

III. FONCTION DE LA MEMBRANE PLASMIQUE

Objectifs du cours : être capable de :

- décrire les différents types de transport cellulaire
- décrire les différenciations de la membrane plasmique et d'adhésivité

La membrane plasmique joue un rôle important dans les échanges entre le cytoplasme et le milieu extracellulaire. Ces échanges assurent la pénétration ou l'expulsion de substances la réception d'informations d'origine extracellulaire et leur transmission au milieu intracellulaire. Pour assurer ces fonctions, différents mécanismes sont utilisés:

- Transport perméatif: direct passif ou actif de diverses substances à travers la membrane plasmique (ions et autres petites molécules et autres substances de faibles poids moléculaires)
- Transport cytotique par ingestion (endocytose) et expulsion (exocytose) de diverses substances (grosses molécules) sous emballage membranaire.
- Spécialisation de la surface cellulaire : développement de différenciations morphologiques de membrane
- Transfert d'informations de cellule à cellule par l'intermédiaire de membrane de cellules spécialisées.

1. Transports perméatifs

Il s'agit de passage transmembranaire n'impliquant pas de modification morphologique de la membrane visible en M.O., On distingue:

- les transports passifs
- les transports facilités
- les transports actifs

1.1. Transports passifs

a) Perméabilité à l'eau: osmose

Passage d'eau du milieu le moins concentré vers le milieu le plus concentré sous l'effet de la pression osmotique du milieu de part et d'autre de la membrane.

b) Perméabilité aux solutés: Diffusion simple.

C'est le passage de substances dissoutes du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Cette perméabilité passive est sélective et dépend de la taille des molécules (volume critique), du coefficient de partition (rapport de solubilité dans lipide/solubilité dans l'eau), du gradient de concentration de la charge électrique (# de potentiel) ou encore de la structure chimique.

Applications thérapeutiques: les liposomes

Ce sont des microsphères de 500 Å de diamètre obtenu par ultrasons sur un milieu aqueux renfermant des phospholipides avec acides gras et cholestérol. Ils sont constitués d'une double couche lipidique et on peut y inclure des principes actifs (enzymes, anticoagulant, des médicaments...) Ils traversent facilement la phase lipidique de la membrane et libèrent leur contenu dans la cellule.

1.2. Transports facilités

Diffusion facilitée: C'est un mécanisme permettant à certaines substances (Sucres, acides aminés, ions) de diffuser plus rapidement que lors d'une diffusion simple

La diffusion facilitée se fait grâce à l'intervention de transporteurs enzymatiques (perméases) qui se lient à la substance transportée (ligands) et facilitent son passage. Ces transporteurs sont généralement spécifiques de différents types de substances. Ce mode de transport ne nécessite pas d'apport énergétique et se fait sous l'influence de l'agitation thermique.

Ex. Stockage et libération de glucose dans la cellule hépatique.
Pénétration du glucose dans les hématies.

b) Les ionophores:

Ce sont des composés qui augmentent la perméabilité de la membrane à certains ions par la formation d'un canal transmembranaire (gramicidine) ou suivant un système de navette (valiomyicine) K^+ ex: antibiotiques transporteurs ou ionophores synthétisés par certains micro-organismes

