

Chap. 2. Biomembranes

I. Composition des membranes cellulaires

1. Définition :

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

En microscopie électronique on observe une tri-lamination de la membrane : un **feuillet clair** de 3 nm entouré par 2 **feuillets sombres** de 2,5 nm chacun ; l'épaisseur totale est donc d'environ **8 nm**. Ceci a permis de mettre en évidence la structure en bicouche phospholipidique de la membrane plasmique.

2. Composition des membranes :

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, soit **50 molécules de lipides par molécule de protéine**.

3. Diversités des lipides membranaires :

Au sein de la membrane les lipides sont présents sous différentes formes (les phospholipides, les glycolipides et le cholestérol).

- **Les phospholipides** : sont les lipides prépondérants dans les membranes biologiques. Ils comportent une tête phosphorylée hydrophile et une queue formée de deux chaînes aliphatiques d'acides gras saturés ou non (molécules amphipathiques).

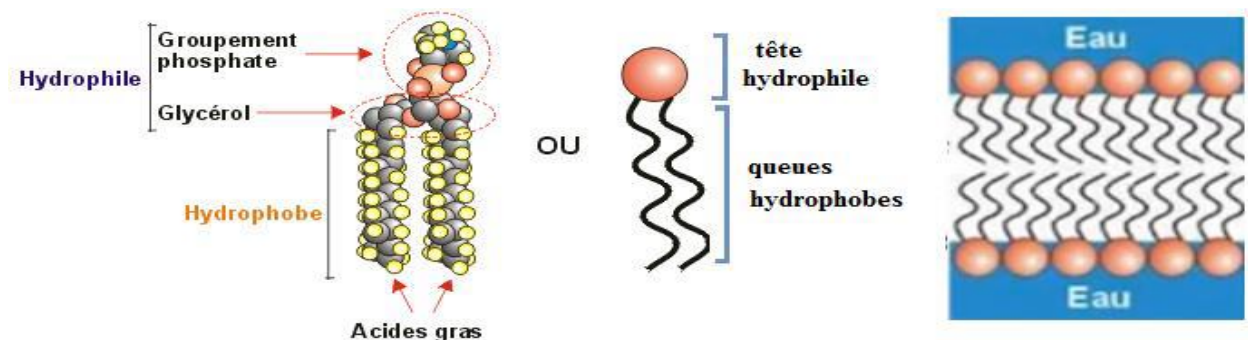


Fig. 1. Représentation schématique d'un phospholipide à l'intérieur d'une bicouche lipidique.

- **Glycolipides** : Lipides dont l'antenne oligosaccharidique est orientée vers le milieu extracellulaire. Les glycolipides sont de deux types, les **glycéroglycolipides** et les **sphingoglycolipides**.

- **Cholestérol** : Un lipide de type stéroïde. Le cholestérol est uniquement présent dans les membranes des cellules animales. En effet, il est absent dans les cellules végétales et les bactéries. Il est composé d'un noyau stéroïde polycyclique hydrophobe, d'une queue hydrophobe et d'une fonction alcool hydrophile, donc amphiphile. Il représente environ un quart des lipides membranaires et influence la fluidité membranaire.

4. Diversités des protéines membranaires :

Les protéines de la membrane plasmique sont nombreuses et très diversifiées. Suivant le type de cellule et d'organite cellulaire, une membrane peut contenir des centaines de protéines différentes. On remarque que les membranes des organites sont beaucoup plus riches en protéines, enzymes principalement, en relation avec leurs fonctions. Une des caractéristiques des protéines liées à la membrane plasmique est de posséder un ou plusieurs **domaines hydrophobes** qui seront en contact avec les lipides, et un ou plusieurs **domaines hydrophiles** qui seront en contact avec les régions riches en eau de l'environnement cellulaire (cytosol, milieu extracellulaire). Les protéines de la membrane sont des **protéines amphiphiles**.

