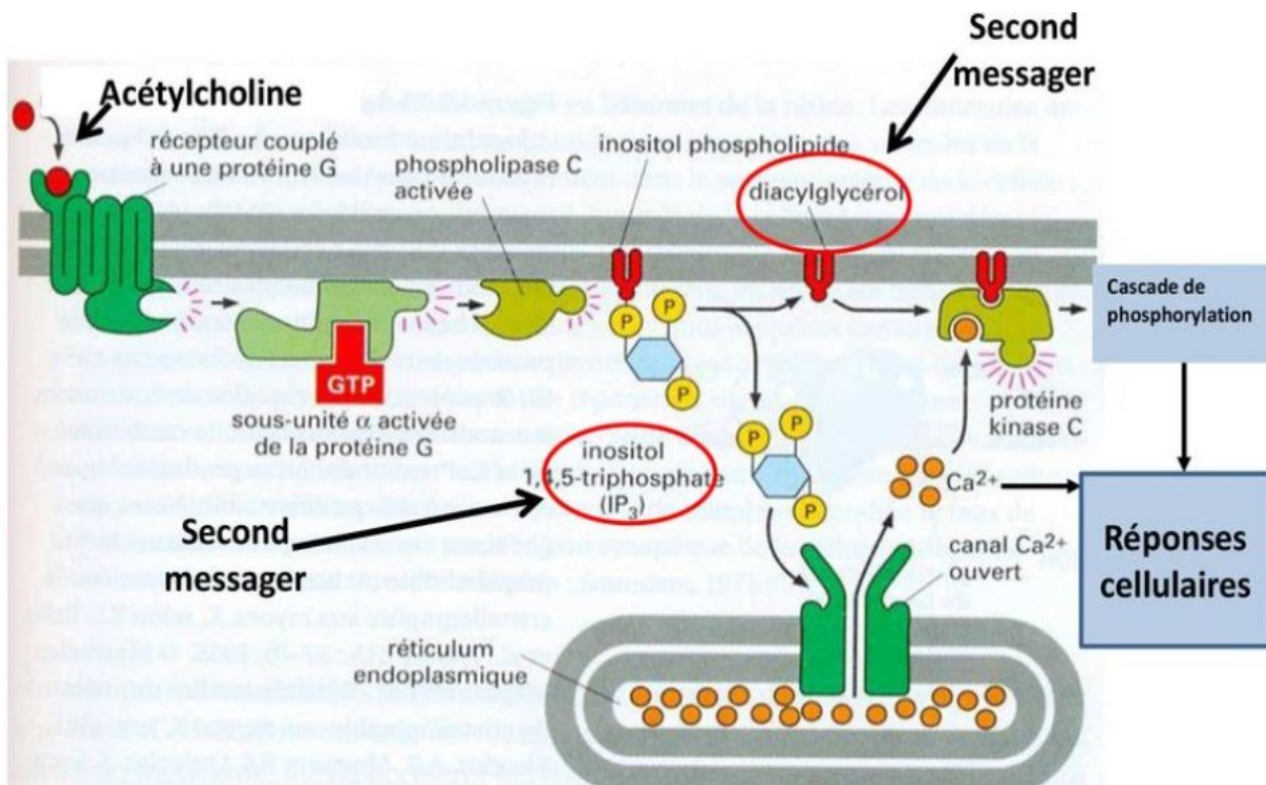


Figure 7: Voie de signalisation par la phospholipase C .

