

Chapitre 2. **Fonctionnalité des protéines membranaires**

2.1. **Transport membranaire**

Parmi les protéines membranaires, seule une protéine transmembranaire peut transporter des molécules à travers la membrane. Les protéines membranaires peuvent constituer alors au travers de la bicouche autant de voies de passage aux solutés électrolytiques. Certaines de ces protéines seront dotées de propriétés de perméabilité sélectives. On distingue celles qui assurent directement le transport passif des ions/ glucose (les protéines-canaux), celles qui modulent ce transport (les récepteurs liés aux protéines G) et celles qui assurent le transport actif des ions à contre-courant de leurs flux de diffusion ou flux passifs.

2.1.1. **Transport passif**

- a) **La Diffusion Simple:** Elle ne concerne que les molécules liposolubles (hydrophobe) et les petites molécules polaires non chargées (eau, gaz respiratoires, NH, stéroïdes, vit ADEK, urée, glycérol...) qui peuvent traverser directement la double couche phospholipidique.
- b) **La Diffusion Facilitée:** La diffusion facilitée intéresse les ions et les molécules polaires non chargées, et donc incapable de traverser la membrane phospholipidique (comme la molécule de glucose...). ce transport ne nécessite pas d'énergie, car il respecte le gradient de concentration. La diffusion facilitée est plus rapide et plus efficace que la diffusion simple. Elle utilise obligatoirement des protéines structurales telles :

1) **Les protéines-canaux** présentent une structure tridimensionnelle qui délimite un pore aqueux au travers duquel passent sélectivement certains ions. Elles sont aussi appelées **canaux ioniques (Fig. 13 et 14)**. Ces protéines existent sous différents états : des états où le pore aqueux est fermé et des états où le pore aqueux est ouvert. Leur ouverture (passage d'un état fermé à un état ouvert) est étroitement régulée (Fig. 13) :

- soit par un changement de potentiel membranaire : **canaux sensibles au voltage**.
 - soit par la fixation d'un ligand extracellulaire : **récepteurs-canaux**.
 - soit par un stimulus mécanique : **canaux mécano-sensibles**.
 - soit par l'augmentation de la concentration d'un ligand intracellulaire : **canaux sensibles à un ligand intracellulaire**.

2) **Les canaux ioniques régulés par des protéines réceptrices liées aux protéines G (ligand intracellulaire)** sont des protéines dont la structure tridimensionnelle ne délimite pas de pore aqueux. Elles ont pour rôle de moduler l'ouverture de canaux ionique (Fig. 13).

3^{ème} année Biochimie appliquée
Biochimie cellulaire et fonctionnelle
Chargé du module : Mme. SAIDI A.

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 (Fig. 15):

Uniport: ne transporte qu'une molécule dans un sens donné.

Symport: transporte 2 molécules simultanément dans le même sens (co-transport).

Antiport: transporte 2 molécules simultanément en sens opposés (co-transport).

3) Les perméases sont des transporteurs spécifiques pour les molécules polaires non chargées comme les sucres et les acides et les ac. aminés. Ces transporteurs assurent alors un passage passif dans le sens de gradient de soluté à transporter. La protéine perméase se lie à la molécule à transporter du côté plus concentré et subit ensuite un changement de conformation, ce qui conduit à la libération de ce soluté dans le côté le moins concentré (cas de Glut perméase de Glu Fig. 14).

2.1.2. Transport actif

Le transport actif consomme l'énergie afin de s'opposer au gradient électrochimique des ions transportés. Les pompes qui assurent ces transports actifs à contre-courant des gradients électrochimiques trouvent leur énergie dans l'hydrolyse de l'ATP (Transport actif primaire). Elles possèdent en effet une activité ATP hydrolase (ATPase). Seuls les ions tels que le Na⁺, le Ca⁺⁺, K⁺, H⁺ sont transportés avec consommation d'ATP contre leur gradient de concentration. Comme (Fig.17):

- **La pompe Na⁺-K⁺ ATPase** : C'est une protéine transmembranaire enzymatique comportant 3 sites : un site de liaison pour le sodium, un 2^{ème} site de liaison pour le potassium et un 3^{ème} site de phosphorylation (ATP). Le sodium se fixe, ce qui déclenche la phosphorylation de la protéine grâce à son activité ATPasique. Cela induit un changement de conformation ce qui permet la sortie de Na⁺. Puis le potassium vient se fixer ce qui déclenche la déphosphorylation de la protéine ce qui provoque le retour de la protéine à sa conformation initiale et permet le passage du potassium à l'intérieur de la cellule. Au final, il y a échangé activement 3ions Na⁺ vers extérieur contre 2 ions K⁺ vers intérieur de la cellule. Ces deux ions migrent tous les deux contre leur gradient de concentration.
- **H⁺, K⁺-ATPase** : Est appelée pompe à protons. Elle est présente dans les cellules pariétales de l'estomac et fonctionne comme un antiport, où elle expulse l'ion de H⁺ à l'extérieur de la cellule envers la cavité gastrique et fait passer un ion K⁺ à l'intérieur de cette cellule. ce qui favorise la formation de l'acide hydro-chlorure HCl en présence des ions de Cl⁻ qui s'expulse passivement dans la cavité, provenant du sang à travers des échangeurs Cl⁻/ HCO₃⁻ exprimés sur la membrane basale.

- **Ca⁺²-ATPases** : Présente dans toutes les cellules car elle maintient le taux de calcium intracellulaire très bas par rapport au taux extracellulaire. La concentration intracellulaire en ions Ca²⁺ est en effet maintenue 10 000 fois plus faible à l'intérieur qu'à l'extérieur simultanément avec l'entrée des ions calcium par les canaux voltage-sensibles et les récepteurs-canaux. elle est présente à la fois dans la membrane plasmique pour contrôler donc la sortie de calcium et dans la membrane du REL de cellules musculaires squelettiques pour contrôler la rentrée de Ca⁺⁺ dans les citernes de REL. Elle fonctionne comme un transporteur uniport.
- **H⁺-ATPase** : Présente sur les membranes des lysosomes et des endosomes (elles servent à acidifier le contenu de ces organites) et même dans les ostéoclastes.

Au cours le transport actif secondaire, deux substances ou plus interagissent simultanément avec le même transporteur et sont transférées dans le même sens (Co-transport-symport) le cas de l'échangeur Na⁺/glucose ou en sens inverse (contre-transport -antiport) à travers la membrane comme l'échangeur Na⁺-Ca⁺⁺.

- **co-transporteur Na⁺/ glucose (Fig. 16)**: Dans la cellule intestinale, Une substance "diffuse" dans le sens de son gradient (le plus souvent le sodium) et fournit ainsi l'énergie par la dissipation de ce gradient et une autre substance est transférée "contre" son gradient (glucose, acides aminés). En effet, deux ions sodium entrent dans la cellule dans le sens du gradient et une molécule de glucose passe de la lumière intestinale dans le cytosol contre son gradient. La protéine échangeuse Na⁺/glucose joue le rôle d'un symport. Bien entendu il faut considérer le fait que le gradient ionique qui permet ce transport est entretenu en continu par la pompe Na⁺/K⁺ ATPase.
- **L'échangeur Na⁺-Ca⁺⁺** : Cette protéine transporte activement le calcium excédentaire du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire en échange d'une entrée de sodium dans la cellule. Ce transport actif secondaire antiport est couplé des ions sodium et calcium tire son énergie, non plus de l'hydrolyse de l'ATP mais des gradients de concentrations chimiques de part et d'autre de la membrane plasmique pour chacune de ces 2 espèces ioniques.

2.1.3. Transport vésiculaire (en vrac)

Les cellules eucaryotes possèdent un réseau complexe de membranes intracellulaires qui communiquent entre eux grâce à des vésicules qui bourgeonnent d'un compartiment donneur et fusionnent avec un compartiment accepteur. Au cours de ces transports vectoriels ou le trafic membranaire, les grosses particules et les macromolécules traversent la membrane et ce mécanisme de transport est activé par l'ATP. Les deux principaux modes de transport vésiculaire sont l'exocytose et l'endocytose (Figure 18).

La fusion membranaire entraîne la réunion de deux structures membranaires en une seule et le mélange du contenu des compartiments que délimitaient les deux structures membranaires. Au cours de

3^{ème} année Biochimie appliquée
Biochimie cellulaire et fonctionnelle
Chargé du module : Mme. SAIDI A.

L'exocytose, la membrane de la vésicule de sécrétion fusionne avec la membrane plasmique et libère son contenu dans le milieu extracellulaire.

L'exocytose («vers l'extérieur de la cellule») est un mécanisme qui assure le passage de produits cellulaires de l'intérieur de la cellule dans un sac membranaire ou **vésicule** à l'espace extracellulaire (Figure 18 et 19). Elle permet donc la sécrétion d'hormones, des médiateurs pro-inflammatoires, des cytokines et interleukines, la libération de neurotransmetteurs et des anticorps, la sécrétion de mucus et l'élimination des déchets. Ce mécanisme fait intervenir un processus d'«amarrage»; en effet, les protéines membranaires des vésicules reconnaissent certaines protéines présentes sur la membrane plasmique et se lient avec elles, ce qui stabilise la vésicule et rapproche assez les deux membranes pour leur permettre de se fusionner. L'exocytose permet de retourner les parties de membrane perdues lors de l'endocytose.

L'endocytose (« vers l'intérieur de la cellule ») permet à de grosses particules ou à des macromolécules d'entrer et de pénétrer dans la cellule par une invagination de la membrane plasmique (Figure 18 et 19). Lorsque la vésicule est formée, elle se détache de la membrane plasmique et entre dans le cytoplasme, où son contenu est ensuite digéré. On connaît trois formes d'endocytose : la phagocytose (solides), la pinocytose (liquides), et l'endocytose par récepteurs interposés déclenchée par des molécules se fixant spécifiquement sur des récepteurs. Les vésicules fusionnent souvent avec d'autres vésicules contenant des enzymes digestives.

Lors de la **phagocytose** («action de manger d'une cellule, (**phagein = manger**)»), des portions de la membrane plasmique et du cytoplasme s'étendent pour entourer un objet relativement gros ou solide, tel un amas de bactéries ou de débris cellulaires, des polluants ou encore des allergènes, et l'englobent. Il est nécessaire qu'il y ait interaction entre la surface du matériel qui va être englobé et la surface de la cellule grâce aux molécules de reconnaissance exprimées sur les deux. La vésicule ainsi formée est appelée **phagosome** («corps mangé»). Dans la plupart des cas, le phagosome fusionne avec un lysosome, soit une structure cellulaire spécialisée contenant des enzymes digestives et la partie digestible de son contenu est hydrolysée (Figure 18 et 19).