1.1. Transports actifs

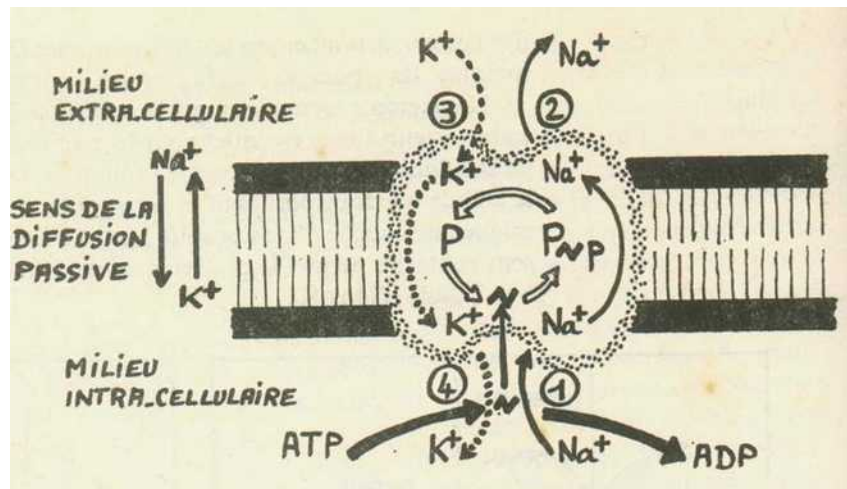
Il se fait grâce à un apport d'énergie contre les gradients normaux de diffusion ex: pompe ionique, pompe à glucose, pompe à acides aminés.

- Transport actif des ions: mécanisme de la pompe Na-K

Des molécules de protéines intégrées (glycoprotéine) jouent le rôle de perméase et d'ATPase. La pompe Na-K est un tétramère protéique transmembranaire de PM: 270.000 d, appelé ATPase $Na^+ K^+$ dépendante, activée en présence Mg sous sa forme phosphorylée, elle se lie par un site spécifique à Na^+ dont elle assure le transport de l'intérieur de la cellule vers l'extérieur (transport actif en présence de Mg^{++} de $3Na^+$)

Elle est déphosphorylée en présence de K^+ Sous sa nouvelle forme, elle se lie à $2K^+$ qu'elle transporte de l'extérieur vers l'intérieur (diffusion facilitée).

La libération de K^+ régénère la fonction ATPasique de la molécule. Le transporteur se recharge en énergie et le cycle peut recommencer.



- Rôle du transport actif

La pompe à Na^+K^+ (Sortie de 3Na^+ pour entrée de 2K^+) est responsable de la création d'une différence de potentiel appelée aussi potentiel de membrane ou potentiel de repos (-70mV). De façon générale le transport actif sert à la régulation PH, des taux d'ions, de glucose, d'A. gras et d'Acides aminés dans la cellule.

2. LES TRANSPORTS CYTOTIQUES. On distingue:

- endocytose pénétration des substances.
- exocytose: expulsion de substances

a) Endocytose

C'est un phénomène lié à la pénétration de particules solides ou liquides dans le cytoplasme par invagination sous l'effet de la contraction de microfilaments sous membrane Il comprend:

- phagocytose: capture et destruction de particules solides de Diamètre inf. à 1μ chez les amibes et les macrophages (histiocytes et leucocytes)

- Pinocytose: capture et destruction de gouttelettes du milieu extracellulaire (macromolécule). La macropinocytose: $0,1$ à $0,2\mu$: invagination tubuliforme profonde ou rabattement de lame ectocytoplasmique observable au microscope optique micropinocytose 300 à 500 à invagination en tubules qui forment des microvacuoles par étranglement observable au M.E. L'endocytose se produit dans toutes les cellules.

b) Exocytose

C'est un mouvement inverse de l'endocytose. La migration des vésicules vers membrane plasmique s'effectue grâce à des courants cytoplasmiques créés par la contraction des microfilaments du cytosquelette et dont la direction est imposée par des microtubules ce mécanisme est ATP et Ca^{++} dépendant. Les vésicules s'ouvrent sur l'extérieur et libèrent leur contenu par fusion membranaire (hybridation somatique). Les produits transportés peuvent être endogènes (grains et sécrétion) comme mucus, enzyme et hormones ou exogènes introduits après endocytose

2. Les mouvements de la membrane

a) mouvement de bouillonnement. Ce sont des saillies hémisphériques en forme de bulles remplies de cytoplasme. Ces mouvements en relation avec la pression osmotique intracellulaire sont caractéristiques de cellules en mauvais état.

b) Les mouvements de locomotion.

