

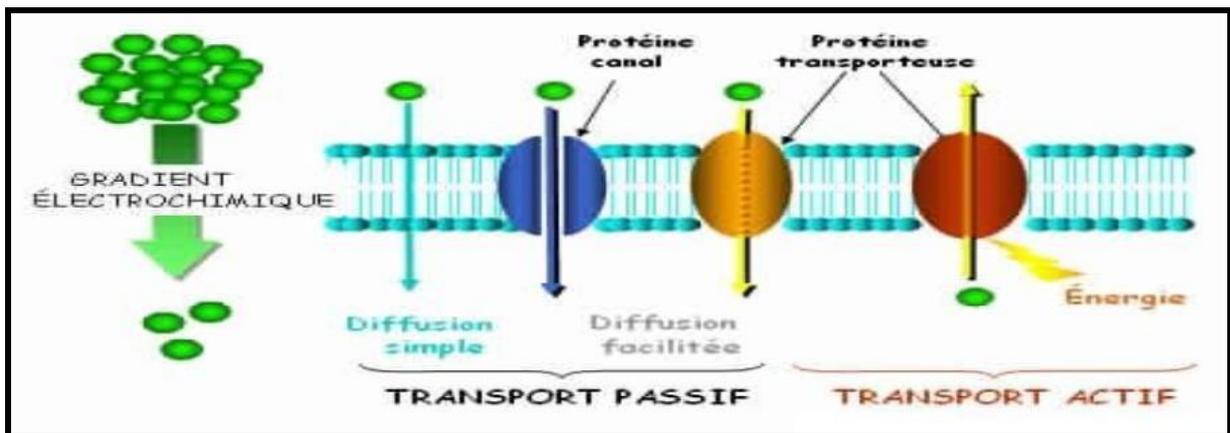
Chapitre II : Biomembrane (2eme partie)

C. Les échanges membranaires : transport passif, transport actif, transport vésiculaire

1. Introduction :

La bicouche lipidique de la membrane plasmique constitue une barrière à la diffusion des molécules hydrophiles. Lorsqu'il s'agit de macromolécules ou particules ; celles-ci entrent ou en sortent de la cellule grâce à un mécanisme particulier. Le passage des substances peut se faire soit par:

- Un transport passif (sans dépense de l'énergie)
- Un transport actif (avec dépense de l'énergie)
- Transport vésiculaire