Tout comme on peut dire que les cellules mangent, on peut également affirmer qu'elles boivent, et ce par le mécanisme appelé **pinocytose** (« action de boire de la cellule, (**pinein = boire**)»). Lors de la pinocytose, un petit repli de membrane plasmique englobe une gouttelette de liquide extracellulaire contenant des molécules dissoutes (Figure 18). La gouttelette entre dans la cellule à l'intérieur d'une minuscule vésicule pinocytaire. Contrairement à la phagocytose, la pinocytose est très commune chez la plupart des cellules. Elle revêt une importance toute particulière pour les cellules qui assurent l'absorption des nutriments, comme celles qui tapissent les intestins.

3^{ème} année Biochimie appliquée
Biochimie cellulaire et fonctionnelle
Chargé du module : Mme. SAIDI A.

Lors de la phagocytose et de la pinocytose, des morceaux de la membrane plasmique se détachent de celle-ci au moment de l'absorption des vésicules. Cependant, au cours de l'exocytose, ces mêmes morceaux de membrane reviennent s'ajouter à la membrane plasmique, dont la surface reste remarquablement constante.

Contrairement à la phagocytose et à la pinocytose, qui sont des mécanismes d'ingestion non spécifiques, **l'endocytose par récepteurs interposés** est extrêmement sélective. Les récepteurs sont des protéines de la membrane plasmique qui ne se lient qu'à certaines substances. Les récepteurs et les substances qui y sont fixées entrent ensemble dans la cellule à l'intérieur d'une petite vésicule appelée vésicule tapissée, de clathrine, une couche protéique formant des poils raides sur la face cytoplasmique de la vésicule (Fig.19).

Le revêtement protéique joue un rôle dans le bourgeonnement de la vésicule et dans la sélection des protéines à transporter. Il s'agit principalement 3 types de vésicules selon l'enveloppe protéique (Fig.20) :

- i) les vésicules enveloppées de clathrine qui transportent du matériel destiné à l'exocytose régulée ou aux endosomes [de l'appareil de Golgi vers le compartiment endosomal tardifs] ou de la membrane plasmique vers le compartiment endosomal précoce (endocytose).
- ii) les vésicules enveloppées de COP (COat Proteins) sont impliquées dans le transport vésiculaire non sélectif du RE au Golgi (COP II) et dans les transports vésiculaires de l'appareil de Golgi au RE (COP I) et d'un compartiment du Golgi au suivant (COP I) et au cours l'exocytose constitutive (CPOI). (Fig.22)

Clathrine ; hétérodimère de deux protéines fibreuse H et L. la polymérisation de 3 molécules de clathrine génère un triskelion qui est l'origine d'une cage métallique clathrate (Fig. 22). Les molécules de clathrine sont liées à la membrane par l'intermédiaire de complexes protéiques appelés adaptateurs (AP2 GTPase) qui capturent des récepteurs transmembranaires dans les puits recouverts en reconnaissant des peptides signal spécifiques situés dans leur partie cytosolique. Ce signal peptide est constitué de la séquence: Phe-Arg-X-Tyr. l'acide aminé X est responsable de la spécificité des adaptateurs. Cependant, pour une vésicule exocytairé contrôlée, le revêtement de clathrine s'associe aux protéines adaptatrices ARF au niveau des citernes *trans*-Golgiennes.

Le revêtement de COP-I est constitué de complexes de 7 protéines majeures et recouvre la vésicule d'origine Golgienne alors que celui de vésicules recouvertes de COP-II est constitué de complexes protéiques constitués de 4 protéines. L'assemblage des protéines de revêtement de coatomères dépend d'une famille de protéines adaptatrices monomériques GTPases; les protéines ARF et Sar1 responsables de l'assemblage du revêtement de COP-I et de COP-II, respectivement.

3^{ème} année Biochimie appliquée
Biochimie cellulaire et fonctionnelle
Chargé du module : Mme. SAIDI A.

L'assemblage de manteau protéique autour d'un puits fait intervenir l'ancrage membranaire des protéines adaptatrice grâce de leur extension lipidique qui sont exposées à la surface de la protéine (ARF, AP2, Sar1) lors de leur passage d'un état inactif lié le GDP en état actif lié le GTP sous l'action de GEF (Guanine-nucleotide-Exchange Factors) qui catalyse le changement de GDP par GTP sur la protéine adaptatrice. Ce qui crée un site d'assemblage de manteau et entraîne alors le recrutement des protéines du revêtement (Fig. 21 et 23).

Exclusivement, le pincement de la membrane vésiculaire à partir de la membrane plasmique s'effectue sous l'action de la protéine dynamine GTPase, cela s'associe à l'hydrolyse du GTP qui se transforme en une force dynamique appuyée sur le col de la vésicule au cours d'un mouvement spirale de la dynamine autour le col. Cela conduit finalement au rapprochement des deux membranes et leur fusion, ce qui se termine par le détachement de la vésicule (Fig.19 et 24).

Une fois la vésicule est formée, le manteau protéique et l'adaptateur seront déstructurés. Cette déstructuration serait liée d'une part à l'activité GTPase quelle possèdent les adaptateurs et d'autre part à l'augmentation de Ca^{+2} qui se lierait aux 3 chaînes légères et les détacheraient des chaînes lourdes de clathrine par exemple. La vésicule à manteau donne alors une vésicule nue déshabillée ou endosome qui sera fusionnée avec la membrane réceptrice grâce de système v-SNARE- t-SNARE en présence de la protéine Rab GTPase (Fig . 25).

2.2. Enzymes membranaires

Quelques-unes des protéines enchâssées dans la membrane sont des enzymes dont le site actif est en contact avec les substances présentes dans la solution adjacente. Dans certains cas, plusieurs enzymes d'une même membrane travaillent de concert et catalysent les étapes successives d'une même voie métabolique. Exemple :

a) adénylate cyclase est une protéine enzymatique hydrophobes dont la structure révèle de nombreux passages transmembranaires. Elle synthétise l'AMP cyclique (second messenger) à partir de l'ATP, en présence de Mg^{++} et libère du pyrophosphate. Elles sont activées par la fixation de la sous-unité α de la protéine G liée au GTP du côté cytoplasmique de la membrane (Fig. 26).

b) Les récepteurs à activité enzymatiques

b.1. récepteurs à activité guanylate cyclase sont majoritairement transmembranaires: intégrés dans la membrane plasmique. La fixation du médiateur externe (l'Atrial Natriuretic Peptide ; ANP) à l'extrémité extracellulaire va entraîner directement l'activation du domaine catalytique du récepteur-guanylate cyclase porté par l'extrémité intracellulaire, qui catalyse la transformation du guanosine triphosphate GTP en message actif: GMP cyclique.

b. 2. récepteurs à activité tyrosine kinases sont des molécules transmembranaires comportant un site récepteur sur la face extracellulaire et un site tyrosine kinase sur la face interne. Les deux parties sont

3^{ème} année Biochimie appliquée
Biochimie cellulaire et fonctionnelle
Chargé du module : Mme. SAIDI A.

reliées par un seul segment transmembranaire. Les récepteurs tyrosine kinase comportent aussi un site de phosphorylation. Leur site kinase est normalement inactif, pour être activé, leur résidu tyrosine doit d'abord être autophosphorylé. Le mécanisme d'activation de ces récepteurs est particulier, les ligands vont se fixer deux récepteurs qui vont être ainsi rapprochés et pouvoir se phosphoryler mutuellement. L'activité tyrosine kinase va alors pouvoir s'exercer sur leurs différentes molécules cibles. Par ailleurs, il s'agit d'autres récepteurs à activité sérine thréonine kinases

c) enzymes à translocation membranaire : sont le plus souvent des enzymes cytosolique, qui lorsqu'ont activé, se déplacent le long du cytoplasme vers la membrane et s'associent avec les composés de sa couche intracellulaire telles les Phospholipases (PLC β et PLA2); PI3 kinase, certains membres de la famille GTP ase ...etc.

2.3. Jonctions cellulaires

Au cours du développement, l'architecture de chaque tissu et de chaque organe résulte d'un programme d'interactions intercellulaires et entre la cellule et la matrice. Les protéines membranaires de cellules adjacentes peuvent être reliées entre elles et former ainsi divers types de jonctions intercellulaires. Ces dernières sont des domaines membranaires spéciaux pour assurer l'adhérence entre cellules ou l'adhérence entre la cellule et la matrice extracellulaire. Sur le versant cytoplasmique, la plupart de ces jonctions sont ancrées aux filaments du cytosquelette à l'intermédiaire d'un amas protéique s'appelle le bouton ou la plaque protéique. D'une part, les molécules d'adhérence assurent ainsi soit une cohésion mécanique fermée, c'est le cas des jonctions serrées, intermédiaires, des desmosomes et hémi desmosomes. D'autre part, certaines protéines d'adhésion forment des sites de liaison transitoires qui guident la reconnaissance et la migration des cellules (Fig. 31).

a) Jonctions serrées "zonula occludens"

Dans les jonctions serrées, les protéines de membranes plasmiques adjacentes s'imbriquent comme les dents d'une fermeture éclair, constituant ainsi une jonction imperméable, une bande en forme d'anneau ceinturant complètement la cellule (Fig. 27). Les jonctions serrées sont des structures occlusives continues qui enserrant le pôle apical des cellules épithéliales et sellent l'espace intercellulaire est façon à empêcher les molécules de s'infiltrer entre les cellules adjacentes des muqueuses et séreuses ou de la lumière intestinale. Par exemple, les jonctions serrées situées sur la face latérale des cellules épithéliales qui tapissent le tube digestif empêchent les enzymes digestives et les microorganismes présents dans l'intestin de passer dans le sang.