II.2. Cascade phospholipase A2/ Eicosanoïdes

Les phospholipases A₂ (PLA₂) sont des enzymes qui catalysent l'hydrolyse de phospholipides en position sn-2 afin de libérer un acide gras et un lysophospholipide. In vivo, les phospholipides ont fréquemment un acide gras polyinsaturé, l'acide arachidonique, en position sn-2 qui une fois libéré pourra être transformé en divers eicosanoïdes. Le lysophospholipide formé peut également avoir des rôles importants dans de nombreux processus biologiques. Un eicosanoïde est un composé lipidique synthétisé au niveau de la membrane plasmique par toutes les cellules à partir de l'acide arachidonique. Les eicosanoïdes remplissent des fonctions étendues en tant que médiateurs du système nerveux central, des événements inflammatoires et de la réponse immunitaire chez les vertébrés et les invertébrés. Tous les eicosanoïdes sont des molécules de 20 atomes de carbone et sont regroupés en prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes et certains hydroxyacides précurseurs des leucotriènes. On trouve les eicosanoïdes dans tous les organes et dans tous les tissus, où elles exercent une fonction de régulation, un rôle de

médiateur dans l'activité des cellules au cours de nombreux processus comme la contraction des muscles lisses, l'agrégation plaquettaire et la sécrétion gastrique. Elles sont donc considérées comme des hormones (Figure 8).

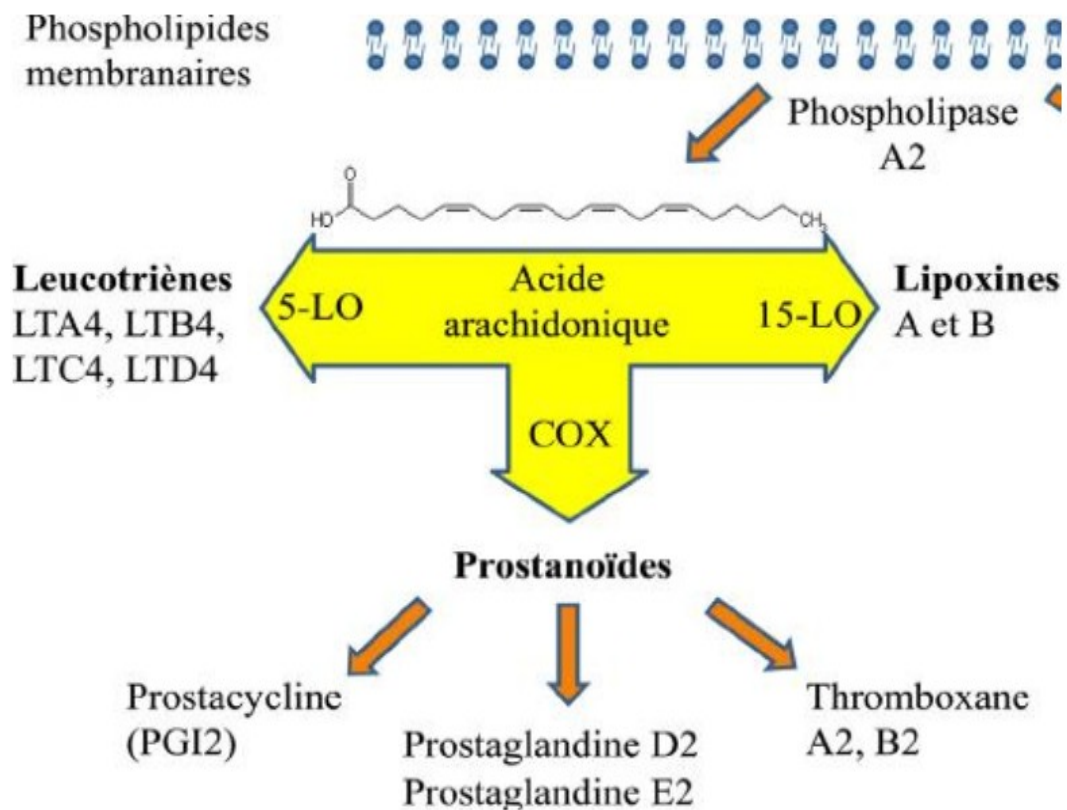


Figure 8: Représentation simplifiée de voie de biosynthèse des éicosanoïdes .