- **Classe des protéines membranaires**

On peut grouper les protéines membranaires en trois classes différentes :

1. Les protéines extrinsèques :

Les protéines extrinsèques sont localisées en dehors de la bicouche phospholipidique et sont ainsi soit entièrement intracellulaire jamais glycosylées, soit entièrement extracellulaire glycosylées. Elles interagissent avec la membrane, par des interactions faibles, elles sont rompues facilement par des variations de forces ioniques et de pH. Cependant, sur la face externe elles sont liées entre elles par des protéines contractiles ou actine.

2. Les protéines ancrées dans des acides gras (intrinsèques) :

Les protéines unies par covalence avec les lipides sont de deux types :

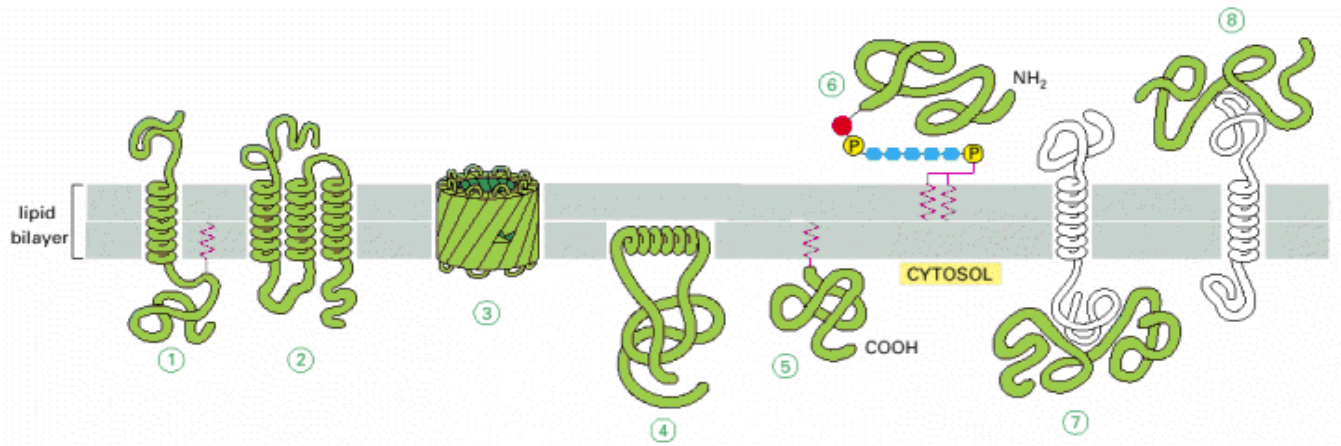
- Ancrées sur les glyco-phosphatidyl-inositol (GPI=phosphatidylinositol de M.P. lié à un oligosaccharide).
- Ancrées à la membrane par l'intermédiaire d'acide gras (acide palmitique et acide myristique) et présentes sur la face intracellulaire de la membrane.

3. Les protéines transmembranaires :

Les protéines transmembranaires traversent les deux feuillettes de la membrane et sont liées de manière stable à la membrane avec l'environnement hydrophobe de la face interne de la membrane, par les acides aminés apolaires (qui ne sont en contact ni du milieu extracellulaire ni

du cytosol) de leurs hélices α et elles ne peuvent ainsi être séparées de la double couche phospholipidique que par l'action de détergents.

- **Mode d'association des protéines membranaires à la double couche lipidique :**



Protéines transmembranaires (ancrées ou non par un acide gras à la membrane)

- 1- traverse la double couche sous la forme d'une hélice alpha.
- 2- traverse la double couche sous la forme d'hélice alpha multiple.
- 3- traverse la double couche sous la forme tonneau de feuillets beta.

Protéines associées à un seul côté de la membrane

- 4- ancrée par une hélice amphiphile.
- 5- liaison covalente avec un acide gras (cytoplasmique).
- 6- liaison covalente avec le glycosyl-phosphatidyl-inositol, GPI
- 7, 8- interaction non covalente avec d'autres protéines membranaires.