L'assemblage des protéines d'adhésion se fait probablement par une association étroite latérale des claudines et de l'occludine assurant la barrière d'étanchéité. Le long segment C terminal intracytoplasmique de l'occludine se lie à une protéine membranaire périphérique appelée ZO-1 qui s'associe à son tour avec une protéine homologue ZO-2 et à la spectrine. ZO-1 se lie aussi probablement

3^{ème} année Biochimie appliquée
Biochimie cellulaire et fonctionnelle
Chargé du module : Mme. SAIDI A.

au claudine. D'autres protéines telles que la cinguline et une GTPase sont retrouvées dans les jonctions étanches.

b) **Jonctions ouvertes ou communicantes**

La principale fonction des jonctions ouvertes (aussi appelées jonctions lacunaires ou jonctions communicantes) est de permettre le passage de substances chimiques de 6KD d'une cellule à l'autre et de permettre une réponse coordonnée à un stimulus. Au niveau des jonctions ouvertes, les membranes plasmiques adjacentes sont très rapprochées et les cellules sont reliées par des cylindres creux nommés connexons, dont les parois sont formées de protéines transmembranaires (connexines). Le connexon d'une membrane s'associe au connexon de la membrane adjacente pour constituer un canal unique (Fig. 30). Les ions, les sucres et d'autres petites molécules empruntent ces canaux pour passer d'une cellule à l'autre. Chez l'embryon, les jonctions ouvertes existant entre les cellules et assurent le passage des nutriments et la transmission de signaux essentiels au développement des tissus. Chez les adultes, on trouve des jonctions ouvertes dans les tissus pouvant subir une excitation électrique, comme le cœur et les muscles lisses où l'activité électrique et la contraction sont synchronisées en partie par le passage d'ions d'une cellule à l'autre.

c) **jonctions adhérentes**

Elles sont des jonctions d'ancrage, c'est-à-dire des sortes d'attaches mécaniques réparties comme des rivets sur les côtés de cellules adjacentes et qui les empêchent de se séparer. Ces jonctions peuvent établir entre deux cellules, qui sont les macula adherens (desmosomes) et les zoula adherens (Fig. 28), ou entre une cellule et les composants de la matrice extracellulaire, y compris les contacts focaux et les hemidesmosomes (Fig. 29).

Zonula adherens

Une jonction adhérente en ceinture, appelée zonula adherens encercle les cellules épithéliales à proximité de leur surface apicale. Cette jonction continue assure l'intégrité physique de l'épithélium. Les cellules adjacentes sont unies entre elles par des interactions homophiles entre les E- cadhérines groupées en agrégats denses. La α - et β -caténine et la plakoglobine= γ -caténine se lient aux domaines cytoplasmiques de la E- cadhérine. Les caténines fixe la α - acténine et la vinculine aux faisceaux de filaments d'actine dans la zonula adherens.

Macula adherens=Desmosomes

Les desmosomes possèdent une structure complexe. Sur la face cytoplasmique de chaque membrane plasmique, on remarque une zone plus épaisse en forme de bouton, appelée plaque. Les cellules voisines ne se touchent pas mais sont retenues ensemble par de fines protéines (cadhérines desmosomales) qui relient les plaques entre elles. Des filaments protéiques plus épais (filaments intermédiaires de kératine), qui font partie du cytosquelette, partent de la face cytoplasmique du bouton membranaire, traversent la cellule et s'ancrent à un autre bouton situé du côté opposé. Cette disposition a pour effet de répartir les

3^{ème} année Biochimie appliquée
Biochimie cellulaire et fonctionnelle
Chargé du module : Mme. SAIDI A.

tensions à travers l'ensemble de la couche de cellules et empêche celle-ci de se déchirer lorsqu'elle est étirée. Les desmosomes sont nombreux dans les tissus qui se trouvent soumis à de grandes forces mécaniques, comme dans la peau, le muscle cardiaque et le col de l'utérus. Par contre, **les hémidesmosomes** sont des jonctions reliant une cellule à la lame basale (à la MEC) qui sont constitués d'intégrines particulières qui relient les filaments intermédiaires cytokératine cytoplasmiques à la membrane basale en présence de nombreuses protéines de plaque telles taline, filamine, vinculine, BP230...etc (Fig. 32).

Cependant, le **Contact focal** est l'une jonction d'adhérence relie un composant de la matrice à une intégrine liée par un adaptateur (par exemple la vinculine) à l'actine (Fig. 29).

d) Molécules d'adhérence cellulaire (CAM)

Presque toutes les cellules de notre organisme comportent des milliers de **molécules d'adhérence cellulaire** (CAM). Ces molécules jouent un rôle essentiel au cours du développement embryonnaire et de la cicatrisation (lorsque la mobilité cellulaire revêt une grande importance) ainsi que dans l'immunité. Ces glycoprotéines collantes (cadhérines, intégrines et autres) permettent aux cellules de se fixer à des molécules présentes dans le liquide interstitiel et les unes aux autres, facilitent la migration cellulaire et dirigent les globules blancs vers une région infectée ou blessée (le fait de selectines).

De façon générale:

- Les cadhérines se lient de façon préférentielle les unes aux autres, de sorte qu'elles favorisent l'adhérence de cellules semblables. Ces interactions homotypiques (association de récepteurs identiques situés sur 2 cellules identiques) nécessitent la participation du Ca^{+2} (Fig. 33). Les différentes classes de cadhérines et leur implications dans les jonctions adhérentes sont représentées sur les tableaux 4 et 5.
- La plupart des Ig-CAM se lient à d'autres protéines d'adhérence de surface cellulaire. Ces interactions hétérotypiques (association de deux récepteurs différents situés sur deux cellules) peuvent se produire sur des types cellulaires différents ou identiques, les plus connus sont la N- et la I- CAM (Fig. 34).
- Les intégrines, sont des hétérodimères composés des unités α - et β , et se distinguent par leur capacité de liaison à de multiples ligands : les macromolécules matricielles telles que la fibronectine et la laminine, des protéines hydrosolubles comme le fibrinogène circulant et des protéines d'adhérence à la surface d'autres cellules, notamment les Ig-CAM et une autre cadhérine. Elles nécessitent la participation du Ca^{+2} pendant leur implication dans les différentes jonctions et /ou dans leur participation dans l'adhésion fermée des leucocytes sur l'endothélium au cours de l'extravasation (Fig. 34).

La fixation d'un ligand à un récepteur d'adhésion peut activer des voies de transduction des signaux qui déclenchent des changements d'expression génique, de différenciation cellulaire, de sécrétion, de mobilité, d'activation des récepteurs et de division cellulaire.

3^{ème} année Biochimie appliquée
Biochimie cellulaire et fonctionnelle
Chargé du module : Mme. SAIDI A.

- Les sélectines constituent une famille de glycoprotéines intégrales qui médient des interactions transitoires par des liaisons hétérophiles avec des glycoprotéines ou les glycolipides de surface exprimées par d'autres cellules. Fixant les polysaccharides anioniques tels que ceux des mucines, les sélectines relient deux types cellulaires différents et nécessitent la participation du Ca^{+2} (Fig. 35). Il existe trois types : Sélectine E (endothéliale), Sélectine P (plaquettaire), Sélectine L (leucocytaire). Le domaine extracellulaire chaque sélectine possède comprend un domaine de type EGF, un domaine structural, un domaine externe de type lectine (Fig. 35).

2. 4. Récepteurs membranaires

Les cellules d'un organisme, dans de nombreux cas elles réagissent à des substances chimiques extracellulaires telles que les hormones et les neurotransmetteurs qui sont transportés par les liquides de l'organisme. Les récepteurs membranaires constituent un groupe diversifié et extrêmement nombreux de glycoprotéines et de protéines intégrées jouant le rôle de sites de liaison. Certains de ces récepteurs transmettent des signaux de contact, d'autres des signaux chimiques et d'autres encore des signaux électriques. Ce signal extérieur peut provoquer un changement de conformation de la protéine et amorcer ainsi une suite de réactions chimiques à l'intérieur de la cellule.

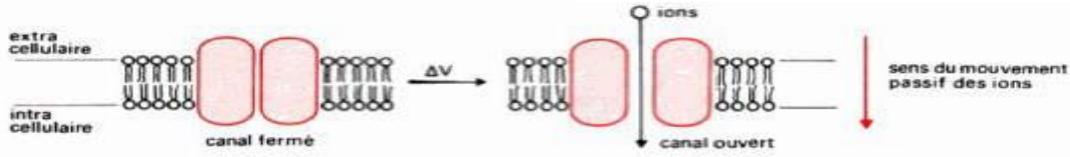
2. 4. 1. Classes principales de récepteurs membranaires

I. Récepteurs canaux (récepteurs ionotropiques); couplés à une activité d'un canal ionique.

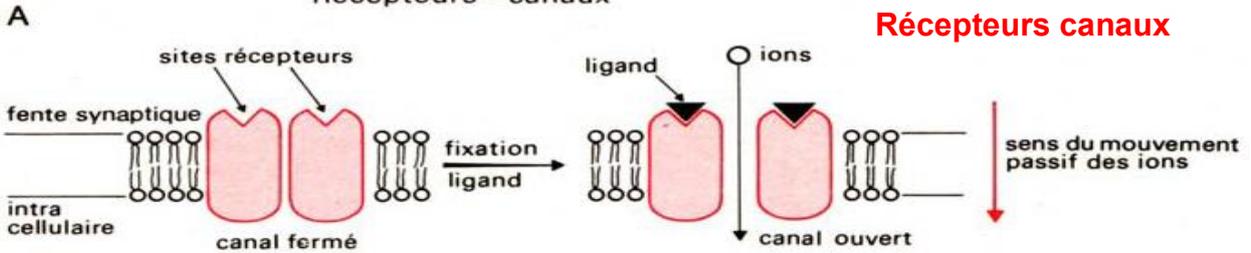
II. Récepteurs à activité enzymatique (récepteurs métabotropiques) ; possédant une activité enzymatique intrinsèque (kinase, phosphatase ou cyclase) ou bien lorsqu'ils lient un ligand, ils développent en conséquence une activité enzymatique d'une protéine effectrice intracellulaire.

III. Récepteurs (à 7STM) couplés aux protéines-G qui sont monomériques et peuvent activer une protéine-G hétéro-trimérique (protéine liant GTP) pour réguler une série de protéines intracellulaires.