Mode d'action des éicosanoïdes

Les éicosanoïdes sont les principales hormones liposolubles dont les récepteurs siègent à la surface de la cellule. Ces hormones s'attachent à des récepteurs ancrés à la surface cellulaire et enclenchent soit un accroissement, soit un abaissement du taux cytosolique de second messenger (AMPc ou Ca^{+2}), l'activation d'une protéine kinase, ou une modification du potentiel membranaire.

Il existe huit types de récepteurs aux éicosanoïdes :

- Récepteur DP : Prostaglandines D
- Récepteurs EP1 : Prostaglandines E1
- Récepteurs EP2 : Prostaglandines E2
- Récepteurs EP3 : Prostaglandines E3
- Récepteurs EP4 : Prostaglandines E4
- Récepteurs FP : Prostaglandines F

- Récepteurs IP : Prostacyclines
- Récepteurs TP : Thromboxanes

→ Effets des différents récepteurs

- Dans les vaisseaux sanguins, la prostacycline (PGI₂) sur un récepteur IP provoque un relâchement des muscles (agonistes utilisés : Cicaprost, Iloprost).
- Les Thromboxanes sur les récepteurs TP provoquent la contraction des artères pulmonaires humaines, la contraction des muscles lisses bronchiques.
- Les Prostaglandines E₃ sur les récepteurs EP₃ provoquent la vasoconstriction des artères pulmonaires.
- Les Prostaglandines E₂ et les prostacyclines, respectivement sur les récepteurs EP₂ et IP, provoquent la relaxation des bronches humaines isolées.

II.3. Cascade AMPc/PKA/CREB

II.3.1. Adénosine monophosphate cyclique (AMPc)

L'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) est le premier second messager découvert, qui joue un rôle central dans la signalisation cellulaire et régule de nombreux processus physiologiques et pathologiques. L'AMPc peut réguler la transcription de divers gènes cibles, principalement par l'intermédiaire de la protéine kinase A (PKA) et de ses effecteurs en aval tels que la protéine de liaison à l'élément sensible à l'AMPc (CREB). De plus, la PKA peut phosphoryler de nombreuses kinases telles que Raf, GSK3 et FAK. La signalisation aberrante de l'AMPc-PKA est impliquée dans divers types de tumeurs humaines. En particulier, la signalisation de l'AMPc peut avoir à la fois des rôles suppresseurs de tumeurs et promoteurs de tumeurs en fonction des types de tumeurs et du contexte. La signalisation AMP-PKA peut réguler la croissance, la migration, l'invasion et le métabolisme des cellules cancéreuses. De plus, l'AMPc formé stimule différentes protéines et, en particulier, la protéine kinase A (PKA). La protéine kinase A phosphoryle un grand nombre de protéines, ce qui a pour conséquences majeures :

1. d'induire l'activation de la phosphorylase b (enzyme impliquée dans le métabolisme énergétique) ;
2. de stimuler le calcium ATPase du réticulum (stimulation du re-pompage du calcium) ;
3. d'induire l'ouverture de canaux ioniques membranaires sensibles au voltage (K⁺, Ca²⁺) ;
4. de moduler la synthèse protéique via son action sur la MAPK (mitogen activated protein kinase).

II.3.2. La génération et la dégradation de l'AMPc

L'AMPc existe abondamment dans les cellules. De nombreuses hormones, neurotransmetteurs et autres molécules de signalisation l'utilisent comme second messager intracellulaire. Par conséquent, l'AMPc peut réguler directement divers processus biologiques ou comportements des cellules, notamment le métabolisme cellulaire, l'activation des canaux ioniques, l'expression des gènes, la croissance cellulaire, la différenciation et l'apoptose. La génération d'AMPc est régulée de manière dépendante de la protéine G ou indépendante de la protéine G. Après que les ligands extracellulaires, tels que les agonistes des récepteurs PGE₂, GLP-1 et β₂, se lient aux récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), les sous-unités G_α sont séparées des sous-unités G_β et G_γ, puis activent les adénylyl cyclases (AC), conduisant à la conversion de l'ATP en AMPc. De plus, le

bicarbonate (HCO_3^-) et les ions calcium (Ca^{2+}) induisent la synthèse d'AMPc en activant l'adénylyl cyclase soluble (sAC) indépendamment des protéines G. En revanche, les phosphodiésterases (PDE) sont responsables de la dégradation de l'AMPc. Jusqu'à présent, au moins 22 PDE ont été identifiées.