- Membranes ondulantes : ce sont des expansions cytoplasmiques planiformes fines qui sont animées de mouvement d'ondulation assurant à la cellule un déplacement dans un milieu liquide. Les mouvements d'ondulation dépendent du réseau sous membranaire de fibres contractiles

- Les pseudopodes : ce sont des prolongements émis par une cellule qui adhèrent au substrat et qui lui permettent de se mouvoir. Ils ont une morphologie variable lamellaire digitiforme (mots dus aux microfilaments)

4. Les échanges d'information

Les échanges d'information de cellule à cellule se font par :

- Transmission hormonale
- Transmission synaptique
- Par voie nerveuse (synapses chimiques ou électriques)
- Par l'intermédiaire des fonctions communicantes (gap) unissant deux cellules non nerveuses.

4.1. transmission hormonale

Les hormones sont apportées aux cellules par le sang puis par les liquides intercellulaires. Toutes les cellules ne réagissent pas à une hormone donnée.

Ex : mécanisme d'action d'hormones agissant par l'AMP cyclique (Adénosine 3'5'monophosphate cyclique)

- Phase intramembranaire

Le récepteur hormonal possède un site spécifique situé en regard du milieu extracellulaire et sur lequel se fixe l'hormone. Le complexe hormone-récepteur diffuse dans la bicouche lipidique et se combine par l'intermédiaire d'un transducteur aux enzymes membranaires (Adénylcyclase) qui sont ainsi activées.

Mécanisme d'action d'hormones agissant par l'AMP cyclique

- Enzymes actives sous forme phosphorylée ou déphosphorylée (enzymes des métabolismes glucidiques et lipidiques) : important mécanisme de régulation.

-Transducteur: probablement de nature lipidique

- Phase cytoplasmique

Le site catalitique de l'Adényl-cyclase situé en regard du hyaloplasme transforme alors l'APT en AMPC qui déclenche différentes réactions au sein du hyaloplasme en réponse à la stimulation hormonale (concentration de 10^{-8} à 10^{-12} M) par activation d'enzymes suite à une levée d'inhibition de la protéine kinase (phosphorylation). L'activité de l'AMPC est contrôlée par une phosphodiesterase qui transforme l'AMPC en produit inactif, le 5' AMP après hydrolyse de la liaison 3'.

Pour un même second message, la réponse varie pour différentes cellules en raison de leur différence en équipement enzymatique:

- cellules hépatiques..... glycogénolyse
- cellules adipocytes..... lipolyse
- cellules surrénales.....stéroïdogénèse

La fixation de l'hormone peut dans certains cas provoquer une inhibition de la cyclo-oxygénase (ex: Insuline, mélanotrophine et prostaglandine). La plupart des hormones agissent par l'intermédiaire de l'AMPC à l'exception de l'insuline et de la Gh-somatotrophine qui agissent par GMPc. Certaines hormones: dérivées du cholestérol (testostérone, progestérone oestradiol...) et l'hormone thyroïdienne T3 pénètre dans la cellule.

4.2. Transmission synaptique

La transmission des informations de cellule à cellule se fait par :

- Synapses électriques : transmission continue de l'IN au niveau des lacunes des gap junctions (fibres musculaires lisses : Transmission ultra rapide du potentiel d'action).
 - Synapses chimiques : intervention de neuromédiateurs chimiques excitateurs ou inhibiteurs contenus dans les vésicules membranaires des boutons synaptiques de l'arborisation terminale de l'axone.
- +Les fibres cholinergiques produisent de l'acétylcholine ou du carbachol.
- +Les fibres adrenergiques produisent de l'adrénaline et de la noradrénaline.

Ex: Libération de l'acétylcholine par une terminaison présynaptique.