5. Diversités des glucides membranaires :

La plupart des protéines de la membrane plasmique sont couplées à des glucides du côté extracellulaire de la membrane. Ces glucides sont présents sous forme de chaînes oligosaccharidiques liées de façon covalente aux protéines qui sont alors nommées glycoprotéines comme les glycolipides, les glycoprotéines se trouvent toujours dans la moitié externe de la double couche lipidique et appartiennent également au glycocalyx. Cette zone péri cellulaire riche en glucides joue un rôle dans les processus de reconnaissance cellulaire et protège la cellule contre les agressions mécaniques (flux sanguin), chimiques (acidité gastrique) et enzymatiques (protéases). Ils sont donc présents en faible quantité (de 5 à 10% du poids sec des MP). Ils ont des rôles physiologiques très importants et variés :

- Certaines familles de glycoprotéines interviennent dans les phénomènes d'adhésion des cellules entre elles et avec la matrice extracellulaire.
- Les antigènes des groupes sanguins A, B présents à la surface des globules rouges, sont des glycolipides dérivés de la sphingomyéline.
- Le galactocérebroside est le principal glycolipide de la myéline, présente autour de certains axones.

II. Architecture biomoléculaire des membranes

1. La bicouche lipidique

Toutes les biomembranes forment des structures fermées, séparant l'intérieure (la lumière), de l'extérieur ; elles ont une structure similaire de **bicouche**. Elles contrôlent le déplacement des molécules entre l'intérieur et l'extérieur d'une cellule, et entre l'intérieur et l'extérieur des organites des cellules eucaryotes.

En effet, l'étude par microscopie électronique de coupes membranaires fines marquées à l'aide de tétr oxyde d'osmium, qui se fixe fortement aux groupements polaires de tête des phospholipides, révèle la structure en **bicouche** (Fig. 2).

Une coupe transversale de toutes les membranes simples marquées avec du tétr oxyde d'osmium ressemble à une voie ferrée (Fig. 2.a) : deux lignes sombres fines (les complexes dont les groupements de tête sont marqués) séparées par un espace clair uniforme large d'environ 2 nm (les queues hydrophobes).