La concentration d'AMPc intracellulaire dépend de l'équilibre relatif entre les adényl cyclases et les phosphodiésterases (Figure 9).

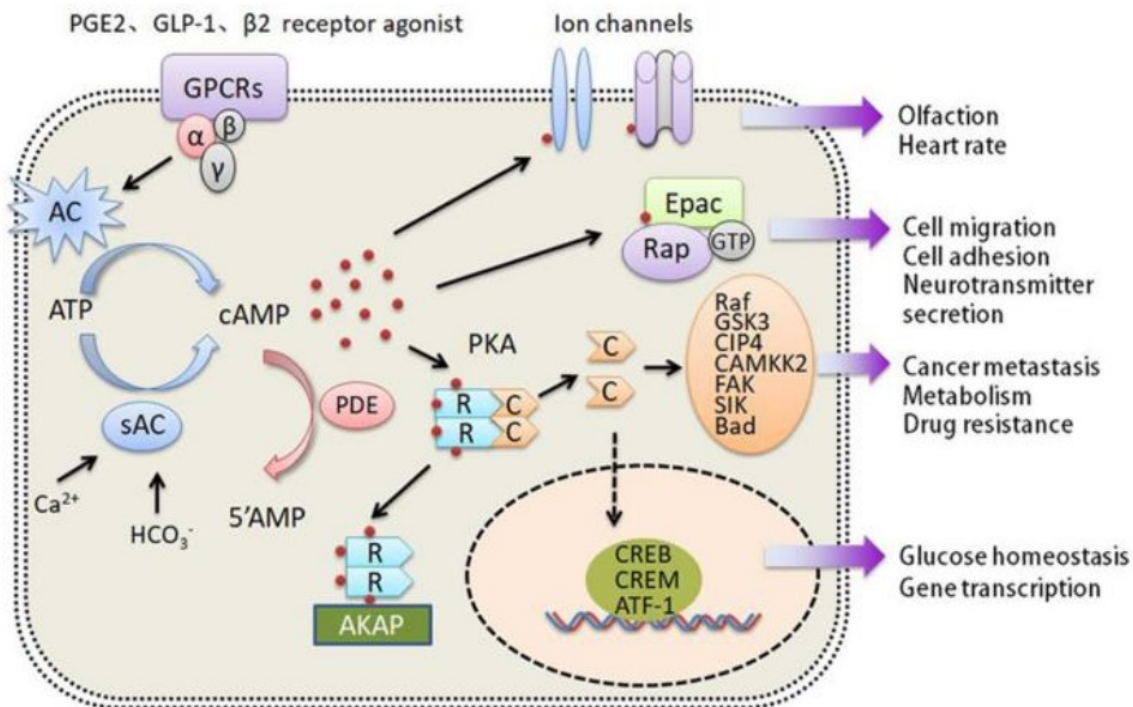


Figure 9 : Voie de signalisation de l'AMPc .

II.4. Cascade NO/GMPc

GMPc, abréviation de Guanosine Monophosphate cyclique (un des nucléotides cycliques), second messenger intracellulaire produit par l'enzyme Guanylate cyclase à partir de la Guanosine TriPhosphate (GTP).

Les effets du GMPc sont portés par trois catégories de protéines. Tout d'abord, l'essentiel de son action passe par l'activation des protéines kinases dépendantes du GMPc (PKG).

Certaines phosphodiésterases des nucléotides cycliques (PDE) sont également des cibles du nucléotide, tandis que d'autres mettent fin à son action par hydrolyse. Enfin, des canaux cationiques peuvent être régulés directement par les taux de GMPc.