Canaux sensible au voltage



Récepteurs - canaux



Récepteurs liés aux protéines G

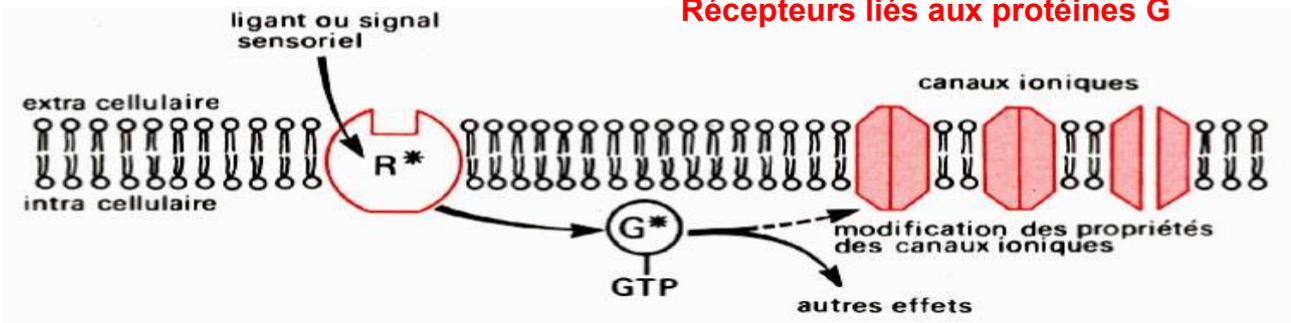


Figure 13. Régulation des canaux ioniques. L'ouverture et la fermeture de protéines canaux sont sous l'influence d'une variation du potentiel, de fixation d'un ligand ou sont modulées par un 2nd messager.

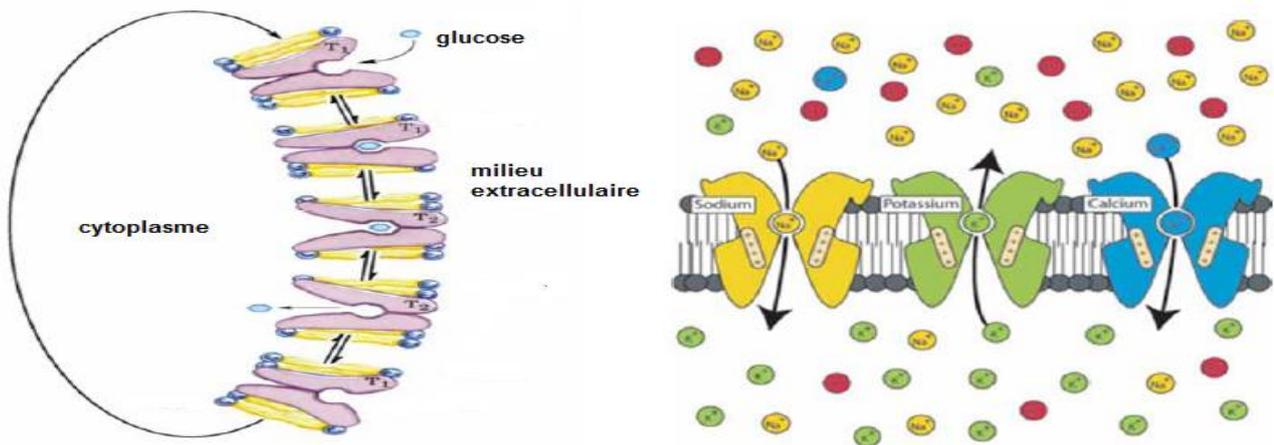


Figure 14. Structure générale des canaux et des perméases. Les protéines porteuses changent leur conformation d'un état fermé à un état ouvert en fonction du gradient de concentration du soluté à transporter.

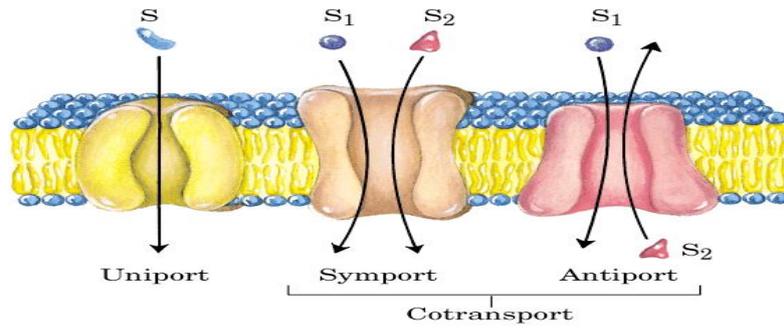


Figure 15 . Différents types du transport selon le nombre du soluté transporté.

Échangeur Na⁺/glucose

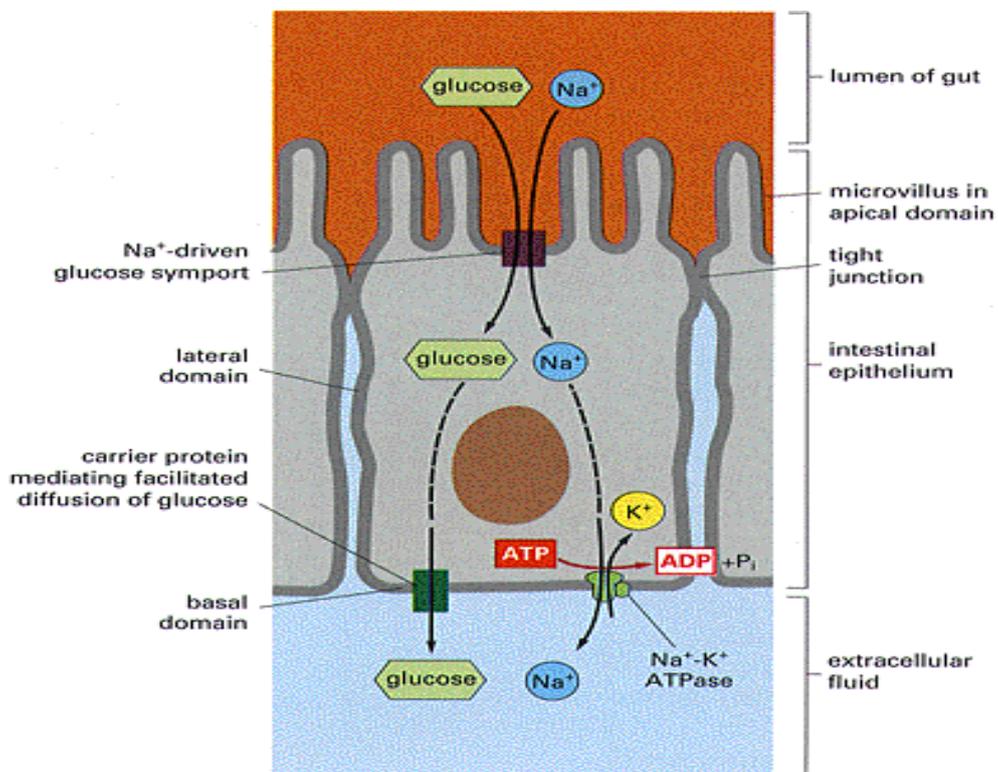
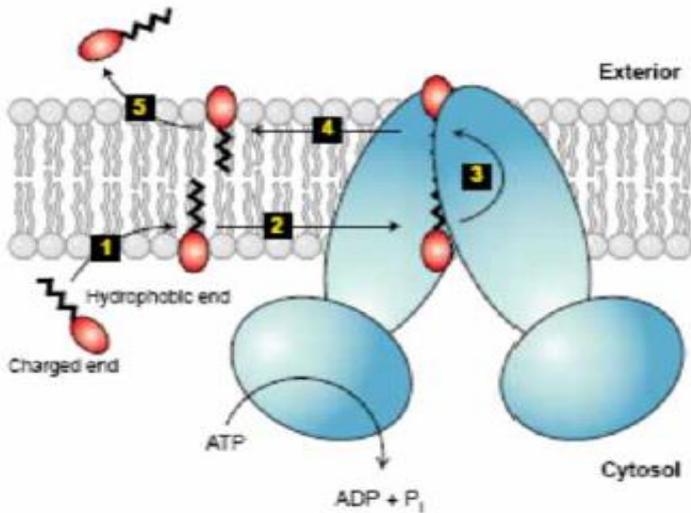
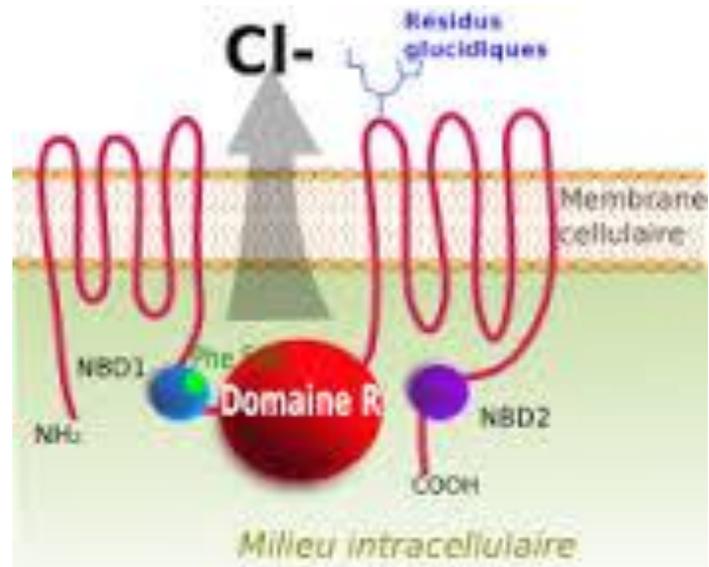


Figure 16. Transport actif secondaire par symport du glucose au niveau des cellules épithéliales intestinales.