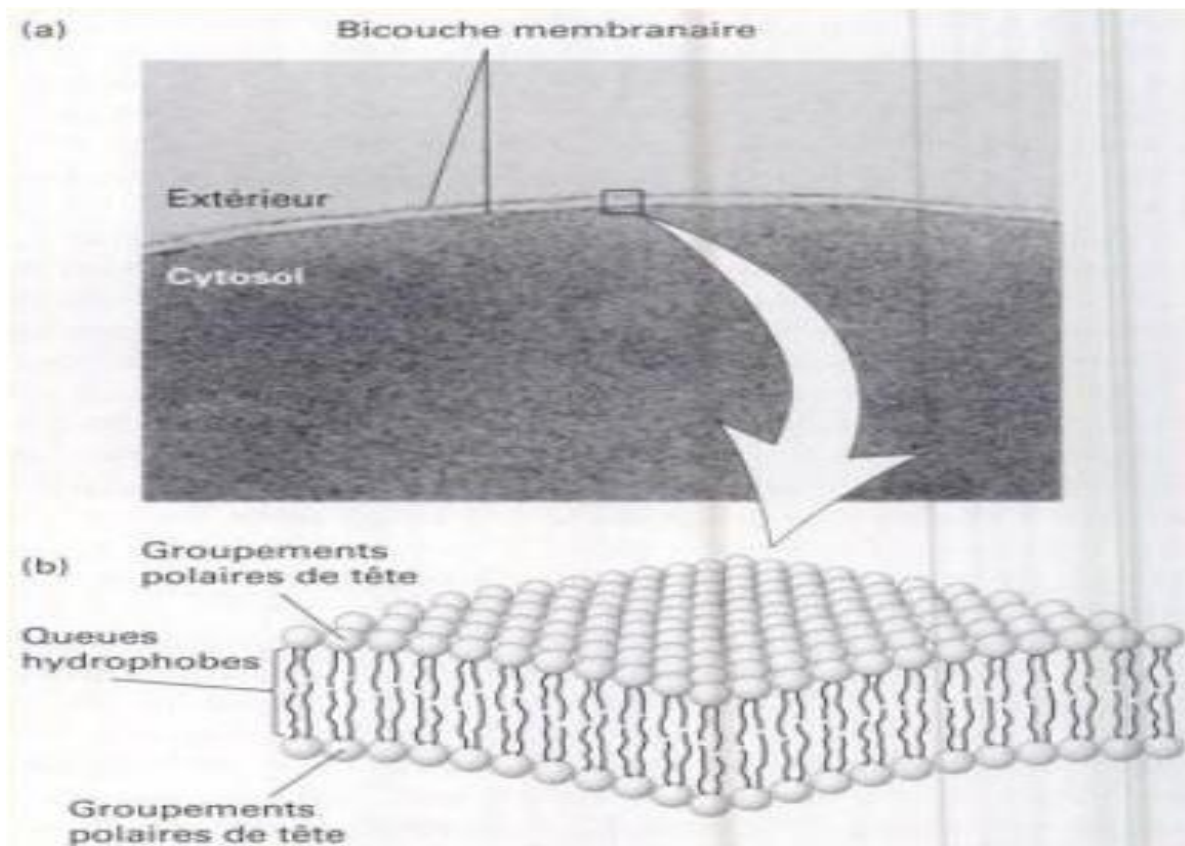


Fig. 2. La structure en bicouche des biomembranes.

La figure (a) correspond à une micrographie électronique d'une coupe fine d'une membrane. L'aspect caractéristique en « voie ferrée » de la membrane indique la présence de deux couches polaires, qui correspondent à la structure en bicouche des membranes phospholipidiques.

La figure (b) est une interprétation schématique de la bicouche phospholipidique dans laquelle les groupements polaires sont tournés vers l'extérieur pour protéger les queues hydrophobes d'acides gras de l'eau. Les interactions hydrophobes et de Van der Waals entre les queues d'acides gras sont à l'origine de l'assemblage de la bicouche.

2. Le modèle membranaire « en mosaïque fluide »

Le modèle en mosaïque fluide a été proposé en 1972 par Singer et Nicolson. Il repose sur différents types d'expériences dont le but était de localiser les protéines dans l'édifice membranaire.

La figure (3) résume les principaux aspects de ce modèle membranaire. Les lipides sont organisés en une bicouche faite de phospholipides et de cholestérol, dans laquelle il existe plusieurs protéines (transmembranaire, périphériques,...etc.).

Les caractéristiques du modèle en mosaïque

1. **La membrane est mosaïque :** C'est une mosaïque car elle est constituée de la juxtaposition d'éléments différents : deux couches de lipides dans lesquelles s'insèrent des protéines globulaires.
2. **La membrane est fluide :** Ce sont des structures quasi fluides dans lesquelles les lipides et les protéines intégrées sont capables de mouvements de translation à l'intérieur de la couche bilamellaire entière.
 - **Facteurs conditionnant la fluidité de la MP :**
 - **La température :** dont l'augmentation entraîne une accélération des mouvements ;
 - **La quantité de cholestérol :** Le cholestérol renforce la solidité et rigidité membranaire et correspond jusqu'à 50% des lipides totaux de la membrane ;
 - **La composition en acides-gras :** Plus les chaînes carbonées des acides-gras sont courtes et insaturées plus la membrane est fluide ;
 - **Le nombre de protéines :** Les protéines diminuent la fluidité membranaire.
3. **La membrane est asymétrique :** Toutes les membranes biologiques sont constituées de feuillettes dont les compositions lipidiques sont différentes, sauf le cholestérol qui se trouve en quantité équivalente dans l'un ou l'autre des feuillettes, pouvant basculer facilement de l'un à l'autre.

