

Structure et dynamique des membranes

Introduction

Les membranes sont indispensables à la vie

- Maintiennent un milieu interne différent du milieu externe
- Dans les cellules eucaryotes : séparation du cytoplasme en organites subcellulaires avec une composition interne spécifique de leurs activités biochimiques
- Elles sont imperméables aux macromolécules et présentent une perméabilité sélective aux ions

Les membranes sont des bicouches lipidiques

Elles sont traversées par des **protéines transmembranaires** et qui présentent à leur surface des **protéines périphériques**. Cette bicouche se présente comme un sandwich dans lequel les chaînes hydrocarbonées hydrophobes se regroupent au milieu tandis que les groupements polaires sont situés en surface et exposés à l'eau. La partie hydrophobe est peu perméable aux ions et sert donc de barrière entre les compartiments.

Protéines transmembranaires : enzymes, protéines d'adhésion, récepteurs, canaux ioniques, pompes et transporteurs de molécules solubles

Protéines périphériques

- Rôle dans des réactions enzymatiques ou de signalisation
- Rôle de protection : permet une liaison entre MP et cytosquelette

Les cellules synthétisent une grande variété de lipides qui exercent de nombreuses fonctions essentielles pour la cellule. Ce sont de petites molécules de 100 à 1000 D constituées principalement d'hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques. Plusieurs types de lipides participent à la bicouche lipidique.

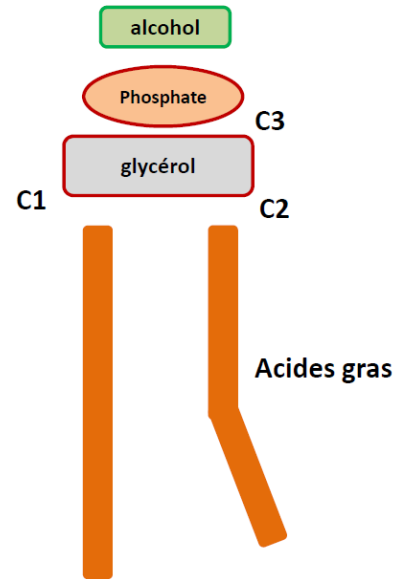
Structure des membranes

Les constituants lipidiques

- Les glycérophospholipides (les plus nombreux)

Ils sont formés de 3 éléments

- **Glycérol** (squelette à 3 C)
- **2 chaînes d'AG** : AG en C1 saturé et AG en C2 insaturé
- **Acide phosphorique** (C3 du glycérol)



Acides phosphatidique AP (sans tête polaire)

Phosphatidylglycérol PG

Phosphatidyléthanolamine PE

Phosphatidylcholine PC

Phosphatidylsérine PS

Phosphatidylinositol PI

Tous les glycérophospholipides ont des têtes polaires et des queues apolaires. Les têtes polaires des glycérophospholipides présentent des charges électriques et des groupements de réactivité différente. Tous portent une charge négative au niveau du phosphate estérifiant le glycérol.

Glycérophospholipides neutres : PE et PC (portent une charge positive sur les atomes d'azote)

Glycérophospholipides acides : AP, PG, PI et PS (charge totale négative)

- Les sphingolipides

Majorité des lipides membranaires contenant des glucides

Sphingosine : base azotée, analogue structural des monoglycérides (glycérol avec un seul AG)

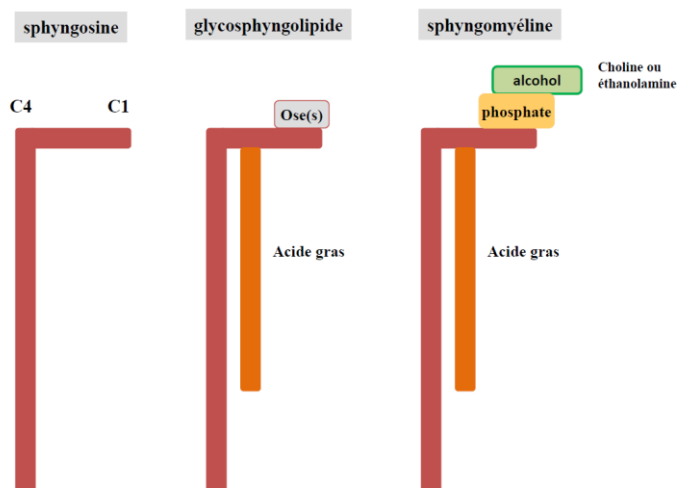
C1 et C3 portent des groupements polaires

Double liaison entre C4 et C5

Liaison amide avec le 2^{ème} AG (différent AG possibles)

2 types de têtes polaires

- **Un ou plusieurs oses** (pas de phosphate) : peuvent servir de récepteurs à des virus ou bactéries
- **Phosphorylcholine = Sphingomyéline** : donne un céramide (second messager chimique) par hydrolyse enzymatique



- Le cholestérol

Stérol = 3^{ème} grande classe de lipides membranaires (principal stérol chez les animaux = cholestérol)

Il est **essentiellement apolaire** (fonction hydroxyle en C3 orienté vers la surface).