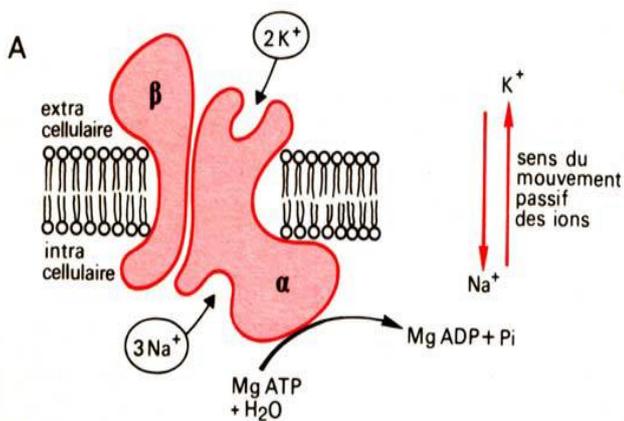
MDR1



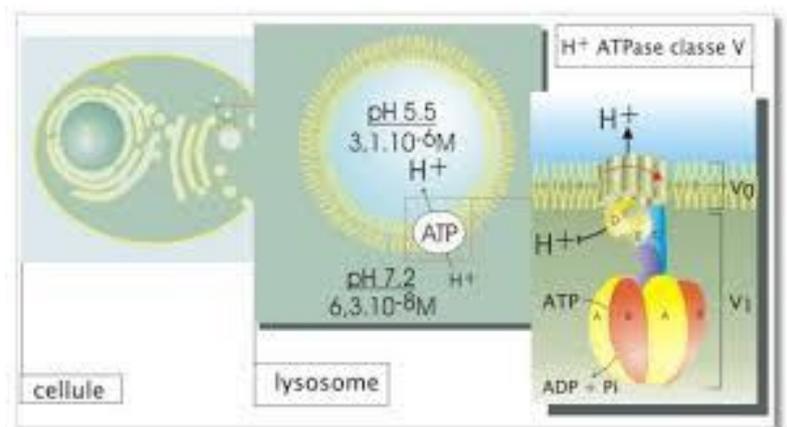
CFTR



Pompe 3Na⁺/2K⁺ ATPase

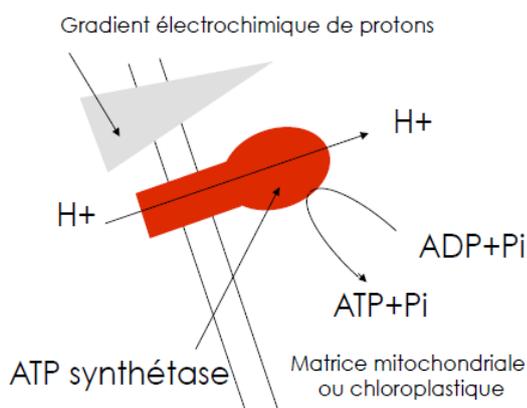


Pompe H⁺ ATPase



Pompe H⁺/K⁺ ATPase

Pompe H⁺ ATPsynthétase



La sécrétion acide par la cellule pariétale

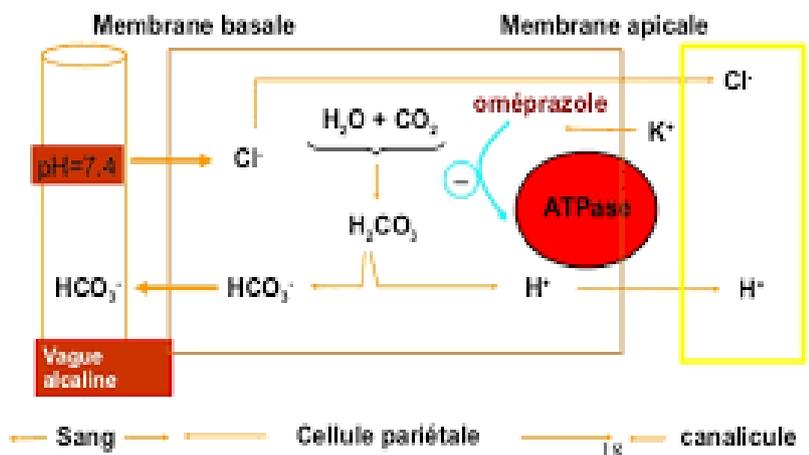


Figure 17. Transport actif et différents modèles de pompes ATPases.

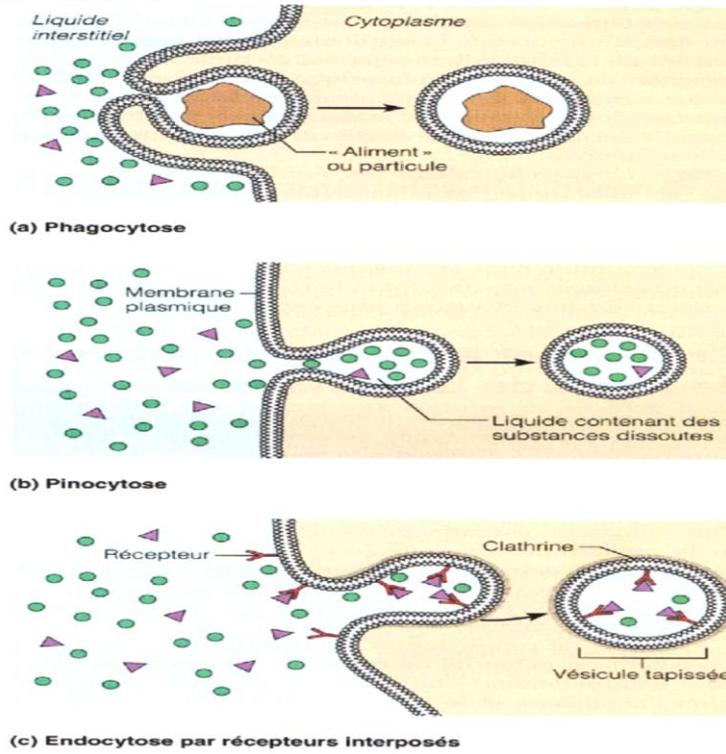


Figure 18. Les trois types d'endocytose.

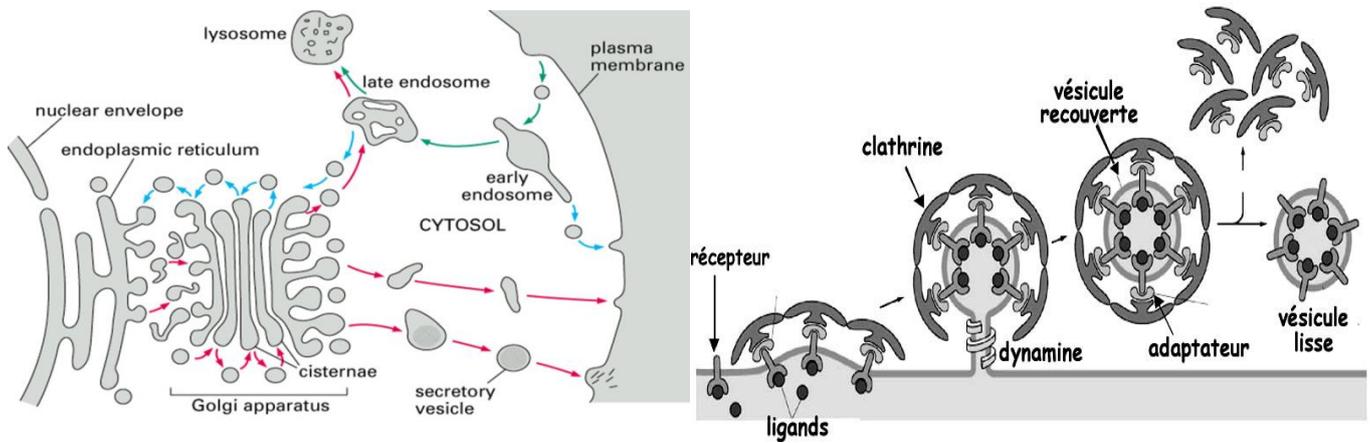


Figure 19. Voies de transport vésiculaire. Endocytose, exocytose et recyclage et endocytose par récepteurs interposés.

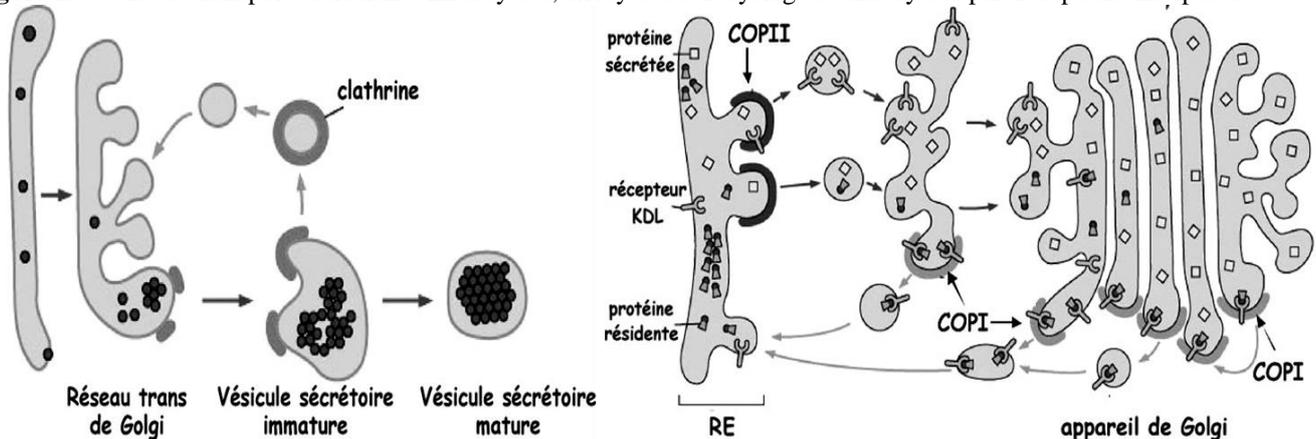


Figure 20. Revêtement protéique et les différentes vésicules recouvertes.