Le **feuillet interne** est caractérisé par les **phosphatidyl-sérine** (amphotère) et **phosphatidyl-éthanolamine** (charge négative).

Le **feuillet externe** est caractérisé par la **sphingomyéline** (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.

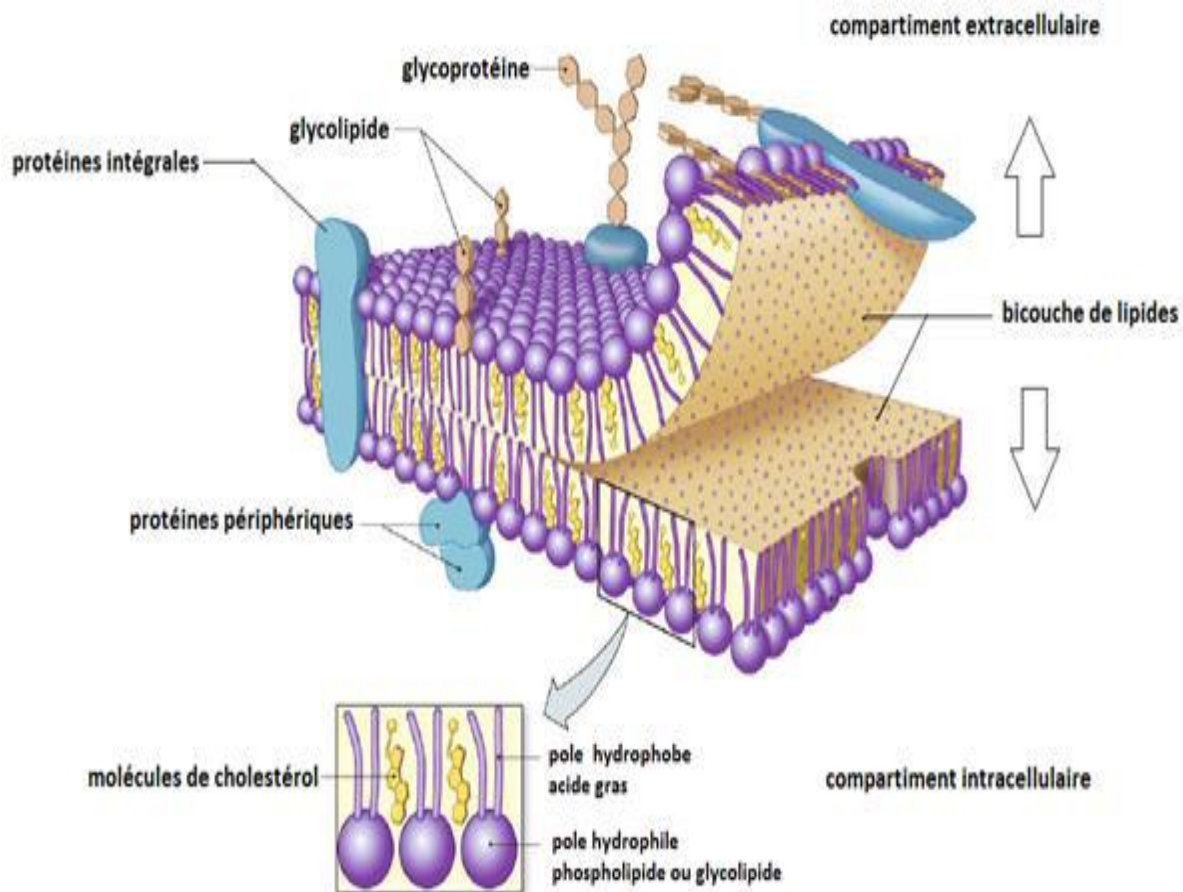


Fig. 3. Modèle de membrane plasmique en mosaïque fluide.