Il contribue à la **fluidité membranaire**.

Il est synthétisé à partir de l'isoprène (5 carbone) qui donne naissance à des dérivés polyisopréniques à 10 atomes de carbone (géranyles), à 15 carbones (farnésyles) et à 20 carbones (géranylgeranyles). Ces dérivés poly-isopréniques sont présents dans la membrane plasmique et servent d'ancrage lipidique à de nombreuses protéines associés aux membranes.

- Les glycolipides

Trois sortes de glycolipides :

- Les **sphingolipides**
- Les **glycolipides dérivés du glycérol** : chaînes osidiques rattachées à la fonction hydroxyle du C3 des diglycérides
- Les **glycosylphosphatidylinositol (GPI)** : courte chaîne glucidique sur la fonction hydroxyle de l'inositol

- Les triglycérides

Lipides simples : glycérol estérifié à 3 AG

Ne possèdent de têtes polaires (hydrophobes) et donc ne sont pas intégrés dans les bicouches lipidiques

Forment de grosses gouttelettes dans le cytoplasme : **réserves énergétiques**

- Dans les cellules du tissu adipeux blanc, ces gouttelettes occupent la majorité du cytoplasme

Les mitochondries oxydent les AG et convertissent l'énergie des liaisons covalentes de ces AG en ATP.

Structure physique de la bicouche lipidique membranaire

Les lipides présentent une **grande mobilité** au sein de la bicouche lipidique

- Les chaînes d'AG tournent en quelques *ps* sur elles-mêmes et les glycérophospholipides peuvent diffuser latéralement en quelques *ms*
- Les glycérophospholipides neutres (PE et PC) peuvent être transloqués d'un côté de la bicouche à l'autre plus facilement que les glycérophospholipides chargés grâce à l'action de protéines

Malgré ces mouvements, la bicouche lipidique est d'une grande stabilité et est imperméable aux substances polaires ou chargées (même ions de petite taille Na^+ et Cl^-).

Propriétés physiques des membranes biologiques

- **Les bicouches membranaires résistent à l'étirement et à la compression** mais elles sont très flexibles du fait des modifications rapides de l'arrangement des lipides. La déformation de la bicouche en formes complexes ne nécessite donc que très peu d'énergie.
- **La surface membranaire est invariable** et donc une réduction de volume cellulaire se traduit par des replis membranaires alors qu'une augmentation de volume entraîne une ballonnisation jusqu'à l'éclatement de la cellule (choc osmotique).
- Les membranes biologiques ont une **faible perméabilité aux ions**, une **résistance électrique élevée** et une capacité à se refermer sur elle-même (cicatrisation rapide).

Impact de la constitution en lipides sur les propriétés physiques des membranes

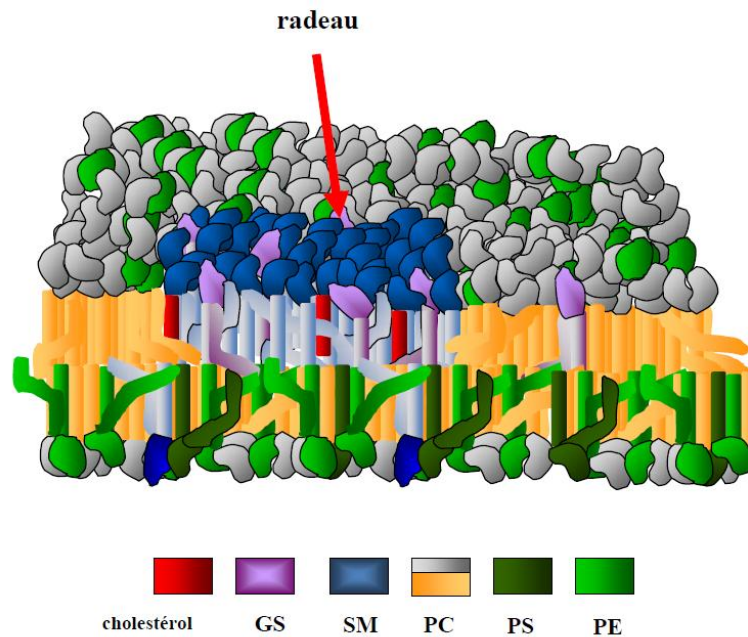
- La **longueur des chaînes** d'acides gras et l'**existence de doubles liaisons** ont un effet important sur les propriétés physiques de la membrane.
- En général, les lipides membranaires ont des acides gras saturés de 16 carbones ou bien des acides gras plus longs avec des doubles liaisons (18 C avec 2 à 3 doubles liaisons et à 20 C avec 4 double liaisons).
- Les **coudes formés par les doubles liaisons** et la **présence de cholestérol** facilitent la fluidité de la bicouche membranaire en diminuant la capacité de compression des chaînes d'acides gras.