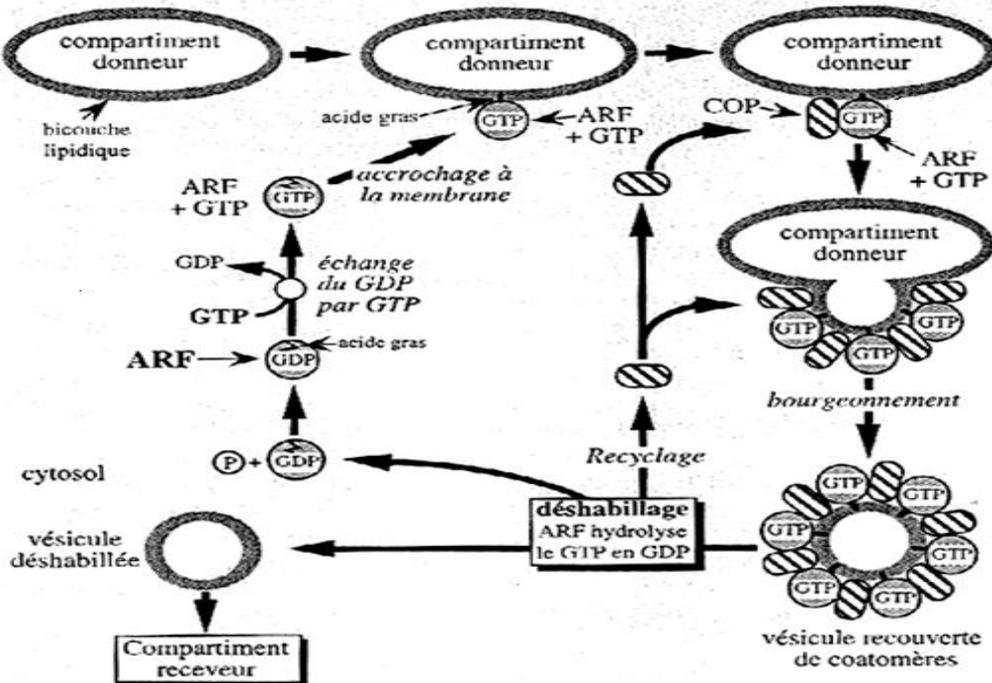
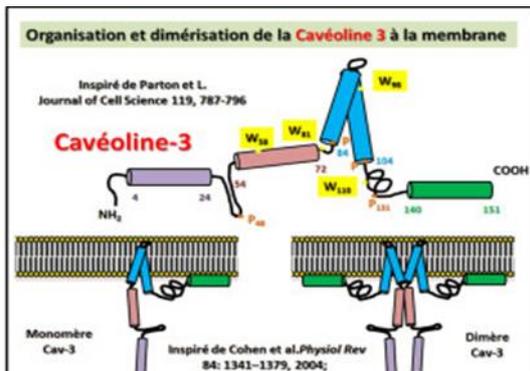


Figure 21. Mécanisme moléculaire de l'assemblage de protéines de revêtement



Dimérisation de Cavéoline-3 musculaire

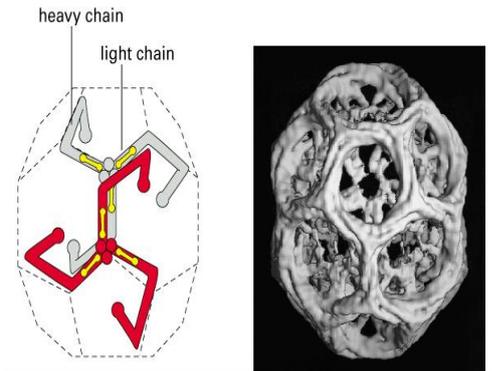


Figure 22. Polymérisation des protéines de revêtement Cavéoline, Clathrine.

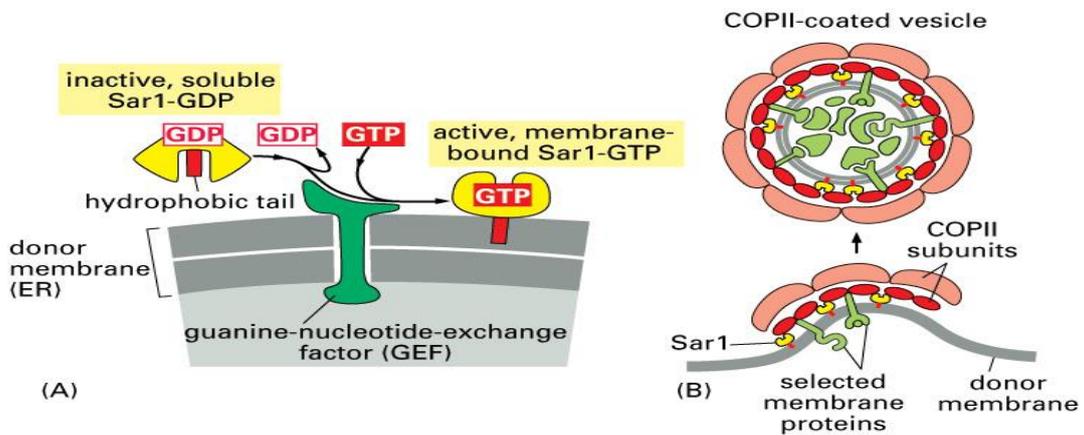


Figure 23. Formation d'une vésicule recouverte de COPII.

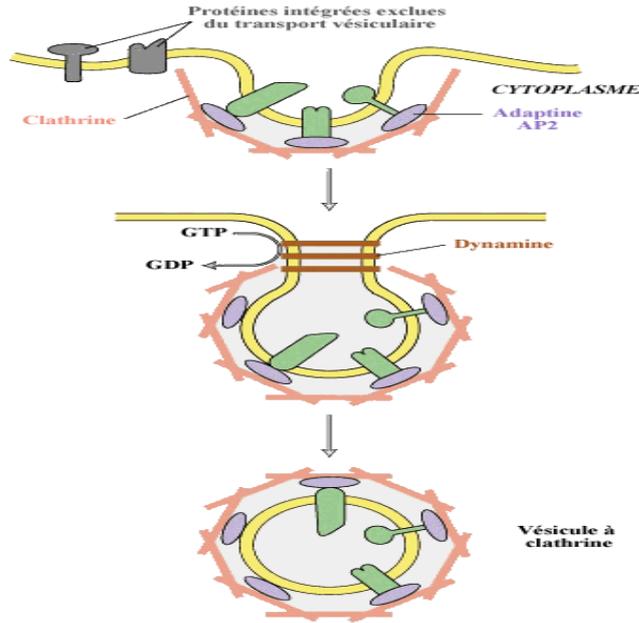


Figure 24. Mécanisme de pincement de la membrane en présence de dynamine.

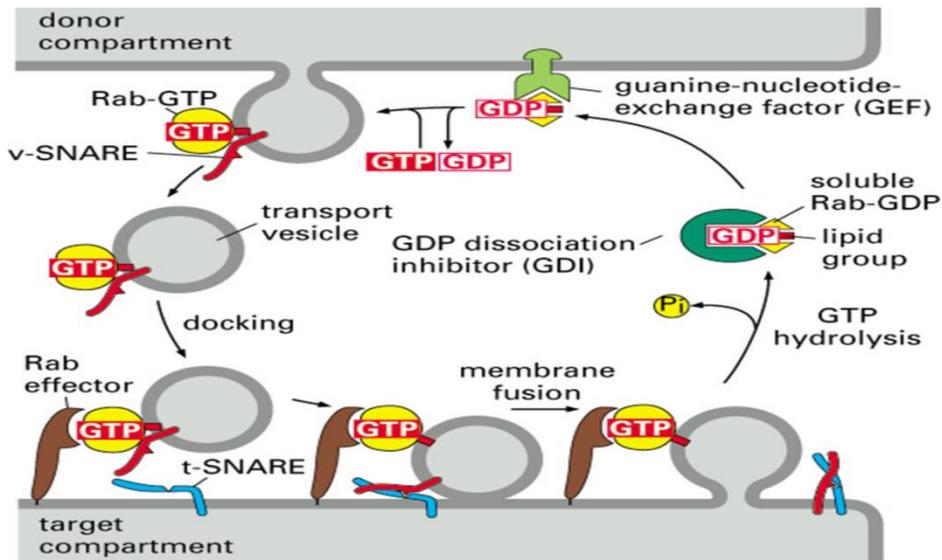


Figure 13–14. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 25. Mécanisme de fusion impliquant les paires d'amarrage v-SNARE/t-SNARE

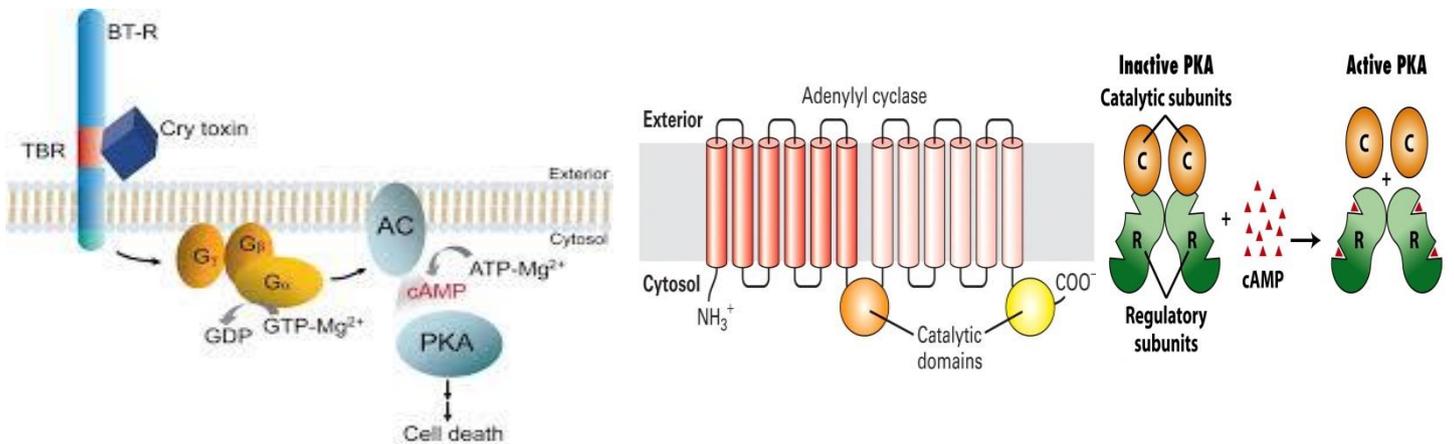


Figure26. Structure et cascade d'activation de PKA via l'AC.

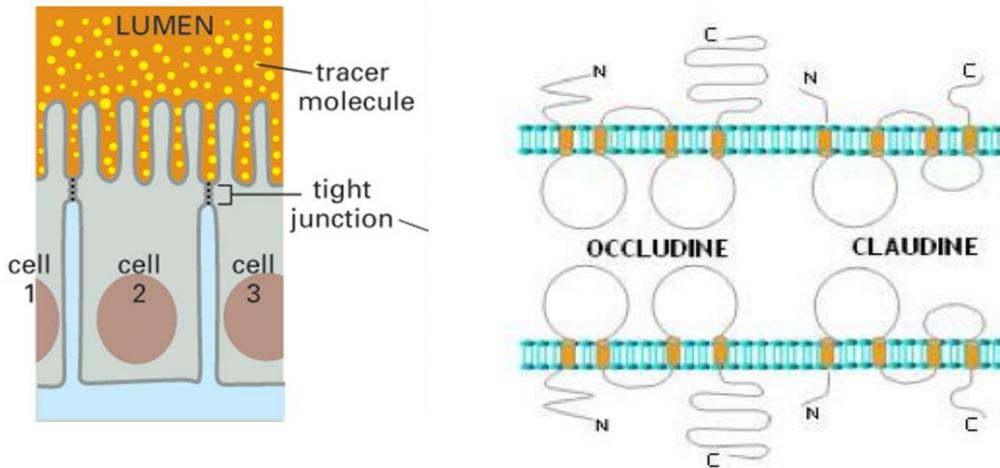


Figure 27. structure de jonctions serrées en présence de zonula occludens .