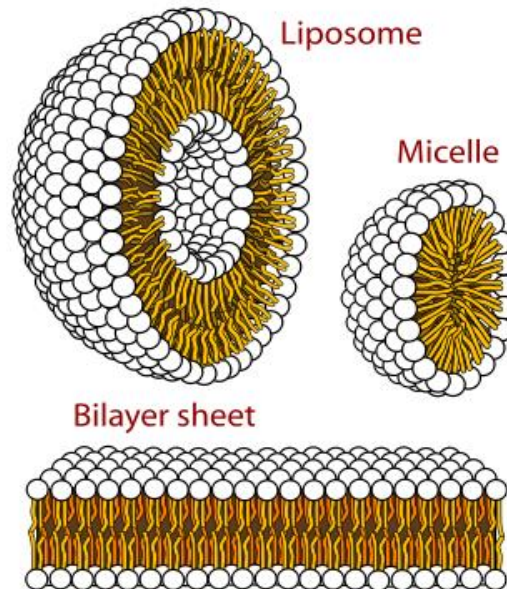
3. Auto-assemblage des lipides

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. Les liposomes sont actuellement utilisés en thérapeutique pour encapsuler des substances médicamenteuses.

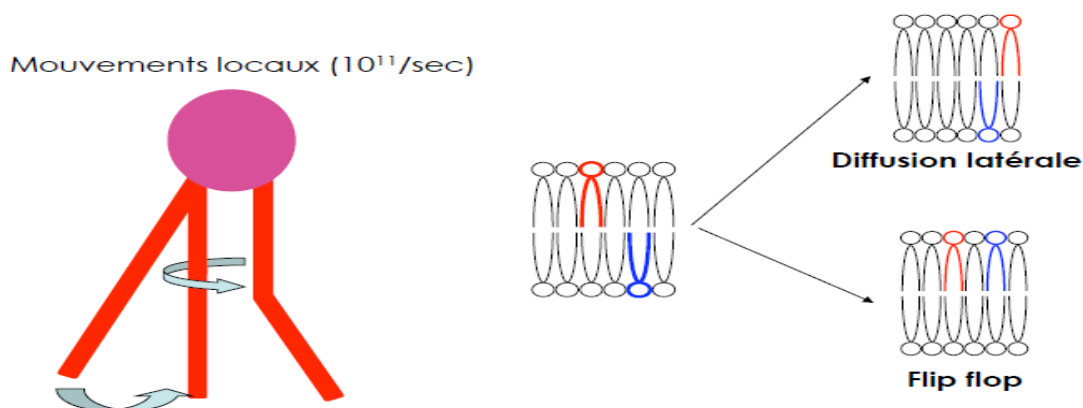


4. Mouvements des lipides

Les PL présentent 3 types de mouvements :

- La diffusion latérale dans le plan du feuillet lipidique avec une vitesse élevée (un lipide peut changer de place avec son voisin 7×10^{11} /seconde).
- La rotation sur place des lipides est aussi fréquente.
- Le passage d'un feuillet à un autre est plus rare soit moins d'une fois par semaine (phénomène de Flip-flop des lipides grâce à une protéine spécialisée ou flippase et consomme de l'énergie) le cholestérol passe facilement d'un feuillet à l'autre.

Les lipides sont mobiles au sein des bicouches



Mouvements locaux (10^{11} /sec)

Coefficient de diffusion latérale: $10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$

Un lipide diffuse sur toute la longueur d'une bactérie en 2 minutes

5. Mouvements des protéines intrinsèques

- La rotation sur place des protéines est comparable à celle des lipides.
- Le phénomène de flip-flop des protéines membranaires n'existe pas.
- Le phénomène le plus important pour la physiologie cellulaire est celui de la diffusion latérale de certaines protéines.
- Les mouvements de certaines protéines transmembranaires peuvent être limités ou interdits par des mécanismes qui peuvent par ailleurs être associés comme par exemple leur ancrage au cytosquelette par les protéines extrinsèques de la face cytosolique, leur interaction avec les constituants de la matrice extracellulaire, ou l'interaction avec d'autres protéines de même type dans la membrane ou encore avec des molécules portées par deux cellules en contact ou jointives.