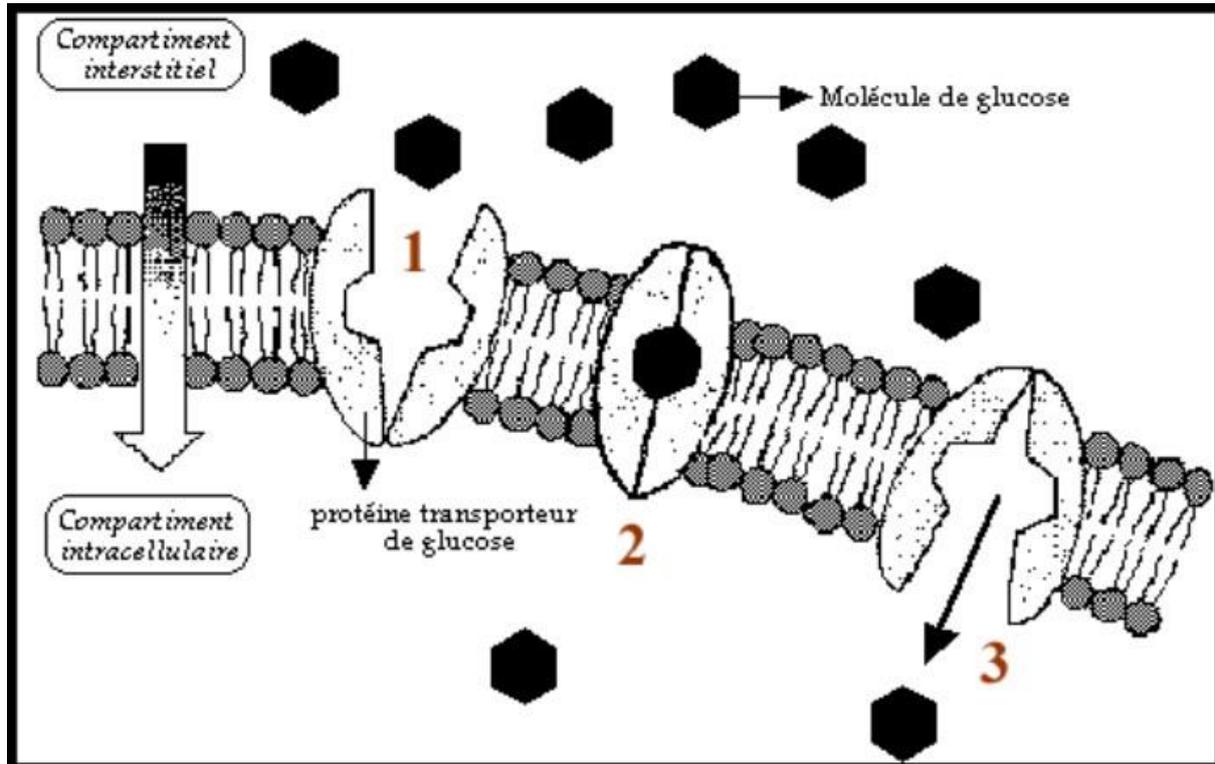


2. Transport passif :

Les molécules sont transportées dans le sens de leur gradient de concentration, sans consommation d'ATP, ils sont de deux types

a. Diffusion simple : la bicouche lipidique est perméable aux petites molécules non chargées et aux molécules hydrophobes (CO₂, O₂, N₂, benzène, ...).

b. Diffusion facilitée : par l'intermédiaire de canaux protéiques tels que les canaux ioniques spécifiques (Na⁺, K⁺, Cl⁻) ou canaux hydriques (aquaporines), soit par des protéines porteuses spécifiques ou perméases pour le transport du glucose, des acides aminés...).