Composition lipidique des membranes

- La composition lipidique varie beaucoup d'une membrane à une autre.
- Les lipides sont généralement répartis de façon **asymétrique** entre les 2 parties de la bicouche.
- Dans la membrane plasmique, les glycosphingolipides sont situés à l'extérieur et la plupart des PS à l'intérieur.
- Cette asymétrie des PS entraîne une **charge électrique négative sur la face interne de la membrane plasmique** qui s'ajoute à la charge négative liée à l'orientation des molécules d'eau en surface.

Les radeaux ou rafts

- Des **petits îlots de sphingolipides et de cholestérol** peuvent s'individualiser pour former des phases distinctes au sein des membranes plasmiques.
- Ces îlots appelés radeaux ou rafts d'un diamètre de 50 nm environ constituent une phase plus ordonnée par un resserrement des chaînes d'acide gras saturé et par les interactions entre les têtes polaires.
- Ces rafts sont essentiellement retrouvés dans le **feuillet externe de la bicouche lipidique**. Ils contiennent des protéines transmembranaires, des protéines ancrées par des GPI sur la face externe et des protéines ancrés par des acides gras (comme la Src tyrosine kinase) sur la face interne.
- Les lipides et les protéines des radeaux **diffusent latéralement ensemble**.



Les protéines membranaires

Les protéines transmembranaires

Structure des protéines transmembranaires

De nombreuses protéines transmembranaires ne présentent qu'un seul segment peptidique traversant la membrane : **résidus hydrophobes** au nombre de **25** qui s'organisent en **hélice α** . Ces hélices α ont tendance à s'organiser en **homodimère**. Des **sites potentiels de glycosylation** peuvent être présents sur la **face externe** de la cellule.

Les protéines qui traversent plusieurs fois la membrane cellulaire se présentent sous forme d'**hélices α** et de **feuilletts β** . Toutes les amides et les fonctions carbonyle du squelette polypeptidique sont engagées dans des **liaisons hydrogène** pour minimiser l'énergie nécessaire à l'enfouissement du squelette dans la bicouche lipidique hydrophobe. La plupart des chaînes latérales d'AA en contact avec les chaînes acylées des acides gras de la bicouche sont hydrophobes.

Les protéines qui ne comportent que des segments transmembranaires formés d'hélices α sont les plus fréquentes.

- C'est le cas des pompes, des transporteurs, de nombreux canaux ioniques et de la cytochrome oxydase

Toutes ces protéines présentent des résidus polaires ou chargés qui sont tournés vers l'intérieur de la protéine et à l'opposé des lipides.

Les **porines** sont constituées de **feuilletts β** qui s'organisent en tonneau et présentent une surface externe hydrophobe et un canal interne.

De nombreuses protéines transmembranaires sont constituées de **plusieurs sous-unités** qui s'associent dans la bicouche membranaire.

- Beaucoup de **canaux ioniques** sont formés de **4 sous unités identiques** qui délimitent un pore interne
- Les **récepteurs de l'acétyl choline** sont des **pentamères** de sous-unités identiques ou similaires. Celles-ci forment un canal interne cationique qui s'ouvre de façon transitoire lorsque l'acétylcholine se lie au 2 sous-unités α

Les protéines membranaires périphériques

Il existe 6 modes de fixation des protéines périphériques à la surface membranaire.

- Trois types de **chaînes lipidiques** différentes peuvent ancrer une protéine à la membrane par insertion dans la bicouche lipidique
- D'autres protéines se fixent par des **liaisons électrostatiques** aux lipides membranaires et certaines **s'insèrent partiellement** dans la bicouche

Beaucoup de protéines périphériques se lient directement ou indirectement aux protéines transmembranaires.