La Guanylate cyclase dégrade la GTP en GMP cyclique ou GMPc. Il existe deux formes de Guanylate cyclase :

- Une forme membranaire ;
- Une forme cytosolique, dite soluble.

L'un des principaux mécanismes par lesquels les effets de l'oxyde nitrique sont médiés par la production du deuxième messager cyclique GMP (GMPc). L'oxyde nitrique peut stimuler la

production de GMPc en interagissant avec le groupe hème de l'enzyme guanylate cyclase (GCsoluble). Cette interaction permet à GC de convertir le GTP en GMPc (Figure 10).

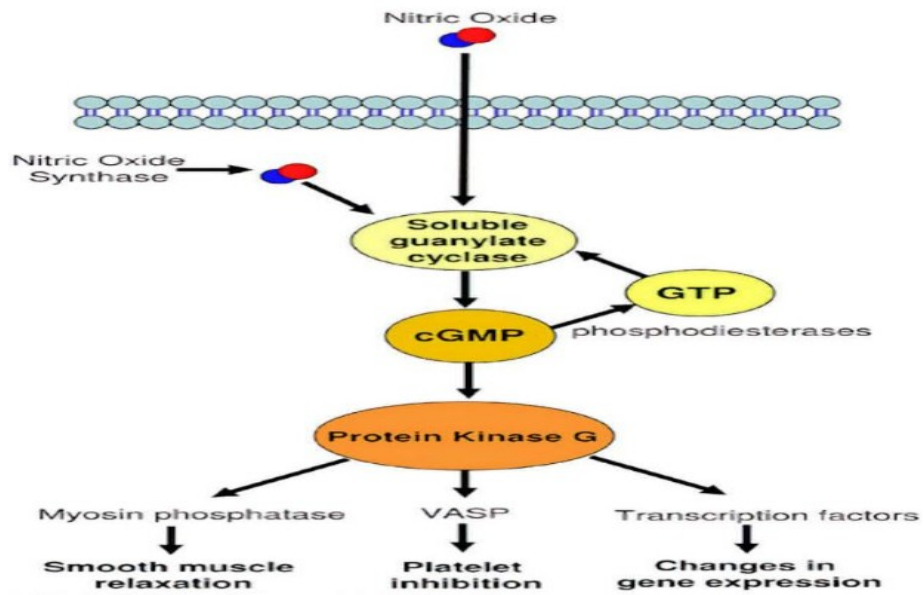


Figure 10: Schéma de la production du deuxième Production du GMPc .

Bibliographie

Livres

1. Biochimie : Générale et médicale, structurale, métabolique, séméiologique. 1983. Pierre Louisot. Ed. SIMEP.
2. Principes de Biochimie. 1985. Albert Lehninger. Ed. Flammarion
3. Biologie moléculaire de la cellule. 2022. Harvey Lodish, Arnold Berk, Chris A Kaiser. Ed. Deboeck.
4. Biologie cellulaire et moléculaire de Karp. 2018. Janet Isawa, Wallace, Marshall, Gerald Karp. Ed. Deboeck.

Sites Internet

- 1 - [https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/Premiere partie Bioch.Cell.Fonc..pdf](https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/Premiere%20partie%20Bioch.Cell.Fonc..pdf).
- 2 - [https://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/barkat leila/files/chapitre 1 1.pdf?m=1635407781](https://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/barkat_leila/files/chapitre_1_1.pdf?m=1635407781)
- 3 - <https://www.svt-tanguy-jean.com/uploads/1/2/0/4/120408978/bcpst1-6-organisation-fonctionnelle-cellule.pdf>
- 4 - [https://fr.wikipedia.org/wiki/Membrane plasmique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Membrane_plasmique).
- 5 - <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/membranes/les-membranes-biologiques-des-structures-dynamiques>.
- 6 - [https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers produits/fichier produit 3605.pdf](https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3605.pdf).
- 7 - <https://fbiol.usthb.dz/wp-content/uploads/2022/09/Chapitre-2-Membrane-plasmique.pdf>.
- 8 - <https://www.cours-pharmacie.com/biologie-cellulaire/les-membranes-cellulaires.html>.
- 9 - [https://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/barkat leila/files/chapitre 2 partie 2 .pdf?m=1671919787](https://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/barkat_leila/files/chapitre_2_partie_2_.pdf?m=1671919787).
- 10 - <https://www.scribd.com/document/629126048/Cour4-expression-d-antigenes-marqueurs-de-virulence-et-de-recepteurs-cellulaires>.
- 11 - <https://www.biologie-journal.org/articles/jbio/pdf/2004/04/jbio200419804p357.pdf>.
- 12 - [https://ressources.unisciel.fr/biocell/chap3/co/module Chap3 5.html](https://ressources.unisciel.fr/biocell/chap3/co/module_Chap3_5.html).