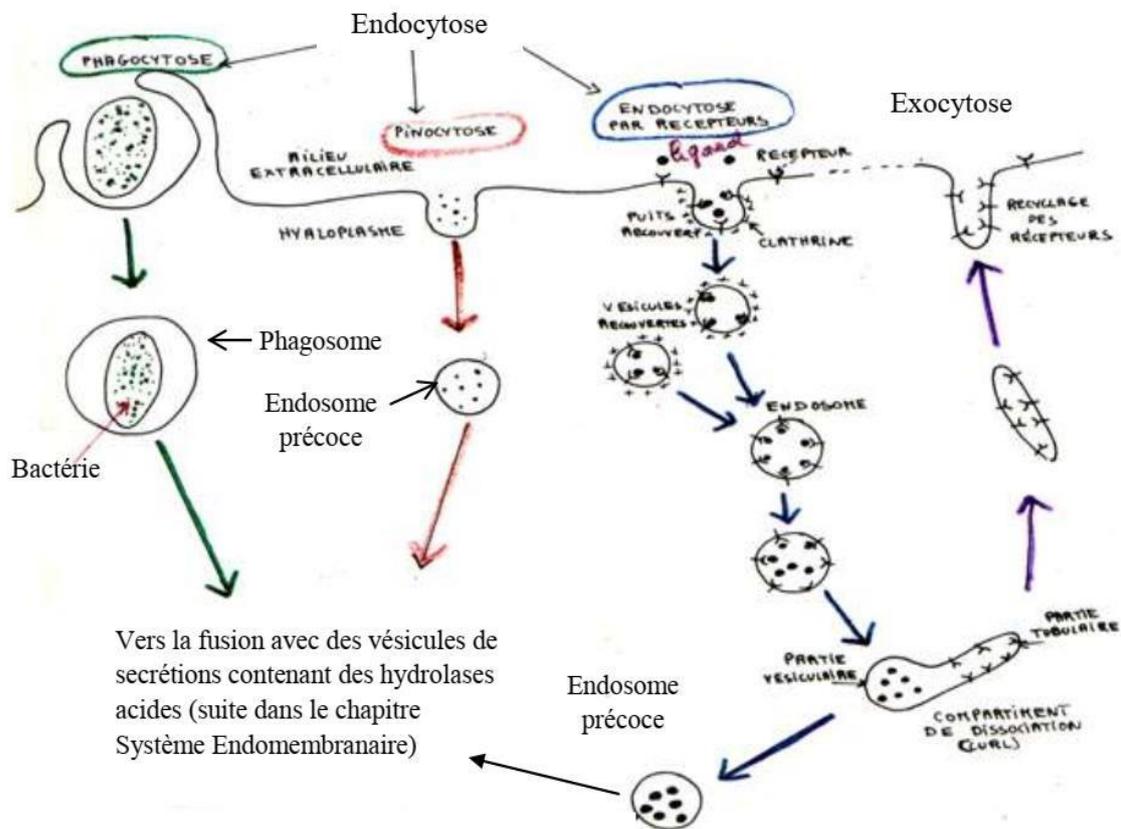
3. Le transport actif

- a Primaire** : appelé transport actif direct, il consomme de l'énergie obtenu par l'hydrolyse de l'ATP et se fait contre le gradient de concentration. Il fait intervenir des enzymes dites ATPases transmembranaires ou pompes (ex. pompe Na^+/K^+ , pompe à H^+ et pompe à Ca^{2+})
- b Secondaire** : contrairement au transport actif direct, celui-ci n'utilise pas l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP, c'est la différence de potentiel électrochimique qui est utilisé. **Les deux principales formes sont :**
- **Le symport** : les deux substances de nature différentes sont transportées dans la même direction (co-transport), l'une l'est dans le sens de son gradient de concentration (transport passif) et l'autre dans le sens opposé à son gradient de concentration (transport actif).
 - **L'antiport** : transport de deux ou plusieurs substances de nature différentes dans des directions opposées (contre-transport). L'une est transportée dans le sens du gradient de concentration et l'autre contre gradient de concentration.

4. Le transport vésiculaire

C'est le transport des grosses molécules ou particules avec intervention du cytosquelette, c'est le cas de l'endocytose et l'exocytose

- L'**endocytose** : Elle permet l'entrée des molécules vers la cellule. Trois types d'endocytose sont connus, la pinocytose, la phagocytose et l'endocytose par récepteurs
- L'**exocytose** : Au contraire, l'exocytose assure la sortie des molécules de sécrétion vers le milieu extracellulaire et permet le recyclage des récepteurs membranaires



D. Les protéines d'adhésion et de reconnaissance cellulaire

I. Expression d'antigènes, marqueurs de virulence et de récepteurs cellulaires

II. Récepteurs, désensibilisation et régulation de la réponse cellulaire

Introduction :

Principales Protéines d'adhésion : L'adhérence cellulaire est assurée par plusieurs **familles de protéines**: CAM (= cell-adhesion-molecules)

- a. Intégrine
- b. Cadhérine
- c. immunoglobuline
- d. Sélécine

Les molécules d'adhérence cellulaire (Cell Adhesion Molecules, CAM) sont des glycoprotéines transmembranaires qui jouent un rôle important au cours du développement embryonnaire, chez l'adulte normal, pour la maintenance des épithéliums et la réparation tissulaire, dans certains processus pathologiques, comme l'inflammation ou le cancer. Les molécules d'adhérence assurent :

- 1) la reconnaissance spécifique entre deux cellules ou entre cellules et MEC,
- 2) la formation de contacts stables entre deux cellules ou entre une cellule et la MEC

a. Les intégrines :

Les intégrines sont des récepteurs membranaires. Elles forment une famille de protéines transmembranaires calcium dépendantes. Les deux principales fonctions des intégrines sont :

- Attachement de la cellule à la matrice extracellulaire ;
- Transduction des signaux de la matrice extracellulaire vers la cellule

Les intégrines possèdent deux domaines cytosoliques et deux domaines extracellulaires. Ces derniers peuvent se lier à de nombreux composants (collagène ; fibronectine et laminine). Les extrémités cytosoliques s'associent par l'intermédiaire de la protéine (vinculine) au cytosquelette sous membranaires.

Les intégrines ont place dans la membrane plasmique sont inactive. Leur activation dépend des signaux chimiques d'origine extracellulaire. La croissance et la prolifération cellulaire dépendent de leur ancrage sur la matrice extracellulaire. Les intégrines sont les

principaux responsables de cette dépendance d'ancrage et des signaux intracellulaire qu'elle engendre.

b. Les Cadherine : Les cadhérines, principales protéines de l'adhérence intercellulaire sont des glycoprotéines transmembranaires exigeant du Calcium pour qu'elles puissent accomplir leur fonction d'adhésion. Chaque classe ne peut réagir qu'avec la même classe (adhésion homologue).