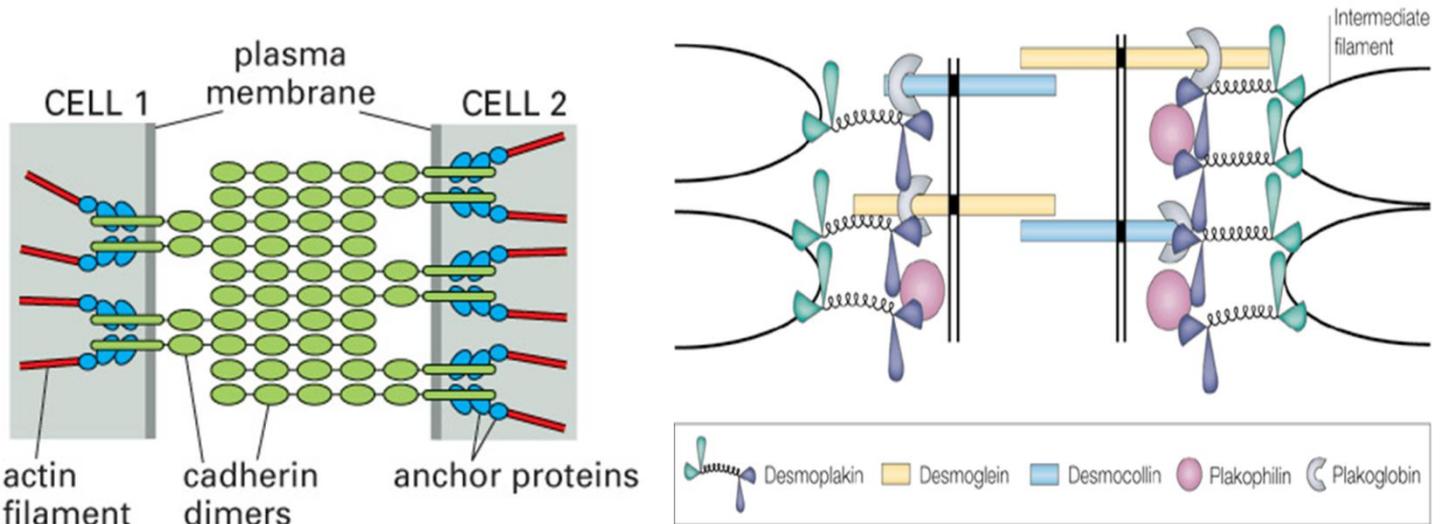


Figure 28. Structure de jonction adhérente cellule –cellule en présence de zonula et macula adherens. Les molécules de cadherines relient les cytosquelettes (filaments d’actine ou de cytokératine) de deux cellules adjacentes à l’intermédiaire d’une plaque protéique.

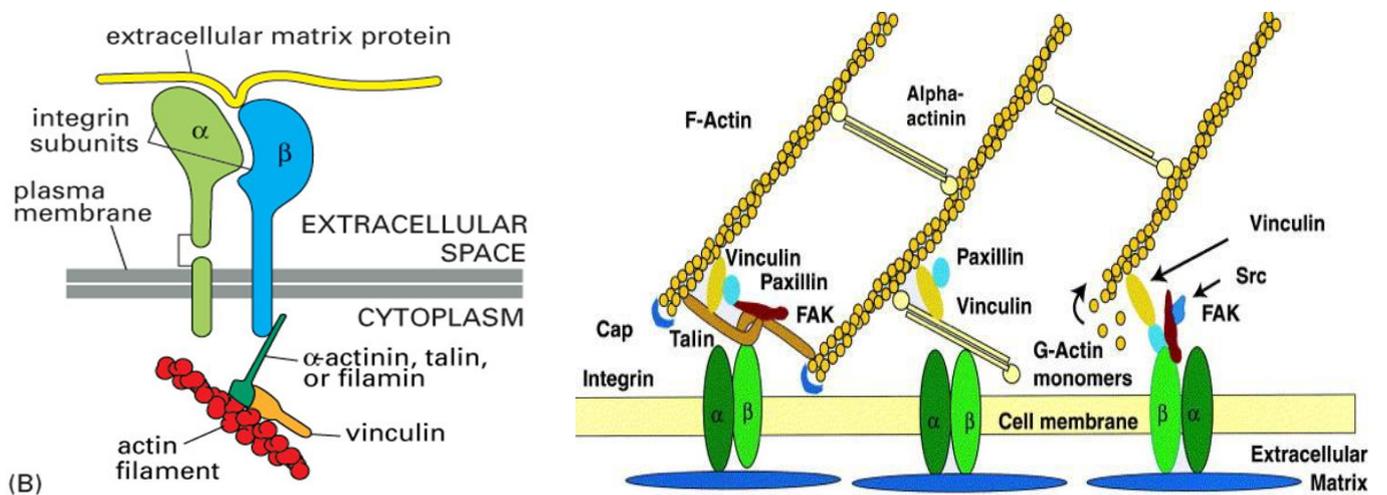


Figure 29. Structure de jonction adhérente cellule –MEC en présence d’intégrines.

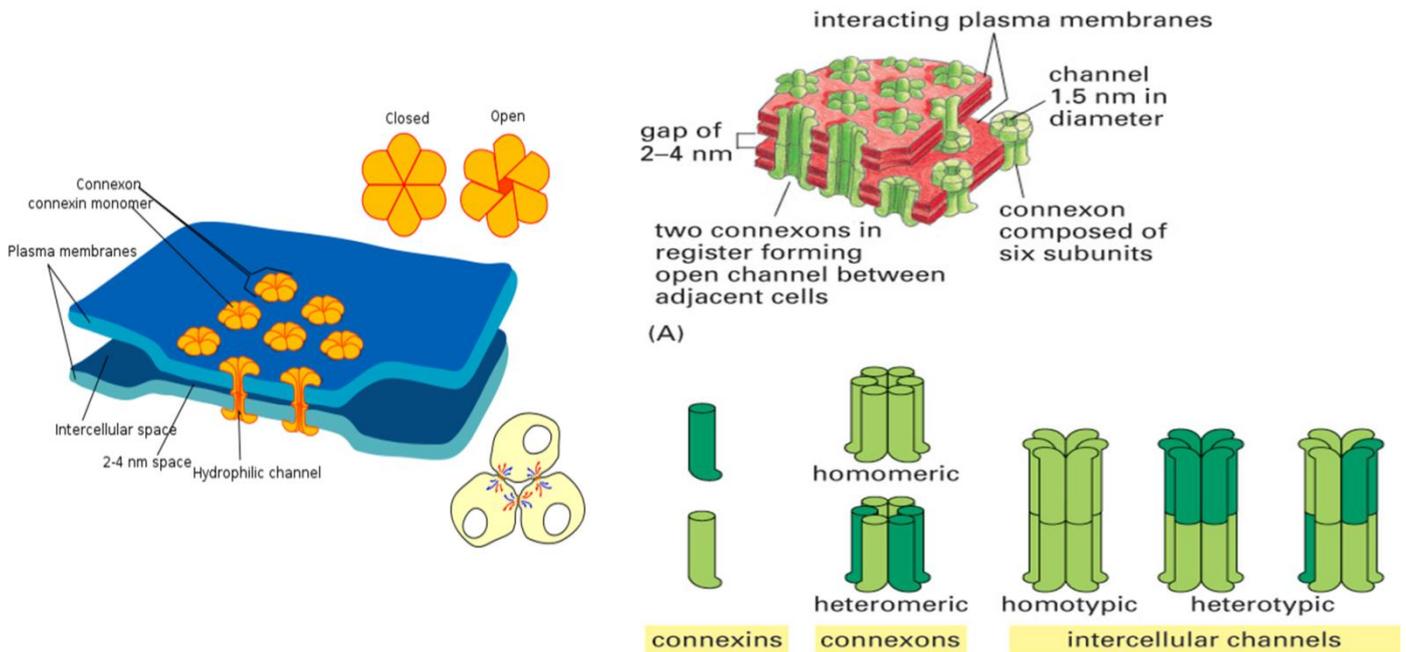


Figure 30. Structure de jonction communicante sous forme de connexons.