[13 - https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/en/object/boreal%3A5329/datastream/PDF_02/view](https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/en/object/boreal%3A5329/datastream/PDF_02/view).

[14 - https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/Cours de Biologie cellulaire BMC .pdf](https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/Cours de Biologie cellulaire BMC .pdf).

[15 - https://ressources.unisciel.fr/biocell/chap11/co/module_Chap11_8.html](https://ressources.unisciel.fr/biocell/chap11/co/module_Chap11_8.html).

[16 - https://elearning.centre-univ-mila.dz/a2024/pluginfile.php/86599/mod_resource/content/1/cour2 Biosynthese des proteines membranaires et des proteines desecretions.pdf](https://elearning.centre-univ-mila.dz/a2024/pluginfile.php/86599/mod_resource/content/1/cour2 Biosynthese des proteines membranaires et des proteines desecretions.pdf).

[17 - https://fbiol.usthb.dz/wp-content/uploads/2022/09/Chapitre-6-Systeme-endomembranaire.pdf](https://fbiol.usthb.dz/wp-content/uploads/2022/09/Chapitre-6-Systeme-endomembranaire.pdf).

[18 - https://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/barkat_leila/files/ppt-chap3synthese des lipides chapitre3.pdf](https://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/barkat_leila/files/ppt-chap3synthese des lipides chapitre3.pdf).

[19 - https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2287.pdf](https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2287.pdf).

[20 - https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-cytosquelette-5325/](https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-cytosquelette-5325/)

[21 - https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/cytosquelette et communication cellulaire.pdf](https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/cytosquelette et communication cellulaire.pdf).

[22 - https://fbiol.usthb.dz/wp-content/uploads/2022/09/Chapitre-3-Hyaloplasme-et-Cytosquelette.pdf](https://fbiol.usthb.dz/wp-content/uploads/2022/09/Chapitre-3-Hyaloplasme-et-Cytosquelette.pdf).

[23 - https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/cours_23_24/Cytophysiologie_A1/F_musculaire.pdf](https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/cours_23_24/Cytophysiologie_A1/F_musculaire.pdf).

[24 - https://rnbio.upmc.fr/fibre_musculaire_strie2](https://rnbio.upmc.fr/fibre_musculaire_strie2).

[25 - https://orthopedie-lyon-croix-rousse.fr/images/cours-diu/DIU DU SPORT PHYSIOLOGIE DU MUSCLE ET TENDON DR MESSONIER.pdf](https://orthopedie-lyon-croix-rousse.fr/images/cours-diu/DIU DU SPORT PHYSIOLOGIE DU MUSCLE ET TENDON DR MESSONIER.pdf).

[26 - https://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/adjimi_karima/files/cours_1_recepteurs et ligands.pdf](https://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/adjimi_karima/files/cours_1_recepteurs et ligands.pdf).

[27 - https://elearning.centre-univ-mila.dz/a2024/pluginfile.php/89198/mod_resource/content/1/CHAPITREV.pdf](https://elearning.centre-univ-mila.dz/a2024/pluginfile.php/89198/mod_resource/content/1/CHAPITREV.pdf)

i

ii