La famille des cadhérines comporte plusieurs molécules qui se diffèrent par leur distribution tissulaire:

N cadherine..... Tissu nerveux

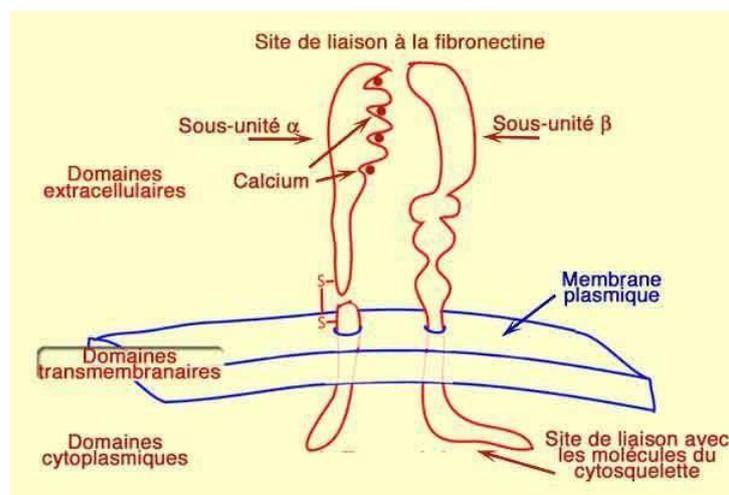
P cadherine Placenta

M cadherine.....Muscle

L cadherine.....Foie

c. Les sélectines : Les sélectines sont des récepteurs d'oligosaccharides localisées à la surface des cellules du compartiment vasculaire et qui s'apparentent aux lectines.

d. Immunoglobulines CAM : Sont impliquées dans les interactions entre les cellules immunitaires et leurs partenaires cellulaires (comme les cellules endothéliales ou les cellules présentatrices d'antigènes). Les principales immunoglobulines d'adhérence cellulaire sont la **N-CAM** (Neural-CAM), la **I-CAM** (Intercellular-CAM) et la **V-CAM** (Vascular-CAM). Toutes les molécules de la superfamille des immunoglobulines sont définies par la structure particulière de leur domaine extra-cellulaire (5 boucles reliées par des ponts disulfures).



Structure des intégrines

I. Expression d'antigène

1.1.Définition :

Une cellule présentatrice d'antigène est une cellule du système immunitaire qui présente des parties d'éléments intrus à des lymphocytes T. Il peut s'agir de monocytes, de macrophages, de lymphocytes B ou de cellules dendritiques.

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont au cœur de ce processus. Des chaînes polypeptidiques du corps étranger sont présentées par le CMH de classe II, toujours associé au CMH de classe I, qui joue le rôle de carte d'identité corporelle. Les lymphocytes T reçoivent l'information et peuvent enclencher la réponse ciblée grâce à la reconnaissance de signatures spécifiques. On passe d'une réponse immunitaire non spécifique à une réponse immunitaire spécifique.

Formation du complexe CMH I

Les molécules du CMH-I vont présenter les peptides antigéniques produits dans la cellule, correspondant soit aux antigènes du soi. Les molécules antigéniques vont être dégradées par le **protéasome** en **peptides de taille bien défini** (9 acides aminés).

La chaîne lourde α et la chaîne légère β vont être synthétisées de manière indépendante dans le réticulum endoplasmique de la cellule nucléée. Le complexe formé de la chaîne α et de la chaîne β -microglobuline nécessitera une association avec des **protéines chaperonnes** qui serviront à maintenir la conformation. Ce complexe protéine s'associera ensuite à deux molécules présentes dans la membrane du réticulum et qui y forment un transporteur, ce sont les molécules **TAP-1** et **TAP-2**. Une fois dans la lumière du réticulum un peptide antigénique se fixera dans la région de liaison au peptide antigénique, les protéines chaperonnes se détacheront du complexe qui pourra ainsi migrer vers la membrane plasmique via l'appareil de Golgi.

Formation du complexe CMH II

Les molécules du CMH-II vont présenter les peptides antigéniques produits à l'extérieur de la cellule. L'antigène sera cette fois-ci dégradé par le **système endo-lysosomal** en **peptide de taille variable** (entre 12 et 25 acides aminés).

La chaîne α et la chaîne β vont être synthétisées de manière indépendante dans le réticulum endoplasmique de la cellule présentatrice d'antigène et vont former un complexe avec la **chaîne invariante**. Dès lors que ce complexe est formé, il migrera vers l'appareil de Golgi qui formera une vésicule endocytaire caractéristique, la **vésicule de classe II**. Cette vésicule sera responsable de la dégradation de la chaîne invariante par des cathepsines. Une

fois le peptide chargé, le complexe sera envoyé à la membrane plasmique des phagocytes, monocytes, cellules dendritiques).