L'arrivée de l'influx nerveux dans la terminaison nerveuse déclenche (par augmentation de la perméabilité au Ca^{2+}) la décharge par exocytose du contenu des vésicules synaptiques. Libérées dans la fente synaptique, les molécules d'acétylcholine se lient à des récepteurs de l'acétylcholine, récepteurs qui sont des protéines intégrées à la membrane postsynaptique (1)

Cette liaison de l'acétylcholine avec le récepteur change la conformation du récepteur (2) qui forme un canal transmembranaire à

travers lequel entrent les ions Na^+ et sortent les ions K^+ (Phénomène de diffusion) : Il ya création d'un potentiel post synaptique excitateur.

L'existence du canal n'est que transitoire (3), puis l'acétylcholine se détache du récepteur (4) qui reprend sa conformation initiale. Dans la fente synaptique l'acétylcholinesterase hydrolyse les molécules d'acétylcholine en choline et acétate. L'action des neurotransmetteurs est fonction des propriétés de la membrane postsynaptique (teneur ionique, perméases), le même médiateur pouvant entraîner tantôt une augmentation de la perméabilité aux chlorures (synapses inhibitrices) tantôt une augmentation de la perméabilité au Na^+ et une dépolarisation (Synapse excitatrice).

5. Biogénèse de la membrane plasmique

La M.P. est en perpétuel renouvellement. Les éléments du système membranaire intracellulaire et la membrane plasmique sont liés de façon dynamique par des échanges réciproques :

- Les lipides amphiphiles sont synthétisés au niveau des membranes du REL.
- Les protéines périphériques de la face interne sont synthétisées par des polysomes libres dans le hyaloplasme.
- Les protéines périphériques de la face externe et les protéines intégrées sont synthétisées par les polysomes attachés aux membranes du REG. Ces 2 dernières catégories de protéines et les glycolipides sont apportés à la M.P. par un "écoulement" continu des membranes provenant du RE et de l'Ap. de G par l'intermédiaire de la formation de vésicules de transition qui fusionnent par exocytose avec la membrane plasmique (composés subissant la glycosylation).

Les protéines périphériques externes et les protéines intégrées sont dégradées au niveau de la surface cellulaire, alors que les protéines périphériques internes sont réutilisées plusieurs fois avant d'être dégradées dans le hyaloplasme (H.F. Lodish et B. Small, 1975).

La vitesse de renouvellement des constituants de la membrane s'exprime en demi-vie : Polypeptides 2-13 jours, Lipides : 3-5 jours.

6. Spécialisation de la surface cellulaire

La spécialisation est une différenciation structurale ou une transformation morphologique qui confère à la cellule une fonction particulière. La spécialisation intéresse principalement la membrane plasmique qui revêt le pôle basal des cellules.

6.1. Spécialisation de la membrane apicale : microvillon

Ce sont des expansions cytoplasmiques cylindriques (0,8 μm de haut et 0,1 μm de diamètre) limitées par la membrane apicale et intervenant surtout dans l'augmentation des surfaces d'absorption (1500 fois, visibles au M. E) Elles sont soutenues par des éléments du cytosquelette hyaloplasmique,

des microfilaments d'alpha-actinine et de myosine sont insérés à leur extrémité.

Le feuillet externe de la membrane possède un cell coat très développé qui contient des hydrolases attachées à la membrane renfermant de l'ATP et est le site de nombreux transporteurs.

Les microvillosités sont groupées à la surface des cellules épithéliales en formations dénommées :

- Plateau strié: zone de striation perpendiculaire à la surface cellulaire qui recouvre les entérocytes (intestin grêle).
- Bordures en brosse: des tubes contournés proximaux du rein microvillosité de grande longueur.
- Stérociels: longues expansions cytoplasmiques s'agglutinant en touffes à la surface. Ces voies excrétrices de l'appareil génital male guident l'évacuation du produit de sécrétion)

6.2. Différenciations de la membrane basale : invaginal

La partie basale de la cellule épithéliale particulièrement riche en mitochondries est divisée en une série de compartiments parallèles. Ex : cellules des tubes contournés distaux du rein : échange contre le gradient de concentration (transport actif)