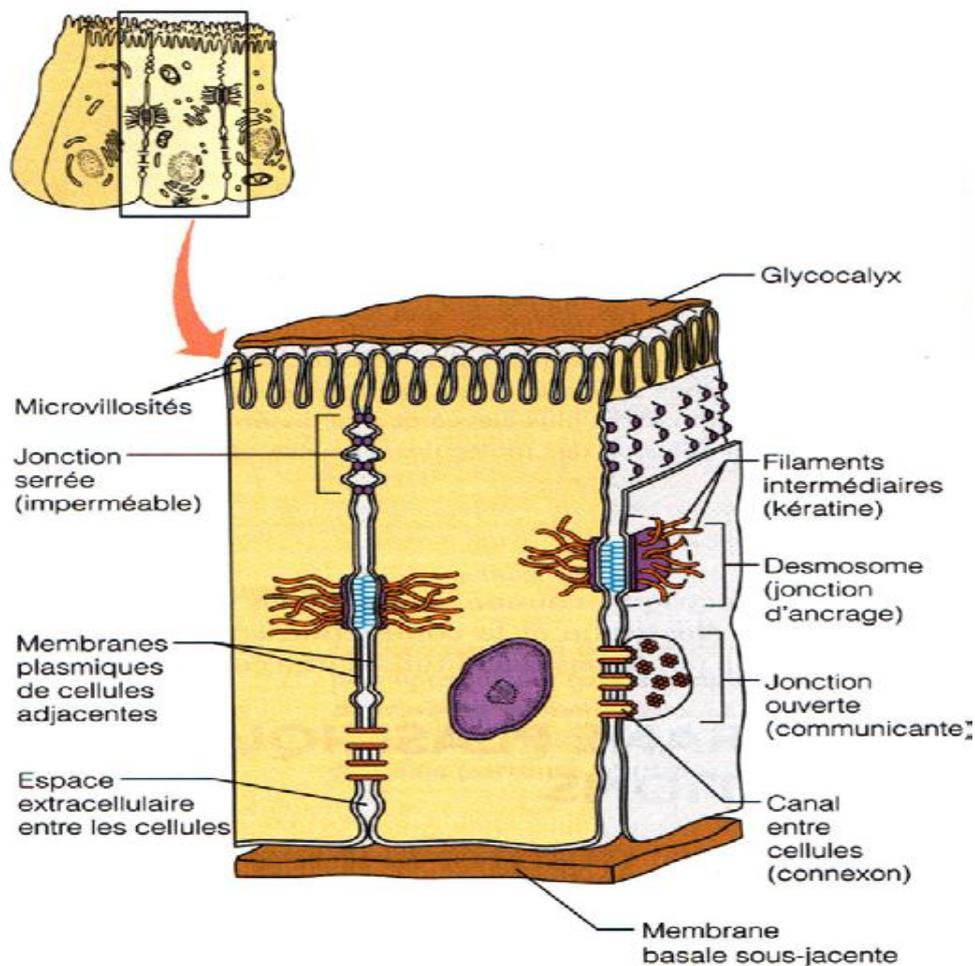


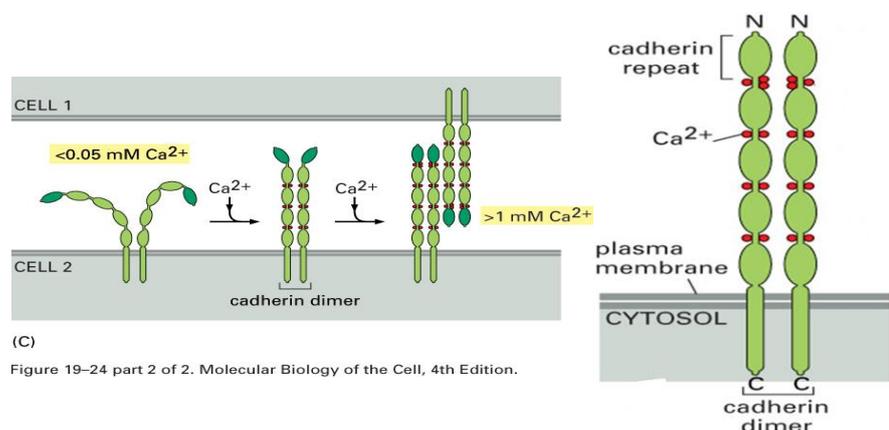
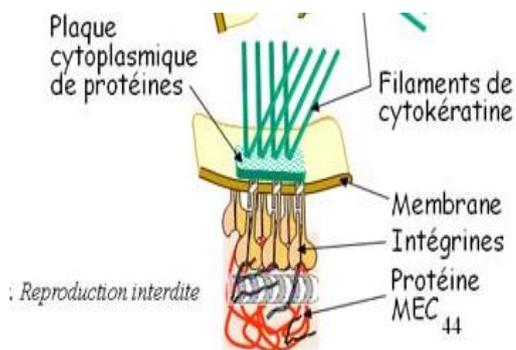
Figure 31. Jonctions cellulaires. Représentation d'une cellule épithéliale reliée aux cellules adjacentes par les trois principaux types de jonctions : jonctions serrées, desmosomes et jonctions ouvertes.

Tableau 4. Jonctions adhérentes et l'implication de molécules d'adhérences spécifiques.

JUNCTION	TRANSMEMBRANE ADHESION PROTEIN	EXTRACELLULAR LIGAND	INTRACELLULAR CYTOSKELETAL ATTACHMENT	INTRACELLULAR ANCHOR PROTEINS
<i>Cell-Cell</i> Adherens junction	cadherin (E-cadherin)	cadherin in neighboring cell	actin filaments	α - and β -catenins, vinculin, α -actinin, plakoglobin (γ -catenin)
Desmosome	cadherin (desmoglein, desmocollin)	desmogleins and desmocollins in neighboring cell	intermediate filaments	desmoplakins, plakoglobin (γ -catenin)
<i>Cell-Matrix</i> Focal adhesion	integrin	extracellular matrix proteins	actin filaments	talin, vinculin, α -actinin, filamin
Hemidesmosome	integrin $\alpha_6\beta_4$, BP180	extracellular matrix proteins	intermediate filaments	plectin, BP230

Tableau 5. Quelques membres de la superfamille des cadhérines.

NAME	MAIN LOCATION	JUNCTION ASSOCIATION	PHENOTYPE WHEN INACTIVATED IN MICE
<i>Classical cadherins</i>			
E-cadherin	epithelia	adherens junctions	die at blastocyst stage; embryos fail to undergo compaction
N-cadherin	neurons, heart, skeletal muscle, lens, and fibroblasts	adherens junctions and chemical synapses	embryos die from heart defects
P-cadherin	placenta, epidermis, breast epithelium	adherens junctions	abnormal mammary gland development
VE-cadherin	endothelial cells	adherens junctions	abnormal vascular development (apoptosis of endothelial cells)
<i>Nonclassical cadherins</i>			
Desmocollin	skin	desmosomes	unknown
Desmoglein	skin	desmosomes	blistering skin disease due to loss of keratinocyte cell-cell adhesion
T-cadherin	neurons, muscle	none	unknown
Fat (in <i>Drosophila</i>)	epithelia and CNS	none	enlarged imaginal discs and tumors
Protocadherins	neurons	chemical synapses	unknown



(C) Figure 19-24 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 32. Structure moléculaire de l'hémidesmosomes. **Figure 33.** Dimerisation de cladhérines en présence de Ca^{+2}

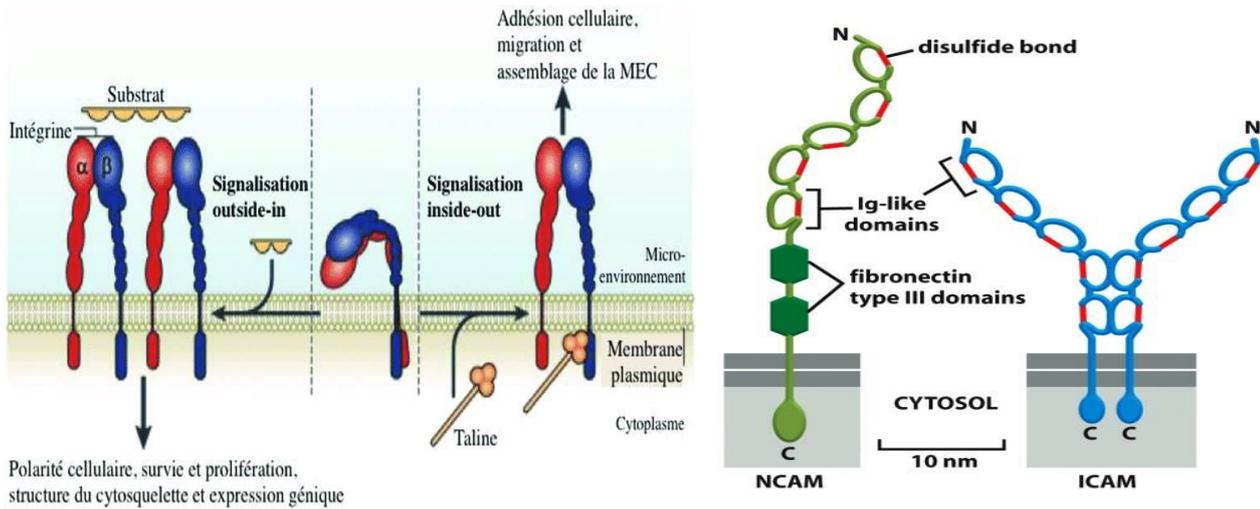


Figure 34. Structure de certaines immunoglobulines adhérentes (N et I –CAM) et des intégrines.

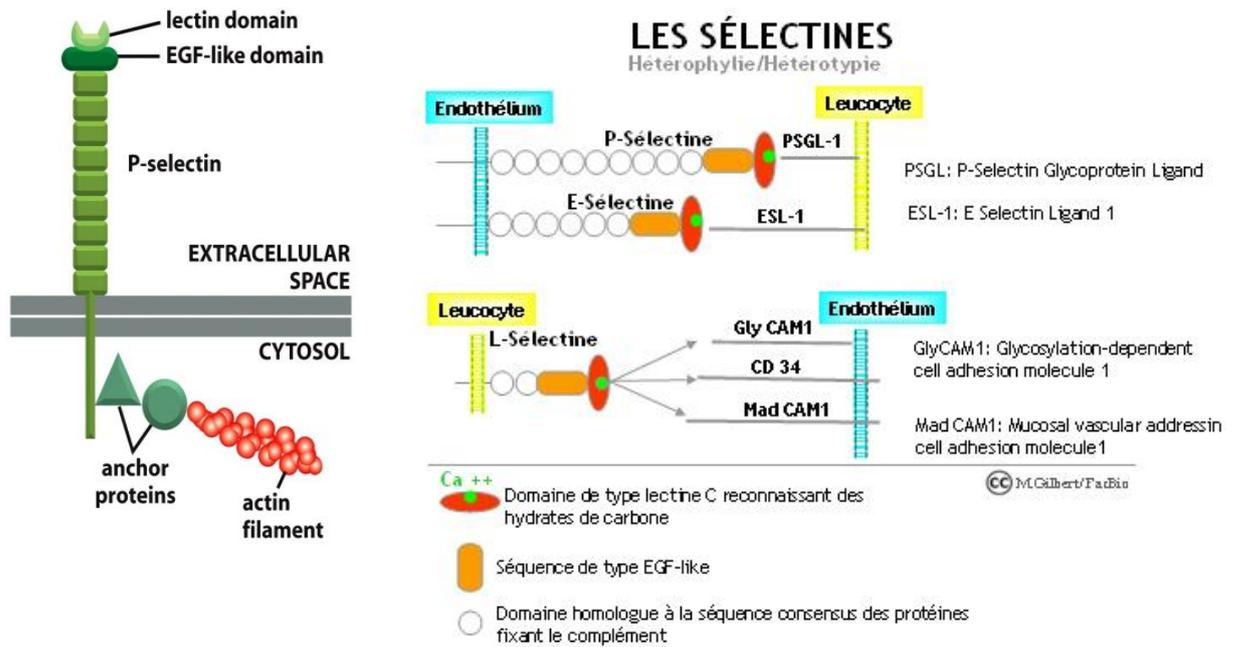


Figure 35. Structure et interaction des sélectines avec ses ligands spécifiques lors une extravasation.