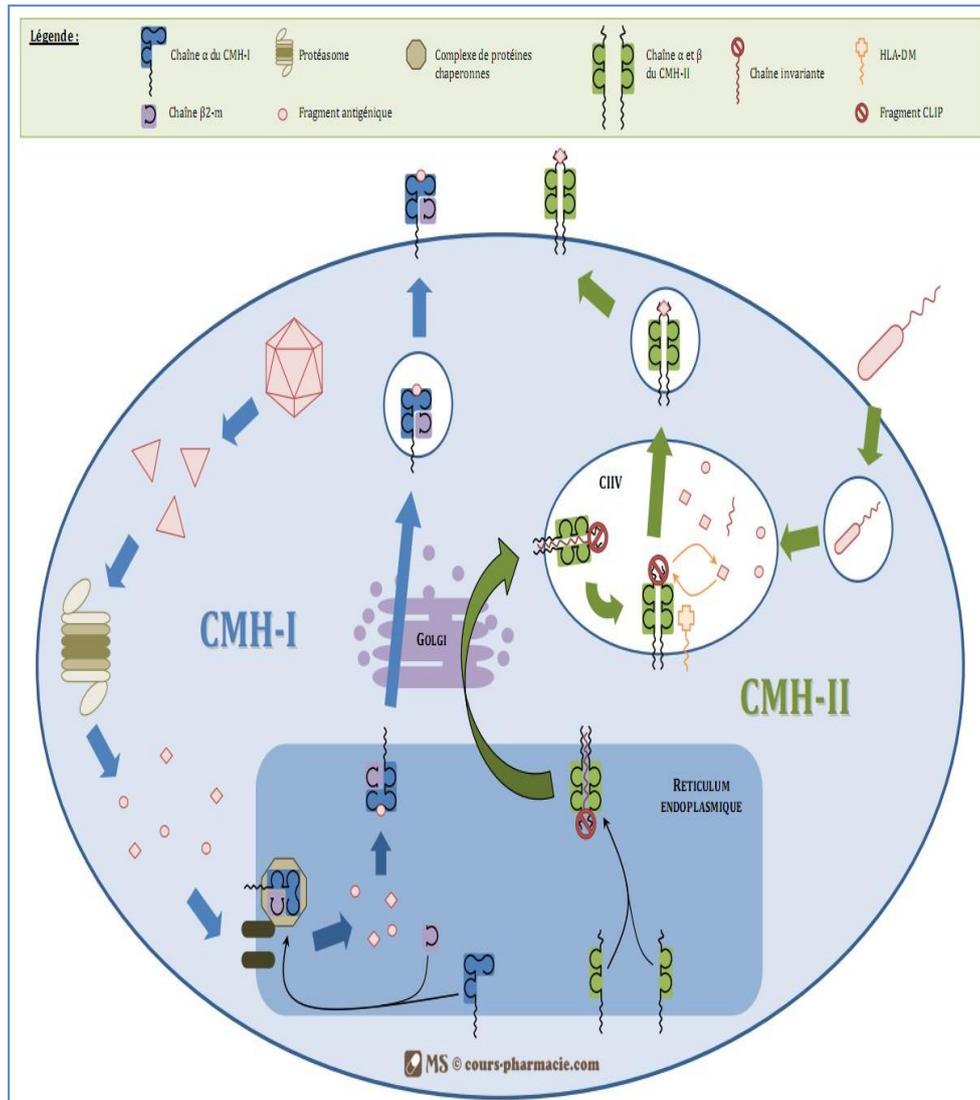


Schéma représente le mécanisme d'action de CMH I et CMH II

II. Récepteur, désensibilisation et régulation de la réponse cellulaire

2.1. Définition de la désensibilisation :

Diminution de la réponse de l'organisme à un médicament ou à tout autre agent exogène. La stimulation prolongée d'une cellule par un transmetteur extracellulaire tel que la dopamine ; entraîne au cours du temps une diminution de la sensibilité des récepteurs de la cellule à cette molécule. Ce phénomène est appelé désensibilisation et son mécanisme dépend principalement de la régulation de l'activité des récepteurs.

Dans la cellule ; l'activation prolongée par un agoniste se traduit par une diminution de l'affinité du récepteur pour son ligand ; une baisse de son couplage aux protéines G et diminution du nombre de récepteurs à la surface cellulaire.

2. Types de la désensibilisation

- a. **Désensibilisation aiguë** : survient après une exposition prolongé (10 min) ou fréquemment répété à un agoniste. Son effet est réversible après 1 heure
- b. **Désensibilisation subaiguë (chronique)** : suit la phase aiguë en cas de poursuite d'exposition à un agoniste. Son effet est réversible après 24 heures

Remarque : l'hypersensibilisation est provoquée par l'administration prolongée à un antagoniste et donc surexpression des récepteurs