6.3. Différenciation de la membrane plasmique et adhésivité

Les cellules d'un organe sont séparées les unes des autres par des espaces intercellulaires interrompus parfois par des zones de jonction : complexes jonctionnels ou couplages, tight, gap, desmosomes,

a) Espaces intercellulaires

Les cellules juxtaposées faisant partie d'un même tissu sont séparées par un espace de 50 à 200Å. L'espace intercellulaire contenant la lymphe interstitielle riche en mucopolysaccharides (fibronectine, élastine, collagène)

La lymphe intervient dans le transport des éléments nutritifs, des produits de sécrétion et des déchets et joue le rôle de ciment assurant la cohésion de l'ensemble. La présence d'ions Ca^{++} et Mg^{++} est indispensable à la cohésion.

b) Les interdigitations Les membranes des cellules contigues sont généralement rectilignes, mais par places, elles suivent un contour sinueux et s'engrènent l'une dans l'autre : interdigitation augmentation de la cohésion, de la surface d'échange et réserve cellulaire pour l'expansion de la cavité délimitée. Ex : épithélium rénal, col de l'utérus, vagin et muscle cardiaque (trait scalariforme).

c) Les tight junctions (jonctions serrées) ou encore zonula occludens. Ce sont des régions spécialisées de la membrane ou les feuillettes externes établissent un contact si étroit qu'ils obturent complètement l'espace

intercellulaire et empêche le passage de toute substance. Elle forme une barrière au passage de l'eau et à la diffusion des molécules. Les échanges se font donc obligatoirement à travers les cellules et non par les espaces intercellulaires.

Ce type de jonction unit les cellules endothéliales, les entérocytes, les cellules hépatiques qui bordent un canalicule biliaire.

d) Gap junctions ou jonctions communicantes, jonctions lacunaires ou encore zona adhaerens.

Ce sont des zones régions spécialisées des membranes de 2 cellules adjacentes qui se caractérisent essentiellement par un rapprochement de 2 membranes (entérocytes)

L'espace intercellulaire est d'environ 20Å°. Les gap junctions permettent des échanges directs entre cellules voisines d'ions et de molécules, parfois aussi par l'intermédiaire de connexions réalisées entre les membranes (pont ou septate like junction: Espace de 15 à 20 nm). Mise en évidence de la jonction lacunaire par utilisation de Nitrate de lanthane.

e) Desmosomes ou Macula adhaerens.

Ce sont les systèmes les plus complexes et les plus différenciées d'attache intercellulaire. Les desmosomes présentent un espace intercellulaire plus large (240-500Å°) rempli d'un matériel (fibres et particules du cell coat) qui diffuse fortement, les électrons après fixation osmique des tissus.

Les membranes plasmiques voisines rectilignes, parallèles et recouvertes sur leurs faces intracellulaires d'un matériel dense ou plaque (keratohyaline) vers laquelle convergent des faisceaux de tonofilaments : scleroprotéine, cytokératine P.M. 50 à 60 Kd.

Les desmosomes existent dans tous les épithéliums endothélium des vaisseaux sanguins et mésothélium de l'abdomen et du thorax, avec des degrés divers de différenciation (desmosomes maculaires, ovalaires, desmosomes zonulaires, jonctions continue (esp. 15-20nm), et les hémidesmosomes ou desmosomes mono-cellulaires qui assurent l'adhérence de l'épithélium à la lame basale.

f) Les complexes de jonctions.

Un complexe de jonction comprend 3 types de jonctions intercellulaires.

Ex : Epithélium intestinal.

- Tight junction: elle entoure la partie apicale de chaque cellule,
- Un gap lui fait suite : l'espace intercellulaire à 20nm de large et il est occupé par un matériel peu dense homogène : Il ceinture également la cellule. L'ensemble Tight-gap junction forme le cadre cellulaire visible en microscopie optique.
- Le desmosome maculaire occupe la partie la plus profonde du complexe de jonction. Ces complexes jonctionnels s'observent dans l'épithélium intestinal

