**Rappel sur l’organisation moléculaire des biomembranes**

**Introduction**

La cellule est une unité structurale et fonctionnelle de la plupart des organismes vivants ; un être humain en contient environ cent mille milliards. Chaque cellule est entourée d’une membrane. Une estimation sommaire indique que l’ensemble des membranes cellulaires de notre corps couvre une superficie d’environ trois hectares. La membrane entourant la cellule est un élément essentiel dans tout être vivant. Elle doit à la fois être assez étanche pour séparer la cellule de l’extérieur et permettre les échanges de matière depuis et vers la cellule : nutrition, respiration. Elle est semi perméable et contribue à réguler activement ces échanges. Elle joue également un rôle dans la communication entre deux cellules voisines (transmission de signaux) et dans l’adhésion cellulaire. On trouve aussi une importante quantité de membranes à l’inté- rieur même d’une cellule, où elles délimitent les compartiments intracellulaires. De nombreuses maladies sont liées à un problème de régulation de la composition membranaire : c’est le cas de l’athérosclérose. De même, le cholestérol est indispensable à l’activité cellulaire, et des mécanismes de transport inappropriés peuvent conduire à l’apparition de maladies mortelles.

1. **Structure des biomembranes**

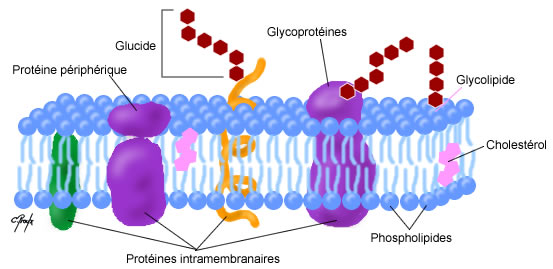
Les membranes cellulaires sont des doubles couches phospholipidiques dans lesquelles s’insèrent de manière asymétrique et inhomogène d’autres structures les caractérisant.

La membrane délimitant la cellule est appelée membrane plasmique et les membranes des organites sont appelées par le nom de l’organite concerné (membrane nucléaire, membrane mitochondriale, etc.).

En microscopie électronique on observe une tri-lamination de la membrane : un feuillet clair de 3 nm (environ 2 fois la longueur d’une chaîne d’acide gras) 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.

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.

Toutes les membranes de la cellule présentent la même structure mais avec des compositions en lipides et protéines différentes, selon leurs fonctions.



**Figure 1.** Structure des biomembranes

* 1. **Asymétrie de composition et de répartition des lipides membranaires**

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

**a. Phospholipides**

Ce sont des molécules amphiphiles ou amphipathiques : (Amphi = double, phile = qui aime) avec une extrémité hydrophile : polaire (groupement phosphate) et une extrémité hydrophobe : apolaire (acide gras). C’est une bicouche en milieu aqueux. Les constituants clés sont les acides gras.

Les acides gras sont des acides carboxyliques caractérisés par une répétition de groupements méthylène -CH2- formant une chaîne carbonée.

- Longueur variable : 14-20 atomes de carbone

- Saturés sont linéaires (A) ou insaturés (B) (coude dans la structure)



**Figure 2.** Les acides gras saturés (A) et les acides gras insaturés (B).

Pour les acides gras saturés, on n’a pas de doubles liaisons, à la différence des acides gras insaturés qui présentent une ou plusieurs doubles liaisons. Les liaisons doubles ont un rôle dans la stabilité et la fluidité de la membrane.



**Figure 3.** Structure de basedes glycérophospholipides

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).

**b. Glycolipides**

Les lipides sur lesquels sont fixés un ou plusieurs résidus sucrés (galactose, glucose.. sont appellés glycolipides, on ne les trouve que sur la demi-couche externe de la membrane plasmique, car ils ont été rajoutés à l'intérieur de l'appareil de Golgi comme ils sont exposés à l'extérieur de la cellule, ils jouent un rôle important dans les mécanismes de reconnaissance cellulaire et dans les intéractions de la cellule avec son environnement.

Les glycolipides sont deux types, on trouve les glycéroglycolipides et les sphingoglycolipides

**c. 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 4.** Structure du cholestérol

**1.2. Répartition 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.

1. **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.

**b.** **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 présentent sur la face extracellulaire de la membrane.
* Ancrées à la membrane par l’intermédiaire d’acide gras. Ces protéines sont présentent sur la face intracellulaire de la membrane.

**c. 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. Elles ne peuvent ainsi être séparées de la double couche phospholipidique (et donc étudiées) que par l’action de détergents.

1. **Fluidité membranaire**

La mobilité des lipides est nécessaire pour l’activité cellulaire. Ils peuvent se mouvoir de différentes manières au sein de la membrane : rotation, diffusion latéral et flip flop (passage d’un feuillet à l’autre).

Certaines protéines vont être bloquées par des structures intracellulaires ou extracellulaires par des interactions protéines-protéines ou interactions avec le cytosquelette.

La fluidité membranaire intervient dans différentes fonctions cellulaires : absorption, sécrétion, protection, adhérence, communication, etc.

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.



**Figure 5.** Les mouvements des phospholipides membranaires

1. **Mécanisme d’adressage :**
   1. **Trafic vésiculaire intracellulaire des protéines**

Les différents compartiments du système endomembranaire communiquent par l'intermédiaire de vésicules de transport qui naissent par bourgeonnement du compartiment donneur et qui fusionneront avec le compartiment accepteur. On distingue deux types de flux :

* **centrifuge**
  + du RER au golgi puis aux lysosomes et à la membrane plasmique suivie d'exocytose (constitutif continu et discontinu provoqué)
* **centripète**
  + MP (endosomes) après endocytose puis lysosomes ou golgi
  + transit rétrograde au sein de golgi
  + du golgi au RER

Le trafic vésiculaire est spécifique (adressage des protéines). Les mécanismes de bourgeonnement et de fusion sont quasi-identiques.

* 1. **Modification post –traductionnelles des protéines** 
     1. **Modifications des protéines par les lipides**

Elle correspond à l’addition d’un groupement lipidique sur une protéine. Selon la nature de la chaine lipidique, on parle de myristoylation et palmitoylation.

* La myristoylation est l’addition de myristate (acide gras saturé en C14) sur une glycine de l'extrémité N terminale . Ce phénomène est généralement co-traductionnel
* La palmitoylation est l’addition d'acide palmitique (acide gras saturé en C16) sur une cystéine de l'extrémité C-terminale. Certaines protéines ont été identifiées comme étant palmitoylées à leur extrémité N-terminale.

**3.2.2.** **Glycosylation**

La glycosylation a lieu chez tous les Eucaryotes et a été récemment mise en évidence chez les [bactéries](http://www.scripps.edu/chem/wong/inhibitor.html). Elle est une modification essentiellement post-traductionnelle qui ajoute des [glycanes](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/2GLUCIDES/1Glucides.htm). Les protéines glycosylées sont destinées à être sécrétées ou intégrées à la [membrane plasmique](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/7MembraneLipides/1MembraneLipides.htm).

La glycosylation a lieu dans le [réticulum endoplasmique](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/7UnfoldedProtResp/1UnfoldedProtResp.htm). La terminaison des chaînes de glycanes (hydrolyse de la de la cupule de glucides initiaux, branchements, allongement des chaînes) est faite dans l'appareil de Golgi.

L'ensemble des glycanes ajoutés aux protéines forme le glycome. Les chaînes polysaccharidiques sont souvent ramifiées et la partie glucidique des protéines glycosylées varie, en poids, de 1 à 50% de la masse de l'ensemble.