- Les protéines isoprénylées

Une **queue isoprénique de 15 carbones (farnésyle)** est ajoutée après la traduction à un résidu **cystéine** situé à l'**extrémité C-terminale** de la protéine G (GTPase) Ras et dans de nombreuses autres protéines.

La fixation de cette chaîne farnésyle est indispensable pour que la **protéine Ras** participe à la signalisation des facteurs de croissance

- Les protéines myristoylées

Le **myristate** est un **acide gras saturé à 14 C** qui accroche la **tyrosine kinase Src** et d'autres protéines de signalisation cellulaire au **versant cytoplasmique** de la membrane plasmique.

Le myristate est **lié au groupement amine de la glycine N-terminale** au cours de la biosynthèse des protéines.

- Les protéines à ancre GPI (Glycosyl Phosphatidyl Inositol)

Un oligoside lié à un glycérophospholipide ancre de nombreuses protéines à la **surface externe** de la membrane plasmique.

L'**extrémité C-terminale** de ces protéines est liée de façon covalente à l'oligoside et les 2 chaînes acylées du PI assurent l'ancrage au niveau de la bicouche lipidique.

Dans les cellules animales, le GPI assurent l'ancrage de protéines membranaires telles que des enzymes comme l'**acétylcholine estérase**, des protéines d'adhésion comme la **T-cadhérine** et des antigènes de surface comme le **Thy-1**.

- Les interactions électrostatiques avec les phospholipides

Plusieurs protéines cytoplasmiques solubles se lient aux têtes polaires des lipides membranaires

- Les **annexines** qui fixent le calcium et participent aux réactions de fusion membranaire, se lient à la PS
- Les protéines motrices comme la **myosine 1** se lient aussi à la PS

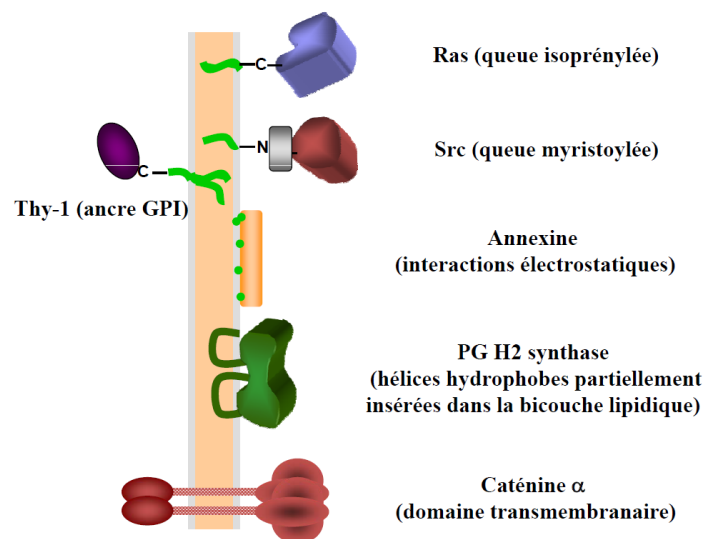
- Insertion partielle dans la bicouche lipidique

Certaines protéines comme la **PGH2** synthétase s'ancrent à la membrane par des hélices α hydrophobes qui pénètrent la couche lipidique.

- Les liaisons aux protéines transmembranaires

Les **caténines** se lient aux protéines transmembranaires d'adhésions que sont les **cadhérines**. Ces interactions protéines-protéines ont **une spécificité et une affinité beaucoup plus grandes** que les interactions entre protéines périphériques et les lipides membranaires.

- De telles interactions protéines-protéines ancrent le cytosquelette aux protéines transmembranaires d'adhésion et guident l'assemblage des vésicules au cours de l'endocytose
- De même la liaison d'un ligand au domaine extracellulaire d'un récepteur transmembranaire peut changer la conformation du domaine cytoplasmique et induire des interactions avec des protéines cytoplasmiques de transduction des signaux



Comportement hétérogène et dynamique des protéines membranaires

- **Certaines diffusent librement** (ex: les protéines ancrée par des GPI).
- D'autres **diffusent librement de façon transitoire** avec des périodes d'immobilisation (ex: les protéines d'adhésion comme la cadhérine et les récepteurs de nutriment tel celui de la transferrine).
- De nombreuses protéines membranaires sont **fixées** en raison d'une association directe ou indirecte avec le squelette de la membrane ou le cytosquelette.
- Certaines protéines peuvent avoir des **mouvements latéraux de grande envergure** le long de la membrane comme les récepteurs impliqués dans l'endocytose ou lors de la dimérisation ou la trimérisation de récepteurs membranaires.